



HU000231098B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **231 098**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 17 00487**(22) A bejelentés napja: **2013. 01. 31.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/422** (2006.01)**A61P 33/00** (2006.01)(40) A közzététel napja: **2014. 12. 29.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2020. 08. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 13/023969

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 13119442

(30) Elsőbbségi adatok:

61/595,463 **2012. 02. 06.** **US**

(62) Megosztás esetén a korábbi bejelentés ügyszáma:

P1400439 **2013. 01. 31.** **HU**

(72) Feltaláló(k):

SOLL, Mark D., Alpharetta (US)
LARSEN, Diane, Buford (US)
CADY, Susan, Mancini, Yardley (US)
CHEIFETZ, Peter, East Windsor (US)
GALESKA, Izabela, Newtown (US)
GONG, Saijun, Bridgewater (US)

(73) Jogosult(ak):

Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc.,
Duluth, GA 30096 (US)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Jogi Iroda Kft.,
Budapest(54) **Szisztémás hatóanyagokat tartalmazó, parazitaellenes hatású, orális állatgyógyászati készítmények,**
eljárások és alkalmazásuk

(57) Kivonat

A találmány tárgya orális, külső és belső élősködők elleni állatgyógyászati készítmények, amelyek legalább egy, szisztémás hatású hatóanyagot tartalmaznak gyógyászatilag elfogadható hordozóval kombinációban. A találmány tárgya hatékonyabb eljárások parazitás fertőző betegségek és parazitaferőzések megszüntetésére, visszaszorítására és megakadályozására állatban, amely eljárások magukban foglalják a találmány szerinti készítmények beadását arra rászoruló állatnak.

SZISZTÉMÁS HATÓANYAGOKAT TARTALMAZÓ, PARAZITAELLENES HATÁSÚ, ORÁLIS ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, ELJÁRÁSOK ÉS ALKALMAZÁSUK

A TALÁL MÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE

A találmány tárgya legalább egy, (I) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagot és legalább egy, szisztémásan ható hatóanyagot tartalmazó orális állatgyógyászati készítmények külső és/vagy belső paraziták irtására állatokban; ezen készítmények alkalmazása külső és/vagy belső paraziták irtására és eljárások parazitás fertőző betegségek és parazitafertőzések megelőzésére vagy kezelésére állatokban.

A TALÁL MÁNY MŰSZAKI HÁTTERE

Az állatok, beleértve az emlősöket és madarakat is, gyakran fogékonyak parazitafertőzésre/fertőző betegségekre. A paraziták lehetnek külső vagy belső élősködők. A háziállatok, például macska és kutya gyakran fertőződnek a következő külső élősködők egyikével vagy közülük többel:

- bolhák (pl. *Ctenocephalides* spp., mint *Ctenocephalides felis* stb.);
- kullancsok (pl. *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., *Haemaphysalis* spp. és így tovább);

- atkák (pl. *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., *Cheyletiella* spp. stb.);

- tetvek (pl. *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Linognathus* spp. és így tovább);

- szúnyogok (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. stb.) és

- legyek (*Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp. és így tovább).

A bolhák nem csak azért jelentenek problémát, mert ártalmasak az állat vagy ember egészségére, hanem nagymértékű pszichés stresszt is okoznak. Ezen felül a bolhák patogén ágenseket, például galandférget (*Dipilidium caninum*) vihetnek át állatokra vagy emberekre.

A kullancsok hasonlóképpen ártalmasak az állat vagy ember fizikai és/vagy pszichés egészségére.

A kullancsokkal kapcsolatos legsúlyosabb probléma azonban az, hogy mind állatokat, mind embereket érintő patogén ágensek hordozói. A kullancsok által közvetített fő betegségek közé tartoznak a borreliózis (*Borrelia burgdorferi* okozta Lyme-betegség), babeziózis (vagy piroplazmózis, amit *Babesia* spp. okoz) és rickettsia-fertőzések (pl. sziklás-hegységi foltos láz). A kullancsok toxinokat is kibocsátanak, amelyek a gazdaszervezetben gyulladást vagy bénulást okoznak. Esetenként a toxinok végzetesek lehetnek a gazdaszervezet számára.

Az állatok és emberek a Cestoda (galandférgek), Nematoda (orsóférgek) és Trematoda (laposférgek vagy metélyek) csoportokban osztályozott élősködő férgek okozta endoparazitás fertőzésektől is szenvednek. Ezen paraziták különféle patológiás állapotokat okoznak a háziállatokban, például kutyában, macskában, disznóban, birkában, lóban, szarvasmarhában és baromfiban. Az állatok és emberek gyomor-bél traktusában előforduló orsóféreg élősködők közé tartoznak többek között az *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongiloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongilus*, *Cyathostomum* és *Parascaris* nemzetségek, a véredényekben vagy más szövetekben és szervekben megtalálhatók közé tartoznak az *Onchocerca*, *Dirofilaria*, *Wuchereria* és a *Strongiloides*, *Toxocara* és *Trichinella* belrendszeren kívüli alakjai.

A terápiás anyagokat az állatoknak különféle utakon adjuk be. A beadási utak közé tartoznak például a szájon át történő bevétel, helyi alkalmazás vagy parenterális beadás. Az orvos által választott adott beadási út



SZTNH-10022259

olyan faktoroktól függvénye, mint például a gyógyszer vagy terápiás hatóanyag fizikokémiai tulajdonságai, a gazdaszervezet állapota és gazdaságossági indokok.

Bizonyos esetekben kényelmes és hatékony az állatgyógyászati gyógyszert orálisan úgy adagolni, hogy a terápiás hatóanyagot szájon át történő beadásra alkalmas szilárd vagy folyékony mátrixba helyezzük. Ezen módszerek közé tartoznak a rágható gyógyszerbejuttató kiszerezések. Az orális kiszerezések állatoknak történő beadásának problémája, hogy a terápiás hatóanyag gyakran kellemetlen ízű, aromájú vagy állagú, ami arra készteti az állatot, hogy elutasítsa a készítményt. Ez még fokozottabban jelentkezik a kemény vagy nehezen lenyelhető készítményeknél.

Az ízletes, puha, rágható készítmény („puha rágcsa”) vagy rágótabletta formájában kiszerezelt orális állatgyógyászati készítmények általában kényelmesen beadhatók bizonyos állatoknak, különösen macskáknak és kutyáknak, és hatékonyan alkalmazhatók állatgyógyászati gyógyszer ezen állatoknak történő adagolására. Azonban számos, keserű vagy kellemetlen ízű hatóanyagot tartalmazó orális készítményt nem fogadnak el megfelelően a macskák és kutyák. Továbbá, amennyiben az orális adagolási forma hatóanyagának biológiai hozzáférhetősége nem elegendő, vagy változó, lehetséges, hogy az állat elvárt kitettsége a hatóanyagnak elégtelen ahhoz, hogy a kívánatos hatékonyságot biztosítsa. Az ezekhez hasonló problémák gyakran vezetnek az optimálisnál alacsonyabb hatékonysághoz és parazitairtaszhoz.

A gyógyszerbevitelre szolgáló, rágható adagolási formák közismertek a gyógyszerészeti technológia területén. A gyógyszeripar területén közismert, hogy a rágás megnöveli a hozzáférhető hatóanyag felszínét és fokozhatja a felszívódás mértékét az emésztőtraktusban.

A rágható rendszerek előnyösek akkor is, amikor arra van szükség, hogy a száj vagy torok területén helyileg tegyünk hozzáférhetővé egy hatóanyagot, mind a helyi hatások, mind/vagy szisztémás felszívódás érdekében. Továbbá a rágható adagolási formákat a gyermek vagy idős betegek számára történő gyógyszerbeadás megkönnyítésére is alkalmazzák. A következő számú egyesült államokbeli szabadalmakban a rágható adagolási formák példáit találhatjuk: US 6387381; US 4284652; US 4327076; US 4935243; US 6270790; US 6060078; US 4609543 és US 5753255, amelyek hivatkozás útján a kitanítás részét képezik.

Az ízletesség és a „szájérzet” lényeges, gyógyszer adagolási formájának vagy mátrixának biztosításakor figyelembe veendő jellemzők. Sajnálatos módon számos gyógyszer és más hatóanyag keserű, vagy más módon kellemetlen ízű, vagy a vegyület homokszerű vagy krétaszerű tulajdonsága, vagy mindkettő miatt elfogadhatatlan érzést kelt a szájban. Ezen tulajdonságok megnehezítik az ilyen hatóanyagok technika állása szerinti, rágható adagolási formába történő bedolgozását, mivel a kifogásolható íz és/vagy szájban keltett érzés csökkenti a használó együttműködésének valószínűségét. A kezelt állat számára nem ízletes orális állatgyógyászati adagolási formák az állat által a gyógyszer alacsony elfogadottságát és alacsony szintű együttműködést eredményeznek. Ennélfogva szükség van ízletes, és a kezelt állat által megfelelően elfogadott, javított orális állatgyógyászati adagolási formákra.

Az orális állatgyógyászati készítményekkel, különösen a puha, rágható készítményekkel kapcsolatos másik kihívás az, hogy a hatóanyag felszabadulása és oldódása a készítményből azután, hogy az állat megette, változó és részleges lehet. Ez az állat emésztőrendszeréből felszívódott gyógyszer mennyiségének változékonyságához vezet.

A US 7955632 szabadalom (amely hivatkozás útján a kitanítás részét képezi) gyógyászati lag elfogadható hatóanyagok állatba juttatása céljára szolgáló, ízletes, ehető, lágy, rágható gyógyszerivóanyagokat és előállítá-

sukra szolgáló eljárásokat tár fel.

Cleverly et al. US 2004/0037869 A1 és WO 2004/016252 szabadalmi bejelentése (amely hivatkozás útján a kitanítás részét képezi) legalább egy gyógyászatilag aktív anyagot tartalmazó, és állati eredetű terméket nem tartalmazó, nem állati eredetű terméket tartalmazó állatgyógyászati kisereléseket, köztük rágható állatgyógyászati kisereléseket és tablettákat tár fel.

Cleverly et al. US 2004/0151759 A1 és WO 2005/062782 szabadalmi bejelentése (amely hivatkozás útján a kitanítás részét képezi) nem állati eredetű terméket tartalmazó állatgyógyászati kisereléseket tár fel, amelyek tartalmazzak a) legalább egy noduliszporamid vagy nodulisporium-sav („nodulisporic acid”, *Nodulisporium* sp.-ből izolált anyag) származékot, vagy b) kombinációt, amely i) legalább egy avermektin- vagy milbemicin-származékot és ii) prazikvantel vagy pirantel legalább egyikét tartalmazza.

Heckerroth et al. WO 2009/02451A2 és US 2011/0059988 szabadalmi bejelentése különböző, izoxazolin hatóanyagot tartalmazó parazitaellenes készítményeket tár fel állatokon paraziták irtására. A készítmények közé orális beadásra alkalmas készítmények is tartoznak.

Az állatgyógyászati kiserelésekben az ízletességet hagyományosan állati eredetű melléktermékek vagy állati eredetű ízesítőszerkészítménybe foglalásával érték el. Például szokásos módon a kutyarágcsákban alkalmaznak segédanyagokat, például csirkeport, májport, marhahúst, sonkát, halat vagy nyersbőr eredetű termékeket a, hogy a rágcsát a kutya számára vonzóvá és ízletessé tegyék.

Lásd pl. Axelrod et al. US 6086940; US 6093441; US 6159516; US 6110521; US 5827565; US 6093427 szabadalmát (valamennyi a kitanítás részét képezi hivatkozás útján). A fent leírt, parazitaellenes hatóanyagot tartalmazó készítmények ellenére szükség van a kezelt állat által megfelelően elfogadott, ízletes, orális, állatgyógyászati készítményekre és javított időtartamú hatékonysággal, biológiai hozzáférhetőséggel és lefedettségi spektrummal rendelkező eljárásokra az állatok belső és/vagy külső paraziták elleni védelmére. Az optimális készítményeknek ízletesnek és az állatok által megfelelően elfogadottnak kell lenniük, jó orális biológiai hozzáférhetőséget kell biztosítaniuk, hatékonyan kell lenniük külső és/vagy belső élősködők ellen, az aktivitás kezdete legyen gyors, az aktivitás időtartama hosszú, és legyen biztonságos a fogadó állatokra és/vagy humán tulajdonosokra nézve. A találmány szerinti megoldás ezt a szükségletet célozza meg.

KITANÍTÁS HIVATKOZÁS ÚTJÁN

Bármely előbb említett alkalmazás és valamennyi, azokban vagy végrehajtásuk közben idézett dokumentum („alkalmazásban idézett dokumentum”) és valamennyi, alkalmazásban idézett dokumentumban idézett vagy hivatkozott dokumentum, és valamennyi, itt idézett vagy hivatkozott dokumentum („a leírásban idézett dokumentum”), és valamennyi, a leírásban idézett dokumentumban idézett vagy hivatkozott dokumentum, a leírásban vagy a hivatkozás útján a kitanítás részét képező bármely dokumentumban említett valamennyi termék gyártó által biztosított használati útmutatóival, leírásaival, termékismertetőjével és termékklapjával együtt hivatkozás útján a kitanítás részét képezi, és alkalmazható a találmány szerinti megoldás gyakorlatba vétele során. Bármely dokumentum idézése vagy azonosítása a bejelentésben nem tekinthető úgy, mint az ilyen dokumentum elismerése hozzáférhetőként vagy a technika állásaként a találmány szerinti megoldást illetően.

A TALÁLMA NY ÖSSZEFOGLALÁSA

A találmányt az igénypontokban ismertetjük. A találmány szerinti megoldás legalább egy, szisztémásan ható parazitaellenes hatóanyagot tartalmazó puha, rágható állatgyógyászati készítményre és melegvérű állatokon és madarakon vagy melegvérű állatokban és madarakban külső és/vagy belső paraziták irtására szolgáló alkalma-

zásukra vonatkozik. A találmány szerinti megoldással összhangban azt találtuk, hogy ezen orális készítmények meglepő módon a hatóanyag kivételesen magas biológiai hozzáférhetőségét biztosítják, olyan plazmaszintet eredményezve, amely megfelelő a paraziták elleni kitűnő védelem hosszútávú biztosításához; amely páratlan az ismert orális állatgyógyászati készítmények között. A találmány szerinti orális készítmények kivételesen ízletesek, és a melegvérű állatok és madarak számára a kívánatos biztonsági profilt biztosítják, miközben kitűnő védelmet biztosítanak az élősködők ellen. Továbbá azt találtuk, hogy a találmány szerinti készítmények egyszeri beadása általánosan hatékony aktivitást biztosít egy vagy több külső és/vagy belső parazita ellen, gyors hatáskezdettel, és egyidejűleg hosszú hatékony időtartamot biztosít.

A találmány szerinti állatgyógyászati készítmények előnyösen puha, rágható formában kiszerelek, amelyek állatok, például macskák és kutyák számára ízletesek. Ismertetünk rágótabletta formájában kiszereelt orális állatgyógyászati készítményeket.

A találmány szerinti megoldás magában foglalja a puha, rágható állatgyógyászati készítmények alkalmazását állatok (akár vad-, akár háziállatok), beleértve a haszonállatokat és társállatokat, parazitás fertőző betegségeinek és parazitaferőzéseinek kezelésére és/vagy megelőzésére, azzal a céllal, hogy megszabadítsuk a gazdaszervezeteket az ilyen állatokkal gyakran kapcsolatba kerülő élősködőktől. Azon állatok közé tartozik, a korlátozás szándéka nélkül, amelyeknek javára válhat a találmány szerinti orális készítmény, többek között a macska, kutya, ló, csirke, birka, kecske, disznó, pulyka és szarvasmarha.

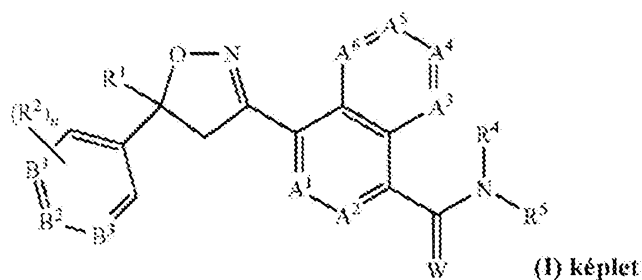
Ismertetünk továbbá állatokban parazitás fertőző betegségek és parazitaferőzések kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárást, amely magában foglalja a találmány szerinti, legalább egy, szisztémásan ható parazitaellenes szert tartalmazó készítmény hatékony mennyiségének beadását az állatnak. Meglepő módon úgy találtuk, hogy az itt feltárt, találmány szerinti készítmények és kiszerezések a technika állása szerinti orális állatgyógyászati készítményekhez képest szélesebb spektrumú hatékonyságot mutatnak az ártalmas külső és/vagy belső élősködők ellen, gyorsabb hatáskezdettel és hosszabb ideig tartó hatékonysággal.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmények, amelyek hatékony mennyiséget tartalmaznak a következőkből a)

(i)

(iii) legalább egy, (I) képlet szerinti izoxazolin hatóanyag és legalább egy további szisztémásan ható hatóanyag kombinációja, ahol a szisztémásan ható anyag egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinyegyület, egy vagy több szpinozoid-egyület, egy vagy több benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több aril-pirazol, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid, vagy egy vagy több arilaozol-2-il-ciano-etilamino-hatóanyag vagy kombinációik, és

b) tartalmaznak gyógyászati lag elfogadható hordozót, ahol a felületaktív anyag polietilén-glikol-sztearát és polietilén-glikol- hidroxisztearát közül választott. Egy megvalósítási mód szerint az izoxazolin-hatóanyag képlete (I) a következő, ahol az A^1 , A^2 , A^3 , $A^{4,5}$, A^6 , B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , W és n változók jelentése a leírásban meghatározott:



Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények az itt feltárt (II), (III) vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin vegyületet tartalmaznak.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya (I) képlet szerinti izoxazolin-hatóanyagot tartalmazó puha, rágható készítmények, ahol W jelentése O, R¹ jelentése CF₃, B² jelentése CH, B¹ jelentése C-Cl, B³ jelentése C-CF₃, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ és A⁶ mindegyikének jelentése CH; R⁴ jelentése H és R⁵ jelentése -CH₂C(O)-NHCH₂CF₃. Egyes megvalósítási módok szerint a puha, rágható állatgyógyászati készítmények és eljárások izoxazolin-hatóanyagként 4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolin]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamidot („A” vegyület) tartalmaznak/foglalnak magukban.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a készítmények lejjebb feltárt izoxazolin „B” vegyületet vagy 1.001-1005 vegyületet vagy 2.001-2.018 vegyületet tartalmaznak.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak legalább egy izoxazolin hatóanyagot egy vagy több további hatóanyaggal kombinációban. Egy megvalósítási mód szerint a készítmény tartalmazhat legalább egy izoxazolin hatóanyagot kombinációban legalább egy makrociklusoslaktón-hatóanyaggal, a korlátozás szándéka nélkül beleértve avermektin- vagy milbemicin-vegyületet. Egyes megvalósítási módok szerint az avermektin- vagy milbemicin-hatóanyag ivermektin, szelamektin, abamektin, emamektin, latidektin, lepimektin, milbemektin, milbemicin D, milbemicin-oxim vagy moxidektin vagy kombinációik.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények egy vagy több töltőanyagot, egy vagy több ízesítőszeret, egy vagy több kötőanyagot, egy vagy több oldószeret, egy vagy több felületaktív anyagot, egy vagy több nedvesítőszeret és adott esetben antioxidánst vagy konzerválószeret tartalmaznak.

A találmány szerinti megoldással nem célunk a találmány szerinti oltalmat igényelni bármely előzetesen ismert termékre, a termék előállítására szolgáló eljárásra vagy a termék alkalmazására szolgáló eljárásra; ily módon fenntartjuk a jogot és kizáró nyilatkozatot („disclaimer”) tárunk fel bármely előzetesen ismertté vált termékre, folyamatra vagy eljárásra. Megjegyezzük továbbá, hogy a találmány szerinti megoldással nem célunk a találmány szerinti oltalmat igényelni bármely előzetesen ismert termékre, a termék előállítására szolgáló eljárásra vagy a termék alkalmazására szolgáló eljárásra, amely nem felel meg az Amerikai Egyesült Államok Szabadalmi és Védjegy Hivatala (USPTO) vagy az Európai Szabadalmi Hivatal (EPO) írásos ismertetéssel és a találmány feltáráásával kapcsolatos követelményeinek (35 U.S.C. § 112, első bekezdés), (ESZE 83. cikk), így fenntartjuk a jogot és kizáró nyilatkozatot tárunk fel bármely korábban leírt termékre, termék előállítására vagy termék alkalmazására szolgáló eljárásra.

Ezek és egyéb megvalósítási módok a következő, részletes ismertetésben feltártak, vagy abból egyértelműek, és abban belefoglaltak.

AZ ÁBRÁK RÖVID ISMERTETÉSE

Az ezt követő részletes ismertetés, amelyet példákkal mutatunk be, de a találmány szerinti megoldást nem

kívánjuk csupán az itt feltárt specifikus megvalósítási módokra korlátozni, legjobban a kísérő ábrákkal együtt értelmezhető, amelyekben:

Az 1. ábra 2 g méretű, mintegy 2,3% (m/m) „A” vegyületet tartalmazó, 25°C-on és 60% RH mellett tárolt, találmány szerinti puha, rágható készítmény átlagos oldódását bemutató grafikon.

A 2. ábra 2 g méretű, mintegy 2,3% (m/m) „A” vegyületet tartalmazó, 40°C-on és 75% RH mellett tárolt, találmány szerinti puha, rágható készítmény átlagos oldódását bemutató grafikon.

A 3. ábra 4 g méretű, mintegy 2,3% (m/m) „A” vegyületet tartalmazó, 25°C-on és 60% RH mellett tárolt, találmány szerinti puha, rágható készítmény átlagos oldódását bemutató grafikon.

A 4. ábra 4 g méretű, mintegy 2,3% (m/m) „A” vegyületet tartalmazó, 40°C-on és 75% RH mellett tárolt, találmány szerinti puha, rágható készítmény átlagos oldódását bemutató grafikon.

Az 5. ábra „A” vegyület plazmakoncentrációjának időbeli alakulását mutatja be kutyában 20 mg/kg és 40 mg/kg dózisu puha, rágható készítmény beadását követően, „A” vegyület polietilén-glikol/alkohol alapu oldatban történő beadásához képest.

RÉSZLETES ISMERTETÉS

Ismertetünk legalább egy, szisztémásan ható parazitaellenes szert gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt tartalmazó, új és inventív orális állatgyógyászati készítményeket.

A találmány szerinti állatgyógyászati készítmények puha, rágható készítmények formájában kisereltek. A találmány szerinti valamennyi készítmény az állat számára izletes és biztosítja a készítmény áthatnak történő könnyű beadását. A készítmények az állatok meglepően hatékony védelmet biztosítják élősködők ellen hosszú időn keresztül, miközben gyors hatáskezdetet biztosítanak. Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti készítmények biológiai hozzáférhetősége kivételesen magas, a hatóanyagnak az állat véráramába történő gyors felszívódása mellett. A készítmények kivételes biológiai hozzáférhetősége a készítmények inaktív összetevőinek kombinálása és a hatóanyag tulajdonságainak együttes eredménye. A találmány egy megvalósítási módja szerint az izoxazolin hatóanyag kivételesen magas biológiai hozzáférhetősége az orális állatgyógyászati készítményekből a hatóanyag testben mutatott, intrinszik félélet-idejével és potenciáljával együtt páratlanul hosszú idejű hatékonyságot biztosít ektoparaziták ellen az orális adagolási formából. Ez a hatás igen meglepő és váratlan.

Ismertetünk továbbá állatok parazitás fertőző betegségeinek és parazitaferőzéseinek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárásokat, amelyek magukban foglalják találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmény hatékony mennyiségének beadását az állatnak. A találmány tárgya továbbá a találmány szerinti készítmények alkalmazása parazitás fertőző betegségek és/vagy parazitaferőzések kezelésében és/vagy megelőzésében és állatokban parazitás fertőző betegségek és parazitaferőzések kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállításában

Az orális állatgyógyászati készítmények közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a puha, rágható készítmények és rágótabletta készítmények. Ismertetjük a következőket:

(a) élősködők ellen kiváló hatékonyságot biztosító, izletes, orális állatgyógyászati készítmények, beleértve a puha, rágható készítményeket és rágótabletta készítményeket, amelyek legalább egy izoxazolin hatóanyag hatékony mennyiségét tartalmazzák gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(b) izletes, orális állatgyógyászati készítmények, amelyek legalább egy, (I) képlet szerinti, (II) képlet szerinti, (III) képlet szerinti vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagot tartalmaznak; amelyek az izoxazolin hatóanyag meglepően magas plazmakoncentrációját és biológiai hozzáférhetőségét biztosítják;

(c) kiváló, gyors hatású, ízletes, orális állatgyógyászati készítmények, amelyek az itt feltárt, legalább egy, (I) képlet szerinti, (II) képlet szerinti, (III) képlet szerinti vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyag hatékony mennyiségét tartalmazzák gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(d) kiváló, gyors és hosszú hatást kifejtő, ízletes, orális állatgyógyászati készítmények, amelyek az itt feltárt, legalább egy, izoxazolin „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-1.018 vegyületek hatékony mennyiségét tartalmazzák gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(e) ízletes, orális állatgyógyászati készítmények, amelyek tartalmazzák legalább egy izoxazolin hatóanyag hatékony mennyiségét kombinációban egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozin-vegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több arilpirazollal, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációkkal, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel kombinációban;

(f) kiváló, gyors és hosszan tartó hatást kifejtő, ízletes, orális állatgyógyászati készítmények, amelyek a következő, itt feltárt izoxazolinok legalább egyikét tartalmazzák: „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-1.018 vegyületek, kombinációban egy vagy több makrociklusos lakton-hatóanyaggal, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(g) ízletes, orális állatgyógyászati készítmények, köztük a puha, rágható készítmények és rágótabletta készítmények, amelyek legalább egy, szisztémásan ható, belső paraziták ellen aktív parazitaellenes szer hatékony mennyiségét tartalmazzák, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(h) ízletes, orális állatgyógyászati készítmények, köztük a puha, rágható készítmények és rágótabletta készítmények, amelyek legalább egy, szisztémásan ható, belső paraziták ellen aktív parazitaellenes szer hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely parazitaellenes szer a következőkből álló csoportból választott: egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációik;

(i) (I), (II), (III) vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagot tartalmazó, rágható orális készítmény, állatban parazitás fertőző betegség vagy parazitaferőzés kezelésében vagy megelőzésében történő alkalmazásra;

(j) rágható, orális készítmények alkalmazása állatban parazitás fertőző betegség vagy parazitaferőzés kezelésében vagy megelőzésében történő alkalmazásra, amely készítmények legalább egy, szisztémásan ható, belső paraziták ellen aktív parazitaellenes szer hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely parazitaellenes szer a következőkből álló csoportból választott: egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációik;

(k) eljárás állatban parazitás fertőző betegség vagy parazitaferőzés kezelésére és/vagy megelőzésére, amely magában foglal legalább egy izoxazolin-vegyületet gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt,

(l) eljárások állatban parazitás fertőző betegség és parazitaferőzés kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyek magukban foglalják találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmény hatékony mennyiségének beadását, amely készítmény legalább egy, (I) képlet szerinti, (II) képlet szerinti, (III) képlet szerinti vagy (IV) képlet szerinti izoxazolint tartalmaz önmagában, vagy kombinációban egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozinvegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel,

morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több arilpirazollal, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációikkal, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(m) eljárások állatban parazitás fertőző betegség és parazitafertőzés kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyek magukban foglalják találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmény hatékony mennyiségének beadását állatnak, amely készítmény a következő, itt feltárt izoxazolinok legalább egyikét tartalmazza: „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-1.018 vegyületek; kombinációban egy vagy több makrociklusos lakton-hatóanyaggal, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(n) eljárások állatban parazitás fertőző betegség és parazitafertőzés kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyek magukban foglalják találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmény hatékony mennyiségének beadását, amely készítmény a következő izoxazolinok legalább egyikét tartalmazza: „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-1.018 vegyületek, önmagában vagy kombinációban egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozinvegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több arilpirazollal, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációikkal, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(o) eljárások állatban parazitás fertőző betegség kezelésére és/vagy megelőzésére, amelyek magukban foglalják orális állatgyógyászati készítmény, beleértve a puha, rágható készítményeket és a rágótabletta készítményeket, hatékony mennyiségének beadását, amely készítmény belső paraziták ellen aktív, legalább egy, a következőkből álló csoportból választott, szisztémásan aktív parazitaellenes szert tartalmaz: egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációik;

(p) találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmények alkalmazása állati paraziták megelőzésében vagy kezelésében, amely készítmény legalább egy, (I) képlet szerinti, (II) képlet szerinti, (III) képlet szerinti vagy (IV) képlet szerinti izoxazolint tartalmaz önmagában, vagy kombinációban egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozinvegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több arilpirazollal, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációikkal, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt

(q) találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmények alkalmazása állatban parazitás fertőző betegség és parazitafertőzés kezelésére és/vagy megelőzésére, amely készítmény tartalmaz legalább egyet a következők közül: „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-1.018 vegyületek önmagában, vagy kombinációban egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozinvegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több arilpirazollal, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációikkal, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel együtt;

(r) (I), (II), (III) vagy (IV) képletű izoxazolin hatóanyag alkalmazása állatban parazitás fertőző betegség vagy parazitafertőzés kezelésére szolgáló, rágható, orális állatgyógyászati készítmény előállításában;

(s) a találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmények alkalmazása állatban parazitás fertőző beteg-

ség kezelésére és/vagy megelőzésére, amely készítmények legalább egy, szisztémásan ható, belső paraziták ellen aktív parazitaellenes szert tartalmaznak, amely parazitaellenes szer a következőkből álló csoportból választott: egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációik;

(t) legalább egy, szisztémásan ható, belső paraziták ellen aktív parazitaellenes szert tartalmaznak, amely parazitaellenes szer alkalmazása állatban parazitás fertőző betegség vagy parazitafertőzés kezelésére szolgáló, rágható, orális állatgyógyászati készítmény előállítására, amely parazitaellenes szer a következőkből álló csoportból választott: egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozin vegyület, egy vagy több szpinozoid vegyület, benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel/prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációik.

A leírásban és az igénypontokban a kifejezések, például „tartalmaz”, „tartalmazó”, „magában foglal” és „rendelkezik” stb. jelentése lehet az Egyesült Államok Szabadalmi Törvényében hozzájuk rendelt jelentés, és jelenthetik azt, hogy „beleértve”, és lehet ahhoz hasonló értelműk; a „lényegében (valamiből) áll” vagy „lényegében (valami) alkotja” jelentése hasonlóképpen az Egyesült Államok Szabadalmi Törvényében nekik tulajdonított jelentés, és a kifejezés nyitott, lehetővé teszi a felsoroltakhoz képest több jelenlétét, amennyiben a megnevezett-nél több jelenléte nem változtatja meg a megnevezett alapvető vagy új jellemzőjét, ám kizárja a technika állása szerinti megvalósítási módokat.

Definíciók

A leírásban használt kifejezések jelentése a szakterületen szokásos, hacsak másként nem határozzuk meg. Az (1) képlet változatainak meghatározásaiban említett szerves csoportok – mint a halogén kifejezés – az egyedi csoporttagok egyedi felsorolásainak gyűjtőfogalmai. A Cn-Cm előtag mindegyik esetben a szénatomok lehetséges számát jelzi a csoportban.

Az „állat” kifejezés a leírásban használva magában foglal minden emlőst, madarat és halat, és magában foglal minden gerinces állatot. Az állatok közé tartoznak, nem korlátozó jelleggel, a macskák, kutyák, szarvasmarha, esírkék, pulykák, őzek, kecskék, lovak, lámák, disznók, birkák, jakok, rácsálók és madarak. Magában foglalja egy állat egyedének valamennyi fejlődési alakját, beleértve az embrionális és magzati szakaszokat. Egyes megvalósítási módok szerint az állat az embertől különböző állat.

A „hatékony mennyiség” kifejezés a leírásban a hatóanyagnak a készítményben azt a koncentrációját jelenti, amely elegendő az elérni kívánt, a célélősködőre adott biológiai válasz kiváltásához a készítmény állatba történő beadása után, a szakterületen közismert eljárásokkal és/vagy a példákban feltárt eljárásokkal mérve. Egyes megvalósítási módok szerint a hatóanyag „hatékony mennyisége” a készítményben a kezeletlen kontrollhoz képest a célélősködők legalább 70%-a elleni hatásosságot biztosít. Más megvalósítási módok szerint a hatóanyag „hatékony mennyisége” a kezeletlen kontrollhoz képest legalább 80% vagy legalább 85% hatásosságot biztosít. Jellemzőbb módon a hatóanyag „hatékony mennyisége” a célélősködő ellen legalább 90%, legalább 93%, legalább 95% vagy legalább 97% hatásosságot biztosít. Bizonyos megvalósítási módok szerint, például a *Dirofilaria immitis* megelőzése esetén, a „hatékony mennyisége” kifejezés akár 100% hatásosságot is biztosíthat.

A „szisztémásan ható” vagy „szisztémás hatású” kifejezések a leírásban úgy értelmezendők, hogy a hatóanyagok orálisan beadva aktívak, disztribúciójuk a kezelt állat plazmájában és/vagy szöveteiben lehetséges, és hathatnak az élősködőkre, amennyiben az állat véres ételt eszik, vagy amikor a parazita érintkezésbe lép a ható-

anyaggal.

A „keményítőtartalmú összetevő” kifejezés a leírásban főként keményítőt és/vagy keményítőszerű anyagot tartalmazó élelmiszereket jelent. Például gabonamagvak és gabonamagvak, például kukorica, zab, búza, cirok, árpa, rizs őrlésével előállított ételek vagy liszt, és ezen gabonák különböző őrési melléktermékei, például gabona-takarmányliszt, búzaörlemények, kevert takarmány, búzatöret, ocsú, zabdara, puliszka és egyéb hasonló anyagok. Keményítőtartalom forrásaként közéjük tartoznak a gumós élelmiszerek, például burgonya, tápióka és így tovább.

Az „ízletes” kifejezés a leírásban olyan orális állatgyógyászati terméket jelöl, amelyet a kutyák könnyen, csalogatás nélkül, vagy korlátozott mértékű csalogatással fogadnak el. Az ízletes készítmények olyan készítmények, amelyet a kutyák legalább 75%-a a készítmény kézzel történő beadása nélkül fogyaszt el.

Az „alkil(csoport)” kifejezés telített, egyenes láncú, elágazó láncú, ciklusos, primer, szekunder vagy tercier szénhidrogéneket jelent, köztük az 1-20 szénatomosokat. Egyes megvalósítási módok szerint az alkilcsoportok közé tartoznak a C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 vagy C_1 - C_4 alkilcsoportok. A C_1 - C_{10} alkilcsoportra példa, a korlátozás szándéka nélkül, a 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, oktil, 2-etilhexil, nonil és decil és izomerjeik. A C_1 - C_4 alkil jelentése például: metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil vagy 1,1-dimetiletil.

Az alkilok közé tartozó ciklusos alkilcsoportok, más néven cikloalkilok közé tartoznak a 3-10 szénatomos, egy vagy több kondenzált gyűrűs csoportok. Egyes megvalósítási módok szerint a cikloalkilek közé tartoznak a C_3 - C_7 vagy C_3 - C_4 ciklusos alkilcsoportok. A cikloalkilcsoportokra nem korlátozó jellegű példa az adamantil, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklohexil, cikloheptil, ciklooktil és így tovább.

Az itt leírt alkilcsoportok lehetnek szubsztituálatlanok vagy a következőkből álló csoportból választott egy vagy több csoporttal szubsztituáltak: alkil, halo, haloalkil, hidroxil, karboxil, acil, aciloxi, amino, alkil- vagy dialkilamino, amido, arilamino, alkoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, szulfonsav, szulfát, szulfonil, szulfanil, szulfonil, szulfamonil, észter, foszfonil, foszfinil, foszforil, foszfín, tioészter, tioéter, savhalogenid, anhidrid, oxim, hidrazin, karbamát, foszfonsav, foszfát, foszfonát és bármely működőképes funkciós csoport, amely nem gátolja a találmány szerinti vegyületek biológiai aktivitását; szükség szerint vagy védett, vagy nem védett; amelyek szakember számára ismertek, Greene, et al, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley és Sons, Third Edition, 1999 - amely referenciaként ezen kitanítás részét képezi - kitanításában szerepelnek.

Az „alkil” kifejezést tartalmazó kifejezések, például „alkilcikloalkil”, „cikloalkilalkil” „alkilamino” vagy „dialkilamino” jelentése magában foglalja fent meghatározott alkilcsoportot a másik funkciós csoporthoz kötve, ahol a csoport a vegyülethez a sorban utolsó csoporton keresztül kötődik, amint ez szakember számára ismert.

Az „alkenil” kifejezés mind egyenes, mind elágazó szénláncokra utal, amelyben van legalább egy szén-szén kettős kötés. Egyes megvalósítási módok szerint az alkenilcsoportok lehetnek C_2 - C_{20} alkenilcsoportok. Más megvalósítási módok szerint az alkenilcsoportok közé tartoznak a C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 vagy C_2 - C_4 alkenilcsoportok. Az alkenilcsoport egy megvalósítási módja szerint a kettős kötések száma 1-3, az alkenilcsoport másik megvalósítási módja szerint a kettős kötések száma egy vagy kettő. A szén-szén kettős kötések vagy szénatomszámok egyéb tartományai is ide értendők, az alkilcsoport molekulán belüli helyzetétől függően. A „ C_2 -

„C₁₀ alkenil” csoportokban a láncban egyénél több kettős kötés lehet. Példák a korlátozás szándéka nélkül: 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 és 1-etil-2-metil-2-propenil.

