

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710093671.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

[43] 公开日 2007年9月19日

[11] 公开号 CN 101036648A

[22] 申请日 2002.4.2

[21] 申请号 200710093671.7

分案原申请号 02807934.5

[30] 优先权

[32] 2001.4.9 [33] DE [31] 10117676.7

[71] 申请人 拜耳医药保健股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 K·西林延 H·多尔恩

M·吉尔格斯 O·汉森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 黄可峻

权利要求书1页 说明书17页

[54] 发明名称

可应用于皮肤的,用于抑制动物体上寄生虫的
液体制剂

[57] 摘要

本发明涉及新型的,亲皮肤,适用于皮肤的液体制剂,含有苄氯菊酯和用于抑制动物体上寄生虫的昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂。

1. 组合物, 含有
 - a) 35—60重量%活性物质苄氯菊酯
 - b) 2.5—12.5重量%吡虫啉或吡虫啉类似物
 - c) 27.5—62.5重量%N—甲基吡咯烷酮
 - d) 0—5重量%水
 - e) 0—0.5重量%酚类抗氧化剂和
 - f) 0—0.5重量%有机酸。
2. 根据权利要求1的组合物, 还含有
 - g) 2.5—10重量%助溶剂。
3. 制备根据权利要求1或2的组合物的方法, 其特征在于将苄氯菊酯和吡虫啉或吡虫啉—类似物与权利要求1或2中所列的其余成分搅拌混合并制成溶液。
4. 权利要求1或2的组合物在抑制动物体上寄生物方面的用途。
5. 根据权利要求4的用途, 用于抑制温血动物体上的壁虱和/或跳蚤。
6. 根据权利要求5的用途, 用于抑制狗身上的壁虱和/或跳蚤。
7. 根据权利要求5的用途, 用于抑制猫身上的壁虱和/或跳蚤。

可应用于皮肤的，用于抑制动物体上 寄生虫的液体制剂

本申请是申请日为2002年4月2日的发明创造名称为“可应用于皮肤的，用于抑制动物体上寄生虫的液体制剂”的中国专利申请（国家申请号为No.02807934.5，国际申请号为PCT/EP02/03619）的分案申请。

技术领域

本发明涉及新型的，亲皮肤且可施用于皮肤的液体制剂，其包含苄氯菊酯和用于抑制动物体上寄生虫的昆虫烟碱（nicotinergeren）乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂。

背景技术

已经公知的用于抑制动物体上寄生虫的局部制剂包含有苄氯菊酯，（3-苯氧基-苯基）甲基3-（2，2-二氯乙烯基）-2，2-二甲基环丙烷羧酸酯，（CAS No[52645-53-1]）（参见比如WO 95/17090, JP-07247203, EP-A-567368, EP-A-461962, US-5236954和US-5074252）。

昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂是公知的，比如欧洲公开号464830, 428941,425978, 386565, 383091, 375907, 364844, 315826,259738, 254859, 235725, 212600, 192060,163855, 154178,136636, 303570, 302833, 306696,189972,455000, 135956, 471372,302389；德国说明书公开号3639877, 3712307；日本说明书公开号03220176, 02207083, 63307857,63287764,03246283, 049371, 03279359, 03255072；美国专利说明书号5034524,4948798,4918086, 5039686, 5034404；PCT申请号WO91/17659, 92/4965；法国申请号2611114；巴西申请号8803621公开了昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂。含有用于抑制动物体上寄生虫的昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂的点滴制剂的用途同样是公知的（参见比如WO98/27817, EP-A-682869和EP0976328）。

在现有技术中对苄氯菊酯和抑制寄生虫昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂的组合制剂也已经有了一些记载（参见例如,CN-1245637, WO00/54591, US-6080796, EP-A-981955, US-6033731, JP-07089803）。

苄氯菊酯基的点滴制剂的缺点在于其对于壁虱和跳蚤的作用微乎其微。

基于昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂的点滴制剂通常具有很好的针对跳蚤的药效。但是它也有着对于壁虱毫无药效的缺点。

至今所公知的含有苄氯菊酯和烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂的组合制剂都不太适合用于抑制动物体，特别是小型动物体上的寄生虫。它们需要加

