



MD 4577 B1 2018.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



**(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală**

(11) 4577 (13) B1
(51) Int.Cl: A61K 31/422 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2014 0093 (22) Data depozit: 2013.01.31 (31) Nr.: 61/595463 (32) Data: 2012.02.06 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2015.02.28, BOPI nr. 2/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.07.31, BOPI nr. 7/2018 (85) 2014.09.04 (86) PCT/US2013/023969, 2013.01.31 (87) WO 2013/119442 A1, 2013.08.15
(71) Solicitant: MERIAL INC., US (72) Inventatori: SOLL Mark D., US; LARSEN Diane, US; CADY Susan Mancini, US; CHEIFETZ Peter, US; GALESKA Izabela, US; GONG Saijun, US (73) Titular: MERIAL INC., US (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Compoziții masticabile de uz veterinar care conțin agent activ izoxazolinic și utilizarea acestora în tratamentul sau prevenirea unei infestări sau infecții parazitare

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicina veterinară, în special la compoziții orale de uz veterinar, conținând un agent activ izoxazolinic în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic, și la utilizarea acestor compoziții

2
in tratamentul și/sau prevenirea unei infestări și/sau infecții parazitare la un animal.
Revendicări: 33
Figuri: 5

MD 4577 B1 2018.07.31

(54) Chewable veterinary compositions comprising an isoxazoline active agent and their use in the treatment and/or prophylaxis of a parasitic infection and infestation

(57) Abstract:

1
The invention relates to veterinary medicine, in particular to oral veterinary compositions comprising an isoxazoline active agent in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and to the use of such

2
compositions in the treatment and/or prophylaxis of a parasitic infection and/or infestation in an animal.

Claims: 33

Fig.: 5

(54) Жевательные композиции для ветеринарного применения, содержащие активный агент изоксазолина, и их использование для лечения или профилактики паразитарной инвазии или инфекции

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к ветеринарной медицине, в частности к пероральным ветеринарным композициям, содержащим активный агент изоксазолина в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем,

2
и к использованию этих композиций в лечении и/или профилактике паразитарной инвазии и/или инфекции у животного.

П. формулы: 33

Фиг.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Această cerere revendică beneficiul priorității cererii provizorii US nr. 61/595463 depusă la 06 februarie 2012, care este încorporată aici prin referință în întregime.

Prezenta invenție se referă la compoziții orale de uz veterinar care conțin cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică pentru controlul ectoparaziților și/sau endoparaziților la animale; utilizarea acestor compoziții pentru controlul ectoparaziților și/sau endoparaziților, precum și metode pentru prevenirea sau tratarea infecțiilor și infestărilor parazitare la animale.

10 Animalele inclusiv mamiferele și păsările sunt adesea sensibile la infestări/infecții cu paraziți. Acești paraziți pot fi ectoparaziți sau endoparaziți. Animalele domestice, cum ar fi câinii și pisicile, sunt adesea infestate cu unul sau mai mulți dintre următorii ectoparaziți:

- purici (de exemplu *Ctenocephalides* spp., cum ar fi *Ctenocephalides felis* și alții asemenea);
- căpușe (de exemplu *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp.,
15 *Haemaphysalis* spp. și altele asemenea);

- acarieni (de exemplu *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., *Cheyletiella* spp. și alții asemenea);

- păduchi (de exemplu *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Linognathus* spp. și alții asemenea);

- țânțari (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. și alții asemenea); și

20 - muște (*Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp. și altele asemenea).

Puricii sunt o problemă, deoarece nu numai că afectează în mod negativ starea de sănătate a animalului sau omului, dar și provoacă, de asemenea, mult stres psihologic. Mai mult decât atât, puricii pot, de asemenea, transmite agenți patogeni la animale și la om, cum ar fi cestode (*Dipylidium caninum*).

25 În mod similar, căpușele sunt, de asemenea, dăunătoare pentru sănătatea fizică și/sau psihică a animalului sau omului. Cu toate acestea, cea mai gravă problemă asociată cu căpușele este că acestea sunt purtătoare de agenți patogeni care afectează atât oamenii, cât și animalele. Bolile majore care pot fi transmise de căpușe includ borelioza (boala Lyme provocată de *Borrelia burgdorferi*), babesioza (sau piroplasmoza provocată de *Babesia* spp.) și rickettsioza (de exemplu, febra pătată a Munților Stâncoși). Căpușele elimină, de asemenea, toxine care pot produce inflamarea sau paralizia în gazdă. Ocazional, aceste toxine pot fi fatale pentru gazdă.

30 Animalele și oamenii, de asemenea, suferă de infecții endoparazitare cauzate de viermi paraziți clasificați ca cestode (tenii), nematode (ascarizi) și trematode (platode sau plathelminți). Acești paraziți provoacă o varietate de stări patologice la animalele domestice, inclusiv caini, pisici, porci, oi, cai, vite și păsări de curte. Paraziții nematode care apar în tractul gastrointestinal al animalelor și oamenilor includ pe cei din genurile *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum* și *Parascaris* printre altele, și cei care se găsesc în vasele sangvine sau alte țesuturi și organe includ *Onchocerca*, *Dirofilaria*,
40 *Wuchereria* și etapele extra intestinale ale *Strongyloides*, *Toxocara* și *Trichinella*. Agenții terapeutici sunt administrați animalelor printr-o varietate de căi.

Aceste căi includ, de exemplu, ingestia orală, aplicarea topică sau administrarea parenterală. Calea particulară selectată de medic depinde de factori cum ar fi proprietățile fizico-chimice ale agentului farmaceutic sau terapeutic, starea gazdei și economia. În anumite cazuri, este convenabil și
45 eficient de a administra medicamentele de uz veterinar oral prin plasarea agentului terapeutic într-o matrice solidă sau lichidă, care este potrivită pentru administrare orală. Aceste metode includ formulări de livrare a medicamentelor masticabile. Problema asociată cu administrarea formulărilor orale la animale este că agentul terapeutic oferă deseori un gust, aromă sau textură neplăcută, care provoacă animalele să respingă compoziția. Acest lucru este exacerbat în continuare de compoziții
50 care sunt greu și dificil de înghițit.

Compozițiile orale de uz veterinar sub formă de compoziții moi masticabile („rumegături moi”) sau tablete masticabile care sunt gustoase sunt, de obicei, convenabile pentru a se administra la anumite animale, în special pisici și câini, și pot fi utilizate în mod eficient pentru a doza medicina de uz veterinar la aceste animale. Cu toate acestea, multe compoziții orale care conțin agenți activi
55 cu un gust amar sau neplăcut nu sunt bine acceptate de către pisici și câini. Mai mult decât atât, atunci când biodisponibilitatea unui agent activ dintr-o formă medicamentoasă orală nu este suficientă sau este variabilă, expunerea necesară a animalului la ingredientul activ poate să nu fie suficientă pentru a asigura eficacitatea dorită. Probleme cum ar fi acestea de multe ori conduc la eficacitatea și controlul sub-optimal sau redus al paraziților.

Formele medicamentoase masticabile pentru livrarea medicamentelor sunt bine cunoscute în tehnologia farmaceutică. Este cunoscut în industria farmaceutică că acțiunea de mestecare mărește suprafața ingredientului activ disponibil și poate crește rata de absorbție prin tractul digestiv. Sistemele masticabile sunt, de asemenea, avantajoase în cazul în care este dezirabilă prepararea unui ingredient activ disponibil local la zonele gurii sau gâtului atât pentru efectele locale și/sau absorbția sistemică. Mai mult, formele medicamentoase masticabile sunt, de asemenea, utilizate pentru a ușura administrarea medicamentului la pacienții pediatrici și geriatrici. Exemple de forme medicamentoase masticabile pot fi găsite în brevetele US 6387381; 4284652; 4327076; 4935243; 6270790; 6060078; 4609543 și 5753255, toate încorporate aici prin referință.

Gustul plăcut și „simțul palatal” sunt caracteristici importante care trebuie luate în considerare la furnizarea unei forme medicamentoase, sau matrice, pentru un preparat farmaceutic sau medicinal activ. Din nefericire, multe preparate farmaceutice și alte ingrediente active au un gust amar sau altfel negustos, sau un simț palatal neplăcut, datorită granulozității sau calcarozității compusului, sau ambelor. Aceste caracteristici fac dificilă includerea acestor substanțe active în stadiul actual al tehnicii pentru forme medicamentoase masticabile deoarece gustul și/sau simțul palatal neplăcut face mai puțin probabilă obținerea respectării de către utilizator a regimului și schemei de tratament. Formele medicamentoase orale de uz veterinar care nu sunt gustoase pentru animalul tratat rezultă în acceptarea redusă a medicamentului de către animal și un nivel scăzut de respectare a regimului și schemei de tratament. Astfel, există o necesitate de forme medicamentoase orale de uz veterinar îmbunătățite care sunt gustoase și bine acceptate de animalul tratat.

O altă provocare cu compozițiile orale de uz veterinar, în special compozițiile masticabile moi, este că eliberarea și dizolvarea agentului activ din compoziție după ce este ingerat de animal poate fi variabilă și incompletă. Acest lucru conduce la variabilitate în cantitatea de medicament care este absorbită din tractul digestiv al animalului.

Brevetul US 7955632 (încorporat aici prin referință) descrie vehicule medicamentoase masticabile moi gustoase, comestibile pentru livrarea ingredientelor active farmaceutic acceptabile la un animal și procedeele de realizare a acestora.

US 2004/0037869 A1 și WO 2004/016252 la Cleverly et al. (încorporate aici prin referință) descriu un produs non-animal care conține formulări de uz veterinar, inclusiv formulări și tablete masticabile de uz veterinar, care conțin cel puțin un agent activ farmaceutic și nu conțin produse de origine animală.

US 2004/0151759 A1 și WO 2005/062782 la Cleverly et al. (încorporate aici prin referință) descriu un produs non-animal care conține formulări de uz veterinar care conțin a) cel puțin o nodulisporamidă sau un derivat al acidului nodulisporic; sau b) o combinație care conține i) cel puțin o avermectină sau derivat de milbemicină; și ii) cel puțin unul dintre praziquantel sau pirantel.

WO 2009 / 02451A2 și US 2011/0059988 la Heckeroth et al. descriu diverse compoziții antiparazitare care conțin agenți activi de izoxazolină pentru controlul paraziților pe animale. Compozițiile includ compoziții pentru administrare orală.

În mod tradițional, în formulările veterinare, gustul a fost obținut prin includerea produselor secundare de origine animală sau aromelor derivate din surse animale în formulare. De exemplu, se obișnuiește să se includă excipienți, cum ar fi praf de pui, praf de ficat, carne de vită, șuncă, pește sau produse derivate din piele tăbăcită în vârtel în bețișoarele, oscioarele din subproduse presate care se dau câinilor să roadă pentru a face mestecarea atrăgătoare și gustoasă pentru câine. A se vedea, de exemplu, brevetul US 6086940; Brevetul US 6093441; Brevetul US 6159516; Brevetul US 6110521; Brevetul US 5827565; Brevet US 6093427, toate la Axelrod et al. (toate încorporate aici prin referință).

În pofida compozițiilor care conțin agenți activi antiparazitari descrise în documentele de mai sus, există o necesitate de compoziții orale de uz veterinar gustoase la gust, care sunt bine acceptate de către animalele tratate și metode cu durată îmbunătățită de eficacitate, biodisponibilitate și spectru de acoperire pentru a proteja animalele împotriva endoparaziților și/sau ectoparaziților. Compozițiile optime trebuie să fie gustoase și bine acceptate de către animale, să furnizeze o bună biodisponibilitate orală, să fie eficiente împotriva paraziților externi și/sau interni, să aibă un debut rapid al activității, să aibă o durată lungă de activitate și să fie inofensive pentru animale și/sau deținătorii lor umani. Această invenție soluționează această necesitate.

Orice cereri de mai sus, precum și toate documentele citate aici sau în timpul examinării („documente citate în cerere”) și toate documentele citate sau la care se face referire în documentele citate în cerere, precum și toate documentele citate sau la care se face referire aici („documente citate aici”), precum și toate documentele citate sau la care se face referire în documentele citate aici, împreună cu orice instrucțiuni ale producătorului, descrieri, caracteristici tehnice ale produsului

și fișele tehnologice ale produsului pentru toate produsele menționate în acest document sau în orice document încorporat aici prin referință, sunt încorporate aici prin referință, și pot fi folosite în practica de realizare a invenției.

Referirea sau identificarea oricărui document în această cerere nu este o admitere a faptului că un astfel de document este disponibil ca stadiu al tehnicii pentru prezenta invenție.

Esența invenției

Prezenta invenție se referă la compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin cel puțin un agent activ antiparazitar cu acțiune sistemică și utilizarea lor pentru controlul paraziților externi și/sau interni în sau pe animalele cu sânge cald și păsări. În conformitate cu această invenție, s-a descoperit că aceste compoziții orale oferă surprinzător biodisponibilitatea deosebit de ridicată a agentului activ, care rezultă în nivele plasmatice suficiente pentru a asigura o protecție excelentă împotriva paraziților pentru o perioadă lungă de timp, incomparabile cu compozițiile orale de uz veterinar cunoscute. Compozițiile orale ale invenției sunt deosebit de gustoase și oferă profiluri dezirabile de siguranță pentru animalele cu sânge cald și păsări, oferind în același timp o protecție excelentă împotriva paraziților. În plus, s-a descoperit că o singură administrare a compoziției invenției prezintă, în general, activitate puternică împotriva unuia sau mai multor ectoparaziți și/sau endoparaziți cu un debut mai rapid al activității și, în același timp, o durată lungă de eficacitate.

În anumite exemple de realizare, compozițiile de uz veterinar ale invenției sunt în mod avantajos sub formă de formulări masticabile moi care sunt gustoase pentru animale, inclusiv pisici și câini. Într-un alt exemplu de realizare, compozițiile orale de uz veterinar ale invenției sunt sub formă de tabletă masticabilă.

Invenția cuprinde utilizări ale compozițiilor masticabile moi de uz veterinar pentru tratamentul și/sau profilaxia infecțiilor și infestărilor parazitare ale animalelor (fie sălbatice sau domestice), inclusiv ale animalelor de companie și vitelor domestice în scopul curățirii acestor gazde de paraziți întâlniți frecvent la astfel de animale. Animalele care pot beneficia de compozițiile orale inventive includ, dar nu sunt limitate la, pisici, câini, cai, găini, oi, capre, porci, curcani și vite cornute, printre altele.

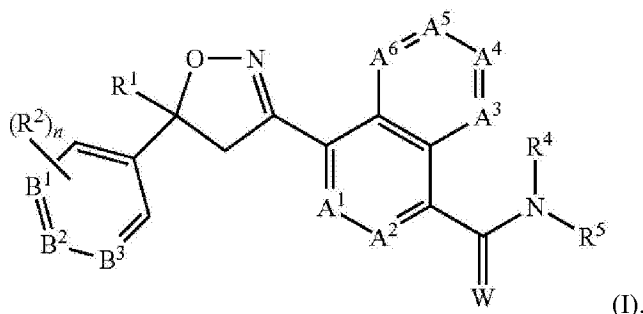
Invenția prevede, de asemenea, metode pentru tratamentul și/sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la animale, care cuprind administrarea la animal a unei cantități eficiente dintr-o compoziție a invenției care conține cel puțin un parazitocid cu acțiune sistemică. Surprinzător, s-a constatat că compozițiile și formulările inventive descrise aici au un spectru larg de eficacitate superioară împotriva ectoparaziților și/sau endoparaziților dăunători mai rapid și pe o durată mai lungă în comparație cu compoziții de uz veterinar cunoscute în domeniu.

Intr-un exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin cantități eficiente dintr-un a) (i) cel puțin un agent activ de izoxazolină; sau

(ii) cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică care este activ împotriva paraziților interni, în care agentul activ cu acțiune sistemică care este activ împotriva paraziților interni este una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetoneitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora; sau

(iii) o combinație de cel puțin un agent activ de izoxazolină cu formula (I) și cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică suplimentar, în care agentul activ cu acțiune sistemică este una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetoneitril, unul sau mai mulți arilpirazoli, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, una sau mai multe neonicotinoide sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora; și b) un purtător acceptabil farmaceutic.

Intr-un exemplu de realizare, agentul activ de izoxazolină are formula (I) de mai jos unde variabilele A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, B¹, B², B³, R¹, R², R⁴, R⁵, W și n sunt definite aici:



Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile invenției conțin un compus izoxazolină cu formula (II), (III) sau (IV) descris aici.

Intr-un exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin un agent activ de izoxazolină cu formula (I), în care W este O, R¹ este CF₃, B² este CH, B¹ este C-Cl, B³ este C-CF₃, fiecare dintre A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ este CH; R⁴ este H și R⁵ este -CH₂C(O)NHCH₂CF₃. În unele exemple de realizare, compozițiile masticabile moi de uz veterinar și metodele conțin 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă (Compusul A) ca agent activ de izoxazolină.

În încă alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile conțin un Compus B de izoxazolină sau Compus 1.001-1.025 sau Compus 2.001-2.018 descris mai jos.

Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile invenției pot include cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi suplimentari. Într-un exemplu de realizare, compoziția poate conține cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu cel puțin un agent activ de lactonă macrociclică, inclusiv, dar nu limitat la, un compus de avermectină sau milbemectină. În unele exemple de realizare, agentul activ de avermectină sau milbemectină este eprinomectină, ivermectină, selamectină, abamectină, emamectină, latidectină, lepimectină, milbemectină, milbemectină D, milbemecinoximă sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

Intr-un exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției conțin unul sau mai mulți agenți de umplutură, unul sau mai mulți agenți de aromatizare, unul sau mai mulți lianți, unul sau mai mulți solvenți, unul sau mai mulți agenți activi de suprafață, unul sau mai mulți umezitori și, opțional, un antioxidant sau un conservant.

Este un obiectiv al invenției să nu cuprindă în invenție orice produs, procedeu de preparare a produsului, sau metodă de utilizare a produsului cunoscute anterior, astfel încât solicitanții să-și rezerve dreptul și prin aceasta să dezvăluie o renunțare la orice produs, procedeu sau metodă cunoscute anterior. Se constată în continuare că invenția nu intenționează să cuprindă în sfera de aplicare a invenției orice produs, procedeu sau preparare a produsului sau metodă de utilizare a produsului, care nu este conformă cu cerințele de descriere suficientă scrise USPTO (35 U.S.C. §112, primul paragraf) sau OEB (articolul 83 din CEB), astfel ca solicitanții să-și rezerve dreptul și prin aceasta să dezvăluie o renunțare la orice produs, procedeu de preparare a produsului sau metodă de utilizare a produsului descrise anterior.

Acestate și alte exemple de realizare sunt descrise sau sunt evidente din și cuprinse de descrierea detaliată care urmează mai jos.

Descrierea succintă a desenelor

Următoarea descriere detaliată, dată prin exemplu, dar care nu intenționează să limiteze invenția numai la exemplele de realizare specifice descrise, pot fi cel mai bine înțeleasă în legătură cu desenele însoțitoare, în care:

Figura 1 reprezintă o diagramă care arată dizolvarea medie a compozițiilor masticabile moi de 2 grame conform invenției care conțin aproximativ 2,3% (m/m) de Compus A care au fost stocate la 25° și 60% umiditate relativă (UR).

Figura 2 reprezintă o diagramă care arată dizolvarea medie a compozițiilor masticabile moi de 2 grame conform invenției care conțin aproximativ 2,3% (m/m) de Compus A care au fost stocate la 40° și 75% umiditate relativă (UR).

Figura 3 reprezintă o diagramă care arată dizolvarea medie a compozițiilor masticabile moi de 4 grame conform invenției care conțin aproximativ 2,3% (m/m) de Compus A care au fost stocate la 25° și 60% umiditate relativă (UR).

Figura 4 reprezintă o diagramă care arată dizolvarea medie a compozițiilor masticabile moi de 4 grame conform invenției care conțin aproximativ 2,3% (m/m) de Compus A care au fost stocate la 40° și 75% umiditate relativă (UR).

Figura 5 prezintă concentrația plasmatică a Compusului A la câini în timp după administrarea compozițiilor masticabile moi cu doze de 20 mg/kg și 40 mg/kg comparativ cu administrarea Compusului A într-o soluție pe bază de polietilenglicol/alcool.

Descrierea detaliată

5 Prezenta invenție se referă la compoziții orale de uz veterinar inventive și noi care conțin cel puțin un parazitocid cu acțiune sistemică împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic.

10 Într-un exemplu de realizare a invenției, compozițiile de uz veterinar sunt sub forma unei compoziții masticabile moi. Într-un alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile orale de uz veterinar sunt sub forma unei tablete masticabile. Fiecare dintre compozițiile invenției este gustoasă pentru animal și prevede administrarea cu ușurință a conținutului la animal. Aceste compoziții asigură o protecție eficientă surprinzător a animalelor împotriva paraziților pentru o perioadă lungă de timp, oferind în același timp un debut mai rapid al acțiunii. S-a constatat în mod surprinzător că compozițiile invenției au o biodisponibilitate deosebit de ridicată, cu absorbția rapidă a agentului activ în fluxul sanguin al animalului. Biodisponibilitatea excepțională a compozițiilor este rezultatul combinației componentelor inactice ale compozițiilor împreună cu proprietățile agentului activ. Într-un exemplu de realizare a invenției, biodisponibilitatea excepțională de mare a unui ingredient activ de izoxazolină din compozițiile orale de uz veterinar împreună cu timpul de înjumătățire intrinsec al agentului activ în organism și potenta sa asigură eficacitatea de lungă durată incomparabilă asupra ectoparaziților de la o formă medicamentoasă orală. Acest efect este destul de surprinzător și neașteptat.

20 Invenția prevede, de asemenea, metode pentru tratamentul și/sau profilaxia infecțiilor și infestărilor parazitare ale animalelor, care cuprind administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție de uz veterinarorală a invenției la animal. Invenția prevede, de asemenea, utilizări ale compozițiilor inventive în tratamentul și/sau profilaxia infecțiilor și/sau infestărilor parazitare și la fabricarea unui medicament pentru tratamentul și/sau profilaxia infecțiilor și/sau infestărilor parazitare la animale.

25 Compozițiile orale de uz veterinar ale invenției includ, dar nu sunt limitate la, compoziții masticabile moi și compoziții masticabile tabletate. Invenția include cel puțin următoarele caracteristici:

30 (a) compoziții orale de uz veterinar apetisante, inclusiv compoziții masticabile moi și compoziții masticabile tabletate, care asigură o eficacitate superioară împotriva paraziților care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ de izoxazolină împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

35 (b) compoziții orale de uz veterinar apetisante care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ de izoxazolină cu formula (I), formula (II), formula (III) sau formula (IV), care asigură concentrații plasmatice extrem de ridicate și biodisponibilitatea agentului activ de izoxazolină;

40 (c) compoziții orale de uz veterinar apetisante care prezintă eficacitate superioară cu acțiune rapidă, care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un compus de izoxazolină cu formula (I), formula (II), formula (III) sau formula (IV) descris aici, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

(d) compoziții orale de uz veterinar apetisante care prezintă acțiune rapidă superioară și eficacitate de lungă durată, care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un Compus A de izoxazolină, Compus B, Compus 1.001-1.025 sau Compus 2.001-2.018 descris aici împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

45 (e) compoziții orale de uz veterinar apetisante care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, una sau mai multe neonicotinoide, unul sau mai mulți arilpirazoli sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, în combinație cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

50 (f) compoziții orale de uz veterinar apetisante care prezintă eficacitate superioară cu acțiune rapidă și de lungă durată, care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un Compus A de izoxazolină, Compus B, Compus 1.001-1.025 sau Compus 2.001-2.018 descris aici, în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

(g) compoziții orale de uz veterinar apetisante, inclusiv compoziții masticabile moi și compoziții masticabile tabletate, care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un parazitocid sistemic-activ care este activ împotriva paraziților interni împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic.

5 (h) compoziții orale de uz veterinar apetisante, inclusiv compoziții masticabile moi și compoziții masticabile tabletate, care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ parazitocid sistemic-activ care este activ împotriva paraziților interni selectat din grupul constând din una sau mai multe lactone macrociclice, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora;

10 (i) o compoziție orală masticabilă care conține un agent activ de izoxazolină cu formulele (I), (II), (III) sau formula (IV) pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia unei infecții sau infestări parazitare la un animal;

15 (j) o compoziție orală masticabilă care conține o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică care este activ împotriva paraziților interni selectat din grupul constând din una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia unei infecții sau infestări parazitare la un animal;

20 (k) metode pentru tratamentul și/sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la un animal care cuprind administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție orală de uz veterinar a invenției care conține cel puțin un compus de izoxazolină împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

25 (l) metode pentru tratamentul și/sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la un animal care cuprind administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție orală de uz veterinar a invenției care conține cel puțin o izoxazolină cu formula (I), formula (II), formula (III) sau formula (IV), singură sau în combinație cu una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, una sau mai multe neonicotinoide, unul sau mai mulți arilpirazoli sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

30 (m) metode pentru tratamentul și/sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la un animal care cuprind administrarea la un animal a unei cantități eficiente dintr-o compoziție orală de uz veterinar a invenției care conține cel puțin un Compus A de izoxazolină, Compus B, Compus 1.001-1.025 sau Compus 2.001-2.018 descris aici în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

35 (n) metode pentru tratamentul și/sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la un animal care cuprind administrarea unei cantități eficiente de compoziție orală de uz veterinar a invenției care conține cel puțin un Compus A de izoxazolină, Compus B, Compus 1.001-1.025 sau Compus 2.001-2.018, singur sau în combinație cu una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, una sau mai multe neonicotinoide, unul sau mai mulți arilpirazoli sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic;

40 (o) metode pentru tratamentul și/sau prevenirea infecțiilor endoparazite la un animal cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de o compoziție orală de uz veterinar, incluzând compoziții masticabile moi și compoziții masticabile tabletate, care conține o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ parazitocid cu acțiune sistemic-activ care este activ împotriva paraziților interni selectat din grupul constând din una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora;

55 (p) utilizarea compozițiilor orale de uz veterinar ale invenției care conțin cel puțin un compus de izoxazolină cu formula (I), formula (II), formula (III) sau formula (IV), singur sau în combinație cu una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de

creștere a insectelor, una sau mai multe neonicotinoide, unul sau mai mulți arilpirazoli sau unul sau mai mulți agenți de activi ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic în prevenirea sau tratamentul paraziților la animale;

(q) utilizarea compozițiilor orale de uz veterinar ale invenției care conțin cel puțin unul dintre Compusul A, Compusul B, Compusul 1.001-1.025 sau Compusul 2.001-2.018, singur sau în combinație cu una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, una sau mai multe neonicotinoide, unul sau mai mulți arilpirazoli sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic în tratamentul și/sau prevenirea unei infecții și infestări parazitare la un animal;

(r) utilizarea unui agent activ de izoxazolină cu formulele (I), (II), (III) sau (IV) la prepararea unei compoziții masticabile orale de uz veterinar pentru tratamentul unei infecții sau infestări parazitare la un animal;

(s) utilizarea compozițiilor orale de uz veterinar ale invenției care conțin cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică, care este activ împotriva paraziților interni selectat din grupul constând din una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic în tratamentul și/sau prevenirea unei infecții parazitare la un animal; sau o combinație a acestora; și

(t) utilizarea a cel puțin un agent antiparazitar sistemic-activ care este activ împotriva paraziților interni selectat din grupul constând din una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, la prepararea unei compoziții masticabile orale de uz veterinar pentru tratamentul unei infecții sau infestări parazitare la un animal.

În această descriere și în revendicări, termenii cum ar fi „care conțin”, „conținând”, „cuprinzând” și „având” și alții asemenea pot avea semnificația atribuită acestora în Legea SUA privind Brevetele și pot însemna „include”, „incluzând” și altele asemenea; „constând în mod esențial din” sau „constă în mod esențial” are, de asemenea, semnificația atribuită în Legea SUA privind brevetele și termenul este deschis pentru a permite prezența a mai mult de ceea ce este recitat atât timp cât caracteristicile de bază sau noi ale aceluia care este recitat nu sunt modificate de prezența a mai mult de ceea ce este recitat, dar exclude exemplele de realizare din stadiul tehnicii.

Definiții

Termenii utilizați aici vor avea sensul lor obișnuit în domeniu, dacă nu se prevede altfel. Fragmentele organice menționate în definițiile variabilelor cu formula (I) sunt - ca și termenul halogen - termeni colectivi pentru listele individuale ale membrilor grupului individual. Prefixul C_n-C_m indică în fiecare caz numărul posibil de atomi de carbon în grupare.

Termenul „animal” astfel cum este utilizat aici, include toate mamiferele, păsările și peștii și, de asemenea, să includă toate animalele vertebrate. Animalele includ, dar nu sunt limitate la, pisici, câini, vite, pui, curcani, cerbi, capre, cai, lame, porci, oi, iaci, rozătoare și păsări. Acesta include, de asemenea, un animal individual în toate etapele de dezvoltare, inclusiv etapele embrionare și fetale. În unele exemple de realizare, animalul va fi un animal non-uman.

Expresia „cantitate eficientă”, astfel cum este utilizat aici, înseamnă o concentrație a agentului activ în compoziție suficientă pentru a produce un răspuns biologic dorit la parazitul(ții) țintă după administrarea compoziției la animal, măsurată prin metodele cunoscute în domeniu și/sau descrise în exemplele de aici. În unele exemple de realizare, o „cantitate eficientă” de agent activ în compoziție va oferi o eficacitate de cel puțin 70% împotriva parazitului țintă în comparație cu un grup de control netratat. În alte exemple de realizare, „o cantitate eficientă” de agent activ va asigura o eficacitate de cel puțin 80% sau cel puțin 85% în comparație cu grupurile de control netratate. Mai tipic, „o cantitate eficientă” de agent activ va asigura o eficacitate de cel puțin 90%, cel puțin 93%, cel puțin 95% sau cel puțin 97% împotriva parazitului țintă. În anumite exemple de realizare, inclusiv prevenirea *Dirofilaria immitis*, termenul „cantitate eficientă” poate produce o eficacitate de 100%.

Astfel cum sunt utilizați aici, termenii „cu acțiune sistemică” sau „sistemic activ” vor fi înțeleși în sensul că compușii activi sunt activi atunci când sunt administrați pe cale orală și poate fi

distribuit prin plasmă și/sau țesuturile animalului tratat și acționează asupra parazitului atunci când o rație de sânge este suptă de parazit sau atunci când parazitul vine în contact cu agentul activ.

Astfel cum este utilizat aici, prin termenul „ingrediente amidacee” se înțelege acele produse alimentare care conțin o preponderență de amidon și/sau un material amidaceu. Exemple de ingrediente amidacee sunt boabele de cereale și/sau făina obținută la măcinarea boabelor de cereale, cum ar fi porumb, ovăz, grâu, milo, orz, orez, și diverse produse secundare de măcinare a acestor boabe de cereale, cum ar fi făină din deșeuri furajere de grâu, crupe mărunte, nutrețuri combinate, tărațe de grâu, făină furajeră, crupe de ovăz, produs furajer din amestec uscat de tărațe, germeni și particule de endospermă de porumb și alte astfel de materiale. De asemenea, incluse ca surse de ingrediente amidacee sunt umpluturile alimentare din tuberculi, cum ar fi cartofi, tapioca și altele asemenea.

Astfel cum este utilizat aici, termenul „apetisant” înseamnă o compoziție orală de uz veterinar, care este ușor acceptată de câini fără înduplecare sau cu înduplecare limitată. Compozițiile apetisante sunt compoziții care sunt consumate de cel puțin 75% din câini fără administrare manuală a compoziției.

Termenul „alchil” se referă la hidrocarburi primare, secundare sau terțiare saturate drepte, ramificate, ciclice, inclusiv cele având 1 la 20 atomi. În unele exemple de realizare, grupările alchil vor cuprinde grupările alchil C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ sau C₁-C₄. Exemplele de alchil C₁-C₁₀ includ, dar nu sunt limitate la, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2, 2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil, heptil, octil, 2-etilhexil, nonil și decil și izomerii lor. C₁-C₄-alchil reprezintă de exemplu metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil sau 1,1-dimetiletil.

Grupările alchil ciclice sau „cicloalchil”, care sunt cuprinse de alchil includ pe cele cu 3 până la 10 atomi de carbon având inele condensate unice sau multiple. În unele exemple de realizare, grupările cicloalchil includ grupările alchil ciclice C₄-C₇ sau C₃-C₄. Exemplele nelimitative de grupări cicloalchil includ adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil și altele asemenea.

Grupările alchil descrise aici pot fi nesubstituite sau substituite cu unul sau mai multe fragmente selectate din grupul constând din alchil, halo, haloalchil, hidroxil, carboxil, acil, aciloxi, amino, alchil sau dialchilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, acid sulfonic, sulfat, sulfonil, sulfanil, sulfinil, sulfamonil, ester, fosfonil, fosfinil, fosforil, fosfină, tioester, tioeter, halogenură acidă, anhidridă, oximă, hidrazină, carbamat, acid fosfonic, fosfat, fosfonat sau orice altă grupare funcțională viabilă care nu inhibă activitatea biologică a compuşilor invenției, fie neprotejați sau protejați dacă este necesar, după cum este cunoscut specialiștilor în domeniu, de exemplu, ca în Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, incorporat aici prin referință.

Termenii inclusiv termenul „alchil”, cum ar fi „alchilcicloalchil”, „cicloalchilalchil”, „alchilamino” sau „dialchilamino” vor fi înțeleși să cuprindă o grupare alchil astfel cum este definită mai sus legată la altă grupare funcțională, în care gruparea este legată de compus prin ultima grupare listată, astfel cum este înțeles de specialiștii în domeniu.

Termenul „alchenil” se referă atât la catene liniare și ramificate de carbon, care au cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. În unele exemple de realizare, grupările alchenil pot include grupările alchenil C₂-C₂₀. În alte exemple de realizare, alchenil include grupările alchenil C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ sau C₂-C₄. Într-un exemplu de realizare a alchenil, numărul de legături duble este 1-3, într-un alt exemplu de realizare a alchenil, numărul de legături duble este unu sau doi. Alte domenii de legături duble carbon-carbon și numere de atomi de carbon sunt de asemenea incluse în funcție de locația fragmentului alchenil pe moleculă. Grupările „C₂-C₁₀-alchenil” pot include mai mult de o legătură dublă în lanț. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-metil-etenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-metil-2-propenil, 2-metil-2-propenil; 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 1-metil-1-butenil, 2-metil-1-butenil, 3-metil-1-butenil, 1-metil-2-butenil, 2-metil-2-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-metil-3-butenil, 2-metil-3-butenil, 3-metil-3-butenil, 1,1-dimetil-2-propenil, 1, 2-dimetil-1-propenil, 1,2-dimetil-2-propenil, 1-etil-1-propenil, 1-etil-2-propenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-metil-1-pentenil, 2-metil-1-pentenil, 3-metil-1-pentenil, 4-metil-1-pentenil, 1-metil-2-pentenil, 2-metil-2-pentenil, 3-metil-2-pentenil, 4-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil, 2-metil-3-pentenil, 3-metil-3-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-metil-4-pentenil, 2-metil-4-pentenil, 3-metil-4-

pentenil, 4-metil-4-pentenil, 1,1-dimetil-2-butenil, 1,1-dimetil-3-butenil, 1,2-dimetil-1-butenil, 1,2-dimetil-2-butenil, 1,2-dimetil-3-butenil, 1,3-dimetil-1-butenil, 1,3-dimetil-2-butenil, 1,3-dimetil-3-butenil, 2,2-dimetil-3-butenil, 2,3-dimetil-1-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil, 2,3-dimetil-3-butenil, 3,3-dimetil-1-butenil, 3,3-dimetil-2-butenil, 1-etil-1-butenil, 1-etil-2-butenil, 1-etil-3-butenil, 2-etil-1-butenil, 2-etil-2-butenil, 2-etil-3-butenil, 1,1,2-trimetil-2-propenil, 1-etil-1-metil-2-propenil, 1-etil-2-metil-1-propenil și 1-etil-2-metil-2-propenil.

