



(51) МПК  
*A61K 38/15* (2006.01)  
*A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61P 33/00* (2006.01)  
*A61P 33/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 38/15 (2020.01); A61K 31/7048 (2020.01); A61P 33/00 (2020.01); A61P 33/10 (2020.01)*

(21)(22) Заявка: 2017138118, 01.04.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
01.04.2016

Дата регистрации:  
24.03.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
02.04.2015 US 62/142,304

(43) Дата публикации заявки: 06.05.2019 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 24.03.2020 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 02.11.2017

(86) Заявка РСТ:  
US 2016/025714 (01.04.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/161369 (06.10.2016)

Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

**БОНДЕЗЕН Бренда (US),  
ХЭММЕРЛЭНД Лэнс (US)**

(73) Патентообладатель(и):  
**МЕРИАЛ, ИНК. (US)**

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: **HARDER A ET AL,**  
"Cyclooctadepsipeptides-an anthelmintically  
active class of compounds exhibiting a novel  
mode of action"//INTERNATIONAL JOURNAL  
OF ANTIMICROBIAL AGENTS, ELSEVIER  
SCIENCE, AMSTERDAM, NL, (20030901), vol.  
22, no. 3, pages 318 - 331. RU 2452180 C2,  
10.06.2012. US6159932 A, 12.12.2000.  
US2011046072 A1, 24.02.2011.

(54) КОМБИНАЦИИ ПРОТИВОГЛИСТНЫХ АГЕНТОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии и касается лечения или профилактики паразитарной инфекции *Dirofilaria immitis* у собаки, в котором штамм *Dirofilaria immitis* устойчив к лечению или профилактике только одним макроциклическим лактоном. При этом способ включает: пероральное введение раз в месяц указанной собаке комбинации: а) по меньшей мере 5 мг/кг по меньшей мере одного циклического депсипептида и б) по меньшей мере 6 мкг/кг по

меньшей мере одного авермектина с фармацевтически приемлемым носителем, причем а) и б) с фармацевтически приемлемым носителем вводятся одновременно. Изобретение обеспечивает 100% эффективность лечения или профилактики против инфекции штамма *Dirofilaria immitis*, который устойчив к лечению и профилактике только одним макроциклическим лактоном. 14 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 717 545 C2

RU 2 717 545 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 38/15* (2006.01)  
*A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61P 33/00* (2006.01)  
*A61P 33/10* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*A61K 38/15 (2020.01); A61K 31/7048 (2020.01); A61P 33/00 (2020.01); A61P 33/10 (2020.01)*

(21)(22) Application: **2017138118, 01.04.2016**

(24) Effective date for property rights:  
**01.04.2016**

Registration date:  
**24.03.2020**

Priority:

(30) Convention priority:  
**02.04.2015 US 62/142,304**

(43) Application published: **06.05.2019 Bull. № 13**

(45) Date of publication: **24.03.2020 Bull. № 9**

(85) Commencement of national phase: **02.11.2017**

(86) PCT application:  
**US 2016/025714 (01.04.2016)**

(87) PCT publication:  
**WO 2016/161369 (06.10.2016)**

Mail address:  
**109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"**

(72) Inventor(s):

**BONDESEN, Brenda (US),  
HAMMERLAND, Lance (US)**

(73) Proprietor(s):

**MERIAL, INC. (US)**

(54) **ANTHELMINTIC AGENTS COMBINATIONS AND METHODS FOR USE THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary medicine.

SUBSTANCE: invention refers to veterinary science and concerns treating or preventing a parasitic infection of *Dirofilaria immitis* in a dog in which the *Dirofilaria immitis* strain is resistant to treatment or prevention by only one macrocyclic lactone. Method comprises: oral administration once a month to said dog a combination of: a) at least 5 mg/kg of at least one cyclic depsipeptide and b) at least 6 mcg/kg of at least one avermectin with

a pharmaceutically acceptable carrier, wherein a) and b) with a pharmaceutically acceptable carrier are administered simultaneously.

EFFECT: invention provides 100 % clinical effectiveness or prevention of infection of the strain *Dirofilaria immitis*, which is resistant to treatment and prevention by only one macrocyclic lactone.

15 cl, 1 tbl

RU 2 717 545 C 2

RU 2 717 545 C 2

## Родственные заявки/включение путем отсылки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/142304, поданной 2-го апреля 2015 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством отсылки.

5 Любые предшествующие заявки и все документы, цитируемые в них или в процессе рассмотрения дел по этим заявкам («документы, на которые имеются ссылки в материалах заявки»), и все документы, цитируемые или указываемые в ссылках в документах, на которые имеются ссылки в материалах заявки, а также все документы, цитируемые или указываемые в ссылках в настоящем документе («документы, на  
10 которые имеются ссылки в настоящем документе»), и все документы, цитируемые или указываемые в ссылках в документах, на которые имеются ссылки в настоящем документе, в совокупности с какими бы то ни было инструкциями производителей, описаниями, спецификациями и технологическими сведениями о любых продуктах/  
15 изделиях, упоминаемых в настоящем документе или в любых документах, включаемых в настоящий документ путем отсылки, включаются в настоящий документ посредством отсылки и могут быть использованы при осуществлении изобретения. Тот факт, что в данной заявке указывается или цитируется какой-либо документ, или на него имеется ссылка, не означает, что этот документ имеется в числе доступных источников предшествующего уровня техники.

20 Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к комбинациям противоглистных агентов, включающим по меньшей мере один макроциклический лактон и по меньшей мере один циклический депсипептид, и предназначенным для лечения гельминтозов, в том числе вызываемых резистентными паразитическими червями. Изобретение также относится к применению  
25 указанных соединений для изготовления лекарственных средств и при лечении, включающем введение этих веществ млекопитающим, нуждающимся в таком лечении. Также изобретение относится к фармацевтическим композициям и наборам, включающим указанные соединения. Данным изобретением также предлагается усовершенствованный способ для ликвидации, сдерживания и предотвращения  
30 паразитарных инвазий у млекопитающих.

## Уровень техники

Животные, например млекопитающие и птицы, часто подвержены паразитарным инвазиям. Паразиты, поражающие их, могут быть наружными – это, например, насекомые, или внутренними – это, например, филярии и другие черви. Животные и  
35 человек страдают от эндопаразитарных инвазий, называемых гельминтозами, возбудителями которых являются чаще всего круглые черви, или нематоды. Эти паразиты служат причиной значительного ущерба среди домашних животных – свиней, овец, лошадей, крупного рогатого скота, сельскохозяйственной птицы и животных-компаньонов. К числу паразитов, поселяющихся в желудочно-кишечном тракте у  
40 животных и человека, относятся также представители родов *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*; гельминты (глисты) могут присутствовать в крови, других тканях и органах – например, филярии и внекишечные стадии развития *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*.

К числу эндопаразитов, причиняющих существенный вред млекопитающим,  
45 принадлежит нематода *Dirofilaria immitis*, называемая иногда сердечным глистом. Чаще всего хозяевами этого паразита становятся кошки и собаки, но он поражает и других млекопитающих, например хорьков и енотов. *Dirofilaria immitis* проходит несколько стадий жизненного цикла, в итоге превращаясь в организме млекопитающего-хозяина

во взрослых особей, мигрирующих в кровотоки, заносащий их в легочные артерии. Промежуточным хозяином дирофилярий являются комары. От момента заражения (в результате укуса комара) definitivoного хозяина, например собаки, до появления взрослых особей в его крови и, возможно, в сердце проходит 6-7 месяцев (период паразитарной инкубации). В организме комара личинки дирофилярий, достигшие стадии развития L3, мигрируют в хоботок комара и при контакте его с млекопитающим, например собакой, попадают на кожу и через ранку от укуса – в глубже лежащие ткани. Через 1-3 суток большинство личинок стадии L3 достигают в подкожных тканях хозяина стадии L4, на которой мигрируют в мышцы груди и живота, где спустя 45-60 суток после заражения достигают стадии незрелых взрослых особей (L5). В период между 75-м и 120-м днями после попадания в организм млекопитающего незрелые дирофилярии проникают в кровь, переносятся с ней к сердцу и поселяются в легочных артериях. Примерно через семь месяцев после заражения взрослые особи *Dirofilaria immitis* достигают половой зрелости и размножаются в легочных артериях и в правом желудочке сердца. Взрослые самцы имеют в длину около 15 см, самки – около 25 см; их нормальная продолжительность жизни оценивается в пять лет. Оплодотворенные самки затем производят личинок, называемых микрофиляриями (стадия L1), выделяя их в кровь. Микрофилярии циркулируют в кровеносном русле до двух лет и, если зараженное животное укушено комаром, попадают в кишечник сосавшего крови насекомого, где развиваются, претерпевая ряд превращений, ведущих к той личиночной стадии, которая способна заражать млекопитающих, в этой стадии мигрируют в слюнные железы комара и дожидаются, когда он укусит следующее млекопитающее.

Инвазия *Dirofilaria immitis* (дирофиляриоз) – это тяжелое, угрожающее жизни заболевание. Однако его возможно предотвратить, и в местностях, эндемичных по дирофиляриозу, профилактика является важнейшим эпидемиологическим мероприятием. Лечение развернутого дирофиляриоза средствами, воздействующими на взрослых особей (например, меларсомина дигидрохлоридом), обходится дорого и может вызывать серьезные негативные побочные эффекты; поэтому широко практикуется регулярное (например, ежемесячное) применение препаратов, прерывающих личиночный этап развития дирофилярий. В частности, у собак цель профилактической терапии дирофиляриоза – остановить инвазию *Dirofilaria immitis* путем ликвидации паразита на той стадии развития, которая попадает на тело животного при укусе комара (третья личиночная стадия, L3), а также в начале и в ходе следующей, четвертой стадии (L4). Что касается зараженных собак, то им можно раз в месяц вводить макроциклические лактоны, чтобы подавить размножение взрослых дирофилярий и уничтожить микрофилярий, тем самым снижая вероятность передачи паразита и постепенно сокращая численность взрослых особей (Veterinary Parasitology 2005 Oct 24 133(2-3) 197-206).

Для профилактики дирофиляриоза химическим путем наиболее широко применяются макроциклические лактоны (например, ивермектин, мильбемицина оксим, моксидектин и селамектин), которые вводят животным периодически (например, раз в месяц или раз в полгода). Эти препараты эффективны против особей *Dirofilaria immitis* на третьей и четвертой личиночных стадиях (L3-L4), появившихся в период 30 суток перед введением препарата; таким образом предотвращается развитие заболевания, обусловленного взрослыми дирофиляриями.

Однако в последние годы сообщается о растущем числе случаев неэффективности указанных выше лекарств, когда несмотря на ежемесячное введение макроциклических лактонов в профилактических дозах у собак развивался развернутый дирофиляриоз с

симптоматикой, определяемой взрослыми особями паразита. Например, недавно в работе Atkins et al. (Veterinary Parasitology 206 (2014) 106–113) сообщалось о растущем числе случаев положительной реакции при проверке на антиген *Dirofilaria immitis* среди собак, получающих профилактическую терапию против диروفилариоза; предполагается, что у этого паразита развилась избирательная устойчивость к применявшимся против него профилактическим средствам (см. American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it Possible, vol. 37. Bulletin of the American Heartworm Society, pp. 5.). Недавно опубликованы результаты исследования, в котором установлено, что в модели индуцированной инвазии *Dirofilaria immitis* изоляты возбудителя обладали менее чем 100%-ной чувствительностью к веществам, используемым для профилактики диروفилариоза (Blagburn et al., Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. In: Proceedings of the Triennial Heartworm Symposium, vol.14, p. 39 (реферат); Blagburn et al., Evidence of genetic selection following treatment of a heartworm-infected, microfilaremic dog with increasing dosages of ivermectin [реферат]. Proc. Am. Assoc. Vet. Parasitol. 58, 31.).

В ряде исследований продемонстрирована некоторая резистентность личинок *D. immitis* к таким макроциклическим лактонам, как ивермектин и мильбемицина оксим (J. Vet. Intern. Med. 2011; 25:61–64 and Can. Vet. J. 2011 Dec; 52(12): 1279–1280). Недавно сообщалось о том, что с потенциальной устойчивостью к макроциклическим лактонам коррелирует высокая частота некоего ДНК-маркера; например, у ряда штаммов *D. immitis*, которые в некоторой степени устойчивы к ивермектину, имеет место однонуклеотидный полиморфизм в сайтах 11 и 618 (GG-GG) гена, кодирующего гликопротеин P (Topics in Companion Animal Medicine Volume 26, Issue 4, November 2011, Pages 186–192; Veterinary Parasitology 176 (2011) 374–381; and Parasites & Vectors 2014, 7: 494). Также имеются сообщения, указывающие на неполную эффективность обычно практикуемых схем профилактики ивермектином, мильбемицина оксимом или селамектином в отношении штамма MP3 *D. immitis* ([http://www.delawarevalleyacademyvm.org/pdfs/may11/1Canine\\_Heartworm\\_2011.pdf](http://www.delawarevalleyacademyvm.org/pdfs/may11/1Canine_Heartworm_2011.pdf); Veterinary Parasitology 176 (2011) 189–194). Из этих сообщений следует, что в настоящее время эффективность большинства макроциклических лактонов против штаммов *D. immitis* больше не стопроцентная.

В US 2011/0263489, US 8709440, US 2014/0163056 и US 2012/0295931, AV 2010249226 и AV 2010101389 описываются противоглистныe композиции в форме мицеллярного раствора, содержащего по меньшей мере два противоглистных агента, причем эти агенты предназначены для лечения инвазий паразитами, устойчивыми к одному или более веществ с противоглистным эффектом.

В US 6,159,932 описываются смеси авермектинов, ивермектинов и мильбемицинов в сочетании с циклическими депсипептидами и при необходимости в присутствии в эндопаразитицидных композициях празиквантела или эспипрантела для усиления эндопаразитицидного действия.

В US 2011/0046072 описывается твердый фармацевтический препарат с замедленным высвобождением действующего агента, содержащий по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент, который включает депсипептид и/или макроциклический лактон и поливинилпирролидон или их производные.

Несмотря на то, что в упомянутых выше документах описываются композиции, содержащие эмодапсид или макроциклические лактоны в сочетании с другими активными агентами или без них, сейчас в ветеринарии имеется настоятельная потребность в композициях и способах с увеличенной эффективностью и спектром

действия для защиты млекопитающих от паразитов, которые постоянно эволюционируют в сторону устойчивости к средствам борьбы с ними.

#### Раскрытие изобретения

Изобретение касается сочетания эффективного количества по меньшей мере одного циклического депсипептида и по меньшей мере одного макроциклического лактона для лечения или профилактики паразитарного поражения млекопитающих, в частности кошек, собак и человека, с целью избавить этих организмов-хозяев от всех обычно встречающихся паразитов, в частности от паразитов, устойчивых к по меньшей мере одному макроциклическому лактону с противоглистным действием.

В некоторых воплощениях изобретения также предлагается эффективное и долгосрочное уничтожение эндопаразитов-нематод, например филярий, анкилостом, власоглавок и аскарид, поражающих пищеварительный тракт у млекопитающих.

В одном из воплощений изобретения предлагаются композиции и способы для предотвращения дирофиляриоза, вызываемого штаммами *Dirofilaria immitis*, устойчивыми к макроциклическим лактонам. В частности, в одном из воплощений изобретения предлагаются композиции и способы для предотвращения дирофиляриоза, вызываемого резистентным штаммом *Dirofilaria immitis*.

