

ÖZET

SİSTEMİK OLARAK ETKİ EDEN AKTİF AJANLARI İÇEREN PARAZİTİSİDAL ORAL VETERİNERLİĞE AİT BİLEŞİMLER, BUNLARIN YÖNTEMLERİ VE KULLANIMLARI

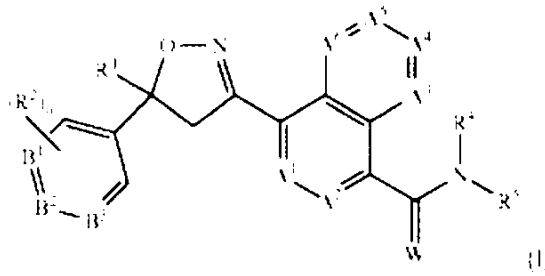
- 5 Bu buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile kombinasyon halinde en az bir sistemik olarak etki eden aktif ajanı içeren ektoparazitler ve endoparazitler ile savaşılmaya yönelik oral veteriner bileşimler ile ilgilidir. Buluş ayrıca, buluşun bileşimlerinin buna ihtiyacı olan hayvana uygulanmasını içeren bir hayvandaki parazit enfeksiyonları ve infestasyonlarının yok edilmesine, kontrol edilmesine ve önlenmesine yönelik gelişmiş yöntemleri sağlamaktadır.

10

İSTEMLER

1. Bir hayvanda bir parazitik enfeksiyon veya infestasyonun tedavi edilmesi ve/veya önlenmesine yönelik bir yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, aşağıdakileri içermektedir:

a) Formülün (I) en az bir izoksazolin aktif maddesi:



burada:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶ bağımsız olarak CR³ ve N'den oluşan gruptan seçilmektedir, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'nin en çok 3'ünün N olması şartıyla;

B¹, B² ve B³ bağımsız olarak CR² ve N'den oluşan gruptan seçilmektedir;

W, O veya S'dir;

R¹, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆ sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil veya C₄-C₇sikloalkilalkildir, bunların her biri R⁶'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;

her bir R² bağımsız olarak H, halojen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆haloalkiltiyo, C₁-C₆ alkilsülfinil, C₁-C₆ haloalkilsülfinil, C₁-C₆alkilsülfonil, C₁-C₆ haloalkilsülfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆dialkilamino, C₂-C₄ alkoksikarbonil, -CN veya -NO₂'dir;

her bir R³ bağımsız olarak H, halojen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆haloalkil, C₃-C₆ sikloalkil, C₃-C₆ halosikloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆ haloalkiltiyo, C₁-C₆alkilsülfinil, C₁-C₆ haloalkilsülfinil, C₁-C₆ alkilsülfonil, C₁-C₆haloalkilsülfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆ dialkilamino, -CN veya -NO₂'dir;

R⁴, H, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil, C₄-C₇ sikloalkilalkil, C₂-C₇alkilkarbonil veya C₂-C₇ alkoksikarbonildir;

R^5 , H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ veya Q^1 ; veya C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, C_2-C_6 alkinil, C_3-C_6 sikloalkil, C_4-C_7 alkilsikloalkil veya C_4-C_7 sikloalkilalkildir, bunların her biri R^7 'ten bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir; veya
 R^4 ve R^5 , karbonun 2 ila 6 atomunu içeren ve isteğe bağlı olarak N, S ve O'dan oluşan gruptan seçilen ek bir atomu içeren bir halka oluşturmak üzere bağlandıkları nitrojen ile birlikte alınmaktadır, söz konusu halka C_1-C_2 alkil, halojen, -CN, -NO₂ ve C_1-C_2 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmektedir;
her bir R^6 bağımsız olarak halojen, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 alkiltiyo, C_1-C_6 alkilsülfinil, C_1-C_6 alkilsülfonil, -CN veya -NO₂'dir;
her bir R^7 bağımsız olarak halojen; C_1-C_6 alkil, C_3-C_6 sikloalkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 alkiltiyo, C_1-C_6 alkilsülfinil, C_1-C_6 alkilsülfonil, C_1-C_6 alkilamino, C_2-C_8 dialkilamino, C_3-C_6 sikloalkilamino, C_2-C_7 alkilkarbonil, C_2-C_7 alkoksikarbonil, C_2-C_7 alkilaminokarbonil, C_3-C_9 dialkilaminokarbonil, C_2-C_7 haloalkilkarbonil, C_2-C_7 haloalkoksikarbonil, C_2-C_7 haloalkilaminokarbonil, C_3-C_9 dihaloalkilaminokarbonil, hidroksi, -NH₂, -CN veya -NO₂; veya Q^2 'dir;
her bir R^8 bağımsız olarak halojen, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 alkiltiyo, C_1-C_6 haloalkiltiyo, C_1-C_6 alkilsülfinil, C_1-C_6 haloalkilsülfinil, C_1-C_6 alkilsülfonil, C_1-C_6 haloalkilsülfonil, C_1-C_6 alkilamino, C_2-C_6 dialkilamino, C_2-C_4 alkoksikarbonil, -CN veya -NO₂'dir;
her bir R^9 bağımsız olarak halojen, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_3-C_6 sikloalkil, C_3-C_6 halosikloalkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, C_1-C_6 alkiltiyo, C_1-C_6 haloalkiltiyo, C_1-C_6 alkilsülfinil, C_1-C_6 haloalkilsülfinil, C_1-C_6 alkilsülfonil, C_1-C_6 haloalkilsülfonil, C_1-C_6 alkilamino, C_2-C_8 dialkilamino, -CN, -NO₂, fenil veya piridinidir;
 R^{10} , H'dir; veya C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, C_2-C_6 alkinil, C_3-C_6 sikloalkil, C_4-C_7 alkilsikloalkil veya C_4-C_7 sikloalkilalkildir, bunların her biri bir veya birkaç halojen ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;
 R^{11} , H, C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, C_2-C_6 alkinil, C_3-C_6 sikloalkil, C_4-C_7 alkilsikloalkil, C_4-C_7 sikloalkilalkil, C_2-C_7 alkilkarbonil veya C_2-C_7 alkoksikarbonildir;
 R^{12} H'dir; Q^3 ; veya C_1-C_6 alkil, C_2-C_6 alkenil, C_2-C_6 alkinil, C_3-C_6 sikloalkil, C_4-C_7 alkilsikloalkil veya C_4-C_7 sikloalkilalkildir, bunların her biri R^7 'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir; veya
 R^{11} ve R^{12} , karbonun 2 ila 6 atomunu ve isteğe bağlı olarak N, S ve O'dan oluşan gruptan seçilen ek bir atomu içeren bir halka oluşturmak üzere bağlandıkları nitrojen ile birlikte alınmaktadır, söz konusu halka C_1-C_2 alkil, halojen, -CN, -NO₂ ve C_1-C_2 alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmektedir;

- Q¹ bir fenil halkası, bir 5- veya 6-üyel heterosiklik halka veya isteğe bağlı olarak 1'e kadar O, 1'e kadar S ve 3'e kadar N'den seçilen bir ila üç heteroatomu içeren 8-, 9- veya 10-üyel kaynaşık bisiklik halka sistemidir, her bir halka veya halka sistemi R⁸'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;
- 5 her bir Q² bağımsız olarak bir fenil halkası veya bir 5- veya 6-üyel heterosiklik halkadır, her bir halka R⁹'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;
- 10 Q³ bir fenil halkası veya bir 5- veya 6-üyel heterosiklik halkadır, her bir halka R⁹'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir; ve n 0, 1 veya 2'dir; ve
- b) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı olup , burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir veya birkaç sürfaktan içermektedir, burada sürfaktan bir polietilen glikol stearat ve bir polietilen glikol hidroksil stearattan seçilmektedir.
- 15 **2. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada:**
- W, O'dur;
- R⁴ , H veya C₁-C₆ alkildir;
- R⁵ , -CH₂C(O)NHCH₂CF₃'tür;
- 20 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her birisi CH'dır;
- R¹ C₁-C₆ alkildir, bunların her biri R⁶'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;
- R⁶ halojen veya C₁-C₆ alkildir; ve
- B¹, B² ve B³ bağımsız olarak CH, C-halojen, C-C₁-C₆ alkil, C-C₁-C₆ haloalkil veya
- 25 C-C₁-C₆ alkoksidir.
- 3. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada:**
- W, O'dur;
- 30 R¹ , CF₃'tür;
- B² , CH'dir;
- B¹ , C-Cl'dir;
- B³ , C-CF₃'tür;
- A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri CH'dir;
- 35 R⁴ , H'dir; ve

$R^5 -CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 'tür.

- 5
4. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir veya birkaç dolgu maddesi içermektedir.
- 10
5. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir veya birkaç bağlayıcıyı içermektedir.
- 15
6. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir veya birkaç çözücü içermektedir.
- 20
7. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir veya birkaç nemlendiriciyi içermektedir.
- 25
8. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir veya birkaç yağlayıcıyı içermektedir.
- 30
9. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ayrıca aşağıdakileri içermektedir:
- (i) bir veya birkaç dolgu maddesi;
- (ii) bir veya birkaç bağlayıcı; ve
- (iii) bir veya birkaç çözücü.
10. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ayrıca aşağıdakileri içermektedir:
- (i) bir veya birkaç dolgu maddesi;
- (ii) bir veya birkaç bağlayıcı; ve
- (iii) bir veya birkaç yağlayıcı.

11. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı ayrıca aşağıdakileri içermektedir:
- 5
- (i) bir veya birkaç dolgu maddesi;
 - (ii) bir veya birkaç bağlayıcı; ve
 - (iii) bir veya birkaç nemlendirici.
12. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada taşıyıcı bir veya birkaç dolgu maddesi, en az bir lezzetlendirici madde, en az bir bağlayıcı, bir veya birkaç
- 10
- çözücü, bir veya birkaç sürfaktan, en az bir nemlendirici, isteğe bağlı olarak bir antioksidan ve isteğe bağlı olarak bir koruyucuyu içermektedir.
13. Önceki istemlerden herhangi birine göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada sürfaktan polioksil 8 stearat (PEG 400 monostearat), polioksil 40 stearat (PEG 1750
- 15
- monostearat), polietilen glikol 12-hidroksistearat ve polietilen glikol 15 12-hidroksistearattan seçilmektedir.
14. İstem 1 ile 13'ten herhangi birine göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada sürfaktan bir polietilen glikol hidroksil stearattır.
- 20
15. İstem 14'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada sürfaktan polietilen glikol 12-hidroksistearattır.
16. İstem 14'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada sürfaktan polietilen glikol 15 12-hidroksistearattır.
- 25
17. İstem 4'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada bir veya birkaç dolgu maddesi soya proteini parçaları, mısır nişastası veya bunların bir karışımıdır.
18. İstem 5'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada bağlayıcı polivinilpirolidon, bir vinil asetat ve vinilpirolidon kopolimeri veya bir polietilen glikol veya bunların bir kombinasyonudur.
- 30

19. İstem 5'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada bağlayıcı polivinilpirolidon veya bir polietilen glikol veya bunların bir kombinasyonudur.
- 5 20. İstem 6'ya göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada çözücü bir sıvı polietilen glikol veya bir kaprilik/kaprik trigliserit veya bunların bir kombinasyonudur.
21. İstem 7'ye göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada nemlendirici gliserin, propilen glikol, setil alkol veya gliserol monostearattır.
- 10 22. İstem 7'ye göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada nemlendirici gliserindir.
23. İstem 12'ye göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada lezzetlendirici madde bir yapay et veya sığır eti aromasıdır.
- 15 24. İstem 1'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada bileşim:
- a) mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası, mısır gluten yemi ve soya proteini parçaları ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir dolgu maddesi;
- b) sıvı polietilen glikoller, propilen glikol, propilen karbonat, kaprilik/kaprik trigliseritler, kaprilik/kaprik/linoleik trigliseritler, kaprilik/kaprik/süksinik trigliseritler, propilen glikol dikaprilat/dikaprat, gliserol kaprilat/kaprat ve poliglikolize gliseritler ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir çözücü;
- 20 c) polivinilpirolidon, polietilen glikoller, vinil asetat ve vinilpirolidon kopolimerleri, patates nişastası ve mısır nişastası ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir bağlayıcı;
- 25 d) gliserol, propilen glikol, setil alkol, gliserin monostearat ve polietilen glikoller ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir nemlendirici; ve
- e) bir doğal veya yapay sığır eti veya et aroması içermektedir.
25. Önceki herhangi bir isteme göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada bileşim ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %20 konsantrasyonunda formülün (I) bir bileşiğini içermektedir.
- 30

26. İstem 24'e göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada:

a) dolgu maddesi mısır nişastası ve soya proteini parçalarının bir kombinasyonudur ve yaklaşık %30 ila yaklaşık %50'lik (w/w) bir konsantrasyonda bulunmaktadır;

b) çözücü sıvı polietilen glikol ve kaprilik/kaprik trigliseritlerin bir karışımıdır ve yaklaşık %5 ila yaklaşık %20 (w/w) konsantrasyonunda bulunmaktadır;

c) bağlayıcı polietilen glikol veya polivinilpirolidondur veya bunların bir kombinasyonudur ve yaklaşık %5 ila yaklaşık %15 (w/w) konsantrasyonunda bulunmaktadır;

d) nemlendirici gliserindir ve yaklaşık %5 ila yaklaşık %20'lik (w/w) bir konsantrasyonda bulunmaktadır;

e) sürfaktan polietilen glikol 12-hidroksistearattır ve yaklaşık %1 ila yaklaşık %5'lik (w/w) bir konsantrasyonda bulunmaktadır.

27. Önceki herhangi bir isteme göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada Formülün (I) bileşiği ağırlıkça yaklaşık %1 ila yaklaşık %5 konsantrasyonunda bulunmaktadır.

28. İstem 1-26'dan herhangi birine göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada Formülün (I) bileşiği ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %20 konsantrasyonunda bulunmaktadır.

29. İstem 1'e göre bir bileşim olup, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilmektedir:

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	2.2
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	26.5 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	31.0
yapay et aroması	Lezzetlendirici	5.1
yapay sığır eti aroması	Lezzetlendirici	7.1
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
PEG 400	Çözücü	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Gliserin	Nemlendirici	5.1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	3.2

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	1.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	46.5 (QS)
siğır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	7.0
PEG 400	Çözücü	15
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	7.0

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	1.875
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	46.1 (QS)

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	8.5
PEG 400	Çözücü	15.5
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	5.0

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	1.875
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	36.1 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	8.5
PEG 400	Çözücü	15.5
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	5.0
Kroskarmelloz sodyum	dağıtıcı	10.0

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	2.3
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	20.6 (QS)

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.5
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 400	Çözücü	7.2
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
Gliserin	Nemlendirici	8.6
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	3.1

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	2.3
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	20.0 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 400	Çözücü	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	3.2

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	16.6
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	32.5 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.4
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.6
PEG 400	Çözücü	7.8
PEG 4000	Bağlayıcı	6.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.7
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	4.7
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	ÇözücüYağlayıcı	4.9

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	26.9 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	23.4

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
PEG 400	Çözücü	6.8
PEG 4000	Bağlayıcı	5.8
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.8
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	6.3
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	5.2

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	41.6 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.9
Povidon K-30	Bağlayıcı	4.6
PEG 400	Çözücü	15.1
PEG 4000	Bağlayıcı	8.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.6
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	4.6

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	0.5
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	40.8 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.9
Povidon K-30	Bağlayıcı	5.7
PEG 400	Çözücü	11.4
PEG 4000	Bağlayıcı	5.7
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	2.7
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	2.7
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	5.4
Sodyum Nişasta glikolat	Ayrıştırılan	5.0

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.4
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	24.0 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.2
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.6
PEG 400	Çözücü	8.6
PEG 4000	Bağlayıcı	6.0

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.6
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	4.6
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	5.3
Gliserin	Nemlendirici	4.8

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	2.3
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	22.0 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	26.4
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	10.0
Yapay Toz Haline Getirilmiş Et Aroması	Lezzetlendirici	10.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.7
PEG 400	Çözücü	7.0
PEG 4000	Bağlayıcı	6.25
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Gliserin	Nemlendirici	7.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	3.0

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	15-25 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	15-25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
PEG 400	Çözücü	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3-5
Gliserin	Nemlendirici	2-5
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	12.6
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Çözücü	5.5
PEG 4000	Bağlayıcı	6.2
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Gliserin	Nemlendirici	7-8
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	2.0

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	(QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
PEG 400	Çözücü	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	1.0
Gliserin	Nemlendirici	3.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

;

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.2 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	20

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
PEG 400	Çözücü	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	1.0
Gliserin	Nemlendirici	4.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
ve		
Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	24.2 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	15
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
PEG 400	Çözücü	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Çözücü/Yağlayıcı	1.0
Gliserin	Nemlendirici	4.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

30. İstem 1 ila 28'den herhangi birine göre yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada izoksazolin aktif maddesi 4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamiddir.

5

31. İstem 1 ila 30'dan herhangi birine göre bir yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, bir hayvanda bir parazitik infestasyon ve/veya enfeksiyonun tedavi edilmesi veya önlenmesinde kullanmak içindir.

10

32. İstem 31'e göre kullanıma yönelik bir yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada parazitler pireler veya kenelerdir.

33. İstem 31'e göre kullanıma yönelik bir yumuşak çiğnenebilir veterinerliğe ait bileşim olup, burada parazit bir nematod, bir bağırsak kurdu, bir trematod veya bir filaryal parazittir.

15

20

25

30

TARİFNAME

SİSTEMİK OLARAK ETKİ EDEN AKTİF AJANLARI İÇEREN PARAZİTİSİDAL ORAL VETERİNERLİĞE AİT BİLEŞİMLER, BUNLARIN YÖNTEMLERİ VE KULLANIMLARI

5 Tanım

İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

10 Bu başvuru 6 Şubat 2012 tarihinde başvurusu yapılan U.S. Geçici Başvurusu 61/595,463'ten rüçhan hakkı talep etmektedir.

BULUŞUN ALANI

15 Mevcut buluş, hayvanlarda ektoparazitler ve/veya endoparazitlerin kontrol edilmesine yönelik en az bir sistemik olarak etki eden aktif ajanı içeren oral veteriner bileşimleri; bu bileşimlerin ektoparazitler ve/veya endoparazitleri kontrol etmek üzere kullanımı ve hayvanlarda parazitik enfeksiyonlar ve infestasyonların önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik yöntemleri sağlamaktadır.

BULUŞUN ARKA PLANI

20

Memelileri ve kuşları içeren hayvanlar sıklıkla parazit infestasyonlarına/enfeksiyonlarına duyarlıdır. Bu parazitler ektoparazitler veya endoparazitler olabilmektedir. Kediler ve köpekler gibi evcilleştirilmiş hayvanlar sıklıkla aşağıdaki ektoparazitlerden biri veya birkaçı ile infeste olabilmektedir:

25

- pireler (örneğin *Ctenocephalides* spp., örneğin *Ctenocephalides felis* ve benzeri);
- keneler (örneğin *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermasentor* spp., *Amblyoma* spp., *Haemaphysalis* spp. ve benzeri);
- maytlar (örneğin *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., *Cheyletiella* spp. ve benzeri);
- bitler (örneğin *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Linognathus* spp. ve benzeri);

30

- sivrisinekler (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. ve benzeri); ve
- sinekler (*Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp. ve benzeri).

Pireler, hem bunların hayvanın veya insanın sağlığını olumsuz etkilemesinden hem de büyük fizyolojik strese neden olmasından dolayı bir sorundur. Ayrıca pireler hayvanlara ve insanlara tenya (*Dipylidium caninum*) gibi patojenik ajanlar aktarılabilmektedir.

- 5 Benzer bir şekilde keneler de hayvanın veya insanın fiziksel ve/veya fizyolojik sağlığına zararlıdır. Ancak kenelere dair en ciddi sorun, bunların insanları ve hayvanları etkileyen patojenik ajanların vektörleri olmasıdır. Keneler ile aktarılabilen ana hastalıklar borelyoz (*Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu Lyme hastalığı), babeziyoz (veya *Babesia* spp.'nin neden olduğu piroplazmoz) ve riketsiyal hastalığı (örneğin Kayalık Dağlar Benekli Humması) içermektedir. Keneler aynı zamanda konakçıda
- 10 inflamasyon veya paralize neden olan toksinleri serbest bırakmaktadır. Sıklıkla bu toksinler konakçı için ölümcüldür.

- Hayvanlar ve insanlar ayrıca bağırsak kurtları (tenyalar), nematodlar (yuvarlak kurtlar) ve trematodlar (düz kurtlar veya emici kurtlar) olarak kategorize edilen parazitik kurtların neden olduğu
- 15 endoparazitik enfeksiyonlardan muzdariptir. Bu parazitler köpekler, kediler, domuzlar, koyunlar, atlar, sığırlar ve kümes hayvanları dahil olmak üzere evcil hayvanlardaki birçok patolojik duruma neden olmaktadır. Hayvanların ve insanların gastrointestinal yolunda meydana gelen nematod parazitleri diğerlerinin yanı sıra Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Toxocara, Toxascaris, Trichuris, Enterobius, Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Cooperia,
- 20 Oesophagostomum, Bunostomum, Strongylus, Cyathostomum ve Parascaris cinsine ait olanları içermektedir ve kan damarları veya diğer dokularda ve organlarda bulunanlar ise Onchocerca, Dirofilaria, Wuchereria ve ekstra intestinal aşamalarındaki Strongyloides, Toksacara ve Trichinella'yı içermektedir. Terapötik ajanlar hayvanlara birçok yol ile uygulanmaktadır.

- 25 Bu yollar örneğin, oral alım, topikal uygulama veya parenteral uygulamayı içermektedir. Hekim tarafınsan seçilen özel yol, farmasötik veya terapötik ajanın fizyokimyasal özellikleri, konakçının durumu ve maliyet gibi faktörlere bağlı olmaktadır. Belirli durumlarda veteriner ilaçlarını terapötik ajanın oral dağıtım için uygun bir katı veya sıvı matriks içine yerleştirilmesi ile oral olarak uygulamak uygundur ve etkilidir. Bu yöntemler çiğnenebilir ilaç dağıtım formülasyonlarını içermektedir. Oral
- 30 formülasyonların hayvanlara uygulanması ile bağlantılı sorun, terapötik ajanın sıklıkla hoş olmayan tat, aroma veya doku sağlamasıdır, bu ise hayvanların bileşimi reddetmesine neden olmaktadır. Bu ise, yutulması zor ve zahmetli olan bileşimler ile kötüleşmektedir.

Yumuşak çiğnenebilir bileşimler ("yumuşak çiğnemelikler") veya lezzetli çiğnenebilir tabletler formundaki oral veteriner bileşimler genellikle özellikle kediler ve köpekler olmak üzere belirli hayvanlara uygulama için uygundur ve bunlar veteriner ilacını bu hayvanlara etkili bir şekilde dozlamak üzere kullanılabilir. Ancak acı veya hoş olmayan bir tada sahip aktif ajanları içeren birçok oral formülasyon kediler ve köpekler tarafından hoş karşılanmamaktadır. Ayrıca, bir oral dozaj formundan bir aktif ajanın biyo-yararlanımı yeterli olmadığı veya değişken olduğunda hayvanın aktif bileşene gereken maruziyeti istenilen etkinliği sağlamak üzere yeterli olmayabilmektedir. Bunun gibi sorunlar sıklıkla düşük veya optimal altı etkinliğe ve parazit kontrolüne neden olmaktadır.

- 10 İlaç dağıtımına yönelik çiğnenebilir dozaj formları farmasötik teknoloji tarafından iyi bilinmektedir. Farmasötik endüstride çiğneme eyleminin temin edilebilir aktif ajanın yüzey alanını arttırdığı ve sindirim kanalı tarafından absorpsiyon oranını arttırabildiği bilinmektedir. Çiğnenebilir sistemler ayrıca, bir aktif bileşeni hem lokal etkiler hem de sistemik absorpsiyona yönelik ağız veya boğaz bölgelerine topikal olarak temin edilebilir hale getirmek istendiğinde avantajlıdır. Ayrıca çiğnenebilir dozaj formları, pediatrik ve geriatrik hastalarda ilaç uygulamasını kolaylaştırmak üzere kullanılmaktadır. Çiğnenebilir dozaj formlarının örnekleri U.S. Pat. No. 6,387,381; 4,284,652; 4,327,076; 4,935,243; 6,270,790; 6,060,078; 4,609,543; ve 5,753,255'te bulunabilmektedir.

- 20 Lezzetlilik ve "ağızdaki his", bir aktif farmasötik veya ilaç için bir dozaj formu veya matriksi sağlanmasında değerlendirilecek önemli karakteristiklerdir. Ne yazık ki birçok farmasötik ve diğer aktif bileşenler, bileşiğin kumluluğu veya tebeşirliliği veya bunların her ikisi nedeniyle acı veya diğer şekilde lezzetsiz tada veya kabul edilebilir olmayan ağızda hisse sahiptir. Bu karakteristikler, hoş olmayan tat ve/veya ağızdaki hissin kullanıcı tarafından kabulünü elde etmeyi daha az muhtemel hale getirmesinden dolayı bu tür aktif bileşenleri çiğnenebilir dozaj formları için tekniğin bilinen durumuna dahil etmeyi zor hale getirmektedir. Tedavi edilen hayvan için lezzetli olmayan oral veteriner dozaj formları, ilacın hayvan tarafından düşük kabulüne ve düşük seviyede uyuma neden olmaktadır. Dolayısıyla lezzetli olan ve tedavi edilen hayvanlar tarafından iyi kabul edilen gelişmiş oral veteriner dozaj formlarına yönelik bir ihtiyaç vardır.

- 30 Özellikle yumuşak çiğnenebilir bileşimler olmak üzere oral veteriner bileşimlere dair bir diğer sorun, hayvan tarafından sindirilmesinin ardından bileşimden aktif ajanın salınması ve çözünmesinin değişken ve eksik olabilmesidir. Bu ise, hayvanın sindirim kanalından absorbe edilen ilaç miktarında değişkenliğe neden olmaktadır.

US Patent No. 7,955,632 farmasötik olarak kabul edilebilir aktif bileşiklerin bir hayvana dağıtımına ve bunun yapılmasına yönelik proseslere yönelik lezzetli, yenilebilir, yumuşak çiğnenebilir ilacı açıklamaktadır.

- 5 Cleverly et al.'e ait US 2004/0037869 A1 ve WO 2004/016252, en az bir farmasötik aktif ajanı içeren ve hayvan ürünleri içermeyen çiğnenebilir veterinerlik formülasyonları ve tabletleri dahil olmak üzere veteriner formülasyonlarını içeren hayvan dışı ürünü açıklanmaktadır.

- 10 Cleverly et al.'e ait US 2004/0151759 A1 ve WO 2005/062782, a) en az bir nodulisporamid veya bir nodulisporik asit derivativesi; veya b) i) en az bir avermektin veya milbemisinden derivativesi ve ii) prazikuantel veya pirantelden en az birini içeren bir kombinasyonu içeren veteriner formülasyonları içeren hayvan dışı ürünü açıklamaktadır.

- 15 Heckerroth et al.'e ait WO 2009/02451A2 ve US 2011/0059988 , hayvanlarda parazitlerin kontrolüne yönelik izoksazolin aktif ajanlarını içeren çeşitli parazitisidal bileşimleri açıklamaktadır. Bileşimler oral uygulamaya yönelik bileşimleri içermektedir.

- 20 Klasik olarak veteriner formülasyonlarında lezzetlilik hayvansal kaynaklardan derivate edilen hayvansal yan ürünlerin veya aromaların formülasyona eklenmesi ile elde edilmiştir. Örneğin tavuk tozu, karaciğer tozu, sığır eti, jambon, balık veya ham deri kökenli ürünleri çiğnemelik ürünü köpek için daha etkileyici ve lezzetli hale getirmek üzere köpek çiğnemelik ürünlerine eklemek yaygındır. Bakınız, örneğin U.S. Patent 6,086,940; U.S. Patent 6,093,441; U.S. Patent 6,159,516; U.S. Patent 6,110,521; U.S. Patent 5,827,565; U.S. Patent 6,093,427, tamamı Axelrod et al.'e aittir.

- 25 Yukarıdaki belgelerde parazitisidal aktif ajanları içeren bileşimlere rağmen tedavi edilen hayvan tarafından iyi kabul edilen lezzetli, oral veteriner bileşimlerine ve endoparazitlere ve/veya ektoparazitlere karşı hayvanları korumak üzere gelişmiş etkinlik süresi, biyo-yararlanım ve kapsam spektrumuna sahip yöntemlere yönelik bir ihtiyaç vardır. Optimal bileşimler lezzetli olmalıdır ve hayvanlar tarafından iyi kabul edilmelidir, iyi oral biyoyararlanım sağlamaktadır, harici ve/veya dahili parazitlere karşı etkili olmalıdır, hızlı aktivite başlangıcına sahip olmalıdır, uzun bir aktivite süresine sahip olmalıdır ve hayvan alıcılar ve/veya bunların insan sahipleri için güvenli olmalıdır. Bu buluş bu
- 30 ihtiyaca hitap etmektedir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Mevcut buluş ekli istemlerde açıklanmaktadır. Mevcut buluş, en az bir sistemik olarak etki eden parazitisidal aktif ajan içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri ve sıcakkanlı hayvanlar ve kuşlarda harici ve/veya dahili parazitleri kontrol etmek üzere bunların kullanımına yöneliktir. Bu buluşa göre bu oral bileşimlerin şaşırtıcı bir şekilde bilinen oral veteriner bileşimleri ile eşleşmeyen bir şekilde uzatılmış bir zaman periyodu boyunca parazitlere karşı mükemmel koruma sağlamak üzere yeterli plazma seviyeleri ile sonuçlanan aktif ajanın istisnai olarak yüksek biyo-yararlanımını sağladığı keşfedilmiştir. Buluşun oral bileşimleri istisnai olarak lezzetlidir ve parazitlere karşı mükemmel koruma sağlarken sıcak kanlı hayvanlara ve kuşlara yönelik istenilen güvenlik profillerini sağlamaktadır. Ek olarak, buluş niteliğindeki bileşimlerin tek bir uygulamasının genel olarak hızlı bir aktivite başlangıcı ile bir veya birkaç ektoparazit ve/veya endoparazite karşı güçlü aktivite sağladığı ve aynı zamanda uzun süreli etkinlik sağladığı keşfedilmiştir.

Buluşun veteriner bileşimleri, avantajlı bir şekilde kediler ve köpekler dahil olmak üzere hayvanlar için lezzetli olan yumuşak çiğnenebilir formülasyonlar formundadır. Ayrıca bir çiğnenebilir tablet formunda oral veteriner bileşimler açıklanmaktadır.

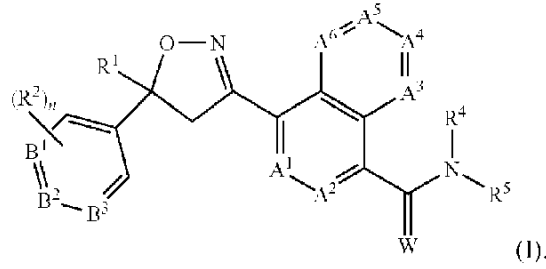
Buluş, bu konakçıları bu tür hayvanlarda karşılaşılan parazitlerden kurtarma amacı ile çiftlik hayvanı ve evcil hayvan dahil olmak üzere hayvanların (vahşi veya evcilleştirilmiş) parazitik enfeksiyonları ve infestasyonlarının tedavisine ve/veya profilaksisine yönelik yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimlerinin kullanımını içermektedir. Buluş niteliğindeki oral bileşimlerden faydalanabilen hayvanlar, diğerlerinin yanı sıra bunlarla sınırlı olmamak üzere kediler, köpekler, atlar, tavuklar, koyunlar, keçiler, domuzlar, hindiler ve sığırları içermektedir.

Ayrıca en az bir sistemik olarak etki eden parazitisiti içeren buluşun bir bileşiminin etkili bir miktarının hayvana uygulanmasını içeren hayvanlarda parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik yöntemler açıklanmaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde burada açıklanan buluş niteliğindeki bileşimlerin ve formülasyonların teknikte bilinen oral veteriner bileşimlere kıyasla daha uzun bir sürede ve daha hızlı bir şekilde zararlı ektoparazitler ve/veya endoparazitlere karşı üstün geniş spektrumlu etkinlik sergilediği bulunmuştur.

Bir düzenlemede buluş, a) burada tanımlandığı üzere en az bir izoksazolin aktif ajan; ve b) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcının etkili miktarlarını içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimlerini sağlamaktadır, burada farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı bir veya birkaç sürfaktanı

içermektedir, burada sürfaktan bir polietilen glikol stereat ve bir polietilen glikol hidroksil stereattan seçilmektedir.

İzoksazolin aktif ajanı aşağıdaki formüle (I) sahiptir, burada değişkenler A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, B¹, B², B³,
5 R¹, R², R⁴, R⁵, W ve burada tanımlandığı gibidir.



Ayrıca, burada açıklanan formülün (II), (III) veya (IV) bir izoksazolin bileşiğini içeren bileşimler
10 açıklanmaktadır.

Bir düzenlemede buluş formülün (I) bir izoksazolin aktif ajanını içeren yumuşak çiğnenebilir
bileşimleri sağlamaktadır, burada W O'dur, R¹ CF₃'tür, B² CH'dir, B¹ C-Cl'dir, B³ C-CF₃'tür her bir A¹, A²,
A³, A⁴, A⁵ ve A⁶ CH'dir; R⁴ H'dir ve R⁵ -CH₂C(O)NHCH₂CF₃'tür. Bazı düzenlemelerde yumuşak
15 çiğnenebilir veteriner bileşimleri ve yöntemleri izoksazolin aktif ajanı olarak 4-[5-[3-kloro-5-
(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-
trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamid (Bileşik A) içermektedir.

Ayrıca, aşağıda açıklanan bir izoksazolin Bileşik B veya Bileşik 1.001-1.025 veya Bileşik 2.001-2.018'i
20 içeren bileşimler açıklanmaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun bileşimleri bir veya birkaç ek aktif
ajan ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanını içerebilmektedir. Bir düzenlemede
bileşim, bunlarla sınırlı olmamak üzere bir avermektin veya milbemisin bileşiği dahil olmak üzere en
az bir makrosiklik lakton aktif ajanı ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanını
içerebilmektedir. Bazı düzenlemelerde avermektin veya milbemisin aktif ajanı eprinomektin,
25 ivermektin, selamektin, abamektin, emamektin, latidektin, lepimektin, milbemektin, milbemisin D,
milbemisin oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonudur.

Bir düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimler bir veya birkaç dolgu maddesi, bir veya
birkaç lezzetlendirici ajan, bir veya birkaç bağlayıcı, bir veya birkaç solvent, bir veya birkaç sürfaktan,
30 bir veya birkaç nemlendirici ve isteğe bağlı olarak bir antioksidan veya bir koruyucuyu içermektedir.

Buluşun bir amacı, buluş içerisine herhangi bir daha önceden bilinen ürünü, ürünü oluşturma prosesini ve başvuru sahiplerinin bu hakkı saklı tutacağı ve böylelikle herhangi bir daha önceden bilinen ürünün, prosesin veya yöntemin bir feragatını açıklayacağı şekilde dahil etmemektir. Ayrıca buluşun herhangi bir ürün veya ürünü oluşturma prosesi veya ürünü kullanma yöntemini buluş kapsamında içermeyi amaçlamadığı belirtilmektedir, bu ise USPTO (35 U.S.C. §112, birinci paragraf) veya EPO (EPC'ye ait Madde 83) yazılı açıklaması ve yetkilendirme gereksinimlerini karşılamamaktadır, böylece başvuru sahipleri bu hakkı saklı tutmaktadır ve böylelikle herhangi bir daha önceden bilinen ürünün, prosesin veya yöntemin bir feragatını açıklamaktadır.

