



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105813651 B

(45) 授权公告日 2021.11.23

(21) 申请号 201480068585.9

(72) 发明人 A. 勒海 A. 弗洛奇莱-斯戈格瑙特

(22) 申请日 2014.12.19

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105813651 A

代理人 张宇腾 万雪松

(43) 申请公布日 2016.07.27

(51) Int.CI.

A61K 47/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/26 (2006.01)

13199006.1 2013.12.20 EP

A61K 31/42 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 33/00 (2006.01)

2016.06.16

A61P 33/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2014/078634 2014.12.19

CN 101778566 A, 2010.07.14

(87) PCT国际申请的公布数据

US 2013065846 A1, 2013.03.14

W02015/091898 EN 2015.06.25

CN 102271672 A, 2011.12.07

(73) 专利权人 英特维特国际股份有限公司

审查员 吴冲

地址 荷兰博克斯梅尔

权利要求书1页 说明书27页

(54) 发明名称

异噁唑啉组合物及其在预防或治疗动物的  
寄生虫侵袭中的用途

(57) 摘要

本发明涉及一种用于饮用水施用的药物组  
合物,其包含式(I)的异噁唑啉化合物和聚山梨  
酯表面活性剂和二乙二醇单乙基醚  
(transcuto1);和所述组合物用于治疗或预防动  
物的寄生虫侵袭的用途。

1. 包含fluralaner或其盐和药学上可接受的载体的药物组合物用于制备饮用水施用的药物的用途,所述药物用于预防或治疗动物的寄生虫侵袭,所述载体由二乙二醇单乙基醚和聚山梨酯表面活性剂组成,其中二乙二醇单乙基醚与聚山梨酯表面活性剂的比率<50:50% w/w,且所述药物组合物包含1.5 mg/ml至100 mg/ml的fluralaner。
2. 根据权利要求1所述的用途,其中二乙二醇单乙基醚与聚山梨酯表面活性剂的比率 $25/75\% \text{ w/w}$ 。
3. 根据权利要求1-2中的任一项所述的用途,其中所述组合物另外包含乳酸乙酯。
4. 根据权利要求1-2中的任一项所述的用途,其中所述聚山梨酯表面活性剂是聚山梨酯80。
5. 如在权利要求1-4中的任一项中定义的药物组合物,所述药物组合物用于在通过饮用水施用给动物以后预防或治疗动物中的寄生虫侵袭。
6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述动物选自猪和家禽。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中所述动物是产蛋鸡。
8. 根据权利要求5-7中的任一项所述的药物组合物,其中所述寄生虫侵袭是螨侵袭。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中所述螨侵袭是皮刺螨属种或禽刺螨属种的侵袭。
10. 含药饮用水,其包含如在权利要求1-4中定义的药物组合物和水的混合物。
11. 根据权利要求10所述的含药饮用水,所述含药饮用水包含0.001至1 mg/ml的fluralaner。
12. 根据权利要求10或11所述的含药饮用水,所述含药饮用水用于在通过饮用水施用给动物以后预防或治疗动物中的寄生虫侵袭。
13. 用于制备根据权利要求10或11所述的含药饮用水的方法,其中所述药物组合物通过在水系统中注射穿过计量泵系统或通过在药桶中与水混合进行稀释。

## 异噁唑啉组合物及其在预防或治疗动物的寄生虫侵袭中的用途

### 发明领域

[0001] 本发明属于用在动物中的包含异噁唑啉化合物的药物组合物的领域。

[0002] 发明背景

[0003] 异噁唑啉化合物是本领域已知的,且已知来自该类别的化合物对动物的寄生虫侵袭具有优良活性。

[0004] 异噁唑啉化合物和它们作为抗寄生虫药的用途例如描述在美国专利申请US 2007/0066617和国际专利申请WO 2005/085216、WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2010/070068和WO 2010/079077中。

[0005] 尽管不同的施用途径是已知的,通过饮用水系统给集中饲养的动物(诸如猪和家禽)施用活性成分是有益的,因为它能够在确定的时间段内同时施用给大量动物。

[0006] 许多猪和家禽饲养所已经配备必要的装置来通过饮用水系统施用药物。

[0007] 在饲养所的这样的饮用水系统是桶、计量泵、管道、盘管、围栏饮水器和橡皮头的复杂系统。一个普通围栏(average stable)可以含有数百米的管道,所述管道具有许多盘管和数百个单独的杯子和/或橡皮头。

[0008] 猪或家禽圈舍的饮用水系统中的水服从穿过管道和盘管的层流的原理,并且经受所谓的“剪切”力,所述力会影响流速。在这样的复杂的管道系统中,存在巨大的药物分聚或沉降的风险,当然在它涉及不溶于水的化合物时。

[0009] 通过饮用水系统施用药物的有效性通常主要取决于组合物的特性(和它在饮用水系统中的稳定性)和药物的适口性。

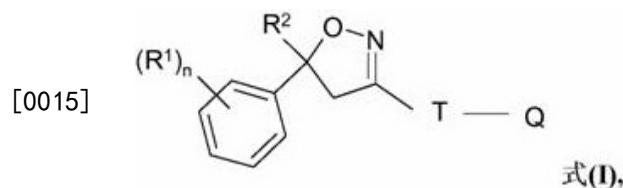
[0010] 合适的组合物应当提供活性成分的最大可用性,活性化合物在饮用水系统、药泵、橡皮头、杯子等中的最小分聚和沉降或者零分聚和沉降,活性成分在饮用水中的精确定量施用和均匀分布,以及活性成分在组合物本身中和在含药饮用水中稀释至靶浓度以后的保证的稳定性。

[0011] 这样的药物组合物是在现有技术中不可得到的。

[0012] 在本发明中提供的药物组合物满足了这些要求。

[0013] 发明概述

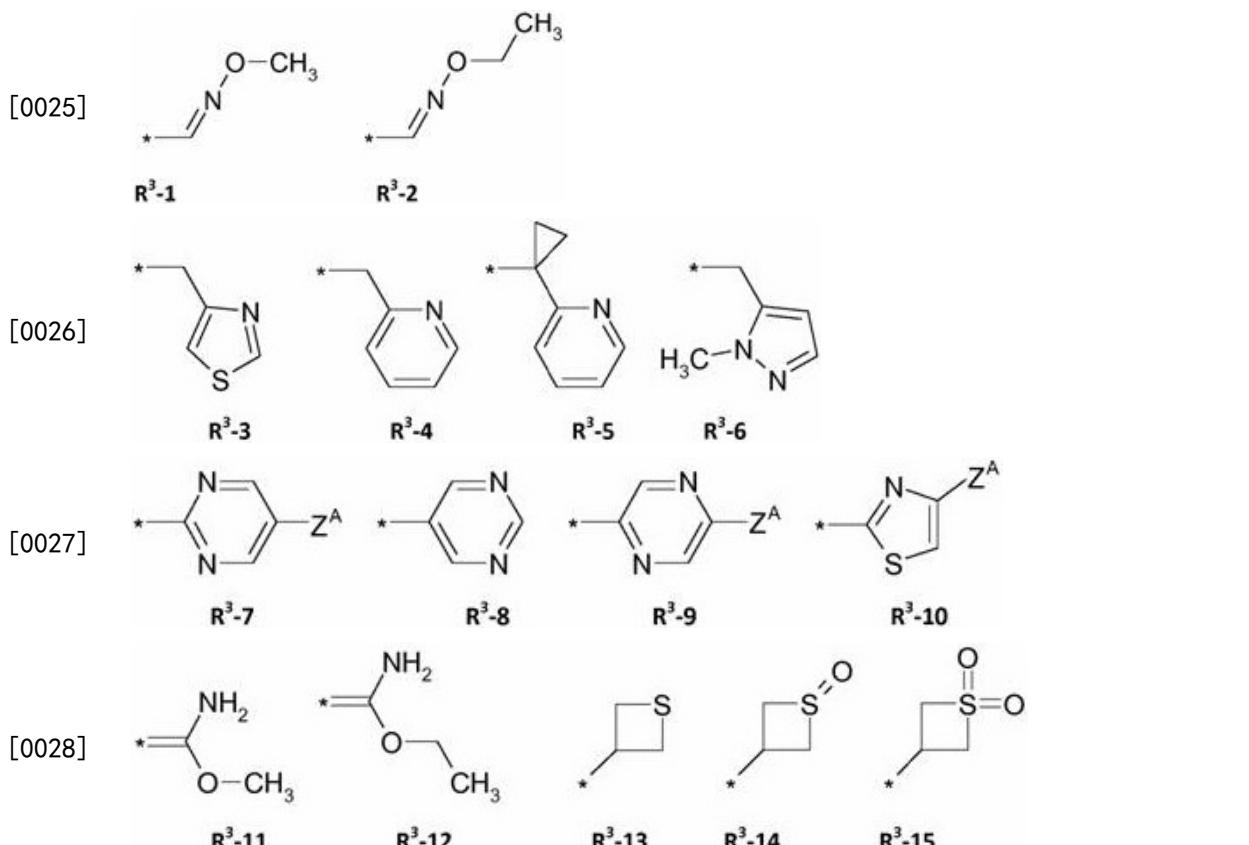
[0014] 本发明提供了包含式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂合物和药学上可接受的载体的药物组合物用于制备饮用水施用的药物的用途,所述药物用于预防或治疗动物的寄生虫侵袭,所述载体包含二乙二醇单乙基醚和聚山梨酯表面活性剂



