

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/14 (2024.08); A61K 31/42 (2024.08); A61K 31/365 (2024.08); A61P 33/00 (2024.08)

(21)(22) Заявка: 2021135352, 01.05.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.05.2020Дата регистрации:
30.10.2024

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.05.2019 US 62/842709

(43) Дата публикации заявки: 05.06.2023 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 30.10.2024 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.12.2021(86) Заявка РСТ:
EP 2020/062181 (01.05.2020)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2020/225143 (12.11.2020)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ВАЛЛЕ КОЛОН, Бренда, Л (US),
ФРИХОФ, Кейт (US),
ГУЭРИНО, Фрэнк (US),
КУЛЬЧАР, Кристофер, Д (US),
КАРРИЛЛЬО, Брайан (US)

(73) Патентообладатель(и):

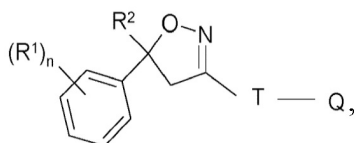
ИНТЕРВЕТ ИНТЕРНЭШНЛ Б.В. (NL)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2018039508 A1, 01.03.2018. US
2018177730 A1, 28.06.2018. WO 2016164487 A1,
13.10.2016. EP 3261617 A1, 03.01.2018.

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАКОВЫХ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к ветеринарной композиции для инъекций для лечения или предотвращения заражения животных паразитами, содержащей а) микросферы моксидектина, содержащие от 50 до 99 мас.% тристеарата глицерина и 0,01-10 мас.% антиоксиданта; и б) частицы соединения изоксазолина формулы (I)



где соединение формулы (I) представляет собой флураланер, и где микросферы моксидектина и частицы соединения изоксазолина суспендированы в водном носителе, содержащем: суспендирующий агент, где суспендирующий агент выбирают из карбоксиметилцеллюлозы натрия, поливинилпирролидона и метилцеллюлозы, смачивающий агент, где смачивающий агент представляет собой полоксамер, консервант и воду, где микросферы моксидектина и/или частицы соединения изоксазолина имеют объемно-взвешенное

распределение частиц по размерам D50, измеренное с помощью метода для статического светорассеяния, от примерно 25 мкм до примерно 250 мкм, а также к набору для лечения или предотвращения заражения животных паразитами, включающему: а) первый контейнер, содержащий твердую смесь частиц соединения изоксазолина Формулы (I), и микросфер моксидектина, и; б) второй контейнер с водным носителем, содержащим суспендирующий агент, смачивающий агент, консервант и воду; и с) инструкции по разведению микросфер моксидектина и частиц соединения изоксазолина водным носителем перед подкожной инъекцией животному, также относится к способу получения ветеринарной композиции для инъекций, включающему стадии: а) приготовление частиц изоксазолинов формулы (I); б) приготовление микросфер моксидектина путем плавления тристеарата глицерина и добавления моксидектина и, антиоксиданта, и получения микросфер путем распыления на вращающемся диске и просеивания; с) загрузка микросфер моксидектина, полученных на стадии б), вместе с частицами изоксазолина, полученными на

стадии а), в первый контейнер; d) приготовление водного носителя путем растворения вспомогательных веществ, включая суспендирующие агенты, смачивающие агенты и консерванты, в воде и заполнение второго контейнера; е) разведение твердых веществ путем переноса водного носителя из второго контейнера d) в первый контейнер с) и встряхивания с образованием готовой к употреблению суспензии, и также относится к способу применения набора для лечения или предотвращения заражения паразитами у животного, включающий введение животному восстановленной суспензии, полученной способом, путем подкожной инъекции. Группа изобретений обеспечивает разработку композиции, обладающей пролонгированной противопаразитарной эффективностью, которая является безопасной в употреблении, которая обладает физической и химической стабильностью и которая является безопасной для животного после введения без побочных эффектов, в особенности неприемлемого раздражения места инъекции. 4 н. и 10 з.п. ф-лы, 3 ил., 5 табл., 5 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)*A61K 31/42* (2006.01)*A61K 31/365* (2006.01)*A61P 33/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/14 (2024.08); A61K 31/42 (2024.08); A61K 31/365 (2024.08); A61P 33/00 (2024.08)(21)(22) Application: **2021135352, 01.05.2020**(24) Effective date for property rights:
01.05.2020Registration date:
30.10.2024

Priority:

(30) Convention priority:
03.05.2019 US 62/842709(43) Application published: **05.06.2023 Bull. № 16**(45) Date of publication: **30.10.2024 Bull. № 31**(85) Commencement of national phase: **03.12.2021**(86) PCT application:
EP 2020/062181 (01.05.2020)(87) PCT publication:
WO 2020/225143 (12.11.2020)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**VALLE COLON, Brenda, L (US),
FREEHAUF, Keith (US),
GUERINO, Frank (US),
KULCZAR, Christopher, D (US),
CARRILLO, Brian (US)**

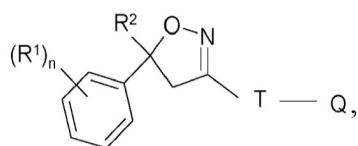
(73) Proprietor(s):

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (NL)(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR INJECTIONS AND USE THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary science.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a veterinary composition for injections for treating or preventing infection of animals with parasites, comprising a) moxidectin microspheres containing 50–99 wt.% of glycerol tristearate and 0.01–10 wt.% of antioxidant; and b) isoxazoline compound particles of formula (I)



where the compound of formula (I) is fluralaner, and where the moxidectin microspheres and the

isoxazoline compound particles are suspended in an aqueous carrier containing: a suspending agent, where the suspending agent is selected from sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and methylcellulose, a wetting agent, where the wetting agent is a poloxamer, a preservative and water, where the moxidectin microspheres and/or the isoxazoline compound particles have a volume-weighted particle size distribution D50, measured by a static light scattering method, from about 25 μm to about 250 μm, as well as to a kit for treating or preventing infection of animals with parasites, which includes: a) a first container containing a solid mixture of particles of an isoxazoline compound of formula (I) and

moxidectin microspheres, and b) a second container with an aqueous carrier containing a suspending agent, a wetting agent, a preservative and water; and c) instructions for diluting moxidectin microspheres and isoxazoline compound particles with an aqueous carrier before subcutaneous injection into an animal, also relates to a method for preparing a veterinary composition for injections, comprising the steps of: a) preparation of particles of isoxazolines of formula (I); b) preparing moxidectin microspheres by melting glycerol tristearate and adding moxidectin and an antioxidant, and obtaining microspheres by spraying on a rotating disc and sieving; c) loading the moxidectin microspheres obtained in step b), together with the isoxazoline particles obtained in step a), into a first container; d) preparing an aqueous carrier by dissolving auxiliary substances, including suspending agents,

wetting agents and preserving agents, in water and filling a second container; e) diluting the solids by transferring the aqueous carrier from the second container d) into the first container c) and shaking to form a ready-to-use suspension, and also relates to a method of using a kit for treating or preventing parasite infestation in an animal, comprising administering to the animal the reconstituted suspension prepared by the method by subcutaneous injection.

EFFECT: group of inventions provides the development of a composition having prolonged antiparasitic efficacy, which is safe to use, which has physical and chemical stability and which is safe for the animal after administration without side effects, especially unacceptable irritation of the injection site.

14 cl, 3 dwg, 5 tbl, 5 ex

RU 2829447 C2

RU 2829447 C2

Соединения изоксазолина известны в данной области техники, где эти соединения и использование таковых в качестве противопаразитарных средств описаны, например, в заявке на патент США US 2007/0066617 и международных заявках на патент WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 и WO 2010/079077, описания которых, а также цитируемые здесь ссылки включены в настоящий документ посредством ссылки. Известно, что этот класс соединений обладает значительной активностью против эктопаразитических членистоногих.

WO 2015/048371 раскрывает композиции для инъекций длительного действия, содержащие спироциклические изоксазолиновые соединения, один биополимер и по меньшей мере один носитель, растворитель или эксципиент.

WO 2016/138339 раскрывает инъекционные составы пролонгированного действия, содержащие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, полоксамер и сорастворитель.

WO 2016/164487 раскрывает инъекционные ветеринарные препараты с пролонгированным высвобождением, содержащие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, фармацевтически приемлемый полимер и растворитель для применения против паразитов.

Патент США № 9609869 раскрывает инсектицидные соединения на основе производных изоксазолина для использования в борьбе с вредителями в сельском хозяйстве, садоводстве, животноводстве и уходе за домашними животными.

Публикация патентной заявки США № 2017/0239218 раскрывает инъекционные композиции пролонгированного действия для борьбы с паразитами, содержащие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, жидкий ПЭГ и/или нейтральное масло.

Не так давно было описано другое соединение с эктопаразитарным эффектом: 2-Хлор-N- (1-цианоциклопропил) -5- [1'-метил-3' - (1,1,2,2,2-пентафторэтил) -4' - (трифторметил) [1,5'-би-1H-пиразол] -4-ил] бензамид; Тиголанер (CAS RN 1621436-41-6), раскрытое в WO 2019/012377.

Моксидектин является активным ингредиентом, полезным для профилактики и лечения инфекций и инвазий, вызываемых гельминтами, нематодами, клещами, эндо- и эктопаразитарными членистоногими, особенно при парентеральном введении животным.

Моксидектин описан в патенте США № 4916154. EP 0525307 и EP 1197207 раскрывают микросферы моксидектина и композиции для инъекций, а также получение и применение таковых.

Предпочтительной фармацевтической композицией для инъекций для ветеринарного применения является такая, которая позволяет при однократной инъекции обеспечить эффективные уровни концентрации обоих активных соединений (моксидектина и соединения изоксазолина) в плазме крови обработанных животных в течение продолжительного периода времени.

Помимо продолжительности высвобождения для таких композиций, существуют технические характеристики инъекционного ветеринарного препарата, такие как, например, легкость применения (возможность шприцевания и возможность ресуспендирования) и отсутствие побочных эффектов (например, таких как местная реакция в месте инъекции и системные побочные эффекты после введения), а также возможность стерилизации состава, которые чрезвычайно важны.

Следовательно, было бы желательно иметь доступный технически осуществимый

препарат для инъекций, который позволяет эффективно и безопасно высвободить эффективное количество соединения изоксазолина и моксидектина, как описано выше, в комбинированном препарате в течение длительного времени. Это позволило бы использовать эти соединения в условиях, когда отдельные инъекции и повторное введение нежелательны. Композиция также должна гарантировать, что вспомогательные вещества не будут препятствовать действию микросфер моксидектина, а также обеспечивать стабильное содержание моксидектина.

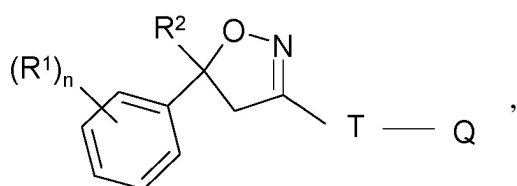
Таким образом, существует потребность фармацевтической композиции для инъекций, обеспечивающей пролонгированное высвобождение соединений изоксазолина и моксидектина, которая способна преодолеть одно или несколько ограничений предшествующего уровня техники.

Краткое описание изобретения

Соответственно, настоящее изобретение предоставляет инъекционные композиции, содержащие соединения изоксазолина и микросферы моксидектина, обладающие долговременной эффективностью против паразитов, являющиеся безопасными, физически и химически стабильными, и обладающие сниженным риском раздражения в месте инъекции.

Вариант осуществления изобретения представляет собой инъекционную ветеринарную композицию, содержащую:

- а) микросферы моксидектина, содержащие примерно от 50% до примерно 99% по весу жира, воска или смеси таковых и 0,01-10% по массе антиоксиданта; а также
- б) частицы соединения изоксазолина формулы (I)



в которой

R^1 = галоген, CF_3 , OCF_3 , CN,

n = целое число от 0 до 3, предпочтительно 1, 2 или 3,

R^2 = C_1 - C_3 -галогеналкил, предпочтительно CF_3 или CF_2Cl ,

T = 5-12-членная моно- или бициклическая кольцевая система, которая необязательно замещена одним или несколькими радикалами Y,

Y = метил, галоген, галоген, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, или где два прилежащих радикала Y вместе образуют цепь, особенно трех- или четырех-членную;

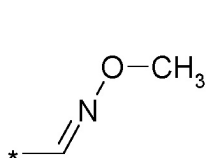
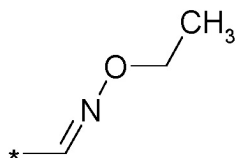
Q = $X-NR^3R^4$ или 5-членное N-гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими радикалами;

X = CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS,

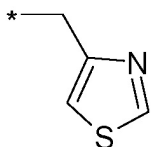
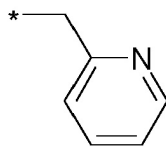
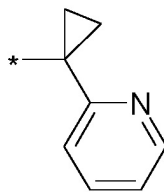
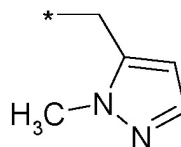
R^3 = водород, метил, галогенэтил, галопропил, галобутил, метоксиметил, метоксиэтил, галометоксиметил, этоксиметил, галоэтоксиметил, пропоксиметил, этиламинокарбонилметил, этиламинокарбонилэтил, диметоксиэтил, пропинаминокарбонилметил, N-фенил-N-метиламино, галогенэтиламинокарбонилметил, галоэтиламинокарбонилметил, тетрагидрофурил, метиламинокарбонилметил, (N, N-диметиламино) карбонилметил, пропиламинокарбонилметил, циклопропиламинокарбонилметил,

циклопропиламинокарбонилметил, пропенилпропиламинокарбонилметил

5

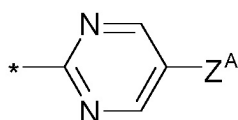
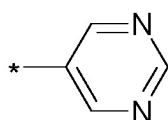
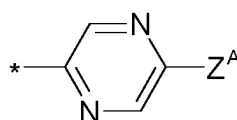
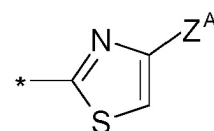
**R³-1****R³-2**

10

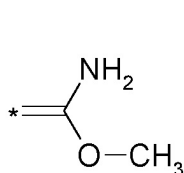
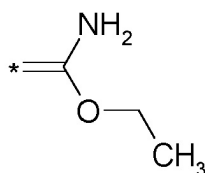
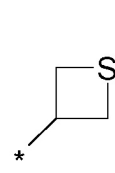
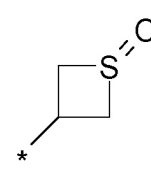
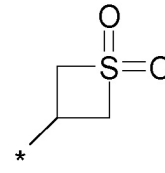
**R³-3****R³-4****R³-5****R³-6**

15

20

**R³-7****R³-8****R³-9****R³-10**

25

**R³-11****R³-12****R³-13****R³-14****R³-15**

30

где Z^A =водород, галоген, циано, галогенметил (CF_3);

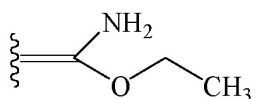
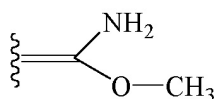
35

R^4 =водород, этил, метоксиметил, этоксиметил, галоэтоксиметил, пропоксиметил, метилкарбонил, этилкарбонил, пропилкарбонил, циклопропилкарбонил, метоксикарбонил, метоксиметилкарбонил, аминокарбонил, этиламинокарбонилметил, этиламинокарбонилметил, диметоксиэтил, пропиниламинокарбонилметил, галогенэтиламинокарбонилметил, цианометиламинокарбонилметил или галогенэтиламинокарбонилметил;

40

или R^3 и R^4 вместе образуют заместитель, выбранный из группы, состоящей из:

45



или его соль или сольват;

где микросферы моксидектина и частицы соединения изоксазолина суспендированы в водном носителе, содержащем один или несколько суспендирующих агентов, один

или несколько смачивающих агентов и/или один или несколько консервантов и воду.

