



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119843** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61P 33/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 09708	(72) Винахідник(и):	Сол Марк Д. (US), Ларсен Дайєн (US), Кейді Сьюзан Манчіні (US), Чейфец Пітер (US), Галеска Ізабела (US), Гун Сайцзюнь (US)
(22) Дата подання заявки:	31.01.2013	(73) Власник(и):	МЕРІАЛ, ІНК, 3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500, Duluth, Georgia 30096, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.08.2019	(74) Представник:	Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/595,463	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/149749 A1, 01.12.2011 WO 2008/154528 A2, 18.12.2008 WO 2009/002809 A2, 31.12.2008 WO 2005/062782 A2, 14.07.2005 WO 2005/099692 A1, 27.10.2005 WO 2005/013714 A1, 17.02.2005 WO 2008/148027 A1, 04.12.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.02.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2014, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.08.2019, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/023969, 31.01.2013		

(54) ПАЗАТИЦИДНІ ПЕРОРАЛЬНІ ВЕТЕРИНАРНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО ВКЛЮЧАЮТЬ СИСТЕМНО ДІЮЧІ АКТИВНІ АГЕНТИ, СПОСОБИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЦИХ КОМПОЗИЦІЙ І СПОСОБІВ**(57) Реферат:**

Винахід стосується пероральних ветеринарних композицій для боротьби з ектопаразитами й ендопаразитами тварин, що включають щонайменше одну системно діючу активну сполуку в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. У даному винаході також пропонуються поліпшені способи знищення, контролю й запобігання паразитарним інфекціям і інфестаціям у тварин, що включають введення композицій винаходу тварині, що потребує цього.

UA 119843 C2

Область техніки, до якої належить винахід

У даному винаході пропонуються пероральні ветеринарні композиції, що містять, щонайменше, один системно діючий агент для контролю ектопаразитів і/або ендopаразитів у тварин; застосування цих композицій для контролю ектопаразитів і/або ендopаразитів, і способи запобігання або лікування паразитарних інфекцій і інфестацій у тварин.

Попередній рівень техніки

Тварини, включаючи ссавців і птахів, часто сприйнятливі до паразитарних інфестацій/інфекцій. Ці паразити можуть бути ектопаразитами або ендopаразитами. Одомашнені тварини, такі як кішки й собаки, часто інфікуються одним або декількома з наступних ектопаразитів:

- блохи (наприклад, *Ctenocephalides* spp., такі як *Ctenocephalides felis* і т.п.);
- паразитиформні кліщі (наприклад, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., *Haemaphysalis* spp., і т.п.);
- акариформні кліщі (наприклад, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., *Cheyletiella* spp., і т.п.);
- воші (наприклад, *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Linognathus* spp., і т.п.);
- москити (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. і т.п.); і
- мухи (*Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., і т.п.).

Блохи є проблемою, тому що вони не тільки негативно впливають на здоров'я тварини або людини, але також викликають великий психологічний стрес. Більше того, блохи також передають тваринам і людям патогенні агенти, такі як стрічковий черв (*Dipylidium caninum*).

Подібним чином для фізичного й/або психологічного здоров'я тварини або людини також шкідливі паразитиформні кліщі. Однак, найбільш серйозна проблема, пов'язана з паразитиформними кліщами, полягає у тому, що вони є переносниками патогенних агентів, що діють як на людей, так і на тварин. Основні хвороби, які можуть передаватися кліщами, включають бореліоз (хвороба Лайма, яка викликається *Borrelia burgdorferi*), бабезіоз (або піроплазмоз, який викликається *Babesia* spp.) і рикетсіози (наприклад, плямиста лихоманка Скелястих гір). Паразитиформні кліщі також виділяють токсини, які викликають запалення або параліч хазяїна. Іноді ці токсини можуть бути фатальними для хазяїна.

Тварини й люди також страждають від ендopаразитичних інфекцій, викликаних паразитичними червами, класифікованим як цестоди (стрічкові черви), нематоди (круглі черви) і трематоди (плоскі черви або сисуни). Ці паразити викликають різноманітні патологічні стани у свійських тварин, включаючи собак, кішок, свиней, овець, коней, велику рогату худобу й домашніх птахів. Нематодні паразити, які зустрічаються в шлунково-кишковому тракті тварин і людини, включають нематод з родів *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, трихінел, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum*, і *Parascaris* у числі інших, а ті, які виявляються в кровоносних судинах або інших тканинах і органах включають *Onchocerca*, *Dirofilaria*, *Wuchereria* і додаткові кишкові стадії *Strongyloides*, *Toxocara* й *Trichinella*.

Терапевтичні агенти вводять тваринам різними шляхами. Ці шляхи включають, наприклад, пероральне приймання, місцеве нанесення або парентеральне введення. Конкретний шлях, обраний фахівцем-практиком, залежить від таких факторів, як фізико-хімічні властивості фармацевтичного або терапевтичного агента, від стану хазяїна й економічної характеристики. У певних випадках, зручно й ефективно вводити ветеринарні лікарські засоби перорально шляхом розміщення терапевтичного агента у тверду або рідку матрицю, яка підходить для пероральної доставки. Ці способи включають композиції з доставкою лікарського засобу за допомогою жування. Проблема, пов'язана із введенням пероральних композицій тваринам полягає в тому, що терапевтичний агент часто має неприємний смак, запах або текстуру, які змушують тварин відмовлятися від приймання композиції. Це додатково збільшується композиціями, які важко ковтати.

Пероральні ветеринарні композиції у формі м'яких жувальних композицій ("м'які жуйки"), або жувальні таблетки, які мають приємний смак, звичайно підходять для введення деяким тваринам, конкретно, кішкам і собакам, і можуть ефективно використовуватися для дозованого введення ветеринарного лікарського засобу цим тваринам. Однак безліч пероральних композицій, що включають активні агенти з різким або неприємним смаком, не вживаються належним чином кішками й собаками. Крім того, коли біодоступність активного агента з пероральної дозованої форми недостатня або варіює, то для забезпечення цільової ефективності може бути недостатньо необхідного впливу на тварину за допомогою активного інгредієнта. Подібні проблеми часто призводять до низької або недостатньо оптимальної ефективності й контролю над паразитами.

Жувальні дозовані форми для доставки лікарського засобу добре відомі в області фармацевтичної технології. В області фармацевтичної промисловості відомо, що акт жування підвищує площу поверхні доступного активного інгредієнта й може підвищувати швидкість усмоктування травним трактом. Жувальні системи також є кращими, коли доцільно зробити активний інгредієнт доступним місцево для областей рота або горла як для локальних ефектів, так і/або для системного усмоктування. Крім того, жувальні дозовані форми застосовуються для полегшення введення лікарського засобу педіатричним і геріатричним пацієнтам. Приклади жувальних дозованих форм можна знайти в Патенті США No. 6 387 381; 4 284 652; 4 327 076; 4 935 243; 6 270 790; 6 060 078; 4 609 543; і 5 753 255, кожний і яких включений у даний документ посиланням.

Смакова привабливість і "смакові відчуття" є важливими характеристиками, які розглядаються при одержанні дозованої форми або матриці для активного фармацевтичного або лікарського засобу. На жаль, велика кількість лікарських засобів і інших активних інгредієнтів має різкий або інший неприємний смак або неприйнятні смакові відчуття через зернистість або крейдоподібність сполуки або завдяки й тому, і іншому. Ці характеристики роблять важким включення таких інгредієнтів при поточному стані рівня техніки для жувальних дозованих форм, тому що неприємний смак і/або смакові відчуття роблять менш імовірним дотримання режиму терапії користувачем. Пероральні ветеринарні дозовані форми, які мають непривабливий смак для тварини, яку лікують, приводять до низького споживання лікарського засобу твариною і до низького рівня дотримання режиму терапії. Таким чином, існує необхідність у поліпшенні пероральних ветеринарних дозованих форм, які мають привабливий смак і добре споживаються твариною, яку лікують.

Інша проблема, пов'язана з пероральними ветеринарними композиціями, зокрема, з м'якими жувальними композиціями, полягає в тому, що вивільнення й розчинення активного агента з композиції після її поглинання твариною може бути варіабельним і неповним. Це призводить до варіабельності кількості лікарського засобу, який всмоктується із травного тракту тварини.

Патент США No. 7 955 632 (включений у даний документ посиланням) описує привабливі на смак істивні м'які жувальні носії лікарського засобу для доставки фармацевтично прийнятних активних інгредієнтів тварині й способи їх одержання.

US 2004/0037869 A1 і WO 2004/016252 від Cleverly et al. (включені в даний документ посиланням) описують нетваринний продукт, що містить ветеринарні композиції, що включають жувальні ветеринарні композиції й таблетки, які містять, щонайменше, один фармацевтичний активний агент і не містять тваринних продуктів.

US 2004/0151759 A1 і WO 2005/062782 від Cleverly et al. (включені в даний документ посиланням) описують нетваринний продукт, що містить ветеринарні композиції, що включають а) щонайменше, один нодулінспорамід або похідне нодуліспорівної кислоти; або б) комбінацію, що включає і) щонайменше, одне похідне авермектину або мілбеміцину; і ii) щонайменше, одне з числа празиквантелу або пірантелу.

WO 2009/02451A2 і US 2011/0059988 від Heckerroth et al. описують різні паразитицидні композиції, що включають ізоксазолінові активні агенти для контролю над паразитами тварин. Композиції включають композиції для перорального введення.

Традиційно у ветеринарних композиціях привабливий смак одержували шляхом включення до складу тваринних субпродуктів або ароматизаторів, виділених із тваринних джерел. Наприклад, стандартно включати в жуйки для собак допоміжні речовини, такі як курячий порошок, печіночний порошок, продукти, виділені з яловичини, шинки, риби або зі шкіряної сировини, що робить жуйку приємною й привабливою для собаки. Див., наприклад, Патент США 6 086 940; Патент США 6 093 441; Патент США 6 159 516; Патент США 6 110 521; Патент США 5 827 565; Патент США 6 093 427, кожний від Axelrod et al. (усі включені в даний документ посиланням).

Безвідносно до композицій, що включають паразитицидні активні агенти, які описані в документах вище, існує потреба в одержанні привабливих на смак пероральних ветеринарних композицій, які добре споживаються тваринами, яких лікують, і потреба в способах з підвищеним періодом ефективності, біодоступності й спектром зони дії для захисту тварин від ендопаразитів і/або ектопаразитів. Оптимальні композиції повинні бути приємними на смак і повинні добре споживатися тваринами, забезпечувати гарну пероральну біодоступність, бути ефективними проти зовнішніх і/або внутрішніх паразитів, мати швидкий початок дії, мати тривалий строк активності й бути безпечними для тваринних реципієнтів і/або для самих людей. Даний винахід задовольняє дану потребу.

Включення посиланням

Будь-які вищезгадані заявки й усі документи, процитовані в них або в ході їх розгляду

("документи, процитовані в заявці") і всі документи або посилання в документах, процитованих у заявці, і всі документи, процитовані або, що згадуються в даному документі ("документи процитовані в даному документі"), і всі документи процитовані або згадані в документах, процитованих у даному документі, разом з будь-якими інструкціями виробника, описами, технічними описами виробу й технологічними картами для будь-яких продуктів, згаданих у даному документі, або в будь-якому документі включеному посиланням у даний документ, цим включені в даний документ посиланням, і можуть бути використані при практичному втіленні винаходу.

Цитування або зазначення будь-якого документа в даній заявці не є визнанням того, що такий документ доступний як попередній рівень техніки в даному винаході.

Сутність винаходу

Даний винахід відноситься до м'яких жувальних ветеринарних композицій, що включають, щонайменше, один системно діючий паразитицидний активний агент, і відноситься до застосування таких композицій для контролю над зовнішніми й/або внутрішніми паразитами в теплокровних тварин і птахів або на них. Згідно з даним винаходом зневацька було відкрито, що ці пероральні композиції забезпечують винятково високу біодоступність активного агента, приводячи до рівня в плазмі, достатнього для забезпечення відмінного захисту проти паразитів протягом тривалого періоду часу, на відміну від відомих пероральних ветеринарних композицій. Пероральні композиції за винаходом мають винятково привабливий смак і забезпечують цільові профілі безпеки для теплокровних тварин і птахів, забезпечуючи при цьому відмінний захист проти паразитів. Крім того, було відкрито, що одиночне введення композицій за винаходом забезпечує потужну активність проти одного або декількох ектопаразитів і/або ендopаразитів зі швидким початком дії й одночасно забезпечує тривалий період ефективності.

У деяких втіленнях ветеринарні композиції за винаходом переважно представлені у формі м'яких жувальних композицій, які мають привабливий смак для тварин, що включають кішок і собак. В іншому втіленні пероральні ветеринарні композиції винаходу представлені у формі жувальної таблетки.

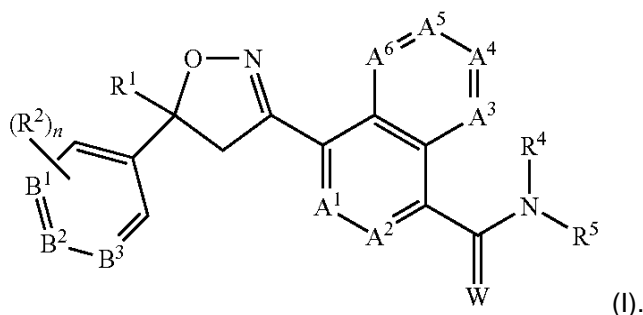
Винахід охоплює застосування м'яких жувальних ветеринарних композицій для лікування й/або профілактики паразитарних інфекцій і інфестацій тварин (або диких, або домашніх), включаючи сільськогосподарських тварин і тварин-компаньйонів, з метою очищення цих хазяїв від паразитів, що звичайно зустрічаються у таких тварин. Тварини, які можуть одержувати користь від пероральних композицій за винаходом, включають, зокрема, серед інших кішок, собак, коней, курей, овець, кіз, свиней і велику рогату худобу.

У винаході також пропонуються способи лікування й/або запобігання паразитарних інфекцій і інфестацій тварин, що включають введення тварині ефективної кількості композиції за винаходом, що включає, щонайменше, один системно діючий паразитицид. Зневацька було виявлено, що композиції й складі за винаходом, описані в даному документі, демонструють чудовий широкий спектр ефективності проти шкідливих ектопаразитів і/або ендopаразитів більш швидко й протягом більш тривалого строку в порівнянні з пероральними ветеринарними композиціями, відомими в даній області.

В одному втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні ветеринарні композиції, що включають ефективні кількості а) (i) щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента; або (ii), щонайменше, одного системно діючого активного агента, який активний відносно внутрішніх паразитів, де системно діючий активний агент, який активний відносно внутрішніх паразитів є одним або кількома макроциклічним лактоном, одним або кількома бензimidазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або кількома аміноацетонітрильним активним агентом, або одним або кількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активним агентом або їх комбінацією; або

(iii) комбінації, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента формули (I) i, щонайменше, одного системно діючого активного агента, де активний агент, що системно діє, є одним або кількома макроциклічним лактоном, однією або кількома сполуками спінозинів, однією або кількома сполуками спінозодів, одним або кількома бензimidазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або кількома аміноацетонітрильним активним агентом, одним або кількома регулятором росту комах, одним або кількома неонікотинідом або одним або кількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно-активним агентом, або їх комбінацією; і b) фармацевтично прийняттого носія.

В одному втіленні, ізоксазоліновий активний агент має формулу (I) нижче, де змінні A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , W і n визначаються в даному документі:



В іншому втіленні композиції за винаходом включають ізоксазолінову сполуку формули (II), (III) або (IV), описану у даному документі.

В одному втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що включають ізоксазоліновий активний агент формули (I), де W є O, R¹ є CF₃, B² є CH, B¹ є C-Cl, B³ є C-CF₃, кожний з A¹, A², A³, A⁴, A⁵ і A⁶ є CH; R⁴ є H і R⁵ є -CH₂C(O)NHCH₂CF₃. У деяких втіленнях м'які жувальні ветеринарні композиції й способи включають 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксамід (сполука A) у якості ізоксазолінового активного агента.

У ще одному втіленні винаходу композиції включають ізоксазолінову сполуку B або сполуку 1.001-1.025 або сполуку 2.001-2.018, описані нижче.

В іншому втіленні, композиції за винаходом включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у комбінації з одним або декількома додатковими активними агентами. В одному втіленні, композиція може включати, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у комбінації, щонайменше, з одним активним агентом-макроциклічним лактоном, що включає, зокрема, сполуку авермектину або мілбемицину. У деяких втіленнях, авермектиновий або мілбемициновий активний агент є еприномектином, івермектином, селамектином, абамаектином, емамаектином, латідектином, лепімектином, мілбемаектином, мілбемицином D, мілбемицин оксимом, або моксидектином або їх комбінацією.

В одному втіленні, м'які жувальні композиції за винаходом включають один або кілька наповнювачів, один або кілька ароматизаторів, один або кілька зв'язуючих агентів, один або кілька розчинників, одну або кілька поверхнево-активних речовин, один або кілька зволожувачів і необов'язково антиоксидант або консервант.

Це завдання винаходу не охоплене яким-небудь раніше відомим продуктом, способом одержання продукту або способом застосування продукту, так що Заявники зумовлюють за собою право й, таким чином, заявляють про відмову згадування у формулі винаходу будь-яких раніше відомих продуктів, способів або методів. Далі слід зазначити, що винахід не призначений для того, щоб охопити в рамках винаходу будь-який продукт, спосіб або одержання продукту або спосіб застосування продукту, які не задовольняють вимогам письмового опису й вимогам можливості здійснення згідно USPTO (35 U.S.C. §112, перший абзац) або ЕРО (83 стаття ЕРС), так що Заявники зумовлюють за собою право й у такий спосіб заявляють про відмову згадування у формулі винаходу будь-яких раніше відомих продукту, способу одержання даного продукту або способу застосування даного продукту.

Ці й інші втілення представлені в докладному описі нижче або є очевидними з нього й охоплені ним.

Короткий опис креслень

Наступний докладний опис, наведений як приклад, але не призначений для обмеження винаходу винятково конкретними описаними втіленнями, може бути зрозумілішим у комбінації з наступними кресленнями, у яких:

Фігура 1 є графіком, що демонструє середнє розчинення 2 грамів м'яких жувальних композицій за винаходом, що містять близько 2,3 % (мас./мас.) сполуки A, які зберігали при 25 °C і 60 % відносній вологості (RH).

Фігура 2 є графіком, що демонструє середнє розчинення 2 грамів м'яких жувальних композицій за винаходом, що містять близько 2,3 % (мас./мас.) сполуки A, які зберігали при 40 °C і 75 % відносній вологості (RH).

Фігура 3 є графіком, що демонструє середнє розчинення 4 грамів м'яких жувальних композицій за винаходом, що містять близько 2,3 % (мас./мас.) сполуки A, які зберігали при 25 °C і 60 % відносній вологості (RH).

Фігура 4 є графіком, що демонструє середнє розчинення 4 грамів м'яких жувальних композицій за винаходом, що містять близько 2,3 % (мас./мас.) сполуки A, які зберігали при 40 °C і 75 % відносній вологості (RH).

Фігура 5 демонструє концентрацію сполуки А у плазмі собак із часом після введення м'яких жувальних композицій у дозах 20 мг/кг і 40 мг/кг у порівнянні із введенням сполуки А в розчині на основі поліетиленгліколю/спирту.

Докладний опис

У даному винаході пропонуються нові й патентоспроможні пероральні ветеринарні композиції, що включають, щонайменше, один системно діючий паразитицид разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

В одному втіленні винаходу ветеринарні композиції представлені у формі м'якої жувальної композиції. В іншому втіленні винаходу, пероральні ветеринарні композиції представлені у формі жувальної таблетки. Кожна з композицій за винаходом має привабливий смак для тварини й забезпечує легке введення композиції тварині. Ці композиції забезпечують знезацька ефективний захист тварин проти паразитів протягом тривалого періоду часу, забезпечуючи при цьому швидкий початок дії. Знезацька було виявлено, що композиції за винаходом мають винятково високу біодоступність зі швидким усмоктуванням активного агента в кровоток тварини. Виняткова біодоступність композицій є результатом комбінації неактивних компонентів композицій разом із властивостями активного агента. В одному втіленні винаходу винятково висока біодоступність ізоксазолінового активного інгредієнта з пероральних ветеринарних композицій, поряд із властивим періодом напівжиття активного агента в організмі і його ефективністю, забезпечують безприкладну тривалу ефективність пероральної дозованої форми проти ектопаразитів. Даний ефект є досить дивним і несподіваним.

Також пропонуються способи лікування й/або профілактики паразитарних інфекцій і інфестацій тварин, що включають введення тварині ефективної кількості пероральної ветеринарної композиції за винаходом. У винаході також пропонуються застосування патентоспроможних композицій для лікування й/або профілактики паразитарних інфекцій і інфестацій у виробництві лікарського засобу для лікування й/або профілактики паразитних інфекцій й/або інфестацій тварин.

Пероральні ветеринарні композиції за винаходом включають, зокрема, м'які жувальні композиції й жувальні таблетовані композиції. Винахід також включає, щонайменше ознаки, що впливають:

(а) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, що включають м'які жувальні й жувальні таблетовані композиції, які забезпечують чудову ефективність проти паразитів, містять ефективну кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(b) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, які містять ефективну кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), які забезпечують знезацька високу концентрацію в плазмі й біодоступність ізоксазолінового активного агента;

(c) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, які демонструють чудову швидкодіючу ефективність, які містять ефективну кількість, щонайменше, однієї ізоксазолінової сполуки формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), описаної в даному документі, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(d) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, які демонструють чудову швидкодіючу й тривалу ефективність, які містять ефективну кількість, щонайменше, однієї ізоксазолінової сполуки А, сполуки В, сполуки 1.001-1.025 або сполуки 2.001-2.018, описаної в даному документі, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(e) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, які містять ефективну кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента в комбінації, щонайменше, з одним або декількома макроциклічними лактонами, однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозоїду, бензимидазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотиноїдами, одним або декількома арилпіразолами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціанометильними активними агентами або з їхньою комбінацією, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(f) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, які демонструють чудову швидкодію й тривалу ефективність, які включають ефективну кількість, щонайменше, однієї ізоксазолінової сполуки А, і В, сполуки 1.001-1.025 або сполуки 2.001-2.018, описаної в даному документі, у комбінації з одним або декількома макроциклічними лактоновими активними агентами, описаними в даному документі, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(g) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, що включають м'які жувальні й жувальні таблетовані композиції, що включають ефективну кількість, щонайменше, одного системно діючого паразитицида, який активний проти внутрішніх паразитів, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

(h) пероральні ветеринарні композиції із привабливим смаком, що включають м'які жувальні й жувальні таблетовані композиції, що включають ефективну кількість, щонайменше, одного системно діючого паразитицида, який активний проти внутрішніх паразитів, обраного із групи, яка складається з одного або декількох макроциклічних лактонів, бензимидазолу, левамізолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону, одного або декількох аміноацетонітрильних активних агентів, і одного або декількох арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінації;

(i) жувальна пероральна композиція, що включає ізоксазоліновий активний агент формули (I), (II), (III) або формули (IV) для застосування в лікуванні або профілактиці паразитної інфекції або зараження тварини;

(j) жувальна пероральна композиція, що включає ефективну кількість, щонайменше, одного системно діючого активного агента, який активний проти внутрішніх паразитів, обраного із групи, яка складається з одного або декількох макроциклічних лактонів, одного або декількох бензимидазолів, левамізолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону, одного або декількох аміноацетонітрильних активних агентів, і одного або декількох арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінації, для застосування у лікуванні або профілактиці паразитної інфекції або зараження тварини;

(k) способи лікування й/або запобігання паразитарних інфекцій і інфекцій тварини, що включають введення ефективної кількості пероральної ветеринарної композиції за винаходом, що включає, щонайменше, одну ізоксазолінову сполуку разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(l) способи лікування й/або запобігання паразитарних інфекцій і інфекцій у тварин, що включають введення ефективної кількості пероральної ветеринарної композиції за винаходом, що включає, щонайменше, один ізоксазолін формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), окремо або в комбінації з одним або декількома макроциклічними лактонами, однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозину, бензимидазолом, левамізолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотинідами, одним або декількома арилпіразолами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціанометильними активними агентами або їх комбінацією, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(m) способи лікування й/або запобігання паразитарних інфекцій і інфекцій у тварини, що включають введення ефективної кількості пероральної ветеринарної композиції за винаходом, що включає, щонайменше, одну ізоксазолінову сполуку А, сполуку В, сполуку 1.001-1.025 або сполуку 2.001-2.018, описану в даному документі, у комбінації з одним або декількома макроциклічними лактоновими активними агентами, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(n) способи лікування й/або запобігання паразитарних інфекцій і зараження у тварини, що включають введення ефективної кількості пероральної ветеринарної композиції за винаходом, що включає, щонайменше, одну ізоксазолінову сполуку А, сполуку В, сполуку 1.001-1.025 або сполуку 2.001-2.018, індивідуально або в комбінації з одним або декількома макроциклічними лактонами, однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозоїду, бензимидазолом, левамізолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотинідами, одним або декількома арилпіразолами або з одним або декількома арилоазол-2-іл ціанометильними активними агентами або з їхньою комбінацією, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем;

(o) способи лікування й/або запобігання паразитарних інфекцій і зараження у тварини, що включають введення ефективної кількості пероральної ветеринарної композиції, що включає м'які жувальні й жувальні таблетовані композиції, які містять ефективну кількість, щонайменше, одного системно діючого паразитицидного активного агента, який активний проти внутрішніх паразитів, обраного із групи, яка складається з одного або декількох макроциклічних лактонів, одного або декількох бензимидазолів, левамізолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону, одного або декількох аміноацетонітрильних активних агентів, і одного

або декількох арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінації;

(р) застосування пероральних ветеринарних композицій за винаходом, що включають, щонайменше, ізоксазолінову сполуку формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV), індивідуально або в комбінації з одним або декількома макроциклічними лактонами, однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозоїду, бензимидазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотиноїдами, одним або декількома арилпіразолами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціанометильними активними агентами або їх комбінацією, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем у запобіганні або лікуванні тварин від паразитів;

(q) застосування пероральних ветеринарних композицій за винаходом, що включають, щонайменше, одну із числа сполуку А, сполуку В, сполуку 1.001 - 1.025 або сполуку 2.001 - 2.018, індивідуально або в комбінації з одним або декількома макроциклічними лактонами, однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозоїду, бензимидазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотиноїдами, одним або декількома арилпіразолами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціанометильними активними агентами або їх комбінацією, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем у лікуванні й/або запобіганні паразитного зараження й інфекції у тварини;

(r) застосування ізоксазолінового активного агента формули (I), (II), (III) або (IV) у препараті жувальної ветеринарної композиції для лікування паразитної інфекції або зараження у тварини;

(s) застосування пероральних ветеринарних композицій за винаходом, що включають, щонайменше, один системно діючий активний агент, який активний проти внутрішніх паразитів, обраний із групи, яка складається з одного або декількох макроциклічних лактонів, одного або декількох бензимидазолів, левамизолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону, одного або декількох аміноацетонітрильних активних агентів, і одного або декількох арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінації, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем у лікуванні й/або запобіганні паразитної інфекції у тварини; або їх комбінація й

(t) застосування, щонайменше, одного системно активного паразитицидного агента, який активний проти внутрішніх паразитів, обраного із групи, яка складається з одного або декількох макроциклічних лактонів, одного або декількох бензимидазолів, левамизолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону, одного або декількох аміноацетонітрильних активних агентів, і одного або декількох арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінації, у препараті жувальної ветеринарної композиції для лікування паразитної інфекції або зараження у тварини.

У даному описі й у формулі винаходу такі терміни, як "містити в собі", "що містить у собі", "утримуючий" і "що має" і тому подібні, можуть мати значення, передбачені у Патентному законі США, і можуть означати "включає (includes)" і "що включає (including)" і тому подібні; "що складається по суті з" або "складається по суті" також має значення, запропоноване в патентному законі, і термін допускає зміни, що дають можливість присутності більш ніж перераховано, але виключає втілення відомого рівня техніки.

Визначення

Терміни, використовувані в даному документі, будуть мати їхнє розповсюджене значення, прийняте в даній області доти, поки не визначене інакше. Органічні компоненти, згадані у визначеннях змінних формули (I), подібно терміну галоген, є загальними термінами для індивідуальних переліків індивідуальних представників групи. Префікс C_n-C_m указує в кожному випадку можливу кількість атомів вуглецю в групі.

Термін "тварина" використовується в даному документі для включення ссавців, птахів і риб, а також включає хребетних тварин. Тварини включають, зокрема, кішок, собак, велику рогату худобу, курей, індиків, оленів, кіз, коней, лам, свиней, овець, яків, гризунів і птицю. Він також включає індивідуальну тварину у всіх стадіях розвитку, включаючи стадії ембріона й плода. У деяких втіленнях, тварина не є людиною.

Виразення "ефективна кількість" при використанні в даному документі означає концентрацію активного агента в композиції, достатню, щоб викликати цільову біологічну відповідь на паразит(-и)-мішені після введення композиції тварині згідно з вимірюваннями за допомогою способів, відомих у даній області й/або описаних у прикладах даного документа. У деяких втіленнях, "ефективна кількість" активного агента в композиції буде забезпечувати

ефективність, щонайменше, 70 % проти паразита-мішені у порівнянні з неопрацьованим контролем. В інших втіленнях, "ефективна кількість" активного агента буде забезпечувати ефективність, щонайменше, 80 %, або, щонайменше, 85 % у порівнянні з неопрацьованими контролюми. Частіше, "ефективна кількість" активного агента буде забезпечувати ефективність, щонайменше, 90 %, щонайменше, 93 %, щонайменше, 95 % або, щонайменше, 97 % проти паразита-мішені. У деяких втіленнях, що включають запобігання *Dirofilaria immitis*, термін "ефективна кількість" може забезпечувати ефективність не менше 100 %.

При використанні в даному документі зрозуміло, що терміни "системно діючий" або "системно активний" означають, що активні сполуки активні при пероральному введенні й можуть розподілятися через плазму й/або тканини підданої лікуванню тварини й діють на паразита через кров, що висмоктується паразитом, або коли паразит контактує з активним агентом.

При використанні в даному документі термін "крохмальні інгредієнти" означає такі харчові продукти, які містять переважну кількість крохмалю й/або крахмалоподібного матеріалу. Прикладами крохмальних інгредієнтів є зерно хлібних злаків і борошно грубого помелу або здрібнене борошно, отримане при здрібнюванні зерен хлібних злаків, таких як кукурудза, овес, пшениця, сорго, ячмінь, рис і різні здрібнені субпродукти зерен цих злакових культур, такі як пшеничне кормове борошно, пшенична крупка, комбікорм, пшеничні дрібні висівки, кормове борошно, вівсяна крупа, кормовий продукт із просушеної суміші висівок, зародок і часток ендосперму кукурудзи, і інші подібні матеріали. Також включені всі джерела крохмальних інгредієнтів, які є бульбові продукти харчування, такі як картопля, тапіока й тому подібні.

При використанні в даному документі термін " ", що має привабливий смак" означає пероральну ветеринарну композицію, яка легко споживається собаками без якого-небудь умовляння або обмеженого вмовляння. Композиції, що мають привабливий смак, є композиціями, які споживаються, щонайменше, 75 % собак без ручного введення композиції.

Термін "алкіл" відноситься до насичених нерозгалужених, розгалужених, циклічних, первинних, вторинних або третинних вуглеводнів, включаючи такі, що мають 1-20 атомів. У деяких втіленнях, алкільні групи будуть включати C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 або C_1 - C_4 алкільні групи. Приклади C_1 - C_{10} алкілу включають, зокрема, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, 1,1-диметилетил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил 1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, гептил, октил, 2-етилгексил, ноніл і децил та їх ізомери. C_1 - C_4 -алкіл означає, наприклад, метил, етил, пропіл, 1-метилетил, бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил.

Циклічні алкільні групи або "циклоалкіл", які охоплені терміном алкіл, включають такі, що мають 3-10 атомів вуглецю, які містять одне або безліч конденсованих кілець. У деяких втіленнях циклоалкільна група включає C_4 - C_7 або C_3 - C_4 циклічні алкільні групи. Окремі приклади циклоалкільних груп включають адамантил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і таке інше.

Алкільні групи, описані в даному документі, можуть бути незаміщеними й заміщеними одним або декількома компонентами, обраними із групи, яка складається з алкілу, галогену, галогеналкілу, гідроксилу, карбоксилу, ацилу, ацилокси, аміно, алкіл- або диалкіламіно, амідю, ариламіно, алкокси, арилокси, нітро, ціано, азидо, тіол, іміно, сульфонової кислоти, сульфату, сульфонілу, тіо, сульфінілу, сульфамонілу, складного ефіру, фосфонілу, фосфінілі, фосфорилі, фосфіну, тіоефіру, простого тіоефіру, галогенангідриду, ангідриду, оксиму, гідразину, карбамату, фосфонової кислоти, фосфату, фосфонату, або будь-яких інших різних функціональних груп, які не інгібують біологічної активності сполук за винаходом, або незахищених, або захищених за необхідності, як відомо фахівцях у даній області, наприклад, як обговорюється в роботі Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, яка включена до даного документа посиланням.

Зрозуміло, що терміни, які включають термін "алкіл", такий як "алкілциклоалкіл", "циклоалкіл", "алкіламіно" або "диалкіламіно", включають алкільну групу, визначену вище, пов'язану з іншою функціональною групою, де група пов'язана із сполукою за допомогою останньої групи, що зрозуміло фахівцям у даній області.