入大量的活性物质，从而会在许多情况下导致皮肤受到刺激。苜氯菊酯是一种很强的质子惰性化合物，而烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂，特别是吡虫啉类似物，则是质子化合物。因此，很难找到一种可施用于皮肤的液体制剂，且其要含有两种有效物质和具有以下性质：

- 活性物质具有很好的溶解性
- 很好的亲皮肤性
- 很微小的毒性
- 很微小的皮肤渗透性（因为活性物质应该优选是非周身作用的）
- 很高的药效。

出于这些原因，至今以来为了获得所需的壁虱和跳蚤抑制效果，需要用上述的点滴制剂来对动物进行二次治疗处理。出于环境和经济原因，所希望的用来替代这些制剂的，其特征应该是具有亲皮肤以及无毒性，此外，首先是针对壁虱和跳蚤，在很小的使用剂量下，比如（0.1ml/1.0kg[待处理动物体的体重]）能有很好的，至少三到四周的长期作用效果。此外，这样一种制剂在所有的气候区都能有足够的储存稳定性，通常来说，要求，比如在传统的点滴管中至少能存放三年。

因此，本发明的任务在于提供一种亲皮肤、环保型、用于皮肤，利于使用的有效抗寄生虫，特别是壁虱和跳蚤的制剂，且其含有苜氯菊酯和昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂。

发明内容

该任务的解决通过以下描述的本发明的药剂来实现。

本发明涉及

1. 药剂，含有

- a) 35—60重量%的活性物质苜氯菊酯
- b) 2.5—12.5重量%的吡虫啉或吡虫啉类似物
- c) 27.5—62.5重量%的N—甲基吡咯烷酮
- d) 0—5重量%的水
- e) 0—0.5重量%的酚类抗氧化剂
- f) 0—0.5重量%的有机酸。

所述的重量百分比均是以总重量计。

根据一个优选的实施方式，本发明中的药剂还另外含有：

g) 2.5—10重量%的助溶剂

本发明的药剂一般是液体的，并且适合施用于皮肤，特别是作为所述的倾泻制剂或点滴制剂。

含有苄氯菊酯并且混有吡虫啉或吡虫啉-类似物的本发明的药剂，其对于外寄生物的作用效果令人惊奇的高于单个成分所能产生的效果。因此，使用这种药剂可以降低活性物质的使用量，并提高长期作用效果。另外，它的使用还带来了环境和经济上的一系列优点。

本发明的药剂极其适用于抑制寄生生物。

所谓的寄生生物有：

虱目，比如盲虱属，长颚虱属，管虱属，虱属，*Pthirus spp.*；

食毛目，比如毛鸟虱属，短角鸟虱属，*Eomenacanthus spp.*，*Menacanthus spp.*，啮毛虱属，*Felicola spp.*，*Damalinea spp.*，羽虱属；

双翅目，比如伊蚊属，库蚊属，蚋属，白蛉属，斑虻属，虻属，家蝇属，*Hydrotaea spp.*，腐蝇属，*Haemato-bosca spp.*，*Haematobia spp.*，螫蝇属，厕蝇属，舌蝇属，绿蝇属，丽蝇属，燥蝇属，瘤蝇属，锥蝇属，金蝇属，麻蝇属，肉蝇属，胃蝇属，*Oesteromyia spp.*，*Oedemagena spp.*，皮蝇属，狂蝇属，鼻狂蝇属，羊虱蝇属，虱蝇属。

蚤目，比如栉头蚤属，冠蚤属，角叶蚤属，蚤属

Metastigmata，比如玻眼蜱属，扇头蜱属，牛蜱属，花蜱属，血蜱属，革蜱属，硬蜱属，隐喙蜱属，钝缘蜱属，耳蜱属；

中气亚目，比如刺皮螨属，禽刺螨属，肺刺螨属。

前气门亚目螨，比如姬螯螨属，绵羊疥螨属，*Myobia spp.*，脂螨属，新恙螨属；

无气门亚目，比如螨属，*Myocoptes spp.*，痒螨属，皮螨属，耳螨属，疥螨属，耳螨属，鸟疥螨属，新鸟疥螨属，鸡螨属，鸡雏螨属。

本发明的药剂特别适于抑制动物体，特别是温血动物体上的外寄生物，优选是壁虱和/或跳蚤。优选将本发明的药剂施用于小型动物体上。这里，小型动物理解为特别是指狗，猫和其他不比狗大的温血动物；也就是说它们的体重不大于90kg，优选不大于50kg。特别优选的是将本发明的药剂施用于狗和猫，特别是狗。