[0016] 其中

[0017] R<sup>1</sup> = 卤素、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN,

- [0018]  $n = 0-3$ 的整数, 优选1、2或3,
- [0019]  $R^2 = C_1-C_3$ -卤代烷基, 优选 $CF_3$ 或 $CF_2Cl$ ,
- [0020]  $T = 5$ -或6-元环, 其任选地被一个或多个基团Y取代,
- [0021]  $Y =$ 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3或4元链;
- [0022]  $Q = X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳基环, 其任选地被一个或多个基团取代;
- [0023]  $X = CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 $CO$ 、 $CS$ ,
- [0024]  $R^3 =$ 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氨基甲基、甲氨基乙基、卤代甲氨基甲基、乙氨基甲基、卤代乙氨基甲基、丙氨基甲基、乙氨基羧基甲基、乙氨基羧基乙基、二甲氨基乙基、丙炔氨基羧基甲基、 $N$ -苯基- $N$ -甲基-氨基、卤代乙氨基羧基甲基、卤代乙氨基羧基乙基、四氢呋喃基、甲氨基羧基甲基、( $N,N$ -二甲基氨基)-羧基甲基、丙氨基羧基甲基、环丙氨基羧基甲基、丙烯基氨基羧基甲基、卤代乙氨基羧基环丙基、



- [0029] 其中 $Z^A =$ 氢、卤素、氰基、卤代甲基( $CF_3$ );
- [0030]  $R^4 =$ 氢、乙基、甲氨基甲基、卤代甲氨基甲基、乙氨基甲基、卤代乙氨基甲基、丙氨基甲基、甲基羧基、乙基羧基、丙基羧基、环丙基羧基、甲氨基羧基、甲氨基甲基羧基、氨基羧基、乙氨基羧基甲基、乙氨基羧基乙基、二甲氨基乙基、丙炔氨基羧基甲基、卤代乙氨基羧基甲基、氰基甲氨基羧基甲基或卤代乙氨基羧基乙基;
- [0031] 或 $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成选自以下的取代基:



- [0033] 本发明的另一个方面是包含如上所述的药物组合物和水的含药饮用水。

[0034] 本发明的另一个方面是通过用饮用水稀释如上所述的药物组合物制备用于动物的含药饮用水的方法。

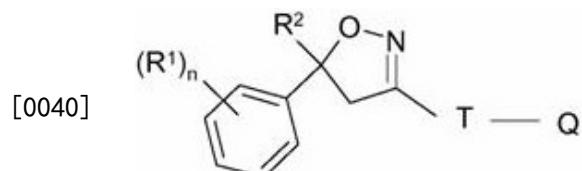
[0035] 本发明的另一个方面是用于治疗或预防动物的寄生虫侵袭的如上所述的含药饮用水。

[0036] 本发明的详细描述

[0037] 发明人已经证实,根据本发明的药物组合物在动物的寄生虫侵袭的预防和治疗中是稳定的和有效的,所述药物组合物包含如下所述的异噁唑啉化合物和药学上可接受的载体,所述载体包含二乙二醇单乙基醚和聚山梨酯表面活性剂。

[0038] 还已经证实,这样的组合物适合用于制备足够稳定的含药水,且可以均匀地分布在系统中以允许通过饮用水系统将有效量的异噁唑啉化合物施用给动物。

[0039] 用在本发明中的异噁唑啉化合物可以由式(I)描述:



式(I)

[0041] 其中

[0042]  $R^1$  = 卤素、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ ,

[0043]  $n = 0-3$  的整数, 优选 1、2 或 3,

[0044]  $R^2 = C_1-C_3$ -卤代烷基, 优选  $CF_3$  或  $CF_2Cl$ ,

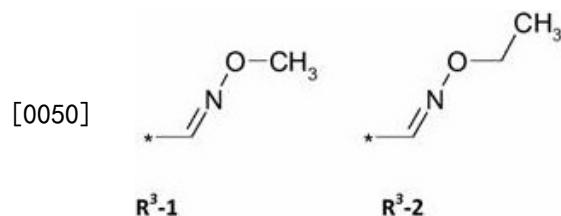
[0045]  $T = 5$ -或 6-元环, 其任选地被一个或多个基团  $Y$  取代,

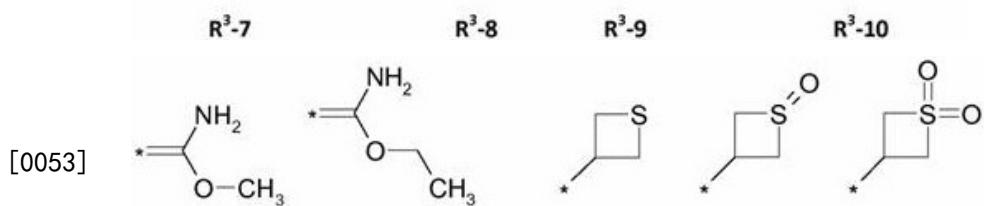
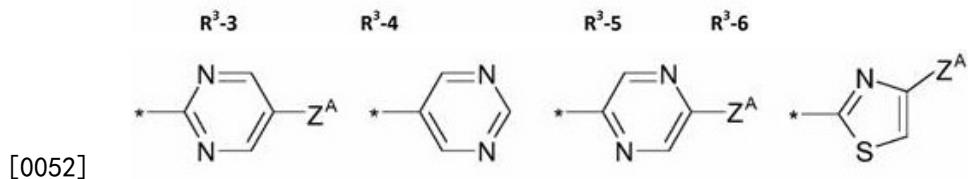
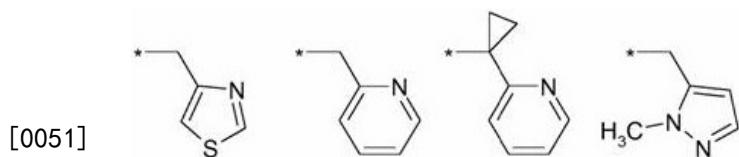
[0046]  $Y =$  甲基、卤代甲基、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2-C=S$ , 或两个邻近的基团  $Y$  一起形成链  $CH-CH=CH-CH-N-CH=CH-CH$ 、 $CH-N=CH-CH$ 、 $CH-CH=N-CH$  或  $CH-CH=CH-N$ 、 $HC=HC-CH$ 、 $CH-CH=CH$ 、 $CH=CH-N$ 、 $N-CH=CH$ ;

[0047]  $Q = X-NR^3R^4$  或 5-元  $N$ -杂芳基环, 其任选地被一个或多个基团  $Z^A$ 、 $Z^B$ 、 $Z^D$  取代;

[0048]  $X = CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 $CO$ 、 $CS$ ,

[0049]  $R^3 =$  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、





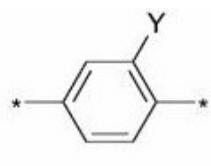
[0054]  $R^4$  = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；或者

