



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030820

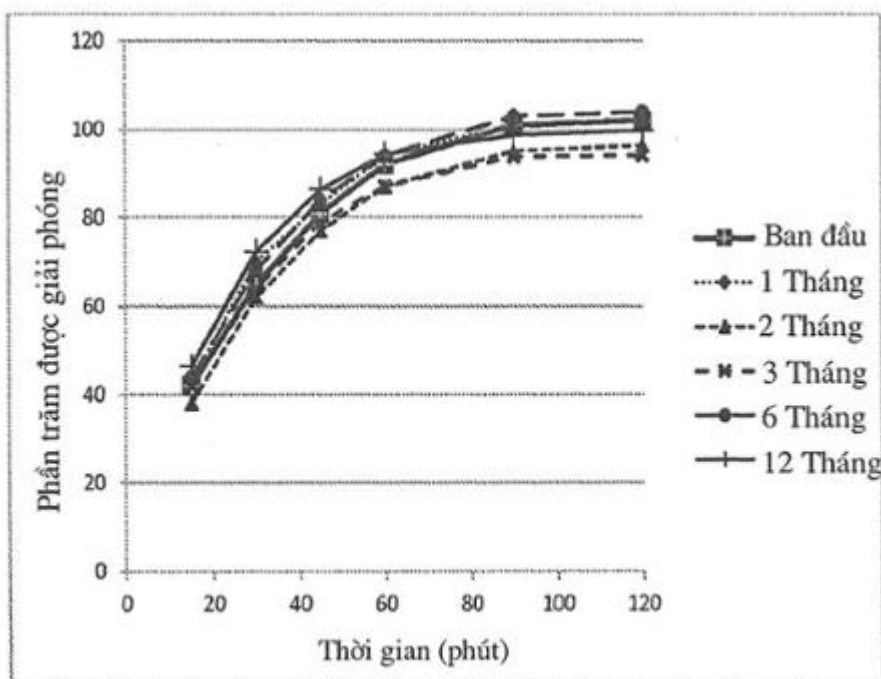
(51)⁷ A61K 31/422; A61P 33/00

(13) B

- (21) 1-2019-05345 (22) 31/01/2013
(62) 1-2014-02966
(86) PCT/US2013/023969 31/01/2013 (87) WO2013/119442 15/08/2013
(30) 61/595,463 06/02/2012 US
(45) 25/01/2022 406 (43) 25/11/2019 380A
(73) Merial, Inc. (US)
3239 Satellite Blvd., Bldg. 500, Duluth, Georgia 30096, United States of America
(72) SOLL Mark D. (US); LARSEN Diane (US); CADY Susan Mancini (US);
CHEIFETZ Peter (US); GALESKA Izabela (US); GONG Saijun (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM THÚ Y MỀM DỄ NHAİ DỪNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG ĐỂ PHÒNG TRỪ KÝ SINH TRÙNG Ở ĐỘNG VẬT

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc thú y dùng qua đường miệng để chống lại ngoại ký sinh trùng và nội ký sinh trùng ở động vật, chứa ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân kết hợp với chất mang dược dụng. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sử dụng thuốc này để điều trị, kiểm soát, và phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật cần điều trị dùng thuốc theo sáng chế.



Độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 2g được lưu giữ ở nhiệt độ 25 C/độ ẩm tương đối 60%

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thuốc thú y dùng qua đường miệng chứa ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân để phòng trừ ngoại ký sinh trùng và/hoặc nội ký sinh trùng ở động vật; phương pháp sử dụng thuốc này để phòng trừ ngoại ký sinh trùng và/hoặc nội ký sinh trùng, và phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các động vật như động vật có vú và chim thường dễ bị nhiễm ký sinh trùng. Các ký sinh trùng này có thể là các loài ngoại ký sinh hoặc nội ký sinh. Các động vật nuôi trong gia đình, như mèo và chó, thường bị nhiễm một hoặc nhiều ngoại ký sinh trùng sau:

- bọ chét (ví dụ *Ctenocephalides* spp., như *Ctenocephalides felis* và các loài tương tự);
- ve bét (ví dụ *Rhipicephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp., *Haemaphysalis* spp., và các loài tương tự);
- ve bét (ví dụ *Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Otodectes* spp., *Cheyletiella* spp., và các loài tương tự);
- rận (ví dụ *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Linognathus* spp., và các loài tương tự);
- muỗi (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp. và các loài tương tự); và
- ruồi (*Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* spp., và các loài tương tự).

Bọ chét là loài đặc biệt đáng lo ngại vì chúng không những gây tác động bất lợi đến sức khỏe của động vật hoặc người, mà chúng còn gây ra rất nhiều căng thẳng về mặt tâm lý. Ngoài ra, bọ chét cũng có thể là vật truyền tác nhân gây bệnh cho động vật và người, như sán dây (*Dipylidium caninum*).

Tương tự, ve bét cũng gây hại cho sức khỏe thể chất và/hoặc tinh thần của động vật hoặc người. Tuy nhiên, vấn đề nghiêm trọng nhất liên quan đến ve bét là ở chỗ chúng là vật truyền các tác nhân gây bệnh cho cả người lẫn động vật. Các bệnh chủ yếu có thể do ve bét truyền bệnh bao gồm bệnh Borreliosis (bệnh Lyme do *Borrelia burgdorferi* gây ra), bệnh Babesiosis (bệnh lê dạng trùng) (hoặc bệnh Piroplasmosis do *Babesia* spp. gây ra) và bệnh nhiễm Rickettsioses (ví dụ sốt màng

não miền núi (*Rocky Mountain spotted fever - RMSF*). Ve bét cũng giải phóng các độc tố gây viêm hoặc bại liệt ở vật chủ. Đôi khi, các độc tố này cũng có thể gây tử vong cho vật chủ.

Động vật và con người cũng bị nhiễm nội ký sinh trùng do giun sán ký sinh như sán dây (sán xơ mít), giun tròn (giun tròn trên gia cầm) và sán lá (sán dẹp hoặc sán gan) gây ra. Các ký sinh trùng này gây ra nhiều tình trạng bệnh lý ở động vật nuôi trong gia đình bao gồm chó, mèo, lợn, cừu, ngựa, gia súc và gia cầm. Giun tròn ký sinh xuất hiện trong đường tiêu hóa của động vật và người bao gồm các giống *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum*, và *Parascaris*, không kể các giống khác, và các ký sinh trùng được tìm thấy trong mạch máu hoặc các mô và cơ quan khác bao gồm *Onchocerca*, *Dirofilaria*, *Wuchereria* và các phần ngoài đường ruột gồm *Strongyloides*, *Toxocara* và *Trichinella*. Các tác nhân điều trị được đưa vào động vật bằng nhiều đường dùng khác nhau.

Các đường dùng này bao gồm, ví dụ, đưa vào qua đường miệng, dùng khu trú hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa. Đường dùng cụ thể được chọn bởi chuyên gia phụ thuộc vào các yếu tố như đặc tính lý hóa của thuốc hoặc tác nhân điều trị, tình trạng của vật chủ và tính kinh tế. Trong một số trường hợp, sẽ thuận tiện và hiệu quả nếu các thuốc thú y được cho dùng qua đường miệng bằng cách cho tác nhân điều trị vào chất mang rắn hoặc lỏng thích hợp để đưa vào qua đường miệng. Một trong các phương pháp này là sử dụng chế phẩm phân phối thuốc dạng nhai. Vấn đề liên quan đến việc cho động vật dùng các thuốc dùng qua đường miệng là ở chỗ tác nhân điều trị thường có mùi, vị hoặc kết cấu khó chịu, khiến cho động vật không chịu dùng. Tình trạng này trở nên trầm trọng hơn khi các thuốc này là khó nuốt.

Thuốc thú y dùng qua đường miệng dưới dạng chế phẩm mềm dễ nhai (“dạng kẹo mềm”), hoặc viên nén dễ nhai đem lại cảm giác ngon miệng thường là dạng tiện lợi để đưa vào một số động vật, đặc biệt là mèo và chó dùng, và có thể được sử dụng một cách hiệu quả để điều trị động vật. Tuy nhiên, nhiều thuốc dùng qua đường miệng chứa hoạt chất có vị đắng hoặc vị khó chịu khiến cho mèo và chó không dễ chấp nhận. Hơn thế nữa, khi độ sinh khả dụng của hoạt chất từ thuốc dạng liều dùng qua đường miệng là không đủ hoặc có thể biến đổi, thì thời gian tiếp xúc của động vật với hoạt chất có thể là không đủ để có được hiệu quả mong muốn.

Các vấn đề như vậy thường làm cho hiệu quả phòng trừ ký sinh trùng thấp hoặc không đạt được tối ưu.

Thuốc dạng liều dễ nhai là dạng đã biết trong công nghệ bào chế dược phẩm. Trong ngành công nghiệp dược phẩm, đã biết rằng hoạt động nhai làm tăng diện tích bề mặt của hoạt chất chứa trong dược phẩm và có thể làm tăng tốc độ hấp thu qua đường tiêu hóa. Thuốc dạng liều dễ nhai còn có lợi vì có thể làm cho hoạt chất ở trong vùng miệng hoặc cổ họng có cả tác dụng cục bộ và/hoặc hấp thu toàn thân. Hơn thế, thuốc dạng liều dễ nhai cũng được sử dụng để việc cung cấp thuốc cho bệnh nhân trẻ em và người già được dễ dàng. Ví dụ về thuốc dạng liều dễ nhai có thể được tìm thấy trong các patent Mỹ số 6,387,381; 4,284,652; 4,327,076; 4,935,243; 6,270,790; 6,060,078; 4,609,543; và, 5,753,255, nội dung của các patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Sự ngon miệng và "cảm giác ở miệng" là đặc điểm quan trọng cần được xem xét khi tạo ra dạng bào chế thuốc dạng liều, hoặc chất mang hoạt chất hoặc thuốc. Đáng tiếc là, nhiều dược phẩm và hoạt chất khác có vị đắng hoặc vị khó chịu, hoặc cảm giác ở miệng không thể chấp nhận được, do độ cứng hoặc độ vụn của thuốc, hoặc cả hai. Các đặc điểm này khiến cho khó có thể kết hợp các hoạt chất như vậy vào thuốc dạng liều dễ nhai hiện có vì vị và/hoặc cảm giác khó chịu ở miệng khiến cho khả năng tuân thủ của đối tượng sử dụng là thấp. Thuốc thú y dạng liều dùng qua đường miệng không ngon đối với các động vật cần được điều trị sẽ làm giảm khả năng chấp nhận thuốc và mức độ tuân thủ của động vật. Vì vậy, cần phải tạo ra thuốc thú y dùng qua đường miệng ở dạng bào chế ngon và được động vật điều trị chấp nhận.

Một thách thức khác với thuốc thú y dùng qua đường miệng, đặc biệt là các thuốc thú y mềm dễ nhai, là ở chỗ mức độ giải phóng và hòa tan của hoạt chất từ thuốc sau khi đưa vào động vật có thể biến đổi và không đạt yêu cầu. Điều này dẫn đến sự biến thiên lượng thuốc được hấp thu qua đường tiêu hóa của động vật.

Patent Mỹ số 7,955,632 (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) mô tả chất dẫn thuốc ăn được mềm dễ nhai và ngon miệng để phân phối các hoạt chất được dụng cho động vật và quy trình điều chế chất này.

US 2004/0037869 A1 và WO 2004/016252 của Cleverly và các đồng tác giả (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) mô tả các thuốc thú y chứa sản phẩm phi động vật, bao gồm các chế phẩm và viên nén dễ nhai dùng trong thú y chứa ít nhất một hoạt chất và không chứa các sản phẩm từ động vật.

US 2004/0151759 A1 và WO 2005/062782 của Cleverly và các đồng tác giả (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) mô tả các thuốc thú y chứa sản phẩm phi

động vật bao gồm a) ít nhất một nodulisporamit hoặc dẫn xuất của axit nodulisporic; hoặc b) hỗn hợp chứa i) ít nhất một dẫn xuất avermectin hoặc milbemyxin; và ii) ít nhất một praziquantel hoặc pyrantel.

WO 2009/02451A2 và US 2011/0059988 của Heckerroth và các đồng tác giả mô tả các thuốc diệt ký sinh trùng khác nhau chứa hoạt chất isoxazolin để phòng trừ các ký sinh trùng trên động vật. Các thuốc này được bào chế ở dạng dùng qua đường miệng.

Theo truyền thống, để có vị ngon, các thuốc thú y cần bao gồm các sản phẩm phụ từ động vật hoặc hương liệu có nguồn gốc từ động vật. Ví dụ, các tá dược thường là bột thịt gà, bột gan, thịt bò, thịt hun khói, cá, hoặc các sản phẩm có nguồn gốc từ da sống được đưa vào các kẹo cho chó để tạo độ hấp dẫn và cảm giác ngon miệng.

Xem, ví dụ, Patent Mỹ số 6,086,940; Patent Mỹ số 6,093,441; Patent Mỹ số 6,159,516; Patent Mỹ số 6,110,521; Patent Mỹ số 5,827,565; Patent Mỹ số 6,093,427, tất cả đều của Axelrod và các đồng tác giả (nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Mặc dù đã có nhiều thuốc chứa hoạt chất diệt ký sinh trùng được mô tả trong các tài liệu nêu trên, nhưng vẫn cần có các thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon và dễ động vật chấp nhận và các phương pháp tăng cường thời gian hiệu lực, độ sinh khả dụng, và phổ tác dụng để bảo vệ động vật chống lại nội ký sinh trùng và/hoặc ngoại ký sinh trùng. Thuốc thú y tối ưu cần phải ngon và dễ được động vật chấp nhận, có độ sinh khả dụng qua đường miệng tốt, có hiệu quả chống lại các ngoại ký sinh trùng và/hoặc các nội ký sinh trùng, có thời gian bắt đầu tác dụng nhanh, thời gian tác dụng dài, và an toàn cho người nuôi động vật và/hoặc người chủ sở hữu của chúng. Sáng chế nhằm giải quyết nhu cầu này.

Hợp nhất tài liệu trích dẫn

Các đơn, và tất cả tài liệu bất kỳ trên đây được trích dẫn trong bản mô tả này hoặc trong suốt tiến trình xử lý đơn (“các tài liệu được trích dẫn trong đơn”) và tất cả các tài liệu được trích dẫn hoặc viện dẫn trong các tài liệu được trích dẫn trong đơn, và tất cả các tài liệu được trích dẫn hoặc viện dẫn trong bản mô tả này (“các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả”), và tất cả các tài liệu được trích dẫn hoặc viện dẫn trong các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả, cùng với hướng dẫn của nhà sản xuất, phần mô tả, thông số kỹ thuật của sản phẩm, và tờ rơi sản phẩm cho sản phẩm bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này hoặc trong tài liệu bất kỳ được viện dẫn trong bản mô tả này, tất cả chúng đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, và có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế.

Việc trích dẫn hoặc nêu tên tài liệu bất kỳ trong đơn này không phải là việc thừa nhận rằng tài liệu đó có giá trị như tình trạng kỹ thuật theo sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm thú y mềm nhai được chứa hoạt chất isoxazodín trong chất mang chứa chất hoạt động bề mặt polyetylen glycol stearat hoặc polyetylen glycol hydroxy stearat có đặc tính hòa tan có thể tái lập cao bất ngờ, độ sinh khả dụng cao và mùi vị chưa hề được mô tả hoặc gợi ý trong các giải pháp kỹ thuật đã biết.

Sáng chế đề cập đến thuốc thú y mềm dễ nhai chứa ít nhất một hoạt chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân và phương pháp sử dụng thuốc này để phòng trừ các ngoại ký sinh trùng và/hoặc các nội ký sinh trùng ở hoặc trên động vật máu nóng và loài chim. Theo sáng chế, đã phát hiện ra rằng các thuốc dùng qua đường miệng bất ngờ tạo ra độ sinh khả dụng của hoạt chất đặc biệt cao làm cho mức huyết tương đủ để tạo ra tác dụng bảo vệ mỹ mãn chống lại các ký sinh trùng trong một khoảng thời gian dài, chưa từng có ở các thuốc thú y dùng qua đường miệng đã biết. Thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế là đặc biệt ngon và cho profin an toàn mong muốn đối với các động vật máu nóng và các loài chim, đồng thời có tác dụng bảo vệ mỹ mãn chống lại các ký sinh trùng. Ngoài ra, còn phát hiện ra rằng việc dùng một mình thuốc theo sáng chế thường tạo ra hoạt tính mạnh chống lại một hoặc nhiều loài ngoại ký sinh trùng và/hoặc nội ký sinh trùng với thời gian bắt đầu tác dụng nhanh và đồng thời mang lại hiệu quả điều trị trong một khoảng thời gian dài.

Theo một số phương án, có lợi nếu thuốc thú y theo sáng chế được bào chế dưới dạng chế phẩm mềm dễ nhai có vị ngon đối với các động vật, kể cả mèo và chó. Theo phương án khác, thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế được bào chế dưới dạng viên nén dễ nhai.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng thuốc thú y mềm dễ nhai để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng nhiễm ký sinh trùng ở động vật (động vật hoang dã hoặc động vật đã được thuần hóa), bao gồm gia súc và các động vật nuôi trong gia đình nhằm mục đích loại bỏ các ký sinh trùng thường gặp ở các động vật này. Có lợi nếu, các động vật được điều trị bằng thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế là, nhưng không chỉ giới hạn ở, mèo, chó, ngựa, gà, cừu, dê, lợn, gà tây và gia súc.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật, bao gồm bước cho động vật này dùng lượng hữu hiệu thuốc theo sáng chế chứa ít nhất một chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân. Bất ngờ, đã phát hiện ra rằng thuốc theo sáng chế và các chế phẩm được mô tả

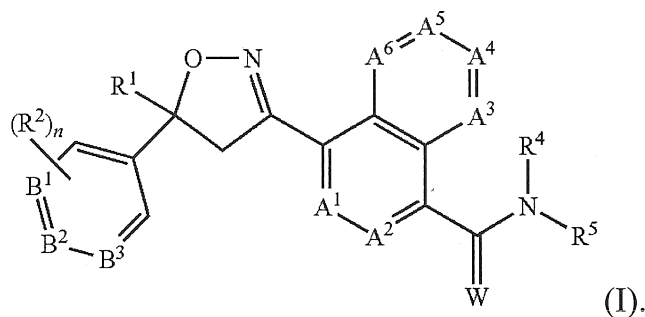
trong bản mô tả này có phổ tác dụng rộng hơn chống lại ngoại ký sinh trùng và/hoặc nội ký sinh trùng gây hại một cách nhanh hơn, và trong thời gian dài hơn so với thuốc thú y dùng qua đường miệng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm để nhai chứa lượng hữu hiệu của) (i) ít nhất một hoạt chất isoxazolin; hoặc

(ii) ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng, trong đó hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng là một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc

(iii) hỗn hợp của ít nhất một hoạt chất isoxazolin có công thức (I) và ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân bổ sung, trong đó hoạt chất có tác dụng toàn thân này là một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều arylpyrazol, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng; và b) chất mang được dùng.

Theo một phương án, hoạt chất isoxazolin có công thức (I) dưới đây, trong đó các biến $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, B^1, B^2, B^3, R^1, R^2, R^4, R^5, W$ và n được xác định như được nêu trong bản mô tả này.



Theo phương án khác, thuốc theo sáng chế chứa hợp chất isoxazolin có công thức (II), (III) hoặc (IV) được nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thuốc mềm để nhai chứa hoạt chất isoxazolin có công thức (I) trong đó W là O , R^1 is CF_3 , B^2 là CH , B^1 là $C-Cl$, B^3 là $C-CF_3$, mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CH ; R^4 là H và R^5 là $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$. Theo một số phương án, thuốc thú y mềm để nhai và các phương pháp bao gồm hoạt chất isoxazolin là 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-

(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit (Hợp chất A).

Theo phương án tiếp theo khác của sáng chế, các thuốc này chứa isoxazolin Hợp chất B hoặc Hợp chất 1.001-1.025 hoặc Hợp chất 2.001-2.018 được mô tả dưới đây.

Theo phương án khác, thuốc theo sáng chế có thể chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung. Theo một phương án, thuốc này có thể chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với ít nhất một hoạt chất lacton vòng lớn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất avermectin hoặc milbemyxin. Theo một số phương án, hoạt chất avermectin hoặc milbemyxin là eprinomectin, ivermectin, selamectin, abamectin, emamectin, latidectin, lepimectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin oxim, hoặc moxitetin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, thuốc mềm để nhai theo sáng chế chứa một hoặc nhiều chất độn, một hoặc nhiều chất điều vị, một hoặc nhiều chất kết dính, một hoặc nhiều dung môi, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, một hoặc nhiều chất làm ẩm và tùy ý chất chống oxy hóa hoặc chất bảo quản.

Đối tượng theo sáng chế là không bao hàm trong phạm vi sáng chế sản phẩm, quy trình điều chế sản phẩm, hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm đã biết bất kỳ trước đó để Người nộp đơn có quyền và nhờ đó từ bỏ sản phẩm, quy trình, hoặc phương pháp đã biết bất kỳ trước đó. Cũng lưu ý rằng sáng chế không dự định bao hàm trong phạm vi theo sáng chế sản phẩm, quy trình điều chế sản phẩm hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm, mà không đáp ứng phần mô tả bằng văn bản và các yêu cầu có thể của USPTO (35 U.S.C. §112, phần thứ nhất) hoặc EPO (Điều 83 của EPC), để Người nộp đơn có quyền và nhờ đó từ bỏ sản phẩm, quy trình điều chế sản phẩm, hoặc phương pháp sử dụng sản phẩm bất kỳ được mô tả trước đó.

Các phương án này và các phương án khác được bộc lộ hoặc được hiểu rõ qua và bao hàm trong phần Mô tả chi tiết sáng chế sau.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Phần mô tả chi tiết dưới đây được minh họa qua các ví dụ thực hiện sáng chế sáng chế, nhưng không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế chỉ ở các

phương án cụ thể đã được mô tả này, tốt nhất nếu được minh họa kết hợp với các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig.1 là đồ thị thể hiện độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 2 gam theo sáng chế chứa khoảng 2,3% (khối lượng/khối lượng) Hợp chất A được lưu giữ ở 25° và độ ẩm tương đối (RH) 60%.

Fig.2 là đồ thị thể hiện độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 2 theo sáng chế chứa khoảng 2,3% (khối lượng/khối lượng) Hợp chất A được lưu giữ ở 40° và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Fig.3 là đồ thị thể hiện độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 4 theo sáng chế chứa khoảng 2,3% (khối lượng/khối lượng) Hợp chất A được lưu giữ ở 25° và độ ẩm tương đối (RH) 60%.

Fig.4 là đồ thị thể hiện độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 4 theo sáng chế chứa khoảng 2,3% (khối lượng/khối lượng) Hợp chất A được lưu giữ ở 40° và độ ẩm tương đối (RH) 75%.

Fig.5 cho thấy nồng độ trong huyết tương của Hợp chất A ở chó theo thời gian sau khi cung cấp thuốc mềm dễ nhai ở các liều lượng 20 mg/kg và 40 mg/kg so với khi cung cấp Hợp chất A trong dung dịch trên cơ sở polyetylen glycol/rượu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất thuốc thú y dùng qua đường miệng mới và sáng tạo chứa ít nhất một chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Theo một phương án của sáng chế, thuốc thú y dưới dạng thuốc mềm dễ nhai. Theo phương án khác của sáng chế, thuốc thú y dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén dễ nhai. Thuốc theo sáng chế là có thể chấp nhận được đối với động vật và mang lại sự cung cấp dễ dàng thuốc này cho động vật. Bất ngờ, các thuốc này tạo ra tác dụng bảo vệ hiệu quả các động vật chống lại ký sinh trùng trong khoảng thời gian kéo dài, đồng thời còn tạo ra sự khởi đầu tác dụng nhanh. Bất ngờ, các thuốc theo sáng chế có độ sinh khả dụng đặc biệt cao với độ hấp thu nhanh hoạt chất vào dòng máu của động vật. Độ sinh khả dụng đặc biệt cao của thuốc là kết quả của sự kết hợp giữa các thành phần không hoạt tính của thuốc cùng với các đặc tính của hoạt chất.

Theo một phương án của sáng chế, độ sinh khả dụng đặc biệt cao của hoạt chất isoxazolin từ thuốc thú y dùng qua đường miệng cùng với chu kỳ bán hủy thực của hoạt chất trong cơ thể và hiệu lực của nó tạo ra hiệu quả lâu dài chưa từng có chống lại ngoại ký sinh trùng từ thuốc dạng liều dùng qua đường miệng. Hiệu quả

này là đáng ngạc nhiên và bất ngờ.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng sự nhiễm và gây hại của ký sinh trùng ở động vật, bao gồm bước cho động vật này dùng lượng hữu hiệu thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng thuốc theo sáng chế để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng sự nhiễm và/gây hại của ký sinh trùng và để sản xuất thuốc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng sự nhiễm và/gây hại của ký sinh trùng ở động vật.

Thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai. Sáng chế bao gồm ít nhất các dấu hiệu sau:

(a) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon, bao gồm thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai tạo ra hiệu quả ưu việt chống lại các ký sinh trùng chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất isoxazolin cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng;

(b) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất isoxazolin công thức (I), công thức (II), công thức (III) hoặc công thức (IV) tạo ra nồng độ trong huyết tương và độ sinh khả dụng của hoạt chất isoxazolin cao bất ngờ;

(c) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon có tác dụng nhanh và hiệu quả lâu dài ưu việt chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất isoxazolin có công thức (I), công thức (II), công thức (III) hoặc công thức (IV) được nêu trong bản mô tả này cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng;

(d) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon có tác dụng nhanh và hiệu quả lâu dài ưu việt chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một isoxazolin Hợp chất A, Hợp chất B, Hợp chất 1.001-1.025 hoặc Hợp chất 2.001-2.018 được nêu trong bản mô tả này cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng;

(e) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit, một hoặc nhiều arylpyrazol, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng;

(f) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon có tác dụng nhanh và hiệu quả lâu dài ưu việt chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một isoxazolin Hợp chất A,

Hợp chất B, Hợp chất 1.001-1.025 hoặc Hợp chất 2.001-2.018 được nêu trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng;

(g) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon, bao gồm thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai, chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

(h) thuốc thú y dùng qua đường miệng có vị ngon, bao gồm thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai, chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng ;

(i) thuốc dùng qua đường miệng dễ nhai chứa hoạt chất isoxazolin có các công thức (I), (II), (III) hoặc công thức (IV) dùng để điều trị hoặc điều trị dự phòng nhiễm hoặc gây hại của ký sinh trùng ở động vật;

(j) thuốc dùng qua đường miệng dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, dùng để điều trị hoặc điều trị dự phòng nhiễm hoặc gây hại của ký sinh trùng ở động vật;

(k) các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cung cấp lượng hữu hiệu của thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất isoxazolin cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng;

(l) các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cung cấp lượng hữu hiệu của thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất một isoxazolin có công thức (I), công thức (II), công thức (III) hoặc công thức (IV), một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit, một hoặc nhiều arylpyrazol, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, cùng

với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng;

(m) các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật này dùng lượng hữu hiệu của thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất một isoxazolin Hợp chất A, Hợp chất B, Hợp chất 1.001-1.025 hoặc Hợp chất 2.001-2.018 được nêu trong bản mô tả này kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng;

(n) các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cung cấp lượng hữu hiệu của thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất một isoxazolin Hợp chất A, Hợp chất B, Hợp chất 1.001-1.025 hoặc Hợp chất 2.001-2.018, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit, một hoặc nhiều arylpyrazol, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng;

(o) các phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm nội ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cung cấp lượng hữu hiệu của thuốc thú y dùng qua đường miệng, kể cả thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai, chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng;

(p) sử dụng thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất isoxazolin có công thức (I), công thức (II), công thức (III) hoặc công thức (IV), một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit, một hoặc nhiều arylpyrazol, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các ký sinh trùng ở động vật;

(q) sử dụng thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất

một Hợp chất A, Hợp chất B, Hợp chất 1.001 đến 1.025 hoặc Hợp chất 2.001 đến 2.018, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit, một hoặc nhiều arylpyrazol, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật;

(r) sử dụng hoạt chất isoxazolin có các công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) để bào chế thuốc thú y dùng qua đường miệng để nhai điều trị bệnh nhiễm hoặc gây hại của ký sinh trùng ở động vật;

(s) sử dụng thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật; hoặc hỗn hợp của chúng; và

(t) sử dụng ít nhất một chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, để bào chế thuốc thú y dùng qua đường miệng để nhai điều trị bệnh nhiễm hoặc gây hại của ký sinh trùng ở động vật.

Trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ như “bao gồm”, “chứa” và “có” và các thuật ngữ tương tự có thể có nghĩa như được quy định trong luật patent Mỹ và có thể có nghĩa “bao gồm” và các nghĩa tương tự; “hầu như bao gồm” hoặc “hầu như chứa” cũng có nghĩa như được quy định trong luật patent Mỹ và thuật ngữ này là thuật ngữ có kết mở, cho phép có mặt nhiều hơn các dấu hiệu được thể hiện miễn là các đặc điểm cơ bản hoặc mới của các dấu hiệu được thể hiện không bị thay đổi bởi sự có mặt của nhiều hơn các dấu hiệu được thể hiện, nhưng loại trừ các phương án của tình trạng kỹ thuật.

Các định nghĩa

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này sẽ có nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực kỹ thuật này trừ khi có quy định khác. Các gốc hữu cơ được đề cập trong các xác định của các biến có công thức (I) là - như thuật ngữ halogen – các thuật ngữ chung cho từng thành viên nhóm. Trong mỗi trường hợp, tiền tố C_n-C_m chỉ ra số lượng có thể có của nguyên tử cacbon trong nhóm.

Thuật ngữ “động vật” được sử dụng trong bản mô tả này là bao gồm tất cả các động vật có vú, chim và cá và cũng bao gồm tất cả các các động vật có xương sống. Các động vật này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mèo, chó, gia súc, gà tây, bò, hươu nai, dê, ngựa, lạc đà không bướu, lợn, cừu và bò Tây Tạng. Nó cũng bao gồm cá thể động vật trong tất cả các giai đoạn phát triển, bao gồm giai đoạn phôi và bào thai. Theo một số phương án, động vật sẽ là động vật không phải là người.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ nồng độ của hoạt chất trong thuốc đủ để gây ra đáp ứng sinh học mong muốn đối với ký sinh trùng đích sau khi cung cấp thuốc cho động vật, như xác định được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và/hoặc được mô tả trong các ví dụ ở đây. Theo một số phương án, “lượng hữu hiệu” của hoạt chất trong thuốc sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất 70% chống lại ký sinh trùng đích so với ký sinh trùng đối chứng không được điều trị. Theo phương án khác, “lượng hữu hiệu” của hoạt chất sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất 80%, hoặc ít nhất 85% so với ký sinh trùng đối chứng không được điều trị. Thông thường hơn, “lượng hữu hiệu” của hoạt chất sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất 90%, ít nhất 93%, ít nhất 95% hoặc ít nhất 97% chống lại ký sinh trùng đích. Theo một số phương án, kể cả phòng ngừa *Dirofilaria immitis*, thuật ngữ “lượng hữu hiệu” có thể tạo ra hiệu quả cao tới 100%.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “tác dụng toàn thân” hoặc “có hoạt tính toàn thân” sẽ được dùng để chỉ các hoạt chất có tác dụng khi được cung cấp qua đường miệng và có thể được phân bố qua huyết tương và/hoặc các mô của động vật được điều trị và tác dụng đến ký sinh trùng khi truyền qua máu hoặc khi ký sinh trùng tiếp xúc với hoạt chất.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “các thành phần tinh bột” được dùng để chỉ các nguyên liệu thực phẩm chứa chủ yếu là tinh bột và/hoặc các chất giống tinh bột. Ví dụ về các thành phần tinh bột là hạt và bột ngũ cốc hoặc bột mì thu được sau khi nghiền hạt ngũ cốc như ngô, yến mạch, lúa mì, milo, lúa mạch, gạo, và các sản phẩm phụ xay xát khác nhau của các loại hạt ngũ cốc này như bột lúa mì, tấm lúa mì, thức ăn hỗn hợp, cám lúa mì, bột bánh cóc lúa mì đỏ, tấm yến mạch, thức ăn từ ngô nghiền, và các nguyên liệu khác như vậ khác. Cũng được bao gồm để làm các nguồn thành phần tinh bột là nguyên liệu thực phẩm ở dạng củ

như khoai tây, sắn, và các củ tương tự.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ “ngon” được dùng để chỉ thuốc thú y dùng qua đường miệng được chó chấp nhận một cách dễ dàng mà không cần phải ép dù ít hoặc nhiều. Thuốc ngon là thuốc được ít nhất 75% số chó tiêu thụ mà không cần phải dùng tay để cung cấp thuốc này.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng để chỉ hydrocacbon bão hoà mạch thẳng, mạch nhánh, mạch vòng, bậc một, bậc hai hoặc bậc ba, bao gồm các alkyl có 1 đến 20 nguyên tử. Theo một số phương án, các nhóm alkyl sẽ bao gồm các nhóm C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ hoặc C₁-C₄ alkyl. Ví dụ về nhóm C₁-C₁₀ alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-đimetyletyl, pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-đimetylpropyl, 1-etylpropyl, hexyl, 1,1-đimetylpropyl, 1,2-đimetylpropyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1,1-đimetylbutyl, 1,2-đimetylbutyl, 1,3-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 2,3-đimetylbutyl, 3,3-đimetylbutyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, heptyl, octyl, 2-etylhexyl, nonyl và đexyl và các chất đồng phân của chúng. C₁-C₄-alkyl được dùng để chỉ, ví dụ, metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl hoặc 1,1-đimetyletyl.