„Alchinil” se referă atât la catene liniare și ramificate de carbon care au cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Într-un exemplu de realizare a alchinil, numărul de legături triple este 1-3; într-un alt exemplu de realizare a alchinil, numărul de legături triple este unu sau doi. În unele exemple de realizare, grupările alchinil includ grupările alchinil C_2-C_{20} . În alte exemple de realizare, grupările alchinil pot include grupările alchinil C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 sau C_2-C_4 . Alte domenii de legături triple carbon-carbon și numere de atomi de carbon sunt de asemenea contemplate în funcție de locația fragmentului alchenil pe moleculă. De exemplu, termenul „ C_2-C_{10} -alchinil” astfel cum este utilizat aici se referă la o grupare de hidrocarbură catenă liniară sau ramificată nesaturată având 2 până la 10 atomi de carbon și conținând cel puțin o legătură triplă, cum ar fi etinil, prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, n-but-1-in-1-il, n-but-1-in-3-il, n-but-1-in-4-il, n-but-2-in-1-il, n-pent-1-in-1-il, n-pent-1-in-3-il, n-pent-1-in-4-il, n-pent-1-in-5-il, n-pent-2-in-1-il, n-pent-2-in-4-il, n-pent-2-in-5-il, 3-metilbut-1-in-3-il, 3-metilbut-1-in-4-il, n-hex-1-in-1-il, n-hex-1-in-3-il, n-hex-1-in-4-il, n-hex-1-in-5-il, n-hex-1-in-6-il, n-hex-2-in-1-il, n-hex-2-yn-4-il, n-hex-2-in-5-il, n-hex-2-in-6-il, n-hex-3-in-1-il, n-hex-3-in-2-il, 3-metilpent-1-in-1-il, 3-metilpent-1-in-3-il, 3-metilpent-1-in-4-il, 3-metilpent-1-in-5-il, 4-metilpent-1-in-1-il, 4-metilpent-2-in-4-il sau 4-metilpent-2-in-5-il și altele asemenea.

Termenul „haloalchil” se referă la o grupare alchil, astfel cum este definită aici, care este substituită cu unul sau mai mulți atomi de halogen. De exemplu C_1-C_4 -haloalchil include, dar nu se limitează la, clormetil, brommetil, diclormetil, triclormetil, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, clorfluormetil, diclorfluormetil, clordifluormetil, 1-cloretil, 1-brometil, 1-fluoretil, 2-fluoretil, 2,2-difluoretil, 2,2,2-trifluoretil, 2-clor-2-fluoretil, 2-clor-2,2-difluoretil, 2,2-diclor-2-fluoretil, 2,2,2-tricloretil, pentafluoretil și altele asemenea.

Termenul „haloalchenil” se referă la o grupare alchenil, astfel cum este definită aici, care este substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

Termenul „haloalchinil” se referă la o grupare alchinil, astfel cum este definită aici, care este substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen.

„Alcoxi” se referă la alchil-O-, în care alchil este astfel cum este definit mai sus. În mod similar, termenii „alcheniloxi”, „alchiniloxi”, „haloalcoxi”, „haloalcheniloxi”, „haloalchiniloxi”, „cicloalcoxi”, „cicloalcheniloxi”, „halocicloalcoxi” și „halocicloalcheniloxi” se referă la grupările alchenil-O-, alchinil-O-, haloalchil-O-, haloalchenil-O-, haloalchinil-O-, cicloalchil-O-, cicloalchenil-O-, halocicloalchil-O- și halocycloalkenyl-O-, respectiv, în care alchenil, alchinil, haloalchil, haloalchenil, haloalchinil, cicloalchil, cicloalchenil, halocicloalchil și halocicloalchenil sunt astfel cum sunt definiți mai sus. Exemplele de C_1-C_6 -alcoxi includ, dar nu sunt limitate la, metoxi, etoxi, $C_2H_5-CH_2O-$, $(CH_3)_2CHO-$, n-butoxi, $C_2H_5-CH(CH_3)O-$, $(CH_3)_2CH-CH_2O-$, $(CH_3)_3CO-$, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi și alții asemenea.

Termenul „alchiltio” se referă la alchil-S, în care alchil este astfel cum este definit mai sus. În mod similar, termenii „halogenură de tioalchil”, „cicloalchiltio” și alții asemenea, se referă la haloalchil-S și cicloalchil-S unde haloalchil și cicloalchil sunt astfel cum sunt definiți mai sus.

Termenul „alchilsulfonil” se referă la alchil-S(O)-, în care alchil este astfel cum este definit mai sus. În mod similar, termenul „haloalchilsulfonil” se referă la haloalchil-S(O)- unde haloalchil este astfel cum este definit mai sus.

Termenul „alchilsulfonil” se referă la alchil-S(O)₂, în care alchil este astfel cum este definit mai sus. În mod similar, termenul „haloalchilsulfonil” se referă la haloalchil-S(O)₂- unde haloalchil este astfel cum este definit mai sus.

Termenul alchilamino și dialchilamino se referă la alchil-NH- și (alchil)₂N- unde alchil este astfel cum este definit mai sus. În mod similar, termenii „haloalchilamino” se referă la haloalchil-NH- unde haloalchil este astfel cum este definit mai sus.

Termenii „alchilcarbonil”, „alcoxycarbonil”, „alchilaminocarbonil” și „dialchilaminocarbonil” se referă la alchil-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alchilamino-C(O)- și dialchilamino-C(O)- unde alchil, alcoxi, alchilamino și dialchilamino sunt astfel cum sunt definiți mai sus. În mod similar, termenii

„haloalchilcarbonil”, „haloalcoxicarbonil”, „haloalchilaminocarbonil” și „dihaloalchilaminocarbonil” se referă la grupările haloalchil-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalchilamino-C(O)- și dihaloalchilamino-C(O)- unde haloalchil, haloalcoxi, haloalchilamino și dihaloalchilamino sunt astfel cum sunt definiți mai sus.

- 5 „Aril” se referă la o grupare carbociclică aromatică monovalentă cu de la 6 până la 14 atomi de carbon având un singur nucleu sau nucleuri condensate multiple. În unele exemple de realizare, grupările aril includ grupări aril C₆-C₁₀. Grupările aril includ, dar nu sunt limitate la, fenil, bifenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil și fenilciclopropil. Grupările aril pot fi nesubstituite sau substituite cu unul sau mai multe fragmente selectate dintre halogen, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alchil, 10 alchenil, alchinil, cicloalchil, cicloalchenil, haloalchil, haloalchenil, haloalchinil, halocicloalchil, halocicloalchenil, alcoxi, alcheniloxi, alchiniloxi, haloalcoxi, haloalcheniloxi, haloalchiniloxi, cicloalcheniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalcheniloxi, alchiltio, haloalchiltio, cicloalchiltio, halocicloalchiltio, alchilsulfinil, alchenilsulfinil, alchinil-sulfinil, haloalchilsulfinil, haloalchenilsulfinil, haloalchinilsulfinil, alchilsulfonil, alchenilsulfonil, alchinilsulfonil, haloalchilsulfonil, haloalchenilsulfonil, haloalchinilsulfonil, alchilamino, alchenilamino, alchinilamino, 15 di(alchil)amino, di(alchenil)-amino, di(alchinil)amino sau trialchilsilil.

Termenul „aralchil” se referă la o grupare aril care este legată la compusul parental printr-o punte alchilenă diradicală, (-CH₂)_n, unde n este 1-12 și unde „aril” este astfel cum este definit mai sus.

- 20 „Heteroaril” se referă la o grupare aromatică monovalentă cu de la 1 până la 15 atomi de carbon, preferabil de la 1 până la 10 atomi de carbon, având unul sau mai mulți heteroatomi de oxigen, azot și sulf în nucleu, de preferință 1 până la 4 heteroatomi, sau 1 până la 3 heteroatomi. Heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați. Astfel de grupări heteroaril pot avea un singur nucleu (de exemplu, piridil sau furil) sau nucleuri condensate multiple, cu condiția că punctul de legare este 25 printr-un atom de nucleu heteroaril. Heteroarilii preferați includ piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, pirolil, indolil, chinolinil, izochinolinil, chinazolinil, chuinoxalinil, furanil, tiofenil, furil, pirolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, izotiazolil, pirazolil, benzofuranil și benzotiofenil. Nucleurile heteroaril pot fi nesubstituite sau substituite cu unul sau mai multe fragmente astfel cum este descris mai sus pentru aril.

- 30 „Heterociclic”, „heterociclic” sau „heterociclo” se referă la grupări ciclice complet saturate sau nesaturate, de exemplu, sisteme inelare monociclice din 3 până la 7 atomi sau monociclice din 4 până la 7 atomi; biciclice din 7 până la 11 atomi sau tricyclice din 10 până la 15 atomi, care au unul sau mai mulți heteroatomi de oxigen, sulf sau azot în nucleu, de preferință 1 până la 4 sau 1 până la 3 heteroatomi. Heteroatomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați și heteroatomii de azot pot fi 35 opțional cuaternizați. Gruparea heterociclică poate fi legată la oricare heteroatom sau atom de carbon al nucleului sau sistemului inelar și poate fi nesubstituită sau substituită cu unul sau mai multe fragmente astfel cum este descris pentru grupările aril de mai sus.

- Exemplele de grupări heterociclice monociclice includ, dar nu sunt limitate la, pirolidinil, pirolil, 40 pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, izoxazolinil, izoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, izotiazolil, izotiazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirolochinolinil, 2-oxoazepinil, azepinil, 4-piperidinil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiridinil, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoxid, tiamorfolinil sulfonă, 1,3-dioxolan și tetrahidro-1,1 -dioxotienil, triazolil, triazinil, și alții asemenea.

- 45 Exemplele de grupări heterociclice biciclice includ, dar nu sunt limitate la, indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzotienil, chinuclidinil, chinolinil, tetra-hidroizochinolinil, izochinolinil, benzimidazolil, benzopiridinil, indolizininil, benzofuril, cromonil, cumarinil, benzopiridinil, cinolinil, chinoxalinil, indazolil, piropiridinil, furopiridinil (cum ar fi furo[2,3-c]piridinil, furo[3,2-b]piridinil] sau furo[2,3-b]piridinil), dihidroizoindolil, dihidrochinazolinil (cum 50 ar fi 3,4-dihidro-4-oxo-chinazolinil), tetrahidrochinolinil și alții asemenea.

Exemplele de grupări heterociclice tricyclice includ carbazolinil, benzidolil, fenantrolinil, acridinil, fenantridinil, xantenil și alții asemenea.

- Halogen înseamnă atomii de fluor, clor, brom și iod. Desemnarea „halo” (de exemplu, astfel cum este ilustrat în termenul haloalchil) se referă la toate gradele de substituții de la o singură substituție până la o substituție perhalo (de exemplu, astfel cum este ilustrat cu metil ca clormetil (-CH₂Cl), diclormetil (-CHCl₂), triclormetil (-CCl₃)).

Stereoizomeri și forme polimorfe

Se va aprecia de către specialiștii în domeniu că anumiți compuși din compozițiile invenției pot exista și pot fi izolați ca forme optice active și racemice. Compușii având unul sau mai mulți centri

chirali, inclusiv la un atom de sulf, pot fi prezenți ca enantiomeri sau diastereomeri izolați sau ca amestecuri de enantiomeri și/sau diastereomeri. De exemplu, este bine cunoscut în domeniu că compușii care conțin o grupare funcțională sulfoxid pot fi optic activi și pot exista ca enantiomeri izolați sau amestecuri racemice. În plus, compușii din compozițiile invenției pot include unul sau mai mulți centri chirali, ceea ce rezultă într-un număr teoretic de izomeri optic activi. În cazul în care compușii din compozițiile invenției includ centri n chirali, compușii pot cuprinde până la 2ⁿ izomeri optici. Prezenta invenție cuprinde enantiomerii sau diastereoizomerii specifici ai fiecărui compus, precum și amestecurile de diferiți enantiomeri și/sau diastereomeri ai compușilor invenției care posedă proprietățile utile descrise aici. Formele optic active pot fi preparate, de exemplu, prin rezoluția formelor racemice prin tehnici de cristalizare selectivă, prin sinteza din precursorii optic activi, prin sinteză chirală, prin separare cromatografică utilizând o fază staționară chirală sau prin separare enzimatică.

Compușii din compozițiile prezentei invenții pot fi de asemenea prezenți în diferite forme solide, cum ar fi diferite forme cristaline sau sub forma unui solid amorf. Prezenta invenție cuprinde diferite forme cristaline, precum și formele amorse ale compușilor invenției.

În plus, compușii din compozițiile invenției pot exista sub formă de hidrați sau solvați, în care o anumită cantitate stoichiometrică de apă sau un solvent este asociat cu molecula din forma cristalină. Compozițiile invenției pot include hidrați și solvați ai agenților activi.

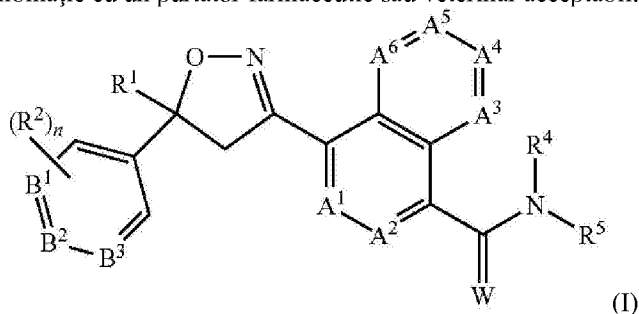
Săruri

De asemenea contemplate în domeniul invenției sunt sărurile acizilor sau bazelor, dacă este cazul, ale compușilor invenției prevăzuți aici.

Termenul „acid” contemplă toți acizii anorganici sau organici acceptabili farmaceutic. Acizii anorganici includ acizi minerali, cum ar fi acizi halogenați, cum ar fi acidul bromhidric și acidul clorhidric, acidul sulfuric, acidul fosforic și acidul azotic. Acizii organici includ toți acizii carboxilici alifatici, aliciclici și aromatici acceptabili farmaceutic, acizii dicarboxilici, acizii tricarboxilici, acizii grași și acizii sulfonici. Într-un exemplu de realizare a acizilor, acizii sunt acizi carboxilici alifatici C₂₀-C₁ saturați sau nesaturați cu catenă liniară sau ramificată, care sunt opțional substituiți cu grupări halogen sau cu grupări hidroxil, sau acizi carboxilici aromatici C₆-C₁₂. Exemplele de astfel de acizi sunt acidul carbonic, acidul formic, acidul acetic, acidul propionic, acidul izopropionic, acidul valerianic, acizii α-hidroxi, cum ar fi acidul glicolic și acidul lactic, acidul cloracetic, acidul benzoic și acidul salicilic. Exemplele de acizi dicarboxilici includ acidul oxalic, acidul malic, acidul succinic, acidul tartric, acidul fumaric și acidul maleic. Un exemplu al unui acid tricarboxilic este acidul citric. Acizii grași includ toți acizii carboxilici alifatici saturați sau nesaturați sau aromatici acceptabili farmaceutic având 4 până la 24 atomi de carbon. Exemplele includ acidul butiric, acidul izobutiric, acidul sec-butiric, acidul lauric, acidul palmitic, acidul stearic, acidul oleic, acidul linoleic, acidul linolenic și acidul fenilsteric. Alți acizi includ acidul gluconic, acidul glicohexonic și acidul lactobionic. Acizii sulfonici includ acizi alchilici sau haloalchilsulfonici și acizi arilsulfonici incluzând, dar nelimitându-se la acidul metansulfonic, acidul etansulfonic, acidul benzensulfonic și acidul naftalensulfonic, printre altele.

Termenul „bază” contemplă toate bazele anorganice sau organice farmaceutic acceptabile, inclusiv hidroxizi, carbonați sau bicarbonați de metale alcaline sau metale alcalino-pământoase. Sărurile formate cu astfel de baze includ, de exemplu, săruri de metale alcaline și de metale alcalino-pământoase, incluzând, dar nelimitându-se la, sărurile de litiu, sodiu, potasiu, magneziu sau calciu. Sărurile formate cu baze organice includ sărurile de amine heterociclice și hidrocarbura comune, care includ, de exemplu, sărurile de amoniu (NH₄⁺), sărurile de alchil- și dialchilamoniu, precum și sărurile de amine ciclice, cum ar fi sărurile de morfolină și piperidină.

Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin un compus de izoxazolină cu formula (I) de mai jos în combinație cu un purtător farmaceutic sau veterinar acceptabil:



(I)

in care

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 și A^6 sunt independent CR^3 sau N, cu condiția că cel mult 3 din A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 și A^6 sunt N;

B^1 , B^2 și B^3 sunt independent CR^2 sau N;

5 W este O sau S;

R^1 este alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil sau cicloalchilalchil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^6 ;

10 fiecare R^2 este independent H, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilamino, dialchilamino, alcoxycarbonil, $-CN$ sau $-NO_2$;

fiecare R^3 este independent H, halogen, alchil, haloalchil, cicloalchil, halocicloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilamino, dialchilamino, $-CN$ sau $-NO_2$;

15 R^4 este H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil, cicloalchilalchil, alchilcarbonil sau alcoxycarbonil;

R^5 este H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ sau Q^1 ; sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil sau cicloalchilalchil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^7 ; sau

20 R^4 și R^5 sunt luați împreună cu azotul de care sunt legați pentru a forma un nucleu care conține 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul constând din N, S și O, nucleul menționat este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul constând din alchil, halogen, $-CN$, $-NO_2$ și alcoxi;

fiecare R^6 este independent halogen, alchil, alcoxi, alchiltio, alchilsulfinil, alchilsulfonil, $-CN$ sau $-NO_2$;

25 fiecare R^7 este independent halogen; alchil, cicloalchil, alcoxi, alchiltio, alchilsulfinil, alchilsulfonil, alchilamino, dialchilamino, cicloalchilamino, alchilcarbonil, alcoxycarbonil, alchilaminocarbonil, dialchilaminocarbonil, haloalchilcarbonil, haloalcoxycarbonil, haloalchilaminocarbonil, dihaloalchilaminocarbonil, hidroxi, $-NH_2$, $-CN$ sau $-NO_2$; sau Q^2 ;

30 fiecare R^8 este independent halogen, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilamino, dialchilamino, alcoxycarbonil, $-CN$ sau $-NO_2$;

fiecare R^9 este independent halogen, alchil, haloalchil, cicloalchil, halocicloalchil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, alchilsulfinil, haloalchilsulfinil, alchilsulfonil, haloalchilsulfonil, alchilamino, dialchilamino, $-CN$, $-NO_2$, fenil sau piridinil;

35 R^{10} este H; sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil sau cicloalchilalchil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți halogen;

R^{11} este H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil, cicloalchilalchil, alchilcarbonil sau alcoxycarbonil;

40 R^{12} este H; Q^3 ; sau alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, alchilcicloalchil sau cicloalchilalchil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^7 ; sau

R^{11} și R^{12} sunt luați împreună cu azotul de care sunt legați pentru a forma un nucleu care conține 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul constând din N, S și O, nucleul menționat este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul constând din alchil, halogen, $-CN$, $-NO_2$ și alcoxi;

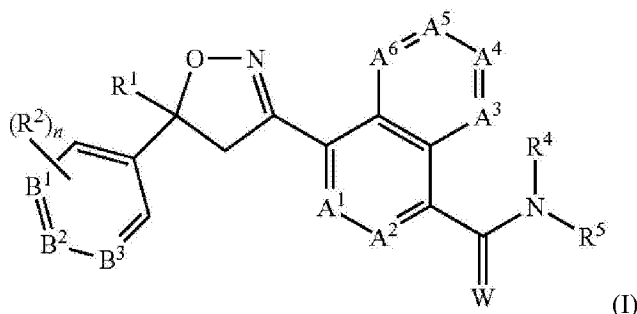
45 Q^1 este un nucleu fenilic, un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, sau un sistem inelar biciclic condensat din 8, 9 sau 10 atomi conținând opțional unul până la trei heteroatomi selectați dintre până la 1 O, până la 1 S și până la 3 N, fiecare nucleu sau sistem inelar fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^8 ;

50 fiecare Q^2 este independent un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^9 ;

Q^3 este un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^9 ; și

n este 0, 1 sau 2.

55 Intr-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin o cantitate eficientă de cel puțin o izoxazolină cu formula (I) în combinație cu un purtător farmaceutic sau veterinar acceptabil:



(I)

in care:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 și A^6 sunt independent CR^3 sau N, cu condiția că cel mult 3 din A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 și A^6 sunt N;

5 B^1, B^2 și B^3 sunt independent CR^2 sau N;

W este O sau S;

R^1 este alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^6 ;

10 fiecare R^2 este independent H, halogen, alchil C_1-C_6 , haloalchil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , haloalchiltio C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_6 , alcocixarbonil C_2-C_4 , $-CN$ sau $-NO_2$;

15 fiecare R^3 este independent H, halogen, alchil C_1-C_6 , haloalchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , halocicloalchil C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , haloalchiltio C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_6 , $-CN$ sau $-NO_2$;

R^4 este H, alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 , cicloalchilalchil C_4-C_7 , alchilcarbonil C_2-C_7 sau alcocixarbonil C_2-C_7 ;

20 R^5 este H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ sau Q^1 ; sau alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^7 ; sau

R^4 și R^5 sunt luați împreună cu azotul de care sunt legați pentru a forma un nucleu care conține 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul constând din N, S și O, nucleul menționat este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul constând din alchil C_1-C_2 , halogen, $-CN$, $-NO_2$ și alcoxi C_1-C_2 ;

fiecare R^6 este independent halogen, alchil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , $-CN$ sau $-NO_2$;

30 fiecare R^7 este independent halogen; alchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_8 , cicloalchilamino C_3-C_6 , alchilcarbonil C_2-C_7 , alcocixarbonil C_2-C_7 , alchilaminocarbonil C_2-C_7 , dialchilaminocarbonil C_3-C_9 , haloalchilcarbonil C_2-C_7 , haloalcocixarbonil C_2-C_7 , haloalchilaminocarbonil C_2-C_7 , dihaloalchilaminocarbonil C_3-C_9 , hidroxi, $-NH_2$, $-CN$ sau $-NO_2$; sau Q^2 ;

35 fiecare R^8 este independent halogen, alchil C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , haloalchiltio C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_6 , alcocixarbonil C_2-C_4 , $-CN$ sau $-NO_2$;

40 fiecare R^9 este independent halogen, alchil C_1-C_6 , haloalchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , halocicloalchil C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , haloalchiltio C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, fenil sau piridinil;

R^{10} este H; sau alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți halogen;

R^{11} este H, alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 , cicloalchilalchil C_4-C_7 , alchilcarbonil C_2-C_7 sau alcocixarbonil C_2-C_7 ;

45 R^{12} este H; Q^3 ; sau alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^7 ; sau

R^{11} și R^{12} sunt luați împreună cu azotul de care sunt legați pentru a forma un nucleu care conține 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul constând din N, S și

O, nucleul menționat este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul constând din alchil C₁-C₂, halogen, -CN, -NO₂ și alcoxi C₁-C₂;

5 Q¹ este un nucleu fenil, un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, sau un sistem inelar biciclic condensat din 8, 9 sau 10 atomi, conținând opțional unul până la trei heteroatomi selectați dintre până la 1 O, până la 1 S și până la 3 N, fiecare nucleu sau sistem inelar fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁸;

fiecare Q² este independent un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁹;

10 Q³ este un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁹; și n este 0, 1 sau 2.

Intr-un exemplu de realizare cu formula (I), W este O. Intr-un alt exemplu de realizare, W este S.

Intr-un alt exemplu de realizare cu formula (I), A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt fiecare CR³.

Intr-un alt exemplu de realizare cu formula (I), B¹, B² și B³ sunt fiecare CR².

15 Intr-un încă alt exemplu de realizare cu formula (I), W este O și A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt fiecare CR³.

Intr-un încă alt exemplu de realizare cu formula (I), W este O; A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt fiecare CR³; și B¹, B² și B³ sunt fiecare CR².

Intr-un alt exemplu de realizare cu formula (I), A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt fiecare CH.

20 Intr-un alt exemplu de realizare cu formula (I), B¹, B² și B³ sunt fiecare CR²; și R² este H, halogen, alchil C₁-C₆ sau haloalchil C₁-C₆.

Intr-un alt exemplu de realizare cu formula (I), R¹ este alchil C₁-C₃ opțional substituit cu unul sau mai mulți dintre R⁶;

R² este independent H, halogen, haloalchil C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ sau -CN; și

25 fiecare R³ este independent H, halogen, alchil C₁-C₆, haloalchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₆, halocicloalchil C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -CN sau -NO₂.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar conținând o izoxazolină cu formula (I) în care:

30 W este O sau S; R⁴ este H sau alchil C₁-C₆; R⁵ este -CH₂C(O)NHCH₂CF₃; fiecare dintre A¹=A²=A³=A⁴=A⁵=A⁶ este CH;

R¹ este alchil C₁-C₆ fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁶;

R⁶ este halogen sau alchil C₁-C₆; și

35 B¹, B², B³ și sunt independent CH, C-halogen, alchil C-C₁-C₆, haloalchil C-C₁-C₆ sau alcoxi C-C₁-C₆.

Intr-un alt exemplu de realizare cu formula (I), B¹, B² și B³ sunt independent CR²;

W este O;

R⁴ este H, alchil C₁-C₆, alchilcarbonil C₂-C₇ sau alcoxycarbonil C₂-C₇; și

40 R⁵ este H, NR¹¹R¹² sau Q¹; sau alchil C₁-C₄, alchenil C₂-C₄, alchinil C₂-C₄, cicloalchil C₃-C₄, alchilcicloalchil C₄-C₇ sau cicloalchilalchil C₄-C₇, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți dintre R⁷.

Intr-un alt exemplu de realizare cu formula (I), R¹ este alchil C₁-C₃ opțional substituit cu halogen;

fiecare R² este independent H, CF₃, OCF₃, halogen sau -CN;

45 fiecare R³ este independent H, alchil C₁-C₄, haloalchil C₁-C₄, cicloalchil C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄ sau -CN; și

50 fiecare R⁷ este independent halogen, alchil C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alchiltio C₁-C₄, alchilsulfinil C₁-C₄, alchilsulfonil C₁-C₄, alchilcarbonil C₂-C₄, alcoxycarbonil C₂-C₄, alchilaminocarbonil C₂-C₅, haloalchilcarbonil C₂-C₅, haloalcoxycarbonil C₂-C₅, haloalchilaminocarbonil C₂-C₅, -NH₂, -CN sau NO₂; sau Q².

Intr-un încă alt exemplu de realizare cu formula (I), R⁴ este H;

R⁵ este alchil C₁-C₄ opțional substituit cu unul sau mai mulți R⁷;

fiecare R⁷ este independent halogen sau Q²; și

fiecare Q² este independent fenil, piridinil sau tiazolil.

55 Intr-un încă alt exemplu de realizare cu formula (I), R¹ este CF₃;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt fiecare CR³;

B² este CR²; și

fiecare R³ este independent H, alchil C₁-C₄ sau -CN.

Intr-un alt exemplu de realizare, B² este CH;

B^1 și B^3 sunt fiecare CR^2 unde fiecare R^2 este independent halogen sau haloalchil C_1-C_3 ;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 și A^6 sunt fiecare CR^3 ;

R^3 este H; și

n este 2.

5 Intr-un încă alt exemplu de realizare cu formula (I), R^1 este CF_3 ;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 și A^6 sunt fiecare CR^3 ;

B^2 este CH;

fiecare dintre B^1 și B^3 sunt CR^2 ;

fiecare R^3 este independent H sau alchil C_1-C_4 ;

10 fiecare R^2 este independent halogen sau haloalchil C_1-C_3 ;

R^4 este H;

R^5 este alchil C_1-C_4 opțional substituit cu unul sau mai mulți R^7 ; și

R^7 este alchilcarbonil C_2-C_7 , alcoxycarbonil C_2-C_7 , alchilaminocarbonil C_2-C_7 ,
dialchilaminocarbonil C_3-C_9 , haloalchilcarbonil C_2-C_7 , haloalcoxycarbonil C_2-C_7 ,
15 haloalchilaminocarbonil C_2-C_7 , dihaloalchilaminocarbonil C_3-C_9 .

Intr-un încă alt exemplu de realizare cu formula (I), R^1 este CF_3 ;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 și A^6 sunt fiecare CH;

B^2 este CH;

fiecare dintre B^1 și B^3 sunt CR^2 ;

20 fiecare R^2 este independent halogen sau haloalchil C_1-C_3 ;

R^4 este H;

R^5 este alchil C_1-C_4 opțional substituit cu unul sau mai mulți R^7 ; și

R^7 este alchilaminocarbonil C_2-C_7 , dialchilaminocarbonil C_3-C_9 , haloalchilaminocarbonil C_2-C_7
sau dihaloalchilaminocarbonil C_3-C_9 .

25 Intr-un exemplu de realizare preferat, o compoziție masticabilă moale de uz veterinar conține un agent activ de izoxazolină cu formula (I) este prevăzută, în care:

R^1 este CF_3 ;

W este O;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 și A^6 sunt fiecare CH;

30 B^2 este CH;

B^1 este cloro;

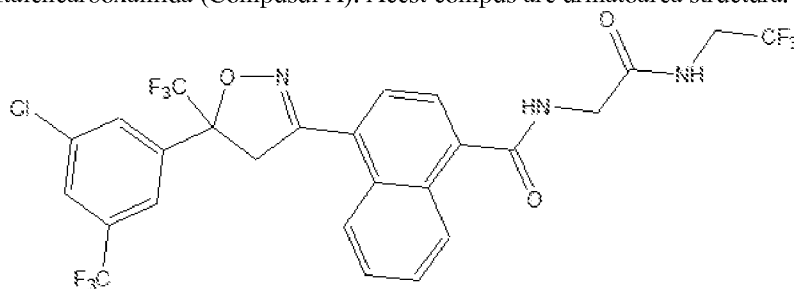
B^2 este CF_3 ;

R^4 este H;

R^5 este $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; și

35 n este 2.

Intr-un exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin o cantitate eficientă de compus izoxazolină 1-4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă (Compusul A). Acest compus are următoarea structură:

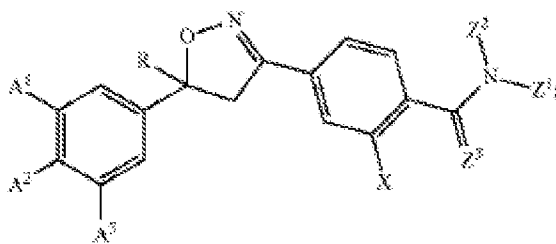


40

Compusul A

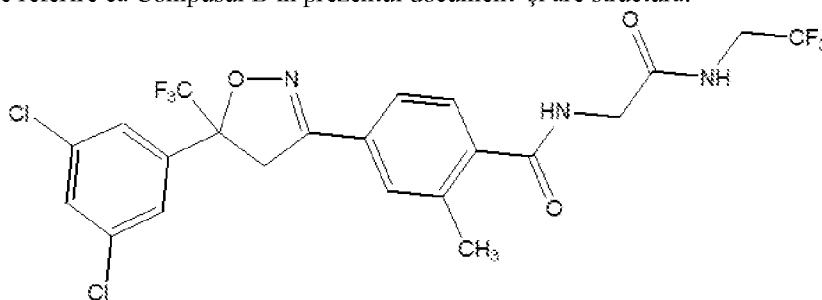
În alte exemple de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin o cantitate eficientă dintr-un agent activ de izoxazolină descris în WO 2009/02451A2 și US 2011/0059988, ambele încorporate aici prin referință în întregime, în combinație cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic. Compușii cu formula generală (II) prezentată mai jos sunt descriși în US 2011/0059988 și WO 2009/02451 A2.

45



Formula (II)

Intr-un încă alt exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin o cantitate eficientă de compus 11-1 descris în US 2011/0059988, la care se face referire ca Compusul B în prezentul document și are structura:



Compusul B

în combinație cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic descris aici.

Intr-un încă alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției conțin o cantitate eficientă de compus cu formulele (III) sau (IV) de mai jos, care sunt descrise în WO 2011/075591 [1] și US 2011/0152312, ambele încorporate aici prin referință în întregime. Intr-un exemplu de realizare, izoxazolina are structura cu formula (III) sau (IV), în care:

B¹, B², B³, B⁴ și B⁵ sunt independent N sau C-R₉;

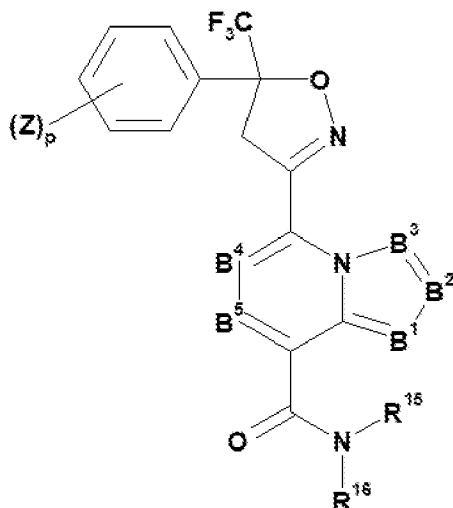
fiecare Z este independent halogen, hidroxi, amino, alchil sau di(alchil)amino, alchil, cicloalchil, haloalchil, alchenil, haloalchenil, alchinil, haloalchinil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, R₇S(O)-, R₇S(O)₂, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN sau -NO₂;

R¹⁵ și R¹⁶ sunt independent hidrogen, alchil, haloalchil, tioalchil, alchiltioalchil, hidroxi alchil, alcoxilalchil, alchenil, haloalchenil, alchinil sau haloalchinil;

R⁹ este hidrogen, halogen, -CN, sau alchil, haloalchil, alchenil, haloalchenil, alchinil, haloalchinil, cicloalchil, halocicloalchil, alchilcicloalchil sau cicloalchilalchil, fiecare fiind nesubstituit sau substituit cu unul sau mai mulți dintre halogen, hidroxi, amino, alchil sau di(alchil)amino, alchil, cicloalchil, haloalchil, alchenil, haloalchenil, alchinil, haloalchinil, alcoxi, haloalcoxi, alchiltio, haloalchiltio, R₇S(O)-, R₇S(O)₂, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN sau -NO₂;

R₇ și R₈ sunt independent hidrogen, alchil, haloalchil, tioalchil, alchiltioalchil, hidroxi alchil, alcoxilalchil, alchenil, haloalchenil, alchinil sau haloalchinil; și p este 1, 2 sau 3.

