



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110251509 A

(43)申请公布日 2019.09.20

(21)申请号 201910725011.9

(22)申请日 2013.01.31

(30)优先权数据

61/595,463 2012.02.06 US

(62)分案原申请数据

201380014170.9 2013.01.31

(71)申请人 勃林格殷格翰动物保健美国公司

地址 美国佐治亚

(72)发明人 M·D·索尔 D·拉森

S·M·卡迪 P·谢菲茨

I·加爾斯卡 S·巩

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 麦善勇 张天舒

(51)Int.Cl.

A61K 31/42(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/42(2017.01)

A61P 33/14(2006.01)

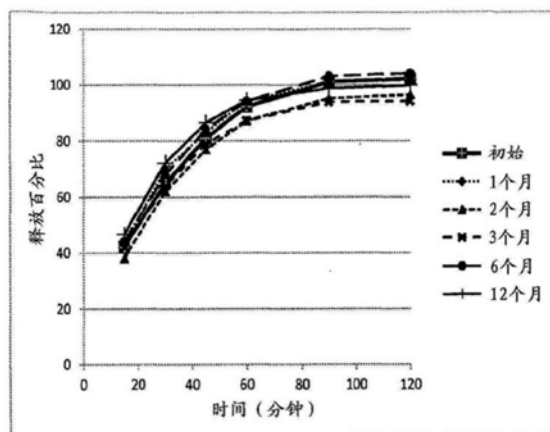
权利要求书9页 说明书81页 附图4页

### (54)发明名称

包含全身性地起作用的活性剂的杀寄生虫口服兽用组合物、方法及其用途

### (57)摘要

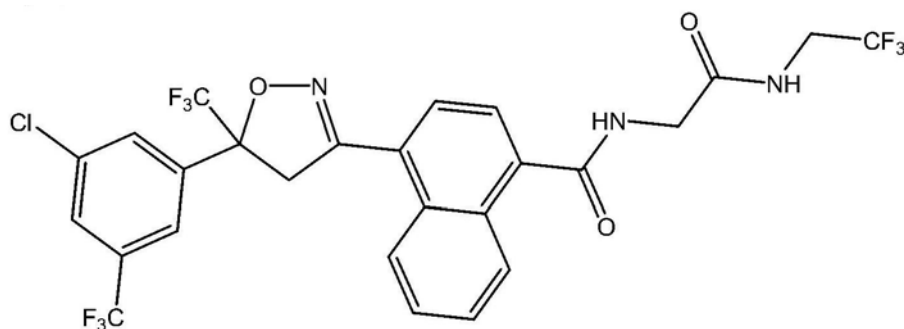
本发明涉及用于对抗动物中的外寄生虫和内寄生虫的口服兽用组合物,所述口服兽用组合物包含与药学上可接受的载体组合的至少一种全身性地起作用的活性剂。本发明也提供了改进的用于根除、防治和预防动物中的寄生虫感染和侵扰的方法,所述方法包括给有此需要的动物施用本发明的组合物。



在25°C/60%RH储存的2克可咀嚼物的平均溶出度

1. 一种软的可咀嚼兽用组合物, 所述软的可咀嚼兽用组合物用于治疗 and/或预防动物中的寄生虫感染或侵扰, 其包含:

a) 异噁唑啉活性剂化合物A:



化合物 A

和

b) 药学上可接受的载体, 其中所述药学上可接受的载体包括:

i) 表面活性剂, 其中所述表面活性剂是聚乙二醇羟基硬脂酸酯;

ii) 一种或多种填充剂;

iii) 一种或多种粘合剂; 和

iv) 至少一种湿润剂、溶剂或润滑剂或者其组合。

2. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述药学上可接受的载体包括一种或多种溶剂。

3. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述药学上可接受的载体包括一种或多种湿润剂。

4. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述药学上可接受的载体包括一种或多种润滑剂。

5. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述药学上可接受的载体包括:

(i) 一种或多种填充剂;

(ii) 一种或多种粘合剂; 和

(iii) 一种或多种溶剂。

6. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述药学上可接受的载体包括:

(i) 一种或多种填充剂;

(ii) 一种或多种粘合剂; 和

(iii) 一种或多种润滑剂。

7. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述药学上可接受的载体包括:

(i) 一种或多种填充剂;

(ii) 一种或多种粘合剂; 和

(iii) 一种或多种湿润剂。

8. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述载体还包含至少一种矫味剂、任选的抗氧化剂和任选的防腐剂。

9. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物, 其中所述表面活性剂选自聚乙二醇12-羟基硬

脂酸酯和聚乙二醇15 12-羟基硬脂酸酯。

10. 权利要求9的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述表面活性剂为聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯。

11. 权利要求9的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述表面活性剂为聚乙二醇15 12-羟基硬脂酸酯。

12. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述一种或多种填充剂是大豆蛋白粉、玉米淀粉或其混合物。

13. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物或聚乙二醇或它们的组合。

14. 权利要求13的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇或它们的组合。

15. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述组合物包含溶剂,且其中所述溶剂是液体聚乙二醇或辛酸/癸酸甘油三酯或它们的组合。

16. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述组合物包含湿润剂,且其中所述湿润剂是甘油、丙二醇、鲸蜡醇或单硬脂酸甘油酯。

17. 权利要求16的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述湿润剂是甘油。

18. 权利要求8的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述矫味剂是人造肉或人造牛肉矫味剂。

19. 权利要求8的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述组合物包含:

a) 填充剂,其选自玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉、谷蛋白玉米粉和大豆蛋白粉和它们的组合;

b) 溶剂,其选自液体聚乙二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯、辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油辛酸酯/癸酸酯和聚乙二醇化的甘油酯和它们的组合;

c) 粘合剂,其选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物、马铃薯淀粉和玉米淀粉和它们的组合;

d) 湿润剂,其选自甘油、丙二醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和聚乙二醇和它们的组合;和

e) 天然的或人造的牛肉或肉矫味剂。

20. 权利要求1-19中任一项的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述组合物包含约1重量%至约20重量%的浓度的化合物A。

21. 权利要求20的软的可咀嚼兽用组合物,其中:

a) 所述填充剂是玉米淀粉和大豆蛋白粉的组合,且以约30%至约60% (w/w) 的浓度存在;

b) 所述溶剂是液体聚乙二醇和辛酸/癸酸甘油三酯的混合物,且以约5%至约20% (w/w) 的浓度存在;

c) 所述粘合剂是聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮或它们的组合,且以约5%至约15% (w/w) 的浓度存在;

d) 所述湿润剂是甘油,且以约5%至约20%的浓度存在;

e) 所述表面活性剂是聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯,且以约1%至约5% (w/w) 的浓度存

在。

22. 权利要求1-19中任一项的软的可咀嚼兽用组合物,其中化合物A以约1重量%至约5重量%的浓度存在。

23. 权利要求19或21的软的可咀嚼兽用组合物,其中化合物A以约10重量%至约20重量%的浓度存在。

24. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述填充剂以35重量%至55重量%的浓度存在。

25. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述粘合剂以5重量%至10重量%的浓度存在。

26. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述湿润剂以5重量%至15重量%的浓度存在。

27. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述溶剂以5重量%至15重量%的浓度存在。

28. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述表面活性剂以1重量%至5重量%的浓度存在。

29. 权利要求1的组合物,其选自以下:

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.2
大豆蛋白粉	填充剂	26.5 (QS)
玉米淀粉	填充剂	31.0
人造肉矫味剂	矫味剂	5.1
人造牛肉矫味剂	矫味剂	7.1
聚维酮K-30	粘合剂	2.8
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.4
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
甘油	湿润剂	5.1
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.2

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	1.5
大豆蛋白粉	填充剂	46.5 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0

<b>聚维酮 K-30</b>	<b>粘合剂</b>	<b>7.0</b>
<b>PEG 400</b>	<b>溶剂</b>	<b>15</b>
<b>聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯</b>	<b>表面活性剂</b>	<b>3.0</b>
<b>辛酸/癸酸甘油三酯</b>	<b>溶剂/润滑剂</b>	<b>7.0</b>

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	1.875
大豆蛋白粉	填充剂	46.1 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮K-30	粘合剂	8.5
PEG 400	溶剂	15.5
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.0

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	1.875
大豆蛋白粉	填充剂	36.1 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮K-30	粘合剂	8.5
PEG 400	溶剂	15.5
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.0
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	10.0

成分	功能	%(w/w)
<b>化合物 A</b>	<b>活性剂</b>	<b>2.3</b>
<b>大豆蛋白粉</b>	<b>填充剂</b>	<b>20.6 (QS)</b>
<b>玉米淀粉</b>	<b>填充剂</b>	<b>25.0</b>
<b>牛肉矫味剂</b>	<b>矫味剂</b>	<b>20.5</b>
<b>聚维酮 K-30</b>	<b>粘合剂</b>	<b>2.8</b>
<b>PEG 400</b>	<b>溶剂</b>	<b>7.2</b>
<b>PEG 4000</b>	<b>粘合剂</b>	<b>6.4</b>
<b>聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯</b>	<b>表面活性剂</b>	<b>3.1</b>

<b>甘油</b>	<b>湿润剂</b>	<b>8.6</b>
<b>山梨酸钾</b>	<b>防腐剂</b>	<b>0.3</b>
<b>辛酸/癸酸甘油三酯</b>	<b>溶剂/润滑剂</b>	<b>3.1</b>

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.3
大豆蛋白粉	填充剂	20.0 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25.0
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮K-30	粘合剂	2.8
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.4
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.2

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	16.6
玉米淀粉	填充剂	32.5 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	19.4
聚维酮K-30	粘合剂	2.6
PEG 400	溶剂	7.8
PEG 4000	粘合剂	6.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.7
月桂酰基聚氧乙烯-32甘油酯	表面活性剂	4.7
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	4.9

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	26.9 (QS)

玉米淀粉	填充剂	23.4
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
PEG 400	溶剂	6.8
PEG 4000	粘合剂	5.8
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.8
月桂酰基聚氧乙烯-32 甘油酯	表面活性剂	6.3
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.2

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	41.6 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	19.9
聚维酮K-30	粘合剂	4.6
PEG 400	溶剂	15.1
PEG 4000	粘合剂	8.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.6
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	4.6

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
玉米淀粉	填充剂	40.8 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	19.9
聚维酮K-30	粘合剂	5.7
PEG 400	溶剂	11.4
PEG 4000	粘合剂	5.7
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	2.7
月桂酰基聚氧乙烯-32甘油酯	表面活性剂	2.7
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.4
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	5.0

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	19.4
玉米淀粉	填充剂	24.0 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	19.2
聚维酮K-30	粘合剂	2.6
PEG 400	溶剂	8.6
PEG 4000	粘合剂	6.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.6
月桂酰基聚氧乙烯-32甘油酯	表面活性剂	4.6
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.3
甘油	湿润剂	4.8

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.3
大豆蛋白粉	填充剂	22.0 (QS)

玉米淀粉	填充剂	26.4
牛肉矫味剂	矫味剂	10.0
人造粉末化的肉矫味剂	矫味剂	10.0
聚维酮K-30	粘合剂	2.7
PEG 400	溶剂	7.0
PEG 4000	粘合剂	6.25
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
甘油	湿润剂	7.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.0

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	15-25 (QS)
玉米淀粉	填充剂	15-25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9

PEG 4000	粘合剂	5
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3-5
甘油	湿润剂	2-5
山梨酸钾	防腐剂	0.3

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	12.6
玉米淀粉	填充剂	25 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	5.5
PEG 4000	粘合剂	6.2
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
甘油	湿润剂	7-8
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	2.0

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	15.2 (QS)



玉米淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
PEG 4000	粘合剂	5.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
辛酸/癩酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	1.0
甘油	湿润剂	3.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	19.2 (QS)

玉米淀粉	填充剂	20
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
PEG 4000	粘合剂	5.0
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
辛酸/癩酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	1.0
甘油	湿润剂	4.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3

和

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	24.2 (QS)
玉米淀粉	填充剂	15
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
PEG 4000	粘合剂	5.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
辛酸/癩酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	1.0
甘油	湿润剂	4.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3

30. 权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物在制备用于治疗 and/或预防动物中的寄生虫侵扰和/或感染的药物中的用途。

31. 权利要求30的用途,其中所述寄生虫是蚤或蜱。

32. 权利要求1中的式(I)的化合物在制备用于治疗 and/或预防动物中的寄生虫侵扰和/或感染的软的可咀嚼兽用组合物中的用途,其中所述软的可咀嚼兽用组合物包含药学上可接受的载体,其中所述药学上可接受的载体包括一种或多种表面活性剂,所述表面活性剂是聚乙二醇羟基硬脂酸酯。

33. 权利要求32的用途,其中所述寄生虫是蚤或蜱。

## 包含全身性地起作用的活性剂的杀寄生虫口服兽用组合物、 方法及其用途

[0001] 本专利申请是申请号为2013800141709、申请日为2013年1月31日、发明名称为“包含全身性地起作用的活性剂的杀寄生虫口服兽用组合物、方法及其用途”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2012年2月6日提交的美国临时申请号61/595,463的优先权权益,其通过引用整体并入本文。

### 技术领域

[0004] 本发明提供了用于防治动物中的外寄生虫和/或内寄生虫的、包含至少一种全身性地起作用的(systemically-acting)活性剂的口服兽用组合物;这些组合物用于防治外寄生虫和/或内寄生虫的用途,以及用于预防或治疗动物中的寄生虫感染和侵扰的方法。

### 背景技术

[0005] 动物(包括哺乳动物和禽类)经常易感寄生虫侵扰/感染。这些寄生虫可以是外寄生虫或内寄生虫。家养的动物(诸如猫和狗)经常被一种或多种下述外寄生虫侵扰:

[0006] -蚤(例如栲首蚤属(*Ctenocephalides* spp.),诸如猫栲首蚤(*Ctenocephalides felis*)等);

[0007] -蜱(例如扇头蜱属(*Rhipicephalus* spp.)、硬蜱属(*Ixodes* spp.)、革蜱属(*Dermacentor* spp.)、钝眼蜱属(*Amblyoma* spp.)、血蜱属(*Haemaphysalis* spp.)等);

[0008] -螨(例如蠕形螨属(*Demodex* spp.)、疥螨属(*Sarcoptes* spp.)、耳疥螨属(*Otodectes* spp.)、姬螯螨属(*Cheyletiella* spp.)等);

[0009] -虱(例如嚼虱属(*Trichodectes* spp.)、猫羽虱属(*Felicola* spp.)、毛虱属(*Linognathus* spp.)等);

[0010] -蚊子(伊蚊属(*Aedes* spp.)、库蚊属(*Culex* spp)、按蚊属(*Anopheles* spp.)等);  
和

[0011] -蝇(家蝇属(*Musca* spp.)、螫蝇属(*Stomoxys* spp.)、皮蝇属(*Dermatobia* spp.)等)。

[0012] 蚤是一个问题,因为它们不仅不利地影响动物或人的健康,而且会产生大量心理学应激。此外,蚤还可能将病原性因子传播至动物和人类,诸如绦虫(犬复殖孔绦虫(*Dipylidium caninum*))。

[0013] 类似地,蜱也对动物或人的身体和/或心理学健康有害。然而,与蜱相关的最严重的问题在于,它们是影响人类和动物的病原性因子的载体。蜱可传播的主要疾病包括疏螺旋体病(由布氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)导致的莱姆病)、巴贝虫病(或由巴贝虫属(*Babesia* spp.)导致的梨浆虫病)和立克次体病(例如洛矶山斑疹热)。蜱还在宿主中释放导致炎症或麻痹的毒素。这些毒素有时对宿主是致命的。

[0014] 动物和人类也会遭受由寄生蠕虫造成的内寄生虫感染,所述寄生蠕虫被分类为绦虫类(绦虫)、线虫类(蛔虫)和吸虫类(扁虫或吸虫)。这些寄生虫会在家养动物(包括狗、猫、猪、绵羊、马、牛和家禽)中造成多种病理学病症。存在于动物和人类的胃肠道中的线虫类寄生虫包括以下属的那些寄生虫:钩口线虫属(*Ancylostoma*)、板口线虫属(*Necator*)、蛔虫属(*Ascaris*)、类圆线虫属(*Strongyloides*)、毛线虫属(*Trichinella*)、毛细线虫属(*Capillaria*)、弓蛔虫属(*Toxocara*)、弓蛔线虫属(*Toxascaris*)、鞭虫属(*Trichuris*)、蛲虫属(*Enterobius*)、血矛线虫属(*Haemonchus*)、毛圆线虫属(*Trichostrongylus*)、胃线虫属(*Ostertagia*)、古柏线虫属(*Cooperia*)、结节线虫属(*Oesophagostomum*)、仰口线虫属(*Bunostomum*)、圆线虫属(*Strongylus*)、杯口属(*Cyathostomum*)和副蛔虫属(*Parascaris*)以及其它,并且存在于血管或其它组织和器官中的那些寄生虫包括盘尾丝虫属(*Onchocerca*)、恶丝虫属(*Dirofilaria*)、吴策线虫属(*Wuchereria*)以及类圆线虫属、弓蛔虫属和毛线虫属的肠外阶段。通过多种途径将治疗剂施用给动物。

[0015] 这些途径包括,例如,口服摄入、局部施用或胃肠外施用。从业人员选择的特定途径取决于诸如药物或治疗剂的物理化学性质、宿主的病症和经济学等因素。在某些情况下,通过将治疗剂放在适合于口服递送的固体或液体基质中来口服施用兽用药物是方便且有效的。这些方法包括可咀嚼的药物-递送制剂。与给动物施用口服制剂有关的问题是,治疗剂经常会提供讨厌的味道、香气或质感,这会造成动物拒绝所述组合物。坚硬且难以吞咽的组合物会进一步加重该问题。

[0016] 呈软咀嚼组合物(“软咀嚼物”)或可口咀嚼片剂形式的口服兽用组合物经常可方便地施用给某些动物,特别是猫和狗,并且可以有效地用于给这些动物施用兽用药物。但是,许多包含具有苦味或讨厌味道的活性剂的口服组合物不会被猫和狗良好地接受。此外,当来自口服剂型的活性剂的生物利用度不足或可变时,要求的动物向活性成分的暴露可能不足以提供期望的效力。诸如此类的问题经常导致低或次优的效力和寄生虫防治。

[0017] 用于药物递送的咀嚼剂型是制药技术众所周知的。在制药工业中已知,咀嚼的动作会增加可利用的活性成分的表面积,且可以增加消化道的吸收速率。在为了局部效应和/或全身性吸收而希望使活性成分可局部用于口腔或喉部区域的情况下,可咀嚼系统也是有利的。此外,咀嚼剂型也被用于便利儿科患者和老年病学患者的药物施用。咀嚼剂型的例子可以参见美国专利号6,387,381、4,284,652、4,327,076、4,935,243、6,270,790、6,060,078、4,609,543和5,753,255,都通过引用并入本文。

[0018] 适口性和“口感”是在为活性药物或药剂提供剂型或基质时要考虑的重要特征。不幸的是,许多药物和其它活性成分具有苦味或其它不可口的味道,或者不可接受的口感(由于化合物的砂砾质或白垩质或二者)。这些特征使得难以将这样的活性成分整合进咀嚼剂型的当前现有技术中,因为讨厌的味道和/或口感使得使用者获得顺应性的可能性更低。对于治疗的动物而言不可口的口服兽用剂型会导致动物对药物的低接受和低顺应性水平。因而,需要改进的口服兽用剂型,其是可口的且被治疗的动物良好地接受。

[0019] 使用口服兽用组合物、特别是软咀嚼组合物的另一个挑战是,组合物被动物摄入以后来自所述组合物的活性剂的释放和溶出度可以是可变的和不完全的。这会导致从动物的消化道吸收的药物的量的变异性。

[0020] 美国专利号7,955,632(通过引用并入本文)描述了用于将药学上可接受的活性成

分递送给动物的可口的、可食用的、软的可咀嚼的药剂媒介物和制备它们的方法。

[0021] Cleverly等人的US 2004/0037869 A1和WO 2004/016252 (通过引用并入本文) 描述了含有兽用制剂(包括可咀嚼的兽用制剂和片剂)的非动物产品,其含有至少一种药物活性剂且不含有动物产品。

[0022] Cleverly等人的US 2004/0151759A1和WO 2005/062782 (通过引用并入本文) 描述了含有兽用制剂的非动物产品,其包含:a) 至少一种球孢子酰胺(nodulisporamide)或球孢子酸(nodulisporic acid)衍生物;或b) 包含i) 至少一种阿维菌素(ivermectin)或米尔倍霉素衍生物和ii) 吡喹酮或噻嘧啶中的至少一种的组合。

[0023] Heckerroth等人的WO 2009/02451A2和US 2011/0059988描述了用于防治动物上的寄生虫的不同杀寄生虫组合物,其包含异噻唑啉活性剂。所述组合物包括用于口服施用的组合物。

[0024] 传统上,在兽用制剂中,通过在所述制剂中包含动物副产品或源自动物源的矫味剂,已经实现了适口性。例如,常规地在狗咀嚼物中包含赋形剂(诸如鸡粉、肝粉、牛肉、火腿、鱼或生牛皮衍生的产品),以使咀嚼对于狗而言是有吸引力的和可口的。参见,例如,美国专利6,086,940;美国专利6,093,441;美国专利6,159,516;美国专利6,110,521;美国专利5,827,565;美国专利6,093,427,都授权给Axelrod等人(都通过引用并入本文)。

[0025] 尽管在上述文件中描述了包含杀寄生虫活性剂的组合物,需要被治疗的动物良好地接受的可口的口服兽用组合物以及具有改善的效力持续时间、生物利用度和覆盖范围的方法,以保护动物免于内寄生虫和/或外寄生虫。最佳组合物应当是可口的且被动物良好地接受,提供良好的口服生物利用度,对外部和/或内部寄生虫是有效的,具有快速的活性开始,具有长的活性持续时间,且对动物受体和/或它们的人物主是安全的。本发明解决了该需要。

[0026] 通过引用并入

[0027] 任意前述申请和在它们中或在它们的申请过程中引用的所有文件(“申请引用的文件”)、以及在申请引用的文件中引用或参考的所有文件、和在本文中引用或参考的所有文件(“本文引用的文件”)、以及在本文引用的文件中引用或参考的所有文件,以及任何生产商的指导、说明书、产品说明书、和在本文中或在本文通过引用并入的任何文件中提及的任意产品的产品插页,特此通过引用并入本文,且可以用于实践本发明。

[0028] 在本申请中对任意文件的引用或标识,不是承认该文件可用作本发明的现有技术。

## 发明内容

[0029] 本发明涉及包含至少一种全身性地起作用的杀寄生虫活性剂的软的可咀嚼兽用组合物以及它们用于防治温血动物和禽类内部或表面上的外部和/或内部寄生虫的用途。根据本发明,已经发现,这些口服组合物令人惊讶地提供已知的口服兽用组合物不可匹配的特别高的活性剂生物利用度,从而产生足以在延长的时间段内提供针对寄生虫的优良保护的血浆水平。本发明的口服组合物是特别可口的,并为温血动物和禽类提供合乎需要的安全性谱,同时提供针对寄生虫的优良保护。另外,已经发现,本发明的组合物的单次施用通常会提供针对一种或多种外寄生虫和/或内寄生虫的有效活性,具有快速的活性开始,并

且同时提供长的效力持续时间。

[0030] 在某些实施方案中,本发明的兽用组合物有利地呈软咀嚼剂的形式,所述软咀嚼剂对于动物(包括猫和狗)而言是可口的。在另一个实施方案中,本发明的口服兽用组合物是呈咀嚼片剂的形式。

[0031] 本发明包括软的可咀嚼兽用组合物用于治疗 and/或预防动物(野生的或驯化的)(包括家畜和伴侣动物)的寄生虫感染和侵扰的用途,其目的是清除这样的动物经常遇到的寄生虫的这些宿主。可从本发明的口服组合物受益的动物包括、但不限于:猫、狗、马、鸡、绵羊、山羊、猪、火鸡和牛,以及其它。

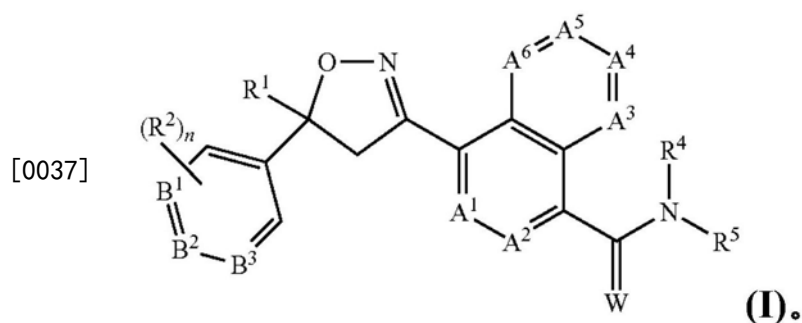
[0032] 本发明还提供了用于治疗 and/或预防动物中的寄生虫感染和侵扰的方法,所述方法包括,给所述动物施用有效量的本发明的组合物,所述组合物包含至少一种全身性地起作用的杀寄生虫剂。令人惊奇地,已经发现,与本领域已知的口服兽用组合物相比,本文描述的本发明的组合物和制剂更快速地表现出对有害外寄生虫和/或内寄生虫的优良广谱效力,且经历更长的持续时间。

[0033] 在一个实施方案中,本发明提供了软的可咀嚼兽用组合物,其包含有效量的:a)  
(i) 至少一种异噁唑啉活性剂;或者

[0034] (ii) 至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂,其中所述对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂是一种或多种大环内酯、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑(aryloazol)-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合;或者

[0035] (iii) 至少一种式(I)的异噁唑啉活性剂和至少一种其它的全身性地起作用的活性剂的组合,其中所述全身性活性剂是一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素(spinosyn)化合物、一种或多种多杀菌素(spinosoid)化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种芳基吡唑、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合;和b) 药学上可接受的载体。

[0036] 在一个实施方案中,所述异噁唑啉活性剂具有下面式(I),其中变量 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、 $A^6$ 、 $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、W和n是如本文中定义:



[0038] 在另一个实施方案中,本发明的组合物包含本文描述的式(II)、(III)或(IV)的异噁唑啉化合物。

[0039] 在一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含式(I)的异噁唑啉活性剂,其中W是O,  $R^1$ 是 $CF_3$ ,  $B^2$ 是CH,  $B^1$ 是C-Cl,  $B^3$ 是C- $CF_3$ ,  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 中的每一个是CH;  $R^4$

是H且R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。在某些实施方案中,所述软的可咀嚼兽用组合物和方法包含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(naphthalenecarboxamide)(化合物A)作为异噁唑啉活性剂。

[0040] 在本发明的另一个实施方案中,所述组合物包含下面描述的异噁唑啉化合物B或化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明的组合物可以包含与一种或多种其它活性剂组合的至少一种异噁唑啉活性剂。在一个实施方案中,所述组合物可以包含与至少一种大环内酯活性剂组合的至少一种异噁唑啉活性剂,所述大环内酯活性剂包括、但不限于阿维菌素或米尔倍霉素化合物。在某些实施方案中,所述阿维菌素或米尔倍霉素活性剂是依立诺克丁、伊维菌素、司拉克丁、阿巴克丁(abamectin)、依马菌素、拉替待克丁、雷皮菌素(lepimectin)、米尔螨素(milbemectin)、米尔倍霉素D、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。

[0042] 在一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物包含一种或多种填充剂、一种或多种矫味剂、一种或多种粘合剂、一种或多种溶剂、一种或多种表面活性剂、一种或多种湿润剂和任选的抗氧化剂或防腐剂。

[0043] 本发明的一个目的是,在本发明内不包括任何以前已知的产品、制造所述产品的方法、或使用所述产品的方法,使得申请人保留放弃任何以前已知的产品、工艺或方法的权利,并特此公开。进一步指出,本发明无意在本发明的范围内包括不满足USPTO(美国法典第35篇第112条,第一段)或EPO(EPC的第83款)的书面描述和实现要求的任何产品、制备所述产品的方法、或使用所述产品的方法,使得申请人保留放弃任何以前描述的产品、制备所述产品的方法、或使用所述产品的方法的权利,并特此公开。

[0044] 下面的详细描述公开或披露且包括这些和其它实施方案。

## 附图说明

[0045] 下述详细描述(作为实施例给出,但是无意将本发明仅限于描述的具体实施方案)可以结合附图得到最好的理解,在附图中:

[0046] 图1的图显示了已经在25°和60%相对湿度(RH)储存的本发明的2克大小软咀嚼组合物的平均溶出度,所述软咀嚼组合物含有约2.3%(w/w)的化合物A。

[0047] 图2的图显示了已经在40°和75%相对湿度(RH)储存的本发明的2克大小软咀嚼组合物的平均溶出度,所述软咀嚼组合物含有约2.3%(w/w)的化合物A。

[0048] 图3的图显示了已经在25°和60%相对湿度(RH)储存的本发明的4克大小软咀嚼组合物的平均溶出度,所述软咀嚼组合物含有约2.3%(w/w)的化合物A。

[0049] 图4的图显示了已经在40°和75%相对湿度(RH)储存的本发明的4克大小软咀嚼组合物的平均溶出度,所述软咀嚼组合物含有约2.3%(w/w)的化合物A。

[0050] 图5显示了与基于聚乙二醇/醇的溶液中的化合物A的施用相比,在以20mg/kg和40mg/kg的剂量施用软咀嚼组合物以后,狗中的化合物A的血浆浓度随时间的变化。



## 具体实施方式

[0051] 本发明提供了新颖的和创造性的口服兽用组合物,其包含至少一种全身性地起作用的杀寄生虫剂以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0052] 在本发明的一个实施方案中,所述兽用组合物是呈软咀嚼组合物的形式。在本发明的另一个实施方案中,所述口服兽用组合物是呈咀嚼片剂的形式。本发明的每种组合物对于动物而言是可口的,并提供了所述组合物对动物的容易施用。这些组合物会在延长的时间段内提供针对寄生虫的对动物的惊人有效保护,同时也提供快速的作用开始。已经令人惊讶地发现,本发明的组合物具有特别高的生物利用度,并且活性剂快速地吸收进动物的血流中。所述组合物的特殊生物利用度是所述组合物的非活性成分以及活性剂的性质的组合的结果。在本发明的一个实施方案中,来自所述口服兽用组合物的异噁唑啉活性成分的特别高的生物利用度以及所述活性剂在体内中的固有半衰期和它的效能会提供来自口服剂型的对外寄生虫的无比持久效力。该效应是特别惊人的和意外的。