Các nhóm alkyl vòng hoặc “xycloalkyl”, bao hàm nhóm alkyl chứa các nhóm có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon có một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Theo một số phương án, các nhóm xycloalkyl bao gồm nhóm alkyl vòng có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon hoặc từ 3 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các nhóm xycloalkyl bao gồm adamantyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và các nhóm tương tự.

Các nhóm alkyl được nêu trong bản mô tả này có thể là một hoặc nhiều gốc không được thế hoặc được thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halo, haloalkyl, hydroxyl, cacboxyl, axyl, axyloxy, amino, alkyl- hoặc đialkylamino, amido, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, xyano, azido, thiol, imino, axit sulfonic, sulfat, sulfonyl, sulfanyl, sulfinyl, sulfamonyl, este, phosphonyl, phosphinyl, phosphoryl, phosphin, thioeste, thioete, halogenua axit, anhydrit, oxim, hydrazin, carbamat, axit phosphonic, phosphat, phosphonat, hoặc nhóm chức có thể tồn tại khác bất kỳ không ức chế hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế, không được bảo vệ, hoặc được bảo vệ nếu cần, như đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực, ví dụ, như được nêu trong tài liệu: Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley và Sons, Third Edition, 1999, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các thuật ngữ chứa “alkyl” như “alkylxycloalkyl,” “xycloalkylalkyl,”

“alkylamino,” hoặc “dialkylamino” sẽ được hiểu là bao gồm nhóm alkyl như được xác định trên đây được liên kết với nhóm chức khác, trong đó nhóm này được liên kết với hợp chất qua nhóm cuối được liệt kê, như được hiểu bởi chuyên gia có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng để chỉ cả mạch cacbon mạch thẳng lẫn mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkenyl có thể bao gồm nhóm alkenyl có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác, alkenyl bao gồm C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ hoặc C₂-C₄ nhóm alkenyl. Theo một phương án về alkenyl, số lượng liên kết đôi là từ 1 đến 3, theo phương án khác về alkenyl, số lượng liên kết đôi là một hoặc hai. Các khoảng liên kết đôi cacbon-cacbon và số lượng nguyên tử cacbon bất kỳ cũng được dự định tùy thuộc vào vị trí của gốc alkenyl trên phân tử. Các nhóm “C₂-C₁₀-alkenyl” có thể bao gồm nhiều hơn một liên kết đôi trong mạch. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-etenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl; 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-đimetyl-2-propenyl, 1,2-đimetyl-1-propenyl, 1,2-đimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-đimetyl-2-butenyl, 1,1-đimetyl-3-butenyl, 1,2-đimetyl-1-butenyl, 1,2-đimetyl-2-butenyl, 1,2-đimetyl-3-butenyl, 1,3-đimetyl-1-butenyl, 1,3-đimetyl-2-butenyl, 1,3-đimetyl-3-butenyl, 2,2-đimetyl-3-butenyl, 2,3-đimetyl-1-butenyl, 2,3-đimetyl-2-butenyl, 2,3-đimetyl-3-butenyl, 3,3-đimetyl-1-butenyl, 3,3-đimetyl-2-butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl.

Thuật ngữ “Alkynyl” được dùng để chỉ cả mạch cacbon mạch thẳng lẫn mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Theo một phương án về alkynyl, số lượng liên kết ba là từ 1 đến 3; Theo phương án khác về alkynyl, số lượng liên kết ba là một hoặc hai. Theo một số phương án, các nhóm alkynyl bao gồm các nhóm C₂-C₂₀ alkynyl. Theo các phương án khác, các nhóm alkynyl có thể

bao gồm các nhóm C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ hoặc C₂-C₄ alkynyl. Các khoảng liên kết ba cacbon-cacbon khác và số lượng nguyên tử cacbon cũng được dự định tùy thuộc vào vị trí của gốc alkenyl trên phân tử. Ví dụ, thuật ngữ "C₂-C₁₀-alkynyl" được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không bão hoà có 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba, như etynyl, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, n-nhung-1-yn-1-yl, n-nhung-1-yn-3-yl, n-nhung-1-yn-4-yl, n-nhung-2-yn-1-yl, n-pent-1-yn-1-yl, n-pent-1-yn-3-yl, n-pent-1-yn-4-yl, n-pent-1-yn-5-yl, n-pent-2-yn-1-yl, n-pent-2-yn-4-yl, n-pent-2-yn-5-yl, 3-metylbut-1-yn-3-yl, 3-metylbut-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-1-yl, n-hex-1-yn-3-yl, n-hex-1-yn-4-yl, n-hex-1-yn-5-yl, n-hex-1-yn-6-yl, n-hex-2-yn-1-yl, n-hex-2-yn-4-yl, n-hex-2-yn-5-yl, n-hex-2-yn-6-yl, n-hex-3-yn-1-yl, n-hex-3-yn-2-yl, 3-metylpent-1-yn-1-yl, 3-metylpent-1-yn-3-yl, 3-metylpent-1-yn-4-yl, 3-metylpent-1-yn-5-yl, 4-metylpent-1-yn-1-yl, 4-metylpent-2-yn-4-yl hoặc 4-metylpent-2-yn-5-yl và các nhóm tương tự.

Khi được xác định trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Ví dụ về C₁-C₄-haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clometyl, brommetyl, điclometyl, triclometyl, flometyl, điflometyl, triflometyl, cloflometyl, đicloflometyl, clodiflometyl, 1-cloetyl, 1-brometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 2,2-đifloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-clo-2-floetyl, 2-clo-2,2-đifloetyl, 2,2-điclo-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, pentaflloetyl và các nhóm tương tự.

Khi được xác định trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloalkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkenyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Khi được xác định trong bản mô tả này, thuật ngữ "haloalkynyl" được dùng để chỉ nhóm alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

"Alkoxy" được dùng để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ "alkenyl-oxy," "alkynyl-oxy," "haloalkoxy," "haloalkenyl-oxy," "haloalkynyl-oxy," "xycloalkoxy," "xycloalkenyl-oxy," "haloxycloalkoxy," và "haloxycloalkenyl-oxy" được dùng để chỉ lần lượt các nhóm alkenyl-O-, alkynyl-O-, haloalkyl-O-, haloalkenyl-O-, haloalkynyl-O-, xycloalkyl-O-, xycloalkenyl-O-, haloxycloalkyl-O-, và haloxycloalkenyl-O-, trong đó alkenyl, alkynyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, haloxycloalkyl, và haloxycloalkenyl là như được xác định trên đây. Ví dụ về C₁-C₆-alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-butoxy, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-pentoxy, 1-metylbutoxy, 2-metylbutoxy, 3-metylbutoxy, 1,1-đimetylpropoxy,

1,2-đimetylpropoxy, 2,2-đimetyl-propoxy, 1-etylpropoxy, n-hexoxy, 1-metylpropoxy, 2-metylpropoxy, 3-metylpropoxy, 4-metylpropoxy, 1,1-đimetylbutoxy, 1,2-đimetylbutoxy, 1,3-đimetylbutoxy, 2,2-đimetylbutoxy, 2,3-đimetylbutoxy, 3,3-đimetylbutoxy, 1-etylbutoxy, 2-etylbutoxy, 1,1,2-trimetylpropoxy, 1,2,2-trimetylpropoxy, 1-etyl-1-metylpropoxy, 1-etyl-2-metylpropoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkylthio” được dùng để chỉ alkyl-S-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ “haloalkylthio,” “xycloalkylthio,” và các thuật ngữ tương tự, được dùng để chỉ haloalkyl-S- và xycloalkyl-S- trong đó haloalkyl và xycloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “alkylsulfinyl” được dùng để chỉ alkyl-S(O)-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, thuật ngữ “haloalkylsulfinyl” được dùng để chỉ haloalkyl-S(O)- trong đó haloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl” được dùng để chỉ alkyl-S(O)₂-, trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, thuật ngữ “haloalkylsulfonyl” được dùng để chỉ haloalkyl-S(O)₂- trong đó haloalkyl là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ alkylamino và đialkylamino được dùng để chỉ alkyl-NH- và (alkyl)₂N- trong đó alkyl là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ “haloalkylamino” được dùng để chỉ haloalkyl-NH- trong đó haloalkyl là như được xác định trên đây.

Các thuật ngữ “alkylcarbonyl,” “alkoxycarbonyl,” “alkylaminocarbonyl,” và “đialkylaminocarbonyl” được dùng để chỉ alkyl-C(O)-, alkoxy-C(O)-, alkylamino-C(O)- và đialkylamino-C(O)- trong đó alkyl, alkoxy, alkylamino và đialkylamino là như được xác định trên đây. Tương tự, các thuật ngữ “haloalkylcarbonyl,” “haloalkoxycarbonyl,” “haloalkylaminocarbonyl,” và “đihaloalkylaminocarbonyl” được dùng để chỉ các nhóm haloalkyl-C(O)-, haloalkoxy-C(O)-, haloalkylamino-C(O)- và đihaloalkylamino-C(O)- trong đó haloalkyl, haloalkoxy, haloalkylamino và đihaloalkylamino là như được xác định trên đây.

“Aryl” dùng để chỉ nhóm cacbon vòng thơm hoá trị một có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ. Theo một số phương án, các nhóm aryl bao gồm nhóm C₆-C₁₀ aryl. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, biphenyl, naphtyl, tetrahyđronaphtyl, phenylxyclopropyl và indanyl. Các nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc được chọn từ halogen, xyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, haloxycloalkyl, haloxycloalkenyl, alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, haloalkoxy,

haloalkenyloxy, haloalkynyloxy, xycloalkoxy, xycloalkenyloxy, haloxycloalkoxy, haloxycloalkenyloxy, alkylthio, haloalkylthio, xycloalkylthio, haloxycloalkylthio, alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkynyl-sulfinyl, haloalkylsulfinyl, haloalkenylsulfinyl, haloalkynylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkynylsulfonyl, haloalkyl-sulfonyl, haloalkenylsulfonyl, haloalkynylsulfonyl, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, di(alkyl)amino, di(alkenyl)-amino, di(alkynyl)amino, hoặc trialkylsilyl.

Thuật ngữ “aralkyl” được dùng để chỉ nhóm aryl được liên kết với hợp chất gốc qua cầu nối gốc dialkylen, $(-CH_2-)_n$, trong đó n bằng 1-12 và trong đó “aryl” là như được xác định trên đây.

“Heteroaryl” dùng để chỉ nhóm thơm hoá trị một có từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại oxy, nitơ, và lưu huỳnh trong vòng, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa. Các nhóm heteroaryl như vậy có thể có một vòng (ví dụ, pyridyl hoặc furyl) hoặc nhiều vòng được ngưng tụ với điều kiện điểm gắn là qua nguyên tử vòng heteroaryl. Heteroaryl được ưu tiên bao gồm bao gồm pyridyl, piridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, pyrrolyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, furanyl, thiophenyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl benzofuranyl, và benzothiophenyl. Vòng heteroaryl có thể là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc như được mô tả đối với aryl nêu trên.

“Heterocyclyl,” “dị vòng” hoặc “dị vòng” dùng để chỉ nhóm vòng bão hoà hoàn toàn hoặc không bão hoà, ví dụ, một vòng có từ 3 đến 7 cạnh hoặc một vòng có từ 4 đến 7 cạnh; hai vòng có từ 7 đến 11 cạnh, hoặc hệ nhân ba vòng có từ 10 đến 15 cạnh, có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ trong vòng, tốt hơn là từ 1 đến 4 hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thế bậc bốn. Nhóm dị vòng có thể được gắn vào ở nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon của vòng hoặc hệ vòng và có thể là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều gốc như được mô tả đối với các nhóm aryl nêu trên.

Các nhóm dị vòng một vòng được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, isothiazolidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-

oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxit, thiamorpholinyl sulfon, 1,3-dioxolane và tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl, triazinyl, và các nhóm tương tự.

Các nhóm dị vòng hai vòng được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, quinuclidinyl, quinolinyl, tetra-hydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl, xinolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (như furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl]hoặc furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (như 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl và các nhóm tương tự.

Các nhóm dị vòng ba vòng được lấy làm ví dụ bao gồm carbazolyl, benzidolyl, phenanthrolinyl, acridinyl, phenanthridinyl, xantenyl, và các nhóm tương tự.

Halogen nghĩa là nguyên tử flo, clo, brom và iot. Tên gọi “halo” (ví dụ, như được minh họa trong thuật ngữ haloalkyl) dùng để chỉ tất cả các mức độ thay thế từ thay thế đơn đến thay thế perhalo (ví dụ, như được minh họa với metyl là clometyl (-CH₂Cl), diclometyl (-CHCl₂), triclometyl (-CCl₃)).

Chất đồng phân lập thể và các dạng đa hình

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng chuyên gia có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật này các hợp chất nhất định trong thuốc thú y theo sáng chế có thể tồn tại và được tách dưới dạng quay quang và dạng triệt quang. Hợp chất có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, bao gồm ở nguyên tử lưu huỳnh, có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc các chất đồng phân không đối quang hoặc dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rằng các hợp chất chứa nhóm chức sulfoxit có thể là quay quang và có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc hỗn hợp triệt quang. Ngoài ra, hợp chất trong thuốc thú y theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng, dẫn đến số lượng chất đồng phân quay quang theo lý thuyết. Khi hợp chất trong thuốc thú y theo sáng chế bao gồm n tâm không đối xứng, hợp chất có thể chứa lên đến chất đồng phân dị cấu quang học 2ⁿ. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang đặc hiệu, mỗi hợp chất cũng như hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang khác nhau của hợp chất theo sáng chế có đặc tính hữu ích như được mô tả trong bản mô tả

này. Dạng quay quang có thể được điều chế bằng cách, ví dụ, phân giải dạng triệt quang bằng kỹ thuật kết tinh chọn lọc, bằng cách tổng hợp từ tiền chất quay quang, bằng cách tổng hợp không đối xứng, bằng cách tách sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng hoặc bằng cách phân giải bằng enzym.

Các hợp chất trong thuốc thú y theo sáng chế cũng có thể có mặt ở các dạng rắn khác nhau như các dạng kết tinh khác nhau hoặc dưới dạng chất rắn vô định hình. Sáng chế bao gồm các dạng kết tinh khác nhau cũng như các dạng vô định hình của hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, các hợp chất trong thuốc theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng hydrat hoặc các solvat, trong đó lượng theo hệ số tỷ lượng nhất định của nước hoặc dung môi đi liền với phân tử ở dạng kết tinh. Thuốc theo sáng chế có thể chứa hoạt chất ở dạng hydrat và solvat.

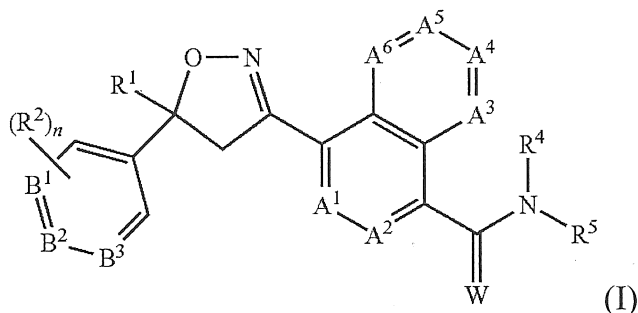
Muối

Cũng dự định trong phạm vi theo sáng chế là các muối của axit hoặc bazơ, khi thích hợp, của hợp chất theo sáng chế provided for trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "axit" dự tính bao gồm tất cả các axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng. Các axit vô cơ bao gồm các axit vô cơ như các axit hydrohalic như axit bromhydric và axit clohydric, axit sulfonic, axit phosphoric và axit nitric. Các axit hữu cơ bao gồm tất cả các axit carboxylic, axit đicarboxylic, axit tricarboxylic, axit béo và axit sulfonic được dụng béo, vòng béo và thơm. Theo một phương án của các axit, các axit là axit carboxylic béo có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hoà hoặc không bão hoà, tùy ý được thế bằng halogen hoặc bằng nhóm hydroxyl, hoặc axit carboxylic thơm có từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các axit như vậy là axit cacbonic, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit isopropionic, axit valeric, axit α -hydroxy như axit glycolic và axit lactic, axit cloaxetic, axit benzoic, và axit salixylic. Ví dụ về axit đi carboxylic bao gồm axit oxalic, axit malic, axit succinic, axit tartaric, axit fumaric, và axit maleic. Ví dụ về axit tricarboxylic là axit xitric. Axit béo bao gồm tất cả các axit carboxylic có từ 4 đến 24 nguyên tử cacbon được dụng bão hoà hoặc không bão hoà béo hoặc thơm. Ví dụ bao gồm axit butyric, axit isobutyric, axit sec-butyric, axit lauric, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, và axit phenylsteric. Các axit khác bao gồm axit gluconic, axit glycoheptonic và axit lactobionic. Các axit sulfonic bao gồm các axit alkyl hoặc haloalkylsulfonic và các axit arylsulfonic bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở axit metan sulfonic, axit etan sulfonic, axit benzensulfonic và axit naphtalensulfonic, không kể các axit khác.

Thuật ngữ “bazơ” dự tính tất cả các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ được dụng, bao gồm hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. Các muối được tạo thành với các bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối của lithi, natri, kali, magie hoặc canxi. Các muối được tạo thành với bazơ hữu cơ bao gồm các hydrocarbon thông thường và các muối amin dị vòng, bao gồm, ví dụ, các muối amoni (NH_4^+), các muối alkyl- và đialkylamoni, và các muối của amin vòng như các muối morpholin và piperidin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dẽ nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất isoxazolin có công thức (I) dưới đây kết hợp với chất mang được dụng hoặc dùng được trong thú y:



trong đó

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 độc lập là CR^3 hoặc N, với điều kiện tối đa 3 trong số A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là N;

B^1, B^2 và B^3 độc lập là CR^2 hoặc N;

W là O hoặc S;

R^1 là alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

mỗi R^2 độc lập là H, halogen, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, đialkylamino, alkoxycarbonyl, —CN hoặc — NO_2 ;

mỗi R^3 độc lập là H, halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, đialkylamino, —CN hoặc — NO_2 ;

R^4 là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl hoặc alkoxycarbonyl;

R^5 là H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ hoặc Q^1 ; hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^7 ; hoặc

R^4 và R^5 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, $-CN$, $-NO_2$ và alkoxy;

mỗi R^6 độc lập là halogen, alkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, $-CN$ hoặc $-NO_2$;

mỗi R^7 độc lập là halogen; alkyl, xycloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylamino, đialkylamino, xycloalkylamino, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkylaminocarbonyl, đialkylaminocarbonyl, haloalkylcarbonyl, haloalkoxycarbonyl, haloalkylaminocarbonyl, đihaloalkylaminocarbonyl, hydroxy, $-NH_2$, $-CN$ hoặc $-NO_2$; hoặc Q^2 ;

mỗi R^8 độc lập là halogen, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, đialkylamino, alkoxycarbonyl, $-CN$ hoặc $-NO_2$;

mỗi R^9 độc lập là halogen, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, haloalkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, alkylsulfinyl, haloalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, haloalkylsulfonyl, alkylamino, đialkylamino, $-CN$, $-NO_2$, phenyl hoặc pyridinyl;

R^{10} là H; hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^{11} là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl, xycloalkylalkyl, alkylcarbonyl hoặc alkoxycarbonyl;

R^{12} là H; Q^3 ; hoặc alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^7 ; hoặc

R^{11} và R^{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, $-CN$, $-NO_2$ và alkoxy;

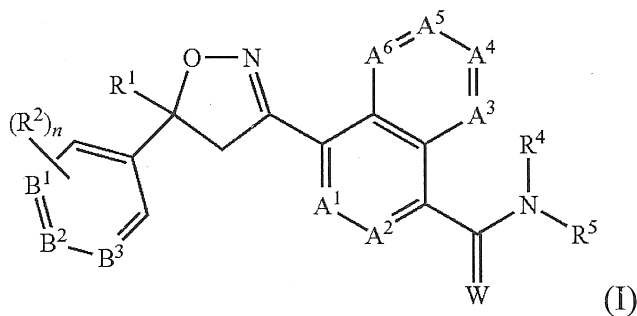
Q^1 là vòng phenyl, nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc hệ nhân hai vòng ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ tối đa 1 O, tối đa 1 S và tối đa 3 N, mỗi vòng hoặc hệ vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^8 ;

mỗi Q^2 độc lập là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ;

Q^3 là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dể nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một isoxazolin có công thức (I) kết hợp với chất mang được dụng hoặc dùng được trong thú y:



trong đó:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 độc lập là CR^3 hoặc N, với điều kiện tối đa 3 trong số A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là N;

B^1, B^2 và B^3 độc lập là CR^2 hoặc N;

W là O hoặc S;

R^1 là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

mỗi R^2 độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 dialkylamino, C_2 - C_4 alkoxy-carbonyl, —CN hoặc —NO₂;

mỗi R^3 độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 dialkylamino, —CN hoặc —NO₂;

R^4 là H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl, C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, C_2 - C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2 - C_7 alkoxy-carbonyl;

R^5 là H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² hoặc Q¹; hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, mỗi

nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ R^7 ; hoặc

R^4 và R^5 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_2 alkyl, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ và C_1 - C_2 -alkoxy;

mỗi R^6 độc lập là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{NO}_2$;

mỗi R^7 độc lập là halogen; C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_8 đialkylamino, C_3 - C_6 xycloalkylamino, C_2 - C_7 alkylcarbonyl, C_2 - C_7 alkoxy carbonyl, C_2 - C_7 alkylaminocarbonyl, C_3 - C_9 đialkylaminocarbonyl, C_2 - C_7 haloalkylcarbonyl, C_2 - C_7 haloalkoxy carbonyl, C_2 - C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3 - C_9 đihaloalkylaminocarbonyl, hydroxy, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{NO}_2$; hoặc Q^2 ;

mỗi R^8 độc lập là halogen, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 đialkylamino, C_2 - C_4 alkoxy carbonyl, $-\text{CN}$ hoặc $-\text{NO}_2$;

mỗi R^9 độc lập là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 đialkylamino, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, phenyl hoặc pyridinyl;

R^{10} là H; hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^{11} là H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl, C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, C_2 - C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2 - C_7 alkoxy carbonyl;

R^{12} là H; Q^3 ; hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ R^7 ; hoặc

R^{11} và R^{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_2 alkyl, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ và C_1 - C_2 alkoxy;

Q^1 là vòng phenyl, nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc hệ nhân hai vòng ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ tối đa 1 O, tối đa 1 S và tối đa 3 N, mỗi vòng hoặc hệ vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^8 ;

mỗi Q^2 độc lập là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ;

Q^3 là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án có công thức (I), W là O. Theo phương án khác, W là S.

Theo phương án khác có công thức (I), mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CR^3 .

Theo phương án khác có công thức (I), mỗi B^1, B^2 và B^3 là CR^2 .

Theo phương án tiếp theo khác có công thức (I), W là O và A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và mỗi A^6 là CR^3 .

Theo phương án khác có công thức (I), W là O; mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CR^3 ; và B^1, B^2 và mỗi B^3 là CR^2 .

Theo phương án khác có công thức (I), mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CH.

Theo phương án khác có công thức (I), mỗi B^1, B^2 và B^3 là CR^2 ; và R^2 là H, halogen, C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 haloalkyl.

Theo phương án tiếp theo khác có công thức (I), R^1 là C_1-C_3 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^2 độc lập là H, halogen, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy hoặc $-CN$; và

mỗi R^3 độc lập là H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_3-C_6 haloxycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, $-CN$ hoặc $-NO_2$.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dể nhai chứa isoxazolin có công thức (I) trong đó:

W là O hoặc S; R^4 là H hoặc C_1-C_6 alkyl; R^5 là $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; mỗi $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ là CH;

R^1 là C_1-C_6 alkyl, mỗi góc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

R^6 là halogen hoặc C_1-C_6 alkyl; và

B^1 , B^2 , và B^3 độc lập là CH, C-halogen, C-C₁-C₆ alkyl, C-C₁-C₆ haloalkyl, hoặc C-C₁-C₆ alkoxy.

Theo phương án khác có công thức (I), B^1 , B^2 và B^3 độc lập là CR²;

W là O;

R^4 là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl hoặc C₂-C₇ alkoxy carbonyl; và

R^5 là H, NR¹¹R¹² hoặc Q¹; hoặc C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₃-C₄ xycloalkyl, C₄-C₇ alkylxycloalkyl hoặc C₄-C₇ xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷.

Theo phương án tiếp theo khác có công thức (I), R¹ là C₁-C₃ alkyl tùy ý được thế bằng halogen;

mỗi R² độc lập là H, CF₃, OCF₃, halogen hoặc -CN;

mỗi R³ độc lập là H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc -CN; và

mỗi R⁷ độc lập là halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, C₁-C₄ alkylsulfinyl, C₁-C₄ alkylsulfonyl, C₂-C₄ alkylcarbonyl, C₂-C₄ alkoxy carbonyl, C₂-C₅ alkylaminocarbonyl, C₂-C₅ haloalkylcarbonyl, C₂-C₅ haloalkoxy carbonyl, C₂-C₅ haloalkylaminocarbonyl, -NH₂, -CN hoặc NO₂; hoặc Q₂.

Theo phương án tuieeps theo khác có công thức (I), R⁴ là H;

R⁵ là C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷;

mỗi R⁷ độc lập là halogen hoặc Q²; và

mỗi Q² độc lập là phenyl, pyridinyl hoặc thiazolyl.

Theo phương án tiếp theo khác có công thức (I), R¹ là CF₃;

mỗi A¹, A², A³, A⁴, A⁵ và A⁶ là CR³;

B² là CR²; và

mỗi R³ độc lập là H, C₁-C₄ alkyl hoặc -CN.

Theo phương án khác, B² là CH;

mỗi B¹ và B³ là CR², trong đó mỗi R² độc lập là halogen hoặc C₁-C₃ haloalkyl;

mỗi A¹, A², A³, A⁴, A⁵ và A⁶ là CR³;

R³ là H; và

n là 2.

Theo phương án tiếp theo khác có công thức (I), R¹ là CF₃;

mỗi A¹, A², A³, A⁴, A⁵ và A⁶ là CR³;

B² là CH;

mỗi B¹ và B³ là CR²;

mỗi R³ độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl;

mỗi R^2 độc lập là halogen hoặc C_1-C_3 haloalkyl;

R^4 là H;

R^5 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ; và

R^7 là C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 alkoxy carbonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylcarbonyl, C_2-C_7 haloalkoxy carbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dihaloalkylaminocarbonyl.

Theo phương án tiếp theo khác có công thức (I), R^1 là CF_3 ;

mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CH;

B^2 là CH;

mỗi B^1 và B^3 là CR^2 ;

mỗi R^2 độc lập là halogen hoặc C_1-C_3 haloalkyl;

R^4 là H;

R^5 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ; và

R^7 là C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 dialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl hoặc C_3-C_9 dihaloalkylaminocarbonyl.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dẽ nhai chứa hoạt chất isoxazolin có công thức (I), trong đó:

R^1 là CF_3 ;

W là O;

mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CH;

B^2 là CH;

B^1 là Cl;

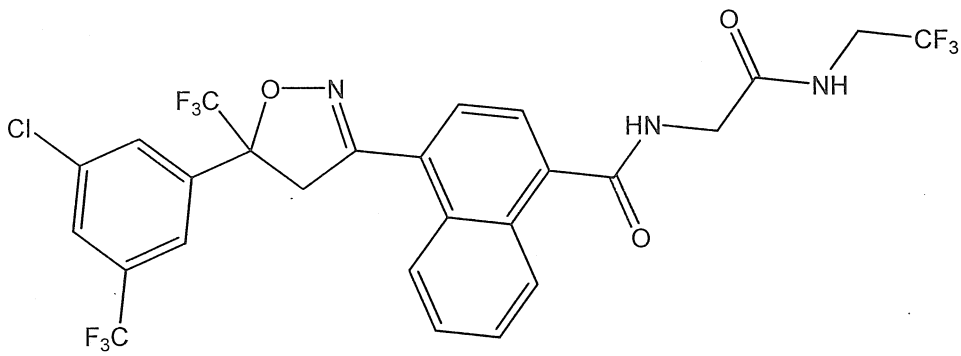
B^2 là CF_3 ;

R^4 là H;

R^5 là $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; và

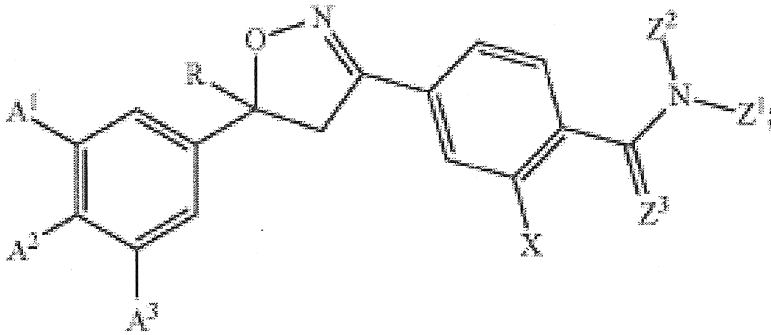
n là 2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dẽ nhai chứa lượng hữu hiệu của hợp chất isoxazolin 1-4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphthalencarboxamit (Hợp chất A). Hợp chất này có cấu trúc sau:



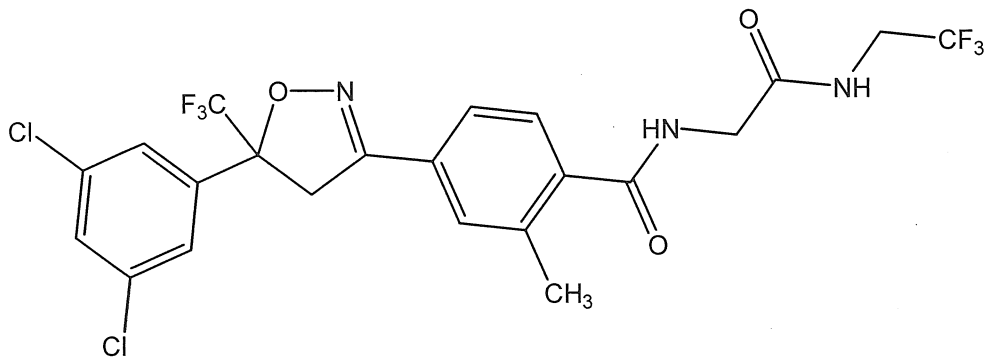
Hợp chất A

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dể nhai chứa lượng hữu hiệu của hoạt chất isoxazolin được mô tả trong WO 2009/02451A2 và US 2011/0059988, toàn book nội dung của cả hai tài liệu này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Các hợp chất có công thức tổng quát (II) được thể hiện dưới đây là được mô tả trong US 2011/0059988 và WO 2009/02451 A2.