因为经治疗的动物原则上还有一定量的所使用的药剂都分散在周围环境中，比如通过摩擦或碎屑，所以本发明药剂的作用效果，必要时，不只直接体现在动物体上，还以相应的措施体现于周围环境中。

为制备本发明的液体制剂，可以使用所有普通的苄氯菊酯-活性物质的异构体混合物。优选的异构体混合物由35—45%顺式以及55—65%反式的苄氯菊酯组成。特别优选的异构体混合物由37.5—42.5%顺式以及57.5—62.5%的反式苄氯菊酯组成。

本发明药剂中苄氯菊酯的量可以在35—60%的宽范围内变动。优选的量在45—60%范围内，特别优选的本发明的药剂中含有苄氯菊酯的量在47.5—55%的范围内。

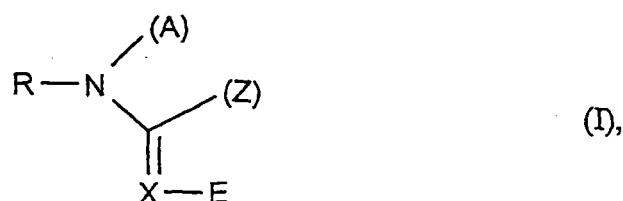
吡虫啉或吡虫啉-类似物的量可以在2.5—12.5%的同样很宽的范围内变动，其中5.0—10.0%的量是优选的。特别优选的是在本发明药剂中使用7.5—10%量的吡虫啉或吡虫啉-类似物。

显而易见的，所述制剂还可以含有另外一些合适的活性物质。

抑制生长的活性物质和增效剂的例子有蚊蝇醚{2-[1-甲基-2-(4-苯氧基苯氧基)-乙氧基]-吡啶 CAS 号：95737—68—1}，甲氧普林[(E,E)-1-甲基乙基 11-甲氧基-3,7,11-三甲基-2,4-十二碳二烯酸酯 CAS 号：40596—69—8]和杀虫隆{2-氯-N-[[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]羰基]苯甲酰胺 CAS 号：64628—44—0}。

作为昆虫烟碱乙酰胆碱受体的促效药或拮抗剂优选是所谓的吡虫啉类似物。

而所谓吡虫啉类似物应该是具有通式 (I) 的化合物：



且其中

R 表示氢，必要时可以是选自酰基、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基的取代基团；

A 表示选自氢、酰基、烷基、芳基的单官能基团或表示连接有基团Z的双官能基团；

E 表示一种吸电子基团；

X 表示基团—CH=或=N—,且基团—CH=可以替换H原子与基团Z相连；

Z 表示选自烷基、—O—R, —S—R, $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$ 系列的单官能基团, 或

者表示与基团A或基团X相连的双官能基团。

特别优选的通式 (I) 的化合物应该具有以下含义的基团：

R 表示氢, 以及必要时是选自酰基、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基系列的取代基团。

作为酰基的是甲酰基、烷基羰基、芳基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、(烷基)-(芳基)-磷酰基；它们也可以是取代的。

作为烷基的有C₁₋₁₀的烷基, 特别是C₁₋₄的烷基, 具体是甲基、乙基、异丙基、仲-或叔丁基；它们也可以是取代的。

作为芳基的有苯基, 萘基, 优选苯基。

作为芳基烷基的有苯基甲基, 苯基乙基。

作为杂芳基的是具有不大于10个环原子和N, O, S——优选是N——作为杂原子的杂芳基。具体为噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、苯噻唑基。