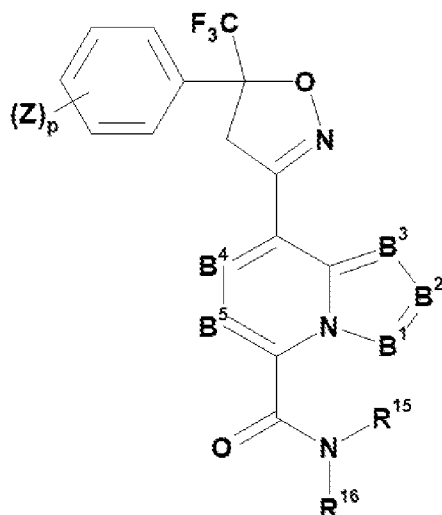
Intr-un alt exemplu de realizare, invenția prevede compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin o cantitate eficientă de cel puțin unul dintre compușii 1.001 la 1.025 sau 2.001 la 2.018 descriși în WO 2011/075591 și US 2011/0152312 prezentați în Tabelele 1 și 2 de mai jos, în combinație cu un purtător acceptabil farmaceutic descris aici:



Formula (III)

Tabelul 1: Compușii 1.001 la 1.025

Compusul Nr.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	SM MH ⁺	TC (min)	Metoda CLSM
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			



Formula (IV)

Tabelul 2: Compușii 2.001 la 2.018

Compusul Nr.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	SM MH ⁺	TC (min)	Metoda CLSM
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			
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			

- 5 Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției pot include unul sau mai mulți compuși de izoxazolină descriși în US 2010/0254960 A1 [2], US2011 / 0159107 [3], US2012 / 0309620, US2012 / 0030841, US2010 / 0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 2011/0144349, US 8053452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8119671; US 7947715; WO
- 10 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 , US7951828 și US7662972, SU 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US
- 15 2011/0059988 A1 [4], US 2010/0179195 A1, US 7897630, US 7951828 și US 7662972, toate fiind încorporate aici prin referință în întregime.

Biodisponibilitatea agenților activi

S-a constatat în mod surprinzător că compozițiile invenției asigură o biodisponibilitate deosebit de ridicată pentru agenții activi cu acțiune sistemică în sângele animalului la care compozițiile sunt

administrare în decurs de câteva ore de administrare. Mai mult decât atât, în unele exemple de realizare compozițiile invenției asigură o eficacitate extrem de lungă durată împotriva ectoparaziților și/sau endoparaziților ceea ce este neașteptat și surprinzător de la o formă medicamentoasă orală cu acțiune imediată.

5 Într-un exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției asigură o biodisponibilitate deosebit de ridicată pentru agenții activi de izoxazolină cu acțiune sistemică. Biodisponibilitatea extrem de ridicată a agenților activi de izoxazolină obținută de la compozițiile invenției este un factor cheie în realizarea debutului rapid al acțiunii și eficacitatea de foarte lungă durată împotriva ectoparaziților observată.

10 Pentru ca compozițiile invenției să fie eficiente împotriva ectoparaziților, cum ar fi căpușe și purici pentru o perioadă de timp extinsă, agentul activ de izoxazolină trebuie să fie prezent într-o concentrație minimal efectivă în plasma și/sau țesuturile animalului pentru perioadă de timp dorită. Timpul în care agentul activ rămâne în circulația sistemică (măsurat ca timp de înjumătățire sau $T_{1/2}$, perioada de timp necesară pentru ca cantitatea de agent activ care este supus descompunerii să se reducă în jumătate) se bazează pe structura intrinsecă a compusului și cum acesta se comportă *in vivo*. Cu toate acestea, cantitatea de agent activ care este absorbită în circulația sistemică de la o formă medicamentoasă orală poate fi afectată în mod semnificativ de excipienții inactivi ai compoziției. Ca atare, combinația specifică de excipienți inactivi într-o compoziție poate avea un efect major asupra biodisponibilității unui agent activ dat.

20 Pentru ca un ingredient activ să fie ușor biodisponibil și absorbit din lumenul gastrointestinal în fluxul sanguin al animalului, agentul activ trebuie mai întâi să fie eliberat în mod efectiv din compoziția solidă după ingerare. În al doilea rând, în cazul agenților activi cu solubilitate scăzută în apă, agentul activ trebuie să fie menținut în soluție în locurile corespunzătoare în lumenul gastrointestinal pentru a fi absorbit prin epiteliul intestinal și în fluxul sanguin. Ambii factori pot fi afectați în mod semnificativ de către combinația excipienților inactivi în formele medicamentoase orale.

25 Este bine cunoscut faptul că unul dintre dezavantajele formelor medicamentoase orale este aceea că cantitatea de medicament care poate fi absorbită din tractul digestiv în circulația sistemică este limitată. De fapt, este bine stabilit în literatură că biodisponibilitatea scăzută este una dintre principalele cauze de noi eșecuri ale medicamentului candidat în dezvoltarea pre-clinică și clinică, în special pentru compușii cu solubilitate scăzută în apă. Compușii care ating biodisponibilitatea scăzută au tendința de a avea expunere plasmatică scăzută și o mare variabilitate între subiecți, limitând utilitatea lor terapeutică (a se vedea V. Hayden et al. *The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006, 2 (4): 591-608).

30 Biodisponibilitate scăzută limitează alegerea medicamentelor pentru administrare orală, iar în alte cazuri trebuie să se facă permisiuni semnificative pentru a provoca absorbția scăzută a agentului activ. Acest lucru se reflectă în biodisponibilitatea orală acceptabilă minimă de numai 30% pentru programele de dezvoltare a dozării medicamentului oral tipice (V. Hayden et al., *Ibid.*). Mai mult, un număr de medicamente umane binecunoscute sunt cunoscute a avea biodisponibilități de ≤

35 20% (a se vedea Fasinu et al., *Biopharm. Drug Dispos.* 2011, 32, 1185-209).

40 Într-un exemplu de realizare, compozițiile invenției care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină au profiluri extrem de consistente și previzibile de dizolvare *in vitro* într-un interval de mărimi ale formelor medicamentoase, eliberând un procent ridicat de ingredient activ de izoxazolină. Într-un exemplu de realizare, compozițiile invenției eliberează cel puțin aproximativ

45 70% (m/m) de ingredient activ de izoxazolină disponibil timp de 60 de minute, astfel cum este măsurat printr-un test de dizolvare standard. În alte exemple de realizare, compozițiile invenției eliberează cel puțin aproximativ 80% (m/m) de agent activ de izoxazolină disponibil timp de aproximativ 60 de minute. Într-un alt exemplu de realizare, compozițiile invenției eliberează cel puțin aproximativ 85% (m/m) sau aproximativ 90% (m/m) de agent activ de izoxazolină disponibil

50 timp de aproximativ 60 de minute. Profilurile de dizolvare previzibile și coerente prezentate de către compozițiile invenției sunt neobișnuite pentru compozițiile masticabile și indică biodisponibilitatea excelentă *in vivo*.

55 Figurile 1 și 2 prezintă profilurile de dizolvare ale compozițiilor masticabile moi de 2 grame ale invenției care au fost depozitate la 25°C și 60% umiditate relativă (UR) și 40°C și 75% UR, respectiv, luate la 1, 2, 3, 6 și 12 luni. Figurile 3 și 4 prezintă profilurile de dizolvare ale compozițiilor masticabile moi de 4 grame ale invenției care au fost depozitate la 25°C și 60% umiditate relativă (UR) și 40°C și 75% UR, respectiv, luate la 0, 2 și 6 luni. După cum arată cifrele, atât compozițiile masticabile moi de 2 grame și cele de 4 grame prezintă profiluri de dizolvare extrem de reproductibile, chiar și după depozitare în condiții de stabilitate accelerată. Aceasta

demonstrează profilul de eliberare previzibil și consecvent al compozițiilor invenției, care este un factor important în obținerea biodisponibilității surprinzătoare și neașteptate observate.

Conform profilului de dizolvare previzibil și eficient expus in vitro, animalele tratate cu compozițiile invenției absorb o proporție foarte mare de agent activ de izoxazolină in vivo după administrare. Astfel, într-un exemplu de realizare, compozițiile invenției oferă o concentrație maximă a medicamentului în plasmă după cât mai puțin de aproximativ 3 ore de la administrare. În alte exemple de realizare, compozițiile invenției, oferă o concentrație maximă a medicamentului după aproximativ 3 ore și jumătate sau după aproximativ 4 ore de la administrare. În încă alte exemple de realizare, compozițiile invenției oferă o concentrație maximă a izoxazolinei în plasmă după aproximativ 4 ore și jumătate sau aproximativ 5 ore de la administrare.

Compozițiile invenției, care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină prezintă biodisponibilitate surprinzător de mare a agentului activ de izoxazolină in vivo. Astfel, într-un exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi de uz veterinar, conform invenției, oferă cel puțin aproximativ 70% biodisponibilitate a agentului activ de izoxazolină relativ la administrarea intravenoasă. În alte exemple de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi oferă cel puțin aproximativ 85% sau cel puțin aproximativ 95% biodisponibilitate a agentului activ de izoxazolină după administrare. În unele exemple de realizare, biodisponibilitatea agentului activ de izoxazolină din compozițiile masticabile inventive este chiar și până la aproximativ 100% în comparație cu administrarea intravenoasă a agentului activ.

Aceste niveluri de biodisponibilitate al unui agent activ de izoxazolină având solubilitate scăzută în apă dintr-o compoziție masticabilă moale de uz veterinar sunt surprinzător de ridicate și neașteptate. Deși biodisponibilitatea extrem de mare a compozițiilor masticabile este în parte datorită proprietăților fizico-chimice ale agenților activi de izoxazolină, nivelurile ridicate observate din compozițiile masticabile ale invenției sunt posibile prin prezența și combinația excipienților inactivi, care asigură dizolvarea completă și previzibilă a compoziției și mențin agenții activi în soluție în tractul digestiv al animalului. Efectul semnificativ al excipienților inactivi ai compozițiilor invenției asupra biodisponibilității agentului activ de izoxazolină este demonstrat în Figura 5. Această diagramă compară concentrația plasmatică a unui agent activ de izoxazolină (Compusul A) livrat din compozițiile masticabile moi ale invenției concepute pentru livrarea la 20 mg/kg și 40 mg/kg de greutate corporală cu administrarea unei soluții de polietilenglicol / soluții de alcool a agentului activ la 25 mg/kg greutate corporală. Figura arată că compozițiile masticabile moi ale invenției prezintă concentrații plasmatice semnificativ mai mari chiar și atunci când sunt dozate la niveluri mai scăzute în comparație cu o soluție de agent activ (20 mg/kg compoziție masticabilă față de 25 mg/kg soluție). Acest lucru este deosebit de surprinzător deoarece compozițiile masticabile sunt sub forma unui solid care trebuie să se dezintegreze și să se elibereze complet și să solubilizeze agentul activ pentru absorbția eficientă în timpul digestiei. Este de așteptat ca soluția să ofere o biodisponibilitate mai mare, deoarece agentul activ este dizolvat complet atunci când se administrează. Biodisponibilitatea semnificativ mai mare obținută din compozițiile masticabile ale invenției este rezultatul excipienților inactivi în compoziție mai degrabă decât permeabilitatea naturală a agentului activ deoarece același agent activ este utilizat.

Biodisponibilitatea extrem de mare a agenților activi de izoxazolină din compozițiile orale de uz veterinar ale invenției contribuie semnificativ la debutul rapid al acțiunii și eficacitatea extrem de durabilă împotriva puricilor și căpușelor. Astfel, în unele exemple de realizare, capacitatea compozițiilor de a atinge sigur și previzibil o concentrație dorită a agentului activ de izoxazolină în fluxul sanguin fără a fi nevoie de a doza niveluri foarte ridicate ale compusului la animal cuplată cu timpul de staționare al agentului activ în fluxul sanguin rezultă în controlul superior al ectoparaziților, inclusiv pentru o perioadă de până la aproximativ 90 de zile sau mai mult împotriva puricilor. Această lungime de eficacitate dintr-o formă medicamentoasă cu eliberare imediată unică este incomparabilă și foarte surprinzătoare.

Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției pot asigura biodisponibilitatea deosebit de ridicată și neașteptată a agenților activi antiparazitari care sunt activi împotriva endoparaziților. Astfel, într-un exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției pot asigura o biodisponibilitate de cel puțin 70% în raport cu dozarea intravenoasă a unui parazitocid selectat din grupul constând dintr-un agent activ de lactonă macrociclică, un agent de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel; levamisol, pirantel, morantel, closantel, clorsulon, un agent activ aminoacetonitril și un agent activ de ariloazol-2-il cianoetilamino. Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi conform invenției pot asigura o biodisponibilitate de cel puțin aproximativ 80%, cel puțin aproximativ 85% sau cel puțin aproximativ 90% în raport cu dozarea

intravenoasă a unui parazitocid selectat dintr-un agent activ de lactonă macrociclică, un agent de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel; levamisol, pirantel, morantel, closantel, clorsulon, un agent activ de aminoacetonitril și un agent activ de ariloazol-2-il cianoetilamino.

5 Compoziții ectoparaziticide

S-a depistat în mod surprinzător că compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției, care includ cel puțin un agent activ de izoxazolină și un purtător acceptabil farmaceutic, care este adecvat pentru administrare orală la un animal, sunt sigure și eficiente împotriva unui spectru larg de ectoparaziți pentru o perioadă de timp lungă. De exemplu, într-un exemplu de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi ale invenției oferă protecție de cel puțin 90% eficacitate împotriva puricilor (*C. felis*) timp de cel puțin 30 de zile sau cel puțin 36 de zile măsurată în comparație cu grupurile de control netratate conform metodelor descrise în exemple. Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției asigură cel puțin 90% eficacitate împotriva puricilor timp de cel puțin 44 de zile sau de cel puțin 58 de zile.

15 În unele exemple de realizare a invenției, compozițiile invenției care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină asigură un nivel ridicat de eficacitate împotriva puricilor pentru perioade de timp mai mari de 60 de zile. De exemplu, într-un exemplu de realizare, compozițiile invenției asigură o eficacitate de cel puțin 90% împotriva puricilor pentru cel puțin 72 de zile. În alte exemple de realizare, compozițiile invenției oferă o eficacitate de cel puțin 90% împotriva puricilor timp de
20 cel puțin 79 de zile, cel puțin 86 de zile sau chiar cel puțin 93 de zile. În încă alte exemple de realizare, compozițiile orale cu durată foarte lungă ale invenției asigură o eficacitate de cel puțin 90% împotriva puricilor pentru cel puțin 100 de zile, cel puțin aproximativ 107 zile sau chiar cel puțin aproximativ 114 zile.

Intr-un încă alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției, care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină oferă o eficacitate de cel puțin circa 95% împotriva puricilor (*C. felis*) timp de cel puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile. Intr-un încă alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției oferă o eficacitate de cel puțin circa 95% timp de cel puțin 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile sau cel puțin aproximativ 72 de zile. În încă alte exemple de realizare, compozițiile orale de
30 foarte lungă durată ale invenției asigură o eficacitate de cel puțin circa 95% timp de cel puțin 79 de zile, cel puțin circa 86 de zile sau chiar aproximativ 93 de zile.

Intr-un încă alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi care conțin o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ de izoxazolină produce eficiență de circa 100% împotriva puricilor pentru cel puțin aproximativ 23 de zile, cel puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile. În încă alte exemple de realizare, compozițiile invenției oferă o
35 eficacitate de aproximativ 100% împotriva puricilor timp de cel puțin circa 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile sau cel puțin aproximativ 72 de zile.

Intr-un alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi de uz veterinar care conțin un agent activ de izoxazolină oferă o eficacitate de cel puțin circa 90% împotriva căpușelor (incluzând, dar fără a se limita la, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* și *Ixodes holocyclus*) timp de cel puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile. Intr-un alt
40 exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției vor asigura o eficacitate de cel puțin circa 95%, timp de cel puțin aproximativ 23 de zile, cel puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile.

În unele exemple de realizare, compozițiile orale de uz veterinar de foarte lungă durată ale invenției care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină oferă o eficacitate împotriva unor specii de căpușe de cel puțin aproximativ 90% pentru cel puțin circa 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile sau cel puțin aproximativ 72 de zile. În alte exemple de realizare, compozițiile orale de uz
50 veterinar ale invenției oferă o eficacitate împotriva unor specii de căpușe de cel puțin aproximativ 90% pentru cel puțin circa 79 de zile, cel puțin aproximativ 86 de zile, cel puțin aproximativ 93 de zile, cel puțin 100 de zile sau chiar de cel puțin aproximativ 107 zile. În unele exemple de realizare, compozițiile orale ale invenției asigură o eficacitate de cel puțin circa 95% împotriva căpușelor timp de cel puțin circa 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile, cel puțin aproximativ 72 de zile sau cel puțin aproximativ 79 de zile. În anumite alte exemple de realizare, compozițiile invenției vor asigura
55 o eficacitate de cel puțin 95% pentru cel puțin 100 de zile sau chiar de cel puțin aproximativ 107 zile împotriva anumitor specii de căpușe (de exemplu, *D. variabilis*). În alte exemple de realizare, compozițiile invenției vor oferi chiar o eficacitate de aproximativ 100% împotriva anumitor specii de căpușe timp de cel puțin circa 93 de zile, cel puțin aproximativ 100 de zile sau chiar cel puțin

aproximativ 107 zile. Acest nivel foarte ridicat de eficacitate împotriva căpușelor pentru astfel de perioade lungi de timp de la o formă medicamentoasă orală este izbitoare și fără prioritate în formele medicamentoase orale cu eliberare imediată. Mai mult, compozițiile orale ale invenției sunt surprinzător de eficiente împotriva căpușelor greu de controlat, inclusiv *Amblyomma americanum* și

5 alte.
S-a depistat că compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției, care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină, prezintă un debut foarte rapid de acțiune împotriva paraziților care vătămează animale. De exemplu, în unele exemple de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției oferă o eficacitate de cel puțin aproximativ 15%, cel puțin
10 aproximativ 20% sau cel puțin aproximativ 30% împotriva puricilor (*C. felis*) doar aproximativ 30 minute după administrarea la animal în comparație cu grupurile de control netratate, măsurată în conformitate cu metodele descrise în exemple.

În alte exemple de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției oferă o eficacitate de cel puțin aproximativ 30%, cel puțin aproximativ 40% sau cel puțin aproximativ 50% împotriva puricilor doar aproximativ 4 ore după administrare. În încă alte exemple de realizare, compozițiile invenției oferă o eficacitate de cel puțin 50%, cel puțin aproximativ 60% sau cel puțin aproximativ 70% împotriva puricilor aproximativ 8 ore după administrare la animal. În încă alte exemple de realizare, compozițiile invenției oferă o eficacitate de cel puțin aproximativ 85%, cel puțin
20 aproximativ 90%, cel puțin aproximativ 95% sau cel puțin aproximativ 98% timp de aproximativ 12 ore după administrarea compoziției la animal. Acest debut surprinzător de rapid de eficacitate este foarte important pentru tratarea eficientă a animalelor cu infestări ectoparazitare severe stabilite.

De obicei, agenții activi de izoxazolină(e) pot fi prezenți în compoziție la o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 40% (m/m). Într-un alt exemplu de realizare, concentrația agenților activi de izoxazolină(e) este de aproximativ 0,1 până la aproximativ 30% (m/m). În unele
25 exemple de realizare a invenției, agenții activi de izoxazolină sunt prezenți în compoziție la o concentrație de la circa 1 până la circa 25% (m/m), aproximativ 1 până la aproximativ 20% (m/m), aproximativ 1 până la aproximativ 10% (m/m), aproximativ 1 până la aproximativ 5% (m/m) sau aproximativ 1 până la aproximativ 3% (m/m). În încă alte exemple de realizare, agenții activi de izoxazolină sunt prezenți într-o concentrație de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5% (m/m),
30 aproximativ 0,5 până la aproximativ 5% (m/m), aproximativ 0,5 până la aproximativ 3% (m/m) sau aproximativ 1 până la aproximativ 3% (m/m) în compoziție. În încă alte exemple de realizare, agenții activi de izoxazolină sunt prezenți într-o concentrație de aproximativ 3 până la aproximativ 6% (m/m) sau aproximativ 5 până la 10% (m/m). În alte exemple de realizare, agentul activ de izoxazolină este prezent într-o concentrație relativ mai mare în forma medicamentoasă, inclusiv
35 aproximativ 5% (m/m) până la aproximativ 15% (m/m), aproximativ 10% (m/m) până la aproximativ 20% (m/m), aproximativ 10% (m/m) până la aproximativ 15% (m/m) sau aproximativ 15% (m/m) până la aproximativ 20% (m/m) în compoziție.

Unele unități de dozare pot conține de la aproximativ 0,5 mg până la aproximativ 2000 mg de cel puțin un agent activ de izoxazolină sau o combinație de agenți activi de izoxazolină. Într-un exemplu
40 de realizare, agentul activ de izoxazolină este prezent într-o cantitate de la aproximativ 1 mg până la aproximativ 200 mg în compoziție. Mai tipic, agentul activ de izoxazolină este prezent într-o cantitate de aproximativ 1 mg până la aproximativ 150 mg sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 150 mg per unitate masticabilă. În unele exemple de realizare, cantitatea de cel puțin un agent activ de izoxazolină într-o unitate de dozare este de aproximativ 5 mg până la aproximativ 50
45 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 30 mg sau aproximativ 5 mg până la aproximativ 30 mg. În alte exemple de realizare, cantitatea de cel puțin un agent activ de izoxazolină într-o unitate de dozare conform invenției este de aproximativ 1 mg până la aproximativ 20 mg sau aproximativ 1 mg până la aproximativ 15 mg. În alte exemple de realizare, unitățile de dozare vor conține aproximativ 50 mg până la aproximativ 150 mg, aproximativ 50 mg până la aproximativ 100 mg sau aproximativ
50 75 mg până la aproximativ 140 mg de cel puțin un agent activ de izoxazolină.

În alte exemple de realizare, cantitatea de cel puțin un agent activ de izoxazolină va fi de aproximativ 100 mg până la aproximativ 2000 mg pe unitate de dozare. Mai tipic, cantitatea de cel puțin un agent activ de izoxazolină într-o unitate de dozare va fi de aproximativ 100 mg până la
55 aproximativ 1500 mg, aproximativ 100 mg până la aproximativ 1000 mg sau aproximativ 500 mg până la aproximativ 1200 mg per unitate de dozare.

Agenți activi suplimentari

Intr-un alt aspect al invenției, invenția prevede compoziții orale de uz veterinar, inclusiv compoziții masticabile moi și compoziții masticabile tabletate, care conțin unul sau mai mulți agenți activi antiparazitari cu acțiune sistemică suplimentari. Agenții activi care pot fi incluși în compoziție

pot fi din diferite clase de antiparazitice cu acțiune sistemică și pot fi incluși în compozițiile orale de uz veterinar ale invenției singuri sau în combinație cu un agent activ de izoxazolină și/sau alte ectoparazitice cu acțiune sistemică incluzând, dar nelimitându-se la, unul sau mai mulți spinosini sau spinosizi, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți arilpirazoli și unul sau mai mulți neonicotinoizi. Când compozițiile conțin o combinație de un agent endoparaziticid cu acțiune sistemică în combinație cu un agent ectoparaziticid incluzând, dar nelimitându-se la, un agent activ de izoxazolină, compozițiile vor fi eficiente împotriva ambelor infecții și infestări endoparazitare și ectoparazitare.

Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu cel puțin un alt agent activ cu acțiune sistemică care este activ împotriva endoparaziților, și un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic. Intr-un alt exemplu de realizare, invenția prevede o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică care este activ împotriva ectoparaziților, împreună cu un purtător sau diluant acceptabil farmaceutic.

În unele exemple de realizare, agenții activi suplimentari combinați cu un agent activ de izoxazolină pot include, dar nu se limitează la, acaricide, antihelmintice, insecticide și alte parazitice din diferite clase prezentate aici.

Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi pot include de asemenea agenți terapeutici de uz veterinar. Agenții farmaceutici de uz veterinar care pot fi incluși în compozițiile invenției sunt bine cunoscuți în domeniu (vezi de exemplu *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) sau *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005)) și includ, dar nu se limitează la acarboză, maleat de acepromazină, acetaminofen, acetazolamidă, acetazolamidă de sodiu, acid acetic, acid acetohidroxamic, acetilcisteină, acitretină, aciclovir, albendazol, sulfat de albuterol, alfentanil, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadină, sulfat de ampicilină, acid aminocaproic, hidrogensulfat de aminopentamidă, aminofilină/teofilină, amiodaronă, amitriptilină, besilat de amlodipină, clorură de amoniu, molibdenat de amoniu, amoxicilină, clavulanat de potasiu, dezoxicolat de amfotericină B, amfotericină pe bază de lipide B, ampicilină, amproliu, antiacide (orale), antivenin, apomorfionă, sulfat de apramicină, acid ascorbic, asparaginază, aspirină, atenolol, atipamezol, besilat de atracuriu, sulfat de atropină, aurnofină, aurotioglucoză, azaperon, azatioprină, azitromicină, baclofen, barbiturice, benazepril, betametazonă, clorură de betanecol, bisacodil, subsalicilat de bismut, sulfat de bleomicină, undecilenat de boldenonă, bromuri, mesilat de bromocriptină, budenozid, buprenorfină, buspironă, busulfan, tartrat de butorfanol, cabergolină, calcitonină de somon, calcitrol, săruri de calciu, captopril, carbenicilin indanil sodiu, carbimazol, carboplatină, carnitină, carprofen, carvedilol, cefadroxil, cefazolină sodată, cefiximă, clorsulon, cefoperazon sodat, cefotaximă sodată, disodiu cefotetan, cefoxitină sodată, proxitil de cefpodoximă, ceftazidim, ceftiofur de sodiu, ceftiofur, ceftiaxonă sodată, cefalexină, cefalosporine, cefapirină, cărbune (activat), clorambucil, cloramfenicol, clordiazepoxid, clordiazepoxid +/- bromură de clidiniu, clorotiazidă, maleat de clorfeniramină, clorpromazină, clorpropamidă, clortetraciclină, gonadotrofină corionică (HCG), crom, cimetidină, ciprofloxacina, cisapridă, cisplatină, săruri citrat, claritromicină, fumarat de clemastină, clenbuterol, clindamicină, clofazimină, clomipramină, clonazepam, clonidină, cloprostenol sodat, clorazepat dipotasice, clorsulon, cloxacilină, fosfat de codeină, colchicină, corticotropină (ACTH), cosintropină, ciclofosfamidă, ciclosporină, ciproheptadină, citarabină, dacarbazină, dactinomycină/actinomycină D, dalteparin de sodiu, danazol, dantrolen de sodiu, dapsonă, decochinat, mesilat de deferoxamină, deracoxib, acetat de deslorelină, acetat de desmopresină, pivalat de dezoxicorticosteron, detomidină, dexametazonă, dexpantenol, dexraazoxan, dextran, diazepam, diazoxid (oral), dichlorfenamidă, diclofenac de sodiu, dicloxacilină, citrat de dietilcarbamazină, dietilstilbestrol (DES), difloxacină, digoxină, dihidrotachisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinat, dimercaprol/BAL, dimetilsulfoxid, trometamină de dinoprost, difenilhidramină, fosfat de disopiramidă, dobutamină, docusat/DSS, dolasetron mesilat, domperidonă, dopamină, doramectină, doxapramul, doxepină, doxorubicină, doxiciclină, edetat de calciu disodiu, calciu EDTA, clorură de edrofoniu, enalapril/enalaprilat, enoxaparină de sodiu, enrofloxacină, sulfat de efedrină, epinefrină, epoetină/eritropoietină, eprinomectină, epsiprantel, eritromicină, esmolol, cipionat de estradiol, acid etacrinic/etacrinat de sodiu, etanol (alcool), sodiu etidronat, etodolac, etomidat, agenți de eutanasiere w/pentobarbital, famotidină, acizi grași (esențial/omega), felbamat, fentanil, sulfat feros, filgrastim, finasteridă, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitozină, acetat de fludrocortizon, flumazenil, flumetazon, flunixin meglumină, fluorouracil (5-FU), fluoxetină, propionat de fluticazonă, maleat de fluvoxamină, fomepizol (4-MP),

furazolidon, furosemid, gabapentină, gemcitabină, sulfat de gentamicină, glimepiridă, glipizidă, glucagon, agenți glucocorticoizi, glucozamină/sulfat de condroitină, glutamină, gliburidă, glicerină (oral), glicopirilat, gonadorelină, griseofulvină, guaifenesină, halotan, hemoglobină glutamer-200 (OXYGLOBIN®), heparină, hetastarch, hialuronat de sodiu, hidrazalină, hidroclorotiazidă, bitartrat de hidrocodonă, hidrocortizon, hidromorfonă, hidroxiuree, hidroxizină, ifosfamidă, imidacloprid, dipropinat de imidocarb, impenem-cilastatin sodiu, imipramină, lactat de inamrinonă, insulină, interferon alfa-2a (recombinant uman), iodură (sodiu/potasiu), ipeca (sirop), ipodat de sodiu, dextran de fier, izofluran, izoproterenol, isotretinoin, izoxsuprină, itraconazol, ivermectină, caolin/pectină, cetamină, cetoconazol, cetoprofen, ceterolac, trometamină, lactuloză, leuprolid, levamisol, levetiracetam, levotiroxină de sodiu, lidocaină, lincomicină, liotironină de sodiu, lisinopril, lomustină (CCNU), lufenuron, lizină, magneziu, manitol, marbofloxacină, mecloretamină, meclizină, acid meclofenamic, medetomidină, trigliceride cu lanț mediu, acetat de medroxiprogesteron, acetat de megestrol, melarsomină, melatonină, meloxicam, melfalan, meperidină, mercaptopurină, meropenem, metformin, metadonă, metazolamidă, mandelat/hipurat de metenamină, metimazol, metionină, metocarbamol, metohexital de sodiu, metotrexat, metoxifluran, albastru de metilen, metilfenidat, metilprednisolon, metoclopramid, metoprolol, metronidaxol, mexiletină, mibolerlon, midazolam, oximă de milbemicină, ulei mineral, minociclină, misoprostol, mitotan, mitoxantronă, sulfat de morfină, moxidectină, naloxonă, decanoat de mandrolonă, naproxen, analgezice agoniste narcotice (opiacee), sulfat de neomicină, neostigmină, niacinamidă, nitazoxanidă, nitenpiram, nitrofurantoin, nitroglicerină, nitroprusiat de sodiu, nizatidină, novobiocină de sodiu, nistatină, acetat de octreotid, olsalazină de sodiu, omeprozol, ondansetron, antidiareice opiacee, orbifloxacină, oxacilină de sodiu, oxazepam, clorură de oxibutinină, oximorfonă, oxitetraciclina, oxitocină, pamidronat disodic, pancrelipază, bromură de pancuroniu, sulfat de paromomicină, parozetină, pencillamină, peniciline generale de informare, penicilină G, penicilină V de potasiu, pentazocină, pentobarbital de sodiu, pentosan polisulfat de sodiu, pentoxifilină, mesilat de pergolid, fenobarbital, fenoxibenzamină, fenilbutazonă, fenilefrină, fenipropanolamină, fenitoină de sodiu, feromoni, fosfat parenteral, fitonadionă/vitamina K-1, pimobendan, piperazină, pirlimicină, piroxicam, glicozaminoglican polisulfat, ponazuril, clorură de potasiu, clorură de pralidoximă, prazosin, prednisolon/prednison, primidonă, procainamidă, procarbazină, proclorperazină, bromură de propantelină, injecție propionibacterium acnes, propofol, propranolol, sulfat de protamină, pseudoefedrină, psiliu mucilloid hidrofil, bromură de piridostigmină, maleat de pirilamină, pirimetamină, chinacrină, chinidină, ranitidină, rifampicină, s-adenozil-metionină (SAME), soluție salină / hiperosmotice laxative, selamectină, selegilină / l-deprenil, sertralină, sevelamer, sevofluran, ciulin silimarină / lapte, bicarbonat de sodiu, polistiren sulfonat de sodiu, stibogluconat de sodiu, sulfat de sodiu, tiosulfat de sodiu, somatotropină, sotalol, spectinomycină, spironolactonă, stanozolol, streptochinază, streptozocină, succimer, clorură de succinilcolină, sucralfat, citrat de sufentanil, sulfachlorpiridazină de sodiu, sulfadiazină/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxină, sulfadimetoxină/orimetoprim, sulfasalazină, taurină, tepoxalină, terbinafină, sulfat de terbutalină, testosteron, tetraciclina, thiactarsamidă de sodiu, tiamină, tioguanină, tiopental de sodiu, tiotepa, tireotropină, tiamulină, ticarcilină disodică, tiletamină/zolazepam, tilmocină, tiopronină, sulfat de tobramicină, tocainidă, tolazolină, acid telfenamic, topiramat, tramadol, trimcinolon acetamid, trientină, trilostan, tartrat de trimepraxină w/prednisolon, tripeleennamină, tirozină, urdosiol, acid valproic, vanadiu, vancomicină, vasopresină, bromură de vecuroniu, verapamil, sulfat de vinblastină, sulfat de vincristină, vitamina E/seleniu, warfarină de sodiu, xilazină, yohimbină, zafirlukast, zidovudină (AZT), acetat de zinc/sulfat de zinc, zonisamidă și amestecuri ale acestora.

Intr-un exemplu de realizare a invenției, compuși de arilpirazol cum ar fi fenilpirazoli pot fi incluși în compozițiile orale de uz veterinar ale invenției. Arilpirazoli sunt cunoscuți în domeniu și sunt potriviți pentru combinație cu compuși de izoxazolină în compozițiile masticabile moi ale invenției. Exemplele de astfel de compuși arilpirazol includ, dar nu sunt limitate la cele descrise în brevetele US 6001384; 6010710; 6083519; 6096329; 6174540; 6685954, 6998131 și 7759381 (toate fiind încorporate aici prin referință). Un agent activ arilpirazolic preferat în mod particular este fipronilul. Intr-un exemplu de realizare, arilpirazolul poate fi inclus în compozițiile masticabile moi în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare a invenției, una sau mai multe lactone macrociclice sau lactame, care acționează ca un acaricid, un agent antihelmintic și/sau un insecticid, pot fi incluși în compozițiile invenției. Agenții activi de acționă macrociclică sunt foarte puternici și pot fi incluși în compoziții singuri sau în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai multe compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetoneitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Mai mult decât atât, într-un exemplu de realizare, compozițiile orale de uz veterinar ale invenției pot conține o combinație de doi sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică, singuri sau în combinație cu alți agenți activi cu acțiune sistemică. Pentru a evita orice dubiu, termenul „lactonă macrociclică” astfel cum este utilizat aici include atât compuși naturali, cât și sintetici sau avermectină și milbemicină semisintetică.