В частности изобретением предлагается комбинация по меньшей мере одного производного макроциклического лактона и по меньшей мере одного циклического депсипептида, обладающая аддитивным или синергетическим действием против паразитов по сравнению с препаратами, содержащими только макроциклический лактон. Изобретением также предлагается нетрудный способ лечения или профилактики паразитарных инвазий у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества комбинированной композиции по изобретению.

Эти и другие воплощения изобретения описываются в нижеследующем разделе «Осуществление изобретения» или с очевидностью следуют из него и охватываются им.

#### Осуществление изобретения

В настоящем документе термины употребляются в их общепринятых в данной области техники значениях, если не указано иного.

Следует отметить, что изобретение не имеет своей целью включать в себя какой-либо ранее известный продукт, способ как процесс его изготовления или способ как процесс его использования, так что Заявители сохраняют за собой право и тем самым выражают отказ от каких бы то ни было ранее известных продуктов, способов их изготовления или использования. Также следует отметить, что изобретение не имеет своей целью включать в свой объем какой-либо продукт, способ как процесс его изготовления или способ как процесс его использования, которые не отвечают письменному изложению описания и требованию реализации Ведомства по патентам и товарным знакам США ((35 U.S.C.)112, первый параграф) или Европейского патентного ведомства (статья 83 Конвенции о Европейском патенте), так что Заявители сохраняют за собой право и тем самым выражают отказ ... такие термины, как «состоящий в основном из» и «состоит в основном из» имеют значение, отведенное им согласно Закону о патентах США, например, они подразумевают включение элементов, явно не упомянутых, но исключают элементы, имевшиеся в данной области техники прежде настоящего изобретения или влияющие на основные или новые признаки изобретения.

Отметим также, что в настоящем описании, в частности, в формуле изобретения и/или в основном тексте такие термины, как «содержит», «содержащийся», «содержащий» и т.п. имеют значение, отводимое им согласно Закону о патентах США, например они

могут означать «включает», «включенный», «включающий» и т.п.

В настоящем документе термины «активный агент» или «активный ингредиент», или «терапевтический агент» подразумевают (если иное значение не указано или не очевидно из контекста) вещество, обладающее противоглистным действием, и/или циклический депсипептид по изобретению.

В настоящем документе термины «последовательно» или «последовательный» относятся к раздельному введению активных агентов в организм, когда каждый из них вводится после предыдущего в том или ином порядке и режиме, например с интервалом во времени (минут, часов, суток или недель); активные агенты могут вводиться регулярно в режиме повторяющегося цикла. В случае последовательного введения промежутки времени между введениями двух разных агентов не должен быть слишком велик, чтобы не терялась польза от сочетания этих агентов, повышающего их терапевтическую эффективность. Во всех случаях последовательного введения путь введения разных агентов может быть одинаковым либо различным.

Термин «совместное/параллельное введение» в настоящем документе означает, что по меньшей мере два активных агента вводят млекопитающему одновременно. Во всех случаях совместного введения путь введения разных агентов может быть одинаковым либо различным.

В настоящем документе термин «млекопитающее» относится (не ограничиваясь перечисленным здесь) к кошкам, собакам и людям. Он также включает все стадии индивидуального развития данного млекопитающего, в том числе эмбрион и плод.

Термин «эффективное количество» в настоящем документе означает концентрацию активного агента (одного или более) в композиции по изобретению, достаточную для того, чтобы вызвать желаемую биологическую ответную реакцию у паразита-мишени (одного или более) после введения этой композиции нуждающемуся в том животному, причем количественное определение биологической ответной реакции осуществляется известными в данной области техники методами и/или описывается в Примерах, приведенных в настоящем документе. В некоторых воплощениях изобретения эффективное количество активных агентов в композиции обеспечивает эффективность по меньшей мере 80% или по меньшей мере 85% по сравнению с контролем (отсутствие обработки этими активными агентами). Как правило, эффективное количество активных агентов по изобретению обеспечивает эффективность воздействия на паразита-мишень по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 97%. В некоторых воплощениях изобретения, включающих предотвращение заболевания, обусловленного паразитарной инвазией, а именно дирофиляриоза, вызываемого резистентными штаммами *Dirofilaria immitis*, термин «эффективное количество» подразумевает эффективность воздействия на паразита-мишень 100%.

Термин «лечение» и его синонимы в настоящем документе означает – если не оговорено иного – ликвидацию или ослабление заражения паразитами, паразитарной инвазии или обусловленного ею состояния. Этот термин также включает сокращение периода зараженности или проявления симптомов паразитарной инвазии, а также относится к понятию «контроль паразитарной инвазии», подразумевающему, например, уничтожение и/или отпугивание возбудителей, лишение паразитов связанных с заболеванием способностей, полную ликвидацию заболевания, снижение заболеваемости, сокращение численности паразитов.

Термин «лечение или профилактика только макроциклическими лактонами» в настоящем документе относится к лечебным или профилактическим мероприятиям, включающим использование только макроциклических лактонов без лечения или

профилактики с использованием циклических депсипептидов.

Термины «профилактика» или «профилактический», или «превентивная терапия», «предотвращение» или «защита от» в настоящем документе включают значения: сдерживать или сводить к минимуму заболеваемость, обусловленную заражением паразитами или паразитарной инвазией; препятствовать заражению или развитию заболевания, защищать от заражения. Эти термины также включают - в зависимости от состояния млекопитающего – предотвращение начала расстройства или патологического состояния, обусловленного паразитами, или появления симптомов, связанных с этим расстройством или заболеванием, прежде поражения организма из-за указанного заражения или инвазии. Например, введение композиции по изобретению млекопитающему с целью предотвратить диروفилариоз, вызываемый резистентными штаммами *Dirofilaria immitis*, путем уничтожения в организме млекопитающего личинок третьей стадии развития (L3), а также особей в начале и середине четвертой личиночной стадии (L4), в результате чего у зараженного животного не появляются взрослые особи паразита. Таким образом, указанные термины могут относиться к введению соединений по изобретению млекопитающему, которое на момент введения не поражено проникшими в его организм паразитами. В настоящем документе эти термины также включают предотвращение рецидивирования заражения или инвазии паразитами или обусловленных ими симптомов.

Термины «резистентность/устойчивость», «резистентный/устойчивый» в настоящем документе относятся – если не оговорено иного – к способности паразитов реагировать с задержкой, слабо и/или вообще не реагировать на лечение или профилактику одними только (без циклических депсипептидов) макроциклическими лактонами в терапевтически рекомендуемых дозах, которые должны были бы защитить от обычных (не резистентных/не устойчивых) паразитов того же вида и на той же стадии развития или вылечить от вызываемого ими заболевания. Например, после лечения одними только (без циклических депсипептидов) макроциклическими лактонами паразитарная нагрузка у млекопитающего, зараженного паразитами, устойчивыми к воздействию макроциклических лактонов (например, резистентными штаммами *Dirofilaria immitis*), может уменьшиться слабее, чем у млекопитающих, зараженных не резистентными штаммами паразитов. Подразумевается, что эти термины включают такие выделяемые особо формы резистентности/устойчивости, как «полная резистентность», «иммунитет», «частичная резистентность», «гиперчувствительность» и «толерантность». Этот термин также охватывает случаи, когда у зараженных паразитами млекопитающих отсутствует ответная реакция на лечение паразитарной инвазии макроциклическими лактонами («отсутствие реакции»), а также когда у зараженных паразитами млекопитающих возникают рецидивы заболевания после лечения паразитарной инвазии макроциклическим лактонами («наличие реакции – рецидивы»).

Термин «фармацевтически приемлемый» в настоящем документе означает, что в рамках здравого ветеринарного суждения данный агент пригоден для использования в контакте с клетками млекопитающих, при этом не вызывает токсических эффектов, раздражения, аллергической реакции и проч., и его применение характеризуется разумным соотношением степени риска и пользы.

В одном из конкретных воплощений изобретения слова «около» или «приблизительно» при численных значениях величин означают отклонения в ту или другую сторону не больше 20%, предпочтительно не больше 10%, более предпочтительно не больше 5% от указанного значения или диапазона.

В тех случаях, когда соединения по изобретению обладают кислотностью или

щелочностью, достаточной для образования стабильных нетоксичных солей, эти соединения могут использоваться в форме фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, образованные фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами и щелочами. Пригодные по изобретению соли включают соли щелочных металлов, например калия и натрия, щелочноземельных металлов, например кальция и магния, и множество кислот, хорошо известных в данной области техники. В частности, примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли присоединения органической кислоты, образующей физиологически приемлемый анион – например, пара-толуолсульфоновой (тозилевой) кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, лимонной кислоты, малоновой кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты,  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты и  $\alpha$ -глицерофосфорной кислоты. По изобретению пригодны также соли, образованные неорганическими кислотами, например серной, азотной, угольной кислотами (включая бикарбонаты).

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены путем стандартных методов, известных в данной области техники, например, путем взаимодействия достаточно основного соединения (например, амина) с пригодной по изобретению кислотой, образующей физиологически приемлемый анион. Можно также получать соли карбоновых кислот и щелочных (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельных (например, кальция) металлов.

В одном из воплощений изобретения предлагаемая композиция содержит эффективное количество

- а) по меньшей мере одного циклического депсипептида;
- б) по меньшей мере одного макроциклического лактона; и
- в) фармацевтически приемлемый носитель

для лечения или профилактики заражения паразитами и/или паразитарных инвазий у млекопитающих, причем эти паразиты устойчивы к воздействию по меньшей мере одного макроциклического лактона.

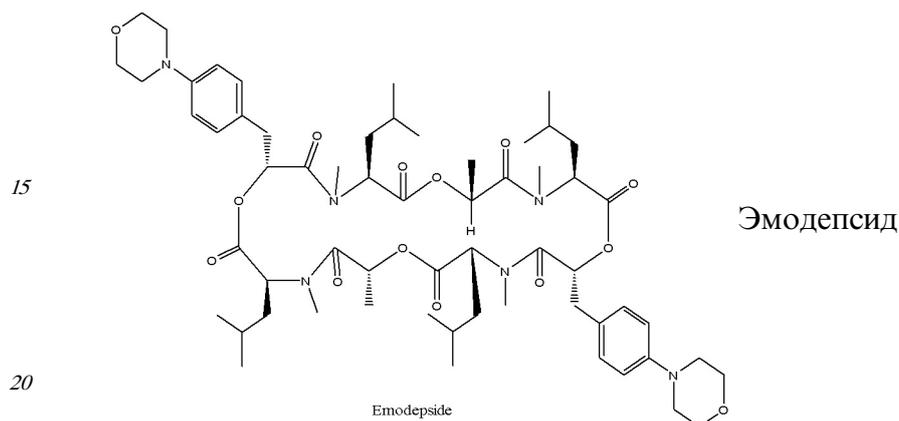
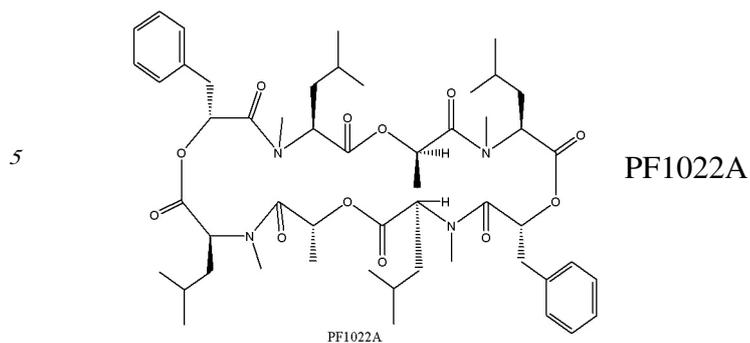
В другом воплощении изобретения предлагаемая композиция содержит также празиквантел.

В другом воплощении изобретения паразитом является *Dirofilaria immitis*, говоря конкретнее – резистентный штамм *Dirofilaria immitis*, у которого имеется однонуклеотидный полиморфизм в сайтах 11 и 618 (генотип «GG-GG») гена, кодирующего белок-транспортер, называемый гликопротеином Р. В другом воплощении изобретения паразитом является штамм JYD 34 *Dirofilaria immitis* или штамм MP3 *Dirofilaria immitis*, или их комбинация.

В другом воплощении изобретения паразитом (объектом антипаразитарного воздействия) являются личинки *Dirofilaria immitis* третьей стадии (L3) или личинки *Dirofilaria immitis* четвертой стадии (L4) или их сочетание.

В другом воплощении изобретения циклический депсипептид является 24-членным циклооктадепсипептидом.

В другом воплощении изобретения циклический депсипептид является эмодепсидом, PF1022A, производным PF1022A или их комбинацией, в частности эмодепсидом.



В другом воплощении изобретения макроциклический лактон в составе предлагаемой композиции представляет собой авермектин, мильбемицин или их комбинацию, в частности макроциклический лактон выбирают из группы, состоящей из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектин, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, мильбемицина оксима и моксидектина или их комбинаций, в частности ивермектина, эприномектина или моксидектина.

В другом воплощении изобретения эффективное количество макроциклического лактона и циклического депсипептида является таким количеством, в котором они действуют синергетически.

В другом воплощении изобретения соотношение макроциклического лактона и циклического депсипептида (лактон:депсипептид, масса/масса) в предлагаемой композиции составляет от около 1:500 до около 1:1000, около 1:833, от около 1:750 до около 1:1000, от около 1:500 до около 1:750, от около 1:250 до около 1:500, около 1:417, от около 1:100 до около 1:250, около 1:167, от 1:150 до около 1:200 или от около 1:50 до около 1:100. Более предпочтительно соотношение макроциклического лактона и циклического депсипептида (лактон:депсипептид, масса/масса) в предлагаемой композиции составляет от около 1:100 до около 1:1000 или от около 1:500 до около 1:1000.

В другом воплощении изобретения соотношение макроциклического лактона и празиквантела (лактон:празиквантел, масса/масса) в предлагаемой композиции составляет от около 1:50 до около 1:5000, более предпочтительно от около 1:500 до около 1:5000, или от около 1:3500 до около 1:5000.

В другом воплощении изобретения предлагаемая ветеринарная композиция является составом для перорального применения, или для введения путем инъекции, или для местного применения, или для орошения, или для кожного, внутрикожного или подкожного применения; предпочтительно это состав для перорального применения, мягкая лекарственная форма для жевания или таблетки для жевания.

В другом воплощении изобретения паразиты, подлежащие воздействию композициями и способами по изобретению, обладают устойчивостью по меньшей мере к одному макроциклическому лактону, выбираемому из группы, состоящей из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектин, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, мильбемицина оксима и моксидектина или их комбинаций, в частности к ивермектину.

В другом воплощении изобретения млекопитающее, подлежащее предлагаемому воздействию, выбирают из группы, состоящей из людей, собак и кошек, в частности собак или кошек.

Другое воплощение изобретения – это ветеринарная композиция, содержащая эффективные количества указанных ниже ингредиентов, в которых они действуют синергетически:

- а) эмодапсид и
- б) ивермектин

с фармацевтически приемлемым носителем, -

для лечения или предотвращения инвазии резистентными штаммами *Dirofilaria immitis*, в частности особями резистентного штамма *Dirofilaria immitis*, находящимися на третьей личиночной стадии развития (L3) или на четвертой стадии (L4), или теми и другими в сочетании.

В другом воплощении изобретения предлагаемая ветеринарная композиция содержит также празиквантел.

Другой аспект изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества

- а) по меньшей мере одного циклического депсипептида; и
- б) по меньшей мере одного макроциклического лактона;

с фармацевтически приемлемым носителем, причем указанная паразитарная инвазия включает заражение паразитами, устойчивыми к по меньшей мере одному макроциклическому лактону.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии, вызываемой паразитическим организмом, устойчивым к лечению или профилактике макроциклическими лактонами, когда они применяются сами по себе.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающего, включающий также использование празиквантела или эспипрантела или их комбинации.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающего, включающий использование таких эффективных количеств активных ингредиентов, в которых они оказывают синергетическое действие.