作为杂芳基烷基的是具有不超过6个环原子和N, O, S——优选是N——作为杂原子的杂芳基甲基、杂芳基乙基。

作为取代基的优选有以下例子：

具有优选1—4个碳原子、特别优选1或2个碳原子的烷基, 如甲基、乙基、正-和异丙基和正-、异-和叔丁基；具有优选1—4个碳原子、特别优选1或2个碳原子的烷氧基, 如甲氧基、乙氧基、正和异丙氧基和正-、异-和叔丁氧基；具有优选1—4、特别优选1或2个碳原子的烷硫基, 如甲硫基、乙硫基、正和异丙硫基和正-、异-和叔丁硫基；具有优选1—4、特别优选1或2个碳原子且优选1—5、特别优选1—3个卤素原子、同时卤素原子可以相同或不同的卤代烷基, 而作为卤素原子的优选氟、氯或溴, 特别优选是氟, 比如三氟甲基；羧基；卤素, 优选氟, 氯, 溴和碘, 特别优选是氟, 氯和溴；氰基；硝基；氨基；每个烷基上具有优选1—4, 特别优选1或2个碳原子的一烷基-和二烷基氨基, 比如甲基氨基、甲基-乙基-氨基、正-和异丙基氨基和甲基-正丁基氨基；羧基；具有优选2—4, 特别优选2或3个碳原子的烷酯基, 比如甲酯基和乙酯基；

磺基 ($-\text{SO}_3\text{H}$); 具有优选1-4, 特别优选1或2个碳原子的烷基磺酰基, 如甲基磺酰基和乙基磺酰基; 具有优选6或10个芳基碳原子的芳基磺酰基, 如苯磺酰基以及杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基如氯吡啶基氨基和氯吡啶基甲基氨基。

A 特别优选的表示氢, 以及必要时可以是选自优选具有R中所定义的酰基、烷基、芳基的取代基团。此外, A还表示双官能的基团。必要时可以是取代的具有1-4, 特别优选是1-2个C原子的亚烷基, 同时作为取代基的是上述的取代基, 且亚烷基基团可以被N, O, S系列的杂原子间隔。

A和Z可以共同与其上相连的原子一起形成一个饱和或不饱和的杂环。该杂环可以另外含有1或2个相同或不同的杂原子和/或杂基团。作为杂原子的优选有氧, 硫或氮, 而作为杂基团的有N-烷基, 且N-烷基基团的烷基含有优选1到4, 特别优选1或2个碳原子。作为烷基的有甲基、乙基、正一和异丙基、以及正一、异一和叔丁基。该杂环含有5到7个, 优选5或6个成环原子。

杂环的例子有吡咯烷、哌啶、哌嗪、六甲基亚胺、六氢-1,3,5-三嗪、吗啉; 它们必要时也可以优选是用甲基取代的。

E 表示吸电子基团, 且特别优选是 NO_2 , CN, 卤代烷基羰基如1,5-卤素- C_{14} -羰基, 特别优选 COCF_3 。

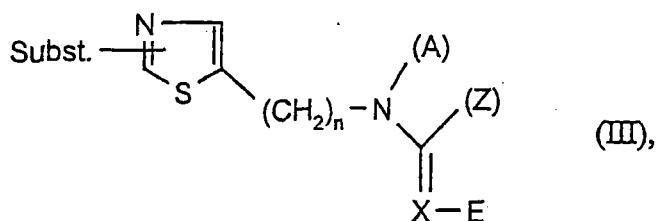
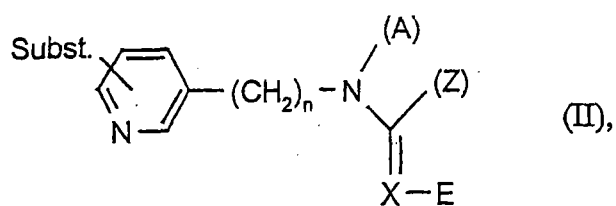
X 表示 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$

Z 表示必要时是取代的烷基、 $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{NRR}$ 基团, 且其中的R和取代基优选具有上述含义。

Z 可以除了上述的环以外和其上连接的原子以及在X位置上的基团 $=\text{C}<$ 一起形成一个饱和或不饱和的杂环。该杂环可以含有另外的1或2个相同或不同的杂原子和/或杂基团。作为杂原子的优选有氧, 硫或氮, 而作为杂基团的有N-烷基, 且烷基或N-烷基基团含有优选1到4, 特别优选1或2个碳原子。作为烷基的有甲基、乙基、正一和异丙基、以及正一、异一和叔丁基。该杂环含有5到7个, 优选5或6个成环原子。

