



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117412673 A

(43) 申请公布日 2024.01.16

(21) 申请号 202280034073.5

(22) 申请日 2022.03.11

(30) 优先权数据

63/159,738 2021.03.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/019877 2022.03.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/192623 EN 2022.09.15

(71) 申请人 碗中动物健康公司

地址 美国田纳西

(72) 发明人 R·S·雷德努尔 K·E·威拉德

J·R·温克勒

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 王娜

(51) Int.Cl.

A01N 43/80 (2006.01)

权利要求书2页 说明书31页

(54) 发明名称

犬科动物口服饲料和在犬科动物中控制蚤
侵袭的方法

(57) 摘要

一种犬科动物口服饲料和在有此需要的犬
科动物中控制蚤的方法,所述方法包括向所述犬
科动物口服施用包含有效量的异噻唑啉的每日
饲料持续一段有效时间,由此使得在犬科动物的
血液中异噻唑啉的量升高至并维持在控制蚤的
治疗有效水平。

1. 一种在有此需要的犬科动物中控制蚤侵袭的方法,包括以每个月至少4次的频率向所述犬科动物口服施用有效量的异噁唑啉持续有效时间。

2. 权利要求1所述的方法,其中所述犬科动物是狗。

3. 权利要求1所述的方法,其中所述异噁唑啉是mivorilaner或其盐。

4. 权利要求3所述的方法,其中所述mivorilaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自按饲料重量计约0.0001至约0.08%和按饲料重量计约0.0002至约0.05%。

5. 权利要求3所述的方法,其中所述mivorilaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.04mg/kg至约3.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.07mg/kg至约1.5mg/kg所述犬科动物体重。

6. 权利要求3所述的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约12,000ng/mL的mivorilaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

7. 权利要求1所述的方法,其中所述异噁唑啉是氟雷拉纳或其盐。

8. 权利要求7所述的方法,其中所述氟雷拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自按饲料重量计约0.00002至约0.03%和按饲料重量计约0.00004至约0.02%。

9. 权利要求7所述的方法,其中所述氟雷拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.008mg/kg至约0.67mg/kg所述犬科动物体重和约0.013mg/kg至约0.3mg/kg所述犬科动物体重。

10. 权利要求7所述的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约3000ng/mL的氟雷拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

11. 权利要求1所述的方法,其中所述异噁唑啉是沙罗拉纳或其盐。

12. 权利要求11所述的方法,其中所述沙罗拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自按饲料重量计约0.000002至约0.03%和按饲料重量计约0.000004至约0.02%。

13. 权利要求11所述的方法,其中所述沙罗拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0016mg/kg至约0.036mg/kg所述犬科动物体重。

14. 权利要求11所述的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的沙罗拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

15. 权利要求1所述的方法,其中所述异噁唑啉是阿福拉纳或其盐。

16. 权利要求15所述的方法,其中所述阿福拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自按饲料重量计约0.000005至约0.03%和按饲料重量计约0.00001至约0.02%。

17. 权利要求15所述的方法,其中所述阿福拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.002mg/kg至约0.167mg/kg所述犬科动物体重和约0.003mg/kg至约0.075mg/kg所述犬科动物体重。

18. 权利要求15所述的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约1200ng/mL的阿福拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

19. 权利要求1所述的方法,其中所述异噁唑啉是洛替拉纳或其盐。

20. 权利要求19所述的方法,其中所述洛替拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自按饲料重量计约0.00004至约0.03%和按饲料重量计约0.00008至约0.02%。

21. 权利要求19所述的方法,其中所述洛替拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一

定量选自约0.017mg/kg至约1.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.027mg/kg至约0.6mg/kg所述犬科动物体重。

22. 权利要求19所述的方法,其中所述施用所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约3000ng/mL的洛替拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

23. 权利要求1所述的方法,其中施用所述异噻唑啉作为干狗粮的组分。

24. 权利要求1所述的方法,其中施用所述异噻唑啉作为湿狗粮的组分。

25. 权利要求1所述的方法,其中所述频率选自每周至少3次、基本上每天和每天。

26. 权利要求1所述的方法,其中所述有效时间包括施用所述异噻唑啉持续选自至少1周和至少2周的时间段。

27. 权利要求1所述的方法,其中所述施用选自所述异噻唑啉的第一次施用的1周和所述异噻唑啉的第一次施用的2天的时间段内在所述犬科动物的血液中提供治疗有效水平的异噻唑啉。

28. 权利要求1所述的方法,其中所述施用所述犬科动物的血液中提供治疗有效水平的异噻唑啉持续选自至少30天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

29. 权利要求1所述的方法,其中以选自30天中的至少15天和30天中的至少20天的频率施用所述异噻唑啉。

30. 权利要求1所述的方法,其中所述异噻唑啉是包含一种或多种其它活性物质的饲料的组分。

31. 权利要求1所述的方法,进一步包括中断异噻唑啉的施用持续选自至少3天和至少7天的时间段,其中将所述犬科动物的异噻唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

32. 权利要求31所述的方法,所述方法进一步包括在中断异噻唑啉的施用之后重新开始异噻唑啉的施用并由此将所述犬科动物的异噻唑啉血液浓度维持在所述治疗有效水平。

犬科动物口服饲料和在犬科动物中控制蚤侵袭的方法

技术领域

[0001] 本公开内容的教导总体上涉及异噁唑啉、包含异噁唑啉的犬科动物饲料或咀嚼物以及施用异噁唑啉以控制犬科动物中的蚤侵袭的方法。

[0002] 背景和概述

[0003] 约4.71亿只狗被作为家庭宠物饲养,并且全球范围内狗的拥有量有所增加。全世界最常见的狗的外寄生虫是猫蚤和狗蚤,分别是猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)和犬栉首蚤(*Ctenocephalides canis*)。蚤相关的侵袭是报告给兽医的犬科动物的皮肤病学问题的主要原因。此外,已知猫蚤会在狗中传播绦虫,并且还牵涉猫抓病和鼠斑疹伤寒的传播。

[0004] 在狗中蚤侵袭的健康相关风险也延伸到人类。[Center for Disease Control and Prevention, *Illnesses on the Rise, Vital Signs*, 2018年5月,可得自<https://www.cdc.gov/vitalsigns/vector-borne/>]。受侵袭的犬科动物将其人类主人暴露于增加的患病风险。控制人被蚤侵袭的风险的推荐方法之一是控制狗中的侵袭风险。

[0005] 目前可用于控制犬科动物中的蚤侵袭的治疗方法取得了不同程度的成功。许多治疗方法涉及将化学品应用于室内和室外表面以及犬科动物。使用的化学品包括多种氨基甲酸酯、除虫菊酯和拟除虫菊酯、某些大环内酯、昆虫生长调节剂(包括甲壳质合成抑制剂、保幼激素类似物和保幼激素)、硝基亚甲基类、新烟碱类、吡啶类和吡唑类或fiproles。这些化合物通常具有毒副作用,这对犬科动物及其主人来说都是一个问题。此外,有证据表明,由于杀昆虫剂抗性和治疗缺乏,这些化学品的使用可能是无效的。[M.K.Rust, *The Biology and Ecology of Cat Fleas and Advancements in Their Pest Management: A Review*, *Insects* 2017, 8 118.]。

[0006] 局部治疗是一种众所周知的用于控制犬科动物中的蚤侵袭的方法。虽然存在多种将这些治疗剂递送至犬科动物的皮毛和皮肤的方法,但这些方法中的许多方法是无效的,和/或在分配活动期间或之后给犬科动物或使用者带来安全风险。更具体地,因为当施用器尖部安装在药物递送装置上时,在施用器尖部和药物递送装置之间必须实现物理连接,所以固有地存在连接不充分的风险,从而允许一些治疗剂从所述装置中渗漏出来并与使用者发生身体接触。例如,在较大犬科动物的情况下,可能难以用一只手操纵分配器并用另一只手将犬科动物保持就位,从而导致一些(如果不是全部的话)物质洒在地板上或施用人身上而不是到达犬科动物的皮肤。这种渗漏不仅造成浪费和混乱,而且还使使用者面临遭受皮肤刺激或其它这样的健康问题的更高风险,特别是当使用者直接接触试剂时。

[0007] 口服治疗也是可行的。但是,为了有效,犬科动物主人必须例如每30-90天施用一次治疗。当主人忘记施药时,在治疗之间延长的时间会产生依从性问题。

[0008] 尽管存在有效的治疗方法,但是哈里斯民意调查(The Harris Poll)的一项最近研究发现,33%的宠物主人根本没有定期保护他们的宠物免受蚤侵害。另一项研究发现,宠物主人平均每年仅为每只宠物购买4个月的蚤预防产品,尽管他们被告知宠物需要全年接受蚤预防治疗。因此,仍然需要相对安全的、有效的药剂来控制犬科动物上的蚤侵袭,并且

主人更容易记住使用。

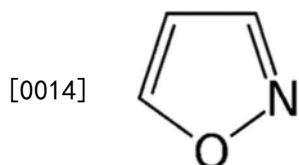
[0009] 令人惊讶的是,发明人已经发现,异噁唑啉当以更小的、更频繁的/长期的剂量口服施用,可以在犬科动物中提供改善的对蚤侵袭的控制。下面讨论与饲料组合的施用。但是,还考虑,异噁唑啉可以单独施用或以饲料以外的剂型施用,诸如咀嚼物、片剂、液体、凝胶或适合口服施用的其它形式。有利地,通过使用更小、更频繁的剂量,在相同的时间段内需要更少的总异噁唑啉来控制蚤侵袭。例如,假设根据现有技术方案,在30天(1个月)阶段内的单次剂量需要6.25mg异噁唑啉/kg犬科动物体重才能在犬科动物的血液中的达到并维持治疗上有效的异噁唑啉浓度以持续控制蚤。利用更小且更频繁的剂量的本发明方案,每天可以需要低至0.04-0.1875mg异噁唑啉/kg犬科动物体重,或在相同的30天阶段中累积的1.25-5.625mg异噁唑啉/kg犬科动物体重。

[0010] 有利地,通过转变为每日施用,治疗有效的每月一次剂量所需的异噁唑啉的总量可以减少10-87.5%。但是,从实际角度看,会出现至少两个问题:(1)产生均质饲料;和(2)非常小剂量的异噁唑啉的分析控制测试可能难以完成。来自饲料的分析基质可能非常复杂且难以测定。对于某些所需的剂量和饲料浓度,测定将在百万分率到十亿分率的范围内。因此,本领域技术人员可能选择增加每日剂量,使得在一个月期间的每日剂量的总和等于现有技术每月一次剂量或甚至更高,例如,现有技术每月一次剂量的200%。当将所述剂量作为饲料的一部分施用时,这样做可以帮助确保均质性以及增加测定准确度和减少分析变异性。

[0011] 本文教导的方法和组合物具有促进依从性的进一步优点,因为可以将更小剂量的异噁唑啉掺入饲料中。由于主人在任何情况下都会自然地遵循每日饲喂方案,这使得主人不太可能忘记或忽视施用异噁唑啉。因此,本公开内容提供了一种以比用先前已知的治疗方法实现的方式更安全且更有效的方式长期控制蚤的方法。主人需要记住的内容只是像他们平常一样饲喂他们的宠物。

[0012] 此外,某些异噁唑啉的生物利用度可以通过将它们与饲料一起施用来提高。因此,本公开内容提供了一种以比用先前已知的治疗方法实现的方式更安全且更有效的方式长期控制蚤的方法。

[0013] 异噁唑啉是一类5元杂环化学化合物,含有位置彼此相邻的一个氧原子和一个氮原子。



[0015] 异噁唑啉都是异噁唑的衍生物。它们是更常见的噁唑啉的结构异构体,并且根据双键的位置以三种不同的异构体存在。

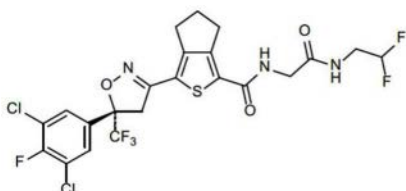
[0016] 异噁唑啉衍生物是已知的。例如,W02007/105814、W02008/122375和W02009/035004公开了某些亚烷基连接的酰胺。W02010/032437公开了可以将苄基酰胺移至异噁唑啉的邻位。W02007/075459公开了被5至6元杂环取代的苯基异噁唑啉,并且W02010/084067和W02010/025998公开了被10至11元稠合的芳基和杂芳基取代的苯基异噁唑啉。用于制备异噁唑啉的手性方法公开于W02011/104089和W02009/063910中。