[0053] 还提供了用于治疗 and/or 预防动物的寄生虫感染和侵扰的方法,所述方法包括:给动物施用有效量的本发明的口服兽用组合物。本发明还提供了本发明的组合物在治疗和/or 预防寄生虫感染/侵扰中的用途和在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/or 预防动物中的寄生虫感染和/or 侵扰。

[0054] 本发明的口服兽用组合物包括、但不限于软的可咀嚼的和可咀嚼的片剂组合物。本发明至少包括下述特征:

[0055] (a) 可口的口服兽用组合物,包括软的可咀嚼的和可咀嚼的片剂组合物,其提供对寄生虫的优良效力,且包含有效量的至少一种异噁唑啉活性剂以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0056] (b) 可口的口服兽用组合物,其包含有效量的至少一种式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)的异噁唑啉活性剂,其提供异噁唑啉活性剂的惊人高的血浆浓度和生物利用度;

[0057] (c) 表现出优良快速起效效力的可口的口服兽用组合物,其包含有效量的本文描述的至少一种式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)的异噁唑啉化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0058] (d) 表现出优良的快速起效的且持久的效力的可口的口服兽用组合物,其包含有效量的至少一种本文描述的异噁唑啉化合物A、化合物B、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0059] (e) 可口的口服兽用组合物,其包含有效量的至少一种异噁唑啉活性剂,以及一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物、一种或多种芳基吡唑、或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合,以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0060] (f) 表现出优良的快速起效的且持久的效力的可口的口服兽用组合物,其包含有效量的至少一种本文描述的异噁唑啉化合物A、化合物B、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018以及一种或多种大环内酯活性剂、以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0061] (g) 可口的口服兽用组合物,包括软的可咀嚼的和可咀嚼的片剂组合物,其包含有



有效量的至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的杀寄生虫剂以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0062] (h) 可口的口服兽用组合物, 包括软的可咀嚼的和可咀嚼的片剂组合物, 其包含有效量的至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的杀寄生虫剂活性剂, 所述活性剂选自: 一种或多种大环内酯、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合;

[0063] (i) 用于治疗或预防动物中的寄生虫感染或侵扰的可咀嚼的口服组合物, 其包含式 (I)、(II)、(III) 或式 (IV) 的异噁唑啉活性剂;

[0064] (j) 用于治疗或预防动物中的寄生虫感染或侵扰的可咀嚼的口服组合物, 其包含有效量的至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂, 所述活性剂选自: 一种或多种大环内酯、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合;

[0065] (k) 用于治疗和/或预防动物中的寄生虫感染和侵扰的方法, 所述方法包括, 施用有效量的本发明的口服兽用组合物, 其包含至少一种异噁唑啉化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0066] (l) 用于治疗和/或预防动物中的寄生虫感染和侵扰的方法, 所述方法包括, 施用有效量的本发明的口服兽用组合物, 其包含单独的或与以下药剂组合的至少一种式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的异噁唑啉以及药学上可接受的载体或稀释剂: 一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物、一种或多种芳基吡唑、或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合;

[0067] (m) 用于治疗和/或预防动物中的寄生虫感染和侵扰的方法, 所述方法包括, 给动物施用有效量的本发明的口服兽用组合物, 其包含至少一种本文描述的异噁唑啉化合物 A、化合物 B、化合物 1.001-1.025 或化合物 2.001-2.018 以及一种或多种大环内酯活性剂、以及药学上可接受的载体或稀释剂;

[0068] (n) 用于治疗和/或预防动物中的寄生虫感染和侵扰的方法, 所述方法包括, 施用有效量的本发明的口服兽用组合物, 其包含单独的或与以下药剂组合的至少一种异噁唑啉化合物 A、化合物 B、化合物 1.001-1.025 或化合物 2.001-2.018 以及药学上可接受的载体或稀释剂: 一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物、一种或多种芳基吡唑、或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合;

[0069] (o) 用于治疗和/或预防动物中的内寄生虫感染的方法, 所述方法包括, 施用有效量的口服兽用组合物, 包括软的可咀嚼的和可咀嚼的片剂组合物, 所述组合物包含有效量的至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的杀寄生虫剂活性剂, 所述活性剂选

自：一种或多种大环内酯、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合；

[0070] (p) 本发明的口服兽用组合物在预防或治疗动物寄生虫中的用途，所述口服兽用组合物包含单独的或与以下药剂组合的至少一种式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)的异噁唑啉化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂：一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物、一种或多种芳基吡唑、或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合；

[0071] (q) 本发明的口服兽用组合物在治疗和/或预防动物中的寄生虫侵扰和感染中的用途，所述口服兽用组合物包含单独的或与以下药剂组合的至少一种化合物A、化合物B、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018以及药学上可接受的载体或稀释剂：一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物、一种或多种芳基吡唑、或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合；

[0072] (r) 式(I)、(II)、(III)或(IV)的异噁唑啉活性剂在制备可咀嚼的口服兽用组合物中的用途，所述可咀嚼的口服兽用组合物用于治疗动物中的寄生虫感染或侵扰；

[0073] (s) 本发明的口服兽用组合物或它们的组合在治疗和/或预防动物中的寄生虫感染中的用途，所述口服兽用组合物包含至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂以及药学上可接受的载体或稀释剂，所述活性剂选自：一种或多种大环内酯、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合；和

[0074] (t) 至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的杀寄生虫剂活性剂在制备用于治疗动物中的寄生虫感染或侵扰的可咀嚼的口服兽用组合物中的用途，所述活性剂选自：一种或多种大环内酯、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0075] 在本公开内容中和在权利要求书中，诸如“包含”、“包括”、“含有”和“具有”等术语可以具有在美国专利法中给它们指定的含义，且可以表示“包括”、“包含”等；“基本上由.....组成”或“基本包括”同样具有在美国专利法中给它们指定的含义，且该术语是开放式的，从而允许存在超过所述的对象，只要所述对象的基本或新颖特征不被超过所述对象的存在改变，但现有技术实施方案除外。

[0076] 定义

[0077] 在本文中使用的术语具有它们在本领域中的惯常含义，除非另有说明。在式(I)的变量的定义中提及的有机部分(如术语卤素)是单个基团成员的单个列表的共同术语。前缀C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>在每种情况下表示该基团中的可能的碳原子数目。

[0078] 术语“动物”在本文中用于包括所有哺乳动物、禽类和鱼类，且也包括所有脊椎动

物。动物包括、但不限于：猫、狗、牛、鸡、火鸡、鹿、山羊、马、骆马、猪、绵羊、牦牛、啮齿类动物和禽类。它也包括处于所有发育阶段（包括胚胎和胎儿期）的单个动物。在某些实施方案中，所述动物是非人动物。

[0079] 本文中使用的表述“有效量”是指，在给动物施用组合物以后，足以引起对靶寄生虫的期望生物应答的组合物中的活性剂的浓度，所述生物应答通过本领域已知的和/或本文实施例中描述的方法来测量。在某些实施方案中，与未经治疗的对照组相比，所述组合物中的活性剂的“有效量”会提供对靶寄生虫的至少70%的效力。在其它实施方案中，与未经治疗的对照组相比，活性剂的“有效量”会提供至少80%或至少85%的效力。更一般而言，活性剂的“有效量”会提供对靶寄生虫的至少90%、至少93%、至少95%或至少97%的效力。在某些实施方案中，包括犬恶丝虫 (*Dirofilaria immitis*) 的预防，术语“有效量”可以提供高达100%的效力。

[0080] 本文中使用的术语“全身性地起作用的”或“全身有活性的”应当理解为是指，所述活性化合物当口服施用时有活性的，并且可以遍布于治疗的动物的血浆和/或组织，并且当寄生虫进食血液餐时或者当寄生虫与活性剂接触时作用于寄生虫。

[0081] 本文中使用的术语“淀粉质成分”是指，含有淀粉和/或淀粉样材料优势的那些食品原料。淀粉质成分的例子是谷粒以及碾磨谷粒以后得到的膳食或面粉，诸如玉米、燕麦、小麦、高粱、大麦、水稻和这些谷粒的各种研磨副产物，诸如饲用小麦粉、麦麸、混合饲料、小麦次粉 (wheat shorts)、低等小麦粉 (wheat red dog)、燕麦麦片 (oat groats)、玉米片饲料 (hominy feed) 和其它这样的材料。还包括块茎食品原料 (诸如马铃薯、木薯等) 作为淀粉质成分的来源。

[0082] 本文中使用的术语“可口的”是指，在没有任何哄诱下或在有限哄诱下被狗容易地接受的口服兽用组合物。可口的组合物是在不手工施用组合物的情况下被至少75%的狗消耗的组合物。

[0083] 术语“烷基”表示饱和的直链的、支链的、环状的伯烃、仲烃或叔烃，包括具有1-20个原子的那些。在某些实施方案中，烷基包括C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基的例子包括、但不限于：甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、庚基、辛基、2-乙基己基、壬基和癸基和它们的异构体。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基是指例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基或1,1-二甲基乙基。

[0084] 环状烷基或“环烷基” (其被烷基涵盖) 包括具有单个或多个稠合环的、含有3-10个碳原子的那些。在某些实施方案中，环烷基包括C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>环烷基。环烷基的非限制性例子包括金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0085] 本文所述的烷基可以是未取代的，或被一个或多个选自下述的部分取代：烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、酰氧基、氨基、烷基-或二烷基氨基、酰氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、叠氨基、硫醇、亚氨基、磺酸、硫酸酯、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨

磺酰基、酯、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、酰基卤、酐、脞、脞、氨基甲酸酯、膦酸、磷酸酯、膦酸酯、或不会抑制本发明化合物的生物活性的任意其它可行官能团,其是未保护的或在必要时被保护的,如本领域技术人员已知的,例如,如在Greene,等人,Protective Groups in Organic合成,John Wiley and Sons,第3版,1999(通过引用并入本文)中所教导的。

[0086] 包括术语“烷基”诸如“烷基环烷基”、“环烷基烷基”、“烷基氨基”或“二烷基氨基”在内的术语应当理解为包含与其它官能团连接的如上定义的烷基,其中如本领域技术人员理解的,所述基团通过列出的最后一个基团与所述化合物连接。

[0087] 术语“烯基”表示具有至少一个碳-碳双键的直链和支链的碳链。在某些实施方案中,烯基可以包括 $C_2$ - $C_{20}$ 烯基。在其它实施方案中,烯基包括 $C_2$ - $C_{12}$ 、 $C_2$ - $C_{10}$ 、 $C_2$ - $C_8$ 、 $C_2$ - $C_6$ 或 $C_2$ - $C_4$ 烯基。在烯基的一个实施方案中,双键的数目是1-3个,在烯基的另一个实施方案中,双键的数目是1个或2个。也预见到碳-碳双键和碳数目的其它范围,这取决于烯基部分在分子上的位置。“ $C_2$ - $C_{10}$ -烯基”可以在链中包括超过一个双键。例子包括、但不限于:乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基;1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。

[0088] “炔基”表示具有至少一个碳-碳三键的直链和支链的碳链。在炔基的一个实施方案中,三键的数目是1-3个;在炔基的另一个实施方案中,三键的数目是1个或2个。在某些实施方案中,炔基包括 $C_2$ - $C_{20}$ 炔基。在其它实施方案中,炔基可以包括 $C_2$ - $C_{12}$ 、 $C_2$ - $C_{10}$ 、 $C_2$ - $C_8$ 、 $C_2$ - $C_6$ 或 $C_2$ - $C_4$ 炔基。也预见到碳-碳三键和碳数目的其它范围,这取决于炔基部分在分子上的位置。例如,本文使用的术语“ $C_2$ - $C_{10}$ -炔基”表示具有2-10个碳原子且含有至少一个三键的直链或支链不饱和烃基,诸如乙炔基、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基、正丁-1-炔-1-基、正丁-1-炔-3-基、正丁-1-炔-4-基、正丁-2-炔-1-基、正戊-1-炔-1-基、正戊-1-炔-3-基、正戊-1-炔-4-基、正戊-1-炔-5-基、正戊-2-炔-1-基、正戊-2-炔-4-基、正戊-2-炔-5-基、3-甲基丁-1-炔-3-基、3-甲基丁-1-炔-4-基、正己-1-炔-1-基、正己-1-炔-3-基、正己-1-炔-4-基、正己-1-炔-5-基、正己-1-炔-6-基、正己-2-炔-1-基、正己-2-炔-4-基、正己-2-炔-5-基、正

己-2-炔-6-基、正己-3-炔-1-基、正己-3-炔-2-基、3-甲基戊-1-炔-1-基、3-甲基戊-1-炔-3-基、3-甲基戊-1-炔-4-基、3-甲基戊-1-炔-5-基、4-甲基戊-1-炔-1-基、4-甲基戊-2-炔-4-基或4-甲基戊-2-炔-5-基等。

[0089] 术语“卤代烷基”表示被一个或多个卤素原子取代的本文定义的烷基。例如C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基包括、但不限于，氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基等。

[0090] 术语“卤代烯基”表示被一个或多个卤素原子取代的本文定义的烯基。

[0091] 术语“卤代炔基”表示被一个或多个卤素原子取代的本文定义的炔基。

[0092] “烷氧基”表示烷基-0-，其中烷基如上面所定义。类似地，术语“烯氧基”、“炔氧基”、“卤代烷氧基”、“卤代烯氧基”、“卤代炔氧基”、“环烷氧基”、“环烯氧基”、“卤代环烷氧基”和“卤代环烯氧基”分别表示烯基-0-、炔基-0-、卤代烷基-0-、卤代烯基-0-、卤代炔基-0-、环烷基-0-、环烯基-0-、卤代环烷基-0-和卤代环烯基-0-，其中烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、环烷基、环烯基、卤代环烷基和卤代环烯基如上面所定义。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基的例子包括、但不限于：甲氧基、乙氧基、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>O-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-、正丁氧基、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)O-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>O-、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-、正戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、正己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基等。

[0093] 术语“烷硫基”表示烷基-S-，其中烷基如上面所定义。类似地，术语“卤代烷硫基”、“环烷硫基”等表示卤代烷基-S-和环烷基-S-，其中卤代烷基和环烷基如上面所定义。

[0094] 术语“烷基亚磺酰基”表示烷基-S(O)-，其中烷基如上面所定义。类似地，术语“卤代烷基亚磺酰基”表示卤代烷基-S(O)-，其中卤代烷基如上面所定义。

[0095] 术语“烷基磺酰基”表示烷基-S(O)<sub>2</sub>-，其中烷基如上面所定义。类似地，术语“卤代烷基磺酰基”表示卤代烷基-S(O)<sub>2</sub>-，其中卤代烷基如上面所定义。

[0096] 术语烷基氨基和二烷基氨基表示烷基-NH-和(烷基)<sub>2</sub>N-，其中烷基如上面所定义。类似地，术语“卤代烷基氨基”表示卤代烷基-NH-，其中卤代烷基如上面所定义。

[0097] 术语“烷基羰基”、“烷氧基羰基”、“烷基氨基羰基”和“二烷基氨基羰基”表示烷基-C(O)-、烷氧基-C(O)-、烷基氨基-C(O)-和二烷基氨基-C(O)-，其中烷基、烷氧基、烷基氨基和二烷基氨基如上面所定义。类似地，术语“卤代烷基羰基”、“卤代烷氧基羰基”、“卤代烷基氨基羰基”和“二卤代烷基氨基羰基”表示基团卤代烷基-C(O)-、卤代烷氧基-C(O)-、卤代烷基氨基-C(O)-和二卤代烷基氨基-C(O)-，其中卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷基氨基和二卤代烷基氨基如上面所定义。

[0098] “芳基”表示具有单个环或多个稠合环的6-14个碳原子的单价芳族碳环基团。在某些实施方案中，芳基包括C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基。芳基包括、但不限于：苯基、联苯、萘基、四氢萘基、苯基环丙基和茚满基。芳基可以是未取代的，或被一个或多个选自下述的部分取代：卤素、氰基、



硝基、羟基、巯基、氨基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、卤代环烷基、卤代环烯基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、卤代环烷氧基、卤代环烯氧基、烷硫基、卤代烷硫基、环烷硫基、卤代环烷硫基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基-亚磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、卤代烯基亚磺酰基、卤代炔基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、卤代烷基-磺酰基、卤代烯基磺酰基、卤代炔基磺酰基、烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、二(烷基)氨基、二(烯基)-氨基、二(炔基)氨基或三烷基甲硅烷基。

[0099] 术语“芳烷基”表示通过双自由基亚烷基桥 $(-\text{CH}_2-)_n$ 连接到母体化合物上的芳基，其中 $n$ 是1-12，且其中“芳基”如上面所定义。

[0100] “杂芳基”表示1-15个碳原子、优选1-10个碳原子的单价芳族基团，其在环内具有一个或多个氧、氮和硫杂原子、优选1-4个杂原子、或1-3个杂原子。所述氮和硫杂原子可以任选地被氧化。这样的杂芳基可以具有单个环(例如，吡啶基或呋喃基)或多个稠合环，条件是，连接点是通过杂芳基环原子。优选的杂芳基包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl)、呋喃基、吡咯基、咪唑基、**噁**唑基、异**噁**唑基、异噻唑基、吡唑基苯并呋喃基和苯并噻吩基(benzothiophenyl)。杂芳基环可以是未取代的，或被一个或多个上面关于芳基所述的部分取代。

[0101] “杂环基”、“杂环的”或“杂环”表示完全饱和的或不饱和的环状基团，例如，3-7元单环或4-7元单环、7-11元双环或10-15元三环环系统，其在环中具有一个或多个氧、硫或氮杂原子，优选1-4或1-3个杂原子。所述氮和硫杂原子可以任选地被氧化，且所述氮杂原子可以任选地被季铵化。杂环基团可以在所述环或环系统的任意杂原子或碳原子处连接，且可以是未取代的，或被一个或多个上面关于芳基所述的部分取代。

[0102] 示例性的单环杂环基团包括、但不限于：吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、**噁**唑基、**噁**唑烷基、异**噁**唑啉基、异**噁**唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、**噁**二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂**草**基、氮杂**草**基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、1,3-二氧戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基、三唑基、三嗪基等。

[0103] 示例性的双环杂环基团包括、但不限于：吡啶基、苯并噻唑基、苯并**噁**唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吡嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹**噁**啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(诸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基(诸如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、四氢喹啉基等。

[0104] 示例性的三环杂环基团包括呋喃基、benzidolyl、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、**咕**吨基等。

[0105] 卤素是指原子氟、氯、溴和碘。“卤代”的命名(例如如在术语卤代烷基中所例证的)

表示从单取代到全卤取代的所有取代程度(例如,以甲基为例,氯甲基( $-\text{CH}_2\text{Cl}$ )、二氯甲基( $-\text{CHCl}_2$ )、三氯甲基( $-\text{CCl}_3$ ))。

#### [0106] 立体异构体和多晶型

[0107] 本领域技术人员会理解,在本发明的组合物内的某些化合物可以作为光学活性的和外消旋的形式存在,且可以被分离。具有一个或多个手性中心(包括在硫原子处)的化合物可以作为单一对映异构体或非对映异构体或作为对映异构体和/或非对映异构体的混合物存在。例如,本领域众所周知,含有亚砷官能团的化合物可以是光学活性的,且可以作为单一对映异构体或外消旋混合物存在。另外,在本发明的组合物内的化合物可以包括一个或多个手性中心,其产生理论数目的光学活性异构体。当在本发明的组合物内的化合物包括n个手性中心时,所述化合物可以包含多达 $2^n$ 个光学异构体。本发明包括每种化合物的具体对映异构体或非对映异构体以及具有本文所述的有用性质的本发明化合物的不同对映异构体和/或非对映异构体的混合物。可以如下制备光学活性形式:例如,通过选择性结晶技术来拆分外消旋形式,通过从光学活性前体合成,通过手性合成,通过使用手性固定相的色谱分离,或通过酶法拆分。

[0108] 在本发明的组合物内的化合物还可以以不同的固体形式(诸如不同的结晶形式)或以无定形体形式存在。本发明包括本发明化合物的不同结晶形式以及无定形形式。

[0109] 另外,在本发明的组合物内的化合物可以作为水合物或溶剂合物存在,其中特定化学计算量的水或溶剂与结晶形式的分子结合。本发明的组合物可以包含活性剂的水合物和溶剂合物。

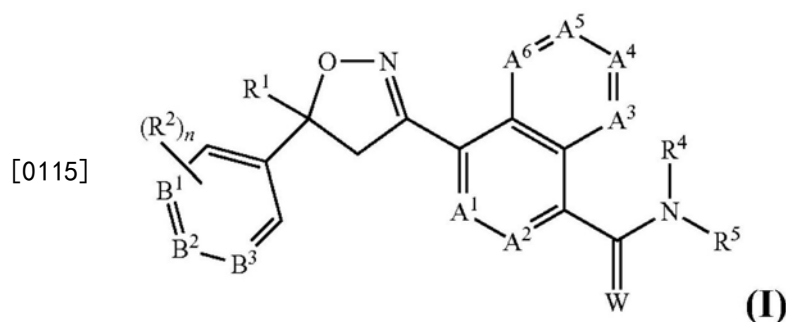
#### [0110] 盐

[0111] 在本发明的范围内也预见到本文提供的本发明化合物的酸或碱式盐(在适当时)。

[0112] 术语“酸”预见到所有药学上可接受的无机酸或有机酸。无机酸包括矿物酸(mineral acid),诸如氢卤酸,诸如氢溴酸和盐酸、硫酸、磷酸和硝酸。有机酸包括所有药学上可接受的脂族、脂环族和芳族羧酸、二羧酸、三羧酸、脂肪酸和磺酸。在酸的一个实施方案中,所述酸是任选被卤素或被羟基取代的直链或支链的饱和或不饱和 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ 脂族羧酸,或 $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$ 芳族羧酸。这类酸的例子为碳酸、甲酸、乙酸、丙酸、异丙酸、戊酸、 $\alpha$ -羟基酸诸如乙醇酸和乳酸、氯乙酸、苯甲酸和水杨酸。二羧酸的例子包括草酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、富马酸和马来酸。三羧酸的一个例子为柠檬酸。脂肪酸包括所有药学上可接受的带有4-24个碳原子的饱和或不饱和脂族或芳族羧酸。例子包括丁酸、异丁酸、仲丁酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸和苯基硬脂酸。其它酸包括葡糖酸、葡庚糖酸和乳糖酸。磺酸包括烷基磺酸或卤代烷基磺酸和芳基磺酸,包括、但不限于甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸和萘磺酸,以及其它。

[0113] 术语“碱”预见到所有药学上可接受的无机碱或有机碱,包括碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。用这类碱形成的盐包括例如碱金属和碱土金属盐,包括、但不限于锂、钠、钾、镁或钙的盐。用有机碱形成的盐包括常用的烃和杂环胺盐,它们包括例如铵盐( $\text{NH}_4^+$ )、烷基-和二烷基铵盐、和环胺的盐,诸如吗啉和哌啶盐。

[0114] 在一个实施方案中,本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物,其包含有效量的至少一种下面式(I)的异噁唑啉化合物以及药学上或兽医学上可接受的载体:



[0116] 其中

[0117]  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 独立地是 $CR^3$ 或N,前提条件是, $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 中的至多3个是N;

[0118]  $B^1$ 、 $B^2$ 和 $B^3$ 独立地是 $CR^2$ 或N;

[0119] W是O或S;

[0120]  $R^1$ 是烷基、烯基、炔基、环烷基、烷基环烷基或环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自 $R^6$ 的取代基取代;

[0121] 每个 $R^2$ 独立地是H、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基亚磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、-CN或- $NO_2$ ;

[0122] 每个 $R^3$ 独立地是H、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基亚磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基、-CN或- $NO_2$ ;

[0123]  $R^4$ 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、烷基环烷基、环烷基烷基、烷基羰基或烷氧基羰基;

[0124]  $R^5$ 是H、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 或 $Q^1$ ;或烷基、烯基、炔基、环烷基、烷基环烷基或环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自 $R^7$ 的取代基取代;或者

[0125]  $R^4$ 和 $R^5$ 与它们所连接的氮一起形成环,所述环含有2-6个碳原子和任选的一个选自N、S和O的另外的原子,所述环任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤素、-CN、- $NO_2$ 和烷氧基;

[0126] 每个 $R^6$ 独立地是卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、-CN或- $NO_2$ ;

[0127] 每个 $R^7$ 独立地是卤素;烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、卤代烷基羰基、卤代烷氧基羰基、卤代烷基氨基羰基、二卤代烷基氨基羰基、羟基、- $NH_2$ 、-CN或- $NO_2$ ;或 $Q^2$ ;

[0128] 每个 $R^8$ 独立地是卤素、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基亚磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、-CN或- $NO_2$ ;

[0129] 每个 $R^9$ 独立地是卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、烷基亚磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基、-CN、- $NO_2$ 、苯基或吡啶基;



[0130]  $R^{10}$ 是H;或烷基、烯基、炔基、环烷基、烷基环烷基或环烷基烷基,每个任选地被一个或多个卤素取代;

[0131]  $R^{11}$ 是H、烷基、烯基、炔基、环烷基、烷基环烷基、环烷基烷基、烷基羰基或烷氧基羰基;

[0132]  $R^{12}$ 是H; $Q^3$ ;或烷基、烯基、炔基、环烷基、烷基环烷基或环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自 $R^7$ 的取代基取代;或者

[0133]  $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 与它们所连接的氮一起形成环,所述环含有2-6个碳原子和任选的一个选自N、S和O的另外的原子,所述环任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>和烷氧基;

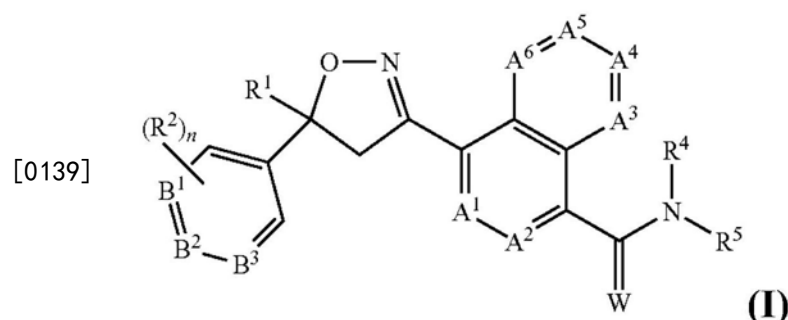
[0134]  $Q^1$ 是苯环、5-或6-元杂环、或8-、9-或10-元稠合的二环环系,其任选地含有1-3个杂原子,所述杂原子选自至多1个O、至多1个S和至多3个N,每个环或环系任选地被一个或多个独立地选自 $R^8$ 的取代基取代;

[0135] 每个 $Q^2$ 独立地是苯环或5-或6-元杂环,每个环任选地被一个或多个独立地选自 $R^9$ 的取代基取代;

[0136]  $Q^3$ 是苯环或5-或6-元杂环,每个环任选地被一个或多个独立地选自 $R^9$ 的取代基取代;且

[0137]  $n$ 是0、1或2。

[0138] 在另一个实施方案中,本发明提供了软的可咀嚼兽用组合物,其包含有效量的至少一种式(I)的异噁唑啉以及药学上或兽医学上可接受的载体:



[0140] 其中:

[0141]  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 独立地是CR<sup>3</sup>或N,前提条件是, $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 中的至多3个是N;

[0142]  $B^1$ 、 $B^2$ 和 $B^3$ 独立地是CR<sup>2</sup>或N;

[0143] W是O或S;

[0144]  $R^1$ 是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自 $R^6$ 的取代基取代;

[0145] 每个 $R^2$ 独立地是H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0146] 每个 $R^3$ 独立地是H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0147] R<sup>4</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基;

[0148] R<sup>5</sup>是H、OR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或Q<sup>1</sup>;或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自R<sup>7</sup>的取代基取代;或者

[0149] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与它们所连接的氮一起形成环,所述环含有2-6个碳原子和任选的一个选自N、S和O的另外的原子,所述环任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基;

[0150] 每个R<sup>6</sup>独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0151] 每个R<sup>7</sup>独立地是卤素;C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基氨基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二烷基氨基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>卤代烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>卤代烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>卤代烷基氨基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二卤代烷基氨基羰基、羟基、-NH<sub>2</sub>、-CN或-NO<sub>2</sub>;或Q<sup>2</sup>;

[0152] 每个R<sup>8</sup>独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0153] 每个R<sup>9</sup>独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、-CN、-NO<sub>2</sub>、苯基或吡啶基;

[0154] R<sup>10</sup>是H;或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个卤素取代;

[0155] R<sup>11</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基;

[0156] R<sup>12</sup>是H;Q<sup>3</sup>;或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自R<sup>7</sup>的取代基取代;或者

[0157] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成环,所述环含有2-6个碳原子和任选的一个选自N、S和O的另外的原子,所述环任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基;

[0158] Q<sup>1</sup>是苯环、5-或6-元杂环、或8-、9-或10-元稠合的二环环系,其任选地含有1-3个杂原子,所述杂原子选自至多1个O、至多1个S和至多3个N,每个环或环系任选地被一个或多个独立地选自R<sup>8</sup>的取代基取代;

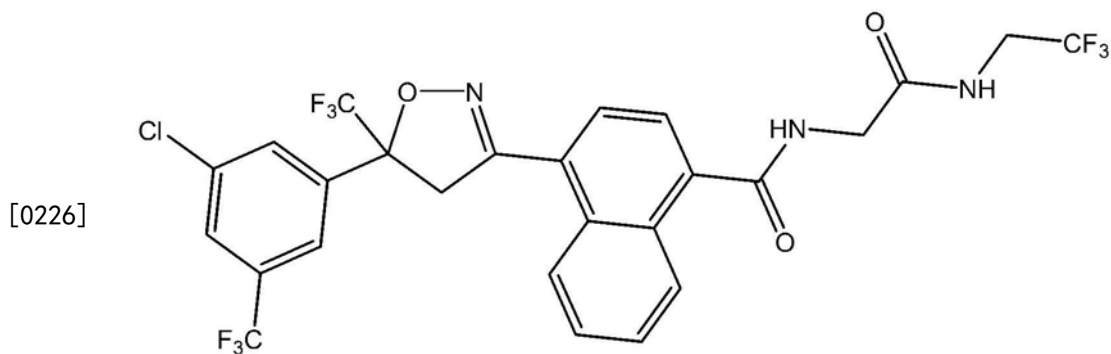
[0159] 每个Q<sup>2</sup>独立地是苯环或5-或6-元杂环,每个环任选地被一个或多个独立地选自R<sup>9</sup>的取代基取代;