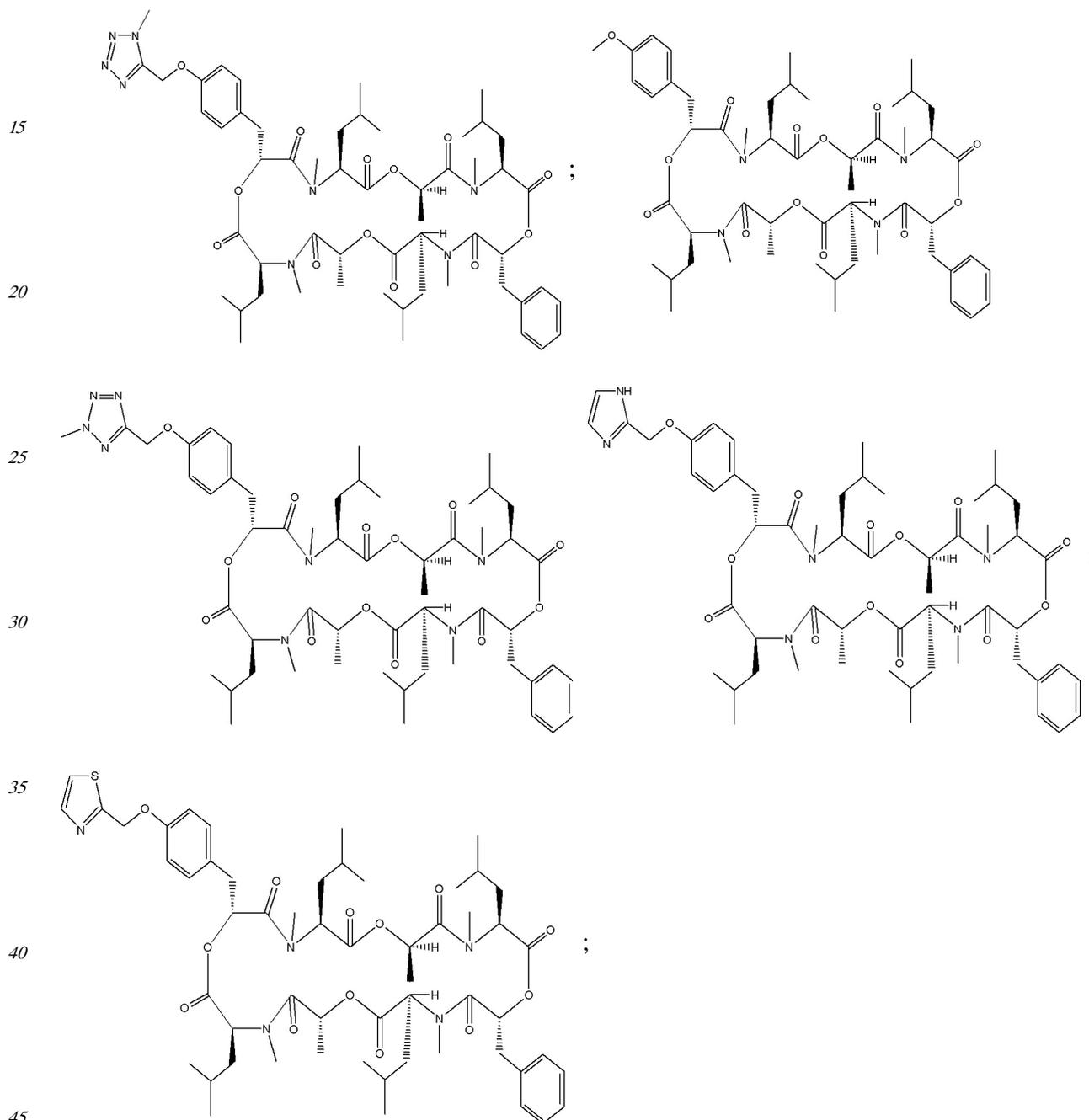
Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики у млекопитающих паразитарной инвазии, возбудителем которой является *Dirofilaria immitis*.

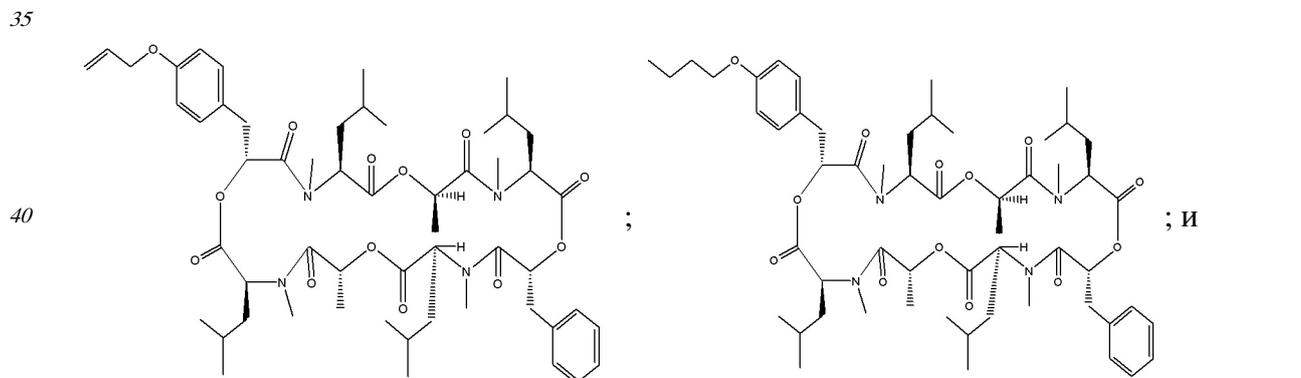
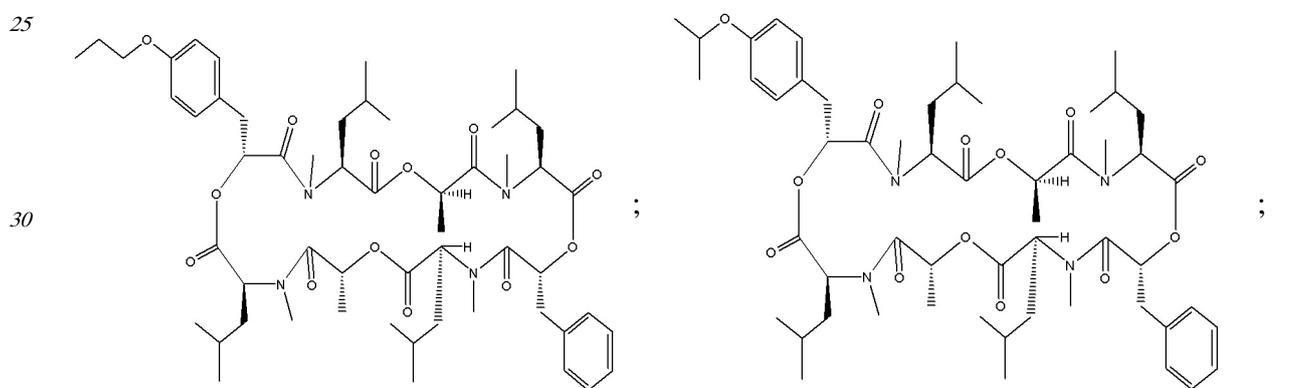
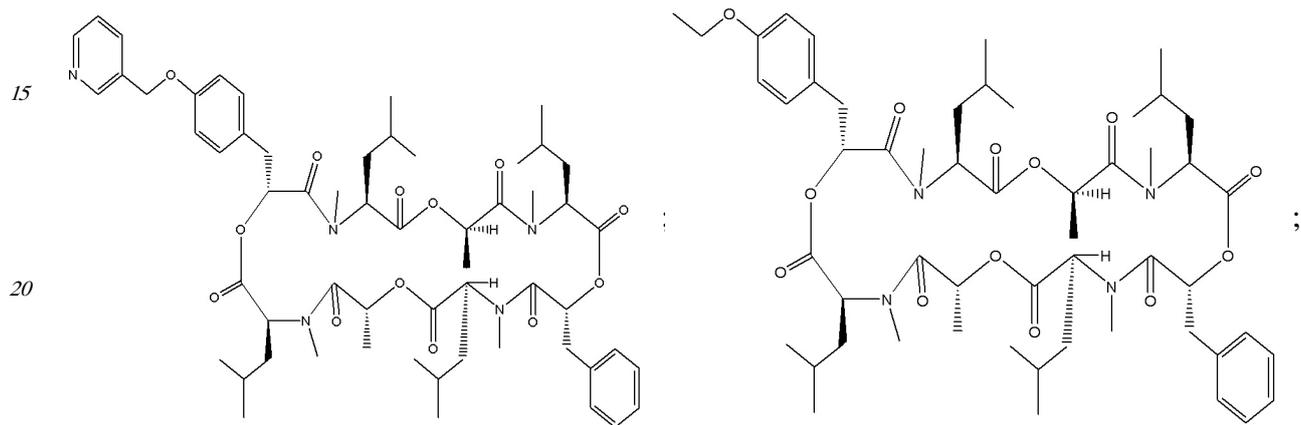
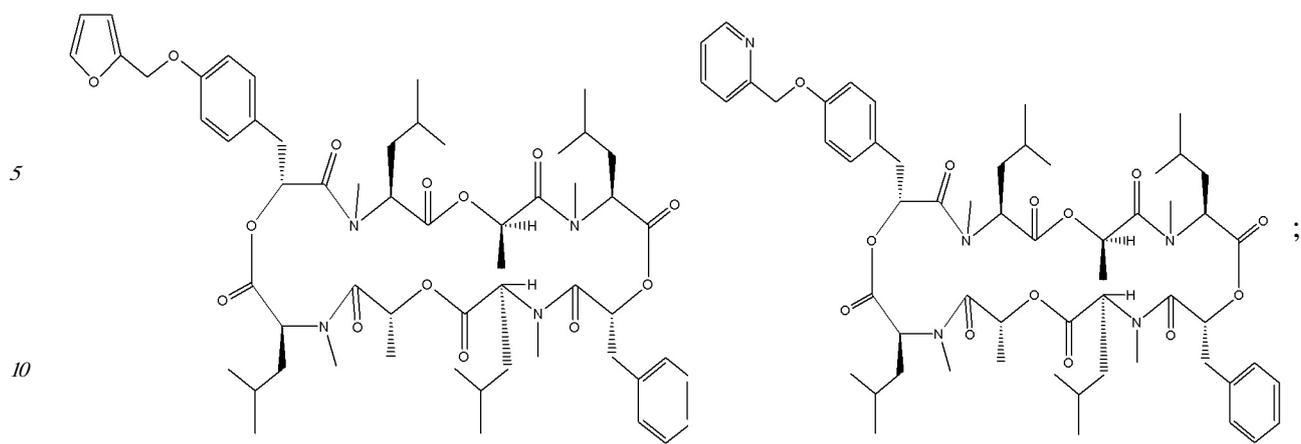
Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики у млекопитающих паразитарной инвазии, возбудителем которой является резистентный штамм *Dirofilaria immitis*.

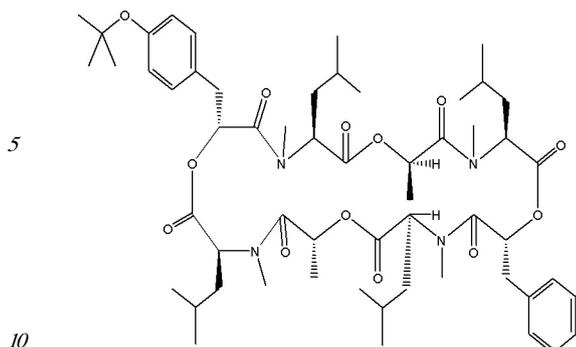
Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики у млекопитающего паразитарной инвазии, при которой в организме животного

присутствуют особи резистентного штамма *Dirofilaria immitis*, находящиеся на третьей личиночной стадии развития (L3) или на четвертой (L4), или те и другие вместе.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором циклический депсипептид представляет собой 24-членный циклооктадепсипептид, в частности эмодепсид, PF1022A, производное PF1022A или их комбинацию. Примеры производных PF1022A включают циклические депсипептиды, представленные в таблице 2 работы Ohyama, M., et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 75 (7), 1354-1363, 2011, которая полностью включается в настоящий документ путем отсылки. В частности, производные PF1022A включают циклический депсипептид, выбираемый из группы, состоящей из изображенных ниже соединений.







Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором циклический депсипептид представляет собой эмодепсид.

15 Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором вводимый животному макроциклический лактон представляет собой авермектин, мильбемицин или их комбинацию.

20 Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором вводимый животному макроциклический лактон выбирают из группы, состоящей из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектинэприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, мильбемицина оксима и моксидектина или их комбинаций.

25 В другом воплощении изобретения предлагается способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества комбинации, в которую входят макроциклический лактон, выбираемый из группы, состоящей из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектинэприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, мильбемицина оксима и моксидектина или их комбинаций, и циклический депсипептид, выбираемый из эмодепсида, PF1022A, производных PF1022A или их комбинаций.

30 Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором макроциклический лактон в составе предлагаемой композиции представляет собой ивермектин.

35 Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии, возбудитель которой резистентен по меньшей мере к одному макроциклическому лактону; указанный способ включает первую обработку животного препаратом, убивающим взрослых особей паразита, например триацетарсамидом натрия или меларсомина гидрохлоридом, и вторую обработку через 3-6 недель после первой а) по меньшей мере одним циклическим депсипептидом и б) по меньшей мере одним макроциклическим лактоном вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики у млекопитающих паразитарной инвазии, включающий также обработку млекопитающего афоксоланером.

45 Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, используемая в котором ветеринарная композиция является препаратом для перорального применения, для введения путем инъекции, для местного применения, для орошения, для кожного, внутрикожного или подкожного введения или более предпочтительно для перорального применения в мягкой лекарственной форме для жевания или в форме таблеток для жевания.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики у млекопитающих паразитарной инвазии, возбудитель которой резистентен по меньшей мере к одному макроциклическому лактону, выбираемому из группы, состоящей из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектин эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, мильбемицина оксима и моксидектина или их комбинаций, в частности к ивермектину.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающего, выбираемого из группы, состоящей из людей, собак и кошек, в частности у собак и кошек.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, включающий введение млекопитающему указанных ниже ингредиентов в эффективных количествах, в которых они действуют синергетически:

а) эмодапсида и

б) ивермектина

с фармацевтически приемлемым носителем, причем возбудителем инвазии является резистентный штамм *Dirofilaria immitis*.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, включающий также использование празиквантела.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики у млекопитающих паразитарной инвазии, вызывающей у них связанное с ее возбудителем (сердечным глистом) респираторное заболевание

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором макроциклический лактон и циклический депсипептид вводят животному совместно.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором макроциклический лактон и циклический депсипептид вводят животному последовательно.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором также до введения млекопитающему указанной композиции проводится выявление присутствия в его организме резистентных штаммов паразита.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором резистентным штаммом паразита является резистентный штамм *Dirofilaria immitis*.

Другое воплощение изобретения – это способ лечения или профилактики паразитарной инвазии у млекопитающих, в котором путь введения предлагаемой композиции выбирают из группы, состоящей из энтерального, перорального, парентерального введения, местного применения или чрескожного введения.