杂环的例子有吡咯烷、哌啶、哌嗪、六甲基亚胺、吗啉和N-甲基哌嗪。

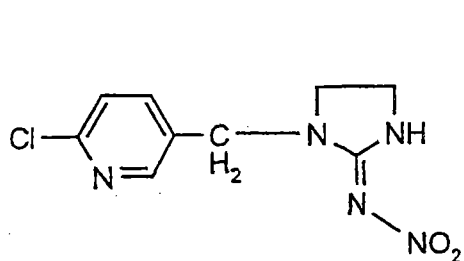
特别优选的根据本发明可使用的化合物是具有通式(II)和(III)的化合物:



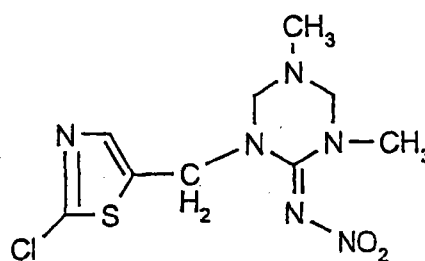
其中,

n 表示1或2, Subst.表示上面所列举的取代基之一, 优选是表示卤素, 特别优选是表示氯,

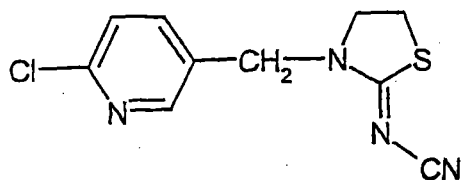
A,Z,X和E具有上面所述的意义, 具体来说是以以下特别优选的化合物(吡虫啉和类似物):



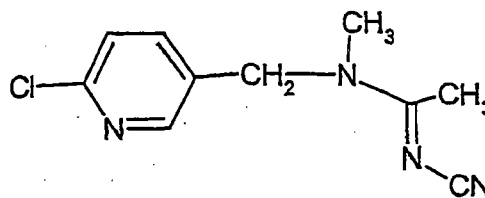
吡虫啉



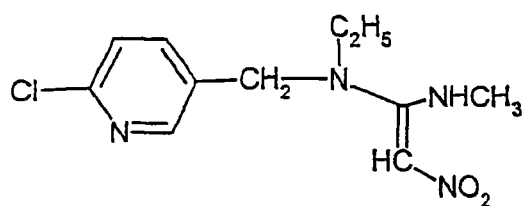
AKD 1022



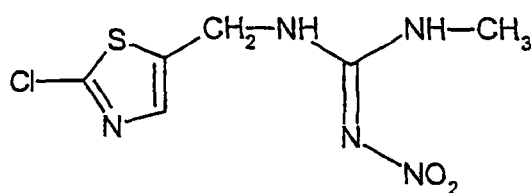
Thiacloprid



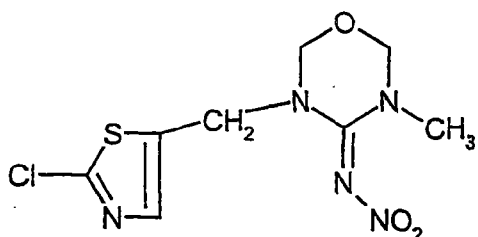
吡虫清



Ti 304



Ti 435



Thiamethoxam

N-甲基吡咯烷酮的量可以在27.5—62.5重量%的范围内变动。优选在35—50重量%，特别优选在40—45重量%范围内。

抗氧化剂的量可以在0—0.5%的范围内变化，且优选的量在0.05—0.25%之间。为制备本发明的药剂，特别优选的使用量为0.05—0.15%。这里可以考虑使用所有常规的抗氧化剂，优选酚的抗氧化剂，如丁基羟基甲苯，丁基羟基苯甲醚，生育酚。