[0160] Q<sup>3</sup>是苯环或5-或6-元杂环,每个环任选地被一个或多个独立地选自R<sup>9</sup>的取代基取代;且

- [0161]  $n$ 是0、1或2。
- [0162] 在式(I)的一个实施方案中, $W$ 是0。在另一个实施方案中, $W$ 是S。
- [0163] 在式(I)的另一个实施方案中, $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是 $CR^3$ 。
- [0164] 在式(I)的另一个实施方案中, $B^1$ 、 $B^2$ 和 $B^3$ 各自是 $CR^2$ 。
- [0165] 在式(I)的另一个实施方案中, $W$ 是0和 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是 $CR^3$ 。
- [0166] 在式(I)的另一个实施方案中, $W$ 是0; $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是 $CR^3$ ;且 $B^1$ 、 $B^2$ 和 $B^3$ 各自是 $CR^2$ 。
- [0167] 在式(I)的另一个实施方案中, $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是CH。
- [0168] 在式(I)的另一个实施方案中, $B^1$ 、 $B^2$ 和 $B^3$ 各自是 $CR^2$ ;且 $R^2$ 是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基。
- [0169] 在式(I)的另一个实施方案中, $R^1$ 是任选地被一个或多个 $R^6$ 取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基;
- [0170]  $R^2$ 独立地是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基或-CN;且
- [0171] 每个 $R^3$ 独立地是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 卤代环烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基、-CN或- $NO_2$ 。
- [0172] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物,其包含式(I)的异噁唑啉,其中:
- [0173]  $W$ 是0或S; $R^4$ 是H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基; $R^5$ 是- $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ;  $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ 中的每一个是CH;
- [0174]  $R^1$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自 $R^6$ 的取代基取代;
- [0175]  $R^6$ 是卤素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基;且
- [0176]  $B^1$ 、 $B^2$ 和 $B^3$ 独立地是CH、C-卤素、C- $C_1$ - $C_6$ 烷基、C- $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基或C- $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。
- [0177] 在式(I)的另一个实施方案中, $B^1$ 、 $B^2$ 和 $B^3$ 独立地是 $CR^2$ ;
- [0178]  $W$ 是0;
- [0179]  $R^4$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_7$ 烷基羰基或 $C_2$ - $C_7$ 烷氧基羰基;且
- [0180]  $R^5$ 是H、 $NR^{11}R^{12}$ 或 $Q^1$ ;或 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $C_2$ - $C_4$ 炔基、 $C_3$ - $C_4$ 环烷基、 $C_4$ - $C_7$ 烷基环烷基或 $C_4$ - $C_7$ 环烷基烷基,每个任选地被一个或多个 $R^7$ 取代。
- [0181] 在式(I)的另一个实施方案中, $R^1$ 是任选地被卤素取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基;
- [0182] 每个 $R^2$ 独立地是H、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、卤素或-CN;
- [0183] 每个 $R^3$ 独立地是H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基或-CN;且
- [0184] 每个 $R^7$ 独立地是卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、 $C_2$ - $C_4$ 烷基羰基、 $C_2$ - $C_4$ 烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_5$ 烷基氨基羰基、 $C_2$ - $C_5$ 卤代烷基羰基、 $C_2$ - $C_5$ 卤代烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_5$ 卤代烷基氨基羰基、- $NH_2$ 、-CN或 $NO_2$ ;或 $Q_2$ 。
- [0185] 在式(I)的另一个实施方案中, $R^4$ 是H;
- [0186]  $R^5$ 是任选地被一个或多个 $R^7$ 取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;
- [0187] 每个 $R^7$ 独立地是卤素或 $Q^2$ ;且
- [0188] 每个 $Q^2$ 独立地是苯基、吡啶基或噻唑基。
- [0189] 在式(I)的另一个实施方案中, $R^1$ 是 $CF_3$ ;
- [0190]  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是 $CR^3$ ;
- [0191]  $B^2$ 是 $CR^2$ ;且

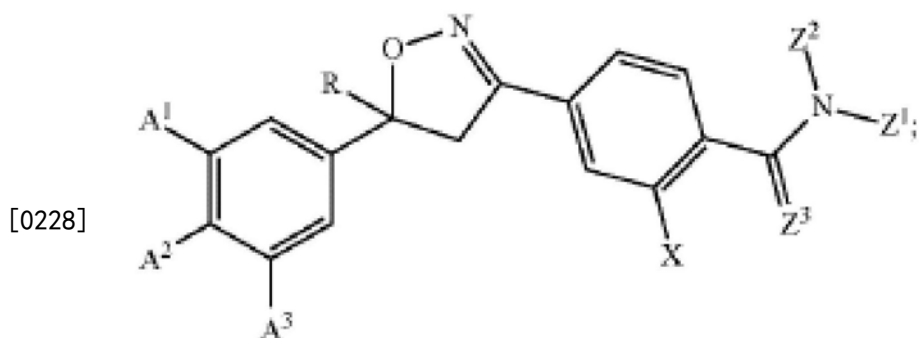
- [0192] 每个 $R^3$ 独立地是H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或-CN。
- [0193] 在另一个实施方案中, $B^2$ 是CH;
- [0194]  $B^1$ 和 $B^3$ 各自是 $CR^2$ ,其中每个 $R^2$ 独立地是卤素或 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基;
- [0195]  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是 $CR^3$ ;
- [0196]  $R^3$ 是H;且
- [0197]  $n$ 是2。
- [0198] 在式(I)的另一个实施方案中, $R^1$ 是 $CF_3$ ;
- [0199]  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是 $CR^3$ ;
- [0200]  $B^2$ 是CH;
- [0201]  $B^1$ 和 $B^3$ 中的每一个是 $CR^2$ ;
- [0202] 每个 $R^3$ 独立地是H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基;
- [0203] 每个 $R^2$ 独立地是卤素或 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基;
- [0204]  $R^4$ 是H;
- [0205]  $R^5$ 是任选地被一个或多个 $R^7$ 取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;且
- [0206]  $R^7$ 是 $C_2$ - $C_7$ 烷基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 烷基氨基羰基、 $C_3$ - $C_9$ 二烷基氨基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 卤代烷基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 卤代烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 卤代烷基氨基羰基、 $C_3$ - $C_9$ 二卤代烷基氨基羰基。
- [0207] 在式(I)的另一个实施方案中, $R^1$ 是 $CF_3$ ;
- [0208]  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是CH;
- [0209]  $B^2$ 是CH;
- [0210]  $B^1$ 和 $B^3$ 中的每一个是 $CR^2$ ;
- [0211] 每个 $R^2$ 独立地是卤素或 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基;
- [0212]  $R^4$ 是H;
- [0213]  $R^5$ 是任选地被一个或多个 $R^7$ 取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;且
- [0214]  $R^7$ 是 $C_2$ - $C_7$ 烷基氨基羰基、 $C_3$ - $C_9$ 二烷基氨基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 卤代烷基氨基羰基或 $C_3$ - $C_9$ 二卤代烷基氨基羰基。
- [0215] 在一个优选的实施方案中,提供了一种软的可咀嚼兽用组合物,其包含式(I)的异噁唑啉活性剂,其中:
- [0216]  $R^1$ 是 $CF_3$ ;
- [0217]  $W$ 是O;
- [0218]  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 和 $A^6$ 各自是CH;
- [0219]  $B^2$ 是CH;
- [0220]  $B^1$ 是氯代;
- [0221]  $B^2$ 是 $CF_3$ ;
- [0222]  $R^4$ 是H;
- [0223]  $R^5$ 是 $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ;且
- [0224]  $n$ 是2。
- [0225] 在一个实施方案中,本发明提供了软的可咀嚼兽用组合物,其包含有效量的异噁

唑啉化合物1-4-[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(化合物A)。该化合物具有以下结构:



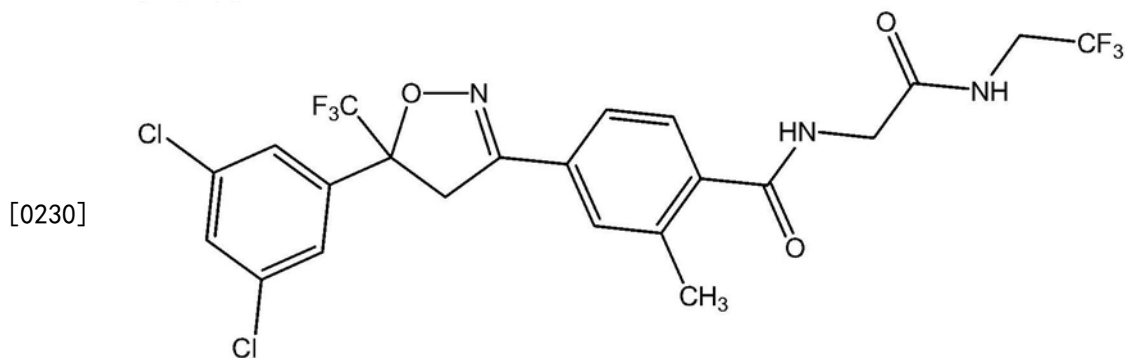
化合物 A

[0227] 在其它实施方案中,本发明提供了软的可咀嚼兽用组合物,其包含有效量的在W0 2009/02451A2和US 2011/0059988(二者通过引用整体并入本文)中描述的异噁唑啉活性剂以及药学上可接受的载体或稀释剂。在US 2011/0059988和W0 2009/02451 A2中描述了下面显示的通式(II)的化合物。



式(II)

[0229] 在另一个实施方案中,本发明提供了软的可咀嚼兽用组合物,其包含有效量的在US 2011/0059988中描述的化合物11-1以及本文描述的药学上可接受的载体或稀释剂,所述化合物11-1在本文中被称作化合物B且具有以下结构。



化合物 B

[0231] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的软的可咀嚼兽用组合物包含有效量的下

面显示的式(III)或(IV)的化合物,它们描述在WO 2011/075591和US 2011/0152312(二者通过引用整体并入本文)中。在一个实施方案中,所述异噁唑啉具有式(III)或(IV)的结构,其中:

[0232]  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 和 $B_5$ 独立地是N或C- $R_9$ ;

[0233] 每个Z独立地是卤素、羟基、氨基、烷基-或二(烷基)氨基、烷基、环烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、 $R_7S(O)-$ 、 $R_7S(O)_2-$ 、 $R_7C(O)-$ 、 $R_7R_8NC(O)-$ 、 $R_7OC(O)-$ 、 $R_7C(O)O-$ 、 $R_7C(O)NR_8-$ 、-CN或- $NO_2$ ;

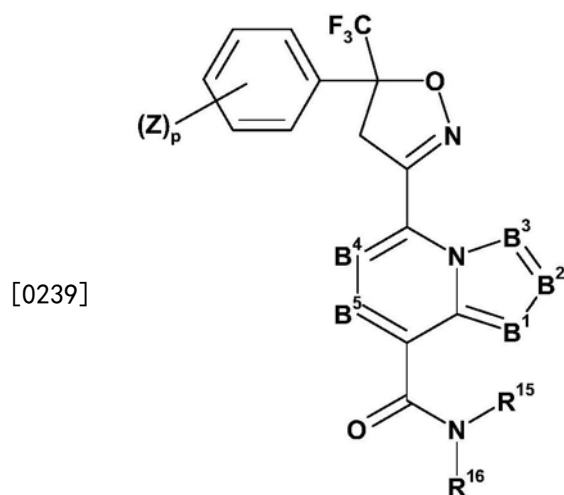
[0234]  $R_{15}$ 和 $R_{16}$ 独立地是氢、烷基、卤代烷基、硫代烷基(thioalkyl)、烷硫基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、卤代烯基、炔基或卤代炔基;

[0235]  $R_9$ 是氢、卤素、-CN或烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、环烷基、卤代环烷基、烷基环烷基或环烷基烷基,它们中的每个是未被取代的或被以下一个或多个取代:卤素、羟基、氨基、烷基-或二(烷基)氨基、烷基、环烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、卤代炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、卤代烷硫基、 $R_7S(O)-$ 、 $R_7S(O)_2-$ 、 $R_7C(O)-$ 、 $R_7R_8NC(O)-$ 、 $R_7OC(O)-$ 、 $R_7C(O)O-$ 、 $R_7C(O)NR_8-$ 、-CN或- $NO_2$ ;

[0236]  $R_7$ 和 $R_8$ 独立地是氢、烷基、卤代烷基、硫代烷基、烷硫基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烯基、卤代烯基、炔基或卤代炔基;且

[0237] p是1、2或3。

[0238] 在另一个实施方案中,本发明提供了软的可咀嚼兽用组合物,其包含有效量的下面表1和2所示的、在WO 2011/075591和US 2011/0152312中描述的化合物1.001-1.025或2.001-2.018中的至少一种以及本文描述的药学上可接受的载体:

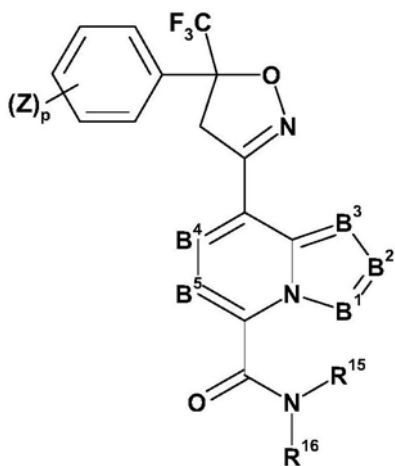


式(III)

[0240] 表1:化合物1.001-1.025

[0241]

化合物 编号	(Z) <sub>p</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	MS MH <sup>+</sup>	RT (min)	LCMS 方法
1.001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	582	2.21	1
1.002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	525	2.32	1
1.003	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	597	2.06	1
1.004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	583	2.07	1
1.005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	664	2.14	1
1.006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	650	2.18	1
1.007	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	585	2.31	1
1.008	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	648	2.18	1
1.009	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	584	2.24	1
1.010	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	581	2.20	1
1.012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.013	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	516	2.26	1
1.014	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.015	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
1.017	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	609	2.12	1
1.018	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	552	2.17	1
1.019	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	544	2.18	1
1.020	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.021	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.022	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
1.023	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.024	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.025	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			



[0242]

式(IV)

[0243] 表2: 化合物2.001-2.018



[0244]

化合物 编号	(Z) <sub>n</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	MS MH <sup>+</sup>	RT (min)	LCMS 方法
2.001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.003	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	650	1.85	1
2.005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.007	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.008	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.009	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.010	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.013	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.014	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.015	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.017	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.018	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			

[0245] 在另一个实施方案中,本发明的软的可咀嚼兽用组合物可以包含一种或多种在以下文献中公开的异噁唑啉化合物: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和US 7,662,972,它们都通过引用整体并入本文。

[0246] 活性剂的生物利用度

[0247] 已经令人惊讶地发现,本发明的组合物会在施用的几小时内提供全身性地起作用的活性剂在施用所述组合物的动物的血液中的特别高的生物利用度。此外,在某些实施方案中,本发明的组合物会提供来自立即释放口服剂型的意外的和惊人的对外寄生虫和/或内寄生虫非常持久的效力。

[0248] 在一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物会提供全身性地起作用的异噁唑啉活性剂的特别高的生物利用度。从本发明的组合物实现的异噁唑啉活性剂的惊人高的生物利用度是实现快速的作用开始和观察到的对外寄生虫的非常持久效力的一个关键因素。

[0249] 为了使本发明的组合物在延长的时间段内对外寄生虫(诸如蜱和蚤)是有效的,异噁唑啉活性剂必须以最低有效浓度在动物的血浆和/或组织中存在期望的时间段。活性剂保留在体循环中的时间(测量为半衰期或T<sub>1/2</sub>,活性剂的量发生衰变以减少一半所花费的时



间段)是基于化合物的固有结构和它在体内的性能。但是,所述组合物的无活性赋形剂可以显著影响从口服剂型吸收进体循环中的活性剂的量。这样,组合物中的无活性赋形剂的特定组合可以对给定活性剂的生物利用度具有重大影响。

[0250] 为了使活性成分可被容易地生物利用和从胃肠腔吸收进动物的血流中,所述活性剂在摄取以后必须首先从固体组合物有效地释放。其次,就具有低水溶性的活性剂而言,必须在胃肠腔的适当位置处将活性剂维持在溶液中,以吸收跨过肠上皮并进入血流中。这两个因素可以被口服剂型中的无活性赋形剂的组合显著地影响。

[0251] 众所周知,口服剂型的缺点之一是,可以从消化道吸收进体循环中的药物的量是有限的。实际上,在文献中充分确认,低生物利用度是新药物候选物在临床前和临床开发中失败的主要原因之一,特别是对于具有低水溶性的化合物而言。实现差生物利用度的化合物倾向于具有低血浆暴露和在受试者之间的高变异性,从而限制了它们的治疗有用性(参见V.Hayden等人,The Road Map to Oral Bioavailability:an Industrial Perspective,Expert Opin.Drug Metab.Toxicol.2006,2(4):591-608)。差生物利用度会限制用于口服施用的药物的选择,且在其它情况下,必须做出重大斟酌来补偿活性剂的低吸收。这反映在典型口服剂量药物开发程序的仅30%的确立的最低可接受的口服生物利用度中(V.Hayden等人,文献同上)。此外,已知许多众所周知的人药物具有 $\leq 20\%$ 的生物利用度(参见Fasinu等人,Biopharm.Drug Dispos.2011,32,1185-209)。

[0252] 在一个实施方案中,包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明组合物在一定剂型大小范围内在体外具有特别一致的且可预测的溶出度特性,从而释放高百分比的异噁唑啉活性成分。在一个实施方案中,本发明的组合物在60分钟内释放至少约70% (w/w) 的可利用的异噁唑啉活性成分,如通过标准溶出度试验所测得的。在其它实施方案中,本发明的组合物在约60分钟内释放至少约80% (w/w) 的可利用的异噁唑啉活性剂。在另一个实施方案中,本发明的组合物在约60分钟内释放至少约85% (w/w) 或约90% (w/w) 的可利用的异噁唑啉活性剂。由本发明的组合物表现出的可预测的且一致的溶出度特性是咀嚼组合物所罕见的,且指示在体内的优良生物利用度。

[0253] 图1和2显示了在1、2、3、6和12个月取样的已经分别在25℃和60%相对湿度(RH)以及40℃和75%RH储存的本发明的2克软咀嚼组合物的溶出度特性。图3和4显示了在0、2和6个月取样的已经分别在25℃和60%相对湿度(RH)以及40℃和75%RH储存的本发明的4克软咀嚼组合物的溶出度特性。如图所示,2克和4克大小软咀嚼组合物表现出非常可再现的溶出度特性,即使在加速稳定性条件下储存以后。这证实了本发明的组合物的可预测的且一致的释放特性,这是得到观察到的惊人的和意外的生物利用度的一个重要因素。

[0254] 与在体外表现出的可预测的且有效的溶出度特性相一致,用本发明的组合物治疗的动物在施用以后在体内吸收非常高比例的异噁唑啉活性剂。因而,在一个实施方案中,本发明的组合物会在施用后少至约3小时提供在血浆中的最大药物浓度。在其它实施方案中,本发明的组合物会在施用后约3.5小时以后或约4小时以后提供最大药物浓度。在其它实施方案中,本发明的组合物会在施用后约4.5小时以后或约5小时以后提供血浆中的最大异噁唑啉浓度。

[0255] 包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明组合物在体内表现出异噁唑啉活性剂

的惊人高的生物利用度。因而,在一个实施方案中,与静脉内给药相比,本发明的软的可咀嚼兽用组合物会提供异噁唑啉活性剂的至少约70%生物利用度。在本发明的其它实施方案中,所述软咀嚼组合物在施用后会提供异噁唑啉活性剂的至少约85%或至少约95%生物利用度。在某些实施方案中,与活性剂的静脉内施用相比,来自本发明的咀嚼组合物的异噁唑啉活性剂的生物利用度甚至高达约100%。

[0256] 来自软的可咀嚼兽用组合物的、具有低水溶性的异噁唑啉活性剂的这些生物利用度水平是惊人地高的和意外的。尽管咀嚼组合物的非常高的生物利用度部分地归因于异噁唑啉活性剂的物理化学性质,但是无活性赋形剂的存在和组合会使得从本发明的咀嚼组合物观察到的高水平成为可能,所述存在和组合会确保所述组合物的完全的且可预测的溶出度并将活性剂维持在动物的消化道的溶液中。图5证实了本发明的组合物的无活性赋形剂对异噁唑啉活性剂的生物利用度的显著影响。该图对比了从设计成递送20mg/kg和40mg/kg体重的本发明的软咀嚼组合物递送的异噁唑啉活性剂(化合物A)的血浆浓度和以25mg/kg体重施用活性剂的聚乙二醇/醇溶液。该图表明,与活性剂的溶液相比,即使当在较低水平施用时,本发明的软咀嚼组合物会提供显著更高的血浆水平(20mg/kg咀嚼组合物相对于25mg/kg溶液)。这是特别惊人的,因为所述咀嚼组合物是呈固体的形式,所述固体在消化过程中必须崩解并完全地释放和溶解活性剂才能实现有效吸收。人们预期溶液会提供较高的生物利用度,因为当施用时活性剂被完全溶解。从本发明的咀嚼组合物实现的显著更高的生物利用度显然是组合物中的无活性赋形剂的结果,而不是活性剂的天然渗透性的结果,因为使用了相同的活性剂。

[0257] 本发明的口服兽用组合物中的异噁唑啉活性剂的惊人高的生物利用度会显著促进快速的作用开始以及对蚤和蜱的非常持久的效力。因而,在某些实施方案中,所述组合物的安全地和可预测地达到异噁唑啉活性剂在血流中的期望浓度的能力(不必给动物施用非常高水平的化合物)以及活性剂在血流中的停留时间导致外寄生虫的优良防治,包括对蚤多达约90天或更久。来自施用一次的立即释放口服剂型的该效力持续时间是无比的和非常惊人的。

[0258] 在另一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物可以提供对内寄生虫有活性的杀寄生虫活性剂的非常高的和意外的生物利用度。因而,在一个实施方案中,与选自以下的杀寄生虫剂的静脉内给药相比,本发明的软咀嚼组合物可以提供至少约70%的生物利用度:大环内酯活性剂、苯并咪唑剂包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔;左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、氯生太尔、氯舒隆、氨基乙腈活性剂和芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂。在另一个实施方案中,与选自以下的杀寄生虫剂的静脉内给药相比,本发明的软咀嚼组合物可以提供至少约80%、至少约85%或至少约90%的生物利用度:大环内酯活性剂、苯并咪唑剂包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔;左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、氯生太尔、氯舒隆、氨基乙腈活性剂和芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂。

[0259] 杀外寄生虫组合物

[0260] 已经令人惊讶地发现,本发明的软的可咀嚼兽用组合物(其包括至少一种异噁唑啉

啉活性剂和适合于口服施用给动物的药学上可接受的载体)是安全的且在延长的时间段内对广谱外寄生虫是有效的。例如,在本发明的一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物会在至少30天或至少36天中提供针对蚤(猫栉首蚤(*C.felis*))的至少90%效力的保护,这根据在实施例中描述的方法相对于未经治疗的对照组来测量。在另一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物会在至少44天或至少58天中提供针对蚤的至少90%效力。

[0261] 在本发明的某些实施方案中,包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明组合物会在超过60天的时间段内提供针对蚤的高效力水平。例如,在一个实施方案中,本发明的组合物会在至少72天中提供针对蚤的至少90%的效力。在其它实施方案中,本发明的组合物会在至少79天、至少86天或甚至至少93天中提供针对蚤的至少90%的效力。在其它实施方案中,本发明的非常持久的口服组合物会在至少约100天、至少约107天或甚至至少约114天中提供针对蚤的至少90%的效力。

[0262] 在另一个实施方案中,包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明的软的可咀嚼兽用组合物会在至少约30天或至少约36天中提供针对蚤(猫栉首蚤(*C.felis*))的至少约95%的效力。在另一个实施方案中,本发明的软的可咀嚼兽用组合物会在至少约44天、至少约58天或至少约72天中提供至少约95%的效力。在其它实施方案中,本发明的非常持久的口服组合物会在至少约79天、至少约86天或甚至约93天中提供至少约95%的效力。

[0263] 在本发明的另一个实施方案中,包含有效量的至少一种异噁唑啉活性剂的软咀嚼组合物会在至少约23天、至少约30天或至少约36天中提供针对蚤的约100%效力。在其它实施方案中,本发明的组合物会提供在至少约44天、至少约58天或至少约72天中提供针对蚤的约100%效力。

[0264] 在本发明的另一个实施方案中,包含异噁唑啉活性剂的软的可咀嚼兽用组合物会在至少约30天或至少约36天中提供针对蜱(包括、但不限于,变异革蜱(*Dermacentor variabilis*)、肩突硬蜱(*Ixodes scapularis*)、美洲花蜱(*Amblyomma americanum*)、血红扇头蜱(*Rhipicephalus sanguineus*)、蓖子硬蜱(*Ixodes ricinus*)、网纹革蜱(*Dermacentor reticulatus*)和全环硬蜱(*Ixodes holocyclus*)的至少约90%的效力。在另一个实施方案中,本发明的软的可咀嚼兽用组合物会在至少约23天、至少约30天或至少约36天中提供至少约95%的效力。

[0265] 在某些实施方案中,包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明的非常持久的口服兽用组合物会在至少约44天、至少约58天或至少约72天中提供针对某些蜱物种的至少约90%的效力。在其它实施方案中,本发明的口服兽用组合物会在至少约79天、至少约86天、至少约93天、至少约100天或甚至至少约107天中提供针对某些蜱物种的至少约90%的效力。在某些实施方案中,本发明的口服组合物会在至少约44天、至少约58天、至少约72天或至少约79天中提供针对蜱的至少约95%的效力。在某些其它实施方案中,本发明的组合物会在至少约100天或甚至至少约107天中提供针对某些蜱物种(例如变异革蜱(*D.variabilis*))的至少95%的效力。在其它实施方案中,本发明的组合物甚至会在至少约93天、至少约100天或甚至至少约107天中提供针对某些蜱物种的约100%的效力。来自口服剂型的在如此长的时间段内针对蜱的该非常高的效力水平是惊人的,并且在立即释放口服剂型中没有优先地位(precedence)。此外,本发明的口服组合物对难以防治的蜱(包括美洲



花蜱 (*Amblyomma americanum*) 和其它) 是令人惊讶地有效的。

[0266] 已经发现, 包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明的软的可咀嚼兽用组合物会对动物的有害寄生虫表现出非常快速的作用开始。例如, 在本发明的某些实施方案中, 与未经治疗的对照组相比, 本发明的软的可咀嚼兽用组合物在施用给动物以后仅约30分钟会提供针对蚤 (猫栉首蚤 (*C. felis*)) 的至少约15%、至少约20%或至少约30%的效力, 这根据在实施例描述的方法来测量。

[0267] 在其它实施方案中, 本发明的软咀嚼组合物会在施用后仅约4小时提供针对蚤的至少约30%、至少约40%或至少约50%的效力。在其它实施方案中, 本发明的组合物会在施用给动物以后约8小时提供针对蚤的至少约50%、至少约60%或至少约70%的效力。在其它实施方案中, 本发明的组合物会在给动物施用所述组合物以后约12小时提供至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约98%的效力。该令人惊讶地快速的效力开始对于有效地治疗具有确立的严重外寄生虫侵扰的动物而言是非常重要的。

[0268] 通常, 所述异噁唑啉活性剂可以以约0.1至约40% (w/w) 的浓度存在于组合物中。在另一个实施方案中, 所述异噁唑啉活性剂的浓度是约0.1至约30% (w/w)。在本发明的某些实施方案中, 所述异噁唑啉活性剂以约1至约25% (w/w)、约1至约20% (w/w)、约1至约10% (w/w)、约1至约5% (w/w) 或约1至约3% (w/w) 的浓度存在于组合物中。在其它实施方案中, 所述异噁唑啉活性剂以约0.1至约5% (w/w)、约0.5至约5% (w/w)、约0.5至约3% (w/w) 或约1至约3% (w/w) 的浓度存在于组合物中。在其它实施方案中, 所述异噁唑啉活性剂以约3至约6% (w/w) 或约5-10% (w/w) 的浓度存在。在其它实施方案中, 所述异噁唑啉活性剂以相对较高的浓度存在于剂型中, 所述浓度包括在组合物中的约5% (w/w) 至约15% (w/w)、约10% (w/w) 至约20% (w/w)、约10% (w/w) 至约15% (w/w) 或约15% (w/w) 至约20% (w/w)。

[0269] 有些剂量单元可以含有约0.5mg至约2000mg至少一种异噁唑啉活性剂或异噁唑啉活性剂的组合。在一个实施方案中, 所述异噁唑啉活性剂以约1mg至约200mg的量存在于组合物中。更一般而言, 所述异噁唑啉活性剂以约1mg至约150mg、或约10mg至约150mg/咀嚼单元的量存在。在某些实施方案中, 剂量单元中的至少一种异噁唑啉活性剂的量是约5mg至约50mg、约1mg至约30mg、或约5mg至约30mg。在其它实施方案中, 本发明的剂量单元中的至少一种异噁唑啉活性剂的量是约1mg至约20mg、或约1mg至约15mg。在其它实施方案中, 所述剂量单元含有约50mg至约150mg、约50mg至约100mg、或约75mg至约140mg至少一种异噁唑啉活性剂。

[0270] 在其它实施方案中, 至少一种异噁唑啉活性剂的量是约100mg至约2000mg/剂量单元。更一般而言, 剂量单元中的至少一种异噁唑啉活性剂的量是约100mg至约1500mg、约100mg至约1000mg、或约500mg至约1200mg/剂量单元。

[0271] 其它活性剂

[0272] 在本发明的另一个方面, 提供了包含一种或多种其它的全身性地起作用的杀寄生虫活性剂的口服兽用组合物, 包括软咀嚼组合物和咀嚼片剂组合物。在所述组合物中可以包含的活性剂可以来自不同种类的全身性地起作用的杀寄生虫剂, 且可以单独的或与异

