



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109010296 A

(43)申请公布日 2018.12.18

(21)申请号 201811130374.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.04.03

A61K 9/20(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 47/38(2006.01)

12163198.0 2012.04.04 EP

A61K 31/42(2006.01)

61/782028 2013.03.14 US

A61K 31/422(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 33/14(2006.01)

201380029186.7 2013.04.03

A61P 33/10(2006.01)

A61P 33/12(2006.01)

(71)申请人 英特维特国际股份有限公司

地址 荷兰博克斯梅尔

(72)发明人 K.弗里豪夫 N.瓦德龙 J.卢茨

F.古伊里诺

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张宇腾 万雪松

权利要求书2页 说明书29页 附图2页

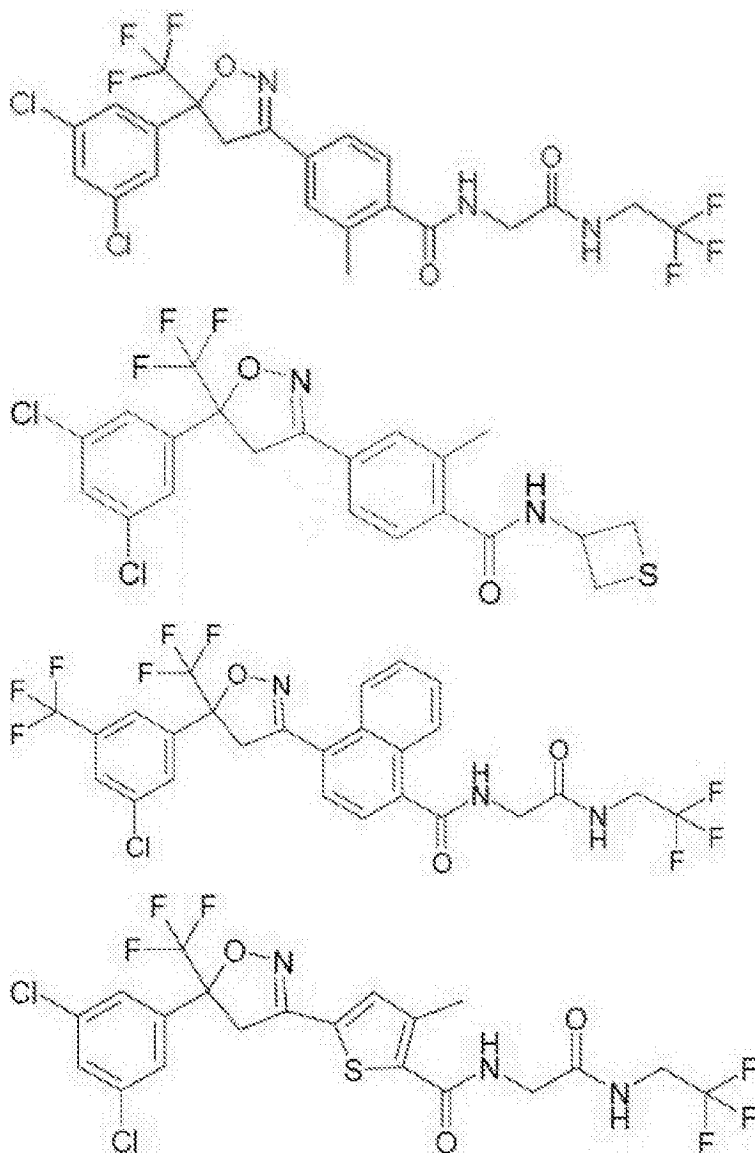
(54)发明名称

异噁唑啉化合物的固体口服药物组合物

(57)摘要

本发明涉及一种异噁唑啉化合物的固体口服药物组合物。特别地,本发明公开了用于向动物递送药学上可接受的活性成分的固体口服药物组合物,其中所述组合物包含异噁唑啉化合物、溶剂和赋形剂;此类固体口服药物组合物的制备方法和通过给予此类固体口服药物组合物控制寄生虫感染的方法。

1. 制备用于口服给药的软质可咀嚼兽用药物组合物的方法,所述药物组合物包含选自如下的异噁唑啉化合物



或其盐或溶剂化物、固体载体和溶剂,所述方法包括如下步骤:

- 将异噁唑啉化合物溶解于溶剂中以形成溶液;
- 将异噁唑啉溶液添加至固体载体并混合形成第一干混合物;
- 将所有其他的干赋形剂添加至第一干混合物并混合形成第二干混合物;
- 将液体成分甘油和大豆油添加至第二干混合物,并混合以形成湿润质块;
- 将蜡熔化并添加至湿润质块并充分混合形成最终的大质块;和
- 在成型机中形成合适尺寸的软质咀嚼剂。

2. 权利要求1的方法,其中将异噁唑啉化合物溶解于对于异噁唑啉化合物具有合适溶解度的溶剂或溶剂组合中以形成异噁唑啉溶液,所述异噁唑啉溶液基本上由异噁唑啉化合物和所述溶剂或溶剂组合组成。

3. 权利要求2的方法,其中所述溶剂为2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺或其混合物。

4. 权利要求1至3中任一项的方法,其中所述固体载体为微晶纤维素、胶体二氧化硅或

聚乙烯吡咯烷酮。

5. 权利要求1至4中任一项的方法,其中所述蜡是聚乙二醇。
6. 权利要求5的方法,其中所述聚乙二醇的分子量高于600。
7. 权利要求1至6中任一项的方法,其中所述液体成分包含甘油。
8. 权利要求1至7中任一项的方法,其中所述干赋形剂包含一种或多种填料和一种或多种香料。
9. 权利要求1至8中任一项的方法,其中所述干赋形剂任选地包含一种或多种填料和一种或多种香料或糖组分、表面活性剂、稳定剂、助流剂、崩解剂、防腐剂和/或润滑剂。
10. 权利要求1至9中任一项的方法,其中所述异噁唑啉化合物为fluralaner。
11. 权利要求1至9中任一项的方法,其中所述异噁唑啉化合物为afoxolaner。

异噁唑啉化合物的固体口服药物组合物

[0001] 本申请是申请号为201380029186.7,申请日为2013年4月3日,发明名称为“异噁唑啉化合物的固体口服药物组合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种药物组合物,特别是涉及一种用于向动物递送药学上可接受的活性成分的固体口服药物组合物。

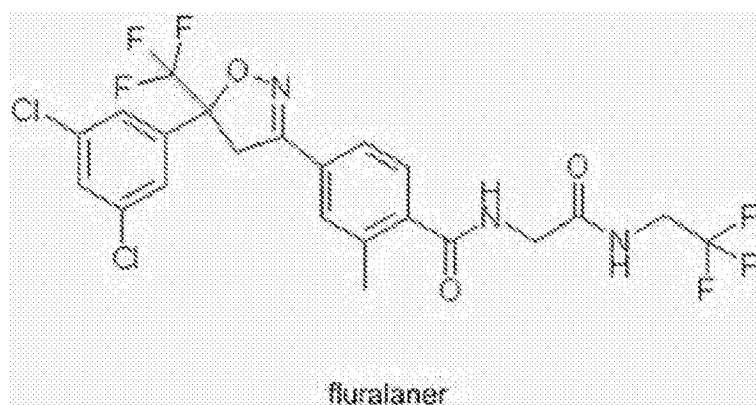
背景技术

[0003] 很多寄生物可以寄生于或感染家养动物尤其是宠物如猫和狗。这些害虫和寄生物对动物和其所有者都有极大的危害。

[0004] 异噁唑啉化合物是本领域中已知的,并且在例如美国专利申请US 2007/0066617和国际专利申请WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2009/080250, WO 2010/070068和WO 2010/079077中记载了这些化合物及其作为抗寄生物剂的用途,所述申请的公开内容以及此处引用的所有文献都被并入作为参考。

[0005] 已知此类化合物具有对抗体外寄生物,即寄生昆虫和螨,如蜱和蚤,和体内寄生物如线虫的优异活性。

[0006] 异噁唑啉化合物的实例为氨基甲酰基苯甲酰胺苯基异噁唑啉(CBPI)化合物。CBPI化合物的一个具体实例为4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(CAS RN [864731-61-3]) - USAN fluralaner。



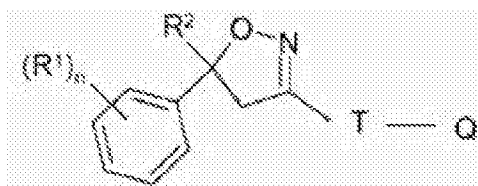
[0007] 在专利申请WO 2005/085216中公开了该CBPI化合物fluralaner。

[0008] 由于最初已经研究了这些异噁唑啉化合物在农业领域中的用途,因此有必要确定实现其兽用用途(即安全给药以有效控制动物的寄生物)的特定制剂。

[0009] 向动物给予杀外寄生物药物化合物的一种已知且方便的方式为口服给药,例如以具有高生物利用度的固体口服制剂如片剂或软质咀嚼剂的形式,以实现采用口服给予动物的低剂量的杀外寄生物药物化合物来控制寄生物。

发明内容

[0010] 一方面,本发明涉及包含有效量的至少一种式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物、固体载体和溶剂的固体口服药物组合物,



