



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105616406 B

(45)授权公告日 2019.12.13

(21)申请号 201610036739.7

(22)申请日 2011.12.22

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105616406 A

(43)申请公布日 2016.06.01

(30)优先权数据

10197089.5 2010.12.27 EP

61/430240 2011.01.06 US

(62)分案原申请数据

201180062852.8 2011.12.22

(73)专利权人 英特维特国际股份有限公司

地址 荷兰博克斯梅尔

(72)发明人 S.富克斯 A.R.赫克罗思 R.米勒

H.威廉斯 H.佐勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张宇腾 万雪松

(51)Int.Cl.

A61K 31/42(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 33/14(2006.01)

(56)对比文件

CN 101778566 A, 2010.07.14, 权利要求1-32, 实施例1-7.

CN 101035431 A, 2007.09.12, 权利要求1-16, 实施例1-5.

CN 101780020 A, 2010.07.21, 权利要求9.

审查员 崔义文

权利要求书3页 说明书34页 附图4页

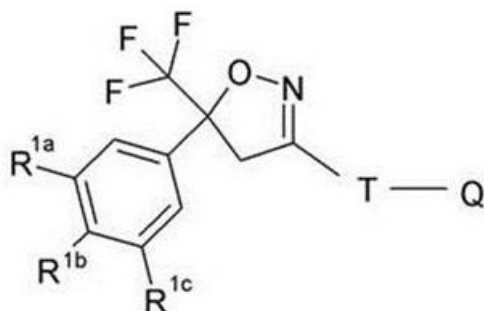
(54)发明名称

外用局部异噁唑啉制剂

(57)摘要

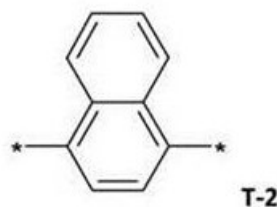
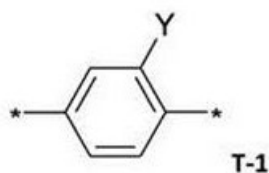
本发明涉及一种外用局部异噁唑啉制剂。具体而言,本发明提供了包含异噁唑啉化合物和含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂的药物或兽医可接受的液体载体媒介物的外用局部制剂以及用于控制和预防动物中的寄生虫侵袭的改进方法。本发明的制剂在外用局部给药后递送了有效量的异噁唑啉化合物并且具有可接受的美容外观。

1. 外用局部制剂, 其用于治疗或预防动物中的寄生虫侵袭, 其包含有效量的至少一种下式的异噁唑啉化合物和兽医可接受的液体载体媒介物, 其中所述液体载体媒介物包含N, N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂, 并且其中所述制剂在给药后具有美容上可接受的外观,

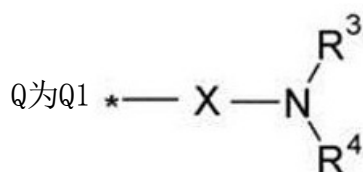


R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 彼此独立地为氢、 CF_3 或Cl

T为



Y为甲基



X为C(O)

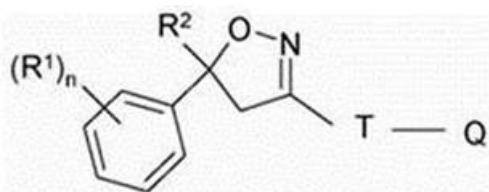
R^4 为H和

R^3 为 $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CF_3$ 。

2. 如权利要求1所述的外用局部制剂, 其中 R^{1a} 和 R^{1c} 为Cl且 R^{1b} 为氢。

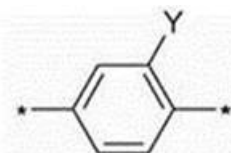
3. 如权利要求1或2所述的外用局部制剂, 其中所述制剂包含4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺。

4. 外用局部制剂, 其用于治疗或预防动物中的寄生虫侵袭, 其包含有效量的至少一种式(I)的异噁唑啉化合物和兽医可接受的液体载体媒介物, 其中所述液体载体媒介物包含N, N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂, 并且其中所述制剂在给药后具有美容上可接受的外观,

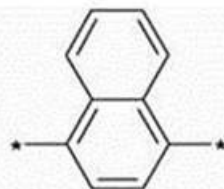


式 (I), 其中

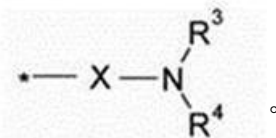
$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	C(O)



T-1



T-2



Q-1

5. 如权利要求1至4中任一项所述的外用局部制剂, 其中所述制剂包含1%至50 %的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺。

6. 如权利要求1所述的外用局部制剂, 其中所述液体载体媒介物包含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂和共溶剂, 所述共溶剂选自二甲基亚砜、丙酮、二甲基乙酰胺、乙醇、桉油精、二丙二醇单甲醚、甲基乙基酮、三缩四乙二醇、L-乳酸乙酯和至少两种这些共溶剂的混合物。

7. 如权利要求6所述的外用局部制剂, 其中所述液体载体媒介物包含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂和丙酮、L-乳酸乙酯、二甲基亚砜、二甲基乙酰胺和三缩四乙二醇中至少两种的混合物。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的外用局部制剂, 其中在喷滴组合物中存在共溶剂/溶剂的重量/重量比, 并且共溶剂/溶剂的重量/重量比为4/1至1/5。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的外用局部制剂, 其中所述组合物另外包含有效量的大环内酯化合物和/或昆虫生长调节剂化合物。

10. 权利要求1至9中任一项所述的制剂在制备用于治疗动物的寄生虫病的药物中的用途。

11. 权利要求1至9中任一项所述的局部外用制剂在制备用于喷滴或浇泼给予的用于治

疗或预防动物的寄生虫侵袭的药物中的用途。

12. 如权利要求11所述的用途, 其中所述异噁唑啉化合物是4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺。

13. 如权利要求11或12所述的用途, 其中所述兽医可接受的液体载体包含丙酮、L-乳酸乙酯、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺和三缩四乙二醇中的至少两种的共溶剂。

14. 如权利要求11至13中任一项所述的用途, 其中所述外用局部制剂另外包含有效量的大环内酯化合物和/或昆虫生长调节剂化合物。

15. 如权利要求14所述的用途, 其中所述大环内酯化合物选自伊维菌素、莫西菌素、美贝霉素、塞拉菌素、埃玛菌素、拉替菌素和雷皮菌素或其盐并且所述昆虫生长调节剂化合物选自苯氧威、虱螨脲、除虫脲、双苯氟脲、杀铃脲、啉啉脲、灭蝇胺、烯虫酯和蚊蝇醚。

外用局部异噁唑啉制剂

[0001] 本申请是申请号为201180062852.8,申请日为2011年12月22日,发明名称为“外用局部异噁唑啉制剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明提供了包含异噁唑啉化合物和药物或兽医可接受的液体载体媒介物的外用局部制剂。本发明还提供了用于控制和预防动物中的寄生虫侵袭的改进方法。

背景技术

[0003] 许多害虫和寄生虫能侵袭或感染家畜如牛、马、猪、羊以及宠物如猫和狗。这些害虫和寄生虫对于动物和它们的所有者都是非常讨厌的。

[0004] 体外寄生虫如蜱、螨虫、虱子、苍蝇和跳蚤使动物烦躁并能通过自身或通过携带带菌体传播的病原体引起疾病。

[0005] 不断寻找用于预防、治疗和控制温血动物中的寄生虫的新的经济方法和组合物。

[0006] 在许多专利申请中描述了新的杀虫剂异噁唑啉化合物家族;例如,在美国专利申请US 2007/0066617和国际专利申请WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2010/070068、WO 2010/079077、WO 2011/ 075591和WO 2011/124998中。

[0007] 由于最初研究这些异噁唑啉化合物在农业领域中的用途,因此有必要识别允许它们的兽医用途的特殊制剂,即安全给药以有效控制动物中的寄生虫。

[0008] 一种给予动物杀体外寄生虫药化合物的已知和方便方法是外用局部给药,例如以喷滴或浇泼形式。

[0009] 然而,使用异噁唑啉化合物的建议溶剂的现有技术制剂和常规外用局部杀体外寄生虫药制剂在应用有效量的异噁唑啉化合物具有可接受的美容外观方面具有困难。特别地,大量的常规外用局部制剂能导致产品溢流和给药后毛皮的浸湿外观并且高浓度制剂能导致活性成分的不溶性(结晶)、皮肤刺激以及不期望产品特性如差的粘度、不充分展开、差的蒸发和不充分渗透。

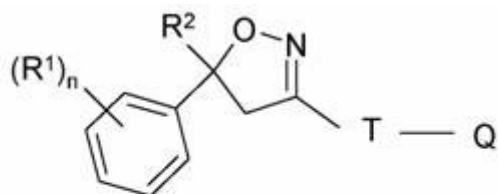
[0010] 因此,本领域需要的是避免上述缺点的异噁唑啉化合物的外用局部制剂。

发明内容

[0011] 本发明提供了克服现有技术缺点的用于给予异噁唑啉化合物的外用局部制剂。本发明的制剂在外用局部给药后递送了有效量的异噁唑啉化合物并且具有可接受的美容外观。

[0012] 在一个方面中,本发明涉及用于治疗或预防动物中的寄生虫侵袭的外用局部制剂,其包含有效量的至少一种式(I)的异噁唑啉化合物和兽医可接受的液体载体媒介物,其中所述液体载体媒介物包含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂,

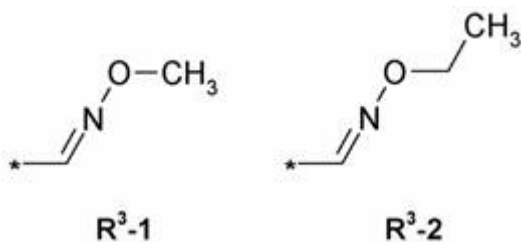
[0013]



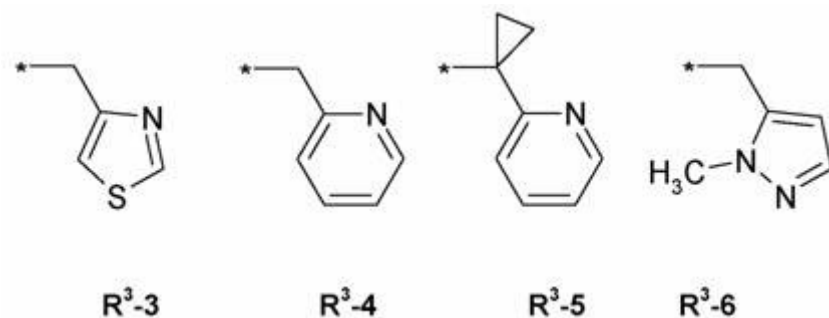
式(I), 其中

[0014] R^1 = 卤素、 CF_3 、 OCF_3 、CN,[0015] n = 0至3的整数, 优选1、2或3,[0016] R^2 = C_1 - C_3 -卤代烷基, 优选 CF_3 或 CF_2Cl ,[0017] T = 被一个或多个基团Y任选取代的5-或6-元环,[0018] Y = 甲基、卤代甲基、卤素、CN、 NO_2 、 $NH_2-C=S$ 或两个邻近的基团Y一起形成链, 特别是三元或四元链;[0019] Q = $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳基环, 其被一个或多个基团任选取代;[0020] X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、CO、CS,[0021] R^3 = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基,