噁唑啉活性剂和/或其它全身性地起作用的杀外寄生虫剂组合地包含在本发明的口服兽用组合物中,所述其它全身性地起作用的杀外寄生虫剂包括、但不限于一种或多种多杀霉素或多杀菌素、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种芳基吡唑和一种或多种新烟碱类化合物。当所述组合物包含全身性地起作用的杀内寄生虫剂与杀外寄生虫剂(包括、但不限于异噁唑啉活性剂)的组合时,所述组合物对内寄生虫和外寄生虫感染和侵扰都是有效的。

[0273] 在一个实施方案中,本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物,其包含至少一种异噁唑啉活性剂以及对内寄生虫有活性的至少一种其它的全身性地起作用的活性剂、和药学上可接受的载体或稀释剂。在另一个实施方案中,本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物,其包含至少一种异噁唑啉活性剂以及对外寄生虫有活性的至少一种全身性地起作用的活性剂、和药学上可接受的载体或稀释剂。

[0274] 在某些实施方案中,与异噁唑啉活性剂组合的其它活性剂可以包括、但不限于:杀螨剂、抗蠕虫剂、杀昆虫剂和本文呈现的不同种类的其它杀寄生虫剂。

[0275] 在另一个实施方案中,所述软咀嚼组合物还可以包含兽用治疗剂。可以包含在本发明的组合物中的兽用药剂是本领域众所周知的(参见例如Plumb' Veterinary Drug Handbook,第5版,Donald C.Plumb编,Blackwell Publishing,(2005)或The Merck Veterinary Manual,第9版,(2005年1月)),包括、但不限于:阿卡波糖、马来酸乙酰丙嗪、对乙酰氨基酚、乙酰唑胺、乙酰唑胺钠、乙酸、醋羟胺酸、乙酰半胱氨酸、阿维A、阿昔洛韦、丙硫多菌灵、沙丁胺醇硫酸酯、阿芬太尼、别嘌醇、阿普唑仑、烯丙孕素、金刚烷胺、阿米卡星硫酸盐、氨基己酸、氨戊酰胺氢硫酸盐、氨茶碱/茶碱、胺碘酮、阿米替林、苯磺酸氨氯地平、氯化铵、钼酸铵、阿莫西林、克拉维酸钾、两性霉素B脱氧胆酸盐、基于脂质的两性霉素B、氨苄西林、安普罗铵、抗酸剂(口服)、抗蛇毒血清、阿扑吗啡、安普霉素硫酸盐、抗坏血酸、天冬酰胺酶、阿司匹林、阿替洛尔、阿替美唑、苯磺阿曲库铵、阿托品硫酸盐、金诺芬(aurnofin)、金硫葡萄糖、阿扎哌隆、硫唑嘌呤、阿奇霉素、巴氯芬、巴比妥酸盐、贝那普利、倍他米松、氯贝胆碱、比沙可啶、碱式水杨酸、博来霉素硫酸盐、十一烯酸勃地酮、溴化物、甲磺酸溴隐亭、budenoside、丁丙诺啡、丁螺环酮、白消安、酒石酸布托啡诺、卡麦角林、鲑鱼降钙素、骨化三醇、钙盐、卡托普利、卡茛西林钠、卡比马唑、卡铂、卡尼汀、卡洛芬、卡维地洛、头孢羟氨苄、头孢唑林钠、头孢克肟、氯舒隆、头孢哌酮钠、头孢噻肟钠、头孢替坦二钠、头孢西丁钠、头孢泊肟酯、头孢他啶、头孢噻呋钠、头孢噻呋、头孢三嗪钠、头孢氨苄、头孢菌素、头孢匹林、炭(活化的)、苯丁酸氮芥、氯霉素、氯氮革、氯氮革+/-克利溴铵、氯噻嗪、马来酸氯苯那敏、氯丙嗪、氯磺丙脲、金霉素、绒促性素(HCG)、铬、西咪替丁、环丙沙星、西沙必利、顺铂、柠檬酸盐、克拉霉素、氯马斯汀富马酸盐、克仑特罗、克林霉素、氯法齐明、氯米帕明、氯硝西泮、可乐定、氯前列醇钠、二钾氯氮革、氯舒隆、氯唑西林、可待因磷酸盐、秋水仙碱、促皮质激素(ACTH)、替可克肽、环磷酰胺、环胞素、赛庚啶、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D/放线菌素D、达肝素钠、达那唑、丹曲林钠、氨苯砜、地考唑酯、去铁胺甲磺酸盐、地拉考昔、地洛瑞林乙酸盐、去氨加压素乙酸盐、去氧皮质酮特戊酸盐、地托咪定、地塞米松、右泛醇、右雷佐生、右旋糖酐、地西泮、二氮嗪(口服)、双氯非那胺、双氯芬酸钠、双氯西林、柠檬酸乙胺嗪、己烯雌酚

(DES)、二氟沙星、地高辛、双氢速甾醇(DHT)、地尔硫草、茶苯海明、二巯丙醇/BAL、二甲基亚砷、地诺前列素氨丁三醇、二苯基羟基胺、丙吡胺磷酸盐、多巴酚丁胺、多库酯/DSS、甲磺酸多拉司琼、多潘立酮、多巴胺、多拉克丁、多沙普仑、多塞平、多柔比星、多西环素、依地酸盐钙二钠、乙二胺四乙酸钙、依酚氯铵、依那普利/依那普利拉、依诺肝素钠、恩氟沙星、硫酸麻黄碱、肾上腺素、依泊汀/红细胞生成素、依立诺克丁、依西太尔、红霉素、艾司洛尔、环戊丙酸雌二醇、依他尼酸/依他尼酸钠、乙醇(乙醇)、依替膦酸钠、依托度酸、依托咪酯、安乐死剂w/戊巴比妥、法莫替丁、脂肪酸(必需/ $\omega$ )、非尔氨酯、芬太尼、硫酸亚铁、非格司亭、非那雄胺、氟虫腓、氟苯尼考、氟康唑、氟胞嘧啶、氟氢可的松乙酸盐、氟马西尼、氟米松、氟尼辛葡甲胺、氟尿嘧啶(5-FU)、氟西汀、丙醋氟替卡松、氟伏沙明马来酸盐、甲吡唑(4-MP)、呋喃唑酮、呋塞米、加巴喷丁、吉西他滨、庆大霉素硫酸盐、格列美脲、格列吡嗪、高血糖素、糖皮质激素类固醇试剂、氨基葡萄糖/软骨素硫酸盐、谷氨酰胺、格列本脲、甘油(口服)、格隆溴铵、戈那瑞林、灰黄霉素、愈创甘油醚、氟烷、谷他血红蛋白-200(**OXYGLOBIN®**)、肝素、羟乙基淀粉、透明质酸钠、胍苯哒嗪、氢氯噻嗪、氢可酮二酒石酸盐、氢化可的松、氢吗啡酮、羟基脲、羟嗪、异环磷酰胺、吡虫啉、咪多卡二丙酸盐、亚胺硫霉素-西司他丁钠、丙米嗪、氨力农乳酸盐、胰岛素、干扰素 $\alpha$ -2a(人类重组)、碘化物(钠/钾)、吐根(糖浆)、碘泊酸钠、右旋糖酐铁、异氟烷、异丙肾上腺素、异维A酸、异克舒令、伊曲康唑、依维菌素、白陶土/果胶、氯胺酮、酮康唑、酮洛芬、酮咯酸氨丁三醇、乳果糖、亮丙立德、保松噻、左乙拉西坦、左甲状腺素钠、利多卡因、林可霉素、碘塞罗宁钠、赖诺普利、洛莫司汀(CCNU)、虱螨脲、赖氨酸、镁、甘露醇、马波沙星、氮芥、美克洛嗪、甲氯芬那酸、美托咪定、中链甘油三酯、乙酸甲羟孕酮、甲地孕酮乙酸盐、美拉索明、褪黑激素、美洛昔康、美法仑、麦啉、巯嘌呤、美罗培南、二甲双胍、美沙酮、醋甲唑胺、乌洛托品扁桃酸盐/马尿酸盐、甲巯咪唑、甲硫氨酸、美索巴莫、美索比妥钠、甲氨蝶呤、甲氧氟烷、亚甲蓝、哌甲酯、甲泼尼龙、甲氧氯普胺、美托洛尔、甲硝唑(metronidazole)、美西律、米勃酮、咪达唑仑密比霉素(milbemycin)肼、矿物质油、米诺环素、米索前列醇、米托坦、米托蒽醌、吗啡硫酸盐、莫昔克丁(moxidectin)、纳洛酮、癸酸诺龙、萘普生、麻醉药(鸦片)激动剂镇痛药、新霉素硫酸盐、新斯的明、烟酰胺、硝唑尼特、烯啶虫胺(nitenpyram)、呋喃妥因、硝酸甘油、硝普钠、尼扎替丁、新生霉素钠、制霉菌素、奥曲肽乙酸盐、奥沙拉秦钠、奥美拉唑、昂丹司琼、鸦片止泻药、奥比沙星、苯唑西林钠、奥沙西洋、奥昔布宁氯化物、羟吗啡酮、氧四环素、缩宫素、帕米膦酸二钠、胰脂肪酶(pancrelipase)、泮库溴铵、巴龙霉素硫酸盐、帕罗西汀、青霉胺、一般信息青霉素类、青霉素、青霉素V钾、喷他佐辛、戊巴比妥钠、木聚硫钠、己酮可可碱、培高利特甲磺酸酯、苯巴比妥、酚苄明、保泰松、去氧肾上腺素、苯基丙醇胺、苯妥英钠、信息素类、非经肠道磷酸、维生素K1/维生素K-1、匹莫苯、哌嗪、吡利霉素、吡罗昔康、聚硫酸化的糖胺聚糖、泊那珠利、氯化钾、氯解磷定、哌唑嗪、泼尼松龙/泼尼松、扑米酮、普鲁卡因胺、丙卡巴肼、丙氯拉嗪、溴丙胺太林、疮疱丙酸杆菌(propionibacterium acnes)注射剂、丙泊酚、普萘洛尔、硫酸鱼精蛋白、伪麻黄碱、欧车前亲水胶、溴吡斯的明、美吡拉敏马来酸盐、乙胺嘧啶、米帕林、奎尼丁、雷尼替丁、利福平、s-腺苷基-甲硫氨酸(SAMe)、盐水/高渗性泻药、司拉克丁(selamectin)、司来吉兰/1-得普尼林、舍曲林、司维拉姆、七氟烷、水飞蓟素/水飞蓟、碳酸氢钠、聚磺苯乙烯钠、葡萄糖酸锑钠、硫酸钠、硫代硫酸钠、垂体生长激素、索他洛尔、大观霉素、螺内酯、司坦唑醇、链激酶、

链佐星、二巯丁二酸、琥珀酰氯化胆碱、硫糖铝、舒芬太尼柠檬酸盐、磺胺氯达嗪钠、磺胺嘧啶/甲氧苄啶(trimethoprim)、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、磺胺地索辛(sulfadimentoxine)、磺胺地索辛/奥美普林、柳氮磺吡啶、牛磺酸、替泊沙林、特比萘芬、特布他林硫酸盐、睾酮、四环素、硫磺胺钠、维生素B1、硫鸟嘌呤、硫喷妥钠、塞替派、促甲状腺素、硫姆林、替卡西林二钠、替来他明/唑拉西泮、替米考星、硫普罗宁、妥布霉素硫酸盐、妥卡尼、妥拉唑林、托芬那酸、托吡酯、曲马多、曲安奈德、曲恩汀、曲洛司坦、阿利马嗪酒石酸盐w/泼尼松龙、曲吡那敏、泰洛星、熊去氧胆酸、丙戊酸、钒、万古霉素、加压素、维库溴铵、维拉帕米、长春碱硫酸盐、长春新碱硫酸盐、维生素E/硒、华法林钠、赛拉嗪、育亨宾、扎鲁司特、齐多夫定(AZT)、乙酸锌/硫酸锌、唑尼沙胺及其混合物。

[0276] 在本发明的一个实施方案中,在本发明的口服兽用组合物中可以包括芳基吡唑化合物诸如苯基吡唑。芳基吡唑是本领域已知的,且适合用于在本发明的软咀嚼组合物中与异噁唑啉化合物组合。这样的芳基吡唑化合物的例子包括、但不限于在美国专利号6,001,384、6,010,710、6,083,519、6,096,329、6,174,540、6,685,954、6,998,131和7,759,381(它们都通过引用并入本文)中描述的那些。一种特别优选的芳基吡唑活性剂是氟虫腈。在一个实施方案中,在软咀嚼组合物中可以包含与以下药剂组合的芳基吡唑:一种或多种异噁唑啉活性剂、一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0277] 在本发明的另一个实施方案中,在本发明的组合物中可以包括一种或多种大环内酯或内酰胺,其充当杀螨剂、驱肠虫剂和/或杀昆虫剂。大环内酯活性剂是非常有效的,且可以单独地或者与以下药剂组合地包含在组合物中:一种或多种异噁唑啉活性剂、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。此外,在一个实施方案中,本发明的口服兽用组合物可以包含2种或更多种大环内酯活性剂的组合,该组合是单独的或与其它全身性地起作用的活性剂组合。为了避免疑惑,本文中使用的术语“大环内酯”包括天然存在的和合成的或半合成的阿维菌素和米尔倍霉素化合物。

[0278] 在本发明的组合物中可以使用的的大环内酯包括、但不限于:天然产生的阿维菌素(例如包括被命名为A<sub>1a</sub>、A<sub>1b</sub>、A<sub>2a</sub>、A<sub>2b</sub>、B<sub>1a</sub>、B<sub>1b</sub>、B<sub>2a</sub>和B<sub>2b</sub>的组分)和米尔倍霉素化合物、半合成的阿维菌素和米尔倍霉素、阿维菌素单糖化合物和阿维菌素糖苷配基化合物。在组合物中可以使用的的大环内酯化合物的例子包括、但不限于:阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、ML-1,694,554和米尔倍霉素,包括、但不限于,米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁和奈马克丁。还包括所述阿维菌素和米尔倍霉素的5-氧代和5-肟衍生物。

[0279] 大环内酯化合物是本领域已知的,且可以容易地商业上得到,或通过本领域已知的合成技术得到。可以参考可广泛得到的技术和商业文献。对于阿维菌素、伊维菌素和阿巴克丁,可以参考例如,M.H.Fischer和H.Mrozik,William C.Campbell的著作“Ivermectin



and Abamectin”, 1989 (由Springer Verlag. 出版) 或Albers-Schönberg等人(1981), “Avermectins Structure Determination”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221。对于多拉克汀, 可以查阅“Veterinary Parasitology”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15。对于米尔倍霉素, 除了别的以外, 可以参考Davies H.G.等人, 1986, “Avermectins and Milbemycons”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H.等人, 1983, Synthesis of Milbemycons from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, 美国专利号4,134,973和EP 0 677 054, 二者通过引用并入本文。

[0280] 阿维菌素和米尔倍霉素的结构是密切相关的, 例如, 通过具有复杂的16-元大环内酯环。天然产物阿维菌素公开在美国专利号4,310,519中, 且22,23-二氢阿维菌素化合物公开在美国专利号4,199,569中。除了别的以外, 也提及美国专利号4,468,390、5,824,653、EP 0 007 812A1、英国专利说明书1 390 336、EP 0 002 916、和新西兰专利号237 086。天然存在的米尔倍霉素描述在美国专利号3,950,360以及在“The Merck Index”第12版, S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996) 中引用的不同参考文献中。拉替待克丁描述在“International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, 第263-286页, (2003) 中。这些化合物类别的半合成衍生物是本领域众所周知的, 且描述在例如美国专利号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和EP 0 667 054中, 都通过引用并入本文。

[0281] 在一个实施方案中, 本发明的口服兽用组合物(包括软咀嚼组合物和咀嚼片剂组合物)包含有效量的以下药剂中的至少一种: 阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合。在另一个实施方案中, 本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物, 其包含有效量的以下药剂中的至少一种: 阿巴克丁、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、多拉克汀或司拉克丁或它们的组合。在另一个实施方案中, 本发明的软的可咀嚼兽用组合物包含有效量的以下药剂中的至少一种: 伊维菌素、米尔螨素、米尔倍霉素肟或莫西克丁、或它们的组合。

[0282] 在另一个实施方案中, 提供了口服兽用组合物, 其包含至少一种异噁唑啉活性剂以及阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合。在另一个实施方案中, 提供了口服兽用组合物, 其包含至少一种异噁唑啉活性剂以及阿巴克丁、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、多拉克汀或司拉克丁或它们的组合。

[0283] 在另一个实施方案中, 提供了软的可咀嚼兽用组合物, 其包含至少一种式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)的异噁唑啉活性剂以及有效量的伊维菌素、米尔螨素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。

[0284] 在另一个实施方案中, 本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物, 其包含有效量的化合物A, 化合物B, 化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018中的至少一种以及有效量



的阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合。在另一个实施方案中，本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物，其包含有效量的化合物A、化合物B、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018中的至少一种以及有效量的阿巴克丁、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、多拉克汀或司拉克丁或它们的组合。在另一个实施方案中，本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物，其包含有效量的化合物A、化合物B、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018中的至少一种以及有效量的伊维菌素、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合中的至少一种。

[0285] 在某些实施方案中，所述可咀嚼兽用组合物可以包含至少一种异噁唑啉活性剂与2种不同的大环内酯活性剂的组合。

[0286] 在另一个实施方案中，本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物，其包含有效量的化合物A以及有效量的阿巴克丁、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素或司拉克丁或它们的组合。在另一个实施方案中，本发明提供了一种软的可咀嚼兽用组合物，其包含有效量的化合物A以及有效量的伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。

[0287] 在本发明的另一个实施方案中，提供了一种组合物，其包含被称作昆虫生长调节剂(IGR)的类别的杀螨剂或杀昆虫剂。在本发明的口服兽用组合物中可以包括IGR活性剂。所述IGR活性剂可以单独地或者与本文描述的至少一种异噁唑啉活性剂或另一种全身性地起作用的活性剂组合地包含在所述组合物中，所述另一种全身性地起作用的活性剂包括、但不限于一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。属于该组的化合物是从业人员众所周知的，且代表广范围的不同化学类别。这些化合物都通过干扰昆虫害虫的发育或生长来起作用。昆虫生长调节剂描述在例如美国专利号3,748,356、3,818,047、4,225,598、4,798,837、4,751,225、EP 0179022或U.K.2140010以及美国专利号6,096,329和6,685,954(都通过引用并入本文)中。

[0288] 在一个实施方案中本发明的组合物可以包含模仿保幼激素或调节昆虫中的保幼激素水平的IGR化合物。保幼激素模仿物的例子包括印楝素、苯虫醚(diofenolan)、苯氧威、烯虫乙酯、烯虫炔酯、烯虫酯、吡丙醚、四氢印楝素和4-氯-2-(2-氯-2-甲基-丙基)-5-(6-碘-3-吡啶基甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮。在另一个实施方案中，本发明的组合物包含与烯虫酯或吡丙醚组合的异噁唑啉化合物以及药学上可接受的载体。

[0289] 在另一个实施方案中，本发明的组合物包括为甲壳质合成抑制剂的IGR化合物。甲壳质合成抑制剂包括克福隆(chlorofluazuron)、灭蝇胺、除虫脲、啉蛄脲、氟环脲、氟虫脲、氟铃脲(hexaflumoron)、虱螨脲、虫酰肼、氟苯脲、杀铃脲(triflumoron)、1-(2,6-二氟苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基脲)、1-(2,6-二氟-苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基脲和1-(2,6-二氟苯甲酰基)-3-(2-氟-4-三氟甲基)苯基脲。

[0290] 在某些实施方案中，本发明的组合物可以包含一种或多种抗线虫剂

(antiparasitic agent), 包括、但不限于, 苯并咪唑、咪唑并噻唑、四氢嘧啶和有机磷酸盐类化合物中的活性剂。在某些实施方案中, 在组合物中可以包含苯并咪唑, 包括、但不限于噻苯哒唑、坎苯达唑、帕苯达唑、奥苯达唑、甲苯达唑、氟苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、环苯达唑、非班太尔、硫芬酯和它的o,o-二甲基类似物。前述活性剂可以单独地或与本文描述的其它全身性地起作用的杀寄生虫剂组合的包含在所述组合物中, 所述其它全身性地起作用的杀寄生虫剂包括、但不限于一种或多种异噻唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素化合物、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0291] 在其它实施方案中, 所述组合物可以包含咪唑并噻唑化合物, 包括、但不限于单独的或与本文描述的一种或多种全身性有活性的活性剂组合的四咪唑、左旋咪唑和布他米唑, 所述全身性有活性的活性剂包括、但不限于一种或多种异噻唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔); 噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0292] 在其它实施方案中, 本发明的组合物可以包含单独的或与一种或多种全身性地起作用的活性剂组合的四氢嘧啶活性剂, 所述四氢嘧啶活性剂包括、但不限于噻嘧啶、奥克太尔和莫仑太尔, 所述全身性地起作用的活性剂包括、但不限于一种或多种异噻唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔); 左旋咪唑、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0293] 合适的有机磷酸盐活性剂包括、但不限于蝇毒磷、美曲磷酯、哈洛克酮、萘肽磷和敌敌畏、庚烯磷、速灭磷、久效磷、TEPP和杀虫畏。

[0294] 在其它实施方案中, 所述组合物可以包括抗线虫化合物吩噻嗪、哌嗪(它们作为中性化合物和不同的盐形式)、乙胺嗪、苯酚(诸如二碘硝酚)、砷剂(诸如砷酰胺)、乙醇胺(诸如酚乙胺、氯苯磺酸噻苯氧胺和美替立啶); 菁染料染料(包括吡维氯胺、恩波吡维胺和碘二噻宁); 异硫氰酸酯(包括双硫氰苯、舒拉明钠、酞己炔酯)和不同的天然产物(包括、但不限于、潮霉素B、 $\alpha$ -山道年和卡英酸)。这些抗线虫活性剂可以单独地或与一种或多种本文描述的全身性地起作用的杀寄生虫剂组合地包含在所述组合物中。

[0295] 在其它实施方案中, 本发明的组合物可以包含抗吸虫药。合适的抗吸虫药包括、但不限于: 竹桃霉素诸如米列西D和mirasan; 吡喹酮、氯硝西洋和它的3-甲基衍生物、奥替普拉、硫蒽酮、海恩酮、奥沙尼喹、硝硫氰胺、尼立达唑、硝碘酚腈、本领域已知的各种双酚化合物(包括六氯酚、硫氯酚、硫双二氯酚亚砷和双氯硝基酚); 各种水杨苯胺化合物(包括三溴沙仑、羟氯扎胺、氯碘沙尼、雷复尼特、硝碘酚腈、溴替尼特、溴沙尼特和氯生太尔); 三氯苯

达唑、地芬尼泰、氯舒隆、三氯苯哌嗪和依米丁。

[0296] 抗绦虫化合物也可以有利地用于本发明的组合物中,包括、但不限于,不同盐形式的槟榔碱、丁萘脒、氯硝柳胺、硝硫氰酯、巴龙霉素、巴龙霉素II、吡喹酮和依西太尔。

[0297] 上述的抗线虫的、抗吸虫的和抗绦虫的活性剂可以单独地或与一种或多种本文描述的全身性地起作用的活性剂组合地包含在所述组合物中,所述全身性地起作用的活性剂包括、但不限于一种或多种异噁唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素活性剂、一种或多种苯并咪唑剂,包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑和非班太尔;左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0298] 在其它实施方案中,本发明的组合物可以包含对节肢动物寄生虫有效的其它活性剂。合适的活性剂包括、但不限于:溴烯杀、氯丹、DDT、硫丹、林旦、甲氧氯、毒杀芬、溴硫磷、乙基溴硫磷、卡波硫磷、氯芬磷、毒死蜱、巴毒磷、畜蜱磷、敌匹硫磷、除线磷(dichlorenthion)、乐果(diemthoate)、敌噁磷、乙硫磷、伐灭磷、杀螟硫磷、倍硫磷、福司吡酯、碘硫磷、马拉硫磷、三溴磷、伏杀硫磷、亚胺硫磷、肟硫磷、胺丙畏、皮蝇磷、司替罗磷、烯丙菊酯、氯氟氰菊酯、氯氰菊酯、溴氰菊酯、氰戊菊酯、氟氰戊菊酯、扑灭司林、苯氧司林、除虫菊酯、苧呋菊酯、苯甲酸苧酯、二硫化碳、克罗米通、除虫脲、二苯胺、双硫仑、氰硫基乙酸异冰片酯、烯虫酯、舒非仑、增效醚、鱼藤酮、乙酸三苯锡、氢氧化三苯锡、避蚊胺、酞酸二甲酯和化合物1,5a,6,9,9a,9b-六氢-4a(4H)-二苯并呋喃甲醛(MGK-11)、2-(2-乙基己基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-亚甲基-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(MGK-264)、二丙基-2,5-吡啶二羧化物(MGK-326)和2-(辛基硫)乙醇(MGK-874)。

[0299] 在另一个实施方案中,可以被包含在软的可咀嚼兽用组合物中的抗寄生虫剂可以是生物活性肽或蛋白,包括、但不限于,缩肽,其通过刺激属于胰泌素受体家族的突触前受体,作用于神经肌肉接头,导致寄生虫麻痹和死亡。在缩肽的一个实施方案中,所述缩肽是依吗德塞(参见Wilson等人,Parasitology,Jan.2003,126(Pt 1):79-86)。

[0300] 在另一个实施方案中,本发明的组合物可以包含来自新烟碱类杀寄生虫剂的活性剂。所述新烟碱结合并抑制昆虫特异性的烟碱样乙酰胆碱受体。在一个实施方案中,可以与异噁唑啉化合物组合以形成本发明的局部组合物的新烟碱杀昆虫剂是吡虫啉。这类试剂描述在,例如,美国专利号4,742,060或EP 0892060(二者通过引用并入本文)中。在另一个实施方案中,本发明的组合物可以包含烯啶虫胺,即新烟碱类杀虫剂中的另一种活性剂。烯啶虫胺用于防治蚤的用途描述在美国专利号5,750,548中,其通过引用整体并入本文。所述新烟碱类活性剂可以单独地或者与一种或多种本文描述的其它全身性地起作用的活性剂组合地包含在所述组合物中,所述其它全身性地起作用的活性剂包括、但不限于一种或多种异噁唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素活性剂、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔);左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物包含与烯啶



虫胺和/或吡虫啉组合的异噁唑啉化合物A。

[0301] 在本发明的其它某些实施方案中,可以与本发明的组合物组合的杀昆虫剂是缩氨基脲,诸如氰氟虫脒(metaflumizone)。

[0302] 在另一个实施方案中,除了上述的异噁唑啉活性剂以外或者作为其替代,本发明的组合物可以有利地包括一种或多种本领域已知的其它异噁唑啉化合物的混合物。这些活性剂描述在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和US 7,662,972中,它们都通过引用整体并入本文。

[0303] 在本发明的另一个实施方案中,可以将球孢子酸和它的衍生物加入本发明的组合物中。这些化合物可用于治疗或预防人和动物的感染,且描述在例如,美国专利号5,399,582、5,962,499、6,221,894和6,399,786中,它们都通过引用整体并入本文。所述组合物可以包括一种或多种本领域已知的球孢子酸衍生物,包括所有立体异构体,诸如在上面引用的文献中所述的那些。

[0304] 在另一个实施方案中,可以将氨基乙腈类(AAD)化合物的抗蠕虫化合物诸如莫奈太尔(monepantel)(ZOLVIX)等加入本发明的组合物中。这些化合物描述在,例如,Ducray等人的US 7,084,280(通过引用并入本文);Sager等人,Veterinary Parasitology,2009,159,49-54;Kaminsky等人,Nature第452卷,2008年3月13日,176-181中。AAD类的化合物可以单独地或与一种或多种本文描述的全身性地起作用的杀寄生虫剂组合地包含在本发明的口服兽用组合物中,所述全身性地起作用的杀寄生虫剂包括、但不限于一种或多种异噁唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素活性剂、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔);左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类活性剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0305] 本发明的组合物还可以包含芳基并唑-2-基氰基乙基氨基化合物,诸如在Sol1等人的美国专利号8,088,801(其通过引用并入本文)中描述的那些,和如在Le Hir de Fallois的美国专利号7,964,621(其也通过引用并入本文)中描述的这些化合物的硫代酰胺衍生物。芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂(其对内寄生虫全身性地起作用)可以单独用在本发明的口服兽用组合物中,或者在某些实施方案中,与一种或多种本文描述的全身性地起作用的活性剂相组合,所述全身性地起作用的活性剂包括、但不限于一种或多种异

噁唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素活性剂、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔)、或其它类别的抗蠕虫剂(包括左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆)、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类活性剂和一种或多种氨基乙腈活性剂(AAD)、或它们的组合。

[0306] 本发明的组合物还可以包含对郝青酰胺(paraherquamide)化合物和这些化合物的衍生物,包括德奎太尔(derquantel)(参见Ostlind等人,Research in Veterinary Science,1990,48,260-61;和Ostlind等人,Medical and Veterinary Entomology,1997,11,407-408)。对郝青酰胺家族的化合物是已知的化合物类别,其包括具有针对某些寄生虫的活性的螺环二氧杂~~草~~并(dioxepino)吡啶核心(参见Tett.Lett.1981,22,135; J.Antibiotics 1990,43,1380,and J.Antibiotics 1991,44,492)。另外,结构上有关的马可福胺(marcfortine)家族的化合物,诸如马可福胺A-C,也是已知的,且可以与本发明的制剂相组合(参见J.Chem.Soc.-Chem.Comm.1980,601和Tet.Lett.1981,22,1977)。关于对郝青酰胺衍生物的其他参考,可以参见例如WO 91/09961、WO 92/22555、WO 97/03988、WO 01/076370、WO 09/004432和US 2010/0197624、美国专利5,703,078和美国专利5,750,695,它们都特此通过引用整体并入。在一个实施方案中,所述对郝青酰胺和/或马可福胺活性剂可以单独地包含在本发明的口服兽用组合物中。在其它实施方案中,所述对郝青酰胺和/或马可福胺活性剂可以与至少一种本文描述的其它的全身性地起作用的活性剂相组合,所述其它的全身性地起作用的活性剂包括、但不限于一种或多种异噁唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔)或其它类别的抗蠕虫剂(包括左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆)、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0307] 在本发明的另一个实施方案中,所述组合物可以包含由土壤放线菌刺糖多孢菌(Saccharopolyspora spinosa)生产的多杀霉素活性剂(参见,例如Salgado V.L.和Sparks T.C.,“The Spinosyns:Chemistry,Biochemistry,Mode of Action,and Resistance”,Comprehensive Molecular Insect Science,第6卷,第137-173页,2005)或半合成的多杀菌素活性剂。所述多杀霉素通常被称作因子或组分A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W或Y,并且这些组分中的任一种或它们的组合可以用在本发明的组合物中。所述多杀霉素化合物可以是与12-元大环内酯、中性糖(鼠李糖)和氨基糖(forosamine)稠合的5,6,5-三环环系。可以用在本发明的组合物中的这些和其它天然的多杀霉素化合物(包括由须糖多孢菌(Saccharopolyspora pagana)产生的21-丁烯基多杀霉素)可以通过本领域已知的常规技术经由发酵来产生。可以用在本发明的组合物中的其它多杀霉素化合物公开在美国专利号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和6,001,981中,都通过引用整体并入本文。多杀霉素化合物可以包括、但不限于:多杀霉素A、多杀霉素D、多杀菌素、乙基多杀菌素或它们的组合。多杀菌素是多杀霉素A和多杀霉素D的组合,且乙基多杀菌素是3'-乙氧基-5,6-二氢多杀霉素