Az „alkinil” kifejezés mind egyenes, mind elágazó szénláncokra utal, amelyben van legalább egy szén-szén hármas kötés. Az alkenilcsoport egy megvalósítási módja szerint a hármas kötések száma 1-3, az alkenilcsoport más megvalósítási módja szerint a hármas kötések száma egy vagy kettő. Egyes megvalósítási módok szerint az alkinilcsoportok közé tartoznak a C₂-C₂₀ alkinilcsoportok. Más megvalósítási módok szerint az alkinilcsoportok közé tartozhatnak a C₂-C₁₂, C₂-C₁₈, C₂-C₈, C₂-C₆ vagy C₂-C₄ alkinilcsoportok. A szén-szén hármas kötések vagy szénatomszámok egyéb tartományai is ide értendők, az alkinilcsoport molekulán belüli helyzetétől függően. Például, a leírásban a „C₂-C₁₀ alkinil” jelentése egyenes láncú vagy elágazó, 2-10 szénatomszámú, legalább egy hármas kötést tartalmazó, telítetlen szénhidrogén, például 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-in-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 vagy 4-metilpent-2-in-5-il és így tovább.

A „haloalkil” kifejezés a leírásban meghatározott alkilcsoportra utal, amely egy vagy több halogénatommal szubsztituált. A C₁-C₄-haloalkilek közé tartoznak például, a korlátozás szándéka nélkül, a klórmetil, brómmetil, diklórmetil, triklórmetil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, klór-fluorometil, diklór-fluorometil, klórdifluorometil, 1-klóretil, 1-brómetil, 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-klór-2-fluoroetil, 2-klór-2,2-difluoroetil, 2,2-diklór-2-fluoroetil, 2,2,2-triklóretil, pentafluoroetil és így tovább.

A „haloalkenil” kifejezés a leírásban meghatározott alkenilcsoportot jelent, amely egy vagy több halogénatommal szubsztituált. A „haloalkinil” kifejezés a leírásban meghatározott alkinilcsoportot jelent, amely egy vagy több halogénatommal szubsztituált.

Az „alkoxi” kifejezés jelentése alkil-O-, ahol az alkil jelentése a fent meghatározott. Hasonlóképpen, az „alkeniloxi,” „alkiniloxi,” „haloalkoxi,” „haloalkeniloxi,” „haloalkiniloxi,” „cikloalkoxi,” „cikloalkeniloxi,” „halocikloalkoxi,” és „halocikloalkeniloxi” kifejezések jelentése rendre alkenil-O-, alkinil-O-, haloalkil-O-, haloalkenil-O-, haloalkinil-O-, cikloalkil-O-, cikloalkenil-O-, halocikloalkil-O- és halocikloalkenil-O-, ahol az alkenil, alkinil, haloalkil, haloalkenil, haloalkinil, cikloalkil, cikloalkenil, halocikloalkil, és halocikloalkenil jelen-

tése a fent meghatározott. C_1 - C_6 -alkoxicsoportha példa, a korlátozás szándéka nélkül: 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-dimetilpropoxi, 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, 1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi és így tovább.

Az „alkiltio” kifejezés alkil-S-csoportra utal, ahol az alkil jelentése a fent meghatározott. Hasonlóképpen, a „haloalkiltio”, „cikloalkiltio” és hasonló kifejezések jelentése haloalkil-S- és cikloalkil-S-, ahol a haloalkil és cikloalkil jelentése a fent meghatározott.

Az „alkilszulfonil” kifejezés alkil-S(O)-csoportot jelöl, ahol az alkil jelentése a fent meghatározott. Hasonlóképpen, a „haloalkilszulfonil” kifejezés haloalkil-S(O)-csoportot jelöl, ahol a haloalkil jelentése a fent meghatározott. Az „alkilszulfonil” kifejezés jelentése alkil-S(O)₂-csoport, ahol az alkil jelentése a fent meghatározott. Hasonlóképpen, a „haloalkilszulfonil” jelentése haloalkil-S(O)₂-csoport, ahol a haloalkil jelentése a fent meghatározott.

Az „alkilamino” és „dialkilamino” kifejezések jelentése alkil-NH- és (alkil)₂N-, ahol az alkil jelentése a fent meghatározott. Hasonlóképpen, a „haloalkilamino” kifejezés jelentése haloalkil-NH-, ahol a haloalkil jelentése a fent meghatározott. Az „alkilkarbonil”, „alkoxikarbonil”, „alkilaminokarbonil” és „dialkilaminokarbonil” kifejezések jelentése alkil-C(O)-, alkoxi-C(O)-, alkilamino-C(O)- és dialkilamino-C(O)-, ahol az alkil, alkoxi, alkilamino és dialkilamino jelentése a fent meghatározott. Hasonlóképpen, a „haloalkilkarbonil”, „haloalkoxikarbonil”, „haloalkilaminokarbonil” és „dihaloalkilaminokarbonil” kifejezések a haloalkil-C(O)-, haloalkoxi-C(O)-, haloalkilamino-C(O)- és dihaloalkilamino-C(O)-csoportokra utalnak, ahol a haloalkil, haloalkoxi, haloalkilamino és dihaloalkilamino jelentése a fent meghatározott. Az „aril” kifejezés jelentése egyértékű, aromás 6-14 szénatomos, egy vagy több, kondenzált gyűrűs széngyűrűs csoport. Egyes megvalósítási módok szerint az arilesoporthok közé tartoznak a C_8 - C_{10} arilesoporthok. Az arilesoporthok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül: fenil, bifenil, naftil, tetrahidronaftil, fenilciklopropil és indanil. Az arilesoporthok lehetnek szubsztituátlanok vagy a következő csoportok közül eggyel vagy többel szubsztituáltak: halogén, ciano, nitro, hidroxil, merkaptó, amino, alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, cikloalkenil, haloalkil, haloalkenil, haloalkinil, halocikloalkil, halocikloalkenil, alkoxi, alkeniloxi, alkiniloxi, haloalkoxi, haloalkeniloxi, haloalkiniloxi, cikloalkoxi, cikloalkeniloxi, halocikloalkoxi, halocikloalkeniloxi, alkiltio, haloalkiltio, cikloalkiltio, halocikloalkiltio, alkilszulfonil, alkenilszulfonil, alkinilszulfonil, haloalkilszulfonil, haloalkenilszulfonil, haloalkinilszulfonil, alkilszulfonil, alkenilszulfonil, alkinilszulfonil, haloalkilszulfonil, haloalkenilszulfonil, haloalkinilszulfonil, alkilamino, alkenilamino, alkinilamino, di(alkil)amino, di(alkenil)-amino, di(alkinil)amino vagy trialkilszilil.

Az „aralkil” kifejezés jelentése olyan arilesoporth, amely az anyavegyülethez diradikális alkilénhíddal $(-CH_2-)_n$ kötött, ahol n értéke 1-12 és ahol „aril” jelentése a fent meghatározott. A „heteroaril” 1-15, előnyösen 1-10 szénatomos, egyértékű aromás csoportra vonatkozik, amelyben a gyűrűn belül egy vagy több oxigén-, nitrogén- és kénatom van, előnyösen 1-4 heteroatom vagy 1-3 heteroatom. A nitrogén vagy kén heteroatomok adott esetben oxidáltak lehetnek. A heteroaril-csoportok lehetnek egy gyűrűsek (pl. piridil vagy furil) vagy több kondenzált gyűrűsek, feltéve, hogy a kapcsolódási pont heteroaril-gyűrűn keresztül. Az előnyös heteroarilok közé tartoznak a piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, pirrolil, indolil, kinolinil, izokinolinil, kinazolinil, kinoxalinnil, fúranil, tiofenil, furil, pirrolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, izotiazolil, pirazolil benzofúranil és

benzotiofenil. A heteroarilok lehetnek szubsztituátlanok vagy az arilcsoport esetén leírt csoportok közül eggyel vagy többel szubsztituáltak.

A „heterociklil”, „heterociklusos” vagy „heterociklo” kifejezések jelentése teljesen telített vagy telítetlen, ciklusos csoport, például 3-7 tagú monociklusos vagy 4-7 tagú monociklusos, 7-10 tagú biciklusos vagy 10-15 tagú triciklusos gyűrűrendszerek, amelyek gyűrűjében egy vagy több oxigén-, kén- vagy nitrogénatom van, előnyösen 1-4 vagy 1-3 heteroatom. A nitrogén vagy kén heteroatomok adott esetben oxidáltak lehetnek, és a nitrogén heteroatom adott esetben kvaternizált lehet. A heterociklusos csoport a gyűrű vagy gyűrűrendszer bármely heteroatomjánál vagy szénatomjánál kapcsolódhat, és lehet szubsztituátlan vagy az arilcsoport esetén leírt csoportok közül eggyel vagy többel szubsztituált.

A heterociklusos csoportok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a pirrolidinil, pirrolil, pirazolil, oxetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, izoxazolinil, izoxazolil, tiazolil, tiadiazolil, tiazolidinil, izotiazolil, izotiazolidinil, furil, tetrahidro-furil, tienil, oxadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolodinil, 2-oxoazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil szulfoxid, tiamorfolinil-szulfon, 1,3-dioxolán és tetrahidro-1,1-dioxotienil, triazolil, triazinil és így tovább.

A biciklusos heterociklusos csoportok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, az indolil, benzotiazolil, benzoxazolil, benzodioxolil, benzotienil, kinuklidinil, kinolinil, tetra- hidroizokinolinil, izokinolinil, benzimidazolil, benzopiranil, indolizinil, benzofuril, kromonil, kumarinil, benzopiranil, cinnolinil, kinoxalinil, indazolil, pirrolopiridil, furopiridinil (például furo[2,3-c]piridinil, furo[3,2-b]piridinil] vagy furo[2,3-b]piridinil), dihidroizindolil, dihidrokinazolinil (például 3,4-dihidro-4-oxo-kinazolinil), tetrahidrokinolinil és így tovább.

A triciklusos heterociklusos csoportok közé tartoznak a karbazolil, benzidolil, fenantrolinil, akridinil, fenantridinil, xantenil és így tovább. A halogén a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent. A „halo” megnevezés (pl. mint a haloalkil kifejezésben) a szubsztitúció minden fokára utal, egyszeres szubsztitúciótól teljes, halogénnel történő telítésig (példaként: metil és klórmetil [$-\text{CH}_2\text{Cl}$], diklórmetil [$-(\text{CHCl})_2$], triklórmetil [$-(\text{CCl}_3)$]).

Sztereoizomerek és polimorf alakok

Szakember számára ismert, hogy a találmány szerinti készítmények közül bizonyos készítmények létezhetnek és izolálhatók optikailag aktív vagy racém alakban. Egy vagy több királis centrummal - például kénatomnál - rendelkező vegyületek megjelenhetnek egyféle enantiomerként vagy diasztereomerként vagy enantiomerek és/vagy diasztereomerek keverékeként. Például köztudott, hogy a szulfoxid funkciós csoportot tartalmazó vegyületek optikailag aktívak lehetnek és létezhetnek egyetlen enantiomer vagy racém keverék formájában. Ezenkívül, a találmány szerinti készítményekben szereplő vegyületek tartalmazhatnak egy vagy több királis centrumot, amely elméletileg számos optikailag aktív izomert eredményez. Amennyiben a találmány szerinti készítményekben szereplő vegyületekben n királis centrum van, a vegyületek legfeljebb 2^n optikai izomert tartalmazhatnak. A találmány szerinti megoldás magában foglalja mindegyik vegyület specifikus enantiomerjeit és diasztereomereit és a találmány szerinti vegyületek különböző enantiomereinek és/vagy diasztereomereinek keverékeit, amelyek a leírásban feltárt hasznos tulajdonságokkal rendelkeznek. Az optikailag aktív alakok például racém alakok szelektív kristályosítási eljárások alkalmazásával történő elválasztásával, optikailag aktív prekursorokból történő szintézissel, királis szintézissel, királis stacionárius fázis alkalmazásával történő kromatográfiás elválasztással vagy enzimikus elválasztással állíthatók elő.

A találmány szerinti készítményekben szereplő vegyületek különböző szilárd alakokban jelenhetnek meg,

például kristályos vagy amorf szilárd alakban. A találmány szerinti megoldás magában foglalja a találmány szerinti vegyületek különböző kristályos alakjait és amorf alakjait.

Továbbá, a találmány szerinti készítményekben szereplő vegyületek hidrátok vagy szolvátok formájában is megjelenhetnek, amelyekben a kristályban egy bizonyos sztöchiometrikus mennyiségű víz vagy oldószer kapcsolódik a molekulához. A találmány szerinti készítmények tartalmazhatják a hatóanyagok hidrátjait és szolvátjait.

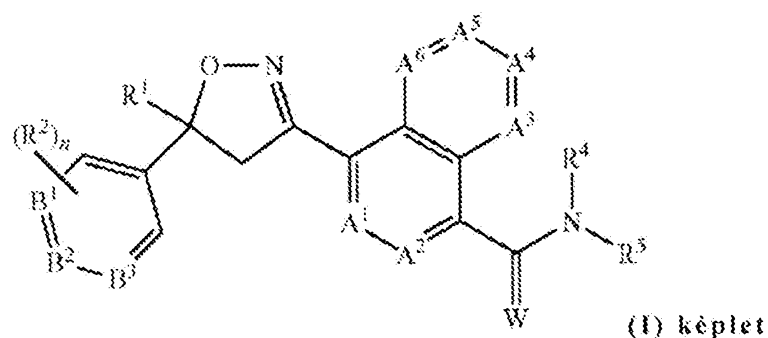
Sók

A találmány szerinti megoldás körébe tartoznak a találmány szerinti vegyületek savas vagy bázikus sói, ahol ezek alkalmazhatók.

A „sav” kifejezés valamennyi gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves savat jelent. A szervetlen savak közé tartoznak az ásványi savak, például hidrogén-halogenidek, például brómsav és sósav, kénsav, foszforsav és salétromsav. A szerves savak közé tartozik minden gyógyászatilag elfogadható alifás, aliciklusos és aromás karbonsav, dikarbonsav, trikarbonsav, zsírsav és szulfonsav. A savak egy megvalósítási módja szerint a savak egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen C_1 - C_{30} alifás karbonsavak, amelyek adott esetben halogénnel, hidroxilcsoportokkal vagy C_6 - C_{12} aromás karbonsavakkal szubsztituáltak. Ilyen savakra példa a szénsav, hangyasav, ecetsav, propionsav, izopropionsav, valeriansav, α -hidroxisavak, például glikolsav és tejsav, klórecetsav, benzoészav és szalicilsav. A dikarboxisavak közé tartoznak például az oxálsav, almasav, borostyánkősav, borkősav, fumársav és maleínsav. A trikarbonsavak példája a citromsav. A zsírsavak közé tartozik minden, 4-24 szénatomos, gyógyászatilag elfogadható telített vagy telítetlen alifás vagy aromás karbonsav. A példák közé tartozik a vajsav, izobutánsav, szek-butánsav, laurinsav, palmitinsav, sztearinsav, oleinsav, linolsav, linolénsav és fenil-sztearinsav. Az egyéb savak közé tartoznak a glükonsav, glükóheptonsav és laktobionsav. A szulfonsavak közé tartoznak az alkil- vagy haloalkil-szulfonsavak és aril-szulfonsavak, a korlátozás szándéka nélkül beleértve többek között a metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat és naftalinszulfonsavat.

A „bázis” kifejezés valamennyi gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves bázist jelent, köztük az alkálifémek vagy alkáliföldfémek hidroxidjait, karbonátjait vagy bikarbonátjait. Az ilyen bázisokkal képzett sók közé tartoznak például az alkálifém- és alkáliföldfém-sók, köztük, a korlátozás szándéka nélkül, a lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók. A szerves bázisokkal képzett sók magukban foglalják a közönséges szénhidrogén- és heterociklusosamin-sókat, amelyek közé tartoznak például az ammóniumsók (NH_4^+), alkil- és dialkil-ammoniumsók, és ciklusos aminok sói, például morfolin- és piperidinsók.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely legalább egy, lenti, (I) képletű izoxazolin-vegyület hatékony mennyiségét tartalmazza itt ismertetett gyógyászatilag vagy állatgyógyászatilag elfogadható hordozóval kombinációban:



ahol

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 jelentése egymástól függetlenül CR^3 vagy N, feltéve, hogy A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 közül legfeljebb 3 jelentése N;

B^1, B^2 és B^3 egymástól függetlenül CR^2 vagy N;

W jelentése O vagy S;

R^1 jelentése alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, alkilcikloalkil vagy cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben szubsztituált egy vagy több, egymástól függetlenül R^6 közül választott szubsztituenssel;

mindegyik R^2 jelentése egymástól függetlenül H, halogén, alkil, haloalkil, alkoxi, haloalkoxi, alkiltio, haloalkiltio, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilamino, dialkilamino, alkoxikarbonil, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R^3 jelentése egymástól függetlenül H, halogén, alkil, haloalkil, cikloalkil, halocikloalkil, alkoxi, haloalkoxi, alkiltio, haloalkiltio, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilamino, dialkilamino, -CN vagy -NO₂;

R^4 jelentése H, alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, alkilcikloalkil, cikloalkilalkil, alkilkarbonil vagy alkoxikarbonil;

R^5 jelentése H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² vagy Q¹; vagy alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, alkilcikloalkil vagy cikloalkilalkil, mindegyik adott esetben R^7 közül egymástól függetlenül választott egy vagy több szubsztituenssel szubsztituált,

R^4 és R^5 a nitrogénnel együtt, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomos és adott esetben egy további, N, S és O által alkotott csoportból választott atom alkotta gyűrűt képeznek, amely adott esetben 1-4, a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált: alkil, halogén, -CN, -NO₂ és alkoxi;

mindegyik R^6 egymástól függetlenül halogén, alkil, alkoxi, alkiltio, alkilszulfonil, alkilszulfonil, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R^7 egymástól függetlenül halogén; alkil, cikloalkil, alkoxi, alkiltio, alkilszulfonil, alkilszulfonil, alkilamino, dialkilamino, cikloalkilamino, alkilkarbonil, alkoxikarbonil, alkilaminokarbonil, dialkilaminokarbonil, haloalkilkarbonil, haloalkoxikarbonil, haloalkilaminokarbonil, dihaloalkilaminokarbonil, hidroxil, -NH₂, -CN vagy -NO₂; vagy Q²;

mindegyik R^8 egymástól függetlenül halogén, alkoxi, haloalkoxi, alkiltio, haloalkiltio, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilamino, dialkilamino, alkoxikarbonil, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R^9 egymástól függetlenül halogén, alkil, haloalkil, cikloalkil, halocikloalkil, alkoxi, haloalkoxi, alkiltio, haloalkiltio, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilszulfonil, haloalkilszulfonil, alkilamino, dialkilamino, -CN, -NO₂, fenil vagy piridinil;

R^{10} jelentése H vagy alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, alkilcikloalkil vagy cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénnel szubsztituált;

R^{11} jelentése H, alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, alkilcikloalkil, cikloalkilalkil, alkilkarbonil vagy alkoxikarbonil;

R^{12} jelentése H; Q³; vagy alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, alkilcikloalkil vagy cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül R^7 közül választott szubsztituenssel szubsztituált;

R^{11} és R^{12} a nitrogénnel együtt, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomos és adott esetben egy további, N, S és O által alkotott csoportból választott atom képezte gyűrűt képeznek, amely adott esetben 1-4, a következők-

ből álló csoportból egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált; alkil, halogén, -CN, -NO₂ és alkoxi;

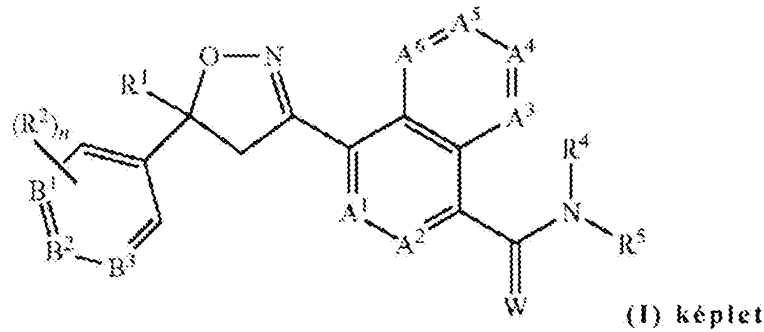
Q¹ jelentése fenilgyűrű, 5 vagy 6 tagú heterociklus vagy 8, 9 vagy 10 tagú fuzionált biciklusos gyűrűrendszer, amely adott esetben legfeljebb 1 O-atom, legfeljebb 1 S-atom és legfeljebb 3 N-atom közül választott egy-három heteroatomot tartalmaz, mindegyik gyűrű vagy gyűrűrendszer adott esetben egy vagy több, R⁸ közül egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált;

mindegyik Q² jelentése egymástól függetlenül fenilgyűrű vagy 5 vagy 6 tagú heterociklus, mindegyik gyűrű adott esetben egy vagy több, R⁹ közül egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált;

Q³ jelentése fenilgyűrű vagy 5 vagy 6 tagú heterociklus, mindegyik gyűrű adott esetben egy vagy több, R⁹ közül egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált; és

n értéke 0, 1 vagy 2.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmények, amelyek legalább egy, (I) képlet szerinti izoxazolin hatékony mennyiségét tartalmazzák, kombinációban gyógyszerileg vagy állatgyógyászatiilag elfogadható hordozóval:



A¹, A², A³, A⁴, A⁵ és A⁶ jelentése egymástól függetlenül CR³ vagy N, feltéve, hogy A¹, A², A³, A⁴, A⁵ és A⁶ közül legfeljebb 3 jelentése N;

B¹, B² és B³ jelentése egymástól függetlenül CR² vagy N;

W jelentése O vagy S;

R¹ jelentése C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₁-C₆ cikloalkil, C₃-C₇ alkilcikloalkil vagy C₄-C₇ cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben R⁶ közül egymástól függetlenül választott egy vagy több szubsztituenssel szubsztituált;

mindegyik R² jelentése egymástól függetlenül H, halogén, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ alkoxi, C₁-C₆ haloalkoxi, C₁-C₆ alkiltio, C₁-C₆ haloalkiltio, C₁-C₆ alkilszulfonil, C₁-C₆ haloalkilszulfonil, C₁-C₆ alkilsulfonil, C₁-C₆ haloalkilsulfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆ dialkilamino, C₂-C₄ alkoxikarbonil, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R³ jelentése egymástól függetlenül H, halogén, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ haloalkil, C₃-C₆ cikloalkil, C₃-C₆ halocikloalkil, C₁-C₆ alkoxi, C₁-C₆ haloalkoxi, C₁-C₆ alkiltio, C₁-C₆ haloalkiltio, C₁-C₆ alkilszulfonil, C₁-C₆ haloalkilszulfonil, C₁-C₆ alkilsulfonil, C₁-C₆ haloalkilsulfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆ dialkilamino, -CN vagy -NO₂;

R⁴ jelentése H, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆ cikloalkil, C₄-C₇ alkilcikloalkil, C₄-C₇ cikloalkilalkil, C₂-C₇ alkilkarbonil vagy C₂-C₇ alkoxikarbonil;

R⁵ jelentése H, NR¹¹R¹² vagy Q¹; vagy C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆ cikloalkil, C₄-C₇ alkilcikloalkil vagy C₄-C₇ cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben R⁷ közül egymástól függetlenül választott egy vagy több szubsztituenssel szubsztituált; vagy

R^4 és R^5 a nitrogénnel együtt, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomos és adott esetben egy további, N, S és O által alkotott csoportból választott atom alkotta gyűrűt képeznek, amely adott esetben 1-4, a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált: C_1 - C_2 alkil, halogén, $-CN$, $-NO_2$ és C_1 - C_2 alkoxi;

mindegyik R^6 egymástól függetlenül halogén, alkil, alkoxi, alkiltio, alkilszulfonil, alkilszulfonil, $-CN$ vagy $-NO_2$;

mindegyik R^6 egymástól függetlenül halogén, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 alkoxi, C_1 - C_6 alkiltio, C_1 - C_6 alkilszulfonil, C_1 - C_6 alkilszulfonil, $-CN$ vagy $-NO_2$;

mindegyik R^7 egymástól függetlenül halogén; C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_6 cikloalkil, C_1 - C_6 alkoxi, C_1 - C_6 alkiltio, C_1 - C_6 alkilszulfonil, C_1 - C_6 alkilszulfonil, C_1 - C_6 alkilamino, C_2 - C_6 dialkilamino, C_3 - C_6 cikloalkilamino, C_2 - C_7 alkilkarbonil, C_2 - C_7 alkokikarbonil, C_2 - C_7 alkilaminokarbonil, C_1 - C_9 dialkilaminokarbonil, C_2 - C_7 haloalkilkarbonil, C_2 - C_7 haloalkokikarbonil, C_2 - C_7 haloalkilaminokarbonil, C_3 - C_9 dihaloalkilaminokarbonil, hidroxil, $-NH_2$, $-CN$ vagy $-NO_2$; vagy Q^2 ;

mindegyik R^8 egymástól függetlenül halogén, C_1 - C_6 alkoxi, C_1 - C_6 haloalkoxi, C_1 - C_6 alkiltio, C_1 - C_6 haloalkiltio, C_1 - C_6 alkilszulfonil, C_1 - C_6 haloalkilszulfonil, C_1 - C_6 alkilszulfonil, C_1 - C_6 haloalkilszulfonil, C_1 - C_6 alkilamino, C_2 - C_6 dialkilamino, C_2 - C_4 alkokikarbonil, $-CN$ vagy $-NO_2$;

mindegyik R^9 egymástól függetlenül halogén, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_6 haloalkil, C_3 - C_6 cikloalkil, C_3 - C_6 haloalkil, C_1 - C_6 alkoxi, C_1 - C_6 haloalkoxi, C_1 - C_6 alkiltio, C_1 - C_6 haloalkiltio, C_1 - C_6 alkilszulfonil, C_1 - C_6 haloalkilszulfonil, C_1 - C_6 alkilszulfonil, C_1 - C_6 haloalkilszulfonil, C_1 - C_6 alkilamino, C_2 - C_6 dialkilamino, $-CN$, $-NO_2$, fenil vagy piridinil;

R^{10} jelentése H vagy C_2 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_2 - C_6 alkinil, C_3 - C_6 cikloalkil, C_4 - C_7 alkilcikloalkil vagy C_4 - C_7 cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénnel szubsztituált;

R^{11} jelentése H, C_1 - C_8 alkil, C_2 - C_8 alkenil, C_2 - C_8 alkinil, C_3 - C_8 cikloalkil, C_4 - C_7 alkilcikloalkil, C_4 - C_7 cikloalkilalkil, C_2 - C_7 alkilkarbonil vagy C_2 - C_7 alkokikarbonil;

R^{12} jelentése H; Q^3 ; vagy C_2 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_2 - C_6 alkinil, C_3 - C_6 cikloalkil, C_4 - C_7 alkilcikloalkil vagy C_4 - C_7 cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül R^7 közül választott szubsztituenssel szubsztituált;

R^{11} és R^{12} a nitrogénnel együtt, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomos és adott esetben egy további, N, S és O által alkotott csoportból választott atom alkotta gyűrűt képeznek, amely adott esetben 1-4, a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált: C_1 - C_2 alkil, halogén, $-CN$, $-NO_2$ és C_1 - C_2 alkoxi;

Q^1 jelentése fenilgyűrű, 5 vagy 6 tagú heterociklus vagy 8, 9 vagy 10 tagú fuzionált biciklusos gyűrűrendszer, amely adott esetben legfeljebb 1 O-atom, legfeljebb 1 S-atom és legfeljebb 3 N-atom közül választott egy-három heteroatomot tartalmaz, mindegyik gyűrű vagy gyűrűrendszer adott esetben egy vagy több, R^8 közül egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált;

mindegyik Q^2 jelentése egymástól függetlenül fenilgyűrű vagy 5 vagy 6 tagú heterociklus, mindegyik gyűrű adott esetben egy vagy több, R^8 közül egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált;

Q^3 jelentése fenilgyűrű vagy 5 vagy 6 tagú heterociklus, mindegyik gyűrű adott esetben egy vagy több, R^8 közül egymástól függetlenül választott szubsztituenssel szubsztituált; és

n értéke 0, 1 vagy 2.

(I) képlet egy megvalósítási módja szerint W jelentése O. Egy másik megvalósítási mód szerint W jelentése S.

(I) képlet egy másik megvalósítási módja szerint A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyike CR^3

(I) képlet egy másik megvalósítási módja szerint B^1, B^2 és B^3 mindegyikének jelentése CR^2 .

(I) képlet egy másik megvalósítási módja szerint W jelentése O és A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyikének jelentése CR^3 .

(I) képlet egy további megvalósítási módja szerint W jelentése O és A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyikének jelentése CR^3 és B^1, B^2 és B^3 mindegyikének jelentése CR^2 .

(I) képlet egy másik megvalósítási módja szerint A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyikének jelentése CH.

(I) képlet egy másik megvalósítási módja szerint B^1, B^2 és B^3 mindegyikének jelentése CR^2 ; és R^2 jelentése H, halogén, C_1-C_6 alkil vagy C_1-C_6 haloalkil.

(I) képlet egy további megvalósítási módja szerint R^1 jelentése C_1-C_3 alkil, adott esetben egy vagy több R^6 -tal szubsztituálva. R^2 jelentése egymástól függetlenül H, halogén, C_1-C_6 haloalkil, C_1-C_6 haloalkoxi vagy -CN; és mindegyik R^3 egymástól függetlenül H, halogén, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_3-C_6 cikloalkil, C_3-C_6 halocikloalkil, C_1-C_6 alkoxi, C_1-C_6 haloalkoxi, -CN vagy $-NO_2$.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely (I) képlet szerinti izoxazolint tartalmaz, ahol

W jelentése O vagy S;

R^3 jelentése H vagy C_1-C_6 alkil; R^5 jelentése $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

mindegyik $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ jelentése CH;

R^1 jelentése C_1-C_6 alkil, és

R^6 jelentése halogén vagy C_1-C_6 alkil; és

B^1, B^2 és B^3 jelentése egymástól függetlenül CH, C-halogén, C- C_1-C_6 alkil, C- C_1-C_6 haloalkil vagy C- C_1-C_6 alkoxi.

(I) képlet egy másik megvalósítási módja szerint B^1, B^2 és B^3 jelentése egymástól függetlenül CR^2 ;

W jelentése O;

R^4 jelentése H, C_1-C_6 alkil, C_2-C_7 alkilkarbonil vagy C_2-C_7 alkoxikarbonil; és

R^5 jelentése H, $NR^{11}R^{12}$ vagy Q^1 ; vagy C C_4 alkil, C_2-C_4 alkenil, C_2-C_4 alkinil, C_3-C_4 cikloalkil,

C_4-C_7 alkilcikloalkil vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több R^2 -tel szubsztituált.

(I) képlet egy további megvalósítási módja szerint R^1 jelentése C_1-C_3 alkil, amely adott esetben halogénnel szubsztituált;

mindegyik R^2 jelentése egymástól függetlenül H, CF_3 , OCF_3 , halogén vagy -CN;

mindegyik R^3 jelentése egymástól függetlenül H, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_3-C_6 cikloalkil, C_1-C_4 alkoxi vagy -CN; és

mindegyik R^7 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 alkoxi, C_1-C_4 alkiltio, C_1-C_4 alkilszulfonil, C_1-C_4 alkilszulfonil, C_2-C_4 alkilkarbonil, C_2-C_4 alkoxikarbonil, C_2-C_3 alkilaminokarbonil, C_2-C_3 haloalkilkarbonil, C_2-C_3 haloalkoxikarbonil, C_2-C_3 haloalkilaminokarbonil, $-NH_2$, -CN vagy NO_2 ; vagy Q_2 .

(I) képlet egy további megvalósítási módja szerint R^4 jelentése H;

R jelentése C_1-C_4 alkil, amely adott esetben egy vagy több R^2 -tel szubsztituált;

mindegyik R^7 egymástól függetlenül halogén vagy Q^2 , és
 mindegyik Q^2 egymástól függetlenül fenil, piridinil vagy tiazolil. (I) képlet egy további megvalósítási módja szerint R^1 jelentése CF_3 ;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyike CR^3 ;

B^2 jelentése CR^2 ; és

mindegyik R^3 jelentése egymástól függetlenül H, C_1 - C_4 alkil vagy -CN.

Egy másik megvalósítási mód szerint B^2 jelentése CH;

B^1 és B^3 mindegyike CR^2 , ahol mindegyik R^2 jelentése egymástól függetlenül halogén vagy C_1 - C_3 haloalkil;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyikének jelentése CR^3 ;

R^3 jelentése H; és

n értéke 2.

(I) képlet egy további megvalósítási módja szerint R^1 jelentése CF_3 ;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyike CR^3 ;

B^2 jelentése CH;

B^1 és B^3 mindegyikének jelentése CR^2 ;

mindegyik R^2 jelentése egymástól függetlenül H vagy C_1 - C_4 alkil;

mindegyik R^3 jelentése egymástól függetlenül halogén vagy C_1 - C_3 haloalkil;

R^4 jelentése H;

R^5 jelentése C_1 - C_3 alkil, amely adott esetben egy vagy több R^7 -tel szubsztituált; és

R^7 jelentése C_2 - C_7 alkilkarbonil, C_2 - C_7 alkoxikarbonil, C_2 - C_7 alkilaminokarbonil, C_3 - C_9 dialkilaminokarbonil, C_2 - C_7 haloalkilkarbonil, C_2 - C_7 haloalkoxikarbonil, C_2 - C_7 haloalkilaminokarbonil, C_3 - C_9 dihaloalkilaminokarbonil.

(I) képlet egy további megvalósítási módja szerint R^1 jelentése CF_3 ;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyike CH;

B^2 jelentése CH;

B^1 és B^3 mindegyike CR^2 ;

mindegyik R^2 jelentése egymástól függetlenül halogén vagy C_1 - C_3 haloalkil;

R^4 jelentése H;

R^5 jelentése C_1 - C_3 alkil, amely adott esetben egy vagy több R^7 -tel szubsztituált; és

R^7 jelentése C_2 - C_7 alkilaminokarbonil, C_3 - C_9 dialkilaminokarbonil, C_2 - C_7 haloalkilaminokarbonil vagy C_3 - C_9 dihaloalkilaminokarbonil.

Egy előnyös megvalósítási mód szerint puha, rágható állatgyógyászati készítményt biztosítunk, amely (I) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagot tartalmaz, ahol:

R^1 jelentése CF_3 ;

W jelentése O;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 mindegyike CH;

B^2 jelentése CH;

B^1 jelentése klór;

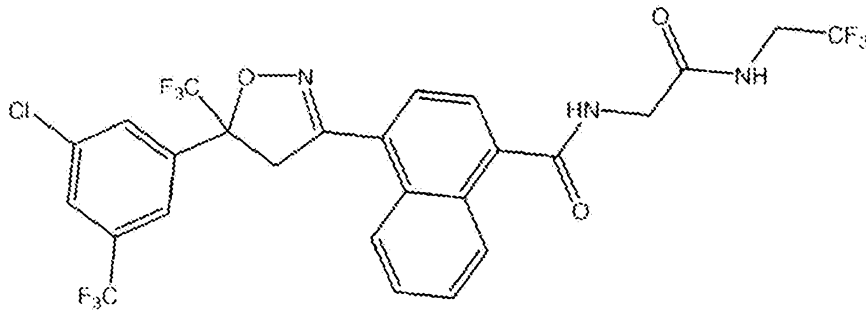
B^3 jelentése CF_3 ;

R^4 jelentése H;

R^5 jelentése $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$; és

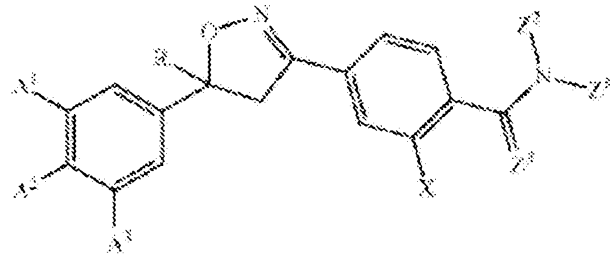
n értéke 2.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmények, amelyek az 1-4-[5-[3-klór-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamid („A” vegyület) izoxazolin-vegyület hatékony mennyiségét tartalmazzák. A vegyület szerkezete a következő:



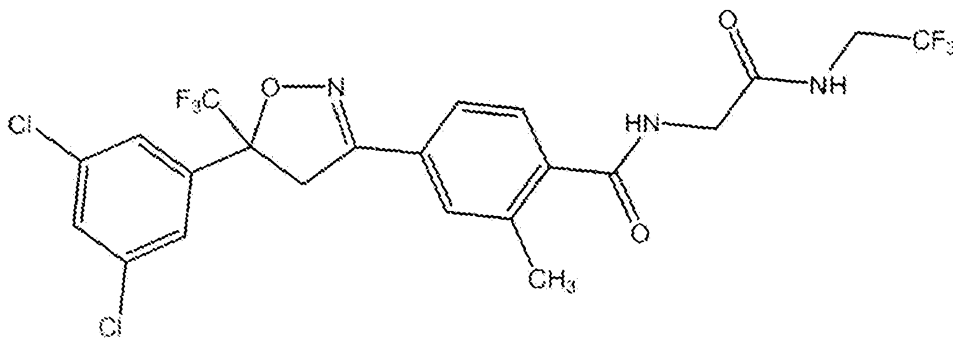
„A” vegyület

Más megvalósítási módok szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmények, amelyek a WO 2009/02451A2 és US 2011/0059988 (mindkettő teljes egészében a kitanítás részét képezi hivatkozás útján) szabadalmi bejelentésben feltárt izoxazolin hatóanyag hatékony mennyiségét tartalmazzák, gyógyászatiilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel kombinációban. A lent bemutatott, (II) általános képletű molekulákat a US 2011/0059988 és a WO 2009/02451 A2 szabadalmi bejelentés tárja fel.