[0017] 许多异噁唑啉化合物是已知的,包括但不限于4-(5-甲基-5-取代的吡咯基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺衍生物;4-(5-取代的氨甲酰基甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺衍生物;3-(5-取代的氨甲酰基甲基-5-取代的烷基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺衍生物;4-(5-取代的氨甲酰基甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲脒衍生物;4-(5-取代的-5-取代的芳基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺化合物;3-(4-取代的苯基)-4,5-二氢异噁唑衍生物;5-取代的烷基-3,5-二取代的苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-烷氧基苯基-5-取代的-5-苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-烷氧基苯基-5-取代的烷基-5-取代的氨甲酰基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-(4-卤代苯基)-5-取代的-5-取代的苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-(4-硝基苯基)-5-取代的-5-取代的苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;4-肟基甲基苯甲酸酰胺衍生物;4-肟基甲基-N,N-二甲基苯甲酸酰胺;4-肟基甲基苯甲酰基哌啶衍生物;4-肟基甲基-N-二环烷基苯甲酸酰胺衍生物;6-(肟基甲基)吡啶-2-甲酰胺衍生物;卤代烯基苯衍生物,诸如取代的3,3,3-三氟-2-丙烯基苯衍生物;4-(异噁唑啉基)-苯甲酰胺,诸如取代的4-(5-(卤代甲基)-5-苯基-异噁唑啉-3-基)-苯甲酰胺;4-(异噁唑啉基)-硫代苯甲酰胺,诸如取代的4-(5-(卤代甲基)-5-苯基-异噁唑啉-3-基)-硫代苯甲酰胺;二氢异噁唑化合物;和螺环取代的异噁唑啉。

[0018] 用于控制犬科动物中的蚤侵袭的特别感兴趣的异噁唑啉是阿福拉纳(化学名称:(a)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;或(b)4-{5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基}-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}萘-1-甲酰胺),氟雷拉纳(化学名称:(a)4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-苯甲酰胺;或(b)4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]-2-甲基-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}苯甲酰胺),沙罗拉纳(化学名称:(a)1-[5'-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]螺[氮杂环丁烷-3,1'(3'H)-异苯并呋喃]-1-基]-2-(甲基磺酰基)-乙酮;或(b)1-{5'-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基]-3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-[2]苯并呋喃]-1-基}-2-(甲基磺酰基)乙酮),洛替拉纳(化学名称:(a)5-[(5S)-4,5-二氢-5-(3,4,5-三氯苯基)-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺;或(b)3-甲基-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}-5-[(5S)-5-(3,4,5-三氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-甲酰胺),艾司索拉纳(化学名称:(a)4-[(5S)-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;或(b) (S)-4-(5-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-N-(2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基)-1-萘甲酰胺),tigolaner(化学名称:(a)2-氯-N-(1-氰基环丙基)-5-[1'-甲基-3'-(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'-(三氟甲基)[1,5'-二-1H-吡唑]-4-基]-苯甲酰胺;或(b)2-氯-N-(1-氰基环丙基)-5-[2'-甲基-5'-(五氟乙基)-4'-(三氟甲基)-2'H-[1,3'-联吡唑]-4-基]苯甲酰胺),umifoxolaner(化学名称:(a)4-[(5S)-5-[3-氯-4-氟-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;或(b)4-{ (5S)-5-[3-氯-4-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异

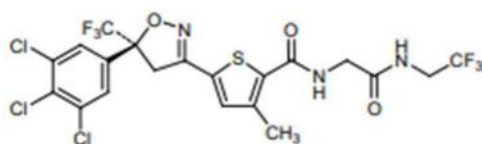
噁唑-3-基}-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}萘-1-甲酰胺), modoflaner (化学名称: 6-氟-N-(2-氟-3-{[4-(七氟丙烷-2-基)-2-碘-6-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)吡啶-3-甲酰胺) 和 mivorilane/二氢异噁唑 (化学名称: (a) 4H-环戊二烯并[c]噁吩-1-甲酰胺, 3-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基-3-异噁唑基)-N-[2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基]-5,6-二氢-); 或 (b) 3-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-[2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]噁吩-1-甲酰胺)。

[0019] 更具体地, 具有以下结构的异噁唑啉适合用于本公开内容的方法和制剂:



[Mivorilane]

[0020]



[洛替拉纳]

[0021] 异噁唑啉可以反应以形成也可用于本公开内容的方法和制剂中的盐。可以使用盐制备的标准程序来制备所述盐。例如, 合适的盐可以是酸加成盐诸如氢卤酸, 所述酸例如, 氢氟酸, 盐酸, 氢溴酸和氢碘酸, 硝酸, 硫酸, 磷酸, 氯酸, 高氯酸, 磺酸的盐, 所述磺酸例如, 甲磺酸, 乙磺酸, 三氟甲磺酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸, 羧酸的盐, 所述羧酸例如, 戊酸, 甲酸, 乙酸, 丙酸, 三氟乙酸, 富马酸, 酒石酸, 草酸, 马来酸, 苹果酸, 琥珀酸, 苯甲酸, 扁桃酸, 抗坏血酸, 乳酸, 葡萄糖酸, 柠檬酸, 或氨基酸的盐, 所述氨基酸例如, 谷氨酸和天冬氨酸。可替换地, 金属盐也适合用于本公开内容。例如, 碱金属盐, 所述碱金属例如, 锂、钠和钾, 和碱土金属, 所述碱土金属例如, 钙、钡和镁, 或铝盐。

[0022] 本文中使用的术语“异噁唑啉”和“异噁唑啉或其衍生物”表示任何异噁唑啉、异噁唑啉衍生物、其盐、其代谢物或其组合。

[0023] 异噁唑啉还提供优点, 因为当以更小的、更频繁的/长期的剂量口服施用, 它们对蚤非常有效, 并且具有治疗后残留保护。此外, 异噁唑啉与现有化合物没有已知的杀昆虫交叉抗性。因此, 当对抗当前使用的产品具有现有水平的抗性的犬科动物上的蚤群体时, 它们是特别有用的。因此, 异噁唑啉可以用于综合害虫治理 (IPM) 程序, 以延长没有充分形成或尚未形成抗药性的常用产品的生命线。

[0024] 与局部应用的制剂 (其中与皮肤表面处的蚤接触是暴露模式) 相比, 全身效力 (例如, 蚤摄入含有异噁唑啉的血液) 提供了一种不同的暴露模式。与局部应用和接触杀灭相比, 口服全身治疗和通过摄入血液来杀死蚤的优点包括:

[0025] a) 减少了向人施用器、儿童和犬科动物环境中的物体 (例如地板、地毯、家具) 的暴露;

[0026] b) 不用担心犬科动物向水 (湖泊、溪流、沐浴等) 的暴露而造成的损失或因摩擦而造成的损失;

[0027] c) 无需担心紫外线暴露和降解;

[0028] d) 不存在皮肤油脂氧化等问题;和

[0029] e) 确保施用全部剂量(与局部应用相比,在局部应用中,部分剂量可能在治疗后立即滴落、擦掉和/或保留在分配管中)。

[0030] 本公开内容的制剂或饲料和方法可以进一步包括与异噻唑啉组合的一种或多种具有治疗效果的其它活性物质。这样的活性物质包括有效对抗蚤的药剂。活性物质可以包括例如多杀霉素、某些大环内酯、昆虫生长调节剂(包括甲壳质合成抑制剂、保幼激素类似物和保幼激素)、硝基亚甲基类、新烟碱类、吡啶类和吡唑类或fiproles。

[0031] 本公开内容的方法通过以小而频繁的剂量向犬科动物施用异噻唑啉来进行。为了便于常规定量施用,可以使用饲料或咀嚼物进行异噻唑啉施用。考虑许多不同的饲料,只要制备方法和饲料组合对异噻唑啉和其它活性物质(如果适用的话)不具有与效力、稳定性和安全性相关的有害影响。例如,在干饲料、半湿饲料、罐装蒸煮饲料或新鲜冷藏饲料等大类中的饲料和小吃、咀嚼物、零食或补充饲料可以适合与本公开内容一起使用。犬科动物通过每周、每半周或每天消耗饲料产品来接收维持量的异噻唑啉。

[0032] 通过将较小剂量的异噻唑啉掺入动物饲料组合中并以有效频率(最优选每天)施用它,异噻唑啉的血液水平随着时间的推移而升高,直到它达到最佳稳态,在此时可以通过每天或基本上每天剂量来维持它。相比之下,当以较低频率口服施用较大剂量的异噻唑啉时,例如,在30天阶段中通过“零食(treat)”一次来施用大剂量的单次治疗,血液中异噻唑啉的水平会在施用时出现峰值并然后下降,直到施用下一个剂量。低频率大剂量的施用意味着犬科动物必须在每个剂量中消耗更多的异噻唑啉,使得异噻唑啉的血液水平在下一个剂量之前不会降至低于有效保护所需的水平。

[0033] 除非另外指出,否则本文讨论的所有比率、百分比和份数都“按重量计”。

[0034] 术语“控制蚤侵袭”表示预防、最小化或消除蚤对犬科动物的侵袭。

[0035] 术语“蚤”表示蚤目(Siphonaptera)的任何成员。术语“蚤”包括发育的卵、幼虫、蛹和成熟体阶段。

[0036] 术语“犬科动物”表示犬属(Canis)的任何成员,其包括诸如狼、狗、郊狼和豺狼等物种。

[0037] 在实施本公开内容的方法中,“饲料”是可以每天或基本上每天施用的动物饲料、小吃、零食或其它补充饲料。通过使用不同形式的饲料,例如,粗磨饲料和零食,宠物主人可以不时变化犬科动物的膳食和小吃,同时仍然方便地施用每日剂量的异噻唑啉。

[0038] 术语“咀嚼物”表示具有对犬科动物有吸引力、但通常没有营养价值的具有风味和芳香性能的零食。在实施本公开内容的方法中,“饲料”和/或“咀嚼物”可以互换使用。

[0039] 出于本公开内容的目的,术语“有效时间”,在本文中也称作为“有效持续时间”,至少包括使犬科动物血液中的异噻唑啉水平达到足够高的水平以控制蚤(即,“治疗有效的”水平)所需的饲料施用的持续时间。在某些实施方案中,所述有效时间可以短至三天。在其它情况下,所述有效时间可以是七日或十五日或更长时间。如下面讨论的,所述有效时间将基于施用饲料或异噻唑啉的频率而变化。

[0040] 正如刚才提到的,所述“有效时间”将作为饲料施用频率的函数而变化。本文中使用的术语“有效频率”是指在给定的时间内在犬科动物血液中产生治疗上有效的异噻唑啉

浓度的饲喂次数。在所有情况下,本文中使用的术语“有效频率”考虑每月多次包括异噁唑啉的饲喂。本领域技术人员将理解,可以以一定频率范围施用异噁唑啉。例如,可以以每天、每隔一天、每三天、每周一次或甚至以不一致的时间间隔的频率施用异噁唑啉。

[0041] 此外,如以上所讨论的,所述有效频率可能影响在犬科动物血液中获得治疗有效水平的异噁唑啉所需的持续时间。举例来说,如果每天给犬科动物饲喂异噁唑啉组合物,则在犬科动物血液中的达到治疗有效水平的异噁唑啉所需的饲料施用的持续时间以及因此的“有效时间”将比仅每周一次或每周两次给犬科动物饲喂异噁唑啉组合物的情况要短得多。

