



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117769356 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 26

(21) 申请号 202280044661.7

(22) 申请日 2022.06.23

(30) 优先权数据

63/214,999 2021.06.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.12.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/034746 2022.06.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/271961 EN 2022.12.29

(71) 申请人 碗中动物健康公司

地址 美国田纳西

(72) 发明人 J·R·温克勒 R·S·雷德努尔

K·E·威拉德

(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 43/72 (2006.01)

A01N 43/00 (2006.01)

C07D 413/00 (2006.01)

A01N 43/80 (2006.01)

权利要求书2页 说明书25页

(54) 发明名称

猫科动物口服饲料和在猫科动物中控制蜚
侵袭的方法

(57) 摘要

一种猫科动物口服饲料和在有此需要的猫
科动物中控制蜚的方法,所述方法包括向所述猫
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,由此使得在猫科动物的
血液中异噻唑啉的量升高至并维持在控制蜚的
治疗有效水平。

1. 一种在有此需要的猫科动物中控制蜚侵袭的方法, 包括以每个月至少4次的频率向所述猫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, 其中所述猫科动物是家养猫。

3. 权利要求1中的任一项所述的方法, 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0.0015至约0.6%和按饲料重量计约0.003至约0.36%。

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猫科动物, 所述一定量选自约0.315mg/kg至约5mg/kg所述猫科动物体重和约0.495mg/kg至约2.25mg/kg所述猫科动物体重。

6. 权利要求3所述的方法, 其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约600ng/mL且小于约18,000ng/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0.0003至约0.24%和按饲料重量计约0.0006至约0.15%。

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猫科动物, 所述一定量选自约0.063mg/kg至约1mg/kg所述猫科动物体重和约0.1mg/kg至约0.45mg/kg所述猫科动物体重。

10. 权利要求7所述的方法, 其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约60ng/mL且小于约4500ng/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0.00003至约0.24%和按饲料重量计约0.00006至约0.15%。

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猫科动物, 所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.054mg/kg所述猫科动物体重。

14. 权利要求11所述的方法, 其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/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0.000075至约0.24%和按饲料重量计约0.0001至约0.1%。

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猫科动物, 所述一定量选自约0.015mg/kg至约0.25mg/kg所述猫科动物体重和约0.0255mg/kg至约0.113mg/kg所述猫科动物体重。

18. 权利要求15所述的方法, 其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/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0.0006至约0.24%和按饲料重量计约0.0012至约0.15%。

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猫科动物, 所述一

定量选自约0.124mg/kg至约2mg/kg所述猫科动物体重和约0.2mg/kg至约0.9mg/kg所述猫科动物体重。

22. 权利要求19所述的方法, 其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约120ng/mL且小于约4500ng/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, 其中施用所述异噁唑啉作为饲料的组分。

24. 权利要求23中的任一项所述的方法, 其中所述饲料是干猫粮。

25. 权利要求23中的任一项所述的方法, 其中所述饲料是湿猫粮。

26. 权利要求1所述的方法, 其中施用所述异噁唑啉作为咀嚼物的组分。

27. 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。

28. 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噁唑啉持续选自至少1周和至少2周的时间段。

29. 权利要求1所述的方法, 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猫科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉。

30. 权利要求1所述的方法, 其中所述施用在所述猫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。

31. 权利要求1所述的方法, 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。

32. 权利要求1所述的方法, 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。

33. 权利要求1所述的方法, 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, 其中将所述猫科动物的异噁唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

34. 权利要求33所述的方法, 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猫科动物的异噁唑啉血液浓度维持在所述治疗有效水平。

猫科动物口服饲料和在猫科动物中控制蜱侵袭的方法

技术领域

[0001] 本公开内容的教导总体上涉及异噁唑啉、包含异噁唑啉的猫科动物饲料以及在饲料中施用异噁唑啉以控制猫科动物中的蜱侵袭的方法。

[0002] 背景和概述

[0003] 除了令人讨厌之外,蜱还给猫科动物及其主人带来显著的健康风险。蜱是许多不同病原体的载体。由蜱引起的疾病的例子包括疏螺旋体病(由伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)引起的莱姆病)、巴贝虫病(或由果氏巴贝虫(*Babesia microti*)引起的梨浆虫病)和立克次氏体病(洛矶山斑疹热)。蜱还会释放毒素,其可以在宿主中造成炎症或麻痹。

[0004] 最近对在美国蜱侵袭猫的一项调查发现,猫全年都处于蜱侵袭的风险中,而不仅仅是在夏季几个月。M.Saleh等人,Show Us Your Ticks:A Survey of Ticks Infesting Dogs and Cats across the USA,Parasites&Vectors,2019年12月,第595-606页,第12卷。该研究进一步发现了50个州中的49个州存在蜱侵袭的证据,以及蜱物种传播到新地理区域的证据。上文出处。控制人的蜱侵袭风险的推荐方法之一是控制猫侵袭的风险。

[0005] 目前可用于控制猫科动物中的蜱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猫科动物。所使用的化学品包括多种杀螨产品,其含有一些大环内酯、fiproles和拟除虫菊酯。这些化合物通常具有毒副作用,这对猫科动物及其主人来说都是问题。此外,有证据表明,由于杀螨剂抗性和治疗缺乏,这些化学品的使用可能是无效的。

[0006] 局部治疗(其包括使用项圈)是一种众所周知的用于控制猫科动物中的蜱侵袭的方法。虽然存在多种将这些治疗剂递送至猫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猫科动物或使用者带来安全风险。更具体地,因为当施用器尖端安装在其上时,在施用器尖端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,在不配合的猫科动物的情况下,可能难以用一只手操纵分配器并用另一只手将猫科动物保持就位,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猫科动物的皮肤。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,猫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蜱侵害。另一项研究发现,宠物主人平均每年仅为每只宠物购买4个月的蜱预防产品,尽管他们被告知宠物需要全年接受蜱预防治疗。因此,仍然需要相对安全的、有效的药剂来控制猫科动物上的蜱侵袭,并且主人更容易记住使用。