Lactonele macrociclice care pot fi utilizate în compozițiile invenției includ, dar nu sunt limitate la, avermectine produse natural (de exemplu, incluzând componentele desemnate ca A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} și B_{2b}) și compuși de milbemicină, avermectine și milbemicine semisintetice, compuși de monozaharide avermectine și compuși de aglicon avermectină. Exemplele de compuși de lactone macrociclice care pot fi utilizați în compoziții includ, dar nu sunt limitate la, abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, ML-1694554 și milbemicină incluzând, dar nelimitându-se la, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină și nemadectină. De asemenea, incluși sunt derivații 5-oxo și 5-oximă ai avermectinelor și milbemicinilor menționate.

Compușii de lactone macrociclice sunt cunoscuți în domeniu și pot fi obținuți cu ușurință în comerț sau prin tehnici de sinteză cunoscute în domeniu. Se face referire la literatura tehnică și comercială disponibilă pe scară largă. Pentru avermectine, ivermectină și abamectină, se poate face referire, de exemplu, la lucrarea “Ivermectin and Abamectin”, 1989, by M.H. Fischer și H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., or Albers-Schonberg et al. (1981), “Avermectins Structure Determination”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Pentru doramectină, “Veterinary Parasitology”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 poate fi consultată. Pentru milbemicină, se poate face referire, *inter alia*, la 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, U.S. Patent No. 4,134,973 and EP 0 677 054, ambele incorporate aici prin referință.

Structura avermectinelor și milbemicinilor este strâns legată, de exemplu, prin divizarea unui nucleu complex de lactonă macrociclică din 16 atomi. Avermectinele produse în mod natural sunt dezvăluite în brevetul US 4310519 și compușii 22,23-dihidroavermectină sunt dezvăluiți în brevetul US 4199569. Se menționează, de asemenea, brevetele US 4468390, 5824653, EP 0007 812 A1, descrierea brevetului UK1 390336, EP 0002 916 și brevetul din Noua Zeelandă nr. 237086, *inter alia*. Milbemicinele produse în mod natural sunt descrise în brevetul US 3950360, precum și în diferite referințe citate în “The Merck Index” 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Latidectina este descrisă în “International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Derivații semisintetici ai acestor clase de compuși sunt bine cunoscuți în domeniu și sunt descriși, de exemplu, în brevetele US 5077308, 4859657, 4963582, 4855317, 4871719, 4874749, 4427663, 4310519, 4199569, 5055596, 4973711, 4978677, 4920148 și EP 0667 054, toate incorporate aici prin referință.

Intr-un exemplu de realizare, compozițiile orale de uz veterinar ale invenției, inclusiv compozițiile masticabile moi și compoziții masticabile tabletate, conțin o cantitate eficientă de cel puțin una dintre abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin una dintre abamectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, doramectină sau selamectină, sau o combinație a acestora. Într-un încă alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi de uz veterinar, conform invenției, conțin o cantitate eficientă de cel puțin una dintre ivermectină, milbemectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția prevede compoziții orale de uz veterinar care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora. Într-un încă alt exemplu de realizare, invenția prevede compoziții orale de uz veterinar care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu abamectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, doramectină sau selamectină, sau o combinație a acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția prevede compoziții masticabile moi de uz veterinar care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină cu formula (I), formula (II), formula (III) sau formula (IV) în combinație cu o cantitate eficientă de ivermectină, milbemectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin unul dintre Compusul A, Compusul B, Compusul 1.001-1.025 sau Compusul 2.001-2.018 în combinație cu o cantitate eficientă de abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin unul dintre Compusul A, Compusul B, Compusul 1.001-1.025 sau Compusul 2.001-2.018 în combinație cu o cantitate eficientă de abamectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, doramectină sau selamectină, sau o combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin unul dintre Compusul A, Compusul B, Compusul 1.001-1.025 sau Compusul 2.001-2.018 în combinație cu o cantitate eficientă de cel puțin una dintre ivermectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora.

În unele exemple de realizare, compozițiile masticabile de uz veterinar pot cuprinde o combinație de cel puțin un agent activ de izoxazolină cu doi agenți activi de lactonă macrociclică diferiți.

Intr-un încă alt exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de Compus A în combinație cu o cantitate eficientă de abamectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină sau selamectină, sau o combinație a acestora. Intr-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la o compoziție masticabilă moale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de compus A în combinație cu o cantitate eficientă de ivermectina, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare a invenției, invenția prevede o compoziție care conține o clasă de acaricide sau insecticide cunoscute ca regulatori de creștere a insectelor (IGRs). Agenți activi IGR pot fi incluși în compozițiile orale de uz veterinar ale invenției. Agenții activi IGR pot fi incluși în compoziție singuri sau în combinație cu cel puțin un agent activ de izoxazolină sau alt agent activ cu acțiune sistemică descris aici, incluzând, dar nelimitându-se la, una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, una sau mai multe neonicotinoide sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Compușii aparținând acestui grup sunt bine cunoscuți practicienilor și reprezintă o gamă largă de clase chimice diferite. Toți acești compuși acționează prin interferarea cu dezvoltarea sau creșterea insectelor dăunătoare. Regulatorii de creștere a insectelor sunt descriși, de exemplu, în brevetele US 3748356, 3818047, 4225598, 4798837, 4751225, EP 0179022 sau UK 2140010, precum și brevetele US 6096329 și 6685954 (toate încorporate aici prin referință).

Intr-un exemplu de realizare compozițiile invenției pot include un compus IGR care imita hormonul juvenil sau care modulează nivelele de hormoni juvenili în insecte. Exemplele de imitatori ai hormonului juvenil includ azadirachtină, diofenolan, fenoxicarb, hidropren, cinopren, metopren, piriproxifen, tetrahidroazadirachtină și 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-iodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-onă. Într-un alt exemplu de realizare, compozițiile invenției conțin un compus de izoxazolină în combinație cu metopren sau piriproxifen și un purtător acceptabil farmaceutic.

Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile invenției includ un compus IGR care este un inhibitor al sintezei chitinei. Inhibitorii sintezei chitinei includ chlorfluazuron, ciromazină,

diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozidă, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-difluorbenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)feniluree, 1-(2,6-difluoro-benzoi)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-feniluree și 1-(2,6-difluorbenzoi)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)feniluree.

5 În unele exemple de realizare, compozițiile invenției pot include unul sau mai mulți agenți antinematodali incluzând, dar nelimitându-se la, agenți activi în benzimidazoli, imidazotiazoli, tetrahidropirimidine și clasa de compuși organofosforici. În unele exemple de realizare, benzimidazoli incluzând, dar nelimitându-se la, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanat și analogul o,o-dimetil al acestuia pot fi incluși în compoziții. Agenții activi sus-
10 menționați pot fi incluși în compoziții singuri sau în combinație cu alte paraziticide cu acțiune sistemică descrise aici, inclusiv, dar nu limitat la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocică, unul sau mai mulți compuși spinosini sau spinosoizi, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți
15 agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de arilazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

În alte exemple de realizare, compozițiile pot include compuși imidazotiazoli incluzând, dar nelimitându-se la, tetramisol, levamisol și butamisol, singuri sau în combinație cu unul sau mai
20 mulți agenți activi sistemic-activi descriși aici, incluzând, dar nelimitându-se la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocică, unul sau mai mulți compuși spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel; pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de
25 aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de arilazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

În încă alte exemple de realizare, compozițiile conform invenției pot include agenți activi de tetrahidropirimidină inclusiv, dar nu limitat la, pirantel, oxantel și morantel, singuri sau în
30 combinație cu unul sau mai mulți agenți activi cu acțiune sistemică, inclusiv, dar nu limitat la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocică, unul sau mai mulți compuși spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel; levamisol, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de
35 aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de arilazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Agenții activi organofosfatici adecvați includ, dar nu sunt limitați la, coumafos, triclorfon, haloxon, naftalofos și diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP și tetraclorvinfos.

40 În alte exemple de realizare, compozițiile pot include compuși antinematodali, cum ar fi fenotiazina, piperazina ca compus neutru și în diferite forme de sare, dietilcarbamazină, fenoli, cum ar fi disofenolul, arsenicali precum arsenamida, etanolamine, cum ar fi befeniul, closilatul de teniu, și metiridina; coloranți cianini inclusiv clorură de pirvinu, pamoat de pirvinu și iodură de ditiazanină; izotiocianate inclusiv bitoscanat, suramin sodiu, ftalofin, precum și diverse produse
45 naturale, incluzând, dar nelimitându-se la, higromicină B, α -santonină și acid kainic. Acești agenți activi antinematodali pot fi incluși în compoziții singuri sau în combinație una sau mai multe dintre paraziticidele cu acțiune sistemică descrise aici.

În alte exemple de realizare, compozițiile conform invenției pot include agenți antitrematodali. Agenții antitrematodali adecvați includ, dar nu sunt limitați la, miracili precum miracil D și mirasan; praziquantel, clonazepam și derivatul său 3-metil, oltipraz, lucantonă, hicantonă, oxamniquină, amoscanat, niridazol, nitroxinil, diferiți compuși bisfenolici cunoscuți în domeniu, inclusiv hexaclorofen, bitionol, bitionol sulfoxid și meniclofolan; diferiți compuși salicilanilidici, inclusiv tribromsalan, oxiclozanid, clioxanidă, rafxanidă, nitroxinil, brotitanidă, bromoxanidă și closantel; triclabendazol, diamfenetid, clorsulon, hetolină și emetină.

55 Compușii anticestodali pot fi de asemenea utilizate în mod avantajos în compozițiile invenției incluzând, dar nelimitându-se la, arecolină în diferite forme de sare, bunamidină, niclosamidă, nitroscanat, paromomicină, paromomicină II, praziquantel și epsiprantel.

Agenții activi antinematodali, antitrematodali și anticestodali descriși mai sus pot fi incluși în compoziții singuri sau în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi cu acțiune sistemică descriși

aici, inclusiv, dar nu limitat la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică, unul sau mai mulți agenți activi spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol și febantel; levamisol, pirantel, morantel, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

În încă alte exemple de realizare, compozițiile conform invenției pot include alți agenți activi care sunt eficienți împotriva paraziților artropozi. Agenți activi adecvați includ, dar nu sunt limitați la, bromociclen, clordan, DDT, endosulfan, lindan, metoxiclor, toxafen, bromofos, bromofos-etil, carbofenotion, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxfos, citioat, diazinonă, diclorentionă, diemtoat, dioxation, etionă, famfur, fenitrotrionă, fentionă, fospirat, iodofenfos, malationă, naled, fosalonă, fosmet, foximă, propetamfos, ronel, stirofos, alettrină, cihalotrină, cipermetrină, deltametrină, fenvalerat, flucitrină, permetrină, fenotrină, piretrină, resmetrină, benzoat de benzil, disulfură de carbon, crotamitonă, diflubenzuron, difenilamină, disulfiram, izobornil tiocianat acetat, metopren, monosulfiram, pirenonilbutoxidă, rotenonă, acetat de trifenilstanu, hidroxid de trifenilstanu, deet, dimetilftalat, precum și compușii 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a (4H)-dibenzofurancarboxaldehida (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-izindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridindicarboxilatul (MGK-326) și 2-(octiltio)etanolul (MGK-874).

Intr-un alt exemplu de realizare, un agent antiparazitar care poate fi inclus în compoziția masticabilă moale de uz veterinar poate fi o peptidă sau o proteină biologic activă incluzând, dar fără a se limita la, depsipectide, care acționează la nivelul joncțiunii neuromusculare prin stimularea receptorilor presinaptici, care aparțin familiei receptorilor de secretină rezultând în paralizia și moartea paraziților. Într-un exemplu de realizare a depsipectidei, depsipectida este emodepsida (vezi Wilson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126 (Pt 1): 79-86).

Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile conform invenției pot conține un agent activ din clasa neonicotinoidă a parazitocidelor. Neonicotinoizii leagă și inhibă receptorii acetilcolinici nicotiniici insecticizi specifici. Într-un exemplu de realizare, agentul insecticid neonicotinoid care poate fi combinat cu un compus izoxazolină pentru a forma o compoziție topică conform invenției este imidaclopridul. Agenții din această clasă sunt descriși, de exemplu, în brevetul US 4742060 sau în EP 0892060 (ambele încorporate aici prin referință). Într-un alt exemplu de realizare, compozițiile conform invenției pot conține nitenpiram, un alt agent activ din clasa neonicotinoidă a pesticidelor. Utilizarea nitenpiramului pentru controlul puricilor este descrisă în brevetul US 5750548, care este inclus aici prin referință în întregime. Agenții activi neonicotinoizi pot fi incluși în compoziții singuri sau în combinație cu unul sau mai mulți dintre ceilalți agenți activi cu acțiune sistemică descriși aici, inclusiv, dar nu limitat la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică, unul sau mai multe agenți activi spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol, inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, tricloabendazol și febantel; levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi conform invenției conțin Compusul A izoxazolină în combinație cu nitenpiram și/sau imidacloprid.

În alte anumite exemple de realizare a invenției, un agent insecticid care poate fi combinat cu compozițiile invenției este o semicarbazonă, cum ar fi metaflumizona.

Intr-un alt exemplu de realizare, compozițiile invenției pot conține în mod avantajos un amestec de unul sau mai mulți alți compuși izoxazolină cunoscuți în domeniu, pe lângă sau în locul agenților activi de izoxazolină descriși mai sus. Acești agenți activi sunt descriși în US2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 2011/0144349, US 8053452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8119671; US 7947715; 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, US7951828 și US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7897630, US 7951828 și US 7662972, toate fiind încorporate aici prin referință în întregime.

Intr-un alt exemplu de realizare a invenției, acidul nodulisporic și derivații săi poate fi adăugat la compozițiile invenției. Acești compuși sunt utilizați pentru a trata sau preveni infecțiile la oameni și animale și sunt descriși, de exemplu, în brevetele US 5399582, 5962499, 6221894 și 6399786, toate fiind încorporate aici prin referință în întregime. Compozițiile pot include unul sau mai mulți dintre derivații acidului nodulisporic cunoscuți în domeniu, incluzând toți stereoizomerii, cum ar fi cei descriși în literatura citată mai sus.

Intr-un alt exemplu de realizare, compuși antihelmintici din clasa compușilor de aminoacetonitril (DAI), cum ar fi monepantelul (ZOLVIX) și alții asemenea se pot adăuga la compozițiile invenției. Acești compuși sunt descriși, de exemplu, în US 7084280 la Ducray et al. (încorporat aici prin referință); Sager et al, *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181. Clasa de compuși AAD poate fi inclusă în compozițiile orale de uz veterinar ale invenției, singuri sau în combinație cu una sau mai multe dintre paraziticidele cu acțiune sistemică descrise aici, inclusiv, dar fără a se limita la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocică, unul sau mai mulți agenți activi spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel; levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți agenți activi neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Compozițiile invenției pot include, de asemenea, compuși ariloazol-2-il cianoetilamino, cum ar fi cei descriși în brevetul US 8088801 la Soll et al., care este încorporat aici prin referință, și derivații tioamidici ai acestor compuși, astfel cum este descris în brevetul US 7964621 la Le Hir de Fallois, care este, de asemenea, încorporat aici prin referință. Agenții activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, care acționează sistemic împotriva endoparaziților pot fi utilizați singuri în compozițiile orale de uz veterinar conform invenției sau, în unele exemple de realizare, în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi cu acțiune sistemică descriși aici, inclusiv, dar fără a se limita la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocică, unul sau mai mulți agenți activi spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel, sau antihelmintice din alte clase, inclusiv levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți agenți activi neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril (AAD), sau o combinație a acestora.

Compozițiile invenției pot include de asemenea compuși parahercuamidici și derivați ai acestor compuși, inclusiv dercuantel (vezi Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; and Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Familia de compuși parahercuamidici este o clasă cunoscută de compuși care includ un nucleu indol spirodioxepino cu acțiune împotriva unor paraziți (vezi *Tett Lett.* 1981, 22, 135;... *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, și *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). În plus, familia de compuși marcfortini înrudiți structural, cum ar fi marcfortinele A-C, sunt cunoscuți și pot fi combinați cu formulările din prezenta invenție (vezi *J. Chem Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 și *Tet Lett.* 1981, 22, 1977). Alte referințe la derivații parahercuamidei pot fi găsite, de exemplu, în WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 și US 2010/0197624, Brevetul US 5703078 și Brevetul US 5750695, toate fiind încorporate aici prin referință în întregime. Într-un exemplu de realizare, agenții activi de parahercuamidă și/sau marcfortină pot fi incluși în compozițiile orale de uz veterinar ale invenției singuri. În alte exemple de realizare, agenții activi de parahercuamidă și/sau marcfortină pot fi combinați cu cel puțin unul dintre agenții activi cu acțiune sistemică suplimentari descriși aici, inclusiv, dar nu limitat la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocică, unul sau mai mulți compuși spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol, inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel, sau antihelmintice din alte clase, inclusiv levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți agenți activi neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile pot include un agent activ spinosin produs de actinomicetele de sol *Saccharopolispora spinosa* (a se vedea, de exemplu Salgado V.L. și Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," in *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005) sau un agent activ spinosoid

semi-sintetic. Spinosinele se referă de obicei la factorii sau componentele A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W sau Y, și oricare dintre aceste componente, sau o combinație a acestora, pot fi utilizate în compozițiile invenției. Compusul spinosin poate fi un sistem înelar 5,6,5-triciclic, condensat la o lactonă macrociclică din 12 atomi, un zahar neutru (ramnoză) și un zahar amino (forosamină). Acestea și alți compuși spinosini naturali, inclusiv spinosinul 21-butenil produs de *Saccharopolispora pagona*, care pot fi utilizați în compozițiile invenției, pot fi produși prin fermentație prin tehnici convenționale cunoscute în domeniu. Alți compuși spinosini care pot fi utilizați în compozițiile invenției sunt descriși în brevetele US 5496931; 5670364; 5591606; 5571901; 5202242; 5767253; 5840861; 5670486; 5631155 și 6001981, toate încorporate aici prin referință în întregime. Compușii spinosini pot include, dar nu se limitează la, spinosina A, spinosina D, spinosad, spinetoram sau combinații ale acestora. Spinosad este o combinație de spinosină A și spinosină D, și spinetoram este o combinație de 3'-etoxi-5,6-dihidro spinosină J și 3'-etoxi spinosină L.

Intr-un exemplu de realizare, invenția prevede compoziții orale de uz veterinar, inclusiv compoziții masticabile moi și compoziții masticabile tabletate, care conțin o spinosină și/sau un agent activ spinosoid. În unele exemple de realizare, compozițiile pot conține o combinație de doi sau mai mulți agenți activi spinosini și/sau spinosoizi. De exemplu, într-un exemplu de realizare, compozițiile pot include spinosad, care este o combinație de spinosină A și spinosină D. Alte combinații sunt de asemenea contemplate. Într-un alt exemplu de realizare, compozițiile pot include o spinosină și/sau un agent activ spinosoid, sau o combinație a acestora, în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi cu acțiune sistemică descriși aici, inclusiv, dar nu limitat la, unul sau mai mulți agenți activi de izoxazolină, unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel, sau antihelmintice din alte clase, inclusiv levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți agenți activi neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

În general, agentul activ cu acțiune sistemică (altul decât un agent activ de izoxazolină cu formula (I), (II), (III) sau (IV) descris mai sus) este inclus în unitățile de dozare ale invenției într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,1 μg și aproximativ 1000 mg. De obicei, agentul activ poate fi inclus într-o cantitate de aproximativ 10 μg până la aproximativ 500 mg, aproximativ 10 μg până la aproximativ 400 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 300 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 200 mg sau aproximativ 10 mg până la aproximativ 100 mg. Mai tipic, agentul activ va fi prezent într-o cantitate de aproximativ 5 mg până la aproximativ 50 mg în compozițiile invenției.

Concentrația agenților activi cu acțiune sistemică (alții decât un agent activ de izoxazolină cu formula (I), (II), (III) sau (IV) descris mai sus) în compozițiile masticabile moi ale invenției vor fi în mod tipic de la aproximativ 0,01% până la aproximativ 30% (m/m) în funcție de potența agentului activ. În anumite exemple de realizare pentru agenții activi foarte puternici, incluzând, dar nelimitându-se la un agent activ de lactonă macrociclică, concentrația agentului activ va fi de obicei de la aproximativ 0,01% până la aproximativ 10% (m/m), de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 1% (m/m), de la aproximativ 0,01% până la aproximativ 0,5% (m/m), de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 0,5% (m/m) sau de la aproximativ 0,01% până la aproximativ 0,1% (m/m). În alte exemple de realizare, concentrația agentului activ va fi de obicei de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 2% (m/m) sau aproximativ 0,1% până la aproximativ 1% (m/m).

În alte exemple de realizare, agentul activ cu acțiune sistemică (altul decât un agent activ de izoxazolină cu formula (I), (II), (III) sau (IV) descris mai sus) va fi de obicei prezent în concentrații mai mari pentru a obține eficacitatea dorită. În unele variante de realizare, agentul activ va fi prezent într-o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 30% (m/m), aproximativ 1% până la aproximativ 20% (m/m) sau aproximativ 1% până la aproximativ 15% (m/m). În încă alte variante de realizare, agentul activ va fi prezent într-o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 20% (m/m) sau aproximativ 5% până la aproximativ 15% (m/m) în compoziție.

În diferite exemple de realizare a invenției, un agent activ cu acțiune sistemică (altul decât un agent activ de izoxazolină cu formula (I), (II), (III) sau (IV) descris mai sus) poate fi inclus în compoziție pentru a furniza o doză de aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg sau aproximativ 0,5 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg per greutate corporală a animalului. În alte variante de realizare, agentul activ va fi de obicei prezent într-o cantitate suficientă pentru a furniza o doză de aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 30 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 20 mg/kg. În alte variante de realizare, agentul activ va fi prezent într-o cantitate

suficientă pentru a furniza o doză de aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg sau aproximativ 0,5 mg/kg la aproximativ 50 mg/kg per greutate corporală a animalului.

În anumite exemple de realizare a invenției, în care agentul activ cu acțiune sistemică este un compus foarte puternic, cum ar fi o lactonă macrocyclică sau alți compuși puternici, agentul activ va fi prezent într-o concentrație pentru a furniza o doză de aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 5 mg/kg, aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 0,1 mg/kg sau aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 0,01 mg/kg. În încă alte variante de realizare, agentul activ este prezent într-o cantitate suficientă pentru a furniza o doză de aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 2 mg/kg sau aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg per greutate corporală a animalului. În încă alte variante de realizare, agentul activ suplimentar poate fi prezent într-o cantitate pentru a furniza o doză de aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 200 μg/kg sau aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg per greutate corporală a animalului.

Compoziții endoparaziticide

Intr-un exemplu de realizare a invenției, invenția prevede compoziții masticabile moi de uz veterinar conținând unul sau mai mulți agenți activi cu acțiune sistemică care sunt activi împotriva paraziților interni. În acest exemplu de realizare, compozițiile vor asigura un nivel ridicat de eficacitate împotriva ascarizilor, tricocefalilor și nematodelor prevenind în același timp, de asemenea, dezvoltarea nematodelor cardiace. Intr-un exemplu de realizare, agentul activ este un agent activ de lactonă macrocyclică sau o combinație de două sau mai multe lactone macrociclice. Intr-un alt exemplu de realizare, agentul activ este unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, inclusiv, dar nu limitat la, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanat și analogul o,o-dimetil al acestuia; levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Intr-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin una sau mai multe lactone macrociclice în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, levamisol, morantel, pirantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol 2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Într-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora. Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin abamectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, doramectină sau selamectină, sau o combinație a acestora. Într-o altă variantă de realizare, invenția prevede compoziții masticabile moi care conțin ivermectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin o combinație de abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora, cu unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi conținând ivermectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora, în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, levamisol, morantel, pirantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Intr-un încă alt exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin ivermectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora, cu praziquantel, pirantel, febantel sau levamisol. Intr-un alt exemplu de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin ivermectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora, în combinație cu praziquantel, unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol sau pirantel, sau o combinație a acestora.

Intr-o altă variantă de realizare, compozițiile endoparaziticide pot include o combinație de un agent activ de izoxazolină în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocyclică, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți

agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții active împotriva atât a endoparaziților, cât și a ectoparaziților conținând cel puțin un compus izoxazolină cu formula (I), (II), (III) sau (IV) în combinație cu abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora, și opțional cu un endoparaziticid sistemic-activ suplimentar, selectat dintre unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții care conțin cel puțin un compus izoxazolină cu formula (A), (B), Compusul 1.001-1.025 sau Compusul 2.001-2.018 în combinație cu abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora. Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin Compusul A în combinație cu ivermectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora. Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi conținând Compusul A în combinație cu ivermectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora, și cu unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la compoziții masticabile moi care conțin Compusul A în combinație cu ivermectină, oximă de milbemicină sau moxidectină, sau o combinație a acestora, și cu pirantel, praziquantel, febantel, sau o combinație a acestora.

În unele exemple de realizare, compozițiile endoparaziticide conținând una sau mai multe lactone macrociclice singure sau în combinație cu un agent activ de izoxazolină va oferi o eficacitate de cel puțin circa 90% împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*) prevenind în același timp, de asemenea, dezvoltarea nematodelor parazitare și controlul ectoparaziților (de exemplu, puricii și căpușele) cu un nivel ridicat de eficacitate, astfel cum este descris mai sus. Într-o altă variantă de realizare, compozițiile invenției care conțin unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrocyclică singur sau în combinație cu un agent activ de izoxazolină va oferi o eficacitate de cel puțin circa 95% împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*). Într-o altă variantă de realizare, compozițiile masticabile moi conform invenției pot asigura o eficacitate de până la 100% împotriva *Dirofilaria immitis* (nematode parazitare) controlând în același timp puricii și căpușele cu un nivel ridicat de eficacitate (vezi mai sus). Astfel, administrarea compozițiilor masticabile moi conform invenției care conțin una sau mai multe lactone macrociclice în combinație cu un agent activ de izoxazolină va preveni dirofilarioza inimii și combaterea infecțiilor endoparasitare controlând în același timp ectoparaziții (de exemplu, puricii și căpușele).

Formulări

Intr-un exemplu de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi de uz veterinar sunt sub forma unei formulări masticabile moi („rumegătură moale”), care este plăcută la gust și acceptabilă pentru animal. În afară de ingredientul(le) activ(e), rumegăturile moi ale invenției pot include una sau mai multe dintre următoarele componente: un solvent sau amestec de solvenți, una sau mai multe umpluturi, unul sau mai mulți lianți, unul sau mai mulți agenți activi de suprafață, unul sau mai mulți umectanți, unul sau mai mulți lubrifianți, unul sau mai mulți agenți de dezintegrare, unul sau mai mulți coloranți, unul sau mai mulți agenți antimicrobieni, unul sau mai mulți antioxidanți, unul sau mai mulți modificatori de pH și unul sau mai mulți agenți de aromatizare.

De preferință, componentele compozițiilor orale de uz veterinar vor fi clasificate ca calitate a gradului alimentar sau mai mare (de exemplu grad USP sau NF). Termenul „grad alimentar” este folosit pentru a desemna un material care este adecvat pentru consumul de către animale și nu va conține agenți chimici sau alți agenți care sunt periculoși pentru sănătatea animalului. Astfel, o componentă de grad alimentar, dacă este de origine animală, va fi preparată să reducă sau să elimine substanțial prezența unor agenți infecțioși sau contaminanți prin procedee cunoscute în domeniu, cum ar fi pasteurizarea, filtrarea, presurizarea sau iradierea. Mai preferabil, componentele

compozițiilor masticabile moi de uz veterinar ale invenției nu vor fi de origine animală, pentru a evita transmiterea agenților infecțioși.

5 Solvenții care pot fi utilizați în compozițiile invenției includ, dar nu sunt limitați la, diferite mărci de polietilenglicol lichid (PEG), inclusiv PEG 200, PEG 300, PEG 400 și PEG 540; carbonat de propilenă; propilenglicol; trigliceride incluzând, dar nelimitându-se la trigliceride caprilice/caprice, trigliceride caprilice/caprice/linoleice (de exemplu MIGLYOL® 810 și 812, trigliceride caprilice/caprice/succinice, propilenglicol dicaprilat/dicaprat, și altele asemenea; apă, soluție de sorbitol, glicerol caprilat/gliceride caprate și poliglicolizate (GELUCIRE ®) sau o combinație a acestora.

10 Solvenții pot fi incluși în compoziții în concentrații de aproximativ 1 până la aproximativ 50% (m/m). În alte exemple de realizare, concentrația solvenților va fi de la aproximativ 1 până la aproximativ 40% (m/m), aproximativ 1 până la aproximativ 30% (m/m) sau aproximativ 1 până la aproximativ 20% (m/m). Mai tipic, solvenții vor fi în compoziții la concentrații de aproximativ 5% până la aproximativ 20% (m/m) sau aproximativ 5% până la aproximativ 15% (m/m).

15 Diverse materiale de umplură cunoscute în domeniu pot fi utilizate în compozițiile masticabile moi ale invenției. Materialele de umplură includ, dar nu sunt limitate la, amidon de porumb, amidon de porumb pregelatinizat, tărate de proteine de soia, știuleți de porumb, făină gluten de porumb și altele asemenea. În unele exemple concrete de realizare, o combinație de două sau mai multe materiale de umplură pot fi utilizate în compoziții.

20 Componenta de amidon poate cuprinde amidon din orice sursă și poate acționa ca un liant în rumegătura moale. Într-o variantă de realizare, componenta de amidon utilizată în compoziții este nemodificată. Într-o altă variantă de realizare, componenta de amidon este derivatizată și/sau pregelatinizată. Într-o altă variantă de realizare, componenta de amidon este foarte derivatizată. Unele tipuri de amidon care pot servi ca un amidon de bază pentru derivatizare includ porumb obișnuit, porumb ceros, cartofi, tapioca, orez, etc. Tipurile adecvate de agenți de derivatizare pentru
25 amidon includ, dar nu sunt limitate la, oxid de etilenă, oxid de propilenă, anhidridă acetică și anhidridă succinică, precum și alți esteri sau eteri alimentari aprobați, introducând acești agenți chimici singuri sau în combinație unii cu alții.

30 În diverse exemple de realizare, cross-linking-ul preliminar al amidonului din componenta de amidon poate sau nu să fie necesar, în funcție de pH-ul sistemului și temperatura folosită pentru a forma produsul.

Componenta de amidon poate include, de asemenea, ingrediente amilacee. Ingredientele amilacee pot fi gelatinizate sau fierte înainte de sau în timpul etapei de formare pentru a atinge caracteristicile matricei dorite. Dacă se utilizează amidon gelatinizat, poate fi posibilă prepararea
35 produsului din prezenta invenție sau realizarea procedurii conform prezentei invenții fără încălzire sau fierbere. Cu toate acestea, amidon negelatinizat sau nefiert poate fi de asemenea utilizat.

Materialele de umplură sunt de obicei prezente în compoziții la o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 80% (m/m), aproximativ 10% până la aproximativ 70% (m/m), aproximativ 10% până la aproximativ 60%, aproximativ 10% până la aproximativ 50% (m/m) sau aproximativ
40 10% până la aproximativ 40% (m/m). Mai tipic, materialele de umplură pot fi prezente la concentrații de aproximativ 30% până la aproximativ 70%, aproximativ 30% până la aproximativ 60%, aproximativ 30% până la aproximativ 50% sau aproximativ 35% până la aproximativ 55%.

Lianții care pot fi utilizați în compozițiile invenției includ, dar nu sunt limitați la, polivinilpirolidonă (de exemplu Povidonă), polivinilpirolidonă reticulată (Crosopovidonă),
45 polietilenglicoli de diverse mărci, inclusiv PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 și chiar PEG 20,000 și alții asemenea; copolimeri ai vinilpirolidonei și acetatului de vinil (de exemplu Copovidonă), cum ar fi produsul comercializat de BASF prin denumirea comercială Kollidon® VA 64 și altele asemenea; amidon, cum ar fi amidon de cartofi, amidon de tapioca sau amidon de porumb; melasă, sirop de porumb, miere, sirop de arțar și zaharuri de diferite tipuri; sau o
50 combinație de doi sau mai mulți lianți. Într-un exemplu de realizare, compoziția conține lianți Povidonă K30 CG și PEG 3350 sau PEG 4000, sau o combinație a acestora. Lianții sunt de obicei prezenți în compoziții la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 30% (m/m). Mai tipic, compozițiile vor include lianți la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 20% (m/m), aproximativ 1 până la aproximativ 15% (m/m), aproximativ 1% până la aproximativ 10% (m/m), aproximativ 5% până la aproximativ 15% (m/m) sau aproximativ 5% până la aproximativ
55 10% (m/m).

Umectanții care pot fi utilizați în compoziții includ, dar nu sunt limitați la, glicerol (de asemenea denumit aici ca glicerină), propilenglicol, alcool cetilic și monostearat de glicerol și alții asemenea. Polietilenglicoli de diverse mărci pot fi de asemenea utilizați în calitate de umectanți.

În unele exemple de realizare, umectantul poate conține mai mult de un ulei incluzând, dar fără a se limita la, grăsimi sau grăsimi, atât naturale cât și sintetice. Uleiul utilizat ca ingredient în rumegătura moale poate fi un acid gras lichid saturat sau nesaturat, derivați ai gliceridei sau derivați de acizi grași de origine vegetală sau animală sau un amestec al acestora. O sursă de grăsimi animale sau uleiuri tipice sunt uleiul de pește, grăsimea de pui, seul, grăsimea albă la alegere, untura topită prin metoda topirii cu aburi și amestecuri ale acestora. Cu toate acestea, alte grăsimi animale sunt de asemenea adecvate pentru utilizare în rumegătura moale. Surse corespunzătoare pentru grăsimile sau uleiurile vegetale pot fi derivate din ulei de palmier, ulei de palmier hidrogenat, ulei din germeni de porumb hidrogenat, ulei de ricin hidrogenat, ulei din semințe de bumbac, ulei de soia, ulei de măsline, ulei de arahide, ulei de palmier olein, grăsimi de cacao, margarină, unt, ulei stearinic de palmier și grăsimi combinată culinară, precum și amestecuri ale acestora. În plus, un amestec de uleiuri sau grăsimi animale sau vegetale este potrivit pentru utilizare în matrice.