Термін "алкеніл" відноситься до обох типів вуглецевих ланцюгів, нерозгалуженого та розгалуженого, які містять, щонайменше, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. У деяких втіленнях, алкенільні групи можуть включати C_2 - C_{20} алкенільні групи. В інших втіленнях алкеніл

включає C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 або C_2-C_4 алкенільні групи. В одному втіленні кількість подвійних зв'язків становить 1-3, в іншому втіленні алкенілу кількість подвійних зв'язків становить один або два. Інші діапазони подвійних зв'язків вуглець-вуглець також передбачені залежно від положення алкенільного компонента в молекулі. " C_2-C_{10} -алкенільні" групи можуть включати більш ніж один подвійний зв'язок у ланцюзі. Приклади включають, зокрема, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-метил-етеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1-метил-1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-метил-2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл; 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 1-метил-1-бутеніл, 2-метил-1-бутеніл, 3-метил-1-бутеніл, 1-метил-2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-метил-3-бутеніл, 2-метил-3-бутеніл, 3-метил-3-бутеніл, 1,1-диметил-2-пропеніл, 1,2-диметил-1-пропеніл, 1,2-диметил-2-пропеніл, 1-етил-1-пропеніл, 1-етил-2-пропеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 1-метил-1-пентеніл, 2-метил-1-пентеніл, 3-метил-1-пентеніл, 4-метил-1-пентеніл, 1-метил-2-пентеніл, 2-метил-2-пентеніл, 3-метил-2-пентеніл, 4-метил-2-пентеніл, 1-метил-3-пентеніл, 2-метил-3-пентеніл, 3-метил-3-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-метил-4-пентеніл, 2-метил-4-пентеніл, 3-метил-4-пентеніл, 4-метил-4-пентеніл, 1,1-диметил-2-бутеніл, 1,1-диметил-3-бутеніл, 1,2-диметил-1-бутеніл, 1,2-диметил-2-бутеніл, 1,2-диметил-3-бутеніл, 1,3-диметил-1-бутеніл, 1,3-диметил-2-бутеніл, 1,3-диметил-3-бутеніл, 2,2-диметил-3-бутеніл, 2,3-диметил-1-бутеніл, 2,3-диметил-2-бутеніл, 2,3-диметил-3-бутеніл, 3,3-диметил-1-бутеніл, 3,3-диметил-2-бутеніл, 1-етил-1-бутеніл, 1-етил-2-бутеніл, 1-етил-3-бутеніл, 2-етил-1-бутеніл, 2-етил-2-бутеніл, 2-етил-3-бутеніл, 1,1,2-триметил-2-пропеніл, 1-етил-1-метил-2-пропеніл, 1-етил-2-метил-1-пропеніл і 1-етил-2-метил-2-пропеніл.

"Алкиніл" відноситься до обох типів вуглецевих ланцюгів, нерозгалуженого та розгалуженого, які містять, щонайменше, один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. В одному втіленні алкінілу кількість потрійних зв'язків становить 1-3; в іншому втіленні алкінілу, кількість потрійних зв'язків становить один або два. У деяких втіленнях алкінільні групи включають від C_2-C_{20} алкінільні групи. В іншому втіленні алкінільні групи можуть включати C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 або C_2-C_4 алкінільні групи. Інші діапазони потрійних зв'язків вуглець-вуглець і кількостей атомів вуглецю також передбачені залежно від положення алкінільного компонента в молекулі. Наприклад, термін " C_2-C_{10} -алкініл" при використанні у даному документі відноситься до нерозгалуженої або до розгалуженої ненасиченої вуглеводневої групи, яка містить 2-10 атомів вуглецю і щонайменше, один потрійний зв'язок, такий як етиніл, проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, н-бут-1-ін-1-іл, н-бут-1-ін-3-іл, н-но-1-ін-4-іл, н-бут-2-ін-1-іл, н-пент-1-ін-1-іл, н-пент-1-ін-3-іл, н-пент-1-ін-4-іл, н-пент-1-ін-5-іл, н-пент-2-ін-1-іл, н-пент-2-ін-4-іл, н-пент-2-ін-5-іл, 3-метилбут-1-ін-3-іл, 3-метилбут-1-ін-4-іл, н-гекс-1-ін-1-іл, н-гекс-1-ін-3-іл, н-гекс-1-ін-4-іл, н-гекс-1-ін-5-іл, н-гекс-1-ін-6-іл, н-гекс-2-ін-1-іл, н-гекс-2-ін-4-іл, н-гекс-2-ін-5-іл, н-гекс-2-ін-6-іл, н-гекс-3-ін-1-іл, н-гекс-3-ін-2-іл, 3-метилпент-1-ін-1-іл, 3-метилпент-1-ін-3-іл, 3-метилпент-1-ін-4-іл, 3-метилпент-1-ін-5-іл, 4-метилпент-1-ін-1-іл, 4-метилпент-2-ін-4-іл або 4-метилпент-2-ін-5-іл і таке інше.

Термін "галогеналкіл" відноситься до алкільної групи, як визначено в даному документі, яка заміщена одним або декількома атомами галогену. Наприклад, C_1-C_4 -галогеналкіл включає, зокрема, хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлоретил, 1-брометил, 1-фторетил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 2-хлор-2-фторетил, 2-хлор-2,2-дифторетил, 2,2-дихлор-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, пентафторетил і т. п.

Термін "галогеналкіл" відноситься до алкенільної групи, як визначено в даному документі, яка заміщена одним або декількома атомами галогену.

Термін "галогеналкініл" відноситься до алкінільної групи, як визначено в даному документі, яка заміщена одним або декількома атомами галогену.

"Алкокси" відноситься до алкіл-О-, де алкіл визначений вище. Аналогічно терміни "алкенілокси", "алкінілокси", "галогеналкокси", "галогеналкенілокси", "галогеналкінілокси", "циклоалкокси", "циклоалкенілокси", "галогенциклоалкокси" і "галогенциклоалкенілокси" відносяться до груп алкеніл-О-, алкініл-О-, галогеналкіл-О-, -О-галогеналкеніл, галогеналкініл-О-, -О-циклоалкіл, циклоалкеніл-О-, -О-галоїдциклоалкіл і галогенциклоалкеніл-О-, відповідно, де алкеніл, алкініл, галогеналкіл, галогеналкеніл, галогеналкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, галоїдциклоалкіл і галогенциклоалкіл визначені вище. Приклади C_1-C_6 -алкокси включають, зокрема, метокси, етокси, $C_2H_5-CH_2O-$, $(CH_3)_2CHO-$, н-бутокс, $C_2H_5-CH(CH_3)O-$, $(CH_3)_2CH-CH_2O-$, $(CH_3)_3CO-$, н-пентокс, 1-метилбутокс, 2-метилбутокс, 3-метилбутокс, 1,1-диметилпропокси-, 1,2-диметилпропокси-, 2,2-диметил-пропокси, 1-етилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокс, 2-метилпентокс, 3-метилпентокс, 4-метилпентокс, 1,1-диметилбутокс, 1,2-диметилбутокс, 1,3-диметилбутокс, 2,2-диметилбутокс, 2,3-диметилбутокс, 3,3-

диметилбутоксид, 1-етилбутоксид, 2-етилбутоксид, 1,1,2-триметилпропоксигрупу, 1,2,2-триметилпропоксигрупу, 1-етил-1-метилпропоксид, 1-етил-2-метилпропоксид й таке інше.

Термін "алкілтіо" відноситься до алкіл-S-, де алкіл визначений вище. Аналогічно терміни "галогеналкілтіо", "циклоалкілтіо" і тому подібні відносяться до галогеналкіл-S- і циклоалкіл-S-, де галогеналкіл і циклоалкіл визначені вище.

Термін "алкілсульфініл" відноситься до алкіл-S(O)-, де алкіл визначений вище. Аналогічно термін "галогеналкілсульфініл" відноситься до галогеналкіл-S(O)-, де галогеналкіл визначений вище.

Термін "алкілсульфоніл" відноситься до алкіл-S(O)₂-, де алкіл визначений вище. Аналогічно термін "галогеналкілсульфоніл" відноситься до галогеналкіл-S(O)₂-, де галогеналкіл визначений вище.

Термін алкіламіно й диалкіламіно відноситься до алкіл-NH- і (алкіл)₂N-, де алкіл визначений вище. Аналогічно, терміни "галогеналкіламіно" відноситься до галогеналкіл-NH-, де галогеналкіл визначений вище.

Терміни "алкілкарбоніл", "алкоксикарбоніл", "алкіламінокарбоніл" і "диалкіламінокарбоніл" відноситься до алкіл-C(O)-, алкокси-C(O)-, алкіламіно-C(O)- і диалкіламіно-C(O)-, де алкіл, алкокси, алкіламіно й диалкіламіно визначені вище. Аналогічно, терміни "галогеналкілкарбоніл", "галогеналкоксикарбоніл", "галогеналкіламінокарбоніл" і "дигалогеналкіламінокарбоніл" відносяться до груп галогеналкіл-C(O)-, галогеналкокси-C(O)-, галогеналкіламіно-C(O)- і дигалогеналкіламіно-C(O)-, де галогеналкіл, галогеналкокси, галогеналкіламіно й дигалогеналкіламіно визначені вище.

"Арил" відноситься до одновалентної ароматичної карбоциклічної групи, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю, що має одне кільце або безліч конденсованих кілець. У деяких втіленнях, арильна група включає C₆-C₁₀ арильні групи. Арильні групи включають, зокрема, феніл, біфеніл, нафтил, тетрагідронафтил, фенілциклопропіл і інданіл. Арильні групи можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або декількома компонентами, обраними з галогену, ціано, нітро, гідрокси, меркапто, аміно, алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, галогеналкілу, галогеналкенілу, галогеналкінілу, галоїдциклоалкілу, галогенциклоалкенілу, алкокси, алкенілокси, алкінілокси, галогеналкокси, галогеналкенілокси-, галогеналкінілокси, циклоалкокси, циклоалкенілокси, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкенілокси, алкілтіо, галогеналкілтіо, циклоалкілтіо, галогенциклоалкілтіо, алкілсульфініл, алкенілсульфініл, алкінілсульфініл, галогеналкілсульфініл, галогеналкенілсульфініл, галогеналкінілсульфініл, алкілсульфоніл, алкенілсульфоніл, алкінілсульфоніл, галогеналкілсульфоніл, галогеналкенілсульфоніл, галогеналкінілсульфоніл, алкіламіно-, алкеніламіно, алкініламіно, ди(алкіл)аміно, ди(алкеніл)аміно, ди(алкініл)аміно, або три алкілсилілу.

Термін "аралкіл" відноситься до арильної групи, яка пов'язана з батьківською сполукою за допомогою бірадикального алкеленового містка, (-CH₂)_n, де n є 1-12 і де "арил" визначений вище.

"Гетероарил" відноситься до одновалентної ароматичної групи, що містить від 1 до 15 атомів вуглецю, переважно від 1 до 10 атомів вуглецю, що має в кільці один або декілька гетероатомів кисню, азоту й сірки, переважно, 1-4 гетероатоми, або 1-3 гетероатоми. Гетероатоми азоту й сірки необов'язково можуть бути окисненими. Такі гетероарильні групи можуть мати одне кільце (наприклад, піридил або фураніл) або безліч конденсованих кілець за умови, що точка приєднання є гетероарильний атом кільця. Кращі гетероарили включають піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, піроліл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фураніл, тіофеніл, фурил, піроліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл бензофураніл і бензотіофеніл. Гетероарильні кільця можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або декількома компонентами, як описано вище для арилу.

"Гетероцикліл", "гетероциклічний" або "гетероцикло" відноситься до повністю насичених або ненасичених циклічних груп, наприклад, до 3-7-членних моноциклічних або до 4-7-членних моноциклічних; 7-11-членних бициклічних або до 10-15-членних трициклічних кільцевих систем, які містять у кільці один або декілька гетероатомів кисню, сірки або азоту, переважно, 1-4 або 1-3 гетероатоми. Гетероатоми азоту й сірки необов'язково можуть бути окиснені, і гетероатоми азоту необов'язково можуть бути кватернізованими. Гетероциклічна група може бути приєднана до будь-якого гетероатома або до атома вуглецю кільця або кільцевої системи, і вона може бути незаміщеною або заміщеною одним або декількома компонентами, як описано вище для арильних груп.

Типові моноциклічні гетероциклічні групи включають, зокрема, піролідиніл, піроліл,

піразоліл, оксетаніл, піразолініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадиазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролодиніл, 2-оксоазепиніл, азепиніл, 4-піперидоніл, 5 піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіаморфолінілсульфон, 1,3-диоксолан і тетрагідро-1,1-диоксотієніл, триазоліл, триазиніл і таке інше.

Типові біциклічні гетероциклічні групи включають, зокрема, індоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензодіоксоліл, бензотієніл, хінуклідиніл, хінолініл, тетра-гідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофурил, хромоніл, кумариніл, бензопіраніл, циннолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролопіридиніл, фуропіридиніл (наприклад, фуро [2, 3-с] піридиніл, фуро [3,2-б] піридиніл] або фуро [2,3-б] піридиніл), дигідроізоіндоліл, дигідрохіназол (наприклад, 3, оксо-хіназолініл), тетрагідрохінолініл і подібні.

Типові трициклічні гетероциклічні групи включають карбазоліл, бензидоліл, фенантролініл, акридиніл, фенантридиніл, ксантеніл і таке інше.

Галоген означає атоми фтору, хлору, бромі й йоду. Позначення "галоген" (наприклад, як проілюстровано в терміні галогеналкіл) відноситься до всіх ступенів заміщення від єдиного заміщення до пергалоген заміщення (наприклад, як проілюстровано для метилу у вигляді хлорметилу ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), дихлорметилу ($-\text{CHCl}_2$), трихлорметилу ($-\text{CCl}_3$)).

20 Стереоізомери й поліморфні форми

Фахівцям у даній області зрозуміло, що деякі сполуки усередині композицій за винаходом можуть існувати й бути виділеними у вигляді оптично активних і рацемічних форм. Сполуки, які мають один або декілька хіральних центрів, що включають атом сірки, можуть бути присутні у вигляді одиночних енантімерів або діастереомерів або у вигляді сумішей енантімерів і/або діастереомерів. Наприклад, добре відомо, що сполуки, які містять сульфоксидну функціональну групу, необов'язково можуть бути оптично активними й можуть існувати у вигляді одиночних енантімерів або рацемічних сумішей. Крім того, сполуки в композиції за винаходом можуть включати один або декілька хіральних центрів, які теоретично приводять до одержання ряду оптично активних ізомерів. Там, де сполуки в композиціях за винаходом включають n хіральних центрів, сполуки можуть включати до 2^n оптичних ізомерів. Даний винахід охоплює специфічні енантімери або діастереомери кожної сполуки, а також суміші різних енантімерів і/або діастереомерів сполук за винаходом, які мають корисні властивості, описані в даному документі. Оптично активні форми можуть бути отримані, наприклад, шляхом поділу рацемічних форм за допомогою методів селективної кристалізації, синтезу з оптично активних попередників, хірального синтезу, хроматографічного поділу з використанням хіральної стаціонарної фази або за допомогою ферментативного поділу.

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

40 Крім того, сполуки в композиціях за винаходом можуть існувати у вигляді гідратів або сольватів, у яких певні стехіометричні кількості води або розчинника асоційовані з молекулою в кристалічній формі. Композиції за винаходом можуть включати гідрати й сольвати активних агентів.

45 Солі

Також у рамках даного винаходу розглядаються солі кислот або основ, де це застосовно, для сполук за винаходом, запропонованих у даному документі.

Термін "кислота" припускає всі фармацевтично прийнятні неорганічні або органічні кислоти. Неорганічні кислоти включають мінеральні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, такі як бромводнева кислота й соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота й азотна кислота.

50 Органічні кислоти включають фармацевтично прийнятні аліфатичні, аліциклічні й ароматичні карбонові кислоти, дикарбонові кислоти, трикарбонові кислоти, жирні кислоти й сульфокислоти. В одному втіленні кислот, кислоти являють собою нерозгалужені або розгалужені ланцюги, насичені або ненасичені $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ аліфатичні карбонові кислоти, які необов'язково заміщені галогеном або гідроксильними групами, або $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ ароматичні карбонові кислоти. Приклади таких кислот представляють собою вуглекислоту, мурашину кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, ізопропіонову кислоту, валеріанову кислоту, α -гідроксикислоти, такі як гліколева кислота й молочна кислота, хлороцтову кислоту, бензойну кислоту й саліцилову кислоту. Приклади дикарбонових кислот включають щавлеву кислоту, яблучну кислоту, бурштинову кислоту, винну кислоту, фумарову кислоту й малеїнову кислоту. Прикладом 60 трикарбонної кислоти є лимонна кислота. Жирні кислоти включають усі фармацевтично

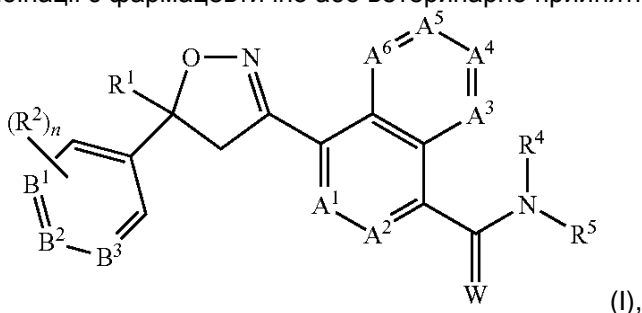
прийнятні насичені або ненасичені аліфатичні або ароматичні карбонові кислоти, що містять 4-24 атома вуглецю. Приклади включають масляну кислоту, ізомасляну кислоту, втор-масляну кислоту, лауринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеаринову кислоту, олеїнову кислоту, лінолеву кислоту, ліноленову кислоту й феніл-стеричну кислоту. Інші кислоти включають

5 глюкуронову кислоту, глікогептонову кислоту й лактобіонову кислоту. Сульфо кислоти включають алкіл- і галогеналкілсульфо кислоти й арилсульфо кислоти, що включають, зокрема, серед інших метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту й нафталінсульфонову кислоту.

Термін "основа" передбачає всі фармацевтично прийнятні неорганічні або органічні основи, що включають гідроксиди, карбонати або бікарбонати лужних металів або лужноземельних металів. Солі, утворені з такими основами, включають, наприклад, солі лужних і лужноземельних металів, що включають, зокрема, солі літію, натрію, калію, магнію або кальцію. Солі, утворені з органічними основами, включають звичайні солі вуглеводневих сполук і солі гетероциклічних амінів, які включають, наприклад, солі амонію (NH_4^+), солі алкіл- і

15 диалкіламонію й солі циклічних амінів, такі як солі морфоліну й піперидину.

В одному втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість, щонайменше, однієї ізоксазолінової сполуки формули (I) нижче у комбінації з фармацевтично або ветеринарно прийнятним носієм:



(I),

20 де A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 незалежно є CR^3 або N, за умови, що, здебільшого, 3 з A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 є N;

B^1, B^2 і B^3 незалежно є CR^2 або N;

W є O або S;

25 R^1 є алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, алкілциклоалкілом або циклоалкілалкілом, кожний незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^6 ;

причому кожний R^2 незалежно є H, галогеном, алкілом, галогеналкілом, алкокси, галогеналкокси, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфінілом, галогеналкілсульфінілом, алкілсульфонілом, галогеналкілсульфонілом, алкіламіно, диалкіламіно, алкоксикарбонілом, —CN або — NO_2 ;

причому кожний R^3 незалежно є H, галогеном, алкілом, галогеналкілом, алкокси, галогеналкокси, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфінілом, галогеналкілсульфінілом, алкілсульфонілом, галогеналкілсульфонілом, алкіламіно, диалкіламіно, —CN або — NO_2 ;

35 R^4 є H, алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, алкілциклоалкілом, циклоалкілалкілом, алкілкарбонілом або алкоксикарбонілом;

R^5 є H, OR^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ або Q^1 ; або алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, алкілциклоалкілом або циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^7 ; або

40 R^4 і R^5 , беруть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані з утворенням кільця, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, обраний із групи, яка складається з N, S і O, причому зазначене кільце необов'язково заміщено за допомогою 1-4 замісників, незалежно обраних із групи, яка складається з алкілу, галогену, —CN, — NO_2 і алкокси;

45 кожний R^6 незалежно є галогеном, алкілом, алкокси, алкілтію, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, —CN або — NO_2 ;

кожний R^7 незалежно є галогеном; алкілом, циклоалкілом, алкокси, алкілтію, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, алкіламіно, диалкіламіно, циклоалкіламіно, алкілкарбонілом, алкоксикарбонілом, алкіламінокарбонілом, диалкіламінокарбонілом, галогеналкілкарбонілом, галогеналкоксикарбонілом, галогеналкіламінокарбонілом, диалогеналкіламінокарбонілом, гідрокси, — NH_2 , —CN або — NO_2 ; або Q^2 ;

50

кожний R^8 незалежно є галогеном, алкокси, галогеналкокси, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфінілом, галогеналкілсульфінілом, алкілсульфонілом, галогеналкілсульфонілом, алкіламіно, диалкіламіно, алкоксикарбонілом, $-\text{CN}$ або $-\text{NO}_2$;

кожний R^9 незалежно є галогеном, алкілом, галогеналкілом, циклоалкілом, галоїдциклоалкілом, алкокси, галогеналкокси, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфінілом, галогеналкілсульфінілом, алкілсульфонілом, галогеналкілсульфонілом, алкіламіно, диалкіламіно, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, фенілом або піридинілом;

R^{10} є H ; або алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, алкілциклоалкілом або циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома атомами галогену;

R^{11} є H , алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, алкілциклоалкілом, циклоалкілалкілом, алкілкарбонілом або алкоксикарбонілом;

R^{12} є H ; Q^3 ; або алкілом, алкенілом, алкінілом, циклоалкілом, алкілциклоалкілом або циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^7 ; або

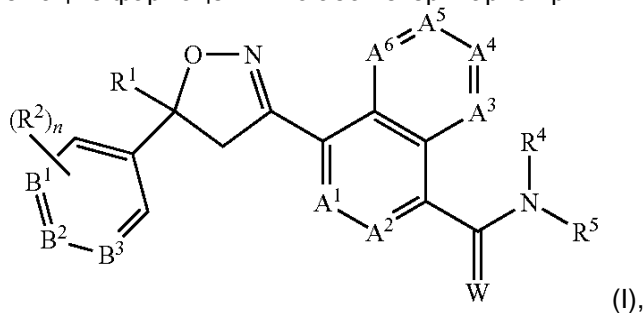
R^{11} і R^{12} , беруть разом з атомом азоту, до якого вони приєднані з утворенням кільця, що містить 2-6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, обраний із групи, яка складається з N , S і O , причому зазначене кільце необов'язково заміщено за допомогою 1-4 замісників, незалежно обраних із групи, яка складається з алкілу, галогену, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ і алкокси;

Q^1 є фенільним кільцем, 5-або 6-членним гетероциклічним кільцем, або 8-, 9- або 10-членною конденсованою бициклічною кільцевою системою, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з не більш 1 O , не більш 1 S і не більш 3 N , де кожне кільце або кільцева система необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^8 ;

кожний з Q^2 незалежно є фенільним кільцем або 5-або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^9 ;

Q^3 є фенільним кільцем або 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^9 ; і n рівне 0, 1 або 2.

В іншому втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість, щонайменше, однієї ізоксазолінової сполуки формули (I) у комбінації з фармацевтично або ветеринарно прийнятним носієм:



де:
 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 і A^6 незалежно є CR^3 або N , за умови, що здебільшого 3 з A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 і A^6 є N ;

B^1 , B^2 і B^3 незалежно є CR^2 або N ;

W є O або S ;

R^1 є $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ алкілциклоалкілом або $\text{C}_4\text{-C}_7$ циклоалкілалкілом, кожний незалежно замінено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^6 ;

кожний R^2 незалежно є H , галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_6$ диалкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкоксикарбонілом, $-\text{CN}$ або $-\text{NO}_2$;

кожний R^3 незалежно є H , галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ галогенциклоалкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_6$ диалкіламіно, $-\text{CN}$

або $-\text{NO}_2$;

$R^4 \in \text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ алкілциклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкілкарбонілом або $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкоксикарбонілом;

5 $R^5 \in \text{H}$, OR^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ або Q^1 ; або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ алкілциклоалкілом або $\text{C}_4\text{-C}_7$ циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^7 ; або

R^4 і R^5 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані утворюють кільце, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, обраний із групи, яка складається з N, S і O, де зазначене кільце необов'язково заміщено за допомогою 1-4 замісників, незалежно обраних із групи, яка складається з $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілу, галогену, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ і $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси;

10 кожний R^6 незалежно є галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфонілом, $-\text{CN}$ або $-\text{NO}_2$;

15 кожний R^7 незалежно є галогеном; $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_8$ діалкіламіно, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкілкарбонілом, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкоксикарбонілом, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкіламінокарбонілом, $\text{C}_3\text{-C}_9$ діалкіламінокарбонілом, $\text{C}_2\text{-C}_7$ галогеналкілкарбонілом, $\text{C}_2\text{-C}_7$ галоїдалкоксикарбонілом, $\text{C}_2\text{-C}_7$ галоалкіламінокарбонілом, $\text{C}_3\text{-C}_9$ дигалоалкіламінокарбонілом, гідрокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ або $-\text{NO}_2$; або Q^2 ;

20 кожний R^8 незалежно є галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіно-, $\text{C}_2\text{-C}_6$ діалкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкоксикарбонілом, $-\text{CN}$ або $-\text{NO}_2$;

25 кожний R^9 незалежно є галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеноалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогенциклоалкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілтію, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфінілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкілсульфонілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіламіно, $\text{C}_2\text{-C}_6$ діалкіламіно, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, фенілом або піридинілом;

30 $R^{10} \in \text{H}$; або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ алкілциклоалкілом або $\text{C}_4\text{-C}_7$ циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома галогенами;

$R^{11} \in \text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ алкілциклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкілкарбонілом або $\text{C}_2\text{-C}_7$ алкоксикарбонілом;

35 $R^{12} \in \text{H}$; Q^3 ; або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілом, $\text{C}_4\text{-C}_7$ алкілциклоалкілом або $\text{C}_4\text{-C}_7$ циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^7 ; або

40 R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані утворюють кільце, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, обраний із групи, яка складається з N, S і O, де зазначене кільце необов'язково заміщено від 1 до 4 замісників, незалежно обраних із групи, яка складається з $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкілу, галогену, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ і $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкокси;

45 Q^1 є фенільним кільцем, 5-або 6-членним гетероциклічним кільцем, або 8-, 9- або 10-членною конденсованою бициклічною кільцевою системою, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з не більш 1 O, не більш 1 S і не більш 3 N, де кожне кільце або кільцева система необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^8 ;

кожний з Q^2 незалежно є фенільним кільцем або 5-або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^9 ;

50 Q^3 є фенільним кільцем або 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^9 ; і

n рівне 0, 1 або 2.

В одному втіленні формули (I), $W \in \text{O}$. В іншому втіленні $W \in \text{S}$.

В іншому втіленні формули (I), A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 кожний є CR^3 .

55 В іншому втіленні формули (I), B^1, B^2 і B^3 кожний є CR^2 .

У ще одному втіленні формули (I), $W \in \text{O}$ і кожний з A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 є CR^3 .

У ще одному втіленні формули (I), $W \in \text{O}$; A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 кожний є CR^3 ; а B^1, B^2 і B^3 кожний є CR^2 .

В іншому втіленні формули (I), A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 кожний є CH .

60 В іншому втіленні формули (I), B^1, B^2 і B^3 кожний незалежно є CR^2 ; і $R^2 \in \text{H}$, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$

алкілом або C₁-C₆ галогеналкілом.

У ще одному втіленні формули (I), R¹ є C₁-C₃ алкілом, необов'язково заміщений одним або декількома з R⁶;

5 R² незалежно є H, галогеном, C₁-C₆ галогеналкілом, C₁-C₆ галогеналкокси або -CN; і кожний R³ незалежно є H, галогеном, C₁-C₆ алкілом, C₁-C₆ галогеналкілом, C₃-C₆ циклоалкілом, C₃-C₆ галогенциклоалкілом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, -CN або -NO₂.

У ще одному втіленні автори винаходу пропонують м'яку жувальну ветеринарну композицію, що включає ізоксазолін формули (I), де:

10 W є O або S; R⁴ є H або C₁-C₆ алкілом; R⁵ є -CH₂C(O)NHCH₂CF₃; кожний з A¹=A²=A³=A⁴=A⁵=A⁶ є CH;

R¹ є C₁-C₆ алкілом, кожний необов'язково замінено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R⁶;

R⁶ незалежно є галогеном або C₁-C₆ алкілом; і

15 B¹, B², і B³ незалежно є CH, C-Галогеном, C-C₁-C₆ алкілом, C-C₁-C₆ галоалкілом, або C-C₁-C₆ алкокси.

В іншому втіленні формули (I), B¹, B² і B³ незалежно є CR²;

W є O;

R⁴ є H, C₁-C₆ алкілом, C₂-C₇ алкілкарбонілом або C₂-C₇ алкоксикарбонілом; і

20 R⁵ є H, NR¹¹R¹² або Q¹; або C₁-C₄ алкілом, C₂-C₄ алкенілом, C₂-C₄ алкінілом, C₃-C₄ циклоалкілом, C₄-C₇ алкілциклоалкілом або C₄-C₇ циклоалкілалкілом, кожний необов'язково заміщений одним або декількома R⁷.

У ще одному втіленні формули (I), R¹ є C₁-C₃ алкілом, необов'язково заміщеним галогеном;

кожний R² незалежно є H, CF₃, OCF₃, галогеном або -CN;

25 кожний R³ незалежно є H, C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ галогеналкілом, C₃-C₆ циклоалкілом, C₁-C₄ алкокси або -CN; і

кожний R⁷ незалежно є галогеном, C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкілтіо, C₁-C₄ алкілсульфінілом, C₁-C₄ алкілсульфонілом, C₂-C₄ алкілкарбонілом, C₂-C₄ алкоксикарбонілом, C₂-C₅ алкіламінокарбонілом, C₂-C₅ галогеналкілкарбонілом, C₂-C₅ галогеналкоксикарбонілом, C₂-C₅ галогеналкіламінокарбонілом, -NH₂, -CN або NO₂; або Q₂.

30 У ще одному втіленні формули (I), R⁴ є H;

R⁵ є C₁-C₄ алкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома R⁷;

кожний R⁷ незалежно є галогеном або Q²; і

кожний Q² незалежно є фенілом, піридинілом або тіазолілом.

35 У ще одному втіленні формули (I), R¹ є CF₃;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ і A⁶ кожний є CR³;

B² є CR²; і

кожний R³ незалежно є H, C₁-C₄ алкілом або -CN.

В іншому втіленні B² є CH;

40 B¹ і B³ кожний є CR², де кожний R² незалежно є галогеном або C₁-C₃ галогеналкілом;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ і A⁶ кожний є CR³;

R³ є H; і

n рівне 2.

У ще одному втіленні формули (I), R¹ є CF₃;

45 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ і A⁶ кожний є CR³;

B² є CH;

кожний з B¹ і B³ є CR²;

кожний R³ незалежно є H або C₁-C₄ алкілом;

кожний R² незалежно є галогеном або C₁-C₃ галогеналкілом;

R⁴ є H;

50 R⁵ є C₁-C₄ алкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома R⁷; і

R⁷ є C₂-C₇ алкілкарбонілом, C₂-C₇ алкоксикарбонілом, C₂-C₇ алкіламінокарбонілом, C₃-C₉ диалкіламінокарбонілом, C₂-C₇ галогеналкілкарбонілом, C₂-C₇ галогеналкоксикарбонілом, C₂-C₇ галогеналкіламінокарбонілом, C₃-C₉ дигалогеналкіламінокарбонілом.

55 У ще одному втіленні формули (I), R¹ є CF₃;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ і A⁶ кожний є CH;

B² є CH;

кожний з B¹ і B³ є CR²;

кожний R² незалежно є галогеном або C₁-C₃ галогеналкілом;

R⁴ є H;

60 R⁵ є C₁-C₄ алкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома R⁷; і

R^7 є C_2-C_7 алкіламінокарбонілом, C_3-C_9 диалкіламінокарбонілом, C_2-C_7 галогеналкіламінокарбонілом або C_3-C_9 дигалогеналкіламінокарбонілом.

У кращому втіленні пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ізоксазоліновий активний агент формули (I), де:

R^1 є CF_3 ;

W є O;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 кожний є CH;

B^2 є CH;

B^1 є хлором;

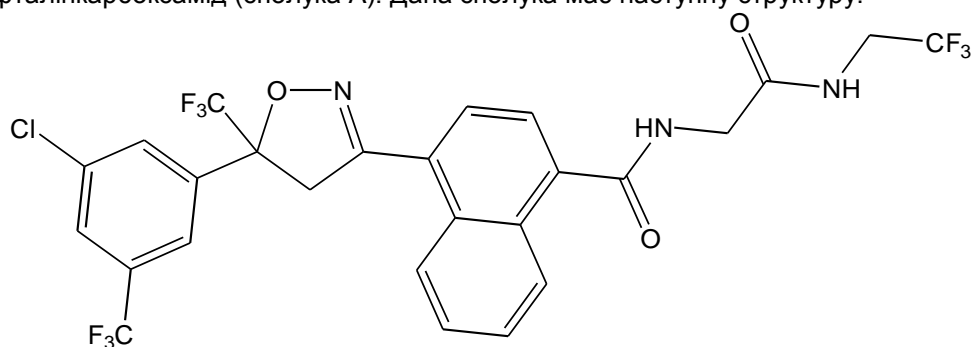
B^2 є CF_3 ;

R^4 є H;

R^5 є $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; і

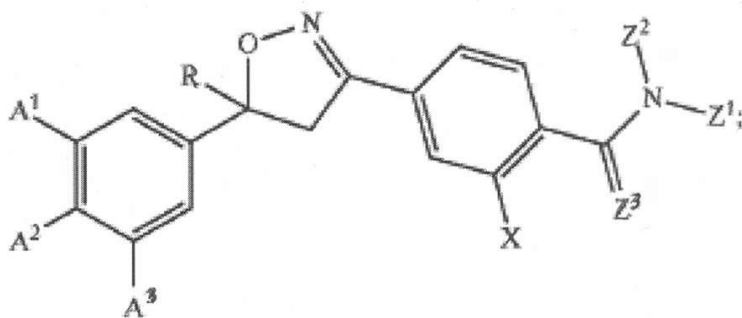
n рівне 2.

В одному втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні ветеринарні композиції, що включають ефективну кількість ізоксазолінової сполуки 1-4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил) феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксамід (сполука A). Дана сполука має наступну структуру:



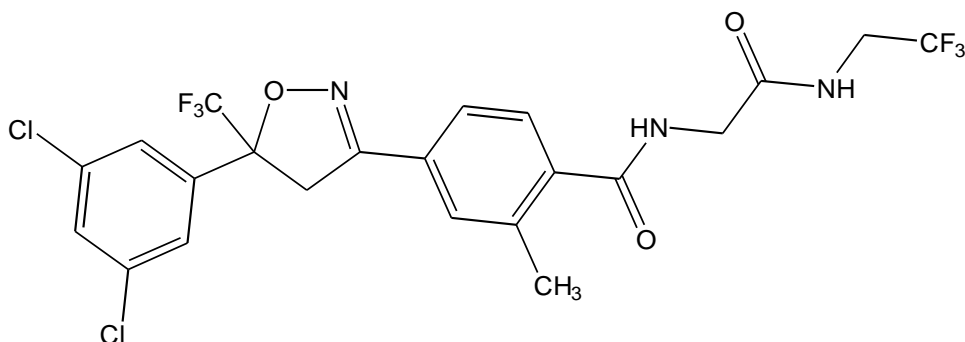
Сполука A

В інших втіленнях у винаході пропонуються м'які жувальні ветеринарні композиції, що включають ефективну кількість ізоксазолінового активного агента, описаного в WO 2009/02451A2 і в US 2011/0059988, які включені в даний документ посиланням у повному обсязі, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Сполуки загальної формули (II), представлені нижче, описані в US 2011/0059988 і WO 2009/02451 A2.