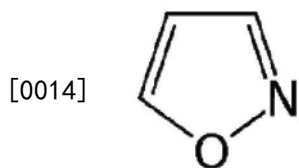
[0009] 令人惊讶的是,发明人已经发现,异噁唑啉当以更小的、更频繁的/长期的剂量口服施用,可以在猫科动物中提供改善的对蜚侵袭的控制。下面讨论与饲料组合的施用。但是,还考虑的是,异噁唑啉可以单独施用或以饲料以外的剂型施用,诸如咀嚼物、片剂、液体、凝胶或适合口服施用的其它形式。有利地,通过使用更小、更频繁的剂量,在相同的时间段内需要更少的总异噁唑啉来控制蜚侵袭。例如,假设根据现有技术方案,在30天(1个月)阶段内的单次剂量需要24mg异噁唑啉/kg猫科动物体重才能在猫科动物的血液达到并维持治疗上有效的异噁唑啉浓度以持续控制蜚。利用更小且更频繁的剂量的本发明方案,每天可以需要低至0.1-0.72mg异噁唑啉/kg猫科动物体重,或在相同的30天阶段中累积的3-21.6mg异噁唑啉/kg猫科动物体重。

[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%。当将所述剂量作为每日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所述治疗。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蜚的方法。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、更有效和更方便的方式长期控制蜚的方法。

[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。

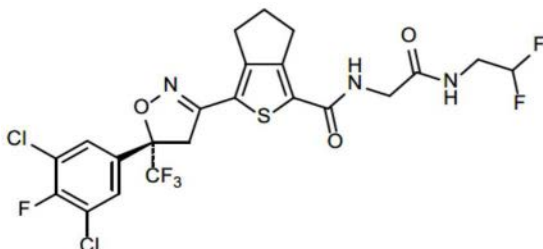
[0017] 许多异噁唑啉化合物是已知的,包括但不限于4-(5-甲基-5-取代的吡咯基)-4,5-

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] 用于控制猫科动物中的蜱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-[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-[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

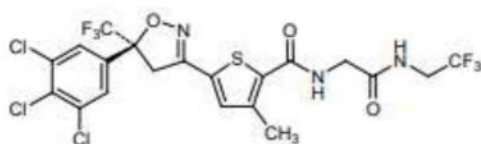
学名称:6-氟-N-(2-氟-3-{{4-(七氟丙烷-2-基)-2-碘-6-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基}苯基)吡啶-3-甲酰胺)和mivorilaner (化学名称:(a) 4H-环戊二烯并[c]噻吩-1-甲酰胺,3-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基-3-异噻唑基)-N-[2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基]-5,6-二氢-);或(b) 3-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噻唑-3-基]-N-[2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]噻吩-1-甲酰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

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



[0020]

[Mivorilaner]



[洛替拉纳]

[0021] 异噻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“异噻唑啉”和“异噻唑啉或其衍生物”表示任何异噻唑啉、异噻唑啉衍生物、其盐、其代谢物或其组合。

[0023] 异噻唑啉还提供优点,因为当以更小的、更频繁的/长期的剂量口服施用,它们对蜱非常有效,并且具有治疗后残留保护。此外,异噻唑啉与现有化合物没有已知的杀螨交叉抗性。因此,当对抗当前使用的产品具有现有水平的抗性的猫科动物上的蜱群体时,它们是特别有用的。因此,异噻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蜱接触是暴露模式)相比,全身效力(例如,蜱摄入含有异噻唑啉的血液)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蜱的优点包括:

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

[0026] b) 不用担心猫科动物向水(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噁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蜱的药剂。活性物质可以包括例如多杀霉素、某些大环内酯、蜱特异性的甲壳质合成抑制剂、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猫科动物施用异噁唑啉来进行。为了便于常规定量施用,可以使用饲料或咀嚼物进行异噁唑啉施用。考虑许多不同的饲料,只要制备方法和饲料组合物对异噁唑啉和其它活性物质(如果适用的话)不具有与效力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。猫科动物通过每周、每半周或每天消耗饲料产品来接收维持量的异噁唑啉。

[0032] 通过将较小剂量的异噁唑啉掺入动物饲料组合物中并以有效频率(最优选每天)施用它,异噁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噁唑啉时,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,血液中异噁唑啉的水平会在剂量施用后不久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猫科动物必须在每个剂量中消耗更多的异噁唑啉,使得异噁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“控制蜱侵袭”表示预防、最小化或消除蜱对猫科动物的侵袭。

[0035] 术语“蜱”表示真蜱目(Ixodida)的任何成员。术语“蜱”包括发育的卵、幼虫、若虫和成熟体阶段。更具体地,术语蜱包括硬蜱科(Ixodidae)和软蜱科(Argasidae)的蜱。更具体地,术语“蜱”包括Africaniella、钝眼蜱属(Amblyomma)、异扇蜱属(Anomalohimalaya)、凹沟蜱属(Bothriocroton)、革蜱属(Dermacentor)、血蜱属(Haemaphysalis)、璃眼蜱属(Hyalomma)、硬蜱属(Ixodes)、巨肢蜱属(Margaropus)、Nosomma、扇革蜱属(Rhipicentor)、扇头蜱属(Rhipicephalus)、蝠蜱属(Antricola)、锐缘蜱属(Argas)、Nothoaspis、钝缘蜱属(Ornithodoros)、和残喙蜱属(Otobius)的物种。

[0036] 术语“猫科动物”表示猫属(Felidae)亚科的任何成员,其包括诸如家养猫、山猫、野猫、豹猫、猞猁属(Lynx)的成员、兔狲和美洲狮等物种。

[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猫科动物的膳食和小吃,同时仍然方便地施用每日剂量的异噁唑啉。

[0038] 术语“咀嚼物”表示具有对猫科动物有吸引力、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