式(I), 其中

R^1 = 卤素、 CF_3 、 OCF_3 、CN,

n = 0至3的整数, 优选1、2或3,

R^2 = C_1 - C_3 -卤代烷基, 优选 CF_3 或 CF_2Cl ,

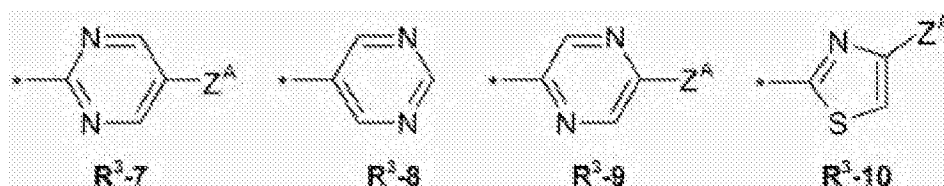
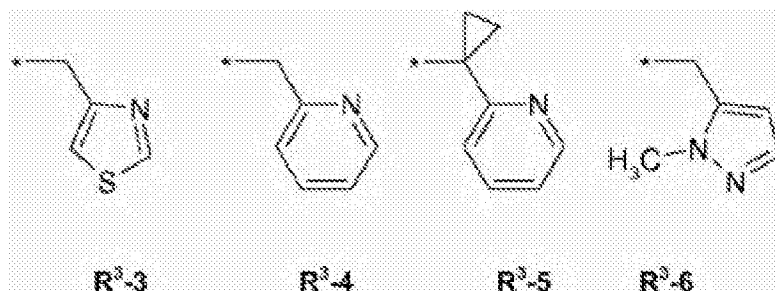
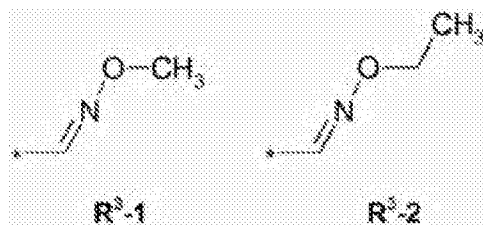
T = 5-或6-元环, 其任选被一个或多个基团Y取代,

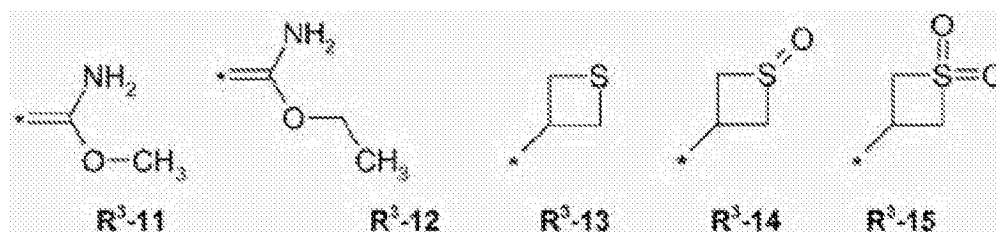
Y = 甲基、卤代甲基、卤素、CN、 NO_2 、 NH_2 -C=S, 或两个相邻的基团Y一起形成链, 尤其是三元或四元链;

Q = $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳环, 其任选被一个或多个基团取代;

X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、CO、CS,

R^3 = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基,





其中 Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基 (CF_3) ;

R^4 = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基、或卤代乙基氨基羰基乙基;

或 R^3 和 R^4 一起形成选自如下的取代基:



其中所述溶剂选自2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺或其混合物。

[0011] 在优选的实施方案中,所述固体口服药物组合物为用于口服给药的软质可咀嚼兽用药物组合物。

[0012] 在优选的实施方案中,所述固体载体为微晶纤维素。

[0013] 在一种优选的实施方案中,所述组合物进一步包含帕莫酸或其药学上可接受的盐。

[0014] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为fluralaner。

[0015] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[(Z)-(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基-苯甲酰胺。

[0016] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为afoxolaner。

[0017] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺。

[0018] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺。

[0019] 在一种实施方案中,所述固体口服药物组合物包含另外的药物活性化合物。

[0020] 在一种实施方案中,所述另外的药物活性化合物为选自伊维菌素(ivermectin)、美倍霉素(milbemycin)和莫昔克丁(moxidectin)的大环内酯。

[0021] 在一种实施方案中,所述固体口服药物组合物包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物、2-吡咯烷酮、微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、月桂基硫酸钠、帕莫酸二钠、硬脂酸镁、阿斯巴甜、甘油、大豆油和聚乙二醇。

[0022] 在另一种实施方案中,所述固体口服药物组合物包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物、二甲基乙酰胺、微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、月桂基硫酸钠、帕莫酸二钠、硬脂酸镁、阿斯巴甜、甘油、大豆油、和聚乙二醇。

[0023] 本发明的另一方面是制备固体药物组合物的方法,所述方法包括将如上所述的异

噁唑啉化合物溶解于溶剂中,然后将所得溶液吸附在固体载体赋形剂上。

[0024] 在该方法的一种实施方案中,所述固体载体为微晶纤维素。

[0025] 在该方法的另一种实施方案中,所述溶剂为2-吡咯烷酮或二甲基乙酰胺。

[0026] 本发明的另一方面为控制动物的寄生物侵扰的方法,其包括向所述动物给予治疗有效量的如上所述的组合物。

[0027] 本发明的另一方面为包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物和2-吡咯烷酮的固体口服药物组合物。

[0028] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为fluralaner。

[0029] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[(Z)-(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基-苯甲酰胺。

[0030] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为afoxolaner。

[0031] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺。

[0032] 在一种实施方案中,所述异噁唑啉化合物为5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺。

[0033] 在一种实施方案中,所述固体口服药物组合物为用于口服给药的软质可咀嚼兽用药物组合物。

[0034] 本发明的另一方面为控制动物的寄生物侵扰的方法,其包括向所述动物给予治疗有效量的如上所述的组合物。

附图说明

[0035] 图1 - 口服给予犬的CPBI化合物fluralaner的平均血浆浓度。

[0036] 图2 - 口服给予犬的异噁唑啉化合物afoxolaner和-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺的平均血浆浓度。

具体实施方式

[0037] 本发明涉及含有式(I)的异噁唑啉化合物(如下所述)的固体口服剂型的制剂(有时称为固体药物组合物或制剂),其提供了给予动物之后的此类异噁唑啉化合物的明显改善的生物利用度。

[0038] 具体地,在该制剂中,将式(I)的异噁唑啉化合物溶解于溶剂中。然后将该药物溶液吸附在并入传统的固体口服剂型中的固体载体上。与含有以固体形式并入的活性药物物质的传统固体口服剂型相比,在所述制剂中使用预溶解的式(I)的异噁唑啉化合物明显地改善了活性药物物质的生物利用度。

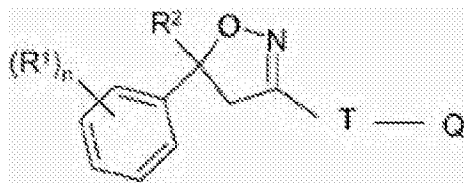
[0039] 如实施例中表明的,发明人发现,在固体口服剂型中采用二甲基乙酰胺(DMAC)作为异噁唑啉化合物的溶剂时,相比于活性物质以更高剂量以固体形式并入的剂型,其在以更低剂量给药时获得了类似的药代动力学特征。

[0040] 当采用2-吡咯烷酮(2-pyrrol)作为所述制剂中的溶剂时,相比于对照物,观察到

明显更高的血浆水平,甚至以更低剂量给予包含异噻唑啉化合物的制剂时也如此。

[0041] 该配制方式提供了生物利用度的出乎预料地明显改善,能够实现获得类似的或更优异的药代动力学特征所需的明显更低的剂量。因此,可以实现类似的血液水平,其导致控制寄生物体的类似有效性,但使得异噻唑啉化合物的剂量降低。