Еще одно воплощение изобретения – это набор, включающий

i) по меньшей мере одну емкость;

ii) по меньшей мере один циклический депсипептид и по меньшей мере один макроциклический лактон в эффективных количествах, в которых они действуют синергетически, и фармацевтически приемлемый носитель; и

iii) инструкции по применению циклического депсипептида и макроциклического лактона для лечения или предотвращения паразитарной инвазии резистентными штаммами *Dirofilaria immitis*.

Еще одно воплощение изобретения – это набор, включающий также празиквантел.

Еще одно воплощение изобретения – это набор, в котором циклический депсипептид и макроциклический лактон находятся в одной емкости или же в разных емкостях.

5 Еще одно воплощение изобретения – это набор, в котором указанную емкость выбирают из группы, состоящей из блистерной упаковки, флакона, порционного пакетика, ампулы, шприца, таблеточного ингалятора, инъектора, пульверизатора, спринцовки, пипетки, капельницы, точечного аппликатора или любого иного вместилища, пригодного для пестицидов, или их комбинаций.

10 Еще одно воплощение изобретения – это набор, содержащий также устройство для введения циклического депсипептида и макроциклического лактона млекопитающему.

Еще одно воплощение изобретения – это набор, в котором устройство для введения циклического депсипептида и макроциклического лактона млекопитающему выбирают из группы, состоящей из шприца, таблеточного ингалятора, флакона с инъектором, картриджа с инъектором, пульверизатора, трансдермального пластыря, спринцовки, 15 пипетки-капельницы, аппликатора, ушной бирки, ошейника или любого другого приспособления, пригодного для введения лекарственных препаратов млекопитающим, или их комбинаций.

Еще одно воплощение изобретения – это набор, включающий диагностическое средство для выявления присутствия или отсутствия сердечного глиста, например 20 определенного штамма *Dirofilaria immitis*.

Еще одно воплощение изобретения – это набор, в котором указанное диагностическое средств представляет собой аналитический метод, позволяющий выявить присутствие или отсутствие ДНК- или РНК-праймеров, комбинаций праймеров, наборов 25 полинуклеотидов (например, микропроточных карт для количественного анализа экспрессии генов), содержащих пары праймеров или комбинации пар праймеров сердечного глиста, например определенного штамма *Dirofilaria immitis*.

Еще одно воплощение изобретения – это способ предотвращения паразитарной инвазии, вызванной по меньшей мере одним резистентным возбудителем, устойчивым к по меньшей мере одному макроциклическому лактону, у млекопитающих, включающий 30 введение нуждающемуся в том млекопитающему композиции по изобретению.

Еще одно воплощение изобретения – это способ предотвращения паразитарной инвазии у млекопитающего путем введения ему композиции по изобретению, чтобы уничтожить особей *Dirofilaria immitis*, находящихся на третьей личиночной стадии развития (L3), а также в начале и середине четвертой личиночной стадии (L4), в 35 результате чего у данного млекопитающего не появляются взрослые особи *Dirofilaria immitis*.

Еще одно воплощение изобретения – это дозировка, состав лечебного препарата, путь его введения или режим дозирования, описанный для групп 4 и 5 подопытных млекопитающих в разделе «Примеры». Также предлагаются применения и способы, 40 включающие использование композиций по изобретению для предотвращения или лечения паразитарных инвазий у птиц или млекопитающих или для изготовления лекарственных средств для предотвращения или лечения паразитарных инвазий у птиц или млекопитающих.

Для лечения эндо- и эктопаразитарных инвазий у млекопитающих и птиц можно 45 использовать макроциклические лактоны, обладающие противоглистным действием. Химические соединения, относящиеся к группе макроциклических лактонов, включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) авермектины и мильбемицины. Эти соединения являются мощными антипаразитарными агентами, эффективными против широкого

спектра внутренних и внешних паразитов. В соединениях, называемых авермектинами и мильбемицинами, имеется одинаковое 16-членное кольцо - макроциклический лактон; разница между этими двумя типами макроциклических лактонов в том, что в мильбемицинах нет дисахаридного заместителя в 13-м положении лактонового кольца.

5 Авермектины и мильбемицины – помимо того, что они используются для избавления от паразитических насекомых – применяют для лечения эндопаразитов, например инвазий круглыми червями, у млекопитающих.

Авермектины можно выделить из ферментационного бульона – среды, в которой культивировались продуцирующие авермектин штаммы бактерий *Streptomyces avermitilis* и сходных организмов. Получение, выделение и определение структуры авермектина описаны в работе Albers-Schonberg, et al., J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 4216-422, а также в цитируемых там работах. Описание морфологических свойств указанной бактериальной культуры описано в US № 4,310,519. Природные мильбемицины описаны в работе Aoki et al., U.S. Patent 3,950,360, которая полностью включается в настоящий документ путем отсылки, равно как и различные работы, на которые имеются ссылки в “The Merck Index” 12<sup>th</sup> ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996).

10

Авермектины и мильбемицины могут быть природными соединениями или производными от них полусинтетическими продуктами. Природные авермектины описаны в US 4,310,519, а в US № 4,199,569 описываются соединения ряда 22,23-дигидроавермектина; обе эти работы полностью включаются в настоящий документ путем отсылки. Синтез авермектинов описан в работах J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2967 и J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 2776; исследование деконъюгации и эпимеризации производных авермектина описывается также в работах Hanessian, et al. (J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7063) и Fraser-Reid, et al. (J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 933). Общее обсуждение авермектинов, включающее обсуждение их использования применительно к людям и животным, можно найти в работе “Ivermectin and Abamectin”, W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989). Примеры авермектинов включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) абамектин, димадектин, дорамектин, эмамектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин и селамектин.

15

20

25

30

Мильбемицины – это производные авермектинов, имеющие неуглеводную часть в молекуле, как описано, например, в US 4,144,352; 4,791,134 и 6,653,342 (все эти три патента полностью включены в настоящий документ путем отсылки). Особенно важные в смысле противоглистного действия соединения этой группы включают моксидектин, как описано, например, в US 7,348,417 и 4,916,154 (и в цитируемых там работах), которые полностью включаются в настоящий документ путем отсылки. Примеры мильбамидионов включают также мильбемектин, мильбемицин D и немадектин. Сюда также относятся 5-оксо- и 5-оксимные производные указанных авермектинов и мильбемицинов соответственно.

35

Макроциклические лактоны – известные в данной области техники соединения; они имеются в продаже или могут быть получены путем химического синтеза известными в данной области техники методами. Сошлемся здесь на широко доступную техническую литературу и источники коммерческой информации. В отношении ивермектинов, например ивермектина и абамектина, можно сослаться на работы “Ivermectin and Abamectin”, 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, изданной Springer Verlag., или Albers-Schönberg et al. (1981), “Avermectins Structure Determination”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. В отношении дорамектина можно найти сведения в работе “Veterinary Parasitology”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Касательно мильбемицинов можно

40

45

сослаться, помимо прочего, на работы Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, US 4,134,973 и EP 0 677 054.

Авермектины и мильбемицины проявляют мощное антипаразитарное действие, будучи относительно нетоксичными для большинства видов млекопитающих. Поэтому соединения групп авермектинов и мильбемицинов находились в центре внимания обширных исследований по химической модификации, которые кратко изложены, например, в патентах США №№ 4,199,569; 4,285,963; 4,310,519; 4,423,209; 4,427,663; 4,457,920, 4,806,527; 4,831,016; 4,855,317; 4,859,657; 4,871,719; 4,873,224; 4,874,749; 4,895,837; 4,906,619, 4,920,148; 4,963,582; 4,973,711; 4,978,677; 5,015,630, 5,023,241, 5,030,622; 5,055,454; 5,055,596; 5,057,499; 5,077,308; 5,162,363; 5,169,839; 5,208,222; 5,244,879; 5,262,400; 5, 637,703; 5,830,875; 7,250,402 и в Европейских патентах №№ 0 212 867; 0 237 339; 0 241 146; 0 214 731; 0 194 125 и № 0 170 006; все эти работы полностью включаются в настоящий документ путем отсылки. Другие модификации соединений из группы авермектинов кратко изложены, например, в заявках на патент США №№ 10/488,225; 10/498,858; 10/513,247; 10/539,274; 10/543,637; 10/543,638; 10/543,643, 10/544,274; 10/544,281; 10/560,390; 10/568,715; 10/599,671; 11/317,932; 11/319,686 и 11/319,687; все эти работы полностью включаются в настоящий документ путем отсылки. Химические модификации вызываются также путем добавления кислот в ферментационный бульон, которые затем включаются в молекулы авермектинов в положении C-25 (Европейский патент № 0 214 731 и работа, опубликованная в Arch. Biochem. Biophys 1989, 269, 544-547); все указанные здесь документы и ссылки, а также цитируемые в них документы явным образом полностью включены в настоящий документ путем отсылки.

Несмотря на замечательный прогресс в области исследований, направленных на поиски антипаразитарных средств, серьезное беспокойство вызывает то, что все больше появляется сообщений о резистентности паразитических организмов, имеющих ветеринарное значение (см. Parasitology 2005, 131, S179-190). Таким образом, остается непреходящая потребность в новых композициях и лечебных подходах в ветеринарии. Цель изобретения – предложить новые препараты, содержащие циклические депсипептиды и макроциклические лактоны, а также способы лечения с использованием таких соединений. С помощью изобретения достигнуты удивительные, неожиданные и вовсе не очевидные результаты, что и описано в настоящем документе.

Хотя хорошо известно об антипаразитарном эффекте макроциклических лактонов, все равно приходится бороться с постоянно развивающейся резистентностью паразитов. В этом отношении мы обнаружили, что при лечении от инвазии некоторыми резистентными паразитическими организмами, в частности *Dirofilaria immitis*, а именно штаммом JYD-34 *Dirofilaria immitis*, эффективно сочетание макроциклических лактонов и циклических депсипептидов.

Циклические депсипептиды, в частности циклооктадепсипептиды, например PF1022A или эмодепсид, воздействуют на нервно-мышечные контакты, стимулируя пресинаптические рецепторы из семейства рецепторов секретина, в результате чего наступает паралич и смерть паразитического организма. Циклические депсипептиды по изобретению включают пептидные молекулы, в которых структурными единицами являются аминокислоты и гидроксикарбоновые кислоты, а кольцевая структура образована 8-30 атомами; это, например, PF 1022A, эмодепсид и другие соединения, описанные в патентных документах США №№ 5380745, 2003/0143254A1, 005571793A, 5514773, 5821222, 5646244, 5874530, 6159932, 5856436, 6033879, 5763221, 6329338, 6355615, 6265537, 6043058, , 6146853, 6630569, 7285404, 7109018, 6916641, 6828300, 6900176, 7432102,

7763583, 2012302496, 2015166608, 5777075, 6369028, 5116815, 5747448, 5116815 и 5380745, а также в публикации WO12/028556; все эти работы включены в настоящий документ путем отсылки во всех отношениях.

Композиции по изобретению могут также содержать парагерквамиды и производные этих соединений, в том числе дерквантел (см. Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408).

Парагерквамиды - известная группа соединений, в состав молекулы которых входит спироциклопентанол, обладающий активностью против некоторых паразитических организмов (см. *Tet. Lett.* 1981, 22, 135; *J Antibiotics* 1990, 43, 1380, and *J Antibiotics* 1991, 44, 492). Кроме того, известны родственные парагерквамидам соединения, называемые маркфортинами, например маркфортины А-С, которые можно объединить с композициями по изобретению (см. *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 и *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Есть и другие работы, в которых имеются ссылки, касающиеся производных парагерквамидов, например публикации WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, заявка на патент США № 2010/0197624, патенты США №№ 5,703,078 и 5,750,695; все эти работы полностью включены в настоящий документ путем отсылки. Композиции по изобретению могут также включать по меньшей мере один активный агент системного действия, описанный в настоящем документе, в том числе (не ограничиваясь перечисленным здесь) один или более изоксазолиновых активных агентов или противоглистных агентов другого типа, включая один или более активных агентов – производных аминокетонитрила, один или более активных агентов – ариазол-2-ильных производных цианэтиламина или их комбинации.

Композиции по изобретению могут также включать активный агент спиносин, продуцируемый почвенными актиномицетами *Saccharopolyspora spinosa* (см., например, Salgado V.L., Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," in *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005), или полученный с использованием спиносина полусинтетический активный агент. Спиносины обычно называют факторами, или компонентами с буквенным обозначением: А, В, С, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W или Y; в композициях по изобретению может использоваться любая из этих агентов или их комбинаций. В молекуле спиносина имеются 5,6,5-трициклическая структура, конденсированная с 12-членным макроциклическим лактоном, нейтральный сахар (рамноза) и аминоксахар (форозамин). В композициях по изобретению могут использоваться эти и другие природные спиносиновые соединения, включая 21-бутенилспиносин, продуцируемый *Saccharopolyspora ragona*; их можно получить путем ферментации обычно используемыми в таких случаях методами, известными в данной области техники. Другие спиносиновые соединения, которые можно использовать в композициях по изобретению, описываются в патентах США №№ 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 и 6,001,981, полностью включенных в настоящий документ путем отсылки. Спиносиновые соединения включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) спиносин А, спиносин D, спиносад, спинеторам или их комбинации. Спиносад представляет собой комбинацию спиносина А и спиносина D, а спинеторам представляет собой комбинацию 3'-этоксидигидроспиносина J и 3'-этоксиспиносина L.

В некоторых воплощениях изобретения предлагаемые композиции могут содержать два или более спиносина и/или активных агентов, подобных спиносину. Например, в одном из воплощений изобретения предлагаемые композиции могут включать спиносад, являющийся комбинацией спиносина А и спиносина D. В объеме изобретения входят и другие комбинации. В другом воплощении изобретения предлагаемые композиции

могут включать спиносин и/или активный агент, подобный спиносину, или их комбинацию в сочетании с одним или более дополнительными активными агентами системного действия, описанными в настоящем документе, включая (не ограничиваясь перечисленным здесь) один или более изоксазолиновых активных агентов, один или более макроциклических лактонов, один или более бензимидазоловых агентов (в том числе тиабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол и фебантел) или противоглистные агенты других типов, в том числе левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорзулон, один или более аминокетонитрильных активных агентов, один или более регуляторов роста насекомых, один или более неоникотиноидов, один или более арилазол-2-ильных производных цианэтиламина или их комбинации.

Группа соединений с инсектицидным действием, называемых фенилпиразолами, известна в данной области техники и описана, например, в патентах США №№ 5,885,607; 6,010,710; 6,083,519; U.S. 6,096,329; 6,395,765, 6,867,229, в заявках на Европейский патент №№ 295,217 и 352,944, а также в патентах США №№ 5,576,429; 5,122,530, заявке на патент США № 11/825,050 и в Европейском патенте № 295 177, описания которых, а также имеющиеся в них ссылки включаются в настоящий документ путем отсылки. Известно, что инсектициды этой группы обладают высокой активностью против таких членистоногих, как блохи и клещи. Одно из таких соединений, а именно 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF-фенил]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-пиразол, или фипронил, можно включать в композиции и способы по изобретению в некоторых его воплощениях.

Комбинации по изобретению, включающие эффективное количество по меньшей мере одного циклического депсипептида и по меньшей мере одного макроциклического лактона, обладают, как неожиданно оказалось, синергетическим эффектом в отношении паразитических организмов, устойчивых к по меньшей мере одному макроциклическому лактону с противоглистным действием.

Комбинации по изобретению, включающие эффективное количество по меньшей мере одного циклического депсипептида и по меньшей мере одного макроциклического лактона, обладают, как неожиданно оказалось, синергетическим эффектом в отношении паразитических организмов, устойчивых к ивермектину.