(II) képlet

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmények, amelyek a US 2011/0059988 szabadalmi bejelentésben feltárt 1-11 vegyület, amelyre „B” vegyületeként hivatkozunk, és amely képlete:



„B” vegyület

hatékony mennyiségét tartalmazzák a leírásban feltárt, gyógyászatiilag elfogadható hordozóval vagy oldószerrel kombinációban.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati

készítmények lent bemutatott, (III) vagy (IV) képletű vegyület hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely vegyületek a WO 2011/075591 és US 2011/0152312 szabadalmi bejelentésben feltártak, amelyek mindegyike teljes egészében, referencia útján a kitanítás részét képezi. Egy megvalósítási mód szerint az izoxazolin szerkezete a (III) vagy (IV) képlet szerinti, ahol

B^1 , B^2 , B^3 , B^4 és B^5 jelentése egymástól függetlenül N vagy C- R_6 ;

mindegyik Z jelentése egymástól függetlenül halogén, hidroxí, amino, alkil- vagy di(alkil)amino, alkil, cikloalkil, haloalkil, alkenil, haloalkenil, alkinil, haloalkinil, alkoxi, haloalkoxi, alkiltio, haloalkiltio, $R^7S(O)-$, $R^7S(O)_2-$, $R^7C(O)-$, $R^7R^8NC(O)-$, $R^7OC(O)-$, $R^7C(O)O-$, $R^7C(O)NR^8-$, $-CN$ vagy $-NO_2$;

R^{15} és R^{16} egymástól függetlenül hidrogén, alkil, haloalkil, tioalkil, alkiltioalkil, hidroxiálkil, alkoxilálkil, alkenil, haloalkenil, alkinil vagy haloalkinil;

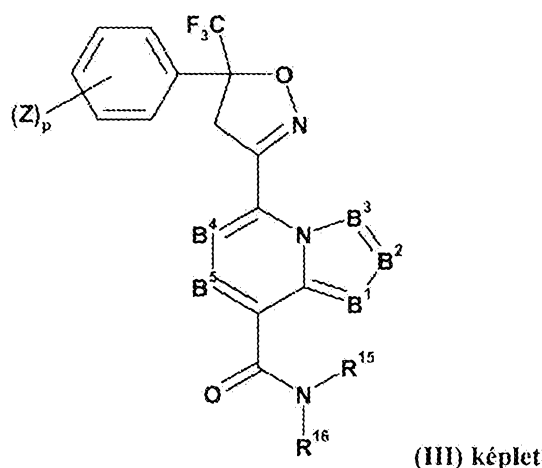
R^9 jelentése hidrogén, halogén, $-CN$, vagy alkil, haloalkil, alkenil, haloalkenil, alkinil, haloalkinil, cikloalkil, halocikloalkil, alkilcikloalkil vagy cikloalkilalkil, amelyek mindegyike szubsztituátlan vagy a következők közül eggyel vagy többel szubsztituált: halogén, hidroxí, amino, alkil- vagy

di(alkil)amino, alkil, cikloalkil, haloalkil, alkenil, haloalkenil, alkinil, haloalkinil, alkoxi, haloalkoxi, alkiltio, haloalkiltio, $R^7S(O)-$, $R^7S(O)_2-$, $R^7C(O)-$, $R^7R^8NC(O)-$, $R^7OC(O)-$, $R^7C(O)O-$, $R^7C(O)NR^8-$, $-CN$ vagy $-NO_2$;

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogén, alkil, haloalkil, tioalkil, alkiltioalkil, hidroxiálkil, alkoxilálkil, alkenil, haloalkenil, alkinil vagy haloalkinil; és

p értéke 1, 2 vagy 3.

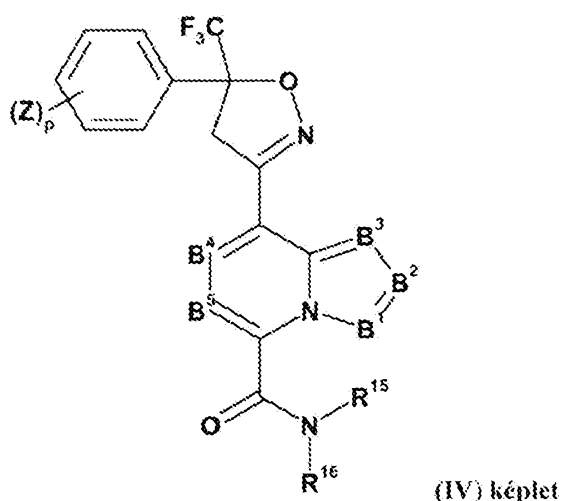
Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely a WO 2011/075591 és US 2011/0152312 szabadalmi bejelentésben feltárt, az alábbi, 1. és 2. táblázatban bemutatott, 1.001-1.025 vagy 2.001-2.018 vegyületek legalább egyikének hatékony mennyiségét tartalmazza, a leírásban feltárt, gyógyászati lag elfogadható hordozóval kombinációban



1. táblázat 1.001-1.025 vegyületek

Vegyület sorszáma	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (perc)	LCMS módszer
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 ₂	CH ₂ CO ₂ CH ₂	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 ₂	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 ₂	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	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₂	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			



2. táblázat: 2.001-2.018 vegyületek

Vegyület sorszáma	(Z)p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (perc)	LCMS módszer
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 ₂			
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 ₂			
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, puha, rágható állatgyógyászati készítmények egy vagy több, a következő szabadalmi bejelentésekben és szabadalmi dokumentumokban feltárt izoxazolinvegyületet tartalmazhatnak: US 2010/0254960 A1, US 2011/0159107, US 2012/0309620, US 2012/0030841, US 2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8 318 757, US 2011/0144349, US 8 053 452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8 119 671; US 7 947 715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US 7 951 828 és US 7 662 972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7 897 630, US 7 951 828 és US 7 662 972, amelyek mindegyike teljes egészében a kitanítás részét képezi hivatkozás útján.

A hatóanyagok biológiai hozzáférhetősége

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti készítmények a beadástól számított néhány órán belül a szisztémásan ható hatóanyag kivételesen magas biológiai hozzáférhetőségét biztosítják a készítményekkel kezelt állat vérében. Továbbá egyes megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények rendkívül hosszan tartó hatékonyságot biztosítanak külső és/vagy belső paraziták ellen, amely azonnali hatóanyag-felszabadulású adagolási forma esetén váratlan és meglepő.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények szisztémásan ható izoxazolin hatóanyagok kivételesen magas biológiai hozzáférhetőségét biztosítják. Az izoxazolin hatóanyagok találmány szerinti készítményekből megvalósított kivételesen magas biológiai hozzáférhetősége kulcsfontosságú a megfigyelt, ektoparaziták elleni gyors hatáskezdet és nagyon hosszan tartó hatékonyság elérésében.

Ahhoz, hogy a találmány szerinti készítmények hosszú időn keresztül hatékonyak legyenek külső élőskö-

dők, például kullancsok és bolhák ellen, az izoxazolin hatóanyagának a szükséges ideig a minimálisan hatékony koncentrációban kell jelen lenniük az állat plazmájában és/vagy szöveteiben. A vegyület belső szerkezetén és in vivo viselkedésén alapul az az idő, amíg a hatóanyag a szisztémás keringésben marad (féléletidő vagy $T_{1/2}$ formájában mérve: az ahhoz szükséges idő, amíg a hatóanyag mennyiségének fele lebomlik).

Ahhoz, hogy egy hatóanyag könnyen hozzáférhető legyen biológiailag, és felszívódjon a gasztrointesztinális térből az állat véráramába, a hatóanyagoknak a lenyelést követően először hatékony módon fel kell szabadulnia a szilárd készítményből. Másodszor, alacsony vízdékonyságú hatóanyagok esetén a hatóanyagot oldatban kell tartani a gyomor-bél lumen megfelelő helyén, hogy a bél epitéliumán keresztül a véráramba szívódhasson fel. Mindkét faktor jelentősen befolyásolható inaktív segédanyagok orális adagolási formába történő kombinálásával.

Az orális adagolási forma egyik közismert hátránya, hogy korlátozott az a gyógyszer mennyiség, amely az emésztőrendszerből a szisztémás keringésbe szívódhat fel. Az irodalomból jól ismert tény, hogy az új gyógyszerjelöltek preklinikai és klinikai fejlesztési kudarcának egyik vezető oka az alacsony biológiai hozzáférhetőség, különösen alacsony vízdékonyságú vegyületek esetén. A rossz biológiai hozzáférhetőségű vegyületek mennyisége a plazmában jellemzően alacsony és az alanyok közötti változékonyság nagy, ami korlátozza a terápiás alkalmazhatóságukat (lásd V. Hayden et al. *The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006, 2(4):591-608). A gyenge biológiai hozzáférhetőség korlátozza az orális beadásra alkalmas gyógyszerek választékát, és más esetekben jelentős ráhagyásra van szükség a hatóanyag alacsony felszívódásának kiegyensúlyozására. Ezt tükrözi, hogy átlagos orális gyógyszeradagolási forma kifejlesztésére irányuló programokban a minimálisan elfogadható orális biológiai hozzáférhetőség mindössze 30% (V. Hayden és munkatársai, ugyanott). Továbbá, számos jól ismert humán gyógyszer biológiai hozzáférhetőségéről ismert, hogy < 20% (lásd Fasinu et al, *Biopharm. Drug Dispos.* 2011, 32, 1185-209).

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó készítmények oldódási profilja különböző méretű adagolási formák esetén kivételesen konzisztens és megjósolható: az izoxazolin hatóanyag nagy százalékát adják le. Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítményekből a hozzáférhető izoxazolin hatóanyag legalább mintegy 70%-a (m/m) szabadul fel 60 percen belül, standard oldódási tesztben mérve. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítményekből a hozzáférhető izoxazolin hatóanyag legalább mintegy 80%-a (m/m) szabadul fel mintegy 60 percen belül. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítményekből a hozzáférhető izoxazolin hatóanyag legalább mintegy 85%-a (m/m) vagy mintegy 90%-a (m/m) szabadul fel 60 percen belül. A találmány szerinti készítmények által mutatott, előre jósolható és konzisztens oldódási profil szokatlan a rágható készítmények között, és a kiváló in vivo biológiai hozzáférhetőséget jelzi.

Az 1. és a 2. ábra 2 g, találmány szerinti, puha, rágható készítmény oldódási profiljait mutatja be, ahol a készítményeket rendre 25°C-on és 60% relatív páratartalom (RH) mellett, és 40°C-on 75% RH mellett tároltuk, a profilokat 1, 2, 3, 6 és 12 hónap után vettük fel. A 3. és 4. ábra 4 g, találmány szerinti, puha, rágható készítmény oldódási profiljait mutatja be, ahol a készítményeket rendre 25°C-on és 60% relatív páratartalom (RH) mellett, és 40°C-on 75% RH mellett tároltuk, a profilokat 0, 2 és 6 hónap után vettük fel. Amint az az ábrákon látható, mind a 2 grammos, mind a 4 grammos méretű puha, rágható készítmény rendkívüli módon jól reprodukálható oldódási profilt mutat, még akcelerált stabilitási körülmények között való tárolás után is. Ez megmutatja a találmány szerinti készítmények jósolható és konzisztens felszabadulási profilját, amely jelentős tényezője a megfigyelt meglepő és váratlan biológiai hozzáférhetőség megvalósításának.

A megjósolható és hatékony, *in vitro* mutatott oldódási profilnak megfelelően, a találmány szerinti készítményekkel kezelt állatokban az izoxazolin hatóanyag nagyon magas aránya szívódik fel *in vivo* a beadást követően. Ennélfogva egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények akár mindössze 3 órával a beadás után maximális gyógyszerkoncentrációt biztosítanak a plazmában. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények mintegy 3 és fél órával a beadás után vagy mintegy 4 órával a beadás után a gyógyszer maximális koncentrációját biztosítják a plazmában. További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények izoxazolin maximális koncentrációját mintegy 4 és fél órával vagy mintegy 5 órával a beadás után biztosítják a plazmában.

A találmány szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó készítmények az izoxazolin hatóanyag meglepően magas biológiai hozzáférhetőségét mutatják *in vivo*. Ennélfogva, egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények az intravénás adagoláshoz képest az izoxazolin hatóanyag biológiai hozzáférhetőségének legalább mintegy 70%-át biztosítják. A találmány más megvalósítási módjai szerint a puha, rágható készítmények a beadás után az izoxazolin hatóanyag biológiai hozzáférhetőségének legalább mintegy 85%-át vagy legalább mintegy 95%-át biztosítják. Egyes megvalósítási módok szerint az izoxazolin hatóanyag biológiai hozzáférhetősége a találmány szerinti rágható készítményekből akár 100% lehet a hatóanyag intravénás adagolásához képest.

Alacsony vízzoldékonyságú izoxazolin hatóanyag biológiai hozzáférhetőségének ilyen szintje puha, rágható állatgyógyászati készítményből meglepően magas és váratlan. Habár a rágható készítmények rendkívül magas biológiai hozzáférhetősége részben az izoxazolin hatóanyagok fizikokémiai tulajdonságainak köszönhető, a találmány szerinti rágható készítményekből megfigyelt magas hozzáférhetőségi szinteket a nem aktív segédanyagok jelenléte és kombinációja teszi lehetővé, amelyek biztosítják a készítmény teljes és előre jósolható oldódását, és oldatban tartják a hatóanyagot az állat emésztőtraktusában. A találmány szerinti készítmények inaktív segédanyagainak az izoxazolin hatóanyag biológiai hozzáférhetőségére gyakorolt szignifikáns hatását az 5. ábra mutatja be. A grafikon az aktív hatóanyag 25 mg/kg testtömeg polietilén-glikol/alkohol oldatának beadásával az izoxazolin hatóanyag („A” vegyület) 20 mg/kg és 40 mg/kg testtömeg mennyiségének bejuttatására tervezett, találmány szerinti puha rágható készítményből származó plazmakoncentrációját hasonlítja össze. Az ábra bemutatja, hogy a találmány szerinti puha, rágható készítmények még alacsonyabb adagolási szintek mellett is szignifikánsan magasabb plazmaszinteket biztosítanak, mint a hatóanyag oldata (20 mg/kg rágható készítmény vs. 25 mg/kg oldat). Ez különösen meglepő, mivel a rágható készítmények szilárdak, amelyeknek szét kell esniük, és a hatóanyagnak teljesen fel kell szabadulnia és oldódnia az emésztés közben történő hatékony felszívódás érdekében. Azt várhatnánk, hogy az oldat magasabb biológiai hozzáférhetőséget biztosít, mivel a hatóanyag a beadáskor teljesen feloldott állapotban van. A találmány szerinti rágható készítményből megvalósuló szignifikánsan magasabb biológiai hozzáférhetőség egyértelműen a készítményben található inaktív segédanyagok eredménye, mintsem a hatóanyag természetes permeabilitásáé, hiszen ugyanazt a hatóanyagot alkalmaztuk.

Az izoxazolin hatóanyag meglepően magas biológiai hozzáférhetősége a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítményekben jelentősen hozzájárul a bolhák és kullancsok elleni hatás gyors kialakulásához és a rendkívül hosszan tartó hatékonysághoz. Ennélfogva, egyes megvalósítási módok szerint a készítmények azon képessége, hogy anélkül, hogy a vegyület nagyon magas szintjeit kellene adagolni az állatnak, biztonságosan és előre jósolható módon érik el az izoxazolin hatóanyag elvárt koncentrációját a véráramban, párosulva a hatóanyag véráramban eltöltött idejével, ektoparaziták kiváló visszaszorítását eredményezi, ami bolhák ellen akár 90

napig vagy tovább tartó hatást is jelent. Egyszer adagolt, azonnali felszabadulású orális adagolási forma esetén ilyen hosszú hatékonyság páratlan és nagyon meglepő.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények belső élősködők ellen ható parazitaellenes hatóanyagok kivételesen magas és váratlan biológiai hozzáférhetőségét biztosítják. Ennélfogva egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények az intravénás adagoláshoz képest a következőkből álló csoportból választott parazitaellenes szer biológiai hozzáférhetőségének akár 70%-át is biztosíthatják: makrociklusoslakton-hatóanyag, benzimidazol-hatóanyag, közte tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; levamizol, pirantel, morantel, klozantel, klorszulon, amino-acetonitril-hatóanyag és arilaozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények az intravénás adagoláshoz képest a következők közül választott parazitaellenes szer biológiai hozzáférhetőségének legalább mintegy 80%-át, legalább mintegy 85%-át vagy legalább mintegy 90%-át biztosítják: makrociklusoslakton-hatóanyag, benzimidazol-hatóanyag, közte tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; levamizol, pirantel, morantel, klozantel, klorszulon, amino-acetonitril-hatóanyag és arilaozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag.

Külső élősködők elleni készítmények

Meglepő módon azt találtuk, hogy az állatnak orális beadásra alkalmas, legalább egy izoxazolin hatóanyagot és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó, találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények hosszú ideig biztonságosak és hatásosak külső élősködők széles köre ellen. Például a találmány egy megvalósítási módja szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények a példákban bemutatott eljárásokkal kezeletlen kontrollhoz képest mérve legalább 30 napon keresztül vagy legalább 36 napon keresztül legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák (*C. felis*) ellen. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább 44 vagy legalább 58 napig.

A találmány egyes megvalósítási módjai szerint találmány szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó készítmények nagy hatékonysági szintet biztosítanak bolha ellen 60 napnál hosszabb időn keresztül. Például egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények legalább 72 napig legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább 79 napig, legalább 86 napig, vagy akár legalább 93 napig. További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti, nagyon hosszú hatású orális készítmények legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 100 napig, legalább mintegy 107 napig, vagy akár legalább mintegy 114 napig.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó, puha, rágható állatgyógyászati készítmények legalább 30 napon keresztül vagy legalább 36 napon keresztül legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák (*C. felis*) ellen. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 58 napig, vagy legalább mintegy 72 napig legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak. Még további megvalósítási módok szerint a találmány szerinti, nagyon hosszú hatású orális készítmények legalább mintegy 95%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 79 napig, legalább mintegy 86 napig, vagy akár mintegy 93 napig.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó puha, rágható készítmények mintegy 100%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 23 napig, legalább mintegy 30 napig, vagy legalább mintegy 36 napig. További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények mintegy 100%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 58 napig, vagy legalább mintegy 72 napig.

A találmány egy megvalósítási módja szerint a legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó, puha, rágható állatgyógyászati készítmények legalább mintegy 90%-os hatékonyságot biztosítanak kullancsok ellen (köztük, de rájuk nem korlátozva: *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* és *Ixodes holocyclus*) legalább mintegy 30 napig vagy legalább mintegy 36 napig. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények legalább mintegy 95%-os hatékonyságot biztosítanak legalább mintegy 23 napig, legalább mintegy 30 napig vagy legalább mintegy 36 napig.

Egyes megvalósítási módok szerint a találmány szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó, nagyon hosszú hatású orális állatgyógyászati készítmények bizonyos kullancsfajok ellen legalább mintegy 90%-os hatékonyságot biztosítanak legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 55 napig vagy legalább mintegy 72 napig. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények bizonyos kullancsfajok ellen legalább mintegy 90%-os hatékonyságot biztosítanak legalább mintegy 79 napig, legalább mintegy 86 napig, legalább mintegy 93 napig, legalább mintegy 100 napig vagy akár legalább mintegy 107 napig. Egyes megvalósítási módok szerint a találmány szerinti orális készítmények legalább mintegy 95%-os hatékonyságot biztosítanak kullancsok ellen legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 55 napig, legalább mintegy 72 napig vagy legalább mintegy 79 napig. Bizonyos más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak legalább mintegy 100 napig vagy akár legalább mintegy 107 napig bizonyos kullancsfajok (pl. *D. variabilis*) ellen. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények akár 100%-os hatékonyságot biztosítanak bizonyos kullancsfajok ellen legalább mintegy 93 napig, legalább mintegy 100 napig vagy akár legalább mintegy 107 napig. Ilyen hosszú ideig tartó, ilyen nagyon magas szintű hatékonyság kullancsok ellen orális adagolási forma esetén megdöbbentő és példa nélküli az azonnali hatóanyag-felszabadulási orális adagolási formák között. Továbbá, a találmány szerinti orális készítmények meglepő módon hatékonyak a nehezen visszaszorítható kullancsok, köztük *Amblyomma americanum* és mások ellen.

Azi találtuk, hogy a találmány szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó, puha, rágható állatgyógyászati készítmények hatása nagyon gyorsan kialakul az állatokra ártalmas élősködők ellen. Például, a találmány egyes megvalósítási módjai szerint a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények legalább mintegy 15%-os, legalább mintegy 20%-os vagy legalább mintegy 30%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák (*C. felis*) ellen mindössze mintegy 30 perccel az állatnak történő beadás után, a példákban bemutatott eljárásokkal kezeletlen kontrollhoz képest mérve.

Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények legalább mintegy 30%-os, legalább mintegy 40%-os vagy legalább mintegy 50%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen mindössze mintegy 4 órával a beadás után. További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények legalább mintegy 50%-os, legalább mintegy 60%-os vagy legalább mintegy 70%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen mintegy 8 órával az állatnak történő beadás után. További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények legalább mintegy 85%-os, legalább mintegy 90%-os, legalább mintegy 95%-os vagy legalább

mintegy 98%-os hatékonyságot biztosítanak mintegy 12 órával a készítmény állatnak történő beadása után. Ez a meglepően gyors hatáskezdet nagyon fontos a kialakult, súlyos ektoparazitafertőzöttségű állatok kezelése során.

Jellemzően az izoxazolin hatóanyag (ok) koncentrációja a készítményben mintegy 0,1-40% (m/m). Más megvalósítási mód szerint az izoxazolin hatóanyag (ok) koncentrációja mintegy 0,1-30%> (m/m). A találmány egyes megvalósítási módjai szerint az izoxazolin hatóanyag(ok) koncentrációja a készítményben mintegy 1-25% (m/m), mintegy 1-25%> (m/m), mintegy 1-10%> (m/m), mintegy 1-5% (m/m) vagy mintegy 1-3% (m/m). További megvalósítási módok szerint az izoxazolin hatóanyag (ok) koncentrációja a készítményben mintegy 0,1-5% (m/m), mintegy 0,5-5% (m/m), mintegy 0,5-3% (m/m) vagy mintegy 1-3% (m/m). További megvalósítási módok szerint az izoxazolin hatóanyag(ok) koncentrációja mintegy 3-6% (m/m) vagy mintegy 5-10% (m/m). További megvalósítási módok szerint az izoxazolin hatóanyag(ok) koncentrációja az adagolási formában viszonylag magasabb, például mintegy 5-15% (m/m), mintegy 10-20%, mintegy 10-15% vagy mintegy 15-20% a készítményben. Egyes adagolási egységek tartalmazhatják a legalább egy izoxazolin hatóanyag vagy izoxazolin hatóanyagok kombinációjának mintegy 0,5-2000 mg-ját. Egy megvalósítási mód szerint az izoxazolin hatóanyag mennyisége a készítményben mintegy 1-200 mg. Jellemzőbb módon, az izoxazolin hatóanyag mennyisége rágható egységenként mintegy 1-150 mg vagy mintegy 10-150 mg. Egyes megvalósítási módok szerint a legalább egy izoxazolin hatóanyag mennyisége adagolási egységenként mintegy 5-50 mg, mintegy 1-30 mg vagy mintegy 5-30 mg. Más megvalósítási módok szerint a legalább egy izoxazolin hatóanyag mennyisége a találmány szerinti adagolási egységenként mintegy 1-20 mg vagy mintegy 1-15 mg. Más megvalósítási módok szerint az adagolási egységek a legalább egy izoxazolin hatóanyag mintegy 50-150 mg, mintegy 50-100 mg vagy mintegy 75-140 mg mennyiségét tartalmazzák.

Más megvalósítási módok szerint a legalább egy izoxazolin hatóanyag mennyisége adagolási egységenként mintegy 100-2000 mg. Még jellemzőbb módon a legalább egy izoxazolin hatóanyag mennyisége adagolási egységenként mintegy 100-1500 mg, mintegy 100-1000 mg vagy mintegy 500-1200 mg.

További hatóanyagok

A találmány egy másik szempontja szerint a találmány tárgya orális állatgyógyászati készítmények, köztük a puha, rágható készítmények és rágótabletta készítmények, amelyek egy vagy több további szisztémásan ható parazitaellenes hatóanyagot tartalmaznak. A hatóanyagok, amelyeket a készítmény tartalmazhat, a szisztémásan ható parazitaellenes szerek különböző osztályaiba tartozhatnak, és a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmény tartalmazhatja őket önmagukban vagy kombinációban izoxazolin hatóanyaggal és/vagy más szisztémásan ható, külső paraziták elleni szerrel, köztük, kizárólagosság nélkül, egy vagy több szpinozinnal vagy szpinozoiddal, egy vagy több rovarnövekedési gátló szerrel, egy vagy több arilpirazollal és egy vagy több neonikotinoiddal. Amennyiben a készítmény szisztémásan ható, külső paraziták elleni szer kombinációját tartalmazza külső paraziták elleni szerrel, köztük, de nem kizárólag izoxazolin hatóanyaggal, a készítmény hatékony lesz mind endoparaziták, mind ektoparaziták okozta fertőző betegségek és parazitafertőzések ellen.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmaz legalább egy, endoparaziták ellen ható, szisztémásan ható hatóanyaggal kombinációban, és gyógyászati lág elfogadható hordozót vagy oldószert tartalmaz. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmaz legalább egy, ektoparaziták ellen ható, szisztémásan ható hatóanyaggal kombinációban, és gyógyászati lág elfogadható hordozót vagy oldószert tartalmaz.

Egyes megvalósítási módok szerint a további, izoxazolin hatóanyaggal kombinált hatóanyagok közé nem kizárólagosan tartozhatnak az atkaölő szerek, feregajtók, rovarölő szerek és más, a leírásban bemutatott, különböző osztályba tartozó parazitaellenes szerek.

Egy másik megvalósítási mód szerint a puha, rágható készítmények magukban foglalhatnak állatgyógyászati terápiás szereket. Azon állatgyógyászati terápiás szerek, amelyeket a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak, közzismertek a szakterületen [lásd pl. *Plumb ' Veterinary Drug Handbook*, 5. kiadás, szerkesztő: Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) vagy *The Merck Veterinary Manual*, 9 kiadás, (January 2005)] és kizárólagosság nélkül közéjük tartoznak: akarbóz, acepromazín-maleát, acetaminofen, acetazolamid, nátrium-acetazolamid, ecetsav, acetohidroxámsav, acetileisztein, acítretin, aciklovir, albendazol, albuterol szulfát, alfentanil, allopurinol, alprazolam, altrenogeszt, amantadin, amikacín-szulfát, aminokapronsav, aminopentamid hidrogén szulfát, aminofilin/teofilin, amiodaron, amitriptilin, amlodipin-bezilát, ammónium-klorid, ammónium-molibdenát, amoxicillin, kálium-klavulanát, amfotericin B dezoxikolát, lipidbázisú amfotericin B, ampicillin, amprolium, savkötők (orális), antivenin, apomorfin, apramícín-szulfát, aszkorbinsav, aszparagináz, aszparagin, atenolol, atipamezol, atrakurium-bezilát, atropin-szulfát, aurnofin, aurotioglükóz, azaperon, azatioprin, azitromicin, baklofen, barbituátok, benazepril, betametazon, betanekol-klorid, biszakodil, bizmut-szubszalicilat, bleomicin-szulfát, boldenon-undecilenát, bromidok, bromokriptin-mezilát, budenozid, buprenorfin, buspiron, buszulfán, butorfanol-tartarát, kabergolin, lazac kalcitonin, kalcitriol, kalciumsók, kaptopril, karbenicillin-indanil-nátrium, karbimazol, karboplatin, karnitin, karprofen, karvedilol, cefadroxil, cefazolin-nátrium, cefixim, klorszulon, cefoperazon-nátrium, cefotaxim-nátrium, cefotetan-dinátrium, cefoxitin-nátrium, cefpodoxim-proxetil, ceflazidim, ceftiofur-nátrium, ceftiofur, ceftiaxon-nátrium, cefalexin, cefalosporinok, cefapirin, aktív szén, klorambucil, kloramfenikol, klórdiazepoxid, klórdiazepoxid +/- klidinium-bromid, klorotiazid, klórfeniramin-maleát, klórpromazín, klórpropamid, klórtetraciklin, koriogonadotropin (HCG), króm, cimetidin, ciprofloxacín, ciszaprid, ciszplatin, citrát- sók, klaritromicin, klemasztin-fumarát, klenbuterol, klindamicin, klofazimin, klomipramin, klonazepam, klonidin, nátrium-loprosztenol, dikálium-klorazepát, klorszulon, kloxacillin, kodein-foszfát, kolehicin, kortikotropin (ACTH), kozintropin, ciklofoszfamid, ciklosporin, ciproheptadin, citarabin, dakarbazin, daktinomycin/aktinomycin D, nátrium-dalteparin, danazol, nátrium-dantrolén, dapszon, dekokvinát, deferoxamin-mezilát, derakoxib, dezlorelín-acetát, dezomopresszín-acetát, dezoxi-kortikoszteron-pivalát, detomidin, dexametazon, dexpantenol, dexrazoxán, dextran, diazepam, diazoxid (orális), diklórfenamid, diklofenák-nátrium, dikloxacillin, dietilkarbamazin-citrát, dietilstilbösztrol (DES), difloxacin, digoxin, dihidrotachiszterol (DHT), díltiazem, dímenhidrinát, dímerkaprol/BAL, dimetil-szulfoxid, dinoprosztrometamin, difenilhidramin, dizopiramid-foszfát, dobutamin, dokuzát/DSS, dolaszetron-mezilát, domperidon, dopamin, doramektin, doxapram, doxepin, doxorubicin, doxieiklin, kalcium-edetát, dinátrium-kalcium-EDTA, edrofonium-klorid, enalapril/enalaprilát, enoxaparin-nátrium, enrofloxacin, efedrin-szulfát, epinefrin, epoetin/eritropoetin, eprinomektin, epsziprantel, eritromicin, ezmolol, ösztradiol-cipionát, etakrinsav/etakrinát-nátrium, etanol (alkohol), etidronát-nátrium, etodolak, etomidát, eutanáziás szerek w/pentobarbitál, famotidin, zsírsavak (esszenciális/omega), felbamát, fentanil, vas(II)szulfát, filgrasztim, finaszterid, fipronil, florfenikol, flukonazol, flucitózín, fludrokortizon-acetát, flumazenil, flumetazon, flunixin meglumin, fluorouracil (5-FU), fluoxetin, flutikazon-propionát, fluvoxamin-maleát, fomepizol (4-MP), furazolidon, furoszemid, gabapentin, gemcitabin, gentamicin-szulfát, glimepirid, glipizid, glukagon, glükokortikoid-hatóanyagok, glükózamin/kondroitin-szulfát, glutamin, gliburid, glicerín (orális), glikopirrolát, gonadorelin, grizeofulvin, guaifenezin, halotán,

hemoglobin-glutamer-200 (OXIGLOBIN®), heparin, hetastarch, nátrium-hialuronát, hidrazalín, hidroklorotiazid, hidrokodeon-bitartrát, hidrokodeon, hidromorfon, hidroxikarbamid, hidroxizin, ifoszfamid, imidakloprid, imidokarb-dipropinát, impenem-cilasztatín-nátrium, imipramin, inamrinon-laktát, inzulin, interferon alfa-2a (humán rekombináns), jodid (nátrium/kálium), ipecac (szirup), nátrium-ipodát, vas-dextrán, izoflurán, izoproterenol, izotretinoin, izoxszuprin, itakonazol, ivermektin, kaolin/pektin, ketamin, ketokonazol, ketoprofen, ketorolak trometamin, laktulóz, leuprolid, levamizol, levetiracetam, levotiroxin-nátrium, lidokain, linkomicin, liotironin-nátrium, lizinopril, lomusztin (CCNU), lufenuron, lizin, magnézium, mammitol, marbofloxacin, mekloreztamin, meklizin, meklofenámsav, medetomidin, közepes láncú trigliceridek, medroxiprogesteron-acetát, megesztrol-acetát, melarszomin, melatonin, meloxikan, melfalan, meperidin, merkaptopurin, meropenem, metformin, metadon, metazolamid, metenamin-mandelát/hippurát, metimazol, metionin, metokarbamol, nátrium-metohexital, metotrexát, metoxiflurán, metilénkék, metilfenidát, metilprednizolon, metoklopramid, metoprolol, metronidazol, mexiletin, mibolerfon, midazolam, milbemicin-oxim, ásványi olaj, minociklin, mizoprosztol, mitotán, mitoxantron, morfin-szulfát, moxidektin, naloxon, mandrolon-dekanoát, naproxen, narkotikumok (opiát agonista analgetikumok), neomicin-szulfát, neosztigmin, niacinamid, nitazoxanid, nitenpiram, nitrofurantoin, nitroglicerín, nátrium-nitroprusszid, nizatidin, novobiocin-nátrium, nisztatin, oktreotid-acetát, nátrium-olszalazin, omeprazol, ondanszetron, opiát típusú hasmenéscellenes szerek, orbifloxacin, nátrium-oxacillin, oxazepam, oxibutinín-klorid, oximorfon, oxitetraciklin, oxitocin, pamidronát-dinátrium, pankreolipáz, pankuronium-bromid, paromomicin-szulfát, parozetin, pencillamin, általános felhasználású penicillinek, penicillin G, penicillin V kálium, pentazocin, pentobarbitál-nátrium, pentozan-poliszulfát-nátrium, pentoxifillin, pergolid-mezilát, fenobarbitál, fenoxibenzamin, fenilbutazon, fenilefrin, fenipropanolamin, fenitoin-nátrium, feromonok, parenterális foszfát, fitonadion/vitamin K-1, pimobendan, piperazin, pirlimicin, piroxikam, poliszulfát-glikozaminoglikán, ponazuril, kálium-klorid, pralidoxim-klorid, prazozin, prednizolon/prednizon, primidon, prokainamid, prokarbazin, proklórperazin, propantelin-bromid, *Propionibacterium acnes* injekció, propofol, propranolol, protamin-szulfát, pszeudoefedrin, Psyllium hidrofíll mucilloid, piridosztigmin-bromid, pirilamin-maleát, pirimetamin, kinakrin, kinidin, ranitidin, rifampin, s-adenozil-metionin (SAME), sóoldat/hiperozmotikus laxativum, szelamektin, szelegilin /1-deprenil, szertralin, szevelamer, szevoflurán, szilimarín/máriatövis, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-polisztirol-szulfonát, nátrium-stiboglükonát, nátrium-szulfát, nátrium-tioszulfát, szomatotropin, szotalol, szpektinomycin, spironolakton, szianozolol, sztreptokináz, sztreptozocin, szukcimer, szukeinilkolin-klorid, szukralfát, szufentanil-citrát, szulfaklorpiridazin-nátrium, szulfadiazin/trimetoprim, szulfametoxazol/trimetoprim, szulfadimentoxin, szulfadimetoxin/ormetoprim, szulfaszalazin, taurin, tepoxalín, terbinafin, terbutalin-szulfát, tesztoszteron, tetraciklin, tiacetarzamid-nátrium, tiamin, tioguanin, tiopental-nátrium, tiotepa, tirotropin, tiamulin, tikarcilin-dinátrium, tiletamin /zolazepam, tilmokszin, tiopronin, tobramicin-szulfát, tokainid, tolazolin, tolfenamínsav, topiramát, tramadol, trimkinolon-acetonid, trientin, trilosztán, trimepraxin-tartrát w/prednizolon, tripelezzamin, tilozin, ursodiol, valproinsav, vanádium, vankomicin, vazopresszin, vekuronium-bromid, verapamil, vinblasztin-szulfát, vinkrisztin-szulfát, E vitamin/szelénium, warfarin-nátrium, xilazin, yohimbin, zafirlukaszt, zidovudin (AZT), cink-acetát/cink-szulfát, zonisamid és keverékek.