[0055]  $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成选自以下的取代基：

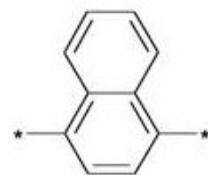


[0057] 其中 $Z^A$  = 氢、卤素、氰基、卤代甲基( $CF_3$ )。

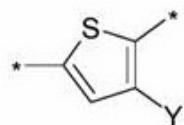
[0058] 在一个优选实施方案中，在式(I)中，T选自



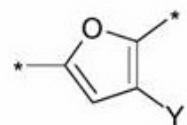
T-1



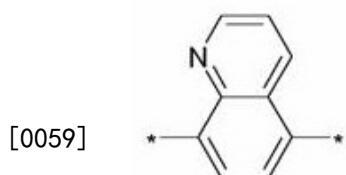
T-2



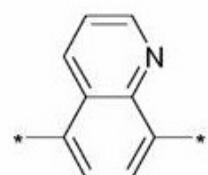
T-3



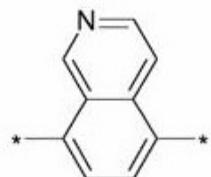
T-4



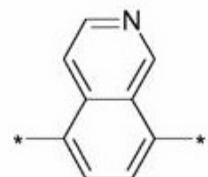
T-5



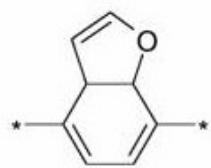
T-6



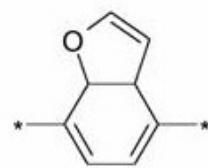
T-7



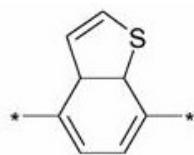
T-8



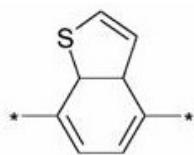
T-9



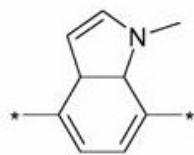
T-10



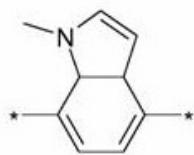
T-11



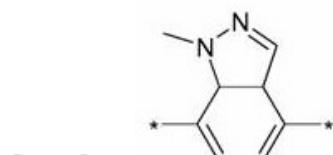
T-12



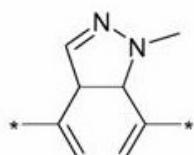
T-13



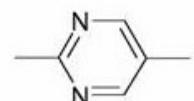
T-14



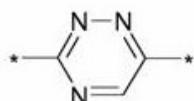
T-15



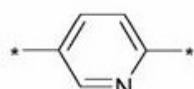
T-16



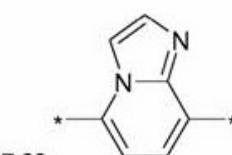
T-17



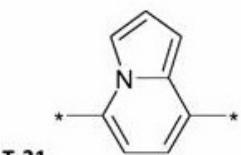
T-18



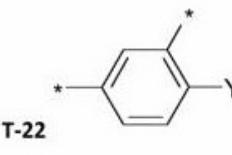
T-19



T-20



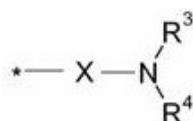
T-21



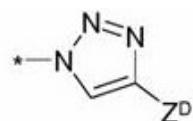
T-22

[0061] 其中在T-1、T-3和T-4中,基团Y是氢、卤素、甲基、卤代甲基、乙基、卤代乙基。

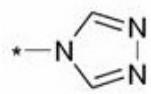
[0062] 在一个优选的实施方案中,在式(I)中,Q选自



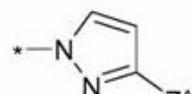
Q-1



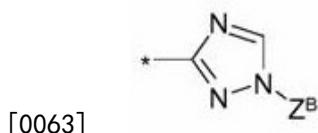
Q-2



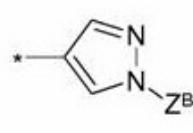
Q-3



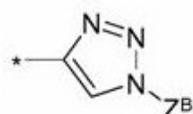
Q-4



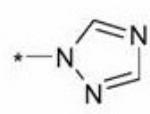
Q-5



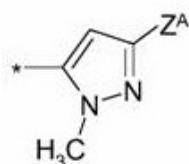
Q-6



Q-7



Q-8

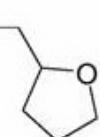
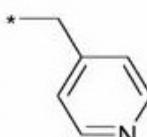
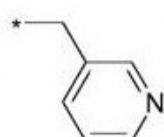
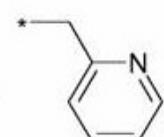
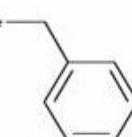


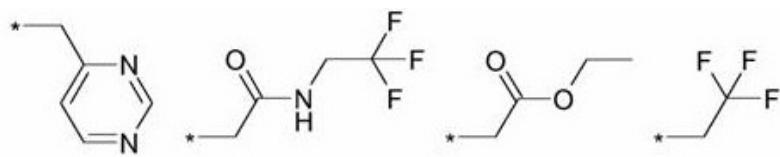
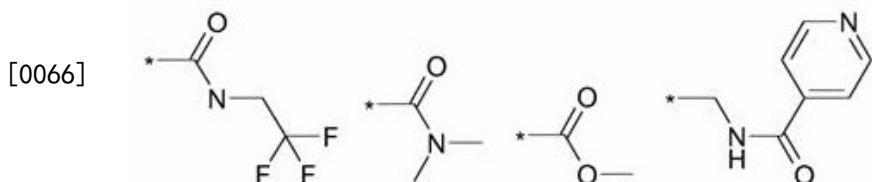
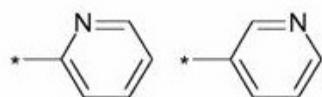
Q-9

[0064] 其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X和Z<sup>A</sup>如上面所定义。

Z<sup>B</sup>=

[0065]

Z<sup>B</sup>-1Z<sup>B</sup>-2Z<sup>B</sup>-3Z<sup>B</sup>-4Z<sup>B</sup>-5

Z<sup>B</sup>-6Z<sup>B</sup>-7Z<sup>B</sup>-8Z<sup>B</sup>-9Z<sup>D</sup>=Z<sup>D</sup>-1Z<sup>D</sup>-2Z<sup>D</sup>-3Z<sup>D</sup>-4Z<sup>D</sup>-5Z<sup>D</sup>-6

[0067] 用在本发明中的优选的式(I)的异噁唑啉化合物是：

	(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	T	Y	Q	Z	X
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
[0068]	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-		T-2	-	Q-6	Z <sup>B</sup> -7	

3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-7	Z <sup>B</sup> -7		
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-5	Z <sup>B</sup> -7		
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-2	Z <sup>D</sup> -1		
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CC	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CN	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)	
[0069]	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)

3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)- 环丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>	
[0070]	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (Z)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (E)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)

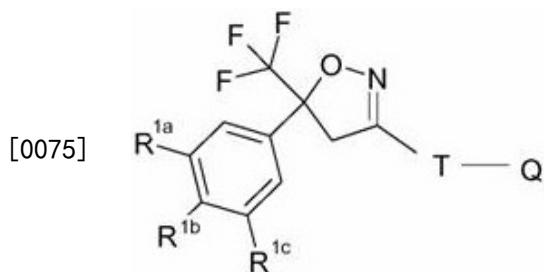
[0071] 用在本发明中的特别优选的异噁唑啉化合物是

(R <sup>1</sup> ) <sub>n</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	T	Y	Q	Z	X	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
[0072]	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	T-2	-	Q-6	Z <sup>B</sup> -7		
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	T-2	-	Q-7	Z <sup>B</sup> -7		
	3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	T-2	-	Q-5	Z <sup>B</sup> -7		
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-2	Z <sup>D</sup> -1		

3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CC	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CN	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)- 环丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (Z)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (E)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)

[0073]