Комбинации по изобретению, включающие эффективное количество по меньшей мере одного циклического депсипептида, например эмодепсида, и по меньшей мере одного макроциклического лактона, например ивермектина, обладают, как неожиданно оказалось, синергетическим эффектом в отношении особой резистентной штамма *Dirofilaria immitis*, находящихся на третьей личиночной стадии развития (L3), а также на четвертой личиночной стадии (L4), в результате чего у зараженного млекопитающего не появляются взрослые диروفиларии.

Синергетическим называют такое совместное действие двух (или более) смешанных компонентов (например, компонента (a) и компонента (b)), когда их общий эффект превышает или длится дольше, нежели сумма эффектов этих компонентов, действующих по отдельности (см. P. M. L. Tames, Neth. J Plant Pathology 1964, 70, 73-80). Обнаружено, что смеси, содержащие эффективное количество по меньшей мере одного циклического депсипептида и по меньшей мере одного макроциклического лактона, обладают синергетическим действием против некоторых важных организмов-вредителей. Успешное комбинирование по меньшей мере одного циклического депсипептида и по меньшей мере одного макроциклического лактона обеспечивает синергетический антипаразитарный эффект, превышающий эффект монотерапии, когда фармацевтическое воздействие ограничено одним лекарственным агентом, например используется только

макроциклический лактон или только циклический депсипептид, в частности в отношении резистентных паразитических организмов, например резистентных штаммов *Dirofilaria immitis*.

5 Синергетический эффект комбинации по изобретению особенно выражен, если макроциклический лактон и циклический депсипептид входят в состав этой комбинации в определенном соотношении (масса/масса). Однако соотношение количеств (масса/масса) циклического депсипептида и макроциклического лактона может варьировать в относительно широких пределах. В основном, комбинации по изобретению содержат макроциклический лактон и циклический депсипептид в предпочтительных значениях соотношения (масса/масса), приведенных в настоящем документе.

10 Аддитивный или синергетический эффект при воздействии циклического депсипептида и макроциклического лактона может быть достигнут, когда эти компоненты (1) входят в состав одного препарата и вводятся или предлагаются млекопитающему одновременно в составе единой комбинированной дозированной лекарственной формы; (2) входят в состав двух разных препаратов и вводятся или предлагаются млекопитающему поочередно или одновременно; или (3) используется какая-либо другая схема введения. При поочередном введении аддитивный или синергетический эффект достигается, когда макроциклический лактон и циклический депсипептид вводятся или предлагаются последовательно, например путем раздельного перорального введения в составе разных дозированных лекарственных форм. В общем, при альтернативной (чередующейся) 20 терапии эффективные дозы активных ингредиентов вводятся последовательно, то есть одна за другой, а при комбинационной терапии эффективные дозы активных ингредиентов вводятся вместе.

Композиции по изобретению могут быть представлены различными формами, 25 включая (не ограничиваясь перечисленным здесь) препараты для перорального применения, инъекционные препараты, препараты для местного применения, в частности орошения, препараты для кожного, внутрикожного или чрескожного введения. Эти препараты предназначены для использования применительно к млекопитающим. Примеры этих млекопитающих включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) 30 людей, собак, кошек и других домашних или сельскохозяйственных животных.

Композиции по изобретению могут быть представлены формами, пригодными для перорального применения, например в виде лакомства (см., например, патент США № 4,564,631, который полностью включается в настоящий документ путем отсылки), пищевой добавки, пастилок, леденцов, таблеток для разжевывания, таблеток для 35 глотания, капсул с мягкой или твердой оболочкой, пилюль, эмульсий, водных или масляных суспензий, водных или масляных растворов, препаратов, вводимых в ротовую полость, диспергируемых гранул или порошков, предварительно приготовленных смесей, сиропов или эликсиров, кишечнорастворимых препаратов или паст. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть 40 изготовлены любым известным в данной области методом, используемым при производстве фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбираемых из группы, состоящей из подсластителей, горьких компонентов, ароматизаторов, красителей и консервантов, используемых для получения внешне привлекательных и приятных на вкус фармацевтических препаратов.

45 Таблетки могут содержать активный ингредиент по изобретению в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, пригодными для изготовления таблеток. Такими эксципиентами могут быть, например, инертные разбавители (например, карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция

или фосфат натрия), гранулирующие или дезинтегрирующие агенты (например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота), связующие агенты (например, крахмал, желатин или аравийская камедь), смазывающие агенты (например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк); таблетки могут быть ничем не покрыты или их покрывают (применяя известные методы) оболочкой, задерживающей разрушение таблетки и всасывание в желудочно-кишечном тракте, тем самым обеспечивая замедленное действие на протяжении достаточного промежутка времени. Например, для оболочки таблеток можно использовать задерживающий материал, например глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Покрывание таблеток оболочкой можно также осуществлять способом, описанным в патентах США №№ 4,256,108; 4,166,452 и 4,265,874 (все они полностью включаются в настоящий документ путем отсылки), позволяющим получать таблетки с осмотической системой замедленного высвобождения активных ингредиентов.

Препараты для перорального применения могут быть в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином. Капсулы могут быть мягкими желатиновыми, в которых активный ингредиент смешан с водой или смешивающимися с водой растворителями (например, пропиленгликолем, полиэтиленгликолем и этиловым спиртом) или с масляной субстанцией, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции по изобретению могут быть также в форме эмульсии типа «вода в масле» или «масло в воде». В этом случае масляная фаза может быть представлена растительным маслом, например арахисовым или оливковым, или минеральным маслом, например жидким парафином, или же смесью указанных субстанций. В качестве эмульгирующих агентов по изобретению пригодны природные фосфатиды, например, соевый лецитин, и полные или частичные эфиры – производные жирных кислот и ангидридов сорбита, например сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных частичных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтилена сорбитанмоноолеат. Эмульсии по изобретению могут содержать также подсластители, горькие компоненты, ароматизаторы и/или консерванты.

В одном из воплощений препарата по изобретению предлагаемая композиция представлена микроэмульсией. Микроэмульсии прекрасно подходят в качестве жидкой среды, несущей лекарственное вещество. Микроэмульсии – это четырехкомпонентная система, включающая водную фазу, масляную фазу, поверхностно-активное вещество и вторичное поверхностно-активное вещество. Микроэмульсии представляют собой прозрачные изотропные жидкости.

Микроэмульсия является стабильной дисперсией микрокапель водной фазы в масляной фазе или, наоборот, микрокапель масляной фазы в водной фазе. Размеры микрокапель не превышают 200 нм (в эмульсиях – от 1000 до 100 000 нм). Пленка на границе раздела фаз образована чередующимися молекулами поверхностно-активного вещества (SA) и вторичного поверхностно-активного вещества (Co-SA), которые, уменьшая натяжение на границе раздела фаз, создают возможность спонтанного образования микроэмульсии.

В одном из воплощений масляной фазы по изобретению она образована минеральными или растительными маслами, ненасыщенными полиглицозилированными глицеридами или триглицеридами или же масляная фаза образована смесью таких субстанций. В одном из воплощений масляной фазы по изобретению она состоит из триглицеридов, в другом воплощении масляной фазы образующие ее триглицериды

среднецепочечные, например это триглицерид C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> каприловой и каприновой кислот. В другом воплощении масляной фазы она составляет часть (%) объема микроэмульсии, выбираемую из группы, состоящей из диапазонов от около 2% до около 15%, от около 7% до около 10% и от около 8% до около 9% (объем/объем) от общего объема микроэмульсии.

Водная фаза микроэмульсии по изобретению может включать, например, воду или гликолевые соединения, например пропиленгликоль, гликолевые эфиры, полиэтиленгликоль или глицерин. В одном из воплощений гликолевого соединения его выбирают из группы, состоящей из пропиленгликоля, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, моноэтилового эфира дипропиленгликоля и их смесей. В основном, водная фаза составляет от около 1% до около 4% (объем/объем) от общего объема микроэмульсии.

Поверхностно-активные вещества для микроэмульсий по изобретению включают моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир дипропиленгликоля, полигликозилированные глицериды C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> или полиглицерил-6-диолеат. В дополнение к этим поверхностно-активным веществам в качестве вторичных поверхностно-активных веществ могут использоваться короткоцепочечные спирты, например этиловый и пропиловый спирты.

В одном из воплощений количества поверхностно-активных веществ по изобретению соотношение поверхностно-активного вещества и вторичного поверхностно-активного вещества (SA:Co-SA) в микроэмульсии по изобретению составляет от около 1/7 до около 1/2. В другом воплощении количества поверхностно-активных веществ по изобретению в микроэмульсии содержится от около 25% до около 75% (объем/объем) поверхностно-активного вещества и от около 10% до около 55% (объем/объем) вторичного поверхностно-активного вещества.

Масляные суспензии можно получить путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например в арахисовом, оливковом, кунжутном или кокосовом масле, или в минеральном масле, например в жидком парафине. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для того, чтобы препарат для перорального применения был приятным на вкус, в масляную суспензию можно добавлять подсластители, например сахарозу, сахарин или аспартам, горькие компоненты и ароматизаторы. Для того, чтобы такие композиции не портились при хранении, в них добавляют, например, антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту) или другие известные консерванты.

Водные суспензии по изобретению содержат активную субстанцию в смеси с эксципиентами, пригодными для приготовления водных суспензий. Такими эксципиентами являются суспендирующие агенты (например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь), диспергирующие или смачивающие агенты, в качестве которых можно использовать природные фосфатиды (например, лецитин) или продукты конденсации алкиленоксидов с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами (например, гептадекаэтиленоксиэтанол), или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами - производными жирных кислот и сорбита (например, полиоксиэтиленсорбитол моноолеат), или продукты конденсации этиленоксида с частичными эфирами - производными жирных кислот и ангидридов сорбита (например, полиэтиленсорбитан моноолеат). Водные суспензии по изобретению могут также содержать один или более

консервантов (например, этил-, н-пропил- или пара-гидроксibenзоат), один или более красителей, один или более ароматизирующих агентов и один или более подсластителей и/или агентов, придающих горечь, как, например, упомянутые выше.

При использовании диспергируемых порошков и гранул, пригодных для приготовления водной суспензии путем добавления воды, получается смесь активного ингредиента с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантом. Примеры пригодных для такого применения диспергирующих или смачивающих и суспендирующих агентов приведены выше. В этих смесях могут присутствовать также дополнительные эксципиенты, например подсластители, горькие компоненты, ароматизаторы и красители.

Сиропы и эликсиры получают с использованием подсластителей, например глицерина, пропиленгликоля, сорбита или сахарозы. Такие составы могут также содержать мягчительный агент, консервант, ароматизатор (один или более) и/или краситель (один или более).

В другом воплощении изобретения предлагаемая композиция представлена пастой. Примеры воплощений в форме пасты включают (не ограничиваясь указанным здесь) те, которые описаны в патентах США №№ 6,787,342 и 7,001,889 (тот и другой включены в настоящий документ путем отсылки). Такая паста помимо соединений по изобретению содержит также коллоидную окись кремния; модификатор вязкости; носитель; при необходимости абсорбент; при необходимости окрашивающий агент, стабилизирующий агент, поверхностно активное вещество или консервант.

В одном из воплощений указанного состава, такая паста содержит соединения по изобретению, коллоидную окись кремния, модификатор вязкости, абсорбент, краситель и гидрофильный носитель, в качестве которого берется триацетин, моноглицерид, диглицерид или триглицерид.

Пасты по изобретению могут также содержать (не ограничиваясь перечисленным здесь) модификатор вязкости, выбираемый из группы, состоящей из полиэтиленгликоля (PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600), моноэтаноламина, триэтаноламина, глицерина, пропиленгликоля, полиоксиэтилена (20) сорбитан моноолеата (синонимы: полисорбат 80, Tween 80) и полочсамеров (например, плуроник L 81); абсорбент, выбираемый из группы, состоящей из карбоната магния, карбоната кальция, крахмала, целлюлозы и ее производных; краситель, выбираемый из группы, состоящей из диоксида титана, диоксида железа и продукта под названием FD&C Blue #1 Aluminum Lake.

Композиции по изобретению могут быть представлены стерильными водными или масляными суспензиями, предназначенными для введения путем инъекций. Такие суспензии получают общепринятыми в данной области техники методами, используя пригодные для этой цели диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты, о которых шла речь выше. Стерильные препараты для инъекций могут быть представлены также предназначенными для введения путем инъекций стерильными растворами или суспензиями в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число применимых по изобретению сред, несущих лекарственное вещество, и растворителей входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Можно также использовать соразтворители, например этиловый спирт, пропиленгликоль, формаль глицерина или полиэтиленгликоль. Можно включать в композицию по изобретению консерванты, например фенол или бензиловый спирт.

Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этого пригодно любое нелетучее масло без запаха и

вкуса, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Также при получении лекарственных форм для инъекций используют жирные кислоты, например олеиновую кислоту.

5 Препараты для местного применения, для накожного, внутрикожного и подкожного введения, включают (не ограничиваясь приведенными здесь примерами) эмульсии, кремы, мази, гели, пасты, порошки, шампуни, препараты для орошения, готовые к  
10 применения препараты, суспензии и растворы для точечной аппликации, погружения или разбрызгивания. Местное применение композиций по изобретению, включая композиции для точечной аппликации, разбрызгивания или орошения, дает возможность посредством их поглощения через кожу достигнуть системного воздействия,  
15 распределения по сальным железам или по поверхности кожи сквозь шерстный покров. Когда вещество распределяется по сальным железам, последние могут играть роль его резервуаров, благодаря чему достигается более продолжительный эффект (до нескольких месяцев). Препараты для точечной аппликации обычно наносят локально, то есть не  
20 по всему телу млекопитающего, а на небольшие участки его поверхности. В одном из воплощений такого локального применения участком нанесения препарата является область плечевого пояса; в другом воплощении это полоса, например полоса от головы до хвоста млекопитающего.

Препараты для орошения описаны в патенте США № 6,010,710, который также  
25 включен в настоящий документ путем отсылки. Препараты для орошения являются предпочтительно маслянистыми и обычно содержат разбавитель или несущую среду, а также растворитель (например, органический растворитель) для активного ингредиента (если последний не растворим в разбавителе).

Органические растворители, которые можно использовать по изобретению, включают  
30 (не ограничиваясь перечисленным здесь) ацетилтрибутилцитрат, эфиры жирных кислот, диметиловый эфир, диизобутиладипат, ацетон, ацетонитрил, бензиловый спирт, бутилдигликоль, диметилацетамид, диметилформамид, дипропиленгликоля н-бутиловый эфир, этиловый спирт, изопропиловый спирт, метиловый спирт, этиленгликоля моноэтиловый эфир, этиленгликоля монометиловый эфир, монометилацетамид,  
35 дипропиленгликоля монометиловый эфир, жидкие полиоксиэтиленгликоли, пропиленгликоль, 2-пирролидон (например, N-метилпирролидон), диэтиленгликоля моноэтиловый эфир, этиленгликоль и диэтилфталат или смеси по меньшей мере двух из этих растворителей.

В качестве несущих сред или разбавителей упомянем растительные масла, например  
35 (перечисленное здесь не имеет ограничительного характера) соевое, арахисовое, касторовое, кукурузное, хлопковое, оливковое масла, масло из виноградных косточек, подсолнечное масло, кокосовое масло и проч.; минеральные масла, например (перечисленное здесь не имеет ограничительного характера) вазелин, парафин, силикон и др.; алифатические или циклические углеводороды или же, например, триглицериды  
40 со средней длиной цепи (например, C<sub>8</sub> - C<sub>12</sub>).