A találmány egy megvalósítási módja szerint a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények tartalmazhatnak arilpirazol vegyületeket, például fenilpirazoloikat. Az aripirazolok közismertek a szakterületen és alkalmasak a találmány szerinti puha, rágható készítményekben az izoxazolin-vegyületekkel történő kombinálásra. Az ilyen arilpirazolok közé tartoznak, a kizárólagosság korlátja nélkül a következő szabadalmakban (amelyek

míndegyike hivatkozás útján a kitanítás részét képezi) feltárt vegyületek: US 6001384; US 6010710; US 6083519; US 6096329; US 6174540; US 6685954; US 6998131 és US 7759381. Különösen előnyös arilpirazol-hatóanyag a típronil. Egy megvalósítási mód szerint a pulva, rágható készítmények az arilpirazolt egy vagy több izoxazolin-hatóanyaggal, egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozinvegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyaggal, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó szerrel, egy vagy több neonikotinoiddal, vagy egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációjukkal kombinációban tartalmazhatják.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a találmány szerinti készítmények atkaellenes szerként, fűregyhajtóként és/vagy rovarellenés szerként ható, egy vagy több makrociklusos laktont vagy laktámot tartalmazhatnak. A makrociklusoslaktón-hatóanyagok nagyon potensek, és a készítmények tartalmazhatják önmagukban vagy kombinációban egy vagy több izoxazolin-hatóanyaggal, egy vagy több szpinozinvegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyaggal, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó szerrel, egy vagy több neonikotinoiddal, vagy egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációikkal. Továbbá, egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények tartalmazhatják egy vagy több makrociklusoslaktón-hatóanyag kombinációját önmagában vagy más, szisztémásan ható hatóanyagokkal kombinációban. A kétség elkerülése végett a „makrociklusos laktón” kifejezést a leírásban mind a természetesen előforduló, mind a szintetikus vagy szemisztetikus avermektin- és milbemicin-vegyületekre alkalmazzuk. A találmány szerinti készítményekben alkalmazható makrociklusos laktónok közé tartoznak a kizárólagosság igénye nélkül a természetesen termelődő avermektinek (pl. közéjük tartoznak az A₁a, A₁b, A₂a, A₂b, B₁a, B₁b, B₂a és B₂b jelölésű összetevők) és milbemicin-vegyületek, félszintetikus avermektinek és milbemicinek, avermektin-monoszacharid vegyületek és avermektin-aglikon vegyületek. A készítményekben alkalmazható makrociklusos laktónok közé tartoznak a kizárólagosság igénye nélkül például az abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, szelamektin, ML-1,694, 554 és milbemicinek, korlátozó jelleg nélkül beleértve a milbamektint, milbemicin D-t, milbemicin A₃-at, milbemicin A₄-et, milbemicin-oximot, moxidektint és nemadektint. Közéjük tartoznak az avermektinek és milbemicinek 5-oxo és 5-oxim származékai is.

A makrociklusoslaktón-vegyületek közismertek a szakterületen és kereskedelmi forgalomban könnyen beszerezhetők vagy a szakterületen ismert szintézistechnikákkal előállíthatók. Hivatkozunk a széles körben elérhető technikai és kereskedelmi irodalomra. Az avermektineket, ivermektint és abamektint illetően hivatkozhatunk például M.H. Fischer és H. Mrozik, William C. Campbell "Ivermektin és Abamektin" című 1989-es munkájára, amelyet a Springer Verlag adott ki, vagy Albers- Schonberg et al. "Avermektins Structure Determination" című, J. Am. Chem. Soc, 103, 4216-4221. oldalán 1981-ben megjelent munkájára. A doramektint illetően a "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 oldalát tanulmányozhatjuk. A milbamektineket illetően hivatkozunk többek között: Davies H.G. et al, 1986, "Avermektins és Milbemicins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al, 1983, Synthesis of Milbemicins from Avermektins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, US 4134973 számú szabadalom és EP 0 677 054, mindkettő hivatkozás útján a kitanítás részét képezi.

Az avermektinek és milbemicinek szerkezete közeli rokonságban áll, például azonos bennük egy komplex, 16 tagú makrociklusos laktongyűrű. A természetes eredetű avermektineket tárja fel a US 4310519 számú szaba-

dalom és a 22,23-dihidro-avermektin vegyületeket a US 4199569 számú szabadalom. Megemlíthjük még, többek között, a US 4468390, US 5824653 számú szabadalmakat, az EP 0007812 A1 szabadalmi iratot, a U. K. 1390336 számú szabadalmat, az EP 0002916 számú szabadalmi iratot és a 237 086 számú új-zélandi szabadalmat. Természetesen előforduló milbemecinek tár fel a US 3950360 számú szabadalom, és számos hivatkozást idéz: „The Merck Index” 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). A latidektint ismerteti az „International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, *WHO Drug Information*, 17. kötet, 4. szám, 263-286. oldal, (2003). Az ezen osztályokba tartozó vegyületek szemiszintetikus származékai közismertek a szakterületen, és feltárják őket például a következő szabadalmak, amelyek mindegyike hivatkozás útján a kitanítás részét képezi: US 5077308, US 4859657, US 4963582, US 4855317, US 4871719, US 4874749, US 4427663, US 4310519, US 4199569, US 5055596, US 4973711, US 4978677, US 4920148 és EP 0667054.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények, köztük a puha, rágható készítmények és rágótabletta készítmények, a következők közül legalább egy hatékony mennyiséget tartalmaznak: abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, szelamektin, milbemektin, milbemecin D, milbemecin A₃, milbemecin A₄, milbemecin-oxim, moxidektin vagy nemadektin vagy kombinációjuk. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely a következők közül legalább egy hatékony mennyiséget tartalmazza: abamektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, doramektin vagy szelamektin vagy kombinációik. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények a következők közül legalább egy hatékony mennyiséget tartalmaznak: ivermektin, milbemektin, milbemecin-oxim vagy moxidektin vagy kombinációjuk.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya orális állatgyógyászati készítmények, amelyek legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmaznak kombinációban abamektinnel, dimadektinnel, doramektinnel, emamektinnel, eprinomektinnel, ivermektinnel, latidektinnel, lepimektinnel, szelamektinnel, milbemektinnel, milbemecinnel D-vel, milbemecin A₃-mal, milbemecin A₄-gyel, milbemecin-oximmal, moxidektinnel vagy nemadektinnel vagy kombinációikkal. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya orális állatgyógyászati készítmények, amelyek legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmaznak kombinációban abamektinnel, emamektinnel, eprinomektinnel, ivermektinnel, doramektinnel vagy szelamektinnel vagy kombinációjukkal.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmények, amelyek (I) képlet, (II) képlet, (III) képlet vagy (IV) képlet szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmaznak kombinációban ivermektin, milbemektin, milbemecin-oxim vagy moxidektin vagy kombinációik hatékony mennyiségével.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítményt, amely a következők közül legalább egy vegyület hatékony mennyiségét tartalmazza: „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-2.018 vegyületek; kombinációban abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, szelamektin, milbemektin, milbemecin D, milbemecin A₃, milbemecin A₄, milbemecin-oxim, moxidektin vagy nemadektin vagy kombinációik hatékony mennyiségével. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely a következők közül legalább egy vegyület hatékony mennyiségét tartalmazza: „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-2.018 vegyületek; kombinációban abamektin emamektin, eprinomektin, ivermektin,

doramektin vagy szelamektin vagy kombinációjuk hatékony mennyiségével. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely a következők közül legalább egy vegyület hatékony mennyiségét tartalmazza: „A” vegyület, „B” vegyület, 1.001-1.025 vegyületek vagy 2.001-2.018 vegyületek; kombinációban a következők közül legalább egy hatékony mennyiségével: ivermektin, milbamektin, milbemycin D, milbemycin A₃, milbemycin A₄, milbemycin-oxim, moxidektin vagy nemadektin vagy kombinációik.

Egyes megvalósítási módok szerint a rágható állatgyógyászati készítmények tartalmazhatják legalább egy izoxazolin hatóanyag kombinációját két különböző makrocilusslakton-hatóanyaggal.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely „A” vegyület hatékony mennyiségét tartalmazza kombinációban abamektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin vagy szelamektin vagy kombinációik hatékony mennyiségével. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely „A” vegyület hatékony mennyiségét tartalmazza kombinációban ivermektin, milbemycin-oxim vagy moxidektin vagy kombinációjuk hatékony mennyiségével.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a találmány tárgya atkaellenes szerek vagy rovarölőszerek osztályába tartozó rovarnövekedést szabályozó anyagokat (IGR-ek) tartalmazó készítmény. A találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények tartalmazhatják az IGR-hatóanyagokat. A készítmény tartalmazhatja az IGR-hatóanyagokat önmagukban vagy kombinációban a legalább egy izoxazolin hatóanyaggal, vagy a leírásban feltárt más, szisztémásan ható anyaggal, köztük, de rájuk nem korlátozva: egy vagy több makrocilusslakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több, rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid vagy egy vagy több arilozol-2-ilcianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk. Szakember jól ismeri az ebbe a csoportba tartozó vegyületeket, amelyek különböző kémiai osztályok széles tartományába tartoznak. Valamennyi vegyület a rovarkártevők fejlődésébe vagy növekedésébe történő beavatkozás útján hat. Rovarnövekedést szabályozó anyagokat tár fel pl. a US 3748356, US 3818047, US 4225598, US 4798837, US 4751225, EP 0179 022 vagy a U.K. 2140010 számú szabadalom és a US 6096329 és US 6685954 számú szabadalom (valamennyi hivatkozás útján a kitanítás részét képezi).

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak juvenilis hormon IGR-mimetikum vegyületeket vagy a juvenilis hormon szintjét rovarban módosító IGR-vegyületeket. A juvenilis hormont utánzó vegyületekre példa az azadirachtin, diofenolan, fenoxikarb, hidoprén, kinoprén, metoprén, piriproxifen, tetrahidroazadirachtin és 4-klór-2(2-klór-2-metil-propil)-5-(6-jód-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-on. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények izoxazolin-vegyületet tartalmaznak kombinációban metoprénnel vagy piriproxifennel és gyógyászati lag elfogadható hordozóval.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények kitinszintézis-inhibitor IGR-vegyületet tartalmaznak. A kitinszintézis-inhibitorok közé tartoznak a klorofluazuron, ciromazin, diflubenzuron, fluazuron, flucikloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozid, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoi)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea és 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

Egyes megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények egy vagy több nematódaellenes szert tartalmazhatnak, kizárólagosság nélkül, a benzimidazolak, imidazotiazolak, tetrahidropirimidinek és szerves

foszfatok vegyületosztályba tartozó hatóanyagokat. Egy megvalósítási módok szerint a készítmények tartalmazhatnak benzimidazoloikat, a korlátozás szándéka nélkül például tiabendazolt, kambendazolt, parabendazolt, oxibendazolt, mebendazolt, flubendazolt, fenbendazolt, oxfendazolt, albendazolt, ciklobendazolt, febantelt, tiofanátot és O,O-dimetil analógját. A készítmények a felsorolt hatóanyagokat önmagukban vagy más, a leírásban feltárt szisztémásan ható parazitaellenes szerrel kombinációban tartalmazhatják, amelyek közé tartoznak, kizárólagosság nélkül: egy vagy több izoxazolin hatóanyag, egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-vegyület, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több, rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid vagy egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációik.

Más megvalósítási módok szerint a készítmények tartalmazhatnak imidazotiazol vegyületeket, amelyek közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül: tetramizol, levamizol és butamizol, önmagukban vagy kombinációban más, a leírásban feltárt egy vagy több, szisztémásan ható hatóanyaggal, amelyek közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül: egy vagy több izoxazolin hatóanyag, egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-vegyület, egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, például tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid és egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak tetrahidropirimidin hatóanyagokat, köztük, nem korlátozó jelleggel, pirantelt, oxantelt, és morantelt, önmagukban vagy kombinációban más szisztémásan ható hatóanyaggal, köztük, nem korlátozó jelleggel, egy vagy több izoxazolin hatóanyaggal, egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-vegyülettel, egy vagy több benzimidazol-hatóanyaggal, például tiabendazollal, oxibendazollal, mebendazollal, fenbendazollal, oxfendazollal, albendazollal, triklabendazollal és febantellel; levamizollal, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyaggal, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyaggal, egy vagy több neonikotinoiddal és egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációikkal.

A megfelelő szervesfoszfát-hatóanyagok közé tartoznak, nem korlátozó jelleggel, a kumafosz, triklórfor, haloxon, naftalofosz és diklórvosz, heptenofosz, mevinfosz, monokrotofosz, TEPP és tetraklórvinfosz.

Más megvalósítási módok szerint a készítmények tartalmazhatják a fenotiazin, piperazin nematódaellenes szereket semleges vegyület vagy különböző só formájában, tartalmazhatnak dietil-karbamazint, fenolokat, például dizofenolt, arzéntartalmú szereket, például arzénamidot, etanolaminokat, például befeniumot, ténium-klozilátot és metiridint; cianin-festékeket, köztük pirvinium-kloridot, pirvinium-pamoátot és ditiazanin-jodidot; izotiocianátokat, köztük bitoszkanátot, nátrium-szuramint, ftalofint és különböző természetesen előforduló termékeket, köztük, a korlátozás szándéka nélkül, higromicin B-t, a-szantonint és káinsavat. A nematódaellenes hatású hatóanyagokat a készítmények önmagukban, vagy egy vagy több szisztémásan ható, a leírásban feltárt parazitaellenes szerrel kombinációban tartalmazhatják.

Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak métegyellenes szereket. A megfelelő métegyellenes szerek közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a miracilok, például miracil D és miraszan, prazikvantel, klonazepam és 3-metil származéka, oltipraz, lukanton, hikanton, oxamnikin, amoszanát, nitrózol, nitroxinil, különböző, a szakterületen ismert biszfenolvegyületek, köztük hexaklorofén,

bitionol, bitionol-szulfoxid és meniklofolan; különböző szalicilanilid-vegyületek, köztük tribrómszalan, oxiklozanid, klloxanid, rafoxanid, nitroxinil, brotianid, bromoxanid és klozantel; triklabendazol, diamfenetid, klorszulon, hetolin és emetin.

Galandférgek elleni vegyületek, köztük, de rájuk nem korlátozva: arekolin különböző sók formájában, bunamidin, niklozamid, nitroszkanát, paromomicin, paromomicin II, prazikvantel és epsziprantel; alkalmazása a találmány szerinti készítményekben szintén előnyös lehet.

A fent leírt, fonálférgek, mótelyek és galandférgek elleni hatóanyagokat a készítmények önmagukban, vagy egy vagy több, a leírásban feltárt, szisztémásan ható hatóanyaggal kombinációban tartalmazhatják, amely hatóanyagok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül: egy vagy több izoxazolin hatóanyag, egy vagy több makrociklusoslakton-hatóanyag, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-vegyület, egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, köztük tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol és febantel; levamisol, pirantel, morantel, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több, rovarövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid, és egy vagy több arilaozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények egyéb, ízeltlábú élősködők ellen hatásos hatóanyagot is tartalmazhatnak. A megfelelő hatóanyagok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül: bromociklén, klordán, DDT, endoszulfán, lindán, metoxiklór, toxafen, bromofosz, etil-bromofosz, karbofenotion, klorfenvinfosz, klorpirifosz, krotoxifosz, citioát, diazinon, diklorention, diemtoát, dioxation, etion, famfur, fenitroton, fention, foszpirát, jodofenfosz, malation, naled, foszalone, foszmet, foxim, propetamfosz, ronnel, sztirofosz, alletrin, cihalotrin, cipermetrin, deltametrin, fenvalerát, flucitrinát, permetrin, fenotrin, piretrinsz, reszmetrin, benzil-benzoát, szén-diszulfid, krotamiton, diflubenzuron, difenilamin, diszulfiram, izoborniltiocianatoacetát, metopren, monoszulfiram, pirenonilbutoxid, rotenon, trifeniltin-acetát, trifeniltin-hidroxid, deet, dimetil-ftalát, és az 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurán-karboxaldehid (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-izoindol-1,3(2H)dion (MGK-264), dipropil-2,5-piridin-dikarboxilát (MGK-326) és 2-(oktiltio)etanol (MGK-874) vegyületek.

Egy másik megvalósítási mód szerint a parazitaellenes hatású hatóanyag, amelyet a puha, rágható állatgyógyászati készítmény tartalmazhat, lehet biológiailag aktív peptid vagy fehérje, köztük, de rájuk nem korlátozva, depszipeptidek, amelyek a neuromuszkuláris junctionál stimulálják a szekretin receptorcsaládba tartozó preszinaptikus receptorokat, az élősködők bénulását és halálát okozva. A depszipeptidek egy megvalósítási módja szerint a depszipeptid emodepszid (lásd Wilson et al, Parasitology, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak a neonikotinoid parazitaellenes szerek családjába tartozó hatóanyagot. A neonikotinoidok a rovarspecifikus nikotinerg acetilkolin receptorokhoz kötődnek és azokat gátolják. Egy megvalósítási mód szerint a neonikotinoid rovarellenes hatású szer, amely izoxazolin hatóanyaggal kombinálva találmány szerinti helyi készítményt képez, az imidakloprid. Az ebbe az osztályba tartozó hatóanyagokat tár fel például a US 4742060 vagy az EP 0892060 számú szabadalom (mindkettő a kitanítás részét képezi hivatkozás útján). Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények nitenpiramot, egy másik, a neonikotinoid rovarölő szer családba tartozó hatóanyagot tartalmazhatnak. A nitenpiram alkalmazását tárja fel bolhairtásra a US 5750548 számú szabadalom, amely hivatkozás útján teljes terjedelmében a kitanítás részét képezi. A készítmények tartalmazhatják a neonikotinoid hatóanyagokat önmagukban vagy a leírásban feltárt, egy vagy több szisztémásan ható hatóanyaggal, köztük, de rájuk nem korlá-

tozva: egy vagy több izoxazolin hatóanyaggal, egy vagy több makrociklusoslakton-hatóanyaggal, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-vegyülettel, egy vagy több benzimidazol-hatóanyaggal, köztük tiabendazollal, oxibendazollal, mebendazollal, fenbendazollal, oxfendazollal, albendazollal, triklabendazollal és febantellel; levamizollal, pirantellal, morantellal, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több aminos-acetonitril-hatóanyaggal vagy kombinációjukkal. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények izoxazolin „A” vegyületet tartalmaznak kombinációban nitenpirammal és/vagy imidaklopriddal.

A találmány bizonyos más megvalósítási módjai szerint a találmány szerinti készítményekkel kombinálható rovarölő hatású hatóanyag szemikarbazon, például metaflumizon.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények előnyösen egy vagy több, ismert izoxazolin vegyület keverékét tartalmazhatják a leírásban feltárt izoxazolin hatóanyagokon kívül vagy azok helyett. Ezen hatóanyagokat tárják fel a következő szabadalmi bejelentések és szabadalmak: US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7 897 630, US 7 951 828 és US 7 662 972, amelyek mindegyike teljes terjedelmében referencia útján a kitanítás részét képezi.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak nodulisporium-savat és származékait is. Ezen vegyületeket emberi és állati fertőzések kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzák, és feltárják őket például a US 5399582, US 5962499, US 6221894 és US 6399786 számú szabadalmak, amelyek mindegyike teljes terjedelmében hivatkozás útján a kitanítás részét képezi.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak az aminos-acetonitril (AAD) vegyületesztályba tartozó feregellenes vegyületeket, például monepantelt (ZOLVIX), stb. Ezeket „A” vegyületeket tárja fel például Ducray et al. US 7084280 számú szabadalma (amely hivatkozás útján a kitanítás részét képezi), Sager et al, Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 March 2008, 176-181. A találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények tartalmazhatják az AAD vegyületesztályba tartozó vegyületeket önmagukban vagy a leírásban feltárt, egy vagy több szisztémásan ható parazitaellenes szerrel, köztük, de rájuk nem korlátozva: egy vagy több izoxazolin hatóanyag, egy vagy több makrociklusoslakton-hatóanyag, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-hatóanyag, egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, köztük tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; levamizol, pirantel, morantel, prazikantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több, rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid, és egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyagokat, például a Soil et al. US 8088801 számú szabadalmában (amely hivatkozás útján a kitanítás részét képezi) feltárt vegyületeket és ezen vegyületek tioamid származékait, például a Le Hir de Fallois US 7964621 számú szabadalmában

(amely szintén a kitanítás részét képezi hivatkozás útján) feltártakat. A szisztémásan ható endoparazitaellenes hatású ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyagokat a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények önmagukban, vagy egyes megvalósítási módok szerint itt feltárt, egy vagy több szisztémásan ható parazitaellenes szerrel kombinációban tartalmazhatják; köztük, de rájuk nem korlátozva: egy vagy több izoxazolin hatóanyag, egy vagy több makrociklusoslakton-hatóanyag, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-hatóanyag, egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, köztük tiabendazol, oxiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; vagy egyéb osztályba tartozó féregellenes szerek, köztük levamisol, pirantel, morantel, prazikantel, klotantel, klorszulon, egy vagy több, rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid hatóanyag, és egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino (AAD) hatóanyag vagy kombinációik.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak paraherquamid vegyületeket és származékaikat, köztük derkvantelt (lásd Ostlind et al, *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; és Ostlind et al, *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). A paraherquamid vegyületosztály olyan vegyületek ismert osztálya, amelyek bizonyos élősködők ellen aktív spirodioxepino-indol magot tartalmaznak (lásd Tett. Lett. 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, és *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Ezen kívül a szerkezeti rokon markfortin vegyület-család, amelybe például a markfortin A-C tartoznak, szintén ismert, és kombinálható a találmány szerinti készítményekkel (lásd *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 és *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). A paraherquamid-származékokkal kapcsolatos további hivatkozások találhatók például a WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 és US 2010/0197624 számú szabadalmi bejelentésekben, a US 5703078 és US 5750695 számú szabadalmakban, amelyek mindegyike teljes terjedelmében hivatkozás útján a kitanítás részét képezi. Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények a paraherquamid és/vagy markfortin hatóanyagokat önmagukban tartalmazhatják. Más megvalósítási módok szerint a paraherquamid és/vagy markfortin hatóanyagok kombinálhatók a leírásban feltárt, egy vagy több szisztémásan ható parazitaellenes szerrel; köztük, de rájuk nem korlátozva: egy vagy több izoxazolin hatóanyag, egy vagy több makrociklusoslakton-hatóanyag, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-vegyület, egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, köztük tiabendazol, oxiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; vagy egyéb osztályba tartozó féregellenes szerek, köztük levamisol, pirantel, morantel, prazikantel, klotantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több, rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid hatóanyag, és egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a készítmények tartalmazhatnak a *Saccharopolyspora spinosa* talajlakó Actinomyces-gomba által termelt szpinozin-hatóanyagot (lásd például Salgado V.L. és Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance" in *Comprehensive Molecular Insect Science*, 6, 137-173, 2005) vagy felszintetikus szpinozoid-hatóanyagot. A szpinozinokat jellemzően A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W vagy Y faktorként vagy komponensként nevezik, és ezen vegyületek bármelyike vagy kombinációik alkalmazhatók a találmány szerinti készítményekben. A szpinozin vegyület lehet 12 tagú makrociklusos laktonnal, semleges cukorral (ramnóz) és aminocukorral (forózamin) fuzionált 5,6,5-triciklusos gyűrűrendszer. Az ezen és más természetesen előforduló szpinozin-vegyületek, köztük a *Saccharopolyspora pagona* által termelt 21-butenil-szpinozin, amelyeket a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak, a technika állása szerinti hagyományos technikákkal fermentációval állíthatók elő. A US 5496931; US 5670364; US 5591606; US 5571901; US 5202242; US 5767253; US 5840861; US 5670486; US 5631155 és

US 6001981 számú szabadalmak, amelyek mindegyike teljes terjedelmében a kitanítás részét képezi hivatkozás útján, egyéb, a találmány szerinti készítményekben alkalmazható szpinozin-vegyületeket tár fel. A szpinozin-vegyületek közé tartozhatnak, a korlátozás szándéka nélkül, a szpinozin A, szpinozin D, szpinozad, szpinetoram és kombinációik. A szpinozad a szpinozin A és szpinozin D kombinációja, és a szpinetoram a 3'-etoxi-5,6-dihidroszpinozin J és 3'-etoxi-szpinozin L kombinációja.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya szpinozin- és/vagy szpinozoid-hatóanyagot tartalmazó orális állatgyógyászati készítmények, köztük a puha, rágható készítmények és rágótabletta készítmények. Egyes megvalósítási módok szerint a készítmények tartalmazhatják két vagy több szpinozin- és/vagy szpinozoid-hatóanyag kombinációját. Például egy megvalósítási mód szerint a készítmény tartalmazhat szpinozadot, amely a szpinozin A és szpinozin D kombinációja. Egyéb kombinációk is lehetségesek. Egy másik megvalósítási mód szerint a készítmények tartalmazhatnak szpinozin- és/vagy szpinozoid-hatóanyagot vagy kombinációikat kombinációban a leírásban feltárt, egy vagy több szisztémásan ható parazitaellenes szerrel; köztük, de rájuk nem korlátozva: egy vagy több izoxazolin hatóanyag, egy vagy több makrociklusos lakton-hatóanyag, egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, köztük tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; vagy egyéb osztályba tartozó féregellenes szerek, köztük levamisol, pirantel, morantel, prazikantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több, rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid hatóanyag, és egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

Általában a találmány szerinti adagolási egységek a szisztémásan ható hatóanyagot (amely a leírásban feltárt (I), (II), (III) vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagtól különbözik) mintegy 0,1 µg és mintegy 1000 mg közötti mennyiségben tartalmazzák. Jellemzően mintegy 10 µg – mintegy 500 mg, mintegy 10 µg – mintegy 400 mg, mintegy 1-300 mg, mintegy 10-200 mg vagy mintegy 10-100 mg mennyiségben. Méginkább jellemző módon, a hatóanyag mennyisége a találmány szerinti készítményekben mintegy 5-50 mg.

A szisztémásan ható hatóanyag (amely a leírásban feltárt (I), (II), (III) vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagtól különbözik) koncentrációja a találmány szerinti puha, rágható készítményekben jellemzően mintegy 0,01% és mintegy 30%> (m/m) közötti, a hatóanyag erősségétől függően. Egyes megvalósítási módok szerint, nagyon potens hatóanyagok, a korlátozás szándéka nélkül beleértve makrociklusos lakton hatóanyag esetén a hatóanyag koncentrációja jellemzően mintegy 0,01-10% (m/m), mintegy 0,01-1% (m/m), mintegy 0,01-0,5% (m/m), mintegy 0,1-0,5% (m/m), vagy mintegy 0,01-0,1% (m/m). Más megvalósítási módok szerint a hatóanyag koncentrációja jellemzően mintegy 0,1-2% (m/m) vagy mintegy 0,1-1% (m/m).

Más megvalósítási módok szerint a szisztémásan ható hatóanyag (amely a leírásban feltárt (I), (II), (III) vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagtól különbözik) jellemzően magasabb koncentrációjú, hogy elérje a szükséges hatékonyságot. Egyes megvalósítási módok szerint a hatóanyag koncentrációja mintegy 1% és mintegy 30%> (m/m) közötti, mintegy 1% és mintegy 20%> (m/m) közötti vagy mintegy 1% és mintegy 15 %> (m/m) közötti. További megvalósítási módok a hatóanyag koncentrációja a készítményben mintegy 5% és mintegy 20%> (m/m) közötti vagy mintegy 5% és mintegy 15%> (m/m) közötti.

A találmány különböző megvalósítási módjai szerint a szisztémásan ható hatóanyag (amely a leírásban feltárt (I), (II), (III) vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagtól különbözik) olyan mennyiségben lehet a készítményben, amely mintegy 0,001-50 mg/kg vagy mintegy 0,5-50 mg/kg dózist juttat be az állat testtömegére számítva. Más megvalósítási módok szerint a hatóanyag mennyisége jellemzően elegendő ahhoz, hogy mintegy

0,05-30 mg/kg, mintegy 0,1-20 mg/kg dózist juttasson be. Más megvalósítási módok szerint a hatóanyag mennyisége elegendő ahhoz, hogy mintegy 0,1-10 mg/kg, mintegy 0,1-1 mg/kg vagy mintegy 0,5-50 mg/kg dózist juttasson be az állat testtömegére számítva

A találmány bizonyos megvalósítási módjai szerinti, ahol a szisztémásan ható hatóanyag nagyon potens vegyület, mint például egy makrociklusos laktón vagy egyéb potens vegyületek, a hatóanyag koncentrációja olyan, hogy mintegy 0,001-5 mg/kg, mintegy 0,01-0,1 mg/kg vagy mintegy 0,01-0,01 mg/kg dózist biztosít. További megvalósítási módok szerint a hatóanyag elegendő mennyiségű ahhoz, hogy mintegy 0,01-2 mg/kg vagy mintegy 0,1-1 mg/kg dózist juttasson be az állat testtömegére számítva. További megvalósítási módok szerint a további hatóanyag olyan mennyiségben lehet jelen, hogy mintegy 1-200 µg/kg vagy mintegy 0,1-1 mg/kg dózist juttasson be az állat testtömegére számítva.

Belső élősködők elleni készítmények

A találmány egy megvalósítási módja szerint a találmány tárgya belső paraziták ellen ható, egy vagy több szisztémásan ható hatóanyagot tartalmazó puha, rágható állatgyógyászati készítmények. Ezen megvalósítási mód szerint a készítmények magas szintű hatásosságot biztosítanak orsóférges, ostorférges és kampósférges ellen, miközben szívféreg kifejlődését is megelőzik. Egy megvalósítási mód szerint a hatóanyag makrociklusos laktón, vagy két vagy több makrociklusos laktón kombinációja. Egy másik megvalósítási mód szerint a hatóanyag egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, köztük, de rájuk nem korlátozva: tiabendazol, kambendazol, parabendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciklobendazol, febantel, tiofanát és o,o-dimetil analógja; levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, vagy egy vagy több arilozol-2-l-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek egy vagy több makrociklusos laktont tartalmaznak kombinációban egy vagy több benzimidazol-hatóanyaggal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyaggal vagy egy vagy több arilozol-2-l-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációikkal. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek abamektint, dimadektint, doramektint, emamektint, eprinomektint, ivermektint, latidektint, lepimektint, szelamektint, milbemektint, milbemicin D-t, milbemicin A3-at, milbemicin A4-et, milbemicin-oximot, moxidektint vagy nemadektint tartalmaznak vagy kombinációjukat tartalmazzák. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek abamektint, emamektint, eprinomektint, ivermektint, doramektint vagy szelamektint tartalmaznak vagy kombinációjukat tartalmazzák. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek ivermektint, milbemicin-oximot vagy moxidektint tartalmaznak vagy kombinációjukat tartalmazzák.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, szelamektin, milbemektin, milbemicin D, milbemicin A3, milbemicin A4, milbemicin-oxim, moxidektin vagy nemadektin, vagy kombinációjuk kombinációját tartalmazzák egy vagy több benzimidazol-hatóanyaggal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyaggal vagy egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációjukkal.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek ivermektint, milbemicin-oximot vagy moxidektint tartalmaznak prazikvantellel, pirantellel, febantellel vagy levamizollal. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek

ivermektint, milbemicin-oximot vagy moxidektint tartalmaznak prazikvantellel, egy vagy több benzimidazol-hatóanyaggal vagy pirantellel vagy kombinációjukkal kombinációban.

Egy másik megvalósítási mód szerint az endoparazitaellenes készítmények izoxazolin hatóanyagot tartalmazhatnak kombinációban egy vagy több makrociklusos lakton-hatóanyaggal, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több aminos-acetonitril-hatóanyaggal, vagy egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációjukkal.

másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya mind endoparazitaellenes, mind ektoparazitaellenes készítmények, amelyek legalább egy, (I), (II), (III) vagy (IV) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagot tartalmaznak kombinációban a következők bármelyikével: abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, szelamektin, milbemeztin, milbemicin D, milbemicin A3, milbemicin A4, milbemicin-oxim, moxidektin vagy nemadektin vagy kombinációjuk; és adott esetben egy további, a következők közül választott, szisztémásan ható endoparazitaellenes szerrel: egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, levamisole, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több aminos-acetonitril-hatóanyag és egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya készítmények, amelyek legalább egy, (A) képlet szerinti, (B) képlet szerinti, 1.001-1.025 vagy 2.001-2.018 számú vegyületek szerinti izoxazolin hatóanyagot tartalmaznak kombinációban abamektinnel, dimadektinnel, doramektinnel, emamektinnel, eprinomektinnel, ivermektinnel, latidektinnel, lepimektinnel, szelamektinnel, milbemeztinnel, milbemicin D-vel, milbemicin A3-mal, milbemicin A4-gyel, milbemicin-oximmal, moxidektinnel vagy nemadektinnel vagy kombinációjukkal. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek „A” vegyületet tartalmaznak kombinációban ivermektinnel, milbemicin-oximmal vagy moxidektinnel vagy kombinációjukkal. Egy még további megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek „A” vegyületet tartalmaznak kombinációban ivermektinnel, milbemicin-oximmal vagy moxidektinnel vagy kombinációjukkal és egy vagy több benzimidazol-hatóanyaggal, levamisollal, pirantellel, morantellel, prazikvantellel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több aminos-acetonitril-hatóanyaggal, vagy egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációjukkal. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya puha, rágható készítmények, amelyek „A” vegyületet tartalmaznak kombinációban ivermektinnel, milbemicin-oximmal vagy moxidektinnel vagy kombinációjukkal, és pirantellel, prazikvantellel, febantellel vagy kombinációjukkal.

Egyes megvalósítási módok szerint az egy vagy több makrociklusos laktont önmagában vagy izoxazolin hatóanyaggal kombinációban tartalmazó, belső élősködők elleni hatású készítmények a legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak orsóféreg (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen, miközben a fent feltárt módon, nagy hatékonysággal akadályozzák meg a szívféreg kifejedését és irtják a külső élősködőket (pl. bolhákat és kullancsokat). Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, egy vagy több makrociklusos laktont önmagában vagy izoxazolin hatóanyaggal kombinációban tartalmazó készítmények legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak orsóférek (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények akár 100%-os hatékonyságot is biztosíthatnak *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen, miközben nagy hatékonysággal irtják a bolhákat és kullancsokat (lásd fent). Ennélfogva a találmány szerinti, egy vagy több makrociklusos laktont önmagában vagy izoxazolin hatóanyaggal kombinációban tartalmazó,

puha, rágható készítmények beadása megelőzi a szívferges megbetegedést és szorítja vissza a belső parazitás fertőző betegségeket, miközben visszaszorítja a külső élősködőket (pl. bolhákat és kullancsokat).

Kíszerelés

A találmány egy megvalósítási módja szerint a puha, rágható állatgyógyászati készítmények puha, rágható formában („puha rágcsa”) kíszereltek, amely izletes és elfogadható az állat számára. A hatóanyag(ok)on kívül a találmány szerinti puha rágcsák tartalmazhatnak egyet vagy többet a következő alkotóelemek közül: oldószer vagy oldószerek keveréke, egy vagy több töltőanyag, egy vagy több kötőanyag, egy vagy több felületaktív anyag, egy vagy több nedvesítőszer, egy vagy több kenőanyag, egy vagy több szétesést segítő szer, egy vagy több színezék, egy vagy több antimikrobás szer, egy vagy több antioxidáns, egy vagy több pH-t módosító szer és egy vagy több ízesítőszer.

Az orális állatgyógyászati készítmények összetevői előnyösen élelmiszer-minőségüként vagy magasabb minőségüként osztályozottak (pl. USP vagy NF tisztaság). Az „élelmiszer-minőségű” kifejezés állati fogyasztásra alkalmas, az állat egészségére veszélyes vegyi vagy egyéb anyagot nem tartalmazó anyagra utal. Vagyis amennyiben egy élelmiszer-minőségű összetevő állati eredetű, a szakterületen ismert eljárásokkal, például pasztörözéssel, szűréssel, nyomás alá helyezéssel vagy besugárzással úgy kell előállítani, hogy a fertőző ágensek vagy szennyeződések lényegesen csökkenjenek vagy eltűnjenek. Előnyösebben a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények összetevői a fertőző ágensek átvitelének megelőzése végett nem állati eredetűek.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazható oldószerek például, a korlátozás szándéka nélkül: különböző fokozatú polietilén-glikolok (PEG), köztük PEG 200, PEG 300, PEG 400 és PEG 540; propilén-karbonát; propilén-glikol; trigliceridek, köztük a korlátozás szándéka nélkül: kaprilsav/kaprinsav-triglicerid, kaprilsav/kaprinsav/linolénsav-triglicerid (pl. MIGLIOL® 810 és 812), kaprilsav/kaprinsav/borostyánkősav-triglicerid, propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát, stb.; viz, szorbitololdat, glicerín-kaprilát/kaprát és poliglikolizált gliceridek (GELUCIRE®) vagy kombinációjuk.

A készítmények tartalmazhatnak oldószereket mintegy 1-50% (m/m) koncentrációban. Más megvalósítási módok szerint az oldószerek koncentrációja mintegy 1-40% (m/m), mintegy 1% és mintegy 30%> (m/m) közötti vagy mintegy 1% és mintegy 20%> (m/m) közötti. Még jellemzőbben az oldatok koncentrációja a készítményekben mintegy 5% és mintegy 20%> (m/m) közötti vagy mintegy 5% és mintegy 15% (m/m) közötti.

Különböző, a szakterületen ismert töltőanyagok alkalmazhatók a találmány szerinti, puha, rágható készítményekben. A töltőanyagok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a kukoricakeményítő, előőlesztett kukoricakeményítő, szójafehérje-finomfrakció, kukoricacsutka és kukoricaglutén liszt, stb.. Egyes megvalósítási módok szerint a készítményekben egy vagy több töltőanyag kombinációja alkalmazható.

A keményítő komponens tartalmazhat bármely eredetű keményítőt és szolgálhat kötőanyagként a puha rágcsában. Egy megvalósítási mód szerint a készítményekben alkalmazott keményítő komponens módosítatlan. Egy másik megvalósítási mód szerint a keményítő komponens derivatizált és/vagy előőlesztett. Egy másik megvalósítási mód szerint a keményítő komponens nagymértékben derivatizált. Az egyes keményítők, amelyek derivatizálás alapjául szolgálhatnak, közé tartoznak a közönséges kukorica, viaszos kukorica, krumpli, tápióka, rizs, stb. A keményítő derivatizálására alkalmas ágensek típusai közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, az etilén-oxid, propilén-oxid, ecetsav-anhidrid és borostyánkősav-anhidrid és más, élelmiszeripari szempontból elfogadott észterek vagy éterek, az ilyen vegyi anyagok önmagukban vagy egymással kombinációban alkalmazhatók.