用在本发明中的一种更优选的异噁唑啉化合物具有式 (II) ,

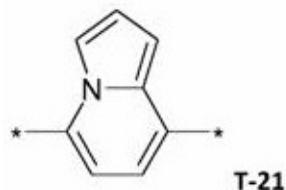
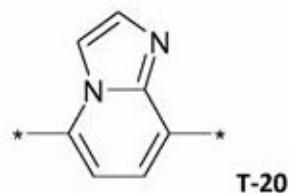
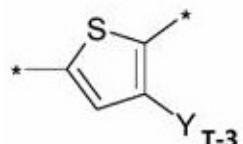
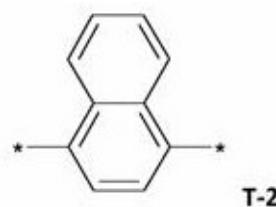
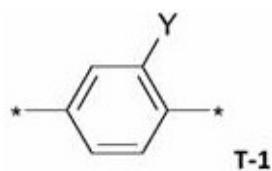


式II

[0076] 其中

[0077]  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 彼此独立地是氢、Cl或 $CF_3$ ，优选地 $R^{1a}$ 和 $R^{1c}$ 是Cl或 $CF_3$ ，且 $R^{1b}$ 是氢，

[0078] T是



[0080] 其中

[0081] Y是甲基、溴、Cl、F、CN或 $C(S)NH_2$ ，且

[0082] Q如上所述。

[0083] 在另一个优选的实施方案中，在式 (II) 中， $R^3$ 是H且 $R^4$ 是 $-CH_2-C(0)-NH-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-C(0)-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CF_3$ 或 $-CH_2-CF_3$ 。

[0084] 在一个优选的实施方案中，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 (CAS RN 864731-61-3 - USAN fluralaner)。

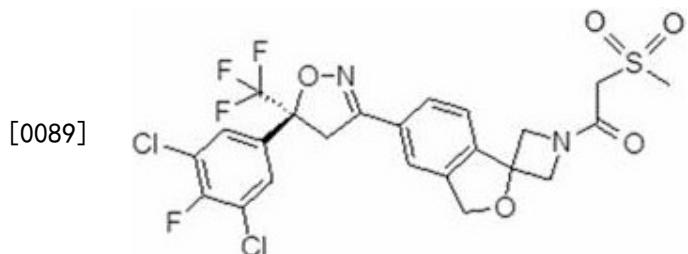
[0085] 在另一个实施方案中，所述异噁唑啉化合物是(Z)-4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-[(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基苯甲酰胺 (CAS RN 928789-76-8)。

[0086] 在另一个实施方案中，所述异噁唑啉化合物是在W02009/0080250中公开的4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺 (CAS RN 1164267-94-0)。

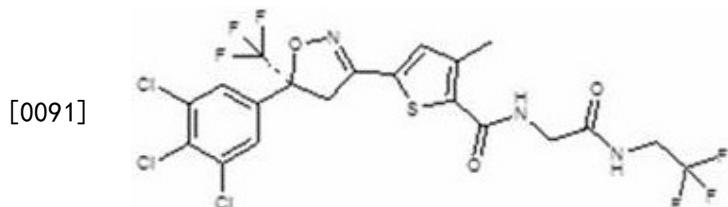
[0087] 在另一个优选的实施方案中，所述异噁唑啉化合物是在W02007/079162-中公开的

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 (CAS RN 1093861-60-9, USAN - afoxolaner)。

[0088] 在另一个实施方案中,所述异噁唑啉化合物是乙酮, 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)- (Sarolaner) (CAS RN- 1398609-39-6)。



[0090] 在另一个实施方案中,所述异噁唑啉化合物是2-噁唑甲酰胺, 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]- (INN Lotilaner) (CAS RN- 1369852-71-0)。



[0092] 在另一个实施方案中,所述异噁唑啉化合物是在W02010/070068中公开的5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-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-噁唑甲酰胺 (CAS RN 1231754-09-8)。

[0093] 本发明的方法(或用途)包括使用外消旋混合物,例如,等量的如上所述的这样的异噁唑啉化合物的对映异构体。另外,本发明的方法包括与外消旋混合物相比富含式1的对映异构体的异噁唑啉化合物。还包括这样的异噁唑啉化合物的基本上纯的对映异构体。

[0094] 当对映异构体富集时,一种对映异构体以比另一种更大的量存在,并且富集程度可以通过对映体过量(“ee”)的表达来定义,所述对映体过量(“ee”)定义为 $(2x-1) - 100\%$ ,其中x是混合物中优势对映异构体的摩尔分数(例如,20%的ee对应于60:40的对映异构体比率)。优选地,用在本发明中的组合物具有至少50%对映体过量、更优选地至少75%对映体过量、仍更优选地至少90%对映体过量和最优选地至少94%对映体过量的更有活性的异构体。特别指出的是更有活性的异构体的对映异构纯的实施方案。

[0095] 如上所述的异噁唑啉化合物可以包含额外的手性中心。本发明的方法包括外消旋混合物以及富集的和基本上纯的在这些额外手性中心处的立体构型。

[0096] 在本说明书中对异噁唑啉化合物的提及包括可以通过常规方法生产的其对映异构体、盐和溶剂合物以及N-氧化物。

[0097] 如上公开的异噁唑啉化合物通常以约0.001 mg/ml至约100 mg/ml的量存在于本发明的组合物中。

[0098] 根据本发明的一种优选的药物组合物是浓缩溶液。这样的浓缩溶液包含1.5 mg/ml至100 mg/ml的异噁唑啉化合物,特别是fluralaner。

[0099] 根据本发明的组合物具有特别有利的性能,诸如贮存以后延长的稳定性和在水中稀释这样的组合物以后异噁唑啉化合物沉淀的减少。

[0100] 本发明的药物组合物包含药学上可接受的载体,所述载体包含二乙二醇单乙基醚和聚山梨酯表面活性剂。

[0101] 这样的载体必须是基本上药学上或兽医学上纯的,且它的组分在使用量必须是无毒的,且必须与异噁唑啉化合物相容。

[0102] 二乙二醇单乙基醚用作这样的载体中的溶剂。二乙二醇单乙基醚或transcutol (CAS no. 31692-85-0)是式(III)的化合物,

[0103]  $R_1 - [O - (CH_2)_2]_x - OR_2$  式(III)

[0104] 其中  $R_1 = C_2H_5$ ,  $R_2 = H$ , 且  $x = 2$ 。

[0105] 含有二乙二醇单乙基醚的产物是例如已知的和商购可得的那些,例如在商业名称 Transcutol® 下从 Gattefosse, (St Priest, 法国) 商购得到,尤其是产品 Transcutol® V、P 和 HP。

[0106] 二乙二醇单乙基醚或transcutol的同义词名称是:1-羟基-3,6-二氧杂辛烷、2-(2'-乙氧基乙氧基)乙醇、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、3,6-二氧杂-1-辛醇、3,6-二氧杂-1-辛醇、3,6-二氧杂辛-1-醇、Aethyldiaethylenglycol、APV、卡必醇、卡必醇溶纤剂、卡必醇溶剂、DEGEE、DEGMEE、二乙二醇乙基醚、二乙二醇单乙基醚、二甘醇单乙基醚、Dioxitol、Dowanol、Dowanol 17、Dowanol DE、Ektasolve DE、乙醇,2,2'-氧基二-,单乙基醚、乙醇,2-(2-乙氧基乙氧基)-, Ether monoethylique du 二乙二醇、乙氧基二甘醇、乙氧基二甘醇、乙基卡必醇、乙基二乙二醇、Ethyl digol、乙基二乙二醇、乙基卡必醇。

[0107] 二乙二醇单乙基醚通常以载体的约10重量%至约75重量%的量存在于本发明的组合物中。

[0108] 在某些实施方案中,所述二乙二醇单乙基醚以载体的约15重量%至约60重量%、约20重量%至约55重量%、或约25重量%至约50重量%、或约12.5重量%、25重量%或37.5重量%存在。

