



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108641** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 33/00

A01N 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 12459	(72) Винахідник(и):	Розентель Джр. Джозеф К. (US), Теджвані Моніка (US), Дас-Нанді Аріма (IN/US)
(22) Дата подання заявки:	01.04.2011	(73) Власник(и):	МЕРІАЛ ЛІМІТЕД, 3239 Satellite Blvd, Duluth, GA 30096, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2015	(74) Представник:	Слободянюк Олександр Валентинович, реєстр. №138
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/320,559	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2004/0167175 A1, 26.08.2004 WO 2004/016252 A1, 26.02.2004 US 6,426,333 B1, 30.07.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	02.04.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.02.2013, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2015, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/030930, 01.04.2011		

(54) ПАРАЗИТИЦИДНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ЧОТИРИ АКТИВНИХ АГЕНТИ, ТА СПОСІБ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується композицій для боротьби з ектопаразитами й ендопаразитами у тварин, що містять комбінацію з чотирьох активних агентів, яка містить: i) два місцево-діючих активних агентів, де один з місцево-діючих активних агентів є фіпронілом, а другий з місцево-діючих активних агентів є регулятором росту комах; ii) два системно-діючих активних агентів, де один з системно-діючих активних агентів є празиквантелом, а другий з системно-діючих активних агентів є авермектином або мілбеміцином активним агентом; i (b) фармацевтично прийнятний носій; де вказана композиція є рідкою композицією для зовнішнього застосування.

UA 108641 C2

Перехресні посилання на родинні заявки

Для даної заявки заявляється пріоритет за попередньою заявкою США № 61/320,559, поданою 2 квітня 2010, яка включена в даний опис у всій повноті за допомогою посилання.

Область техніки, до якої належить винахід

5 Даний винахід належить до ветеринарних композицій, що містять щонайменше один активний агент на основі 1-арилпіразолу, щонайменше один активний агент на основі макроциклічного лактону, щонайменше один активний агент, що є регулятором росту комах (IGR) і щонайменше один антигельмінтний активний агент для контролювання ектопаразитів і ендopаразитів у тварин; до застосування зазначених композицій проти ектопаразитів і ендopаразитів і до способів запобігання або лікування паразитарних інфекцій і інвазій у тварин.

Рівень техніки

10 Тварини, такі як ссавці й птахи, часто піддаються паразитарним інвазіям/інфекціям. Такі паразити можуть бути ектопаразитами, такими як комахи, і ендopаразитами, такими як філярії й інші гельмінти. Свійські тварини, такі як кішки й собаки, часто заражені одним або більшим числом з наступних ектопаразитів:

- блохи (наприклад, *Ctenocephalides* spp., такі як *Ctenocephalides felis* і т.п.),
- іксодові кліщі (наприклад, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., і т.п.),
- інші кліщі (наприклад, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., і т.п.),
- 20 - воші (наприклад, *Trichodectes* spp., *Cheyletiella* spp., *Lignonathus* spp. і т.п.),
- комарі (*Aedes* spp., *Culux* spp., *Anopheles* spp. і т.п.) і
- мухи (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dematobia* spp., *Coclyomia* spp. і т.п.).

25 Блохи є особливою проблемою, оскільки вони не тільки несприятливо впливають на здоров'я тварини або людини, але також вони викликають великий психологічний стрес. Більше того, блохи також є переносниками збудників захворювань, таких як собачий солітер (*Dipylidium caninum*), у тварин і людей.

Аналогічним чином, іксодові кліщі також є шкідливими для фізичного й психологічного здоров'я тварини або людини. Однак, сама більша серйозна проблема, пов'язана з іксодовими кліщами, полягає в тому, що вони є переносниками збудників захворювань, як у людей, так і у тварин. Основні захворювання, які викликані іксодовими кліщами, включають бореліоз (хвороба Лайма, викликана *Borrelia burgdorferi*), babesієльоз (або піроплазмоз, викликані *Babesia* spp.) і рикетсіоз (також відомий як плямиста лихоманка Скелястих гір). Іксодові кліщі також вивільняють токсини, які викликають запалення або параліч у хазяїна. Іноді такі токсини є смертельними для хазяїна.

35 Аналогічним чином, сільськогосподарські тварини також піддані паразитарним інвазіям. Наприклад, велика рогата худоба уражується більшим числом паразитів. Дуже розповсюдженим паразитом сільськогосподарських тварин є іксодовий кліщ роду *Boophilus*, особливо представники видів *microplus* (кліщ великої рогатої худоби), *decoloratus* і *annulatus*. Кліщів, таких як *Boophilus microplus*, особливо важко контролювати, оскільки вони живуть на пасовищах, де пасуться сільськогосподарські тварини.

40 Тварини й люди також страждають і від ендopаразитарних інфекцій, включаючи, наприклад, гельмінтоз, який найчастіше викликаний групою паразитичних гельмінтів, що підрозділяються на цестоди (стрічковий хробак), нематоди (круглий хробак) і трематоди (плоский хробак або сисуни). Зазначені паразити впливають на харчування тварини й викликають більші економічні втрати серед свиней, овець, коней і великої рогатої худоби, також ушкоджуючи свійських тварин і домашніх птахів. Інші паразити, які зустрічаються в шлунково-кишковому тракті тварин і людей включають *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* і паразитів, які виявляються в крові або інших тканинах або органах, такі як філярійні гельмінти, а також *Strongyloides*, *Toxocara* і *Trichinella* на позакишкових

50 стадіях.
1-арилпіразоли, як клас хімічних сполук, добре відомі в даній області техніки. Відомо, що певні сполуки в даному класі потенційно активні проти широкого ряду шкідників і паразитів, які є небезпечними для тварин і рослин. Наприклад, похідні 1-арилпіразолу відомі в даній області техніки для запобігання, лікування або контролю ектопаразитарних інвазій у таких ссавців, як кішки, собаки й велика рогата худоба. Деякі 1-арилпіразоли та їх застосування проти шкідників описані в патентних публікаціях США № 2005/0182048; 2006/0135778; 2008/0132487; 2008/0031902; патентах США No. 4963575; 5122530; 5232940; 5236938; 5246255; 5547974; 5567429; 5576429; 5608077; 5714191; 5814652; 5885607; 5567429; 5817688; 5885607; 5916618; 5922885; 5994386; 6001384; 6010710; 6057355; 6069157; 6083519; 6090751; 6096329; 6124339; 60 6180798; 6335357; 6350771; 6372774; 6395906; 6413542; 6685954; і 7468381. Дивися також: EP 0

234 119, EP 0295117, EP 0352944, EP 0500209, EP 0780378, EP 0846686, і EP 0948485, усі з яких включені в даний опис у всій повноті за допомогою посилань.

Сполуки із сімейств, визначених у вказаних патентах, є надзвичайно активними, і одна із цих сполук, 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол або фіпроніл, є особливо ефективним проти шкідників, включаючи бліх та кліщів.

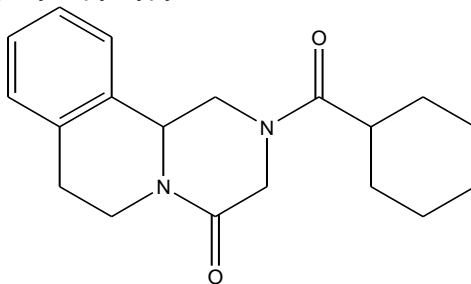
Ці сполуки описані як такі, що володіють активністю проти дуже великої кількості паразитів, включаючи комах і акарид, у таких різних областях, як сільське господарство, охорона здоров'я та ветеринарна медицина. Загальне вивчення зазначених документів показує, що такі активні сполуки можуть бути введені різними шляхами: пероральним, парентеральним, черезшкірним і місцевим. Під місцевим введенням мають на увазі, зокрема, використання розчинів для шкіри (обливання або крапкове нанесення), спреїв, примочок, ванн, душів, струменів (розбризування), порошків, змащувань, шампунів, кремів і т.д. Шкірні розчини для обливання можуть бути призначені для черезшкірного введення.

Інші сполуки, які відомі в даній області техніки для запобігання, обробки або контролю енто- і ектопаразитичних заражень, включають похідні мілбецину або авермектину, які є природними або напівсинтетичними сполуками, що містять 16-членне макроциклічне кільце. Сімейства сполук авермектину та мілбецину є сильними протигельмінтними й протипаразитарними агентами проти широкого ряду внутрішніх і зовнішніх паразитів. Природні продукти авермектинів описані в патенті США 4,310,519 (Albers-Schonberg et al.), а сполуки 22, 23-дигідроавермектину описані в Chabala, et al., патент США 4,199,569. У якості загального огляду авермектинів, який містить у собі обговорення своїх властивостей в організмі людей і тварин, дивися "Ivermectin and Abamectin," W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989). Мілбецини, що зустрічаються у природі описані в Aoki et al., патент США No. 3,950,360.

Заявка США 2008/031902 описує деякі сполуки 1-арилпіразолу, які заміщені в 5-положенні піразольного кільця алкільною або C₁-C₄галогеналкільною групами. Також було виявлено, що зазначені сполуки особливо ефективні проти бліх та іксодових кліщів.

Патенти США №№ 6096329 і 6685954, обоє включені в даний опис за допомогою посилання, описують синергетичні комбінації сполук 1-арилпіразолу й таких регуляторів росту комах (IGR), як (S)-метопрен, які є високоефективними проти ектопаразитів.

Інші фармацевтичні або терапевтичні агенти є агентами, відомими в даній області як засоби для лікування паразитарної інфекції, викликані нематодами й трематодами. Для того щоб лікувати інфекції, викликані цестодами (і трематодами) у теплокровних тварин, відоме застосування до тварини похідних 2-ацил-4-окспіразинізохіноліну (дивися, наприклад, США 4001441, включений у даний опис, за допомогою посилання). Часто використовуваною для лікування інфекцій, викликаних цестодами й нематодами, сполукою даного класу є празиквантел, який має наступну структуру:



Празиквантел може бути використаний для лікування ендopаразитарних інфекцій, включаючи інфекції, викликані печіночною двуусткою або шистосоמוю. Дія празиквантелу призводить до сильних спазмів і паралічу м'язів гельмінта.

Патенти США № 6482425; 6426333; 6962713 і 6998131, усі включені у всій повноті в даний опис за допомогою посилання, описують композиції, що містять комбінації сполук арилпіразолу та активних агентів на основі макроциклічного лактону, які є ефективними проти ектопаразитів і ендopаразитів.

Незважаючи на ту популярність композицій, що містять арилпіразольні активні агенти самі по собі або в комбінації з іншими активними агентами, описаних у наведених вище документах, існує необхідність у ветеринарних композиціях і способах для захисту тварин, як від ендopаразитів, так і від ектопаразитів, з поліпшеною ефективністю й спектром дії.

Включення в опис винаходу відомостей за допомогою посилань

Будь-яка з вищенаведених заявок, і всі документи, згадані у даному документі, або в ході діловодства за заявою ("документи, які цитуються в заявці"), а також усі документи, які згадуються або цитуються в документах, які цитуються у заявці, а також усі документи, які

згадуються або цитуються в даному документі ("документи, які тут цитуються"), а також усі документи, які згадуються або цитуються в документах, які цитуються у заявці, разом з будь-якими інструкціями виробника, описами, технічними характеристиками продуктів і описами будь-яких продуктів, згаданих у даному описі або в будь-якому документі, включеному сюди за допомогою посилання, включені в даний опис за допомогою посилання, і можуть бути використані при реалізації винаходу.

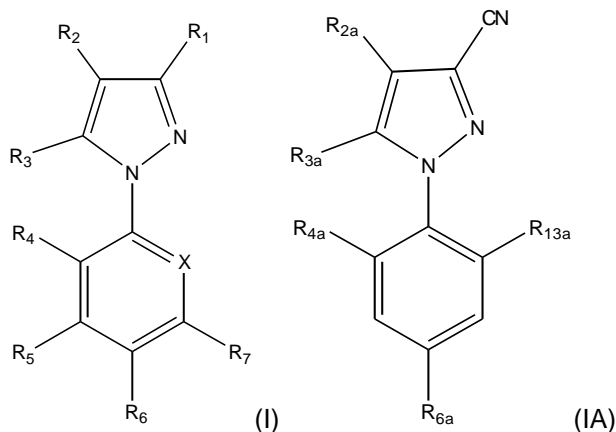
Цитування або згадування якого-небудь документа в даній заявці не є визнанням того, що такий документ є частиною попереднього рівня техніки для даного винаходу.

Сутність винаходу

Даний винахід належить до композицій та сумішей, які містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із щонайменше однією сполукою макроциклічного лактону, щонайменше однією сполукою регулятора росту комах і щонайменше однією антигельмінтною сполукою; їхнім застосуванням або ветеринарним застосуванням для лікування або профілактики паразитарних інфекцій або інвазій у тварин (диких або домашніх), включаючи домашню худобу й свійських тварин (тварин-компаньйонів), таких як кішки, собаки, коні, кури, вівці, кози, свині, індички та велика рогата худоба, з метою позбавлення організмів зазначених тварин від паразитів, які, як правило, виявляються у таких тварин. У кращих варіантах здійснення винаходу ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за даним винаходом представлена у формі суміші для крапкового нанесення або обливання для використання на локальних областях тіла оброблюваної тварини.

Винахід також належить до способів лікування або запобігання паразитарних інфекцій і інвазій у тварин, що включають введення тварині ефективної кількості композиції, яка містить щонайменше один 1-арилпіразол у комбінації із щонайменше однією сполукою макроциклічного лактону, щонайменше однією сполукою IGR і щонайменше одним антигельмінтним активним агентом. Зненацька було виявлено, що описані тут композиції й суміші винаходу мають дивовижно широкий спектр ефективності проти небезпечних ендопаразитів і ектопаразитів з більшою тривалістю дії у порівнянні з композиціями, відомими з даної області.

В одному варіанті здійснення винахід належить до ветеринарних композицій для зовнішнього застосування, які містять ефективні кількості щонайменше одного 1-арилпіразолу наведених нижче формул (I) або (IA), де замісники X , R_1 , R_2 , R_{2a} , R_3 , R_{3a} , R_4 , R_{4a} , R_5 , R_6 , R_{6a} , R_7 , і R_{13a} є такими як визначено у даному описі, у комбінації щонайменше з одним активним агентом IGR, щонайменше активним агентом на основі макроциклічного лактону й щонайменше одним антигельмінтним активним агентом і фармацевтично або ветеринарно прийнятним рідким носієм.



У деяких кращих варіантах здійснення винаходу ветеринарні композиції для зовнішнього застосування й способи містять фіпроніл. В інших кращих варіантах здійснення винаходу макроциклічний лактон, як активний агент, є активним агентом типу авермектину або мілбеміцину, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) еприномектин, івермектин, селамектин, мілбемектин, мілбеміцин D, мілбеміциноксим або моксидектин.

В інших кращих варіантах здійснення винаходу композиції й способи за винаходом в якості IGR активних агентів містять (S)-метопрен, пірипроксифен, гідропрен, циромазін, флуазурон, луфенурон або новалурон. В інших варіантах здійснення винаходу композиції й способи містять щонайменше один активний агент типу тіабендазолу, оксibenдазолу, мебендазолу, фенбендазолу, оксфендазолу, альбендазолу, триклабендазолу, фебантелу, левамизолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону або аміноацетонітрилу або активний агент типу арилоазол-2-ілціаноетиламіну.

У деяких варіантах здійснення винаходу ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за винаходом може містити C₁-C₁₀ спирт або складний ефір, C₁₀-C₁₈ насичену жирну кислоту або складні ефіри, C₁₀-C₁₈ мононенасичену жирну кислоту або складний ефір, моноефір або діефір аліфатичної двохосновної кислоти, складний моноефір гліцерину, складний діефір гліцерину, складний триефір гліцерину, гліколь, простий гліколевий ефір, складний ефір гліколю, гліколькарбонат, поліетиленгліколь, простий моноефір поліетиленгліколю, простий діефір поліетиленгліколю, складний моноефір поліетиленгліколю, складний діефір поліетиленгліколю, або їх суміш як компоненти у фармацевтично або ветеринарно прийнятному носії або розріджувачі. В інших варіантах здійснення винаходу композиції можуть включати ацетон, ацетонітрил, бензиловий спирт, етанол, ізопропанол, діізобутиладипат, діізопропіладипат, гліцеролформаль, бутилдигліколь, н-бутиловий ефір дипропіленгліколю, моноетиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір дипропіленгліколю, рідкі поліоксиетиленгліколі, монометиловий ефір пропіленгліколю, моноетиловий ефір пропіленгліколю, диметилізосорбід, 2-піролідон, N-метилпіролідон, моноетиловий ефір диетиленгліколю, триацетин, бутилацетат, октилацетат, пропіленкарбонат, бутилен карбонати, диметилсульфоксид, диметилформамід, диметилацетамід, або будь-яка їхня комбінація у фармацевтично або ветеринарно прийнятному носії або розріджувачі.

Даний винахід не охоплює ніяких раніше відомих продуктів, способів одержання продуктів або способів використання продуктів, так що заявник залишає за собою право відмовитися, і, відповідно, відмовляється від виключних прав на будь-який раніше відомий продукт, спосіб або метод. Слід додатково зазначити, що цей винахід не призначався для охоплення будь-якого продукту, способу або способу одержання продукту, або способу використання продукту, який не відповідав би письмовому опису й не відповідав би вимозі достатності розкриття USPTO (35 U.S.C. § 112, перший абзац) або EPO (стаття 83 EPC), так що заявник залишає за собою право відмовитися, і, відповідно, відмовляється від виключних прав на будь-який раніше описаний продукт, спосіб одержання продукту або спосіб використання продукту.

Зазначені й інші варіанти здійснення винаходу розкриті в наступному докладному описі або є очевидними з нього й охоплені ним.

Здійснення винаходу

Даний винахід належить до нових композицій, які відповідають умовам винахідницького рівня і містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із щонайменше однією сполукою макроциклічного лактону, щонайменше одним регулятором росту комах (IGR), щонайменше антигельмінтною сполукою з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Композиції за винаходом можуть перебувати в різноманітних формах, що підходять для різних шляхів нанесення, включаючи, але, не обмежуючись тільки ними, суміші для перорального застосування, суміші для ін'єкцій і суміші для зовнішнього, шкірного й підшкірного застосування.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиції переважно присутні у формі, яка підходить для зовнішнього нанесення, що включає суміші для крапкового нанесення, які застосовують до обмеженої ділянки на тілі тварини. Суміші для зовнішнього нанесення обливанням також входять в обсяг даного винаходу. Зазначені суміші забезпечують неочікувано ефективний захист тварин, як від ектопаразитів, так і від ендопаразитів протягом тривалого періоду часу.

В одному аспекті винахід належить до композицій для зовнішнього застосування, що містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із щонайменше однією сполукою макроциклічного лактону, щонайменше одним активним агентом IGR, щонайменше антигельмінтною сполукою з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В одному варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом містять щонайменше одну сполуку типу авермектину або мілбеміцину. В іншому варіанті здійснення винаходу щонайменше одна сполука типу авермектину або мілбеміцину, включена в композицію, являє собою абамектин, димадектин, дорамектин, емаектин, еприномектин, івермектин, латидектин, лепімектин, селамектин, мілбебектин, мілбеміцин D, моксидектин або немадектин.

Також винахід належить до способів і застосувань для лікування й/або профілактики паразитарних інфекцій і інвазій у тварин, що включають введення тварині ефективної кількості композиції за винаходом.

Винахід включає щонайменше наступні ознаки:

(а) Винахід належить до нових композицій, які проявляють чудову активність проти тваринних паразитів і містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із

щонайменше однією сполукою макроциклічного лактону, щонайменше одним IGR і щонайменше одним антигельмінтним активним агентом, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(b) ветеринарні суміші для зовнішнього застосування, які проявляють чудову активність проти тваринних паразитів і містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із щонайменше одним активним агентом на основі макроциклічного лактону, щонайменше одним IGR і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(c) ветеринарні композиції, що містять фіпроніл у комбінації із щонайменше одним активним агентом на основі макроциклічного лактону, щонайменше одним регулятором росту комах (IGR) і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач;

(d) ветеринарні композиції, що містять фіпроніл у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, моксидектину або немадектину, щонайменше одним регулятором росту комах (IGR) і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач;

(e) ветеринарні композиції, що містять фіпроніл у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, моксидектину або немадектину, щонайменше однією сполукою IGR, яка імітує ювенільні гормони або яка інгібує синтез хітину, і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач;

(f) зовнішні ветеринарні суміші для крапкового нанесення, що містять фіпроніл у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, моксидектину або немадектину, щонайменше однією сполукою IGR, яка імітує ювенільні гормони або яка інгібує синтез хітину, і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач;

(g) способи лікування або запобігання паразитарних інфекцій і інвазій у тварини, що включають введення ефективної кількості композиції, що містить щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із щонайменше одним активним агентом на основі макроциклічного лактону, щонайменше однією сполукою IGR і щонайменше одним антигельмінтним активним агентом, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(h) застосування ветеринарних композицій, що містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із щонайменше одним активним агентом на основі макроциклічного лактону, щонайменше одним IGR і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або гідрати, з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, для запобігання або лікування тваринних паразитів.

У даному описі й у формулі винаходу такі терміни, як "містить", "який містить", "містить у собі" і "що має" і т.п., можуть мати значення, визначене для них у патентному законі США, і можуть означати "містить у собі", "включає", і т.п.; "що складається по суті з" або "по суті складається" також має значення, визначене в патентному законі США, і даний термін допускає можливість розширення, допускаючи присутність більше ніж однієї сполуки, яка в них вказується, доти, поки основні або нові властивості композицій, які для них вказуються, зберігаються й не змінюються внаслідок присутності інших сполук, відмінних від тих, які вказуються в складі композицій. Однак таке розширення все одно не включає втілень, відомих з рівня техніки.

Також у даному описі й у формулі винаходу й/або абзацах передбачається, що сполуки за винаходом включають усі свої стереоізомери й кристалічні форми (що включає гідратовані форми, поліморфні форми й аморфні форми із вмістом до 15 мас. % кристалічної структури).

Визначення

Терміни, які використані в даному описі, мають свої звичайні для даної області техніки значення, якщо тільки не буде зазначене інше. Органічні групи, згадані у визначеннях замісників формули (I) або (IA) є, подібно до терміну галоген, узагальненими назвами для конкретних переліків індивідуальних членів групи. Префікс C_n-C_m у кожному випадку позначає можливе число атомів вуглецю в групі.

Термін "тварина", використаний у даному описі, включає всіх ссавців, птахів і риб, а також включає всіх хребетних тварин, включаючи людей. Тварини включають, але не обмежуються тільки ними, людей, кішок, собак, велику рогату худобу, курей, корів, оленів, кіз, коней, лам, свиней, овець і яків. Термін "тварина" також включає індивідуальна тварина в усіх стадіях його розвитку, включаючи ембріональну й зародкову стадії.

Термін "алкіл" належить до насичених нерозгалужених, розгалужених, циклічних, первинних, вторинних або третинних вуглеводнів, що включають вуглеводні, які мають від 1 до 20 атомів. У деяких варіантах здійснення винаходу алкільні групи можуть включати C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкільні групи. Приклади C_1 - C_{10} алкілу включають, але не обмежуються тільки ними, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 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-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, гептил, октил, 2-етилгексил, ноніл і децил, і їхні ізомери. C_1 - C_4 алкіл означає, наприклад, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил.

