[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A01P 5/00 (2006.01)
A01P 7/02 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)
A01N 47/34 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680018131.6

[43] 公开日 2008 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 101179939A

[22] 申请日 2006.5.19
[21] 申请号 200680018131.6
[30] 优先权
[32] 2005. 5.24 [33] US [31] 60/683,950
[86] 国际申请 PCT/US2006/019513 2006.5.19
[87] 国际公布 WO2006/127487 英 2006.11.30
[85] 进入国家阶段日期 2007.11.23
[71] 申请人 惠氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 罗伯特·B·奥尔布赖特
[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司
代理人 刘国伟
权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

用于控制体外寄生虫和体内寄生虫的有用高载量浓缩组合物

[57] 摘要

本发明制备高载量浓缩组合物，其包含氰氟虫胺(metaflumizone)、诸如莫斯达汀(moxidectin)的大体上不溶于水的抗寄生虫大环内酯化合物、可选桥接剂、表面活性剂和适当载体溶剂。 所述组合物可以局部投予动物并且可用于在温血动物中长时间地预防或治疗体外寄生虫传染。 另外，其可以进一步稀释以提供其他类型的可用于局部和口服投予的调配物。

1. 一种用于局部投予的组合物，其包含以重量体积比计的：约 0.1%至约 10%的大体上不溶于水的抗寄生虫大环内酯化合物；约 5%至约 40%的氰氟虫胺（metaflumizone）；约 0%至约 15%的渗透剂；约 2%至约 8%的表面活性剂；和约 50%至约 80%的载体溶剂。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其包含约 20%至约 30%的所述氰氟虫胺。
3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的组合物，其中所述大环内酯化合物为莫斯达汀（moxidectin）、阿巴汀（abamectin）或伊维菌素（ivermectin）。
4. 根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的组合物，其中所述表面活性剂为非离子低泡表面活性剂。
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的组合物，其中所述大环内酯化合物为莫斯达汀。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的组合物，其中所述渗透剂为二甲亚砜。
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的组合物，其中所述载体溶剂包含 γ-己内酯。
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一权利要求所述的组合物，其中所述载体溶剂包含二甲基异山梨醇。
9. 根据权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的组合物，其另外含有达约 2%的一或多种防腐剂、着色剂、抗氧化剂或稳定剂。
10. 一种预防或治疗温血动物体内寄生虫和体外寄生虫感染或传染的方法，所述方法包括将有效量的根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的组合物局部投予所述动物。
11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中所述动物是选自由牛、绵羊、马、骆驼、鹿、猪、山羊、狗、猫和鸟组成的群组。
12. 根据权利要求 10 或 11 所述的方法，其中所述组合物包含约 20%至 30%的氰氟虫胺；约 10%的桥接剂；约 2%至约 8%的非离子低泡表面活性剂；和约 50-60%的载体溶剂。
13. 根据权利要求 10 至 12 中任一权利要求所述的方法，其中所述组合物包含 γ-己内酯作为所述载体溶剂。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中将所述组合物进一步稀释以用作浇泼剂组合物。

15. 根据权利要求 10 至 12 中任一权利要求所述的方法，其中所述组合物包含二甲基异山梨醇作为所述载体溶剂。

16. 根据权利要求 15 所述的方法，其中将所述组合物进一步稀释以用作喷雾剂或饲料/水添加剂。

用于控制体外寄生虫和体内寄生虫的有用高载量浓缩组合物

技术领域

无

背景技术

通常感染温血动物的节肢动物类体外寄生虫包括扁虱、螨、白虱、跳蚤、丽蝇、绵羊的体外寄生虫*绿蝇*（*Lucilia sp.*）、包括羊蜱蝇（绵羊虱蝇（*Melophagus ovinus*））的叮咬昆虫和迁移性双翅目幼虫（诸如，牛身上的*皮蝇属幼虫*（*Hypoderma sp.*）和*皮蝇*（*Dermatobia*）、马身上的*胃蝇*（*Gastrophilus*）及啮齿动物身上的*黄蝇*（*Cuterebra sp.*））。

蠕虫病是一种在许多动物中发现的流行性疾病，并且在全世界造成重大经济损失。在蠕虫中，称作线虫的虫的群最常遇到。线虫在动物的胃肠道、心脏、肺、血管和其他身体组织中发现，而且在受感染动物中是贫血、体量减轻和营养不良的主要原因。其严重损伤其所定居的器官的壁和组织，并且如果维持未经处理，那么可以导致受感染动物死亡。