[0042] 此外,所述有效频率受到以mg/kg犬科动物体重计的每日剂量的量影响。具体地,在稍高的每日剂量下,错过的剂量对效力的影响较小。

[0043] 此外,所述有效频率受治疗持续时间影响。在初始阶段,例如,在犬科动物的血液中的异噁唑啉的量已经达到治疗有效水平之前,可能需要以比在更长使用阶段以后(即一旦达到治疗有效水平)所需的频率更高的频率施用动物饲料。

[0044] 为了本公开内容的目的,“基本上每天”是指足够规律的基础,使得犬科动物血液中的异噁唑啉浓度升高至并保持在治疗有效水平。例如,所公开的饲料组合物优选地可以无限期地每天饲喂给犬科动物。但是,实际上,由于很多原因可能会错过或定期跳过日子。例如,犬科动物可能生病或者主人可能用完了含药饲料组合物。所公开的方法足够稳健,使得即使在含药动物饲料组合物的每天饲喂中偶尔中断,犬科动物也具有显著水平的免于蚤的保护。在实施本公开内容的方法中,术语“基本上每天”包括每月至少10天,更优选每月至少15天,还更优选每月至少20天。所有这些饲喂频率,无论它们是例如每周三次、每隔一天还是每天,都落入“基本上每天”的范围内,只要它们促进异噁唑啉在犬科动物血液中的达到治疗有效水平并维持治疗有效水平的异噁唑啉即可。

[0045] 术语“治疗有效的”是指异噁唑啉的剂量或血液水平足以比不存在药物时更好地控制蚤侵袭。异噁唑啉可以单独存在或与一种或多种另外活性物质一起存在。优选地,它控制蚤侵袭比不存在药物时好约至少50%,并且更优选地,它控制蚤侵袭比不存在药物时好约至少90%。

[0046] 在实施本公开内容的方法中,将有效量或治疗有效量的异噁唑啉口服施用给犬科动物。术语“有效量”或“治疗有效量”表示控制蚤侵袭所需的量。如本领域技术人员将理解的,该量将随多种因素而变化。这些因素包括,例如,正在治疗的犬科动物的类型及其体重和一般身体状况。

[0047] 异噁唑啉在效力上各不相同。因此,必须针对在根据本公开内容的方法中使用的每种特定异噁唑啉计算异噁唑啉的有效量。一般而言,异噁唑啉的每日剂量的有效量将是在所述异噁唑啉的被批准标签剂量除以定量施用/再治疗区间的长度的约12.5%-90%的范围内(例如,对于每月施用一次的产品,将剂量除以30)。本领域技术人员将认识到,出于诸如但不限于可制备性、测试和分析的容易性等原因,可以选择所述异噁唑啉的更高剂量,例如,被批准标签剂量的90%-200%。所选择的特定剂量可以足以在基本上每天施用的约7天内、更优选在基本上每天施用的约5天内、最优选在基本上每天施用的约3天内将所述异噁唑啉的犬科动物血液浓度升高至治疗有效水平。

[0048] 虽然本公开内容以饲料(诸如粗磨饲料)的方式描述了异噁唑啉的浓度,但它还考虑使用其它剂型(诸如零食或咀嚼物)的施用。还考虑,异噁唑啉可以单独施用或以片剂、液

体、凝胶或适合口服施用的其它形式施用。本领域技术人员将理解,异噁唑啉的浓度将根据特定剂型而变化。例如,当动物饲料是零食时,在零食中的异噁唑啉的浓度将大于例如粗磨饲料中的异噁唑啉浓度。例如,如果基于犬科动物重量的异噁唑啉的每日剂量为20mg,则典型的5g零食可以含有约0.004%的异噁唑啉(按重量计)。由于一天消耗的粗磨饲料的量超过5g,在粗磨饲料中的异噁唑啉百分比会更小。

[0049] 例如,mivorilaner的有效量可以是约0.04至约3.33mg的mivorilaner/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,mivorilaner的有效量可以是约0.07至约1.5mg的mivorilaner/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.04至约1.25mg/kg犬科动物体重。

[0050] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.0001至约0.08%的mivorilaner(按重量计)。优选地在饲料中的约0.0002至约0.05%的mivorilaner(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0006至约0.03%的mivorilaner组分(按重量计)。

[0051] 在另一个实例中,洛替拉纳的有效量可以是约0.017至约1.33mg的洛替拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,洛替拉纳的有效量可以是约0.027至约0.6mg的洛替拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.017至约0.5mg/kg犬科动物体重。

[0052] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00004至约0.03%的洛替拉纳(按重量计);优选地在饲料中的约0.00008至约0.02%的洛替拉纳(按重量计);最优选地在饲料中的约0.0002至约0.001%的洛替拉纳组分(按重量计)。

[0053] 在另一个实例中,阿福拉纳的有效量可以是约0.002至约0.167mg的阿福拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,阿福拉纳的有效量可以是约0.003至约0.075mg的阿福拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.002至约0.0625mg/kg犬科动物体重。

[0054] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000005至约0.03%的阿福拉纳(按重量计);优选地在饲料中的约0.00001至约0.02%的阿福拉纳(按重量计);最优选地在饲料中的约0.00003至约0.0012%的阿福拉纳组分(按重量计)。

[0055] 在另一个实施例中,沙罗拉纳的有效量可以是约0.001至约0.08mg的沙罗拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,沙罗拉纳的有效量可以是约0.0016至约0.036mg的沙罗拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.001至约0.03mg/kg犬科动物体重。

[0056] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的沙罗拉纳(按重量计);优选地在饲料中的约0.000004至约0.02%的沙罗拉纳(按重量计);最优选地在饲料中的约0.0003至约0.0006%的沙罗拉纳组分(按重量计)。

[0057] 在另一个实施例中,氟雷拉纳的有效量可以是约0.008至约0.67mg的氟雷拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,氟雷拉纳的有效量可以是约0.013至约0.3mg的氟雷拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.008至约0.25mg/kg犬科动物体重。

[0058] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00002至约0.03%的氟雷拉纳(按重量计);优选地在饲料中的约0.00004至约0.02%的氟雷拉纳(按重量计);最优选地在饲料中的约0.0001至约0.006%的氟雷拉纳组分(按重量计)。

[0059] 在另一个实施例中,umifoxolaner的有效量可以是约0.001至约0.08mg的umifoxolaner/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,umifoxolaner的有效量可以是约0.0017

至约0.04mg的umifoxolaner/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.001至约0.03125mg/kg犬科动物体重。

[0060] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的umifoxolaner(按重量计);优选地在饲料中的约0.000005至约0.02%的umifoxolaner(按重量计);最优选地在饲料中的约0.00001至约0.0006%的umifoxolaner组分(按重量计)。

[0061] 在另一个实施例中,艾司索拉纳的有效量可以是约0.001至约0.08mg的艾司索拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,艾司索拉纳的有效量可以是约0.0017至约0.04mg的艾司索拉纳/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.001至约0.03125mg/kg犬科动物体重。

[0062] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的艾司索拉纳(按重量计);优选地在饲料中的约0.000005至约0.02%的艾司索拉纳(按重量计);最优选地在饲料中的约0.00001至约0.0006%的艾司索拉纳组分(按重量计)。

[0063] 在另一个实施例中,tigolaner的有效量可以是约0.001至约0.08mg的tigolaner/kg犬科动物体重的剂量。更优选地,tigolaner的有效量可以是约0.0017至约0.04mg的tigolaner/kg犬科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.001至约0.03125mg/kg犬科动物体重。

[0064] 动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的tigolaner(按重量计);优选地在饲料中的约0.000005至约0.02%的tigolaner(按重量计);最优选地在饲料中的约0.00001至约0.0006%的tigolaner组分(按重量计)。

[0065] 在一个方面,本公开内容涉及一种控制犬科动物中的蚤侵袭的方法,其包括每周至少一次、更优选每周3次、最优选基本上每天施用包括异噁唑啉和动物饲料或咀嚼物的全身活性口服组合物。

[0066] 在另一个方面,本公开内容涉及一种包括异噁唑啉和动物饲料或咀嚼物的全身活性口服组合物。

[0067] 本公开内容还涉及异噁唑啉在制备用于控制犬科动物上的蚤侵袭的动物饲料或咀嚼物中的用途。

[0068] 本公开内容还涉及一种长时间控制犬科动物上的蚤侵袭的方法,其包括向所述犬科动物口服施用有效量的异噁唑啉的每天或基本上每天剂量。该方法对于长时间控制犬科动物上的蚤是特别有用的,包括向所述犬科动物口服施用有效量的异噁唑啉的基本上每天剂量。

[0069] 本公开内容的一个方面是口服施用一定量的异噁唑啉,该量本身在以每个月一次单次剂量施用对于控制犬科动物中的蚤侵袭而言是无效的或次优的,但随着时间的推移,如本文描述的重复施用导致对蚤侵袭的有效控制。无效或次优是指,单次定量施用以及几次定量施用导致蚤侵袭的小于50%减少,包括与根本不施用药物相比,没有或基本上没有减少。这反映了本文公开的慢性、而非急性施用方面。

[0070] 实施方案1:一种在有此需要的犬科动物中控制蚤侵袭的方法,包括以每个月至少4次的频率向所述犬科动物口服施用有效量的异噁唑啉持续有效时间。

[0071] 实施方案2:实施方案1的方法,其中所述犬科动物是狗。

[0072] 实施方案3:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是mivorilaner

或其盐。

[0073] 实施方案4:实施方案3的方法,其中所述mivorilaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.0001至约0.08% (按饲料重量计)和约0.0002至约0.05% (按饲料重量计)。

[0074] 实施方案5:实施方案3-4中的任一个的方法,其中所述mivorilaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.04mg/kg至约3.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.07mg/kg至约1.5mg/kg所述犬科动物体重。

[0075] 实施方案6:实施方案3-5中的任一个的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约12,000ng/mL的mivorilaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0076] 实施方案7:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是氟雷拉纳或其盐。

[0077] 实施方案8:实施方案7的方法,其中所述氟雷拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.00002至约0.03% (按饲料重量计)和约0.00004至约0.02% (按饲料重量计)。

[0078] 实施方案9:实施方案7-8中的任一个的方法,其中所述氟雷拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.008mg/kg至约0.67mg/kg所述犬科动物体重和约0.013mg/kg至约0.3mg/kg所述犬科动物体重。

[0079] 实施方案10:实施方案7-9中的任一个的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约3000ng/mL的氟雷拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0080] 实施方案11:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是沙罗拉纳或其盐。

[0081] 实施方案12:实施方案12的方法,其中所述沙罗拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计)和约0.000004至约0.02% (按饲料重量计)。

[0082] 实施方案13:实施方案11-12中的任一个的方法,其中所述沙罗拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0016mg/kg至约0.036mg/kg所述犬科动物体重。

[0083] 实施方案14:实施方案11-13中的任一个的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的沙罗拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0084] 实施方案15:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是阿福拉纳或其盐。

[0085] 实施方案16:实施方案15的方法,其中所述阿福拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000005至约0.03% (按饲料重量计)和约0.00001至约0.02% (按饲料重量计)。

[0086] 实施方案17:实施方案15-16中的任一个的方法,其中所述阿福拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.002mg/kg至约0.167mg/kg所述犬科动物体重和约0.003mg/kg至约0.075mg/kg所述犬科动物体重。

[0087] 实施方案18:实施方案15-17中的任一个的方法,其中所述施用与所述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约1200ng/mL的阿福拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0088] 实施方案19:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是洛替拉纳或其盐。

[0089] 实施方案20:实施方案19的方法,其中所述洛替拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.00004至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.00008至约0.02% (按饲料重量计)。

[0090] 实施方案21:实施方案19-20中的任一个的方法,其中所述洛替拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.017mg/kg至约1.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.027mg/kg至约0.6mg/kg所述犬科动物体重。

[0091] 实施方案22:实施方案19-21中的任一个的方法,其中所述施用与所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约3000ng/mL的洛替拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0092] 实施方案23:实施方案1-22中的任一个的方法,其中施用所述异噁唑啉作为饲料的组分。

