

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036899**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.13

(21) Номер заявки
201692257

(22) Дата подачи заявки
2013.01.31

(51) Int. Cl. **A61K 31/422** (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

**(54) ПАРАЗИТИЦИДНЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ВЕТЕРИНАРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ,
ВКЛЮЧАЮЩИЕ СИСТЕМНО ДЕЙСТВУЮЩИЕ АКТИВНЫЕ АГЕНТЫ, СПОСОБЫ
И ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИХ КОМПОЗИЦИЙ И СПОСОБОВ**

(31) **61/595,463**

(32) **2012.02.06**

(33) **US**

(43) **2017.06.30**

(62) **201400878; 2013.01.31**

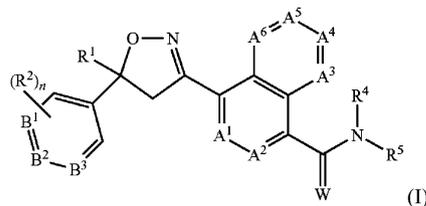
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ЭНИМАЛ ХЕЛТ ЮЭсЭй ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Солл Марк Д., Ларсен Дайен, Кэйди
Сьюзан Манчини, Чейфец Питер,
Галеска Изабела, Гун Сайцзюнь (US)**

(74) Представитель:
Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)

(56) **RU-C2-2356534
WO-A1-2011149749
US-A1-20100120782
EP-B1-1171100**

(57) Изобретение относится к мягкой жевательной ветеринарной композиции для борьбы с эктопаразитами и эндопаразитами животных, включающей по меньшей мере одно системно действующее активное соединение формулы (I) и по меньшей мере один макроциклический лактон в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. В данном изобретении также предлагаются улучшенные способы уничтожения, контроля и предотвращения паразитарных инфекций и инфеестаций у животных, включающие введение композиций изобретения животному, нуждающемуся в этом.



036899 B1

036899 B1

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем изобретении предлагаются пероральные ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один системно действующий агент для контроля эктопаразитов и/или эндопаразитов у животных; применение этих композиций для контроля эктопаразитов и/или эндопаразитов и способы предотвращения или лечения паразитарных инфекций и инфестаций у животных.

Предшествующий уровень техники

Животные, включая млекопитающих и птиц, часто восприимчивы к паразитарным инфестациям/инфекциям. Эти паразиты могут быть эктопаразитами или эндопаразитами. Одомашненные животные, такие как кошки и собаки, часто инфицируются одним или несколькими из следующих эктопаразитов:

- блохи (например, *Ctenocephalides* spp., такие как *Ctenocephalides felis* и т.п.);
- паразитиформные клещи (например, *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., *Haemaphysalis* spp. и т.п.);
- акариформные клещи (например, *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., *Cheyletiella* spp. и т.п.);
- вши (например, *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Linognathus* spp. и т.п.);
- москиты (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. и т.п.);
- мухи (*Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp. и т.п.).

Блохи являются проблемой, потому что они не только отрицательно воздействуют на здоровье животного или человека, но также вызывают большой психологический стресс. Более того, блохи также передают животным и людям патогенные агенты, такие как ленточный червь (*Dipylidium caninum*).

Подобным образом для физического и/или психологического здоровья животного или человека также вредны паразитиформные клещи. Однако наиболее серьезная проблема, связанная с паразитиформными клещами, заключается в том, что они являются переносчиками патогенных агентов, действующих как на людей, так и на животных. Основные болезни, которые могут передаваться клещами, включают боррелиоз (болезнь Лайма, вызываемая *Borrelia burgdorferi*), бабезиоз (или пироплазмоз, вызываемый *Babesia* spp.) и риккетсиозы (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор). Паразитиформные клещи также выделяют токсины, которые вызывают воспаление или паралич хозяина. Иногда эти токсины могут быть фатальными для хозяина.

Животные и люди также страдают от эндопаразитических инфекций, вызванных паразитическими червями, классифицированным как цестоды (ленточные черви), нематоды (круглые черви) и трематоды (плоские черви или сосальщики). Эти паразиты вызывают разнообразные патологические состояния у домашних животных, включая собак, кошек, свиней, овец, лошадей, крупный рогатый скот и домашнюю птицу. Нематодные паразиты, которые встречаются в желудочно-кишечном тракте животных и человека, включают нематод из родов *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, трихинелл, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum* и *Parascaris* в числе прочих, а те, которые обнаруживаются в кровеносных сосудах или других тканях и органах включают *Onchocerca*, *Dirofilaria*, *Wuchereria* и дополнительные кишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*. Терапевтические агенты вводят животным различными путями.

Эти пути включают, например, пероральный прием, местное нанесение или парентеральное введение. Конкретный путь, выбранный специалистом-практиком, зависит от таких факторов, как физико-химические свойства фармацевтического или терапевтического агента, от состояния хозяина и экономической характеристики. В определенных случаях удобно и эффективно вводить ветеринарные лекарственные средства перорально путем помещения терапевтического агента в твердую или жидкую матрицу, которая подходит для пероральной доставки. Эти способы включают составы с доставкой лекарственного средства посредством жевания. Проблема, связанная с введением пероральных составов животным, состоит в том, что терапевтический агент часто имеет неприятный вкус, запах или текстуру, которые заставляют животных отказываться от приема композиции. Это дополнительно усугубляется композициями, которые тяжело и трудно глотать.

Пероральные ветеринарные композиции в форме мягких жевательных композиций ("мягкие жвачки"), или жевательные таблетки, которые имеют приятный вкус, обычно подходят для введения некоторым животным, конкретно, кошкам и собакам, и могут эффективно использоваться для дозированного введения ветеринарного лекарственного средства этим животным. Однако множество пероральных композиций, включающих активные агенты с резким или неприятным вкусом, не употребляются должным образом кошками и собаками. Кроме того, когда биодоступность активного агента из пероральной дозированной формы недостаточна или варьирует, то для обеспечения целевой эффективности может быть недостаточно требуемого воздействия на животное посредством активного ингредиента. Проблемы, подобные этим, часто приводят к низкой или недостаточно оптимальной эффективности и контролю за паразитами.

Жевательные дозированные формы для доставки лекарственного средства хорошо известны в области фармацевтической технологии. В области фармацевтической промышленности известно, что акт

жевания повышает площадь поверхности доступного активного ингредиента и может повышать скорость всасывания пищеварительным трактом. Жевательные системы также являются предпочтительными, когда целесообразно сделать активный ингредиент доступным местно для областей рта или горла как для локальных эффектов, так и/или для системного всасывания. Кроме того, жевательные дозированные формы применяются для облегчения введения лекарственного средства педиатрическим и гериатрическим пациентам. Примеры жевательных дозированных форм можно найти в патентах США № 6387381; 4284652; 4327076; 4935243; 6270790; 6060078; 4609543 и 5 753 255, каждый и которых включен в данный документ ссылкой.

Вкусовая привлекательность и "вкусовые ощущения" являются важными характеристиками, которые рассматриваются при получении дозированной формы или матрицы для активного фармацевтического или лекарственного средства. К сожалению, большое количество лекарственных средств и других активных ингредиентов обладает резким или другим неприятным вкусом или неприемлемыми вкусовыми ощущениями из-за зернистости или мелкодисперсности соединения или благодаря и тому, и другому. Эти характеристики делают трудным включение таких ингредиентов при текущем состоянии уровня техники для жевательных дозированных форм, так как неприятный вкус и/или вкусовые ощущения делают менее вероятным соблюдение режима терапии пользователем. Пероральные ветеринарные дозированные формы, которые имеют непривлекательный вкус для животного, подвергаемого лечению, приводят к низкому потреблению лекарственного средства животным и к низкому уровню соблюдения режима терапии. Таким образом, существует необходимость в улучшении пероральных ветеринарных дозированных форм, которые имеют привлекательный вкус и хорошо потребляются животным, которое подвергается лечению.

Другая проблема, связанная с пероральными ветеринарными композициями, в частности с мягкими жевательными композициями, заключается в том, что высвобождение и растворение активного агента из композиции после ее поглощения животным может быть переменным и неполным. Это приводит к вариативности количества лекарственного средства, которое всасывается из пищеварительного тракта животного.

Патент США № 7955632 (включен в данный документ ссылкой) описывает привлекательные на вкус съедобные мягкие жевательные носители лекарственного средства для доставки фармацевтически приемлемых активных ингредиентов животному и способы их получения.

US 2004/0037869 A1 и WO 2004/016252 от Cleverly et al. (включены в данный документ ссылкой) описывают неживотный продукт, содержащий ветеринарные составы, включающие жевательные ветеринарные составы и таблетки, которые содержат по меньшей мере один фармацевтический активный агент и не содержат животных продуктов.

US 2004/0151759 A1 и WO 2005/062782 от Cleverly et al. (включены в данный документ ссылкой) описывают неживотный продукт, содержащий ветеринарные составы, включающие а) по меньшей мере один нодулинспирамид или производное нодулинспоровой кислоты или б) комбинацию, включающую i) по меньшей мере одно производное авермектина или милбемицина и ii) по меньшей мере один из числа празиквантела или пирантела.

WO 2009/02451 A2 и US 2011/0059988 от Heckerth et al., описывают различные паразитицидные композиции, включающие изоксазолиновые активные агенты для контроля за паразитами животных. Композиции включают композиции для перорального введения.

Традиционно в ветеринарных составах привлекательный вкус получали путем включения в состав животных субпродуктов или ароматизаторов, выделенных из животных источников. Например, стандартно включать в жвачки для собак вспомогательные вещества, такие как куриный порошок, печеночный порошок, продукты, выделенные из говядины, ветчины, рыбы или из кожевенного сырья, что делает жвачку приятной и привлекательной для собаки. См., например, патенты США № 6086940; 6093441; 6159516; 6110521; 5827565; 6093427, каждый от Axelrod et al. (все включены в данный документ ссылкой).

Безотносительно композиций, включающих паразитицидные активные агенты, которые описаны в документах выше, существует потребность в получении привлекательных на вкус пероральных ветеринарных композиций, которые хорошо потребляются животными, подвергаемыми лечению, и потребность в способах с повышенным периодом эффективности, биодоступности и спектром зоны действия для защиты животных против эндопаразитов и/или эктопаразитов. Оптимальные композиции должны быть приятными на вкус и должны хорошо потребляться животными, обеспечивать хорошую пероральную биодоступность, быть эффективными против внешних и/или внутренних паразитов, обладать быстрым началом действия, обладать продолжительным сроком активности и быть безопасными для животных реципиентов и/или для самих людей. Данное изобретение удовлетворяет данную потребность.

Включение ссылкой.

Любые вышеупомянутые заявки и все документы, процитированные в них или в ходе их рассмотрения ("документы, процитированные в заявке"), и все документы или ссылки в документах, процитированных в заявке, и все документы, процитированные или упоминаемые в данном документе ("документы процитированные в данном документе"), и все документы процитированные или упомянутые в докумен-

тах, процитированных в данном документе, вместе с какими-либо инструкциями производителя, описаниями, техническими описаниями изделия и технологическими картами для любых продуктов, упомянутых в данном документе или в любом документе, включенном ссылкой в данный документ, настоящим включены в данный документ ссылкой и могут быть использованы при практическом осуществлении изобретения.

Цитирование или указание любого документа в данном патенте не является признанием того, что такой документ доступен в качестве предшествующего уровня техники в настоящем изобретении.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к мягким жевательным ветеринарным композициям, включающим по меньшей мере один системно действующий паразитицидный активный агент, и относится к применению таких композиций для контроля за внешними и/или внутренними паразитами в теплокровных животных и птицах или на них. Согласно данному изобретению неожиданно было открыто, что эти пероральные композиции обеспечивают исключительно высокую биодоступность активного агента, приводя к уровню в плазме, достаточному для обеспечения отличной защиты против паразитов в течение продолжительного периода времени, в отличие от известных пероральных ветеринарных композиций. Пероральные композиции по изобретению имеют исключительно привлекательный вкус и обеспечивают целевые профили безопасности для теплокровных животных и птиц, обеспечивая при этом отличную защиту против паразитов. Кроме того, было открыто, что одиночное введение композиций по изобретению обеспечивает мощную активность против одного или нескольких эктопаразитов и/или эндопаразитов с быстрым началом действия и одновременно обеспечивает продолжительный период эффективности.

В некоторых воплощениях ветеринарные композиции по изобретению предпочтительно представлены в форме мягких жевательных составов, которые обладают привлекательным вкусом для животных, включающих кошек и собак. В другом воплощении пероральные ветеринарные композиции изобретения представлены в форме жевательной таблетки.

Изобретение охватывает применения мягких жевательных ветеринарных композиций для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и инфестьи животных (либо диких, либо домашних), включая сельскохозяйственных животных и животных-компаньонов, с целью очистки этих хозяев паразитов, обычно встречающихся у таких животных. Животные, которые могут получать пользу от пероральных композиций по изобретению, включают, в частности, среди прочих, кошек, собак, лошадей, кур, овец, коз, свиней и крупный рогатый скот.

В изобретении также предлагаются способы лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и инфестьи животных, включающие введение животному эффективного количества композиции по изобретению, включающей по меньшей мере один системно действующий паразитицид. Неожиданно было обнаружено, что композиции и составы по изобретению, описанные в данном документе, демонстрируют превосходный широкий спектр эффективности против вредных эктопаразитов и/или эндопаразитов более быстро и в течение более продолжительного срока по сравнению с пероральными ветеринарными композициями, известными в данной области. В одном воплощении в изобретении предлагаются мягкие жевательные ветеринарные композиции, включающие:

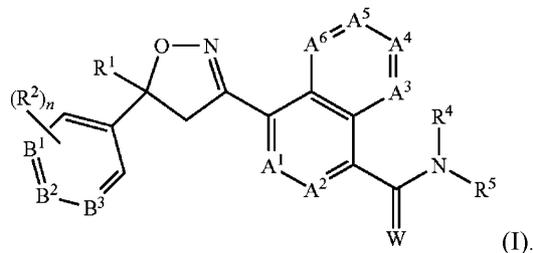
а) комбинацию:

(i) по меньшей мере из одного изоксазолинового активного агента формулы (I) и

(ii) по меньшей мере из одного системно действующего активного агента, где системно действующий активный агент представляет собой макроциклический лактон; и

б) фармацевтически приемлемый носитель.

В одном воплощении изоксазолиновый активный агент имеет формулу (I), где переменные A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , W и n определяются в данном документе:



В одном воплощении в изобретении предлагаются мягкие жевательные композиции, включающие изоксазолиновый активный агент формулы (I), где W представляет собой O ; R^1 представляет собой CF_3 ; B^2 представляет собой CH ; B^1 представляет собой $C-Cl$; B^3 представляет собой $C-CF_3$; каждый из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 представляет собой CH ; R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$. В некоторых воплощениях мягкие жевательные ветеринарные композиции и способы включают 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (соединение A) в качестве изоксазо-

линового активного агента.

В другом воплощении композиции по изобретению включают по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в комбинации с одним дополнительным активным агентом. В одном воплощении композиция может включать по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в комбинации по меньшей мере с одним активным агентом-макроциклическим лактоном, включающим, в частности, соединение авермектина или милбемицина. В некоторых воплощениях авермектиновый или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин, ивермектин, селамектин, абамектин, эмамектин, латидектин, лепимектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим, или моксидектин или их комбинацию.

В одном воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению включают один или несколько наполнителей, один или несколько ароматизаторов, одно или несколько связующих агентов, один или несколько растворителей, одно или несколько поверхностно-активных веществ, один или несколько увлажнителей и необязательно антиоксидант или консервант.

Эта задача изобретения не охвачена каким-либо ранее известным продуктом, способом получения продукта или способом применения продукта, так что заявители оговаривают за собой право и, таким образом, заявляют об отказе упоминания в формуле изобретения любых ранее известных продуктов, способов или методов. Далее следует отметить, что изобретение не предназначено для того, чтобы охватить в рамках изобретения любой продукт, способ или получение продукта или способ применения продукта, которые не удовлетворяют требованиям письменного описания и требованиям возможности осуществления согласно USPTO (35 U.S.C. §112, первый абзац) или ЕРО (83 статья ЕРС), так что заявители оговаривают за собой право и, таким образом, заявляют об отказе упоминания в формуле изобретения любых ранее известного продукта, способа получения данного продукта или способа применения данного продукта.

Эти и другие воплощения представлены в подробном описании ниже или являются очевидными из него и охвачены им.

Краткое описание чертежей

Следующее подробное описание, данное в качестве примера, но не предназначенное для ограничения изобретения исключительно конкретными описанными воплощениями, может быть лучше понято в сочетании со следующими чертежами, на которых:

фиг. 1 представляет собой график, демонстрирующий среднее растворение 2 г мягких жевательных композиций по изобретению, содержащих около 2,3% (мас./мас.) соединения А, которые хранили при 25° и 60% относительной влажности (RH);

фиг. 2 представляет собой график, демонстрирующий среднее растворение 2 г мягких жевательных композиций по изобретению, содержащих около 2,3% (мас./мас.) соединения А, которые хранили при 40° и 75% относительной влажности (RH);

фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий среднее растворение 4 г мягких жевательных композиций по изобретению, содержащих около 2,3% (мас./мас.) соединения А, которые хранили при 25° и 60% относительной влажности (RH);

фиг. 4 представляет собой график, демонстрирующий среднее растворение 4 г мягких жевательных композиций по изобретению, содержащих около 2,3% (мас./мас.) соединения А, которые хранили при 40° и 75% относительной влажности (RH);

фиг. 5 демонстрирует концентрацию соединения А в плазме собак с течением времени после введения мягких жевательных композиций в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг по сравнению с введением соединения А в растворе на основе полиэтиленгликоля/спирта.

Подробное описание

В настоящем изобретении предлагаются новые и патентоспособные пероральные ветеринарные композиции, включающие по меньшей мере один системно действующий паразитицид совместно с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В одном воплощении изобретения ветеринарные композиции представлены в форме мягкой жевательной композиции. В другом воплощении изобретения пероральные ветеринарные композиции представлены в форме жевательной таблетки. Каждая из композиций по изобретению имеет привлекательный вкус для животного и обеспечивает легкое введение композиции животному. Эти композиции обеспечивают неожиданно эффективную защиту животных против паразитов в течение продолжительного периода времени, обеспечивая при этом быстрое начало действия. Неожиданно было обнаружено, что композиции по изобретению обладают исключительно высокой биодоступностью с быстрым всасыванием активного агента в кровотоки животного. Исключительная биодоступность композиций является результатом комбинации неактивных компонентов композиций вместе со свойствами активного агента. В одном воплощении изобретения исключительно высокая биодоступность изоксазолинового активного ингредиента из пероральных ветеринарных композиций, наряду со свойственным периодом полужизни активного агента в организме и его эффективностью, обеспечивают беспримечную продолжительную эффективность пероральной дозированной формы против эктопаразитов. Данный эффект является достаточно удивительным и неожиданным.

Также предлагаются способы лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и инфестаций животных, включающие введение животному эффективного количества пероральной ветеринарной композиции по изобретению. В изобретении также предлагаются применения патентоспособных композиций в лечении и/или профилактике паразитарных инфекций и инфестаций в производстве лекарственного средства для лечения и/или профилактики паразитарных инфекций и/или инфестаций животных.

Пероральные ветеринарные композиции по изобретению включают, в частности, мягкие жевательные композиции и жевательные таблетированные композиции. Изобретение также включает по меньшей мере следующие признаки:

(a) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, которые содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента в комбинации по меньшей мере с одним макроциклическим лактоном в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(b) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, которые содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента формулы (I), которое обеспечивают неожиданно высокую концентрацию в плазме и биодоступность изоксазолинового активного агента;

(c) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, которые демонстрируют превосходную быстродействующую эффективность, которые содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения формулы (I), описанного в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(d) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, которые демонстрируют превосходную быстродействующую и продолжительную эффективность, которые содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения A, описанного в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(e) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, которые содержат эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента в комбинации по меньшей мере с одним макроциклическим лактоном в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(f) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, которые демонстрируют превосходное быстродействие и продолжительную эффективность, которые включают эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового соединения A, описанного в данном документе, в комбинации с одним макроциклическим лактоновым активным агентом, описанным в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(g) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, включающие мягкие жевательные и жевательные таблетированные композиции, включающие эффективное количество по меньшей мере одного системно действующего паразитицида, который активен против внутренних паразитов, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

(h) пероральные ветеринарные композиции с привлекательным вкусом, включающие мягкие жевательные и жевательные таблетированные композиции, включающие эффективное количество по меньшей мере одного системно действующего паразитицида, который активен против внутренних паразитов, выбранного из группы, состоящей из одного макроциклического лактона;

(i) жевательная пероральная композиция, включающая изоксазолиновый активный агент формулы (I) для применения в лечении или профилактике паразитарной инфекции или заражения животного;

(j) жевательная пероральная композиция, включающая эффективное количество по меньшей мере одного системно действующего активного агента, который активен против внутренних паразитов, выбранного из группы, состоящей из одного макроциклического лактона, для применения в лечении или профилактике паразитарной инфекции или заражения животного;

(k) способы лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и инфестаций у животных, включающие введение эффективного количества пероральной ветеринарной композиции по изобретению, включающей по меньшей мере один изоксазолин формулы (I) в комбинации с одним макроциклическим лактоном, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(l) способы лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и инфестаций у животного, включающие введение эффективного количества пероральной ветеринарной композиции по изобретению, включающей по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение A, описанное в данном документе, в комбинации с одним макроциклическим лактоновым активным агентом, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(m) способы лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций и заражения у животного, включающие введение эффективного количества пероральной ветеринарной композиции по изобретению, включающей по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение A в комбинации с одним макроциклическим лактоном вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(n) применение пероральных ветеринарных композиций по изобретению, включающих по меньшей мере изоксазолиновое соединение формулы (I) в комбинации с одним макроциклическим лактоном вме-

сте с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем в предотвращении или лечении животных от паразитов;

(o) применение пероральных ветеринарных композиций по изобретению, включающих по меньшей мере изоксазолиновое соединение формулы (I) в комбинации с одним макроциклическим лактоном вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем в предотвращении или лечении животных от паразитов;

(p) применение пероральных ветеринарных композиций по изобретению, включающих по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение A в комбинации с одним макроциклическим лактоном вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем в лечении и/или предотвращении паразитного заражения и инфекции у животного;

(q) применение изоксазолинового активного агента формулы (I) в препарате жевательной ветеринарной композиции для лечения паразитной инфекции или заражения у животного;

(r) применение по меньшей мере одного системно активного паразитицидного агента, который активен против внутренних паразитов, выбранного из группы, состоящей из одного макроциклического лактона в препарате жевательной ветеринарной композиции для лечения паразитной инфекции или заражения у животного.

В данном описании и в формуле изобретения такие термины, как "закключать в себе", "включающий в себе", "содержащий" и "имеющий" и т.п., могут иметь значения, предписанные им в Патентном законе США, и могут означать "включает (includes)" "включающий (including)" и т.п.; "состоящий по существу из" или "состоит по существу" также имеет значение, предписанное в патентном законе, и термин допускает изменения, дающие возможность присутствия более чем перечислено, но исключает воплощения известного уровня техники.

Определения

Термины, используемые в данном документе, будут иметь их распространенное значение, принятое в данной области, до тех пор, пока не определено иначе. Органические компоненты, упомянутые в определениях переменных формулы (I), подобно термину галоген, представляют собой общие термины для индивидуальных перечней индивидуальных представителей группы. Префикс C_n-C_m указывает в каждом случае возможное количество атомов углерода в группе.

Термин "животное" используется в данном документе для включения млекопитающих, птиц и рыб, а также включает позвоночных животных. Животные включают, в частности, кошек, собак, крупный рогатый скот, кур, индеек, оленей, коз, лошадей, лам, свиней, овец, яков, грызунов и птиц. Он также включает индивидуальное животное во всех стадиях развития, включая стадии эмбриона и плода. В некоторых воплощениях, животное не является человеком.

Выражение "эффективное количество" при использовании в данном документе означает концентрацию активного агента в композиции, достаточную для вызова целевого биологического ответа на паразит(ы)-мишени после введения композиции животному согласно измерениям с помощью способов, известных в данной области и/или описанных в примерах данного документа. В некоторых воплощениях "эффективное количество" активного агента в композиции будет обеспечивать эффективность по меньшей мере 70% против паразита-мишени по сравнению с необработанным контролем. В других воплощениях "эффективное количество" активного агента будет обеспечивать эффективность по меньшей мере 80% или по меньшей мере 85% по сравнению с необработанными контролями. Более часто, "эффективное количество" активного агента будет обеспечивать эффективность по меньшей мере 90%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 97% против паразита-мишени. В некоторых воплощениях, включающих предотвращение *Dirofilaria immitis*, термин "эффективное количество" может обеспечивать эффективность не менее 100%.