Формула (II)

У ще одному втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні ветеринарні композиції, що включають ефективну кількість сполуки 11-1, описаної в US 2011/0059988, яка позначена в даному документі як сполука B і має структуру:



Сполука В

у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, описаним у даному документі.

- 5 У ще одному втіленні винаходу, м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом включають ефективну кількість сполуки (III) або (IV), представленої нижче, яка описана в WO 2011/075591 і US 2011/0152312, кожний з яких включений у даний документ посиланням у повному обсязі. В одному втіленні ізоксазолін має структуру формули (III) або (IV), де:

B_1, B_2, B_3, B_4 і B_5 незалежно є N або C- R_9 ;

- 10 кожний Z незалежно є галогеном, гідрокси, аміно, алкілом- або ди(алкіл)аміно, алкілом, циклоалкілом, галогеналкілом, алкенілом, галогеналкіном, алкінілом, галогеналкініном, алкокси, галогеналкокси, алкілтіо, галогеналкілтіо, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN або -NO₂;

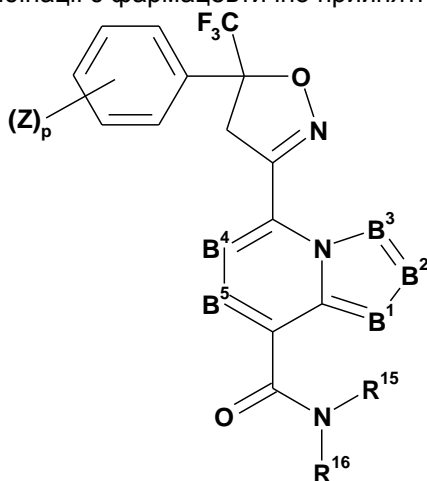
- 15 R_{15} і R_{16} незалежно є воднем, алкілом, галогеналкілом, тіоалкілом, алкілтіоалкілом, гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, алкенілом, галогеналкілом, алкінілом або галогеналкініном;

- R_9 є воднем, галогеном, -CN, або алкілом, галогеналкілом, алкенілом, галогеналкенілом, алкінілом, галогеналкініном, циклоалкілом, галоїдциклоалкілом, алкілциклоалкілом або циклоалкілалкілом, кожний з яких є незаміщеним або заміщено одним або кількома з галогену, гідрокси, аміно, алкіл- або ди (алкіл) аміно, алкілу, циклоалкілу, галогеналкілу, алкенілу, галогеналкенілу, алкінілу, галогеналкінілу, алкокси, галогеналкокси, алкілтіо, галогеналкілтіо, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN або -NO₂;

- 20 R_7 і R_8 незалежно є воднем, алкілом, галогеналкілом, тіоалкілом, алкілтіоалкілом, гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, алкенілом, галогеналкенілом, алкінілом або галогеналкініном; і

- 25 p рівне 1, 2 або 3.

В іншому втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні ветеринарні композиції, що включають ефективну кількість, щонайменше, однієї зі сполук 1.001 - 1.025 або 2.001 - 2.018, описаних в WO 2011/075591 і US 2011/0152312, представлених у таблицях 1 і 2 нижче, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, описаним у даному документі:

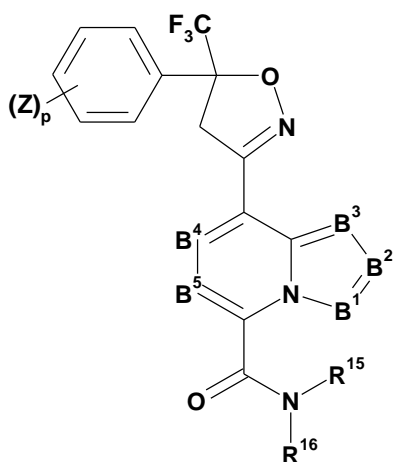


Формула (III)

Таблиця 1

Сполуки 1.001 - 1.025

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



Формула (IV)

Таблиця 2

Сполуки 2.001 - 2.018

Сполу- ка No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (мін)	LCMS Спо- сіб
2.001	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.002	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.003	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	1,85	1
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.007	3-Cl,5- CF ₃	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.008	3-Cl,5- CF ₃	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.009	3-Cl,5- CF ₃	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.010	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.011	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.012	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

Продовження таблиці 2

2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

В іншому втіленні м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом можуть включати одну або декілька зі сполук ізоксазолінів, описаних в US 2010/0254960 A1, US 2011/0159107, US 2012/0309620, US 2012/0030841, US 2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8 053 452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8 119 671; US 7 947 715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US 7951828 & US 7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7 897 630, US 7 951 828 і US 7 662 972, кожний з яких включений у даний документ посиланням у повному обсязі.

Біодоступність активних агентів

Зненацька було виявлено, що композиції за винаходом забезпечують винятково високу біодоступність для системно діючих активних агентів у крові тварини, якій вводяться композиції, протягом декількох годин уведення. Крім того, у деяких втіленнях композиції за винаходом забезпечують винятково тривалу ефективність проти ектопаразитів і/або ендopаразитів, що виявилось несподіваним і дивним стосовно пероральної дозованої форми з негайним вивільненням.

В одному втіленні м'які жувальні композиції за винаходом забезпечують винятково високу біодоступність для системно діючих ізоксазолінових активних агентів. Зненацька висока біодоступність ізоксалинових активних агентів, що досягається композиціями за винаходом, є ключовим чинником у досягненні швидкого початку дії й спостережуваної дуже тривалої ефективності проти ектопаразитів.

Для того щоб композиції за винаходом були ефективні проти ектопаразитів, таких як паразитиформні кліщі й блохи, протягом тривалого періоду часу, ізоксазоліновий активний агент повинен бути присутнім у мінімально ефективній концентрації в плазмі й/або в тканині тварини протягом цільового періоду часу. Час, протягом якого активний агент залишається в системному кровотоці (за вимірами періоду напівжиття або $T_{1/2}$, період часу, протягом якого відбувається розкладання активного агента наполовину), заснований на внутрішній структурі сполуки й на його поведінці in vivo. Однак кількість активного агента, який всмоктується в системний кровоток з пероральної дозованої форми, може зазнати значного впливу неактивних допоміжних речовин композиції. Як така, специфічна комбінація неактивних допоміжних речовин у композиції може значно впливати на біодоступність даного активного агента.

Для того щоб активний інгредієнт був легко біодоступним і всмоктувався зі шлунково-кишкової порожнини тварини, активний агент по-перше повинен ефективно вивільнятися із твердої композиції після поглинання. По-друге, у випадку активного агента з низькою водорозчинністю, активний агент повинен підтримуватися в розчині в придатній локалізації в шлунково-кишковій порожнині для усмоктування в кишковий епітелій і в кровоток. На обидва ці фактори може значно впливати комбінація неактивних допоміжних речовин у пероральних дозованих формах.

Добре відомо, що одним з недоліків пероральних дозованих форм є те, що кількість лікарського засобу, який може всмоктуватися із травного тракту в системний кровоток, обмежена. Фактично, добре відомо з літератури, що низька біодоступність є однією із провідних причин того, що нові кандидати лікарських засобів зазнають невдачі в доклінічних і в клінічних дослідженнях, особливо для сполук із низькою водорозчинністю. Сполуки, які досягають слабкої біодоступності, мають тенденцію до наявності слабого експонування плазми й високої варіабельності між об'єктами, що обмежує їхню терапевтичну застосовність (дивіться V. Hayden et al. The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2006, 2(4):591-608). Погана біодоступність обмежує вибір лікарських засобів для

перорального введення, і в інших випадках повинні бути зроблені значні відступи, щоб взяти до уваги низьку усмоктуваність активного агента. Це відбивається на встановленій мінімальній прийнятній пероральній біодоступності й становить тільки 30 % для типових програм розробки перорального дозованого лікарського засобу (V. Hayden et al., Ibid.). Крім того, ряд добре відомих людських лікарських засобів, як відомо, мають біодоступність ≤ 20 % (дивися Fasinu et al., Biopharm. Drug Dispos. 2011, 32, 1185-209).

В одному втіленні композиції за винаходом, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент, мають винятково стабільні й передбачувані профілі розчинення *in vitro* залежно від розміру дозованих форм, високий відсоток вивільнення ізоксазолінового активного інгредієнта. В одному втіленні, композиції за винаходом вивільняють, щонайменше, близько 70 % (мас./мас.) доступного ізоксазолінового активного інгредієнта протягом 60 хвилин, згідно з вимірюваннями за допомогою стандартного тесту на розчинення. В інших втіленнях, композиції за винаходом вивільняють, щонайменше, близько 80 % (мас./мас.) доступного ізоксазолінового активного інгредієнта протягом близько 60 хвилин. У ще одному втіленні, композиції за винаходом вивільняють, щонайменше, близько 85 % (мас./мас.) або близько 90 % (мас./мас.) доступного ізоксазолінового активного інгредієнта протягом близько 60 хвилин. Передбачувані й стабільні профілі розчинення, що проявляються композиціями за винаходом, незвичайні для жувальних композицій і вказують на виняткову біодоступність *in vivo*.

Фігури 1 і 2 демонструють профілі розчинення 2 грамів м'яких жувальних композицій за винаходом, які зберігали при 25 °C і 60 % відносної вологості (RH) і при 40 °C і 75 % RH, відповідно, які відбирали через 1, 2, 3, 6 і 12 місяців. Фігури 1 і 2 демонструють профілі розчинення 2 грамів м'яких жувальних композицій за винаходом, які зберігали при 25 °C і 60 % відносної вологості (RH) і при 40 °C і 75 % RH, відповідно, які відбирали через 1, 2, 3, 6 і 12 місяців. Як показано на фігурах, жувальні композиції в кількості 2 грам і в кількості 4 грам демонструють виняткову відтворюваність профілів розчинності навіть після зберігання в умовах прискореної перевірки стабільності. Це демонструє передбачуваний і стабільний профіль вивільнення композицій за винаходом, який є важливим чинником в одержанні спостережуваної несподіваної й дивної біодоступності.

Відповідно до передбачуваного й ефективного профілю розчинення, який проявляється *in vitro*, тварини, піддані лікуванню, всмоктують дуже велику частку ізоксазолінового активного агента *in vivo* після введення. Таким чином, в одному втіленні композиції за винаходом забезпечують максимальну концентрацію лікарського засобу в плазмі після до близько 3 годин після введення. В інших втіленнях композиції за винаходом забезпечують максимальну концентрацію лікарського засобу після близько 3 з половиною годин або після близько 4 годин після введення. Ще в інших втіленнях, композиції за винаходом забезпечують максимальну концентрацію ізоксазоліну в плазмі після близько 4 з половиною годин після введення або після близько 5 годин після введення.

Композиції за винаходом, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент, демонструють знеацька високу біодоступність ізоксазолінового активного агента *in vivo*. Таким чином, в одному втіленні м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом забезпечують, щонайменше, близько 70 % біодоступності ізоксазолінового активного агента щодо внутрішньовенного дозування. В іншому втіленні винаходу м'які жувальні композиції забезпечують, щонайменше, близько 85 % або, щонайменше, близько 95 % біодоступності ізоксазолінового активного агента після введення. У деяких втіленнях, біодоступність ізоксазолінового активного агента з патентоспроможних жувальних композицій становить навіть до близько 100 % щодо внутрішньовенного введення активного агента.

Ці рівні біодоступності ізоксазолінового активного агента, що має низьку водорозчинність, з м'якої жувальної ветеринарної композиції, виявилися дивно й знеацька високими. Хоча винятково висока біодоступність композицій викликана частково фізико-хімічними властивостями ізоксазолінових активних агентів, високий рівень, спостережуваний при споживанні жувальних композицій за винаходом, робиться можливим завдяки присутності й комбінації неактивних допоміжних речовин, які гарантують повне й передбачуване розчинення композиції й зберігають активні агенти в розчині в травному тракті тварини. Значний ефект неактивних допоміжних речовин композицій за винаходом, на біодоступність ізоксазолінового активного агента, демонструється за допомогою Фігури 5. Даний графік порівнює концентрацію ізоксазолінового активного агента (сполука А), що доставляється з м'яких жувальних композицій за винаходом, розроблених для доставки 20 мг/кг і 40 мг/кг маси тіла, із введенням розчину активного агента в поліетиленгліколі/спирті в концентрації 25 мг/кг маси тіла. На фігурі показано, що м'які жувальні композиції за винаходом забезпечують значно вищий рівень у плазмі, навіть при дозуванні дуже низького рівня у порівнянні з розчином активного агента (20

мг/кг жувальної композиції в порівнянні з 25 мг/кг розчину). Це є особливо дивним, тому що жувальні композиції представлені у формі твердої речовини, яка повинна розпадатися й повністю вивільняти й розчиняти активний агент для ефективного усмоктування під час поглинання. Можна було б очікувати одержання розчину для забезпечення більш високої біодоступності, тому що активний агент повністю розчиняється при введенні. Значно вища біодоступність, що досягається з жувальних композицій за винаходом, є очевидним результатом неактивних допоміжних речовин у композиції, а не природної проникності активного агента, тому що використовується та сама активна речовина.

Дивно висока біодоступність ізоксазолінових активних агентів у пероральних ветеринарних композиціях за винаходом значно сприяє швидкому початку дії й винятково тривалій ефективності проти паразитиформних кліщів і бліх. Таким чином, у деяких втіленнях здатність композицій до безпечного й передбачуваного досягнення цільової концентрації ізоксазолінового активного агента в кровотоку без дозування дуже високого рівня сполуки тварині разом з часом утримання активного агента в кровотоку приводить до чудового контролю над ектопаразитами, включаючи строк до близько 90 днів або більше для бліх. Цей строк ефективності від однократного введення пероральної дозованої форми негайного вивільнення є унікальним і разючим.

В іншому втіленні м'які жувальні композиції за винаходом можуть забезпечувати винятково високу й несподівану біодоступність паразитицидних активних агентів, які активні проти ендопаразитів. Таким чином, в одному втіленні м'які жувальні композиції за винаходом можуть забезпечувати біодоступність, щонайменше, близько 70 % щодо внутрішньовенного дозування паразитицида, обраного із групи, яка складається з активного агента-макроциклічного лактону, бензімідазольного агента, що включає тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, триклабендазол і фебантел; левамизолу, пірантелу, морантелу, клозантелу, клорсулону, аміноацетонітрильного активного агента й арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активного агента. В іншому втіленні м'які жувальні композиції за винаходом можуть забезпечувати біодоступність, щонайменше, близько 80 %, щонайменше, близько 85 % або, щонайменше, близько 90 % щодо внутрішньовенного дозування паразитицида, обраного з макроциклічного лактонового активного агента, бензімідазольного агента, що включає тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел; левамизолу, пірантелу, морантелу, клозантелу, клорсулону, аміноацетонітрильного активного агента й арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активного агента.

Ектопаразитицидні композиції

Зненацька було виявлено, що м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом, які включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент і фармацевтично прийнятний носій, які підходять для перорального введення тварині, безпечні й ефективні проти широкого спектра ектопаразитів протягом тривалого періоду часу. Наприклад, в одному втіленні винаходу м'які жувальні композиції за винаходом забезпечують захист із ефективністю, щонайменше, 90 % проти бліх (*C. felis*) протягом, щонайменше, 30 днів або, щонайменше, 36 днів, що виміряне проти неопрацьованих контролів згідно зі способами, описаними в прикладах. В іншому втіленні м'які жувальні композиції винаходу забезпечують, щонайменше, 90 % ефективність проти бліх протягом, щонайменше, 44 днів або, щонайменше, 58 днів.

У деяких втіленнях винаходу композиції за винаходом, що включають щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент, забезпечують високий рівень ефективності проти бліх протягом періоду часу, що перевищує 60 днів. Наприклад, в одному втіленні композиції винаходу забезпечують ефективність, щонайменше, 90 % проти бліх протягом, щонайменше, 72 днів. В інших втіленнях композиції винаходу забезпечують ефективність, щонайменше, 90 % проти бліх протягом, щонайменше, 79 днів, протягом, щонайменше, 86 днів, або навіть протягом, щонайменше, 93 днів. В інших втіленнях дуже довго діючі пероральні композиції винаходу забезпечують ефективність, щонайменше, 90 % проти бліх протягом, щонайменше, близько 100 днів, щонайменше, близько 107 днів або навіть, щонайменше, близько 114 днів.

У ще одному втіленні м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент, забезпечують ефективність, щонайменше, 95 % проти бліх (*C. felis*) протягом, щонайменше, близько 30 днів або, щонайменше, близько 36 днів. У ще одному втіленні м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом забезпечують ефективність, щонайменше, близько 95 % протягом, щонайменше, близько 44 днів, щонайменше, близько 58 днів або протягом, щонайменше, близько 72 днів. Ще в інших втіленнях дуже довго діючі пероральні композиції за винаходом забезпечують ефективність, щонайменше, 95 % протягом, щонайменше, близько 79 днів, щонайменше, близько 86 днів або навіть близько 93 днів.

У ще одному втіленні винаходу м'які жувальні композиції, що включають ефективну кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента, забезпечують ефективність проти бліх близько 100 % протягом, щонайменше, близько 23 днів, щонайменше, близько 30 днів або, щонайменше, близько 36 днів. Ще в інших втіленнях композиції винаходу

забезпечують ефективність, щонайменше, 100 % проти бліх протягом, щонайменше, близько 44 днів, протягом, щонайменше, близько 58 днів, або протягом, щонайменше, близько 72 днів.

В іншому втіленні винаходу м'які жувальні ветеринарні композиції, що включають ізоксазоліновий активний агент, забезпечують ефективність проти паразитиформних кліщів, щонайменше, близько 90 % (включаючи, зокрема, *DermaCentor variabilis*, *Ixodes sCapularis*, *Amblyomma ameriCanum*, *RhipiCephalus sanguineus*, *Ixodes riCinus*, *DermaCentor retiCulatus* і *Ixodes holoCyClus*) протягом, щонайменше, близько 30 днів або протягом, щонайменше, близько 36 днів. У ще одному втіленні м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, близько 95 % протягом, щонайменше, близько 23 днів, щонайменше, близько 30 днів або протягом, щонайменше, близько 36 днів.

У деяких втіленнях дуже довго діючі пероральні ветеринарні композиції за винаходом, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент, забезпечують ефективність проти деяких видів паразитиформних кліщів, щонайменше, близько 90 % протягом, щонайменше, близько 44 днів, щонайменше, близько 58 днів або навіть близько 72 днів. В інших втіленнях пероральні ветеринарні композиції за винаходом забезпечують ефективність проти деяких видів паразитиформних кліщів, щонайменше, на близько 90 % протягом, щонайменше, близько 79 днів, протягом, щонайменше, близько 86 днів, протягом, щонайменше, 93 днів, протягом, щонайменше, близько 100 днів або навіть протягом, щонайменше, 107 днів. У деяких втіленнях пероральні композиції за винаходом забезпечують ефективність проти паразитиформних кліщів, щонайменше, близько 95 % протягом, щонайменше, близько 44 днів, протягом, щонайменше, близько 58 днів, або протягом, щонайменше, близько 72 днів або протягом, щонайменше, близько 79 днів. У деяких інших втіленнях композиції за винаходом будуть забезпечувати ефективність проти деяких видів паразитиформних кліщів, щонайменше, 95% протягом, щонайменше, близько 100 днів або навіть протягом, щонайменше, близько 107 ій (наприклад, проти *D. variabilis*). В інших втіленнях композиції за винаходом будуть забезпечувати навіть ефективність близько 100 % проти деяких видів паразитиформних кліщів протягом, щонайменше, близько 93 днів, протягом, щонайменше, близько 100 днів, або протягом, щонайменше, близько 107 днів. Цей дуже високий рівень ефективності проти паразитиформних кліщів для таких тривалих періодів часу від пероральної дозованої форми є разучим і не має прецеденту серед пероральних дозованих форм із негайним вивільненням. Крім того, пероральні композиції за винаходом виявилися раптом ефективними проти важких для контролю паразитиформних кліщів, що включають *Amblyomma ameriCanum* і інших.

Було виявлено, що м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент дуже швидко починають діяти проти паразитів, які шкодять тваринам. Наприклад, у деяких втіленнях винаходу м'які жувальні ветеринарні композиції за винаходом забезпечують ефективність, щонайменше, близько 15 %, щонайменше, близько 20 % або щонайменше, близько 30 % проти бліх (*C. felis*) усього через близько 30 хвилин після введення тварині в порівнянні з неопрацьованими контролюми згідно з вимірюваннями за допомогою методів, описаних у прикладах.

В інших втіленнях, м'які жувальні композиції за винаходом забезпечують ефективність, щонайменше, близько 30 %, щонайменше, близько 40 % або, щонайменше, близько 50 % проти бліх усього через близько 4 години після введення. В інших втіленнях, композиції за винаходом забезпечують ефективність, щонайменше, близько 50 %, щонайменше, близько 60 % або, щонайменше, близько 70 % проти бліх усього через близько 8 годин після введення тварині. В інших втіленнях, композиції за винаходом забезпечують ефективність, щонайменше, близько 85 %, щонайменше, близько 90 %, щонайменше, близько 98 % через близько 12 годин після введення композиції тварині. Цей знезацька швидкий початок дії ефективності є дуже важливим для ефективно підданих лікуванню тварин із установленими важкими ектопаразитними зараженнями.

Як правило, ізоксазолінові активні агенти можуть бути присутніми у композиції в концентрації від близько 0,1 до близько 40 % (мас./мас.). В іншому втіленні концентрація ізоксазолінових активних агентів становить близько від 0,1 до близько 30 % (мас./мас.). У деяких втіленнях винаходу ізоксазолінові активні агенти присутні в композиції в концентрації від близько 1 до близько 25 % (мас./мас.), від близько 1 до близько 20 % (мас./мас.), від близько 1 до близько 10 % (мас./мас.), від близько 1 до близько 5 % (мас./мас.), або від близько 1 до

близько 3 % (мас./мас.). Ще в інших втіленнях ізоксазолінові активні агенти присутні в композиції в концентрації від близько 0,1 до близько 5 % (мас./мас.), від близько 0,5 до близько 5 % (мас./мас.), від близько 0,5 до близько 3 % (мас./мас.), або від близько 1 до близько 3 % (мас./мас.). В інших втіленнях ізоксазолінові активні агенти присутні в концентрації від близько 3

до близько 6 % (мас./мас.), або від близько 5 до 10 % (мас./мас.). В інших втіленнях, ізоксазоліновий активний агент присутній у композиції у відносно більш високій концентрації в дозованій формі, включаючи від близько 5 % (мас./мас.) до близько 15 % (мас./мас.), від близько 10 % (мас./мас.) до близько 20 % (мас./мас.), від близько 10 % (мас./мас.) до близько 15 % (мас./мас.) або від близько 15 % (мас./мас.) до близько 25 % (мас./мас.).

Деякі дозовані одиниці можуть містити від близько 0,5 мг до близько 2000 мг, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента або ізоксазолінових активних агентів. В одному втіленні ізоксазоліновий активний агент присутній у композиції в кількості від близько 1 мг до близько 200 мг. Більш часто ізоксазоліновий активний агент присутній у кількості від близько 1 мг до близько 150 мг або від близько 10 мг до близько 150 мг на жувальну одиницю. У деяких втіленнях кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента в дозованій одиниці становить від близько 5 мг до близько 50 мг, від близько 1 мг до близько 30 мг, або від близько 5 мг до близько 30 мг. В інших втіленнях кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента в дозованій одиниці за винаходом становить від близько 1 мг до близько 20 мг або від близько 1 мг до близько 15 мг. В інших втіленнях дозовані одиниці будуть містити від близько 50 мг до близько 150 мг, від близько 50 мг до близько 100 мг, або від близько 75 мг до близько 140 мг, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента.

В інших втіленнях кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента буде становити від близько 100 мг до близько 2000 мг на дозовану одиницю. Більш часта кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента в дозованій одиниці буде становити від близько 100 мг до близько 1500 мг, від близько 100 мг до близько 1000 мг або від близько 500 мг до близько 1200 мг на дозовану одиницю.

Додаткові Активні Агенти

В іншому аспекті винаходу пропонуються пероральні ветеринарні композиції, що включають м'які жувальні композиції й жувальні таблетовані композиції, які включають один або декілька додаткових системно діючих активних агентів. Активні агенти, які можуть бути включені в композицію, можуть бути з різних класів системно діючих паразитицидів і можуть бути включені в пероральні ветеринарні композиції за винаходом індивідуально або в комбінації з ізоксазоліновим активним агентом і/або з іншими системно діючими ектопаразитицидами, що включають, зокрема, один або декілька спінозинів або спінозоїдів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька арилпіразолів і один або декілька неонікотиноїдів. Коли композиції включають комбінацію системно діючого ектопаразитицидного агента в комбінації з ектопаразитицидним агентом, що включають, зокрема, ізоксазоліновий активний агент, композиції будуть ефективні проти ектопаразитних і ектопаразитних інфекцій і інфекцій.

В одному втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у комбінації, щонайменше, з одним іншим системно діючим активним агентом, який активний проти ектопаразитів, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. В іншому втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент, у комбінації, щонайменше, з одним системно діючим активним агентом, який активний проти ектопаразитів, разом з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

У деяких втіленнях, додаткові активні агенти, об'єднані з ізоксазоліновим активним агентом, можуть включати, зокрема, акарициди, антигелмінтики, інсектициди й інші паразитициди різних класів, представлені в даному документі.

В іншому втіленні м'які жувальні композиції також можуть включати ветеринарні терапевтичні агенти. Ветеринарні фармацевтичні агенти, які можуть бути включені в композиції за винаходом, добре відомі в даній області (див., наприклад, Plumb's Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) or The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) і включають, без обмеження перерахованим, акарбозу, ацепромазин maleат, ацетамінофен, ацетазоламід, ацетазоламід натрію, оцтову кислоту, ацетогідроксамову кислоту, ацетилцистеїн, ацитретин, ацикловір, альбендазол, альбутерол сульфат, альфентаніл, алопуринол, алпразолам, альтреногест, амантадин, амікацин сульфат, амінокапронову кислоту, амінопентамід гідросульфат, амінофілін/теофілін, амідарон, амітриптилін, амлодипін безилат, хлорид амонію, молібденат амонію, амоксицилін, клавуланат калію, амфотерицин В дезоксихолат, амфотерицин В на основі ліпідів, ампіцилін, ампроліум, антациди (пероральні), антивенін, апоморфін, апраміцин сульфат, аскорбінову кислоту, аспарагіназу, аспірин,

атенолол, атіпамезол, атракуріум безилат, атропіну сульфат, ауранофін, ауротіоглюкозу, азаперон, азатіоприн, азитроміцин, баклофен, барбітурати, беназеприл, бетаметазон, бетанхол хлорид, бісакодил, саліцилат вісмуту, блеоміцин сульфат, болденон ундециленат, броміди, бромокриптин мезилат, буденозид, бупренорфін, буспірон, бусульфат, буторфанол тартрат, 5 каберголін, кальцитонін лососся, кальцитрол, солі кальцію, каптоприл, карбеніцилін інданіл натрій, карбімазол, карбоплатин, карнітин, карпрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолін натрію, цефіксим, клорсулон, цефоперазон натрію, цефотаксим натрію, цефотетан динатрію, цефокситин натрію, цефподоксим проксетил, цефтазідим, цефтіофур натрію, цефтіофур, 10 цефтриаксон натрію, цефалексин, цефалоспорици, цефалірін, вугілля (активоване), хлорамбуцил, хлорамфенікол, хлордіазепоксид, хлордіазепоксид +/- клідиній бромід, хлоротіазид, хлорфеніраміл малеат, аміназин, хлорпропамід, хлортетрациклін, хоріонічний гонадотропін (ХГЧ), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цізаприд, цисплатин, цитрат солі, кларитроміцин, клемастин фумарат, кленбутерол, кліндаміцин, клофазимін, кломіпрамін, клоназепам, клофелін, клопростенол натрію, клоразепат дикалію, клорсулон, клоксацилін, 15 кодеїну фосфат, колхіцин, кортикотропін (АКТГ), косинтропін, циклофосфамід, циклоспорин, ципрогептадин, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин/актиноміцин D, дальтепарин натрію, даназол, дантролен натрію, дапсоном, декоквінат, дефероксамін мезилат, дераксоксид, деслорелін ацетат, десмопресин ацетат, дезоксикортикостерон півалат, детомідин, дексаметазон, декспантенол, дексразоксан, декстран, діазепам, діазоксид (пероральний), 20 дихлорфенамід, диклофенак натрію, диклоксацилін, діетилкарбамазин цитрат, діетилстилбестрол (DES), дифлоксацин, дігосин, дигідротакістерол (DHT), дилтіазем, дименгідринат, димеркапрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамін, дифенілгідрамін, дизопірамід фосфат, добутамін, докузат/DSS, доласетрон мезилат, домперидон, допамін, дорамектин, Доксапрам, доксілін, доксорубіцин, доксициклін, едетат кальцію динатрію кальцію ЕДТА, едрофоній хлорид, еналаприл/еналаприлат, еноксапарин натрію, енрофлоксацин, сульфат ефедрин, адреналін, епоетин/еритропоетин, еприномектин, епсирантел, еритроміцин, есмолол, естрадіол ципіонат, етакринову кислоту/етакринат натрію, етанол (спирт), етидронат натрію, етодолак, етомідат, агенти евтаназії w/фенобарбітал, 25 фамотидин, жирні кислоти (незамінні/омега), фелбамат, фентаніл, сульфат заліза, філграстим, фінастерид, фіпроніл, флорфенікол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизон ацетат, флумазеніл, флуметазон, флуніксин меглумін, фторурацил (5-ФУ), флуоксетин, флутиказону пропіонат, флувоксамін малеат, фомепізол (4-MP), фуразолідон, фурсемід, габапентин, гемцитабін, гентаміцин сульфат, глімепірид, гліпізид, глюкагон, глюкостероїдні агенти, глюкозамін/хондроїтин сульфат, глутамін, глібенкламід, гліцерин (пероральний), глікопіролат, 35 гонадорелін, гризеофульвін, гвайфенезин, галотан, гемоглобін глутамер-200 (OXYGLOBIN®), гепарин, гідроксиетилкрохмал, гіалуронат натрію, гідразалін, гідрохлоротіазид, гідроксидон бітарат, гідрокортизон, гідроморфон, гідроксисечовину, гідроксизин, іфосфамід, імідакловід, імідокарб дипропіонат, імпенем-циластатин натрію, іміпрамін, інамріон лактат, інсулін, інтерферон альфа-2а (людський рекомбінантний), йодид (натрію/калію), сироп іпекакуани, 40 іподат натрію, декстран заліза, ізофлуран, ізопротеренол, ізотретиноїн, ізоксуприн, ітраконазол, івермектин, каолін/пектин, кетамін, кетокконазол, кетопрофен, кеторолак трометамін, лактулоза, лейпроліда, левамизол, леветирацетам, левотироксин натрію, лідокаїн, лінкоміцин, ліотиронін натрію, лізіноприл, ломустин (CCNU), луфенурон, лізин, магній, маніт, марбофлоксацин, мехлоретамін, меклізін, меклофенамову кислоту, медетомідин, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, меларсомін, мелатонін, 45 мелоксикан, мелфалан, меперідин, меркаптопурин, меропенем, метформін, метадон, метазоламід, уротропін мигдально-кислий/гіпурат, метимазол, метіонін, метокарбамол, метогексикал натрію, метотрексат, метоксифлуран, метиленовий синій, метилфенідат, метилпреднізолон, метоклопамід, метопролол, метронідазол, мексилетин, міболерлон, 50 мідазолам мілбеміциноксим, мінеральну олію, міноциклін, мізопростол, мітотан, мітоксантрон, морфіну сульфат, моксидектин, налоксон, мандролон деканоат, напроксен, наркотичні (опіатні) агоністи анальгетики, неоміцин сульфат, неостигмін, ніацинамід, нітазоксанид, нітенпірам, нітрофурантоїн, нітрогліцерин, нітропрусид натрію, нізатидін, новобіоцин натрію, ністатин, октреотиду ацетат, олсалазин натрію, омепрозол, ондансетрон, опіатів протипоносні, 55 орбіфлоксацин, оксацилін натрію, оксазепаму, оксибутилін хлориду, оксиморфон, окситетрациклін, окситоцин, памідронат динатрію, панкреліпази, панкуроній бромід, паромоміцин сульфат, парозетин, пеніциламін, пеніциліни, пеніцилін G, пеніцилін V калію, пентазоцин, фенобарбітал натрію, пентозанполісульфат натрію, пентоксифілін, перголід мезилат, фенобарбітал, феноксибензамін, фенілбутазон, фенілефрин, фенілпропаноламін, 60 фенітоїн натрію, феромони, парентерал фосфат, фітонадіон/вітамін K-1, пімобендан, піперазин,

пірліміцин, піроксикам, полісульфатовані глікозаміноглікани, поназурил, хлорид калію, пралідоксим хлорид, празозин, преднізолон/преднізон, примідон, прокаїнамід, прокарбазин, прохлорперазин, пропантелін бромід, ін'єкції *Propionibacterium asnes*, пропофол, пропранолол, протаміну сульфат, псевдоефедрин, *psyllium hydrophilic mucilloid*, піридоциклін бромід, піриламін малеат, піриметамін, хінакрин, хінідин, ранітідин, рифампіцин, s-аденозил-метіонін (SAME), фізіологічний розчин/гіперосмотичне проносне, селамектин, селегілін/l-депреніл, сертралін, севеламер, севофлуран, сілімарин/розторопша, бікарбонат натрію, натрію полістиролу сульфат, стібоглюконат натрію, сульфат натрію, тіосульфат натрію, соматотропін, соталол, спектиноміцин, спіронолактон, станозолол, стрептокіназа, стрептозоцин, димеркаптосукцинову кислоту, хлорид сукцинілхолін, сукральфат, суфентаніл цитрат, сульфохлорпіридазин натрію, сульфадіазин/триметроприм, сульфаметоксазол/триметоприм, сульфадиметоксин, сульфадиметоксин/ометоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалін, тербенафлін, сульфат тербуталіну, тестостерон, тетрациклін, тіацетарсамід натрію, тіамін, тіогуанін, тіопентал натрію, тіотепа, тіреотропін, тіамулін, тікарцилін динатрію, тілетамін/золазепам, тілмоксин, тіопронін, тобраміцин сульфат, токаїнід, толазолін, толфенамову кислоту, топірамат, трамадолу, трімцінолон ацетонід, триентин, трилостан, тримепраксин тартрат w/преднізолон, трипеленамін, тілозин, урдосіол, вальпроєву кислоту, ванадій, ванкоміцин, вазопресин, векуронію бромід, верапаміл, сульфат вінбластину, вінкрисдин сульфат, вітамін E/селен, варфарин натрію, ксилазин, йохімбін, зафірлукаст, зідовудин (AZT), ацетат цинку/сульфат цинку, зонісамід і їх суміші.

