



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106474120 B

(45)授权公告日 2020.07.28

(21)申请号 201610886322.X

(22)申请日 2012.09.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106474120 A

(43)申请公布日 2017.03.08

(30)优先权数据

61/533,308 2011.09.12 US

(62)分案原申请数据

201280051631.5 2012.09.12

(73)专利权人 勃林格殷格翰动物保健美国公司

地址 美国佐治亚

(72)发明人 M·D·索尔 J·K·罗森特

J·佩特 N·舒布

M·泰伊瓦尼-穆特瓦尼

C·别兰斯基

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51)Int.Cl.

A61K 31/42(2006.01)

A61K 31/22(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61K 31/4402(2006.01)

A01N 43/80(2006.01)

A01N 43/40(2006.01)

A01N 37/36(2006.01)

A61P 33/00(2006.01)

A01P 7/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 101583278 A, 2009.11.18, 摘要, 权利要求1, 说明书第14页最后一段至第15页第1段及实施例1.

CN 101940790 A, 2011.01.12, 摘要, 权利要求1、6、22.

CN 101351456 A, 2009.01.21, 权利要求1-10.

CN 101765592 A, 2010.06.30, 权利要求1、7-9、15, 说明书0551-0552、0686、0689、0725-0754、0756、0761、0790-0791段.

审查员 刘军政

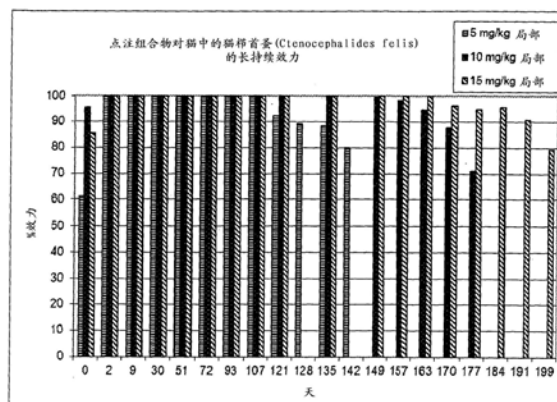
权利要求书2页 说明书64页 附图3页

(54)发明名称

包含异噁唑啉活性剂的杀寄生虫组合物, 其方法和用途

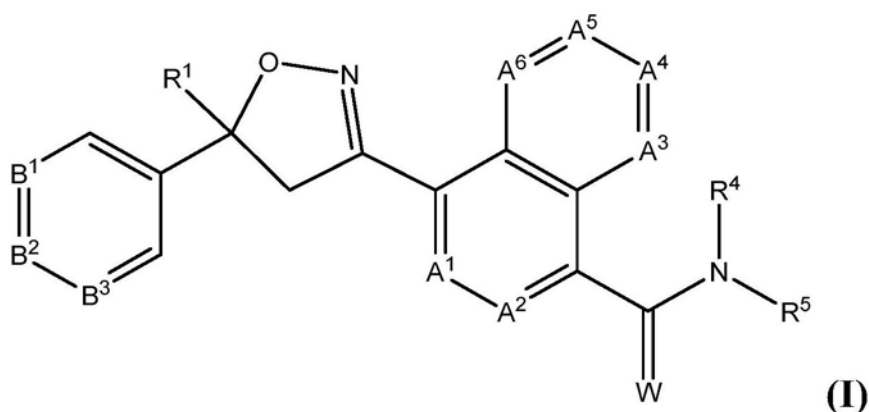
(57)摘要

本发明涉及用于抗击动物中的外源寄生虫和内源寄生虫的局部组合物, 包含至少一种异噁唑啉活性剂和药学上可接受的载体, 任选与之组合的一种或多种额外的活性剂。本发明也提供用于根除、防治和预防动物中的寄生虫感染和侵染的经改善的方法, 包括将本发明的组合物给药至有需要的动物。



1. 用于处理或预防动物中的寄生物感染或侵染的局部兽医学组合物, 包含:

a) 1-25% (w/v) 的式 (I) 的异噁唑啉活性剂:



其中:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 为 CH;

B^1 是 C-Cl; B^2 是 CH; 且 B^3 是 C-CF₃;

W 是 O;

R^1 是 CF₃;

R^4 是 H;

R^5 是 -CH₂C(O)NHCH₂CF₃; 和

b) 适于施用至动物皮肤的药学上可接受的载体; 且其中所述载体包含异山梨醇二甲基醚和环亚甲基甘油醚的组合。

2. 权利要求1的局部兽医学组合物, 其中所述药学上可接受的载体还包含二醇醚, 脂肪酸酯, 醇, 甘油酯, 二醇碳酸酯或 N-甲基吡咯烷酮或其混合物。

3. 权利要求2的局部兽医学组合物, 其中所述药学上可接受的载体包含二醇醚。

4. 权利要求2的局部兽医学组合物, 其中所述二醇醚是二甘醇一乙基醚, 丁基二甘醇, 二丙二醇正丁基醚, 乙二醇一乙基醚, 乙二醇一甲基醚, 二丙二醇一甲基醚, 丙二醇一甲基醚或丙二醇一乙基醚。

5. 权利要求1的局部兽医学组合物, 其中所述药学上可接受的载体还包含蔗糖和乙酸和异丁酸的混合酯, 低熔点蜡, 硬脂肪或环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚合物, 或其组合。

6. 权利要求1的局部兽医学组合物, 其中所述组合物还包含至少一种第二活性剂。

7. 权利要求6的局部兽医学组合物, 其中所述至少一种第二活性剂是昆虫生长调节剂, 新烟碱类, 缩肽, 吡啶酮, 除虫菌素或米尔倍霉素, 或其组合。

8. 权利要求7的局部兽医学组合物, 其中所述至少一种第二活性剂是昆虫生长调节剂。

9. 权利要求8的局部兽医学组合物, 其中所述昆虫生长调节剂是 (S)-烯虫酯, 吡丙醚, 烯虫乙酯, 灭蝇胺, 啉啉脲, 虱螨脲或氟啶脲。

10. 权利要求7的局部兽医学组合物, 其中所述组合物包含除虫菌素, 且其中所述除虫菌素是依立诺克丁, 依维菌素, 阿巴克丁 (abamectin), 多拉克丁, 依马克丁 (emamectin) 或司拉克丁。

11. 权利要求7的局部兽医学组合物, 其中所述组合物包含米尔倍霉素, 且其中所述米尔倍霉素是莫昔克丁或米尔倍霉素脞。

12. 权利要求7的局部兽医学组合物,其中所述至少一种第二活性剂是吡喹酮。
13. 权利要求11的局部兽医学组合物,其中所述至少一种第二活性剂是莫昔克丁。
14. 权利要求7的局部兽医学组合物,其中所述至少一种第二活性剂是除虫菌素和吡喹酮的组合。
15. 权利要求14的局部兽医学组合物,其中所述除虫菌素是依立诺克丁。
16. 权利要求1的局部兽医学组合物,其中所述组合物是点注组合物。
17. 权利要求1的局部兽医学组合物,其中所述组合物是浇注组合物。
18. 权利要求1的局部兽医学组合物,其中所述组合物包含1至5% (w/v) 的所述式(I)的化合物。
19. 权利要求1的局部兽医学组合物,其中所述组合物包含5至15% (w/v) 的所述式(I)的化合物。
20. 权利要求1的局部兽医学组合物,其中所述药学上可接受的载体还包含丙二醇,乙二醇或其混合物。
21. 权利要求13或15的局部兽医学组合物,其中所述组合物包含1至5% (w/v) 的所述式(I)的化合物。
22. 权利要求1的局部兽医学组合物在制备药物中的用途,所述药物用于处理或预防动物中的寄生物侵染或感染。
23. 权利要求22的用途,其中所述动物是猫或狗。
24. 权利要求22的用途,其中所述组合物包含至少一种第二活性剂,并且其中所述第二活性剂是昆虫生长调节剂,新烟碱类,缩肽,吡喹酮,除虫菌素或米尔倍霉素,或其组合。
25. 权利要求24的用途,其中所述组合物包含除虫菌素,并且其中所述除虫菌素是依立诺克丁,依维菌素,阿巴克丁(abamectin),多拉克丁,依马克丁(emamectin)或司拉克丁。
26. 权利要求24的用途,其中所述组合物包含米尔倍霉素,并且其中所述米尔倍霉素是莫昔克丁或米尔倍霉素衍。
27. 权利要求24的用途,其中所述至少一种第二活性剂是吡喹酮。
28. 权利要求24的用途,其中所述至少一种第二活性剂是除虫菌素和吡喹酮的组合。
29. 权利要求28的用途,其中所述除虫菌素是依立诺克丁。
30. 权利要求24的用途,其中所述组合物是点注组合物。
31. 权利要求24的用途,其中组合物是浇注组合物。

包含异噁唑啉活性剂的杀寄生物组合物,其方法和用途

[0001] 本申请是中国专利申请号201280051631.5 (PCT/US2012/054719), 申请日09/12/2012,发明名称为“包含异噁唑啉活性剂的杀寄生物组合物,其方法和用途”的分案申请。

[0002] 与有关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2011年9月12日提交的U.S.临时申请No.61/533,308 的优先权的权益,通过援引将其全部并入本文。

发明领域

[0004] 本发明提供局部兽医学组合物,包含用来防治动物中的外源寄生物 和内源寄生物的至少一种异噁唑啉活性剂;这些组合物抵抗外源寄生物 和/或内源寄生物的用途,和用于预防或处理动物中的寄生物感染和侵染 方法。

[0005] 发明背景

[0006] 动物比如哺乳动物和鸟类常常易受寄生物侵染/感染。这些寄生物可 以是外源寄生物比如昆虫,和内源寄生物比如丝虫和其它蠕虫。驯养动 物比如猫和狗常常受下述外源寄生物中的一种或多种所侵染:

[0007] -蚤(例如栲首蚤属(*Ctenocephalides* spp.),比如猫栲首蚤 (*Ctenocephalides felis*)等);

[0008] -蜱(例如扇头蜱属(*Rhipicephalus* spp.),硬蜱属(*Ixodes* spp.),革蜱 属(*Dermacentor* spp.),花蜱属(*Amblyoma* spp.),等);

[0009] -螨(例如蠕形螨属(*Demodex* spp.),疥螨属(*Sarcoptes* spp.),耳螨属(*Otodectes* spp.),等);

[0010] -虱(例如嚼虱属(*Trichodectes* spp.),姬螯螨属(*Cheyletiella* spp.),*Lignonathus* spp.等);

[0011] -蚊(伊蚊属(*Aedes* spp.),库蚊属(*Culex* spp.),按蚊属(*Anopheles* spp.) 等);和

[0012] -蝇(黑角蝇属(*Hematobia* spp.),家蝇属(*Musca* spp.),螫蝇属 (*Stomoxys* spp.),皮蝇属(*Dematobia* spp.),*Coclyomia* spp.等)。

[0013] 蚤是特别的问题,原因是它们不仅不利地影响动物或人类的健康,还导致大量心理压力。此外,蚤也是动物和人类中的病原物比如狗绦虫 (*Dipylidium caninum*)的媒介。

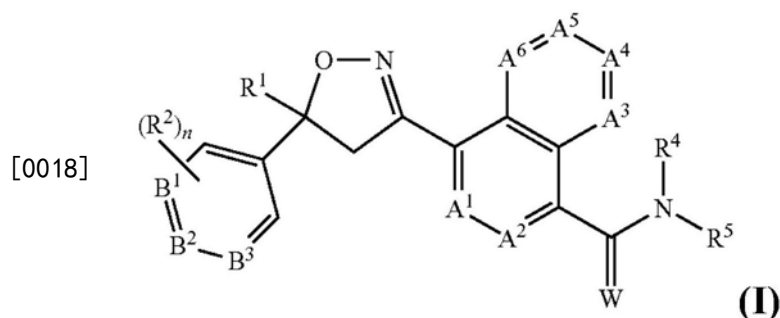
[0014] 类似地,蜱也危害动物或人类的身体和心理健康。然而,与蜱有关 的最严重的问题是它们同时是人类和动物中的病原物的媒介。由蜱引起 的主要疾病包括包柔螺旋体病(由伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)引 起的Lyme病),巴贝西虫病(或者由巴贝虫属(*Babesia* spp.)引起的梨浆 虫病)和立克次体病(也称为Rocky Mountain斑点热)。蜱也释放导致宿 主炎症或麻痹的毒素。有时候,这些毒素对宿主是致命的。

[0015] 类似地,家畜也易受寄生物侵染。例如,牛受许多寄生虫影响。家 畜中很流行的寄生物是扇头蜱属(*Rhipicephalus*)的蜱,特别是种类微小 牛蜱(牛蜱)、*decoloratus*和具环牛蜱的那些。蜱比如微小扇头蜱 (*Rhipicephalus microplus*) (原名微小牛蜱(*Boophilus*

microplus)) 是特别难以防治的,原因是它们生活在放牧家畜的牧场。该类蜱被认为是单个宿主类蜱,其未成熟和成虫阶段均在一只动物上度过,随后雌蜱充血并从宿主脱落以在环境中产卵。蜱的生命循环是大约3至4周。除了牛之外,还可以在水牛、马、驴、山羊、绵羊、鹿、猪和狗上发现微小扇头蜱 (*Rhipicephalus microplus*) 侵染。动物上的沉重蜱负担能够降低产量并损害皮毛,以及传播疾病比如由原生动物寄生物引起的巴贝西虫病(“牛热病”)和无形体病。

[0016] 动物和人类也罹患内寄生物感染包括例如蠕虫病,其最频繁地由一类归为绦虫(条虫)、线虫(蛔虫)和吸虫(trematodes)(扁虫或吸虫(flukes))的寄生物引起。这些寄生物不利地影响动物的营养并导致猪、羊、马和牛的严重经济损失,还影响家畜和家禽。动物和人类胃肠道中存在的其它寄生物包括钩口线虫属(*Ancylostoma*),板口线虫属(*Necator*),蛔虫属(*Ascaris*),类圆线虫属(*Strongyloides*),毛线虫属(*Trichinella*),毛细线虫属(*Capillaria*),弓蛔虫属(*Toxocara*),弓蛔线虫属(*Toxascaris*),鞭虫属(*Trichuris*),蛲虫属(*Enterobius*)和血液或其它组织和器官存在的寄生物比如丝虫和类圆线虫属,弓蛔虫属(*Toxocara*)和毛线虫属(*Trichinella*)的肠外阶段。

[0017] 最近,含异噁唑和异噁唑啉的化合物已经展示有效地对抗危害动物的寄生物。例如,US 2010/0234219 A1 (DuPont) 公开根据下式(I)的异噁唑啉化合物,其对外源寄生物和/或内源寄生物有活性。



[0019] 此外,公开的专利申请nos.US 2010/0254960 A1,WO 2007/070606 A2,WO 2007/123855 A2,WO 2010/003923 A1,US7951828& US7662972,US 2010/0137372 A1,US 2010/0179194 A2,US 2011/0086886 A2,US 2011/0059988 A1,US 2010/0179195 A1和WO 2007/075459 A2 和U.S.专利号7,951,828和7,662,972描述了各种其它的杀寄生物的异噁唑啉化合物。WO 2012/089623描述了包含四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)的局部的异噁唑啉配制剂。

[0020] 虽然上述文献中描述了包含单独或与其它活性剂组合的异噁唑啉活性剂的组合物,仍然需要兽医学组合物和具有经改善的效力、生物可获得性和覆盖到保护动物对抗内源寄生物和/或外源寄生物范围的方法。最佳的组合物应提供接触和/或全身性活性、高效、具有快速起效的活性、具有长的活性持续时间,对动物接受者及其主人安全。本发明正应对这种需要。

[0021] 援引加入

[0022] 任意前述申请和其中或在其申请过程期间引用的全部文献(“申请所引文献”)和申请所引文献引用的或参考的全部文献,和本文引用的或参考的全部文献(“本文所引文献”),和本文所引文献引用的或参考的全部文献,以及本文或通过援引并入本文的任意文

献中提及的任意产品的任意生产商的指南、说明书、产品说明书和产品说明页,在此处通过援引 并入本文并且可以用于本发明的实施中。

[0023] 本申请中引用或指定任意文献并非承认该文献可以作为本发明的现有技术获得。

发明概要

[0024] 本发明涉及局部组合物,包含单独或与其它活性剂组合的至少一种 异噁唑啉;和它们防治温血动物和鸟类体内或体表的寄生物的用途。按照本发明,已发现这些组合物一般地显示希望的生物利用度,并且能够 提供接触和/或全身性活性。组合物也提供对温血和鸟类动物接受者所希望的安全特征。此外,已发现所述组合物的单次给药一般地提供对抗一种或多种外源寄生物的有效活性,同时还倾向提供活性的快速起效、长的活性持续时间和/或希望的安全特征。

[0025] 本发明涵盖异噁唑啉组合物的用途或兽医学用途,用于处理或预防 动物(野生或驯养)的寄生物感染和侵染,所述动物包括牲畜和伴侣动物 比如猫、狗、马、鸡、绵羊、山羊、猪、火鸡和牛,目的是从这些宿主 除去所述动物一般遭遇的寄生物。

[0026] 在特别优选的实施方式中,组合物是局部点注配制剂(spot-on formulation)。在特别良好地适合牲畜动物的又一优选的实施方式中,组合物是局部浇注配制剂(pour-on formulation)。本发明也包括包含 异噁唑啉活性剂的其它局部组合物,包括喷雾剂、气雾剂、泡沫剂等。

[0027] 在某些实施方式中,局部兽医学组合物包含药学上可接受的载体,其中所述载体包含二羧酸的二酯,二醇酯,二醇醚,脂肪酸酯,聚乙二醇,或聚乙二醇酯,油,醇,甘油酯,甘油醚,丙二醇,乙二醇,二醇 碳酸酯,异山梨醇二甲基醚,N-甲基吡咯烷酮或其混合物。

[0028] 在一种实施方式中,二羧酸的二酯是C₆-C₁₆二羧酸的二酯,包括但不限于癸二酸二乙酯或己二酸二异丙酯。

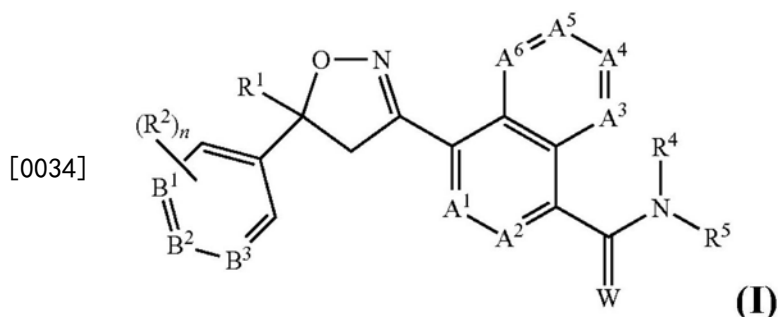
[0029] 在本发明的又一实施方式中,组合物的药学上可接受的载体包含二 羧酸的二酯和丙二醇酯,脂肪酸酯,聚乙二醇酯,聚乙二醇,油,C₆-C₂₀长链脂族醇,C₁-C₈醇,二醇醚或其组合的混合物。

[0030] 在某些实施方式中,本发明的局部兽医学组合物的药学上可接受的 载体还包含蔗糖和乙酸和异丁酸的混合酯,低熔点蜡,硬脂肪或环氧乙 烷和环氧丙烷的嵌段共聚合物或其组合。

[0031] 在又一实施方式中,药学上可接受的载体包含异山梨醇二甲基醚,环亚甲基甘油醚,碳酸亚丙酯,三乙酸甘油酯,二甘醇一乙基醚,聚乙二醇400或苕醇或其混合物。

[0032] 本发明也提供用于处理或预防动物中的寄生物感染和侵染的方法,包括向动物给药有效量的包含至少一种异噁唑啉的组合物。令人惊讶地,已发现本文描述的本发明组合物和配制剂与本领域已知组合物相比更快地且在长持续时间内展示对抗有害外源寄生物的优异广谱效力。

[0033] 在一种实施方式中,本发明提供局部兽医学组合物包含有效量的至少一种下式(I)的异噁唑啉,与之组合的是药学上或兽医上可接受的液态 载体,其中变量A¹,A²,A³,A⁴,A⁵,A⁶,B¹,B²,B³,R¹,R²,R³,R⁴,R⁵,W如本文所定义。



[0035] 在某些实施方式中,局部兽医学组合物和方法包含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-萘甲酰胺作为活性剂。

[0036] 在其它实施方式中,组合物可以还包含一种或多种额外的活性剂。在一种实施方式中,组合物包含至少一种大环内酯活性剂,包括但不限于除虫菌素类(avermectins)或米尔倍霉素类(milbemycins)。在某些实施方式中,除虫菌素(ivermectin)或米尔倍霉素(milbemycin)活性剂是依立 诺克丁,依维菌素,司拉克丁(selamectin),milbemectin,米尔倍霉素 D(milbemycin D),米尔倍霉素肟,或莫昔克丁(moxidectin)。

[0037] 在又一实施方式中,本发明的局部组合物包括异噁唑啉活性剂与新 烟碱类活性剂烯啶虫胺的组合。

[0038] 在其它实施方式中,本发明的组合物和方法可以还包含昆虫生长调 节剂(IGR)活性剂,包括但不限于烯虫酯,吡丙醚,烯虫乙酯,灭蝇胺, 啉啉脲,虱螨脲或氟啶脲。在又一优选的实施方式中,本发明组合物包 含新烟碱类活性剂比如烯啶虫胺。在其它实施方式中,所述组合物和方 法包括噻苯唑,奥苯达唑,甲苯咪唑,芬苯达唑,奥芬达唑,阿苯达唑, 三氯苯达唑,非班太尔,左旋咪唑,噻嘧啶,莫仑太尔,吡喹酮,氯生 太尔,氯舒隆,氨基乙腈活性剂,或芳基并吡咯-2-基氰基乙基氨基活性 剂中的至少一种。

[0039] 本发明目的并不在于在本发明中涵盖任意事先已知的产品、制备产 品的过程或使用产品的方法,因此申请人保留权利并在此处公开对任意 事先已知产品、过程或方法的放弃。还应注意,本发明不倾向在本发明 范围内涵盖不符合USPTO(35 U.S.C. §112,第一段)或EPO(EPC第83 条)书面描述和实施要求的任意产品、方法或产品的制备或使用产品的 方 法,从而申请人保留权利并在此处公开对于上述任意产品、方法或产品 的制备或使用产品的方法的放弃。

[0040] 这些和其它实施方式由下述详述部分公开或阐明并被其涵盖。

附图说明

[0041] 图1是显示包含化合物A的点注组合物对猫中的猫栉首蚤 (Ctenocephalides felis)的长持续效力的图(实施例9)。

[0042] 图2是显示包含化合物A的浇注组合物对牛中的微小扇头蜱 (Rhipicephalus microplus)(微小牛蜱(Boophilus microplus))基于脱落的 蜱数的长持续效力的图(实施例15)。

[0043] 图3是显示包含化合物A的浇注组合物对牛中的微小扇头蜱 (Rhipicephalus microplus)(微小牛蜱(Boophilus microplus))基于脱落的 蜱的重量的长持续效力的图

(实施例15)。

[0044] 发明详述

[0045] 本发明提供新的和创造性的局部组合物,包含至少一种异噁唑啉化合物和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂。

[0046] 在本发明的某些实施方式中,组合物优选包括施用至动物上的局部区域的点注或浇注配制剂。一般地包括较低浓度的活性剂的局部喷雾剂、气雾剂或沫状物配制剂也涵盖于本发明中。这些配制剂提供一段延长的时间的令人惊讶地有效的动物抵抗寄生物的保护。配制剂也提供极快速灭除侵染动物的寄生物。

[0047] 还提供的是用于处理和/或预防动物的寄生物感染和侵染的方法和用途,包括将有效量的本发明配制剂给药至动物。

[0048] 本发明包括至少下述特征:

[0049] (a) 展示对动物寄生物的优异活性的局部兽医学配制剂,包含至少一种异噁唑啉活性剂和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂;

[0050] (b) 展示优异长持续效力的局部兽医学组合物,包含至少一种本文描述的式(I)的异噁唑啉化合物和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂;

[0051] (c) 展示优异长持续效力的局部兽医学组合物,包含至少一种异噁唑啉活性剂,与之组合的一种或多种其它活性剂,和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂;

[0052] (d) 局部兽医学组合物,包含有效量的异噁唑啉活性剂和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述载体不包含四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol);

[0053] (e) 局部兽医学组合物,包含有效量的异噁唑啉活性剂和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂,其中所述载体不是丙二醇和环亚甲基甘油醚的二元混合物;

[0054] (f) 用于处理或预防动物中的寄生物感染和侵染的方法,包括给药有效量的包含至少一种异噁唑啉活性剂和药学上可接受的载体或稀释剂的组合物;

[0055] (g) 用于处理或预防动物中的寄生物感染和侵染的方法,包括给药有效量的包含至少一种异噁唑啉活性剂和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂的组合物;

[0056] (h) 用于处理或预防动物中的寄生物感染和侵染的方法,包括给药有效量的包含至少一种异噁唑啉活性剂和与之组合的一种或多种其它活性剂和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体或稀释剂的局部组合物;

[0057] (i) 包含至少一种异噁唑啉化合物,包括式(I)的化合物,和药学上可接受的载体或稀释剂的兽医学组合物在预防或处理动物寄生物中的用途。

[0058] 在本公开和在权利要求中,术语比如“包含”、“包括”、“含有”和“具有”等可以具有美国专利法中赋予它们的含义,并且能够意指“包括”、“涵盖”等;“基本上由……组成”或“基本上由……构成”类似地具有美国专利法中赋予它们的含义,并且该术语是开放式的,允许存在所述特征以外的特征,只要所述的基本的或新的特征不因非所述特征的存在而变化,但排除现有技术实施方式。

[0059] 定义

[0060] 本文所用的术语将具有本领域中它们的常规含义,除非另有指定。式(I)的变量定义中提及的有机部分是如术语卤素那样用于单独组员的单独列表的集合术语。前缀 C_n-C_m 在各情况下是指基团中碳原子的可能个数。

[0061] 本文所用的术语“动物”包括全部哺乳动物,鸟类和鱼类并且包括全部脊椎动物。动物包括但不限于猫,狗,牛,鸡,牛,鹿,山羊,马,美洲驼,猪,绵羊和牦牛。还包括全部发育阶段的各动物,包括胚胎和胎儿阶段。在某些实施方式中,动物是非人类动物。

[0062] 术语“脂肪酸”是指具有4至26个碳原子的羧酸。

[0063] 术语“脂肪醇”或“长链脂族醇”是指含有6至20个碳原子的脂族醇。

[0064] 术语“低熔点”是指物质在室温下是固体但在低于50℃下熔化为液体。

[0065] 术语“烷基”是指饱和直链、支化、环状、伯、仲或叔烃,包括具有1至20个原子的那些。在某种实施方式中,烷基将包括 C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 或 C_1-C_4 烷基。 C_1-C_{10} 烷基的实例包括,但不限于,甲基,乙基,丙基,1-甲基乙基,丁基,1-甲基丙基,2-甲基丙基,1,1-二甲基乙基,戊基,1-甲基丁基,2-甲基丁基,3-甲基丁基,2,2-二甲基丙基,1-乙基丙基,己基,1,1-二甲基丙基,1,2-二甲基丙基,1-甲基戊基,2-甲基戊基,3-甲基戊基,4-甲基戊基,1,1-二甲基丁基,1,2-二甲基丁基,1,3-二甲基丁基,2,2-二甲基丁基,2,3-二甲基丁基,3,3-二甲基丁基,1-乙基丁基,2-乙基丁基,1,1,2-三甲基丙基,1,2,2-三甲基丙基,1-乙基-1-甲基丙基,1-乙基-2-甲基丙基,庚基,辛基,2-乙基己基,壬基和癸基和它们的异构体。 C_1-C_4 烷基意指例如甲基,乙基,丙基,1-甲基乙基,丁基,1-甲基丙基,2-甲基丙基或1,1-二甲基乙基。

[0066] 烷基所涵盖的环状烷基或“环烷基”包括具有3至10个碳原子的那些,其具有单个或多个稠环。在某些实施方式中,环烷基包括 C_4-C_7 或 C_3-C_4 环状烷基。环烷基的非限制性实例包括金刚烷基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基等。

[0067] 本文描述的烷基可以是未经取代的或用选自下述的一个或多个部分取代:烷基,卤代,卤代烷基,羟基,羧基,酰基,酰氧基,氨基,烷基-或二烷基氨基,酰胺基,芳基氨基,烷氧基,芳氧基,硝基,氰基,叠氮基,硫醇,亚氨基,磺酸,硫酸酯,磺酰基,硫基,亚磺酰基,氨磺酰基,酯,膦酰,氧膦基,磷酰基,膦,硫代酸酯,硫醚,酰卤,酸酐,肟,肟,氨基甲酸酯,膦酸,磷酸酯,磷酸酯,或任意不抑制本发明化合物生物学活性的其它可能官能团,可以是未保护的或视需要保护的,它们是本领域技术人员已知的,例如Greene,等人,Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999的教导,通过援引并入本文。

[0068] 术语包括术语“烷基”比如“烷基环烷基”,“环烷基烷基”,“烷基氨基”或“二烷基氨基”应理解为包含连接至其它官能团的如前文所定义的烷基,其中所述基团通过上述所列的基团连接至化合物,本领域技术人员的理解。