10 Bu ve diğer düzenlemeler, aşağıdaki Detaylı Açıklama'da açıklanmaktadır veya buradan anlaşılmaktadır veya burada içerilmektedir.

ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

15 Örnek yoluyla verilen, ancak yalnızca açıklanan spesifik düzenlemeler ile sınırlanması amaçlanmayan aşağıdaki detaylı açıklama, ekli şekiller ile birlikte en iyi şekilde anlaşılabilir, burada:

Şekil 1 25° ve %60 bağıl nemde (RH) tutulan yaklaşık %2.3 (w/w) Bileşik A içeren 2 gram boyutunda buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin ortalama çözünmesini gösteren bir çizelgedir.

20 Şekil 2, 40° ve %75 bağıl nemde (RH) tutulan yaklaşık %2.3 (w/w) Bileşik A içeren 2 gram boyutunda buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin ortalama çözünmesini gösteren bir çizelgedir.

25 Şekil 3, 25° ve %60 bağıl nemde (RH) tutulan yaklaşık %2.3 (w/w) Bileşik A içeren 4 gram boyutunda buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin ortalama çözünmesini gösteren bir çizelgedir.

Şekil 4, 40° ve %75 bağıl nemde (RH) tutulan yaklaşık %2.3 (w/w) Bileşik A içeren 4 gram boyutunda buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin ortalama çözünmesini gösteren bir çizelgedir.

30 Şekil 5 bir polietilenglikol/alkol bazlı solüsyon içinde Bileşik A uygulamasına kıyasla 20 mg/kg ve 40 mg/kg dozlarında yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin uygulamasının ardından zaman içinde köpeklerdeki Bileşik A plazma konsantrasyonunu göstermektedir.

DETAYLI AÇIKLAMA

Mevcut buluş, oral veteriner bileşimleri, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte en az bir sistemik olarak etki eden parazitisit içeren yeni ve buluş niteliğindeki oral veteriner bileşimleri sağlamaktadır.

Veteriner bileşimleri bir yumuşak çiğnenebilir bileşim formundadır. Buluşun bileşimlerinden her biri, hayvan için lezzetlidir ve bileşimin hayvana kolay uygulamasını sağlamaktadır. Bu bileşimler, aynı zamanda hızlı bir aktivite başlangıcı sağlarken uzatılmış bir zaman periyodu boyunca parazitlere karşı hayvanların şaşırtıcı bir şekilde etkili korumasını sağlamaktadır. Buluşun bileşimlerinin şaşırtıcı bir şekilde hayvanın kan akışına aktif ajanın hızlı absorpsiyonuna sahip istisnai olarak yüksek biyo-yararlanıma sahip olduğu bulunmuştur. Bileşimlerin istisnai biyo-yararlanımı, aktif ajan özellikleri ile birlikte bileşimlerin aktif olmayan bileşenlerinin kombinasyonunun bir sonucudur. Buluşun bir düzenlemesinde aktif ajanın vücutta intrinsik yarılanma ömrü ve gücü ile birlikte oral veteriner bileşimlerinin bir izoksazolin aktif bileşeninin istisnai olarak yüksek biyo-yararlanımı, bir oral dozaj formundan ektoparazitlere karşı paralel olmayan, uzun süreli etkinlik sağlamaktadır. Bu etkili oldukça şaşırtıcı ve beklenmediktir.

Burada ayrıca hayvana bir oral veteriner bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren hayvanların parazitik enfeksiyonları ve infestasyonlarının tedavisine ve/veya profilaksisine yönelik yöntemler açıklanmaktadır. Buluş ayrıca, hayvanlarda parazitik enfeksiyonların ve/veya infestasyonların tedavisine ve/veya profilaksisine yönelik bir ilacın üretiminde ve parazitik enfeksiyonların ve/veya infestasyonların tedavisinde ve/veya profilaksisinde buluş niteliğinde bileşimlerin kullanımı sağlamaktadır.

Buluşun oral veteriner bileşimleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere yumuşak çiğnenebilir bileşimleri içermektedir. Burada aşağıdaki özelliklerden en az biri açıklanmaktadır:

(a) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte en az bir izoksazolin aktif ajanının etkili bir miktarını içeren parazitlere karşı üstün etkinlik sağlayan yumuşak çiğnenebilir ve çiğnenebilir tablet bileşimler dahil olmak üzere lezzetli oral veteriner bileşimleri;

(b) izoksazolin aktif ajanının biyo-yararlanımı ve şaşırtıcı bir şekilde yüksek plazma konsantrasyonlarını sağlayan en az bir izoksazolin aktif ajanın formül (I), formül (II), formül (III) veya formül (IV) etkili bir miktarını içeren lezzetli oral veteriner bileşimleri;

- (c) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte burada açıklanan formülün (I), formülün (II), formülün (III) veya formülün (IV) en az bir izoksazolin bileşiğinin etkili bir miktarını içeren üstün hızlı etki eden etkinlik sergileyen lezzetli oral veteriner bileşimleri;
- 5 (d) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte burada açıklanan en az bir izoksazolin Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001-1.025 veya Bileşik 2.001-2.018'in etkili bir miktarını içeren bir üstün hızlı etkili ve uzun süreli etkinlik sergileyen lezzetli oral veteriner bileşimleri;
- 10 (e) bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid, bir veya birkaç arilpirazol veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanının etkili bir miktarını içeren lezzetli oral veteriner bileşimleri;
- 15 (f) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajan ile kombinasyon halinde burada açıklanan en az bir izoksazolin Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001-1.025 veya Bileşik 2.001-2.018'in etkili bir miktarını içeren bir üstün hızlı etkili ve uzun süreli etkinlik sergileyen lezzetli oral veteriner bileşimleri;
- 20 (g) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte dahili parazitlere karşı aktif olan en az bir sistemik olarak etki eden aktif parazitisitin etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir ve çiğnenebilir tablet bileşimler dahil olmak üzere lezzetli oral veteriner bileşimleri.
- (h) bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen dahili parazitlere karşı aktif olan en az bir sistemik olarak etki eden aktif parazitisitin etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir ve çiğnenebilir tablet bileşimler dahil olmak üzere lezzetli oral veteriner bileşimleri;
- 25 (i) bir hayvanda bir parazitik enfeksiyon veya infestasyonun tedavisinde veya profilaksisinde kullanıma yönelik formüllerin (I), (II), (III) veya formülün (IV) bir izoksazolin aktif ajanını içeren bir çiğnenebilir oral bileşim;
- 30 (j) bir hayvanda bir parazitik enfeksiyon veya infestasyonun tedavisinde veya profilaksisinde kullanıma yönelik bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif
- 35

ajanı ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen dahlii parazitlere karşı aktif olan en az bir sistemik olarak etki eden aktif ajanın etkili bir miktarını içeren bir çiğnenebilir oral bileşim;

(k) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte en az bir izoksazolin bileşiğini içeren buluşun bir oral veteriner bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir hayvanda parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik yöntemler;

(l) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte tek başına veya bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid, bir veya birkaç arilpirazol veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde formülün (I), formülün (II), formülün (III) veya formülün (IV) en az bir izoksazolinini içeren buluşun bir oral veteriner bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir hayvanda parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik yöntemler;

(m) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı ile kombinasyon halinde burada açıklanan en az bir izoksazolin Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001-1.025 veya Bileşik 2.001-2.018'i içeren buluşun bir oral veteriner bileşiminin etkili bir miktarının bir hayvana uygulanmasını içeren bir hayvanda parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik yöntemler;

(n) farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte tek başına veya bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid, bir veya birkaç arilpirazol veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001-1.025 veya Bileşik 2.001-2.018'i içeren buluşun bir oral veteriner bileşiminin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir hayvanda parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik yöntemler;

(o) bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonundan

oluşan gruptan seçilen dahili parazitlere karşı aktif olan en az bir sistemik olarak aktif parazitisit aktif ajanının etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir ve çiğnenebilir tablet bileşimler olmak üzere bir oral veteriner bileşimlerin etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir hayvandaki endoparazitik enfeksiyonların tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik yöntemler;

(p) hayvan parazitlerinin önlenmesinde ve tedavisinde farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte tek başına veya bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, a benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid, bir veya birkaç arilpirazol veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde formülün (I), formülün (II), formülün (III) veya formülün (IV) en az bir izoksazolin bileşiğini içeren buluşun oral veteriner bileşimlerinin kullanımı;

(q) bir hayvanda bir parazitik infestasyon veya enfeksiyonun tedavisinde ve/veya önlenmesinde farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte tek başına veya bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid, bir veya birkaç arilpirazol veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001 ila 1.025 veya Bileşik 2.001 ila 2.018'den en az birini içeren buluşun oral veteriner bileşimlerinin kullanımı;

(r) bir hayvanda bir parazitik infestasyon veya enfeksiyonun tedavisine ve/veya önlenmesine yönelik bir çiğnenebilir oral veteriner bileşimin hazırlanışında formüllerin (I), (II), (III) veya (IV) bir izoksazolin aktif ajanının kullanımı;

(s) bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun tedavisinde ve/veya önlenmesinde farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile birlikte bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen dahili parazitlere karşı aktif olan en az bir sistemik olarak etki eden aktif ajanı içeren buluşun oral veteriner bileşimlerinin kullanımı; ve

(t) bir hayvanda bir parazitik enfeksiyonun veya infestasyonun tedavisine yönelik bir çiğnenebilir oral veteriner bileşimin hazırlanışında bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya

birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonundan oluşan gruptan seçilen dahili parazitlere karşı aktif olan en az bir sistemik olarak etki eden aktif parazitisitinin aktif ajanının kullanımı.

5

Buluştaki ve istemlerde "içermektedir," "içeren," "içermiş" ve "sahip" ve benzeri gibi terimler, U.S. Patent yasasında bunlara atfedilen anlama sahip olabilmektedir ve "ihativa etmektedir," "ihativa eden," ve benzeri anlamına gelebilmektedir; "esas olarak bunlardan oluşan" veya "esas olarak bunlardan oluşmaktadır" da benzer bir şekilde U.S. patent yasasında bunlara atfedilen anlama sahip olabilmektedir ve terim açık uçludur ve bahsedilenlerin temel veya yeni karakteristikleri bahsedilenden daha fazlasının varlığı ile değişmediği müddetçe bahsedilenden daha fazlasının varlığına olanak sağlamaktadır, ancak önceki teknik düzenlemelerini hariç tutmaktadır.

10

Tanımlar

15

Burada kullanılan terimler, aksi belirtilmedikçe teknikteki yaygın anlamlarına sahiptir. Formülün (I) değişkenlerinin tanımında bahsedilen organik kısımlar - halojen terimi gibi - ayrı grup elemanlarının ayrı listelemesine yönelik kolektif terimlerdir. C_n-C_m ön eki, her bir durumda gruptaki olası karbon atomu sayısını belirtmektedir.

20

"Hayvan" terimi burada tüm memelileri, kuşları ve balıkları içeren şekilde kullanılmaktadır ve ayrıca tüm omurgalı hayvanları içermektedir. Hayvanlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere kediler, köpekler, sığırlar, tavuklar, hindiler, geyikler, keçiler, atlar, lamalar, domuzlar, koyunlar, tıbet sığırları, kemirgenler ve kuşları içermektedir. Bu ayrıca, embriyonik ve fetal aşamalar dahil olmak üzere tüm gelişim aşamalarındaki ayrı bir hayvanı içermektedir. Bazı düzenlemelerde hayvan bir insan dışı hayvan olacaktır.

25

Burada kullanıldığı üzere "etkili miktar" terimi, buradaki örneklerde açıklandığı ve/veya teknikte bilinen yöntemler ile ölçüldüğü üzere hayvana bileşimin uygulanmasının ardından hedef parazitlere istenilen biyolojik yanıt sağlamak üzere yeterli olan bileşimdeki aktif ajan konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bazı düzenlemelerde bileşimdeki aktif ajanın bir "etkili miktarı", bir tedavi edilmemiş kontrole kıyasla hedef parazitin en az %70'inin bir etkinliğini sağlayacaktır. Diğer düzenlemelerde aktif ajanın "bir etkili miktarı", tedavi edilmemiş kontrollere kıyasla en az %80'lik veya en az %85'lik bir etkinlik sağlayacaktır. Daha tipik olarak aktif ajanın "bir etkili miktarı" hedef parazite karşı en az %90, en az %93, en az %95 veya en az %97'lik bir etkinlik sağlayacaktır. *Dirofilaria immitis*'in

30

önlenmesini içeren belirli düzenlemelerde "etkili miktar" terimi %100 kadar yüksek etkinlik sağlayabilmektedir.

5 Burada kullanıldığı üzere "sistemik olarak etki eden" veya "sistemik olarak aktif" terimleri, aktif bileşiklerin oral olarak uygulandığında aktif olduğunu ve tedavi edilen hayvan plazması ve/veya dokuları yoluyla dağıtılabileceğini ve bir kan unu alındığında veya parazit aktif ajana temas ettiğinde parazit üzerinde etki edebildiğini ifade ettiği anlaşılabacaktır.

10 Burada kullanıldığı üzere "nişastalı bileşenler" teriminin nişasta ve/veya nişasta benzeri materyalin bir preponderansını içeren gıda maddelerini ifade etmektedir. Nişastalı bileşenlerin örnekleri tahıl taneleri ve unları veya mısır, yulaf, buğday, süpürge darısı, arpa, pirinç gibi tahıl tanelerinin öğütülmesi üzerine elde edilen unlar ve buğday yemi unu, buğday kepekli unu, karışık yem, buğday ince kepekleri, buğday bonkalite unu, yulaf kırmaları, mısır lapası yemi ve bu tür diğer materyaller gibi bu tahıl tanelerinin çeşitli öğütme yan ürünleridir. Nişastalı bileşen kaynakları olarak ayrıca 15 patatesler, tapyoka ve benzeri gibi yumrulu gıda ürünleri içerilmektedir.

Burada kullanıldığı üzere "lezzetli" terimi, herhangi bir kaplama olmaksızın veya sınırlı kaplama ile köpekler tarafından kolay bir şekilde kabul edilebilen bir oral veteriner bileşimi ifade etmektedir. Lezzetli bileşimler, bileşimin manuel uygulaması olmaksızın köpeklerin en az %75'i tarafından 20 tüketilen bileşimlerdir.

"Alkil" terimi, 1 ila 20 atoma sahip olanlar dahil olmak üzere doymuş, düz, dallanmış, siklik, primer, sekonder veya tersiyer hidrokarbonları belirtmektedir. Bazı düzenlemelerde, alkil grupları C_1 - C_{12} , C_1 - C_{10} , C_1 - C_8 , C_1 - C_6 veya C_1 - C_4 alkil gruplarını içerecektir. C_1 - C_{10} alkil örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak 25 üzere metil, etil, propil, 1-metiletil, bütül, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbütül, 2-metilbütül, 3-metilbütül, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, heksil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbütül, 1,2-dimetilbütül, 1,3-dimetilbütül, 2,2-dimetilbütül, 2,3-dimetilbütül, 3,3-dimetilbütül, 1-etilbütül, 2-etilbütül, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil, heptil, oktil, 2- 30 etilheksil, nonil ve desil ve bunların izomerlerini içermektedir. C_1 - C_4 -alkil örneğin metil, etil, propil, 1-metiletil, bütül, 1-metilpropil, 2-metilpropil veya 1,1-dimetiletili ifade etmektedir.

Alkil tarafından içerilen siklik alkil grupları veya "sikloalkil", tekli veya çoklu yoğunlaştırılmış halkalara sahip 3 ila 10 karbon atomuna sahip olanları içermektedir. Bazı düzenlemelerde, sikloalkil grupları C_4 - 35 C_7 veya C_3 - C_4 siklik alkil gruplarını içermektedir. Sınırlayıcı olmayan sikloalkil grupları örnekleri

adamantil, siklopropil, siklobütil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil, siklooktil ve benzerini içermektedir.

Burada açıklanan alkil grupları, süstitüe edilmemiştir veya alkil, halo, haloalkil, hidroksil, karboksil, asil, asiloksi, amino, alkil- veya dialkilamino, amido, arilamino, alkoksi, ariloksi, nitro, siyano, azido, tiyol, imino, sülfonik asit, sülfat, sülfonil, sülfanil, sülfenil, sülfamonil, ester, fosfonil, fosfinil, fosforil, fosfin, tiyoester, tiyoeter, asit halojenür, anhidrid, oksim, hidrazin, karbamat, fosfonik asit, fosfat, fosfonattan seçilen bir veya birkaç kısım veya buluşun bileşiklerinin biyolojik aktivitesini inhibe etmeyen herhangi bir diğer canlı fonksiyonel grup ile örneğin Greene, et al., Protective Grup in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999'da öğretildiği gibi teknikte uzman kişilerce bilindiği üzere gerekli olduğu şekilde korunmasız veya korumalı olarak süstitüe edilmiştir.

"Alkilsikloalkil," "sikloalkilalkil," "alkilamino," veya "dialkilamino" gibi "alkil" terimini içeren terimlerin diğer fonksiyonel gruba bağlı yukarıda tanımlandığı üzere bir alkil grubu içerdiği anlaşılacaktır, burada grup teknikte uzman kişilerce anlaşıldığı gibi listelenen son grup yoluyla bileşiğe bağlanmaktadır.

"Alkenil" terimi, en az bir karbon-karbon çift bağına sahip düz ve dallanmış karbon zincirlerini belirtmektedir. Bazı düzenlemelerde alkenil grupları C_2 - C_{20} alkenil gruplarını içerebilmektedir. Diğer düzenlemelerde alkenil C_2 - C_{12} , C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 veya C_2 - C_4 alkenil gruplarını içermektedir. Bir alkenil düzenlemesinde çift bağların sayısı 1-3'tür, bir diğer alkenil düzenlemesinde çift bağların sayısı bir veya ikidir. Diğer karbon-karbon çift bağı ve karbon sayısı aralıkları, molekül üzerindeki alkenil kısmının konumuna bağlı olarak değerlendirilmektedir. " C_2 - C_{10} -alkenil" grupları, grupta birden fazla çift bağ içerebilmektedir. Örnekler, bunlarla sınırlı olmamak üzere etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-metil-etenil, 1-bütenil, 2-bütenil, 3-bütenil, 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-bütenil, 2-metil-1-bütenil, 3-metil-1-bütenil, 1-metil-2-bütenil, 2-metil-2-bütenil, 3-metil-2-bütenil, 1-metil-3-bütenil, 2-metil-3-bütenil, 3-metil-3-bütenil, 1,1-dimetil-2-propenil, 1,2-dimetil-1-propenil, 1,2-dimetil-2-propenil, 1-etil-1-propenil, 1-etil-2-propenil, 1-hekzenil, 2-hekzenil, 3-hekzenil, 4-hekzenil, 5-hekzenil, 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-bütenil, 1,1-dimetil-3-bütenil, 1,2-dimetil-1-bütenil, 1,2-dimetil-2-bütenil, 1,2-dimetil-3-bütenil, 1,3-dimetil-1-bütenil, 1,3-dimetil-2-bütenil, 1,3-dimetil-3-bütenil, 2,2-dimetil-3-bütenil, 2,3-dimetil-1-bütenil, 2,3-dimetil-2-bütenil, 2,3-dimetil-3-bütenil, 3,3-dimetil-1-bütenil, 3,3-dimetil-2-bütenil, 1-etil-1-bütenil, 1-etil-2-bütenil, 1-etil-3-bütenil, 2-etil-1-bütenil, 2-etil-2-bütenil, 2-

etil-3-bütenil, 1,1,2-trimetil-2-propenil, 1-etil-1-metil-2-propenil, 1-etil-2-metil-1-propenil ve 1-etil-2-metil-2-propenili içermektedir.

5 "Alkinil", en az bir karbon-karbon üçlü bağına sahip düz ve dallanmış karbon zincirlerini belirtmektedir. Bir alkinil düzenlemesinde üçlü bağların sayısı 1-3'tür, bir diğer alkinil düzenlemesinde üçlü bağların sayısı bir veya ikidir. Bazı düzenlemelerde alkinil grupları C_2-C_{20} alkinil gruplarını içermektedir. Diğer düzenlemelerde alkinil grupları C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 veya C_2-C_4 alkinil gruplarını içerebilmektedir. Diğer karbon-karbon üçlü bağı ve karbon sayısı aralıkları, molekül üzerindeki alkenil kısmının konumuna bağlı olarak değerlendirilmektedir. Örneğin burada kullanıldığı
10 üzere " C_2-C_{10} -alkinil" terimi 2 ila 10 karbon atomuna sahip ve etinil, prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, n-büt-1-in-1-il, n-büt-1-in-3-il, n-büt-1-in-4-il, n-büt-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-metilbüt-1-in-3-il, 3-metilbüt-1-in-4-il, n-hekz-1-in-1-il, n-hekz-1-in-3-il, n-hekz-1-in-4-il, n-hekz-1-in-5-il, n-hekz-1-in-6-il, n-hekz-2-in-1-il, n-hekz-2-in-4-il, n-hekz-2-in-5-il, n-hekz-2-in-6-il, n-hekz-3-in-1-il, n-hekz-3-in-2-il, 3-
15 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 veya 4-metilpent-2-in-5-il ve benzeri gibi en az bir üçlü bağı içeren bir düz zincirli veya dallanmış, doymamış hidrokarbon grubunu belirtmektedir.

"Haloalkil" terimi, bir veya birkaç halojen atomu ile süstitüe edilmiş burada tanımlandığı gibi bir alkil
20 grubunu belirtmektedir. Örneğin C_1-C_4 -haloalkil, bunlarla sınırlı olmamak üzere klorometil, bromometil, diklorometil, triklorometil, florometil, diflorometil, triflorometil, kloroflorometil, dikloroflorometil, klorodiflorometil, 1-kloroetil, 1-bromoetil, 1-floroetil, 2-floroetil, 2,2-difloroetil, 2,2,2-trifloroetil, 2-kloro-2-floroetil, 2-kloro-2,2-difloroetil, 2,2-dikloro-2-floroetil, 2,2,2-trikloroetil, pentafloroetil ve benzerini içermektedir.

25 "Haloalkenil" terimi, bir veya birkaç halojen atomu ile süstitüe edilmiş burada tanımlandığı gibi bir alkenil grubunu belirtmektedir.

30 "Haloalkinil" terimi, bir veya birkaç halojen atomu ile süstitüe edilmiş burada tanımlandığı gibi bir alkinil grubunu belirtmektedir.

"Alkoks" alkil-O-'yu belirtmektedir, burada alkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Benzer bir şekilde "alkeniloksi," "alkiniloksi," "haloalkoksi," "haloalkeniloksi," "haloalkiniloksi," "sikloalkoksi," "sikloalkeniloksi," "halosikloalkoksi," ve "halosikloalkeniloksi" terimleri, sırasıyla alkenil-O-, alkinil-O-,
35 haloalkil-O-, haloalkenil-O-, haloalkinil-O-, sikloalkil-O-, sikloalkenil-O-, halosikloalkil-O- ve

halosikloalkenil-O- gruplarını belirtmektedir, burada alkenil, alkinil, haloalkil, haloalkenil, haloalkinil, sikloalkil, sikloalkenil, halosikloalkil ve halosikloalkenil yukarıda tanımlandığı gibidir. C₁-C₆-alkoksi örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere metoksi, etoksi, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-bütoksi, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoksi, 1-metilbütoksi, 2-metilbütoksi, 3-metilbütoksi, 1,1-dimetilpropoksi, 1,2-dimetilpropoksi, 2,2-dimetil-propoksi, 1-etilpropoksi, n-hekzoksi, 1-metilpentoksi, 2-metilpentoksi, 3-metilpentoksi, 4-metilpentoksi, 1,1-dimetilbütoksi, 1,2-dimetilbütoksi, 1,3-dimetilbütoksi, 2,2-dimetilbütoksi, 2,3-dimetilbütoksi, 3,3-dimetilbütoksi, 1-etilbütoksi, 2-etilbütoksi, 1,1,2-trimetilpropoksi, 1,2,2-trimetilpropoksi, 1-etil-1-metilpropoksi, 1-etil-2-metilpropoksi ve benzerini içermektedir.

10

"Alkiltiyo" terimi alkil-S-'yi belirtmektedir, burada alkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Benzer bir şekilde "haloalkiltiyo," "sikloalkiltiyo," ve benzeri terimleri, haloalkil-S- ve sikloalkil-S-'yi belirtmektedir, burada haloalkil ve sikloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir.

15 "Alkilsülfinil" terimi alkil-S(O)-'yu belirtmektedir, burada alkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Benzer bir şekilde "haloalkilsülfinil" terimi haloalkil-S(O)-'yu belirtmektedir, burada haloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir.

20 "Alkilsülfonil" terimi alkil-S(O)₂-'yi belirtmektedir, burada alkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Benzer bir şekilde "haloalkilsülfonil" terimi haloalkil-S(O)₂-'yi belirtmektedir, burada haloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir.

Alkilamino ve dialkilamino terimi alkil-NH- ve (alkil)₂N-'yi belirtmektedir, burada alkil yukarıda tanımlandığı gibidir. Benzer bir şekilde "haloalkilamino" terimi haloalkil-NH-'yi belirtmektedir, burada haloalkil yukarıda tanımlandığı gibidir.

25

"Alkilkarbonil," "alkoksikarbonil," "alkilaminokarbonil," ve "dialkilaminokarbonil" terimleri alkil-C(O)-, alkoksi-C(O)-, alkilamino-C(O)- ve dialkilamino-C(O)-'yu belirtmektedir, burada alkil, alkoksi, alkilamino ve dialkilamino yukarıda tanımlandığı gibidir. Benzer bir şekilde "haloalkilkarbonil," "haloalkoksikarbonil," "haloalkilaminokarbonil," ve "dihaloalkilaminokarbonil" terimleri haloalkil-C(O)-, haloalkoksi-C(O)-, haloalkilamino-C(O)- ve dihaloalkilamino-C(O)- gruplarını belirtmektedir, burada haloalkil, haloalkoksi, haloalkilamino ve dihaloalkilamino yukarıda tanımlandığı gibidir.

30

"Aril", bir tekli halka veya çoklu yoğunlaştırılmış halkaya sahip 6 ila 14 karbon atomlu bir tek değerlikli, aromatik, karbosiklik grubu belirtmektedir. Bazı düzenlemelerde aril grupları C₆-C₁₀ aril gruplarını içermektedir. Aril grupları, bunlarla sınırlı olmamak üzere fenil, bifenil, naftil, tetrahidronaftil, fenilsiklopropil ve indanili içermektedir. Aril grupları süstitüe edilmemiş veya halojen, siyano, nitro, hidroksi, merkapt, amino, alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, sikloalkenil, haloalkil, haloalkenil, haloalkinil, halosikloalkil, halosikloalkenil, alkoksi, alkeniloksi, alkiniloksi, haloalkoksi, haloalkeniloksi, haloalkiniloksi, sikloalkoksi, sikloalkeniloksi, halosikloalkoksi, halosikloalkeniloksi, alkiltiyo, haloalkiltiyo, sikloalkiltiyo, halosikloalkiltiyo, alkilsülfinil, alkenilsülfinil, alkinil-sülfinil, haloalkilsülfinil, haloalkenilsülfinil, haloalkinilsülfinil, alkilsülfonil, alkenilsülfonil, alkinilsülfonil, haloalkil-sülfonil, haloalkenilsülfonil, haloalkinilsülfonil, alkilamino, alkenilamino, alkinilamino, di(alkil)amino, di(alkenil)-amino, di(alkinil)amino veya trialkilsiliden seçilen bir veya birkaç kısım ile süstitüe edilmiş olabilmektedir.

"Aralkil" terimi, bir diradikal alkilen köprü (-CH₂-)_n yoluyla parent bileşiğe bağlanan bir aril grubunu belirtmektedir, burada n 1-12'dir ve burada "aril" yukarıda tanımlandığı gibidir.

"Heteroaril", tercihen 1 ila 4 heteroatom veya 1 ila 3 heteroatom olmak üzere halk içinde bir veya birkaç oksijen, nitrojen ve sülfür heteroatomuna sahip tercihen 1 ila 10 karbon atomu olmak üzere 1 ila 15 karbon atomlu bir tek değerlikli, aromatik grubu belirtmektedir. Nitrojen ve sülfür heteroatomları isteğe bağlı olarak oksitlenebilmektedir. Bu tür heteroaril grupları, bağlantı noktasının bir heteroaril halka atomu yoluyla olması koşuluyla bir tekli halka (örneğin piridil veya furil) veya çoklu yoğunlaştırılmış halkaya sahip olabilmektedir. Tercih edilen heteroariller piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, pirolil, indolil, kinolinil, izokinolinil, kinazolinil, kinoksalinnil, furanil, tiyofenil, furil, pirolil, imidazolil, oksazolil, izoksazolil, izotiyazolil, pirazolil benzofuranil ve benzo-tiyofenil içermektedir. Heteroaril halkaları süstitüe edilmemiş ve yukarıda arile yönelik açıklandığı gibi bir veya birkaç kısım ile süstitüe edilmiş olabilmektedir.

"Heterosiklik", "heterosiklik" veya "heterosiklo", tercihen 1 ila 4 veya 1 ila 3 heteroatom olmak üzere halkada bir veya birkaç oksijen, sülfür veya nitrojen heteroatomuna sahip olan tamamen doymuş veya doymamış siklik gruplara, örneğin 3 ila 7 üyeli monosiklik veya 4 ila 7 üyeli monosiklik; 7 ila 11 üyeli bisiklik veya 10 ila 15 üyeli trisiklik halka sistemlerini belirtmektedir. Nitrojen ve sülfür heteroatomları isteğe bağlı olarak oksitlenebilmektedir ve nitrojen heteroatomları isteğe bağlı olarak kuaternize edilebilmektedir. Heterosiklik grup, yukarıdaki aril gruplarına yönelik açıklandığı üzere süstitüe edilmemiş veya bir veya birkaç kısım ile süstitüe edilmiş olabilmektedir ve halka veya halka sisteminin herhangi bir heteroatomu veya karbon atomunda bağlanabilmektedir.

Örnek monosiklik heterosiklik gruplar, bunlarla sınırlı olmamak üzere pirolidinil, pirolil, pirazolil, oksetanil, pirazolinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, oksazolil, oksazolidinil, izoksazolinil, izoksazolil, tiyazolil, tiyadiazolil, tiyazolidinil, izotiyazolil, izotiyazolidinil, furil, tetrahidrofuril, tiyenil, oksadiazolil, piperidinil, piperazinil, 2-okso-piperazinil, 2-okso-piperidinil, 2-okso-pirolodinil, 2-oksoazepinil, azepinil, 4-piperidonil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tetrahidropiranil, morfolinil, tiyamorfolinil, tiyamorfolinil sülfoksit, tiyamorfolinil sülfon, 1,3-dioksolan ve tetrahidro-1,1-dioksotiyenil, triazolil, triazinil ve benzerini içermektedir.

Örnek bisiklik heterosiklik gruplar, bunlarla sınırlı olmamak üzere indolil, benzotiyazolil, benzoksazolil, benzodioksolil, benzotiyenil, kinüklidinil, kinolinil, tetra-hidroizokinolinil, izokinolinil, benzimidazolil, benzopiranil, indolizinil, benzofuril, kromonil, kumarinil, benzopiranil, sinnolinil, kinoksalinil, indazolil, piropiridinil, furopiridinil (furo[2,3-c]piridinil, furo[3,2-b]piridinil] veya furo[2,3-b]piridinil gibi), dihidroizindolil, dihidrokinazolinil (3,4-dihidro-4-okso-kinazolinil gibi), tetrahidrokinolinil ve benzerini içermektedir.

Örnek trisiklik heterosiklik grupları karbazolil, benzidolil, fenantrolinil, akridinil, fenantridinil, ksantenil ve benzerini içermektedir.

Halojen florin, klorin, bromin ve iyodin atomlarını ifade etmektedir. "Halo" göstergesi (örneğin haloalkil teriminde gösterildiği gibi) tek bir süstitüsyondan bir perhalo süstitüsyonuna (örneğin klorometil (-CH₂Cl), diklorometil (-CHCl₂), triklorometil (-CCl₃) olarak metil ile gösterildiği gibi) belirtmektedir.

Stereoizomerler ve polimorfik formlar

Teknikte uzman kişilerce buluşun bileşimlerindeki belirli bileşiklerin optik olarak aktif ve rasemik formlar olarak bulunabileceği ve izole edilebileceği kabul edilecektir. Bir sülfür atomu dahil olmak üzere bir veya birkaç kiral merkeze sahip bileşikler, tekli enantiyomerler veya diastereomerler veya enantiyomerler ve/veya diastereomerlerin karışımları olarak bulunabilmektedir. Örneğin bir sülfoksit fonksiyonel grubunu içeren bileşiklerin optik olarak aktif olabileceği ve tekli enantiyomerler veya rasemik karışımlar olarak bulunabileceği teknikte iyi bilinmektedir. Ek olarak buluşun bileşimleri içerisindeki bileşikler, optik olarak aktif izomerlerin bir teorik sayısı ile sonuçlanan bir veya birkaç kiral merkezi içerebilmektedir. Buluşun bileşimlerindeki bileşikler n kiral merkez içerdiğinde bileşikler en fazla 2ⁿ optik izomer içerebilmektedir. Mevcut buluş, burada açıklanan faydalı özelliklere sahip buluşun bileşiklerinin farklı enantiyomerleri ve/veya diastereomerlerinin karışımlarının yanı sıra her

bir bileşiğin spesifik enantiyomerleri veya diastereomerlerini içermektedir. Optik olarak aktif formlar örneğin rasemik formların çözünmesi, selektif kristalizasyon teknikleri, optik olarak aktif prekürsörlerden sentez, kiral sentez, bir kiral sabit fazı kullanılarak kromatografik ayırma veya enzimatik çözünme ile hazırlanabilmektedir.

5

Mevcut buluşun bileşimlerindeki bileşikler ayrıca bir amorföz katı formu veya farklı kristalin formlar gibi farklı katı formlarında bulunabilmektedir. Mevcut buluş, buluş niteliğindeki bileşiklerin amorföz formlarının yanı sıra farklı kristalin formlarını içermektedir.

10 Ek olarak buluşun bileşimlerindeki bileşikler, belirli sitokiyometrik miktarda suyun veya bir solventin kristalin formda molekül ile bağlandığı hidratlar veya solvatlar olarak bulunabilmektedir. Buluşun bileşimleri, aktif ajanların hidratlarını ve solvatlarını içerebilmektedir.

Tuzlar

15

Buluşun kapsamında ayrıca uygulanabilir olması durumunda burada sağlanan buluşun bileşiklerinin asit veya baz tuzları değerlendirilmektedir.