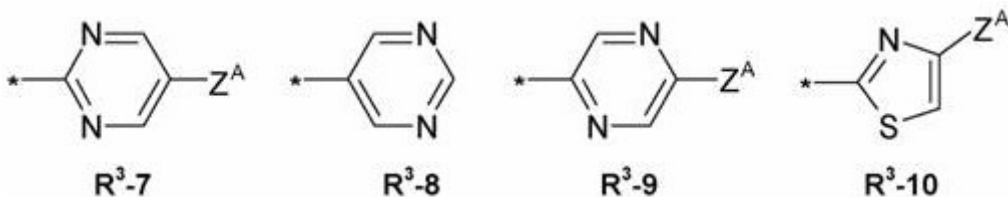
[0022]

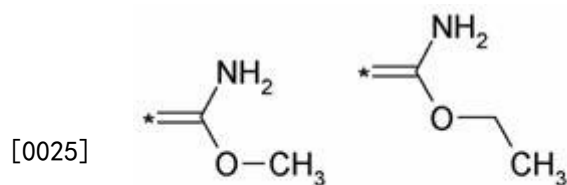


[0023]



[0024]



**R³-11****R³-12**

[0026] 其中Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基 (CF₃) ;

[0027] R⁴ = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基;

[0028] 或R³和R⁴一起形成选自下列的取代基:



[0030] 在一个实施方案中,液体载体媒介物包含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为唯一的溶剂。在另一实施方案中,存在至少一种另外的兽医可接受的共溶剂。

[0031] 在一个实施方案中,组合物另外包含有效量的选自伊维菌素、莫西菌素、美贝霉素肟、塞拉菌素、埃玛菌素、拉替菌素和雷皮菌素或其盐的大环内酯化合物和/或选自苯氧威、虱螨脲、除虫脲、双苯氟脲、杀铃脲、啉啉脲、灭蝇胺、烯虫酯和蚊蝇醚的昆虫生长调节剂化合物。

[0032] 本发明的另一方面是用于治疗或预防动物的寄生虫侵袭的方法,其包括喷滴或浇泼给予权利要求1所述的局部外用制剂。

[0033] 公开了这些和其它实施方案或从下列详细描述中显而易见并包括在下列详细描述中。

附图说明

[0034] 图1:在喷滴给予比格犬制剂A、U、D、O、F和G后化合物A的血浆浓度。

[0035] 图2:在喷滴给予比格犬制剂A、V和I后化合物A的血浆浓度。

[0036] 图3:在喷滴给予比格犬制剂A、N和R后化合物A的血浆浓度。

[0037] 图4:在喷滴给予比格犬制剂Q后化合物A的血浆浓度。

[0038] 图5:在喷滴给予比格犬制剂C和H后化合物A的血浆浓度。

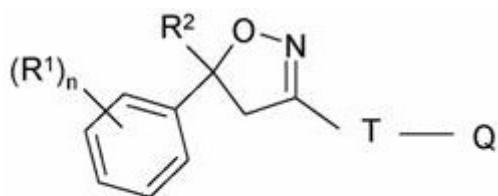
[0039] 图6:在喷滴给予比格犬制剂N和C后化合物A的血浆浓度。

[0040] 图7:在喷滴给予比格犬制剂G后化合物A和莫西菌素的血浆浓度。

具体实施方式

[0041] 本发明的外用局部制剂包含式(I)的异噁唑啉化合物和兽医可接受的液体载体媒介物,其中所述液体载体媒介物包含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂,

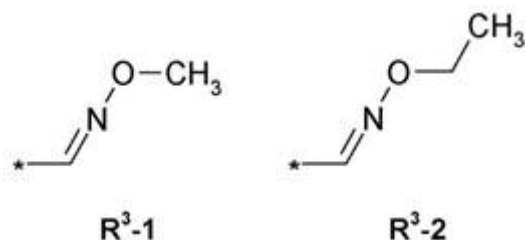
[0042]



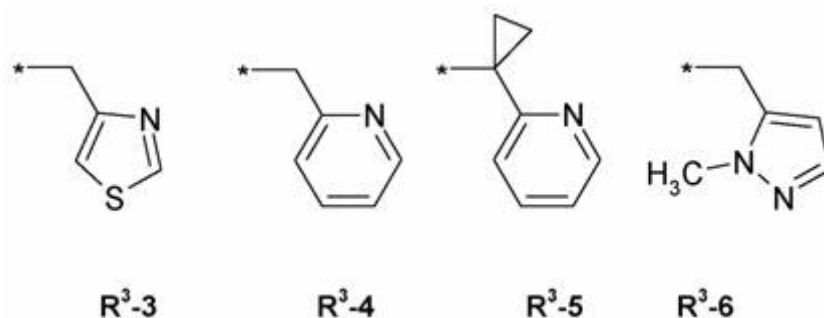
式(I), 其中

[0043] R^1 = 卤素、 CF_3 、 OCF_3 、CN,[0044] n = 0至3的整数, 优选1、2或3,[0045] R^2 = C_1 - C_3 -卤代烷基, 优选 CF_3 或 CF_2Cl ,[0046] T = 被一个或多个基团Y任选取代的5-或6-元环,[0047] Y = 甲基、卤代甲基、卤素、CN、 NO_2 、 NH_2 -C=S或两个邻近的基团Y一起形成链CH=CH=CH-CH、N-CH=CH-CH、CH-N=CH-CH、CH-CH=N-CH或CH-CH=CH-N、HC=HC-CH、CH-CH=CH、CH=CH-N、N-CH=CH;[0048] Q = $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳基环, 其被一个或多个基团 Z^A 、 Z^B 、 Z^D 任选取代;[0049] X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、CO、CS,[0050] R^3 = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基,

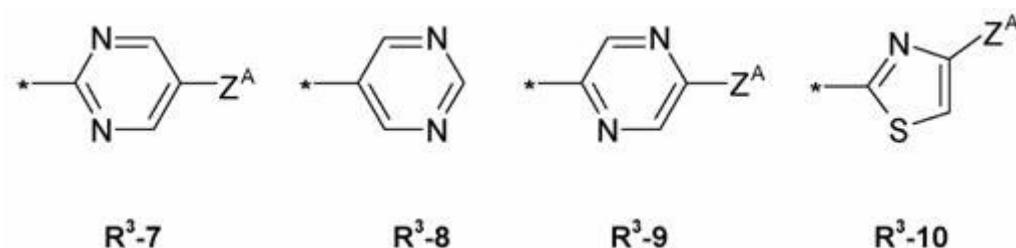
[0051]

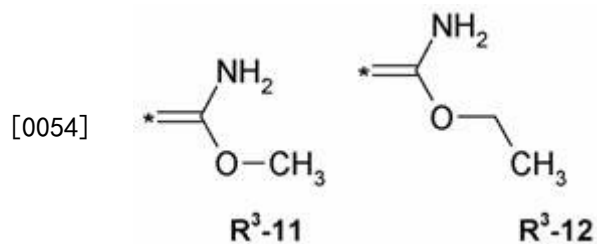


[0052]



[0053]





[0055] R^4 = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；或者

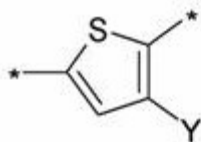
[0056] R^3 和 R^4 一起形成选自下列的取代基：



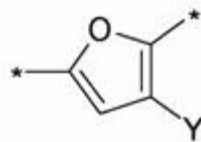
[0058] 其中 Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基 (CF_3)。

[0059] 在一个优选的实施方案中，在式(I)中，T选自

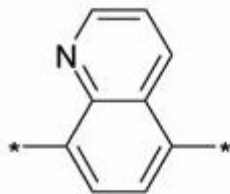




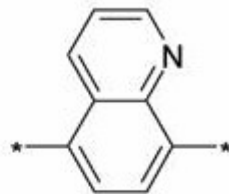
T-3



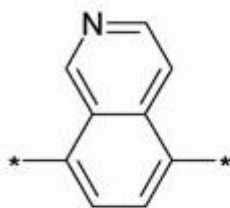
T-4



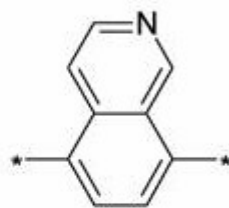
T-5



T-6

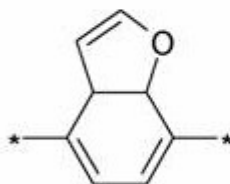


T-7

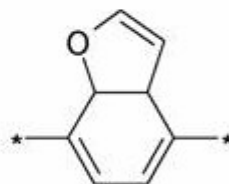


T-8

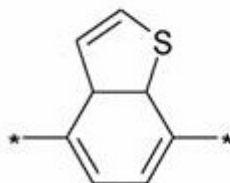
[0061]



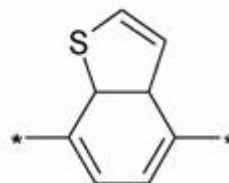
T-9



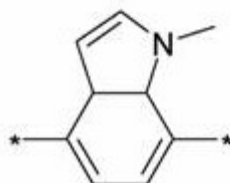
T-10



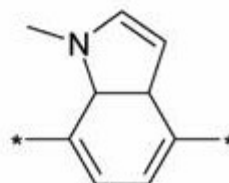
T-11



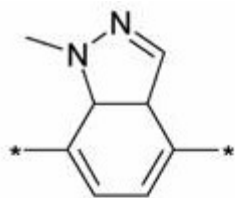
T-12



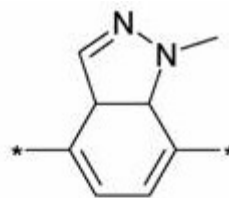
T-13



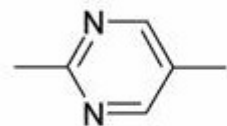
T-14



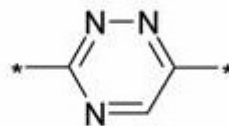
T-15



T-16

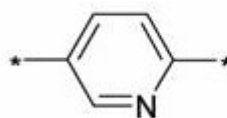


T-17

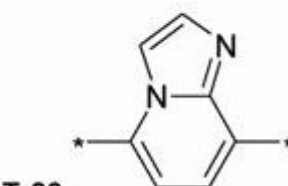


T-18

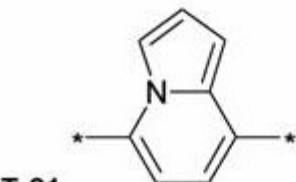
[0062]



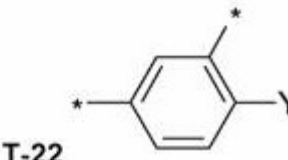
T-19



T-20



T-21

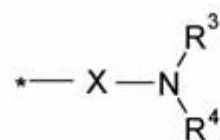


T-22

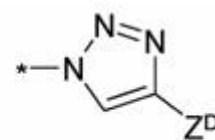
[0063] 其中在T-1、T-3和T-4中,基团Y为氢、卤素、甲基、卤代甲基、乙基、卤代乙基。

[0064] 在一个优选的实施方案中,在式(I)中,Q选自

[0065]

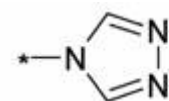


Q-1

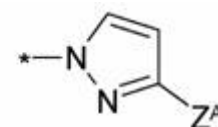


Q-2

[0066]

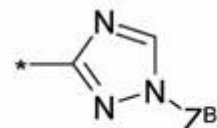


Q-3

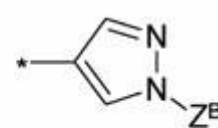


Q-4

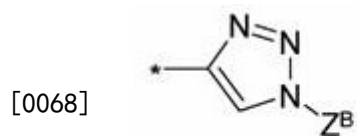
[0067]