Дополнительный вариант осуществления представляет собой способ лечения или предотвращения заражения животных паразитами, включающий введение животному, нуждающемуся в этом, такой инъекционной ветеринарной композиции.

5 Дополнительный вариант осуществления представляет собой способ получения такой инъекционной ветеринарной композиции, включающий стадии:

а) получение частиц изоксазолинов, предпочтительно путем кристаллизации;

10 б) Получение микросфер моксидектина путем плавления жира, воска или смеси таковых и добавления моксидектина и, необязательно, антиоксиданта, и получения микросфер, предпочтительно путем распыления на вращающемся диске и необязательно просеивания;

с) загрузка микросфер моксидектина, полученных на стадии б), вместе с частицами изоксазолина, полученными на стадии а), в первый контейнер;

15 д) приготовление водного носителя путем растворения наполнителей, включая суспендирующие агенты, смачивающие агенты и/или консерванты, в воде и загрузка таковым второго контейнера;

е) разведение твердых веществ путем переноса водного носителя из второго контейнера д) в первый контейнер с) и встряхивания с образованием готовой к использованию суспензии.

20 Дополнительный вариант осуществления представляет собой набор, где набор включает:

а) первый контейнер, содержащий твердую смесь частиц соединения изоксазолина формулы (I), приведенной выше, и микросфер моксидектина, описанных выше;

25 б) второй контейнер с водным носителем, содержащим один или несколько суспендирующих агентов, смачивающих агентов и/или консервантов и воду; а также

с) инструкции по разведению микросфер моксидектина и частиц соединения изоксазолина водным носителем перед подкожной или внутримышечной инъекцией животному.

30 Дополнительный вариант осуществления представляет собой способ использования такого набора для лечения или предотвращения заражения животных паразитами путем введения животному восстановленной суспензии путем подкожной или внутримышечной инъекции.

Описание чертежей

35 Фиг 1: Сканирующая электронная микрофотография 10% моксидектина в микросферах глицерилтристеарата (GTS)

Фиг 2 и 3: Уровни моксидектина (2) и флуранерана (3) в плазме крови после подкожного введения собакам.

Подробное описание изобретения

40 Настоящее изобретение предоставляет композиции для инъекций, содержащие соединения изоксазолина и микросферы моксидектина, с пролонгированной противопаразитарной эффективностью, безопасные в употреблении, обладающие физической и химической стабильностью и сниженным риском раздражения места инъекции.

45 Физическая стабильность суспензии для инъекций особенно важна для обеспечения правильного дозирования при инъекции гомогенной суспензии, содержащей определенное количество как соединения изоксазолина, так и моксидектина в одном общем препарате. Изобретателям пришлось преодолеть проблему, заключающуюся в том, что плотность двух разных твердых компонентов, изоксазолиновых

(кристаллических) частиц и микросфер моксидектина различается, что затрудняет получение гомогенной суспензии. Химическая стабильность в составах особенно проблематична для моксидектина.

5 Должна быть сформирована стабильная суспензия, которую можно легко ресуспендировать вместе с водным носителем путем осторожного встряхивания, не вызывающем вспенивания, всплывания или осаждения взвешенных частиц, что может повлиять на точность дозирования.

10 Кроме того, важно, чтобы конечный состав для инъекции оставался физически (и химически) стабильным в течение всего периода использования после ресуспендирования/разведения.

Кроме того, предпочтительно, чтобы инъекция была безопасной для животного после введения и не вызывала побочных эффектов, в особенности неприятного раздражения места инъекции.

15 Кроме того, важно, чтобы композицию можно было стерилизовать известными и общепринятыми процедурами, поскольку она предназначена для инъекционного введения.

Настоящее изобретение предоставляет композицию, обладающую рядом таких преимуществ.

20 Соединения изоксазолина известны в данной области техники, и соединения этого класса, как известно, обладают превосходной активностью против заражений паразитами, такими как клещи и блохи. Ниже представлены варианты различных изоксазолиновых соединений для использования в настоящем изобретении.

25 Раздражение в месте инъекции представляет собой повреждение, возникающее в месте инъекции и окружающей ткани, возникающее при введении фармацевтической композиции животному путем инъекции. Таким повреждением может являться отек, изменение цвета кожи и некроз тканей. Хотя некоторое раздражение в месте инъекции неизбежно у некоторых животных, отек места инъекции размером более 2х2 см, сохраняющийся более двух-трех дней, обычно считается неприятным для ветеринаров и владельцев животных. Минимальное раздражение в месте инъекции означает
30 раздражение в месте инъекции размером менее 2 x 2 см, сохраняющееся менее двух-трех дней. Этот стандарт обычно принят ветеринарами и их клиентами в отношении животных, получающих инъекции, такие как вакцина против бешенства.

Используемые здесь данные о размере частиц представляют собой объемно-взвешенные данные, измеренные обычными методами анализа частиц, хорошо
35 известными специалистам в данной области техники, такими как статическое рассеяние света (также известное как лазерная дифракция), анализ изображения или просеивание. Более подробное обсуждение методов измерения размера частиц приведено ниже.

40 Под «пригодным» для шприцевания подразумевается, что суспензия может быть легко перенесена из ампулы/флакона/контейнера в шприц с иглой и впоследствии введена из такого шприца с помощью иглы (например, 18 калибра) внутримышечно (im) или подкожно (sc).

45 Размер частиц активного ингредиента в суспензии может влиять на возможность повторного суспендирования и возможность шприцевания, т.е. размер должен быть достаточно маленьким, чтобы предотвратить уплотнение или слеживание частиц и облегчать повторное суспендирование.

Фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой инертное вещество, формирующее носитель или среду для лекарственного продукта.

«Заражение» паразитом» означает присутствие паразитов в количестве,

представляющем опасность для людей или животных. Присутствие может быть обнаружено в окружающей среде, например, в подстилке животных, на коже или шерсти животного и т.д. Когда указанное заражение обнаруживается внутри животного, например, в крови или других внутренних тканях, термин «заражение» также обозначает «инфекцию», как данный термин обычно понимается в данной области, если не указано иное.

Водная суспензия означает композицию, которая включает частицы, смешанные, но не растворенные в водной жидкости, содержащей воду или смешивающуюся с водой жидкость.

Жидкий водный носитель представляет собой водный носитель или инертную среду, используемую в качестве растворителя (или разбавителя), в котором составляется и/или в который вводится активный агент.

Восстанавливаемый (или ресуспендируемый) состав представляет собой состав, в котором жидкий носитель находится в одном контейнере и одно или несколько твердых веществ активного ингредиента находятся в другом контейнере, а содержимое двух контейнеров объединяется с образованием жидкого раствора или окончательного состава суспензии в определенный момент до введения животному.

Восстановление представляет собой процесс добавления жидкости/разбавителя к сухому ингредиенту для получения раствора или суспензии.

Водный жидкий носитель содержит некоторые вспомогательные вещества для препарата, например, один или несколько водных разбавителей, суспендирующих агентов, один или несколько смачивающих агентов, один или несколько консервантов и т.д.

Фармацевтические композиции по изобретению представляют особую ценность для борьбы с эктопаразитами, то есть членистоногими, которые наносят вред, распространяются или действуют как переносчики болезней у человека, домашнего скота и домашних животных.

Особо опасные паразиты членистоногих, эктопаразиты (насекомые и клещевые вредители), описаны ниже более подробно.

К кусающим насекомым относятся, например, мигрирующие двояковыпуклые личинки, такие как *Hypoderma sp.* у крупного рогатого скота, *Gastrophilus* у лошадей и *Cuterebra sp.* у грызунов, а также кусающиеся мухи и комары всех видов. Например, взрослые кровососущие мухи включают, например, рогатую муху или *Haematobia admireans*, конную муху (слепней) или *Tabanus spp.*, осеннюю жигалку или *Stomoxys calcitrans*, черную муху или *Simulium spp.*, слепней *Chrysops spp.*, овечью кровососку или *Melophagus ovinus*, муху цеце или *Glossina spp.* Личинки паразитических мух включают, например, личинки оводов (*Oestrus ovis* и *Cuterebra spp.*), личинки мух всех видов *Phaenicia*, мух *Cochliomyia hominivorax*, личинки мух крупного рогатого скота *Hypoderma spp.* и власоедов. Комары включают, например, виды *Culex spp.*, *Anopheles spp.*, and *Aedes spp.*

К клещам относятся куриный клещ *Dermanyssus gallinae*; чесоточные клещи (*Astigmata*), такие как *Sarcoptidae spp.* например, *Sarcoptes scabiei*; чесоточные клещи, такие как *Psoroptidae spp.* включая *Chorioptes bovis*, *Psoroptes ovis* и *Demodex canis*; ушные клещи *Otodectes cynotis*; чиггеры, например, *Trombiculidae spp.* например, североамериканский чиггер *Trombicula alfreddugesi*.

К клещам относятся, например, мягкотелые клещи, в том числе *Argasidae spp.*, например, *Argas spp.* и *Ornithodoros spp.*; твердотельные клещи, включая *Ixodidae spp.*, например *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis spp.*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum* и *Boophilus spp.*

Вши включают, например, сосущих вшей, например *Menopon spp.* и *Bovicola spp.*; кусающих вшей, например *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.* и *Solenopotes spp.*

Блохи включают, например, *Ctenocephalides spp.*, таких как собачья блоха (*Ctenocephalides canis*) и кошачья блоха (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla spp.* таких как восточные крысиные блохи (*Xenopsylla cheopis*); и *Pulex spp.* например, человеческих блох (*Pulex irritans*).

К истинным клопам относятся, например, *Cimicidae* или, например, обычный постельный клоп (*Cimex lectularius*); *Triatominae spp.* включая жуков-триатоминов (долгоносиков), также известных как жуки-поцелуи; например, *Rhodnius prolixus* и *Triatoma spp.*

Композиции по настоящему изобретению представляют собой ценность для лечения и контроля различных стадий жизненного цикла паразитов, включая яйца, нимфы и личинки, стадии молоди и взрослой особи.

Во избежание сомнений, ссылки в данном документе на «лечение», используемые в данном документе, включают ссылки на лечебное и паллиативное лечение, ссылки на «борьбу с эктопаразитами» включают уничтожение, отпугивание, изгнание, потерю функциональности, сдерживание, устранение, облегчение, минимизацию, искоренение вредителей на животных и в среде животных.

Профилактика представляет собой предотвращение появления нового, или предстоящего заражения или инфекции.

«Контроль заражения эктопаразитами» означает предотвращение заражения или облегчение или уменьшение количества паразитов внутри животного или на животном, и/или подавление развития заражения паразитами внутри или на животном, полностью или частично.

«Борьба с заражением эндопаразитами» означает облегчение или уменьшение числа эндопаразитов, таких как нематоды и цестодные паразиты, внутри и/или на животном, и/или подавление развития заражения паразитами в животном или на животном, полностью или частично.

Противо-эндопаразитарную эффективность можно оценить путем подсчета эндопаразитов (особенно гельминтов) непосредственно после некроскопии животного-хозяина.

Снижение численности паразитов, особенно численности желудочно-кишечных гельминтов, может быть альтернативно измерено косвенно, путем подсчета фекальных яиц или дифференциального подсчета личинок паразита. В этом случае эффективное количество композиции определяется по уменьшению количества выделенных яиц или личинок гельминтов в фекалиях обработанного животного, взятых до и после лечения.

Композиция по настоящему изобретению вводится парентерально путем инъекции. Концентрация активных ингредиентов в композиции должна быть достаточной для обеспечения желаемого терапевтически или профилактически эффективного количества в объеме, приемлемом для инъекционного введения, в зависимости от подвергаемого лечению животного.