[0069] 术语“烯基”是指直链和支化的碳链,其具有至少一个碳-碳双键。在某种实施方式中,烯基可以包括 C_2-C_{20} 烯基。在其它实施方式中,烯基包括 C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 或 C_2-C_4 烯基。在烯基的一种实施方式中,双键数为1-3,在烯基的又一实施方式中,双键数为1或2。取决于烯基部分在分子上的位置,也预期碳-碳双键和碳数的其它范围。“ C_2-C_{10} -烯基”基团可以在链中包括多于一个双键。实例包括,但不限于,乙烯基,1-丙烯基,2-丙烯基,1-甲基-乙烯基,1-丁烯基,2-丁烯基,3-丁烯基,1-甲基-1-丙烯基,2-甲基-1-丙烯基,

1-甲基-2-丙烯基,2-甲基-2-丙烯基;1-戊烯基,2-戊烯基,3-戊烯基,4-戊烯基,1-甲基-1-丁烯基,2-甲基-1-丁烯基,3-甲基-1-丁烯基,1-甲基-2-丁烯基,2-甲基-2-丁烯基,3-甲基-2-丁烯基,1-甲基-3-丁烯基,2-甲基-3-丁烯基,3-甲基-3-丁烯基,1,1-二甲基-2-丙烯基,1,2-二甲基-1-丙烯基,1,2-二甲基-2-丙烯基,1-乙基-1-丙烯基,1-乙基-2-丙烯基,1-己烯基,2-己烯基,3-己烯基,4-己烯基,5-己烯基,1-甲基-1-戊烯基,2-甲基-1-戊烯基,3-甲基-1-戊烯基,4-甲基-1-戊烯基,1-甲基-2-戊烯基,2-甲基-2-戊烯基,3-甲基-2-戊烯基,4-甲基-2-戊烯基,1-甲基-3-戊烯基,2-甲基-3-戊烯基,3-甲基-3-戊烯基,4-甲基-3-戊烯基,1-甲基-4-戊烯基,2-甲基-4-戊烯基,3-甲基-4-戊烯基,4-甲基-4-戊烯基,1,1-二甲基-2-丁烯基,1,1-二甲基-3-丁烯基,1,2-二甲基-1-丁烯基,1,2-二甲基-2-丁烯基,1,2-二甲基-3-丁烯基,1,3-二甲基-1-丁烯基,1,3-二甲基-2-丁烯基,1,3-二甲基-3-丁烯基,2,2-二甲基-3-丁烯基,2,3-二甲基-1-丁烯基,2,3-二甲基-2-丁烯基,2,3-二甲基-3-丁烯基,3,3-二甲基-1-丁烯基,3,3-二甲基-2-丁烯基,1-乙基-1-丁烯基,1-乙基-2-丁烯基,1-乙基-3-丁烯基,2-乙基-1-丁烯基,2-乙基-2-丁烯基,2-乙基-3-丁烯基,1,1,2-三甲基-2-丙烯基,1-乙基-1-甲基-2-丙烯基,1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。

[0070] “炔基”是指直链和支化的碳链,其具有至少一个碳-碳三键。在炔基的一种实施方式中,三键数为1-3;在炔基的又一实施方式中,三键数为一或两。在某种实施方式中,炔基包括C₂-C₂₀炔基。在其它实施方式中,炔基可以包括C₂-C₁₂,C₂-C₁₀,C₂-C₈,C₂-C₆或C₂-C₄炔基。取决于炔基部分在分子上的位置,也预期碳-碳三键和碳数的其它范围。例如,术语“C₂-C₁₀-炔基”如本文所用是指具有2至10个碳原子且含有至少一个三键的直链或支化的不饱和烃基团,比如乙炔基,丙-1-炔-1-基,丙-2-炔-1-基,正-丁-1-炔-1-基,正-丁-1-炔-3-基,正-丁-1-炔-4-基,正-丁-2-炔-1-基,正-戊-1-炔-1-基,正-戊-1-炔-3-基,正-戊-1-炔-4-基,正-戊-1-炔-5-基,正-戊-2-炔-1-基,正-戊-2-炔-4-基,正-戊-2-炔-5-基,3-甲基丁-1-炔-3-基,3-甲基丁-1-炔-4-基,正-己-1-炔-1-基,正-己-1-炔-3-基,正-己-1-炔-4-基,正-己-1-炔-5-基,正-己-1-炔-6-基,正-己-2-炔-1-基,正-己-2-炔-4-基,正-己-2-炔-5-基,正-己-2-炔-6-基,正-己-3-炔-1-基,正-己-3-炔-2-基,3-甲基戊-1-炔-1-基,3-甲基戊-1-炔-3-基,3-甲基戊-1-炔-4-基,3-甲基戊-1-炔-5-基,4-甲基戊-1-炔-1-基,4-甲基戊-2-炔-4-基或4-甲基戊-2-炔-5-基等。

[0071] 术语“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其被一个或多个卤素原子取代。例如C₁-C₄-卤代烷基包括,但不限于,氯甲基,溴甲基,二氯甲基,三氯甲基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,氯氟甲基,二氯氟甲基,氯二氟甲基,1-氯乙基,1-溴乙基,1-氟乙基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基,2-氯-2-氟乙基,2-氯-2,2-二氟乙基,2,2-二氯-2-氟乙基,2,2,2-三氯乙基,五氟乙基等。

[0072] 术语“卤代烯基”是指如本文所定义的烯基,其被一个或多个卤素原子取代。

[0073] 术语“卤代炔基”是指如本文所定义的炔基,其被一个或多个卤素原子取代。

[0074] “烷氧基”是指烷基-0-,其中烷基如前文所定义。类似地,术语“烯氧基”,“炔氧基”,“卤代烷氧基”,“卤代烯氧基”,“卤代炔氧基”,“环烷氧基”,“环烯基氧基”,“卤代环烷氧基”,和“卤代环烯基氧基”分别指基团烯基-0-,炔基-0-,卤代烷基-0-,卤代烯基-0-,卤代炔基-0-,环烷基-0-,环烯基-0-,卤代环烷基-0-,和卤代环烯基-0-,其中烯基,炔基,

卤代烷基, 卤代烯基, 卤代炔基, 环烷基, 环烯基, 卤代环烷基, 和卤代环烯基如前文所定义。C₁-C₆-烷氧基的实例包括, 但不限于, 甲氧基, 乙氧基, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, 正-丁氧基, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, 正-戊氧基, 1-甲基丁氧基, 2-甲基丁氧基, 3-甲基丁氧基, 1,1-二甲基丙氧基, 1,2-二甲基丙氧基, 2,2-二甲基-丙氧基, 1-乙基丙氧基, 正-己氧基, 1-甲基戊氧基, 2-甲基戊氧基, 3-甲基戊氧基, 4-甲基戊氧基, 1,1-二甲基丁氧基, 1,2-二甲基丁氧基, 1,3-二甲基丁氧基, 2,2-二甲基丁氧基, 2,3-二甲基丁氧基, 3,3-二甲基丁氧基, 1-乙基丁氧基, 2-乙基丁氧基, 1,1,2-三甲基丙氧基, 1,2,2-三甲基丙氧基, 1-乙基-1-甲基丙氧基, 1-乙基-2-甲基丙氧基等。

[0075] 术语“烷硫基”是指烷基-S-,其中烷基如前文所定义。类似地,术语“卤代烷硫基”,“环烷硫基”等是指卤代烷基-S-和环烷基-S-其中卤代烷基和环烷基如前文所定义。

[0076] 术语“烷基亚磺酰基”是指烷基-S(O)-, 其中烷基如前文所定义。类似地, 术语“卤代烷基亚磺酰基”是指卤代烷基-S(O)-, 其中卤代烷基如前文所定义。

[0077] 术语“烷基磺酰基”是指烷基-S(O)₂-, 其中烷基如前文所定义。类似地, 术语“卤代烷基磺酰基”是指卤代烷基-S(O)₂-, 其中卤代烷基如前文所定义。

[0078] 术语烷基氨基和二烷基氨基是指烷基-NH-和(烷基)₂N-,其中烷基如前文所定义。类似地,术语“卤代烷基氨基”是指卤代烷基-NH-,其中卤代烷基如前文所定义。

[0079] 术语“烷基羰基”，“烷氧羰基”，“烷基氨基羰基”和“二烷基氨基羰基”是指烷基-C(=O)-，烷氧基-C(=O)-，烷基氨基-C(=O)-和二烷基氨基-C(=O)-，其中烷基，烷氧基，烷基氨基和二烷基氨基如前文所定义。类似地，术语“卤代烷基羰基”，“卤代烷氧羰基”，“卤代烷基氨基羰基”，和“二卤代烷基氨基羰基”是指基团卤代烷基-C(=O)-，卤代烷氧基-C(=O)-，卤代烷基氨基-C(=O)-和二卤代烷基氨基-C(=O)-，其中卤代烷基，卤代烷氧基，卤代烷基氨基和二卤代烷基氨基如前文所定义。

[0080] “芳基”是指6至14个碳原子的一价芳族碳环基团,其具有单环或多个稠环。在某种实施方式中,芳基包括C₆-C₁₀芳基。芳基包括,但不限于,苯基,联苯,萘基,四氢萘基,苯基环丙基和茚满基。芳基可以是 未经取代的或被选自下述的一个或多个部分取代:卤素,氰基,硝基,羟基,巯基,氨基,烷基,烯基,炔基,环烷基,环烯基,卤代烷基, 卤代烯基,卤代炔基,卤代环烷基,卤代环烯基,烷氧基,烯氧基,炔 氧基,卤代烷氧基,卤代烯氧基,卤代炔氧基,环烷氧基,环烯基氧基, 卤代环烷氧基,卤代环烯基氧基,烷硫基,卤代烷硫基,环烷硫基,卤 代环烷硫基,烷基亚磺酰基,烯基亚磺酰基,炔基-亚磺酰基,卤代烷基 亚磺酰基,卤代烯基亚磺酰基,卤代炔基亚磺酰基,烷基磺酰基,烯基 磺酰基,炔基磺酰基,卤代烷基-磺酰基,卤代烯基磺酰基,卤代炔基磺 酰基,烷基氨基,烯基氨基,炔基氨基,二(烷基)氨基,二(烯基)-氨基, 二(炔基)氨基,或三烷基甲硅烷基。

[0081] 术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指通过二价亚烷基桥 $(-\text{CH}_2-)_n$ 键合于母体化合物的芳基,其中 n 是1-12并且其中“芳基”如前文所定义。

[0082] “杂芳基”是指1至15个碳原子,优选1至10个碳原子的一价芳族基团,其环中具有一个或多个氧、氮和硫杂原子,优选1至4杂原子,或1至3杂原子。氮和硫杂原子可以任选被氧化。所述杂芳基能够具有单环(例如,吡啶基或呋喃基)或多个稠环,条件是连接点是通过杂芳基环原子。优选的杂芳基包括吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,三嗪基,吡咯基,吡啶基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,喹喔啉基,呋喃基,噻吩基,呋喃基,吡咯基,咪唑基,噁

唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 吡唑基, 苯并呋喃基, 和苯并噻吩基。杂芳基环可以是未经取代的或被上述芳基所描述的一个或多个部分取代。

[0083] “杂环基”、“杂环”或“杂环”是指完全饱和或不饱和的, 环状基团, 例如3至7元单环或4至7元单环; 7至11元双环, 或10至15元三环 环系, 其环中具有一个或多个氧、硫或氮杂原子, 优选1至4个或1至 3个杂原子。氮和硫杂原子可以任选地氧化而氮杂原子可以任选地季铵 化。杂环基团可以在环或环系的任意杂原子或碳原子连接并且可以是未 经取代的或被一个或多个对上文芳基描述的部分取代。

[0084] 示范性单环杂环基团包括, 但不限于, 吡咯烷基, 吡咯基, 吡唑基, 氧杂环丁烷基, 吡唑啉基, 咪唑基, 咪唑啉基, 咪唑烷基, 噁唑基, 噁唑烷基, 异噁唑啉基, 异噁唑基, 噻唑基, 噻唑二唑基, 噻唑烷基, 异噻唑基, 异噻唑烷基, 呋喃基, 四氢呋喃基, 噻吩基, 噁二唑基, 哌啶基, 哌嗪基, 2-氧代哌嗪基, 2-氧代哌啶基, 2-氧代吡咯烷基, 2-氧代氮杂**草**基, 氮杂**草**基, 4-哌啶酮基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 四氢 吡喃基, 吗啉基, 硫杂吗啉基, 硫杂吗啉基亚砷, 硫杂吗啉基砷, 1,3- 二氧杂环戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基, 三唑基, 三嗪基等。

[0085] 示范性双环杂环基团包括但不限于吡啶基, 苯并噻唑基, 苯并噁唑基, 苯并二氧杂环戊烯基, 苯并噻吩基, 奎宁环基, 喹啉基, 四氢异喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 苯并吡喃基, 吲哚基, 苯并呋喃基, 色酮基, 香豆素基, 苯并吡喃基, 噌啉基, 喹啉基, 吲唑基, 吡咯并吡啶基, 呋喃并吡啶基(比如呋喃并[2,3-c]吡啶基, 呋喃并[3,2-b]吡啶基]或呋喃并[2,3-b]吡啶基), 二氢异吲哚基, 二氢喹啉基(比如3,4-二氢-4-氧代-喹 啉基), 四氢喹啉基等。

[0086] 示范性三环杂环基团包括咔唑基, 苯并吡啶基, 菲咯啉基, 吡啶基, 菲啶基, 咕吨基等。

[0087] 卤素意指原子氟, 氯, 溴和碘。“卤代”命名(例如术语卤代烷基中 的指称)是指单取代至全卤代取代的全部取代度(例如, 对于甲基则是指 氯甲基(-CH₂Cl), 二氯甲基(-CHCl₂), 三氯甲基(-CCl₃))。

[0088] 立体异构体和多晶型形式

[0089] 本领域技术人员应认识到本发明组合物中的某些化合物可以作为光 学活性和外消旋形式存在和分离。具有一个或多个手性中心(包括在硫原 子处)的化合物可以作为单个对映体或非对映体存在或者作为对映体和/ 或非对映体的混合物存在。例如, 本领域熟知的是亚砷化合物可以是光 学活性的且可以作为单个对映体或外消旋混合物存在。此外, 本发明组 合物中的化合物可以包括一个或多个手性中心, 其引起理论数目的光学 活性异构体。在本发明组合物中的化合物包括n个手性中心的情况下, 该化合物可以包含多至2ⁿ个旋光异构体。本发明涵盖各化合物的特定对 映体或非对映体以及本发明化合物的不同对映体和/或非对映体的混合 物, 其具有本文描述的有用特性。光学活性形式能够这样制备: 例如, 通过选择性结晶技术、通过自光学活性前体合成、通过手性合成、通过 用手性固定相色谱分离或者通过酶促拆分来拆分外消旋形式。

[0090] 本发明组合物中的化合物还可以以不同的固体形式存在比如不同的 晶型或无定形固体形式。本发明涵盖本发明化合物的不同的晶型以及无 定形形式。

[0091] 此外, 本发明组合物中的化合物可以作为水合物或溶剂化物存在, 其中在晶型中

一定化学计量的水或溶剂与分子相结合。本发明组合物可以包括活性剂的水合物和溶剂化物。在某些实施方式中,本发明组合物可以包括多至15% (w/w),多至20% (w/w),或多至30% (w/w)的特定固体形式。

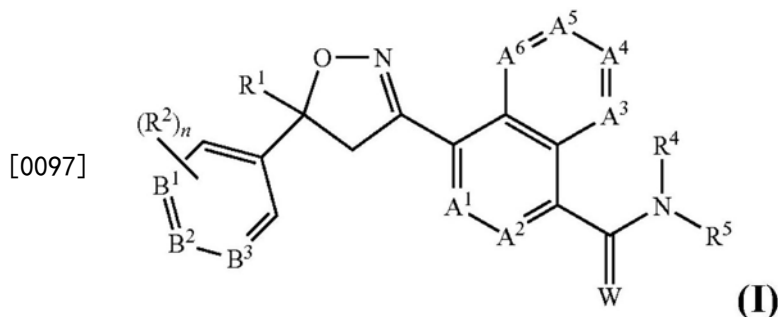
[0092] 盐

[0093] 在可行的情况下,在本发明范围内还预期本发明化合物的酸盐或碱盐。

[0094] 术语“酸盐”预期化合物与全部药学上可接受的无机或有机酸的盐。无机酸包括矿物酸比如氢卤酸比如氢溴酸和盐酸,硫酸,磷酸和硝酸。有机酸包括全部药学上可接受的脂族、脂环族和芳族的羧酸、二羧酸、三羧酸和脂肪酸。在酸的一种实施方式中,所述酸是直链或支化的,饱和的或不饱和的C₁-C₂₀脂族羧酸,其任选由卤素或羟基取代,或者C₆-C₁₂芳族羧酸。所述酸的实例是碳酸,甲酸,乙酸,丙酸,异丙酸,戊酸,α-羟基酸比如羟基乙酸和乳酸,氯乙酸,苯甲酸,甲烷磺酸,和水杨酸。二羧酸的实例包括草酸,苹果酸,琥珀酸,酒石酸,富马酸,和马来酸。三羧酸的实例是柠檬酸。脂肪酸包括全部药学上可接受的饱和的或不饱和的脂族或芳族的具有4至24个碳原子的羧酸。实例包括丁酸,异丁酸,仲丁酸,月桂酸,棕榈酸,硬脂酸,油酸,亚油酸,亚麻酸,和苯基硬脂酸。其它酸包括葡糖酸,葡庚糖酸和乳糖酸。

[0095] 术语“碱盐”预期化合物与全部药学上可接受的无机或有机碱的盐,包括碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。与所述碱形成的盐包括例如碱金属和碱土金属盐,包括但不限于锂、钠、钾、镁或钙盐。与有机碱形成的盐包括一般烃胺盐和杂环胺盐,包括例如铵盐(NH₄⁺),烷基铵盐和二烷基铵盐,和环状胺的盐比如吗啉盐和哌啶盐。

[0096] 在一种实施方式中,本发明提供局部兽医学组合物包含有效量的至少一种下式(I)的异噻唑啉,和与之组合的药学上或兽医上可接受的液态载体:



[0098] 其中

[0099] A¹, A², A³, A⁴, A⁵和A⁶独立地是CR³或N,条件是A¹, A², A³, A⁴, A⁵和A⁶中最多3个是N;

[0100] B¹, B²和B³独立地是CR²或N;

[0101] W是O或S;

[0102] R¹是烷基,烯基,炔基,环烷基,烷基环烷基或环烷基烷基,各自任选用独立选自R⁶的一个或多个取代基取代;

[0103] 各R²独立地是H,卤素,烷基,卤代烷基,烷氧基,卤代烷氧基,烷硫基,卤代烷硫基,烷基亚磺酰基,卤代烷基亚磺酰基,烷基磺酰基,卤代烷基磺酰基,烷基氨基,二烷基氨基,烷氧羰基,—CN或—NO₂;

[0104] 各R³独立地是H,卤素,烷基,卤代烷基,环烷基,卤代环烷基,烷氧基,卤代烷氧基,烷硫基,卤代烷硫基,烷基亚磺酰基,卤代烷基亚磺酰基,烷基磺酰基,卤代烷基磺酰基

基,烷基氨基,二烷基氨基,—CN 或—NO₂;

[0105] R⁴是H,烷基,烯基,炔基,环烷基,烷基环烷基,环烷基烷基, 烷基羰基或烷氧羰基;

[0106] R⁵是H,OR¹⁰,NR¹¹R¹²或Q¹;或烷基,烯基,炔基,环烷基,烷基环烷基或环烷基烷基,各自任选用独立选自R⁷的一个或多个取代基取代;或

[0107] R⁴和R⁵与它们连接的氮一起形成含有2至6个碳原子和任选1个额外选自N、S和O的原子的环,所述环任选用独立选自烷基,卤素,—CN,—NO₂和烷氧基的1至4个取代基取代;

[0108] 各R⁶独立地是卤素,烷基,烷氧基,烷硫基,烷基亚磺酰基,烷基磺酰基,—CN或—NO₂;

[0109] 各R⁷独立地是卤素;烷基,环烷基,烷氧基,烷硫基,烷基亚磺酰基,烷基磺酰基,烷基氨基,二烷基氨基,环烷基氨基,烷基羰基,烷氧羰基,烷基氨基羰基,二烷基氨基羰基,卤代烷基羰基,卤代烷氧羰基,卤代烷基氨基羰基,二卤代烷基氨基羰基,羟基,—NH₂,—CN或—NO₂;或Q²;

[0110] 各R⁸独立地是卤素,烷氧基,卤代烷氧基,烷硫基,卤代烷硫基, 烷基亚磺酰基,卤代烷基亚磺酰基,烷基磺酰基,卤代烷基磺酰基,烷基氨基,二烷基氨基,烷氧羰基,—CN或—NO₂;

[0111] 各R⁹独立地是卤素,烷基,卤代烷基,环烷基,卤代环烷基,烷氧基,卤代烷氧基,烷硫基,卤代烷硫基,烷基亚磺酰基,卤代烷基亚磺酰基,烷基磺酰基,卤代烷基磺酰基,烷基氨基,二烷基氨基,—CN,—NO₂,苯基或吡啶基;

[0112] R¹⁰是H;或烷基,烯基,炔基,环烷基,烷基环烷基或环烷基烷基,各自任选用一个或多个卤素取代;

[0113] R¹¹是H,烷基,烯基,炔基,环烷基,烷基环烷基,环烷基烷基, 烷基羰基或烷氧羰基;

[0114] R¹²是H;Q³;或烷基,烯基,炔基,环烷基,烷基环烷基或环烷基烷基,各自任选用独立选自R⁷的一个或多个取代基取代;或者

[0115] R¹¹和R¹²与它们连接的氮一起形成含有2至6个碳原子和任选1个额外选自N、S和O的原子的环,所述环任选用独立选自烷基,卤素,—CN,—NO₂和烷氧基的1至4个取代基取代;

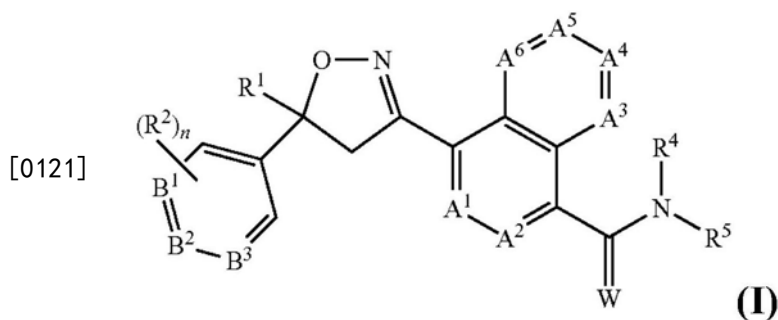
[0116] Q¹是苯基环,5-或6-元杂环,或8-、9-或10-元稠合的任选含有选自多至1个O、多至1个S和多至3个N的1至3个杂原子的双环环系,各环或环系任选用独立选自R⁸的一个或多个取代基取代;

[0117] 各Q²独立地是苯基环或5-或6-元杂环,各环任选用独立选自R⁹的一个或多个取代基取代;

[0118] Q³是苯基环或5-或6-元杂环,各环任选用独立选自R⁹的一个或多个取代基取代;和

[0119] n是0,1或2。

[0120] 在一种实施方式中,本发明提供局部兽医学组合物包含有效量的至少一种下式(I)的异噻唑啉,和与之组合的药学上或兽医上可接受的液态载体:



[0122] 其中：

[0123] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 独立地是 CR^3 或N,条件是 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 中最多3个是N；

[0124] B^1, B^2 和 B^3 独立地是 CR^2 或N；

[0125] W是O或S；

[0126] R^1 是 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基或 C_4 - C_7 环烷基烷基,各自任选用独立选自 R^6 的一个或多个取代基取代；

[0127] 各 R^2 独立地是H, 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 卤代烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_6 二烷基氨基, C_2 - C_4 烷氧羰基, $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0128] 各 R^3 独立地是H, 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_3 - C_6 卤代环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 卤代烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_6 二烷基氨基, $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0129] R^4 是H, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基, C_4 - C_7 环烷基烷基, C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧羰基；

[0130] R^5 是H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ 或 Q^1 ；或 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基或 C_4 - C_7 环烷基烷基,各自任选用独立选自 R^7 的一个或多个取代基取代；或

[0131] R^4 和 R^5 与它们连接的氮一起形成含有2至6个碳原子和任选1个额外选自N、S和O的原子的环,所述环任选用独立选自 C_1 - C_2 烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$ 和 C_1 - C_2 烷氧基的1至4个取代基取代；

[0132] 各 R^6 独立地是卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0133] 各 R^7 独立地是卤素； C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_8 二烷基氨基, C_3 - C_6 环烷基氨基, C_2 - C_7 烷基羰基, C_2 - C_7 烷氧羰基, C_2 - C_7 烷基氨基羰基, C_3 - C_9 二烷基氨基羰基, C_2 - C_7 卤代烷基羰基, C_2 - C_7 卤代烷氧羰基, C_2 - C_7 卤代烷基氨基羰基, C_3 - C_9 二卤代烷基氨基羰基, 羟基, $-NH_2$, $-CN$ 或 $-NO_2$ ；或 Q^2 ；

[0134] 各 R^8 独立地是卤素, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 卤代烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_6 二烷基氨基, C_2 - C_4 烷氧羰基, $-CN$ 或 $-NO_2$ ；

[0135] 各 R^9 独立地是卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_3 - C_6 卤代环烷基,

C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤代烷氧基, C₁-C₆烷硫基, C₁-C₆卤代烷硫基, C₁-C₆烷基亚磺酰基, C₁-C₆卤代烷基亚磺酰基, C₁-C₆烷基磺酰基, C₁-C₆卤代烷基磺酰基, C₁-C₆烷基氨基, C₂-C₆二烷基氨基, -CN, -NO₂, 苯基或吡啶基;

[0136] R¹⁰是H;或C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, C₃-C₆环烷基, C₄-C₇烷基环烷基或C₄-C₇环烷基烷基, 各自任选用一个或多个卤素取代;

[0137] R¹¹是H, C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, C₃-C₆环烷基, C₄-C₇烷基环烷基, C₄-C₇环烷基烷基, C₂-C₇烷基羰基或C₂-C₇烷氧羰基;

[0138] R¹²是H; Q³;或C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, C₃-C₆环烷基, C₄-C₇烷基环烷基或C₄-C₇环烷基烷基, 各自任选用独立选自R⁷的一个或多个取代基取代;或

[0139] R¹¹和R¹²与它们连接的氮一起形成含有2至6个碳原子和任选1个额外选自N、S和O的原子的环, 所述环任选用独立选自C₁-C₂烷基, 卤素, -CN, -NO₂和C₁-C₂烷氧基的1至4个取代基取代;

[0140] Q¹是苯基环, 5-或6-元杂环, 或8-, 9-或10-元稠合的任选含有选自多至1个O、多至1个S和多至3个N的1至3个杂原子的双环环系, 各环或环系任选用独立选自R⁸的一个或多个取代基取代;

[0141] 各Q²独立地是苯基环或5-或6-元杂环, 各环任选用独立选自R⁹的一个或多个取代基取代;

[0142] Q³是苯基环或5-或6-元杂环, 各环任选用独立选自R⁹的一个或多个取代基取代;和

[0143] n是0, 1或2。

[0144] 在式(I)的一种实施方式中, W是O。在又一实施方式中, W是S。

[0145] 在式(I)的又一实施方式中, A¹, A², A³, A⁴, A⁵和A⁶各自是CR³。

[0146] 在式(I)的又一实施方式中, B¹, B²和B³各自是CR²。

[0147] 在式(I)的又一实施方式中, W是O且A¹, A², A³, A⁴, A⁵和A⁶各自是CR³。

[0148] 在式(I)的又一实施方式中, W是O; A¹, A², A³, A⁴, A⁵和A⁶各自是CR³;且B¹, B²和B³各自是CR²。

[0149] 在式(I)的又一实施方式中, A¹, A², A³, A⁴, A⁵和A⁶各自是CH。

[0150] 在式(I)的又一实施方式中, B¹, B²和B³各自是CR²;且R²是H, 卤素, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0151] 在式(I)的又一实施方式中, R¹是任选由一个或多个R⁶取代的C₁-C₃烷基;

[0152] R²独立地是H, 卤素, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆卤代烷氧基或-CN; 和

[0153] 各R³独立地是H, 卤素, C₁-C₆烷基, C₁-C₆卤代烷基, C₃-C₆环烷基, C₃-C₆卤代环烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤代烷氧基, -CN或-NO₂。

[0154] 在又一实施方式中, 本发明提供包含式(I)的异噁唑啉的组合物, 其中:

[0155] W是O或S; R⁴是H或C₁-C₆烷基; R⁵是-CH₂C(O)NHCH₂CF₃; A¹=A²=A³=A⁴=A⁵=A⁶各自是CH;

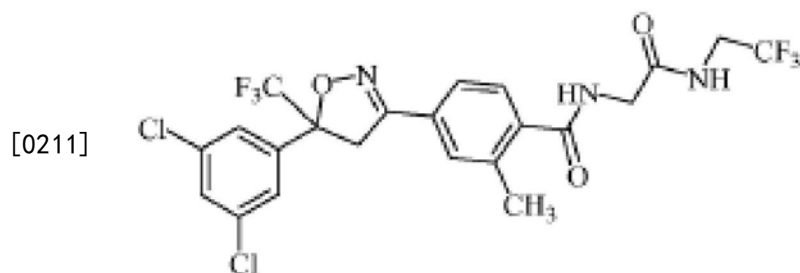
[0156] R¹是C₁-C₆烷基, 各自任选用独立选自R⁶的一个或多个取代基取代;