В одному втіленні винаходу в пероральні ветеринарні композиції за винаходом можуть бути включені арилпіразольні сполуки, такі як фенілпіразоли. Арилпіразоли відомі в даній області й підходять для комбінації з ізоксазоліновими сполуками в м'яких жувальних композиціях за винаходом. Приклади таких арилпіразольних сполук включають зокрема сполуки, описані в Патентах США No. 6 001 384; 6 010 710; 6 083 519; 6 096 329; 6 174 540; 6 685 954, 6 998 131 і 7 759 381 (кожний з яких включений у даний документ посиланням). Особливо кращий арилпіразольний активний агент є фіпроніл. В одному втіленні арилпіразол може бути включений у м'які жувальні композиції в комбінації з одним або декількома ізоксазоліновими активними агентами, одним або декількома макроциклічними лактонами, однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозоїду, з бензімідазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотиноїдами або одним або кількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами або з їхньою комбінацією.

В іншому втіленні винаходу в композиції за винаходом можуть бути включені один або кілька макроциклічних лактонів або лактамів, які діють у якості акарициду, антигельмінтного агента й/або інсектициду. Активні агенти-макроциклічні лактони є дуже потужними й можуть бути включені в композиції індивідуально або в комбінації з одним або декількома ізоксазоліновими активними агентами, однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозоїду, з бензімідазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотиноїдами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами або з їх комбінацією. Крім того, в одному втіленні, пероральні ветеринарні композиції за винаходом можуть включати комбінацію двох або декількох макроциклічних лактонових активних агентів, індивідуально або в комбінації з іншими системно діючими активними агентами. Щоб уникнути сумнівів, термін "макроциклічний лактон" при використанні в даному документі включає як природні, так і напівсинтетичні сполуки авермектину й мілбеміцину.

Макроциклічні лактони, які можуть використовуватися в композиціях за винаходом, включають, зокрема, природно отримані сполуки авермектинів (наприклад, включаючи компоненти, позначені як A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} і B_{2b}) і мілбеміцину, напівсинтетичні авермектини й мілбеміцини, сполуки авермектин моносахариду й авермектин аглікону. Приклади сполук макроциклічних лактонів, які можуть використовуватися в композиціях, включають, зокрема, абамектин, димадектин, дорамектин, емамектин, еприномактин, івермектин, латідектин, лепідектин, селамектин, ML-1,694,554 і мілбеміцини, що включають, зокрема, мілбемектин, мілбеміцин D, мілбеміцин A₃, мілбеміцин A₄, мілбеміцин оксим, моксидектин і немадектин. Також включені 5-оксо й 5-оксим похідні зазначених авермектинів і мілбеміцинів.

Сполуки макроциклічних лактонів відомі в даній області й можуть бути легко отримані комерційно або за допомогою методів синтезу, відомих у даній області. Посилання зроблене на

широко доступну технічну й комерційну літературу. Для авермектинів, івермектину й абамектину посилання може бути зроблене, наприклад, на роботу "Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, опубліковано Springer Verlag., або Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Для дорамектину можна порадити "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Для мілбеміцинів можна зробити посилання серед іншого на Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Патент США No. 4,134,973 і EP 0 677 054, кожний з яких включений у даний документ посиланням.

Структура авермектинів і мілбеміцинів тісно пов'язана, наприклад, шляхом загального комплексного 16-членного макроциклічного лактонового кільця. Натуральні продукти авермектинів розкриті в Патенті США No. 4 310 519, і сполуки 22,23-дигідро авермектину розкриті в Патенті США No. 4 199 569. Також згадані серед інших Патентах США No. 4 468 390, 5 824 653, EP 0 007 812 A1, Патентна специфікація Великобританії 1 390 336, EP 0 002 916, і Патент Нової Зеландії No. 237 086. Природні мілбеміцини описані в Патенті США No. 3 950 360, а також у різних посиланнях, процитованих в "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латідектин описаний в "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Напівсинтетичні похідні цих класів сполук добре відомі в даній області й описані в Патентах США No. 5 077 308, 4 859 657, 4 963 582, 4 855 317, 4 871 719, 4 874 749, 4 427 663, 4 310 519, 4 199 569, 5 055 596, 4 973 711, 4 978 677, 4 920 148 і EP 0 667 054, кожний з яких включений у даний документ посиланням.

В одному втіленні, пероральні ветеринарні композиції за винаходом, які включають м'які жувальні композиції і жувальні таблетовані композиції включають ефективну кількість, щонайменше, одного абамектину, димадектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латідектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміцину A₃, мілбеміцину A₄, мілбеміцин оксиму, моксидектину або немадектину або їх комбінації. В іншому втіленні, у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість, щонайменше, одного абамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, дорамектину або селамектину або їх комбінації. У ще одному втіленні м'які жувальні композиції ветеринарні композиції за винаходом включають ефективну кількість, щонайменше, одного з івермектину, мілбемектину, мілбеміцин оксиму або моксидектину, або їх комбінації.

В іншому втіленні пропонуються пероральні ветеринарні композиції, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у комбінації з абамектином, димадектином, дорамектином, емаектином, еприномектином, івермектином, латідектином, лепімектином, селамектином, мілбемектином, мілбеміцином D, мілбеміцином A₃, мілбеміцином A₄, мілбеміцин оксिमом, моксидектином або немадектином або їх комбінацією. У ще одному втіленні пропонуються пероральні ветеринарні композиції, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у комбінації з абамектином, емаектином, еприномектином, івермектином, дорамектином або селамектином або з їхньою комбінацією.

У ще одному втіленні пропонуються м'які жувальні ветеринарні композиції, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент формули (I), формули (II), формули (III) або формули (IV) у комбінації з ефективною кількістю івермектину, мілбемектину, мілбеміцину, мілбеміцин оксиму або моксидектина або їх комбінації.

В іншому втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість, щонайменше, однієї зі сполуки А, сполуки В, сполуки 1.001 - 1.025 або сполуки 2.001 - 2.018 у комбінації з ефективною кількістю абамектину, димамектину, дорамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, латідектину, лепімектину, селамектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміцину A₃, мілбеміцину A₄, мілбеміцин оксиму, моксидектину або немадектину або їх комбінації. В іншому втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість, щонайменше, однієї зі сполуки А, сполуки В, сполуки 1.001 - 1.025 або сполуки 2.001 - 2.018 у комбінації з ефективною кількістю абамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, дорамектину або селамектину або їх комбінації. У ще одному втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість, щонайменше, однієї зі сполуки А, сполуки В, сполуки 1.001 - 1.025 або сполуки 2.001 - 2.018 у комбінації з ефективною кількістю, щонайменше, одного з івермектину, мілбемектину, мілбеміцину D, мілбеміцину A₃, мілбеміцину A₄, мілбеміцин оксиму, моксидектину або немадектину або їх комбінації.

У деяких втіленнях жувальні ветеринарні композиції можуть включати комбінацію,

щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента із двома різними макроциклічними лактоновими активними агентами.

У ще одному втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість сполуки А у комбінації з ефективною кількістю абамектину, емабектину, еприномектину, івермектину або селамектину або їх комбінації. У ще одному втіленні у винаході пропонується м'яка жувальна ветеринарна композиція, що включає ефективну кількість сполуки А у комбінації з ефективною кількістю івермектину, мілбеміцин оксиму або моксидектину, або їх комбінації.

В іншому втіленні винаходу пропонується композиція, що включає клас акарицидів або інсектицидів, відомих як регулятори росту комах (IGR). Активні агенти IGR можуть бути включені в пероральні ветеринарні композиції за винаходом. Активні агенти IGR можуть бути включені в композицію індивідуально або в комбінації з, щонайменше, одним ізоксазоліновим активним агентом, або з іншими системно діючими активними агентами, описаними в даному документі, включаючи, зокрема, один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозину, одну або кілька сполук спінозоїду, бензімідазол, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію. Сполуки, що належать до даної групи, добре відомі практикам і представляють широкий спектр різних хімічних класів. Усі ці сполуки діють шляхом перешкоди розвитку й росту комах-паразитів. Регулятори росту комах описані, наприклад, у Патентах США No. 3 748 356, 3 818 047, 4 225 598, 4 798 837, 4 751 225, EP 0 179 022 або U.K. 2 140 010, а також у Патентах США No. 6 096 329 і 6 685 954 (кожний і яких включений у даний документ посиланням).

В одному втіленні композиції за винаходом можуть включати сполуку IGR, яка імітує ювенільний гормон, що модулює рівень ювенільних гормонів у комах. Приклади імітаторів ювенільного гормону включають азадирактин, діофенолан, феноксиарб, гідропрен, кінопрен, метопрен, пірипроксифен, тетрагідроазадирактин і 4-хлор-2(2-хлор-2-метил-пропіл)-5-(6-йод-3-піридилметокси)піридазин-3(2H)-он. В іншому втіленні, композиції за винаходом включають ізоксазолінову сполуку в комбінації з метопреном або пірипроксифен і фармацевтично прийнятний носій.

В іншому втіленні, композиції за винаходом включають сполуку IGR, яка є інгібітором синтезу хітину. Інгібітори синтезу хітину включають хлорфлуазурон, циромазин, дифлубензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлуморон, лufenурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлуморон, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенілсечовину, 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-фенілсечовину й 1-(2,6-дифторбензоіл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовину.

У деяких втіленнях, композиції за винаходом можуть включати один або декілька протинематодних агентів, що включають, зокрема, активні агенти серед сполук класів бензімідазолів, імідазотіазолів, тетрагідропіримідинів і органофосфатів. У деяких втіленнях у композиції можуть бути включені бензімідазоли, що включають, зокрема, тіабендазол, камбендазол, парбендазол, оксibenдазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, циклобендазол, фебантел, тіофанат і його О, О-диметил аналог. Вищезгадані активні агенти можуть бути включені в композиції індивідуально або в комбінації з іншими системно діючими паразитицидами, описаними в даному документі, що включають, зокрема, один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію.

В інших втіленнях, композиції можуть включати імідазотіазольні сполуки, що включають зокрема, тетрамідол, левамизол і бутамизол індивідуально або в комбінації з одним або декількома системно діючими активними агентами, описаними в даному документі, що включають, зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензімідазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол, фебантел; пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію.

В інших втіленнях композиції за винаходом можуть включати тетрагідропіримідинові активні агенти, що включають, зокрема, пірантел, оксантел і морантел індивідуально або в комбінації з одним або декількома системно діючими активними агентами, що включають, зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензimidазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел; левамизол, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію.

Придатні фосфаторганічні активні агенти включають, зокрема, кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос і дихлофос, гептенофос, мевінфос, монокротофос, ТЕРР і тетрахлорвінфос.

В інших втіленнях, композиції можуть включати протинематодні сполуки фенотіазину, піперазину у вигляді нейтральної сполуки й у вигляді різних сольових форм, діетилкарбамазин, феноли, такі як дизофенол, сполуки миш'яку, такі як арсенамід, етаноламіни, такі як бефеніум, теніум клозилат, і метирідин; ціанінові барвники, включаючи пірвініум хлорид, пірвініум памоат і дитіазанін йодид; ізотіоціанати включаючи бітосканат, сурамін натрій, фталофін, і різні природні продукти, включаючи, зокрема, гігроміцин В, α -сантонін і каїнову кислоту. Ці протинематодні активні агенти можуть бути включені в композиції індивідуально або в комбінації з одним або декількома системно діючими паразитицидами, описаними в даному документі.

В інших втіленнях композиції за винаходом можуть включати протитрематодні агенти. Придатні протитрематодні агенти включають, зокрема, мірацили, такі як мірацил D і міразан; празиквантел, клоназепам і його 3-метил похідне, олтипраз, лукантон, пікантон, оксамніхін, амосканат, нірідазол, нітросилін, різні бісфенолу сполуки, відомі в даній області, у тому числі гексахлорфен, бітінол, бітінол сульфоксид і меніклофолан; різні саліциланілідні сполуки, включаючи трибромсалан, оксиклозанід, кліоксанід, рафоксанід, нітроксиніл, бротіанід, бромоксанід і клозантелу; триклабендазол, діамфенетид, клорсулон, гетолін і еметин.

Протицестодні сполуки також можуть переважно використовуватися в композиціях за винаходом, включаючи, зокрема, ареколін у різних сольових формах, бунамідин, ніклозамід, нітросканат, паромоміцин, паромоміцин II, празиквантел і еписипрантел.

Протинематодні, протитрематодні й протицестодні активні агенти, описані вище, можуть бути включені в композиції індивідуально або в комбінації з одним або декількома системно діючими активними агентами, описаними в даному документі, включаючи, зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензimidазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, і фебантел; левамизол, пірантел, морантел, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію.

У ще одному втіленні композиції за винаходом можуть включати інші активні агенти, які ефективні проти паразитів-артроподів. Придатні активні агенти включають, зокрема, бромоциклен, хлордан, ДДТ, ендосульфат, ліндан, метоксихлор, токсафеном, бромофос, бромофос-етил, карбофенотіон, хлорфенвінфос, хлорпірифос, кротоксифос, цитіоат, діазинон, дихлорентіон, диметоат, диоксатіон, етіон, фамфур, фенітротіон, фентіон, фоспірат, йодофос, малатіон, налед, фозалон, фосмет, фоксим, пропетамфос, роннел, стірофос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, піретрини, ресметрин, бензилбензоат, сірковуглець, кротамітон, дифлубензурон, дифеніламін, дисульфірам, ізоборніл тіоціанато ацетат, метопрен, моносулфірам, піренонілбутоксид, ротенон, трифенілолова ацетат, трифенілоловий гідроксид, ДЕТА, диметилфталат, і сполуки 1,5а, 6,9,9а,9б-гексагідро-4а(4Н)-добензофуран-карбоксамальдегід (MGK-11), 2-(2-етилгексил)-3а,4,7,7а-тетрагідро-4,7-метано-1Н-ізоіндол-1,3 (2Н) діон (MGK-264), 2,5-дипропіл-піридиндикарбоксилат (MGK-326) і 2 (октилтіо) етанол (MGK-874).

В іншому втіленні протипаразитний агент, який може бути включений у м'яку жувальну ветеринарну композицію, може являти собою активний пептид або білок, що включає, зокрема, депсипептиди, які діють у нейром'язовому з'єднанні шляхом стимуляції пресинаптичних рецепторів, що належать до сімейства секретинових рецепторів, приводячи в результаті до паралічу й смерті паразитів. В одному втіленні депсептиду, депсептид є емодепсептидом (див. Wilson et al., Parasitology, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

В іншому втіленні композиції за винаходом можуть включати активний агент із неонікотиноїдного класу паразитицидів. Неонікотиноїди зв'язують і інгібують специфічні нікотинові ацетилхолінові рецептори. В одному втіленні неонікотиноїдний інсектицидний агент, який може поєднуватися з ізоксазоліновою сполукою з утворенням місцевої композиції за винаходом, є імідаклопридом. Агенти даного класу описані, наприклад, у Патенті США No. 4 742 060 або в EP 0 892 060 (обоє включені в даний документ посиланням). В іншому втіленні композиції можуть включати нітенпірам, інший активний агент неонікотиноїдного класу пестицидів. Використання нітенпіраму для контролю бліх описане в Патенті США № 5750548, який включений у даний документ посиланням у повному обсязі. Неонікотиноїдні активні агенти можуть бути включені в композиції індивідуально або в комбінації з одним або декількома системно діючими активними агентами, описаними в даному документі, що включають зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензimidазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел; левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію. В іншому втіленні м'які жувальні композиції за винаходом включають ізоксазолінову сполуку А у комбінації з нітенпірамом і/або імідаклопридом.

У деяких інших втіленнях винаходу інсектицидний агент, який може поєднуватися з композиціями за винаходом, є семікарбазоном, таким як метафлумізон.

В іншому втіленні композиції за винаходом можуть переважно включати суміш однієї або декількох ізоксазолінових сполук, відомих у даній області, додатково або замість ізоксазолінових активних агентів, описаних вище. Ці активні агенти описані в US 2010/0254960 A1, US 2011/0159107, US 2012/0309620, US 2012/0030841, US 2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US 7951828 & US 7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828 і US 7,662,972, кожний з яких включений у даний документ посиланням у повному обсязі.

В іншому втіленні винаходу нодуліспорова кислота і її похідні може бути додана до композицій за винаходом. Ці композиції використовуються для лікування або запобігання інфекцій у людей і тварин і описані, наприклад, у Пат. США No. 5 399 582, 5 962 499, 6 221 894 і 6 399 786, кожний з яких включений у даний документ посиланням у повному обсязі. Композиції можуть включати одне або декілька з відомих у даній області похідних нодуліспорової кислоти, що включають усі стеріоізомери, такі як описані в літературі, процитованій вище.

В іншому втіленні антигельмінтні сполуки класу аміноацетонітрильних сполук (AAD), таких як монепантел (ZOLVIX) і тому подібні, можуть бути додані в композиції за винаходом. Ці сполуки описані, наприклад, в US 7 084 280, Ducray et al. (включене в даний документ посиланням); Sager et al., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 March 2008, 176-181. Сполуки класу AAD можуть бути включені в пероральні ветеринарні композиції за винаходом індивідуально або в комбінації разом з одним або декількома системно діючими паразитицидами, описаними в даному документі, що й включають, зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензimidазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел; левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію.

Композиції за винаходом також можуть включати арилоазол-2-іл ціаноетиламіно сполуки, такі як описані в Патенті США No. 8 088 801 від Soll et al., який включений у даний документ посиланням, і тіоамідні похідні цих сполук, як описано в Патенті США No. 7 964 621 від Le Hir de Fallois, який також включений у даний документ посиланням. Арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активні агенти, які є системно діючими проти ендопаразитів, можуть використовуватися

індивідуально в пероральних композиціях за винаходом або в деяких втіленнях у комбінації з одним або декількома системно діючими паразитицидами, описаними в даному документі, що й включають, зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензімідазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел або з антигельмінтиками інших класів, що включають левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів (AAD) або їх комбінацію.

Композиції за винаходом також можуть включати парагерксамідні сполуки й похідні цих сполук, що включають дерквантел (see Ostlind et al., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; and Ostlind et al., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). Сімейство парагерксамідних сполук є відомий клас сполук, який включає спіродіоксепіноіндольне ядро, з активністю проти деяких паразитів (див. Tett. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, і J. Antibiotics 1991, 44, 492). Крім того, структурно споріднене сімейство сполук маркфортину, таких як маркфортини A-C, також відоме й може поєднуватися із композиціями за винаходом (див. J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 і Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Додаткові посилання на парагерксамідні похідні можна знайти, наприклад, в WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 і US 2010/0197624, у Пат. США 5 703 078 і в Пат. США 5 750 695, кожний з яких включений у даний документ посиланням у повному обсязі. В одному втіленні парагерксамідні й/або маркфортинові активні агенти можуть бути включені індивідуально в пероральні ветеринарні композиції за винаходом. В інших втіленнях, парагерксамідні й/або маркфортинові активні агенти можуть бути об'єднані, щонайменше, з одним додатковим системно діючим активним агентом, описаним у даному документі, що й включають, зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензімідазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел, або антигельмінтики інших класів, що включають левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію.

В іншому втіленні винаходу композиції можуть включати спінозиновий активний агент, отриманий за допомогою ниркових актиноміцетів *Saccharopolyspora spinosa* (див., наприклад, Salgado V.L. and Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance" in Comprehensive Molecular Insect Science, vol. 6, pp. 137-173, 2005), або напівсинтетичний спінозоїдний активний агент. Спінозини, як правило, відносяться до факторів або до компонентів A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, або Y, і будь-які із цих компонентів або їх комбінації можуть використовуватися в композиціях за винаходом. Спінозинова сполука може являти собою 5,6,5-трициклічну кільцеву систему, конденсовану з 12-членним макроциклічним лактоном, нейтральним цукром (рамнозою), і аміноцукром (форосаміном). Ці й інші природні спінозинові сполуки, що включають 21-бутеніл спінозин, отриманий з *Saccharopolyspora ragosa*, який може використовуватися в композиціях за винаходом, можуть бути отримані за допомогою ферментації за допомогою відповідних способів, відомих у даній області. Інші спінозинові сполуки, які можуть використовуватися в композиціях за винаходом, описані в Пат. США No. 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 і 6 001 981, кожний з яких включений у даний документ посиланням у повному обсязі. Спінозинові сполуки можуть включати, зокрема, спінозин A, спінозин D, спінозад, спінеторам або їх комбінацію. Спінозад є комбінацією спінозину A і спінозину D, а спінеторам є комбінацією 3'-етокси-5,6-дигідро спінозину J і 3'-етоксиспінозину L.

В одному втіленні пропонуються пероральні ветеринарні композиції, що включають м'які жувальні композиції й жувальні таблетовані композиції, що включають спінозиновий і/або спінозоїдний активний агент. У деяких втіленнях композиції можуть містити комбінацію із двох або декількох спінозинових і/або спінозоїдних активних агентів. Наприклад, в одному втіленні композиції можуть включати спінозад, який є комбінацією спінозину A і спінозину D. Інші комбінації також передбачаються. В іншому втіленні, композиції можуть включати спінозиновий і/або спінозоїдний активний агент або їх комбінацію в комбінації з одним або декількома додатковими системно діючими активними агентами, описаними в даному документі, що й

включають, зокрема, один або декілька ізоксазолінових активних агентів, один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів, одну або кілька сполук спінозину або спінозоїду, один або декілька бензิมідазольних агентів, що включають тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфенбендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел, або
5 антигельмінтики інших класів, що включають левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиноїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів або їх комбінацію.

Взагалі активний агент, що системно діє (відмінний від ізоксазолінового активного агента формули (I), (II), (III) або (IV), описаного вище) включений у дозовані одиниці за винаходом в кількості від близько 0,1 мкг до близько 1000 мг. Як правило, активний агент включений у кількості від близько 10 мкг до близько 500 мг, від близько 10 мкг до близько 400 мг, від близько 1 мг до близько 300 мг, від близько 10 мг до близько 200 мг або від близько 10 мг до близько 100 мг. Більш часто активний агент присутній у кількості від близько 5 мг до близько 50 мг у
15 композиціях за винаходом.

Концентрація системно діючих активних агентів (відмінних від ізоксазолінового активного агента формули (I), (II), (III) або (IV), описаного вище) у м'яких жувальних композиціях за винаходом, як правило, буде становити від близько 0,01 % до близько 30 % (мас./мас.) залежно від потужності активного агента. У деяких втіленнях для дуже сильних активних агентів, що
20 включають, зокрема, макроциклічний лактоновий активний агент, концентрація активного агента буде, як правило, становити від близько 0,01 % до близько 10 % (мас./мас.), від близько 0,01 до близько 1 % (мас./мас.), від близько 0,01 % до близько 0,5 % (мас./мас.), від близько 0,1 % до близько 0,5 % (мас./мас.) або від близько 0,01 % до близько 0,1 % (мас./мас.). В інших втіленнях концентрація активного агента буде, як правило, становити від близько 0,1 % до близько 2 %
25 (мас./мас.) або від близько 0,1 % до близько 1 % (мас./мас.).

В інших втіленнях напівсинтетичний активний агент (відмінний від ізоксазолінового активного агента формули (I), (II), (III) або (IV), описаного вище) буде, як правило, присутнім у більш високих концентраціях для досягнення цільової ефективності. У деяких втіленнях, активний агент буде присутній у концентрації від близько 1 % до близько 30 % (мас./мас.), від
30 близько 1 % до близько 20 % (мас./мас.), або від близько 1 % до близько 15 % (мас./мас.). Ще в інших втіленнях, активний агент буде присутній у концентрації від близько 5 % до близько 20 % (мас./мас.) або від близько 5 % до близько 15 % (мас./мас.) у композиції.

У різних втіленнях винаходу системно діючий активний агент (відмінний від ізоксазолінового активного агента формули (I), (II), (III) або (IV), описаного вище) може бути включений у композицію для доставки дози від близько 0,001 мг/кг до близько 50 мг/кг або від близько 0,5
35 мг/кг до близько 50 мг/кг маси тіла тварини. В інших втіленнях активний агент буде, як правило, присутнім у кількості, достатній для доставки дози від близько 0,05 мг/кг до близько 30 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 20 мг/кг. В інших втіленнях, активний агент буде присутній у кількості, достатній для доставки дози від близько 0,1 мг/кг до близько 10 мг/кг, від близько 0,1
40 мг/кг до близько 1 мг/кг або від близько 0,5 мг/кг до близько 50 мг/кг маси тіла тварини.

У певних втіленнях винаходу активний системно діючий агент, що є дуже потужною сполукою, такою як макроциклічний лактон або інші потужні сполуки, активний агент буде присутній у концентрації для забезпечення дози від близько 0,001 мг/кг до близько 5 мг/кг, від
45 близько 0,001 мг/кг до близько 0,1 мг/кг, або від близько 0,001 мг/кг до близько 0,01 мг/кг. В інших втіленнях активний агент присутній у кількості, достатній для доставки дози від близько 0,01 мг/кг до близько 2 мг/кг, або близько 0,1 мг/кг до близько 1 мг/кг маси тіла тварини. У ще одному втіленні додатковий активний агент може бути присутнім у кількості для доставки дози від близько 1 мг/кг до близько 200 (г/кг або від близько 0,1 мг/кг до близько 1 мг/кг маси
тварини.

50 Ендопаразитицидні композиції

В одному втіленні винаходу пропонуються м'які жувальні ветеринарні композиції, які включають один або декілька системно діючих активних агентів, які активні проти внутрішніх паразитів. У цьому втіленні композиції будуть забезпечувати високий рівень ефективності проти
55 круглих глистів, волосоголовців і анкілостом, при цьому також запобігаючи розвиток серцевого гельмінта. В одному втіленні активний агент є активним агентом-макроциклічним лактоном або комбінацією двох або декількох макроциклічних лактонів. В іншому втіленні активний агент є одним або декількома бензимідазольними активними агентами, включаючи, без обмеження перерахунком, тіабендазол, камбендазол, парбендазол, оксibenдазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, альбендазол, циклобендазол, фебантел, тіофанат і
60 його O,O-диметил аналог; левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, Клозантел, клорсулон,

одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами або їх комбінаціями.

В іншому втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що містять один або кілька макроциклічних лактонів у комбінації з одним або декількома бензимидазольними агентами, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами, або їх комбінаціями. У ще одному втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що містять абабектин, димабектин, дорамектин, емабектин, еприномектин, івермектин, латібектин, лепібектин, селабектин, мілбектин, мілбецін D, мілбецін A₃, мілбецін A₄, мілбецін оксим, моксидектин або немабектин, або їх комбінацію. В іншому втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що містять абабектин, емабектин, еприномектин, івермектин, дорамектин або селабектин, або їх комбінацію. У ще одному втіленні пропонуються м'які жувальні композиції, що містять івермектин, мілбецін оксим або моксидектин, або їх комбінацію.

В іншому втіленні пропонуються м'які жувальні композиції, що містять комбінацію абабектину, дидектину, дорамектину, емабектину, еприномектину, івермектину, латібектину, лепібектину, селабектину, мілбектину, мілбеціну D, мілбеціну A₃, мілбеціну A₄, мілбецінооксиму, моксидектину або немабектину, або їх комбінацію, з одним або декількома бензимидазольними активними агентами, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами, або їх комбінаціями. В іншому втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що включають івермектин, мілбецін оксим або моксидектин або їх комбінацію в комбінації з одним або декількома бензимидазольними активними агентами, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами, або їх комбінаціями.

У ще одному втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що включають івермектин, мілбецін оксим або моксидектин, або їх комбінацію, із празиквантелом, пірантелом, фебантелом або левамизолом. У ще одному втіленні пропонуються м'які жувальні композиції, що включають івермектин, мілбецін оксим або моксидектин або їх комбінацію в комбінації із празиквантелом, одним або декількома бензимидазольними активними агентами або пірантелом або їх комбінацією.

В іншому втіленні ендопаразитоцидні композиції можуть включати комбінацію ізоксазолінового активного агента в комбінації з одним або декількома макроциклічними лактоновими активними агентами, бензимидазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами, або їх комбінаціями.

В іншому втіленні у винаході пропонуються композиції, активні як проти ендопаразитів, так і проти ектопаразитів, що включають, щонайменше, одну ізоксазолінову сполуку формули (I), (II), (III) або (IV) у комбінації з абабектином, димабектином, дорамектином, емабектином, еприномектином, івермектином, латібектином, лепібектином, селабектином, мілбектином, мілбеціном D, мілбеціном A₃, мілбеціном A₄, мілбецін оксимом, моксидектином або немабектином, або їх комбінацією, і необов'язково з додатковим системно діючим ендопаразитоцидом, обраним з одного або декількох бензимидазольних активних агентів, левамизолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону, разом з одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами, або їх комбінаціями. В іншому втіленні у винаході пропонуються композиції, що включають, щонайменше, одну ізоксазолінову сполуку формули (A), (B), сполуку 1.001-1.025 або сполуку 2.001-2.018 у комбінації з абабектином, димабектином, дорамектином, емабектином, еприномектином, івермектином, латібектином, лепібектином, селабектином, мілбектином, мілбеціном D, мілбеціном A₃, мілбеціном A₄, мілбецін оксимом або немабектином або їх комбінацією. У ще одному втіленні у винаході пропонуються композиції, що включають сполуку A у комбінації з івермектином, мілбецін оксимом або моксидектином або їх комбінацією. У ще одному втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що включають сполуку A у комбінації з івермектином, мілбецін оксимом або моксидектином або їх комбінацією, і разом з одним або декількома бензимидазольними активними агентами, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами або одним або

декількома арилоазол-2-іл ціаноетилоаміно активними агентами, або їх комбінаціями. В іншому втіленні у винаході пропонуються м'які жувальні композиції, що включають сполуку А у комбінації з івермектином, мілбеміцин оксимом або моксидектином або їх комбінацію, і разом з пірантелом, празиквантелом, фебантелом або з їхньою комбінацією.

У деяких втіленнях, ендопаразитицидні композиції, що включають один або кілька макроциклічних лактонів індивідуально або в комбінації з ізоксазоліновим активним агентом будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, близько 90 % проти круглого глиста (*Toxosara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*), запобігаючи при цьому також розвитку серцевих гельмінтів і контролюючи ектопаразитів (наприклад, бліх і паразитиформних кліщів) з високим ступенем ефективності, як описано вище. В іншому втіленні композиції за винаходом, що включають один або декілька макроциклічних лактонових активних агентів індивідуально або в комбінації з ізоксазоліновим активним агентом будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, близько 95 % проти круглого глиста (*Toxosara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*). Ще в іншому втіленні м'які жувальні композиції за винаходом можуть забезпечувати ефективність до 100 % проти *Dirofilaria immitis* (серцевого гельмінта), при цьому також контролюючи бліх і паразитиформних кліщів з високим рівнем ефективності (див. вище). Таким чином, введення м'яких жувальних композицій винаходу, що включають один або кілька макроциклічних лактонів у комбінації з ізоксазоліновим активним агентом, буде запобігати інфекції серцевим гельмінтом і контролювати інфекцію ендопаразитами, при цьому також контролюючи ектопаразитів (наприклад, бліх і паразитиформних кліщів).

Композиції

В одному втіленні винаходу м'які жувальні ветеринарні композиції перебувають у вигляді м'якої жувальної композиції ("м'якої жуйки"), яка є апетитною і прийнятною для тварини. На додаток до активного(-их) інгредієнту(-ів), м'які жуйки винаходу можуть включати один або кілька наступних компонентів: розчинник або суміш розчинників, один або кілька наповнювачів, одне або декілька зв'язуючих, одну або кілька активних-поверхнево-активних речовин, один або декілька зволожувачів, одну або кілька змащувальних речовин, один або кілька розпушувачів, один або кілька барвників, один або декілька протимікробних агентів, один або кілька антиоксидантів, один або декілька модифікаторів рН, або один або декілька смакоароматичних агентів.

Переважно, якщо компоненти пероральних ветеринарних композицій будуть класифіковані як якості харчової категорії або вище (наприклад, категорії USP або NF). Термін "харчова категорія" відноситься до матеріалу, який підходить для споживання тваринами й не містить хімічних або інших агентів, які небезпечні для здоров'я тварини. Таким чином, компонент харчової категорії, якщо він тваринного походження, буде приготовлений для фактичного зниження або усунення наявності інфекційних агентів або домішок, способами, відомими в даній області, такими як пастеризація, фільтрація, подача під тиском або опромінення. Більш переважно, якщо компоненти м'яких жувальних ветеринарних композицій винаходу не будуть тваринного походження для того, щоб уникнути передачі інфекційних агентів.

Розчинники, які можуть бути використані в композиціях винаходу, включають, без обмеження перерахованим, різні категорії рідкого поліетиленгліколю (PEG), включаючи PEG 200, PEG 300, PEG 400 і PEG 540; пропілен карбонат; пропіленгліколь; тригліцериди, включаючи, без обмеження перерахованим, каприловий/каприновий тригліцерид, каприловий/каприновий/лінолевий тригліцерид (наприклад, MIGLYOL[®] 810 і 812, каприловий/каприновий/бурштиновий тригліцерид, пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, і т. п.; воду, розчин сорбіту, гліцерин каприлат/капрат і поліглікозильовані гліцериди (GELUCIRE[®]) або їх комбінації.

Розчинники можуть бути включені в композиції в концентраціях від близько 1 до близько 50 % (мас./мас.). В інших втіленнях концентрація розчинників буде становити від близько 1 до близько 40 % (мас./мас.), від близько 1 до близько 30 % (мас./мас.) або від близько 1 до близько 20 % (мас./мас.). Більш конкретно, розчинники будуть перебувати в композиціях у концентраціях від близько 5 % до близько 20 % (мас./мас.) або від близько 5 % до близько 15 % (мас./мас.).

Різні наповнювачі, відомі в даній області, можуть бути використані в м'яких жувальних композиціях винаходу. Наповнювачі включають, без обмеження перерахованим, кукурудзяний крохмаль, попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль, тонкоподрібнений соєвий білок, борошно із зерен кукурудзи з качанами, кукурудзяне глютенове борошно й т. п. У деяких втіленнях у композиціях може бути використана комбінація двох або більшої кількості наповнювачів.