[0042] 根据本发明的固体口服剂型包含式(I)的异噻唑啉化合物或其盐或溶剂化物、固体载体和溶剂,



式(I), 其中

R^1 = 卤素、 CF_3 、 OCF_3 、CN,

n = 0至3的整数, 优选1、2或3,

R^2 = C_1 - C_3 -卤代烷基, 优选 CF_3 或 CF_2Cl ,

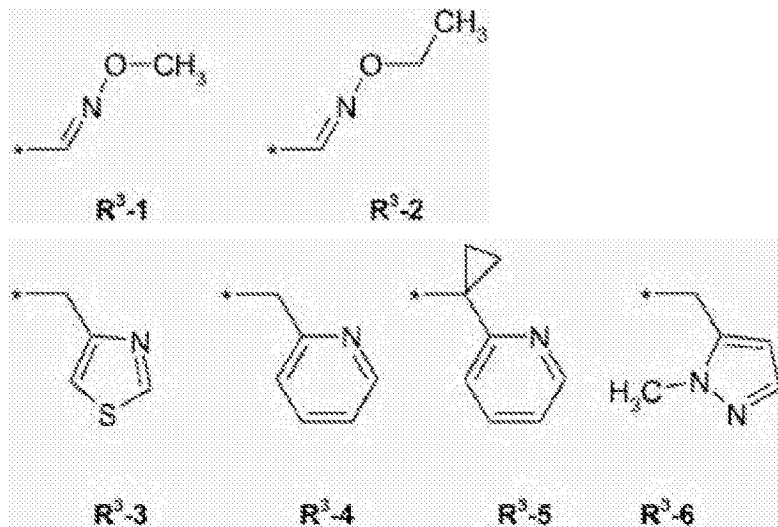
T = 5-或6-元环, 其任选被一个或多个基团Y取代,

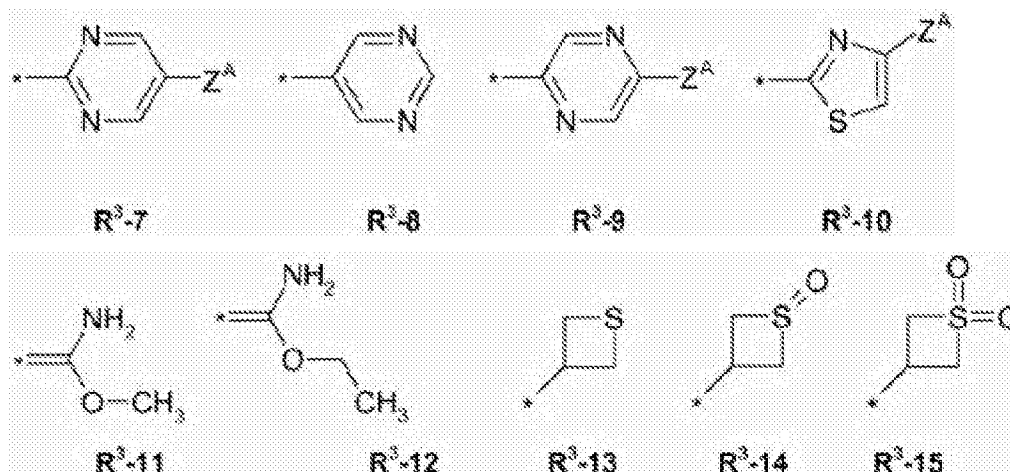
Y = 甲基、卤代甲基、卤素、CN、 NO_2 、 NH_2 -C=S, 或两个相邻的基团Y一起形成链CH-CH=CH-CH、N-CH=CH-CH、CH-N=CH-CH、CH-CH=N-CH、或CH-CH=CH-N、HC=HC-CH、CH-CH=CH、CH=CH-N、N-CH=CH;

Q = X-NR³R⁴或5-元N-杂芳环, 其任选被一个或多个基团Z^A、Z^B、Z^D取代;

X = CH_2 、CH(CH₃)、CH(CN)、CO、CS,

R³ = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基、





R⁴ = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基、或卤代乙基氨基羰基乙基；或

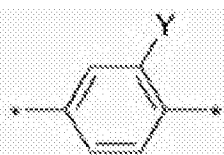
R³和R⁴一起形成选自如下的取代基：



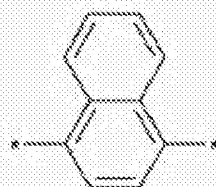
其中Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基 (CF₃) ；

其中所述溶剂选自2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺或其混合物。

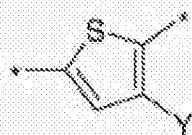
[0043] 在一种优选的实施方案中，在式(I)中，T选自



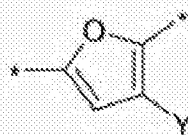
T-1



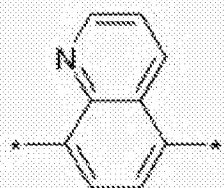
T-2



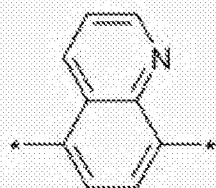
T-3



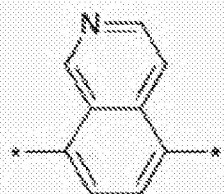
T-4



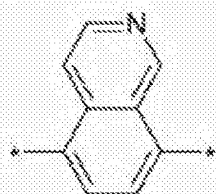
T-5



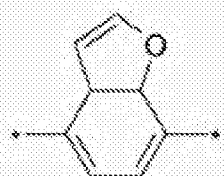
T-6



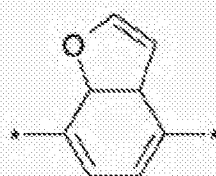
T-7



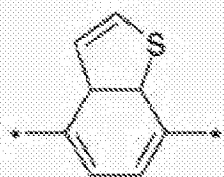
T-8



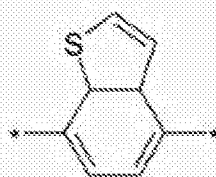
T-9



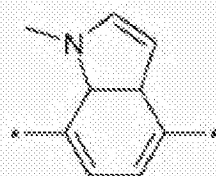
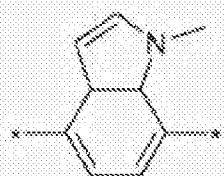
T-10



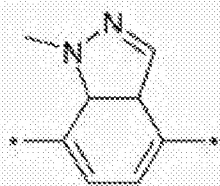
T-11



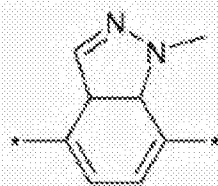
T-12



T-13



T-14



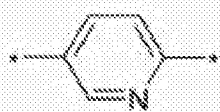
T-15



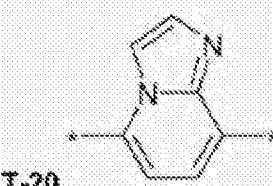
T-16



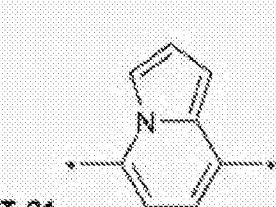
T-17



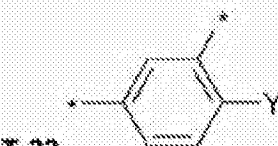
T-18



T-19



T-20

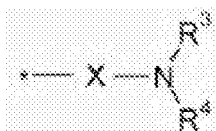


T-21

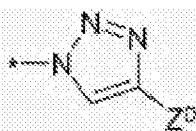
T-22

其中,在T-1、T-3和T-4中,基团Y为氢、卤素、甲基、卤代甲基、乙基、卤代乙基。

[0044] 在优选的实施方案中,在式(I)中, Q选自



Q-1



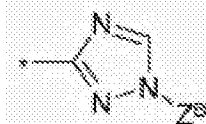
Q-2



Q-3



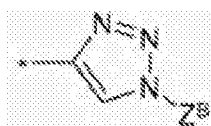
Q-4



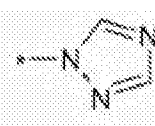
Q-5



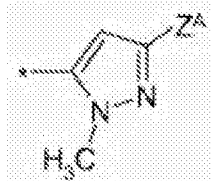
Q-6



Q-7



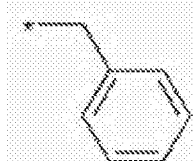
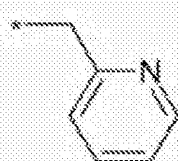
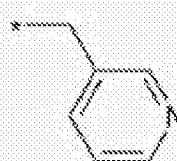
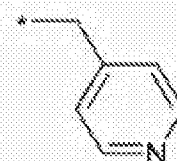
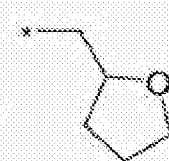
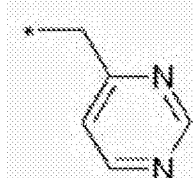
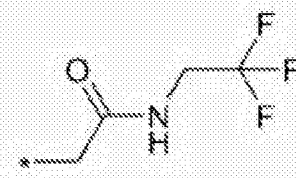
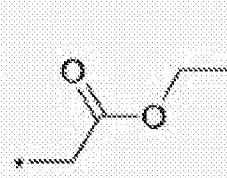
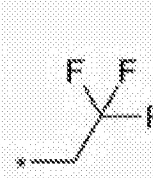
Q-8



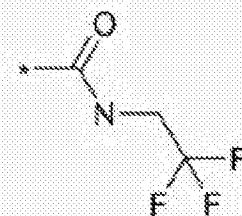
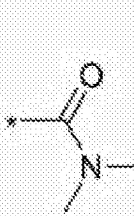
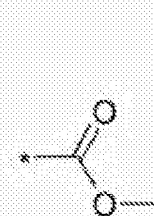
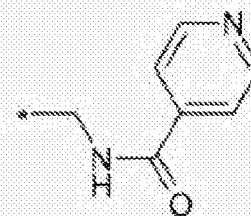
Q-9

其中 R^3 、 R^4 、 X 和 Z^A 如上定义。

$Z^B =$

 Z^B-1  Z^B-2  Z^B-3  Z^B-4  Z^B-5  Z^B-6  Z^B-7  Z^B-8  Z^B-9

$Z^D =$

 Z^D-1  Z^D-2  Z^D-3  Z^D-4  Z^D-5  Z^D-6

[0045] 式(I)的优选化合物为:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^C -1	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)

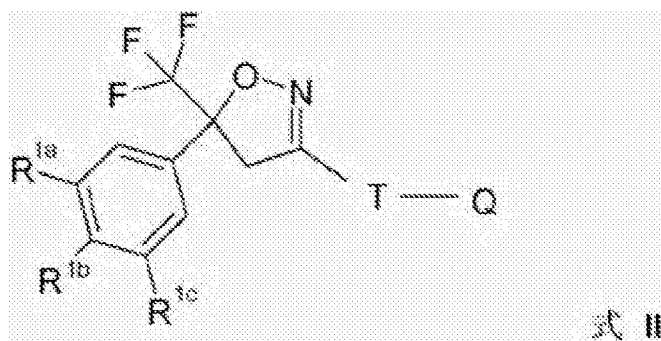
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-环丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

特别优选的式 (I) 化合物为

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ⁸⁻⁷	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ⁸⁻⁷	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ⁸⁻⁷	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ⁹⁻¹	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)