При использовании в данном документе понятно, что термины "системно действующий" или "системно активный" означают, что активные соединения активны при пероральном введении и могут распределяться через плазму и/или ткани подвергнутого лечению животного и действуют на паразита через высасываемую паразитом кровь или когда паразит контактирует с активным агентом.

При использовании в данном документе термин "крахмальные ингредиенты" означает такие пищевые продукты, которые содержат преобладающее количество крахмала и/или крахмалоподобного материала. Примеры крахмальных ингредиентов представляют собой зерно хлебных злаков и муку крупного помола или измельченную муку, полученную при измельчении зерен хлебных злаков, таких как кукуруза, овес, пшеница, сорго, ячмень, рис, и различные измельченные субпродукты зерен этих злаковых культур, такие как пшеничная кормовая мука, пшеничная крупка, комбикорм, пшеничные мелкие отруби, кормовая мука, овсяная крупа, кормовой продукт из просушенной смеси отрубей, зародыш и частиц эндосперма кукурузы, и другие подобные материалы. Также включены все источники крахмальных ингредиентов, которые представляют собой клубневые продукты питания, такие как картофель, тапиока и т.п.

При использовании в данном документе термин "обладающий привлекательным вкусом" означает пероральную ветеринарную композицию, которая легко потребляется собаками без какого-либо уговаривания или ограниченного уговаривания. Композиции, обладающие привлекательным вкусом, пред-

ставляют собой композиции, которые потребляются по меньшей мере 75% собак без ручного введения композиции.

Термин "алкил" относится к насыщенным неразветвленным, разветвленным, циклическим, первичным, вторичным или третичным углеводородам, включая имеющие 1-20 атомов. В некоторых воплощениях алкильные группы будут включать C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 или C_1-C_4 -алкильные группы. Примеры C_1-C_{10} -алкила включают, в частности, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилэтил, пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-этилбутил, 2-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, гептил, октил, 2-этилгексил, нонил и децил и их изомеры. C_1-C_4 -алкил означает, например, метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил или 1,1-диметилэтил.

Циклические алкильные группы или "циклоалкил", которые охвачены термином алкил, включают имеющие 3-10 атомов углерода, содержащие одно или множество конденсированных колец. В некоторых воплощениях циклоалкильная группа включает C_4-C_7 или C_3-C_4 циклические алкильные группы. Частные примеры циклоалкильных групп включают адамантил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п.

Алкильные группы, описанные в данном документе, могут быть незамещенными и замещенными одним или несколькими компонентами, выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, гидроксила, карбоксила, ацила, ацилокси, amino, алкил- или диалкиламино, амидо, ариламино, алкокси, арилокси, нитро, циано, азидо, тиол, имино, сульфоновой кислоты, сульфата, сульфонила, тио, сульфинила, сульфамонила, сложного эфира, фосфонила, фосфинила, фосфорила, фосфина, тиоэфира, простого тиоэфира, галогенангидрида, ангидрида, оксима, гидразина, карбамата, фосфоновой кислоты, фосфата, фосфоната, или любых других различных функциональных групп, которые не ингибируют биологической активности соединений по изобретению, либо незащищенных, либо защищенных по необходимости, как известно специалистам в данной области, например, как обсуждается в работе Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999, которая включена в данный документ ссылкой.

Понятно, что термины, включающие термин "алкил", такой как "алкилциклоалкил", "циклоалкил", "алкиламино" или "диалкиламино", включают алкильную группу, определенную выше, связанную с другой функциональной группой, где группа связана с соединением посредством последней группы, что понятно специалисту в данной области.

Термин "алкенил" относится к обоим типам углеродных цепей, неразветвленному и разветвленному, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. В некоторых воплощениях, алкенильные группы могут включать C_2-C_{20} -алкенильные группы. В других воплощениях алкенил включает C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 или C_2-C_4 -алкенильные группы. В одном воплощении количество двойных связей составляет 1-3, в другом воплощении алкенила количество двойных связей составляет одну или две. Другие диапазоны двойных связей углерод-углерод также предусмотрены в зависимости от положения алкенильного компонента в молекуле. " C_2-C_{10} -алкенильные" группы могут включать более чем одну двойную связь в цепи. Примеры включают, в частности, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-метилэтиленил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил, 2-метил-2-пропенил; 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 3-метил-1-бутенил, 1-метил-2-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-метил-3-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 3-метил-3-бутенил, 1,1-диметил-2-пропенил, 1, 2-диметил-1-пропенил, 1,2-диметил-2-пропенил, 1-этил-1-пропенил, 1-этил-2-пропенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 4-метил-1-пентенил, 1-метил-2-пентенил, 2-метил-2-пентенил, 3-метил-2-пентенил, 4-метил-2-пентенил, 1-метил-3-пентенил, 2-метил-3-пентенил, 3-метил-3-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 2-метил-4-пентенил, 3-метил-4-пентенил, 4-метил-4-пентенил, 1,1-диметил-2-бутенил, 1,1-диметил-3-бутенил, 1,2-диметил-1-бутенил, 1,2-диметил-2-бутенил, 1,2-диметил-3-бутенил, 1,3-диметил-1-бутенил, 1,3-диметил-2-бутенил, 1,3-диметил-3-бутенил, 2,2-диметил-3-бутенил, 2,3-диметил-1-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 2,3-диметил-3-бутенил, 3,3-диметил-1-бутенил, 3,3-диметил-2-бутенил, 1-этил-1-бутенил, 1-этил-2-бутенил, 1-этил-3-бутенил, 2-этил-1-бутенил, 2-этил-2-бутенил, 2-этил-3-бутенил, 1,1,2-триметил-2-пропенил, 1-этил-1-метил-2-пропенил, 1-этил-2-метил-1-пропенил и 1-этил-2-метил-2-пропенил.

"Алкинил" относится к обоим типам углеродных цепей, неразветвленному и разветвленному, которые содержат по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. В одном воплощении алкинила количество тройных связей составляет 1-3; в другом воплощении алкинила количество тройных связей составляет одну или две. В некоторых воплощениях алкинильные группы включают C_2-C_{20} -алкинильные группы. В другом воплощении алкинильные группы могут включать C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 или C_2-C_4 -алкинильные группы. Другие диапазоны тройных связей углерод-углерод и количества атомов уг-

лерода также предусмотрены в зависимости от положения алкинильного компонента в молекуле. Например, термин "C₂-C₁₀-алкинил" при использовании в данном документе относится к неразветвленной или к разветвленной ненасыщенной углеводородной группе, содержащей 2-10 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну тройную связь, такой как этинил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, н-бут-1-ин-1-ил, н-бут-1-ин-3-ил, н-но-1-ин-4-ил, н-бут-2-ин-1-ил, н-пент-1-ин-1-ил, н-пент-1-ин-3-ил, н-пент-1-ин-4-ил, н-пент-1-ин-5-ил, н-пент-2-ин-1-ил, н-пент-2-ин-4-ил, н-пент-2-ин-5-ил, 3-метилбут-1-ин-3-ил, 3-метилбут-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-1-ил, н-гекс-1-ин-3-ил, н-гекс-1-ин-4-ил, н-гекс-1-ин-5-ил, н-гекс-1-ин-6-ил, н-гекс-2-ин-1-ил, н-гекс-2-ин-4-ил, н-гекс-2-ин-5-ил, н-гекс-2-ин-6-ил, н-гекс-3-ин-1-ил, н-гекс-3-ин-2-ил, 3-метилпент-1-ин-1-ил, 3-метилпент-1-ин-3-ил, 3-метилпент-1-ин-4-ил, 3-метилпент-1-ин-5-ил, 4-метилпент-1-ин-1-ил, 4-метилпент-2-ин-4-ил или 4-метилпент-2-ин-5-ил и т.п.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, как определено в данном документе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена. Например, C₁-C₄-галогеналкил включает, в частности, хлорметил, бромметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, дихлорфторметил, хлордифторметил, 1-хлорэтил, 1-бромэтил, 1-фторэтил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлор-2-фторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2,2-дихлор-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин "галогеналкил" относится к алкенильной группе, как определено в данном документе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена.

Термин "галогеналкинил" относится к алкинильной группе, как определено в данном документе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена.

"Алкокси" относится к алкил-О-, где алкил определен выше. Аналогично, термины "алкенилокси", "алкинилокси", "галогеналкокси", "галогеналкенилокси", "галогеналкинилокси", "циклоалкокси", "циклоалкенилокси", "галогенциклоалкокси" и "галогенциклоалкенилокси" относятся к группам алкенил-О-, алкинил-О-, галогеналкил-О-, -О-галогеналкенил, галогеналкинил-О-, -О-циклоалкил, циклоалкенил-О-, -О-галоидциклоалкил и галогенциклоалкенил-О- соответственно, где алкенил, алкинил, галогеналкил, галогеналкенил, галогеналкинил, циклоалкил, циклоалкенил, галоидциклоалкил и галогенциклоалкил определены выше. Примеры C₁-C₆-алкокси включают, в частности, метокси, этокси, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHО-, н-бутокси, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, н-пентокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси-, 1,2-диметилпропокси-, 2,2-диметил-пропокси, 1-этилпропокси, н-гексокси, 1-метилпентокси, 2-метилпентокси, 3-метилпентокси, 4-метилпентокси, 1,1-диметилбутокси, 1, 2-диметилбутокси, 1,3-диметилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2,3-диметилбутокси, 3,3-диметилбутокси, 1-этилбутокси, 2-этилбутокси, 1,1,2-триметилпропокси-группу, 1,2,2-триметилпропокси-группу, 1-этил-1-метилпропокси, 1-этил-2-метилпропокси и т.п.

Термин "алкилтио" относится к алкил-S-, где алкил определен выше. Аналогично термины "галогеналкилтио", "циклоалкилтио" и т.п. относятся к галогеналкил-S- и циклоалкил-S-, где галогеналкил и циклоалкил определены выше.

Термин "алкилсульфинил" относится к алкил-S(O)-, где алкил определен выше. Аналогично, термин "галогеналкилсульфинил" относится к галогеналкил-S(O)-, где галогеналкил определен выше.

Термин "алкилсульфонил" относится к алкил-S(O)₂-, где алкил определен выше. Аналогично, термин "галогеналкилсульфонил" относится к галогеналкил-S(O)₂-, где галогеналкил определен выше.

Термины "алкиламино" и "диалкиламино" относятся к алкил-NH- и (алкил)₂N-, где алкил определен выше. Аналогично, термин "галогеналкиламино" относится к галогеналкил-NH-, где галогеналкил определен выше.

Термины "алкилкарбонил", "алкоксикарбонил", "алкиламинокарбонил" и "диалкиламинокарбонил" относятся к алкил-C(O)-, алкокси-C(O)-, алкиламино-C(O)- и диалкиламино-C(O)-, где алкил, алкокси, алкиламино и диалкиламино определены выше. Аналогично, термины "галогеналкилкарбонил", "галогеналкоксикарбонил", "галогеналкиламинокарбонил" и "дигалогеналкиламинокарбонил" относятся к группам галогеналкил-C(O)-, галогеналкокси-C(O)-, галогеналкиламино-C(O)- и дигалогеналкиламино-C(O)-, где галогеналкил, галогеналкокси, галогеналкиламино и дигалогеналкиламино определены выше.

"Арил" относится к одновалентной ароматической карбоциклической группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода, имеющей одно кольцо или множество конденсированных колец. В некоторых воплощениях арильная группа включает C₆-C₁₀ арильные группы. Арильные группы включают, в частности, фенил, бифенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенилциклопропил и инданил. Арильные группы могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими компонентами, выбранными из галогена, циано, нитро, гидроксид, меркапто, амино, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, галоидциклоалкила, галогенциклоалкенила, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, галогеналкокси, галогеналкенилокси-, галогеналкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси, галогенциклоалкокси, галогенциклоалкенилокси, алкилтио, галогеналкилтио, циклоалкилтио, галогенциклоалкилтио, алкилсульфинила, алкенилсульфинила, алкинилсульфинила галогеналкилсульфинила, галогеналкенилсульфинила, галогеналкинилсульфинила, алкилсульфонила, алкенилсульфонила, алкинилсульфонила, галогеналкилсульфонила, галогеналкенилсульфонила, галогеналкинилсульфонила, галогеналкинилсульфонила, алкиламино-, алкениламино, алкиниламино, ди(алкил)амино, ди(алкенил)амино,

ди(алкинил) amino, или три алкилсила.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, которая связана с родительским соединением посредством бирадикального алкеленового мостика, $(\text{CH}_2)_n$, где n представляет собой 1-12 и где "арил" определен выше.

"Гетероарил" относится к одновалентной ароматической группе, содержащей от 1 до 15 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, имеющей в кольце один или несколько гетероатомов кислорода, азота и серы, предпочтительно 1-4 гетероатома, или 1-3 гетероатома. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными. Такие гетероарильные группы могут иметь одно кольцо (например, пиридил или фуранил) или множество конденсированных колец при условии, что точка присоединения представляет собой гетероарильный атом кольца. Предпочтительные гетероарилы включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, пирролил, индолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фуранил, тиофенил, фурил, пирролил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиазолил бензофуранил и бензотиофенил. Гетероарильные кольца могут быть незамещенными или замещенными одним или несколькими компонентами, как описано выше для арила.

"Гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикло" относится к полностью насыщенным или ненасыщенным циклическим группам, например к 3-7-членным моноциклическим или к 4-7-членным моноциклическим; 7-11-членным бициклическим или к 10-15-членным трициклическим кольцевым системам, которые содержат в кольце один или несколько гетероатомов кислорода, серы или азота, предпочтительно 1-4 или 1-3 гетероатома. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизированными. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или к атому углерода кольца или кольцевой системы, и она может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими компонентами, как описано выше для арильных групп.

Типичные моноциклические гетероциклические группы включают, в частности, пирролидинил, пирролил, пиазолил, оксетанил, пиазолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксоетиенил, триазолил, триазинил и т.п.

Типичные бициклические гетероциклические группы включают, в частности, индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензотиенил, хинуклидинил, хинолинил, тетра-гидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (например, фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-в]пиридинил) или фуро[2,3-в]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназол (например, 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), тетрагидрохинолинил и подобные.

Типичные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензилолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

Галоген означает атомы фтора, хлора, брома и йода. Обозначение "галоген" (например, как проиллюстрировано в термине "галогеналкил") относится ко всем степеням замещения от единственного замещения до пергалоген замещения (например, как проиллюстрировано для метила в виде хлорметила (CH_2Cl) , дихлорметила (CHCl_2) , трихлорметила (CCl_3)).

Стереоизомеры и полиморфные формы.

Специалистам в данной области понятно, что некоторые соединения внутри композиций по изобретению могут существовать и быть выделенными в виде оптически активных и рацемических форм. Соединения, имеющие один или несколько хиральных центров, включающих атом серы, могут присутствовать в виде одиночных энантиомеров или диастереомеров или в виде смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Например, хорошо известно, что соединения, содержащие сульфоксидную функциональную группу, необязательно могут быть оптически активными и могут существовать в виде одиночных энантиомеров или рацемических смесей. Кроме того, соединения в композиции по изобретению могут включать один или несколько хиральных центров, которые теоретически приводят к получению ряда оптически активных изомеров. Там, где соединения в композициях по изобретению включают n хиральных центров, соединения могут включать до 2^n оптических изомеров. Настоящее изобретение охватывает специфические энантиомеры или диастереомеры каждого соединения, а также смеси различных энантиомеров и/или диастереомеров соединений по изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными в данном документе. Оптически активные формы могут быть получены, например, путем разделения рацемических форм с помощью методов селективной кристаллизации, синтеза из оптически активных предшественников, хирального синтеза, хроматографического разделения с использованием хиральной стационарной фазы или с помощью ферментативного разделения.

Соединения в композициях по настоящему изобретению также могут присутствовать в различных твердых формах, таких как различные кристаллические формы или в форме аморфного твердого вещества. Настоящее изобретение охватывает различные кристаллические формы, а также аморфные формы патентоспособных соединений.

Кроме того, соединения в композициях по изобретению могут существовать в виде гидратов или сольватов, в которых определенные стехиометрические количества воды или растворителя ассоциированы с молекулой в кристаллической форме. Композиции по изобретению могут включать гидраты и сольваты активных агентов.

Соли.

Также в рамках настоящего изобретения рассматриваются соли кислот или оснований, где это применимо, для соединений по изобретению, предлагаемых в данном документе.

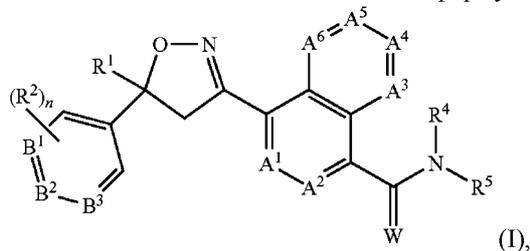
Термин "кислота" предполагает все фармацевтически приемлемые неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как галогенводородные кислоты, такие как бромоводородная кислота и соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и азотная кислота. Органические кислоты включают фармацевтически приемлемые алифатические, алициклические и ароматические карбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты, трикарбоновые кислоты, жирные кислоты и сульфокислоты. В одном воплощении кислот кислоты представляют собой неразветвленные или разветвленные цепи, насыщенные или ненасыщенные C₁-C₂₀-алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогеном или гидроксильными группами, или C₆-C₁₂-ароматические карбоновые кислоты. Примеры таких кислот представляют собой углекислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изопрпионовую кислоту, валериановую кислоту, α-гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусную кислоту, бензойную кислоту и салициловую кислоту. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту и малеиновую кислоту. Примером трикарбоновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты, содержащие 4-24 атома углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомаляную кислоту, втор-масляную кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту и фенил-стерическую кислоту. Другие кислоты включают глюкуроновую кислоту, гликогептоновую кислоту и лактобионовую кислоту. Сульфокислоты включают алкил- и галогеналкилсульфокислоты и арилсульфокислоты, включающие, в частности, среди прочих, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту и нафталинсульфоновую кислоту.

Термин "основание" предусматривает все фармацевтически приемлемые неорганические или органические основания, включающие гидроксиды, карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов. Соли, образованные с такими основаниями, включают, например, соли щелочных и щелочноземельных металлов, включающие, в частности, соли лития, натрия, калия, магния или кальция. Соли, образованные с органическими основаниями, включают обычные соли углеводородных соединений и соли гетероциклических аминов, которые включают, например, соли аммония (NH₄⁺), соли алкил- и диалкиламмония и соли циклических аминов, такие как соли морфолина и пиперидина.

В одном воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая:

а) комбинацию:

(i) по меньшей мере из одного изоксазолинового соединения формулы (I)



где A¹, A², A³, A⁴, A⁵ и A⁶, каждый, представляют собой CH;

B¹, B² и B³ независимо представляют собой CR²;

W является O;

R¹ представляет собой CF₃;

каждый R² независимо представляет собой H, галоген или C₁-C₃-галогеналкил;

R⁴ представляет собой H;

R⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁷;

каждый R⁷ независимо представляет собой C₂-C₇-алкилкарбонил, C₂-C₇-алкоксикарбонил,

C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил;

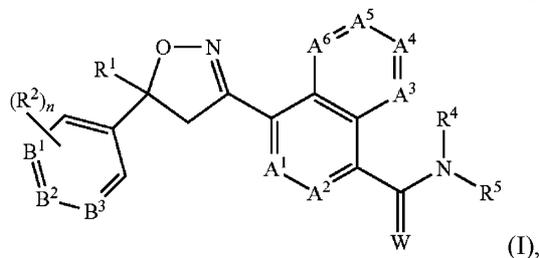
n равно 0, 1 или 2; и

- (i) по меньшей мере из одного макроциклического лактона; и
- b) фармацевтически приемлемый носитель.

В предпочтительном воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая:

a) комбинацию:

- (i) по меньшей мере из одного изоксазолинового активного агента формулы (I)



где A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 , каждый, представляют собой CH ;

B^1 , B^2 и B^3 независимо представляют собой CR^2 ;

W является O ;

R^1 представляет собой CF_3 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген или C_1 - C_3 -галогеноалкил;

R^4 представляет собой H ;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 ;

каждый R^7 независимо представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил и C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил;

n равно 0, 1 или 2; и

- (ii) по меньшей мере одного макроциклического лактона; и
- b) фармацевтически приемлемый носитель, который включает одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из полиэтиленгликоль стеарата и полиэтиленгликоль гидроксистеарата.

В другом воплощении формулы (I)

B^1 , B^2 и B^3 , каждый независимо, представляют собой CR^2 ;

R^2 представляет собой H , галоген или C_1 - C_6 -галогеналкил.

В еще одном воплощении авторы изобретения предлагают мягкую жевательную ветеринарную композицию, включающую изоксазолин формулы (I), где

W представляет собой O ;

R^4 представляет собой H ;

R^5 представляет собой $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

каждый из $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ представляет собой CH ;

R^1 представляет собой CF_3 ;

B^1 , B^2 , и B^3 независимо представляют собой CR^2 ;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 ;

каждый R^2 независимо представляет собой H , CF_3 или галоген;

каждый R^7 независимо представляет собой C_2 - C_4 -алкилкарбонил, C_2 - C_4 -алкоксикарбонил, C_2 - C_5 -алкиламинокарбонил, C_2 - C_5 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_5 -галогеналкоксикарбонил и C_2 - C_5 -галогеналкиламинокарбонил.

В еще одном воплощении формулы (I), где

R^1 представляет собой CF_3 ;

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 , каждый, представляют собой CH ;

B^2 представляет собой CH ;

каждый из B^1 и B^3 представляет собой CR^2 ;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил;

R^4 представляет собой H ;

R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^7 ; и

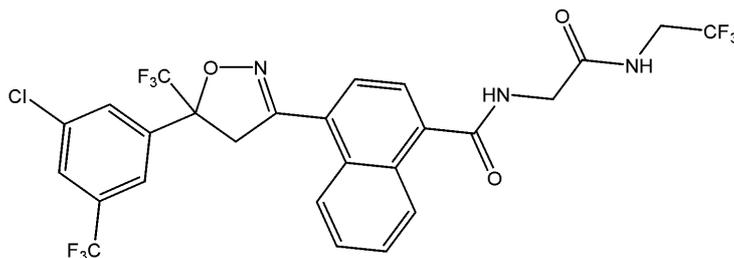
R^7 представляет собой C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил или C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил.

В предпочтительном воплощении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая изоксазолиновый активный агент формулы (I), где

R^1 представляет собой CF_3 ;

W представляет собой O;
 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ и A⁶, каждый, представляют собой CH;
 B² представляет собой CH;
 B¹ представляет собой C-хлор;
 B² представляет собой C-CF₃;
 R⁴ представляет собой H;
 R⁵ представляет собой CH₂C(O)NHCH₂CF₃;
 n равно 2.

В одном воплощении в изобретении предлагаются мягкие жевательные ветеринарные композиции, включающие эффективное количество изоксазолинового соединения 1-4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (соединение А). Данное соединение имеет следующую структуру:



Соединение А

Биодоступность активных агентов.

Неожиданно было обнаружено, что композиции по изобретению обеспечивают исключительно высокую биодоступность для системно действующих активных агентов в крови животного, которому вводятся композиции, в течение нескольких часов введения. Кроме того, в некоторых воплощениях композиции по изобретению обеспечивают исключительно продолжительную эффективность против эктопаразитов и/или эндопаразитов, что оказалось неожиданным и удивительным по отношению к пероральной дозированной форме с немедленным высвобождением.

В одном воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению обеспечивают исключительно высокую биодоступность для системно действующих изоксазолиновых активных агентов. Неожиданно высокая биодоступность изоксазолиновых активных агентов, достигаемая композициями по изобретению, является ключевым фактором в достижении быстрого начала действия и наблюдаемой очень продолжительной эффективности против эктопаразитов.

Для того чтобы композиции по изобретению были эффективны против эктопаразитов, таких как паразитиформные клещи и блохи, в течение продолжительного периода времени, изоксазолиновый активный агент должен присутствовать в минимально эффективной концентрации в плазме и/или в ткани животного в течение целевого периода времени. Время, в течение которого активный агент остается в системном кровотоке (по измерениям периода полужизни или T_{1/2}, период времени, в течение которого происходит разложение активного агента наполовину), основан на внутренней структуре соединения и на его поведении *in vivo*. Однако количество активного агента, который всасывается в системный кровоток из пероральной дозированной формы, может подвергаться значительному воздействию неактивных вспомогательных веществ композиции. Как таковая, специфическая комбинация неактивных вспомогательных веществ в композиции может оказывать значительное влияние на биодоступность данного активного агента.

Для того чтобы активный ингредиент был легко биодоступен и всасывался из желудочно-кишечной полости животного, активный агент, во-первых, должен эффективно высвобождаться из твердой композиции после поглощения. Во-вторых, в случае активного агента с низкой водорастворимостью активный агент должен поддерживаться в растворе в подходящей локализации в желудочно-кишечной полости для всасывания в кишечный эпителий и в кровотоки. На оба эти фактора может значительно воздействовать комбинация неактивных вспомогательных веществ в пероральных дозированных формах.