Циклічні алкільні групи, які охоплюються алкілом, включають циклічні групи, що містять від 3 до 10 атомів вуглецю, і які мають одне або безліч конденсованих кілець. У деяких варіантах здійснення винаходу циклоалкільні групи включають C_4 - C_7 або C_3 - C_4 циклічні алкільні групи. Необмежуючі приклади циклоалкільних груп включають адамантил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і т.п.

Алкільні групи, описані тут, можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або більше групами, обраними із групи, яка складається з алкілу, галогену, галогеналкілу, гідроксилу, карбоксилу, ацилу, ацилокси, аміно, алкіл- або діалкіламіно, амідю, ариламіно, алкокси, арилокси, нітро, ціано, азидо, тіолу, іміно, сульфонові кислоти, сульфату, сульфонілу, сульфанілу, сульфінілу, сульфоамілу, складного ефіру, фосфонілу, фосфінілу, фосфорилу, фосфіну, складного тіоефіру, простого тіоефіру, галогенангідриду, ангідриду, оксиму, гідрозину, карбамату, фосфонові кислоти, фосфату, фосфонату або будь-якої іншої доцільної функціональної групи, яка не інгібує біологічну активність сполук за винаходом, де замісник може бути або незахищеним, або захищеним, якщо буде потреба, як це відомо фахівцям у даній області техніки, наприклад, як описано в Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, наведеної тут у якості посилання.

Термін "алкеніл" належить як до нерозгалужених, так і розгалужених вуглецевих ланцюгів, які містять щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. У деяких варіантах здійснення винаходу алкенільні групи можуть включати C_2 - C_{20} алкенільні групи. В інших варіантах здійснення винаходу, алкеніл включає C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 або C_2 - C_4 алкенільні групи. В одному варіанті алкенілу число подвійних зв'язків дорівнює 1-3, в іншому варіанті алкенілу число подвійних зв'язків дорівнює один або два. Інші діапазони кількості вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків і кількості атомів вуглецю також включені в даний винахід залежно від розташування алкенільної групи на молекулі. " C_2 - C_{10} -алкенільні" групи можуть включати більше ніж один подвійний зв'язок у ланцюзі. Приклади включають (але не обмежуються тільки цими групами) етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метилетеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл; 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-метил-1-бутеніл, 2-метил-1-бутеніл, 3-метил-1-бутеніл, 1-метил-2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-метил-3-бутеніл, 2-метил-3-бутеніл, 3-метил-3-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл, 1,2-диметил-1-пропеніл, 1,2-диметил-2-пропеніл, 1-етил-1-пропеніл, 1-етил-2-пропеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 1-метил-1-пентеніл, 2-метил-1-пентеніл, 3-метил-1-пентеніл, 4-метил-1-пентеніл, 1-метил-2-пентеніл, 2-метил-2-пентеніл, 3-метил-2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1-метил-3-пентеніл, 2-метил-3-пентеніл, 3-метил-3-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-метил-4-пентеніл, 2-метил-4-пентеніл, 3-метил-4-пентеніл, 4-метил-4-пентеніл, 1,1-диметил-2-бутеніл, 1,1-диметил-3-бутеніл, 1,2-диметил-1-бутеніл, 1,2-диметил-2-бутеніл, 1,2-диметил-3-бутеніл, 1,3-диметил-1-бутеніл, 1,3-диметил-2-бутеніл, 1,3-диметил-3-бутеніл, 2,2-диметил-3-бутеніл, 2,3-диметил-1-бутеніл, 2,3-диметил-2-бутеніл, 2,3-диметил-3-бутеніл, 3,3-диметил-1-бутеніл, 3,3-диметил-2-бутеніл, 1-етил-1-бутеніл, 1-етил-2-бутеніл, 1-етил-3-бутеніл, 2-етил-1-бутеніл, 2-етил-2-бутеніл, 2-етил-3-бутеніл, 1,1,2-триметил-2-пропеніл, 1-етил-1-метил-2-пропеніл, 1-етил-2-метил-1-пропеніл і 1-етил-2-метил-2-пропеніл.

"Циклоалкеніл" належить до моновалентних циклічних алкенільних груп від 4 до 10 атомів вуглецю, переважно від 5 до 8 атомів вуглецю, що мають одне або безліч конденсованих кілець,

причому конденсовані кільця можуть бути або можуть не бути циклоалкенільними, за умови, що точка приєднання являє собою циклоалкенільний кільцевий атом. Приклади циклоалкенільних груп включають, як приклад, циклопентен-4-іл, циклооктен-5-іл і т.п. Алкенільні або циклоалкенільні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше

5 замісниками, які описані вище для алкілу.

"Алкиніл" належить як до нерозгалужених, так і розгалужених вуглецевих ланцюгів, які містять щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. В одному варіанті алкинілу число потрійних зв'язків дорівнює 1-3; в іншому варіанті алкинілу число потрійних зв'язків дорівнює один або два. У деяких варіантах здійснення винаходу алкинільні групи включають від

10 C_2 - C_{20} алкинільних груп. В інших варіантах здійснення винаходу алкинільні групи можуть включати C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 або C_2 - C_4 алкинільні групи. Інші діапазони кількості вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків і кількості атомів вуглецю також включені в даний винахід залежно від розташування алкинільної групи на молекулі. Наприклад, термін " C_2 - C_{10} -алкиніл", як використано у даному описі, належить до нерозгалуженої або розгалуженої ненасиченої

15 вуглецеводневої групи, яка містить від 2 до 10 атомів вуглецю і містить щонайменше один потрійний зв'язок, такий як етиніл, проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, н-бут-1-ін-1-іл, н-бут-1-ін-3-іл, н-бут-1-ін-4-іл, н-бут-2-ін-1-іл, н-пент-1-ін-1-іл, н-пент-1-ін-3-іл, н-пент-1-ін-4-іл, н-пент-1-ін-5-іл, н-пент-2-ін-1-іл, н-пент-2-ін-4-іл, н-пент-2-ін-5-іл, 3-метилбут-1-ін-3-іл, 3-метилбут-1-ін-4-іл, н-гекс-1-ін-1-іл, н-гекс-1-ін-3-іл, н-гекс-1-ін-4-іл, н-гекс-1-ін-5-іл, н-гекс-1-ін-6-іл, н-гекс-2-ін-1-іл, н-гекс-2-ін-4-іл, н-гекс-2-ін-5-іл, н-гекс-2-ін-6-іл, н-гекс-3-ін-1-іл, н-гекс-3-ін-2-іл, 3-метилпент-1-ін-1-іл, 3-метилпент-1-ін-3-іл, 3-метилпент-1-ін-4-іл, 3-метилпент-1-ін-5-іл, 4-метилпент-1-ін-1-іл, 4-метилпент-2-ін-4-іл або 4-метилпент-2-ін-5-іл і т.п.

Термін "галогеналкіл" належить до алкільної групи, як вона визначена в даному описі, заміщеної одним або більшим числом атомів галогену. Наприклад, C_1 - C_4 -галогеналкіл включає

25 (але не обмежується тільки цими групами) хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлоретил, 1-брометил, 1-фторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, пентафторетил і т.п.

Термін "фторалкіл" при використанні в даному описі належить до алкілу, у якому один або більше атомів водню заміщені атомами фтору, наприклад, дифторметил, трифторметил, 1-фторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 1,1,2,2-тетрафторетил або пентафторетил.

Термін "галогеналкеніл" належить до алкенільної групи, як вона визначена в описі, яка

35 заміщена одним або більше атомами галогену.

Термін "галогеналкиніл" належить до алкинільної групи, як вона визначена в описі, яка заміщена одним або більше атомами галогену.

"Алкокси" належить до алкіл-О-, при цьому алкіл визначений вище. Аналогічно, терміни "алкенілокси", "алкинілокси", "галогеналкокси", "галогеналкенілокси", "галогеналкинілокси",

40 "циклоалкокси", "циклоалкенілокси", "галогенциклоалкокси" і "галогенциклоалкенілокси" належать до груп алкеніл-О-, алкиніл-О-, галогеналкіл-О-, галогеналкеніл-О-, галогеналкиніл-О-, циклоалкіл-О-, циклоалкеніл-О-, галогенциклоалкіл-О- і галогенциклоалкеніл-О-, відповідно, де алкеніл, алкиніл, галогеналкіл, галогеналкеніл, галогеналкиніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, галогенциклоалкіл і галогенциклоалкеніл визначені вище. Приклади C_1 - C_6 -алкокси включають

45 (але не обмежуються тільки цими групами) метокси, етокси, C_2H_5 - CH_2 -О-, $(CH_3)_2$ CHO-, н-бутокс, C_2H_5 -CH(CH_3)О-, $(CH_3)_2$ CH- CH_2 О-, $(CH_3)_3$ CO-, н-пентокси, 1-метилбутокс, 2-метилбутокс, 3-метилбутокс, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, 1-етилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокс, 1,2-диметилбутокс, 1,3-

50 диметилбутокс, 2,2-диметилбутокс, 2,3-диметилбутокс, 3,3-диметилбутокс, 1-етилбутокс, 2-етилбутокс, 1,1,2-триметилпропокси, 1,2,2-триметилпропокси, 1-етил-1-метилпропокси, 1-етил-2-метилпропокси й т.п.

"Арил" належить до моновалентної ароматичної карбоциклическої групи, яка містить від 6 до 14 атомів вуглецю і має одне кільце або безліч конденсованих кілець. У деяких варіантах здійснення винаходу арильні групи включають C_6 - C_{10} арильні групи. Арильні групи включають

55 (але не обмежуються тільки цими групами) феніл, біфеніл, нафтил, тетрагідронафтил, фенілциклопропіл і інданіл. Арильні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або більше групами, обраними з галогену, ціано, нітро, гідрокси, меркапто, аміно, алкілу, алкенілу, алкинілу, циклоалкіла, циклоалкенілу, галогеналкілу, галогеналкенілу,

60 галогеналкинілу, галогенциклоалкілу, галогенциклоалкенілу, алкокси, алкенілокси, алкинілокси,

галогеналкокси, галогеналкенілокси, галогеналкінілокси, циклоалкокси, циклоалкенілокси, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкенілокси, алкілтію, галогеналкілтію, циклоалкілтію, галогенциклоалкілтію, алкілсульфінілу, алкенілсульфінілу, алкінілсульфінілу, галогеналкілсульфінілу, галогеналкенілсульфінілу, галогеналкінілсульфінілу, алкілсульфонілу, алкенілсульфонілу, алкінілсульфонілу, галогеналкілсульфонілу, галогеналкенілсульфонілу, галогеналкінілсульфонілу, алкіламіно, алкеніламіно, алкініламіно, ди(алкіл)аміно, ди(алкеніл)аміно, ди(алкініл)аміно або триалкілсилілу.

Термін "аралкіл" належить до арильної групи, яка пов'язана з вихідною сполукою через двовалентний алкіленовий мостиковий зв'язок, $(-CH_2)_n$, де n дорівнює 1-12 і де "арил" визначений вище.

"Гетероарил" належить до моновалентної ароматичної групи, яка містить від 1 до 15 атомів вуглецю, переважно від 1 до 10 атомів вуглецю, і містить один або більше атомів кисню, азоту або сірки в якості гетероатомів у кільці, переважно від 1 до 4 гетероатомів або від 1 до 3 гетероатомів. Гетероатоми азоту й сірки необов'язково можуть бути окиснені. Такі гетероарильні групи можуть містити одне кільце (наприклад, піридил або фурил) або безліч конденсованих кілець, за умови, що точка приєднання є атомом гетероарильного кільця. Кращі гетероарили включають піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, піроліл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фураніл, тіофеніл, фурил, піроліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, бензофураніл і бензотіофеніл. Гетероарильні кільця можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або більше групами, які описані вище для арилу.

Терміни "гетероцикліл", "гетероциклічний" або "гетероцикло" належать до повністю насичених або ненасичених циклічних груп, наприклад, до 3-7-членних моноциклічних або 4-7-членних моноциклічних; 7-11-членних біциклічних або 10-15-членних трициклічних кільцевих систем, які містять один або більше атомів кисню, сірки або азоту в якості гетероатомів у кільці, переважно від 1 до 4 або від 1 до 3 гетероатомів. Гетероатоми азоту й сірки необов'язково можуть бути окиснені, і гетероатоми азоту необов'язково можуть бути кватернізовані. Гетероциклічна група може бути приєднана через будь-який гетероатом або атом вуглецю кільця або кільцевої системи й може бути незаміщеною або заміщеною однією або більше групами, які описані вище для арильних груп.

Ілюстративні моноциклічні гетероциклічні групи включають (але не обмежуються тільки цими групами) піролідініл, піроліл, піразоліл, оксетаніл, піразолініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідініл, 2-оксоазепиніл, азепиніл, 4-піперидоніл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфон, 1,3-диоксалан і тетрагідро-1,1-диоксотієніл, триазоліл, триазиніл і т.п.

Ілюстративні біциклічні гетероциклічні групи включають (але не обмежуються тільки цими групами) індоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензотієніл, хінуклідініл, хінолініл, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофурил, хромоніл, кумариніл, бензопіраніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролопіриділ, фуропіриділ (такий як фуро[2,3-с]піридиніл, фуро[3,2-б]-піридиніл або фуро[2,3-б]піридиніл), дигідроізоіндоліл, дигідрохіназолініл (такий як 3,4-дигідро-4-оксохіназолініл), тетрагідрохінолініл і т.п.

Ілюстративні трициклічні гетероциклічні групи включають карбазоліл, бензидоліл, фенантролініл, акридиніл, фенантридиніл, ксантеніл і т.п.

Алкоксикарбоніл належить до $-C(=O)-O$ -алкілу, де алкокси визначений вище.

Галоген означає атоми фтору, хлору, бромі й йоду. Зазначення "галоген" (наприклад, як проілюстровано в терміні "галогеналкіл") належить до всіх ступенів заміщення від однократного заміщення до пергалогензаміщення (наприклад, як проілюстровано для метилу, хлорметил ($-CH_2Cl$), дихлорметил ($-CHCl_2$), трихлорметил ($-CCl_3$)).

Стереоізомери й поліморфні форми

Фахівцям у даній області зрозуміло, що деякі сполуки в композиціях за винаходом можуть перебувати або вводитися у вигляді оптично активних і рацемічних форм. Сполуки, що містять один або більше хіральних центрів, у тому числі на атомі сірки, можуть бути присутніми у вигляді окремих енантіомерів або діастереомерів або у вигляді суміші енантіомерів і/або діастереомерів. Наприклад, у даній області техніки добре відомо, що сполуки сульфоксиду можуть бути оптично активними й можуть існувати у вигляді окремих енантіомерів або рацемічних сумішей. Крім того, сполуки в композиціях за винаходом можуть включати один або

більше хіральних центрів, які приводять до теоретичного ряду оптично активних ізомерів. Там, де сполуки в композиціях за винаходом включають n хіральних центрів, сполуки можуть містити до 2^n оптичних ізомерів. Даний винахід містить у собі конкретні енантіомери або діастереомери кожної сполуки, а також суміші різних енантіомерів і/або діастереомерів сполук за винаходом, які мають корисні властивості, зазначені в даному описі. Оптично активні форми можуть бути отримані, наприклад, шляхом поділу рацемічних форм за допомогою методів селективної кристалізації, шляхом синтезу з оптично активних попередників, за допомогою хірального синтезу, за допомогою хроматографічного поділу з використанням хіральної стаціонарної фази або ферментативної поділом.

Сполуки в композиціях за даним винаходом також можуть бути присутніми у різних твердих формах, таких як різні кристалічні форми або у формі аморфної твердої речовини. Даний винахід містить у собі різні кристалічні форми, а також аморфні форми сполук за винаходом.

Крім того, сполуки в композиціях за даним винаходом можуть існувати в якості гідратів або сольватів, у яких певні кількості води або розчинника пов'язані з молекулою в кристалічній формі. Композиції за винаходом можуть включати гідрати й сольвати активних агентів.

Солі

Також у рамках даного винаходу розглядаються солі кислот або основ, де це може бути застосовано, і сполук за винаходом, розкритих у даному описі.

Термін "кислота" має на увазі всі фармацевтично прийнятні неорганічні або органічні кислоти. Неорганічні кислоти включають мінеральні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, такі як бромистоводнева кислота й соляна кислота, сірчану кислоту, фосфорні кислоти й азотну кислоту. Органічні кислоти включають усі фармацевтично прийнятні аліфатичні, аліциклічні й ароматичні карбонові кислоти, дикарбонові кислоти, трикарбонові кислоти і жирні кислоти. В одному варіанті кислоти являють собою лінійні або розгалужені, насичені або ненасичені C_1 - C_{20} аліфатичні карбонові кислоти, які необов'язково заміщені галогеном або гідроксильними групами, або C_6 - C_{12} ароматичні карбонові кислоти. Прикладами таких кислот є вугільна кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, ізопропіонова кислота, валеріанова кислота, α -гідроксикислоти, такі як гліколева кислота й молочна кислота, хлороцтова кислота, бензойна кислота, метансульфонова кислота й саліцилова кислота. Приклади дикарбонових кислот включають щавелеву кислоту, яблучну кислоту, бурштинову кислоту, винну кислоту, фумарову кислоту й малеїнову кислоту. Прикладом трикарбонової кислоти є лимонна кислота. Жирні кислоти включають усі фармацевтично прийнятні насичені або ненасичені аліфатичні або ароматичні карбонові кислоти, що мають від 4 до 24 атомів вуглецю. Приклади містять у собі масляну кислоту, ізомасляну кислоту, втор-масляну кислоту, лауринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеаринову кислоту, олеїнову кислоту, лінолеву кислоту, ліноленову кислоту й фенілстеринову кислоту. Інші кислоти включають глюконову кислоту, глюкогептонову кислоту й лактобіонову кислоту.

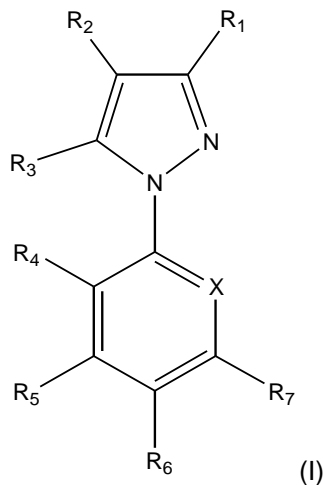
Термін "основа" має на увазі всі фармацевтично прийнятні неорганічні або органічні основи, включаючи гідроксиди, карбонати або бікарбонати лужних або луго-земельних металів. Солі, утворені з такими основами, включають, наприклад, солі лужних металів і солі лужноземельних металів, включаючи (але, не обмежуючись тільки цими варіантами) такі, як літєві, натрієві, калієві, магнієві або кальцієві солі. Солі, утворені з органічними основами, включають звичайні вуглеводневі солі й солі гетероциклічних амінів, які включають, наприклад, амонійні солі (NH_4^+), алкіл- і диалкіламонієві солі, а також солі циклічних амінів, такі як морфолінові й піперидинові солі.

1-арилпіразоли, як клас хімічних сполук, добре відомі в даній області техніки, і було виявлено, що в даному класі деякі сполуки є потенційно активними проти широкого ряду комах-шкідників і паразитів, що представляють небезпеку для тварин і рослин. Наприклад, у даній області техніки відомо, що похідні 1-арилпіразолу можуть запобігати, лікувати й контролювати ектопаразитарні інвазії у ссавців, таких як кішки, собаки й велика рогата худоба. Деякі 1-арилпіразоли і їх застосування проти комах-шкідників описані в патентних публікаціях США №№ 2008/0132487 і США 2008/0031902; патентах США №№ 4963575; 5122530; 5232940; 5236938; 5246255; 5547974; 5567429; 5576429; 5608077; 5714191; 5814652; 5885607; 5567429; 5817688; 5885607; 5916618; 5922885; 5994386; 6001384; 6010710; 6057355; 6069157; 6083519; 6090751; 6096329; 6124339; 6180798; 6335357; 6350771; 6372774; 6395906; 6413542; 6685954; і 7468381, 7517877 і 7514561; і європейських патентних публікаціях №№ EP 0234119, EP 0295117, EP 0352944, EP 0500209, EP 0780378, EP 0846686, і EP 0948485, усі з яких включені в даний опис у всій повноті за допомогою посилань.

Сполуки із сімейств, описаних у зазначених патентах є надзвичайно активними, і одна з наведених сполук, 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметил-

сульфінілпіразол або фіпроніл, є особливо ефективною проти комах-шкідників, включаючи бліх і іксодових кліщів.

В одному варіанті здійснення винахід належить до композицій, які містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу (I):



5

де:

R_1 являє собою водень, ціано, нітро, галоген, R_3 , R_8 , форміл, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$ або $-C(S)NH_2$;

R_2 є R_8 , галогеном, ціано, нітро, $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$;

10 R_3 є воднем, галогеном, алкілом, галогеналкілом, OH , OR_8 , $S(O)_mR_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, NR_9R_{10} , $-N=C(R_9)(R_{14})$, $-N=C(R_{10})-Z-(R_9)$, $-N=C(R_{10})-NR_9R_{10}$, $-N(R_8)-C(R_{10})=NR_9$, $-N(R_{11})C(O)CR_{15}R_{10}R_{11}$, $-N(R_{11})C(O)$ арилом, $-N(R_{11})C(O)$ гетероарилом або $-N(R_{11})C(O)OR_{10}$;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем, галогеном, алкілом, галогеналкілом, ціано або нітро;

15 R_6 є галогеном, алкілом, галогеналкілом, алкокси, галогеналкокси, ціано, нітро, $-C(O)R_{12}$, $-S(O)_nR_{12}$ або SF_5 ;

X є атомом азоту або $C-R_{13}$;

Z є O , $S(O)_m$ або NR_9 ;

R_8 є алкілом або галогеналкілом;

R_9 є воднем, алкілом, галогеналкілом або алкокси;

20 R_{10} є воднем, алкілом, галогеналкілом, алкокси або $-C(O)R_8$;

R_{11} є алкілом, галогеналкілом, алкенілом, галогеналкенілом, алкінілом, галогеналкінілом, алкоксиалкілом або галогеналкоксиалкілом;

R_{12} є алкілом або галогеналкілом;

R_{13} є воднем, галогеном, ціано, нітро, алкілом, галогеналкілом, алкокси або галогеналкокси;

25 R_{14} є необов'язково заміщеним арилом або необов'язково заміщеним гетероарилом;

R_{15} є воднем, галогеном, алкокси, галогеналкокси, алкоксиалкілом, галогеналкоксиалкілом, формілокси, алкілкарбонілокси, галогеналкілкарбонілокси, алкілтіо, галогеналкілтіо, алкілсульфініл, галогеналкілсульфініл, алкілсульфоніл, галогеналкілсульфоніл, алкіламіно, диалкіламіно, галогеналкіламіно, ди(галогеналкіл)аміно, арилокси або арилалкокси;

30 де зазначені алкільні, галогеналкільні й алкокси групи необов'язково заміщені алкілом, галогеналкілом, алкокси, арилом або гетероарилом; зазначені арильні або гетероарильні групи необов'язково заміщені одним або більше алкілом, галогеналкілом, арилом, галогеном, $C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(S)NH_2$ або $-S(O)_mR_{11}$

m дорівнює 0, 1 або 2; і

35 n дорівнює 0, 1 або 2; або

його фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват;

у комбінації із щонайменше одним активним агентом на основі макроциклічного лактону, щонайменше однією сполукою IGR і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, або їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами, з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, яка містить 1-арилпіразол формули (I), де R_1 являє собою ціано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$ або $-C(S)NH_2$, і всі інші замісники є такими, як визначено вище.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де R_3 є алкілом або галогеналкілом.

В одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол

формули (I), де:

R_1 являє собою ціано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$ або $-C(S)NH_2$; і

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$.

5 В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

R_1 являє собою ціано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$ або $-C(S)NH_2$;

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$; і

10 R_3 являє собою алкіл, галогеналкіл або NR_9R_{10} .

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$; і

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

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$; і

20 R_3 являє собою $-N(R_{11})C(O)CR_{15}R_{10}R_{11}$, $-N(R_{11})C(O)$ арил, $-N(R_{11})C(O)$ гетероарил або $-N(R_{11})C(O)OR_{10}$.

У ще одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

R_1 являє собою ціано;

25 R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 являє собою алкіл, галогеналкіл або NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном; і

X являє собою $C-R_{13}$.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

30 R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 являє собою C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл;

R_6 являє собою галоген, галогеналкіл або SF_5 ; і

35 X являє собою $C-R_{13}$.

В одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-S(O)_mR_{11}$;

40 R_3 являє собою C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл або NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном;

R_6 являє собою галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл або SF_5 ;

X являє собою $C-R_{13}$; і

R_{13} являє собою галоген або C_1 - C_4 галогеналкіл.

45 В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 являє собою $-NH_2$;

50 R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном;

R_6 являє собою C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл або SF_5 ;

X являє собою $C-R_{13}$; і

R_{13} являє собою водень або галоген.

У ще іншому варіанті здійснення композиції описується 1-арилпіразол формули (I), де:

55 R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 являє собою метил, етил, пропіл або C_1 - C_4 галогеналкіл;

R_4 являє собою галоген;

R_5 і R_7 являють собою водень;

60 R_6 являє собою C_1 - C_4 галогеналкіл;

Х являє собою C-R₁₃;

R₁₁ являє собою -CF₃, -CClF₂ або CFCI₂; і

R₁₃ являє собою галоген.

У ще одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилпіразол формули (I), де:

R₁ являє собою ціано;

R₂ являє собою -S(O)_mR₁₁;

R₃ являє собою метил або етил;

R₄ являє собою хлор або фтор;

R₅ і R₇ являють собою водень;

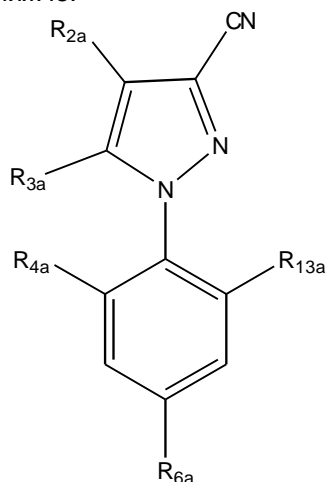
R₆ являє собою -CF₃;

Х являє собою C-R₁₃;

R₁₁ являє собою -CFCI₂ і CF₃; і

R₁₃ являє собою хлор або фтор.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилалкіл або 5-галогеналкілпіразол формули (IA) нижче:



(IA)

або її сіль, де:

R_{2a} являє собою -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} являє собою метил, етил або C₁-C₄ галогеналкіл;

R_{4a} являє собою галоген;

R_{6a} являє собою C₁-C₄алкіл або C₁-C₄галогеналкіл;

R_{13a} являє собою галоген;

R_{11a} являє собою C₁-C₄ галогеналкіл; і

m дорівнює 0, 1 або 2; або його фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, у комбінації із щонайменше одним активним агентом на основі макроциклічного лактону, щонайменше однією сполукою IGR і щонайменше однією антигельмінтною сполукою або їх фармацевтично прийнятними солями, гідратами або сольватами, з фармацевтично прийнятим носієм або розріджувачем.

Сполуки формули (IA), а також способи одержання зазначених сполук, описані в US 2008/0031902 A1 і патенті США No. 7759381 (Lee et al.), які включені в даний опис у всій повноті за допомогою посилань.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, яка містить 1-арил-5-алкілпіразол формули (IA), де:

R_{2a} являє собою -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} являє собою метил або етил;

R_{4a} являє собою галоген;

R_{6a} являє собою C₁-C₄ галогеналкіл;

R_{13a} являє собою галоген;

R_{11a} являє собою -CF₃, -CClF₂ або -CFCI₂; і

m дорівнює 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, яка містить 1-арил-5-алкілпіразол формули (IA), де:

R_{2a} являє собою -S(O)_mR_{11a};

R_{3a} являє собою метил або етил;

R_{4a} являє собою галоген;
 R_{6a} являє собою C_1-C_4 галогеналкіл;
 R_{13a} являє собою галоген;
 R_{11a} являє собою $-CF_3$, $-CClF_2$ або $-CFCl_2$; i
 m дорівнює 0, 1 або 2.

У ще одному іншому варіанті здійснення винаходу описується композиція, яка містить 1-арил-5-алкілпіразол формули (IA), де:

R_{2a} являє собою $-S(O)_m R_{11a}$;
 R_{3a} являє собою метил;
 R_{4a} являє собою $-Cl$;
 R_{6a} являє собою $-CF_3$;
 R_{13a} являє собою $-F$;
 R_{11a} являє собою $-CFCl_2$ або CF_3 ; i
 m дорівнює 0, 1 або 2.

У кращих варіантах здійснення винахід належить до композицій для лікування або запобігання паразитарних інфекцій або інвазій у тварини, що містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу, щонайменше один активний агент на основі макроциклічного лактону, щонайменше один IGR і щонайменше одну антигельмінтну сполуку з фармацевтично прийнятним носієм, де сполуки 1-арилпіразолу представляє 1-[2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл]-3-ціано-4-трифторметилсульфініл-5-амінопіразол, яка також відома як фіпроніл.

Сполуки макроциклічного лактону також добре відомі в даній області техніки й можуть бути отримані комерційно або відомими синтетичними методами. Для авермектинів, івермектину й абамектину, можна, наприклад, зробити відсилання на публікацію "Ivermectin and Abamectin", 1989, M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., "Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy", 2002, J Vercruysse and RS Rew published by CABI Publishing or Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Для дорамектину може бути порекомендована "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Для мілбеміцинів відсилання може бути зроблене *inter alia*, на Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патент США № 4134973 і EP 0677054, усі з яких включені в даний опис за допомогою посилань.

Макроциклічні лактони є або природними продуктами, або їх напівсинтетичними похідними. Структури авермектинів і мілбеміцинів схожі, наприклад, спільним складним 16-членним кільцем макроциклічного лактону; а в мілбеміцинах відсутня глікозидна група авермектину. Природні авермектини описані в патенті США № 4310519, що належить Albers-Schönberg et al., а сполуки 22,23-дигідроавермектину описані в Chabala et al., патент США № 4199569. варто згадати також Kitano, патент США № 4468390, Beuvry et al., патент США № 5824653, EP 0007812 A1, опис патенту Великобританії 1 390 336, EP 0 002 916, і Ancare патент Нової Зеландії № 237 086, *inter alia*. Мілбеміцини, які зустрічаються в природі, описані в Aoki et al., патент США № 3950360, а також у різних джерелах, зазначених в "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описаний в "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263-286, (2003). Напівсинтетичні похідні сполук зазначених класів добре відомі в даній області й описані, наприклад, у патенті США № 5077308, патенті США № 4859657, патенті США № 4963582, патенті США № 4855317, патенті США № 4871719, патенті США № 4874749, патенті США № 4427663, патенті США № 4310519, патенті США № 4199569, патенті США № 5055596, патенті США № 4973711, патенті США № 4978677, патенті США № 4920148 і EP 0667054, усе включені в даний опис за допомогою посилань.

У кращому варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом містять щонайменше одну сполуку 1-арилпіразолу в комбінації із щонайменше однією сполукою типу авермектину або мілбеміцину, щонайменше однією сполукою IGR і щонайменше однією антигельмінтною сполукою. Авермектинові й мілбеміцинові активні агенти, включають (але не обмежуються тільки ними) абамектин, димадектин, дорамектин, емаектин, еприномектин, івермектин, латидектин, лепідектин, селамектин, мілбемектин, мілбеміцин D, мілбеміциноксим, моксидектин або немадектин, або суміш зазначених активних агентів.

Клас акарицидів або інсектицидів, відомий у якості регуляторів росту комах (Igrs), добре відомий у даній області техніки й представляє велике сімейство різних хімічних класів. Сполуки IGR переважно включають у композиції за винаходом для того, щоб забезпечити чудову ефективність проти ектопаразитів. Усі такі сполуки діють шляхом перешкоджання розвитку або

росту комах шкідників. Наприклад, деякі сполуки IGR діють за допомогою блокування розвитку статевонезрілих стадій (яєць або личинок) у дорослі стадії, або за допомогою інгібування синтезу хітину. Деякі сполуки в класі IGR імітують ювенільні гормони. Регулятори росту комах описані, наприклад, у патенті США № 3748356; патенті США № 3818047; патенті США № 4225598; патенті США № 4798837; патенті США № 4751225, EP 0179022 або U.K. 2 140 010, а також патенті США №№ 6096329 і 6685954 (усі включені в даний опис за допомогою посилань). Приклади IGRs, що підходять для використання в композиціях за винаходом, включають (але не обмежуються тільки ними) азадирактин, діофенолан, феноксикарб, гідропрен, кінопрен, метопрен, пірипроксифен, тетрагідроазадирактин, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропіл)-5-(6-йодо-3-піридилметокси)піридизин-3-(2H)-он, циромазин, хлорфлуазурон, дифлюбензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, тебуфенозид, тефлюбензурон, трифлумурон, новалурон, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовина, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовина, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенілсечовина й 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовина.

У деяких кращих варіантах здійснення винаходу композиції за винаходом містять метопрен, включаючи (S)-метопрен, пірипроксифени, гідропрен, циромазин і луфенурон.

У композиціях за винаходом можуть бути використані різні види антигельмінтних агентів (на додаток до одного або більше макроциклічного лактону). У деяких варіантах здійснення винаходу композиції за винаходом можуть включати один або більше антинематодних агентів, включаючи (але не обмежуються тільки ними) бензімідазол, імідазотіазол, тетрагідропіримідин, фосфаторганічні активні агенти або суміші зазначених агентів. У деяких варіантах здійснення винаходу в композиції можуть бути включені бензімідазоли, що включають (але не обмежені тільки ними) тіабендазол, камбендазол, парбендазол, оксibenдазол, мебендазол, флюбендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, циклобендазол, триклабендазол, фебантел, тіофанат і його о, о-диметил аналоги.

В інших варіантах здійснення винаходу композиції можуть включати сполуки імідазотіазолу, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) тетрамізол, левамізол і бутамізол. Ще в інших варіантах здійснення винаходу композиції за винаходом можуть включати тетрагідропіримідинові активні агенти, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) пірантел, оксантел і морантел.

У ще одних варіантах здійснення винаходу композиції можуть включати протинематодні сполуки фенотіазину, піперазину у вигляді нейтральної сполуки й різних сольових форм, діетилкарбамазину, феноли, такі як дізофенол, сполуки миш'яку, такі як арсенамід, етаноламіни, такі як бефеніум, теніум клозилат, і метірідин; ціанобарвники, що включають пірвинію хлорид, пірвинію памоат і дитіазаніну йодид; ізотіаціанати, що включають бітосканат, натрію сурамін, фталофін і різні природні продукти, що включають (але не обмежені тільки ними) гігromіцин B, α -сантонін і каїнову кислоту.

В інших варіантах здійснення винаходу композиції за винаходом можуть включати протитрематодні агенти. Підходящі протитрематодні агенти включають (але не обмежуються тільки ними) мірацили, такі як мірацил Д і мірасан; празиквантел, клоназепам і його 3-метил похідне, олтипраз, лукантон, гікантон, оксамніхін, амосканат, ніридазол, нітроксиніл, різні сполуки бісфенолів, відомі в даній області техніки, що включають гексахлорофен, бітінол, бітінол сульфоксид і меніхлофолан; різні сполуки саліциланіліду, що включають трибромсалан, оксиклозанід, кліоксанід, рафоксанід, бротіанід, бромоксанід і клосантел; триклабендазол, діамфенетид, клорсулон, гетолін і еметин.

Також у композиціях за винаходом можуть бути з певними перевагами використані протицестодні сполуки, такі як (але, не обмежуючись тільки ними) ареколін у різних сольових формах, бунамідин, ніклозамід, нітросканат, паромоміцин I паромоміцин II.

У деяких варіантах здійснення винаходу антигельмінтний агент у композиції за винаходом може бути біологічно активним пептидом або протеїном, включаючи (але, не обмежуючись тільки цими варіантами) депсипептиди, які діють на нейром'язовий синапс за допомогою стимулювання пресинаптичних рецепторів, що належать до сімейства секретинових рецепторів, що приводить до паралічу й смерті паразитів. В одному особливому варіанті здійснення депсипептид являє собою емодепсид (дивися Willson et al., Parasitology, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

В іншому варіанті здійснення винаходу нодуліспорона кислота і її похідні (клас відомих акарицидних, антигельмінтних, противопаразитарних та інсектецидних агентів) можуть бути включені в композиції за даним винаходом. Зазначені сполуки використовують для лікування або запобігання інфекцій у людей і тварин, вони описані, наприклад, у патенті США № 5399582,

5962499, 6221894 і 6399786, усі включені в даний опис у всій повноті за допомогою посилань. Композиції можуть включати одне або більше відомих у даній області техніки похідних нодуліспорівної кислоти, включаючи всі стереоізомери, які описані в літературі, процитованій вище.

В іншому варіанті здійснення винаходу антигельмінтні сполуки класу аміноацетонітрилів (AA), такі як монепантел (ZOLVIX) і тому подібні, можуть бути включені в композиції за винаходом. Зазначені сполуки описані, наприклад, в WO 2004/024704; Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181. Композиції за винаходом також можуть включати сполуки арилоазол-2-ілціаноетиламіно, які описані в заявці США 2008/0312272 (Soll et al.), і сполуки, описані в заявці на патент США № 12/618,308, і тіоамідні похідні зазначених сполук, які описані в заявці на патент США № 12/582,486, поданої 20 жовтня 2009, усі включені в даний опис за допомогою посилань.

Композиції за винаходом також можуть бути скомбіновані із сполуками парагерквamide й похідними зазначених сполук, включаючи дерквантел (дивися Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; і Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Сполуки сімейства парагерквamide являють собою відомий клас сполук, які включають спіродіоксепіноіндольне ядро з активністю проти певних паразитів (дивися Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, і J. Antibiotics 1991, 44, 492). Крім того, відомі також сполуки, структурно близькі сполукам сімейства маркфортинів, такі як маркфортин A-C, і вони також можуть бути скомбіновані із сумішами даного винаходу (дивися J. Chem. Soc. – Chem. Comm. 1980, 601 і Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Додаткові посилання на похідні парагерквamide можуть бути знайдені, наприклад, в WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, патенті США 5703078 і патенті США 5750695, які включені в даний опис у всій повноті за допомогою посилань.

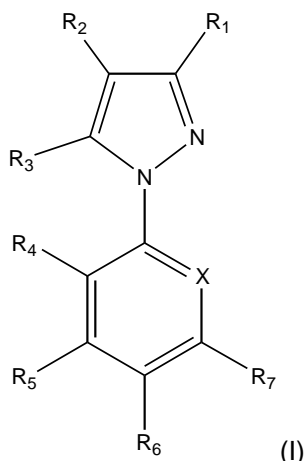
В іншому варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом переважно можуть включати одну або більше сполук із сполук класу ізоксазоліну. Такі активні агенти описані в WO 2007/079162, WO 2007/075459 і US 2009/0133319, WO 2007/070606 і US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 і US 2007/0066617 і WO 2008/122375, які включені в даний опис у всій повноті в якості посилання.

В одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I) або (IA) у комбінації із щонайменше одним активним агентом типу авермектину або мілбемицину, щонайменше однією сполукою IGR і щонайменше одним бензimidазольним антигельмінтиком, imідазотіазольним антигельмінтиком, тетрагідропіримідиновим антигельмінтиком, левамизолом, пірантелом або празиквантелом, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I) або (IA) у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димактину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемаектину, мілбемицину D, мілбемициноксиму, оксидектину або немадектину, щонайменше однією сполукою IGR і щонайменше одним бензimidазольним антигельмінтиком, imідазотіазольним антигельмінтиком, тетрагідропіримідиновим антигельмінтиком, левамизолом, пірантелом або празиквантелом, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I) або (IA) у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димактину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемаектину, мілбемицину D, мілбемициноксиму, оксидектину або немадектину, щонайменше однією сполукою з метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флазуруну, лufenуруну, новалурону, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенілсечовини або новалурону; і щонайменше одним бензimidазольним антигельмінтиком, imідазотіазольним антигельмінтиком, тетрагідропіримідиновим антигельмінтиком, левамизолом, пірантелом або празиквантелом, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, яка містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I):



де R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_m R_{11}$;

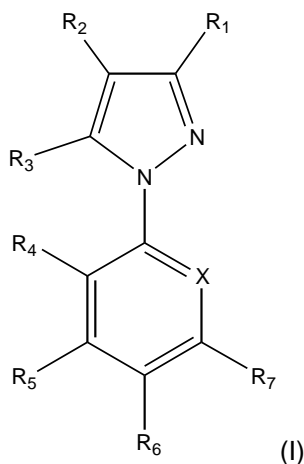
R_3 являє собою алкіл, галогеналкіл або $NR_9 R_{10}$;

5 R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном; і

X являє собою $C-R_{13}$; і R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} і m є такими як визначено вище для формули (I); у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноксиму, моксидектину або немадектину; щонайменше

10 однією сполукою IGR і щонайменше однією антигельмінтною сполукою, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I):



15 де R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_m R_{11}$;

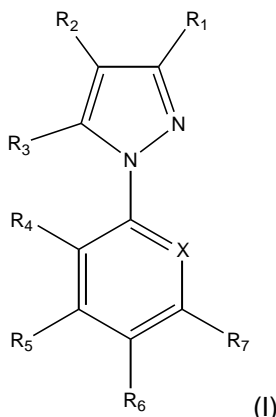
R_3 являє собою алкіл, галогеналкіл або $NR_9 R_{10}$;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном; і

X являє собою $C-R_{13}$; і R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} і m є такими як визначено вище для (I); у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноксиму, моксидектину або немадектину; щонайменше однією сполукою з азадирактину, діофенолану, феноксикарбу, гідропрену, кінопрену, метопрену, пірипроксифену, тетрагідроазадирактину, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропіл)-5-(6-йод-3-піридилметокси)піридин-3-(2H)ону, циромазину, хлорфлуазурону, дифлубензурону, флуазурону, флуциклоксурону, флуфеноксурону, гексафлумурону, луфенурону, тебуфенозиду, тефлубензурону, трифлумурону, новалурону, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенілсечовини або 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини; і щонайменше однією антигельмінтною сполукою; у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Ще в іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше

один 1-арилпіразол формули (I):



де R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$;

5 R_3 являє собою алкіл, галогеналкіл або NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном; і

X являє собою $C-R_{13}$; і R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} і m є такими, як визначено вище для формули (I);

у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину,

10 мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноксиму, моксидектину або немадектину; щонайменше однією сполукою з азадирактину, діофенолану, феноксикарбу, гідропрену, кінопрену, метопрену, пірипроксифену, тетрагідроазадирактину, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропіл)-5-(6-йод-3-піридилметокси)піридин-3-(2H)ону, циромазину, хлорфлуазурону, дифлубензуруну,

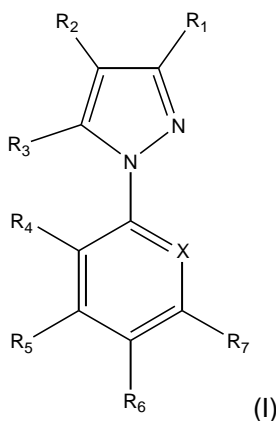
15 флуазурону, флуциклоксурону, флуфеноксурону, гексафлумурону, луфенурону, тебуфенозиду, тефлубензуруну, трифлумурону, новалурону, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини,

1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-тетрафторетокси)фенілсечовини або 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини; і щонайменше одним бензімідазольним антигельмінтиком,

20 імідазотіазольним антигельмінтиком, тетрагідропіримідиновим антигельмінтиком, фенотіазіном, піперазином, диалкілкарбамізоном, етаноламіном, мірацилом, празиквантелом, похідним нодуліспорної кислоти, аміноацетонітрильним антигельмінтиком, арилоазол-2-ілціаноетиламіновим антигельмінтиком, ізоксазоліновим активним агентом або парагерквамідним антигельмінтиком, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або

25 розріджувачем.