少包括使猫科动物血液中的异噁唑啉水平达到足够高的水平以控制蜱(即,“治疗有效的”水平)所需的施用的持续时间。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噁唑啉的频率而变化。

[0040] 正如刚才提到的,所述“有效时间”将作为异噁唑啉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猫科动物血液中产生治疗上有效的异噁唑啉浓度的剂量数目。在所有情况下,本文中使用的术语“有效频率”考虑每月多个异噁唑啉剂量。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猫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,如果每天给猫科动物饲喂饲料组合物,则在猫科动物血液中达到治疗有效水平的异噁唑啉所需的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猫科动物饲喂饲料组合物的情况相对短。

[0042] 此外,所述有效频率受到以mg/kg猫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,在猫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,使得猫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猫科动物。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,猫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,使得即使偶尔中断异噁唑啉的剂量,猫科动物仍然将在某种程度上被保护免于蜱。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猫科动物血液中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蜱侵袭。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,它控制蜱侵袭比不存在药物时好约至少50%,并且更优选地,它控制蜱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,将有效量的异噁唑啉口服施用给猫科动物。术语“有效量”或“治疗有效量”表示控制蜱侵袭所需的量。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,正在治疗的猫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,异噁唑啉的口服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猫科动物血液浓度升高至治疗有效水平。

[0048] 虽然本公开内容以每日饲料(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。还考虑的是,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,如果基于猫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0.4%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,mivorilane的有效量可以是约0.315至约5mg的mivorilane/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,mivorilane的有效量可以是约0.495至约2.25mg的mivorilane/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.315至约1.875mg/kg猫科动物体重。

[0050] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.0015至约0.6%的mivorilane(按重量计);优选在所述饲料中的约0.003至约0.36%的mivorilane(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.0045至约0.18%的一种或多种mivorilane组分(按重量计)。

[0051] 在另一个实施例中,洛替拉纳的有效量可以是约0.124至约2mg洛替拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,洛替拉纳的有效量可以是约0.2至约0.9mg洛替拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.124至约0.75mg/kg猫科动物体重。

[0052] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.0006至约0.24%的洛替拉纳(按重量计);优选在所述饲料中的约0.0012至约0.15%的洛替拉纳(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.003至约0.0075%的一种或多种洛替拉纳组分(按重量计)。

[0053] 在另一个实施例中,阿福拉纳的有效量可以是约0.015至约0.25mg阿福拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,阿福拉纳的有效量可以是约0.0255至约0.113mg阿福拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.015至约0.094mg/kg猫科动物体重。

[0054] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.000075至约0.24%的阿福拉纳(按重量计);优选在所述饲料中的约0.00015至约0.15%的阿福拉纳(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.00045至约0.009%的一种或多种阿福拉纳组分(按重量计)。

[0055] 在另一个实施例中,艾司索拉纳的有效量可以是约0.0075至约0.12mg艾司索拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,艾司索拉纳的有效量可以是约0.012至约0.0563mg艾司索拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0075至约0.0469mg/kg猫科动物体重。

[0056] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.00003至约0.24%的艾司索拉纳(按重量计);优选在所述饲料中的约0.000075至约0.15%的艾司索拉纳(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.00015至约0.0045%的一种或多种艾司索拉纳组分(按重量计)。

[0057] 在另一个实施例中,沙罗拉纳的有效量可以是约0.0075至约0.12mg沙罗拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,沙罗拉纳的有效量可以是约0.012至约0.054mg沙罗拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0075至约0.045mg/kg猫科动物体重。

[0058] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.00003至约0.24%的沙罗拉纳(按重量计);优选在所述饲料中的约0.00006至约0.15%的沙罗拉纳(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.00015至约0.0045%的一种或多种沙罗拉纳组分(按重量计)。

[0059] 在另一个实施例中,氟雷拉纳的有效量可以是约0.063至约1mg氟雷拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,氟雷拉纳的有效量可以是约0.1至约0.45mg氟雷拉纳/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.063至约0.375mg/kg猫科动物体重。

[0060] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.0003至约0.24%的氟雷拉纳(按重量计);优选在所述饲料中的约0.0006至约0.15%的氟雷拉纳(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.0015至约0.045%的一种或多种氟雷拉纳组分(按重量计)。

[0061] 在另一个实施例中,umifoxolaner的有效量可以是约0.0075至约.12mg的umifoxolaner/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,umifoxolaner的有效量可以是约0.012至约0.056mg的umifoxolaner/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0075至约0.0469mg/kg猫科动物体重。

[0062] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.00003至约0.24%的umifoxolaner(按重量计);优选在所述饲料中的约0.000075至约0.15%的umifoxolaner(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.00015至约0.0045%的一种或多种umifoxolaner组分(按重量计)。

[0063] 在另一个实施例中,tigolaner的有效量可以是约0.0075至约0.12mg的tigolaner/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,tigolaner的有效量可以是约0.012至约0.0563mg的tigolaner/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0075至约0.0469mg/kg猫科动物体重。

[0064] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.00003至约0.24%的tigolaner(按重量计);优选在所述饲料中的约0.000075至约0.15%的tigolaner(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.00015至约0.0045%的一种或多种tigolaner组分(按重量计)。

[0065] 在另一个实施例中,modolaner的有效量可以是约0.015至约0.25mg的modolaner/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,modolaner的有效量可以是约0.0255至约0.113mg的modolaner/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.015至约0.094mg/kg猫科动物体重。

[0066] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.000075至约0.24%的modolaner(按重量计);优选在所述饲料中的约0.00015至约0.15%的modolaner(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.00045至约0.009%的一种或多种modolaner组分(按重量计)。

[0067] 在一个方面,本公开内容涉及一种控制猫科动物中的蜚侵袭的方法,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的全身活性口服组合物。

[0068] 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的全身活性口服组合物。

[0069] 本公开内容还涉及异噁唑啉在制备用于控制猫科动物上的蜚侵袭的动物饲料或咀嚼物中的用途。

[0070] 本公开内容还涉及一种长时间控制猫科动物上的蜚侵袭的方法,其包括向所述猫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猫科

