



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113993518 A

(43) 申请公布日 2022.01.28

(21) 申请号 202080041597.8

肖恩·D·希科克

(22) 申请日 2020.04.03

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(30) 优先权数据

有限责任公司 11204

62/829,573 2019.04.04 US

代理人 王达佐 洪欣

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.12.03

A61K 31/42 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/41 (2006.01)

PCT/IB2020/053229 2020.04.03

A61K 31/395 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 33/06 (2006.01)

W02020/202111 EN 2020.10.08

(71) 申请人 塔苏斯制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 波巴克·罗伯特·扎米安

道格拉斯·迈克尔·阿克曼

克里斯托弗·斯蒂弗斯

权利要求书3页 说明书17页

(54) 发明名称

用于媒介传播疾病和病毒性疾病治疗或预防的全身异噻唑啉驱虫剂

(57) 摘要

本文公开了经由将一个、两个或更多个全身剂量的异噻唑啉抗寄生虫治疗剂递送至证实或疑似感染疟原虫和/或疟疾的个体来治疗或预防与有机体相关的感染,或者预防包括疟原虫侵染和/或疟疾的媒介传播疾病的方法。

1. 治疗疟疾的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的治疗剂量的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制所述个体中疟原虫物种的健康或生命周期。

2. 如权利要求1所述的方法,其包括在30天的时间内施用多个剂量的所述异噁唑啉驱虫剂制剂。

3. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中口服施用所述制剂。

4. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中肠胃外施用所述制剂。

5. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中经皮施用所述制剂。

6. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述疟原虫物种选自:恶性疟原虫(*P.falciparum*)、间日疟原虫(*P.vivax*)、三日疟原虫(*P.malaria*)、卵形疟原虫(*P.ovale*)和诺氏疟原虫(*P.knowlesi*)。

7. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述制剂在治疗上有效抑制所述个体的肝脏中疟原虫物种的健康或生命周期。

8. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括施用治疗上有效抑制所述个体中疟原虫物种的健康或生命周期的另一种治疗剂。

9. 如权利要求8所述的方法,其中施用另一种治疗剂在与所述异噁唑啉驱虫剂制剂相同的制剂中进行。

10. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括鉴定诊断为疟疾的个体。

11. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、洛替拉纳、沙罗拉纳和阿福拉纳。

12. 用于治疗疟疾的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述制剂对有需要的个体治疗有效,所述制剂足以全身生物可利用,以足以抑制所述个体中疟原虫物种的健康或生命周期。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、洛替拉纳、沙罗拉纳和阿福拉纳。

14. 预防媒介传播疾病的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的单一治疗剂量的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述单一治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾病有机体的健康或生命周期至少约1个月。

15. 如权利要求14所述的方法,其足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾病有机体的健康或生命周期至少约3个月。

16. 如权利要求14或15所述的方法,其中所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、洛替拉纳、沙罗拉纳和阿福拉纳。

17. 预防媒介传播疾病的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的多个间隔的治疗剂量的异噁唑啉驱虫剂制剂,其中所述间隔的治疗剂量包括在一周内的2-7个剂量,但在至少约1个月的时间内没有其它的剂量,所述多个间隔的治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾病有机体的健康或生命周期至少约1个月。

18. 如权利要求17所述的方法,其中所述多个间隔的治疗剂量为异噁唑啉驱虫剂的口服剂量,所述口服剂量各自为约500mg或小于约500mg。

19. 如权利要求17所述的方法,其包括在至少约3个月的时间内没有其它的剂量。

20. 如权利要求17所述的方法,其足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾

病有机体的健康或生命周期至少约3个月。

21. 如权利要求17所述的方法,其中所述媒介传播疾病包括疟疾。

22. 如权利要求17所述的方法,其中所述媒介传播疾病包括莱姆病。

23. 如权利要求17所述的方法,其中所述媒介传播疾病包括以下中的一种或多种:登革热、西尼罗河病毒、chikungya、黄热病、filiarisis、兔热病、dilo-filariasis、日本脑炎、圣路易脑炎、西部马脑炎、寨卡、EEE (东部马脑炎)、莱姆病、边虫病、埃立克体病、巴贝斯虫病、米亚莫托螺旋体病、派氏立克次体斑点热、太平洋海岸蜱热、鼠埃利希体样感染、中原病毒、波本病毒、梅奥型包柔氏螺旋体感染和其它蜱传播疾病。

24. 治疗或预防病毒感染的方法,其包括:

向有需要的对象施用包含异噻唑啉驱虫剂的药物组合物,所述制剂在治疗上有效治疗或预防所述对象中的病毒感染。

25. 如权利要求24所述的方法,其包括治疗所述病毒感染。

26. 如权利要求24或25所述的方法,其中所述药物组合物是单个的一次剂量。

27. 如权利要求24-26中任一项所述的方法,其中所述病毒感染包括冠状病毒感染。

28. 如权利要求24-27中任一项所述的方法,其中所述病毒感染包括SARS-CoV 2 (COVID 19)。

29. 如权利要求24-27中任一项所述的方法,其中所述药物组合物足以全身生物可利用,以足以抑制所述病毒的健康或生命周期至少约1个月。

30. 如权利要求24-29中任一项所述的方法,其中所述异噻唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿福拉纳、氟噻唑酰胺和isocycloseram。

31. 如权利要求24-30中任一项所述的方法,其中所述异噻唑啉驱虫剂是所述药物组合物中的单一活性剂。

32. 如权利要求24-30中任一项所述的方法,其还包括以下另外的活性剂中的一种或多种:巴瑞克替尼、洛匹那韦和/或利托那韦、达芦那韦、法匹拉韦、瑞德西韦、利巴韦林、galidseivir、BCX-4430、阿比多尔、氯喹、羟氯喹、甲氟喹和/或硝唑尼特。

33. 预防病毒感染的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的多个间隔的治疗剂量的异噻唑啉驱虫剂制剂,其中所述间隔的治疗剂量包括在一周内的2-7个剂量,但在至少约1个月的时间内没有其它的剂量,所述多个间隔的治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制病毒的生命周期和/或复制至少约1个月。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述病毒感染包括冠状病毒。

35. 如权利要求33或34所述的方法,其中所述病毒感染包括SARS-CoV 2 (COVID 19)。

36. 如权利要求33-35中任一项所述的方法,其中所述多个间隔的治疗剂量为异噻唑啉驱虫剂的口服剂量,所述口服剂量各自为约500mg或小于约500mg。

37. 如权利要求33-36中任一项所述的方法,其包括在至少约3个月的时间内没有其它的剂量。

38. 如权利要求33-37中任一项所述的方法,其足以全身生物可利用,以足以抑制病毒的复制或生命周期至少约3个月。

39. 如权利要求33-38中任一项所述的方法,其中所述异噻唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿福拉纳、氟噻唑酰胺和isocycloseram。

40. 如权利要求33-39中任一项所述的方法,其还包括以下另外的活性剂中的一种或多种:巴瑞克替尼、洛匹那韦和/或利托那韦、达芦那韦、法匹拉韦、瑞德西韦、利巴韦林、galidseivir、BCX-4430、阿比多尔、氯喹、羟氯喹、甲氟喹和/或硝唑尼特。

41. 用于治疗或预防病原体的异噻唑啉驱虫剂药物,所述药物对有需要的个体治疗有效,所述制剂足以全身生物可利用,以足以抑制所述病原体的健康或生命周期。

42. 如权利要求41所述的药物,其中所述病原体包括病毒。

43. 如权利要求42所述的药物,其中所述病毒包括冠状病毒。

44. 如权利要求43所述的药物,其中所述病毒包括SARS-CoV2 (COVID 19)。

45. 如权利要求41-44中任一项所述的药物,其用于治疗所述病原体。

46. 如权利要求41-44中任一项所述的药物,其用于预防所述病原体。

47. 如权利要求41-46中任一项所述的药物,其中所述异噻唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿福拉纳、氟噻唑酰胺和isocycloseram。

用于媒介传播疾病和病毒性疾病治疗或预防的全身异噁唑啉 驱虫剂

优先权要求

[0001] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2019年4月4日提交的美国临时申请第62/829,573号的权益,所述美国临时申请在此通过引用以其整体并入。

背景

[0002] 在一些方面,本发明的实施方案涉及治疗和预防各种媒介传播的和其它可传播的致病有机体,其中迫切需要新的治疗和预防形式。

概述

[0003] 在一些实施方案中,本文公开了包括药物制剂在内的制剂,以及使用所述制剂治疗和/或预防多种媒介传播疾病和其它致病性疾病及相关有机体的方法,其包括本文公开的任何数量的特征/要素、基本上由其组成或由其组成。