Хорошо известно, что один из недостатков пероральных дозированных форм состоит в том, что количество лекарственного средства, которое может всасываться из пищеварительного тракта в системный кровоток, ограничено. Фактически, хорошо известно из литературы, что низкая биодоступность представляет собой одну из ведущих причин того, что новые кандидаты лекарственных средств терпят неудачу в доклинических и в клинических исследованиях, особенно для соединений с низкой водорастворимостью. Соединения, которые достигают слабой биодоступности, имеют тенденцию к наличию слабого экспонирования плазмы и высокой вариабельности между объектами, что ограничивает их терапевтическую применимость (см. V. Hayden et al., *The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective*, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006, 2(4):591-608). Плохая биодоступность ограничивает выбор лекарственных средств для перорального введения, и в других случаях должны быть сделаны значительные

отступления, чтобы привлечь внимание к низкой всасываемости активного агента. Это отражается в установленной минимальной приемлемой пероральной биодоступности и составляет только 30% для типичных программ разработки перорального дозированного лекарственного средства (V. Hayden et al., *Ibid.*). Кроме того, ряд хорошо известных человеческих лекарственных средств, как известно, обладают биодоступностью $\leq 20\%$ (см. Fasinu et al., *Biopharm. Drug Dispos.* 2011, 32, 1185-209).

В одном воплощении композиции по изобретению, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, обладают исключительно стабильными и предсказуемыми профилями растворения *in vitro* в зависимости от размера дозированных форм, высоким процентом высвобождения изоксазолинового активного ингредиента. В одном воплощении композиции по изобретению высвобождают по меньшей мере около 70% (мас./мас.) доступного изоксазолинового активного ингредиента в течение 60 мин, согласно измерениям с помощью стандартного теста на растворение. В других воплощениях композиции по изобретению высвобождают по меньшей мере около 80% (мас./мас.) доступного изоксазолинового активного ингредиента в течение около 60 мин. В еще одном воплощении композиции по изобретению высвобождают по меньшей мере около 85 или около 90% (мас./мас.) доступного изоксазолинового активного ингредиента в течение около 60 мин. Предсказуемые и стабильные профили растворения, проявляемые композициями по изобретению, необычны для жевательных композиций и указывают на исключительную биодоступность *in vivo*.

Фиг. 1 и 2 демонстрируют профили растворения 2 г мягких жевательных композиций по изобретению, которые хранили при 25°C и 60% относительной влажности (RH) и при 40°C и 75% RH соответственно, которые отбирали через 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев. Фиг. 1 и 2 демонстрируют профили растворения 2 г мягких жевательных композиций по изобретению, которые хранили при 25°C и 60% относительной влажности (RH) и при 40°C и 75% RH соответственно, которые отбирали через 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев. Как показано на фигурах, жевательные композиции в количестве 2 г и в количестве 4 г демонстрируют исключительную воспроизводимость профилей растворимости даже после хранения в условиях ускоренной проверки стабильности. Это демонстрирует предсказуемый и стабильный профиль высвобождения композиций по изобретению, который является важным фактором в получении наблюдаемой неожиданной и удивительной биодоступности.

Согласно предсказуемому и эффективному профилю растворения, который проявляется *in vitro*, животные, подвергнутые лечению, всасывают очень большую долю изоксазолинового активного агента *in vivo* после введения. Таким образом, в одном воплощении композиции по изобретению обеспечивают максимальную концентрацию лекарственного средства в плазме после до 3 ч после введения. В других воплощениях композиции по изобретению обеспечивают максимальную концентрацию лекарственного средства после около 3,5 ч или после около 4 ч после введения. Еще в других воплощениях композиции по изобретению обеспечивают максимальную концентрацию изоксазолина в плазме после около 4,5 ч после введения или после около 5 ч после введения.

Композиции по изобретению, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, демонстрируют неожиданно высокую биодоступность изоксазолинового активного агента *in vivo*. Таким образом, в одном воплощении мягкие жевательные ветеринарные композиции по изобретению обеспечивают по меньшей мере около 70% биодоступности изоксазолинового активного агента относительно внутривенного дозирования. В другом воплощении изобретения мягкие жевательные композиции обеспечивают по меньшей мере около 85% или по меньшей мере около 95% биодоступности изоксазолинового активного агента после введения. В некоторых воплощениях, биодоступность изоксазолинового активного агента из патентоспособных жевательных композиций составляет даже до около 100% относительно внутривенного введения активного агента.

Эти уровни биодоступности изоксазолинового активного агента, имеющего низкую водорастворимость, из мягкой жевательной ветеринарной композиции оказались удивительно и неожиданно высокими. Хотя исключительно высокая биодоступность композиций вызвана частично физико-химическими свойствами изоксазолиновых активных агентов, высокий уровень, наблюдаемый при потреблении жевательных композиций по изобретению, делается возможным благодаря присутствию и комбинации неактивных вспомогательных веществ, которые гарантируют полное и предсказуемое растворение композиции и сохраняют активные агенты в растворе в пищеварительном тракте животного. Значительный эффект неактивных вспомогательных веществ композиций по изобретению, оказываемый на биодоступность изоксазолинового активного агента, демонстрируется с помощью фиг. 5. Данный график сравнивает концентрацию изоксазолинового активного агента (соединение А), доставляемого из мягких жевательных композиций по изобретению, разработанных для доставки 20 и 40 мг/кг массы тела, с введением раствора активного агента в полиэтиленгликоле/спирте в концентрации 25 мг/кг массы тела. На фигуре показано, что мягкие жевательные композиции по изобретению обеспечивают значительно более высокий уровень в плазме, даже при дозировании очень низкого уровня по сравнению с раствором активного агента (20 мг/кг жевательной композиции по сравнению с 25 мг/кг раствора). Это является особенно удивительным, так как жевательные композиции представлены в форме твердого вещества, которое должно распадаться и полностью высвободить и растворять активный агент для эффективного всасывания во время поглощения. Можно было бы ожидать получение раствора для обеспечения более высокой био-

доступности, так как активный агент полностью растворяется при введении. Значительно более высокая биодоступность, достигаемая из жевательных композиций по изобретению, является очевидным результатом неактивных вспомогательных веществ в композиции, а не природной проницаемости активного агента, так как используется одно и то же активное вещество.

Удивительно высокая биодоступность изоксазолиновых активных агентов в пероральных ветеринарных композициях по изобретению значительно способствует быстрому началу действия и исключительно длительной эффективности против паразитиформных клещей и блох. Таким образом, в некоторых воплощениях способность композиций к безопасному и предсказуемому достижению целевой концентрации изоксазолинового активного агента в кровотоке без дозирования очень высокого уровня соединения животному вместе со временем удержания активного агента в кровотоке приводит к превосходному контролю за эктопаразитами, включая срок до около 90 дней или более для блох. Этот срок эффективности от однократного введения пероральной дозированной формы немедленного высвобождения является уникальным и поразительным.

В другом воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению могут обеспечивать исключительно высокую и неожиданную биодоступность паразитицидных активных агентов, которые активны против эндопаразитов. Таким образом, в одном воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению могут обеспечивать биодоступность по меньшей мере около 70% относительно внутривенного дозирования паразитицида, выбранного из группы, состоящей из активного агента-макроциклического лактона. В другом воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению могут обеспечивать биодоступность по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85% или по меньшей мере около 90% относительно внутривенного дозирования паразитицида, выбранного из макроциклического лактонового активного агента.

Эктопаразитицидные композиции.

Неожиданно было обнаружено, что мягкие жевательные ветеринарные композиции по изобретению, которые включают по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент и фармацевтически приемлемый носитель, которые подходят для перорального введения животному, безопасны и эффективны против широкого спектра эктопаразитов в течение продолжительного периода времени. Например, в одном воплощении изобретения мягкие жевательные композиции по изобретению обеспечивают защиту с эффективностью по меньшей мере 90% против блох (*C. felis*) в течение по меньшей мере 30 дней или по меньшей мере 36 дней, что измерено против необработанных контролей согласно способам, описанным в примерах. В другом воплощении мягкие жевательные композиции изобретения обеспечивают по меньшей мере 90% эффективность против блох в течение по меньшей мере 44 дней или по меньшей мере 58 дней.

В некоторых воплощениях изобретения композиции по изобретению, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, обеспечивают высокий уровень эффективности против блох в течение периода времени, превышающего 60 дней. Например, в одном воплощении композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох в течение по меньшей мере 72 дней. В других воплощениях композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох в течение по меньшей мере 79 дней, в течение по меньшей мере 86 дней или даже в течение по меньшей мере 93 дней. В других воплощениях очень долго действующие пероральные композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох в течение по меньшей мере около 100 дней, по меньшей мере около 107 дней или даже по меньшей мере около 114 дней.

В еще одном воплощении мягкие жевательные ветеринарные композиции по изобретению, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, обеспечивают эффективность по меньшей мере 95% против блох (*C. felis*) в течение по меньшей мере около 30 дней или по меньшей мере около 36 дней. В еще одном воплощении мягкие жевательные ветеринарные композиции по изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 95% в течение по меньшей мере около 44 дней по меньшей мере около 58 дней или в течение по меньшей мере около 72 дней. Еще в других воплощениях очень долго действующие пероральные композиции по изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере 95% в течение по меньшей мере около 79 дней, по меньшей мере около 86 дней или даже около 93 дней.

В еще одном воплощении изобретения мягкие жевательные композиции, включающие эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента, обеспечивают эффективность против блох около 100% в течение по меньшей мере около 23 дней, по меньшей мере около 30 дней или по меньшей мере около 36 дней. Еще в других воплощениях композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере 100% против блох в течение по меньшей мере около 44 дней, в течение по меньшей мере около 58 дней, или в течение по меньшей мере около 72 дней.

В другом воплощении изобретения мягкие жевательные ветеринарные композиции, включающие изоксазолиновый активный агент, обеспечивают эффективность против паразитиформных клещей по меньшей мере около 90% (включая, в частности, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* и *Ixodes holocyclus*) в течение

по меньшей мере около 30 дней или в течение по меньшей мере около 36 дней. В еще одном воплощении мягкие жевательные ветеринарные композиции по изобретению будут обеспечивать эффективность по меньшей мере около 95% в течение по меньшей мере около 23 дней, по меньшей мере около 30 дней или в течение по меньшей мере около 36 дней.

В некоторых воплощениях очень долго действующие пероральные ветеринарные композиции по изобретению, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, обеспечивают эффективность против некоторых видов паразитиформных клещей по меньшей мере около 90% в течение по меньшей мере около 44 дней, по меньшей мере около 58 дней или даже около 72 дней. В других воплощениях пероральные ветеринарные композиции по изобретению обеспечивают эффективность против некоторых видов паразитиформных клещей по меньшей мере на около 90% в течение по меньшей мере около 79 дней, в течение по меньшей мере около 86 дней, в течение по меньшей мере 93 дней, в течение по меньшей мере около 100 дней или даже в течение по меньшей мере 107 дней. В некоторых воплощениях пероральные композиции по изобретению обеспечивают эффективность против паразитиформных клещей по меньшей мере около 95% в течение по меньшей мере около 44 дней, в течение по меньшей мере около 58 дней, или в течение по меньшей мере около 72 дней, или в течение по меньшей мере около 79 дней. В некоторых других воплощениях композиции по изобретению будут обеспечивать эффективность против некоторых видов паразитиформных клещей по меньшей мере 95% в течение по меньшей мере около 100 дней или даже в течение по меньшей мере около 107 дней (например, против *D. variabilis*). В других воплощениях композиции по изобретению будут обеспечивать даже эффективность около 100% против некоторых видов паразитиформных клещей в течение по меньшей мере около 93 дней, в течение по меньшей мере около 100 дней или в течение по меньшей мере около 107 дней. Этот очень высокий уровень эффективности против паразитиформных клещей для таких длительных периодов времени от пероральной дозированной формы является поразительным и не имеет прецедента среди пероральных дозированных форм с немедленным высвобождением. Кроме того, пероральные композиции по изобретению оказались неожиданно эффективны против тяжелых для контроля паразитиформных клещей, включающих *Amblyomma americanum* и др.

Было обнаружено, что мягкие жевательные ветеринарные композиции по изобретению, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, очень быстро начинают действовать против паразитов, которые вредят животным. Например, в некоторых воплощениях изобретения мягкие жевательные ветеринарные композиции по изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20% или по меньшей мере около 30% против блох (*C.felis*) всего через около 30 мин после введения животному по сравнению с необработанными контролями согласно измерениям с помощью методов, описанных в примерах.

В других воплощениях мягкие жевательные композиции по изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 30%, по меньшей мере около 40% или по меньшей мере около 50% против блох всего через около 4 ч после введения. В других воплощениях композиции по изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60% или по меньшей мере около 70% против блох всего через около 8 ч после введения животному. В других воплощениях, композиции по изобретению обеспечивают эффективность по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 98% через около 12 ч после введения композиции животному. Это неожиданно быстрое начало действия эффективности является очень важным для эффективно подвергнутых лечению животных с установленными тяжелыми эктопаразитами заражениями.

Как правило, изоксазолиновые активные агенты могут присутствовать в композиции в концентрации от около 0,1 до около 40% (мас./мас.). В другом воплощении концентрация изоксазолиновых активных агентов составляет около от 0,1 до около 30% (мас./мас.). В некоторых воплощениях изобретения изоксазолиновые активные агенты присутствуют в композиции в концентрации от около 1 до около 25% (мас./мас.), от около 1 до около 20% (мас./мас.), от около 1 до около 10% (мас./мас.), от около 1 до около 5% (мас./мас.) или от около 1 до около 3% (мас./мас.). Еще в других воплощениях изоксазолиновые активные агенты присутствуют в композиции в концентрации от около 0,1 до около 5% (мас./мас.), от около 0,5 до около 5% (мас./мас.), от около 0,5 до около 3% (мас./мас.) или от около 1 до около 3% (мас./мас.). В других воплощениях изоксазолиновые активные агенты присутствуют в концентрации от около 3 до около 6% (мас./мас.) или от около 5 до 10% (мас./мас.). В других воплощениях изоксазолиновый активный агент присутствует в композиции в относительно более высокой концентрации в дозированной форме, включая от около 5 до около 15% (мас./мас.), от около 10 до около 20% (мас./мас.), от около 10 до около мас./мас.% или от около 15 до около 25% (мас./мас.).

Некоторые дозированные единицы могут содержать от около 0,5 до около 2000 мг по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента или изоксазолиновых активных агентов. В одном воплощении изоксазолиновый активный агент присутствует в композиции в количестве от около 1 до около 200 мг. Более часто изоксазолиновый активный агент присутствует в количестве от около 1 до около 150 мг или от около 10 до около 150 мг на жевательную единицу. В некоторых воплощениях количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента в дозированной единице составляет от около 5 до около 50 мг, от около 1 до около 30 мг или от около 5 до около 30 мг. В других воплощениях ко-

личество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента в дозированной единице по изобретению составляет от около 1 до около 20 мг или от около 1 до около 15 мг. В других воплощениях дозированные единицы будут содержать от около 50 до около 150 мг, от около 50 до около 100 мг или от около 75 до около 140 мг по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента.

В других воплощениях количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента будет составлять от около 100 до около 2000 мг на дозированную единицу. Более часто количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента в дозированной единице будет составлять от около 100 до около 1500 мг, от около 100 до около 1000 мг или от около 500 до около 1200 мг на дозированную единицу.

Дополнительные активные агенты.

В другом аспекте изобретения предлагаются пероральные ветеринарные композиции, включающие мягкие жевательные композиции и жевательные таблетированные композиции, которые включают один или несколько дополнительных системно действующих активных агентов. Когда композиции включают комбинацию системно действующего эндопаразитицидного агента в комбинации с эктопаразитицидным агентом, включающим, в частности, изоксазолиновый активный агент, композиции будут эффективны против эндопаразитных и эктопаразитных инфекций и инфеестаций.

В одном воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в комбинации по меньшей мере с одним другим системно действующим активным агентом, который активен против эндопаразитов, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. В другом воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, в комбинации по меньшей мере с одним системно действующим активным агентом, который активен против эктопаразитов, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом воплощении изобретения в композиции по изобретению может быть включен один макроциклический лактон, который действует в качестве акарицида, антигельминтного агента и/или инсектицида. Активные агенты-макроциклические лактоны являются очень мощными и могут быть включены в композиции в комбинации с одним изоксазолиновым активным агентом. Во избежание сомнений, термин "макроциклический лактон" при использовании в данном документе включает как природные, так и полусинтетические соединения авермектина и милбемицина.

Макроциклические лактоны, которые могут использоваться в композициях по изобретению, включают, в частности, природно полученные соединения авермектинов (например, включая компоненты, обозначенные как A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} и B_{2b}) и милбемицина, полусинтетические авермектины и милбемицины, соединения авермектин моносахарида и авермектин агликона. Примеры соединений макроциклических лактонов, которые могут использоваться в композициях, включают, в частности, абамектин, димактектин, дорамектин, эмаектектин, эприномактин, ивермектин, латидектектин, лепимектектин, селамектектин, ML-1,694,554, и милбемицины, включающие, в частности, милбемиктин, милбемицин D, милбемицин A₃, милбемицин A₄, милбемицин оксим, моксидектектин и немадектектин. Также включены 5-оксо и 5-оксим производные указанных авермектинов и милбемицинов.

Соединения макроциклических лактонов известны в данной области и могут быть легко получены коммерчески или посредством методов синтеза, известных в данной области. Ссылка сделана на широко доступную техническую и коммерческую литературу. Для авермектинов, ивермектина и абамектина ссылка может быть сделана, например, на работу "Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, опубликовано Springer Verlag., или Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Для дорамектина можно посоветовать "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15. Для милбемицинов можно сделать ссылку среди прочего на Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патент США № 4134973 и EP 0677054, каждый из которых включен в данный документ ссылкой.

Структура авермектинов и милбемицинов тесно связана, например, путем общего комплексного 16-членного макроциклического лактонового кольца. Натуральные продукты авермектинов раскрыты в патенте США № 4310519, и соединения 22,23-дигидро авермектина раскрыты в патенте США № 4199569. Также упомянуты среди прочих патентах США № 4468390, 5824653, EP 0007812 A1, патентная спецификация Великобритании 1390336, EP 0002916 и патент Новой Зеландии №. 237086. Природные милбемицины описаны в патенте США № 3950360, а также в различных ссылках, процитированных в "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектектин описан в "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, p. 263-286, (2003). Полусинтетические производные этих классов соединений хорошо известны в данной области и описаны в патентах США № 5077308, 4859657, 4963 582, 4855317, 4871719, 4874749, 4427663, 4310519, 4199569, 5055596, 4973711, 4978677, 4920148 и EP 0667054, каждый из которых включен в данный документ ссылкой.

В одном воплощении пероральные ветеринарные композиции по изобретению, включающие мягкие жевательные композиции и жевательные таблетированные композиции, включают эффективное количество по меньшей мере одного абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектинна, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемицина A₃, милбемицина A₄, милбемицин оксима, оксидектина или немадектина. В другом воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая эффективное количество по меньшей мере одного абамектина, эмамектинна, эприномектина, ивермектина, дорамектина или селамектина. В еще одном воплощении мягкие жевательные композиции ветеринарные композиции по изобретению включают эффективное количество по меньшей мере одного из ивермектина, милбемектина, милбемицин оксима или оксидектина.

В другом воплощении предлагаются пероральные ветеринарные композиции, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в комбинации с абамектином, димадектином, дорамектином, эмамектинном, эприномектином, ивермектином, латидектином, лепимектином, селамектином, милбемектином, милбемицином D, милбемицином A₃, милбемицином A₄, милбемицин оксимом, оксидектином или немадектином. В еще одном воплощении предлагаются пероральные ветеринарные композиции, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в комбинации с абамектином, эмамектинном, эприномектином, ивермектином, дорамектином или селамектином.

В еще одном воплощении предлагаются мягкие жевательные ветеринарные композиции, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент формулы (I) в комбинации с эффективным количеством ивермектина, милбемектина, милбемицина, милбемицин оксима или оксидектина.

В другом воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая эффективное количество по меньшей мере одного из соединения A в комбинации с эффективным количеством абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектинна, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемицина A₃, милбемицина A₄, милбемицин оксима, оксидектина или немадектина. В другом воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая эффективное количество по меньшей мере одного из соединения A в комбинации с эффективным количеством абамектина, эмамектинна, эприномектина, ивермектина, дорамектина или селамектина. В еще одном воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая эффективное количество по меньшей мере одного из соединения A в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного из ивермектина, милбемектина, милбемицина D, милбемицина A₃, милбемицина A₄, милбемицин оксима, оксидектина или немадектина.

В еще одном воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая эффективное количество соединения A в комбинации с эффективным количеством абамектина, эмамектинна, эприномектина, ивермектина или селамектина. В еще одном воплощении в изобретении предлагается мягкая жевательная ветеринарная композиция, включающая эффективное количество соединения A в комбинации с эффективным количеством ивермектина, милбемицин оксима или оксидектина.

Вообще, системно действующий активный агент (отличный от изоксазолинового активного агента формулы (I), описанного выше) включен в дозированные единицы по изобретению в количестве от около 0,1 мг до около 1000 мг. Как правило, активный агент включен в количестве от около 10 мг до около 500 мг, от около 10 мг до около 400 мг, от около 1 до около 300 мг, от около 10 до около 200 мг или от около 10 до около 100 мг. Более часто активный агент присутствует в количестве от около 5 до около 50 мг в композициях по изобретению.

Концентрация системно действующих активных агентов (отличных от изоксазолинового активного агента формулы (I), описанного выше) в мягких жевательных композициях по изобретению, как правило, будет составлять от около 0,01 до около 30% (мас./мас.) в зависимости от мощности активного агента. В некоторых воплощениях для очень сильных активных агентов, включающих, в частности, макроциклический лактоновый активный агент, концентрация активного агента будет, как правило, составлять от около 0,01 до около 10% (мас./мас.), от около 0,01 до около 1% (мас./мас.), от около 0,01 до около 0,5% (мас./мас.), от около 0,1 до около 0,5% (мас./мас.) или от около 0,01 до около 0,1% (мас./мас.). В других воплощениях концентрация активного агента будет, как правило, составлять от около 0,1 до около 2% (мас./мас.) или от около 0,1 до около 1% (мас./мас.).

В других воплощениях полусинтетический активный агент (отличный от изоксазолинового активного агента формулы (I), описанного выше) будет, как правило, присутствовать в более высоких концентрациях для достижения целевой эффективности. В некоторых воплощениях активный агент будет присутствовать в концентрации от около 1 до около 30% (мас./мас.), от около 1 до около 20% (мас./мас.) или от около 1 до около 15% (мас./мас.). Еще в других воплощениях активный агент будет присутствовать в концентрации от около 5 до около 20% (мас./мас.) или от около 5 до около 15% (мас./мас.) в композиции.

В различных воплощениях изобретения системно действующий активный агент (отличный от изоксазолинового активного агента формулы (I), описанного выше) может быть включен в композицию для доставки дозы от около 0,001 до около 50 мг/кг или от около 0,5 до около 50 мг/кг массы тела животного.

В других воплощениях активный агент будет, как правило, присутствовать в количестве, достаточном для доставки дозы от около 0,05 до около 30 мг/кг, от около 0,1 до около 20 мг/кг. В других воплощениях активный агент будет присутствовать в количестве, достаточном для доставки дозы от около 0,1 до около 10 мг/кг, от около 0,1 до около 1 мг/кг или от около 0,5 до около 50 мг/кг массы тела животного.

В определенных воплощениях изобретения, где системно действующий активный агент является очень мощным соединением, таким как макроциклический лактон, активный агент будет присутствовать в концентрации для обеспечения дозы от около 0,001 до около 5 мг/кг, от около 0,001 до около 0,1 мг/кг или от около 0,001 до около 0,01 мг/кг. В других воплощениях активный агент присутствует в количестве, достаточном для доставки дозы от около 0,01 до около 2 мг/кг или около 0,1 до около 1 мг/кг массы тела животного. В еще одном воплощении дополнительный активный агент может присутствовать в количестве для доставки дозы от около 1 мкг/кг до около 200 мкг/кг или от около 0,1 до около 1 мг/кг массы животного.

Эндопаразитоцидные композиции.

В одном воплощении изобретения предлагаются мягкие жевательные ветеринарные композиции включают один или несколько системно действующих активных агентов, которые активны против внутренних паразитов. В этом воплощении композиции будут обеспечивать высокий уровень эффективности против круглых глистов, власоглавы и анкилостомы, при этом также предотвращая развитие сердечного гельминта. В одном воплощении активный агент является активным агентом-макроциклическим лактоном.