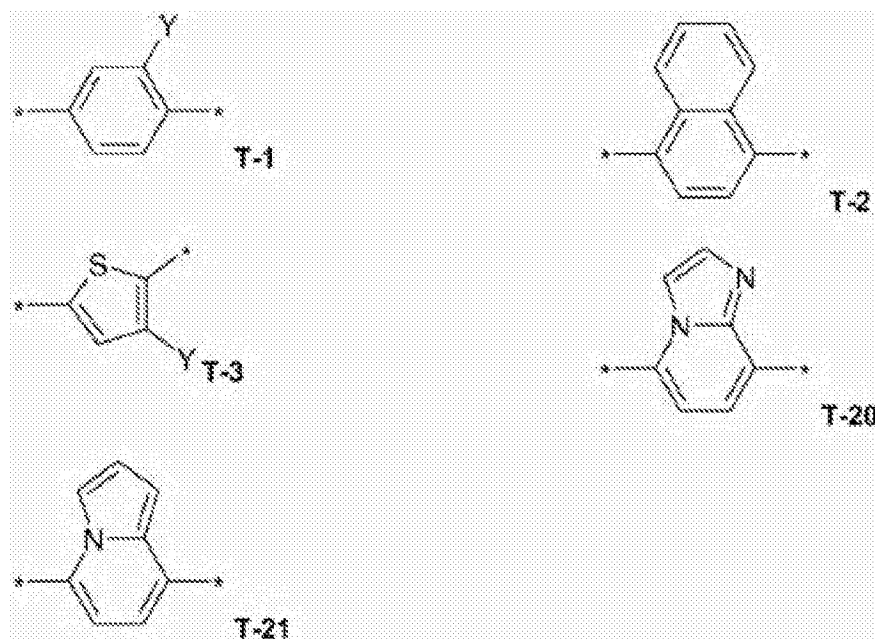
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-环丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

更优选的化合物具有式 (II)，



其中

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}彼此独立地为氢、Cl或CF₃，优选R^{1a}和R^{1c}为Cl或CF₃且R^{1b}为氢，
T为



其中Y为甲基、溴、Cl、F、CN或C(S)NH₂,且

Q为如上所述。

[0046] 在另一种优选的实施方案中, R³为H且R⁴为-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃、-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CF₃或-CH₂-CF₃。

[0047] 在一种实施方案中, 式(I)化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺 (CAS RN 864731-61-3 - USAN fluralaner)。

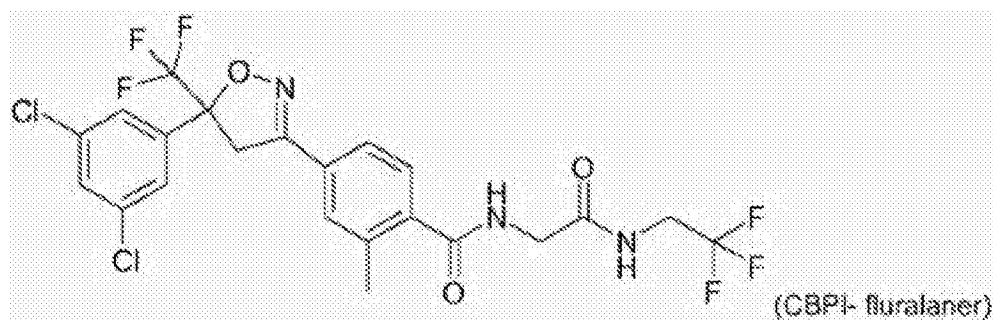
[0048] 在另一种实施方案中, 式(I)化合物为(Z)-4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-[(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基苯甲酰胺 (CAS RN 928789-76-8)。

[0049] 在另一种实施方案中, 式(I)化合物为在W02009/0080250中公开的4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺 (CAS RN 1164267-94-0)。

[0050] 在另一种实施方案中, 式(I)化合物为在W02007/079162中公开的4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-1-萘甲酰胺 (CAS RN 1093861-60-9, USAN - afoxolaner)。

[0051] 在另一种实施方案中, 式(I)化合物为在W02010/070068中公开的5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺 (CAS RN 1231754-09-8)。

[0052] 特别优选的化合物为



[0053] 特别优选的式(II)化合物为:

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ⁶⁻⁷	-
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ⁸⁻⁷	-
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ⁶⁻⁷	-
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ¹⁰⁻¹	-
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

[0054] 异噁唑啉化合物是本领域中已知的,并且这些化合物和其作为杀寄生物剂的用途记载于例如美国专利申请No. US 2007/0066617, 和国际专利申请WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591和WO 2011/124998中,其公开内容及在此引用的文献被并入作为参考。已知此类化合物具有优异的对抗体外寄生物如蜚和蚤的活性。

[0055] 所述异噁唑啉化合物可以各种异构形式存在。提及异噁唑啉化合物总是包括此类化合物的全部可能的异构形式。除非另外说明,否则没有指明具体构象的化合物结构意在包括所述化合物的全部可能的构象异构体的组合,以及包含少于全部可能的构象异构体的组合。在一些实施方案中,所述化合物为手性化合物。在一些实施方案中,所述化合物为非手性化合物。

[0056] 式(I)的异噁唑啉化合物可以根据例如专利申请US 2007/0066617, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/080250, WO 2010/070068, WO 2010/079077, 2011/075591和WO 2011/124998中记载的一种或其他方法制备,或根据作为化学合成方面专家的本领域技术人员能力范围内的任何其他方法制备。对于本发明产品的化学制备,本领域技术人员被视为可自由使用,尤其是“化学文摘(Chemical Abstracts)”和其中引用的文献的全部内容。

[0057] 根据本发明的制剂有效用于长期处理哺乳动物的体外寄生物且尤其是小型哺乳动物如狗和猫的蚤和蜱。

[0058] 所述制剂中的式(I)的异噁唑啉化合物的量可以为1-15% w/w。在替代的实施方案中,此类化合物的量可以为2.0-7.5% w/w。优选的范围为3.0-4.5% w/w。

[0059] 在一种实施方案中,所述组合物包含固体载体,例如微晶纤维素、胶体二氧化硅、聚乙烯吡咯烷酮或具有合适特性的其他固体载体赋形剂。

[0060] 在一种实施方案中,所述固体载体为微晶纤维素(10.0-50.0% w/w, 优选15.0-25.0%w/w)。

[0061] 在根据本发明的制剂中,一种优选的溶剂为吡咯烷酮溶剂,特别是2-吡咯烷酮。或者,可以使用其他吡咯烷酮溶剂如N-甲基吡咯烷酮。

[0062] 另一种优选的溶剂为二甲基乙酰胺(DMAC)。二甲基乙酰胺(DMAC)的优选范围为2.0-35.0%w/w。用于本发明的其他溶剂为二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二乙二醇单乙醚、乳酸乙酯、乙二醇单甲醚(ethylene monomethyl ether)、四氢呋喃聚乙二醇醚、N,N-二乙基间甲苯酰胺(DEET)或对式(I)化合物具有合适溶解度的其他溶剂。溶剂组合也可以用于根据本发明的制剂中。此类其他溶剂的优选范围为2.0-35.0%w/w。

[0063] 所述制剂中的吡咯烷酮溶剂,尤其是2-吡咯烷酮的量可以为2.5-30.0%w/w。优选的范围为7.0-12.0%w/w。其他二甲基乙酰胺的优选范围为2.0-35.0%w/w。

[0064] 在一种实施方案中,所述固体口服剂型为软质咀嚼剂。在另一种实施方案中,所述固体口服剂型为传统的(硬质)片剂。此类片剂可以包括包衣或可以包括本领域中已知的延迟释放的赋形剂。在另一种实施方案中,使用用于口服给药的粒剂或胶囊。

[0065] “软质咀嚼剂”或“软质可咀嚼兽用药物产品”意在表示这样的产品,其在室温下为固体,并且是软至能够咀嚼而且由于该产品在口中咀嚼过程中具有某些塑性质地而功能性耐嚼的。此类软质咀嚼剂具有类似于熟的碎肉饼的柔软度。

[0066] 在软质咀嚼制剂中,成型剂(forming agent)对于软质咀嚼剂的质地和从膏团(dough)形成保持完整和独立的单一软质咀嚼剂的可能性来说是重要的。成型剂是为软质咀嚼剂产品提供质地的试剂,例如聚乙二醇(PEG)、微晶蜡、鲸蜡醇或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在一种实施方案中,所述成型剂为聚乙二醇(PEG)。此外,取决于软质咀嚼剂的期望的稠度,可以使用不同分子量的PEG。在一种实施方案中,使用PEG 8000。然而,所选择的PEG仅为一种选择,并且分子量可以高于或低于8000,但优选高于600。或者,可以使用PEG 3500。

[0067] 在一种实施方案中,所述成型剂占所述药物组合物的约3.0 %至约35 % w/w。在替代的实施方案中,成型剂占所述药物组合物的约4.5 %至约30 % w/w。在替代的实施方案中,成型剂占所述药物组合物的约10 %至约20 %w/w。如果所述成型剂为聚乙烯吡咯烷酮,

则例如2, 4, 5, 6或9 %w/w存在于所述软质咀嚼剂中。

[0068] 所述固体口服药物组合物的优选制剂包括:

- 4.4% w/w 式(I)化合物, 尤其是fluralaner
- 10.5% w/w 2-吡咯烷酮
- 25.0% w/w 微晶纤维素
- 5.1% w/w 羟基乙酸淀粉钠
- 15.0% w/w 香料
- 2.0% w/w 月桂基硫酸钠
- 2.5% w/w 帕莫酸二钠
- 0.5% w/w 阿斯巴甜
- 0.5% w/w 硬脂酸镁
- 1.5% w/w 甘油
- 17.25% w/w 大豆油
- 15.75% w/w PEG8000。

[0069] 所述制剂中甘油的量可以为0-12.0%, 其中优选范围为0.5-10.0%。大豆油的量可以为5.0-25.0%, 其中优选范围为10.0-22.0%。其他赋形剂的期望范围包括羟基乙酸淀粉钠(2.0-15.0%), 香料(5-25%), 月桂基硫酸钠(0.05-5.0%), 帕莫酸二钠(0.01-5.0%), 阿斯巴甜(0.01-2.0%), 和硬脂酸镁(0.01-2.0%)。