Công thức (II)

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dể nhai chứa lượng hữu hiệu của hợp chất 11-1 được mô tả trong US 2011/0059988, trong bản mô tả này được gọi là Hợp chất B và có cấu trúc:



Hợp chất B

kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng được nêu trong bản mô tả này.

Theo phương án tiếp theo khác của sáng chế, thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có các công thức (III) hoặc (IV) được thể hiện dưới đây, được mô tả trong WO 2011/075591 và US 2011/0152312, toàn bộ nội dung của cả hai tài liệu này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một phương án, isoxazolin có cấu trúc có công thức (III) hoặc (IV), trong đó:

B_1, B_2, B_3, B_4 và B_5 độc lập là N hoặc C- R_9 ;

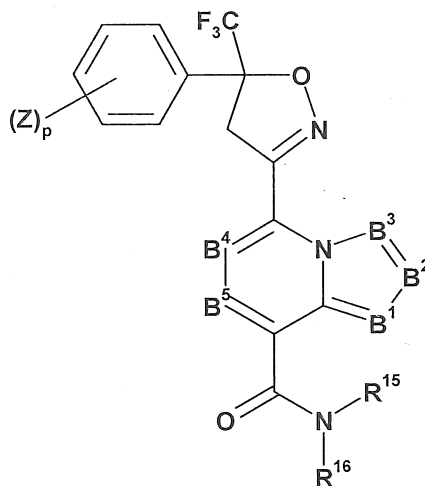
mỗi Z độc lập là halogen, hydroxy, amino, alkyl- hoặc đi(alkyl)amino, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN hoặc $-NO_2$;

R_{15} và R_{16} độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl hoặc haloalkynyl;

R_9 là hydro, halogen, -CN, hoặc alkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl, mỗi gốc này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen, hydroxy, amino, alkyl- hoặc đi(alkyl)amino, alkyl, xycloalkyl, haloalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, haloalkylthio, $R_7S(O)-$, $R_7S(O)_2-$, $R_7C(O)-$, $R_7R_8NC(O)-$, $R_7OC(O)-$, $R_7C(O)O-$, $R_7C(O)NR_8-$, -CN hoặc $-NO_2$;

R_7 và R_8 độc lập là hydro, alkyl, haloalkyl, thioalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, haloalkenyl, alkynyl hoặc haloalkynyl; và p là 1, 2 hoặc 3.

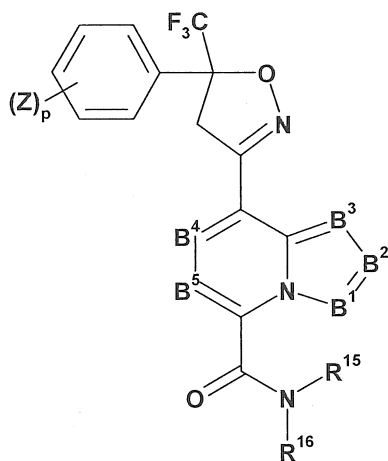
Theo phương án khác sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất 1.001 đến 1.025 hoặc 2.001 đến 2.018 được mô tả trong WO 2011/075591 và US 2011/0152312 được thể hiện trong các bảng 1 và 2 dưới đây, kết hợp với chất mang được dụng được nêu trong bản mô tả này:



Công thức (III)

Bảng 1: Các hợp chất 1.001 đến 1.025

Hợp chất Số	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (phút)	Phương pháp LCMS
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	582	2,21	1
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃	525	2,32	1
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	597	2.06	1
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	583	2.07	1
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	664	2,14	1
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	2,18	1
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	585	2,31	1
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	648	2,18	1
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	584	2,24	1
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	581	2,20	1
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	516	2,26	1
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	609	2,12	1
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃	552	2,17	1
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	544	2,18	1
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			



Công thức (IV)

Bảng 2: Các Hợp chất 2.001 đến 2.018

Hợp chất Số	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (phút)	Phương pháp LCMS
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	1,85	1
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

Theo phương án khác, thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất of the isoxazolins đã bộc lộ in US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US

2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828 và US 7,662,972, all of which are được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của.

Độ sinh khả dụng của hoạt chất

Bất ngờ, đã phát hiện ra rằng thuốc theo sáng chế tạo ra độ sinh khả dụng đặc biệt cao đối với hoạt chất có tác dụng toàn thân trong máu của động vật được cung cấp thuốc này sau vài giờ sau khi cung cấp. Hơn thế nữa, theo một số phương án, thuốc theo sáng chế cho hiệu quả cực kỳ lâu dài chống lại ngoại ký sinh trùng và/hoặc nội ký sinh trùng không ngờ và ngạc nhiên vì thuốc dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng tức thì.

Theo một phương án, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế tạo ra độ sinh khả dụng đặc biệt cao đối với hoạt chất isoxazolin có tác dụng toàn thân. Độ sinh khả dụng cao bất ngờ của hoạt chất isoxazolin có được từ thuốc theo sáng chế là yếu tố then chốt để đạt được sự khởi đầu tác dụng nhanh và hiệu quả rất lâu dài chống lại ngoại ký sinh trùng quan sát được.

Để thuốc theo sáng chế có hiệu quả chống lại ngoại ký sinh trùng như ve bét và bọ chét trong khoảng thời gian kéo dài, hoạt chất isoxazolin phải có mặt ở nồng độ có hiệu quả tối thiểu trong huyết tương và/hoặc các mô của động vật trong thời gian mong muốn. Thời gian mà hoạt chất duy trì trong tuần hoàn toàn thân (được đo bằng chu kỳ bán hủy hoặc $T_{1/2}$, là khoảng thời gian cần thiết để lượng hoạt chất bị phân hủy giảm còn một nửa) được dựa trên cấu trúc nội tại của hợp chất và đặc tính *in vivo* của nó. Tuy nhiên, lượng hoạt chất được hấp thụ trong tuần hoàn toàn thân từ thuốc dạng liều dùng qua đường miệng có thể bị ảnh hưởng đáng kể bởi các tá dược không có hoạt tính trong thuốc. Như vậy, sự kết hợp đặc hiệu của các tá dược không có hoạt tính trong thuốc có thể có ảnh hưởng lớn đến độ sinh khả dụng của một hoạt chất nhất định.

Để hoạt chất dễ dàng sinh khả dụng và được hấp thụ từ lòng mạch dạ dày-ruột vào dòng máu của động vật, trước tiên hoạt chất phải được giải phóng một cách hiệu quả ra khỏi chế phẩm rắn sau khi ăn vào bụng. Sau đó, trong trường hợp hoạt chất có độ tan trong nước thấp, hoạt chất phải được duy trì trong dung dịch ở vị trí thích hợp trong lòng mạch dạ dày-ruột để được hấp thụ qua biểu mô ruột và

vào dòng máu. Cả hai yếu tố này có thể bị ảnh hưởng đáng kể bởi sự kết hợp của các tá dược không có hoạt tính trong thuốc dạng liều dùng qua đường miệng.

Đã biết rằng một trong những nhược điểm của thuốc dạng liều dùng qua đường miệng là ở chỗ lượng thuốc có thể được hấp thu qua đường tiêu hóa vào tuần hoàn toàn thân bị giới hạn. Thực tế, điều đã được nêu rõ trong tài liệu rằng độ sinh khả dụng thấp là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến sự thất bại của các ứng viên thuốc mới trong phát triển tiền lâm sàng và lâm sàng, nhất là đối với các hợp chất có độ tan trong nước thấp. Các hợp chất có độ sinh khả dụng kém thường có khả năng tiếp xúc huyết tương thấp và sự thay đổi cao giữa các đối tượng, làm giới hạn khả năng sử dụng chúng trong điều trị (xem V. Hayden et al. *The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006, 2(4):591-608). Độ sinh khả dụng kém làm hạn chế việc lựa chọn thuốc dùng qua đường miệng, và trong các trường hợp khác, dung sai đáng kể phải được tính đến đối với khả năng hấp thụ thấp của hoạt chất. Điều này được phản ánh qua độ sinh khả dụng qua đường miệng có thể chấp nhận được ở mức tối thiểu được thiết lập ở mức tối thiểu chỉ 30% đối với chương trình phát triển thuốc dạng liều dùng qua đường miệng thông thường (V. Hayden et al., *Ibid.*). Hơn thế, một số thuốc dùng cho người đã biết có độ sinh khả dụng $\leq 20\%$ (xem Fasinu et al., *Biopharm. Drug Dispos.* 2011, 32, 1185-209).

Theo một phương án, thuốc theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin có profin hòa tan có thể dự đoán được và đặc biệt nhất quán *in vitro* trong một khoảng kích thước dạng bào chế, giải phóng hoạt chất isoxazolin với phần trăm cao. Theo một phương án, thuốc theo sáng chế giải phóng ít nhất khoảng 70% (khối lượng/khối lượng) hoạt chất isoxazolin sẵn có trong 60 phút, như xác định được bằng thử nghiệm hòa tan chuẩn. Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế giải phóng ít nhất khoảng 80% (khối lượng/khối lượng) hoạt chất isoxazolin sẵn có trong khoảng 60 phút. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc theo sáng chế giải phóng ít nhất khoảng 85% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 90% (khối lượng/khối lượng) hoạt chất isoxazolin sẵn có trong khoảng 60 phút. Profin hòa tan có thể dự đoán được và nhất quán được thể hiện bởi thuốc theo sáng chế là điều ít thấy đối với các thuốc dạng nhai và là biểu hiện của độ sinh khả dụng mỹ mãn *in vivo*.

Các Fig.1 và 2 đã cho thấy profin hòa tan của thuốc mềm dễ nhai loại 2 gam theo sáng chế được lưu giữ lần lượt ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối (RH) 60% và 40° C và 75% RH được lấy ở thời điểm 1, 2, 3, 6 và 12 tháng. Các Fig. 3 và 4 đã cho thấy profin hòa tan của thuốc mềm dễ nhai loại 4 gam theo sáng chế được lưu

giữ lẫn lượt ở nhiệt độ 25° C và độ ẩm tương đối (RH) 60% và 40° C và 75% RH, , được lấy ở thời điểm 0, 2 và 6 tháng. Như được thể hiện trên các hình vẽ, cả thuốc mềm dễ nhai loại 2 gam lẫn 4 gam đều thể hiện profin hòa tan có thể tái lập, thậm chí sau khi cất giữ ở các điều kiện độ ổn định được gia tốc. Điều này chứng tỏ profin giải phóng có thể dự đoán được và nhất quán của thuốc theo sáng chế, là một yếu tố quan trọng trong việc có được độ sinh khả dụng đáng ngạc nhiên và bất ngờ quan sát được.

Phù hợp với profin hòa tan có thể dự đoán được và có hiệu quả được thể hiện in vitro, các con vật được điều trị bằng thuốc theo sáng chế hấp thụ hoạt chất isoxazolin với tỷ lệ rất cao sau khi cung cấp in vivo. Do vậy, theo một phương án, thuốc theo sáng chế tạo ra nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương sau chỉ khoảng 3 giờ sau khi cung cấp. Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế tạo ra nồng độ thuốc tối đa sau khoảng 3,5 giờ hoặc sau khoảng 4 giờ sau khi cung cấp. Theo các phương án tiếp theo khác, thuốc theo sáng chế tạo ra nồng độ tối đa của isoxazolin trong huyết tương sau khoảng 4,5 hoặc khoảng 5 giờ sau khi cung cấp.

Thuốc theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin có độ sinh khả dụng cao bất ngờ của hoạt chất isoxazolin in vivo. Do vậy, theo một phương án, thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế tạo ra độ sinh khả dụng của hoạt chất isoxazolin ít nhất khoảng 70% so với dùng qua đường tĩnh mạch. Theo các phương án khác của sáng chế, thuốc mềm dễ nhai tạo ra ít nhất khoảng 85% hoặc ít nhất khoảng 95% độ sinh khả dụng của hoạt chất isoxazolin sau khi cung cấp. Theo một số phương án, độ sinh khả dụng của hoạt chất isoxazolin từ các thuốc dạng nhai theo sáng chế thậm chí còn lên đến khoảng 100% so với cung cấp hoạt chất qua đường tĩnh mạch.

Các mức này của độ sinh khả dụng của hoạt chất isoxazolin có độ tan trong nước thấp từ thuốc thú y mềm dễ nhai là cao bất ngờ và ngoài mong đợi. Mặc dù độ sinh khả dụng cực kỳ cao của các thuốc dạng nhai là một phần do các đặc tính lý hóa của hoạt chất isoxazolin, các mức cao được quan sát từ thuốc dạng nhai theo sáng chế được tạo ra có thể bởi sự có mặt và sự kết hợp của các tá dược không có hoạt tính, đảm bảo sự hòa tan hoàn toàn và có thể dự đoán được của thuốc và duy trì hoạt chất trong dung dịch ở đường tiêu hóa của động vật. Tác dụng đáng kể của các tá dược không có hoạt tính trong thuốc theo sáng chế đến độ sinh khả dụng của hoạt chất isoxazolin là được chứng minh trên Fig.5. Hình vẽ này so sánh nồng độ trong huyết tương của hoạt chất isoxazolin (Hợp chất A) được cung cấp từ thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế được thiết kế để phân phối 20 mg/kg và 40 mg/kg thể trọng với việc cung cấp polyetylen glycol/ dung dịch rượu chứa hoạt chất ở liều

lượng 25 mg/kg thể trọng. Hình vẽ này cho thấy rằng thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế tạo ra các mức trong huyết tương cao hơn đáng kể ngay cả khi được cho dùng ở các mức thấp hơn so với dung dịch chứa hoạt chất (ché phẩm dễ nhai 20 mg/kg so với dung dịch 25 mg/kg). Đây là điều đặc biệt bất ngờ do các thuốc dạng nhai dưới dạng rắn phải phân rã và giải phóng một cách hoàn toàn và hòa tan hoạt chất để hấp thu có hiệu quả trong khi tiêu hóa. Người ta sẽ kỳ vọng rằng dung dịch tạo ra độ sinh khả dụng cao hơn vì hoạt chất được hòa tan một cách hoàn toàn khi được cung cấp. Độ sinh khả dụng cao hơn đáng kể đạt được từ thuốc dạng nhai theo sáng chế là rõ ràng là do các tá dược không có hoạt tính trong thuốc chứ không phải là do độ thấm tự nhiên của hoạt chất khi sử dụng cùng một hoạt chất.

Độ sinh khả dụng cao bất ngờ của hoạt chất isoxazolin trong thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế góp phần đáng kể vào sự khởi đầu tác dụng nhanh và hiệu quả cực kỳ lâu dài chống lại bọ chét và ve bét. Do vậy, theo một số phương án, khả năng của thuốc để đạt được một cách an toàn và dự đoán được nồng độ mong muốn của hoạt chất isoxazolin trong dòng máu mà không cần phải cho động vật dùng hợp chất với các mức rất cao kết hợp với thời gian lưu trú của hoạt chất trong dòng máu dẫn đến việc phòng trừ ngoại ký sinh trùng tốt hơn, bao gồm khoảng 90 ngày hoặc lâu hơn chống lại bọ chét. Thời gian hiệu quả kéo dài này của dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng tức thì sau một lần dùng là chưa từng có và rất bất ngờ.

Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế có thể tạo ra đặc biệt cao và độ sinh khả dụng ngoài mong đợi của hoạt chất diệt ký sinh trùng có hoạt tính chống lại nội ký sinh trùng. Do vậy, theo một phương án, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế có thể tạo ra độ sinh khả dụng ít nhất khoảng 70% so với việc cho chất diệt ký sinh trùng dùng qua đường tĩnh mạch được chọn từ nhóm bao gồm hoạt chất lacton vòng lớn, hợp chất benzimidazol gồm hoạt chất thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; levamisol, pyrantel, morantel, closantel, clorsulon, amino axetonitril và hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoetylamino. Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế có thể tạo ra độ sinh khả dụng ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85% hoặc ít nhất khoảng 90% so với việc cho chất diệt ký sinh trùng dùng qua đường tĩnh mạch được chọn từ hoạt chất lacton vòng lớn, hợp chất benzimidazol bao gồm hoạt chất thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; levamisol, pyrantel, morantel, closantel, clorsulon, amino axetonitril và hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoetylamino.

Thuốc diệt ngoại ký sinh trùng

Thuốc thú y mềm dẽ nhai theo sáng chế, chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin và chất mang được dụng thích hợp để cho động vật dùng qua đường miệng, bắt ngờ tỏ ra an toàn và có hiệu quả chống lại phổ tác dụng rộng của ngoại ký sinh trùng trong khoảng thời gian kéo dài. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, thuốc mềm dẽ nhai theo sáng chế tạo ra sự bảo vệ ít nhất là có hiệu quả 90% chống lại bọ chét (*C. felis*) trong thời gian ít nhất 30 ngày hoặc ít nhất 36 ngày như xác định được so với động vật đối chứng không được điều trị theo các phương pháp được mô tả trong các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo phương án khác, thuốc mềm dẽ nhai theo sáng chế có hiệu quả ít nhất 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất 44 ngày hoặc trong thời gian ít nhất 58 ngày.

Theo một số phương án của sáng chế, thuốc theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin tạo ra mức độ hiệu quả cao chống lại bọ chét trong khoảng thời gian hơn 60 ngày. Ví dụ, theo một phương án, thuốc theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất 72 ngày. Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất 79 ngày, ít nhất 86 ngày hoặc thậm chí ít nhất 93 ngày. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc dùng qua đường miệng có hiệu quả trong thời gian rất dài theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 100 ngày, ít nhất khoảng 107 ngày hoặc thậm chí ít nhất khoảng 114 ngày.

Theo phương án tiếp theo khác, thuốc thú y mềm dẽ nhai theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% chống lại bọ chét (*C. felis*) trong thời gian ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc thú y mềm dẽ nhai theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày hoặc ít nhất khoảng 72 ngày. Theo các phương án tiếp theo khác, thuốc dùng qua đường miệng có hiệu quả trong thời gian rất dài theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% trong thời gian ít nhất khoảng 79 ngày, ít nhất khoảng 86 ngày hoặc thậm chí khoảng 93 ngày.

Theo phương án tiếp theo khác của sáng chế, thuốc mềm dẽ nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả khoảng 100% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 23 ngày, ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày. Theo các phương án tiếp theo khác, thuốc theo sáng chế tạo ra hiệu quả khoảng 100% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày hoặc ít nhất khoảng 72 ngày.

Theo phương án khác của sáng chế, thuốc thú y mềm dễ nhai chứa hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 90% chống lại ve bét (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* và *Ixodes holocyclus*) trong thời gian ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% trong thời gian ít nhất khoảng 23 ngày, ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày.

Theo một số phương án, thuốc thú y dùng qua đường miệng có hiệu quả trong thời gian rất dài theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả chống lại một số loài ve bét ít nhất là khoảng 90% trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày, hoặc ít nhất khoảng 72 ngày. Theo các phương án khác, thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế tạo ra hiệu quả chống lại một số loài ve bét ít nhất là khoảng 90% trong thời gian ít nhất khoảng 79 ngày, ít nhất khoảng 86 ngày, ít nhất khoảng 93 ngày, ít nhất khoảng 100 ngày hoặc thậm chí ít nhất khoảng 107 ngày. Theo một số phương án, thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% chống lại ve bét trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày, ít nhất khoảng 72 ngày hoặc ít nhất khoảng 79 ngày. Theo một số phương án khác, thuốc theo sáng chế sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là 95% trong thời gian ít nhất khoảng 100 ngày hoặc thậm chí ít nhất khoảng 107 ngày chống lại một số loài ve bét (ví dụ *D. variabilis*). Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế thậm chí sẽ tạo ra hiệu quả khoảng 100% chống lại một số loài ve bét trong thời gian ít nhất khoảng 93 ngày, ít nhất khoảng 100 ngày hoặc thậm chí ít nhất khoảng 107 ngày. Mức độ hiệu quả chống lại ve bét rất cao này trong khoảng thời gian kéo dài như vậy từ thuốc dạng liều dùng qua đường miệng là điểm nổi bật và chưa từng có đối với thuốc dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng tức thì. Hơn thế nữa, thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế là có hiệu quả bất ngờ chống lại loài ve bét khó phòng trừ kể cả *Amblyomma americanum* và các loài khác.

Thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin được thấy là có sự khởi đầu tác dụng rất nhanh chống lại các ký sinh trùng gây hại động vật. Ví dụ, theo một số phương án của sáng chế, thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 15%, ít nhất khoảng 20% hoặc ít nhất khoảng 30% chống lại bọ chét (*C. felis*) chỉ khoảng 30 phút sau khi cung cấp cho động vật so với động vật đối chứng không được điều trị, như xác định được theo các phương pháp được mô tả trong các ví dụ thực hiện sáng chế.

Theo các phương án khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 30%, ít nhất khoảng 40% hoặc ít nhất khoảng 50% chống lại bộ chết chỉ khoảng 4 giờ sau khi cung cấp. Theo các phương án tiếp theo khác, thuốc theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 50%, ít nhất khoảng 60% hoặc ít nhất khoảng 70% chống lại bộ chết khoảng 8 giờ sau khi cung cấp cho động vật. Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95% hoặc ít nhất khoảng 98% khoảng 12 giờ sau khi cung cấp thuốc cho động vật. Sự khởi đầu tác dụng nhanh đáng đáng ngạc nhiên này là rất quan trọng để điều trị một cách hiệu quả các động vật đã bị nhiễm nặng ngoại ký sinh trùng.

Thông thường, hoạt chất isoxazolin có thể có mặt trong thuốc ở nồng độ khoảng từ 0,1 đến khoảng 40% (khối lượng/khối lượng). Theo phương án khác, nồng độ của hoạt chất isoxazolin là khoảng từ 0,1 đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án của sáng chế, hoạt chất isoxazolin có mặt trong thuốc ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 25% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 10% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng), hoặc khoảng 1 đến khoảng 3% (khối lượng/khối lượng). Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất isoxazolin có mặt trong với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng), khoảng từ 0,5 đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng), khoảng từ 0,5 đến khoảng 3% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 1 đến khoảng 3% (khối lượng/khối lượng) trong thuốc. Theo các phương án khác, hoạt chất isoxazolin có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 6% (khối lượng/khối lượng), hoặc nằm trong khoảng từ khoảng từ 5 đến 10% (khối lượng/khối lượng). Theo các phương án khác, hoạt chất isoxazolin có mặt với nồng độ tương đối cao hơn ở dạng bào chế, kể cả với nồng độ khoảng 5% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng), khoảng 10% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng), khoảng 10% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 15% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng) trong thuốc.

Một số thuốc dạng liều đơn vị có thể chứa từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 2000 mg ít nhất một hoạt chất isoxazolin hoặc hỗn hợp của hoạt chất isoxazolin. Theo một phương án, hoạt chất isoxazolin có mặt trong với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 200 mg trong thuốc. Thông thường hơn, hoạt chất isoxazolin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 150 mg hoặc

nằm trong khoảng từ 10 mg đến khoảng 150 mg mỗi liều đơn vị viên thuốc nhai. Theo một số phương án, lượng của ít nhất một hoạt chất isoxazolin trong liều đơn vị là nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg đến khoảng 50 mg, nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 30 mg, hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg đến khoảng 30 mg. Theo các phương án khác, lượng của ít nhất một hoạt chất isoxazolin trong liều đơn vị của sáng chế là nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 20 mg hoặc nằm trong khoảng từ 1 mg đến khoảng 15 mg. Theo các phương án khác, các thuốc dạng liều đơn vị sẽ chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin với lượng nằm trong khoảng từ 50 mg đến khoảng 150 mg, khoảng từ 50 mg đến khoảng 100 mg, hoặc khoảng 75 mg đến khoảng 140 mg.

Theo các phương án khác, lượng của ít nhất một hoạt chất isoxazolin sẽ nằm trong khoảng từ 100 mg đến khoảng 2000 mg trong mỗi liều đơn vị. Thông thường hơn, lượng của ít nhất một hoạt chất isoxazolin trong liều đơn vị sẽ nằm trong khoảng từ 100 mg đến khoảng 1500 mg, từ khoảng 100 mg đến khoảng 1000 mg hoặc từ khoảng 500 mg đến khoảng 1200 mg trong mỗi liều đơn vị.

Hoạt chất bổ sung

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y dùng qua đường miệng, kể cả thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai, chứa một hoặc nhiều hoạt chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân bổ sung. Hoạt chất có thể được bao gồm trong thuốc có thể thu được từ các nhóm khác nhau của chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân và có thể được bao gồm trong thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế dưới dạng một mình hoặc kết hợp với hoạt chất isoxazolin và/hoặc chất diệt ngoại ký sinh trùng có tác dụng toàn thân khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều spinosyn hoặc spinosoid, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều arylpyrazol và một hoặc nhiều neonicotinoit. Khi các thuốc này chứa hỗn hợp của chất diệt nội ký sinh trùng có tác dụng toàn thân kết hợp với chất diệt ngoại ký sinh trùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt chất isoxazolin, thì thuốc này sẽ có hiệu quả chống lại cả nội ký sinh trùng lẫn ngoại ký sinh trùng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dễ nhai chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân khác có hoạt tính chống lại nội ký sinh trùng, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dễ nhai chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng ngoại ký sinh trùng, cùng với chất mang hoặc chất pha

loãng được dụng.

Theo một số phương án, hoạt chất bổ sung được kết hợp với hoạt chất isoxazolin có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc trừ ve bét, thuốc trừ giun sán, thuốc trừ sâu và các thuốc diệt ký sinh trùng khác thuộc các nhóm khác nhau được nêu trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai cũng có thể bao gồm các thuốc thú y. Các thuốc thú y có thể được bao gồm trong thuốc theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem ví dụ *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) or *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005)) và bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở acarbose, axepromazin maleat, acetaminophen, acetazolamit, acetazolamit natri, axit axetic, axit axetohydroxamic, axetylxcystein, axitretin, axyclovir, albendazol, albuterol sulfat, alfentanil, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadine, amikacin sulfat, axit aminocaproic, aminopentamit hydro sulfat, aminophylline/theophylline, amiodaron, amitriptyline, amlodipine besylat, amoni clorua, amoni molybdenat, amoxicillin, clavulanate kali, amphotericin B desoxycholate, amphotericin B trên cơ sở lipit, ampixilin, amprolium, antaxit (qua đường miệng), antivenin, apomorphion, apramycin sulfat, axit ascorbic, asparaginase, aspirin, atenolol, atipamezol, atracurium besylat, atropine sulfat, aurnofin, aurothioglucosa, azaperon, azathioprine, azithromycin, baclofen, barbituat, benazepril, betamethason, betanchol clorua, bisacodyl, bismut subsalixilat, bleomycin sulfat, boldenone undexylenat, bromuas, bromcriptine mesylat, budenoside, buprenorphine, buspiron, busulfan, butorphanol tartrat, cabergoline, calcitonin salmon, calcitrol, canxi các muối, captopril, carbenicillin indanyl natri, carbimazol, carboplatin, carnitine, carprofen, carvedilol, cefadroxil, cefazolin natri, cefixime, clorsulon, cefoperazone natri, cefotaxime natri, cefotetan đinatri, cefoxitin natri, cefpodoxim proxetil, ceftazidime, ceftiofur natri, ceftiofur, ceftiaxone natri, cephalixin, cephalosporins, cephapirin, than (được hoạt hoá), clorambuxil, cloamphenicol, clodiazepoxit, clodiazepoxit +/- clidinium bromua, clothiazit, clopheniramin maleat, clopromazine, clopropamit, clotetraxyclin, chorionic gonadotropin (HCG), crom, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, xisplatin, xitrat các muối, clarithromycin, clemastine fumarat, clenbuterol, clindamycin, clofazimin, clomipramin, clonazepam, clonidine, cloprostenol natri, clorazepate dikali, clorsulon, cloxacillin, codeine phosphat, colchicine, corticotropin (ACTH), cosyntropin, xyclophosphamit, xyclosporin, cyproheptadine, xytarabin, dacarbazine, dactinomycin/actinomycin D, dalteparin natri, danazol,

dantrolene natri, dapson, decoquinat, deferoxamin mesylat, deracoxib, deslorelin axetat, desmopressin axetat, desoxycorticosterone pivalate, detomidine, dexamethason, dexpanthenol, dexraazoxane, dextran, diazepam, diazoxit (qua đường miệng), diclophenamit, diclofenac natri, dicloxacillin, diethylcarbamazin xitrat, diethylstilbestrol (DES), difloxacin, digoxin, dihydrotachysterol (DHT), diltiazem, dimenhydrinat, dimercaprol/BAL, dimetyl sulfoxit, dinoprost trometamin, diphenylhydramin, disopyramit phosphat, dobutamin, docusat/DSS, dolasetron mesylat, domperidon, dopamin, doramectin, doxapram, doxepin, doxorubixin, doxyxyclin, edetat canxi dinatri.canxi EDTA, edrophonium clorua, enalapril/enalaprilat, enoxaparin natri, enrofloxacin, ephedrin sulfat, epinephrin, epoetin/erythropoietin, eprinomectin, epsiprantel, erythromyxin, esmolol, estradiol xypionat, axit ethacrynic /ethacrynate natri, etanol (rượu), etidronate natri, etodolac, etomidate, các chất gây chết êm ái w/pentobarbital, famotidine, các axit béo (chủ yếu/omega), felbamat, fentanyl, ferrous sulfat, filgrastim, finasteride, fipronil, florfenicol, fluconazol, fluxytosin, fludrocortisone axetat, flumazenil, flumethason, flunixin meglumine, flouraxil (5-FU), fluoxetine, fluticasone propionat, fluvoxamin maleat, fomepizol (4-MP), furazolidon, furosemide, gabapentin, gemcitabin, gentamixin sulfat, glimepiride, glipizide, glucagon, tác nhân glucocorticoid, glucosamin/chondroitin sulfat, glutamin, glyburide, glyxerin (qua đường miệng), glycopyrolate, gonadorelin, grisseofulvin, guaifenesin, halothane, hemoglobin glutamer-200 (OXYGLOBIN®), heparin, hetastarch, hyaluronate natri, hydrazaline, hydroclorhiatit, hydrocodone bitartrat, hydrocortison, hydromorphon, hydroxyurea, hydroxyzin, ifosfamid, imidacloprit, imidocarb dipropinat, impenem-cilastatin natri, imipramin, inamrinon lactat, insulin, interferon alfa-2a (người tái tổ hợp), iodua (natri/kali), ipecac (sirô), ipodate natri, sắt dextran, isoflurane, isoproterenol, isotretinoin, isoxsuprine, itraconazol, ivermectin, kaolan/pectin, ketamin, ketoconazol, ketoprofen, ketorolac trometamin, lactulose, leuprolide, levamisol, levetiracetam, levothyroxine natri, lidocain, lincomyxin, liothyronine natri, lisinopril, lomustin (CCNU), lufenuron, lysin, magie, manitol, marbofloxacin, mecloetamin, meclizine, axit meclofenamic, medetomidin, triglyxerit mạch trung bình, medroxyprogesterone axetat, megestrol axetat, melarsomine, melatonin, meloxicam, melphalan, meperidin, mercaptopurine, meropenem, metformin, methadon, methazolamit, methenamin mandelat/hippurate, methimazol, metionin, metocarbamol, metohexital natri, metotrexate, metoxyfluran, metylen xanh da trời, metylphenidate, metylprednisolon, metoclopramid, metoprolol, metronidazol, mexiletine, mibolerlon, midazolam milbemyxin oxim, dầu khoáng, minocycline,

misoprostol, mitotane, mitoxantron, mocphin sulfat, moxictin, naloxon, mandrolone decanoat, naproxen, thuốc giảm đau chủ vận narcotic (opiate), neomycin sulfat, neostigmine, niacinamit, nitazoxanide, nitenpyram, nitrofurantoin, nitroglycerin, nitroprusside natri, nizatidine, novobiocin natri, nystatin, octreotide axetat, olsalazine natri, omeprozole, ondansetron, opiate antitiêu chảy, orbifloxacin, oxacillin natri, oxazepam, oxibutynin clorua, oxymorphon, oxytretracycline, oxytocin, pamidronate đinatri, pancrelipaza, pancuroni bromua, paromomycin sulfat, parozetin, pencillamin, penixilin thông thường, penicillin G, penicillin V kali, pentazoxin, pentobarbital natri, pentosan polysulfat natri, pentoxifylline, pergolide mesylat, phenobarbital, phenoxybenzamin, pheylbutazon, phenylephrine, phenypropanolamin, phenytoin natri, pheromon, phosphat dùng ngoài đường tiêu hóa, phytonadion/vitamin K-1, pimobendan, piperazin, pirlimycin, piroxicam, polysulfatd glycosaminoglycan, ponazuril, kali clorua, pralidoxim clorua, prazosin, prednisolone/prednison, primidon, procainamit, procarbazine, procloperazine, propantheline bromua, propionibacterium mụn trứng cá, tiêm, propofol, propranolol, protamin sulfat, pseudoephedrin, psyllium ua nước mucilloid, pyridostigmine bromua, pyrilamin maleat, pyrimethamin, quinacrine, quinidine, ranitidine, rifampin, s-adenosyl-metionin (SAME), nước muối/ laxative siêu thẩm thấu, selamectin, selegiline /l-deprenyl, sertraline, sevelamer, sevoflurane, silymarin/milk thistle, natri bicarbonat, natri polystyren sulfonat, natri stibogluconat, natri sulfat, sodium thiosulfat, somatotropin, sotalol, spectinomycin, spironolacton, stanozolol, streptokinaza, streptozocin, succimer, succinylcholin clorua, sucralfate, sufentanil xitrat, sulfaclopyridazin natri, sulfadiazine/trimethoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxine, sulfadimetoxine/ormetoprim, sulfasalazine, taurin, tepoxalin, terbinafine, terbutaline sulfat, testosteron, tetraacyclin, thiacetarsamit natri, thiamin, thioguanine, thiopental natri, thiotepa, thyrotropin, tiamulin, ticarcilin đinatri, tiletamin /zolazepam, tilmocsin, tiopronin, tobramycin sulfat, tocainide, tolazolin, axit telfenamic, topiramat, tramadol, trimcinolone axetonide, trientine, trilostane, trimepraxine tartrat w/prednisolon, tripelennamin, tylosin, urdosiol, axit valproic, vanadi, vancomycin, vasopressin, vecuroni bromua, verapamil, vinblastine sulfat, vincristine sulfat, vitamin E/selen, warfarin natri, xylazine, yohimbine, zafirlukast, zidovudine (AZT), kẽm axetat/kẽm sulfat, zonisamit và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất arylpyrazol như phenylpyrazol có thể được bao gồm trong thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế. Các hợp chất arylpyrazol là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thích

hợp để kết hợp với các hợp chất isoxazolin trong thuốc mềm để nhai theo sáng chế. Ví dụ về các hợp chất arylpyrazol như vậy bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các hợp chất được mô tả trong các Patent Mỹ số 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 và 7,759,381 (nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Hoạt chất arylpyrazol được đặc biệt ưu tiên là fipronil. Theo một phương án, arylpyrazol có thể được bao gồm trong thuốc mềm để nhai kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của sáng chế, một hoặc nhiều lacton vòng lớn hoặc lactam, đóng vai trò làm thuốc diệt ve bét, thuốc diệt giun sán và/hoặc thuốc trừ sâu, có thể được bao gồm trong thuốc theo sáng chế. Hoạt chất lacton vòng lớn là rất hiệu nghiệm và có thể được bao gồm dưới dạng một mình trong thuốc hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Hơn thế nữa, theo một phương án, thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một mình hoặc kết hợp với hoạt chất có tác dụng toàn thân khác. Để tránh hiểu nhầm, thuật ngữ “lacton vòng lớn” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm cả các hợp chất avermectin và milbemyxin tổng hợp hoặc bán tổng hợp và có trong tự nhiên.