最通常发现为反刍动物的感染病原体的线虫包括一般在皱胃中发现的血矛线虫（Haemonchus）和奥斯特线虫（Ostertagia）；一般在肠道中发现的古柏线虫（Cooperia）、毛圆线虫（Trichostrongylus）和细颈线虫（Nematodirus）；以及在肺中发现的网尾线虫（Dictyocaulus）。在非反刍动物中，重要线虫包括狗和猫的肠中的弓蛔虫（Toxocara）和钩虫（Ancylostoma）以及心脏中的恶丝虫（Dirofilaria）；猪的肠中的蛔科（Ascaridae）线虫；以及马中的大小圆线虫。

通常感染温血动物的节肢动物类体外寄生虫包括扁虱、螨、白虱、跳蚤、丽蝇、绵羊的体外寄生虫绿蝇、叮咬昆虫和迁移性双翅目幼虫（诸如，牛身上的皮蝇属幼虫、马身上的胃蝇及啮齿动物身上的黄蝇）。

抗寄生虫大环内酯化合物（诸如，LL-F28249α-λ 化合物、LL-F28249α-λ 化合物的23-侧氧基或 23-亚氨基衍生物，包括（但不限于）莫斯达汀、杀螨菌素（milbemycin）化合物（包括（但不限于）杀螨菌素肟）、阿维菌素（avermectin）化合物（包括（但不限于）阿巴汀（abamectin）、伊维菌素（ivermectin）及其混合物））可用于在温血动物中预防和控制由螨以及节肢动物类体内寄生虫和体外寄生虫引起的蠕虫病和感染。

氰氟虫胺可用于在温血动物中预防和控制由体外寄生虫引起的传染。此活性剂的局

部投予是投予此化合物的优选方法。

为在温血动物中提供抵抗体内寄生虫感染以及体外寄生虫感染或传染的有用保护，需要使用具有相对高活性剂载量的调配物，但是所述调配物必须就物理性组成而言并且也就活性剂的化学稳定性而言是稳定的。氰氟虫胺是几种可用杀虫剂之一，已发现所述可用杀虫剂特别适用于控制动物（特别是诸如狗、猫和马的伴侣动物）身上的跳蚤和扁虱。因为其能在伴侣动物中提供不受跳蚤和扁虱影响的 4-6 周保护，所以其为特别有利的，但是如果能开发适当调配物，那么其将可能可用于许多其他生物种。可是，氰氟虫胺在许多溶剂中的不溶性和其在伯醇存在下的不稳定性使得其难以进行调配。

提供一种用于在温血动物中预防、控制或治疗蠕虫、螨或节肢动物类体内寄生虫或体外寄生虫感染或传染的方法是本发明的目标，所述方法包含将驱蠕虫、杀螨或者杀节肢动物类体内寄生虫或体外寄生虫有效量的非水性组合物局部投予所述温血动物，所述组合物包含约 0.1% w/v 至 10% w/v 的大体上不溶于水的抗寄生虫大环内酯化合物；约 5%至约 40%的氰氟虫胺；约 0%至约 15%的桥接剂或渗透剂；约 2%至 8%的表面活性剂；和约 50% w/v 至 80% w/v 医药学上可接受的水溶性或与水不混溶的作为载体的溶剂或溶剂系统。

提供一种用于局部投予的通用组合物也是本发明的一个目标，所述组合物包含相对高载量的与抗寄生虫大环内酯化合物组合的氰氟虫胺，而且其将提供不受体外寄生虫和体内寄生虫传染影响的保护。最有利的是调配物能起浓缩物作用，通过简单改变能将所述浓缩物延伸用于各种各样其他动物。因而，浓缩调配物能用作（例如）用于保护伴侣动物的小体积喷滴剂调配物，而进一步稀释物能用作用于家畜的常规浇泼剂产品，其中更进一步稀释物可用于喷雾和应用到饲料中。

提供一种用于使用本发明组合物在温血动物中预防或治疗螨或节肢动物类体外寄生虫传染的方法也为本发明的一个目标。

本发明的另一个目标是通过局部应用活性剂长时段地减少或控制所述昆虫在温血动物中的增殖，其中调配物作用适度且温和足以避免投予后的有害皮肤反应，然而能在保护所需时间内保留在动物皮肤和/或皮毛中。