"Asit" terimi, tüm farmasötik olarak kabul edilebilir inorganik veya organik asitleri değerlendirmektedir. İnorganik asitler hidrohalik asitler, örneğin hidrobromik asit ve hidroklorik asit, sülfürik asit, fosforik asitler ve nitrik asit gibi mineral asitlerini içermektedir. Organik asitler tüm farmasötik olarak kabul edilebilir alifatik, alisiklik ve aromatik karboksilik asitler, dikarboksilik asitler, trikarboksilik asitler, yağ asitleri ve sülfonik asitleri içermektedir. Asitlerin bir düzenlemesinde asitler, halojen veya hidroksil grupları ile isteğe bağlı olarak sübstitüe edilmiş düz zincirli veya dallanmış, doymuş veya doymamış C₁-C₂₀ alifatik karboksilik asitler veya C₆-C₁₂ aromatik karboksilik asitlerdir. Bu tür asitlerin örnekleri karbonik asit, formik asit, asetik asit, propiyonik asit, izopropiyonik asit, valerik asit, α-hidroksi asitler, örneğin glikolik asit ve laktik asit, kloroasetik asit, benzoik asit ve salisiklik asittir. Dikarboksilik asitlerin örnekleri oksalik asit, malik asit, süksinik asit, fumarik asit ve maleik asidi içermektedir. Bir trikarboksilik asit örneği sitrik asittir. Yağ asitleri 4 ila 24 karbon atomuna sahip tüm farmasötik olarak kabul edilebilir, doymuş veya doymamış, alifatik veya aromatik karboksilik asitleri içermektedir. Örnekler bütirik asit, izobütirik asit, sec-bütirik asit, laurik asit, palmitik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit, linolenik asit ve fenilsterik asidi içermektedir. Diğer asitler glukonik asit, glikoheptonik asit ve laktobiyonik asidi içermektedir. Sülfonik asitler, diğerlerinin yanı sıra alkil veya haloalkilsülfonik asitler ve bunlarla sınırlı olmamak üzere metan sülfonik asit dahil olmak üzere arilsülfonik asitler, etan sülfonik asit, benzensülfonik asit ve naftalensülfonik asidi içermektedir.

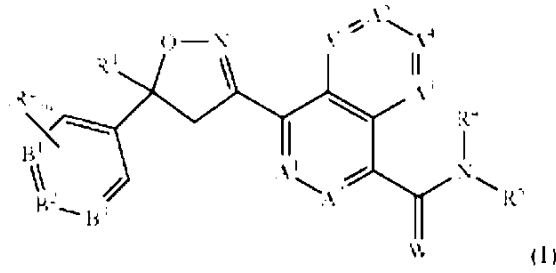
- R⁴ H, alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, alkilsikloalkil, sikloalkilalkil, alkilkarbonil veya alkoksikarbonildir;
- R⁵ H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² veya Q¹'dir; veya alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, alkilsikloalkil veya sikloalkilalkildir, bunların her biri R⁷'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir; veya
- R⁴ ve R⁵, karbonun 2 ila 6 atomunu ve isteğe bağlı olarak N, S ve O'dan oluşan gruptan seçilen ek bir atomu içeren bir halka oluşturmak üzere bağlandıkları nitrojen ile birlikte alınmaktadır, söz konusu halka alkil, halojen, -CN, -NO₂ ve alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;
- her bir R⁶ bağımsız olarak halojen, alkil, alkoksi, alkiltiyo, alkilsülfinil, alkilsülfonil, -CN veya -NO₂'dir;
- her bir R⁷ bağımsız olarak halojen; alkil, sikloalkil, alkoksi, alkiltiyo, alkilsülfinil, alkilsülfonil, alkilamino, dialkilamino, sikloalkilamino, alkilkarbonil, alkoksikarbonil, alkilaminokarbonil, dialkilaminokarbonil, haloalkilkarbonil, haloalkoksikarbonil, haloalkilaminokarbonil, dihaloalkilaminokarbonil, hidroksi, -NH₂, -CN veya -NO₂; veya Q²'dir;
- her bir R⁸ bağımsız olarak halojen, alkoksi, haloalkoksi, alkiltiyo, haloalkiltiyo, alkilsülfinil, haloalkilsülfinil, alkilsülfonil, haloalkilsülfonil, alkilamino, dialkilamino, alkoksikarbonil, -CN veya -NO₂'dir;
- her bir R⁹ bağımsız olarak halojen, alkil, haloalkil, sikloalkil, halosikloalkil, alkoksi, haloalkoksi, alkiltiyo, haloalkiltiyo, alkilsülfinil, haloalkilsülfinil, alkilsülfonil, haloalkilsülfonil, alkilamino, dialkilamino, -CN, -NO₂, fenil veya piridinildir;
- R¹⁰ H'dir; veya alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, alkilsikloalkil veya sikloalkilalkildir, bunların her biri bir veya birkaç halojen ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;
- R¹¹ H, alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, alkilsikloalkil, sikloalkilalkil, alkilkarbonil veya alkoksikarbonildir;
- R¹² H'dir; Q³; veya alkil, alkenil, alkinil, sikloalkil, alkilsikloalkil veya sikloalkilalkildir, bunların her biri R⁷'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir; veya
- R¹¹ ve R¹², karbonun 2 ila 6 atomunu ve isteğe bağlı olarak N, S ve O'dan oluşan gruptan seçilen ek bir atomu içeren bir halka oluşturmak üzere bağlandıkları nitrojen ile birlikte alınmaktadır, söz konusu halka alkil, halojen, -CN, -NO₂ ve alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;
- Q¹ bir fenil halkası, bir 5- veya 6-üyel heterosiklik halka veya isteğe bağlı olarak 1'e kadar O, 1'e kadar S ve 3'e kadar N'den seçilen bir ila üç heteroatomu içeren bir 8-, 9- veya 10-üyel

kaynaşık bisiklik halka sistemidir, her bir halka veya halka sistemi R⁸'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağı olarak süstitüe edilmiştir;

her bir Q² bağımsız olarak bir fenil halkası veya bir 5- veya 6-üveli heterosiklik halkadır, her bir halka R⁹'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağı olarak süstitüe edilmiştir;

Q³ bir fenil halkası veya bir 5- veya 6-üveli heterosiklik halkadır, her bir halka R⁹'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağı olarak süstitüe edilmiştir; ve n 0, 1 veya 2'dir.

- 10 Bir diğr düzenlemede buluş, burada açıklandığı üzere bir farmasötik olarak veya veterinerlik açısından kabul edilebilir taşıyıcı ile kombinasyon halinde formülün (I) en az bir izoksazolinin etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimler sağlamaktadır.



15

burada:

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶ bağımsız olarak CR³ veya N'dir, bunun koşulu A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan en fazla 3'ünün N olmasıdır;

B¹, B² ve B³ bağımsız olarak CR² veya N'dir;

20

W O veya S'dir;

R¹ C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆ sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil veya C₄-C₇sikloalkilalkildir, bunların her biri R⁶'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağı olarak süstitüe edilmiştir;

her bir R² bağımsız olarak H, halojen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆haloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆haloalkiltiyo, C₁-C₆ alkilsülfinil, C₁-C₆ haloalkilsülfinil, C₁-C₆alkilsülfonil, C₁-C₆ haloalkilsülfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆dialkilamino, C₂-C₄ alkoksikarbonil, -CN veya -NO₂'dir;

25

her bir R³ bağımsız olarak H, halojen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆haloalkil, C₃-C₆ sikloalkil, C₃-C₆ halosikloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆ haloalkiltiyo, C₁-

C₆alkilsülfinil, C₁-C₆ haloalkilsülfinil, C₁-C₆ alkilsülfonil, C₁-C₆haloalkilsülfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆ dialkilamino, -CN veya -NO₂'dir;

R⁴ H, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil, C₄-C₇ sikloalkilalkil, C₂-C₇alkilkarbonil veya C₂-C₇ alkoksikarbonildir;

5 R⁵ H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² veya Q¹¹'dir; veya C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆ sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil veya C₄-C₇sikloalkilalkildir, bunların her biri R⁷'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağılı olarak süstitüe edilmiştir; veya

R⁴ ve R⁵, karbonun 2 ila 6 atomunu ve isteğe bağılı olarak N, S ve O'dan oluşan gruptan seçilen ek bir atomu içeren bir halka oluşturmak üzere bağılandıkları nitrojen ile birlikte alınmaktadır,

10 söz konusu halka C₁-C₂ alkil, halojen, -CN, -NO₂ ve C₁-C₂ alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile isteğe bağılı olarak süstitüe edilmektedir;

her bir R⁶ bağımsız olarak halojen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆ alkilsülfinil, C₁-C₆ alkilsülfonil, -CN veya -NO₂'dir;

her bir R⁷ bağımsız olarak halojen; C₁-C₆ alkil, C₃-C₆ sikloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆ alkilsülfinil, C₁-C₆alkilsülfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₈ dialkilamino, C₃-C₆sikloalkilamino, C₂-C₇ alkilkarbonil, C₂-C₇ alkoksikarbonil, C₂-C₇ alkilaminokarbonil, C₃-C₉ dialkilaminokarbonil, C₂-C₇haloalkilkarbonil, C₂-C₇ haloalkoksikarbonil, C₂-C₇haloalkilaminokarbonil, C₃-C₉ dihaloalkilaminokarbonil, hidroksi, -NH₂, -CN veya -NO₂; veya Q²¹'dir;

15 her bir R⁸ bağımsız olarak halojen, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆haloalkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆ haloalkiltiyo, C₁-C₆alkilsülfinil, C₁-C₆ haloalkilsülfinil, C₁-C₆ alkilsülfonil, C₁-C₆haloalkilsülfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆ dialkilamino, C₂-C₄alkoksikarbonil, -CN veya -NO₂'dir;

20 her bir R⁹ bağımsız olarak halojen, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆haloalkil, C₃-C₆ sikloalkil, C₃-C₆ halosikloalkil, C₁-C₆ alkoksi, C₁-C₆ haloalkoksi, C₁-C₆ alkiltiyo, C₁-C₆ haloalkiltiyo, C₁-C₆alkilsülfinil, C₁-C₆ haloalkilsülfinil, C₁-C₆ alkilsülfonil, C₁-C₆haloalkilsülfonil, C₁-C₆ alkilamino, C₂-C₆ dialkilamino, -CN, -NO₂, fenil veya piridinildir;

25 R¹⁰ H'dir; veya C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil veya C₄-C₇ sikloalkilalkildir, bunların her biri bir veya birkaç halojen ile isteğe bağılı olarak süstitüe edilmiştir;

R¹¹ H, C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil, C₄-C₇ sikloalkilalkil, C₂-C₇alkilkarbonil veya C₂-C₇ alkoksikarbonildir;

30 R¹² H'dir; Q³; veya C₁-C₆ alkil, C₂-C₆ alkenil, C₂-C₆ alkinil, C₃-C₆sikloalkil, C₄-C₇ alkilsikloalkil veya C₄-C₇ sikloalkilalkildir, bunların her biri R⁷'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağılı olarak süstitüe edilmiştir; veya

R¹¹ ve R¹², karbonun 2 ila 6 atomunu ve isteğe bağılı olarak N, S ve O'dan oluşan gruptan seçilen ek bir atomu içeren bir halka oluşturmak üzere bağılandıkları nitrojen ile birlikte

35

alınmaktadır, söz konusu halka C₁-C₂ alkil, halojen, -CN, -NO₂ ve C₁-C₂ alkoksiden oluşan gruptan bağımsız olarak seçilen 1 ila 4 süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmektedir;

5 Q¹ bir fenil halkası, bir 5- veya 6-üyel heterosiklik halka veya isteğe bağlı olarak 1'e kadar O, 1'e kadar S ve 3'e kadar N'den seçilen bir ila üç heteroatomu içeren bir 8-, 9- veya 10-üyel kaynaşık bisiklik halka sistemidir, her bir halka veya halka sistemi R⁸'den bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;

10 her bir Q² bağımsız olarak bir fenil halkası veya bir 5- veya 6-üyel heterosiklik halkadır, her bir halka R⁹'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir;

Q³ bir fenil halkası veya bir 5- veya 6-üyel heterosiklik halkadır, her bir halka R⁹'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir; ve n 0, 1 veya 2'dir.

15 Formülün (I) bir düzenlemesinde W O'dur. Bir diğer düzenlemede W S'dir.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri CR³'tür.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde B¹, B² ve B³'ten her biri CR²'dir.

20

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde W O'dur ve A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri CR³'tür.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde W O'dur; A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri

25 CR³'tür; ve B¹, B² ve B³'ten her biri CR²'dir.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri CH'dir.

30 Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde B¹, B² ve B³'ten her biri CR²'dir; ve R² H, halojen, C₁-C₆ alkil veya C₁-C₆ haloalkildir.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde R¹ R⁶'dan biri veya birkaçı ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁-C₃ alkildir;

R² bağımsız olarak H, halojen, C₁-C₆ haloalkil, C₁-C₆ haloalkoksi veya -CN'dir; ve

her bir R^3 bağımsız olarak H, halojen, C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 haloalkil, C_3-C_6 sikloalkil, C_3-C_6 haloalkil, C_1-C_6 alkoksi, C_1-C_6 haloalkoksi, -CN veya $-NO_2$ 'dir.

Bir diğer düzenlemede buluş, formülün (I) bir izoksazolinini içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır, burada:

5

W O veya S'dir; R^4 H veya C_1-C_6 alkildir; R^5 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 'tür; $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ 'dan her biri CH'dir;

R^1 R^6 'dan bağımsız olarak seçilen bir veya birkaç süstitüent ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_1-C_6 alkildir;

10

R^6 halojen veya C_1-C_6 alkildir; ve

B^1 , B^2 ve B^3 bağımsız olarak CH, C-halojen, C- C_1-C_6 alkil, C- C_1-C_6 haloalkil veya C- C_1-C_6 alkoksidir.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde B^1 , B^2 ve B^3 bağımsız olarak CR^2 'dir; W O'dur;

15

R^4 H, C_1-C_6 alkil, C_2-C_7 alkilkarbonil veya C_2-C_7 alkoksikarbonildir; ve

R^5 H, $NR^{11}R^{12}$ veya Q^1 'dir; veya C_1-C_4 alkil, C_2-C_4 alkenil, C_2-C_4 alkinil, C_3-C_4 sikloalkil, C_4-C_7 alkilsikloalkil veya C_4-C_7 sikloalkilalkildir, bunların her biri R^7 'den biri veya birkaçı ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiştir.

20

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde R^1 halojen ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_1-C_3 alkildir; her bir R^2 bağımsız olarak H, CF_3 , OCF_3 , halojen veya -CN'dir;

her bir R^3 bağımsız olarak H, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 haloalkil, C_3-C_6 sikloalkil, C_1-C_4 alkoksi veya -CN'dir; ve

her bir R^7 bağımsız olarak halojen, C_1-C_4 alkil, C_1-C_4 alkoksi, C_1-C_4 alkiltiyo, C_1-C_4 alkilsülfinil, C_1-C_4 alkilsülfonil, C_2-C_4 alkilkarbonil, C_2-C_4 alkoksikarbonil, C_2-C_5 alkilaminokarbonil, C_2-C_5 haloalkilkarbonil, C_2-C_5 haloalkoksikarbonil, C_2-C_5 haloalkilaminokarbonil, $-NH_2$, -CN veya NO_2 ; veya Q_2 'dir.

25

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde R^4 H'dir;

30

R^5 bir veya birkaç R^7 ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C_1-C_4 alkildir;

her bir R^7 bağımsız olarak halojen veya Q^2 'dir; ve

her bir Q^2 bağımsız olarak fenil, piridinil veya tiyazolildir.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde R^1 CF_3 'tür;

35

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 ve A^6 'dan her biri CR^3 'tür;

B² CR²'dir; ve

her bir R³ bağımsız olarak H, C₁-C₄ alkil veya -CN'dir.

Bir diğer düzenlemede B² CH'dir;

5 B¹ ve B³'ten her biri CR²'dir, burada her bir R² bağımsız olarak halojen veya C₁-C₃ haloalkildir;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri CR³'tür;

R³ H'dir; ve

n 2'dir.

10 Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde R¹ CF₃'tür;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri CR³'tür;

B² CH'dir;

B¹ ve B³'ten her biri CR²'dir;

her bir R³ bağımsız olarak H veya C₁-C₄ alkildir.

15 her bir R² bağımsız olarak halojen veya C₁-C₃ haloalkildir;

R⁴ H'dir;

R⁵ bir veya birkaç R⁷ ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁-C₄ alkildir; ve

R⁷ C₂-C₇ alkilkarbonil, C₂-C₇ alkoksikarbonil, C₂-C₇alkilaminokarbonil, C₃-C₉ dialkilaminokarbonil, C₂-C₇haloalkilkarbonil, C₂-C₇ haloalkoksikarbonil, C₂-C₇haloalkilaminokarbonil, C₃-

20 C₉ dihaloalkilaminokarbonildir.

Formülün (I) bir diğer düzenlemesinde R¹ CF₃'tür;

A¹, A², A³, A⁴, A⁵ ve A⁶'dan her biri CH'dir;

B² CH'dir;

25 B¹ ve B³'ten her biri CR²'dir;

her bir R² bağımsız olarak halojen veya C₁-C₃ haloalkildir;

R⁴ H'dir;

R⁵ bir veya birkaç R⁷ ile isteğe bağlı olarak süstitüe edilmiş C₁-C₄ alkildir; ve

R⁷ C₂-C₇ alkilaminokarbonil, C₃-C₉ dialkilaminokarbonil, C₂-C₇haloalkilaminokarbonil veya C₃-

30 C₉ dihaloalkilaminokarbonildir.

Tercih edilen bir düzenlemede formülün (I) bir izoksazolin aktif ajanını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimi sağlanmaktadır, burada:

R¹ CF₃'tür;

35 W O'dur;

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 ve A^6 'dan her biri CH'dir;

B^2 CH'dir;

B^1 klorodur;

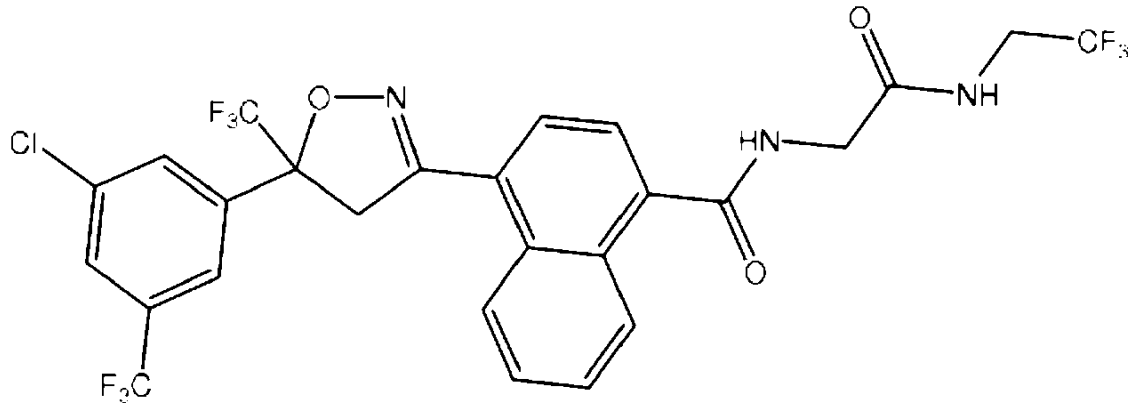
B^2 CF_3 'tür;

R^4 H'dir;

R^5 $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 'tür; ve

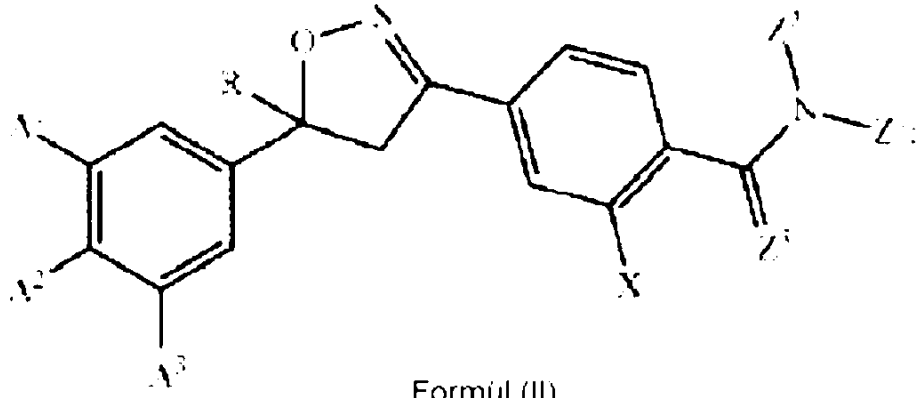
n 2'dir.

Bir düzenlemede buluş, izoksazolin bileşiği 1-4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamidin (Bileşik A) etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimlerini sağlamaktadır. Bu bileşik aşağıdaki yapıya sahiptir:



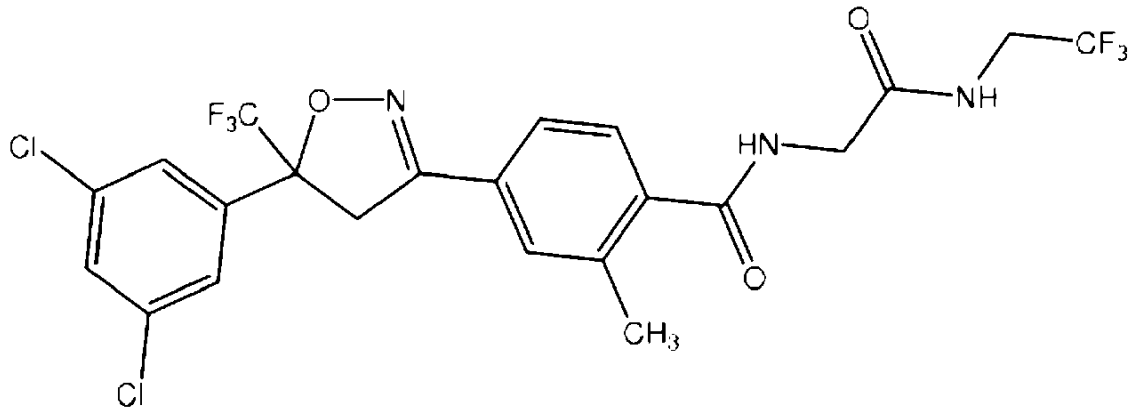
Bileşik A

Burada ayrıca, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile kombinasyon halinde WO 2009/02451A2 ve US 2011/0059988'de açıklanan bir izoksazolin aktif ajanının etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri açıklanmaktadır. Aşağıda gösterilen genel formülün (II) bileşikleri US 2011/0059988 ve WO 2009/02451 A2'de açıklanmaktadır.



Formül (II)

Burada ayrıca burada Bileşik B olarak belirtilen ve aşağıdaki yapıya sahip olan US 2011/0059988'de açıklanan bileşik 11-1'in etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri açıklanmaktadır:



Bileşik B

bu ise, burada açıklanan farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyreltici ile kombinasyon halindedir.

Burada ayrıca formülün (III) veya (IV) bir bileşiğinin etkili bir miktarını içeren buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri açıklanmaktadır, bunlar WO 2011/075591 ve US 2011/0152312'de açıklanmaktadır. Bir düzenlemede izoksazolin formül (III) veya (IV) yapısına sahiptir, burada:

B₁, B₂, B₃, B₄ ve B₅ bağımsız olarak N veya C-R₉'dur;

her bir Z bağımsız olarak halojen, hidroksi, amino, alkil- veya di(alkil)amino, alkil, sikloalkil, haloalkil, alkenil, haloalkenil, alkinil, haloalkinil, alkoksi, haloalkoksi, alkiltiyo, haloalkiltiyo, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN veya $-NO_2$ 'dir;

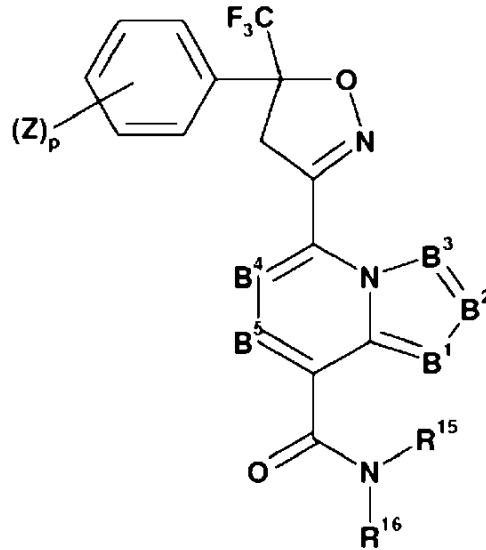
R_{15} ve R_{16} bağımsız olarak hidrojen, alkil, haloalkil, tiyoalkil, alkiltiyoalkil, hidroksialkil, alkoksilakil, alkenil, haloalkenil, alkinil veya haloalkinildir;

R_9 hidrojen, halojen, -CN veya alkil, haloalkil, alkenil, haloalkenil, alkinil, haloalkinil, sikloalkil, halosikloalkil, alkilsikloalkil veya sikloalkilalkildir, bunların her biri süstitüe edilmemiştir veya halojen, hidroksi, amino, alkil- veya di(alkil)amino, alkil, sikloalkil, haloalkil, alkenil, haloalkenil, alkinil, haloalkinil, alkoksi, haloalkoksi, alkiltiyo, haloalkiltiyo, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN veya $-NO_2$ 'den biri veya birkaçı ile süstitüe edilmiştir;

R_7 ve R_8 bağımsız olarak hidrojen, alkil, haloalkil, tiyoalkil, alkiltiyoalkil, hidroksialkil, alkoksilakil, alkenil, haloalkenil, alkinil veya haloalkinildir;

p 1, 2 veya 3'tür.

Burada ayrıca, burada açıklanan farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile kombinasyon halinde aşağıdaki Tablo 1 ve 2'de gösterilen WO 2011/075591 ve US 2011/0152312'de açıklanan bileşikler 1.001 ila 1.025 veya 2.001 ila 2.018'den en az birinin etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri açıklanmaktadır.

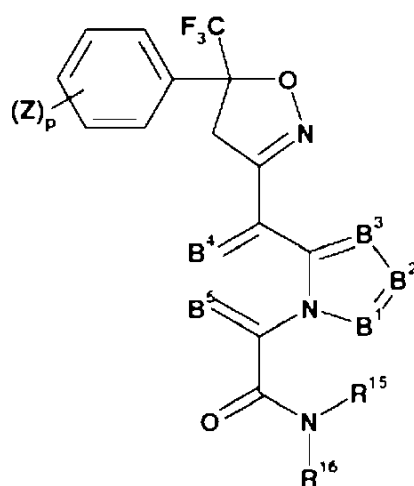


Formül (III)

Tablo 1: Bileşikler 1.001 ila 1.025

Bileşik No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (dakika)	LCMS Yöntemi
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	582	2.21	1
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃	525	2.32	1
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	597	2.06	1
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	583	2.07	1
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	664	2.14	1
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	2.18	1
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	585	2.31	1
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	648	2.18	1
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	584	2.24	1
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	581	2.20	1
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	516	2.26	1
1.014	3-Cl,5-	C-	C-	C-H	C-	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			

Bileşik No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (dakika)	LCMS Yöntemi
	CF ₃	H	H		H						
1.015	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C-H	C- H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.016	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C-H	C- H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.017	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	609	2.12	1
1.018	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ CF ₃	552	2.17	1
1.019	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	544	2.18	1
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.023	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.024	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.025	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C- Me	C- H	C- Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			



Formül (IV)

Tablo 2: Bileşikler 2.001 ila 2.018

Bileşik No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (dakika)	LCMS Yöntemi
2.001	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.002	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.003	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	1.85	1
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.007	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.008	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.009	3-C1,5-	C- H	C- H	N	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

Bileşik No.	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (dakika)	LCMS Yöntemi
	CF ₃	H	H		H	H					
2.010	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.011	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.012	3,5-Cl ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.016	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-C1,5- CF ₃	C- H	C- H	C- H	C- H	C- H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

Burada ayrıca 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,

U.S. 7,951,828 ve US 7,662,972'de açıklanan izoksazolinlerin bir veya birkaç bileşiği olabilen yumuşak çiğnenebilir bileşim açıklanmaktadır.

Aktif Ajanların Biyoyararlanımı

5

Şaşırtıcı bir şekilde, buluşun bileşimlerinin uygulamadan sonraki birkaç saat içinde bileşimlerin uygulandığı hayvanın kanında sistemik olarak etki eden aktif ajanlara yönelik istisnai olarak yüksek biyo-yararlanım sağladığı bulunmuştur. Ayrıca, bazı düzenlemelerde buluşun bileşimleri, bir ani salımlı oral dozaj formundan beklenmeyen ve şaşırtıcı olan ektoparazitlere ve/veya endoparazitlere karşı oldukça uzun süreli etkinlik sağlamaktadır.

10

Bir düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, sistemik olarak etki eden izoksazolin aktif ajanına yönelik istisnai olarak yüksek biyo-yararlanım sağlamaktadır. Buluşun bileşimlerinden elde edilen izoksazolin aktif ajanının şaşırtıcı bir şekilde yüksek biyo-yararlanımı, gözlenen ektoparazitlere karşı oldukça uzun süreli etkinlik ve hızlı aktivite başlangıcının elde edilmesinde bir ana faktördür.

15

Buluşun bileşimlerinin uzatılmış bir zaman periyodu boyunca keneler ve pireler gibi ektoparazitlere karşı etkili olması için izoksazolin aktif ajanı, istenilen zaman periyodu boyunca hayvanın plazmasında ve/veya dokularında minimal olarak etkili konsantrasyonda bulunmalıdır. Aktif ajanın sistemik sirkülasyonda kaldığı süre (yarılanma ömrü veya $T_{1/2}$ olarak ölçülmektedir, aktif ajan miktarının yarısı kadar azalmak üzere bozulmaya maruz kaldığı süre), bileşiğin intrinsik yapısına ve bunun in vivo nasıl davrandığına bağlıdır. Ancak, bir oral dozaj formundan sistemik sirkülasyona absorbe edilen aktif ajan miktarı önemli bir şekilde bileşimin aktif olmayan ekspiyanlarından etkilenebilmektedir. Bu şekilde bir bileşimdeki aktif olmayan ekspiyanların spesifik kombinasyonları belirli bir aktif ajanın biyo-yararlanımı üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilmektedir.

20

25

Bir aktif bileşenin kolay bir şekilde biyo-yararlanımlı olması ve gastrointestinal lümeninden hayvanın kan akışına absorbe edilmesi için aktif ajanın sindirim sonrası katı bileşimden etkili bir şekilde salınması gerekmektedir. İkinci olarak, düşük su çözünürlüğüne sahip aktif ajanlar durumunda aktif ajan, intestinal epitelyum boyunca ve kan akışına absorbe edilmek üzere gastrointestinal lümendeki uygun bir konumda solüsyon içinde tutulmalıdır. Bu faktörlerin her ikisi de, oral dozaj formlarında aktif olmayan ekspiyanların kombinasyonu tarafından önemli bir şekilde etkilenebilmektedir.

30

35

Oral dozaj formlarının kusurlarından birinin sindirim kanalından sistemik sirkülasyona absorbe edilebilen ilaç miktarının sınırlı olmasıdır. Aslında, literatürde düşük biyo-yararlanımın özellikle düşük aköz çözünürlüğe sahip bileşiklere yönelik ön klinik ve klinik gelişimdeki yeni ilaç adayı başarısızlıklarının öncü nedenlerinden biri olduğu iyi bilinmektedir. Düşük biyo-yararlanım elde eden bileşikler, bunların terapötik faydasını sınırlamak üzere düşük plazma maruziyetine ve öznel arasında yüksek değişkenliğe sahip olma eğilimindedir (bakınız, V. Hayden et al. The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2006, 2(4):591-608). Düşük biyo-yararlanım, oral uygulamaya yönelik ilaçların seçimini sınırlamaktadır ve diğer durumlarda aktif ajanın düşük absorpsiyonuna yönelik önemli toleranslar yapılmalıdır. Bu ise, tipik oral dozaj ilaç gelişim programlarına yönelik yalnızca %30'luk kabul edilen minimal kabul edilebilir oral biyo-yararlanımda yansıtılmaktadır (V. Hayden et al., adı geçen eser). Ayrıca, birçok iyi bilinen insan ilacının $\leq$ 20'lik biyo-yararlanımlara sahip olduğu bilinmektedir (bakınız Fasinu et al., Biopharm. Drug Dispos. 2011, 32, 1185-209).

Bir düzenlemede en az bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun bileşimleri, izoksazolin aktif bileşenin yüksek bir yüzdesinin salımını yapan dozaj formu boyutlarının bir aralığında in vitro istisnai olarak tutarlı ve tahmin edilebilir çözünme profillerine sahiptir. Bir düzenlemede buluşun bileşimleri, standart bir çözünme testi ile ölçüldüğü üzere 60 dakika içerisinde en az yaklaşık %70 (w/w) temin edilebilir izoksazolin aktif bileşeni salımı yapmaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri 60 dakika içerisinde en az yaklaşık %80 (w/w) temin edilebilir izoksazolin aktif bileşeni salımı yapmaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun bileşimleri 60 dakika içerisinde en az yaklaşık %85 (w/w) veya yaklaşık %90 (w/w) temin edilebilir izoksazolin aktif bileşeni salımı yapmaktadır. Buluşun bileşimleri ile sergilenen tahmin edilebilir ve tutarlı çözünme profilleri, in vivo mükemmel biyo-yararlanımın göstergesidir ve çiğnenebilir bileşimler için yaygın değildir.

Şekil 1 ve 2, 1, 2, 3, 6 ve 12 ayda alınan sırasıyla 25°C ve %60 bağıl nem (RH) ve 40°C ve 75% RH'de saklanan 2 gram buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin çözünme profillerini göstermektedir. Şekil 3 ve 4, 0, 2 ve 6 ayda alınan sırasıyla 25°C ve %60 bağıl nem (RH) ve 40°C ve 75% RH'de saklanan 4 gram buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin çözünme profillerini göstermektedir. Şekiller gösterdiği üzere 2 gram ve 4 gram boyutunda yumuşak çiğnenebilir bileşimler, hızlandırılmış stabilite koşullarında saklamanın ardından bile oldukça tekrarlanabilir çözünme profilleri sergilemektedir. Bu ise, şaşırtıcı ve beklenmedik gözlenen biyo-yararlanım elde edilmesinde önemli bir aktör olan buluşun bileşimlerinin tahmin edilebilir ve tutarlı salım profilini göstermektedir.

In vitro sergilenen tahmin edilebilir ve etkili çözünme profili ile tutarlı olarak buluşun bileşimleri ile tedavi edilen hayvanlar, uygulama sonrası in vivo izoksazolin aktif ajanının oldukça yüksek bir oranını absorbe etmektedir. Dolayısıyla, bir düzenlemede buluşun bileşimleri, uygulamadan yaklaşık 3 saat sonra plazmada bir maksimum ilaç konsantrasyonu sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun

5 bileşimleri, uygulamadan yaklaşık 3 buçuk saat sonra veya uygulamadan yaklaşık 4 saat sonra maksimum ilaç konsantrasyonu sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri, uygulamadan yaklaşık 4 buçuk saat veya yaklaşık 5 saat sonra plazmada maksimum izoksazolin konsantrasyonu sağlamaktadır.

10 En az bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun bileşimleri, izoksazolin aktif ajanının in vivo şaşırtıcı bir şekilde yüksek biyo-yararlanımını sergilemektedir. Dolayısıyla, bir düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri, intravenöz dozlama göre en az yaklaşık %70 izoksazolin aktif ajan biyo-yararlanımı sağlamaktadır. Buluşun diğer düzenlemelerinde yumuşak çiğnenebilir bileşimler, uygulama sonrası en az yaklaşık %85 veya en az yaklaşık %95'lik izoksazolin aktif ajanı biyo-

15 yararlanımı sağlamaktadır. Bazı düzenlemelerde buluş niteliğindeki çiğnenebilir bileşimlerden izoksazolin aktif ajanın biyo-yararlanımı, aktif ajanın intravenöz uygulamasına göre yaklaşık %100'e kadardır.

Bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşiminden düşük su çözünürlüğüne sahip bir izoksazolin aktif

20 ajanının bu seviyelerde biyo-yararlanımı şaşırtıcı bir şekilde yüksek ve beklenmediktir. Çiğnenebilir bileşimlerin oldukça yüksek biyo-yararlanımı kısmen izoksazolin aktif ajanlarının fizyo-kimyasal özellikleri nedeniyle olmasına rağmen buluşun çiğnenebilir bileşimlerinden gözlenen yüksek seviyeler, hayvanın sindirim kanalında aktif ajanları solüsyon içinde tutmayı ve bileşimin tam ve tahmin edilebilir çözünmesini sağlayan aktif olmayan eksipiyanların varlığı ve kombinasyonu ile mümkün hale

25 getirilmektedir. Buluşun bileşimlerinin aktif olmayan eksipiyanlarının izoksazolin aktif ajanının biyo-yararlanımı üzerindeki önemli etkisi Şekil 5 ile gösterilmektedir. Bu çizim, 25 mg/kg vücut ağırlığında aktif ajanın bir polietilen glikol/alkol solüsyonu uygulaması ile 20 mg/kg ve 40 mg/kg vücut ağırlığında dağıtım yapmak üzere tasarlanan buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinden dağıtılan bir izoksazolin aktif ajanın (Bileşik A) plazma konsantrasyonunu karşılaştırmaktadır. Şekil, buluşun

30 yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin aktif ajanın bir solüsyonuna (20 mg/kg çiğnenebilir bileşim ile 25 mg/kg solüsyon) kıyasla daha düşük seviyelerde dozlanan önemli bir şekilde daha yüksek plazma seviyeleri sağlamaktadır. Çiğnenebilir bileşimlerin dağıtılması ve tamamen salım yapması ve sindirim sırasında etkili absorpsiyona yönelik aktif ajanı çözündürmesi gereken bir katı formunda olmasından dolayı bu özellikle avantajlıdır. Solüsyonunun aktif ajanın uygulandığında tamamen çözünmesinden

35 dolayı daha yüksek biyo-yararlanım sağlaması beklenebilmektedir. Buluşun çiğnenebilir

bileşimlerinden elde edilen önemli bir şekilde daha yüksek biyo-yararlanım, aynı aktifin kullanılmasından dolayı aktif ajanın doğal geçirgenliğine göre açık bir şekilde bileşimdeki aktif olmayan eksipiyanların bir sonucudur.

Buluşun oral veteriner bileşimlerindeki izoksazolin aktif ajanının şaşırtıcı bir şekilde yüksek biyo-yararlanımı, önemli bir şekilde pirelere ve kenelere karşı hızlı aktivite başlangıcı ve oldukça uzun süreli etkinliğe katkı sağlamaktadır. Dolayısıyla, bazı düzenlemelerde bileşimlerin kan akışında aktif ajanın kalma süresi ile bağlantılı olarak hayvana bileşiğin oldukça yüksek seviyelerini dozlama gereksinimi olmaksızın kan akışındaki izoksazolin aktif ajanının istenilen bir konsantrasyonunu güvenli ve tahmin edilebilir bir şekilde elde etme yeteneği, pirelere karşı yaklaşık 90 güne kadar veya daha uzun süre boyunca ektoparazitlerin üstün kontrolü ile sonuçlanmaktadır. Bir tek dozlu ani salımlı oral dozaj formundan etkinliğin bu uzunluğu paralel değildir ve oldukça şaşırtıcıdır.

Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri endoparazitlere karşı aktif olan parazitisidal aktif ajanının istisnai olarak yüksek ve beklenmedik biyo-yararlanımını sağlayabilmektedir. Dolayısıyla, bir düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, bir makrosiklik lakton aktif ajanı, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir benzimidazol ajanı; levamisol, pirantel, morantel, klosantel, klorsulon, bir amino asetonitril aktif ajanı ve bir arilozol-2-il siyanoetilamino aktif ajanından seçilen bir parazitisitinin intravenöz dozlamasına göre en az yaklaşık %70'lik bir biyo-yararlanım sağlayabilmektedir. Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri bir makrosiklik lakton aktif ajanı, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir benzimidazol ajanı; levamisol, pirantel, morantel, klosantel, klorsulon, bir amino asetonitril aktif ajanı ve bir arilozol-2-il siyanoetilamino aktif ajanından seçilen bir parazitisidalin intravenöz dozlamasına göre en az yaklaşık %80, en az yaklaşık %85 veya en az yaklaşık %90'lık bir biyo-yararlanım sağlayabilmektedir.

Ektoparazitisidal Bileşimler

Bir hayvana oral uygulamaya yönelik uygun olan en az bir izoksazolin aktif ajan ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içeren buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimlerinin, şaşırtıcı bir şekilde uzatılmış bir zaman periyodu boyunca ektoparazitlerin geniş bir spektrumuna karşı güvenli ve etkili olduğu keşfedilmiştir. Örneğin, buluşun bir düzenlemesinde buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, örneklerde açıklanan yöntemlere göre tedavi edilmemiş kontrollere karşı ölçüldüğü üzere en az 30 gün veya en az 36 gün boyunca pirelere (*C. felis*) karşı en az %90'lık etkinlik ile koruma

sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, pirelere karşı en az 44 gün veya en az 58 gün boyunca en az %90'lık etkinlik sağlamaktadır.

5 Buluşun bazı düzenlemelerinde en az bir izoksazolin aktif bileşenini içeren buluşun bileşimleri 60 gün fazlası zaman periyotları boyunca pirelere karşı yüksek seviyede etkinlik sağlamaktadır. Örneğin bir düzenlemede buluşun bileşimleri pirelere karşı en az 72 gün boyunca en az %90'lık etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri pirelere karşı en az 79 gün, en az 86 gün veya en az 93 gün boyunca en az %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun oldukça uzun etkili oral bileşimleri, pirelere karşı en az yaklaşık 100 gün, en az yaklaşık 107 gün veya 10 en az yaklaşık 114 gün boyunca en az %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır.

Bir diğer düzenlemede en az bir izoksazolin aktif bileşenini içeren buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri pirelere (*C. felis*) karşı en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca en az %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir 15 veteriner bileşimleri en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün veya en az yaklaşık 72 gün boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun oldukça uzun etkili oral bileşimleri en az yaklaşık 79 gün, en az yaklaşık 86 gün veya yaklaşık 93 gün boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır.

20 Buluşun bir diğer düzenlemesinde en az bir izoksazolin aktif ajanın etkili bir miktarını içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler pirelere karşı en az yaklaşık 23 gün, en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca yaklaşık %100'lük bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri pirelere karşı en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün veya en az yaklaşık 72 gün boyunca yaklaşık %100'lük bir etkinlik sağlamaktadır.

25 Buluşun bir diğer düzenlemesinde bir izoksazolin aktif ajanını içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri kenelere (bunlarla sınırlı olmamak üzere, *Dermasentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermasentor reticulatus* ve *Ixodes holocyclus dahil*) karşı en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca en az yaklaşık 30 %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner 30 bileşimleri en az yaklaşık 23 gün, en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlayacaktır.

Bazı düzenlemelerde en az bir izoksazolin aktifini içeren buluşun oldukça uzun etkili oral veteriner bileşimleri belirli kene türlerine karşı en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün veya en az yaklaşık 72 gün boyunca en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun oral veteriner bileşimleri belirli kene türlerine karşı en az yaklaşık 79 gün, en az yaklaşık 86 gün, en az yaklaşık 93 gün, en az yaklaşık 100 gün veya en az yaklaşık 107 gün boyunca en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Bazı düzenlemelerde buluşun oral bileşimleri kenelere karşı en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün, en az yaklaşık 72 gün veya en az yaklaşık 79 gün boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer belirli düzenlemelerde buluşun bileşimleri en az yaklaşık 100 gün veya en az yaklaşık 107 gün boyunca belirli kene türlerine (örneğin *D. variabilis*) karşı en az %95'lik bir etkinlik sağlayacaktır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri belirli kene türlerine karşı en az yaklaşık 93 gün, en az yaklaşık 100 gün veya en az yaklaşık 107 gün boyunca yaklaşık %100'lük bir etkinlik sağlayacaktır. Bir oral dozaj formundan ve üstünlük olmaksızın ani salımlı oral dozaj formlarından bu tür uzatılmış zaman periyotları boyunca kenelere karşı bu kadar yüksek seviyede etkinlik seviyesi şaşırtıcıdır. Ayrıca buluşun oral bileşimleri, şaşırtıcı bir şekilde *Amblyomma americanum* ve diğerleri dahil olmak üzere kontrolü zor kenelere karşı etkilidir.

En az bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimlerinin hayvanlara zarar veren parazitlere karşı oldukça hızlı bir aktivite başlangıcı sergilediği bulunmuştur. Örneğin, buluşun bazı düzenlemelerinde buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri örneklerde açıklanan yöntemlere göre ölçüldüğü üzere tedavi edilmemiş kontrollere kıyasla pirelere (*C. felis*) karşı yalnızca hayvana uygulamadan yaklaşık 30 dakika sonra en az yaklaşık %15, en az yaklaşık %20 veya en az yaklaşık %30'luk bir etkinlik sağlamaktadır.

Diğer düzenlemelerde buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri pirelere karşı uygulamadan yalnızca yaklaşık 4 saat sonra en az yaklaşık %30, en az yaklaşık %40 veya en az yaklaşık %50'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri pirelere karşı hayvana uygulamadan yaklaşık 8 saat sonra en az yaklaşık %50, en az yaklaşık %60 veya en az yaklaşık %70'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri bileşimin hayvana uygulanmasından yaklaşık 12 saat sonra en az yaklaşık %85, en az yaklaşık %90, en az yaklaşık %95 veya en az yaklaşık %98'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Bu şaşırtıcı bir şekilde hızlı etkinlik başlangıcı, yerleşik ciddi ektoparazitik infestasyonlara sahip hayvanların etkili bir şekilde tedavi edilmesi için önemlidir.

Tipik olarak izoksazolin aktif ajanları, bileşimde yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 40 (w/w) olan bir konsantrasyonda bulunabilmektedir. Bir diğer düzenlemede izoksazolin aktif ajanlarının konsantrasyonu yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 30'dur (w/w). Buluşun bazı düzenlemelerinde izoksazolin

aktif ajanları bileşimde yaklaşık %1 ila yaklaşık 25 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık 20 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık 10 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık 5 (w/w) veya yaklaşık %1 ila yaklaşık 3 (w/w) konsantrasyonunda bulunmaktadır. Diğer düzenlemelerde izoksazolin aktif ajanları bileşimde yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 5 (w/w), yaklaşık %0.5 ila yaklaşık 5 (w/w), yaklaşık %0.5 ila yaklaşık 3 (w/w) veya yaklaşık %1 ila yaklaşık 3 (w/w) konsantrasyonunda bulunmaktadır. Diğer düzenlemelerde izoksazolin aktif ajanları, yaklaşık %3 ila yaklaşık 6 (w/w) veya yaklaşık %5 ila 10 (w/w) konsantrasyonunda bulunmaktadır. Diğer düzenlemelerde izoksazolin aktif ajanı bileşimde yaklaşık %5 (w/w) ila yaklaşık %15 (w/w), yaklaşık %10 (w/w) ila yaklaşık %20 (w/w), yaklaşık %10 (w/w) ila yaklaşık %15 (w/w) veya yaklaşık %15 (w/w) ila yaklaşık %20 (w/w) dahil olmak üzere dozaj formunda oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Bazı dozaj birimleri, yaklaşık 0.5 mg ila yaklaşık 2000 mg en az bir izoksazolin aktif ajanı veya izoksazolin aktif ajanlarının bir kombinasyonunu içerebilmektedir. Bir düzenlemede izoksazolin aktif ajanı, bileşimde yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 200 mg'lik bir miktarda bulunmaktadır. Daha tipik olarak izoksazolin aktif ajanı çiğnemelik birimi başına yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 150 mg veya yaklaşık 10 mg ila yaklaşık 150 mg'lik bir miktarda bulunmaktadır. Bazı düzenlemelerde bir dozaj birimindeki en az bir izoksazolin aktif ajan miktarı yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 30 mg veya yaklaşık 5 mg ila yaklaşık 30 mg'dir. Diğer düzenlemelerde bir dozaj birimindeki en az bir izoksazolin aktif ajan miktarı yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 20 mg veya yaklaşık 1 mg ila yaklaşık 15 mg'dir. Diğer düzenlemelerde dozaj birimleri yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 150 mg, yaklaşık 50 mg ila yaklaşık 100 mg veya yaklaşık 75 mg ila yaklaşık 140 mg en az bir izoksazolin aktif ajanı içerecektir.

Diğer düzenlemelerde en az bir izoksazolin aktif ajanın miktarı dozaj birimi başına yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 2000 mg olacaktır. Daha tipik olarak bir dozaj biriminde en az bir izoksazolin aktif ajanın miktarı, dozaj birimi başına yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1500 mg, yaklaşık 100 mg ila yaklaşık 1000 mg veya yaklaşık 500 mg ila yaklaşık 1200 mg olacaktır.

Ek aktif ajanlar

Buluşun bir diğer yönünde bir veya birkaç ek sistemik olarak etki eden parazitisidal aktif ajanı içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler ve çiğnenebilir tablet bileşimleri dahil olmak üzere oral veteriner bileşimleri sağlanmaktadır. Bileşimde içerilebilen aktif ajanlar sistemik olarak etki eden parazitisitlerin çeşitli sınıflarından olabilmektedir ve buluşun oral veteriner bileşimlerine tek başına veya bir izoksazolin aktif ajanı ve/veya bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç arilpirazol ve bir veya birkaç neonikotinoid

dahil olmak üzere diğer sistemik olarak etki eden ektoparazitisit ile kombinasyon halinde içerelebilmektedir. Bileşimler bunlarla sınırlı olmamak üzere bir izoksazolin aktif ajanı dahil olmak üzere bir ektoparazitisedal ajan ile kombinasyon halinde sistemik olarak etki eden endoparazitisedal ajanın bir kombinasyonunu içerdiğinde bileşimler hem endoparazitik hem de ektoparazitik enfeksiyonlara ve infestasyonlara karşı etkili olacaktır.

Bir düzenlemede buluş, endoparazitlere karşı aktif olan en az bir diğer sistemik olarak etki eden aktif ajan ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyrelticiyi içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır. Bir düzenlemede buluş, ektoparazitlere karşı aktif olan en az bir sistemik olarak etki eden aktif ajan ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanını ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı veya seyrelticiyi içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır.

Bazı düzenlemelerde bir izoksazolin aktif ajanı ile kombine edilmiş ek aktif ajanlar bunlarla sınırlı olmamak üzere akarisitler, antelmintikler, insektisitler ve burada sunulan çeşitli sınıflarda diğer parazitisitleri içerebilmektedir.

Bir diğer düzenlemede yumuşak çiğnenebilir bileşimler veteriner terapötik ajanlarını içerebilmektedir. Buluşun bileşimlerinde içerelebilen veteriner farmasötik ajanlar teknikte iyi bilinmektedir (bakınız örneğin Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) veya The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)) ve bunlarla sınırlı olmamak üzere akarboz, asepromazin maleat, asetaminofen, asetazolamid, asetazolamid sodyum, asetik asit, asetohidroksamik asit, asetilsistein, asitretin, asiklovir, albendazol, albüterol sülfat, alfentanil, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadin, amikasin sülfat, aminokaproik asit, aminopentamid hidrojen sülfat, aminofilin/teofilin, amiyodaron, amitriptilin, amlodipin besilat, amonyum klorid, amonyum molibdenat, amoksisilin, klavulanat potasyum, amfoterisin B desoksikolat, amfoterisin B lipid-bazlı, ampisilin, amprolyum, antasitler (oral), antivenin, apomorfiyon, apramisin sülfat, askorbik asit, asparajinaz, aspirin, atenolol, atipamezol, atrakuryum besilat, atropin sülfat, aurnofin, aurotiyoglukoz, azaperon, azatiyoprin, azitromisin, baklofen, barbitüatlar, benazepril, betametazon, betanekol klorid, bisakodil, bizmut subsalisilat, bleomisin sülfat, boldenon undeklenat, bromidler, bromokriptin mesilat, budenozid, buprenorfin, buspiron, busülfan, bütörfanol tartrat, kabergolin, kalsitonin salmon, kalsitrol, kalsiyum tuzları, kaptopril, karbenisilin indanil sodyum, karbimazol, karboplatin, karnitin, karprofen, karvedilol, sefadroksil, sefazolin sodyum, sefiksim, klorsulon, sefoperazon sodyum, sefotaksim sodyum, sefotetan disodyum, sefoksitin sodyum, sefpodoksim proksetil, seftazidim, seftiyofur sodyum, seftiyofur, seftiyakson sodyum, sefalekssin, sefalosporinler,

sefapirin, aktif kömür (aktive edilmiş), klorambusil, kloramfenikol, klordiyazepoksid, klordiyazepoksit +/- klidinyum bromid, klorotiyazid, klorfeniramin maleat, klorpromazin, klorpropamid, klortetrasiklin, koriyonik gonadotropin (HCG), kromyum, simetidin, siprofloksasin, sisaprid, sisplatin, sitrat tuzları, klaritromisin, klemastin fumarat, klenbuterol, klindamisin, klofazimin, klomipramin, klaonazepam, klonidin, kloprostenol sodyum, klorazepat dipotasyum, klorsulon, kloksasilin, kodein fosfat, kolkisin, kortikotropin (ACT), kosintropin, siklofosamid, siklosporin, siproheptadin, sitarabin, dakarbazin, daktinomisin/aktinomisin D, dalteparin sodyum, danazol, dantrolen sodyum, dapzon, dekokinat, deferoksamin mesilat, derakoksib, deslorelin asetat, desmopressin asetat, desoksikortikosteron pivalat, detomidin, deksametazon, deksipantenol, deksraazoksan, dekstran, diyazepam, diyazoksid (oral), diklorfenamid, diklofenak sodyum, dikloksasilin, dietilkarbamazin sitrat, dietilstilbestrol (DES), difloksasin, digoksin, dihidrotakisterol (DHT), diltiyazem, dimenhidrinat, dimerkaprol/BAL, dimetil sülfoksid, dinoprost trometamin, difenilhidramin, dizopiramid fosfat, dobutamin, dokusat/DSS, dolasetron mesilat, domperidon, dopamin, doramektin, doksapram, doksepin, doksorubisin, doksisisiklin, edetat kalsiyum disodyum, kalsiyum EDTA, edrofonyum klorid, enalapril/enalaprilat, enoksaparin sodyum, enrofloksasin, efedrin sülfat, epinefrin, epoetin/eritropoietin, eprinomektin, epsiprantel, eritromisin, esmolol, estradiyol sipiyonat, etakrinik asit/etakrinat sodyum, etanol (alkol), etidronat sodyum, etodolak, etomidat, ötanazi ajanları w/pentobarbital, famotidin, yağ asitleri (esansiyel/omega), felbamat, fentanil, ferröz sülfat, filgrastim, finasterid, fipronil, florfenikol, flukonazol, flusitosin, fludrokortizon asetat, flumazenil, flumetazon, fluniksin meglumin, flurourasil (5-FU), floksetin, flutikason propiyonat, fluvoksamin maleat, fomepizol (4-MP), furazolidon, furosemid, gabapentin, gempitabin, gentamisin sülfat, glimepirid, glipizid, glukagon, glukokortikoid ajanları, glukozamin/kondroitin sülfat, glutamin, gliburid, gliserin (oral), glikopiroilat, gonadorelin, grisseofulvin, guaifenesin, halotan, hemoglobin glutamer-200 (oxyGLOBIN®), heparin, heta-niştasta, hiyalüronat sodyum, hidrazalin, hidroklorotiyazid, hidrokodon bitartrat, hidrokortizon, hidromorfon, hidroksiüre, hidroksizin, ifosfamid, imidakloprid, imidokarb dipropinat, impenem-silastatin sodyum, imipramin, inamrinon laktat, insülin, interferon alfa-2a (insan rekombinant), iyodid (sodyum/potasyum), ipekak (şurup), ipodat sodyum, demir dekstran, izofluran, izoproterenol, izotretinoin, izoksuprin, itrakonazol, ivermektin, kaolin/pektin, ketamin, ketokonazol, ketoprofen, ketorolak trometamin, laktuloz, löprolid, levamizol, levetirasetam, levotiroksin sodyum, lidokain, linkomisin, liyotironin sodyum, lisinopril, lomustin (CCNU), lufenuron, lizin, magnezyum, mannitol, marbofloksasin, mekloretamin, meklizin, meklofenamik asit, medetomidin, orta uzunlukta zincirli trigliseritler, medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat, melarsomin, melatonin, meloksikan, melfalan, meperidin, merkaptopurin, meropenem, metformin, metadon, metazolamid, metenamin mandelat/hippurat, metimazol, metiyonin, metokarbamol, metoheksital sodyum, metotreksat, metoksifluran, metilen mavisi, metilfenidat, metilprednizolon, metoklopramid, metoprolol,

metronidaksol, meksiletin, mibolerlon, midazolam milbemis oksim, mineral yağı, minosiklin, mizoprostol, mitotan, mitoksantron, morfin sülfat, moksidektin, nalokzon, mandrolon dekanat, naproksen, narkotik (opiat) agonist analjezikleri, neomisin sülfat, neostigmin, niyasinamid, nitazoksanid, nitenpiram, nitrofurantoin, nitrogliserin, nitroprussid sodyum, nizatidin, novobiyosin sodyum, nistatin, oktreotid asetat, olsalazin sodyum, omeprozol, ondansetron, opiat anti-diyare ajanları, orbifloksasin, oksasilin sodyum, oksazepam, oksibütinin klorid, oksimorfon, oksitretrasiklin, oksitosin, pamidronat disodyum, pankrelipaz, pankuronyum bromid, paromomisin sülfat, parozetin, pensilamin, genel penisilinler, penisilin G, penisilin V potasyum, pentazosin, pentobarbital sodyum, pentosan polisülfat sodyum, pentoksifillin, pergolid mesilat, fenobarbital, fenoksibenzamin, feilbütazon, fenilefrin, fenipropanolamin, fenitoin sodyum, feromonlar, parenteral fosfat, fitonadiyon/vitamin K-1, pimobendan, piperazin, pirlimisin, piroksikam, polisülfatlı glikzaminoglikan, ponazuril, potasyum klorid, piralidoksim klorid, pirazosin, prednizolon/prednizon, primidon, prokainamid, prokarbazin, proklorperazin, propantelin bromid, propionibacterium akne enjeksiyonu, propofol, propranolol, protamin sülfat, psödoefedrin, psilyum hidrofilik musilloid, piridostigmin bromid, pirilamin maleat, pirimetamin, kinakrin, kinidin, ranitidin, rifampin, s-adenozil-metiyonin (SAME), salin/hiperozmotik laksatif, selamektin, selegilin /1-deprenil, sertralin, sevelamer, sevofluran, silimarin/süt diken, sodyum bikarbonat, sodyum polistiren sülfonat, sodyum stiboglukonat, sodyum sülfat, sodyum tiyosülfat, somatotropin, sotalol, spektinomisin, spironolakton, stanozolol, streptokinaz, streptozosin, süksimer, süksinilkolin klorid, sükralfat, süfentanil sitrat, sülfaklorpiridazin sodyum, sülfadiyazin/trimetoprim, sülfametoksazol/trimetoprim, sülfadimentoksin, sülfadimetoksin/ormetoprim, sülfasalazin, taurin, tepoksalin, terbinaflin, terbütalin sülfat, testosteron, tetrasiklin, tiyasetarsamid sodyum, tiyamin, tiyoguanin, tiyopental sodyum, tiyotepa, tiotropin, tiyamulin, tikarsilin disodyum, tiletamin /zolazepam, tilmoksin, tiyopronin, tobramisin sülfat, tokainid, tolazolin, telfenamik asit, topiramat, tramadol, trimsinolon asetonid, trientin, trilostan, trimepraksin tartrat w/prednizolon, tripelenamin, tilosin, urdosiyol, valproik asit, vanadyum, vankomisin, vasopressin, vekuronyum bromid, verapamil, vinblastin sülfat, vinkristin sülfat, vitamin E/selenyum, varfarin sodyum, ksilazin, yohimbin, zafirlukast, zidovudin (AZT), çinko asetat/çinko sülfat, zonisamid ve bunların karışımlarını içermektedir.

Buluşun bir düzenlemesinde fenilpirazoller gibi arilpirazol bileşikler buluşun oral veteriner bileşimlerine dahil edilebilmektedir. Arilpirazoller teknikte bilinmektedir ve buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinde izoksazolin bileşikler ile kombinasyona yönelik uygundur. Bu tür arilpirazol bileşiklerinin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere U.S. Patent No. 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 ve 7,759,381'de açıklananları içermektedir. Özellikle tercih edilen bir arilpirazol aktif ajanı fipronildir. Bir düzenlemede arilpirazol bir veya birkaç

izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajan veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde yumuşak çiğnenebilir bileşimlerde içerilebilmektedir.

Buluşun bir diğer düzenlemesinde bir akarisit, bir antelmintik ajan ve/veya bir insektisit olarak etki eden bir veya birkaç makrosiklik lakton veya laktam buluşun bileşimlerine dahil edilebilmektedir. Makrosiklik lakton aktif ajanlar oldukça güçlüdür ve bileşimlere tek başlarına veya bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajan veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde ile kombinasyon halinde içerilebilmektedir. Ayrıca, bir düzenlemede buluşun oral veteriner bileşimleri tek başına veya diğer sistemik olarak etki eden aktif ajanlar ile kombinasyon halinde makrosiklik lakton aktif ajanların ikisi veya daha fazlasının bir kombinasyonunu içerebilmektedir. Şüpheden kaçınma amacıyla burada kullanıldığı üzere "makrosiklik lakton" terimi doğal olarak oluşan ve sentetik veya yarı sentetik avermektin ve milbemis bileşiklerini içermektedir.

Buluşun bileşimlerinde kullanılabilen makrosiklik laktonlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere doğal olarak üretilen avermektinler (örneğin A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} ve B_{2b} olarak belirtilen bileşenler dahil) ve milbemis bileşikleri, yarı sentetik avermektinler ve milbemisler, avermektin monosakkarit bileşikleri ve avermektin aglikon bileşiklerini içermektedir. Bileşimlerde kullanılabilen makrosiklik lakton bileşiklerinin örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, ML-1,694,554 ve bunlarla sınırlı olmamak üzere milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin ve nemadektin dahil olmak üzere milbemisleri içermektedir. Ayrıca söz konusu avermektinlerin ve milbemislerin 5-okso ve 5-oksim deriveleri içerilmektedir.

Makrosiklik lakton bileşikleri, teknikte bilinmektedir ve kolay bir şekilde ticari olarak veya teknikte bilinen sentetik teknikler yoluyla temin edilebilir. Yaygın olarak erişilebilir teknik ve ticari literatüre referans yapılmaktadır. Avermektinler, ivermektin ve abamektin, için örneğin "Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., or Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221 çalışmasına referans yapılabilir. Doramektin için "Veterinary Parasitology", vol. 49,

No. 1, July 1993, 5-15 belgesine başvurulabilmektedir. Milbemisiner için diğerlerinin yanı sıra Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, U.S. Patent No. 4,134,973 ve EP 0 677 054'e referans yapılabilmektedir.

5

Avermektinlerin ve milbemisinerin yapısı, örneğin bir kompleks 16-üyel makrosiklik lakton halkasının paylaşılması ile yakından bağlantılıdır. Doğal ürün avermektinler U.S. Patent No. 4,310,519'da açıklanmaktadır ve 22,23-dihidro avermektin bileşikler U.S. Patent No. 4,199,569'da açıklanmaktadır. Diğerlerinin yanı sıra ayrıca U.S. Patent No. 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, U.K. Patent Spesifikasyonu 1 390 336, EP 0 002 916 ve Yeni Zelanda Patent No. 237 086'dan bahsedilmektedir. Doğal olarak oluşan milbemisiner U.S. Patent No. 3,950,360 ve "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996) belgesinde bahsedilen çeşitli referanslarda açıklanmaktadır. Latidektin "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003) belgesinde açıklanmaktadır. Bileşiklerin bu sınıflarının yarı sentetik deriveleri teknikte iyi bilinmektedir ve örneğin U.S. Patent No. 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 ve EP 0 667 054'te açıklanmaktadır.

20 Bir düzenlemede yumuşak çiğnenebilir bileşimler ve çiğnenebilir tablet bileşimlerini içeren buluşun oral veteriner bileşimleri, en az bir of abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonunun etkili bir miktarını içermektedir. Bir diğer düzenlemede buluş, abamektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, doramektin veya selamektin veya bunların bir kombinasyonundan en az birinin etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimi sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri ivermektin, milbemektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonundan en az birinin etkili bir miktarını içermektedir.

Bir diğer düzenlemede abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanını içeren oral veteriner bileşimleri sağlanmaktadır. Bir diğer düzenlemede abamektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, doramektin veya selamektin veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanını içeren oral veteriner bileşimleri sağlanmaktadır.

35

Buluşun bir diğer düzenlemesinde ivermektin, milbemektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonunun etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde formülün (I), formülün (II), formülün (III) veya formülün (IV) en az bir izoksazolin aktif ajanını içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri sağlanmaktadır.

5

Bir diğer düzenlemede buluş, abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonunun etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001 ila 1.025 veya Bileşik 2.001 ila 2.018'den en az birinin etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, abamektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, doramektin veya selamektin veya bunların bir kombinasyonunun etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001 ila 1.025 veya Bileşik 2.001 ila 2.018'den en az birinin etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, ivermektin, milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonundan en az birinin etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde Bileşik A, Bileşik B, Bileşik 1.001 ila 1.025 veya Bileşik 2.001 ila 2.018'den en az birinin etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır.

20

Bazı düzenlemelerde çiğnenebilir veteriner bileşimleri en az bir izoksazolin aktif ajanın iki farklı makrosiklik lakton aktif ajanı ile bir kombinasyonunu içerebilmektedir.

Bir diğer düzenlemede buluş, abamektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin veya selamektin veya bunların bir kombinasyonunun etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde Bileşik A'nın etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, ivermektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonunun etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde Bileşik A'nın etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini sağlamaktadır.

30

Buluşun bir diğer düzenlemesinde böcek büyüme regülatörü (IGR'ler) olarak bilinen akarisitlerin veya insektisitlerin bir sınıfını içeren bir bileşim sağlanmaktadır. IGR aktif ajanı buluşun oral veteriner bileşimlerine dahil edilebilmektedir. IGR aktif ajanları bileşime tek başlarına veya en az bir izoksazolin aktif ajan veya bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel,

35

prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajan, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajans veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere burada açıklanan bir diğer sistemik olarak etki eden aktif ajan ile kombinasyon halinde içerilebilmektedir. Bu gruba ait bileşikler, uzman tarafından iyi bilinmektedir ve birçok farklı kimyasal sınıfı temsil etmektedir. Bu bileşikler, haşerelerin gelişimine veya büyümesine müdahale ederek etki etmektedir. Böcek büyüme regülatörleri örneğin U.S. Patent No. 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 veya U.K. 2 140 010 ve U.S. Patent No. 6,096,329 ve 6,685,954'te açıklanmaktadır.

- 10 Bir düzenlemede buluşun bileşimleri, böceklerde juvenil hormonların seviyelerini modüle eden veya juvenil hormonu taklit eden bir IGR bileşiğini içerebilmektedir. Juvenil hormon taklitlerinin örnekleri azadiraktin, diofenolan, fenoksikarb, hidropren, kinopren, metopren, piriproksifen, tetrahidroazadiraktin ve 4-kloro-2(2-kloro-2-metil-propil)-5-(6-iyodo-3-piridilmetoksi)piridazin-3(2H)-onu içermektedir. Bir diğer düzenlemede buluşun bileşimleri metopren veya piriproksifen ile 15 kombinasyon halinde bir izoksazolin bileşiğini ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcıyı içermektedir.

- Bir diğer düzenlemede buluşun bileşimleri, bir kitin sentez inhibitörü olan bir IGR bileşiğini içermektedir. Kitin sentez inhibitörleri klorofluazuron, siromazin, diflubenzuron, fluazuron, 20 flusikloksuron, flufenoksuron, hekzaflumoron, lufenuron, tebufenozid, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-diflorobenzoil)-3-(2-floro-4-(triflorometil)fenilüre, 1-(2,6-difloro-benzoil)-3-(2-floro-4-(1,1,2,2-tetrafloroetoksi)-fenilüre ve 1-(2,6-diflorobenzoil)-3-(2-floro-4-triflorometil)fenilüreyi içermektedir.

- Bazı düzenlemelerde, buluşun bileşimleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere benzimidazoller, 25 imidazotiyazoller, tetrahidropirimidinler ve bileşiklerin organofosfat sınıfındaki aktif ajanlar dahil olmak üzere bir veya birkaç antinematodal ajanı içerebilmektedir. Bazı düzenlemelerde, bunlarla sınırlı olmamak üzere tiyabendazol, kambendazol, parabendazol, oksibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, siklobendazol, febantel, tiyofanat ve bunun o,o-dimetil analogu dahil olmak üzere benzimidazoller bileşimlere dahil edilebilmektedir. Yukarıda 30 bahsedilen aktif ajanlar bileşimlerde tek başlarına veya bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid bileşiği, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil

olmak üzere burada açıklanan diğer sistemik olarak etki eden parazitisitler ile kombinasyon halinde içerilebilmektedir.

5 Diğer düzenlemelerde bileşimler, tek başlarına veya bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid bileşiği, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı; pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere burada açıklanan bir veya birkaç sistemik olarak aktif ajan ile kombinasyon halinde bunlarla sınırlı olmamak üzere tetramisol, levamisol ve bütamisol dahil olmak üzere bir imidazotiyazol bileşiğini içerebilmektedir.

15 Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri, tek başlarına veya bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid bileşiği, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı; levamisol, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere bir veya birkaç sistemik olarak etki eden ajan ile kombinasyon halinde bunlarla sınırlı olmamak üzere pirantel, oksantel ve morantel dahil olmak üzere bir imidazotiyazol bileşiğini içerebilmektedir.

25 Uygun organofosfat aktif ajanı, bunlarla sınırlı olmamak üzere kumafos, triklorfon, halokson, naftalofos ve diklorvos, heptenofos, mevinfos, monokrotofos, TEPP ve tetraklorvinfosu içermektedir.

30 Diğer düzenlemelerde bileşimler, antinematodal bileşikler fenotiyazin, nötral bileşik olarak piperazin ve çeşitli tuz formlarında, dietilkarbamazin, dizofenol gibi fenoller, arsenamid gibi arsenikaller, befenyum, tenyum klosilat ve metiridin gibi etanolaminler; pirvinyum klorid, pirvinyum pamoat ve ditiyazanin iyodin dahil olmak üzere siyanin boyaları; bitoskanat, suramin sodyum, ftalofin dahil olmak üzere izotiyosiyanatlar ve bunlarla sınırlı olmamak üzere higromisin B, α -santonin ve kainik asit dahil olmak üzere çeşitli doğal ürünleri içerebilmektedir. Bu antinematodal aktif ajan bileşimlerinde tek başına veya burada açıklanan bir veya birkaç sistemik olarak etki eden parazitisit ile kombinasyon halinde içerilebilmektedir.

Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri antitrepatodal ajanları içerebilmektedir. Uygun antitrepatodal ajanlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere mirasil D ve mirasan gibi mirasiller; prazikuantel, klonazepam ve bunun 3-metil derivativesi, oltipraz, lukanton, hicanton, oksamnisin, amoskanat, niridazol, nitroksinil, heksaklorofen, bitiyonol, bitiyonol sülfoksit ve meniklofolan dahil olmak üzere teknikte blinen çeşitli bisfenol bileşikleri; tribromsolan, oksiklozanid, klioksanid, rafoksanid, nitroksinil, brotianid, bromoksanid ve klosantel dahil olmak üzere çeşitli salisilanilid bileşikleri; triklabendazol, diamfenetid, klorsulon, hetolin ve emetini içermektedir.

10 Bunlarla sınırlı olmamak üzere çeşitli tuz formlarında, bunamidin, niklosamid, nitroskanat, paromomisin, paromomisin II, prazikuantel ve epsiprantel dahil olmak üzere antisestodal bileşikler avantajlı bir şekilde buluşun bileşimlerinde kullanılabilmektedir.

Yukarıda açıklanan antinematodal, antitrepatodal ve antisestodal aktif ajanlar bileşimlerde tek başlarına veya bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid aktif ajanı, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı; levamisol, pirantel, morantel, bir veya birkaç amino asetronitril aktif ajan, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere burada açıklanan bir veya birkaç sistemik olarak etki eden aktif ajanı ile kombinasyon halinde içerebilmektedir.

Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri, antropod parazitlerine karşı etkili olan diğer aktif ajanları içerebilmektedir. Uygun aktif ajan, bunlarla sınırlı olmamak üzere bromosiklen, klordan, DDT, endosülfan, lindan, metoksiklor, toksafen, bromofos, bromofos-etil, karbofenotiyon, klorfenvinfos, klorpirifos, krotoksifos, sitiyoat, diazinon, diklorentiyon, diemtoat, dioksatiyon, etiyon, famfur, fenitrotiyon, fentiyon, fospirat, iyodofenfos, malatiyon, naled, fosalon, fosmet, foksime, propetamfos, ronnel, stirofos, aletrin, sihalotrin, sipermetrin, deltametrin, fenvalerat, flucsitirinat, permetrin, fenotrin, piretrinler, resmetrin, benzil benzoat, karbon disülfid, krotamiton, diflubenzuron, difenilamin, disülfiram, izobornil tiyosiyanato asetat, metopren, monosülfiram, pirenonilbütoksit, rotenon, trifeniltin asetat, trifeniltin hidroksit, deet, dimetil ftalat ve bileşikler 1,5a,6,9,9a,9b-hekzahidro-4a(4H)-dibenzofurankarboksaldehid (MGK-11), 2-(2-etilhekzil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-izoinol-1,3(2H)dion (MGK-264), dipropil-2,5-piridindikarboksilat (MGK-326) ve 2-(oktiltiyo)etanöl (MGK-874) içermektedir.

Bir diğ er düzenlemede yumuşak  ı nenebilir veteriner bileşimine dahil edilebilen bir antiparazitik ajan, parazitlerin paralizi ve ölümü ile sonuçlanan sekretin reseptör ailesine ait presinaptik reseptörlerin stimüle edilmesi ile nöromüsküler jonksiyonda etki eden bunlarla sınırlı olmamak üzere depsi eptitler dahil olmak üzere bir biyolojik olarak aktif peptit veya protein olabilmektedir.

- 5 Depsi eptidin bir düzenlemesinde depsi eptit emodepsittir (bakınız Wilson et al., Parazitology, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

- Bir diğ er düzenlemede buluşun bileşimleri, parazitisitlerin neonikotinoid sınıfından bir aktif ajanı içerebilmektedir. Neonikotinoid böcek spesifik nikotinik asetilkolin reseptörlerine ba lanmaktadır ve
10 bunları inhibe etmektedir. Bir düzenlemede buluşun bir topikal bileşimini oluşturmak üzere bir izoksazolin aktif ajanı ile kombine edilebilen neonikotinoid insektisidal ajan imidaklopriddir. Bu sınıfın ajanları,  rneğ n U.S. Patent No. 4,742,060 veya EP 0 892 060'ta (her ikisi de referans ile buraya dahil edilmektedir) açıklanmaktadır. Bir diğ er düzenlemede buluşun bileşimleri, pestisitlerin neonikotinoid sınıfının bir diğ er aktif ajanı olan nitenpiramı içerebilmektedir. Pirelerin kontrol edilmesine yönelik
15 nitenpiram kullanımı, buraya bütünlük halinde referans ile dahil edilen U.S. Patent No. 5,750,548'de açıklanmaktadır. Neonikotinoid aktif ajanı bileşimlerde tek başlarına veya bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid aktif ajanı, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol
20 ajanı; levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere burada açıklanan bir veya birkaç diğ er sistemik olarak etki eden aktif ajanı ile kombinasyon halinde içerilebilmektedir. Bir diğ er düzenlemede buluşun yumuşak  ı nenebilir bileşimleri nitenpiram ve/veya imidakloprid ile
25 kombinasyon halinde izoksazolin Bileşik A'yı içermektedir.

Buluşun diğ er düzenlemelerinde buluşun bileşimleri ile kombine edilebilen bir insektisidal ajan metaflumizon gibi bir semikarbazondur.

- 30 Bir diğ er düzenlemede buluşun bileşimleri, avantajlı bir şekilde burada açıklanan izoksazolin aktif ajanına ek olarak veya bunun yerine teknikte bilinen bir diğ er düzenlemede diğ er izoksazolin bileşiğ inin bir karışımını içerebilmektedir. Bu aktif ajanlar 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,
35 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, 5 US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828 ve US 7,662,972'de açıklanmaktadır.

10 Buluşun bir diğer düzenlemesinde nodulisporik asit ve bunun deriveleri buluşun bileşimlerine dahil edilebilmektedir. Bu bileşikler, insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek üzere kullanılmaktadır ve örneğin U.S. Patent No. 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 ve 6,399,786'da açıklanmaktadır. Bileşimler, yukarıda bahsedilen literatürde açıklananlar gibi tüm stereoizomerler dahil olmak üzere teknikte bilinen nodulisporik asit derivelerinden biri veya birkaçını içerebilmektedir.

15 Bir diğer düzenlemede monepantel (ZOLVIX) ve benzeri gibi bileşiklerin amino asetonitril sınıfının (AAD) antelmintik bileşikleri buluşun bileşimlerine eklenebilmektedir. Bu bileşikler, örneğin Ducray et al.'e ait US 7,084,280 Sager et al., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 March 2008, 176-181'de açıklanmaktadır. Bileşiklerin AAD sınıfı, buluşun oral veteriner bileşimlerinde tek başlarına veya bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, 20 bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid aktif ajanı, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı; levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid aktif ajanı ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir 25 kombinasyonu dahil olmak üzere burada açıklanan bir veya birkaç sistemik olarak etki eden parazitisit ile kombinasyon halinde içerelebilmektedir.

Buluşun bileşimleri ayrıca, Sol1 et al.'e ait US Patent No. 8,088,801'de açıklanan gibi ariloazol-2-il siyanoetilamino bileşiklerini ve Le Hir de Fallois'e ait U.S. Patent No. 7,964,621'de açıklandığı üzere 30 bu bileşiklerin tiyoamid derivelerini içerebilmektedir. Endoparazitlere karşı sistemik olarak etki eden aktif ajan ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı, buluşun oral veteriner bileşimlerinde tek başına veya bazı düzenlemelerde bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid aktif ajanı, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve 35 febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı veya levamisol, pirantel, morantel,

prazikuantel, klosantel, klorsulon dahil olmak üzere diğer sınıflarda antelmintikler, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid aktif ajanı ve bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı (AAD) veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere burada açıklanan bir veya birkaç sistemik olarak etki eden aktif ajanı ile kombinasyon halinde kullanılabilir.

5

Buluşun bileşimleri ayrıca, paraherkuamid bileşikler ve derkuantel dahil olmak üzere bu bileşiklerin derivelerini içerebilmektedir (bakınız, Ostlind et al., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; ve Ostlind et al., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). Bileşiklerin paraherkuamid sınıfı belirli parazitlere karşı aktiviteye sahip bir spirodioksepino indol çekirdeğini içeren bileşiklerin bilinen bir sınıfıdır (bakınız Tett. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, and J. Antibiotics 1991, 44, 492). Ek olarak markfortinler A-C gibi bileşiklerin yapısal olarak bağlantılı markfortin ailesi de bilinmektedir ve buluşun formülasyonları ile kombine edilebilmektedir (bakınız J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 and Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Paraherkuamid derivelerine diğer referans örneğin WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 ve US 2010/0197624, U.S. Patent 5,703,078 ve U.S. Patent 5,750,695'te bulunabilmektedir. Bir düzenlemede paraherkuamid ve/veya markfortineaktif ajanı buluşun oral veteriner bileşimlerine tek başlarına dahil edilebilmektedir. Diğer düzenlemelerde paraherkuamid ve/veya markfortin aktif ajanı bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid bileşiği, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı veya levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon dahil olmak üzere diğer sınıflarda antelmintikler, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere en az bir ek sistemik olarak etki eden aktif ajanı ile kombine edilebilmektedir.

25

Buluşun bir diğer düzenlemesinde bileşimler, toprak aktinomisetleri *Saccharopolispora spinosa* tarafından üretilen bir spinosin aktif ajanını (bakınız, örneğin Salgado V.L. and Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," in Comprehensive Molecular Insect Science, vol. 6, pp. 137-173, 2005) veya bir yarı sentetik spinosoid aktif ajanını içerebilmektedir. Spinosinler tipik olarak A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W veya Y faktörleri veya bileşenleri olarak belirtilmektedir ve bu bileşenlerden herhangi biri veya bunların bir kombinasyonu buluşun bileşimlerinde kullanılabilir. Spinosin bileşiği bir 12-üyel makro siklik laktona kaynaşık bir 5,6,5-trisiklik halka sistemi, bir nötral şeker (ramnoz) ve bir amino şekeri

35

- (forosamin) olabilmektedir. Buluşun bileşimlerinde kullanılabilen *Saccharopolispora pagona* tarafından üretilen 21-bütenil spinosin dahil olmak üzere bu ve diğer doğal spinosin bileşikleri, teknikte bilinen klasik yöntemler ile fermentasyon yoluyla üretilmektedir. Buluşun bileşimlerinde kullanılabilen diğer spinosin bileşikleri, U.S. Patent No. 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 ve 6,001,981'de açıklanmaktadır. Spinosin bileşiği, bunlarla sınırlı olmamak üzere spinosin A, spinosin D, spinosad, spinetoram veya bunların kombinasyonlarını içerebilmektedir. Spinosad bir spinosin A ve spinosin D kombinasyonudur ve spinetoram bir 3'-etoksi-5,6-dihidro spinosin J ve 3'-etoksi spinosin L kombinasyonudur.
- 10 Bir düzenlemede bir spinosin ve/veya bir spinosoid aktif ajanını içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler dahil olmak üzere oral veteriner bileşimleri sağlanmaktadır. Bazı düzenlemelerde bileşimler, iki veya daha fazla spinosin ve/veya spinosoid aktif ajanının bir kombinasyonunu içerebilmektedir. Örneğin, bir düzenlemede bileşimler spinosin A ve spinosin D'nin bir kombinasyonu olan spinosadı içerebilmektedir. Diğer kombinasyonlar da değerlendirilmektedir. Bir diğer
- 15 düzenlemede bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç izoksazolin aktif ajanı, bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı veya levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon dahil olmak üzere diğer sınıflarda antelmintikler, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü,
- 20 bir veya birkaç neonikotinoid aktif ajanı veya bir ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere burada açıklanan en az bir ek sistemik olarak etki eden aktif ajanı ile kombinasyon halinde bir spinosin ve/veya bir spinosoid aktif ajanını içerebilmektedir.
- Genel olarak sistemik olarak etki eden aktif ajan (yukarıda açıklanan formülün (I), (II), (III) veya (IV) bir izoksazolin aktif ajanı dışında) buluşun dozaj formlarında yaklaşık 0.1 µg ve yaklaşık 1000 mg
- 25 miktarında içerilmektedir. Tipik olarak aktif ajan yaklaşık 10 µg ile yaklaşık 500 mg, yaklaşık 10 µg ile yaklaşık 400 mg, yaklaşık 1 mg ile yaklaşık 300 mg, yaklaşık 10 mg ile yaklaşık 200 mg veya yaklaşık 10 mg ile yaklaşık 100 mg miktarında içerilebilmektedir. Daha tipik olarak aktif ajan buluşun bileşimlerinde yaklaşık 5 mg ile yaklaşık 50 mg miktarında bulunacaktır.
- 30 Buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerindeki sistemik olarak etki eden aktif ajan (yukarıda açıklanan formülün (I), (II), (III) veya (IV) bir izoksazolin aktif ajanı dışında), aktif ajanın gücüne bağlı olarak yaklaşık %0.01 ile yaklaşık %30 (w/w) olacaktır. Bunlarla sınırlı olmamak üzere bir makrosiklik lakton aktif ajan dahil olmak üzere oldukça güçlü aktif ajanlara yönelik belirli düzenlemelerde aktif ajan konsantrasyonu tipik olarak yaklaşık %0.01 ile yaklaşık %10 (w/w), yaklaşık %0.01 ile yaklaşık 1 (w/w),
- 35 yaklaşık %0.01 ile yaklaşık %0.5 (w/w), yaklaşık %0.1 ile yaklaşık %0.5 (w/w) veya yaklaşık %0.01 ile

yaklaşık %0.1 (w/w) olacaktır. Diğer düzenlemelerde aktif ajan konsantrasyonu, tipik olarak yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %2 (w/w) veya yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %1 (w/w) olacaktır.

Diğer düzenlemelerde sistemik olarak etki eden aktif ajan (yukarıda açıklanan formülün (I), (II), (III) veya (IV) bir izoksazolin aktif ajanı dışında), tipik olarak istenilen etkinliği elde etmek üzere daha yüksek konsantrasyonlarda bulunacaktır. Bazı düzenlemelerde aktif ajan, yaklaşık %1 ila yaklaşık %30 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık %20 (w/w) veya yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 (w/w) konsantrasyonunda bulunacaktır. Diğer düzenlemelerde aktif ajan, bileşimde yaklaşık %5 ila yaklaşık %20 (w/w) veya yaklaşık %5 ila yaklaşık %15 (w/w) konsantrasyonunda bulunacaktır.

10

Buluşun çeşitli düzenlemelerinde sistemik olarak etki eden aktif ajan (yukarıda açıklanan formülün (I), (II), (III) veya (IV) bir izoksazolin aktif ajanı dışında), yaklaşık 0.001 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg veya yaklaşık 0.5 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg hayvan vücut ağırlığı dozunda dağıtım yapmak üzere bileşimde içerilebilmektedir. Diğer düzenlemelerde aktif ajan, tipik olarak yaklaşık 0.05 mg/kg ila yaklaşık 30 mg/kg, yaklaşık 0.1 mg/kg ila yaklaşık 20 mg/kg'lik bir dozda dağıtım yapmak üzere yeterli bir miktarda bulunacaktır. Diğer düzenlemelerde aktif ajan, hayvanın vücut ağırlığı başına yaklaşık 0.1 mg/kg ila yaklaşık 10 mg/kg, yaklaşık 0.1 mg/kg ila yaklaşık 1 mg/kg veya yaklaşık 0.5 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg dozunda dağıtım yapmak üzere yeterli bir miktarda bulunacaktır.

15

Sistemik olarak etki eden aktif ajanın bir makrosiklik lakton veya diğer güçlü bileşikler gibi oldukça güçlü bir bileşik olduğu buluşun belirli düzenlemelerinde aktif ajan, yaklaşık 0.001 mg/kg ila yaklaşık 5 mg/kg, yaklaşık 0.001 mg/kg ila yaklaşık 0.1 mg/kg veya yaklaşık 0.001 mg/kg ila yaklaşık 0.01 mg/kg'lik bir doz sağlamak üzere bir konsantrasyonda bulunacaktır. Diğer düzenlemelerde aktif ajan hayvan vücut ağırlığı başına yaklaşık 0.01 mg/kg ila yaklaşık 2 mg/kg veya yaklaşık 0.1 mg/kg ila yaklaşık 1 mg/kg'lik bir doz dağıtmak üzere yeterli bir miktarda bulunmaktadır. Diğer düzenlemelerde ek aktif ajan, yaklaşık 1 µg/kg ila yaklaşık 200 µg/kg veya yaklaşık 0.1 mg/kg ila yaklaşık 1 mg/kg hayvan ağırlığı dozunda dağıtım yapmak üzere bir miktarda bulunabilmektedir.

20

25

Endoparazitisidal Bileşimler

Buluşun bir düzenlemesinde dahili parazitlere karşı aktif olan bir veya birkaç sistemik olarak etki eden aktif ajanı içeren yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri sağlanmaktadır. Bu düzenlemede bileşimler, yuvarlak kurtlar, kamçı kurtları ve kancalı kurtlara karşı yüksek seviyede etkinlik sağlarken aynı zamanda kalp kurdu gelişimini engelleyecektir. Bir düzenlemede aktif ajan, bir makrosiklik lakton aktif ajan veya iki veya daha fazla makrosiklik laktonun bir kombinasyonudur. Bir diğer düzenlemede aktif ajan bunlarla sınırlı olmamak üzere tiyabendazol, kambendazol, parbendazol, oksibendazol,

30

35

mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, siklobendazol, febantel, tiyofanat ve bunun o,o-dimetil analogu; levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanıdır.

5

Bir diğer düzenlemede buluş, bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde bir veya birkaç makrosiklik laktonu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonunu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş abamektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, doramektin veya selamektin veya bunların bir kombinasyonunu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede ivermektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonunu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler sağlanmaktadır.

10

15

20

25

Bir diğer düzenlemede abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonunun, bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyonunu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler sağlanmaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde ivermektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonunu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır.

30

Bir diğer düzenlemede buluş, ivermektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonu ile prazikuantel, pirantel, febantel veya levamisol içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede prazikuantel, bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı veya pirantel veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde ivermektin, milbemis oksim

veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonunu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler sağlanmaktadır.

Bir diğer düzenlemede endoparazitidal bileşimler bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde bir izoksazolin aktif ajanını içerebilmektedir.

Burada ayrıca abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, milbemeğin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonu ve isteğe bağlı olarak bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı ve bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir diğer sistemik olarak aktif endoparazitisi ile kombinasyon halinde formülün (I), (II), (III) veya (IV) en az bir izoksazolin bileşimini içeren endoparazitler ve ektoparazitlere karşı aktif bileşimler açıklanmaktadır. Burada ayrıca, abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, milbemeğin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde formülün (A), (B) en az bir izoksazolin bileşiği, Bileşik 1.001-1.025 veya Bileşik 2.001-2.018'i içeren bileşimler açıklanmaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, ivermektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde Bileşik A içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ve ivermektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde Bileşik A içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluş, ivermektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonu ve pirantel, prazikuantel, febantel veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde Bileşik A içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimleri sağlamaktadır.

Bazı düzenlemelerde tek başına veya bir izoksazolin aktif ajan ile kombinasyon halinde bir veya birkaç makrosiklik laktin içeren endoparazitidal bileşimler, yuvarlak kurt (*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kancalı kurda (*Ancylostoma caninum*) karşı en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlarken aynı zamanda kalp kurtlarının gelişimini engellemektedir ve yukarıda açıklandığı gibi

ektoparazitleri (örneğin pireler ve keneler) kontrol etmektedir. Bir diğer düzenlemede tek başına veya bir izoksazolin aktif ajanı ile kombinasyon halinde bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanını içeren buluşun bileşimleri yuvarlak kurt (*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kancalı kurda (*Ancylostoma caninum*) karşı en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlayacaktır. Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, *Dirofilaria immitis*'e (kalp kurdu) karşı %100'e kadar bir etkinlik sağlayabilirken aynı zamanda yüksek seviyede etkinlik (yukarıya bakınız) ile pireleri ve keneleri kontrol edebilmektedir. Dolayısıyla bir izoksazolin aktif ajanı ile kombinasyon halinde bir veya birkaç makrosiklik laktonu içeren buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, kalp kurdu hastalığını önleyecektir ve endoparazit enfeksiyonlarını kontrol edecektir ve aynı zamanda ektoparazitleri (örneğin pireler ve keneler) kontrol edecektir.

Formülasyonlar

Buluşa göre yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimler, lezzetli ve hayvan tarafından kabul edilebilir bir yumuşak çiğnenebilir formülasyon ("yumuşak çiğnemelik") formundadır. Aktif bileşenlere ek olarak buluşun yumuşak çiğnemelikleri, aşağıdaki bileşenlerden birini veya birkaçını içerebilmektedir: bir solvent veya solvent karışımı, bir veya birkaç dolgu maddesi, bir veya birkaç bağlayıcı, bir veya birkaç sürfaktan, bir veya birkaç nemlendirici, bir veya birkaç yağlayıcı, bir veya birkaç dağıtıcı, bir veya birkaç renklendirici, bir veya birkaç antimikrobiyal ajan, bir veya birkaç antioksidan, bir veya birkaç pH modifiye edici ve bir veya birkaç lezzetlendirici ajan.

Tercihen oral veteriner bileşimlerinin bileşenleri, gıda ayarında veya daha yüksek (örneğin USP veya NF ayarında) kaliteli şekilde sınıflandırılacaktır. "Gıda ayarı" terimi, hayvanlar tarafından tüketim için uygulanan materyali belirtmektedir ve hayvan sağlığına zararlı olan kimyasal veya diğer ajanları içermeyecektir. Dolayısıyla bir gıda ayarında bileşen, hayvan kökenli olması durumunda, pastörizasyon, filtrasyon, basınç ile sıkıştırma veya ısınlama gibi teknikte bilinen prosesler ile enfeksiyöz ajanların veya kontaminantların varlığını önemli ölçüde azaltmak veya elimine etmek üzere hazırlanacaktır. Daha çok tercihen buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri, enfektif ajanların aktarımını engellemek üzere hayvan kökenli olmayacaktır.

Buluşun bileşimlerinde kullanılabilen solventler, bunlarla sınırlı olmamak üzere PEG 200, PEG 300, PEG 400 ve PEG 540 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda sıvı polietilen glikol (PEG); propilen karbonat; propilen glikol; bunlarla sınırlı olmamak üzere kaprilik/kaprik trigliserit, kaprilik/kaprik/linoleik trigliserit (örneğin MIGLYOL® 810 ve 812, kaprilik/kaprik/süksinik trigliserit, propilen glikol dikaprilat/dikaprat ve benzeri dahil olmak üzere trigliseritler; su, sorbitol solüsyonu, gliserol

kaprilat/kaprat ve poliglikolize gliseritler (GELUCIRE®) veya bunların bir kombinasyonunu içermektedir.

Solventler, bileşimlerde yaklaşık %1 ila yaklaşık 50 (w/w) konsantrasyonlarında içerilebilmektedir.

5 Diğer düzenlemelerde solventlerin konsantrasyonu yaklaşık %1 ila yaklaşık 40 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık 30 (w/w) veya yaklaşık %1 ila yaklaşık 20 (w/w) olacaktır. Daha tipik olarak solventler, bileşimlerde yaklaşık %5 ila yaklaşık %20 (w/w) veya yaklaşık %5 ila yaklaşık %15 (w/w) konsantrasyonlarında olacaktır.

10 Teknikte bilinen çeşitli dolgu maddeleri buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinde kullanılabilir. Dolgu maddeleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası, soya proteini parçaları, mısır koçanı ve mısır gluten yemi ve benzerini içermektedir. Bazı düzenlemelerde iki veya daha fazla dolgu maddesinin bir kombinasyonu bileşimlerde kullanılabilir.

15

Nişasta bileşeni herhangi bir kaynaktan nişastayı içerebilmektedir ve yumuşak çiğnemelikle bir bağlayıcı olarak görev görebilmektedir. Bir düzenlemede bileşimlerde kullanılan nişasta bileşeni modifiye edilmemiştir. Bir diğer düzenlemede nişasta bileşeni derive edilmiştir ve/veya pre-jelatinize edilmiştir. Bir diğer düzenlemede nişasta bileşeni yüksek oranda derive edilmiştir. Derivatizasyona yönelik bir temel nişasta olarak görev görebilen bazı nişastalar normal mısır, vakslı mısır, patates, 20 tapyoka, pirinç ve benzerini içermektedir. Nişasta için uygun derive edici ajan türleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere etilen oksit, propilen oksit, asetik anhidrid ve süksinik anhidrid ve bu tür kimyasalları tek başlarına veya bir diğeri ile kombinasyon halinde uygulayan diğer gıda onaylı esterler veya eterleri içermektedir.

25

Çeşitli düzenlemelerde nişasta bileşenindeki nişastanın önceki çapraz bağlaması, sistemin pH değeri ve ürünü oluşturmak üzere kullanılan sıcaklığa bağlı olarak gerekli olabilmektedir veya olmayabilmektedir.

30 Nişasta bileşeni ayrıca nişastalı bileşenleri içerebilmektedir. Nişastalı bileşenler, istenilen matriks karakteristiklerini elde etmek üzere biçimlendirme adımı öncesinde veya sırasında jelatinize edilebilmektedir veya pişirilebilmektedir. Jelatinize nişasta kullanılması durumunda ısıtma veya pişirme olmaksızın buluş konusu ürünü hazırlamak ve buluş konusu prosesi gerçekleştirmek mümkün olabilmektedir. Ancak, jelatinize olmayan (jelli olmayan) veya pişmemiş nişasta da 35 kullanılabilir.

Dolgu maddeleri, bileşimlerde tipik olarak yaklaşık %5 ila yaklaşık %80 (w/w), yaklaşık %10 ila yaklaşık %70 (w/w), yaklaşık %10 ila yaklaşık %60, yaklaşık %10 ila yaklaşık %50 (w/w) veya yaklaşık %10 ila yaklaşık %40 (w/w) konsantrasyonunda bulunmaktadır. Daha tipik olarak dolgu maddeleri, yaklaşık %30 ila yaklaşık %70, yaklaşık %30 ila yaklaşık %60, yaklaşık %30 ila yaklaşık %50 veya yaklaşık %35 ila yaklaşık %55 konsantrasyonlarında bulunabilmektedir.

Buluşun bileşimlerinde kullanılabilen bağlayıcılar, bunlarla sınırlı olmamak üzere polivinilpirolidon (örneğin Povidon), çapraz bağlı polivinilpirolidon (Krospovidon), PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 ve PEG 20,000 ve benzeri dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda polietilen glikoller; vinilpirolidon ve vinil asetat (örneğin Kopovidon) kopolimerleri, örneğin BASF tarafından Kollidon® VA 64 markası altında satılan ürün ve benzeri; patates nişastası, tapyoka nişastası veya mısır nişastası gibi nişasta; melaslar, mısır şurubu, bal, akçağaç şurubu ve çeşitli türlerde şekerler; veya iki veya daha fazla bağlayıcının bir kombinasyonunu içermektedir. Bir düzenlemede bileşim, Povidon K30 LP ve PEG 3350 veya PEG 4000 veya bunların bir kombinasyonu bağlayıcılarını içermektedir. Bağlayıcılar, bileşimlerde tipik olarak yaklaşık %1 ila yaklaşık %30 (w/w) konsantrasyonunda bulunmaktadır. Daha tipik olarak bileşimler, yaklaşık %1 ila yaklaşık %20 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 (w/w), yaklaşık %5 ila yaklaşık %15 (w/w) veya yaklaşık %5 ila yaklaşık %10 (w/w) konsantrasyonunda bağlayıcıları içerecektir.

Bileşimlerde kullanılabilen nemlendiriciler, bunlarla sınırlı olmamak üzere gliserol (gliserin olarak da belirtilmektedir), propilen glikol, setil alkol ve gliserol monostearat ve benzerini içermektedir. Çeşitli ayarlarda polietilen glikoller nemlendiriciler olarak kullanılabilir.

Bazı düzenlemelerde nemlendirici, bunlarla sınırlı olmamak üzere doğal ve sentetik katı yağ veya katı yağlar dahil olmak üzere birden fazla yağ içerebilmektedir. Yumuşak çiğnemelikte bir bileşen olarak kullanılan yağ, bir doymuş veya doymamış sıvı yağ asidi, bunun gliserit deriveleri veya bitki veya hayvan kökenli yağ asidi deriveleri veya bunların bir karışımı olabilmektedir. Tipik hayvansal katı yağlar veya sıvı yağlara yönelik bir kaynak balık yağı, tavuk katı yağı, donyağı, seçilen beyaz gres, birinci kalite buhar kuyruk yağı ve bunların karışımlarıdır. Ancak diğer hayvansal katı yağlar da yumuşak çiğnemelikte kullanıma uygundur. Bitkisel katı yağlara veya sıvı yağlara yönelik uygun kaynaklar, palm yağı, palm hidrojenlenmiş yağı, mısır özü hidrojenlenmiş yağı, kastor hidrojenlenmiş yağı, pamuk yağı, soya fasulyesi yağı, zeytinyağı, fıstık yağı, palm olein yağı, Kakao yağı, margarin, tereyağı, hamur yapımında kullanılan katı yağ ve palm stearin yağı ve bunların karışımlarından derive

edilebilmektedir. Ek olarak hayvansal veya bitkisel sıvı yağların veya katı yağların bir karışımı matrikste kullanım için uygundur.

Nemlendiriciler bileşimlerde tipik olarak yaklaşık %1 ila yaklaşık %25 (w/w) konsantrasyonunda bulunabilmektedir. Tipik olarak buluşun bileşimindeki nemlendirici konsantrasyonu %1 ila yaklaşık %20 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 (w/w) veya yaklaşık %5 ila yaklaşık %15 (w/w) olacaktır. Daha tipik olarak buluşun bileşimleri, yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 (w/w) nemlendirici içerecektir.

Sürfaktanlar, bileşimde yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %10 (w/w), yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 (w/w) veya yaklaşık %5 ila yaklaşık %10 (w/w) konsantrasyonlarında bulunabilmektedir. Daha tipik olarak sürfaktanlar, yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %5 (w/w) veya yaklaşık %1 ila yaklaşık 5 (w/w) konsantrasyonlarında bulunabilmektedir. Bileşimlerde kullanılabilen sürfaktanların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere gliseril monooleat, polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri, sorbitan monooleat (Span® 20) dahil olmak üzere sorbitan esterler, polivinil alkol, polisorbitat 20 ve polisorbitat 80 dahil olmak üzere polisorbitatlar, *d*- α -tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat (TPGS), sodyum lauril sülfat, etilen oksit ve propilen oksit kopolimerleri (örneğin LUTROL® F87 ve benzeri gibi poloksomerler), polioksil 35 kastor yağı (Cremophor® EL), polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremophor® RH 40), polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremophor® RH60) dahil olmak üzere polietilen glikol kastor yağı deriveleri; propilen glikol monolaurat (LAUROGLYCOL®); gliserol kaprilat/kaprat (CAPMUL® MCM), poliglikolize gliseritler (GELUCIRE®), PEG 300 kaprilik/kaprik gliseritler (Softigen® 767), PEG 400 kaprilik/kaprik gliseritler (Labrasol®), PEG 300 oleik gliseritler (Labrafil® M-1944CS), PEG 300 linoleik gliseritler (Labrafil® M-2125CS) dahil olmak üzere gliserit esterler; polioksil 8 stearat (PEG 400 monostearat), polioksil 40 stearat (PEG 1750) monostearat ve benzeri dahil olmak üzere polietilen glikol stearatlar ve polietilen glikol hidroksi stearatlarını içermektedir. Polietilen glikol stearatlar (eş anlamlılar makrogol stearatlar, polioksilsteartlar, polioksietilen stearatlar, etoksile stearatları içermektedir; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) karışık polioksietilen polimerlerin mono- ve distearat esterleridir. Polietilen glikol hidroksistearat, hidroksistearik asidin mono- ve diesterlerinin polietilen glikoller ile bir karışımıdır. Bileşimlerde kullanılabilen bir polietilen glikol hidroksistearat polietilen glikol 12-hidroksistearattır. Bir diğer düzenlemede bileşimler, sürfaktan polietilen glikol 15 12-hidroksistearat (BASF'den Solutol® HS 15), 12-hidroksistearik asidin mono- ve diesterlerinin 15 mol etilen oksit ile bir karışımını içerebilmektedir. Yine bu bileşiklerin yanı sıra bunların miktarları teknikte iyi bilinmektedir. Buluşun bir diğer düzenlemesinde bileşimler bir sürfaktan olarak polioksil 35 kastor yağı (Cremophor® EL) içerebilmektedir. Diğer düzenlemelerde çiğnenebilir bileşimler, sürfaktanlar olarak polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremophor® RH 40) veya polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı

(Cremophor® RH60) içerebilmektedir. Buluşun bileşimleri ayrıca sürfaktanların bir kombinasyonunu içerebilmektedir.

5 Sürfaktan türü ve yapısının oral bileşimlerin sindirilmesi ve çözünmesinin ardından aktif ajanları solüsyon içinde tutmada oldukça önemli olduğu bulunmuştur. Bu, özellikle buluş niteliğindeki oral bileşimlerden gözlenen oldukça yüksek biyo-yararlanım elde edilmesi için önemlidir. Ancak, veteriner dozaj formlarına sahip belirli sürfaktanların dahil edilmesinin tedavi edilen hayvan tarafından düşük kabul ile sonuçlanan şekilde dozaj formunun lezzetliliğini ters etkilediği bulunmuştur. Bir düzenlemede polietilen glikol 15 hidroksistearat, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı veya polioksil 10 60 hidrojenlenmiş kastor yağı, bunlarla sınırlı olmamak üzere izoksazolin aktif ajanı ve benzeri dahil olmak üzere düşük su çözünürlüğüne sahip aktif ajanların hayvan tarafından sindirimin ardından çözündürülmesi için etkili olurken aynı zamanda oral dozaj formunun lezzetliliğini korumaktadır. Dolayısıyla buluşun bir düzenlemesinde oral veteriner bileşimleri polietilen glikol 15 hidroksistearat, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı veya polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağını içermektedir. 15 Buluşun bir diğer düzenlemesinde buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimleri, yaklaşık %1 ila yaklaşık 5 (w/w) konsantrasyonunda polietilen glikol 15 hidroksistearat, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı veya polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı içermektedir.

Bazı düzenlemelerde, buluşun bileşimleri bir veya birkaç dağıtıcı içermektedir. Buluşun bileşimlerinde 20 kullanılabilen dağıtıcıların örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere selüloz, karboksimetil selüloz, kalsiyum, karboksimetil selüloz sodyum, polakrilin potasyum, nişasta, hidroksipropil nişasta, mısır nişastası, prejelatinize nişasta, modifiye nişasta, laktoz monohidrat, kroskarmeloz sodyum, hidroksipropil selüloz, glisin, Krospovidon, magnezyum alüminyum silikat, sodyum nişasta glikolat, guar zamkı, koloidal silikon dioksit, polivinilpirolidon (Povidon), aljinik asit, sodyum aljinat, kalsiyum 25 aljinat, metilselüloz, kitosan ve benzeri veya bunların bir kombinasyonunu içermektedir.