Különböző megvalósítási módok szerint a keményítő komponens előzetes keresztkötése szükséges lehet,

vagy nem szükséges, a termék előállításához alkalmazott rendszer pH-jától és hőmérséklettől függően.

A keményítő komponens tartalmazhat keményítőtartalmú összetevőket. A keményítőtartalmú összetevők gélesíthetők vagy főzhetők a kívánt mátrixjellemzők elérésére szolgáló formázó lépés előtt vagy közben. Amennyiben gélesített keményítőt alkalmazunk, lehetséges lehet a találmány szerinti terméket hevítés vagy főzés nélkül előállítani vagy a találmány szerinti eljárást hevítés vagy főzés nélkül végrehajtani. Azonban gélesítetlen vagy meg nem főzött keményítő is alkalmazható.

A töltőanyagok koncentrációja a készítményekben jellemzően mintegy 5-80% (m/m), mintegy 10-70% (m/m), mintegy 10-60% (m/m), mintegy 10-50% (m/m) vagy mintegy 10%> és mintegy 40%> (m/m) közötti. Még jellemzőbb módon a töltőanyagok koncentrációja mintegy 30%> és mintegy 70%> közötti, mintegy 30%> és mintegy 60%> közötti, mintegy 30%> és mintegy 50%> közötti vagy mintegy 35-55% lehet.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazható kötőanyagok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, polivinil-pirrolidon (pl. povidon), keresztkötött polivinil-pirrolidon (kroszpovidon), különböző fokozatú polietilén-glikolok, köztük a PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 és akár PEG 20.000, stb.; vinilpirrolidon és vinil-acetát kopolimerei (pl. kopovidon), például a BASF által Kollidon® VA 64 védjegy alatt forgalmazott termék, stb.; keményítő, például burgonyakeményítő, tápiókakeményítő vagy kukoricakeményítő, szirupok, kukoricaszirup, méz, juharszirup és különböző típusú cukrok; vagy két vagy több kötőanyag kombinációja. Egy megvalósítási mód szerint a készítmény a povidon K30 LP és PEG 3350 vagy PEG 4000 kötőanyagokat vagy kombinációjukat tartalmazza. A kötőanyagokat a készítmények jellemzően mintegy 1-30% (m/m) koncentrációban tartalmazzák. Még inkább jellemző módon a készítmények a kötőanyagokat mintegy 1-20% (m/m), mintegy 1-15% (m/m), mintegy 1-10% (m/m), mintegy 5-15% (m/m) vagy mintegy 5-10% (m/m) koncentrációban tartalmazzák.

A készítményben alkalmazható nedvesítőszerkezők közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a glicerín, propilén-glikol, cetilalkohol és glicerín-monosztearát, stb. Különböző fokozatú polietilén-glikolok is alkalmazhatók nedvesítőszerként.

Egyes megvalósítási módok szerint a nedvesítőszer tartalmazhat egy vagy több olajat, köztük, de rájuk nem korlátozva, zsírt vagy zsírokat, mind természetes, mind szintetikus eredetűt. A puha rácsában alkalmazott olaj lehet telített vagy telítetlen folyékony zsírsav, glicerid származéka, vagy növényi vagy állati eredetű zsírsav-származék vagy keverékük. Jellemző állati eredetű zsírok vagy olajok forrása a halolaj, csirkezsír, faggyú, fehér zsír, disznózsír és keverékük. Azonban más állati zsírok is alkalmasak a puha rácsában történő alkalmazásra. Jellemző állati eredetű zsírok vagy olajok forrása lehet a kinyert pálmaolaj, hidrogénezett pálmaolaj, hidrogénezett kukoricacsíra-olaj, hidrogénezett ricinusolaj, gyapotmagolaj, szójaolaj, olívaolaj, földimogyoróolaj, pálma olein olaj, kakaózsír, margarin, vaj, zsiradék és pálma sztearin olaj és keverékeik. Ezen kívül állati és növényi olajok és zsírok keveréke is megfelelő a mátrixban történő alkalmazásra.

A nedvesítőszerkezők jellemzően mintegy 1-25% (m/m) koncentrációban lehetnek jelen a készítményekben. A nedvesítőszer koncentrációja a találmány szerinti készítményekben jellemzően 1%> és mintegy 20%> (m/m) közötti, mintegy 1%> és mintegy 15%> (m/m) közötti vagy mintegy 5%> és mintegy 15% (m/m) közötti. Még inkább jellemző módon a találmány szerinti készítmények mintegy 1-10% (m/m) nedvesítőszerkezőt tartalmaznak.

A készítmények jellemzően mintegy 0,1-10% (m/m), mintegy 1-10% (m/m) vagy mintegy 5-10% (m/m) felületaktív anyagot tartalmazhatnak. Még inkább jellemző módon készítmények mintegy 0,1-5% (m/m) vagy mintegy 1% és mintegy 5%> (m/m) közötti felületaktív anyagot tartalmazhatnak. A készítményekben alkalmazha-

tó felületaktív anyagok például, a korlátozás szándéka nélkül: gliceril-monooleát, polioxietilén-szorbitán zsírsavészterek, sorbitán észterek, köztük sorbitán-monooleát (Span® 20), polivinil-alkohol, poliszorbátok, köztük poliszorbát 20 és poliszorbát 80, D- α -tokoferol-polietilén-glikol 1000 szukcinát (TPGS), nátrium-lauril-szulfát, etilén-oxid és propilén-oxid kopolimerjei (pl. poloxomerek, mint LUTROL® F87, stb.), polietilén-glikol ricinusolaj származékok, köztük polioxil 35 ricinusolaj (Cremophor® EL), polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj (Cremophor® RH 40), polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj (Cremophor® RH60); propilén-glikol-monolaurát (LAUROGLIKOL®); gliceridészterek, köztük glicerín-kaprilát/kaprát (CAPMUL® MCM), poliglikolizált gliceridek (GELUCIRE®), PEG 300 kaprilsav/kaprinsav-gliceridek (Softigen® 767), PEG 400 kaprilsav/kaprinsav gliceridek (Labrasol®), PEG 300 olein-gliceridek (Labrafil® M- 1944CS), PEG 300 linolén-gliceridek (Labrafil® M-2125CS); polietilén-glikol-sztearátok és polietilén-glikol-hidroxisztearátok, köztük polioxil-8-sztearát (PEG 400 monosztearát), polioxil-40-sztearát (PEG 1750 monosztearát), stb. A polietilén-glikol-sztearátok (szinonim elnevezésük például: makrogol sztearátok, polioxil-sztearátok, polioxietilén-sztearátok, etoxilált sztearátok; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) a kevert polioxietilén-polimerek mono- és disztearát-észter keverékei. A polietilén-glikol-hidroxisztearát a hidroxisztearinsav polietilén-glikolokkal alkotott mono- és diésztereinek keveréke. A készítményekben alkalmazható egyik polietilén-glikol-hidroxisztearát a polietilén-glikol-12-hidroxisztearát. Egy másik megvalósítási mód szerint a készítmények tartalmazhatják a polietilén-glikol-15-12-hidroxisztearátot (Solutol® HS 15 from BASF), amely 12-hidroxisztearinsav 15 mol etilén-oxiddal alkotott mono- és diészter keveréke. A szakterületen ismertek ezen vegyületek és mennyiségeik. A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a készítmények felületaktív anyagként tartalmazhatnak polioxil 35 ricinusolajat (Cremophor® EL). Más megvalósítási módok szerint a rágható készítmények felületaktív anyagként tartalmazhatnak polioxil 40 hidrogénezett ricinusolajat (Cremophor® RH 40) vagy polioxil 60 hidrogénezett ricinusolajat (Cremophor® RH60). A találmány szerinti készítmények felületaktív anyagok kombinációját is tartalmazhatják.

A felületaktív szer típusa és természete nagyon jelentősnek bizonyult az orális készítmények lenyelése és feloldódása után a hatóanyag(ok) oldatban tartása szempontjából. Ez különösen fontos ahhoz, hogy a találmány szerinti orális készítményekben megfigyelt nagyon magas biológiai hozzáférhetőséget kapjuk. Azt találtuk azonban, hogy az állatgyógyászati adagolási formákban bizonyos felületaktív anyagok hátrányosan befolyásolják az adagolási forma ízletességét, ami a kezelt állat részéről alacsony elfogadást eredményez. Egy megvalósítási mód szerint a polietilén-glikol 15 hidroxisztearát, a polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj vagy a polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj hatékonyan oldják az állat által történt bevétel után az alacsony vízdékonyságú hatóanyagokat, köztük, de rájuk nem korlátozva, az izoxazolin hatóanyagokat, stb, miközben az orális adagolási forma ízletessége megmarad. Ennélfogva a találmány egy megvalósítási módja szerint az orális állatgyógyászati készítmények polietilén-glikol 15 hidroxisztearátot. A találmány egy másik megvalósítási módja szerint a találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények mintegy 1-5% (m/m) polietilén-glikol 15 hidroxisztearátot tartalmaznak.

Egyes megvalósítási módok szerint a találmány szerinti készítmények egy vagy több dezintegránst tartalmazhatnak. A készítményekben alkalmazható szétesést elősegítő anyagok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a cellulóz, karboximetil-cellulóz kalcium, karboximetil-cellulóz nátrium, kálium-polakrilin, keményítő, hidroxipropil-keményítő, kukoricakeményítő, előgésztett keményítő, módosított keményítő, laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropil-cellulóz, glicin, kroszpovidon, magnézium-alumínium-szilikát, nátrium-keményítő-glikolát, guárgumi, kolloid szilícium-dioxid, polivinil-pirrolidon (povidon), alginsav, nátrium-alginát, kalcium-alginát, metilcellulóz, kitozán, stb. és kombinációjuk.

Bizonyos megvalósítási módok szerint a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények akár 10% mennyiségű, egy vagy több szétesést segítő anyagot tartalmaznak. Egy megvalósítási mód szerint a készítmények mintegy 1-7% (m/m) mennyiségű, egy vagy több szétesést segítő anyagot tartalmazhatnak. Egy másik megvalósítási mód szerint a készítmények mintegy 1-5% (m/m) mennyiségű vagy mintegy 2-4% (m/m) egy vagy több szétesést segítő anyagot tartalmazhatnak.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak inert összetevőket, például antioxidánsokat, tartósítószereket vagy pH-t stabilizáló szereket. A gyógyszerformulálás szakterületén ezen anyagok közismertek. A találmány szerinti készítményekhez adhatunk antioxidánsokat a hatóanyag lebomlásának megakadályozására. A megfelelő antioxidánsok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, az alfa-tokoferol, aszkorbinsav, aszkorbil-palmitát, fumársav, masav, nátrium-aszkorbát, nátrium-metabiszulfát, n- propil-gallát, BHA (butilált hidroxi-anizol), BHT (butilált hidroxi toluol) monotioglycerin, stb. A készítmények jellemzően mintegy 0,1-2% (m/m) mennyiségben tartalmazzák az antioxidánsokat, a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva, különösen előnyösen mintegy 0,05-1% (m/m), vagy mintegy 0,1-0,2% (m/m) mennyiségben.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak egy vagy több kenőanyagot/technológiai segédanyagot. Egyes esetekben a kenőanyag/technológiai segédanyag viselkedhet oldószerként, és ennek megfelelően a találmány szerinti készítmények egyes összetevői kettős szerepűek lehetnek. A kenőanyagok/technológiai segédanyagok közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a különböző tömegű polietilén-glikolok, például PEG 3350 (Dow Chemical) és PEG 4000; kukoricaolaj, ásványi olaj, hidrogénezett növényi olajok (STEROTEX vagy LUBRITAB), földimogyoróolaj és/vagy ricinusolaj. Egyes megvalósítási módok szerint a kenőanyag/technológiai segédanyag közepes láncú trigliceridet vagy propilén-glikol zsírsavésztereket, köztük kaprilsav/kaprinsav-triglicerideket tartalmazó semleges olaj. A semleges olajok nem korlátozó jellegű példái ismertek a MIGLYOL® védjegy alatt, például MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 és MIGLYOL® 840. Amennyiben a készítmény tartalmazza, a kenőanyag/technológiai segédanyag koncentrációja mintegy 1-20% (m/m). A kenőanyag/technológiai segédanyag koncentrációja jellemzően mintegy 1-15% (m/m) vagy mintegy 1%> és mintegy 10%> (m/m) közötti. A kenőanyag/technológiai segédanyag koncentrációja a készítményben előnyösen mintegy 1-5% (m/m).

A készítmények tartalmazhatnak antimikrobás anyagokat vagy tartósítószereket. A megfelelő tartósítószerek közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a parapbének (metilparabén és/vagy propilparabén) benzalkónium-klorid, benzetónium-klorid, benzoésav, benzil-alkohol, bronopol, butilparabén, cetrimid, klórhexidin, klórbutanol, klórkrezol, krezol, etilparabén, imidurea, metilparabén, fenol, fenoxietanol, feniletil-alkohol, fenil-higany-acetát, fenil-higany-borát, fenil-higany-nitrát, kálium-szorbát, nátrium-benzoát, nátrium-propionát, szorbinsav, timerozál, stb. A találmány szerinti készítményekben a tartósítószerek jellemző koncentrációja mintegy 0,01-5% (m/m), mintegy 0,01% és 2%> (m/m) közötti vagy mintegy 0,05-1% (m/m). Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény mintegy 0,1-0,5% (m/m) tartósítószert tartalmaz.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti orális állatgyógyászati készítmények egy vagy több stabilizálószer tartalmazhatnak az érzékeny hatóanyagok stabilizálására. A megfelelő stabilizálószer komponensek közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül, a magnézium-sztearát, citromsav, nátrium-citrát és így tovább. A stabilizálószer közönségesek a szakterületen, és bármely megfelelő egyedi stabilizálószer vagy stabilizálószer keveréke alkalmazható. Egy megvalósítási mód szerint a stabilizálószer komponens a puha rágcsa mintegy 0,0-3,0 százaléka. Egy eltérő megvalósítási mód szerint a stabilizálószer komponens a puha rágcsa mintegy 0,5-1,5 százaléka.

A kizsírások pH-ját stabilizáló vegyületek is a találmány szerinti készítmények részei lehetnek. Ismét, az ilyen vegyületek szakember számára jól ismertek, akárcsak alkalmazásuk módja. A pufferrendszerek közé tartoznak például a következők alkotta csoportból választott rendszerek: ecetsav/acetát, almasav/malát, citromsav/citrát, borkősav/tartarát, tejsav/laktát, foszforsav/foszfát, glicin/glicinát, tris, glutaminsav/glutamát és nátrium-karbonát. Egy megvalósítási mód szerint a készítmények tartalmazhatják a pH-módosító citromsavat vagy citromsav/citrát kombinációt. A kívánt pH eléréséhez szükséges pH-módosító anyag mennyisége a hatóanyag és az inaktív segédanyagok természetétől függ. Egyes megvalósítási módok szerint azonban a pH-t módosító anyag mennyisége jellemzően mintegy 0,1-5% (m/m), mintegy 0,1-3% (m/m) vagy mintegy 0,1-2% (m/m) lehet. Méginkább jellemző módon a pH-t módosító anyag mennyisége a találmány szerinti készítményekben mintegy 0,1-1% (m/m) lehet.

Számos ízesítőszer alkalmazható a találmány szerinti készítményekben az orális állatgyógyászati készítmény ízletességének javítására. Előnyösek a nem állati eredetű ízesítőszer. Különböző megvalósítási módok szerint gyümölcsből, húsból (közte, a korlátozás szándéka nélkül, sertéshúsból, marhahúsból, csirkéből, halból, baromfiból, stb.), zöldségből, sajtból, szalonnából, sajtos szalonnából származó ízesítőszer és/vagy mesterséges ízesítőszer alkalmazhatók. Az ízesítőszer jellemzően a puha rágását megekvő szervezetre való tekintettel választjuk meg. Például a ló előnyben részesíthet almaízű ízesítőszer komponenst, míg a kutya előnyben részesíthet húsízű ízesítőszer komponenst. Bár előnyösek a nem állati eredetű ízesítőszer komponensek, egyes megvalósítási módok szerint marhahús- vagy máj kivonatot, stb. tartalmazó természetes ízesítőszer alkalmazhatók, például többek között párolt marhahús aroma, mesterséges porított marhahús aroma, sültmarhahús aroma és főttmarhahús aroma.

A nem állati eredetű ízesítőszer közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül a mesterséges marhahús aromák, növényi fehérjéből, például szójafehérjéből mesterséges aroma hozzáadásával előállított aromák (pl. szója eredetű szalonnaaroma) és növényi fehérjéből mesterséges aroma hozzáadása nélkül előállított aromák.

A mesterséges marhahúsaromák számos forrásból beszerezhetők, többek között például: Pharma Chemie Inc., TetraGenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries Inc., International Flavors & Fragrances Inc.

Egy másik megvalósítási mód szerint az ízesítőkomponensek közé tartozik, korlátozó jelleg nélkül, az eperaroma, tutti fruity aroma, narancsaroma, banánaroma, mentaaroma és almaszirup. Szarvasmarhának, birkának, lónak és más legelő állatnak, akárcsak kis állatoknak, például nyúlak, hörsögnék, mongol futóegérnek és tengerimalacnak való beadás esetén a gabonamagvak és magok különösen vonzó további ízesítőszer. A gabonamagvak a rágása előállításának megfelelő bármilyen alakban lehetnek, például liszt, dara, pehely, rost, teljes mag és lisztformák, beleértve a gluténlisztet, és lehetnek hengerelték, roppantottak, daráltak, dehidráltak vagy őröltek. Ásványi anyagokat is adhatunk ízesítőszerként, például sötét és más fűszereket. Egy megvalósítási mód szerint a gabonát dehidrálni, őrölni vagy pelyhesítve alkalmazzuk. A zöldségek, például dehidrált répa és magvak, például napraforgómagvak vagy cirok magvak különösen vonzóak a kisállatok számára, és alkalmazhatók. Továbbá, a Pharma Chemie, Givaudan S.A vagy más szállítók által gyártott aromák, például Sweet Apple és Molasses Flavor Base is alkalmazhatók a készítményekben.

A találmány szerinti készítmények az egy vagy több ízesítőszer a célállatnak megfelelő ízfűszéki szintet biztosító mennyiségben tartalmazhatják. Az egy vagy több ízesítőszer koncentrációja jellemzően mintegy 5-40% (m/m). Még inkább jellemző módon az ízesítőszer koncentrációja mintegy 10-30% (m/m) vagy mintegy 15-25% (m/m).

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények egy vagy több, fent feltárt

oldószert, egy vagy több, fent feltárt kötőanyagot, egy vagy több, fent feltárt nedvesítőszert, egy vagy több, fent feltárt felületaktív anyagot, egy vagy több, fent feltárt ízesítőszert egy vagy több, fent feltárt kenőanyagot, egy vagy több, fent feltárt, szétesést segítő anyagot, egy vagy több, fent feltárt tartósítószert, egy vagy több, fent feltárt stabilizálószert, egy vagy több, fent feltárt antioxidáns és egy vagy több, fent feltárt pH-t módosító anyagot tartalmaznak.

Egy másik megvalósítási mód szerint a készítmények tartalmazhatnak egy vagy több oldószert, amelyek a következők közül választottak: különböző fokozatú folyékony polietilén glikolok (PEG), köztük PEG 200, PEG 300, PEG 400 és PEG 540; propilén-karbonát, propilén-glikol; trigliceridek, köztük, a korlátozás szándéka nélkül, kaprilsav/kaprinsav-triglicerid, kaprilsav/kaprinsav/linolénsav triglicerid, kaprilsav/kaprinsav/borostyánkősav-triglicerid, propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát, glicerín-kaprilát/kaprát és poligliklizált gliceridek, vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott töltőanyagot: kukoricakeményítő, előgélesített kukoricakeményítő, szójafehérje-finomfrakció, kukoricaesetka és kukorica és gluténliszt vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott ízesítőszert: természetes és/vagy mesterséges sertéshúsaroma, marhahúsaroma, halaroma vagy baromfiaroma vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kötőanyagot: polivinil-pirrolidon (e.g. povidon), keresztkötött polivinil-pirrolidon (kroszpovidon), különböző fokozatú polietilén-glikolok, köztük PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 és PEG 20,000; és vinilpirrolidon és vinil-acetát kopolimerjei (e.g. kopovidon) vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott felületaktív anyagot: gliceril-monoleát, polioxietilén-szorbitán zsírsavészterek, szorbitánészterek, köztük szorbitán-monoleát, polivinil-alkohol, poliszorbátok, köztük poliszorbát 20 és poliszorbát 80, α -tokoferol polietilén-glikol 1000 szukcinát, nátrium-lauril-szulfát, etilén-oxid és propilén-oxid kopolimerjei, polietilén-glikol ricinusolaj származékai, köztük polioxil 35 ricinusolaj, polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj és polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj; propilén-glikol-monolaurát; gliceridészterek, köztük glicerol-kaprilát/kaprát, poligliklizált gliceridek, PEG 300 kaprilsav/kaprinsav-gliceridek, PEG 400 kaprilsav/kaprinsav-gliceridek, PEG 300 oleinsav-gliceridek, PEG 300 linolénsav-gliceridek; polietilén-glikol-sztearátok és polietilén-glikol-hidroxisztearátok, köztük polioxil 8 sztearát, polioxil 40 sztearát és polietilén-glikol 15 12-hidroxisztearát vagy kombinációjuk; és adott esetben egy vagy több, fent feltárt nedvesítőszert, egy vagy több, fent feltárt kenőanyagot, egy vagy több, fent feltárt tartósítószert, egy vagy több, fent feltárt stabilizálószert, vagy egy vagy több, fent feltárt antioxidáns, és egy vagy több, fent feltárt pH-módosító anyagot.

Egy másik megvalósítási mód szerint a készítmények tartalmaznak egy vagy, különböző fokozatú több, polietilén-glikol közül választott oldószert, köztük PEG 300-at, PEG 400-at és PEG 540-et, propilén-karbonátot; propilén-glikolt; kaprilsav/kaprinsav-trigliceridet, kaprilsav/kaprinsav/linolénsav-trigliceridet, propilén-glikol-dikaprilátot/dikaprátot és glicerín-kaprilátot/kaprátot vagy kombinációjukat; egy vagy több, a következők közül választott töltőanyagot: kukoricakeményítő, előgélesített kukoricakeményítő, szójafehérje-finomfrakció vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott ízesítőszert: természetes és/vagy mesterséges sertéshúsaroma, marhahúsaroma, halaroma vagy baromfiaroma vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kötőanyagot: polivinil-pirrolidon, keresztkötött polivinil-pirrolidon, különböző fokozatú polietilén-glikolok, köztük PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 és PEG 8000; és vinilpirrolidon és vinil-acetát kopolimerjei, vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott nedvesítőszert: glicerín, propilén-glikol, cetil-alkohol és glicerín-monosztearát vagy kombinációjuk; és egy vagy több, a következők közül választott felületaktív anyagot: polioxietilén-szorbitán zsírsavészterek, szorbitán-észterek, köztük szorbitán-

monooleát, poliszorbátok, köztük poliszorbát 20 és poliszorbát 80, etilén-oxid és propilén-oxid kopolimerjei, polietilén-glikol ricinusolaj származékok, köztük polioxil 35 ricinusolaj, polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj és polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj; propilén-glikol-monolaurát; PEG 300 kaprilsav/kaprinsav-gliceridek, PEG 400 kaprilsav/kaprinsav-gliceridek, PEG 300 oleinsav-gliceridek, PEG 300 linolénsav-gliceridek; polietilén-glikol sztearátok és polietilén-glikol-hidroxisztearátok, köztük polioxil-8-sztearát, polioxil-40-sztearát és polietilén-glikol-15-12-hidroxisztearát, vagy kombinációjuk; és adott esetben egy vagy több, fent feltárt kenőanyagot, egy vagy több, fent feltárt tartósítószer, egy vagy több, fent feltárt stabilizálószer, vagy egy vagy több, fent feltárt antioxidáns, és egy vagy több, fent feltárt pH-módosító anyagot.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, puha, rágható készítmények tartalmaznak egy vagy több, folyékony polietilén-glikol közül választott oldószert, köztük PEG 200-at, PEG 300-at és PEG 400-at; kaprilsav/kaprinsav-trigliceridet, propilén-glikol-dikaprilátot/dikaprátot vagy kombinációjukat; egy vagy több, a következők közül választott töltőanyagot: kukoricakeményítő, előgélesztett kukoricakeményítő és szójaprotein-finomfrakció vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott ízesítőszer: természetes és/vagy mesterséges marhahúsaroma, halaroma vagy baromfiaroma vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kötőanyagot: polivinil-pirrolidon, keresztkötött polivinil-pirrolidon, különböző fokozatú polietilén-glikolok, köztük PEG 3350, PEG 4000 és PEG 6000; és vinilpirrolidon és vinil-acetát kopolimerjei, vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott nedvesítőszer: glicerin, propilén-glikol és cetil-alkohol vagy kombinációjuk; és egy vagy több, a következők közül választott felületaktív anyagot: polioxietilén-szorbitán zsírsavészterek, szorbitán-észterek, köztük szorbitán-monooleát, poliszorbátok, köztük poliszorbát 20 és poliszorbát 80, polietilén-glikol ricinusolaj származékok, köztük polioxil 35 ricinusolaj, polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj és polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj; PEG 300 kaprilsav/kaprinsav gliceridek, PEG 400 kaprilsav/kaprinsav gliceridek és polietilén-glikol sztearátok és polietilén-glikol-hidroxisztearátok, köztük polioxil 8 sztearát, polioxil-40-sztearát és polietilén glikol-15-12-hidroxisztearát, vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kenőanyagot: különböző tömegű polietilén-glikolok, köztük PEG 3350 és PEG 4000, hidrogénezett növényi olajok, ricinusolaj, közepes láncú triglicerid, például kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek és propilén-glikol zsírsavészterek vagy kombinációjuk; és adott esetben, egy vagy több, fent feltárt tartósítószer, egy vagy több, fent feltárt stabilizálószer, vagy egy vagy több, fent feltárt antioxidáns, és egy vagy több, fent feltárt pH-módosító anyagot.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, puha, rágható készítmények tartalmaznak egy vagy több, folyékony polietilén-glikol közül választott oldószert, köztük PEG 300-at és PEG 400-at; kaprilsav/kaprinsav-trigliceridet, propilén-glikol-dikaprilátot/dikaprátot vagy kombinációjukat; egy vagy több, a következők közül választott töltőanyagot: kukoricakeményítő, előgélesztett kukoricakeményítő és szójaprotein-finomfrakció vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott ízesítőszer: természetes és/vagy mesterséges marhahúsaroma, halaroma vagy baromfiaroma vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kötőanyagot: polivinil-pirrolidon és különböző fokozatú polietilén-glikolok, köztük PEG 3350, PEG 4000 és PEG 6000; vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott nedvesítőszer: glicerin, propilén-glikol és cetil-alkohol vagy kombinációjuk; és egy vagy több, a következők közül választott felületaktív anyagot: szorbitán-észterek, köztük szorbitán-monooleát, poliszorbátok, köztük poliszorbát 20 és poliszorbát 80, polietilén-glikol ricinusolaj származékok, köztük polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj és polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj; PEG 400 kaprilsav/kaprinsav gliceridek és polietilén-glikol sztearátok és polietilén-glikol-

hidroxisztearátok, köztük polioxil-8-sztearát, polioxil-40-sztearát és polietilén-glikol-15-12-hidroxisztearát, vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kenőanyagot: különböző tömegű polietilén-glikolok, köztük PEG 3350 és PEG 4000, kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek és propilén-glikol zsírsavészterek vagy kombinációjuk; és adott esetben, egy vagy több, fent feltárt tartósítószer, egy vagy több, fent feltárt stabilizálószer, vagy egy vagy több, fent feltárt antioxidáns, és egy vagy több, fent feltárt pH-módosító anyagot.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények mintegy 1-20% (m/m) vagy mintegy 5-20% (m/m) koncentrációban tartalmaznak egy vagy több oldószert, amely a következők közül választott: folyékony polietilén-glikolok, köztük PEG 300 és PEG 400; kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek és propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát vagy kombinációjuk egy vagy több, a következők közül választott töltőanyagot mintegy 30-60% (m/m) vagy mintegy 30-50% (m/m) koncentrációban: kukoricakeményítő, előgélesztett kukoricakeményítő és szójafehérje-finomfrakció vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott ízesítőszer mintegy 10-30% (m/m) vagy mintegy 15-25% (m/m) koncentrációban: természetes és/vagy mesterséges marhahúsaroma, halaroma vagy baromfiaroma vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kötőanyagot mintegy 1-10% (m/m) vagy mintegy 5-15% (m/m) koncentrációban: polivinil-pirrolidon és különböző fokozatú polietilén-glikolok, köztük PEG 3350, PEG 4000 és PEG 6000 vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott nedvesítőszer mintegy 1-15% (m/m) vagy 5-15% (m/m) koncentrációban: glicerín és propilén-glikol vagy kombinációjuk; és egy vagy több, a következők közül választott felületaktív anyagot mintegy 1-5% (m/m) vagy mintegy 5-10% (m/m) koncentrációban: szorbitán-monooléat, poliszorbátok, köztük poliszorbát 20 és poliszorbát 80, polietilén-glikol ricinusolaj származékok, köztük polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj és polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj; PEG 400 kaprilsav/kaprinsav-gliceridek és polietilén-glikol sztearátok és polietilén-glikol hidroxisztearátok, köztük polioxil-8-sztearát, polioxil-40-sztearát és polietilén-glikol-15-12-hidroxil sztearát; egy vagy több, a következők közül választott kenőanyagot mintegy 1-10% (m/m) vagy mintegy 1-5% (m/m) koncentrációban: különböző tömegű polietilén-glikolok, köztük PEG 3350 és PEG 4000, kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek és propilén-glikol zsírsavészterek vagy kombinációjuk; és adott esetben egy vagy több, fent feltárt tartósítószer, egy vagy több fent feltárt stabilizálószer, egy vagy több, fent feltárt antioxidáns és egy vagy több, fent feltárt pH-módosító szert.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények tartalmaznak egy vagy több oldószert, amely a következők közül választott: folyékony polietilén-glikolok, köztük PEG 300 és PEG 400; és kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek vagy kombinációjuk mintegy 5-20% (m/m) koncentrációban, egy vagy több, a következők közül választott töltőanyagot mintegy 30-50% (m/m) koncentrációban: kukoricakeményítő, előgélesztett kukoricakeményítő és szójafehérje-finomfrakció vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott ízesítőszer mintegy 15-25% (m/m) koncentrációban: természetes és/vagy mesterséges marhahúsaroma, halaroma vagy baromfiaroma vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott kötőanyagot mintegy 1-10% (m/m) vagy mintegy 5-15% (m/m) koncentrációban: polivinil-pirrolidon és különböző fokozatú polietilén-glikolok, köztük PEG 3350, PEG 4000 és PEG 6000 vagy kombinációjuk; egy vagy több, a következők közül választott nedvesítőszer mintegy 5-15% (m/m) koncentrációban: glicerín és propilén-glikol vagy kombinációjuk; és egy vagy több, a következők közül választott felületaktív anyagot mintegy 1-5% (m/m) vagy mintegy 5-10% (m/m) koncentrációban: poliszorbátok, köztük poliszorbát 20 és poliszorbát 80, polietilén-glikol ricinusolaj származékok, köztük polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj és polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj; PEG 400 kaprilsav/kaprinsav-gliceridek és polietilén-glikol sztearátok és polietilén-glikol hidroxisztearátok,

köztük polioxil 8 sztearát, polioxil 40 sztearát és polietilén glikol-15-12-hidroxisztearát; egy vagy több, a következők közül választott kenőanyagot mintegy 1-5% (m/m) koncentrációban: különböző tömegű polietilén-glikolok, köztük PEG 3350 és PEG 4000 és kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek vagy kombinációjuk; és adott esetben egy vagy több, fent feltárt tartósítószer, egy vagy több fent feltárt stabilizálószer, egy vagy több, fent feltárt antioxidáns és egy vagy több, fent feltárt pH-módosító szer.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, orális állatgyógyászati készítmények rágótabletta formájában kisereltek. A tablettakészítmények tartalmazzák legalább egy, a leírásban feltárt, szisztémásan ható hatóanyag hatékony mennyiségét és jellemzően ízesítőszer, töltőanyagot, kenőanyagot és továbbírást elősegítő segédanyagot. Adott esetben a találmány szerinti tabletták tartalmazhatnak továbbá legalább egyet a következő összetevők közül: színezékek, kötőanyagok, antioxidánsok, dezintegránsok vagy tartósítószer. Ezen kívül, a találmány egy másféle megvalósítási módja szerint a találmány tárgya bevonatos tabletták. A találmány szerinti tablettákat a technika állása szerinti szokásos eljárásokkal állítjuk elő, például nedves és száraz granulálási eljárásokkal.

A tabletták számos összetevője magában foglalja a fent feltárt, puha, rágható kiserelés számára biztosított összetevőket. A töltőanyagokat (vagy oldószereket) illetően a találmány szerinti tabletták tartalmazhatják a tablettakészítés szakterületén ismert bármely töltőanyagot. Nem korlátozó jelleggel példák: vízmentes laktóz, hidraulikus laktóz, permetezve szárított laktóz, kristályos maltóz és maltodextrinek.

A gördülékenységet elősegítő anyagok vagy glidánsok jól ismertek a szakterületen és például közéjük tartozik a szilícium-dioxid (CARBOSIL) vagy szilikagél (SYLOID), talkum, keményítő, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát és alumínium-magnézium-szilikát (NEUSILIN). A gördülékenységet elősegítő anyagok mennyisége a szakember által könnyen meghatározható, és például mintegy 0,01-25% a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva. A tablettákban alkalmazható kenőanyagok nem korlátozó jellegű példái: magnézium-sztearát és kalcium-sztearát és sztearinsav. Ismét, a szakember jól ismeri a különböző kenőanyagokat és ezen vegyületek mennyiségét is. A tartományokra példa a mintegy 0,01-20% (m/m).

Különböző megvalósítási módok szerint a találmány szerinti orális készítmények bevonatosak lehetnek. Bármely megfelelő bevonat alkalmazható. Egy megvalósítási mód szerint olyan bevonatot választunk, amely nem befolyásolja a segédanyagot. Egy másik megvalósítási mód szerint olyan bevonatot választunk, amely képes befolyásolni a segédanyag(ok) emésztésének idejét, így legalább részben képes szabályozni a segédanyag(ok) felszabadulását. A megfelelő bevonatok közé tartozik, a korlátozás szándéka nélkül, és gyógyászatiilag elfogadható és/vagy állatgyógyászatiilag elfogadható bevonat a szakterületen szokásosan használt bármely bevonat (polimerek, monomerek). Hivatkozással szolgál a US 6498153 számú szabadalom, amely hivatkozás útján a kitanítás részét képezi, és bevonatként funkcionáló polimerek listáját közli Cady et al.

Más megvalósítási módok szerint az orális állatgyógyászati készítmények bevonatai közé tartoznak a zselatin, gliceril-behenát, kakaóvaj és méhviasz. A szakember más bevonatokat is ismer. A tablettabevonatok közé tartoznak a cukorbevonatok, például záróbevonatok, bevonat alatti rétegek és szirup bevonatok, akárcsak a filmbevonatok, például üstben öntéssel és üstben permetezéssel készülő bevonatok. Szakember számára ismert, hogy a bevonatok további komponenseket, például oldószereket, lágyítószereket, színezéket, opacitást fokozó anyagokat és filmképző anyagokat tartalmaznak.

Az előállítás módja

A találmány szerinti puha rágcsát a hatóanyag(ok) és az inaktív segédanyagok keverőben történő összeke-

verésével állítjuk elő, téstaszzerű keveréket állítva elő, amelyben a hatóanyag(ok) eloszlása homogén. Az így kapott téstaszzerű keveréket ezután a különböző méretű állatok számára különböző méretű, puha, rágható adagolási egységekbe szereljük ki.

Egy megvalósítási mód szerint a puha rágcsa előállítására szolgáló eljárás nem foglalja magában víz hozzáadását, amiből bizonyos alkalmazott összetevők tartalmazhatnak valamennyi vizet. Ismert, hogy jelentős mennyiségű víztartalom az állatgyógyászati készítményekben befolyásolja bizonyos hatóanyagok stabilitását. Ennélfogva a találmány bizonyos megvalósítási módjai szerint amennyiben víz jelenlétében degradációra érzékeny hatóanyagokat és/vagy segédanyagokat alkalmazunk, nem adunk vizet a készítményhez.