В другом воплощении изобретения в предлагаемую композицию добавляют  
45 смягчительный агент и/или агент, усиливающий растекание, и/или пенообразующий агент. В одном из воплощений изобретения смягчительным агентом и/или агентом, усиливающим растекание, и/или пенообразующим агентом могут быть

(а) поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит, полиоксиэтилинированные эфиры сорбитана; лецитин, карбоксиметилцеллюлоза натрия, силиконовое масло, полидиорганосилоксановые масла (например,

полидиметилсилоксановое масло (PDMS)), например содержащие силанольные группы, или масло 45V2;

(b) анионные поверхностно-активные вещества, например стеараты щелочных металлов (натрия, калия) или аммония, стеарат кальция, триэтаноламинстеарат, абиетат натрия, алкилсульфаты (например лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия); додецилбензолсульфонат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; жирные кислоты (например, жирные кислоты, выделенные из кокосового масла);

(c) катионные поверхностно-активные вещества, например водорастворимые соли четвертичного аммония, описываемые формулой  $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ , в которой радикалы R являются при необходимости гидроксильными углеводородными радикалами, а  $Y^-$  представляет анион сильной кислоты, например анионы галогеноводородных кислот, сульфат-анион и сульфонат-анионы; в числе катионных поверхностно-активных веществ по изобретению используется цетилтриметиламмония бромид;

(d) соли аминов, описываемые формулой  $N^+HR'R''$ , в которой радикалы R являются при необходимости гидроксильными углеводородными радикалами; в числе катионных поверхностно-активных веществ по изобретению используется октадециламина гидрохлорид;

(e) неионные поверхностно-активные вещества, которые при необходимости полиоксиэтилинированы (например, полисорбат 80), полиоксиэтилинированные алкиловые эфиры; полиоксипропилированные жирные спирты, полиоксипропиленстирол, полиэтиленгликоля стеарат, полиоксиэтилинированные производные касторового масла, эфиры полиглицерина, полиоксиэтилинированные жирные спирты, полиоксиэтилинированные жирные кислоты, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида;

(f) амфотерные поверхностно-активные вещества, например, замещенные лаурилбетаины; или

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

Растворители используются в количестве, соответствующем нужной концентрации соединений по изобретению и их растворимости в данном растворителе. При этом следует брать наименьший возможный объем. Несущей средой доводят до 100%.

В одном из воплощений количества смягчительного агента он берется в относительном количестве (объем/объем) от около 0,1% до 50% или от 0,25% до 5%. В другом воплощении количества смягчительного агента он берется в относительном количестве (объем/объем) от около 0,1% до около 30%, от около 1% до около 30%, от около 1% до около 20% или от около 5% до около 20%.

В другом воплощении изобретения предлагаемая композиция может быть представлена готовой к употреблению лекарственной формой в виде раствора, как описано в патенте США № 6,395,765, который включен в настоящий документ путем отсылки. Готовый к употреблению раствор помимо соединений по изобретению может содержать ингибитор кристаллизации, органический растворитель и органический соразтворитель.

В одном из воплощений количества ингибитора кристаллизации он присутствует в композиции по изобретению в относительном количестве (масса/объем) от около 1% до около 30% или от около 5% до около 15%. В других воплощениях относительное количество (масса/масса) ингибитора кристаллизации в композиции по изобретению составляет от около 1% до около 20%, от около 1% до около 15% или от около 1% до около 10%.

В некоторых воплощениях изобретения органический растворитель характеризуется диэлектрической постоянной от около 10 до около 35 или от около 20 до около 30; содержание такого органического растворителя в композиции дополняет ее до 100%.

В некоторых воплощениях изобретения органический соразтворитель характеризуется температурой кипения ниже около 100°C или ниже около 80°C. В других воплощениях изобретения органический соразтворитель характеризуется температурой кипения ниже около 250°C, ниже около 230°C, ниже около 210°C или ниже около 200°C. В других воплощениях изобретения органический соразтворитель характеризуется диэлектрической постоянной от около 10 до около 40 или от около 20 до около 30 В некоторых воплощениях изобретения органический соразтворитель присутствует в предлагаемой композиции в соотношении с органическим растворителем (соразтворитель : растворитель, масса/масса) от около 1/15 до около 1/2. Растворитель в композиции по изобретению может служить для повышения растворимости или чтобы способствовать высыханию; он смешивается с водой и/или с органическими растворителями.

Препарат по изобретению может также содержать антиоксидант для того, чтобы подавлять окисление на воздухе; антиоксидант берется в относительном количестве (масса/объем), выбираемом из следующей группы диапазонов: от около 0,005% до около 1% и от около 0,01% до около 0,05%.

Природа ингибитора кристаллизации, используемого в препаратах по изобретению, не ограничивается, коль скоро он выполняет свою функцию – подавляет кристаллизацию или выпадение в осадок активных и неактивных агентов из препарата. Ингибиторы кристаллизации, которые можно использовать по изобретению, включают (не ограничиваясь перечисленным здесь):

(а) поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, N-метилпирролидон, маннит, глицерин, сорбит или полиоксиэтилинированные эфиры сорбитана; лецитин или карбоксиметилцеллюлозу натрия; или производные кислот акрилового ряда, например метакрилаты, и др.;

(b) анионные поверхностно-активные вещества, например стеараты щелочных металлов (натрия, калия) или аммония; стеарат кальция или триэтаноламинстеарат; абиетат натрия; алкилсульфаты, включая (но не ограничиваясь этими примерами) лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия); додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты (например, кокосовое масло);

(с) катионные поверхностно-активные вещества, например водорастворимые соли четвертичного аммония, описываемые формулой  $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ , в которой радикалы R являются одинаковыми или разными при необходимости гидроксильными углеводородными радикалами, а  $Y^-$  представляет анион сильной кислоты, например анионы галогеноводородных кислот, сульфат-анион и сульфонат-анионы; в числе катионных поверхностно-активных веществ по изобретению используется цетилтриметиламмония бромид;

(d) соли аминов, описываемые формулой  $N^+HR'R''R'''$ , в которой радикалы R являются одинаковыми или разными при необходимости гидроксильными углеводородными радикалами; в числе катионных поверхностно-активных веществ по изобретению используется октадециламина гидрохлорид;

(е) неионные поверхностно-активные вещества, например при необходимости полиоксиэтилинированные эфиры сорбитана (например, полисорбат 80) или

полиоксиэтилинированные алкиловые эфиры; полиэтиленгликоля стеарат, полиоксиэтилинированные производные касторового масла, эфиры полиглицерина, полиоксиэтилинированные жирные спирты, полиоксиэтилинированные жирные кислоты или сополимеры этиленоксида и пропиленоксида;

5 (f) амфотерные поверхностно-активные вещества, например, замещенные лаурилбетаины; или

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

В одном из воплощений ингибитора кристаллизации по изобретению в этом качестве используется пара соединений, вместе играющая роль ингибитора кристаллизации.

10 Такая пара включает, например, комбинацию полимерного пенообразующего агента и поверхностно-активного вещества. Эти агенты выбирают из соединений, перечисленных выше как ингибиторы кристаллизации.

В одном из воплощений пенообразующего агента эти агенты являются полимерами, включая (но не ограничиваясь перечисленным здесь) различные марки

15 поливинилпирролидона, поливиниловые спирты и сополимеры винилацетата и винилпирролидона.

В одном из воплощений поверхностно-активных агентов, эти агенты включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) неионные поверхностно-активные вещества; в

20 другом воплощении поверхностно-активных агентов эти агенты представляют собой полиоксиэтилинированные эфиры сорбитана; в еще одном воплощении поверхностно-активных агентов, эти агенты включают различные марки полисорбата, например полисорбат 80.

В другом воплощении изобретения пенообразующий агент и поверхностно-активное

25 вещество входят в состав предлагаемой композиции в одинаковых или близких количествах в пределах значений общего количества ингибитора кристаллизации, указанных в других местах настоящего документа.

Составленные, как описано выше, пары соединений примечательным образом обеспечивают желаемое отсутствие кристаллизации на шерстном покрове

30 млекопитающего и сохранение привлекательного внешнего вида кожи или шерсти; то есть они не допускают липкости, и шерсть животного не слипается, хотя концентрация активных веществ довольно высокая.

В одном из воплощений антиоксидантов в качестве этих агентов берутся обычно используемые в данной области техники антиоксиданты, включая (не ограничиваясь

35 гидрокситолуол, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, пропилгаллат, тиосульфат натрия или смесь не более чем двух из этих веществ.

Обсуждавшиеся выше дополнительные компоненты композиций по изобретению хорошо известны специалистам-практикам в данной области; они имеются в продаже, а также могут быть получены известными методами. Эти концентрированные

40 композиции, как правило, получают, просто смешивая компоненты, описанные выше; предпочтительно вначале смешивают активную субстанцию с основным растворителем, а затем прибавляют остальные ингредиенты или дополнительные компоненты

Для обработки животного композицию по изобретению берут в объеме от около 0,3 мл до около 1 мл. В одном из воплощений этого объема он составляет для кошек

45 около 0,5 мл, для собак от около 0,3 мл до около 3 мл в зависимости от массы тела млекопитающего

В другом воплощении изобретения использование предлагаемой композиции в форме препарата для точечного нанесения применительно к млекопитающим или птицам

обеспечивает длительную эффективность и широкий спектр действия. Препараты для точечного нанесения предназначены для местного применения концентрированных растворов, суспензий, микроэмульсий или эмульсий путем прерывистого нанесения на небольшой участок поверхности тела млекопитающего – как правило, в области плечевого пояса (в случае раствора для точечного нанесения)

В препаратах для точечного нанесения носитель может быть жидкой несущей средой, как описано в патенте США № 6,426,333, который включен в настоящий документ путем отсылки. В одном из воплощений препарата для точечного нанесения несущая среда включает растворитель и соразтворитель, причем растворитель выбирают из группы, состоящей из ацетона, ацетонитрила, бензилового спирта, бутилдигликоля, диметилацетамида, диметилформамида, н-бутилового эфира дипропиленгликоля, этилового спирта, изопропилового спирта, метилового спирта, моноэтилового эфира этиленгликоля, монометилового эфира этиленгликоля, монометилацетамида, монометилового эфира дипропиленгликоля, жидких гликолей полиоксиэтилена, пропиленгликоля, 2-пирролидона (например, N-метилпирролидона), моноэтилового эфира диэтиленгликоля, этиленгликоля, диэтилфталата, эфиров жирных кислот, диэтилового эфира или диизобутиладипата, и смеси по меньшей мере двух из указанных здесь растворителей; соразтворитель выбирают из группы, состоящей из абсолютного этилового спирта, изопропилового спирта или метилового спирта.

Жидкая несущая среда при необходимости содержит ингибитор кристаллизации, выбираемый из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, не ионных поверхностно-активных веществ, солей аминов, амфотерных поверхностно-активных веществ или поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов, сополимеров винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликолей, бензилового спирта, маннита, глицерина, сорбита, полиоксиэтилинированных эфиров сорбитана; лецитина, карбоксиметилцеллюлозы натрия и производных кислот акрилового ряда или смесей этих ингибиторов кристаллизации.

Препараты для точечного нанесения можно получать путем растворения активных ингредиентов в фармацевтически приемлемой (для людей или животных) несущей среде. Или же препараты для точечного нанесения можно получать путем инкапсулирования активного ингредиента, чтобы на поверхности тела животного оставалась часть терапевтического агента. Эти составы варьируют в соответствии с массой терапевтического агента в комбинации, зависящей от вида зараженного паразитом млекопитающего, подлежащего лечению, степени тяжести и природы инвазии и массы тела животного-хозяина.

Лекарственные формы, пригодные по изобретению, содержат от около 0,5 мг до около 5 г каждого из активных агентов. В одном из воплощений лекарственной формы по изобретению она содержит от около 1 мг до около 500 мг активного агента, обычно около 25 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 800 мг или около 1000 мг.

В одном из воплощений изобретения каждый из активных агентов содержится в препарате в концентрации от около 0,05% до около 10% (масса/объем). В другом воплощении изобретения активный агент присутствует в препарате в концентрации от около 0,1% до около 2% (масса/объем). В еще одном воплощении изобретения активный агент присутствует в препарате в концентрации от около 0,25% до около 1,5% (масса/объем). В еще одном воплощении изобретения активный агент присутствует в препарате в концентрации около 1% (масса/объем).

В одном из воплощений изобретения введение активных агентов млекопитающему может осуществляться с различными интервалами времени (например, ежедневно, еженедельно или ежемесячно), причем доза, частота введения и путь введения каждого агента определяются индивидуально. Например, введение циклического депсипептида и макроциклического лактона может осуществляться ежечасно, ежедневно, еженедельно, ежемесячно, ежегодно либо однократно. В одном из предпочтительных воплощений изобретения циклический депсипептид и макроциклический лактон вводят ежемесячно. Кроме того, период введения имеет продолжительность от шести месяцев до одного года или более.

В другом воплощении изобретения активные агенты предлагаемой комбинации вводят совместно – в составе одного и того же фармацевтического препарата или же разных препаратов; либо их вводят последовательно. В другом воплощении изобретения активную композицию вводят путем принудительного вливания/впрыскивания в ротовую полость или же применяют местно или перорально. Препарат для вливания/впрыскивания в ротовую полость – это жидкость, содержащая композицию по изобретению, которую вводят в рот или глотку млекопитающего или же орошают ею кожу или шерстный покров.

Данным изобретением предлагается также способ лечения млекопитающих от эктопаразитарных инвазий путем введения композиции по изобретению в количестве, эффективном для уничтожения эктопаразитов. Млекопитающие, подлежащие такому лечению, включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) людей, кошек и собак.

В одном из воплощений лечения от эктопаразитов по изобретению эти эктопаразиты являются представителями одного или более видов насекомых или паукообразных, включая виды родов *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Nypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes* и *Felicola*.

В другом воплощении лечения от эктопаразитов по изобретению эти эктопаразиты являются представителями родов *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* и/или *Boophilus*. Подлежащие воздействию по изобретению эктопаразиты включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) блох, клещей, комаров, мух, вшей и их сочетания. Конкретные примеры включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) блох кошачьих и собачьих (*Stenocephalides felis*, *Stenocephalides* sp. и т.п.), иксодовых клещей (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. и т.п.) и микроскопических клещей (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. и т.п.), вшей (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognathus* sp. и т.п.), комаров (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., и т.п.) и мух (*Haematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp. и т.п.). В другом воплощении лечения от эктопаразитов ими являются блохи и/или клещи.

Примеры эктопаразитов также включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) клещей рода *Boophilus*, в частности относящихся к видам *microplus* (поражают крупный рогатый скот), *decoloratus* и *annulatus*; овода *Dermatobia hominis* и зеленую падальницу *Cochliomyia hominivorax*, мясных мух *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina*; настоящих мух, а именно тех, взрослые особи которых являются паразитами, как, например, у малой коровьей жигалки *Haematobia irritans*; вшей, например *Linognathus vitulorum* и др.; микроскопических клещей, например *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Приведенный здесь перечень не является исчерпывающим; в данной области техники хорошо известны и другие эктопаразиты, причиняющие вред животным и человеку. К их числу относятся, например, мигрирующие личинки двукрылых насекомых.

Композиции по изобретению можно использовать также для лечения от

эндопаразитов, например от глистов, выбираемых из группы, состоящей из родов *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* и *Trichostrongylus*.

5 В другом воплощении изобретения предлагаемые соединения и композиции пригодны для борьбы с насекомыми-вредителями, выбираемыми из группы, состоящей из видов *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* и их комбинаций.