[0004] 在一些实施方案中,本文公开了包括药物制剂在内的制剂,以及使用所述制剂治疗和/或预防多种致病性疾病及相关有机体(包括寄生虫、细菌、病毒、真菌和/或其它有机体)的方法,其包括本文公开的任何数量的特征/要素、基本上由其组成或由其组成。

[0005] 在一些实施方案中,本文公开了治疗疟疾的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的治疗剂量的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制所述个体中疟原虫物种的健康或生命周期。

[0006] 在一些实施方案中,所述方法包括在30天的时间内施用多个剂量的所述异噁唑啉驱虫剂制剂。

[0007] 在一些实施方案中,口服施用所述制剂。

[0008] 在一些实施方案中,肠胃外施用所述制剂。

[0009] 在一些实施方案中,经皮施用所述制剂。

[0010] 在一些实施方案中,所述疟原虫物种选自:恶性疟原虫(*P.falciparum*)、间日疟原虫(*P.vivax*)、三日疟原虫(*P.malaria*)、卵形疟原虫(*P.ovale*)和诺氏疟原虫(*P.knowlesi*)。

[0011] 在一些实施方案中,所述制剂在治疗上有效抑制所述个体的肝脏中疟原虫物种的健康或生命周期。

[0012] 在一些实施方案中,所述方法还包括施用治疗上有效抑制所述个体中疟原虫物种的健康或生命周期的另一种治疗剂。

[0013] 在一些实施方案中,施用另一种治疗剂在与所述异噁唑啉驱虫剂制剂相同的制剂中进行。

[0014] 10.如前述权利要求中任一项所述的方法,其还包括鉴定诊断为疟疾的个体。

[0015] 在一些实施方案中,所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、洛替拉纳、沙罗拉纳和阿福拉纳。

[0016] 在一些实施方案中,公开了用于治疗疟疾的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述制剂对有需要的个体治疗有效,所述制剂足以全身生物可利用,以足以抑制所述个体中疟原虫物种

的健康或生命周期。

[0017] 在一些实施方案中,所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、洛替拉纳、沙罗拉纳和阿福拉纳。

[0018] 本文还公开了预防媒介传播疾病的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的单一治疗剂量的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述单一治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾病有机体的健康或生命周期至少约1个月。

[0019] 在一些实施方案中,所述方法足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾病有机体的健康或生命周期至少约3个月。

[0020] 在一些实施方案中,所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、洛替拉纳、沙罗拉纳和阿福拉纳。

[0021] 在一些实施方案中,本文公开了预防媒介传播疾病的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的多个间隔的治疗剂量的异噁唑啉驱虫剂制剂,其中所述间隔的治疗剂量包括在一周内的2-7个剂量,但在至少约1个月的时间内没有其它的剂量,所述多个间隔的治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾病有机体的健康或生命周期至少约1个月。

[0022] 在一些实施方案中,所述多个间隔的治疗剂量为异噁唑啉驱虫剂的口服剂量,所述口服剂量各自为约500mg或小于约500mg。

[0023] 在一些实施方案中,所述方法还包括在至少约3个月的时间内没有其它的剂量。

[0024] 在一些实施方案中,所述方法足以全身生物可利用,以足以抑制媒介或媒介传播疾病有机体的健康或生命周期至少约3个月。

[0025] 在一些实施方案中,所述媒介传播疾病包括疟疾。

[0026] 在一些实施方案中,所述媒介传播疾病包括莱姆病。

[0027] 在一些实施方案中,所述媒介传播疾病包括以下中的一种或多种:登革热、西尼罗河病毒、chikungya、黄热病、filiarisis、兔热病、dilo-filariasis、日本脑炎、圣路易脑炎、西部马脑炎、寨卡、EEE(东部马脑炎)、莱姆病、边虫病、埃立克体病、巴贝斯虫病、米亚莫托螺旋体病(*Borrelia miyamotoi* disease)、派氏立克次体斑点热(*Rickettsia parkeri* spotted fever)、太平洋海岸蜱热、鼠埃利希体样感染(*Ehrlichia muris-like* infection)、中原病毒、波本病毒、梅奥型包柔氏螺旋体感染(*B.mayonii* infection)和其它蜱传播疾病。

[0028] 在一些实施方案中,本文公开了治疗或预防病毒感染的方法,其包括:向有需要的对象施用包含异噁唑啉驱虫剂的药物组合物,所述制剂在治疗上有效治疗或预防所述对象中的病毒感染。

[0029] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗所述病毒感染。

[0030] 在一些实施方案中,所述药物组合物是单个的一次剂量。

[0031] 在一些实施方案中,所述病毒感染包括冠状病毒感染。

[0032] 在一些实施方案中,所述病毒感染包括SARS-CoV 2(COVID 19)。

[0033] 在一些实施方案中,所述药物组合物足以全身生物可利用,以足以抑制所述病毒的健康或生命周期至少约1个月。

[0034] 在一些实施方案中,所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿

福拉纳、氟噁唑酰胺 (fluxametamide) 和 isocycloseram。

[0035] 在一些实施方案中,所述异噁唑啉驱虫剂是所述药物组合物中的单一活性剂。

[0036] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下另外的活性剂中的一种或多种:巴瑞克替尼、洛匹那韦和/或利托那韦、达芦那韦、法匹拉韦、瑞德西韦、利巴韦林、galidseivir、BCX-4430、阿比多尔、氯喹、羟氯喹、甲氟喹和/或硝唑尼特。

[0037] 在一些实施方案中,本文公开了预防病毒感染的方法,其包括:向有需要的个体施用治疗有效的多个间隔的治疗剂量的异噁唑啉驱虫剂制剂,其中所述间隔的治疗剂量包括在一周内的2-7个剂量,但在至少约1个月的时间内没有其它的剂量,所述多个间隔的治疗剂量足以全身生物可利用,以足以抑制病毒的生命周期和/或复制至少约1个月。

[0038] 在一些实施方案中,所述病毒感染包括冠状病毒。

[0039] 在一些实施方案中,所述病毒感染包括SARS-CoV 2 (COVID 19)。

[0040] 在一些实施方案中,所述多个间隔的治疗剂量为异噁唑啉驱虫剂的口服剂量,所述口服剂量各自为约500mg或小于约500mg。

[0041] 在一些实施方案中,所述方法包括在至少约3个月的时间内没有其它的剂量。

[0042] 在一些实施方案中,所述方法足以全身生物可利用,以足以抑制病毒的复制或生命周期至少约3个月。

[0043] 在一些实施方案中,所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿福拉纳、氟噁唑酰胺和 isocycloseram。

[0044] 在一些实施方案中,所述方法还包括以下另外的活性剂中的一种或多种:巴瑞克替尼、洛匹那韦和/或利托那韦、达芦那韦、法匹拉韦、瑞德西韦、利巴韦林、galidseivir、BCX-4430、阿比多尔、氯喹、羟氯喹、甲氟喹和/或硝唑尼特。

[0045] 本文还公开了用于治疗或预防病原体的异噁唑啉驱虫剂药物,所述药物对有需要的个体治疗有效,所述制剂足以全身生物可利用,以足以抑制所述病原体的健康或生命周期。

[0046] 在一些实施方案中,所述病原体包括病毒。

[0047] 在一些实施方案中,所述病毒包括冠状病毒。

[0048] 在一些实施方案中,所述病毒包括SARS-CoV 2 (COVID 19)。

[0049] 在一些实施方案中,所述药物用于治疗所述病原体。

[0050] 在一些实施方案中,所述药物用于预防所述病原体。

[0051] 在一些实施方案中,所述异噁唑啉驱虫剂选自:氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿福拉纳、氟噁唑酰胺和 isocycloseram。

详述

[0052] 疟疾是由疟原虫寄生虫引起的严重的,有时会威胁生命的疾病,所述寄生虫通过感染的按蚊 (*Anopheles mosquitoes*) (称为疟疾媒介) 的叮咬传播到人。根据世界卫生组织 (WHO), 在2017年,在87个国家估计有21900万例疟疾,在2017年估计有435,000例疟疾死亡。

[0053] 据说,WHO非洲地区在全球疟疾负担中占有不成比例的高份额。在2017年,该地区是92%的疟疾病例和93%的疟疾死亡的所在地。根据WHO,5个国家占全世界所有疟疾病例的近一半:尼日利亚 (25%)、刚果民主共和国 (11%)、莫桑比克 (5%)、印度 (4%) 和乌干达 (4%)。据估计,近一半的世界人口处于疟疾的危险中。大多数疟疾病例和死亡发生在撒哈

拉以南的非洲。然而,东南亚、东地中海、西太平洋和美洲的WHO地区也处于危险之中。在2017年,87个国家和地区具有正在进行的疟疾传播。

[0054] 在2017年,用于疟疾控制和消除的总资金达到估计的31亿美元。与其它人群相比,一些人群处于感染疟疾和发展严重疾病的相当高的风险中。这些人群包括婴儿、5岁以下的儿童、孕妇和HIV/AIDS患者,以及非免疫性移民、流动人口和旅行者。