[0070] 根据本发明的制剂通常进一步包含本领域中已知的生理上可接受的制剂赋形剂, 例如如“Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy”(第20版, 2000)中所述, 其并入本文作为参考。所有此类成分、载体和赋形剂在所用量下必须是基本上药用或兽用纯的和无毒的并且必须与药物活性成分相容。

[0071] 可以存在于所述制剂中的另外的赋形剂为例如一种或多种填料、一种或多种香料、或糖组分、表面活性剂、稳定剂、助流剂(flow agent)、崩解剂、防腐剂和/或润滑剂。

[0072] 本发明还涉及如上所述的制剂, 其含有包含多于一种的药物活性成分的组合, 例如除了式(I)化合物之外还包含另一种式(I)化合物或具有不同结构的药物活性成分。

[0073] 优选的组合包含选自式(I)或(II)的异噁唑啉化合物及阿维菌素和美倍霉素的活性成分。在一种实施方案中, 所述制剂尤其是软质咀嚼剂包含式(I)的异噁唑啉化合物, 尤其是fluralaner或afoxolaner与伊维菌素的组合。在另一种实施方案中, 所述软质咀嚼剂包含式(I)的异噁唑啉化合物, 尤其是fluralaner或afoxolaner与美倍霉素或与莫昔克丁的组合。

[0074] 本发明的其他组合可以包括昆虫或螨生长调节剂(AGR或IGR)如苯氧威、虱螨脲、除虫脲、双苯氟脲、杀铃脲、吡虫隆、灭蝇胺、甲氧普林、吡丙醚等, 从而对动物个体以及在动物个体的环境内提供初始的和持续的寄生物(昆虫发育的所有阶段包括卵)控制。

[0075] 本发明人发现可以制备如上所述的式(I)的异噁唑啉化合物尤其是fluralaner、afoxolaner的口服固体剂型, 其在给药于动物之后导致异噁唑啉化合物的更高的生物利用度。在此类方法中, 首先将式(I)的异噁唑啉化合物溶解于合适的溶剂(例如2-吡咯烷酮或DMAC)中, 然后附着于固体载体(例如微晶纤维素)。此类方法一般可以用于各种固体口服剂型如硬质片剂、粒剂、胶囊或软质咀嚼剂(软质可咀嚼片剂)。

[0076] 用于制备固体口服剂型如软质可咀嚼片剂制剂的一般方法包括如下步骤:

1. 将异噁唑啉化合物 (例如fluralaner或afoxolaner) 溶解于溶剂 (例如2-吡咯烷酮) 中以形成溶液,
2. 将异噁唑啉溶液添加至固体载体 (例如微晶纤维素) 并混合形成第一干混合物,
3. 将所有其他的干赋形剂添加至第一干混合物并混合形成第二干混合物,
4. 将液体成分甘油和大豆油添加至第二干混合物。混合以形成湿润质块,
5. 将蜡 (例如聚乙二醇 8000) 熔化并添加至湿润质块。充分混合形成最终的大质块,
6. 形成合适尺寸的可咀嚼片剂。

[0077] 在一种实施方案中, 可以使用成型机从最终的大质块形成片剂。或者, 可以通过本领域已知的其他手段形成片剂。例如, 可以手工形成片剂。

[0078] 固体口服药物组合物的使用方法

在一种实施方案中, 本发明产品意在用于控制寄生的昆虫、螨和/或蠕虫, 尤其是寄生的昆虫和/或螨侵扰。术语“控制寄生的昆虫和/或螨侵扰”是指预防、减少或消除此类寄生物对动物的侵扰, 优选通过在几小时或几天内杀死昆虫和/或螨或线虫寄生物。

[0079] 术语“寄生的昆虫和螨”是指通常寄生于或感染动物的体外寄生物例如昆虫和蜱螨类害虫。此类体外寄生物的实例包括虱、蚤、蚊子、螨、蜱、和咬虫 (biting) 或有害蝇类的卵、幼虫 (larval)、蛹、若虫 (nymphal) 和成虫阶段。特别重要的是蚤和蜱, 尤其是它们的成虫阶段。

[0080] 通过向待保护动物给予本发明的固体口服制剂来控制的无脊椎寄生害虫的实例包括体外寄生物 (节肢动物, 蜱螨类等) 和体内寄生物 (蠕虫, 例如线虫、吸虫、绦虫、棘头虫等)。

[0081] 特别地, 本发明的制剂是对抗体外寄生物有效的, 所述体外寄生物包括: 蝇如角蝇 (*Haematobia (Lyperosia) irritans*) (角蝇 (horn fly)), 厩螯蝇 (*Stomoxys calcitrans*) (厩螯蝇 (stable fly)), 蚋属 (*Simulium spp.*) (黑蝇 (blackfly)), 舌蝇属 (*Glossina spp.*) (采采蝇 (tsetse flies)), 齿股蝇属 (*Hydrotaea irritans*) (head fly), 秋家蝇 (*Musca autumnalis*) (秋家蝇 (face fly)), 家蝇 (*Musca domestica*) (普通家蝇 (house fly)), *Morellia simplex* (sweat fly), 虻属 (*Tabanus spp.*) (马蝇 (horse fly)), 牛皮蝇 (*Hypoderma bovis*), 纹皮蝇 (*Hypoderma lineatum*), 丝光绿蝇 (*Lucilia sericata*), 铜绿蝇 (*Lucilia cuprina*) (green blowfly), 丽蝇属 (*Calliphora spp.*) (绿头苍蝇 (blowfly)), 原伏蝇属 (*Protophormia spp.*), 羊狂蝇 (*Oestrus ovis*) (肤蝇 (nasal botfly)), 库蠅属 (*Culicoides spp.*) (蠅 (midges)), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus instestinalis*, 红尾胃蝇 (*Gastrophilus haemorrhoidalis*) 和 *Gastrophilus nasalis*; 虱如牛羽 (毛) 虱 (*Bovicola (Damalinia) bovis*), 马毛虱 (*Bovicola equi*), 马虱 (*Haematopinus asini*), 猫羽虱 (*Felicola subrostratus*), *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* 和 犬啮毛虱 (*Trichodectes canis*); 绵羊蜱如绵羊虱蝇 (*Melophagus ovinus*); 螨如痒螨属 (*Psoroptes spp.*), 疥螨 (*Sarcoptes scabiei*), 牛足螨 (*Chorioptes bovis*), 马蠕形螨 (*Demodex equi*), 姬螯螨属 (*Cheyletiella spp.*), 猫恙虫 (*Notoedres cati*), 恙螨属 (*Trombicula spp.*) 和耳疥虫 (*Otodectes cyanotis*) (耳螨 (ear mites)); 蜱如硬蜱属

(*Ixodes* spp.), 牛蜱属(*Boophilus* spp.), 扇头蜱属(*Rhipicephalus* spp.), 花蜱属(*Amblyomma* spp.), 矩头蜱属(*Dermacentor* spp.), 璃眼蜱属(*Hyalomma* spp.)和血蜱属(*Haemaphysalis* spp.); 和蚤如栉头蚤(*Ctenocephalides felis*) (猫蚤(cat flea))和犬栉首蚤(*Ctenocephalides canis*) (犬蚤(dog flea))。

[0082] 一般地,根据本发明的制剂将含有有效量的如上定义的式(I)的异噁唑啉化合物,是指无毒但足以提供期望的控制效果的量。本领域技术人员利用常规实验可以确定任何个例下的合适的“有效”量。这样的量将取决于目标动物的年龄、病况、体重和类型。

[0083] 可以将所述固体口服剂型配制成含有调节成适合特定体重范围动物的量的式(I)的异噁唑啉化合物。所述动物可以每2, 3, 4, 5或6个月接受根据本发明的固体口服制剂的给药,或接受每月、每周或每日的给药。所述处理可以例如是连续的或周期性的。处理之间的时间周期取决于各种要素,例如待处理的一种或多种寄生物、侵扰程度、哺乳动物或鸟类的类型和它们所处的环境。确定具体情况的具体给药周期完全在从业者的技术水平内。

[0084] 本发明的固体口服制剂特别适合遏制寄生于哺乳动物(包括人类)的寄生物。哺乳动物个体包括灵长类(例如猴子)、牛科动物(例如牛或奶牛)、猪(porcine)(例如猪(hogs)或猪(pigs))、羊(例如山羊或绵羊)、马科动物(例如马(horses))、犬(canine)(例如狗(dogs))、猫科动物(例如家猫)、骆驼、鹿、驴、水牛、羚羊、兔子和啮齿动物(例如豚鼠、松鼠、大鼠、小鼠、沙鼠和仓鼠)。特别值得注意的是其中待保护的动物为驯养狗(即家犬)和驯养家猫(即家猫(*Felis catus*))的实施方案。

[0085] 在本发明的一些实施方案中,给予式(I)的异噁唑啉的固体口服制剂以治疗动物的寄生物病(或制备药物以治疗动物的寄生物病)。术语“寄生物病”包括与一种或多种体外寄生物直接相关或由其直接导致的病理学病况和疾病,例如贫血和蚤过敏性皮炎。其还包括与一种或多种带菌者传播的病原体相关的或由其导致的病理性病况或疾病,例如莱姆病、埃立克体病(特别是犬埃立克体病)和由带菌者蜱引发的落基山斑疹热。