Belirli düzenlemelerde buluşun oral veteriner bileşimleri, yaklaşık %10'a kadar (w/w) bir veya birkaç dağıtıcı içermektedir. Bir düzenlemede bileşimler yaklaşık %1 (w/w) ila yaklaşık %7 (w/w) bir veya birkaç dağıtıcı içerebilmektedir. Bir diğer düzenlemede bileşimler, yaklaşık %1 (w/w) ila yaklaşık %5 30 (w/w) veya yaklaşık %2 (w/w) ila yaklaşık %4 (w/w) bir veya birkaç dağıtıcı içerebilmektedir.

Buluş niteliğindeki formülasyonlar antioksidanlar, koruyucular veya pH stabilize ediciler gibi diğer inert bileşenleri içerebilmektedir. Bu bileşikler formülasyon tekniğinde iyi bilinmektedir. Antioksidanlar, aktif ajan degradasyonunu inhibe etmek üzere buluşun bileşimlerine 35 eklenebilmektedir. Uygun antioksidanlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere alfa tokoferol, askorbik asit,

askorbil palmitat, fumarik asit, malik asit, sodyum askorbat, sodyum metabisülfat, n-propil gallat, BHA (bütilenmiş hidroksi anisol), BHT (bütilenmiş hidroksi toluen) monotiyogliserol ve benzerini içermektedir. Antioksidanlar, genel olarak formülasyona formülasyonun toplam ağırlığına bağlı olarak yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 2.0 (w/w) miktarlarında eklenmektedir, yaklaşık %0.05 ila yaklaşık 1.0 veya yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 0.2 (w/w) özellikle tercih edilmektedir.

Buluşun bileşimleri ayrıca bir veya birkaç yağlayıcı/işleme yardımcısını içerebilmektedir. Bazı durumlarda yağlayıcı/işleme yardımcısı bir solvent olarak davranabilmektedir ve buna göre buluş niteliğindeki bileşimlerin bileşenlerinden bazıları ikili fonksiyonlara sahip olabilmektedir.

- 10 Yağlayıcılar/işleme yardımcıları, bunlarla sınırlı olmamak üzere PEG 3350 (Dow Chemical) ve PEG 4000 dahil olmak üzere çeşitli molekül ağırlığı aralıklarında polietilen glikoller, mısır yağı, mineral yağı, hidrojenlenmiş bitkisel yağlar (STEROTEX veya LUBRITAB), fıstık yağı ve/veya kastor yağını içermektedir. Belirli düzenlemelerde yağlayıcı/işleme yardımcısı, bir orta zincir uzunluğunda trigliserit veya kaprilik/kaprik trigliseritler dahil olmak üzere propilen glikol yağ asidi esterlerini içeren bir nötral yağdır. Nötral yağların sınırlayıcı olmayan örnekleri MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, 15 MIGLYOL® 829 ve MIGLYOL® 840 dahil olmak üzere MIGLYOL® ticari markası ile bilinmektedir. Bulunması durumunda yağlayıcı/işleme yardımcısı, bileşimde yaklaşık %1 ila yaklaşık %20 (w/w) konsantrasyonunda bulunabilmektedir. Tipik olarak yağlayıcı/işleme yardımcısı, yaklaşık %1 ila yaklaşık %15 (w/w) veya yaklaşık %1 ila yaklaşık %10 (w/w) konsantrasyonunda bulunacaktır.
- 20 Tercihen yağlayıcı/işleme yardımcısı, bileşimde yaklaşık %1 ila yaklaşık %5% (w/w) konsantrasyonunda bulunacaktır.

- Bileşimler ayrıca antimikrobiyal ajanları veya koruyucuları içerebilmektedir. Uygun koruyucular, bunlarla sınırlı olmamak üzere parabenler (metilparaben ve/veya propilparaben), benzalkonyum 25 klorid, benzetonyum klorid, benzoik asit, benzil alkol, bronopol, bütilparaben, setrimid, klorhekzidin, klorobütanol, klorokresol, kresol, etilparaben, imidüre, metilparaben, fenol, fenoksietanol, feniletıl alkol, fenilmerkürük asetat, fenilmerkürük borat, fenilmerkürük nitrat, potasyum sorbat, sodyum benzoat, sodyum propiyonat, sorbik asit, timerosal ve benzerini içermektedir. Buluşun bileşimlerindeki koruyucuların konsantrasyonu tipik olarak yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 5.0 (w/w), 30 yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 2 (w/w) veya yaklaşık %0.05 ila yaklaşık 1.0'dır (w/w). Bir düzenlemede buluşun bileşimleri, yaklaşık %0.1 ila yaklaşık %0.5 (w/w) koruyucu içerecektir.

- Bir düzenlemede buluşun oral veteriner bileşimleri, duyarlı olarak aktif bileşenleri stabilize etmek üzere bir veya birkaç stabilize ediciyi içerebilmektedir. Uygun stabilize edici bileşenler, bunlarla sınırlı 35 olmamak üzere magnezyum stearat, sitrik asit, sodyum sitrat ve benzerini içermektedir. Ancak

stabilize edici bileşenler teknikte yaygındır ve herhangi bir uygun olanı veya birden fazlasının bir karışımı kullanılabilir. Bir düzenlemede bir stabilize edici bileşeni yaklaşık yüzde 0.0 ila yaklaşık yüzde 3.0 yumuşak çiğnemelik içermektedir. Alternatif bir düzenlemede bir stabilize edici bileşeni, yaklaşık yüzde 0.5 ila yaklaşık yüzde 1.5 yumuşak çiğnemelik içermektedir.

5

Formülasyonun pH değerini stabilize eden bileşikler de buluşun bileşimlerinde değerlendirilmektedir. Yine bu tür bileşikler ve bu bileşiklerin nasıl kullanılacağı teknikte uzman kişilerce iyi bilinmektedir. Tamponlama sistemleri, örneğin asetik asit/asetat, malik asit/malat, sitrik asit/sitrat, tartarik asit/tartrat, laktik asit/laktat, fosforik asit/fosfat, glisin/glisimat, tris, glutamik asit/glutamatlar ve sodyum karbonattan oluşan gruptan seçilen sistemleri içermektedir. Bir düzenlemede bileşimler, pH modifiye edilmiş sitrik asit veya bir sitrik asit/sitrat kombinasyonunu içerebilmektedir. İstenilen bir pH değeri elde etmek üzere gereken pH modifiye edici miktarı, aktif bileşenler ve aktif olmayan eksipienlerin yapısına bağlıdır. Ancak, bazı düzenlemelerde pH modifiye edici tipik olarak yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 5 (w/w), yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 3 (w/w) veya yaklaşık %0.1 ila yaklaşık 2 (w/w) miktarında bulunabilmektedir. Daha tipik olarak pH modifiye edici, buluş niteliğindeki bileşimlerde yaklaşık %0.1 ila 1 (w/w) konsantrasyonunda bulunabilmektedir.

10

15

Oral veteriner bileşimlerinin lezzetliliğini geliştirmek üzere buluşun bileşimlerinde birçok lezzetlendirici ajan kullanılabilir. Tercih edilen lezzetlendirici ajanlar hayvansal kaynaklardan derive edilmeyenlerdir. Çeşitli düzenlemelerde meyve, et (bunlarla sınırlı olmamak üzere domuz eti, sığır eti, tavuk eti, balık eti, çiftlik hayvanı eti ve benzeri dahildir), sebze, peynir, domuz pastırması, peynir-domuz pastırması ve/veya yapay tatlandırıcılardan derive edilen lezzetlendirici bileşenler kullanılabilir. Bir lezzetlendirici bileşen, tipik olarak yumuşak çiğnemeliği sindirecek organizma ile bağlantılı olarak değerlendirme yapılarak seçilmektedir. Örneğin bir köpek bir elma aromalı bileşeni tercih ederken bir köpek bir et aromalı bileşeni tercih edebilmektedir. Hayvan dışı kaynaklardan derive edilen lezzetlendirici bileşenler tercih edilmesine rağmen bazı düzenlemelerde diğerlerinin yanı sıra ağır ateşte pişmiş sığır eti aroması, yapay toz haline getirilmiş sığır eti aroması, kızartılmış sığır eti aroması ve salamura sığır eti aroması gibi sığır eti veya karaciğer özütlerini içeren doğal aromalar kullanılabilir.

20

25

30

Hayvan dışı lezzetlendirici ajanları, bunlarla sınırlı olmamak üzere yapay sığır eti aromaları, yapay lezzetlendirici eklenen soya proteini (örneğin soya-kökenli domuz pastırması aroması) gibi bitkisel proteinlerden derive edilen aromalar ve hiçbir yapay lezzetlendirici olmayan soya proteini gibi bitkisel proteinlerden derive edilen aromaları içermektedir.

Yapay sığır eti aromaları, diğerlerinin yanı sıra Pharma Chemie Inc., TetraGenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries, inc., International Flavors & Fragrances Inc. dahil olmak üzere birçok kaynaktan elde edilebilmektedir.

5

Bir diğer düzenlemede lezzetlendirici bileşen, bunlarla sınırlı olmamak üzere çilek aroması, tutti fruttu aroması, portakal aroması, muz aroması, nane aroması ve bir elma-melasını içermektedir.

10

Sığırlara, koyunlara, atlara ve diğer otlayan hayvanların yanı sıra tavşanlar, hamsterler, çöl fareleri ve deney fareleri gibi küçük hayvanlara uygulamaya yönelik taneler ve tohumlar özellikle çekici ek lezzetlendirici ajanlarıdır. Taneler un, kepek, tahıl, fiber, tam tahıl ve gluten yemleri dahil olmak üzere yem formları dahil olmak üzere çiğnemelik üretimi ile tutarlı herhangi bir formda bulunabilmektedir ve silindirden geçirilebilmektedir, kıvrılabilmektedir, öğütülebilmektedir, dehidre edilebilmektedir ve değirmenden geçirilebilmektedir. Tuz ve diğer baharatlar gibi mineraller de lezzetlendiriciler olarak eklenebilmektedir. Bir düzenlemede kullanılan tahıl dehidre edilmektedir, değirmenden geçirilmektedir veya topaklanmaktadır. Dehidre edilmiş havuçlar ve aspir tohumu veya süpürge darısı tohumları gibi bitkiler, hayvanlar için özellikle çekicidir ve dahil edilebilmektedir. Ek olarak Sweet Apple ve Molasses Flavor Base ve Pharma Chemie, Givaudan S.A. veya başka tedarikçiler tarafından üretilen diğerleri gibi aromalar bileşimlerde kullanılabilmektedir.

20

Buluşun bileşimleri, hedef hayvana istenilen lezzetlilik seviyesi sağlayan bir miktarda bir veya birkaç lezzetlendirici ajanı içerebilmektedir. Bir veya birkaç lezzetlendirici ajan, tipik olarak yaklaşık %5 ila yaklaşık %40 (w/w) konsantrasyonunda bulunacaktır. Daha tipik olarak lezzetlendirici ajanlar, yaklaşık %10 ila yaklaşık %30 veya yaklaşık %15 ila yaklaşık %25 (w/w) konsantrasyonunda bulunacaktır.

25

Bir düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, yukarıda açıklanan bir veya birkaç solvent, yukarıda açıklanan bir veya birkaç dolgu maddesi, yukarıda açıklanan bir veya birkaç bağlayıcı, yukarıda açıklanan bir veya birkaç nemlendirici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç sürfaktan, yukarıda açıklanan bir veya birkaç aroma, yukarıda açıklanan bir veya birkaç yağlayıcı ve isteğe bağlı olarak yukarıda açıklanan bir veya birkaç dağıtıcı, yukarıda açıklanan bir veya birkaç koruyucu, yukarıda açıklanan bir veya birkaç stabilize edici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç antioksidan ve yukarıda açıklanan bir veya birkaç pH modifiye edici ajanı içermektedir.

35

Burada ayrıca PEG 200, PEG 300, PEG 400 ve PEG 540 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda sıvı polietilen glikolden (PEG) seçilen bir veya birkaç solvent, propilen karbonat, propilen glikol; bunlarla sınırlı olmamak üzere kaprilik/kaprik trigliserit, kaprilik/kaprik/linoleik trigliserit, kaprilik/kaprik/süksinik trigliserit, propilen glikol dikaprilat/dikaprat, gliserol kaprilat/kaprat ve poliglikolize gliseritler veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere trigliseritler; mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası, soya proteini parçaları, mısır koçanı ve mısır ve gluten unu veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç dolgu maddesi; doğal ve/veya yapay domuz eti, sığır eti, balık veya çiftlik hayvanı aroması veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç aroma; polivinilpirolidon (örneğin Povidon), çapraz bağlı polivinilpirolidon (Krospovidon), PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 ve PEG 20,000 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda polietilen glikollerden seçilen bir veya birkaç bağlayıcı; ve vinilpirolidon ve vinil asetat (örneğin Kopovidon) kopolimerleri veya bunların bir kombinasyonu; ve gliseril monooleat, polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri, sorbitan monooleat dahil olmak üzere sorbitan esterler, polivinil alkol, polisorbitat 20 ve polisorbitat 80 dahil olmak üzere polisorbitatlar, *d*- α -tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat, sodyum lauril sülfat, etilen oksit ve propilen oksit kopolimerleri, polioksil 35 kastor yağı, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı ve polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı dahil olmak üzere polietilen glikol kastor yağı; propilen glikol monolaurat; gliserol kaprilat/kaprat, poliglikolize gliseritler, PEG 300 kaprilik/kaprik gliseritler, PEG 400 kaprilik/kaprik gliseritler, PEG 300 oleik gliseritler, PEG 300 linoleik gliseritler dahil olmak üzere gliserit esterler; polioksil 8 stearat, polioksil 40 stearat ve polietilen glikol 15 12-hidroksistearat veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere polietilen glikol stearatlar ve polietilen glikol hidroksi stearatlar; ve isteğe bağlı olarak yukarıda açıklanan bir veya birkaç nemlendirici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç yağlayıcı, yukarıda açıklanan bir veya birkaç koruyucu, yukarıda açıklanan bir veya birkaç stabilize edici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç antioksidan ve yukarıda açıklanan bir veya birkaç pH modifiye ediciyi içeren bileşimler 25 açıklanmaktadır.

Burada ayrıca PEG 300, PEG 400 ve PEG 540 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda sıvı polietilen glikolden seçilen bir veya birkaç solvent, propilen karbonat, propilen glikol; kaprilik/kaprik trigliserit, kaprilik/kaprik/linoleik trigliserit, propilen glikol dikaprilat/dikaprat ve gliserol kaprilat/kaprat veya bunların bir kombinasyonu; mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası, soya proteini parçaları veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç dolgu maddesi; doğal ve/veya yapay domuz eti, sığır eti, balık veya çiftlik hayvanı aroması veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç aroma; polivinilpirolidon, çapraz bağlı polivinilpirolidon, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 ve PEG 8000 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda polietilen glikollerden seçilen bir veya birkaç bağlayıcı; ve 35 vinilpirolidon ve vinil asetat kopolimerleri veya bunların bir kombinasyonu; gliserol, propilen glikol,

setil alkol ve gliserol monostearat veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç nemlendirici; ve polioksietilen sorbitan yağ asitleri, sorbitan monooleat dahil olmak üzere sorbitan esterler, polisorbitat 20 ve polisorbitat 80 dahil olmak üzere polisorbitatlar, etilen oksit ve propilen oksit kopolimerleri, polioksil 35 kastor yağı, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı ve polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı dahil olmak üzere polietilen glikol kastor yağı; propilen glikol monolaurat; PEG 300 kaprilik/kaprik gliseritler, PEG 400 kaprilik/kaprik gliseritler, PEG 300 oleik gliseritler, PEG 300 linoleik gliseritler; polioksil 8 stearat, polioksil 40 stearat ve polietilen glikol 15 12-hidroksistearat veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere polietilen glikol stearatlar ve polietilen glikol hidroksi stearatlar; ve isteğe bağlı olarak yukarıda açıklanan bir veya birkaç yağlayıcı, yukarıda açıklanan bir veya birkaç koruyucu, yukarıda açıklanan bir veya birkaç stabilize edici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç antioksidan ve yukarıda açıklanan bir veya birkaç pH modifiye ediciyi içeren bileşimler açıklanmaktadır.

Burada ayrıca PEG 200, PEG 300 ve PEG 400 dahil olmak üzere sıvı polietilen glikolden seçilen bir veya birkaç solvent, kaprilik/kaprik trigliserit ve propilen glikol dikaprilat/dikaprat veya bunların bir kombinasyonu; mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası ve soya proteini parçaları veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç dolgu maddesi; doğal ve/veya yapay sığır eti, balık veya çiftlik hayvanı aroması veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç aroma; polivinilpirolidon, çapraz bağlı polivinilpirolidon, PEG 3350, PEG 4000 ve PEG 6000 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda polietilen glikollerden seçilen bir veya birkaç bağlayıcı; ve vinilpirolidon ve vinil asetat kopolimerleri veya bunların bir kombinasyonu; gliserol, propilen glikol ve setil alkol veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç nemlendirici; ve polioksietilen sorbitan yağ asitleri, sorbitan monooleat dahil olmak üzere sorbitan esterler, polisorbitat 20 ve polisorbitat 80 dahil olmak üzere polisorbitatlar, polioksil 35 kastor yağı, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı ve polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı dahil olmak üzere polietilen glikol kastor yağı; PEG 300 kaprilik/kaprik gliseritler, PEG 400 kaprilik/kaprik gliseritler ve polietilen glikol stearatlar ve polioksil 8 stearat, polioksil 40 stearat ve polietilen glikol 15 12-hidroksistearat veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere polietilen glikol hidroksi stearatlar; PEG 3350 ve PEG 4000 dahil olmak üzere çeşitli molekül ağırlığı aralıklarındaki polietilen glikoller, hidrojenlenmiş bitkisel yağlar, kastor yağı, kaprilik/kaprik trigliseritler ve propilen glikol yağ asidi esterleri veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere bir orta zincir uzunluğunda trigliserit; ve isteğe bağlı olarak yukarıda açıklanan bir veya birkaç koruyucu, yukarıda açıklanan bir veya birkaç stabilize edici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç antioksidan ve yukarıda açıklanan bir veya birkaç pH modifiye ediciyi içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler açıklanmaktadır.

- Burada ayrıca PEG 300 ve PEG 400 dahil olmak üzere sıvı polietilen glikolden seçilen bir veya birkaç solvent, kaprilik/kaprik trigliserit ve propilen glikol dikaprilat/dikaprat veya bunların bir kombinasyonu; mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası ve soya proteini parçaları veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç dolgu maddesi; doğal ve/veya yapay sığır eti, balık veya çiftlik hayvanı aroması veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç aroma; polivinilpirolidon ve PEG 3350, PEG 4000 ve PEG 6000 veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda polietilen glikollerden seçilen bir veya birkaç bağlayıcı; gliserol, propilen glikol ve setil alkol veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç nemlendirici; ve sorbitan monooleat dahil olmak üzere sorbitan esterler, polisorbitat 20 ve polisorbitat 80 dahil olmak üzere polisorbitatlar, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı ve polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı dahil olmak üzere polietilen glikol kastor yağı; PEG 400 kaprilik/kaprik gliseritler ve polietilen glikol stearatlar ve polioksil 8 stearat, polioksil 40 stearat ve polietilen glikol 15 12-hidroksistearat veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere polietilen glikol hidroksi stearatlar; PEG 3350 ve PEG 4000 dahil olmak üzere çeşitli molekül ağırlığı aralıklarındaki polietilen glikoller, kaprilik/kaprik trigliseritler ve propilen glikol yağ asidi esterleri veya bunların bir kombinasyonu; ve isteğe bağlı olarak yukarıda açıklanan bir veya birkaç koruyucu, yukarıda açıklanan bir veya birkaç stabilize edici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç antioksidan ve yukarıda açıklanan bir veya birkaç pH modifiye ediciyi içeren yumuşak çignenebilir bileşimler açıklanmaktadır.
- Ayrıca PEG 300 ve PEG 400 dahil olmak üzere sıvı polietilen glikoller; yaklaşık %1-20 (w/w) veya yaklaşık %5-20 (w/w) konsantrasyonunda kaprilik/kaprik trigliserit ve propilen glikol dikaprilat/dikaprat veya bunların bir kombinasyonu; yaklaşık %30-60 (w/w) veya yaklaşık %30-50 (w/w) konsantrasyonunda mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası ve soya proteini parçaları veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç dolgu maddesi; yaklaşık %10-30 (w/w) veya yaklaşık %15-25 (w/w) konsantrasyonunda doğal ve/veya yapay sığır eti, balık veya kümes hayvanı aroması veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç aroma; yaklaşık %1-10 (w/w) veya yaklaşık %5-15 (w/w) konsantrasyonunda PEG 3350, PEG 4000 ve PEG 6000 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda polivinilpirolidon ve polietilen glikoller ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç bağlayıcı; yaklaşık %1-15 (w/w) veya yaklaşık %5-15 (w/w) konsantrasyonunda gliserol ve propilen glikol veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç nemlendirici; ve sorbitan monooleat dahil olmak üzere sorbitan esterler, polisorbitat 20 ve polisorbitat 80 dahil olmak üzere polisorbitatlar, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı ve polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı dahil olmak üzere polietilen glikol kastor yağı derivelerinden seçilen bir veya birkaç sürfaktan; yaklaşık %1-5 (w/w) veya yaklaşık %5-10 (w/w) konsantrasyonunda PEG 400 kaprilik/kaprik gliseritler ve polietilen glikol stearatlar ve polioksil 8 stearat, polioksil 40 stearat ve polietilen glikol 15 12-

hidroksistearat veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere polietilen glikol hidroksi stearatlar; yaklaşık %1-10 (w/w) veya yaklaşık %1-5 (w/w) konsantrasyonunda PEG 3350 ve PEG 4000 dahil olmak üzere çeşitli molekül ağırlığı aralıklarından polietilen glikoller, kaprilik/kaprik trigliseritler ve propilen glikol yağ asidi esterleri veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç yağlayıcı; ve isteğe bağlı olarak yukarıda açıklanan bir veya birkaç koruyucu, yukarıda açıklanan bir veya birkaç stabilize edici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç antioksidan ve yukarıda açıklanan bir veya birkaç pH modifiye ediciyi içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler açıklanmaktadır.

Ayrıca PEG 300 ve PEG 400 dahil olmak üzere sıvı polietilen glikoller; ve yaklaşık %5-20 (w/w) konsantrasyonunda kaprilik/kaprik trigliserit veya bunların bir kombinasyonu; yaklaşık %30-50 (w/w) konsantrasyonunda mısır nişastası, pre-jelatinize mısır nişastası ve soya proteini parçaları veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç dolgu maddesi; yaklaşık %15-25 (w/w) konsantrasyonunda doğal ve/veya yapay sığır eti, balık veya kümes hayvanı aroması veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç aroma; yaklaşık %5-15 (w/w) konsantrasyonunda PEG 3350, PEG 4000 ve PEG 6000 dahil olmak üzere çeşitli ayarlarda polivinilpirolidon ve polietilen glikoller ve bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç bağlayıcı; yaklaşık %5-15 (w/w) konsantrasyonunda gliserol ve propilen glikol veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç nemlendirici; ve polisorbata 20 ve polisorbata 80 dahil olmak üzere polisorbata, polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı ve polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı dahil olmak üzere polietilen glikol kastor yağı derivelerinden seçilen bir veya birkaç sürfaktan; yaklaşık %1-5 (w/w) veya yaklaşık %5-10 (w/w) konsantrasyonunda PEG 400 kaprilik/kaprik gliseritler ve polietilen glikol stearatlar ve polioksil 8 stearat, polioksil 40 stearat ve polietilen glikol 15 12-hidroksistearat veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere polietilen glikol hidroksi stearatlar; yaklaşık %1-5 (w/w) konsantrasyonunda PEG 3350 ve PEG 4000 dahil olmak üzere çeşitli molekül ağırlığı aralıklarından polietilen glikoller ve kaprilik/kaprik trigliseritler veya bunların bir kombinasyonundan seçilen bir veya birkaç yağlayıcı; ve isteğe bağlı olarak yukarıda açıklanan bir veya birkaç koruyucu, yukarıda açıklanan bir veya birkaç stabilize edici, yukarıda açıklanan bir veya birkaç antioksidan ve yukarıda açıklanan bir veya birkaç pH modifiye ediciyi içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler açıklanmaktadır.

Ayrıca bir çiğnenebilir tablet formunda oral veteriner bileşimler açıklanmaktadır. Tablet bileşimleri, burada açıklanan en az bir sistemik olarak etki eden aktif ajan etkili bir miktarını ve tipik olarak bir aromayı, bir dolgu maddesini, bir yağlayıcıyı ve bir akış yardımcısını içerecektir. İsteğe bağlı olarak buluş niteliğindeki tabletler, aşağıdaki bileşenlerden en az birini içerebilmektedir: renklendiriciler, bağlayıcılar, antioksidanlar, dağıtıcılar veya koruyucular. Ayrıca, alternatif bir düzenlemede buluş

kaplanmış tabletleri sağlamaktadır. Buluş niteliğindeki tabletler, yaş ve kuru granülasyon prosesleri gibi teknikte klasik yöntemlere göre hazırlanmaktadır.

Tablete yönelik bileşenlerin birçoğu yukarıda açıklanan yumuşak çiğnenebilir formülasyonlarda sağlananları içermektedir. Dolgu maddeleri (veya seyrelticiler) açısından buluş niteliğindeki tabletler, tablet tekniğinde bilinen dolgu maddelerinin tamamını değerlendirmektedir. Dolgu maddelerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri anhidroz laktoz, hidre edilmiş laktoz, püskürtülmüş kurutulmuş laktoz, kristalin maltoz ve maltodekstrinleri içermektedir.

10 Akış yardımcıları veya glidanlar da teknikte iyi bilinmektedir ve örneğin silikon dioksit (CARBOSIL) veya silika jel (SYLOID), talk, nişasta, kalsiyum, stearat, magnezyum stearat ve alüminyum magnezyum silikati (NEUSILIN) içermektedir. Akış yardımcılarının miktarları, teknikte uzman kişi tarafından kolay bir şekilde belirlenmektedir ve toplam bileşim ağırlığına bağlı olarak yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 25 kullanılması içermektedir. Tabletler yönelik yağlayıcıların sınırlayıcı olmayan 15 örnekleri magnezyum ve kalsiyum stearat ve stearik asidi içermektedir. Yine çeşitli yağlayıcıların yanı sıra bu bileşiklerin miktarları teknikte uzman kişi tarafından iyi bilinmektedir. Aralıklar yaklaşık %0.01 ila yaklaşık 20'yi (w/w) içermektedir.

Çeşitli düzenlemelerde buluşun oral bileşimleri kaplanabilmektedir Herhangi bir uygun kaplama kullanılabilir. Bir düzenlemede bir katkı maddesine müdahale etmeyen bir kaplama 20 seçilmektedir. Bir diğer düzenlemede katkı maddesinin sindirimine yönelik süreyi modifiye edebilen, böylelikle katkı maddelerinin salımını en azından kısmen kontrol edebilen bir katkı maddesi seçilmektedir. Uygun kaplamalar, bunlarla sınırlı olmamak üzere teknikte yaygın olan şekilde herhangi bir farmasötik olarak kabul edilebilir ve/veya nutrasötik olarak kabul edilebilir kaplamayı içermektedir. (polimerler, monomerler). Kaplamalar olarak işlev görebilen polimerlerin bir listesi için 25 Cady et. al'e ait U.S. Pat. No. 6,498,153'e referans yapılabilir.

Diğer düzenlemelerde oral veteriner bileşimlere yönelik kaplamalar jelatin, gliseril behenat, kakao yağı ve bal mumunu içermektedir. Diğer kaplamalar teknikte uzman kişi tarafından bilinmektedir. Tabletler yönelik kaplamalar örtme kaplaması gibi şeker kaplamaları, alt kaplamalar ve şurup 30 kaplamalarının yanı sıra kaptan dökme kaplamalar ve kaptan püskürtmeli kaplamalar gibi film kaplamalarını içermektedir. Teknike uzman tarafından iyi bilindiği üzere kaplamalar solventler, plastikleştiriciler, renklendiriciler, opak çoğaltıcılar ve film oluşturucuları içermektedir.

Üretim Yöntemi

Buluşun yumuşak çiğnemelikleri, aktif bileşenin bir karıştırıcı içinde aktif olmayan eksipyanlar ile karıştırılması ve bileşenlerin bir hamur benzeri karışım elde etmek üzere karıştırılması ile hazırlanmaktadır, burada aktif bileşenler homojen olarak dağıtılmaktadır. Daha sonra ortaya çıkan hamur benzeri karışım, farklı boyutta hayvanlara yönelik farklı boyutlarda yumuşak çiğnenebilir dozaj birimlerine biçimlendirilmektedir.

Bir düzenlemede yumuşak çiğnemelikleri üretme prosesi su eklemesi içermemesine rağmen kullanılan belirli bileşenlere eklenen bir miktar su olabilmektedir. Veteriner bileşimlerinde belirli miktarlarda su varlığının belirli aktif ajanların stabilitesini etkilediği bilinmektedir. Dolayısıyla, buluşun belirli düzenlemelerinde su bileşime eklenmeyecektir, burada su varlığında degradasyona duyarlı olan aktif ajanlar ve/veya eksipyanlar kullanılmaktadır.

Buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimlerinin hazırlandığı sıcaklık, bileşimlerin aktif ve aktif olmayan bileşenlerinin stabilize gereksinimlerine bağlıdır. Sıcaklığa duyarlı olmayan bileşenlerin kullanıldığı belirli düzenlemelerde daha yüksek işleme sıcaklıkları tolere edilebilmektedir. Ancak, sıcaklığa duyarlı olan aktif ve aktif olmayan bileşenler kullanıldığında proses, bileşimin stabilitesini ters etkilemeyecek bir sıcaklık aralığında çalışmak üzere adapte edilebilmektedir. Bazı düzenlemelerde proses, tercihen bileşimin bileşenlerinden herhangi birinin olası degradasyonunu engellemek üzere herhangi bir işleme adımı sırasında önemli miktarlarda ısı kullanmayacaktır. Dolayısıyla, bazı düzenlemelerde prosesin herhangi bir adımı, karışımın ortalama sıcaklığının oda sıcaklığının (oda sıcaklığı 20-25°C olarak değerlendirilecektir) yaklaşık 20°C üzerine yükselmeyeceği şekilde çalıştırılabilmektedir. Diğer düzenlemelerde proses, karışımın ortalama sıcaklığının oda sıcaklığının yaklaşık 15°C üzerine, yaklaşık 10°C üzerine veya yaklaşık 5°C üzerine yükselmeyeceği şekilde yürütülecektir. Bir diğer düzenlemede proses, karışımın ortalama sıcaklığının oda sıcaklığının yaklaşık 3°C üzerine yükselmeyeceği şekilde yürütülebilmektedir. Bazı düzenlemelerde gereken sıcaklık, proses soğutma cihazlarının kullanımı ile korunabilmektedir. Diğer düzenlemelerde gereken sıcaklık, işleme sırasında karışımın gereken sıcaklığını korumak üzere yeterli ısı üretmeyen ekipman kullanılması ile korunabilmektedir.

Bir düzenlemede buluşun yumuşak çiğnemeliklerine yönelik aktif ve aktif olmayan bileşenler, materyali harmanlayabilen ve bunun karıştırma kaplarının kenarına doğru dökülebilen bir planeter veya çift planeter karıştırıcı veya bir yatay karıştırıcı gibi bir karıştırma kabına eklenmektedir. Bu işlem,

farmasötik ayarda suyun karışıma eklenmesi veya ısı uygulaması olmaksızın bileşenlerin iyi ve tutarlı bir şekilde harmanlanmasına izin vermektedir.

Yatay karıştırıcılar, genel olarak bir karıştırma haznesi, dönen bir uzun, yatay karıştırma şaftı ve genel olarak dikey olarak haznenin içi etrafında dönmek üzere yatay şafttan dayanan birçok karıştırma aletini içermektedir (bakınız, örneğin, U.S. Pat. No. 5,735,603). Karıştırma aletleri, bulunan materyalin tamamının düzgün karıştırılması için dönerken hazne duvarlarının şeklini takip etmek üzere karıştırma prosesi için gerektiği şekilde konfigüre edilmektedir ve boyutlandırılmaktadır. Bu tür bazı karıştırma hazneleri silindirik şekilliye diğerleri çift kollu karıştırıcılar veya şerit karıştırıcılar gibi teknikte yaygın olarak belirtilen karıştırıcılar gibi oluk şeklindedir.

Bir düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, el ile biçimlendirme dahil olmak üzere teknikte bilinen herhangi bir uygun biçimlendirme tekniği ile hamur benzeri karışımdan oluşturulabilmektedir. Teknikte uzman bir kişi, gereken özelliklere sahip homojen hamur karışımı hazırlandığında çeşitli boyutlarda ayrı dozaj birimlerinin hamur benzeri karışımın gereken miktarının tartılması ve el ile veya teknikte bilinen diğer kalıplama yöntemleri kullanılarak yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin biçimlendirilmesi ile oluşturulabildiğini anlayacaktır. Bir düzenlemede hamur benzeri karışım, yumuşak çiğnenebilir dozaj formları oluşturmak üzere ekstrüde edilmektedir. Bir diğer düzenlemede yumuşak çiğnenebilir dozaj formları bir biçimlendirme makinesi kullanılarak oluşturulmaktadır. Önceden biçimlendirilmiş hamburger köfteleri ve tavuk parçaları gibi kalıplanmış gıda ürünlerinin üretilmesinde kullanıma yönelik geliştirilen kalıplama makineleri dahil olmak üzere buluşta birçok biçimlendirme ekipmanı kullanılabilmektedir. Örneğin U.S. Patent No. 3,486,186; 3,887,964; 3,952,478; 4,054,967; 4,097,961; 4,182,003; 4,334,339; 4,338,702; 4,343,068; 4,356,595; 4,372,008; 4,523,520; 4,535,505; 4,597,135; 4,608,731; 4,622,717; 4,697,308; 4,768,941; 4,780,931; 4,818,446; 4,821,376; 4,872,241; 4,975,039; 4,996,743; 5,021,025; 5,022,888; 5,165,218; 5,655,436; 5,980,228 ve 7,780,931'de açıklanan kalıplama makineleri, buluşta kullanılabilen biçimlendirme ekipmanının temsidir.

Bir düzenlemede çiğnemelik karışımına sıkıştırma ısısı uygulamayan biçimlendirme ekipmanı kullanılabilmektedir. Biçimlendirme makinelerinin sınırlayıcı olmayan örnekleri model no. 710, 720, 745, 750 ve 760 dahil olmak üzere NuTec Manufacturing tarafından üretilenler; ve VerTex 1000, NovaMax 500, Maxum 700, Ultra 26, F-19, F-400 ve F-6 dahil olmak üzere Formax Corporation tarafından üretilenleri içermektedir. Bileşenlerin karıştırılma sırası kritik değildir ve yumuşak çiğnenebilir dozajlı formlarının oluşturulmasından önce hamur benzeri karışımı oluşturmak üzere çeşitli işleme şemaları kullanılabilmektedir. Bazı düzenlemelerde aktif bileşenler ve muhtemel olarak koruyucular veya antioksidanlar gibi bazı aktif olmayan bileşenler, bir hamur benzer karışım

oluşturmak üzere bir harmanlayıcı içinde bileşimin diğer aktif olmayan bileşenleri ile karıştırma öncesinde ilk olarak solventlerde çözündürülebilmektedir. Sıvı bileşenler, karışımın homojenliğini sağlamak üzere kontrollü bir oranda eklenebilmektedir. Alternatif olarak aktif bileşenler, bir harmanlayıcı içinde diğer aktif olmayan bileşenler ile kuru formda (katı hal) karıştırılabilmektedir ve sıvı bileşenler, bir homojen hamur benzeri karışım oluşturmak üzere daha fazla karıştırma ile kuru harmanlanmış karışıma eklenebilmektedir. Bir diğer düzenlemede buluşun sıvı bileşenleri, ilk olarak harmanlayıcı içine yerleştirilebilmektedir ve aktif ajanlar dahil olmak üzere kuru bileşenler bir homojen hamur benzeri karışım oluşturmak üzere daha fazla karıştırma ile sıvıya eklenebilmektedir.