Lacton vòng lớn có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế chữa, nhưng không chỉ giới hạn ở, avermectin được sản xuất theo cách tự nhiên (ví dụ bao gồm các thành phần được ký hiệu là A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} và B_{2b}) và các hợp chất milbemyxin, avermectin và milbemyxin bán tổng hợp, các hợp chất avermectin monosacarit và các hợp chất avermectin aglycon. Ví dụ về các hợp chất lacton vòng lớn có thể được sử dụng trong thuốc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abamectin, dimađectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, ML-1,694,554 và milbemyxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxitctin và nemađectin. Cũng được bao gồm là các dẫn xuất 5-

oxo và 5-oxim của avermectin và milbemyxin nêu trên.

Các hợp chất lacton vòng lớn là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể một cách dễ dàng thu được trên thị trường hoặc thông qua kỹ thuật tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Có thể tham khảo các tài liệu kỹ thuật và thương mại sẵn có. Đối với avermectin, ivermectin và abamectin, có thể tham khảo, ví dụ, tài liệu "Ivermectin and Abamectin", 1989, của M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell; được công bố bởi Springer Verlag., hoặc Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Đối với doramectin, "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 có thể được kể đến. Đối với milbemyxin, có thể tham khảo, *không kể những tài liệu khác*, 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, Patent Mỹ số 4,134,973 và EP 0 677 054, cả hai patent này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Cấu trúc của avermectin và milbemyxin có liên quan chặt chẽ với nhau, ví dụ, vì có cùng nhân lacton vòng lớn có 16 cạnh phức tạp. Avermectin dưới dạng sản phẩm tự nhiên đã được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,310,519 và hợp chất 22,23-dihydro avermectin đã được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,199,569. Cũng có thể kể đến Patent Mỹ số 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, Patent Anh số 1 390 336, EP 0 002 916, và Patent Niu-zi-lân số 237 086, *không kể những patent khác*. Milbemyxin có trong tự nhiên được mô tả trong Patent Mỹ số 3,950,360 cũng như trong các tài liệu tham khảo khác nhau: "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Latidectin được mô tả trong tài liệu: "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", *WHO Drug Information*, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Các dẫn xuất bán tổng hợp của các nhóm hợp chất này là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 và EP 0 667 054, nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế, kể cả thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai, chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất abamectin, dimađectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxitctin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm

để nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, đoramectin hoặc selamectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc thú y mềm để nhai theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất ivermectin, milbemectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y dùng qua đường miệng chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với abamectin, đimadectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxictin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc thú y dùng qua đường miệng chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, đoramectin hoặc selamectin, hoặc hỗn hợp của chúng, được đề xuất.

Theo phương án tiếp theo khác, thuốc thú y mềm để nhai chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin có công thức (I), công thức (II), công thức (III) hoặc công thức (IV) kết hợp với lượng hữu hiệu của ivermectin, milbemectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng, được đề xuất.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm để nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các Hợp chất A, Hợp chất B, Hợp chất 1.001 đến 1.025 hoặc Hợp chất 2.001 đến 2.018 kết hợp với lượng hữu hiệu của abamectin, đimadectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxictin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm để nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các Hợp chất A, Hợp chất B, Hợp chất 1.001 đến 1.025 hoặc Hợp chất 2.001 đến 2.018 kết hợp với lượng hữu hiệu của abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, đoramectin hoặc selamectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm để nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các Hợp chất A, Hợp chất B, Hợp chất 1.001 đến 1.025 hoặc Hợp chất 2.001 đến 2.018 kết hợp với lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất ivermectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxictin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, thuốc thú y để nhai có thể chứa hỗn hợp của ít nhất một hoạt chất isoxazolin với hai hoạt chất lacton vòng lớn khác.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm để nhai

chứa lượng hữu hiệu của Hợp chất A kết hợp với lượng hữu hiệu của abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin hoặc selamectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc thú y mềm dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của Hợp chất A kết hợp với lượng hữu hiệu của ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của sáng chế, thuốc chứa nhóm thuốc trừ ve bét hoặc thuốc trừ sâu đã biết làm chất điều hòa sinh trưởng côn trùng (IGR) được đề xuất. Hoạt chất IGR có thể được bao gồm trong thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế. Hoạt chất IGR có thể được bao gồm trong thuốc dưới dạng một mình, hoặc kết hợp với ít nhất một hoạt chất isoxazolin hoặc khác hoạt chất có tác dụng toàn thân được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Các hợp chất thuộc nhóm này là đã biết rõ đối với chuyên gia và đại diện cho một loạt các nhóm hóa chất khác nhau. Tất cả các hợp chất này đều hoạt động bằng cách can thiệp vào quá trình phát triển hoặc sinh trưởng của côn trùng gây hại. Chất điều hòa sinh trưởng côn trùng được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 hoặc U.K. 2 140 010 cũng như Patent Mỹ số 6,096,329 và 6,685,954 (nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo một phương án, thuốc theo sáng chế có thể chứa hợp chất IGR tương tự với hormon vị thành niên hoặc có tác dụng điều biến các mức hormon vị thành niên ở côn trùng. Ví dụ về các chất tương tự hormon vị thành niên bao gồm azadiractin, diofenolan, fenoxycarb, hydropren, kinopren, metopren, pyriproxyfen, tetrahydroazadiractin và 4-clo-2(2-clo-2-metyl-propyl)-5-(6-iodo-3-pyridylmetoxy)pyridazin-3(2H)-on. Theo phương án khác, thuốc theo sáng chế chứa hợp chất isoxazolin kết hợp với metopren hoặc pyriproxyfen và chất mang được dùng.

Theo phương án khác, thuốc theo sáng chế chứa hợp chất IGR có tác dụng ức chế tổng hợp chitin. Các chất có tác dụng ức chế tổng hợp chitin bao gồm clofluazuron, xyromazin, diflubenzuron, fluazuron, fluxycloxuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozit, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-diflobenzoyl)-3-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)ure, 1-(2,6-diflo-benzoyl)-3-(2-flo-4-

(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-phenylure và 1-(2,6-điflobenzoyl)-3-(2-flo-4-triflometyl)phenylure.

Theo một số phương án, thuốc theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất diệt giun tròn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzimidazol, imidazothiazol, tetrahydropyrimidin và các hợp chất thuộc nhóm organophosphat. Theo một số phương án, benzimidazol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiabendazol, cambendazol, parabendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, xyclobendazol, febantel, thiophanat và chất tương tự o,o-đimetyl của nó có thể được bao gồm trong thuốc. Hoạt chất nêu trên có thể được bao gồm trong thuốc dưới dạng một mình hoặc kết hợp với các chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân khác được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn hoặc spinosoid, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, thuốc có thể chứa các hợp chất imidazothiazol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetramisol, levamisol và butamisol, dưới dạng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều có hoạt chất có tác dụng toàn thân được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn hoặc spinosoid, một hoặc nhiều hợp chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án tiếp theo khác, thuốc theo sáng chế có thể chứa hoạt chất tetrahydropyrimidin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrantel, oxantel, và morantel, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất có tác dụng toàn thân bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều spinosyn hoặc hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; levamisol, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất

amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoetyl amino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thích hợp hoạt chất organophosphat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, coumaphos, triclofon, haloxon, naftalofos và diclofos, heptenophos, mevinphos, monocrotopho, TEPP, và tetraclovinphos.

Theo các phương án khác, thuốc có thể chứa các hợp chất diệt giun tròn phenothiazin, piperazin dưới dạng hợp chất trung tính và dưới dạng các muối khác nhau, diethylcarbamin, phenol như disophenol, arsenical như arsenamit, etanolamin như bephenium, thenium closylat, và methyridin; các thuốc nhuộm xyanin bao gồm pyrvinium clorua, pyrvinium pamoat và dithiazanin iodua; isothioxyanat bao gồm bitoscanat, suramin natri, phtalofyn, và các sản phẩm tự nhiên khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hygromyxin B, α -santonin và axit kainic. Các hoạt chất diệt giun tròn này có thể được bao gồm trong thuốc dưới dạng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân được nêu trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế có thể chứa các tác nhân diệt sán lá. Các tác nhân diệt sán lá thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, miracil như miracil D và mirasan; praziquantel, clonazepam và dẫn xuất 3-metyl của nó, oltipraz, lucanthon, hycanthon, oxamniquin, amoscanat, niridazol, nitroxylin, các hợp chất bisphenol khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm hexaclophen, bithionol, bithionol sulfoxit và menichlophan; các hợp chất salicylanilide khác nhau bao gồm tribromsalan, oxyclozanide, clioxanide, rafoxanide, nitroxylin, brotianiđe, bromxanide và closantel; tricloabendazol, diamfenetide, clorsulon, hetolin và emetine.

Có lợi nếu các hợp chất diệt sán dây cũng có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, arecolin dưới dạng các muối khác nhau, bunamidin, niclosamit, nitroscanat, paromomyxin, paromomyxin II, praziquantel và epsiprantel.

Các hoạt chất diệt giun tròn, diệt sán lá và diệt sán dây nêu trên có thể được bao gồm trong thuốc dưới dạng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất có tác dụng toàn thân được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hoạt chất spinosyn hoặc spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol và febantel; levamisol, pyrantel, morantel,

một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế có thể chứa các hoạt chất khác có hiệu quả chống lại các ký sinh trùng thuộc động vật chân đốt. Các hoạt chất thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bromcyclen, clodan, DDT, endosulfan, lindan, metoxyclo, toxaphen, bromphos, bromphos-etyl, carbophenothion, clofenvinphos, clopyrifos, crotoxyphos, cythioate, diazinon, đicloention, diemthoat, dioxathion, ethion, famphur, fenitrothion, fenthion, fospirate, iđofenphos, malathion, naled, phosalon, phosmet, phoxim, propetamphos, ronnel, stirofos, allethrin, xyhalothrin, xypermetrin, đeltamethrin, fenvalerat, fluxythrinat, permetrin, phenothrin, pyrethrins, resmethrin, benzyl benzoat, cacbon đisulfua, crotamiton, điflubenzuron, điphenylamin, đisulfiram, isobornyl thioxyanato axetat, metopren, monosulfiram, pirenonylbutoxit, rotenon, triphenyltin axetat, triphenyltin hydroxit, deet, đimetyl phtalat, và the các hợp chất 1,5a,6,9,9a,9b-hexahydro-4a(4H)-đibenzofurancarboxaldehyt (MGK-11), 2-(2-ethylhexyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)đion (MGK-264), đipropyl-2,5-pyridinđiacboxylat (MGK-326) và 2-(octylthio)etanol (MGK-874).

Theo phương án khác, tác nhân diệt ký sinh trùng có thể được bao gồm trong thuốc thú y mềm dễ nhai có thể là peptit hoặc protein có hoạt tính sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đepsipeptit, hoạt động ở khớp thần kinh-cơ bằng cách kích thích thụ thể trước khớp thần kinh thuộc họ thụ thể secretin dẫn đến the sự tê liệt và chết của ký sinh trùng. Theo một phương án của đepsipeptit, đepsipeptit là emodepsit (xem Wilson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

Theo phương án khác, thuốc theo sáng chế có thể chứa hoạt chất diệt ký sinh trùng thuộc nhóm neonicotinoit. Neonicotinoit liên kết và ức chế thụ thể nicotinic axetylcholin đặc hiệu côn trùng. Theo một phương án, thuốc trừ sâu neonicotinoit có thể được kết hợp với hợp chất isoxazolin để tạo ra thuốc dùng khu trú theo sáng chế là imidacloprit. Các tác nhân thuộc nhóm này được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 4,742,060 hoặc trong EP 0 892 060 (cả hai đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo phương án khác, thuốc theo sáng chế có thể chứa nitenpyram, hoạt chất khác thuộc nhóm thuốc trừ dịch hại neonicotinoit. Việc dùng nitenpyram để phòng trừ bọ chét là đã được mô tả trong Patent Mỹ số 5,750,548, nội dung của patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Hoạt chất neonicotinoit có thể được bao gồm trong thuốc dưới dạng một mình, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều

hoạt chất có tác dụng toàn thân khác được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hoạt chất spinosyn hoặc spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa isoxazolin Hợp chất A kết hợp với nitenpyram và/hoặc imidacloprit.

Theo một số phương án khác của sáng chế, thuốc trừ sâu có thể được kết hợp với thuốc theo sáng chế là semicarbazon, như metaflumizon.

Theo phương án khác, có lợi nếu thuốc theo sáng chế có chứa hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất isoxazolin khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ngoài hoặc thay cho hoạt chất isoxazolin nêu trên. Các hoạt chất này là đã được mô tả trong US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828 và US 7,662,972, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo phương án khác của sáng chế, axit nodulisporic và các dẫn xuất của nó có thể được bổ sung vào thuốc theo sáng chế. Các hợp chất này được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm khuẩn ở người và động vật và được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 và 6,399,786, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Thuốc có thể chứa một hoặc nhiều dẫn xuất của axit nodulisporic đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất được mô tả trong tài liệu nêu trên.

Theo phương án khác, các hợp chất diệt giun sán thuộc nhóm amino

axetonitril (AAD) như monepantel (ZOLVIX) và các hợp chất tương tự có thể được bổ sung vào thuốc theo sáng chế. Các hợp chất này được mô tả, ví dụ, trong US 7,084,280 của Ducray et al. (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn); Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181. Nhóm hợp chất AAD có thể được bao gồm trong thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế dưới dạng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất diệt ký sinh trùng có tác dụng toàn thân được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hoạt chất spinosyn hoặc spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoạt chất và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuốc theo sáng chế cũng có thể chứa các hợp chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino như các hợp chất được mô tả trong Patent Mỹ số 8,088,801 của Soll et al., nội dung của patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, và các dẫn xuất thioamit thuộc các hợp chất này, như được mô tả trong Patent Mỹ số 7,964,621 của Le Hir de Fallois, nội dung của patent này cũng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, có tác dụng toàn thân chống lại nội ký sinh trùng có thể được sử dụng dưới dạng một mình trong thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế hoặc theo một số phương án, kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất có tác dụng toàn thân được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hoạt chất spinosyn hoặc spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel, hoặc thuốc trừ giun sán thuộc các nhóm khác bao gồm levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoạt chất và một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril (AAD), hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuốc theo sáng chế cũng có thể chứa các hợp chất paraherquamit và các dẫn xuất của các hợp chất này, bao gồm derquantel (xem Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; và Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Họ hợp chất paraherquamit là nhóm các hợp chất

đã biết chứa nhân spirodioxepino indol có hoạt tính kháng một số ký sinh trùng (xem *Tett. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, and *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Ngoài ra, họ các hợp chất marcfortin có liên quan về mặt cấu trúc, như marcfortin A-C, cũng là đã biết và có thể được kết hợp với các chế phẩm theo sáng chế (xem *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 và *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Tham khảo thêm dẫn xuất paraherquamit có thể được tìm thấy, ví dụ, trong WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 và US 2010/0197624, Patent Mỹ số 5,703,078 và Patent Mỹ số 5,750,695, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một phương án, hoạt chất paraherquamit và/hoặc marcfortin có thể được bao gồm trong thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế dưới dạng một mình. Theo các phương án khác, hoạt chất paraherquamit và/hoặc marcfortin có thể được kết hợp với ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân bổ sung được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn hoặc spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel, hoặc thuốc trừ giun sán thuộc nhóm khác bao gồm levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoạt chất hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoetylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của sáng chế, thuốc có thể chứa hoạt chất spinosyn được tạo ra bởi actinomycete *Saccharopolyspora spinosa* sống trong đất (xem, ví dụ Salgado V.L. and Sparks T.C., “*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*,” trong tài liệu: *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005) hoặc hoạt chất spinosoid bán tổng hợp. Spinosyns thường được gọi là yếu tố hoặc thành phần A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, hoặc Y, và bất kỳ trong số các thành phần này, hoặc hỗn hợp của chúng, có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế. Hợp chất spinosyn có thể là hệ nhân ba vòng 5,6,5, được ngưng tụ thành lacton vòng lớn 12 cạnh, đường trung tính (rhamnoza), và đường amino (forosamin). Hợp chất spinosyn này và tự nhiên khác, bao gồm 21-butenyl spinosyn được tạo ra bởi *Saccharopolyspora pagona*, có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế, có thể được sản xuất thông qua quá trình lên men bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất spinosyn khác có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế đã

được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 và 6,001,981, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Hợp chất spinosyn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, spinosyn A, spinosyn D, spinosad, spinetoram, hoặc hỗn hợp của chúng. Spinosad là hỗn hợp của spinosyn A và spinosyn D, và spinetoram là hỗn hợp của 3'-etoxy-5,6-dihydro spinosyn J và 3'-etoxy spinosyn L.

Theo một phương án, thuốc thú y dùng qua đường miệng, kể cả thuốc dạng viên nén mềm và dễ nhai, chứa hoạt chất spinosyn và/hoặc spinosoid, được đề xuất. Theo một số phương án, thuốc có thể chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều hoạt chất spinosyn và/hoặc spinosoid. Ví dụ, theo một phương án, thuốc có thể chứa spinosad, hỗn hợp của spinosyn A và spinosyn D. Các hỗn hợp khác cũng được dự định trong sáng chế. Theo phương án khác, thuốc có thể chứa hoạt chất spinosyn và/hoặc spinosoid, hoặc hỗn hợp của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất có tác dụng toàn thân bổ sung được nêu trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều hoạt chất isoxazolin, một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel, hoặc thuốc trừ giun sán thuộc các nhóm khác bao gồm levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoạt chất hoặc hoạt chất aryloazol-2-yl xanoetyl amino, hoặc hỗn hợp của chúng

Nói chung, hoạt chất có tác dụng toàn thân (khác với hoạt chất isoxazolin có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) nêu trên) được bao gồm trong các thuốc dạng liều đơn vị của sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 µg đến 1000 mg. Thông thường, hoạt chất có thể được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 10 µg đến khoảng 500 mg, khoảng 10 µg đến khoảng 400 mg, khoảng từ 1 mg đến khoảng 300 mg, khoảng từ 10 mg đến khoảng 200 mg hoặc khoảng từ 10 mg đến khoảng 100 mg. Thông thường hơn, hoạt chất sẽ có mặt với lượng khoảng từ 5 mg đến khoảng 50 mg trong thuốc theo sáng chế.

Nồng độ của hoạt chất có tác dụng toàn thân (khác với hoạt chất isoxazolin có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) nêu trên) trong thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01% đến 30% (khối lượng/khối lượng) tùy thuộc vào mức độ hiệu nghiệm của hoạt chất. Theo một số phương án đối với hoạt chất rất hiệu nghiệm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt chất lacton vòng

lớn, nồng độ của hoạt chất sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% (khối lượng/khối lượng), từ 0,01 đến khoảng 1% (khối lượng/khối lượng), từ 0,01% đến 0,5% (khối lượng/khối lượng), từ 0,1% đến 0,5% (khối lượng/khối lượng) hoặc từ 0,01% đến 0,1% (khối lượng/khối lượng). Theo các phương án khác, nồng độ của hoạt chất sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% (khối lượng/khối lượng).

Theo các phương án khác, hoạt chất có tác dụng toàn thân (khác với hoạt chất isoxazolin có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) nêu trên) sẽ thường có mặt với các nồng độ cao hơn để đạt được hiệu quả mong muốn. Theo một số phương án, hoạt chất sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 30% (khối lượng/khối lượng), khoảng 1% đến 20% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 1% đến 15% (khối lượng/khối lượng). Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng) trong thuốc.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, hoạt chất có tác dụng toàn thân (khác với hoạt chất isoxazolin có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) nêu trên) có thể được bao gồm trong thuốc để phân phối liều lượng khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg hoặc khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg thể trọng động vật. Theo các phương án khác, hoạt chất sẽ thường có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg. Theo các phương án khác, hoạt chất sẽ có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg hoặc khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg thể trọng của động vật.

Theo một số phương án của sáng chế, nếu hoạt chất có tác dụng toàn thân là hợp chất rất hiệu nghiệm như lacton vòng lớn hoặc các hợp chất hiệu nghiệm khác, hoạt chất sẽ có mặt với nồng độ để tạo ra liều lượng khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 5 mg/kg, khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 0,1 mg/kg hoặc khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 0,01 mg/kg. Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 2 mg/kg hoặc khoảng từ 0,1 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg thể trọng của động vật. Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất bổ sung có thể có mặt với lượng để phân phối liều lượng khoảng từ 1 µg/kg đến khoảng 200 µg/kg hoặc khoảng từ 0,1 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg thể trọng động vật.

Thuốc diệt nội ký sinh trùng

Theo một phương án của sáng chế, thuốc thú y mềm dễ nhai chứa một hoặc nhiều hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng được đề xuất. Theo phương án này, thuốc sẽ tạo ra mức độ hiệu quả cao chống lại giun tròn, giun tóc và giun móc đồng thời còn phòng ngừa sự phát triển của giun tim. Theo một phương án, hoạt chất là hoạt chất lacton vòng lớn hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều lacton vòng lớn. Theo phương án khác, hoạt chất là một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiabendazol, cambendazol, parabendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, xyclobendazol, febantel, thiophanat và chất tương tự o,o-dimetyl của nó; levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa một hoặc nhiều lacton vòng lớn kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa abamectin, đimadectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxitctin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, đoramectin hoặc selamectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc mềm dễ nhai chứa ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxitctin, hoặc hỗn hợp của chúng, được đề xuất.

Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai hỗn hợp của abamectin, đimadectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxitctin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng, với một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, được đề xuất. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxitctin, hoặc hỗn hợp của chúng, kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc

một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng, với praziquantel, pyrantel, febantel hoặc levamisol. Theo phương án tiếp theo khác, thuốc mềm dễ nhai chứa ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng, kết hợp với praziquantel, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol hoặc pyrantel, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, thuốc diệt nội ký sinh trùng có thể chứa hỗn hợp của hoạt chất isoxazolin kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc có hoạt tính kháng cả nội ký sinh trùng lẫn ngoại ký sinh trùng chứa ít nhất một hợp chất isoxazolin có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) kết hợp với abamectin, đimadectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxictin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng, và tùy ý với chất diệt nội ký sinh trùng có tác dụng toàn thân khác được chọn từ một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc chứa ít nhất một hợp chất isoxazolin có công thức (A), (B), Hợp chất 1.001-1.025 hoặc Hợp chất 2.001-2.018 kết hợp với abamectin, đimadectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxictin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa Hợp chất A kết hợp với ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa Hợp chất A kết hợp với ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng, và với một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc mềm dễ nhai chứa Hợp chất A kết hợp với ivermectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng, và với

pyrantel, praziquantel, febantel, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, thuốc diệt nội ký sinh trùng chứa một hoặc nhiều lacton vòng lớn dưới dạng một mình hoặc kết hợp với hoạt chất isoxazolin sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 90% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*) đồng thời còn phòng ngừa sự phát triển của giun tim và phòng trừ ngoại ký sinh-trùng (ví dụ bọ chét và ve bét) với mức độ hiệu quả cao như nêu trên. Theo phương án khác, thuốc theo sáng chế chứa một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn dưới dạng một mình hoặc kết hợp với hoạt chất isoxazolin sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất khoảng 95% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*). Theo phương án tiếp theo khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế có thể tạo ra hiệu quả đến 100% chống lại *Dirofilaria immitis* (giun tim) trong khi còn phòng trừ bọ chét và ve bét với mức độ hiệu quả cao (xem phần mô tả trên đây). Do vậy, việc cho dùng thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa một hoặc nhiều lacton vòng lớn kết hợp với hoạt chất isoxazolin sẽ phòng ngừa được bệnh giun tim và phòng trừ nhiễm nội ký sinh trùng trong khi còn phòng trừ ngoại ký sinh trùng (ví dụ bọ chét và ve bét).

Các chế phẩm

Theo một phương án của sáng chế, thuốc thú y mềm dễ nhai dưới dạng chế phẩm mềm dễ nhai (“kẹo mềm dễ nhai”) có vị ngon và có thể được động vật chấp nhận. Ngoài hoạt chất, kẹo mềm dễ nhai theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều thành phần sau: dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, một hoặc nhiều chất độn, một hoặc nhiều chất kết dính, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, một hoặc nhiều chất làm ẩm, một hoặc nhiều chất làm trơn, một hoặc nhiều chất gây rã, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất kháng khuẩn, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH và một hoặc nhiều chất điều vị.

Tốt hơn là, các thành phần của thuốc thú y dùng qua đường miệng sẽ được phân loại ở mức đáp ứng tiêu chuẩn thực phẩm hoặc cao hơn (ví dụ loại USP hoặc NF). Thuật ngữ “đáp ứng tiêu chuẩn thực phẩm” được dùng để chỉ chất thích hợp để động vật tiêu thụ và sẽ không chứa hoá chất hoặc các chất khác gây nguy hiểm cho sức khỏe của động vật. Do vậy, thành phần đáp ứng tiêu chuẩn thực phẩm, nếu có nguồn gốc từ động vật, sẽ được điều chế để hầu như giảm được hoặc loại trừ được sự có mặt của các chất gây nhiễm hoặc chất gây ô nhiễm bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như thanh trùng, lọc, tăng áp hoặc chiếu xạ. Tốt hơn nữa là, các thành phần của thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế sẽ không có

nguồn gốc từ động vật để tránh việc truyền các tác nhân gây nhiễm.

Các dung môi có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại polyetylen glycol lỏng (PEG) khác nhau bao gồm PEG 200, PEG 300, PEG 400 và PEG 540; propylen cacbonat; propylen glycol; triglyxerit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở caprylic/capric triglyxerit, caprylic/capric/linoleic triglyxerit (ví dụ MIGLYOL[®] 810 và 812, caprylic/capric/succinic triglyxerit, propylen glycol đicaprylat/đicaprat, và tương tự; nước, sorbitol dung dịch, glyxerol caprylat/caprat và polyglycol hóa glyxerit (GELUCIRE[®]), hoặc hỗn hợp của chúng.

Các dung môi có thể được bao gồm trong thuốc với các nồng độ nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 50% (khối lượng/khối lượng). Theo các phương án khác, nồng độ của dung môi sẽ nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 40% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng). Thông thường hơn, dung môi sẽ có mặt trong thuốc với các nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng).

Các chất độn khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng trong thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế. Các chất độn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột protein đậu nành, lõi ngô, và bột gluten ngũ cốc, và các chất tương tự. Theo một số phương án, hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất độn có thể được sử dụng trong thuốc.

Thành phần tinh bột có thể bao gồm tinh bột từ nguồn bất kỳ và có thể đóng vai trò làm chất kết dính trong kẹo mềm dễ nhai. Theo một phương án, thành phần tinh bột được sử dụng trong thuốc là không được làm biến tính. Theo phương án khác, thành phần tinh bột được tạo dẫn xuất và/hoặc đã được gelatin hóa sơ bộ. Theo phương án khác, thành phần tinh bột được tạo dẫn xuất ở mức cao. Một số tinh bột có thể dùng làm tinh bột cơ sở để tạo dẫn xuất bao gồm ngô thường, ngô sáp, khoai tây, sắn, gạo, v.v.. Loại chất tạo dẫn xuất thích hợp đối với tinh bột bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylen oxit, propylen oxit, axetic anhydrit, và succinic anhydrit, và các este hoặc các ete đã được phê chuẩn đáp ứng tiêu chuẩn thực phẩm khác, đưa các các hóa chất như vậy dưới dạng một mình hoặc kết hợp với chất khác.

Theo các phương án khác nhau, việc tạo liên kết ngang trước tinh bột trong thành phần tinh bột có thể là cần thiết hoặc không, tùy thuộc vào độ pH của hệ và nhiệt độ được sử dụng để tạo ra sản phẩm.

Hợp phần tinh bột cũng có thể bao gồm các thành phần tinh bột. Các thành phần tinh bột có thể đã được gelatin hóa hoặc nấu trước hoặc trong bước định hình để đạt được chất mang có các đặc tính mong muốn. Nếu tinh bột đã được gelatin hóa được sử dụng, có thể tạo ra sản phẩm thweo sáng chế hoặc thực hiện quy trình theo sáng chế mà không cần phải gia nhiệt hoặc nấu. Tuy nhiên, chưa được gelatin hóa (chưa được gel hóa) hoặc tinh bột chưa được nấu cũng có thể được sử dụng.

Chất độn thường có mặt trong thuốc ở nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 80% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 10% đến 70% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 10% đến 60%, nằm trong khoảng từ 10% đến 50% (khối lượng/khối lượng), hoặc nằm trong khoảng từ 10% đến 40% (khối lượng/khối lượng). Thông thường hơn, chất độn có thể có mặt ở các nồng độ nằm trong khoảng từ 30% đến 70%, nằm trong khoảng từ 30% đến 60%, nằm trong khoảng từ 30% đến 50% hoặc nằm trong khoảng từ 35% đến 55%.