В еще одном воплощении в изобретении предлагаются мягкие жевательные композиции, содержащие абамектин, димадектин, дорамектин, эмабектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин A₃, милбемицин A₄, милбемицин оксим, моксидектин или немадектин. В другом воплощении в изобретении предлагаются мягкие жевательные композиции, содержащие абамектин, эмабектин, эприномектин, ивермектин, дорамектин или селамектин. В еще одном воплощении предлагаются мягкие жевательные композиции, содержащие ивермектин, милбемицин оксим или моксидектин.

В другом воплощении в изобретении предлагаются композиции, включающие по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение формулы (A) в сочетании с абамектином, димадектином, дорамектином, эмабектином, эприномектином, ивермектином, латидектином, лепимектином, селамектином, милмемектином, милбемицином D, милбемицином A₃, милбемицином A₄, милбемицин оксимом или немадектином. В еще одном воплощении в изобретении предлагаются композиции, включающие соединение A в сочетании с ивермектином, милбемицин оксимом или моксидектином.

В некоторых воплощениях, эндопаразитоцидные композиции, включающие один макроциклический лактон в комбинации с изоксазолиновым активным агентом будут обеспечивать эффективность по меньшей мере около 90% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*), предотвращая при этом также развитие сердечных гельминтов и контролируя эктопаразитов (например, блох и паразитиформных клещей) с высокой степенью эффективности, как описано выше. В другом воплощении композиции по изобретению, включающие один макроциклический лактоновый активный агент в комбинации с изоксазолиновым активным агентом будут обеспечивать эффективность по меньшей мере около 95% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*). Еще в другом воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению могут обеспечивать эффективность до 100% против *Dirofilaria immitis* (сердечного гельминта), при этом также контролируя блох и паразитиформных клещей с высоким уровнем эффективности (см. выше). Таким образом, введение мягких жевательных композиций изобретения, включающих один макроциклический лактон в комбинации с изоксазолиновым активным агентом, будет предотвращать инфекцию сердечным гельминтом и контролировать инфекцию эндопаразитами, при этом также контролируя эктопаразитов (например, блох и паразитиформных клещей).

Составы.

В одном воплощении изобретения мягкие жевательные ветеринарные композиции находятся в виде мягкого жевательного состава ("мягкой жвачки"), который является аппетитным и приемлемым для животного. В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам), мягкие жвачки изобретения могут включать один или несколько следующих компонентов: растворитель или смесь растворителей, один или несколько наполнителей, одно или несколько связующих, одно или несколько поверхностно-активных веществ, одно или несколько увлажнителей, одно или несколько смазывающих веществ, один или несколько разрыхлителей, один или несколько красителей, один или несколько противомикробных агентов, один или несколько антиоксидантов, один или несколько модификаторов pH или один или несколько вкусоароматических агентов.

Предпочтительно, если компоненты пероральных ветеринарных композиций будут классифицированы как качества пищевой категории или выше (например, категории USP или NF). Термин "пищевая категория" относится к материалу, который подходит для потребления животными и не содержит химических или других агентов, которые опасны для здоровья животного. Таким образом, компонент пищевой категории, если он животного происхождения, будет приготовлен для фактического снижения или

устранения наличия инфекционных агентов или примесей способами, известными в данной области, такими как пастеризация, фильтрация, подача под давлением или облучение. Более предпочтительно, если компоненты мягких жевательных ветеринарных композиций изобретения не будут животного происхождения для того, чтобы избежать передачи инфекционных агентов.

Растворители, которые могут быть использованы в композициях изобретения, включают, без ограничения перечисленным, различные категории жидкого полиэтиленгликоля (PEG), включая PEG 200, PEG 300, PEG 400 и PEG 540; пропилен карбонат; пропиленгликоль; триглицериды, включая, без ограничения перечисленным, каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид (например, MIGLYOL® 810 и 812, каприловый/каприновый/янтарный триглицерид, пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат и т.п.; воду, раствор сорбита, глицерин каприлат/капрат и полигликозилированные глицериды (GELUCIRE®) или их комбинации.

Растворители могут быть включены в композиции в концентрациях от около 1 до около 50% (мас./мас.). В других воплощениях концентрация растворителей будет составлять от около 1 до около 40% (мас./мас.), от около 1 до около 30% (мас./мас.) или от около 1 до около 20% (мас./мас.). Более конкретно, растворители будут находиться в композициях в концентрациях от около 5 до около 20% (мас./мас.) или от около 5 до около 15% (мас./мас.).

Различные наполнители, известные в данной области, могут быть использованы в мягких жевательных композициях изобретения. Наполнители включают, без ограничения перечисленным, кукурузный крахмал, предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал, тонкоизмельченный соевый белок, мука из зёрен кукурузы с початками, кукурузная глютенная мука и т.п. В некоторых воплощениях в композициях может быть использована комбинация двух или большего количества наполнителей.

Крахмальный компонент может включать крахмал из любых источников и может действовать в качестве связующего в мягкой жвачке. В одном воплощении крахмальный компонент, используемый в композициях, является немодифицированным. В другом воплощении крахмальный компонент является дериватизованным и/или предварительно клейстеризованным. В другом воплощении крахмальный компонент является дериватизованным в высокой степени. Некоторые источники крахмала, который служит в качестве крахмала-основы для дериватизации, включают обычную кукурузу, восковидную кукурузу, картофель, тапиоку, рис и т.д. Подходящие типы дериватизирующих агентов для крахмала включают, без ограничения перечисленным, этиленоксид, пропиленоксид, уксусный ангидрид, и янтарный ангидрид, и другие пищевые сложные и простые эфиры, вносящие такие химические вещества отдельно или в сочетании друг с другом.

Необходимость или отсутствие необходимости в различных воплощениях предварительно перекрестно связанного крахмала в крахмальном компоненте могут быть определены на основании рН системы и температуры, использованных для формования продукта.

Крахмальный компонент также может включать амилоидные ингредиенты. Амилоидные ингредиенты могут быть желатинизированы или приготовлены перед или в ходе стадии формования для достижения искомым матричных характеристик. Если используется клейстеризованный крахмал, то, может быть, можно получить продукт рассматриваемого изобретения или осуществить способ рассматриваемого изобретения без нагревания или приготовления. Однако неклеястеризованный (нежелатинизированный) или неприготовленный крахмал также может быть использован.

Наполнители, как правило, присутствуют в композициях в концентрации от около 5 до около 80% (мас./мас.), от около 10 до около 70% (мас./мас.), от около 10 до около 60% (мас./мас.), от около 10 до около 50% (мас./мас.) или от около 10 до около 40% (мас./мас.). Более конкретно, наполнители могут присутствовать в концентрациях от около 30 до около 70%, от около 30 до около 60%, от около 30 до около 50% или от около 35 до около 55%.

Связующие, которые могут быть использованы в композициях изобретения, включают, без ограничения перечисленным, поливинилпирролидон (например, повидон), перекрестно связанный поливинилпирролидон (кросповидон), полиэтиленгликоли различных категорий, включая PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 и даже PEG 20,000, кополимеры винилпирролидона и винилацетата (например, коповидона), такие как продукты, продаваемые BASF под торговой маркой Kollidon® VA 64 и т.п., крахмал, такой как картофельный крахмал, крахмал из тапиоки и кукурузный крахмал; меласса, кукурузный сироп, мед, кленовый сироп и сахара различных типов; или комбинация двух или нескольких связующих. В одном воплощении композиция включает связующие Povidone K30 LP и PEG 3350 или PEG 4000 или их комбинации. Связующие, как правило, присутствуют в композициях в концентрации от около 1 до около 30% (мас./мас.). Как правило, композиции будут включать связующие в концентрациях от около 1 до около 20% (мас./мас.), от около 1 до около 15% (мас./мас.), от около 1 до около 10% (мас./мас.), от около 5 до около 15% (мас./мас.) или от около 5 до около 10% (мас./мас.).

Увлажнители, которые могут быть использованы в композициях, включают, без ограничения перечисленным, глицерол (также упоминается в данном документе как глицерин), пропиленгликоль, цетиловый спирт или глицерин моностеарат и т.п. Полиэтиленгликоли различных категорий также могут быть использованы в качестве увлажнителей.

В некоторых воплощениях увлажнитель может содержать больше чем одно масло, включая, без ограничения перечисленным, жир или жиры, как натуральные, так и синтетические. Масло, используемое в качестве ингредиента в мягкой жвачке, может быть насыщенным или ненасыщенной жидкой жирной кислотой, ее глицеридными производными или производными жирных кислот растительного или животного происхождения или их смесью. Источником для типичных животных жиров или масел рыбий жир, куриный жир, сало, отборный белый жир, ляд прима и их смеси. Однако другие животные жиры также подходят для применения в мягкой жвачке. Подходящими источниками, из которых могут быть получены растительные жиры или масла, являются пальмовое масло, гидрогенизированное пальмовое масло, гидрогенизированное масло из проростков кукурузы, касторовое гидрогенизированное масло, масло из семян хлопка, соевое масло, оливковое масло, арахисовое масло, пальмовый олеин, какао-масло, маргарин, масло, шортенинг и пальмовое стеариновое масло и их смеси. Кроме того, смесь животных и растительных масел или жиров подходит для применения в матрице.

Увлажнители могут, как правило, присутствовать в композиции в концентрации от около 1 до около 25% (мас./мас.). Как правило, концентрация увлажнителя в композиции изобретения будет составлять от 1 до около 20 мас./мас., от около 1 до около 15% (мас./мас.) или от около 5 до около 15% (мас./мас.). Более конкретно, композиции изобретения будут содержать от около 1 до около 10% (мас./мас.) увлажнителя.

Поверхностно-активные вещества могут присутствовать в композиции в концентрациях от около 0,1 до около 10% (мас./мас.), от около 1 до около 10% (мас./мас.), или от около 5 до около 10% (мас./мас.). Более типично, поверхностно-активные вещества могут присутствовать в концентрациях от около 0,1 до около 5% (мас./мас.) или от около 1 до около 5% (мас./мас.). Примеры поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы в композициях, включают, но не ограничиваются ими, глицерил моноолеат, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот, сложные эфиры сорбита, в том числе моноолеат сорбита (Span® 20), поливиниловый спирт, полисорбаты в том числе полисорбат 20 и полисорбат 80, d- α -токоферил полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), лаурилсульфат натрия, сополимеры окиси этилена и окиси пропилена (например, полосомеры, такие как LUTROL® F87 и т.п.), полиэтиленгликоль производные касторового масла, включая полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor® EL), полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH 40), полиоксил 60 касторовое масло (Cremophor® RH60); пропиленгликольмонолаурат (LAUROGLYCOL®); сложные эфиры глицерина включая каприлат/капрат глицерина (CAPMUL® MCM), полигликолизированные глицериды (GELUCIRE®), PEG 300 каприловые/каприновые триглицериды (Softigen® 767), PEG 400 каприловые/каприновые триглицериды (Labrasol®), PEG 300 олеиновые глицериды (Labrafil® M-1944CS), PEG 300 линолевые глицериды (Labrafil® M-2125CS); полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистеараты, в том числе полиоксил 8 стеарат (PEG 400 моностеарат), полиоксилстеарат 40 (PEG 1750, моностеарат и т.п. Полиэтиленгликоль стеараты (синонимы включают стеараты, макрогол полиоксистеараты, полиоксиэтиленстеараты, этоксилированные стеараты; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) представляют собой смеси эфиров моно- и дистеарата и смешанных полиоксиэтиленовых полимеров. Полиэтиленгликоль гидроксистеарат представляет собой смесь моно- и диэфиров гидроксистеариновой кислоты с полиэтиленгликолями. Один из полиэтиленгликоль гидроксистеаратов, который может быть использован в композициях, представляет собой полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат. В другом воплощении композиции могут включать поверхностно-активное вещество полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат (Solutol® HS 15 от BASF), смесь моно- и диэфиров 12-гидроксистеариновой кислоты с 15 молями этиленоксида. Опять же, эти соединения, а также их количества хорошо известны в данной области. В другом воплощении изобретения, композиции могут включать полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor® EL) в качестве поверхностно-активного вещества. В других воплощениях, жевательные композиции могут включать полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH 40) или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (Cremophor® RH60) в качестве поверхностно-активных веществ. Композиции изобретения могут включать комбинацию поверхностно-активных веществ.

Было обнаружено, что тип и природа поверхностно-активного вещества очень важны при поддержании активного агента (s) в растворе после проглатывания и растворения пероральных композиций. Это особенно важно при получении очень высокой биодоступности, наблюдаемой для оригинальных пероральных композиций. Однако было обнаружено, что включение определенных поверхностно-активных веществ с помощью ветеринарных дозированных форм отрицательно влияет на вкусовые качества дозированной формы, что приводит к неблагоприятному отношению животными, которые подвергаются лечению. В одном воплощении полиэтиленгликоль 15 гидроксистеарат, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло, являются эффективными при солюбилизации активных агентов, с низкой растворимостью в воде, включая, без ограничения перечисленным, изоксазолиновые активные агенты и т.п., после проглатывания животным, при поддержании при этом вкусовых качеств пероральной дозированной формы. Таким образом, в одном воплощении изобретения пероральные ветеринарные композиции включают полиэтиленгликоль 15 гидрокси-

стеарат, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло. В другом воплощении изобретения ветеринарные мягкие жевательные композиции изобретения включают полиэтиленгликоль 15 гидроксистеарат, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло или полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло в концентрации от около 1 до около 5% (мас./мас.).

В некоторых воплощениях композиции изобретения могут содержать один или несколько разрыхлителей. Примеры разрыхлителей, которые могут быть использованы в композициях изобретения, включают, без ограничения перечисленным, целлюлозу, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полакрилин калия, крахмал, гидроксипропил крахмал, кукурузный крахмал, предварительно клейстеризованный крахмал, модифицированный крахмал, моногидрат лактозы, кроскармеллозы натрия, гидроксипропилцеллюлозу, глицин, кросповидон, алюмосиликат магния, натрия крахмала гликолят, гуаровую камедь, коллоидный диоксид кремния, поливинилпирролидон (повидон), альгиновую кислоту, альгинат натрия, альгинат кальция, метилцеллюлоза, хитозан и т.п. или их комбинацию.

В определенных воплощениях пероральные ветеринарные композиции изобретения будут включать вплоть до 10% (мас./мас.) одного или нескольких разрыхлителей. В одном воплощении композиции могут включать от около 1 до около 7% (мас./мас.) одного или нескольких разрыхлителей. В другом воплощении композиции могут включать от около 1 до около 5% (мас./мас.) или от около 2 до около 4% (мас./мас.) одного или нескольких разрыхлителей.

Оригинальные составы могут содержать другие инертные ингредиенты, такие как антиоксиданты, консерванты или стабилизаторы pH. Эти соединения также хорошо известны в области приготовления составов. Антиоксиданты могут быть добавлены к композициям изобретения для ингибирования деградации активных агентов. Подходящие антиоксиданты включают, без ограничения перечисленным, альфа токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбил пальмитат, fumarовую кислоту, яблочную кислоту, аскорбат натрия, метабисульфат натрия, n-пропил галлат, ВНА (бутилированный гидроксианизол), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), монотиоглицерин и т.п. Антиоксиданты, как правило, добавляют в состав в количестве от около 0,01 до около 2,0% (мас./мас.) на основании общей массы состава, а от около 0,05 до около 1,0% или от около 0,1 до около 0,2% (мас./мас.) будет особенно предпочтительным.

Композиции изобретения могут также включать один или несколько смазывающих веществ/вспомогательных веществ. В некоторых случаях смазывающее вещество может также выполнять роль растворителя, и, соответственно, некоторые компоненты оригинальных композиций могут выполнять двойные функции. Смазывающие вещества/вспомогательные вещества включают, без ограничения перечисленным, полиэтиленгликоли различных диапазонов молекулярных масс, включая PEG 3350 (Dow Chemical) и PEG 4000, кукурузное масло, минеральное масло, гидрогенизированные растительные масла (STEROTEX или LUBRITAB), арахисовое масло и/или касторовое масло. В определенных случаях смазывающее вещество/вспомогательное вещество представляет собой нейтральное масло, содержащее триглицерид со средней длиной цепи или сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, включая каприловые/каприновые триглицериды. Неограничивающие примеры нейтральных масел, известные под торговой маркой MIGLYOL® включая MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 и MIGLYOL® 840. В случае наличия смазывающее вещество/вспомогательное вещество может находиться в композиции в концентрации от около 1 до около 20% (мас./мас.). Как правило, смазывающее вещество/вспомогательное вещество будет присутствовать в концентрации от около 1 до около 15% (мас./мас.) или от около 1 до около 10% (мас./мас.). Предпочтительно, если смазывающее вещество/вспомогательное вещество будет находиться в композиции в концентрации от около 1 до около 5% (мас./мас.).

Композиции могут включать противомикробные агенты или консерванты. Подходящие консерванты включают, без ограничения перечисленным, парабены (метилпарабен и/или пропилпарабен), хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензойную кислоту, бензиловый спирт, бронопол, бутилпарабен, цетримид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, имидмочевину, метилпарабен, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, ацетат фенилртути борат, нитрат фенилртути, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Концентрация консервантов в композициях изобретения, как правило, составляет от около 0,01 до около 5,0% (мас./мас.), от около 0,01 до около 2% (мас./мас.) или от около 0,05 до около 1,0% (мас./мас.). В одном воплощении композиции изобретения будут содержать консервант от около 0,1 до около 0,5% (мас./мас.).

В одном воплощении пероральные ветеринарные композиции изобретения могут содержать один или несколько стабилизаторов для стабилизации чувствительных активных ингредиентов. Подходящие компоненты-стабилизаторы включают, без ограничения перечисленным, стеарат магния, лимонную кислоту, цитрат натрия и т.п. Однако компоненты-стабилизаторы и любой подходящий стабилизатор распространены в данной области или может быть использована смесь более чем одного стабилизатора. В воплощении компонент-стабилизатор составляет от около 0,0 до около 3,0%. В альтернативном воплощении компонент-стабилизатор составляет от около 0,5 до около 1,5% мягкой жвачки.

Соединения, которые стабилизируют pH состава, также предусмотрены в композициях изобретения. Опять же, такие соединения хорошо известны специалистам-практикам в данной области, так же как и применение этих соединений. Буферные системы включают, например, системы, выбранные из группы, состоящей из уксусной кислоты/ацетата, яблочной кислоты/малата, лимонной кислоты/цитрата, винной кислоты/тартрата, молочной кислоты/лактата, фосфорной кислоты/фосфата, глицина/глицината, Триса, глутаминовой кислоты/глутамата и карбоната натрия. В одном воплощении композиции могут включать модификатор pH, лимонную кислоту или комбинацию лимонной кислоты/цитрата. Количество модификатора pH, необходимого для достижения искомого pH, зависит от природы активного(ых) ингредиента(ов) и неактивных вспомогательных веществ. Однако в некоторых воплощениях модификатор pH может, как правило, присутствовать в количестве от около 0,1 до около 5% (мас./мас.), от около 0,1 до около 3% (мас./мас.) или от около 0,1 до около 2% (мас./мас.). Как правило, модификатор pH может присутствовать в оригинальных композициях в концентрации от около 0,1 до 1% (мас./мас.).

Многие вкусоароматические агенты могут быть использованы в композициях изобретения для улучшения вкусовых качеств пероральных ветеринарных композициях. Предпочтительными вкусоароматическими агентами являются те, которые не получают из животных источников. В различных воплощениях могут быть использованы вкусовые ароматические компоненты, полученные из фруктов, мяса (включая, без ограничения перечисленным, свинину, говядину, курятину, рыбу, домашнюю птицу и т.п.), овощей, сыра, бекона, сыра-бекон и/или искусственных вкусовых ароматизирующих веществ. Вкусовой ароматический компонент, как правило, выбирают на основании рассмотрения организма, который будет проглатывать мягкую жвачку. Например, лошадь может предпочитать яблочный вкусовой ароматизирующий компонент, а собака может предпочитать мясной вкусовой ароматизирующий компонент. Хотя вкусовые компоненты, полученные из неживотных источников, являются предпочтительными, в некоторых воплощениях могут быть использованы натуральные вкусоароматические добавки, содержащие экстракты говядины или печени и т.п., такие как добавка со вкусом тушеного мяса, искусственная порошкообразная добавка со вкусом говядины, добавка со вкусом жареной говядины и добавка со вкусом говяжьей солонины в числе прочих.

Неживотные вкусоароматические агенты, включают, без ограничения перечисленным, искусственные добавки со вкусом говядины, вкусоароматические добавки из растительных белков, таких как соевый белок, к которому добавлено искусственное ароматизирующее вещество (например, полученное из сои вкусоароматизирующее вещество со вкусом бекон), и вкусоароматические добавки, полученные из растительных белков, таких как соевый белок без искусственного вкусоароматического вещества.

Искусственные вкусоароматические добавки со вкусом говядины могут быть получены из различных источников, включая Pharma Chemie Inc., TetraGenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries, inc., International Flavors & Fragrances Inc., в числе прочих.

В другом воплощении вкусоароматический компонент включает, без ограничения перечисленным, клубничный ароматизатор, ароматизатор тутти-фрутти, апельсиновый ароматизатор, банановый ароматизатор, мятный ароматизатор и яблочную мелассу.

Для введения коровам, овцам, лошадям и другим жвачным животным, а также малым животным, таким как кролики, хомяки, песчанки и морские свинки, зерна и семена являются особенно привлекательными дополнительными вкусоароматическими агентами. Зерно может присутствовать в любой форме, соответствующей получению жвачки, включая муку, отруби, овсяные хлопья, волокна, цельное зерно и виды круп, в том числе глютенная мука, и может быть расплющено, расплющено на рифленых вальцах, размолото, обезвожено или измельчено. Минеральные вещества также могут быть добавлены в качестве вкусовых ароматических веществ, такие как соль или другие специи. В одном воплощении используемое зерно дегидратируется, измельчается или превращается в хлопья. Могут быть включены овощи, такие как дегидратированная морковь, и семена, такие как семена подсолнечника или семена сорго, которые особенно привлекательны для малых животных. Кроме того, в композициях могут быть использованы вкусоароматические добавки, такие как "Sweet Apple" и "Molasses Flavor Base" и другие получаемые Pharma Chemie, Givaudan S.A. или другими поставщиками.

Композиции изобретения могут включать один или несколько вкусоароматических агентов в количестве, которое обеспечивает искомый уровень вкусовых качеств для целевого животного. Один или несколько вкусоароматических агентов будут, как правило, присутствовать в концентрации от около 5 до около 40% (мас./мас.). Конкретнее, вкусоароматические агенты будут присутствовать в концентрации от около 10 до около 30% или от около 15 до около 25% (мас./мас.).

В одном воплощении мягкие жевательные композиции изобретения включают один или несколько растворителей, описанных выше, один или несколько наполнителей описанных выше, один или несколько связующих, описанных выше, один или несколько увлажнителей, описанных выше, одно или несколько поверхностно-активных веществ, описанных выше, одно или несколько смазывающих веществ, описанных выше, одно или несколько разрыхлителей, описанных выше, один или несколько консервантов, описанных выше, один или несколько стабилизаторов, описанных выше, один или несколько антиоксидантов, описанных выше, один или несколько pH-модифицирующих агентов, описанных выше.

В другом воплощении композиции могут содержать один или несколько растворителей, выбранных из различных категорий жидкого полиэтиленгликоля (PEG), включая PEG 200, PEG 300, PEG 400 и PEG 540; пропиленкарбонат, пропиленгликоль; триглицериды, в том числе, без ограничения перечисленным, каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид, каприловый/каприновый/янтарный триглицерид, пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат, глицерин каприлат/капрат и полигликолизированные глицериды или их комбинации; один или несколько наполнителей, выбранных из кукурузного крахмала, предварительно желатинизированного кукурузного крахмала, тонкоизмельченного соевого белка, кукурузных початков и кукурузной и глютенной муки или их комбинации; один или несколько ароматизаторов, выбранных из натуральных и/или искусственных ароматизаторов свинины, говядины, рыбы или птиц, или их комбинации; одно или несколько связующих, выбранных из поливинилпирролидона (например, повидон), поперечно сшитого поливинилпирролидона (кросповидон), полиэтиленгликолей различных категорий, в том числе PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 и PEG 20000; и сополимеры винилпирролидона и винилацетата (например, Коповидон) или их комбинации; и одного или нескольких поверхностно-активных веществ, выбранных из глицерина, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, сложных эфиров жирных кислот, сложных эфиров сорбитана моноолеата, в том числе поливинилового спирта, полисорбатов, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, D- α -токоферола полиэтиленгликоль 1000 сукцината, лаурилсульфата натрия, сополимеров окиси этилена и окиси пропилена, полиэтиленгликоль касторового масла, включая полиоксил 35 касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло и полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло; пропиленгликольмонолаурат; сложные эфиры глицерина, включая глицерин каприлат/капрат, полигликолизированные глицериды, PEG 300 каприловые/каприновые триглицериды, PEG 400 каприловые/каприновые триглицериды, PEG 300 олеиновые глицериды, PEG 300 линолевые глицериды; полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистеараты, в том числе полиоксил 8 стеарат, полиоксилстеарат 40 и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат, или их комбинацию; и, возможно, один или несколько увлажнителей, описанных выше, один или несколько смазочных материалов, описанных выше, один или несколько консервантов, описанных выше, один или несколько стабилизаторов, описанных выше, один или несколько антиоксидантов, описанных выше, и один или несколько модификаторов pH, описанных выше.