[0055] 存在至少5种在人类中引起疟疾的寄生虫物种,包括恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫和诺氏疟原虫。在2017年,恶性疟原虫占WHO非洲地区估计的疟疾病例的99.7%,以及占东南亚(62.8%)、东地中海(69%)和西太平洋(71.9%)的WHO地区的大多数病例。间日疟原虫是美洲WHO地区的主要寄生虫,占疟疾病例的74.1%。

[0056] 疟疾是一种急性发热性疾病。症状通常在元凶蚊虫叮咬后约10-15天显现。最初的症状(通常是发烧、头痛和发冷)可能是轻微的并且难以识别为疟疾。如果没有在24小时内治疗,恶性疟原虫疟疾病例如可以发展成严重的疾病,经常导致死亡。

[0057] 患有严重疟疾的儿童经常发展成一种或多种以下症状:严重贫血、与代谢性酸中毒相关的呼吸窘迫或脑型疟疾。在成年人中,多器官衰竭也是频繁的。在疟疾流行区,人们可能发展出部分免疫,从而允许出现无症状感染。

[0058] 有400多种不同的按蚊物种;大约30种是重要的疟疾媒介。典型的媒介蚊子在夜间叮咬。传播强度取决于与寄生虫、媒介,人类宿主和环境相关的因素。

[0059] 按蚊在水中产卵,其孵化成幼虫,最终作为成蚊出现。雌性蚊子寻找血餐以向其卵提供营养。在蚊子寿命更长的情况下(使得寄生虫有时间在蚊子内部完成其发育)和更喜欢叮咬人类而不是其它动物的情况下,传播的发生率可能会增加。非洲媒介物种的长寿命和强烈的人类叮咬习惯是为什么大约90%的世界疟疾病例处于非洲的主要原因。

[0060] 传播还取决于可能影响蚊子数量和存活的气候条件,例如降雨模式、温度和湿度。在许多地方,传播是季节性的,在雨季期间和刚在雨季之后达到高峰。当气候和其它条件突然有利于在人们对疟疾免疫力很小或没有免疫力的地区传播时可以发生疟疾流行。当免疫力低的人进入疟疾传播强烈的地区(例如寻找工作或作为难民)时,它们也可能发生。

[0061] 人体免疫力是另一个重要的因素,尤其是在中等或强烈传播条件的地区的成人中。部分免疫随着多年的暴露而发展,并且尽管它从未提供完全的保护,但是它确实降低了疟疾感染将引起严重疾病的风险。出于这个原因,在非洲大多数疟疾死亡发生在年轻儿童中,而在具有较少传播和低免疫力的地区中,所有年龄组都处于风险中。

[0062] 至少由于上述原因,需要治疗和/或预防疟疾的改进的系统和方法,以及其它病况,包括本文公开的那些。

[0063] 在一些实施方案中,本文公开了经由将一个、两个或更多个全身剂量的异噁唑啉抗寄生虫治疗剂递送至已证实或疑似侵染疟原虫和/或疟疾的个体来治疗疟原虫侵染和/或疟疾的方法。

[0064] 在一些实施方案中,本文公开了经由将一个、两个或更多个全身剂量的异噁唑啉抗寄生虫治疗剂递送至证实或疑似侵染这种媒介传播有机体和/或由此产生的任何疾病的个体来治疗媒介传播有机体的侵染的方法,所述有机体诸如例如伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、梅罗尼疏螺旋体(*Borrelia mayonii*)、米亚莫托螺旋体(*Borrelia miyamotoi*)、其它疏螺旋体物种、田鼠巴贝斯虫(*Babesia microti*)、其它巴贝斯虫物种、

Ehrlichia muris eauclairensis、恰菲埃里希体 (*Ehrlichia chaffeensis*)、埃翁氏埃里希体 (*Ehrlichia ewingii*)、其它埃里希体物种、嗜吞噬细胞无形体 (*Anaplasma phagocytophilum*)、其它无形体物种、土拉弗朗西斯菌 (*Francisella tularensis*)、其它弗朗西斯菌物种、立克次氏体 (*Rickettsia rickettsia*)、帕氏立克次氏体 (*Rickettsia parkeri*)、其它立克次氏体物种、玻瓦桑病毒 (*Powassan virus*)、中原病毒 (*Heartland virus*)、波本病毒 (*Bourbon virus*) 和/或科罗拉多蜱热病毒 (*Colorado tick fever virus*)。

[0065] 在一些实施方案中,本文公开了经由将一个、两个或更多个全身剂量的异噁唑啉抗寄生虫剂递送至个体来预防人类和其它动物中的媒介传播疾病的方法,所述疾病诸如例如莱姆病、边虫病、埃里希体病、巴贝斯虫病、米亚莫托螺旋体病、回归热、玻瓦桑病毒病、兔热病、中原病毒病、波本病毒病、洛矶山斑点热、帕氏立克次氏体立克次氏体病、科罗拉多蜱热、蜱传播的复发性热、南部蜱虫相关的皮疹病或其它此类蜱传播的疾病,并且在有机体从媒介传代至人类之前,或在接近叮咬另一个人之前,例如在约1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时、15小时、18小时、24小时或更多小时内,在约5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、45分钟内,或在约4-8小时的范围内,或包括任何两个前述值的范围,所述异噁唑啉抗寄生虫剂通过杀死携带有机体的媒介来防止感染,所述携带有机体的媒介例如按蚊属的蚊子(包括冈比亚按蚊 (*Anopheles gambiae*)、斯氏按蚊 (*Anopheles stephensi*) 等)、黑脚硬蜱 (*Ixodes Scapularis*)、美洲花蜱 (*Amblyomma americanum*)、变异革蜱 (*Dermacentor variabilis*)、红扇头蜱 (*Rhipicephalus sanguineus*)、*Ixodes cookie*、斑点钝眼蜱 (*Amblyomma maculatum*)、安氏革蜱 (*Dermacentor andersoni*)、钝缘蜱 (*Ornithodoros* spp.)、太平洋硬蜱 (*Ixodes pacificus*) 或相关媒介的其它物种。

[0066] 在一些实施方案中,本文公开了经由将一个、两个或更多个全身剂量的异噁唑啉抗寄生虫剂递送至地理上接近(例如,在约1平方英里、2平方英里、3平方英里、4平方英里、5平方英里、6平方英里、7平方英里、8平方英里、9平方英里、10平方英里或更多平方英里内,在约10至50平方英里内,或在约100平方英里内)的一个或多个个体来预防人类中媒介传播疾病的方法,并且在叮咬所述个体后,所述异噁唑啉抗寄生虫剂通过杀死携带疾病的媒介,如按蚊属的蚊子(例如冈比亚按蚊、斯氏按蚊等),从而减少局部媒介种群,从而防止感染。

[0067] 本文还公开了用于治疗媒介传播疾病(如莱姆病、边虫病或疟疾或如本文别处公开的其它疾病)的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述制剂对有需要的个体治疗有效,所述制剂足以全身生物可利用,以足以抑制个体中的媒介传播有机体如疟原虫物种的健康或生命周期。所述制剂可以具有如本文别处所公开的任何数量的特性。

[0068] 本文还公开了用于预防媒介传播疾病的异噁唑啉驱虫剂制剂,所述制剂足以全身生物可利用,以足以以合理的概率(例如,大于约50%、60%、70%、80%、90%或者更多或更少的媒介死亡的可能性)导致遇到所述全身循环的抗寄生虫剂的媒介的死亡。所述制剂可以具有如本文别处所公开的任何数量的特性。

[0069] 如本文所用的“化合物(compound)”、“化合物(compounds)”、“化学实体(chemical entity)”和“化学实体(chemical entities)”是指由本文公开的通式、那些通式的任何亚类(subgenus)以及通式和亚类通式(subgeneric formula)内的化合物的任何形式所涵盖的化合物,包括一种或多种化合物的外消旋体、立体异构体和互变异构体。

[0070] 如本文所用,术语“有效量”意指例如由研究者或临床医师寻找的将引起组织、系统、人类或非人类动物的生物或医学响应的药物或药剂的量。在一些实施方案中

[0071] 此外,术语“治疗有效量”意指与未接受该量的相应对象相比,导致疾病、病症或副作用的改进的治疗、治愈、预防或改善,或者疾病或病症的进展速率降低的任何量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0072] 如本文所用,术语“赋形剂”意指用于将活性药物成分(API)配制成药物制剂的物质。赋形剂(例如,甘露醇、**Captisol®**、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁等)是药物开发的组成部分,并且有助于实现所需的产品特性,包括但不限于帮助生产、改变药物的稳定性和功效。可接受的赋形剂是无毒的并且不会不利地影响本文所述的至少一种化学实体的治疗益处。这种赋形剂可以是任何固体、液体、半固体,或者在气溶胶组合物的情况下,可以是通常可得到的气态赋形剂。