[0157] R⁶是卤素或C₁-C₆烷基; 和

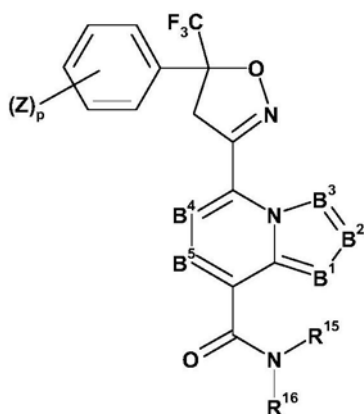
[0158] B¹, B²和B³独立地是CH, C-卤素, C-C₁-C₆烷基, C-C₁-C₆卤代烷基或C-C₁-C₆烷氧基。

- [0159] 在式(I)的又一实施方式中, B^1 , B^2 和 B^3 独立地是 CR^2 ;
- [0160] W是O;
- [0161] R^4 是H, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧羰基;和
- [0162] R^5 是H, $NR^{11}R^{12}$ 或 Q^1 ;或 C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 烯基, C_2 - C_4 炔基, C_3 - C_4 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基或 C_4 - C_7 环烷基烷基,各任选用一个或多个 R^7 取代。
- [0163] 在式(I)的又一实施方式中, R^1 是任选用卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0164] 各 R^2 独立地是H, CF_3 , OCF_3 ,卤素或-CN;
- [0165] 各 R^3 独立地是H, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_4 烷氧基或-CN;和
- [0166] 各 R^7 独立地是卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 烷硫基, C_1 - C_4 烷基亚磺酰基, C_1 - C_4 烷基磺酰基, C_2 - C_4 烷基羰基, C_2 - C_4 烷氧羰基, C_2 - C_5 烷基氨基羰基, C_2 - C_5 卤代烷基羰基, C_2 - C_5 卤代烷氧羰基, C_2 - C_5 卤代烷基氨基羰基,- NH_2 ,-CN或 NO_2 ;或者 Q_2 。
- [0167] 在式(I)的又一实施方式中, R^4 是H;
- [0168] R^5 是 C_1 - C_4 烷基,任选用一个或多个 R^7 取代;
- [0169] 各 R^7 独立地是卤素或 Q^2 ;和
- [0170] 各 Q^2 独立地是苯基,吡啶基或噻唑基。
- [0171] 在式(I)的又一实施方式中, R^1 是 CF_3 ;
- [0172] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 和 A^6 各自是 CR^3 ;
- [0173] B^2 是 CR^2 ;和
- [0174] 各 R^3 独立地是H, C_1 - C_4 烷基或-CN。
- [0175] 在又一实施方式中, B^2 是CH;
- [0176] B^1 和 B^3 各自是 CR^2 ,其中各 R^2 独立地是卤素或 C_1 - C_3 卤代烷基;
- [0177] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 和 A^6 各自是 CR^3 ;
- [0178] R^3 是H;并且
- [0179] n是2。
- [0180] 在式(I)的又一实施方式中, R^1 是 CF_3 ;
- [0181] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 和 A^6 各自是 CR^3 ;
- [0182] B^2 是CH;
- [0183] B^1 和 B^3 各自是 CR^2 ;
- [0184] 各 R^3 独立地是H或 C_1 - C_4 烷基;
- [0185] 各 R^2 独立地是卤素或 C_1 - C_3 卤代烷基;
- [0186] R^4 是H;
- [0187] R^5 是 C_1 - C_4 烷基,任选用一个或多个 R^7 取代;和
- [0188] R^7 是 C_2 - C_7 烷基羰基, C_2 - C_7 烷氧羰基, C_2 - C_7 烷基氨基羰基, C_3 - C_9 二烷基氨基羰基, C_2 - C_7 卤代烷基羰基, C_2 - C_7 卤代烷氧羰基, C_2 - C_7 卤代烷基氨基羰基, C_3 - C_9 二卤代烷基氨基羰基。
- [0189] 在式(I)的又一实施方式中, R^1 是 CF_3 ;
- [0190] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 和 A^6 各自是CH;
- [0191] B^2 是CH;
- [0192] B^1 和 B^3 各自是 CR^2 ;

- [0193] 各 R^2 独立地是卤素或 C_1 - C_3 卤代烷基；
- [0194] R^4 是H；
- [0195] R^5 是 C_1 - C_4 烷基，任选用一个或多个 R^7 取代；和
- [0196] R^7 是 C_2 - C_7 烷基氨基羰基， C_3 - C_9 二烷基氨基羰基， C_2 - C_7 卤代烷基 氨基羰基或 C_3 - C_9 二卤代烷基氨基羰基。
- [0197] 在优选的实施方式中，提供包含式(I)的异噁唑啉活性剂的局部组合物，其中：
- [0198] R^1 是 CF_3 ；
- [0199] W是O；
- [0200] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 各自是CH；
- [0201] B^2 是CH；
- [0202] B^1 是氯；
- [0203] B^2 是 CF_3 ；
- [0204] R^4 是H；
- [0205] R^5 是 $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ；而
- [0206] n是2。
- [0207] 在优选的实施方式中，异噁唑啉化合物是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(化合物A)。
- [0208] 在又一实施方式中，本发明组合物可以包括公开于WO 2007/079162, WO 2007/075459和US 2009/0133319, WO 2007/070606 和US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216和US 2007/0066617和WO 2008/122375 的一种或多种异噁唑啉化合物，通过援引将其全部通篇并入本文。
- [0209] 在其它优选的实施方式中，本发明提供局部组合物，包含描述于 WO 2009/02451A2和WO 2011/075591A1的异噁唑啉活性剂，均通过援引将其全部并入本文，和与之组合的药学上可接受的载体或稀释剂。
- [0210] 在又一优选的实施方式中，本发明提供局部组合物，包含11-1描述 于WO 2009/02451A2的具有下述结构的化合物：



- [0212] 和与之组合的本文描述的药学上可接受的载体或稀释剂。
- [0213] 在本发明的又一实施方式中，提供局部组合物，包含描述于WO 2011075591的式1.001至1.025和2.001至2.018异噁唑啉化合物中的一种或多种，和与之组合的本文描述的药学上可接受的载体：



[0214]

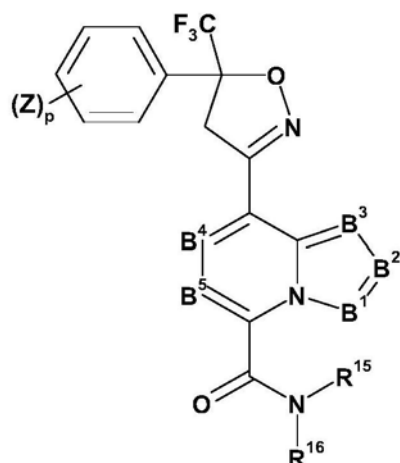
[0215] 化合物1.001至1.025

化合物 编号	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (min)	LCMS 方法
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	582	2.21	1
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃	525	2.32	1
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	597	2.06	1
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	583	2.07	1
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	664	2.14	1
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	2.18	1
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	585	2.31	1
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	648	2.18	1
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	584	2.24	1
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			

[0216]

1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	581	2.20	1
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	516	2.26	1
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	609	2.12	1
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃	552	2.17	1
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	544	2.18	1
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

[0217]



[0218]

[0219] 化合物2.001至2.018

[0220]

化合物编号	(Z) _n	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (min)	LCMS 方法
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	185	1
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

[0221] 在一种实施方式中,本发明提供局部组合物,包含至少一种式(I)的 异噁唑啉和与之组合的至少一种其它活性剂,和药学上可接受的载体或 稀释剂。

[0222] 额外的兽医学/药物活性成分可以与本发明组合物一起使用。在某些 实施方式中,额外的活性剂可以包括但不限于杀螨剂,驱蠕虫剂,抗寄 生物剂和杀昆虫剂。抗寄生物剂能够包括杀外寄生物剂和/或杀内寄生物 剂。

[0223] 可以包括在本发明组合物中的兽医学药剂是本领域熟知的(参见例 如Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005)或The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005))并且包括但不限于阿卡波糖,乙酰丙嗪马来酸 酯,对乙酰氨基酚,乙酰唑胺,乙酰唑胺钠,乙酸,醋羟胺酸,乙酰半 胱氨酸,阿维A,阿昔洛韦,阿苯达唑,沙丁胺醇硫酸酯,阿芬太尼, 别嘌醇,阿普唑 仑,烯丙孕素,金刚烷胺,阿米卡星硫酸盐,氨基己酸, 氨戊酰胺氢硫酸盐,氨茶碱/茶碱,胺 碘酮,阿米替林,苯磺酸氨氯地平, 氯化铵,钼酸铵,阿莫西林,克拉维酸钾,两性霉素B脱氧 胆酸盐,基 于脂质的两性霉素B,氨苄西林,安普罗铵,抗酸剂(口服),抗蛇毒血 清,阿扑吗 啡,安普霉素硫酸盐,维生素C,天冬酰胺酶,阿司匹林, 阿替洛尔,阿替美唑,苯磺阿曲库 铵,阿托品硫酸盐,金诺芬(aurnofin), 金硫葡萄糖,阿扎哌隆,硫唑嘌呤,阿奇霉素,巴氯芬, 巴比妥酸盐,贝 那普利,倍他米松,氯贝胆碱,比沙可啶,碱式水杨酸,博来霉素硫酸 盐,十 一烯酸勃地酮,溴化物,甲磺酸溴隐亭,budenoside,盐酸丁丙 诺啡,盐酸丁螺环酮,白消 安,酒石酸布托啡诺,卡麦角林,鲑鱼降钙 素,骨化三醇,钙盐,卡托普利,卡茛西林钠,卡比 马唑,卡铂,卡尼 汀,卡洛芬,卡维地洛,头孢羟氨苄,头孢唑林钠,头孢克肟,clorsulon, 头孢哌酮钠,头孢噻肟钠,头孢替坦二钠,头孢西丁钠,头孢泊肟酯, 头孢他啶,头孢噻吩 钠,头孢噻吩,头孢三嗪钠,头孢氨苄,头孢菌素, 头孢匹林,炭(活性炭),苯丁酸氮芥,氯霉 素,氯氮 草,氯氮 草+/-克利 溴铵,氯噻唑,马来酸氯苯那敏,盐酸氯丙嗪,氯磺丙脲,金霉 素,绒 促性素(HCG),铬,西咪替丁,环丙沙星,西沙必利,顺铂,柠檬酸盐, 克拉霉素,氯马 斯汀富马酸盐,克仑特罗,克林霉素,氯法齐明,盐酸 氯米帕明,氯硝西洋,可乐定,氯前列

醇钠,氯氮^草二钾,clorsulon, 氯唑西林,可待因磷酸盐,秋水仙碱,促皮质激素 (ACTH), 替可克肽, 环磷酰胺,环胞素,赛庚啉,阿糖胞苷,达卡巴嗪,放线菌素D/放线菌素D,达肝素钠,达那唑,丹曲林钠,氨苯砜,地考喹酯,去铁胺甲磺酸盐,地拉考昔,地洛瑞林乙酸盐,去氨加压素乙酸盐,去氧皮质酮特戊酸盐,地托咪定,地塞米松,右泛醇,右雷佐生,右旋糖酐,地西洋,二氮嗪(口服),双氯非那胺,双氯芬酸钠,双氯西林,枸橼酸乙胺嗪,己烯雌酚 (DES),二氟沙星,地高辛,双氢速甾醇 (DHT),地尔硫^草,茶苯海明,二巯丙醇/BAL,二甲亚砷,地诺前列素氨丁三醇,二苯基羟基胺,丙吡胺磷酸盐,盐酸多巴酚丁胺,多库酯/DSS,甲磺酸多拉司琼,多潘立酮,盐酸多巴胺,多拉克丁,盐酸多沙普仑,盐酸多塞平,盐酸多柔比星,多西环素,依地酸盐钙二钠,乙二胺四乙酸钙,依酚氯铵,依那普利/依那普利拉,依诺肝素钠,恩氟沙星,硫酸麻黄碱,肾上腺素,依泊汀/红细胞生成素,依立诺克丁,依西太尔,红霉素,盐酸艾司洛尔,环戊丙酸雌二醇,依他尼酸/依他尼酸钠,乙醇(乙醇),依替膦酸钠,依托度酸,依托咪酯,安乐死剂w/戊巴比妥,法莫替丁,脂肪酸(必需/omega),非尔氨酯,芬太尼,硫酸亚铁,非格司亭,非那雄胺,氟虫腈,氟苯尼考,氟康唑,氟胞嘧啶,氟氢可的松乙酸盐,氟马西尼,氟米松,氟尼辛葡甲胺,氟尿嘧啶 (5-FU),氟西汀,丙醋氟替卡松,氟伏沙明马来酸盐,甲吡唑 (4-MP),呋喃唑酮,呋塞米,加巴喷丁,吉西他滨HCL,庆大霉素硫酸盐,格列美脲,格列吡嗪,高血糖素,糖皮质类固醇试剂,氨基葡萄糖/软骨素硫酸盐,谷氨酰胺,格列本脲,甘油(口服),格隆溴铵,戈那瑞林,灰黄霉素,愈创甘油醚,氟烷,谷他血红蛋白-200 (OXYGLOBIN®),肝素,羟乙基淀粉,透明质酸钠,胍苯哒嗪,氢氯噻嗪,氢可酮二酒石酸盐,氢化可的松,氢吗啡酮,羟基脲,羟嗪,异环磷酰胺,吡虫啉,咪多卡二丙酸盐,亚胺硫霉素-西司他丁钠,丙米嗪,氨力农乳酸盐,胰岛素,干扰素alpha-2a(人类重组),碘化物(钠/钾),吐根(糖浆),碘泊酸钠,右旋糖酐铁,异氟烷,异丙肾上腺素,异维A酸,异克舒令,伊曲康唑,依维菌素,白陶土/果胶,氯胺酮,酮康唑,酮洛芬,酮咯酸氨丁三醇,乳果糖,亮丙立德,左旋咪唑,左乙拉西坦,左甲状腺素钠,利多卡因,林可霉素,碘塞罗宁钠,赖诺普利,洛莫司汀 (CCNU),虱螨脲,赖氨酸,镁,甘露醇,马波沙星,氮芥,美克洛嗪,甲氯芬那酸,美托咪定,中链甘油三酯,醋酸甲羟孕酮,甲地孕酮乙酸盐,美拉索明,褪黑激素,美洛昔康,美法仑,麦啉,疏嘌呤,美罗培南,二甲双胍,美沙酮,醋甲唑胺,乌洛托品扁桃酸盐/马尿酸盐,甲硫咪唑,甲硫氨酸,美索巴莫,美索比妥钠,甲氨蝶呤,甲氧氟烷,亚甲蓝,哌甲酯,甲泼尼龙,甲氧氯普胺,美托洛尔,metronidazole,美西律,米勃酮,咪达唑仑,米尔倍霉素肼,矿物质油,米诺环素,米索前列醇,米托坦,米托蒽醌,吗啡硫酸盐,莫昔克丁(moxidectin),纳洛酮,癸酸诺龙,萘普生,麻醉药(鸦片)激动剂镇痛药,新霉素硫酸盐,新斯的明,烟酰胺,硝唑尼特,烯啉虫胺,呋喃妥因,硝酸甘油,硝普钠,尼扎替丁,新生霉素钠,制霉菌素,奥曲肽乙酸盐,奥沙拉秦钠,奥美拉唑,昂丹司琼,鸦片止泻药,奥比沙星,苯唑西林钠,奥沙西洋,奥昔布宁氯化物,羟吗啡酮,氧四环素,缩宫素,帕米膦酸二钠,pancrelipase,泮库溴铵,巴龙霉素硫酸盐,paroxetine,青霉胺,一般青霉素类,青霉素G,青霉素V钾,喷他佐辛,戊巴比妥钠,木聚硫钠,己酮可可碱,培高利特甲磺酸酯,苯巴比妥,酚苄明,保泰松,去氧肾上腺素,苯基丙醇胺,苯妥英钠,信息素类,非经肠道磷酸,维生素K1/维生素K-1,匹莫苯,哌嗪,吡利霉素,吡罗昔康,聚硫酸化的糖胺聚糖,泊那珠利,氯化钾,氯解磷定,哌嗪嗪,泼尼松龙/泼尼松,扑米酮,普鲁卡因胺,丙卡巴肼,丙

氯拉嗪,溴丙胺太林,疮疱丙酸杆菌 (propionibacterium acnes) 注射剂,丙泊酚,普萘洛尔,硫酸鱼精蛋白, 伪麻黄碱,欧车前亲水胶,溴吡斯的明,美吡拉敏马来酸盐,乙胺嘧啶,米帕林,奎尼丁,雷尼替丁,利福平,s-腺苷基-甲硫氨酸 (SAME),盐水 /高渗性泻药,司拉克丁 (selamectin),司来吉兰/1-得普尼林,舍曲林,司维拉姆,七氟烷,水飞蓟素/水飞蓟,碳酸氢钠,聚磺苯乙烯钠,葡萄糖酸锑钠,硫酸钠,硫代硫酸钠,垂体生长激素,索他洛尔,大观霉素,螺内酯,司坦唑醇,链激酶,链佐星,二巯丁二酸,琥珀酰氯化胆碱,硫糖铝,舒芬太尼柠檬酸盐,磺胺氯达嗪钠,磺胺嘧啶/trimethoprim,磺胺甲噁唑/甲氧苄啶,磺胺地索辛 (sulfadimentoxine),磺胺地索辛/奥美普林,柳氮磺吡啶,牛磺酸,替泊沙林, terbinafine,特布他林硫酸盐,睾酮,四环素,硫肿胺钠,维生素B1,硫鸟嘌呤,硫喷妥钠, thiotepa,促甲状腺素,硫姆林,替卡西林二钠,替来他明/唑拉西泮,tilmoxsin,硫普罗宁,妥布霉素硫酸盐,妥卡尼,妥拉唑林,托芬那酸,托吡酯,曲马多,曲安奈德,曲恩汀,曲洛司坦,阿利马嗪酒石酸盐w/泼尼松龙,曲吡那敏,泰洛星,urdosiol,丙戊酸,钒,万古霉素,加压素,维库溴铵,维拉帕米,长春碱硫酸盐,长春新碱硫酸盐,维生素E/硒,杀鼠灵钠,赛拉嗪,育亨宾,扎鲁司特,齐多夫定 (AZT),乙酸锌/硫酸锌,唑尼沙胺及其混合物。

[0224] 在本发明的一种实施方式中,本领域已知的芳基吡唑化合物比如苯基吡唑可以与本发明的局部组合物中的异噁唑啉化合物相组合。所述芳基吡唑化合物的实例包括但不限于描述于U.S. 专利号6,001,384; 6,010,710;6,083,519;6,096,329;6,174,540;6,685,954和6,998,131的那些(通过援引将其全部并入本文,均让予Merial,Ltd.,Duluth, GA)。

[0225] 在本发明的又一实施方式中,可将充当杀螨剂、驱虫剂和/或杀昆虫剂的一种或多种大环内酯或内酰胺加入本发明组合物。

[0226] 大环内酯包括但不限于,除虫菌素类 (avermectins),比如阿巴克丁 (abamectin),地马待克丁,多拉克丁,阿巴克丁 (abamectin),依立诺克丁,依维菌素,拉替待克丁,lepimectin,司拉克丁 (selamectin), ML-1,694,554和米尔倍霉素类 (milbemycins),比如milbemectin,米尔倍霉素D (milbemycin D),莫昔克丁 (moxidectin) 和奈马克丁。还包括的是所述除虫菌素类和米尔倍霉素类的5-氧代和5-肟衍生物。芳基吡唑化合物与大环内酯的组合物实例包括但不限于描述于U.S. 专利号6,426,333;6,482,425;6,962,713和6,998,131的那些(全部通过援引并入本文-各让予Merial,Ltd., Duluth,GA)。

[0227] 大环内酯化合物是本领域已知的并且能够容易地商购获得或通过本领域已知的合成技术获得。可参见广泛存在的技术和商业文献。对于除虫菌素类、依维菌素和阿巴克丁 (abamectin) 可以参见例如文献 "Ivermectin and Abamectin",1989,M.H.Fischer和 H.Mrozik著, William C.Campbell, Springer Verlag. 出版,或 **Albers-Schönberg** 等人 (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. 对于多拉克丁可以参见 "Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, 1993年7月, 5-15. 对于米尔倍霉素类,可以尤其参见 Davies H.G. 等人, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. 等人, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, 美国专利号4,134, 973和EP 0 677 054。

[0228] 大环内酯是天然产物或其半合成的衍生物。除虫菌素类(avermectins) 和米尔倍霉素类(milbemycins) 的结构是密切相关的,例如,都具有复杂的16-元大环内酯环。天然产品除虫菌素类公开于U.S. 专利号4,310,519 而22,23-二氢除虫菌素化合物公开于U.S. 专利号4,199,569。还尤其提及 U.S. 专利号4,468,390,5,824,653,EP 0 007 812 A1,U.K. 专利说明书1 390 336,EP 0 002 916,和新西兰专利号237 086。天然存在的米尔倍霉素类描述于U.S. 专利号3,950,360以及“The Merck Index”12th ed.,S. Budavari,Ed., Merck&Co.,Inc.Whitehouse Station,New Jersey(1996) 引用的各种参考文献中。拉替待克丁描述于“International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”,WHO Drug Information,第17卷,第4期,263-286页,(2003)。这些类别 化合物的半合成衍生物是本领域熟知的并描述于例如U.S. 专利号 5,077,308,4,859,657,4,963,582,4,855,317,4,871,719,4,874,749, 4,427,663,4,310,519,4,199,569,5,055,596,4,973,711,4,978,677, 4,920,148和EP 0 667 054。

[0229] 在本发明的优选实施方式中,本发明包含局部组合物,其包含异噁 唑啉化合物和与之组合的称为昆虫生长调节剂(IGRs)的一类杀螨剂或杀 昆虫剂。属于该类的化合物是从业者熟知的并且涵盖宽范围的不同化学 类别。这些化合物全都通过干扰昆虫病虫害的发育或生长起作用。昆虫 生长调节剂描述于例如U.S. 专利号3,748,356,3,818,047,4,225,598, 4,798,837,4,751,225,EP 0 179 022或U.K.2 140 010以及U.S. 专利号 6,096,329和6,685,954(通过援引全部并入本文)。

[0230] 在一种实施方式中IGR是模拟保幼激素的化合物。保幼激素模拟物 的实例包括印楝素,苯虫醚,苯氧威,烯虫乙酯,烯虫炔酯,烯虫酯,吡丙醚,四氢印楝素和4-氯-2-(2-氯-2-甲基-丙基)-5-(6-碘-3-吡啶基甲氧基) 哒嗪-3(2H)-酮。

[0231] 在特别优选的实施方式中,本发明组合物包含式(I)的异噁唑啉化 合物和与之组合的烯虫酯或吡丙醚和药学上可接受的载体。已令人惊讶地 发现包含式(I)的异噁唑啉化合物和与之组合的烯虫酯或吡丙醚的组 合物展示基于各单独活性物的活性不可预测的优异长持续效力。

[0232] 在又一实施方式中,IGR化合物是壳多糖合成抑制剂。壳多糖合成 抑制剂包括抑太保,灭蝇胺,除虫脲,啉啉脲,氟环脲,氟虫脲,氟铃 脲,虱螨脲,虫酰肼,氟苯脲,杀铃脲,氟酰脲,1-(2,6-二氟苯甲酰基)-3-(2- 氟-4-(三氟甲基)苯脲,1-(2,6-二氟-苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧 基)-苯脲和1-(2,6-二氟苯甲酰基)-3-(2-氟-4-三氟甲 基)苯脲。

[0233] 在本发明的又一实施方式中,还能够将杀成虫剂、杀昆虫剂和杀螨 剂加入本发明组合物。这些包括除虫菊素(其包括瓜叶菊素I,瓜叶菊素 II,茛菊素I,除虫菊素II及其混合物)和 拟除虫菊酯,和氨基甲酸酯类,其包括但不限于苯菌灵,氯苯虫威(carbanolate),甲萘威,克百威,甲硫威,速灭威,啉虱威,残杀威,涕灭威,丁酮威,杀线威,氰乙肟威(thiocarboxime)和久效威。

[0234] 在某些实施方式中,本发明组合物可以包括一种或多种抗线虫剂,包括但不限于苯并咪唑、咪唑并噻唑、四氢嘧啶、有机磷酸酯化合物类 别中的活性剂。在某些实施方式中,组合物中可以包括苯并咪唑,包括 但不限于,噻苯唑,噻苯咪唑酯,丁苯咪酯,奥苯达唑,甲苯咪唑,氟 苯哒唑,芬苯达唑,奥芬达唑,阿苯达唑,环苯达唑,非班太尔,硫菌 灵及

其o,o-二甲基类似物。

[0235] 在其它实施方式中,组合物可以包括咪唑并噻唑化合物,包括但不限于,驱虫净,左旋咪唑和丁咪唑。在其它实施方式中,本发明的组合物可以包括四氢嘧啶活性剂,包括但不限于,噻嘧啶,间酚嘧啶,和莫仑太尔。适宜的有机磷酸酯活性剂包括但不限于蝇毒磷,敌百虫,皮虫磷,萘肽磷和敌敌畏,庚烯磷,速灭磷,久效磷,TEPP,和杀虫畏。

[0236] 在其它实施方式中,组合物可以包括作为中性化合物及其各种盐形式的抗线虫化合物吩噻嗪和哌嗪,乙胺嗪,酚类比如二碘硝基酚,含砷制剂比如硫乙肿氨酸,乙醇胺比如苄酚宁,氯苯磺酸噻苯氧铵,和甲氧乙吡啶;菁类染料包括氯化扑蛸灵,双羟萘酸扑蛸灵和碘二噻宁;异硫氰酸酯包括对双异硫氰基苯,苏拉明钠,酞己炔酯,和各种天然产品包括,但不限于,潮霉素B, α -茴蒿素和红藻氨酸。

[0237] 在其它实施方式中,本发明的组合物可以包括抗吸虫剂。适宜的抗吸虫剂包括,但不限于,米来西类比如米来西D和mirasan;吡喹酮,氯硝安定及其3-甲基衍生物,吡噻硫酮,胺甲硫蒽酮,羟胺硫蒽酮,羟氨喹,硝硫氰胺,硝噻哒唑,硝羟碘苄腈,本领域已知的各种双酚化合物包括毒菌酚,硫氯酚,硫氯酚亚砷和联硝氯酚;各种防霉胺(salicylanilide)化合物包括三溴柳苯胺,羟氯柳苯胺,氯碘酰胺,雷复沙奈(rafoxanide),溴硫柳酰胺,溴氟硝柳胺和氯生太尔;三氯苯咪唑,双醋氨苯氧乙醚,clorsulon,海妥林和吐根碱。

[0238] 也可以有利地用于本发明组合物中的驱绦虫化合物包括但不限于,各种盐形式的槟榔碱,丁萘脒,杀螺胺,硝异硫氰二苯醚,巴龙霉素和巴龙霉素II。

[0239] 在其它实施方式中,本发明的组合物可以包括有效对抗节肢动物寄生物的其它活性剂。适宜的活性剂包括,但不限于,溴西克林,氯丹,滴滴涕,硫丹,林丹,甲氧滴滴涕,毒杀芬,溴硫磷,乙基溴硫磷,三硫磷,毒虫畏,毒死蜱,巴毒磷,畜蜱磷,二嗪磷,除线磷,,乐果,敌噁磷,乙硫磷,伐灭磷,杀螟硫磷,倍硫磷,磷吡酯(fospirate),碘硫磷,马拉硫磷,二溴磷,伏杀硫磷,亚胺硫磷,辛硫磷,胺丙畏,皮蝇磷, stirofos,烯丙菊酯,氯氟氰菊酯,氯氰菊酯,溴氰菊酯,氰戊菊酯,氟氰戊菊酯,氯菊酯,苯醚菊酯,除虫菊素,苄呋菊酯,苯甲酸苄酯,二硫化碳,克罗米通,除虫脲,二苯胺,双硫仑,异冰片基氰硫基乙酸酯,烯虫酯,舒非仑,pirenonylbutoxide,鱼藤酮,乙酸三苯基锡,氢氧化三苯基锡,避蚊胺,避蚊酯,和化合物1,5a,6,9,9a,9b-六氢-4a(4H)-二苯并呋喃甲醛(MGK-11),2-(2-乙基己基)-3a,4,7,7a-四氢-4,7-桥亚甲基-1H-异吲哚-1,3(2H)二酮(MGK-264),二丙基-2,5-吡啶二羧酸酯(MGK-326)和2-(辛硫基)乙醇(MGK-874)。

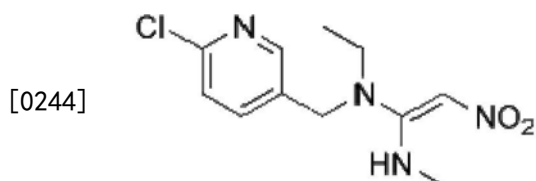
[0240] 在特别优选的实施方式中,本发明的局部组合物包括氯菊酯和与之组合的异噁唑啉活性剂。

[0241] 能够与本发明化合物相组合以形成组合物的抗寄生剂可以是生物学上活性的肽或蛋白质,包括但不限于缩肽,其通过刺激属于胰泌素受体类的突触前受体作用于神经肌肉接点引起寄生物的麻痹和死亡。在缩肽的一种实施方式中,所述缩肽是艾莫德斯(emodepside)(参见Willson等人,Parasitology,Jan.2003,126(Pt 1):79-86)。