У ще одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I):



де R_1 являє собою ціано;

30 R_2 представляє $-SCN$, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 являє собою алкіл, галогеналкіл або NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном; і

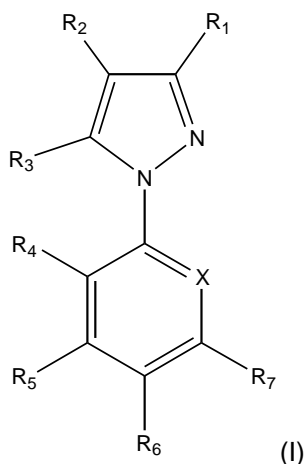
X являє собою $C-R_{13}$; і R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} і m є такими, як визначено вище для формули (I);

у комбінації із щонайменше однією сполукою з абамектину, димадектину, дорамектину,

35 емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину,

мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноksиму, моксибектину або немабектину; щонайменше однією сполукою з азирадктину, діофенолану, феноксикарбу, гідропрену, кінопрену, метопрену, пірипроксифену, тетрагідроазирадктину, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропіл)-5-(6-йод-3-піридилметокси)піридин-3-(2H)ону, циромазину, хлорфлуазурону, дифлубензуруну, флуазурону, флуциклоксурону, флуфеноксурону, гексафлумурону, луфенурону, тебуфенозиду, тефлубензуруну, трифлумурону, новалурону, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)фенілсечовини або 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини; і щонайменше однією сполукою з тіабендазолу, камбендазолу, парбендазолу, оксibenдазолу, мебендазолу, флубендазолу, фенбендазолу, оксфендазолу, альбендазолу, циклобендазолу, триклабендазолу, фебантелу, тіофанату і його о, о-диметил-аналогів, тетрамізолу, левамізолу, бутамізолу, пірантелу, оксантелу, морантелу, дізофенолу, бeфеніуму, теніум клозилату, метіридину, пірвінію хлориду, пірвінію памоату, дітіазанін йодиду, бітосканату, сураміну натрію, фталофіну, мірацилу D, мірасану, празиквантелу, клоназепаму і його 3-метил-похідних, олтипразу, локантону, гікантону, оксамніхіну, амосканату, ніридазолу, нітросинілу, гексахлорофену, бітіонолу, бітіонол сульфоксиду й меніклофолану, трибромсалану, оксиклозаніду, кліоксаніду, рафоксаніду, бротіаніду, бромоксаніду і клосантелу, триклабендазолу, діамфенетиду, клорсулону, гетоліну, еметину, ареколіну, бунамідину, ніклозаміду, нітросканату, паромоміцину, паромоміцину II, депсипептиду, такого як емодепсид, аміноацетонітрилу, такого як монепантел, сполуки арилоазол-2-ілціаноетиламіну, такого як N-[2-(6-бром-2H-піразоло[4,3-b]піридин-2-іл)-2-ціано-2-метилетил]-4-трифторметоксибензамід, парагерквamide, такого як дерквантел або маркфортин A, B або C, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

У ще одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I):



де R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-S(O)_mR_{11}$;

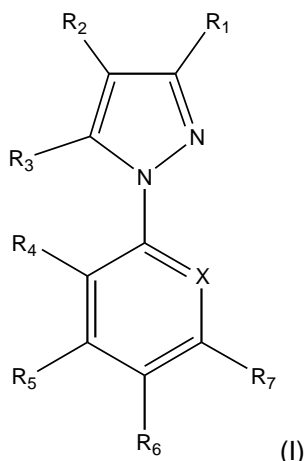
R_3 являє собою NR_9R_{10} ;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном; і

X являє собою $C-R_{13}$; і R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} і m є такими, як визначено вище для формули (I);

у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноksиму або моксибектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флуазурону, луфенурону або новалурону; і щонайменше одним бензімідазольним антигельмінтиком, імідазотіазольним антигельмінтиком, тетрагідропіримідиновим антигельмінтиком, фенотіазіном, піперазином, диалкілкарбамазином, етаноламіном, мірацилом, празиквантелом, похідним нодулиспорівної кислоти, аміноацетонітрильним антигельмінтиком, арилоазол-2-ілціаноетиламіновим антигельмінтиком, ізоксазоліновим активним агентом або парагерквamideним антигельмінтиком, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

У ще одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I):



де R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-S(O)_m R_{11}$;

R_3 являє собою $NR_9 R_{10}$;

5 R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном;

R_6 являє собою C_1 - C_4 галогеналкіл або SF_5 ;

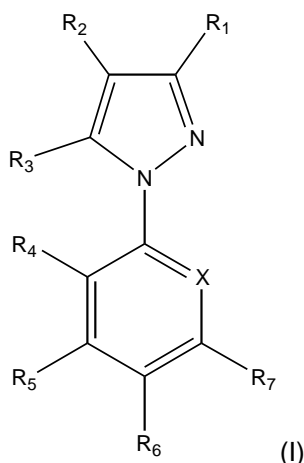
X являє собою $C-R_{13}$;

R_{11} являє собою C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл;

R_{13} являє собою галоген; і R_9 і R_{10} і m є такими, як визначено вище для формули (I); у

10 комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноksиму або моксидектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флуазурону, луфенурону або новалурону; і щонайменше одним тіабендазолом, камбендазолом, парбендазолом, оксibenдазолом, мебендазолом, флюбендазолом, фенбендазолом, оксфендазолом, альбендазолом, циклобендазолом, триклабендазолом, фебантелом, тетрамізолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клосантелом, триклабендазолом, клорсулоном, емодепсидом, аміноацетонітрилами, таким як монепантел, сполукою арилоазол-2-ілціаноетиламіну, таким як N-[2-(6-бром-2H-піразоло[4,3-b] піридин-2-іл)-2-ціано-2-метилетил]-4-трифторметоксибензамід, або парагерквамідом, таким як дерквантел, у комбінації с

20 фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.
У ще одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I):



де R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-S(O)_m R_{11}$;

R_3 являє собою $NR_9 R_{10}$;

25 R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном;

R_6 являє собою C_1 - C_4 галогеналкіл або SF_5 ;

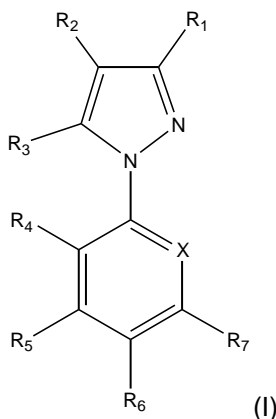
X являє собою $C-R_{13}$;

30 R_{11} являє собою C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл;

R_{13} являє собою галоген; і R_9 і R_{10} і m є такими, як визначено вище для формули (I), у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноksиму або моксидектину; щонайменше однією

сполукою з (S)-метопреному, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флазуруону, луфенуруону або новалурону; і щонайменше однією сполукою з тіабендазолу, оксбендазолу, мебендазолу, фенбендазолу, оксфендазолу, альбендазолу, триклабендазолу, фебантелу, левамізолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клосантелу, клорсулону, аміноацетонітрилу, такого як монепантел, або сполуки арилоазол-2-ілціаноетиламіну, такого як N-[2-(6-бром-2H-піразоло[4,3-b]піридин-2-іл)-2-ціано-2-метилетил]-4-трифторметоксибензамід; у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

У ще одному варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить щонайменше один 1-арилпіразол формули (I):



де R_1 являє собою ціано;

R_2 являє собою $-S(O)_m R_{11}$;

R_3 являє собою $NR_9 R_{10}$;

R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном;

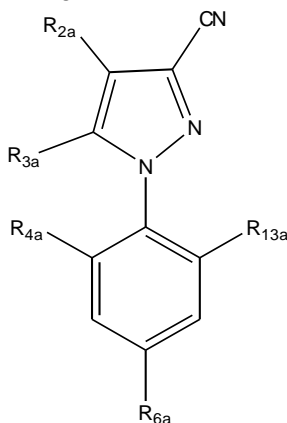
R_6 являють собою C_1 - C_4 галогеналкіл або SF_5 ;

X являє собою $C-R_{13}$;

R_{11} являє собою C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 галогеналкіл;

R_{13} являє собою галоген; і R_9 і R_{10} і m є такими, як визначено вище для формули (I); у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, мілбемициноксиму або моксидектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену або луфенуруону й щонайменше однією сполукою з фебантелу, левамізолу, пірантелу або празиквантелу; у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилалкіл- або 5-галогеналкілпіразол формули (IA) нижче:



(IA)

або його сіль, де:

R_{2a} являє собою $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} являє собою метил, етил або C_1 - C_4 галогеналкіл;

R_{4a} являє собою галоген;

R_{6a} являє собою C_1 - C_4 алкіл або галогеналкіл;

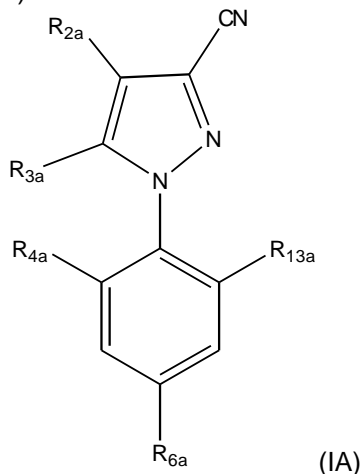
R_{13a} являє собою галоген;

R_{11a} являє собою C_1 - C_4 галогеналкіл; і

m дорівнює 0, 1 або 2; у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, селамектину, мілбемектину, мілбемицину D, мілбемициноксиму або моксидектину;

щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флуазурону, луфенурону або новалурону; і щонайменше однією сполукою з тіабендазолу, оксibenдазолу, мебендазолу, фенбендазолу, оксфендазолу, альбендазолу, триклабендазолу, фебантелу, левамизолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клосантелу, триклабендазолу, клорсулона, аміноацетонітрила, такого як монепантел, сполуки арилоазол-2-ілціаноетиламіну, такого як N-[2-(6-бром-2H-піразоло[4,3-b]піридин-2-іл)-2-ціано-2-метилетил]-4-трифторметоксибензамід, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилалкіл- або 5-галогеналкілпіразол формули (IA) нижче:



або його сіль, де:

R_{2a} являє собою $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} являє собою метил або етил;

R_{4a} являє собою галоген;

R_{6a} являє собою C_1 - C_4 галогеналкіл;

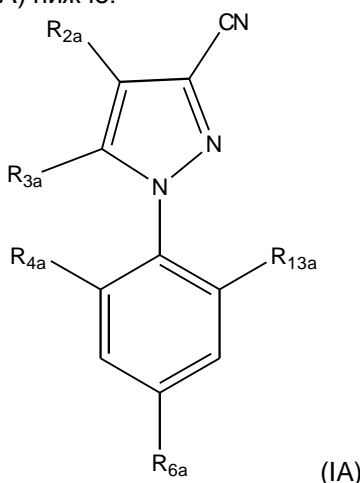
R_{13a} являє собою галоген;

R_{11a} являє собою $-CF_3$, $-CClF_2$ або $-CFCF_2$; і

m дорівнює 0, 1 або 2; у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину,

івермектину, мілбеміциноksиму або моксидектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену або луфенурону; і щонайменше однією сполукою з фебантелу, левамизолу, пірантелу або празиквантелу; у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 1-арилалкіл- або 5-галогеналкілпіразол формули (IA) нижче:



або його сіль, де:

R_{2a} являє собою $-S(O)_m R_{11a}$;

R_{3a} являє собою метил;

R_{4a} являє собою $-Cl$;

R_{6a} являє собою $-CF_3$;

R_{13a} являє собою $-F$;

R_{11a} являє собою $-CFCl_2$ або CF_3 ; і

т дорівнює 0, 1 або 2; у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, мілбемициноксиму або моксидектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену або луфенурону; і щонайменше однією сполукою з фебантелу, левамизолу, пірантелу або празиквантелу; у комбінації з фармаєвтично прийнятним носієм або розріджувачем.

У кращому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол (фіпроніл) у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, селамектину, мілбемектину, мілбемицину D, мілбемициноксиму або моксидектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флуазурону, луфенурону або новалурону; і щонайменше однією сполукою з тіабендазолу, оксibenдазолу, мебендазолу, фенбендазолу, оксфендазолу, альбендазолу, триклабендазолу, фебантелу, левамизолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клосантелу, клорсулона, аміноацетонітрилу, такого як монепантел, сполуки арилоазол-2-ілціаноетиламіну, такого як N-[2-(6-бром-2H-піразоло[4,3-b]піридин-2-іл)-2-ціано-2-метилетил]-4-трифторметоксibenзамід, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому кращому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол (фіпроніл) у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, мілбемициноксиму або моксидектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флуазурону, луфенурону або новалурону; і щонайменше однією сполукою з альбендазолу, триклабендазолу, левамизолу, пірантелу або празиквантелу, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Ще в іншому кращому варіанті здійснення винахід належить до суміші, що містить 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол (фіпроніл) у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, мілбемициноксиму або моксидектину; щонайменше однією сполукою з (S)-метопрену, пірипроксифену, луфенурону або новалурону; і щонайменше однією сполукою з левамизолу, фебантелу, пірантелу або празиквантелу, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В іншому кращому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол (фіпроніл) у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, мілбемициноксиму або моксидектину; (S)-метопрену; і щонайменше однією сполукою з фебантелу, пірантелу або празиквантелу, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Ще в іншому кращому варіанті здійснення винахід належить до композиції, що містить 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол (фіпроніл) у комбінації із щонайменше однією сполукою з еприномектину, івермектину, мілбемициноксиму; (S)-метопрену; або празиквантелу, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

Було зненацька виявлено, що композиції за винаходом, які містять у собі щонайменше чотири різні активні агенти в системі носія, сумісної з кожним з активних агентів, є стабільними й ефективними проти широкого спектра ектопаразитів і ендopаразитів. Фахівцєві в даній області зрозуміло, що введення декількох активних агентів у єдину композицію без впливу на стабільність активних речовин під час зберігання або ефективність кожного активного компонента при введенні, є вкрай складним і непередбаченим. Чотири класи активних агентів, включених до композиції за винаходом мають суттєво різні структури й, отже, мають різні вимоги з розчинності й стабільності. Це представляє серйозну проблему при веденні декількох активних речовин до єдиного складу, особливо, у суміші, які вимагають знаходження чотирьох активних агентів у розчині, наприклад, у сумішах для обмивання або крапкової обробки. Розчинність, $\log P$, молекулярна вага й інші фізичні характеристики кожної активної речовини в системі носія впливають на можливість доставки лікарського препарату на вовняний покрив тварини або проникнення в шкіру в міру необхідності. Добір підходящої системи носія, яка здатна розчинити кожний з активних агентів і утворювати стабільний розчин, забезпечуючи в той же час можливість доставки активних речовин у необхідній концентрації в цільові місця розташування на тілі тварині, є дуже важким завданням, непередбаченим й неочевидним.

Більше того, добір системи носія, придатної для одержання стабільної композиції, що містить чотири різні класи активних агентів, також є важким і неочевидним.

У даній області добре відомо, що дуже важко скласти рецептуру, що включає активні агенти типу макроциклічного лактону разом з деякими іншими активними компонентами, що пов'язане

з різними вимогами до носія й тенденцією макроциклічних лактонів до розкладання в певних розчинниках. Авермектини й мілбемицини погано розчинні у воді й не сумісні з кислим середовищем, у той час як деякі антигельмінтні агенти, такі як левамизол, більше розчинні у воді й вимагають кислого рН для оптимальної стабільності (дивися США 2006/012861 A1).

Наприклад, WO 00/74489 описує рідкі композиції, що містять макроциклічний лактон і інший антигельмінтний засіб (левамізол), де композиція містить окремі фази, що містять різні активні речовини, щоб задовольнити різні вимоги з розчинності й стабільності для кожного активного компонента. У патенті США № 6489303 (Jancys et al.) описане, що змішування макроциклічного лактону й іншого нерозчинного антигельмінтного агента приводило до збільшення швидкості розкладання активного агента на основі макроциклічного лактону, і що для стабілізації суміші потрібен був додатковий надлишок антиоксиданту. Таким чином, комбінування чотирьох активних агентів, у тому числі макроциклічного лактону, в одній рідкій композиції, що є одночасно й стабільною протягом тривалого періоду часу, і ефективною проти широкого спектра ектопаразитів і ендopаразитів, являє собою значне досягнення в області ветеринарної медицини, і не є передбачуваним або очевидним.

Композиції за даним винаходом поєднують активні агенти, які є ефективними у відношенні як внутрішніх, так і зовнішніх паразитів. Наприклад, 1-арилпіразоли й сполуки IGR, такі як фіпроніл і метопрен є активними проти бліх і іксодових кліщів на волосяному покриві тварини, де блохи й кліщі вступають у контакт із сполуками. Напроти, макроциклічні лактони й антигельмінтні сполуки проявляють свою активність відносно внутрішніх паразитів, таких як паразитичні черви, за допомогою системного впливу. Через те, що носій, засіб доставки композиції, має вирішальний вплив на розподіл активних речовин на тварині, украй проблематично одержати суміш, що містить у якійсь одній системі рідкого носія комбінацію активних агентів, для якої досить лише якогось одного із системного або місцевого впливу для досягнення бажаної ефективності як у відношенні внутрішніх, так і відносно зовнішніх паразитів. Таким чином, композиції за винаходом, які в деяких варіантах здійснення винаходу представлені у формі розчинів для зовнішнього нанесення в однорідному носії, є унікальними в тому плані, що вони дозволяють добитися тривалої відмінної ефективності проти зовнішніх паразитів, таких як блохи й іксодові кліщі, у той же час забезпечуючи ефективний контроль внутрішніх паразитів, таких як *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт), круглих гельмінтів і інших паразитичних черв'яків. Зненацька виявилось, що композиції за винаходом дозволяють досягти необхідного розподілу ефективної кількості кожного різного активного компонента в необхідному місці тварини, що дозволяє добитися чудової ефективності проти небезпечних внутрішніх і зовнішніх паразитів, що продемонстроване в прикладах. Зокрема, чудова ефективність досягалася проти *Dirofilaria immitis* (серцевого гельмінта), круглих гельмінтів, включаючи *T.cati*, стрічкових гельмінтів, включаючи *D.caninum*, і анкілостоми, включаючи *A. tubaeforme*, при одночасному досягненні тривалої ефективності проти бліх і кліщів, що є унікальним і заслуговує на увагу.

Добре відомо, що активні компоненти на основі макроциклічних лактонів і антигельмінтні активні речовини повинні проникнути в кров, щоб бути ефективними проти внутрішніх паразитів. Таким чином, суміші, спрямовані на лікування й контроль ендopаразитів, як правило, містять сильні розчинники й/або агенти, що поліпшують проникнення, які можуть порушити бар'єрну функцію рогового шару для проходження активних компонентів у кров. Приклади розчинників із зазначеною властивістю, включають, серед інших, диметилсульфоксид і диметилізосорбід. Підсилювачі проникнення містять у собі, серед іншого, сполуки з полярною головною групою й довгими алкільними ланцюгами, такі як неіонні поверхнево-активні речовини, олеїнова кислота, децилметилсульфоксид і Azone.

Однак такий підхід не годиться для використання з такими активними агентами, як 1-арилпіразол або активні компоненти IGR, які, для того, щоб бути ефективними проти ектопаразитів, таких як блохи й іксодові кліщі, повинні бути присутніми в ефективній концентрації на поверхні (волосяному покриві) тварини тоді як надмірне проникнення зазначених активних компонентів у кров може привести до зниження ефективності проти ектопаразитів, присутніх на поверхні тварини. Крім того, добре відомо, що високі концентрації певних арилпіразолів у крові можуть призвести до несприятливих наслідків. Таким чином, припускають, що використання тих розчинників або підсилювачів проникнення, які забезпечують достатню концентрацію активних агентів типу макроциклічного лактону й антигельмінтної сполуки в крові шляхом ослаблення бар'єрної функції рогового шару, не буде підходити для сумішей, що містять активні компоненти, які повинні діяти на поверхні тварини.

Зненацька було виявлено, що композиції для зовнішнього нанесення за даним винаходом дозволяють досягти як ефективного трансдермального проникнення активних агентів типу

макроциклічного лактону й антигельмінтної сполуки, при цьому забезпечуючи ефективні кількості активних агентів типу 1-арипіразолу й IGR на поверхні тварини. Цей результат є несподіваним, тому що очікувалося, що використання розчинників, відомих у якості підсилювачів проникнення в кров, також привело б до потрапляння в системний кровоток і

більших кількостей активних агентів типу 1-арипіразолу й IGR, заважаючи підтримці ефективних концентрацій ектопаразитицидів на поверхні тварини. Композиції за винаходом здатні ефективно контролювати як ендopазитів, так і ектопаразитів шляхом досягнення ефективних концентрацій кожного активного компонента в потрібних місцях на тілі тварини.

У кращому варіанті здійснення композицій за винаходом композиція може бути у формі рідкого розчину або суспензії. Фармацевтично прийнятний носій може бути будь-яким підходящим носієм або розріджувачем, звичайно використовуваним у композиціях даної області техніки, включаючи водні або органічні розчинники або суміші розчинників. Зазначені органічні розчинники можуть бути виявлені, наприклад, в Remington Pharmaceutical Sciences, 16th Edition (1986). Органічні розчинники, які можуть бути використані у винаході, включають описані вище розчинники, і включають (але не обмежуються тільки ними) ацетилтрибутилцитрат, олеїнову кислоту, складні ефіри жирних кислот, такі як складний диметилловий ефір, діізобутиладипат, діізопропіладипат (також відомий як CERAPHYL 230), кетони, включаючи ацетон, метилізобутилкетон (MIK) і метилетилкетон і т.п., ацетонітрил, бензиловий спирт, метанол, етиловий спирт, ізопропанол, бутанол, прості ароматичні ефіри, такі як анізол, бутилдигліколь, амід, у тому числі диметилацетамід і диметилформамід, диметилсульфоксид, етиленгліколь, пропіленгліколь, прості ефіри гліколей, включаючи монометилловий ефір пропіленгліколю, моноетилловий ефір пропіленгліколю, н-бутиловий ефір дипропіленгліколю, моноетилловий ефір етиленгліколю, монометилловий ефір етиленгліколю, моноетилловий ефір диетилгліколю, гліколькарбонати, монометилацетамід, монометилловий ефір дипропіленгліколю, рідкі поліоксиетилгліколи (ПЕГ) з різними середніми молекулярними діапазонами маси, 2-піролідон, включаючи N-метилпіролідон, гліцеролформаль, диметилізосорбід, триацетин, складні ефіри C₁-C₁₀ карбонових кислот, такі як бутил або октилацетат, бензилацетат, арилові ефіри включаючи бензилбензоат, етилбензоат і т.п., пропіленкарбонат, бутиленкарбонат і диетилфталат, або суміш щонайменше двох із зазначених розчинників.

Зазначені розчинники можуть бути доповнені різними наповнювачами відповідно до природи потрібних фаз, наприклад, C₈-C₁₀ каприловим/каприновим тригліцеридом (ESTASAN або MIGLYOL 812), олеїною кислотою або пропіленгліколем.

В одному з варіантів винаходу фармацевтично прийнятний носій суміші містить C₁-C₁₀ спирти або їх складні ефіри (включаючи ацетати, такі як етилацетат і т.п.), C₁₀-C₁₈ насичені жирні кислоти або їх ефіри, C₁₀-C₁₈ мононенасичені жирні кислоти або їх ефіри, моноетери або диетери аліфатичних дикарбонових кислот або їх суміші.

У деяких кращих варіантах здійснення винаходу носієм або розріджувачем є похідне гліцерину, включаючи (але, не обмежуючись тільки цими варіантами) складні моноетери гліцерину (наприклад, моногліцериди), складні диетери гліцерину (наприклад, дигліцериди), складні триетери гліцерину (наприклад, тригліцериди, такі як триацетин), або гліцеролформаль, або їх суміші. Гліцеролформаль являє собою суміш 5-гідрокси-1,3-диоксану й 4-гідроксиметил-1,3-диоксолану (приблизно 60:40), які являють собою циклічні простоефірні сполуки, отримані із гліцерину, що й мають 2 атоми кисню в кільцевій структурі й заміщені спиртовою групою. Гліцеролформаль являє собою розчинник зі слабким запахом і низькою токсичністю для широкого спектра застосувань у фармацевтичній і косметичній промисловості, включаючи анти-паразитарні ветеринарні суміші.

В іншому варіанті здійснення винаходу органічні розчинники можуть містити діізопропіладипат, монометилловий ефір дипропіленгліколю, монометилловий ефір пропіленгліколю, 2-піролідон, у тому числі N-метилпіролідон, моноетилловий ефір диетилгліколю, триацетин, бутилацетат, октилацетат, пропіленкарбонат, олеїнову кислоту, або суміш щонайменше двох із цих розчинників.

В одному варіанті здійснення винаходу кращі розчинники включають складні ефіри C₁-C₁₀ карбонових кислот, такі як бутил або октилацетат.

У деяких варіантах здійснення винаходу носій містить диметилізосорбід. Диметилізосорбід (DMI) є високочистим розчинником і носієм, який забезпечує безпечний, ефективний механізм підвищення ефективності доставки активних інгредієнтів у продуктах особистої гігієни й фармацевтичних сумішах. Крім того, диметилізосорбід іноді використовується в якості підсилювача проникності епідермісу, забезпечуючи підвищене проникнення активних агентів в епідерміс. Він також може забезпечити доставку активних агентів у шкіру, уникаючи при цьому кристалізації активного агента, яка серйозно обмежує ефективність суміші. Диметилізосорбід

розчинний у різних рідинах, включаючи воду, бавовняну олію, ізопропанол, ізопропілміристат, пропіленгліколь, полісорбат 20 і полісорбат 80. Він не розчиняється в гідрогенізованій рициновій олії, ланоліні, мінеральних маслах або силіконовому маслі (диметиконі).