В другом воплощении композиции включают один или несколько растворителей, выбранных из различных сортов жидкого полиэтиленгликоля, включая PEG 300, PEG 400 и PEG 540; пропиленкарбонат; пропиленгликоль; каприловый/каприновый триглицерид, каприловый/каприновый/линолевый триглицерид, пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат и глицерин каприлат/капрат, или их сочетание; один или несколько наполнителей, выбранных из кукурузного крахмала, предварительно клейстеризованного кукурузного крахмала, тонкоизмельченного соевого белка или их комбинации; один или несколько ароматизаторов, выбранных из натуральных и/или искусственных ароматизаторов свинины, говядины, рыбы или птицы или их комбинации; одно или несколько связующих, выбранных из поливинилпирролидона, поперечно сшитого поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей различных категорий, в том числе PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 и PEG 8000; и сополимеров винилпирролидона и винилацетата, или их комбинации; один или несколько увлажнителей, выбранных из глицерина, пропиленгликоля, цетилового спирта и моностеарата глицерина или их комбинации; и одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из полиоксиэтиленовых сложных эфиров сорбитана и жирных кислот, сложных эфиров сорбитана, в том числе сорбитан моноолеата, полисорбатов, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, сополимеров окиси этилена и окиси пропилена, полиэтиленгликоль касторового масла, включая полиоксил 35 касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло и полиоксил 60 касторовое масло; пропиленгликольмонолаурат; PEG 300 каприловый/каприновый глицерид, PEG 400 каприловый/каприновый глицерид, PEG 300 олеиновый глицерид, PEG 300 линолевый глицерид; полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистеараты в том числе полиоксил 8 стеарат, полиоксилстеарат 40 и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат, или их комбинацию; и, необязательно, один или несколько смазочных веществ, описанных выше, один или несколько консервантов, описанных выше, один или несколько стабилизаторов, описанных выше, один или несколько антиоксидантов, описанных выше, и один или несколько модификаторов pH, описанных выше.

В еще одном воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению содержат один или несколько растворителей, выбранных из жидкого полиэтиленгликоля, в том числе PEG 200, PEG 300 и PEG 400; каприловый/каприновый триглицерид и пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат или их комбинации; один или несколько наполнителей, выбранных из кукурузного крахмала, предварительно клейстеризованного кукурузного крахмала, тонкоизмельченного соевого белка или их комбинации; один или несколько ароматизаторов, выбранных из натуральных и/или искусственных ароматизаторов говядины, рыбы или птицы или их комбинации; одно или несколько связующих, выбранных из поливинилпирролидона, поперечно сшитого поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей различных категорий, в том числе PEG 3350, PEG 4000 и PEG 6000; и сополимеров винилпирролидона и винилацетата или их комбинации; один или несколько увлажнителей, выбранных из глицерина, пропиленгликоля и цетилового спирта или их комбинации; и одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из полиоксиэти-

леновых сложных эфиров сорбитана и жирных кислот, сложных эфиров сорбитана моноолеата, в том числе полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, полиэтиленгликоль касторового масла, включая полиоксил 35 касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло и полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло, PEG 300 каприловый/каприновый триглицерид, PEG 400 каприловые/каприновые триглицериды и полиэтиленгликоль стеарат и полиэтиленгликоль гидроксильные стеараты, включая полиоксил 8 стеарат, полиоксилстеарат 40 и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарата, или их сочетание; один или несколько смазывающих веществ, выбранных из полиэтиленгликолей различных диапазонов молекулярных масс, включая PEG 3350 и PEG 4000, гидрогенизированные растительные масла, касторовое масло, со средней длиной цепи триглицерида, в том числе каприловые/каприновые триглицериды и эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, или их комбинации из них; и, необязательно, один или несколько консервантов описанных выше, один или несколько стабилизаторов, описанных выше, один или несколько антиоксидантов, описанных выше, и один или несколько модификаторов pH, описанных выше.

В другом воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению содержат один или несколько растворителей, выбранных из жидкого полиэтиленгликоля, в том числе PEG 300 и PEG 400; каприловые/каприновые триглицериды и пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат или их комбинацию; один или несколько наполнителей, выбранных из кукурузного крахмала, предварительно клейстеризованного кукурузного крахмала и тонкоизмельченного соевого белка или их комбинации; один или несколько ароматизаторов, выбранных из натуральных и/или искусственных ароматизаторов говядины, рыбы или птицы или их комбинацию; одно или несколько связующих, выбранных из поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля различных категорий, в том числе PEG 3350, PEG 4000 и PEG 6000, или их комбинации; один или несколько увлажнителей, выбранных из глицерина, пропиленгликоля и цетилового спирта или их комбинации; и одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из сложных эфиров сорбитана моноолеат, в том числе полисорбатов, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, полиэтиленгликоль касторового масла, включая полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло и полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло; PEG 400 каприловый/каприновый триглицериды и полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистераты, в том числе полиоксил 8 стеарат, полиоксил 40 стеарат и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат, или их комбинации; один или несколько смазывающих веществ, выбранных из полиэтиленгликолей различных диапазонов молекулярных масс, включая PEG 3350 и PEG 4000, каприловый/каприновый триглицериды и сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, или их комбинации; и, необязательно, один или несколько консервантов, описанных выше, один или несколько стабилизаторов, описанных выше, один или несколько антиоксидантов, описанных выше, и один или несколько модификаторов pH, описанных выше.

В еще одном воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению содержат один или несколько растворителей, выбранных из жидкого полиэтиленгликоля, в том числе PEG 300 и PEG 400; каприловый/каприновый триглицериды и пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат или их комбинацию в концентрации около 1-20% (мас./мас.) или примерно 5-20% (мас./мас.); один или несколько наполнителей, выбранных из кукурузного крахмала, предварительно клейстеризованного кукурузного крахмала и тонкоизмельченного соевого белка или их комбинации, в концентрации от около 30-60% (мас./мас.) или около 30-50% (мас./мас.); один или несколько ароматизаторов, выбранных из натуральных и/или искусственных ароматизаторов говядины, рыбы или птицы или их комбинации, в концентрации от около 10-30 или около 15-25% (мас./мас.); одно или несколько связующих, выбранных из поливинилпирролидона и полиэтиленгликолей различных категорий, в том числе PEG 3350, PEG 4000 и PEG 6000, или их комбинации, при концентрации примерно 1-10% (мас./мас.) или приблизительно 5-15% (мас./мас.); один или несколько увлажнителей, выбранных из глицерина и пропиленгликоля или их комбинации, в концентрации от примерно 1-15 или примерно 5-15% (мас./мас.); и одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из сложных эфиров сорбитана моноолеата, в том числе полисорбаты, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, полиэтиленгликоль касторового масла, включая полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло и полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло; PEG 400 каприловый/каприновый триглицериды и полиэтиленгликоль стеараты и полиэтиленгликоль гидроксистераты, в том числе полиоксил 8 стеарат, полиоксил 40 стеарат и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат, или их комбинацию в концентрации около 1-5 или около 5-10% (мас./мас.); один или несколько смазывающих веществ, выбранных из полиэтиленгликолей различных диапазонов молекулярных масс, включая PEG 3350 и PEG 4000, каприловый/каприновый триглицериды и эфиры пропиленгликоля и жирных кислот, или их комбинации, при концентрации около 1-10% (мас./мас.) или примерно 1-5% (мас./мас.); и, необязательно, один или несколько консервантов, описанных выше, один или несколько стабилизаторов, описанных выше, один или несколько антиоксидантов, описанных выше, и один или несколько модификаторов pH, описанных выше.

В другом воплощении мягкие жевательные композиции по изобретению содержат один или несколько растворителей, выбранных из жидкого полиэтиленгликоля в том числе PEG 300 и PEG 400; и каприлового/капринового триглицерида, или их комбинации, в концентрации около 5-20% (мас./мас.); одного или нескольких наполнителей, выбранных из кукурузного крахмала, предварительно клейстери-

зованного кукурузного крахмала и тонкоизмельченного соевого белка, или их комбинации, в концентрации около 30-50% (мас./мас.); одного или нескольких ароматизаторов, выбранных из натуральных и/или искусственных ароматизаторов говядины, рыбы или птицы, или их комбинации, в концентрации около 15-25% (мас./мас.); одного или нескольких связующих, выбранных из поливинилпирролидона и полиэтиленгликолей различных категорий в том числе PEG 3350, PEG 4000 и PEG 6000, или их комбинации, при концентрации примерно 5-15% (мас./мас.); одного или нескольких увлажнителей, выбранных из глицерина и пропиленгликоля, или их комбинации, в концентрации около 5-15% (мас./мас.); и одного или нескольких поверхностно-активных веществ, выбранных из полисорбатов, включая полисорбат 20 и полисорбат 80, полиэтиленгликоль-производных касторового масла, включая полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло и полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло; PEG 400 каприлового/капринового глицерида и полиэтиленгликоль стеаратов и полиэтиленгликоль гидроксистеаратов в том числе полиоксил 8 стеарата, полиоксил 40 стеарата и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарата, или их комбинации, в концентрации около 1-5% (мас./мас.) или около 5-10% (мас./мас.); одного или нескольких смазывающих веществ, выбранных из полиэтиленгликолей различных диапазонов молекулярных масс, включая PEG 3350 и PEG 4000 и каприловых/каприновых триглицеридов, или их комбинаций в концентрации около 1-5% (мас./мас.); и, необязательно, одного или нескольких консервантов, описанных выше, одного или нескольких стабилизаторов, описанных выше, одного или нескольких антиоксидантов, описанных выше, и одного или нескольких модификаторов pH, описанных выше.

В другом воплощении пероральные ветеринарные композиции изобретения находятся в виде жевательной таблетки. Таблетированные композиции будут содержать эффективное количество по меньшей мере одного системно действующего агента, описанного в данном документе, и, как правило, вкусоароматическую добавку, наполнитель, смазывающее вещество и улучшителя текучести. Необязательно оригинальные таблетки могут дополнительно содержать по меньшей мере один из следующих ингредиентов: красители, связующие, антиоксиданты, разрыхлители или консерванты. Более того, в альтернативном воплощении в изобретении предлагаются покрытые таблетки. Оригинальные таблетки получают согласно способам, традиционным для данной области, таким как способы влажной и сухой грануляции.

Многие ингредиенты для таблеток включают те, которые представлены в мягких жевательных составах, описанных выше. В отношении наполнителей (или разбавителей), оригинальные таблетки предусматривают все наполнители, которые известны в области таблеток. Неограничивающие примеры наполнителей включают безводную лактозу, гидратированную лактозу, высушенную распылением лактозу, кристаллическую мальтозу и мальтодекстрины.

Улучшители текучести или вещества, способствующие скольжению, также известны в данной области и включают, например, диоксид кремния (CARBOSIL) или силикагель (SYLOID), тальк, кальций, стеарат, стеарат магния и силикат магния алюминия (NEUSILIN). Количества улучшителей текучести легко определяются специалистом-практиком в данной области и включают применение от 0,01 до 25% на основании массы общей композиции. Неограничивающие примеры смазывающих веществ для таблеток включают стеарат магния и калия и стеариновую кислоту. Опять же различные смазывающие вещества хорошо известны специалисту-практику в данной области, так же как и количества этих соединений. Диапазоны включают от около 0,01 до около 20% (мас./мас.).

В различных воплощениях пероральные композиции изобретения могут быть покрытыми. Может быть использовано любое подходящее покрытие. В воплощении покрытие выбирают так, чтобы оно не мешало добавке. В другом воплощении выбирается добавка, которая может модифицировать время расщепления добавки(ок), посредством чего, по меньшей мере, частично контролируется высвобождение добавки(ок). Подходящие покрытия включают, без ограничения перечисленным, и могут быть любыми фармацевтически приемлемыми и/или нутрицевтически приемлемыми покрытиями, как это принято в данной области (полимеры, мономеры). Ссылка может быть дана на патент США № 6498153, включенный в данный документ ссылкой, выданный Cadu et al., для перечня полимеров, которые могут выполнять функцию покрытий.

В других воплощениях покрытия для пероральных ветеринарных составов могут включать желатин, глицерил бехенат, кокосовое масло и пчелиный воск. Другие покрытия должны быть известны специалисту-практику в данной области. Покрытия таблеток включают сахарные покрытия, такие как предохраняющие покрытия, грунтовки и сиропные покрытия, а также пленочные покрытия, такие как "rapport coatings" и "pan spray coatings". Как хорошо известно специалисту-практику в данной области, покрытия содержат дополнительные компоненты, такие как растворители, пластификаторы, красители, модификаторы непрозрачности и плёнокообразователи.

Способ изготовления.

Мягкие жвачки изобретения получают смешиванием активного(ых) ингредиента(ов) с неактивными наполнителями в миксере и смешивание компонентов для достижения тестообразной смеси, в которой активный(ые) ингредиент(ы) гомогенно распределены. Полученная тестообразная смесь затем формируется в мягкие жевательные дозированные единицы различных размеров для животных различных размеров.

В одном воплощении способ изготовления мягких жвачек не будет включать добавление воды, хотя некоторое количество воды может быть включено с определенными используемыми компонентами. Наличие значительных количеств воды в ветеринарных композициях, как известно, влияет на стабильность определенных активных агентов. Таким образом, в определенных воплощениях изобретения вода не добавляется к композиции, в которых используются активные агенты и/или наполнители, которые восприимчивы к деградации в присутствии воды.

Температура, при которой получают мягкие жевательные ветеринарные композиции изобретения, зависит от требований стабильности активного и неактивного компонентов композиции. В определенных случаях, когда используются ингредиенты, которые не являются температурочувствительными, приемлемы более высокие температуры обработки. Однако, если используются активные и неактивные ингредиенты, которые являются чувствительными к температуре, способ может быть адаптирован для функционирования в температурном диапазоне, который не будет отрицательно влиять на стабильность композиции. В некоторых воплощениях способ предпочтительно не будет обеспечивать значимые количества тепла в ходе любой из стадий обработки для того, чтобы избежать возможной деградации любого из компонентов композиции. Таким образом, в некоторых воплощениях любая стадия способа может быть проведена так, чтобы средняя температура смеси не превышала больше чем на около 20°C комнатную температуру (комнатной будет считаться температура 20-25°C). В других воплощениях способ будет проведен так, чтобы средняя температура смеси не превышала больше чем на около 15°C, больше чем на около 10°C или больше чем на около 5°C комнатную температуру. В еще одном воплощении способ может быть проведен так, чтобы средняя температура смеси не превышала больше чем на около 3°C комнатную температуру. В некоторых воплощениях требуемая температура может поддерживаться путем использования охлаждающих устройств. В других воплощениях требуемая температура может поддерживаться путем использования оборудования, которое не продуцирует достаточное тепло для поддержания требуемой температуры смеси в ходе обработки.

В одном воплощении активные и неактивные ингредиенты для мягких жвачек изобретения добавляют к сосуду для смешивания, такому как планетарная мешалка или планетарная мешалка двойного действия или горизонтальная мешалка, способная перемешивать материал и отбрасывать его к стенке сосудов для смешивания. Это действие позволяет хорошо и одинаково перемешать ингредиенты без применения тепла или добавления к смеси воды фармацевтической категории.

Горизонтальные миксеры, в общем, включают камеру для смешивания, удлиненный горизонтальный вал смесителя, который вращается, и множество смешивающих инструментов, которые находятся, как правило, перпендикулярно относительно горизонтального вала для вращения вокруг внутренней части камеры (см., например, патент США № 5735603, описание которого включено в данный документ ссылкой). Инструменты смешивания конфигурируются и располагаются, как того требует способ смешивания, так, чтобы повторять форму стенок камеры при вращении для хорошего перемешивания всего присутствующего материала. Некоторые такие камеры для смешивания имеют цилиндрическую форму, тогда как другие являются желобообразными, например, как смесители, которые обычно называются в данной области двуплечими смесителями или ленточно-спиральными смесителями.

В одном воплощении мягкие жевательные композиции изобретения могут быть получены из тестообразной смеси любыми подходящими методами формования, известными в данной области, включая формование руками. Специалисту в данной области будет понятно, что как только гомогенная тестообразная смесь, имеющая требуемые свойства, получена, индивидуальные дозированные единицы различных размеров могут быть образованы взвешиванием требуемого количества тестообразной смеси и формованием мягких жевательных композиций руками или с помощью других формующих методов, известных в данной области. В одном воплощении тестообразная смесь экструдирована для образования мягких жевательных дозированных форм. В другом воплощении мягкие жевательные дозированные формы получают с помощью формующей машины. В изобретении может быть использовано различное формующее оборудование, включая формующие машины, разработанные для применения при получении формованных пищевых продуктов, таких как предварительные сформированные котлеты для гамбургеров и наггетсы из курятины. Например, формующие машины, описанные в патентах США № 3486186; 3887964; 3952478; 4054967; 4097961; 4182003; 4334339; 4338702; 4343068; 4356595; 4372008; 4523520; 4535505; 4597135; 4608731; 4622717; 4697308; 4768941; 4780931; 4818446; 4,821,376; 4872241; 4975039; 4996743; 5021025; 5022888; 5165218; 5655436; 5980228 и 7780931 (описание которых включено в данный документ ссылкой), являются репрезентативным формующим оборудованием, которое может быть использовано в изобретении.

В одном воплощении может быть использовано формующее оборудование, которое не прилагает теплоту сжатия к жевательной смеси. Неограничивающие примеры формующих машин, включают те, которые изготовлены "NuTec Manufacturing", включая модели № 710, 720, 745, 750 и 760; и те, которые изготовлены "Formax Corporation", включая VerTex 1000, NovaMax 500, Maxum 700, Ultra 26, F-19, F-400 и F-6. Порядок смешивания компонентов не является критическим, и различные схемы обработки могут быть использованы для тестообразной смеси до формования мягких жевательных дозированных единиц. В некоторых воплощениях активный(ые) ингредиент(ы) и, возможно, некоторые неактивные агенты,

такие как консерванты или антиоксиданты, могут быть вначале растворены в растворителе(ях) до смешивания с другими неактивными компонентами композиции в смесителе для образования тестообразной смеси. Жидкие компоненты могут быть добавлены с контролируемой скоростью для обеспечения гомогенности смеси. В ином случае активный(ые) ингредиент(ы) может(гут) быть смешан(ы) в сухом виде (твердом состоянии) с другими неактивными компонентами в смесителе, а жидкие компоненты могут быть добавлены к сухой перемешанной смеси с дополнительным смешиванием с образованием однообразной тестообразной смеси. В еще одном воплощении жидкие компоненты изобретения могут быть вначале помещены в смеситель, а сухие компоненты, включая активный(ые) агент(ы) может(гут) быть добавлены в жидкость с дополнительным смешиванием с образованием однородной тестообразной смеси.

Способы лечения.

В другом аспекте изобретения предлагается способ для предотвращения и/или лечения паразитарной инфестации и/или инфекции у животного, включающий введение животному пероральной ветеринарной композиции, включающей эффективное количество по меньшей мере одного системно действующего активного агента вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В одном воплощении композиции включают по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент. В другом воплощении композиции могут включать один или несколько активных агентов-макроциклических лактонов, одно или несколько соединений спинозинов или спинозидов, один или несколько бензимидазольных агентов, включая тиабендазол, оксбендазол, мебендазол, фебендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол и фебантел; или активных агентов других классов, включая левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один или несколько регуляторов роста насекомых, один или несколько неоникотиноидных активных агентов, один или несколько аминокетонитрильных активных агентов, или один или несколько арилоазол-2-ил цианоэтиламино активных агентов, или их комбинаций. В еще одном воплощении композиции могут включать по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в сочетании с одним или несколькими макроциклическими лактонами, одним или несколькими соединениями спинозинов и/или спинозидов, одним или несколькими бензимидазольными активными агентами, включая тиабендазол, оксбендазол, мебендазол, фебендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол и фебантел; или активными агентами других классов, включая левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, одним или несколькими аминокетонитрильными активными агентами, одним или несколькими регуляторами роста насекомых, одним или несколькими неоникотиноидными активными агентами или одним или несколькими арилоазол-2-ил цианоэтиламино активными агентами, или их комбинацией.

В одном воплощении пероральная ветеринарная композиция является мягкой жевательной композицией. В другом воплощении пероральная ветеринарная композиция является композицией жевательной таблетки.

Способы и применения изобретения включают введение любой из композиций изобретения, описанных в данном документе, животному, нуждающемуся в этом. Было обнаружено, что композиции изобретения обеспечивают длительную эффективность против эктопаразитов (например, блох и паразитиформных клещей) и/или эндопаразитов с очень быстрым началом действия, как описано выше. Более того, было обнаружено, что введение активных агентов в оригинальных пероральных композициях изобретения обеспечивает очень высокий уровень биодоступности активного агента после перорального введения животному. Таким образом, в зависимости от активного агента, включенного в данные композиции, в изобретении предлагаются способы и применения для лечения и профилактики эндопаразитарных инфекций и/или эктопаразитарных инфестаций у животного, которые включают введение эффективного количества пероральной композиции изобретения животному.

В одном воплощении для лечения против эктопаразитов, эктопаразит является одним или несколькими насекомыми или паукообразными, включая роды *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Gasterophilus*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Cochliomyia*, *Chrysomyia*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes* и *Felicola*.

В другом воплощении лечения эктопаразитов, эктопаразит происходит из родов *Stenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* и/или *Boophilus*. Обрабатываемые эктопаразиты включают, без ограничения перечисленным, блох, паразитиформных клещей, акариформных клещей, москитов, мух, вшей, мясных мух и их комбинаций.

Конкретные примеры включают, без ограничения перечисленным, блох кошек и собак (*Stenocephalides felis*, *Stenocephalides sp.* и т.п.), паразитиформных клещей (*Rhipicephalus sp.*, *Ixodes sp.*, *Dermacentor sp.*, *Amblyomma sp.*, *Haemaphysalis sp.*, и т.п.), и акариформных клещей (*Demodex sp.*, *Sarcoptes sp.*, *Otodectes sp.*, *Cheyletiella sp.*, и т.п.), вшей (*Trichodectes sp.*, *Felicola sp.*, *Linognathus sp.* и т.п.), москитов (*Aedes sp.*, *Culex sp.*, *Anopheles sp.* и т.п.) и мух (*Hematobia sp.* включая *Haematobia irritans*, *Musca sp.*, *Stomoxys sp.* включая *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia sp.*, *Cochliomyia sp.* и т.п.).

Дополнительные примеры эктопаразитов включают, без ограничения перечисленным, род клещей *Boophilus*, особенно видов *microplus* (клещ кольчатый), *decoloratus* и *annulatus*; миазы, такие как

Dermatobia hominis (известна как *Berne in Brazil*) и *Cochliomyia hominivorax* (падальница зелёная); миазы овец, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известна как падальная муха в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке) и *Gasterophilus* у лошадей, собственно мухи, а именно те, чьи взрослые формы являются паразитами, такие как *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая) и *Stomoxys calcitrans* (жигалка обыкновенная); вши, такие как *Linognathus vituli* и т.п.; и акариформные клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*. Вышеуказанный перечень не является исчерпывающим и другие эктопаразиты хорошо известны в данной области как опасные для животных и людей. Они включают, например, мигрирующие личинки двукрылых.

В некоторых воплощениях изобретения композиция также может быть использована для лечения животных для эндопаразитарных инфеестаций, таких как те, что включают гельминтов, выбранных из группы, состоящей из *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* и *Trichostrongylus*, в числе прочих.

В одном воплощении в изобретении предлагаются способы для лечения и профилактики паразитарных инфекций и инфеестаций животных (либо диких, либо домашних), включая сельскохозяйственных животных и животных-компаньонов, таких как кошки, собаки, лошади, птицы, включая кур, овцы, козы, свиньи, индюшки и коровы, с целью избавления этих хозяев от паразитов, широко встречающихся у таких животных.

В другом воплощении в изобретении предлагаются способы для лечения и/или предотвращения паразитарных инфекций или инфеестаций животных-компаньонов, включая, без ограничения, кошек и собак. Некоторые способы и композиции изобретения, которые содержат изоксазолиновые активные агенты, являются особенно эффективными при предотвращении или лечении паразитарных инфеестаций кошек и собак блохами и паразитиформными клещами или другими эктопаразитами.