Chất kết dính có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyvinylpyrrolidon (ví dụ Povidone), polyvinylpyrrolidon đã được tạo liên kết ngang (Crosopovidone), các loại polyetylen glycol khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 và thậm chí PEG 20,000, và các loại tương tự; copolyme của vinylpyrrolidon và vinyl axetat (ví dụ Copovidone) như sản phẩm do BASF cung cấp dưới tên nhãn hiệu hàng hóa Kollidon[®] VA 64 và các sản phẩm tương tự; tinh bột như tinh bột khoai tây, tinh bột sắn hoặc tinh bột ngũ cốc; ri đường, ngũ cốc sirô, mật ong, sirô cây phong và các loại đường khác nhau; hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất kết dính. Theo một phương án, thuốc chứa chất kết dính Povidone K30 LP và PEG 3350 hoặc PEG 4000, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất kết dính thường có mặt trong thuốc với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 30% (khối lượng/khối lượng). Thông thường hơn, thuốc sẽ chứa chất kết dính với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1% đến 10% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 10% (khối lượng/khối lượng).

Chất làm ẩm có thể được sử dụng trong thuốc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol (trong bản mô tả này còn được gọi là glyxerin), propylen glycol, rượu xetylic và glyxerol monostearat, và các chất tương tự. Các loại polyetylen glycol khác nhau cũng có thể được sử dụng làm chất làm ẩm.

Theo một số phương án, chất làm ẩm có thể chứa nhiều hơn một loại dầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở mỡ cả tự nhiên lẫn tổng hợp. Dầu được sử

dụng như một thành phần trong kẹo mềm dễ nhai có thể là axit béo lỏng bão hoà hoặc không bão hoà, dẫn xuất glyxerit của nó hoặc dẫn xuất axit béo có nguồn gốc thực vật hoặc động vật hoặc hỗn hợp của chúng. Nguồn chất béo động vật hoặc các dầu thông thường là dầu cá, mỡ gà, mỡ bò, mỡ trắng được chọn, mỡ lợn tươi và hỗn hợp của chúng. Tuy nhiên, các chất béo động vật khác cũng thích hợp để sử dụng trong kẹo mềm dễ nhai. Các nguồn mỡ hoặc các dầu thực vật thích hợp có thể thu được là dầu cọ, dầu cọ đã được hydro hoá, dầu mầm ngũ cốc đã được hydro hoá, dầu thầu dầu được hydro hoá, dầu hạt bông, dầu đậu tương, dầu ôliu, dầu lạc, dầu cọ olein, mỡ cacao, macgarin, bơ, dầu cọ stearin, và hỗn hợp của chúng. Ngoài ra, hỗn hợp của dầu hoặc mỡ động vật hoặc thực vật là thích hợp để sử dụng trong chất mang.

Thông thường, chất làm ẩm có thể có mặt trong thuốc với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 25% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, nồng độ của chất làm ẩm trong thuốc theo sáng chế sẽ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1% đến 15% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng). Thông thường hơn, thuốc theo sáng chế sẽ chứa khoảng từ 1% đến 10% (khối lượng/khối lượng) chất làm ẩm.

Chất hoạt động bề mặt có thể có mặt trong thuốc ở các nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 1% đến 10% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 10% (khối lượng/khối lượng). Thông thường hơn, chất hoạt động bề mặt có thể có mặt ở các nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng). Ví dụ về chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng trong thuốc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxeryl monooleat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, este sorbitan bao gồm sorbitan monooleat (Span[®] 20), rượu polyvinyllic, polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, *d*- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat (TPGS), natri lauryl sulfat, copolyme của etylen oxit và propylen oxit (ví dụ poloxomers như LUTROL[®] F87 và các chất tương tự), dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Cremophor[®] EL), polyoxyl 40 dầu thầu dầu đã được hydro hoá (Cremophor[®] RH 40), polyoxyl 60 dầu thầu dầu đã được hydro hoá (Cremophor[®] RH60); propylen glycol monolaurat (LAUROGLYCOL[®]); este glyxerit bao gồm glyxerol caprylat/caprat (CAPMUL[®] MCM), polyglycol hóa glyxerit (GELUCIRE[®]), PEG 300 caprylic/capric glyxerit

(Softigen[®] 767), PEG 400 caprylic/capric glyxerit (Labrasol[®]), PEG 300 oleic glyxerit (Labrafil[®] M-1944CS), PEG 300 linoleic glyxerit (Labrafil[®] M-2125CS); polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat (PEG 400 monostearat), polyoxyl 40 stearat (PEG 1750 monostearat, và các chất tương tự. Polyetylen glycol stearat (còn gọi là macrogol stearat, polyoxylstearat, polyoxyetylen stearat, etoxylated stearat; CAS No. 9004-99-3, 9005-08-7) là hỗn hợp của các este mono- và distearat của các polyme polyoxyetylen. Polyetylen glycol hydroxystearat là hỗn hợp của mono- và dieste của axit hydroxystearic với polyetylen glycol. Một polyetylen glycol hydroxystearat có thể được sử dụng trong thuốc là polyetylen glycol 12-hydroxystearat. Theo phương án khác, thuốc có thể chứa chất hoạt động bề mặt polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat (Solutol[®] HS 15 từ BASF), hỗn hợp của mono- và dieste của axit 12-hydroxystearic với 15 mol etylen oxit. Ngoài ra, các hợp chất này, cũng như hàm lượng của chúng là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo phương án khác của sáng chế, thuốc có thể chứa dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Cremophor[®] EL) làm chất hoạt động bề mặt. Theo các phương án khác, các thuốc dạng nhai có thể chứa dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 (Cremophor[®] RH 40) hoặc dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60 (Cremophor[®] RH60) làm chất hoạt động bề mặt. Thuốc theo sáng chế cũng có thể chứa hỗn hợp gồm các chất hoạt động bề mặt.

Loại và bản chất của chất hoạt động bề mặt là rất quan trọng trong việc giữ hoạt chất trong dung dịch sau khi ăn vào bụng và sự hòa tan của thuốc dùng qua đường miệng. Điều này là đặc biệt là quan trọng để thu được độ sinh khả dụng rất cao quan sát được từ thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế. Tuy nhiên, đã phát hiện ra rằng việc bao gồm một số chất hoạt động bề mặt cùng với các dạng bào chế của thuốc thú y có tác động bất lợi đến sự ngon miệng của dạng bào chế, dẫn đến sự giảm khả năng chấp nhận của động vật cần điều trị. Theo một phương án, polyetylen glycol 15 hydroxystearat, dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 hoặc dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60, là có hiệu quả để hòa tan hoạt chất với độ tan trong nước thấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt chất isoxazolin và tương tự, sau khi động vật ăn vào bụng trong khi còn duy trì được sự ngon miệng của thuốc dạng liều dùng qua đường miệng. Do vậy, theo một phương án của sáng chế, thuốc thú y dùng qua đường miệng chứa Polyetylen glycol 15 hydroxystearat, dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 hoặc dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60. Theo phương án khác của sáng chế, thú y thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa Polyetylen glycol 15 hydroxystearat, dầu thầu dầu

đã được hydro hoá polyoxyl 40 hoặc dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60 ở nồng độ khoảng 1 đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, thuốc theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất gây rã. Ví dụ về chất gây rã có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, xenluloza, carboxymetyl xenluloza canxi, carboxymetyl xenluloza natri, polacrilin kali, tinh bột, tinh bột hydroxypropyl, tinh bột ngũ cốc, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột biến tính, lactoza monohydrat, croscarmeloza natri, hydroxypropyl xenluloza, glyxin, Crospovidon, magie nhôm silicat, natri tinh bột glycolat, gôm guar, silicon đioxit dạng keo, polyvinylpyrrolidon (Povidone), axit alginic, natri alginat, canxi alginat, metylxenluloza, chitosan, và các chất tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế sẽ chứa một hoặc nhiều chất gây rã với lượng đến khoảng 10% (khối lượng/khối lượng). Theo một phương án, thuốc có thể chứa khoảng 1% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 7% (khối lượng/khối lượng) một hoặc nhiều chất gây rã. Theo phương án khác, thuốc có thể chứa khoảng 1% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 2% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 4% (khối lượng/khối lượng) một hoặc nhiều chất gây rã.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa khác các thành phần trợ như chất chống oxy hóa, chất bảo quản, hoặc chất làm ổn định độ pH. Các hợp chất này là đã biết trong lĩnh vực bào chế này. Chất chống oxy hóa có thể được bổ sung vào thuốc theo sáng chế để ức chế quá trình phân hủy của hoạt chất. Chất chống oxy hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alpha tocopherol, axit ascorbic, ascrobyl panmitat, axit fumaric, axit malic, natri ascorbat, natri metabisulfat, n-propyl galat, BHA (butyl hóa hydroxy anisol), BHT (butyl hóa hydroxy toluen) monothioglyxerol và các chất tương tự. Nói chung, chất chống oxy hóa được bổ sung vào chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 2,0% (khối lượng/khối lượng), tính theo tổng khối lượng chế phẩm, với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến khoảng 1,0% hoặc khoảng 0,1% đến 0,2% (khối lượng/khối lượng) là được ưu tiên nhất.

Thuốc theo sáng chế cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất làm trơn/chất trợ xử lý. Theo một số trường hợp, chất làm trơn/chất trợ xử lý cũng có thể có đặc tính như một dung môi, và do đó, một số thành phần của thuốc theo sáng chế có thể có chức năng kép. Chất làm trơn/chất trợ xử lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở polyetylen glycol có khoảng trọng lượng phân tử khác nhau bao gồm PEG 3350 (Dow Hoá học) và PEG 4000, dầu ngũ cốc, dầu khoáng, dầu thực vật được hydro

hoá (STEROTEX hoặc LUBRITAB), dầu lạc và/hoặc dầu thầu dầu. Theo một số phương án, chất làm trơn/chất trợ xử lý là dầu trung tính chứa các este triglyxerit hoặc propylen glycol của axit béo mạch trung bình kể cả caprylic/capric triglyxerit. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các dầu trung tính đã được biết qua tên nhãn hiệu hàng hóa MIGLYOL[®] bao gồm MIGLYOL[®] 810, MIGLYOL[®] 812, MIGLYOL[®] 818, MIGLYOL[®] 829 và MIGLYOL[®] 840. Nếu có mặt, chất làm trơn/chất trợ xử lý có thể có mặt trong thuốc với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% (khối lượng/khối lượng). Thông thường, chất làm trơn/chất trợ xử lý sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 15% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 1% đến 10% (khối lượng/khối lượng). Tốt hơn là, chất làm trơn/chất trợ xử lý sẽ có mặt trong thuốc với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 5% (khối lượng/khối lượng).

Thuốc cũng có thể chứa các tác nhân kháng vi/vi sinh vật hoặc chất bảo quản. Các chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paraben (metylparaben và/hoặc propylparaben), benzalkoni clorua, benzetonium clorua, axit benzoic, rượu benzylic, bronopol, butylparaben, cetrimide, clohexidín, clobutanol, cloresol, cresol, etylparaben, imidurea, metylparaben, phenol, phenoxyetanol, rượu phenyletylic, phenylmercuric axetat, phenylmercuric borat, phenylmercuric nitrat, kali sorbat, natri benzoat, natri propionat, axit sorbic, thimerosal, và các chất tương tự. Nồng độ của chất bảo quản trong thuốc theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 5,0% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 0,05 đến khoảng 1,0% (khối lượng/khối lượng). Theo một phương án, thuốc theo sáng chế sẽ chứa chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% (khối lượng/khối lượng).

Theo một phương án, thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất làm ổn định để làm ổn định các hoạt chất miễn cảm. Các chất làm ổn định thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat, axit xitric, natri xitrat, và các chất tương tự. Tuy nhiên, chất làm ổn định là phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này và chất làm ổn định thích hợp bất kỳ hoặc hỗn hợp của nhiều chất làm ổn định có thể được sử dụng. Theo một phương án, chất làm ổn định chiếm khoảng từ 0,0 phần trăm đến khoảng 3,0 phần trăm kẹo mềm để nhai. Theo một phương án khác, chất làm ổn định chiếm khoảng từ 0,5 phần trăm đến khoảng 1,5 phần trăm kẹo mềm để nhai.

Các hợp chất làm ổn định độ pH của chế phẩm cũng được dự định trong thuốc theo sáng chế. Ngoài ra, các hợp chất này là đã biết rõ đối với chuyên gia

trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng như cách sử dụng các hợp chất này. Hệ chất đệm bao gồm, ví dụ, các hệ được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic/axetat, axit malic/malat, axit xitric/xitrat, axit tartric/tartrat, axit lactic/lactat, axit phosphoric/phosphat, glyxin/glyximat, tris, axit glutamic/glutamat và natri cacbonat. Theo một phương án, thuốc có thể chứa chất điều chỉnh độ pH là axit xitric hoặc hỗn hợp axit xitric/xitrat. Lượng chất điều chỉnh độ pH cần thiết để đạt được độ pH mong muốn tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất và các tá dược không có hoạt tính. Tuy nhiên, theo một số phương án chất điều chỉnh độ pH có thể thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng), nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 3% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng). Thông thường hơn, chất điều chỉnh độ pH có thể có mặt trong với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1% (khối lượng/khối lượng) trong thuốc theo sáng chế.

Nhiều chất điều vị có thể được sử dụng trong thuốc theo sáng chế để cải thiện sự ngon miệng của các thuốc thú y dùng qua đường miệng. Chất điều vị được ưu tiên là chất không phải có nguồn gốc từ động vật. Theo các phương án khác nhau, thành phần hương liệu thu được từ trái cây, thịt (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở thịt lợn, thịt bò, thịt gà, cá, thịt gia cầm, và các loại thịt tương tự), thực vật, pho mát, thịt xông khói, pho mát-thịt xông khói và/hoặc hương liệu nhân tạo có thể được sử dụng. Thành phần hương liệu thường được chọn dựa trên sự cân nhắc đến sinh vật sẽ ăn kẹo mềm dễ nhai. Ví dụ, ngựa có thể thích thành phần hương liệu táo, trong khi cho có thể thích thành phần hương liệu thịt. Mặc dù thành phần hương liệu thu được từ các nguồn không phải động vật là được ưu tiên, nhưng theo một số phương án, các hương liệu tự nhiên chứa tinh thịt bò hoặc gan, v.v., có thể được sử dụng như hương liệu thịt bò hàm nhân tạo, hương liệu thịt bò ở dạng bột, hương liệu thịt bò rán và hương liệu thịt bò muối, không kể các loại khác.

Chất điều vị không phải có nguồn gốc động vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hương liệu thịt bò nhân tạo, hương liệu thu được từ protein thực vật như protein đậu tương mà hương liệu nhân tạo được bổ sung (ví dụ hương liệu thịt muối xông khói thu được từ đậu tương), và hương liệu thu được từ protein thực vật như protein đậu tương không có hương liệu nhân tạo.

Hương liệu thịt bò nhân tạo có thể thu được từ nhiều nguồn bao gồm Pharma Chemie Inc., TetraGenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries, inc., International Flavors & Fragrances Inc., không kể các nguồn khác.

Theo phương án khác, thành phần hương liệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hương liệu dâu tây, hương liệu trái cây tutti, hương liệu cam, hương liệu

chuối, hương liệu bạc hà, và mật táo.

Để cung cấp cho gia súc, cừu, ngựa và các động vật ăn cỏ khác, cũng như các động vật nhỏ như thỏ, chuột hamster, chuột nhảy, và chuột lang, các hạt và các hạt là chất điều vị bổ sung đặc biệt hấp dẫn. Các hạt có thể có mặt ở dạng bất kỳ phù hợp với việc sản xuất kẹo mềm dễ nhai bao gồm các dạng bột mì, cám, ngũ cốc, chất xơ, ngũ cốc nguyên hạt và bột, bao gồm bột gluten, và có thể được cán, đập, nghiền, loại nước hoặc xay. Các khoáng chất cũng có thể được bổ sung làm hương liệu, như muối và các gia vị khác. Theo một phương án, hạt dùng được loại nước, xay hoặc tạo vảy. Thực vật như cà rốt đã được loại nước và các hạt như các hạt rum hoặc các hạt milo là đặc biệt hấp dẫn đối với các động vật nhỏ và có thể được bao gồm. Ngoài ra, hương liệu như Sweet Apple và Molasses Flavor Base và các loại khác do Pharma Chemie, Givaudan S.A. sản xuất hoặc từ các nhà cung cấp khác có thể được sử dụng trong thuốc.

Thuốc theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều chất điều vị với lượng để tạo ra sự ngon miệng ở mức mong muốn cho động vật đích. Một hoặc nhiều chất điều vị sẽ thường có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 40% (khối lượng/khối lượng). Thông thường hơn, chất điều vị sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 10% đến 30%, hoặc khoảng 15% đến 25% (khối lượng/khối lượng).

Theo một phương án, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa một hoặc nhiều dung môi nêu trên, một hoặc nhiều chất độn nêu trên, một hoặc nhiều chất kết dính nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ẩm nêu trên, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt nêu trên, một hoặc nhiều hương liệu nêu trên, một hoặc nhiều chất làm trơn nêu trên, và tùy ý một hoặc nhiều chất gây rã nêu trên, một hoặc nhiều chất bảo quản nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ổn định nêu trên, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa nêu trên và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH nêu trên.

Theo phương án khác, thuốc có thể chứa một hoặc nhiều dung môi được chọn từ các loại polyetylen glycol lỏng (PEG) khác nhau bao gồm PEG 200, PEG 300, PEG 400 và PEG 540; propylen cacbonat, propylen glycol; triglyxerit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở caprylic/capric triglyxerit, caprylic/capric/linoleic triglyxerit, caprylic/capric/sucxinic triglyxerit, propylen glycol đicaprylat/đicaprat, glyxerol caprylat/caprat và glyxerit polyglycol hóa, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột protein đậu nành, lõi ngô, và ngũ cốc và bột gluten, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều hương liệu được chọn từ hương liệu thịt lợn, thịt bò, thịt cá hoặc thịt gia cầm tự nhiên và/hoặc nhân tạo, hoặc hỗn hợp của

chúng; một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon (ví dụ Povidone), polyvinylpyrrolidon đã được tạo liên kết ngang (Crosppovidone), các loại polyetylen glycol khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 và PEG 20,000; và copolyme của vinylpyrrolidon và vinyl axetat (ví dụ Copovidone), hoặc hỗn hợp của chúng; và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ glyxeryl monooleat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, este sorbitan bao gồm sorbitan monooleat, rượu polyvinyllic, các polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, *d*- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat, natri lauryl sulfat, copolyme của etylen oxit và propylen oxit, dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 và dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60; propylen glycol monolaurat; các este glyxerit bao gồm glyxerol caprylat/caprat, glyxerit polyglycol hóa, PEG 300 caprylic/capric glyxerit, PEG 400 caprylic/capric glyxerit, PEG 300 oleic glyxerit, PEG 300 linoleic glyxerit; polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat, polyoxyl 40 stearat và polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat, hoặc hỗn hợp của chúng; và tùy ý một hoặc nhiều chất làm ẩm nêu trên, một hoặc nhiều chất làm trơn nêu trên, một hoặc nhiều chất bảo quản nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ổn định nêu trên, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa nêu trên và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH nêu trên.

Theo phương án khác, các thuốc này chứa một hoặc nhiều dung môi được chọn từ các loại polyetylen glycol lỏng khác nhau bao gồm PEG 300, PEG 400 và PEG 540; propylen cacbonat; propylen glycol; caprylic/capric triglyxerit, caprylic/capric/linoleic triglyxerit, propylen glycol đicaprylat/đicaprat và glyxerol caprylat/caprat, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột protein đậu nành, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều hương liệu được chọn từ tự nhiên và/hoặc nhân tạo thịt lợn, thịt bò, thịt cá hoặc thịt gia cầm hương liệu, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon đã được tạo liên kết ngang, các loại polyetylen glycol khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 và PEG 8000; và copolyme của vinylpyrrolidon và vinyl axetat, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất làm ẩm được chọn từ glyxerol, propylen glycol, rượu xetylic và glyxerol monostearat, hoặc hỗn hợp của chúng; và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, este sorbitan bao gồm sorbitan monooleat, polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, copolyme của etylen oxit và

propylen oxit, dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 và dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60; propylen glycol monolaurat; PEG 300 caprylic/capric glyxerit, PEG 400 caprylic/capric glyxerit, PEG 300 oleic glyxerit, PEG 300 linoleic glyxerit; polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat, polyoxyl 40 stearat và polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat, hoặc hỗn hợp của chúng; và tùy ý một hoặc nhiều chất làm trơn nêu trên, một hoặc nhiều chất bảo quản nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ổn định nêu trên, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa nêu trên và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH nêu trên.

Theo phương án tiếp theo khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa một hoặc nhiều dung môi được chọn từ polyetylen glycol lỏng bao gồm PEG 200, PEG 300 và PEG 400; caprylic/capric triglyxerit và propylen glycol đicaprylat/đicaprat, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ và tinh bột protein đậu nành, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều hương liệu được chọn từ hương liệu thịt bò, thịt cá hoặc thịt gia cầm tự nhiên và/hoặc nhân tạo, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon đã được tạo liên kết ngang, các loại polyetylen glycol khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000 và PEG 6000; và copolyme của vinylpyrrolidon và vinyl axetat, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất làm ẩm được chọn từ glyxerol, propylen glycol và rượu xetylic, hoặc hỗn hợp của chúng; và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, este sorbitan bao gồm sorbitan monooleat, polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu polyoxyl 35, dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 và dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60; PEG 300 caprylic/capric glyxerit, PEG 400 caprylic/capric glyxerit và polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat, polyoxyl 40 stearat và polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất làm trơn được chọn từ polyetylen glycol có khoảng trọng lượng phân tử khác nhau bao gồm PEG 3350 và PEG 4000, dầu thực vật đã được hydro hoá, dầu thầu dầu, triglyxerit mạch trung bình bao gồm caprylic/capric triglyxerit và các este propylen glycol của axit béo, hoặc hỗn hợp của chúng; và tùy ý một hoặc nhiều chất bảo quản nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ổn định nêu trên, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa nêu trên và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH nêu trên.

Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa một hoặc nhiều dung môi được chọn từ polyetylen glycol lỏng bao gồm PEG 300 và PEG 400; caprylic/capric triglycerit và propylen glycol đicaprylat/đicaprat, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ và tinh bột protein đậu nành, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều hương liệu được chọn từ hương liệu thịt bò, thịt cá hoặc thịt gia cầm tự nhiên và/hoặc nhân tạo, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon và các loại polyetylen glycol khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000 và PEG 6000, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất làm ẩm được chọn từ glyxerol, propylen glycol và rượu xetylic, hoặc hỗn hợp của chúng; và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ este sorbitan bao gồm sorbitan monooleat, polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 và dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60; PEG 400 caprylic/capric glyxerit và polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat, polyoxyl 40 stearat và polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat, hoặc hỗn hợp của chúng; một hoặc nhiều chất làm trơn được chọn từ polyetylen glycol có khoảng trọng lượng phân tử khác nhau bao gồm PEG 3350 và PEG 4000, caprylic/capric triglycerit và các este propylen glycol của axit béo, hoặc hỗn hợp của chúng; và tùy ý một hoặc nhiều chất bảo quản nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ổn định nêu trên, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa nêu trên và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH nêu trên.

Theo phương án tiếp theo khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa một hoặc nhiều dung môi được chọn từ polyetylen glycol lỏng bao gồm PEG 300 và PEG 400; caprylic/capric triglycerit và propylen glycol đicaprylat/đicaprat, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ nằm trong khoảng 1-20% (khối lượng/khối lượng) hoặc nằm trong khoảng 5-20% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ và tinh bột protein đậu nành, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 30-60% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 30-50% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều hương liệu được chọn từ tự nhiên và/hoặc nhân tạo thịt bò, thịt cá hoặc thịt gia cầm hương liệu, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 10-30% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 15-25% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon và các loại polyetylen glycol khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000 và PEG 6000, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 1-10% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 5-15% (khối lượng/khối lượng); một

hoặc nhiều chất làm ẩm được chọn từ glyxerol và propylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 1-15% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 5-15% (khối lượng/khối lượng); và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ este sorbitan bao gồm sorbitan monooleat, polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 và dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60; PEG 400 caprylic/capric glyxerit và polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat, polyoxyl 40 stearat và polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 1-5% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 5-10% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất làm trơn được chọn từ polyetylen glycol có khoảng trọng lượng phân tử khác nhau bao gồm PEG 3350 và PEG 4000, caprylic/capric triglyxerit và các este propylen glycol của axit béo, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 1-10% (khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 1-5% (khối lượng/khối lượng); và tùy ý một hoặc nhiều chất bảo quản nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ổn định nêu trên, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa nêu trên và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH nêu trên.

Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế chứa một hoặc nhiều dung môi được chọn từ polyetylen glycol lỏng bao gồm PEG 300 và PEG 400; và caprylic/capric triglyxerit, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 5-20% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ và tinh bột protein đậu nành, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 30-50% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều hương liệu được chọn từ tự nhiên và/hoặc nhân tạo thịt bò, thịt cá hoặc thịt gia cầm hương liệu, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 15-25% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon và các loại polyetylen glycol khác nhau bao gồm PEG 3350, PEG 4000 và PEG 6000, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 5-15% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất làm ẩm được chọn từ glyxerol và propylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 5-15% (khối lượng/khối lượng); và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80, dẫn xuất dầu thầu dầu polyetylen glycol bao gồm dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 40 và dầu thầu dầu đã được hydro hoá polyoxyl 60; PEG 400 caprylic/capric glyxerit và polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxy stearat bao gồm polyoxyl 8 stearat, polyoxyl 40 stearat và polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nồng độ khoảng 1-5%

(khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 5-10% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất làm trơn được chọn từ polyetylen glycol có khoảng trọng lượng phân tử khác nhau bao gồm PEG 3350 và PEG 4000 và caprylic/capric triglycerit, hoặc hỗn hợp của chúng ở nồng độ khoảng 1-5% (khối lượng/khối lượng); và tùy ý một hoặc nhiều chất bảo quản nêu trên, một hoặc nhiều chất làm ổn định nêu trên, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa nêu trên và một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH nêu trên.

Theo phương án khác, thuốc thú y dùng qua đường miệng theo sáng chế dưới dạng viên nén dễ nhai. Thuốc ở dạng viên nén này sẽ chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân được nêu trong bản mô tả này, và thông thường hương liệu, chất độn, chất làm trơn, và chất trợ chảy. Tùy ý, viên nén theo sáng chế có thể còn chứa ít nhất một trong số các thành phần sau: chất tạo màu, chất kết dính, chất chống oxy hóa, chất gây rã, hoặc chất bảo quản. Ngoài ra, theo phương án lựa chọn khác, sáng chế đề xuất viên nén được bao. Viên nén theo sáng chế được bào chế theo các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như quy trình tạo hạt ướt và khô.

Nhiều trong số các thành phần để tạo viên nén bao gồm các thành phần được đề xuất dùng để tạo các chế phẩm mềm dễ nhai nêu trên. Đối với chất độn (hoặc chất pha loãng), viên nén theo sáng chế dự định tất cả các chất độn đã biết trong lĩnh vực tạo viên nén. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất độn bao gồm lactoza khan, lactoza hydrat hoá, lactoza đã được sấy phun, maltoza tinh thể và maltodextrin.

Chất trợ chảy hoặc tá dược chảy cũng đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, silicon đioxit (CARBOSIL) hoặc silicagel (SYLOID), bột talc, tinh bột, canxi, stearat, magie stearat, và nhôm magie silicat (NEUSILIN). Lượng chất trợ chảy được xác định một cách dễ dàng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này và bao gồm để sử dụng nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 25%, tính theo tổng khối lượng của thuốc. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất làm trơn dùng cho viên nén bao gồm magie và canxi stearat và axit stearic. Ngoài ra, các chất làm trơn khác nhau là đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực này cũng như lượng các hợp chất này. Lượng này nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng).

Theo các phương án khác nhau, thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể được bao. Lớp bao thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Theo một phương án, lớp bao được chọn sẽ không gây ảnh hưởng đến chất phụ gia. Theo phương án khác, chất phụ gia được chọn có thể làm thay đổi thời gian thủy phân của (các) chất

phụ gia, nhờ đó ít nhất là kiểm soát một phần sự giải phóng của (các) chất phụ gia. Lớp bao thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, và có thể là lớp bao được dung và/hoặc có thể chấp nhận được về mặt dinh dưỡng bất kỳ dưới dạng phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này. (các polyme, các monome). Có thể tham khảo Patent Mỹ số 6,498,153 của Cady et al., nội dung của patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, để biết danh sách các polyme có thể dùng làm lớp bao.

Theo các phương án khác, các lớp bao cho thuốc thú y dùng qua đường miệng bao gồm gelatin, glyxeryl behenat, bơ côca, và sáp ong. Các lớp bao khác sẽ dễ dàng biết được đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Các lớp bao cho viên nén bao gồm lớp bao đường, như lớp bao kín, lớp bao phụ, và lớp bao sirô, cũng như lớp bao phim, như lớp bao được tạo ra bằng cách rót vào nôi bao viên và lớp bao được tạo ra bằng cách phun vào nôi bao viên. Như đã được biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực này, lớp bao chứa các thành phần bổ sung như dung môi, chất dẻo hoá, chất tạo màu, chất chắn sáng-chất độn và chất tạo màng.

Phương pháp sản xuất

Kẹo mềm dễ nhai theo sáng chế được tạo ra bằng cách trộn hoạt chất với các tá dược không có hoạt tính trong thiết bị trộn và trộn các thành phần để thu được hỗn hợp dạng bột nhão trong đó hoạt chất được phân bố một cách đồng nhất. Sau đó, hỗn hợp dạng bột nhão thu được được tạo thành các thuốc mềm dễ nhai dạng liều đơn vị có kích thước khác nhau đối với các động vật có kích thước khác nhau.

Theo một phương án, quy trình sản xuất kẹo mềm dễ nhai sẽ không bổ sung nước, mặc dù có thể có một số lượng nước được bao gồm trong một số thành phần được sử dụng. Sự có mặt của lượng nước đáng kể trong thuốc thú y là đã biết có tác động đến độ ổn định của một số hoạt chất. Do vậy, theo một số phương án của sáng chế, nước sẽ không được bổ sung vào thuốc, trong đó các hoạt chất và/hoặc tá dược được sử dụng là dễ bị thoái biến với sự có mặt của nước.

Nhiệt độ mà tại đó thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế được tạo ra là phụ thuộc vào độ ổn định của hoạt chất và các thành phần không hoạt tính trong thuốc. Trong một số trường hợp, trong đó các thành phần không nhạy nhiệt được sử dụng, nhiệt độ xử lý cao hơn có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, khi các thành phần có hoạt tính và không có hoạt tính được sử dụng là nhạy nhiệt, thì quy trình có thể được làm thích ứng với việc vận hành ở khoảng nhiệt độ sẽ không tác động bất lợi đến độ ổn định của thuốc. Theo một số phương án, sẽ tốt hơn nếu quy trình không tác động đến lượng nhiệt đáng kể trong một bước xử lý bất kỳ để tránh sự thoái biến có thể của thành phần bất kỳ trong thuốc. Do vậy, theo một số phương án, một

bước bất kỳ của quy trình có thể được vận hành sao cho nhiệt độ trung bình của hỗn hợp không tăng quá khoảng 20°C cao hơn nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ trong phòng sẽ được coi là nằm trong khoảng $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$). Theo các phương án khác, quy trình sẽ được tiến hành sao cho nhiệt độ trung bình của hỗn hợp không tăng quá khoảng 15°C , quá khoảng 10°C hoặc quá khoảng 5°C cao hơn trên nhiệt độ trong phòng. Theo phương án tiếp theo khác, quy trình có thể được tiến hành sao cho nhiệt độ trung bình của hỗn hợp sẽ không tăng quá khoảng 3°C cao hơn trên nhiệt độ trong phòng. Theo một số phương án, nhiệt độ cần thiết có thể được duy trì bằng cách sử dụng các thiết bị làm nguội quy trình. Theo các phương án khác, nhiệt độ cần thiết có thể được duy trì bằng cách sử dụng thiết bị không tạo ra nhiệt đủ để duy trì nhiệt độ cần thiết của hỗn hợp trong quá trình xử lý.