[0242] 在又一实施方式中,本发明组合物可以包含新烟碱类农药的活性剂。新烟碱类结合并抑制昆虫特异性的烟酸乙酰胆碱受体。在一种实施方式中,能够与异噁唑啉化合物相组合以形成本发明的局部组合物的新烟碱类杀昆虫剂是吡虫啉。吡虫啉是熟知的新烟碱

类活性剂并且是局部杀寄生虫生物剂产品 Bayer Animal Health 销售的 **Advantage[®]**, **Advantage[®] II**, **K9 Advantix[®]** 和 **K9 Advantix[®] II** 中的关键活性成分。该类试剂描述于例如 U.S. 专利号 4,742,060 或 EP 0 892 060。

[0243] 在又一实施方式中,本发明的局部组合物可以包含烯啶虫胺,即新烟碱类农药的又一活性剂。烯啶虫胺具有下述化学结构并且是 Novartis Animal Health 销售的口服产品 CAPSTAR[™] 片剂的活性成分。



[0245] 在每日作为口服片剂提供的情况下,烯啶虫胺对成虫蚤有活性。烯啶虫胺通过干扰正常神经传播起作用并且导致昆虫死亡。烯啶虫胺具有对蚤很快速的起效。例如, CAPSTAR[™] 片剂早在给药30分钟之后就对蚤开始起效,并且指示每天使用一次。然而,烯啶虫胺仅已知在作为全身性的杀寄生虫生物剂口服给予的情况下是有效的,如 CAPSTAR[™] 片剂。因此,令人惊讶且出乎意料的是包含烯啶虫胺与异噁唑啉活性剂的组合的本发明的局部组合物展示很快速的烯啶虫胺起效,原因是该活性剂并未已知在局部给予的情况下有活性。包含长持续异噁唑啉活性剂与很快速起效的活性剂比如新烟碱类活性剂烯啶虫胺的组合的本发明的局部组合物提供对外源寄生虫的最佳起效速度和长持续活性。

[0246] 烯啶虫胺具有-0.64的很低的辛醇-水对数分配系数和于20℃和pH 7 下840g/L的相对高的水中的溶解度(参见Supplement to Compendium on Continuing Education for the practicing veterinarian, vol.23, no.3 (a), march 2001),这意味着其不是局部递送的可能候选物。基于烯啶虫胺的很低的log p和很高的水溶解度,本领域技术人员会高度怀疑该活性剂能在局部组合物中得以有效递送。鉴于该化合物的物理化学特性,包含烯啶虫胺的本发明局部组合物的有效性是非常出乎意料的。

[0247] 在又一本发明的优选实施方式中,提供包含至少一种异噁唑啉化合物和与之组合的IGR和新烟碱类活性剂的局部组合物。在又一优选的实施方式中,本发明提供包含式(I)的异噁唑啉化合物和模拟保幼激素的IGR和烯啶虫胺的局部组合物。在又一优选的实施方式中,本发明提供局部的点注或浇注组合物,包含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(化合物A)和与之组合的(S)-烯虫酯或吡丙醚和烯啶虫胺。

[0248] 在又一实施方式中,本发明的局部组合物提供局部的点注或浇注组合物,包含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(化合物A)和与之组合的烯啶虫胺、(S)-烯虫酯或吡丙醚和除虫菌素或米尔倍霉素化合物。在本发明的又一实施方式中,提供局部组合物,包含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(化合物A)和与之组合的烯啶虫胺和/或(S)-烯虫酯或吡丙醚和/或除虫菌素或米尔倍霉素化合物和/或吡啶酮。在该实施方式中,除虫菌素或米尔倍霉素化合物和/或吡啶酮的存在除了提供对外源寄生虫的活性之

外,还提供对内源寄生虫的有效活性。

[0249] 在某些实施方式中,能够与本发明组合物相组合的杀昆虫剂是缩氨基脲比如氰氟虫脒。

[0250] 在又一实施方式中,本发明组合物可以有利地包括本领域已知的异噁唑啉化合物的组合。这些活性剂描述于WO 2007/079162,WO 2007/075459和US 2009/0133319,WO 2007/070606和US 2009/0143410, WO 2009/003075,WO 2009/002809,WO 2009/024541,WO 2005/085216 和US 2007/0066617和WO 2008/122375,通过援引将其全部通篇并入本文。

[0251] 在本发明的又一实施方式中,能将结孢酸(nodulisporic acid)及其衍生物(一类已知杀螨剂,驱虫剂,抗寄生剂和杀昆虫剂)加入本发明组合物。这些化合物用来治疗或预防人类和动物中的感染且描述于例如U.S. 专利号5,399,582,5,962,499,6,221,894和6,399,786,通过援引将其全部并入本文。组合物可以包括本领域已知结孢酸(nodulisporic acid)衍生物中的一种或多种,包括全部立体异构体,比如描述于上文所引文献中的那些。

[0252] 在又一实施方式中,可将氨基乙腈类(AAD)化合物的驱虫化合物比如monepantel (ZOLVIX)等加入本发明组合物。这些化合物描述于例如 WO 2004/024704和U.S.专利号7,084,280(通过援引并入);Sager等人, Veterinary Parasitology,2009,159,49-54; Kaminsky等人,Nature vol. 452,13 3月2008,176-181。本发明组合物还可以包括芳基并吡咯-2-基氰基乙基氨基化合物比如描述于全部并入本文的Sol1等人的US专利号 8,088,801的那些,和描述于通过援引并入本文的U.S.专利号7,964,621 中的这些化合物的硫代酰胺衍生物。

[0253] 本发明组合物还可以与副梅花状青霉酰胺(paraherquamide)化合物和这些化合物的衍生物相组合,包括derquantel(参见Ostlind等人, Research in Veterinary Science,1990,48,260-61;和Ostlind等人, Medical and Veterinary Entomology,1997, 11,407-408)。副梅花状青霉酰胺类化合物是已知类别的具有对抗某些寄生虫的活性的化合物,其包括螺二氧杂环庚二烯并吡啶核心(参见Tet.Lett.1981,22,135;J. Antibiotics 1990,43,1380,和J.Antibiotics 1991,44,492)。此外,结构上有关的marcfortine类化合物,比如marcfortines A-C,也是已知的并且可以与本发明配制剂相组合(参见J.Chem.Soc.-Chem.Comm.1980, 601和Tet.Lett.1981,22,1977)。副梅花状青霉酰胺衍生物的其他描述可以参见例如WO 91/09961,WO 92/22555,WO 97/03988,WO 01/076370,WO 09/004432,美国专利5,703,078和美国专利5,750,695,通过援引将其全部并入本文。

[0254] 通常,组合物中包括的额外的活性剂的量是约0.1 μ g至约1000mg。更一般地,额外的活性剂可以以约10 μ g至约500mg,约1mg至约300 mg,约10mg至约200mg或约10mg至约100mg的量包括。

[0255] 在本发明的其它实施方式中,额外活性剂可以包括在组合物中以递送约5 μ g/kg至约50mg/kg动物体重的剂量。在其它实施方式中,额外的活性剂可以以足以递送约0.01mg/kg至约30mg/kg,约0.1mg/kg至约20mg/kg,或约0.1mg/kg至约10mg/kg动物体重的剂量的量存在。在其它实施方式中,额外活性剂可以以约5 μ g/kg至约200 μ g/kg或约0.1 mg/kg至约1mg/kg动物体重的剂量存在。在本发明的又一实施方式中,包括的额外活性剂

的剂量是约0.5mg/kg至约50mg/kg。

[0256] 包括至少一种异噁唑啉活性剂和适于局部施用至动物的药学上可接受的载体的本发明的局部组合物,已被令人惊讶地发现是稳定的和有效地对抗广谱的外源寄生虫持续延长的时间。

[0257] 在本发明组合物的优选实施方式中,局部组合物呈液态溶液或悬浮液形式,其包含适于施用至动物皮肤的药学上可接受的载体或稀释剂。局部、皮肤和皮下配制剂能够包括乳液,霜剂,软膏剂,凝胶,糊剂,粉末,香波,浇注配制剂,即用配制剂,点注溶液和悬浮液。

[0258] 在本发明的优选实施方式中,提供适于局部给药至动物局部区域的局部组合物,包括点注或浇注组合物形式的组合物。在又一实施方式中,局部组合物呈适于给药至动物的喷雾配制剂、气雾剂或沫状物配制剂形式。在某些实施方式中,液态溶液或悬浮液配制剂包含能够经由定量泵或定量气雾剂喷雾的形式异噁唑啉活性剂。

[0259] 异噁唑啉活性剂比如式(I)的那些是全身活性的,从而外源寄生虫在从宿主获得血餐时受到影响。相应地,化合物在动物全身性循环中的最小浓度是需要的。然而,在某些情况中,通过将寄生虫接触在动物体表上,异噁唑啉活性剂也可以是活性的。从而,在某些实施方式中,本发明组合物的局部施用能够允许活性剂局部地递送和分布于整个被毛和/或还可以提供经由动物皮脂腺的活性剂分布。在化合物通过整个皮脂腺分布的情况下,皮脂腺能够充当储库,由此能够存在长效持续例如至少1个月或更长的效果。例如,Cochet和合作者报告了在点注给药之后,氟虫腈(一种1-芳基吡唑化合物)至小猎犬的角质层、生长表皮和皮脂腺和上皮层的分布(参见Cochet等人,Eur.J Drug Metab. Pharmacokinet..., 1997, 22 (3), 211-216)。使用¹⁴C放射标记的药物,该公开展示氟虫腈从施用点移动并分布至整个皮肤,多至处理56天之后其仍然在此被检测到。

[0260] 本发明组合物的局部施用使得可以以足以提供对外源寄生虫的优异效力的浓度经皮通过皮肤进入全身循环,从而有效递送活性剂。在又一优选实施方式中,本发明组合物实现活性剂局部于动物被毛上以及经皮进入血流的分布。在该实施方式中,局部组合物以出乎意料地低的异噁唑啉活性剂血浆浓度下提供高水平的效力。

[0261] 表皮外层即角质层形成排除水分和异生物质进入循环系统的主要屏障。它是由死亡扁平细胞、填充致密角蛋白的角膜细胞构成的独特的膜,其间是由许多脂质双层构成的富含脂质的层。一般意见是绝大多数异生物质通过扁平细胞之间的富含脂质的层。通过皮肤递送活性剂是一种显著的挑战,原因在于皮肤的作用是阻挡外源物质的屏障。为了让活性成分通过角质层,它必须按顺序地通过双层并因此跨越许多亲水-亲油界面。因为皮肤的有效屏障,透皮递送一般仅适于仅仅需要很小剂量的有效化合物。

[0262] 只有同时在油和水中具有良好溶解度特性的物质能够相对容易地有效通过皮肤。处理皮肤或适于皮肤递送物质进入全身循环的主要问题之一产生自,需要活性剂必须具有正确的物理化学特性以允许它达到作用位点或循环。如果它极度亲水则会停留在皮肤表面。如果它极度亲油,则穿入细胞之间的富含脂质的层且难以穿透得更深。仅仅小的、具有在油和水中的平衡溶解度和~2的log(辛醇-水分配系数)(log P)的化合物能以任意显著程度通过角质层且进入全身循环(参见Kenneth B. Sloan(ed.) (1992) Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, p.6, Marcel Dekker, New York)。实例包括烟碱和

硝基甘油 (GTN)。然而,即使是这些也并不能被大量吸收。从而,由于固有物理化学特性,许多化合物都并不适于透皮递送。

[0263] 应理解活性剂局部或经皮分布的能力取决于化合物的物理化学特征以及配制剂中可以诱导活性剂透入皮肤的无活性赋形剂。虽然并无局部于动物被毛上或经皮递送至动物的任何活性剂的一般方法,提高活性剂进入动物皮肤的穿透性的某些技术是已知的。称为“渗透促进剂”的物质一般地用于设计用来经皮递送药物的组合物中以增加递送进入全身循环的活性剂的量。渗透促进剂包括各种类别的化合物包括某些溶剂比如二甲亚砜 (DMSO),吡咯烷酮,乙醇,丙二醇,乙酸乙酯,二甲基乙酰胺,和能够破坏角质层屏障功能的其他物质。其它物质也已显示增加某些活性剂通过皮肤的流动。它们包括亲油化合物比如月桂氮杂酮 (Azone);脂肪酸或醇比如油酸,油醇,亚油酸等;某些脂肪酸酯比如肉豆蔻酸异丙酯,壬酸甲酯,癸酸甲酯等。某些渗透促进剂与丙二醇的混合物也已知改善某些活性成分的递送。例如,参见Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, Kenneth A. Walters和Jonathan Hadgraft著, Marcel Dekker, Inc. New York, 1993; ISBN 0-8247-9017-0。

[0264] 在本发明的某些实施方式中配制组合物以控制异噁唑啉化合物的渗透速率以便保持活性剂在血浆中的有效水平持续延长的时间段并且显著延长效力持续时间。从而,在一种实施方式中,本发明的局部组合物与诱导异噁唑啉活性剂容纳在皮肤中的载体系统配制,以便实现储库效果并且在更长的时间段内控制化合物进入全身循环的渗透速率。以这种方式,本发明提供展示对外源寄生虫的出人意料的长期持续效力的局部组合物。必须注意该途径仅对可以用低血浆浓度实现所希望的杀寄生虫效力的有效活性剂是可行的,原因是效力更差的化合物不能达到有效浓度。

[0265] 已发现,在包含亲油溶剂或亲油溶剂系统的载体中包含异噁唑啉活性剂本发明的局部组合物,引起对外源寄生虫的延长的持续时间的优异效力。尽管不期望受理论所限,据信某些本发明局部配制剂中的无活性赋形剂促进异噁唑啉活性剂容纳在皮肤中持续更长时间段,同时允许活性剂稳定地扩散进入循环系统,其速率提供在更长的时间段有效对抗外源寄生虫所需的活性剂血流浓度。这与典型局部配制剂所用的手段相反,所述典型局部配制剂设计用来增强活性剂通过动物皮肤快速进入全身循环以获得所希望的生物学效果。从而,在一种实施方式中本发明运用无活性的赋形剂,其抑制异噁唑啉活性剂快速渗透进入全身循环。

[0266] 在一种实施方式中,本发明提供包含药学上可接受的载体中的异噁唑啉活性剂的局部组合物,其中所述载体不包括增强异噁唑啉活性剂渗透的化合物。在又一实施方式中,本发明提供包含异噁唑啉活性剂和药学上可接受的载体的局部组合物,其中所述载体包含促进异噁唑啉活性剂容纳于动物皮肤中持续更长时间段的溶剂或溶剂系统。

[0267] 在本发明的一种实施方式中,包含延长局部组合物的效力持续时间的载体,所述载体可以包含选自下述的溶剂:羧酸酯、二羧酸的二酯、脂肪酸酯或脂肪二酸的二酯或其组合,包括但不限于棕榈酸异丙酯、乳酸异硬脂基酯、己二酸二异丙酯、己二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、棕榈酸辛酯,聚乙二醇 (PEG) 硬脂酸酯和辛酸鲸蜡硬脂基酯;油,包括但不限于矿物油、甘油二酯、甘油三酯、霍霍巴油、卵磷脂和蓖麻油或其组合;长链脂族醇比如异硬脂基醇等;脂肪醇及其酯,包括例如鲸蜡醇、鲸蜡硬脂醇等或其组合;不同

分子量范围的聚乙二醇,包括但不限于PEG 300、PEG 400、PEG 600和PEG 1000或其组合;和 二醇醚,包括但不限于二甘醇一乙基醚(**Transcutol[®]**)、丁基二甘醇、丙 二醇一甲基醚、丙二醇一乙基醚、二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚, 乙二醇一甲基醚和二丙二醇一甲基醚或其组合;或这些溶剂中两种或更 多种的组合。

[0268] 还可以促进活性剂在皮肤中容纳更长时间段且可以包括本发明组合 物中的赋形剂,包括但不限于,蔗糖和羧酸的混合酯,包括蔗糖乙酸酯 异丁酸酯(SAIB)等;低温熔化蜡,氢化植物油,辛酸/癸酸甘油酯;甘油 酯,包括例如三乙酸甘油酯,甘油一油酸酯,甘油一亚油酸酯,甘油硬 脂酸酯,甘油二硬脂酸酯等;甘油三酯,包括例如辛酸、癸酸/肉豆蔻酸/硬脂酸甘油三酯;热可逆聚合物比如普流罗尼克(Pluronic)和泊洛沙 姆,包括例如 Lutrol F127本身或与其它泊洛沙姆的混合物;或其组合。

[0269] 在本发明的又一实施方式中,局部组合物的药学上可接受的载体包 含二羧酸的二酯的混合物,单独或与上文所列的额外溶剂中的一种或多 种组合,和/或“油性”亲油物质,包括液体或低熔点亲油活性剂比如(S)- 烯虫酯,吡丙醚和/或氯菊酯;和/或蔗糖和羧酸的混合酯,包括蔗糖和 乙酸和异丁酸的混合酯比如蔗糖乙酸酯异丁酸酯(SAIB),和/或 低熔点蜡 和/或硬脂肪。

[0270] 尽管不期望受理论所限,在本发明的局部组合物中包含入某些亲油 溶剂促进异噁唑啉活性剂在皮肤中的停留时间同时允许有效浓度的活性 剂缓慢通过并进入循环系统以实现更长时间段的所希望效力。

[0271] 在优选实施方式中,二羧酸的二酯是癸二酸二乙酯或己二酸二异丙 酯。在又一实施方式中,包含二羧酸酯的溶剂共混物包含二醇或聚乙二 醇,或二醇或聚乙二醇醚或酯,包括但不限于乙二醇(EG),丙二醇(PG), 各种等级的液态聚氧基乙二醇(PEGs)包括PEG 400,EG或PG一辛酸 酯,EG或PG辛酸酯,EG或PG单月桂酸酯,EG或PG二辛酸酯/二 癸酸酯,二 甘醇一乙基醚(DGME, **Transcutol[®]**),丁基二甘醇,二丙二 醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚, 乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚, 丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚等,或其组合;醚, 包括但不限于异 山梨醇二甲基醚;酯或二酯,包括但不限于三乙酸甘油酯,乳酸月桂基 酯;和其它溶剂,包括环亚甲基甘油醚,或其混合物。

[0272] 在优选实施方式中,用于局部组合物的载体包含二羧酸的二烷基酯 比如癸二酸二乙酯,癸二酸二异丙酯,己二酸二异丙酯,己二酸二丁酯 或其组合,单独或与选自下述的溶剂组合:

[0273] a) 丙二醇(PG)酯,包括PG一辛酸酯,PG辛酸酯,PG单月桂 酸酯,PG二辛酸酯/二癸 酸酯或其组合;

[0274] b) 醚溶剂,包括异山梨醇二甲基醚,二甘醇一乙基醚(也称为 DGME或 **Transcutol[®]**)或其组合;

[0275] c) 羧酸酯,包括但不限于三乙酸甘油酯,乳酸月桂基酯,棕榈 酸异丙酯,癸二酸二 异丙酯或其组合;和

[0276] d) 其它“油性”或亲油有机溶剂,包括环亚甲基甘油醚等。

[0277] 在某些实施方式中,与羧酸酯或二羧酸的二酯组合的额外的溶剂的 量以至少约 1% (v/v),至少约5% (v/v),至少约9.0% (v/v),至少约13% (v/v),至少约17% (v/v)或至

少约20% (v/v) 的量存在。优选地,额外的 溶剂的量是至少约9% (v/v)。

[0278] 在其它实施方式中,额外的溶剂以约5-70% (v/v),约10-60% (v/v), 约10-50% (v/v),约15-60% (v/v) 或约15-50% (v/v) 的量存在。在优选实 施方式中,额外的溶剂以约20-70% (v/v),约20-60% (v/v),约20-50% (v/v) 或约25-50% (v/v) 的量存在。

[0279] 药学上可接受的载体可以包括一般用于配制剂领域的适宜载体或稀 释剂,包括水性溶剂或有机溶剂或各溶剂的混合物。这些有机溶剂可以 参见例如Remington Pharmaceutical Sciences, 21st Edition (2005)。局部 组合物中可以使用的其它溶剂和/或添加剂包括但不限于PEG醚和PEG 酯,包括但不限于羧酸和二羧酸的PEG酯和脂肪酸的PEG酯,包括三 乙酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油三酯(Miglyol 812[®])的甘油酯等;甘油醚,包 括环亚甲基甘油醚;丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯(Miglyol 840[®]),乳酸月桂 基酯,三乙酸甘油酯,己二酸二异丙酯(DIPA,也称为CERAPHYL 230), 己二酸二异丁酯,异山梨醇二甲基醚(DMI),乙酰基三丁基柠檬酸酯, 油酸;羧酸酯,包括二酸的酯,酮,包括丙酮、甲基异丁基 酮(MIK)、甲基乙基酮等;乙腈,C₁-C₁₂醇,包括苄醇、甲醇、乙醇、异丙醇和丁 醇;芳族醚比如茴香醚;酰胺,包括二甲基乙酰胺,一甲基乙酰胺和二 甲基甲酰胺;二甲亚砜(DMSO),乙 二醇,丙二醇,二醇碳酸酯,包括 但不限于碳酸亚丙酯和碳酸亚丁盐;2-吡咯烷酮,N-甲基 吡咯烷酮,羧 酸的C₁-C₁₂烷基酯包括乙酸丁酯或乙酸辛酯和乙酸苄酯;二羧酸的 C₁-C₁₂烷 基酯;芳基酯,包括苯甲酸苄酯,苯甲酸乙酯等;和邻苯二甲 酸二乙酯,或这些溶剂中至少2 种的混合物。

[0280] 然而,在一种实施方式中,本发明提供局部组合物,包含在药学上 可接受的载体 中的至少一种异噁唑啉活性剂,任选与之组合的一种或多 种额外的活性剂,其中所述载体 不包含四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)。在又一实施方式中,局部组合物的药学上可接 受的载体不包含丙二醇和 环亚甲基甘油醚的二元混合物。

[0281] 作为媒介物或稀释剂,还可以提及植物油比如,但不限于大豆油, 花生油,蓖麻 油,玉米油,棉花油,橄榄油,葡萄籽油,向日葵油,等;矿物质油比如,但不限于,矿脂,石 蜡,有机硅,等;包括柠檬烯的脂 族或环状烃或另选地例如中链(比如C₈至C₁₂) 甘油三酯,或 其混合物。

[0282] 在一种实施方式中,可以将控制活性剂渗透速率的溶剂和/或添加剂 加入包含本 文描述的配制剂载体之一的组合物,所述载体包括包含二羧 酸二烷基酯比如癸二酸二乙 酯等的载体。在又一实施方式中,可以将控 制活性剂渗透速率的溶剂和/或添加剂加入包 含本文描述的其它溶剂的 载体,或者可以单独用于组合物中。

[0283] 本领域技术人员应认识到不同动物的皮肤的性质不同并且可以或多 或少地可渗 透异噁唑啉活性剂。例如,将异噁唑啉活性剂保持在猫皮肤 上可以比狗更困难。相应地,在 某些动物的某些情况中,本发明的局部 组合物将运用其增强异噁唑啉活性剂渗透动物皮 肤的溶剂,而不是将活 性剂保留在动物皮肤上更长时间段的溶剂和赋形剂。从而,在本发 明的 又一实施方式中,提供局部组合物,包括增强异噁唑啉活性剂渗透动物 皮肤的溶剂。 这些溶剂提供透过皮肤的更高比例的活性剂并由此改善效 力和持续时间。在该实施方式 中,渗透增强溶剂使得更高比例的异噁唑 啉活性剂透过皮肤进入全身循环。本领域技术人 员应认识到,该效果允 许在更低活性剂剂量下的更高水平的效力。增强异噁唑啉活性剂渗

透的 所选溶剂包括但不限于异山梨醇二甲基醚;和二醇醚,包括但不限于二 甘醇一乙基醚(DGME, **Transcutol**[®]),丁基二甘醇,二丙二醇正丁基醚, 乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚,丙二醇一甲基 醚,丙二醇一乙基醚等。增强描述如下的异噁唑啉活性剂渗透的其它溶 剂还可以用于组合物中。

[0284] 在本发明的一种实施方式中,配制剂的药学上可接受的载体可以包 含C₈-C₂₀长链脂族醇或其酯。在又一实施方式中,载体包含C₁-C₁₂醇或 其酯,C₁-C₄醇或其酯或C₃-C₈醇或其酯。在某些实施方式中,与醇形成 的酯包括C₁-C₁₂羧酸或二酸的酯,或C₆-C₁₆羧酸或二酸的 酯。酯包括但 不限于乙酸酯比如乙酸乙酯等;和C₁-C₁₂醇与二羧酸或羟基取代的羧酸 的 酯。

[0285] 在又一实施方式中,药学上可接受的载体包含C₄-C₂₂脂肪酸或其酯, 包括与C₆-C₂₀长链醇,C₁-C₁₂醇,C₁-C₄醇或C₃-C₈醇的酯;C₁₀-C₁₈饱 和的脂肪酸或其酯,包括与C₆-C₂₀长链醇,C₁-C₁₂醇,C₁-C₄醇或C₃-C₈醇的酯;C₁₀-C₁₈不 饱和的脂肪酸或其酯,包括与C₆-C₂₀长链醇,C₁-C₁₂醇,C₁-C₄醇或C₃-C₈醇的酯;C₆-C₁₆脂族羧酸和羧酸二酸的单酯或二酯, 包括与C₆-C₂₀长链醇,C₁-C₁₂醇,C₁-C₄醇或C₃-C₈醇的酯,或其混合物。在其它实施方式中,载体可以包括 C₁-C₁₀,C₁-C₈或C₁-C₆醇或其酯。

[0286] 在又一实施方式中,本发明组合物包含芳族醇或其酯。在一种优选 实施方式中, 本发明的局部组合物可以包括苺醇作为溶剂。

[0287] 在又一实施方式中,优选的溶剂包括羧酸的C₁-C₁₂烷基酯比如乙酸 丁酯、乙酸辛 酯、乳酸月桂基酯或棕榈酸异丙酯,和二羧酸的C₁-C₁₂烷 基酯,包括己二酸二异丙酯、癸二 酸二乙酯和癸二酸二异丙酯。在其它 实施方式中,载体可以包括羧酸的C₁-C₁₀,C₁-C₈或C₁-C₆烷基酯或二羧 酸的C₁-C₁₀,C₁-C₈或C₁-C₆烷基二酯。在一种实施方式中,羧酸或二羧 酸是 C₄-C₂₂脂肪酸或二羧酸。在又一实施方式中,羧酸或二羧酸是C₁-C₁₂羧酸或二羧酸。在其它 实施方式中,羧酸或二羧酸是C₁-C₁₀,C₁-C₈或 C₁-C₆羧酸或二羧酸。

[0288] 在某些优选实施方式中,载体或稀释剂包括甘油的衍生物,包括但 不限于甘油单 酯(例如甘油单酯),甘油二酯(例如甘油二酯),甘油三酯(例 如甘油三酯比如三乙酸甘油 酯),或环亚甲基甘油醚,或其混合物。环亚 甲基甘油醚是5-羟基-1,3-二噁烷和4-羟基甲 基-1,3-二氧杂环戊烷(大约 60:40)的混合物,其是衍生自甘油的环状醚化合物并且在环 结构中2个 氧原子并且被醇基取代。环亚甲基甘油醚是低气味和低毒性溶剂,用于 药物和 化妆品工业中的各式各样的应用,包括抗寄生物兽医学配制剂。

[0289] 在本发明的又一实施方式中,有机溶剂可以包含己二酸二异丙基酯, 二丙二醇一 甲基醚,丙二醇一甲基醚,2-吡咯烷酮,N-甲基吡咯烷酮, 二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯, 乙酸丁酯,苺醇,乙酸辛酯,碳酸亚 丙酯,油酸,或这些溶剂中至少两种的混合物。

[0290] 在本发明的某些实施方式中,载体包含异山梨醇二甲基醚。异山梨 醇二甲基醚 (DMI)是高纯度溶剂和载体,其为个人护理产品和药物配制 剂中的活性成分提供安全有效的 递送增强机制。此外异山梨醇二甲基醚 有时用作表皮穿透增强剂,提供活性剂对表皮的 增强穿透。它还可以提 供活性剂进入皮肤的递送同时避免活性剂结晶,结晶会严重限制配 制剂 的有效性。异山梨醇二甲基醚可溶于各种成分包括水,棉籽油,异丙醇, 肉豆蔻酸异 丙酯,丙二醇,聚山梨酸酯20,和聚山梨酸酯80。

[0291] 在其它实施方式中,载体或稀释剂可以包含二醇衍生物,包括但不 限于丙二醇,

乙二醇;二醇醚和聚乙二醇醚,包括但不限于丁基二甘醇,丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚,二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚和二甘醇一乙基醚(DGME或 **Transcutol**[®])。

[0292] 在优选实施方式中,将包含异噁唑啉活性剂的本发明的局部组合物溶于包含一种或多种溶剂的药学上可接受的载体。在本发明的某些实施方式中,溶剂包括但不限于异山梨醇二甲基醚(DMI),环亚甲基甘油醚(甘油缩甲醛(methylidino glycerol)或甘油缩甲醛(glycerin formal)),三乙酸甘油酯,包括PEG 400的液体聚乙二醇,己二酸二异丙酯(DIPA),棕榈酸异丙酯,包括有机硅流体200和有机硅流体1cst和/或有机硅流体2cst等的有机硅流体;丙二醇(或其它脂族二元醇),苄醇,包括丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯的丙二醇酯,碳酸亚丙酯,丙二醇一辛酸酯,丙二醇二辛酸酯,丙二醇单月桂酸酯和丙二醇二月桂酸酯;包括癸二酸二乙酯(DES)、癸二酸二异丙酯的二羧酸的烷基酯;和脂肪酸的酯或二酯,或其组合。