[0109] 在一个实施方案中,所述组合物包含至少一种另外的溶剂。

[0110] 在一个实施方案中,所述组合物另外包含乳酸乙酯。乳酸乙酯(也被称作乳酸乙基酯)是从乳酸和乙醇形成的一元酯。

[0111] 在某些实施方案中,所述乳酸乙酯以载体的约10重量%至约50重量%、或约10重量%至约40重量%、或约12.5%、25%或37.5%存在。

[0112] 优选地,二乙二醇单乙基醚与另外的溶剂(诸如乳酸乙酯)的比率是约75%/25%w/w。

[0113] 在一个实施方案中,这样的另外的溶剂是吡咯烷酮溶剂诸如2 pyrrol。

[0114] 在某些实施方案中,所述2 pyrrol以载体的约10重量%至约30重量%、或约12.5重量%或25重量%存在。

[0115] 聚山梨酯表面活性剂已经在根据本发明的组合物中表现出有利的特征。一般而言,可以存在一种聚山梨酯表面活性剂或超过一种聚山梨酯表面活性剂的组合。

[0116] 与水接触后,聚山梨酯表面活性剂在溶解在二乙二醇单乙基醚中的异噁唑啉化合

物周围产生胶束，并将溶解的异噁唑啉化合物维持在水性环境中。

[0117] 聚山梨酯表面活性剂(脱水山梨糖醇酯、聚(氧基-1,2乙烷二基)衍生物、吐温)是一种水溶性非离子型表面活性剂,其包含如下从六氢醇、烯烃氧化物和脂肪酸衍生出的复杂的酯和酯-醚:将聚氧乙烯链添加至山梨醇的羟基和从山梨醇衍生出的hexitrol酸酐(hexitans和hexides),然后用普通脂肪酸诸如月桂酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸部分地酯化。

[0118] 在一个实施方案中,所述聚山梨酯表面活性剂选自吐温20、吐温40、吐温60和吐温80(在制药工业中也称作聚山梨酯20、聚山梨酯40、聚山梨酯60和聚山梨酯80)中的一种或多种。聚山梨酯20(聚氧乙基化的脱水山梨糖醇单月桂酸酯)是月桂酸酯,聚山梨酯60(聚氧乙基化的脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)是硬脂酸酯和棕榈酸酯的混合物;且聚山梨酯80(聚氧乙基化的脱水山梨糖醇单油酸酯)是油酸酯。

[0119] 这样的聚山梨酯表面活性剂是商购可得的和/或可以通过本领域已知的技术来制备。

[0120] 在一个优选实施方案中,所述聚山梨酯表面活性剂是具有化学名称聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯的聚山梨酯80(聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯,吐温80),例如可从ICI Specialty Chemicals得到。

[0121] 聚山梨酯表面活性剂以载体的约5重量%至约89重量%存在于所述组合物中。

[0122] 在某些实施方案中,所述聚山梨酯表面活性剂的浓度是载体的约30重量%至约80重量%、约50重量%至约75重量%、或约75重量%。

[0123] 二乙二醇单乙基醚与聚山梨酯表面活性剂的比率是<50:50%w/w,优选地是15/85、20/80、25/75、30/70、35/65、40/60%w/w。在一个实施方案中,所述比率优选地是约25/75%w/w。这已经被证实会产生特别稳定的药物组合物。

[0124] 另外,所述载体可以包含技术人员已知的其它非活性成分或赋形剂,例如如在通过引用并入本文的“Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy”(第20版,2000)中所述的。

[0125] 任选地,所述药物组合物还可以含有消泡剂,例如,西甲硅油乳剂30%USP、油酸钠、辛酸钠或其混合物。

[0126] 所述消泡剂以足以在用水稀释本发明的组合物时阻止泡沫形成的浓度存在。西甲硅油乳剂可以以载体的约0.001重量%至约0.005重量%的浓度存在。

[0127] 任选地,所述药物组合物还可以含有防腐剂。所述防腐剂是本领域技术人员已知的防腐剂,且可以是例如苯甲醇、对羟基苯甲酸丁酯钠盐、对羟基苯甲酸甲酯钠盐、对羟基苯甲酸丙酯钠盐及其混合物。它通常以载体的约0.01重量%至约3重量%的量存在。

[0128] 任选地,所述药物组合物还可以含有抗氧化剂。所述抗氧化剂是本领域技术人员已知的抗氧化剂,且可以是例如丁基化的hydroanisole、丁基化的hydrotoluene、生育酚和它的作为 $\alpha$ -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯的衍生物及其混合物。它通常以载体的约1重量%至约10重量%的量存在。

[0129] 本发明的一个方面是根据本发明的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于预防或治疗动物的寄生虫侵袭。

[0130] “治疗”(“treating”或“treat”或“treatment”)是指,将本发明的组合物应用或施用给具有寄生虫侵袭的动物以根除所述寄生虫或减少侵袭这样的动物的寄生虫的数目。

[0131] 根据本发明的组合物的效果可以是例如杀卵的、杀幼虫的和/或杀成虫的或它们的组合。所述效果可以如下显现它自身:直接地,即立即或在已经逝去一段时间以后杀死寄生虫,例如当蜕皮发生时,或通过破坏它们的卵;或间接地,例如降低产卵数量和/或孵化率。

[0132] “预防”(“Prophylaxis”或“prevention”)是指,如下阻止具有寄生虫的动物的新侵袭:在宿主的侵袭之前或在受保护的宿主的侵袭之后立即杀死成年寄生虫和能够侵袭宿主的任何发育/幼虫期,或者阻止寄生虫的后代的产生,例如降低产卵数量和/或孵化率。

[0133] “有效量”是减轻或减少动物上和/或动物的环境(例如圈舍/建筑物)中的寄生虫数目和/或完全地或部分地抑制动物中的寄生虫感染的发展所需的异噁唑啉化合物的量或数量。

[0134] 通过在经由饮用水将异噁唑啉化合物施用给这样的动物之前和之后观察或检测动物上或在动物的环境中的寄生虫数目(例如通过陷阱)而容易地确定该量,例如在第一次施用以后寄生虫计数减少了5%至100%。

[0135] 因此,本发明的一个方面是用于预防或治疗寄生虫侵袭的、包含这样的组合物的根据本发明的药物组合物。这样的寄生虫侵袭可以是外寄生虫或内寄生虫的侵袭。

[0136] 在一个实施方案中,预防或治疗的寄生虫侵袭是外寄生虫侵袭。外寄生虫的具体例子包括、但不限于:蚤(猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)、栉首蚤属种(*Ctenocephalides sp.*)等)、蜱(扇头蜱属种(*Rhipicephalus sp.*)、硬蜱属种(*Ixodes sp.*)、革蜱属种(*Dermacentor sp.*)、钝眼蜱属种(*Amblyomma sp.*)、血蜱属种(*Haemaphysalis sp.*)、牛蜱属种(*Boophilus sp.*)等)和螨(蠕形螨属种(*Demodex sp.*)、疥螨属种(*Sarcoptes sp.*)、耳螨属种(*Otodectes sp.*)、姬螯螨属种(*Cheyletiella sp.*)、皮刺螨属种(*Dermanyssus sp.*)、禽刺螨属种(*Ornithonyssus spp.*)等)、虱(嚼虱属种(*Trichodectes sp.*)、猫羽虱属种(*Felicola sp.*)、毛虱属种(*Linognathus sp.*)等)、蚊子(伊蚊属种(*Aedes sp.*)、库蚊属种(*Culex sp.*)、按蚊属种(*Anopheles sp.*)等)和蝇(黑角蝇属种(*Hematobia sp.*),包括扰血蝇(*Haematobia irritans*)、家蝇属种(*Musca sp.*)、螯蝇属种(*Stomoxys sp.*),包括厩螯蝇(*Stomoxys calcitrans*)、皮蝇属种(*Dermatobia sp.*)、锥蝇属种(*Cochliomyia sp.*)等)。