Композиции согласно настоящему изобретению используются для лечения гельминтозов, например инфекции, вызванной одним или несколькими гельминтами, выбранными из группы, состоящей из:

Ancylostoma spp.; *Anecator spp.*; *Ascaridia spp.*; *Ascaris spp.*; *Brugia spp.*; *Bunostomum spp.*; *Capillaria spp.*; *Chabertia spp.*; *Cooperia spp.*; *Cyathostomum spp.*; *Cylicocycylus spp.*; *Cylicodontophorus spp.*; *Cylicostephanus spp.*; *Craterostomum spp.*; *Dictyocaulus spp.*; *Dipetalonema spp.*; *Dirofilaria spp.*; *Dracunculus spp.*; *Enterobius spp.*; *Filaroides spp.*; *Habronema*

spp.; *Haemonchus spp.*; *Heterakis spp.*; *Hyostrogylus spp.*; *Metastrongylus spp.*; *Meullerius spp.*; *Necator spp.*; *Nematodirus spp.*; *Nippostrongylus spp.*; *Oesophagostomum spp.*; *Onchocerca spp.*; *Ostertagia spp.*; *Oxyuris spp.*; *Parascaris spp.*; *Stephanurus spp.*; *Strongylus spp.*; *Syngamus spp.*; *Toxocara spp.*; *Strongyloides spp.*; *Teladorsagia spp.*; *Toxascaris spp.*; *Trichinella spp.*; *Trichuris spp.*; *Trichostrongylus spp.*; *Triodontophorous spp.*; *Uncinaria spp.* и/или *Wuchereria spp.*

Другой эндопаразит, который значительно вредит животным, - это *Dirofilaria immitis*, также известный как сердечный червь (Heartworm). Наиболее распространенными хозяевами являются собаки и кошки, но могут быть инфицированы и другие животные, такие как хорьки и еноты. Паразитический червь передается через укусы комаров, переносащих личинки сердечного червя. Взрослые черви живут в основных кровеносных сосудах легких, вызывая воспаление кровеносных сосудов и потенциально приводя к повреждению сердца и преждевременной смерти животного. При запущенных инфекциях черви также проникают в сердце.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения композиции изобретения используются для лечения или предотвращения инфекции, вызываемой *Dirofilaria immitis*. В другом варианте осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению используются для лечения или предотвращения инфекции, вызываемой *Dirofilaria repens*.

Контроль или «эффективность» соединения означает, что количество паразитов снижается после первого введения на величину в диапазоне от 5% до примерно 100%. Борьба с членистоногими (например, насекомыми, клещами) может быть инсектицидной и/или акарицидной. Эффект соединений по изобретению может быть, например, овицидным, ларвицидным, нимфицидным и/или проявляющимся на взрослых особях или комбинацией таковых.

Действие/эффект может проявляться напрямую, то есть убивая паразитов сразу или по прошествии некоторого времени, например, при линьке, или уничтожая их яйца, или косвенно, например, уменьшая количество отложенных яиц и/или скорость вылупления.

Для введения соединения согласно изобретению *in vivo* эффективное количество является синонимом «фармацевтически эффективного количества», которое представляет собой дозу или количество, достаточное для лечения или облегчения симптомов и/или признаков паразитарной инфекции или заражения у животного, нуждающегося в лечении, или уменьшает количество паразитов в животном и/или на животном, и/или подавляет развитие паразитарной инвазии в животном или на животном, полностью или частично. Это количество также легко определяется обычным специалистом в данной области техники, например, путем наблюдения или обнаружения изменений в клиническом состоянии или поведении обработанных животных, а также путем наблюдения или обнаружения относительных изменений в количестве паразитов после такого лечения.

Системное введение лекарств означает, что цель (орган или паразит) достигается при введении в кровоток.

Животное означает млекопитающих, включая домашних животных. Животное-компаньон (или домашнее животное) означает собаку, кошку или лошадь, в основном собаку или кошку.

В одном варианте осуществления соединения изоксазолина для использования в изобретении также включают фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и/или N-оксиды таковых. Кроме того, «соединение изоксазолина» в равной степени относится к любой из полиморфных форм или стереоизомеров такового.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция согласно

изобретению может включать рацемическую смесь изоксазолина для использования в изобретении, содержащую равные количества энантиомеров данного соединения изоксазолина, описанного выше.

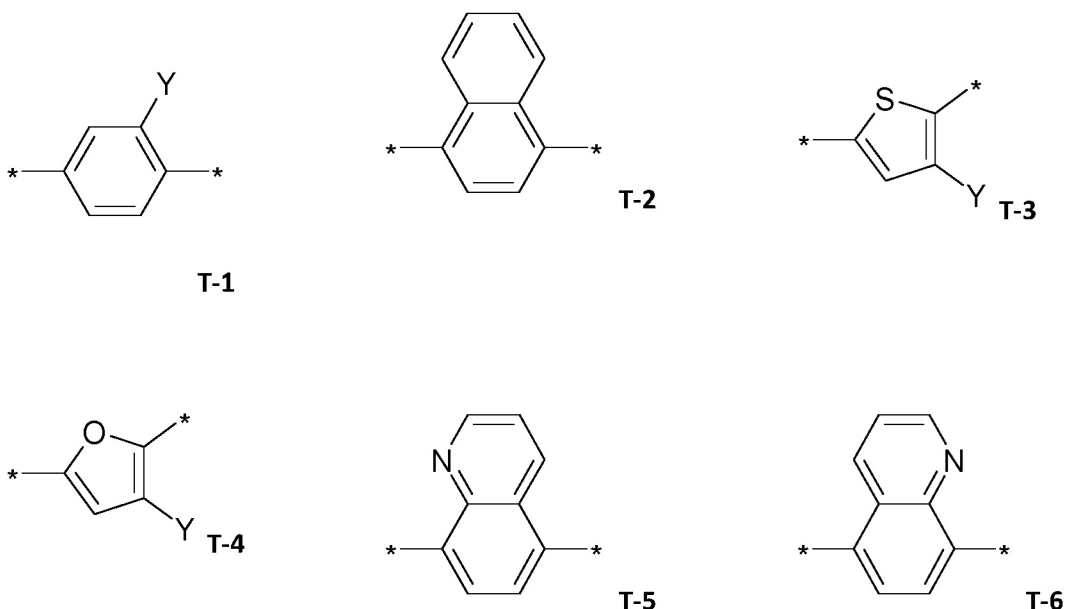
Альтернативно, в фармацевтической композиции могут использоваться соединения изоксазолина, содержащие стереоизомеры, обогащенные по одному из энантиомеров изоксазолина по сравнению с рацемической смесью, как определено здесь.

Также в фармацевтической композиции может использоваться по существу чистый стереоизомер таких соединений изоксазолина. Такие обогащенные или очищенные препараты стереоизомера изоксазолина для использования в изобретении могут быть получены способами, известными в данной области техники.

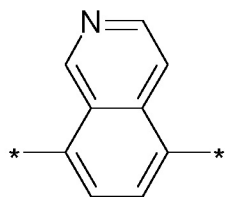
Примерами способов являются химические процессы, использующие каталитический асимметричный синтез или разделение диастереомерных солей (см., например, WO 2009/063910 и JP 2011/051977, соответственно).

Особенно предпочтительным является S-энантиомер.

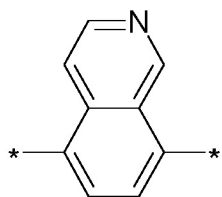
Вариант изоксазолина для использования в изобретении Т выбирается из



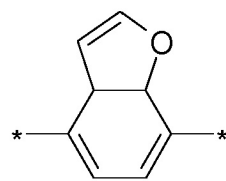
5



T-7

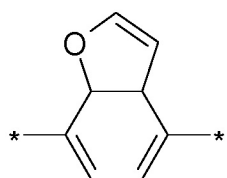


T-8

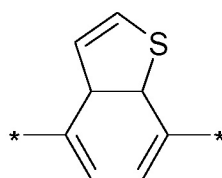


T-9

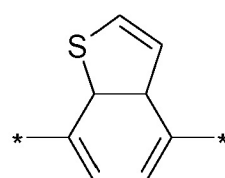
10



T-10

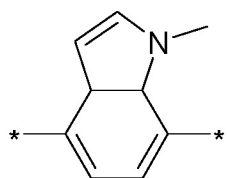


T-11

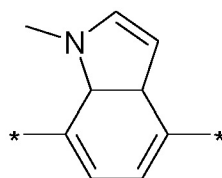


T-12

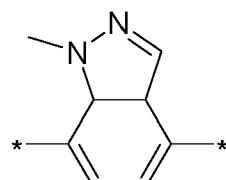
15



T-13

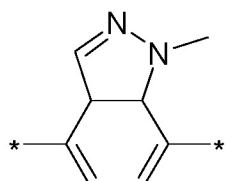


T-14

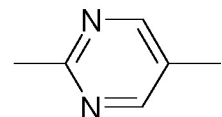


T-15

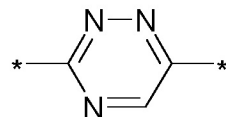
25



T-16

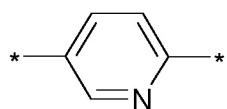


T-17

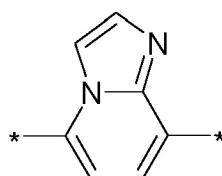


T-18

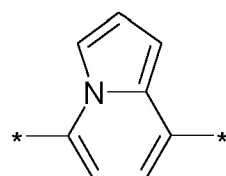
30



T-19



T-20

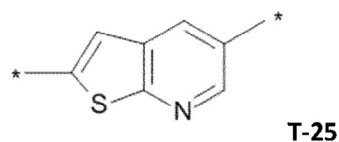
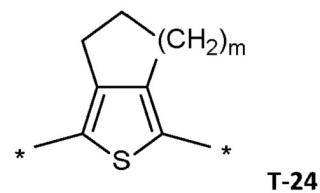
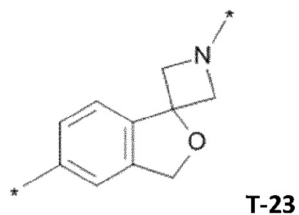
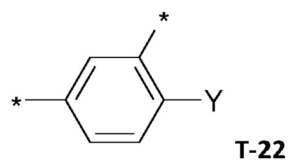


T-21

35

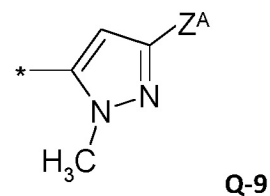
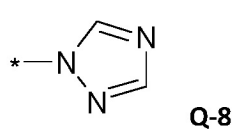
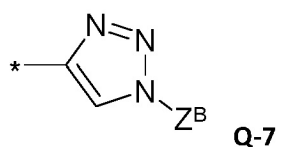
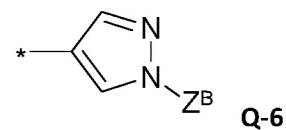
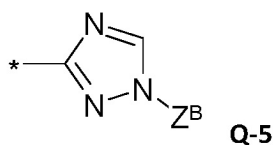
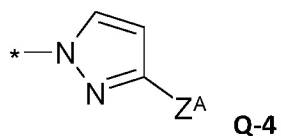
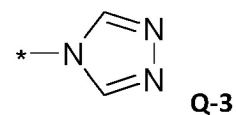
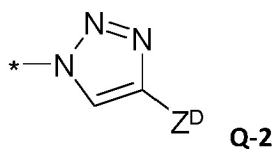
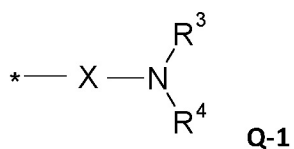
40

45

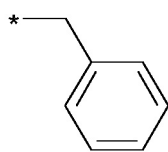
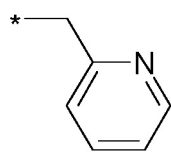
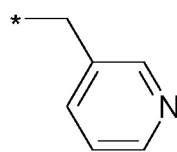
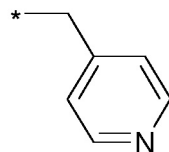
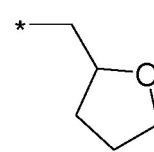
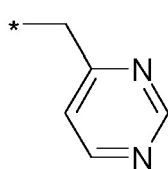
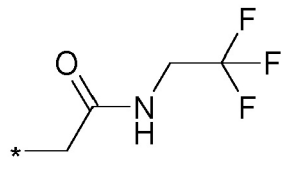
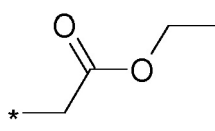
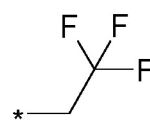
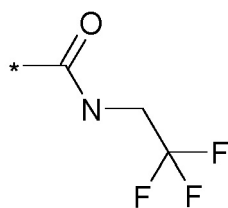
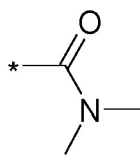
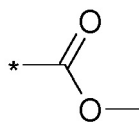
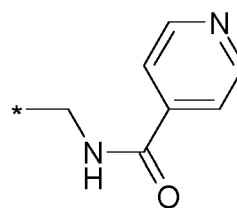
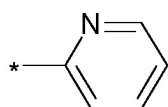
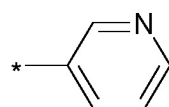


где в примерах Т-1, Т-3 и Т-4 радикал Y=водород, галоген, метил, галогенметил, этил или галогенэтил.

15 Вариант Q изоксазолина для использования в изобретении Q выбирается из



35 где R³, R⁴, X и Z^A имеют значения, указанные выше, а Z^B=

**Z^B-1****Z^B-2****Z^B-3****Z^B-4****Z^B-5****Z^B-6****Z^B-7****Z^B-8****Z^B-9,****Z^D =****Z^D-1****Z^D-2****Z^D-3****Z^D-4****Z^D-5****Z^D-6**

В варианте осуществления изоксазолин для использования в изобретении представлен в таблице 1.

Таблица 1:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	CO
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	CO

5	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
10	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
15	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	CO
20	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
25	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO

Таблица 1 (продолжение):

25

30	(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-cyclo-propyl	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
35	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
40	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO

В одном варианте осуществления изоксазолин для использования в изобретении представлен в таблице 2.