动物上的蜱是特别有用的,包括向所述猫科动物口服施用有效量的异噁唑啉的基本上每天剂量。

[0071] 本公开内容的一个方面是口服施用一定量的异噁唑啉,该量本身在作为每个月一次单次剂量施用对于控制猫科动物中的蜱侵袭而言是无效的或次优的,但随着时间的推移,如本文描述的重复连续施用导致对蜱侵袭的有效控制。无效或次优是指,单次定量施用以及几次定量施用导致蜱侵袭的小于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。

[0072] 实施方案1:一种在有此需要的猫科动物中控制蜱侵袭的方法,包括以每个月至少4次的频率向所述猫科动物口服施用有效量的异噁唑啉持续有效时间。

[0073] 实施方案2:实施方案1的方法,其中所述猫科动物是家养猫。

[0074] 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。

[0075] 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0.0015至约0.6% (按饲料重量计)和约0.003至约0.36% (按饲料重量计)。

[0076] 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猫科动物,所述一定量选自约0.315mg/kg至约5mg/kg所述猫科动物体重和约0.495mg/kg至约2.25mg/kg所述猫科动物体重。

[0077] 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猫科动物的血液中提供超过约600ng/mL且小于约18,000ng/mL的mivorilaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0078] 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。

[0079] 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0.0003至约0.24% (按饲料重量计)和约0.0006至约0.15% (按饲料重量计)。

[0080] 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猫科动物,所述一定量选自约0.063mg/kg至约1mg/kg所述猫科动物体重和约0.1mg/kg至约0.45mg/kg所述猫科动物体重。

[0081] 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 in 所述猫科动物的血液中提供超过约60ng/mL且小于约4500ng/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。

[0082] 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。

[0083] 实施方案12:实施方案11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0.00003至约0.24% (按饲料重量计)和约0.00006至约0.15% (按饲料重量计)。

[0084] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.054mg/kg所述猫科动物体重。

[0085] 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 in 所述猫科动物的

血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/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。

[0086] 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。

[0087] 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0.000075至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00015至约0.15% (按饲料重量计)。

[0088] 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猫科动物,所述一定量选自约0.015mg/kg至约0.25mg/kg所述猫科动物体重和约0.0255mg/kg至约0.113mg/kg所述猫科动物体重。

[0089] 实施方案18:实施方案15-17中的任一个的方法,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/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。

[0090] 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。

[0091] 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0.0006至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.0012至约0.15% (按饲料重量计)。

[0092] 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猫科动物,所述一定量选自约0.124mg/kg至约2mg/kg所述猫科动物体重和约0.2mg/kg至约0.9mg/kg所述猫科动物体重。

[0093] 实施方案22:实施方案19-21中的任一个的方法,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约120ng/mL且小于约4500ng/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。

[0094] 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。

[0095] 实施方案24:实施方案23的方法,其中所述饲料是干猫粮。

[0096] 实施方案25:实施方案23的方法,其中所述饲料是湿猫粮。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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。

[0100] 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猫科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉。

[0101] 实施方案30:实施方案1-29中的任一个的方法,其中所述施用在所述猫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。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 实施方案33:实施方案1-32中的任一个的方法,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,其中将所述猫科动物的异噁唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

[0105] 实施方案34:实施方案33的方法,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猫科动物的异噁唑啉血液浓度维持在所述治疗有效水平。

[0106] 实施方案35:用于控制有此需要的猫科动物上的蜱的异噁唑啉,所述异噁唑啉以每个月至少4次的频率以有效量施用给所述猫科动物持续有效时间。

[0107] 实施方案36:实施方案35的异噁唑啉,其中所述猫科动物是家养猫。

[0108] 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。

[0109] 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0.0015至约0.6% (按饲料重量计) 和约0.003至约0.36% (按饲料重量计)。

[0110] 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猫科动物,所述一定量选自约0.315mg/kg至约5mg/kg所述猫科动物体重和约0.495mg/kg至约2.25mg/kg所述猫科动物体重。

[0111] 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猫科动物的血液中提供超过约600ng/mL且小于约18,000ng/mL的mivorilaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0112] 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。

[0113] 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0.0003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.0006至约0.15% (按饲料重量计)。

[0114] 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猫科动物,所述一定量选自约0.063mg/kg至约1mg/kg所述猫科动物体重和约0.1mg/kg至约0.45mg/kg所述猫科动物体重。

[0115] 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猫科动物的血液中提供超过约60ng/mL且小于约4500ng/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。

[0116] 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。

[0117] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00006至约0.15% (按饲料重

量计)。

[0118] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.054mg/kg所述猫科动物体重。

[0119] 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猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/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。

[0120] 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。

[0121] 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0.000075至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00015至约0.15% (按饲料重量计)。

[0122] 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猫科动物,所述一定量选自约0.015mg/kg至约0.25mg/kg所述猫科动物体重和约0.0255mg/kg至约0.113mg/kg所述猫科动物体重。

[0123] 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猫科动物的血液中提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/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。

[0124] 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。

[0125] 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0.0006至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.0012至约0.15% (按饲料重量计)。

[0126] 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猫科动物,所述一定量选自约0.124mg/kg至约2mg/kg所述猫科动物体重和约0.2mg/kg至约0.9mg/kg所述猫科动物体重。

[0127] 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猫科动物的血液中提供超过约120ng/mL且小于约4500ng/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。

[0128] 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。

[0129] 实施方案58:实施方案57的异噁唑啉,其中所述饲料是干猫粮。

[0130] 实施方案59:实施方案57中的任一个的异噁唑啉,其中所述饲料是湿猫粮。

[0131] 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。

[0132] 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。

[0133] 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。

[0134] 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猫科动物的血液中提供治疗有效水平的异噁唑啉。

[0135] 实施方案64:实施方案35-63中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用所述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。

[0136] 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。

[0137] 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。

[0138] 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,其中将所述猫科动物的异噁唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