有机酸的量可以在0—0.5%的范围内变化，且优选的量在0.05—0.25%。为制备本发明的药剂，特别优选的使用量为0.05—0.15%。适于在本发明药剂中使用的是所有药学相容的有机酸，特别是羧酸，比如柠檬酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸和苹果酸。特别优选的有机酸是柠檬酸和苹果酸，更特别优选的是柠檬酸。其用量可以特别优选地在0.05—0.25%的范围内变化。其中用量又特别优选在0.075—0.15%的范围内。

助溶剂的量可以在2.5—10重量%范围内变动，且优选在2.5—7.5重量%。在本发明的药剂中特别优选的使用量为3.5—6.0重量%。

作为助溶剂可以考虑沸点 $>80^{\circ}\text{C}$ 和闪点 $>75^{\circ}\text{C}$ 的有机溶剂。助溶剂优选具有展开效应。从这一点考虑可以选用更高沸点的脂肪族和芳香族的醇，脂肪族的聚醚，脂肪族和/或芳香族的酯，环和/或开环的碳酸酯。

但是为生产制备本发明的药剂，优选使用脂肪族的开环或环醚或聚醚以及

脂肪酸酯，特别优选甘油三酯。

适合用在本发明药剂中的醚或聚醚可以选自二乙二醇单乙醚，二丙二醇单甲醚，四氢糠醇和四氢糠乙氧基化物，其中特别优选的是后两种。

作为脂肪酸酯以及甘油三酯的是：肉豆蔻酸异丙酯，Miglyol 810，Miglyol 812，Miglyol 818，Miglyol 829，Miglyol 840和Miglyol 8810（Miglyol的含义参见，比如，H.P.Fiedler 用于药剂，化妆品和相邻领域的助剂辞典，第1008—1009页，第2卷，Edito Cantor 出版社 Aulendorf（1996））。

从至今所做过的试验中可以知道，用所述的助溶剂进行改性的本发明混合物，其特征在于有着更好的皮肤和眼睛适应性，更好的生物作用效果以及在普通的单剂量使用管中有着更有利的低温稳定性。

除了上述的组分外，本发明药剂还可以含有其他一些普通的药学上可接受的助剂。这种物质可以是展开剂和表面活性剂。

展开剂的实例有能展开的油如己二酸—二—2-乙基己酯、肉豆蔻酸异丙酯、二丙二醇壬酸酯、环和开环的硅油，如二甲硅油和它与环氧乙烷、环氧丙烷和甲醛的共聚产物和三元共聚产物，脂肪酸酯，甘油三酯，脂肪醇。

作为表面活性剂的可以是非离子表面活性剂，例如聚氧乙基化的蓖麻油，聚氧乙基化的脱水山梨糖醇单油酸酯，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，甘油单硬脂酸酯，聚氧乙基硬脂酸酯，烷基酚聚二醇醚；

两性表面活性剂如二—Na—N—月桂基— β —亚氨基二丙酸酯或卵磷脂；

阴离子表面活性剂，如月桂基硫酸钠，脂肪醇醚硫酸酯，一/二烷基聚二醇醚正磷酸酯—单乙醇胺盐；

阳离子表面活性剂如十六烷基三甲基氯化铵。

本发明的药剂可以按照普通的方法来制备，例如将活性物质在搅拌状态下和其他成分相混和制备溶液。该溶液必要时可以进行过滤。适于灌注在塑料管中。

本发明的液体制剂的特征在于其有着在所有气候区域中至少存放三年的卓越储存稳定性。由于其很好的疗效，使用体积可以保持很小。优选的使用体积在0.075—0.25ml/1.0kg[待处理的小动物的体重]，优选0.1—0.15ml/1.0kg[待处理的小动物的体重]的范围内。

它们特别适于灌注和在储存条件严格的容器中出售，如管壁厚为300—500

μ m且灌注体积为1.0—4.0ml的“单剂量聚丙烯塑料管”。

本发明的药剂进一步的特征在于亲皮肤且只有极其微小的毒性。

最后，由于生物可降解性，它们是环保型的。

具体实施方式

实施例：

实施例1

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

10g Bayer AG公司的吡虫啉（1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-N-硝基-2-咪唑烷鎓盐）

44.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT（丁基羟基甲苯）

实施例2

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

10g 吡虫啉

40.8g N-甲基吡咯烷酮

4.0g 水

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT

实施例3

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

10g Ti 435, Chlothianidine Takeda AG公司

44.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT

实施例4

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

10g Novartis AG公司的Diaclofen (Thiamethoxam)