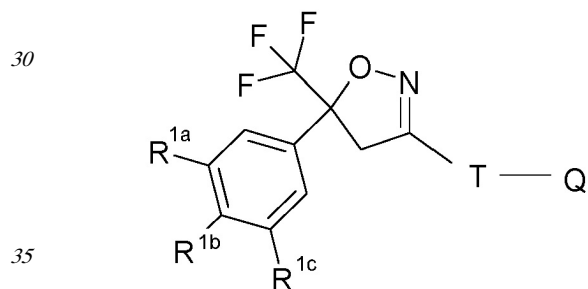
Таблица 2:

40

45	(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO
50	3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	CO

5	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
10	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
15	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	CO
20	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	CO
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	CO
25	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)- цикло-пропил	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
30	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO
35	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	CO

В одном из вариантов осуществления изоксазолин для использования в изобретении представляет собой соединение:



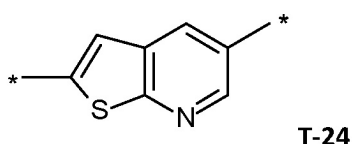
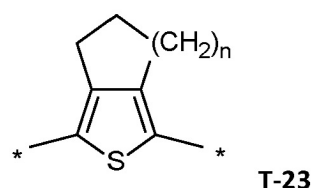
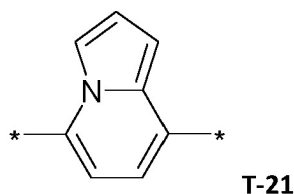
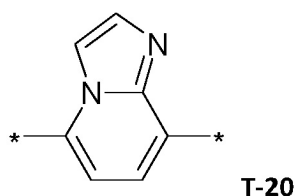
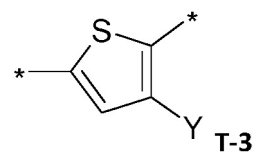
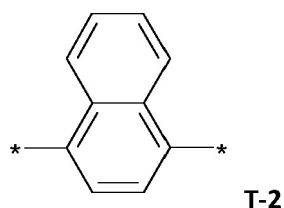
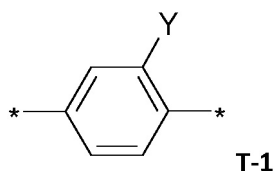
(Формула 2),

где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} независимо друг от друга представляют собой водород, Cl или CF₃.

40 Предпочтительно R^{1a} и R^{1c} представляют собой Cl или CF₃, и R^{1b} представляет собой водород,

T представляет собой

45



20 где Y представляет собой метил, бром, Cl, F, CN или C(S)NH₂; n=1 или 2; и Q представляет собой, как описано выше.

В одном из вариантов осуществления изоксазолина, как определено в данном документе, R³ представляет собой H, а R⁴ представляет собой: -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃,
 30 -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ или -CH₂-CF₃.

В одном из вариантов осуществления фармацевтической композиции согласно изобретению изоксазолин представляет собой один или несколько изоксазолинов, выбранных из группы, состоящей из флураланера, афоксоланера, лотиланера или сароланера. В другом варианте фармацевтической композиции согласно изобретению
 35 соединение изоксазолина представляет собой одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из флураланера, афоксоланера, тиголанера, лотиланера или сароланера.

В одном варианте осуществления соединение Формулы (I) представляет собой 4- [5- (3,5-дихлорфенил) -5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил] -2-метил-N - [(2,2,2-трифторэтилкарбамоил) метил]- бензамид (CAS RN 864731-61-3 - USAN флураланер).
 40

В другом варианте осуществления соединение Формулы (I) представляет собой 4- [5- [3-хлор-5- (трифторметил) фенил] -4,5-дигидро-5- (трифторметил) -3-изоксазолил] -N- [2 -оксо-2 - [(2,2,2-трифторэтил) амино] этил] -1-нафталинкарбоксамид (CAS RN 1093861-60-9, USAN - афоксоланер), описанный в WO2007/079162-.

45 В одном варианте осуществления фармацевтической композиции согласно изобретению изоксазолин представляет собой лотиланер (CAS RN: 1369852-71-0; 3-метил-N- [2-оксо-2- (2,2,2-трифторэтиламино) этил] - 5 - [(5S) -5- (3,4,5-трихлорфенил) -5- (трифторметил) -4H-1,2-оксазол-3-ил] тиофен-2-карбоксамид).

В одном варианте осуществления фармацевтической композиции согласно изобретению изоксазолин представляет собой сароланер (CAS RN: 1398609-39-6; 1- (5'- ((5S) -5- (3,5-дихлор-4-фторфенил) -5- (трифторметил) -4,5-дигидроизоксазол-3-ил) -3'- Н-спиро (азетидин-3,1'- (2) бензофуран) -1-ил) -2- (метилсульфонил) этанон).

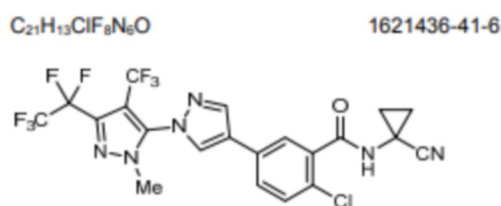
В другом варианте осуществления соединение Формулы (I) представляет собой (Z) -4- [5- (3,5-дихлорфенил) -5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил] -N - [(метоксиимино) метил] -2-метилбензамид (CAS RN 928789-76-8).

В другом варианте осуществления соединение Формулы (I) представляет собой 4- [5- (3,5-дихлорфенил) -5- (трифторметил) -4Н-изоксазол-3-ил] -2-метил-N- (тиетан-3-ил) бензамид (CAS RN 1164267-94-0), раскрытый в WO2009/0080250.

В другом варианте осуществления соединение Формулы (I) представляет собой 4- [5- [3-хлор-5- (трифторметил) фенил] -4,5-дигидро-5- (трифторметил) -3-изоксазолил] -N- [2 -оксо-2 - [(2,2,2-трифторэтил) amino] этил] -1-нафталинкарбоксамид (CAS RN 1093861-60-9, USAN - афоксоланер), раскрытый в WO2007/079162-.

В другом варианте осуществления соединение Формулы (I) представляет собой 5- [5- (3,5-дихлорфенил) -4,5-дигидро-5- (трифторметил) -3-изоксазолил] -3- метил-N- [2- оксо-2 - [(2,2,2-трифторэтил) amino] этил] -2-тиофенкарбоксамид (CAS RN 1231754-09-8), описанный в WO2010/070068.

В альтернативном варианте осуществления соединение изоксазолина представляет собой 2-хлор-N- (1-цианоциклопропил) -5- [1'-метил-3 '- (1,1,2,2,2-пентафторэтил) -4' - (трифторметил)) [1,5'-би-1Н-пиразол] -4-ил]- бензамид; Тиголанер (CAS RN 1621436-41-6), раскрытый в WO 2019/012377.



Соединения изоксазолина могут существовать в различных изомерных формах. Ссылка на соединение для использования в этом изобретении всегда включает все возможные изомерные формы такого соединения.

В одном варианте осуществления рацемическая форма соединения изоксазолина присутствует в композиции согласно изобретению. В другом варианте осуществления присутствует S-энантиомер.

В конкретном предпочтительном варианте осуществления присутствует S-энантиомер флурананера.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение изоксазолина согласно Формуле (I) представляет собой (S) -энантиомер афоксоланера (также называемого эсафоксоланером).

Одним из важных аспектов настоящего изобретения является комбинация частиц соединения изоксазолина со стабильными микросферами, содержащими моксидектин, растворенный в жирах, воске или смеси таковых, имеющей температуру плавления выше примерно 40°C, а предпочтительно выше примерно 50°C в водной суспензии.

Эти микросферы моксидектина можно стерилизовать гамма-излучением или электронным пучком без значительной деградации.

Микросферы представляют собой небольшие сферические частицы диаметром от 1 до 1000 мкм, состоящие из воскообразного полимерного материала или другого

защитного материала.

Предпочтительные стабильные микросферы оксидектина для использования в препарате для инъекций согласно изобретению содержат примерно от 75 до 95 мас.% жира, воска или смеси таковых. Предпочтительно микросферы содержат примерно от 1 до 25% оксидектина и примерно 0,01-1% антиоксиданта.

В одном альтернативном варианте осуществления композиции содержат микросферы, описанные в данном документе, из другого макроциклического лактонового соединения, включая, без ограничения таковыми, авермектины или милбемицины. В некоторых вариантах осуществления такой авермектин или милбемицин представляет собой эприномектин, абамектин, ивермектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D или милбемицин оксим.

В одном варианте осуществления композиция содержит комбинацию флураланера с эприномектином или флураланера с оксимом милбемицина, селамектином или оксидектином.

В одном варианте осуществления композиция включает комбинацию афоксоланера с эприномектином или афоксоланера с оксимом милбемицина, селамектином или оксидектином.

В одном варианте осуществления композиция содержит комбинацию сароланера с эприномектином или сароланера с оксимом милбемицина, селамектином или оксидектином.

В одном варианте осуществления композиция содержит комбинацию лотиланера с эприномектином или лотиланера с оксимом милбемицина, селамектином или оксимом милбемицина, селамектином или оксидектином.

Композиции для инъекций, как правило, необходимо стерилизовать перед введением животному. Гамма-излучение или облучение электронным пучком являются эффективными процессами стерилизации для устранения микробных загрязнений.

Однако оксидектин легко разлагается и теряет большую часть своей биологической активности при облучении. Этот деструктивный и деградиционный ответ на облучение исключает использование гамма-излучения или электронным пучком в качестве средства стерилизации определенных композиций, содержащих оксидектин.

Микросферы оксидектина для инъекций можно стерилизовать облучением, как показано в примере 2, без отрицательного воздействия на стабильность активных ингредиентов. Микросферы оксидектина содержат или состоят в основном из примерно 50-99 мас.% жира, воска или смеси таковых с температурой плавления выше примерно 40°C, примерно от 1% до 50% оксидектина и примерно 0,01-10% антиоксиданта.

Фармацевтическая композиция для инъекций обеспечивает эффективное действие пролонгированного высвобождения оксидектина и соединения изоксазолина.

Изобретение также относится к способу введения и поддержания уровней оксидектина и соединения изоксазолина, особенно оксидектина и флураланера, в крови животных в течение продолжительного периода времени; способу профилактики или лечения инфекций и инвазий, вызываемых гельминтами, нематодами, клещами, эндо- и эктопаразитарными членистоногими, у животных.

В одном варианте осуществления оксидектин присутствует в инъекционной ветеринарной композиции в количестве примерно от 0,01 мас.% до примерно 1,0 мас.%.

В конкретном варианте осуществления композиция для инъекций по изобретению содержит 15% флураланера и 0,17% оксидектина.

Воски и жиры, подходящие для композиций по настоящему изобретению, обычно имеют температуру плавления выше 40°C, предпочтительно выше 50°C.

Термин «воск», как он использован в данном документе, определен, как изложено в Hawley's The Condensed Chemical Dictionary, Eleventh Edition, как легкоплавкая органическая смесь или соединение с высокой молекулярной массой, твердое при комнатной температуре и в целом сходное по составу с жирами и маслами, за исключением того, что таковое не содержит глицеридов.

Некоторые воски представляют собой гидрокарбоновые соединения; другие представляют собой сложные эфиры жирных кислот и спиртов. Эти соединения включают насыщенные или ненасыщенные длинноцепочечные C_{10} - C_{24} жирные кислоты, спирты, сложные эфиры, соли, простые эфиры или смеси таковых. Они относятся к липидам. Воски термопластичны, но, поскольку они не являются высокополимерами, они не относятся к семейству пластиков.

Общие свойства этих восков включают водоотталкивающие свойства; гладкую текстуру; нетоксичность; и отсутствие неприятного запаха и цвета. Воски являются горючими и обладают хорошими диэлектрическими свойствами. Воски растворимы в большинстве органических растворителей и нерастворимы в воде. Основные типы восков-следующие:

А. Натуральные

1. Животного происхождения (пчелиный воск, ланолин, шеллак, воск китайских насекомых)

2. Растительного происхождения (бразильский (пальмовый) воск, канделильский воск, воск лаврового (воскового) мирта, воск сахарного тростника).

Б. Минеральные

1. ископаемые или земные воски (озокерит, церезин, монтан)

2. нефтяные парафины (парафиновые, микрокристаллические) (гач или окалины)

Д. Синтетические

1. Этиленовые полимеры и сложные эфиры полиолов ("Carbowax")

2. Хлорированные нафталины («Halowax»).

Используемый здесь термин «жир» определяется как сложный глицериловый эфир высших жирных кислот, таких как стеариновая и пальмитиновая кислоты. Такие сложные эфиры и смеси таковых являются твердыми веществами при комнатной температуре и имеют кристаллическую структуру. Примерами могут служить сало и жир.

Термин «жир» обычно относится конкретно к триглицеридам, тогда как термин «липид» является всеобъемлющим.

Жир предпочтительно состоит из триглицеридов длинноцепочечных C_{12} - C_{22} жирных кислот, таких как стеараты, пальмитаты, лаураты, мирилаты, арахидаты и бегенаты и смесей таковых; те, у которых точки плавления выше 50°C , являются наиболее предпочтительными.

Глицерилтристеарат является наиболее предпочтительным жиром в практике настоящего изобретения.

Антиоксидант, подходящий для практического применения данного изобретения, включает любой из антиоксидантов, известных в данной области техники как подходящие для стабилизации соединения моксидектина.

Антиоксидант по изобретению можно определить, как органическое соединение, добавляемое к каучуку, натуральным жирам и маслам, пищевым продуктам, бензину и смазочным маслам для замедления окисления, разрушения, прогоркания и образования смол соответственно. Антиоксиданты каучука обычно относятся к типу ароматических аминов, например, как ди- 8-нафтил- р -фенилендиамин и фенил- 8-нафтиламин.