[0139] 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猫科动物的异噁唑啉血液浓度维持在所述治疗有效水平。

[0140] 实施方案69:用于控制猫科动物中的蜱的饲料或咀嚼物,所述饲料或咀嚼物包含有效量的异噁唑啉以当以每个月至少4次的频率施用给所述猫科动物持续有效时间时控制蜱侵袭。

[0141] 实施方案70:实施方案69的饲料或咀嚼物,其中所述猫科动物是家养猫。

[0142] 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。

[0143] 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0.0015至约0.6% (按饲料重量计) 和约0.003至约0.36% (按饲料重量计)。

[0144] 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猫科动物,所述一定量选自约0.315mg/kg至约5mg/kg所述猫科动物体重和约0.495mg/kg至约2.25mg/kg所述猫科动物体重。

[0145] 实施方案74:实施方案71-73中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用所述异噁唑啉在所述猫科动物的血液中提供超过约600ng/mL且小于约18,000ng/mL的mivorilaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0146] 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。

[0147] 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0.0003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.0006至约0.15% (按饲料重量计)。

[0148] 实施方案77:实施方案75或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猫科动物,所述一定量选自约0.063mg/kg至约1mg/kg所述猫科动物体重和约0.1mg/kg至约0.45mg/kg所述猫科动物体重。

[0149] 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 in 所述猫科动物的血液中提供超过约60ng/mL且小于约4500ng/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。

[0150] 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。

[0151] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00006至约0.15% (按饲料重量计)。

[0152] 实施方案81:实施方案79或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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.054mg/kg所述猫科动物体重。

[0153] 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 in 所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/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。

[0154] 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。

[0155] 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0.000075至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00015至约0.15% (按饲料重量计)。

[0156] 实施方案85:实施方案83或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猫科动物,所述一定量选自约0.015mg/kg至约0.25mg/kg所述猫科动物体重和约0.0255mg/kg至约0.113mg/kg所述猫科动物体重。

[0157] 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 in 所述猫科动物的血液中提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/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。

[0158] 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。

[0159] 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0.0006至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.0012至约0.15% (按饲料重量计)。

[0160] 实施方案89:实施方案87或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猫科动物,所述一定量选自约0.124mg/kg至约2mg/kg所述猫科动物体重和约0.2mg/kg至约0.9mg/kg所述猫科动物体重。

[0161] 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 in 所述猫科动物的血液中提供超过约120ng/mL且小于约4500ng/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。

[0162] 实施方案91:实施方案69-90中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述饲料是干猫粮。

[0163] 实施方案92:实施方案69-90中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述饲料是湿猫

粮。

[0164] 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。

[0165] 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选自至少1周和至少2周的时间段。

[0166] 实施方案95:实施方案69-94中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在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猫科动物的血液中提供治疗有效水平的异噻唑啉。

[0167] 实施方案96:实施方案69-95中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在所述猫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。

[0168] 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。

[0169] 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。

[0170] 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,其中将所述猫科动物的异噻唑啉血液浓度维持在治疗有效水平。

[0171] 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猫科动物的异噻唑啉血液浓度维持在所述治疗有效水平。

[0172] 实施方案101:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噻唑啉是umifoxolaner或其盐。

[0173] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0174] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.056mg/kg所述猫科动物体重。

[0175] 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猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的umifoxolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0176] 实施方案105:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噻唑啉是艾司索拉纳或其盐。

[0177] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0178] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重

和约0.012mg/kg至约0.0563mg/kg所述猫科动物体重。

[0179] 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猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/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。

[0180] 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。

[0181] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0182] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.0563mg/kg所述猫科动物体重。

[0183] 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猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的tigolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0184] 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。

[0185] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0186] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.056mg/kg所述猫科动物体重。

[0187] 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猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的umifoxolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0188] 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。

[0189] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0190] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.0563mg/kg所述猫科动物体重。

[0191] 实施方案120:实施方案118-119中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/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。

[0192] 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。

[0193] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0194] 实施方案123:实施方案121-122中的任一个的异噁唑啉,其中所述tigolaner以一定量施用给所述猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.0563mg/kg所述猫科动物体重。

[0195] 实施方案124:实施方案121-123中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在所猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的tigolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0196] 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。

[0197] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0198] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.056mg/kg所述猫科动物体重。

[0199] 实施方案128:实施方案125-127中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在所猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的umifoxolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0200] 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。

[0201] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00005至约0.1% (按饲料重量计)。

[0202] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.0563mg/kg所述猫科动物体重。

[0203] 实施方案132:实施方案129-131中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在所猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/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。

[0204] 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。

[0205] 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0.00003至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.000075至约0.15% (按饲料重量计)。

[0206] 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猫科动物,所述一定量选自约0.0075mg/kg至约0.12mg/kg所述猫科动物体重和约0.012mg/kg至约0.0563mg/kg所述猫科动物体重。

[0207] 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猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的tigolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0208] 实施方案137:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述异噁唑啉是modolaner或其盐。

[0209] 实施方案138:实施方案137的方法,其中所述modolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000075至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00015至约0.15% (按饲料重量计)。

[0210] 实施方案139:实施方案137-138中的任一个的方法,其中所述modolaner以一定量施用给所述猫科动物,所述一定量选自约0.015mg/kg至约0.25mg/kg所述猫科动物体重和约0.0255mg/kg至约0.113mg/kg所述猫科动物体重。

[0211] 实施方案140:实施方案137-139中的任一个的方法,其中所述施用在上述猫科动物的血液中提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/mL的modolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0212] 实施方案141: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modolaner或其盐。

[0213] 实施方案142:实施方案141的异噁唑啉,其中所述modolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000075至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00015至约0.15% (按饲料重量计)。

[0214] 实施方案143:实施方案141-142中的任一个的异噁唑啉,其中所述modolaner以一定量施用给所述猫科动物,所述一定量选自约0.015mg/kg至约0.25mg/kg所述猫科动物体重和约0.0255mg/kg至约0.113mg/kg所述猫科动物体重。