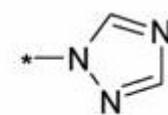
Q-5



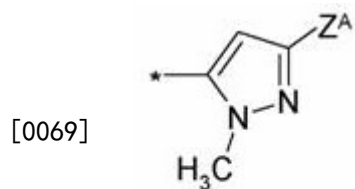
Q-6



Q-7



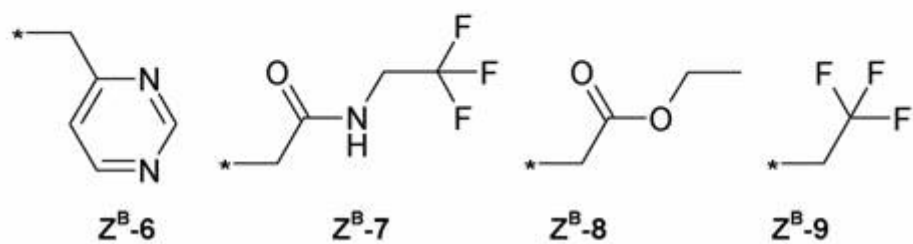
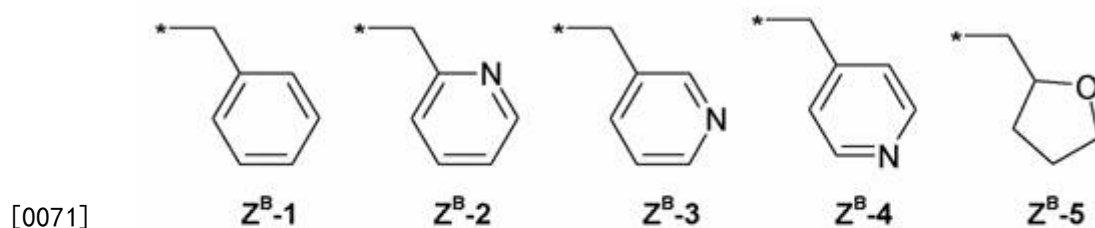
Q-8



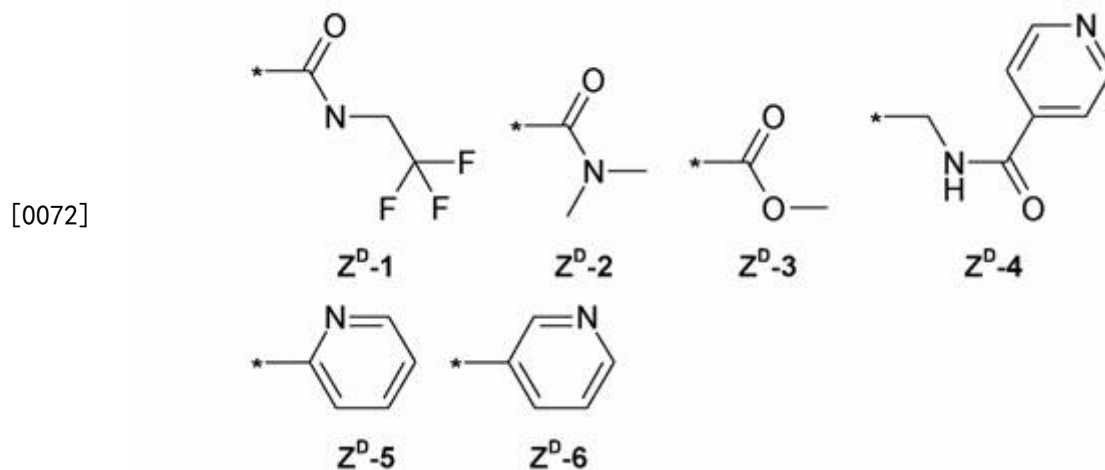
Q-9

[0070] 其中R³、R⁴、X和Z^A如上所定义的。

Z^B =



Z^D =



[0073] 优选的式(I)化合物为：

[0074]

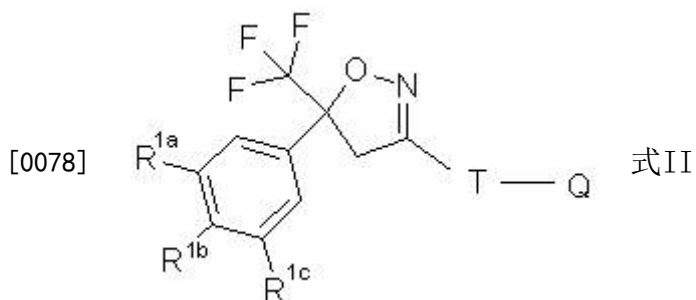
(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-环-丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

[0075] 特别优选的式(I)化合物为

[0076]

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-环-丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

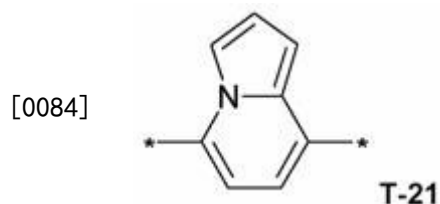
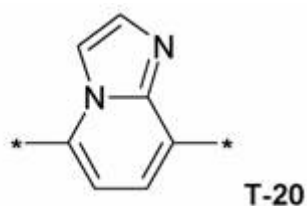
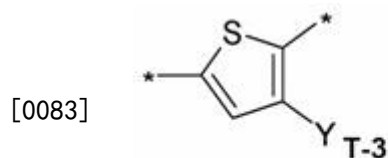
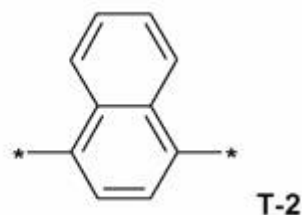
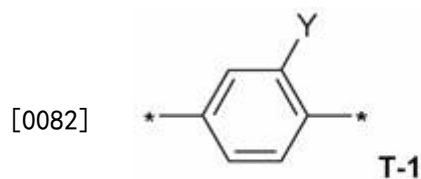
[0077] 更优选的化合物具有式(II),



[0079] 其中

[0080] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 彼此独立地为氢、Cl或 CF_3 ，优选地 R^{1a} 和 R^{1c} 为Cl且 R^{1b} 为氢，

[0081] T为



[0085] 其中Y为甲基、溴、Cl、F、CN或 $C(S)NH_2$ ，

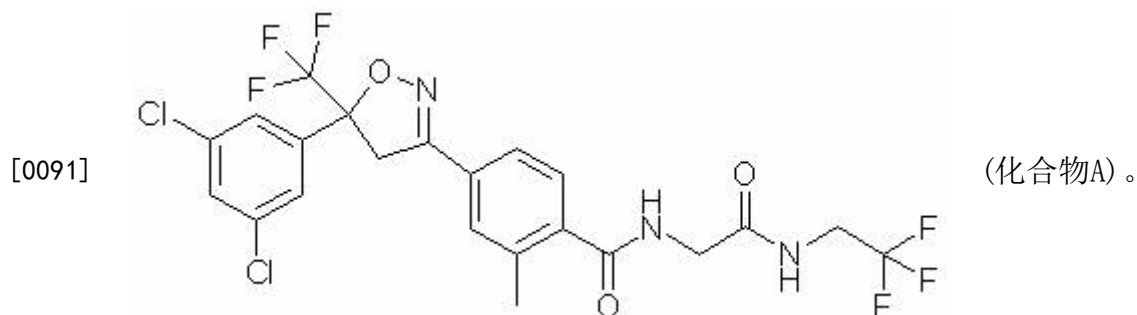
[0086] Q如上所述。

[0087] 在另一优选的实施方案中， R^3 为H 且 R^4 为 $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CF_3$ 或 $-CH_2-CF_3$ 。

[0088] 在一个实施方案中，式(I)化合物为4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(CAS RN [864731-61-3])。

[0089] 在另一实施方案中，式(I)化合物为(Z)-4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-[(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基苯甲酰胺(CAS RN [928789-76-8])。

[0090] 特别优选的化合物为



[0092] 特别优选的式(II)化合物为：

[0093]

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

[0094] 异噁唑啉化合物是本领域已知的并且这些化合物及它们作为驱虫剂的用途在例如,第US 2007/0066617号美国专利申请和国际专利申请WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2010/070068、WO 2010/079077、WO 2011/075591和WO 2011/124998中描述,其公开内容以及本文引用的参考文献通过引用并入。已知这类化合物对体外寄生虫如蜱和跳蚤具有优异的活性。

[0095] 异噁唑啉化合物可以各种异构体形式存在。对异噁唑啉化合物的引用常包括这类化合物所有可能的异构体形式。除非另外规定,没有规定特殊构型的化合物结构意图包括化合物的所有可能构象异构体的组合物以及包含少于所有可能构象异构体的组合物。在一些实施方案中,化合物是手性化合物。在一些实施方案中,化合物是非手性化合物。

[0096] 能根据例如在专利申请US 2007/0066617、WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2010/070068和WO 2010/079077、2011/075591 和WO 2011/124998 中描述的方法中的一种或其它或者为化学合成领域的专家的本领域技术人员能力范围内的任何其它方法制备式(I)的异噁唑啉化合物。为了本发明产物的化学制备,本领域技术人员尤其被认为掌握“化学摘要”和其中引用的文献的全部内容。

[0097] 本发明的制剂对哺乳动物体外寄生虫的长时间治疗有效特别是小哺乳动物如狗和猫中的跳蚤和蜱。有利地,本发明的制剂随时间保留期望的物理性质,而不损失活性的效能。此外,本发明的制剂展现足够的粘度,其允许所述组合物在局部给予动物的皮肤或毛发时的保留。

[0098] 此外,本发明的制剂具有有利的产品特性,即它们是稳定的并且是美容可接受的。

[0099] 美容可接受性包括(没有)毛发和皮肤的气味,施用部位的毛发和皮肤的潮湿,狗皮毛的整体外观,特别是体征如干燥、粗硬外表、变脆、黯淡、脱发和在给药部位附近毛发的剩余物的外观。

[0100] 这样的美容可接受性对于外用局部给予宠物如狗和猫的产品是非常重要的,因为

宠物所有者不能接受在给药后他们宠物的毛皮外观持久的变化。

[0101] 根据本发明的制剂,能够识别允许给予异噁唑啉化合物对于蜚和跳蚤达长效功效同时为美容可接受的外用局部制剂。

[0102] 外用局部制剂理解为是指喷滴、浇泼或喷射制剂形式的即用制剂。表述喷滴或浇泼方法理解为是指意图外部和局部应用在动物上的即用浓缩液。该种类的制剂意图直接应用于动物相对小的区域,优选在动物的背部和臀部上或在沿着背部和臀部的线的一点或几点位置。

[0103] 喷滴给药是用于间歇施用于动物上的区域的浓缩溶液、悬浮液、微乳液或乳液的外用局部给药,通常在两个肩膀之间的1、2、3、4或5个位置(点),如果多于一个点则优选在动物的背部下面。或者,通过给予一条线来给予产品。

[0104] 通常通过在一条线或几条线上倾倒或喷滴在动物的背中(背部)或肩膀上施用浇泼制剂。更通常,通过沿动物的背部沿脊柱倾倒它施用制剂。浇泼制剂更通常用于控制家畜如牛、猪、羊和马中的寄生虫。本发明的浇泼制剂能为液体、乳液、泡沫、糊剂、气雾剂、软膏、药膏或凝胶形式。通常,浇泼制剂为液体。

[0105] 还能通过其他常规方法将制剂施用于动物,包括在动物至少小区域上擦拭浸渍物质或使用商购涂药器,通过注射器、通过喷雾或通过使用喷雾栏(spray race)施用它。

[0106] 通常,浇泼或喷滴制剂能有利地包含比例为约0.01%至约70%、约1%至约50%、10%至40%、20%至35%、25%至30%、约20%、25%、28%、30%、33%、50% (重量比体积=W/V形式的百分比)的式(I)的异噁唑啉化合物。