Umectanții pot de obicei fi prezenți în compoziții la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 25% (m/m). De obicei, concentrația de umezitor în compoziția invenției va fi de 1% până la aproximativ 20% (m/m), aproximativ 1% până la aproximativ 15% (m/m) sau aproximativ 5% până la aproximativ 15% (m/m). Mai ctipic, compozițiile invenției vor conține aproximativ 1% până la aproximativ 10% (m/m) umezitor.

Agenții activi de suprafață pot fi prezenți în compoziție la concentrații de aproximativ 0,1% până la aproximativ 10% (m/m), aproximativ 1% până la aproximativ 10% (m/m) sau aproximativ 5% până la aproximativ 10% (m/m). Mai tipic, agenții activi de suprafață pot fi prezenți în concentrații de aproximativ 0,1% până la aproximativ 5% (m/m) sau aproximativ 1 până la aproximativ 5% (m/m). Exemple de agenți activi de suprafață care pot fi utilizați în compoziții includ, dar nu sunt limitați la, monooleat de gliceril, esteri ai polioxietilensorbitanului cu acizi grași, esteri ai sorbitanului inclusiv monooleat de sorbitan (Span® 20), alcool polivinilic, polisorbati, inclusiv polisorbat 20 și polisorbat 80, succinat de *d*- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS), laurilsulfat de sodiu, copolimeri ai oxidului de etilenă și oxidului de propilenă (de exemplu, cum ar fi poloxomerii Lutrol® F87 și alții asemenea), derivați de ulei de ricin polietilenglicol, inclusiv ulei de ricin polioxil 35 (Cremophor® EL), ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 (Cremophor RH 40), ulei de ricin hidrogenat polioxil 60 (Cremophor RH60); monolaurat de propilenglicol (LAUROGLYCOL®); esteri ai gliceridelor, inclusiv caprilat/caprat de glicerol (Capmul® MCM), gliceride poliglicolizate (Gelucire®), PEG 300 gliceride caprilice/caprice (Softigen® 767), PEG gliceride caprilice/caprice 400 (Labrasol®), gliceride oleice PEG 300 (Labrafil® M-1944CS), gliceride linoleice PEG 300 (Labrafil® M-2125CS); stearați de polietilenglicol și hidroxi stearați de polietilenglicol, inclusiv stearat de polioxil 8 (PEG 400 monostearat), stearat de polioxil 40 (PEG 1750 monostearat și alții asemenea. Stearații de polietilenglicol (sinonimele includ stearați de macrogol, stearați de polioxil, stearați de polioxietilen, stearați etoxilați; CAS nr. 9004-99-3, 9005-08-7) sunt amestecuri de mono- și distearat esteri ai polimerilor de polioxietilenă micși. Hidroxistearatul de polietilenglicol este un amestec de mono- și diesteri ai acidului hidroxistearic cu polietilenglicoli. Unul hidroxistearat de polietilenglicol care poate fi utilizat în compoziții este 12-hidroxistearatul de polietilenglicol. În alt exemplu de realizare, compozițiile pot include 12-hidroxistearat de polietilenglicol surfactant 15 (Solutol® HS 15 de la BASF), un amestec de mono- și diesteri ai acidului 12-hidroxistearic cu 15 moli de oxid de etilenă. Din nou, acești compuși, precum și cantitățile lor sunt bine cunoscute în domeniu. Într-un alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile pot include ulei de ricin polioxil 35 (Cremophor® EL) ca agent activ de suprafață. În alte exemple de realizare, compozițiile masticabile pot include ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 (Cremophor RH 40) sau ulei de ricin hidrogenat polioxil 60 (Cremophor RH60) ca agenți activi de suprafață. Compozițiile invenției pot include, de asemenea, o combinație de agenți activi de suprafață.

S-a dovedit că tipul și natura agentului activ de suprafață sunt foarte importante în menținerea agentul(ților) activ(i) în soluție după ingestie și dizolvarea compozițiilor orale. Acest lucru este deosebit de important pentru obținerea biodisponibilității foarte ridicate observată de la compozițiile orale inventive. Cu toate acestea, s-a descoperit că includerea unor agenți tactivi de suprafață cu formele medicamentoase de uz veterinar afectează în mod negativ gustul plăcut al formei medicamentoase, care rezultă în acceptarea scăzută de către animalele tratate. Într-un exemplu de realizare, hidroxistearatul de polietilenglicol 15, uleiul de ricin hidrogenat polioxil 40 sau uleiul de ricin hidrogenat polioxil 60, sunt eficiente pentru solubilizarea agenților activi cu solubilitate mică în apă, incluzând, dar nelimitându-se la, agenți activi de izoxazolină și alții asemenea, după ingerarea de către animal menținând în același timp gustul plăcut al formei medicamentoase orale. Astfel, într-un exemplu de realizare a invenției, compozițiile orale de uz veterinar conțin hidroxistearat de polietilenglicol 15, ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 sau ulei de ricin hidrogenat polioxil 60. Într-

un alt exemplu de realizare a invenției, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției conțin hidroxistearat de polietilenglicol 15, ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 sau ulei de ricin hidrogenat polioxil 60 la o concentrație de aproximativ 1 până la aproximativ 5% (m/m).

În unele exemple de realizare, compozițiile invenției pot conține unul sau mai mulți agenți de dezintegrare. Exemplele de agenți de dezintegrare care pot fi utilizați în compozițiile invenției includ, dar nu sunt limitați la, celuloză, carboximetilceluloză de calciu, carboximetilceluloză de sodiu, polacrilin potasiu, amidon, amidon de hidroxipropil, amidon de porumb, amidon pregelatinizat, amidon modificat, lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză, glicină, crosopovidonă, silicat de aluminiu și magneziu, amidon glicolat de sodiu, gumă guar, dioxid de siliciu coloidal, polivinilpirolidonă (Povidona), acid alginic, alginat de sodiu, alginat de calciu, metilceluloză, chitosan, și altele asemenea, sau o combinație a acestora.

În anumite exemple de realizare, compozițiile orale de uz veterinar ale invenției va include până la aproximativ 10% (m/m) din unul sau mai mulți agenți de dezintegrare. Într-un exemplu de realizare, compozițiile pot include aproximativ 1% (m/m) până la aproximativ 7% (m/m) din unul sau mai mulți agenți de dezintegrare. Într-o altă variantă de realizare, compozițiile pot include aproximativ 1% (m/m) până la aproximativ 5% (m/m) sau aproximativ 2% (m/m) până la aproximativ 4% (m/m) din unul sau mai mulți agenți de dezintegrare.

Formulările invenției pot conține și alte ingrediente inerte, cum ar fi antioxidanți, conservanți sau stabilizatori de pH. Acești compuși sunt bine cunoscute în domeniul formulărilor. Antioxidanții pot fi adăugați la compozițiile invenției pentru a inhiba degradarea agenților activi. Antioxidanții adecvați includ, dar nu sunt limitați la, alfa tocoferol, acid ascorbic, palmitat de ascorbil, acid fumaric, acid malic, ascorbat de sodiu, metabisulfat de sodiu, n-propilgalat, BHA (hidroxibutilat), BHT (hidroxi butilat de toluen) monotioglicerol și alții asemenea. Antioxidanții sunt în general adăugați la formulare în cantități de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 2,0% (m/m), pe baza greutății totale a formulării, cu aproximativ 0,05 până la aproximativ 1,0% sau aproximativ 0,1% până la aproximativ 0,2% (m/m) fiind preferat în mod special.

Compozițiile invenției pot include de asemenea unul sau mai mulți lubrifianți/agenți auxiliari de prelucrare. În unele cazuri, lubrifiantul/agentul auxiliar de prelucrare se poate comporta ca un solvent, și în consecință, unele dintre componentele compoziției invenției pot avea funcții duble. Lubrifianți/agenți auxiliari de prelucrare includ, dar nu sunt limitați la, polietilenglicol de diversă greutate moleculară, inclusiv PEG 3350 (Dow Chemical) și PEG 4000, ulei de porumb, ulei mineral, uleiuri vegetale hidrogenate (STEROTEX sau LUBRITAB), ulei de arahide și/sau ulei de ricin. În anumite exemple de realizare, lubrifiantul/agentul auxiliar de prelucrare este un ulei neutru care conține o trigliceridă cu catenă medie sau esteri ai propilenglicolului cu acizi grași, inclusiv trigliceride caprilice/caprice. Exemplele nelimitative de uleiuri neutre sunt cunoscute de marca MIGLYOL®, inclusiv MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 și MIGLYOL® 840. Dacă este prezent, lubrifiantul/agentul auxiliar de prelucrare poate fi în compoziție la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 20% (m/m). De obicei, lubrifiantul/agentul auxiliar de prelucrare va fi prezent la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 15% (m/m) sau aproximativ 1% până la aproximativ 10% (m/m). De preferință, lubrifiantul/agentul auxiliar de prelucrare va fi prezent în compoziție la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 5% (m/m).

Compozițiile pot include, de asemenea, agenți antimicrobieni sau conservanți. Conservanții adecvați includ, dar nu sunt limitați la, parabeni (metilparaben și/sau propilparaben), clorură de benalconiu, clorură de benzetoniu, acid benzoic, alcool benzilic, bronopol, butilparaben, cetrimide, clorhexidina, clorobutanol, clorcrezol, metacrezol, etilparaben, imiduree, metilparaben, fenol, fenoxietanol, alcool feniletlic, acetat, borat fenilmercuric, nitrat fenilmercuric, sorbat de potasiu, benzoat de sodiu, propionat de sodiu, acid sorbic, timerosal și alții asemenea. Concentrațiile conservanților în compozițiile invenției sunt în mod tipic de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 5,0% (m/m), aproximativ 0,01 până la aproximativ 2% (m/m) sau aproximativ 0,05 până la aproximativ 1,0% (m/m). Într-un exemplu de realizare, compozițiile invenției vor conține aproximativ 0,1% până la aproximativ 0,5% (m/m) de conservant.

Într-un exemplu de realizare, compozițiile orale de uz veterinar ale invenției poate conține unul sau mai mulți stabilizatori pentru stabilizarea ingredientelor active care sunt sensibile. Componentele stabilizatoare adecvate includ, dar nu sunt limitate la, stearat de magneziu, acid citric, citrat de sodiu, și altele asemenea. Cu toate acestea, componentele stabilizatoare sunt comune în domeniu și orice component adecvat sau amestec de mai multe componente poate fi utilizat. Într-un exemplu de realizare, un stabilizator cuprinde aproximativ 0,0 procente până la aproximativ 3,0

procente din rumegătura moale. Într-o variantă de realizare alternativă, un stabilizator cuprinde aproximativ 0,5 procente până la aproximativ 1,5 procente din rumegătură moale.

Compuși care stabilizează pH-ul formulării sunt de asemenea contemplați în compozițiile invenției. Din nou, astfel de compuși sunt bine cunoscuți pentru un specialist în domeniu, precum și modul de utilizare a acestor compuși. Sistemele de tamponare includ, de exemplu, sistemele selectate din grupul constând din acid acetic/acetat, acid malic/malat, acid citric/citrat, acid tartric/tartrat, acid lactic/lactat, acid fosforic/fosfat, glicină/glicimate, tris, acid glutamic/glutamați și carbonat de sodiu. Într-un exemplu de realizare, compozițiile pot include o combinație de acid citric sau acid citric/citrat modificador de pH. Cantitatea de modificador de pH necesară pentru a atinge un pH dorit depinde de natura ingredientului(elor) activ(e) și a excipienților inactivi. Cu toate acestea, în unele exemple de realizare modificadorul de pH poate fi în mod specific prezent într-o cantitate de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5% (m/m), aproximativ 0,1 până la aproximativ 3% (m/m) sau aproximativ 0,1 până la aproximativ 2% (m/m). Mai tipic, modificadorul de pH poate fi prezent într-o concentrație de aproximativ 0,1 până la 1% (m/m) în compozițiile inventive.

Mulți agenți de aromatizare pot fi utilizați în compozițiile invenției pentru a îmbunătăți gustul plăcut al formulărilor orale de uz veterinar. Agenții aromatizanți preferați sunt cei care nu sunt derivați din surse animale. În diverse exemple de realizare, componentele aromatizante derivate din fructe, carne (inclusiv, dar nu limitat la porc, vită, pui, pește, păsări și altele asemenea), legume, brânză, șuncă, brânză-bacon și/sau arome artificiale pot fi utilizate. O componentă de aromatizare este de obicei aleasă pe baza luării în considerare legate de organismul care va ingera rumegătura moale. De exemplu, un cal poate prefera o componentă de aromă de mere, în timp ce un câine poate prefera o componentă de aromă de carne. Deși componentele aromatizante provenite din surse neanimaliere sunt preferate, în unele exemple de realizare, arome naturale care conțin carne de vită sau extracte de ficat, etc., pot fi utilizate, cum ar fi aromă de carne de vită fiartă înăbușit, aromă de pudră artificială de carne de vită, aromă de friptură de vită și aromă de carne sărată fiartă, printre altele.

Agenții de aromatizare neanimalieri includ, dar nu sunt limitați la, arome de carne de vită artificiale, arome derivate din proteine vegetale, cum ar fi proteine din soia, la care aromatizant artificial a fost adăugată (de exemplu, aromatizant de bacon derivat din soia), și arome derivate din proteine vegetale, cum ar fi proteina de soia fără aromatizant artificial.

Aromele de carne de vită artificiale pot fi obținute dintr-o varietate de surse, inclusiv Pharma Chemie Inc., TetraGenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries Inc., International Flavors & Fragrances Inc., printre altele.

Într-o altă variantă de realizare, componentul aromatizant include, dar nu se limitează la, aromă de căpșuni, aroma de fructe tutti, aromă de portocale, aromă de banane, aroma de mentă și măr-melasă.

Pentru administrarea la bovine, oi, cai și alte animale care pasc, precum și animale mici, cum ar fi iepuri, hârciog, șoareci săritori de deșert și cobai, grânele și semințele sunt agenți de aromatizare suplimentari extrem de atractivi. Grânele pot fi prezente în orice formă corespunzătoare pentru cu producerea rumegăturii, inclusiv făină, tărate, cereale, fibre, cereale integrale și forme de făină, inclusiv făină de gluten, și pot fi laminate, presate, zdrobite, deshidratate sau măcinate. Minerale pot fi adăugate ca aromatizanți, cum ar fi sare și alte condimente. Într-o variantă de realizare, cerealele utilizate sunt deshidratate, măcinate sau sub formă de fulgi. Legumele, cum ar fi morcovi și seminte deshidratate, cum ar fi semințe de șofran sau semințe de sorg kaffir sunt extrem de atractive pentru animalele mici și pot fi incluse. În plus, arome, cum ar fi aromă de măr dulce și melasă și altele produse de Pharma Chemie, Givaudan S.A. sau alți furnizori pot fi utilizate în compoziții.

Compozițiile invenției pot include unul sau mai mulți agenți de aromatizare într-o cantitate care asigură nivelul dorit de gust plăcut la animalul țintă. Unul sau mai mulți agenți de aromatizare va fi de obicei prezent într-o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 40% (m/m). Mai tipic, agenții de aromatizare vor fi prezenți într-o concentrație de aproximativ 10% până la aproximativ 30%, sau aproximativ 15% până la aproximativ 25% (m/m).

Într-un exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției conțin unul sau mai mulți solvenți descriși mai sus, unul sau mai mulți agenți de umplutură descriși mai sus, unul sau mai mulți lianți descriși mai sus, unul sau mai mulți agenți de umectare descriși mai sus, unul sau mai mulți agenți activi de suprafață descriși mai sus, una sau mai multe arome descrise mai sus, unul sau mai mulți lubrifianți descriși mai sus și opțional unul sau mai mulți agenți de dezintegrare descriși mai sus, unul sau mai mulți conservanți descriși mai sus, unul sau mai mulți stabilizatori descriși mai sus, unul sau mai mulți antioxidanți descriși mai sus și unul sau mai mulți agenți de modificare a pH-ului descriși mai sus.

Intr-o altă variantă de realizare, compozițiile pot cuprinde unul sau mai mulți solvenți selectați din diverse mărci de polietilenglicol lichid (PEG), inclusiv PEG 200, PEG 300, PEG 400 și PEG 540; propilencarbonat, propilenglicol; trigliceride inclusiv, dar nu limitate la trigliceride caprilice/caprice, trigliceride caprilice/caprice/linoleice, trigliceride caprilice/caprice/succinice, propilenglicol dicaprilat/dicaprat, glicerol caprilat/caprat și gliceride poliglicolizate, sau o combinație a acestora; una sau mai multe umpluturi alese dintre amidon de porumb, amidon de porumb pregelatinizat, târâțe de proteine de soia, știuleți de porumb și făină de porumb și gluten, sau o combinație a acestora; una sau mai multe arome selectate dintre aromă naturală și/sau artificială de porc, vită, pește sau pasăre, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți lianți selectați dintre polivinilpirolidonă (de exemplu Povidonă), polivinilpirolidonă reticulată (Crosopovidonă), polietilenglicoli de diverse mărci, inclusiv PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 și PEG 20000; și copolimeri ai vinilpirolidonei și acetatului de vinil (de exemplu Copovidonă), sau o combinație a acestora; și unul sau mai mulți agenți activi de suprafață selectați dintre monooleat de gliceril, esteri ai polioxietilensorbitanului cu acizi grași, esteri ai sorbitanului, inclusiv monooleat de sorbitan, alcool polivinilic, polisorbitați inclusiv polisorbitat 20 și polisorbitat 80, succinat de polietilenglicol 1000 *d*- α -tocoferil, laurilsulfat de sodiu, copolimeri ai oxidului de etilenă și oxidului de propilenă, derivați de polietilenglicol cu ulei de ricin, inclusiv ulei de ricin polioxil 35, ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 și ulei de ricin hidrogenat polioxil 60; monolaurat de propilenglicol; esteri ai gliceridelor, inclusiv glicerol caprilat/caprat, gliceride poliglicolizate, gliceride caprilice/caprice PEG 300, gliceride caprilice/caprice PEG 400, gliceride oleice PEG 300, gliceride linoleice PEG 300; stearați de polietilenglicol și hidroxistearați de polietilenglicol inclusiv stearat polioxil 8, stearat polioxil 40 și 12-hidroxistearat de polietilenglicol 15, sau o combinație a acestora; și opțional unul sau mai mulți agenți de umectare descriși mai sus, unul sau mai mulți lubrifianți descriși mai sus, unul sau mai mulți conservanți descriși mai sus, unul sau mai mulți stabilizatori descriși mai sus, unul sau mai mulți antioxidanți descriși mai sus și unul sau mai mulți modificatori de pH descriși mai sus.

Intr-o altă variantă de realizare, compozițiile conțin unul sau mai mulți solvenți selectați din diverse mărci de polietilenglicol lichid incluzând PEG 300, PEG 400 și PEG 540; carbonat de propilenă; propilenglicol; trigliceride caprilice/caprice, trigliceride caprilice/caprice/linoleice, propilenglicol dicaprilat/dicaprat și glicerol caprilat/caprat, sau o combinație a acestora; una sau mai multe umpluturi selectate dintre amidon de porumb, amidon de porumb pregelatinizat, târâțe de proteine de soia, sau o combinație a acestora; una sau mai multe arome selectate dintre aromă naturală și/sau artificială de porc, vită, pește sau pasăre, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți lianți selectați dintre polivinilpirolidonă, polivinilpirolidonă reticulată, polietilenglicoli de diverse mărci, inclusiv PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 și PEG 8000; și copolimeri ai vinilpirolidonei și acetatului de vinil, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți agenți de umectare selectați dintre glicerol, propilenglicol, alcool cetilic și glicerolmonostearat, sau o combinație a acestora; și unul sau mai mulți agenți activi de suprafață selectați dintre esterii polioxietilensorbitanului cu acizii grași, esteri ai sorbitanului inclusiv momooleat de sorbitan, polisorbitați inclusiv polisorbitat 20 și polisorbitat 80, copolimeri ai oxidului de etilenă și oxidului de propilenă, derivați de polietilenglicol cu ulei de ricin, inclusiv ulei de ricin polioxil 35, ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 și ulei de ricin hidrogenat polioxil 60; monolaurat de propilenglicol; gliceride caprilice/caprice PEG 300, gliceride caprilice/caprice PEG 400, gliceride oleice PEG 300, gliceride linoleice PEG 300; stearați de polietilenglicol și hidroxistearați de polietilenglicol, inclusiv stearat polioxil 8, stearat polioxil 40 și 12-hidroxistearat de polietilenglicol 15, sau o combinație a acestora; și opțional unul sau mai mulți lubrifianți descriși mai sus, unul sau mai mulți conservanți descriși mai sus, unul sau mai mulți stabilizatori descriși mai sus, unul sau mai mulți antioxidanți descriși mai sus și unul sau mai mulți modificatori de pH descriși mai sus.

Intr-o încă altă variantă de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției conțin unul sau mai mulți solvenți selectați dintre polietilenglicoli lichizi, inclusiv PEG 200, PEG 300 și PEG 400; trigliceride caprilice/caprice și propilenglicol dicaprilat/dicaprat, sau o combinație a acestora; una sau mai multe umpluturi selectate dintre amidon de porumb, amidon de porumb pregelatinizat și târâțe de proteine de soia, sau o combinație a acestora; una sau mai multe arome selectate dintre aromă naturală și/sau artificială de vită, pește sau pasăre, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți lianți selectați dintre polivinilpirolidonă, polivinilpirolidonă reticulată, polietilenglicoli de diverse mărci, inclusiv PEG 3350, PEG 4000 și PEG 6000; și copolimeri ai vinilpirolidonei și acetatului de vinil, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți agenți de umectare selectați dintre glicerol, propilenglicol și alcool cetilic, sau o combinație a acestora; și unul sau mai mulți agenți activi de suprafață selectați dintre esterii polioxietilensorbitanului cu acizii grași, esteri ai

5 sorbitanului inclusiv monooleat de sorbitan, polisorbitați inclusiv polisorbitat 20 și polisorbitat 80, derivați de polietilenglicol cu ulei de ricin, inclusiv ulei de ricin polioxil 35, ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 și ulei de ricin hidrogenat polioxil 60; gliceride caprilice/caprice PEG 300, gliceride caprilice/caprice PEG 400 și stearați de polietilenglicol și hidroxistearați de polietilenglicol, inclusiv
 10 stearat polioxil 8, stearat polioxil 40 și 12-hidroxistearat de polietilen glicol 15, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți lubrifianți selectați dintre polietilenglicoli de diversă greutate moleculară, inclusiv PEG 3350 și PEG 4000, uleiuri vegetale hidrogenate, ulei de ricin, o trigliceridă cu lanț mediu, inclusiv trigliceridecaprilice/caprice și esteri ai propilenglicolului cu acizii grași, sau o combinație a acestora; și opțional unul sau mai mulți conservanți descriși mai sus, unul sau mai
 15 mulți stabilizatori descriși mai sus, unul sau mai mulți antioxidanți descriși mai sus și unul sau mai mulți modificatori de pH descriși mai sus.

Intr-o altă variantă de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției conțin unul sau mai mulți solvenți selectați dintre polietilenglicoli lichizi, inclusiv PEG 300 și PEG 400; trigliceride caprilice/caprice și propilenglicol dicaprilat/dicaprat, sau o combinație a acestora; una sau mai multe umpluturi selectate
 15 dintre amidon de porumb, amidon de porumb pregelatinizat și tărate de proteine de soia, sau o combinație a acestora; una sau mai multe arome selectate dintre aromă naturală și/sau artificială de vită, pește sau pasăre, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți lianți selectați dintre polivinilpirolidonă și polietilenglicoli de diverse mărci, inclusiv PEG 3350, PEG 4000 și PEG 6000, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți agenți de umectare selectați dintre glicerol, propilenglicol și alcool cetilic, sau o combinație a acestora; și unul sau mai mulți surfactanți selectați
 20 dintre esteri ai sorbitanului, inclusiv monooleat de sorbitan, polisorbitați inclusiv polisorbitat 20 și polisorbitat 80, derivați de polietilenglicol cu ulei de ricin, inclusiv ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 și ulei de ricin hidrogenat polioxil 60; gliceride caprilice/caprice PEG 400 și stearați de polietilenglicol și hidroxistearați de polietilenglicol, inclusiv stearat polioxil 8, stearat polioxil 40 și
 25 12-hidroxistearat de polietilenglicol 15, sau o combinație a acestora; unul sau mai mulți lubrifianți selectați dintre polietilenglicoli de diversă greutate moleculară, inclusiv PEG 3350 și PEG 4000, trigliceride caprilice/caprice și esteri ai propilenglicolului cu acizii grași, sau o combinație a acestora; și opțional unul sau mai mulți conservanți descriși mai sus, unul sau mai mulți stabilizatori descriși mai sus, unul sau mai mulți antioxidanți descriși mai sus și unul sau mai mulți modificatori
 30 de pH descriși mai sus.

Intr-o încă altă variantă de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției conțin unul sau mai mulți solvenți selectați dintre polietilenglicoli lichizi, inclusiv PEG 300 și PEG 400; trigliceride caprilice/caprice și propilenglicol dicaprilat/dicaprat, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 1-20% (m/m) sau aproximativ 5-20% (m/m); una sau mai multe umpluturi selectate
 35 dintre amidon de porumb, amidon de porumb pregelatinizat și tărate de proteine de soia, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 30-60% (m/m) sau aproximativ 30-50% (m/m); una sau mai multe arome selectată dintre aromă naturală și/sau artificială de vită, pește sau pasăre, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 10-30% (m/m) sau aproximativ 15-25% (m/m); unul sau mai mulți lianți selectați dintre polivinilpirolidonă și polietilenglicoli de diverse mărci, inclusiv PEG 3350, PEG 4000 și PEG 6000, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 1-10% (m/m) sau aproximativ 5-15% (m/m); unul sau mai mulți agenți de umectare selectați dintre glicerol și propilenglicol, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 1-15% (m/m) sau aproximativ 5-15% (m/m); și unul sau mai mulți agenți activi de suprafață selectați dintre esteri ai sorbitanului, inclusiv monooleat de sorbitan, polisorbitați, inclusiv
 40 polisorbitat 20 și polisorbitat 80, derivați de polietilenglicol cu ulei de ricin, inclusiv ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 și ulei de ricin hidrogenat polioxil 60; gliceride caprilice/caprice PEG 400 și stearați de polietilenglicol și hidroxistearați de polietilenglicol, inclusiv stearat polioxil 8, stearat polioxil 40 și 12-hidroxistearat de polietilenglicol 15, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 1-5% (m/m) sau aproximativ 5-10% (m/m); unul sau mai mulți lubrifianți selectați
 45 dintre polietilenglicoli de diversă greutate moleculară, inclusiv PEG 3350 și PEG 4000, trigliceride caprilice/caprice și esteri ai propilenglicolului cu acizi grași, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 1-10% (m/m) sau aproximativ 1-5% (m/m); și opțional unul sau mai mulți conservanți descriși mai sus, unul sau mai mulți stabilizatori descriși mai sus, unul sau mai mulți antioxidanți descriși mai sus și unul sau mai mulți modificatori de pH descriși mai sus.

55 Intr-o altă variantă de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției conțin unul sau mai mulți solvenți selectați dintre polietilenglicoli lichizi, inclusiv PEG 300 și PEG 400; și trigliceride caprilice/caprice, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 5-20% (m/m); una sau mai multe umpluturi selectate dintre amidon de porumb, amidon pregelatinizat de porumb și tărate de proteine de soia, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 30-50%

(m/m); una sau mai multe arome selectate dintre aromă naturală și/sau artificială de vită, pește sau pasăre, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 15-25% (m/m); unul sau mai mulți lianți selectați dintre polivinilpirolidonă și polietilenglicoli de diverse mărci, inclusiv PEG 3350, PEG 4000 și PEG 6000, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 5-15% (m/m); unul sau mai mulți agenți de umectare selectați dintre glicerol și propilenglicol, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 5-15% (m/m); și unul sau mai mulți agenți activi de suprafață selectați dintre polisorbati, inclusiv polisorbit 20 și polisorbit 80, derivați de polietilenglicol cu ulei de ricin, inclusiv ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 și ulei de ricin hidrogenat polioxil 60; gliceride caprilice/caprice PEG 400 și stearați de polietilenglicol și hidroxistearați de polietilenglicol, inclusiv stearat polioxil 8, stearat polioxil 40 și 12-hidroxistearat de polietilenglicol 15, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 1-5% (m/m) sau aproximativ 5-10% (m/m); unul sau mai mulți lubrifianți selectați dintre polietilenglicoli de diversă greutate moleculară, inclusiv PEG 3350 și PEG 4000 și trigliceride caprilice/caprice, sau o combinație a acestora, la o concentrație de aproximativ 1-5% (m/m); și opțional unul sau mai mulți conservanți descriși mai sus, unul sau mai mulți stabilizatori descriși mai sus, unul sau mai mulți antioxidanți descriși mai sus și unul sau mai mulți modificatori de pH descriși mai sus.

Intr-o altă variantă de realizare, compozițiile orale de uz veterinar ale invenției sunt sub formă de tabletă masticabilă. Compozițiile tabletate vor conține o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică descris aici, și în mod tipic o aromă, un agent de umplutură, un lubrifiant și un agent de fluiditate. Opțional, tabletele inventive pot conține suplimentar cel puțin unul din următoarele ingrediente: coloranți, lianți, antioxidanți, agenți de dezintegrare sau conservanți. Mai mult decât atât, într-o variantă alternativă de realizare invenția prevede tablete care sunt acoperite. Tabletele inventive sunt preparate în conformitate cu metodele convenționale din domeniu, cum ar fi procedeele de granulare umedă și uscată.

Multe dintre ingredientele pentru tabletă includ pe cele prevăzute în formulările masticabile moi descrise mai sus. În ceea ce privește materialele de umplutură (sau diluanți), tabletele inventive contemplă toate materialele de umplutură care sunt cunoscute în domeniul tabletelor. Exemplele nelimitative de materiale de umplutură includ lactoză anhidră, lactoză hidratată, lactoză pulverizată uscată, maltoză cristalină și maltodextrine.

Agenții de fluiditate sau agenții de alunecare sunt de asemenea bine cunoscuți în domeniu și includ, de exemplu, dioxid de siliciu (CARBOSIL) sau silicagel (SYLOID), talc, amidon, calciu, stearat, stearat de magneziu, silicat de magneziu și aluminiu (NEUSILIN). Cantitățile de agenți de fluiditate sunt determinate cu ușurință de către un practician în domeniu și includ pentru utilizare circa 0,01 până la circa 25%, pe baza greutății totale a compoziției. Exemplele nelimitative de lubrifianți pentru tablete includ stearat de magneziu și calciu și acid stearic. Din nou, diferiți lubrifianți sunt bine cunoscuți pentru un practician în acest domeniu, precum și sumele acestor compuși. Intervalele includ de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 20% (m/m).

În diverse exemple de realizare, compozițiile orale ale invenției pot fi acoperite. Se poate utiliza orice acoperire adecvată. Într-un exemplu de realizare, o acoperire este aleasă care nu va interfera cu un aditiv. Intr-o altă variantă de realizare, un aditiv este ales care poate modifica timpul de digestie a aditivului(ilor), controlând prin aceasta cel puțin parțial eliberarea aditivului(ilor). Acoperirile adecvate includ, dar nu sunt limitate la, și poate fi orice înveliș acceptabil farmaceutic, și/sau acceptabil neutraceutic, așa cum este obișnuit în stadiul tehnicii (polimeri, monomeri). Se poate face referință la brevetul US 6498153, încorporat aici prin referință, la Cady et al. pentru o listă de polimeri care pot funcționa ca acoperiri.

În alte exemple de realizare, acoperirile pentru formulările orale de uz veterinar includ gelatină, gliceril behenat, unt de coca și ceara de albine. Alte acoperiri ar fi cunoscute unui practician în acest domeniu. Acoperirile pentru tablete includ acoperiri de zahăr, cum ar fi acoperiri de etanșare, subacoperiri și acoperiri de sirop, precum și acoperiri peliculogene, cum ar fi acoperiri pan-turnate și acoperiri pan-pulverizate. După cum este bine cunoscut unui practician în acest domeniu, acoperirile conțin componente suplimentare, cum ar fi solvenți, plastifianți, coloranți, materiale de umplutură, pulberi inorganice fine și agenți peliculogeni.

Metoda de fabricare

Rumegăturile moi ale invenției sunt preparate prin amestecarea ingredientului(elor) activ(e) cu excipienți inactivi într-un mixer și amestecarea componentelor pentru a obține un amestec sub formă de pastă în care ingredientul(ele) activ(e) sunt distribuite în mod omogen. Amestecul sub formă de pastă obținut este apoi format în unități de dozare masticabile moi de diferite dimensiuni pentru animale de diferite dimensiuni.

Intr-o variantă de realizare, procesul de fabricare a rumegăturilor moi nu va include adăugarea apei, cu toate că pot exista unele cantități de apă inclusă cu anumite componente utilizate. Se știe că prezența cantităților considerabile de apă în compozițiile de uz veterinar afectează stabilitatea unor agenți activi. Astfel, în anumite variante de realizare a invenției apă nu va fi adăugată la compoziția

5 în care se utilizează agenți și/sau excipienți activi care sunt predispuși la degradare în prezența apei.
Temperatura la care compozițiile masticabile moi de uz veterinar, conform invenției, sunt preparate depinde de cerințele de stabilitate a componentelor active și inactive ale compozițiilor. În anumite cazuri în care ingrediente care nu sunt sensibile la temperatură sunt utilizate, temperaturile de prelucrare mai înalte pot fi tolerate. Cu toate acestea, atunci când ingrediente active și inactive
10 care sunt sensibile la temperatură sunt utilizate, procesul poate fi adaptat pentru a funcționa la un interval de temperatură care nu va afecta în mod negativ stabilitatea compoziției. În unele exemple de realizare, procesul nu va adăuga preferabil cantități semnificative de căldură în timpul oricărei etape de prelucrare, pentru a evita o posibilă degradare a oricărei dintre componentele compoziției. Astfel, în unele exemple de realizare, oricare etapă a procesului poate fi acționată astfel încât
15 temperatura medie a amestecului nu crește mai mult de aproximativ 20°C peste temperatura camerei (temperatura camerei va fi considerată 20-25°C). În alte exemple de realizare, procesul va fi realizat astfel încât temperatura medie a amestecului să nu crească mai mult de aproximativ 15°C, mai mult de aproximativ 10°C sau mai mult de aproximativ 5°C peste temperatura camerei. Intr-o altă variantă de realizare, procesul poate fi realizat astfel încât temperatura medie a amestecului să nu
20 crească mai mult de aproximativ 3°C peste temperatura camerei. În unele exemple de realizare, temperatura dorită poate fi menținută prin utilizarea unor dispozitive de răcire. În alte exemple de realizare, temperatura dorită poate fi menținută prin utilizarea unui echipament care nu produce suficientă căldură pentru a menține temperatura necesară a amestecului în timpul prelucrării.