[0073] 此外,术语“赋形剂”涵盖增溶剂,稳定剂,载体,稀释剂,填充剂,pH缓冲剂,张力调节剂(tonicifying agents),抗微生物剂,润湿剂和乳化剂(例如乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、乙酸三乙醇胺、油酸三乙醇胺等)。优选地,赋形剂被批准或被认为对于人类和其它动物施用是安全的。通常,取决于预期的施用模式,药物组合物将含有约0.005重量%至95重量%;在某些实施方案中,约0.5重量%至50重量%的化学实体。如本文所用,“冻干”、“冻干的”和“冷冻干燥的”是指一种过程,通过该过程首先冷冻待干燥的材料,然后通过真空环境中升华去除冰或冷冻的溶剂。术语“冻干粉末”或“冻干制剂”是指通过冻干(即水溶液的冷冻干燥)获得的任何固体材料。水溶液可以含有非水性溶剂,即由水性溶剂和一种或多种非水性溶剂组成的溶液。优选地,冻干制剂是这样的制剂,其中固体材料是通过冷冻干燥由作为药学上可接受的赋形剂的水组成的溶液获得的。

[0074] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激或者其它问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和剂型。

[0075] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指衍生自本领域熟知的多种有机和无机抗衡离子的药学上可接受的盐,并且仅作为实例包括钠、钾、钙、镁、铵和四烷基铵,并且当分子含有碱性官能团时,有机或无机酸的盐包括,如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐和草酸盐。

[0076] 可以制备化合物的药学上可接受的盐。这些药学上可接受的盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过将游离酸或游离碱形式的纯化化合物分别与合适的碱或酸反应来制备。

[0077] 因此,在“化合物或其药学上可接受的盐”的上下文中的词语“或”应理解为是指化合物或其药学上可接受的盐(替代物),或者化合物及其药学上可接受的盐(组合)。

[0078] 如本文所用,术语“药物组合物”(其在本文中也可以称为一种或多种制剂)描述化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。赋形剂在与组合物的其它成分相容并且对其接受者无害的意义上是可接受的。根据本发明的另一方面,还提供了用于制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含药剂或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。所述药物组合物可以用于治疗和/或预防本文所述的任何病况。

[0079] 适于肠胃外施用的药物组合物包括水性和非水性无菌注射溶液,所述注射溶液可

以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,其使组合物与预期接受者的血液等渗;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在临用前加入无菌液体载体,例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0080] “外消旋体”是指对映体的混合物。在本发明的实施方案中,治疗剂或其药学上可接受的盐在对映体上富含一种对映体,其中所提及的所有手性碳均为一种构型。通常,提及富含对映体的化合物或盐意在表明指定的对映体将占化合物或盐的所有对映体的总重量的50重量%以上。

[0081] 化合物的“溶剂化物(solvate)”或“溶剂化物(solvates)”是指与化学计量或非化学计量的量的溶剂结合的如上所定义的那些化合物。

[0082] 化合物的溶剂化物包括化合物的所有形式的溶剂化物。在某些实施方案中,溶剂是挥发性的、无毒的和/或可接受的(对于以痕量施用至人类而言)。合适的溶剂化物包括水。

[0083] “立体异构体(stereoisomer)”或“立体异构体(stereoisomers)”是指一个或多个立体中心的手性不同的化合物。立体异构体包括对映体和非对映体。

[0084] 光学活性的(R)-和(S)-异构体以及d和l异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者使用常规技术拆分。例如,如果需要本发明化合物的特定对映体,则其可以通过不对称合成或通过用手性助剂衍生来制备,其中分离所得非对映体混合物并切割辅助基团以提供纯的所需对映体。可选地,当分子含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,可以用适当的光学活性酸或碱形成非对映体盐,然后通过本领域已知的分步结晶或色谱方法拆分由此形成的非对映体,随后回收纯的对映体。此外,对映体和非对映体的分离通常使用任选地与化学衍生化(例如,由胺形成氨基甲酸酯)组合的采用手性固定相的色谱法来实现。

[0085] “互变异构体”是指质子位置不同的化合物的替代形式,如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或者含有连接到环-NH-部分和环=N-部分的环原子的杂芳基的互变异构形式,如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0086] 一些实施方案的这样的化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。本发明考虑落入本发明范围内的所有这样的化合物,包括(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物及其其它的混合物,如富含对映体的混合物。另外的不对称碳原子可以存在于取代基如烷基中。所有这些异构体及其混合物都旨在包括在本发明中。

[0087] “治疗(treating)”患者中的疾病或患者中疾病的“治疗(treatment)”是指1)防止该疾病在易患该疾病的或尚未表现出该疾病的症状的患者中发生;2)抑制所述疾病或阻止其发展;或者3)改善疾病或其症状或者引起疾病或其症状的消退。

[0088] 异噁唑啉驱虫剂是一类通常用作兽医适应症的杀虫剂和杀螨剂的驱虫剂。一种或多种异噁唑啉驱虫剂可以单独或与其它治疗剂组合用于本文所公开的系统和方法。在一些实施方案中,有需要的患者可以用来自异噁唑啉驱虫剂家族的化学品的活性剂治疗,所述化学品包括但不限于异噁唑啉取代的苯甲酰胺衍生物。不受理论的限制,异噁唑啉驱虫剂

可以充当GABA-氯化物拮抗剂以选择性地靶向某些有机体的神经系统。GABA介导的氯化物流入可导致细胞膜的超极化,并产生抑制性突触后电位,这降低了动作电位的概率,并导致有机体的麻痹和最终死亡。异噁唑啉驱虫剂可以包括,例如,任何数量的氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿福拉纳、isocycloseram和/或氟噁唑酰胺,包括其衍生物、类似物以及L-和D-异构体,其包括但不限于对映体、包含外消旋混合物的组合物和对映纯的组合物。在一些实施方案中,本文公开的异噁唑啉驱虫剂或其它活性成分是制剂和/或方法中使用的唯一活性成分。在一些实施方案中,异噁唑啉驱虫剂是异噁唑啉取代的苯甲酰胺衍生物。在一些实施方案中,异噁唑啉驱虫剂在其化学结构(例如, $R-CF_3$)中具有一个、两个、三个或更多个氟基团,如三氟基团。在一些实施方案中,制剂可以包括例如本文别处公开的量/浓度的前体化合物(例如,异噁唑羧酸,包括异噁唑-4-羧酸)或降解化合物(例如,异噁唑噻吩(isoxazolethiopene)羧酸)至替代地或除了本文别处公开的异噁唑啉驱虫剂之外的其它异噁唑啉驱虫剂。在一些实施方案中,制剂不包括任何前体或降解化合物,其包括本文公开的那些。在一些实施方案中,制剂可以包括包含芳基异噁唑啉部分的吡唑-5-甲酰胺。

[0089] 在一些实施方案中,系统和方法可以治疗有效地杀死携带疾病的媒介,其可能仅需要单次口服剂量的异噁唑啉驱虫剂,诸如例如小于约500mg,或者约100-1,000mg,或者约或小于约1,000、900、800、700、600、500、400、300、200、100、75、50、25mg或更少,或者包括任何两个前述值的范围,以提供约或至少约45天、60天、75天、90天或更长的媒介保护。在一些实施方案中,如果希望减少全身暴露的持续时间或幅度,则剂量可以仅需要小于100mg,例如50-100mg的单次口服剂量。在一些实施方案中,多剂量可用于为不同体重的个体递送优选的血浆水平。在一些实施方案中,如果在食物摄入前或食物摄入后30分钟、60分钟或90分钟或者30分钟、60分钟或90分钟内给予,则剂量可以更低,更有效以及更好地在肠道中吸收。在一些实施方案中,本文公开了提供相对低剂量施用异噁唑啉驱虫剂用于媒介控制,包括但不限于疟疾媒介控制。为了安全起见,这种低剂量施用可以提供非常低的全身暴露,而不必要求高的杀蚊率。这样的制剂可以提供弱化(或杀死一部分)媒介(例如蚊子或其它)的覆盖,使得它们不能叮咬或以其它方式将有机体传播至下一个人。通常,杀死蜱需要的剂量比蚊子高,例如高2倍、3倍、4倍或5倍。在一些实施方案中,制剂可以包括单次口服剂量,然后没有或有限数量的后续较小剂量(例如,如本文别处公开的例如每日、每周或其它间隔施用的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或者更多或更少的后续剂量(或包括任何两个前述值的范围))。在一些实施方案中,治疗剂以某一间隔(例如,每月或更长)给予的一次性低剂量提供,包括但不限于每2-3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或者更长或更短,或者包括任何前述值的范围。在一些实施方案中,对于具有季节性疟疾传播的地方,每3-4个月施用一次可以最终意味着每年施用一次。在一些实施方案中,制剂或方法导致异噁唑啉驱虫剂或其它治疗剂(包括本文别处公开的那些)在患者体内的峰值或随机血液、血浆、血清或其它流体水平不超过约1,000、750、500、250、200、175、150、125、100、75、50、25、20、15、10、5、4、3、2、1ng/ml或甚至更低。