[0107] 外用局部制剂允许或促进异噁唑啉化合物渗透皮肤并在其它身体部位(例如,整个身体)起作用。能通过在合适的兽医可接受的载体中溶解、悬浮或乳化异噁唑啉制备这样的浇泼或喷滴制剂。

[0108] 在一个实施方案中,外用局部制剂包含含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺(DEET,前面称为N,N-二乙基-间-甲苯酰胺或N,N-二乙基-m-甲苯酰胺)作为唯一溶剂的载体。在一个实施方案中,存在至少一种另外的兽医可接受的共溶剂。N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺是长期以来一直用作驱虫剂的熟知化学化合物。用于其制备的各种合成法是本领域熟知的。

[0109] 浇泼或喷滴制剂通常能有利地包含比例为约1%至约50%,优选为约5%至约37%、8%至28%、10%至23%、15%至20%、约5%、7%、9%、10%、11%、14%、15%、17%、18%、20%、23%、28%、33%、37%、44% (重量比体积=W/V形式的百分比)的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺。

[0110] 用于液体载体的共溶剂包括制剂领域已知的药物可接受的溶剂。

[0111] 这些溶剂包括,例如丙酮二氯甲烷、三缩四乙二醇、乙腈、正丁基醚、单甲基乙酰胺、二丙二醇单甲醚、邻苯二甲酸二乙酯脂肪酸酯,如己二酸二乙酯或己二酸二异丁酯、水、烷醇、苯甲酸苄酯、二丙二醇单甲醚、二乙二醇单丁基醚、硅酮、二甲基乙酰胺、2,2-二甲基-4-氧基-亚甲基-1,3-二氧杂环戊烷、N,N-二甲基乙酰胺(例如,N,N-二甲基甲酰胺)、柠檬烯、桉油精、二甲基亚砷、-烷基吡咯烷酮(例如,N-甲基吡咯烷酮、2-吡咯烷酮)、液体聚氧乙二醇、甲二醇、乙二醇、丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、丁基二甘醇、二丙二醇、碳酸丙烯酯、碳酸丁烯酯、石蜡(例如,石蜡油、正链烷烃、异链烷烃)、烷基苯、烷基萘、甘油、三乙酸甘油酯、山梨醇、三醋精、芳香族烃、脱芳香族的脂肪族、烷基苯、烷基萘,酮如甲基乙基酮、环己酮、2-庚酮、异佛尔酮和4-羟基-4-甲基-2-戊酮、乙酸酯如乙酸乙酯、乙酸苄酯、乙酸异

戊酯、乙酸己酯、乙酸庚酯、乙酸辛酯、乙酸壬酯、乙酸十三烷酯和乙酸异冰片酯、其它酯如烷基化乳酸酯、二元酯和 γ -丁内酯,和醇,其可为直链、支链、饱和或不饱和的醇,例如苯基乙醇、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、正己醇、2-乙基己醇、正辛醇、正癸醇、异癸醇、异十八烷醇、十六烷醇、十二烷醇、十三烷醇、油醇、环己醇、四氢糠醇、二丙酮醇和苜醇。

[0112] 这类溶剂还包括饱和以及不饱和脂肪酸的甘油酯(通常 C_6-C_{22}),例如植物种子和水果油(例如,橄榄油、蓖麻油、亚麻籽油、芝麻油、玉米(corn或maize)油、花生油、向日葵油、葡萄籽油、红花油、棉籽油、大豆油、油菜籽油、椰子油和棕榈仁油及其混合物,例如,聚乙氧基化蓖麻油。这类溶剂还包括烷基化脂肪酸(例如,甲基化、乙基化、丁基化),其中可通过水解来自植物和动物源的甘油酯获得脂肪酸并能通过蒸馏纯化。

[0113] 在一个实施方案中,溶剂为N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺;并且共溶剂选自丙酮、乙腈、苜醇、丁基二甘醇、二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、二丙二醇正丁基醚、乙醇、异丙醇、甲醇、苯基乙醇、异丙醇、乙二醇单乙基醚、乙二醇单甲醚、单甲基乙酰胺、二丙二醇单甲醚、液体聚氧乙二醇、丙二醇、N-甲基吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、柠檬烯、桉油精、二乙二醇单乙基醚、乙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙氧基化蓖麻油、甲基乙基酮、三缩四乙二醇、L-乳酸乙酯及至少两种这些共溶剂的混合物。

[0114] 在另一实施方案中,共溶剂选自二甲基亚砷、丙酮、二甲基乙酰胺、乙醇、二丙二醇单甲醚、甲基乙基酮、三缩四乙二醇、L-乳酸乙酯及至少两种这些共溶剂的混合物。

[0115] 在一个实施方案中,液体载体媒介物包含N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺作为溶剂并且有机共溶剂选自丙酮、L-乳酸乙酯、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺和三缩四乙二醇。

[0116] 在另一实施方案中,局部外用制剂中的有机溶剂为N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺并且有机共溶剂为丙酮、L-乳酸乙酯、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺和三缩四乙二醇中至少两种的混合物。

[0117] 有利地,共溶剂能根据与N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺的体积/体积(V/V)比为约4/1至约1/5存在于组合物中。

[0118] 通常,浇泼或喷滴制剂能有利地包含比例为约0%至约50%,优选为约5%至约35%,约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%(体积比体积=V/V形式的百分比)的丙酮。

[0119] 通常,浇泼或喷滴制剂能有利地包含比例为约0%至约60%,优选为约5%至约50%,约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%(体积比体积=V/V形式的百分比)的二甲基乙酰胺。

[0120] 通常,浇泼或喷滴制剂能有利地包含比例为约0%至约50%,优选为约5%至约35%,约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%(体积比体积形式的百分比)的二甲基亚砷。

[0121] 通常,浇泼或喷滴制剂能有利地包含比例为约0%至约50%,优选为约5%至约35%,约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%(体积比体积形式的百分比)的N-甲基吡咯烷酮。

[0122] 通常,浇泼或喷滴制剂能有利地包含比例为约0%至约50%,优选为约5%至约40%,约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%(体积比体积形式的百分比)的甲基乙基酮。

[0123] 外用局部制剂还能包含一种或多种另外的成分。合适的另外的成分的实例为渗透促进剂、铺展剂、稳定剂如抗氧化剂/防腐剂、粘附促进剂和粘度调节剂、结晶抑制剂、UV阻滞剂或吸收剂、去水剂和着色剂。在这些制剂中还能包含包括阴离子、阳离子、非离子和两

性表面活性剂的表面活性剂。

[0124] 在一些实施方案中,外用制剂(特别是浇泼或喷滴制剂)包含促进异噁唑啉通过皮肤吸收或渗透进入血流、其它体液(淋巴液)和/或身体组织(脂肪组织)的载体。皮肤渗透增强剂的预期实例包括例如,二甲基亚砜、肉豆蔻酸异丙酯、二丙二醇壬酸酯、硅油、脂肪族酯、甘油三酯和脂肪醇。

[0125] 外用局部制剂还(或者可替换地)可包含例如,一种或多种铺展剂。这些物质充当帮助活性成分分配在动物受体的皮毛或皮肤上的载体。它们可包括例如,肉豆蔻酸异丙酯、二丙二醇壬酸酯、硅油、脂肪酸酯、甘油三酯和/或脂肪醇。

[0126] 各种展开的油/溶剂组合也可合适的,例如,油性溶液、醇溶液和异丙醇溶液(例如,2-辛基十二烷醇或油醇的溶液)、单羧酸酯的溶液(例如,肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、月桂酸草酸酯、油酸油脂、油酸癸酯、月桂酸己酯、油酸油脂、油酸癸酯和具有12至18个碳的碳链的饱和脂肪醇的己酸酯)、二羧酸酯的溶液(例如,邻苯二甲酸二丁酯、间苯二甲酸二异丙酯、脂肪酸二异丙酯和己二酸二正丁酯)或脂肪酸酯的溶液(例如,乙二醇)。当制剂包含铺展剂时,还有利的是包含分散剂,例如,吡咯烷-2-酮、N-烷基吡咯烷-2-酮、丙酮、聚乙二醇或其醚或酯、丙二醇或合成甘油三酯。

[0127] 任选地,能存在结晶抑制剂,其选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂、胺盐、两性表面活性剂或聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、醋酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物、聚乙二醇、苄醇、甘露醇、甘油、山梨醇、聚氧乙烯化山梨糖醇酐酯;卵磷脂、羧甲基纤维素钠和丙烯酸衍生物或这些结晶抑制剂的混合物。

[0128] 制剂还能包含意图抑制在空气中氧化的抗氧化剂。特别优选的抗氧化剂为本领域常见的那些并且包括例如,丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯、硫代硫酸钠或它们的混合物。

[0129] 可用于本发明的组合物的用于胶凝和/或粘附的合适实施例聚合物(“聚合剂”)包括但不限于胶体二氧化硅、乙基纤维素、甲基纤维素、甲基丙烯酸酯共聚物、羧酸化醋酸乙烯酯和聚乙烯丙烯(PVP)/醋酸乙烯酯共聚物、泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、聚丁烯、聚维酮K17和聚维酮K90。

[0130] 上述另外的成分对于本领域的从业者是熟知的并且可商业获得或通过已知技术获得。

[0131] 根据目标物种,以约0.01至1 ml每kg,优选约0.05至0.1 ml每kg的低体积,总体积为0.3至100 ml每动物,优选限于最大值约50 ml应用施用局部制剂。

[0132] 对于小宠物如狗和猫,根据动物的重量,施用的体积对于猫能为约0.3 ml至约6 ml的顺序,优选为约0.4 ml至2.0 ml的顺序每次给药并且对于狗能为约0.4 ml至约5 ml的顺序。

[0133] 用于外用给予温血动物的示例组合物通常包含,基于重量比体积,约1-50% w/v的式I的异噁唑啉化合物;约5至25% w/v的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺;约5至95% v/v的共溶剂或溶剂混合物,例如单独的DMSO或结合约10至20% v/v的丙酮和/或约10至20% v/v的第二共溶剂。

[0134] 用于外用给予温血动物的示例组合物通常包含,基于重量比体积,约1-50% w/v的式I的异噁唑啉化合物;约5至25% w/v的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺;约5至95% v/v的共

溶剂或溶剂混合物,例如单独的N-甲基吡咯烷酮或结合约10至50% v/v的丙酮,和/或约10至20 % w/v的共溶剂。

[0135] 用于外用给予温血动物的示例组合物通常包含,基于重量比体积,约1-50% w/v的式I的异噻唑啉化合物;约5至25% w/v的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺;约5至95% v/v的共溶剂或溶剂混合物,例如单独的DMA或结合约10至50 %v/v的丙酮和/或约10至20 % v/v的共溶剂。

[0136] 用于外用给予温血动物的示例组合物通常包含,基于重量比体积,约1-50% w/v的式I的异噻唑啉化合物;约5至25% v/v的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺;约5至95% v/v的共溶剂或溶剂混合物,例如单独的DMA或结合约10至50v/v的DMSO,和/或约10至20% v/v的共溶剂。

[0137] 用于外用给予温血动物的示例组合物通常包含,基于重量比体积,约1-50% w/v的式I的异噻唑啉化合物;约5至25% w/v的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺;约5至95% v/v的共溶剂或溶剂混合物,例如单独的DMSO或结合约10至50% v/v的丙二醇甲醚,和/或约10至20% v/v的共溶剂。