[0137] 一般而言,根据本发明的组合物可以施用给需要治疗或预防寄生虫感染的所有动物物种诸如猪、牛、马、山羊、绵羊、猫、狗、家禽和鱼。

[0138] 在一个实施方案中,所述动物是家畜动物诸如猪、牛、山羊、绵羊或家禽。

[0139] 在另一个实施方案中,所述动物是伴侣动物诸如狗、猫或马。在另一个实施方案中,所述动物是家禽或猪。

[0140] 优选地通过全身施用途径施用根据本发明的组合物。“全身施用”是在远离至少一部分靶寄生虫所在位置的位置处施用。

[0141] 对于全身施用,至少一部分化合物通过动物受体的血流、其它体液(淋巴液)和/或组织(例如,皮肤或脂肪组织)到达靶寄生虫。

[0142] 典型地,寄生虫将所述化合物与动物受体的血液、其它体液和/或组织一起摄入。

[0143] 全身施用可以以几种形式实现,例如口服、胃肠外或局部。

[0144] 可以胃肠外地(诸如通过肌肉内注射、静脉内注射或皮下注射)施用所述药物组合

物。

[0145] 可替换地(或额外地),可以全身性地使用透皮制剂(即,穿过皮肤的制剂)局部地施用根据本发明的组合物。

[0146] 这样的透皮制剂可以例如呈浸渍、点涂、浇淋或喷雾的形式。特别是在喷雾制剂的情况下,可以用水稀释所述药物组合物以形成喷雾制剂。

[0147] 可替换地,所述药物组合物可以作为浴液或浸液来施用,例如用于绵羊或牛。为了制备这样的浸液或浴液制剂,用水稀释所述药物组合物。

[0148] 根据本发明的药物组合物可以直接用水稀释,或将如下所述的预稀释的(胶束)溶液用确定体积的水稀释直到达到异噁唑啉化合物在水中的有效(量)浓度或期望的施用途径。

[0149] 通过与确定体积的水混合,可以从如上所述的药物组合物(浓缩溶液)制备预稀释的(胶束)溶液。这样的预稀释的溶液可以在1-5个步骤中进一步稀释。这样的预稀释的溶液包含1-85%(v/v)的水,特别是1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80或85%。这样的溶液可以以含药饮用水的形式施用给动物。

[0150] 在某些实施方案中,通过口服途径以单位剂型(例如,溶液、混悬液(水性的或非水性的)、乳剂(水包油或油包水)、酏剂、糖浆剂或灌服药)全身性地施用根据本发明的组合物。

[0151] 口服单位剂型的一种优选施用形式是灌服药,其例如在“灌服枪”的帮助下穿过特别是动物的嘴施用给反刍类动物,例如绵羊、山羊或牛,特别是绵羊。

[0152] 可替换地,可以通过动物受体的饲料或饮用水进行口服施用,例如对于饲料,它可以被紧密地分散在动物受体的常规饲料中,用作顶部敷料,或是加入完结饲料中的液体。

[0153] 在一个优选实施方案中,通过饮用水口服地施用所述组合物。因此,本发明也涉及用于预防或治疗动物的寄生节肢动物侵袭的在本说明书中描述的药物组合物。

[0154] 已经在实施例中证实(参见实施例5),所述药物组合物可以用于有效地控制动物的寄生节肢动物侵袭。

[0155] 实施例5表明,通过饮用水给家禽动物施用根据本发明的药物组合物(其包含在本说明书中描述的异噁唑啉化合物,在该案例中是fluralaner)会导致红鸡螨的99%抑制达至少15天。通过这样的寄生虫抑制,可以中断这样的寄生节肢动物的生命循环,并且可以在整个生产周期中阻止新的大量群体在生产单元中的建立。

[0156] 在一个实施方案中,这样的动物这样的动物是产蛋鸡,其生产用于人消费的蛋。这样的药物组合物也被称作“浓缩药物组合物”或“浓缩溶液”。

[0157] 这样的药物组合物可以通过本领域已知的方法来制备。这些方法包括,例如,多种已知的混合、溶解和乳化过程。

[0158] 优选地,所述药物组合物意图用于制备含药饮用水,其用于通过动物的饮用水将药物施用给动物。

[0159] 因此,本发明的另一个实施方案提供了含药饮用水,其包含如上面公开的药物组合物和水的混合物。

[0160] 含药饮用水通常是含有药学活性成分和水的饮用水。

[0161] 如下生产含药饮用水:用水混合和稀释一定量(体积)的如上所述的药物组合物,

直达到这样的异噁唑啉化合物的浓度:其给用一定体积的饮用水治疗的一定数目的动物提供有效量的异噁唑啉化合物,所述体积对应于在治疗期中在较大程度上将被动物消费的体积。

[0162] 通过与确定体积的饮用水混合,可以从如上所述的药物组合物(浓缩溶液)制备预稀释的(胶束)溶液,其可以用于制备如上所述的含药饮用水。

[0163] 这样的预稀释的溶液可以在1-5个步骤中进一步稀释以制备含药饮用水。这样的预稀释的溶液包含1-85%(v/v)的水,特别是1、5、10、20、30、40、50、55、60、65、70、75、80或85%。

[0164] 本发明的一个方面是一种用于制备含药饮用水的方法,其中将所述药物组合物通过在水系统中注射穿过计量泵系统或通过在药桶中与水混合进行稀释。

[0165] 通过含药饮用水,借助于在中央水桶或单独的药物和贮存桶中用饮用水混合和稀释所述组合物的方式,可以通过选择的饮用水系统将如上所述的药物组合物递送给目标动物。

[0166] 可替换地,可以如下制备含药饮用水:使用剂量分配器或计量泵系统或比例器给药系统,将根据本发明的组合物连续地注射进用于饮用水分配的高或低压环系统中。

[0167] 计量泵系统依赖于以1-5%的典型稀释度将测量的量的浓缩物递送进水管中的泵。

[0168] 在计量泵系统内,可以使用电子计量泵系统诸如来自Buerkert的KONTI-DOS或机械计量泵诸如DOSATRON<sup>®</sup>水力计量泵、DOSMATIC<sup>®</sup>水驱动的比例用药器。现场安装的种类也涉及供水系统本身:具有不同管材料(例如PVC、镀锌铁)的不同长度的盲端或闭环系统和适合于目标动物的饮水器诸如铃式饮水器、橡皮头。

[0169] 在一个实施方案中,所述药物组合物可以用于经由饮用水系统用异噁唑啉化合物(例如fluralaner)治疗或预防动物的寄生虫侵袭,特别是家畜动物(例如,牛、家禽和猪)。

[0170] 含药饮用水中最终的异噁唑啉化合物浓度依赖于有效量、动物体重、动物水消耗和治疗期。一般而言,治疗的动物每千克体重的有效量取决于正在治疗的寄生物种感染且是本领域已知的。

[0171] 用药器使用例如10 ml如上定义的药物组合物(浓缩溶液)并以约1:200比率用水进一步稀释以得到含药饮用水,其具有0.001至约1 mg/ml、特别是约0.05至约0.5 mg/ml的浓度的异噁唑啉化合物例如fluralaner。

[0172] 在一个实施方案中,所述含药水具有0.002至0.2 mg/ml之间的异噁唑啉化合物浓度。

[0173] 在一个具体实施方案中,对于具体的异噁唑啉化合物fluralaner,计算含药饮用水中的浓度以提供在约0.1 mg至约2 mg fluralaner/千克体重/天范围内的按照正在治疗的家禽的体重(BW)的目标fluralaner量。

[0174] 这样的量存在于在2至24小时治疗期、优选4-5至8小时内被正在治疗的家禽正常消费的饮用水体积内。

[0175] 可以使所述药物组合物通过含药饮用水在治疗期内被单一动物得到,或同时被单个围栏(圈舍)或饲养场内的一组动物或被所有动物得到。

[0176] 通过如前面定义的含药饮用水施用所述药物组合物对于家禽和猪而言是特别有用的。在家禽的情况下,它对于鸡和火鸡是特别有用的。

[0177] 通过如前面定义的含药饮用水施用所述药物组合物在以商业规模养殖的家禽动物类型(例如,产蛋鸡、饲养的小母鸡或替代鸡、蛋种鸡、肉鸡和肉用的饲养的小母鸡和种鸡)中是特别有用的。

[0178] 但是,通过如前面定义的含药饮用水施用所述药物组合物也可以用在其它类型的家禽(例如火鸡、鹅、鸭、鸽子、鹌鹑或雉鸡)中。

[0179] 施用给为了繁殖或产蛋而饲养超过大约8周的家禽动物是优选的。这包括目前(尚)没有产蛋的这类家禽动物(例如替代鸡)。特别优选的是施用给产蛋鸡。

[0180] 术语“产蛋鸡”或“蛋鸡”是主要为了产蛋而饲养的成年母鸡(普通驯养的鸡(家鸡*Gallus domesticus*)))的通用术语。这样的蛋通常用于作为人食品来消费。