[0215] 实施方案144:实施方案141-143中的任一个的异噁唑啉,其中所述施用在上述猫科动物的血液中提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/mL的modolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0216] 实施方案145: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modolaner或其盐。

[0217] 实施方案146:实施方案145的饲料或咀嚼物,其中所述modolaner以一定量提供在饲料中,所述一定量选自约0.000075至约0.24% (按饲料重量计) 和约0.00015至约0.15% (按饲料重量计)。

[0218] 实施方案147:实施方案145-146中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述modolaner以一定量施用给所述猫科动物,所述一定量选自约0.015mg/kg至约0.25mg/kg所述猫科动物体重和约0.0255mg/kg至约0.113mg/kg所述猫科动物体重。

[0219] 实施方案148:实施方案145-147中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在上述猫科动物的血液中提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/mL的modolaner浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0220] 在以上实施方案中的任一个的一个方面,施用在上述猫科动物的血液中提供特定异噁唑啉的治疗有效浓度持续至少30天。所述精确浓度可以随特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用在上述猫科动物的血液中提供超过约600ng/mL且小于约18,000ng/mL

的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,mivorilaner的施用在上述猫科动物的血液提供超过约600ng/mL且小于约12,000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实施例中,阿福拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,阿福拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约30ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实施例中,氟雷拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约60ng/mL且小于约4500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,氟雷拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约60ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实施例中,沙罗拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,沙罗拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实施例中,洛替拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约120ng/mL且小于约4500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,洛替拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约120ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实施例中,tigolaner在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,tigolaner在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实施例中,umifoxolaner在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,umifoxolaner在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实施例中,艾司索拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。更优选地,艾司索拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。

[0221] 在以上实施方案中的任一个的一个方面,施用在上述猫科动物的血液提供特定异噁唑啉的治疗有效浓度持续至少365天。所述精确浓度可以随特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用在上述猫科动物的血液提供超过约600ng/mL且小于约18,000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,mivorilaner的施用在上述猫科动物的血液提供超过约600ng/mL且小于约12,000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实施例中,阿福拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约30ng/mL且小于约1800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,阿福拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约30ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实施例中,氟雷拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约60ng/mL且小于约4500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,氟雷拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约60ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实施例中,沙罗拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,沙罗拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实施例中,洛替拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约120ng/mL且小于约4500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,洛替拉纳在上述猫科动物的血液提供超过约120ng/mL且小于约3000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实施例中,tigolaner在上述猫科动物的血液提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁

唑啉浓度持续至少365天。更优选地,tigolaner在所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实施例中,umifoxolaner在所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约1200ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,umifoxolaner在所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实施例中,艾司索拉纳在所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约900ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。更优选地,艾司索拉纳在所述猫科动物的血液中提供超过约15ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。

实施例

[0222] 以下实施例说明本公开内容的方法。应当理解,以下六个实施例中的五个是预示性实施例,该术语是本领域技术人员所理解的。换言之,以下六个实施例中的五个是基于预测的结果而不是实际实验。但是,预测的结果是基于用其它动物进行的实验,并且被认为对于本领域技术人员来说足以实践本公开内容。

[0223] 实施例1

[0224] 给猫口服(即通过口)施用的异噁唑啉用于治疗和控制变异革蜱(*Dermacentor variabilis*)的效力

[0225] 方法:最初用约50只未进食的成年变异革蜱侵袭一组14只猫,以便产生可以适当维持可靠侵袭率的猫,所述可靠侵袭率定义为大约25%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12只猫将被选择纳入研究中。将所述猫分入对照组和治疗组,每组6只猫。

[0226] 将所述猫在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥猫粮配给,并可随意饮水。

[0227] 在治疗组中的每只猫将经口接受(优选地与饲料组合)异噁唑啉的液体制剂。在第0-29天每天给猫施用1.125mg/kg的剂量。

[0228] 在对照组中的猫将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗组中的每只猫将获得其每天配给(干粮),并且在每只猫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,将允许猫继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。在试验第5、12、19、28和35天将用50只成年变异革蜱实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只猫。将在第7、14、21、30和37天进行活的和垂死的附着的蜱的梳计数。大约将在8天清除阶段之后进行第37天蜱梳计数。

[0229] 使用各种异噁唑啉(例如,mivorilane)进行的这样的研究的预期结果是,在7天内与对照组相比附着的蜱计数的至少60%减少和在14天内与对照组相比附着的蜱计数的90%减少。

[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72、168、336、504、720和888小时抽取血液。然后可以确定在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0231] 在1.125mg/kg剂量水平使用各种异噁唑啉(例如,mivorilane)进行的这样的研究中的猫科动物血液中异噁唑啉的平均血浆浓度预期是在第3天时约1011ng/mL至第21天时约4088ng/mL的范围内。此外,预期平均浓度在第37天(即施用最终剂量后约8天)之前下降至约3025ng/mL。

[0232] 实施例2

[0233] 给猫口服(即通过口)施用的各种剂量的异噁唑啉用于治疗和控制变异革蜱的效力

[0234] 方法:最初用约50只未进食的成年变异革蜱侵袭一组46只猫,以便产生可以适当维持可靠侵袭率的猫,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只猫将被选择纳入研究中。将所述猫随机分配至单个对照组和4个治疗组,每个治疗组8只猫。

[0235] 将所述猫在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥猫粮配给,并可随意饮水。

[0236] 在治疗组(试验组2-5)中的每只猫将经口接受(优选地与饲料组合)异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-29天每天给猫施用所述剂量:

治疗组	每天剂量(mg/kg)	途径	进食/禁食状态
1 (对照)	0 mg/kg	n/a	n/a
[0237] 2	0.1875 mg/kg 每天, 连续 29 天	口服	进食
3	0.375 mg/kg 每天, 连续 29 天	口服	进食
4	0.75 mg/kg 每天, 连续 29 天	口服	进食
[0238] 5	1.5 mg/kg 每天, 连续 29 天	口服	进食