[0093] 实施方案24:实施方案23的方法,其中所述饲料是干燥的狗粮。

[0094] 实施方案25:实施方案23的方法,其中所述饲料是湿的狗粮。

[0095] 实施方案26:实施方案1-22中的任一个的方法,其中施用所述异噁唑啉作为咀嚼物的组分。

[0096] 实施方案27:实施方案1-26中的任一个的方法,其中所述频率选自每周至少3次、基本上每天和每天。

[0097] 实施方案28:实施方案1-27中的任一个的方法,其中所述有效时间包括施用所述异噁唑啉持续选自至少1周和至少2周的时间段。

[0098] 实施方案29:实施方案1-28中的任一个的方法,其中所述施用选自所述异噁唑啉的第一次施用的1周和所述异噁唑啉的第一次施用的2天的时间段内在所述犬科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉。

[0099] 实施方案30:实施方案1-29中的任一个的方法,其中所述施用与所述犬科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉持续选自至少30天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

[0100] 实施方案31:实施方案1-30中的任一个的方法,其中施用所述异噁唑啉持续选自30天中的至少15天和30天中的至少20天的时间段。

[0101] 实施方案32:实施方案1-31中的任一个的方法,其中施用所述异噁唑啉作为包含一种或多种其它活性物质的饲料的组分。

[0102] 实施方案33:实施方案1-32中的任一个的方法,所述方法进一步包括中断所述异噁唑啉的施用持续选自至少3天和至少7天的时间段,其中将所述犬科动物的异噁唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

[0103] 实施方案34:实施方案33的方法,所述方法进一步包括在中断所述异噁唑啉的施用之后重新开始所述异噁唑啉的施用并由此将所述犬科动物的异噁唑啉血液浓度维持在

所述治疗有效水平。

[0104] 实施方案35:用于控制有此需要的犬科动物上的蚤的异噁唑啉,所述异噁唑啉以每个月至少4次的频率将所述异噁唑啉或其盐以有效量施用给所述犬科动物持续一段有效时间。

[0105] 实施方案36:实施方案35的异噁唑啉,其中所述犬科动物是狗。

[0106] 实施方案37:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是mivorilaner或其盐。

[0107] 实施方案38:实施方案37的异噁唑啉,其中所述mivorilaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.0001至约0.08% (按饲料重量计) 和约0.0002至约0.05% (按饲料重量计)。

[0108] 实施方案39:实施方案37-38中的任一个的异噁唑啉,其中所述mivorilaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.04mg/kg至约3.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.07mg/kg至约1.5mg/kg所述犬科动物体重。

[0109] 实施方案40:实施方案37-39中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约12,000ng/mL的mivorilaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0110] 实施方案41:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是氟雷拉纳或其盐。

[0111] 实施方案42:实施方案41的异噁唑啉,其中所述氟雷拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.00002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.00004至约0.02% (按饲料重量计)。

[0112] 实施方案43:实施方案41-42中的任一个的异噁唑啉,其中所述氟雷拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.008mg/kg至约0.67mg/kg所述犬科动物体重和约0.013mg/kg至约0.3mg/kg所述犬科动物体重。

[0113] 实施方案44:实施方案41-43中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约3000ng/mL的氟雷拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0114] 实施方案45:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是沙罗拉纳或其盐。

[0115] 实施方案46:实施方案45的异噁唑啉,其中所述沙罗拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000004至约0.02% (按饲料重量计)。

[0116] 实施方案47:实施方案45-46中的任一个的异噁唑啉,其中所述沙罗拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0016mg/kg至约0.036mg/kg所述犬科动物体重。

[0117] 实施方案48:实施方案45-47中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的沙罗拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0118] 实施方案49:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是阿福

拉纳或其盐。

[0119] 实施方案50:实施方案49的异噁唑啉,其中所述阿福拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000005至约0.03% (按饲料重量计)和约0.00001至约0.02% (按饲料重量计)。

[0120] 实施方案51:实施方案49-50中的任一个的异噁唑啉,其中所述阿福拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.002mg/kg至约0.167mg/kg所述犬科动物体重和约0.003mg/kg至约0.075mg/kg所述犬科动物体重。

[0121] 实施方案52:实施方案49-51中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约1200ng/mL的阿福拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0122] 实施方案53:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是洛替拉纳或其盐。

[0123] 实施方案54:实施方案53的异噁唑啉,其中所述洛替拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.00004至约0.03% (按饲料重量计)和约0.00008至约0.02% (按饲料重量计)。

[0124] 实施方案55:实施方案53-54中的任一个的异噁唑啉,其中所述洛替拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.017mg/kg至约1.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.027mg/kg至约0.6mg/kg所述犬科动物体重。

[0125] 实施方案56:实施方案53-55中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约3000ng/mL的洛替拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0126] 实施方案57:实施方案35-56中的任一个的异噁唑啉,其中施用所述异噁唑啉作为饲料的组分。

[0127] 实施方案58:实施方案57的异噁唑啉,其中所述饲料是干燥的狗粮。

[0128] 实施方案59:实施方案57的异噁唑啉,其中所述饲料是湿的狗粮。

[0129] 实施方案60:实施方案35-56中的任一个的异噁唑啉,其中施用所述异噁唑啉作为咀嚼物的组分。

[0130] 实施方案61:实施方案35-60中的任一个的异噁唑啉,其中所述饲喂频率选自每周至少3次、基本上每天和每天。

[0131] 实施方案62:实施方案35-61中的任一个的异噁唑啉,其中所述有效时间包括施用所述异噁唑啉持续选自至少1周和至少2周的时间段。

[0132] 实施方案63:实施方案35-62中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在选自所述异噁唑啉的第一次施用的1周和所述异噁唑啉的第一次施用的2天的时间段内在所述犬科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉。

[0133] 实施方案64:实施方案35-63中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉持续选自至少30天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

[0134] 实施方案65:实施方案35-64中的任一个的异噁唑啉,其中以选自30天中的至少15天和30天中的至少20天的频率施用所述异噁唑啉。

[0135] 实施方案66:实施方案35-65中的任一个的异噁唑啉,其中施用所述异噁唑啉作为包含一种或多种其它活性物质的饲料的组分。

[0136] 实施方案67:实施方案35-66中的任一个的异噁唑啉,进一步包括中断所述异噁唑啉的施用持续选自至少3天和至少7天的时间段,其中所述犬科动物的异噁唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

[0137] 实施方案68:实施方案67的异噁唑啉,进一步包括在中断所述异噁唑啉的施用之后重新开始所述异噁唑啉的施用并由此将所述犬科动物的异噁唑啉血液浓度维持在所述治疗有效水平。

[0138] 实施方案69:用于控制犬科动物中的蚤的饲料或咀嚼物,当以每个月至少4次的频率施用给所述犬科动物持续有效时间时,其包含有效量的异噁唑啉。

[0139] 实施方案70:实施方案69的饲料或咀嚼物,其中所述犬科动物是狗。

[0140] 实施方案71:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是mivorilaner或其盐。

[0141] 实施方案72:实施方案71的饲料或咀嚼物,其中所述mivorilaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.0001至约0.08% (按饲料重量计) 和约0.0002至约0.05% (按饲料重量计)。

[0142] 实施方案73:实施方案71-72中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述mivorilaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.04mg/kg至约3.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.07mg/kg至约1.5mg/kg所述犬科动物体重。

[0143] 实施方案74:实施方案71-73中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约12,000ng/mL的mivorilaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0144] 实施方案75:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是氟雷拉纳或其盐。

[0145] 实施方案76:实施方案75的饲料或咀嚼物,其中所述氟雷拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.00002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.00004至约0.02% (按饲料重量计)。

[0146] 实施方案77:实施方案75-76中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述氟雷拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.008mg/kg至约0.67mg/kg所述犬科动物体重和约0.013mg/kg至约0.3mg/kg所述犬科动物体重。

[0147] 实施方案78:实施方案75-77中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约3000ng/mL的氟雷拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0148] 实施方案79:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是沙罗拉纳或其盐。

[0149] 实施方案80:实施方案79的饲料或咀嚼物,其中所述沙罗拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000004至约0.02% (按饲料重量计)。

[0150] 实施方案81:实施方案79-80中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述沙罗拉纳以一

定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0016mg/kg至约0.036mg/kg所述犬科动物体重。

[0151] 实施方案82:实施方案79-81中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的沙罗拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0152] 实施方案83:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是阿福拉纳或其盐。

[0153] 实施方案84:实施方案83的饲料或咀嚼物,其中所述阿福拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000005至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.00001至约0.02% (按饲料重量计)。

[0154] 实施方案85:实施方案83-84中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述阿福拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.002mg/kg至约0.167mg/kg所述犬科动物体重和约0.003mg/kg至约0.075mg/kg所述犬科动物体重。

[0155] 实施方案86:实施方案83-85中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用所述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约1200ng/mL的阿福拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0156] 实施方案87:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是洛替拉纳或其盐。

[0157] 实施方案88:实施方案87的饲料或咀嚼物,其中所述洛替拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.00004至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.00008至约0.02% (按饲料重量计)。

[0158] 实施方案89:实施方案87-88中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述洛替拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.017mg/kg至约1.33mg/kg所述犬科动物体重和约0.027mg/kg至约0.6mg/kg所述犬科动物体重。

[0159] 实施方案90:实施方案87-89中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约3000ng/mL的洛替拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0160] 实施方案91:实施方案69-90中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述饲料是干燥的狗粮。

[0161] 实施方案92:实施方案69-90中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述饲料是湿的狗粮。

[0162] 实施方案93:实施方案69-92中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述频率选自每周至少3次、基本上每天和每天。

[0163] 实施方案94:实施方案69-93中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述有效时间包括施用所述饲料或咀嚼物持续选自至少1周和至少2周的时间段。

[0164] 实施方案95:实施方案69-94中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用选自所述饲料或咀嚼物的第一次施用的1周和所述饲料或咀嚼物的第一次施用的2天的时间段内在所述犬科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉。

[0165] 实施方案96:实施方案69-95中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用所述犬

科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉持续选自至少30天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

[0166] 实施方案97:实施方案69-96中的任一个的饲料或咀嚼物,其中以选自30天中的至少15天和30天中的至少20天的频率施用所述饲料或咀嚼物。

[0167] 实施方案98:实施方案69-97中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述饲料或咀嚼物包含一种或多种其它活性物质。

[0168] 实施方案99:实施方案69-98中的任一个的饲料或咀嚼物,进一步包括中断所述饲料或咀嚼物的施用持续选自至少3天和至少7天的时间段,其中将所述犬科动物的异噁唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

[0169] 实施方案100:实施方案99的饲料或咀嚼物,进一步包括在中断所述饲料或咀嚼物的施用之后重新开始所述饲料或咀嚼物的施用并由此将所述犬科动物的异噁唑啉血液浓度维持在所述治疗有效水平。

[0170] 实施方案101:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是umifoxolaner或其盐。

[0171] 实施方案102:实施方案101的方法,其中所述umifoxolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0172] 实施方案103:实施方案101-102中的任一个的方法,其中所述umifoxolaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0173] 实施方案104:实施方案101-103中的任一个的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的umifoxolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0174] 实施方案105:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是艾司索拉纳或其盐。

[0175] 实施方案106:实施方案105的方法,其中所述艾司索拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0176] 实施方案107:实施方案105-106中的任一个的方法,其中所述艾司索拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0177] 实施方案108:实施方案105-107中的任一个的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的艾司索拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0178] 实施方案109:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是tigolaner或其盐。

[0179] 实施方案110:实施方案109的方法,其中所述tigolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0180] 实施方案111:实施方案109-110中的任一个的方法,其中所述tigolaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0181] 实施方案112:实施方案109-111中的任一个的方法,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的tigolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0182] 实施方案113:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是umifoxolaner或其盐。

[0183] 实施方案114:实施方案113的异噁唑啉,其中所述umifoxolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0184] 实施方案115:实施方案113-114中的任一个的异噁唑啉,其中所述umifoxolaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0185] 实施方案116:实施方案113-115中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的umifoxolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0186] 实施方案117:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是艾司索拉纳或其盐。