根据以下所述的描述和所附权利要求书，本发明的这些目标和其他目标将变得更显而易见。

发明内容

本发明提供用于局部投予的高载量浓缩组合物，其包含以重量体积比计的：

约 0.1%至约 10%大体上不溶于水的尤其为莫斯达汀的抗寄生虫大环内酯化合物；

约 5%至约 40%的氰氟虫胺；

约 0%至约 15%的桥接剂或渗透剂；

约 2%至约 8%的表面活性剂；和

约 50%至约 80%的载体溶剂。

本发明进一步提供一种用于在温血动物中预防或治疗体外寄生虫和体内寄生虫感染或传染的方法，所述方法包含将杀螨或杀节肢动物类体外寄生虫有效量的本发明组合物局部投予所述动物。

附图说明

无

具体实施方式

根据本发明，高载量浓缩组合物包含尤其为莫斯达汀的大体上不溶于水的抗寄生虫大环内酯化合物、氰氟虫胺、可选桥接剂或穿透增强剂、表面活性剂和载体溶剂。本发明也提供一种通过局部应用前述调配物在温血动物中预防或治疗螨或节肢动物类体外寄生虫感染或传染的方法。

本发明的优选高载量浓缩组合物包含以重量体积比计的：

约 0.1%至约 10%大体上不溶于水的尤其为莫斯达汀的抗寄生虫大环内酯化合物；

约 5%至约 40%的氰氟虫胺；

约 0%至约 15%的桥接剂或渗透剂；

约 2%至约 8%的表面活性剂；和

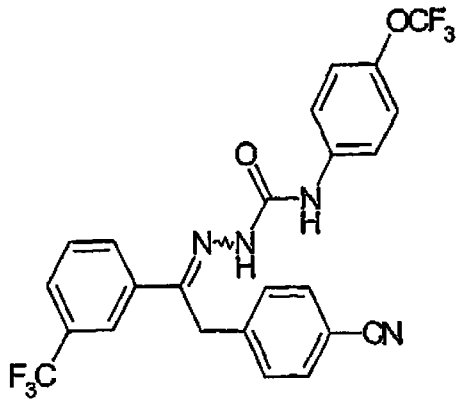
约 50%至约 80%的载体溶剂。

尽管不希望受任何具体理论约束，但我们认为本发明组合物依靠表面活性剂与氰氟虫胺之间的物理和/或化学相互作用而具有必需的稳定性。不知道相互作用的确切性质，但是显然表面活性剂使溶液中的氰氟虫胺稳定以便确保所得调配物随时间流逝保留所要物理特性，而不会丧失活性剂的效能。此外，调配物十分粘足以保留在动物的皮肤、毛发上，并且在所要时段内释放。

独特之处在于已发现能将这些高载量浓缩组合物进一步用来制备更加稀释的组合物以供以各种其他方式的应用，即，用作用于大动物的浇泼剂、用作用于大动物或用于户外使用的喷雾剂及用作用于添加到处理下的动物的饲料和/或供水中的可水稀释的调配物。提供浓缩调配物具有双重优势，其能将所述浓缩调配物运往最终用户处以供稀释

和使用，或运往中间调配者处以制备组合物。调配物中的高氰氟虫胺载量因而提供小体积的调配物以用作（例如）用于伴侣动物且尤其为猫的“喷滴剂”调配物。然后可将浓缩物通过适当有机溶剂稀释以供用作浇泼剂或用于喷雾中，或者将浓缩物用水进行稀释以提供饲料/水添加剂。

在美国专利第5,543,573号和美国专利公开申请案第2004-0122075A1号中对氰氟虫胺进行了描述，两专利案皆以引用的方式并入本文中。



在化学上，氰氟虫胺已知为(E Z)-2-[2-(4-氰基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]亚乙基]-*N*-[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰肼。

可用于本发明组合物的大体上不溶于水的抗寄生虫大环内酯化合物在此项技术中是熟知的且（例如）在由 J. Vercruysse 和 R. S. Rew 编的“Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy,”，CABI Publishing, London, 2002 中进行了详细描述。将所述大环内酯化合物再细分成阿维菌素类和杀螨菌素类，其中阿维菌素类为糖基化的杀螨菌素类。在 Cydectin®商品名称下以用于投予的各种形式出售的杀螨菌素莫斯达汀由于其活性的持久性和其环境有好性而高度优选。