Крохмальний компонент може включати крохмаль із будь-яких джерел і може діяти в якості

зв'язуючого в м'якій жуйці. В одному втіленні крохмальний компонент, використовуваний у композиціях, є немодифікованим. В іншому втіленні, крохмальний компонент є дериватизованим і/або попередньо клейстеризованим. В іншому втіленні крохмальний компонент є дериватизованим у високому ступені. Деякі джерела крохмалю, який служить як

крохмаль-основа для дериватизації, включають звичайну кукурудзу, восковидну кукурудзу, картоплю, тапіоку, рис і т. д. Придатні типи дериватизуючих агентів для крохмалю включають, без обмеження перерахованим, етиленоксид, пропіленоксид, оцтовий ангідрид, і бурштиновий ангідрид, і інші харчові складні й прості ефіри, що вносять такі хімічні речовини окремо або в комбінації один з одним.

Необхідність або відсутність необхідності в різних втіленнях попередньо перехресно зв'язаного крохмалю в крохмальному компоненті може бути визначена на підставі рН системи й температури, використаних для формування продукту.

Крохмальний компонент також може включати амілоїдні інгредієнти. Амілоїдні інгредієнти можуть бути желатинізовані або приготовлені перед або в ході стадії формування для досягнення бажаних матричних характеристик. Якщо використовується клейстеризований крохмаль, то, може бути, можливо одержати продукт розглянутого винаходу або здійснити спосіб розглянутого винаходу без нагрівання або приготування. Однак неклеїстеризований (нежелатинізований) або неприготований крохмаль також може бути використаний.

Наповнювачі, як правило, присутні в композиціях у концентрації від близько 5 % до близько 80 % (мас./мас.), від близько 10 % до близько 70 % (мас./мас.), від близько 10 % до близько 60 % (мас./мас.), від близько 10 % до близько 50 % (мас./мас.) або від близько 10 % до близько 40 % (мас./мас.). Більш конкретно, наповнювачі можуть бути присутніми у концентраціях від близько 30 % до близько 70 %, від близько 30 % до близько 60 %, від близько 30 % до близько 50 %, або від близько 35 % до близько 55 %.

Зв'язуючі, які можуть бути використані в композиціях винаходу, включають, без обмеження перерахованим, полівінілпіролідон (наприклад, повідон), перехресно-зв'язаний полівінілпіролідон (кросповідон), поліетиленгліколі різних категорій, включаючи PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 і навіть PEG 20,000, кополімери вінілпіролідону й вінілацетату (наприклад, коповідону), такі як продукти, що продаються BASF під торговельної маркою Kollidon® VA 64 і т. п., крохмаль, такий як картопляний крохмаль, крохмаль із тапіоки, і кукурудзяний крохмаль; меласа, кукурудзяний сироп, мед, кленовий сироп і цукри різних типів; або комбінація двох або декількох зв'язуючих. В одному втіленні композиція включає зв'язуючі Povidone K30 LP і PEG 3350 або PEG 4000, або їх комбінації. Зв'язуючі, як правило, присутні в композиціях у концентрації від близько 1 % до близько 30 % (мас./мас.). Як правило, композиції будуть включати зв'язуючі в концентраціях від близько 1 % до близько 20 % (мас./мас.), від близько 1 до близько 15 % (мас./мас.), від близько 1 % до близько 10 % (мас./мас.), від близько 5 % до близько 15 % (мас./мас.) або від близько 5 % до близько 10 % (мас./мас.).

Зволожувачі, які можуть бути використані в композиціях, включають, без обмеження перерахованим, гліцерол (також згадується в даному документі як гліцерин), пропіленгліколь, цетиловий спирт або гліцерин моностеарат, і т. п. Поліетиленгліколі різних категорій також можуть бути використані в якості зволожувачів.

У деяких втіленнях зволожувач може містити більше ніж одне масло, включаючи, без обмеження перерахованим, жир або жири, як натуральні, так і синтетичні. Масло, використовуване в якості інгредієнта в м'якій жуйці, може бути насиченою або ненасиченою рідкою жирною кислотою, її гліцеридними похідними або похідними жирних кислот рослинного або тваринного походження або їх сумішшю. Джерелом для типових тваринних жирів або масел є риб'ячий жир, курячий жир, сало, добірний білий жир, лярд прима і їх суміші. Однак інші тваринні жири також підходять для застосування в м'якій жуйці. Придатними джерелами з яких можуть бути отримані рослинні жири або олії є пальмова олія, гідрогенізована пальмове масло, гідрогенізована олія із проростків кукурудзи, рицинова гідрогенізована олія, олія з насіння бавовни, соєва олія, маслинова олія, арахісове масло, пальмовий олеїн, какао-масло, маргарин, масло, шортенінг і пальмове стеаринове масло, і їх суміші. Крім того, суміш тваринних і рослинних олій або жирів підходить для застосування в матриці.

Зволожувачі можуть, як правило, бути присутніми у композиції в концентрації від близько 1 % до близько 25 % (мас./мас.). Як правило, концентрація зволожувача в композиції винаходу буде становити від 1 % до близько 20 (мас./мас.), від близько 1 % до близько 15 % (мас./мас.) або від близько 5 % до близько 15 % (мас./мас.). Більш конкретно, композиції винаходу будуть містити від близько 1 % до близько 10 % (мас./мас.) зволожувача.

Поверхнево-активні речовини можуть бути присутніми у композиції в концентраціях від близько 0,1 % до близько 10 % (мас./мас.), від близько 1 % до близько 10 % (мас./мас.), або від

близько 5 % до близько 10 % (мас./мас.). Більш типово, поверхнево-активні речовини можуть бути присутніми у концентраціях від близько 0,1 % до близько 5 % (мас./мас.) або від близько 1 до близько 5 % (мас./мас.). Приклади поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані в композиціях, включають, але не обмежуються ними, гліцерил моноолеат, поліоксиетиленові складні ефіри сорбіту й жирних кислот, складні ефіри сорбіту, у тому числі моноолеат сорбіту (Span® 20), полівініловий спирт, полісорбати в тому числі полісорбат 20 і полісорбат 80, d-α-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат (TPGS), лаурилсульфат натрію, співполімери окису етилену й окиси пропілену (наприклад, поллоксомери, такі як LUTROL® F87 і т. п.), поліетиленгліколь похідні рицинової олії, включаючи поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor® EL), поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія (Cremophor® RH 40), поліоксил 60 рицинова олія (Cremophor® RH60); пропіленглікольмонолаурат (LAUROGLYCOL®); складні ефіри гліцерину включаючи каприлат/капрат гліцерину (CAPMUL® MCM), полиглицеринизирование гліцериди (GELUCIRE®), PEG 300 каприловіе/капринові тригліцериди (Softigen® 767), PEG 400 каприловіе/капринові тригліцериди (Labrasol®), PEG 300 олеинові гліцериди (Labrafil® M-1944CS), PEG 300 лінолевие гліцериди (Labrafil® M-2125CS); поліетиленгліколь стеарати й поліетиленгліколь гідроксистеарати, у тому числі поліоксил 8 стеарат (PEG 400 моностеарат), поліоксилстеарат 40 (PEG 1750, моностеарат і т. п. Поліетиленгліколь стеарати (синоніми включають стеарати, макрогол поліоксистеарати, поліоксиетиленстеарати, етоксильовані стеарати; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) є сумішами ефірів моно- і дистеарату й змішаних поліоксиетиленових полімерів. Поліетиленгліколь гідроксистеарат є сумішшю моно- і диестерів гідроксистеаринової кислоти з поліетиленгліколями. Один з поліетиленгліколь гідроксистеаратів, який може бути використаний у композиціях, є поліетиленгліколь 12-гідроксистеаратом. В іншому втіленні композиції можуть включати поверхнево-активну речовину поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарат (Solutol® HS 15 від BASF), суміш моно- і диестерів 12-гідроксистеаринової кислоти з 15 молями етиленоксиду. Знову ж, ці сполуки, а також їх кількості добре відомі в даній області. В іншому втіленні винаходу, композиції можуть включати поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor® EL) у якості поверхнево-активної речовини. В інших втіленнях, жувальні композиції можуть включати поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія (Cremophor® RH 40) або поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія (Cremophor® RH60) у якості поверхнево-активних речовин. Композиції винаходу можуть включати комбінацію поверхнево-активних речовин.

Було виявлено, що тип і природа поверхнево-активної речовини дуже важливі при підтримці активного агента (s) у розчині після проковтування й розчинення пероральних композицій. Це особливо важливо при одержанні дуже високої біодоступності, яка спостерігається для оригінальних пероральних композицій. Однак було виявлено, що включення певних поверхнево-активних речовин за допомогою ветеринарних дозованих форм негативно впливає на смакові якості дозованої форми, що приводить до не сприятливого відношення тваринами, які зазнають лікування. В одному втіленні поліетилен гліколь 15 гідроксистеарат, поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія або поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія, є ефективними при солюбілізації активних агентів, з низькою розчинністю у воді, включаючи, без обмеження перерахованим, ізоксазолінові активні агенти й т. п., після проковтування твариною, при підтримці при цьому смакових якостей пероральної дозованої форми. Таким чином, в одному втіленні винаходу, пероральні ветеринарні композиції включають поліетиленгліколь 15 гідроксистеарат, поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія, або поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія. В іншому втіленні винаходу, ветеринарні м'які жувальні композиції винаходу включають поліетиленгліколь 15 гідроксистеарат, поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія або поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія в концентрації від близько 1 до близько 5 % (мас./мас.).

У деяких втіленнях композиції винаходу можуть містити один або кілька розпушувачів. Приклади розпушувачів, які можуть бути використані в композиціях винаходу, включають, без обмеження перерахованим, целюлозу, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, полакрилін калію, крохмаль, гідроксипропіл крохмаль, кукурудзяний крохмаль, попередньо клейстеризований крохмаль, модифікований крохмаль, моногідрат лактози, кроскармелози натрію, гідроксипропілцелюлозу, гліцин, кросповідон, алюмосилікат магнію, натрію крохмалю гліколят, гуарову камедь, колоїдний диоксид кремнію, полівінілпіролідон (повідон), альгінову кислоту, альгінат натрію, альгінат кальцію, метилцелюлоза, хітозан і т. п., або їх комбінацію.

У певних втіленнях пероральні ветеринарні композиції винаходу будуть включати аж до 10 % (мас./мас.) одного або декількох розпушувачів. В одному втіленні композиції можуть включати від близько 1 % (мас./мас.) до близько 7 % (мас./мас.) одного або декількох

розпушувачів. В іншому втіленні композиції можуть включати від близько 1 % (мас./мас.) до близько 5 % (мас./мас.) або від близько 2 % (мас./мас.) до близько 4 % (мас./мас.) одного або декількох розпушувачів.

Оригінальні композиції можуть містити інші інертні інгредієнти, такі як антиоксиданти, консерванти або стабілізатори рН. Ці сполуки також добре відомі в області приготування композицій. Антиоксиданти можуть бути додані до композицій винаходу для інгібування деградації активних агентів. Придатні антиоксиданти включають, без обмеження перерахованим, альфа токоферол, аскорбінову кислоту, аскорбіл пальмітат, фумарову кислоту, яблучну кислоту, аскорбат натрію, метабісульфат натрію, n-пропіл галат, ВНА (бутильований гідроксианізол), BHT (бутильований гідрокситолуол), монотіогліцерин й т. п. Антиоксиданти, як правило, додають до композиції в кількості від близько 0,01 до близько 2,0 % (мас./мас.) на підставі загальної маси композиції, а від близько 0,05 до близько 1,0 % або від близько 0,1 % до близько 0,2 % (мас./мас.) буде особливо бажаним.

Композиції винаходу можуть також включати одну або кілька змащувальних речовин/допоміжних речовин. У деяких випадках змащувальна речовина може також виконувати роль розчинника, і, відповідно, деякі компоненти оригінальних композицій можуть виконувати подвійні функції. Змащувальні речовини/допоміжні речовини включають, без обмеження перерахованим, поліетиленгліколі різних діапазонів молекулярних мас, включаючи PEG 3350 (Dow ChemiCal) і PEG 4000, кукурудзяну олію, мінеральне масло, гідрогенізовані рослинні олії (STEROTEX або LUBRITAB), арахісове масло й/або рицинову олію. У певних випадках змащувальна речовина/допоміжна речовина є нейтральне масло, що містить тригліцерид із середньою довжиною ланцюга або складні ефіри пропіленгліколю й жирних кислот, включаючи каприлові/капринові тригліцериди. Необмежуючі приклади нейтральних масел, відомі під торговельною маркою MIGLYOL® включаючи MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 і MIGLYOL® 840. У випадку наявності змащувальна речовина/допоміжна речовина може перебувати в композиції в концентрації від близько 1 % до близько 20 % (мас./мас.). Як правило, змащувальна речовина/допоміжна речовина буде присутньою у концентрації від близько 1 % до близько 15 % (мас./мас.) або від близько 1 % до близько 10 % (мас./мас.). Переважно, якщо змащувальна речовина/допоміжна речовина буде в композиції в концентрації від близько 1 % до близько 5 % (мас./мас.).

Композиції можуть включати протимікробні агенти або консерванти. Придатні консерванти включають, без обмеження перерахованим, парабени (метилпарабен і/або пропілпарабен), хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, бензойну кислоту, бензиловий спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримід, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, етилпарабен, імідсечовину, метилпарабен, фенол, феноксиетанол, фенілетиловий спирт, ацетат фенілртуті борат, нітрат фенілртуті, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію, сорбінової кислоти, тімеросалу й т. п. Концентрація консервантів у композиціях винаходу, як правило, становить від близько 0,01 до близько 5,0 % (мас./мас.), від близько 0,01 до близько 2 % (мас./мас.) або від близько 0,05 до близько 1,0 % (мас./мас.). В одному втіленні композиції винаходу будуть містити консервант від близько 0,1 % до близько 0,5 % (мас./мас.).

В одному втіленні пероральні ветеринарні композиції винаходу можуть містити один або кілька стабілізаторів для стабілізації чутливих активних інгредієнтів. Придатні компоненти-стабілізатори включають, без обмеження перерахованим, стеарат магнію, лимонну кислоту, цитрат натрію й т.п. Однак компоненти-стабілізатори поширені в даній області й будь-який стабілізатор придатний або може бути використана суміш більш, ніж одного стабілізатора. У втіленні компонент-стабілізатор становить від близько 0,0 відсотків до близько 3,0 відсотків м'якої жуйки. В альтернативному втіленні компонент-стабілізатор становить від близько 0,5 відсотків до близько 1,5 відсотків м'якої жуйки.

Сполуки, які стабілізують рН композиції, також передбачені в композиціях винаходу. Знову ж, такі сполуки добре відомі фахівцям-практикам у даній області, також як і застосування цих сполук. Буферні системи включають, наприклад, системи, обрані із групи, яка складається з оцтової кислоти/ацетату, яблучної кислоти/малату, лимонної кислоти/цитрату, винної кислоти/тартрату, молочної кислоти/лактату, фосфорної кислоти/фосфату, гліцину/гліцинату, Трису, глутамінової кислоти/глутамату й карбонату натрію. В одному втіленні композиції можуть включати модифікатор рН, лимонну кислоту, або комбінацію лимонної кислоти/цитрату. Кількість модифікатора рН, необхідного для досягнення бажаного рН, залежить від природи активного(-их) інгредієнта(-ів) і неактивних допоміжних речовин. Однак, у деяких втіленнях модифікатор рН може, як правило, бути присутнім у кількості від близько 0,1 до близько 5 % (мас./мас.), від близько 0,1 до близько 3 % (мас./мас.) або від близько 0,1 до близько 2 % (мас./мас.). Як правило, модифікатор рН може бути присутнім в оригінальних композиціях у

концентрації від близько 0,1 до 1 % (мас./мас.).

Багато які смакоароматичні агенти можуть бути використані в композиціях винаходу для поліпшення смакових якостей пероральних ветеринарних композицій. Кращими смакоароматичними агентами є ті, які не одержують із тваринних джерел. У різних втіленнях можуть бути використані смакові ароматичні компоненти, отримані із фруктів, м'яса (включаючи, без обмеження перерахованим, свинину, яловичину, курятину, рибу, домашня птиця й т. п.), овочів, сиру, бекону, сиру-бекону й/або штучних смакових ароматизуючих речовин. Смаковий ароматичний компонент, як правило, вибирають на підставі розгляду організму, який буде проковтувати м'яку жуйку. Наприклад, кінь може віддавати перевагу яблучному смаковому ароматизуючому компоненту, а собака може віддавати перевагу м'ясному смаковому ароматизуючому компоненту. Хоча смакові компоненти, отримані з нетваринних джерел є кращими, у деяких втіленнях можуть бути використані натуральні смакоароматичні добавки, що містять екстракти яловичини або печінки й т.п., такі як добавка зі смаком тушкованого м'яса, штучна порошкоподібна добавка зі смаком яловичини, добавка зі смаком смаженої яловичини, і добавка зі смаком яловичої солонини в числі інших.

Нетваринні смакоароматичні агенти, включають, без обмеження перерахованим, штучні добавки зі смаком яловичини, смакоароматичні добавки з рослинних білків, таких як соєвий білок, до якого додана штучна ароматизуюча речовина (наприклад, отримана із сої смакоароматична речовина зі смаком бекону), і смакоароматичні добавки, отримані з рослинних білків, таких як соєвий білок без штучного смакоароматичної речовини.

Штучні смакоароматичні добавки зі смаком яловичини можуть бути отримані з різних джерел, включаючи Pharma Chemie InC., Tetragenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries, InC., International Flavors & Fragrances InC., у числі інших.

В іншому втіленні смакоароматичний компонент включає, без обмеження перерахованим, полунишний ароматизатор, ароматизатор тутті-фрутті, апельсиновий ароматизатор, банановий ароматизатор, м'ятний ароматизатор і яблучну мелясу.

Для введення коровам, вівцям, коням і іншим жуйним тваринам, а також малим тваринам, таким як кролики, хом'яки, піщанки й морські свинки, зерна й насіння є особливо привабливими додатковими смакоароматичними агентами. Зерно може бути присутнім у будь-якій формі, придатній до одержання жуйки, включаючи борошно, висівки, вівсяні пластівці, волокна, цільне зерно й види круп, у тому числі глютенове борошно, і може бути розплющене, розплющене на рифлених вальцях, розмелене, зневоднене або здрібнене. Мінеральні речовини також можуть бути додані в якості смакових ароматичних речовин, такі як сіль або інші спеції. В одному втіленні використовуване зерно дегідратується, подрібнюється або перетворюється в пластівці. Можуть бути включені овочі, такі як дегідратована морква, і насіння, такі як насіння соняшника або насіння сорго, які особливо привабливі для малих тварин. Крім того, у композиціях можуть бути використані смакоароматичні добавки, такі як "Sweet Apple" і "Molasses Flavor Base" і інші одержувані Pharma Chemie, Givaudan S.A. або іншими постачальниками.

Композиції винаходу можуть включати один або декілька смакоароматичних агентів у кількості, яка забезпечує бажаний рівень смакових якостей для цільової тварини. Один або декілька смакоароматичних агентів будуть, як правило, присутніми у концентрації від близько 5 % до близько 40 % (мас./мас.). Конкретніше, смакоароматичні агенти будуть присутні в концентрації від близько 10 % до близько 30 %, або від близько 15 % до близько 25 % (мас./мас.).

В одному втіленні м'які жувальні композиції винаходу включають один або кілька розчинників, описаних вище, один або кілька наповнювачів описаних вище, один або декілька зв'язуючих, описаних вище, один або декілька зволожувачів, описаних вище, одна або кілька поверхнево-активних речовин, описаних вище, одна або кілька змащувальних речовин, описаних вище, один або кілька розпушувачів, описаних вище, один або кілька консервантів, описаних вище, один або кілька стабілізаторів, описаних вище, один або кілька антиоксидантів, описаних вище, один або декілька рН-модифікуючих агентів, описаних вище.

В іншому втіленні композиції можуть містити один або кілька розчинників, обраних з різних категорій рідкого поліетиленгліколю (PEG), включаючи PEG 200, PEG 300, PEG 400 і PEG 540; пропіленкарбонат, пропіленгліколь; тригліцериди в тому числі, без обмеження перерахованим каприловий/каприновий тригліцерид, каприловий/каприновий/лінолевий тригліцерид, каприловий/каприновий/бурштиновий тригліцерид, пропіленгліколь дикапринат/дикапрат, гліцерин капринат/капрат і полігліколізовані гліцериди, або їх комбінації; один або кілька наповнювачів, обраних з кукурудзяного крохмалю, попередньо желатинізованого кукурудзяного крохмалю, тонкоподрібненого соєвого білка, кукурудзяних качанів, і кукурудзяного й глютенного борошна, або їх комбінації; один або декілька ароматизаторів, обраних з

натуральних і/або штучних ароматизаторів свинини, яловичини, риби або птиці, або їх комбінації; одне або декілька зв'язуючих, обраних з полівінілпіролідону (наприклад, повідон), поперечно-зшитого полівінілпіролідону (кросповідон), поліетиленгліколей різних категорій, у тому числі PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 і PEG 20000; і співполімери вінілпіролідону й вінілацетату (наприклад, Коповідон), або їх комбінації; і однієї або декількох поверхнево-активних речовин, обраних із гліцерину, моноолеат поліоксиетиленсорбітану, складних ефірів жирних кислот, складних ефірів сорбітану моноолеату в тому числі, полівінілового спирту, полісорбатів, включаючи полісорбат 20 і полісорбат 80, D- α -токоферолу поліетиленгліколь 1000 сукцинату, лаурилсульфату натрію, співполімерів окису етилену й окису пропілену, поліетиленгліколь рицинової олії, включаючи поліоксил 35 рицинова олія, поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія й поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія; пропіленглікольмонолаурат; складні ефіри гліцерину включаючи гліцерин каприлат/капрат, полігліколізовані гліцериди, PEG 300 каприлові/капринові тригліцериди, PEG 400 каприлові/капринові тригліцериди, PEG 300 олеїнові гліцериди, PEG 300 лінолеві гліцериди; поліетиленгліколь стеарати й поліетиленгліколь гідроксистеарати в тому числі поліоксил 8 стеарат, поліоксилстеарат 40 і поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарат, або їх комбінацію; і, можливо, один або декілька зволожувачів описаних вище, один або кілька змащуючих матеріалів описаних вище, один або кілька консервантів, описаних вище, один або кілька стабілізаторів описаних вище, один або кілька антиоксидантів описаних вище, і один або кілька модифікаторів pH, описаних вище.

В іншому втіленні композиції включають один або кілька розчинників, обраних з різних сортів рідкого поліетиленгліколю, включаючи PEG 300, PEG 400 і PEG 540; пропіленкарбонат; пропіленгліколь; каприловий/каприновий тригліцерид, каприловий/каприновий/лінолевий тригліцерид, пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат і гліцерин каприлат/капрат, або їх комбінація; один або кілька наповнювачів, обраних з кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого кукурудзяного крохмалю, тонкоподрібненого соєвого білка, або їх комбінації; один або декілька ароматизаторів, обраних з натуральних і/або штучних ароматизаторів свинини, яловичини, риби або птиці, або їх комбінації; одне або декілька зв'язуючих, обраних з полівінілпіролідону, поперечно-зшитого полівінілпіролідону, поліетиленгліколей різних категорій у тому числі PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 і PEG 8000; і співполімерів вінілпіролідону й вінілацетату, або їх комбінації; один або декілька зволожувачів, обраних із гліцерину, пропіленгліколю, цетилового спирту й моностеарату гліцерину, або їх комбінації; і одну або кілька поверхнево-активних речовин, обраних з поліоксиетиленових складних ефірів сорбітану й жирних кислот, складних ефірів сорбітану в тому числі сорбітан моноолеату, полісорбатів, включаючи полісорбат 20 і полісорбат 80, співполімерів окису етилену й окису пропілену, поліетиленгліколь рицинової олії, включаючи поліоксил 35 рицинова олія, поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія й поліоксил 60 рицинова олія; пропіленглікольмонолаурат; PEG 300 каприловий/каприновий гліцерид, PEG 400 каприловий/каприновий гліцерид, PEG 300 олеїновий гліцерид, PEG 300 лінолевий гліцерид; поліетиленгліколь стеарати й поліетиленгліколь гідроксистеарати в тому числі поліоксил 8 стеарат, поліоксилстеарат 40 і поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарат, або їх комбінацію; і, необов'язково, одну або кілька змащуючих речовин, описаних вище, один або кілька консервантів, описаних вище, один або кілька стабілізаторів, описаних вище, один або кілька антиоксидантів, описаних вище, і один або кілька модифікаторів pH, описаних вище.

У ще одному втіленні м'які жувальні композиції за винаходом містять один або кілька розчинників, обраних з рідкого поліетиленгліколю в тому числі PEG 200, PEG 300 і PEG 400; каприловий/каприновий тригліцерид і пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, або їх комбінацію; один або кілька наповнювачів, обраних з кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого кукурудзяного крохмалю, тонкоподрібненого соєвого білка, або їх комбінацію; один або декілька ароматизаторів, обраних з натуральних і/або штучних ароматизаторів яловичини, риби або птиці, або їх комбінацію; одне або декілька зв'язуючих, обраних з полівінілпіролідону, поперечно-зшитого полівінілпіролідону, поліетиленгліколей різних категорій у тому числі PEG 3350, PEG 4000 і PEG 6000; і співполімерів вінілпіролідону й вінілацетату, або їх комбінацію; один або декілька зволожувачів, обраних із гліцерину, пропіленгліколю й цетилового спирту, або їх комбінацію; і одне або кілька поверхнево-активних речовин, обраних з поліоксиетиленових складних ефірів сорбітану й жирних кислот, складних ефірів сорбітану моноолеату в тому числі, полісорбати, включаючи полісорбат 20 і полісорбат 80, поліетиленгліколь рицинової олії, включаючи поліоксил 35 рицинова олія, поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія й поліоксил 60 гідрогенізованої рицинової олії, PEG 300 каприловий/каприновий тригліцерид, PEG 400 каприлові/капринові тригліцериди й

поліетиленгліколь стеарат і поліетиленгліколь гідроксильні стеарати, включаючи поліоксил 8 стеарат, поліоксилстеарат 40 і поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарату, або їх комбінація; одну або кілька змащувальних речовин, обраних з поліетиленгліколей різних діапазонів молекулярних мас, включаючи PEG 3350 і PEG 4000, гідрогенізовані рослинні олії, рицинова олія, із середньою довжиною ланцюга тригліцериду, у тому числі каприлові/капринові тригліцериди й ефіри пропіленгліколю й жирних кислот, або їх комбінації; і, необов'язково, один або кілька консервантів описаних вище, один або кілька стабілізаторів, описаних вище, один або кілька антиоксидантів описаних вище, і один або кілька модифікаторів pH, описаних вище.

В іншому втіленні, м'які жувальні композиції за винаходом містять один або кілька розчинників, обраних з рідкого поліетиленгліколю в тому числі PEG 300 і PEG 400; каприлові/капринові тригліцериди й пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, або їх комбінацію; один або кілька наповнювачів, обраних з кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого кукурудзяного крохмалю й тонкоподрібненого соєвого білка, або їх комбінацію; один або декілька ароматизаторів, обраних з натуральних і/або штучних ароматизаторів яловичини, риби або птиці, або їх комбінацію; одне або декілька зв'язуючих, обраних з полівінілпіролідону й поліетиленгліколю різних категорій, у тому числі PEG 3350, PEG 4000 і PEG 6000, або їх комбінацію; один або декілька зволожувачів, обраних із гліцерину, пропіленгліколю й цетилового спирту, або їх комбінацію; і одну або кілька поверхнево-активних речовин, обраних зі складних ефірів сорбітану моноолеату у тому числі, полісорбатів, включаючи полісорбат 20 і полісорбат 80, поліетиленгліколь рицинової олії, включаючи поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія й поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія; PEG 400 каприловий/каприновий гліцериди й поліетиленгліколь стеарати й поліетиленгліколь гідроксистеарати в тому числі поліоксил 8 стеарат, поліоксил 40 стеарат і поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарат, або їх комбінацію; одну або кілька змащувальних речовин, обраних з поліетиленгліколей різних діапазонів молекулярних мас, включаючи PEG 3350 і PEG 4000, каприловий/каприновий тригліцериди й складні ефіри пропіленгліколю й жирних кислот, або їх комбінації; і, необов'язково, один або кілька консервантів, описаних вище, один або кілька стабілізаторів, описаних вище, один або кілька антиоксидантів, описаних вище, і один або кілька модифікаторів pH, описаних вище.

У ще одному втіленні, м'які жувальні композиції за винаходом містять один або кілька розчинників, обраних з рідкого поліетиленгліколю в тому числі PEG 300 і PEG 400; каприловий/каприновий тригліцериди й пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат, або їх комбінацію, у концентрації близько 1-20 % (мас./мас.) або приблизно 5-20 % (мас./мас.); один або кілька наповнювачів, обраних з кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого кукурудзяного крохмалю й тонкоподрібненого соєвого білка, або їх комбінацію, у концентрації від близько 30-60 % (мас./мас.) або близько 30-50 % (мас./мас.); один або декілька ароматизаторів, обраних з натуральних і/або штучних ароматизаторів яловичини, риби або птиці, або їх комбінацію, у концентрації від близько 10-30 % (мас./мас.) або близько 15-25 % (мас./мас.); одне або декілька зв'язуючих, обраних з полівінілпіролідону й поліетиленгліколей різних категорій, у тому числі PEG 3350, PEG 4000 і PEG 6000, або їх комбінації, при концентрації приблизно 1-10 % (мас./мас.) або приблизно 5-15 % (мас./мас.); один або декілька зволожувачів, обраних із гліцерину й пропіленгліколю, або їх комбінації, у концентрації від приблизно 1-15 % (мас./мас.) або приблизно 5-15 % (мас./мас.); і одне або кілька поверхнево-активних речовин, обраних зі складних ефірів сорбітану моноолеату в тому числі, полісорбати, включаючи полісорбат 20 і полісорбат 80, поліетиленгліколь рицинової олії, включаючи поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія й поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія; PEG 400 каприловий/каприновий гліцериди й поліетиленгліколь стеарати й поліетиленгліколь гідроксистеарати в тому числі поліоксил 8 стеарат, поліоксил 40 стеарат і поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарат, або їх комбінацію, в концентрації близько 1-5 % (мас./мас.) або близько 5-10 % (мас./мас.); одну або кілька змащувальних речовин, обраних з поліетиленгліколей різних діапазонів молекулярних мас, включаючи PEG 3350 і PEG 4000, каприловий/каприновий тригліцериди й ефіри пропіленгліколю й жирних кислот, або їх комбінації, при концентрації близько 1-10 % (мас./мас.) або приблизно 1-5 % (мас./мас.); і, необов'язково, один або кілька консервантів, описаних вище, один або кілька стабілізаторів, описаних вище, один або кілька антиоксидантів, описаних вище, і один або кілька модифікаторів pH, описаних вище.

В іншому втіленні м'які жувальні композиції за винаходом містять один або кілька розчинників, обраних з рідкого поліетиленгліколю в тому числі PEG 300 і PEG 400; і каприлового/капринового тригліцериду, або їх комбінації, у концентрації близько 5-20 % (мас./мас.); одного або декількох наповнювачів, обраних з кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого кукурудзяного крохмалю й тонкоподрібненого соєвого білка, або їх

комбінації, у концентрації близько 30-50 % (мас./мас.); одного або декількох ароматизаторів, обраних з натуральних і/або штучних ароматизаторів яловичини, риби або птиці, або їх комбінації, у концентрації близько 15-25 % (мас./мас.); одного або декількох зв'язуючих, обраних з полівінілпіролідону й поліетиленгліколей різних категорій у тому числі PEG 3350, PEG 4000 і PEG 6000, або їх комбінації, при концентрації приблизно 5-15 % (мас./мас.); одного або декількох зволожувачів, обраних із гліцерину й пропіленгліколю, або їх комбінації, у концентрації близько 5-15 % (мас./мас.); і однієї або декількох поверхнево-активних речовин, обраних з полісорбатів, включаючи полісорбат 20 і полісорбат 80, поліетиленгліколь-похідних рицинової олії, включаючи поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія й поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія; PEG 400 каприлового/капринового гліцериду й поліетиленгліколь стеаратів і поліетиленгліколь гідроксистеаратів у тому числі поліоксил 8 стеарата, поліоксил 40 стеарата й поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарату, або їх комбінації, у концентрації близько 1-5 % (мас./мас.) або близько 5-10 % (мас./мас.); одну або кілька змащувальних речовин, обраних з поліетиленгліколей різних діапазонів молекулярних мас, включаючи PEG 3350 і PEG 4000 і каприлових/капринових тригліцеридів, або їх комбінацій у концентрації близько 1-5 % (мас./мас.); і, необов'язково, одного або кілька консервантів, описаних вище, одного або кілька стабілізаторів, описаних вище, одного або кілька антиоксидантів, описаних вище, і одного або декількох модифікаторів pH, описаних вище.

В іншому втіленні пероральні ветеринарні композиції винаходу перебувають у вигляді жувальної таблетки. Таблетовані композиції будуть містити ефективну кількість, щонайменше, одного системно діючого агента, описаного в даному документі, і, як правило, смакоароматичну добавку, наповнювач, змащуючу речовину й поліпшувач плинності. Необов'язково оригінальні таблетки можуть додатково містити, щонайменше, один з наступних інгредієнтів: барвники, зв'язуючі, антиоксиданти, розпушувачі або консерванти. Більше того, в альтернативному втіленні у винаході пропонуються покриті таблетки. Оригінальні таблетки одержують згідно зі способами, традиційними для даної області, такими як способи вологої й сухої грануляції.

Багато інгредієнтів для таблеток включають ті, які представлені в м'яких жувальних композиціях, описаних вище. Відносно наповнювачів (або розріджувачів), оригінальні таблетки передбачають усі наповнювачі, які відомі в області таблеток. Необмежуючі приклади наповнювачів включають безводну лактозу, гідратовану лактозу, висушену розпиленням лактозу, кристалічну мальтозу й мальтодекстрини.

Поліпшувач плинності або речовини, що сприяють ковзанню, також відомі в даній області, і включають, наприклад, диоксид кремнію (CARBOSIL), або силікагель (SYLOID), тальк, кальцій, стеарат, стеарат магнію й силікат магнію алюмінію (NEUSILIN). Кількості поліпшувачів плинності легко визначаються фахівцем-практиком у даній області, і включають застосування від 0,01 до 25 %, на підставі маси загальної композиції. Необмежуючі приклади змащувальних речовин для таблеток включають стеарат магнію й калію й стеаринову кислоту. Знову ж різні змащувальні речовини добре відомі фахівцеві-практику в даній області, також як і кількості цих сполук. Діапазони включають від близько 0,01 до близько 20 % (мас./мас.).

У різних втіленнях пероральні композиції винаходу можуть бути покритими. Може бути використане будь-яке придатне покриття. У втіленні покриття вибирають так, щоб воно не заважало добавці. В іншому втіленні вибирається добавка, яка може модифікувати час розщеплення добавки(-ок), за допомогою чого, щонайменше, частково контролюється вивільнення добавки(-ок). Придатні покриття включають, без обмеження перерахунком, і можуть бути будь-якими фармацевтично прийнятними, і/або нутрицевтично прийнятними покриттями, як це прийнято в даній області (полімери, мономери). Посилання може бути дане на Пат. США No. 6 498 153, включений у даний документ посиланням, виданий Cady et al. для переліку полімерів, які можуть виконувати функцію покриттів.