Круглые черви (нематоды), паразитирующие на растениях, включают, например,  
10 *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Helicotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

Кроме того, изобретение – с добавлением к предлагаемым композициям других  
15 пестицидных агентов или же без них - применимо для воздействия на следующих вредителей (перечисленное здесь не имеет ограничительного характера):

(1) из отряда Isopoda, например *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* и *Porcellio scaber*;

(2) из отряда Diplopoda, например *Blaniulus guttulatus*;

(3) из отряда Chilopoda, например *Geophilus carpophagus* и *Scutigera* spp.;

20 (4) из отряда Symphyla, например *Scutigera* spp.;

(5) из отряда Thysanura, например *Lepisma saccharina*;

(6) из отряда Collembola, например *Onychiurus armatus*;

(7) из отряда Blattaria, например *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* и *Blattella germanica*;

25 (8) из отряда Hymenoptera, например *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* и *Vespa* spp.;

(9) from the order of Siphonaptera, for example *Xenopsylla cheopis* и *Ceratophyllus* spp.;

(10) из отряда Anoplura (Phthiraptera), например, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

30 (11) из класса Arachnida, например, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*,

35 *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*.;

(12) из класса Bivalva, например, *Dreissena* spp.;

40 (13) из отряда Coleoptera, например, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes*  
45 *bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*,

Phaedon cochleariae, Phyllophaga spp., Popillia japonica, Premnotrypes spp., Psylliodes chrysocephala, Ptinus spp., Rhizobius ventralis, Rhizopertha dominica, Sitophilus spp., Sphenophorus spp., Sternechus spp., Symphyletes spp., Tenebrio molitor, Tribolium spp., Trogoderma spp., Tychius spp., Xylotrechus spp., Zabrus spp.;

5 (14) из отряда Diptera, например, Aedes spp., Anopheles spp., Bibio hortulanus, Calliphora erythrocephala, Ceratitis capitata, Chrysomyia spp., Cochliomyia spp., Cordylobia anthropophaga, Culex spp., Cuterebra spp., Dacus oleae, Dermatobia hominis, Drosophila spp., Fannia spp., Gastrophilus spp., Hylemyia spp., Huppobosca spp., Hypoderma spp., Liriomyza spp., Lucilia spp., Musca spp., Nezara spp., Oestrus spp., Oscinella frit, Pegomyia hyoscyami, Phorbia spp.,  
10 Stomoxys spp., Tabanus spp., Tannia spp., Tipula paludosa, Wohlfahrtia spp.;

(15) из класса Gastropoda, например, Arion spp., Biomphalaria spp., Bulinus spp., Deroceras spp., Galba spp., Lymnaea spp., Oncomelania spp., Succinea spp.;

(16) из группы гельминтов, например, Ancylostoma duodenale, Ancylostoma ceylanicum, Ancylostoma braziliense, Ancylostoma spp., Ascaris lubricoides, Ascaris spp., Brugia malayi,  
15 Brugia timori, Bunostomum spp., Chabertia spp., Clonorchis spp., Cooperia spp., Dicrocoelium spp., Dictyocaulus filaria, Diphyllbothrium latum, Dracunculus medinensis, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, Enterobius vermicularis, Faciola spp., Haemonchus spp., Heterakis spp., Hymenolepis nana, Hyostrongylus spp., Loa Loa, Nematodirus spp.,  
20 Oesophagostomum spp., Opisthorchis spp., Onchocerca volvulus, Ostertagia spp., Paragonimus spp., Schistosomen spp., Strongyloides fuelleborni, Strongyloides stercoralis, Strongyloides spp.,  
Taenia saginata, Taenia solium, Trichinella spiralis, Trichinella nativa, Trichinella britovi, Trichinella nelsoni, Trichinella pseudospiralis, Trichostrongylus spp., Trichuris trichuria, Wuchereria bancrofti.;

(17) из отряда Heteroptera, например, Anasa tristis, Antestiopsis spp., Blissus spp., Calocoris  
25 spp., Campylomma livida, Cavalerius spp., Cimex spp., Creontiades dilutus, Dasynus piperis, Dichelops furcatus, Diconocoris hewetti, Dysdercus spp., Euschistus spp., Eurygaster spp., Heliopeltis spp., Horcias nobilellus, Leptocorisa spp., Leptoglossus phyllopus, Lygus spp.,  
Macropes excavatus, Miridae, Nezara spp., Oebalus spp., Pentomidae, Piesma quadrata, Piezodorus spp., Psallus seriatus, Pseudacysta perseae, Rhodnius spp., Sahlbergella singularis, Scotinophora  
30 spp., Stephanitis nashi, Tibraca spp., Triatoma spp.;

(18) из отряда Homoptera, например, Acyrthosipon spp., Aeneolamia spp., Agonoscena spp., Aleurodes spp., Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus spp., Amrasca spp., Anuraphis cardui, Aonidiella spp., Aphanostigma piri, Aphis spp., Arboridia apicalis, Aspidiella spp., Aspidiotus spp., Atanus spp., Aulacorthum solani, Bemisia spp., Brachycaudus helichrysi, Brachycolus spp.,  
35 Brevicoryne brassicae, Calligypona marginata, Carnecephala fulgida, Ceratovacuna lanigera, Cercopidae, Ceroplastes spp., Chaetosiphon fragaefolii, Chionaspis tegalensis, Chlorita onukii, Chromaphis juglandicola, Chrysomphalus ficus, Cicadulina mbila, Cocomytilus halli, Coccus spp., Cryptomyzus ribis, Dalbulus spp., Dialeurodes spp., Diaphorina spp., Diaspis spp., Doralis spp., Drosicha spp., Dysaphis spp., Dysmicoccus spp., Empoasca spp., Eriosoma spp., Erythroneura spp.,  
40 Euscelis bilobatus, Geococcus coffeae, Homalodisca coagulata, Hyalopterus arundinis, Icerya spp., Idiocerus spp., Idioscopus spp., Laodelphax striatellus, Lecanium spp., Lepidosaphes spp., Lipaphis erysimi, Macrosiphum spp., Mahanarva fimbriolata, Melanaphis sacchari, Metcalfiella spp., Metopolophium dirhodum, Monellia costalis, Monelliopsis pecanis, Myzus spp., Nasonovia ribisnigri, Nephrotettix spp., Nilaparvata lugens, Oncometopia spp., Orthezia praelonga, Parabemisia myricae, Paratrioza spp., Parlatoria spp., Pemphigus spp., Peregrinus maidis, Phenacoccus spp.,  
45 Phloeomyzus passerinii, Phorodon humuli, Phylloxera spp., Pinnaspis aspidistrae, Planococcus spp., Protopulvinaria pyriformis, Pseudaulacaspis pentagona, Pseudococcus spp., Psylla spp., Pteromalus spp., Pyrilla spp., Quadraspidotus spp., Quesada gigas, Rastrococcus spp.,

Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoides titanus, Schizaphis graminum, Selenaspis articulatus, Sogata spp., Sogatella furcifera, Sogatodes spp., Stictocephala festina, Tenalaphara malayensis, Tinocallis caryaefoliae, Tomaspis spp., Toxoptera spp., Trialeurodes vaporariorum, Trioza spp., Typhlocyba spp., Unaspis spp., Viteus vitifolii;

5 (19) из отряда Isoptera, например, Reticulitermes spp., Odontotermes spp.;

(20) из отряда Lepidoptera, например, Acronicta major, Aedia leucomelas, Agrotis spp., Alabama argillacea, Anticarsia spp., Barathra brassicae, Bucculatrix thurberiella, Bupalus piniarius, Cacoecia podana, Capua reticulana, Carpocapsa pomonella, Cheimatobia brumata, Chilo spp., Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Cnaphalocerus spp., Earias insulana, Ephestia  
10 kuehniella, Euproctis chryorrhoea, Euxoa spp., Feltia spp., Galleria mellonella, Helicoverpa spp., Heliothis spp., Hofmannophila pseudospretella, Homona magnanima, Hyponomeuta padella, Laphygma spp., Lithocolletis blancardella, Lithophane antennata, Loxagrotis albicosta, Lymantria spp., Malacosoma neustria, Mamestra brassicae, Mocis repanda, Mythimna separata, Oriia spp., Oulema oryzae, Panolis flammea, Pectinophora gossypiella, Phyllocnistis citrella, Pieris spp.,  
15 Plutella xylostella, Prodenia spp., Pseudaletia spp., Pseudoplusia includens, Pyrausta nubilalis, Spodoptera spp., Thermesia gemmatilis, Tinea pellionella, Tineola bisselliella, Tortrix viridana, Trichoplusia spp.;

(21) из отряда Orthoptera, например, Acheta domesticus, Blatta orientalis, Blattella germanica, Grylotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., Melanoplus spp., Periplaneta americana,  
20 Schistocerca gregaria.;

(22) из отряда Thysanoptera, например, Baliothrips biformis, Enneothrips flavens, Frankliniella spp., Heliothrips spp., Hercinothrips femoralis, Kakothrips spp., Rhipiphorothrips cruentatus, Scirtothrips spp., Taeniothrips cardamoni, Thrips spp.;

(23) из царства Protozoa, например, Eimeria spp.

25 В каждом аспекте изобретения предлагаемые соединения и композиции можно применять против какого-либо одного вредителя или же против комбинации вредителей.

В композицию по изобретению могут быть добавлены дополнительные фармацевтические (применимые к людям или к животным) активные ингредиенты, в том числе пестициды; эти дополнительные ингредиенты включают (не ограничиваясь  
30 перечисленным здесь) антипаразитарные агенты, в том числе акарициды, противоглистные агенты, агенты против экто- и эндопаразитов инсектициды. Антипаразитарные агенты включают агенты, уничтожающие эндопаразитов, и агенты, уничтожающие эктопаразитов. Фармацевтические агенты, используемые в ветеринарии, хорошо известны в данной области техники (см., например, Plumb' Veterinary Drug  
35 Handbook, 5<sup>th</sup> Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или The Merck Veterinary Manual, 9<sup>th</sup> Edition, (January 2005)); они включают (не ограничиваясь перечисленным здесь) акарбозу, ацепромазина малеат, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрия, уксусную кислоту, ацетогидроксамовую кислоту, ацетилцистеин,  
40 ацитретин, ацикловир, афоксоланер, албендазол, албутерола сульфат, алфентанил-НСI, аллопуринол, алпрозолам, алтреногест, амантадин-НСI, амикацина сульфат, аминокaproевую кислоту, аминопентамида однозамещенный сульфат, аминофиллин/теофиллин, амиодарон-НСI, амитраз, амитриптилин-НСI, амлодипина бесилат, аммония хлорид, аммония молибденат, амоксициллин, клавуланат калия, амфотерицина В  
45 дезоксихолат, амфотерицина В липидный комплекс, ампициллин, ампролиум-НСI, пероральные антацидные средства, антивенин, апоморфион-НСI, апрамицина сульфат, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, аспирин, атенолол, атипамезол-НСI, атракуриума бесилат, атропина сульфат, аурнофин, ауротиоглюкозу, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитураты, беназерпил-НСI, бетаметазон, бетанехол хлорид,

бисакодил, субсалицилат висмута, блеомицина сульфат, болденона ундециленат, бромиды, бромокриптина мезилат, буденозид, бупренорфин-НСl, буспирон-НСl, бусульфат, буторфанола тартрат, каберголин, кальцитонин лосося, кальцитрол, соли кальция, каптоприл, карбенициллин-инданил натрия, карбимазол, карбоплатин, карнитин, карпрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолин натрия, цефиксим,

5 цефоперазон натрия, цефотаксин натрия, цефотетан натрия (di-Na), цефокситин натрия, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтиофур натрия, цефтиофур-НСl, цефтиаксон натрия, цефалексин, цефалоспорины, цефапирин, активированный уголь, хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиазэпоксид, хлордиазэпоксид +/-клидиниум бромид, хлортиазид,

10 хлорфенирамина малеат, хлорпромазин-НСl, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионический гонадотропин (HCG), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатин, цитраты (соли), кларитромицин, клемастина фумарат, кленбутирол-НСl, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин-НСl, клоназепам, клонидин, клопростенол натрия, клоразепат калия двузамещенный, клорсулон, клоксациллин, кодеина фосфат,

15 колхицин, кортикотропин (АСТН), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, ципрогептадин-НСl, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтепарин натрия, даназол, дантролен натрия, дапсон, декоквинат, дефероксамина мезилат, деракоксиб, деслорелина ацетат, десмопрессина ацетат, дезоксикортикостерона пивалат, детомидин-НСl, дексаметазон, декспантенол, дексразоксан, декстран, диазепам,

20 диазоксид (для перорального применения), дихлорфенамид, дихлорвос, диклофенак натрия, диклоксациллин, диэтилкарбамазина цитрат, диэтилстильбэстрол (DES), дифлоксацин-НСl, дигоксин, дигидротахистерол (DHT), дилтиазем-НСl, дименгидринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамин, дифенилгидрамин-НСl, дизопирамид фосфат, добутамин-НСl, докузат/DSS, долазетрона мезилат, домперидон,

25 дофамин-НСl, дорамектин, доксапрам-НСl, доксепин-НСl, доксорубицин-НСl, доксициклин, (Ca)(Na)<sub>2</sub>эдетат, этилендиаминтетраацетат кальция, эдрофония хлорид, эналаприл/эналаприлат, эноксапарин натрия, энрофлоксацин, эфедрина сульфат, эпинефрин, эпоэтин/эритропоэтин, эприномектин, эсипрантел, эритромицин, эсмолол-НСl, эстрадиола ципионат, этакриновая кислоту/этакринат натрия, этиловый спирт,

30 этидронат натрия, этодолак, этомидат, препараты для усыпления животных/ пентобарбитал (нембутал), фамотидин, жирные кислоты(незаменимые/омега), фелбамат, фенбендазол, фентанил, сульфат железа, филграстим, финастерид, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизона ацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксин меглумин, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказона

35 пропионат, флувоксамина малеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин-НСl, гентамицина сульфат, глимепирид, глипизид, глюкогон, глюкокортикоиды, глюкозамин/хондроитинсульфат, глутамин, глугурид, глицерин (для перорального применения), гликопирролат, гонадорелин, гризеофульвин, гвайфенезин, галотан, гемоглобин глутамер-200 (оксиглобин®), гепарин,

40 гидроксиэтилкрахмал, гиалуронат натрия, гидразалин-НСl, гидрохлортиазид, гидрокодона битартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевина, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприд, имидокарба дипропинат, импенем-циластатин натрия, имипрамин, инамринона лактат, инсулин, интерферон альфа-2а (человеческий рекомбинантный), иодид натрия/калия, сироп рвотного корня, иподат натрия, декстран

45 железа, изофлуран, изопротеренол-НСl, изотретиноин, изоксуприн-НСl, итраконазол, ивермектин, каолин/пектин, кетамин-НСl, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак трометамин, лактулоза, леупролид левамизол, леветирацетам, левотироксин натрия, лидокаин-НСl, линкомицин-НСl, лиотиронин натрия, лизиноприл, ломустин (N-(2-