J和3'-乙氧基多杀霉素L的组合。

[0308] 在一个实施方案中,提供了包含多杀霉素和/或多杀菌素活性剂的口服兽用组合物,包括软咀嚼组合物和咀嚼片剂组合物。在某些实施方案中,所述组合物可以含有2种或更多种多杀霉素和/或多杀菌素活性剂的组合。例如,在一个实施方案中,所述组合物可以包含多杀菌素,其为多杀霉素A和多杀霉素D的组合。也预见到其它组合。在另一个实施方案中,所述组合物可以包含多杀霉素和/或多杀菌素活性剂或它们的组合,以及一种或多种本文描述的其它的全身性地起作用的活性剂,所述全身性地起作用的活性剂包括、但不限于一种或多种异噁唑啉活性剂、一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔)或其它类别的抗蠕虫剂(包括左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆)、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类活性剂或芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0309] 一般而言,在本发明的剂量单元中包含约0.1 $\mu$ g至约1000mg的量的全身性地起作用的活性剂(除了上述的式(I)、(II)、(III)或(IV)的异噁唑啉活性剂以外)。通常,可以包含约10 $\mu$ g至约500mg、约10 $\mu$ g至约400mg、约1mg至约300mg、约10mg至约200mg、或约10mg至约100mg的量的活性剂。更典型地,所述活性剂以约5mg至约50mg的量存在于本发明的组合物中。

[0310] 取决于活性剂的效能,在本发明的软咀嚼组合物中的全身性地起作用的活性剂(除了上述的式(I)、(II)、(III)或(IV)的异噁唑啉活性剂以外)的浓度通常是约0.01%至约30% (w/w)。在非常有效的活性剂(包括、但不限于大环内酯活性剂)的某些实施方案中,所述活性剂的浓度通常是约0.01%至约10% (w/w)、约0.01至约1% (w/w)、约0.01%至约0.5% (w/w)、约0.1%至约0.5% (w/w)、或约0.01%至约0.1% (w/w)。在其它实施方案中,所述活性剂的浓度通常是约0.1%至约2% (w/w)、或约0.1%至约1% (w/w)。

[0311] 在其它实施方案中,所述全身性地起作用的活性剂(除了上述的式(I)、(II)、(III)或(IV)的异噁唑啉活性剂以外)通常以较高的浓度存在以实现期望的效力。在某些实施方案中,所述活性剂以约1%至约30% (w/w)、约1%至约20% (w/w)、或约1%至约15% (w/w)的浓度存在。在其它实施方案中,所述活性剂以约5%至约20% (w/w)或约5%至约15% (w/w)的浓度存在于所述组合物中。

[0312] 在本发明的不同实施方案中,可以在所述组合物中包含全身性地起作用的活性剂(除了上述的式(I)、(II)、(III)或(IV)的异噁唑啉活性剂以外),以递送约0.001mg/kg至约50mg/kg或约0.5mg/kg至约50mg/kg动物体重的剂量。在其它实施方案中,所述活性剂通常以足以递送约0.05mg/kg至约30mg/kg、约0.1mg/kg至约20mg/kg的剂量的量存在。在其它实施方案中,所述活性剂以足以递送约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约1mg/kg或约0.5mg/kg至约50mg/kg动物体重的剂量的量存在。

[0313] 在本发明的某些实施方案中,其中全身性地起作用的活性剂是非常有效的化合物诸如大环内酯或其它有效化合物,所述活性剂以提供约0.001mg/kg至约5mg/kg、约0.001mg/kg至约0.1mg/kg或约0.001mg/kg至约0.01mg/kg的剂量的浓度存在。在其它实施方案中,所述活性剂以足以递送约0.01mg/kg至约2mg/kg或约0.1mg/kg至约1mg/kg动物体



重的剂量的量存在。在其它实施方案中,所述其它活性剂可以以递送约1 $\mu$ g/kg至约200 $\mu$ g/kg或约0.1mg/kg至约1mg/kg动物重量的剂量的量存在。

#### [0314] 杀内寄生虫组合物

[0315] 在本发明的一个实施方案中,提供了软的可咀嚼兽用组合物,其包含一种或多种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂。在该实施方案中,所述组合物会提供对线虫、鞭虫和钩虫的高效力水平,同时也防止恶丝虫的发展。在一个实施方案中,所述活性剂是大环内酯活性剂或2种或更多种大环内酯的组合。在另一个实施方案中,所述活性剂是:一种或多种苯并咪唑活性剂,包括、但不限于噻苯哒唑、坎苯达唑、帕苯达唑、奥苯达唑、甲苯达唑、氟苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、环地巴唑、非班太尔、硫芬酯和它的o, o-二甲基类似物;左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0316] 在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含一种或多种大环内酯以及一种或多种苯并咪唑活性剂、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含阿巴克丁、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、多拉克汀或司拉克丁或它们的组合。在另一个实施方案中,提供了软咀嚼组合物,其包含伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。

[0317] 在另一个实施方案中,提供了软咀嚼组合物,其包含阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合与一种或多种苯并咪唑活性剂、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合,以及一种或多种苯并咪唑活性剂、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0318] 在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合,以及吡喹酮、噻嘧啶、非班太尔或左旋咪唑。在另一个实施方案中,提供了软咀嚼组合物,其包含伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合,以及吡喹酮、一种或多种苯并咪唑活性剂或噻嘧啶或它们的组合。

[0319] 在另一个实施方案中,所述杀内寄生虫组合物可以包括异噁唑啉活性剂与以下药剂的组合:一种或多种大环内酯活性剂、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0320] 在另一个实施方案中,本发明提供了对内寄生虫和外寄生虫都有活性的组合物,其包含至少一种式(I)、(II)、(III)或(IV)的异噁唑啉化合物,以及阿巴克丁、地马待克



丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合,和任选的选自以下的其它全身性有活性的杀内寄生虫剂:一种或多种苯并咪唑活性剂、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明提供了组合物,其包含至少一种式(A)、(B)的异噻唑啉化合物、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018以及阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含化合物A以及伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含化合物A以及伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合,以及一种或多种苯并咪唑活性剂、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。在另一个实施方案中,本发明提供了软咀嚼组合物,其包含化合物A以及伊维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合,以及噻嘧啶、吡喹酮、非班太尔或它们的组合。

[0321] 在某些实施方案中,包含单独的或与异噻唑啉活性剂组合的一种或多种大环内酯的杀内寄生虫组合物会提供对线虫(犬弓蛔虫(*Toxocara canis*))、鞭虫(犬鞭虫(*Trichuris vulpis*))或钩虫(犬钩口线虫(*Ancylostoma caninum*))的至少约90%的效力,同时也防止恶丝虫的发展并以高效力水平防治外寄生虫(例如蚤和蜱),如上所述。在另一个实施方案中,包含单独的或与异噻唑啉活性剂组合的一种或多种大环内酯活性剂的本发明组合物会提供对线虫(犬弓蛔虫)、鞭虫(犬鞭虫)或钩虫(犬钩口线虫)的至少约95%的效力。在另一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物可以提供对犬恶丝虫(恶丝虫)的多达100%的效力,同时也以高效力水平防治蚤和蜱(参见上面)。因而,包含与异噻唑啉活性剂组合的一种或多种大环内酯的本发明的软咀嚼组合物的施用,会预防恶丝虫病和防治内寄生虫感染,同时也防治外寄生虫(例如蚤和蜱)。

#### [0322] 制剂

[0323] 在本发明的一个实施方案中,所述软的可咀嚼兽用组合物是呈软咀嚼制剂(“软咀嚼物”)的形式,其对于动物而言是可口的和可接受的。除了活性成分以外,本发明的软咀嚼物可以包含一种或多种下述组分:溶剂或溶剂混合物、一种或多种填充剂、一种或多种粘合剂、一种或多种表面活性剂、一种或多种湿润剂、一种或多种润滑剂、一种或多种崩解剂、一种或多种着色剂、一种或多种抗微生物剂、一种或多种抗氧化剂、一种或多种pH调节剂和一种或多种矫味剂。

[0324] 优选地,将口服兽用组合物的组分分类为食品级质量或更高(例如USP或NF级)。术语“食品级”用于表示这样的材料:其适合于动物消耗,并且不含有对动物健康有害的化学试剂或其它试剂。因而,通过本领域已知的方法诸如巴氏消毒、过滤、增压或辐照,制备食品级组分(如果具有动物起源的话)以基本上减少或消除传染性病原体或污染物的存在。更优选地,本发明的软的可咀嚼兽用组合物的组分不具有动物起源以避免传染源的传播。

[0325] 可以用在本发明的组合物中的溶剂包括、但不限于：不同等级的液体聚乙二醇(PEG)，包括PEG 200、PEG 300、PEG 400和PEG 540；碳酸丙烯酯；丙二醇；甘油三酯，包括、但不限于辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯(例如**MIGLYOL**<sup>®</sup>810和812、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯等；水、山梨醇溶液、甘油辛酸酯/癸酸酯和聚乙二醇化的甘油酯(**GELUCIRE**<sup>®</sup>)或它们的组合。

[0326] 在所述组合物中可以包含约1至约50% (w/w) 的浓度的溶剂。在其它实施方案中，所述溶剂的浓度将是约1至约40% (w/w)、约1至约30% (w/w) 或约1至约20% (w/w)。更一般而言，所述组合物中的溶剂是在约5%至约20% (w/w) 或约5%至约15% (w/w) 的浓度。

[0327] 在本发明的软咀嚼组合物中可以使用本领域已知的不同填充剂。填充剂包括、但不限于：玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉、大豆蛋白粉(soy protein fines)、玉米穗轴和谷蛋白玉米粉(corn gluten meal)等。在某些实施方案中，在所述组合物中可以使用2种或更多种填充剂的组合。

[0328] 所述淀粉组分可以包含来自任意来源的淀粉，且可以在软咀嚼物中充当粘合剂。在一个实施方案中，在所述组合物中使用的淀粉组分是未改性的。在另一个实施方案中，所述淀粉组分是衍生化的和/或预胶化的。在另一个实施方案中，所述淀粉组分是高度衍生化的。有些可以充当衍生化的基础淀粉的淀粉包括常规玉米、蜡质玉米、马铃薯、木薯、水稻等。所述淀粉的衍生化剂的合适类型包括、但不限于：环氧乙烷、环氧丙烷、乙酸酐和琥珀酸酐和其它食品批准的酯或醚，将这样的化学物质单独地或彼此组合地引入。

[0329] 在不同的实施方案中，基于系统的pH和用于形成产品的温度，淀粉组分中的淀粉的预先交联可以是或不是必需的。

[0330] 所述淀粉组分还可以包括淀粉质成分。可以在形成步骤之前或过程中将淀粉质成分胶化或蒸煮，以达到期望的基质特征。如果使用胶化淀粉，可能在不加热或蒸煮的情况下制备主题发明的产品或执行主题发明的方法。但是，也可以使用未胶化的(未胶凝的)或未蒸煮的淀粉。

[0331] 填充剂通常以约5%至约80% (w/w)、约10%至约70% (w/w)、约10%至约60%、约10%至约50% (w/w) 或约10%至约40% (w/w) 的浓度存在于所述组合物中。更一般而言，填充剂可以以约30%至约70%、约30%至约60%、约30%至约50%、或约35%至约55%的浓度存在。

[0332] 可以用在本发明的组合物中的粘合剂包括、但不限于：聚乙烯吡咯烷酮(例如聚维酮)、交联的聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、不同等级的聚乙二醇包括PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000和甚至PEG 20,000等；乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物(例如 Copovidone) 诸如BASF通过商业名称 **Kollidon**<sup>®</sup> VA 64销售的产品等；淀粉诸如马铃薯淀粉、木薯淀粉或玉米淀粉；糖蜜、玉米糖浆、蜂蜜、枫糖浆和不同类型的糖；或2种或更多种粘合剂的组合。在一个实施方案中，所述组合物包含粘合剂聚维酮K30LP和PEG 3350或PEG 4000或它们的组合。粘合剂通常以约1%至约30% (w/w) 的浓度存在于所述组合物中。更一般而言，所述组合物包括约1%至约20% (w/w)、约1至约15% (w/w)、约1%至约10% (w/w)、约5%至约15% (w/w) 或约5%至约10% (w/w) 的浓度的粘合剂。

[0333] 可以用在所述组合物中的湿润剂包括、但不限于：甘油(在本文中也称作甘油)、

丙二醇、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯等。不同等级的聚乙二醇也可以用作湿润剂。

[0334] 在某些实施方案中,所述湿润剂可以包含超过一种油,包括、但不限于一种或多种天然的和合成的脂肪。用作软咀嚼物中的成分的油可以是饱和的或不饱和的液体脂肪酸、它的甘油酯衍生物、或植物或动物起源的脂肪酸衍生物或它们的混合物。典型动物脂肪或油的来源是鱼油、鸡脂肪、牛脂、精选白油脂、蒸制猪肉及其混合物。但是,其它动物脂肪也适合用在软咀嚼物中。植物脂肪或油的合适来源可以是衍生的棕榈油、氢化棕榈油、氢化玉米胚芽油、氢化蓖麻油、棉籽油、大豆油、橄榄油、花生油、棕榈油油精、可可脂、人造黄油、黄油、酥油(shortening)和棕榈硬脂油(palm olein oil)、及其混合物。另外,动物或植物油或脂肪的混合物适合用在基质中。

[0335] 湿润剂通常可以以约1%至约25% (w/w) 的浓度存在于所述组合物中。通常,本发明的组合物中的湿润剂的浓度是1%至约20% (w/w)、约1%至约15% (w/w) 或约5%至约15% (w/w)。更一般而言,本发明的组合物将含有约1%至约10% (w/w) 的湿润剂。

[0336] 表面活性剂可以以约0.1%至约10% (w/w)、约1%至约10% (w/w) 或约5%至约10% (w/w) 的浓度存在于所述组合物中。更一般而言,表面活性剂可以以约0.1%至约5% (w/w) 或约1至约5% (w/w) 的浓度存在。可以用在所述组合物中的表面活性剂的例子包括、但不限于:单油酸甘油酯,聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯,脱水山梨糖醇酯包括脱水山梨糖醇单油酸酯(**Span<sup>®</sup>20**),聚乙烯醇,聚山梨酸酯包括聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80,d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS),月桂基硫酸钠,环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物(例如泊洛沙姆诸如**LUTROL<sup>®</sup>F87**等),聚乙二醇蓖麻油衍生物包括聚氧乙烯35蓖麻油(**克列莫佛<sup>®</sup>EL**)、聚氧乙烯40氢化蓖麻油(**克列莫佛<sup>®</sup>RH 40**)、聚氧乙烯60氢化蓖麻油(**克列莫佛<sup>®</sup>RH60**);丙二醇单月桂酸酯(**LAUROGLYCOL<sup>®</sup>**);甘油酯包括甘油辛酸酯/癸酸酯(**CAPMUL<sup>®</sup>MCM**)、聚乙二醇化的甘油酯(**GELUCIRE<sup>®</sup>**)、PEG300辛酸/癸酸甘油酯(**Softigen<sup>®</sup>767**)、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯(**辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯<sup>®</sup>**)、PEG 300油酸甘油酯(**Labrafil<sup>®</sup>M-1944CS**)、PEG300亚油酸甘油酯(**Labrafil<sup>®</sup>M-2125CS**);聚乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯,包括聚氧乙烯8硬脂酸酯(PEG 400单硬脂酸酯)、聚氧乙烯40硬脂酸酯(PEG 1750单硬脂酸酯等。聚乙二醇硬脂酸酯(同义词包括聚乙二醇硬脂酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、乙氧基化的硬脂酸酯;CAS No. 9004-99-3、9005-08-7)是混合的聚氧乙烯聚合物的单和二硬脂酸酯的混合物。聚乙二醇羟基硬脂酸酯是羟基硬脂酸与聚乙二醇的单酯和二酯的混合物。可以用在所述组合物中的一种聚乙二醇羟基硬脂酸酯是聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯。在另一个实施方案中,所述组合物可以包含表面活性剂聚乙二醇15 12-羟基硬脂酸酯(得自BASF的**Solutol<sup>®</sup>HS 15**),即12-羟基硬脂酸与15摩尔环氧乙烷的单酯和二酯的混合物。这些化合物以及它们的量还是本领域众所周知的。在本发明的另一个实施方案中,所述组合物可以包含聚氧乙烯35蓖麻油(**克列莫佛<sup>®</sup>EL**)作为表面活性剂。在其它实施方案中,所述咀嚼组合物可以包含聚氧乙烯

40氢化蓖麻油(克列莫佛®RH 40)或聚氧乙烯60氢化蓖麻油(克列莫佛®RH60)作为表面活性剂。本发明的组合物还可以包含表面活性剂的组合。

[0337] 已经发现表面活性剂的类型和性质对于在口服组合物的摄取和溶出以后将活性剂保持在溶液中而言是非常重要的。这对于得到从本发明的口服组合物观察到的非常高的生物利用度而言是特别重要的。但是,已经发现,在兽用剂型中包含某些表面活性剂会不利地影响剂型的适口性,从而导致治疗的动物的低接受。在一个实施方案中,在动物摄取以后,聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油或聚氧乙烯60氢化蓖麻油可有效地增溶具有低水溶性的活性剂,包括、但不限于异噻唑啉活性剂等,同时也维持口服剂型的适口性。因而,在本发明的一个实施方案中,所述口服兽用组合物包含聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油或聚氧乙烯60氢化蓖麻油。在本发明的另一个实施方案中,本发明的兽用软咀嚼组合物包含约1至约5% (w/w) 的浓度的聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、聚氧乙烯40氢化蓖麻油或聚氧乙烯60氢化蓖麻油。

[0338] 在某些实施方案中,本发明的组合物可以含有一种或多种崩解剂。可以用在本发明的组合物中的崩解剂的例子包括、但不限于:纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、波拉克林钾、淀粉、羟丙基淀粉、玉米淀粉、预胶凝淀粉、变性淀粉、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、甘氨酸、交聚维酮、硅酸镁铝、淀粉羟乙酸钠、瓜尔胶、胶体二氧化硅、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、海藻酸、海藻酸钠、藻酸钙、甲基纤维素、壳聚糖等或它们的组合。

[0339] 在某些实施方案中,本发明的口服兽用组合物将包含至多约10% (w/w) 的一种或多种崩解剂。在一个实施方案中,所述组合物可以包含约1% (w/w) 至约7% (w/w) 的一种或多种崩解剂。在另一个实施方案中,所述组合物可以包含约1% (w/w) 至约5% (w/w) 或约2% (w/w) 至约4% (w/w) 的一种或多种崩解剂。

[0340] 本发明的制剂可以含有其它惰性成分诸如抗氧化剂、防腐剂或pH稳定剂。这些化合物是制剂领域众所周知的。可以将抗氧化剂加入本发明的组合物中以抑制活性剂的降解。合适的抗氧化剂包括、但不限于:α生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯(ascrobyl palmitate)、富马酸、苹果酸、抗坏血酸钠、偏亚硫酸钠、没食子酸正丙酯、BHA(丁羟茴香醚)、BHT(丁基化的羟基甲苯)单硫代甘油等。基于制剂的总重量,通常向制剂中加入约0.01至约2.0% (w/w) 的量的抗氧化剂,其中约0.05至约1.0%或约0.1%至约0.2% (w/w) 是特别优选的。

[0341] 本发明的组合物还可以包含一种或多种润滑剂/加工助剂。在某些情况下,所述润滑剂/加工助剂也可以充当溶剂,因此,本发明的组合物的一些组分可以具有双重功能。润滑剂/加工助剂包括、但不限于不同分子量范围的聚乙二醇包括PEG 3350 (Dow Chemical) 和PEG 4000、玉米油、矿物油、氢化植物油 (STEROTEX或LUBRITAB)、花生油和/或蓖麻油。在某些实施方案中,所述润滑剂/加工助剂是包含中链甘油三酯或丙二醇脂肪酸酯(包括辛酸/癸酸甘油三酯)的中性油。中性油的非限制性例子通过商标MIGLYOL®已知,包括MIGLYOL®810、MIGLYOL®812、MIGLYOL®818、MIGLYOL®829和MIGLYOL®840。如果存在的话,润滑剂/加工助剂可以以约1%至约20% (w/w) 的浓度

存在于所述组合物中。通常,润滑剂/加工助剂以约1%至约15% (w/w) 或约1%至约10% (w/w) 的浓度存在。优选地,润滑剂/加工助剂以约1%至约5% (w/w) 的浓度存在于所述组合物中。

[0342] 所述组合物还可以包含抗微生物剂或防腐剂。合适的防腐剂包括、但不限于:对羟基苯甲酸酯(对羟基苯甲酸甲酯和/或对羟基苯甲酸丙酯)、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、溴硝丙二醇、对羟基苯甲酸丁酯、西曲溴铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、甲酚、对羟基苯甲酸乙酯、咪唑、对羟基苯甲酸甲酯、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞等。本发明的组合物中的防腐剂的浓度通常是约0.01至约5.0% (w/w)、约0.01至约2% (w/w) 或约0.05至约1.0% (w/w)。在一个实施方案中,本发明的组合物将含有约0.1%至约0.5% (w/w) 的防腐剂。

[0343] 在一个实施方案中,本发明的口服兽用组合物可以含有一种或多种稳定剂以稳定敏感的活性成分。合适的稳定剂组分包括、但不限于:硬脂酸镁、柠檬酸、柠檬酸钠等。但是,稳定剂组分是本领域常见的,并且可以使用任意合适的一种或超过一种的混合物。在一个实施方案中,稳定剂组分占软咀嚼物的约0.0%至约3.0%。在一个替代实施方案中,稳定剂组分占软咀嚼物的约0.5%至约1.5%。

[0344] 在本发明的组合物中也预见到稳定制剂的pH的化合物。这样的化合物以及如何使用这些化合物仍然是本领域从业人员众所周知的。缓冲系统包括,例如,选自下述的系统:乙酸/乙酸盐、苹果酸/苹果酸盐、柠檬酸/柠檬酸盐、酒石酸/酒石酸盐、乳酸/乳酸盐、磷酸/磷酸盐、甘氨酸/甘氨酸盐、tris、谷氨酸/谷氨酸盐和碳酸钠。在一个实施方案中,所述组合物可以包含pH调节剂柠檬酸或柠檬酸/柠檬酸盐组合。达到期望的pH所需的pH调节剂的量取决于活性成分和无活性赋形剂的性质。但是,在某些实施方案中,所述pH调节剂通常可以以约0.1至约5% (w/w)、约0.1至约3% (w/w) 或约0.1至约2% (w/w) 的量存在。更一般而言,所述pH调节剂可以以约0.1-1% (w/w) 的浓度存在于本发明的组合物中。

[0345] 许多矫味剂可以用在本发明的组合物中以改善口服兽用制剂的适口性。优选的矫味剂是非从动物来源衍生出的那些。在不同的实施方案中,可以使用从水果、肉(包括、但不限于猪肉、牛肉、鸡、鱼、家禽等)、蔬菜、奶酪、咸肉、奶酪-咸肉和/或人造调味剂衍生出的矫味组分。通常基于与要摄入软咀嚼物的生物有关的考虑来选择矫味组分。例如,马可能偏好苹果矫味组分,而狗可能偏好肉矫味组分。尽管从非动物来源衍生出的矫味组分是优选的,在某些实施方案中,可以使用含有牛肉或肝提取物等的天然矫味剂,诸如炖牛肉矫味剂、人造粉末化的牛肉矫味剂、烘烤的牛肉矫味剂和咸牛肉矫味剂以及其它。

[0346] 非动物矫味剂包括、但不限于:人造牛肉矫味剂、已经向其中添加了人造矫味剂(例如大豆衍生的咸肉矫味剂)的从植物蛋白(诸如大豆蛋白)衍生出的矫味剂、和不含人造矫味剂的从植物蛋白(诸如大豆蛋白)衍生出的矫味剂。

[0347] 人造牛肉矫味剂可以得自多种来源,包括Pharma Chemie Inc.、TetraGenx、Givaudan S.A.、Firmenich、Kemin Industries, inc.、International Flavors & Fragrances Inc., 以及其它。

[0348] 在另一个实施方案中,所述矫味组分包括、但不限于、草莓矫味剂、tutti果矫味剂、橙子矫味剂、香蕉矫味剂、薄荷矫味剂和苹果-糖蜜。

[0349] 就施用给牛、绵羊、马和其它食草动物、以及小动物诸如兔、仓鼠、沙鼠和豚鼠而



言,谷物和种子是特别有吸引力的额外矫味剂。所述谷物可以以与咀嚼物的生产一致的任意形式存在,包括面粉、麸皮、谷类、纤维、完整颗粒和餐形式,包括麸质膳食,且可以经过滚轧、蜷曲、碾磨、脱水或研磨。也可以加入矿物质作为调味剂,诸如盐和其它调味品。在一个实施方案中,使用的谷物经过脱水、研磨或剥片。蔬菜(诸如脱水的胡萝卜)和种子(诸如红花种子或高粱种子)对于小动物而言是特别吸引人的,且可以包含。另外,在组合物中可以使用矫味剂诸如Sweet Apple和Molasses Flavor Base以及由Pharma Chemie、Givaudan S.A.或其它供应商生产的其它矫味剂。

[0350] 本发明的组合物可以包含给靶动物提供期望的适口性水平的量的一种或多种矫味剂。一种或多种矫味剂通常以约5%至约40% (w/w) 的浓度存在。更一般而言,所述矫味剂以约10%至约30%或约15%至约25% (w/w) 的浓度存在。

[0351] 在一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物包含一种或多种如上所述的溶剂、一种或多种如上所述的填充剂、一种或多种如上所述的粘合剂、一种或多种如上所述的湿润剂、一种或多种如上所述的表面活性剂、一种或多种如上所述的矫味剂、一种或多种如上所述的润滑剂和任选的一种或多种如上所述的崩解剂、一种或多种如上所述的防腐剂、一种或多种如上所述的稳定剂、一种或多种如上所述的抗氧化剂和一种或多种如上所述的pH调节剂。

[0352] 在另一个实施方案中,所述组合物可以包含一种或多种选自以下的溶剂:不同等级的液体聚乙二醇(PEG),包括PEG 200、PEG 300、PEG400和PEG 540;碳酸丙烯酯、丙二醇;甘油三酯,包括、但不限于辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油辛酸酯/癸酸酯和聚乙二醇化的甘油酯或它们的组合;一种或多种选自以下的填充剂:玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉、大豆蛋白粉、玉米穗轴和玉米和麸质餐(gluten meal)或它们的组合;一种或多种选自以下的矫味剂:天然的和/或人造的猪肉、牛肉、鱼或家禽矫味剂或它们的组合;一种或多种选自以下的粘合剂:聚乙烯吡咯烷酮(例如聚维酮)、交联的聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、不同等级的聚乙二醇包括PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000和PEG20,000;和乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物(例如Copovidone)或它们的组合;和一种或多种选自以下的表面活性剂:单油酸甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯(包括脱水山梨糖醇单油酸酯)、聚乙烯醇、聚山梨酸酯(包括聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80)、d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、月桂基硫酸钠、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油和聚氧乙烯60氢化蓖麻油);丙二醇单月桂酸酯;甘油酯,包括甘油辛酸酯/癸酸酯、聚乙二醇化的甘油酯、PEG 300辛酸/癸酸甘油酯、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯、PEG 300油酸甘油酯、PEG 300亚油酸甘油酯;聚乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯,包括聚氧乙烯8硬脂酸酯、聚氧乙烯40硬脂酸酯和聚乙二醇15-12-羟基硬脂酸酯或它们的组合;和任选的一种或多种上述的湿润剂、一种或多种上述的润滑剂、一种或多种上述的防腐剂、一种或多种上述的稳定剂、一种或多种上述的抗氧化剂和一种或多种上述的pH调节剂。

[0353] 在另一个实施方案中,所述组合物包含一种或多种选自以下的溶剂:不同等级的液体聚乙二醇包括PEG 300、PEG 400和PEG 540;碳酸丙烯酯;丙二醇;辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯和甘油辛酸酯/癸酸酯或它们的组

合；一种或多种选自以下的填充剂：玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉、大豆蛋白粉或它们的组合；一种或多种选自以下的矫味剂：天然的和/或人造的猪肉、牛肉、鱼或家禽矫味剂或它们的组合；一种或多种选自以下的粘合剂：聚乙烯吡咯烷酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮、不同等级的聚乙二醇包括PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000和PEG 8000；和乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物或它们的组合；一种或多种选自以下的湿润剂：甘油、丙二醇、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯或它们的组合；和一种或多种选自以下的表面活性剂：聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯包括脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨酸酯包括聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物、聚乙二醇蓖麻油衍生物包括聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油和聚氧乙烯60氢化蓖麻油；丙二醇单月桂酸酯；PEG 300辛酸/癸酸甘油酯、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯、PEG 300油酸甘油酯、PEG 300亚油酸甘油酯；聚乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯包括聚氧乙烯8硬脂酸酯、聚氧乙烯40硬脂酸酯和聚乙二醇15-12-羟基硬脂酸酯或它们的组合；和任选的一种或多种上述的润滑剂、一种或多种上述的防腐剂、一种或多种上述的稳定剂、一种或多种上述的抗氧化剂和一种或多种上述的pH调节剂。