Theo một phương án, các thành phần có hoạt tính và không có hoạt tính đối với kẹo mềm dễ nhai theo sáng chế được bổ sung vào bình trộn như thiết bị trộn hành tinh hoặc thiết bị trộn hành tinh kép hoặc thiết bị trộn nằm ngang có khả năng trộn chất và đổ khuôn nó theo mặt của bình trộn. Hoạt động này cho phép các thành phần được trộn đều và quện chặt với nhau mà không cần sử dụng nhiệt hoặc bổ sung nước được dùng vào hỗn hợp.

Nói chung, thiết bị trộn nằm ngang có buồng trộn, một trục trộn nằm ngang kéo dài để quay, và các công cụ trộn nói chung vuông góc với trục nằm ngang để quay xung quanh bên trong của buồng trộn (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 5,735,603, nội dung của patent này được đưa vào ở đây bằng cách viện dẫn). Các công cụ trộn có cấu hình và kích thước theo yêu cầu đối với quy trình trộn theo hình dạng của thành buồng khi quay để trộn thích hợp tất cả các chất có mặt. Một số buồng trộn như vậy có hình trụ, trong khi các cái khác có hình máng, như thiết bị trộn thường được đề cập trong lĩnh vực kỹ thuật này như thiết bị trộn hai nhánh hoặc thiết bị trộn kiểu băng.

Theo một phương án, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế có thể được tạo thành từ hỗn hợp dạng bột nhão bằng kỹ thuật tạo hình thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm tạo hình bằng tay. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng khi hỗn hợp dạng bột nhão đồng nhất có các đặc tính cần thiết được điều chế, thì các thuốc dạng liều đơn vị riêng lẻ có kích thước khác nhau có thể được tạo ra bằng cách định lượng lượng hỗn hợp dạng bột nhão cần thiết và tạo ra thuốc mềm dễ nhai bằng tay hoặc bằng cách sử dụng kỹ thuật đúc khác bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, hỗn hợp dạng bột nhão được ép đùn để tạo ra thuốc dạng liều mềm dễ nhai. Theo phương án khác, thuốc dạng liều mềm dễ nhai được tạo ra bằng cách sử dụng thiết bị tạo hình.

Nhiều thiết bị tạo hình có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm thiết bị đúc được phát triển để sử dụng trong việc tạo ra các sản phẩm thực phẩm đúc, như các cục thịt băm viên và các miếng thịt đã được định hình sơ bộ. Ví dụ, thiết bị đúc được mô tả trong các Patent Mỹ số 3,486,186; 3,887,964; 3,952,478; 4,054,967; 4,097,961; 4,182,003; 4,334,339; 4,338,702; 4,343,068; 4,356,595; 4,372,008; 4,523,520; 4,535,505; 4,597,135; 4,608,731; 4,622,717; 4,697,308; 4,768,941; 4,780,931; 4,818,446; 4,821,376; 4,872,241; 4,975,039; 4,996,743; 5,021,025; 5,022,888; 5,165,218; 5,655,436; 5,980,228 và 7,780,931 (nội dung của các patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) là đại diện cho thiết bị tạo hình có thể được sử dụng trong sáng chế.

Theo một phương án, thiết bị tạo hình không sử dụng nhiệt nén để tạo ra hỗn hợp kẹo nhai có thể được sử dụng. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về thiết bị tạo hình bao gồm các thiết bị do NuTec Manufacturing sản xuất bao gồm các đời 710, 720, 745, 750 và 760; và các thiết bị do Formax Corporation sản xuất, bao gồm VerTex 1000, NovaMax 500, Maxum 700, Ultra 26, F-19, F-400 và F-6. Trình tự trộn các thành phần là không quan trọng và các sơ đồ xử lý khác nhau có thể được sử dụng để tạo ra hỗn hợp dạng bột nhào trước khi tạo ra các thuốc dạng liều đơn vị ở dạng kẹo mềm dễ nhai. Theo một số phương án, hoạt chất và có thể một số thành phần không hoạt tính như chất bảo quản hoặc chất chống oxy hóa có thể trước tiên được hoà tan trong dung môi trước khi trộn với các thành phần không hoạt tính khác của thuốc trong thiết bị trộn để tạo ra hỗn hợp dạng bột nhào. Các thành phần lỏng có thể được bổ sung ở tốc độ được kiểm soát để đảm bảo tính đồng nhất của hỗn hợp. Theo cách khác, hoạt chất có thể được trộn ở dạng khô (trạng thái rắn) với các thành phần không hoạt tính khác trong thiết bị trộn và các thành phần lỏng có thể được bổ sung vào hỗn hợp đã được trộn khô này với việc trộn tiếp để tạo ra hỗn hợp dạng bột nhào đồng đều. Theo phương án tiếp theo khác, các thành phần lỏng theo sáng chế đầu tiên có thể được đặt trong thiết bị trộn và các thành phần khô, kể cả hoạt chất có thể được bổ sung vào chất lỏng cùng với việc trộn tiếp để tạo ra hỗn hợp dạng bột nhào đồng đều.

Các phương pháp điều trị

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm ký sinh trùng ở động vật, bao gồm bước cho động vật dùng thuốc thú y dùng qua đường miệng chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân cùng với chất mang được dụng. Theo một phương án, các thuốc này chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin. Theo phương án khác, thuốc có thể chứa một hoặc

nhiều hoạt chất lacton vòng lớn, một hoặc nhiều spinosyn hoặc hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; hoặc hoạt chất thuộc các nhóm khác bao gồm levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoạt chất, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác thuốc có thể chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều spinosyn và/hoặc hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; hoặc hoạt chất thuộc các nhóm khác bao gồm levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoạt chất hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, thuốc thú y dùng qua đường miệng là thuốc mềm dễ nhai. Theo phương án khác, thuốc thú y dùng qua đường miệng là chế phẩm viên nén dễ nhai.

Các phương pháp và sử dụng theo sáng chế bao gồm việc cho động vật cần điều trị dùng thuốc bất kỳ theo sáng chế được nêu trong bản mô tả này. Thuốc theo sáng chế được thấy là tạo ra hiệu quả lâu dài chống lại ngoại ký sinh trùng (ví dụ bọ chét và ve bét) và/hoặc nội ký sinh trùng với sự khởi đầu tác dụng rất nhanh, như nêu trên. Hơn thế nữa, đã phát hiện ra rằng việc cho dùng hoạt chất trong thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế tạo ra độ sinh khả dụng của hoạt chất rất cao sau khi cho động vật dùng qua đường miệng. Do vậy, tùy thuộc vào hoạt chất được bao gồm trong thuốc, sáng chế mô tả các phương pháp và sử dụng để điều trị và phòng ngừa nhiễm nội ký sinh trùng và/hoặc ngoại ký sinh trùng ở động vật, bao gồm bước cho động vật dùng lượng hữu hiệu của thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế.

Theo một phương án để xử lý đối với ngoại ký sinh trùng, ngoại ký sinh trùng là một hoặc nhiều côn trùng hoặc động vật thuộc lớp nhện bao gồm các giống *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Ambylomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Gasterophilus*, *Lucilia*, *Dermatobia*, *Cochliomyia*, *Chrysomyia*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenopotes*, *Trichodectes*, và *Felicola*.

Theo phương án khác để xử lý đối với ngoại ký sinh trùng, ngoại ký sinh trùng là từ các giống *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* và/hoặc *Boophilus*. Ngoại ký sinh trùng được xử lý bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bọ chét, ve bét, ve bét, muỗi, ruồi, rận, nhặng và hỗn hợp của chúng. Ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bọ chét ở mèo và chó (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. và các loài tương tự), ve bét (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp., *Haemaphysalis* sp., và các loài tương tự), và ve bét (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp., *Cheyletiella* sp., và các loài tương tự), rận (*Trichodectes* sp., *Felicola* sp., *Linognathus* sp., và các loài tương tự), muỗi (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., và các loài tương tự) và ruồi (*Hematobia* sp. kể cả *Haematobia irritans*, *Musca* sp., *Stomoxys* sp. kể cả *Stomoxys calcitrans*, *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* sp., và các loài tương tự).

Ví dụ bổ sung về ngoại ký sinh trùng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ve bét thuộc giống *Boophilus*, nhất là thuộc các loài *microplus* (ve bét ở gia súc), *decoloratus* và *annulatus*; bọ giòi như *Dermatobia hominis* (còn được gọi là Berne ở Brazil) và *Cochliomyia hominivorax* (nhặng xanh); bọ giòi ở cừu như *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (còn được gọi là nhặng ở Australia, Niu-zi-lân và Nam phi) và *Gasterophilus* ở ngựa. Ruồi thực, tức là các con ruồi khi trưởng thành sẽ sinh ra ký sinh trùng, như *Haematobia irritans* (horn fly) và *Stomoxys calcitrans* (stable fly); rận như *Linognathus vituli*, v.v...; và ve bét như *Sarcoptes scabiei* và *Psoroptes ovis*. Danh sách trên đây là chưa đầy đủ và các ngoại ký sinh trùng khác gây hại cho động vật và người là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng bao gồm, ví dụ ấu trùng côn trùng hai cánh di trú.

Theo một số phương án của sáng chế, thuốc cũng có thể được dùng để điều trị động vật bị nhiễm nội ký sinh trùng như nội ký sinh trùng thuộc loài giun sán được chọn từ nhóm bao gồm *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Parascaris*, *Toxocara*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris* và *Trichostrongylus*, không kể các loài khác.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật (động vật hoang dã hoặc đã được thuần hóa), bao gồm gia súc và các động vật nuôi trong gia đình như mèo, chó, ngựa, chim bao gồm gà, cừu, dê, lợn, gà tây và gia súc, với mục đích loại bỏ ra khỏi các con vật chủ này các ký sinh trùng thường gặp phải ở các động vật này.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật nuôi trong gia đình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mèo và chó. Một số phương pháp và thuốc theo sáng chế chứa hoạt chất isoxazolin là đặc biệt có hiệu quả để phòng ngừa hoặc điều trị nhiễm ký sinh trùng ở mèo và chó là bọ chét và ve bét hoặc ngoại ký sinh trùng khác.

Theo phương án khác, các phương pháp và thuốc theo sáng chế được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở gia súc hoặc cừu. Khi điều trị các động vật nuôi như gia súc hoặc cừu, các phương pháp và thuốc theo sáng chế chứa hoạt chất isoxazolin là đặc biệt có hiệu quả chống lại *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, *Haematobia irritans* (horn fly), *Stomoxys calcitrans* (stable fly), và bọ giòi ở cừu như *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (còn được gọi là nhặng ở Australia, Niu-zi-lân và Nam phi).

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật dùng thuốc thú y mềm dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với lượng hữu hiệu ít nhất một hoạt chất thứ hai trong chất mang dược dụng. Hoạt chất bổ sung bất kỳ nêu trên có thể được kết hợp với hoạt chất isoxazolin trong thuốc thú y mềm dễ nhai.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm nội ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật dùng thuốc thú y mềm dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol bao gồm thiabendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, triclabendazol và febantel; hoặc thuốc trừ giun sản thuộc các nhóm khác bao gồm levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng. Các phương pháp được mô tả trong sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa nội ký sinh trùng là có hiệu quả chống lại ký sinh trùng giun tròn, (bao gồm giun tròn, giun móc, giun tóc và các loài giun khác), và/hoặc *Dirofilaria immitis* (Giun tim).

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm nội ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật dùng thuốc thú y mềm dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều lacton vòng lớn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abamectin, dimectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, ML-1,694,554 và milbemyxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, milbemectin, milbemyxin D,

milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxitetin và nemoctin. Theo phương án khác, phương pháp bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu của thuốc mềm dễ nhai chứa một hoặc nhiều hoạt chất trong số abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, doramectin hoặc selamectin. Theo phương án tiếp theo khác, phương pháp bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu của thuốc mềm dễ nhai chứa ivermectin, milbemectin, milbemyxin oxim hoặc moxitetin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của sáng chế, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoetylamin, hoặc hỗn hợp của chúng, trong thuốc sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 90% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*). Theo phương án khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm hoạt chất có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều lacton vòng lớn, sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là 95% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*). Theo phương án tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế sẽ tạo ra hiệu quả đến 100% chống lại *Dirofilaria immitis* (giun tim).

Theo một số phương án, sự kết hợp của một số hoạt chất với hoạt chất isoxazolin sẽ mở rộng phạm vi sử dụng của phương pháp tùy thuộc vào hoạt tính sinh học của hoạt chất bổ sung. Ví dụ, dự định rằng hỗn hợp của hoạt chất isoxazolin với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng như ký sinh trùng giun tròn, (bao gồm giun tròn, giun móc, giun tóc và khác), và/hoặc *Dirofilaria immitis* (Giun tim) sẽ xử lý và/hoặc bảo vệ chống lại các nội ký sinh trùng cũng như các ngoại ký sinh trùng (ví dụ bọ chét và ve bét, v.v...). Do vậy, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ngoại ký sinh trùng và nhiễm nội ký sinh trùng, bao gồm bước cho động vật cần điều trị dùng thuốc thú y mềm dễ nhai chứa ít nhất một hợp chất isoxazolin kết hợp với ít nhất một hợp chất có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm nội ký sinh trùng và nhiễm ngoại ký sinh trùng ở động vật bao gồm bước cho dùng thuốc thú y mềm dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất isoxazolin cùng với lượng hữu hiệu của ít nhất một hoạt chất lacton vòng lớn.

Theo một số phương án, thuốc này có thể chứa ít nhất một hợp chất isoxazolin kết hợp với abamectin, đimadectin, đoramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, ML-1,694,554 và milbemyxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxitctin hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả các phương pháp và sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ngoại ký sinh trùng và nhiễm nội ký sinh trùng, trong đó thuốc được cho dùng chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với một hoặc nhiều lacton vòng lớn và một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoetylamin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả các phương pháp và sử dụng để điều trị và phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật (hoang dã hoặc đã được thuần hóa), bao gồm gia súc và các động vật nuôi trong gia đình như mèo, chó, ngựa, chim bao gồm gà, cừu, dê, lợn, gà tây và gia súc, với mục đích loại bỏ ra khỏi các động vật chủ này các ký sinh trùng thường gặp phải ở động vật.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả các phương pháp và sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật nuôi trong gia đình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mèo và chó.

Thuốc theo sáng chế được cho dùng với lượng có tác dụng diệt ký sinh trùng thích hợp để phòng trừ ký sinh trùng được đề cập đến mức độ cần thiết, như được nêu trong bản mô tả này.

Theo một số phương án của các phương pháp bao gồm hoạt chất isoxazolin, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 khoảng 100 mg cho mỗi kg thể trọng của hoạt chất isoxazolin được cho dưới dạng đơn liều hoặc trong các liều chia nhỏ để dùng trong thời gian từ 1 đến 5 ngày sẽ là thỏa mãn nhưng, tất nhiên, có thể có trường hợp các khoảng liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn sẽ được chỉ định, và các liều như vậy là nằm trong phạm vi của sáng chế. Thông thường hơn, liều lượng của hoạt chất isoxazolin có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 50 mg cho mỗi kg, khoảng từ 0,1 đến khoảng 25 mg/kg hoặc khoảng từ 0,1 đến khoảng 10 mg/kg thể trọng. Theo một phương án, liều lượng của hoạt chất isoxazolin được cho dùng sẽ nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 5 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 5 mg/kg thể trọng. Theo phương án khác đối với thuốc có hiệu quả lâu dài, thuốc này sẽ chứa hoạt chất isoxazolin với liều lượng nằm trong khoảng từ 10

mg/kg đến khoảng 100 mg/kg. Thông thường hơn, các thuốc liều cao hơn sẽ chứa liều lượng hoạt chất isoxazolin khoảng từ 10 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg hoặc khoảng từ 10 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg. Theo một phương án, các thuốc liều cao sẽ chứa liều lượng hoạt chất isoxazolin nằm trong khoảng từ 15 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg per thể trọng. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng xác định được chế độ liều dùng cụ thể đối với vật chủ và ký sinh trùng cụ thể.

Theo các phương án khác nhau của sáng chế, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế sẽ bao gồm bước cho dùng thuốc thú y mềm dễ nhai chứa hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng (diệt nội ký sinh trùng) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoetylamin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Nói chung, hoạt chất có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng có thể được bao gồm trong thuốc để phân phối liều lượng khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg hoặc khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg thể trọng động vật. Theo các phương án khác, hoạt chất diệt nội ký sinh trùng sẽ thường có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 30 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 20 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg hoặc khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg thể trọng của động vật.

Theo một số phương án của sáng chế, trong đó hoạt chất diệt nội ký sinh trùng là hợp chất rất hiệu nghiệm như lacton vòng lớn, hoạt chất này sẽ có mặt với nồng độ để tạo ra liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 5 mg/kg, nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 0,1 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến khoảng 0,01 mg/kg. Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 2 mg/kg hoặc khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg thể trọng của động vật. Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất có thể có mặt với lượng để phân phối liều lượng khoảng 1 µg/kg đến khoảng 200 µg/kg hoặc khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg thể trọng động vật.

Theo một phương án của sáng chế, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả bảo vệ ít nhất là 90% chống lại bọ chét (*C. felis*) trong thời gian ít nhất 30 ngày hoặc ít nhất 36 ngày như xác định được so với động vật đối chứng không được điều trị theo các phương pháp

được mô tả trong các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo phương án khác, thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất 44 ngày hoặc trong thời gian ít nhất 58 ngày.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các phương pháp và sử dụng bao gồm hoạt chất isoxazolin tạo ra mức độ hiệu quả cao chống lại bọ chét trong khoảng thời gian hơn 60 ngày. Ví dụ, theo một phương án, thuốc theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất 72 ngày. Theo các phương án khác, thuốc theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất 79 ngày, ít nhất 86 ngày hoặc thậm chí ít nhất 93 ngày. Theo các phương án tiếp theo khác, thuốc dùng qua đường miệng có hiệu quả trong thời gian rất dài theo sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là 90% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 100 ngày, ít nhất khoảng 107 ngày hoặc thậm chí ít nhất khoảng 114 ngày.

Theo phương án tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% chống lại bọ chét (*C. felis*) trong thời gian ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày. Theo phương án tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày hoặc ít nhất khoảng 72 ngày. Theo các phương án tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 79 ngày, ít nhất khoảng 86 ngày hoặc thậm chí khoảng 93 ngày hoặc lâu hơn. Ví dụ, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế, trong đó thuốc chứa hoạt chất isoxazolin với liều lượng cao hơn được cho dùng có thể tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 100 ngày, hoặc thậm chí ít nhất khoảng 107 ngày hoặc lâu hơn.

Theo phương án tiếp theo khác của sáng chế, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm bước cho dùng thuốc chứa hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả khoảng 100% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 23 ngày, ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày. Theo các phương án tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế tạo ra hiệu quả khoảng 100% chống lại bọ chét trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày hoặc ít nhất khoảng 72 ngày.

Theo phương án khác của sáng chế, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bước cho dùng thuốc qua đường miệng chứa hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 90% chống lại ve bét (bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* và *Ixodes holocyclus*) trong thời gian ít nhất khoảng 23 ngày. Thông thường hơn, thuốc sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 90% chống lại ve bét trong thời gian ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày. Theo phương án tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 95% trong thời gian ít nhất khoảng 23 ngày, ít nhất khoảng 30 ngày hoặc ít nhất khoảng 36 ngày.

Theo một số phương án, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm bước cho dùng thuốc chứa hoạt chất isoxazolin tạo ra hiệu quả chống lại ve bét ít nhất là khoảng 90% trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày, hoặc ít nhất khoảng 72 ngày. Theo các phương án khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế tạo ra hiệu quả chống lại ve bét ít nhất là khoảng 90% trong thời gian ít nhất khoảng 79 ngày, ít nhất khoảng 86 ngày hoặc ít nhất khoảng 93 ngày. Theo các phương án khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế tạo ra hiệu quả chống lại ve bét ít nhất là khoảng 95% trong thời gian ít nhất khoảng 44 ngày, ít nhất khoảng 58 ngày, ít nhất khoảng 72 ngày hoặc thậm chí ít nhất khoảng 79 ngày. Theo một số phương án khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế với hoạt chất isoxazolin ở các liều lượng cao hơn có thể tạo ra hiệu quả chống lại ve bét ít nhất là 90%, ít nhất 95% hoặc thậm chí 100% trong thời gian ít nhất khoảng 100 ngày hoặc thậm chí trong thời gian ít nhất khoảng 107 ngày, tùy thuộc vào các loài ve bét. Mức độ hiệu quả rất cao này chống lại ve bét trong khoảng thời gian kéo dài như vậy của thuốc dạng liều dùng qua đường miệng là điểm nổi bật và chưa từng có ở các thuốc dạng liều dùng qua đường miệng. giải phóng tức thì. Hơn thế nữa, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế là có hiệu quả bất ngờ chống lại loài ve bét khó phòng trừ, bao gồm *Amblyomma americanum* và các loài khác.

Theo phương án tiếp theo khác của sáng chế, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế chứa hỗn hợp của hoạt chất isoxazolin kết hợp với hoạt chất lacton vòng lớn sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 90% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*) trong khi còn phòng trừ ngoại ký sinh trùng (ví dụ bọ chét và ve bét) với mức độ hiệu quả cao, như nêu trên. Theo phương án khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm hoạt chất isoxazolin kết hợp với lacton vòng lớn sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là 95% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*). Theo phương án

tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế sẽ tạo ra hiệu quả đến 100% chống lại *Dirofilaria immitis* (giun tim) trong khi còn phòng trừ bọ chét và ve bét với mức độ hiệu quả cao (xem phần mô tả trên đây). Do vậy, việc cho dùng thuốc mềm để nhai theo sáng chế sẽ phòng ngừa nhiễm giun tim và phòng trừ nhiễm nội ký sinh trùng trong khi còn phòng trừ nhiễm ngoại ký sinh trùng (ví dụ bọ chét và ve bét).

Theo phương án khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm ít nhất một hoạt chất diệt nội ký sinh trùng có tác dụng toàn thân, có hoặc không có hoạt chất isoxazolin, bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là khoảng 90% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*). Theo phương án khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm ít nhất một hoạt chất diệt nội ký sinh trùng có tác dụng toàn thân bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng, có hoặc không có hoạt chất isoxazolin, sẽ tạo ra hiệu quả ít nhất là 95% chống lại giun tròn (*Toxocara canis*), giun tóc (*Trichuris vulpis*) hoặc giun móc (*Ancylostoma caninum*). Theo phương án tiếp theo khác, các phương pháp và sử dụng được mô tả trong sáng chế bao gồm bước cho dùng thuốc mềm để nhai chứa một hoặc nhiều hoạt chất lacton vòng lớn kết hợp với hoạt chất isoxazolin sẽ tạo ra hiệu quả đến 100% chống lại *Dirofilaria immitis* (giun tim) trong khi còn phòng trừ bọ chét và ve bét với mức độ hiệu quả cao (xem phần mô tả trên đây).

Thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” hoặc “sự điều trị” được dùng để chỉ việc đưa hoặc cung cấp thuốc theo sáng chế cho động vật bị nhiễm ký sinh trùng để diệt trừ ký sinh trùng này hoặc giảm số lượng ký sinh trùng gây hại động vật đang được điều trị. Cần lưu ý rằng thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa và kiểm soát sự nhiễm ký sinh trùng như vậy.

Thuốc theo sáng chế được cho dùng với lượng có tác dụng diệt ký sinh trùng thích hợp để phòng trừ ký sinh trùng được đề cập đến mức độ mong muốn, như được mô tả dưới đây. Trong mỗi khía cạnh của sáng chế, các hợp chất và thuốc

theo sáng chế có thể được dùng để chống lại một loài gây hại hoặc nhiều loài gây hại.

Thuốc theo sáng chế có thể được cho dùng liên tục để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng. Theo cách này, thuốc theo sáng chế phân phối lượng hữu hiệu của các hoạt chất đến động vật cần điều trị để phòng trừ các ký sinh trùng đích.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được mô tả bằng các ví dụ minh họa không giới hạn phạm vi của sáng chế sau, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Thuốc mềm dễ nhai chứa hoạt chất isoxazolin 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazoly]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit (Hợp chất A) làm hợp chất isoxazolin đại diện một mình và kết hợp với các hợp chất lacton vòng lớn được bào chế cùng với nhiều tá dược không có hoạt tính và được đánh giá hiệu lực phòng trừ nội ký sinh trùng và ngoại ký sinh trùng ở mèo và chó. Ngoài ra, thuốc mềm dễ nhai chứa một hoặc nhiều chất diệt ký sinh trùng có hoạt tính kháng nội ký sinh trùng được điều chế và được đánh giá hiệu quả chống lại các nội ký sinh trùng khác nhau.

Ví dụ 1: Bào chế thuốc thú y mềm dễ nhai

Chế phẩm mềm dễ nhai trong Bảng 1 được bào chế bằng phương pháp sau: hoạt chất và kali sorbat (nếu có) được hoà tan trong lượng dung môi tương ứng bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường. Trong máy trộn, chất độn (ví dụ tinh bột protein đậu nành và/hoặc tinh bột) được trộn cùng với nhau ở nhiệt độ môi trường đến khi được hòa trộn vào nhau, sau đó các thành phần không hoạt tính khác và dung dịch đã được chuẩn bị trước chứa hoạt chất và kali sorbat (nếu có) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy thêm đến khi thu được hỗn hợp dạng bột nhão trộn đều.

Sau đó, hỗn hợp dạng bột nhão này được tạo thành các thuốc dạng liều đơn vị mềm dễ nhai riêng rẽ có kích thước không đáng kể, loại 0,5 g, 1 g và 4 g. Các chế phẩm trong các bảng 2-24 có thể được bào chế bằng các phương pháp tương tự. Trong các bảng dưới đây, chữ viết tắt “QS” được dùng để chỉ “lượng đến mức đủ” là lượng của thành phần tương ứng có thể được điều chỉnh để hỗn hợp thuốc đạt 100% (khối lượng/khối lượng).

Bảng 1

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
----------------	-----------	---------------------------

		lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,2
Tinh protein đậu nành	Chất độn	26,5 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	31,0
Hương liệu thịt nhân tạo	Điều vị	5,1
Hương liệu thịt bò nhân tạo	Điều vị	7,1
Povidone K-30	Chất kết dính	2,8
PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,4
polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Glycerin	Chất làm ẩm	5,1
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/Chất làm trơn	3,2

Bảng 2

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,2
Tinh protein đậu nành	Chất độn	56,0 (QS)
Hương liệu thịt nhân tạo	Điều vị	5,5
Hương liệu thịt bò nhân tạo	Điều vị	7,5
Povidone K-30	Chất kết dính	2,8
PEG 4000	Chất kết dính	6,4
Sorbitan monooleat	Chất hoạt động bề mặt	4,0
Glycerin	Chất làm ẩm	5,1
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Propylen glycol đicaprylat/đicaprat	Dung môi/Chất làm trơn	3,2
Propylen glycol	Dung môi	7,0

Bảng 3

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,2
Tinh protein đậu nành	Chất độn	31 (QS)
Bột Gluten ngô	Chất độn	30,0
Hương liệu thịt bò nhân tạo	Điều vị	12,0
Povidone K-30	Chất kết dính	2,8
PEG 4000	Chất kết dính	6,4

Polyoxyl 60 dầu thầu dầu đã được hydro hoá	Chất hoạt động bề mặt	4,0
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Propylen glycol đicaprylat/đicaprat	Dung môi/Chất làm trơn	3,2
PEG 400	Dung môi	8,0

Bảng 4

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,2
Tinh protein đậu nành	Chất độn	32,0 (QS)
Tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	31,0
Hương liệu thịt bò nhân tạo	Điều vị	12,0
Povidone K-30	Chất kết dính	2,8
PEG 4000	Chất kết dính	6,4
Dầu thầu dầu polyoxyl 35	Chất hoạt động bề mặt	4,0
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Propylen glycol đicaprylat/đicaprat	Dung môi/Chất làm trơn	3,2
PEG 400	Dung môi	6,0

Bảng 5

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,2
Tinh protein đậu nành	Chất độn	26,0 (QS)
Tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	30,0
hương liệu thịt bò	Điều vị	15,0
Copovidone	Chất kết dính	3,3
PEG 4000	Chất kết dính	5,5
Dầu thầu dầu đã được hydro hoá Polyoxyl 60	Chất hoạt động bề mặt	4,0
Glyxerin	Chất làm ẩm	5,1
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Propylen glycol đicaprylat/đicaprat	Dung môi/Chất làm trơn	3,2
PEG 400	Dung môi	5,4

Bảng 6

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	46,5 (QS)
hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K-30	Chất kết dính	7,0
PEG 400	Dung môi	15
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	7,0

Bảng 7

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	46,1 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K-30	Chất kết dính	8,5
PEG 400	Dung môi	15,5
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	5,0

Bảng 8

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	36,1 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K-30	Chất kết dính	8,5
PEG 400	Dung môi	15,5
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	5,0
Croscarmeloza natri	Chất gây rã	10,0

Bảng 9

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,3
Tinh protein đậu nành	Chất độn	20,6 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,5
Povidone K-30	Chất kết dính	2,8
PEG 400	Dung môi	7,2
PEG 4000	Chất kết dính	6,4
polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
Glycerin	Chất làm ẩm	8,6
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	3,1

Bảng 10

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,3
Tinh protein đậu nành	Chất độn	20,0 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K-30	Chất kết dính	2,8
PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,4
polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
Glycerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	3,2

Bảng 11

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21,0 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25,7
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,2
Povidone K-30	Chất kết dính	2,7

PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,3
polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,1
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	3,1
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 12

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,89
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	20,0 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	24,7
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,2
Povidone K-30	Chất kết dính	2,7
PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,3
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,1
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	3,1
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 13

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,4 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1

Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm tron	3,15
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric Monohyđrat	Chất điều chỉnh độ pH	0,50

Bảng 14

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Milbemycin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	20,5 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	24,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Copovidone	Chất kết dính	2,75
PEG 300	Dung môi	8,0
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Polyoxyl 60 dầu thầu dầu đã được hydro hoá	Chất hoạt động bề mặt	3,1
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Propylen glycol đicaprylat/đicaprat	Dung môi/Chất làm tron	2,15
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric Monohyđrat	Chất điều chỉnh độ pH	0,50

Bảng 15

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Ivermectin	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	29,4 (QS)
Tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	15,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Copovidone	Chất kết dính	2,75
Caprylate/caprat glyxeride	Dung môi	8,0
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
dầu thầu dầu polyoxyl 35 (Cremophor ^d)	Chất hoạt động bề	3,1

EL)	mặt	
Propylen glycol	Chất làm ẩm	10,0
Propylen glycol đicaprylat/đicaprat	Dung môi/Chất làm trơn	2,2
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric Monohydrat	Chất điều chỉnh độ pH	0,50

Bảng 16

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,2
moxitctin	Hoạt chất	0,50
Tinh protein đậu nành	Chất độn	29,4 (QS)
Tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	15,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K30	Chất kết dính	2,75
Caprylate/caprat glyxeride	Dung môi	8,0
PEG 4000	Chất kết dính	6,0
Polyoxyl 40 dầu thầu dầu đã được hydro hoá (Cremophor [®] RH40)	Chất hoạt động bề mặt	3,1
Propylen glycol	Chất làm ẩm/Dung môi	10,0
Propylen glycol đicaprylat/đicaprat	Dung môi/Chất làm trơn	2,2
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric Monohydrat	Chất điều chỉnh độ pH	0,50

Bảng 17

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	16,6
Tinh bột ngô	Chất độn	32,5 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	19,4
Povidone K-30	Chất kết dính	2,6
PEG 400	Dung môi	7,8
PEG 4000	Chất kết dính	6,1

polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	4,7
Lauroyl polyoxyl-32 glyxerit	Chất hoạt động bề mặt	4,7
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	4,9

Bảng 18

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,4
Tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	29,7 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	18,0
Copovidone	Chất kết dính	3,0
PEG 540	Dung môi	8,3
PEG 4000	Chất kết dính	6,1
Polyoxyl 60 dầu thầu dầu đã được hydro hoá (Cremophor [®] RH60)	Chất hoạt động bề mặt	5,1
Lauroyl polyoxyl-32 glyxerit	Chất hoạt động bề mặt	4,7
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	4,9