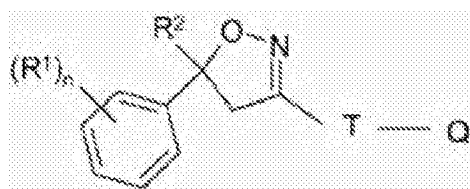
[0086] 本发明还涉及处理方法,其中控制动物内和/或动物上的体外寄生物的至少辅助目标是控制由动物(周期性或连续性)占据的环境中的体外寄生物侵扰。在一些这样的实施方案中,例如所述动物为宠物(例如猫或狗)。环境可以例如为房子或其他住所;房间;围栏、畜栏或其他围禁手段;草垫等。

[0087] 本发明还涉及工具箱(kit),其例如适合用于进行如上所述的处理方法。一般地,此类工具箱包括根据本发明的口服固体制剂,所述口服固体制剂包含治疗有效量的式(I)的异噁唑啉和一种或多种附加组分。所述一种或多种附加组分可以例如为以下的一种或多种:诊断工具、给予所述组合物的说明书、用于给予所述组合物的装置、包含赋形剂或待与所述组合物混合或联合给药的其他活性成分的容器、或记忆辅助工具(例如粘附至日历的印记物以提醒动物所有者给予所述组合物的随后剂量的时间)。

[0088] 如本文所使用的,术语“w/w”表示重量/重量,术语“w/v”表示重量/体积,术语“mg/kg”表示毫克/千克体重。如本文所使用的,%w/w表示产品处方中成分的重量百分比。

[0089] 本发明具体涉及以下技术方案:

1. 固体口服药物组合物,其包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物、固体载体和溶剂,



式 (I),

其中

R^1 = 卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 CN ,

n = 0至3的整数, 优选1、2或3,

R^2 = C_1 - C_3 -卤代烷基, 优选 CF_3 或 CF_2Cl ,

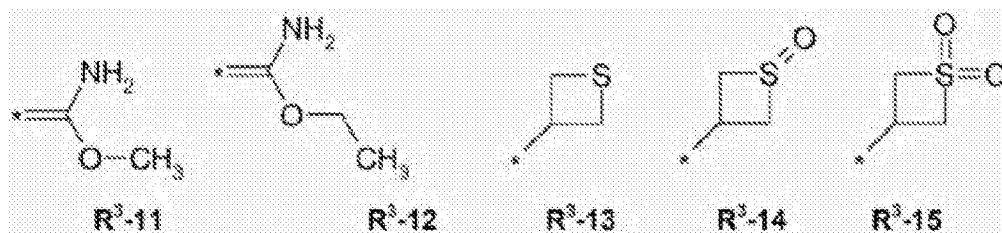
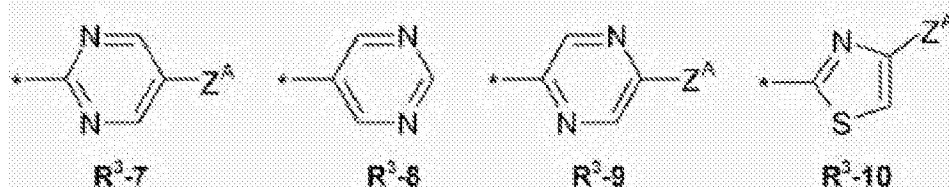
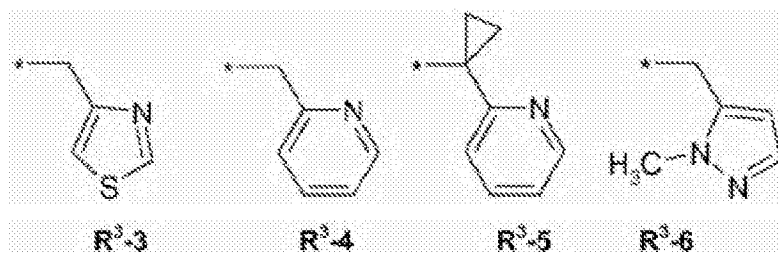
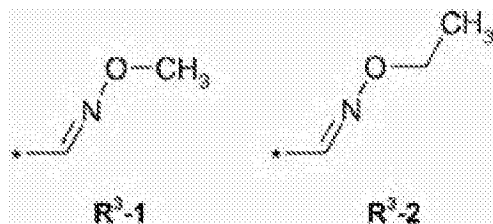
T = 5-或6-元环, 其任选被一个或多个基团Y取代,

Y = 甲基、卤代甲基、卤素、 CN 、 NO_2 、 NH_2 - $C=S$, 或两个相邻的基团Y一起形成链, 尤其是三元或四元链;

Q = $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳环, 其任选被一个或多个基团取代;

X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 CO 、 CS ,

R^3 = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基,



其中 Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基 (CF_3) ;

R^4 = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基、或卤代乙基氨基羰基乙基;

或 R^3 和 R^4 一起形成选自如下的取代基:



其中所述溶剂选自2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺或其混合物。

[0090] 2. 方案1的固体口服药物组合物,其中所述固体口服药物组合物为用于口服给药的软质可咀嚼兽用药物组合物。

[0091] 3. 方案1或2的固体口服药物组合物,其中所述固体载体为微晶纤维素。

[0092] 4. 方案1、2或3中任一项的固体口服药物组合物,其中所述溶剂为2-吡咯烷酮。

[0093] 5. 方案1、2或3中任一项的固体口服药物组合物,其中所述溶剂为二甲基乙酰胺。

[0094] 6. 方案1至5中任一项的固体口服药物组合物,其进一步包含帕莫酸或其药学上可接受的盐。

[0095] 7. 前述方案任一项的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为 fluralaner。

[0096] 8. 前述方案任一项的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[(Z)-(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基-苯甲酰胺。

[0097] 9. 前述方案任一项的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为 afoxolaner。

[0098] 10. 前述方案任一项的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺。

[0099] 11. 前述方案任一项的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺。

[0100] 12. 前述方案任一项的固体口服药物组合物,其中所述组合物包含另外的药物活性化合物。

[0101] 13. 根据方案12的固体口服药物组合物,其中所述另外的药物活性化合物为选自伊维菌素、美倍霉素和莫昔克丁的大环内酯。

[0102] 14. 根据方案1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、12或13的固体口服药物组合物,其中所述组合物包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物、2-吡咯烷酮、微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、月桂基硫酸钠、帕莫酸二钠、硬脂酸镁、阿斯巴甜、甘油、大豆油和聚乙二醇。

[0103] 15. 根据方案1、2、3、5、6、7、8、9、10、11、12或13的固体口服药物组合物,其中所述组合物包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物、二甲基乙酰胺、微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、月桂基硫酸钠、帕莫酸二钠、硬脂酸镁、阿斯巴甜、甘油、大豆油和聚乙二醇。

[0104] 16. 方案1至15中任一项的组合物的制备方法,所述方法包括将方案1、7、8、9、10或11中所定义的异噁唑啉化合物溶解于所述溶剂中,然后使所得溶液吸附在所述固体载体赋形剂上。

[0105] 17. 方案16的方法,其中所述固体载体赋形剂为微晶纤维素。

[0106] 18. 方案16或17的方法,其中所述溶剂为2-吡咯烷酮或二甲基乙酰胺。

[0107] 19. 方案18的方法,其中所述溶剂为2-吡咯烷酮。

[0108] 20. 方案18的方法,其中所述溶剂为二甲基乙酰胺。

[0109] 21. 控制动物的寄生物侵扰的方法,其包括向所述动物给予治疗有效量的方案1至15中任一项的组合物。

[0110] 22. 固体口服药物组合物,其包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂化物和2-吡咯烷酮。

[0111] 23. 方案22的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为fluralaner。

[0112] 24. 方案22的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[(Z)-(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基-苯甲酰胺。

[0113] 25. 方案22的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为afoxolaner。

[0114] 26. 方案22的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺。

[0115] 27. 方案22的固体口服药物组合物,其中所述异噁唑啉化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺。

[0116] 28. 方案22至27的固体口服药物组合物,其中所述固体口服药物组合物为用于口服给药的软质可咀嚼兽用药物组合物。

[0117] 29. 控制动物的寄生物侵扰的方法,其包括向所述动物给予治疗有效量的方案22至28中任一项的组合物。

[0118] 已经充分描述了本发明,通过下文提供的实施例示例其实施。所述实施例并不限定本发明的范围,本发明的范围完全受到所附的权利要求的限定。

实施例

[0119] 实施例1

含有两种活性成分的直接压缩片剂的实施方案包括:

0.015% w/w 伊维菌素

2.5% w/w fluralaner

0.1% w/w 柠檬酸

0.5% w/w Cremaphor RH40

4.5% w/w 2-吡咯烷酮

50.0% w/w 微晶纤维素

33.735% w/w 玉米淀粉

8.0% w/w 香料

0.5% 硬脂酸镁
0.1% w/w 阿斯巴甜
0.05% w/w 红色氧化铁。

[0120] 实施例2

含有两种活性成分的软质可咀嚼片剂的实施方案包括：

0.42% w/w 莫昔克丁
1.67% w/w fluralaner
0.2% w/w 柠檬酸
4.0% w/w 2-吡咯烷酮
10.0% w/w 微晶纤维素
3.0% w/w 香料
0.2% w/w 阿斯巴甜
4.0% w/w Klucel
30.51% w/w 大豆粗粉
4.0% w/w 丙二醇
4.0% w/w Miglyol 812
8.0% w/w 鲸蜡醇
10.0% w/w Cremaphor RH40
20.0% w/w 羟基乙酸淀粉钠。