В другом воплощении способы и композиции изобретения используются для лечения или предотвращения паразитарных инфекций и инфеестаций коров или овец. При обработке сельскохозяйственных животных, таких как коровы или овцы, способы и композиции изобретения, которые включают изоксазолиновый активный агент, являются особенно эффективными против *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (жигалка коровья малая), *Stomoxys calcitrans* (жигалка обыкновенная), и миазов овец, таких как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* известных как падальная муха в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке).

В одном воплощении в изобретении предлагается способ профилактики и/или лечения паразитарной инфеестации и/или инфекции животных, который включает введение животному мягкой жевательной ветеринарной композиции, включающей эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента в сочетании с эффективным количеством по меньшей мере второго активного агента в фармацевтически приемлемом носителе. Любые дополнительные активные агенты, описанные выше, могут быть объединены с изоксазолиновым активным агентом в мягких жевательных ветеринарных композициях.

В другом воплощении, в изобретении предлагается способ для предотвращения и/или лечения эндопаразитарной инфекции у животного, который включает введение животному мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей эффективное количество системно действующего активного агента, который является активным против внутренних паразитов, включая один или несколько макроциклических лактонов, один или несколько бензимидазольных активных агентов, включая тиабендазол, оксбендазол, мбендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, триклабендазол и фебантел; или противоглистных других классов, включая левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один или несколько аминоацетонитрильных активных агентов, или один или несколько арилоазол-2-ил цианоэтиламино активных агентов, или их комбинаций. Способы изобретения для лечения и/или предотвращения эндопаразитов являются эффективными против паразитических нематод (включая, круглого глиста, анкилостомы, власоглава и других) и/или *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт).

В других воплощениях в изобретении предлагается способ для профилактики и/или лечения эндопаразитарной инфекции у животного, который включает введение животному мягкой жевательной ветеринарной композиции, включающей эффективное количество одного или нескольких макроциклических лактонов, включая, без ограничения перечисленным, абамектин, димадектин, дорамектин, эмабектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, ML-1,694,554 и милбемицины, включая, без ограничения перечисленным, милбемектин, милбемицин D, милбемицин A₃, милбемицин A₄, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин. В другом воплощении способ включает введение эффективного количества мягкой жевательной композиции, включающей один или несколько из числа абамектина, эмабектина, эприномектина, ивермектина, дорамектина или селамектина. В еще одном воплощении способ включает введение эффективного количества мягкой жевательной композиции, содержащей ивермектин, милбемектин, милбемицин оксим или моксидектин, или их комбинацию.

В еще одном воплощении изобретения способы и применения изобретения, включающие один или несколько макроциклических лактонов, один или несколько соединений спинозина, один или несколько

бензимидазолов, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один или несколько аценонитрильных активных агентов или один или несколько или один или несколько арилоазол-2-ил цианоэтиламино активных агентов, или их комбинации, в композициях будут обеспечивать эффективность по меньшей мере 90% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*). В другом воплощении способы и применения изобретения, включающие активный агент, который активен против внутренних паразитов, включая, без ограничения перечисленным, один или несколько макроциклических лактонов, будут обеспечивать эффективность по меньшей мере 95% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*). В еще одном воплощении способы и применения изобретения будут обеспечивать эффективность вплоть до 100% против *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт).

В некоторых воплощениях комбинация определенных активных агентов с изоксазолиновым активным агентом будет расширять рамки охвата способа, в зависимости от биологической активности дополнительного активного агента. Например, предусматривается, что комбинация изоксазолинового активного агента с одним или несколькими дополнительными активными агентами, которые являются активными против внутренних паразитов, таких как паразитические нематоды (включая круглого глиста, анкилостому, власоглава и других), и/или *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт) будет обеспечивать лечению и /или защиту против внутренних паразитов, а также внешних паразитов (например, блох и паразитиформных клещей, и т.п.). Таким образом, в изобретении предлагается способ лечения и/или профилактики эктопаразитарной инфекации и эндопаразитарной инфекации, включающий введение животному, нуждающемуся в этом, мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение в сочетании по меньшей мере с одним соединением, которое является активными против внутренних паразитов.

В одном воплощении в изобретении предлагается способ лечения и/или профилактики эндопаразитарной инфекации и эктопаразитарной инфекации в животном, который включает введение мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного изоксазолинового активного агента вместе с эффективным количеством по меньшей мере одного активного агента-макроциклического лактона. В некоторых воплощениях композиция может включать по меньшей мере одно изоксазолиновое соединение в сочетании с абамектином, димадектином, дорамектином, эмамектином, эприномектином, ивермектином, латидектином, лепимектином, селамектином, ML-1,694,554 и милбемицинами, включая, без ограничения перечисленным, милбемектин, милбемектин D, милбемектин A₃, милбемектин A₄, милбемектин оксим, моксидектин или немадектин или их комбинацию.

В другом воплощении предлагаются способы и применения для лечения и/или профилактики эктопаразитарной инфекации и эндопаразитарной инфекции, где вводимая композиция включает по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в сочетании с одним или несколькими макроциклическими лактонами и одним или несколькими соединениями спинозина, одним или несколькими соединениями спинозидов, одним или несколькими бензимидазолами, левамизолом, пирантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорсулоном, одним или несколькими аминоксацетонитрильными активными агентами, одним или несколькими регуляторами роста насекомых, одним или несколькими неоникотиноидами или одним или несколькими арилоазол-2-ил цианоэтиламино-активными агентами или их комбинацией.

В одном воплощении в изобретении предлагаются способы и применения для лечения и профилактики паразитарных инфекций и инфекаций животных (либо диких, либо одомашненных), включая сельскохозяйственных животных и животных-компаньонов, таких как кошки, собаки, лошади, птицы, включая кур, овцы, козы, свиньи, индюшки и коровы, с целью избавления этих хозяев от паразитов, широко встречающихся у таких животных.

В другом воплощении в изобретении предлагаются способы и применения для лечения или профилактики паразитарных инфекций и инфекаций животных-компаньонов, включая, без ограничения, кошек и собак.

Композиции изобретения вводят в паразитидно эффективных количествах, которые подходят для контроля обсуждаемого паразита в требуемой степени, как описано в данном документе.

В некоторых воплощениях способов, которые включают изоксазолиновый активный агент, доза от около 0,05 до около 100 мг на кг массы тела изоксазолинового активного агента, даваемого в виде однократной дозы или виде разделенных доз в течение периода времени от 1 до 5 дней будет удовлетворительным, но, конечно, могут быть случаи, когда показаны более высокие или более низкие диапазоны доз, и это находится в рамках данного изобретения. Более конкретно, доза изоксазолинового активного агента может находиться от около 0,1 до около 50 мг на кг, от около 0,1 до около 25 мг/кг или от около 0,1 до около 10 мг/кг массы тела. В одном воплощении доза вводимого изоксазолинового активного агента будет составлять от около 0,1 до около 5 мг/кг или от около 1 до около 5 мг/кг массы тела. В другом воплощении для длительного действующих композиций, композиции будут содержать дозу от около 10 до около 100 мг/кг изоксазолинового активного агента. Более конкретно, композиции с более высокими дозами будут содержать дозу от около 10 до около 50 мг/кг или от около 10 до около 30 мг/кг изокса-

золинового активного агента. В одном воплощении композиции с высокой дозой будут содержать дозу от около 15 до около 25 мг/кг массы тела изоксазолинового активного агента. Специалисту-практику в данной области хорошо известно, как определить подходящий режим дозирования для конкретного хозяина и паразита.

В различных других воплощениях изобретения способы и применения изобретения будут включать введение мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей системно действующие активные агенты, которые являются активными против внутренних паразитов (эндопаразитицидные), включая, без ограничения перечисленным, один или несколько макроциклических лактонов, одно или несколько соединений спинозинов, одно или несколько соединений спинозоидов, один или несколько бензимидазолов, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один или несколько аминокетонитрильных активных агентов, один или несколько регуляторов роста насекомых, один или несколько неоникотиноидов или один или несколько арилоазол-2-ил цианоэтиламино-активных агентов или их комбинации.

В общем активный агент против внутренних паразитов может быть включен в композицию для доставки дозы от около 0,05 до около 50 мг/кг или от около 0,5 до около 50 мг/кг массы тела животного. В других воплощениях эндопаразитицидный активный агент, как правило, будет присутствовать в количестве, достаточном для доставки дозы от около 0,05 до около 30 мг/кг, от около 0,1 до около 20 мг/кг, от около 0,1 до около 10 мг/кг, от около 0,1 до около 1 мг/кг, или от около 0,5 до около 50 мг/кг массы тела животного.

В определенных воплощениях изобретения, в которых эндопаразитицидный активный агент является очень мощным соединением, таким как макроциклический лактон, активный агент будет присутствовать в концентрации для обеспечения дозы от около 0,001 до около 5 мг/кг, от около 0,001 до около 0,1 мг/кг, от около 0,001 до около 0,01 мг/кг. В других воплощениях активный агент присутствует в количестве, достаточном для доставки дозы от около 0,01 до около 2 мг/кг или около 0,1 до около 1 мг/кг массы тела животного. В еще одном воплощении активный агент может присутствовать в количестве для доставки дозы от около 1 мг/кг до около 200 мг/кг или от около 0,1 до около 1 мг/кг массы животного.

В одном воплощении изобретения способы и применения изобретения, включающие изоксазолиновый активный агент, обеспечивают защиту по меньшей мере с 90% эффективностью против блох (*C. felis*) в течение по меньшей мере 30 дней или по меньшей мере 36 дней, что измерено против необработанных контролей согласно способам, описанным в примерах. В другом воплощении мягкие жевательные композиции изобретения обеспечивают по меньшей мере 90% эффективность против блох в течение по меньшей мере 44 дней или по меньшей мере 58 дней.

В определенных воплощениях изобретения предлагаются способы и применения, включающие изоксазолиновый активный агент, которые обеспечивают высокий уровень эффективности против блох в течение периодов времени, превышающих 60 дней. Например, в одном воплощении композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох в течение по меньшей мере 72 дней. В других воплощениях композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох в течение по меньшей мере 79 дней, в течение по меньшей мере 86 дней, или даже в течение по меньшей мере 93 дней. В других воплощениях очень долго действующие пероральные композиции изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере 90% против блох в течение по меньшей мере около 100 дней, по меньшей мере около 107 дней или даже по меньшей мере около 114 дней.

В еще одном воплощении способы и применения изобретения, включающие изоксазолиновый активный агент, обеспечивают эффективность по меньшей мере 95% против блох (*C. felis*) в течение по меньшей мере около 30 дней или по меньшей мере около 36 дней. В еще одном воплощении способы и применения изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере около 95% против блох в течение по меньшей мере 44 дней, по меньшей мере около 58 дней или по меньшей мере около 72 дней. В других воплощениях способы и применения изобретения обеспечивают эффективность по меньшей мере около 95% против блох в течение по меньшей мере 79 дней, по меньшей мере около 86 дней или даже около 93 дней или дольше. Например, способы и применения изобретения, в которых вводятся композиции, содержащие более высокие дозы изоксазолинового активного агента, могут обеспечить эффективность по меньшей мере около 95% против блох в течение по меньшей мере 100 дней или даже в течение по меньшей мере 107 дней или дольше.

В еще одном воплощении изобретения, способы и применения изобретения, включающие введение композиции, содержащей изоксазолиновый активный агент, обеспечивают около 100% эффективности против блох в течение по меньшей мере около 23 дней, в течение по меньшей мере 30 дней или в течение по меньшей мере 36 дней. В других воплощениях способы и применения изобретения обеспечивают эффективность около 100% против блох в течение по меньшей мере 44 дней, по меньшей мере около 58 дней или по меньшей мере около 72 дней.

В другом воплощении изобретения способы и применения изобретения, которые включают введение пероральной композиции, включающей изоксазолиновый активный агент, обеспечивают эффективность по меньшей мере около 90% против паразитиформных клещей (включая, без ограничения пере-

численным, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* и *Ixodes holocyclus*) в течение по меньшей мере 23 дней. Более конкретно, композиции будут обеспечивать эффективность по меньшей мере около 90% против паразитиформных клещей в течение по меньшей мере 30 дней или в течение по меньшей мере около 36 дней. В еще одном воплощении способы и применения изобретения будут обеспечивать эффективность по меньшей мере около 95% в течение по меньшей мере около 23 дней, в течение по меньшей мере около 30 дней или в течение по меньшей мере около 36 дней.

В некоторых воплощениях способы и применения изобретения, включающие введение композиции, которая включает изоксазолиновый активный агент, обеспечивают эффективность против паразитиформных клещей по меньшей мере на 90% в течение по меньшей мере около 44 дней, в течение по меньшей мере около 58 дней, или в течение по меньшей мере около 72 дней. В других воплощениях способы и применения изобретения обеспечивают эффективность против паразитиформных клещей по меньшей мере около 90% в течение по меньшей мере 79 дней, в течение по меньшей мере 86 дней, в течение по меньшей мере 93 дней. В других воплощениях способы и применения изобретения обеспечивают эффективность против паразитиформных клещей по меньшей мере на около 9% в течение по меньшей мере 44 дней, в течение по меньшей мере 58 дней, в течение по меньшей мере 72 дней или даже в течение по меньшей мере 79 дней. В определенных воплощениях способы и применения изобретения с более высокими дозами изоксазолинового активного агента могут обеспечивать эффективность против паразитиформных клещей по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или даже 100% в течение по меньшей мере 100 дней или даже в течение по меньшей мере 107 дней, в зависимости от вида клещей. Этот очень высокий уровень эффективности против паразитиформных клещей для таких длительных периодов времени от пероральной дозированной формы является поразительным и не имеет прецедента среди пероральных дозированных форм с немедленным высвобождением. Более того, способы и применения изобретения удивительно эффективны против тяжело контролируемых паразитиформных клещей, включая *Amblyomma americanum* и других.

В еще одном воплощении изобретения способы и применения изобретения, которые включают комбинацию изоксазолинового активного агента в сочетании с активным агентом - макроциклическим лактоном, будут обеспечивать эффективность по меньшей мере около 90% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*), а также контроля эктопаразитов (например, блох и паразитиформных клещей) с высоким уровнем эффективности, как описано выше. В другом воплощении способы и применения изобретения, включающие изоксазолиновый активный агент в сочетании с макроциклическим лактоном, будут обеспечивать эффективность по меньшей мере 95% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*). В еще одном воплощении способы и применения изобретения будут обеспечивать эффективность вплоть до 100% против *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт), при этом также контролируя блох и паразитиформных клещей с высоким уровнем эффективности (см. выше). Таким образом, введение мягких жевательных композиций изобретения будет предотвращать инфекцию сердечным гельминтом и контролировать инфекцию эндопаразитами, при этом также контролируя эктопаразитов (например, блох и паразитиформных клещей).

В еще одном воплощении изобретения, способы и применения изобретения, включающие по меньшей мере один системно действующий эндопаразитицидный активный агент, с изоксазолиновым активным агентом или без него, включающим один или несколько макроциклических лактонов, один или несколько соединений спинозина, один или несколько бензимидазолов, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один или несколько аценонитрильных активных агентов или один или несколько или один или несколько арилоазол-2-ил цианоэтиламино активных агентов, или их комбинации, в композициях будут обеспечивать эффективность по меньшей мере 90% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*). В другом воплощении, способы и применения изобретения, включающие по меньшей мере один системно действующий эндопаразитицидный активный агент, с изоксазолиновым активным агентом или без него, включающим один или несколько макроциклических лактонов, один или несколько соединений спинозина, один или несколько бензимидазолов, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорсулон, один или несколько аценонитрильных активных агентов или один или несколько или один или несколько арилоазол-2-ил цианоэтиламино активных агентов, или их комбинации, в композициях будут обеспечивать эффективность по меньшей мере 95% против круглого глиста (*Toxocara canis*), власоглава (*Trichuris vulpis*) или анкилостомы (*Ancylostoma caninum*). В еще одном воплощении способы и применения изобретения, включающие введение мягкой жевательной композиции, которая включает один или несколько активных агентов-макроциклических лактонов в сочетании с изоксазолиновым активным агентом, будут обеспечивать эффективность вплоть до 100% против *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт), при этом также контролируя блох и паразитиформных клещей с высоким уровнем эффективности (см. выше).

Под "обработать" или "обработка" подразумевается нанесение или введение композиции изобретения животному, который имеет паразитарную инфеcтацию для уничтожения паразита или снижения ко-

личества паразитов, инфицирующих животное, подвергнутое обработке. Следует отметить, что композиции изобретения могут быть использованы для предотвращения и контроля такой паразитарной инфе-стации.

Композиции изобретения вводят в паразитицидно эффективных количествах, которые подходят для контроля обсуждаемого паразита в требуемой степени, как описано ниже. В каждом аспекте изобретения соединения и композиции изобретения могут быть применены против одиночного паразита или их комбинации.

Композиции изобретения могут вводиться непрерывно, для лечения или предотвращения паразитарных инфекций или инфе-стаций. Таким образом, композиции изобретения доставляют эффективное количество активных соединений нуждающемуся в этом животному для контроля паразитов-мишеней.

Осуществление изобретения

Примеры

Изобретение дополнительно описано следующими неограничивающими примерами, которые дополнительно иллюстрируют изобретения, и не предназначены или не должны толковаться как ограничивающие объем изобретения.

Мягкие жвачки, содержащие изоксазолиновый активный агент 4-[5-[3-хлоро-5-(трифторметил)-фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазол]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (соединение А) в качестве типичного изоксазолинового соединения отдельно или в комбинации с макроциклическим лактоном, были получены с множеством неактивных вспомогательных веществ и оценивались по эффективности контролировать эндопаразитов и эктопаразитов у кошек и собак. Кроме того, мягкие жевательные композиции, включающие один или несколько паразитицидов, которые являются активными против эндопаразитов, были получены и оценены по эффективности против различных внутренних паразитов.

Пример 1. Получение мягких жевательных ветеринарных составов.

Мягкий жевательный состав табл. 1 получали следующей процедурой: активный(ые) агент(ы) и сорбат калия (в случае наличия) растворяли в соответствующем количестве растворителя смешиванием при температуре окружающей среды. В смесителе наполнитель (например, тонкоизмельченный соевый белок и/или крахмал) смешивали вместе при температуре окружающей среды, до гомогенизации, затем другие неактивные компоненты и предварительно изготовленный раствор активного(ых) агента(ов) и сорбата калия (в случае наличия) добавляли к смеси. Смесь перемешивали дополнительно до образования хорошо гомогенизированной тестообразной смеси.

Тестообразную смесь затем формировали в индивидуальные дозированные единицы мягкой жвачки с номинальными размерами 0,5 г, 1 г и 4 г. Составы в табл. 2-24 могут быть получены схожими процедурами. В таблице ниже сокращение "QS", означающее "Quantum sufficit (сколько нужно)", предназначено для обозначения того, что количество соответствующего компонента может быть скорректировано для доведения композиции до 100% (мас./мас.).

Таблица 1

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,2
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	26,5 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	31,0
искусственная мясная вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	5,1
искусственная говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	7,1
	вещество	
Повидон К-30	Связующее	2,8
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,4
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Глицерин	Увлажнитель	5,1
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,2

Таблица 2

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,2
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	56,0 (QS)
искусственная мясная вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	5,5
искусственная говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	7,5
Повидон К-30	Связующее	2,8
PEG 4000	Связующее	6,4
сорбитанмоноолеат	Поверхностно-активное вещество	4
Глицерин	Увлажнитель	5,1
Сорбат калия	Консервант	0,3
пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат	Растворитель/Смазочное вещество	3,2
Пропиленгликоль	Растворитель	7,0

Таблица 3

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,2
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	31 (QS)
кукурузная глютенная мука	Наполнитель	30,0
искусственная говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	12,0
Повидон К-30	Связующее	2,8
PEG 4000	Связующее	6,4
Полиоксил 60 гидрогенизованное касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	4
Сорбат калия	Консервант	0,3
пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат	Растворитель/Смазочное вещество	3,2
PEG 400	Растворитель	8,0

Таблица 4

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,2
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	32,0 (QS)
Предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал	Наполнитель	31,0
искусственная говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	12,0
Повидон К-30	Связующее	2,8
PEG 4000	Связующее	6,4
полиоксил 35 касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	4
Сорбат калия	Консервант	0,3
пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат	Растворитель/Смазочное вещество	3,2
PEG 400	Растворитель	6,0

Таблица 5

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,2
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	26,0 (QS)
Предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал	Наполнитель	30,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	15,0
Коповидон	Связующее	3,3
PEG 4000	Связующее	5,5
Полиоксил 60 гидрогенизованное касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	4
Глицерин	Увлажнитель	5,1
Сорбат калия	Консервант	0,3
пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат	Растворитель/Смазочное вещество	3,2
PEG 400	Растворитель	5,4

Таблица 6

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	46,5 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	7,0
PEG 400	Растворитель	15
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	7,0

Таблица 7

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	46,1 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	8,5
PEG 400	Растворитель	15,5
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5

Таблица 8

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	36,1 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	8,5
PEG 400	Растворитель	15,5
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5
Кроскармелоза натрия	разрыхлитель	10

Таблица 9

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,3
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	20,6 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20,5
Повидон К-30	Связующее	2,8
PEG 400	Растворитель	7,2
PEG 4000	Связующее	6,4
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
Глицерин	Увлажнитель	8,6
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,1

Таблица 10

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,3
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	20,0 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,8
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,4
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,2

Таблица 11

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21,0 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25,7
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20,2
Повидон К-30	Связующее	2,7
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,3
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Глицерин	Увлажнитель	10,1
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,1
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 12

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,89
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	20,0 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	24,7
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20,2
Повидон К-30	Связующее	2,7
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,3
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Глицерин	Увлажнитель	10,1
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,1
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 13

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,4 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,35
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
Глицерин	Увлажнитель	10
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногидрат лимонной кислоты	Модификатор pH	0,50

Таблица 14

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	20,5 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	24,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Коповидон	Связующее	2,75
PEG 300	Растворитель	8,0
PEG 4000	Связующее	6,35
Полиоксил 60 гидрогенизованное касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	3,1
Глицерин	Увлажнитель	10
пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат	Растворитель/Смазочное вещество	2,15
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногидрат лимонной кислоты	Модификатор pH	0,50

Таблица 15

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Ивермектин	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	29,4 (QS)
Предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал	Наполнитель	15,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Коповидон	Связующее	2,75
Каприловый/каприевый глицерид	Растворитель	8,0
PEG 4000	Связующее	6,35
полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor® EL)	Поверхностно-активное вещество	3,1
Пропиленгликоль	Увлажнитель	10
пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат	Растворитель/Смазочное вещество	2,2
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногидрат лимонной кислоты	Модификатор pH	0,50

Таблица 16

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	2,2
моксидектин	Активный ингредиент	0,50
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	29,4 (QS)
Предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал	Наполнитель	15,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К30	Связующее	2,75
Каприловый/каприевый глицерид	Растворитель	8,0
PEG 4000	Связующее	6,0
Полиоксил 40 гидрогенизованное касторовое масло (Stemphor® RH40)	Поверхностно-активное вещество	3,1
Пропиленгликоль	Увлажнитель/Растворитель	10
пропиленгликоль дикаприлат/дикапрат	Растворитель/Смазочное вещество	2,2
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Моногидрат лимонной кислоты	Модификатор pH	0,50

Таблица 17

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	0,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	16,6
Кукурузный крахмал	Наполнитель	32,5 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	19,4
Повидон К-30	Связующее	2,6
PEG 400	Растворитель	7,8
PEG 4000	Связующее	6,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	4,7
Лауроил полиоксил-32 глицериды	Поверхностно-активное вещество	4,7
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	4,9

Таблица 18

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	0,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,4
Предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал	Наполнитель	29,7 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	18,0
Коповидон	Связующее	3,0
PEG 540	Растворитель	8,3
PEG 4000	Связующее	6,1
Полиоксил 60 гидрогенизованное касторовое масло (Stemphor® RH60)	Поверхностно-активное вещество	5,1
Лауроил полиоксил-32 глицериды	Поверхностно-активное вещество	4,7
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	4,9

Таблица 19

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	0,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	26,9 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	23,4
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
PEG 400	Растворитель	6,8
PEG 4000	Связующее	5,8
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	4,8
Лауроил полиоксил-32 глицериды	Поверхностно-активное вещество	6,3
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5,2

Таблица 20

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	0,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	24,3 (QS)
Предварительно клейстеризованный кукурузный крахмал	Наполнитель	26,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	19,0
PEG 540	Растворитель	6,8
Кросповидон	Связующее	5,8
полиоксил 35 касторовое масло (Stemphor® EL)	Поверхностно-активное вещество	5,2
Лауроил полиоксил-32 глицериды	Поверхностно-активное вещество	6,9
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5,2