[0181] 通过含药饮用水使用药物组合物的治疗频率依赖于治疗或预防的寄生虫(和它的生物学生命周期)以及治疗的宿主动物的生产周期。

[0182] 在治疗的宿主动物的每个生产周期(例如在产蛋鸡的情况下,产蛋期),经由含药饮用水施用根据本发明的药物组合物至少一次或2次。

[0183] 通过这样经由含药水施用所述药物组合物,可以实现针对寄生虫的较高效力,因为可以达到寄生虫的不同生命周期阶段。通过这样的施用方案,可以使寄生虫群体减少至仅造成对动物的微小损伤和微小生产损失的水平。

[0184] 对于有些寄生虫,通过经由含药饮用水单次施用药物组合物不可达到寄生虫的所有阶段,因为特定寄生虫阶段不以动物为食,或者通过经由含药饮用水施用所述药物组合物不会充分地控制。

[0185] 凭借经由含药饮用水施用第二剂的药物组合物,可以到达寄生虫,其从不敏感或困难发育成(遵循寄生虫的生命周期)寄生虫阶段,例如其在该阶段中从寄生虫的幼龄阶段(诸如卵、若虫或蛹)成熟。

[0186] 特别优选的是在一个生产周期中间隔大约7天或14天(依赖于寄生虫生命周期和宿主动物的生产周期)经由含药饮用水施用所述药物组合物一次或两次。特别优选的是间隔7天的施用。

[0187] 在一个实施方案中,经由含药饮用水施用所述药物组合物以治疗或预防螨侵袭。某些螨从禽类、啮齿类动物、食品材料、植物和圈舍灰尘迁移,并且可以攻击和烦扰动物和人类。存在不同种类的螨,包括林禽刺螨(北方刺脂螨(*Ornithonyssus sylviarum*))、鸡红螨(鸡皮刺螨(*Dermanyssus gallinae*))、毛囊螨(毛囊脂螨(*Demodex folliculorum*))、痒或疥疮螨(疥螨属种(*Sarcoptes* spp.)、姬螯螨属种(*Cheyletiella* spp.)、*Psoroptes* spp.)。

[0188] 在一个优选的实施方案中,所述螨侵袭是家禽的螨侵袭,特别是皮刺螨属种(*Dermanyssus* sp.)(例如鸡皮刺螨(*D. gallinae*))和/或禽刺螨属种(*Ornithonyssus* sp.)、特别是林禽刺螨的螨侵袭。

[0189] 在一个实施方案中,根据本发明经由含药饮用水施用所述药物组合物会控制存在于家禽动物的环境中的如上所述的寄生节肢动物阶段。所述寄生节肢动物阶段可以是技术人员已知的生命周期的所有阶段,即幼龄阶段(发育/幼虫)和成熟体阶段。

[0190] 在一个实施方案中,根据本发明经由含药饮用水施用所述药物组合物会控制家禽动物(特别是肉鸡)的环境中的节肢动物,所述节肢动物通常不直接侵袭动物,而是给动物

造成伤害,例如拟步虫。

## 实施例

[0191] 实施例1

[0192] 浓缩溶液的制备

[0193] 根据下述操作制备组合物:

[0194] 将需要量的表面活性剂和溶剂称量进适合的容器中,并将赋形剂倒入制造器皿中和称量回去以引入需要的量。将混合物搅拌至完全均质化。将活性成分(异噁唑啉化合物)在反絮凝平浆搅拌下加入表面活性剂/溶剂混合物,并将混合物在反絮凝平浆搅拌下搅拌直到活性成分完全溶解。

[0195] 利用该方法,制备下述包含1%w/w的Fluralaner的组合物(浓缩溶液):

[0196]	组分	组成 (%w/w)
	Transcutol V	25%
	吐温80	75%
[0197]	组分	组成 (%w/w)
	乳酸乙酯	12.5%
	transcutol HP	12.5%
	吐温80	75%
[0198]	组分	组成 (%w/w)
	乳酸乙酯	25%
	transcutol HP	25%
	吐温80	50%
[0199]	组分	组成 (%w/w)
	乳酸乙酯	37.5%
	transcutol HP	37.5%
	吐温80	25%
[0200]	组分	组成 (%w/w)
	Soluphor P	12.5%
	transcutol HP	12.5%
	吐温80	75%
[0201]	组分	组成 (%w/w)
	Soluphor P	25%
	transcutol HP	25%
	吐温80	50%

[0202] 历时12个月在25°C/60%RH和40°C/75%RH研究浓缩溶液在10 ml玻璃管形瓶中的稳定性。所述溶液在25°C/60%RH和40°C/75%RH稳定至少12个月。

[0203] 实施例2

[0204] 预稀释的(胶束)溶液的制备

[0205] 如下制备预稀释的溶液:在10 ml玻璃管形瓶中制备10%w/w fluralaner在transcutol V或transcutol V/乳酸乙酯混合物中的溶液,并加入表面活性剂和摇动。此后将净化水加入溶剂/表面活性剂混合物并摇动。

[0206] 研究了10ml-玻璃管形瓶中的1 $\mu$ g/ml的稀释的fluralaner溶液(吐温80/Transcutol V 75/25)的稳定性。所述溶液在25°C/60%RH稳定2天和在2-8°C稳定至少15天。

[0207] 制备下述预稀释的溶液,并试验溶液稳定性(沉淀物的形成)。在t=0观察预稀释的溶液,并将一个等分试样在冰箱中在2-8°C保存,和将一个等分试样在40°C/75%RH保存28天。在第D0、D1、D2、D5、D7、D14、D21和D28天,肉眼评估溶液的稳定性(沉淀)。

[0208] 评价的组合物显示在下面的表1中:TRV= Transcutol V, EL= 乳酸乙酯

[0209]

Fluralaner 浓度 mg/g	溶剂 TRV= Transcutol V, EL= 乳酸乙酯	表面活性剂	水
99	10% EL/TRV	89% 吐温 80	1%
99	10% TRV	89% 吐温 80	1%
95	10% EL/TRV	85% 吐温 80	5%
95	10% TRV	85% 吐温 80	5%
90	10% EL/TRV	80% 吐温 80	10%
90	10% TRV	80% 吐温 80	10%
80	10% EL/TRV	70% 吐温 80	20%
80	10% TRV	70% 吐温 80	20%
70	10% EL/TRV	60% 吐温 80	30%
70	10% TRV	60% 吐温 80	30%
60	10% EL/TRV	50% 吐温 80	40%
60	10% TRV	50% 吐温 80	40%
50	10% EL/TRV	40% 吐温 80	50%
50	10% TRV	40% 吐温 80	50%
45	10% EL/TRV	35% 吐温 80	55%
45	10% TRV	35% 吐温 80	55%
45	20% EL/TRV	70% 吐温 80	10%
40	10% EL/TRV	30% 吐温 80	60%
40	10% TRV	30% 吐温 80	60%
40	20% EL/TRV	60% 吐温 80	20%
40	20% TRV	60% 吐温 80	20%
35	10% TRV	25% 吐温 80	65%
35	10% EL/TRV	25% 吐温 80	65%
35	20% EL/TRV	50% 吐温 80	30%
35	20% TRV	50% 吐温 80	30%
30	10% EL/TRV	20% 吐温 80	70%
30	10% TRV	20% 吐温 80	70%

[0210]

30	20% EL/TRV	40% 吐温 80	40%
30	20% TRV	40% 吐温 80	40%
30	30% EL/TRV	60% 吐温 80	10%
30	30% TRV	60% 吐温 80	10%
25	10% EL/TRV	15% 吐温 80	75%
25	10% TRV	15% 吐温 80	75%
25	20% EL/TRV	30% 吐温 80	50%
25	20% TRV	30% 吐温 80	50%
25	30% EL/TRV	45% 吐温 80	25%
25	30% TRV	45% 吐温 80	25%
20	10% TRV	10% 吐温 80	80%
20	10% EL/TRV	10% 吐温 80	80%
20	20% EL/TRV	20% 吐温 80	60%
20	20% TRV	20% 吐温 80	60%
20	30% EL/TRV	30% 吐温 80	40%
20	30% TRV	30% 吐温 80	40%
20	40% EL/TRV	40% 吐温 80	20%
20	40% TRV	40% 吐温 80	20%
15	10% TRV	5% 吐温 80	85%
15	10% EL/TRV	5% 吐温 80	85%
15	20% EL/TRV	10% 吐温 80	70%
15	20% TRV	10% 吐温 80	70%
15	30% EL/TRV	15% 吐温 80	55%
15	30% TRV	15% 吐温 80	55%
15	40% EL/TRV	20% 吐温 80	40%
15	40% TRV	20% 吐温 80	40%
15	50% EL/TRV	25% 吐温 80	25%
15	50% TRV	25% 吐温 80	25%