[0121] 实施例3

软质可咀嚼片剂的另外的实施方案包括：

5.333% w/w fluralaner
9.0% w/w 2-吡咯烷酮
11.0% w/w 微晶纤维素
5.0% w/w Pluronic 127
5.0% w/w 月桂基硫酸钠
10.0% w/w 香料
5.0% w/w 羟基乙酸淀粉钠
16.667% 大豆粗粉
2.0% w/w Labrasol
13.0% w/w Labrafac PG
18.0% w/w PEG3350。

[0122] 实施例4

7.25% w/w fluralaner
10.5% w/w 2-吡咯烷酮
22.75% 微晶纤维素
2.0% 胶体二氧化硅
3.5% w/w Lutrol Micro 127
3.5% w/w 月桂基硫酸钠

15.0% w/w 香料
0.5% w/w 阿斯巴甜
0.5% w/w 硬脂酸镁
2.0% w/w Labrasol
14.75% w/w 大豆油
15.25% w/w PEG8000。

[0123] 实施例5

7.5 % w/w fluralaner
7.0% w/w 二甲基乙酰胺
23.5% 微晶纤维素
15.0% w/w 香料
7.5% w/w 羟基乙酸淀粉钠
3.5% w/w 月桂基硫酸钠
2.0% w/w 帕莫酸二钠
0.5% w/w 硬脂酸镁
0.5% w/w 阿斯巴甜
7.0% w/w 甘油
10.0% w/w 大豆油
16.0% w/w PEG8000。

[0124] 实施例6

4.4 % w/w fluralaner
10.5% w/w 2-吡咯烷酮
25.0% 微晶纤维素
15.0% w/w 香料
5.1% w/w 羟基乙酸淀粉钠
3.5% w/w 月桂基硫酸钠
2.5% w/w 帕莫酸二钠
0.5% w/w 硬脂酸镁
0.5% w/w 阿斯巴甜
3.0% w/w 甘油
14.25% w/w 大豆油
15.75% w/w PEG8000。

[0125] 实施例7

对多种制剂评价当配制在软质可咀嚼片剂中时其对Fluralaner的生物利用度的影响。

[0126] 所选择的制剂的描述列于下表。

[0127] 表1

赋形剂	对照物制剂	2-吡咯烷酮制剂	DMAC制剂
fluralaner	13.64%	4.4%	7.5%
2-吡咯烷酮		10.5%	
二甲基乙酰胺			7.0%
Avicel PH102		25.0%	23.5%
香料	20.0%	15.0%	15.0%
玉米淀粉	16.06%		
羟基乙酸淀粉钠		5.1%	7.5%
蔗糖	7.0%		
月桂基硫酸钠	2.0%	3.5%	3.5%
帕莫酸二钠	2.0%	2.5%	2.0%
硬脂酸镁	0.75%	0.5%	0.5%
阿斯巴甜	0.25%	0.5%	0.5%
甘油	7.5%	3.0%	7.0%
大豆油	12.3%	14.25%	10.0%
聚乙二醇 3350	18.5%		
聚乙二醇 8000		15.75%	16.0%

[0128] 二甲基乙酰胺 (DMAC) 是活性物质 (A-1443) 的良好溶剂, 溶解度为 791.5 mg/mL。然而, 当以这种类型的配制方式使用时, 相比于活性物质以固体形式并入的可咀嚼片剂 (对照物), 获得了类似的药代动力学特征。考虑到以更低剂量 (15 mg/kg, 相比于对照物的 25 mg/kg) 给予 DMAC 制剂, 这些结果在剂量调整的药代动力学测定 (C_{max} 和 AUC) 中相比于对照物是有所改善的 (参见表 2 和图 1)。

[0129] 当 2-吡咯烷酮 (2-pyrrol) 用作制剂中的溶剂 (溶解度 775.41 mg/mL) 时, 相比于对照物, 观察到明显更高的血浆水平, 甚至以更低的剂量 (15 mg/kg, 相比于对照物的 25 mg/kg) 给予所述制剂时也如此。2-吡咯烷酮制剂的剂量归一化的药代动力学测定 (C_{max} 和 AUC) 是 DMAC 制剂的两倍多, 是对照物的三倍多 (参见表 2 和图 1)。这些结果是出乎预料的。

[0130] 该配制方式提供了生物利用度的明显改善, 能够实现获得类似的至更优异的药代动力学特征所需的明显更低的剂量。

[0131] 表 2

药代动力学参数	对照物制剂	2-吡咯烷酮制剂	DMAC制剂
$T_{1/2}$ (天)	20.3	21.6	21.3
T_{max} (小时)	40.8	55.2	48.8
C_{max} (ng/mL)	2832	5673	2511
剂量 (mg/kg)	25	15	15
$C_{max}/\text{剂量}$ (kg*ng/mL/mg)	113	398	167
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	1501420	3562496	1531455
$AUC_{0-\infty}/\text{剂量}$ (h*kg*ng/mL/mg)	60057	237500	102097
生物利用度	27.8%	109.8%	47.2%

[0132] 实施例8

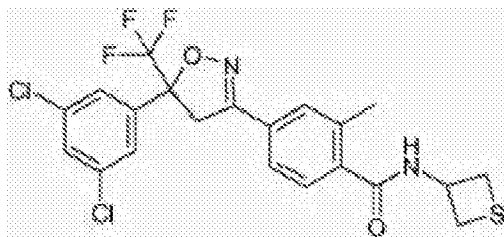
口服给予异噁唑啉化合物的可咀嚼制剂之后的药代动力学特征

本研究的目的是比较对犬单次口服 (P0) 给药之后三种不同异噁唑啉化合物在两种不同的可咀嚼制剂中的血浆药代动力学特征。

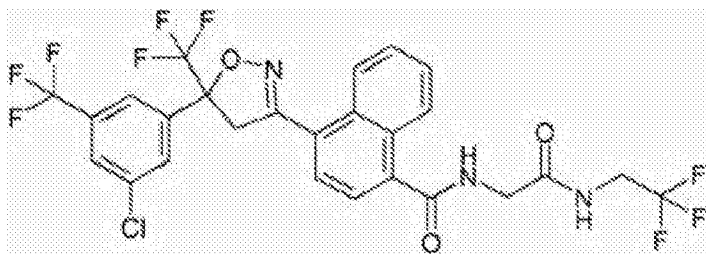
[0133] 测试制剂:

根据本发明配制以下化合物。具体地, 首先将异噁唑啉化合物溶解于溶剂即2-吡咯烷酮中。然后将该药物溶液吸附在固体载体即微晶纤维素上, 其与表3中所述的赋形剂一起并入说明书中所述的固体口服剂型中。对比例制剂ID No. 13-009, 13-011和13-013含有以固体形式并入的活性药物物质, 所述固体如说明书中通常描述地制备而没有事先预溶解活性成分和吸附至固体载体。

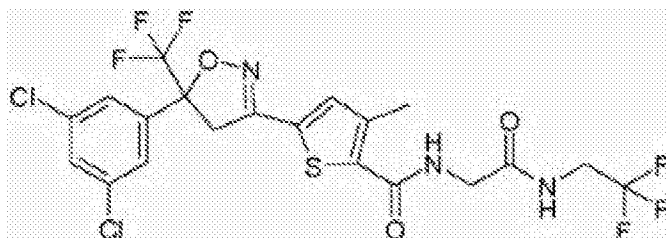
[0134] (异噁唑啉) 化合物A



(异噁唑啉) 化合物B



(异噻唑啉) 化合物C



[0135] 表3: 测试制剂

赋形剂	13-009	13-010	13-011	13-012	13-013	13-014
化合物A	13.64%	4.27%				
化合物B			13.64%	4.27%		
化合物C					13.64%	4.27%
2-吡啶烷酮		10.19%		10.19%		10.19%
微晶纤维素		24.27%		24.27%		24.27%
羟基乙酸淀粉钠		4.95%		4.95%		4.95%
香料	20.0%	14.56%	20.0%	14.56%	20.0%	14.56%
蔗糖	7.0%		7.0%		7.0%	
玉米淀粉	16.06%		16.06%		16.06%	
月桂基硫酸钠	2.0%	3.4%	2.0%	3.4%	2.0%	3.4%
帕莫酸二钠	2.0%	2.43%	2.0%	2.43%	2.0%	2.43%
硬脂酸镁	0.75%	0.49%	0.75%	0.49%	0.75%	0.49%
阿斯巴甜	0.25%	0.49%	0.25%	0.49%	0.25%	0.49%
甘油	7.5%	2.91%	7.5%	2.91%	7.5%	2.91%
大豆油	12.3%	16.75%	12.3%	16.75%	12.3%	16.75%
PEG 3350	18.5%		18.5%		18.5%	
PEG 8000		15.29%		15.29%		15.29%

[0136] 研究设计

对各给药组的四只比格犬(总共二十四只犬)口服给予测试化合物。

[0137] 实验设计:随机化完全区组设计

表4 研究设计

处理 ID	犬的数目	制剂 ID	化合物 ID	剂量 (mg/kg)	制剂类型 ^{2,3}
1	4	13-009	A	25	对照物咀嚼剂
2	4	13-010	A	10	替代物咀嚼剂
3	4	13-011	B	25	对照物咀嚼剂
4	4	13-012	B	10	替代物咀嚼剂
5	4	13-013	C	25	对照物咀嚼剂
6	4	13-014	C	10	替代物咀嚼剂