44.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT

实施例5

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

7.5g 吡虫啉

43.3g N-甲基吡咯烷酮

4.0g 水

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT

实施例6

均质的点滴溶液由以下组成

47.5g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

10.0g 吡虫啉

38.3g N-甲基吡咯烷酮

4.0g 水

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT (丁基羟基甲苯)

实施例7

均质的点滴溶液由以下组成

47.5g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

10g 吡虫啉

42.3g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT

实施例8

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

8g 吡虫啉

46.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 乳酸

0.1g BHT

实施例9

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苜氯菊酯

8g 吡虫啉

46.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 乳酸

0.1g 丁基羟基苯甲醚

实施例10

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苜氯菊酯

10g Bayer AG公司的吡虫啉（1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-N-硝基-2-咪唑烷鎓盐）

39.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT（丁基羟基甲苯）

5.0g Sasol 德国GmbH, D-58453Witten的Miglyol 812

实施例11

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苜氯菊酯

10g 吡虫啉

35.8g N-甲基吡咯烷酮

4.0g 水

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT

5.0g Sasol 德国GmbH, D-58453Witten的Miglyol 840

实施例12

均质的点滴溶液由以下组成

- 45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苜氯菊酯
- 10g Ti 435, Chlothianidine Takeda AG公司
- 39.8g N-甲基吡咯烷酮
- 0.1g 柠檬酸
- 0.1g BHT
- 5.0g 四氢糠醇

实施例13

均质的点滴溶液由以下组成

- 45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苜氯菊酯
- 10g Novartis AG公司的Diaclofen (Thiamethoxam)
- 39.8g N-甲基吡咯烷酮
- 0.1g 柠檬酸
- 0.1g BHT
- 5.0g 四氢糠乙氧基化物

实施例14

均质的点滴溶液由以下组成

- 45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苜氯菊酯
- 7.5g 吡虫啉
- 40.0g N-甲基吡咯烷酮
- 0.1g 柠檬酸
- 0.1g BHT
- 3.3g Miglyol 812

实施例15

均质的点滴溶液由以下组成

- 47.5g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苜氯菊酯
- 10.0g 吡虫啉
- 33.8g N-甲基吡咯烷酮
- 4.0g 水
- 0.1g 柠檬酸

0.1g BHT (丁基羟基甲苯)

5.0g Miglyol 812

实施例16

均质的点滴溶液由以下组成

47.5g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

10g 吡虫啉

34.3g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT

4.0g 四氢糠醇

4.0g Miglyol 812

实施例17

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

8g 吡虫啉

40.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 乳酸

0.1g BHT

6.0g 四氢糠醇

实施例18

均质的点滴溶液由以下组成

45g 具有40%顺式和60%反式异构体成分的苄氯菊酯

8g 吡虫啉

42.8g N-甲基吡咯烷酮

0.1g 乳酸

0.1g 丁基羟基苯甲醚

4.0g 二乙二醇单乙醚

A. 对狗身上的跳蚤的作用效果

猫栉头蚤

在-4和-1天按照每条狗用约100只成年的, 饥饿的猫栉头蚤的量使其感染。

并且在动物体的颈部上取出跳蚤。

在0天通过找寻清醒的动物体上的跳蚤来检查狗身上的感染情况。将活着的跳蚤数目记录下来。

在清点完跳蚤之后对动物进行治疗。对照组的狗不作治疗。将待测试的实例1-18的药剂作为点滴形式以0.1ml/kg体重的使用量施加到狗的皮肤上。在0天只施用一次。而且使用的只是临床上健康的动物。

在1天查看所有的狗身上活着的跳蚤。将结果记录在原始数据中。

在7,14,21和28天按照每条狗用约100只成年的,饥饿的猫栉头蚤的量再次使其感染。各自在受到再感染之后的一天,核对所有的狗身上的跳蚤。将结果记录在原始数据中。