[0090] 在一些实施方案中,治疗有效剂量的施用可以导致异噁唑啉驱虫剂的足够的全身暴露/血浆浓度,从而不仅提供媒介保护,而且另外破坏疟原虫或其它物种的健康和/或生命周期(例如复制),包括杀寄生虫活性。这样的其它物种可以包括蜱传有机体,如伯氏疏螺旋体、梅罗尼疏螺旋体、米亚莫托螺旋体、其它疏螺旋体物种、田鼠巴贝斯虫、其它巴贝斯虫

物种、*Ehrlichia muris eauclairensis*、恰菲埃里希体、埃翁氏埃里希体、其它埃里希体物种、嗜吞噬细胞无形体、其它无形体物种、土拉弗朗西斯菌、其它弗朗西斯菌物种、立克次氏体、帕氏立克次氏体、其它立克次氏体物种、玻瓦桑病毒、中原病毒、波本病毒和科罗拉多蜱热病毒。不受理论的限制,这可能需要比以上论述的媒介对照适应症更多和/或更高的剂量。在一些实施方案中,所述剂量可以是在45天、60天、75天、90天或更多天的时间内超过单次口服剂量,如至少约2个、3个、4个、5个、6个、7个或更多个剂量。剂量可以是例如每周1次、2次、3次、4次、5次、6次或更多次,或例如每日1次、2次、3次或更多次。在一些实施方案中,在治疗过程中施用的异噻唑啉驱虫剂的累积剂量可以是在至少约1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、2周、3周、4周、45天、60天、75天、90天或更多天的时间内分开的至少约500mg、1g、1.5g、2g、3g、4g、5g、6g、7g、8g、9g、10g或更多。在一些实施方案中,剂量可以超过单次口服剂量,其中剂量可以是不同的量。在一些实施方案中,相对于在治疗开始之前,在治疗后的第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天、第10天、第14天或更多天,个体的目标位置中的疟原虫有机体的数量可以降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0091] 在一些实施方案中,可以施用治疗剂,例如异噻唑啉驱虫剂和/或其它药剂以在1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天内产生例如约1ng/mL至约50,000ng/mL、约10ng/mL至约10,000ng/mL、约100ng/mL至约5,000ng/mL,约,至少约或不超过约1、5、10、50、100、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、5,000、10,000、25,000或50,000ng/mL或包括任何两个前述值的范围的峰值、波谷或随机血浆浓度。在一些实施方案中,可以施用异噻唑啉驱虫剂以在1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天内产生例如约1nM至约50,000nM、约10nM至约10,000nM、约100nM至约5,000nM,约,至少约或不超过约1、5、10、50、100、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、5,000、10,000、25,000或50,000nM或包括任何两个前述值的范围的峰值、波谷或随机血浆浓度。

[0092] 在一些实施方案中,治疗剂,例如异噻唑啉驱虫剂和/或其它药剂可以以产生长效(例如,1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天、2周、3周、4周或更多周、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更多个月或者更长或更短的时间)和相对恒定的血浆暴露的方式施用。作为非限制性实例,驱虫剂可以经由固体口服片剂在三周间隔内每周一次递送,此后约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或者更多或更少的时间内不再用驱虫剂进行进一步治疗,其中每个片剂全身递送异噻唑啉以在约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或者更长或更短的时间内或者包括任何两个前述值的范围维持相对恒定的血浆水平(例如,小于约10%或小于约20%的变化)。

[0093] 在一些实施方案中,治疗剂,例如异噻唑啉驱虫剂和/或其它药剂可以仅以一次性单剂量施用,或者以约,至少约或不超过约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30个剂量或包括任何两个前述值的范围施用。

[0094] 在一些实施方案中,治疗有效剂量可以抑制哺乳动物(例如人)的靶器官中的疟原虫复制,并改进疟疾的体征和/或症状。靶器官可以是肝脏、脾脏、骨髓或其它区域。

[0095] 在一些实施方案中,系统和方法可以治疗各种疟原虫物种,包括但不限于恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫和诺氏疟原虫等。

[0096] 在一些实施方案中,剂量可以导致全身暴露/血浆浓度显著高于治疗具有感染/感染的个体所需的浓度,以降低寄生虫的抗性进化的概率。

[0097] 在一些实施方案中,异噁唑啉驱虫剂制剂可以经口(例如,在片剂、咀嚼物、胶囊、糖浆、舌下制剂、可分散制剂、可压碎制剂、可溶解制剂或其它制剂中),经由注射(例如,肌肉内、皮下、静脉内、骨内(intraosseus)),经皮(例如,经由贴片、乳膏、软膏、油等),局部无透皮吸收(例如,经由创可贴(band-aid)、薄膜、包衣等),经由口或鼻喷雾,经由直肠或经阴道栓剂,滴眼剂制剂(以足以治疗有效的全身生物利用度的剂量)等递送。在一些实施方案中,异噁唑啉驱虫剂可以以一种以上的形式或施用途径施用,例如,作为口服片剂和经由贴片、霜剂、软膏等的皮肤应用,以实现一些期望的效果。

[0098] 在一些实施方案中,所述制剂被配置用于全身使用,而不是局部使用。在一些实施方案中,所述制剂经配置以经由眼科途径递送。在一些实施方案中,所述制剂经配置以经皮递送。

[0099] 在一些实施方案中,异噁唑啉驱虫剂可以与一种、两种或更多种另外的抗疟疾剂、抗生素和/或抗寄生虫剂组合使用,以出乎意料的协同作用治疗其它疾病或病况,如疟疾、疥疮、虱子或线虫侵染,以降低抗性的概率,加强杀死或以其它方式灭活媒介的功效,或用于其它有益效果。另外的抗疟疾剂可以是不同的异噁唑啉驱虫剂(例如,作为一个非限制性实例,经由相同或不同的施用途径一起使用的氟雷拉纳和洛替拉纳)。另外的抗疟疾剂可以是例如以下的一种或多种:氯喹、羟氯喹、复方蒿甲醚(coartem)、甲氟喹、氯胍(proguanil)、氯丙胍、氯胍(chlorguanide)、双胍、嘧啶、甲氧苄啶、氯喹、苯芴醇、阿托伐醌、乙胺嘧啶、乙胺嘧啶-磺胺多辛、乙胺嘧啶-氨苯砒、卤泛群、奎宁、奎尼丁、辛可宁、辛可尼丁、盐酸间苯二酚奎宁(Quinimax)(奎宁-奎尼丁-辛可宁)、阿莫地喹、阿莫地喹、磺酰胺和其它磺胺类药物(例如磺胺多辛、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑)、青蒿素、ASAQ(青蒿琥酯-阿莫地喹)、阿替夫林、蒿甲醚、青蒿琥酯、伯氨喹、咯萘啶、克林霉素及其组合。另外的药剂可以是另一种抗寄生虫剂,例如伊维菌素、莫昔克丁、司拉克丁、多拉菌素、依立诺克丁、阿维菌素或任何其它阿维菌素类别。在其它实施方案中,异噁唑啉驱虫剂可以与抗生素组合,所述抗生素例如多西环素、阿莫西林(amoxicillin)、头孢呋辛酯、阿奇霉素、克拉霉素或红霉素。在其它实施方案中,异噁唑啉驱虫剂可以是全身制剂中唯一的活性剂。在其它实施方案中,在使用或未用异噁唑啉驱虫剂的情况下,可以使用任何两种前述活性剂。

[0100] 本文还公开了通过在选定的地理环境对感染和未感染的个体施用异噁唑啉驱虫剂来同时治疗感染个体中的疟疾以及产生对疟疾的大众(mass population)抗性的方法。异噁唑啉驱虫剂可以处于足以治疗感染个体中的疟原虫感染以及足以杀死以给药个体的血液为食的蚊子的治疗有效剂量。大众给药可以有效地治疗感染个体中的疟原虫,并且还减少地理环境中的蚊子种群。

[0101] 在一些实施方案中,本文公开了通过将异噁唑啉抗寄生虫剂与媒介控制方法或技术组合来治疗和/或预防媒介传播疾病的方法。媒介控制方法或技术可以包括以下中的一种、两种或更多种:网、农药喷雾剂或其它制剂、培养、静水去除、诱捕器、烟雾/熏香等。在一些实施方案中,异噁唑啉抗寄生虫剂可以用于涂覆、覆盖、浸透或以其它方式施用至可能与相关媒介接触的任何物品,例如网,室内或室外墙壁,地板,天花板,家具,衣服(包括鞋子、靴子、手套、帽子、眼镜等),栅栏,栏杆等。