[0187] 实施方案118:实施方案117的异噁唑啉,其中所述艾司索拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0188] 实施方案119:实施方案117-118中的任一个的异噁唑啉,其中所述艾司索拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0189] 实施方案120:实施方案117-119中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的艾司索拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0190] 实施方案121:实施方案35或36中的任一个的异噁唑啉,其中所述异噁唑啉是tigolaner或其盐。

[0191] 实施方案122:实施方案121的异噁唑啉,其中所述tigolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0192] 实施方案123:实施方案120-121中的任一个的异噁唑啉,其中所述tigolaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0193] 实施方案124:实施方案120-122中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的tigolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0194] 实施方案125:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是umifoxolaner或其盐。

[0195] 实施方案126:实施方案125的饲料或咀嚼物,其中所述umifoxolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0196] 实施方案127:实施方案125-126中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述umifoxolaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0197] 实施方案128:实施方案125-127中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在上述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的umifoxolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0198] 实施方案129:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是艾司索拉纳或其盐。

[0199] 实施方案130:实施方案129的饲料或咀嚼物,其中所述艾司索拉纳以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0200] 实施方案131:实施方案129-130中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述艾司索拉纳以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0201] 实施方案132:实施方案129-131中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在上述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的艾司索拉纳浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0202] 实施方案133:实施方案69或70中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述异噁唑啉是tigolaner或其盐。

[0203] 实施方案134:实施方案133的饲料或咀嚼物,其中所述tigolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000002至约0.03% (按饲料重量计) 和约0.000005至约0.02% (按饲料重量计)。

[0204] 实施方案135:实施方案133-134中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述tigolaner以一定量施用给所述犬科动物,所述一定量选自约0.001mg/kg至约0.08mg/kg所述犬科动物体重和约0.0017mg/kg至约0.04mg/kg所述犬科动物体重。

[0205] 实施方案136:实施方案133-135中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在上述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的tigolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0206] 在任一个实施方案的一个方面,施用在上述犬科动物的血液中提供治疗有效浓度的特定异噁唑啉持续至少30天。所述精确浓度可以根据特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用在上述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约12,000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,mivorilaner的施用在上述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约2500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,阿福拉纳在上述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续

至少30天。更优选地,阿福拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,氟雷拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,氟雷拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约1500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,沙罗拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,沙罗拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约400ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,洛替拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,洛替拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,tigolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,tigolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,umifoxolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,umifoxolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,艾司索拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,艾司索拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。

[0207] 在任一个实施方案的一个方面,施用在所述犬科动物的血液中提供治疗有效浓度的特定异噁唑啉持续至少365天。所述精确浓度可以根据特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用在所述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约12,000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,mivorilaner的施用在所述犬科动物的血液中提供超过约40ng/mL且小于约2500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,阿福拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,阿福拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约2ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,氟雷拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,氟雷拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约4ng/mL且小于约1500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,沙罗拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,沙罗拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约400ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,洛替拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,洛替拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约8ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,tigolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,tigolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,umifoxolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,umifoxolaner在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另

一个实例中,艾司索拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,艾司索拉纳在所述犬科动物的血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。

实施例

[0208] 以下实施例说明了本公开内容的方法:

[0209] 实施例1

[0210] 给狗口服(即通过口)施用的异噁唑啉用于治疗和控制猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)的效力

[0211] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组14只狗,以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约50%的蚤在48小时阶段结束时存活。具有最高活蚤计数的12只狗将被选择纳入研究中。所述狗被分入对照组和治疗组。

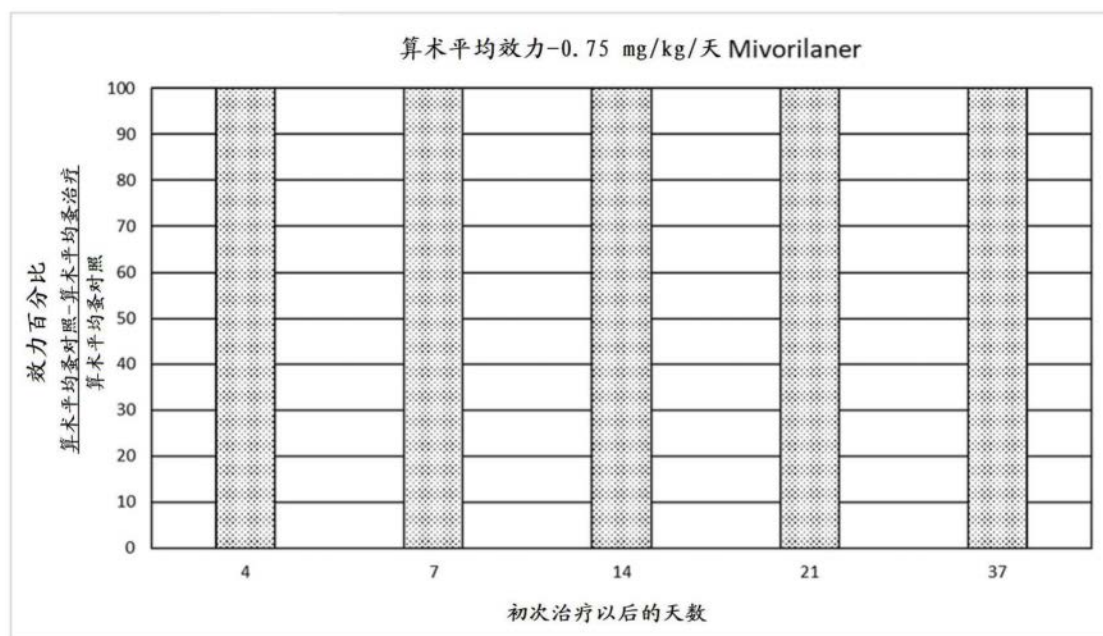
[0212] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0213] 在治疗组中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。在第0-29天每天将给狗施用0.75mg/kg的剂量。

[0214] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第2、5、12、20和35天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只狗。将在第4、7、14、21和37天进行活的成年蚤的梳计数(Comb counts)。

[0215] 结果:对于mivorilaner,治疗组的活的成年蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0216]



[0217] 使用与上述相同的研究方法,将在施用异噁唑啉的初始剂量之后72、168、336、504、720和888小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

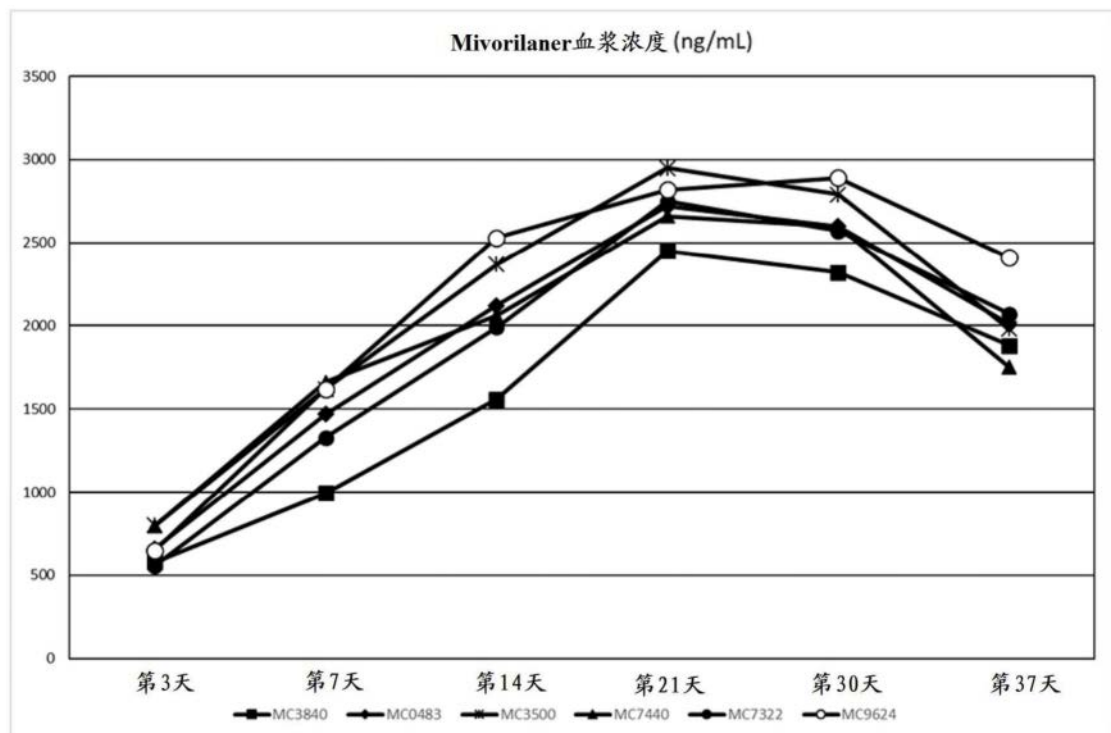
[0218] 对于mivorilaner,在不同剂量水平在犬科动物的血液中的异噁唑啉的平均血浆

浓度的样品结果显示在下面表和图中：

[0219]

Mivorilaner 浓度(ng/mL)							
犬科动物 ID	第-1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 30 天	第 37 天
MC3840	BLQ	579	994	1560	2450	2320	1880
MC0483	BLQ	660	1470	2120	2720	2600	2010
MC3500	BLQ	800	1620	2370	2950	2790	1980
MC7440	BLQ	798	1660	2060	2660	2600	1750
MC7322	BLQ	556	1330	1990	2750	2570	2070
MC9624	BLQ	648	1620	2530	2820	2890	2410
平均值	NA	674	1449	2105	2725	2628	2017
标准差	NA	105	255	336	167	197	223
%CV	NA	16	18	16	6	8	11

[0220]



[0221] 实施例2

[0222] 给狗口服(即通过口)施用的各种剂量的异噁唑啉用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0223] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱 (*R. sanguineus*) 侵袭一组46只狗以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的40只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随

机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0224] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

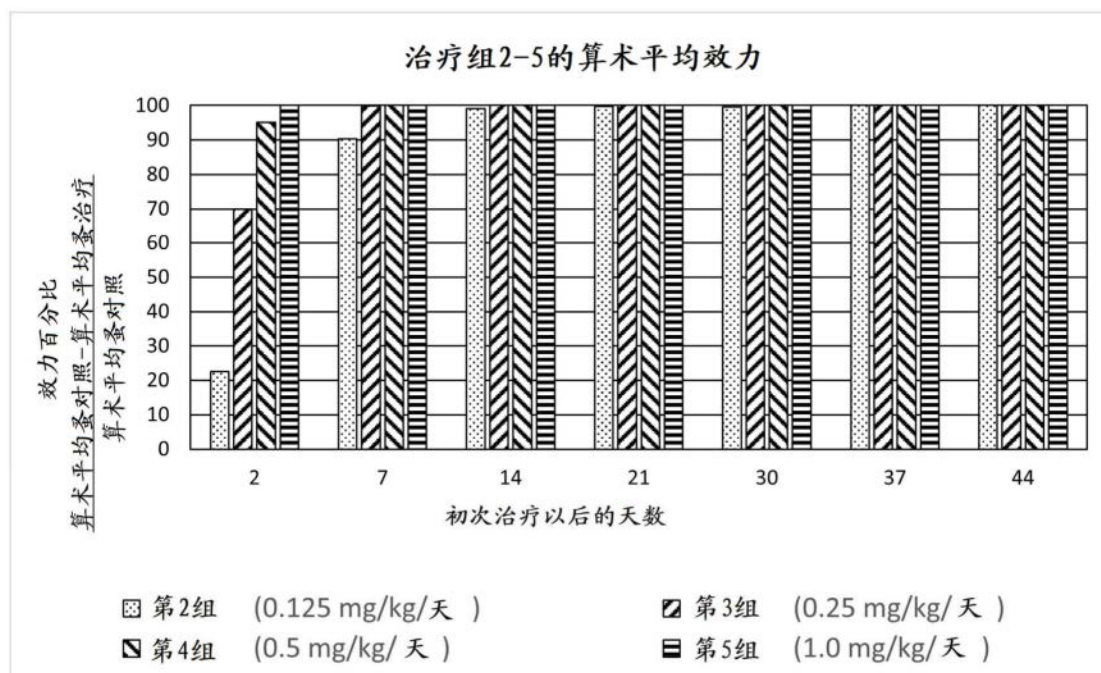
[0225] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-59天每天给狗施用所述剂量:

治疗组	每天剂量 (mg/kg)	途径	进食/禁食状态
1(对照)	0mg/kg	n/a	n/a
2	0.125mg/kg每天,连续60天	口服	进食
3	0.25mg/kg每天,连续60天	口服	进食
4	0.5mg/kg每天,连续60天	口服	进食
5	1.0mg/kg每天,连续60天	口服	进食

[0227] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-1、5、12、19、28、35和42天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只狗。将在第2、7、14、21、30、37和44天进行活的成年蚤的梳计数(Comb counts)。

[0228] 结果:对于mivorilaner,治疗组的活的成年蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0229]



[0230] 使用与上述相同的研究方法,将在施用异噁唑啉的初始剂量之后0、72、120、168、336、504、720、888、1056、1224和1440小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0231] 对于mivorilaner,在不同剂量水平在犬科动物的血液中的异噁唑啉的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中:

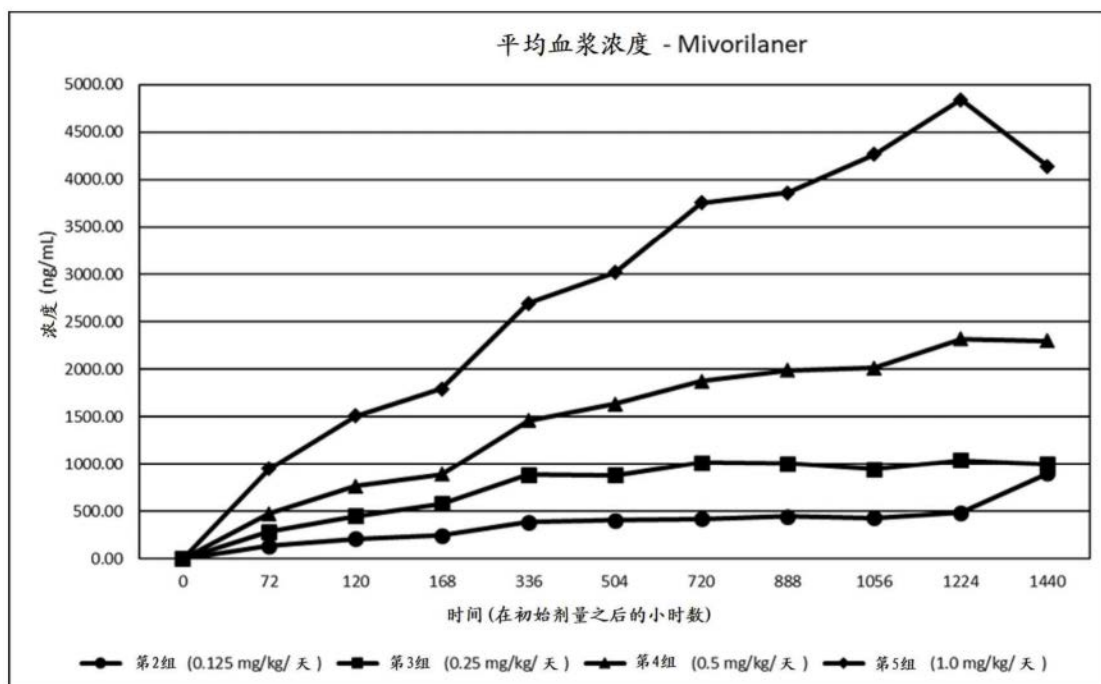
[0232]

Mivorilaner 浓度(ng/mL)				
在初始剂量之 后的小时数	第 2 组(0.125 mg/kg/天)	第 3 组(0.25 mg/kg/天)	第 4 组(0.5 mg/kg/天)	第 5 组(1.0 mg/kg/天)
0	0.00	0.00	0.00	0.00
72	135.83	283.13	474.25	951.25
120	212.63	450.00	763.13	1510.00
168	243.63	579.13	888.00	1793.75
336	383.75	883.38	1457.88	2691.25
504	404.13	877.75	1633.25	3016.25
720	419.50	1015.63	1873.75	3756.25
888	447.50	1003.88	1986.25	3861.25

[0233]

1056	428.38	945.13	2012.50	4263.75
1224	485.50	1040.88	2318.75	4838.75
1440	897.50	999.13	2298.75	4142.50

[0234]



[0235] 实施例3

[0236] 相对于以溶液形式口服施用和以晶体形式口服施用,当静脉内施用异噁唑啉时,在狗中异噁唑啉的血浆浓度的对比

[0237] 方法:根据下表将一组24只狗(50%雌性,50%雄性,6只幼年,28只成年)分配至4个研究组:

组编号	剂量水平 (mg/kg)	剂量途径	剂量 浓度(mg/mL)	年龄	犬科动物的数目	
					雄性	雌性
[0238] 1	0.25	静脉内	0.5	成年	3	3
2	0.25	静脉内	0.5	幼年	3	3
3	1	口服胶囊(液体)	8 mg/g	成年	3	3
4	1	口服胶囊(晶体)	n/a	成年	3	3

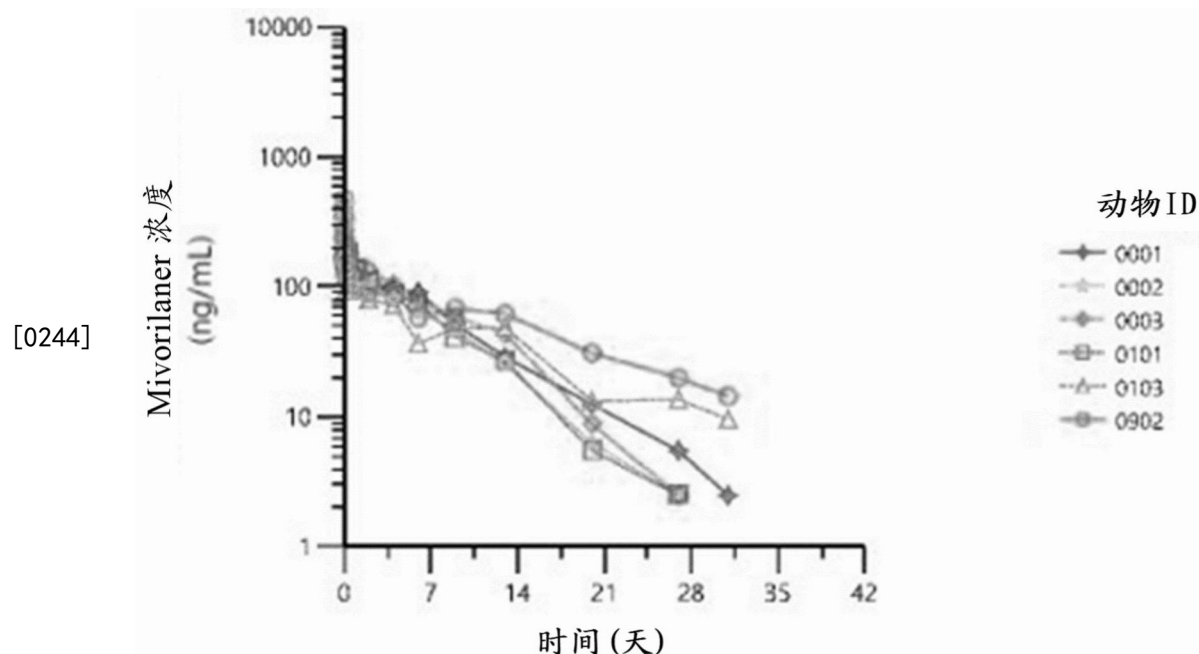
[0239] 狗将随意饮水。在研究的第一天,在接受异噻唑啉剂量之前,幼年狗将被提供它们的每天配给的约25%作为罐装饲料。4小时以后,幼年狗将被提供它们的每天配给的剩余部分作为干燥饲料。在研究的第一天,成年狗在定量施用之前将被提供约1/3罐头的狗粮,并且在10小时血液收集时间点之后提供它们的每天配给的剩余部分。对于研究的其余部分,应当为所有狗提供每天配给约2小时。

[0240] 在研究的第一天,狗将在进食状态下接受1个剂量的异噻唑啉。狗在治疗前应禁食(幼年狗应禁食<10小时)。一旦观察到狗已经吃完其每天配给的25%,它就应在大约30分钟内接受异噻唑啉治疗。这模仿了在饲料中掺入异噻唑啉。

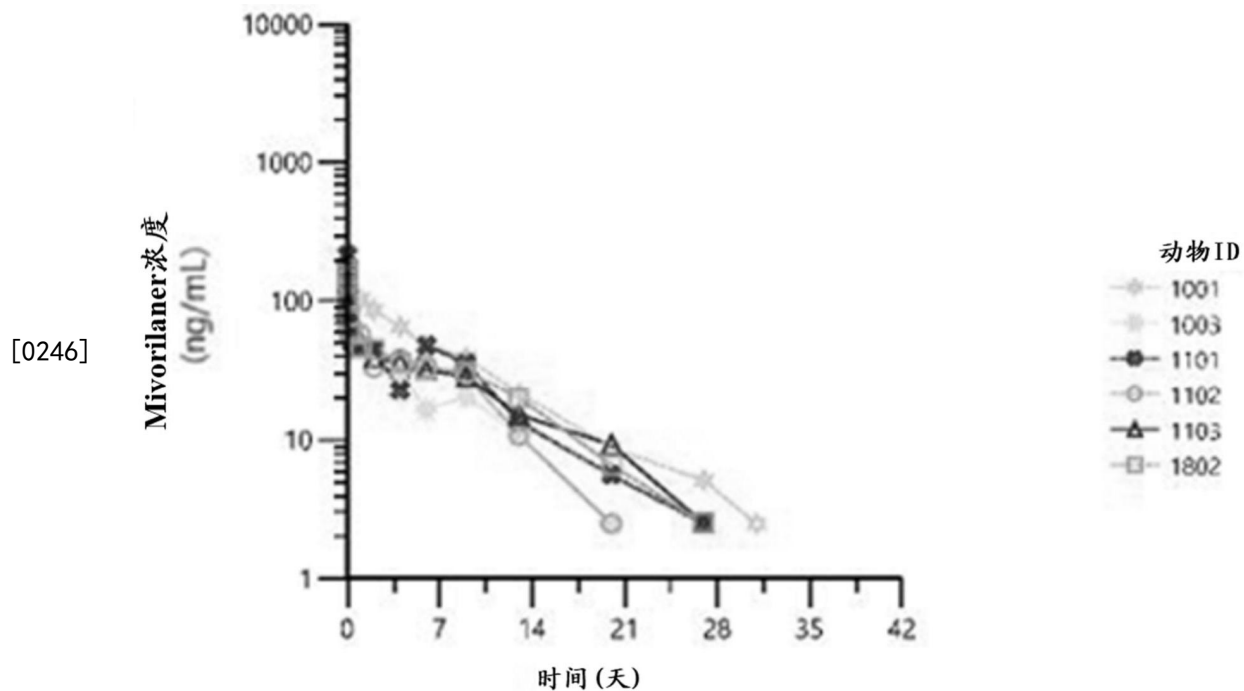
[0241] 在初次治疗之后0、0.083、0.25、0.5、1、3、6、10、24、48和96小时和在初次治疗之后7、10、14、21、28和32天,应当为试验组1和2(静脉内施用)抽取血液样品。在初次治疗之后0、0.25、0.5、1、3、6、10、24、48和96小时和在初次治疗之后7、10、14、21、28和32天,应当为试验组3和4(口服施用)抽取血液样品。在第一天采集初始样品之后,狗应禁食至少4小时,然后再采集其它血液样品。