[0354] 在另一个实施方案中，本发明的软咀嚼组合物包含一种或多种选自以下的溶剂：液体聚乙二醇包括PEG 200、PEG 300和PEG 400；辛酸/癸酸甘油三酯和丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯或它们的组合；一种或多种选自以下的填充剂：玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉和大豆蛋白粉或它们的组合；一种或多种选自以下的矫味剂：天然的和/或人造的牛肉、鱼或家禽矫味剂或它们的组合；一种或多种选自以下的粘合剂：聚乙烯吡咯烷酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮、不同等级的聚乙二醇包括PEG 3350、PEG 4000和PEG 6000；和乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物或它们的组合；一种或多种选自以下的湿润剂：甘油、丙二醇和鲸蜡醇或它们的组合；和一种或多种选自以下的表面活性剂：聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯包括脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨酸酯包括聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80、聚乙二醇蓖麻油衍生物包括聚氧乙烯35蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油和聚氧乙烯60氢化蓖麻油；PEG 300辛酸/癸酸甘油酯、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯和聚乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯包括聚氧乙烯8硬脂酸酯、聚氧乙烯40硬脂酸酯和聚乙二醇15-12-羟基硬脂酸酯或它们的组合；一种或多种选自以下的润滑剂：不同分子量范围的聚乙二醇包括PEG 3350和PEG 4000、氢化的植物油、蓖麻油、中链甘油三酯包括辛酸/癸酸甘油三酯和丙二醇脂肪酸酯或它们的组合；和任选的一种或多种上述的防腐剂、一种或多种上述的稳定剂、一种或多种上述的抗氧化剂和一种或多种上述的pH调节剂。

[0355] 在另一个实施方案中，本发明的软咀嚼组合物包含一种或多种选自以下的溶剂：液体聚乙二醇包括PEG 300和PEG 400；辛酸/癸酸甘油三酯和丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯或它们的组合；一种或多种选自以下的填充剂：玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉和大豆蛋白粉或它们的组合；一种或多种选自以下的矫味剂：天然的和/或人造的牛肉、鱼或家禽矫味剂或它们的组合；一种或多种选自以下的粘合剂：聚乙烯吡咯烷酮和不同等级的聚乙二醇包括PEG 3350、PEG 4000和PEG 6000或它们的组合；一种或多种选自以下的湿润剂：甘油、丙二醇和鲸蜡醇或它们的组合；和一种或多种选自以下的表面活性剂：脱水山梨糖醇酯包括脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨酸酯包括聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80、聚乙二醇蓖麻油衍生物包括聚氧乙烯40氢化蓖麻油和聚氧乙烯60氢化蓖麻油；PEG 400辛酸/癸酸甘油酯和聚



乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯包括聚氧乙烯8硬脂酸酯、聚氧乙烯40硬脂酸酯和聚乙二醇15 12-羟基硬脂酸酯或它们的组合；一种或多种选自以下的润滑剂：不同分子量范围的聚乙二醇包括PEG 3350和PEG 4000、辛酸/癸酸甘油三酯和丙二醇脂肪酸酯或它们的组合；和任选的一种或多种上述的防腐剂、一种或多种上述的稳定剂、一种或多种上述的抗氧化剂和一种或多种上述的pH调节剂。

[0356] 在另一个实施方案中，本发明的软咀嚼组合物包含一种或多种选自以下的溶剂：液体聚乙二醇包括PEG 300和PEG 400；辛酸/癸酸甘油三酯和丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯或它们的组合，浓度为约1-20% (w/w) 或约5-20% (w/w)；一种或多种选自以下的填充剂：玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉和大豆蛋白粉或它们的组合，浓度为约30-60% (w/w) 或约30-50% (w/w)；一种或多种选自以下的矫味剂：天然的和/或人造的牛肉、鱼或家禽矫味剂或它们的组合，浓度为约10-30% (w/w) 或约15-25% (w/w)；一种或多种选自以下的粘合剂：聚乙烯吡咯烷酮和不同等级的聚乙二醇包括PEG 3350、PEG 4000和PEG 6000或它们的组合，浓度为约1-10% (w/w) 或约5-15% (w/w)；一种或多种选自以下的湿润剂：甘油和丙二醇或它们的组合，浓度为约1-15% (w/w) 或约5-15% (w/w)；和一种或多种选自以下的表面活性剂：脱水山梨糖醇酯包括脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨酸酯包括聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80、聚乙二醇蓖麻油衍生物包括聚氧乙烯40氢化蓖麻油和聚氧乙烯60氢化蓖麻油；PEG 400辛酸/癸酸甘油酯和聚乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯包括聚氧乙烯8硬脂酸酯、聚氧乙烯40硬脂酸酯和聚乙二醇15 12-羟基硬脂酸酯或它们的组合，浓度为约1-5% (w/w) 或约5-10% (w/w)；一种或多种选自以下的润滑剂：不同分子量范围的聚乙二醇包括PEG 3350和PEG 4000、辛酸/癸酸甘油三酯和丙二醇脂肪酸酯或它们的组合，浓度为约1-10% (w/w) 或约1-5% (w/w)；和任选的一种或多种上述的防腐剂、一种或多种上述的稳定剂、一种或多种上述的抗氧化剂和一种或多种上述的pH调节剂。

[0357] 在另一个实施方案中，本发明的软咀嚼组合物包含一种或多种选自以下的溶剂：液体聚乙二醇包括PEG 300和PEG 400；和辛酸/癸酸甘油三酯或它们的组合，浓度为约5-20% (w/w)；一种或多种选自以下的填充剂：玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉和大豆蛋白粉或它们的组合，浓度为约30-50% (w/w)；一种或多种选自以下的矫味剂：天然的和/或人造的牛肉、鱼或家禽矫味剂或它们的组合，浓度为约15-25% (w/w)；一种或多种选自以下的粘合剂：聚乙烯吡咯烷酮和不同等级的聚乙二醇包括PEG3350、PEG 4000和PEG 6000或它们的组合，浓度为约5-15% (w/w)；一种或多种选自以下的湿润剂：甘油和丙二醇或它们的组合，浓度为约5-15% (w/w)；和一种或多种选自以下的表面活性剂：聚山梨酸酯包括聚山梨酸酯20和聚山梨酸酯80、聚乙二醇蓖麻油衍生物包括聚氧乙烯40氢化蓖麻油和聚氧乙烯60氢化蓖麻油；PEG 400辛酸/癸酸甘油酯和聚乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯包括聚氧乙烯8硬脂酸酯、聚氧乙烯40硬脂酸酯和聚乙二醇15 12-羟基硬脂酸酯或它们的组合，浓度为约1-5% (w/w) 或约5-10% (w/w)；一种或多种选自以下的润滑剂：不同分子量范围的聚乙二醇包括PEG 3350和PEG 4000和辛酸/癸酸甘油三酯或它们的组合，浓度为约1-5% (w/w)；和任选的一种或多种上述的防腐剂、一种或多种上述的稳定剂、一种或多种上述的抗氧化剂和一种或多种上述的pH调节剂。

[0358] 在另一个实施方案中，本发明的口服兽用组合物是呈咀嚼片剂的形式。所述片剂组合物包含有效量的至少一种本文描述的全身性地起作用的活性剂，且通常包含矫味剂、

填充剂、润滑剂和流动助剂。任选地,本发明的片剂可以进一步含有至少一种下述成分:着色剂、粘合剂、抗氧化剂、崩解剂或防腐剂。此外,在一个替代实施方案中,本发明提供了具有包衣的片剂。根据本领域中的常规方法,诸如湿法和干法制粒方法,制备本发明的片剂。

[0359] 片剂的许多成分包括在上述的软咀嚼制剂中提供的那些。就填充剂(或稀释剂)而言,本发明的片剂预见到在片剂领域中已知的所有填充剂。填充剂的非限制性例子包括无水乳糖、水合的乳糖、喷雾干燥的乳糖、结晶性的麦芽糖和麦芽糊精。

[0360] 流动助剂或助流剂也是本领域众所周知的,且包括,例如,二氧化硅(CARBOSIL)或硅胶(SYLOID)、滑石粉、淀粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁和硅酸镁铝(NEUSILIN)。流动助剂的量由本领域的从业人员容易地确定,并且包括使用约0.01至约25%,基于总组合物的重量。片剂润滑剂的非限制性例子包括硬脂酸镁和硬脂酸钙和硬脂酸。各种润滑剂以及这些化合物的量仍然是本领域的从业人员众所周知的。范围包括约0.01至约20% (w/w)。

[0361] 在不同的实施方案中,本发明的口服组合物可以具有包衣。可以使用任意合适的包衣。在一个实施方案中,选择不会干扰添加剂的包衣。在另一个实施方案中,选择这样的添加剂:使得可以调整添加剂的消化时间,由此至少部分地控制添加剂的释放。合适的包衣剂包括、但不限于且可以是任意药学上可接受的和/或营养保健上可接受的包衣剂,如本领域中常见的(聚合物、单体)。关于可以充当包衣剂的聚合物的列表,可以参照Cady等人的美国专利号6,498,153(通过引用并入本文)。

[0362] 在其它实施方案中,口服兽用制剂的包衣剂包括明胶、山嵛酸甘油酯、古柯黄油和蜂蜡。其它包衣剂是本领域从业人员已知的。片剂的包衣剂包括糖包衣剂,诸如密封包衣剂、底包衣剂和糖浆包衣剂,以及膜包衣剂,诸如平底锅倾倒包衣剂和平底锅喷雾包衣剂。如本领域从业人员众所周知的,包衣剂含有额外组分诸如溶剂、塑化剂、着色剂、遮光剂-增量剂和成膜剂。

#### [0363] 制备方法

[0364] 如下制备本发明的软咀嚼物:在混合器中将活性成分与无活性赋形剂混合,并将所述组分混合,以得到生面团样混合物,其中均匀地分布活性成分。然后将得到的生面团样混合物形成为用于不同尺寸动物的不同大小的软的可咀嚼的剂量单元。

[0365] 在一个实施方案中,制备软咀嚼物的方法不包括水的添加,尽管在使用的某些组分中可能包含一定量的水。已知大量水在兽用组合物中的存在会影响某些活性剂的稳定性。因而,在本发明的某些实施方案中,在使用有水存在下易于降解的活性剂和/或赋形剂的情况下,不将水加入所述组合物中。

[0366] 制备本发明的软的可咀嚼兽用组合物时的温度取决于组合物的活性成分和非活性成分的稳定性要求。在某些情况下(其中使用对温度不敏感的成分),较高的加工温度可以是可耐受的。但是,当使用对温度敏感的活性成分和非活性成分时,可以改进所述方法以在不会不利地影响组合物的稳定性的温度范围工作。在某些实施方案中,所述方法优选地不会在任一个加工步骤中传递大量热,以避免组合物的任意组分的可能降解。因而,在某些实施方案中,可以运转所述方法的任一个步骤,使得混合物的平均温度不会升高至室温(室温视作20-25℃)以上超过约20℃。在其它实施方案中,进行所述方法,使得混合物的平均温度不会升高至室温以上超过约15℃、超过约10℃或超过约5℃。在另一个实施方案中,可以进行所述方法,使得混合物的平均温度不会升高至室温以上超过约3℃。在某些实施方案

中,通过使用过程冷却装置,可以维持要求的温度。在其它实施方案中,通过使用不会产生足够热的设备以在加工过程中维持要求的混合物温度,可以维持要求的温度。

[0367] 在一个实施方案中,将本发明的软咀嚼物的有活性的和无活性的成分加入混合容器(诸如行星式(planetary)或双行星式混合器或水平混合器)中,所述混合容器能够掺合所述材料并将它投掷在混合容器的侧壁上。该动作允许各成分均匀地且一致地掺合,无需施加热或向混合物中添加药用级水。

[0368] 水平混合器通常包含混合室、可旋转的长形水平混合轴和多个混合工具,所述混合工具通常与所述水平轴垂直以在所述室内部在周围旋转(参见,例如,美国专利号5,735,603,其公开内容通过此引用并入本文)。所述混合工具的构造和尺寸根据混合方法的需要来确定,以在旋转时跟随室壁的形状,从而适当地混合存在的所有材料。一些这样的混合室具有圆柱形形状,而其它混合室是波谷形状,诸如在本领域中通常被称作双臂混合器或螺带混合器的混合器。

[0369] 在一个实施方案中,通过本领域已知的任意适合形成技术,包括手工形成,可以从生面团样混合物形成本发明的软咀嚼组合物。本领域技术人员会理解,制备具有所需性能的均匀生面团混合物以后,可以如下形成不同大小的各个剂量单元:称量所需量的生面团样混合物,并用手或使用本领域已知的任意其它模塑技术形成软咀嚼组合物。在一个实施方案中,将所述生面团样混合物挤出以形成软咀嚼剂型。在另一个实施方案中,使用成形机形成软咀嚼剂型。在本发明中可以利用多种成形设备,包括为了用于生产模塑食物产品(诸如预成形的汉堡馅饼和鸡块)而开发的模塑机。例如,在美国专利号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和7,780,931(它们的公开内容通过引用并入本文)中描述的模塑机是在本发明中可以利用的成形设备的代表。

[0370] 在一个实施方案中,可以利用不会向咀嚼混合物施加压缩热的成形设备。成形机的非限制性例子包括由NuTec Manufacturing制造的那些,包括型号710、720、745、750和760;和由Formax Corporation制造的那些,包括VerTex 1000、NovaMax 500、Maxum 700、Ultra 26、F-19、F-400和F-6。混合所述组分的次序不是关键性的,并且在形成软咀嚼剂剂量单元之前,可以使用不同的加工方案来形成生面团样混合物。在某些实施方案中,可以首先将活性成分和可能的一些非活性成分(诸如防腐剂或抗氧化剂)溶解在溶剂中,然后在掺合机中与组合物的其它非活性成分混合,以形成生面团样混合物。可以以受控的速率加入液体组分,以确保混合物的同质性。可替换地,可以将活性成分以干燥形式(固态)与其它非活性成分一起在掺合机中混合,并且可以将液体组分加入到干燥的掺合混合物中并进一步混合以形成均匀的生面团样混合物。在另一个实施方案中,可以首先将本发明的液体组分放在掺合机中,并可以将干燥组分(包括活性剂)加入液体中,并进一步混合以形成均匀的生面团样混合物。

#### [0371] 治疗方法

[0372] 在本发明的另一个方面,提供了一种用于预防和/或治疗动物中的寄生虫侵扰和/或感染的方法,所述方法包括,给所述动物施用口服兽用组合物,所述口服兽用组合物包含

有效量的至少一种全身性地起作用的活性剂以及药学上可接受的载体。在一个实施方案中,所述组合物包含至少一种异噁唑啉活性剂。在另一个实施方案中,所述组合物可以包含一种或多种大环内酯活性剂、一种或多种多杀霉素或多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔);或其它种类的活性剂(包括左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆)、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类活性剂、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。在另一个实施方案中,所述组合物可以包含至少一种异噁唑啉活性剂以及一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素和/或多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑活性剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔);或其它种类的活性剂(包括左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆)、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0373] 在一个实施方案中,所述口服兽用组合物是软咀嚼组合物。在另一个实施方案中,所述口服兽用组合物是咀嚼片剂组合物。

[0374] 本发明的方法和用途包括给有此需要的动物施用本文描述的本发明组合物中的任一种。已经发现,本发明的组合物会提供对外寄生虫(例如蚤和蜱)和/或内寄生虫的持久效力,具有非常快速的作用开始,如上所述。此外,已经发现,在口服施用给动物以后,本发明的创造性口服组合物中的活性剂的施用会提供非常高的活性剂的生物利用度水平。因而,取决于在组合物中包含的活性剂,本发明提供了用于治疗 and 预防动物中的内寄生虫感染和/或外寄生虫侵扰的方法和用途,其包括:给所述动物施用有效量的本发明的口服组合物。

[0375] 在针对外寄生虫的治疗的一个实施方案中,所述外寄生虫是一种或多种昆虫或蛛形纲动物,包括下述属的那些:栉首蚤属(Ctenocephalides)、扇头蜱属(Rhipicephalus)、革蜱属(Dermacentor)、硬蜱属(Ixodes)、牛蜱属(Boophilus)、花蜱属(Amblyomma)、血蜱属(Haemaphysalis)、璃眼蜱属(Hyalomma)、疥螨属(Sarcoptes)、痒螨属(Psoroptes)、耳疥螨属(Otodectes)、皮螨属(Chorioptes)、皮蝇属(Hypoderma)、胃蝇属(Gasterophilus)、绿蝇属(Lucilia)、皮蝇属(Dermatobia)、锥蝇属(Cochliomyia)、金蝇属(Chrysomya)、畜虱属(Damalinea)、毛虱属(Linognathus)、血虱属(Haematopinus)、盲虱属(Solenopotes)、嚼虱属(Trichodectes)和猫羽虱属(Felicola)和。

[0376] 在针对外寄生虫的治疗的另一个实施方案中,所述外寄生虫来自下述属:栉首蚤属(Ctenocephalides)、扇头蜱属(Rhipicephalus)、革蜱属(Dermacentor)、硬蜱属(Ixodes)和/或牛蜱属(Boophilus)。治疗的外寄生虫包括、但不限于:蚤、蜱、螨类、蚊子、苍蝇、虱、绿头苍蝇和它们的组合。具体例子包括、但不限于:猫和狗蚤(猫栉首蚤(Ctenocephalides felis)、栉首蚤属(Ctenocephalides sp.)等)、蜱(扇头蜱属(Rhipicephalus sp.)、硬蜱属(Ixodes sp.)、革蜱属(Dermacentor sp.)、钝眼蜱属(Amblyomma sp.)、血蜱属(Haemaphysalis sp.)等)和螨类(蠕形螨属(Demodex sp.)、疥螨属(Sarcoptes sp.)、耳疥螨属(Otodectes sp.)、姬螯螨属(Cheyletiella sp.)等)、虱(嚼虱属(Trichodectes sp.)、猫羽虱属(Felicola sp.)、毛虱属(Linognathus sp.)等)、蚊子

(伊蚊属(*Aedes* sp.)、库蚊属(*Culex* sp.)、按蚊属(*Anopheles* sp.)等)和苍蝇(黑角蝇属(*Hematobia* sp.)包括扰血蝇(*Haematobia irritans*)、家蝇属(*Musca* sp.)、螫蝇属(*Stomoxys* sp.)包括厩螫蝇(*Stomoxys calcitrans*)、皮蝇属(*Dermatobia* sp.)、锥蝇属(*Cochliomyia* sp.)等)。

[0377] 外寄生虫的其它例子包括、但不限于蜱属牛蜱属(*Boophilus*)，特别是微小牛蜱(*microplus*) (牛蜱)、消色牛蜱和具环牛蜱种的那些；蝇蛆病诸如人皮蝇(*Dermatobia hominis*) (在巴西称为Berne)和嗜人锥蝇(*Cochliomyia hominivorax*) (叉叶绿蝇)；绵羊蝇蛆症诸如丝光绿蝇(*Lucilia sericata*)、铜绿蝇(*Lucilia cuprina*) (在澳大利亚、新西兰和南非称为绿头苍蝇)和马中的胃蝇属(*Gasterophilus*)。双翅蝇，亦即成虫是寄生虫的那些，诸如扰血蝇(角蝇)和厩螫蝇(厩蝇)；虱诸如牛颚虱(*Linognathus vituli*)等；和螨类诸如疥螨(*Sarcoptes scabiei*)和绵羊瘙痒螨(*Psoroptes ovis*)。上述列表并非穷举，在本领域熟知其它外寄生虫对动物和人类有害。这些包括，例如迁移的双翅目幼虫。

[0378] 在本发明的某些实施方案中，所述组合物还可以用于治疗动物的内寄生虫侵扰，诸如选自以下的蠕虫构成的那些：裸头绦虫属(*Anaplocephala*)、钩口线虫属(*Ancylostoma*)、Anecator、蛔虫属(*Ascaris*)、毛细线虫属(*Capillaria*)、古柏线虫属(*Cooperia*)、杯口属(*Cyathostomum*)、复孔绦虫属(*Dipylidium*)、恶丝虫属(*Dirofilaria*)、棘球属(*Echinococcus*)、蛲虫属(*Enterobius*)、片形属(*Fasciola*)、血矛线虫属(*Haemonchus*)、Oesophagostomum、胃线虫属(*Ostertagia*)、副蛔虫属(*Parascaris*)、弓蛔虫属(*Toxocara*)、圆线虫属(*Strongylus*)、类圆线虫属(*Strongyloides*)、弓蛔线虫属(*Toxascaris*)、毛线虫属(*Trichinella*)、鞭虫属(*Trichuris*)和毛圆线虫属(*Trichostrongylus*)，以及其它。

[0379] 在一个实施方案中，本发明提供了治疗和预防动物的寄生虫感染和侵扰(野生的或驯化的)的方法，所述动物包括家畜和伴侣动物(诸如猫、狗、马)、禽类(包括鸡)、绵羊、山羊、猪、火鸡和牛，目的是清除这样的动物经常遇到的寄生虫的这些宿主。

[0380] 在另一个实施方案中，本发明提供了用于治疗 and/或预防伴侣动物(包括、但不限于猫和狗)中的寄生虫感染和侵扰的方法。本发明的一些包含异噁唑啉活性剂的方法和组合物可特别有效地预防或治疗具有蚤和蜱或其它外寄生虫的猫和狗的寄生虫侵扰。

[0381] 在另一个实施方案中，本发明的方法和组合物用于治疗或预防牛或绵羊中的寄生虫感染和侵扰。当治疗家畜动物(诸如牛或绵羊)时，本发明的包含异噁唑啉活性剂的方法和组合物对微小扇头蜱(*Rhipicephalus*) (牛蜱(*Boophilus*)))微小牛蜱(*microplus*)、扰血蝇(*Haematobia irritans*) (角蝇)、厩螫蝇(*Stomoxys calcitrans*) (厩蝇)和绵羊蝇蛆症诸如丝光绿蝇(*Lucilia sericata*)、铜绿蝇(*Lucilia cuprina*) (在澳大利亚、新西兰和南非称为绿头苍蝇)是特别有效的。

[0382] 在一个实施方案中，本发明提供了一种预防和/或治疗动物中的寄生虫侵扰和/或感染的方法，所述方法包括给所述动物施用软的可咀嚼兽用组合物，所述组合物包含在药学上可接受的载体中的有效量的至少一种异噁唑啉活性剂以及有效量的至少一种第二活性剂。上述的其它活性剂中的任一种可以与异噁唑啉活性剂组合在软的可咀嚼兽用组合物中。



[0383] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和/或治疗动物中的内寄生虫感染的方法,所述方法包括给所述动物施用软的可咀嚼兽用组合物,所述组合物包含有效量的对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂,包括一种或多种大环内酯、一种或多种苯并咪唑活性剂(包括噻苯哒唑、奥苯达唑、甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、三氯苯达唑和非班太尔);或其它类别的抗蠕虫剂(包括左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆)、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。本发明的用于治疗 and/或预防内寄生虫的方法对寄生性线虫(包括蛔虫、钩虫、鞭虫和其它)和/或犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*) (恶丝虫)是有效的。

[0384] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于预防和/或治疗动物中的内寄生虫感染的方法,所述方法包括给所述动物施用软的可咀嚼兽用组合物,所述组合物包含有效量的一种或多种大环内酯,包括、但不限于阿巴克丁、地马待克丁、多拉克汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、ML-1,694,554和米尔倍霉素包括、但不限于米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁和奈马克丁。在另一个实施方案中,方法包括施用有效量的软咀嚼组合物,其包含阿巴克丁、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、多拉克汀或司拉克丁中的一种或多种。在另一个实施方案中,所述方法包括施用有效量的软咀嚼组合物,其包含伊维菌素、米尔螨素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。

[0385] 在本发明的其它实施方案中,本发明的在组合物中包含一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合的方法和用途会提供针对线虫(犬弓蛔虫(*Toxocara canis*))、鞭虫(犬鞭虫(*Trichuris vulpis*))或钩虫(犬钩口线虫(*Ancylostoma caninum*))的至少约90%的效力。在另一个实施方案中,本发明的包含对内部寄生虫有活性的活性剂(包括、但不限于一种或多种大环内酯)的方法和用途会提供针对线虫(犬弓蛔虫(*Toxocara canis*))、鞭虫(犬鞭虫(*Trichuris vulpis*))或钩虫(犬钩口线虫(*Ancylostoma caninum*))的至少95%的效力。在另一个实施方案中,本发明的方法和用途会提供针对犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*) (恶丝虫)的多达100%的效力。

[0386] 在某些实施方案中,取决于其它活性剂的生物活性,某些活性剂与异噁唑啉活性剂的组合会扩大所述方法的覆盖范围。例如,预见到,异噁唑啉活性剂与对内部寄生虫(诸如寄生性线虫(包括蛔虫、钩虫、鞭虫和其它)和/或犬恶丝虫(恶丝虫))有活性的一种或多种其它活性剂的组合会提供针对内部寄生虫以及外部寄生虫(例如蚤和蜱等)的治疗和/或保护。因而,本发明提供了一种用于治疗 and/或预防外寄生虫侵扰和内寄生虫感染的方法,所述方法包括,给有需要的动物施用软的可咀嚼兽用组合物,所述组合物包含至少一种异噁唑啉化合物以及至少一种对内部寄生虫有活性的化合物。

[0387] 在一个实施方案中,本发明提供了一种用于治疗 and/或预防动物中的内寄生虫侵扰和外寄生虫感染的方法,所述方法包括施用软的可咀嚼兽用组合物,所述组合物包含有效量的至少一种异噁唑啉活性剂以及有效量的至少一种大环内酯活性剂。在某些实施方案中,所述组合物可以包含至少一种异噁唑啉化合物以及阿巴克丁、地马待克丁、多拉克

汀、依马菌素、依立诺克丁、伊维菌素、拉替待克丁、雷皮菌素、司拉克丁、ML-1,694,554和米尔倍霉素包括、但不限于米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素A<sub>3</sub>、米尔倍霉素A<sub>4</sub>、米尔倍霉素肟、莫西克丁或奈马克丁或它们的组合。

[0388] 在另一个实施方案中,提供了用于治疗和/或预防外寄生虫侵扰和内寄生虫感染的方法和用途,其中施用的组合物包含至少一种异噁唑啉活性剂以及一种或多种大环内酯和一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0389] 在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗和预防动物的寄生虫感染和侵扰(野生的或驯化的)的方法和用途,所述动物包括家畜和伴侣动物(诸如猫、狗、马)、禽类(包括鸡)、绵羊、山羊、猪、火鸡和牛,目的是清除这样的动物经常遇到的寄生虫的这些宿主。

[0390] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于治疗或预防伴侣动物(包括、但不限于猫和狗)中的寄生虫感染和侵扰的方法和用途。

[0391] 如本文中所述,以杀寄生虫有效量施用本发明的组合物,所述有效量适合于在需要的程度上防治目标寄生虫。

[0392] 在包含异噁唑啉活性剂的方法的某些实施方案中,在1-5天的时段内作为单次剂量或分份剂量施用的约0.05-约100mg/千克体重的异噁唑啉活性剂的剂量将是令人满意的,当然,可以存在指示更高或更低剂量范围的情况,并且这都在本发明范围内。更一般而言,异噁唑啉活性剂的剂量可以是约0.1至约50mg/千克、约0.1至约25mg/kg或约0.1至约10mg/kg体重之间。在一个实施方案中,施用的异噁唑啉活性剂的剂量将是约0.1至约5mg/kg或约1至约5mg/kg体重。在持久组合物的另一个实施方案中,所述组合物将含有约10mg/kg至约100mg/kg的剂量的异噁唑啉活性剂。更一般而言,较高剂量组合物将含有约10mg/kg至约50mg/kg或约10mg/kg至约30mg/kg的剂量的异噁唑啉活性剂。在一个实施方案中,高剂量组合物将含有约15mg/kg至约25mg/kg体重的剂量的异噁唑啉活性剂。为特定宿主和寄生虫确定特定给药方案,完全是在从业人员的常规技能内。

[0393] 在本发明的不同的其它实施方案中,本发明的方法和用途将包括施用软的可咀嚼兽用组合物,其包含对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂(杀内寄生虫的),包括、但不限于一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0394] 通常,可以在所述组合物中包含对内部寄生虫有活性的活性剂,以递送约0.05mg/kg至约50mg/kg或约0.5mg/kg至约50mg/kg动物体重的剂量。在其它实施方案中,所述杀内寄生虫活性剂通常以足以递送约0.05mg/kg至约30mg/kg、约0.1mg/kg至约20mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约1mg/kg、或约0.5mg/kg至约50mg/kg动物体重的剂量的量存在。

[0395] 在杀内寄生虫活性剂是非常有效的化合物(诸如大环内酯)的本发明的某些实施方案中,所述活性剂以提供约0.001mg/kg至约5mg/kg、约0.001mg/kg至约0.1mg/kg、或约



0.001mg/kg至约0.01mg/kg的剂量的浓度存在。在其它实施方案中,所述活性剂以足以递送约0.01mg/kg至约2mg/kg或约0.1mg/kg至约1mg/kg动物体重的剂量的量存在。在其它实施方案中,所述活性剂可以以递送约1 $\mu$ g/kg至约200 $\mu$ g/kg或约0.1mg/kg至约1mg/kg动物重量的剂量的量存在。

[0396] 在本发明的一个实施方案中,本发明的包含异噁唑啉活性剂的方法和用途会在至少30天或至少36天中提供针对蚤(猫栉首蚤)的至少90%效力的保护,这根据在实施例描述的相对于未经治疗的对照组来测量。在另一个实施方案中,本发明的软咀嚼组合物会在至少44天或至少58天中提供针对蚤的至少90%效力。

[0397] 在本发明的某些实施方案中,提供了包含异噁唑啉活性剂的方法和用途,其在超过60天的时间段内提供针对蚤的高效力水平。例如,在一个实施方案中,本发明的组合物会在至少72天中提供针对蚤的至少90%的效力。在其它实施方案中,本发明的组合物会在至少79天、至少86天或甚至至少93天中提供针对蚤的至少90%的效力。在其它实施方案中,本发明的非常持久的口服组合物会在至少约100天、至少约107天或甚至至少约114天中提供针对蚤的至少90%的效力。