10 Tedavi Yöntemleri

Buluşun bir diğer yönü, bir hayvandaki bir parazitik enfeksiyon veya infestasyonun tedavi edilmesi veya önlenmesinde kullanıma yönelik burada açıklandığı üzere bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimi ile ilgilidir.

15

Burada ayrıca farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı ile birlikte en az bir sistemik olarak etki eden aktif ajanın etkili bir miktarını içeren bir oral veteriner bileşiminin hayvana uygulanmasını içeren bir hayvandaki bir parazit infestasyonu ve/veya enfeksiyonunun önlenmesi ve/veya tedavi edilmesine yönelik bir yöntem açıklanmaktadır. Bir düzenlemede bileşimler en az bir izoksazolin aktif ajanını içermektedir. Bir diğer düzenlemede bileşimler bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanı, bir veya birkaç spinosin veya spinosoid bileşiği, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol ajanı; veya levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon dahil olmak üzere diğer sınıflarda aktif ajanlar, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid aktif ajanı, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonunu içerebilmektedir. Bir diğer düzenlemede bileşimler bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin ve/veya spinosoid bileşiği, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı; veya levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon dahil olmak üzere diğer sınıflarda aktif ajanlar, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoid aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu ile kombinasyon halinde burada açıklanan en az bir izoksazolin aktif ajanını içerebilmektedir.

35

Buluşun kullanımları, buna ihtiyacı olan bir hayvana burada açıklanan buluşun bileşimlerinden herhangi birinin uygulanmasını içermektedir. Buluşun bileşimlerinin, burada açıklandığı üzere hızlı bir aktivite başlangıcına sahip endoparazitler ve/veya ektoparazitlere (örneğin pireler ve keneler) karşı uzun süreli etkinlik sağladığı bulunmuştur. Ayrıca, buluşun buluş niteliğindeki oral bileşimlerindeki aktif ajanların hayvana oral uygulamanın ardından aktif ajanın oldukça yüksek seviyede biyoyararlanımını sağladığı bulunmuştur. Dolayısıyla, bileşimlere dahil edilen aktif ajana bağlı olarak buluş, buluşun bir oral bileşiminin etkili bir miktarının hayvana uygulanmasını içeren bir hayvandaki endoparazitik enfeksiyonlar ve/veya ektoparazitik infestasyonların tedavisi ve önlenmesine yönelik yöntemleri ve kullanımları sağlamaktadır.

10

Ektoparazitlere karşı tedaviye yönelik bir düzenlemede ektoparazit *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermasentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Gasterophilus*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Cochliomyia*, *Chrysomyia*, *Damalinea*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes* ve *Felicola* cinsine ait olanlar dahil olmak üzere bir veya birkaç böcek veya örümceğimsidir.

15

Ektoparazitlere karşı tedaviye yönelik bir diğer düzenlemede ektoparazit *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermasentor*, *Ixodes* ve/veya *Boophilus* cinsindendir. Tedavi edilen ektoparazitler bunlarla sınırlı olmamak üzere pireler, keneler, maytlar, sivrisinekler, sinekler, bitler, et sinekleri ve bunların kombinasyonlarını içermektedir. Spesifik örnekler, bunlarla sınırlı olmamak üzere kedi ve köpek pireleri (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. ve benzeri), keneleri (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermasentor* sp., *Amblyomma* sp., *Haemaphysalis* sp. ve benzeri) ve maytları (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp., *Cheyletiella* sp. ve benzeri), bitleri (*Trichodectes* sp., *Felicola* sp., *Linognathus* sp. ve benzeri), sivrisinekleri (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp. ve benzeri) ve sineklerini (şunları içeren *Hematobia* sp.: *Haematobia irritans*, *Musca* sp., şunları içeren *Stomoxys* sp.: *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp. ve benzeri) içermektedir.

20

25

30

Ektoparazitlerin ek örnekleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere *Boophilus* cinsi kene, özellikle *microplus* (sığır kenesi), *decoloratus* ve *annulatus* türünden olanlar; *Dermatobia hominis* (Brezilya'da Berne olarak bilinmektedir) ve *Cochliomyia hominivorax* (kurt sineği) gibi miyazlar; *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (Avustralya, Yeni Zelanda ve Güney Afrika'da et sineği vuruşu) gibi koyun miyaz ve atlarda *Gasterophilus*'u içermektedir. Sinekler, yani yetişkinleri paraziti oluşturanlar, örneğin *Haematobia irritans* (boynuz sineği) ve *Stomoxys calcitrans* (stabil sinek); *Linognathus vituli* vb. gibi bitler.; ve *Sarcoptes scabiei* ve *Psoroptes ovis* gibi maytlar. Yukarıdaki liste kapsamlı değildir ve diğer

ektoparazitlerin hayvanlar ve insanlar için zararlı olduğu teknikte iyi bilinmektedir. Bunlar örneğin göç eden difteri larvalarını içermektedir.

Buluşun bazı düzenlemelerinde bileşim ayrıca, diğerlerinin yanı sıra *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* and *Trichostrongylus*'tan oluşan gruptan seçilen helmintlerden oluşanlar gibi endoparazit infestasyonlarına yönelik hayvanları tedavi etmek üzere kullanılabilir.

Bir düzenlemede buluşun bileşimleri, bu konakçıları bu hayvanlar tarafından sıklıkla karşılaşılan parazitlerden kurtarmak amacıyla tavuklar, koyunlar, keçiler, domuzlar, hindiler ve sığırlar dahil olmak üzere kediler, köpekler, atlar, kuşlar gibi çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar dahil olmak üzere hayvanların (vahşi veya evcilleştirilmiş) parazitik enfeksiyonlarının ve infestasyonlarının tedavisine ve önlenmesine yöneliktir.

Bir diğer düzenlemede buluşun bileşimleri, kediler ve köpekler dahil olmak üzere evcil hayvanlardaki parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanıma yöneliktir. İzoksazolin aktif ajanını içeren buluşun bazı bileşimleri, kedilerin ve köpeklerin pireler ve keneler veya diğer ektoparazitler ile parazitik infestasyonlarının önlenmesine veya tedavi edilmesine yönelik özellikle etkilidir.

Bir diğer düzenlemede buluşun bileşimleri, sığırlarda veya koyunlarda parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisinde veya önlenmesinde kullanıma yöneliktir. Sığırlar veya koyunlar gibi çiftlik hayvanları tedavi edilirken bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun yöntemleri ve bileşimleri *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (boynuz sineği), *Stomoxys calcitrans* (stabil sinek) ve *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (Avustralya, Yeni Zelanda ve Güney Afrika'da et sineği vuruşu) gibi koyun miyaza karşı özellikle etkilidir.

Bir düzenlemede buluş, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı içinde en az bir ikinci aktif ajanın etkili bir miktarı ile kombinasyon halinde burada açıklanan en az bir izoksazolin aktif ajanının etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini içeren bir hayvandaki bir parazitik infestasyon ve/veya enfeksiyonun önlenmesi ve/veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bir

bileşimi sağlamaktadır. Yukarıda açıklanan ek aktif ajanlardan herhangi biri, yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimlerindeki izoksazolün aktif ajanı ile kombine edilebilmektedir.

5 Bir diğer düzenlemede buluş, bir veya birkaç makrosiklik lakton, tiyabendazol, oksibendazol, mebendazol, fenbendazol, oksfendazol, albendazol, triklabendazol ve febantel dahil olmak üzere bir veya birkaç benzimidazol aktif ajanı; veya levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon dahil olmak üzere diğer sınıflarda antelmintik ajanlar, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere dahili parazitlere karşı aktif olan bir sistemik olarak etki eden aktif ajanın etkili bir 10 miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini içeren bir hayvanda bir endoparazitik enfeksiyonun önlenmesinde ve/veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bir bileşimi sağlamaktadır. Endoparazitlerin tedavisinde ve/veya önlenmesinde kullanıma yönelik buluşun bileşimleri parazitik nematodlara (yuvarlak kurt, kancalı kurt, kamçı kurdu ve diğerleri dahil) ve/veya *Dirofilaria immitis* (Kalp kurdu) karşı etkilidir.

15

Bir diğer düzenlemede buluş, bunlarla sınırlı olmamak üzere abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomectin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, ML-1,694,554 dahil olmak üzere bir veya birkaç makrosiklik lakton ve bunlarla sınırlı olmamak üzere milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin ve nemadektin dahil olmak üzere 20 milbemisleri içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini içeren bir hayvanda bir endoparazitik enfeksiyonun önlenmesinde ve/veya tedavi edilmesinde kullanıma yönelik bir bileşimi sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşa göre kullanıma yönelik bileşimler bir veya birkaç abamektin, emamektin, eprinomectin, ivermektin, doramektin veya selamektin içeren bir yumuşak çiğnenebilir bileşimin etkili bir miktarını içermektedir. Bir diğer düzenlemede buluşa göre kullanıma 25 yönelik bileşimler ivermektin, milbemektin, milbemis oksim veya moksidektin veya bunların bir kombinasyonunu içeren bir yumuşak çiğnenebilir bileşimin etkili bir miktarını içermektedir.

Buluşun bir diğer düzenlemesinde bileşimlerde bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonunu içeren buluşun kullanımları, yuvarlak 30 kurt (*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kancalı kurda (*Ancylostoma caninum*) karşı en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlayacaktır. Bir diğer düzenlemede bunlarla sınırlı olmamak üzere bir veya birkaç makrosiklik lakton dahil olmak üzere dahili parazitlere karşı aktif olan bir aktif ajanı içeren buluşun kullanımları, yuvarlak kurt (*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kancalı

kurda (*Ancylostoma caninum*) karşı en az %95'lik bir etkinlik sağlayacaktır. Bir diğer düzenlemede buluşun kullanımları *Dirofilaria immitis*'e (kalp kurdu) karşı %100'e kadar etkinlik sağlayacaktır.

5 Bazı düzenlemelerde, belirli aktif ajanların bir izoksazolin aktif ajanı ile kombinasyonu, ek aktif ajanın biyolojik aktivitesine bağlı olarak yöntemin kapsam aralığını genişletecektir. Örneğin izoksazolin aktif ajanın parazitik nematodlara (yuvarlak kurt, kancalı kurt, kamçı kurdu ve diğerleri dahil) ve/veya *Dirofilaria immitis* (kalp kurdu) karşı aktif olan bir veya birkaç ek aktif ajan ile kombinasyonunun harici parazitlerin (örneğin pireler ve keneler vb.) yanı sıra dahili parazitlere karşı tedavi ve/veya koruma sağlayacağı değerlendirilmektedir. Dolayısıyla buluş, dahili parazitlere karşı 10 aktif olan en az bir bileşik ile kombinasyon halinde burada açıklanan en az bir izoksazolin bileşiğini içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini içeren bir endoparazitik enfeksiyon ve bir ektoparazitik infestasyonun tedavisi ve/veya önlenmesinde kullanıma yönelik bir bileşimi sağlamaktadır.

15 Bir düzenlemede buluş, en az bir makrosiklik lakton aktif ajanın etkili bir miktarı ile birlikte en az bir izoksazolin aktif ajanının etkili bir miktarını içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini içeren bir hayvanda bir endoparazitik infestasyon ve ektoparazitik enfeksiyonun tedavi edilmesi ve/veya önlenmesinde kullanıma yönelik bir bileşimi sağlamaktadır. Bazı düzenlemelerde bileşim abamektin, dimadektin, doramektin, emamektin, eprinomektin, ivermektin, latidektin, lepimektin, selamektin, 20 ML-1,694,554 ve bunlarla sınırlı olmamak üzere, milbemektin, milbemis D, milbemis A₃, milbemis A₄, milbemis oksim, moksidektin veya nemadektin veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere milbemisler ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin bileşiğini içerebilmektedir.

Bir diğer düzenlemede bir ektoparazitik infestasyon ve endoparazitik enfeksiyonun tedavisine 25 ve/veya önlenmesine yönelik kullanımlar sağlanmaktadır, burada bileşim bir veya birkaç makrosiklik lakton ve bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir veya birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı, bir veya birkaç böcek büyüme regülatörü, bir veya birkaç neonikotinoidler veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajan veya bunların bir kombinasyonu ile 30 kombinasyon halindeki en az bir izoksazolin aktif ajanı içermektedir.

Bir düzenlemede buluş, bu konakçıları bu hayvanlar tarafından sıklıkla karşılaşılan parazitlerden kurtarmak amacıyla tavuklar, koyunlar, keçiler, domuzlar, hindiler ve sığırlar dahil olmak üzere kediler, köpekler, atlar, kuşlar gibi çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar dahil olmak üzere hayvanların

(vahşi veya evcilleştirilmiş) parazitik enfeksiyonlarının ve infestasyonlarının tedavisine ve önlenmesine yönelik kullanımları sağlamaktadır.

5 Bir diğer düzenlemede buluş, bunlarla sınırlı olmamak üzere kediler ve köpekler dahil olmak üzere evcil hayvanlardaki parazitik enfeksiyonların ve infestasyonların tedavisine ve önlenmesine yönelik kullanımları sağlamaktadır.

Buluşun bileşimleri, burada açıklandığı gibi ilgili gerekli ölçüde paraziti kontrol etmek üzere uygun parazitisidal olarak etkili miktarlarda uygulanmaktadır.

10

Bazı düzenlemelerde 1 ila 5 günlük bir periyot boyunca tekli doz veya bölünmüş dozlar olarak vücut ağırlığı kg'si başına yaklaşık 0.05 yaklaşık 100 mg izoksazolin aktif ajan yeterli olacaktır, ancak elbette daha yüksek veya daha düşük dozaj aralıklarının belirtildiği durumlar olabilmektedir ve bunlar da bu buluşun kapsamındadır. Daha tipik olarak izoksazolin aktif ajan dozu, vücut ağırlığı kg'si başına yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 50 mg, yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 25 mg/kg veya yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 10 mg/kg olabilmektedir. Bir düzenlemede uygulanan izoksazolin aktif ajan dozu yaklaşık 0.1 ila yaklaşık 5 mg/kg veya yaklaşık 1 ila yaklaşık 5 mg/kg vücut ağırlığı olacaktır. Uzun süreli bileşimlere yönelik bir diğer düzenlemede bileşimler yaklaşık 10 mg/kg ila yaklaşık 100 mg/kg an izoksazolin aktif ajan dozunu içerecektir. Daha tipik olarak daha yüksek doz bileşimleri yaklaşık 10 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg veya yaklaşık 10 mg/kg ila yaklaşık 30 mg/kg bir izoksazolin aktif ajanı dozunu içerecektir. Bir düzenlemede yüksek dozlu bileşimler, vücut ağırlığı başına yaklaşık 15 mg/kg ila yaklaşık 25 mg/kg bir izoksazolin aktif ajanı dozunu içerecektir. Spesifik bir konakçı ve parazit için özel bir dozlama rejimi belirlemek uzmanın rutin bilgisi dahilindedir.

25 Çeşitli düzenlemelerde buluşa göre kullanıma yönelik bileşimler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajan veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere dahili parazitlere (endoparazitidal) karşı aktif olan sistemik olarak etki eden aktif ajanları içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşimini içerecektir.

35 Genel olarak dahili parazitlere karşı aktif ajan yaklaşık 0.05 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg veya yaklaşık 0.5 mg/kg ila yaklaşık 50 mg/kg hayvan vücut ağırlığı dozunda dağıtım yapmak üzere bileşime dahil edilebilmektedir. Diğer düzenlemelerde endoparazitidal aktif ajan, hayvan vücut ağırlığı başına tipik olarak yaklaşık 0.05 mg/kg ila yaklaşık 30 mg/kg, yaklaşık 0.1 mg/kg ila yaklaşık 20 mg/kg, yaklaşık 0.1

mg/kg ile yaklaşık 10 mg/kg, yaklaşık 0.1 mg/kg ile yaklaşık 1 mg/kg veya yaklaşık 0.5 mg/kg ile yaklaşık 50 mg/kg dozunda dağıtım yapmak üzere yeterli bir miktarda bulunacaktır.

Endoparazitidal aktif ajanın bir makrosiklik lakton gibi oldukça güçlü bir bileşik olduğu buluşun belirli düzenlemelerinde aktif ajan yaklaşık 0.001 mg/kg ile yaklaşık 5 mg/kg, yaklaşık 0.001 mg/kg ile yaklaşık 0.1 mg/kg veya yaklaşık 0.001 mg/kg ile yaklaşık 0.01 mg/kg'lik bir doz sağlamak üzere bir konsantrasyonda bulunacaktır. Diğer düzenlemelerde aktif ajan hayvan vücut ağırlığı başına yaklaşık 0.01 mg/kg ile yaklaşık 2 mg/kg veya yaklaşık 0.1 mg/kg ile yaklaşık 1 mg/kg'lik bir doz dağıtmak üzere yeterli bir miktarda bulunmaktadır. Diğer düzenlemelerde aktif ajan, yaklaşık 1 µg/kg ile yaklaşık 200 µg/kg veya yaklaşık 0.1 mg/kg ile yaklaşık 1 mg/kg hayvan ağırlığı dozunda dağıtım yapmak üzere bir miktarda bulunabilmektedir.

Buluşun bir düzenlemesinde bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun kullanımları, örneklerde açıklanan yöntemlere göre tedavi edilmemiş kontrollere karşı ölçüldüğü üzere pirelere (*C. felis*) karşı en az 30 gün veya en az 36 gün boyunca en az %90'lık koruma sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimleri, pirelere karşı en az 44 gün veya en az 58 gün boyunca en az %90'lık etkinlik sağlamaktadır.

Buluşun belirli düzenlemelerinde pirelere karşı 60 gün fazlası zaman periyotları boyunca yüksek seviyede etkinlik sağlayan bir izoksazolin aktif ajanını içeren kullanımlar sağlanmaktadır. Örneğin bir düzenlemede buluşun bileşimleri pirelere karşı en az 72 gün boyunca en az %90'lık etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun bileşimleri pirelere karşı en az 79 gün, en az 86 gün veya en az 93 gün boyunca en az %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun oldukça uzun etkili oral bileşimleri, pirelere karşı en az yaklaşık 100 gün, en az yaklaşık 107 gün veya en az yaklaşık 114 gün boyunca en az %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır.

Bir diğer düzenlemede bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun kullanımları pirelere (*C. felis*) karşı en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca en az %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun kullanımları, en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün veya en az yaklaşık 72 gün boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun kullanımları, pirelere karşı en az yaklaşık 79 gün, en az yaklaşık 86 gün veya yaklaşık 93 gün veya daha uzun süre boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Örneğin daha yüksek dozlarda izoksazolin aktif ajanını içeren bileşimlerin uygulandığı buluşun kullanımları, pirelere karşı en az yaklaşık 100 gün veya en az yaklaşık 107 gün veya daha uzun süre boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlamayabilmektedir.

Buluşun bir diğer düzenlemesinde bir izoksazolin aktif ajanını içeren bir bileşimin uygulanmasını içeren buluşun kullanımları, pirelere karşı en az yaklaşık 23 gün, en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca yaklaşık %100'lük etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun kullanımları pirelere karşı en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün veya en az yaklaşık 72 gün boyunca yaklaşık %100'lük bir etkinlik sağlamaktadır.

Buluşun bir diğer düzenlemesinde bir izoksazolin aktif ajanını içeren bir oral bileşimin uygulanmasını içeren buluşun kullanımları kenelere (bunlarla sınırlı olmamak üzere, *Dermasentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermasentor reticulatus* ve *Ixodes holocyclus* dahil) en az yaklaşık 23 gün boyunca en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Daha tipik olarak bileşimler, kenelere karşı en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Bir diğer düzenlemede buluşun kullanımları en az yaklaşık 23 gün, en az yaklaşık 30 gün veya en az yaklaşık 36 gün boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlayacaktır.

Bazı düzenlemelerde bir izoksazolin aktif ajanını içeren bir bileşimin uygulanmasını içeren buluşun kullanımları kenelere karşı en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün veya en az yaklaşık 72 gün boyunca en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun kullanımları kenelere karşı en az yaklaşık 79 gün, en az yaklaşık 86 gün veya en az yaklaşık 93 gün boyunca en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer düzenlemelerde buluşun kullanımları kenelere karşı en az yaklaşık 44 gün, en az yaklaşık 58 gün, en az yaklaşık 72 gün veya en az yaklaşık 79 gün boyunca en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlamaktadır. Diğer belirli düzenlemelerde daha yüksek dozlarda izoksazolin aktif ajanına sahip buluşun kullanımları, kene türüne bağlı olarak kenelere karşı en az yaklaşık 100 gün veya en az yaklaşık 107 gün boyunca en az %90, en az %95 veya %100'lük bir etkinlik sağlayabilmektedir. Bir oral dozaj formundan ve üstünlük olmaksızın ani salımlı oral dozaj formlarından bu tür uzatılmış zaman periyotları boyunca kenelere karşı bu kadar yüksek seviyede etkinlik seviyesi şaşırtıcıdır. Ayrıca buluşun kullanımları, şaşırtıcı bir şekilde *Amblyomma americanum* ve diğerleri dahil olmak üzere kontrolü zor kenelere karşı etkilidir.

Buluşun bir diğer düzenlemesinde bir makrosiklik lakton aktif ajan ile kombinasyon halinde bir izoksazolin aktif ajanının kombinasyonunu içeren buluşun kullanımları, yuvarlak kurt (*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kancalı kurda (*Ancylostoma caninum*) karşı en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlarken aynı zamanda yukarıda açıklandığı gibi yüksek bir etkinlik seviyesi ile ektoparazitleri (örneğin pireler ve keneler) kontrol edecektir. Bir diğer düzenlemede bir makrosiklik lakton ile kombinasyon halinde bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun kullanımları, yuvarlak kurt

(*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kancalı kurda (*Ancylostoma caninum*) karşı en az %95'lik bir etkinlik sağlayacaktır. Bir diğer düzenlemede buluşun kullanımları, *Dirofilaria immitis*'e (kalp kurdu) karşı %100'e kadar bir etkinlik sağlarken aynı zamanda yüksek seviyede etkinlik (yukarıya bakınız) ile pireleri ve keneleri kontrol edecektir. Dolayısıyla buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin uygulanması kalp kurdu enfeksiyonunu önleyecektir ve endoparazitlerin enfeksiyonunu kontrol ederken aynı zamanda ektoparazitleri (örneğin pireler ve keneler) kontrol edecektir.

Bir diğer düzenlemede bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir veya birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere bir izoksazolin aktif ajanı ile en az bir sistemik olarak etki eden endoparazitisidal aktif ajanı içeren buluşun kullanımları yuvarlak kurt (*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kanca kurduna (*Ancylostoma caninum*) karşı en az yaklaşık %90'lık bir etkinlik sağlayacaktır. Bir diğer düzenlemede bir veya birkaç makrosiklik lakton, bir veya birkaç spinosin bileşiği, bir veya birkaç spinosoid bileşiği, bir veya birkaç benzimidazol, levamisol, pirantel, morantel, prazikuantel, klosantel, klorsulon, bir veya birkaç amino asetonitril aktif ajanı veya bir veya birkaç ariloazol-2-il siyanoetilamino aktif ajanı veya bunların bir kombinasyonu dahil olmak üzere bir izoksazolin aktif ajanı ile en az bir sistemik olarak etki eden endoparazitisidal aktif ajanı içeren buluşun kullanımları yuvarlak kurt (*Toxocara canis*), kamçı kurdu (*Trichuris vulpis*) veya kanca kurduna (*Ancylostoma caninum*) karşı en az yaklaşık %95'lik bir etkinlik sağlayacaktır. Bir diğer düzenlemede bir izoksazolin aktif ajanı ile kombinasyon halinde bir veya birkaç makrosiklik lakton aktif ajanını içeren bir yumuşak çiğnenebilir bileşimin uygulanmasını içeren buluşun kullanımları, *Dirofilaria immitis*'e (kalp kurdu) %100'e kadar bir etkinlik sağlarken aynı zamanda yüksek seviyede etkinlik (yukarıya bakınız) ile pireleri ve keneleri kontrol edebilmektedir.

"Tedavi eden" veya "tedavi etmek" veya "tedavi" terimi ile, buluşun bir bileşiminin parazitik infestasyona sahip bir hayvana tedaviye tabi olan hayvanı infeste eden parazitlerin yok edilmesi veya parazitlerin sayısının azaltılmasına yönelik uygulanması veya verilmesi amaçlanmaktadır. Buluşun bileşimlerinin bu tür bir parazitik infestasyonu önlemek ve kontrol etmek üzere kullanılabileceği belirtilmektedir.

Buluşun bileşimleri, aşağıda açıklandığı gibi ilgili istenilen ölçüde paraziti kontrol etmek üzere uygun parazitisidal olarak etkili miktarlarda uygulanmaktadır. Buluşun her bir yönünde buluşun bileşikleri ve bileşimleri, tek bir haşereye veya bunların kombinasyonlarına uygulanabilmektedir.

Buluşun bileşimleri, parazitik enfeksiyonların veya infestasyonların tedavisine veya önlenmesine yönelik sürekli olarak uygulanabilmektedir. Bu şekilde buluşun bileşimleri, hedef parazitleri kontrol etmek üzere buna ihtiyacı olan hayvana aktif bileşiklerin etkili bir miktarını dağıtmaktadır.

5 **ÖRNEKLER**

Buluş, buluşun kapsamını sınırlaması amaçlanmayan veya bu şekilde yorumlanmaması gereken buluşu daha fazla açıklayan aşağıdaki sınırlayıcı olmayan örnekler ile açıklanmaktadır.

- 10 Tek başına bir temsili izoksazolin bileşiği olarak veya bir makrosiklik lakton ile kombinasyon halinde izoksazolin aktif ajanı 4-[5-[3-kloro-5-(triflorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(triflorometil)-3-izoksazolil]-N-[2-okso-2-[(2,2,2-trifloroetil)amino]etil]-1-naftalenkarboksamidi (Bileşik A) içeren yumuşak çiğnemelikler, birçok aktif olmayan ekşiyan ile hazırlanmıştır ve kedilerde ve köpeklerde endoparazitleri ve ektoparazitleri kontrol etmek üzere etkinliğe yönelik değerlendirilmiştir. Ek olarak
- 15 endoparazitlere karşı aktif olan bir veya birkaç parazitisi içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler hazırlanmıştır ve çeşitli dahili parazitlere karşı etkinliğe yönelik değerlendirilmiştir.

Örnek 1: Yumuşak Çiğnenebilir Veteriner Formülasyonlarının Hazırlanışı

- 20 Tablo 1'in yumuşak çiğnenebilir formülasyonu aşağıdaki prosedür ile hazırlanmıştır: aktif ajanlar ve potasyum sorbat (var ise) ortam sıcaklığında karıştırma ile karşılık gelen solvent miktarında çözünmüştür. Bir harmanlayıcı içinde dolgu maddesi (örneğin soya proteini parçaları ve/veya nişasta) harmanlanıncaya kadar ortam sıcaklığında birbirine karıştırılmaktadır, akabinde diğer aktif olmayan bileşenler ve önceden hazırlanan aktif ajan ve potasyum sorbat (var ise) solüsyonu
- 25 karışıma eklenmiştir. Karışım, bir iyi harmanlanmış hamut tipi karışım oluşuncaya kadar karıştırılmaktadır.

- Daha sonra hamur benzeri karışım 0.5 g, 1 g ve 4 g'lik nominal boyutlarda ayrı, yumuşak çiğnenebilir dozaj birimlerine dönüştürülmektedir. Tablo 2-24'teki formülasyonlar benzer prosedürler ile
- 30 hazırlanabilmektedir. Aşağıdaki tablolarda "Gerektiği kadar" anlamına gelen "QS" kısaltmasının, karşılık gelen bileşen miktarının bileşimi %100'e (w/w) getirmek üzere ayarlanabildiğini ifade etmesi amaçlanmaktadır.

Tablo 1

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.2
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	26.5 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	31.0
yapay et aroması	Lezzetlendirici	5.1
yapay sığır eti aroması	Lezzetlendirici	7.1
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 400	Solvent	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Gliserin	Nemlendirici	5.1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.2

Tablo 2

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.2
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	56.0 (QS)
yapay et aroması	Lezzetlendirici	5.5
yapay sığır eti aroması	Lezzetlendirici	7.5
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
Sorbitan monooleat	Sürfaktan	4.0
Gliserin	Nemlendirici	5.1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Propilen glikol dikaprilat/dikaprat	Solvent/Yağlayıcı	3.2

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Propilen Glikol	Solvent	7.0

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 3

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.2
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	31 (QS)
Mısır Gluten Yemi	Dolgu maddesi	30.0
yapay sığır eti aroması	Lezzetlendirici	12.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
Polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı	Sürfaktan	4.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Propilen glikol dikaprilat/dikaprat	Solvent/Yağlayıcı	3.2
PEG 400	Solvent	8.0

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 4

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.2
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	32.0 (QS)
Pre-jelatinize Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	31.0
yapay sığır eti aroması	Lezzetlendirici	12.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
polioksil 35 kastor yağı	Sürfaktan	4.0

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Propilen glikol dikaprilat/dikaprat	Solvent/Yağlayıcı	3.2
PEG 400	Solvent	6.0

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 5

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.2
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	26.0 (QS)
Pre-jelatinize Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	30.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	15.0
Kopovidon	Bağlayıcı	3.3
PEG 4000	Bağlayıcı	5.5
Polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı	Sürfaktan	4.0
Gliserin	Nemlendirici	5.1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Propilen glikol dikaprilat/dikaprat	Solvent/Yağlayıcı	3.2
PEG 400	Solvent	5.4

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 6

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	46.5 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	7.0

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
PEG 400	Solvent	15
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	7.0

Tablo 7

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.875
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	46.1 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	8.5
PEG 400	Solvent	15.5
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.0

Tablo 8

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.875
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	36.1 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	8.5
PEG 400	Solvent	15.5
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.0
Kroskarmelloz sodyum	dağıtıcı	10.0

Tablo 9

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.3
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	20.6 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.5
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 400	Solvent	7.2
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
Gliserin	Nemlendirici	8.6
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.1

Tablo 10

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.3
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	20.0 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.8
PEG 400	Solvent	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.4
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.2

Tablo 11

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	21.0 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25.7
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.2
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.7
PEG 400	Solvent	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.3
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Gliserin	Nemlendirici	10.1
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 12

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.89
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	20.0 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	24.7
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.2
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.7
PEG 400	Solvent	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.3
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Gliserin	Nemlendirici	10.1
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14

Tablo 13

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.875
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.4 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik Asit Monohidrat	pH modifiye edici	0.50

Tablo 14

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.875
Milbemisin oksim	Aktif	0.375

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	20.5 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	24.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Kopovidon	Bağlayıcı	2.75
PEG 300	Solvent	8.0
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı	Sürfaktan	3.1
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Propilen glikol dikaprilat/dikaprat	Solvent/Yağlayıcı	2.15
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik Asit Monohidrat	pH modifiye edici	0.50

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 15

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.875
İvermektin	Aktif	0.375
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	29.4 (QS)
Pre-jelatinize Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	15.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Kopovidon	Bağlayıcı	2.75
Kaprilat/kaprat gliserit	Solvent	8.0
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
polioksil 35 kastor yağı (Cremofor® EL)	Sürfaktan	3.1
Propilen Glikol	Nemlendirici	10.0

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Propilen glikol dikaprilat/dikaprat	Solvent/Yağlayıcı	2.2
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik Asit Monohidrat	pH modifiye edici	0.50

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 16

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.2
moksidektin	Aktif	0.50
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	29.4 (QS)
Pre-jelatinize Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	15.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K30	Bağlayıcı	2.75
Kaprilat/kaprat gliserit	Solvent	8.0
PEG 4000	Bağlayıcı	6.0
Polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremofor® RH40)	Süpfaktan	3.1
Propilen Glikol	Nemlendirici/Solvent	10.0
Propilen glikol dikaprilat/dikaprat	Solvent/Yağlayıcı	2.2
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik Asit Monohidrat	pH modifiye edici	0.50

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 17

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	16.6
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	32.5 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.4
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.6
PEG 400	Solvent	7.8
PEG 4000	Bağlayıcı	6.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.7
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	4.7
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	4.9

Tablo 18

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.4
Pre-jelatinize Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	29.7 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	18.0
Kopovidon	Bağlayıcı	3.0
PEG 540	Solvent	8.3
PEG 4000	Bağlayıcı	6.1
Polioksil 60 hidrojenlenmiş kastor yağı (Cremofor® RH60)	Sürfaktan	5.1
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	4.7
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	4.9

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 19

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	26.9 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	23.4
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
PEG 400	Solvent	6.8
PEG 4000	Bağlayıcı	5.8
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.8
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	6.3
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.2

Tablo 20

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	24.3 (QS)
Pre-jelatinize Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	26.0
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.0
PEG 540	Solvent	6.8
Krospovidon	Bağlayıcı	5.8
polioksil 35 kastor yağı (Cremofor® EL)	Sürfaktan	5.2
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	6.9

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.2

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 21

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	41.6 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.9
Povidon K-30	Bağlayıcı	4.6
PEG 400	Solvent	15.1
PEG 4000	Bağlayıcı	8.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.6
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	4.6

Tablo 22

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	44.2 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	18.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	4.6
PEG 400	Solvent	15.1
Çapraz bağlı polivinilpirolidon	Bağlayıcı	7.1
propilen glikol monolaurat	Sürfaktan	4.6
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.6

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 23

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	40.8 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.9
Povidon K-30	Bağlayıcı	5.7
PEG 400	Solvent	11.4
PEG 4000	Bağlayıcı	5.7
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	2.7
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	2.7
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.4
Sodyum Nişasta glikolat	Ayrıştırılan	5.0

5

Tablo 24

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	0.5
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.4
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	24.0 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	19.2
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.6
PEG 400	Solvent	8.6
PEG 4000	Bağlayıcı	6.0

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	4.6
Lauroil polioksil-32 gliseritler	Sürfaktan	4.6
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.3
Gliserin	Nemlendirici	4.8

Tablo 25

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	2.3
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	22.0 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	26.4
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	10.0
Yapay Toz Haline Getirilmiş Et Aroması	Lezzetlendirici	10.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.7
PEG 400	Solvent	7.0
PEG 4000	Bağlayıcı	6.25
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Gliserin	Nemlendirici	7.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.0

Tablo 26

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	15-25 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	15-25

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
PEG 400	Solvent	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3-5
Gliserin	Nemlendirici	2-5
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

Tablo 27

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	13.6
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	41 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	15-25
PEG 400	Solvent	11.9
Çapraz bağlı polivinilpirolidon	Bağlayıcı	5
polioksil 35 kastor yağı	Sürfaktan	3-5
Propilen Glikol	Nemlendirici	2-5
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 28

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	13.6
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	12.6
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
PEG 400	Solvent	5.5
PEG 4000	Bağlayıcı	6.2
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0
Gliserin	Nemlendirici	7-8
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	2.0

Tablo 29

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	25.0 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	15-18
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
PEG 400	Solvent	11.9
Çapraz bağlı polivinilpirolidon	Bağlayıcı	5
polioksil 35 kastor yağı	Sürfaktan	3-5
Propilen Glikol	Nemlendirici	2-5
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 30

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	15.2 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
PEG 400	Solvent	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	1.0
Gliserin	Nemlendirici	3.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

Tablo 31

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.2 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	20
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
PEG 400	Solvent	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	1.0
Gliserin	Nemlendirici	4.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

5

Tablo 32

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	13.6
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	24.2 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	15
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
PEG 400	Solvent	11.9
PEG 4000	Bağlayıcı	5.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	5.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	1.0
Gliserin	Nemlendirici	4.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3

Tablo 33

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	47.7 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	7.5
PEG 400	Solvent	16.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 34

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Bileşik A	Aktif	1.875
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	20.0
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	28.3 (QS)

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	25.0
Povidon K-30	Bağlayıcı	6.0
PEG 400	Solvent	12.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14

Tablo 35

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	21 (QS)
Nişasta	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 36

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
moksidektin	Aktif	0.03
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	21 (QS)
Nişasta	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Süşfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 37

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
İvermektin	Aktif	0.02
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	21
Nişasta	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Süşfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 38

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
moksidektin	Aktif	0.03
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Bileşik A	Aktif	1.875
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	23 (QS)
Nişasta	Dolgu maddesi	21
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

Tablo 39

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
moksidektin	Aktif	0.015
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	21 (QS)
Nişasta	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Süşfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 40

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Prazikuantel	Aktif	1.875
Febantel	Aktif	9.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	44.23 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	15
Povidon K-30	Bağlayıcı	6
Propilen Glikol	Solvent	7.0
polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı	Süşfaktan	4
Etanol	Solvent	5

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	6
Tokoferol	Antioksidan	1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.30
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 41

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Prazikuantel	Aktif	1.875
Febantel	Aktif	9.375
Moksidektin	Aktif	0.075
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	44.16 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	15
Povidon K-30	Bağlayıcı	6
Propilen Glikol	Solvent	7.0
polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı	Sürfaktan	4
Etanol	Solvent	5
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	6
Tokoferol	Antioksidan	1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.30
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 42

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Prazikuantel	Aktif	1.875

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Febantel	Aktif	9.375
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	43.85 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	15
Povidon K-30	Bağlayıcı	6
Propilen Glikol	Solvent	7.0
polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı	Sürfaktan	4
Etanol	Solvent	5
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	6
Tokoferol	Antioksidan	1
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.30
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 43

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	47.69 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	7.5
PEG 400	Solvent	16.0
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.30
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 44

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	47.69 (QS)
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	7.5
Propilen Glikol	Solvent	16.0
polioksil 40 hidrojenlenmiş kastor yağı	Sürfaktan	3.0
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	5
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.30
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 45

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteinini Taneleri	Dolgu maddesi	21.24 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
Gliserin	Nemlendirici	10
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.30

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
BHT	Antioksidan	0.14

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 46

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
İvermektin	Aktif	0.015
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Bileşik A	Aktif	1.875
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.3 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

Tablo 47

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
İvermektin	Aktif	0.015
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	21.2 (QS)

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Tablo 48

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Moksidektin	Aktif	0.03
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Bileşik A	Aktif	1.875
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	19.3 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

Tablo 49

Bileşenler	Fonksiyon	% (w/w)
Moksidektin	Aktif	0.03
Milbemisin oksim	Aktif	0.375
Soya Proteini Taneleri	Dolgu maddesi	21.2 (QS)
Mısır Nişastası	Dolgu maddesi	25
sığır eti aroması	Lezzetlendirici	20
Povidon K-30	Bağlayıcı	2.75
PEG 400	Solvent	7.1
polietilen glikol 12-hidroksistearat	Sürfaktan	3.1
PEG 4000	Bağlayıcı	6.35
Kaprilik/kaprik trigliserit	Solvent/Yağlayıcı	3.15
Gliserin	Nemlendirici	10.0
Potasyum Sorbat	Koruyucu	0.3
BHT	Antioksidan	0.14
Sitrik asit	Koruyucu	0.5

* Hak talep edilen buluş kapsamı dışındaki örneği belirtmektedir.