[0138] 用于外用给予温血动物的示例组合物通常包含,基于重量比体积,约1-50% w/v的式I的异噻唑啉化合物;约5至25% w/v的N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺;约5至95% v/v的共溶剂或溶剂混合物,例如单独的DMA或DMSO或结合约10至50v/v的甲基乙基酮,和/或约10至20% w/v的共溶剂。

[0139] 在本发明的一个实施方案中,外用局部制剂包含至少一种式I的异噻唑啉化合物和阿维菌素或美贝霉素类化合物的大环内酯化合物。大环内酯化合物或者为天然产物或者为其半合成衍生物。至少一些大环内酯化合物的结构为紧密相关的,例如,通过共享复杂的16-元大环内酯环。

[0140] 在本发明范围内使用的一种化合物为伊维菌素。另一大环内酯为莫西菌素。莫西菌素,还称为LL-F28249 α ,从第4,916,154号美国专利中得知。另一大环内酯为塞拉菌素。塞拉菌素为25-环己基-25-去(1-甲基丙基)-5-脱氧-22,23-二氢-5-(羟基亚氨基)-阿维菌素B1单糖。另一优选的化合物为美贝霉素,特别是美贝霉素肟。美贝霉素或B41是从链霉菌属的美贝霉素-生产菌株的发酵液中分离出的物质。微生物、发酵条件和分离步骤在第3,950,360号和第3,984,564号美国专利中描述。

[0141] 能根据第5,288,710号和第5,399,717号美国专利的描述制备的埃玛菌素(4'-脱氧-4'-表-甲基氨基阿维菌素B1),为两种同系物的混合物,即4'-脱氧-4'-表-甲基氨基阿维菌素B1a和4'-脱氧-4'-表-甲基氨基阿维菌素B1。优选地,使用埃玛菌素的盐。依立诺克丁化学上称为4'-表-乙酰基氨基-4'-脱氧-阿维菌素B1。

[0142] 对于拉替菌素,能在“International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”,World Health Organization (WHO) Drug Information,vol. 17,no. 4,第278-279页,(2003) 中获悉信息。

[0143] 雷皮菌素是(6R,13R,25R)-5-O-去甲基-28-脱氧-6,28-环氧基-13-[(Z)-[(甲氧基亚氨基)苯基乙酰基]氧基]-25-甲基美贝霉素 B与(6R,13R,25R)-5-O-去甲基-28-脱氧-6,28-环氧基-25-乙基-13-[(Z)-[(甲氧基亚氨基)苯基乙酰基]氧基]美贝霉素 B的混合物。

[0144] 最特别优选的是外用局部制剂,其中所述组合物包含4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(化合物A)和莫西菌素;或化合物A;和塞拉菌素或化合物A和美贝霉素,或化合物A和依立诺克丁。

[0145] 大环内酯化合物是本领域技术人员熟知的并且可容易地商业获得或通过本领域已知的技术获得。

[0146] 大环内酯化合物的有效量优选为约0.001 mg/kg体重,优选为约0.005 至10 mg/kg。式(I)的异噁唑啉化合物和大环内酯化合物以重量计的比例优选为约5/1至约1/0.0001。

[0147] 用于本发明制剂的其它生物活性化合物能选自昆虫生长调节剂(IGRs),例如,苯氧威、虱螨脲、除虫脲、双苯氟脲、杀铃脲、啉啉脲、灭蝇胺、烯虫酯、蚊蝇醚等,由此提供动物受试者上以及动物受试者的环境范围内的寄生虫的初始和持续控制(在昆虫发展的所有阶段,包括卵)。

[0148] 最特别优选的是外用局部制剂,其中所述组合物包含化合物A;和除虫脲或化合物A以及烯虫酯,或化合物A;和蚊蝇醚或化合物A和苯氧威,或化合物A;和啉啉脲。

[0149] IGR化合物的有效量优选为约0.1 mg/kg体重(优选约1 mg)至约10 mg。式(I)的异噁唑啉化合物和IGR化合物的以重量计的比例优选为约5/1至约0.000/1。

[0150] 本发明的一个方面是在以远低于每日给药的频率给予外用局部制剂的情况下在其中动物遭受强寄生压力的环境中永久打击寄生虫的方法。例如,对本发明的治疗优选的是每1个月、每2个月、3个月、4个月、5个月或6个月进行一次,特别是在狗、猫或反刍动物(例如,牛或羊)上。

[0151] 治疗之间的时间段依赖下列因素,例如受治疗的寄生虫、侵袭程度、哺乳动物或禽的类型以及其居住环境。针对特殊情况确定具体的给药周期恰好在从业者的技术水平范围内。

[0152] 在本发明的一些实施方案中,给予式(I)异噁唑啉的外用局部制剂以治疗动物的寄生虫病(或制备药物以治疗动物的寄生虫病)。术语“寄生虫病”包括相关于或由一种或多种体外寄生虫直接引起的病理学疾病状态和疾病,例如,贫血和跳蚤过敏性皮炎。它还包括相关于或由一种或多种带菌体传播的病原体引起的病理学疾病状态或疾病,例如,莱姆病、埃立克体病(特别是犬埃立克体病)和来自带菌体蜱的落基山斑疹热。短语“寄生虫病的治疗”是指部分或完全抑制易感染寄生虫病的动物的寄生虫病的发展,减少或完全消除患有寄生虫病的动物的寄生虫病症状,和/或部分或完全治愈患有寄生虫病的动物的寄生虫病。通常,通过给予包含式(I)的异噁唑啉的本发明的制剂以控制体外寄生虫侵袭实现寄生虫病的治疗。

[0153] 本发明还涉及治疗方法其中控制动物中和/或动物上的体外寄生虫的至少辅助目标是控制被动物(定期地或连续地)占据的环境中的体外寄生虫侵袭。例如,在一些这样的实施方案中,动物是宠物(例如,猫或狗)。环境可为例如,窝或其它栖息处;房间;圈、畜栏或其它限制装置;褥草等。

[0154] 本发明的外用局部制剂特别适用于打击侵袭哺乳动物(包括人)的寄生虫。哺乳动物受试者包括灵长类(例如,猴子)、牛科动物(例如,牛或奶牛)、猪(例如,肉猪或猪)、羊(例

如,山羊或绵羊)、马科动物(例如,马)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,家猫)、骆驼、鹿、驴、水牛、羚羊、兔子和啮齿动物(例如,豚鼠、松鼠、大鼠、小鼠、沙鼠和仓鼠)。特别指出的是其中待保护的动物为家养的狗(即,家犬)和家养的猫(即,家猫)的实施方案。

[0155] 通过给予待保护的动物本发明的外用局部制剂控制的无脊椎寄生害虫的实例包括体外寄生虫(节肢动物、蜱螨亚纲等)和体内寄生虫(蠕虫,例如,线虫、吸虫、绦虫、棘头虫等)。

[0156] 特别地,本发明的制剂对体外寄生虫有效,所述体外寄生虫包括:苍蝇如扰血蝇(*Haematobia (Lyperosia) irritans*) (角蝇(horn fly))、厩螫蝇(*Stomoxys calcitrans*) (厩螫蝇(stable fly))、蚋属(*Simulium spp.*) (蚋(blackfly))、舌蝇属(*Glossina spp.*) (采采蝇(tsetse flies))、*Hydrotaea irritans* (头蝇(head fly))、秋家蝇(*Musca autumnalis*) (牛蝇(face fly))、家蝇(*Musca domestica*) (家蝇(house fly))、*Morellia simplex* (sweat fly)、虻属(*Tabanus spp.*) (马蝇(horse fly))、牛皮蝇(*Hypoderma bovis*)、纹皮蝇(*Hypoderma lineatum*)、丝光绿蝇(*Lucilia sericata*)、铜绿蝇(*Lucilia cuprina*) (绿头苍蝇(green blowfly))、丽蝇属(*Calliphora spp.*) (丽蝇(blowfly))、原伏蝇属(*Protophormia spp.*)、羊狂蝇(*Oestrus ovis*) (羊鼻蝇(nasal botfly))、库蠅属(*Culicoides spp.*) (蠅(midges))、马虱蝇(*Hippobosca equine*)、肠胃蝇(*Gastrophilus instestinalis*)、赤马胃蝇(*Gastrophilus haemorrhoidalis*)和鼻胃蝇(*Gastrophilus nasalis*);虱子如牛毛虱(*Bovicola (Damalinia) bovis*)、马毛虱(*Bovicola equi*)、驴血虱(*Haematopinus asini*)、*Felicola subrostratus*、袋鼠虱(*Heterodoxus spiniger*)、*Lignonathus setosus*和犬毛虱(*Trichodectes canis*);羊蜱蝇如绵羊蜱(*Melophagus ovinus*);螨虫如痒螨属(*Psoroptes spp.*)、人疥螨(*Sarcoptes scabiei*)、牛皮痒螨(*Chorioptes bovis*)、马蠕形螨(*Demodex equi*)、攫螨属(*Cheyletiella spp.*)、背肛螨(*Notoedres cati*)、恙螨属(*Trombicula spp.*)和耳螨(*Otodectes cyanotis*) (耳螨(ear mites));蜱如硬蜱属(*Ixodes spp.*)、牛蜱属(*Boophilus spp.*)、扇头蜱属(*Rhipicephalus spp.*)、花蜱属(*Amblyomma spp.*)、革蜱属(*Dermacentor spp.*)、璃眼蜱属(*Hyalomma spp.*)和血蜱属(*Haemaphysalis spp.*);和跳蚤如猫栳首蚤(*Ctenocephalides felis*) (猫蚤(cat flea))和犬栳首蚤(*Ctenocephalides canis*) (狗蚤(dog flea))。

[0157] 本发明还涉及例如,适用于进行上述治疗方法的试剂盒。通常,这种试剂盒包含含治疗有效量的式(I)的异噁唑啉和另外的组分的本发明的外用局部制剂。另外的组分可为例如,下列中的一种或多种:诊断工具、给予组合物的说明、用于给予组合物的装置、包含待混合或结合组合物给予的赋形剂或其它活性成分的容器或记忆辅助物(例如,粘在日历上的标记以提醒动物所有者给予随后剂量的组合物的时间)。

[0158] 如在说明书和权利要求中使用的,术语“约(about)”和“大约(approximately)”表示统计有意义范围内的值。这样的范围通常能在给定值或范围的20%内,更通常在10%内,且甚至更通常在5%内。由术语“约(about)”和“大约(approximately)”包括的允许偏差取决于研究中的特殊系统,并且能容易地由本领域一般技术人员估量。

[0159] 如本文使用的,术语“w/w”表示重量/重量,术语“w/v”表示重量/体积且术语“mg/kg”表示毫克每千克体重。

[0160] 实施例1

[0161] 本发明制剂的制备:

[0162] 组合物C

[0163] 将计算量的例如,7克的4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噻唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(化合物A)称重并填充至烧瓶中。添加需要体积的赋形剂,例如,8 mL的DMA和6.25 mL的DMSO。在轻微搅拌或振动下将化合物A溶解。使用乳酸乙酯将该溶液带至最终体积为25 mL。

[0164] 使用基本上与上述对组合物C描述的相同步骤,制备表2的组合物A - V和表3的制剂。制备的替代方法是称重赋形剂。基于各个产物的密度计算需要的重量。或者,改变添加顺序,例如,将赋形剂混合并在稍后阶段引入化合物A。

