

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610058826.9

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1853635A

[22] 申请日 2001.8.6

[21] 申请号 200610058826.9

分案原申请号 01817502.3

[30] 优先权

[32] 2000. 8. 17 [33] DE [31] 10040174.0

[71] 申请人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 G·格雷夫 I·赫普

H·-C·蒙德特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 玥

权利要求书 1 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

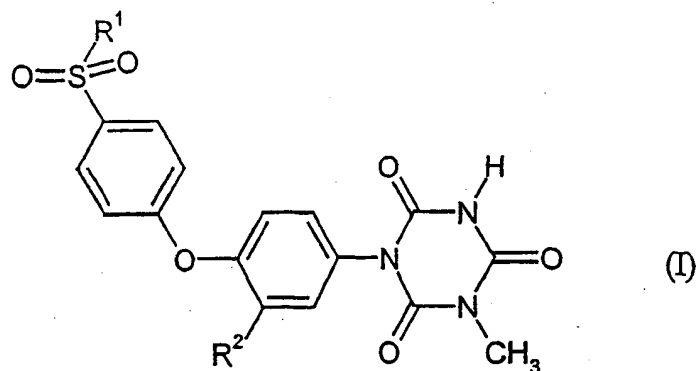
三嗪三酮砒在控制球虫病中的应用

[57] 摘要

本发明涉及三嗪三酮的特定衍生物在控制动物、尤其是猪中的球虫病中的应用。

1. 组合物，其包含：

A) 浓度为 0.1 - 30 % 重量的式 (I) 化合物或其生理可耐受盐：



其中

R^1 代表具有 1 至 5 个卤原子的 C_1 - C_4 卤代烷基，

R^2 代表 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素或 $SO_2N(CH_3)_2$ ，

B) 浓度为 0.01 - 5 % 重量的悬浮稳定剂，

C) 非必要的浓度为 0.01 - 5 % 重量的离子或非离子润湿剂，

D) 非必要的浓度为 0.01 - 5 % 重量的止泡剂，

E) 非必要的浓度为 1 - 30 % 重量的保湿剂，

F) 非必要的浓度为 0.001 - 5 % 重量的防腐剂，

G) 非必要的调节 pH 的酸性或碱性物质。

2. 权利要求 1 的组合物，其中式 (I) 化合物的浓度为 1 - 10 % 重量。

3. 权利要求 1 的组合物，其中悬浮稳定剂是膨润土和/或黄原胶。

4. 权利要求 1 的组合物，其中悬浮稳定剂的浓度为 0.05 - 1 % 重量。

5. 权利要求 1 的组合物，其中润湿剂的浓度为 0.1 - 0.5 % 重量。

6. 权利要求 1 的组合物，其中止泡剂基于硅氧烷。

7. 权利要求 1 的组合物，其中止泡剂的浓度为 0.05 - 0.5 % 重量。

8. 权利要求 1 的组合物，其中保湿剂的浓度为 5 - 20 % 重量。

9. 权利要求 1 的组合物，其中防腐剂的浓度为 0.1 - 0.5 % 重量。

三嗪三酮砒在控制球虫病中的应用

本申请是申请日为 01817502.3, 申请日为 2001 年 8 月 6 日, 发明名称为“三嗪三酮砒在控制球虫病中的应用”的发明专利申请的分案申请。

本发明涉及三嗪三酮的特定衍生物在控制动物中的球虫病中的应用。