хлорэтил)-N'-циклогексил-N-нитрозомочевина, CCNU), луфенурон, лизин, магний, маннит, марбофлоксацин, мехлорэтамин-НСI, меклизин-НСI, меклофенамовая кислоту, медетомидин-НСI, триглицериды со средней длиной цепи, медроксипрогестерона ацетат, мегэстрола ацетат, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин-НСI, меркаптопурин, меропенем, метформин-НСI, метадон-НСI, метазоламид, метенамина манделат/гиппурат, метимазол, метионин, метокарбамол, метогексигал натрия, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый синий, метилфенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид-НСI, метопролол, метронидаксол, мексилетин-НСI, миболерлон, мидазолам-НСI, милбемицин оксим, минеральное масло, миноциклин-НСI, мисопростол, митотан, митоксантрон-НСI, морантела тартрат, морфина сульфат, моксидектин, налоксон-НСI, мандролона деканоат, напроксен, наркотические агонисты анальгетиков (опиаты), неомицина сульфат, неостигмин, ниацинамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобиоцин натрия, нистатин, октреотида ацетат, олсалазин натрия, омепрозол, ондансетрон, противопоносные опиаты, орбифлоксацин, оксациллин натрия, оксазепам, оксфендазол, оксибутина хлорид, оксиморфон-НСI, окситетрациклин, окситоцин, памидронат натрия двузамещенный, панкрелипаза, панкурония бромид, паромомицина сульфат, парозетин-НСI, пенцилламин, пенициллины (общая информация), пенициллин G, пенициллин V калия, пентазоцин, пентобарбитал натрия, натрия пентосана полисульфат, пентоксифиллин, перголида мезилат, фенобарбитал, феноксифензамин-НСI, фенилбутазон, фенилэфрин-НСI, фенилпропаноламин-НСI, фенитоин натрия, феромоны, фосфат (для парентерального введения), фитонадион/витамин К-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин-НСI, пироксикам, полисульфатированный гликозаминогликан, поназурил, калия хлорид, пралидоксима хлорид, празиквантел, празосин-НСI, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид-НСI, прокарбазин-НСI, прохлорперазин, пропантелина бромид, инъекционный препарат против пропионобактерий для лечения угрей, пропофол, пропранолол-НСI, протаминсульфат, псевдоэфедрин-НСI, слабительное из оболочек семян подорожника блошного (гидрофильный муциллоид псилиума), пирантела памоат, пиридостигмина бромид, пириламины малеат, пириметамин, квинакрин-НСI, квинидин, ранитидин-НСI, рифампин, S-аденозилметионин (SAMe), солевые слабительные средства (осмотические), селамектин, селегилин-НСI/L-депренил, сертралин-НСI, севеламер-НСI, севофлуран, силимарин/расторопша, натрия бикарбонат, натрия полистиролсульфонат, натрия стибоглюконат, натрия сульфат, натрия тиосульфат, соматотропин, соталол-НСI, спектиномицин-НСI, спиронолактон, станозолол, стрептокиназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинилхолина хлорид, сукральфат, суфентанила цитрат, сульфаклорпиридазин натрия, сульфадиазин/триметоприм, сульфаметоксазол/триметоприм, сульфадиметоксин, сульфадиметоксин/орметоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафлин-НСI, тербуталина сульфат, тестостерон, тетрациклин-НСI, тиабендазол, тиацетарсамид натрия, тиамин-НСI, тиогуанин, тиопентал натрия, тиотепа, тиротропин, тиамулин, тикарциллин натрия двузамещенный, тилетамин-НСI/золазепам-НСI, тилмоксин, тиопронин, тобрамицина сульфат, токанид-НСI, толазолин-НСI, телфенамовую кислоту, топирамат, трамадол-НСI, тримцинолона ацетонид, триентин-НСI, трилостан, тримепраксина тартрат w/ преднизолон, трипеленамин-НСI, тилосин, урдосиол, вальпроевую кислоту, ванадий, ванкомицин-НСI, вазопрессин, векурония бромид, верапамил-НСI, винбластин сульфат, винкристина сульфат, витамин E/селен, варфарин натрия, ксилазин-НСI, йохимбин-НСI, зафирлукаст, зидовудин (AZT), цинка ацетат/цинка сульфат, зонисамид и их смеси.

В одном из воплощений изобретения в предлагаемую композицию могут быть

добавлены арилпиразолы. Арилпиразолы включают (но не ограничиваются ими) соединения, описанные в патентах США №№ 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 и 6,998,131; все указанные патенты принадлежат компании Merial, Ltd. (Далут, шт. Джорджия, США) и полностью включены в настоящий документ путем

5 отсылки.

В другом воплощении изобретения в предлагаемую композицию могут быть добавлены нодулиспорная кислота и ее производные (группа известных акарицидных, противоглистных, антипаразитарных и инсектицидных агентов). Эти соединения, которые используются для лечения и предотвращения заразных заболеваний человека

10 и животных, описаны, например, в патентах США №№ 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 и 6,399,786; все эти патенты полностью включены в настоящий документ путем отсылки. Композиция по изобретению может содержать одно или более из известных в данной области техники производных нодулиспорной кислоты, включая все стереоизомеры, например те, которые описаны в указанных выше источниках.

В другом воплощении изобретения в предлагаемую композицию могут быть добавлены акарицидные или инсектицидные агенты из группы, известной под названием «регуляторы роста насекомых» (IGR). Эти соединения хорошо известны специалистам-

15 практикам; они включают представителей различных групп химических веществ. Механизм их действия состоит в том, что такой агент мешает развитию или росту насекомых-вредителей. Регуляторы роста насекомых описаны, например, в патентах

20 США №№ 3,748,356; 3,818,047; 4,225,598; 4,798,837; 4,751,225; 6,096,329 и 6,685,954 (последние два патента принадлежат компании Merial, Ltd., Далут, шт. Джорджия, США); в Европейском патенте № 0 179 022 или в патенте Великобритании № 2 140 010; все эти патенты полностью включены в настоящий документ путем отсылки. Примеры регуляторов роста насекомых включают (не ограничиваясь перечисленным здесь)

25 метопрен, пирипроксифен, гидропрен, циромазин, флуазурон, луфенурон, новалурон, пиретроиды, формамидины и 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил) фенилмочевину.

Противоглистными агентами, которые можно сочетать с композициями по

30 изобретению, могут служить бензолдисульфонамиды, включая (но не ограничиваясь указанными здесь соединениями) клорсулон; можно использовать также агенты, действенные против ленточных червей, включая (но не ограничиваясь указанными

здесь агентами) празиквантел, пирантел или морантел.

Агентами, уничтожающими паразитов, которые можно сочетать с композициями

35 по изобретению, могут служить биологически активные пептиды или белки, включая (но не ограничиваясь указанными здесь агентами) депсипептиды, которые воздействуют на нервно-мышечные контакты, стимулируя пресинаптические рецепторы из семейства рецепторов секретина, в результате чего наступает паралич и смерть паразитического

40 организма. В одном из воплощений изобретения депсипептид представлен эмодапсидом.

Инсектицидными агентами, которые можно сочетать с композициями по изобретению, могут служить спиносины (например, спиносид) или замещенные пиридилметилловые производные, например имидаклоприд. Такие агенты описаны, например, в патенте

45 США № 4,742,060 или в Европейском патенте № 0 892 060, которые оба полностью включены в настоящий документ путем отсылки. Решить, какое именно соединение можно использовать в препарате по изобретению для лечения конкретного случая поражения насекомыми, вполне в рамках компетенции специалиста-практика в данной области техники. Что касается эндопаразитов, то уничтожающие их агенты, которые можно сочетать с композициями по изобретению, включают (не ограничиваясь

указанными здесь агентами) пирантел, морантел, бензимидазолы (в том числе албендазол, камбендазол, тиабендазол, фенбендазол, фебантел, оксфендазол, оксибендазол, триклабендазол, мебендазол и нетобимин), левамизол, клозантел, рафоксанид, дизофенол и парагерквамид. В отношении эктопаразитов инсектициды, которые можно сочетать с композициями по изобретению, включают (не ограничиваясь указанными здесь агентами) пиретроиды, фосфорорганические соединения (органофосфаты) и неоникотиноиды, например имидаклоприд, а также такие соединения, как метафлумизон, амитраз и антагонисты рецепторов рианодина.

Агенты, уничтожающие глистов, насекомых и других паразитов можно также выбирать из группы соединений, описанных выше как пригодные для агрохимического применения.

Дополнительные пестицидные агенты в сочетании с композициями по изобретению берут в дозе в основном от около 0,1 мкг до около 10 мг. В одном из воплощений изобретения дополнительный пестицидный агент в сочетании с композициями по изобретению берут в дозе от около 1 мкг до около 10 мг. В другом воплощении изобретения дополнительный пестицидный агент в сочетании с композициями по изобретению берут в дозе от около 5 мкг на 1 кг массы тела млекопитающего до около 200 мкг/кг. В еще одном воплощении изобретения дополнительный пестицидный агент в сочетании с композициями по изобретению берут в дозе от около 0,1 мг на 1 кг массы тела млекопитающего до около 10 мг/кг. В еще одном воплощении изобретения дополнительный пестицидный агент в сочетании с композициями по изобретению берут в дозе от около 0,5 мг на 1 кг массы тела млекопитающего до около 50 мг/кг.

Еще одно воплощение изобретения включает диагностические средства для определения присутствия или отсутствия паразитического штамма. Например, в заявках на патенты США №№ 20070042354, 20110223599, 20030129680 и 20110223599 описываются системы, способы и композиции для идентификации особей, зараженных паразитами.

Хотя изобретение описано в настоящем документе на примере конкретных его воплощений, понятно, что возможны дальнейшие модификации, и подразумевается, что настоящая заявка охватывает все варианты или адаптации изобретения, следующие в общих чертах принципам изобретения, и включает такие отклонения от настоящего описания как согласующиеся с обычной или известной практикой в области техники, к которой относится изобретение, как относящиеся к существенным признакам изобретения, представленным в настоящем документе, и как входящие в объем изобретения, заявленный в прилагаемой формуле изобретения. Изобретение включает – максимально, насколько позволяет применимая правовая норма - все модификации и эквиваленты объекта изобретения согласно его аспектам или формуле изобретения, изложенным в настоящем документе.

Некоторые аспекты изобретения далее описываются на приведенных ниже Примерах.

#### Примеры

Нижеследующие примеры предлагаются для иллюстрации определенных воплощений изобретения и их ни в коей мере не следует считать ограничивающими объем изобретения.

Изучение эффективности ивермектина и эмодапсида против *Dirofilaria immitis* по отдельности и в сочетании

Для данного исследования взяли здоровых собак (десять самцов и десять самок) породы бигль в возрасте от 5,2 до 6,2 месяцев с массой тела от 7,3 до 10,3 кг.

Перед включением в эксперимент животных проверяли на наличие микрофилярий

и антигена сердечного глиста, а также проводили полное физикальное обследование. В день -7 каждой особи вводили 50 личинок третьей стадии *Dirofilaria immitis* (изолят JYD-34). В день 111 у подопытных собак брали кровь для анализа на антиген *D. immitis*, который подтвердил, что до индуцированной инвазии эти животные не подвергались заражению *D. immitis*.

В день -2 подопытных собак (самцов и самок по отдельности) разделили по массе тела на четыре группы по пять особей. В каждой группе животных случайным образом (путем жеребьевки) включили в одну из пяти экспериментальных групп. Лечение раствором ивермектина, таблетками профендера или комбинацией раствора ивермектина и таблеток профендера проводили перорально пять раз с месячными интервалами. Результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

Группа	Субстанции для обработки	Доза	Эффективность
1	Контроль (без лечения)	-	Нет
2	Ивермектин (раствор для перорального применения)	6 мкг/кг (0,15 мл/кг)	Менее 50%
3	Таблетки профендера (эмодепсид+празиквантел)	1 мг/кг 5 мг/кг	Менее 50%
4	Ивермектин (раствор для перорального применения) и таблетки профендера (эмодепсид+ празиквантел)	6 мкг/кг (0,15 мл/кг) и 1 мг/кг 5 мг/кг	81%
5	Ивермектин (раствор для перорального применения) и таблетки профендера (эмодепсид+ празиквантел)	6 мкг/кг (0,15 мл/кг) и 5 мг/кг 25 мг/кг	100%

В день 160 всех подопытных животных гуманно умерщвляли, проводили посмертное вскрытие и исследование для выявления паразитов, подсчитывая количество живых особей *D. immitis* у каждой собаки. Относительная (в процентах) эффективность лечения приведена в таблице 1.

В этом эксперименте пероральное введение раствора ивермектина в дозе 6 мкг/кг массы тела в сочетании с приемом таблеток профендера в дозе 5 мг/кг эмодепсид + 25 мг/кг празиквантел в течение пяти месяцев обеспечивало 100%-ную эффективность против индуцированной инвазии изолятом JYD-34 *Dirofilaria immitis*.

В настоящем документе подробно описаны предпочтительные воплощения изобретения, однако должно быть ясно, что представленным выше текстом изобретение не ограничивается в конкретных деталях, приведенных в настоящем описании, поскольку возможно множество очевидных вариаций, не отклоняющихся от сущности изобретения и не выходящих за пределы его объема.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ лечения или профилактики паразитарной инфекции *Dirofilaria immitis* у собаки, в котором штамм *Dirofilaria immitis* устойчив к лечению или профилактике только одним макроциклическим лактоном, который включает:

пероральное введение раз в месяц указанной собаке комбинации:

- а) по меньшей мере 5 мг/кг по меньшей мере одного циклического депсипептида и
  - б) по меньшей мере 6 мкг/кг по меньшей мере одного авермектина
- с фармацевтически приемлемым носителем,

причем

- а) и б) с фармацевтически приемлемым носителем вводятся одновременно, и

введение приводит к 100% эффективности лечения или профилактики против инфекции штамма *Dirofilaria immitis*, который устойчив к лечению и профилактике только одним макроциклическим лактоном.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий использование празиквантела или эспипрантела или их комбинации.
3. Способ по п. 1, в котором паразитарной инфекцией *Dirofilaria immitis* являются личинки третьей (L3) или четвертой (L4) стадии развития, или комбинация тех и других.
4. Способ по п. 1, в котором циклический депсипептид представляет собой 24-членный циклооктадепсипептид.
5. Способ по п. 1, в котором циклический депсипептид представляет собой эмодепсид, PF1022A, производное PF1022A или их комбинацию.
6. Способ по п. 1, в котором циклический депсипептид представляет собой эмодепсид.
7. Способ по п. 1, в котором авермектин выбирают из группы, состоящей из авермектина, абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина и селамектина или их комбинаций, и циклический депсипептид выбирают из группы, состоящей из эмодепсида, PF1022A и производного PF1022A или их комбинаций.
8. Способ по п. 1, в котором авермектин выбирают из группы, состоящей из авермектина, абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина и селамектина или их комбинаций.
9. Способ по п. 1, в котором авермектин представляет собой ивермектин.
10. Способ по п. 9, в котором циклический депсипептид представляет собой эмодепсид.
11. Способ по п. 1, в котором макроциклический лактон, к которому штамм *Dirofilaria immitis* устойчив, выбирают из группы, состоящей из абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, мильбемицина оксима и моксидектина или их комбинаций.
12. Способ по п. 1, в котором макроциклический лактон, к которому штамм *Dirofilaria immitis* устойчив, представляет собой ивермектин.
13. Способ по п. 1, в котором 100% эффективности обработки или профилактики против инфекции штамма *Dirofilaria immitis*, который устойчив к лечению или профилактике макроциклическим лактоном отдельно, включает уничтожение личинок третьей (L3) или четвертой (L4) стадии развития *Dirofilaria immitis*, для предотвращения созревания во взрослых червей.
14. Способ по п. 1, в котором введение осуществляется пять раз.
15. Способ по п. 1, в котором циклический депсипептид представляет собой эмодепсид или PF1022A и макроциклический лактон, выбирают из группы, состоящей из абамектина, димадектина, дорамектина, эмаектина, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина и селамектина.