Таблица 21

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	0,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	41,6 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	19,9
Повидон К-30	Связующее	4,6
PEG 400	Растворитель	15,1
PEG 4000	Связующее	8,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	4,6
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	4,6

Таблица 22

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	0,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	44,2 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	18,0
Повидон К-30	Связующее	4,6
PEG 400	Растворитель	15,1
Перекрестно-связанный поливинилпирролидон	Связующее	7,1
Пропиленгликоль монолаурат	Поверхностно-активное вещество	4,6
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5,6

Таблица 23

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	0,5
Кукурузный крахмал	Наполнитель	40,8 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	19,9
Повидон К-30	Связующее	5,7
PEG 400	Растворитель	11,4
PEG 4000	Связующее	5,7
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	2,7
Лауроил полиоксил-32 глицериды	Поверхностно-активное вещество	2,7
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5,4
Натриевая соль гликолята крахмала	Разрыхление	5

Таблица 24

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	0,5
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,4
Кукурузный крахмал	Наполнитель	24,0 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	19,2
Повидон К-30	Связующее	2,6
PEG 400	Растворитель	8,6
PEG 4000	Связующее	6,0
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	4,6
Лауроил полиоксил-32 глицериды	Поверхностно-активное вещество	4,6
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5,3
Глицерин	Увлажнитель	4,8

Таблица 25

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	2,3
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	22,0 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	26,4
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	10
Искусственная порошкообразная мясная вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	10
Повидон К-30	Связующее	2,7
PEG 400	Растворитель	7,0
PEG 4000	Связующее	6,25
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Глицерин	Увлажнитель	7,0
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,0

Таблица 26

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	13,6
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	15-25 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	15-25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
PEG 400	Растворитель	11,9
PEG 4000	Связующее	5
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3-5
Глицерин	Увлажнитель	2-5
Сорбат калия	Консервант	0,3

Таблица 27

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	13,6
Кукурузный крахмал	Наполнитель	41 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	15-25
PEG 400	Растворитель	11,9
Перекрестно-связанный поливинилпирролидон	Связующее	5
полиоксил 35 касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	3-5
Пропиленгликоль	Увлажнитель	2-5
Сорбат калия	Консервант	0,3

Таблица 28

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	13,6
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	12,6
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
	ароматизирующее вещество	
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	5,5
PEG 4000	Связующее	6,2
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	5
Глицерин	Увлажнитель	7-8
Сорбат калия	Консервант	0,3
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	2

Таблица 29

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	13,6
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	25,0 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	15-18
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
PEG 400	Растворитель	11,9
Перекрестно-связанный поливинилпирролидон	Связующее	5
полиоксил 35 касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	3-5
Пропиленгликоль	Увлажнитель	2-5
Сорбат калия	Консервант	0,3

Таблица 30

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	13,6
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	15,2 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
PEG 400	Растворитель	11,9
PEG 4000	Связующее	5
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	5
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	1
Глицерин	Увлажнитель	3,0
Сорбат калия	Консервант	0,3

Таблица 31

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	13,6
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,2 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	20
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
PEG 400	Растворитель	11,9
PEG 4000	Связующее	5
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	5
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	1
Глицерин	Увлажнитель	4
Сорбат калия	Консервант	0,3

Таблица 32

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соед. А	Активный ингредиент	13,6
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	24,2 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	15
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
PEG 400	Растворитель	11,9
PEG 4000	Связующее	5
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	5
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	1
Глицерин	Увлажнитель	4
Сорбат калия	Консервант	0,3

Таблица 33

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	47,7 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	7,5
PEG 400	Растворитель	16,0
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 34

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Кукурузный крахмал	Наполнитель	20
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	28,3 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	25,0
Повидон К-30	Связующее	6,0
PEG 400	Растворитель	12,0
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,0
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 35

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21 (QS)
Крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 36

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21 (QS)
Крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 37

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Ивермектин	Активный ингредиент	0,02
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21
Крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 38

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	23 (QS)
Крахмал	Наполнитель	21
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 39

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,015
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21 (QS)
Крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 40

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Празиквантел	Активный ингредиент	1,875
Фебантел	Активный ингредиент	9,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	44,23 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	15
Повидон К-30	Связующее	6
Пропиленгликоль	Растворитель	7,0
Полиоксил 40 гидрогенизованное касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	4
Этанол	Растворитель	5
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	6
Токоферол	Антиоксидант	1
Сорбат калия	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 41

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Празиквантел	Активный ингредиент	1,875
Фебантел	Активный ингредиент	9,375
Моксидектин	Активный ингредиент	0,075
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	44,16 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	15
Повидон К-30	Связующее	6
Пропиленгликоль	Растворитель	7,0
Полиоксил 40 гидрогенизованное касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	4
Этанол	Растворитель	5
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	6
Токоферол	Антиоксидант	1
Сорбат калия	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 42

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Празиквантел	Активный ингредиент	1,875
Фебантел	Активный ингредиент	9,375
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	43,85 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	15
Повидон К-30	Связующее	6
Пропиленгликоль	Растворитель	7,0
Полиоксил 40 гидрогенизованное касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	4
Этанол	Растворитель	5
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	6
Токоферол	Антиоксидант	1
Сорбат калия	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 43

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	47,69 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	7,5
PEG 400	Растворитель	16,0
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5
Сорбат калия	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 44

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	47,69 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	7,5
Пропиленгликоль	Растворитель	16,0
Полиоксил 40 гидрогенизованное касторовое масло	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	5
Сорбат калия	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 45

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21,24 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,35
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
Глицерин	Увлажнитель	10
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Сорбат калия	Консервант	0,30
ВНТ	Антиоксидант	0,14

Таблица 46

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Ивермектин	Активный ингредиент	0,015
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,3 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 47

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Ивермектин	Активный ингредиент	0,015
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21,2 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 48

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,3 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Таблица 49

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	21,2 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприевый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
ВНТ	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Пример 2. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А, против блох (*Stenocephalides felis*) и паразитиформных клещей (*Dermacentor variabilis*) у собак.

Для определения эффективности мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей соединение А против индуцированных инфекаций *Dermacentor variabilis* и *Stenocephalides felis* исследовали шестнадцать биглей.

Были образованы четыре группы обработки, содержащие по четыре собаки в каждой. Собаки в группе 1 не подвергались обработке. Собак в группах 2, 3 и 4 обрабатывали мягкой жевательной композицией, описанной в табл. 6 номинальных размеров 0,5 и 1 г, содержащих соединение А в концентрациях

7,35 мг/жвачку и 14,7 мг/жвачку соответственно для доставки доз примерно 1,5, 2,5 или 3,5 мг/кг. Всех собак обрабатывали единожды в 0 день.

Всех собаки заражали примерно 100 *C. felis* в дни - 1, 8, 15, 22, 29, 35, 43, 57 и 71. Всех собак также заражали примерно 50 *D. variabilis* в дни - 1, 7, 14, 21, 28, 34 и 42. Как клещи, так и блохи подсчитывались при удалении в дни - 2, 9, 16, 23, 30, 36 и 44. Блох подсчитывали при удалении для всех групп обработки на 58 и 72 дни. Эффективность против блох перечислена в табл. 50, а эффективность против клещей перечислена в табл. 51.

Процент снижения (также называемый эффективностью) против блох составлял 100% до и включая 30 день для всех групп обработки (см. табл. 50). Процент снижения против блох составлял выше 95% до 44 дня для всех групп и выше 95% до 58 дня для групп 3 и 4.

Процент снижения против клещей составлял >90% до и включая 30 день (см. табл. 51) для всех групп обработки и сохранялся выше 90% до 36 дня для групп 3 и 4.

Данные этих исследований демонстрируют, что мягкие жевательные композиции, содержащие изоксазолиновое соединение (соед. А) в трех различных дозах обеспечивают превосходную эффективность против блох и клещей у собак.

Таблица 50

Обработка	Эффективность против блох								
	% Снижения количества блох								
Исследуемая группа ¹	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 36	День 44	День 58	День 72
Группа 2									
% снижения	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,2	97,8	89,4	79,6
Группа 3									
% снижения	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	96,7	94,4
Группа 4									
% снижения	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,3	95,2	80,6

Таблица 51

Группа обработки ¹	Эффективность против клещей						
	% Снижения количества клещей						
	День 2	День 9	День 16	День 23	День 30	День 36	День 44
Группа 2							
% снижения	100,0	99,2	100,0	92,1	99,5	82,4	68,3
Группа 3							
% снижения	100,0	100,0	99,1	97,2	94,3	96,9	88,1
Группа 4							
% снижения	100,0	100,0	99,5	100,0	98,1	91,9	84,7

Пример 3. Эффективность против блох (*Stenoccephalides felis*) и эффективная скорость уничтожения блох жевательными композициями, содержащими соединение А, у собак.

Следующая процедура очень схожа с описанной в примере 2, биглей исследовали для определения эффективности и скорости уничтожения против индуцированных инфеcтаций *Stenoccephalides felis*.

Были образованы три группы обработки. Собаки в группе 1 не подвергались обработке. Собак в группах 2 и 3 обрабатывали мягкими жевательными композициями, содержащими соединение А, описанное в табл. 7 и 8 соответственно, в концентрациях для доставки дозы примерно 2,5 мг/кг. Группы 1 и 2 содержали по 12 собак в каждой, а группа 3 содержала 4 собаки. Всех собак обрабатывали единожды в 0 день.

Всех собак заражали примерно 75 *C. felis* в 0 и 7 дни. Собак в группе 3 и собак в предварительно определенных подгруппах в группах 1 и 2 также заражали примерно 75 *C. felis* в дни 14, 21 и 28. Блох подсчитывали при удалении из выбранных объектов через 30 мин, 4 ч и 12 ч после обработки или инфеcтации на 0 и 7 дни. На 14, 21 и 28 дни блох подсчитывали при удалении из выбранных объектов на 8 и 12 ч после инфеcтации. Данные демонстрируют, что композиции, начинают работать в пределах 30 мин после обработки на 0 день и что через 12 ч после введения композиции наблюдается 100% эффективность против блох. После инфеcтации в более поздних временных точках композиция начинает работать в пределах 30 мин, и через 12 ч после инфеcтации на 7, 14 и 21 дни достигалась эффективность >98%.

Пример 4. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А, против паразитиформных клещей *Amblyomma americanum* на собаках.

Следующая процедура, очень схожей с той, что описана в примере 2, с жевательным составом, описанным в табл. 10, исследовали 16 для определения эффективности мягкой жевательной ветеринарной композиции, содержащей соединение А, против индуцированных инфеcтации *Amblyomma americanum* (иксодовый клещ).

Были образованы две группы, каждая содержащая по восемь собак. Собаки в группе 1 не подвергались обработке. Собак в группе 2 обрабатывали один раз в 0 день мягкими жевательными композициями,

содержащими соединением А в концентрации для доставки дозы по меньшей мере примерно 2,5 мг/кг.

Собак в обеих группах заражали примерно 50 *Amblyomma americanum* на -1, 7, 14, 21, 28 и 35 дни. Клещей подсчитывали на 2, 9, 16, 23, 30 и 28 дни. Процентная эффективность обработанной группы против необработанной контрольной группы через 48 ч после инфекации превышала 91%, на 2, 9, 16 и 23 дни, со значениями процента эффективности 99,2, 98,7, 99,4 и 91,7 соответственно (р-значения $\leq 0,001$). На 38 день процент эффективности был измерен на уровне 89,7%. Данное исследование демонстрирует, что жевательные композиции изобретения обеспечивают превосходный контроль *Amblyomma americanum* свыше 30 дней.

Пример 5. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А против паразитиформных клещей *Ixodes holocyclus* на собаках.

Следуя процедуре, очень схожей с той, что описана в примерах 2 и 3, с жевательными составами, описанными в табл. 10 и 13, исследовали 24 фоксхаунда для определения эффективности двух мягких жевательных ветеринарных композиций, содержащих соединение А отдельно и соединение А в сочетании с милбемицин оксимом (табл. 10 и 13 соответственно) против индуцированных инфекаций *Ixodes holocyclus*. Было образовано три группы обработки по восемь собак в каждой. Группа 1 была необработанным контролем. Собак в группе 2 обрабатывали в 0 день мягкой жевательной композицией, содержащей соединение А отдельно, для доставки дозы по меньшей мере 2,5 мг/кг массы тела, а собак в группе 3 обрабатывали на 0 день мягкой жевательной композицией, содержащей комбинацию соединения А и милбемицин оксима для доставки доз по меньшей мере 2,5 мг/кг массы тела соединения А и по меньшей мере 0,5 мг/кг массы тела милбемицин оксима.

Собак в трех группах заражали примерно 50 *Ixodes holocyclus* на -1, 7, 14, 21, 28 и 35 дни. Клещей подсчитывали через 24, 48 и 72 ч после инфекаций на 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 36, 37 и 38 дни.

Группа обработки 2 (соединение А отдельно) демонстрирует процентную эффективность по меньшей мере 99,2% через 72 ч после инфекаций во всех измеренных временных точках. Через 48 ч после инфекаций собаки в группе 2 имели процент эффективности по меньшей мере 98,7% во всех измеренных временных точках. Через 24 ч после инфекаций собаки в группе 2 имели эффективности по меньшей мере 95,8% на 1, 8, 15 и 22 дни.

Группа обработки 2 (соединение А и милбемицин оксим) демонстрировали эффективность по меньшей мере 98,6% через 72 ч после инфекаций во всех временных точках. Через 48 ч после инфекаций собаки в группе 3 демонстрируют эффективность по меньшей мере 99,1% во всех временных точках. Через 24 ч после инфекаций собаки в группе 3 имели эффективности по меньшей мере 96,1% во всех временных точках. Этот пример демонстрирует исключительную эффективность мягких жевательных композиций изобретения против паразитиформных клещей в течение по меньшей мере 38 дней после обработки. Степень и длительность эффективности от одной пероральной дозы является исключительной и удивительной.

Пример 6. Длительная эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А против *Amblyomma americanum* и *Dermacentor variabilis* на собаках.

Эффективность мягкой жевательной композиции изобретения, содержащей более высокую концентрацию активного агента против двух видов клещей, оценивали с помощью процедуры, схожей с той, что описана в примерах 2 и 3 выше, с жевательными составами, описанными в табл. 30-32. 42 бигля были распределены на семь групп по шесть собак в каждой. Группы 1 и 2 служили в качестве необработанных контролей. Каждую из групп 3, 4 и 5 обрабатывали на 0 день тремя различными композициями изобретения, описанными в табл. 30, 31 и 32, соответственно, содержащими соединением А в количестве для доставки дозы около 20 мг/кг массы тела. Подобным образом на 0 день каждую из групп 6 и 7 обрабатывали композициями, описанными в табл. 30 и 32 соответственно, содержащими соединением А для доставки дозы около 20 мг/кг массы тела.

Собак в группах 1, 3, 4 и 5 заражали примерно 50 *A. americanum*, а собак в группах 2, 6 и 7 заражали примерно 50 *D. variabilis* в дни - 1, 42, 56, 70, 77, 84, 91 и 98. Собак в группах 1, 2, 3, 6 и 7 также заражали на 105 день. Клещей подсчитывали при удалении примерно через 48 ч после обработки на 2 день 48 ч после заражения на 44, 58, 72, 79, 86, 93, 100 и 107 дни. Табл. 52 и 53 ниже демонстрируют исключительную длительную эффективность оригинальных композиций против *A. americanum* и *D. variabilis*. Эффективность, демонстрируемая против этих двух видов клещей, является примечательной, с учетом того, что собак обрабатывали только один раз в 0 день.

Таблица 52

Эффективность против <i>A. americanum</i>									
Группа обработки ¹	% Снижения количества клещей								
	День 2	День 44	День 58	День 72	День 79	День 86	День 93	День 100	День 107
Группа 3									
% снижения	100,0	98,4	98,8	99,5	94,4	98,9	99,5	95,6	93,4
Группа 4									
% снижения	100,0	99,4	99,4	97,7	88,6	97,5	97,7	90,9	
Группа 5									
% снижения	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	97,8	98,2	87,8	

Таблица 53

Эффективность против <i>D. variabilis</i>									
Группа обработки ¹	% Снижения количества клещей								
	День 2	День 44	День 58	День 72	День 79	День 86	День 93	День 100	День 107
Группа 6									
% снижения	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	100,0	98,9	99,4	99,4
Группа 7									
% снижения	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,9	100,0	100,0

Примеры 7-12. Следуя процедурам, аналогичным описанным в примерах 2 и 3, пероральные композиции изобретения были обнаружены как высокоэффективные против *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* и *Haemaphysalis longicornis* на собаках. Например, было обнаружено, что при дозе 2,5 мг/кг, жевательная композиция согласно табл. 10 имела эффективность более чем 95% через 37 дней против *D. sanguineus*; эффективность больше чем 95% через 30 дней против *D. reticulatus* и *D. variabilis*; и эффективность 100% против *I. ricinus* (99,6% на 30 день и 100,0% на 37 день); больше чем 98% через 23 дня и больше чем 94% через 30 дней против *I. scapularis*, и больше чем 95% через 23 дня и больше чем 90% через 30 дней против *H. longicornis*.

Пример 13. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А в сочетании с макроциклическим лактоном, против *Toxosara canis* (круглого червя) у собак.

Были образованы три группы обработки из девяти собак породы бигль, инфицированных *T. canis*. Собаки в группе 1 не обрабатывались. На 0 день исследования, собак в группе 2 обрабатывали мягкой жевательной композицией, описанной в табл. 11, содержащей 7, мг милбемицин оксима, активного агента макроциклического лактона, на 2 г мягкой жвачки для доставки дозы примерно 0,5 мг/кг активного агента относительно массы тела животного. На 0 день собак в группе 3 обрабатывали мягкой жевательной композицией, описанной в табл. 12, содержащей 7,5 мг милбемицин оксима и 37,5 мг соединения А на 2 г жвачки для доставки доз 0,5 мг/кг милбемицин оксима и 2,5 мг/кг соединения А. Через 8 дней собак оценивали на наличие *T. canis* инфекций.

Было обнаружено, что собаки в контрольной группе (группа 1) содержали от 6 до 32 взрослых *T. canis* животных (геометрическое среднее 13,5). Черви не были обнаружены ни в одной из собак группы 2, и один червь был обнаружен в одной собаке из группы 3. Исследование демонстрирует, что мягкие жевательные композиции, содержащие милбемицин оксим отдельно или в сочетании с изоксазолиновым активным агентом (соединение А) были высокоэффективными против инфекций *T. canis* у собак.

Пример 14. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А в сочетании с макроциклическим лактоном, против *Trichuris vulpis* (власоглав) у собак.

Было образовано три группы обработки по восемь собак инфицированных естественным образом *T. vulpis*. Собаки в группе 1 не обрабатывались. На 0 день исследования, собак в группах 2 и 3 обрабатывали мягкими жевательными композициями, описанными в примере 13, содержащими милбемицин оксим отдельно (группа 2) или комбинацию милбемицин оксима с соединением А (группа 3) для доставки доз 0,5 мг/кг милбемицин оксима и 2,5 мг/кг соединения А.

Через 7 дней собак оценивали по наличию *T. vulpis* инфекций. Было обнаружено, что семь собак из группы 1 содержали по меньшей мере девять *T. vulpis*. Количество паразитов указывает на то, что композиция, содержащая милбемицин оксим отдельно обладала эффективностью >94 % против *T. vulpis*, хотя мягкая жевательная композиция, содержащая комбинацию милбемицин оксима и соединения А продемонстрировала эффективность >98% против *T. vulpis*. Исследование демонстрирует, что мягкие жевательные композиции, содержащие милбемицин оксим отдельно или в комбинации с изоксазолиновым активным агентом (соединение А), являются высокоэффективными против *T. vulpis*.

Пример 15. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А в сочетании с макроциклическим лактоном, против *Ancylostoma caninum* (анкилостом) у собак.

Было образовано три группы обработки по девять собак, инфицированных естественным образом *T. caninum* были образованы. Собаки в группе 1 не обрабатывались. На 0 день исследования, собак в группах 2 и 3 обрабатывали мягкими жевательными композициями, описанными в примере 13, содержащими милбемицин оксим отдельно (группа 2) или комбинацию милбемицин оксима с соединением А

(группа 3) для доставки доз 0,5 мг/кг милбемицин оксима и 2,5 мг/кг соединения А.

Через 7 дней собак оценивали по наличию *A. caninum* инфекций. Исследование образцов кала перед введением мягких жевательных композиций подтвердило, что собаки в исследовании распространяли ≥ 50 яиц нематод на грамм каловых масс. Количество паразитов, указывает на то, что композиция, содержащая либо милбемицин оксим отдельно, либо комбинацию милбемицин оксима и соединения А, обладала эффективностью $>95\%$ против *A. caninum*. Данное исследование демонстрирует, что мягкие жевательные композиции, содержащие милбемицин оксим отдельно или в комбинации с изоксазолиновым активным агентом (соединение А) являются высокоэффективными против *A. caninum*.

Пример 16. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих соединение А в сочетании с макроциклическим лактоном, против *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт) у собак.

Было образовано три группы обработки по восемь собак инфицированных естественным образом *D. immitis*. Собаки в группе 1 не обрабатывались. На 0 день исследования, собак в группе 2 обрабатывали мягкой жевательной композицией, описанной в табл. 33, содержащей 7,5 мг милбемицин оксима, активного агента макроциклического лактона, на 2 г мягкой жвачки для доставки дозы примерно 0,5 мг/кг активного агента относительно массы тела животного. Собак в группе 3 обрабатывали мягкой жевательной композицией, описанной в табл. 34, содержащей 7,5 мг милбемицин оксима и 37,5 мг соединения А на 2 г жвачки для доставки доз 0,5 мг/кг милбемицин оксима и 2,5 мг/кг соединения А на 0 день исследования.

Через 119 дней собак оценивали по наличию *D. immitis* инфекций. У собак в контрольной группе обнаружили от 0 до 15 взрослых *D. immitis* червей (геометрическое среднее 2,4). Взрослых червей извлекли из 5 из 8 контрольных животных. Ни из одной из собак групп 2 и 3 не было извлечено ни одного червя. Следовательно, исследование демонстрирует, что мягкие жевательные композиции, содержащие милбемицин оксим отдельно или в комбинации с изоксазолиновым активным агентом (соединение А) являются высокоэффективными против *D. immitis* (сердечный гельминт) у собак.

Пример 17. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих комбинацию моксидектина и милбемицин оксима, против *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт) у собак.

По методике, аналогичной описанной в примере 16, эффективность мягких жевательных композиций, содержащих моксидектин и милбемицин оксим, оценивали против *D. immitis* у собак. Собак в группе обработки обрабатывали мягкими жевательными композициями, содержащими моксидектин или милбемицин оксим, описанные в табл. 35 и 36 для обеспечения доз 40 мкг/кг моксидектина и 500 мкг/кг милбемицин оксима. По результатам исследования мягкие жевательные композиции были признаны как обладающие высоким уровнем эффективности против необработанной контрольной группы.

Пример 18. Эффективность мягких жевательных композиций, содержащих комбинацию ивермектина и милбемицин оксима против *Dirofilaria immitis* (сердечный гельминт) у собак.

По методике, аналогичной описанной в примере 16, эффективность мягких жевательных композиций, содержащих ивермектин и милбемицин оксима, оценивали против *D. immitis* у собак. Собак в группе обработки обрабатывали мягкими жевательными композициями, содержащими ивермектин или милбемицин оксим, описанные в табл. 37 и 39, для обеспечения доз 20 мкг/кг ивермектина и 500 мкг/кг милбемицин оксима. По результатам исследования мягкие жевательные композиции были признаны как обладающие высоким уровнем эффективности против необработанной контрольной группы.

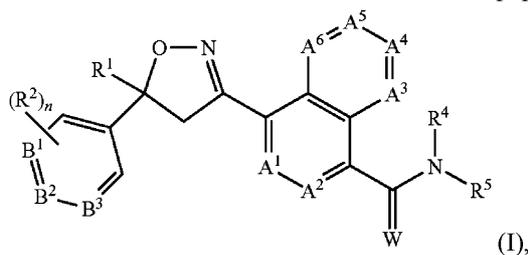
В качестве неограничивающих примеров выше продемонстрировано, что мягкие жевательные ветеринарные композиции изобретения, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент, демонстрируют превосходную длительную эффективность против эктопаразитов в млекопитающем (например, собаке или кошке), и композиции, включающие по меньшей мере один изоксазолиновый активный агент в сочетании с активным агентом - макроциклическим лактоном, являются высокоэффективными против эндопаразитов в млекопитающих.

Изобретение дополнительно описано следующими нумерованными пунктами.