В інших варіантах здійснення винаходу носій або розріджувач може бути диметилсульфоксидом (ДМСО), похідними гліколю, такими як, наприклад, пропіленгліколь, прості ефіри гліколю, поліетиленгліколями або гліцерином. У якості носія або розріджувача також можуть бути згадані рослинні олії, такі як (але не тільки ці) соєва олія, арахісова олія, рицинова олія, кукурудзяна олія, бавовняна олія, маслинова олія, олія з виноградних кісточок, соняшникова олія і т.д.; мінеральні масла, такі як (але не тільки ці) вазелін, парафін, силікон і т.д.; аліфатичні або циклічні вуглеводні або, альтернативно, наприклад, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга (наприклад, C_8 - C_{12}), або їх суміші.

Композиції за винаходом можуть мати різні форми, що підходять для різних форм введення, включаючи (але без обмеження тільки ними) пероральні суміші, ін'єкційні суміші й зовнішні, шкірні й підшкірні суміші.

У деяких варіантах здійснення композиції за винаходом можуть перебувати у формі, придатній для перорального застосування, наприклад, у якості приманки (див., наприклад, патент США № 4564631, який включений у даний опис за допомогою посилання), дієтичних (харчових) добавок, пастилок, льодяників, жувальних таблеток, таблеток, твердих або м'яких капсул, емульсій, водних або масляних суспензій, водних або масляних розчинів, пероральних складів у вигляді киселю, диспергуємих порошків або гранул, сиропів або еліксирів, кишкових препаратів або паст. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані відповідно до будь-якого способу, відомого в даній області для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або декілька агентів, обраних із групи, яка складається з підсолоджувачів компонентів, що гірчать, ароматизаторів, барвників і консервантів з метою забезпечення фармацевтично збалансованих і приємних на смак препаратів.

Таблетки можуть містити активний інгредієнт у суміші з нетоксичними, фармацевтично прийнятними наповнювачами, які придатні для виготовлення таблеток. Ці наповнювачі можуть бути, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; агентами гранулювання й розпушувачами, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальними речовинами, наприклад крохмаль, желатин або гуміарабік речовинами, що й змащують, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк, таблетки можуть бути без покриття або вони можуть бути покриті за допомогою відомих методів, щоб затримати розпад і поглинання в шлунково-кишковому тракті й тим самим забезпечити стійку дію протягом більш тривалого періоду часу. Наприклад, для тимчасової затримки може бути використана така речовина, як моностеарат гліцерину або гліцерилдистеарат. Таблетки також можуть бути покриті за допомогою методики, описаної в патентах США № 4256108, 4166452 і 4265874, які у всій їхній повноті включені в даний опис за допомогою посилання, щоб сформувати осмотичні терапевтичні таблетки з контрольованим вивільненням.

Суміші для перорального застосування можуть бути твердими желатиновими капсулами, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном. Капсули також можуть бути м'якими желатиновими капсулами, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або здатними змішуватися з водою розчинниками, такими як пропіленгліколь, ПЕГлі й етанол, або з органічним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або маслиною олією.

Композиції за винаходом можуть також бути у вигляді емульсій типу олія-в-воді або воді-в-олії. У якості органічної фази може використовуватися рослинна олія, наприклад, маслинова олія або арахісове масло, або мінеральне масло, наприклад, вазелінове масло або їх суміші. Підходящі емульгатори можуть бути природними фосфатидами, наприклад, соєвим лецитином, і складними ефірами або частковими складними ефірами, отриманими з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, моноолеату сорбітану, і продуктів конденсації зазначених часткових ефірів з оксидом етилену, наприклад, поліоксиетилensorбітанмоноолеату. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі, агенти, що гірчать, ароматизатори та/або консерванти.

В одному з варіантів суміші композиції за винаходом перебувають у формі мікроемульсії. Мікроемульсії добре підходять у якості рідкої системи носія. Мікроемульсії являють собою четвертинні системи, що включають водну фазу, органічну фазу, поверхнево-активну речовину й вторинну поверхнево-активну речовину. Вони є прозорими й ізотропними рідинами. Мікроемульсії складаються зі стабільних дисперсій мікрокрапель водної фази в органічній фазі або, навпаки, мікрокрапель органічної фази у водній фазі. Розмір зазначених мікрокрапель

становить менше 200 нм (від 1000 до 100000 нм для емульсії). Міжфазна плівка складається із чергування поверхнево-активних (SA) і спів-поверхнево-активних (Co-SA) молекул, які за рахунок зниження поверхневого натягу дозволяють мікроемульсії формуватися спонтанно.

В одному варіанті здійснення органічна фаза може бути утворена з мінеральних або рослинних олій, з ненасичених поліглікозильованих гліцеридів або із тригліцеридів, або, альтернативно, із суміші таких сполук. В одному варіанті здійснення органічна фаза складається із тригліцеридів. В іншому варіанті здійснення тригліцериди являють собою тригліцериди середньої довжини ланцюга, наприклад, C₈-C₁₀ каприловий/каприновий тригліцерид. Інший варіант здійснення органічної фази відповідає % об/об, обраному з діапазону від приблизно 2 до приблизно 15 %, від приблизно 7 до приблизно 10 %, і від приблизно 8 до приблизно 9 % об/об мікроемульсії.

Водна фаза містить у собі, наприклад, воду або похідні гліколю, такі як пропіленгліколь, прості ефіри гліколю, поліетиленгліколі або гліцерин. В одному варіанті здійснення гліколь вибирають із групи, яка складається із пропіленгліколю, моноетилового ефіру диетиленгліколю, моноетилового ефіру дипропіленгліколю і їх суміші. Взагалі, частка водної фази буде становити від приблизно 1 до приблизно 4 % об/об в мікроемульсії.

Поверхнево-активні речовини для мікроемульсії включають моноетиловий ефір диетиленгліколю, монометиловий ефір дипропіленгліколю, полігліколізовані C₈-C₁₀ гліцериди або полігліцерил-6 діолеат. На додаток до зазначених поверхнево-активних речовин, вторинні поверхнево-активні речовини включають спирти з коротким ланцюгом, такі як етанол і пропанол.

Деякі сполуки є спільними для трьох обговорюваних вище компонентів, а саме, для водної фази, поверхнево-активної речовини й вторинної поверхнево-активної речовини. Однак рівень кваліфікації практикуючого фахівця дозволяє використовувати й різні сполуки для кожного компонента суміші.

Масляні суспензії можуть бути отримані шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, арахісовому маслі, маслиновій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як вазелінове масло. Масляні суспензії можуть містити загущувач, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, такі як сахароза, сахарин або аспартам, гіркі компоненти й ароматизатори можуть бути додані, щоб забезпечити прийнятний за смаком пероральний препарат. Ці композиції можуть бути збережені шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота або інших відомих консервантів.

Водні суспензії можуть містити активні речовини в суміші з наповнювачами, придатними для виготовлення водних суспензій. Такі наповнювачі являють собою суспендуючі агенти, наприклад, натрію карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакант і аравійську камедь; диспергуючі або зволожуючі агенти можуть бути природними фосфатидами, наприклад лецитином, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад поліоксиетиленстеарат, або продуктами конденсації етиленоксиду із довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продуктами конденсації етиленоксиду із частковими ефірами, отриманими з жирних кислот і гекситу, такими як поліоксиетиленсорбіт-моноолеат, або продуктами конденсації етиленоксиду із частковими ефірами, отриманими з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів, наприклад етил або н-пропіл п-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів, і один або більше підсолоджувачів і/або компонентів, що надають гіркий смак, таких як речовини, викладені вище.

Сиропа й еліксири можуть бути приготовлені з підсолоджувачами, наприклад, гліцерином, пропіленгліколем, сорбітом або сахарозою. Такі суміші можуть містити також заспокійливий засіб, консервант, ароматизатор(и) і/або барвник(и).

В іншому варіанті здійснення винаходу композиція може бути у вигляді пасти. Приклади варіантів здійснення у формі пасти включають (але не обмежуються тільки ними) варіанти, описані в патентах США №№ 6787342 і 7001889, обидва включені в даний опис за допомогою посилання. На додаток до активного агента за винаходом, паста може також містити діоксид кремнію; модифікатор в'язкості; носій; необов'язково, абсорбент, і, необов'язково, барвник, стабілізатор, поверхнево-активну речовину, або консервант.

В одному варіанті здійснення винаходу спосіб одержання суміші у вигляді пасти включає стадії:

(а) розчинення або диспергування активного агента в носії шляхом змішування;

(b) додавання діоксиду кремнію до носія, що містить розчинену сполуку-активний агент, і перемішування доти, поки діоксид кремнію не диспергується в носії;

(c) відстоювання проміжного продукту, отриманого на стадії (b), протягом часу, достатнього для того, щоб повітря, захоплене під час стадії (b), вийшло, і

5 (d) додавання модифікатора в'язкості до проміжного продукту при перемішуванні до одержання однорідної пасту.

Вищевказані стадії є ілюстративними й не обмежують даний винахід. Наприклад, стадія (a) може бути останньою стадією.

10 В одному з варіантів здійснення суміш являє собою пасту, що містить сполуку-активний агент, діоксид кремнію, модифікатор в'язкості, абсорбент, барвник і гідрофільний носій, який являє собою триацетин, моногліцерид, дигліцерид або тригліцерид. Паста може також включати модифікатор в'язкості, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) ПЕГ-200, ПЕГ-300, ПЕГ-400, ПЕГ-600, моноетаноламін, триетаноламін, гліцерин, пропіленгліколь, поліоксиетилен (20) сорбітанмоноолеат (полісорбат 80 або Tween 80), або поліоксамери (наприклад, Pluronic L 81);

15 абсорбент, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) карбонат магнію, карбонат кальцію, крохмаль або целюлозу і її похідні.

До сумішей за винаходом можуть бути додані барвники. Барвники, передбачені даним винаходом, є відомими в даній області барвниками. Конкретні барвники включають, наприклад, барвники, FD & C Blue # 1 Aluminum Lake, карамель, барвник на основі оксиду заліза або суміш

20 кожного з вищенаведених барвників. Особливо бажаними є органічні барвники й діоксид титану. Кращі діапазони включають від приблизно 0,5 % до приблизно 25 %.

У деяких варіантах здійснення винаходу композиції можуть бути у формі стерильних ін'єкційних розчинів або водних або маслянистих суспензій. Зазначені суспензії можуть бути отримані відповідно до рівня техніки з використанням придатних диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуєчих агентів, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може бути також стерильним ін'єкційним розчином або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв і розчинників, які можуть бути використані, можна

30 перелічити воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Також можуть бути використані співрозчинники, такі як етанол, пропіленгліколь або поліетиленгліколи. Можуть бути використані консерванти, такі як фенол або бензиловий спирт.

Крім того, у якості розчинника або суспензійного середовища звичайно використовують стерильні жирні масла. Для цієї мети може бути використане будь-яке м'яке жирне масло, включаючи синтетичні моно-або дигліцерида. Крім того, у підготовці ін'єкцій знаходять застосування жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

У кращому варіанті здійснення винаходу представлені композиції, що підходять для місцевого введення тваринам. Зовнішні, шкірні й підшкірні суміші можуть містити в собі емульсії, креми, мазі, гелі, пасту, порошки, шампуні, суміші для обливання, готові до використання суміші, розчини для крапкової обробки й суспензії. Місцеве застосування композицій за

40 винаходом дозволяє доставляти активні агенти й поширювати через сальні залози тварини або весь волоссяний покрив і/або дозволяє деяким активним агентам досягти системного ефекту (концентрація в плазмі крові). Коли сполука поширюється через сальні залози, сальні залози можуть виступати в якості резервуара, у результаті чого ефект там може бути тривалим, наприклад, 1-2 місяці або довше. Cotchet і співавтори повідомили про розподіл фіпронілу, сполуки 1-арилпіразолу, у роговий шар, життєздатний епідерміс і сальні залози та епітеліальні шари гончих собак після проведення крапкової обробки (див. Cochet et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22(3), 211-216). Публікація показала, що використовуючи мічений ¹⁴C лікарський препарат, фіпроніл зміщується від крапки застосування й поширюється на всю

50 поверхню шкіри, де він постійно виявлявся аж до 56 днів після обробки. У кращому варіанті композиції за винаходом перебувають у формі суміші для крапкової обробки, який наноситься на локалізовану область на тілі тварини, а не на всю або більшу частину шерсті тварини. В одному з варіантів здійснення ця локалізована область перебуває між лопатками. Суміші для крапкової обробки відповідно до даного винаходу забезпечують тривалу ефективність проти ектопаразитів і ендопаразитів широкого спектру, у тих випадках

55 коли розчин наноситься на ссавця або птаха. Суміші для крапкової обробки належать до місцевого застосування концентрованого розчину, суспензії, мікроемульсії або емульсії для періодичного застосування до крапкового положення на тварині, як правило, між двома плечима (розчин типу "на холку").

60 Суміші для крапкової обробки є добре відомими методами для зовнішньої доставки противопаразитарного агента для обмеженої області тіла хазяїна. Так, наприклад, патенти США

№№ 5045536 6426333, 6482425, 6962713 і 6998131, усі включені в даний опис за допомогою посилання, описують суміші для крапкового застосування. Публікація WO 01/957715, також включена в даний опис за допомогою посилання, описує спосіб боротьби з ектопаразитами у дрібних гризунів, а також припинення або профілактику захворювань, викликаних членистоногими у дрібних гризунів, які включають нанесення сумішей для зовнішнього нанесення, таких як композиції для крапкового нанесення, на шкіру або волоссяний покрив гризунів.

Для композицій крапкової обробки фармацевтично прийнятний носій може бути рідким носієм, як описано в даному описі, і іншими носіями, описаними в рівні техніці, наприклад, у патенті США № 6426333, який включений у даний опис за допомогою посилання. У деяких варіантах здійснення винаходу рідкий носій може необов'язково містити інгібітор кристалізації, такий як інгібітори кристалізації, описані нижче, або їх суміші, для того, щоб сповільнювати утворення кристалів або осадження активних компонентів.

Ветеринарно прийнятний носій звичайно включає розріджувач або носій (наповнювач), у яких активні речовини є розчинними. Як відомо фахівцям в даній області техніки, носій або розріджувач композицій для зовнішнього застосування повинні могли доставити активні речовини в цільові місця, не дозволяючи активним речовинам осаджуватися з розчину або формувати кристали. У деяких варіантах здійснення винаходу сам носій або розріджувач композицій буде підходити для того, щоб уникнути осадження або кристалізації активних речовин. В інших варіантах здійснення винаходу композиції можуть включати інгібітор кристалізації на додаток до носія або розріджувача.

В одному з варіантів винаходу носій для композиції для крапкового нанесення може містити діізопропіладипат, монометилловий ефір дипропіленгліколю, монометилловий ефір пропіленгліколю, 2-піролідон, N-метилпіролідон, моноетилловий ефір диетиленгліколю, триацетин, бутилацетат, октилацетат, пропіленкарбонат, олеїнову кислоту, або суміш щонайменше двох із зазначених розчинників.

В іншому варіанті здійснення винаходу фармацевтично прийнятний носій суміші містить C₁-C₁₀ спирти або їх складні ефіри (включаючи ацетати, такі як етилацетат і т.п.), C₁₀-C₁₈ насичені жирні кислоти або їх ефіри, C₁₀-C₁₈ мононенасичені жирні кислоти або їх ефіри, моноетифіри або диефіри аліфатичних дикарбонових кислот або їх сумішей.

У ще одному варіанті винаходу кращі розчинники включають C₁-C₁₀ ефіри карбонових кислот, такі як бутил або октилацетат.

В іншому кращому варіанті винаходу композиції за винаходом, які є придатними для місцевого застосування, будуть містити носії, отримані із гліцерину, включаючи складні моноетифіри гліцерину (наприклад, моногліцериди), складні диефіри гліцерину (наприклад, дигліцериди), складні триетифіри гліцерину (наприклад, тригліцериди, такі як триацетин), гліцеролформаль, або їх суміші.

В іншому кращому варіанті здійснення композиції за винаходом для зовнішнього застосування можуть містити спирт, включаючи етанол або ізопропанол, пропіленгліколь, диметилізосорбід (DMI), 2-піролідон, N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, гліцеролформаль, прості ефіри гліколю, включаючи моноетилловий ефір диетиленгліколю, монометилловий ефір диетиленгліколю й т.п., або їх суміші.

У ще одному кращому варіанті здійснення композиції для зовнішнього застосування за винаходом будуть містити гліцеролформаль, диметилізосорбід, N-метилпіролідон, моноетилловий ефір диетиленгліколю, або їх суміші. У ще одному варіанті здійснення винаходу композиції для зовнішнього застосування будуть містити гліцеролформаль, диметилізосорбід, або їх суміш.

Суміші для крапкового нанесення, описані, наприклад, у патенті США № 7262214 (включений у даний опис за допомогою посилання), можуть бути отримані шляхом розчинення активних інгредієнтів у фармацевтично або ветеринарно прийнятному носії. Крім того, суміш для крапкового нанесення може бути отримана шляхом інкапсуляції активних інгредієнтів, щоб залишити залишок терапевтичного агента на поверхні тіла тварини. Масовий вміст терапевтичного агента в комбінації буде мінятися залежно від виду тварини-хазяїна, що підлягає лікуванню, тяжкості й типу інфекції й ваги тіла хазяїна.

Суміші для обливання описані, наприклад, у патенті США № 6010710, який включений у даний опис за допомогою посилання. Деякі суміші для обливання є переважно масляними й, як правило, містять розріджувач або наповнювач (носій), а також розчинник (наприклад, органічний розчинник) для активного інгредієнта, якщо останній не розчинний у розріджувачі. Інші суміші для обливання можуть бути в гідрофільних носіях. Суміш для обливання може наноситися на домашніх тварин, таких як велика рогата худоба й вівці. Як правило, суміші для

обливання наносять тваринам у вигляді смуги на зовнішню поверхню тіла тварини, наприклад, смугою від голови до хвоста тварини. В одному варіанті здійснення спосіб включає застосування розчину до свійських тварин до того, як вони надходять у відгодівельний сектор. Також можливо, що таке застосування є останньою операцією перед забоєм тварин.

Композиції за винаходом також можуть використовуватися в нашійнику, так як описано в патенті США 5885607, включеному в даний опис за допомогою посилання. У рамках винаходу можуть бути використані матриці, звичайно використовувані для виробництва нашійників. В одному з варіантів здійснення нашійників, який може бути згаданий, використовуються матриці на основі ПВХ (полівінілхлорид), як описано в патентах США № 3318769, 3852416, 4150109 і 5437869 (усі включені в даний опис за допомогою посилань) і інших вінілових полімерів.

Пластифікатори можуть бути обрані, зокрема, з адипатів, фталатів, фосфатів і цитратів. В іншому варіанті здійснення нашійника до ПВХ також додають один або більше пластифікаторів, де зазначені пластифікатори вибираються, зокрема, з наступних сполук: диетилфталат, диоктилсебацат, диоктиладипат, діізодецилфталат, ацетилтрибутилцитрат, диетилгексилфталат, ди-н-бутилфталат, бензилбутилфталат, ацетилтрибутилцитрат, трикрезилфосфат і 2-етилгексилдифенілфосфат.

В іншому варіанті здійснення нашійника ПВХ матриця використовується в присутності первинного залишкового пластифікатора й вторинного пластифікатора, зокрема, відповідно до EP 0 539 295 і EP 0 537 998.

Із числа вторинних пластифікаторів можна згадати наступні продукти: ацетилтриетилцитрат, триетилцитрат, триацетин, моноетиловий ефір диетиленгліколю, трифенілфосфат. До нього також може бути доданий звичайний стабілізатор.

З метою даного винаходу термін "зовнішнє обладнання" слід розуміти стосовно до будь-якого обладнання, яке може бути прикріплене із зовнішньої сторони тіла тварини для того, щоб забезпечити ту ж функцію, що й нашійник.

Як правило, активні агенти на основі 1-арилпіразолу(ів) присутні в складі в концентрації від приблизно 1 до приблизно 25 % (вага/об.). У деяких варіантах здійснення винаходу активні агенти на основі 1-арилпіразолу(ів) присутні у суміші в концентрації від приблизно 1 до приблизно 20 % або від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.). У ще одному варіанті здійснення винаходу активний(і) агент(и) на основі 1-арилпіразолу присутні в складі в концентрації приблизно 8-12 % (вага/об.).

Як правило, суміші за даним винаходом містять від приблизно 0,01 до приблизно 10 % (вага/об.) активного(их) агента(ів) на основі макроциклічного лактону. Більш типово, суміші містять від приблизно 0,01 до приблизно 5 % або від приблизно 0,01 % до приблизно 2 % (вага/об.) активного(их) агента(ів) на основі макроциклічного лактону. Переважно, суміші містять від приблизно 0,1 до приблизно 5 % або від приблизно 0,1 до приблизно 1 % (вага/об.) активного(их) агента(ів) на основі макроциклічного лактону.

Нові й винахідницькі суміші містять, як правило, від приблизно 1 до приблизно 30 % (вага/об.) щонайменше однієї IGR сполуки. В інших варіантах здійснення винаходу суміші містять від приблизно 1 до приблизно 20 % (вага/об.), від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) однієї або більше сполук IGR. Більш типово, активний агент присутній у композиції при концентрації близько 8-12 % (вага/об.).

Кількість антигельмінтного активного агента(ів) у композиції за винаходом, як правило, становить від приблизно 1 до приблизно 30 % (вага/об.). Більш типово, суміші містять від приблизно 1 до приблизно 20 % (вага/об.), від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.), або від приблизно 8 до приблизно 12 % (вага/об.).

В одному з варіантів здійснення винаходу суміші за винаходом містять від приблизно 5 до приблизно 15 % щонайменше одного 1-арилпіразолу(ів), від приблизно 0,01 до приблизно 5 % щонайменше одного макроциклічного лактону(ів), від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше одного IGR активного агента(ів) і від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше одного антигельмінтного активного агента(ів).