[0293] 在本发明实施方式中,本发明组合物可以包括表面活性剂。表面活性剂可以是阴离子,阳离子,非离子或两性表面活性剂。阴离子表面活性剂包括但不限于碱性硬脂酸盐;硬脂酸钙;三乙醇胺硬脂酸盐;松香酸钠;烷基硫酸盐/酯;十二烷基苯磺酸钠,二辛基磺基琥珀酸钠;脂肪酸等。阳离子表面活性剂的实例包括但不限于水可溶的式的季铵盐;鲸蜡基三甲基铵溴化物和十八烷基胺盐酸盐。可以用于组合物中的非离子表面活性剂包括但不限于聚氧基亚乙基化的(聚乙二醇化的)酯,包括但不限于去水山梨糖醇酯和脂肪酸酯;聚乙二醇硬脂酸酯,蓖麻油的聚氧基亚乙基化的衍生物,聚甘油酯,聚氧基亚乙基化的脂肪醇,聚氧基亚乙基化的脂肪酸,和环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物,包括但不限于环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物比如泊洛沙姆等(例如BASF的 **Lutrol**[®]F级和L级包括 **Lutrol**[®]F68、F87、F108和F127等),等。表面活性剂的其它实例包括但不限于CAPRYOL[™]90(丙二醇一辛酸酯),CAPRYOL[™]PGMC(丙二醇一辛酸酯),其是分别具有6和5的HLB(亲水-亲油平衡值)的油性液体。局部地,它们能够用作微乳剂中的助表面活性剂和用作增溶剂/穿透增强剂。

[0294] 如本文所用,HLB值具有下述一般含义:具有<10的HLB值的化合物倾向于脂溶性(水不溶)而HLB>10的溶剂倾向于水溶性。具有4至8的HLB的表面活性剂一般用作消泡剂。具有7至11的HLB的表面活性剂可以用作W/O(油包水)乳化剂。12至16的HLB一般是指表面活性剂可以用于水包油乳液中,而11至14的HLB是指润湿剂。12至15的HLB一般是清洁剂,而16至20的HLB是指增溶剂或水溶助剂。既然存在明显的范围/用途重叠,技术人员充分理解HLB值不能单独用来预测特定表面活性剂是否能用作特定意图(例如消泡剂,乳化剂,润湿剂,增溶剂,水溶助剂)。因此,一般来说,溶剂、活性剂、表面活性剂和其它赋形剂的适宜系统的确定必然牵涉非常规的实验和创造性努力。

[0295] 组合物还可以包括表面活性剂比如油酰基聚乙二醇甘油酯(聚氧基甘油酯,例如 **LABRAFIL**[®]M1944CS和 **LABRAFIL**[®]M2125CS均具有4的HLB)。这些化合物还可以用作例如乳液、微乳剂的油相和用作穿透增强剂。

[0296] 在又一实施方式中,聚氧基甘油酯可以包括聚乙二醇辛酸/辛酸甘油酯比如

LABRASOL[®] (HLB为14)。局部地,其用作微乳剂中的表面活性剂,并且还能够充当局部配制剂中的溶解度/穿透增强剂。

[0297] 在又一实施方式中,表面活性剂是LAUROGLYCOL[™]90(丙二醇单月桂酸酯),具有5的HLB。其是局部配制剂中的微乳剂的助表面活性剂,并且还能够充当局部配制剂中的增溶剂/穿透增强剂。在某些实施方式中,表面活性剂是**PLUROL**[®] OLEIQUE CC497(聚甘油油酸酯),具有6的HLB。

[0298] 适于局部配制剂的某些溶剂的特征可以是具有良好铺展特性,而用于局部配制剂的其它溶剂的特征可以是增强活性剂渗透皮肤屏障进入全身循环的能力(参见例如Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement,Jonathan Hadgraft和Kenneth A.Walters著,Marcel Dekker,Inc.New York 1993)。在某些情况下,适于局部配制剂的溶剂可以包括良好的铺展和良好的渗透特征。DIPA,癸二酸二异丙酯,DES和Miglyol 840同时具有良好的铺展和渗透特征。Transcutol,DMI,乳酸月桂基酯,丙二醇辛酸酯,丙二醇辛酸酯和丙二醇单月桂酸酯具有良好的渗透增强特性但是并不被认为具有特别良好的铺展特性。在本发明的某些实施方式中,组合物将包含增强组合物的铺展能力和/或渗透增强能力的溶剂混合物。

[0299] 在本发明的某些实施方式中,提供配制剂,其中载体包含展示良好的铺展和渗透特征的溶剂,包括但不限于DIPA,癸二酸二异丙酯,DES和**Miglyol**[®]840。在其它实施方式中,本发明提供配制剂,其中载体包含展示良好的铺展特征的溶剂。在本发明的又一实施方式中,提供配制剂,其中载体媒介物包含增强活性剂穿过皮肤进入全身循环的渗透的溶剂。

[0300] 在一种实施方式中,组合物展示长期持续效力并且提供保护防范家畜中的寄生虫持续至少1个月。在一种实施方式中,组合物包含载体,包括羧酸烷基酯或二羧酸的二酯构成的溶剂系统。在又一实施方式中,组合物包含溶剂共混物,其包含羧酸烷基酯或二羧酸的二酯。

[0301] 在又一实施方式中,本发明组合物展示对蚤和/或蜱的至少90%的很长的持续效力,其时间段对蚤和/或蜱为至少1个月,至少2个月,至少3个月,至少4个月,至少5个月或至少6个月。在一种实施方式中,长效持续组合物包含载体,载体包括羧酸烷基酯或二羧酸的二酯,所述二羧酸的二酯包括癸二酸二乙酯和己二酸二异丙酯。在又一实施方式中,长效持续组合物包含羧酸烷基酯或二羧酸的二酯,和与之组合的共溶剂,包括但不限于丙二醇(PG)酯,包括PG辛酸酯,PG辛酸酯,PG单月桂酸酯和PG二辛酸酯/二癸酸酯;二甘醇一乙基醚(DGME, **Transcutol**[®]),矿物油,甘油三酯,甘油二酯,异硬脂基醇,乳酸异硬脂基酯,己二酸二丁酯,癸二酸二丁酯;聚乙二醇(PEGs),包括PEG 400, PEG硬脂酸酯;卵磷脂,蓖麻油和蓖麻油衍生物,成膜剂,肉豆蔻基肉豆蔻酸酯,聚二甲基硅氧烷醇精氨酸,蔗糖乙酰基异丁酸酯等,或其组合。

[0302] 在又一实施方式中,提供对蚤和/或蜱至少90%的效力至少1个月,至少2个月,至少3个月,至少4个月,至少5个月或至少6个月的长效持续组合物包含载体媒介物,所述载体媒介物包括异山梨醇二甲基醚。如上文所提及,DMI是已知渗透促进剂,该溶剂在本发明

的某些局部配制剂中的使用引起增加的活性剂进入全身循环的递送。尤其是,发现将 DMI 用于猫局部配制剂中引起出人意料的对蚤多至至少3个月,至少4个月,至少5个月或甚至至少6个月的效力。

[0303] 在又一实施方式中,提供对蚤和/或蜱至少90%的效力的长效持续组合物包含二醇醚,包括但不限于二甘醇一乙基醚 (DGME, **Transcutol**[®]), 丁基二甘醇,二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚,丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚等。

[0304] 如上文所讨论,异噁唑啉活性剂比如式(I)的那些,和尤其是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(化合物A),是全身活性的,从而外源寄生物在从宿主获取血餐时受到影响。相应地,需要化合物在动物全身循环中的最小浓度来有效地防治外源寄生物比如蜱和蚤。令人惊讶地发现,本发明的包含异噁唑啉活性剂的局部配制剂,在出乎意料地很低的血浆浓度下,提供对蚤和蜱的优异的效力。在某些实施方式中,包含经选择的溶剂,包括二羧酸的二烷基酯比如癸二酸二乙酯等和赋形剂的本发明的局部组合物,在延长的时间段内引起稳定的低活性剂水平。在某些实施方式中,足以获得对蚤和/或蜱的至少90%的效力的活性剂在血浆中的浓度小于或等于约200ng/mL或小于或等于约150ng/mL。在其它优选实施方式中,获得对蚤和/或蜱的90%效力所需要的异噁唑啉活性剂血浆浓度小于或等于约100ng/mL,小于或等于约75ng/mL或甚至小于或等于约50ng/mL。在本发明的其它实施方式中,获得对蚤和/或蜱的90%效力所需要的异噁唑啉活性剂血浆浓度是约75-100ng/mL,约50-75ng/mL或约30-50ng/mL。

[0305] 另外,也令人惊讶地发现,获得对某些蜱种类至少90%的效力所需要的异噁唑啉活性剂(化合物A)血浆浓度,与未处理对照或用安慰剂处理的对照组相比,显著小于,实现高度全身性暴露的另一给药模式比如口服或可注射给药获得90%效力所需要的血浆浓度。已发现,对狗中的蜱种类美洲花蜱(*A. americanum*),变异革蜱(*D. variabilis*)和血红扇头蜱(*R. sanguineus*)实现90%效力所需要的异噁唑啉活性剂浓度比口服给药所需要的浓度低约42%,36%和32%(参见实施例13)。对于通过摄食血餐起效的抗外源寄生物的活性剂比如异噁唑啉类化合物来说,该效果是令人惊讶和出乎意料的。尽管并希望受理论所限,本发明的局部组合物实现90%效力所需要的更低的水浆浓度可能指示,组合物通过同时在动物体表局部地以及全身地起效提供抗外源寄生物的保护。本发明的局部组合物在显著较低的水浆浓度对这些蜱种类的经改善的效力,可以基于本发明组合物中无活性赋形剂的能力允许更长的效力持续时间,提供有效量的异噁唑啉活性剂从施用位置向血流的缓慢递送。

[0306] 如上文所提及,令人惊讶地发现在含异噁唑啉活性剂的本发明的局部组合物中加入某些其它活性剂显著增强组合物的长期持续效力。例如,在局部组合物中加入IGR活性剂比如保幼激素模拟物烯虫酯引起对外源寄生物的显著更长的持续效力。从而,在一种优选实施方式中,本发明提供很长效持续的局部组合物,包含至少一种异噁唑啉活性剂和与之组合的昆虫生长调节剂(IGR)活性剂。优选,IGR是保幼激素模拟物,包括印楝素,苯虫醚,苯氧威,烯虫乙酯,烯虫炔酯,吡丙醚,四氢印楝素或4-氯-2-(2-氯-2-甲基丙基)-5-(6-碘-3-吡啶基甲氧基)哒嗪-3(2H)-酮,如本文所讨论的。更优选,IGR是烯虫酯或吡丙

醚。如非限制性实例中的描述，与异噁唑啉活性剂一起加入IGR(S)-烯虫酯引起显著更长的持续效力。该效果是令人惊讶和出乎意料的，原因在于烯虫酯不是杀成虫剂(参见实例1-3)。

[0307] 在本发明的又一实施方式中，令人惊讶地发现在本发明的局部组合中加入新烟碱类活性剂比如烯啶虫胺显著增加组合物对蚤的杀灭速度。从而，包含烯啶虫胺和与之组合的异噁唑啉活性剂和任选地IGR活性剂和/或其它油性活性剂和/或低熔点活性剂比如氯菊酯的局部组合，早在给药局部配制剂后12小时之后就提供对蚤至少90%的效力，并且提供长期持续效力。在本发明的其它实施方式中，局部组合物早在给药之后9小时或6小时提供对蚤至少90%的效力。在本发明的一种实施方式中，包含烯啶虫胺和异噁唑啉活性剂的组合的组合物早在处理之后12小时、9小时或6小时提供对蚤至少90%的效力，且至少90%的效力持续至少1个月时间段。在其它实施方式中，包含烯啶虫胺和异噁唑啉活性剂的组合的组合物早在处理之后12小时、9小时或6小时提供至少90%的效力，并且至少90%的效力持续至少2个月或至少3个月或更长的时间段。通过新烟碱类烯啶虫胺和异噁唑啉活性剂的组合提供的快速起效和长效持续保护是非常令人惊讶和出乎意料的，原因在于烯啶虫胺仅已知在口服给予的情况下有效，正如产品CAPSTAR™片剂。

[0308] 在其它实施方式中，本发明组合物可以呈水包油或油包水乳液形式。在某些实施方式中，油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物质油例如液状石蜡或这些的混合物。适宜的乳化剂包括天然磷脂，例如大豆卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇脱水物的酯或偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯等。在某些实施方式中，乳液还可以含有防腐剂。

[0309] 在配制剂的又一实施方式中，本发明组合物是微乳剂形式。微乳剂良好地适于用作液体载体媒介物。微乳剂一般是包含水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂的四元系统。它们通常是半透明和各向同性的液体。微乳剂构成如下：水相在油相中的微滴的稳定分散液，或相反地油相在水相中的微滴的稳定分散液。这些微滴的尺寸一般小于200nm(而对乳液则为1000至100000nm)。界面膜由表面活性(SA)和共表面活性(Co-SA)分子交替构成，其通过降低界面张力使得微乳剂自发形成。

[0310] 在油相的一种实施方式中，油相能够形成自矿物或植物油，形成自不饱和的多糖基化甘油酯或形成自甘油三酯，或另选地形成自所述化合物的混合物。在油相的一种实施方式中，所述油相包含甘油三酯。在油相的又一实施方式中，所述甘油三酯中链甘油三酯，例如C₈-C₁₀辛酸/癸酸甘油三酯。在又一实施方式中，油相代表的%v/v范围选自微乳剂的约1至约20%；约2至约15%；约7至约10%；和约8至约9%v/v。

[0311] 水相一般包括例如水或乙二醇衍生物，比如丙二醇，乙二醇醚，聚乙二醇或甘油。在乙二醇衍生物的一种实施方式中，乙二醇选自丙二醇，二甘醇单乙醚，双丙二醇单乙醚及其混合物。一般地，水相代表的比例是微乳剂中的约1至约10%v/v或约1至约4%v/v。

[0312] 微乳剂表面活性剂一般包括二甘醇一乙基醚，二丙二醇一甲基醚，聚乙二醇化的C₈-C₁₀甘油酯或聚甘油-6二油酸酯，或这些表面活性剂的组合。除了这些表面活性剂之外，共表面活性剂还包括短链醇比如乙醇和丙醇。额外地，泊洛沙姆和普流罗尼克F127能够用作表面活性剂。

[0313] 对于上文讨论的三种组分，即水相、表面活性剂和共表面活性剂来说某些化合物

是共同的。然而,从业者的技术水平足以良好地将不同化合物用于相同配制剂的各组分。

[0314] 含油悬浮液可以这样配制:将活性成分悬浮于植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中,或于矿物质油比如液状石蜡中,等。油性悬浮液可以含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇等。这些组合物可以通过加入抗氧化剂比如维生素C或其它已知防腐剂得以保存。

[0315] 含水悬浮液可以含有活性剂,其与适于制备含水悬浮液的赋形剂混合。所述赋形剂包括助悬剂,例如,羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟甲基纤维素,藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄蓍胶和阿拉伯胶;分散或润湿剂可以是天然磷脂,例如卵磷脂,或烯烃氧化物与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如,十七亚乙基氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,比如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇脱水物的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。含水悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂例如对-羟基苯甲酸乙酯或对-羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂。

[0316] 可以将着色剂加入本发明配制剂。本发明预期的着色剂是本领域一般已知的那些。特定的着色剂包括例如染料,FD&C蓝色#1铝色淀,焦糖,基于铁氧化物的着色剂或前述中任意的混合物。特别优选的是有机染料和二氧化钛。优选的范围包括约0.01%至约2%(w/v),更优选约0.01%至约0.5%(w/v)。

[0317] 在优选实施方式中,本发明组合物是点注配制剂形式。该形式施用至动物上的局部区域,而不是动物的整个皮毛或动物皮毛的大部分。在局部区域的一种实施方式中,该局部是肩部之间。在将溶液施用至动物时,根据本发明的点注配制剂提供对抗外源寄生物和/或内源寄生物的长效持续和广谱效力。点注配制剂提供浓缩的溶液、悬浮液、微乳剂或乳液的局部给药,用于间断施用至动物上的局部区域,一般是两肩之间。

[0318] 点注配制剂是用于局部递送抗寄生物剂至宿主局部区域的熟知技术。然而,并非全部化合物都适于配制于点注配制剂中,原因是活性剂的物理化学特征可能不允许化合物局部或经皮地有效分布。通过援引全部并入本文的U.S.专利号5,045,536,6,395,765;6,096,329;7,262,214;6,426,333;6,482,425;6,962,713;6,998,131;和7,531,186描述了点注配制剂。WO 01/957715描述用于防治小啮齿类动物中的外源寄生物以及中断或预防由小啮齿类动物中的节肢动物引起的疾病的方法,其包括向啮齿类动物的皮肤或毛发施用局部配制剂比如点注组合物,也通过援引将其并入本文。

[0319] 点注配制剂可以通过将活性成分溶于药学上或兽医学可接受的媒介物来制备。另选地,点注配制剂能够通过将活性成分包囊来制备从而将治疗剂的残余物遗留在动物表面。取决于待治疗的宿主动物的种类,感染的严重性和类型和宿主的体重,这些配制剂将随组合中的治疗剂重量而变化。

[0320] 对于点注配制剂,药学上可接受的载体可以是如本文描述的液态载体媒介物,和现有技术中描述的其它载体,例如U.S.专利号6,395,765和列于先前段落的其它专利。在某些实施方式中,液体载体媒介物能够任选地含有结晶抑制剂比如描述如下的结晶抑制剂或其混合物,以抑制活性组分的晶体或沉淀形成。

[0321] 兽医上可接受的载体一般地包含活性剂可溶于其中的稀释剂或媒介物。对本领域技术人员来说明显的是,局部组合物的载体或稀释剂必须能够将活性剂递送至靶标位

置而没有活性剂自溶液沉淀或形成晶体。在某些实施方式中,组合物的载体或稀释剂适于避免活性剂的沉淀或结晶。在其它实施方式中,组合物除了载体或稀释剂之外,还可以包括结晶抑制剂组分。

[0322] 可用于本发明的结晶抑制剂包括但不限于:

[0323] (a) 聚乙烯基吡咯烷酮,聚乙烯醇,乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物,2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮,二甲亚砜,聚乙二醇,聚氧乙烯和聚氧丙烯的共聚物,苄醇,甘露醇,甘油,山梨糖醇或去水山梨糖醇的聚氧基亚乙基化的酯;卵磷脂或羧甲基纤维素钠;或丙烯酸衍生物,比如衍生自丙烯酸单体的聚合物包括聚丙烯酸类或聚甲基丙烯酸酯;和抑制活性剂结晶的如本文描述的溶剂,以及相似化合物;

[0324] (b) 阴离子表面活性剂,比如碱性硬脂酸盐(例如硬脂酸钠、钾或铵);硬脂酸钙或硬脂酸三乙醇胺盐;松香酸钠;硫酸烷基酯的盐,其包括但不限于硫酸月桂基酯的钠盐和硫酸鲸蜡基酯的钠盐;十二烷基苯磺酸钠或二辛基磺基琥珀酸钠;或脂肪酸(例如椰子油);

[0325] (c) 阳离子表面活性剂,比如水可溶的式 $N^+R'R''R'''Y^-$ 季铵盐,其中R残基是相同或不同的任选羟基化的烃残基而 Y^- 是强酸的阴离子,比如卤化物,硫酸和磺酸阴离子;十六烷基三甲基溴化铵是可以使用的阳离子表面活性剂之一;

[0326] (d) 式 $N^+HR'R''R'''Y^-$ 胺盐,其中R残基是相同或不同的、任选羟基化的烃残基而 Y^- 是无机或有机酸阴离子;十八烷基胺盐酸盐是能够使用的阳离子表面活性剂之一;

[0327] (e) 非离子表面活性剂,比如去水山梨糖醇的任选聚氧基亚乙基化的酯,例如聚山梨酯80,或聚氧基亚乙基化的烷基醚;聚乙二醇硬脂酸酯,蓖麻油的聚氧基亚乙基化的衍生物包括氢化蓖麻油及其衍生物,聚甘油酯,聚氧基亚乙基化的脂肪醇,聚氧基亚乙基化的脂肪酸或环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物;

[0328] (f) 两性表面活性剂,比如甜菜碱的取代的月桂基化合物;或者

[0329] (g) 上述(a)-(f)所列的化合物中至少两种的混合物。

[0330] 在结晶抑制剂的一种实施方式中,将使用结晶抑制剂配对。上述配对包括,例如高分子类型成膜剂和表面活性剂的组合。其它结晶抑制剂配对包括聚乙二醇和非离子表面活性剂。也预期包括其它混合物的额外的结晶配对。这些试剂可以选自上文作为结晶抑制剂提及的化合物。

[0331] 在成膜剂的一种实施方式中,所述试剂是高分子类型,其包括但不限于各种等级的聚乙烯基吡咯烷酮,聚乙烯醇,聚乙二醇和乙酸乙烯酯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物。

[0332] 在表面活性剂的一种实施方式中,试剂包括但不限于非离子表面活性剂构成的那些。在表面活性剂的又一实施方式中,试剂是去水山梨糖醇的聚氧基亚乙基化的酯。在表面活性剂的又一实施方式中,试剂包括各种等级的聚山梨酸酯,例如聚山梨酸酯80和蓖麻油的聚氧基亚乙基化衍生物,包括氢化蓖麻油衍生物。

[0333] 在本发明的又一实施方式中,成膜剂和表面活性剂能够在上文提及的结晶抑制剂总量的限制范围内以相似或相同量加入。

[0334] 在某些实施方式中,结晶抑制剂能够以约1至约30% (w/v) 的比例存在。一般地,结晶抑制剂可以以约1%至约20% (w/v),约1%至约10% (w/v),或约5%至约15% (w/v) 的比例存在。可接受的抑制剂是在施用配制剂时加入配制剂以抑制活性剂晶体形成的那些。

在某些实施方式中，配制剂可以包括充当结晶抑制剂的除本文所列那些的化合物。在这些实施方式中，结晶抑制剂的适用性可以通过测试来确定：其是否充分抑制晶体形成，从而使得具有10% (w/v) 的结晶抑制剂的如上所述在溶剂中含有10% (w/v) 的异噁唑活性剂的样品，在璃载玻片于20℃放置24小时的情况下，引起小于20个，优选小于10个晶体。

[0335] 在本发明的某些实施方式中，可以将软化剂和/或铺展剂和/或成膜剂加入本发明的局部组合物。软化剂，铺展剂和成膜剂是本领域所熟知的。在各种实施方式中，可以用于局部组合物中的软化剂，铺展剂和成膜剂包括列于上述(a)至(g)的组分，包括聚合物衍生物比如聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙烯醇和乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物；阴离子表面活性剂；阳离子表面活性剂；非离子表面活性剂；两性表面活性剂；胺盐，及其组合。在一种实施方式中，软化剂以约0.1至约10%，或约0.25至约5% (w/v) 的比例使用。

[0336] 任选地，可以将芳香剂加入任意本发明组合物中。用于本发明的芳香剂包括但不限于：

[0337] (i) 羧酸酯比如乙酸辛酯，乙酸异戊酯，乙酸异丙酯和乙酸异丁酯；

[0338] (ii) 香油比如薰衣草油。

[0339] 本发明配制剂可以含有其它惰性成分比如抗氧化剂，防腐剂或pH稳定剂。这些化合物是配制剂领域所熟知的。抗氧化剂比如维生素E、 α -生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸基棕榈酸酯、柠檬酸、富马酸、苹果酸、抗坏血酸钠、偏亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、没食子酸正丙酯、BHA(丁基化的羟基茴香醚)、BHT(丁基化的羟基甲苯)、BHA和柠檬酸、硫代甘油、叔丁基氢醌(TBHQ)等，可以加入本发明配制剂。一般地，抗氧化剂以按配制剂总重量计约0.01至约2.0%的量加入配制剂，特别优选约0.05至约1.0%。

[0340] 防腐剂比如羟苯酯类(羟苯甲酯和/或羟苯丙酯)以约0.01至约2.0%的量适宜地用于配制剂中，特别优选约0.05至约1.0%。其它防腐剂包括苯扎氯铵，苄索氯铵，苯甲酸，苄醇，溴硝醇，羟苯丁酯，溴化十六烷基三甲铵，氯己定，氯丁醇，氯甲酚，甲酚，羟苯乙酯，咪脲，羟苯甲酯，酚，苯氧基乙醇，苯基乙醇，乙酸苯基汞，硼酸苯基汞，硝酸苯基汞，山梨酸钾，苯甲酸钠，丙酸钠，山梨酸，硫柳汞等。这些化合物的优选范围包括约0.01至约5%。

[0341] 还预期稳定化配制剂pH的化合物。再次，所述化合物及其用法是本领域从业者所熟知的。缓冲体系包括例如选自下述的系统：乙酸/乙酸盐，苹果酸/苹果酸盐，柠檬酸/柠檬酸盐，酒石酸/酒石酸盐，乳酸/乳酸盐，磷酸/磷酸盐，甘氨酸/甘氨酸盐，tris(三(羟甲基)氨基甲烷)，谷氨酸/谷氨酸盐和碳酸钠。

[0342] 在其它实施方式中，本发明的局部组合物可以呈浇注配制剂形式。浇注配制剂描述于例如美国专利号6,010,710，通过援引将其并入本文。某些浇注配制剂有利地是油性的并且一般包含稀释剂或媒介物，如果活性成分在稀释剂中不可溶则还包含活性成分的溶剂(例如有机溶剂)。其它浇注配制剂可以在亲水载体中，包括在基于醇、二醇或二醇醚的载体中。浇注配制剂一般给予牲畜动物比如牛和绵羊。一般地，将浇注配制剂作为动物外表面的条带给予至动物，例如从动物头部至尾部的条带。在一种实施方式中，所述过程包括在它们达到饲养场之前将溶液施用牲畜动物，该施用可能是在宰杀动物之前的最终施用。

[0343] 一般地，异噁唑活性剂在配制剂中以约1至约25% (w/v) 的浓度存在。在本发明的某些实施方式中，配制剂中存在的异噁唑活性剂的浓度为约1至约20% (w/v)，约1至约

10% (w/v), 约5至约15% (w/v), 或约5至10% (w/v)。在其它实施方式中, 异噁唑啉活性剂存在于组合 物中的浓度是约1至约5% (w/v), 约3-6% (w/v) 或约0.5%至约2.0% (w/v)。

[0344] 所施用的局部配制剂的体积不受限制, 只要给予的物质的量是实际 且显得安全和有效的。一般地, 施用的体积取决于动物的体型和体重, 以及活性剂的浓度, 寄生物侵染的程度和给药类型。对于点注组合物, 施用的体积的数量级为约0.1ml至约10ml, 约0.1ml至约5ml, 或约 0.1至约1ml。在其它实施方式中, 体积可以是约4ml至约7ml。对于 较大的动物, 体积可以较高, 包括但不限于多至10ml, 多至20ml或更 高。在体积的一种实施方式中, 所述体积对于猫是约0.5ml至约1ml 或约0.5ml至约2ml, 而对于狗是约0.3至约3ml或4ml, 取决于动物 体重。

[0345] 对于组合物的浇注形式, 施用体积能够是约0.3至约100mL。在其 它实施方式中, 浇注配制剂的施用体积可以是约1ml至约100ml或约1 ml至约50ml。在其它实施方式中, 体积可以是约5ml至约50ml或约 10ml至约100ml。

[0346] 各剂型可以含有约0.5mg至约5g的各活性剂的组合。更一般地, 活性剂的量是约1mg至约500mg, 约1mg至约100mg或约1mg至约 25mg的活性剂的量。在其它实施方式中, 组合物中存在的活性剂的量 是约10mg, 约50mg或约10mg至约100mg。在其它实施方式中, 组合物中存在的活性剂的量是约50mg至约200mg, 约100mg至约300 mg, 约100mg至约400mg, 约200mg至约500mg, 约300mg至约 600mg, 约400mg至约800mg, 或约500mg至约1000mg。

[0347] 本发明组合物这样制备: 混合适当量的活性剂, 药学上可接受的载 体或稀释剂和任选地结晶抑制剂, 抗氧化剂, 防腐剂, 成膜剂等, 以形 成本发明组合物。在某些实施方式中, 组合物能够这样获得: 遵循上文 描述的制备这些形式的方法, 通过本领域技术人员已知的一般制剂文献 中发现的制备这些形式的描述, 例如Remington-The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition) (2005), Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th Edition) (2005) 和Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8th Edition), Allen等人著, Lippincott Williams&Wilkins, (2005)。

[0348] 处理方法

[0349] 在本发明的又一方面中, 提供预防或处理动物中的寄生物侵染/感染 的方法, 包括向动物给药包含有效量的至少一种异噁唑啉活性剂和适于 施用至动物皮肤的药学上可接受的载体的局部组合物。本发明的组合物 或配制剂具有对抗外源寄生物 (例如蚤和蜱) 的长期持续效力并且在某些 实施方式中也可能对危害动物的内源寄生物有活性。