[0165] 评价表示用于外用局部(例如,喷滴)给药的制剂的适用性的物理化学参数。使用下列步骤测试表2的组合物A至V。

[0166] 粘度:在20℃下在双缺口杯和转子系统中通过旋转粘度计测定牛顿粘度(η)。

[0167] 蒸发:在重量记录天平中测定蒸发。将样品盘加热至50℃时间为4 h并记录重量损失。

[0168] 铺展直径:通过检测测试产品在塑料片上的三个20 μ L点的直径来测定铺展直径。

[0169] 水吸收:通过测定在一天后在25℃的温度下与周围环境接触的测试产品的水浓度来测定水吸收。此外,还记录测试产品的物理状态,例如,它是否是澄清溶液。

[0170] 溶解度:制备并连续振动饱和溶液,即与未溶解的测试化合物颗粒接触的测试化合物溶液,记录温度。在约24 h后通过HPLC测定溶剂相中化合物的含量。含量结果被视为溶解度。在一些情况下,在48 h后再次测定含量并将两个结果中的较低者视为溶解度。

[0171] 相容性:制备测试化合物和赋形剂的二元混合物并在确定的储存条件下如40℃, 75% RH下储存。在研究开始时和确定的储存时间后,分析样品的外观、含量和降解产物。

[0172] 表2制剂的物理化学参数在表2a中概括。

[0173] 表2a中的结果和其中将制剂给予狗的体内实验显示测试的制剂适于将异噻唑啉化合物局部外用给予动物。

[0174] 比较例2

[0175] 制备例如,在W0 2009/024541中建议的包含常规外用局部制剂和异噻唑啉化合物溶剂的喷滴制剂并体外测试溶解度作为它们用作局部外用给予动物异噻唑啉化合物的制剂的适用性指标。

[0176] 测试制剂的细节在表4a中概述(比较例(1-7))。

[0177] 在室温下和在5℃下化合物A不溶于对比制剂1、2和3。

[0178] 在使制剂暴露于周围环境一段时间后在对比制剂4和5a中检测到晶体/沉淀。

[0179] 实施例3

[0180] 体内试验 - 喷滴给予狗所述制剂

[0181] 在4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噻唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(化合物A)剂量为25 mg/kg体重下以喷滴形式将表2的制剂给予狗。观察狗对治疗的局部和全身耐受性并评价给药部位的美容外观。

[0182] 在第1天、第3天、第7天和第14天和随后的每周直至第56天,在给药前和给药后2小时、4小时、8小时采集所有狗的血浆样品。通过HPLC-MS/MS分析化合物A的血浆。

[0183] 结果:化合物A在狗血浆中的平均浓度在图1至6中示出。

[0184] 没有观察到局部或全身不良反应。对于制剂美容外观为可接受的,因为仅在短时间内发现对外观的较小反应。

[0185] 实施例4

[0186] 体内试验 - 喷滴给予狗包含化合物A和莫西菌素的制剂

[0187] 在化合物A剂量为25 mg/ kg体重且莫西菌素剂量为2.5 mg/ kg体重下,以喷滴形式将表2的制剂N给予狗。观察狗对治疗的局部和全身耐受性并评价给药部位的美容外观。在第0天、第1天、第3天、第7天和第14天和随后的每周直至第56天,在给药前和给药后2小时、4小时、8小时采集所有狗的血浆样品。针对化合物A和莫西菌素浓度分析血浆。

[0188] 结果:狗中化合物A和莫西菌素的平均血浆浓度在图7中示出。

[0189] 没有观察到局部或全身不良反应。美容外观为可接受的。

[0190] 实施例5

[0191] 测试制剂对狗中的蜱的功效的评价

[0192] 在该评价中,使用混合性别的比格犬并分配给治疗组和对照组。在第2天,各个狗被50未进食成年蜱侵袭,血红扇头蜱(*Rhipicephalus sanguineus* (R. sanguineus))。

[0193] 在25 mg/ kg 体重的化合物A的剂量下,在第0天狗接受治疗(表1中指出的制剂)。使用移液管给予制剂。在颅骨底部的背颈部以线的形式施用所述剂量。

[0194] 一个组不进行治疗。在治疗时,在给予治疗后约2小时、4小时和8小时后,并在给予治疗后第1天、第2天和第7天,观察狗对治疗的任何即时反应,并观察治疗后的不良反应、皮肤刺激和测试制剂的特性,。此后,每天观察一次狗以用于研究的剩余部分。

[0195] 在治疗后48小时去除所有蜱。根据下列分类评价去除的蜱:有效:对于-生活自由、生活附着(live attached)-生活饱食(live engorged)/未饱食,和死亡-饱食;无效:对于死亡、自由、死亡附着未饱食。

[0196] 将蜱计数转换并将几何平均值用于计算治疗的功效百分比。结果在表1中示出。

[0197] 表1:体内功效研究的结果

[0198]

制剂编号	研究特征	在2天后的蜱功效[几何平均值,%]
C	血红扇头蜱(R. sanguineus),6只狗,概念性对照组	88.5 - 94.5
H	血红扇头蜱(R. sanguineus),6只狗,概念性对照组	91.8 - 96.1
J	血红扇头蜱(R. sanguineus),4只狗,概念性对照组	81.6 - 91.1
L	血红扇头蜱(R. sanguineus),4只狗,概念性对照组	45.7 - 73.9
M	血红扇头蜱(R. sanguineus),4只狗,概念性对照组	98.4 - 99.2
N	血红扇头蜱(R. sanguineus),4只狗,概念性对照组	96.5 - 98.3
R	血红扇头蜱(R. sanguineus),4只狗,概念性对照组	98.4 - 99.2

[0199] 实施例6

[0200] 在外用给药后在各个狗品种和皮毛长度和特征中的美容效果的评价

[0201] 评价表2的测试制剂C和H。

[0202] 使用40只具有一系列体重和年龄的混合性别成年狗(n=20每制剂)进行研究。以外用线上形式将制剂直接给予肩胛骨和腰骶区域之间的皮肤。通过给药体积测定线的长度。

[0203] 密切观察施用部位和毛发毛皮的制剂铺展并测定在给药期间和给药后立即是否

有任何喷滴溶液流出动物。此外,在给药后8小时、24小时、48小时和96小时观察施用部位的剩余物迹象和湿度。除了观察施用部位外观之外,评价狗毛皮的整体外观,特别是邻近给药部位的毛发的体征如干燥、粗硬外表、变脆、黯淡、脱发以及剩余物的外观和毛发和皮肤的气味。

[0204] 评价皮肤的局部刺激体征。此外,观察狗的全身耐受性。

[0205] 针对各个时间点,给各个评价参数评分(与第0天的给药前分数比较)如0 = 没有变化,1 = 轻微变化,2 = 中等变化或3 = 严重变化。

[0206] 结果:得分在表A至D中概括。

[0207] 制剂容易施用并且未散发任何明显气味。对于两种制剂在施用后的干燥时间都短。制剂C显示在8小时评价时在10只狗的毛发中倾向于形成一些粉末剩余物。关于24小时的整体外观,对于制剂C在17只狗上并且对于制剂H在15只狗上的施用部位不明显。

[0208] 表A:施用后组1制剂C湿度

[0209]

施用后时间	折算各个得分的狗的数量			
	3(潮湿)	2(油状的)	1(轻微油状的)	0(干燥)
8 小时	0	3	4	13
24 小时	0	0	0	20
48 小时	0	0	0	20
96 小时	0	0	0	20

[0210] 表B 施用后组1制剂C剩余物

[0211]

施用后时间	折算各个得分的狗的数量			
	3(严重)	2(中等)	1(轻微)	0(没有变化)
8 小时	4	1	5	10
24 小时	2	5	3	10
48 小时	0	7	2	11
96 小时	1	4	5	10

[0212] 表C施用后组2制剂H湿度

[0213]

施用后时间	折算各个得分的狗的数量			
	3(潮湿)	2(油状的)	1(轻微油状的)	0(干燥)
8 小时	0	2	8	10
24 小时	0	0	2	18
48 小时	0	0	0	20
96 小时	0	0	0	20

[0214] 表D 施用后组2制剂H剩余物

[0215]

施用后时间	折算各个得分的狗的数量			
	3(严重)	2(中等)	1(轻微)	0(没有变化)
8 小时	0	0	0	20
24 小时	0	3	2	15
48 小时	0	1	4	15
96 小时	0	1	3	16

[0216] 实施例7

[0217] 在外用给药后在各个狗品种和皮毛长度和特征中的美容效果的评价

[0218] 评价表2的制剂N

[0219] 使用38只具有一系列体重和年龄的混合性别成年狗进行研究。以外用线上形式将制剂直接给予肩胛骨和腰骶区域之间的皮肤。通过给药体积测定线的长度。

[0220] 密切观察施用部位和毛发毛皮的制剂铺展并测定在给药期间和给药后立即是否有任何喷滴溶液流出动物。此外,在给药后8小时、24小时、48小时和96小时观察施用部位的剩余物迹象和湿度。除了观察施用部位外观之外,评价狗毛皮的整体外观,特别是邻近给药部位的毛发的体征如干燥、粗硬外表、变脆、黯淡、脱发以及剩余物的外观和毛发和皮肤的气味。

[0221] 评价皮肤的局部刺激体征。此外,观察狗的全身耐受性。

[0222] 针对各个时间点,给各个评价参数评分(与第D天的给药前分数比较)如0 = 没有变化,1 = 轻微变化,2 = 中等变化或3 = 严重变化。

[0223] 结果:得分在表E至F中概括。

[0224] 制剂N容易施用并且未散发明显气味。在施用后的干燥时间短。关于24小时的整体外观,在13只狗上施用部位明显但在剩余25只狗上不明显。

[0225] 表E 施用后湿度

[0226]

施用后时间	折算各个得分的狗的数量			
	3(潮湿)	2(油状的)	1(轻微油状的)	0(干燥)
8 小时	2	11	12	13
24 小时	0	4	8	26
48 小时	0	1	4	33
96 小时	0	0	1	37

[0227] 表F 施用后剩余物

[0228]

施用后时间	折算各个得分的狗的数量			
	3(严重)	2(中等)	1(轻微)	0(没有变化)
8 小时	0	0	0	38
24 小时	0	0	2	36
48 小时	0	2	5	31
96 小时	0	1	2	35

[0229] 比较例8

[0230] 制备例如,在W02009/024541中建议的具有常规外用局部制剂和异噁唑啉化合物溶剂的喷滴制剂。以喷滴形式将这种制剂给予狗以评价在局部外用给予动物后它们的美容外观。

[0231] 测试制剂的细节在表4b中概述。

[0232] 在大多数狗处于评价阶段几小时后,在给予对比制剂5b、6和7后检测到晶体/沉淀。关于美容外观的其它观察结果为在给药部位毛发毛皮的一些粘性和在少部分狗中明显的湿度。

[0233]

表 2: 化合物 A 赋形剂的制剂: 量 [ml 或 mg]

制剂编号	活性物 (mg)	DEET (mL)	丙酮 (mL)	DMSO (mL)	DMA (mL)	乳酸乙酯 (mL)	乙醇 (mL)	桉油精 (mL)	三缩四乙 二醇 (mL)	甲基 乙基酮 (mL)	聚维酮 (mg)
A	280	0.11	0.41		0.36				0.20		
B	250	0.18	0.15		0.50						
C	280	0.15		0.25	0.32	0.09					
D	250	0.23		0.10	0.35		0.15				
E	280	0.14	0.14		0.36				0.17		
F	250	0.10	0.20	0.25	0.18			0.05		0.20	20
G	250	0.23			0.40						
H	280	0.10			0.35	0.16			0.20		
I	250	0.17	0.15	0.10	0.4						
J	250	0.15	0.07	0.25	0.35						
K	280	0.17	0.14		0.35				0.15		

[0234]

表 2 续：化合物 A 赋形剂的制剂：量 [ml 或 mg]