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом містять від приблизно 5 до приблизно 15 % щонайменше одного 1-арилпіразолу(ів), від приблизно 0,01 до приблизно 5 % щонайменше однієї сполуки з абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноксиму, моксидектину або немадектину; від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з азадирактину, діофенолану, феноксикарбу, гідропрену, кінопрену, метопрену, пірипроксифену, тетрагідроазадирактину, 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропіл)-5-(6-йод-3-піридилметокси)піридин-3-(2H)-ону, циромазину, хлорфлуазурону, дифлубензурана, флуазурону, флуциклоксурона, флуфеноксурона,

гексафлумуруна, луфенуруну, тебуфенозида, тefлубензуруна, трифлумуруна, новалурону, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторетокси) фенілсечовини або 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовини, і від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з тіабендазолу, камбендазолу, парбендазолу, оксibenдазолу, мебендазолу, флубендазолу, фенбендазолу, оксфендазолу, альбендазолу, циклобендазолу, триклабендазолу, фебантелу, тіофанату і його о, о-диметил аналогів, тетрамізолу, левамізолу, бутамізолу, пірантелу, оксантелу, морантелу, дізофенола, бефеніуму, теніум клозилату, метиридину, пірвінію хлориду, пірвінію памоата, дитіазанин йодиду, бітосканату, сурамін натрію, фталофіну, мірацилу D, мірасану, празиквантелу, клоназепаму і його 3-метил похідних, олтипразу, лукантону, гікантону, оксамніхину, амосканату, ніридазолу, нітросинілу, гексахлорофену, бітіонолу, бітіонол сульфоксиду, меніхлофолану, трибромсалану, оксиклозаніду, кліоксаніду, рафоксаніду, бротіаніду, бромоксаніду й клозантелу; 5 10 15 20

триклабендазолу, діамфенетиду, гетоліну, еметину, ареколіну, бунамідину, ніклозаміду, нітросканату, паромоміцину, паромоміцину II, депсипептиду, такого як емодепсид, аміноацетонітрилу, такого як монепантел, сполуки арилоазол-2-ілціаноетиламіну, такого як N-[2-(6-бром-2H-піразол[4,3-b] піридин-2-іл)-2-ціано-2-метилетил]-4-трифторметоксибензамід, парагерквamide, такого як дерквантел, або маркфортину A, B або C, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

У ще одному варіанті здійснення винаходу композиція включає від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше одного арилпіразолу(ів), від приблизно 0,01 до приблизно 5 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з еприномектину, івермектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноксиму або моксидектину; від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з (S)-метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флуазуруну, луфенуруну або новалурону, і від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з бензimidазольного антигельмінтика, імідазотіазольного антигельмінтика, тетрагідропіримідинового антигельмінтика, фенотіазину, піперазину, диалкілкарбамазину, етаноламінів, мірацилу, празиквантелу, похідних нодуліспорівної кислоти, аміноацетонітрильного антигельмінтика, арилоазол-2-ілціаноетиламінового антигельмінтика або сполуки парагерквamide як антигельмінтика.

У ще одному варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом містять від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше одного арилпіразолу(ів), від приблизно 0,01 до приблизно 2 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з еприномектину, івермектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміциноксиму, або моксидектину; від приблизно 5 до 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з (S)-метопрену, пірипроксифену, гідропрену, циромазину, флуазуруну, луфенуруну, або новалурону; і від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з тіабендазолу, камбендазолу, парбендазолу, оксibenдазолу, мебендазолу, флубендазолу, фенбендазолу, оксфендазолу, альбендазолу, циклобендазолу, триклабендазолу, фебантелу, тетрамізолу, левамізолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, триклабендазолу, емодепсиду, аміноацетонітрилу, такого як монепантел, сполуки арилоазол-2-ілціаноетиламіну, такого як N-[2-(6-бром-2H-піразол[4,3-b]піридин-2-іл)-2-ціано-2-метилетил]-4-трифторметоксибензамід, або парагерквamide, такого як дерквантел.

У переважному варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом містять від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) фіпронілу, від приблизно 0,01 до 2 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з еприномектину, івермектину, мілбеміциноксиму або моксидектину, від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з (S)-метопрену, пірипроксифену, або луфенуруну, і від приблизно 5 до приблизно 15 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з фебантелу, левамізолу, пірантелу або празиквантелу. В іншому кращому варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом містять від приблизно 8 до приблизно 12 % (вага/об.) фіпронілу, від приблизно 0,1 до 1 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з еприномектину, івермектину, мілбеміциноксиму або моксидектину, від приблизно 8 до приблизно 12 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки із (S)-метопрену, пірипроксифену або луфенуруну, і від приблизно 8 до приблизно 12 % (вага/об.) щонайменше однієї сполуки з фебантелу, левамізолу, пірантелу або празиквантелу.

У деяких варіантах здійснення винаходу до композицій для місцевого застосування за винаходом може бути доданий пом'якшувачий і/або, розподіляючий по поверхні й/або плівкоутворювальний агент. У деяких варіантах здійснення зм'якшувачі й/або, розподіляючі по поверхні й/або плівкоутворювальні агенти включають:

(а) полівінілпіролідон, полівінілові спирти, співполімери вінілацетату й вінілпіролідону, поліетиленгліколі, бензиловий спирт, манітол, гліцерин, сорбіт, поліоксиетильовані ефіри сорбіту, лецитин, натрій карбоксиметилцелюлозу, силіконові масла, полідіорганосилоксанові масла (такі як полідиметилсилоксанові (PDMS) масла), наприклад масла, що містять

функціональні групи силанолу, або 45V2 масло,
(b) аніонні поверхнево-активні речовини, такі як лужні стеарати, стеарати натрію, калію або амонію, стеарат кальцію, стеарат триетаноламіну; натрію абіетинат; алкілсульфати (наприклад, натрійлаурилсульфат і натрійцетилсульфат); додецилбензолсульфонат натрію, диоктилсульфосукцинат натрію; жирні кислоти (наприклад, кислоти, отримані з кокосового масла),

(с) катіонні поверхнево-активні речовини, такі як водорозчинні солі четвертинного амонію формули $N^+R'R''R'''Y^-$, у якій радикали R являють собою необов'язково гідроксильовані вуглеводневі радикали й Y-являє собою аніон сильної кислоти, такої як галогенід, сульфат і сульфонатні аніони; цетилтриметиламонійбромід є однією з катіонних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані,

(d) солі аміну формули $N^+R'R''R'''$, у якій радикали R являють собою необов'язково гідроксильовані вуглеводневі радикали; октадециламін гідрохлорид є однією з катіонних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані,

(е) неіонні поверхнево-активні речовини, такі як складні ефіри сорбіту, які є необов'язково поліоксиетильованими (наприклад, полісорбат 80), поліоксиетильовані прості алкілові ефіри; поліоксипропіловані жирні спирти, такі як поліоксипропілен-стироловий простий ефір, стеарат поліетиленгліколю, поліоксиетиленовані похідні рицинової олії, складні ефіри полігліцерину, поліоксиетиленовані жирні спирти, поліоксиетиленовані жирні кислоти, співполімери етиленоксиду й пропіленоксиду,

(f) амфотерні поверхнево-активні речовини, такі як заміщені лаурилові сполуки бетаїну й

(g) суміш щонайменше двох із зазначених агентів.

В одному варіанті здійснення винаходу пом'якшувач використовується в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 10 %, або від близько 0,25 до близько 5 % (вага/об.).

В одному з варіантів винаходу композиція може бути у вигляді розчину, готового до використання, як описано, наприклад, у патенті США № 6395765, який включений у даний опис за допомогою посилання. На додаток до активних агентів готовий до вживання розчин може містити носій або розріджувач, у тому числі органічний розчинник(i), і інгібітор кристалізації.

У деяких варіантах здійснення винаходу інгібітор кристалізації може бути присутнім у кількості від приблизно 1 до приблизно 30 % (вага/об.). Як правило, інгібітор кристалізації може бути присутнім у кількості від приблизно 1 % до приблизно 20 % (вага/об.), або від приблизно 5 % до приблизно 15 % (вага/об.). Прийнятні інгібітори являють собою інгібітори, додавання яких до суміші сповільнює утворення кристалів активних речовин під час застосування суміші. У деяких варіантах здійснення винаходу композиції можуть включати й інші інгібітори кристалізації, крім тих, які перераховані в даному документі. У цих варіантах придатність інгібітору кристалізації може бути визначена шляхом тестування його здатності сповільнювати утворення кристалів так, щоб зразок, що містить 10 % (вага/об.) 1-арилпіразолу в розчиннику, як описано вище, з 10 % (вага/об.) інгібітору кристалізації утворював би менш 20, переважно менш 10 кристалів при розміщенні на предметному склі при 20°C протягом 24 годин.

Інгібітори кристалізації, корисні для даного винаходу, включають наступні сполуки, але не обмежуються тільки ними:

(а) полівінілпіролідон, полівінілові спирти, співполімери вінілацетату й вінілпіролідону, 2-піролідон, включаючи N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, поліетиленгліколі, бензиловий спирт, манітол, гліцерин, сорбіт або поліоксиетиленовані ефіри сорбіту; лецитин, карбоксиметилцелюлоза натрію, або акрилові похідні, такі як полімери, отримані з акрилових мономерів, включаючи поліакрилати або поліметилакрилати; і розчинник, який описаний у даному описі, який сповільнює кристалізацію активного агента, а також подібні до них сполуки,

(b) аніонні поверхнево-активні речовини, такі як стеарати лужні (наприклад, стеарат натрію, калію або амонію), стеарат кальцію або стеарат триетаноламіну; натрію абіетинат; алкілсульфати, які включають (але не обмежуються тільки ними) лаурилсульфат натрію й цетилсульфат натрію; додецилбензолсульфонат натрію або діоктилсульфосукцинат натрію; або жирні кислоти (наприклад, кокосове масло),

(с) катіонні поверхнево-активні речовини, такі як водорозчинні солі четвертинного амонію формули $N^+R'R''R'''Y^-$, у якій радикали R являють собою однакові або різні необов'язково гідроксильовані вуглеводневі радикали й Y- являє собою аніон сильної кислоти, такої як галогенід, сульфат і сульфонатні аніони; цетилтриметиламонійбромід є однією з катіонних

поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані,

(d) солі аміну формули $N^+R'R''$, у якій радикали R являють собою однакові або різні необов'язково гідроксильовані вуглеводневі радикали; октадециламін гідрохлорид є однією з катіонних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані,

5 (e) неіонні поверхнево-активні речовини, такі як поліоксиетиленовані складні ефіри сорбіту, наприклад, полісорбат 80, або поліоксиетиленовані прості алкілові ефіри; поліетиленглікольстеарат, поліоксиетиленовані похідні рицинової олії, складні ефіри полігліцерину, поліоксиетиленовані жирні спирти, поліоксиетиленовані жирні кислоти або співполімери етиленоксиду й пропіленоксиду,

10 (f) амфотерні поверхнево-активні речовини, такі як заміщені лаурилові сполуки бетаїну; або (g) суміш щонайменше двох сполук, перерахованих в (a)-(f) вище.

В одному варіанті здійснення інгібітора кристалізації може бути використана пара інгібіторів кристалізації. Такі пари включають, наприклад, комбінацію плівкоутворювального агента полімерного типу й поверхнево-активної речовини. Такі агенти можуть бути обрані зі згаданих

15 вище сполук, придатних для використання як інгібітори кристалізації.

В одному варіанті здійснення плівкоутворювальний агент є агентом полімерного типу, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) різні види полівінілпіролідону, полівінілових спиртів і співполімери вінілацетату й вінілпіролідону.

В одному варіанті здійснення поверхнево-активні речовини включають (але не обмежуються тільки ними) речовини, виготовлені з неіонних поверхнево-активних речовин. В іншому варіанті здійснення поверхнево-активна речовина являє собою поліоксиетиленований складний ефір сорбіту. У ще одному варіанті здійснення поверхнево-активні речовини містять у собі різні види полісорбату, наприклад, полісорбат 80.

В іншому варіанті здійснення винаходу плівкоутворювальний агент і поверхнево-активна речовина можуть бути включені в близьких або однакових кількостях у межах згаданих вище загальних кількостей інгібітора кристалізації.

Обсяг композиції, що наноситься для зовнішнього застосування ніяк не обмежується, якщо тільки показане, що кількість уведеної речовини є безпечною і ефективною. Як правило, застосовуваний обсяг залежить від розміру й ваги тварини, а також концентрації активних

30 інгредієнтів, ступені зараженості паразитами й типу введення. Для композицій для крапкового нанесення застосовуваний обсяг, як правило, становить порядку від приблизно 0,1 до приблизно 1 мл, або від приблизно 0,1 мл до приблизно 5 мл, або від приблизно 0,1 мл до приблизно 10 мл. В інших варіантах винаходу обсяг може скласти від близько 4 мл до близько 7 мл. Для більших тварин обсяг може бути вищим, включаючи (але, не обмежуючись) значення аж до 10 мл, до 20 мл або до 30 мл або вище. В одному варіанті здійснення обсяг становить

35 порядку від приблизно 0,5 мл до приблизно 1 мл або від приблизно 0,5 мл до приблизно 2 мл для кішок, і порядку від приблизно 0,3 до приблизно 3 мл або 4 мл для собак, залежно від ваги тварини.

Для композиції для обливання застосовуваний обсяг може бути порядку від приблизно 0,3 до приблизно 100 мл. В інших варіантах здійснення винаходу застосовуваний обсяг для композиції для обливання може бути від приблизно 1 мл до приблизно 100 мл, або приблизно від 1 мл до приблизно 50 мл. В інших варіантах здійснення винаходу обсяг може скласти від близько 5 мл до близько 50 мл або від близько 10 мл до близько 100 мл.

Лікарські форми можуть містити від приблизно 0,5 мг до приблизно 5 г комбінації активних речовин. В одному варіанті здійснення винаходу лікарське дозування становить від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг активної речовини, як правило, приблизно 25 мг, приблизно 50 мг, приблизно 100 мг, приблизно 200 мг, приблизно 300 мг, приблизно 400 мг, приблизно 500 мг, приблизно 600 мг, приблизно 800 мг або приблизно 1000 мг.

Способи лікування

В іншому аспекті винаходу представлений спосіб профілактики або лікування паразитарних інвазій/інфекцій у тварини, що включає введення композиції, що містить ефективну кількість щонайменше однієї сполуки 1-арилпіразолу формули (I) або (IA) у комбінації із щонайменше одним активним агентом на основі макроциклічного лактону, щонайменше однієї сполуки IGR і щонайменше одного антигельмінтного агента, разом з фармацевтично прийнятним носієм.

55 Композиції або суміші за винаходом характеризуються тривалою ефективністю проти ектопаразитів (наприклад, бліх і іксодових кліщів), а також є активними проти ендопаразитів, небезпечних для тварин.

В одному варіанті здійснення винаходу представлені способи для лікування або профілактики паразитарних інвазій або інфекцій у свійської тварини, які включають введення тварині композиції, що містить ефективну кількість щонайменше одного арилпіразолу формули

(I) або (IA), щонайменше однієї сполуки IGR, щонайменше одного активного агента на основі макроциклічного лактону й щонайменше одного антигельмінтного активного агента. Ектопаразити, проти яких ефективні способи й композиції за винаходом, включають (але не обмежуються тільки ними) бліх, іксодових кліщів, інших кліщів, москітів, мух і вошей. Композиції й способи за винаходом також ефективні проти ендopаразитів, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) цестод, нематод, таких як філярії, *Dirofilaria immitis* (серцевих гельмінтів), анкілостом і круглих гельмінтів шлунково-кишкового тракту тварин і людей.

В одному варіанті здійснення винахід належить до способів лікування й профілактики паразитарних інфекцій і інвазій у тварин (або диких, або одомашнених), включаючи домашню худобу й свійських тварин-компаньйонів, таких як кішки, собаки, коні, кури, вівці, кози, свині, індички й велика рогата худоба, з метою позбавлення зазначених хазяїв від паразитів, що часто зустрічаються в таких тварин.

У кращому варіанті здійснення винахід належить до способів і композицій для лікування або профілактики паразитарних інфекцій і інвазій у тварин-компаньйонів, включаючи (але, не обмежуючись тільки ними) кішок і собак. В особливо кращому варіанті здійснення винаходу описані способи й композиції використовують для профілактики або лікування паразитарних інфекцій або інвазій у кішок.

Під термінами "лікування" або "лікувати" мають на увазі застосування або введення композиції за винаходом тварині, яка має паразитарне зараження, для знищення паразитів або скорочення числа паразитів, що заразили тварину, яка піддана лікуванню. Слід зазначити, що композиції за винаходом можуть бути використані для запобігання такої паразитарної інвазії.

Як повинно бути зрозуміло фахівцям у даній області техніки, способи за винаходом включають одночасне введення сполуки(к) 1-арилпіразолу, активного агента(ів) на основі макроциклічного лактону, IGR сполуки(к) і антигельмінтного активного агента(ів) у тому самому носії або розріджувачі або ж окреме введення, де кожний активний агент або суміш активних агентів присутні у своїх власних носіях або розріджувачах. Наприклад, коли активні агенти нанесені зовнішньо, сполука(и) 1-арипіразолу може бути нанесена на те ж місце тварині й у той же час, що й інші активні агенти, або ж сполука(и) 1-арилпіразолу може бути нанесена на інше місце тварини, що відрізняється від місць, де наносять інші активні агенти. Кожний активний агент може бути введений одночасно або послідовно в окремих носіях, які можуть бути однаковими або різними. Крім того, кожна з активних сполук може бути введена тим самим способом введення (наприклад, зовнішнім, пероральним, парентеральним і т.д.), або ж різні активні речовини можуть бути введені різними способами.

В одному з варіантів здійснення винаходу спосіб включає введення кожного з 1-арилпіразолу(ів), макроциклічного лактону(ів), IGR(ів) і антигельмінтика(ів) окремо й послідовно один за одним.

В іншому варіанті здійснення винаходу спосіб включає одночасне введення 1-арилпіразолу(ів), макроциклічного лактону(ів), IGR(ів) і антигельмінтика(ів).

У ще одному варіанті здійснення винаходу спосіб включає введення кожного з 1-арилпіразолу(ів), макроциклічного лактону(ів), IGR(ів) і антигельмінтика(ів) одночасно в тому самому носії або розріджувачі.

У ще одному варіанті здійснення винаходу спосіб включає введення одного або більше активних агентів окремо від інших активних агентів в окремому носії, який може бути тим же або відрізнятися від носія, використовуваного для інших активних речовин.

В іншому аспекті винаходу представлений набір для лікування або профілактики паразитарної інвазії у тварини, що містить щонайменше один 1-арилпіразол(и), щонайменше один макроциклічний лактон(и), щонайменше один IGR(и) і щонайменше один антигельмінтик(и) разом з фармацевтично прийнятним носієм, і дозуюче обладнання для зовнішнього застосування композиції. Обладнання дозування може бути піпеткою, шприцами, кульковим аплікатором, крапельницями, капсулами, упакованнями з фольги, флаконами, контейнером з кінчиком, що відкручується і іншими контейнерами для однократної дози й багаторазової дози, яке містить у собі ефективну дозу кожного активного агента у фармацевтично прийнятному носії або розріджувачі.

Додаткові активні агенти

З композиціями за винаходом можуть бути використані й додаткові ветеринарні/фармацевтичні активні інгредієнти. У деяких варіантах здійснення винаходу додаткові активні агенти можуть включати (але без обмеження тільки ними) акарициди, антигельмінтики, анти-паразитарні засоби й інсектициди. Антипаразитарні агенти можуть містити в собі як ектопаразитарні, так і ендopаразитарні агенти.

Ветеринарні фармацевтичні засоби, які можуть бути включені в композиції за винаходом,

добре відомі в даній області (дивися, наприклад, Plumb" Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) або The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) і включають (але не обмежуються тільки ними) акарбозу, ацепромазинmaleат, ацетамінофен, ацетазолумід, ацетазолумід натрію, оцтову кислоту, ацетилгидроксамову кислоту, ацетилцистеїн, ацитретин, ацикловір, альбутерол сульфат, алфентаніл, алопуринол, алпразолум, алтреногест, амантадин, амікацин сульфат, амінокапронову кислоту, амінопентамід гідросульфат, амінофілін/теофілін, аміодарон, амітриптилін, амлодипін бесилат, хлорид амонію, молібдат амонію, амоксицилін, клавуланат калію, амфотерицин В дезоксихолат, амфотерицин В на ліпідній основі, ампіцилін, ампроліум, антациди (пероральні), антивенін, апоморфійон, апраміцин сульфат, аскорбінову кислоту, аспарагіназу, аспірин, атенолол, атипамезол, атракурійон бесилат, атропіни сульфат, аурнофін, ауротіоглюкоза, азаперон, азатіоприн, азитроміцин, баклофен, барбітурати, беназеприл, бетаметазон, бетанехол хлорид, бісакодил, субсаліцилат вісмуту, блеоміцин сульфат, болденон ундециленат, бромід, бромкриптин мезилат, буденосид, бупренорфін, буспірон, бусульфам, буторфанол виннокислий, каберголін, кальцитонін лососся, кальцитрол, солі кальцію, каптоприл, карбеніцилін інданіл натрію, карбімазол, карбоплатин, карнітин, капрофен, карведілол, цефадроксил, цефазолін натрію, цефіксим, хлорсулон, цефоперазон натрію, цефотаксим натрію, цефотетан динатрієва сіль, цефокситин натрію, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтіофур натрію, цефтіофур, цефтіаксон натрію, цефалексин, цефалоспорицини, цефалірин, деревне вугілля (активований), хлорамбуцил, хлорамфенікол, хлордіазепоксид, хлордіазепоксид +/-клідиніум бромід, хлортіазид, хлорфеніраміні малеат, хлорпромазин, хлорпропамід, хлортетрациклін, хоріонічний гонадотропін (HCG), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисапрід, цисплатин, солі лимонної кислоти, кларитроміцин, клемастин фумарат, кленбутерол, кліндаміцин, клофазимін, кломіпрамін, клоназепам, клонідин, клопростенол натрію, клоразепат дикалієва сіль, клоксацилін, кодеїн фосфат, колхіцин, кортикотропін (ACTH), косинтропін, циклофосфамід, циклоспорин, ципрогептадин, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин/актиноміцин D, далтепарин натрію, даназол, дантролен натрію, дапсон, декохінат, дефероксамін мезилат, деракоксиб, деслорелін ацетат, десмопресин ацетат, дезоксикортикостерон півалат, детомідин, дексаметазон, декспантенол, дексраазоксан, декстран, діазепам, діазоксид (пероральний), дихлорфенамід, діклофенак натрію, диклоксацилін, диетилкарбамазин цитрат, діетилстильбестрол (DES), дифлоксацин, дігосин, дигідротакістерол (DHT), дилтіазем, дименгидринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, дінопрост трометамін, дифенілгідрамін, дисопірамід фосфат, добутамін, докусат/DSS, доласетрон мезилат, домперідон, допамін, дорамектин, доксапрам, доксіпін, доксорубіцин, доксициклін, едеат кальцію динатрієва сіль, кальцій ЕДТА, едріфоніум хлорид, еналаприл/еналаприлат, еноксапарин натрію, енрофлоксацин, ефедрин сульфат, епінефрин, епоетин/еритропоетин, епріномектин, епсірантел, еритроміцин, есмолол, естрадіол ципіонат, етакринова кислота/етакринат натрію, етанол (спирт), етідронат натрію, етодолак, етомідат, агенти для евтаназії w/пентобарбітал, фамотидин, жирні кислоти (незамінні/омега), фелбамат, фентаніл, сульфат заліза, філгастим, фінастерид, фіпроніл, флорфенікол, флуконазол, флуцитозин, флуорокортизон ацетат, флумазеніл, флуметазон, флуніксин меглумін, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказон пропіонат, флувоксамін малеат, фомепізол (4-MP), фуразолідон, фурсемід, габапентин, гемцитабін, гентаміцин сульфат, глімепірид, гліпізид, глюкагон, глюкокортикоїдні агенти, глюкозамін/хондроїтин сульфат, глутамін, глібурид, гліцерин (пероральний), глікопіролат, гонадорелін, грізофульвін, гуаїфенесин, галотан, гемоглобін глутамер-200 (оксиглобін®), гепарин, гетакрахмал, гіалуронат натрію, гідразалін, гідрохлортіазид, гідрокодон бітарат, гідрокортизон, гідроморфон, гідроксисечовина, гідроксизин, іфосфамід, імідаклоприд, імідокарб дипропінат, імпенем-циластатин натрію, іміпрамін, інамрінон лактат, інсулін, інтерферон альфа-2а (людський рекомбінантний), йодид (натрію/калію), іпекак (сироп), іподат натрію, декстран заліза, ізофлуран, ізопротеренол, ізотретиноїн, ізоксуприн, ітраконазол, івермектин, каолін/пектин, кетамін, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак трометамін, лактулоза, леупролід, леветирацетам, левотироксин натрію, лідокаїн, лінкоміцин, ліотиронін натрію, лізіноприл, ломустин (CCNU), лізин, магній, манітол, марбофлоксацин, мехлоретамін, меклізин, меклофенамова кислота, медетомідин, тригліцериди із середньою довжиною ланцюгів, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, меларсомін, мелатонін, мелоксикан, мелфалан, меперидин, меркаптопурин, меропенем, метформін, метадон, метазолумід, метенамін манделат/гіпурат, метимазол, метіонін, метокарбамол, метогекситап натрію, метотрексат, метоксифлуран, метиленовий синій, метилфенідат, метилпреднізолон, метоклопамід, метопролол, метронідазол, мексилетин, міболерлон, мідазолум, мінеральне масло, міноциклін, мізопростол, мітотан, мітоксантрон,