[0242] 结果:大致根据本实施例使用mivorilaner进行的研究中的平均血浆浓度显示在下图中:

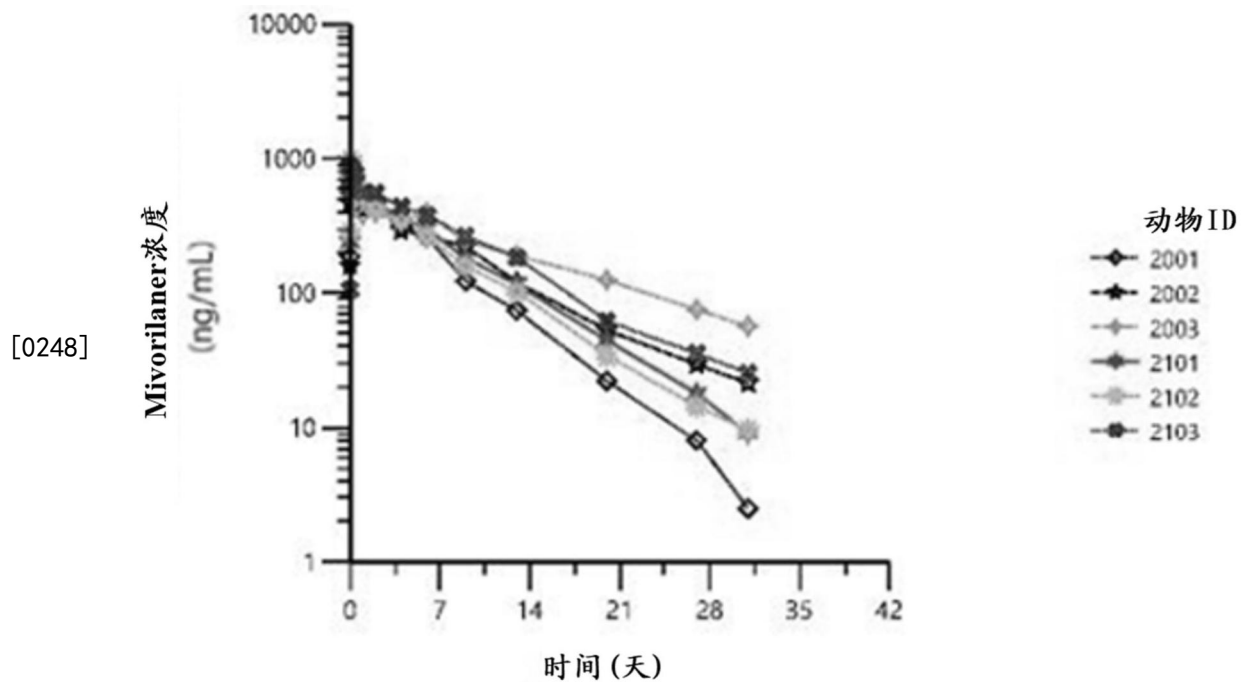
[0243] 组=1,年龄-分类=成年,试验物=1,途径=静脉内,剂量水平=0.25



[0245] 组=2,年龄-分类=幼年,试验物=1,途径=静脉内,剂量水平=0.25

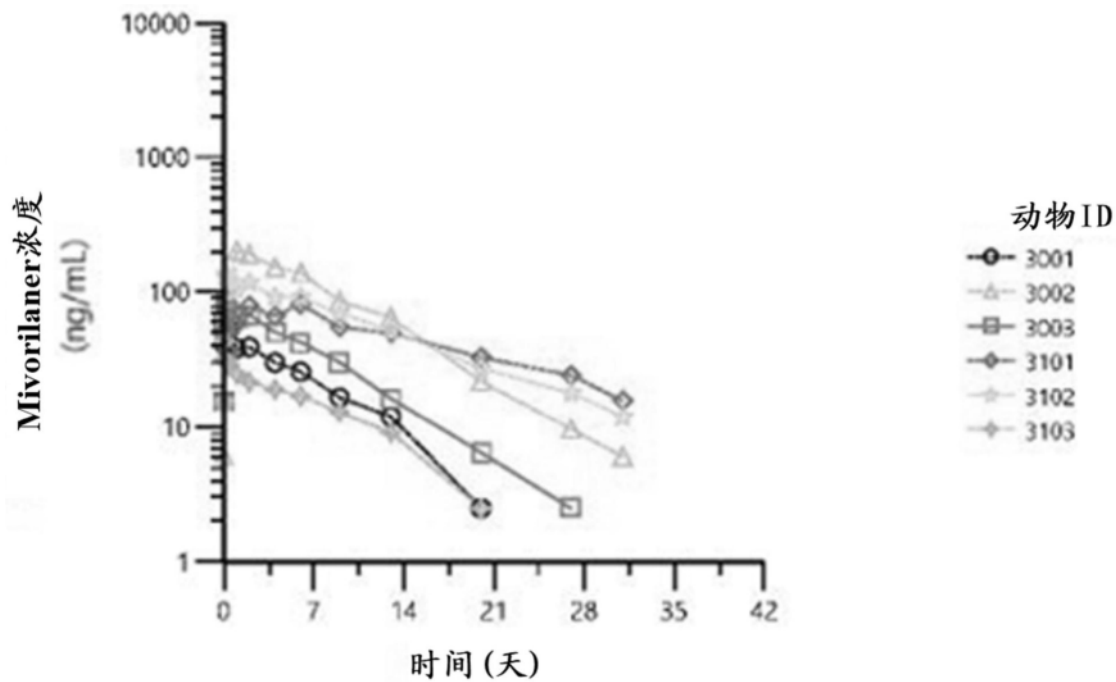


[0247] 组=3,年龄-分类=成年,试验物=2,途径=口服,剂量水平=1



[0249] 组=4,年龄-分类=成年,试验物=3,途径=口服,剂量水平=1

[0250]



[0251] 实施例4

[0252] 给狗口服(即通过口)施用的各种异噁唑啉制剂用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0253] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组36只狗以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的30只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0254] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0255] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-20天每天给狗施用所述剂量:

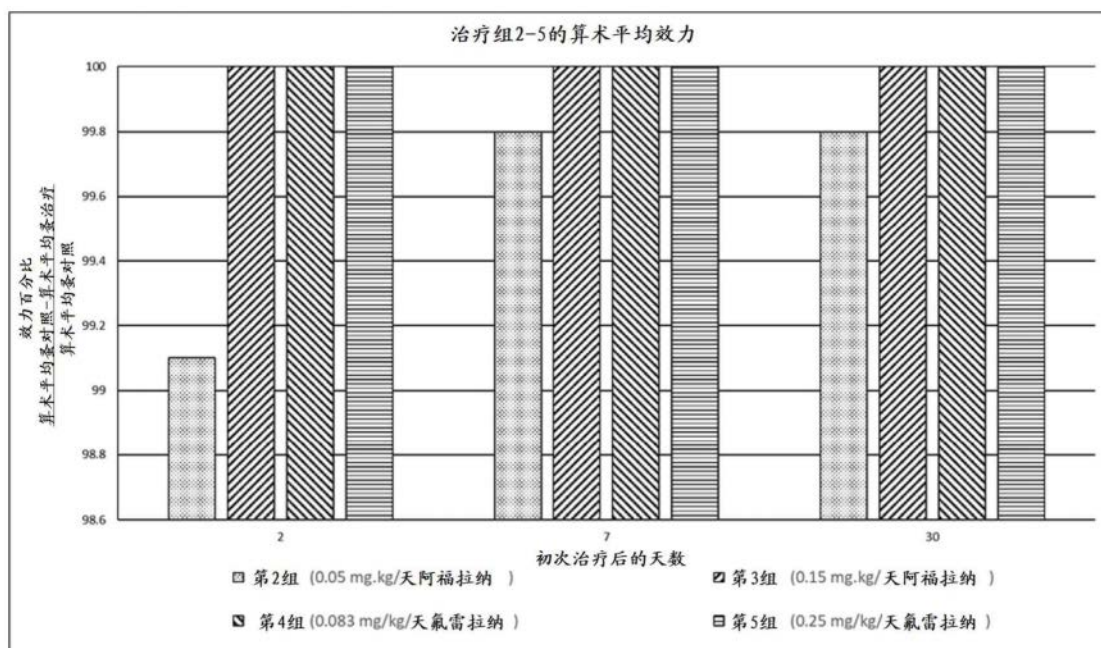
[0256]

治疗组	治疗描述	预期的口服剂量 (mg/kg)	制剂
1	非治疗对照	0mg/kg	n/a
2	阿福拉纳	0.05mg/kg每天 (第0-20天)	阿福拉纳液体制剂
3	阿福拉纳	0.15mg/kg每天 (第0-20天)	阿福拉纳液体制剂
4	氟雷拉纳	0.083mg/kg每天 (第0-20天)	氟雷拉纳液体制剂
5	氟雷拉纳	0.25mg/kg每天 (第0-20天)	氟雷拉纳液体制剂

[0257] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。在试验第-1、5和28天,将用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只狗。将在第2、7和30天进行活的成年蚤的梳计数(Comb counts)。

[0258] 结果:根据本实施例的治疗组的活的成年蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0259]



[0260] 实施例5

[0261] 当以1.0mg/kg狗重量的剂量在含药饲料中施用异噁唑啉1天时,在狗中的异噁唑啉血浆浓度

[0262] 方法:将一组30只狗按体重分配到5个组,以最小化组之间以及组内的差异。每组将接受含有异噁唑啉的不同饲料制剂,并将确定在单次剂量后一个月阶段内异噁唑啉的血液水平。

[0263] 将所述狗在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0264] 将存在至少4天的初始适应阶段,在此期间,狗将从标准认证的商业饲料过渡到每日饲料的不含药形式。在适应阶段中,允许狗每天有15分钟来消耗饲料。

[0265] 在研究当天,将向狗提供大约9.4g/kg的含有异噁唑啉的每日饲料。将根据在研究日之前狗的最新体重来确定每只狗的含药饲料的量。在研究开始时将提供含药饲料15分钟。任何未食用的含药饲料将被取出并称重。十小时以后,在第一次血液取样时,将提供的不含药饲料的量等于未食用的含药饲料的量。

[0266] 将在以下时间采取血液样品:在提供含药饲料之后0小时(在提供含药饲料时)、0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、6小时、10小时、1天、2天、4天、6天、9天、13天、20天、27天和31天。

[0267] 结果:大致根据本实施例用Mivorilaner执行的研究中的平均血浆浓度显示在下面表和图中:

[0268]