如果在1天和各自在受到再次感染后的第二天所确定的治疗效果>95%,且效果持续至少3-4周,则制剂可以被视作为高疗效的。

为计算作用效果,可以使用修订的Abbott公式:

$$\text{效果}\% = [(\Phi \text{跳蚤数目KG} - \Phi \text{跳蚤数目BG}) / \Phi \text{跳蚤数目KG}] \times 100$$

KG: 对照组

BG: 治疗组

如果制剂实例1-18的药剂按照0.1ml/kg的剂量以点滴的形式来使用,则数据证明其对猫栉头蚤具有很高的作用。

B. 对狗身上的壁虱(血红扇头蜱)的作用效果

各在-1和-4天用2%的Rompun® (Bayer AG, 活性物质: 盐酸塞拉嗪) (0.1ml/kg体重)来催眠狗。在所有的狗被催眠之后(约经过10-15分钟),将它们转移到运输盒中,并在动物颈上提取每条狗50只血红扇头蜱(25♀,25♂)。经过约1.5小时后重新将动物从运输盒中取出置入笼中。

在0天通过找寻清醒的动物体上的跳蚤来查看狗身上的感染情况。发现这些壁虱集中于头部和耳部,包括耳的褶皱部,颈背区域,下腹部,胸下,侧肋腹以及趾间和四肢上。记录被吸住的、活着的壁虱数目。去除死的壁虱。

在清点完壁虱以后对狗进行治疗。对照组的狗不进行治疗。将待测试的药剂以点滴形式施加到狗的皮肤上。在0天只施用一次。而且使用的只是临床上健康的动物。

在1和2天查看所有的狗身上的活着和死去的吸附住的壁虱。将结果记录在

原始数据中。在2天从狗身上除去所有活着和死去的壁虱。

在7,14,21和28天各自按照每条狗约50 只血红扇头蜱 (25 ♀,25 ♂) 的量再次感染狗。各自在受到再感染之后的一天和两天, 核对所有的狗身上的活着和死去的吸附住的壁虱。将结果记录在原始数据中。在经过再感染之后的第二天, 从狗身上除去所有的活着和死去的壁虱。

如果在2天和各自在受到再次感染后的第二天所确定的治疗效果>90%, 且效果持续至少3周, 则制剂可以被视作为高疗效的。

为计算作用效果, 可以使用修订的Abbott公式:

$$\text{效果}\% = [(\Phi \text{壁虱数目KG} - \Phi \text{壁虱数目BG}) / \Phi \text{壁虱数目KG}] \times 100$$

KG: 对照组

BG: 治疗组

如果制剂实例1-18的药剂按照0.1ml/kg的剂量以点滴的形式来使用, 则数据证明其对血红扇头蜱具有很高的作用效果。

C. 6周后的跳蚤和壁虱作用效果

测试6周后的本发明药剂对跳蚤和壁虱的作用效果。该试验按照上面A和B两段中的记载内容来进行。

表1根据实施例10的药剂的跳蚤和壁虱作用效果

试验号	实验设计/使用体积 0.1ml/kg	处理1-2天后的跳蚤作用效果(几何平均)/壁虱作用效果(几何平均)	处理1周后的跳蚤作用效果(几何平均)/壁虱作用效果(几何平均)	处理2周后的跳蚤作用效果(几何平均)/壁虱作用效果(几何平均)	处理3周后的跳蚤作用效果(几何平均)/壁虱作用效果(几何平均)	处理4周后的跳蚤作用效果(几何平均)/壁虱作用效果(几何平均)	处理5周后的跳蚤作用效果(几何平均)/壁虱作用效果(几何平均)	处理6周后的跳蚤作用效果(几何平均)/壁虱作用效果(几何平均)
1	猫栉头蚤 / 血红扇头蜱	100%/87.2%	100%/89.9%	100%/89.9%	95.3%/97.6%	95.9%/91.4%	90.6%/85.5%	92.3%/83.6%
2	猫栉头蚤 / 美洲蜱眼蜱	100%/38.9%	100%/100%	100%/100%	99.7%/100%	99.0%/50.0%	96.3%/92.8%	99.0%/50.0%
3	猫栉头蚤 / 血红扇头蜱	100%/67.0%	100%/95.9%	99.8%/96.8%	98.9%/94.1%	94.5%/85.0%	68.1%/80.0%	