A találmány szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmények előállításának hőmérséklete a készítmény hatóanyagainak és inaktív összetevőinek stabilitási követelményeitől függ. Bizonyos esetekben, amikor hőmérsékletre nem érzékeny összetevőket alkalmazunk, magasabb technológiai hőmérséklet is elfogadható. Amennyiben azonban hőmérsékletre érzékeny hatóanyagokat és inaktív összetevőket alkalmazunk, az eljárás a készítmény stabilitását kedvezőtlenül nem befolyásoló hőmérsékleten való végrehajtására lehet szükség. Egy megvalósítási módok szerint az eljárás egyik lépésében sem alkalmazunk jelentős mennyiségű hőt, hogy elkerüljünk a készítmény bármely komponensének lehetséges bomlását. Ennélfogva egyes megvalósítási módok szerint az eljárás valamennyi lépése úgy végezhető, hogy a keverék átlagos hőmérséklete szobahőmérsékletnél (a szobahőmérsékletet 20-25°C-nak tekintjük) mintegy 20°C-kal magasabbra nem emelkedik. Más megvalósítási módok szerint az eljárást úgy végezzük, a keverék átlagos hőmérséklete szobahőmérsékletnél mintegy 15°C-kal, mintegy 10°C-kal vagy mintegy 5°C-kal magasabbra nem emelkedik. Egy további megvalósítási mód szerint az eljárás úgy végezhető, hogy a keverék átlagos hőmérséklete szobahőmérsékletnél mintegy 3°C-kal magasabbra nem emelkedik. Egyes megvalósítási módok szerint a szükséges hőmérsékletet technológiai hűtőberendezések alkalmazásával tarthatjuk fenn. Más megvalósítási módok szerint a szükséges hőmérsékletet olyan eszköz alkalmazásával tarthatjuk fenn, amely nem termel elegendő hőt a keverék szükséges hőmérsékletének fenntartásához a feldolgozás során.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha rágcsa hatóanyagait és inaktív összetevőit az anyagot összekeverni és a keverőedény falához kicsapni képes keverőedénybe, például planetáris vagy dupla planetáris mixerbe vagy horizontális keverőbe tesszük. Ily módon az összetevők hő alkalmazása és gyógyászati minőségű víz keverékhez adása nélkül alaposan és konzisztens módon keveredhetnek.

A horizontális mixerek jellemzően keverőkamrát, hosszított, rotáló keverőtengelyt és több keverőeszközt tartalmaznak, amelyek általában a horizontális tengelyről merőlegesen függenek, így a kamra belsejében forognak (lásd US 5735603 számú szabadalom, amelynek leírása hivatkozás útján a kitanítás részét képezi). A keverőeszközöket a keverési folyamat kívánalmainak megfelelően alakítjuk ki és méretezzük, hogy az összes anyag megfelelő keverése érdekében forgó kamra falát kövessék. Egyes keverőkamrák hengeres formájúak, míg mások vályú formájúak, mint például a szakterületen duplakarú keverőként vagy szalagkeverőként hivatkozott keverők.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények a technika állása szerinti bármely megfelelő formázó technikával, például kézi formázással formálhatók a téstaszzerű keverékből. Szakember felismeri, hogy amennyiben a kívánt tulajdonságokkal rendelkező homogén téstaszzerű keveréket előállítottuk, a különböző méretű, egyedi adagolási egységek a szükséges mennyiségű téstaszzerű keverék kimérésével és a puha, rágható készítmények kézi formázással vagy bármely más formázási technológia alkalmazásával kialakíthatók. Egy megvalósítási mód szerint a téstaszzerű keveréket extrudáljuk a puha, rágható adagolási forma kialakí-

táshez. Egy másik megvalósítási mód szerint a puha, rágható kiserelést formázógép alkalmazásával alakítjuk ki. A találmány szerinti megoldásban számos formázógép alkalmazható, köztük a mintára alakított élelmiszertermékek, például előformázott hamburger pogácsák és csirkefalatok előállítására fejlesztett mintázógépek. Például a US 3486186; US 3887964; 3952,478; US 4054967; US 4097961; US 4182003; US 4334339; US 4338702; US 4343068; US 4356595; US 4372008; US 4523520; US 4535505; US 4597135; US 4608731; US 4622717; US 4697308; US 4768941; US 4780931; US 4818446; US 4821376; US 4872241; US 4975039; US 4996743; US 5021025; US 5022888; US 5165218; US 5655436; US 5980228 és US 7780931 számú szabadalmakban (amelyek leírása hivatkozás útján a kitanítás részét képezi) feltárt formázógépek a találmány szerinti megoldásban alkalmazható formázóeszközök reprezentatív mintái.

Egy megvalósítási mód szerint alkalmazható a rágsakeverékre nyomáshőt nem alkalmazó formázóeszköz. A formázógépek korlátozó jelleg nélküli példái a NuTec Manufacturing által gyártott gépek, köztük a 710, 720, 745, 750 és 760 számú modellek és a Formax Corporation által gyártott gépek, köztük a VerTex 1000, NovaMax 500, Maxum 700, Ultra 26, F-19, F-400 és F-6. Egyes megvalósítási módok szerint a hatóanyag(ka)t és esetleg egyes inaktív komponenseket, például tartósítószerket vagy antioxidánsokat a készítmény többi nem aktív összetevőjével, blenderben téstaszerű keverék kialakítására szolgáló keverést megelőzően először oldószer(ek)ben feloldhatjuk. A folyékony komponenseket szabályozott arányban adhatjuk, hogy a keverék homogenitását biztosítsuk. Más módon a hatóanyag(ka)t száraz alakban (szilárd állapotban) blenderben összekeverhetjük a többi, nem aktív összetevővel, és a folyékony összetevőket további keveréssel adhatjuk a szárazon összekevert keverékhez, ezáltal egységes téstaszerű keveréket alakítva ki. Egy további megoldási mód szerint először a találmány szerinti megoldás folyékony komponenseit tesszük a blenderbe, és a száraz összetevők, köztük a hatóanyag(ok) további keveréssel adhatók a folyadékhoz, ezáltal egységes téstaszerű keveréket alakítva ki.

Kezelési eljárások

A találmány egy másik szempontja szerint a találmány tárgya puha, rágható állatgyógyászati termék állapotban parazitafertőzés és/vagy parazitafertőzöttség megelőzésére és/vagy kezelésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra, amely magában foglalja legalább egy szisztémásan ható hatóanyag hatékony mennyiségét és gyógyászatiag elfogadható hordozót tartalmazó orális állatgyógyászati készítmény beadását az állatnak. Egy megvalósítási mód szerint a készítmények legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmaznak. Egy másik megvalósítási mód szerint a készítmények tartalmazhatnak egy vagy több makrociklusos lakton-hatóanyagot, egy vagy több szpinozin- vagy szpinozoid-vegyületet, egy vagy több benzimidazol-hatóanyagot, köztük tiabendazolt, oxibendazolt, mebendazolt, fenbendazolt, oxfendazolt, albendazolt, triklabendazolt és febantelt; vagy más osztályba tartozó hatóanyagokat, köztük levamizolt, pirantelt, morantelt, prazikvantelt, klozantelt, klorszulont, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyagot, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyagot, egy vagy több neonikotinoid-hatóanyagot, vagy egy vagy több arilaozol-2-íl-cianoetilamino-hatóanyagot vagy kombinációjukat. Egy további megvalósítási mód szerint a készítmények tartalmazhatnak legalább egy izoxazolin hatóanyagot kombinációban a következőkkel: egy vagy több makrociklusos lakton-hatóanyag, egy vagy több szpinozin- és/vagy szpinozoid-vegyület, egy vagy több benzimidazol-hatóanyag, köztük tiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triklabendazol és febantel; vagy más osztályba tartozó hatóanyagok, köztük levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid hatóanyag, vagy egy vagy több arilaozol-2-íl-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

Egy megvalósítási mód szerint az orális állaggyógyászati készítmény puha, rágható készítmény.

A találmány szerinti eljárások és alkalmazások magukban foglalják bármely, itt feltárt, találmány szerinti készítmény beadását erre rászoruló állatnak. A találmány szerinti készítmények nagyon gyors hatáskezdettel tartós hatékonyságot biztosítanak külső élősködők (pl. bolhák és kullancsok) és/vagy belső élősködők ellen, amint azt fent feltártuk. Továbbá azt találtuk, hogy a hatóanyagok találmány szerinti orális készítményekben történő beadása a hatóanyag nagyon magas biológiai hozzáférhetőségét biztosítja az állatnak történő orális beadást követően. Ennélfogva, attól függően, hogy a készítményben milyen hatóanyag található, a találmány tárgya eljárások és alkalmazások állatban endoparazitás fertőzöttség és/vagy ektoparazitafertőzések kezelésére és megelőzésére, amely magában foglalja találmány szerinti orális készítmény beadását az állatnak.

Egy megvalósítási mód szerint a külső élősködő elleni kezelés esetén a külső élősködő egy vagy több rovar vagy pókszabású, beleértve a *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Gasterophilus*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Cochliomyia*, *Chrysomya*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes* és *Felicola* nemeket.

Egy másik megvalósítási mód szerint a külső élősködő elleni kezelés esetén a külső élősködő a *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* és/vagy *Boophilus* nembe tartozik. A kezeléssel érintett külső élősködők közé tartoznak, a korlátozás szándéka nélkül a bolhák, kullancsok, atkák, szúnyogok, legyek, tetvek, dongólegyek vagy kombinációik. Specifikus, nem korlátozó jellegű példák: kutya és macska bolhája (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. és így tovább), kullancsok (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp., *Haemaphysalis* sp., stb.) és atkák (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp., *Cheyletiella* sp., stb.), tetvek (*Trichodectes* sp., *Felicola* sp., *Linognathus* sp., stb.), szúnyogok (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., stb.) és legyek (*Hematobia* sp., köztük *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. közté *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., stb.).

Az ektoparaziták további példája a *Boophilus* nem, különösen a *microplus* (szarvasmarha kullancs), *decoloratus* és *annulatus* fajok; légynyűvek, például *Dermatobia hominis* (Braziliában Berne néven ismert) és *Cochliomyia hominivorax*; birkákat fertőző légynyűvek, például *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (Ausztráliában, Új-Zélandon és Dél-Afrikában „blowfly strike”, légynyűvességként ismert) és a lovakat fertőző *Gasterophilus*. A valódi legyek, különösen azok, amelyeknek felnőtt alakja az élősködő, például a *Haematobia irritans* és *Stomoxys calcitrans*; tetvek, például *Linognathus vituli*, stb.; és atkák, például *Sarcoptes scabiei* és *Psoroptes ovis*. A fenti lista nem teljes, és a szakterületen más, állatokra és emberre ártalmas külső parazita ismert. Ezek közé tartoznak például a vándorló *Diptera*-lárvák.

A találmány egyes megvalósítási módjai szerint a készítmény alkalmazható például bélférgék okozta endoparazitafertőzés kezelésére is, ahol a bélféreg a következőkből álló csoportból választott: *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Ancacator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipylidium*, *Diriofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* és *Trichostrongylus*, stb.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények állatok (mind vadállatok, mind háziállatok), például haszonállatok és társállatok, mint macska, kutya, ló, madarak, köztük csirke, birka, kecske, disznó, pulyka és szarvasmarha parazitás fertőző betegségeinek és parazitafertőzéseinek kezelésére és megelőzésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra szolgálnak, azzal a céllal, hogy megszabadítsuk ezen állatokat a velük

gyakran kapcsolatba kerülő parazitáktól.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények társállatokban, köztük, de rájuk nem korlátozva, macskában és kutyában parazitás fertőző betegségek és parazitaferőzések kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra szolgálnak. A találmány szerinti egyes eljárások és készítmények, amelyek izoxazolin hatóanyagokat tartalmaznak, különösen hatásosak macskák és kutyák bolha és kullancs vagy más külső élősködő okozta parazitaferőzéseinek megelőzésére vagy kezelésére.

Más megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények szarvasmarha vagy birka parazitás fertőzöttségének és parazitaferőzéseinek kezelésére vagy megelőzésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra szolgálnak. Haszonállatok, mint a szarvasmarha vagy birka kezelése esetén az izoxazolin hatóanyagot tartalmazó, találmány szerinti eljárások és készítmények különösen hatékonyak *Rhipicephalus* (*Baophilus*) *microplus*, *Haematobia irritans*, *Stomoxys calcitrans* és birka nyülegek, például *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (Ausztráliában, Új-Zélandon és Dél-Afrikában „blowfly strike”, légynyűvesség néven ismert).

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény állatban parazitaferőzés és/vagy parazitás fertőző betegség megelőzésére és/vagy kezelésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra, amely magában foglalja legalább egy izoxazolin hatóanyag hatékony mennyiségét, legalább egy második hatóanyag hatékony mennyiségét kombinációban, gyógyászati lagon elfogadható hordozóban tartalmazó puha, rágható állatgyógyászati készítmény beadását az állatnak. A fent feltárt bármelyik további hatóanyag kombinálható az izoxazolin hatóanyaggal a puha, rágható állatgyógyászati készítményekben.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény állatban endoparazita-fertőzöttség megelőzésére és/vagy kezelésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra, amely magában foglal puha, rágható állatgyógyászati készítményt, amely belső élősködők ellen ható, szisztémásan ható hatóanyag hatékony mennyiségét tartalmazza, például egy vagy több makrociklusos laktont, egy vagy több benzimidazol-hatóanyagot, köztük tiabendazolt, oxibendazolt, mebendazolt, fenbendazolt, oxfendazolt, albendazolt, triclabendazolt és febantelt; vagy más osztályba tartozó féregellenes szert, köztük levamizolt, pirantelt, morantelt, prazikvantelt, klozantelt, klorszulont, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyagot, vagy egy vagy több arilozol-2-il-canoetilamino-hatóanyagot vagy kombinációjukat. A találmány szerinti készítmények endoparazitás fertőzés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló hatékonyak élősködő fonálféreg ellen (köztük orsóféreg, kampósféreg, ostorféreg és más ellen) és/vagy *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény állatban endoparazitás fertőző betegség megelőzésére és/vagy kezelésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra, amely magában foglal puha, rágható állatgyógyászati készítményt, amely egy vagy több makrociklusos laktont, köztük, de rájuk nem korlátozva, abamektint, dimadektint, doramektint, emamektint, eprinomektint, ivermektint, latidektint, lepimektint, szelamektint, ML-1,694, 554 és milbemecinek, köztük, de rájuk nem korlátozva, milbemektint, milbemecin D, milbemecin A3, milbemecin A4, milbemecin oxime, moxidektint és nemadektint hatékony mennyiségét tartalmazza. Egy másik megvalósítási mód szerint az eljárás magában foglalja puha, rágható készítmény hatékony mennyiségének beadását, amely készítmény a következők közül egyet vagy többet tartalmaz: abamektint, emamektint, eprinomektint, ivermektint, doramektint vagy szelamektint. Egy további megvalósítási mód szerint a készítmény tartalmaz ivermektint, milbemektint, milbemecin-oximot vagy moxidektint vagy kombinációjukat tartalmazza.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a találmány szerinti, egy vagy több makrociklusos laktont, egy vagy több szpinozin-vegyületet, egy vagy több benzimidazolt, levamizolt, pirantelt, morantelt, pra-

zikvanteilt, klozantelt, klorszulont, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyagot vagy egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyagot vagy kombinációikat tartalmazó készítményt magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak orsóféreg (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, belső paraziták ellen ható hatóanyagot, köztük, de rájuk nem korlátozva, egy vagy több makrociklusos laktont magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak orsóféreg (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások akár 100%-os hatékonyságot biztosítanak *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen.

Egyes megvalósítási módok szerint bizonyos hatóanyagok kombinálása az izoxazolin hatóanyaggal a további hatóanyag biológiai aktivitásától függően kiterjeszti az eljárás hatókörét. Például az izoxazolin hatóanyag kombinálása belső paraziták, például parazita fonálférgek (köztük orsóféreg, kampósféreg, ostorféreg és mások) és/vagy *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen ható, egy vagy több további hatóanyaggal kezelést és/vagy védelmet biztosít mind belső, mind külső (pl. bolhák és kullancsok) élősködők ellen. Ennélfogva a találmány tárgya eljárás ektoparazitafertőzés és endoparazitás fertőző betegség kezelésére és/vagy megelőzésére, amely magában foglalja legalább egy izoxazolin hatóanyagot legalább egy, belső paraziták ellen ható vegyülettel kombinációban tartalmazó puha, rágható állatgyógyászati készítmény beadását erre rászoruló állatnak.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény állatban endoparazitafertőzés és ektoparazitás fertőzöttség kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra szolgál, amely magában foglal legalább egy izoxazolin hatóanyag hatékony mennyiségét legalább egy makrociklusos laktont hatékony mennyiségével együtt tartalmazó puha, rágható állatgyógyászati készítményt. Egyes megvalósítási módok szerint a készítmény tartalmazhat legalább egy izoxazolin hatóanyagot kombinációban abamektinnel, dimadektinnel, doramektinnel, emamektinnel, eprinomektinnel, ivermektinnel, latidektinnel, lepimektinnel, szelamektinnel, ML-1,694,554-gyel és milbemicinekkel, köztük, de rájuk nem korlátozva, milbemicinnel D-vel, milbemicin A3-mal, milbemicin A4-gyel, milbemicin-oximmal, moxidektinnel vagy nemadektinnel vagy kombinációjukkal.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény ektoparazitafertőzés és endoparazitás fertőzés kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra szolgál, ahol a beadott készítmény legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmaz kombinációban egy vagy több makrociklusos laktonnal, egy vagy több szpinozin vegyülettel, egy vagy több szpinozoid-vegyülettel, benzimidazollal, levamizollal, pirantellel, morantellel, prazikvantelel, klozantellel, klorszulonnal, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyaggal, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó szerrel, egy vagy több neonikotinoiddal, vagy egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyaggal vagy kombinációjukkal.

Egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény állatok (mind vadállatok, mind háziállatok), köztük haszonállatok és társállatok, mint macska, kutya, ló, madarak, közte csirke, birka, kecske, disznó, pulyka és szarvasmarha parazitás fertőző betegségeinek és parazitafertőzéseinek kezelésére és megelőzésére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra szolgál, hogy megszabadítsuk ezen gazdaszervezeteket a velük szokásosan kapcsolatba kerülő parazitáktól.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmény társállatok, köztük, de rájuk nem korlátozva macskák és kutyák parazitás fertőző betegségeinek és parazitafertőzéseinek kezelésére vagy megelőzé-

sére szolgáló eljárásban történő alkalmazásra szolgál.

A találmány szerinti készítményeket parazitaellenes hatású mennyiségben adjuk be, amely alkalmas a kérdéses élősködő kívánt mértékű visszaszorítására az itt feltárt módon.

Egyes megvalósítási módok szerint az izoxazolin hatóanyag az izoxazolin hatóanyag mintegy 0,05-100 mg/testtömeg/kg mennyisége egyetlen dózisként vagy megosztott dózisként 1-5 napig beadva megfelelő, de természetesen lehetnek esetek, amikor magasabb vagy alacsonyabb dózistartományok ajánlatosak, és ezek is a találmány szerinti megoldás körébe esnek. Még inkább jellemző módon az izoxazolin hatóanyag dózisa mintegy 0,1 és mintegy 50 mg/kg közötti, mintegy 0,1 és mintegy 25 mg/kg közötti vagy mintegy 0,1 és mintegy 10 mg/kg közötti, testtömegre számítva. Egy megvalósítási mód szerint a beadott izoxazolin hatóanyag dózisa mintegy 0,1-5 mg/kg vagy mintegy 1-5 mg/kg testtömegre számítva. Egy másik megvalósítási mód szerint a tartós hatású készítmények esetén a készítmény az izoxazolin hatóanyag mintegy 10-100 mg/kg dózist tartalmazza. Még inkább jellemző módon a magasabb dózisú készítmények az izoxazolin hatóanyag mintegy 10-50 mg/kg vagy mintegy 10-30 mg/kg dózist tartalmazzák. Egy megvalósítási mód szerint a magas dózisú készítmények az izoxazolin hatóanyag mintegy 15-25 mg/kg dózist tartalmazzák a testtömegre számítva. A szakember tudása kiterjed az adott adagolási rend meghatározására az adott gazdaszervezetet és élősködőt figyelembe véve.

A találmány szerinti készítmények magukban foglalnak puha, rágható állatgyógyászati készítményeket, amelyek belső paraziták ellen ható (endoparazitaellenes), szisztémásan ható hatóanyagokat tartalmaznak, amelyek lehetnek például, a korlátozás jellege nélkül: egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozin-vegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klotantel, egy vagy több acetonitril-hatóanyag, egy vagy több arilaozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk.

Általánosságban, a készítmény annyi belső élősködők ellen ható hatóanyagot tartalmazhat, amennyi mintegy 0,05-50 mg/kg vagy mintegy 0,5-50 mg/kg dózist biztosít az állat testtömegére számítva. Más megvalósítási módok szerint a belső élősködők ellen ható hatóanyag mennyisége jellemzően annyi, amennyi elegendő mintegy 0,05-30 mg/kg, mintegy 0,1-20 mg/kg, mintegy 0,1-10 mg/kg, mintegy 0,1-1 mg/kg vagy mintegy 0,5-50 mg/kg, az állat testtömegére számított dózis biztosításához.

A találmány szerinti megoldás bizonyos megvalósítási módjai szerint amennyiben a hatóanyag nagyon potens vegyület, például makrociklusos lakton, a hatóanyag koncentrációja mintegy 0,001-5 mg/kg, mintegy 0,001-0,1 mg/kg vagy mintegy 0,001-0,01 mg/kg dózist biztosít. További megvalósítási módok szerint a hatóanyag olyan mennyiségű, amely elegendő az állat testtömegére számítva mintegy 0,01-2 mg/kg vagy mintegy 0,1 mg/kg-1 mg/kg dózis biztosítására. További megvalósítási módok szerint a hatóanyag olyan mennyiségű lehet, amely az állat tömegére számított mintegy 1 µg/kg-200 µg/kg vagy mintegy 0,1 mg/kg-1 mg/kg dózist juttatja be.

A találmány egy megvalósítási módja szerint a találmány szerinti, izoxazolin hatóanyagot magukban foglaló eljárások és alkalmazások a példákban bemutatott eljárásokkal kezeletlen kontrollhoz képest mérve legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák (*C. felis*) ellen legább 30 napig vagy legalább 36 napig. Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti puha, rágható készítmények legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább 44 napig vagy legalább 58 napig.

A találmány bizonyos megvalósítási módjai szerint a találmány tárgya izoxazolin hatóanyagot magukban foglaló eljárások és alkalmazások, amelyek 60 napot meghaladó időtartamú, magas szintű hatásosságot biztosítanak bolhák ellen. Például egy megvalósítási mód szerint a találmány szerinti készítmények legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább 72 napig. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti

készítmények legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább 79 napig, legalább 86 napig vagy akár legalább 93 napig. További megvalósítási módok szerint a találmány szerinti, nagyon hosszan ható készítmények legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 100 napig, legalább mintegy 107 napig vagy akár legalább mintegy 114 napig.

Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, izoxazolin hatóanyagot magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák (*C. felis*) ellen legalább 30 napig vagy legalább 36 napig. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 58 napig vagy akár legalább mintegy 72 napig. Még további megvalósítási módok szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább legalább mintegy 79 napig, legalább mintegy 86 napig vagy akár mintegy 93 napig vagy hosszabban. Például azok a találmány szerinti eljárások és alkalmazások, ahol izoxazolin hatóanyagmagasabb dózist adjuk be, legalább 95%-os hatékonyságot biztosíthatnak bolhák ellen legalább mintegy 100 napig, vagy akár mintegy 107 napig vagy hosszabban.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a találmány szerinti, izoxazolin hatóanyagot tartalmazó készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások mintegy 100%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 23 napig, legalább mintegy 30 napig vagy legalább mintegy 36 napig. Még további megvalósítási módok szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások mintegy 100%-os hatékonyságot biztosítanak bolhák ellen legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 58 napig vagy legalább mintegy 72 napig.

A találmány más megvalósítási módjai szerint a találmány szerinti, izoxazolin hatóanyagot tartalmazó orális készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább mintegy 90%-os hatékonyságot biztosítanak kullancsok ellen (köztük, de rájuk nem korlátozva: *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* és *Ixodes holocyclus*) legalább mintegy 23 napig. Még inkább jellemző módon a készítmények legalább mintegy 90%-os hatékonyságot biztosítanak kullancsok ellen legalább mintegy 30 napig vagy legalább mintegy 36 napig. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások legalább mintegy 95%-os hatékonyságot biztosítanak legalább mintegy 23 napig, legalább mintegy 30 napig vagy legalább mintegy 36 napig. Egyes megvalósítási módok szerint a találmány szerinti, izoxazolin hatóanyagot tartalmazó készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább mintegy 90%-os hatékonyságot biztosítanak kullancsok ellen legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 58 napig vagy legalább mintegy 72 napig. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások legalább mintegy 90%-os hatékonyságot biztosítanak kullancsok ellen legalább mintegy legalább mintegy 79 napig, legalább mintegy 86 napig vagy legalább mintegy 93 napig. Más megvalósítási módok szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások legalább mintegy 95%-os hatékonyságot biztosítanak kullancsok ellen legalább mintegy 44 napig, legalább mintegy 58 napig, legalább mintegy 72 napig, vagy legalább mintegy 79 napig. Bizonyos más megvalósítási módok szerint az izoxazolin hatóanyag magasabb dózist tartalmazó készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 90%-os, legalább 95%-os vagy akár 100%-os hatékonyságot biztosíthatnak kullancsok ellen legalább mintegy 100 napig vagy akár legalább mintegy 107 napig, a kullancsfajtól függően. Ilyen hosszú ideig tartó, ilyen nagyon magas szintű hatékonyság kullancsok ellen orális adagolási forma esetén megdöbbentő és példa nélküli az azonnali hatóanyag-felszabadulását orális adagolási for-

mák között. Továbbá, a találmány szerinti eljárások és alkalmazások meglepő módon hatékonyak a nehezen visszaszorítható kullancsok, köztük *Amblyomma americanum* és mások ellen.

A találmány egy további megvalósítási módja szerint a találmány szerinti, izoxazolin hatóanyagot makrociklusos laktonnal kombinációban tartalmazó készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak orsóféreg (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen, miközben a fent feltárt módon, nagy hatékonysággal szorítja vissza a külső élősködőket (pl. bolhákat és kullancsokat). Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, izoxazolin hatóanyagot makrociklusos laktonnal kombinációban tartalmazó készítményt magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak orsóféreg (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti eljárások és alkalmazások akár 100%-os hatékonyságot is biztosíthatnak *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen, miközben nagy hatékonysággal irtják a bolhákat és kullancsokat (lásd fent). Emellett a találmány szerinti, puha, rágható készítmények beadása megelőzi a szívférges megbetegedést és visszaszorítja a belső parazitás fertőzöttséget, miközben irtja a külső élősködőket (pl. bolhákat és kullancsokat).

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, legalább egy, szisztémásan ható, endoparazitaellenes hatóanyagot (például egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozin vegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, egy vagy több benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikvantel, klotantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, vagy egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk) izoxazolin hatóanyaggal vagy izoxazolin hatóanyag nélkül tartalmazó készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 90%-os hatékonyságot biztosítanak orsóféreg (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen.

Egy másik megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, legalább egy, szisztémásan ható, endoparazitaellenes hatóanyagot (például egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozin-vegyület, egy vagy több szpinozoid-vegyület, egy vagy több benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikvantel, klotantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril-hatóanyag, vagy egy vagy több ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag ariloazol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag vagy kombinációjuk) izoxazolin hatóanyaggal izoxazolin hatóanyagot tartalmazó készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások legalább 95%-os hatékonyságot biztosítanak orsóféreg (*Toxocara canis*), ostorféreg (*Trichuris vulpis*) vagy kampósféreg (*Ancylostoma caninum*) ellen. Egy további megvalósítási mód szerint a találmány szerinti, egy vagy több makrociklusos lakton-hatóanyagot izoxazolin hatóanyaggal kombinációban tartalmazó, puha, rágható készítmény beadását magukban foglaló eljárások és alkalmazások akár 100%-os hatékonyságot is biztosíthatnak *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen, miközben nagy hatékonysággal szorítják vissza a bolhákat és kullancsokat (lásd fent).

A „kezel” vagy „kezelés” kifejezés alatt a találmány szerinti készítmény a kezelésnek alávetett állatot fertőző paraziták kiirtását vagy számának csökkentését szolgáló, parazitafertőzött állaton való alkalmazását vagy parazitafertőzött állatnak történő beadását értjük. Megjegyezzük, hogy a találmány szerinti készítmények alkalmazhatók parazitafertőzés megelőzésére és visszaszorítására.

A találmány szerinti készítményeket parazitaellenes hatású mennyiségben adjuk be, amely alkalmas a kérdé-

ses elősködő kívánt mértékű visszaszorítására a leírásban feltárt módon. A találmány valamennyi szempontja szerint, a találmány szerinti vegyületek és készítmények egyetlen kártevő vagy több kártevő ellen is alkalmazhatók.

A találmány szerinti készítmények parazitás fertőző betegségek és parazitaferőzés kezelésére és megelőzésére beadhatók folyamatosan. Ezen a módon a találmány szerinti készítmények a hatóanyag célélősködő visszaszorítására hatékony mennyiségét juttatják az erre rászoruló állathoz.

PÉLDÁK

A találmány szerinti megoldást a továbbiakban a következő, nem korlátozó jellegű példák útján szemléltetjük, amelyekkel nem kívánjuk korlátozni a találmány szerinti megoldás körét, és azok nem is tekinthetők úgy, mintha a találmány szerinti megoldás körét korlátoznák.

A 4-[5-[3-klór-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamidot („A” vegyület) reprezentatív izoxazolín vegyületként önmagában és macrociklikus laktonnal kombinációban tartalmazó puha rágcsát állítottunk elő különböző inaktív segédanyagokkal, és endoparazitákat és ektoparazitákat visszaszorító hatékonyságukat macskákban és kutyákban értékeltük. Ezen kívül endoparazita ellen ható, egy vagy több parazitaellenes hatású anyagot tartalmazó puha, rágható készítményeket is előállítottunk, és különböző belső élősködők ellen hatékonyságukat értékeltük.

1. példa: puha, rágható állatgyógyászati készítmények előállítása

Az 1. táblázatban szereplő puha, rágható készítmény a következő eljárással állítottuk elő: a hatóanyag(ka)t és kálium-szorbátot (amennyiben jelen van a készítményben) a megfelelő mennyiségű oldószerben szobahőmérsékleten keveréssel feloldottuk. A töltőanyagot (pl. szójafehérje-finomfrakció és/vagy keményítő) blenderben, szobahőmérsékleten kevertük össze elkeveredésig, majd a keverékhez hozzáadtuk a többi inaktív komponenst és a hatóanyag(ok) és kálium-szorbát (amennyiben jelen van a készítményben) előzetesen előállított oldatát. A keveréket tovább kevertük megfelelően összekevert, tésztaszerű keverék kialakulásáig.

A tésztaszerű keveréket ezután 0,5 g, 1 g és 4g névleges méretű, egyedi puha, rágható adagolási egységekbe szereltük ki. A 2-24. táblázatban szereplő készítmények hasonló eljárással állíthatók elő. A lenti táblázatokban az „amennyi szükséges” megjegyzés a megfelelő komponens akkora mennyiségét jelenti, amely szükséges a készítmény 100%-ra (m/m) való kiegészítéséhez.

1. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,2
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	26,5; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	31,0
mesterséges húсарoma	ízesítőszer	5,1
mesterséges marhahús aroma	ízesítőszer	7,1
Povidon K-30	kötőanyag	2,8
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,4
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
glicerin	nedvesítőszer	5,1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/ kenőanyag	3,2

2. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,2
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	56,0; amennyi szükséges
mesterséges húsaroma	ízesítőszer	5,5
mesterséges marhahúсарom	ízesítőszer	7,5
Povidon K-30	kötőanyag	2,8
PEG 4000	kötőanyag	6,4
szorbitán-monooléat	felületaktív anyag	4,0
glicerín	nedvesítőszer	5,1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát	oldószer/kenőanyag	3,2
propilén-glikol	oldószer	7,0

3. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,2
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	31; amennyi szükséges
kukorica gluténliszt	töltőanyag	30,0
mesterséges marhahúсарom	ízesítőszer	12,0
Povidon K-30	kötőanyag	2,8
PEG 4000	kötőanyag	6,4
Polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj	felületaktív anyag	4,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát	oldószer/kenőanyag	3,2
PEG 400	oldószer	8,0

4. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,2
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	32,0; amennyi szükséges
előgésztett kukoricakeményítő	töltőanyag	31,0
mesterséges marhahúсарom	ízesítőszer	12,0
Povidon K-30	kötőanyag	2,8
PEG 4000	kötőanyag	6,4
polioxil 35 ricinusolaj	felületaktív anyag	4,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát	oldószer/kenőanyag	3,2
PEG 400	oldószer	6,0

5. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,2
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	26,0; amennyi szükséges
előgésztetőkukoricakeményítő	töltőanyag	30,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	15,0
Kopovidon	kötőanyag	3,3
PEG 4000	kötőanyag	5,5
Polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj	felületaktív anyag	4,0
glicerín	nedvesítőszer	5,1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát	oldószer/kenőanyag	3,2
PEG 400	oldószer	5,4

6. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,5
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	46,5; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Povidon K-30	kötőanyag	7,0
PEG 400	oldószer	15
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	7,0

7. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,875
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	46,1 amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Povidon K-30	kötőanyag	8,5
PEG 400	oldószer	15,5
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,0

8. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,875
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	36,1; amennyi szükséges

marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Povidon K-30	kötőanyag	8,5
PEG 400	oldószer	15,5
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,0
kroscarmellóz-nátrium	dezintegráns	10,0

9. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,3
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	20,6; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,5
Povidon K-30	kötőanyag	2,8
PEG 400	oldószer	7,2
PEG 4000	kötőanyag	6,4
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
glicerín	nedvesítőszer	8,6
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,1

10. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,3
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	20,0; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Povidon K-30	kötőanyag	2,8
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,4
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,2

11. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
milbemycin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21,0; amennyi szükséges

kukoricakeményítő	töltőanyag	25,7
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,2
Povidon K-30	kötőanyag	2,7
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,3
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
glicerín	nedvesítőszer	10,1
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14

12. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,89
milbemycin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	20,0; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	24,7
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,2
Povidon K-30	kötőanyag	2,7
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,3
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
glicerín	nedvesítőszer	10,1
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14

13. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,875
milbemycin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	19,4; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
glicerín	nedvesítőszer	10,0

kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav-monohidrát	pH-módosító	0,50

14. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,875
milbemycin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	20,5; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	24,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Kopovidon	kötőanyag	2,75
PEG 300	oldószer	8,0
PEG 4000	kötőanyag	6,35
Polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj	felületaktív anyag	3,1
glicerin	nedvesítőszer	10,0
propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát	oldószer/kenőanyag	2,15
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav-monohidrát	pH-módosító	0,50

15. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,875
ivermektin	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	29,4; amennyi szükséges
előgelesített kukoricakeményítő	töltőanyag	15,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
kopovidon	kötőanyag	2,75
kaprilát/kaprát-glicerid	oldószer	8,0
PEG 4000	kötőanyag	6,35
polioxil 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	felületaktív anyag	3,1
propilén-glikol	nedvesítőszer	10,0
propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát	oldószer/kenőanyag	2,2
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav-monohidrát	pH-módosító	0,50

16. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,2
moxidectin	hatóanyag	0,50
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	29,4; amennyi szükséges
előgélesztett kukoricakeményítő	töltőanyag	15,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Povidon K30	kötőanyag	2,75
kaprilát/kaprát-glicerid	oldószer	8,0
PEG 4000	kötőanyag	6,0
Polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj (Cremophor® RH40)	felületaktív anyag	3,1
propilén-glikol	nedvesítőszer/oldószer	10,0
propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát	oldószer/kenőanyag	2,2
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav-monohidrát	pH-módosító	0,50

17. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	16,6
kukoricakeményítő	töltőanyag	32,5; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	19,4
Povidon K-30	kötőanyag	2,6
PEG 400	oldószer	7,8
PEG 4000	kötőanyag	6,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	4,7
lauroil-polioxil-32 gliceridek	felületaktív anyag	4,7
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	4,9

18. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	19,4
előgélesztett kukoricakeményítő	töltőanyag	29,7; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	18,0
Kepovidon	kötőanyag	3,0

PEG 540	oldószer	8,3
PEG 4000	kötőanyag	6,1
polioxil 60 hidrogénezett ricinusolaj (Cremophor® RH60)	felületaktív anyag	5,1
lauroil-polioxil-32 gliceridek	felületaktív anyag	4,7
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	4,9

19. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
szőjafehérje-finomfrakció	töltőanyag	26,9; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	23,4
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
PEG 400	oldószer	6,8
PEG 4000	kötőanyag	5,8
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	4,8
lauroil-polioxil-32 gliceridek	felületaktív anyag	6,3
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,2

20. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
szőjafehérje-finomfrakció	töltőanyag	24,3; amennyi szükséges
előgélesztett kukoricakeményítő	töltőanyag	26,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	19,0
PEG 540	oldószer	6,8
krospovidon	kötőanyag	5,8
polioxil 35 ricinusolaj (Cremophor® EL)	felületaktív anyag	5,2
lauroil-polioxil-32 gliceridek	felületaktív anyag	6,9
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,2

21. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
szőjafehérje-finomfrakció	töltőanyag	41,6; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	19,9

Povidon K-30	kötőanyag	4,6
PEG 400	oldószer	15,1
PEG 4000	kötőanyag	8,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	4,6
lauroil-polioxil-32 gliceridek	felületaktív anyag	6,3
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	4,6

22. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	44,2; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	18,0
Povidon K-30	kötőanyag	4,6
PEG 400	oldószer	15,1
térhálósított polivinil-pirrolidon	kötőanyag	7,1
propilén-glikol-monolaurát	felületaktív anyag	4,6
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,6

23. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
kukoricakeményítő	töltőanyag	40,8; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	19,9
Povidon K-30	kötőanyag	5,7
PEG 400	oldószer	11,4
PEG 4000	kötőanyag	5,7
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	2,7
lauroil-polioxil-32 gliceridek	felületaktív anyag	2,7
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,4
nátrium-keményítő-glikolát	dezintegráns	5,0

24. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	0,5
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	19,4
kukoricakeményítő	töltőanyag	24,0; amennyi szükséges

marhahúсарoma	ízesítőszer	19,2
Povidon K-30	kötőanyag	2,6
PEG 400	oldószer	8,6
PEG 4000	kötőanyag	6,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	4,6
lauroil-polioxil-32 gliceridek	felületaktív anyag	4,6
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,3
glicerín	nedvesítőszer	4,8

25. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	2,3
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	22,0; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	26,4
marhahúсарoma	ízesítőszer	10,0
mesterséges porított húсарoma	ízesítőszer	10,0
Povidon K-30	kötőanyag	2,7
PEG 400	oldószer	7,0
PEG 4000	kötőanyag	6,25
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
glicerín	nedvesítőszer	7,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,0

26. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	13,6
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	15-25; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	15-25
marhahúсарoma	ízesítőszer	20
PEG 400	oldószer	11,9
PEG 4000	kötőanyag	5
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3-5
glicerín	nedvesítőszer	2-5
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3

27. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	13,6
kukoricakeményítő	töltőanyag	41; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	15-25
PEG 400	oldószer	11,9
térhálósított polivinil-pirrolidon	kötőanyag	5
polioxil 35 ricinusolaj	felületaktív anyag	3-5
propilén-glikol	nedvesítőszer	2-5
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3

28. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	13,6
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	12,6
kukoricakeményítő	töltőanyag	25; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	5,5
PEG 4000	kötőanyag	6,2
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	5,0
glicerín	nedvesítőszer	7-8
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
kapriksav/kapriinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	2,0

29. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	13,6
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	25,0; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	15-18
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
PEG 400	oldószer	11,9
térhálósított polivinil-pirrolidon	kötőanyag	5
polioxil-35-ricinusolaj	felületaktív anyag	3-5
propilén-glikol	nedvesítőszer	2-5
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3

30. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	13,6
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	15,2; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúсарoma	ízesítőszer	20
PEG 400	oldószer	11,9
PEG 4000	kötőanyag	5,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	5,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	1,0
glicerin	nedvesítőszer	3,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3

31. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	13,6
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	15,2; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúсарoma	ízesítőszer	20
PEG 400	oldószer	11,9
PEG 4000	kötőanyag	5,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	5,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	1,0
glicerin	nedvesítőszer	4,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3

32. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	13,6
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	24,2; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	15
marhahúсарoma	ízesítőszer	20
PEG 400	oldószer	11,9
PEG 4000	kötőanyag	5,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	5,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	1,0
glicerin	nedvesítőszer	4,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3

33. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
milbemicin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	47,7; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
Povidon K-30	kötőanyag	7,5
PEG 400	oldószer	16,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14

34. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
„A” vegyület	hatóanyag	1,875
milbemicin-oxim	hatóanyag	0,375
kukoricakeményítő	töltőanyag	20,0
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	28,3; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	25,0
Povidon K-30	kötőanyag	6,0
PEG 400	oldószer	12,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14

35. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
milbemicin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21; amennyi szükséges
keményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3

BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

36. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
moxidectin	hatóanyag	0,03
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21; amennyi szükséges
keményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kendőanyag	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

37. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
ivermektin	hatóanyag	0,02
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21
keményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kendőanyag	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

38. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
moxidectin	hatóanyag	0,03
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375

„A” vegyület	hatóanyag	1,875
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	23; amennyi szükséges
keményítő	töltőanyag	21
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
glicerin	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

39. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
moxidektin	hatóanyag	0,015
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21; amennyi szükséges
keményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
glicerin	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

40. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
prazikvantel	hatóanyag	1,875
febantel	hatóanyag	9,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	44,23; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	15
Povidon K-30	kötőanyag	6
propilén-glikol	oldószer	7,0
polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj	felületaktív anyag	4

etanol	oldószer	5
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	6
tokoferol	antioxidáns	1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,30
BHT	antioxidáns	0,14

41. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
prazikvantel	hatóanyag	1,875
febantel	hatóanyag	9,375
moxidektin	hatóanyag	0,075
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	44,16; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	15
Povidon K-30	kötőanyag	6
propilén-glikol	oldószer	7,0
polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj	felületaktív anyag	4
etanol	oldószer	5
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	6
tokoferol	antioxidáns	1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,30
BHT	antioxidáns	0,14

42. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
prazikvantel	hatóanyag	1,875
febantel	hatóanyag	9,375
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	43,85; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	15
Povidon K-30	kötőanyag	6
propilén-glikol	oldószer	7,0
polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj	felületaktív anyag	4
etanol	oldószer	5
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	6
tokoferol	antioxidáns	1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,30
BHT	antioxidáns	0,14

43. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
milbemecín-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	47,69; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	7,5
PEG 400	oldószer	16,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5
kálium-szorbát	tartósítószer	0,30
BHT	antioxidáns	0,14

44. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
milbemecín-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	47,69; amennyi szükséges
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	7,5
propilén-glikol	oldószer	16,0
polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	5
kálium-szorbát	tartósítószer	0,30
BHT	antioxidáns	0,14

45. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
milbemecín-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21,24; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
glicerin	nedvesítőszer	10
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
kálium-szorbát	tartósítószer	0,30
BHT	antioxidáns	0,14

46. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
ivermektin	hatóanyag	0,015
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375
„A” vegyület	hatóanyag	1,875
szőjafehérje-finomfrakció	töltőanyag	19,3; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

47. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
ivermektin	hatóanyag	0,015
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375
szőjafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21,2; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

48. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
moxidectin	hatóanyag	0,03
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375

„A” vegyület	hatóanyag	1,875
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	19,3; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

49. táblázat

Alkotórész	funkció	tömeg%
moxidectin	hatóanyag	0,03
milbemycin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	21,2; amennyi szükséges
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
Povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/kenőanyag	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

2. példa: „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága bolhák (*Ctenocephalides felis*) és kullacsok (*Dermacentor variabilis*) ellen kutyák esetén.