морфін сульфат, моксидектин, налоксон, мандролон деканоат, напроксен, наркотичні анальгетики-агоністи опіюїдних рецепторів, неоміцин сульфат, неостигмін, ніацинамід, нітазоксанид, нітенпірам, нітрофурантоїн, нітроглицерин, нітропрусид натрію, нізатидин, новобіоцин натрію, ністатин, октреотид ацетат, олсалазин натрію, омепразол, ондансетрон, опіатні протидіарейні агенти, орбіфлораксацин, оксацилін натрію, оксазепам, оксипутинін хлорид, оксиморфон, окситетрациклін, окситоцин, памідронат динатрієва сіль, панкрепліпаза, панкуроніум бромід, паромоміцин сульфат, парозетин, пенциламін, пенициліни універсальної дії, пеніцилін G, пеніцилін V калію, пентазоцин, пентобарбітал натрію, пентосан полісульфат натрію, пентоксифілін, перголід мезилат, фенобарбітал, феноксибензамін, фенілбутазон, фенілефрин, феніпропаноламін, фенітоїн натрію, феромони, парентеральний фосфат, фітонадіон/вітамін K-1, пімобендан, піперазин, пірліміцин, піроксикам, глюкозаміноглікан полісульфат, поназурил, хлорид калію, пралідоксим хлорид, празозин, преднізолон/преднізон, примідон, прокаїнамід, прокарбазин, прохлорпіразин, пропантелін бромід, ін'єкція токсинів пропіонобактерій, пропופол, пропранолол, протамінсульфат, псевдоефедрин, гідрофільний муцилоїд листоблошок (мідяниць), піридогінгмін бромід, піриламін малеат, піриметамін, хінакрин, хінідин, ранітидин, ріфампін, s-аденозил-метіонін (SAME), сольове/гіперосмотичне проносне, селамектин, селегілін/1-депреніл, сертралін, севеламер, севофлуран, сілімарин/молочний сік будяка, бікарбонат натрію, полістиролсульфонат натрію, стібоглюконат натрію, сульфат натрію, тіосульфат натрію, соматотропін, соталол, спектиноміцин, спіронолактон, станозолол, стрептокіназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинілхолін хлорид, сукралфат, суфентаніл цитрат, сульфаклорпіридазин натрію, сульфадіазин/триметроприм, сульфаметоксазол/триметроприм, сульфадиментоксин, сульфадиметоксин/орметоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербінафлін, тербуталін сульфат, тестостерон, тетрациклін, тіацетарсамід натрію, тіамін, тіогуанін, тіопентал натрію, тіотепа, тиротропін, тіамулін, тікарцилін динатрієва сіль, тілетамін/золазепам, тілмоксин, тіопронін, тобраміцин сульфат, токаїнід, толазолін, телфенамова кислота, топірамат, трамадол, трімцінолон ацетонід, тріентин, трілостан, трімепраксин тартрат w/преднізолон, тріпеленамін, тілозин, урдосіол, вальпроєва кислота, ванадій, ванкоміцин, вазопресин, векуроніум бромід, верапаміл, вінбластин сульфат, вінкрістин сульфат, вітамін E/селен, варфарин натрію, ксилазин, йохімбін, зафірлукаст, зидовудин (AZT), ацетат цинку/сульфат цинку, зонісамід, і їх суміші.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в композицію за винаходом також можуть бути додані додаткові інсектициди й акарициди, що вбивають дорослих особин. Зазначені компоненти включають піретрини (які містять у собі цинерин I, цинерин II, жасмолін I, жасмолін II, піретрин I, піретрин II і їх суміші) і піретроїди, і карбамати (які включають, але не обмежуються тільки ними: беноміл, карбанолат, карбарил, карбофуран, метіокарб, метолкарб, промацил, пропоксур, алдикарб, бутоксикарб, оксаміл, тіокарбосим і тіофанокс).

Придатні фосфаторганічні активні агенти включають (але не обмежуються тільки ними) кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос і дихлофос, гептенофос, мевінфос, монокротофос, ТЕРР і тетрачлорвінфос.

У ще одних варіантах здійснення композиції за даним винаходом можуть включати інші активні агенти, які є ефективними проти паразитів-членистоногих. Придатні активні агенти включають (але обмежуються тільки ними) бромциклен, хлордан, ДДТ, ендосульфат, ліндан, метоксихлор, токсафен, бромфос, бромфосетил, карбофенотіон, хлорфенвінфос, хлорпірифос, кротоксифос, цитіоат, діазинон, дихлорентіон, диетомат, диоксатіон, етіон, фамфур, фенітропін, фентіон, фоспірат, йодофенфос, малатіон, налед, фосалон, фосмет, фоксим, пропетамфос, роннел, стирофос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, піретрини, ресметрин, бензилбензоат, дисульфід вуглецю, кротамітон, дифлубензурон, дифеніламін, дисульфірам, ізоборнілтіоціанат ацетат, моноссульфірам, піренонілбутоксид, ротенон, трифенілтин ацетат, трифенілтин гідроксид, деет, диметилфталат, і сполуки 1,5a, 6,9,9a, 9b-гексагідро-4a(4H)-дигензофуранкарбоксальдегід (MGK-11), 2-(2-етилгексил)-3a, 4,7,7a-тетрагідро-4,7-метано-1H-ізоіндол-1,3(2H)діон (MGK-264), дипропіл-2,5-піридиндикарбоксилат (MGK-326) і 2-(октилтіо)етанол (MGK-874).

Інсектицидний агент, який може бути скомбінований із сполукою за даним винаходом для одержання композиції, може являти собою заміщене похідне піридилметилу, таке як імідаклопрід. Агенти цього класу описані вище й, наприклад, у патенті США №4742060 або в EP 0892060. Кваліфікований фахівець у даній області техніки буде здатний вирішити, яка індивідуальна сполука може застосовуватися в композиції за даним винаходом для лікування конкретної інфекції, викликані комахою.

У деяких варіантах винаходу інсектицидний агент, який може бути скомбінований з

композиціями за даним винаходом, являє собою семікарбазон, такий як метафлумізон.

Загалом, додатковий активний агент включається в композицію в кількості між приблизно 0,1 мг і приблизно 1000 мг. Більш типово, додатковий активний агент може бути включений у дозі від приблизно 10 мкг до приблизно 500 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 10 мкг до приблизно 200 мг або від приблизно 10 мкг до приблизно 100 мг. В одному з варіантів здійснення винаходу додатковий активний агент включений у дозі між близько 1 мкг і близько 10 мг. В інших варіантах здійснення винаходу додатковий активний агент може бути включений у дозі від близько 5 мкг/кг до близько 50 мг/кг на одиницю ваги тварини. В інших варіантах винаходу додатковий активний агент може бути присутнім у дозі близько 0,01 мг/кг до близько 30 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 20 мг/кг або від близько 0,1 мг/кг до близько 10 мг/кг ваги тварини. В інших варіантах винаходу додатковий активний агент може бути присутнім у дозі від близько 5 мкг/кг до близько 200 мкг/кг або від близько 0,1 мг/кг до близько 1 мг/кг ваги тварини. У ще одному варіанті здійснення винаходу додатковий активний агент включений у дозі між близько 0,5 мг/кг і близько 50 мг/кг.

Необов'язково, до будь-яких композицій за даним винаходом можуть бути додані ароматизуючі речовини. Ароматизуючі речовини, які можуть використовуватися для винаходу, включають (але не обмежуються тільки ними):

(i) ефіри карбонових кислот, такі як октилацетат, ізоамілацетат, ізопропілацетат і ізобутилацетат;

(ii) ароматизуючі олії, такі як лавандова олія.

Композиції за винаходом одержують шляхом змішування відповідної кількості активних агентів, фармацевтично прийнятного носія або розріджувача й, необов'язково, інгібітору кристалізації, антиоксиданту, консерванту, плівкоутворювача і т.д., щоб сформувати композицію за винаходом. Різні форми (наприклад, таблетки, пасти, суміші для обливання, суміші для крапкової обробки, нашійники і т.д.) композиції можуть бути отримані за допомогою методів виробництва розкритих вище зазначених форм, які можуть бути знайдені в загальних текстах по приготуванню сумішей, відомих фахівцям у даній області, наприклад Remington – The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition) (2005), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th Edition) (2005) and Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8th Edition), edited by Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

Суміші за даним винаходом можуть містити й інші інертні інгредієнти, такі як антиоксиданти, консерванти або стабілізатори рН. Такі сполуки добре відомі в області виробництва подібних рецептур. До даної суміші можуть бути додані такі антиоксиданти, як альфа-токоферол, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, фумарова кислота, яблучна кислота, аскорбат натрію, натрій метабісульфат, н-пропілгалат, ВНА (бутильований гідроксианізол), ВНТ (бутильований гідрокситолуол) монотіогліцерин і т.п... Антиоксиданти, як правило, додають до композиції в кількостях від близько 0,01 до близько 2,0 % з розрахунку на загальну вагу композиції, при цьому діапазон від близько 0,05 до близько 1,0 % є особливо бажаним.

Консерванти, такі як парабени (метилпарабен і/або пропілпарабен), використовують, відповідно, у суміші в кількостях від близько 0,01 до близько 2,0 %, при цьому діапазон від близько 0,05 до близько 1,0 % є особливо бажаним. Інші консерванти включають хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, бензойну кислоту, бензиловий спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримід, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, етилпарабен, імідосечовину, метилпарабен, фенол, феноксиетанол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурацетат, фенілмеркурборат, фенілмеркурнитрат, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію, сорбінову кислоту, тімеросала, і т.п. Кращі діапазони для зазначених сполук включають від близько 0,01 до близько 5 %.

Сполуки, які стабілізують рН суміші, також передбачаються в рамках даного винаходу. Знов-таки, подібні сполуки добре відомі практикуючому фахівцеві в даній області. Фахівцеві відомо також, як використовувати ці сполуки. Буферні системи включають, наприклад, системи, обрані з оцтової кислоти/ацетату, яблучної кислоти/малату, лимонної кислоти/цитрату, винної кислоти/тартрату, молочної кислоти/лактату, фосфорної кислоти/фосфату, гліцину/гліцинату, трис, глутамінової кислоти/глутаматів і карбонату натрію.

Композиції за винаходом вводять у паразитарно ефективних кількостях, які визначаються шляхом уведення, наприклад, пероральним, парентеральним, місцевим і т.д. У кожному аспекті винаходу сполуки й композиції можуть бути застосовані проти одного шкідника або їх комбінації.

Композиції за винаходом можна вводити безупинно, для лікування або профілактики паразитарних інфекцій і інвазій. Таким чином, композиції за винаходом доставляють ефективну кількість активних сполук тварині, яка цього потребує щоб контролювати цільових паразитів. Під "ефективною кількістю" мають на увазі достатню кількість композиції за винаходом, щоб

ліквідувати паразитів, що заразили тварин, або зменшити їхню кількість. У деяких варіантах здійснення винаходу ефективна кількість активного агента досягає ефективності проти цільового паразита щонайменше 70 %. В інших варіантах здійснення винаходу ефективна кількість активного агента досягає щонайменше 80 % або щонайменше 90 % ефективності відносно цільових шкідників. Переважно, ефективна кількість активного агента досягає щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або 100 % ефективності проти цільових паразитів.

Як правило, доза від близько 0,001 до близько 100 мг на кг маси тіла у вигляді однієї дози або розділеної на кілька доз протягом від 1 до 5 днів є задовільною, але, звичайно, можуть бути й випадки, коли призначаються більш високі або більш низькі діапазони дозування, і такі випадки перебувають у рамках даного винаходу. Практикуючому фахівцеві відомо, як визначити конкретний режим дозування для конкретного хазяїна й паразита.

В одному з варіантів здійснення винаходу лікування проводиться таким чином, щоб однократно ввести тварині дозу, що містить між близько 0,001 і близько 100 мг/кг активних агентів. В іншому варіанті здійснення композиція, що вводиться, доставляє дозу від близько 1 до близько 20 мг/кг арилпіразолу, від близько 1 до близько 20 мг/кг IGR, від приблизно 0,01 до приблизно 5 мг/кг активного агента на основі макроциклічного лактону, і від близько 1 до близько 20 мг/кг антигельмінтної сполуки. У кращому варіанті здійснення винаходу композиції за винаходом будуть доставляти від приблизно 5 до приблизно 15 мг/кг арилпіразолу, від близько 5 до близько 15 мг/кг IGR, від приблизно 0,1 до приблизно 1 мг/кг макроциклічного лактону й від приблизно 5 до приблизно 15 мг/кг антигельмінтної сполуки.

Більш високі кількості можуть бути передбачені для сильно пролонгованого вивільнення в або на тіло тварини. В іншому варіанті здійснення винаходу кількості активних агентів для птахів і інших тварин, які є невеликими за розміром, становить більше приблизно 0,01 мг/кг, а в іншому варіанті здійснення для лікування дрібних птахів і інших тварин кількість становить між приблизно 0,01 і приблизно 20 мг/кг ваги тварини.

Розчини відповідно до винаходу можуть бути нанесені з використанням будь-яких засобів, відомих для цього, наприклад, з використанням пістолета-аплікатора або вимірювальної колби, піпетки, шприца, кулькового аплікатора, крапельниці, капсули, фольгованих пакетів, флаконів, контейнерів з кінчиком, що відкручується і інших контейнерів для разової дози й багаторазового застосування.

В одному із кращих варіантів здійснення способу застосування на кішках композиція, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність проти бліх щонайменше близько 80,0 % або вище, протягом щонайменше близько 43 днів, щонайменше близько 50 днів, щонайменше близько 57 днів або щонайменше близько 63 днів. В іншому варіанті здійснення такого способу застосування на кішках композиція, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність проти бліх щонайменше 90,0 % або вище, протягом щонайменше близько 43 днів, щонайменше близько 50 днів або щонайменше близько 57 днів. У ще одному варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність проти бліх щонайменше близько 95 % або вище, протягом щонайменше близько 36 днів, щонайменше близько 43 днів або щонайменше близько 54 днів.

В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція за винаходом, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність щонайменше 90 % проти іксодових кліщів, протягом щонайменше близько 30 або 37 днів. В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність щонайменше 95 % проти іксодових кліщів протягом щонайменше 30 днів або 37 днів. У кожному з наведених варіантів застосування проти бліх і іксодових кліщів сполука арилпіразолу може бути фіпронілом; сполука макроциклічного лактону може бути івермектином, еприномектином або моксидектином; IGR являє собою (S)-метопрен, пірипроксифен, гідропрен, цирмазин, флуазурон, луфенурон, або новалурон, і антигельмінтна сполука являє собою левамизол, фебантел, пірантел і празиквантел.

В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність щонайменше 90 % на пригнічення появи личинок з яєць бліх протягом щонайменше близько 47 днів, щонайменше близько 54 днів або щонайменше близько 61 днів.

У ще одному варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція за винаходом, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність щонайменше 90 % проти ендопаразитів, включаючи *Dipylidium caninum* і *Taenia*

taeniaeformis. В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція за винаходом проявляє ефективність 100 % проти *Taenia taeniaeformis*.

В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або 100 % проти *Toxocara cati* (аскарида).

В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція винаходу, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність 100 % проти *Ancylostoma tubaeforme* (нематоди).

В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція за винаходом, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, проявляє ефективність 100 % проти *Dirofilaria immitis* (серцевого гельмінта).

В іншому варіанті здійснення винаходу для лікування кішок композиція за винаходом, що містить сполуку 1-арилпіразолу, макроциклічний лактон, IGR і антигельмінтну сполуку, виявилася безпечною для застосування в кішок інфікованих імаго *Dirofilaria immitis* (серцевим гельмінтом).

В одному варіанті здійснення винаходу одна суміш, що містить активний агент у по суті рідкому носіїв й у формі, яка забезпечує можливість як однократного застосування, так і декількох застосувань, повторюваних якусь невелику кількість раз, може бути введена тварині через локалізовану область на тілі тварини, наприклад, між двома лопатками. В одному варіанті здійснення винаходу локалізована область має площу поверхні близько 10 см² або більше. В іншому варіанті здійснення винаходу локалізована область має площу поверхні, яка складає від близько 5 до близько 10 см².

ПРИКЛАДИ

Винахід додатково проілюстрований наступними прикладами, які додатково розкривають винахід, але не призначені для обмеження обсягу винаходу й не повинні тлумачитися як таке обмеження.

Приклад 1: Ефективність проти бліх

Вивчали ефективність композиції для крапкової обробки за винаходом, що містить фіпроніл, (S)-метопрен, еприномектин і празиквантел у фармацевтичному або ветеринарно прийнятному рідкому носії проти дорослих бліх (*Ctenocephalides felis*), їхніх яєць і личинок у кішок. Композиції містили фіпроніл і (S)-метопрен у концентрації, достатній для доставки дози 10 мг/кг фіпронілу й 12 мг/кг (S)-метопрену кішкам, зараженим дорослими блохами. Було показано, що при обсягах 0,10, 0,15 і 0,20 мл/кг і різної концентрації активних агентів, ефективність композиції не мінялася.

Усі кішки були заражені певною кількістю бліх (наприклад, 100) до обробки композиціями. В 0 день кішок обробляли композицією, за винятком контрольної групи. На 1-й день усі кішки були вичесані для видалення й підрахунку живих бліх. Згодом, щотижня кішок заражали певною кількістю бліх (наприклад, 100). Усіх кішок щотижня вичісували для видалення й підрахунку живих бліх через 24 години після зараження блохами, щоб визначити ефективність композиції протягом проміжку часу. Ефективність або скорочення в процентному вираженні лікування розраховується в заданій тимчасовій точці шляхом порівняння середньої кількості бліх в обробленій групі із середньою кількістю бліх у контрольній групі. Початковий момент часу (день 1) дозволяє оцінити початкове значення ефективності; щотижневі точки дозволяють оцінити тривалість ефективності.

У таблиці 1 показана ефективність (% скорочення) композиції для крапкового нанесення за винаходом, що містить фіпроніл, (S)-метопрен, еприномектин і празиквантел у гліцеролформалі й диметилізосорбидіє, у концентрації, достатній для доставки 10 мг/кг фіпронілу, 12 мг/кг (S)-метопрену, 0,5 мг/кг еприномектину й 10 мг/кг празиквантелу кішкам, заражених дорослими блохами (*Ctenocephalides felis*). Обсяг композиції, що вводиться, становив 0,2 мл/кг на вагу тварини.

Таблиця 1

Ефективність проти дорослих бліх (% скорочення)

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

В іншому дослідженні вивчали ефективність композиції відносно дорослих бліх і її здатність інгібувати розвиток блошиних яєць і личинок. Ефективність проти дорослих бліх була протестована, як описано вище в прикладі 1, аж до 29 дня, після чого ефективність оцінювали через чотири дні після кожного зараження. Під час 4-денного періоду після зараження блохами блошині яйця, що з'явилися, які спадали з кішок, збирали, підраховували й інкубували. Після певних інкубаційних періодів (близько 3 днів для оцінки народження личинки й близько 35 днів для появи дорослих особин) частку личинок, що вилупилися, і/або дорослих особин, що з'явилися в обробленій групі порівнюють із часткою, що вилупилися личинок і/або, що з'явилися дорослих особин у контрольній групі. Таблиця 2 показує пригнічення композицією, описаною в таблиці 1 вище, народження личинок. У результаті високої ефективності композиції ніяких блошиних яєць не з'явилося до 43-го дня дослідження. Ефективність щонайменше 90 % у відношенні інгібування вилуплення личинок спостерігалася протягом 2 тижнів після ослаблення ефекту зараження дорослими комахами, тобто після моменту, коли блошині яйця з'являються на 43-й день.

Таблиця 2

Придушення народження личинок

	День 1	День 15	День 22	День 29	День 36	День	
% скорочення дорослих бліх	93.7	99.4	99.7	98.8	99.6	98.3	91.6
					До дня 47	День 54	День 61
Придушення народження личинок (%)					100	99.2	91.1

Таблиця 3 показує ефективність композиції для крапкового нанесення за винаходом, що містить фіпроніл, (S)-метопрен, еприномектин і празиквантел у фармацевтично прийнятному носії (суміш гліцеролформалю й диметилізосорбиду) у концентраціях, достатніх для доставки 10 мг/кг фіпронілу, 9 мг/кг (S)-метопрену, 0,4 мг/кг еприномектину й 8 мг/кг празиквантелу в обсягах 0,10 мл/кг на вагу тварини.

Таблиця 3

Ефективність відносно дорослих бліх (%)

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

Приклад 2: Ефективність проти іксодових кліщів

Вивчали ефективність композиції за винаходом, що містить фіпроніл, (S)-метопрен, еприномектин і празиквантел у фармацевтично прийнятному носії (суміш гліцерол формалю й диметилізосорбиду), проти іксодових кліщів. Композиція містила активні речовини в концентраціях, достатніх для доставки 10 мг/кг фіпронілу, 12 мг/кг (S)-метопрену, 0,45 мг/кг еприномектину й 10 мг/кг празиквантелу в обсязі 0,10 мл/кг на вагу тварини. Кішки були інфіковані певною кількістю іксодових кліщів (наприклад, 50 особин жіночого роду, *Ixodes ricinus*) до лікування. В 0 день усіх кішок обробляли композицією, що містить фіпроніл, (S)-метопрен, еприномектин і празиквантел у гліцерин формалі й диметилізосорбіді. На 2-й день прикріплених або вільних кліщів видаляють із кожної кішки, і живих кліщів підраховували. Потім щотижня всіх кішок заражали певною кількістю кліщів (наприклад, 50 особин жіночого роду), а через 48 годин прикріплених і вільних іксодових кліщів видаляли й підраховували. Таблиця 4 нижче показує ефективність (% скорочення) композиції у відношенні іксодових кліщів.