[0350] 在本发明的一种实施方式中, 提供处理或预防家畜中的寄生物侵染 或感染的方法, 其包括向动物给予包含有效量的至少一种异噁唑啉活性 剂的局部组合物。本发明方法和组合物对其有效的外源寄生物包括但不 限于蚤, 蜱, 螨, 蚊, 蝇和虱。在包括对内源寄生物有活性的一种或多 种额外的活性剂的组合物的某些实施方式中, 本发明的组合物和方法还 可以有效地对抗内源寄生物, 包括但不限于动物和人消化道中的绦虫、 线虫 (nematodes)、钩虫和线虫 (roundworms)。

[0351] 在治疗对抗外源寄生物的一个实施方式中, 所述外源寄生物是一种 或多种昆虫或蛛形动物, 包括下述属的那些, 栉首蚤属 (Ctenocephalides), 扇头蜱属 (Rhipicephalus), 革蜱属 (Dermacentor), 硬蜱属 (Ixodes), 牛蜱属 (Boophilus),

Ambylomma, 血蜱属 (Haemaphysalis), 璃眼蜱属 (Hyalomma), 疥螨属 (Sarcoptes), 瘙螨属 (Psoroptes), 耳螨属 (Otodectes), 痒螨属 (Chorioptes), 皮蝇属 (Hypoderma), 畜虱属 (Damalinia), 长颚虱属 (Linognathus), 血虱属 (Haematopinus), Solenoptes, 嚼虱属 (Trichodectes), 和猫羽虱属 (Felicola)。

[0352] 在治疗对抗外源寄生物的又一实施方式中, 所述外源寄生物来自下述属: 栉首蚤属 (Ctenocephalides), 扇头蜱属 (Rhipicephalus), 革蜱属 (Dermacentor), 硬蜱属 (Ixodes) 和/或牛蜱属 (Boophilus)。治疗的外源寄生物包括但不限于蚤, 蜱, 螨, 蚊, 蝇, 虱, 丽蝇及其组合。特定的实例包括但不限于猫和狗蚤 (猫栉首蚤 (Ctenocephalides felis), 栉首蚤属 (Ctenocephalides sp.) 等), 蜱 (扇头蜱属 (Rhipicephalus sp.), 硬蜱属 (Ixodes sp.), 革蜱属 (Dermacentor sp.), Amblyoma sp. 等), 和螨 (蠕形螨属 (Demodex sp.), 疥螨属 (Sarcoptes sp.), 耳螨属 (Otodectes sp.) 等), 虱 (嚼虱属 (Trichodectes sp.), 姬螯螨属 (Cheyletiella sp.), Linognathus sp., 等), 蚊 (伊蚊属 (Aedes sp.), 库蚊属 (Culex sp.), 按蚊属 (Anopheles sp.), 等) 和蝇 (Hematobia sp. 包括西方角蝇 (Haematobia irritans), 家蝇属 (Musca sp.), 螫蝇属 (Stomoxys sp.) 包括厩螫蝇 (Stomoxys calcitrans), Dermatobia sp., 锥蝇属 (Cochliomyia sp.), 等)。

[0353] 外源寄生物的额外实例包括但不限于牛蜱属 (Boophilus), 特别是微小牛蜱、消色牛蜱和具环牛蜱种的那些; 蝇蛆病比如人肤蝇 (Dermatobia hominis) (在巴西称为 Berne) 和 Cochliomyia hominivorax (绿蝇); 绵羊蝇蛆病比如丝光绿蝇 (Lucilia sericata), 铜绿蝇 (Lucilia cuprina) (在澳大利亚, 新西兰和南非称为绿蝇蛆症)。双翅蝇, 亦即成虫是寄生物的那些, 比如西方角蝇 (Haematobia irritans) 和厩蝇 (Stomoxys calcitrans); 虱比如绵羊颚虱 (Linognathus vituli) 等; 和螨比如 Sarcoptes scabiei 和绵羊瘙螨 (Psoroptes ovis)。上述列表并非穷举而在本领域熟知其它外源寄生物对动物和人类有害。这些包括, 例如迁移的双翅目幼虫。

[0354] 在本发明的某些实施方式中, 组合物还能够用来处理对抗内源寄生物, 尤其比如选自下述的那些蠕虫: 裸头绦虫属 (Anaplocephala), 钩口线虫属 (Ancylostoma), Anecator, 蛔虫属 (Ascaris), 毛细线虫属 (Capillaria), 古柏线虫属 (Cooperia), 复孔属 (Dipylidium), 恶丝虫属 (Dirofilaria), 棘球属 (Echinococcus), 蛲虫属 (Enterobius), 吸虫属 (Fasciola), 血矛线虫 (Haemonchus), Oesophagostomum, 奥斯特线虫属 (Ostertagia), 弓蛔虫属 (Toxocara), 类圆线虫属 (Strongyloides), 弓蛔线虫属 (Toxascaris), 毛线虫属 (Trichinella), 鞭虫属 (Trichuris), 和毛圆线虫属 (Trichostrongylus)。

[0355] 在一种实施方式中, 本发明提供处理和预防动物 (野生或驯养) 的寄生物感染和侵染的方法, 所述动物包括牲畜和伴侣动物比如猫、狗、马、包括鸡的鸟类、绵羊、山羊、猪、火鸡和牛, 目的是为这些宿主除去所述动物一般遇到的寄生物。

[0356] 在优选实施方式中, 本发明提供用于处理或预防伴侣动物包括但不限于猫和狗中的寄生物感染和侵染的方法和组合物。各方法和组合物特别有效地预防或处理蚤和蜱对猫和狗的寄生物侵染。

[0357] 在又一优选实施方式中, 本发明的方法和组合物用于处理或预防牛或绵羊中的寄生物感染和侵染。在处理牲畜动物比如牛或绵羊的情况下, 各方法和组合物特别有效地

对抗微小扇头蜉属(*Rhipicephalus microplus*) (微小牛蜱(*Boophilus microplus*)), 西方角蝇(*Haematobia irritans*) (角 蝇), 厩螫蝇(*Stomoxys calcitrans*) (厩蝇), 和绵羊蝇蛆病比如丝光绿蝇 (*Lucilia sericata*), 铜绿蝇(*Lucilia cuprina*) (在澳大利亚、新西兰和南非 称为丽蝇攻击(*blowfly strike*))。

[0358] 术语“处理”或“治疗”或“救治”意指将本发明组合物施用或给药至 患有寄生物感染的动物, 用于根除寄生物或减少侵染正在处理的动物的 该寄生物的数量。应注意, 本发明组合物可以用来预防上述寄生物侵染。

[0359] 本发明组合物以杀寄生物有效量给予, 所述有效量适宜以所希望的 程度防治目标寄生物, 如下所述。在本发明各方面中, 本发明的化合物 和组合物能够针对单独病虫害或其组合进行施用。

[0360] 本发明组合物可以连续地给予, 用于处理或预防寄生物感染或侵染。在该方式中, 本发明组合物将有效量的活性化合物递送至有需要的动物 以防治靶标寄生物。“有效量”意指足以根除正在侵染动物的寄生物或降低其数量的本发明组合物的量。在某些实施方式中, 有效量的活性剂实现对抗靶标寄生物的至少70%的效力。在其它实施方式中, 有效量的活性剂实现对抗靶标病虫害的至少80%或至少90%的效力。优选, 有效量 的活性剂实现对抗靶标寄生物的至少95%、至少98%或100%的效力。

[0361] 一般地, 在1至5天的给定时间段, 作为单剂量或以分开剂量提供 的约0.001至约100mg每kg体重的剂量是令人满意的, 但是当然会有 更高或更低剂量范围的情况, 其也属于本发明范围以内。本领域技术人员完全可以为特定的宿主和寄生物确定特别的给药方案。

[0362] 在伴侣动物的某些实施方式中, 从本发明的局部组合物给予的异噁 唑啉活性剂的剂量是约0.1至约30mg每kg体重。更一般地, 给予的异 噁唑啉活性剂的剂量是约0.5至约20mg/kg或约0.5至约15mg/kg体重。优选, 给予的异噁唑啉活性剂的剂量是约0.5至约10mg/kg, 约0.5至 约8mg/kg或约0.5至约5mg/kg体重。

[0363] 在处理 and 预防猫中的寄生物侵染和感染的某些实施方式中, 给予的 异噁唑啉活性剂的剂量是约0.5至约2mg/kg体重, 优选约1mg/kg体重。在很长效持续处理和保护猫对抗寄生物的侵染或感染的其它实施方式 中, 给予约2至约15mg/kg体重或优选约5至约15mg/kg体重的剂量。

[0364] 在处理和保护狗防范寄生物侵染和感染的某些实施方式中, 给予约 2至约15mg/kg体重的异噁唑啉活性剂的剂量。在其它实施方式中, 给 予约2至约8mg/kg或约2至约5mg/kg体重的剂量。

[0365] 在处理牲畜动物比如牛或绵羊的其它实施方式中, 给予的异噁唑啉 活性剂的剂量可以是约1至约30mg/kg体重。更一般地, 给予的剂量是 约1至约20mg/kg或约1至约15mg/kg。优选, 给予牲畜动物的异噁唑 啉活性剂的剂量是约1至约10mg/kg体重。

[0366] 可以提供较高的量, 用于在动物体内或体表的大大延长的释放。在 又一处理实施方式中, 用于小体型的鸟类和其它动物的活性剂的量是大 于约0.01mg/kg, 在处理小体型鸟类和其它动物的又一实施方式中, 所 述量是约0.01和约20mg/kg动物体重。更一般地, 用于小型动物和鸟 类的异噁唑啉的剂量是约0.5至约15mg/kg, 约0.5至约10mg/kg体重, 或约0.5mg/kg至约5mg/kg体重。

[0367] 在用于狗或猫的方法的一种实施方式中,包含异噁唑啉化合物的组合物具有对蚤和/或蜱的至少约90.0%或更高的效力,持续约1个月或更长。在又一实施方式中,本发明组合物提供对蚤和/或蜱的至少95.0%或更高的效力,持续约30天或更长。

[0368] 在又一实施方式中,本发明的局部组合物提供对猫和狗中的蚤和/或蜱的至少约80%的效力,持续2个月或更长。在又一实施方式中,局部组合物提供对猫和狗中的蚤和/或蜱的约90%的效力,持续约2个月或更长。在又一实施方式中,组合物提供约95%的持续约2个月或更长的效力。

[0369] 在又一实施方式中,组合物具有对蚤和/或蜱至少约80%的持续约3个月或更长的效力。在又一实施方式中,本发明的局部组合物提供对蚤和/或蜱至少约90%的持续3个月或更长的效力。在又一实施方式中,本发明的局部组合物提供对蚤和/或蜱的至少约95%的持续3个月或更长的效力。在又一实施方式中,本发明的局部组合物提供对猫和/或狗中的蚤和/或蜱的至少80%或至少90%的效力,持续约3个月至约6个月或更长。

[0370] 在本发明的一种实施方式中,在动物的局部区域上例如两肩之间,将本发明局部点注组合物给予动物。在本发明的一种实施方式中,局部区域具有约10cm²或更大的表面积。在本发明的又一实施方式中,局部区域具有约5和约10cm²或更小的表面积。

[0371] 在本发明的又一实施方式中,本发明的浇注局部组合物沿动物背部大约在肩部与后臀部(hind quarters)之间以线形给予。

[0372] 根据本发明的溶液可以用任意本身已知的手段施用,例如用撒药枪或容量瓶,移液管,注射器,滚抹器,滴管,胶囊,箔材包,小瓶,拧尖式容器,计量气溶胶或喷雾剂和其它单剂量和多剂量容器,

[0373] 在本发明的又一方面中,提供处理或预防动物中的寄生物侵染的试剂盒,其包含至少一种异噁唑啉活性剂和药学上可接受的载体和用于组合物局部施用的分配装置。分配装置可以是移液管,注射器,滚抹器,滴管,胶囊,箔材包,小瓶,拧尖式容器,计量气溶胶或喷雾剂和其它单剂量和多剂量容器,其包括药学上可接受的载体或稀释剂中的有效剂量的各活性剂。

[0374] 本发明的重要方面是,提供包含本发明局部组合物的多次使用的容器,自其可以给予长效持续局部配制剂的精确单次给药的等分试样。配制剂必须在重复暴露于外部环境特别是氧和水的情况下保持稳定。采用本发明的很长效持续的配制剂,该实施方式可以是特别有用的,其需要向动物不频繁地给药,比如每3-6个月1次或相似频率。某些溶剂比如醚(包括DMI, **Transcutol**[®]等)产生过氧化物,其然后产生可以进一步降解为酸的酮和醛。酸的存在可以有助于酸水解敏感分子包括异噁唑啉活性剂的降解。从而,对于多剂量容器施用来说配制剂稳定性是特别重要的,其中在多次打开和关闭期间配制剂能够暴露于氧和水。重要地,发现使用本文描述的某些抗氧化剂,包括BHT和BHA,有效地抑制活性剂在醚溶剂中的降解。例如,12% (w/v)的化合物A的DMI溶液,在50℃于透明玻璃容器中的11周加速稳定性研究过程中,并未展示显著变化。在其它实施方式中,抗氧化剂比如维生素E、 α -生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸基棕榈酸酯、柠檬酸、富马酸、苹果酸、抗坏血酸钠、偏亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、没食子酸正丙酯、BHA(丁基化的羟基茴香醚)、BHT(丁基化的羟基甲苯)、BHA和柠檬酸、硫代甘油等,可以加入局部组合物以抑制氧化种类的形成。一般地,抗氧化剂以按配制剂总重量计约0.01至约2.0%的量加入配制剂,特别优选约0.05至约

1.0%。

实施例

[0375] 本发明通过下述非限制性实施例进一步描述,其进一步说明本发明,但其并不期望也不应理解为限制本发明的范围。

[0376] 制剂实施例

[0377] 研究了适于用于防治寄生物的局部含异噁唑啉配制剂的液体媒介物。作为非限制性实例,研究异噁唑啉化合物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(化合物A),向动物包括猫、狗和牲畜动物比如牛的局部递送。也制备和测试配制剂,其包含异噁唑啉化合物和与之组合的一种或多种额外的活性剂,包括(S)-烯虫酯、吡丙醚和烯啶虫胺。

[0378] 用各种液态载体媒介物制备配制剂,并评价防治外源寄生物特别是猫和狗中的蚤和蜱,和牛中的蜱、螨和虱的有效性。溶剂系统包含一种溶剂,包括二羧酸的二酯和/或醚比如异山梨醇二甲基醚;或者溶剂组合,包括二羧酸的二酯,特别是癸二酸二乙酯,并且本发明涵盖至少第二溶剂。在各种实施方式中,研究包含单一溶剂比如DES或DMI或溶剂组合的配制剂。溶剂与二羧酸的二酯组合,包括但不限于:1)丙二醇酯或醚,包括PG一辛酸酯,PG辛酸酯,PG单月桂酸酯,PG二辛酸酯/二癸酸酯,PG辛酸/癸酸甘油三酯(**LABRASOL**[®])或其组合;2)醚(例如异山梨醇二甲基醚);3)第二酯(三乙酸甘油酯,乳酸月桂基酯);4)脂肪酸酯,包括但不限于棕榈酸异丙酯,乳酸异硬脂基酯,己二酸二丁酯,癸二酸二丁酯,棕榈酸辛酯,聚乙二醇硬脂酸酯和辛酸鲸蜡硬脂基酯;5)二醇或聚乙二醇醚比如**Transcutol**[®],PEG 400等;6)油状,比如矿物油,甘油二酯,甘油三酯,霍霍巴油,卵磷脂和蓖麻油;7)长链脂族醇比如异硬脂基醇;和8)蔗糖和羧酸的混合酯,包括蔗糖乙酸酯异丁酸酯(SAIB)等。

[0379] 在其它实施方式中,本发明的局部组合物包含**Transcutol**[®],环亚甲基甘油醚,三乙酸甘油酯,碳酸亚丙酯,苯醇或DMI。

[0380] 下文提供非限制性配制剂,包含异噁唑啉化合物(化合物A),单独或与非限制性的额外活性剂(S)-烯虫酯、吡丙醚和烯啶虫胺组合。

[0381] 配制剂1-加入二甘醇一乙基醚(**Transcutol**[®]) (50%的所需体积);加入聚山梨酸酯80和乙醇;然后加入BHA、BHT、聚乙烯吡咯酮17和化合物A,混合直至溶解,混合物用**Transcutol**[®]补足。

[0382]

成分	功能	%
化合物A	活性剂	3.7,6.0w/v
(S)-烯虫酯	活性剂	9.0w/v
聚山梨酸酯80	表面活性剂	5.0w/v
乙醇	铺展剂	10.0v/v
丁基化的羟基茴香醚	抗氧化剂	0.02w/v
丁基化的羟基甲苯	抗氧化剂	0.01w/v

聚乙烯吡咯酮K-17	增稠剂	5.0w/v
二甘醇一乙基醚	溶剂	QS

[0383] 配制剂2-加入环亚甲基甘油醚 (GF, 50%的所需体积), 加入化合物 A, 溶解; 加入 DMI; 加入 (s)-烯虫酯; QS GF。

[0384]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	3.7, 6.0 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	9.0 w/v
	异山梨醇二甲基醚	渗透促进剂	25 w/v
	环亚甲基甘油醚(GF)	铺展剂	QS

[0385] 配制剂3-加入己二酸二异丙酯 (DIPA, 50%的所需体积), 加入化合物A, 溶解; 加入 (s)-烯虫酯; QS DIPA

[0386]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	3.7, 6.0 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	9.0 w/v
	己二酸二异丙酯(DIPA)	铺展剂	QS

[0387] 配制剂4-加入癸二酸二乙酯 (DES 50%的所需体积); 加入PG单月桂酸酯; 加入化合物A, 溶解; 加入 (S)-烯虫酯; QS DES。

[0388]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	9.0 w/v
	丙二醇单月桂酸酯	渗透促进剂	25.0 v/v
	DES	铺展剂	QS

[0389] 配制剂5-加入DES (50%的所需体积); 加入PG一辛酸酯; 加入化合物A, 溶解; 加入 (S)-烯虫酯; QS DES。

[0390]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	9.0 w/v
	丙二醇一辛酸酯(Capryol 90)	渗透促进剂	25.0 v/v
	DES	铺展剂	QS

[0391] 配制剂6-加入DIPA (50%的所需体积); 加入乙基己基壬酸酯; 加入化合物A, 溶解; 加入 (S)-烯虫酯; QS DIPA

[0392]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v
(S)-烯虫酯	活性剂	9.0	w/v
乙基己基壬酸酯	渗透促进剂	25.0	v/v
DIPA	铺展剂	QS	

[0393] 配制剂7-加入DIPA (50%的所需体积);加入癸二酸二异丙酯;加入有机硅流体;加入化合物A,溶解;加入(S)-烯虫酯;QS DIPA

[0394]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v
(S)-烯虫酯	活性剂	9.0	w/v
癸二酸二异丙酯	渗透促进剂	25.0	v/v
有机硅流体	铺展剂	3	v/v
DIPA	铺展剂	QS	

[0395] 配制剂8-加入Miglyol 840 (50%的所需体积);加入乳酸月桂基酯;加入化合物A,溶解;加入(S)-烯虫酯;QS Miglyol 840

[0396]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v
(S)-烯虫酯	活性剂	9.0	w/v
乳酸月桂基酯	渗透促进剂	25.0	v/v
Miglyol 840	铺展剂/渗透促进剂	QS	

[0397] 配制剂9-加入Miglyol 840 (50%的所需体积);加入三乙酸甘油酯;加入化合物A,溶解;加入(S)-烯虫酯;QS Miglyol 840

[0398]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v
(S)-烯虫酯	活性剂	9.0	w/v

[0399]

三乙酸甘油酯	渗透促进剂	25.0	v/v
Miglyol 840	铺展剂/渗透促进剂	QS	

[0400] 配制剂10-加入Miglyol 840 (50%的所需体积);加入化合物A,溶解;加入(S)-烯虫酯;QS Miglyol 840

[0401]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	9.0 w/v
	Miglyol 840	铺展剂/渗透促进剂	QS

[0402] 配制剂11-加入DES (50%的所需体积) ;加入化合物A,溶解;加 入 (S)-烯虫酯;QS DES

[0403]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	3.0, 4.5, 6.0 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	9.0 w/v
	DES	铺展剂/渗透促进剂	QS

[0404] 配制剂12-加入DES (50%的所需体积) ;加入化合物A,溶解;QS DES

[0405]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	DES	铺展剂/渗透促进剂	QS

[0406] 配制剂13-加入DES (50%的所需体积) ;加入PG一辛酸酯;加入 化合物A,溶解;QS DES。

[0407]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	丙二醇一辛酸酯(Capryol 90)	渗透促进剂	30.0 v/v
	DES	铺展剂	QS

[0408] 配制剂14-加入DES (30%的所需体积) ;加入PG二辛酸酯/二癸酸 酯和PG一辛酸酯;加入化合物A,溶解;加入 (S)-烯虫酯QS DES。

[0409]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	12.0 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	9.0% w/v
	丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯(Capryol PGMC)	渗透促进剂	25.0 v/v
	丙二醇一辛酸酯(Capryol 90)	渗透促进剂	25.0 v/v
	DES	铺展剂	QS

[0410] 配制剂15-加入DES (50%的所需体积) ;搅拌下加入,乳酸月桂基 酯;加入化合物 A,溶解;QS DES

	成分	功能	%
[0411]	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	乳酸月桂基酯	渗透促进剂	25.0 v/v
	DES	铺展剂	QS

[0412] 配制剂16-加入DIPA (50%的所需体积) ;加入DMI;加入化合物 A,溶解;QS DIPA

	成分	功能	%
[0413]	化合物 A	活性剂	6.0 w/v w/v
	异山梨醇二甲基醚	渗透促进剂	25 v/v
	己二酸二异丙酯	铺展剂	QS 100%

[0414] 配制剂17-加入DES (50%的所需体积) ;加入DMI;加入化合物A, 溶解;QS DES

	成分	功能	%
[0415]	化合物 A	活性剂	12.0 w/v w/v
	异山梨醇二甲基醚(DMI)	渗透促进剂	25 v/v
	DES	铺展剂	QS 100%

[0416] 配制剂18-加入DES (40%的所需体积) ;加入DMI;加入化合物A, 溶解;QS DES

	成分	功能	%
[0417]	化合物 A	活性剂	12.0 w/v w/v
	DES	铺展剂	40% w/v
	异山梨醇二甲基醚(DMI)	渗透促进剂	QS 100% v/v

[0418] 配制剂19-加入DIPA (50%的所需体积) ;加入三乙酸甘油酯;加入 化合物A,溶解;QS DIPA

	成分	功能	%
[0419]	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	三乙酸甘油酯	渗透促进剂	25 v/v
	己二酸二异丙酯	铺展剂	QS 100%

[0420] 配制剂20-加入DES (60%的所需体积) ;加入矿物油,中等;加入 化合物A,溶解;QS DES

	成分	功能	%
[0421]	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	矿物油, 中等	实质性剂 (Substantivity Agent)	25 v/v
	DES	铺展剂	QS 100%

[0422] 配制剂21-加入DES (60%的所需体积) ;加入矿物油,轻;加入化 合物A,溶解;QS DES

[0423]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v
矿物油, 轻	实质性剂 (Substantivity Agent)	25	v/v
DES	铺展剂	QS 100%	

[0424] 配制剂22-加入DES (60%的所需体积); 搅拌下加入 **Transcutol[®]**; 加入化合物A, 混合直至溶解; 加入SAIB; 用DES补足

[0425]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v

[0426]

Transcutol[®]	溶剂	20	w/v
蔗糖乙酸酯异丁酸酯(SAIB)	控制释放剂	5	w/v
DES	铺展剂	QS 100%	

[0427] 配制剂23-加入DES (60%的所需体积); 搅拌下加入 **Transcutol[®]**; 搅拌下加入 PEG 400; 加入化合物A, 混合直至溶解; 用DES补足

[0428]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v
Transcutol[®]	溶剂	20	w/v
PEG 400	控制释放剂	10	w/v
DES	铺展剂	QS 100%	

[0429] 配制剂24-加入 **Transcutol[®]** (60%的所需体积); 搅拌下加入PEG 400; 加入化合物A, 混合直至溶解; QS **Transcutol[®]**

[0430]

成分	功能	%	
化合物 A	活性剂	6.0	w/v
PEG 400	控制释放剂	5	w/v
Transcutol[®]	溶剂&铺展剂	QS	

[0431] 配制剂25-加入DES (60%的所需体积); 搅拌下加入 **Transcutol[®]**; 搅拌下加入 PEG 400; 加入化合物A, 混合直至溶解; 用DES补足

[0432]

成分	功能	%	
ML 化合物 A	活性剂	6.0	w/v
Transcutol[®]	溶剂	20	w/v
PEG 400	控制释放剂	10	w/v
DES	铺展剂	QS	

[0433] 配制剂26-加入DES (60%的所需体积); 搅拌下加入PEG 400; 加入化合物A, 混合

直至溶解;用DES补足

[0434]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	6.0 w/v
	PEG 400	溶剂和控制释放剂	20 w/v
	DES	铺展剂	QS

[0435] 配制剂27-加入GF (50%的所需体积),加入化合物A,溶解;加入 烯啶虫胺,溶解;加入DMI;QS GF。

[0436]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	0.8 w/v
	烯啶虫胺	活性剂	1.0 w/v
	异山梨醇二甲基醚	渗透促进剂	25 w/v
	环亚甲基甘油醚	铺展剂	QS

[0437] 配制剂28-加入DMI (50%的所需体积),加入化合物A,溶解;加 入烯啶虫胺,溶解;加入(S)-烯虫酯和溶解;用DMI补足。

[0438]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	0.5-2 w/v
	烯啶虫胺	活性剂	2-8 w/v
	(S)-烯虫酯	活性剂	7-10 w/v
	异山梨醇二甲基醚	溶剂	QS

[0439] 配制剂29-加入DMI (50%的所需体积),加入化合物A,溶解;加 入烯啶虫胺,溶解;加入吡丙醚和溶解;QS DMI。

[0440]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	0.5-2 w/v
	烯啶虫胺	活性剂	2-8 w/v
	吡丙醚	活性剂	3-6 w/v
	异山梨醇二甲基醚	溶剂	QS

[0441] 配制剂30-加入 **Transcutol®** (50%的所需体积),加入化合物A,溶 解;加入烯啶虫胺,溶解;加入吡丙醚和溶解;QS **Transcutol®**。

[0442]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	0.5-2 w/v
	烯啶虫胺	活性剂	2-8 w/v
	吡丙醚	活性剂	3-6 w/v
	Transcutol®	溶剂	QS

[0443] 配制剂31-加入GF (50%的所需体积),加入化合物A,溶解;加入 烯啶虫胺,溶解;加入吡丙醚和溶解;QS GF。

[0444]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	0.5-2 w/v
	烯啶虫胺	活性剂	2-8 w/v
	吡丙醚	活性剂	3-6 w/v
	环亚甲基甘油醚	溶剂	QS

[0445] 配制剂32-加入三乙酸甘油酯 (50%的所需体积),加入化合物A,溶 解;加入烯啶

虫胺,溶解;加入吡丙醚和溶解;三乙酸甘油酯QS。

[0446]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	0.5-2 w/v
	烯啶虫胺	活性剂	2-8 w/v
	吡丙醚	活性剂	3-6 w/v
	三乙酸甘油酯	溶剂	QS

[0447] 配制剂33-加入碳酸亚丙酯(50%的所需体积),加入化合物A,溶解;加入烯啶虫胺,溶解;加入吡丙醚和溶解;碳酸亚丙酯QS。

[0448]	成分	功能	%
	化合物 A	活性剂	0.5-2 w/v
	烯啶虫胺	活性剂	2-8 w/v
	吡丙醚	活性剂	3-6 w/v
	碳酸丙烯酯	溶剂	QS

[0449] 发现化合物A在至少DES,DIPA,DMI,三乙酸甘油酯,GF和碳酸亚丙酯中稳定(在50℃于玻璃瓶中)。

[0450] 生物学效力实施例

[0451] 实施例1:包含化合物A和(S)-烯虫酯的组合的点注组合物对狗中的变异革蜱(*Dermacentor variabilis*)和猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)的效力

[0452] 研究28只小猎犬以确定化合物A和(S)-烯虫酯的组合在作为局部溶液给予1次的情况下对变异革蜱(*Dermacentor variabilis*)和猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)诱导侵染的有效性。

[0453] 形成各含7只狗的4个处理组。组1的狗是未经处理的(对照)。组2、3和4的狗用点注组合物局部处理,所述组合物包含3.7% (w/v) 化合物A 和9% (w/v) (S)-烯虫酯,给药以递送2.5mg/kg化合物A和6mg/kg (S)-烯虫酯(组2:Transcutol与10% (w/v) 乙醇,5% (w/v) 吐温80和5% (w/v) 聚乙烯基吡咯烷酮;组3:DMI和环亚甲基甘油醚(GF);和组4:DIPA)。全部狗在第0天处理1次。

[0454] 在第-1,8,15,22,29,35,43和57天并且对于除了5的全部组,在第71天,用大约100只猫栉首蚤侵染全部狗。在第-1,7,14,21,28,34和42天,也用大约50只变异革蜱(*D. variabilis*)侵染全部狗。在第6天除去后计数蚤。在第2,9,16,23,30,36和44天除去后计数蜱和蚤。对于全部处理组在第58天和对于除了5的全部处理组在第72天,仅在除去后计数蚤。蚤效力列于下表1而蜱效力列于下表2。

[0455] 在研究中,在第6,0(于4小时和12小时),1,2,9,16,23,30,36,44,51,58,64,72,79和86天从全部狗收集血液样品。分析血浆样品的化合物A浓度,采用经GLP确证用于该目的的LC/MS/MS分析方法。