[0102] 在一些实施方案中,异噻唑啉驱虫剂制剂的施用剂量在治疗上有效治疗感染个体中的疟原虫感染,但不足以产生/诱导不希望的和/或不可接受的副作用。

[0103] 在一些实施方案中,本文公开了持续释放制剂和/或药物装置配置,其用于降低给药频率和/或增加作用持续时间和/或增加药物依从性和/或降低在组合疗法中使用的异噻唑啉驱虫剂和/或其它治疗剂的媒介抗性的概率和/或速率。长半衰期异噻唑啉驱虫剂制剂可以与缓慢/持续释放技术组合使用以提供非常长时间的持续血浆药物水平。持续时间可以是例如约或至少约1周、2周或3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月、15个月、18个月、21个月、24个月、3年、4年、5年或更多年,或包括任何两个前述值的范围。持续释放制剂可以包括本文所述的任何实施方案,包括皮肤贴片、霜剂、软膏、凝胶(包括含有异噻唑啉的任何类型的水凝胶,其可以根据所需效果经皮肤、经直肠、经由注射或通过其它施用途径递送)、口服剂型或任何其它制剂。

[0104] 在一些实施方案中,异噻唑啉驱虫剂可以经由引起在身体的指定区域释放到体循环中的制剂施用。例如,根据所需的性能,驱虫剂可以在口服施用后通过在胃或肠道中的吸收而用于全身吸收。如果靠近食物摄入时给予,则可以增强这种吸收。

[0105] 在一些实施方案中,可以通过异噻唑啉驱虫剂的代谢物活性来支持、增强或以其它方式改进如本文公开的其它实施方案中所述的异噻唑啉驱虫剂的作用。

[0106] 在一些实施方案中,可以向特定地理环境的供水中给药异噻唑啉驱虫剂以维持异噻唑啉驱虫剂的治疗有效浓度以提供大众预防。

[0107] 在一些实施方案中,可以给动物给药异噻唑啉驱虫剂以维持异噻唑啉驱虫剂的治疗有效浓度以提供、支持或增强媒介控制。此类动物可以包括家畜(例如,牛、猪、羊),马或用于运输人和/或货物的其它动物,包括室内和/或室外宠物在内的其它驯养动物以及非驯养动物,如小鼠、鸟和/或鹿,这在支持媒介种群的进一步减少方面可能是有价值的。

[0108] 在一些实施方案中,可以用基因疗法(例如,病毒或质粒载体)治疗患者,所述基因疗法引起治疗的个体合成足以引起天然疟疾抗性的异噻唑啉驱虫剂。在一些实施方案中,可以用基因疗法(例如病毒或质粒载体)治疗包括农场动物在内的动物,所述基因疗法使得经治疗的动物合成异噻唑啉驱虫剂,所述异噻唑啉驱虫剂可以在足以用作生物反应器的乳汁等中排泄。

[0109] 在一些实施方案中,制剂和/或包装可以具体地配置成耐受极端环境条件(例如,高热或紫外光暴露)。包装可以包括不透明的或反射性的包装,例如在一些情况下的防水包装。在一些实施方案中,可以将调味剂和/或甜味剂添加到口服制剂中以改善味道。

[0110] 在一些实施方案中,异噻唑啉驱虫剂制剂可以用于经由如本文别处公开的系统和方法来治疗其它适应症/疾病。所述疾病也可以经由昆虫媒介,例如蚊子媒介传播。所述疾病可以包括,例如,登革热、西尼罗河病毒、chikungya、黄热病、filiarisis、兔热病、dilo-filarisis、日本脑炎、圣路易脑炎、西部马脑炎、寨卡等。在一些实施方案中,所述疾病可以包括例如EEE(东方马脑炎)和其它蜱传播疾病/病原体:莱姆病、边虫病、埃立克体病、巴贝斯虫病、米亚莫托螺旋体病、派氏立克次体斑点热、太平洋海岸蜱热、鼠埃利希体样感染、中原病毒、波本病毒、梅奥型包柔氏螺旋体感染和其它蜱传播疾病。

[0111] 在一些实施方案中,异噻唑啉驱虫剂制剂可用于治疗其它内寄生虫病况(或原生动物或阿米巴疾病),包括河盲(科罗病)、利什曼病、隐孢子虫病、阿米巴病、查加斯病、非洲

锥虫病等。

[0112] 在一些实施方案中,不受理论限制,全身用于疟疾治疗或预防的异噁唑啉驱虫剂可以包括任何数量的以下特性:作用机制可以涉及以下中的一种、两种或更多种:对疟原虫物种的5HT3受体、GABA C1-通道、谷氨酸门控的C1-通道、蛇纹石受体(Serpentine receptor)或去极化或其它神经活性的抑制或活化;作用机制包括阻断疟原虫信号识别颗粒(SRP)的核输入或者用于调节葡萄糖稳态的法尼醇X受体的参与;通过损害肝细胞内的寄生虫发育以及减少产生的寄生虫血症来抑制疟原虫感染的肝期,从而降低疾病严重程度并增强患者存活;和/或可以与阿维菌素,例如伊维菌素和/或本文论述的用于抗疟原虫活性的其它治疗剂组合使用。

[0113] 在一些实施方案中,如本文所公开的药物制剂和方法可以用于治疗或预防一种、两种或更多种病原体的感染,并且可以对病原体(而不仅仅是可能携带病原体的媒介)具有直接作用。病原体可以包括例如任何数量的以下病原体:病毒(包括但不限于冠状病毒、人类免疫缺陷病毒、单纯疱疹病毒、乳头瘤病毒、流感病毒、副流感病毒、肝炎病毒、柯萨奇病毒、带状疱疹病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹、狂犬病病毒、出血热病毒、H1N1等),朊病毒,寄生虫,真菌,霉菌,酵母和细菌(革兰氏阳性的、革兰氏阴性的、厌氧的、抗酸的等)。

[0114] 在一些实施方案中,病原体是病毒,例如DNA或RNA病毒。在一些实施方案中,病毒是RNA病毒,例如单链或双链病毒。在一些实施方案中,RNA病毒是正义单链RNA病毒。在一些实施方案中,病毒是巢病毒目的一部分。在一些实施方案中,病毒属于冠状病毒科。在一些实施方案中,病毒属于 α 冠状病毒属、 β 冠状病毒属、 γ 冠状病毒属或 δ 冠状病毒属。在一些实施方案中, α 冠状病毒是但不限于人类冠状病毒229E、人类冠状病毒NL63或传染性胃肠炎病毒(TGEV)。在一些实施方案中, β 冠状病毒是但不限于严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、SARS-CoV-2(COVID-19)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)、人类冠状病毒HKU1或人类冠状病毒OC43。在一些实施方案中, γ 冠状病毒是传染性支气管炎病毒(IBV)。在一些实施方案中,冠状病毒是动物病毒并引起猫肠腹膜炎(FIP),是犬呼吸冠状病毒(CRCoV)、牛冠状病毒或马肠冠状病毒。

[0115] 制剂可以施用至例如人类和/或其它非人动物,例如狗、猫、家畜、灵长类动物、蝙蝠等。

[0116] 不受理论的限制,在一些实施方案中,药物制剂(包括但不限于异噁唑啉驱虫剂和/或本文别处公开的其它治疗剂)可以结合、抑制以下的表达或者以其它方式直接或间接影响以下的任何数量:

[0117] 病毒表面上包含的刺突(S)糖蛋白;

[0118] 参与跨膜血管紧张素转化酶2(ACE2)结合的S1上的受体结合域(RBD);

[0119] ACE2(血管紧张素转化酶2)-宿主细胞上结合病毒S蛋白的病毒受体蛋白;

[0120] 血管紧张素AT2受体;

[0121] S2蛋白(参与病毒与细胞膜的融合);

[0122] 包膜小膜核蛋白(E蛋白);

[0123] 膜蛋白(N蛋白);

[0124] 3CLpro(冠状病毒主蛋白酶3CLpro)和/或PLpro(木瓜蛋白酶样蛋白酶PLpro)-用于将病毒多蛋白蛋白水解成功能单元的蛋白酶;

[0125] RdRp (用于复制病毒基因组的RNA依赖性RNA聚合酶) ;