Многие антиоксиданты представляют собой замещенные фенольные соединения (бутилированный гидроксианизол, ди-трет-бутил- p -крезол и пропилгаллат). Пищевые антиоксиданты эффективны в очень низких концентрациях и не только замедляют прогоркаемость, но и сохраняют пищевую ценность, сводя к минимуму распад витаминов и незаменимых жирных кислот.

Предоставленные микросферы моксидектина можно стерилизовать гамма-излучением или электронным пучком и сохранять в течение срока годности без значительной потери биологической активности. Моксидектин обычно легко разлагается и теряет большую часть своей биологической активности, особенно при облучении.

Антиоксиданты, подходящие для использования в композициях микросфер по изобретению, включают токоферол, аскорбиновую кислоту, аскробилпальмитат, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, n -пропилгаллат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), монотиоглицерин, трет-бутилгидроксикинон, 6-этокси-1,2-дигидро-2,2,4-триметилхинолин и тому подобное, причем предпочтительным антиоксидантом является бутилированный гидрокситолуол.

В некоторых вариантах осуществления антиоксиданты обычно добавляют в композицию в количествах примерно от 0,01 до примерно 2,0% в расчете на общий вес композиции, причем особенно предпочтительным является количество примерно от 0,05 до примерно 1,0%.

Композиции микросфер по настоящему изобретению можно стерилизовать гамма-излучением или электронным пучком и сохранять срок годности без значительной потери биологической активности.

Микросферы для использования в композиции по изобретению могут быть получены путем включения моксидектина, антиоксиданта и, необязательно, других наполнителей в расплавленный жир, воск или смесь таковых, а затем формированием микросфер из полученной смеси с помощью различных методов, таких как эмульгирование или распыление смеси, или путем механической обработки смеси ингредиентов и расплавленного жира, воска или смеси таковых и охлаждения, например, с использованием центробежного диска.

Альтернативно, смесь активных ингредиентов, антиоксидантов, эксципиентов и жиров, восков и смесей таковых и масел может быть охлаждена с получением твердого вещества, которое затем может быть обработано такими процедурами, как измельчение, размалывание и т.п.

Стабильные микросферы по изобретению диспергируют в фармацевтически и фармакологически приемлемом водном растворе для получения композиции с пролонгированным высвобождением для парентерального введения.

Эксципиенты, такие как поверхностно-активные вещества, соли, буферы или смеси таковых, могут быть включены в носитель по настоящему изобретению.

Количество указанных эксципиентов, подходящих для использования в изобретении, составляет примерно от 0,1% до 20% по весу.

Предпочтительным является производное целлюлозы, такое как карбоксиметилцеллюлоза, составляющее примерно 1-5 мас.%, и неорганическая соль, например NaCl, составляющая примерно 0,1-2 мас.% от веса носителя.

Поддерживаемый уровень активных соединений в крови связан с защитой или лечением теплокровных животных от инфекций и заражения гельминтами, нематодами, клещами, эндо- и эктопаразитическими членистоногими.

Поддержание уровня в крови свидетельствует о медленном высвобождении активного

ингредиента.

Изобретение включает применение представленных здесь композиций для введения и поддержания уровней соединений моксидектина и изоксазолина, особенно флураланера, в кровотоке животных.

5 Было обнаружено, что инъекционные композиции по настоящему изобретению, содержащие частицы изоксазолиновых соединений и микросферы моксидектина с определенным размером частиц, демонстрируют желаемую биодоступность и продолжительность действия, вызывая при этом минимальное раздражение в месте инъекции.

10 Композиции также обеспечивают желаемые профили безопасности для реципиентов, теплокровных животных и птиц.

Кроме того, было обнаружено, что однократное введение таких композиций обычно обеспечивает значительную активность против одного или нескольких паразитов (например, эктопаразитов, например, блох, клещей или клещей), а также обеспечивает 15 быстрое начало действия, длительную продолжительность действия и/или желаемые профили безопасности.

В изобретении также предложены способы лечения или профилактики паразитарных инфекций и инвазий у животных, включающие введение эффективного количества инъекционных композиций, содержащих антипаразитарное эффективное количество 20 по меньшей мере одного из соединения изоксазолина и микросфер моксидектина с определенным размером частиц вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Неожиданно было обнаружено, что композиции по изобретению, описанные в настоящем документе, демонстрируют значительную эффективность широкого спектра действия против паразитов (например, эктопаразитов, таких как блохи и клещи) быстрее 25 и в течение более длительного времени по сравнению с другими инъекционными композициями, известными в данной области техники, при минимальном раздражении в месте укола.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может вводиться подкожной или внутримышечной инъекцией.

30 Композиции для инъекций пролонгированного действия по изобретению включают фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, без ограничения таковыми, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, стабилизирующие pH агенты (например, буферы) и другие неактивные вспомогательные 35 вещества.

В другом варианте осуществления композиции по настоящему изобретению могут содержать примерно от 0,01% до примерно 20% (мас./об.) фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В других вариантах реализации композиции могут содержать примерно от 0,01% до 40 примерно 5% (мас./об.), примерно от 0,1% до примерно 10% (мас./об.) или примерно от 0,1% до примерно 5% (мас./об.) фармацевтически приемлемых эксципиентов. В других вариантах осуществления композиции могут содержать примерно от 5 до примерно 15% (мас./об.) или примерно от 5 до примерно 10% (мас./об.) фармацевтически приемлемых эксципиентов.

45 В еще одном варианте осуществления композиции могут содержать примерно от 7 до примерно 10% фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Поверхностно-активные вещества могут присутствовать в композициях по изобретению в концентрациях примерно от 0,1% до примерно 10% (мас./мас), примерно

от 1% до примерно 10% (мас./мас) или примерно от 5% до примерно 10% (мас./мас). В обычном случае, поверхностно-активные вещества могут присутствовать в концентрациях примерно от 0,1% до примерно 5% (мас./мас) или примерно от 1 до примерно 5% (мас./мас).

- 5 Примеры поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы в композициях, включают, без ограничения таковыми, глицерилмоноолеат, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, сложные эфиры сорбитана, включая сорбитанмоноолеат (Span®20), поливиниловый спирт, полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, d-а-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS),
 10 лаурилсульфат натрия, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (например, полочсамеры, такие как LUTROL® F87 и т.п.), производные полиэтиленгликоля касторового масла, включая полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor®EL), полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor®RH 40), полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH60); монолаурат
 15 пропиленгликоля (LAUROGLYCOL®); сложные эфиры глицеридов, включая глицерин каприлат/капрат (CAPMUL® MCM), полиглицеролизированные глицериды (GELUCIRE®, каприловые/каприновые глицериды PEG 300 (Softigen® 767), каприловые/каприновые глицериды PEG 400 (Labrasol®), олеиновые глицериды PEG 300 (Labrafil®) M-1944CS), линолевые глицериды PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); стеараты полиэтиленгликоля и
 20 гидроксистеараты полиэтиленгликоля, включая полиоксил-8 стеарат (моностеарат PEG 400), полиоксил 40 стеарат (моностеарат PEG 1750 и т.п.).

- Стеараты полиэтиленгликоля (синонимы включают стеараты макрогола, полиоксилстеараты, полиоксиэтиленстеараты, этоксилированные стеараты; CAS №9004-99-3, 9005-08-7) представляют собой смеси моно- и дистеаратов сложных эфиров
 25 смешанных полимеров полиоксиэтилена. Гидроксистеарат полиэтиленгликоля представляет собой смесь моно- и диэфиров гидроксистеариновой кислоты с полиэтиленгликолями. Один из гидроксистеаратов полиэтиленгликоля, который можно использовать в композициях, представляет собой 12-гидроксистеарат полиэтиленгликоля. В другом варианте осуществления композиции по настоящему
 30 изобретению могут включать поверхностно-активное вещество полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат (Kolliphor® HS 15 от BASF), смесь моно- и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты с 15 молями этиленоксида.

Опять же, эти соединения, а также их количества, хорошо известны в данной области техники.

- 35 В другом варианте осуществления изобретения композиции по изобретению могут включать полиоксил 35 касторовое масло (Kolliphor®EL) в качестве поверхностно-активного вещества. В других вариантах осуществления композиции по изобретению могут включать в себя полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Kolliphor®RH 40) или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло в качестве
 40 поверхностно-активных веществ. Композиции по изобретению могут также включать комбинацию поверхностно-активных веществ.

Композиции по изобретению могут содержать другие инертные ингредиенты, такие как антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Эти соединения хорошо известны в области составления композиций.

- 45 Антиоксиданты, такие как витамин Е, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, лимонная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, метабисульфит натрия, н-пропилгаллат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), ВНА и

лимонная кислота, монотиоглицерин, трет-бутилгидрохинон (ТВНҚ), бензиловый спирт и тому подобное, могут быть добавлены к настоящей композиции.

Антиоксиданты обычно включаются в композиции по настоящему изобретению в количествах примерно от 0,01% до примерно 3% или примерно от 0,01% до примерно 2% (мас./об.) в расчете на общую массу композиции (мас./мас.). В другом варианте осуществления композиции содержат примерно от 0,05% до примерно 1,0% (мас./мас.) одного антиоксиданта или смеси таковых.

Консерванты, такие как бензиловый спирт, подходящим образом используются в композиции в количествах примерно от 0,01% до примерно 10,0%, особенно предпочтительно количество примерно от 0,05% до примерно 5,0%. Другие консерванты включают парабены (метилпарабен и/или пропилпарабен), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, имидмочевину, метилпарабенетанол, фенилокси спирт, ацетат фенилртути, борат фенилртути, нитрат фенилртути, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимеросал и т.п.

Предпочтительные диапазоны для этих соединений включают примерно от 0,01% до примерно 5%.

Предпочтительным является бензиловый спирт.

Также могут присутствовать соединения, стабилизирующие рН композиции. Опять же, такие соединения, а также способы их применения, хорошо известны практикующим специалистам в данной области техники. Буферные системы включают, например, системы, выбранные из группы, состоящей из уксусной кислоты/ацетата, яблочной кислоты/малата, лимонной кислоты/цитрата, винной кислоты/тартрата, молочной кислоты/лактата, фосфорной кислоты/фосфата, глицина/глицимата, триса, глутаминовой кислоты/глутамата и карбоната натрия, особенно фосфата натрия или цитрата натрия.

Водные суспензии могут содержать частицы соединения изоксазолина и микросферы моксидектина, как описано в данном документе, в смеси с эксципиентами, подходящими для производства водных суспензий.

Такие наполнители включают суспендирующие агенты, например карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, полвинилпирролидон, трагакантовую камедь и камедь акации; диспергирующие или смачивающие агенты включают встречающиеся в природе фосфатиды, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации оксида этилена с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продуктами конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например моноолеат полиэтиленсорбитана.

Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или n-пропил, p-гидроксibenzoат.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии при добавлении воды, могут предоставлять микросферы моксидектина и соединения изоксазолина в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов

уже упомянуты выше.

В одном варианте осуществления соединение изоксазолина суспендировано в водной суспензии, в которой жидкий носитель (разбавитель) представляет собой воду.

В другом варианте осуществления жидкий носитель (разбавитель) водной суспензии
5 включает воду и сорастворитель.

Сорастворители, которые можно использовать в композициях для инъекций по изобретению, содержащих соединение изоксазолина и микросферы оксидектина, могут быть представлены одним растворителем или смесью сорастворителей.

В одном варианте осуществления сорастворители, используемые в водных
10 композициях для инъекций по настоящему изобретению, включают полярные растворители, которые смешиваются с водой.

Неограничивающие примеры этих сорастворителей включают этанол, изопропанол, бензиловый спирт, простые эфиры гликоля (например, включая, помимо прочего, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (DGME, Transcutol®, бутилдигликоль, n-бутиловый
15 эфир дипропиленгликоля, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, монометиловый эфир гликоля, моноэтиловый эфир пропиленгликоля и т.п.), жидкие полиэтиленгликоли (ПЭГ) (например, ПЭГ 400), пропиленгликоль, карбонаты (например, пропиленкарбонат), 2-пирролидон, N-метилпирролидон, диметилизосорбид (DMI), диметилацетамид,
20 диметилсульфоксид, глицеринформ или смесь по крайней мере двух из этих растворителей.

В одном варианте осуществления композиции по настоящему изобретению содержат полярный протонный растворитель, включая, без ограничения таковыми, спирт, такой как этанол, изопропанол или простой гликоль или гликолевый эфир. В другом варианте
25 осуществления инъекционные композиции пролонгированного действия по настоящему изобретению содержат полярный апротонный растворитель, такой как N-метилпирролидон, диметилизосорбид, диметилацетамид, диметилсульфоксид или пропиленкарбонат.

В одном из вариантов соединения изоксазолина могут существовать в различных
30 изомерных формах. Ссылка на соединение изоксазолина всегда включает все возможные изомерные формы данного соединения.

Если не указано иное, структура соединения, которая не указывает на конкретную конформацию, предназначена для охвата композиций всех возможных
конформационных изомеров соединения, а также для композиций, содержащих меньше,
35 чем все возможные конформационные изомеры. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой хиральное соединение.

Особенно предпочтительным является (S) энантиомер. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой нехиральное соединение.

В одном из вариантов осуществления изоксазолиновые соединения Формулы (I)
40 могут быть получены в соответствии с тем или иным из описанных процессов, например, раскрытых в патентных заявках США 2007/0066617, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, 2011/075591 и WO 2011/124998 или любым другим процессом, входящим в компетенцию специалиста в данной области, являющегося экспертом в области химического синтеза.

Для химического приготовления продуктов изобретения считается, что специалист
45 в данной области имеет в своем распоряжении, среди прочего, все содержание «Chemical Abstracts» и документов, которые в нем цитируются.