适于用在本发明组合物中的桥接剂或者渗透剂或穿透增强剂包括（但不限于）烷基甲基亚砜（诸如，二甲亚砜、癸基甲基亚砜和十四基甲基亚砜）；吡咯烷酮（诸如，2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮和 N-(2-羟基乙基)吡咯烷酮）；月桂氮酮（laurocapram）；和各种溶剂（诸如，丙酮、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、四氢糠醇、桉树脑（cineole）、N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺（DEET）、十四烷酸异丙酯（IPM）和二甲基异山梨醇（dimethyl isosorbide））。其他桥接剂包括诸如 L-氨基酸的两亲分子和脂肪酸。在 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第 19 版（1995），第 1583 页上对另外

桥接剂进行了揭示。通常，在最终用途是用于局部应用的情况下以调配物的约 10% w/v 的水平使用渗透剂，但是此水平可以变化，尤其当组合物的最终用途是用于口服投予时可以变化。

用在本发明中的表面活性剂再次部分地视组合物的最终用途无论是局部还是口服皆可以为单一表面活性剂或者两种或两种以上表面活性剂的混合物。表面活性剂应无刺激性并且无毒。优选诸如醇烷氧基化物表面活性剂的非离子低泡表面活性剂，其中诸如壬基酚乙氧基化物（以商品名 Surfonic N-95 出售）的那些表面活性剂和醇烷氧基化物（由 Uniqema 以商品名 Synperonic® NCA 出售）以及聚乙氧基化蓖麻油表面活性剂（也称为聚乙二醇丙三醇蓖麻油酸酯，并且由 BASF 以商品名 Cremaphore® EL 出售）尤其适当。诸如月桂基硫酸钠和磺基丁二酸钠二辛酯的离子表面活性剂也可用。

通常，以组合物的约 2% w/v 至约 8% w/v 的水平利用表面活性剂，但此水平可以在某种程度上视组合物的最终用途而变化。在浓缩物的最终用途是作为喷雾调配物或作为水可分散饲料/水添加剂的状况下，可能需要添加另一种表面活性剂以确保稀释的调配物将为单一相。此确保喷雾将不堵塞喷嘴，并且活性剂将平均分散在于整个稀释产物中。在此状况下，可以将所述额外表面活性剂添加到浓缩调配物中或与稀释溶剂一起添加到最终用途调配物中。与有机溶剂稀释剂一起使用的特别可用表面活性剂为诸如由 BASF Corporation 以商品名 Cremophor® EL 出售的聚乙氧基化蓖麻油的非离子表面活性剂。

用于本发明组合物的载体溶剂可以为单一溶剂或溶剂的混合物。由于氰氟虫胺在伯醇存在下不稳定，所以优选溶剂为含有非羟基基团的溶剂，尤其为诸如 γ-己内酯的那些溶剂。视情况，诸如 N,N-二乙基-间甲苯酰胺、桉树脑（eucalyptol）、二甲基异山梨醇、己二酸二异丙酯和/或乙酸甲氧基丙基酯（乙酸 1-甲氧基-2-丙基酯）的其他所述溶剂可用于与 γ-己内酯组合以构成载体溶剂。

为制造本发明的高载量浓缩组合物，将氰氟虫胺溶解于所述载体溶剂以及如果需要添加到混合物中的表面活性剂和桥接剂中。然后所述组合物可用作高载量喷滴剂或进一步稀释以供另外使用。

用于局部投予温血动物的尤其优选组合物包含以重量体积比计的约20%至约30%的氰氟虫胺；0.5%的莫斯达汀；约 10%的桥接剂或渗透剂（尤其为二甲亚砜）；约 2%至约 8%且尤其为约 5%的非离子低泡表面活性剂；和约 50-60%的载体溶剂（尤其为 γ-己内酯）。

本发明的高载量浓缩组合物可以进一步包含此项技术中已知的其他试剂，诸如，防腐剂（例如，对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯）、着色剂、抗氧化剂及其类似物。

一般而言，这些试剂将以重量体积比计以达约 2%的量存在于所述组合物中。

当局部投予时，在诸如牛、绵羊、马、骆驼、鹿、猪、山羊、狗、猫、鸟及其类似物的温血动物中，本发明组合物高度有效用于长时间地预防或治疗体外寄生虫感染和传染。此外，所述组合物高度有效抵抗体内寄生虫感染。