Tizenhat beagle-t vizsgáltunk „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható állatgyógyászati készítmény indukált *Dermacentor variabilis*- és *Ctenocephalides felis*-fertőzöttség elleni hatékonyságának meghatározásához.

Egyenként négy kutyát tartalmazó négy kezelési csoportot alakítottunk ki. Az 1. csoportban lévő kutyákat nem kezeltük. A 2., 3. és 4. csoportban lévő kutyákat a 6. táblázatban szereplő, rendre 7,35 mg/rágcsa és 14,7 mg/rágcsa koncentrációjú „A” vegyületet tartalmazó, mintegy 1,5 mg/kg, 2,5 mg/kg vagy 3,5 mg/kg dózist bejuttató, 0,5 g és 1 g nominális méretű puha, rágható készítménnyel kezeltük. Valamennyi kutyát egyszer kezeltük a

0. napon.

Valamennyi kutyát megfertőztük a -1., 8., 15., 22., 29., 35., 43., 57. és 71. napon mintegy 100 *C. felis*-szel. A -1., 7., 14., 21., 28., 34. és 42. napon valamennyi kutyát 50 *D. variabilis*-szal is megfertőztük. Mind a bolhákat, mind a kullancsokat megszámoztuk eltávolítás után a 2., 9., 16., 23., 30., 36. és 44. napon. A bolhákat valamennyi kezelt csoportban az 58. és 72. napon számoltuk meg, eltávolítás után. A bolha elleni hatékonyságot a lenti 50. táblázat, a kullancs elleni hatékonyságot az 51. táblázat mutatja be.

A bolhák százalékos csökkenése (amire hatékonyságként is hivatkozunk) 30 napon keresztül és a 30. napon 100% volt valamennyi kezelési csoportban (50. táblázat). A bolhák százalékos csökkenése 44 napon keresztül 95% fölé volt valamennyi kezelési csoportban és 58 napon keresztül és az 58. napon 95% fölé volt a 3. és 4. kezelési csoportban.

A kullancsok százalékos csökkenése (amire hatékonyságként is utalunk) 30 napon keresztül és a 30. napon >90% volt valamennyi kezelési csoportban (51. táblázat) és 90% fölé maradt 36 napon keresztül a 3. és 4. csoportban.

A vizsgálati adatok azt mutatják, hogy a három dózisban izoxazolin hatóanyagot („A” vegyület) tartalmazó puha, rágható készítmények kiváló hatékonyságot biztosítanak bolhák és kullancsok ellen kutyák esetén.

50. táblázat: Bolha elleni hatékonyság

Kezelés	Bolhák számának csökkenése (%)								
Vizsgálati csoport ¹	2. nap	9. nap	16. nap	23. nap	30. nap	36. nap	44. nap	58. nap	72. nap
2. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,2	97,8	89,4	79,6
3. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	96,7	94,4
4. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,3	95,2	80,6

51. táblázat: Kullancs elleni hatékonyság

Kezelés	Kullancsok számának csökkenése (%)						
Vizsgálati csoport ¹	2. nap	9. nap	16. nap	23. nap	30. nap	36. nap	44. nap
2. csoport csökkenés (%)	100,0	99,2	100,0	92,1	99,5	82,4	68,3
3. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	99,1	97,2	94,3	96,9	88,1
4. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	99,5	100,0	98,1	91,9	84,7

3. példa: „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható készítmények bolhák (*Ctenocephalides felis*) elleni hatékonysága és irtási sebessége kutyák esetén.

A 2. példában, fent ismertetett eljáráshoz nagyon hasonló eljárás során beagle kutyákat vizsgáltunk az indukált *Ctenocephalides felis*-fertőzöttség elleni hatásosság és irtási sebesség meghatározására.

Három kezelési csoportot alakítottunk ki. Az 1. csoport kutyáit nem kezeltük. A 2. és 3. csoport kutyáit rendre a 7. és 8. táblázatban szereplő, mintegy 2,5 mg/kg dózist bejuttató koncentrációjú „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható készítménnyel kezeltük. Az 1. és a 2. csoport mindegyikében 12 kutya volt, és a 3. csoportban 4 kutya. Valamennyi kutyát egyszer kezeltük a 0. napon.

Valamennyi kutyát megfertőztük a 0. és 7. napon mintegy 75 *C. felisszel*. A 3. csoport kutyáit és az 1. és 2. csoport előzetesen alcsoportokba osztott kutyáit szintén megfertőztük mintegy 75 *C. felisszel* a 14., 21. és 28. napon. A bolhákat eltávolítás után a kiválasztott egyedekből megszámoltuk a kezelés vagy fertőzés után 30 perccel, 4 órával és 12 órával a 0. és 7. napon. A 14., 21. és 28. napon a bolhákat eltávolítás után a kiválasztott egyedekből 8 és 12 órával a fertőzés után megszámoltuk. Az adatok azt mutatják, hogy a készítmények a 0. napon 30 perccel belül kezdenek hatni, és 12 órával a készítmény beadása után 100%-os bolhák elleni hatékonyságot figyeltünk meg. A későbbi fertőzések esetén a készítmény hatása 30 perccel belül jelentkezett és a 7., 14. és 21. napon 12 órával a fertőzés után > 98%-os hatékonyságot értünk el.

4. példa: „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Amblyomma americanum* kullancs ellen kutyák esetén.

A 2. példában, fent ismertetett eljáráshoz nagyon hasonló, a 10. táblázatban szereplő rágható készítménnyel történő eljárás során 16 beagle-t vizsgáltunk „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható állatgyógyászati készítmény indukált *Amblyomma americanum*-fertőzöttség elleni hatékonyságának meghatározásához.

Két, egyenként nyolc kutyából álló kezelési csoportot alakítottunk ki. Az 1. csoport kutyáit nem kezeltük. A 2. csoport kutyáit legalább mintegy 2,5 mg/kg dózist bejuttató koncentrációjú „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható készítménnyel kezeltük egyszer a 0. napon.

Mindkét csoport kutyáit megfertőztük mintegy 50 *Amblyomma americanummal* az 1., 7., 14., 21., 28. és 35. napon. A kullancsokat a 2., 9., 16., 23., 30. és 38. napon megszámoltuk. A kezelt csoport kezeletlen kontrollhoz viszonyított hatásszázaléka 48 órával a fertőzés után a 2., 9., 16. és 23. napon meghaladta a 91%-ot, rendre a következő hatásszázalék értékekkel: 99,2, 98,7, 99,4 és 91,7 (p-értékek < 0,001). A 38. napon 89,7%-os hatásszázalékot mértünk. A vizsgálat megmutatta, hogy a találmány szerinti rágható készítmény *Amblyomma americanum* kiváló visszaszorítását biztosította több mint 30 napon keresztül.

5. példa: „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Ixodes holocyclus* kullancsok ellen kutyák esetén.

A 2. és 3. példában ismertetetthez nagyon hasonló eljárás során a 10. és 13. táblázatban szereplő rágható készítmények alkalmazásával huszonnégy kopót vizsgáltunk az „A” vegyületet önmagában és „A” vegyületet milbemicin-oximmal kombinációban (rendre 10. és 13. táblázat) tartalmazó két puha, rágható állatgyógyászati készítmény indukált *Ixodes holocyclus*-fertőzés elleni hatékonyságának meghatározására. Három, egyenként nyolc kutyából álló csoportot alakítottunk ki. Az 1. csoport a kezeletlen kontroll volt. A 2. csoport kutyáit a 0. napon „A” vegyületet önmagában tartalmazó, legalább 2,5 mg/testsúlykg dózist bejuttató puha, rágható készítménnyel kezeltük, és a 3. csoportba tartozó kutyákat a 0. napon „A” vegyületet milbemicin-oximmal kombinációban tartalmazó, legalább 2,5 mg/testsúlykg dózissal „A” vegyületet és legalább 0,5 mg/testsúlykg dózissal milbemicin-oxidot bejuttató puha, rágható készítménnyel kezeltük.

A három csoportba tartozó kutyákat a -1., 7., 14., 21., 28. és 35. napon mintegy 50 *Ixodes holocyclus*szal

fertőztük meg. A kullancsokat a fertőzés után 24 órával, 48 órával és 72 órával, az 1., 2., 3., 8., 9., 10., 15., 16., 17., 22., 23., 24., 29., 30., 31., 36., 37. és 38. napon megszámoltuk.

A 2. kezelési csoport („A” vegyület önmagában) valamennyi mérési pontban legalább 99,2%-os hatékonyságot mutatott 72 órával a fertőzés után, 48 órával a fertőzés után a 2. csoport kutyáin a hatékonyság legalább 98,7%-os volt minden mérési időpontban. 24 órával a fertőzés után a 2. csoportba tartozó kutyákon a hatékonyság legalább 95,8%> volt az 1., 8., 15. és 22. napon.

A 3. kezelési csoportban („A” vegyület és milbemicin-oxid) a hatékonyság legalább 98,6% volt minden mérési pontban 72 órával a fertőzés után, 48 órával a fertőzés után a 3. csoport kutyáin a hatékonyság legalább 99,1% volt valamennyi mérési pontban. 24 órával a fertőzés után a 3. csoport kutyáin a hatékonyság legalább 96,1% volt valamennyi mérési pontban. Ez a példa megmutatja a találmány szerinti, puha, rágható készítmények kivételes hatékonyságát kullancsok ellen legalább 38 napon keresztül a kezelés után. A hatás mértéke és hossza kivételes és meglepő orális dózis esetén.

6. példa: „A” vegyületet tartalmazó puha, rágható készítmény tartós hatékonysága *Amblyomma americanum* és *Dermacentor variabilis* ellen kutyák esetén.

A hatóanyag magasabb koncentrációját tartalmazó, találmány szerinti puha, rágható készítmény hatékonyságát két kullancsfaj ellen a 30., 31. és 32. táblázatban szereplő rágható készítmények alkalmazásával, a fenti, 2. és 3. példában ismertetetthez nagyon hasonló eljárással értékeltük. Negyvenkét beagle-t osztottunk hét, egyenként hat kutyából álló csoportba. Az 1. és 2. csoport szolgált kezeletlen kontrollként. A 3., 4. és 5. csoportot a 0. napon rendre a 30., 31. és 32. táblázatban ismertetett, „A” vegyületet mintegy 20 mg/testsúlykg dózisban bejuttató, három különböző, a találmány szerinti készítménnyel kezeltük. Hasonlóan, a 6. és 7. csoportot a rendre a 30. és 32. táblázatban ismertetett, „A” vegyületet mintegy 20 mg/testsúlykg dózisban bejuttató készítményekkel kezeltük a 0. napon.

Az 1., 3., 4. és 5. csoport kutyáit mintegy 50 *A. americanum*mal és a 2., 6. és 7. csoport kutyáit mintegy 50 *D. variabilis*szel fertőztük meg a -1., 42., 56., 70., 77., 84., 91. és 98. napon. Az 1., 2., 3., 6. és 7. csoport kutyáit a 105. napon is megfertőztük. A kullancsokat eltávolítás után mintegy 48 órával a kezelés után a 2. napon és 48 órával a fertőzés után a 44., 58., 72., 79., 86., 93., 100. és 107. napon megszámoltuk. A lentí 52. és 53. táblázat a találmány szerinti készítmények *A. americanum* és *D. variabilis* elleni kivételesen tartós hatásosságát mutatják be. A hatékonyság a két kullancsfaj ellen figyelemreméltó, tekintve, hogy a kutyákat csupán egyszer kezeltük a 0. napon.

52. táblázat

Hatékonyság *A. americanum* ellen

Kezelés	Kullancsok számának csökkenése (%)								
Vizsgálati csoport ¹	2. nap	44. nap	58. nap	72. nap	79. nap	86. nap	93. nap	100. nap	107. nap
2. csoport csökkenés (%)	100,0	98,4	98,8	99,5	94,4	98,9	99,5	95,6	93,4
3. csoport csökkenés (%)	100,0	99,4	99,4	97,7	88,6	97,5	97,7	90,9	
4. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	97,8	98,2	87,8	

53. táblázat

Hatékonyság *D. variabilis* ellen

Kezelés	Kullancsok számának csökkenése (%)								
Vizsgálati csoport ¹	2. nap	44. nap	58. nap	72. nap	79. nap	86. nap	93. nap	100. nap	107. nap
6. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	100,0	98,9	99,4	99,4
7. csoport csökkenés (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,9	100,0	100,0

7-12. példák: A 2. és 3. példában ismertetetthez hasonló eljárás során a találmány szerinti orális készítmények nagyon hatékonyak bizonyultak *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* és *Haemaphysalis longicornis* ellen kutya esetén. Például 10. táblázat szerinti rágható készítmény 2,5 mg/kg-os dózisa több mint 95%-os hatékonyságúnak bizonyult *D. sanguineus* ellen 37 napon keresztül; több mint 95%-os hatékonyságúnak *D. reticulatus* ellen 30 napon keresztül; és 100%-os hatékonyságúnak *I. ricinus* ellen (99.6% > a 30. napon és ismét 100.0% a 37. napon); több mint 98%-os hatékonyságúnak *I. scapularis* ellen 23 napon keresztül és több mint 94%-os hatékonyságúnak 30 napon keresztül; és *H. longicornis* ellen több mint 95%-os hatékonyságúnak 23 napon keresztül, és több mint 90%-os hatékonyságúnak 30 napon keresztül.

13. példa: „A” vegyületet makrociklusoslakton-vegyülettel kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Toxocara canis* (orsóféreg) ellen kutyák esetén.

Három, egyenként kilenc, *T. canis*-szal fertőzött beagle kutyából álló kezelési csoportot alakítottunk ki, amelyeket *T. canis*-szal fertőztünk. Az 1. csoport kutyáit nem kezeltük. A vizsgálat 0. napján a 2. csoport kutyáit a 11. táblázatban jellemzett, 2 g puha rágcsában az állat tömegére számított mintegy 0,5 mg/kg, dózist bejuttató 7,5 mg makrociklusoslakton-hatóanyagot, milbemicin-oximot tartalmazó, puha, rágható készítménnyel kezeltük. A 0. napon a 3. csoport kutyáit a 12. táblázatban jellemzett, 2 g puha rágcsában az állat tömegére számított mintegy 0,5 mg/kg, milbemicin-oxim dózist és 2,5 mg/kg „A” vegyület dózist bejuttató 7,5 mg milbemicin-oximot és 37,5 mg „A” vegyületet tartalmazó, puha, rágható készítménnyel kezeltük. 8 nap után a kutyákat értékeltük *T. canis* fertőzés meglétének szempontjából.

A kontrolles csoport (1. csoport) kutyáiban 6-32 kifejlett *T. canis* férget (geometriai átlag 13,5) találtunk. A 2. csoport egyetlen kutyájában sem találtunk férget, és a 3. csoport egyetlen kutyájában egyetlen férget találtunk. A vizsgálat megmutatta, hogy a milbemicin-oxidot önmagában vagy izoxazolin hatóanyaggal („A” vegyület) kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények nagyon hatékonyak *T. canis* fertőzés ellen kutyában.

14. példa: „A” vegyületet makrociklusoslakton-vegyülettel kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Trichuris vulpis* (ostorféreg) ellen kutyák esetén.

Három, *T. vulpis*-szal természetes módon fertőzött, 8 kutyából álló kezelési csoportot alakítottunk ki. Az 1. csoport kutyáit nem kezeltük. A vizsgálat 0. napján a 2. és 3. csoport kutyáit a 13. példában jellemzett, milbemicin-oximot önmagában (2. csoport) vagy milbemicin-oxid és „A” vegyület kombinációját (3. csoport) tartalmazó, 0,5 mg/kg milbemicin-oxid dózist és 2,5 mg/kg „A” vegyület dózist bejuttató puha, rágható készítménnyel kezeltük.

7 nap után a kutyákat értékeltük *T. vulpis* fertőzés meglétének szempontjából. Az 1. csoportban hét kutyában találtunk legalább kilenc *T. vulpis*. Az élősködők száma azt jelezte, hogy a milbemycin-oximot önmagában tartalmazó készítmény *T. vulpis* elleni hatékonysága >94 % volt, míg a milbemycin-oxim és „A” vegyület kombinációját tartalmazó puha, rágható készítmény >98% hatékonyságot mutatott *T. vulpis* ellen. A vizsgálat megmutatta, hogy a milbemycin-oxidot önmagában vagy izoxazolin hatóanyaggal („A” vegyület) kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények nagyon hatékonyak *T. vulpis* ellen kutyában.

15. példa: „A” vegyületet makrociklusoslakton-vegyülettel kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Ancilostoma caninum* (kampósféreg) ellen kutyák esetén.

Három, *A. caninum*mal természetes módon fertőzött, kilenc kutyából álló kezelési csoportot alakítottunk ki. Az 1. csoport kutyáit nem kezeltük. Az 1. csoport kutyáit nem kezeltük. A vizsgálat 0. napján a 2. és 3. csoport kutyáit a 13. példában jellemzett, milbemycin-oximot önmagában (2. csoport) vagy milbemycin-oxid és „A” vegyület kombinációját (3. csoport) tartalmazó, 0,5 mg/kg dózisu milbemycin-oximot és 2,5 mg/kg dózidu „A” vegyületet bejuttató puha, rágható készítménnyel kezeltük.

7 nap után a kutyákat értékeltük *A. caninum* fertőzés meglétének szempontjából.

A puha, rágható készítmények beadása előtt elvégzett székletminta-vizsgálatok megerősítették, hogy a vizsgálatban résztvevő kutyák 1 gram székletanyagra számítva >50 kampósféregpetét ürítettek. Az élősködőszám azt jelezte, hogy mind a milbemycin-oximot önmagában, mind a milbemycin-oxim és „A” vegyület kombinációját tartalmazó készítmény hatékonysága >95 % volt *caninum* ellen. A vizsgálat megmutatta, hogy a milbemycin-oxidot önmagában vagy izoxazolin hatóanyaggal („A” vegyület) kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények nagyon hatékonyak *caninum* ellen kutyában.

16. példa: „A” vegyületet makrociklusoslakton-vegyülettel kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen kutyák esetén.

Három, *D. immitis*szel fertőzött, nyolc kutyából álló kezelési csoportot alakítottunk ki. Az 1. csoport kutyáit nem kezeltük. A vizsgálat 0. napján a 2. csoport kutyáit a 33. táblázatban jellemzett, 2 g puha rágcsában az állat tömegére számított mintegy 0,5 mg/kg hatóanyag-dózist bejuttató 7,5 mg makrociklusoslakton-hatóanyagot, milbemycin-oximot tartalmazó, puha, rágható készítménnyel kezeltük. A vizsgálat 0. napján a 3. csoport kutyáit a 34. táblázatban jellemzett, 2 g rágcsában az állat tömegére számított mintegy 0,5 mg/kg, milbemycin-oxim dózist és 2,5 mg/kg „A” vegyület dózist bejuttató 7,5 mg milbemycin-oximot és 37,5 mg „A” vegyületet tartalmazó, puha, rágható készítménnyel kezeltük.

119 nap után a kutyákat értékeltük *D. immitis* fertőzés meglétének szempontjából. A kontrolles csoport kutyái 0-15 kifejlett *D. immitis* férget mutattak (geometriai átlag 2,4). A 8 kontroll állat közül 5-ben mutattunk ki kifejlett férget. A 2. és 3. kezelési csoport egyik kezelt kutyájából sem mutattunk ki férget. Ennélfogva a vizsgálat megmutatta, hogy a milbemycin-oxidot önmagában vagy izoxazolin hatóanyaggal („A” vegyület) kombinációban tartalmazó puha, rágható készítmények nagyon hatékonyak *D. immitis* (szívféreg) ellen kutyában.

17. példa: Moxidectin és milbemycin-oxim kombinációját tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen kutyák esetén.

A 16. példában szereplőhöz hasonló eljárás során értékeltük a moxidectint és milbemycin-oximot tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonyságát *D. immitis* ellen kutyák esetén. A kezelési csoportok kutyáit a 35. és 36. táblázatban jellemzett, 40 mikrogramm/kg moxidectin dózist és 500 mikrogramm/kg milbemycin-oxim dózist biztosító puha, rágható készítménnyel kezeltük. A vizsgálat végén a puha, rágható készítmények magas

szintű hatékonyságot mutattak a kezeletlen kontrolcsoporthoz képest.

18. példa: Ivermektin és milbemycin-oxim kombinációját tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonysága *Dirofilaria immitis* (szívféreg) ellen kutyák esetén.

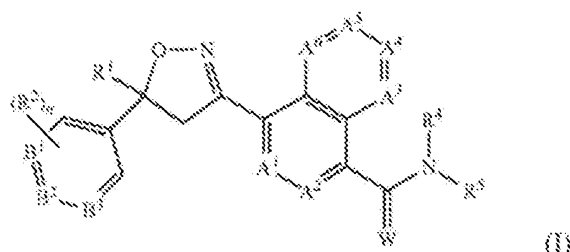
A 16. példában szereplőhöz hasonló eljárás során értékeltük az ivermektint és milbemycin-oximot tartalmazó puha, rágható készítmények hatékonyságát *D. immitis* ellen kutyák esetén. A kezelési csoportok kutyáit a 37. és 39. táblázatban jellemzeti, 20 mikrogramm/kg ivermektin dózist és 500 mikrogramm/kg milbemycin-oxim dózist biztosító, ivermektint és milbemycin-oximot tartalmazó, puha, rágható készítménnyel kezeltük. A vizsgálat végén a puha, rágható készítmények magas szintű hatékonyságot mutattak a kezeletlen kontrolcsoporthoz képest.

Ahogy a fenti, nem korlátozó jellegű példák mutatják, a találmány szerinti, legalább egy izoxazolin hatóanyagot tartalmazó, puha, rágható állatgyógyászati készítmények kiváló, hosszan tartó hatékonyságot mutatnak emlősben (pl. kutya és macska) külső élősködők ellen, és a legalább egy izoxazolin hatóanyagot makrociklusos-lakton-hatóanyaggal kombinációban tartalmazó készítmények nagyon hatékonyak emlősben belső élősködők ellen.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Puha, rágható állatgyógyászati készítmény, állathan paraziták fertőző betegség vagy parazitafer-
tőzés kezelésére és/vagy megelőzésére, amely készítmény tartalmaz: a)

(i) legalább egy, (I) képlet szerinti izoxazolin hatóanyagot,



(I)

ahol

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 jelentése egymástól függetlenül választott a CR³ és N alkotta csoportból, feltéve, hogy A^1 ,

A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 közül legfeljebb 3-nak a jelentése N;

B^1, B^2 és B^3 jelentése egymástól függetlenül a CR² és N alkotta csoportból választott;

W jelentése O vagy S;

R^1 jelentése C₁-C₆ alkilcsoport, C₂-C₆ alkenilcsoport, C₂-C₆ alkinilcsoport, C₃-C₆ cikloalkilcsoport, C₄-C₇ alkil-
cikloalkil-csoport vagy C₄-C₇ cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben szubsztituált egy
vagy több, a többtől függetlenül választott R⁶ szubsztituenssel;

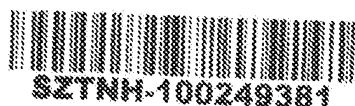
mindegyik R² jelentése a többtől függetlenül H, halogén, C₁-C₆ alkilcsoport, C₁-C₆ haloalkilcsoport, C₁-C₆
alkoxycsoport, C₁-C₆ haloalkoxi-csoport, C₁-C₆ alkiltiocsoport, C₁-C₆ haloalkiltio-csoport, C₁-C₆ alkil-
szulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-
-csoport, C₁-C₆ alkilamino-csoport, C₂-C₆ dialkilamino-csoport, C₂-C₄ alkoxikarbonil-csoport, -CN vagy
-NO₂;

mindegyik R³ jelentése a többtől függetlenül H, halogén, C₁-C₆ alkilcsoport, C₁-C₆ haloalkilcsoport, C₃-C₆
cikloalkilcsoport, C₃-C₆ halocikloalkil-csoport, C₁-C₆ alkoxycsoport, C₁-C₆ haloalkoxi-csoport, C₁-C₆
alkiltiocsoport, C₁-C₆ haloalkiltio-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-csoport,
C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilamino-csoport, C₂-C₆ dialkil-
amino-csoport, -CN vagy -NO₂;

R^4 jelentése H, C₁-C₆ alkilcsoport, C₂-C₆ alkenilcsoport, C₂-C₆ alkinilcsoport, C₃-C₆ cikloalkil-
-csoport, C₄-C₇ alkilcikloalkil-csoport, C₄-C₇ cikloalkilalkil-csoport, C₂-C₇ alkilkarbonil-cso-
port vagy C₂-C₇ alkoxikarbonil-csoport;

R^5 jelentése H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² vagy Q¹; vagy C₁-C₆ alkilcsoport, C₂-C₆ alkenilcsoport, C₂-C₆ alkinilcsoport,
C₃-C₆ cikloalkil-csoport, C₄-C₇ alkilcikloalkil-csoport vagy C₄-C₇ cikloalkilalkil-csoport, amelyek mind-
egyike adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül választott R⁷ szubsztituenssel szubsztituált;
vagy

R^4 és R^5 a nitrogénnel, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 azénatomot és adott esetben a N, S és O alkotta csoportból
választott egy további atomot tartalmazó gyűrűt képez, amely gyűrű adott esetben a következőkből álló
csoportból egymástól függetlenül választott 1-4 szubsztituenssel szubsztituált: C₁-C₂ alkilcsoport, halo-
gén, -CN, -NO₂ és C₁-C₂ alkoxycsoport;



SZTNH-100249381

- mindegyik R^6 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkilcsoport, C_1-C_6 alkoxycsoport, C_1-C_6 alkiltiocsoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, $-CN$ vagy $-NO_2$;
- mindegyik R^7 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkilcsoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_1-C_6 alkoxycsoport, C_1-C_6 alkiltiocsoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, C_3-C_6 cikloalkilamino-csoport, C_2-C_7 alkilkarbonil-csoport, C_2-C_7 alkoxikarbonil-csoport, C_2-C_7 alkilaminokarbonil-csoport, C_3-C_6 dialkilaminokarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkilkarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkoxikarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkilaminokarbonil-csoport, C_3-C_6 dihaloalkilaminokarbonil-csoport, hidroxycsoport, $-NH_2$, $-CN$ vagy $-NO_2$; vagy Q_2 ;
- mindegyik R^8 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkoxycsoport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltio-csoport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, C_2-C_6 alkoxikarbonil-csoport, $-CN$ vagy $-NO_2$;
- mindegyik R^9 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkilcsoport, C_1-C_6 haloalkil-csoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_3-C_6 halocikloalkil-csoport, C_1-C_6 alkoxycsoport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltio-csoport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, $-CN$, $-NO_2$, fenilcsoport vagy piridinil-csoport;
- R^{10} jelentése H ; vagy C_1-C_6 alkilcsoport, C_2-C_6 alkenilcsoport, C_2-C_6 alkinilcsoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkilcikloalkil-csoport vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénnel szubsztituált;
- R^{11} jelentése H , C_1-C_6 alkilcsoport, C_2-C_6 alkenilcsoport, C_2-C_6 alkinilcsoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkilcikloalkil-csoport, C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, C_2-C_7 alkilkarbonil-csoport vagy C_2-C_7 alkoxikarbonil-csoport;
- R^{12} jelentése H ; Q^3 ; vagy C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, C_2-C_6 alkinil, C_3-C_6 cikloalkil, C_4-C_7 alkilcikloalkil vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil, amelyek mindegyike adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^7 szubsztituenssel szubsztituált; vagy
- R^{12} jelentése H ; Q^3 ; vagy C_1-C_6 alkilcsoport, C_2-C_6 alkenilcsoport, C_2-C_6 alkinilcsoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkilcikloalkil-csoport vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^7 szubsztituenssel szubsztituált; vagy
- R^{11} és R^{12} a nitrogénnel, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomot és adott esetben a N , S és O alkotta csoportból választott egy további atomot tartalmazó gyűrűt képez, amely gyűrű adott esetben a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott 1-4 szubsztituenssel szubsztituált: C_1-C_2 alkilcsoport, halogén, $-CN$, $-NO_2$ és C_1-C_2 alkoxycsoport;
- Q^1 jelentése fenilgyűrű, 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű vagy 8, 9 vagy 10 tagú fuzionált biciklusos gyűrűrendszer, amely adott esetben 1-3, a következők közül választott heteroatomot tartalmaz: legfeljebb 1 O -atom, legfeljebb 1 S -atom és legfeljebb 3 N -atom; mindegyik gyűrű vagy gyűrűrendszer adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^8 szubsztituenssel szubsztituált;
- mindegyik Q^2 jelentése egymástól függetlenül fenilgyűrű, vagy 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű; mindegyik gyűrű adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^9 szubsztituenssel szubsztituált;
- Q^3 jelentése fenilgyűrű vagy 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű; mindegyik gyűrű adott esetben egymástól

- függetlenül választott egy vagy több R^9 szubsztituenssel szubsztituált; és
- n értéke 0, 1 vagy 2; és
- (ii) legalább egy, szisztémásan ható hatóanyagot, ahol a szisztémásan ható hatóanyag egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoidvegyület, egy vagy több benzimidazol, levamiszol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorazulon, egy vagy több aminos-acetonitril hatóanyag, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid, vagy egy vagy több arilozol-2-il-cianoetilamino-hatóanyag, egy vagy több depszipeptid vagy ezek bármely kombinációja; és
- (b) gyógyászati lag elfogadható hordozót, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó felületaktív anyagot tartalmaz, ahol a felületaktív anyag polietilén-glikol-sztearát és polietilén-glikol-hidroxisztearát közül választott.

2. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol

W jelentése O;

R^4 jelentése H vagy C_1 - C_6 alkilcsoport;

R^5 jelentése $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

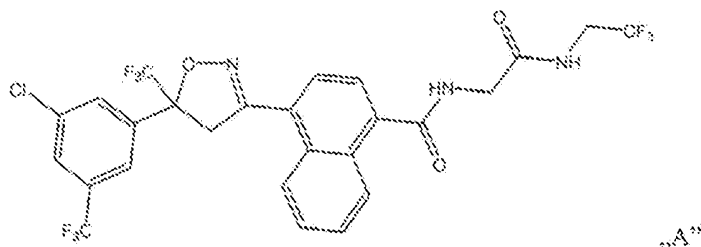
A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 és A^6 mindegyikének jelentése CH_3 ;

R^1 jelentése C_1 - C_6 alkilcsoport, amelyek mindegyike adotti esetben egy vagy több egymástól függetlenül választott R^6 szubsztituenssel szubsztituált;

R^6 jelentése halogén vagy C_1 - C_6 alkilcsoport; és

B^1 , B^2 és B^3 jelentése egymástól függetlenül CH , C-halogén, $C-C_1$ - C_6 alkilcsoport, $C-C_1$ - C_6 haloalkil-csoport vagy $C-C_1$ - C_6 alkoxycsoport.

3. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol az (I) képlet szerinti izoxazolin az „A” vegytípus:



4. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó tartalmaz egy vagy több oldóanyagot.

5. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó tartalmaz egy vagy több kötőanyagot.

6. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó tartalmaz egy vagy több oldószert.

7. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó tartalmaz egy vagy több nedvesítőszert.

8. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó tartalmaz egy vagy több kenőanyagot.

9. Az 1. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó tartalmaz továbbá:

- (i) egy vagy több töltőanyagot,
- (ii) egy vagy több kötőanyagot és
- (iii) egy vagy több oldószert.

10. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászatilag elfogadható hordozó tartalmaz továbbá:

- (i) egy vagy több töltőanyagot,
- (ii) egy vagy több kötőanyagot és
- (iii) egy vagy több nedvesítőszert.

11. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a gyógyászatilag elfogadható hordozó tartalmaz továbbá:

- (i) egy vagy több töltőanyagot,
- (ii) egy vagy több kötőanyagot és
- (iii) egy vagy több nedvesítőszert.

12. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a hordozó egy vagy több töltőanyagot, legalább egy ízesítőszert, legalább egy kötőanyagot, egy vagy több oldószert, egy vagy több felületaktív anyagot, legalább egy nedvesítőszert, adott esetben antioxidáns és adott esetben tartósítószer tartalmaz.