1. Мягкая жевательная ветеринарная композиция для лечения и/или профилактики паразитарной инфекции или заражения у животного, включающая:

а) комбинацию:

(i) по меньшей мере из одного изоксазолинового активного агента формулы (I)



где A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 , каждый, представляют собой CH ;
 B^1 , B^2 и B^3 независимо представляют собой CR^2 ;

W является O;

R¹ представляет собой CF₃;

каждый R² независимо представляет собой H, галоген или C₁-C₃-галогеноалкил;

R⁴ представляет собой H;

R⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁷;

каждый R⁷ независимо представляет собой C₂-C₇-алкилкарбонил, C₂-C₇-алкоксикарбонил, C₂-C₇-алкиламинокарбонил, C₃-C₉-диалкиламинокарбонил, C₂-C₇-галогеналкилкарбонил, C₂-C₇-галогеналкоксикарбонил, C₂-C₇-галогеналкиламинокарбонил и C₃-C₉-дигалогеналкиламинокарбонил;

n равно 0, 1 или 2; и

(ii) по меньшей мере одного макроциклического лактона; и

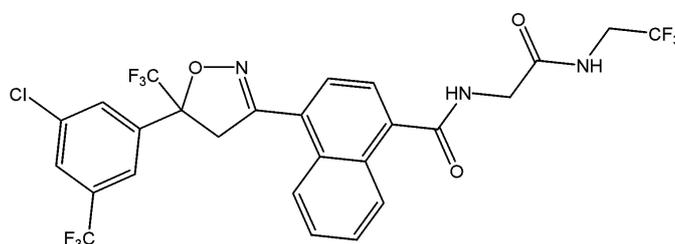
b) фармацевтически приемлемый носитель, который включает одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из полиэтиленгликоль стеарата и полиэтиленгликоль гидроксистеарата.

2. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.1, где

R⁵ представляет собой -CH₂C(O)NHCH₂CF₃;

V¹, V² и V³ независимо представляют собой CH, C-Cl, C-F или C-CF₃.

3. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение A



4. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где по меньшей мере одним макроциклическим лактоном является авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент.

5. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.4, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент выбирают из группы, включающей эприномектин, ивермектин, селамектин, абамектин, эмамектин, латидектин, лепимектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим или моксидектин или их комбинации.

6. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.5, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин, ивермектин, милбемицин оксим или моксидектин.

7. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.6, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой милбемицин оксим.

8. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.6, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой моксидектин.

9. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.6, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин.

10. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает один или несколько наполнителей.

11. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает одно или несколько связующих.

12. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает один или несколько растворителей.

13. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает один или несколько увлажнителей.

14. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает одно или несколько смазывающих веществ.

15. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает:

(i) один или несколько наполнителей;

(ii) одно или несколько связующих;

(iii) один или несколько растворителей.

16. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает:

(i) один или несколько наполнителей;

(ii) одно или несколько связующих;

(iii) одно или несколько смазывающих веществ.

17. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает:

- (i) один или несколько наполнителей;
- (ii) одно или несколько связующих;
- (iii) один или несколько увлажнителей.

18. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, в котором носитель дополнительно включает один или несколько наполнителей, по меньшей мере один вкусоароматический агент, по меньшей мере одно связующее, один или несколько растворителей, по меньшей мере один увлажнитель, необязательно антиоксидант и необязательно консервант.

19. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где поверхностно-активное вещество выбирают из полиоксил 8 стеарата (PEG 400 моностеарата), полиоксил-стеарата 40 (PEG 1750 моностеарата), полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарата и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарата.

20. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-18, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль гидроксистеарат.

21. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.20, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат.

22. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.20, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат.

23. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.10 или 15-18, где один или несколько наполнителей представляют собой тонкоизмельченный соевый белок, кукурузный крахмал или их смеси.

24. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.11 или 15-18, где связующее представляет собой поливинилпирролидон, сополимер винилацетата и винилпирролидона или полиэтиленгликоль, или их комбинацию.

25. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.24, где связующее представляет собой поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль или их комбинацию.

26. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.12, 15 или 18, где растворитель представляет собой жидкий полиэтиленгликоль или каприловый/каприновый триглицерид или их комбинацию.

27. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.13, 17 или 18, где увлажнитель представляет собой глицерин, пропиленгликоль, цетиловый спирт или глицерин моностеарат.

28. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.27, где увлажнитель представляет собой глицерин.

29. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.18, где вкусоароматический агент представляет собой искусственную мясную или искусственную говяжью вкусоароматическую добавку.

30. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.18, где композиция включает:

а) наполнитель, выбранный из кукурузного крахмала, предварительно клейстеризованного кукурузного крахмала, кукурузной глютенковой муки и тонкоизмельченного соевого белка и их комбинаций;

б) растворитель, выбранный из жидких полиэтиленгликолей, полипропиленгликоля, пропиленкарбоната, каприловых/каприновых триглицеридов, каприловых/каприновых/линолевых триглицеридов, каприловых/каприновых/сукциниловых триглицеридов, пропиленгликоль дикаприлата/дикапрата, глицерин каприлата/капрата и полигликозилированных глицеридов и их комбинаций;

в) связующее, выбранное из поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, сополимеров винилацетата и винилпирролидона, картофельного крахмала и кукурузного крахмала и их комбинации;

г) увлажнитель, выбранный из глицерина, пропиленгликоля, цетилового спирта, глицерин моностеарата и полиэтиленгликолей, и их комбинаций;

е) натуральная или искусственная говяжья или мясная вкусоароматическая добавка.

31. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция включает соединение формулы (I) в концентрации от 1 до 20% по массе.

32. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.30, где:

а) наполнитель представляет собой комбинацию кукурузного крахмала и тонко измельченного соевого белка и присутствует в концентрации от 30 до 60% (мас./мас.);

б) растворитель представляет собой смесь жидкого полиэтиленгликоля и каприловых/каприновых триглицеридов и присутствует в концентрации от 5 до 20% (мас./мас.);

в) связующее представляет собой полиэтиленгликоль или поливинилпирролидон, или их комбинацию, и присутствует в концентрации от 5 до 15% (мас./мас.);

г) увлажнитель представляет собой глицерин и присутствует в концентрации от 5 до 20%;

е) поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат и присутствует в концентрации от 1 до 5% (мас./мас.).

33. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 1 до 5% по массе.

34. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-31, где соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 10 до 20% по массе.

35. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.10 или 15-18, где наполнитель присутствует в концентрации от 35 до 55% по массе.

36. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.11 или 15-18, где связующее присутствует в концентрации от 5 до 10% по массе.

37. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.13, 17 или 18, где увлажнитель присутствует в концентрации от 5 до 15% по массе.

38. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.12, 15 или 18, где растворитель присутствует в концентрации от 5 до 15% по массе.

39. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации от 1% до 5% по массе.

40. Композиция по п.1, которую выбирают из группы, состоящей из:

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,89
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	20,0 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	24,7
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20,2
Повидон К-30	Связующее	2,7
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,3
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Глицерин	Увлажнитель	10,1
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,1
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,4 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,35
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
Глицерин	Увлажнитель	10
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14
Моногидрат лимонной кислоты	Модификатор pH	0,50

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
-------------	---------	-----------------

Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Кукурузный крахмал	Наполнитель	20
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	28,3 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	25,0
Повидон К-30	Связующее	6,0
PEG 400	Растворитель	12,0
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,0
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	23 (QS)
Крахмал	Наполнитель	21
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

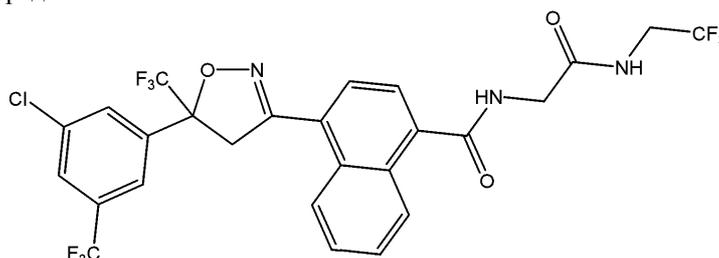
Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Ивермектин	Активный ингредиент	0,015
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,3 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75

PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (BHT)	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

и

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,3 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
PEG 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (BHT)	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Соединение А представляет собой



41. Способ лечения и/или профилактики паразитарной инфекции или заражения у животного, включающий введение животному эффективного количества мягкой жевательной ветеринарной композиции по п.1.

42. Способ по п.41, в котором паразитом является блоха или паразитиформный клещ.

43. Способ по п.41, в котором паразитом является нематода, цестода, трематода или филярийный паразит.

44. Применение мягкой жевательной ветеринарной композиции по п.1 для лечения и/или профилактики паразитарной инфекции или заражения у животного.

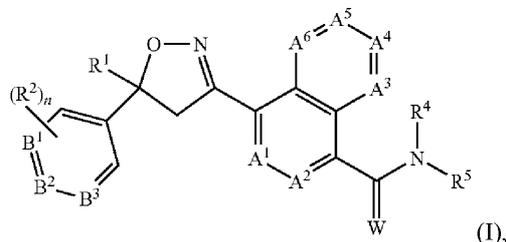
Имея, таким образом, подробно описанные различные воплощения настоящего изобретения, следует понимать, что изобретение, описанное в пунктах выше, не ограничено конкретными деталями, изложенными в описании выше, поскольку множество очевидных вариаций возможны без отхода от духа и объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Мягкая жевательная ветеринарная композиция для лечения и/или профилактики паразитарной инфекции или заражения у животного, включающая:

а) комбинацию:

(i) по меньшей мере из одного изоксазолинового активного агента формулы (I)



где A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 и A^6 , каждый, представляют собой CH ;

B^1, B^2 и B^3 независимо представляют собой CR^2 ;

W является O ;

R^1 представляет собой CF_3 ,

каждый R^2 независимо представляет собой H , галоген или C_1 - C_3 -галогеноалкил;

R^4 представляет собой H ;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^7 ;

каждый R^7 независимо представляет собой C_2 - C_7 -алкилкарбонил, C_2 - C_7 -алкоксикарбонил, C_2 - C_7 -алкиламинокарбонил, C_3 - C_9 -диалкиламинокарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкилкарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкоксикарбонил, C_2 - C_7 -галогеналкиламинокарбонил и C_3 - C_9 -дигалогеналкиламинокарбонил;

n равно 0, 1 или 2; и

(ii) по меньшей мере из одного макроциклического лактона; и

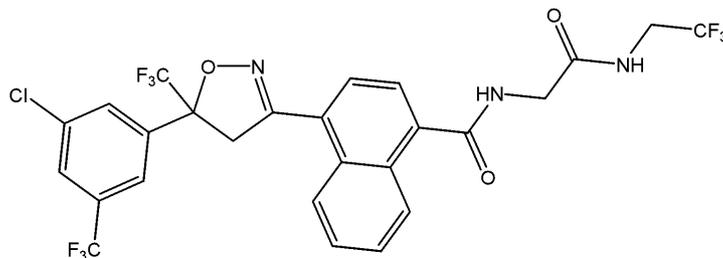
б) фармацевтически приемлемый носитель, который включает одно или несколько поверхностно-активных веществ, выбранных из полиэтиленгликоль стеарата и полиэтиленгликоль гидроксистеарата.

2. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.1, где

R^5 представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$;

B^1, B^2 и B^3 независимо представляют собой CH , C-Cl , C-F или C-CF_3 .

3. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение А



4. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где по меньшей мере одним макроциклическим лактоном является авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент.

5. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.4, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент выбирают из группы, включающей эприномектин, ивермектин, селамектин, абамектин, эмамектин, латидектин, лепимектин, милбемектин, милбемицин D, милбемицин оксим или моксидектин или их комбинацию.

6. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.5, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин, ивермектин, милбемицин оксим или моксидектин.

7. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.6, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой милбемицин оксим.

8. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.6, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой моксидектин.

9. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.6, где авермектиновый активный агент или милбемициновый активный агент представляет собой эприномектин.

10. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает один или несколько наполнителей.

11. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает одно или несколько связующих.

12. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает один или несколько растворителей.

13. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает один или несколько увлажнителей.

14. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-9, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает одно или несколько смазывающих веществ.

15. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает:

- (i) один или несколько наполнителей;
- (ii) одно или несколько связующих;
- (iii) один или несколько растворителей.

16. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает:

- (i) один или несколько наполнителей;
- (ii) одно или несколько связующих;
- (iii) одно или несколько смазывающих веществ.

17. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, где фармацевтически приемлемый носитель дополнительно включает:

- (i) один или несколько наполнителей;
- (ii) одно или несколько связующих;
- (iii) один или несколько увлажнителей.

18. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-3, в котором носитель дополнительно включает один или несколько наполнителей, по меньшей мере один вкусоароматический агент, по меньшей мере одно связующее, один или несколько растворителей, по меньшей мере один увлажнитель, необязательно антиоксидант и необязательно консервант.

19. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где поверхностно-активное вещество выбирают из полиоксил 8 стеарата (PEG 400 моностеарата), полиоксил-стеарата 40 (PEG 1750 моностеарата), полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарата и полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарата.

20. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-18, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль гидроксистеарат.

21. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.20, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат.

22. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.20, где поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль 15 12-гидроксистеарат.

23. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.10 или 15-18, где один или несколько наполнителей представляют собой тонкоизмельченный соевый белок, кукурузный крахмал или их смеси.

24. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.11 или 15-18, где связующее представляет собой поливинилпирролидон, сополимер винилацетата и винилпирролидона или полиэтиленгликоль или их комбинацию.

25. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.24, где связующее представляет собой поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль или их комбинацию.

26. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.12, 15 или 18, где растворитель представляет собой жидкий полиэтиленгликоль или каприловый/каприновый триглицерид или их комбинацию.

27. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.13, 17 или 18, где увлажнитель представляет собой глицерин, пропиленгликоль, цетиловый спирт или глицерин моностеарат.

28. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.27, где увлажнитель представляет собой глицерин.

29. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.18, где вкусоароматический агент представляет собой искусственную мясную или искусственную говяжью вкусоароматическую добавку.

30. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.18, где композиция включает:

а) наполнитель, выбранный из кукурузного крахмала, предварительно клейстеризованного кукурузного крахмала, кукурузной глютенковой муки и тонкоизмельченного соевого белка и их комбинаций;

б) растворитель, выбранный из жидких полиэтиленгликолей, полипропиленгликоля, пропиленкарбоната, каприловых/каприновых триглицеридов, каприловых/каприновых/линолевых триглицеридов, каприловых/каприновых/сукциниловых триглицеридов, пропиленгликоль дикаприлата/дикапрата, глицерин каприлата/капрата и полиглицозилированных глицеридов и их комбинации;

с) связующее, выбранное из поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, сополимеров винилаце-

тата и винилпирролидона, картофельного крахмала и кукурузного крахмала и их комбинации;

d) увлажнитель, выбранный из глицерина, пропиленгликоля, цетилового спирта, глицерин моностеарата и полиэтиленгликолей и их комбинации;

e) натуральная или искусственная говяжья или мясная вкусоароматическая добавка.

31. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция включает соединение формулы (I) в концентрации от 1 до 20% по массе.

32. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по п.30, где:

a) наполнитель представляет собой комбинацию кукурузного крахмала и тонкоизмельченного соевого белка и присутствует в концентрации от 30 до 60% (мас./мас.);

b) растворитель представляет собой смесь жидкого полиэтиленгликоля и каприловых/каприновых триглицеридов и присутствует в концентрации от 5 до 20% (мас./мас.);

c) связующее представляет собой полиэтиленгликоль или поливинилпирролидон или их комбинацию и присутствует в концентрации от 5 до 15% (мас./мас.);

d) увлажнитель представляет собой глицерин и присутствует в концентрации от 5 до 20%;

e) поверхностно-активное вещество представляет собой полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат и присутствует в концентрации от 1 до 5% (мас./мас.).

33. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 1 до 5% по массе.

34. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.1-31, где соединение формулы (I) присутствует в концентрации от 10 до 20% по массе.

35. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.10 или 15-18, где наполнитель присутствует в концентрации от 35 до 55% по массе.

36. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.11 или 15-18, где связующее присутствует в концентрации от 5 до 10% по массе.

37. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.13, 17 или 18, где увлажнитель присутствует в концентрации от 5 до 15% по массе.

38. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из пп.12, 15 или 18, где растворитель присутствует в концентрации от 5 до 15% по массе.

39. Мягкая жевательная ветеринарная композиция по любому из предшествующих пунктов, где поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации от 1 до 5% по массе.

40. Композиция по п.1, которую выбирают из группы, состоящей из:

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,89
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	20,0 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	24,7
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20,2
Повидон К-30	Связующее	2,7
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,3
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Глицерин	Увлажнитель	10,1
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,1
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (BHT)	Антиоксидант	0,14

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,4 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25,0
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
PEG 400	Растворитель	7,1
PEG 4000	Связующее	6,35
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
Глицерин	Увлажнитель	10
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (BHT)	Антиоксидант	0,14
Моногидрат лимонной кислоты	Модификатор pH	0,50

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Кукурузный крахмал	Наполнитель	20
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	28,3 (QS)
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	25,0

Повидон К-30	Связующее	6,0
РЕГ 400	Растворитель	12,0
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,0
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,0
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14

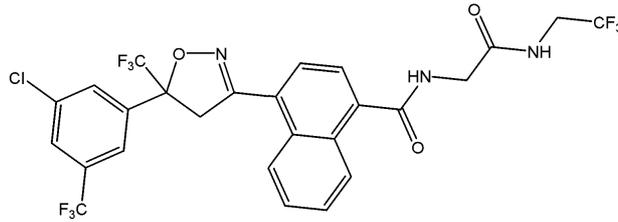
Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	23 (QS)
Крахмал	Наполнитель	21
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
РЕГ 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
РЕГ 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Ивермектин	Активный ингредиент	0,015
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,3 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
РЕГ 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
РЕГ 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

и

Ингредиенты	Функция	% (масс./масс.)
Моксидектин	Активный ингредиент	0,03
Милбемицин оксим	Активный ингредиент	0,375
Соединение А	Активный ингредиент	1,875
Тонкоизмельченный соевый белок	Наполнитель	19,3 (QS)
Кукурузный крахмал	Наполнитель	25
говяжья вкусоароматическая добавка	Вкусовое ароматизирующее вещество	20
Повидон К-30	Связующее	2,75
РЕГ 400	Растворитель	7,1
полиэтиленгликоль 12-гидроксистеарат	Поверхностно-активное вещество	3,1
РЕГ 4000	Связующее	6,35
Каприловый/каприновый триглицерид	Растворитель/Смазочное вещество	3,15
Глицерин	Увлажнитель	10
Сорбат калия	Консервант	0,3
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	Антиоксидант	0,14
Лимонная кислота	Консервант	0,5

где QS обозначает до 100% (мас./мас.);
Соединение А представляет собой



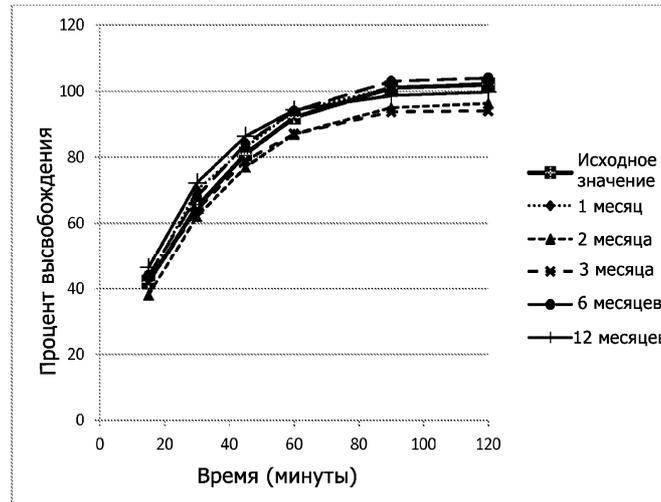
41. Способ лечения и/или профилактики паразитарной инфекции или заражения у животного, включающий введение животному эффективного количества мягкой жевательной ветеринарной композиции по п.1.

42. Способ по п.41, в котором паразитом является блоха или паразитиформный клещ.

43. Способ по п.41, в котором паразитом является нематода, цестода, трематода или филлярийный паразит.

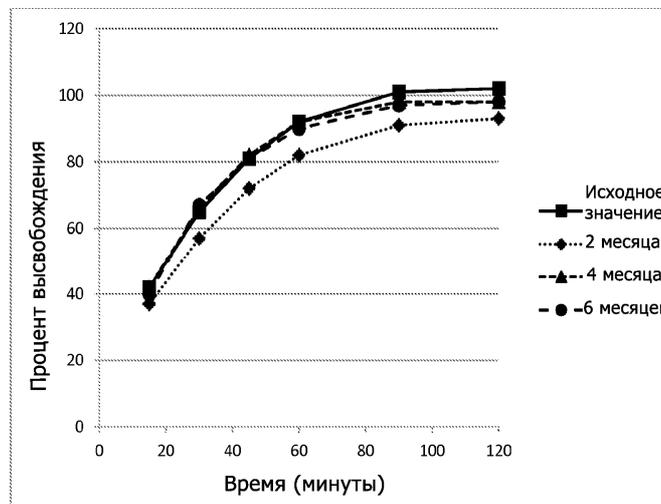
44. Применение мягкой жевательной ветеринарной композиции по п.1 для лечения и/или профилактики паразитарной инфекции или заражения у животного.

Среднее растворение 2 г Chewables (жевательных таблеток),
которые хранились при 25°C/60%/RH



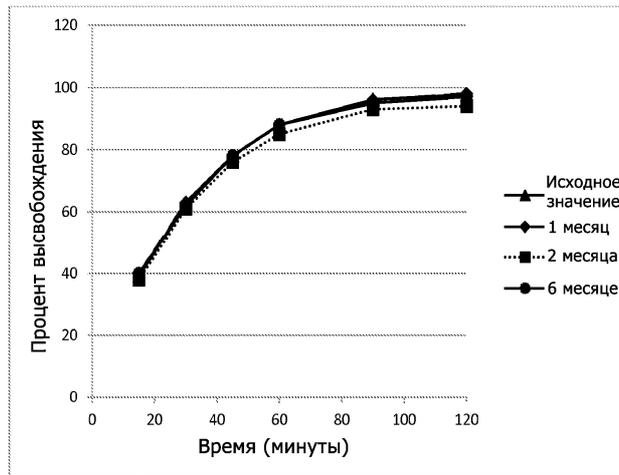
Фиг. 1

Среднее растворение 2 г Chewables (жевательных таблеток),
которые хранились при 40°C/75%/RH



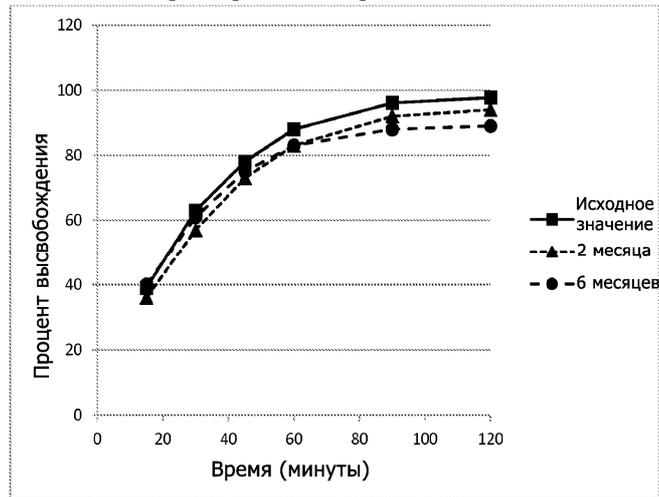
Фиг. 2

Среднее растворение 4 г Chewables (жевательных таблеток),
которые хранились при 20°C/60%/RH



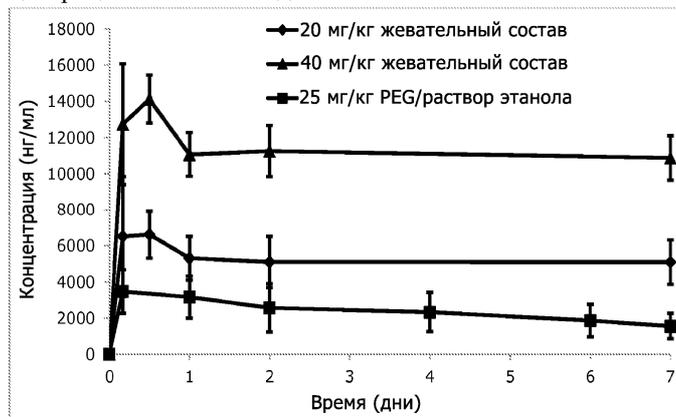
Фиг. 3

Среднее растворение 4 г Chewables (жевательных таблеток),
которые хранились при 40°C/75%/RH



Фиг. 4

Концентрация в плазме соединения А из жевательных композиций



Фиг. 5