Örnek 2: A Bileşiğini İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Köpeklerde Pirelere (*Ctenocephalides felis*) ve Kenelere (*Demacantor variabilis*) Karşı Etkinliği.

On altı av köpeği, A Bileşiğini içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşiminin *DermaCentor*

variabilis ve *Ctenocephalides felis*'in indüklenmiş infestasyonlarına karşı etkinliğini belirlemek üzere çalışılmıştır.

Her biri dört köpek içeren dört Tedavi Grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki köpekler tedavi edilmemiştir. Grup 2, 3 ve 4'teki köpekler, yaklaşık olarak 1.5 mg/kg, 2.5 mg/kg veya 3.5 mg/kg dozlarında dağıtım yapmak üzere sırasıyla 7.35 mg/çiğ. ve 14.7 mg/çiğ. konsantrasyonlarında Bileşik A içeren 0.5 g ve 1 g'lik nominal boyutlarda Tablo 6'da açıklanan yumuşak çiğnenebilir bileşim ile tedavi edilmiştir. Tüm köpekler Gün 0'da bir kez tedavi edilmiştir.

- 10 Tüm köpekler, Gün -1, 8, 15, 22, 29, 35, 43, 57 ve 71'de yaklaşık olarak 100 *C. felis* ile infeste edilmiştir. Tüm köpekler ayrıca Gün -1, 7, 14, 21, 28, 34 ve 42'de 50 *D. variabilis* ile infeste edilmiştir. Hem keneler hem de pireler Gün 2, 9, 16, 23, 30, 36 ve 44'te çıkarma üzerine sayılmıştır. Pireler, Gün 58 ve 72'de tüm Tedavi Grupları için çıkarma üzerine sayılmıştır. Pire etkinliği Tablo 50'de listelenmektedir ve kene etkinliği aşağıdaki Tablo 51'de listelenmektedir.
- 15 Pirelere karşı yüzde azalma (etkinlik olarak da belirtilmektedir) tüm tedavi grupları için Gün 30 dahil ve sonunda %100'dür (bakınız Tablo 50). Pirelere karşı yüzde azalma, tüm gruplar için Gün 44 sonunda %95 üzerinde ve Grup 3 ve 4 için Gün 58 sonunda %95 üzerindedir.

- Kenelere karşı yüzde azalma tüm tedavi grupları için Gün 30 dahil ve sonunda >%90'dır (bakınız Tablo 51) ve Grup 3 ve 4 için Gün 36 sonunda %90 üzerinde kalmıştır.

Bu çalışma verisi, üç farklı dozda bir izoksazolin bileşimini (Bileşik A) içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin köpeklerde pirelere ve kenelere karşı mükemmel etkinlik sağladığını göstermektedir.

25 **Tablo 50: Pire Etkinliği**

Tedavi		% Pire Azalması								
Çalışma		Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün
Grubu ¹		2	9	16	23	30	36	44	58	72
Grup 2	%									
Azalma		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.2	97.8	89.4	79.6
Grup 3	%									
Azalma		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	96.7	94.4
Grup 4	%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	98.3	95.2	80.6

Tedavi	% Pire Azalması								
Çalışma	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün	Gün
Grubu ¹	2	9	16	23	30	36	44	58	72
Azalma									

Tablo 51: Kene Etkinliği

Tedavi Grubu ¹	% Kene Azalması						
	Gün 2	Gün 9	Gün 16	Gün 23	Gün 30	Gün 36	Gün 44
Grup 2 % Azalma	100.0	99.2	100.0	92.1	99.5	82.4	68.3
Grup 3 % Azalma	100.0	100.0	99.1	97.2	94.3	96.9	88.1
Grup 4 % Azalma	100.0	100.0	99.5	100.0	98.1	91.9	84.7

Örnek 3: Köpeklerde Pirelere (*Ctenocephalides Felis*) Karşı Bileşik A'yı İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği Ve Öldürme Hızı

Yukarıdaki Örnek 2'de açıklanana oldukça benzer bir prosedür takip edilerek av köpekleri, *Ctenocephalides felis*'in indüklenmiş infestasyonlarına karşı etkinliği ve öldürme hızını belirlemek üzere çalışılmıştır.

Üç Tedavi Grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki köpekler tedavi edilmemiştir. Grup 2 ve 3'teki köpekler, yaklaşık olarak 2.5 mg/kg dozunda dağıtım yapmak üzere konsantrasyonlarda sırasıyla Tablo 7 ve 8'de açıklanan Bileşik A'yı içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler ile tedavi edilmiştir. Grup 1 ve 2'nin her birisi 12 köpek içermiştir ve Grup 3 4 köpek içermiştir. Tüm köpekler Gün 0'da bir kez tedavi edilmiştir.

Tüm köpekler Gün 0 ve 7'de yaklaşık olarak 75 *C. felis* ile infeste edilmiştir. Grup 3'teki köpekler ve Grup 1 ve 2'deki önceden ayrılmış alt gruplardaki köpekler Gün 14, 21 ve 28'de yaklaşık olarak 75 *C. felis* ile infeste edilmiştir. Pireler, seçilen numunelerin Gün 0 ve 7'de tedavi veya infestasyondan 30 dakika, 4 saat ve 12 saat sonra seçilen numunelerden giderilmesi üzerine sayılmıştır. Gün 14, 21 ve 28'de pireler, infestasyondan 8 ve 12 saat sonra seçilen numunelerden çıkarma üzerine sayılmıştır. Veriler, bileşimlerin Gün 0'da tedaviden 30 dakika sonra çalışmaya başladığını göstermektedir ve bileşim uygulamasından 12 saat sonra %100'lük pire etkinliği gözlenmiştir. Sonraki zaman

noktalarında infestasyonun ardından bileşim 30 dakika içerisinde çalışmaya başlamıştır ve Gün 7, 14 ve 21'de infestasyondan 12 saat sonra >%98'lik bir etkinlik elde edilmiştir.

Örnek 4: Köpeklerde *Amblyomma Americanum* Kenelerine Karşı Bileşik A'yı İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği

Tablo 10'da açıklanan çiğnenebilir formülasyona sahip yukarıdaki Örnek 2'de açıklanana oldukça benzer bir prosedür takip edilerek ön altı av köpeği, *Amblyomma americanum*'un (Lone Star Kenesi) indüklenmiş infestasyonlarına karşı Bileşik A'yı içeren bir yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşiminin etkinliğini belirlemek üzere çalışılmıştır.

Her biri sekiz köpek içeren iki tedavi grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki köpekler tedavi edilmemiştir. Grup 2'deki köpekler Gün 0'da en az yaklaşık olarak 2.5 mg/kg'lik bir dozda dağıtım yapmak üzere bir konsantrasyonda Bileşik A içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler ile tedavi edilmiştir.

Her iki gruptaki köpekler, Gün -1, 7, 14, 21, 28 ve 35'te yaklaşık olarak 50 *Amblyomma americanum* ile infeste edilmiştir. Keneler Gün 2, 9, 16, 23, 30 ve 38'de sayılmıştır. İnfestasyondan 48 saat sonra tedavi edilmemiş kontrol grubuna karşı tedavi edilmiş grubun yüzde etkinliği, sırasıyla 99.2, 98.7, 99.4 ve 91.7'lik (p-değerleri ≤ 0.001) yüzde etkinlik değerleri ile Gün 2, 9, 16 ve 23'te %91'i aşmıştır. Gün 38'de yüzde etkinlik %89.7'de ölçülmüştür. Çalışma, buluşun çiğnenebilir bileşimlerinin 30 gün sonrasında mükemmel *Amblyomma americanum* kontrolü sağladığını göstermektedir.

Örnek 5: Köpeklerde *Ixodes holocyclus* Kenelerine Karşı Bileşik A'yı İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği

Tablo 10 ve 13'te açıklanan çiğnenebilir formülasyonlar ile yukarıdaki Örnek 2 ve Örnek 3'te açıklanana oldukça benzer bir prosedür takip edilerek yirmi dört tilki tazısı, tek başına Bileşik A ve milbemisin oksim (sırasıyla Tablo 10 ve 13) ile kombinasyon halinde Bileşik A içeren iki yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşiminin *Ixodes holosiklus*'un indüklenmiş infestasyonlarına karşı etkinliği belirlemek üzere çalışılmıştır. Her biri sekiz köpekten oluşan üç tedavi grubu oluşturulmuştur. Grup 1 bir tedavi edilmemiş kontroldür. Grup 2'deki köpekler Gün 0'da en az 2.5 mg/kg vücut ağırlığı dozunda dağıtım yapmak üzere tek başına Bileşik A içeren bir yumuşak çiğnenebilir bileşim ile tedavi edilmiştir ve Grup 3'teki köpekler Gün 0'da en az 2.5 mg/kg vücut ağırlığında Bileşik A ve en az 0.5 mg/kg vücut ağırlığında milbemisin oksim dozlarının dağıtımını yapmak üzere bir Bileşik A ve milbemisin oksim kombinasyonunu içeren bir yumuşak çiğnenebilir bileşim ile tedavi edilmiştir.

Üç gruptaki köpekler Gün -1, 7, 14, 21, 28 ve 35'te yaklaşık olarak 50 *Ixodes holocyclus* ile infeste edilmiştir. Keneler Gün 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 36, 37 ve 38'de infestasyondan 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonra sayılmıştır.

- 5 Tedavi Grubu 2 (tek başına Bileşik A), ölçülen tüm zaman noktalarında infestasyondan 72 saat sonra en az %99.2'lik bir yüzde etkinliği sergilemiştir. İnfestasyondan 48 saat sonra Grup 2'deki köpekler ölçülen tüm zaman noktalarında en az %98.7'lik yüzde etkinliklere sahiptir. İnfestasyondan 24 saat sonra Grup 2'deki köpekler Gün 1, 8, 15 ve 22'de en az %95.8'lik etkinliklere sahiptir.
- 10 Tedavi Grubu 3 (Bileşik A ve milbemisin oksim) tüm zaman noktalarında infestasyondan 72 saat sonra en az %98.6'lık bir etkinlik sergilemiştir. İnfestasyondan 48 saat sonra Grup 3'teki köpekler tüm zaman noktalarında en az %99.1'lik etkinlikler sergilemiştir. İnfestasyondan 24 saat sonra Grup 3'teki köpekler tüm zaman noktalarında en az %96.1'lik etkinliklere sahiptir. Bu örnek, buluşun yumuşak çiğnenebilir bileşimlerinin kenelere karşı tedaviden sonra en az 38 günlük süre boyunca istisnai etkinliğini göstermektedir. Bir oral dozdan etkinliğin ölçüsü ve süresi istisnaidir ve şaşırtıcıdır.
- 15

Örnek 6: Köpeklerde *Amblyomma Americanum* Ve *Dermasentor Variabilis*'e Karşı Bileşik A İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimin Uzun Süreli Etkinliği

- 20 İki kene türüne karşı aktif ajanın daha yüksek bir konsantrasyonunu içeren buluşun bir yumuşak çiğnenebilir bileşiminin etkinliği, Tablo 30, 31 ve 32'de açıklanan çiğnenebilir formülasyonlar ile yukarıdaki Örnek 2 ve 3'te açıklanana benzer bir prosedür kullanılarak değerlendirilmiştir. Kırk iki av köpeği her biri altı köpek içeren yedi gruba ayrılmıştır. Grup 1 ve 2 tedavi edilmemiş kontroller olarak görev görmüştür. Grup 3, 4 ve 5'ten her biri, Gün 0'da yaklaşık 20 mg/kg vücut ağırlığı içeren bir
- 25 dozda dağıtım yapmak üzere bir miktarda Bileşik A içeren sırasıyla Tablo 30, 31 ve 32'de açıklanan buluşun üç farklı bileşimi ile tedavi edilmiştir. Benzer bir şekilde, Gün 0'da Grup 6 ve 7'den her biri yaklaşık 20 mg/kg vücut ağırlığında bir dozda dağıtım yapmak üzere Bileşik A içeren sırasıyla Tablo 30 ve 32'de açıklanan bileşimler ile tedavi edilmiştir.
- 30 Grup 1, 3, 4 ve 5'teki köpekler yaklaşık olarak 50 *A. americanum* ile infeste edilmiştir ve Grup 2, 6 ve 7'deki köpekler Gün -1, 42, 56, 70, 77, 84, 91 ve 98'de yaklaşık olarak 50 *D. variabilis* ile infeste edilmiştir. Grup 1, 2, 3, 6 ve 7'deki köpekler Gün 105'te infeste edilmiştir. Keneler Gün 2'de infestasyondan yaklaşık olarak 48 saat sonra ve Gün 44, 58, 72, 79, 86, 93, 100 ve 107'de infestasyondan 48 saat sonra çıkarma üzerine sayılmıştır. Aşağıdaki Tablo 52 ve 53 buluş niteliğindeki
- 35 bileşimlerin *A. americanum* ve *D. variabilis*'e karşı istisnai uzun süreli etkinliğini göstermektedir. Bu iki

kene türüne karşı sergilenen etkinlik, köpeklerin Gün 0'da yalnızca bir kez tedavi edildiği göz önüne alındığında kayda değerdir.

Tablo 52: *A. americanum* karşı etkinlik

Tedavi Grubu ¹			% Kene Azalması								
			Gün 2	Gün 44	Gün 58	Gün 72	Gün 79	Gün 86	Gün 93	Gün 100	Gün 107
Grup 3	%										
Azalma			100.0	98.4	98.8	99.5	94.4	98.9	99.5	95.6	93.4
Grup 4	%										
Azalma			100.0	99.4	99.4	97.7	88.6	97.5	97.7	90.9	
Grup 5	%										
Azalma			100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	97.8	98.2	87.8	

5

Tablo 53: *D. variabilis* karşı etkinlik

Tedavi Grubu ¹		% Kene Azalması								
		Gün 2	Gün 44	Gün 58	Gün 72	Gün 79	Gün 86	Gün 93	Gün 100	Gün 107
Grup 6	%									
Azalma		100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	100.0	98.9	99.4	99.4
Grup 7	%									
Azalma		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.9	100.0	100.0

Örnek 7-12: Örnek 2 ve 3'te açıklanan benzer prosedürler takip edilerek buluşun oral bileşimlerinin köpeklerde *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermasentor reticulatus*, *Dermasentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* ve *Haemaphysalis longicornis*'e karşı yüksek oranda etkili olduğu bulunmuştur. Örneğin, 2.5 mg/kg'lık bir dozda Tablo 10'a göre bir çiğnenebilir bileşimin Gün 37 sonunda *D. sanguineus*'e karşı %95'ten daha büyük bir etkinliğe; Gün 30 sonunda *D. reticulatus* ve *D. variabilis*'e karşı %95'ten daha büyük bir etkinliğe; *I. ricinus*'a karşı %100'lük bir etkinliğe (Gün 30'da %99.6 ve yine Gün 37'de %100.0); Gün 23 sonunda *I. scapularis*'e karşı %98'den

daha büyük ve Gün 30 sonunda %94'ten daha büyük bir etkinliğe; ve *H. longicornis*'e karşı Gün 23 sonunda %95'ten daha büyük ve Gün 30 sonunda %90'dan daha büyük bir etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur.

5 Örnek 13: Köpeklerde *Toxocara Canis*'e (Yuvarlak Kurt) Karşı Bir Makrosiklik Lakton İle Kombinasyon Halinde Bileşik A İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği.

10 *T. canis* ile enfekte edilmiş dokuz av köpekli üç Tedavi Grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki köpekler tedavi edilmemiştir. Çalışmaya ait Gün 0'da Grup 2'deki köpekler, hayvan vücut ağırlığı başına yaklaşık olarak 0.5 mg/kg dozunda aktif ajan dağıtımını yapmak üzere 2 gram yumuşak çiğnemelik başına 7.5 mg milbemisin oksim, bir makrosiklik lakton aktif ajanını içeren Tablo 11'de açıklanan yumuşak çiğnenebilir bileşim ile tedavi edilmiştir. Gün 0'da Grup 3'teki köpekler, 0.5 mg/kg milbemisin oksim ve 2.5 mg/kg Bileşik A dozlarında dağıtım yapmak üzere 2 gram çiğnemelik başına 7.5 mg milbemisin oksim ve 37.5 mg Bileşik A içeren Tablo 12'de açıklanan yumuşak çiğnenebilir bileşim ile tedavi edilmiştir. 8 gün sonra köpekler *T. canis* enfeksiyonları varlığında yönelik değerlendirilmiştir.

20 Kontrol grubundaki (Grup 1) köpeklerin 6 ila 32 yetişkin *T. canis* kurdu (geometrik ortalama 13.5) içerdiği bulunmuştur. Grup 2'deki herhangi bir köpekte herhangi bir kurt bulunmamıştır ve Grup 3 köpeğinde bir kurt bulunmuştur. Çalışma, tek başına veya bir izoksazolin aktif ajanı (Bileşik A) ile kombinasyon halinde milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin köpeklerde *T. canis* enfeksiyonlarına karşı yüksek oranda etkili olduğunu göstermektedir.

25 Örnek 14: Köpeklerde *Trichuris Vulpis*'e (Kamçı Kurdu) Karşı Bir Makrosiklik Lakton İle Kombinasyon Halinde Bileşik A İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği

30 *T. vulpis* ile doğal olarak enfekte edilmiş sekiz köpeklik üç Tedavi Grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki köpekler tedavi edilmemiştir. Çalışmaya ait Gün 0'da Grup 2 ve 3'teki köpekler, 0.5 mg/kg milbemisin oksim ve 2.5 mg/kg Bileşik A dozlarında dağıtım yapmak üzere Bileşik A (Grup 3) ile milbemisin oksim kombinasyonu veya tek başına milbemisin oksim (Grup 2) içeren Örnek 13'te açıklanan yumuşak çiğnenebilir bileşimler ile tedavi edilmiştir.

35 7 gün sonra köpekler, *T. vulpis* enfeksiyonları varlığına yönelik değerlendirilmiştir. Grup 1'deki köpeklerin yedisinin en az dokuz *T. vulpis* içerdiği bulunmuştur. Parazit sayıları, tek başına milbemisin oksim içeren bileşim *T. vulpis*'e karşı >%94'lük bir etkinliğe sahipken milbemisin oksim ve Bileşik

A'nın bir kombinasyonunu içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimin *T. vulpis*'e karşı >%98'lik bir etkinlik sergilediğini belirtmiştir. Çalışma, tek başına veya bir izoksazolin aktif ajanı (Bileşik A) ile kombinasyon halinde milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin *T. vulpis*'e karşı yüksek oranda etkili olduğunu göstermektedir.

5

Örnek 15: Köpeklerde *Ancylostoma caninum*'a (kancalı kurtlar) Karşı Bir Makrosiklik Lakton İle Kombinasyon Halinde Bileşik A İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği

10 *A. caninum* ile doğal olarak enfekte edilmiş dokuz köpeklik üç Tedavi Grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki köpekler tedavi edilmemiştir. Çalışmaya ait Gün 0'da Grup 2 ve 3'teki köpekler, 0.5 mg/kg milbemisin oksim ve 2.5 mg/kg Bileşik A dozlarında dağıtım yapmak üzere Bileşik A (Grup 3) ve milbemisin oksim kombinasyonu veya tek başına milbemisin oksim (Grup 2) içeren Örnek 13'te açıklanan yumuşak çiğnenebilir bileşimler ile tedavi edilmiştir.

15 7 gün sonra köpekler, *A. caninum* enfeksiyonları varlığına yönelik değerlendirilmiştir. Yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin uygulaması öncesinde fekal numunelerin incelemesi, çalışmadaki köpeklerin fekal madde gramı başına ≥ 50 kancalı kurt döktüğünü doğrulamıştır. Parazit sayıları, tek başına veya milbemisin oksim ve Bileşik A kombinasyonunu içeren bileşimin *A. caninum*'a karşı >%95'lik etkinliklere sahip olduğu belirtmiştir. Çalışma, tek başına veya bir izoksazolin aktif ajanı (Bileşik A) ile
20 kombinasyon halinde milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin *A. caninum*'a karşı yüksek oranda etkili olduğunu göstermektedir.

Örnek 16: Köpeklerde *Dirofilaria immitis*'e (kalp kurdu) Karşı Bir Makrosiklik Lakton İle Kombinasyon Halinde Bileşik A İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği

25 *D. immitis* ile enfekte edilmiş sekiz köpeklik üç Tedavi Grubu oluşturulmuştur. Grup 1'deki köpekler tedavi edilmemiştir. Çalışmaya ait Gün 0'da Grup 2'deki köpekler, hayvan vücut ağırlığı başına yaklaşık olarak 0.5 mg/kg dozunda aktif ajan dağıtım yapmak üzere 2 gram yumuşak çiğnemelik başına 7.5 mg milbemisin oksim, bir makrosiklik lakton aktif ajanını içeren Tablo 33'te açıklanan yumuşak çiğnenebilir bileşim ile tedavi edilmiştir. Çalışmaya ait Gün 0'da Grup 3'teki köpekler, 0.5
30 mg/kg milbemisin oksim ve 2.5 mg/kg Bileşik A dozlarında dağıtım yapmak üzere 2 gram çiğnemelik başına 7.5 mg milbemisin oksim ve 37.5 mg Bileşik A içeren Tablo 34'te açıklanan yumuşak çiğnenebilir bileşim ile tedavi edilmiştir.

119 gün sonra köpekler, *D. immitis* enfeksiyonları varlığına yönelik değerlendirilmiştir. Kontrol
35 grubundaki köpekler 0 ila 15 yetişkin *D. immitis* kurdu (2.4'lük geometrik ortalama) sergilemiştir.

Yetişkin kurtlar, 8 kontrol hayvanından 5'inde iyileştirilmiştir. Grup 2 ve 3'teki tedavi edilmiş köpeklerden herhangi birinden herhangi bir kurt iyileştirilmemiştir. Bu nedenle çalışma, tek başına veya bir izoksazolin aktif ajanı (Bileşik A) ile kombinasyon halinde milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin köpeklerde *D. immitis*'e (kalp kurdu) karşı yüksek oranda etkili olduğunu göstermektedir.

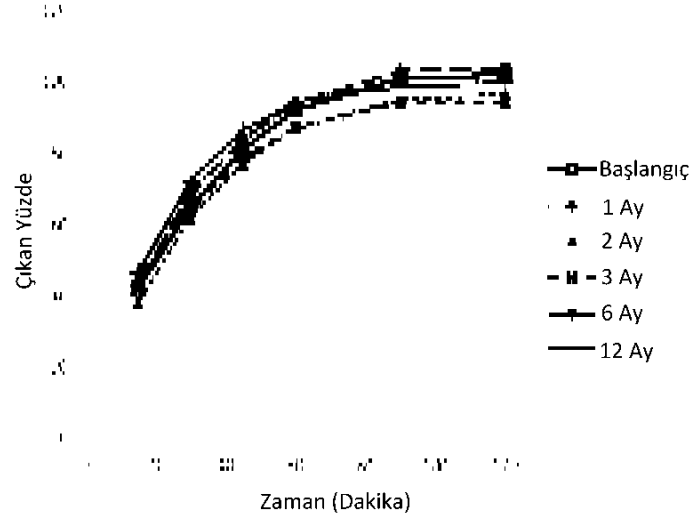
Örnek 17: Köpeklerde *Dirofilaria immitis*'e (Kalp Kurdu) Karşı Bir Moksidektin Ve Milbemisin Oksim Kombinasyonunu İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği

Örnek 16'dakine benzer bir prosedür takip edilerek moksidektin ve milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin köpeklerde *D. immitis*'e karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi grubundaki köpekler, 40 mikrogram/kg moksidektin ve 500 mikrogram/kg milbemisin oksim dozlarını sağlamak üzere Tablo 35 ve 36'da açıklanan moksidektin veya milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonucunda yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin, bir tedavi edilmemiş kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyede etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur.

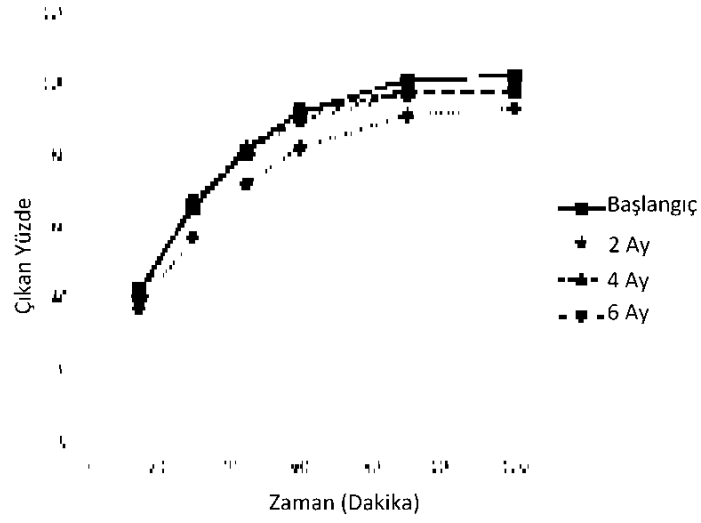
Örnek 18: Köpeklerde *Dirofilaria immitis*'e (Kalp Kurdu) Karşı Bir İvermektin Ve Milbemisin Oksim Kombinasyonunu İçeren Yumuşak Çiğnenebilir Bileşimlerin Etkinliği

Örnek 16'dakine benzer bir prosedür takip edilerek ivermektin ve milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin köpeklerde *D. immitis*'e karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi grubundaki köpekler, 20 mikrogram/kg ivermektin ve 500 mikrogram/kg milbemisin oksim dozlarını sağlamak üzere Tablo 37 ve 39'da açıklanan ivermektin veya milbemisin oksim içeren yumuşak çiğnenebilir bileşimler ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonucunda yumuşak çiğnenebilir bileşimlerin, bir tedavi edilmemiş kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyede etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur.

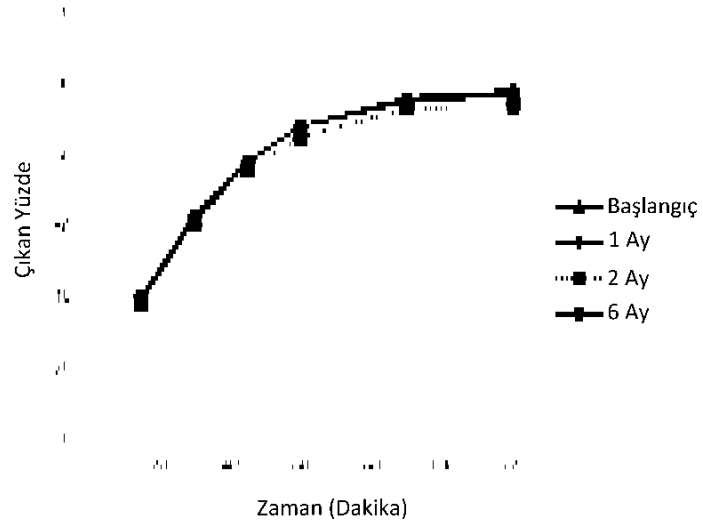
Sınırlayıcı olmayan örnekler olarak yukarıdakiler, en az bir izoksazolin aktif ajanını içeren buluşun yumuşak çiğnenebilir veteriner bileşiminin bir memelideki (örneğin köpek ve kedi) ektoparazitlere karşı üstün uzun süreli etkinlik gösterdiğini ve bir makrosiklik lakton aktif ajanı ile kombinasyon halinde en az bir izoksazolin aktif ajanını içeren bileşimlerin memelilerdeki endoparazitlere karşı yüksek oranda etkili olduğunu göstermektedir.



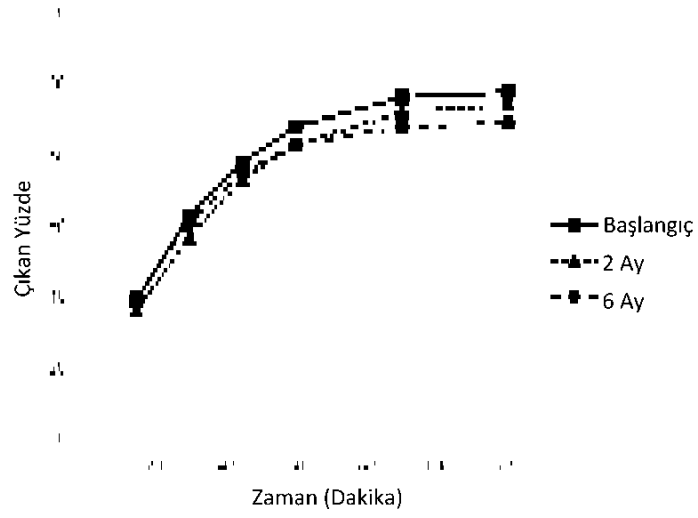
Şekil 1 % RH 25°C/60°C 'de Depolanan 2 g Çiğnenebilir Maddenin Ortalama Çözünmesi



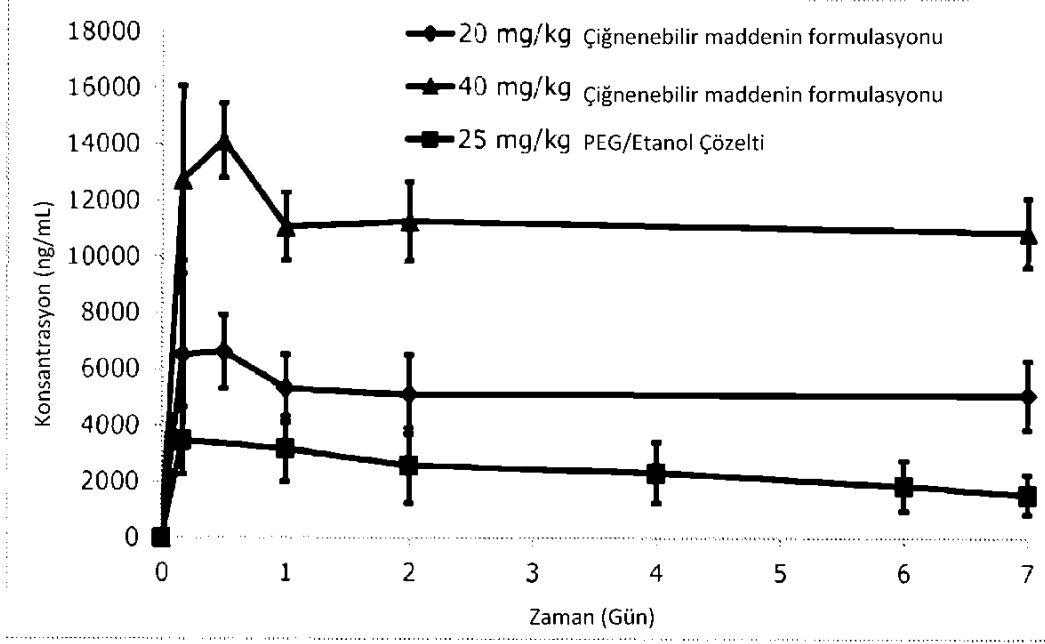
Şekil 2 % RH 40°C/75°C 'de Depolanan 2 g Çiğnenebilir Maddenin Ortalama Çözünmesi



Şekil 3 % RH 25°C/60°C 'de Depolanan 4 g Çiğnenebilir Maddenin Ortalama Çözünmesi



Şekil 4 % RH 40°C/75°C 'de Depolanan 4 g Çiğnenebilir Maddenin Ortalama Çözünmesi



Şekil 5 Çiğnenebilir Bileşimlerden Bileşik A'nın Plazma Konsantrasyonu