13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a felületaktív anyag a következők közül választott: polioxil-8-sztearát, polioxil-40-sztearát, polietilén-glikol-12-hidroxisztearát és polietilén-glikol-15-12-hidroxisztearát.

14. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a felületaktív anyag polietilén-glikol-hidroxisztearát.

15. A 14. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a felületaktív anyag polietilén-glikol-12-hidroxisztearát és polietilén-glikol-15-12-hidroxisztearát.

16. A 4. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol az egy vagy több töltőanyag szójafehérje-finomfrakció, kukoricakeményítő vagy ezek keveréke.

17. Az 5. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a kötőanyag polivinil-pirrolidon, térhálósított polivinil-pirrolidon, vinil-acetát és vinil-pirrolidon kopolimerje vagy polietilén-glikol vagy ezek bármely kombinációja, előnyösen polivinil-pirrolidon vagy polietilén-glikol vagy kombinációjuk.

18. A 6. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol az oldószer PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540 vagy kaprilsav/kaprinsav-triglicerid vagy ezek bármilyen kombinációja.

19. A 7. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a nedvesítőszer glicerín, propilén-glikol, cetilalkohol vagy glicerín-monosztearát, előnyösen glicerín.

20. A 12. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol az ízesítőszer mesterséges hús- vagy marhahúsaroma.

21. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a készítmény tartalmaz:

- a) a következők közül választott töltőanyagot: kukoricakeményítő, előgélesztett kukoricakeményítő, kukorica-gluténliszt és szójafehérje-finomfrakció vagy ezek bármely kombinációja;
- b) a következők közül választott oldószert: PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540, propilén-glikol, propilén-karbonát, kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek, kaprilsav/kaprinsav/linolénsav-trigliceridek, kaprilsav/kaprinsav/borostyánkősav-trigliceridek, propilén-glikol-dikaprilát/dikaprát, glicerín-kaprilát/kaprát és

poliglikolizott gliceridek vagy ezek bármely kombinációja;

- c) a következők közül választott kötőanyagot: polivinil-pirrolidon, polietilén-glikolok, vinil-acetát és vinil-pirrolidon kopolimerje, burgonyakeményítő és kukoricakeményítő vagy ezek bármely kombinációja;
- d) a következők közül választott nedvesítőszer: glicerín, propilén-glikol, cetilalkohol, glicerín-monosztearát és polietilén-glikolok vagy ezek bármely kombinációja; és
- e) természetes vagy mesterséges marhahúsaromát vagy húsaromát.

22. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a készítmény 1-20 tömeg% koncentrációban tartalmaz (I) képlet szerinti vegyületet.

23. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol:

- a) a töltőanyag kukoricakeményítő és szójafehérje-finomfrakció kombinációja, és koncentrációja 30-50% (m/m);
- b) az oldószer PEG 200, PEG 300, PEG 400 vagy PEG 540 és kaprilsav/kaprinsav-trigliceridek keveréke, és koncentrációja 5-20% (m/m);
- c) a kötőanyag polietilén-glikol vagy polivinil-pirrolidon vagy kombinációjuk, és koncentrációja 5-15% (m/m);
- d) a nedvesítőszer glicerín, és koncentrációja 5-20% (m/m);
- e) a felületaktív anyag polietilén-glikol-12-hidroxisztearát, és koncentrációja 1-5% (m/m).

24. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amelyben az (I) képlet szerinti vegyület 1-5 tömeg% koncentrációban van jelen.

25. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amelyben az (I) képlet szerinti vegyület 10-20 tömeg% koncentrációban van jelen.

26. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a szisztémásan ható hatóanyag egy vagy több makrociklusos lakton.

27. A 26. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a makrociklusos lakton eprinomektin, ivermektin, szelamektin, abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, latidektin, lepimektin, milbamektin, milbemectin D, milbenectin A₃, milbemectin A₄, milbemectin-oxim, moxidektin vagy nemadektin vagy ezek bármilyen kombinációja.

28. A 26. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a makrociklusos lakton eprinomektin, ivermektin, szelamektin, milbamektin, milbemectin D, milbemectin-oxim vagy moxidektin vagy ezek bármilyen kombinációja.

29. A 26. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a makrociklusos lakton ivermektin, milbamektin, milbemectin-oxim vagy moxidektin vagy ezek bármilyen kombinációja.

30. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol az izoxazolin hatóanyag 4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolidin]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoretil)-amino]etil]-1-naftalinkarboxamid, és a szisztémásan ható hatóanyag avermektin, milbemectin-oxim vagy moxidektin vagy ezek bármilyen kombinációja.

31. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, ahol a szisztémásan ható hatóanyag depsi-peptid, és a depsi-peptid emodepsiid.

32. Az 1. igénypont szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény, amely a következőkből álló csoportból választott:

Összetevők	Funkció	% (m/m)
4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamid	hatóanyag	1,89
milbemicin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	öltőanyag	20,0 (QS)
kukoricakeményítő	öltőanyag	24,7
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,2
povidon K-30	kötőanyag	2,7
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,3
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
glicerín	nedvesítőszer	10,1
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/nedvesítőszer	3,1
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14

Összetevők	Funkció	% (m/m)
4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamid	Hatóanyag	1,875
milbemicin-oxim	hatóanyag	0,375
szójafehérje-finomfrakció	öltőanyag	19,4 (QS)
kukoricakeményítő	öltőanyag	25,0
marhahúsaroma	ízesítőszer	20,0
povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/nedvesítőszer	3,15
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav-monohidrát	pH-t módosító szer	0,50

Összetevők	Funkció	% (m/m)
4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamid	hatóanyag	1,875
milbemicin-oxim	hatóanyag	0,375
kukoricakeményítő	öltőanyag	20,0

szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	28,3 (QS)
marhabúsaroma	ízesítőszer	25,0
povidon K-30	kötőanyag	6,0
PEG 400	oldószer	12,0
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,0
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/nedvesítőszer	3,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14

Összetevők	Funkció	% (m/m)
moxidectin	hatóanyag	0,03
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375
4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamid	hatóanyag	1,875
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	23 (QS)
keményítő	töltőanyag	21
marhabúsaroma	ízesítőszer	20
povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/nedvesítőszer	3,15
glicerín	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

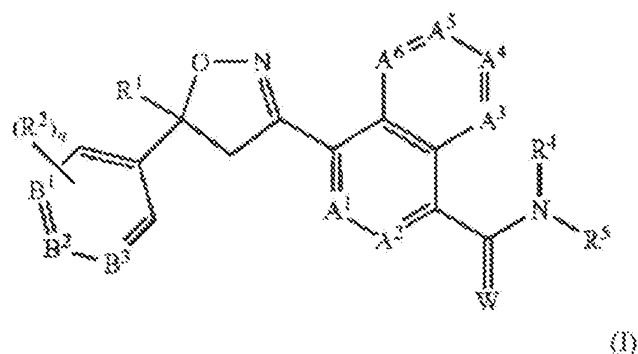
Összetevők	Funkció	% (m/m)
ivermectin	hatóanyag	0,015
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375
4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamid	hatóanyag	1,875
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	19,3 (QS)
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhabúsaroma	ízesítőszer	20
povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1

PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/nedvesítőszer	3,15
glicerin	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

Összetevők	Funkció	% (m/m)
moxidaktin	hatóanyag	0,03
milbemectin-oxim	hatóanyag	0,375
4-[5-[3-klór-5-(trifluormetil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluormetil)-3-izoxazolidin]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoetil)amino]etil]-1-naftalinkarboxamid	hatóanyag	1,875
szójafehérje-finomfrakció	töltőanyag	19,3 (QS)
kukoricakeményítő	töltőanyag	25
marhahúsaroma	ízesítőszer	20
povidon K-30	kötőanyag	2,75
PEG 400	oldószer	7,1
polietilén-glikol-12-hidroxisztearát	felületaktív anyag	3,1
PEG 4000	kötőanyag	6,35
kaprilsav/kaprinsav-triglicerid	oldószer/nedvesítőszer	3,15
glicerin	nedvesítőszer	10,0
kálium-szorbát	tartósítószer	0,3
BHT	antioxidáns	0,14
citromsav	tartósítószer	0,5

33. Puha, rágható állatgyógyászati készítmény parazitafertőzés és/vagy -fertőzöttség megelőzésében vagy kezelésében való alkalmazásra, amely készítmény tartalmaz:

a) legalább egy, (I) képletű izoxazolin hatóanyagot:



ahol:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 jelentése egymástól függetlenül a CR^3 és N alkotta csoportból választott, feltéve, hogy A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 közül legfeljebb 3-nak a jelentése N;

B^1, B^2 és B^3 jelentése egymástól függetlenül a CR^2 és N alkotta csoportból választott;

W jelentése O vagy S;

R^1 jelentése C_1-C_6 alkilesóport, C_2-C_6 alkenilesóport, C_2-C_6 alkinilesóport, C_3-C_6 cikloalkilesóport, C_4-C_7 alkilcikloalkil-csoport vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben szubsztituált egy vagy több, a többtől függetlenül választott R^6 szubsztituenssel;

mindegyik R^2 jelentése a többtől függetlenül H, halogén, C_1-C_6 alkilesóport, C_1-C_6 haloalkilesóport, C_3-C_6 alkoxicsóport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltiosóport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, C_2-C_6 alkoxikarbonil-csoport, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R^3 jelentése a többtől függetlenül H, halogén, C_1-C_6 alkilesóport, C_1-C_6 haloalkilesóport, C_3-C_6 cikloalkilesóport, C_3-C_6 halocikloalkil-csoport, C_1-C_6 alkoxicsóport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltiosóport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, -CN vagy -NO₂;

R^4 jelentése H, C_1-C_6 alkilesóport, C_2-C_6 alkenilesóport, C_2-C_6 alkinilesóport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkilcikloalkil-csoport, C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, C_2-C_7 alkilkarbonil-csoport vagy C_2-C_7 alkoxikarbonil-csoport;

R^5 jelentése H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² vagy Q¹; vagy C_1-C_6 alkilesóport, C_2-C_6 alkenilesóport, C_2-C_6 alkinilesóport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkilcikloalkil-csoport vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül választott R^7 szubsztituenssel szubsztituált; vagy

R^4 és R^5 a nitrogénnel, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomot és adott esetben a N, S és O alkotta csoportból választott további egy atomot tartalmazó gyűrűt képez, amely gyűrű adott esetben a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott 1-4 szubsztituenssel szubsztituált: C_1-C_2 alkilesóport, halogén, -CN, -NO₂ és C_1-C_2 alkoxicsóport;

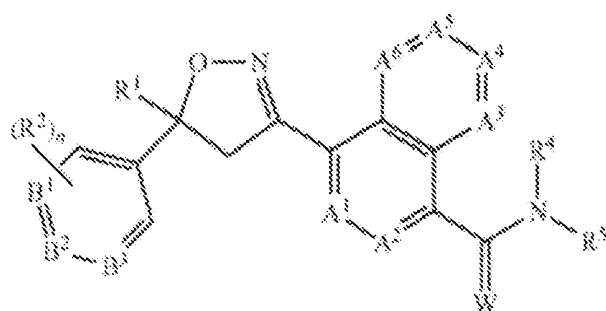
mindegyik R^6 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkilesóport, C_1-C_6 alkoxicsóport, C_1-C_6 alkiltiosóport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R^7 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkilesóport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_1-C_6 alkoxicsóport, C_1-C_6 alkiltiosóport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, C_3-C_6 cikloalkilamino-csoport, C_2-C_7 alkilkarbonil-csoport, C_2-C_7 alkoxikarbonil-csoport, C_2-C_7 alkilaminokarbonil-csoport, C_3-C_7 dialkilaminokarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkilkarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkoxikarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkilaminokarbonil-csoport, C_3-C_6 dihaloalkilaminokarbonil-csoport, hidroxicsóport, -NH₂, -CN vagy -NO₂; vagy Q₂;

mindegyik R^8 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkoxicsóport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltio-csoport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, C_2-C_6 alkoxikarbonil-csoport, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R^9 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkilesóport, C_1-C_6 haloalkil-csoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_3-C_6 halocikloalkil-csoport, C_1-C_6 alkoxicsóport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltio-csoport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6

- alkilszulfonil-csoport, C_1 - C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1 - C_6 alkilamino-csoport, C_2 - C_6 dialkilamino-csoport, $-CN$, $-NO_2$, fenilcsoport vagy piridinil-csoport;
- R^{10} jelentése H; vagy C_1 - C_6 alkilcsoport, C_2 - C_6 alkenilcsoport, C_2 - C_6 alkinilcsoport, C_3 - C_6 cikloalkil-csoport, C_4 - C_7 alkilcikloalkil-csoport vagy C_4 - C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénnel szubsztituált;
- R^{11} jelentése H, C_1 - C_6 alkilcsoport, C_2 - C_6 alkenilcsoport, C_2 - C_6 alkinilcsoport, C_3 - C_6 cikloalkil-csoport, C_4 - C_7 alkilcikloalkil-csoport, C_4 - C_7 cikloalkilalkil-csoport, C_2 - C_7 alkilkarbonil-csoport vagy C_2 - C_7 alkoxikarbonil-csoport;
- R^{12} jelentése H; Q^3 ; vagy C_1 - C_6 alkilcsoport, C_2 - C_6 alkenilcsoport, C_2 - C_6 alkinilcsoport, C_3 - C_6 cikloalkil-csoport, C_4 - C_7 alkilcikloalkil-csoport vagy C_4 - C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^7 szubsztituenssel szubsztituált; vagy
- R^{11} és R^{12} a nitrogénnel, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomot és adott esetben a N, S és O alkotia csoportból választott egy további atomot tartalmazó gyűrűt képez, amely gyűrű adott esetben a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott 1-4 szubsztituenssel szubsztituált: C_1 - C_2 alkilcsoport, halogén, $-CN$, $-NO_2$ és C_1 - C_2 alkoxicssoport;
- Q^1 jelentése fenilgyűrű, 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű vagy 8, 9 vagy 10 tagú fuzionált biciklusos gyűrűrendszer, amely adott esetben 1-3, a következők közül választott heteroatomot tartalmaz: legfeljebb 1 O-atom, legfeljebb 1 S-atom és legfeljebb 3 N-atom; mindegyik gyűrű vagy gyűrűrendszer adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^8 szubsztituenssel szubsztituált;
- mindegyik Q^2 jelentése egymástól függetlenül fenilgyűrű, vagy 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű; mindegyik gyűrű adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^9 szubsztituenssel szubsztituált;
- Q^3 jelentése fenilgyűrű vagy 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű; mindegyik gyűrű adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^8 szubsztituenssel szubsztituált; és
- n értéke 0, 1 vagy 2; és
- (ii) legalább egy, szisztémásan ható hatóanyagot, ahol a szisztémásan ható hatóanyag egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoidvegyület, egy vagy több benzimidazol, levamizol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több aminos-acetonitril hatóanyag, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonikotinoid vagy egy vagy több arilaozol-2-il-cianocetilamino-hatóanyag, egy vagy több depsi-peptid vagy ezek bármely kombinációja; és
- (b) gyógyászati lág elfogadható hordozót, ahol a gyógyászati lág elfogadható hordozó felületaktív anyagot tartalmaz, ahol a felületaktív anyag polietilén-glikol-sztearát és polietilén-glikol-hidroxisztearát közül választott.
34. A 33. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény az ott meghatározott alkalmazásra, ahol a parazita bolyhák vagy kullancsok.
35. A 33. igényponi szerinti puha, rágható állatgyógyászati készítmény az ott meghatározott alkalmazásra, ahol a parazita fonálféreg, galandféreg, szívóféreg vagy Filarioidea szuperfamiliaiba tartozó parazita.
36. A következők alkalmazása: (a)
- i) legalább egy, (I) képletű izoxazolin hatóanyag



(I)

ahol:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 jelentése egymástól függetlenül a CR³ és N alkotta csoportból választott, feltéve, hogy A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 és A^6 közül legfeljebb 3-nak a jelentése N;

B^1, B^2 és B^3 jelentése egymástól függetlenül a CR² és N alkotta csoportból választott;

W jelentése O vagy S;

R^1 jelentése C₁-C₆ alkilcsoport, C₂-C₆ alkenilcsoport, C₂-C₆ alkinilcsoport, C₁-C₆ cikloalkilcsoport, C₄-C₇ alkilcikloalkil-csoport vagy C₄-C₇ cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben szubsztituált egy vagy több, a többtől függetlenül választott R⁶ szubsztituenssel;

mindegyik R² jelentése a többtől függetlenül H, halogén, C₁-C₆ alkilcsoport, C₁-C₆ haloalkilcsoport, C₁-C₆ alkoxycsoport, C₁-C₆ haloalkoxi-csoport, C₁-C₆ alkiltiocsoport, C₁-C₆ haloalkiltio-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilaminocsoport, C₂-C₆ dialkilaminocsoport, C₂-C₆ alkoxikarbonil-csoport, -CN vagy -NO₂;

mindegyik R³ jelentése a többtől függetlenül H, halogén, C₁-C₆ alkilcsoport, C₁-C₆ haloalkilcsoport, C₂-C₆ cikloalkilcsoport, C₂-C₆ haloalkilcsoport, C₁-C₆ alkoxycsoport, C₁-C₆ haloalkoxi-csoport, C₁-C₆ alkiltiocsoport, C₁-C₆ haloalkiltio-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ haloalkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilaminocsoport, C₂-C₆ dialkilaminocsoport, -CN vagy -NO₂;

R^4 jelentése H, C₁-C₆ alkilcsoport, C₂-C₆ alkenilcsoport, C₂-C₆ alkinilcsoport, C₂-C₆ cikloalkil-csoport, C₄-C₇ alkilcikloalkil-csoport, C₄-C₇ cikloalkilalkil-csoport, C₂-C₇ alkilkarbonil-csoport vagy C₂-C₇ alkoxikarbonil-csoport;

R^5 jelentése H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² vagy Q¹; vagy C₁-C₆ alkilcsoport, C₂-C₆ alkenilcsoport, C₂-C₆ alkinilcsoport, C₂-C₆ cikloalkil-csoport, C₄-C₇ alkilcikloalkil-csoport vagy C₄-C₇ cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több, egymástól függetlenül választott R⁷ szubsztituenssel szubsztituált; vagy

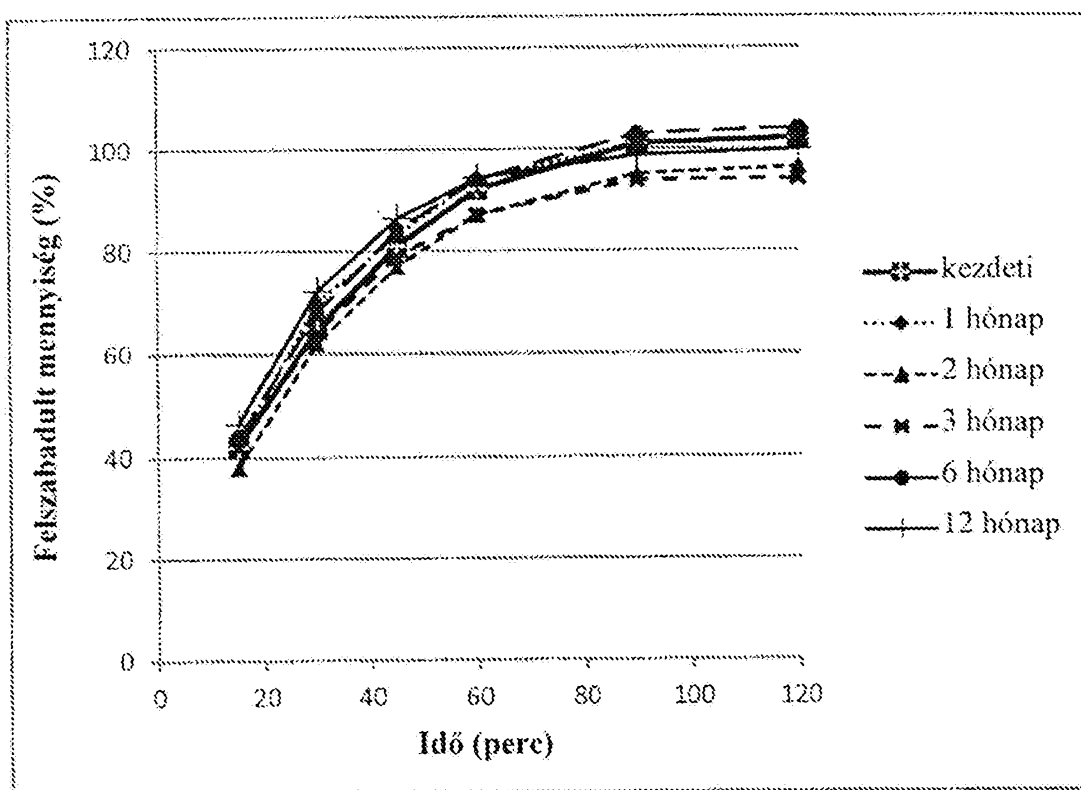
R^4 és R^5 a nitrogénnel, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomot és adott esetben a N, S és O alkotta csoportból választott egy további atomot tartalmazó gyűrűt képez, amely gyűrű adott esetben a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott 1-4 szubsztituenssel szubsztituált: C₁-C₂ alkilcsoport, halogén, -CN, -NO₂ és C₁-C₂ alkoxycsoport;

mindegyik R⁶ jelentése egymástól függetlenül halogén, C₁-C₆ alkilcsoport, C₁-C₆ alkoxycsoport, C₁-C₆ alkiltiocsoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, -CN vagy -NO₂;

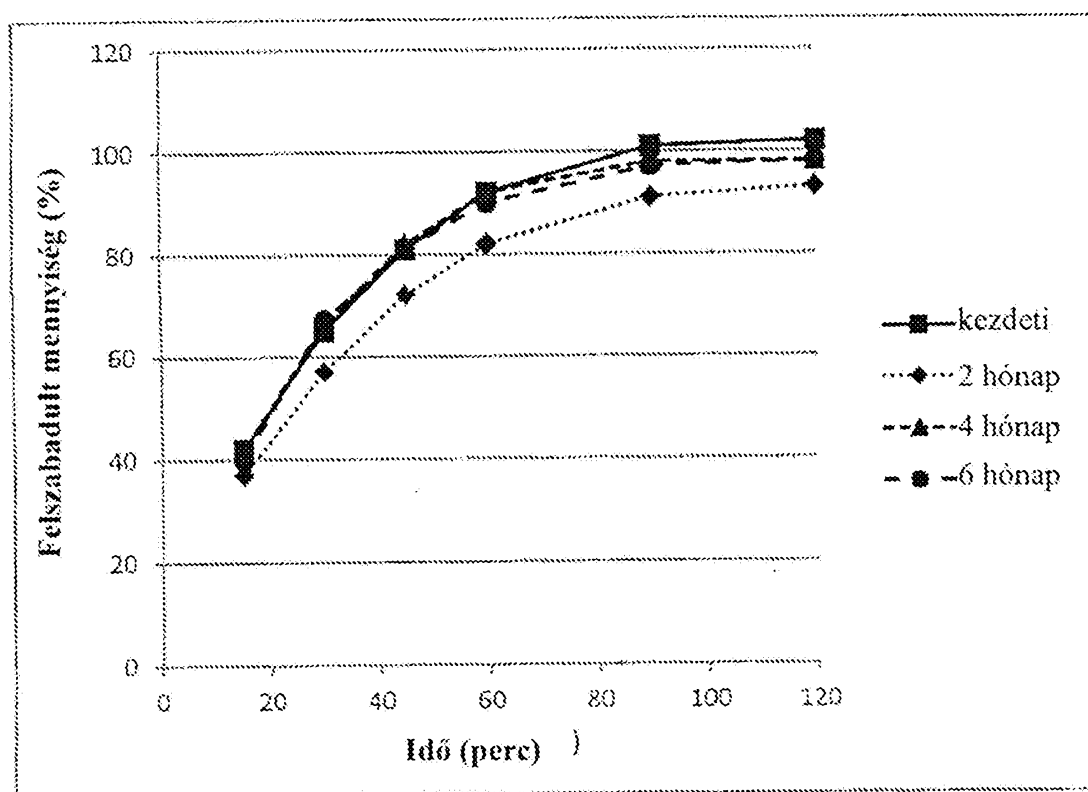
mindegyik R⁷ jelentése egymástól függetlenül halogén, C₁-C₆ alkilcsoport, C₂-C₆ cikloalkil-csoport, C₁-C₆ alkoxycsoport, C₁-C₆ alkiltiocsoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilszulfonil-csoport, C₁-C₆ alkilaminocsoport, C₂-C₆ dialkilaminocsoport, C₂-C₆ cikloalkilaminocsoport, C₂-C₇ alkilkarbonil-cso-

- port, C_2-C_7 alkozikarbonil-csoport, C_2-C_7 alkilaminokarbonil-csoport, C_3-C_9 dialkilaminokarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkilkarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkoxikarbonil-csoport, C_2-C_7 haloalkilaminokarbonil-csoport, C_3-C_8 dihaloalkilaminokarbonil-csoport, hidroxicsoport, $-NH_2$, $-CN$ vagy $-NO_2$; vagy Q_2 ;
- mindegyik R^8 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkoxicsoport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltio-csoport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, C_2-C_4 alkozikarbonil-csoport, $-CN$ vagy $-NO_2$;
- mindegyik R^9 jelentése egymástól függetlenül halogén, C_1-C_6 alkilcsoport, C_1-C_6 haloalkil-csoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_3-C_6 halocikloalkil-csoport, C_1-C_6 alkoxicsoport, C_1-C_6 haloalkoxi-csoport, C_1-C_6 alkiltio-csoport, C_1-C_6 haloalkiltio-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 haloalkilszulfonil-csoport, C_1-C_6 alkilamino-csoport, C_2-C_6 dialkilamino-csoport, $-CN$, $-NO_2$, fenilcsoport vagy piridinil-csoport;
- R^{10} jelentése H ; vagy C_1-C_6 alkilcsoport, C_2-C_6 alkenilcsoport, C_2-C_6 alkinilcsoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkileikloalkil-csoport vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénnel szubsztituált;
- R^{11} jelentése H , C_1-C_6 alkilcsoport, C_2-C_6 alkenilcsoport, C_2-C_6 alkinilcsoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkileikloalkil-csoport, C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, C_2-C_7 alkilkarbonil-csoport vagy C_2-C_7 alkozikarbonil-csoport;
- R^{12} jelentése H ; Q^1 ; vagy C_1-C_6 alkilcsoport, C_2-C_6 alkenilcsoport, C_2-C_6 alkinilcsoport, C_3-C_6 cikloalkil-csoport, C_4-C_7 alkileikloalkil-csoport vagy C_4-C_7 cikloalkilalkil-csoport, amelyek mindegyike adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^7 szubsztituenssel szubsztituált; vagy
- R^{11} és R^{12} a nitrogénnel, amelyhez kapcsolódnak, 2-6 szénatomot és adott esetben a N, S és O alkotta csoportból választott egy további atomot tartalmazó gyűrűt képez, amely gyűrű adott esetben a következőkből álló csoportból egymástól függetlenül választott 1-4 szubsztituenssel szubsztituált: C_1-C_2 alkilcsoport, halogén, $-CN$, $-NO_2$ és C_1-C_2 alkoxicsoport;
- Q^1 jelentése fenilgyűrű, 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű vagy 8, 9 vagy 10 tagú fuzionált biciklusos gyűrűrendszer, amely adott esetben 1-3, a következők közül választott heteroatomot tartalmaz: legfeljebb 1 O-atom, legfeljebb 1 S-atom és legfeljebb 3 N-atom; mindegyik gyűrű vagy gyűrűrendszer adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^8 szubsztituenssel szubsztituált;
- mindegyik Q^2 jelentése egymástól függetlenül fenilgyűrű, vagy 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű; mindegyik gyűrű adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^9 szubsztituenssel szubsztituált;
- Q^3 jelentése fenilgyűrű vagy 5 vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű; mindegyik gyűrű adott esetben egymástól függetlenül választott egy vagy több R^9 szubsztituenssel szubsztituált; és
- n értéke 0, 1 vagy 2; és
- (ii) legalább egy, szisztémásan ható hatóanyag, ahol a szisztémásan ható hatóanyag egy vagy több makrociklusos lakton, egy vagy több szpinozinvegyület, egy vagy több szpinozoidvegyület, egy vagy több benzimidazol, levamiszol, pirantel, morantel, prazikvantel, klozantel, klorszulon, egy vagy több amino-acetonitril hatóanyag, egy vagy több arilpirazol, egy vagy több rovarnövekedést szabályozó anyag, egy vagy több neonicotinoid vagy egy vagy több arilaozol-2-il-cianocetilamino-hatóanyag, egy vagy több depeptideptid vagy ezek bármely kombinációja; és

(b) gyógyászati lag elfogadható hordozó, ahol a gyógyászati lag elfogadható hordozó felületaktív anyagot tartalmaz, ahol a felületaktív anyag polietilén-glikol-sztearát és polietilén-glikol-hidroxisztearát közül választott állatban parazitafertőzés és/vagy --fertőzöttség kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló készítmény előállításában, ahol a készítmény puha, rágható állatgyógyászati készítmény.

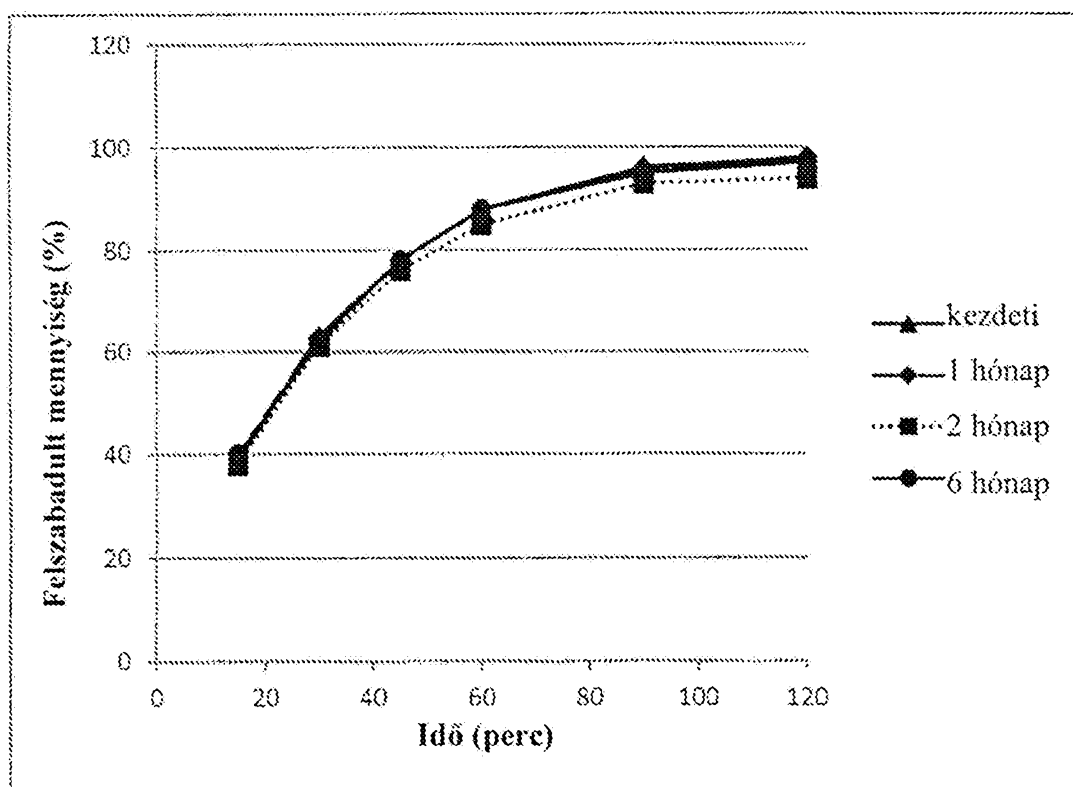


1. ÁBRA: 25°C-on, 60% RH mellett tárolt 2 g rágcsa átlagos oldódása

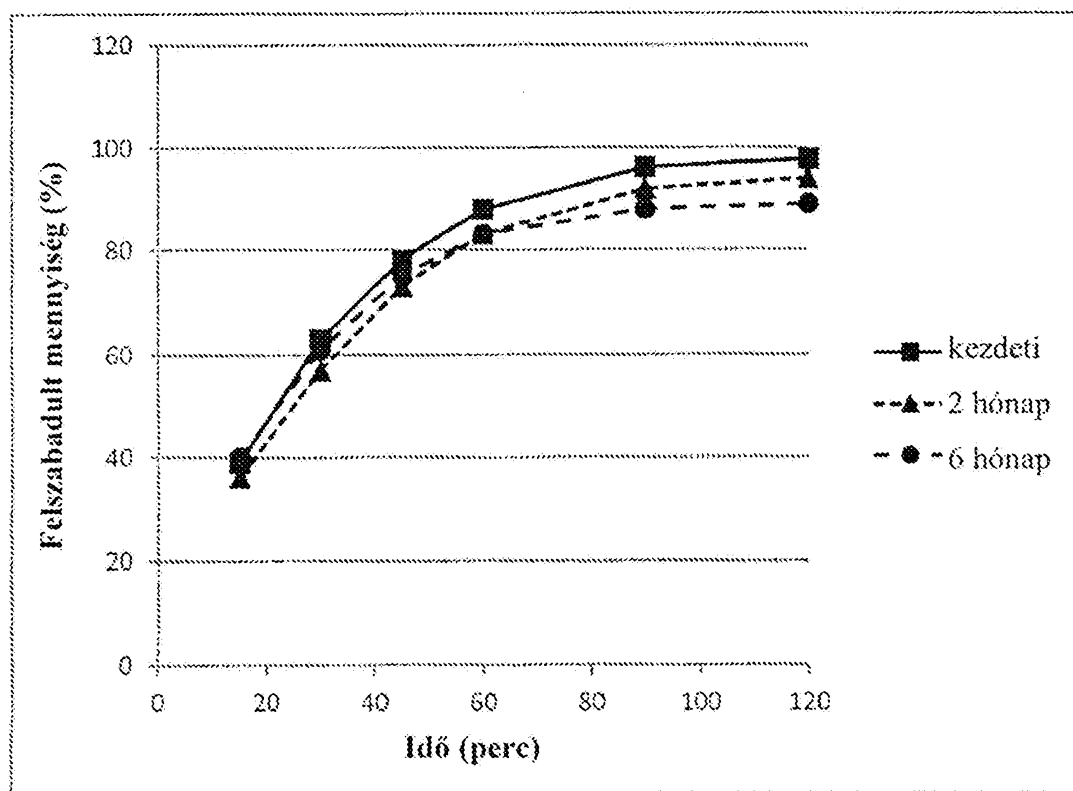


2. ÁBRA: 40°C-on, 75% RH mellett tárolt 2 g rágható készítmény átlagos oldódása

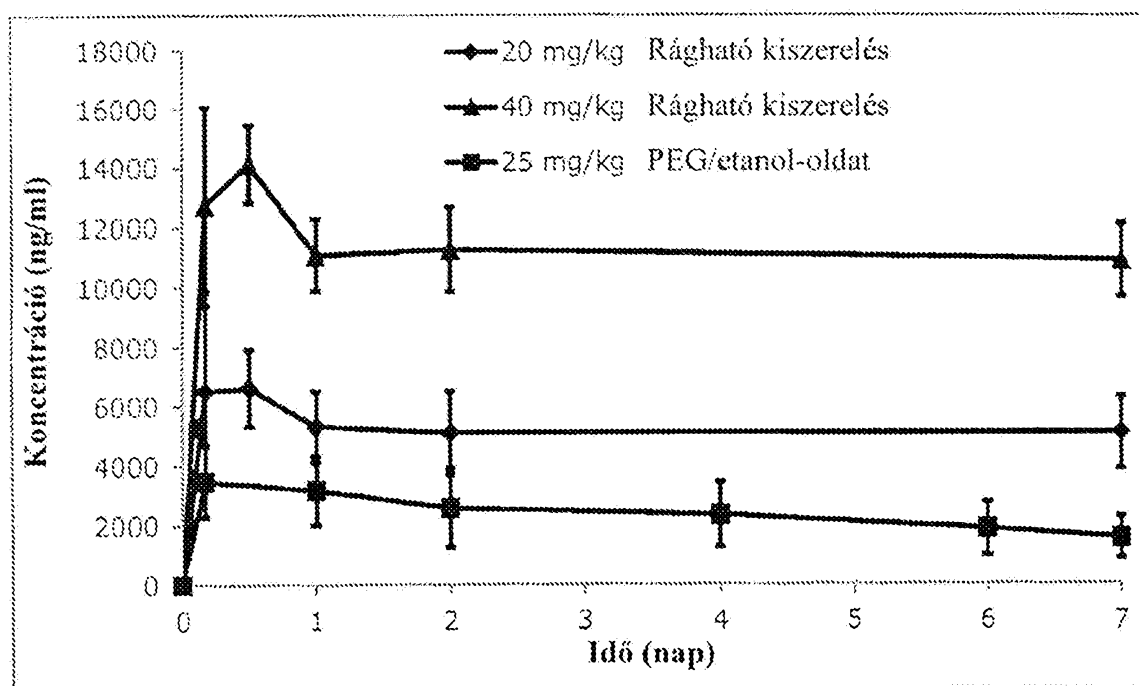




3. ÁBRA: 25°C-on, 60% RH mellett tárolt 4 g rágható készítmény átlagos oldódása



4. ÁBRA: 40°C-on, 75% RH mellett tárolt 4 g rágható készítmény átlagos oldódása



5. ÁBRA: A rágható készítményekből felszabaduló „A” vegyület plazmakoncentrációja