[0398] 在另一个实施方案中,本发明的包含异噁唑啉活性剂的方法和用途会在至少约30天或至少约36天中提供针对蚤(猫栉首蚤)的至少约95%的效力。在另一个实施方案中,本发明的方法和用途会在至少约44天、至少约58天或至少约72天中提供针对蚤的至少约95%的效力。在其它实施方案中,本发明的方法和用途会在至少约79天、至少约86天或甚至约93天或更长的时间中提供针对蚤的至少约95%的效力。例如,本发明的方法和用途(其中施用含有较高剂量的异噁唑啉活性剂的组合物)可以在至少约100天或甚至至少约107天或更长的时间中提供针对蚤的至少约95%的效力。

[0399] 在本发明的另一个实施方案中,包括施用包含异噁唑啉活性剂的组合物的本发明的方法和用途会在至少约23天、至少约30天或至少约36天中提供针对蚤的约100%效力。在其它实施方案中,本发明的方法和用途会在至少约44天、至少约58天或至少约72天中提供针对蚤的约100%的效力。

[0400] 在本发明的另一个实施方案中,包括施用包含异噁唑啉活性剂的口服组合物的本发明的方法和用途会在至少约23天中提供针对蜱(包括、但不限于,变异革蜱、肩突硬蜱、美洲花蜱、血红扇头蜱、蓖子硬蜱、网纹革蜱和全环硬蜱)的至少约90%的效力。更一般而言,所述组合物会在至少约30天或至少约36天中提供针对蜱的至少约90%的效力。在另一个实施方案中,本发明的方法和用途会在至少约23天、至少约30天或至少约36天中提供至少约95%的效力。

[0401] 在某些实施方案中,包括施用包含异噁唑啉活性剂的组合物的本发明的方法和用途会在至少约44天、至少约58天或至少约72天中提供针对蜱的至少约90%的效力。在其它实施方案中,本发明的方法和用途会在至少约79天、至少约86天或至少约93天中提供针对蜱的至少约90%的效力。在其它实施方案中,本发明的方法和用途会在至少约44天、至少约58天、至少约72天或甚至至少约79天中提供针对蜱的至少约95%的效力。在某些其它实施方案中,使用较高剂量的异噁唑啉活性剂的本发明的方法和用途可以在至少约100天或甚至至少约107天中提供针对蜱的至少90%、至少95%或甚至100%的效力,这取决于蜱的

物种。来自口服剂型的在如此长的时间段内针对蜱的该非常高的效力水平是惊人的，并且在立即释放口服剂型中没有优先地位。此外，本发明的方法和用途对难以防治的蜱（包括美洲花蜱和其它）是令人惊讶地有效的。

[0402] 在本发明的另一个实施方案中，包含异噁唑啉活性剂与大环内酯活性剂的组合的本发明的方法和用途会提供针对线虫（犬弓蛔虫）、鞭虫（犬鞭虫）或钩虫（犬钩口线虫）至少约90%的效力，同时也以高效力水平防治外寄生虫（例如蚤和蜱），如上所述。在另一个实施方案中，包含异噁唑啉活性剂以及大环内酯的本发明的方法和用途会提供针对线虫（犬弓蛔虫）、鞭虫（犬鞭虫）或钩虫（犬钩口线虫）的至少95%的效力。在另一个实施方案中，本发明的方法和用途会提供针对犬恶丝虫（恶丝虫）的多达100%的效力，同时也以高效力水平防治蚤和蜱（参见上面）。因而，本发明的软咀嚼组合物的施用会预防恶丝虫感染和防治内寄生虫的感染，同时也防治外寄生虫（例如蚤和蜱）。

[0403] 在另一个实施方案中，包含至少一种全身性地起作用的杀内寄生虫活性剂、含有或不含异噁唑啉活性剂（包括一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合）的本发明的方法和用途会提供针对线虫（犬弓蛔虫）、鞭虫（犬鞭虫）或钩虫（犬钩口线虫）的至少约90%的效力。在另一个实施方案中，包含至少一种全身性地起作用的杀内寄生虫活性剂（包括一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合）、含有或不含异噁唑啉活性剂的本发明的方法和用途会提供针对线虫（犬弓蛔虫）、鞭虫（犬鞭虫）或钩虫（犬钩口线虫）的至少95%的效力。在另一个实施方案中，包括施用软咀嚼组合物（其包含一种或多种大环内酯活性剂以及异噁唑啉活性剂）的本发明的方法和用途会提供针对犬恶丝虫（恶丝虫）的多达100%的效力，同时也以高效力水平防治蚤和蜱（参见上面）。

[0404] “治疗”或“处理”是指，将本发明的组合物应用或施用给具有寄生虫侵扰的动物，以根除侵扰接受治疗的动物的寄生虫或减少所述寄生虫的数目。应当指出，本发明的组合物可以用于预防和治疗这样的寄生虫侵扰。

[0405] 以杀寄生虫有效量施用本发明的组合物，所述有效量适合于在期望的程度上防治目标寄生虫，如下文所述。在本发明的每个方面，可以针对单一害虫或它们的组合施用本发明的化合物和组合物。

[0406] 可以连续地施用本发明的组合物，用于治疗或预防寄生虫感染或侵扰。以此方式，本发明的组合物给有此需要的动物递送有效量的活性化合物以防治靶寄生虫。

[0407] 实施例

[0408] 下述非限制性实施例进一步描述了本发明，所述实施例进一步例证了本发明，并且无意也不应当将它们解释为限制本发明的范围。

[0409] 用多种无活性赋形剂制备了含有单独的或与大环内酯组合的异噁唑啉活性剂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(化合物A)作为代表性异噁唑啉化合物的软咀嚼物,并在猫和狗中评价了用于防治内寄生虫和外寄生虫的有效性。另外,制备了包含一种或多种对内寄生虫有活性的杀寄生虫剂的软咀嚼组合物,并评价了针对不同内部寄生虫的效力。

[0410] 实施例1:软的可咀嚼兽用制剂的制备

[0411] 通过下述规程制备表1的软咀嚼制剂:

[0412] 通过在环境温度混合,将活性剂和山梨酸钾(如果存在的话)溶解在对应量的溶剂中。在掺合机中,将填充剂(例如大豆蛋白粉和/或淀粉)在环境温度一起混合至掺合,然后将其它无活性成分和预制的活性剂和山梨酸钾的溶液(如果存在的话)加入混合物中。将混合物进一步搅拌,直到形成良好掺合的生面团型混合物。

[0413] 然后将生面团样混合物形成单个0.5g、1g和4g标称大小的软的可咀嚼的剂量单元。通过类似的规程可以制备表2-24中的制剂。在下表中,表示“适量”的缩写“QS”意图表示,可以调节对应组分的量以使组合物达到100% (w/w)。

[0414] 表1

[0415]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.2
大豆蛋白粉	填充剂	26.5 (QS)
玉米淀粉	填充剂	31.0
人造肉矫味剂	矫味剂	5.1
人造牛肉矫味剂	矫味剂	7.1
聚维酮K-30	粘合剂	2.8
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.4
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
甘油	湿润剂	5.1
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.2

[0416] 表2

[0417]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	2.2
大豆蛋白粉	填充剂	56.0 (QS)
人造肉矫味剂	矫味剂	5.5
人造牛肉矫味剂	矫味剂	7.5

[0418]

聚维酮 K-30	粘合剂	2.8
PEG 4000	粘合剂	6.4
脱水山梨糖醇单油酸酯	表面活性剂	4.0
甘油	湿润剂	5.1
山梨酸钾	防腐剂	0.3
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	溶剂/润滑剂	3.2
丙二醇	溶剂	7.0

[0419] 表3

[0420]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.2
大豆蛋白粉	填充剂	31 (QS)
谷蛋白玉米粉	填充剂	30.0
人造牛肉矫味剂	矫味剂	12.0
聚维酮K-30	粘合剂	2.8
PEG 4000	粘合剂	6.4
聚氧乙烯60氢化蓖麻油	表面活性剂	4.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	溶剂/润滑剂	3.2
PEG 400	溶剂	8.0

[0421] 表4

[0422]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.2
大豆蛋白粉	填充剂	32.0 (QS)
预胶化的玉米淀粉	填充剂	31.0
人造牛肉矫味剂	矫味剂	12.0
聚维酮K-30	粘合剂	2.8
PEG 4000	粘合剂	6.4
聚氧乙烯35蓖麻油	表面活性剂	4.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	溶剂/润滑剂	3.2
PEG 400	溶剂	6.0

[0423] 表5

[0424]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.2
大豆蛋白粉	填充剂	26.0 (QS)
预胶化的玉米淀粉	填充剂	30.0

牛肉矫味剂	矫味剂	15.0
Copovidone	粘合剂	3.3
PEG 4000	粘合剂	5.5
聚氧乙烯60氢化蓖麻油	表面活性剂	4.0
甘油	湿润剂	5.1
山梨酸钾	防腐剂	0.3
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	溶剂/润滑剂	3.2
PEG 400	溶剂	5.4

[0425] 表6

[0426]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	1.5
大豆蛋白粉	填充剂	46.5 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0

[0427]

聚维酮 K-30	粘合剂	7.0
PEG 400	溶剂	15
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	7.0

[0428] 表7

[0429]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	1.875
大豆蛋白粉	填充剂	46.1 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮K-30	粘合剂	8.5
PEG 400	溶剂	15.5
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.0

[0430] 表8

[0431]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	1.875
大豆蛋白粉	填充剂	36.1 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮K-30	粘合剂	8.5
PEG 400	溶剂	15.5
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.0
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	10.0

[0432] 表9

[0433]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.3
大豆蛋白粉	填充剂	20.6 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25.0
牛肉矫味剂	矫味剂	20.5
聚维酮K-30	粘合剂	2.8
PEG 400	溶剂	7.2
PEG 4000	粘合剂	6.4
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
甘油	湿润剂	8.6
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.1

[0434] 表10

[0435]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	2.3
大豆蛋白粉	填充剂	20.0 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25.0
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮K-30	粘合剂	2.8
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.4
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.2

[0436] 表11

[0437]

成分	功能	% (w/w)
米尔倍霉素衍	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	21.0 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25.7
牛肉矫味剂	矫味剂	20.2
聚维酮K-30	粘合剂	2.7
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.3
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0



甘油	湿润剂	10.1
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.1
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14

[0438] 表12

[0439]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	1.89
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	20.0 (QS)
玉米淀粉	填充剂	24.7
牛肉矫味剂	矫味剂	20.2
聚维酮K-30	粘合剂	2.7
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.3
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
甘油	湿润剂	10.1
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.1
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14

[0440] 表13

[0441]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	1.875
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	19.4 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25.0
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
甘油	湿润剂	10.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸一水合物	pH调节剂	0.50

[0442] 表14

[0443]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	1.875
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375

[0444]

大豆蛋白粉	填充剂	20.5 (QS)
玉米淀粉	填充剂	24.0
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
Copovidone	粘合剂	2.75
PEG 300	溶剂	8.0
PEG 4000	粘合剂	6.35
聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油	表面活性剂	3.1
甘油	湿润剂	10.0
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	溶剂/润滑剂	2.15
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸一水合物	pH 调节剂	0.50

[0445] 表15

[0446]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	1.875
伊维菌素	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	29.4 (QS)
预胶化的玉米淀粉	填充剂	15.0
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
Copovidone	粘合剂	2.75
辛酸酯/癸酸酯甘油酯	溶剂	8.0
PEG 4000	粘合剂	6.35
聚氧乙烯 35 蓖麻油(克列莫佛®EL)	表面活性剂	3.1
丙二醇	湿润剂	10.0
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	溶剂/润滑剂	2.2
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸一水合物	pH 调节剂	0.50

[0447] 表16

[0448]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	2.2
莫西克丁	活性剂	0.50
大豆蛋白粉	填充剂	29.4 (QS)
预胶化的玉米淀粉	填充剂	15.0
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮 K30	粘合剂	2.75
辛酸酯/癸酸酯甘油酯	溶剂	8.0
PEG 4000	粘合剂	6.0
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油(克列莫佛®RH40)	表面活性剂	3.1
丙二醇	湿润剂/溶剂	10.0
丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯	溶剂/润滑剂	2.2
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸一水合物	pH 调节剂	0.50

[0449] 表17

[0450]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	16.6
玉米淀粉	填充剂	32.5 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	19.4

[0451]

聚维酮 K-30	粘合剂	2.6
PEG 400	溶剂	7.8
PEG 4000	粘合剂	6.1
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.7
月桂酰基聚氧乙烯-32 甘油酯	表面活性剂	4.7
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	4.9

[0452] 表18

[0453]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	19.4
预胶化的玉米淀粉	填充剂	29.7 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	18.0
Copovidone	粘合剂	3.0
PEG 540	溶剂	8.3
PEG 4000	粘合剂	6.1
聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油(克列莫佛®RH60)	表面活性剂	5.1
月桂酰基聚氧乙烯-32 甘油酯	表面活性剂	4.7
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	4.9

[0454] 表19

[0455]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	26.9 (QS)
玉米淀粉	填充剂	23.4
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
PEG 400	溶剂	6.8
PEG 4000	粘合剂	5.8
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.8
月桂酰基聚氧乙烯-32甘油酯	表面活性剂	6.3
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.2

[0456] 表20

[0457]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	24.3 (QS)
预胶化的玉米淀粉	填充剂	26.0
牛肉矫味剂	矫味剂	19.0
PEG 540	溶剂	6.8
交聚维酮	粘合剂	5.8
聚氧乙烯 35 蓖麻油(克列莫佛®EL)	表面活性剂	5.2
月桂酰基聚氧乙烯-32 甘油酯	表面活性剂	6.9
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.2

[0458] 表21

[0459]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	41.6 (QS)

[0460]

牛肉矫味剂	矫味剂	19.9
聚维酮 K-30	粘合剂	4.6
PEG 400	溶剂	15.1
PEG 4000	粘合剂	8.1
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.6
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	4.6

[0461] 表22

[0462]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	44.2 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	18.0
聚维酮K-30	粘合剂	4.6
PEG 400	溶剂	15.1
交联的聚乙烯吡咯烷酮	粘合剂	7.1
丙二醇单月桂酸酯	表面活性剂	4.6
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.6

[0463] 表23

[0464]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
玉米淀粉	填充剂	40.8 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	19.9
聚维酮K-30	粘合剂	5.7
PEG 400	溶剂	11.4
PEG 4000	粘合剂	5.7
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	2.7
月桂酰基聚氧乙烯-32甘油酯	表面活性剂	2.7
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.4
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	5.0

[0465] 表24

[0466]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	0.5
大豆蛋白粉	填充剂	19.4
玉米淀粉	填充剂	24.0 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	19.2
聚维酮K-30	粘合剂	2.6
PEG 400	溶剂	8.6
PEG 4000	粘合剂	6.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	4.6
月桂酰基聚氧乙烯-32甘油酯	表面活性剂	4.6
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.3



甘油	湿润剂	4.8
----	-----	-----

[0467] 表25

[0468]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	2.3
大豆蛋白粉	填充剂	22.0 (QS)

[0469]

玉米淀粉	填充剂	26.4
牛肉矫味剂	矫味剂	10.0
人造粉末化的肉矫味剂	矫味剂	10.0
聚维酮 K-30	粘合剂	2.7
PEG 400	溶剂	7.0
PEG 4000	粘合剂	6.25
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
甘油	湿润剂	7.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.0

[0470] 表26

[0471]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	15-25 (QS)
玉米淀粉	填充剂	15-25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
PEG 4000	粘合剂	5
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3-5
甘油	湿润剂	2-5
山梨酸钾	防腐剂	0.3

[0472] 表27

[0473]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
玉米淀粉	填充剂	41 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	15-25
PEG 400	溶剂	11.9
交联的聚乙烯吡咯烷酮	粘合剂	5
聚氧乙烯35蓖麻油	表面活性剂	3-5
丙二醇	湿润剂	2-5
山梨酸钾	防腐剂	0.3

[0474] 表28

[0475]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	12.6
玉米淀粉	填充剂	25 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	5.5
PEG 4000	粘合剂	6.2
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
甘油	湿润剂	7-8
山梨酸钾	防腐剂	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	2.0

[0476] 表29

[0477]

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	25.0 (QS)
玉米淀粉	填充剂	15-18

[0478]

牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
交联的聚乙烯吡咯烷酮	粘合剂	5
聚氧乙烯 35 蓖麻油	表面活性剂	3-5
丙二醇	湿润剂	2-5
山梨酸钾	防腐剂	0.3

[0479] 表30

[0480]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	15.2 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
PEG 4000	粘合剂	5.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	1.0
甘油	湿润剂	3.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3

[0481] 表31

[0482]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	19.2 (QS)
玉米淀粉	填充剂	20
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
PEG 4000	粘合剂	5.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	1.0
甘油	湿润剂	4.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3

[0483] 表32

[0484]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	13.6
大豆蛋白粉	填充剂	24.2 (QS)
玉米淀粉	填充剂	15
牛肉矫味剂	矫味剂	20
PEG 400	溶剂	11.9
PEG 4000	粘合剂	5.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	5.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	1.0
甘油	湿润剂	4.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3

[0485] 表33

[0486]

成分	功能	%(w/w)
米尔倍霉素胍	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	47.7 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20.0
聚维酮 K-30	粘合剂	7.5
PEG 400	溶剂	16.0

[0487]

聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14

[0488] 表34

[0489]

成分	功能	% (w/w)
化合物A	活性剂	1.875
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
玉米淀粉	填充剂	20.0
大豆蛋白粉	填充剂	28.3 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	25.0
聚维酮K-30	粘合剂	6.0
PEG 400	溶剂	12.0
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14

[0490] 表35

[0491]

成分	功能	% (w/w)
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	21 (QS)
淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0492] 表36

[0493]

成分	功能	% (w/w)
莫西克丁	活性剂	0.03
大豆蛋白粉	填充剂	21 (QS)
淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1

PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0494] 表37

[0495]

成分	功能	% (w/w)
伊维菌素	活性剂	0.02
大豆蛋白粉	填充剂	21
淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0496] 表38

[0497]

成分	功能	% (w/w)
莫西克丁	活性剂	0.03
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
化合物A	活性剂	1.875
大豆蛋白粉	填充剂	23 (QS)
淀粉	填充剂	21
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14



柠檬酸	防腐剂	0.5
-----	-----	-----

[0498] 表39

[0499]

成分	功能	% (w/w)
莫西克丁	活性剂	0.015
大豆蛋白粉	填充剂	21 (QS)
淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0500] 表40

[0501]

成分	功能	% (w/w)
吡嗪酮	活性剂	1.875
非班太尔	活性剂	9.375
大豆蛋白粉	填充剂	44.23 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	15
聚维酮K-30	粘合剂	6
丙二醇	溶剂	7.0
聚氧乙烯40氢化蓖麻油	表面活性剂	4
乙醇	溶剂	5
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	6
生育酚	抗氧化剂	1
山梨酸钾	防腐剂	0.30
BHT	抗氧化剂	0.14

[0502] 表41

[0503]

成分	功能	% (w/w)
吡嗪酮	活性剂	1.875
非班太尔	活性剂	9.375
莫西克丁	活性剂	0.075
大豆蛋白粉	填充剂	44.16 (QS)

牛肉矫味剂	矫味剂	15
聚维酮K-30	粘合剂	6
丙二醇	溶剂	7.0
聚氧乙烯40氢化蓖麻油	表面活性剂	4
乙醇	溶剂	5
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	6
生育酚	抗氧化剂	1
山梨酸钾	防腐剂	0.30
BHT	抗氧化剂	0.14

[0504] 表42

[0505]

成分	功能	% (w/w)
吡嗪酮	活性剂	1.875
非班太尔	活性剂	9.375
米尔倍霉素胂	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	43.85 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	15
聚维酮K-30	粘合剂	6
丙二醇	溶剂	7.0
聚氧乙烯40氢化蓖麻油	表面活性剂	4
乙醇	溶剂	5
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	6
生育酚	抗氧化剂	1
山梨酸钾	防腐剂	0.30
BHT	抗氧化剂	0.14

[0506] 表43

[0507]

成分	功能	%(w/w)
米尔倍霉素胂	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	47.69 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮 K-30	粘合剂	7.5

[0508]

PEG 400	溶剂	16.0
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5
山梨酸钾	防腐剂	0.30
BHT	抗氧化剂	0.14

[0509] 表44

[0510]

成分	功能	% (w/w)
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	47.69 (QS)
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	7.5
丙二醇	溶剂	16.0
聚氧乙烯40氢化蓖麻油	表面活性剂	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	5
山梨酸钾	防腐剂	0.30
BHT	抗氧化剂	0.14

[0511] 表45

[0512]

成分	功能	% (w/w)
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	21.24 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
甘油	湿润剂	10
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
山梨酸钾	防腐剂	0.30
BHT	抗氧化剂	0.14

[0513] 表46

[0514]

成分	功能	% (w/w)
伊维菌素	活性剂	0.015
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
化合物A	活性剂	1.875
大豆蛋白粉	填充剂	19.3 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35

辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0515] 表47

[0516]

成分	功能	%(w/w)
----	----	--------

[0517]

伊维菌素	活性剂	0.015
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	21.2 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮 K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇 12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0518] 表48

[0519]

成分	功能	% (w/w)
莫西克丁	活性剂	0.03
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
化合物A	活性剂	1.875
大豆蛋白粉	填充剂	19.3 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0520] 表49

[0521]

成分	功能	% (w/w)
莫西克丁	活性剂	0.03
米尔倍霉素肟	活性剂	0.375
大豆蛋白粉	填充剂	21.2 (QS)
玉米淀粉	填充剂	25
牛肉矫味剂	矫味剂	20
聚维酮K-30	粘合剂	2.75
PEG 400	溶剂	7.1
聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯	表面活性剂	3.1
PEG 4000	粘合剂	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶剂/润滑剂	3.15
甘油	湿润剂	10.0
山梨酸钾	防腐剂	0.3
BHT	抗氧化剂	0.14
柠檬酸	防腐剂	0.5

[0522] 实施例2:包含化合物A的软咀嚼组合物对狗上的蚤(猫栳首蚤(*Ctenocephalides felis*))和蜱(变异革蜱(*Dermacentor variabilis*))的效力

[0523] 研究了16只比格犬来确定包含化合物A的软的可咀嚼兽用组合物对诱导的变异革蜱和猫栳首蚤的侵扰的有效性。

[0524] 形成了各自含有4只狗的4个治疗组。组1中的狗未经过治疗。用在表6中描述的0.5g和1g的标称大小的含有化合物A的软咀嚼组合物(分别在7.35mg/咀嚼物和14.7mg/咀嚼物的浓度)治疗组2、3和4中的狗,以递送大约1.5mg/kg、2.5mg/kg或3.5mg/kg的剂量。在第0天治疗所有狗1次。

[0525] 在第-1、8、15、22、29、35、43、57和71天用大约100个猫栳首蚤侵扰所有狗。还在第-1、7、14、21、28、34和42天用大约50个变异革蜱侵扰所有狗。在第2、9、16、23、30、36和44天取下后,对蜱和蚤计数。在第58和72天取下后,对所有治疗组进行蚤计数。在下面的表50中列出了蚤效力,并在下面的表51中列出了蜱效力。

[0526] 所有治疗组的针对蚤的减少百分比(也称作效力)直到第30天且包含第30天是100%(参见表50)。所有组的针对蚤的减少百分比直到第44天是95%以上,组3和4的针对蚤的减少百分比直到第58天是95%以上。

[0527] 所有治疗组的针对蜱的减少百分比直到第30天且包含第30天是>90%(参见表51),组3和4的针对蜱的减少百分比直到第36天保持在90%以上。

[0528] 这些研究数据证实,包含3种不同剂量的异噁唑啉化合物(化合物A)的软咀嚼组合物会提供针对狗中的蚤和蜱的优良效力。

[0529] 表50:蚤效力



[0530]

治疗 研究组 <sup>1</sup>	蚤减少百分比								
	第 2 天	第 9 天	第 16 天	第 23 天	第 30 天	第 36 天	第 44 天	第 58 天	第 72 天
组 2									
减少百分比	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.2	97.8	89.4	79.6
组 3									
减少百分比	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	96.7	94.4
组 4									
减少百分比	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	98.3	95.2	80.6

[0531] 表51: 蜱效力

治疗组 <sup>1</sup>	蜱减少百分比							
	第 2 天	第 9 天	第 16 天	第 23 天	第 30 天	第 36 天	第 44 天	
组 2								
减少百分比	100.0	99.2	100.0	92.1	99.5	82.4	68.3	
组 3								
减少百分比	100.0	100.0	99.1	97.2	94.3	96.9	88.1	
组 4								
减少百分比	100.0	100.0	99.5	100.0	98.1	91.9	84.7	

[0533] 实施例 3: 包含化合物 A 的软咀嚼组合物针对狗上的蚤 (猫栳首蚤 (Ctenocephalides felis)) 的效力和杀死效力速度。

[0534] 按照与上面实施例 2 中描述的规程非常类似的规程, 研究比格犬以确定对诱导的猫栳首蚤侵扰的有效性和杀死速度。

[0535] 形成了 3 个治疗组。组 1 中的狗未经过治疗。用分别在表 7 和 8 中描述的含有化合物 A 的软咀嚼组合物以递送大约 2.5mg/kg 的剂量的浓度治疗组 2 和 3 中的狗。组 1 和 2 每个含有 12 只狗, 且组 3 含有 4 只狗。在第 0 天治疗所有狗 1 次。

[0536] 在第 0 和 7 天用大约 75 个猫栳首蚤侵扰所有狗。还在第 14、21 和 28 天用大约 75 个猫栳首蚤侵扰组 3 中的狗以及组 1 和 2 中的预分配亚组中的狗。在治疗后 30 分钟、4 小时和 12 小时或在第 0 和 7 天侵扰后, 从选择的受试者取下后计数蚤。在第 14、21 和 28 天, 在侵扰后 8 和 12 小时从选择的受试者取下后计数蚤。数据表明, 所述组合物在第 0 天治疗后 30 分钟内开始起效, 并且在施用组合物以后 12 小时, 观察到 100% 的蚤效力。在更后的时间点侵扰以后, 所述组合物在 30 分钟内开始起效, 且在第 7、14 和 21 天侵扰后 12 小时之前, 达到了 >98% 的效力。

[0537] 实施例 4: 包含化合物 A 的软咀嚼组合物对狗上的美洲花蜱 (Amblyomma americanum) 的效力

[0538] 按照与上面实施例 2 中描述的规程非常类似的规程, 用表 10 中描述的咀嚼制剂, 研究了 16 只比格犬以确定包含化合物 A 的软的可咀嚼兽用组合物对诱导的美洲花蜱 (孤星蜱 (lone star tick)) 侵扰的有效性。

[0539] 形成了 2 个治疗组, 每个组各含有 8 只狗。组 1 中的狗没有经过治疗。在第 0 天用含有化合物 A 的软咀嚼组合物以递送至少大约 2.5mg/kg 的剂量的浓度治疗组 2 中的狗 1 次。

[0540] 在第 -1、7、14、21、28 和 35 天用大约 50 个美洲花蜱侵扰 2 个组中的狗。在第 2、9、16、23、30 和 38 天计数蜱。在第 2、9、16 和 23 天在侵扰后 48 小时, 治疗组相对于未治疗的对照组的效力百分比超过了 91%, 分别具有 99.2、98.7、99.4 和 91.7 的效力百分比值 (p-值 ≤ 0.001)。在第 38 天, 测得 89.7% 的效力百分比。研究证实, 本发明的咀嚼组合物会在超过 30 天中提供

对美洲花蜱的优良防治。

[0541] 实施例5: 包含化合物A的软咀嚼组合物对狗上的全环硬蜱 (*Ixodes holocyclus*) 的效力

[0542] 按照与上面实施例2和实施例3中描述的规程非常类似的规程, 用表10和13中描述的咀嚼制剂, 研究了24只猎狐犬以确定2种软的可咀嚼兽用组合物对诱导的全环硬蜱侵扰的有效性, 所述组合物包含单独的化合物A和与米尔倍霉素肟组合的化合物A (分别见表10和13)。形成3个治疗组, 每个组由8只狗组成。组1是未经治疗的对照组。在第0天用仅包含化合物A的软咀嚼组合物治疗组2中的狗, 以递送至少2.5mg/kg体重的剂量, 在第0天用包含化合物A和米尔倍霉素肟的组合的软咀嚼组合物治疗组3中的狗, 以递送至少2.5mg/kg体重的化合物A和至少0.5mg/kg体重的米尔倍霉素肟的剂量。

[0543] 在第-1、7、14、21、28和35天用大约50个全环硬蜱侵扰3个组中的狗。在第1、2、3、8、9、10、15、16、17、22、23、24、29、30、31、36、37和38天, 在侵扰后24小时、48小时和72小时计数蜱。

[0544] 治疗组2 (仅化合物A) 在测量的所有时间点在侵扰后72小时表现出至少99.2%的效力百分比。在侵扰后48小时, 组2中的狗在测量的所有时间点具有至少98.7%的效力百分比。在侵扰后24小时, 组2中的狗在第1、8、15和22天具有至少95.8%的效力。

[0545] 治疗组3 (化合物A和米尔倍霉素肟) 在所有时间点在侵扰后72小时表现出至少98.6%的效力。对于所有时间点, 组3中的狗在侵扰后48小时表现出至少99.1%的效力。在侵扰后24小时, 对于所有时间点, 组3中的狗具有至少96.1%的效力。本实施例证实了本发明的软咀嚼组合物在治疗后至少38天的持续时间中针对蜱的特殊效力。一个口服剂量的程度和效力的持续时间是特殊的和惊人的。

[0546] 实施例6: 含有化合物A的软咀嚼组合物对狗上的美洲花蜱 (*Amblyomma americanum*) 和变异革蜱 (*Dermacentor variabilis*) 的持久效力

[0547] 使用与上面实施例2和3中描述的规程非常类似的规程, 用在表30、31和32中描述的咀嚼制剂, 评价了包含较高浓度的活性剂的本发明的软咀嚼组合物对2个蜱物种的效力。将42只比格犬分配给7个组, 每个组6只狗。组1和2用作未经治疗的对照组。在第0天用分别在表30、31和32中描述的含有化合物A的本发明的3种不同组合物以递送约20mg/kg体重的剂量的量治疗每个组3、4和5。类似地, 在第0天, 用分别在表30和32中描述的含有化合物A的组合物治疗每个组6和7, 以递送约20mg/kg体重的剂量。