为帮助进一步理解本发明，呈现以下实例，主要为说明本发明的具体实施例。除如在权利要求书中所界定的以外，不应认为本发明因此受到限制。

实例 1

制备适于用作喷滴剂的氰氟虫胺/莫斯达汀高载量浓缩物

将 100 g 重量的二甲亚砜（DMSO）添加到 400 g γ-己内酯中。将 200 g 氰氟虫胺添加到此溶剂系统中。使氰氟虫胺在所述溶剂系统中溶解。称量 10 g 莫斯达汀，并且将其添加到含有氰氟虫胺的当前溶液中。使莫斯达汀溶解。向所得溶液中添加 60 g 醇烷氧基化物表面活性剂（以商品名 Synperonic® NCA 出售），并且使表面活性剂溶解。最后，用 γ-己内酯使溶液的体积达到 1000 ml。

实例 2

制备来自高载量浓缩物（实例 1）的氰氟虫胺/莫斯达汀浇泼剂

将足量至 100 ml 的 γ-己内酯添加到实例 1 中制备的 25 ml 高载量浓缩物中。此提供具有充足氰氟虫胺和莫斯达汀以及体积以在 5 mg/kg 氰氟虫胺剂量率和 0.25 mg/kg 莫斯达汀剂量率下处理 5 头各重 200 Kg 的牛的浇泼剂调配物。

实例 3

制备用作制备氰氟虫胺喷雾剂或饲料/水补充剂的浓缩物的高载量浓缩物

将 12.59 g 氰氟虫胺添加到使用轻微加热（大致 40℃）的乙酸甲氧基丙基酯中。在搅拌的同时，向此溶液中添加 109.92 g 聚乙氧基蓖麻油（以 Cremophor® EL 为商品名称出售），接着添加 1.0 g 莫斯达汀，并且然后用乙酸甲氧基丙基酯达到体积。

存储所得溶液直至准备使用，此后能将其用水稀释以供用作喷雾剂（用水将 17 ml 浓缩物稀释到 3500 ml）或用水稀释以供用作饲料/水添加剂（以大致相同比率）或另外直接以背线浇泼剂形式进行应用。

实例 4

制备适合用作喷滴剂处理的氰氟虫胺/莫斯达汀高载量浓缩物的各种调配物

调配物：	1	2	3	4	5	6	7	8	9
莫斯达汀	0.1	0.5	2.5	0.1	0.5	2.5	0.1	0.5	2.5
氰氟虫胺	30	30	30	20	20	20	5	5	5
壬基酚乙氧基化物	5					5	5		
醇乙氧基化物，例如，Synperonic® NCA		5			5			5	
磺基丁二酸钠二辛酯			5	5					5
桉树脑	10								
DEET		10							
IPM			10						
乙酸甲氧基丙基酯					10	10	10	10	10
DMSO	10	10	10	10					
γ-己内酯	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

使用与实例 1 中列出的程序基本上相同的程序制备前述调配物。

实例 5

制备适合用作喷滴剂的氰氟虫胺/大环内酯高载量浓缩物的各种调配物

调配物：	10	10B	10C
伊维菌素			5
阿巴汀		5	
莫斯达汀	5		
氰氟虫胺	30	30	20
醇乙氧基化物，例如，Synperonic NCA	5	5	5
乙酸甲氧基丙基酯	10	10	10
γ-己内酯	足量	足量	足量

使用与实例 1 中列出的程序基本上相同的程序制备前述调配物。

实例 6

制备适合用作喷滴剂的氰氟虫胺/莫斯达汀高载量浓缩物的各种调配物

调配物：	11	12	14	15	16	17	18	19	20
莫斯达汀	0.1	0.5	0.1	1	10	0.25	5	0.1	0.1
氰氟虫胺	30	30	20	20	20	5	5	5	5
桉树脑									
DEET									
十四烷酸异丙酯	5				1				
聚乙氧基蓖麻油		5		1		5	5	5	5

月桂基硫酸钠			1						
乙酸甲氧基丙基酯			5	5	5				
DMSO	30	30							
二甲基异山梨醇						30	30	30	30
γ-己内酯	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量	足量

使用与实例 1 中列出的程序基本上相同的程序制备前述调配物。