制剂编号	活性物 (mg)	DEET (mL)	丙酮 (mL)	DMSO (mL)	DMA (mL)	乳酸乙酯 (mL)	乙醇 (mL)	桉油精 (mL)	三缩四乙 二醇 (mL)	甲基 乙基酮 (mL)	PGME (mL)
L	400	0.15	0.27		0.30						
M	333	0.20	0.17		0.40						
N	250	0.10	0.18		0.35				0.20		
O	250	0.18		0.25							0.40
P	280	0.10	0.16		0.35				0.20		
Q	300	0.44		0.35							
R	250	0.18	0.10	0.25	0.30						
S	280	0.14	0.10		0.36	0.04			0.17		
T	250	0.15		0.25	0.35	0.07					
U	250	0.18	0.30	0.25				0.10			
V	250	0.10	0.22		0.5						

[0235]

表 2a: 制剂的物理化学参数

制剂编号	溶解度 [mg/mL]	粘度 [mPas]	蒸发 [%]	铺展 [mm]	在 1 d 后的水吸收 [外观, %]
A		9.44	35.05		
B	679.3	3.69	47.81	24.13	澄清, 25.74
C	719.4	7.64	34.46	21.06	澄清, 40.27
D	623.2	4.41	42.16	26.44	澄清, 48.44
E		8.63	34.91		
F	754.7	19.86	39.33	14.50	混浊, 41.35
G	658.9	3.79	44.12	23.81	澄清, 41.33
H	601.7	13.51	36.26	22.21	澄清, 34.73
I	728.3	3.65	47.03	28.1	澄清, 38.16
J	767.27	4.96	42.39	13.11	澄清, 45.35
K		6.82	34.72		

[0236]

表 2 a 续：制剂的物理化学参数

制剂编号	溶解度 [mg/mL]	粘度 [mPas]	蒸发 [%]	铺展[mm]	在 1 d 后的水吸收 [外观, %]
L	627.8	7.25	38.05	18.52	澄清, 42.55
M	602.1	5.35	38.28	23.68	澄清, 50.36
N	611.5	5.72	35.58	18.88	澄清, 39.22
O	499.1	8.17	40.36	31.47	混浊, 51.67
P	617.2	5.79	35.72	19.76	澄清, 29.84
Q		32.92	20.11	11.63	未测定, 32.81
R	685.6	5.41	37.26	11.26	澄清, 47.34
S		8.09	32.82		
T	706.10	6.48	38.79	16.80	澄清, 43.28
U	637.8	4.10	40.24	16.75	澄清, 48.48
V	721.7	2.60	56.12	33.1	澄清, 38.81

[0237]

表 3: 化合物 A 赋形剂的制剂: 量 [ml 或 mg](utv = 直至总体积)

活性物 [mg]	DEET	丙酮 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	三缩四 乙二醇 [mL]	环己酮 [mL]	二乙二醇 单乙基醚 [mL]	NMP [mL]	异山梨醇 二甲醚	L-乳酸乙酯 [mL]	甲基乙基酮 [mL]	桉油精 [mL]
250	0.15	utv		0.05		0.1				0.1		
250	0.1	utv		0.25		0.1				0.1		
250	0.1	utv					0.1		0.05		0.2	
250	0.1	utv					0.2		0.05			
250	0.1							0.1	0.05		utv	
250	0.15	utv						0.15				0.05
250	utv	0.35						0.2				0.05
300	utv		0.3	0.2				0.2				
250	utv	0.25						0.25				0.05
250	utv							0.25			0.3	
250	utv	0.3						0.25				
300	utv	0.25						0.25				
250	0.15	utv		0.05				0.35				
250	0.15		0.3						0.05	0.2		
250	0.2	utv							0.05		utv	
250	0.2								0.05		utv	
250	0.15	utv		0.1					0.1			
250	0.15	utv		0.05					0.1	0.15		
250	utv			0.2					0.1		0.3	
250	utv		0.3						0.1		0.2	
300	utv	0.25		0.35								
280	0.14	utv	0.36		0.17					0.04		

[0238]

表 3 续：化合物 A 赋形剂的制剂：量 [ml 或 mg](utv= 直至总体积)

活性物 [mg]	DEET	丙酮 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	三缩四乙二醇 [mL]	L-乳酸乙酯 [mL]	甲基乙基酮 [mL]	桉油精 [mL]
250	0.2	utv		0.1		0.1		0.1
250	0.2		utv	0.1		0.1		
250	0.2	utv		0.05		0.1		
250	0.17	utv		0.05		0.1		
250	utv		0.35	0.1		0.15		
250	utv		0.35	0.1		0.15		
250	0.2		utv	0.1		0.2		
250	0.15		utv	0.25		0.2		
250	0.15		utv	0.25		0.25		
250	0.2		utv	0.1		0.3		
250	0.2		0.4			utv		
250	0.2		0.3			utv		
250	0.15		0.35	0.25		utv		
280	0.1		0.35		0.2	utv		
280	0.1	0.12	0.35		0.2	utv		
280	0.1	0.08	0.35		0.2	utv		
280	0.1	0.04	0.35		0.2	utv		
280	0.15		0.35	0.22		utv		
280	0.15		0.32	0.25		utv		

[0239]

表 3 续：化合物 A 赋形剂的制剂：量 [ml 或 mg](utv= 直至总体积)

活性物 [mg]	DEET	丙酮 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	MEK [mL]	桉油精 [mL]	γ 己内酯 [mL]	异丙醇 [mL]	L 薄荷醇 [mg]	柠檬烯 [mL]
250	utv	0.35		0.25		0.05				
250	0.1	0.2	utv	0.25		0.05				
250	utv	0.2		0.25		0.1				
250	utv	0.3		0.25		0.1	0.15			
250	utv	0.3		0.2			0.2			
250	utv	0.25		0.2			0.2			
300	utv			0.35				0.3		
250	utv			0.25					100	
333	0.17	utv	0.32						100	
400	0.17	utv	0.25						100	
250	0.17	utv	0.4							utv
250	0.15		0.3							utv
250	0.2		0.3							utv
400	0.15		0.3							utv
250	0.15			0.35						
300	utv			0.35	0.2					
250	utv		0.4		0.2					
250	0.15		utv		0.2					
250	utv			0.25	0.3					
300	utv	0.35		0.25						

[0240]

表 3 续：化合物 A 赋形剂的制剂：量 [ml 或 mg](utv= 直至总体积)

活性物 [mg]	DEET	丙酮 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	甲基乙基酮 [mL]	桉油精 [mL]	聚维酮 K90 [mg]	γ 壬内酯 [mL]
250	0.2	utv		0.1				0.2
250	utv	0.35		0.3				
250	0.1	0.2	utv	0.25		0.05	20	
250	utv	0.35		0.25			50	
250	utv	0.35		0.25			10	
250	utv	0.35		0.25			15	
250	utv	0.35		0.25				
250	utv	0.35		0.25				
250	0.1	utv		0.1				
250	0.2	utv	0.4					
250	0.2	utv	0.25					
250	0.15	utv		0.35				
300	utv	0.1	0.35					
300	utv	0.1	0.5					
250	utv	0.15	0.5					
250	0.1	utv	0.5					
250	utv	0.15	0.4	0.1				

[0241]

表 3 续：化合物 A 赋形剂的制剂：量 [ml 或 mg](utv= 直至总体积)

活性物 [mg]	DEET	丙酮 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	三缩四乙 二醇 [mL]	丙二醇 甲醚 [mL]	聚维酮 K17 [mg]	聚丁烯 [mg]	泊洛沙姆 124 [mL]	橙花醇 [mL]
250	utv	0.1	0.5							0.05
250	utv	0.35		0.25					0.05	
250	0.2	utv	0.4					10		
250	utv	0.35		0.25			50			
250	0.2	utv	0.4							
300	0.2	utv	0.4							
300	0.2	utv	0.3							
300	0.17	utv	0.3							
250	0.15	utv	0.35	0.25						
300	utv	0.2		0.35						
300	utv		0.2	0.35						
250	utv		0.5	0.1						
250	utv			0.25		0.3				
250	utv			0.25		0.4				
250	utv	0.3		0.2						
250	0.05	utv	0.4		0.2					
250	0.1	utv	0.35		0.2					
250	0.15	utv	0.25	0.35						
250	0.18	utv	0.2	0.35						
250	0.18	utv	0.25	0.3						
250	0.18	utv	0.3	0.25						
400	0.15	utv	0.44							

[0242]

表 3 续：化合物 A 赋形剂的制剂：量 [ml 或 mg](utv= 直至总体积)：

活性物 [mg]	DEET	丙酮 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	三缩四 乙二醇 [mL]	丙二醇甲醚 [mL]	聚维酮 K17 [mg]	聚丁烯 [mg]	泊洛沙姆 124 [mL]	橙花醇 [mL]
400	0.15	utv	0.3							
333	0.2	utv	0.4							
280	0.1	utv	0.35		0.2					
280	0.15	utv	0.42		0.1					
280	0.17	utv	0.35		0.15					
280	0.07	utv	0.4		0.2					
280	0.15	utv	0.32		0.2					
280	0.09	utv	0.38		0.2					
280	0.11	utv	0.36		0.2					
280	0.14	utv	0.36		0.17					
10	0.17	utv	0.45		0.21					
250	0.1	utv	0.35		0.2					
300	utv			0.35						
280	0.1	utv	0.35		0.2					

[0243]

表 4 a: 体外测试的比较例

制剂编号	活性物 (mg)	DEET (mL)	NMP (mL)	DMSO (mL)	二丙二醇 单甲醚 (mL)	乳酸乙酯 (mL)	丙二醇 (mL)	肉豆蔻酸 异丙酯 (mL)	苯醇 (mL)
对比 1	500			0.45	utv			0.10	
对比 2	500	-		0.35		utv	0.1		
对比 3	500	-	0.3			utv			
对比 4	500	-		0.35	utv				0.075
对比 5a	500			0.45	utv				

表 4 b: 体内测试的比较例

制剂编号	活性物 (mg)	DEET (mL)	NMP (mL)	DMSO (mL)	二丙二醇 单甲醚 (mL)	苯醇 (mL)	苯基-乙基-醇 (mL)
对比 5b	500	-	utv				
对比 6	500	-		0.35			utv
对比 7	500	-		utv			