Bảng 19

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	26,9 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	23,4
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
PEG 400	Dung môi	6,8
PEG 4000	Chất kết dính	5,8
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	4,8
Lauroyl polyoxyl-32 glyxerit	Chất hoạt động bề mặt	6,3
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	5,2

	tron	
--	------	--

Bảng 20

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	24,3 (QS)
Tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ	Chất độn	26,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	19,0
PEG 540	Dung môi	6,8
Crospovidone	Chất kết dính	5,8
dầu thầu dầu polyoxyi 35 (Cremophor ^d EL)	Chất hoạt động bề mặt	5,2
Lauroyl polyoxyl-32 glyxerit	Chất hoạt động bề mặt	6,9
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm tron	5,2

Bảng 21

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	41,6 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	19,9
Povidone K-30	Chất kết dính	4,6
PEG 400	Dung môi	15,1
PEG 4000	Chất kết dính	8,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	4,6
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm tron	4,6

Bảng 22

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	44,2 (QS)

Hương liệu thịt bò	Điều vị	18,0
Povidone K-30	Chất kết dính	4,6
PEG 400	Dung môi	15,1
Cross-linked polyvinylpyrrolidon	Chất kết dính	7,1
propylen glycol monolaurat	Chất hoạt động bề mặt	4,6
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/Chất làm trơn	5,6

Bảng 23

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh bột ngô	Chất độn	40,8 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	19,9
Povidone K-30	Chất kết dính	5,7
PEG 400	Dung môi	11,4
PEG 4000	Chất kết dính	5,7
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	2,7
Lauroyl polyoxyl-32 glyxerit	Chất hoạt động bề mặt	2,7
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/Chất làm trơn	5,4
Tinh bột natri glycolat	Chất gây rã	5,0

Bảng 24

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	0,5
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,4
Tinh bột ngô	Chất độn	24,0 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	19,2
Povidone K-30	Chất kết dính	2,6
PEG 400	Dung môi	8,6
PEG 4000	Chất kết dính	6,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	4,6
Lauroyl polyoxyl-32 glyxerit	Chất hoạt động bề mặt	4,6

Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm tron	5,3
Glyxerin	Chất làm ẩm	4,8

Bảng 25

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	2,3
Tinh protein đậu nành	Chất độn	22,0 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	26,4
Hương liệu thịt bò	Điều vị	10,0
Nhân tạo Bộted Meat Hương liệu	Điều vị	10,0
Povidone K-30	Chất kết dính	2,7
PEG 400	Dung môi	7,0
PEG 4000	Chất kết dính	6,25
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Glyxerin	Chất làm ẩm	7,0
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm tron	3,0

Bảng 26

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	13,6
Tinh protein đậu nành	Chất độn	15-25 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	15-25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
PEG 400	Dung môi	11,9
PEG 4000	Chất kết dính	5
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3-5
Glyxerin	Chất làm ẩm	2-5
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3

Bảng 27

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	13,6

Tinh bột ngô	Chất độn	41 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	15-25
PEG 400	Dung môi	11,9
Cross-linked polyvinylpyrrolidon	Chất kết dính	5
Dầu thầu dầu polyoxyl 35	Chất hoạt động bề mặt	3-5
Propylen glycol	Chất làm ẩm	2-5
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3

Bảng 28

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	13,6
Tinh protein đậu nành	Chất độn	12,6
Tinh bột ngô	Chất độn	25 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	5,5
PEG 4000	Chất kết dính	6,2
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	5,0
Glyxerin	Chất làm ẩm	7-8
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	2,0

Bảng 29

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	13,6
Tinh protein đậu nành	Chất độn	25,0 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	15-18
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
PEG 400	Dung môi	11,9
Cross-linked polyvinylpyrrolidon	Chất kết dính	5
Dầu thầu dầu polyoxyl 35	Chất hoạt động bề mặt	3-5
Propylen glycol	Chất làm ẩm	2-5
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3

Bảng 30

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	13,6
Tinh protein đậu nành	Chất độn	15,2 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
PEG 400	Dung môi	11,9
PEG 4000	Chất kết dính	5,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	5,0
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	1,0
Glycerin	Chất làm ẩm	3,0
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3

Bảng 31

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	13,6
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,2 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	20
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
PEG 400	Dung môi	11,9
PEG 4000	Chất kết dính	5,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	5,0
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	1,0
Glycerin	Chất làm ẩm	4,0
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3

Bảng 32

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	13,6
Tinh protein đậu nành	Chất độn	24,2 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	15
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
PEG 400	Dung môi	11,9
PEG 4000	Chất kết dính	5,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	5,0

	mặt	
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm tron	1,0
Glyxerin	Chất làm ẩm	4,0
Kali Sorbat	Chất bảo quản	0,3

Bảng 33

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	47,7 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K-30	Chất kết dính	7,5
PEG 400	Dung môi	16,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm tron	5,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 34

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh bột ngô	Chất độn	20,0
Tinh protein đậu nành	Chất độn	28,3 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	25,0
Povidone K-30	Chất kết dính	6,0
PEG 400	Dung môi	12,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm tron	3,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 35

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)

Milbemycin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21 (QS)
Tinh bột	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glycerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 36

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Moxidectin	Hoạt chất	0,03
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21 (QS)
Tinh bột	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glycerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 37

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Ivermectin	Hoạt chất	0,02
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21
Tinh bột	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20

Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glycerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 38

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Moxitctin	Hoạt chất	0,03
Milbemycin oxim	Hoạt chất	0,375
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	23 (QS)
Tinh bột	Chất độn	21
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glycerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 39

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Moxitctin	Hoạt chất	0,015
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21 (QS)
Tinh bột	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1

Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 40

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Praziquantel	Hoạt chất	1,875
Febantel	Hoạt chất	9,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	44,23 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	15
Povidone K-30	Chất kết dính	6
Propylen glycol	Dung môi	7,0
Polyoxyl 40 dầu thầu dầu đã được hydro hoá	Chất hoạt động bề mặt	4
Etanol	Dung môi	5
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trơn	6
Tocopherol	Chất chống oxy hóa	1
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,30
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 41

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Praziquantel	Hoạt chất	1,875
Febantel	Hoạt chất	9,375
Moxitctin	Hoạt chất	0,075
Tinh protein đậu nành	Chất độn	44,16 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	15
Povidone K-30	Chất kết dính	6
Propylen glycol	Dung môi	7,0
Polyoxyl 40 dầu thầu dầu đã được hydro hoá	Chất hoạt động bề mặt	4
Etanol	Dung môi	5
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm	6

	trộn	
Tocopherol	Chất chống oxy hóa	1
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,30
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 42

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Praziquantel	Hoạt chất	1,875
Febantel	Hoạt chất	9,375
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	43,85 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	15
Povidone K-30	Chất kết dính	6
Propylen glycol	Dung môi	7,0
Polyoxyl 40 dầu thầu dầu đã được hydro hoá	Chất hoạt động bề mặt	4
Etanol	Dung môi	5
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trộn	6
Tocopherol	Chất chống oxy hóa	1
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,30
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 43

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	47,69 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	7,5
PEG 400	Dung môi	16,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglycerit	Dung môi/chất làm trộn	5
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,30
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 44

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
----------------	-----------	---------------------------

		lượng)
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	47,69 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	7,5
Propylen glycol	Dung môi	16,0
Polyoxyl 40 dầu thầu dầu đã được hydro hoá	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	5
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,30
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 45

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21,24 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
Glyxerin	Chất làm ẩm	10
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,30
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14

Bảng 46

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Ivermectin	Hoạt chất	0,015
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,3 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1

Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 47

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Ivermectin	Hoạt chất	0,015
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21,2 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 48

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Moxitctin	Hoạt chất	0,03
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Hợp chất A	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,3 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1

	mặt	
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Bảng 49

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Moxitctin	Hoạt chất	0,03
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	21,2 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hóa	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Ví dụ 2: Hiệu quả của thuốc mềm dễ nhai chứa Hợp chất A chống lại bọ chét (*Ctenocephalides felis*) và ve bét (*Dermacentor variabilis*) ở chó.

16 con chó Beagle được nghiên cứu để xác định hiệu lực của thuốc thú y mềm dễ nhai chứa Hợp chất A chống lại nhiễm ký sinh trùng gây ra bởi *Dermacentor variabilis* và *Ctenocephalides felis*.

4 nhóm xử lý, mỗi nhóm có 4 con chó được thiết lập. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Các con chó trong các Nhóm 2, 3 và 4 được xử lý bằng thuốc mềm dễ nhai được nêu trong bảng 6 có kích thước không đáng kể 0,5g và 1g lần lượt chứa Hợp chất A ở nồng độ 7,35mg/viên thuốc nhai và 14,7mg/viên thuốc nhai để phân phối các liều lượng khoảng 1,5 mg/kg, 2,5 mg/kg hoặc 3,5 mg/kg. Tất cả các con chó đều được xử lý một lần vào ngày 0.

Tất cả các con chó đều bị cho nhiễm khoảng 100 *C. felis* vào các ngày -1, 8, 15, 22, 29, 35, 43, 57 và 71. Tất cả các con chó này cũng bị cho nhiễm khoảng 50 *D. variabilis* vào các ngày -1, 7, 14, 21, 28, 34 và 42. Cả ve bét lẫn bọ chét đều được đếm khi lấy đi vào các ngày 2, 9, 16, 23, 30, 36 và 44. Bọ chét đều được đếm khi lấy đi đối với tất cả các nhóm xử lý vào các ngày 58 và 72. Hiệu quả đối với bọ chét được liệt kê trong bảng 50 và hiệu quả đối với ve bét được liệt kê trong bảng 51 dưới đây.

Phần trăm mức giảm (còn được gọi là hiệu quả) đối với bọ chét là 100% qua và kể cả Ngày 30 đối với tất cả các nhóm xử lý (xem Bảng 50). Phần trăm mức giảm đối với bọ chét là trên 95% qua Ngày 44 đối với tất cả các nhóm for và trên 95% qua Ngày 58 đối với các Nhóm 3 và 4.

Phần trăm mức giảm đối với ve bét là >90% qua và kể cả Ngày 30 (xem Bảng 51) đối với tất cả các nhóm xử lý và vẫn trên 90% qua Ngày 36 đối với các Nhóm 3 và 4.

Dữ liệu nghiên cứu này chứng tỏ rằng thuốc mềm dể nhai chứa hợp chất isoxazolin (Hợp chất A) ở ba liều lượng khác nhau tạo ra hiệu quả mỹ mãn chống lại bọ chét và ve bét ở chó.

Bảng 50: Hiệu quả đối với bọ chét

Xử lý	Mức độ giảm bọ chét (%)									
	Ngày 2	Ngày 9	Ngày 16	Ngày 23	Ngày 30	Ngày 36	Ngày 44	Ngày 58	Ngày 72	
Nhóm nghiên cứu¹										
Nhóm 2										
Mức giảm (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,2	97,8	89,4	79,6	
Nhóm 3										
Mức giảm (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,3	96,7	94,4	
Nhóm 4										
Mức giảm (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	99,6	98,3	95,2	80,6	

Bảng 51: Hiệu quả đối với ve bét

Nhóm xử lý ¹	Mức giảm (%) Ve bét						
	Ngày 2	Ngày 9	Ngày 16	Ngày 23	Ngày 30	Ngày 36	Ngày 44
Nhóm 2							
Mức giảm (%)	100,0	99,2	100,0	92,1	99,5	82,4	68,3
Nhóm 3							
Mức giảm (%)	100,0	100,0	99,1	97,2	94,3	96,9	88,1
Nhóm 4							
Mức giảm (%)	100,0	100,0	99,5	100,0	98,1	91,9	84,7

Ví dụ 3: Hiệu quả và mức độ hiệu quả tiêu diệt bọ chét của thuốc mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A (*Ctenocephalides felis*) ở chó.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 trên đây, các con chó Beagle được nghiên cứu để xác định hiệu quả và tốc độ tiêu diệt ký sinh trùng *Ctenocephalides felis*.

Ba nhóm Xử lý được tạo thành. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Các con chó trong các Nhóm 2 và 3 được xử lý bằng thuốc mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A được nêu lần lượt trong các bảng 7 và 8, ở các nồng độ để phân phối liều lượng khoảng 2,5 mg/kg. Các Nhóm 1 và 2 mỗi nhóm có 12 chó và Nhóm 3 có 4 chó. Tất cả các con chó đều được xử lý một lần vào ngày 0.

Tất cả các con chó đều được cho nhiễm khoảng 75 *C. felis* vào các ngày 0 và 7. Chó ở Nhóm 3 và chó trong các nhóm phụ ấn định trước trong các Nhóm 1 và 2 cũng bị cho nhiễm khoảng 75 *C. felis* vào các ngày 14, 21 và 28. Bọ chét đều được đếm khi lấy đi từ các con được chọn ở thời điểm 30 phút, 4 giờ, và 12 giờ sau khi xử lý hoặc nhiễm vào các ngày 0 và 7. Vào các ngày 14, 21 và 28, bọ chét đều được đếm khi lấy đi từ các con được chọn ở thời điểm 8 và 12 giờ sau khi nhiễm. Dữ liệu cho thấy rằng các thuốc bắt đầu ngấm trong vòng 30 phút sau khi xử lý vào ngày 0 và 12 giờ sau khi cung cấp thuốc, quan sát được hiệu quả đối với bọ chét là 100%. Sau khi nhiễm ở các thời điểm sau đó, thuốc bắt đầu ngấm trong vòng 30 phút, và 12 giờ sau khi nhiễm vào các ngày 7, 14 và 21, hiệu quả đạt được > 98%.

Ví dụ 4: Hiệu quả của thuốc mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A đối với Ve bét *Amblyomma americanum* ở chó.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 trên đây với chế phẩm dẽ nhai được nêu trong bảng 10, 16 con chó Beagle được nghiên cứu để xác định hiệu quả của thuốc thú y mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A chống lại nhiễm ký sinh trùng *Amblyomma americanum* (ve một sao).

Hai nhóm xử lý được tạo thành, mỗi nhóm chứa 8 con chó. Chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Chó ở Nhóm 2 được xử lý một lần vào ngày 0 bằng thuốc mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A ở nồng độ để phân phối liều lượng ít nhất khoảng 2,5 mg/kg.

Chó ở cả hai nhóm đều được cho nhiễm khoảng 50 *Amblyomma americanum* vào các ngày -1, 7, 14, 21, 28 và 35. Ve bét được đếm vào các ngày 2, 9, 16, 23, 30 và 38. Phần trăm hiệu quả của nhóm được xử lý so với nhóm đối chứng không được xử lý 48 giờ sau khi nhiễm lớn hơn 91% ở Ngày 2, 9, 16 và 23, với các giá trị phần trăm hiệu quả lần lượt là 99,2, 98,7, 99,4 và 91,7, (các giá trị p

$\leq 0,001$). Vào Ngày 38, phần trăm hiệu quả được xác định là 89,7%. Nghiên cứu này đã cho thấy rằng thuốc dạng nhai theo sáng chế có tác dụng phòng trừ mỹ mãn *Amblyomma americanum* trong thời gian hơn 30 ngày.

Ví dụ 5: Hiệu quả của thuốc mềm dễ nhai chứa Hợp chất A đối với Ve bét *Ixodes holocyclus* ở chó.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 và Ví dụ 3 ở trên bằng các chế phẩm dễ nhai được nêu trong các bảng 10 và 13, 24 con chó săn cáo được nghiên cứu để xác định hiệu quả của hai loại thuốc thú y mềm dễ nhai chứa Hợp chất A một mình và Hợp chất A kết hợp với milbemyxin oxim (lần lượt các Bảng 10 và 13), đối với nhiễm ký sinh trùng *Ixodes holocyclus*. Ba nhóm xử lý mỗi nhóm có 8 con chó được tạo thành. Nhóm 1 làm nhóm đối chứng không được xử lý. Các con chó ở Nhóm 2 được xử lý vào ngày 0 bằng thuốc mềm dễ nhai chứa Hợp chất A một mình để phân phối liều lượng ít nhất 2,5 mg/kg thể trọng và chó ở Nhóm 3 được xử lý vào ngày 0 bằng thuốc mềm dễ nhai bao gồm hỗn hợp của Hợp chất A và milbemyxin oxim để phân phối liều lượng ít nhất 2,5 mg/kg thể trọng Hợp chất A và ít nhất 0,5 mg/kg thể trọng milbemyxin oxim.

Chó trong ba nhóm đều được cho nhiễm khoảng 50 *Ixodes holocyclus* vào các ngày -1, 7, 14, 21, 28 và 35. Ve bét được đếm vào thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ sau khi nhiễm vào các ngày 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 36, 37 và 38.

Nhóm xử lý 2 (một mình Hợp chất A) có phần trăm hiệu quả ít nhất 99,2% ở thời điểm 72 giờ sau khi nhiễm ở tất cả các thời điểm được đo. Ở thời điểm 48 giờ sau khi nhiễm, chó ở Nhóm 2 có phần trăm hiệu quả ít nhất 98,7% ở tất cả các thời điểm được đo. Ở thời điểm 24 giờ sau khi nhiễm, chó ở Nhóm 2 có hiệu quả ít nhất 95,8% vào các ngày 1, 8, 15 và 22.

Nhóm xử lý 3 (Hợp chất A và milbemyxin oxim) có hiệu quả ít nhất là 98,6% 72 giờ sau khi nhiễm ở tất cả các thời điểm. Ở thời điểm 48 giờ sau khi nhiễm, chó ở Nhóm 3 đã thể hiện có hiệu quả ít nhất 99,1% đối với tất cả các thời điểm. Ở thời điểm 24 giờ sau khi nhiễm, chó ở Nhóm 3 có hiệu quả ít nhất là 96,1% đối với tất cả các thời điểm. Ví dụ này đã cho thấy rằng hiệu quả đặc biệt của thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế đối với ve bét trong thời gian ít nhất là 38 ngày sau khi xử lý. Mức độ và thời gian hiệu quả của một thuốc dạng liều dùng qua đường miệng là đặc biệt và bất ngờ.

Ví dụ 6: Hiệu quả lâu dài của thuốc mềm dễ nhai chứa Hợp chất A đối với

Amblyomma americanum và *Dermacentor variabilis* ở chó.

Hiệu quả của thuốc mềm dể nhai theo sáng chế chứa hoạt chất với nồng độ cao hơn chống lại hai loài ve bét được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong các ví dụ 2 và 3 trên đây với các chế phẩm dể nhai được nêu trong các bảng 30, 31 và 32. 42 con chó Beagle được phân làm 7 nhóm, mỗi nhóm có 6 con chó. Các Nhóm 1 và 2 được dùng làm nhóm đối chứng không được điều trị. Các Nhóm 3, 4 và 5, mỗi nhóm được xử lý vào ngày 0 bằng ba loại thuốc khác nhau theo sáng chế được nêu lần lượt trong các bảng 30, 31 và 32 chứa Hợp chất A với lượng để phân phối liều lượng khoảng 20 mg/kg thể trọng. Tương tự, vào ngày 0, các Nhóm 6 và 7, mỗi nhóm được xử lý lần lượt bằng các thuốc được nêu trong các bảng 30 và 32 chứa Hợp chất A để phân phối liều lượng khoảng 20 mg/kg thể trọng.

Các con chó trong các Nhóm 1, 3, 4 và 5 đều được cho nhiễm khoảng 50 *A. americanum* và chó trong các Nhóm 2, 6 và 7 đều được cho nhiễm khoảng 50 *D. variabilis* vào các ngày -1, 42, 56, 70, 77, 84, 91 và 98. Các con chó trong các Nhóm 1, 2, 3, 6 và 7 cũng được cho nhiễm vào ngày 105. Ve bét đều được đếm khi lấy đi ở thời điểm khoảng 48 giờ sau khi xử lý vào ngày 2 và 48 giờ sau khi nhiễm vào các ngày 44, 58, 72, 79, 86, 93, 100 và 107. Các bảng 52 và 53 dưới đây cho thấy rằng thuốc theo sáng chế có hiệu quả đặc biệt lâu dài đối với *A. americanum* và *D. variabilis*. Hiệu quả này đối với hai loài ve bét này là rất đáng xem xét rằng chó được xử lý chỉ một lần vào ngày 0.

Bảng 52: Hiệu quả chống lại *A. americanum*

Nhóm xử lý ¹	Mức giảm (%) Ve bét								
	Ngày 2	Ngày 44	Ngày 58	Ngày 72	Ngày 79	Ngày 86	Ngày 93	Ngày 100	Ngày 107
Nhóm 3									
Mức giảm (%)	100,0	98,4	98,8	99,5	94,4	98,9	99,5	95,6	93,4
Nhóm 4									
Mức giảm (%)	100,0	99,4	99,4	97,7	88,6	97,5	97,7	90,9	
Nhóm 5									
Mức giảm (%)	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	97,8	98,2	87,8	

Bảng 53: Hiệu quả chống lại *D. variabilis*

Nhóm xử lý ¹	Mức giảm (%) Ve bét								
	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày

	2	44	58	72	79	86	93	100	107
Nhóm 6									
Mức giảm (%)	100,0	100,0	99,5	100,0	98,8	100,0	98,9	99,4	99,4
Nhóm 7									
Mức giảm (%)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,9	100,0	100,0

Các ví dụ 7-12: Các phương pháp sau là tương tự với các phương pháp được mô tả trong các ví dụ 2 và 3, thuốc dùng qua đường miệng theo sáng chế được phát hiện là có hiệu quả cao chống lại *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes scapularis* và *Haemaphysalis longicornis* trên chó. Ví dụ, ở liều lượng 2,5 mg/kg, chế phẩm để nhai theo Bảng 10 được thấy là có hiệu quả lớn hơn 95% qua Ngày 37 chống lại *D. sanguineus*; hiệu quả lớn hơn 95% qua Ngày 30 chống lại *D. reticulatus* và *D. variabilis*; và hiệu quả bằng 100% chống lại *I. ricinus* (99,6% vào Ngày 30 và 100,0% lại ở Ngày 37); lớn hơn 98% qua Ngày 23 và lớn hơn 94% qua Ngày 30 chống lại *I. scapularis*; và lớn hơn 95% qua Ngày 23 và lớn hơn 90% qua Ngày 30 chống lại *H. longicornis*.

Ví dụ 13: Hiệu quả của thuốc mềm để nhai chứa Hợp chất A kết hợp với hợp chất lacton vòng lớn chống lại *Toxocara canis* (roundworm) ở chó.

Ba nhóm xử lý gồm 9 con chó Beagle được gây nhiễm *T. canis* được lập. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Vào ngày 0 trong quá trình nghiên cứu, chó ở Nhóm 2 được xử lý bằng thuốc mềm để nhai được nêu trong bảng 11 chứa 7,5 mg milbemyxin oxim, hoạt chất lacton vòng lớn, trong viên thuốc mềm để nhai loại 2 gam để phân phối liều lượng khoảng 0,5 mg hoạt chất /kg thể trọng động vật. Vào ngày 0, các con chó ở Nhóm 3 được xử lý bằng thuốc mềm để nhai được nêu trong bảng 12 chứa 7,5 mg milbemyxin oxim và 37,5 mg Hợp chất A trong mỗi viên thuốc mềm để nhai loại 2 gam để phân phối liều lượng bằng 0,5 mg/kg milbemyxin oxim và 2,5 mg/kg Hợp chất A. Sau 8 ngày, chó được đánh giá sự có mặt của *T. canis*.

Chó trong nhóm đối chứng (Nhóm 1) được phát hiện chứa từ 6 đến 32 giun sán *T. canis* trưởng thành (số trung bình nhân 13,5). Không phát hiện thấy giun sán ở chó bất kỳ trong Nhóm 2 và một con giun được tìm thấy ở một con chó trong Nhóm 3. Nghiên cứu này cho thấy rằng thuốc mềm để nhai chứa một mình milbemyxin oxim hoặc kết hợp với hoạt chất isoxazolin (Hợp chất A) đều có hiệu quả cao đối với nhiễm *T. canis* ở chó.

Ví dụ 14: Hiệu quả của thuốc mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A kết hợp với Lacton vòng lớn chống lại *Trichuris vulpis* (whipworm) ở chó.

Ba nhóm xử lý, mỗi nhóm gồm 8 con chó được gây nhiễm tự nhiên bằng *T. vulpis* được lập. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Vào ngày 0 trong quá trình nghiên cứu, chó trong các Nhóm 2 và 3 được xử lý bằng thuốc mềm dẽ nhai được mô tả trong Ví dụ 13 chứa một mình milbemyxin oxim (Nhóm 2) hoặc hỗn hợp của milbemyxin oxim với Hợp chất A (Nhóm 3) để phân phối liều lượng bằng 0,5 mg/kg milbemyxin oxim và 2,5 mg/kg Hợp chất A.

Sau khi 7 ngày, chó được đánh giá sự có mặt của *T. vulpis*. 7 trong số các con chó ở Nhóm 1 được phát hiện chứa ít nhất 9 *T. vulpis*. Số ký sinh trùng đã cho thấy rằng thuốc chứa một mình milbemyxin oxim có hiệu quả >94 % chống lại *T. vulpis* trong khi thuốc mềm dẽ nhai chứa hỗn hợp của milbemyxin oxim và Hợp chất A có hiệu quả >98% chống lại *T. vulpis*. Nghiên cứu này cho thấy rằng thuốc mềm dẽ nhai chứa một mình milbemyxin oxim hoặc kết hợp với hoạt chất isoxazolin (Hợp chất A) có hiệu quả cao chống lại *T. vulpis*.

Ví dụ 15: Hiệu quả của thuốc mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A kết hợp với Lacton vòng lớn chống lại *Ancylostoma caninum* (giun móc) ở chó.

Ba nhóm xử lý, mỗi nhóm gồm 9 con chó được gây nhiễm tự nhiên bằng *A. caninum* được lập. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Vào ngày 0 trong quá trình nghiên cứu, chó trong các Nhóm 2 và 3 được xử lý bằng thuốc mềm dẽ nhai được mô tả trong Ví dụ 13 chứa một mình milbemyxin oxim (Nhóm 2) hoặc hỗn hợp của milbemyxin oxim và Hợp chất A (Nhóm 3) để phân phối liều lượng bằng 0,5 mg/kg milbemyxin oxim và 2,5 mg/kg Hợp chất A.

Sau 7 ngày, chó được đánh giá sự có mặt của việc nhiễm *A. caninum*. Việc kiểm tra các mẫu phân trước khi cung cấp các thuốc mềm dẽ nhai đã khẳng định rằng chó trong trại nghiên cứu ≥ 50 trứng giun móc trong mỗi gam phân. Số lượng ký sinh trùng đã cho thấy rằng thuốc chứa một mình milbemyxin oxim hoặc hỗn hợp của milbemyxin oxim và Hợp chất A có hiệu quả > 95 % chống lại *A. caninum*. Nghiên cứu này cho thấy rằng thuốc mềm dẽ nhai chứa một mình milbemyxin oxim hoặc kết hợp với hoạt chất isoxazolin (Hợp chất A) có hiệu quả cao chống lại *A. caninum*.

Ví dụ 16: Hiệu quả của thuốc mềm dẽ nhai chứa Hợp chất A kết hợp với Lacton vòng lớn chống lại *Dirofilaria immitis* (heartworm) ở chó.

Ba nhóm xử lý, mỗi nhóm gồm 8 con chó được gây nhiễm bằng *D. immitis* được lập. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Vào ngày 0 trong quá trình nghiên cứu, chó ở Nhóm 2 được xử lý bằng thuốc mềm dễ nhai được nêu trong bảng 33 chứa 7,5 mg milbemyxin oxim, hoạt chất lacton vòng lớn, trong mỗi viên thuốc mềm dễ nhai loại 2 gam để phân phối liều lượng khoảng 0,5 mg/kg hoạt chất mỗi kg thể trọng động vật. Các con chó ở Nhóm 3 được xử lý bằng thuốc mềm dễ nhai được nêu trong bảng 34 chứa 7,5 mg milbemyxin oxim và 37,5 mg Hợp chất A trong mỗi viên thuốc mềm dễ nhai loại 2 gam để phân phối liều lượng bằng 0,5 mg/kg milbemyxin oxim và 2,5 mg/kg Hợp chất A vào ngày 0 trong quá trình nghiên cứu.

Sau 119 ngày, chó được đánh giá sự có mặt của việc nhiễm *D. immitis*. Chó trong nhóm đối chứng có 0-15 giun sán *D. immitis* trưởng thành (số trung bình nhân bằng 2,4). Các con giun sán trưởng thành được thu hồi từ 5 trong số 8 con đối chứng. Không có giun sán nào được thu hồi từ bất kỳ trong số chó đã được xử lý trong các Nhóm 2 và 3. Do đó, Nghiên cứu này đã cho thấy rằng thuốc mềm dễ nhai chứa một mình milbemyxin oxim hoặc kết hợp với hoạt chất isoxazolin (Hợp chất A) là có hiệu quả cao chống lại *D. immitis* (heartworm) ở chó.

Ví dụ 17: Hiệu quả của thuốc mềm dễ nhai chứa hỗn hợp của Moxidectin và Milbemyxin Oxim Chống lại *Dirofilaria immitis* (heartworm) ở chó.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trong Ví dụ 16, hiệu lực của thuốc mềm dễ nhai chứa moxidectin và milbemyxin oxim được đánh giá chống lại *D. immitis* ở chó. Chó trong xử lý nhóm được xử lý bằng thuốc mềm dễ nhai chứa moxidectin hoặc milbemyxin oxim được nêu trong các bảng 35 và 36 để tạo ra liều lượng bằng 40 microgam/kg moxidectin và 500 microgam/kg milbemyxin oxim. Vào lúc kết thúc quá trình nghiên cứu, thuốc mềm dễ nhai được thấy là có mức độ hiệu quả cao so với nhóm đối chứng không được xử lý.

Ví dụ 18: Hiệu quả của thuốc mềm dễ nhai chứa hỗn hợp của Ivermectin và Milbemyxin Oxim chống lại *Dirofilaria immitis* (heartworm) ở chó.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trong Ví dụ 16, hiệu lực của thuốc mềm dễ nhai chứa ivermectin và milbemyxin oxim được đánh giá chống lại *D. immitis* ở chó. Chó trong xử lý nhóm được xử lý bằng thuốc mềm dễ nhai chứa ivermectin hoặc milbemyxin oxim được nêu trong các bảng 37 và 39 để tạo ra liều lượng bằng 20 microgam/kg ivermectin và 500 microgam/kg milbemyxin oxim. Vào lúc kết thúc quá trình nghiên cứu, thuốc mềm dễ nhai được

thấy là có mức độ hiệu quả cao so với nhóm đối chứng không được xử lý.

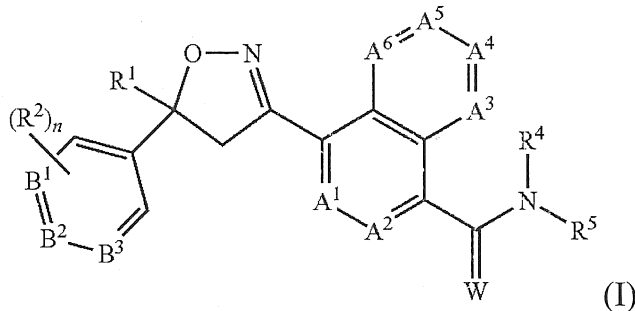
Như được minh họa qua các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế trên đây, thuốc thú y mềm dễ nhai theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin cho thấy hiệu quả ưu việt lâu dài chống lại ngoại ký sinh trùng ở động vật có vú (ví dụ, chó và mèo), và thuốc chứa ít nhất một hoạt chất isoxazolin kết hợp với hoạt chất lacton vòng lớn là có hiệu quả cao chống lại nội ký sinh trùng ở động vật có vú.