² 对照物咀嚼剂 - 当配制成咀嚼剂时不溶入化合物(对比例)。

³ 替代物咀嚼剂 - 当配制成咀嚼剂时溶入化合物。

[0138] 通过将片剂或咀嚼剂放置在口腔后部舌头上以启动吞咽而对各动物给予所述片剂或咀嚼剂。

[0139] 由收集的血液样品获得血浆并对其分析测试化合物的浓度。通过颈部静脉穿刺自所有犬采集各血液样品(每份样品约4.5 mL)至柠檬酸钠管中以用于药物分析。在下列时间点收集血液样品:预处理(给药前2小时内)和给药后约1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72小时(± 15 min)。在第7天(在第0天给药时间后± 2小时)从各犬采集最终的血液样品。

[0140] 结果:

当2-吡咯烷酮 (2-pyrrol) 用作制剂(替代物咀嚼剂)中的溶剂时,观察到相比于对照物咀嚼剂类似的或甚至更高的血浆水平,甚至以更低的剂量(10 mg/kg,相比于对照物的25 mg/kg)给予所述制剂时也如此,参见图2。

[0141] 使用计算机程序Pharsight WinNonlin Enterprise, 第4.0.1版, 或更近期的更新(Model 200: 血浆数据, 血管外输入)对血浆浓度数据进行药代动力学分析。

[0142] 2-吡咯烷酮制剂(替代物咀嚼剂)的剂量归一化药代动力学测定(C_{max}和AUC)高得多,在一些情况下是对照物制剂的二至五倍多(参见表5)。

[0143] 该配制方式提供了相比于对照物制剂明显改善的生物利用度,能够实现获得类似的至更优异的药代动力学特征所需的明显更低的剂量。这些结果是出乎预料的。

[0144] 表5

药代动力学参数	对照物	溶解的	对照物	溶解的	对照物	溶解的
	化合物A		化合物B		化合物C	
剂量 (mg/kg)	25	10	25	10	25	10
Tmax (h)			5.0	15.5	27.5	15.5
Cmax (ng/mL)	19.2	17.1	4340	3213	1589	2538
Cmax/ 剂量 (kg*ng/mL/mg)	0.768	1.71	174	321	63.5	254
AUC _(0-168h) (h*ng/mL)	ND	ND	416522	334163	164332	326601
AUC _{(0-168h)/ 剂量} (h*kg*ng/mL/mg)	ND	ND	16661	33416	6573	32660

[0145] 实施例9

对抗犬上的棕色犬蜱(血红扇头蜱(*R. sanguineus*))的效力
制备采用以下赋形剂的根据本发明的固体药物组合物。

赋形剂	组成(% w/w)
Fluralaner	4.27%
2-吡咯烷酮	10.19%
微晶纤维素	24.27%
羟基乙酸淀粉钠	4.95%
香料	14.56%
月桂基硫酸钠	3.40%
帕莫酸二钠	2.43%
阿斯巴甜	0.49%
硬脂酸镁	0.49%
甘油	2.91%
大豆油	16.75%
聚乙二醇 8000	15.29%

[0146] 将犬随机分成每组8只动物的4个处理组和8只动物的一个未处理对照组。如表6中所示在第0天采用如上所述的组合物处理各处理组中的犬：

表6 处理组

组	处理
A	未处理的对照组
B	4.27% fluralaner可咀嚼片剂 8 mg/kg bw
C	4.27% fluralaner可咀嚼片剂 10 mg/kg bw
D	4.27% fluralaner可咀嚼片剂 12 mg/kg bw
E	4.27% fluralaner可咀嚼片剂 20 mg/kg bw

[0147] 在第2天和在第28和56天采用约50只成年未进食蜱(血红扇头蜱)侵扰犬。在侵扰后约48小时和第30和58天(每次后处理再侵扰后约48小时)计数蜱以评价处理组中的杀蜱活性。

[0148] 表7 显示观察到的蜱计数：

表7

犬上的棕色犬蜱(血红扇头蜱)- 蜱计数 -

组	第2天	第30天	第58天
A	21.25	23	25.9
B	0	0	0
C	0.125	0	0
D	0	0	1.13
E	0	0	0

给予犬的CBPI的平均(N=5)血浆浓度

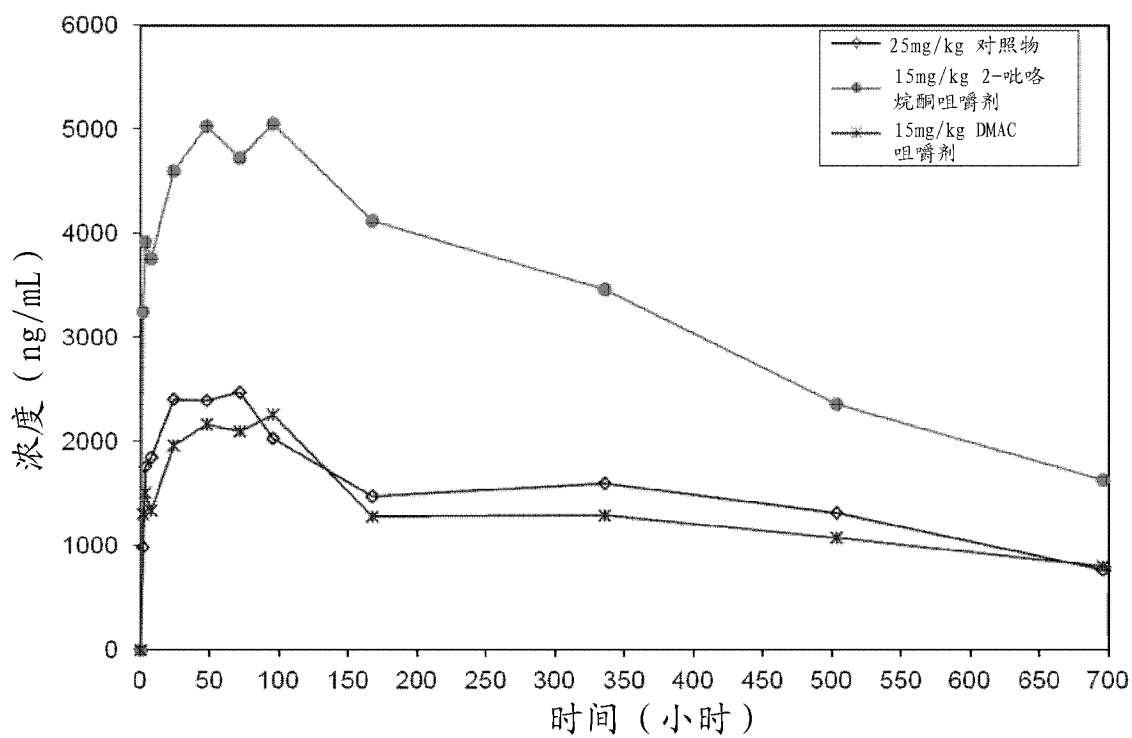


图 1

口服给予犬的化合物B和C在两个制剂中的平均(N=4)血浆浓度

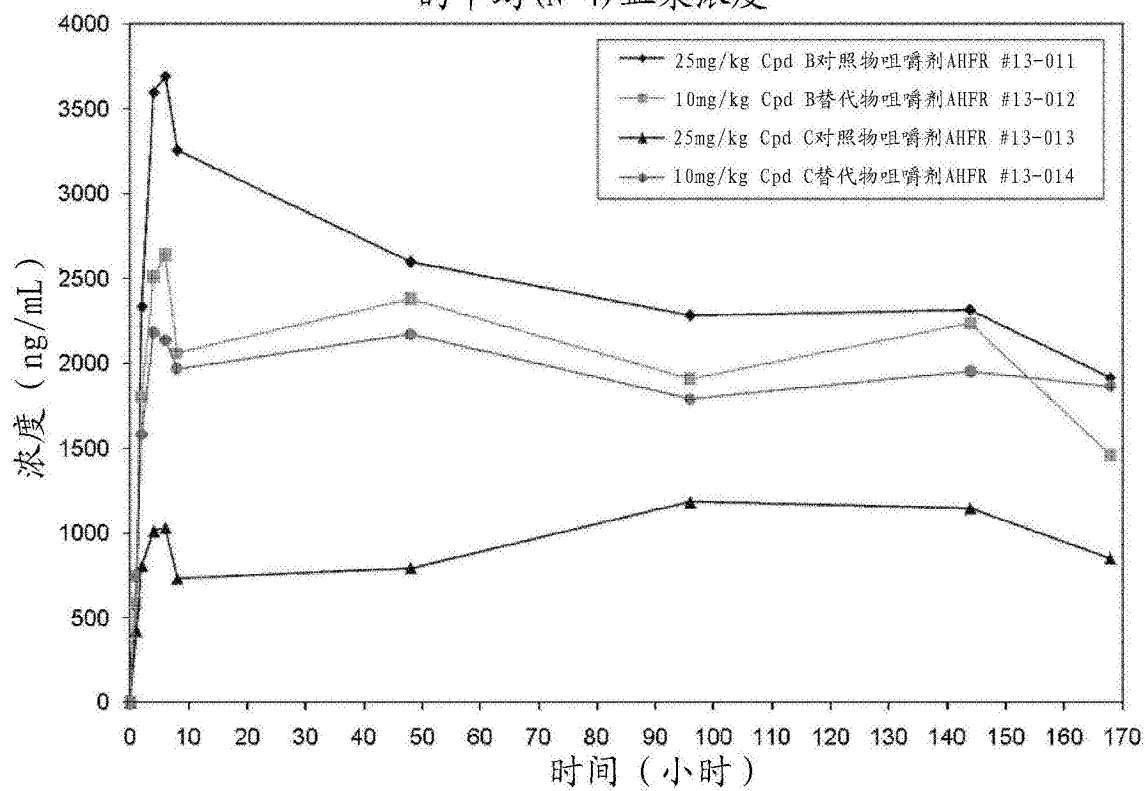


图 2