比格犬中的血浆浓度

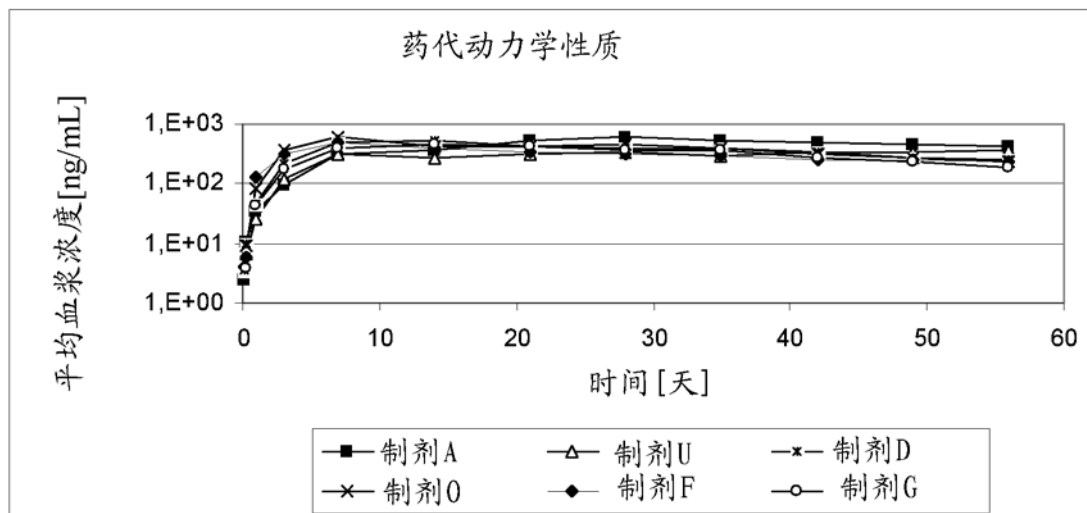


图 1

比格犬中的血浆浓度

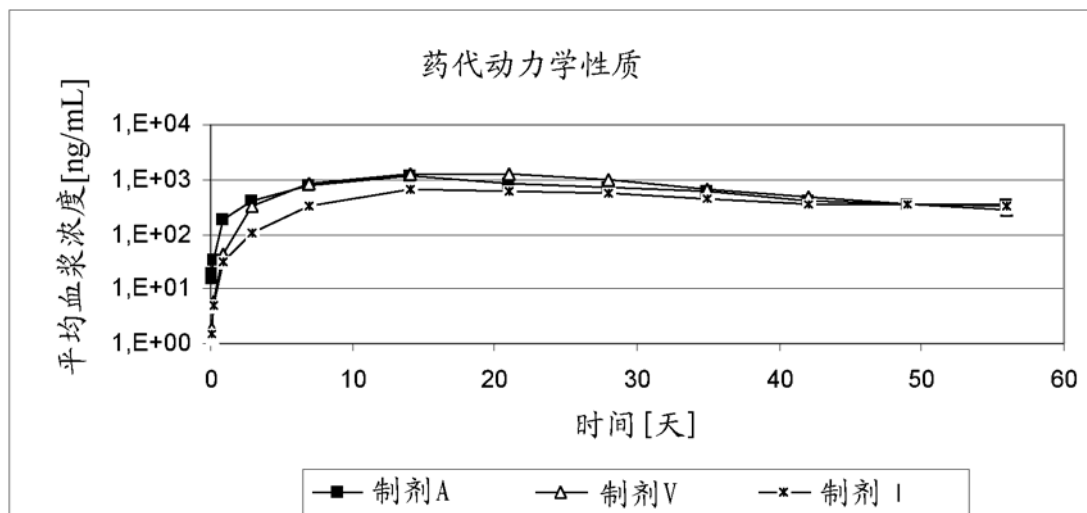


图 2

比格犬中的血浆浓度

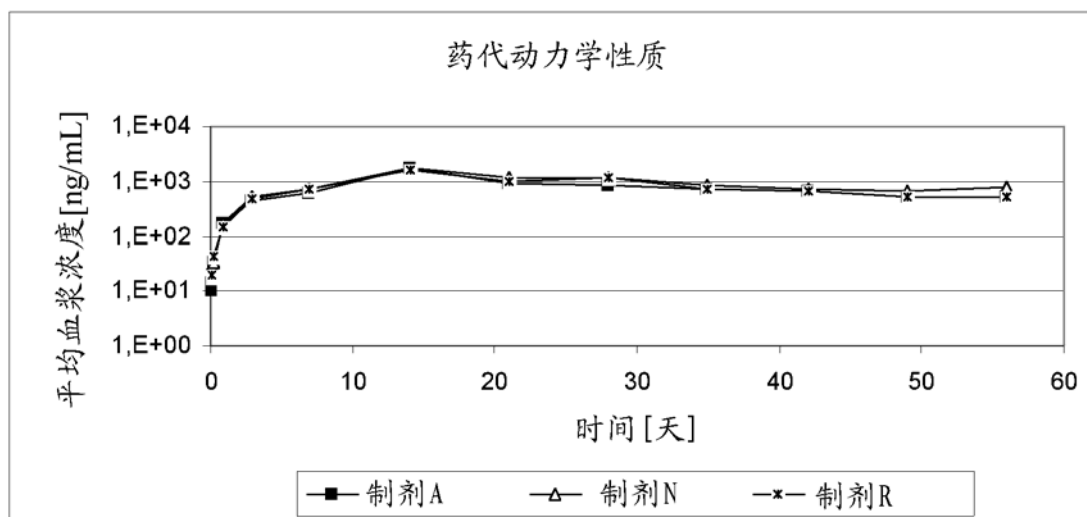


图 3

比格犬中的血浆浓度

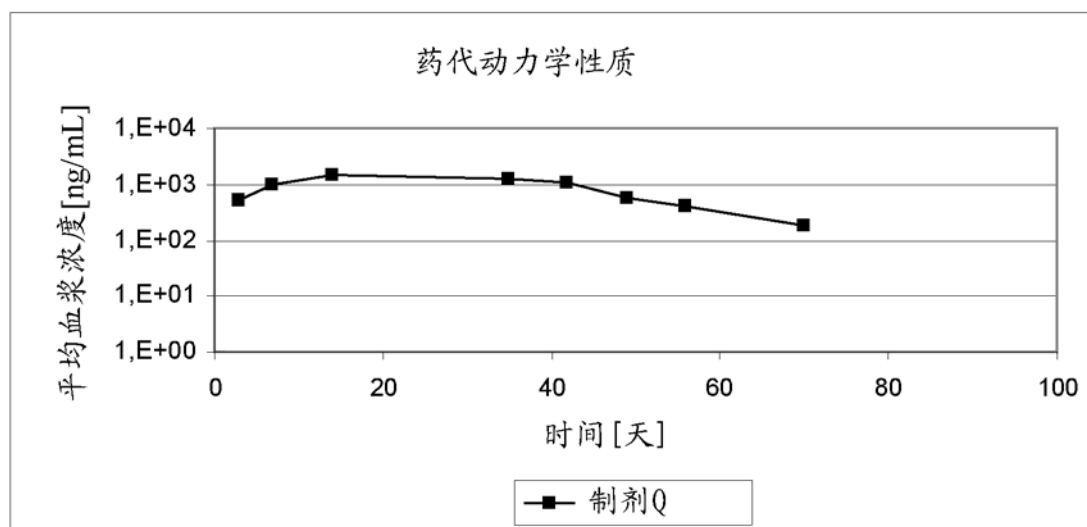


图 4

比格犬中的血浆浓度

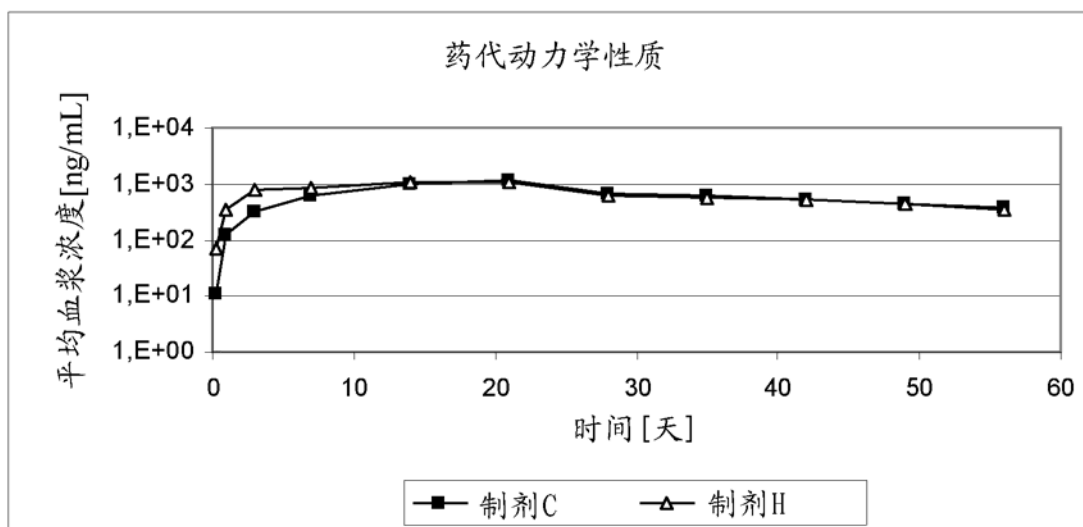


图 5

比格犬中的血浆浓度

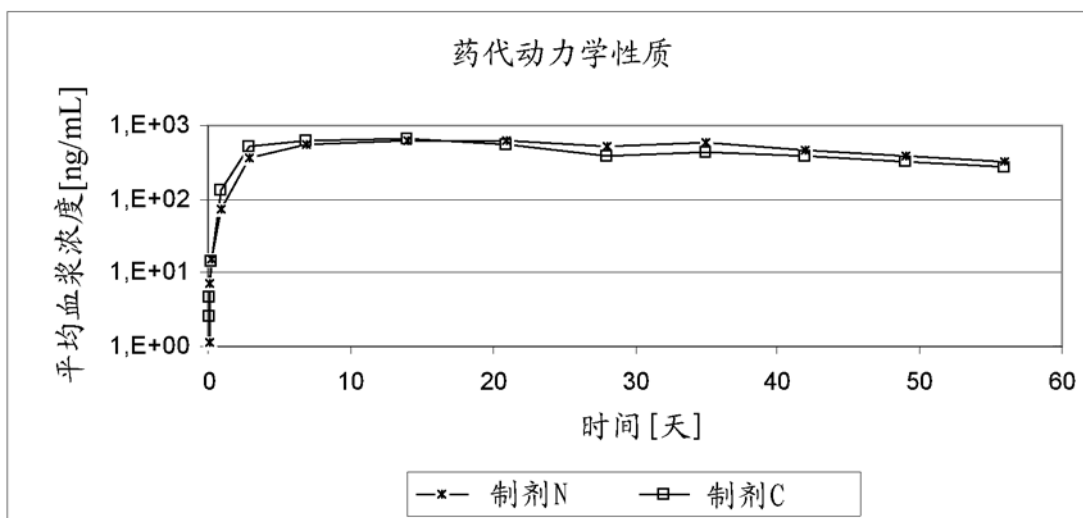


图 6

比格犬中的异噁唑啉化合物和莫西菌素血浆浓度 (制剂N)

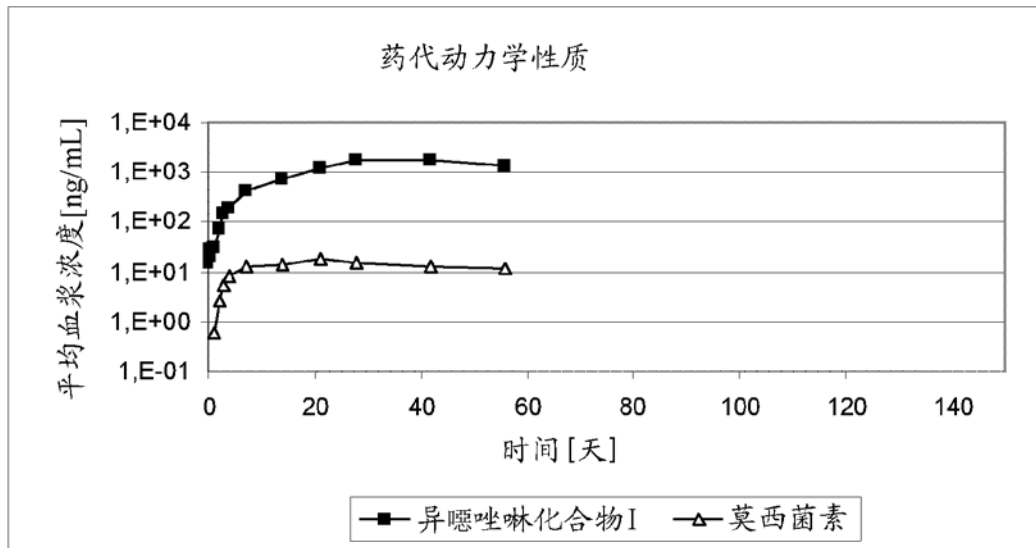


图 7