[0239] 在对照组中的猫将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗组中的每只猫将获得其每天配给(干粮),并且在每只猫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。在接受异噁唑啉的每日剂量之后,将允许猫继续进食。在试验第-2、5、12、19、28和35天,将用50只成年变异革蜱实验性地侵袭在治疗组3-5以及对照组中的每只猫。在试验第19、28和35天,将用50只成年变异革蜱侵袭在组2中的猫。对于对照组和组3-5,将在第2、7、14、21、30和37天进行活的和垂死的成年蜱的梳计数。对于在组2中的猫,将在第21、30和37天进行活成年蜱的梳计数。第37天蜱梳计数大约将在8天清除阶段之后进行。

[0240] 没有预期治疗组2的剂量水平可靠地达到大于50%效力。预期治疗组3的剂量水平在7天内达到大于50%效力并且可以达到95%效力。预期治疗组4和5的剂量水平在7天内达到大于80%效力。

[0241] 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。

[0242] 基本上每天以试验组2的剂量水平定量施用猫科动物血液中异噁唑啉的平均血浆浓度预期是在72小时约203ng/ml至在720小时约630ng/ml的范围内。对于试验组3,预期范围将是在72小时约424ng/ml至在720小时约1524ng/ml之间。对于试验组4,预期范围将是在72小时约711ng/ml至在720小时约2811ng/ml之间。对于试验组5,预期范围将是在72小时约1427ng/ml至在720小时约5635ng/ml之间。在888小时,即在第29天在异噁唑啉的最终每日剂量之后大约8天,试验组2的猫科动物血液中异噁唑啉的预期平均血浆浓度将是大约500ng/ml;对于试验组3,猫科动物血液中异噁唑啉的预期平均血浆浓度将是大约1000ng/

ml;对于试验组4,猫科动物血液中异噁唑啉的预期平均血浆浓度将是大约2000ng/ml;且对于试验组5,猫科动物血液中异噁唑啉的预期平均血浆浓度将是大约4000ng/ml。

[0243] 实施例3

[0244] 给猫口服(即通过口)施用的异噁唑啉的各种制剂用于治疗和控制变异革蜱的效力

[0245] 方法:最初用约50只未进食的成年变异革蜱侵袭一组36只猫,以便产生可以适当维持可靠侵袭率的猫,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只猫将被选择纳入研究中。将所述猫随机分配至单个对照组和4个治疗组,每个治疗组6只猫。

[0246] 将所述猫在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥猫粮配给,并可随意饮水。

[0247] 在治疗组(试验组2-5)中的每只猫将经口接受(优选地与饲料组合)异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-29天每天给猫施用所述剂量:

[0248]

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	0.075mg/kg每天(第0-29天)	阿福拉纳液体制剂
3	阿福拉纳	0.225mg/kg每天(第0-29天)	阿福拉纳液体制剂
4	氟雷拉纳	0.125mg/kg每天(第0-29天)	氟雷拉纳液体制剂
5	氟雷拉纳	0.375mg/kg每天(第0-29天)	氟雷拉纳液体制剂

[0249] 在对照组中的猫将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗组中的每只猫将获得其每天配给(干粮),并且在每只猫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,将允许猫继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-2、5、12、19和28天用50只未进食的成年变异革蜱实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只猫。将在第2、7、14、21和30天进行附着的活的和垂死的成年蜱的梳计数。

[0250] 在本实施例中描述的剂量水平,治疗组3、4和5预期会在第7天之前达到大于95%效力。治疗组2预期会在第14天之前达到大于80%效力和在第21天之前达到大于90%效力。

[0251] 实施例4

[0252] 当以1.5mg/kg猫重量在含药饲料中施用异噁唑啉时,在猫中的异噁唑啉血浆浓度

[0253] 方法:将一组30只猫按体重分配到5个组每组6只猫,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,并将确定在单个每日剂量后一个月阶段内异噁唑啉的血液水平。

[0254] 将所述猫在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0255] 将存在至少4天的初始适应阶段,在此期间,猫将从标准认证的商业猫饲料过渡到每日猫饲料的不含药形式。在适应阶段中,允许猫每天有15分钟来消耗饲料。

[0256] 每种含药饲料制剂将能够递送大约14.1g/kg的含有异噁唑啉的每日饲料。将根据在研究第一天(第0天)之前猫的最新体重确定每只猫的含药饲料的量。从第0天到第30天(包括第30天)每天将提供每种含药饲料15分钟。在每个每天15分钟定时供应阶段之后剩余的任何未食用的含药饲料均应被取出、称重并记录量。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。

[0257] 将在以下时间采取血液样品:在第0天第一次提供含药饲料之后0小时(在第一次提供含药饲料时)、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。

[0258] 在使用各种异噁唑啉(例如,mivorilaner)进行的这样的研究中,预期平均血浆浓度会产生与在上述实施例1和2中实现的血浆浓度一致的血浆浓度,无论饲料的制剂是否不同。

[0259] 实施例5

[0260] 当在含药饲料中施用异噁唑啉时,异噁唑啉用于治疗和控制变异革蜱的效力

[0261] 方法:最初用约50只未进食的成年变异革蜱侵袭一组24只猫,以便产生可以适当维持可靠侵袭率的猫,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。将具有最高活的附着蜱计数的18只猫随机分配至单个对照组(组1)和2个不同的含药饲料治疗组(组2和3),每组6只猫。将剩余的6只猫分配至最终的含药饲料治疗组(组4)。

[0262] 将所述猫在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0263] 在治疗组(组2-4)中的每只猫将在研究第0-29天接受含药每日饲料。在第0-29天每天根据下表中的试验组将每种含药每日饲料(组2-4)提供给猫1小时:

[0264]	治疗组	猫的数目	预期的每日剂量(mg/kg)	蜱侵袭
	1	6	0	是
	2	6	1	是
	3	6	1	是
	4	6	3	否

[0265] 在对照组中的猫将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗阶段中在试验第-2、4、12和28天以及在最终饲喂含药每日饲料后的清除阶段中在第36天,将用50只未进食的成年变异革蜱实验性地侵袭在治疗组2和3以及对照组中的每只猫。将在第3、6、14、30和38天进行附着的活的和垂死的成年蜱的梳计数。

[0266] 在用各种异噁唑啉(例如,mivorilaner)进行的根据本实施例的研究中的剂量水平,治疗组2和3预期会在第14天之前达到大于95%效力。

[0267] 使用与上述相同的研究方法,将在第0天(第一次施用含药饲料那天)和在第0天施用异噁唑啉的初始剂量之后第2、4、7、10、14、21和30天抽取血液。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。

[0268] 在用各种异噁唑啉(例如,mivorilaner)进行的这样的研究中异噁唑啉的血浆浓度预期在治疗组2和3之间保持一致,无论饲料制剂的差异如何。在治疗组4中的猫的异噁唑啉血浆浓度预期是治疗组2和3中的猫的血浆浓度的约2.5-4倍。

[0269] 实施例6

[0270] 当在含药饲料中施用异噁唑啉时,异噁唑啉用于治疗和控制变异革蜱的效力

[0271] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组猫,以便产生可以适当维持

可靠侵袭率的猫,所述可靠侵袭率定义为在48小时阶段结束时保留大约50%的活蚤。将具有最高活蚤计数的猫随机分配至单个对照组(组1)和2个含药饲料治疗组,每组4只猫。在组2和3中的猫将接受Mivorilaner。

[0272] 将所述猫在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0273] 在治疗组(组2和3)中的每只猫将根据下表从研究第0-29天接受含药每日饲料:

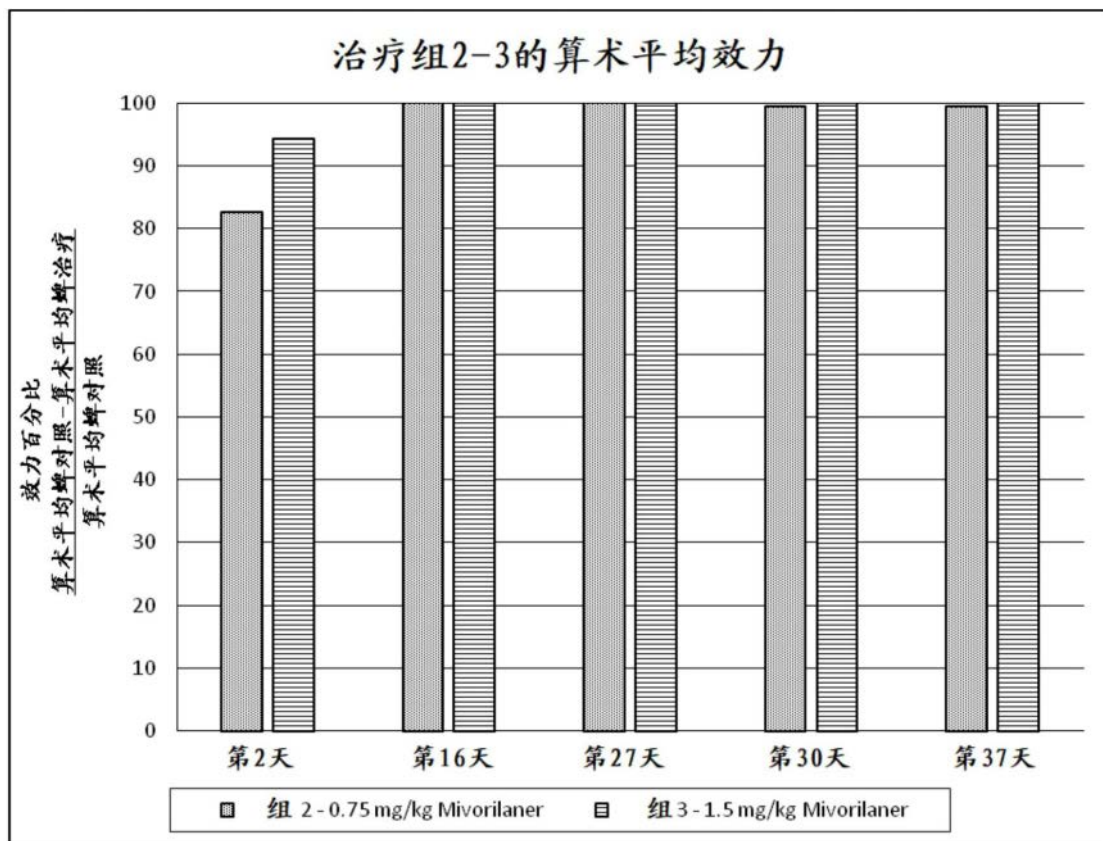
[0274]	治疗组	猫的数目	预期的每日剂量(mg/kg)	蜱侵袭
	1	4	0	是
	2	4	0.75	是
	3	4	1.5	是

[0275] 在每次每日治疗之前,猫应禁食过夜。使用液体制剂将每日剂量体积的Mivorilaner混入湿罐头猫粮的小部分(猫每日饮食需求的约25%)中。在最初提供含药饲料后大约4小时,剩余的含药饲料(如果存在的话)将与每只猫的75%不含药每日饲料混合。由此产生的饲料供给可以被猫消耗,直到饲料碗被移除以进行每日过夜禁食。

[0276] 在对照组中的猫将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗阶段中在试验第-2、14、25和28天以及在第35天(在第30天开始没有每天含药定量施用的清除阶段,模拟大约8天清除期,在第37天进行蜱计数),将用50只未进食的成年变异革蜱实验性地侵袭在治疗组2和3以及对照组中的每只猫。将在第2、16、27、30和37天进行附着的活和垂死的成年蜱的梳计数。

[0277] 结果:根据本实施例治疗组2和3的附着的活和垂死的蜱计数的减少百分比如下图所示:

[0278]



[0279] 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。