[0456] 对于全部处理组,直至且包括第30天,对蚤的百分比减少(也称为效力)是100%(参见表1)。对于组3,直至第58天,对蚤的百分比减少高于95%。

[0457] 直至且包括第23天,对蜱的百分比减少是>94%(48小时侵染,参见表2)。对于组6和7,在第30天,百分比减少是>92%。

[0458] 这些研究数据展示,对于全部处理组,对于蚤,直至第30天,在3种不同载体媒介物中包含化合物A和(S)-烯虫酯的局部配制剂提供100%百分比减少。蜱效力在第9和16天

是100%而在第30天2个处理 组(6和7)是 $\geq 92\%$ 。

[0459] 表1: 包含化合物A和(S)-烯虫酯的组合的点注组合物对猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)的效力

	处理组	%蚤减少								
		第2天	第9天	第16天	第23天	第30天	第36天	第44天	第58天	第72天
[0460]	组2									
	%减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	86.5	33.2	--
	组3									
	%减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	98.5	89.0
	组4									
	%减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8	95.2	89.3	68.9

[0461] 表2: 包含化合物A和(S)-烯虫酯的组合的点注组合物对变异革蜱(*Dermacentor variabilis*)的效力

	处理组	%蜱减少						
		第2天	第9天	第16天	第23天	第30天	第36天	第44天
[0462]	组2							
	%减少	89.0	100.0	100.0	94.8	65.0	23.3	20.7
	组3							
	%减少	88.5	100.0	100.0	99.2	94.6	88.3	77.6
	组4							
	%减少	84.3	100.0	100.0	97.2	92.0	52.2	57.0

[0463] 实施例2: 含有化合物A和(S)-烯虫酯的点注配制剂对猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)的效力。

[0464] 按照描述于实施例1的初始研究,对在包含铺展溶剂和渗透溶剂的载体媒介物中,包含化合物A和与之组合的昆虫生长调节剂,(S)-烯虫酯的额外的局部配制剂,加以研究。从而,用类似实施例1的方案测定,包含化合物A和(S)-烯虫酯的5种不同局部配制剂对狗中的猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)的效力。

[0465] 评价各含4只狗的7个处理组。组1的狗未经处理,并且充当对照组。组2-6的狗用不同的载体媒介物中包含化合物A和(S)-烯虫酯的配制剂进行局部处理,于4.0mg/kg给药化合物A+于6mg/kg给予(S)-烯虫酯(组2:Miglyol 840;组3:DIPA/25%三乙酸甘油酯;组4:DIPA /25%DMI;组5DIPA/25%乙基己基壬酸酯;和组6:DIPA+25%癸二酸二异丙酯+3%有机硅流体)。组7的狗以7.0mg/kg化合物A+6 mg/kg(S)-烯虫酯的剂量水平处理,配制剂包含DIPA+25%癸二酸二异丙酯+3%有机硅流体。组2-5中化合物A和(S)-烯虫酯在配制剂中的浓度分别是6.0%(w/v)和9.0%(w/v),而化合物A和(S)-烯虫酯在组6和7配制剂中的浓度分别是10.5%(w/v)和9%(w/v)。

[0466] 在第-1天,将狗用大约100只猫栉首蚤侵染。第0天,将狗用各自的局部配制剂处理。在第2天,除去蚤并计数。在第8,15,22,29,36和43天也用约100只蚤侵染。在第9,16,23,30,37和44天侵染之后 24 ± 3 小时梳理并计数蚤。

[0467] 下表3提供各局部配制剂的%效力。如数据所示,直至至少44天,配制剂各自是对猫蚤高度有效的。

[0468] 表3:点注组合物对猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)的效力

处理组	几何平均蚤计数/ %减少						
	第2天	第9天	第16天	第23天	第30天	第37天	第44天
组2 %减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.6
组3 %减少	100.0	99.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
[0469] 组4 %减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
组5 %减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
组6 %减少	99.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
组7 %减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0470] 实施例3：含有化合物A和(S)-烯虫酯的点注配制剂对血红扇头蜱(*Rhipicephalus Sanguineus*)的效力。

[0471] 在又一研究中,对在包含铺展溶剂和渗透增强溶剂的又一载体媒介物中包含噁唑啉化合物A和与之组合的(S)-烯虫酯的额外局部配制剂对蜱的效力加以确定。从而,测试包含化合物A和(S)-烯虫酯的6种局部配制剂对小猎犬中的血红扇头蜱(*Rhipicephalus Sanguineus*)的效力,根据类似实施例1的方案进行。

[0472] 评价各含4只狗的7个处理组。组1中的狗是未经处理的,并且充当对照组。组2-6中的狗用在不同载体媒介物中的化合物A局部处理,于4.0mg/kg给药化合物A+于6mg/kg给予(S)-烯虫酯(组2:Miglyol 840 /25%乳酸月桂基酯;组3:DIPA/25%三乙酸甘油酯;组4:DIPA/25% DMI;组5DIPA/25%Capryol 90/25%Capryol PGMC;和组6:DES /25%丙二醇单月桂酸酯)。组7的狗于7.0mg/kg化合物A+6mg/kg(S)-烯虫酯的剂量水平用包含DES/25%丙二醇单月桂酸酯的配制剂处理。组2-6所用的化合物A和(S)-烯虫酯在配制剂中的浓度分别是6.0% (w/v) 和9.0% (w/v)。组7所用的化合物A和(S)-烯虫酯在配制剂中的浓度分别是10.5% (w/v) 和9% (w/v)。

[0473] 在第-1,7,14,21,28,35,42,49,56和63天,将全部狗用大约50只血红扇头蜱(*R. sanguineus*)侵染。此外,在第70,77和84天仅侵染处理组1,5,6和7,而在第91天仅处理组1,6和7。在第2,9,16,23,30,37,44,51,58和65天除去后计数蜱。蜱计数对于处理组1,5,6和7仅在第72,79和86天进行,而处理组1,6和7仅在第93天进行。

[0474] 下表4A和4B展示给药组2-7的点注配制剂对血红扇头蜱(*R. sanguineus*)的效力。

[0475] 表4A:对狗中的血红扇头蜱(*Rhipicephalus Sanguineus*)的效力

处理组	%蜱减少						
	第 2 天	第 9 天	第 16 天	第 23 天	第 30 天	第 37 天	第 44 天
组 2							
%减少	96.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.6
组 3							
%减少	94.5	100.0	100.0	100.0	94.5	97.9	97.7
组 4							
%减少	98.2	100.0	100.0	100.0	97.5	94.5	98.6
组 5							
%减少	98.2	100.0	100.0	98.1	100.0	97.9	100.0
组 6							
%减少	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
组 7							
%减少	96.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0477] 表4B:对狗中的血红扇头蜱 (*Rhipicephalus Sanguineus*) 的效力 (续)

处理组	%蜱减少						
	第 51 天	第 58 天	第 65 天	第 72 天	第 79 天	第 86 天	第 93 天
组 2							
%减少	100.0	91.3	80.3	ND ¹	ND	ND	ND
组 3							
%减少	95.5	89.9	65.2	ND	ND	ND	ND
组 4							
%减少	96.4	82.2	77.1	ND	ND	ND	ND
组 5							
%减少	96.7	94.7	87.6	89.1	86.9	67.2	ND
组 6							
%减少	96.7	100.0	100.0	94.7	90.1	56.0	42.1
组 7							
%减少	98.3	97.7	95.5	94.7	100.0	84.5	75.1

[0479] ¹ND=未进行

[0480] 如表4A和4B所示,组3和4直至第51天、组2和5直至第58天 而组6和7直至第79天保持至少90%的蜱计数减少。尤其是,处理组6 和7展示一段延长的时间的优异效力。从而,在包含铺展溶剂和渗透促进剂的组合的载体媒介物中包含异噁唑啉和昆虫生长调节剂的组合的配制剂,经测定提供对血红扇头蜱的令人惊讶地长期的持续效力。

[0481] 实施例4:化合物A的点注配制剂对狗中的美洲花蜱 (*Amblyomma americanum*) 的剂量表征

[0482] 对在包含DES单独或DES+乳酸月桂基酯 (LL) 载体媒介物中的包含 异噁唑啉化合物(化合物A)的本发明点注组合物对狗中的蜱(美洲花蜱 (*Amblyomma americanum*))的效力,加以研究。组合物含有在DES单独或DES+乳酸月桂基酯中的3.0%、4.5%或6.0%化合物A,其分别递送4.0mg/kg,3.0mg/kg,和2mg/kg的剂量的化合物A至侵染美洲花 蜱的狗。

[0483] 评价7个处理组。处理组1给予安慰剂配制剂并充当对照。处理组 2、3和4分别给予包含DES中的6.0% (w/v), 4.5% (w/v) 和3.0% (w/v) 的化合物A的局部配制剂,分别相应于4.0mg/kg,3.0mg/kg和2.0mg/kg 的剂量。处理组5、6和7分别给予包含在DES+9%乳酸月桂

基酯中的 6.0% (w/v), 4.5% (w/v) 和 3.0% (w/v) 化合物A的局部配制剂, 分别相应于 4.0%mg/kg, 3.0mg/kg和2.0mg/kg体重的剂量的化合物A。

[0484] 在第0天将全部狗局部处理1次: 分开毛发并且在颅骨基部与肩胛骨之间的颈中线上的单点中从注射器直接施用溶液至皮肤。

[0485] 在第-1, 7, 14, 21, 28, 35和42天, 将全部狗用大约50只美洲花 蜱侵染。在第2, 9, 16, 23, 30, 37和44天除去后计数蜱。各组中的% 蜱减少展示于下表5。

[0486] 在第5, 0 (于4小时和12小时), 1, 2, 9, 16, 23, 30, 37和44 天, 从全部狗收集血液样品。分析血浆样品的化合物A浓度, 采用经 GLP确证的分析化合物的LC/MS/MS方法。

[0487] 处理组5和6 (DES+LL中分别4.0mg/kg和3.0mg/kg化合物A) 保持至少90%效力直至第5周, 而处理组2 (在单独DES中4.0mg/kg) 保持至少90%效力直至第3周。

[0488] 表5: 对狗中的美洲花蜱 (*Amblyomma americanum*) 的效力

处理组	%蜱减少						
	第 2 天	第 9 天	第 16 天	第 23 天	第 30 天	第 37 天	第 44 天
组 2							
%减少	97.4	100.0	100.0	100.0	82.5	97.9	84.2
组 3							
%减少	90.0	100.0	97.6	82.0	70.0	80.4	56.0
组 4							
%减少	95.4	100.0	100.0	79.5	90.3	57.1	38.8
组 5							
%减少	100.0	100.0	100.0	94.3	100.0	89.0	84.8
组 6							
%减少	98.4	100.0	100.0	93.1	92.1	89.0	53.6
组 7							
%减少	98.4	100.0	100.0	80.6	88.9	74.6	42.4

[0490] 实施例5: 用化合物A的配制剂的单一点注处理对狗上的猫栉首蚤 和血红扇头蜱的剂量表征和杀灭速度确定

[0491] 研究的是, 在包含40%DES/DMI的载体中包含异噁唑啉化合物 (化合物A) 的配制剂对狗中的猫栉首蚤和血红扇头蜱的效力。如上文所讨论, DES是具有良好的铺展特性的溶剂并且DMI展示良好的渗透特性。评价各含3只狗的3个处理组。在第0天将全部狗局部处理1次: 分开毛发并且在颅骨基部与肩胛骨之间的颈中线上的单点中从注射器直接施用溶液至皮肤上。

[0492] 处理组1是安慰剂对照并接受0.067mL/kg体重。处理组2给予在 40%DES/DMI中包含6.0% (w/v) 化合物A的局部点注配制剂, 递送4.0 mg/kg体重的剂量。处理组3给予在40%DES/DMI中包含12% (w/v) 化合物A的局部点注配制剂, 递送4.0mg/kg体重的剂量。

[0493] 在第-1, 7, 14, 21, 28, 35和42天, 将全部狗用大约100只猫栉首蚤侵染。在第1, 8, 15, 22, 29, 36和43天侵染后大约24小时, 从狗除去并计数蚤。各处理组随时间的%减少 (效力) 分别列于表6A, 6B 和7。

[0494] 表6A: 对狗中的猫栉首蚤的效力-第0天至第22天

[0495]	处理组	第 1 天	第 8 天	第 15 天	第 22 天
	组 2				
	%减少	100.0	100.0	100.0	100.0
[0496]	组 3				
	%减少	100.0	100.0	100.0	100.0

[0496] 表6B:对狗中的猫栉首蚤的效力-第28天至第43天

[0497]	处理组	第 29 天	第 36 天	第 43 天
	组 2			
	%减少	100.0	100.0	99.2
[0498]	组 3			
	%减少	100.0	100.0	100.0

[0498] 对蜱的百分比效力示于表7。两个处理组均展示至少直至31天的良好效力。

[0499] 表7:对血红扇头蜱的效力

[0500]	处理组	第 2 天	第 30 天	第 31 天	第 38 天
	对照				
	组 2				
	%减少	100.0	91.5	100.0	85.2
[0501]	组 3				
	%减少	100.0	72.6	100.0	51.3

[0501] 实施例6:包含不同剂量的化合物A的点注配制剂对狗中的血红扇头蜱的效力

[0502] 进行进一步研究以检查在3种不同的含有DES配制剂中包含化合物A的局部配制剂对狗中的蜱的效力。研究24只小猎犬,以确定在不同载体中于4.0mg/kg向狗给予的包含化合物A的点注配制剂,对血红扇头蜱的诱导侵染的有效性。

[0503] 处理组1的狗用安慰剂溶液处理。处理组2用包含DES中的6% (w/v) 化合物A配制剂处;处理组3用包含40%DES/DMI中的6% (w/v) 化合物A的组合物处理;而处理组4用包含在含30%Capryol 90的DES中的6% (w/v) 化合物A的配制剂处理。在第0天将全部狗局部处理1次。施用局部溶液:分开毛发,并且在颅骨基部与肩胛骨之间的颈中线上的单个点中从注射器直接施用溶液至皮肤。

[0504] 在-1,7,14,21,28,35和42天,将全部狗用大约50只血红扇头蜱侵染。在第2,9,16,23,30,37和44天,从狗除去并计数蜱。于处理或侵染后48(±3)小时除去并计数全部蜱。

[0505] 对于处理/侵染后48小时计数,确定处理组与未处理的对照组相比的百分比效力。在处理或侵染之后48小时,各计数时间的百分比效力列于表8。在第9天直至第44天的每个采样时间,处理组3在侵染之后48小时保持≥90%的效力。在整个6周的研究中,处理组2能够在侵染之后48小时保持至少90%的效力。

[0506] 表8:对狗中血红扇头蜱的效力

	处理组	第 2 天	第 9 天	第 16 天	第 23 天	第 30 天	第 37 天	第 44 天
[0507]	组 2							
	%减少	93.2	100.0	100.0	100.0	97.8	95.3	97.5
	组 3							
	%减少	72.8	100.0	100.0	100.0	100.0	93.5	82.9
	组 4							
	%减少	97.2	100.0	100.0	100.0	98.4	96.1	78.1

[0508] 实施例7:在不同的载体媒介物中包含异噁唑啉化合物A的点注配 制剂于1mg/kg对猫中的猫栉首蚤的效力

[0509] 研究的是,在不同载体媒介物中包含于1mg/kg体重给药的化合物 A的数种点注配制剂对猫中蚤的效力。各5只猫分配至6个处理组。在 5至8周中,每研究组的6只猫经受每周侵染,随后进行24h蚤计数, 根据下述组分配方案:组1-未处理的对照;组2-1.0% (w/v) 化合物A, 在DMI中;组3-1.0% (w/v) 化合物A,在癸二酸二乙酯 (DES) 中;组4 -1.0% (w/v) 化合物A,在9%乳酸月桂基酯+DES中;组5-1% (w/v) 化合物A,在8%油酸乙酯+DES中;和组6-1% (w/v) 化合物A,在包 含**Transcutol**[®]+10% (w/v) 乙醇+5%聚乙烯基吡咯烷酮+5%吐温80的 媒介物中。在第-1天用大约100只猫栉首蚤侵染猫,而在第0天用相应 点注配制剂处理:用1mL注射器以单点将配制剂直接施用位于颅骨基 部与肩胛骨之间的颈中线的皮肤上。在处理之后12小时,除去蚤并计数。立即将猫用大约100只蚤再次侵染。在第1天于处理后大约24小时除去 蚤并计数。在第7,21,38,35,42和49天也用蚤侵染猫。在第8,22, 29, 36,43和50天,在侵染之后大约24小时除去蚤并计数。各配制剂 的效力示于下表9。

[0510] 表9:在不同配制剂中,点注配制剂剂量为1mg/kg对猫中猫栉首 蚤的效力

处理组	%减少								
	第 0 天 (12 小时)	第 1 天	第 8 天	第 22 天	第 29 天	第 36 天	第 43 天	第 50 天	
[0511]	组 2								
	%减少	22.3	28.0	99.3	99.5	98.5	94.2	94.3	87.7
	组 3								
	%减少	9.6	72.7	99.7	97.4	95.1	79.3	72.2	44.8
	组 4								
	%减少	9.2	36.5	99.7	98.5	98.1	89.3	92.7	79.2
	组 5								
	%减少	65.9	77.2	98.4	96.9	95.0	85.5	79.7	64.0
	组 6								
	%减少	17.7	75.6	100.0	99.3	97.5	93.8	93.9	79.6

[0512] 如表9所示,包含化合物A的全部点注配制剂都高度有效地对抗蚤 至少29天。给药组2的配制剂保持高于90%的持续效力直至至少第43 天且保持效力高于85%直至第50天。组5的配制剂(8%油酸乙酯/DES) 在12小时之后展示显著效力。

[0513] 实施例8:在不同载体媒介物中包含异噁唑啉化合物A的点注配制 剂于1mg/kg对阻止舐毛行为的猫中的猫栉首蚤的效力。

[0514] 在又一研究中研究的是,在不同载体媒介物中包含化合物A的4种 点注配制剂于1mg/kg体重给药对猫中的蚤的效力。各5只猫分配至5 个处理组:组1-未处理;组2-0.833% (w/v) 化合物A,在二甲亚砜(DMSO) 中;组3-0.833% (w/v) 化合物A,在DMI中;组4-0.833% (w/v) 化合物A,在**Transcutol**[®]中;和组5-0.833% (w/v) 化合物A,在DES中。在第-1天处理之前,研究中的各只猫均配有保护性项圈以防止动物在舐 毛行为期间经口咽下局部施用配制剂。在第-1天,将猫用大约100只猫 栳首蚤侵染,并在第0天用相应点注配制剂处理:用1mL注射器以单 点,将配制剂直接施用在位于颅骨基部与肩胛骨之间的颈中线的皮肤上。在第7,14,21,28和35天,每周进行大约100只猫栳首蚤的侵染。在 第1天处理后大约24±3小时,然后在第8,15,22,29和36天,除去 并计数蚤。各配制剂的效力示于下表10。

[0515] 表10:点注配制剂对猫中的猫栳首蚤的效力

处理组	%减少						
	第 1 天	第 2 天	第 8 天	第 15 天	第 22 天	第 29 天	第 36 天
组 2							
%减少	43.16	60.54	98.48	95.91	97.90	90.10	74.49
组 3							
%减少	37.90	88.97	99.62	99.32	98.80	92.66	79.54
组 4							
%减少	76.32	83.12	98.95	99.01	96.19	95.41	86.61
组 5							
%减少	54.40	82.77	98.82	99.26	99.82	92.43	88.11

[0517] 实施例9:点注组合物对猫中的猫栳首蚤的长期持续效力。

[0518] 研究的是,在DMI中包含化合物A的点注组合物于不同剂量对猫 中的猫栳首蚤的效力。形成每处理组5只猫的4个处理组:组1-未处理 的对照;组2-于5.0% (w/v) 的化合物A,在DMI中,递送5mg/kg的 剂量;组3-于10.0% (w/v) 浓度的化合物A,在DMI中,递送10mg/kg 的剂量;和组4-于15.0% (w/v) 浓度化合物A,在DMI中,递送15mg/kg 的剂量。在第0天给予处理1次。在评价的各时间点,将猫各自用大约 100只猫栳首蚤侵染。

[0519] 在第-1,0(处理后大约12小时),7,28,49,70,91,105,119 和133天侵染全部处理组中的猫。也在第126和140天(处理组1和2); 第147,154,155,161,168和175天(处理组1,3和4);第182,189 和197天(处理组1和4)侵染猫。在各侵染之后,对于绝大多数时间点, 大约48小时(±3小时)除去并计数蚤。

[0520] 研究结果示于下表11A,11B和11C和图1中。研究展示点注配制 剂的出人意料的长期持续效力。结果指出,与组1(未处理的对照)相比, 于不同浓度包含化合物A的配制剂在延长的时间段是有效的。例如组2 展示90%效力多至第121天;组3显示90%效力多至第163天而组4展 示90%效力多至第191天。来自1次局部施用的这种高于90%的极度长 效持续的保护是不可预测且显著的。

[0521] 表11A:对猫中的猫栳首蚤的效力

	处理组	%蚤减少					
		第 0 天(12 小时)	第 2 天	第 9 天	第 30 天	第 51 天	第 72 天 第 93 天
[0522]	组 2						
	%减少	61.1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	组 3						
	%减少	95.4	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	组 4						
	%减少	85.3	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0523] 表11B:对猫中的猫栉首蚤的效力(续)

	处理组	%蚤减少					
		第 107 天	第 112 天	第 128 天	第 135 天	第 142 天	第 149 天 第 155 天
[0524]	组 2						
	%减少	100.0	92.3	89.1	88.3	80.0	ND ND
	组 3						
	%减少	100.0	100.0	ND	99.8	ND	99.5 50.0
	组 4						
	%减少	100.0	100.0	ND	100.0	ND	100.0 78.0

[0525] 表11C:平均蚤计数/%减少(续):

	处理组	%蚤减少					
		第 157 天	第 163 天	第 170 天	第 177 天	第 184 天	第 19 天 1 第 199 天
[0526]	99 组 2						
	%减少	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	组 3						
	%减少	98.1	94.5	87.8	70.8	ND	ND ND
	组 4						
	%减少	100.0	100.0	96.2	94.8	95.7	90.6 79.2

[0527] 实施例10:点注配制剂对猫中的蓖子硬蜱的效力

[0528] 研究的是,包含化合物A的点注配制剂对猫中的蓖子硬蜱的诱导侵染的效力。随机分配每组含6只猫的3个处理组:组1-未处理的对照;组2-化合物A(2.5%w/v,在DMI中),于0.1ml/kg体重(2.5mg/kg);和组3-化合物A(5.0%w/v,在DMI中),于0.1ml/kg体重(5mg/kg)。在第0天给予1次处理,并基于自第7天起每周实验刺激后的48-小时蜱(蓖子硬蜱(I. ricinus))计数来评价效力。如下表12A和12B所示,局部给予1次于2.5mg/kg体重的化合物A(2.5%w/v,在DMI中)完全预防蓖子硬蜱侵染直至第56天且提供>90%预防直至至少第77天。实际上,局部点注配制剂提供对抗蓖子硬蜱的显著保护,直至评价的最后1天-第93天。由于蜱的可获得性局限,仅测试5mg/kg多至第44天,具有100%效力。本发明配制剂对猫中的蓖子硬蜱的优异长期持续效力是非常令人惊讶且出乎意料的。

[0529] 表12A:对猫中的蓖子硬蜱的效力

	处理组	%蜱减少				
		第 2 天	第 9 天	第 23 天	第 30 天	第 37 天 第 44 天
[0530]	组 2					
	%减少	23.71	100.00	99.60	100.00	99.58 100.00
	组 3					
	%减少	70.27	100.00	100.00	100.00	100.00 100.00

[0531] 表12B:对猫中的蓖子硬蜱的效力(续)

处理组	%蜚减少						
	第 51 天	第 58 天	第 65 天	第 72 天	第 79 天	第 86 天	第 93 天
[0532] 组 2							
%减少	100.00	100.00	99.02	99.21	95.54	84.92	76.65
组 3							
%减少	ND ¹	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0533] ¹ND=未进行

[0534] 实施例11:含有化合物A、吡丙醚和烯啶虫胺的组合的点注配制剂 对猫中的猫栉首蚤的效力。

[0535] 研究的是,包含化合物A、吡丙醚和烯啶虫胺的组合的3种点注组 合物对猫中的猫栉首蚤的效力,并与未处理的对照和与包含单独烯啶虫 胺的点注组合物相比。将猫分配至5个处理组,每组5只猫:组1-猫未 处理(对照);组2-猫用**Transcutol**[®]中含有0.83% (w/v) 化合物A、2.08% (w/v) 烯啶虫胺和4.17% (w/v) 吡丙醚的点注溶液处理,递送1.0mg/kg 化 合物A、2.5mg/kg烯啶虫胺和5.0mg/kg吡丙醚的剂量;组3-猫用 **Transcutol**[®]中含有0.83% (w/v) 化合物A、4.17% (w/v) 烯啶虫胺和4.17% (w/v) 吡丙醚的点注溶液处理,递送1.0mg/kg 化合物A、5.0mg/kg 烯啶 虫胺和5.0mg/kg吡丙醚的剂量;组4-猫用 **Transcutol**[®]中含有0.83% (w/v) 化合物A、8.33% (w/v) 烯啶虫胺和4.17% (w/v) 吡丙醚的点注组 合物处理,递送1.0mg/kg化合物A、10.0mg/kg烯啶虫胺和5.0mg/kg吡 丙醚的剂量;组5-猫用**Transcutol**[®]中含有单独的2.08% (w/v) 烯啶虫胺 的点注组合物处理,递送5.0mg/kg体重的剂量。

[0536] 在第0天给予1次处理。在第-1天,在第0天处理后大约12小时,然后在第1(处理后大约24小时),2,7,14,21,28和35天,将猫各 自用大约100只猫栉首蚤侵染。在各侵染之后,在第0天大约12小时(±3),然后在第1,2,8,15,22,29和36天(在侵染后24±3小时),除去 蚤 并计数。

[0537] 研究结果示于下表13。研究展示,包含异噁唑啉化合物(化合物A), 新烟碱类(烯啶虫胺)和昆虫生长调节剂(吡丙醚)的组合的点注组合物展 示极快速的起效和长期持续效力。

[0538] 表13:包含3种活性剂的点注配制剂对猫中的猫栉首蚤的效力

处理组	%减少						
	第 0 天 (12 小时)	第 1 天 小 (24 小时)	第 2 天 小 (24 小时)	第 8 天 小 (24 小时)	第 15 天 小 (24 小时)	第 22 天 小 (24 小时)	
[0539]	组 2						
	%减少	99.17	100.00	100.00	100.00	100.00	98.76
	组 3						
	%减少	99.59	99.22	99.78	100.00	99.51	97.71
	组 4						
	%减少	97.69	100.00	100.00	100.00	100.00	98.08
	组 5						
	%减少	99.44	99.79	100.00	100.00	96.76	93.63

[0540] 实施例12:包含化合物A的点注组合物对猫中的狗耳螨(*Otodectes cynotis*) (耳螨)的效力。

[0541] 评价的是,包含剂量5mg/kg和10mg/kg的化合物A的组合物的2种点注剂对猫中的狗耳螨的效力,与未处理的对照比较。18只健康的猫分入3个研究组,每组6只猫。在第-7天,处理组中的猫用得自在驯化之前天然侵染的供体猫的狗耳螨侵染。组1是未处理的对照组。在第0天,将组2和3中的猫用包含2种不同浓度和剂量的化合物A的点注组合物处理1次:用1mL一次性注射器,将配制剂直接施用至在颅骨基部与肩胛骨之间的颈中线皮肤上。组2的猫用在载体中含有5.0% (w/v) 化合物A的点注组合物处理,所述载体含有40% (v/v) 癸二酸二乙酯 (DES) /二甲基异山梨糖醇酐 (DMI),剂量为5mg/kg体重;而组3的猫用在载体中含有10.0% (w/v) 化合物A的点注组合物处理,所述载体含有40% (v/v) DES/DMI,剂量为10mg/kg体重。耳螨侵染通过耳镜检查评价,在第-7,3,7和14天对全部猫进行。计数可视的活耳螨(成熟或未成熟的),并估计两个耳道碎屑/叮咬水平。在第14天,通过耳道冲洗、收集耳螨、计数活螨,进行耳螨的定量评价。相对未处理的对照,组2减少耳螨侵染的99.0% (仅发现1只) 和组3减少耳螨侵染的100.0% (在任何猫中未发现活螨)。

[0542] 实施例13:对局部组合物的有效的血浆浓度。

[0543] 根据实施例1描述测定来自实施例1和4的研究中的狗的化合物A血浆浓度,并且将血浆浓度相对于对美洲花蜱和变异革蜱的%效力按照S形Emax模型拟合。EC₉₀ (实现90%效力所需要的浓度) 对美洲花蜱和变异革蜱分别测定为92ng/mL和70ng/mL。用相似手段,测得另一单独研究的对血红扇头蜱的EC₉₀是69ng/mL。为了比较,测得口服剂型对美洲花蜱、变异革蜱和血红扇头蜱的EC₉₀值分别是158ng/mL,110 ng/mL和101ng/mL。由于化合物A是全身活性的,本发明的局部组合物需要实现90%效力的较低的化合物血浆浓度是令人惊讶和出乎意料的。