Intr-o variantă de realizare, ingredientele active și inactive pentru rumegăturile moi ale invenției
25 sunt adăugate într-un vas de amestecare, cum ar fi un mixer planetar sau planetar dublu sau un mixer orizontal capabil de amestecare a materialului și turnare a acestuia pe partea laterală a vaselor de amestecare. Această acțiune permite ca ingredientele să fie bine și consecvent amestecate, fără aplicarea căldurii sau adăugarea apei cu grad farmaceutic de calitate la amestec.

Mixerele orizontale conțin, în general, o cameră de amestecare, un arbore de amestecare
30 orizontală alungit care se rotește și o pluralitate de organe de amestecare care depind în general perpendicular de arborele orizontal de amestecare ca să se rotească în jurul interiorului camerei (a se vedea, de exemplu, Brevetul US 5735603, a cărui descriere este încorporată aici prin această referință). Organele de amestecare sunt configurate și dimensionate în funcție de necesități pentru procesul de amestecare ca să urmeze forma pereților camerei în timpul rotirii pentru amestecarea
35 corespunzătoare a tuturor materialelor prezente. Unele astfel de camere de amestec sunt în formă cilindrică, în timp ce altele sunt în formă de jgheab, cum ar fi mixerele, care sunt de obicei prevăzute în domeniu ca mixere cu două brațe sau mixere cu spirală în panglică.

Intr-un exemplu de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției pot fi formate din amestec în stare de pastă prin orice tehnici de formare adecvate cunoscute în domeniu, incluzând
40 formarea de mână. Un specialist în domeniu va înțelege că, odată se amestecul în stare de pastă omogen având proprietățile necesare este preparat unitățile de dozare individuale de diferite dimensiuni pot fi formate prin cântărirea cantității necesare de amestec în stare de pastă și formarea compozițiilor masticabile moi cu mâna sau utilizarea altor tehnici de turnare cunoscute în domeniu. Intr-un exemplu de realizare, amestecul în stare de pastă este extrudat pentru a forma formele
45 medicamentoase masticabile moi. Intr-un alt exemplu de realizare, formele medicamentoase masticabile moi sunt formate folosind o mașină de formare. O varietate de echipamente de formare pot fi utilizate în invenție, inclusiv mașini de formare construite pentru a fi utilizate în producerea produselor alimentare turnate, cum ar fi pateuri cu hamburgeri pre-formate și nugete de pui. De exemplu, mașinile de formare descrise în brevetele US 3486186; 3887964; 3952478; 4054967;
50 4097961; 4182003; 4334339; 4338702; 4343068; 4356595; 4372008; 4523520; 4535505; 4597135; 4608731; 4622717; 4697308; 4768941; 4780931; 4818446; 4821376; 4872241; 4975039; 4996743; 5021025; 5022888; 5165218; 5655436; 5980228 și 7780931 (ale căror descrieri sunt încorporate aici prin referință) sunt reprezentative pentru echipamentul de formare care poate fi utilizat în invenție.

55 Intr-o variantă de realizare, echipamentul de formare care nu aplică căldura de compresie la amestecul de mestecat poate fi utilizat. Exemplele nelimitative de mașini de formare includ pe cele fabricate de Nutec Manufacturing, inclusiv modelul nr. 710, 720, 745, 750 și 760; și cele fabricate de Formax Corporation, inclusiv VerTex 1000, NovaMax 500, Maxum 700, Ultra 26, F-19, F-400 și F-6. Ordinea de amestecare a componentelor nu este critică și diferite scheme de prelucrare pot fi

utilizate pentru a forma amestecul în stare de pastă înainte de formarea unităților medicamentoase de mestecare moi. În unele exemple de realizare, ingredientul(ele) activ(e) și, eventual, unele componente inactive, cum ar fi conservanți sau antioxidanți poate fi mai întâi dizolvat într-un solvent(ți) înainte de amestecarea cu alte componente inactive ale compoziției într-un blender, pentru a forma un amestec în stare de pastă. Componentele lichide pot fi adăugate la o rată controlată pentru a se asigura omogenitatea amestecului. Alternativ, ingredientul(ele) activ(e) poate fi amestecat în stare uscată (în stare solidă) cu celelalte componente inactive într-un blender și componente lichide pot fi adăugate la amestecul uscat cu amestecare suplimentară pentru a forma un amestec în stare de pastă uniform. Într-un încă alt exemplu de realizare, componentele lichide ale invenției pot fi introduse mai întâi în blender și componentele uscate, inclusiv agentul(ții) activ(i) pot fi adăugate la lichid cu amestecare suplimentară pentru a forma un amestec în stare de pastă uniform.

Metode de tratament

Intr-un alt aspect al invenției, o metodă pentru prevenirea și/sau tratarea unei infestări și/sau infecții parazitare la un animal este prevăzută, care cuprinde administrarea la animal a unei compoziții orale de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică împreună cu un purtător acceptabil farmaceutic la un animal. Într-un exemplu de realizare, compozițiile conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină. Într-o altă variantă de realizare, compozițiile pot include unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică, unul sau mai mulți compuși spinosini sau spinosoizi, unul sau mai mulți agenți de benzimidazol, inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel; sau agenți activi din alte clase, inclusiv levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți agenți activi neonicotinoizi, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Într-o încă altă variantă de realizare, compozițiile pot include cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini și/sau spinosoizi, unul sau mai mulți compuși active de benzimidazol, inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazolul, albendazol, triclabendazol și febantel; sau agenți activi din alte clase, inclusiv levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți agenți activi neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

Intr-un exemplu de realizare, compoziția orală de uz veterinar este o compoziție masticabilă moale. Intr-o altă variantă de realizare, compoziția orală de uz veterinar este o compoziție masticabilă tabletată.

Metodele și utilizările invenției cuprind administrarea a oricăreia dintre compozițiile invenției descrise aici la un animal care necesită aceasta. S-a descoperit că compozițiile invenției prezintă eficacitate de lungă durată împotriva ectoparaziților (de exemplu, puricii și căpușele) și/sau endoparaziților cu un debut foarte rapid de acțiune, astfel cum este descris mai sus. Mai mult decât atât, s-a descoperit că administrarea agenților activi din compozițiile orale inventive ale invenției furnizează un nivel foarte înalt de biodisponibilitate a agentului activ după administrarea orală la animal. Astfel, în funcție de agentul activ inclus în compoziții, invenția prevede metode și utilizări pentru tratamentul și prevenirea infecțiilor endoparazitare și/sau infestărilor ectoparazitare la un animal, care cuprind administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție orală a invenției la animal.

Intr-o varianta de realizare pentru tratamentul împotriva ectoparaziților, ectoparazitul este una sau mai multe insecte sau arahnide inclusiv cele din genurile *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Ryalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Gasterophilus*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Cochliomyia*, *Chrysomya*, *Damalinea*, *Linognathus*, *Haematopi*, *Solenopotes*, *Trichodectes* și *Felicola*.

Intr-o altă variantă de realizare pentru tratamentul împotriva ectoparaziților, ectoparazitul este de la genurile *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* și/sau *Boophilus*. Ectoparaziții tratați includ, dar nu se limitează la purici, căpușe, acarieni, țânțari, muște, păduchi, musca de carne și combinații ale acestora. Exemplele specifice includ, dar nu sunt limitate la, puricii de câine și de pisică (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. și alții asemenea), căpușe (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp., *Haemaphysalis* sp., și altele asemenea) și acarieni (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp., *Cheyletiella* sp., și alții asemenea), păduchi (*Trichodectes* sp., *Felicola* sp., *Linognathus* sp., și alții asemenea), țânțari (*Aedes* sp., *Culex* sp.,

Anopheles sp., și alții asemenea) și muște (*Hematobia* sp. inclusiv *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. inclusiv *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp. și altele asemenea).

Exemplele suplimentare de ectoparaziți includ, dar nu se limitează la genul de căpușă *Boophilus*, în special cele din speciile *microplus* (căpușe boofilus), *decoloratus* și *annulatus*; miază, cum ar fi *Dermatobia hominis* (cunoscută sub numele de Berne în Brazilia) și *Cochliomyia hominivorax* (musca de cadavre); miază de oaie, cum ar fi *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (cunoscute sub numele de blowfly strike în Australia, Noua Zeelandă și Africa de Sud) și *Gasterophilus* la cai. Muștele propriu-zise, și anume cele ale căror adulți constituie parazitul, cum ar fi *Haematobia irritans* (horn fly) și *Stomoxys calcitrans* (musca de grajd); păduchi cum ar fi *Linognathus vituli*, etc.; și acarieni cum ar fi *Sarcoptes scabiei* și *Psoroptes ovis*. Lista de mai sus nu este completă și alți ectoparaziți sunt bine cunoscuți în domeniu ca fiind dăunători pentru animale și oameni. Aceștea includ, de exemplu, larvele dipteran migratoare.

În unele exemple de realizare a invenției, compoziția poate fi de asemenea utilizat pentru a trata animalele de infestări endoparazitare, cum ar fi cele compuse din helminți selectați din grupul care constă din *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Ancicator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* și *Trichostrongylus*, printre altele.

Intr-un exemplu de realizare, invenția se referă la metode pentru tratamentul și prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la animale (fie sălbatice sau domestice), inclusiv vite și animale de companie, cum ar fi pisici, câini, cai, păsări inclusiv găini, oi, capre, porci, curcani și vite cornute, cu scopul de a salva aceste gazde de paraziți întâlniți în mod obișnuit la aceste animale.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la metode pentru tratamentul și/sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la animalele de companie, inclusiv, dar nu limitat la, pisici și câini. Unele metode și compoziții ale invenției care cuprind agenți activi de izoxazolină sunt deosebit de eficiente pentru prevenirea sau tratarea infestărilor parazitare a pisicilor și câinilor cu purici și căpușe sau alți ectoparaziți.

Intr-o altă variantă de realizare, metodele și compozițiile invenției sunt utilizate pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la bovine sau ovine. La tratarea animalelor domestice, cum ar fi bovinele sau ovinele, metodele și compozițiile invenției care cuprind un agent activ de izoxazolină sunt deosebit de eficace împotriva *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*, *irritans* *Haematobia* (horn fly), *Stomoxys calcitrans* (musca de grajd) și miazelor la ovine, cum ar fi *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (cunoscute sub denumirea blowfly strike în Australia, Noua Zeelandă și Africa de Sud).

Intr-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru prevenirea și/sau tratarea unei infestări și/sau infecții parazitare la un animal care cuprinde administrarea la animal a unei compoziții masticabile moi de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu o cantitate eficientă de cel puțin un al doilea agent activ într-un purtător acceptabil farmaceutic. Oricare dintre agenții activi suplimentari descriși mai sus pot fi combinați cu agentul activ de izoxazolină în compozițiile masticabile moi de uz veterinar.

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la o metodă pentru prevenirea și/sau tratarea unei infecții endoparazitare la un animal care cuprinde administrarea la animal a unei compoziții masticabile moi de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de un agent activ cu acțiune sistemică, care este activ împotriva paraziților interni, inclusiv una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, inclusiv tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol și febantel; sau antihelmintice din alte clase, inclusiv levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora. Metodele invenției pentru tratamentul și/sau prevenirea endoparaziților sunt eficiente împotriva nematodelor parazitare, (inclusiv ascarizi, anchilostome, tricocefali și alții), și/sau *Dirofilaria immitis* (nematod parazitar cardiac).

Intr-o altă variantă de realizare, invenția se referă la o metodă pentru prevenirea și/sau tratarea unei infecții endoparazitare la un animal care cuprinde administrarea la animal a unei compoziții v masticabile moi de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de una sau mai multe lactone macrociclice inclusiv, dar nu limitat la, abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, ML-1694554 și milbemicină incluzând, dar fără a se limita la, milbemectină, milbemicină D, milbemicină A₃, milbemicină A₄, oximă de milbemicină, moxidectină și nemadectină. Într-o altă variantă de realizare, metoda cuprinde administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție masticabilă moale care conține una

sau mai multe dintre abamectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, doramectină sau selamectină. Într-o altă variantă de realizare, metoda cuprinde administrarea unei cantități eficiente dintr-o compoziție masticabilă moale care conține ivermectină, milbamectină, oximă de milbamectină sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

5 Într-o variantă de realizare a invenției, metodele și utilizările invenției care cuprind una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetoneitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o
10 combinație a acestora, în compoziții vor oferi o eficacitate de cel puțin circa 90% împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*). În alt exemplu de realizare, metodele și utilizările invenției cuprind un agent activ, care este activ împotriva paraziților interni, inclusiv, dar nu limitat la, una sau mai multe lactone macrociclice, vor oferi o eficacitate de cel puțin 95% împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*). Într-o altă variantă de
15 realizare, metodele și utilizările invenției vor oferi o eficacitate de până la 100% împotriva *Dirofilaria immitis* (nematode cardiace).

 În unele exemple de realizare, combinația de anumiți agenți activi cu un agent activ de izoxazolină va extinde sfera de acoperire a metodei în funcție de activitatea biologică a agentului activ suplimentar. De exemplu, se are în vedere faptul că combinația de agent activ de izoxazolină
20 cu unul sau mai mulți agenți activi care sunt activi împotriva paraziților interni, cum ar fi nematode parazite, (inclusiv ascarizi, anchilostome, tricocefali și alții) și/sau *Dirofilaria immitis* (nematode cardiace) va oferi un tratament și/sau protecție împotriva paraziților interni, cât și a paraziților externi (de exemplu, purici și căpușe, etc). Astfel, invenția prevede o metodă pentru tratamentul și/sau prevenirea unei infestări ectoparazitare și a unei infecții endoparazitare, care cuprinde
25 administrarea la animal în nevoie o compoziție masticabilă moale de uz veterinar conținând cel puțin un compus izoxazolină în combinație cu cel puțin un compus care este activ împotriva paraziților interni.

 Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratarea și/sau prevenirea unei infestări endoparazitare și a unei infecții ectoparazitare la un animal care cuprinde administrarea
30 unei compoziții masticabile moi de uz veterinar care conține o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ de izoxazolină, împreună cu o cantitate eficientă de cel puțin un agent activ de lactonă macrociclică. În unele exemple de realizare, compoziția poate conține cel puțin un compus izoxazolină în combinație cu abamectină, dimadectină, doramectină, emamectină, eprinomectină, ivermectină, latidectină, lepimectină, selamectină, ML-1694554 și milbamectină, inclusiv, dar nu
35 limitat la, milbamectină, milbamectină D, milbamectină A₃, milbamectină A₄, oximă de milbamectină, moxidectină sau nemadectină, sau o combinație a acestora.

 Într-un alt exemplu de realizare, invenția prevede metode și utilizări pentru tratamentul și/sau prevenirea unei infestări și infecții endoparazitare în care compoziția administrată conține cel puțin
40 un agent activ de izoxazolină în combinație cu una sau mai multe lactone macrociclice și unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosizi, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetoneitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o
 combinație a acestora.

45 Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la metode și utilizări pentru tratamentul și prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la animale (fie sălbatice sau domestice), inclusiv animale domestice și animale de companie, cum ar fi pisici, câini, cai, păsări inclusiv găini, oi, capre, porci, curcani și vite cornute, cu scopul de a salva aceste gazde de paraziți care se întâlnesc în mod obișnuit la aceste animale.

50 Într-o altă variantă de realizare, invenția se referă la metode și utilizări pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor și infestărilor parazitare la animale de companie, inclusiv, dar nu limitat la, pisici și câini.

 Compozițiile invenției sunt administrate în cantități eficiente parazitocidal care sunt adecvate pentru controlul parazitului în cauză în măsura dorită, astfel cum este descris aici.

55 În unele exemple de realizare pentru metodele care cuprind un agent activ de izoxazolină, o doză de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 100 mg per kg de greutate corporală a agentului activ de izoxazolină administrat ca o doză unică sau în doze divizate pe o perioadă de 1 până la 5 zile va fi satisfăcătoare, dar, desigur, pot exista cazuri în care sunt indicate intervale mai mari sau mai mici de dozare, și astfel sunt în domeniul de aplicare a acestei invenții. Mai tipic, doza de agent activ de

izoxazolină poate fi între aproximativ 0,1 și aproximativ 50 mg per kg, aproximativ 0,1 până la aproximativ 25 mg/kg sau aproximativ 0,1 până la aproximativ 10 mg/kg de greutate corporală. Într-un exemplu de realizare, doza de agent activ de izoxazolină administrată va fi de aproximativ 0,1 până la aproximativ 5 mg/kg sau aproximativ 1 până la aproximativ 5 mg/kg de greutate corporală.

5 Într-o altă variantă de realizare pentru compoziții de lungă durată, compozițiile vor conține o doză de aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg dintr-un agent activ de izoxazolină. Mai caracteristic, compozițiile cu doză mai mare vor conține o doză de aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg sau aproximativ 10 mg/kg până la aproximativ 30 mg/kg dintr-un agent activ de izoxazolină. Într-un exemplu de realizare, compozițiile cu doză mai mare vor conține o doză de

10 aproximativ 15 mg/kg până la aproximativ 25 mg/kg per greutate corporală a unui agent activ de izoxazolină. Este de competența specialistului în domeniu să determine o anumită schemă de tratament pentru o anumită gazdă și parazit.

În diverse alte variante de realizare a invenției, metodele și utilizările invenției vor include administrarea unei compoziții masticabile moi de uz veterinar conținând agenți activi cu acțiune sistemică care sunt activi împotriva paraziților interni (endoparaziticizi), inclusiv, dar nu limitat la,

15 una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, un benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetoneitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație de a acestora.

În general, agentul activ care este activ împotriva paraziților interni poate fi inclus în compoziție pentru a furniza o doză de aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg sau aproximativ

20 0,5 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg de greutate corporală a animalului. În alte variante de realizare, agentul activ endoparaziticid va fi în mod tipic prezent într-o cantitate suficientă pentru a furniza o doză de aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 30 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg

25 până la aproximativ 20 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg sau aproximativ 0,5 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg per greutate corporală a animalului.

În anumite exemple de realizare a invenției, în care agentul activ endoparaziticid este un compus foarte puternic, cum ar fi o lactonă macrociclică, agentul activ va fi prezent într-o concentrație de a

30 furniza o doză de aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 5 mg/kg, aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 0,1 mg/kg sau aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 0,01 mg/kg. În încă alte variante de realizare, agentul activ este prezent într-o cantitate suficientă pentru a furniza o doză de aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 2 mg/kg sau aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg per greutate corporală a animalului. În încă alte variante de realizare, agentul

35 activ poate fi prezent într-o cantitate pentru a furniza o doză de aproximativ 1 μg/kg până la aproximativ 200 mg/kg sau aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg greutate corporală a animalului.

Într-un exemplu de realizare a invenției, metodele și utilizările invenției care cuprind un agent activ de izoxazolină asigură protecție de cel puțin 90% eficacitate împotriva puricilor (*C. felis*) timp

40 de cel puțin 30 de zile sau cel puțin 36 de zile astfel cum este măsurată față de grupurile de control netratate cu metodele descrise în exemple. Într-o altă variantă de realizare, compozițiile masticabile moi ale invenției asigură cel puțin 90% eficacitate împotriva puricilor timp de cel puțin 44 zile sau de cel puțin 58 de zile.

În anumite exemple de realizare a invenției, metode și utilizări care cuprind un agent activ de izoxazolină sunt prevăzute care asigură un nivel ridicat de eficacitate împotriva puricilor pentru

45 perioade de timp mai mari de 60 de zile. De exemplu, într-un exemplu de realizare, compozițiile invenției oferă o eficacitate de cel puțin 90% împotriva puricilor pentru cel puțin 72 de zile. În alte exemple de realizare, compozițiile invenției oferă o eficacitate de cel puțin 90% împotriva puricilor timp de cel puțin 79 de zile, cel puțin 86 de zile sau chiar cel puțin 93 de zile. În încă alte exemple

50 de realizare, compozițiile orale cu durată foarte îndelungată ale invenției asigură o eficacitate de cel puțin 90% împotriva puricilor pentru cel puțin aproximativ 100 de zile, cel puțin aproximativ 107 zile sau chiar cel puțin aproximativ 114 zile.

Într-o altă variantă de realizare, metodele și utilizările invenției care cuprind un agent activ de izoxazolină asigură o eficacitate de cel puțin circa 95% împotriva puricilor (*C. felis*) timp de cel

55 puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile. Într-o altă variantă de realizare, metodele și utilizările invenției oferă o eficacitate de cel puțin circa 95% împotriva puricilor pentru cel puțin circa 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile sau cel puțin aproximativ 72 de zile. În încă alte variante de realizare, metodele și utilizările invenției oferă o eficacitate de cel puțin circa 95% împotriva puricilor timp de cel puțin 79 de zile, cel puțin aproximativ 86 de zile sau chiar

aproximativ 93 de zile sau mai mult. De exemplu, metodele și utilizările invenției, în care compoziții care conțin doze mai mari de agent activ de izoxazolină sunt administrate pot oferi o eficacitate de cel puțin circa 95% împotriva puricilor pentru cel puțin aproximativ 100 de zile sau chiar cel puțin aproximativ 107 zile sau mai mult.

5 Intr-o altă variantă de realizare a invenției, metodele și utilizările invenției care cuprind administrarea unei compoziții care conține un agent activ de izoxazolină oferă aproximativ 100% eficacitate împotriva puricilor timp de cel puțin circa 23 de zile, cel puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile. În încă alte variante de realizare, metodele și utilizările invenției
10 oferă o eficacitate de aproximativ 100% împotriva puricilor timp de cel puțin circa 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile sau cel puțin aproximativ 72 de zile.

Intr-un alt exemplu de realizare a invenției, metodele și utilizările invenției care cuprind administrarea unei compoziții orale care conține un agent activ de izoxazolină oferă o eficacitate de cel puțin circa 90% împotriva căpușelor (incluzând, dar nu limitat la, *Dermacentor*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes holocyclus*)
15 și *Ixodes holocyclus*) timp de cel puțin 23 de zile. Mai caracteristic, compozițiile vor oferi o eficacitate de cel puțin circa 90% împotriva căpușelor timp de cel puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile. Într-o altă variantă de realizare, metodele și utilizările invenției vor oferi o eficacitate de cel puțin aproximativ 95%, timp de cel puțin aproximativ 23 de zile, cel puțin aproximativ 30 de zile sau cel puțin aproximativ 36 de zile.

20 În unele exemple de realizare, metodele și utilizările invenției care cuprind administrarea unei compoziții care include un agent activ de izoxazolină oferă o eficacitate împotriva căpușelor de cel puțin aproximativ 90% timp de cel puțin 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile sau cel puțin aproximativ 72 de zile. În alte exemple de realizare, metodele și utilizările invenției oferă o eficacitate împotriva căpușelor de cel puțin aproximativ 90% pentru cel puțin circa 79 de zile, cel
25 puțin aproximativ 86 de zile sau cel puțin aproximativ 93 de zile. În alte exemple de realizare, metodele și utilizările invenției oferă o eficacitate împotriva căpușelor de cel puțin aproximativ 95% pentru cel puțin circa 44 de zile, cel puțin aproximativ 58 de zile, cel puțin aproximativ 72 de zile sau chiar cel puțin aproximativ 79 de zile. În anumite alte exemple de realizare, metodele și utilizările invenției cu doze mai mari de agent activ de izoxazolină pot oferi o eficiență împotriva
30 căpușelor de cel puțin 90%, cel puțin 95% sau chiar 100% pentru cel puțin aproximativ 100 de zile sau chiar de cel puțin aproximativ 107 zile, în funcție de speciile de căpușe. Acest nivel foarte ridicat de eficacitate împotriva căpușelor pentru astfel de perioade lungi de timp de la o formă medicamentoasă orală este izbitoare și fără prioritate în formele medicamentoase orale cu eliberare imediată. Mai mult, metodele și utilizările invenției sunt surprinzător de eficiente împotriva căpușelor
35 greu de controlat, inclusiv *Amblyomma americanum* și altele.

Intr-o altă variantă de realizare a invenției, metodele și utilizările invenției, care cuprind o combinație a unui agent activ de izoxazolină în combinație cu un agent activ de lactonă macrocică vor oferi o eficacitate de cel puțin circa 90% împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*) controlând în același timp
40 ectoparaziții (de exemplu, puricii și căpușele) cu un nivel ridicat de eficacitate, astfel cum este descris mai sus. În altă variantă de realizare, metodele și utilizările invenției care cuprind un agent activ de izoxazolină în combinație cu o lactonă macrocică vor oferi o eficacitate de cel puțin 95% împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*). Intr-o altă variantă de realizare, metodele și utilizările invenției vor oferi o
45 eficacitate de până la 100% împotriva *Dirofilaria immitis* (nematode cardiace) nimicind în același timp puricii și căpușele cu un nivel ridicat de eficacitate (vezi mai sus). Astfel, administrarea compozițiilor masticabile moi conform invenției previne infecția cu nematode cardiace și controlul infecțiilor cu endoparaziți controlând în același timp ectoparaziții (de exemplu, puricii și căpușele).

Intr-un alt exemplu de realizare, metodele și utilizările invenției, care cuprind cel puțin un agent
50 activ endoparaziticid cu acțiune sistemică, cu sau fără un agent activ de izoxazolină, inclusiv unul sau mai multe lactone macrocice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți
55 agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, vor oferi o eficacitate de cel puțin aproximativ 90% împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*). Intr-un alt exemplu de realizare, metodele și utilizările invenției, care cuprind cel puțin un agent activ endoparaziticid cu acțiune sistemică care include una sau mai multe lactone macrocice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel,

closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora, cu sau fără un agent activ de izoxazolină, vor oferi o eficacitate de cel puțin 95 % împotriva ascarizilor (*Toxocara canis*), tricocefalilor (*Trichuris vulpis*) sau anchilostomelor (*Ancylostoma caninum*). Intr-un încă alt exemplu de realizare, metodele și utilizările invenției care cuprind administrarea unei compoziții masticabile moi care include unul sau mai mulți agenți activi de lactonă macrociclică în combinație cu un agent activ de izoxazolină vor oferi o eficacitate de până la 100% împotriva *Dirofilaria immitis* (dirofilarioza cardiacă) controlând în același timp puricii și căpușele cu un nivel ridicat de eficacitate (vezi mai sus).

Prin „tratare” sau „a trata” sau „tratament” se înțelege aplicarea sau administrarea unei compoziții a invenției la un animal care are o parazitoză pentru eradicarea parazitului sau reducerea numărului de paraziți care au infestat animalul care urmează tratamentul. Se remarcă faptul că compozițiile invenției pot fi utilizate pentru a preveni și a controla astfel de parazitoze.

Compozițiile sunt administrate în cantități parazitocidale eficiente care sunt adecvate pentru a controla parazitul în cauză în măsura dorită, astfel cum este descris mai jos. În fiecare aspect al invenției, compoziții și compozițiile invenției pot fi aplicate împotriva unui singur dăunătorilor sau combinații ale acestora.

Compozițiile invenției pot fi administrate în mod continuu, pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau infestațiilor parazitare. În acest fel, compozițiile invenției livrează o cantitate eficientă de compuși activi la animal care necesită aceasta pentru a controla paraziții țintă.

EXEMPLE

Invenția este descrisă în continuare prin următoarele exemple nelimitative care ilustrează suplimentar invenția, și nu intenționează, nici nu trebuie să fie interpretate să, limiteze domeniul de aplicare al invenției.

Rumegăturile moi care conțin agentul activ izoxazolinic 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamida (Compusul A) ca un compus izoxazolinic reprezentativ singur și în combinație cu o lactonă macrociclică s-au preparat cu o varietate de excipienți inactivi și evaluate pentru eficacitatea de a controla endoparaziții și ectoparaziții la pisici și câini. În plus, compozițiile masticabile moi conținând una sau mai multe antiparazitice care sunt active împotriva endoparaziților au fost preparate și evaluate pentru eficacitatea împotriva diferiților paraziți interni.

Exemplul 1: Prepararea formulărilor masticabile moi de uz veterinar

Formularea masticabilă moale din Tabelul 1a fost preparată prin următorul procedeu:

agent(ii) activ(i) și sorbat de potasiu (dacă este prezent) s-au dizolvat în cantitatea corespunzătoare de solvent prin amestecare la temperatura ambiantă. Intr-un blender, materialele umplutură (de exemplu, tărâțe de proteine de soia și/sau amidon) sunt amestecate la temperatura ambiantă, apoi celelalte componente inactivă și soluția preparată preliminar de agent(ii) activ(i) și sorbat de potasiu (dacă este prezent) sunt adăugate la amestec. Amestecul este agitat în continuare până se formează un amestec în stare de pastă bine amestecat.

Amestecul în stare de pastă este apoi format în unități de doze imasticabile moi individuale cu dimensiuni nominale de 0,5 g, 1 g și 4 g. Formulările din Tabelele 2-24 pot fi preparate prin procedee similare. În tabelele de mai jos, abrevierea „QS”, care înseamnă „Quantum sufficit” se înțelege să semnifice faptul că cantitatea de component corespunzător poate fi ajustată pentru a aduce compoziția până la 100% (m/m).

Tabelul 1

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,2
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	26,5 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	31,0
Aromă de carne artificială	Aromatizant	5,1
Aromă de carne de vită artificială	Aromatizant	7,1
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,4
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Glicerină	Umezitor	5,1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprylică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,2

Tabelul 2

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,2
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	56,0 (QS)
Aromă de carne artificială	Aromatizant	5,5
Aromă de carne de vită artificială	Aromatizant	7,5
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 4000	Liant	6,4
Monooleat de sorbitan	Surfactant	4,0
Glicerină	Umezitor	5,1
Potassium Sorbate	Preservative	0,3
Propilenglicol dicaprilat/dicaprat	Solvent/Lubrifiant	3,2
Propilenglicol	Solvent	7,0

Tabelul 3

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,2
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	31 (QS)
Făină de gluten de porumb	Umplutură	30,0
Aromă de carne de vită artificială	Aromatizant	12,0
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 4000	Liant	6,4
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 60	Surfactant	4,0
Potassium Sorbate	Conservant	0,3
Propilenglicol dicaprilat/dicaprat	Solvent/Lubrifiant	3,2
PEG 400	Solvent	8,0

5 Tabelul 4

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,2
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	32,0 (QS)
Amidon pre-gelatinizat de porumb	Umplutură	31,0
Aromă de carne de vită artificială	Aromatizant	12,0
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 4000	Liant	6,4
Ulei de ricin polioxil 35	Surfactant	4,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Propilenglicol dicaprilat/dicaprat	Solvent/Lubrifiant	3,2
PEG 400	Solvent	6,0

Tabelul 5

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,2
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	26,0 (QS)
Amidon pre-gelatinizat de porumb	Umplutură	30,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	15,0
Copovidonă	Liant	3,3
PEG 4000	Liant	5,5
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 60	Surfactant	4,0
Glicerină	Umezitor	5,1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Propilenglicol dicaprilat/dicaprat	Solvent/Lubrifiant	3,2
PEG 400	Solvent	5,4

Tabelul 6

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	1,5

Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	46,5 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	7,0
PEG 400	Solvent	15
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	7,0

Tabelul 7

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmpd. A	Activ	1,875
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	46,1 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	8,5
PEG 400	Solvent	15,5
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,0

Tabelul 8

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	1,875
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	36,1 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	8,5
PEG 400	Solvent	15,5
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,0
Croscarmeloză sodică	Dezintegrant	10,0

5

Tabelul 9

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,3
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	20,6 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,5
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 400	Solvent	7,2
PEG 4000	Liant	6,4
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
Glicerină	Umezitor	8,6
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,1

Tabelul 10

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmpd. A	Activ	2,3
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	20,0 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,4
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,2

Tabelul 11

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Oximă de milbemycină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21,0 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25,7
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,2
Povidonă K-30	Liant	2,7
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,3
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Glicerină	Umezitor	10,1
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14

Tabelul 12

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	1,89
Oximă de milbemycină	Active	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	20,0 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	24,7
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,2
Povidonă K-30	Liant	2,7
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,3
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Conservant	3,0
Glicerină	Umezitor	10,1
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14

5 Tabelul 13

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	1,875
Oximă de milbemycină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	19,4 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,35
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
Glicerină	Umezitor	10,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Monohidrat de acid citric	Modificator de pH	0,50

Tabelul 14

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	1,875
Oximă de milbemycină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	20,5 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	24,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Copovidonă	Liant	2,75
PEG 300	Solvent	8,0

PEG 4000	Liant	6,35
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 60	Surfactant	3,1
Glicerină	Umezitor	10,0
Propilenglicol dicaprilat/dicaprat	Solvent/Lubrifiant	2,15
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Monohidrat de acid citric	Modificator de pH	0,50

Tabelul 15

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	1,875
Ivermectină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	29,4 (QS)
Amidon pre-gelatinizat de porumb	Umplutură	15,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Copovidonă	Liant	2,75
Gliceridă caprilată/caprată	Solvent	8,0
PEG 4000	Liant	6,35
Ulei de ricin polioxil 35 (Cremophor® EL)	Surfactant	3,1
Propilenglicol	Umezitor	10,0
Propilenglicol dicaprilat/dicaprat	Solvent/Lubrifiant	2,2
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Monohidrat de acid citric	Modificator de pH	0,50

Tabelul 16

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,2
moxidectină	Activă	0,50
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	29,4 (QS)
Amidon pre-gelatinizat de porumb	Umplutură	15,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K30	Liant	2,75
Gliceridă caprilată/caprată	Solvent	8,0
PEG 4000	Liant	6,0
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 40 (Cremophor® EL)	Surfactant	3,1
Propilenglicol	Umezitor/Solvent	10,0
Propilenglicol dicaprilat/dicaprat	Solvent/Lubrifiant	2,2
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Monohidrat de acid citric	Modificator de pH	0,50

5

Tabelul 17

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	16,6
Amidon de porumb	Umplutură	32,5 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	19,4
Povidonă K-30	Liant	2,6
PEG 400	Solvent	7,8
PEG 4000	Liant	6,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,7
Gliceride de lauroil polioxil-32	Surfactant	4,7
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	4,9

Tabelul 18

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	19,4
Amidon pre-gelatinizat de porumb	Umplutură	29,7 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	18,0
Copovidonă	Liant	3,0
PEG 540	Solvent	8,3
PEG 4000	Liant	6,1
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 60 (Cremophor® RH60)	Surfactant	5,1
Gliceride de lauroil polioxil-32	Surfactant	4,7
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	4,9

Tabelul 19

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	26,9 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	23,4
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
PEG 400	Solvent	6,8
PEG 4000	Liant	5,8
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,8
Gliceride de lauroil polioxil-32	Surfactant	6,3
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,2

Tabelul 20

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	24,3 (QS)
Amidon pre-gelatinizat de porumb	Umplutură	26,0
Aromă de carne de vită	Aromatizant	19,0
PEG 540	Solvent	6,8
Crospovidonă	Liant	5,8
Ulei de ricin polioxil 35 (Cremophor® EL)	Surfactant	5,2
Gliceride de lauroil polioxil-32	Surfactant	6,9
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,2