Sáng chế còn được mô tả qua các đoạn được đánh số dưới đây:

1. Thuốc thú y mềm dễ nhai để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng ở động vật bao gồm:

a)

(i) ít nhất một hoạt chất isoxazolin có công thức (I):



trong đó:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^3 và N, với điều kiện tối đa 3 trong số A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là N;

B^1, B^2 và B^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^2 và N;

W là O hoặc S;

R^1 là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

mỗi R^2 độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 dialkylamino, C_2 - C_4 alkoxy carbonyl, -CN hoặc $-NO_2$;

mỗi R^3 độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 dialkylamino, -CN hoặc $-NO_2$;

R^4 là H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl, C_4-C_7 xycloalkylalkyl, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxycarbonyl;

R^5 là H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ hoặc Q^1 ; hoặc C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4-C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^7 ; hoặc

R^4 và R^5 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_2 alkyl, halogen, $-CN$, $-NO_2$ và C_1-C_2 alkoxy;

mỗi R^6 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, $-CN$ hoặc $-NO_2$;

mỗi R^7 độc lập là halogen; C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_8 đialkylamino, C_3-C_6 xycloalkylamino, C_2-C_7 alkylcarbonyl, C_2-C_7 alkoxycarbonyl, C_2-C_7 alkylaminocarbonyl, C_3-C_9 đialkylaminocarbonyl, C_2-C_7 haloalkylcarbonyl, C_2-C_7 haloalkoxycarbonyl, C_2-C_7 haloalkylaminocarbonyl, C_3-C_9 đihaloalkylaminocarbonyl, hydroxy, $-NH_2$, $-CN$ hoặc $-NO_2$; hoặc Q^2 ;

mỗi R^8 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 đialkylamino, C_2-C_4 alkoxycarbonyl, $-CN$ hoặc $-NO_2$;

mỗi R^9 độc lập là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_3-C_6 haloxycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_1-C_6 alkylthio, C_1-C_6 haloalkylthio, C_1-C_6 alkylsulfinyl, C_1-C_6 haloalkylsulfinyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, C_1-C_6 haloalkylsulfonyl, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_6 đialkylamino, $-CN$, $-NO_2$, phenyl hoặc pyridinyl;

R^{10} là H; hoặc C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4-C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R^{11} là H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 xycloalkyl, C_4-C_7 alkylxycloalkyl, C_4-C_7 xycloalkylalkyl, C_2-C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2-C_7 alkoxycarbonyl;

R^{12} là H; Q^3 ; hoặc C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_4-C_7 alkylcycloalkyl hoặc C_4-C_7 cycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^7 ; hoặc

R^{11} và R^{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_2 alkyl, halogen, $-CN$, $-NO_2$ và C_1-C_2 alkoxy;

Q^1 là vòng phenyl, nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc hệ nhân hai vòng ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ tối đa 1 O, tối đa 1 S và tối đa 3 N, mỗi vòng hoặc hệ vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^8 ;

mỗi Q^2 độc lập là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ;

Q^3 là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ; và

n bằng 0, 1 hoặc 2; hoặc

(ii) ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng các nội ký sinh trùng, trong đó hoạt chất có tác dụng toàn thân là một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng; hoặc

(iii) hỗn hợp của ít nhất một hoạt chất isoxazolin có công thức (I) và ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân, trong đó hoạt chất có tác dụng toàn thân này là một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng; và

b) chất mang dược dụng.

2. Thuốc thú y mềm để nhai như được nêu trong đoạn 1, trong đó:

W là O;

R^4 là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^5 là $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;

mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CH;

R^1 là C_1 - C_6 alkyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

R^6 là halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl; và

B^1 , B^2 , và B^3 độc lập là CH, C-halogen, C- C_1 - C_6 alkyl, C- C_1 - C_6 haloalkyl, hoặc C- C_1 - C_6 alkoxy.

3. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 1, trong đó:

W là O;

R^1 là CF_3 ;

B^2 là CH;

B^1 là C-Cl;

B^3 là C- CF_3 ;

mỗi A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 và A^6 là CH;

R^4 là H; và

R^5 là $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

4. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 1, trong đó chất mang bao gồm một hoặc nhiều chất độn, ít nhất một chất điều vị, ít nhất một chất kết dính, một hoặc nhiều dung môi, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, ít nhất một chất làm ẩm, tùy ý chất chống oxy hóa, và tùy ý chất bảo quản.

5. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 4, trong đó một hoặc nhiều chất độn là tinh bột protein đậu nành, tinh bột ngũ cốc, hoặc hỗn hợp của chúng.

6. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 4, trong đó chất kết dính là polyvinylpyrrolidon hoặc polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng.

7. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 4, trong đó dung môi là polyetylen glycol lỏng hoặc caprylic/capric triglycerit, hoặc hỗn hợp của chúng.

8. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 4, trong đó chất hoạt động bề mặt là polyetylen glycol hydroxystearat.

9. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 4, trong đó chất làm ẩm là glycerin.

10. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 4, trong đó chất điều vị là thịt nhân tạo hoặc hương liệu thịt bò.

11. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 4, trong đó thuốc này chứa:

a) chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ, bột gluten ngũ cốc và tinh bột protein đậu nành, hoặc hỗn hợp của chúng;

b) dung môi được chọn từ polyetylen glycol lỏng, propylen glycol, propylen cacbonat, caprylic/capric triglyxerit, caprylic/capric/linoleic triglyxerit, caprylic/capric/sucxinic triglyxerit, propylen glycol đicaprylat/đicaprat, glyxerol caprylat/caprat và polyglycol hóa glyxerit, hoặc hỗn hợp của chúng;

c) chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, copolyme của vinyl axetat và vinylpyrrolidon, tinh bột khoai tây và tinh bột ngũ cốc, hoặc hỗn hợp của chúng;

d) chất làm ẩm được chọn từ glyxerol, propylen glycol, rượu xetylic, glyxerin monostearat và polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng;

e) chất hoạt động bề mặt được chọn từ glyxeryl monooleat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, este sorbitan, rượu polyvinylic, polysorbat, natri lauryl sulfat, copolyme của etylen oxit và propylen oxit, propylen glycol monolaurat, glyxerol caprylat/caprat, polyglycol hóa glyxerit và polyetylen glycol hydroxystearat, hoặc hỗn hợp của chúng; và

f) hương liệu thịt hoặc thịt bò tự nhiên hoặc nhân tạo.

12. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 11, trong đó thuốc này chứa hợp chất có công thức (I) với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% khối lượng.

13. Thuốc thú y mềm dễ nhai như được nêu trong đoạn 12, trong đó:

a) chất độn là hỗn hợp của tinh bột ngũ cốc và tinh bột protein đậu nành và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 50% (khối lượng/khối lượng);

b) dung môi là hỗn hợp của polyetylen glycol lỏng và caprylic/capric triglyxerit và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (khối lượng/khối lượng);

c) chất kết dính là polyetylen glycol hoặc polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng, và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng);

d) chất làm ẩm là glyxerin và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20%;

e) chất hoạt động bề mặt là polyetylen glycol 12-hydroxystearat hoặc polyoxyl dầu thầu dầu đã được hydro hoá và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% (khối lượng/khối lượng).

14. Thuốc thú y mềm dẽ nhai như được nêu trong đoạn 12, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng.
15. Thuốc thú y mềm dẽ nhai như được nêu trong đoạn 12, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng.
16. Thuốc thú y mềm dẽ nhai như được nêu trong đoạn 1, trong đó thuốc này chứa hoạt chất có tác dụng toàn thân có hoạt tính kháng được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.
17. Thuốc thú y mềm dẽ nhai như được nêu trong đoạn 1, trong đó thuốc này chứa hỗn hợp của ít nhất một hoạt chất isoxazolin có công thức (I) và ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.
18. Thuốc thú y mềm dẽ nhai như được nêu trong đoạn 17, trong đó lacton vòng lớn là eprinomectin, ivermectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin oxim, hoặc moxitetin, hoặc hỗn hợp của chúng.
19. Thuốc thú y mềm dẽ nhai như được nêu trong đoạn 17, trong đó hoạt chất isoxazolin là 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit và hoạt chất có tác dụng toàn thân là avermectin, milbemyxin oxim hoặc moxitetin, hoặc hỗn hợp của chúng.
20. Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng và/hoặc nhiễm trùng ở động vật bao gồm bước cho động vật dùng lượng hữu hiệu thuốc thú y mềm dẽ nhai theo điểm 1.
21. Phương pháp như được nêu trong đoạn 20, trong đó thuốc chứa hoạt chất isoxazolin, và trong đó hoạt chất isoxazolin là 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit.

22. Phương pháp như được nêu trong đoạn 20, trong đó thuốc mềm để nhai chứa hoạt chất có tác dụng toàn thân được chọn từ nhóm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất avermectin hoặc milbemyxin, một hoặc nhiều hoạt chất benzimidazol, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit và một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoetylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

23. Phương pháp như được nêu trong đoạn 20, trong đó ký sinh trùng là bọ chét hoặc ve bét.

24. Phương pháp như được nêu trong đoạn 21, trong đó ký sinh trùng là ký sinh trùng giun tròn, sán dây, sán lá hoặc giun chỉ.

25. Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được nêu trong đoạn 1 để sản xuất thuốc thú y mềm để nhai điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng và/hoặc nhiễm trùng ở động vật.

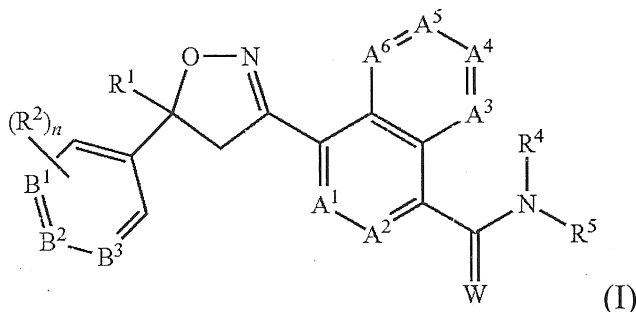
Mặc dù sáng chế được mô tả một cách chi tiết qua các phương án khác nhau của sáng chế, nhưng cần phải hiểu rằng sáng chế được xác định bằng các đoạn nêu trên là không bị giới hạn ở các chi tiết cụ thể được nêu trong phần mô tả trên đây vì các phương án cải biến hiển nhiên của chúng là có thể được tạo ra mà không nằm ngoài ý đồ hoặc phạm vi theo sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm thú y mềm nhai được để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm nội ký sinh trùng và ngoại ký sinh trùng ở động vật, chứa:

a) hỗn hợp gồm:

i) ít nhất một hoạt chất isoxazolin có công thức (I):



trong đó:

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^3 và N, với điều kiện tối đa 3 trong số A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 và A^6 là N;

B^1 , B^2 và B^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm CR^2 và N;

W là O hoặc S;

R^1 là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

mỗi R^2 độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 dialkylamino, C_2 - C_4 alkoxy carbonyl, -CN hoặc - NO_2 ;

mỗi R^3 độc lập là H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 haloalkylthio, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, C_1 - C_6 haloalkylsulfonyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_6 dialkylamino, -CN hoặc - NO_2 ;

R^4 là H, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl, C_4 - C_7 xycloalkylalkyl, C_2 - C_7 alkylcarbonyl hoặc C_2 - C_7 alkoxy carbonyl;

R^5 là H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ hoặc Q^1 ; hoặc C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_4 - C_7 alkylxycloalkyl hoặc C_4 - C_7 xycloalkylalkyl,

mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R⁷; hoặc

R⁴ và R⁵ cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, trong đó vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₂ alkyl, halogen, —CN, —NO₂ và C₁-C₂ alkoxy;

mỗi R⁶ độc lập là halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, —CN hoặc —NO₂;

mỗi R⁷ độc lập là halogen; C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₈ dialkylamino, C₃-C₆ xycloalkylamino, C₂-C₇ alkylcarbonyl, C₂-C₇ alkoxy carbonyl, C₂-C₇ alkylaminocarbonyl, C₃-C₉ dialkylaminocarbonyl, C₂-C₇ haloalkylcarbonyl, C₂-C₇ haloalkoxy carbonyl, C₂-C₇ haloalkylaminocarbonyl, C₃-C₉ dihaloalkylaminocarbonyl, hydroxy, —NH₂, —CN hoặc —NO₂; hoặc Q²;

mỗi R⁸ độc lập là halogen, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, C₂-C₄ alkoxy carbonyl, —CN hoặc —NO₂;

mỗi R⁹ độc lập là halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₃-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ haloalkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ haloalkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ haloalkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylamino, C₂-C₆ dialkylamino, —CN, —NO₂, phenyl hoặc pyridinyl;

R¹⁰ là H; hoặc C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₄-C₇ alkylxycloalkyl hoặc C₄-C₇ xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen;

R¹¹ là H, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₄-C₇ alkylxycloalkyl, C₄-C₇ xycloalkylalkyl, C₂-C₇ alkylcarbonyl hoặc C₂-C₇ alkoxy carbonyl;

R¹² là H; Q³; hoặc C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ xycloalkyl, C₄-C₇ alkylxycloalkyl hoặc C₄-C₇ xycloalkylalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R⁷; hoặc

R^{11} và R^{12} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và tùy ý một nguyên tử bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, S và O, vòng này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_2 alkyl, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ và C_1 - C_2 alkoxy;

Q^1 là vòng phenyl, nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc hệ nhân hai vòng ngưng tụ có 8, 9 hoặc 10 cạnh tùy ý chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ tối đa 1 O, tối đa 1 S và tối đa 3 N, mỗi vòng hoặc hệ vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^8 ;

mỗi Q^2 độc lập là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ;

Q^3 là vòng phenyl hoặc nhân dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^9 ; và n bằng 0, 1 hoặc 2; và

(ii) ít nhất một hoạt chất có tác dụng toàn thân, trong đó hoạt chất có tác dụng toàn thân này là một hoặc nhiều lacton vòng lớn, một hoặc nhiều hợp chất spinosyn, một hoặc nhiều hợp chất spinosoid, một hoặc nhiều benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, một hoặc nhiều hoạt chất amino axetonitril, một hoặc nhiều chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, một hoặc nhiều neonicotinoit hoặc một hoặc nhiều hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, một hoặc nhiều arylpyrazol, một hoặc nhiều đepsipeptit, hoặc hỗn hợp của chúng; và

b) chất mang dược dụng, trong đó chất mang dược dụng này bao gồm một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, và trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ polyetylen glycol stearat và polyetylen glycol hydroxyl stearat.

2. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó:

W là O;

R^4 là H hoặc C_1 - C_6 alkyl;

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

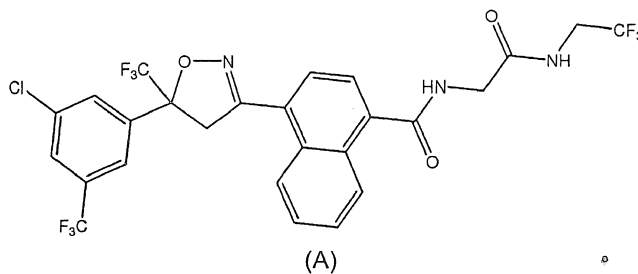
mỗi A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 và A^6 là CH;

R^1 là C_1 - C_6 alkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ R^6 ;

R^6 là halogen hoặc C_1-C_6 alkyl; và

B^1 , B^2 , và B^3 độc lập là CH_3 , C-halogen, C- C_1-C_6 alkyl, C- C_1-C_6 haloalkyl, hoặc C- C_1-C_6 alkoxy.

3. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó isoxazolin có công thức (I) là hợp chất A:



4. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất độn.

5. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất kết dính.

6. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều dung môi.

7. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất làm ẩm.

8. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều chất làm trơn.

9. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang dược dụng còn bao gồm:

- (i) một hoặc nhiều chất độn;
- (ii) một hoặc nhiều chất kết dính; và
- (iii) một hoặc nhiều dung môi.

10. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang được dụng còn bao gồm:

- (i) một hoặc nhiều chất độn;
- (ii) một hoặc nhiều chất kết dính; và
- (iii) một hoặc nhiều chất làm trơn.

11. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang được dụng còn bao gồm:

- (i) một hoặc nhiều chất độn;
- (ii) một hoặc nhiều chất kết dính; và
- (iii) một hoặc nhiều chất làm ẩm.

12. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chất mang bao gồm một hoặc nhiều chất độn, ít nhất một chất điều vị, ít nhất một chất kết dính, một hoặc nhiều dung môi, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, ít nhất một chất làm ẩm, tùy ý chất chống oxy hoá, và tùy ý chất bảo quản.

13. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất hoạt động bề mặt được chọn từ polyoxyl 8 stearat (PEG 400 monostearat), polyoxyl 40 stearat (PEG 1750 monostearat), Polyetylen glycol 12-hydroxystearat và polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat.

14. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó chất hoạt động bề mặt là polyetylen glycol hydroxystearat.

15. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 14, trong đó chất hoạt động bề mặt là polyetylen glycol 12-hydroxystearat hoặc polyetylen glycol 15 12-hydroxystearat.

16. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 4, trong đó một hoặc nhiều chất độn là tinh protein đậu nành, tinh bột ngô, hoặc hỗn hợp của chúng.

17. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 5, trong đó chất kết dính là polyvinylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon được tạo liên kết ngang, co-polymer của vinyl axetat và vinylpyrrolidon, hoặc polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng, tốt

hơn nữa là polyvinylpyrrolidon hoặc polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng.

18. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 6, trong đó dung môi là polyetylen glycol lỏng hoặc caprylic/capric triglyxerit, hoặc hỗn hợp của chúng.

19. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 7, trong đó chất làm ẩm là glyxerin, propylen glycol, rượu xetylic hoặc glyxerol monostearat, tốt hơn nữa là glyxerin.

20. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 12, trong đó chất điều vị là hương liệu thịt hoặc thịt bò nhân tạo.

21. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

a) chất độn được chọn từ tinh bột ngũ cốc, tinh bột ngũ cốc đã được gelatin hóa sơ bộ, bột gluten ngũ cốc và tinh bột protein đậu nành, hoặc hỗn hợp của chúng;

b) dung môi được chọn từ polyetylen glycol lỏng, propylen glycol, propylen cacbonat, caprylic/capric triglyxerit, caprylic/capric/linoleic triglyxerit, caprylic/capric/sucxinic triglyxerit, propylen glycol đicaprylat/đicaprat, glyxerol caprylat/caprat và glyxerit polyglycol hóa, hoặc hỗn hợp của chúng;

c) chất kết dính được chọn từ polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, copolyme của vinyl axetat và vinylpyrrolidon, tinh bột khoai tây và tinh bột ngũ cốc, hoặc hỗn hợp của chúng;

d) chất làm ẩm được chọn từ glyxerol, propylen glycol, rượu xetylic, glyxerin monostearat và polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng; và

e) hương liệu thịt hoặc thịt bò tự nhiên hoặc nhân tạo.

22. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa hợp chất có công thức (I) với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% khối lượng.

23. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó:

a) chất độn là hỗn hợp của tinh bột ngũ cốc và tinh bột protein đậu nành và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% đến 50% (khối lượng/khối lượng);

b) dung môi là hỗn hợp của polyetylen glycol lỏng và caprylic/capric triglycerit và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (khối lượng/khối lượng);

c) chất kết dính là polyetylen glycol hoặc polyvinylpyrrolidon, hoặc hỗn hợp của chúng, và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng);

d) chất làm ẩm là glycerin và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 20% (khối lượng/khối lượng);

e) chất hoạt động bề mặt là polyetylen glycol 12-hydroxystearat và có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% (khối lượng/khối lượng).

24. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng.

25. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng.

26. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó hoạt chất có tác dụng toàn thân là một hoặc nhiều lacton vòng lớn.

27. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 26, trong đó lacton vòng lớn là eprinomectin, ivermectin, selamectin, abamectin, dimadectin, doramectin, emamectin, latidectin, lepimectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A₃, milbemyxin A₄, milbemyxin oxim, moxictin, hoặc nemađectin, hoặc hỗn hợp của chúng.

28. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 26, trong đó lacton vòng lớn là eprinomectin, ivermectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin oxim, hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng.

29. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 26, trong đó lacton vòng lớn là ivermectin, milbemectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng.

30. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó hoạt chất isoxazolin là 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazoly]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit và hoạt chất có tác dụng toàn thân là avermectin, milbemyxin oxim hoặc moxictin, hoặc hỗn hợp của chúng.

31. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó hoạt chất có tác dụng toàn thân là đepsipeptit, và nêu trên đepsipeptit là emodepsit.

32. Chế phẩm thú y mềm nhai được theo điểm 1, trong đó chế phẩm này được chọn từ nhóm bao gồm:

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazoly]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit	Hoạt chất	1,89
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	20,0 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	24,7
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,2
Povidone K-30	Chất kết dính	2,7
PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,3
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,1
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	3,1
Kali Sorbate	Chất bảo quản	0,3

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
BHT	Chất chống oxy hoá	0,14

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit	Hoạt chất	1,875
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,4 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25,0
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20,0
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/Chất làm trơn	3,15
Kali Sorbate	Chất bảo quản	0,3

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
BHT	Chất chống oxy hoá	0,14
Monohydrat axit xitric	Chất điều chỉnh độ pH	0,50

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit	Hoạt chất	1,875
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
Tinh bột ngô	Chất độn	20,0
Tinh protein đậu nành	Chất độn	28,3 (QS)
Hương liệu thịt bò	Điều vị	25,0
Povidone K-30	Chất kết dính	6,0
PEG 400	Dung môi	12,0
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,0
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống	0,14

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
	oxy hoá	

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Moxitctin	Hoạt chất	0,03
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	23 (QS)
Tinh bột	Chất độn	21
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hoá	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Ivermectin	Hoạt chất	0,015
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,3 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt động bề mặt	3,1
PEG 4000	Chất kết dính	6,35

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hoá	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
Moxitctin	Hoạt chất	0,03
Milbemyxin oxim	Hoạt chất	0,375
4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit	Hoạt chất	1,875
Tinh protein đậu nành	Chất độn	19,3 (QS)
Tinh bột ngô	Chất độn	25
Hương liệu thịt bò	Điều vị	20
Povidone K-30	Chất kết dính	2,75
PEG 400	Dung môi	7,1
Polyetylen glycol 12-hydroxystearat	Chất hoạt	3,1

Các thành phần	Chức năng	% (khối lượng/khối lượng)
	động bề mặt	
PEG 4000	Chất kết dính	6,35
Caprylic/capric triglyxerit	Dung môi/chất làm trơn	3,15
Glyxerin	Chất làm ẩm	10,0
Kali sorbat	Chất bảo quản	0,3
BHT	Chất chống oxy hoá	0,14
Axit xitric	Chất bảo quản	0,5

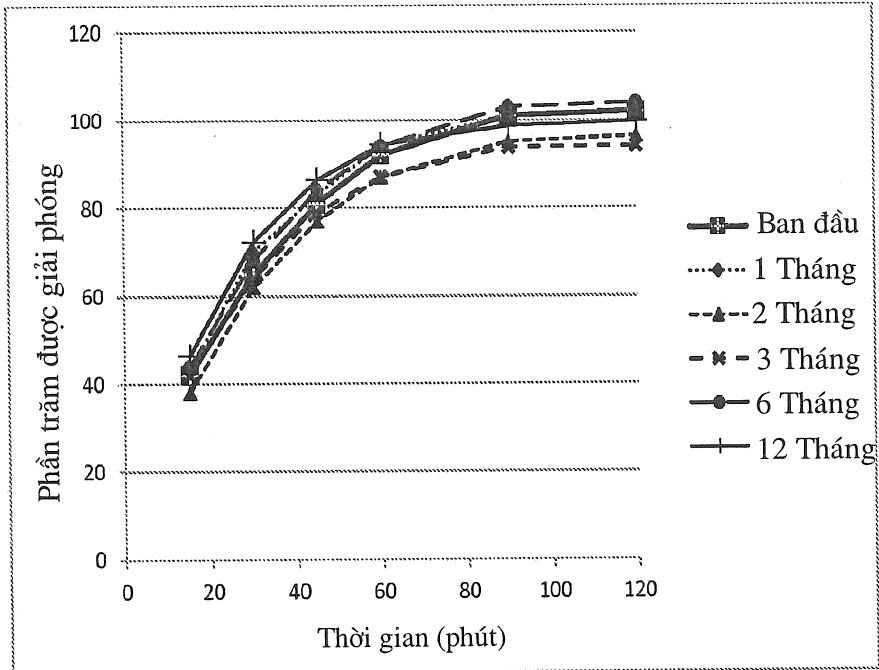


FIG.1 Độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 2g được lưu giữ ở nhiệt độ 25 C/độ ẩm tương đối 60%

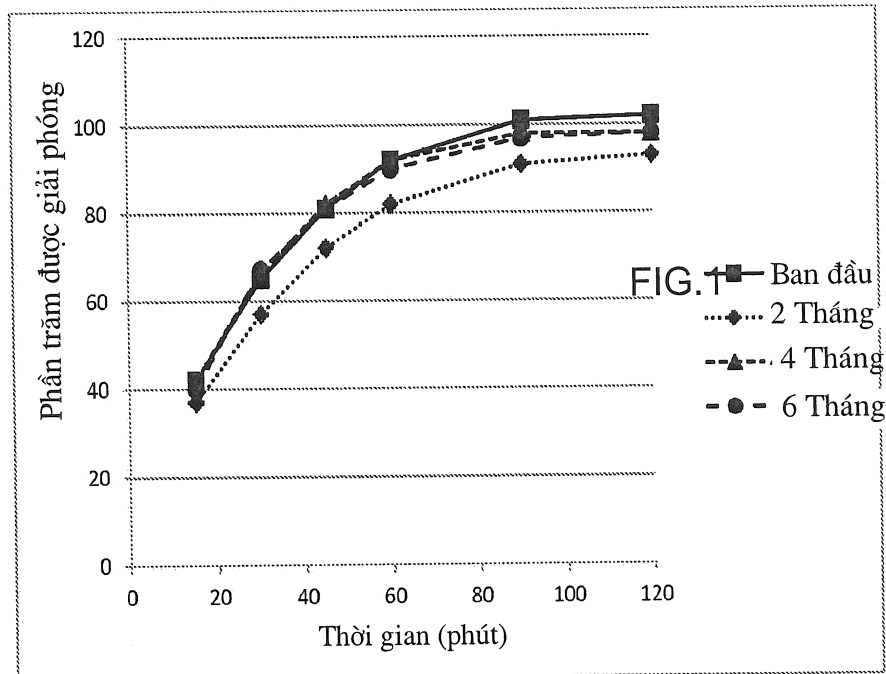


FIG.2 Độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 2g được lưu giữ ở nhiệt độ 40 C/độ ẩm tương đối 75%

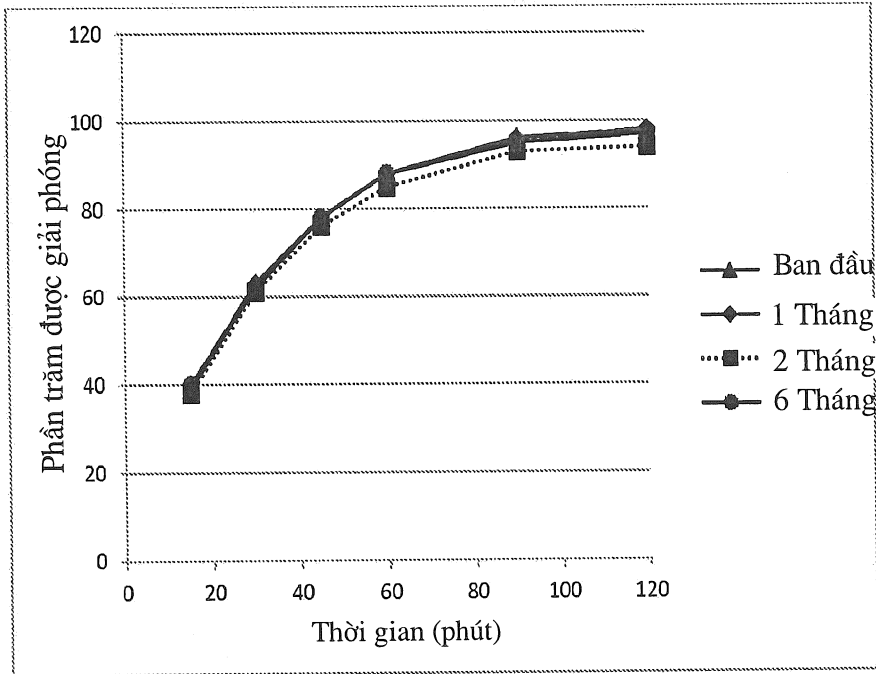


FIG.3 Độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 4g được lưu giữ ở nhiệt độ 25 C/độ ẩm tương đối 60%

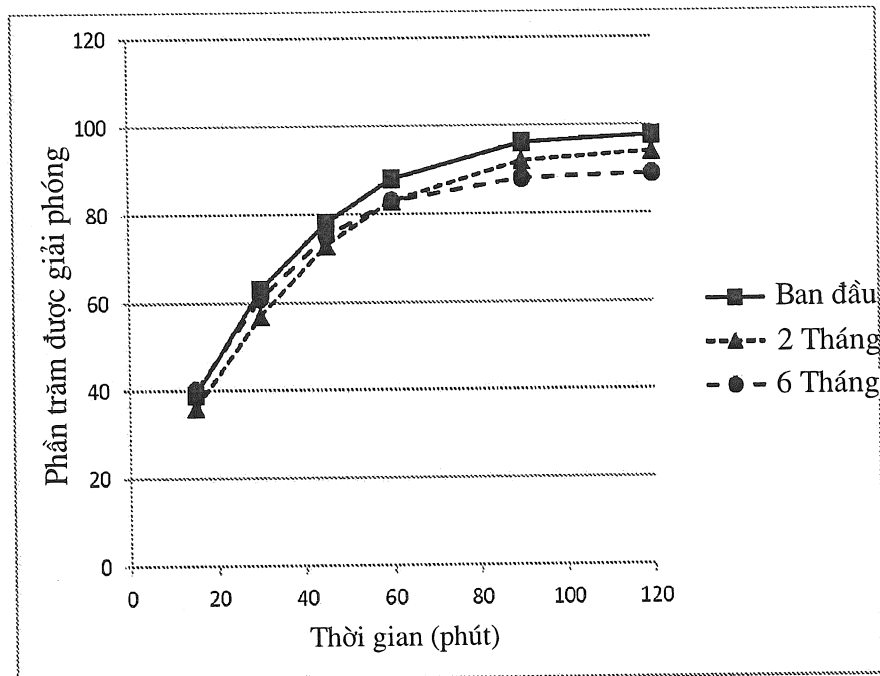


FIG.4 Độ hòa tan trung bình của thuốc mềm dễ nhai loại 4g được lưu giữ ở nhiệt độ 40 C/độ ẩm tương đối 75%

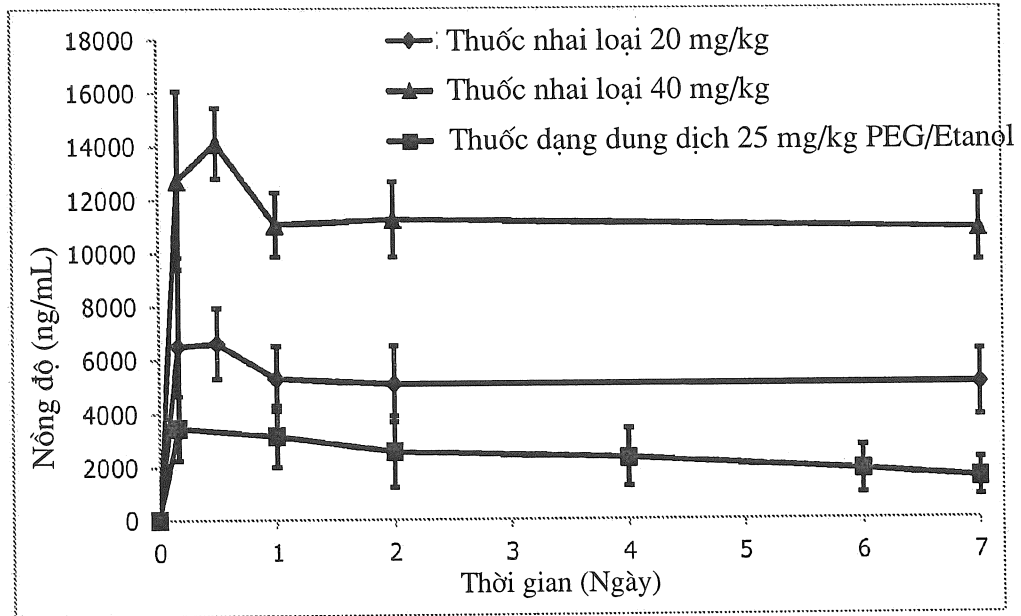


FIG.5 Nồng độ của Hợp chất A trong huyết tương từ thuốc mềm dễ nhai