[0126] TMPRSS2 (跨膜蛋白,丝氨酸2-宿主细胞产生的蛋白酶,其引发S蛋白以促进其与ACE2的结合) 和/或

[0127] 血凝素酯酶 (HE),以治疗或预防病毒感染。

[0128] 在一些实施方案中,制剂,包括但不限于异噁唑啉驱虫剂 (例如,如,氟雷拉纳、沙罗拉纳、洛替拉纳、阿福拉纳、氟噁唑酰胺和isocycloseram) 和/或本文别处公开的其它治疗剂,可以用作单一活性剂,或者当与另外的药剂组合用于治疗致病性感染,例如病毒感染,包括但不限于SARS-CoV 2 (COVID 19) 等时具有出乎意料的协同作用。在一些实施方案中,也可以使用其它形式,包括本文公开的那些,诸如例如其衍生物、类似物以及L-和D-异构体,其包括但不限于对映体、包含外消旋混合物的组合物和对映纯的组合物。

[0129] 在一些实施方案中,制剂,包括但不限于多杀菌素和/或本文别处公开的其它治疗剂,可以用作单一活性剂,或者当与另外的药剂组合用于治疗致病性感染,例如病毒感染,包括但不限于SARS-CoV 2 (COVID 19) 等时具有出乎意料的协同作用。多杀菌素可以包括,例如,多杀菌素A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W、Y等。多杀菌素是对多种害虫具有杀虫活性的大环内酯家族。发现早期鉴定的多杀菌素具有5,6,5-三环环系,与12元大环内酯、中性糖 (鼠李糖) 和氨基糖 (forosamine) 融合。多杀菌素也公开在美国专利号5,496,931、5,670,364、5,591,606、5,571,901、5,202,242、5,767,253、5,840,861、5,670,486和5,631,155,以及Santos等人的美国公布号2020/0031859中,其各自在此通过引用以其整体并入。在一些实施方案中,也可以使用其它形式,包括本文公开的那些,诸如例如其衍生物、类似物以及L-和D-异构体,其包括但不限于对映体、包含外消旋混合物的组合物和对映纯的组合物。

[0130] 在一些实施方案中,制剂可以用作单一活性剂,或者当与另外的药剂组合用于治疗致病性感染,例如病毒感染,包括但不限于SARS-CoV 2 (COVID 19) 以及如本文别处公开的其它感染时具有出乎意料的协同作用,所述制剂包括但不限于阿苯达唑、坎苯达唑、芬苯达唑、flubeidazole、甲苯达唑、奥芬达唑、parabendazole、噻苯达唑、三氯苯达唑、双甲脒、得米地曲 (demiditraz)、克洛索隆、克罗散泰、羟氯扎胺 (oxyclonazide)、雷氟尼特、苯氰菊酯、氟氯苯菊酯、百灭宁、普马嗪、得曲恩特、diamphenetide、dicyclicanil、呋虫胺、吡虫啉、烯啶虫胺、噻虫嗪、阿维菌素、多拉菌素、埃玛菌素、epnornomectin、伊维菌素、莫昔克丁、司拉克丁、米尔比霉素肟化物 (milbemycin oxime)、艾莫德赛 (emodepside)、依西太尔、氟虫腈、啉啉啉、fluhexafon、茚虫威、左旋咪唑、虱螨脲、氰氟虫腙、烯虫酯、莫奈太尔、莫仑太尔、氯硝柳胺、硝硫氰酯、nitroxylin、双苯氟脲、奥克太尔、吡啶酮、噻嘧啶、pynprole、pvriproxyfen、sisaproml、多杀菌素、乙基多杀菌素 (spinetoram)、林丹、苦味毒、狄氏剂、 α -硫丹和/或三氟苯嘧啶。

[0131] 在一些实施方案中,制剂包括但不限于间位二酰胺 (例如,溴虫氟苯双酰胺 (broflanilide)、四唑虫酰胺 (tetraniliprole) 或环溴虫酰胺 (cyclaniliprole))、环二烯和/或大环内酯 (包括阿维菌素和米尔倍霉素);阿尔茨海默氏病药物可以是活性剂,例如加兰他敏、多奈哌齐和其它哌啶类似物、利斯的明和其它氨基甲酸酯类似物、他克林、7-甲氧基他克林、其它吡啶类似物、石杉碱甲A (huperazine A) 和其它生物碱类似物可以用作单一活性剂,或者当与另外的活性剂组合用于治疗致病性感染,例如病毒感染,包括但不限于

SARS-CoV 2 (COVID 19) 等时具有出乎意料的协同作用。

[0132] 在一些实施方案中,制剂,包括但不限于甲脒驱虫剂,可以用作单一活性剂,或者当与另外的药剂组合用于治疗致病性感染,例如病毒感染,包括但不限于SARS-CoV 2 (COVID 19) 等时具有出乎意料的协同作用。甲脒驱虫剂可以是,例如,双甲脒。N-(2,4-二甲基苯基)-N-甲基甲脒(DPMF)(双甲脒的代谢物)可以是另一种单独的或另外的活性治疗剂。2,4-二甲基苯胺(2,4-dimethylaniline)是DPMF的水解代谢物,并且在其它实施方案中也可以是活性治疗剂。在一些实施方案中,也可以使用其它形式,包括本文公开的那些,诸如例如其衍生物、类似物以及L-和D-异构体,其包括但不限于对映体、包含外消旋混合物的组合物和对映纯的组合物。

[0133] 在一些实施方案中,制剂,包括但不限于甲脒驱虫剂,可以用作单一活性剂,或者当与另外的药剂组合用于治疗致病性感染,例如病毒感染,包括但不限于SARS-CoV 2 (COVID 19) 等时具有出乎意料的协同作用。这些杀虫剂的化学结构的特征在于具有与吡啶的氮原子之一连接的苯基的中心吡啶环。苯基吡啶驱虫剂的一些非限制性实例包括,例如,乙酰虫腈(acetoprole)、乙虫腈(ethiprole)、氟虫腈(fipronil)、丁烯氟虫腈(flufiprole)、吡啶硫磷(pyraclofos)、pyraflprole、pyriprole、吡啶威(pyrolan)和氟吡啶虫(vaniliprole)。

[0134] 在一些实施方案中,制剂,包括但不限于有机磷酸酯,可以用作单一活性剂,或者当与另外的药剂组合用于治疗致病性感染,例如病毒感染,包括但不限于SARS-CoV2 (COVID19) 等时,具有出乎意料的协同作用。有机磷酸酯可以包括例如以下的一种或多种:乙酰甲胺磷、甲基吡啶磷、乙基谷硫磷、甲基谷硫磷(azinphos methyl)、溴硫磷、乙基溴硫磷、cadusofos、carbophenylthion、氯甲硫磷(chlormephos)、氯腈膦(chlorphoxim)、毒死蜱、甲基毒死蜱、虫螨磷(chlorthiophos)、chlorvinophos、croumaphos、巴毒磷(crotoxyphos)、育畜磷(crufomate)、苯腈膦(cyanofenphos)、杀螟腈(cyanophos)、demephron-0、demephron-S、内吸磷-0、内吸磷-S、内吸磷-S-甲基、内吸磷-S-甲磺酸、氯亚胺硫磷(dialifos)、二嗪农(diazinon)、除线磷(dichlofenthion)、敌敌畏(dichlorvos)、双特松(dicrotophos)、dimefphox、乐果(dimethoate)、二氧杂苯并磷(dioxabenzophos)、敌恶磷(dioxathion)、乙拌磷(disulfoton)、ditalmifos、敌瘟磷(edifenphos)、EPBP、EPN、ESP、乙硫磷(ethion)、ethopropos、乙嘧硫磷(etrimfos)、伐灭磷(famphur)、苯线磷(fenamiphos)、皮蝇磷(fenchlorphos)、杀螟硫磷(fenitrothion)、丰索磷(fensulfothion)、倍硫磷(fenthion)、酚磷(fenofos)、安果(formothion)、丁苯硫磷(fosmethilan)、庚烯磷(heptenophos)、氯唑磷(isazofos)、异柳磷(isofenphos)、异拌磷(isothioate)、异噁唑磷(isoxathion)、碘硫磷(jodfenphos)、溴苯磷(leptophos)、美曲磷酯(metrifonate)、马拉松(malathion)、灭蚜硫磷(menazon)、二噻磷(mephosfolan)、虫螨畏(methacrifos)、甲胺磷(methamidophos)、杀扑磷(methidathion)、速灭磷(mevinphos)、久效磷(monocrotophos)、二溴磷(naled)、氧化乐果(omethoate)、氧基内吸磷-甲基、对硫磷(parathion)、甲基对硫磷(parathion-methyl)、稻丰散(phenthioate)、甲拌磷(phorate)、伏杀硫磷(phosalone)、亚胺硫磷(phosmet)、磷胺(phosphamidon)、磷胺酰胺(phosphamidon amide)、棉安磷(phospholan)、辛硫磷(phoxim)、乙基嘧啶磷(pirimiphos-ethyl)、甲基嘧啶磷(pirimiphos-methyl)、丙溴磷(profenofos)、丙虫磷(propaphos)、胺