В одном из вариантов осуществления соединение изоксазолина находится в

композиции в суспензии. В одном варианте осуществления суспензия является водной. В альтернативном варианте осуществления суспензия не является водной.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция по существу не содержит органических растворителей.

5 В одном из вариантов фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество/смачивающий агент. В другом варианте поверхностно-активное вещество/смачивающее средство представляет собой полоксамер.

Альтернативами полоксамеру являются другие водорастворимые/смешиваемые неионные поверхностно-активные вещества, включая сложные эфиры сорбитана и 10 жирных кислот (Spans), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (полисорбаты/твины), производные полиоксиэтиленового касторового масла (кремафоры), полиоксиэтиленстеараты, лецитин и TPGS (d- α -токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат).

Поверхностно-активное вещество/смачивающий агент присутствует в композиции 15 в количестве примерно от 0,01% мас./об. до примерно 0,5% мас./об. или примерно от 0,05% мас./об. до примерно 0,1% мас./об.

Полоксамеры представляют собой неионные сополимеры с тремя блоками, состоящие из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена (поли (пропиленоксид)), фланкированной двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена (поли (этиленоксид)) 20 (см. патент США № 3740421).

Полоксамер 124 представляет собой поли (этиленгликоль) - блок-поли (пропиленгликоль) -блок-поли (этиленгликоль, номер CAS 9003-11-6), также известный как Lutrol L44 или Kollisol P124.

Lutrol F68 представляет собой еще один блок-поли (этиленгликоль) -блок-поли 25 (пропиленгликоль) -блок-поли (этиленгликоль), также известный как Poloxamer 188 или Kolliphor P188.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит суспендирующий агент. В одном варианте осуществления суспендирующий агент представляет собой карбоксиметилцеллюлозу, преимущественно 30 карбоксиметилцеллюлозу натрия (NaCMC).

В альтернативном варианте осуществления суспендирующий агент представляет собой метилцеллюлозу или поливинилпирролидон.

В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит консервант. В одном из вариантов консервант представляет собой бензиловый спирт.

35 В альтернативном варианте осуществления консервант представляет собой m-крезол, хлорид бензалкония, метилпарабен или пропилпарабен.

Фармацевтические композиции для инъекций могут быть получены путем объединения и смешивания твердых компонентов с последующим суспендированием твердой смеси в разбавителе.

40 Способ приготовления фармацевтической композиции для инъекций включает объединение частиц изоксазолина с микросферами моксидектина с образованием твердой смеси, которую на более поздней стадии восстанавливают водным жидким носителем с образованием водной суспензии, готовой для инъекции.

В одном из вариантов водный жидкий носитель представляет собой воду.

45 В альтернативном варианте осуществления разбавитель представляет собой масло или растворитель с низкой растворимостью или отсутствием растворимости для соединения изоксазолина и микросфер микромоксидектина.

Фармацевтическая композиция дополнительно содержит поверхностно-активное

вещество/смачивающий агент.

Конкретные поверхностно-активные вещества/смачивающие агенты и альтернативы поверхностно-активным веществам/смачивающим агентам обсуждаются в этом описании и в примерах.

5 Фармацевтическая композиция дополнительно включает дополнительные эксципиенты, такие как суспендирующий агент или консервант.

Конкретные примеры подходящих наполнителей и альтернативных агентов обсуждаются в этом описании ниже и в Примерах.

Размер и измерение частиц соединения изоксазолина и микросфер моксидектина
10 Было обнаружено, что инъекционные композиции по изобретению, содержащие частицы изоксазолиновых соединений с определенным размером частиц, обладают особенно полезными свойствами.

В одном варианте осуществления микросферы моксидектина и частицы соединения изоксазолина имеют одинаковый размер частиц.

15 Следовательно, в данном описании ссылка на «размер частиц соединения изоксазолина» включает ссылку на композиции, в которых микросферы моксидектина имеют одинаковый размер частиц и измеряются теми же методами.

В одном варианте осуществления соединение изоксазолина и/или микросферы моксидектина имеют гранулометрический состав D50, измеренный с помощью метода
20 статического светорассеяния, примерно от 25 микрон до примерно 250 микрон, размер частиц примерно от 11 микрон до примерно 250 микрон, размер частиц примерно от 50 микрон до примерно 150 микрон, размер частиц примерно от 75 микрон до примерно 130 микрон, размер частиц примерно от 90 микрон до примерно 110 микрон, размер частиц примерно от 30 микрон до примерно 100 микрон.

25 Распределение частиц по размеру описывает относительное количество присутствующих частиц в соответствии с размером. D10 представляет собой гранулометрический состав, который выражает что 10% частиц имеют диаметр меньше данного размера

D50 представляет собой гранулометрический состав, который выражает что 50%
30 частиц имеют диаметр меньше данного размера

D90 - представляет собой гранулометрический состав (распределение частиц по размеру), который выражает что 90% частиц имеют диаметр меньше данного размера.

В другом варианте осуществления размер частиц отличается.

В одном варианте осуществления размер частиц соединения изоксазолина и
35 микросфер моксидектина находится в аналогичном диапазоне.

В другом варианте осуществления размер частиц не находится в подобном диапазоне.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц соединения изоксазолина больше 10 мкм, D50 размера частиц составляет от 80 до 120 мкм, а D90 размера частиц
меньше 210 мкм.

40 В конкретном варианте осуществления для микросфер моксидектина D10 размера частиц больше 50 мкм, D50 размера частиц составляет от 100 до 150 мкм, а D90 размера частиц меньше 200 мкм.

В конкретном варианте осуществления размер частиц D10 составляет примерно 10 мкм, примерно 20 мкм, примерно 30 мкм, примерно 40 мкм, примерно 50 мкм, примерно
45 60 мкм или примерно 80 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц микросфер моксидектина составляет примерно 80 мкм.

В конкретном варианте осуществления D50 размера частиц составляет примерно 50

мкм, примерно 75 мкм, примерно 80 мкм, примерно 90 мкм, примерно 100 мкм, примерно 110 мкм, примерно 120 мкм, примерно 130 мкм, примерно 140 мкм или примерно 150 мкм.

В конкретном варианте осуществления D50 размера частиц микросфер моксидектина составляет примерно 110 мкм.

В конкретном варианте осуществления размер частиц D90 составляет примерно 100 мкм, примерно 130 мкм, примерно 150 мкм, примерно 175 мкм, примерно 200 мкм или примерно 250 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц соединения изоксазолина составляет примерно от 20 до 35 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 90 до 105 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 155 до 175 мкм.

В конкретном варианте осуществления для микросфер моксидектина D10 размера частиц составляет примерно от 60 до 85 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 90 до 115 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 145 до 165 мкм.

В конкретном варианте осуществления для микросфер моксидектина D10 размера частиц составляет примерно 80 мкм, D50 размера частиц составляет примерно 110 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно 150 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно от 25 до 30 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 95 до 100 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 160 до 170 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно от 10 до 20 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 85 до 110 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 170 до 185 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно от 10 до 15 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 95 до 105 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 175 до 180 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно от 10 до 25 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 40 до 60 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 95 до 100 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно от 15 до 20 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 45 до 55 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 90 до 95 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно от 30 до 50 мкм, а D50 размера частиц составляет примерно от 70 до 130 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно от 35 до 45 мкм, а D50 размера частиц составляет примерно от 90 до 110 мкм.

В конкретном варианте осуществления D10 размера частиц составляет примерно 40 мкм, а D50 размера частиц составляет примерно 100 мкм.

Размер взвешенных по объему частиц можно измерить с помощью просеивания, микроскопии или лазерной дифракции (Malvern или Sympatec).

Измерение взвешенного по объему размера частиц может быть выполнено с помощью Malvern Mastersizer 2000 с измерительной ячейкой Hydro 2000G или с помощью лазерного анализатора распределения частиц по размерам Horiba LA-910. Размер взвешенных по объему частиц может быть измерен прибором Sympatec Helos.

Для использования в изобретении соединение изоксазолина присутствует в фармацевтической композиции согласно изобретению в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 50% мас./об. конечной фармацевтической композиции согласно изобретению.

Изоксазолин присутствует в количестве примерно от 10 до 45% мас./об.; примерно от 20 до 45% мас./об.; примерно от 15 до 35% мас./об. или примерно от 25% мас./об. до 35% мас./об. или примерно от 1% мас./об. до 12% мас./об. или примерно от 3% мас./об. до 9% мас./об. фармацевтической композиции согласно изобретению.

5 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит эприномектин в качестве (a1) физиологически активного макроциклического лактона и флураланер, предпочтительно (S)-флураланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

10 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит оксим милбемицина в качестве (a) физиологически активного макроциклического лактона и флураланер, предпочтительно (S)-флураланер, в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

15 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит селамектин в качестве (a) физиологически активного макроциклического лактона и флураланер, предпочтительно (S)-флураланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит моксидектин в качестве (a) физиологически активного макроциклического лактона и афоксоланер, предпочтительно (S)-флураланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

20 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит эприномектин в качестве (a) физиологически активного макроциклического лактона и афоксоланер, предпочтительно (S)- афоксоланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

25 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция включает оксим милбемицина в качестве (a) физиологически активного макроциклического лактона и афоксоланер, предпочтительно (S)-афоксоланер, в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

30 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит селамектин в виде (физиологически активного макроциклического лактона и афоксоланер, предпочтительно (S) афоксоланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит моксидектин в качестве (a) физиологически активного макроциклического лактона и афоксоланер, предпочтительно (S) афоксоланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

35 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит эприномектин в качестве (a) физиологически активного макроциклического лактона и сароланер в качестве (b) изоксазолинового соединения Формулы (I).

40 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит оксим милбемицина в качестве физиологически активного макроциклического лактона и сароланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит селамектин как физиологически активный макроциклический лактон и сароланер как (b) соединение изоксазолина Формулы (I).

45 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит моксидектин в качестве физиологически активного макроциклического лактона и сароланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит эприномектин в качестве физиологически активного макроциклического лактона и

лотиланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит оксим милбемицина в качестве физиологически активного макроциклического лактона и лотиланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

5 В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит селамектин в качестве физиологически активного макроциклического лактона и лотиланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция содержит моксидектин в качестве физиологически активного макроциклического лактона и лотиланер в качестве (b) соединения изоксазолина Формулы (I).

Композиции для инъекций обычно необходимо стерилизовать перед введением животному. В предпочтительном варианте осуществления изобретения и/или вариантах его осуществления, микросферы стерилизуют, например, гамма-излучением или облучением электронным пучком.

15 Хотя сообщается, что физиологически активные макроциклические лактоны разлагаются и теряют большую часть биологической активности при облучении, микросферы (a) могут быть стерилизованы для инъекционного введения путем облучения без отрицательного воздействия на стабильность активных ингредиентов.

В одном варианте осуществления количество соединения изоксазолина в фармацевтической композиции согласно изобретению составляет примерно 30% мас./об. фармацевтической композиции согласно изобретению.

В одном из воплощений количество соединения изоксазолина в фармацевтической композиции согласно изобретению составляет примерно 7,5% мас./об. фармацевтической композиции согласно изобретению.

25 В одном варианте фармацевтическая композиция должна быть восстановлена перед инъекцией. Например, фармацевтическая композиция восстанавливается в водном жидком носителе перед инъекцией.

В другом варианте фармацевтическая композиция представляет собой готовую к применению композицию, готовую для инъекции.

30 В одном из воплощений фармацевтическую композицию вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим агентом.

Дополнительный терапевтический агент может вводиться в той же композиции или в отдельных композициях.

Дополнительный терапевтический агент может быть представлен паразитицидом или вакциной.

В другом варианте дополнительный терапевтический агент представляет собой другой паразитицид. Другие активные ингредиенты выбраны из группы, в которую входят: изоксазолиновые соединения, макроциклические лактоны, авермектины (например, ивермектин, селамектин, дорамектин, абамектин и эприномектин); милбемицины (оксим милбемицина); пробензимидазолы (например, фебантел, нетобимин и тиофанат); производные бензимидазола, такие как производные тиазолбензимидазола (например, тиабендазол и камбендазол), производные карбамат-бензимидазола (например, фенбендазол, альбендазол (оксид), мебендазол, оксфендазол, парбендазол, тибендазол и флубендазол); имидазотиазолы (например, левамизол и тетрализол); тетрагидропиримидин (морантел и пирантел), салициланилиды (например, клозантел, оксиклозанид, рафоксанид и никлозамид); нитрофенольные соединения (например, нитроксинил и нитросканат); бензолдисульфонамиды (например, хлорсулон); пиазиноизохинолины (например, празиквантел и эпсипрантел); гетероциклические

соединения (например, пиперазин, диэтилкарбамазин и фенотиазин); дихлорфен, мышьяки (например, тиацетарсамид, мелорсамин и арсенамид); циклооктадепсипептиды (например, эмодепсид); парагерквамины (например, деркуантел); и

5 аминокетонитрильные соединения (например, монепантел, AAD 1566); соединения амидина (например, амидантел и трибендимидин), включая все фармацевтически приемлемые формы таковых, такие как соли, сольваты или N-оксиды.

Вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или предотвращения заражения животных паразитами, включающий введение животному, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтических композиций для

10 инъекций, описанных выше.

В одном из вариантов осуществления животное испытывает минимальное раздражение в месте инъекции.

Как отмечалось выше, минимальное раздражение в месте инъекции означает раздражение в месте инъекции размером менее 2 x 2 см, которое сохраняется менее

15 двух-трех дней.

В одном из вариантов животное является домашним животным. В одном из вариантов домашним животным является собака или кошка.

Оптимальное эффективное количество, которое следует использовать для достижения наилучших результатов, конечно, будет зависеть от конкретного применяемого

20 изоксазолинового соединения, вида животного, подлежащего лечению, а также типа и тяжести паразитарной инфекции или заражения.