[0211] 结果：

[0212] Fluralaner在乳酸乙酯/Transcuto1 V/吐温80/净化水中的稀释的溶液的稳定性研究:除了稀释的溶液EL/TRV-TW80'-W-40-20-40(它在第5天沉淀,但是在28天时间段的任意其它观察中没有沉淀)以外,在稀释以后的5天中没有观察到稀释的溶液有fluralaner的沉淀物。

[0213] 稀释的溶液Transcuto1 V/吐温80/净化水的稳定性研究:仅一种稀释的溶液TRV-

TW80-W-10-5-85在2-8°C和40°C/75%RH在第5天形成沉淀物。

[0214] 实施例3

[0215] 含药饮用水的稳定性

[0216] 评价了在25m-管道(PE材料)中的1 $\mu$ g/ml、2 $\mu$ g/ml、10 $\mu$ g/ml和20 $\mu$ g/ml(吐温80/Transcutol V 75/25)的稀释的Fluralaner溶液的稳定性。所述溶液在4小时中是稳定的(治疗模拟)。

[0217] 实施例4

[0218] 技术研究

[0219] 在大约36000只替代鸡的市售家禽圈舍中进行该研究,所述圈舍具有4组,每组具有3层。4个PVC水盲端管道(78 m长)给每个组供水。

[0220] 将饮水用橡皮头(Big Dutchman型“螺旋橡皮头”和“顶(Top)”,配有单臂塑料滴壶)安装至水管。在该设备中,评价了使用计量泵系统和药桶向饮水用橡皮头递送浓缩的组合物。

[0221] a) 计量泵

[0222] 将计量泵和它的储备溶液容器安装在水软管中,所述水软管从供水管出来并终止于计量105 L的水桶。

[0223] 将计量泵设定为5%注射率。给储备溶液容器装入共8.8 L (175 x 0.05 [5%])。

[0224] 一旦容器装完,将193 mL计算体积的浓缩组合物倒入容器中并随后搅拌。

[0225] 将计量泵连接至水分配管并给管系统装入含药水。

[0226] b) 药桶

[0227] 给药桶装入175 L自来水。

[0228] 将193 mL计算体积的浓缩组合物倒入容器中并随后搅拌。

[0229] 将药桶连接至水分配管并给管系统装入含药水。

[0230] 没有动物存在于笼子中。因此,每10 min打开水管线路以模仿连续的(间歇的)饮用水流。在每次排水时,允许7.3 L含药水在管的盲端侧排出。

[0231] 在预定义的时间点(最大4 h),从6个饮水用橡皮头取含药水的样品:在饮水器线路中的第一个和最后一个饮水用橡皮头,和4个具有相等距离的饮水用橡皮头,并分析fluralaner浓度。

[0232] 结果:

[0233] 表2:饮水用橡皮头中的药桶系统Fluralaner浓度-标称浓度百分比: 11.0 $\mu$ g/mL = 100%

	T30 min	T60 min	T 120 min	T 180 min	T 240 min
橡皮头 1	-5	-4	-4	-5	-10
橡皮头 2	-7	-5	-4	-5	-4
橡皮头 3	-5	-4	-4	-4	-4
橡皮头 4	-6	-5	-4	-4	-3
橡皮头 5	-8	-4	-4	-4	-6
橡皮头 6	-6	-6	-4	-5	-4

[0235] 表3:饮水用橡皮头中的计量泵系统Fluralaner浓度-标称浓度百分比:9.7 $\mu$ g/mL = 100%

	T30 min	T60 min	T 120 min	T 180 min	T 240 min
橡皮头1	-10	-10	-9	-9	-9
橡皮头2	-9	-14	-12	-9	-9
橡皮头3	-9	-10	-10	-14	-14
橡皮头4	-12	-16	-14	-10	-10
橡皮头5	-12	-10	-11	-10	-10
橡皮头6	-26	-10	-11	-11	-10

[0237] 饮用水中的fluralaner浓度保持随时间和沿着饮用水线路恒定,因为在该形式的施用(直到4小时)中约20%的偏差通常是可接受的。

[0238] 实施例5

[0239] 效力研究

[0240] 研究了经由含药饮用水口服地施用的fluralaner用于控制人工诱导的产蛋鸡的鸡红螨侵袭(鸡皮刺螨)的效力。组A - D (n=6)用2、1和0.5 mg fluralaner/kg体重(一次)或1 mg fluralaner/kg体重(两次) (0.5 mg/kg体重,分成2次)的剂量治疗。

[0241] 材料和方法:

[0242] 在施用前3天测量各自的饮用水消耗以计算平均每日水消耗。通过如在下表中所示稀释fluralaner溶液(10 mg/mL)至计算的fluralaner浓度,制备含药水。

组分	组成 (%w/w)	组成 (mg/mL)	功能
Fluralaner	0.95%	10	活性成分
Transcutol V (二乙二醇 单乙基醚)	24.76%	直到1mL*	溶剂
吐温80	74.29%		表面活性剂

[0244] 在D0天(组D另外在D7天),在组A-D中的母鸡经由含药饮用水接受fluralaner。组E随意接受不含药饮用水。

[0245] 基于在治疗前一天(D-1、D6)得到的每个治疗组的平均体重计算要施用的剂量。将fluralaner储备溶液在饮用水中稀释以制备准备用于消耗的含药水。

[0246] 制备含药饮用水,从而根据下述定量施用方案施用fluralaner:

[0247] 在D0天(组D还在D7天)每组提供的含药水的体积是预先在各个组中测量的计算的平均每日水摄入量的大约50%,以便确保整个剂量的消耗。

[0248] 一旦所有含药水被消耗,其它50%体积的平均每日水摄入量在相同饮水器中作为自来水供给。

[0249] 在第1天、第5天、第8天、第12天、第15天、第19天和第22天,将每组6只母鸡中的4只用大约200个有活力的鸡皮刺螨(在侵袭前饥饿7天的未饲喂的若虫和成虫)侵袭。

[0250] 从每只受侵袭的母鸡,收集大约25个充盈的螨并温育大约24小时。使用双目肉眼计数死亡的、受伤的和/或活的螨。

[0251] 如果确定没有活动或螨以背卧位躺着,则将螨归类为死亡。如果它们的活动共济失调,则将螨归类为受伤。

[0252] 相对于未治疗的阴性对照组计算每个治疗组的螨死亡率和螨抑制百分比。

[0253] 结果:

[0254] Fluralaner在母鸡中被良好地耐受。

[0255] 在经由饮用水口服地接受fluralaner的母鸡的侵袭以后大约24小时评估的红螨(鸡皮刺螨)的%死亡率和%抑制在表1和2中给出。对于所有施用的剂量,证实了快速的起效。

[0256] 表1:侵袭以后24小时评估的鸡皮刺螨的%死亡率

组	fluralaner (mg/kg 体重)	侵袭以后24小时螨的%死亡率						
		D1	D5	D8	D12	D15	D19	D22
A	2	100	100	100	100	77	1	0
B	1	100	100	100	94	77	2	0
C	0.5	100	100	97	55	15	0	0
D	1(2x 0.5)	100	100	100	100	98	59	14

[0258] 表2: 侵袭以后24小时评估的鸡皮刺螨的%抑制

组	fluralaner (mg/kg 体重)	侵袭以后24小时螨的%抑制						
		D1	D5	D8	D12	D15	D19	D22
[0259]	A	2	100	100	100	100	81	14
	B	1	100	100	100	95	81	3
	C	0.5	100	100	100	75	19	0
	D	1 (2x 0.5)	100	100	100	100	99	66
								27

[0260] 在每个评估时间点,从未治疗的对照组观察到的螨是有活力的且表现出它们的正常行为。