В інших втіленнях покриття для пероральних ветеринарних композицій можуть включати желатин, гліцерил бехенат, кокосове масло й бджолиний віск. Інші покриття повинні бути відомі фахівцеві-практику в даній області. Покриття таблеток включають цукрові покриття, такі як запобігаючі покриття, ґрунтовки й сиропні покриття, а також плівкові покриття, такі як "pan-pour coatings" і "pan spray coatings". Як добре відомо фахівцеві-практику в даній області, покриття містять додаткові компоненти, такі як розчинники, пластифікатори, барвники, модифікатори непрозорості й плівкоутворювачі.

Спосіб виготовлення

М'які жуйки винаходу одержують змішуванням активного(-их) інгредієнта(-ів) з неактивними наповнювачами в міксері й змішуванням компонентів для досягнення тістоподібної суміші, у якій активний(-і) інгредієнт(-и) гомогенно розподілені. Отримана тістоподібна суміш потім формується в м'які жувальні дозовані одиниці різних розмірів для тварин різних розмірів.

В одному втіленні спосіб виготовлення м'яких жуйок не буде включати додавання води, хоча деяка кількість води може бути включена з певними використовуваними компонентами. Наявність значних кількостей води у ветеринарних композиціях, як відомо, впливає на стабільність певних активних агентів. Таким чином, у певних втіленнях винаходу вода не

додається до композиції, у яких використовуються активні агенти й/або наповнювачі, які сприйнятливі до деградації в присутності води.

Температура, при якій одержують м'які жувальні ветеринарні композиції винаходу, залежить від вимог стабільності активного й неактивного компонентів композиції. У певних випадках, коли використовуються інгредієнти, які не є температурочутливими, прийнятні більш високі температури обробки. Однак якщо використовуються активні й неактивні інгредієнти, які є чутливими до температури, спосіб може бути адаптований для функціонування в температурному діапазоні, який не буде негативно впливати на стабільність композиції. У деяких втіленнях спосіб переважно не буде забезпечувати значимі кількості тепла в ході кожної зі стадій обробки для того, щоб уникнути можливої деградації кожного з компонентів композиції.

Таким чином, у деяких втіленнях будь-яка стадія способу може бути проведена так, щоб середня температура суміші не перевищувала більше ніж на близько 20 °C кімнатну температуру (кімнатною буде вважатися температура 20-25 °C). В інших втіленнях спосіб буде проведений так, щоб середня температура суміші не перевищувала більше ніж на близько 15 °C, більше ніж на близько 10 °C або більше ніж на близько 5 °C кімнатну температуру. У ще одному втіленні спосіб може бути проведений так, щоб середня температура суміші не перевищувала більше ніж на близько 3 °C кімнатну температуру. У деяких втіленнях необхідна температура може підтримуватися шляхом використання охолоджуючого обладнання. В інших втіленнях необхідна температура може підтримуватися шляхом використання устаткування, яке не продукує достатнє тепло для підтримки необхідної температури суміші в ході обробки.

В одному втіленні активні й неактивні інгредієнти для м'яких жуйок винаходу додають до посудини для змішування, такого як планетарна мішалка або планетарна мішалка подвійної дії або горизонтальна мішалка, здатна перемішувати матеріал і відкидати його до стінки посудини для змішування. Ця дія дозволяє добре й однаково перемішати інгредієнти без застосування тепла або додавання до суміші води фармацевтичної категорії.

Горизонтальні міксери, загалом, включають камеру для змішування, подовжений горизонтальний вал змішувача, який обертається, і безліч інструментів, що змішують, які перебувають, як правило, перпендикулярно щодо горизонтального вала для обертання навколо внутрішньої частини камери (див., наприклад, Патент No. 5 735 603, опис якого включено в даний документ посиланням). Інструменти змішування конфігуруються й розташовуються як того вимагає спосіб змішування так, щоб повторювати форму стінок камери при обертанні для гарного перемішування всього присутнього матеріалу. Деякі такі камери для змішування мають циліндричну форму, тоді як інші є жолобоподібними, наприклад, як змішувачі, які звичайно називаються в даній області двохплечими змішувачами або стрічково-спіральними змішувачами.

В одному втіленні м'які жувальні композиції винаходу можуть бути отримані з тістоподібної суміші будь-якими придатними методами формування, відомими в даній області, включаючи формування руками. Фахівцеві в даній області буде зрозуміло, що як тільки гомогенна тістоподібна суміш, що має необхідні властивості, отримана, індивідуальні дозовані одиниці різних розмірів можуть бути утворені зважуванням необхідної кількості тістоподібної суміші й формуванням м'яких жувальних композицій руками або за допомогою інших формуючих методів, відомих у даній області. В одному втіленні тістоподібна суміш екструдується для утворення м'яких жувальних дозованих форм. В іншому втіленні м'які жувальні дозовані форми одержують за допомогою формувальної машини. У винаході може бути використане різне формуюче устаткування, включаючи формувальні машини, розроблені для застосування при одержанні формованих харчових продуктів, таких як попередньо сформовані котлети для гамбургерів і нагетсі з курятини. Наприклад, формувальні машини, описані в Патентах США No. 3 486 186; 3 887 964; 3 952 478; 4 054 967; 4 097 961; 4 182 003; 4 334 339; 4 338 702; 4 343 068; 4 356 595; 4 372 008; 4 523 520; 4 535 505; 4 597 135; 4 608 731; 4 622 717; 4 697 308; 4 768 941; 4 780 931; 4 818 446; 4,821,376; 4 872 241; 4 975 039; 4 996 743; 5 021 025; 5 022 888; 5 165 218; 5 655 436; 5 980 228 і 7 780 931 (опис яких включено в даний документ посиланням) є репрезентативним формувальним устаткуванням, яке може бути використане у винаході.

В одному втіленні може бути використане формувальне устаткування, яке не докладає теплоти стискання до жувальної суміші. Необмежуючі приклади формувальних машин, включають ті, які виготовлені "Nutec Manufacturing" включаючи моделі № 710, 720, 745, 750 b 760; і ті, які виготовлені "Formax Corporation", включаючи Vertex 1000, Novamax 500, Maxum 700,

Ultra 26, F-19, F-400 і F-6. Порядок змішування компонентів не є критичним, і різні схеми обробки можуть бути використані для тістоподібної суміші до формування м'яких жувальних дозованих одиниць. У деяких втіленнях активний(-і) інгредієнт(-и) і, можливо, деякі неактивні агенти, такі як консерванти або антиоксиданти, можуть бути спочатку розчинені в розчиннику(-ах) до змішування з іншими неактивними компонентами композиції в змішувачі для утворення тістоподібної суміші. Рідкі компоненти можуть бути додані з контрольованою швидкістю для забезпечення гомогенності суміші. В іншому випадку активний(-і) інгредієнт(-и) можуть бути змішані в сухому вигляді (твердому стані) з іншими неактивними компонентами в змішувачі, а рідкі компоненти можуть бути додані до сухої перемішаної суміші з додатковим змішуванням з утворенням одноманітної тістоподібної суміші. У ще одному втіленні рідкі компоненти винаходу можуть бути спочатку поміщені в змішувач, а сухі компоненти, включаючи, активний(-і) агент(-и) можуть бути додані в рідину з додатковим змішуванням з утворенням однорідної тістоподібної суміші.

Способи лікування

В іншому аспекті винаходу пропонується спосіб для запобігання й/або лікування паразитарної інфекції й/або інфекції у тварини, що включає введення тварині пероральної ветеринарної композиції, що включає ефективну кількість, щонайменше, одного системно діючого активного агента разом з фармацевтично прийнятним носієм. В одному втіленні композиції включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент. В іншому втіленні композиції можуть включати один або кілька активних агентів-макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозинів або спінозоїдів, один або декілька бензімідазольних агентів, включаючи тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел; або активних агентів інших класів, включаючи левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиніодних активних агентів, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів, або їх комбінацій. У ще одному втіленні композиції можуть включати, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у комбінації з одним або декількома макроциклічними лактонами, однією або декількома сполуками спінозинів і/або спінозоїдів, одним або декількома бензімідазольними активними агентами, включаючи тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фебендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел; або активними агентами інших класів, включаючи левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, одним або декількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотиніодними активними агентами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами, або їх комбінацією.

В одному втіленні пероральна ветеринарна композиція є м'якою жувальною композицією. В іншому втіленні пероральна ветеринарна композиція є композицією жувальної таблетки.

Способи й застосування винаходу включають введення кожної з композицій винаходу, описаних у даному документі, тварині, потребує цього. Було виявлено, що композиції винаходу забезпечують тривалу ефективність проти ектопаразитів (наприклад, бліх і паразитиформних кліщів) і/або ендopаразитів з дуже швидким початком дії, як описано вище. Більше того, було виявлено, що введення активних агентів в оригінальних пероральних композиціях винаходу забезпечує дуже високий рівень біодоступності активного агента після перорального введення тварині. Таким чином, залежно від активного агента, включеного в дані композиції, у винаході пропонуються способи й застосування для лікування й профілактики ендopаразитарних інфекцій і/або ектопаразитарних інфекцій у тварини, які включають введення ефективної кількості пероральної композиції винаходу тварині.

В одному втіленні для лікування проти ектопаразитів, ектопаразит є одним або декількома комахами або паукоподібними, включаючи роди *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Gasterophilus*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Cochliomyia*, *Chrysomyia*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes*, і *Felicola*.

В іншому втіленні лікування ектопаразитів, ектопаразит походить із родів *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* і/або *Boophilus*. Оброблювані ектопаразити включають, без обмеження перерахованим, бліх, паразитиформних кліщів, акариформних кліщів, москітів, мух, вошей, м'ясних мух і їх комбінацій. Конкретні приклади включають, без обмеження перерахованим, бліх котів і собак (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides sp.* і т. п.), паразитиформних кліщів (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.*, *Haemaphysalis sp.*, і т. п.), і акариформних кліщів (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, і т. п.), вошей (*Trichodectes sp.*, *Felicola sp.*, *Linognathus sp.*, і т. п.), москітів

(*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., і т. п.) і мух (*Hematobia* sp. включаючи *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. включаючи *Stomoxys Calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., і т. п.).

Додаткові приклади ектопаразитів включають, без обмеження перерахованим, рід кліщів *Boophilus*, особливо видів *microplus* (кліщ кільчастий), *decoloratus* і *annulatus*; міази, такі як *Dermatobia hominis* (відома як *Berne in Brazil*) і *Cochliomyia hominivorax* (падальниця зелена); міази овець, такі як *Lucilia sericata*, *Lucilia Cuprina* (відома як падальна муха в Австралії, Новій Зеландії й Південній Африці) і *Gasterophilus* у коней, власне мухи, а саме ті, чії дорослі форми є паразитами, такі як *Haematobia irritans* (жигалка коров'яча мала) і *Stomoxys Calcitrans* (жигалка звичайна); воші, такі як *Linognathus vituli* і т. п.; і акариформні кліщі, такі як *Sarcoptes scabiei* і *Psoroptes ovis*. Вищевказаний перелік не є вичерпним і інші ектопаразити добре відомі в даній області як небезпечні для тварин і людей. Вони включають, наприклад мігруючі личинки двокрилих.

У деяких втіленнях винаходу композиція також може бути використана для лікування тварин для ендопаразитарних інфекцій, таких як ті, що включають гельмінтів, обраних із групи, яка складається з *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* і *Trichostrongylus*, у числі інших.

В одному втіленні у винаході пропонуються способи для лікування й профілактики паразитарних інфекцій і інфекцій тварин (або диких, або домашніх), включаючи сільськогосподарських тварин і тварин-компаньйонів, таких як кішки, собаки, коні, птиці, включаючи курей, вівці, кози, свині, індички й корови, з метою звільнення цих хазяїв від паразитів, що широко зустрічаються у таких тварин.

В іншому втіленні у винаході пропонуються способи для лікування й/або запобігання паразитарних інфекцій або інфекцій тварин-компаньйонів, включаючи, без обмеження, кішок і собак. Деякі способи й композиції винаходу, які містять ізоксазолінові активні агенти, є особливо ефективними при запобіганні або лікуванні паразитарних інфекцій котів і собак блохами й паразитиформними кліщами або іншими ектопаразитами.

В іншому втіленні способи й композиції винаходу використовуються для лікування або запобігання паразитарних інфекцій і інфекцій корів або овець. При обробці сільськогосподарських тварин, таких як корови або вівці, способи й композиції винаходу, які включають ізоксазоліновий активний агент, є особливо ефективними проти *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, *Haematobia irritans* (жигалка коров'яча мала), *Stomoxys Calcitrans* (жигалка звичайна), і міазів овець, таких як *Lucilia sericata*, *Lucilia Cuprina* відомих як падальна муха в Австралії, Новій Зеландії й Південній Африці).

В одному втіленні у винаході пропонується спосіб профілактики й/або лікування паразитарної інфекції й/або інфекції тварин, який включає введення тварині м'якої жувальної ветеринарної композиції, що включає ефективну кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента в комбінації з ефективною кількістю, щонайменше, другого активного агента у фармацевтично прийнятному носії. Будь-які додаткові активні агенти, описані вище, можуть бути об'єднані з ізоксазоліновим активним агентом у м'яких жувальних ветеринарних композиціях.

В іншому втіленні, у винаході пропонується спосіб для запобігання й/або лікування ендопаразитарної інфекції у тварини, який включає введення тварині м'якої жувальної ветеринарної композиції, що містить ефективну кількість системно діючого активного агента, який є активним проти внутрішніх паразитів, включаючи один або кілька макроциклічних лактонів, один або декілька бензimidазольних активних агентів, включаючи тіабендазол, оксibenдазол, мебендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол і фебантел; або протиглистних інших класів, включаючи левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів, або їх комбінацій. Способи винаходу для лікування й/або запобігання ендопаразитів є ефективними проти паразитичних нематод (включаючи, круглого глиста, анкілостоми, волосоголовця й інших) і/або *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт).

В інших втіленнях у винаході пропонується спосіб для профілактики й/або лікування ендопаразитарної інфекції у тварини, який включає введення тварині м'якої жувальної ветеринарної композиції, що включає ефективну кількість одного або декількох макроциклічних лактонів, включаючи, без обмеження перерахованим, абамектин, димадектин, дорамектин, емаектин, еприномектин, івермектин, латідектин, лепімектин, селамектин, ML-1,694,554 і мілбеміцини, включаючи, без обмеження перерахованим, мілбемектин, мілбеміцин D,

мілбеміцин А₃, мілбеміцин А₄, мілбеміцин оксим, моксидектин і немадектин. В іншому втіленні спосіб включає введення ефективної кількості м'якої жувальної композиції, що включає один або декілька із числа абамектину, емаектину, еприномектину, івермектину, дорамектину або селамектину. У ще одному втіленні спосіб включає введення ефективної кількості м'якої жувальної композиції, що містить івермектин, мілбемектин, мілбеміцин оксим або моксидектин, або їх комбінацію.

У ще одному втіленні винаходу, способи й застосування винаходу, що включають один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозину, один або декілька бензімідазолів, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аценоїтрильних активних агентів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів, або їх комбінації, у композиціях будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, 90 % проти круглого глиста (*Toxocara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*). В іншому втіленні способи й застосування винаходу, що включають активний агент, який активний проти внутрішніх паразитів, включаючи, без обмеження перерахованим, один або кілька макроциклічних лактонів, будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, 95% проти круглого глиста (*Toxocara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*). У ще одному втіленні способи й застосування винаходу будуть забезпечувати ефективність аж до 100 % проти *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт).

У деяких втіленнях комбінація певних активних агентів з ізоксазоліновим активним агентом буде розширювати рамки охоплення способу, залежно від біологічної активності додаткового активного агента. Наприклад, передбачається, що комбінація ізоксазолінового активного агента з одним або декількома додатковими активними агентами, які є активними проти внутрішніх паразитів, таких як паразитичні нематоди (включаючи круглого глиста, анкілостому, волосоголовця й інших), і/або *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт) буде забезпечувати лікування й/або захист проти внутрішніх паразитів, а також зовнішніх паразитів (наприклад, бліх і паразитиформних кліщів, і т. п.). Таким чином, у винаході пропонується спосіб лікування й/або профілактики ектопаразитарної інфекції й ендопаразитарної інфекції, що включає введення тварині, що потребує цього, м'якої жувальної ветеринарної композиції, що містить, щонайменше, одну ізоксазолінову сполуку в комбінації, щонайменше, з однією сполукою, яка є активною проти внутрішніх паразитів.

В одному втіленні у винаході пропонується спосіб лікування й/або профілактики ендопаразитарної інфекції й ектопаразитарної інфекції у тварини, який включає введення м'якої жувальної ветеринарної композиції, що містить ефективну кількість, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента разом з ефективною кількістю, щонайменше, одного активного агента-макроциклічного лактону. У деяких втіленнях композиція може включати, щонайменше, одну ізоксазолінову сполуку в комбінації з абамектином, димактектином, дорамектином, емаектином, еприномектином, івермектином, латідектином, лепідектином, селамектином, ML-1,694,554 і мілбеміцинами, включаючи, без обмеження перерахованим, мілбемектин, мілбемектин D, мілбемектин А₃, мілбемектин А₄, мілбемектин оксим, моксидектин або немадектин, або їх комбінацію.

В іншому втіленні пропонується способи й застосування для лікування й/або профілактики ектопаразитарної інфекції й ендопаразитарної інфекції композиція, що вводиться, включає, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у комбінації з одним або декількома макроциклічними лактонами й однією або декількома сполуками спінозину, однією або декількома сполуками спінозодів, одним або декількома бензімідазолами, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або декількома амінокацетонітрильними активними агентами, одним або декількома регуляторами росту комах, одним або декількома неонікотинаїдами або одним або декількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно-активними агентами, або їх комбінацією.

В одному втіленні у винаході пропонується способи й застосування для лікування й профілактики паразитарних інфекцій і інфекцій тварин (або диких, або одомашнених), включаючи сільськогосподарських тварин і тварин-компаньйонів, таких як кішки, собаки, коні, птиця, включаючи курей, вівці, кози, свині, індички й корови, з метою звільнення цих хазяїв від паразитів, що широко зустрічаються у таких тварин.

В іншому втіленні у винаході пропонується способи й застосування для лікування або профілактики паразитарних інфекцій і інфекцій тварин-компаньйонів, включаючи, без обмеження, кішок і собак.

Композиції винаходу вводять у паразитично ефективних кількостях, які підходять для контролю обговорюваного паразита в необхідному ступені, як описано в даному документі.

У деяких втіленнях способів, які включають ізоксазоліновий активний агент, доза від близько 0,05 до близько 100 мг на кг маси тіла ізоксазолінового активного агента, що дається у вигляді одиночної дози або у вигляді розділених доз протягом періоду часу від 1 до 5 днів буде задовільним, але, звичайно, можуть бути випадки, коли показані більш високі або більш низькі діапазони доз, і це перебуває в рамках даного винаходу. Більш конкретно, доза ізоксазолінового активного агента може перебувати від близько 0,1 до близько 50 мг на кг, від близько 0,1 до близько 25 мг/кг, або від близько 0,1 до близько 10 мг/кг маси тіла. В одному втіленні доза ізоксазолінового активного агента, що вводиться, буде становити від близько 0,1 до близько 5 мг/кг або від близько 1 до близько 5 мг/кг маси тіла. В іншому втіленні для довгостроково діючих композицій, композиції будуть містити дозу від близько 10 мг/кг до близько 100 мг/кг ізоксазолінового активного агента. Більш конкретно, композиції з більш високими дозами будуть містити дозу від близько 10 мг/кг до близько 50 мг/кг або від близько 10 мг/кг до близько 30 мг/кг ізоксазолінового активного агента. В одному втіленні композиції з високою дозою будуть містити дозу від близько 15 мг/кг до близько 25 мг/кг маси тіла ізоксазолінового активного агента. Фахівцеві-практику в даній області добре відомо, як визначити придатний режим дозування для конкретного хазяїна й паразита.

У різних інших втіленнях винаходу, способи й застосування винаходу будуть включати введення м'якої жувальної ветеринарної композиції, що містить системно діючі активні агенти, які є активними проти внутрішніх паразитів (ендопаразитицидні), включаючи, без обмеження перерахунком, один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозинів, одну або кілька сполук спінозоїдів, один або декілька бензімідазолів, левамізол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиніоїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно-активних агентів, або їх комбінацій.

Загалом, активний агент проти внутрішніх паразитів може бути включений у композицію для доставки дози від близько 0,05 мг/кг до близько 50 мг/кг, або від близько 0,5 мг/кг до близько 50 мг/кг маси тіла тварини. В інших втіленнях ендпаразитицидний активний агент, як правило, буде присутній у кількості, достатній для доставки дози від близько 0,05 мг/кг до близько 30 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 20 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 10 мг/кг, від близько 0,1 мг/кг до близько 1 мг/кг, або від близько 0,5 мг/кг до близько 50 мг/кг маси тіла тварини.

У певних втіленнях винаходу, у яких ендпаразитицидний активний агент є дуже потужною сполукою, такою як макроциклічний лактон, активний агент буде присутній у концентрації для забезпечення дози від близько 0,001 мг/кг до близько 5 мг/кг, від близько 0,001 мг/кг до близько 0,1 мг/кг, від близько 0,001 мг/кг до близько 0,01 мг/кг. В інших втіленнях активний агент присутній у кількості, достатній для доставки дози від близько 0,01 мг/кг до близько 2 мг/кг, або близько 0,1 мг/кг до близько 1 мг/кг маси тіла тварини. У ще одному втіленні активний агент може бути присутнім у кількості для доставки дози близько 1 µг/кг до близько 200 µг/кг або від близько 0,1 мг/кг до близько 1 мг/кг маси тварини.

В одному втіленні винаходу способи й застосування винаходу, що включають ізоксазоліновий активний агент, забезпечують захист, щонайменше, з 90 % ефективністю проти бліх (*C. felis*) протягом, щонайменше, 30 днів або, щонайменше, 36 днів, що вимірюється проти неопрацьованих контролів згідно зі способами, описаними в прикладах. В іншому втіленні м'які жувальні композиції винаходу забезпечують, щонайменше, 90 % ефективність проти бліх протягом, щонайменше, 44 днів або, щонайменше, 58 днів.

У певних втіленнях винаходу пропонуються способи й застосування, що включають ізоксазоліновий активний агент, які забезпечують високий рівень ефективності проти бліх протягом періодів часу, що перевищують 60 днів. Наприклад, в одному втіленні композиції винаходу забезпечують ефективність, щонайменше, 90 % проти бліх протягом, щонайменше, 72 днів. В інших втіленнях композиції винаходу забезпечують ефективність, щонайменше, 90 % проти бліх протягом, щонайменше, 79 днів, протягом, щонайменше, 86 днів, або навіть протягом, щонайменше, 93 днів. В інших втіленнях дуже довго діючі пероральні композиції винаходу забезпечують ефективність, щонайменше, 90 % проти бліх протягом, щонайменше, близько 100 днів, щонайменше, близько 107 днів або навіть, щонайменше, близько 114 днів.

У ще одному втіленні способи й застосування винаходу, що включають ізоксазоліновий активний агент, забезпечують ефективність, щонайменше, 95 % проти бліх (*C. felis*) протягом, щонайменше, близько 30 днів або, щонайменше, близько 36 днів. У ще одному втіленні способи й застосування винаходу забезпечують ефективність, щонайменше, близько 95% проти бліх протягом, щонайменше, 44 днів, щонайменше, близько 58 днів, або, щонайменше, близько 72 днів. В інших втіленнях способи й застосування винаходу забезпечують ефективність,

щонайменше, близько 95 % проти бліх протягом, щонайменше, 79 днів, щонайменше, близько 86 днів або навіть близько 93 днів або довше. Наприклад, способи й застосування винаходу, у яких уводяться композиції, що містять більш високі дози ізоксазолінового активного агента, можуть забезпечити ефективність, щонайменше, близько 95 % проти бліх протягом,

5 щонайменше, 100 днів, або навіть протягом, щонайменше, 107 днів або довше.

У ще одному втіленні винаходу, способи й застосування винаходу, що включають введення композиції, що містить ізоксазоліновий активний агент, забезпечують близько 100 % ефективності проти бліх протягом, щонайменше, близько 23 днів, протягом, щонайменше, 30 днів або протягом, щонайменше, 36 днів. В інших втіленнях способи й застосування винаходу

10 забезпечують ефективність близько 100 % проти бліх протягом, щонайменше, 44 днів, щонайменше, близько 58 днів або, щонайменше, близько 72 днів.

В іншому втіленні винаходу способи й застосування винаходу, які включають введення пероральної композиції, що включає ізоксазоліновий активний агент, забезпечують ефективність, щонайменше, близько 90 % проти паразитиформних кліщів (включаючи, без обмеження перерахованим, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* і *Ixodes holocyclus*) протягом,

15 щонайменше, 23 днів. Більш конкретно, композиції будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, близько 90 % проти паразитиформних кліщів протягом, щонайменше, 30 днів або

протягом, щонайменше, близько 36 днів. У ще одному втіленні способи й застосування

20 винаходу будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, близько 95 % протягом, щонайменше, близько 23 днів, протягом, щонайменше, близько 30 днів або протягом,

щонайменше, близько 36 днів.

У деяких втіленнях способи й застосування винаходу, що включають введення композиції, яка включає ізоксазоліновий активний агент, забезпечують ефективність проти паразитиформних кліщів, щонайменше, на 90 % протягом, щонайменше, близько 44 днів,

25 протягом, щонайменше, близько 58 днів, або протягом, щонайменше, близько 72 днів. В інших втіленнях способи й застосування винаходу забезпечують ефективність проти паразитиформних кліщів, щонайменше, близько 90 % протягом, щонайменше, 79 днів,

протягом, щонайменше, 86 днів, протягом, щонайменше, 93 днів. В інших втіленнях способи й

30 застосування винаходу забезпечують ефективність проти паразитиформних кліщів, щонайменше, на близько 95 % протягом, щонайменше, 44 днів, протягом, щонайменше, 58 днів,

протягом, щонайменше, 72 днів або навіть протягом, щонайменше, 79 днів. У певних втіленнях способи й застосування винаходу з більш високими дозами ізоксазолінового активного агента

можуть забезпечувати ефективність проти паразитиформних кліщів, щонайменше, на 90 %, щонайменше, на 95 %, або навіть 100 %, протягом, щонайменше, 100 днів, або навіть протягом,

35 щонайменше, 107 днів, залежно від виду кліщів. Цей дуже високий рівень ефективності проти паразитиформних кліщів для таких тривалих періодів часу від пероральної дозованої форми є

разучим і не має прецеденту серед пероральних дозованих форм із негайним вивільненням. Більше того, способи й застосування винаходу дивно ефективні проти важко контрольованих

40 паразитиформних кліщів, включаючи *Amblyomma americanum* і інших.

У ще одному втіленні винаходу, способи й застосування винаходу, які включають комбінацію ізоксазолінового активного агента в комбінації з активним агентом - макроциклічним лактоном, будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, близько 90 % проти круглого глиста (*Toxocara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*), а також контролю ектопаразитів (наприклад, бліх і паразитиформних кліщів) з високим рівнем

45 ефективності, як описано вище. В іншому втіленні способи й застосування винаходу, що включають ізоксазоліновий активний агент у комбінації з макроциклічним лактоном, будуть

забезпечувати ефективність, щонайменше, 95 % проти круглого глиста (*Toxocara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*). У ще одному втіленні

50 способи й застосування винаходу будуть забезпечувати ефективність аж до 100 % проти *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт), при цьому також контролюючи бліх і паразитиформних

кліщів з високим рівнем ефективності (див. вище). Таким чином, введення м'яких жувальних композицій винаходу буде запобігати інфекції серцевим гельмінтом і контролювати інфекцію

55 ендopазаритами, при цьому також контролюючи ектопаразитів (наприклад, бліх і паразитиформних кліщів).

У ще одному втіленні винаходу, способи й застосування винаходу, що включають, щонайменше, один системно діючий ендopазаритицидний активний агент, з ізоксазоліновим активним агентом або без нього, що включають один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозину, один або декілька бензімідазолів, левамізол, пірантел, морантел,

60 празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аценонітрильних активних агентів або

один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів, або їх комбінації, у композиціях будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, 90 % проти круглого глиста (*Toxocara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*). В іншому втіленні, способи й застосування винаходу, що включають, щонайменше, один системно діючий ендопаразитицидний активний агент, з ізоксазоліновим активним агентом або без нього, що включають один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозину, один або декілька бензимидазолів, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аценонітрильних активних агентів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активних агентів, або їхні комбінації, у композиціях будуть забезпечувати ефективність, щонайменше, 95% проти круглого глиста (*Toxocara canis*), волосоголовця (*Trichuris vulpis*) або анкілостоми (*Ancylostoma caninum*). У ще одному втіленні способи й застосування винаходу, що включають введення м'якої жувальної композиції, яка включає один або декілька активних агентів-макроциклічних лактонів у комбінації з ізоксазоліновим активним агентом, будуть забезпечувати ефективність аж до 100 % проти *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт), при цьому також контролюючи бліх і паразитиформних кліщів з високим рівнем ефективності (див. вище).

Під "обробити" або "обробка" мають на увазі нанесення або введення композиції винаходу тварині, яка має паразитарну інфекстацію для знищення паразита або зниження кількості паразитів, що інфікують тварину, піддану обробці. Слід зазначити, що композиції винаходу можуть бути використані для запобігання й контролю такої паразитарної інфекстації.

Композиції винаходу вводять у паразитицидно ефективних кількостях, які підходять для контролю обговорюваного паразита в необхідному ступені, як описано нижче. У кожному аспекті винаходу сполука й композиції винаходу можуть бути застосовані проти одиночного паразита або їх комбінації.

Композиції винаходу можуть уводиться безупинно, для лікування або запобігання паразитарних інфекцій або інфекстацій. Таким чином, композиції винаходу доставляють ефективну кількість активних сполук тварині, яка потребує цього, для контролю паразитів-мішеней.

ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Приклади

Винахід додатково описаний наступними необмежуваними прикладами, які додатково ілюструють винаходи, і не призначені, або не повинні тлумачитися як обмежуючі обсяг винаходу.

М'які жуйки, що містять ізоксазоліновий активний агент 4-[5-[3-хлоро-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазол]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил) аміно]етил]-1-нафталінкарбоксамід (сполука А) у якості типової ізоксазолінової сполуки окремо або в комбінації з макроциклічним лактоном, були отримані з безліччю неактивних допоміжних речовин і оцінювалися за ефективністю контролювати ендопаразитів і ектопаразитів у кішок і собак. Крім того, м'які жувальні композиції, що включають один або декілька паразитицидів, які є активними проти ендопаразитів, були отримані й оцінені за ефективністю проти різних внутрішніх паразитів.

Приклад 1. Одержання м'яких жувальних ветеринарних композицій

М'яку жувальну композицію таблиці 1 одержували наступною процедурою:

активний(-і) агент(-и) і сорбат калію (у випадку наявності) розчиняли у відповідній кількості розчинника змішуванням за температури навколишнього середовища. У змішувачі наповнювач (наприклад, тонкоподрібнений соєвий білок і/або крохмаль) змішували разом за температури навколишнього середовища, до гомогенізації, потім інші неактивні компоненти й попередньо виготовлений розчин активного(-их) агента(-ів) і сорбата калію (у випадку наявності) додавали до суміші. Суміш перемішували додатково до утворення добре гомогенізованої тістоподібної суміші.

Тістоподібну суміш потім формували в індивідуальні дозовані одиниці м'якої жуйки з номінальними розмірами 0,5 г, 1 г і 4 г. Композиції в таблицях 2-24 можуть бути отримані схожими процедурами. У таблиці нижче скорочення "QS", що означає "Quantum sufficit (скільки потрібно)", призначене для позначення того, що кількість відповідного компонента може бути скоректована для доведення композиції до 100 % (мас./мас.).