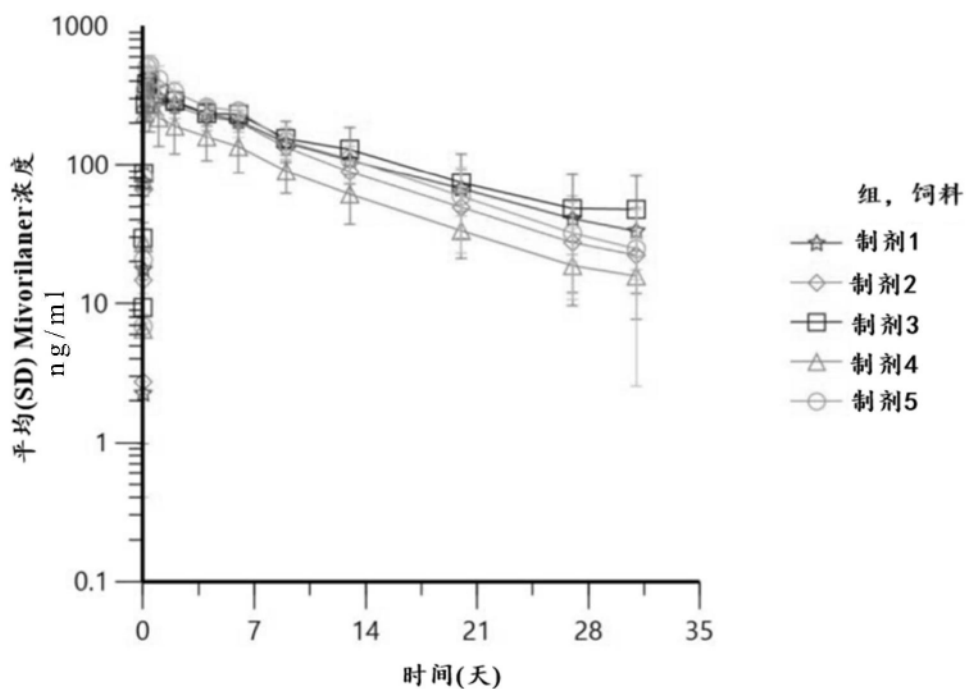
犬科动物 编号	组编号:	目标量 (g)	提供的 量(g)	剩余的 量(g)	消耗的 量(g)	至结束 或碗被 取走的 时间 (min)	第 1 天 体重(g)	施用的 Mivoril aner (mg)	施用的 剂量 (mg/kg)
RN0001	1	66.2	66.0	0.0	66.0	5.0	7012.0	6.996	1.00
RN0002		72.1	72.0	0.0	72.0	4.0	7644.0	7.632	1.00
RN0003		71.8	72.0	25.0	47.0	15.0	7611.0	4.982	0.65
RN0004		87.7	88.0	0.0	88.0	7.0	9291.0	9.328	1.00
RN0005		89.3	89.0	0.0	89.0	6.0	9464.0	9.434	1.00
RN0006		88.9	89.0	17.0	72.0	15.0	9422.0	7.632	0.81
RN1001	2	78.0	78.0	0.0	78.0	4.0	8273.0	8.268	1.00
RN1002		80.7	81.0	0.0	81.0	6.0	8552.0	8.586	1.00
RN1003		78.4	78.0	0.0	78.0	5.0	8313.0	8.268	0.99
RN1004		93.7	94.0	0.0	94.0	4.0	9934.0	9.964	1.00
RN1005		84.4	84.0	43.0	41.0	12.0	8951.0	4.346	0.49
RN1006		87.2	87.0	0.0	87.0	4.0	9247.0	9.222	1.00
RN2001	3	69.6	70.0	19.0	51.0	15.0	7377.0	5.406	0.73
RN2002		65.5	66.0	66.0	0.0	16.0	6943.0	0.000	0.00
RN2003		79.6	80.0	75.0	5.0	15.0	8437.0	0.530	0.06
RN2004		90.3	90.0	3.0	87.0	15.0	9576.0	9.222	0.96
RN2005		87.1	87.0	12.0	75.0	15.0	9230.0	7.950	0.86
RN2006		98.8	99.0	71.0	28.0	15.0	10470.0	2.968	0.28
RN3001		75.8	76.0	12.0	64.0	15.0	8033.0	6.784	0.84

[0269]

RN3002	4	70.5	71.0	69.0	2.0	15.0	7472.0	0.212	0.03
RN3003		80.5	81.0	32.0	49.0	15.0	8538.0	5.194	0.61
RN3004		82.5	83.0	83.0	0.0	15.0	8742.0	0.000	0.00
RN3005		85.5	86.0	15.0	71.0	15.0	9067.0	7.526	0.83
RN3006		85.3	85.0	42.0	43.0	15.0	9042.0	4.558	0.50
RN4001	5	70.7	71.0	71.0	0.0	17.0	7495.0	0.000	0.00
RN4002		62.3	62.0	54.0	8.0	17.0	6600.0	0.848	0.13
RN4003		66.8	67.0	0.0	67.0	6.0	7076.0	7.102	1.00
RN4004		87.8	88.0	52.0	36.0	15.0	9305.0	3.816	0.41
RN4005		94.5	95.0	0.0	95.0	6.0	10020.0	10.070	1.00
RN4006		96.8	97.0	0.0	97.0	5.0	10266.0	10.282	1.00

[0270] 在5种不同粗磨饲料狗粮制剂中单次1mg/kg口服剂量以后平均(SD)血浆Mivorilaner浓度相对于时间的曲线

[0271]



[0272] 通过对比实施例可以理解,通过含药饲料可以向狗施用平均有效量的异噁唑啉。

[0273] 实施例6

[0274] 当在含药饲料中施用异噁唑啉时,不同剂量水平的异噁唑啉的血浆水平

[0275] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组狗以便产生可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在72小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的24只狗将被选择纳入研究中。将具有最高活的附着蜱计数的18只狗随机分配至1个对照组和2个治疗组之一。将具有次最高活的附着蜱计数的6只狗分配至第三治疗组。

[0276] 将所述狗在研究阶段期间单独圈养,并随意饮水。

[0277] 在治疗组(试验组2-4)中的每只狗将在研究第0-49天接受含药的每日饲料。根据试验组在第0-49天每天将含药的每日饲料提供给狗1小时:

[0278]	治疗组	狗的数目	预期的每日剂量(mg/kg)	用蜱侵袭
	1	6	0	是
	2	6	1	是
	3	6	1	是
	4	6	3	否

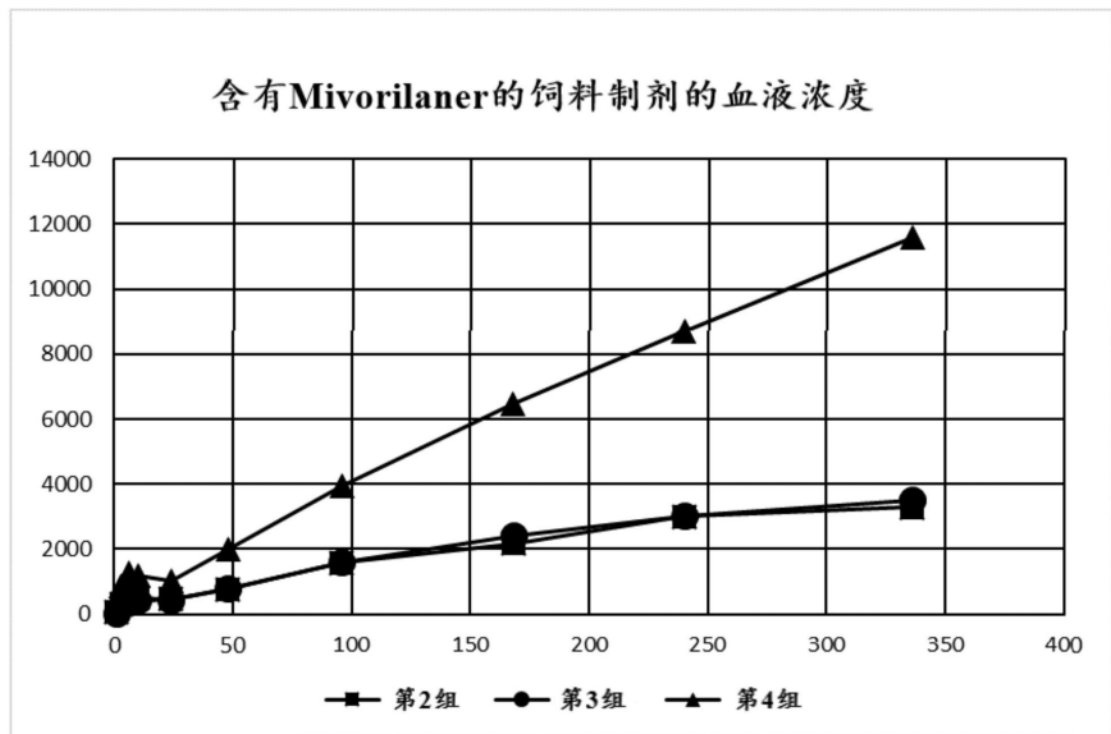
[0279] 将在施用异噁唑啉的初始剂量之后0、1、3、6、10、24、48、96、168、240和336小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0280] 对于mivorilaner,在不同剂量水平在犬科动物的血液中的异噁唑啉的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中:

[0281]	时间 (小时)	第 2 组- 106 mg/kg 饲料	第 3 组- 106 mg/kg 饲料	第 4 组- 318 mg/kg 饲料
	0			

[0282]	1	49.98	40.41	143.75
	3	292.00	264.83	846.50
	6	539.00	467.50	1265.67
	10	505.40	419.17	1198.17
	24	458.60	435.17	1021.17
	48	771.83	781.83	2011.67
	96	1570.50	1596.67	3928.33
	168	2156.67	2406.67	6461.67
	240	3003.33	3026.67	8696.67
	336	3290.00	3516.67	11600.00

[0283]



[0284] 实施例7

[0285] 给狗口服(即通过口)施用的各种异噁唑啉制剂用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0286] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组24只狗以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的20只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0287] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0288] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-27天每天给狗施用所述剂量:

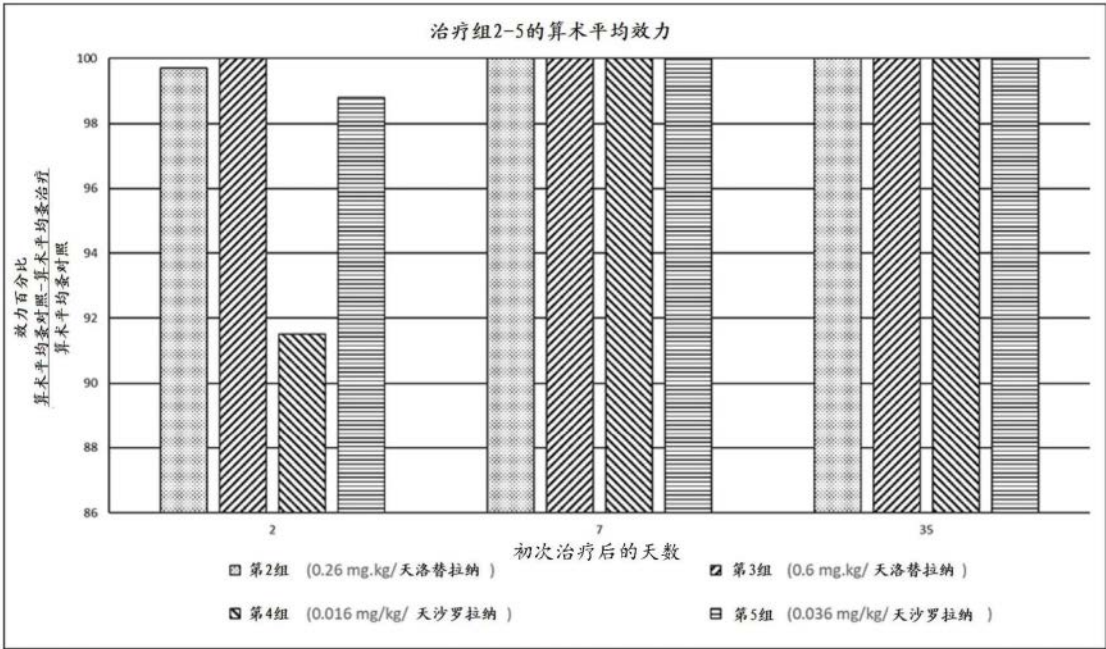
[0289]

治疗组	治疗描述	预期的口服剂量(mg/kg)	制剂
1	非治疗对照	0 mg/kg	n/a
2	洛替拉纳	0.26 mg/kg 每天(第 0-27 天)	洛替拉纳液体 制剂
3	洛替拉纳	0.6 mg/kg 每天(第 0-27 天)	洛替拉纳液体 制剂
4	沙罗拉纳	0.016 mg/kg 每天(第 0-27 天)	沙罗拉纳液体 制剂
5	沙罗拉纳	0.036 mg/kg 每天(第 0-27 天)	沙罗拉纳液体 制剂

[0290] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-1、5和33天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组和对

[0291] 结果:根据本实施例的治疗组的活的成年蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0292]



[0293] 虽然本发明已经被描述为具有示例性设计,但可以在本公开内容的精神和范围内进一步修改本发明。因此,本申请意图覆盖使用本发明的一般原理的本发明的任何变化、应用或改进。