[0544] 实施例14:浇注配制剂对牛中西方角蝇的效力。

[0545] 测试包含异噁唑啉化合物A的本发明浇注配制剂的效力,并与未处理的对照比较。2头重224至330kg的健康、雌性1岁安格斯杂交牛用于各研究组。组1的牛是未处理的(对照),而组2的牛在第0天用包含在DES中的浓度为10% (w/v) 的化合物A的浇注配制剂处理1次,剂量是1ml/10kg。配制剂这样施用:将所需的量溶液量入有标度的一次性注射器,将物质均匀地沿各动物背部中线从髻甲至尾根施用。在第1天处理后大约24小时,各动物

用大约200只角蝇侵染,将它们放入各动物室中。在第7,14,21,28和36天,再次释放大约200只角蝇。在各侵染之后于5小时和24小时进行角蝇计数。下表14A和14B显示本发明浇注配制剂的效力。

[0546] 表14A:浇注配制剂对角蝇的效力

处理组 ¹	%减少					
	第1天 (5小时)	第2天 (24小时)	第7天 (5小时)	第8天 (24小时)	第14天 (5小时)	第15天 (24小时)
组2						
%减少	81.2	99.6	84.2	99.7	89.5	99.2

[0548] 表14B:浇注配制剂对角蝇的效力(续)

处理组 ¹	%减少					
	第21天 (5小时)	第22天 (24小时)	第28天 (5小时)	第29天 (24小时)	第35天 (5小时)	第36天 (24小时)
组2						
%减少	67.6	97.4	11.7	90.4	42.6	90.4

[0550] 如表14A和14B所示,在侵染后仅5小时之后就观察到对角蝇的显著效力。在侵染之后24小时直至研究结束(第36天)都观察到至少90%的效力。

[0551] 实施例15:浇注配制剂对微小扇头蜱(*Rhipicephalus microplus*)(微小牛蜱(*Boophilus microplus*))的效力

[0552] 测试剂量2.5mg/kg和10mg/kg的包含化合物A的2种本发明浇注配制剂对微小扇头蜱(微小牛蜱)侵染的效力,与未处理的对照比较。6至15个月大的重100至200kg的5头健康牛用于各研究组中。组1的牛是未处理的(对照)。在第0天,将组2的牛用包含在DES中浓度2.5%(w/v)的化合物A的浇注配制剂处理,剂量为2.5mg/kg;而在第0天,将组3的牛用包含在DES中浓度10%(w/v)的化合物A的浇注配制剂处理,剂量为10mg/kg。在处理之前数周,将牛用大约2500只微小扇头蜱(微小牛蜱)幼虫侵染3次/周以建立正在进行中的侵染。在第0天,组2和3的牛用各自的组合物处理:将所需量的溶液量入标度的一次性注射器,将物质均匀地沿各动物背部中线从鬐甲到尾根施用。

[0553] 在第7天和21和此后每14天,通过用大约5000只微小扇头蜱幼虫侵染来攻击各动物。从第1天直至研究结束,每天收集在先前24小时从各动物脱落的蜱并计数。由于从幼虫侵染时点直至充血蜱脱落的蜱生命循环是大约21天(平均),对第7天和21和此后每14天的攻击的效力评价在攻击之后大约21天开始,进行7或8天。研究初始的效力评价第1天进行至第21天。

[0554] 此外,收集的蜱成组地称量,以确定处理与对照相比对蜱体重增加的影响,从而评价经处理的蜱的活力和繁殖能力。下表15A和15B显示2种浇注配制剂,与未处理的对照组相比,对微小扇头蜱的总蜱计数%效力,直至处理后139天。表16A和16B显示2种浇注配制剂的%效力,按收集的蜱的重量计。图2和3显示2种配制剂的%效力图,分别基于总蜱计数和总重量。如表和图中所示,于2.5mg/kg和10mg/kg的本发明浇注配制剂在延长的时间提供对微小扇头蜱(微小牛蜱)的优异效力。在给药组合物之后至少第139天,浇注组合物展示高于90%的蜱计数效力。另外,如表16A和16B所示,2种浇注组合物极有效地对抗蜱,按收集的蜱的重量计。该数据显示组合物在延长的持续时间高度有效地抑制蜱的繁

殖能力。浇注组合物对微小扇头蜱(微小牛蜱)的高于90%的极度长期的持续效力与本领域已知浇注配制剂相比是很显著的。

[0555] 表15A:对微小扇头蜱(微小牛蜱)的蜱计数效力

处理组	平均%效力(蜱计数)						
	第 1-21 天	第 28-34 天	第 41-48 天	第 55-62 天	第 69-76 天	第 83-90 天	第 97-104 天
攻击天数	7	21	35	49	63	77	
组 2							
%效力	58.8	75.6	77.0	91.2	88.3	90.7	79.8
组 3							
%效力	78.1	92.0	98.0	97.8	99.3	98.9	92.4

[0557] 表15B:对微小扇头蜱(微小牛蜱)的蜱计数效力

处理组	平均%效力(蜱计数)			
	第 111-118 天	第 132-139 天	第 146-153 天	第 160-167 天
攻击天数	91	112	126	140
组 2				
%效力	79.0	86.2	30.3	74.0
组 3				
%效力	96.6	92.4	72.4	85.8

[0559] 表16A:对微小扇头蜱(微小牛蜱)的蜱重量效力

处理组	平均%效力(蜱重量)						
	第 1-21 天	第 28-34 天	第 41-48 天	第 55-62 天	第 69-76 天	第 83-90 天	第 97-104 天
攻击天数	7	21	35	49	63	77	
组 2							
%效力	69.1	81.8	72.9	87.7	84.8	87.4	76.0
组 3							
%效力	85.4	95.2	98.3	96.6	99.2	98.6	90.2

[0561] 表16B:对微小扇头蜱(微小牛蜱)的蜱重量效力

处理组	平均%效力(蜱重量)			
	第 111-118 天	第 132-139 天	第 146-153 天	第 160-167 天
攻击天数	91	112	126	140
组 2				
%效力	74.0	83.2	20.6	63.4
组 3				
%效力	96.0	92.4	61.4	76.3

[0563] 实施例16:浇注配制剂对牛中的牛颚虱(Linognathus vituli)(吸血虱)的效力。

[0564] 测试的是,剂量2.5mg/kg和10mg/kg的包含异噁唑啉化合物A的 2种本发明浇注配

制剂对牛中的牛颚虱(吸血虱)的天然和诱导侵染的效力,与未处理的对照比较。重100至300kg的4头健康牛用于各研究组中。组1的牛是未处理的(对照)。组2的牛在第0天用包含在DES中浓度2.5% (w/v)的化合物A的浇注配制剂处理,剂量为2.5mg/kg;而组3的牛在第0天用包含在DES中浓度10% (w/v)的化合物A的浇注配制剂处理,剂量为10mg/kg。配制剂这样施用:将所需量的溶液量入标记的一次性注射器,将物质均匀地沿各动物背部中线从髻甲至尾根施用。

[0565] 在第2,7,14,21,28,35,42,49和56天计数活虱(成虫+若虫),通过在动物体表6个大约5cm x 15cm的选择位置直接检查,计数虱。如果在所选位置不存在虱,则进行彻底的全身搜寻。通过加合每个动物各位置活虱数加以确定每个动物总虱计数。下表17A和17B显示2种浇注配制剂在56天内对牛颚虱的效力。如表中显示,从第7天开始观察,2种浇注配制剂均是有效的直至研究的至少第56天,具有100%效力。在各研究组中,研究第2天的效力大于90%。1次局部处理对牛颚虱的长期持续效力是令人惊讶和出人意料的。

[0566] 表17A:浇注配制剂对牛颚虱的效力

处理组 ¹	%减少				
	第2天	第7天	第14天	第21天	第28天
组2					
%减少	92	100	100	100	100
组3					
%减少	98	100	100	100	100

[0568] 表17B:浇注配制剂对牛颚虱的效力(续)

处理组	%减少			
	第35天	第42天	第49天	第56天
组2				
%减少	92	100	100	100
组3				
%减少	98	100	100	100

[0570] 实施例17:浇注配制剂对牛中人疥螨(*Sarcoptes scabiei*)变种bovis(疥螨)的效力。

[0571] 测试的是,剂量2.5mg/kg和10mg/kg的包含异噁唑啉化合物A的2种本发明浇注配制剂对牛中的人疥螨bovis变种(疥螨)天然和诱导侵染的效力,与未处理的对照比较。重100至300kg的4头健康牛用于各研究组中。组1中的牛是未处理的(对照)。组2的牛在第0天用包含在DES中浓度2.5% (w/v)的化合物A的浇注配制剂处理,剂量为2.5mg/kg;而组3的牛在第0天用包含在DES中浓度10% (w/v)的化合物A的浇注配制剂处理,剂量为10mg/kg。配制剂这样施用:将所需量的溶液量入标记的一次性注射器,将物质均匀地沿各动物背部中线从髻甲至尾根施用。

[0572] 在第7,14,20,27,34,41,48和55天,于从活性伤口边缘,或者如果伤口在研究期间消退,则从研究开始时活性伤口的区域收集的碎屑中,计数活(活动的)人疥螨bovis变种(疥螨)。从各动物上面积至少3cm x 3cm大小的6个位置得到碎屑。下表18A和18B显示2种浇注配制剂在56天内对人疥螨bovis变种的效力。如数据显示,2种浇注配制剂直至研究的至少第56天均是有效的,从第7天开始效力高于95%。10% (w/v)配制剂的效力从第14天

至第55天展示100%效力,而较低浓度的 浇注配制剂(组2)的效力自第27天直至研究结束显示100%。本发明浇注配制剂的1次局部处理对人疥螨bovis变种的长期持续效力是令人惊讶和出人意料的。

[0573] 表18A:浇注配制剂对人疥螨bovis变种的效力

处理组	%减少			
	第 7 天	第 14 天	第 20 天	第 27 天
组 2				
%减少	96.7	98.2	99.6	100
组 2				
%减少	96.8	100	100	100

[0575] 表18B:浇注配制剂对人疥螨bovis变种的效力(续)

处理组	%减少			
	第 34 天	第 41 天	第 48 天	第 55 天
组 2				
%减少	100	100	100	100
组 2				
%减少	100	100	100	100

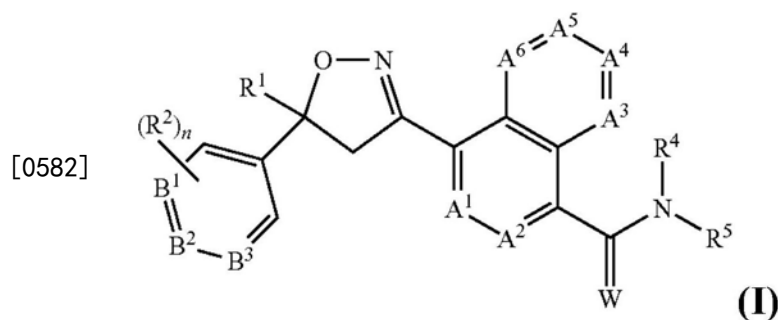
[0577] 作为上文展示的非限制性实例,包含至少一种异噁唑啉活性剂的本发明组合物对哺乳动物(例如狗、猫和牛)中的外源寄生虫显示优异的长期持续效力。

[0578] * * * * *

[0579] 本发明进一步通过下述编号段落进行描述:

[0580] 1.用于处理或预防动物中的寄生虫感染或侵染的局部兽医学组合物,包含:

[0581] a)至少一种式(I)的异噁唑啉活性剂:



[0583] 其中:

[0584] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 独立地选自 CR^3 和N,条件是 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 中最多3个是N;

[0585] B^1, B^2 和 B^3 独立地选自 CR^2 和N;

[0586] W是O或S;

[0587] R^1 是 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基或 C_4 - C_7 环烷基烷基,各自任选用独立选自 R^6 的一个或多个取代基取代;

[0588] 各 R^2 独立地是H,卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 卤代烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_6 二烷基氨基, C_2 - C_4 烷氧羰基,—CN或— NO_2 ;

[0589] 各 R^3 独立地是H, 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_3 - C_6 卤代环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 卤代烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_6 二烷基氨基, $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$;

[0590] R^4 是H, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基, C_4 - C_7 环烷基烷基, C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧羰基;

[0591] R^5 是H, OR^{10} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 或 Q^1 ; 或 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基或 C_4 - C_7 环烷基烷基, 各自任选 用独立选自 R^7 的一个或多个取代基取代; 或

[0592] R^4 和 R^5 与它们连接的氮一起形成含有2至6个碳原子和任选1个额外选自N、S和O的原子的环, 所述环任选用独立选自 C_1 - C_2 烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ 和 C_1 - C_2 烷氧基的1至4个取代基取代;

[0593] 各 R^6 独立地是卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$;

[0594] 各 R^7 独立地是卤素; C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_8 二烷基氨基, C_3 - C_6 环烷基氨基, C_2 - C_7 烷基羰基, C_2 - C_7 烷氧羰基, C_2 - C_7 烷基氨基羰基, C_3 - C_9 二烷基氨基羰基, C_2 - C_7 卤代烷基羰基, C_2 - C_7 卤代烷氧羰基, C_2 - C_7 卤代烷基氨基羰基, C_3 - C_9 二卤代烷基氨基羰基, 羟基, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$; 或 Q^2 ;

[0595] 各 R^8 独立地是卤素, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 卤代烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_6 二烷基氨基, C_2 - C_4 烷氧羰基, $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$;

[0596] 各 R^9 独立地是卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_3 - C_6 卤代环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, C_1 - C_6 卤代烷硫基, C_1 - C_6 烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基亚磺酰基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基, C_1 - C_6 烷基氨基, C_2 - C_6 二烷基氨基, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 苯基或吡啶基;

[0597] R^{10} 是H; 或 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基或 C_4 - C_7 环烷基烷基, 各自任选用一个或多个卤素取代;

[0598] R^{11} 是H, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基, C_4 - C_7 环烷基烷基, C_2 - C_7 烷基羰基或 C_2 - C_7 烷氧羰基;

[0599] R^{12} 是H; Q^3 ; 或 C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_6 环烷基, C_4 - C_7 烷基环烷基或 C_4 - C_7 环烷基烷基, 各自任选用独立选自 R^7 的一个或多个取代基取代; 或

[0600] R^{11} 和 R^{12} 与它们连接的氮一起形成含有2至6个碳原子和任选1个额外选自N、S和O的原子的环, 所述环任选用独立选自 C_1 - C_2 烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ 和 C_1 - C_2 烷氧基的1至4个取代基取代;

[0601] Q^1 是苯基环, 5-或6-元杂环, 或8-, 9-或10-元稠合的任选含有选自多至1个O、多至1个S和多至3个N的1至3个杂原子的双环环系, 各环或环系任选用独立选自 R^8 的一个或多个取代基取代;

[0602] 各 Q^2 独立地是苯基环或5-或6-元杂环, 各环任选用独立选自 R^9 的一个或多个取代基取代;

- [0603] Q^3 是苯基环或5-或6-元杂环,各环任选用独立选自 R^9 一个或多个 取代基取代;和
- [0604] n 是0、1或2;和
- [0605] b) 适于施用至动物皮肤的药学上可接受的载体;并且其中所述载体 不包含四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)且不是丙二醇和环亚甲基甘油醚 的二元混合物。
- [0606] 2. 第1段的局部兽医学组合物,其中在式(I)的异噻唑啉活性剂中:
- [0607] W 是O;
- [0608] R^4 是H或 C_1-C_6 烷基;
- [0609] R^5 是 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$;
- [0610] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 各自是CH;
- [0611] R^1 是 C_1-C_6 烷基各自任选用独立选自 R^6 的一个或多个取代基取代;
- [0612] R^6 是卤素或 C_1-C_6 烷基;和
- [0613] B^1, B^2 , 和 B^3 独立地是CH, C-卤素, C- C_1-C_6 烷基, C- C_1-C_6 卤代 烷基, 或C- C_1-C_6 烷氧基。
- [0614] 3. 第1段的局部兽医学组合物,其中在式(I)的异噻唑啉活性剂中:
- [0615] W 是O;
- [0616] R^1 是 CF_3 ;
- [0617] B^2 是CH;
- [0618] B^1 是氯;
- [0619] B^3 是 CF_3 ;
- [0620] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 和 A^6 各自是CH;
- [0621] R^4 是H;并且
- [0622] R^5 是 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 。
- [0623] 4. 第1段的局部兽医学组合物,其中所述药学上可接受的载体包含 二羧酸的二酯, 二醇酯, 二醇醚, 脂肪酸酯, 聚乙二醇, 或聚乙二醇酯, 油, 醇, 甘油酯, 甘油醚, 丙二醇, 乙二醇, 二醇碳酸酯, 异山梨醇二 甲基醚, N-甲基吡咯烷酮或其混合物。
- [0624] 5. 第4段的局部兽医学组合物,其中所述二羧酸的二酯是 C_6-C_{16} 二 羧酸的二酯。
- [0625] 6. 第5段的局部兽医学组合物,其中 C_6-C_{16} 二羧酸的二酯是癸二酸 二乙酯或己二酸二异丙酯。
- [0626] 7. 第4段的局部兽医学组合物,其中所述药学上可接受的载体包含 二羧酸的二酯和丙二醇酯, 脂肪酸酯, 聚乙二醇酯, 聚乙二醇, 油, C_6-C_{20} 长链脂族醇, C_1-C_8 醇, 二醇醚或其组合的混合物。
- [0627] 8. 第4段的局部兽医学组合物,其中所述药学上可接受的载体包含 二羧酸的二酯的混合物和还包含蔗糖和乙酸和异丁酸的混合酯, 低熔点 蜡, 硬脂肪或环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物或其组合。
- [0628] 9. 第4段的局部兽医学组合物,其中所述药学上可接受的载体包含 异山梨醇二甲甲基醚, 环亚甲基甘油醚, 碳酸亚丙酯, 三乙酸甘油酯, 二 甘醇一乙基醚, 聚乙二醇400或苕醇或其混合物。
- [0629] 10. 第1段至9段中任一段的局部兽医学组合物,其中所述组合物还 包含至少一种第二活性剂。

[0630] 11. 第10段的局部兽医学组合物,其中所述至少一种第二活性剂是 昆虫生长调节剂,新烟碱类或除虫菌素或米尔倍霉素。

[0631] 12. 第11段的局部兽医学组合物,其中所述异噁唑啉活性剂是 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-萘甲酰胺而所述新烟碱类是烯啶 虫胺。

[0632] 13. 第11段的局部兽医学组合物,其中所述至少一种第二活性剂是 昆虫生长调节剂。

[0633] 14. 第13段的局部兽医学组合物,其中所述昆虫生长调节剂是(S)- 烯虫酯,吡丙醚,烯虫乙酯,灭蝇胺,啉蝼蛄,虱蝼蛄或氟酰脲。

[0634] 15. 第11段的局部兽医学组合物,其中所述除虫菌素或米尔倍霉素 是依立诺克丁,依维菌素,司拉克丁,弥拜菌素,米尔倍霉素D,米尔 倍霉素肟,或莫昔克丁。

[0635] 16. 第10段的局部兽医学组合物,其中所述至少一种第二活性剂是 选自下述的驱虫剂活性剂:噻苯唑,奥苯达唑,甲苯咪唑,芬苯达唑, 奥芬达唑,阿苯达唑,三氯苯达唑,非班太尔,左旋咪唑,噻嘧啶,莫 仑太尔,吡喹酮,氯生太尔,氯舒隆,氨基乙腈活性剂或芳基并吡咯-2- 基氰基乙基氨基活性剂。

[0636] 17. 第1段至16段中任一段局部兽医学组合物,其中所述组合物是 点注组合物。

[0637] 18. 第1段至16段中任一段局部兽医学组合物,其中所述组合物是 浇注组合物。

[0638] 19. 用于处理或预防动物中的寄生物侵染或感染的方法,包括向动物 给药有效量的第1段至18中任一段的局部兽医学组合物。

[0639] 20. 第19段的方法,其中所述异噁唑啉是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。

[0640] 21. 第1段中的式(I)的异噁唑啉用于制备局部兽医学组合物的用途,所述局部兽医学组合物用于处理或保护动物抵抗寄生物。

[0641] * * *

[0642] 虽然已如上详细描述了本发明的各种实施方式,应理解通过上述段落定义的本发明并不局限于上文描述中的具体细节,原因是其许多明显 变化是可能的而不背离本发明的主旨或范围。

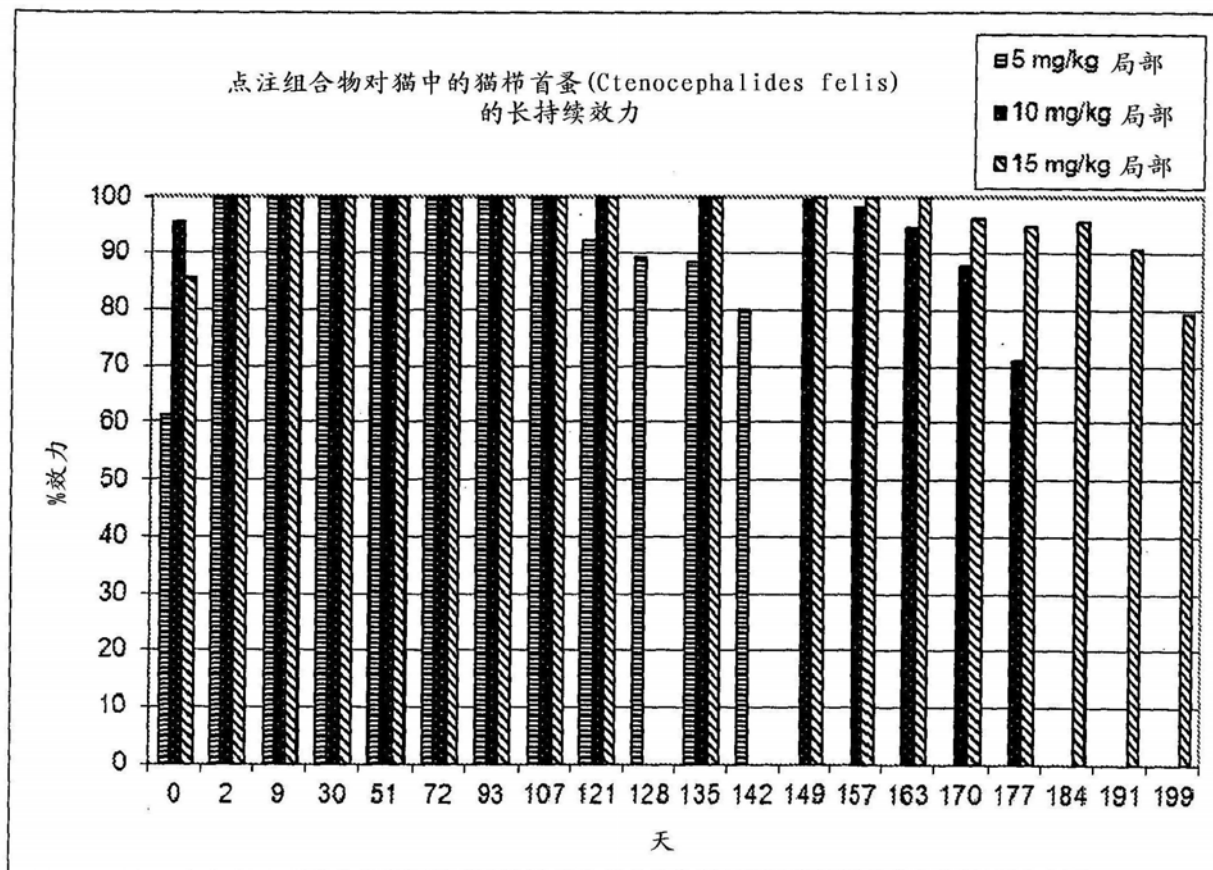


图1

从牛中收集的微小扇头蜱(*R. microplus*), 所述牛以剂量
2.5或10mg/kg用包含化合物A的浇注组合物处理

脱落的蜱的数量(几何方法(Geo means))

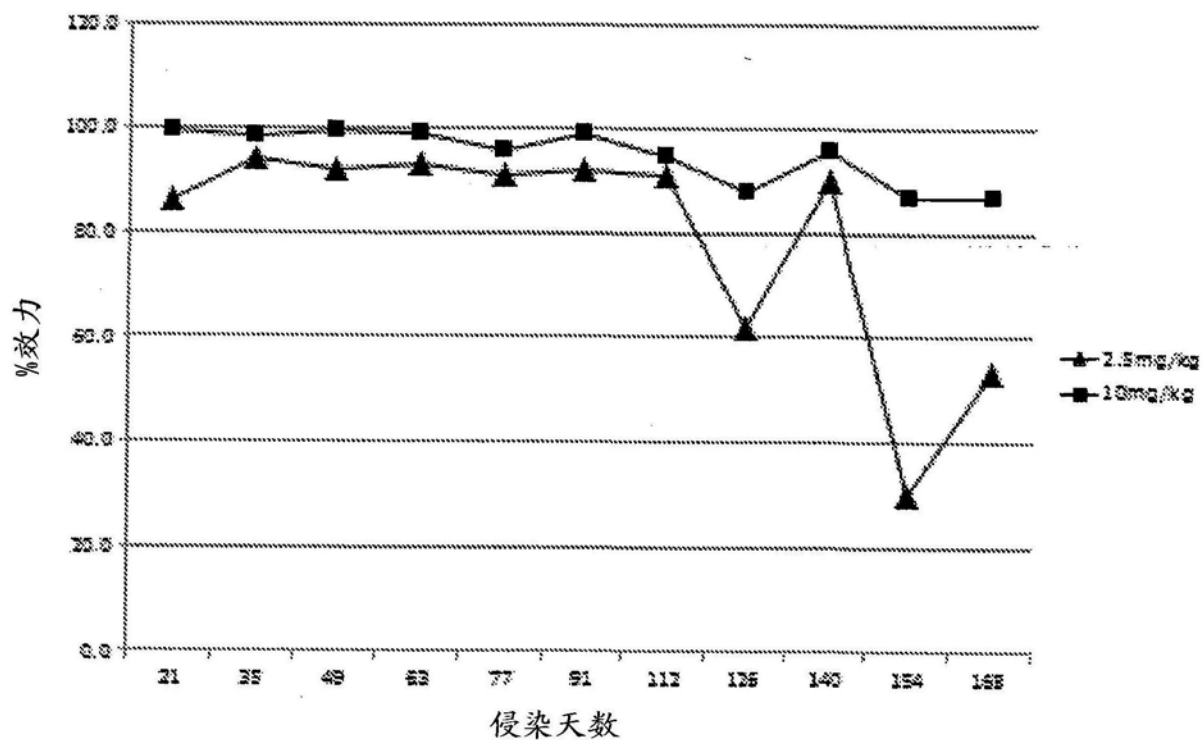


图2

从牛中收集的微小扇头蜱(*R. microplus*), 所述牛以剂量
2.5或10mg/kg用包含化合物A的浇注组合物处理

脱落的蜱的重量(几何方法(Geo means))

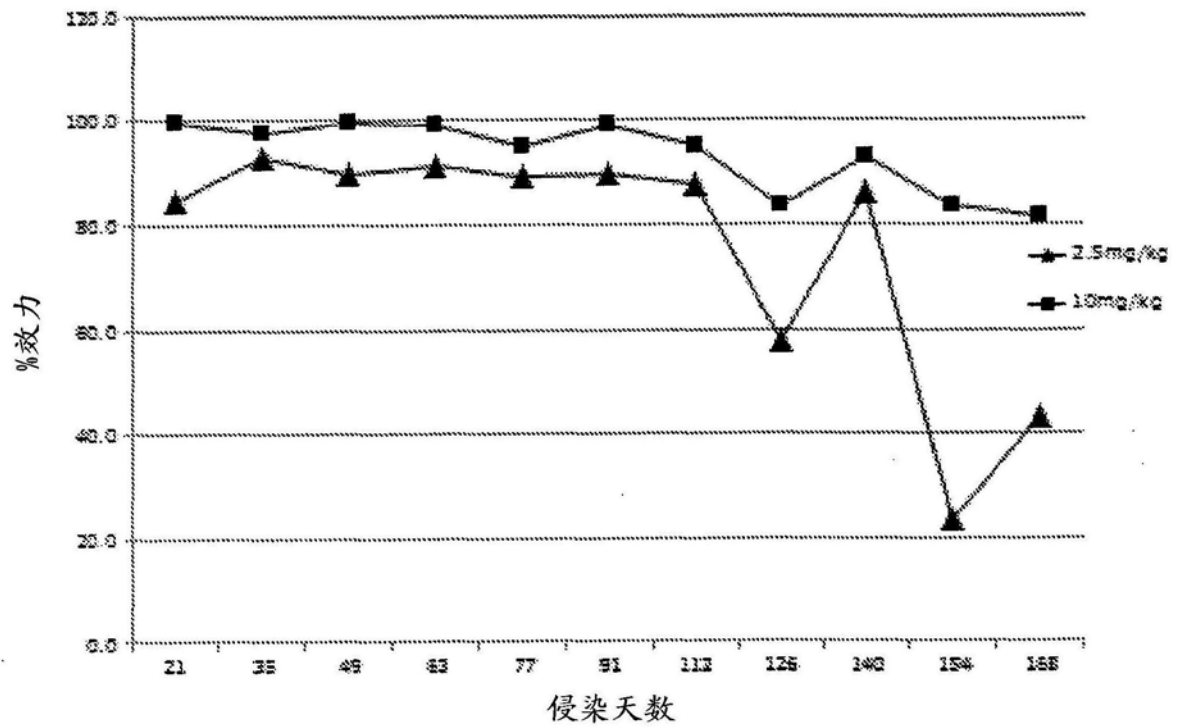


图3