Таблиця 1

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,2
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	26,5 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	31,0
штучна м'ясна смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	5,1
штучна яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	7,1
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Гліцерин	Зволожувач	5,1
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змашуюча речовина	3,2

Таблиця 2

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,2
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	56,0 (QS)
штучна м'ясна смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	5,5
штучна яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	7,5
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
сорбітанмоноолеат	Поверхнево-активна речовина	4
Гліцерин	Зволожувач	5,1
Сорбат калію	Консервант	0,3
пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Розчинник/Змашуюча речовина	3,2
Пропіленгліколь	Розчинник	7,0

Таблиця 3

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,2
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	31 (QS)
кукурудзяне глютенове борошно	Наповнювач	30,0
штучна яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	12,0
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
Полюксил 60 гідрогенізована рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	4
Сорбат калію	Консервант	0,3
пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Розчинник/Змашуюча речовина	3,2
PEG 400	Розчинник	8,0

Таблиця 4

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,2
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	32,0 (QS)
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	31,0
штучна яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	12,0
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
поліоксил 35 рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	4
Сорбат калію	Консервант	0,3
пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Розчинник/Змашуюча речовина	3,2
PEG 400	Розчинник	6,0

Таблиця 5

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,2
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	26,0 (QS)
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	30,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	15,0
Коповідон	Зв'язуюче	3,3
PEG 4000	Зв'язуюче	5,5
Поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	4
Гліцерин	Зволожувач	5,1
Сорбат калію	Консервант	0,3
пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Розчинник/Змашуюча речовина	3,2
PEG 400	Розчинник	5,4

Таблиця 6

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	46,5 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	7,0
PEG 400	Розчинник	15
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змашуюча речовина	7,0

Таблиця 7

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	46,1 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	8,5
PEG 400	Розчинник	15,5
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5

Таблиця 8

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	36,1 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	8,5
PEG 400	Розчинник	15,5
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5
Кроскармелоза натрію	розпушувач	10

Таблиця 9

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,3
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	20,6 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20,5
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 400	Розчинник	7,2
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
Гліцерин	Зволожувач	8,6
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,1

Таблиця 10

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,3
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	20,0 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,2

Таблиця 11

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21,0 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25,7
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20,2
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,7
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,3
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Гліцерин	Зволожувач	10,1
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,1
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 12

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,89
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	20,0 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	24,7
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20,2
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,7
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,3
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Гліцерин	Зволожувач	10,1
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,1
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 13

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,4 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
Гліцерин	Зволожувач	10
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногідрат лимонної кислоти	Модифікатор pH	0,50

Таблиця 14

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	20,5 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	24,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Коповідон	Зв'язуюче	2,75
PEG 300	Розчинник	8,0
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	3,1
Гліцерин	Зволожувач	10
пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Розчинник/Змащуюча речовина	2,15
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногідрат лимонної кислоти	Модифікатор pH	0,50

Таблиця 15

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Івермектин	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	29,4 (QS)
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	15,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Копівідон	Зв'язуюче	2,75
Каприловий/капрієвий гліцерид	Розчинник	8,0
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor® EL)	Поверхнево-активна речовина	3,1
Пропіленгліколь	Зволожувач	10
пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Розчинник/Змащуюча речовина	2,2
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногідрат лимонної кислоти	Модифікатор pH	0,50

Таблиця 16

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,2
моксидектин	Активний інгредієнт	0,50
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	29,4 (QS)
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	15,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
Каприловий/капрієвий гліцерид	Розчинник	8,0
PEG 4000	Зв'язуюче	6,0
Поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія (Cremophor® RH40)	Поверхнево-активна речовина	3,1
Пропіленгліколь	Зволожувач/Розчинник	10
пропіленгліколь дикаприлат/дикапрат	Розчинник/Змащуюча речовина	2,2
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногідрат лимонної кислоти	Модифікатор pH	0,50

Таблиця 17

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	16,6
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	32,5 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	19,4
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,6
PEG 400	Розчинник	7,8
PEG 4000	Зв'язуюче	6,1

Продовження таблиці 17

поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,7
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	4,7
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	4,9

Таблиця 18

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,4
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	29,7 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	18,0
Копівідон	Зв'язуюче	3,0
PEG 540	Розчинник	8,3
PEG 4000	Зв'язуюче	6,1
Поліоксил 60 гідрогенізована рицинова олія (Cremophor® RH60)	Поверхнево-активна речовина	5,1
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	4,7
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	4,9

Таблиця 19

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	26,9 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	23,4
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
PEG 400	Розчинник	6,8
PEG 4000	Зв'язуюче	5,8
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,8
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	6,3
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5,2

Таблиця 20

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	24,3 (QS)
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	26,0
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	19,0
PEG 540	Розчинник	6,8
Кросповідон	Зв'язуюче	5,8
поліоксил 35 рицинова олія (Cremophor® EL)	Поверхнево-активна речовина	5,2
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	6,9
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5,2

Таблиця 21

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	41,6 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	19,9
Повідон К-30	Зв'язуюче	4,6
PEG 400	Розчинник	15,1
PEG 4000	Зв'язуюче	8,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,6
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	4,6

Таблиця 22

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	44,2 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	18,0
Повідон К-30	Зв'язуюче	4,6
PEG 400	Розчинник	15,1
Перехресно-зв'язаний полівінілпіролідон	Зв'язуюче	7,1
Пропіленгліколь монолаурат	Поверхнево-активна речовина	4,6
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5,6

Таблиця 23

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	40,8 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	19,9
Повідон К-30	Зв'язуюче	5,7
PEG 400	Розчинник	11,4
PEG 4000	Зв'язуюче	5,7
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	2,7
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	2,7
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5,4
Натрієва сіль гліколята крохмалю	Розпушувач	5

Таблиця 24

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,4
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	24,0 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	19,2
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,6
PEG 400	Розчинник	8,6
PEG 4000	Зв'язуюче	6,0
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,6
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	4,6
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5,3
Гліцерин	Зволожувач	4,8

Таблиця 25

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,3
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	22,0 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	26,4
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	10
Штучна порошкоподібна м'ясна смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	10
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,7
PEG 400	Розчинник	7,0
PEG 4000	Зв'язуюче	6,25
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Гліцерин	Зволожувач	7,0
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,0

Таблиця 26

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	15-25 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	15-25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
PEG 400	Розчинник	11,9
PEG 4000	Зв'язуюче	5
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3-5
Гліцерин	Зволожувач	2-5
Сорбат калію	Консервант	0,3

Таблиця 27

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	41 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	15-25
PEG 400	Розчинник	11,9
Перехресно-зв'язаний полівінілпіролідон	Зв'язуюче	5
поліоксил 35 рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	3-5
Пропіленгліколь	Зволожувач	2-5
Сорбат калію	Консервант	0,3

Таблиця 28

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	12,6
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	5,5
PEG 4000	Зв'язуюче	6,2
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5
Гліцерин	Зволожувач	7-8
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	2

Таблиця 29

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	25,0 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	15-18
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
PEG 400	Розчинник	11,9
Перехресно-зв'язаний полівінілпіролідон	Зв'язуюче	5
поліоксил 35 рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	3-5
Пропіленгліколь	Зволожувач	2-5
Сорбат калію	Консервант	0,3

Таблиця 30

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	15,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
PEG 400	Розчинник	11,9
PEG 4000	Зв'язуюче	5
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змашуюча речовина	1
Гліцерин	Зволожувач	3,0
Сорбат калію	Консервант	0,3

Таблиця 31

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	20
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20

Продовження таблиці 31

PEG 400	Розчинник	11,9
PEG 4000	Зв'язуюче	5
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	1
Гліцерин	Зволожувач	4
Сорбат калію	Консервант	0,3

Таблиця 32

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	24,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	15
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
PEG 400	Розчинник	11,9
PEG 4000	Зв'язуюче	5
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	1
Гліцерин	Зволожувач	4
Сорбат калію	Консервант	0,3

Таблиця 33

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	47,7 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	7,5
PEG 400	Розчинник	16,0
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 34

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	20
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	28,3 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	25,0
Повідон К-30	Зв'язуюче	6,0
PEG 400	Розчинник	12,0
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,0
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 35

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21 (QS)
Крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 36

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Моксидектин	Активний інгредієнт	0,03
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21 (QS)
Крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10

Продовження таблиці 36

Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 37

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Івермектин	Активний інгредієнт	0,02
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21
Крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 38

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Моксидектин	Активний інгредієнт	0,03
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	23 (QS)
Крохмаль	Наповнювач	21
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 39

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Моксидектин	Активний інгредієнт	0,015
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21 (QS)
Крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 40

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Празиквантел	Активний інгредієнт	1,875
Фебантел	Активний інгредієнт	9,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	44,23 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	15
Повідон К-30	Зв'язуюче	6
Пропіленгліколь	Розчинник	7,0
Поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	4
Етанол	Розчинник	5
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	6
Токоферол	Антиоксидант	1
Сорбат калію	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 41

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Празиквантел	Активний інгредієнт	1,875
Фебантел	Активний інгредієнт	9,375
Моксидектин	Активний інгредієнт	0,075
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	44,16 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	15
Повідон К-30	Зв'язуюче	6
Пропіленгліколь	Розчинник	7,0
Поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	4
Етанол	Розчинник	5
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	6
Токоферол	Антиоксидант	1
Сорбат калію	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 42

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Празиквантел	Активний інгредієнт	1,875
Фебантел	Активний інгредієнт	9,375
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	43,85 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	15
Повідон К-30	Зв'язуюче	6
Пропіленгліколь	Розчинник	7,0
Поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	4
Етанол	Розчинник	5
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	6
Токоферол	Антиоксидант	1
Сорбат калію	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 43

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	47,69 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	7,5
PEG 400	Розчинник	16,0
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0

Продовження таблиці 43

Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5
Сорбат калію	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 44

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	47,69 (QS)
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	7,5
Пропіленгліколь	Розчинник	16,0
Поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	5
Сорбат калію	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

5

Таблиця 45

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21,24 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
Гліцерин	Зволожувач	10
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Сорбат калію	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблиця 46

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Івермектин	Активний інгредієнт	0,015
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,3 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 47

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Івермектин	Активний інгредієнт	0,015
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 48

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Моксидектин	Активний інгредієнт	0,03
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,3 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75

Продовження таблиці 48

PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

Таблиця 49

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Моксидектин	Активний інгредієнт	0,03
Мілбеміцин оксим	Активний інгредієнт	0,375
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	21,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25
яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	7,1
поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,35
Каприловий/капрієвий тригліцерид	Розчинник/Змащуюча речовина	3,15
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонна кислота	Консервант	0,5

5 Приклад 2. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А, проти бліх (*Ctenocephalides felis*) і паразитиформних кліщів (*Dermacentor variabilis*) у собак.

Для визначення ефективності м'якої жувальної ветеринарної композиції, що містить сполуку А проти індукованих інфекцій *Dermacentor variabilis* і *Ctenocephalides felis* досліджували шістнадцять біглів.

10 Були утворено чотири групи обробки, що містять по чотири собаки в кожній. Собаки в групі 1 не зазнали обробки. Собак у групах 2, 3 і 4 обробляли м'якою жувальною композицією, описаною в таблиці 6 номінальних розмірів 0,5 г і 1 г, що містять сполуку А в концентраціях 7,35 мг/жуйку й 14,7 мг/жуйку, відповідно, для доставки доз приблизно 1,5 мг/кг, 2,5 мг/кг або 3,5 мг/кг. Усіх собак обробляли один раз в 0 день.

15 Усіх собак заражали приблизно 100 *C. felis* у дні - 1, 8, 15, 22, 29, 35, 43, 57 і 71. Усіх собак також заражали приблизно 50 *D. variabilis* у дні - 1, 7, 14, 21, 28, 34 і 42. Як кліщі, так і блохи підраховувалися при видаленні в дні - 2, 9, 16, 23, 30, 36 і 44. Бліх підраховували при видаленні для всіх груп обробки на 58 і 72 дні. Ефективність проти бліх перераховано в таблиці 50, а ефективність проти кліщів перераховано в таблиці 51 нижче.

20 Відсоток зниження (також названий ефективністю) проти бліх становив 100 % до й включаючи 30 день для всіх груп обробки (див. таблицю 50). Відсоток зниження проти бліх становив вище 95 % до 44 дня для всіх груп і вище 95 % до 58 дня для груп 3 і 4.

Відсоток зниження проти кліщів становив >90 % до й включаючи 30 день (див. таблицю 51) для всіх груп обробки й зберігався вище 90 % до 36 дня для груп 3 і 4.

25 Дані цих досліджень демонструють, що м'які жувальні композиції, що містять ізоксазолінову сполуку (сполуку А) у трьох різних дозах забезпечують чудову ефективність проти бліх і кліщів у собак.

Таблиця 50

Ефективність проти бліх

Обробка Досліджувана група ¹	% Зниження кількості бліх								
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 36	День 44	День 58	День 72
Група 2									
% зниження	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,2	97,8	89,4	79,6
Група 3									
% зниження	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	96,7	94,4
Група 4									
% зниження	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,3	95,2	80,6

Таблиця 51

Ефективність проти кліщів

Група обробки ¹	% Зниження кількості кліщів						
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 36	День 44
Група 2							
% зниження	100,0	99,2	100,0	92,1	99,5	82,4	68,3
Група 3							
% зниження	100,0	100,0	99,1	97,2	94,3	96,9	88,1
Група 4							
% зниження	100,0	100,0	99,5	100,0	98,1	91,9	84,7

Приклад 3. Ефективність проти бліх (*Ctenocephalides felis*) і ефективна швидкість знищення бліх жувальними композиціями, що містять сполуку А, у собак.

Наступна процедура дуже схожа з описаною в прикладі 2 вище, біглів досліджували для визначення ефективності й швидкості знищення проти індукованих інфекстацій *Ctenocephalides felis*.

Були утворено три групи обробки. Собаки в групі 1 не зазнали обробки. Собак у групах 2 і 3 обробляли м'якими жувальними композиціями, що містять сполуку А, описану в таблицях 7 і 8, відповідно, у концентраціях для доставки дози приблизно 2,5 мг/кг. Групи 1 і 2 містили по 12 собак у кожній, а група 3 містила 4 собаки. Усіх собак обробляли один раз в 0 день.

Усіх собак заражали приблизно 75 *C. felis* в 0 і 7 дні. Собак у групі 3 і собак у попередньо визначених підгрупах у групах 1 і 2 також заражали приблизно 75 *C. felis* у дні 14, 21 і 28. Бліх підраховували при видаленні з обраних об'єктів через 30 хвилин, 4 години й 12 годин після обробки або інфекстації на 0 і 7 дні. На 14, 21 і 28 дні бліх підраховували при видаленні з обраних об'єктів на 8 і 12 години після інфекстації. Дані демонструють, що композиції, починають працювати в межах 30 хвилин після обробки на 0 день і що через 12 годин після введення композиції спостерігається 100 % ефективність проти бліх. Після інфекстації в більш пізніх часових точках, композиція починає працювати в межах 30 хвилин, і через 12 годин після інфекстації на 7, 14 і 21 дні досягалася ефективність > 98 %.

Приклад 4. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А, проти паразитиформних кліщів *Amblyomma americanum* на собаках.

Виконуючи процедуру дуже схожу з тією, що описано в прикладі 2 вище, з жувальною композицією, описаною у таблиці 10, досліджували шістнадцять біглів для визначення ефективності м'якої жувальної ветеринарної композиції, що містить сполуку А, проти індукованих інфекстацій *Amblyomma americanum* (іксодовий кліщ).

Були утворено дві групи, у кожній по вісім собак. Собаки в групі 1 не зазнали обробки. Собак у групі 2 обробляли один раз в 0 день м'якими жувальними композиціями, що містять сполуку А в концентрації для доставки дози, щонайменше, приблизно 2,5 мг/кг.

Собак в обох групах заражали приблизно 50 *Amblyomma americanum* на -1, 7, 14, 21, 28 і 35 дні. Кліщів підраховували на 2, 9, 16, 23, 30 і 28 дні. Процентна ефективність обробленої групи проти неопрацьованої контрольної групи через 48 годин після інфекстації перевищувала 91%, на

2, 9, 16 і 23 дні, зі значеннями відсотка ефективності 99,2, 98,7, 99,4 і 91,7, відповідно (р-значення $\leq 0,001$). На 38 день відсоток ефективності був виміряний на рівні 89,7 %. Дане дослідження демонструє, що жувальні композиції винаходу забезпечують чудовий контроль *Amblyomma americanum* понад 30 днів.

5 Приклад 5. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А проти паразитиформних кліщів *Ixodes holocyclus* на собаках.

Дотримуючись процедури дуже схожої з тією, що описана в прикладі 2 і прикладі 3 вище, з жувальними композиціями, описаними в таблицях 10 і 13, досліджували двадцять чотири фоксхаунда для визначення ефективності двох м'яких жувальних ветеринарних композицій, що містять сполуку А окремо й сполуку А у комбінації з мілбеміцин оксимом (таблиці 10 і 13, відповідно) проти індукованих інфекцій *Ixodes holocyclus*. Було утворено три групи обробки по вісім собак у кожній. Група 1 була неопрацьованим контролем. Собак у групі 2 обробляли в 0 день м'якою жувальною композицією, що містить сполуку А окремо, для доставки дози, щонайменше, 2,5 мг/кг маси тіла, а собак у групі 3 обробляли на 0 день м'якою жувальною композицією, що містить комбінацію сполуки А і мілбеміцин оксиму для доставки доз, щонайменше, 2,5 мг/кг маси тіла сполуки А і, щонайменше, 0,5 мг/кг маси тіла мілбеміцин оксиму.

Собак у трьох групах заражали приблизно 50 *Ixodes holocyclus* на -1, 7, 14, 21, 28 і 35 дні. < 70/71/89% > Кліщів підраховували через 24 години, 48 годин і 72 години після інфекції на 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 36, 37 і 38 дні.

Група обробки 2 (сполука А окремо) демонструє процентну ефективність, щонайменше, 99,2 % через 72 години після інфекції у всіх вимірюваних часових точках. Через 48 годин після інфекції собаки в групі 2 мали відсоток ефективності, щонайменше, 98,7 % у всіх вимірюваних часових точках. Через 24 години після інфекції собаки в групі 2 мали відсоток ефективності, щонайменше, 95,8 % на 1, 8, 15 і 22 дні.

Група обробки 2 (сполука А і мілбеміцин оксим) демонстрували ефективність, щонайменше, 98,6 % через 72 години після інфекції у всіх часових точках. Через 48 годин після інфекції собаки в групі 3 демонструють ефективність, щонайменше, 99,1 % у всіх часових точках. Через 24 години після інфекції собаки в групі 3 мали відсоток ефективності, щонайменше, 96,1 % у всіх часових точках. Цей приклад демонструє виняткову ефективність м'яких жувальних композицій винаходу проти паразитиформних кліщів протягом, щонайменше, 38 днів після обробки. Ступінь і тривалість ефективності від однієї пероральної дози є винятковою і вражаючою.

35 Приклад 6. Тривала ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А проти *Amblyomma americanum* і *Dermacentor variabilis* на собаках.

Ефективність м'якої жувальної композиції винаходу, що містить більш високу концентрацію активного агента проти двох видів кліщів, оцінювали за допомогою процедури, схожої з тією, що описано в прикладах 2 і 3 вище, з жувальними композиціями, описаними в таблицях 30, 31 і 32. Сорок два біглі були розподілені на сім груп по шість собак у кожній. Групи 1 і 2 служили в якості неопрацьованих контролів. Кожну із груп 3, 4 і 5 обробляли на 0 день трьома різними композиціями винаходу, описаними в таблицях 30, 31 і 32, відповідно, що містять сполуку А в кількості для доставки дози близько 20 мг/кг маси тіла. Подібним чином на 0 день кожна із груп 6 і 7 обробляли композиціями, описаними в таблицях 30 і 32, відповідно, що містять сполуку А для доставки дози близько 20 мг/кг маси тіла.

45 Собак у групах 1, 3, 4 і 5 заражали приблизно 50 *A. americanum*, а собак у групах 2, 6 і 7 заражали приблизно 50 *D. variabilis* у дні - 1, 42, 56, 70, 77, 84, 91 і 98. Собак у групах 1, 2, 3, 6 і 7 також заражали на 105 день. Кліщів підраховували при видаленні приблизно через 48 годин після обробки на 2 день 48 годин після зараження на 44, 58, 72, 79, 86, 93, 100 і 107 дні. Таблиці 52 і 53 нижче демонструють виняткову тривалу ефективність оригінальних композицій проти *A. americanum* і *D. variabilis*. Ефективність, продемонстрована проти цих двох видів кліщів, є примітною, враховуючи те, що собак обробляли тільки один раз в 0 день.

Таблиця 52

Ефективність проти *A. americanum*

Група обробки ¹	% Зниження кількості кліщів								
	День 2	День 44	День 58	День 72	День 79	День 86	День 93	День 100	День 107
Група 3									
% зниження	100,0	98,4	98,8	99,5	94,4	98,9	99,5	95,6	93,4
Група 4									
% зниження	100,0	99,4	99,4	97,7	88,6	97,5	97,7	90,9	
Група 5									
% зниження	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	97,8	98,2	87,8	

Таблиця 53

Ефективність проти *D. variabilis*

Група обробки ¹	% Зниження кількості кліщів								
	День 2	День 44	День 58	День 72	День 79	День 86	День 93	День 100	День 107
Група 6									
% зниження	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	100,0	98,9	99,4	99,4
Група 7									
% зниження	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,9	100,0	100,0

5

Приклади 7-12. Дотримуючись процедур, аналогічних описаним у прикладах 2 і 3, пероральні композиції винаходу були виявлені як високоефективні проти *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* і *Haemaphysalis longicornis* на собаках. Наприклад, було виявлено, що при дозі 2,5 мг/кг, жувальна композиція згідно з таблицею 10 мала ефективність більш ніж 95 % через 37 днів проти *D. sanguineus*; ефективність більше ніж 95 % через 30 днів проти *D. reticulatus* і *D. variabilis*; і ефективність 100 % проти *I. ricinus* (99,6 % на 30 день і 100,0 % на 37 день); більше ніж 98 % через 23 дні й більше ніж 94 % через 30 днів проти *I. scapularis*; і більше ніж 95 % через 23 дні й більше ніж 90 % через 30 днів проти *H. longicornis*.

10

15

Приклад 13. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А у комбінації з макроциклічним лактоном, проти *Toxocara canis* (круглого черва) у собак.

Були утворено три групи обробки з дев'яти собак породи бігль, інфікованих *T. canis*. Собаки в групі 1 не оброблялися. На 0 день дослідження, собак у групі 2 обробляли м'якою жувальною композицією, описаною в таблиці 11, що містить 7,5 мг мілбеміцин оксиму, активного агента макроциклічного лактону, на 2 грами м'якої жуйки для доставки дози приблизно 0,5 мг/кг активного агента щодо маси тіла тварини. На 0 день собак у групі 3 обробляли м'якою жувальною композицією, описаною в таблиці 12, що містить 7,5 мг мілбеміцин оксиму й 37,5 мг сполуки А на 2 грами жуйки для доставки доз 0,5 мг/кг мілбеміцин оксиму й 2,5 мг/кг сполуки А. Через 8 днів собак оцінювали на наявність *T. canis* інфекцій.

20

25

Було виявлено, що собаки в контрольній групі (група 1) містили від 6 до 32 дорослих *T. canis* особин (геометричне середнє 13,5). Черви не були виявлені в жодній із собак групи 2, і один черв був виявлений в одному собаці із групи 3. Дослідження демонструє, що м'які жувальні композиції, що містять мілбеміцин оксим окремо або в комбінації з ізоксазоліновим активним агентом (сполука А) були високоефективними проти інфекцій *T. canis* у собак.

30

Приклад 14. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А у комбінації з макроциклічним лактоном, проти *Trichuris vulpis* (волосоноговець) у собак.

Було утворено три групи обробки по вісім собак інфікованих природно *T. vulpis*. Собаки в групі 1 не оброблялися. На 0 день дослідження, собак у групах 2 і 3 обробляли м'якими жувальними композиціями, описаними в прикладі 13, що містять мілбеміцин оксим окремо (група 2) або комбінацію мілбеміцин оксиму із сполукою А (група 3) для доставки доз 0,5 мг/кг

35

мілбеціцин оксиму й 2,5 мг/кг сполуки А.

Через 7 днів собак оцінювали за наявністю *T. vulpis* інфекцій. Було виявлено, що сім собак із групи 1 містили, щонайменше, дев'ять *T. vulpis*. Кількість паразитів указує на те, що композиція, що містить мілбеціцин оксим окремо мала ефективність >94 % проти *T. vulpis*, хоча м'яка жувальна композиція, що містить комбінацію мілбеціцин оксиму й сполуки А демонструвала ефективність > 98 % проти *T. vulpis*. Дослідження демонструє, що м'які жувальні композиції, що містять мілбеціцин оксим окремо або в комбінації з ізоксазоліновим активним агентом (сполука А), є високоефективними проти *T. vulpis*.

Приклад 15. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А в комбінації з макроциклічним лактоном, проти *Ancylostoma caninum* (анкілостом) у собак.

Було утворено три групи обробки по дев'ять собак, інфікованих природно *T. caninum*. Собаки в групі 1 не оброблялися. На 0 день дослідження, собак у групах 2 і 3 обробляли м'якими жувальними композиціями, описаними в прикладі 13, що містять мілбеціцин оксим окремо (група 2) або комбінацію мілбеціцин оксиму зі сполукою А (група 3) для доставки доз 0,5 мг/кг мілбеціцин оксиму й 2,5 мг/кг сполуки А.

Через 7 днів собак оцінювали за наявністю *A. caninum* інфекцій. Дослідження зразків калу перед уведенням м'яких жувальних композицій підтвердило, що собаки в дослідженні поширювали ≥ 50 яєць нематод на грам калових мас. Кількість паразитів, указує на те, що композиція, що містить або мілбеціцин оксим окремо, або комбінацію мілбеціцин оксиму й сполуки А, мала ефективність > 95 % проти *A. caninum*. Дане дослідження демонструє, що м'які жувальні композиції, що містять мілбеціцин оксим окремо або в комбінації з ізоксазоліновим активним агентом (сполука А) є високоефективними проти *A. caninum*.

Приклад 16. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять сполуку А в комбінації з макроциклічним лактоном, проти *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт) у собак.

Було утворено три групи обробки по вісім собак інфікованих природно *D. immitis*. Собаки в групі 1 не оброблялися. На 0 день дослідження, собак у групі 2 обробляли м'якою жувальною композицією, описаною в таблиці 33, що містить 7,5 мг мілбеціцин оксиму, активного агента макроциклічного лактону, на 2 грами м'якої жуйки для доставки дози приблизно 0,5 мг/кг активного агента щодо маси тіла тварини. Собак у групі 3 обробляли м'якою жувальною композицією, описаною в таблиці 34, що містить 7,5 мг мілбеціцин оксиму й 37,5 мг сполуки А на 2 грами жуйки для доставки доз 0,5 мг/кг мілбеціцин оксиму й 2,5 мг/кг сполуки А на 0 день дослідження.

Через 119 днів собак оцінювали за наявністю *D. immitis* інфекцій. У собак у контрольній групі виявили від 0 до 15 дорослих *D. immitis* червів (геометричне середнє 2,4). Дорослих червів витягли з 5 з 8 контрольних тварин. З жодної із собак груп 2 і 3 не було витягнуто жодного черва. Отже, дослідження демонструє, що м'які жувальні композиції, що містять мілбеціцин оксим окремо або в комбінації з ізоксазоліновим активним агентом (сполука А) є високоефективними проти *D. immitis* (серцевий гельмінт) у собак.

Приклад 17. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять комбінацію моксидектину й мілбеціцин оксиму, проти *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт) у собак.

За методикою, аналогічною описаній в прикладі 16, ефективність м'яких жувальних композицій, що містять моксидектин і мілбеціцин оксим, оцінювали проти *D. immitis* у собак. Собак у групі обробки обробляли м'якими жувальними композиціями, що містять моксидектин або мілбеціцин оксим, описані в таблицях 35 і 36 для забезпечення доз 40 мкг/кг моксидектину й 500 мікрограм/кг мілбеціцин оксиму. За результатами дослідження м'які жувальні композиції були визнані, як такі, що володіють високим рівнем ефективності проти неопрацьованої контрольної групи.

Приклад 18. Ефективність м'яких жувальних композицій, що містять комбінацію івермектину й мілбеціцин оксиму проти *Dirofilaria immitis* (серцевий гельмінт) у собак.

За методикою, аналогічною описаній в прикладі 16, ефективність м'яких жувальних композицій, що містять івермектин і мілбеціцин оксим, оцінювали проти *D. immitis* у собак. Собак у групі обробки обробляли м'якими жувальними композиціями, що містять івермектин або мілбеціцин оксим, описані в таблицях 37 і 39 для забезпечення доз 20 мікрограм/кг івермектину й 500 мікрограм/кг мілбеціцин оксиму. За результатами дослідження м'які жувальні композиції були визнані, як такі, що володіють високим рівнем ефективності проти неопрацьованої контрольної групи.

У якості необмежуваних прикладів вище продемонстровано, що м'які жувальні ветеринарні композиції винаходу, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент демонструють чудову тривалу ефективність проти ектопаразитів у ссавці (наприклад, собаці або кішці), і композиції, що включають, щонайменше, один ізоксазоліновий активний агент у

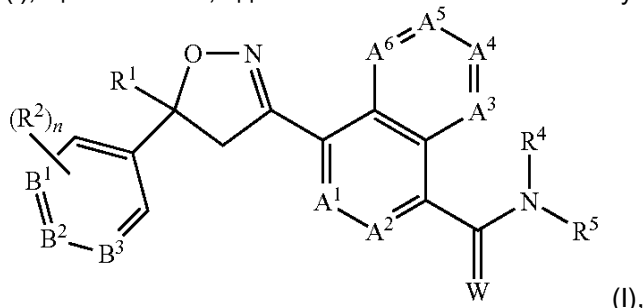
комбінації з активним агентом - макроциклічним лактоном є високо ефективними проти ендопаразитів у ссавців.

Винахід додатково описаний наступними нумерованими пунктами:

1. М'яка жувальна ветеринарна композиція для лікування й/або профілактики паразитарної інфекції або інфестації у тварини, що включає:

a)

(i), щонайменше, один активний агент ізоксазоліну формули (I):



де:

- 10 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 незалежно вибирають із групи, яка складається з CR^3 і N, за умови, що якнайбільше 3 з A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 є N;

B^1, B^2 і B^3 незалежно вибирають із групи, яка складається з CR^2 і N;

W є O або S;

- 15 R^1 є C_1-C_6 алкілом, C_2-C_6 алкенілом, C_2-C_6 алкінілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_4-C_7 алкілциклоалкілом або C_4-C_7 циклоалкілалкілом, кожний незалежно заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^6 ;

- 20 кожний R^2 незалежно є H, галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 галогеноалкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_1-C_6 алкілтію, C_1-C_6 галогеналкілтію, C_1-C_6 алкілсульфінілом, C_1-C_6 галоалкілсульфінілом, C_1-C_6 алкілсульфонілом, C_1-C_6 галоалкілсульфонілом, C_1-C_6 алкіламіно-, C_2-C_6 диалкіламіно, C_2-C_4 алкоксикарбонілом, -CN або -NO₂;

- 25 кожний R^3 незалежно є H, галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 галогеноалкілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_3-C_6 галоїдциклоалкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_1-C_6 алкілтію, C_1-C_6 галогеналкілтію, C_1-C_6 алкілсульфінілом, C_1-C_6 галоалкілсульфінілом, C_1-C_6 алкілсульфонілом, C_1-C_6 галоалкілсульфонілом, C_1-C_6 алкіламіно-, C_2-C_6 диалкіламіно-, -CN або -NO₂;

- 30 R^4 є H, C_1-C_6 алкілом, C_2-C_6 алкенілом, C_2-C_6 алкінілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_4-C_7 алкілциклоалкілом, C_4-C_7 циклоалкілалкілом, C_2-C_7 алкілкарбонілом або C_2-C_7 алкоксикарбонілом;

- 35 R^5 є H, OR¹⁰, NR¹¹ R¹² або Q¹; або C_1-C_6 алкілом, C_2-C_6 алкенілом, C_2-C_6 алкінілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_4-C_7 алкілциклоалкілом або C_4-C_7 циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^7 ; або

- 40 R^4 і R^5 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані утворюють кільце, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, обраний із групи, яка складається з N, S і O, де зазначене кільце необов'язково заміщене за допомогою 1-4 замісників, незалежно обраних із групи, яка складається з C_1-C_2 алкілу, галогену, -CN, -NO₂ і C_1-C_2 алкокси;

- 45 кожний R^6 незалежно є галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкілтію, C_1-C_6 алкілсульфінілом, C_1-C_6 алкілсульфонілом, -CN або -NO₂;

- 50 кожний R^7 незалежно є галогеном; C_1-C_6 алкілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкілтію, C_1-C_6 алкілсульфінілом, C_1-C_6 алкілсульфонілом, C_1-C_6 алкіламіно-, C_2-C_8 диалкіламіно, C_3-C_6 циклоалкіламіно, C_2-C_7 алкілкарбонілом, C_2-C_7 алкоксикарбонілом, C_2-C_7 алкіламінокарбонілом, C_3-C_9 диалкіламінокарбонілом, C_2-C_7 галогеналкілкарбонілом, C_2-C_7 галоїдалкоксикарбонілом, C_2-C_7 галоалкіламінокарбонілом, C_3-C_9 дигалоалкіламінокарбонілом, гідрокси, -NH₂, -CN або -NO₂; або Q²;

- кожний R^8 незалежно є галогеном, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_1-C_6 алкілтію, C_1-C_6 галогеналкілтію, C_1-C_6 алкілсульфінілом, C_1-C_6 галоалкілсульфінілом, C_1-C_6 алкілсульфонілом, C_1-C_6 галоалкілсульфонілом, C_1-C_6 алкіламіно-, C_2-C_6 диалкіламіно, C_2-C_4 алкоксикарбонілом, -CN або -NO₂;

- кожний R^9 незалежно є галогеном, C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 галогеноалкілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_3-C_6 галоїдциклоалкілом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галоалкокси, C_1-C_6 алкілтію, C_1-C_6 галогеналкілтію, C_1-C_6 алкілсульфінілом, C_1-C_6 галоалкілсульфінілом, C_1-C_6 алкілсульфонілом, C_1-C_6 галоалкілсульфонілом, C_1-C_6 алкіламіно, C_2-C_6 диалкіламіно, -CN, -NO₂, фенілом або піридинілом;

R^{10} є Н; або C_1-C_6 алкілом, C_2-C_6 алкенілом, C_2-C_6 алкінілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_4-C_7 алкілциклоалкілом або C_4-C_7 циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним з декількома галогенами;

5 R^{11} є Н, C_1-C_6 алкілом, C_2-C_6 алкенілом, C_2-C_6 алкінілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_4-C_7 алкілциклоалкілом, C_4-C_7 циклоалкілалкілом, C_2-C_7 алкілкарбонілом або C_2-C_7 алкоксикарбонілом;

R^{12} є Н; Q^3 ; або C_1-C_6 алкілом, C_2-C_6 алкенілом, C_2-C_6 алкінілом, C_3-C_6 циклоалкілом, C_4-C_7 алкілциклоалкілом або C_4-C_7 циклоалкілалкілом, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^7 ; або

10 R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані утворюють кільце, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, обраний із групи, яка складається з N, S і O, де зазначене кільце необов'язково заміщене за допомогою 1-4 замісників, незалежно обраних із групи, яка складається C_1-C_2 алкілу, галогену, $-CN$, $-NO_2$ і C_1-C_2 алкокси;

15 Q^1 є фенільним кільцем, 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, або 8-, 9- або 10-членною конденсованою біциклічною кільцевою системою, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, обраних з не більш 1 O, не більш 1 S і не більш 3 N, де кожне кільце або кільцева система необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^8 ;

20 кожний з Q^2 незалежно є фенільним кільцем або 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^9 ;

Q^3 є фенільним кільцем або 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^9 ; і

n дорівнює 0, 1 або 2; або

25 (ii), щонайменше, один системно діючий активний агент, який активний відносно внутрішніх паразитів, де системно діючий активний агент є одним або кількома макроциклічним лактоном, одним або кількома бензимидазолами, левамізолем, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або кількома аміноацетонітрильними активними агентами, або одним або кількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно активними агентами або їх комбінації; або

30 (iii) комбінація принаймні одного ізоксазолінового активного агента формули (I) і, щонайменше, одного системно діючого активного агента, де системно діючий агент є одним або кількома макроциклічними лактонами, однією або кількома сполуками спінозинів, однією або кількома сполуками спінозоїдів, одним або декількома бензімідазолами, левамізолем, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним або кількома аміноацетонітрильними активними агентами, одним або кількома регуляторами росту комах, одним або кількома неонікотиноїдами або одним або кількома арилоазол-2-іл ціаноетиламіно-активними агентами, або їх комбінацій; і

b) фармацевтично прийнятний носій.

40 2. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 1, де:

W є O;

R^4 є Н або C_1-C_6 алкілом;

R^5 є $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

кожний з A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 і A^6 є CH;

45 R^1 є C_1-C_6 алкілом, кожний необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно обраними з R^6 ;

R^6 незалежно є галогеном або C_1-C_6 алкілом; і

B^1 , B^2 , і B^3 незалежно є CH, C-галогеном, C- C_1-C_6 алкілом, C- C_1-C_6 галоалкілом, або C- C_1-C_6 алкокси.