[0548] 在第-1、42、56、70、77、84、91和98天, 用大约50个美洲花蜱侵扰组1、3、4和5中的狗, 并用大约50个变异革蜱侵扰组2、6和7中的狗。还在第105天侵扰组1、2、3、6和7中的狗。在第2天治疗后大约48小时以及在第44、58、72、79、86、93、100和107天侵扰后48小时取出后计数蜱。下面的表52和53显示了本发明的组合物对美洲花蜱和变异革蜱的特别持久的效力。考虑到在第0天仅治疗狗1次, 对这2个蜱物种表现出的效力是惊人的。

[0549] 表52: 对美洲花蜱的效力

	治疗组 <sup>1</sup>	蜱的减少百分比								
		第 2 天	第 44 天	第 58 天	第 72 天	第 79 天	第 86 天	第 93 天	第 100 天	第 107 天
[0550]	组 3									
	减少百分比	100.0	98.4	98.8	99.5	94.4	98.9	99.5	95.6	93.4
	组 4									
	减少百分比	100.0	99.4	99.4	97.7	88.6	97.5	97.7	90.9	
	组 5									
	减少百分比	100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	97.8	98.2	87.8	

[0551] 表53:对变异革蜱的效力

[0552]

	治疗组 <sup>1</sup>	蜱的减少百分比								
		第 2 天	第 44 天	第 58 天	第 72 天	第 79 天	第 86 天	第 93 天	第 100 天	第 107 天
	组 6									
	减少百分比	100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	100.0	98.9	99.4	99.4
	组 7									
	减少百分比	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.9	100.0	100.0

[0553] 实施例7-12:按照与在实施例2和3中描述的规程类似的规程,发现本发明的口服组合物对狗上的血红扇头蜱 (*Rhipicephalus sanguineus*,)、网纹革蜱 (*Dermacentor reticulatus*)、变异革蜱 (*Dermacentor variabilis*)、蓖子硬蜱 (*Ixodes ricinus*)、肩突硬蜱 (*Ixodes scapularis*) 和长角血蜱 (*Haemaphysalis longicornis*) 是非常有效的。例如,在2.5mg/kg的剂量,发现根据表10的咀嚼组合物直到第37天对血红革蜱 (*D. sanguineus*) 具有大于95%的效力;直到第30天对网纹革蜱和变异革蜱具有大于95%的效力;和对蓖子硬蜱100%的效力(在第30天为99.6%和在第37天为100.0%);对肩突硬蜱的直到第23天大于98%和直到第30天大于94%;和对*H. longicornis*直到第23天大于95%和直到第30天大于90%。

[0554] 实施例13:包含与大环内酯组合的化合物A的软咀嚼组合物对狗中的犬弓蛔虫 (*Toxocara canis*) (蛔虫)的效力

[0555] 形成了9只被犬弓蛔虫感染的比格犬的3个治疗组。组1中的狗没有经过治疗。在研究的第0天,用在表11中描述的每2克软咀嚼物含有7.5mg米尔倍霉素肟(一种大环内酯活性剂)的软咀嚼组合物治疗组2中的狗,以递送大约0.5mg活性剂/kg动物体重的剂量。在第0天,用在表12中描述的每2克软咀嚼物含有7.5mg米尔倍霉素肟和37.5mg化合物A的软咀嚼组合物治疗组3中的狗,以递送0.5mg/kg米尔倍霉素肟和2.5mg/kg化合物A的剂量。8天以后,针对犬弓蛔虫感染的存在来评价狗。

[0556] 发现对照组(组1)中的狗含有6-32个成年犬弓蛔虫蠕虫(几何平均13.5)。在组2的任何狗中没有发现蠕虫,在组3的一只狗中发现了一个蠕虫。研究表明,含有单独的或与**噁唑啉**活性剂(化合物A)组合的米尔倍霉素肟的软咀嚼组合物对狗中的犬弓蛔虫感染是非常有效的。

[0557] 实施例14:包含与大环内酯组合的化合物A的软咀嚼组合物对狗中的犬鞭虫 (*Trichuris vulpis*) (鞭虫)的效力

[0558] 形成了被犬鞭虫天然地感染的8只狗的3个治疗组。组1中的狗没有经过治疗。在研究的第0天,用在实施例13中描述的含有单独米尔倍霉素肟(组2)或米尔倍霉素肟与化合物A的组合(组3)的软咀嚼组合物治疗组2和3中的狗,以递送0.5mg/kg米尔倍霉素肟和2.5mg/

kg化合物A的剂量。

[0559] 7天后,针对犬鞭虫感染的存在来评价狗。发现组1中的7只狗至少含有9个犬鞭虫。寄生虫计数指示,含有单独米尔倍霉素肟的组合物对犬鞭虫具有>94%的效力,而含有米尔倍霉素肟和化合物A的组合物对犬鞭虫表现出>98%的效力。研究表明,含有单独的或与异噁唑啉活性剂(化合物A)组合的米尔倍霉素肟的软咀嚼组合物对犬鞭虫是非常有效的。

[0560] 实施例15:包含与大环内酯组合的化合物A的软咀嚼组合物对狗中的犬钩口线虫(*Ancylostoma caninum*) (钩虫)的效力

[0561] 形成了被犬钩口线虫天然地感染的9只狗的3个治疗组。组1中的狗没有经过治疗。在研究的第0天,用在实施例13中描述的含有单独米尔倍霉素肟(组2)或米尔倍霉素肟和化合物A的组合(组3)的软咀嚼组合物治疗组2和3中的狗,以递送0.5mg/kg米尔倍霉素肟和2.5mg/kg化合物A的剂量。

[0562] 7天后,针对犬钩口线虫感染的存在来评价狗。在软咀嚼组合物施用之前的粪便样品的检查证实,研究中的狗在每克粪便物中脱落 $\geq 50$ 个钩虫卵。寄生虫计数指示,含有单独米尔倍霉素肟或米尔倍霉素肟和化合物A的组合的组合物对犬钩口线虫具有>95%的效力。研究表明,含有单独的或与异噁唑啉活性剂(化合物A)组合的米尔倍霉素肟的软咀嚼组合物对犬钩口线虫是非常有效的。

[0563] 实施例16:包含与大环内酯组合的化合物A的软咀嚼组合物对狗中的犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*) (恶丝虫)的效力

[0564] 形成了被犬恶丝虫感染的8只狗的3个治疗组。组1中的狗没有经过治疗。在研究的第0天,用在表33中描述的每2克软咀嚼物含有7.5mg米尔倍霉素肟(一种大环内酯活性剂)的软咀嚼组合物治疗组2中的狗,以递送大约0.5mg活性剂/kg动物体重的剂量。在研究的第0天,用在表34中描述的每2克咀嚼物含有7.5mg米尔倍霉素肟和37.5mg化合物A的软咀嚼组合物治疗组3中的狗,以递送0.5mg/kg米尔倍霉素肟和2.5mg/kg化合物A的剂量。

[0565] 119天以后,针对犬恶丝虫感染的存在来评价狗。对照组中的狗表现出0-15个成年犬恶丝虫蠕虫(2.4的几何平均值)。从8只对照动物中的5只回收成年蠕虫。没有从组2和3中的治疗狗中的任一只回收蠕虫。因此,研究证实,含有单独的或与异噁唑啉活性剂(化合物A)组合的米尔倍霉素肟的软咀嚼组合物对狗中的犬恶丝虫(恶丝虫)是非常有效的。

[0566] 实施例17:包含莫西克丁和米尔倍霉素肟的组合物对狗中的犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*) (恶丝虫)的效力

[0567] 按照与实施例16的规程类似的规程,评价了包含莫西克丁和米尔倍霉素肟的软咀嚼组合物对狗中的犬恶丝虫的有效性。用在表35和36中描述的含有莫西克丁或米尔倍霉素肟的软咀嚼组合物治疗组中的狗,以提供40微克/kg莫西克丁和500微克/kg米尔倍霉素肟的剂量。在研究结束时,发现软咀嚼组合物相对于未治疗的对照组具有高效力水平。

[0568] 实施例18:包含伊维菌素和米尔倍霉素肟的组合物对狗中的犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*) (恶丝虫)的效力

[0569] 按照与实施例16的规程类似的规程,评价了包含伊维菌素和米尔倍霉素肟的软咀嚼组合物对狗中的犬恶丝虫的有效性。用在表37和39中描述的含有伊维菌素或米尔倍霉素

肪的软咀嚼组合物治疗治疗组中的狗,以提供20微克/kg伊维菌素和500微克/kg米尔倍霉素肪的剂量。在研究结束时,发现软咀嚼组合物相对于未治疗的对照组具有高效力水平。

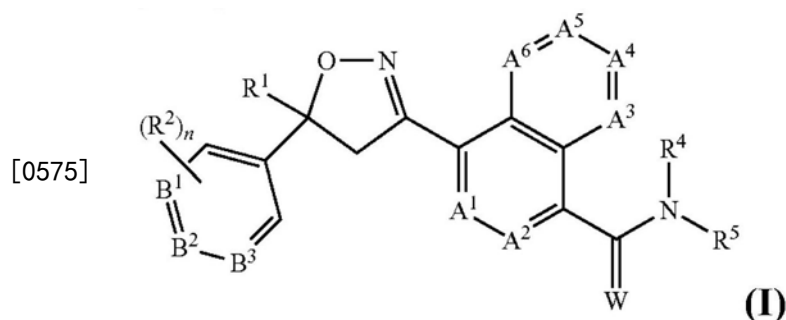
[0570] 作为上面证实的非限制性实施例,包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明的软的可咀嚼兽用组合物对哺乳动物(例如狗和猫)中的外寄生虫表现出优良持久效力,包含与大环内酯活性剂组合的至少一种异噁唑啉活性剂的组合物对哺乳动物中的内寄生虫是非常有效的。

[0571] 在下述编号的段落中进一步描述了本发明:

[0572] 1. 一种用于治疗 and/或预防动物中的寄生虫感染或侵扰的软的可咀嚼兽用组合物,其包含:

[0573] a)

[0574] (i) 至少一种式(I)的异噁唑啉活性剂:



[0576] 其中:

[0577] A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>和A<sup>6</sup>独立地选自CR<sup>3</sup>和N,前提条件是,A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>和A<sup>6</sup>中的至多3个是N;

[0578] B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>和B<sup>3</sup>独立地选自CR<sup>2</sup>和N;

[0579] W是O或S;

[0580] R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自R<sup>6</sup>的取代基取代;

[0581] 每个R<sup>2</sup>独立地是H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0582] 每个R<sup>3</sup>独立地是H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0583] R<sup>4</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基;

[0584] R<sup>5</sup>是H、OR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或Q<sup>1</sup>;或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自R<sup>7</sup>的取代基取代;或者

[0585] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>与它们所连接的氮一起形成环,所述环含有2-6个碳原子和任选的一个选自



N、S和O的另外的原子,所述环任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基;

[0586] 每个R<sup>6</sup>独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0587] 每个R<sup>7</sup>独立地是卤素;C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基氨基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二烷基氨基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>卤代烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>卤代烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>卤代烷基氨基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二卤代烷基氨基羰基、羟基、-NH<sub>2</sub>、-CN或-NO<sub>2</sub>;或Q<sup>2</sup>;

[0588] 每个R<sup>8</sup>独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>;

[0589] 每个R<sup>9</sup>独立地是卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>卤代环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基氨基、-CN、-NO<sub>2</sub>、苯基或吡啶基;

[0590] R<sup>10</sup>是H;或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个卤素取代;

[0591] R<sup>11</sup>是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基;

[0592] R<sup>12</sup>是H;Q<sup>3</sup>;或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基环烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>环烷基烷基,每个任选地被一个或多个独立地选自R<sup>7</sup>的取代基取代;或者

[0593] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们所连接的氮一起形成环,所述环含有2-6个碳原子和任选的一个选自N、S和O的另外的原子,所述环任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基;

[0594] Q<sup>1</sup>是苯环、5-或6-元杂环或8-、9-或10-元稠合的二环环系,其任选地含有1-3个杂原子,所述杂原子选自至多1个O、至多1个S和至多3个N,每个环或环系任选地被一个或多个独立地选自R<sup>8</sup>的取代基取代;

[0595] 每个Q<sup>2</sup>独立地是苯环或5-或6-元杂环,每个环任选地被一个或多个独立地选自R<sup>9</sup>的取代基取代;

[0596] Q<sup>3</sup>是苯环或5-或6-元杂环,每个环任选地被一个或多个独立地选自R<sup>9</sup>的取代基取代;且

[0597] n是0、1或2;或

[0598] (ii) 至少一种对内部寄生虫有活性的全身性地起作用的活性剂,其中所述全身性地起作用的活性剂是一种或多种大环内酯、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合;或者

[0599] (iii) 至少一种式(I)的异噁唑啉活性剂和至少一种全身性地起作用的活性剂的组合,其中所述全身性活性剂是一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或



多种多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡嗪酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物或一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合；和

[0600] b) 药学上可接受的载体。

[0601] 2. 段落1的软的可咀嚼兽用组合物，其中：

[0602] W是O；

[0603]  $R^4$ 是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0604]  $R^5$ 是-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

[0605] A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>和A<sup>6</sup>中的每一个是CH；

[0606]  $R^1$ 是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，每个任选地被一个或多个独立地选自 $R^6$ 的取代基取代；

[0607]  $R^6$ 是卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；且

[0608] B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>和B<sup>3</sup>独立地是CH、C-卤素、C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基或C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

[0609] 3. 段落1的软的可咀嚼兽用组合物，其中：

[0610] W是O；

[0611]  $R^1$ 是CF<sub>3</sub>；

[0612] B<sup>2</sup>是CH；

[0613] B<sup>1</sup>是C-Cl；

[0614] B<sup>3</sup>是C-CF<sub>3</sub>；

[0615] A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>和A<sup>6</sup>中的每一个是CH；

[0616]  $R^4$ 是H；且

[0617]  $R^5$ 是-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0618] 4. 段落1的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述载体包含一种或多种填充剂、至少一种矫味剂、至少一种粘合剂、一种或多种溶剂、一种或多种表面活性剂、至少一种湿润剂、任选的抗氧化剂和任选的防腐剂。

[0619] 5. 段落4的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述一种或多种填充剂是大豆蛋白粉、玉米淀粉或其混合物。

[0620] 6. 段落4的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮或聚乙二醇或它们的组合。

[0621] 7. 段落4的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述溶剂是液体聚乙二醇或辛酸/癸酸甘油三酯或它们的组合。

[0622] 8. 段落4的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述表面活性剂是聚乙二醇羟基硬脂酸酯。

[0623] 9. 段落4的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述湿润剂是甘油。

[0624] 10. 段落4的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述矫味剂是人造肉或牛肉矫味剂。

[0625] 11. 段落4的软的可咀嚼兽用组合物，其中所述组合物包含：

[0626] a) 填充剂，其选自玉米淀粉、预胶化的玉米淀粉、谷蛋白玉米粉和大豆蛋白粉或它们的组合；

[0627] b) 溶剂，其选自液体聚乙二醇、丙二醇、碳酸丙烯酯、辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、甘油辛酸

酯/癸酸酯和聚乙二醇化的甘油酯或它们的组合；

[0628] c) 粘合剂,其选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物、马铃薯淀粉和玉米淀粉或它们的组合；

[0629] d) 湿润剂,其选自甘油、丙二醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和聚乙二醇或它们的组合；

[0630] e) 表面活性剂,其选自单油酸甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇酯、聚乙烯醇、聚山梨酸酯、月桂基硫酸钠、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物、丙二醇单月桂酸酯、甘油辛酸酯/癸酸酯、聚乙二醇化的甘油酯和聚乙二醇羟基硬脂酸酯或它们的组合；和

[0631] f) 天然的或人造的牛肉或肉矫味剂。

[0632] 12.段落11的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述组合物包含约1重量%至约20重量%的浓度的式(I)的化合物。

[0633] 13.段落12的软的可咀嚼兽用组合物,其中:

[0634] a) 所述填充剂是玉米淀粉和大豆蛋白粉的组合,且以约30%至约50% (w/w) 的浓度存在;

[0635] b) 所述溶剂是液体聚乙二醇和辛酸/癸酸甘油三酯的混合物,且以约5%至约20% (w/w) 的浓度存在;

[0636] c) 所述粘合剂是聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮或它们的组合,且以约5%至约15% (w/w) 的浓度存在;

[0637] d) 所述湿润剂是甘油,且以约5%至约20%的浓度存在;

[0638] e) 所述表面活性剂是聚乙二醇12-羟基硬脂酸酯或聚氧乙烯氢化蓖麻油,且以约1%至约5% (w/w) 的浓度存在。

[0639] 14.段落12的软的可咀嚼兽用组合物,其中式(I)的化合物以约1重量%至约5重量%的浓度存在。

[0640] 15.段落12的软的可咀嚼兽用组合物,其中式(I)的化合物以约10重量%至约20重量%的浓度存在。

[0641] 16.段落1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述组合物包含选自以下的有活性的全身性地起作用的活性剂:一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0642] 17.段落1的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述组合物包含至少一种式(I)的异噁唑啉活性剂和至少一种全身性地起作用的活性剂的组合,所述全身性地起作用的活性剂选自:一种或多种大环内酯、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、一种或多种苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

[0643] 18.段落17的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述大环内酯是依立诺克丁、伊维菌素、司拉克丁、米尔螨素、米尔倍霉素D、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。

[0644] 19.段落17的软的可咀嚼兽用组合物,其中所述异噁唑啉活性剂是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,且所述全身性地起作用的活性剂是阿维菌素、米尔倍霉素肟或莫西克丁或它们的组合。

[0645] 20.一种用于治疗和/或预防动物中的寄生虫侵扰和/或感染的方法,所述方法包括给所述动物施用有效量的权利要求1的软的可咀嚼兽用组合物。

[0646] 21.段落20的方法,其中所述组合物包含异噁唑啉活性剂,且其中所述异噁唑啉活性剂是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。

[0647] 22.段落20的方法,其中所述软咀嚼组合物包含选自以下的全身性地起作用的活性剂:一种或多种阿维菌素或米尔倍霉素化合物、一种或多种苯并咪唑啉活性剂、一种或多种多杀霉素化合物、一种或多种多杀菌素化合物、左旋咪唑、噻嘧啶、莫仑太尔、吡喹酮、氯生太尔、氯舒隆、一种或多种氨基乙腈活性剂、一种或多种昆虫生长调节剂、一种或多种新烟碱类化合物和一种或多种芳基并唑-2-基氰基乙基氨基活性剂或它们的组合。

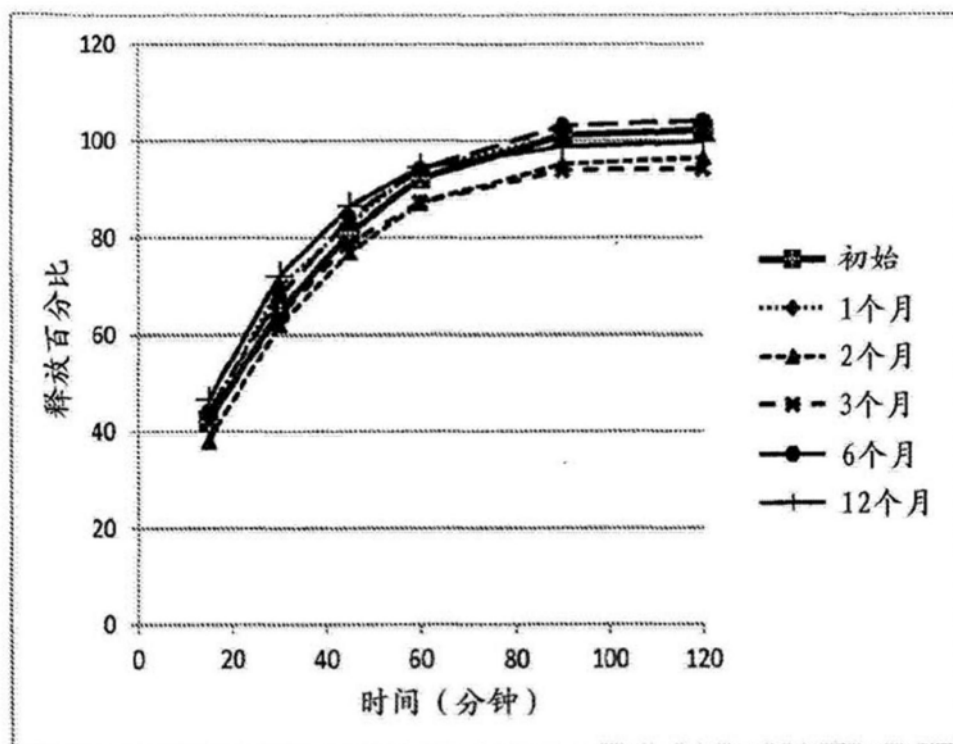
[0648] 23.段落20的方法,其中所述寄生虫是蚤或蜱。

[0649] 24.段落21的方法,其中所述寄生虫是线虫、绦虫、吸虫或丝虫寄生虫。

[0650] 25.段落1中的式(I)的化合物在制备用于治疗和/或预防动物中的寄生虫侵扰和/或感染的软的可咀嚼兽用组合物中的用途。

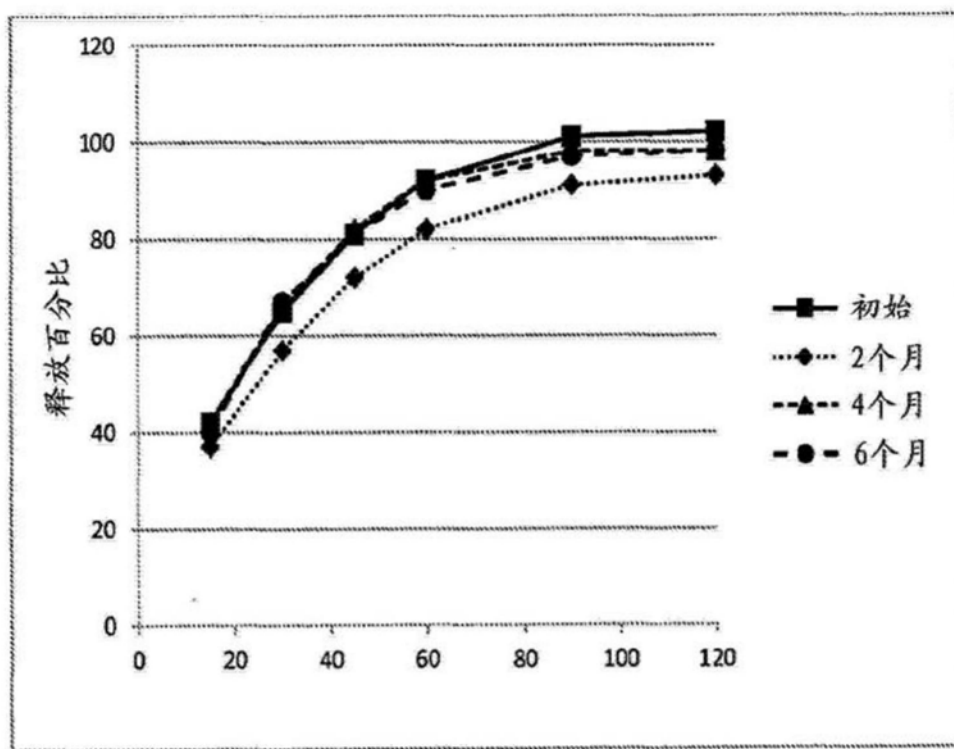
[0651] \*\*\*

[0652] 至此已经详细描述了本发明的不同实施方案,应当理解,由以上段落定义的发明不限于在以上描述中阐述的特定细节,因为其许多显而易见的变化是可能的,而不背离本发明的精神或范围。



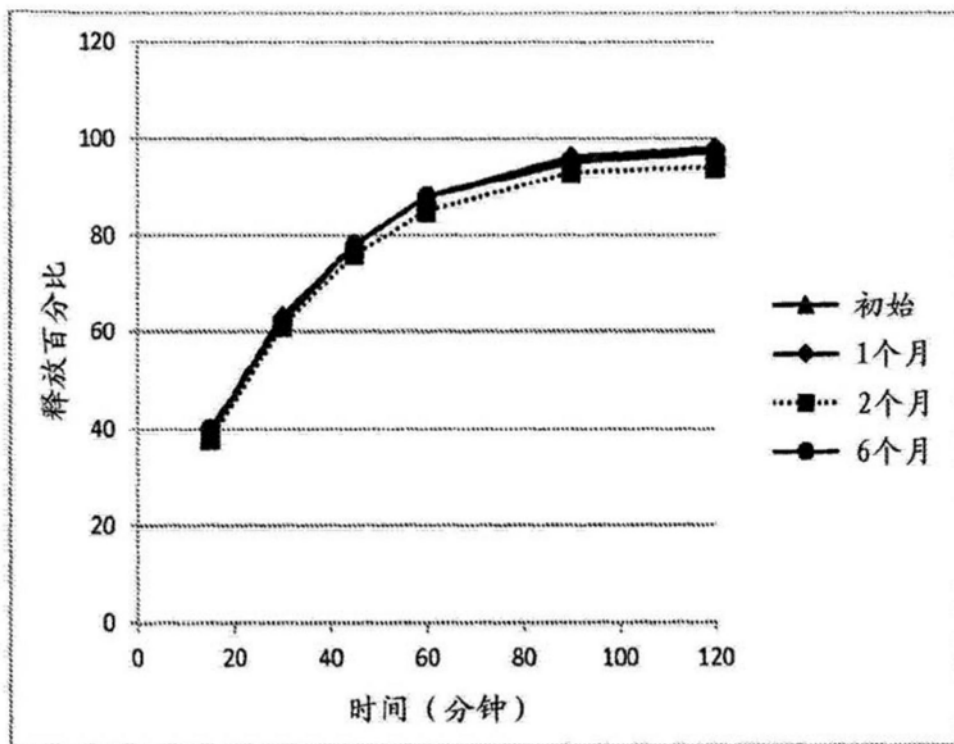
在25℃/60%RH储存的2克可咀嚼物的平均溶出度

图1



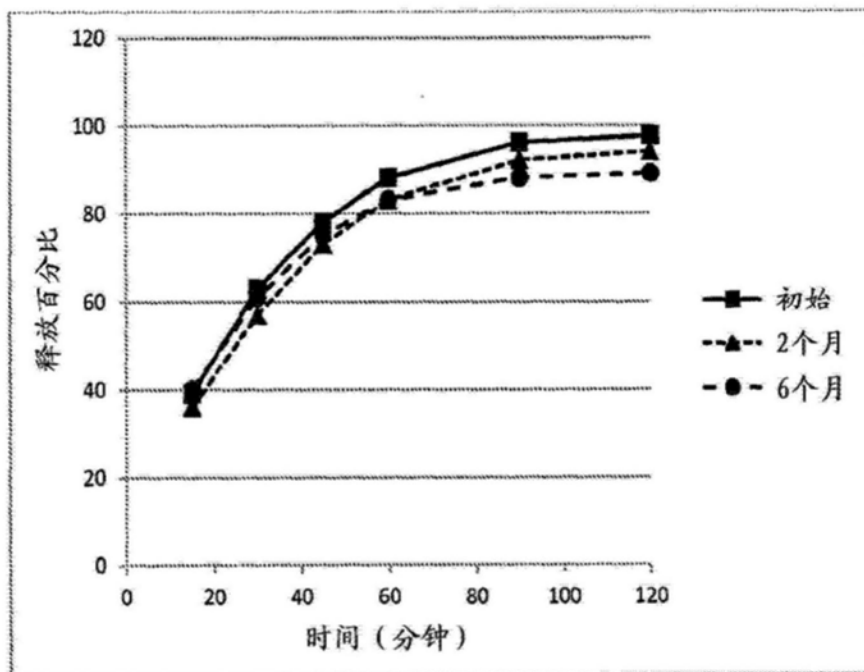
在40℃/75%RH储存的2克可咀嚼物的平均溶出度

图2



在25℃/60%RH储存的4克可咀嚼的平均溶出度

图3



在40℃/75%RH储存的4克可咀嚼物的平均溶出度

图4



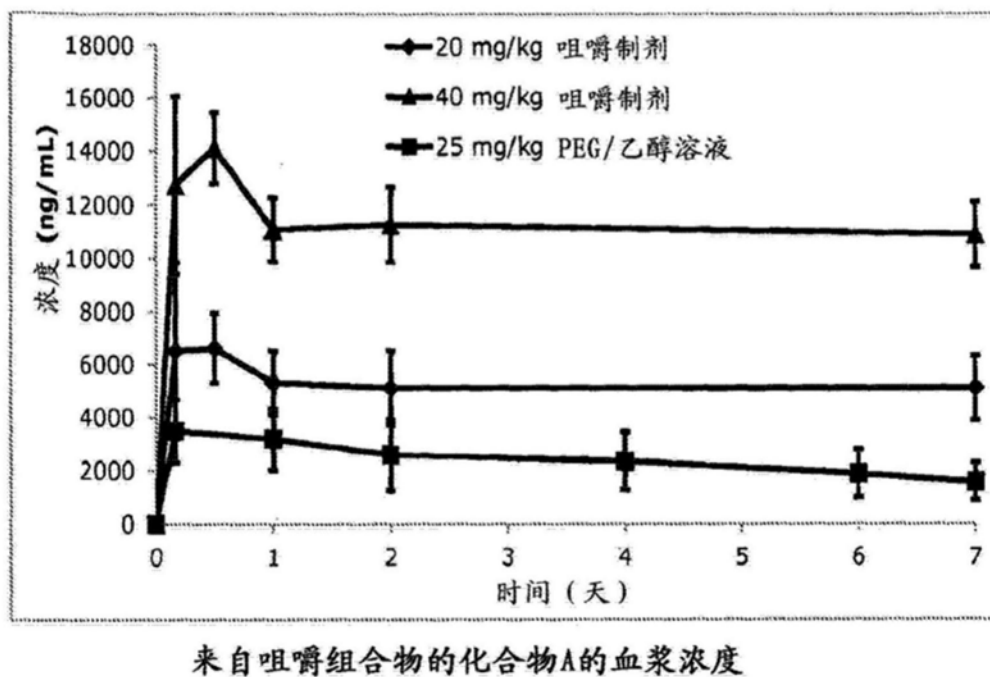


图5