Как правило, хорошие результаты достигаются с соединениями изоксазолина формулы (I) при введении примерно от 0,01 до 200 мг/кг веса тела животного, в одном варианте осуществления от 0,1 до 100 мг на кг веса тела животного или от 0,5 до 50 мг

25 на кг веса тела животного или от 1 до 30 мг на кг веса тела животного, причем такая общая доза вводится за один раз или в разделенных дозах.

Обычно, хорошие результаты достигаются с моксидектином при введении примерно от 0,01 до 10 мг/кг веса тела животного, в одном варианте осуществления от 0,1 до 5 мг на кг веса тела животного, причем такая общая доза вводится за один раз или в

30 разделенных дозах.

Фармацевтические композиции для инъекций можно вводить ежедневно, еженедельно, ежемесячно, раз в полгода или ежегодно.

Инъекционные фармацевтические композиции можно вводить каждый месяц, каждые два месяца, каждые три месяца, каждые четыре месяца, каждые пять месяцев, каждые

35 6 месяцев, каждые семь месяцев, восемь месяцев, каждые девять месяцев, каждые десять месяцев, каждые одиннадцать месяцев, каждые двенадцать месяцев, каждые 13 месяцев, каждые 14 месяцев, каждые 15 месяцев, каждые 16 месяцев, каждые 17 месяцев или каждые 18 месяцев.

Особенно предпочтительным является введение каждые 6 месяцев.

Предпочтительно также введение каждые 12 месяцев. Это обеспечивает долговременную защиту животных как от эктопаразитов, особенно от блох и клещей, так и от эндопаразитов, особенно от сердечного червя и/или желудочно-кишечных

гельминтов. Особенно предпочтительной является долговременная защита от заражения сердечным червем.

Преимущество заключается в возможности применять инъекционную композицию по изобретению вместе с ежегодной вакцинацией против инфекционных заболеваний, таких как чумка, грипп, бешенство, и с другими вакцинами с обычными антигенами.

В одном из вариантов осуществления фармацевтической композиции для инъекций

размер частиц D50 изоксазолинового соединения и/или микросфер моксидектина составляет примерно от 75 микрон до примерно 130 микрон, а размер частиц D10 составляет примерно от 30 микрон до примерно 100 микрон.

В одном варианте осуществления изобретения представлен набор для лечения или предотвращения заражения животных паразитами, такой набор включает два или более контейнера:

а) твердое кристаллическое соединение изоксазолина и микросферы моксидектина;
 б) носитель, содержащий фармацевтически приемлемый эксципиент, способный образовывать суспензию с соединениями а); а также

с) инструкции по объединению твердого кристаллического соединения изоксазолина и микросфер моксидектина с водным жидким носителем перед инъекцией,

где для твердого кристаллического соединения изоксазолина и микросфер моксидектина размер частиц D50 составляет примерно от 75 микрон до примерно 130 микрон, а размер частиц D10 составляет примерно от 30 микрон до примерно 50 микрон.

В другом варианте осуществления соединение изоксазолина представляет собой флуранер.

В одном варианте осуществления изобретения представлен набор, где набор включает:

а) первый контейнер, содержащий твердую смесь частиц соединения изоксазолина Формулы (I), как описано в пп.1, 8, 9, 10, 11, 12, 17 и 18, и микросфер моксидектина, как описано в пп.1-12, и;

б) второй контейнер с водным носителем, содержащим один или несколько суспендирующих агентов, смачивающих агентов и/или консервантов и воду; а также

с) инструкции по восстановлению микросфер моксидектина и частиц соединения изоксазолина водным носителем перед подкожной или внутримышечной инъекцией животному.

В одном варианте осуществления первый контейнер содержит эффективное количество моксидектина и изоксазолинового соединения формулы (I), как описано выше, достаточное для лечения и/или предотвращения заражения животных паразитами.

В одном варианте осуществления набор дополнительно включает устройство для восстановления и парентерального введения (путем инъекции) смеси композиции из первого и второго контейнера животному, особенно с использованием шприца (например, 18 калибра).

В одном варианте осуществления в первом контейнере соединение изоксазолина формулы (I) и микросферы моксидектина имеют объемно-взвешенное распределение частиц по размерам D50 примерно от 25 микрон до примерно 250 микрон, как измерено с помощью метода

статического светорассеяния.

В другом варианте осуществления в первом контейнере D10 размера частиц соединения изоксазолина составляет примерно от 20 до 35 мкм, D50 размера частиц составляет примерно от 90 до 105 мкм, а D90 размера частиц составляет примерно от 155 до 175 мкм.

В другой аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения или предотвращения заражения животных паразитами, включающий введение животному, нуждающемуся в этом, инъекционной ветеринарной композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ получения инъекционной ветеринарной композиции согласно изобретению, включающий стадии:

а) получение частиц соединения изоксазолина путем кристаллизации;

б) получение микросфер оксидектина путем плавления жира, воска или смеси таковых и добавления оксидектина и, необязательно, антиоксиданта, и получения микросфер путем распыления на вращающемся диске и просеивания;

5 с) загрузка микросфер оксидектина, полученных на стадии б), вместе с частицами изоксазолина, полученными на стадии а), в первый контейнер;

д) приготовление водного носителя путем растворения наполнителей, включая суспендирующие агенты, смачивающие агенты и/или консерванты, в воде и загрузка таковыми второго контейнера;

10 е) восстановление твердых веществ путем переноса водного носителя из второго контейнера д) в первый контейнер с) и встряхивания для формирования а.

Вращающийся диск (центробежное распыление) был определен как способ производства однородных сферических частиц с малым диапазоном распределения частиц по размеру, достигаемым за счет управления критическими параметрами процесса, такими как температура расплава, скорость потока и скорость вращения

15 диска.

Распыление вращающимся диском - представляет собой метод инкапсуляции, который использует механическую энергию для сжатия жидкой пленки или увеличивает ее кинетическую энергию для возможной дезинтеграции в форме капель.

Альтернативно, для гомогенного включения оксидектина в жир, воск или смесь таковых могут быть использованы другие методы, такие как экструзия из горячего расплава, гранулирование из горячего расплава, тонкопленочное испарение и т.д. Полученная смесь может быть измельчена или распылена для достижения желаемого

20 размера частиц.

При желании можно выполнить просеивание материала для приготовления партии с определенным размером частиц.

25 с определенным размером частиц.

Другими словами, микросферы (а) можно рассматривать как микросферы, полученные путем включения физиологически активного макроциклического лактона с последующим формированием микросфер из полученной смеси различными способами, такими как указанные выше.

30 Альтернативно, смесь физиологически активного макроциклического лактона и, возможно, других наполнителей, может быть охлаждена с получением твердого вещества, которое затем может быть обработано такими процедурами, как измельчение, дробление и т.п.

Как правило, испарение растворителя, распыление вращающимся диском, распылительная сушка, а также просеивание являются методами, известными квалифицированному специалисту.

35 распылительная сушка, а также просеивание являются методами, известными квалифицированному специалисту.

В одном варианте осуществления изобретения смесь в первом контейнере содержит эффективное количество микросфер, как описано в любом из пунктов 1-14, и частиц соединения изоксазолина формулы (I), как описано в любом из пунктов формулы изобретения по пп. 1-14 и/или соединения формулы (II), как описано в любом из пп. 1-14, которое является достаточным для лечения или предотвращения заражения животного паразитами.

40 изобретения по пп. 1-14 и/или соединения формулы (II), как описано в любом из пп. 1-14, которое является достаточным для лечения или предотвращения заражения животного паразитами.

В одном варианте осуществления изобретения набор дополнительно включает устройство для восстановления и парентерального введения смеси композиции из первого и второго контейнера животному, в частности, шприц.

45 первого и второго контейнера животному, в частности, шприц.

Другой вариант осуществления представляет собой способ лечения и/или предотвращения заражения животных паразитами в течение продолжительного периода, 6-ти или, альтернативно, 12-ти месяцев, включающий введение животному,

нуждающемуся в этом, восстановленной жидкости, приготовленной при использовании набора, как описано выше, и введение таковой животным путем инъекции в соответствии с инструкциями.

Паразиты представляют собой эктопаразитов и эндопаразитов, как описано ранее.

Предпочтительными целевыми животными являются животные-компаньоны, такие как кошки или собаки, особенно собаки.

Оптимальное эффективное количество, которое следует использовать для достижения наилучших результатов, конечно, будет зависеть от конкретного соединения изоксазолина, а также от применяемого физиологически активного макроциклического лактона, вида животного, подлежащего лечению, а также типа и степени тяжести паразитарной инфекции или заражения.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения изоксазолиновое соединение Формулы (I), предпочтительно флураланер, вводят в дозе примерно от 0,01 до примерно 200 мг/кг веса тела животного, предпочтительно примерно от 0,1 до примерно 100 мг на кг веса тела животного, более предпочтительно примерно от 0,5 до примерно 50 мг на кг веса тела животного, в частности, примерно от 1 до примерно 30 мг на кг веса тела животного. Общую дозу можно вводить всю целиком или в несколько приемов.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения физиологически активный макроциклический лактон, предпочтительно моксидектин, вводят в количестве примерно от 0,01 до примерно 10 мг/кг веса тела животного, предпочтительно примерно от 0,1 до примерно 5 мг на кг веса тела животного. Общую дозу можно вводить всю целиком или в несколько приемов.

Было обнаружено, что когда настоящая инъекционная ветеринарная композиция используется для лечения и/или предотвращения заражения паразитами у животного, обработанное животное испытывает минимальное раздражение места инъекции.

Как отмечалось выше, минимальное раздражение в месте инъекции означает раздражение в месте инъекции размером менее 2 x 2 см, которое сохраняется менее двух-трех дней.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения и/или предотвращения заражения животных паразитами, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества инъекционной ветеринарной композиции или содержимого набора согласно настоящему изобретению.

Опять же, по отношению к инъекционной ветеринарной композиции и набора, применимы те же правила, как описанные выше. То же самое относится к паразитам и заражению паразитами.

Признаки изобретения были описаны в вариантах осуществления в настоящей заявке; однако для краткости не все комбинации функций описаны буквально.

Однако комбинации признаков, как описано выше, явным образом считаются частью изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1: Приготовление 10% микросфер моксидектина.

10% моксидектина в микросферах глицерилтристеарата (GTS) получали вращением диска с рецептурой, приведенной ниже:

Таблица 1: Пример состава 10% моксидектина в микросферах глицерилтристеарата

Ингредиент	% вес/вес
Моксидектин	10.00
Глицерил тристеарат	89.97

Бутилированный гидрокситолуол	0.03
-------------------------------	------

Вкратце, 180 г глицерилтристеарата расплавляли в сосуде и нагревали до температуры 180°C при перемешивании. Добавляли 20 г моксидектина и 0,06 г бутилированного гидрокситолуола и перемешивали до растворения. Полученный расплавленный раствор охлаждали до ~80°C и перекачивали на 4-дюймовый диск, нагретый до ~90°C при 3000 об/мин. Полученные микросферы просеивали и собирали материал размером менее 150 мкм для дальнейшей характеристики и последующего исследования.

ПРИМЕР 2

Стерилизация 10% моксидектина в микросферах GTS, проверка на устойчивость микросфер к облучению

Составы микросфер, перечисленные ниже, помещали во флаконы с сывороткой объемом 20 мл, два из которых были заполнены сухим газообразным азотом для удаления кислорода. Затем флаконы закрывали эластомерными перегородками и гофрированными алюминиевыми крышками. Затем микросферы облучали 15, 20 и 25 кГр как гамма-излучением, так и электронным пучком для стерилизации. Микросферы экстрагировали смесью ацетонитрил/вода (1:1) и анализировали на наличие 23-(О-метилоксим)-F28249a с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты этого эксперимента суммированы ниже в Таблице 2. Микросферы GTS стерилизовали при любой низкой температуре или при комнатной температуре, с азотным покрытием или без него.

Образцы оценивали на предмет изменений в измерениях % проб обозначает как % необлученных проб.

Таблица 2: Влияние типа облучения, дозы облучения, температуры и содержания азота на пробы моксидектина во время стерилизации.

Электронный пучок				
Микросферы, партия	Доза (кГр)	Температура	Распыление	Измерение
Микросферы, 10% моксидекти-на	15	Комнатная, варьирует	Без распыления	96,80
			Покрытие азотом	96,64
		5°C	Без распыления	93,27
			Покрытие азотом	93,29
	20	Комнатная, варьирует	Без распыления	95,33
			Покрытие азотом	96,41
		5°C	Без распыления	93,60
			Покрытие азотом	93,67
	25	Комнатная, варьирует	Без распыления	95,02
			Покрытие азотом	94,82
		5°C	Без распыления	92,93
			Покрытие азотом	93,71
Моксидектин, лекарственное вещество	15	Комнатная, варьирует	Без распыления	96,08
			Покрытие азотом	94,98
		5°C	Без распыления	93,42
			Покрытие азотом	93,06
	20	Комнатная, варьирует	Без распыления	95,31
			Покрытие азотом	95,91
		5°C	Без распыления	94,07
			Покрытие азотом	94,03
	25	Комнатная, варьирует	Без распыления	94,94
			Покрытие азотом	95,11
		5°C	Без распыления	93,15
			Покрытие азотом	93,48
Гамма Радиация				

Микросферы, партия	Доза (кГр)	Температура	Распыление	Измерение
5	15-18	Комнатная, варьирует	Без распыления	92,19
			Покрытие азотом	91,36
		5°C	Без распыления	89,37
			Покрытие азотом	88,93
	20-24	Комнатная, варьирует	Без распыления	87,70
			Покрытие азотом	87,16
		5°C	Без распыления	86,59
			Покрытие азотом	85,23
	25-30	Комнатная, варьирует	Без распыления	86,90
			Покрытие азотом	85,42
		5°C	Без распыления	84,98
			Покрытие азотом	85,33
15	15-18	Комнатная, варьирует	Без распыления	97,18
			Покрытие азотом	97,69
		5°C	Без распыления	95,59
			Покрытие азотом	95,76
	20-24	Комнатная, варьирует	Без распыления	95,51
			Покрытие азотом	96,67
		5°C	Без распыления	94,30
			Покрытие азотом	93,64
	25-30	Комнатная, варьирует	Без распыления	95,23
			Покрытие азотом	96,03
		5°C	Без распыления	93,13
			Покрытие азотом	95,06

ПРИМЕР 3: Приготовление жидкого водного носителя.