Таблиця 4

Ефективність проти іксодових кліщів (% скорочення)

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

Приклад 3: Ефективність проти ендопаразитів

Вивчали ефективність композицій, що містять (S)-метопрен, еприномектин і празиквантел у фармацевтично прийнятному носії (суміш гліцерол формалю й диметилізосорбиду) проти ендопаразитів. Композиції містили активні речовини в концентраціях, достатніх для доставки 10 мг/кг фіпронілу, 12 мг/кг (S)-метопрену, і різних дози еприномектину й празиквантелу.

Кішок заражали інфекційними матеріалами (яйця, личинки) цільового паразита до початку лікування. Потім проводили перевірку й добір кішок для дослідження на основі позитивного діагнозу цільового паразита (наприклад, ідентифікація яєць у фекаліях). Альтернативно, кішки, позитивні для цільового паразита, були отримані з боку й потім підтверджувалося їхнє зараження паразитами (наприклад, ідентифікація яєць у фекаліях). У день 0 кішок обробляли досліджуваною композицією, за винятком контрольної групи. Приблизно на 7-10 день (час, необхідний для смерті паразита і його виведення з організму), кішок забивали і робили розтин для того, щоб дістати й підрахувати паразитів. Ефективність або процентне скорочення при лікуванні розраховується шляхом порівняння середнього числа живих цільових паразитів в обробленій групі із середнім числом живих цільових паразитів у контрольній групі.

Композиції, що містять дози празиквантелу для доставки 6, 8 або 10 мг/кг були протестовані на активність проти *Dipylidium caninum* в 3 дослідженнях. Ефективність композицій, що містять празиквантел у певних дозах, була також перевірена проти *T. taeniaeformis* і *T. cati*. Таблиця 5 нижче показує ефективність композицій, що містять фіпроніл у дозі 10 мг/кг, (S)-метопрен в 12 мг/кг, і еприномектин і празиквантел у різних дозах проти зазначених трьох ендопаразитів.

Таблиця 5

Ефективність проти ендопаразитів

Дослідження	Доза празиквантелу(мг/кг)	Доза еприномектину (мг/кг)	% Скорочення		
			D. caninum	T. taeniaeformis	T. cati
1	6	2.5	64	100	ne
	8	2.5	78	100	ne
	10	2.5	92	100	ne
2	8	0.5	98	ne	95
	10	0.5	98	ne	87
3	10	0.25	100	ne	95
	10	0.5	91	ne	100

ne = не оцінювали

Приклад 4: Ефективність дози еприномектину проти ендопаразитів

В 12 окремих дослідженнях вивчали ефективність проти різних ендопаразитів композицій, що містять фіпроніл, (S)-метопрен, празиквантел і різні дози еприномектину. Композиції містили концентрації фіпронілу, (S)-метопрену й празиквантелу, достатні для доставки доз 10 мг/кг, 12 мг/кг і 10 мг/кг, відповідно, кожної активної речовини. Концентрацію еприномектину варіювали для доставки доз від 0,1 мг/кг до 10 мг/кг. У дослідженні були використані кішки, заражені *A. tubaeforme* (нематоди), *T. cati* (аскариди), *D. caninum* і різними видами *D. immitis* (серцевий гельмінт) природнім шляхом або в рамках експерименту. Результати 12 досліджень представлено в таблиці 6 нижче.

Таблиця 6

Ефективність проти ендопаразитів

	% скорочення					
Тип гельмінта	анкілостома ¹	круглий ²	круглий ²	круглий ²	анкілостома ¹	круглий ³
Тип інфекції	Експер.	Експер.	Експер.	Експер.	Експер.	Природ.
Доза еприномектину (мг/кг)						
10	100	100	--	--	--	--
2.5	100	100	--	--	--	--
1.0	--	--	100			
0.5	--	--	100	97	100	92
0.35	--	--	--	96	100	--
0.25	--	--	--	--	--	--
0.2	--	--	--	92	100	--
0.1	--	--	--	73	100	--

1. *A. tubaeforme*, 2. *T. cati*, 3. змішаний *D. caninum*/*T. cati*

- 5 Таблиця 7 показує вплив доз еприномектину від 0,1 мг/кг до 0,5 мг/кг на круглі гельмінти (аскариди), включаючи новий штам *T. cati*, і на два види серцевого гельмінта (*D. immitis*). Хоча число неопрацьованих кішок (контрольні), інфіковані *D. Immitis*, було недостатнім (2/10), щоб обчислити процентне скорочення, було показано, що найнижча доза еприномектину ефективна проти видів серцевого гельмінта.

Таблиця 7

Ефективність проти ендопаразитів

	% скорочення					
Тип гельмінта	Круглий. ⁴	Круглий. ²	Круглий. ⁵	анкілостома ⁶	HW ⁷	HW ⁸
Тип інфекції	Експер.	Природ.	Експер.	Експер.	Експер.	Природ.
Доза еприномектину (мг/кг)						
0.5	-	100	100	100	0/10	0/10
0.4	100	--	--	--	--	--
0.25	--	95	--	--	--	--
0.2	99.5	--	98	100	--	--
0.1	--	--	--	--	0/10	0/10

10 4. новий штам *T. cati*, 2. *T. cati*, 5. статевонезріла стадія of *T. cati*,

6. статевонезріла стадія of *A. tubaeforme*, 7. *D. immitis* штам EU, 8. *D. immitis* штам US

HW - анкілостома

15 В іншому дослідженні кількість неопрацьованих кішок (контрольних), інфікованих штамом US *D. Immitis*, було достатнім (12/14), щоб обчислити процентне зниження, яке склало 100 % (0/14).

Приклад 5: Стабільність композиції при 30 °C

20 Як уже говорилося вище, дивно, що композиції за даним винаходом, що мають у складі щонайменше один 1-арилпіразол, щонайменше один макроциклічний лактон, щонайменше один IGR і щонайменше одну антигельмінтну сполуку із суттєво різними фізико-хімічними властивостями, у тому числі відносно розчинності й сумісності розчинників, можуть бути успішно об'єднані в стабільну композицію в одній системі фармацевтично прийнятного носія.

25 Стабільність кожної активної речовини в кращій композиції за винаходом, що містить фіпроніл, (S)-метопрен, еприномектин і празиквантел у носії, що містить гліцерол формаль і диметилізосорбід, оцінювали при 30 °C, з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Дослідження показало, що кожна активна речовина в композиції була

стабільною у розчині протягом аж до 24 місяців при температурі 30 °C у присутності інших сполук.

Графік стабільності однієї із сумішей аж до 24 місяців при температурі 30 °C показаний нижче.

5 Як показують наведені вище необмежуючі приклади, композиції за винаходом, що містять щонайменше один активний агент на основі арилпіразолу, щонайменше один макроциклічно лактон, щонайменше один IGR і щонайменше одну антигельмінтну сполуку, мають чудову тривалу ефективність проти ектопаразитів і ендopаразитів у ссавців (кішки).

Винахід додатково описаний у наступних пронумерованих пунктах:

10 1. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування для лікування або запобігання паразитарних інфекцій або інвазій у тварини, що містить:

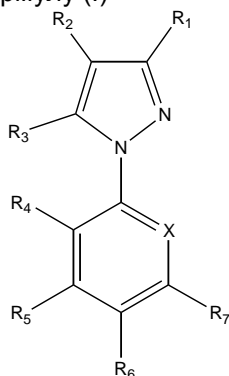
(а) комбінацію із щонайменше одного активного агента на основі 1-арилпіразолу, щонайменше одного активного агента на основі макроциклічного лактону, щонайменше одного активного агента, що є регулятором росту комах, і щонайменше одного антигельмінтного

15 активного агента;

(b) фармацевтично прийнятний носій; і

(c) необов'язково, інгібітор кристалізації.

2. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій активний агент на основі 1-арилпіразолу має формулу (I)



20

де:

R₁ являє собою водень, ціано, нітро, галоген, R₃, R₈, форміл, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(=NNH₂)R₉, або -C(S)NH₂;

R₂ являє собою R₈, галоген, ціано, нітро, -SCN, 4,5-диціаноімідазол-2-іл або -S(O)_mR₁₁;

25 R₃ є воднем, галогеном, алкілом, галогеналкілом, OH, OR₈, S(O)_mR₁₁, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, NR₉R₁₀, -N=C(R₉)(R₁₄), -N=C(R₁₀)-Z-(R₉), -N=C(R₁₀)-NR₉R₁₀, -N(R₈)-C(R₁₀)=NR₉, -N(R₁₁)C(O)CR₁₅R₁₀R₁₁, -N(R₁₁)C(O)арилом, -N(R₁₁)C(O)гетероарилом або -N(R₁₁)C(O)OR₁₀;

R₄, R₅ і R₇ незалежно є воднем, галогеном, алкілом, галогеналкілом, ціано або нітро;

30 R₆ є галогеном, алкілом, галогеналкілом, алкокси, галогеналкокси, ціано, нітро, -C(O)R₁₂, -S(O)_nR₁₂ або SF₅;

X є атомом азоту або C-R₁₃;

Z являє собою O, S(O)_m або NR₉;

R₈ є алкілом або галогеналкілом;

R₉ є воднем, алкілом, галогеналкілом або алкокси;

35 R₁₀ є воднем, алкілом, галогеналкілом, алкокси або -C(O)R₈;

R₁₁ є алкілом, галогеналкілом, алкенілом, галогеналкенілом, алкінілом, галогеналкінілом, алкоксиалкілом або галогеналкоксиалкілом;

R₁₂ є алкілом або галогеналкілом;

R₁₃ є воднем, галогеном, ціано, нітро, алкілом, галогеналкілом, алкокси або галогеналкокси;

40 R₁₄ являє собою необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

R₁₅ є воднем, галогеном, алкокси, галогеналкокси, алкоксиалкілом, галогеналкоксиалкілом, формілокси, алкілкарбонілокси, галогеналкілкарбонілокси, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфінілом, галогеналкілсульфінілом, алкілсульфонілом, галогеналкілсульфонілом, алкіламіно, диалкіламіно, галогеналкіламіно, ди(галогеналкіл)аміно, арилокси або арилалкокси;

45 де зазначені групи алкіл, галогеналкіл і алкокси необов'язково заміщені алкілом, галогеналкілом, алкокси, арилом або гетероарилом; зазначені арильні й гетероарильні групи необов'язково заміщено одним або більше алкілом, галогеналкілом, арилом, галогеном C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₉R₁₀, -C(S)NH₂, або -S(O)_mR₁₁;

m дорівнює 0, 1 або 2; і

n дорівнює 0, 1 або 2; або

його фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват.

3. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 2, у якій

5 R_1 являє собою ціано, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)R_9$, або $-C(S)NH_2$;

R_2 являє собою $-SCN$, 4, 2-іл або $-S(O)_mR_{11}$; і

R_3 являє собою алкіл, галогеналкіл або NR_9R_{10} .

4. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 2, у якій

R_1 являє собою ціано;

10 R_2 являє собою $-S(O)_mR_{11}$;

R_3 являє собою C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл або NR_9R_{10} ;

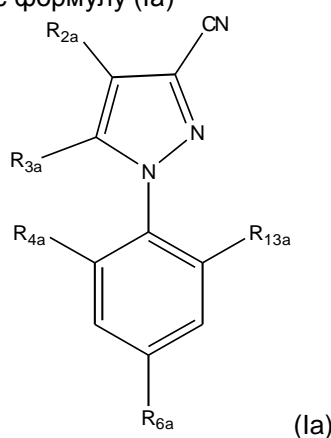
R_4 , R_5 і R_7 незалежно є воднем або галогеном;

R_6 являє собою галоген, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галогеналкіл або SF_5 ;

X являє собою $C-R_{13}$; і

15 R_{13} являє собою галоген або C_1 - C_4 галогеналкіл.

5. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій активний агент на основі 1-арилпіразолу має формулу (Ia)



де:

20 R_{2a} являє собою $-S(O)_mR_{11a}$;

R_{3a} являє собою метил, етил або C_1 - C_4 галогеналкіл;

R_{4a} являє собою галоген;

R_{6a} являє собою C_1 - C_4 алкіл або галогеналкіл;

R_{13a} являє собою галоген;

25 R_{11a} являє собою C_1 - C_4 галогеналкіл; і

m дорівнює 0, 1 або 2; або його фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват.

6. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій активний агент на основі 1-арилпіразолу являє собою фіпроніл.

7. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій щонайменше один активний агент на основі макроциклічного лактону являє собою авермектин або мілбемицин.

8. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 7, у якій авермектин або мілбемицин являють собою еприномектин, івермектин, селамектин, мілбефектин, мілбемицин D, мілбемициноксим або моксидектин.

35 9. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій щонайменше один регулятор росту комах являє собою (S)-метопрен, пірипроксифен, гідропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон або новалурон.

10. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій щонайменше один антигельмінтний агент являє собою тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, триклабендазол, фебантел, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клосантел, клорсулон, аміноацетонітрильний активний агент або арилоазол-2-ілціаноетиламіновий активний агент.

45 11. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій фармацевтично прийнятний носій являє собою C_1 - C_{10} спирт або складний ефір, C_{10} - C_{18} насичену жирну кислоту або складний ефір, C_{10} - C_{18} мононенасичену жирну кислоту або складний ефір, моноефіри або діефіри аліфатичних дикислот, складний моноефір гліцерину, складний діефір гліцерину, складний триефір гліцерину, гліколь, простий ефір гліколю,

складний ефір гліколю, гліколькарбонат, поліетиленгліколь, простий моноетер поліетиленгліколю, простий диетер поліетиленгліколю, складний моноетер поліетиленгліколю, складний диетер поліетиленгліколю або їх суміш.

12. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій фармацевтично прийнятний носій являє собою ацетон, ацетонітрил, бензиловий спирт, етанол, ізопропанол, діізобутиладипат, діізопропіладипат, гліцеролформаль, бутилдигліколь, н-бутиловий ефір дипропіленгліколю, моноетиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір дипропіленгліколю, рідкі поліоксиетиленгліколі, монометиловий ефір пропіленгліколю, моноетиловий ефір пропіленгліколю, диметилізосорбід, 2-піролідон, N-метилпіролідон, моноетиловий ефір диетиленгліколю, триацетин, бутилацетат, октилацетат, пропіленкарбонат, бутиленкарбонат, диметилсульфоксид, диметилформамід, диметилацетамід або їх будь-яка комбінація.

13. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій фармацевтично прийнятний носій являє собою триацетин, гліцеролформаль, моноетиловий ефір диетиленгліколю, диметилізосорбід або їх суміші.

14. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, у якій щонайменше один 1-арилпіразол є фіпронілом, щонайменше один макроциклічний лактон являє собою еприномектин, івермектин, селамектин, мілбемектин, мілбеміцин D, мілбеміциноксим або моксидектин; щонайменше один IGR являє собою (S)-метопрен, пірипроксифен, гідропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон або новалурон; і щонайменше один антигельмінтик являє собою тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, триклабендазол, фебантел, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клосантел, клорсулон, аміноацетонітрильний активний агент або арилоазол-2-ілціаноетиламіновий активний агент.

15. Композиція за пунктом 1 або пункту 13, у якій щонайменше один 1-арилпіразол являє собою фіпроніл, щонайменше один макроциклічний лактон являє собою еприномектин, щонайменше один IGR являє собою (S)-метопрен і щонайменше один антигельмінтик являє собою празиквантел.

16. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1 або 15, у якій композиція перебуває у формі суміші для крапкового нанесення або обливання.

17. Спосіб лікування або запобігання паразитарних інвазій або інфекцій у тварини, що включає введення тварині, яка цього потребує ефективної кількості ветеринарної композиції для зовнішнього застосування за пунктом 1.

18. Спосіб за пунктом 17, який відрізняється тим, що щонайменше один 1-арилпіразол являє собою фіпроніл, щонайменше один макроциклічний лактон являє собою еприномектин, івермектин або моксидектин, щонайменше один IGR являє собою (S)-метопрен або пірипроксифен і щонайменше один антигельмінтик являє собою фебантел, пірантел або празиквантел.

19. Спосіб за пунктом 17, який відрізняється тим, що паразит є ектопаразитом.

20. Спосіб за пунктом 17, який відрізняється тим, що паразит є ендopаразитом.

Маючи, таким чином, докладно описані різні варіанти здійснення даного винаходу, слід розуміти, що винахід, визначений в наведених вище пунктах, не повинен обмежуватися окремими деталями, викладеними у наведеному вище описі, тому що існує безліч очевидних варіацій винаходу, що не відступають від сутності й обсягу даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування для лікування або запобігання паразитарним інфекціям або інвазіям у тварини, яка містить:

(a) комбінацію з чотирьох активних агентів, яка містить:

i) два місцево-діючих активних агентів, де один з місцево-діючих активних агентів є фіпронілом, а другий з місцево-діючих активних агентів є регулятором росту комах;

ii) два системно-діючих активних агентів, де один з системно-діючих активних агентів є празиквантелом, а другий з системно-діючих активних агентів є авермектином або мілбеміцином активним агентом; і

(b) фармацевтично прийнятний носій;

де вказана композиція є рідкою композицією для зовнішнього застосування.

2. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що авермектин або мілбеміцин є еприномектином, івермектином, селамектином, мілбемектином, мілбеміцином D, мілбеміциноксимом або моксидектином.

3. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний регулятор росту комах є (S)-метопреном, пірипроксифеном, гідропреном, циромазином, флуазуроном, луфенуроном або новалуроном.

5 4. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій є C₁-C₁₀ спиртом або складним ефіром, C₁₀-C₁₈ насиченою жирною кислотою або складним ефіром, C₁₀-C₁₈ мононенасиченою жирною кислотою або складним ефіром, моноефірами або діефірами аліфатичних дикислот, складним моноефіром гліцерину, складним діефіром гліцерину, складним триефіром гліцерину, гліколем, простим ефіром гліколю, складним ефіром гліколю, гліколькарбонатом, 10 поліетиленгліколем, простим моноефіром поліетиленгліколю, простим діефіром поліетиленгліколю, складним моноефіром поліетиленгліколю, складним діефіром поліетиленгліколю або їх сумішшю.

15 5. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій є ацетон, ацетонітрил, бензиловий спирт, етанол, ізопропанол, діізобутиладипат, діізопропіладипат, гліцеролформаль, бутилдигліколь, н-бутиловий ефір дипропіленгліколю, моноетиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір дипропіленгліколю, рідкі поліоксіетиленгліколі, монометиловий ефір пропіленгліколю, моноетиловий ефір пропіленгліколю, диметилізосорбід, 2-піролідон, N-метилпіролідон, моноетиловий ефір діетиленгліколю, триацетин, бутилацетат, 20 октилацетат, пропіленкарбонат, бутиленкарбонат, диметилсульфоксид, диметилформамід, диметилацетамід або їх будь-яка комбінація.

6. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій є триацетин, гліцеролформаль, моноетиловий ефір діетиленгліколю, диметилізосорбід або їх суміші.

25 7. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що авермектиновий або мілбемициновий активний агент є еприномектином, івермектином, селамектином, мілбемектином, мілбемицином D, мілбемициноксимом або моксидектином; і регулятор росту комах є (S)-метопреном, пірипроксифеном, гідропреном, циромазином, флуазуроном, луфенуроном або новалуроном.

30 8. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що авермектиновий або мілбемициновий активний агент є еприномектином, і регулятором росту комах є (S)-метопреном.

9. Ветеринарна композиція для зовнішнього застосування за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що композиція перебуває у формі суміші для точкового нанесення або обливання.

35 10. Спосіб лікування або запобігання паразитарним інвазіям або інфекціям у тварини, що включає стадію, на якій тварині, яка цього потребує, вводять ефективну кількість ветеринарної композиції для зовнішнього застосування за пунктом 1.

11. Спосіб за пунктом 10, який **відрізняється** тим, що авермектиновий або мілбемициновий активний агент є еприномектином, і регулятором росту комах є (S)-метопреном.

40 12. Спосіб за пунктом 10, який **відрізняється** тим, що паразитом є ектопаразит.

13. Спосіб за пунктом 10, який **відрізняється** тим, що паразитом є ендopаразит.

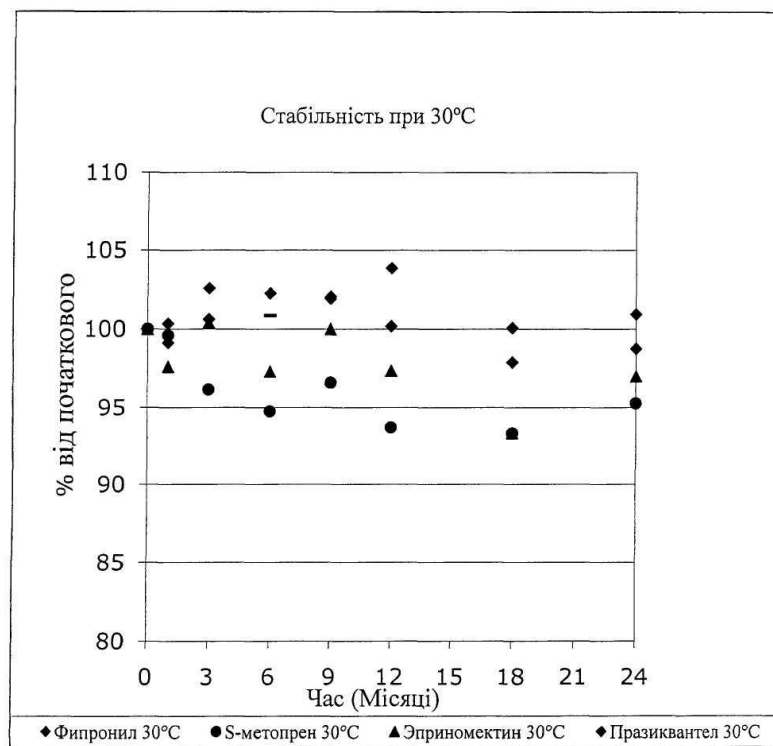
45 14. Композиція за п. 8, в якій: фіпроніл є присутнім в кількості від близько 5 до близько 15 % (вага/об.); еприномектин є присутнім в кількості від близько 0,01 до близько 2 % (вага/об.); (S)-метопрен є присутнім в кількості від близько 5 до близько 15 % (вага/об.); празиквантел є присутнім в кількості від близько 5 до близько 15 % (вага/об.).

15. Композиція за п. 14, в якій: фіпроніл є присутнім в кількості від близько 8 до близько 12 % (вага/об.); еприномектин є присутнім в кількості від близько 0,1 до близько 1 % (вага/об.); (S)-метопрен є присутнім в кількості від близько 8 до близько 12 % (вага/об.); празиквантел є присутнім в кількості від близько 8 до близько 12 % (вага/об.).

50 16. Композиція за будь-яким з пп. 1, 14 або 15, призначена для точкового нанесення.

17. Композиція за п. 1, призначена для обливання.

55 18. Композиція за п. 1, яка додатково містить від близько 0,01 % до близько 2,0 % (вага/вага) антиоксиданту, вибраного з групи, що містить альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітату, фумарову кислоту, яблучну кислоту, аскорбат натрію, натрію метабісульфат, н-пропілгалат, бутильованого гідроксіанізола, бутильованого гідрокситолуолу і монотіогліцерину.



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601