50 3. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 1, де:

W є O;

R^1 є CF_3 ;

B^2 є CH;

B^1 є C-Cl;

55 B^3 є C- CF_3 ;

кожний з A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 і A^6 є CH;

R^4 є Н; і

R^5 є $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

60 4. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 1, у якій носій включає один або кілька наповнювачів, щонайменше, один смакоароматичний агент, щонайменше, одне зв'язуюче, один

або кілька розчинників, один або кілька поверхнево-активних речовин, щонайменше, один зволожувач, необов'язково антиоксидант, і необов'язково консервант.

5. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 4, у якій один або кілька наповнювачів є тонкоподрібненим соєвим білком, кукурудзяним крохмалем, або їх сумішшю.

6. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 4, у якій зв'язуюче є полівінілпіролідом або поліетиленгліколем, або їх комбінацією.

7. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 4, у якій розчинник є рідким поліетиленгліколем або каприловим/каприновим тригліцеридом, або їх комбінацією.

8. М'яка жувальна композиція пункту 4, у якому поверхнево-активна речовина є гідроксистеаратом поліетиленгліколю.

9. М'яка жувальна композиція пункту 4, у якій зволожувачем є гліцерин.

10. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 4, у якій смакоароматичним агентом є штучна м'ясна або яловича смакоароматична добавка.

11. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 4, у якій композиція включає:

а) наповнювач, обраний з кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого кукурудзяного крохмалю, кукурудзяного глютенного борошна й тонкоподрібненого соєвого білка або їх комбінацій;

б) розчинник обраний з рідких поліетиленгліколей, поліпропіленгліколю, пропіленкарбонату, каприлових/капринових тригліцеридів, каприлових/капринових/лінолевих тригліцеридів, каприлових/капрієвих/сукцинілових тригліцеридів, пропіленгліколь дикаприлату/дикапрату, гліцерин каприлату/капрату й поліглікозильованих гліцеридів, або їх комбінацій;

в) зв'язуюче, обране з полівінілпіролідону, поліетиленгліколей, співполімерів вінілацетату й вінілпіролідону, картопляного крохмалю й кукурудзяного крохмалю або їх комбінацій;

г) зволожувач, обраний із гліцерину, пропіленгліколю, цетилового спирту, гліцерин моностеарату й поліетиленгліколей, або їх комбінацій;

е) поверхнево-активна речовина, обрана із гліцерил моноолеату, поліоксietiленових ефірів сорбіту й жирної кислоти, ефірів сорбіту, полівінілового спирту, полісорбатів, лаурил сульфату натрію, співполімерів етиленоксиду й пропіленоксиду, пропіленгліколь монолаурату, гліцерину каприлату/капрату, поліглікозильованих глікозидів і поліетиленгліколь гідроксистеарату, або їх комбінацій; і

ф) натуральна або штучна яловича або м'ясна смакоароматична добавка.

12. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 11, у якій композиція включає сполуку формули (I) у концентрації від близько 1 % до близько 20 % за масою.

13. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 12, у якій:

а) наповнювач є комбінацією кукурудзяного крохмалю й тонкоподрібненого соєвого білка й присутній у концентрації від близько 30 % до близько 50 % (мас./мас.);

б) розчинник є сумішшю рідкого поліетиленгліколю й каприлових/капринових тригліцеридів і є присутнім у концентрації від близько 5 % до близько 20 % (мас./мас.);

в) зв'язуюче є гліколем або полівінілпіролідом, або їх комбінацією, і є присутнім у концентрації від близько 5 % до близько 15 % (мас./мас.);

г) зволожувач є гліцерином і присутній у концентрації від близько 5 % до близько 20 %;

е) поверхнево-активна речовина є поліетиленгліколем 12-гідроксистеаратом або поліоксил гідрогенізованою рициновою олією й присутня в концентрації від близько 1 % до близько 5 % (мас./мас.).

14. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 12, у якій сполука формули (I) є присутньою у концентрації від близько 1 % до близько 5 % за масою.

15. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 12, у якій сполука формули (I) є присутньою у концентрації від близько 10 % до близько 20 % за масою.

16. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 1, у якій композиція включає системно діючий активний агент, який активний проти обраних із групи, що включає один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозинів, одну або кілька сполук спінозоїдів, один або декілька бензімідазолів, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотиніоїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно-активних агентів, або їх комбінацій.

17. М'яка ветеринарна композиція пункту 1, у якій композиція включає комбінацію, щонайменше, одного ізоксазолінового активного агента формули (I) і, щонайменше, одного системно діючого агента, обраного із групи, що включає один або кілька макроциклічних лактонів, одну або кілька сполук спінозинів, одну або кілька сполук спінозоїдів, один або декілька бензімідазолів, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон,

один або декілька аміноацетонітрильних активних агентів, один або кілька регуляторів росту комах, один або декілька неонікотинοїдів або один або декілька арилоазол-2-іл ціаноетиламіно-активних агентів, або їх комбінацій.

18. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 17, у якій макроциклічний лактон є еприномектином, івермектином, селамектином, мілбемектином, мілбеміцином D, мілбеміцин оксимом або моксидектином або їх комбінацією.

19. М'яка жувальна ветеринарна композиція пункту 17, де ізоксазоліновий активний агент є 4-[5-[3-хлоро-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксамідом, а системно діючий агент є авермектином, мілбеміцин оксимом або моксидектином або їх комбінацією.

20. Спосіб лікування або запобігання паразитарної інфекції й/або інфекції у тварини, що включає введення тварині ефективної кількості м'якої жувальної ветеринарної композиції за п. 1.

21. Спосіб пункту 20, у якому композиція включає ізоксазоліновий активний агент, і де
15 ізоксазоліновий активний агент є 4-[5-[3-хлоро-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-
(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-
нафталінкарбоксамідом.

20 22. Спосіб пункту 20, у якому м'яка жувальна композиція включає системно діючий активний агент, обраний із групи, яка складається з однієї або декількох сполук авермектину або мілбеміцину, одного або декількох бензimidазольних активних агентів, однієї або декількох сполук спінозину, однієї або декількох сполук спінозоїду, левамізолу, пірантелу, морантелу, празиквантелу, клозантелу, клорсулону, одного або декількох аміноацетонітрильних активних агентів, одного або декількох регуляторів росту комах, одного або декількох неонікотиноїдів або одного або декількох арилоазол-2-іл ціаноетиламіно-активних агентів, або їх комбінації.

25 23. Спосіб пункту 20, у якому паразитами є блохи або паразитиформні кліщі.

24. Спосіб пункту 21, у якому паразитом є нематода, цестода, трематода або філярійний паразит.

25. Застосування сполуки формули (I) за пунктом 1 для виготовлення м'якої жувальної ветеринарної композиції для лікування й/або запобігання паразитарної інфекції й/або інфекції у тварини.

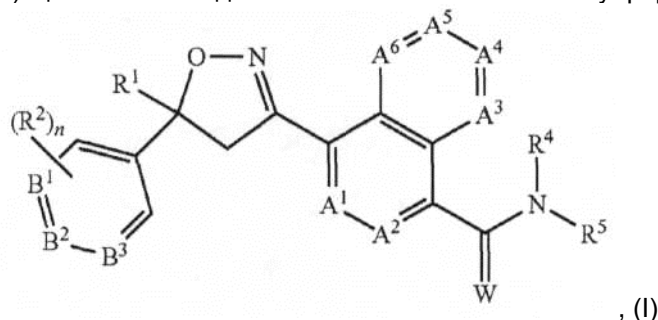
* * *

Маючи, таким чином, докладно описані різні втілення даного винаходу, слід розуміти, що винахід, описаний в пунктах вище, не обмежений конкретними деталями, викладеними в описі вище, оскільки безліч очевидних варіацій можливі без відходу від духу й обсягу даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

40 1. М'яка жувальна ветеринарна композиція для лікування й/або профілактики паразитарної інфекції або зараження у тварини, яка включає:

а) щонайменше один активний агент ізоксазоліну формули (I):



де:

45 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і A^6 незалежно вибирають із групи, яка складається з CR^3 і N , за умови, що щонайбільше 3 з A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і $A^6 \in N$;

B^1, B^2 і B^3 незалежно вибирають із групи, яка складається з CR^2 і N ;

$W \in O$ або S ;

50 $R^1 \in C_1$ - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл або C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, кожний незалежно заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

- кожний R^2 незалежно є Н, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеноалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галогеналкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 галоалкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 галоалкілсульфоніл, C_1 - C_6 алкіламіно-, C_2 - C_6 діалкіламіно, C_2 - C_4 алкоксикарбоніл, -CN або -NO₂;
- 5 кожний R^3 незалежно є Н, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеноалкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_3 - C_6 галоїдциклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галогеналкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 галоалкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 галоалкілсульфоніл, C_1 - C_6 алкіламіно-, C_2 - C_6 діалкіламіно-, -CN або -NO₂;
- 10 R^4 є Н, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл, C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл;
- R^5 є Н, OR¹⁰, NR¹¹R¹² або Q¹; або C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл або C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, кожний з яких необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з R^7 ; або
- 15 R^4 і R^5 , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, вибраний із групи, яка складається з N, S і O, де зазначене кільце необов'язково заміщено за допомогою 1-4 замісників, незалежно вибраних із групи, яка складається з C_1 - C_2 алкілу, галогену, -CN, -NO₂ і C_1 - C_2 алкокси;
- кожний R^6 незалежно є галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, -CN або -NO₂;
- 20 кожний R^7 незалежно є галоген; C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 алкіламіно-, C_2 - C_8 діалкіламіно, C_3 - C_6 циклоалкіламіно, C_2 - C_7 алкілкарбоніл, C_2 - C_7 алкоксикарбоніл, C_2 - C_7 алкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 діалкіламінокарбоніл, C_2 - C_7 галогеналкілкарбоніл, C_2 - C_7 галоїдалкоксикарбоніл, C_2 - C_7 галоалкіламінокарбоніл, C_3 - C_9 дигалоалкіламінокарбоніл, гідрокси, -NH₂, -CN або -NO₂; або Q²;
- 25 кожний R^8 незалежно є галоген, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галогеналкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 галоалкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 галоалкілсульфоніл, C_1 - C_6 алкіламіно-, C_2 - C_6 діалкіламіно, C_2 - C_4 алкоксикарбоніл, -CN або -NO₂;
- кожний R^9 незалежно є галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеноалкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_3 - C_6 галоїдциклоалкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галоалкокси, C_1 - C_6 алкілтіо, C_1 - C_6 галогеналкілтіо, C_1 - C_6 алкілсульфініл, C_1 - C_6 галоалкілсульфініл, C_1 - C_6 алкілсульфоніл, C_1 - C_6 галоалкілсульфоніл, C_1 - C_6 алкіламіно, C_2 - C_6 діалкіламіно, -CN, -NO₂, феніл або піридиніл;
- 30 R^{10} є Н або C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл або C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений одним з декількома галогенами;
- 35 R^{11} є Н, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл, C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, C_2 - C_7 алкілкарбоніл або C_2 - C_7 алкоксикарбоніл;
- R^{12} є Н; Q³ або C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_7 алкілциклоалкіл або C_4 - C_7 циклоалкілалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з R^7 ; або
- 40 R^{11} і R^{12} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю й необов'язково один додатковий атом, вибраний із групи, яка складається з N, S і O, де зазначене кільце необов'язково заміщено за допомогою 1-4 замісників, незалежно вибраних із групи, яка складається з C_1 - C_2 алкілу, галогену, -CN, -NO₂ і C_1 - C_2 алкокси;
- 45 Q¹ є фенільним кільцем, 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем або 8-, 9- або 10-членною конденсованою біциклічною кільцевою системою, що необов'язково містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з не більше 1 O, не більше 1 S і не більше 3 N, де кожне кільце або кільцеву систему необов'язково заміщено одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з R^8 ;
- кожний з Q² незалежно є фенільним кільцем або 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з R^9 ;
- 50 Q³ є фенільним кільцем або 5- або 6-членним гетероциклічним кільцем, де кожне кільце необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з R^9 ; і n дорівнює 0, 1 або 2;
- 55 б) фармацевтично прийнятний носій, де фармацевтично прийнятний носій включає одну або декілька поверхнево-активних речовин, і де поверхнево-активну речовину вибирають з поліетиленглікольстеарату і поліетиленглікольгідроксистеарату.
2. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:
- W є O;
- 60 R^4 є Н або C_1 - C_6 алкілом;

$R^5 \in -CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

кожний з A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і $A^6 \in CH$;

$R^1 \in C_1-C_6$ алкілом, кожний необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з R^6 ;

5 R^6 незалежно є галогеном або C_1-C_6 алкілом; і

B^1, B^2 і B^3 незалежно є CH , C -галогеном, $C-C_1-C_6$ алкілом, $C-C_1-C_6$ галоалкілом або $C-C_1-C_6$ алкокси.

3. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:

$W \in O$;

10 $R^1 \in CF_3$;

$B^2 \in CH$;

$B^1 \in C-C1$;

$B^3 \in C-CF_3$;

кожний з A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 і $A^6 \in CH$;

15 $R^4 \in H$; і

$R^5 \in -CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

4. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає один або декілька наповнювачів.

20 5. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає одне або декілька зв'язуючих.

6. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає один або декілька розчинників.

7. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає один або декілька зволожувачів.

25 8. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає одну або декілька змащувальних речовин.

9. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає:

(i) один або декілька наповнювачів;

30 (ii) одне або декілька зв'язуючих; і

(iii) один або декілька розчинників.

10. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає:

(i) один або декілька наповнювачів;

35 (ii) одне або декілька зв'язуючих; і

(iii) одну або декілька змащувальних речовин.

11. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій включає:

(i) один або декілька наповнювачів;

40 (ii) одне або декілька зв'язуючих; і

(iii) один або декілька зволожувачів.

12. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що носій включає один або кілька наповнювачів, щонайменше один смакоароматичний агент, щонайменше одне зв'язуюче, один або кілька розчинників, одну або кілька поверхнево-активних речовин, щонайменше один зволожувач, необов'язково антиоксидант і необов'язково консервант.

45 13. М'яка жувальна ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активну речовину вибирають з поліоксил 8-стеарату (PEG 400-моностеарату), поліоксилстеарату 40 (PEG 1750-моностеарату), поліетиленгліколь 12-гідроксистеарату і поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеарату.

50 14. М'яка жувальна ветеринарна композиція за будь-яким з пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина є поліетиленглікольгідроксистеаратом.

15. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина є поліетиленгліколь 12-гідроксистеаратом.

55 16. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина є поліетиленгліколь 15 12-гідроксистеаратом.

17. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що один або кілька наповнювачів є тонкоподрібненим соєвим білком, кукурудзяним крохмалем або їх сумішшю.

18. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що зв'язуюче є полівінілпіролідом, співполімером вінілпіролідону і вінілацетату або поліетиленгліколем або їх комбінацією.

60

19. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що зв'язуюче є полівінілпіролідом або поліетиленгліколем або їх комбінацією.

20. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що розчинник є рідким поліетиленгліколем або каприловим/каприновим тригліцеридом або їх комбінацією.

5 21. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зволожувач є гліцерином, пропіленгліколем, цетиловим спиртом або гліцерину моностеаратом.

22. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зволожувачем є гліцерин.

10 23. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що смакоароматичним агентом є м'ясна або яловича смакоароматична добавка.

24. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція включає:

а) наповнювач, вибраний з кукурудзяного крохмалю, попередньо клейстеризованого кукурудзяного крохмалю, кукурудзяного глютенного борошна й тонкоподрібненого соєвого білка та їх комбінацій;

б) розчинник, вибраний з рідких поліетиленгліколів, поліпропіленгліколю, пропіленкарбонату, каприлових/капринових тригліцеридів, каприлових/капринових/лінолевих тригліцеридів, каприлових/капринових/сукцинілових тригліцеридів, пропіленглікольдикаприлату/дикапрату, гліцеринкаприлату/капрату й поліглікозилованих гліцеридів та їх комбінацій;

в) зв'язуюче, вибране з полівінілпіролідону, поліетиленгліколів, співполімерів вінілацетату й вінілпіролідону, картопляного крохмалю й кукурудзяного крохмалю та їх комбінацій;

г) зволожувач, вибраний із гліцерину, пропіленгліколю, цетилового спирту, гліцерину моностеарату й поліетиленгліколів та їх комбінацій; і

е) натуральна або штучна яловича або м'ясна смакоароматична добавка.

25 25. М'яка жувальна ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що композиція включає сполуку формули (I) у концентрації від близько 1 % до близько 20 % за масою.

26. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 24, яка **відрізняється** тим, що:

а) наповнювач є комбінацією кукурудзяного крохмалю й тонкоподрібненого соєвого білка й присутній у концентрації від близько 30 % до близько 60 % (мас./мас.);

б) розчинником є суміш рідкого поліетиленгліколю й каприлових/капринових тригліцеридів, і він присутній у концентрації від близько 5 % до близько 20 % (мас./мас.);

в) зв'язуючим є гліколь або полівінілпіролідон або їх комбінація, і воно присутнє у концентрації від близько 5 % до близько 15 % (мас./мас.);

г) зволожувачем є гліцерин і присутній у концентрації від близько 5 % до близько 20 %;

е) поверхнево-активною речовиною є поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат, і вона присутня в концентрації від близько 1 % до близько 5 % (мас./мас.).

27. М'яка жувальна ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I) є присутньою у концентрації від близько 1 % до близько 5 % за масою.

28. М'яка жувальна ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що сполука формули (I) є присутньою у концентрації від близько 10 % до близько 20 % за масою.

29. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що наповнювач є присутнім в концентрації від 35 % до 55 % за масою.

30. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що зв'язуюче є присутнім в концентрації від 5 % до 10 % за масою.

31. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що зволожувач є присутнім в концентрації від 5 % до 15 % за масою.

32. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що розчинник є присутнім в концентрації від 5 % до 15 % за масою.

33. М'яка жувальна ветеринарна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина є присутньою в концентрації від 1 % до 5 % за масою.

34. Композиція за п. 1, яку вибирають з групи, яка складається з:

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,2
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	26,5 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	31,0
Штучна м'ясна смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча	5,1

	речовина	
Штучна яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	7,1
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Гліцерин	Зволожувач	5,1
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	3,2

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	46,5 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	7,0
PEG 400	Розчинник	15
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	7,0

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	46,1 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	8,5
PEG 400	Розчинник	15,5
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	5,0

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	1,875
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	36,1 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	8,5
PEG 400	Розчинник	15,5
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	5,0
Кроскармелоза натрію	Розпушувач	10,0

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,3
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	20,6 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25,0
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20,5
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8

PEG 400	Розчинник	7,2
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
Гліцерин	Зволожувач	8,6
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	3,1

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,3
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	20,0 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25,0
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,8
PEG 400	Розчинник	7,1
PEG 4000	Зв'язуюче	6,4
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,1
Гліцерин	Зволожувач	10
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	3,2

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	16,6
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	32,5 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	19,4
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,6
PEG 400	Розчинник	7,8
PEG 4000	Зв'язуюче	6,1
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,7
Лауроїлполіоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	4,7
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	4,9

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	26,9 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	23,4
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	20
PEG 400	Розчинник	6,8
PEG 4000	Зв'язуюче	5,8
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,8
Лауроїлполіоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	6,3
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	5,2

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	41,6 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова ароматизуюча речовина	19,9
Повідон К-30	Зв'язуюче	4,6
PEG 400	Розчинник	15,1

PEG 4000	Зв'язуюче	8,1
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,6
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	4,6

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	40,8 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	19,9
Повідон К-30	Зв'язуюче	5,7
PEG 400	Розчинник	11,4
PEG 4000	Зв'язуюче	5,7
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	2,7
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	2,7
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	5,4
Натрієва сіль гліколяту крохмалю	Розпушувач	5

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	0,5
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,4
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	24,0 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	19,2
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,6
PEG 400	Розчинник	8,6
PEG 4000	Зв'язуюче	6,0
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	4,6
Лауроїл поліоксил-32 гліцериди	Поверхнево-активна речовина	4,6
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/капоиновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	5,3
Гліцерин	Зволожувач	4,8

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	2,3
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	22,0 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	26,4
Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	10,0
Штучна порошкоподібна м'ясна смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	10,0
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,7
PEG 400	Розчинник	7,0
PEG 4000	Зв'язуюче	6,25
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3,0
Гліцерин	Зволожувач	7,0
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	3,0

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	15-25 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	15-25

Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	20
PEG 400	Розчинник	11,9
PEG 4000	Зв'язуюче	5
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	3-5
Гліцерин	Зволожувач	2-5
Сорбат калію	Консервант	0,3

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	12,6
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25 (QS)
Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	20
Повідон К-30	Зв'язуюче	2,75
PEG 400	Розчинник	5,5
PEG 4000	Зв'язуюче	6,2
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5,0
Гліцерин	Зволожувач	7-8
Сорбат калію	Консервант	0,3
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	2,0

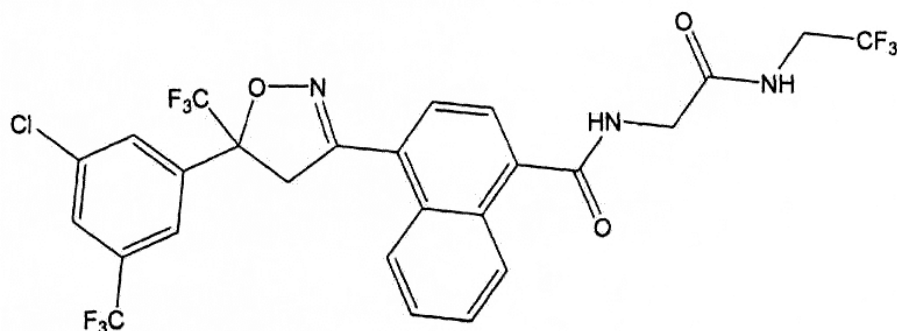
Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	15,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	25
Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	20
PEG 400	Розчинник	11,9
PEG 4000	Зв'язуюче	5,0
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5,0
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	1,0
Гліцерин	Зволожувач	3,0
Сорбат калію	Консервант	0,3

Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	19,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	20
Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	20
PEG 400	Розчинник	11,9
PEG 4000	Зв'язуюче	5,0
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5,0
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	1,0
Гліцерин	Зволожувач	4,0
Сорбат калію	Консервант	0,3

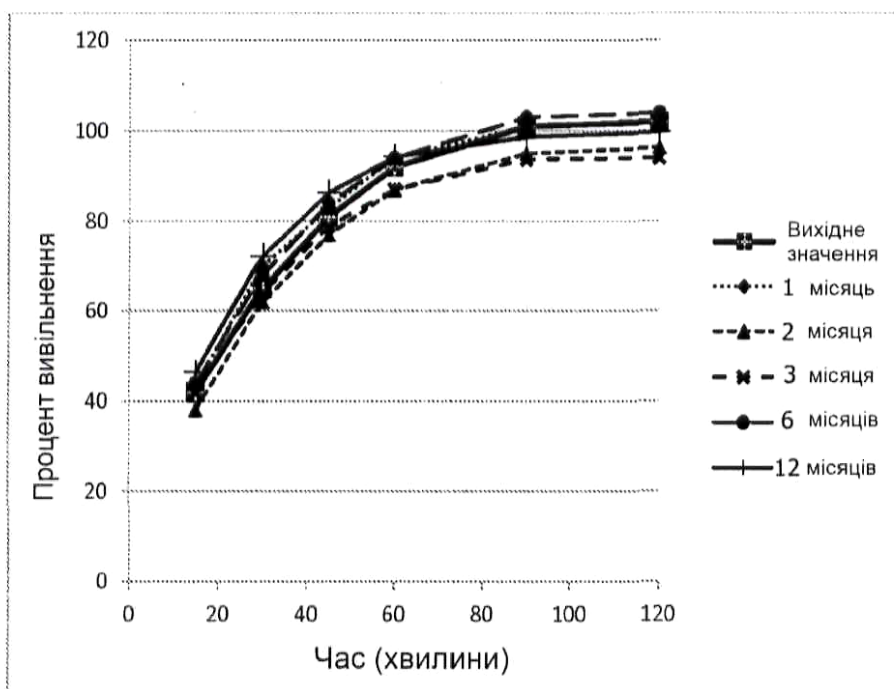
Інгредієнти	Функція	% (мас./мас.)
Сполука А	Активний інгредієнт	13,6
Тонкоподрібнений соєвий білок	Наповнювач	24,2 (QS)
Кукурудзяний крохмаль	Наповнювач	15
Яловича смакоароматична добавка	Смакова речовина ароматизуюча	20
PEG 400	Розчинник	11,9

PEG 4000	Зв'язуюче	5,0
Поліетиленгліколь 12-гідроксистеарат	Поверхнево-активна речовина	5,0
Каприловий/каприновий тригліцерид	Розчинник/змащувальна речовина	1,0
Гліцерин	Зволожувач	4,0
Сорбат калію	Консервант	0,3,

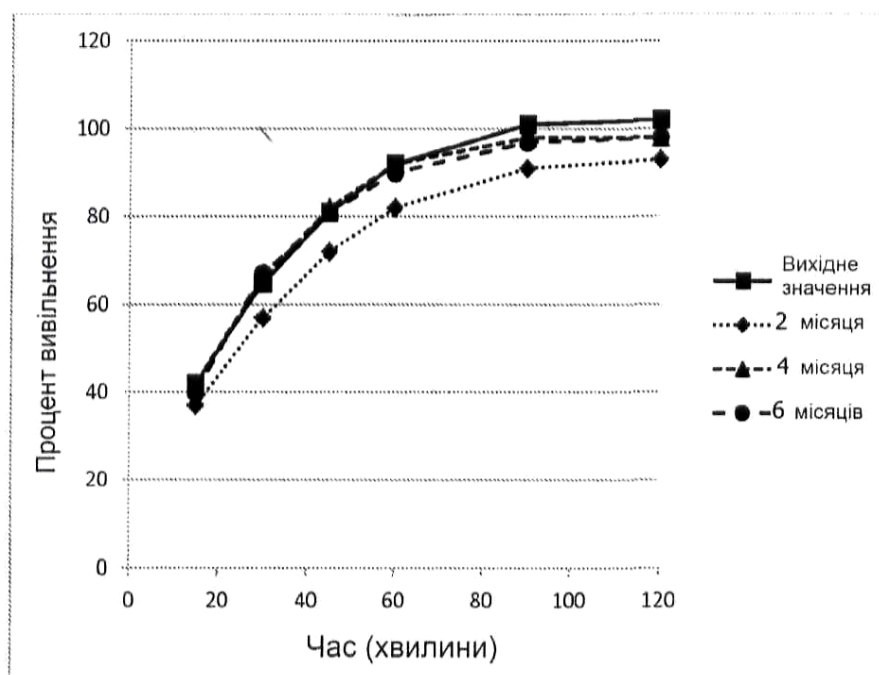
де сполука А є



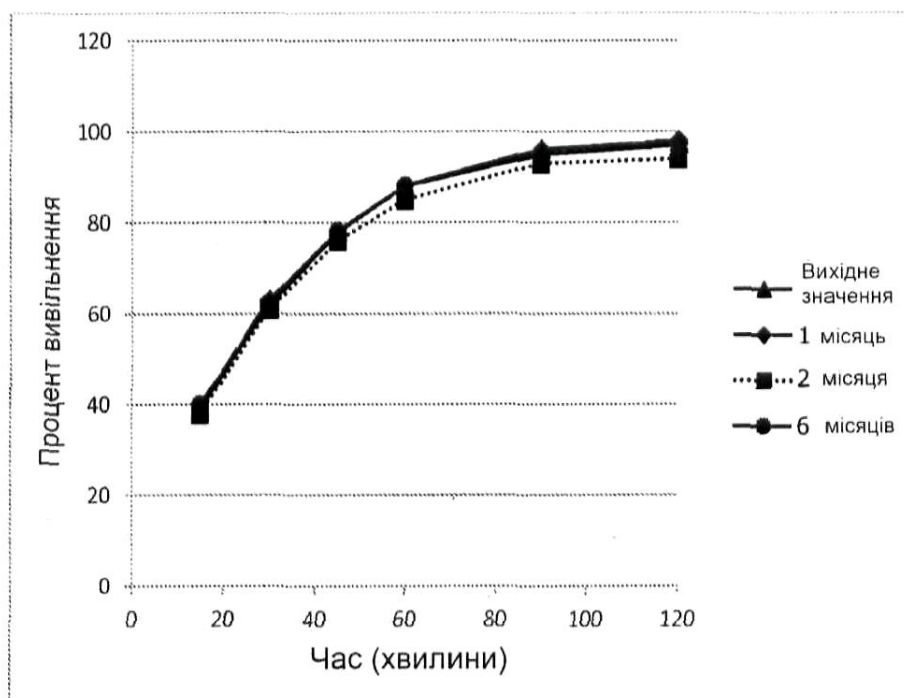
35. М'яка жувальна ветеринарна композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що ізоксазоліновим активним агентом є 4-[5-[3-хлоро-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксамід.
36. М'яка жувальна ветеринарна композиція за будь-яким з пунктів 1-35 для застосування в лікуванні або запобіганні паразитарній інфестації й/або інфекції у тварини.
37. М'яка жувальна ветеринарна композиція для застосування за п. 36, яка **відрізняється** тим, що паразитами є блохи або паразитиформні кліщі.
38. М'яка жувальна ветеринарна композиція для застосування за п. 36, яка **відрізняється** тим, що паразитом є нематода, цестода, трематода або філярійний паразит.
39. Застосування сполуки формули (I) за пунктом 1 для виготовлення м'якої жувальної ветеринарної композиції для лікування й/або запобігання паразитарній інфестації й/або інфекції у тварини.



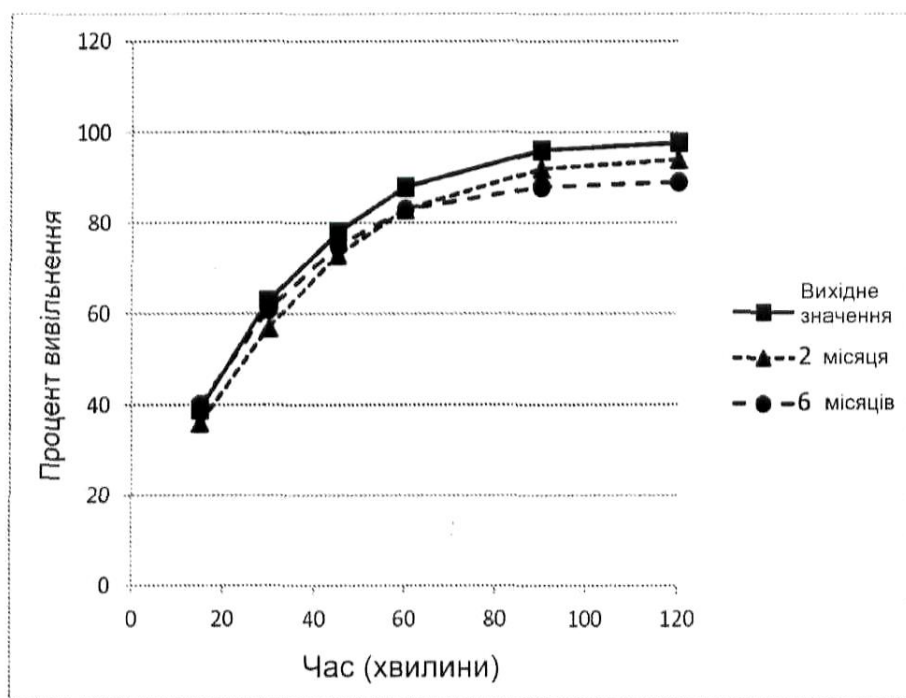
Фіг. 1. Середнє розчинення 2 г Chewables (жувальних таблеток), які зберігалися при 25°C/60%/RH



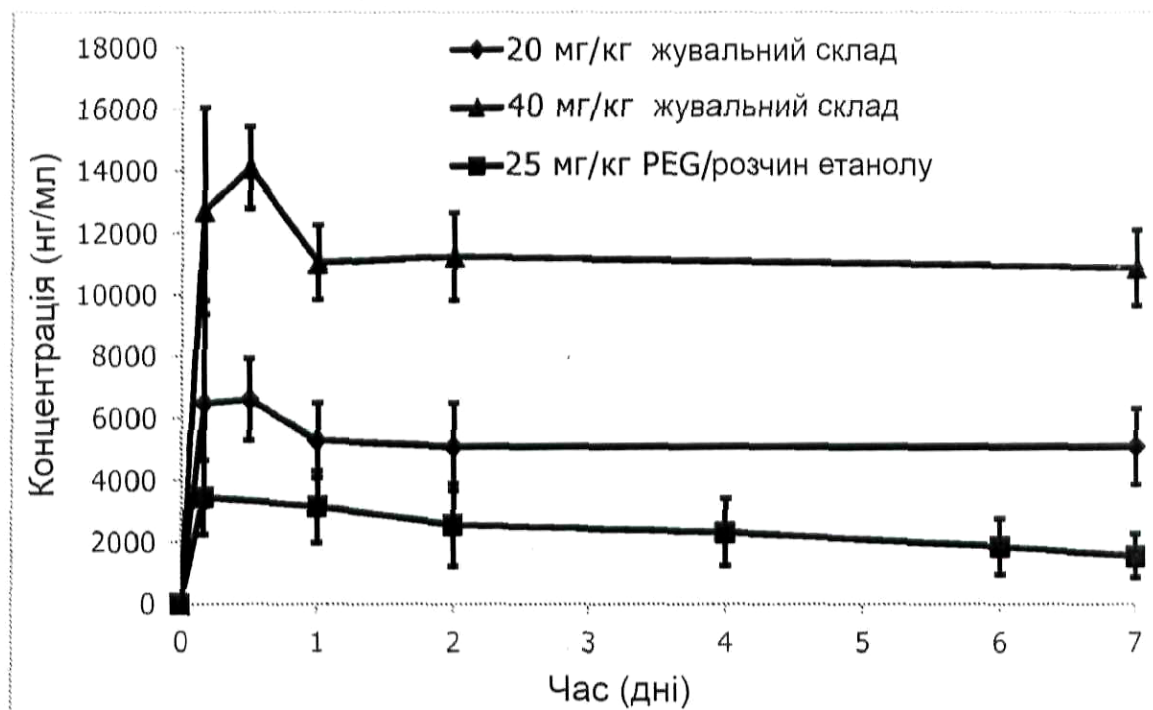
Фіг. 2. Середнє розчинення 2 г Chewables (жувальних таблеток), які зберігалися при 40°C/75%/RH



Фіг. 3. Середнє розчинення 4 г Chewables (жувальних таблеток), які зберігалися при 20°C/60%/RH



Фіг. 4. Середнє розчинення 4 г Chewables (жувальних таблеток), які зберігалися при 40°C/75%/RH



Фіг. 5. Концентрація в плазмі сполуки А з жувальних композицій

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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