Примерно 50% воды для инъекций помещали в сосуд и нагревали до примерно 70-80°C, добавляли суспендирующий агент NaCMC, гипромеллозу E50 или PVP и гомогенизировали до растворения. Остальные ингредиенты добавляли медленно при постоянном перемешивании до получения дисперсии. Нагрев прекращали и добавляли холодной воды для инъекций, чтобы довести объем до 10 литров. В Примерах 3B и 3D pH доводили до 4,5-5,5 добавлением HCl.

Каждый носитель стерилизовали в автоклаве, и раствор носителя хранили в стерильных контейнерах.

Тест на равномерное ресуспендирование дозы продукта для готовой к использованию суспензии для инъекций

Хотя микросферы моксидектина и частицы флураланера имеют одинаковый размер частиц, их плотность варьируется. Поэтому было протестировано несколько различных носителей, чтобы найти средство, подходящее для равномерного ресуспендирования и дозирования.

Образцы, содержащие 15% флураланера и 1,7% микросфер моксидектина GTS, встряхивали вручную до визуального диспергирования в каждом носителе, ~ 30 секунд.

Были исследованы следующие носители:

Примеры составов вязких водных носителей для восстановления/ресуспендирования:

Пример 3A

Ингредиенты	% мас./мас.
Натрий CMC	2.2
Полоксамер 124	0.11
Бензиловый спирт	2.2
Вода для инъекций (WFI)I	QS

Пример 3B

	Ингредиенты	% мас./мас.
	Натрий СМС	2.2
	Полоксамер 124	0.11
	Фосфат натрия (двухосновный дигидрат)	0.77
5	Бензиловый спирт	2.2
	HCl	0.17
	WFI	QS

Пример 3С

	Ингредиенты	% мас./мас.
10	Поливинилпирролидон K90	7.5
	Полоксамер 124	0.11
	Бензиловый спирт	2.2
	WFI	QS

Пример 3D

	Ингредиенты	% мас./мас.
15	Поливинилпирролидон K90	7.5
	Полоксамер 124	0.11
	Фосфат натрия (двухосновный дигидрат)	0.77
	Бензиловый спирт	2.2
20	HCl	0.17
	WFI	QS

Пример 3Е

	Ингредиенты	% мас./мас.
25	Гипромеллоза E50	2.5
	Хлорид натрия	0.9
	Метилпарабен	0.18
	Пропилпарабен	0.02
	WFI	QS

Затем были отобраны 6 образцов объемом 1 мл и протестированы на определение моксидектина и флураналана с результатами, показанными в Таблице 4 ниже:

Таблица 4

	Состав носителя	Анализ моксидектина %	RSD моксидектина %	Анализ флураналана %	RSD флураналана %
35	Пример 3А	106.10	5.58	99.83	6.41
	Пример 3В	108.99	8.32	97.19	9.65
	Пример 3С	106.00	5.29	100.45	2.84
	Пример 3D	106.20	5.39	98.45	5.45
	Пример 3Е	94.12	12.78	85.83	15.42

ПРИМЕР 4: Изготовление и использование окончательной рецептуры

При использовании носитель, полученный в Примере 3, добавляли к микросферам моксидектина и кристаллическим частицам флураналана, полученным в Примере 1, и контейнер встряхивали для диспергирования микросфер и частиц флураналана в жидком носителе. Затем состав набирали в шприц в дозе, указанной для веса тела собаки, подвергаемой лечению, и вводили подкожно.

ПРИМЕР 5

Фармакокинетическая оценка инъекционных составов, содержащих GTS микросферы моксидектина и частицы флураналана

Составы:

А. 15% флураналана+0,17% микросфер моксидектина (без просеивания, GTS, 25 кГр)

- Б. 15% флураналанера+0,17% микросфер моксидектина (без просеивания, GTS, 15 кГр)
 С. 15% флураналанера+0,17% микросфер моксидектина (D50=75 мкм, GTS, 25 кГр)
 D. 15% флураналанера+0,17% микросфер моксидектина (D50=150 мкм GTS, 25 кГр)

Составы были приготовлены следующим образом:

А. Носитель

1. Загрузка ~ 80% от общего объема воды для инъекций.
2. Добавляли суспендирующий агент (натрийкарбоксиметилцеллюлозу (NaCMC)) и перемешивали миксером в течение ~ 5 минут.
3. Смесь дополнительно перемешивали в гомогенизаторе до исчезновения агломератов.
4. Добавляли смачивающий агент (полоксамер 124) и перемешивали миксером до однородного состояния.
5. Добавляли консервант (бензиловый спирт (BA)) и перемешивали миксером до однородного состояния.
6. Добавляли фосфат натрия и перемешивали миксером до однородного состояния.
7. Противовспенивающий агент (симетикон) осторожно перемешивали миксером до однородного состояния (5 минут).
8. pH смеси доводили до pH 7,0-7,4 добавлением HCl. Осторожно перемешали миксером до однородного состояния (5 мин).
9. Добавляли воду QS до конечной массы для инъекции, а затем осторожно перемешивали миксером до однородности (5 мин).
10. Полученный состав расфасовывали во флаконы для инъекций и закрывали пробкой.
11. Флаконы автоклавируют в течение 15 минут при 121°C.

В. Активные ингредиенты

1. Твердые GTS микросферы флураналанера и моксидектина (полученные, как описано выше) добавляли во флакон и герметично закрывали.

2. Флакон окончательно стерилизовали гамма-излучением.

С. Получение восстановленного препарата для инъекций

1. Носитель из флакона А был добавлен во флакон с активным ингредиентом В с последующим встряхиванием.

2. Полученная суспензия была готова для инъекции.

Аналогичные процедуры использовали для получения составов примеров 5В-Н. Размеры партий варьировались от 50 мл до 1000 мл.

Носитель для всех составов:

Ингредиенты	% мас./мас.
Натрий СМС	2.2
Полоксамер 124	0.11
Фосфат натрия (двухосновный дигидрат)	0.77
Бензиловый спирт	2.2
HCl	0.19
WFI	QS

Образцы составов А, В, С или D вводили подкожно однократно в дозе 0,1 мл/кг веса тела (т.е. 15 мг флураналанера/кг BW, 0,17 мг моксидектина/кг BW) различным группам по восемь собак породы бигль в каждой.

Местную переносимость составов оценивали в течение по крайней мере 21 дня после введения.

Образцы крови для определения концентрации моксидектина и общего флураналанера

в плазме крови собирали до лечения/обработки, через 8 часов и через 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 и 182 дня после лечения/обработки.

Благоприятный фармакокинетический профиль, показывающий пролонгированные уровни моксидектина и флураланера в плазме у собак после подкожного введения, был получен для всех тестируемых составов.

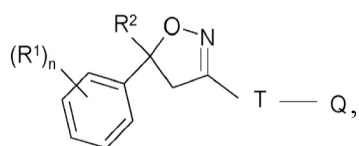
Во время оценки составов Примера 5 значительных реакций на инъекцию не было.

(57) Формула изобретения

1. Ветеринарная композиция для инъекций для лечения или предотвращения заражения животных паразитами, содержащая

а) микросферы моксидектина, содержащие от 50 до 99 мас.% тристеарата глицерина и 0,01-10 мас.% антиоксиданта; и

б) частицы соединения изоксазолина формулы (I)



где соединение формулы (I) представляет собой флураланер, и

где микросферы моксидектина и частицы соединения изоксазолина суспендированы в водном носителе, содержащем:

суспендирующий агент, где суспендирующий агент выбирают из карбоксиметилцеллюлозы натрия, поливинилпирролидона и метилцеллюлозы, смачивающий агент, где смачивающий агент представляет собой полоксамер, консервант и воду,

где микросферы моксидектина и/или частицы соединения изоксазолина имеют объемно-взвешенное распределение частиц по размерам D50, измеренное с помощью метода для статического светорассеяния, от примерно 25 мкм до примерно 250 мкм.

2. Ветеринарная композиция для инъекций по п.1, где микросферы моксидектина составляют от 75 до 95 мас.% тристеарат глицерина.

3. Ветеринарная композиция для инъекций по п.1 или 2, где микросферы моксидектина содержат моксидектин в количестве 9-12 мас.% и тристеарат глицерина в количестве 87-92 мас.%.

4. Ветеринарная композиция для инъекций по п.1, где гранулометрический состав микросфер моксидектина и/или соединения изоксазолина D50 составляет от 75 мкм до 150 мкм.

5. Ветеринарная композиция для инъекций по любому из пп.1-4, где композиция содержит суспендирующий агент от 0,5 до 15 мас.% композиции.

6. Ветеринарная композиция для инъекций по любому из пп.1-5, где композиция содержит от 0,01 до 0,5 мас.% композиции смачивающего агента.

7. Набор для лечения или предотвращения заражения животных паразитами, включающий:

а) первый контейнер, содержащий твердую смесь частиц соединения изоксазолина формулы (I), как описано в п.1 или 4, и микросфер моксидектина, как описано в пп.1-4, и;

б) второй контейнер с водным носителем, содержащим суспендирующий агент, смачивающий агент, консервант и воду; и

с) инструкции по разведению микросфер моксидектина и частиц соединения изоксазолина водным носителем перед подкожной инъекцией животному.

8. Набор по п.7, в котором первый контейнер содержит эффективное количество

моксидектина и соединения изоксазолина Формулы (I), как описано в п.1 или 4, достаточное для лечения или предотвращения заражения животного паразитами.

9. Набор по п.7 или 8, в котором набор дополнительно включает устройство для разведения и парентерального введения смеси композиции из первого и второго контейнера животному.

10. Набор по п.9, в котором устройство содержит шприц.

11. Набор по любому из пп.7-10, в котором в первом контейнере соединение изоксазолина формулы (I) и/или микросферы моксидектина имеют объемно-взвешенное распределение частиц по размеру D50 от 25 микрон до 250 микрон, измеренное с помощью метода статического светорассеяния.

12. Набор по любому из пп.7-11, в котором в первом контейнере значение D10 размера частиц соединения изоксазолина составляет от 20 до 35 мкм, D50 размера частиц составляет от 90 до 105 мкм и D90 размера частиц составляет от 155 до 175 мкм.

13. Способ получения ветеринарной композиции для инъекций по любому из пп.1-6, включающий стадии:

а) приготовление частиц изоксазолинов формулы (I);

б) приготовление микросфер моксидектина путем плавления тристеарата глицерина и добавления моксидектина и, антиоксиданта, и получения микросфер путем распыления на вращающемся диске и просеивания;

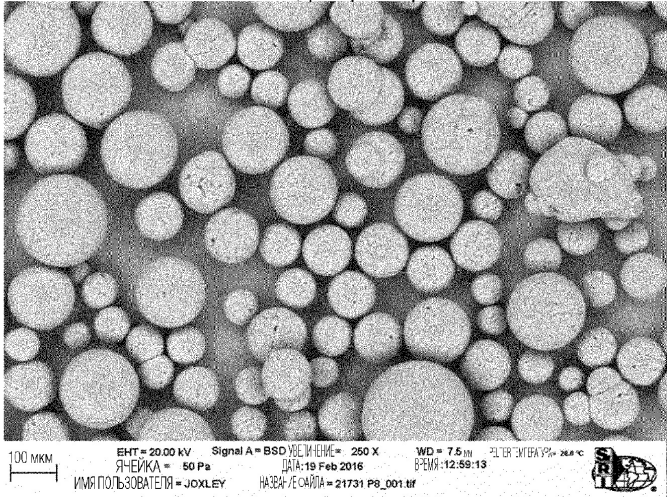
с) загрузка микросфер моксидектина, полученных на стадии б), вместе с частицами изоксазолина, полученными на стадии а), в первый контейнер;

д) приготовление водного носителя путем растворения вспомогательных веществ, включая суспендирующие агенты, смачивающие агенты и консерванты, в воде и заполнение второго контейнера;

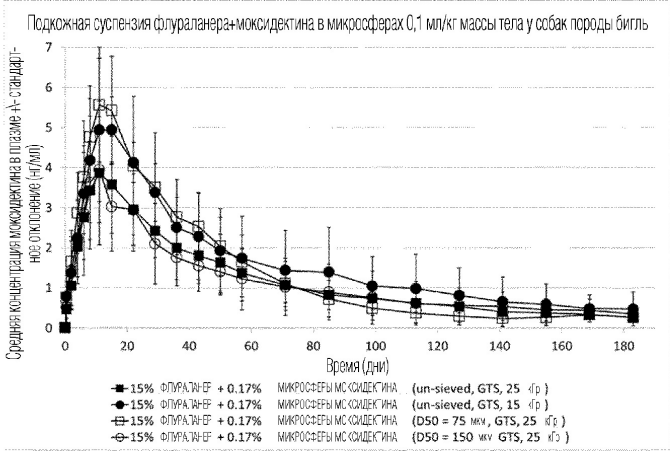
е) разведение твердых веществ путем переноса водного носителя из второго контейнера д) в первый контейнер с) и встряхивания с образованием готовой к употреблению суспензии.

14. Способ применения набора по любому из пп.7-13 для лечения или предотвращения заражения паразитами у животного, включающий введение животному восстановленной суспензии, полученной способом по п.16, путем подкожной инъекции.

ФИГ. 1
Сканирующая электронная микрофотография 10% моксидектина в микросферах
глицерилтристеарата



ФИГ. 2
Уровни моксидектина и флураналера в плазме крови (2b) после подкожного введения собакам



ФИГ. 3