丙畏(propetamphos)、丙硫磷(prothiofos)、发硫磷(prothoate)、吡唑硫磷(pyraclufos)、哒嗪硫磷(pyridaphenthion)、quinlphos、八甲磷(schradan)、治螟磷(sulfotep)、硫丙磷(sulprofos)、双硫磷(temephos)、TEPP、特丁硫磷(terbufos)、杀虫畏(tetrachlorvinphos)、甲基乙拌磷(thiometon)、虫线磷(thionazin)、三唑磷(triazophos)、敌百虫(trichlorfon)、蚜灭磷(vamidothion),这些的前药和这些的药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中,有机磷酸酯可以是敌敌畏或其前药或药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中,有机磷酸酯可以是美曲磷酯或其前药或药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中,也可以使用其它形式,包括本文公开的那些,诸如例如其衍生物、类似物以及L-和D-异构体,其包括但不限于对映体、包含外消旋混合物的组合物和对映纯的组合物。

[0135] 另外的药剂可以是,例如,具有抗病毒活性的其它药剂,包括但不限于巴瑞克替尼或其它JAK抑制剂;洛匹那韦和/或利托那韦、达芦那韦、法匹拉韦、瑞德西韦、利巴韦林、galidseivir、BCX-4430(galidesivir的盐形式)、阿比多尔、氯喹、羟氯喹、甲氟喹、硝唑尼特、阿昔洛韦、泛昔洛韦(famciclovir)、更昔洛韦、膦甲酸、碘苷、索立夫定(sorivudine)、三氟胸苷、伐昔洛韦、阿糖腺苷、去羟肌苷(didanosine)、双脱氧肌苷、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、金刚烷胺、干扰素 α 、金刚乙胺(rimantadine)、奥司他韦、扎那米韦和/或baloxavir以及如本文别处公开的其它药剂。

[0136] 在一些实施方案中,治疗剂以某一间隔(例如,每月或更长)给予的单次、一次性低剂量提供,包括但不限于每2-3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更长或更短,或包括任何前述值的范围。在一些实施方案中,对于具有季节性病原体传播的地方,每3-4个月施用一次可以最终意味着每年一次。在一些实施方案中,所述制剂或方法在患者体内导致异噁唑啉驱虫剂或其它治疗剂(包括本文别处公开的那些)不超过约1,000、750、500、250、200、175、150、125、100、75、50、25、20、15、10、5、4、3、2、1ng/ml或甚至更小的峰值或随机血液、血浆、血清或其它流体水平。在一些实施方案中,可以提供单剂量或多剂量,每剂制剂的半衰期为约或至少约20天、25天、30天、35天、40天、45天、50天、55天、60天或更多天。在一些情况下,这种长效给药可以具有优于替代的潜在药物的几个优点:传播预防或延长治疗效果,降低病毒载量或预防继发性并发症,如肺炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、败血性休克、心肌病、肾衰竭等;给予相对长的半衰期。然而,在一些实施方案中,给药可以是每天例如约或至少约1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次或更多次,例如每天1至2次。在一些实施方案中,治疗也可以是每周单剂量或有限疗程的治疗。

[0137] 在一些实施方案中,给药可以是在45天、60天、75天、90天或更多天的时间内超过单次口服剂量,例如至少约2个、3个、4个、5个、6个、7个或更多个剂量。剂量可以是例如每周1次、2次、3次、4次、5次、6次或更多次,或例如每天1次、2次、3次或更多次。在一些实施方案中,在治疗过程中施用的活性剂,诸如例如,本文公开的异噁唑啉驱虫剂或任何其它药剂的累积剂量可以是在至少约1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、2周、3周、4周、45天、60天、75天、90天或更多天的时间内分开的约,至少约或不超过约50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、1g、1.5g、2g、3g、4g、5g、6g、7g、8g、9g、10g或更多。在一些实施方案中,剂量可以多于单次口服剂量,其中剂量可以是不同的量。在一些实施方案中,相对于在治疗开始之前,在治疗后的第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、第7天、第10天、第14天或更多天,个体

的病毒载量可以降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0138] 在一些实施方案中,可以施用活性剂,诸如例如本文公开的异噻唑啉驱虫剂或任何其它药剂或药剂的组合以在1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天内产生例如约1ng/mL至约50,000ng/mL、约10ng/mL至约10,000ng/mL、约100ng/mL至约5,000ng/mL,约,至少约或不超过约1、5、10、50、100、500、1,000、5,000、10,000、25,000或50,000ng/mL或包括任何两个前述值的范围的峰值、波谷或随机血浆浓度。在一些实施方案中,可以施用异噻唑啉驱虫剂以在1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天内产生例如约1nM至约50,000nM、约10nM至约10,000nM、约100nM至约5,000nM,约,至少约或不超过约1、5、10、50、100、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、5,000、10,000、25,000或50,000nM或包括任何两个前述值的范围的峰值、波谷或随机血浆浓度。在一些实施方案中,活性剂,诸如例如异噻唑啉驱虫剂可以以产生长效(例如,1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更多天、2周、3周、4周或更多周、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或更多个月或者更长或更短)和相对恒定的血浆暴露的方式施用。作为非限制性实例,活性剂,例如异噻唑啉驱虫剂可以经由固体口服片剂在三周间隔内每周一次递送,此后约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或者更长或更短的时间内不再用驱虫剂进行进一步治疗,其中每个片剂全身递送异噻唑啉以在约1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月或者更多或更少的时间内或者包括任何两个前述值的范围维持相对恒定的血浆水平(例如,小于约10%或小于约20%的变化)。

[0139] 在一些实施方案中,活性剂,例如本文公开的异噻唑啉驱虫剂制剂或任何其它药剂或药剂的组合可以经口(例如,在片剂、咀嚼物、胶囊、糖浆、舌下制剂、可分散制剂、可压碎制剂、可溶解制剂或其它制剂中),经由注射(例如,肌肉、皮下、静脉内、骨内(intraosseus)),经皮(例如,经由贴片、乳膏、软膏、油等),经由口或鼻喷雾,经由直肠或经阴道栓剂,滴眼剂制剂(以足以治疗有效的全身生物利用度的剂量)等递送。在一些实施方案中,异噻唑啉驱虫剂可以以一种以上的形式或施用途径施用,例如,作为口服片剂和皮肤应用,以实现一些期望的效果。

[0140] 在一些实施方案中,活性剂,例如,本文公开的异噻唑啉驱虫剂制剂或任何其它药剂或药剂的组合可以以例如约,至少约或不超过约1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg、2000mg、2500mg、3000mg、4000mg、5000mg或者更多或更少,或者包括任何两个前述值的范围的个体剂量给予。给药可以是每天至少约、约或不超过约1次、2次或3次;每隔一天、每隔三天、每周1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次;每2周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次、仅单个一次剂量或包括任何两个前述值的范围。治疗方案可以施用总共约,至少约或不超过约1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、21天、28天,或者更长或更短,或者包括任何两个前述值的范围。

[0141] 根据上述教导,各种其它的修改、调整 and 替代设计当然是可能的。因此,此时应当理解,在所附权利要求的范围内,本发明可以以不同于本文具体描述的方式实施。可以设想,可以进行以上公开的实施方案的具体特征和方面的各种组合或子组合,并且这些组合或子组合仍然落入本发明的一个或多个范围内。此外,本文中关于实施方案的任何特定特征、方面、方法、特性、特征、品质、属性、元素等的公开可用于本文中所示的所有其它实施方

案中。因此,应当理解,所公开的实施方案的各种特征和方面可以彼此组合或替代,以便形成所公开的发明的变化模式。因此,本文所公开的本发明的范围不旨在被上述特别公开的实施方案所限制。此外,虽然本发明易于进行各种修改和替代形式,但已在附图中显示并在本文中详细描述了其具体实例。然而,应当理解,本发明不限于所公开的特定形式或方法,而是相反,本发明覆盖落入所描述的各种实施方案和所附权利要求的精神和范围内的所有修改、等同物和替换。本文公开的任何方法不需要以所述的顺序执行。本文公开的方法包括从业者采取的某些动作;然而,它们也可以包括那些动作的任何第三方指令,无论是明确地或者隐含地。例如,诸如“口服施用异噁唑啉驱虫剂药物制剂”的动作包括“指示口服施用异噁唑啉驱虫剂药物制剂”。本文公开的范围还包括任何和所有重叠、子范围和以上的组合。诸如“高达”、“至少”、“大于”、“小于”、“在...之间”等的语言包括所列举的数字。如本文所用的术语如“大约”、“约”和“基本上”之前的数字包括所述数字(例如,约10%=10%),并且还表示接近于所述量的量,其仍执行期望的功能或实现期望的结果。例如,术语“大约”、“约”和“基本上”可以指在所述量的小于10%、小于5%、小于1%、小于0.1%和小于0.01%内的量。