5 Tabelul 21

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	41,6 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	19,9
Povidonă K-30	Liant	4,6
PEG 400	Solvent	15,1
PEG 4000	Liant	8,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,6
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	4,6

Tabelul 22

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	44,2 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	18,0
Povidonă K-30	Liant	4,6

PEG 400	Solvent	15,1
Polivinilpirolidona reticulată	Liant	7,1
Monolaurat de propilenglicol	Surfactant	4,6
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,6

Tabelul 23

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Amidon de porumb	Umplutură	40,8 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	19,9
Povidonă K-30	Liant	5,7
PEG 400	Solvent	11,4
PEG 4000	Liant	5,7
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	2,7
Gliceride de lauroil polioxil-32	Surfactant	2,7
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,4
Amidonglicolat sodat	Dezintegrant	5,0

Tabelul 24

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	0,5
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	19,4
Amidon de porumb	Umplutură	24,0 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	19,2
Povidonă K-30	Liant	2,6
PEG 400	Solvent	8,6
PEG 4000	Liant	6,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,6
Gliceride de lauroil polioxil-32	Surfactant	4,6
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,3
Glicerină	Umezitor	4,8

5

Tabelul 25

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	2,3
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	22,0 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	26,4
Aromă de carne de vită	Aromatizant	10,0
Aromă artificială de carne sub formă de praf	Aromatizant	10,0
Povidonă K-30	Liant	2,7
PEG 400	Solvent	7,0
PEG 4000	Liant	6,25
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Glicerină	Umezitor	7,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,0

Tabelul 26

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	13,6
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	15-25 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	15-25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
PEG 400	Solvent	11,9

PEG 4000	Liant	5
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3-5
Glicerină	Umezitor	2-5
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Tabelul 27

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	13,6
Amidon de porumb	Umplutură	41 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	15-25
PEG 400	Solvent	11,9
Polivinilpirolidonă reticulată	Liant	5
Ulei de ricin polioxil 35	Surfactant	3-5
Propilenglicol	Umezitor	2-5
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Tabelul 28

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	13,6
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	12,6
Amidon de porumb	Umplutură	25 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	5,5
PEG 4000	Liant	6,2
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0
Glicerină	Umezitor	7-8
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	2,0

5

Tabelul 29

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	13,6
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	25,0 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	15-18
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
PEG 400	Solvent	11,9
Polivinilpirolidonă reticulată	Liant	5
Ulei de ricin polioxil 35	Surfactant	3-5
Propilenglicol	Umezitor	2-5
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Tabelul 30

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	13,6
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	15,2 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
PEG 400	Solvent	11,9
PEG 4000	Liant	5,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	1,0
Glicerină	Umezitor	3,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

10

Tabelul 31

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	13,6
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	19,2 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	20
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
PEG 400	Solvent	11,9
PEG 4000	Liant	5,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	1,0
Glicerină	Umezitor	4,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Tabelul 32

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Cmps. A	Activ	13,6
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	24,2 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	15
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
PEG 400	Solvent	11,9
PEG 4000	Liant	5,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	1,0
Glicerină	Umezitor	4,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

5 Tabelul 33

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Oximă de milbemycină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	47,7 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	7,5
PEG 400	Solvent	16,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14

Tabelul 34

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Compus A	Activ	1,875
Oximă de milbemycină	Activă	0,375
Amidon de porumb	Umplutură	20,0
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	28,3 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	25,0
Povidonă K-30	Liant	6,0
PEG 400	Solvent	12,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14

Tabelul 35

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Oximă de milbemycină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21 (QS)
Amidon	Umplutură	25

Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Binder	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

Tabelul 36

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Moxidectină	Activă	0,03
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21 (QS)
Amidon	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

Tabelul 37

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Ivermectină	Activă	0,02
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21
Amidon	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

5

Tabelul 38

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Moxidectină	Activă	0,03
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Compus A	Activ	1,875
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	23 (QS)
Amidon	Umplutură	21
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0

Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

Tabelul 39

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Moxidectină	Activă	0,015
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21 (QS)
Amidon	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

Tabelul 40

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Praziquantel	Activ	1,875
Febantel	Activ	9,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	44,23 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	15
Povidonă K-30	Liant	6
Propilenglicol	Solvent	7,0
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 40	Surfactant	4
Etanol	Solvent	5
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	6
Tocoferol	Antioxidant	1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,30
BHT	Antioxidant	0,14

5

Tabelul 41

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Praziquantel	Activ	1,875
Febantel	Activ	9,375
Moxidectină	Activă	0,075
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	44,16 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	15
Povidonă K-30	Liant	6
Propilenglicol	Solvent	7,0
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 40	Surfactant	4
Etanol	Solvent	5
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	6
Tocoferol	Antioxidant	1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,30
BHT	Antioxidant	0,14

Tabelul 42

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Praziquantel	Activ	1,875
Febantel	Activ	9,375
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	43,85 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	15

Povidonă K-30	Liant	6
Propilenglicol	Solvent	7,0
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 40	Surfactant	4
Etanol	Solvent	5
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	6
Tocoferol	Antioxidant	1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,30
BHT	Antioxidant	0,14

Tabelul 43

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	47,69 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	7,5
PEG 400	Solvent	16,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5
Sorbat de potasiu	Conservant	0,30
BHT	Antioxidant	0,14

Tabelul 44

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	47,69 (QS)
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	7,5
Propilenglicol	Solvent	16,0
Ulei de ricin hidrogenat polioxil 40	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5
Sorbat de potasiu	Conservant	0,30
BHT	Antioxidant	0,14

5

Tabelul 45

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21,24 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,35
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
Glicerină	Umezitor	10
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Sorbat de potasiu	Conservant	0,30
BHT	Antioxidant	0,14

Tabelul 46

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Ivermectină	Activă	0,015
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Compus A	Activ	1,875
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	19,3 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75

PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

Tabelul 47

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Ivermectină	Activă	0,015
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21,2 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

Tabelul 48

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Moxidectină	Activă	0,03
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Compus A	Activ	1,875
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	19,3 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

5

Tabelul 49

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
Moxidectină	Activă	0,03
Oximă de milbemicină	Activă	0,375
Tărâțe de proteine de soia	Umplutură	21,2 (QS)
Amidon de porumb	Umplutură	25
Aromă de carne de vită	Aromatizant	20
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	7,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
PEG 4000	Liant	6,35
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,15
Glicerină	Umezitor	10,0

Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
BHT	Antioxidant	0,14
Acid citric	Conservant	0,5

Exemplul 2: Eficacitatea compoziții masticabile moi care conțin Compusul A împotriva puricilor (*Ctenocephalides felis*) și căpușelor (*Dermacentor variabilis*) la câini.

5 Șaisprezece câini de vânătoare au fost studiați pentru a determina eficacitatea unei compoziții masticabile moi de uz veterinar care conține Compusul A împotriva infestărilor induse de *Dermacentor variabilis* și *Ctenocephalides felis*.

Patru Grupurile de Tratament constand din patru câini fiecare s-au format. Câinii din Grupul 1 nu au fost tratați. Câinii din Grupurile 2, 3 și 4 au fost tratați cu compoziția masticabile moale descrisă în Tabelul 6 cu dimensiuni nominale de 0,5 g și 1 g conținând Compusul A la concentrații de 7,35 mg/rumegătură și 14,7 mg/rumegătură, respectiv, pentru a livra doze de aproximativ 1,5 mg/kg, 2,5 mg/kg sau 3,5 mg/kg. Toți câinii au fost tratați o dată în Ziua 0.

Toți câinii au fost infestați cu aproximativ 100 *C. felis* în Zilele -1, 8, 15, 22, 29, 35, 43, 57 și 71. Toți câinii au fost, de asemenea, infestați cu aproximativ 50 *D. variabilis* în Zilele -1, 7, 14, 21, 28, 34 și 42. Atât căpușele, cât și puricii au fost numărați la înlăturare în Zilele 2, 9, 16, 23, 30, 36 și 44. Puricii au fost numărați la înlăturare pentru toate Grupurile de Tratament în Zilele 58 și 72. Eficacitate împotriva puricilor este listată în Tabelul 50 și eficacitatea împotriva căpușelor este listată în Tabelul 51 de mai jos.

Reducerea procentuală (menționată de asemenea ca eficacitate) împotriva puricilor a fost de 100%, până în și inclusiv Ziua 30 pentru toate grupurile de tratament (vezi Tabelul 50). Reducerea procentuală împotriva puricilor a fost de peste 95% până în Ziua 44 pentru toate grupurile și peste 95% până în Ziua 58 pentru Grupurile 3 și 4.

Reducerea procentuală împotriva căpușelor a fost > 90% până în și inclusiv Ziua 30 (vezi Tabelul 51) pentru toate grupurile de tratament și s-a menținut peste 90% până în Ziua 36 pentru Grupurile 3 și 4.

25 Aceste date de studiu demonstrează că compozițiile masticabile moi care conțin un compus izoxazolină (Compusul A) la trei doze diferite oferă o eficacitate excelentă împotriva puricilor și căpușelor la câini.

Tabelul 50: Eficacitatea împotriva puricilor

Tratament	% Reducerea puricilor								
	Ziua 2	Ziua 9	Ziua 16	Ziua 23	Ziua 30	Ziua 36	Ziua 44	Ziua 58	Ziua 72
Grupul de studiu ¹									
Grupul 2									
Reducerea %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,2	97,8	89,4	79,6
Grupul 3									
Reducerea %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	96,7	94,4
Grupul 4									
Reducerea %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,3	95,2	80,6

Tabelul 51: Eficacitatea împotriva căpușelor

Grupul de tratament ¹	Reducerea % a căpușelor						
	Ziua 2	Ziua 9	Ziua 16	Ziua 23	Ziua 30	Ziua 36	Ziua 44
Grupul 2							
Reducerea %	100,0	99,2	100,0	92,1	99,5	82,4	68,3
Grupul 3							
Reducerea %	100,0	100,0	99,1	97,2	94,3	96,9	88,1
Grupul 4							
Reducerea %	100,0	100,0	99,5	100,0	98,1	91,9	84,7

Exemplul 3: Eficacitatea și viteza eficacității de anihilare a compozițiilor masticabile moi conținând Compusul A împotriva puricilor (*Ctenocephalides felis*) la câini.

35 Urmând o procedură foarte similară cu cea descrisă în Exemplul 2 de mai sus, câinii de vânătoare au fost studiați pentru a determina eficacitatea și viteza de anihilare împotriva infestărilor induse de *Ctenocephalides felis*.

Trei grupuri de tratament s-au format. Câinii din Grupul 1 nu au fost tratați. Câinii din Grupurile 2 și 3 au fost tratați cu compozițiile masticabile moi care conțin Compusul A descris în Tabelele 7 și 8, respectiv, la concentrații de livrare a unei doze de aproximativ 2,5 mg/kg. Grupurile 1 și 2 au conținut 12 câini fiecare și Grupul 3 a conținut 4 câini. Toți câinii au fost tratați o dată în Ziua 0.

- 5 Toți câinii au fost infestați cu aproximativ 75 *C. felis* în Zilele 0 și 7. Câinii din Grupurile 3 și cainii din subgrupurile pre-allocate din Grupurile 1 și 2 au fost, de asemenea, infestați cu aproximativ 75 *C. felis* în Zilele 14, 21 și 28. Puricii au fost numărați după înlăturarea din subiecții selectați la 30 de minute, 4 ore și 12 ore după tratament sau infestarea în Zilele 0 și 7. În Zilele 14, 21 și 28, puricii au fost numărați după înlăturarea din subiecții selectați la 8 și 12 ore după infestare. Datele arată că
10 aceste compoziții au început să lucreze peste 30 de minute după tratament în Ziua 0 și la 12 ore după administrarea compoziției, eficacitatea de 100% împotriva puricilor a fost observată. După infestare la momente de timp ulterioare, compoziția a început să lucreze peste 30 de minute, și la 12 ore după infestare în Zilele 7, 14 și 21, eficacitatea de > 98% a fost atinsă.

- 15 Exemplul 4: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând Compusul A împotriva căpușelor *Amblyomma americanum* la caini.

Urmând o procedură foarte similară cu cea descrisă în Exemplul 2 de mai sus cu formularea masticabilă descrisă în Tabelul 10, șaisprezece câini de vânătoare au fost studiați pentru a determina eficacitatea unei compoziții masticabile moi de uz veterinar conținând Compusul A împotriva
20 infestărilor induse de *Amblyomma americanum* (căpușe).

S-au format două grupuri de tratament, fiecare conținând opt câini. Câinii din Grupul 1 nu au fost tratați. Câinii din Grupul 2 au fost tratați o dată în Ziua 0 cu compoziții masticabile moi conținând Compusul A la o concentrație care livrează o doză de cel puțin aproximativ 2,5 mg/kg.

- 25 Câinii din ambele grupuri au fost infestați cu aproximativ 50 *Amblyomma americanum* în Zilele -1, 7, 14, 21, 28 și 35. Căpușele au fost numărate în Zilele 2, 9, 16, 23, 30 și 38. Eficacitatea procentuală din grupul tratat comparativ cu grupul de control netratat la 48 de ore după infestare a depășit 91% la Zilele 2, 9, 16 și 23, cu valori de eficacitate procentuală de 99,2, 98,7, 99,4 și 91,7, respectiv (p-valori ≤ 0,001). La Ziua 38 eficacitatea procentuală a fost măsurată de 89,7%. Studiul demonstrează că compozițiile masticabile ale invenției au prezentat un control excelent asupra
30 *Amblyomma americanum* mai mare de 30 de zile.

Exemplul 5: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând Compusul A împotriva căpușelor *Ixodes holocyclus* la caini.

- Urmând o procedură foarte similară cu cea descrisă în Exemplul 2 și Exemplul 3 de mai sus cu formulările masticabile descrise în Tabelele 10 și 13, douăzeci și patru de câini de vânătoare de rasă englezească au fost studiați pentru a determina eficacitatea a două compoziții masticabile moi de uz veterinar conținând Compusul A singur și Compusul A în combinație cu oximă de milbemicină (Tabelele 10 și 13, respectiv), împotriva infestărilor induse de *Ixodes holocyclus*. S-au format trei grupuri de tratament constând din opt caini fiecare. Grupul 1 a fost un grup de control netratat.
40 Câinii din Grupul 2 au fost tratați în Ziua 0 cu o compoziție masticabilă moale conținând Compusul A singur pentru a livra o doză de cel puțin 2,5 mg/kg greutate corporală și câinii din Grupul 3 au fost tratați în Ziua 0 cu o compoziție masticabilă moale conținând o combinație de Compus A și oximă de milbemicină pentru a livra doze de cel puțin 2,5 mg/kg greutate corporală de Compus A și cel puțin 0,5 mg/kg greutate corporală de oximă de milbemicină.

- 45 Câinii din cele trei grupuri au fost infestați cu aproximativ 50 *Ixodes holocyclus* în Zile -1, 7, 14, 21, 28 și 35. Căpușele au fost numărate la 24 de ore, 48 de ore și 72 de ore după infestare în Zilele 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 36, 37 și 38.

- Grupul de tratament 2 (Compus A singur) a prezentat o eficacitate procentuală de cel puțin 99,2% la 72 de ore după infestare la toate punctele de timp măsurate. La 48 ore după infestare, câinii
50 din Grupul 2 au avut eficacități procetuale de cel puțin 98,7% la toate punctele de timp măsurate. La 24 de ore după infestare, câinii din Grupul 2 au avut eficacități de cel puțin 95,8% în Zilele 1, 8, 15 și 22.

- Grupul de tratament 3 (Compus A și oximă de milbemicină) a prezentat o eficacitate de cel puțin 98,6% la 72 de ore după infestare la toate punctele de timp. La 48 de ore după infestare, câinii din
55 Grupul 3 au demonstrat o eficacitate de cel puțin 99,1% pentru toate momentele de timp. La 24 de ore după infestare, câinii din Grupul 3 au avut eficacități de cel puțin 96,1% pentru toate momentele de timp. Acest exemplu demonstrează eficacitatea excepțională a compozițiilor masticabile moi ale invenției împotriva căpușelor pentru o perioadă de cel puțin 38 de zile după tratament. Amploarea și durata de eficacitate de la o doză orală este excepțională și surprinzătoare.

Exemplul 6: Eficacitatea de lungă durată a compoziției masticabile moi conținând Compusul A împotriva *Amblyomma americanum* și *Dermacentor variabilis* la câini.

Eficacitatea unei compoziții masticabile moi ale invenției cuprinzând o concentrație mai mare de agent activ împotriva a două specii de căpușe a fost evaluată utilizând o procedură similară celei descrise în Exemplele 2 și 3 de mai sus, cu formulările masticabile descrise în Tabelele 30, 31 și 32. Patruzeci și doi de câini de vânătoare au fost alocați la șapte grupuri de șase câini fiecare. Grupurile 1 și 2 au servit drept grupuri de control netratate. Grupurile 3, 4 și 5 au fost fiecare tratate în Ziua 0 cu trei compoziții diferite ale invenției descrise în Tabelele 30, 31 și 32, respectiv, conținând Compusul A într-o cantitate pentru a livra o doză de aproximativ 20 mg/kg de greutate corporală. În mod similar, în Ziua 0, Grupurile 6 și 7 au fost fiecare tratate cu compozițiile descrise în Tabelele 30 și 32, respectiv, conținând Compusul A pentru a livra o doză de aproximativ 20 mg/kg de greutate corporală.

Câinii din Grupurile 1, 3, 4 și 5 au fost infestați cu aproximativ 50 *A. americanum* și câinii din Grupurile 2, 6 și 7 au fost infestați cu aproximativ 50 *D. variabilis* în Zilele -1, 42, 56, 70, 77, 84, 91 și 98. Câinii din Grupurile 1, 2, 3, 6 și 7 au fost infestați în Ziua 105. Căpușele au fost numărate după înlăturarea la aproximativ 48 de ore după tratament în Ziua 2 și la 48 de ore după infestare în Zilele 44, 58, 72, 79, 86, 93, 100 și 107. Tabelele 52 și 53 de mai jos arată eficacitatea excepțională de lungă durată a compoziției invenției împotriva *A. americanum* și *D. variabilis*. Eficacitatea manifestată împotriva acestor două specii de căpușe este remarcabilă având în vedere că câinii au fost tratați doar o singură dată în Ziua 0.

Tabelul 52: Eficacitatea împotriva *A. americanum*

Grupul de tratament ¹	Reducerea % a puricilor								
	Ziua 2	Ziua 44	Ziua 58	Ziua 72	Ziua 79	Ziua 86	Ziua 93	Ziua 100	Ziua 107
Grupul 3									
Reducerea %	100,0	98,4	98,8	99,5	94,4	98,9	99,5	95,6	93,4
Grupul 4									
Reducerea %	100,0	99,4	99,4	97,7	88,6	97,5	97,7	90,9	
Grupul 5									
Reducerea %	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	97,8	98,2	87,8	

Tabelul 53: Eficacitatea împotriva *D. variabilis*

Grupul de tratament ¹	Reducerea % a căpușelor								
	Ziua 2	Ziua 44	Ziua 58	Ziua 72	Ziua 79	Ziua 86	Ziua 93	Ziua 100	Ziua 107
Grupul 6									
Reducerea %	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	100,0	98,9	99,4	99,4
Grupul 7									
Reducerea %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,9	100,0	100,0

Exemplele 7-12: Utilizând proceduri similare cu cele descrise în Exemplele 2 și 3, compozițiile orale ale invenției s-au dovedit a fi foarte eficiente împotriva *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* și *Haemaphysalis longicornis* la câini. De exemplu, la o doză de 2,5 mg/kg, o compoziție masticabilă conform Tabelului 10 s-a dovedit a avea o eficacitate mai mare de 95% până în Ziua 37 împotriva *D. sanguineus*; o eficacitate mai mare de 95% până în Ziua 30 împotriva *D. reticulatus* și *D. variabilis*; și o eficacitate de 100% împotriva *I. ricinus* (99,6% la Ziua 30 și 100,0%, din nou, la Ziua 37); mai mare de 98% până în Ziua 23 și mai mare de 94% până în Ziua 30 împotriva *I. scapularis*; și mai mare de 95% până în Ziua 23 și mai mare de 90% până în Ziua 30 împotriva *H. longicornis*.

Exemplul 13: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând Compusul A în combinație cu o lactonă macrociclică împotriva *Toxocara canis* (ascarid) la câini.

Trei Grupuri de Tratament de nouă câini Beagle infectați cu *T. canis* s-au format. Câinii din Grupul 1 nu au fost tratați. În Ziua 0 a studiului, câinii din Grupul 2 au fost tratați cu compoziția masticabilă moale descrisă în Tabelul 11 conținând 7,5 mg de oximă de milbemicină, un agent activ de lactonă macrociclică, per 2 grame de rumegătură moale pentru a livra o doză de aproximativ 0,5 mg/kg de agent activ per greutate corporală a animalului. În Ziua 0, câinii din Grupul 3 au fost tratați cu compoziția masticabile moale descrisă în Tabelul 12 conținând 7,5 mg de oximă de milbemicină

și 37,5 mg de Compus A per 2 grame de rumegătură pentru a livra doze de 0,5 mg/kg de oximă de milbemicină și 2,5 mg/kg de Compus A. După 8 zile, câinii au fost evaluați pentru prezența infecțiilor cu *T. canis*.

5 S-a depistat că câinii din grupul de control (Grupul 1) contin de la 6 până la 32 de ascarizi adulți *T. canis* (media geometrică 13,5). Nu s-au găsit ascarizi în orice câine din Grupul 2 și un ascarid a fost găsit la un câine de Grupul 3. Studiul arată că compozițiile masticabile moi care conțin oximă de milbemicină singură sau în combinație cu un agent activ de izoxazolină (Compus A) au fost extrem de eficace împotriva infecțiilor cu *T. canis* la caini.

10 Exemplul 14: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând Compusul A în combinație cu o lactonă macrociclică împotriva *Trichuris vulpis* (tricocefal) la caini.

Trei Grupuri de Tratament de opt câini infectați natural cu *T. vulpis* s-au format. Cainii din Grupul 1 nu au fost tratați. În Ziua 0 a studiului, câinii din Grupurile 2 și 3 au fost tratați cu compozițiile masticabile moi descrise în Exemplul 13 conținând oximă de milbemicină singură (Grupul 2) sau o combinație de oximă de milbemicină cu Compusul A (Grupul 3) pentru a livra 15 doze de 0,5 mg/kg de oximă de milbemicină și 2,5 mg/kg de Compus A.

După 7 zile, câinii au fost evaluați pentru prezența infecțiilor cu *T. vulpis*. S-a depistat că șapte dintre câinii din Grupul 1 conțineau cel puțin nouă *T. vulpis*. Numărul de paraziți a indicat că compoziția care conține oximă de milbemicină singură a avut o eficacitate de > 94% împotriva *T. vulpis* în timp ce compoziția mestecabilă moale care conține o combinație de oximă de milbemicină și Compus A a prezentat o eficacitate de > 98% împotriva *T. vulpis*. Studiul arată că compozițiile masticabile moi care conțin oximă de milbemicină singură sau în combinație cu un agent activ de izoxazolină (Compusul A) sunt foarte eficiente împotriva *T. vulpis*.

Exemplu 15: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând Compusul A în combinație cu o lactonă macrociclică împotriva *Ancylostoma caninum* (anchilostoma) la caini.

25 Trei Grupuri de Tratament de nouă câini infectați natural cu *A. caninum* s-au format. Cainii din Grupul 1 nu au fost tratați. În Ziua 0 a studiului, câinii din Grupurile 2 și 3 au fost tratați cu compozițiile masticabile moi descrise în Exemplul 13 conținând oximă de milbemicină singură (Grupul 2) sau o combinație de oximă de milbemicină și Compusul A (Grupul 3) pentru a livra doze de 0,5 mg/kg de oximă de milbemicină și 2,5 mg/kg de Compus A.

30 După 7 zile, câinii au fost evaluați pentru prezența infecțiilor cu *A. caninum*. Examinarea probelor de fecale înainte de administrarea compozițiilor masticabile moi a confirmat că câinii din studiu au eliminat ≥ 50 ouă de ascarizi per gram de materii fecale. Numărul de paraziți a indicat că compoziția conținând oximă de milbemicină singură sau o combinație de oximă de milbemicină și Compus A a avut eficacități de > 95% împotriva *A. caninum*. Studiul arată că compozițiile masticabile moi care conțin de oximă de milbemicină singură sau în combinație cu un agent activ de izoxazolină (Compusul A) sunt foarte eficiente împotriva *A. caninum*.

35 Exemplu 16: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând Compusul A în combinație cu o lactonă macrociclică împotriva *Dirofilaria immitis* (dirofilarioză cardiacă) la câini.

40 Trei Grupuri de Tratament de opt câini infectați cu *D. immitis* s-au format. Cainii din Grupul 1 nu au fost tratați. În Ziua 0 a studiului, câinii din Grupul 2 au fost tratați cu compoziția masticabilă moale descrisă în Tabelul 33 conținând 7,5 mg de oximă de milbemicină, un agent activ de lactonă macrociclică, per 2 grame de rumegătură moale pentru a livra o doză de aproximativ 0,5 mg/kg de agent activ per greutate corporală a animalului. Cainii din Grupul 3 au fost tratați cu compoziția masticabilă moale descrisă în Tabelul 34 conținând 7,5 mg de oximă de milbemicină și 37,5 mg de 45 Compus A per 2 grame de rumegătură pentru a livra doze de 0,5 mg/kg de oximă de milbemicină și 2,5 mg/kg de Compus A în Ziua 0 a studiului.

După 119 zile, câinii au fost evaluați pentru prezența infecțiilor cu *D. immitis*. Cainii din grupul de control au prezentat de la 0 până la 15 viermi *D. immitis* adulți (media geometrică de 2,4). Viermii adulți au fost recuperați de la 5 din 8 animale de control. Nici un vierme nu a fost recuperat 50 din oricare dintre câinii tratați din Grupurile 2 și 3. Prin urmare, studiul demonstrează că compozițiile masticabile moi care conțin de oximă de milbemicină singură sau în combinație cu un agent activ de izoxazolină (Compusul A) sunt foarte eficiente împotriva *D. immitis* (dirofilarioză cardiacă) la câini.

55 Exemplu 17: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând o combinație de Moxidectină și Oximă de Milbemicină împotriva *Dirofilaria immitis* (dirofilarioza cardiacă) la câini.

Urmând o procedură similară celei din Exemplul 16, eficacitatea compozițiilor masticabile moi care conțin moxidectină și oximă de milbemicină au fost evaluate împotriva *D. immitis* la caini. Cainii din grupul de tratament au fost tratați cu compozițiile masticabile moi care conțin moxidectină sau oximă de milbemicină descrise în Tabelele 35 și 36 pentru a livra doze de 40

micrograme/kg de moxidectină și 500 micrograme/kg de oximă de milbemicină. La încheierea studiului s-a descoperit că compozițiile masticabile moi au un nivel ridicat de eficacitate față de un grup de control netratat.

Exemplu 18: Eficacitatea compozițiilor masticabile moi conținând o combinație de Ivermectină și Oximă de Milbemicină împotriva *Dirofilaria immitis* (dirofilarioza cardiacă) la câini.

Urmând o procedură similară celei din Exemplul 16, eficacitatea compozițiilor masticabile moi care conțin ivermectină și oximă de milbemicină a fost evaluată împotriva *D. immitis* la câini. Câinii din grupul de tratament au fost tratați cu compozițiile masticabile moi care conțin ivermectină sau oximă de milbemicină descrise în Tabelele 37 și 39 pentru a livra doze de 20 micrograme/kg de ivermectină și 500 micrograme/kg de oximă de milbemicină. La încheierea studiului s-a descoperit că compozițiile masticabile moi au un nivel ridicat de eficacitate față de un grup de control netratat.

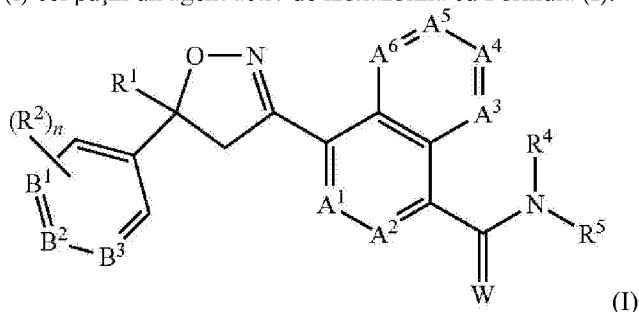
După cum demonstrează exemplele nelimitative de mai sus, compozițiile masticabile moi de uz veterinar ale invenției, care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină, prezintă eficacitate de lungă durată superioară împotriva ectoparaziților la un mamifer (de exemplu, câine și pisică), iar compozițiile care conțin cel puțin un agent activ de izoxazolină în combinație cu un agent activ de lactonă macrocyclică sunt extrem de eficace împotriva endoparaziților la mamifere.

Invenția este descrisă în continuare în următoarele paragrafe numerotate:

1. O compoziție masticabilă moale de uz veterinar pentru tratarea și/sau prevenirea unei infecții sau infestări parazitare la un animal, care cuprinde:

a)

(i) cel puțin un agent activ de izoxazolină cu Formula (I):



in care:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt selectați independent din grupul care constă din CR³ și N, cu condiția că cel mult 3 din A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt N;

B¹, B² și B³ sunt selectați independent din grupul care constă din CR² și N;

W este O sau S;

R¹ este alchil C₁-C₆, alchenil C₂-C₆, alchinil C₂-C₆, cicloalchil C₃-C₆, alchilcicloalchil C₄-C₇ sau cicloalchilalchil C₄-C₇, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁶;

fiecare R² este independent H, halogen, alchil C₁-C₆, haloalchil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, haloalchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, haloalchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, haloalchilsulfonyl C₁-C₆, alchilamino C₁-C₆, dialchilamino C₂-C₆, alcoxycarbonil C₂-C₄, CN sau -NO₂;

fiecare R³ este independent H, halogen, alchil C₁-C₆, haloalchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₆, halocicloalchil C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, haloalchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, haloalchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, haloalchilsulfonyl C₁-C₆, alchilamino C₁-C₆, dialchilamino C₂-C₆, -CN sau -NO₂;

R⁴ este H, alchil C₁-C₆, alchenil C₂-C₆, alchinil C₂-C₆, cicloalchil C₃-C₆, alchilcicloalchil C₄-C₇, cicloalchilalchil C₄-C₇, alchilcarbonil C₂-C₇ sau alcoxycarbonil C₂-C₇;

R⁵ este H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² sau Q¹; sau alchil C₁-C₆, alchenil C₂-C₆, alchinil C₂-C₆, cicloalchil C₃-C₆, alchilcicloalchil C₄-C₇ sau cicloalchilalchil C₄-C₇, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁷; sau

R⁴ și R⁵ sunt luați împreună cu azotul de care sunt legați pentru a forma un nucleu care conține 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul constând din N, S și O, nucleu menționat fiind opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul constând din alchil C₁-C₂, halogen, -CN, -NO₂ și alcoxi C₁-C₂;

fiecare R⁶ este independent halogen, alchil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, -CN sau -NO₂;

- fiecare R^7 este independent halogen; alchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , alchilsulfinil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_8 , cicloalchilamino C_3-C_6 , alchilcarbonil C_2-C_7 , alcoxycarbonil C_2-C_7 , alchilaminocarbonil C_2-C_7 , dialchilaminocarbonil C_3-C_9 , haloalchilcarbonil C_2-C_7 , haloalcoxycarbonil C_2-C_7 , haloalchilaminocarbonil C_2-C_7 , dihaloalchilaminocarbonil C_3-C_9 , hidroxi, $-NH_2$, $-CN$ sau $-NO_2$; sau Q^2 ;
- 5 fiecare R^8 este independent halogen, alchil C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , haloalchiltio C_1-C_6 , alchilsulfinil C_1-C_6 , haloalchilsulfinil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_6 , alcoxycarbonil C_2-C_4 , $-CN$ sau $-NO_2$;
- 10 fiecare R^9 este independent halogen, alchil C_1-C_6 , haloalchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , halocicloalchil C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , haloalchiltio C_1-C_6 , alchilsulfinil C_1-C_6 , haloalchilsulfinil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, fenil sau piridinil;
- 15 R^{10} este H; sau alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți halogen;
- 20 R^{11} este H, alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 , cicloalchilalchil C_4-C_7 , alchilcarbonil C_2-C_7 sau alcoxycarbonil C_2-C_7 ;
- 25 R^{12} este H; Q^3 ; sau alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^7 ; sau
- 30 R^{11} și R^{12} sunt luați împreună cu azotul de care sunt legați pentru a forma un nucleu care conține 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul constând din N, S și O, nucleul menționat fiind opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul constând din alchil C_1-C_2 , halogen, $-CN$, $-NO_2$ și alcoxi C_1-C_2 ;
- 35 Q^1 este un nucleu fenilic, un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, sau un sistem inelar biciclic fuzat din 8, 9 sau 10 atomi conținând opțional unul până la trei heteroatomi selectați de la 1O până la 1 S și până la 3 N, fiecare nucleu sau sistem inelar fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^8 ;
- 40 fiecare Q^2 este independent un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^9 ;
- 45 Q^3 este un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^9 ; și
- 50 n este 0, 1 sau 2; sau
- (ii) cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică care este activ împotriva paraziților interni, în care agentul activ cu acțiune sistemică este una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora; sau
- (iii) o combinație de cel puțin un agent activ de izoxazolină cu formula (I) și cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică, în care agentul activ sistemic este una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi sau unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora; și
- b) un purtător acceptabil farmaceutic.
2. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 1, în care:
- W este O;
- R^4 este H sau alchil C_1-C_6 ;
- 50 R^5 este $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;
- fiecare dintre A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 și A^6 este CH;
- R^1 este alchil C_1-C_6 fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^6 ;
- R^6 este halogen sau alchil C_1-C_6 ; și
- 55 B^1 , B^2 și B^3 sunt independent CH, C-halogen, alchil $C-C_1-C_6$, haloalchil $C-C_1-C_6$ sau alcoxi $C-C_1-C_6$.
3. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 1, în care:
- W este O;
- R^1 este CF_3 ;

B² este CH;
 B¹ este C-Cl;
 B³ este C-CF₃;
 fiecare dintre A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ este CH;
 R⁴ este H; și
 R⁵ este -CH₂C(O)NHCH₂CF₃.

4. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 1, în care purtătorul cuprinde una sau mai multe umpluturi, cel puțin un agent de aromatizare, cel puțin un liant, unul sau mai mulți solvenți, unul sau mai mulți agenți activi de suprafață, cel puțin un umezitor, în mod opțional un antioxidant și, opțional, un conservant.

5. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 4, în care una sau mai multe materiale de umplură este tărate de proteine de soia, amidon de porumb, sau un amestec al acestora.

6. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 4, în care liantul este polivinilpirolidonă sau un polietilenglicol, sau o combinație a acestora.

7. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 4, în care solventul este un polietilenglicol lichid sau o trigliceridă caprilică/caprică, sau o combinație a acestora.

8. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 4, în care agentul activ de suprafață este hidroxistearat de polietilenglicol.

9. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 4, în care umezitorul este glicerină.

10. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 4, în care agentul de aromatizare este o carne o aromă artificială de carne sau aromă de carne de vită.

11. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 4, în care compoziția conține:

a) un material de umplură selectat dintre amidon de porumb, amidon pregelatinizat de porumb, făină de gluten de porumb și tărate de proteine de soia, sau o combinație a acestora;

b) un solvent selectat dintre polietilenglicoli lichizi, propilenglicol, carbonat de propilen, trigliceride caprilice/caprice, trigliceride caprilice/caprice/linoleice, trigliceride caprilice/caprice/succinice, propilenglicol dicaprilat/dicaprat, glicerol caprilat/caprat și gliceride poliglicozilate, sau o combinație a acestora;

c) un liant selectat dintre polivinilpirolidonă, polietilenglicoli, copolimeri ai acetatului de vinil și vinilpirolidonei, amidon de cartofi și amidon de porumb, sau o combinație a acestora;

d) un umezitor selectat dintre glicerol, propilenglicol, alcool cetilic, monostearat de glicerină și polietilenglicoli, sau o combinație a acestora;

e) un agentul activ de suprafață selectat dintre monooleat de gliceril, esteri ai polioxietilensorbitanului cu acizi grași, esteri ai sorbitanului, alcool polivinilic, polisorbați, laurilsulfat de sodiu, copolimeri ai oxidului de etilenă și oxidului de propilenă, monolaurat de propilenglicol, glicerol caprilat/caprat, gliceride poliglicozilate și hidroxistearat de polietilenglicol, sau o combinație a acestora; și

f) o aromă naturală sau artificială de carne sau carne de vită.

12. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 11, în care compoziția conține un compus cu formula (I) la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 20% de masă.

13. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 12, în care:

a) materialul de umplură este o combinație de amidon de porumb și tărate de proteine de soia și este prezent într-o concentrație de aproximativ 30% până la aproximativ 50% (m/m);

b) solventul este un amestec de polietilenglicol lichid și trigliceride caprilice/caprice și este prezent la o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 20% (m/m);

c) liantul este polietilenglicol sau polivinilpirolidonă, sau o combinație a acestora, și este prezent într-o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 15% (m/m);

d) umezitorul este glicerină și este prezent într-o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 20%;

e) agentul activ de suprafață este 12-hidroxistearat de polietilenglicol sau ulei de ricin polioxil hidrogenat și este prezent la o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 5% (m/m).

14. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 12, în care compusul cu formula (I) este prezent într-o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 5% de masă.

15. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 12, în care compusul cu formula (I) este prezent într-o concentrație de aproximativ 10% până la aproximativ 20% de masă.

16. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 1, în care compoziția conține un agent activ cu acțiune sistemică care este activ împotriva paraziților interni, în care agentul activ cu

acțiune sistemică este selectat din grupul constând din una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

17. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 1, în care compoziția conține o combinație de cel puțin un agent activ de izoxazolină cu formula (I) și cel puțin un agent activ cu acțiune sistemică selectat din grupul constând din una sau mai multe lactone macrociclice, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, unul sau mai mulți benzimidazoli, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

18. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 17, în care lactona macrociclică este eprinomectină, ivermectină, selamectină, milbemectină, milbemecina D, oximă de milbemecina sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

19. Compoziția masticabilă moale de uz veterinar din paragraful 17, în care agentul activ de izoxazolină este 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă și agentul activ cu acțiune sistemică este o avermectină, oximă de milbemecina sau moxidectină, sau o combinație a acestora.

20. O metodă pentru tratamentul și/sau prevenirea unei infestări și/sau infecții parazitare la un animal care cuprinde administrarea la animal a unei cantități eficiente de compoziția masticabilă moale de uz veterinar conform revendicării 1, la animal.

21. Metoda din paragraful 20, în care compoziția conține un agent activ de izoxazolină, și în care agentul activ de izoxazolină este 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă.

22. Metoda din paragraful 20, în care compoziția masticabilă moale conține un agent activ cu acțiune sistemică selectat din grupul constând din unul sau mai mulți compuși de avermectină sau milbemecina, unul sau mai mulți agenți activi de benzimidazol, unul sau mai mulți compuși spinosini, unul sau mai mulți compuși spinosoizi, levamisol, pirantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, unul sau mai mulți agenți activi de aminoacetonitril, unul sau mai mulți regulatori de creștere a insectelor, unul sau mai mulți neonicotinoizi și unul sau mai mulți agenți activi de ariloazol-2-il cianoetilamino, sau o combinație a acestora.

23. Metoda din paragraful 20, în care parazitul sunt purici sau căpușe.

24. Metoda din paragraful 21, în care parazitul este o nematodă, o cestodă, o trematodă sau un parazit filarial.

25. Utilizare a unui compus cu formula (I) din paragraful 1 în fabricarea unei compoziții masticabile moi de uz veterinar pentru tratamentul și/sau prevenirea unei infestări și/sau infecții parazitare la un animal.

Fiind astfel descrise în detaliu diverse exemple de realizare a prezentei invenții, este de înțeles că invenția definită de paragrafele de mai sus nu trebuie să fie limitată la anumite detalii prezentate în descrierea de mai sus, cât mai multe variații aparente ale acesteia sunt posibile fără îndepărtarea de la esența sau domeniul de aplicare al prezentei invenții.

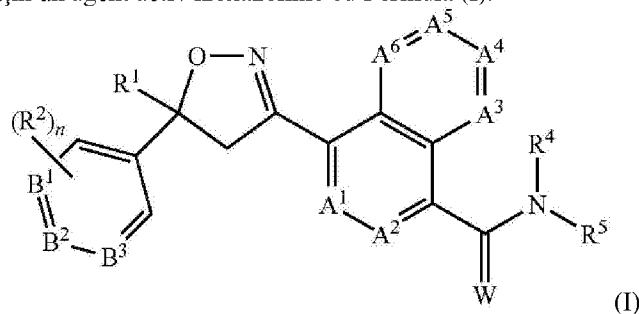
(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2011075591 A1 2011.06.23
2. US 2010254960 A1 2010.10.07
3. US 2011159107 A1 2011.06.30
4. US 2011059988 A1 2011.03.10

(57) Revendicări:

1. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar pentru tratarea și/sau profilaxia unei infecții sau infestări parazitare la un animal, care include:

a) cel puțin un agent activ izoxazolinic cu Formula (I):



în care:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt selectați independent din grupul care constă din CR³ și N, cu condiția că cel mult 3 din A¹, A², A³, A⁴, A⁵ și A⁶ sunt N;

B¹, B² și B³ sunt selectați independent din grupul care constă din CR² și N;

W este O sau S;

R¹ este alchil C₁-C₆, alchenil C₂-C₆, alchinil C₂-C₆, cicloalchil C₃-C₆, alchilcicloalchil C₄-C₇ sau cicloalchilalchil C₄-C₇, fiecare substituit independent cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁶;

fiecare R² este independent H, halogen, alchil C₁-C₆, haloalchil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, haloalchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, haloalchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, haloalchilsulfonyl C₁-C₆, alchilamino C₁-C₆, dialchilamino C₂-C₆, alcoxycarbonil C₂-C₄, -CN sau -NO₂;

fiecare R³ este independent H, halogen, alchil C₁-C₆, haloalchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₆, halocicloalchil C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, haloalchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, haloalchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, haloalchilsulfonyl C₁-C₆, alchilamino C₁-C₆, dialchilamino C₂-C₆, -CN sau -NO₂;

R⁴ este H, alchil C₁-C₆, alchenil C₂-C₆, alchinil C₂-C₆, cicloalchil C₃-C₆, alchilcicloalchil C₄-C₇, cicloalchilalchil C₄-C₇, alchilcarbonil C₂-C₇ sau alcoxycarbonil C₂-C₇;

R⁵ este H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² sau Q¹; sau alchil C₁-C₆, alchenil C₂-C₆, alchinil C₂-C₆, cicloalchil C₃-C₆, alchilcicloalchil C₄-C₇ sau cicloalchilalchil C₄-C₇, fiecare substituit independent cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R⁷; sau

R⁴ și R⁵ luați împreună cu atomul de azot de care sunt legați formează un nucleu care conține de la 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul ce constă din N, S și O, nucleul menționat fiind opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul ce constă din alchil C₁-C₂, halogen, -CN, -NO₂ și alcoxi C₁-C₂;

fiecare R⁶ este independent halogen, alchil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, -CN sau -NO₂;

fiecare R⁷ este independent halogen, alchil C₁-C₆, cicloalchil C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, alchilamino C₁-C₆, dialchilamino C₂-C₈, cicloalchilamino C₃-C₆, alchilcarbonil C₂-C₇, alcoxycarbonil C₂-C₇, alchilaminocarbonil C₂-C₇, dialchilaminocarbonil C₃-C₉, haloalchilcarbonil C₂-C₇, haloalcoxycarbonil C₂-C₇, haloalchilaminocarbonil C₂-C₇, dihaloalchilaminocarbonil C₃-C₉, hidroxi, -NH₂, -CN, -NO₂ sau Q²;

fiecare R⁸ este independent halogen, alchil C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alchiltio C₁-C₆, haloalchiltio C₁-C₆, alchilsulfinil C₁-C₆, haloalchilsulfinil C₁-C₆, alchilsulfonyl C₁-C₆, haloalchilsulfonyl C₁-C₆, alchilamino C₁-C₆, dialchilamino C₂-C₆, alcoxycarbonil C₂-C₄, -CN sau -NO₂;

fiecare R^9 este independent halogen, alchil C_1-C_6 , haloalchil C_1-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , halocicloalchil C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alchiltio C_1-C_6 , haloalchiltio C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilsulfonil C_1-C_6 , haloalchilsulfonil C_1-C_6 , alchilamino C_1-C_6 , dialchilamino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, fenil sau piridinil;

R^{10} este H sau alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți halogeni;

R^{11} este H, alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 , cicloalchilalchil C_4-C_7 , alchilcarbonil C_2-C_7 sau alcocarbonil C_2-C_7 ;

R^{12} este H, Q^3 sau alchil C_1-C_6 , alchenil C_2-C_6 , alchinil C_2-C_6 , cicloalchil C_3-C_6 , alchilcicloalchil C_4-C_7 sau cicloalchilalchil C_4-C_7 , fiecare substituit independent cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^7 ; sau

R^{11} și R^{12} luați împreună cu atomul de azot de care sunt legați formează un nucleu care conține de la 2 până la 6 atomi de carbon și, opțional, un atom suplimentar selectat din grupul ce constă din N, S și O, nucleul menționat fiind opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți selectați independent din grupul ce constă din alchil C_1-C_2 , halogen, $-CN$, $-NO_2$ și alcoxi C_1-C_2 ;

Q^1 este un nucleu fenilic, un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, sau un sistem biciclic condensat din 8, 9 sau 10 atomi conținând opțional de la unul până la trei heteroatomi selectați din cel puțin 1 O, cel puțin 1 S și nu mai mult de 3 N, fiecare nucleu sau sistem ciclic fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^8 ;

fiecare Q^2 este independent un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^9 ;

Q^3 este un nucleu fenilic sau un nucleu heterociclic din 5 sau 6 atomi, fiecare nucleu fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^9 ; și

n este 0, 1 sau 2; și

b) un purtător farmaceutic acceptabil, unde purtătorul farmaceutic acceptabil include unul sau mai mulți surfactanți, iar surfactantul este selectat dintre stearat de polietilenglicol și hidroxistearat de polietilenglicol.

2. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că:

W este O;

R^4 este H sau alchil C_1-C_6 ;

R^5 este $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

fiecare dintre A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 și A^6 este CH;

R^1 este alchil C_1-C_6 fiecare substituit independent cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent dintre R^6 ;

R^6 independent este halogen sau alchil C_1-C_6 și

B^1 , B^2 și B^3 sunt independent CH, C-halogen, alchil $C-C_1-C_6$, haloalchil $C-C_1-C_6$ sau alcoxi $C-C_1-C_6$.

3. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că:

W este O;

R^1 este CF_3 ;

B^2 este CH;

B^1 este C-Cl;

B^3 este C- CF_3 ;

fiecare dintre A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 și A^6 este CH;

R^4 este H și

R^5 este $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

4. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include unul sau mai multe materiale de umplutură.

5. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include unul sau mai mulți lianți.

6. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include unul sau mai mulți solvenți.

7. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include unul sau mai mulți umectanți.

8. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include unul sau mai mulți lubrifianți.

9. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include:

- (i) una sau mai multe materiale de umplutură;
- (ii) unul sau mai mulți lianți și
- (iii) unul sau mai mulți solvenți.

10. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include:

- (i) una sau mai multe materiale de umplutură;
- (ii) unul sau mai mulți lianți și
- (iii) unul sau mai mulți lubrifianți.

11. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul farmaceutic acceptabil include:

- (i) una sau mai multe materiale de umplutură;
- (ii) unul sau mai mulți lianți și
- (iii) unul sau mai mulți umectanți.

12. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că purtătorul include una sau mai multe materiale de umplutură, cel puțin, un agent de aromatizare, cel puțin, un liant, unul sau câțiva solvenți, unul sau câțiva surfactanți, cel puțin un umectant, opțional un antioxidant, și opțional un conservant.

13. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform oricăreia dintre revendicările anterioare, caracterizată prin aceea că surfactantul este selectat dintre stearat de polioxil 8 (PEG 400 monostearat), polioxilstearat 40 (PEG 1750 monostearat), 12-hidroxistearat de polietilenglicol și 12-hidroxistearat de polietilenglicol 15.

14. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform oricăreia dintre revendicările 1-13, caracterizată prin aceea că surfactantul este hidroxistearat de polietilenglicol.

15. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 14, caracterizată prin aceea că surfactantul este 12-hidroxistearat de polietilenglicol.

16. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 14, caracterizată prin aceea că surfactantul este 12-hidroxistearat de polietilenglicol 15.

17. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 4, caracterizată prin aceea că unul sau mai multe umpluturi reprezintă proteina de soia marunțită fin, amidon de porumb sau un amestec ale acestora.

18. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 5, caracterizată prin aceea că liantul este polivinilpirolidona, copolimer vinilpirolidona și vinilacetatul sau polietilenglicolul, sau combinații ale acestora.

19. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 5, caracterizată prin aceea că liantul este polivinilpirolidonă sau polietilenglicol, sau o combinație a acestora.

20. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 6, caracterizată prin aceea că solventul este un polietilenglicol lichid sau o trigliceridă caprilică/caprică, sau o combinație a acestora.

21. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 7, caracterizată prin aceea că umectantul este glicerina, polietilenglicolul, alcoolul cetilic sau monostearatul de glicerină.

22. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 7, caracterizată prin aceea că umectantul este glicerina.

23. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 12, caracterizată prin aceea că agentul de aromatizare este un aditiv cu aromă de carne sau de carne de vită.

24. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că compoziția include:

a) un material de umplutură selectat dintre amidon de porumb, amidon pregelatinizat de porumb, făină de gluten de porumb și proteină de soia mărunțită fin, și combinații ale acestora;

b) un solvent selectat dintre polietilenglicoli lichizi, propilenglicol, carbonat de propilen, trigliceride caprilice/caprice, trigliceride caprilice/caprice/linoleice, trigliceride caprilice/caprice/succinice, dicaprilat/dicaprat de propilenglicol, caprilat/caprat de glicerină și gliceride poliglicozilate, și combinații ale acestora;

c) un liant selectat dintre polivinilpirolidonă, polietilenglicoli, copolimeri ai acetatului de vinil și vinilpirolidonei, amidon de cartofi și amidon de porumb, și combinații ale acestora;

d) un umectant selectat dintre glicerină, propilenglicol, alcool cetilic, monostearat de glicerină și polietilenglicoli, și combinații ale acestora; și

e) un aditiv natural sau artificial cu aromă de carne sau carne de vită.

25. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform oricăreia dintre revendicările anterioare, caracterizată prin aceea că compoziția include un compus cu formula (I) într-o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 20% de masă.

26. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 24, caracterizată prin aceea că:

a) materialul de umplutură este o combinație de amidon de porumb și proteină de soia marunțită fin și este prezent într-o concentrație de aproximativ 30% până la aproximativ 50% (m/m);

b) solventul este un amestec de polietilenglicol lichid și trigliceride caprilice/caprice și este prezent într-o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 20% (m/m);

c) liantul este glicol sau polivinilpirolidonă, sau o combinație a acestora, și este prezent într-o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 15% (m/m);

d) umectantul este glicerina și este prezent într-o concentrație de aproximativ 5% până la aproximativ 20%;

e) surfactantul este 12-hidroxistearat de polietilenglicol și este prezent într-o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 5% (m/m).

27. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform oricăreia dintre revendicările anterioare, caracterizată prin aceea că compusul cu formula (I) este prezent într-o concentrație de aproximativ 1% până la aproximativ 5% de masă.

28. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform oricăreia dintre revendicările anterioare, caracterizată prin aceea că compusul cu formula (I) este prezent într-o concentrație de aproximativ 10% până la aproximativ 20% de masă.

29. Compoziție conform revendicării 1, selectată din grupul ce constă din:

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	2,2
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	26,5 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplutură	31,0
Aditiv sintetic cu aromă de carne	Aromatizant	5,1
Aditiv sintetic cu aromă de carne de vită	Aromatizant	7,1
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,4
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Glicerină	Umectant	5,1
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,2

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	1,5
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	46,5 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	7,0
PEG 400	Solvent	15,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	7,0

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	1,875
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	46,1 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	8,5
PEG 400	Solvent	15,5
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0

Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,0
--------------------------------	--------------------	-----

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	1,875
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplură	36,1 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	8,5
PEG 400	Solvent	15,5
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,0
Croscarmeloză sodică	Agent de afanare	10,0

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	2,3
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplură	20,6 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplură	25,0
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,5
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 400	Solvent	7,2
PEG 4000	Liant	6,4
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
Glicerină	Umectant	8,6
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,1

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	2,3
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplură	20,0 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplură	25,0
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	2,8
PEG 400	Solvent	7,1
PEG 4000	Liant	6,4
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,1
Glicerină	Umectant	10,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,2

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	0,5
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplură	16,6
Amidon de porumb	Material de umplură	32,5 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	19,4
Povidonă K-30	Liant	2,6
PEG 400	Solvent	7,8
PEG 4000	Liant	6,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,7
Gliceride de lauril 32-polioxil	Surfactant	4,7
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	4,9
--------------------------------	--------------------	-----

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	0,5
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplură	26,9 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplură	23,4
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
PEG 400	Solvent	6,8
PEG 4000	Liant	5,8
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,8
Gliceride de lauril 32-polioxil	Surfactant	6,3
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,2

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	0,5
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplură	41,6 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	19,9
Povidonă K-30	Liant	4,6
PEG 400	Solvent	15,1
PEG 4000	Liant	8,1
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,6
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	4,6

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	0,5
Amidon de porumb	Material de umplură	40,8 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	19,9
Povidonă K-30	Liant	5,7
PEG 400	Solvent	11,4
PEG 4000	Liant	5,7
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	2,7
Gliceride de lauril 32-polioxil	Surfactant	2,7
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,4
Sare de sodiu a glicolatului de amidon	Agent de afanare	5,0

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	0,5
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplură	19,4
Amidon de porumb	Material de umplură	24,0 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	19,2
Povidonă K-30	Liant	2,6
PEG 400	Solvent	8,6
PEG 4000	Liant	6,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	4,6
Gliceride de lauril 32-polioxil	Surfactant	4,6
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	5,3
Glicerină	Umectant	4,8

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	2,3
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	22,0 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplutură	26,4
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	10,0
Aditiv sintetic praf cu aromă de carne	Aromatizant	10,0
Povidonă K-30	Liant	2,7
PEG 400	Solvent	7,0
PEG 4000	Liant	6,25
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0
Glicerină	Umectant	7,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	3,0

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	13,6
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	15,0...25,0 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplutură	15,0...25,0
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
PEG 400	Solvent	11,9
PEG 4000	Liant	5,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	3,0...5,0
Glicerină	Umectant	2,0...5,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	13,6
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	12,6
Amidon de porumb	Material de umplutură	25,0 (QS)
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
Povidonă K-30	Liant	2,75
PEG 400	Solvent	5,5
PEG 4000	Liant	6,2
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0
Glicerină	Umectant	7,0...8,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	2,0

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	13,6
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	15,2 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplutură	25,0
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
PEG 400	Solvent	11,9
PEG 4000	Liant	5,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0

Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	1,0
Glicerină	Umectant	3,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	13,6
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	19,2 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplutură	20,0
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
PEG 400	Solvent	11,9
PEG 4000	Liant	5,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	1,0
Glicerină	Umectant	4,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

Ingrediente	Funcția	% (m/m)
4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă	Ingredient activ	13,6
Proteină de soia mărunțită fin	Material de umplutură	24,2 (QS)
Amidon de porumb	Material de umplutură	15,0
Aditiv cu aromă de carne de vită	Aromatizant	20,0
PEG 400	Solvent	11,9
PEG 4000	Liant	5,0
12-hidroxistearat de polietilenglicol	Surfactant	5,0
Trigliceridă caprilică/caprică	Solvent/Lubrifiant	1,0
Glicerină	Umectant	4,0
Sorbat de potasiu	Conservant	0,3

30. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform oricăreia dintre revendicările 1-28, caracterizată prin aceea că agentul activ izoxazolinic este 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidă.

31. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform oricărei din revendicările 1-30, pentru utilizare în tratamentul și/sau prevenirea unei infestări și/sau infecții parazitare la un animal.

32. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 31, caracterizată prin aceea că paraziții sunt purici sau căpușe.

33. Compoziție masticabilă moale de uz veterinar, conform revendicării 31, caracterizată prin aceea că parazitul este un nematod, un cestod, un trematod sau un parazit filarial.

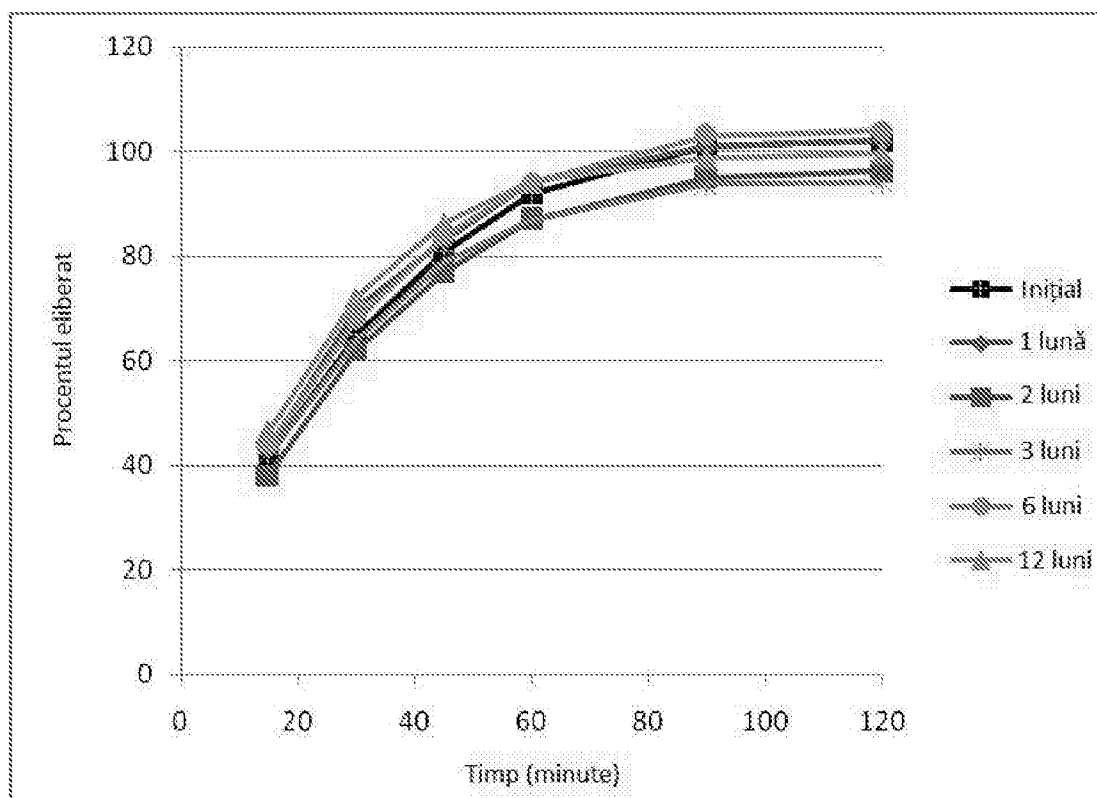


Fig. 1

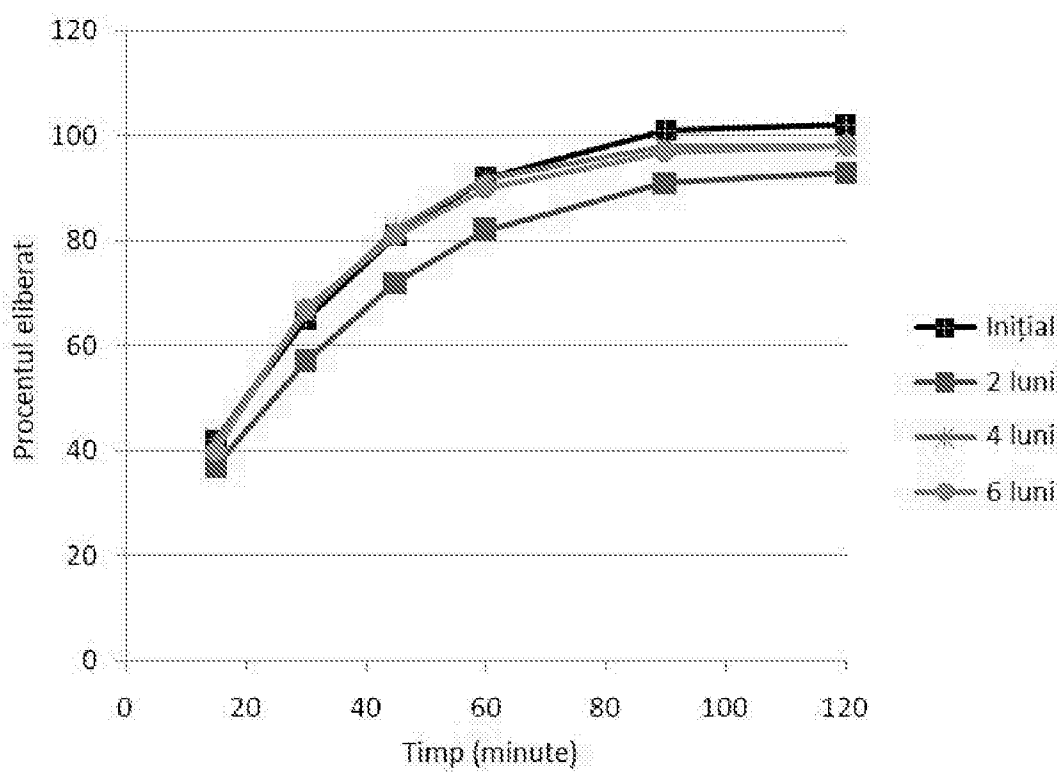


Fig. 2

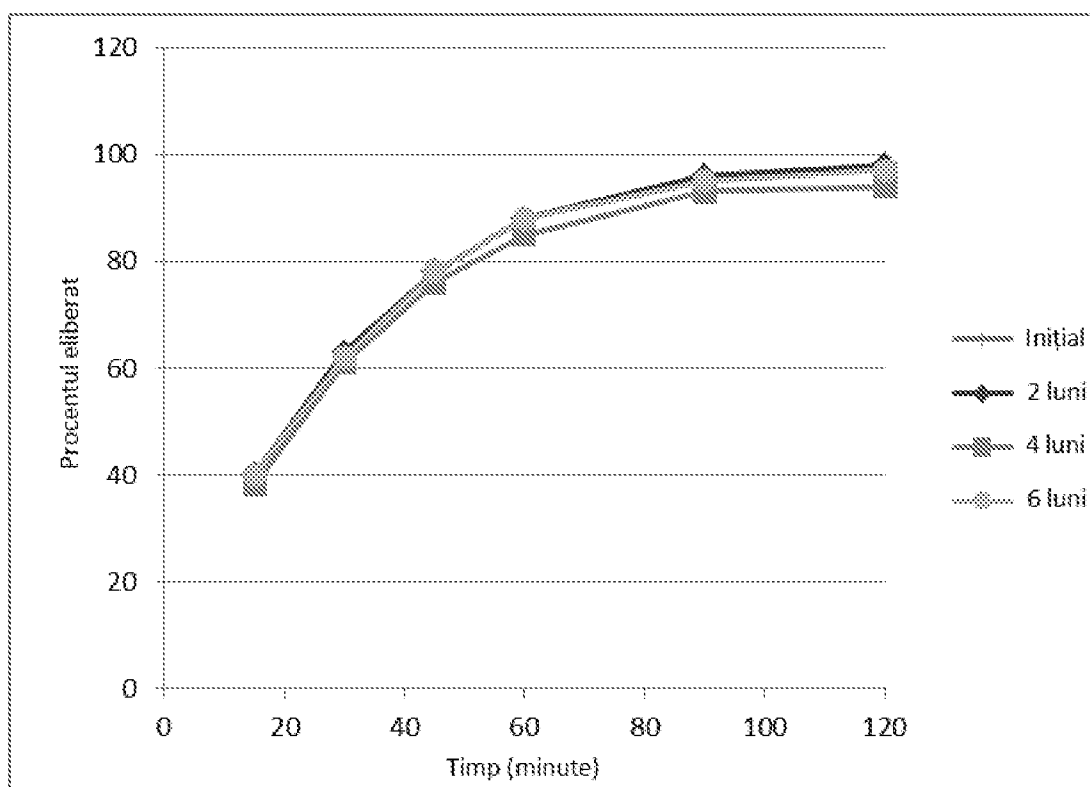


Fig. 3

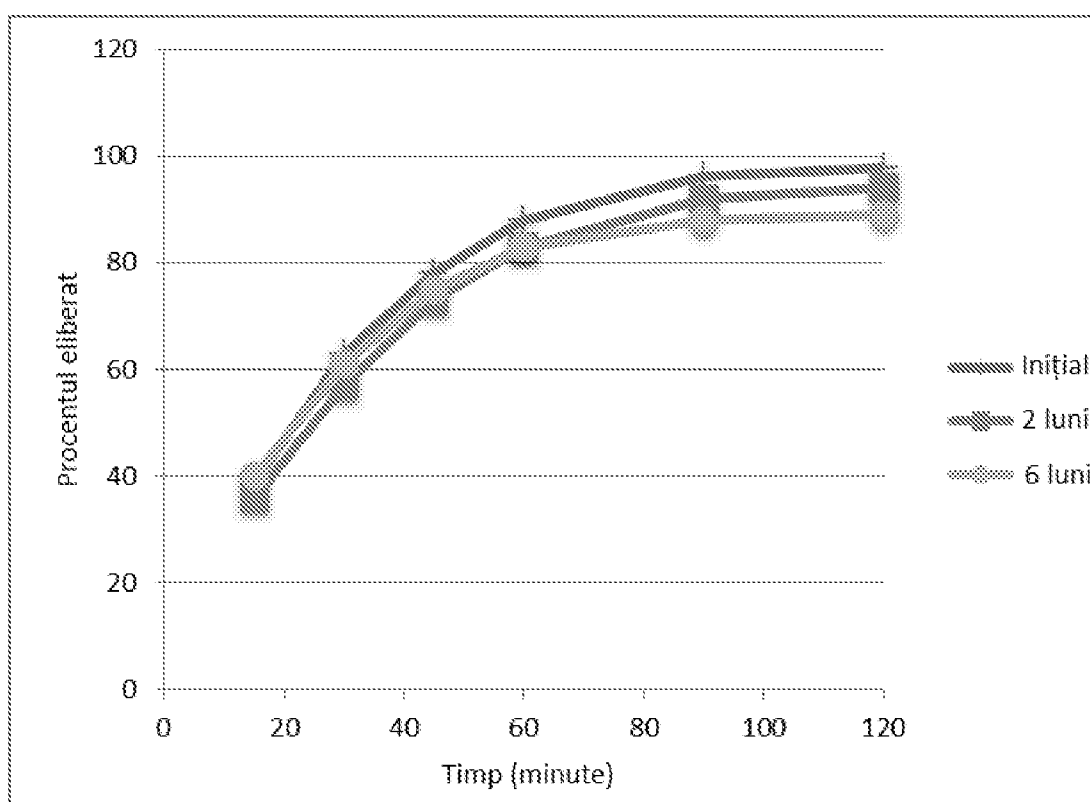


Fig. 4

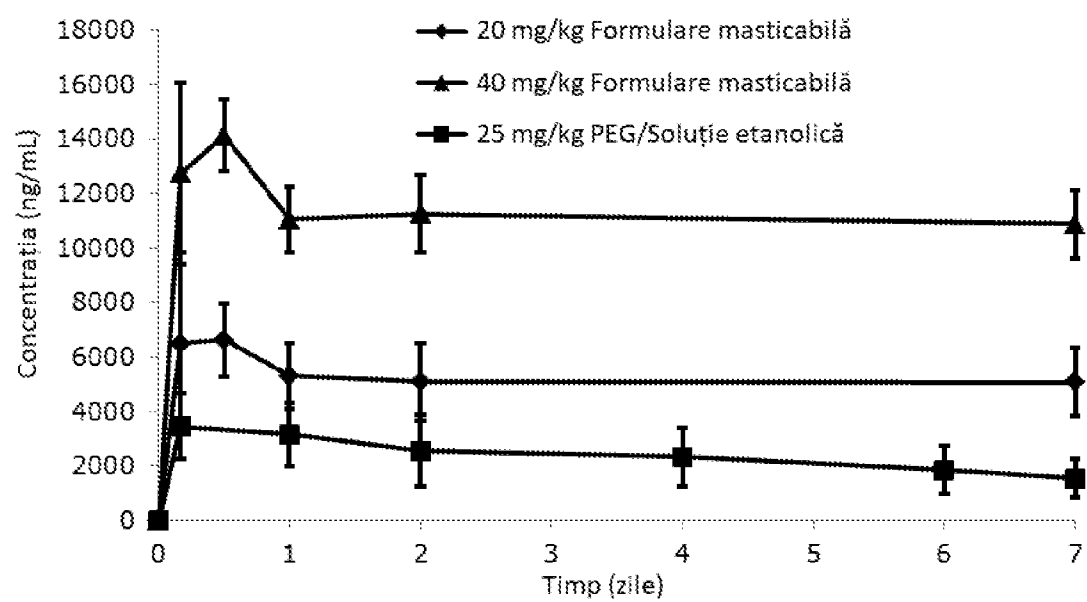


Fig. 5