球虫病是经常在动物中发生的感染, 并且因此例如由球虫、肉孢子虫和弓形体类原生动植物在猪中引起的无症状性感染在世界范围内流行。然而, 例如猪等孢子虫 (*Isospora suis*) 感染仅在最近几年被认识到是猪仔腹泻的原因, 并对其进行了非常充分的研究。感染通常经由卵囊从母猪传染给猪仔或者从猪仔传染给猪仔, 其中每个卵囊含有两个分别具有两个子孢子的孢子囊。寄生阶段在小肠绒毛的上皮细胞中繁殖, 但是在肝脏、脾脏和淋巴结中也已经检测到了肠外阶段。该疾病的临床表现包括肠上皮细胞的坏死性、炎性破坏, 以及由此对消化和吸收的严重干扰。一种急性疾病的特征是浆液性、发白的或淡黄色的、有恶臭味的腹泻, 通常在出生后的 2-3 周发生。感染的猪仔的体重下降。迄今为止没有充分地解决该疾病的治疗。抗生素是无效的; 虽然推荐使用磺胺药物, 但是治疗通常太迟。治疗的其它可能性是矛盾的: 对于实验感染的猪仔, 不能通过施用莫能星、安普罗铵或痢特灵来预防该疾病。在最近的研究中, 某些单位发现, 尽管采取了良好的卫生措施, 但是猪等孢子虫 (*Isospora suis*) 最高达所有产仔的 92%。

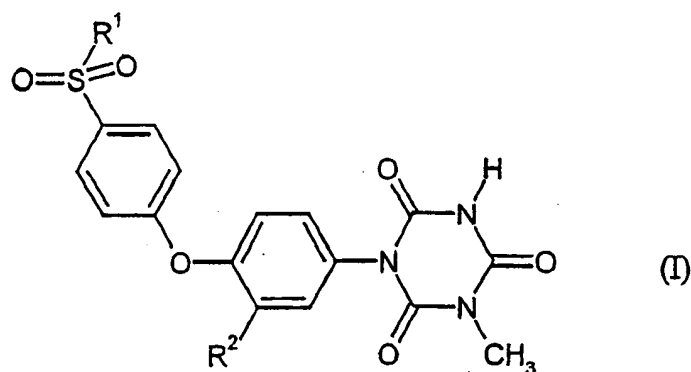
从多个出版物, 特别是 DE-OS2718799、2509037、2532363、2413722、WO 99/62519 中可知, 多种不同的三嗪三酮衍生物适于控制动物中的球虫病。

而且, 从多个出版物, 例如 Driesen 等人, *Australian Vet. J.*, 72 (4) 139-141, 1995; Rommel 等人, *Int. J. of Parasit.*, 17, 639-647, 1987; Haberkorn 和 Mundt., *Prakt. Tierarzt*, 69 (4), 46, 49-51, 1988 中可知, Toltrazuril, 特别是三嗪三酮衍生物适于治疗猪中的球虫病(猪等孢子虫)。

因为存在着多种需要由现代药物满足的要求, 例如在活性水平、作用持续时间、作用谱、施用范围、毒性、与其它活性组分的联合使用、与配制助剂或相关的合成方面的要求, 和由于可能出现抗药性,

这样的物质的开发不能视为完全，并且不断地非常需要相对于已知化合物在至少某些方面具有优点的新化合物。

现在已经发现，式(I)三嗪三酮砷和其生理可耐受盐具有非常好的杀球虫作用，同时对哺乳动物的毒性非常低，



其中

R^1 代表卤代烷基，

R^2 代表烷基、烷氧基、卤素或 $SO_2N(CH_3)_2$ 。

式(I)化合物可通过在 DE-OS2718799、2509037、2532363、2413722、WO 99/62519 中公开的方法制得。

当依据本发明用于治疗动物中的球虫时，与现有技术中的已知化合物相比，式(I)化合物表现出令人惊奇的低的哺乳动物毒性，因此在该应用中明显优于已知化合物。

用于控制动物中的球虫的式(I)化合物优选是定义如下的那些，

其中

R^1 代表具有 1-5 个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基，

R^2 代表 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、卤素或 $SO_2N(CH_3)_2$ ，

及其生理可耐受盐。

特别优选依据本发明使用的式(I)化合物是定义如下的那些，

其中

R^1 代表具有 1-5 个卤素原子的 C_1-C_4 -卤代烷基，

R^2 代表 C_1-C_4 -烷基，

及其生理可耐受盐。

非常特别优选依据本发明使用的式(I)化合物是定义如下的那

些,

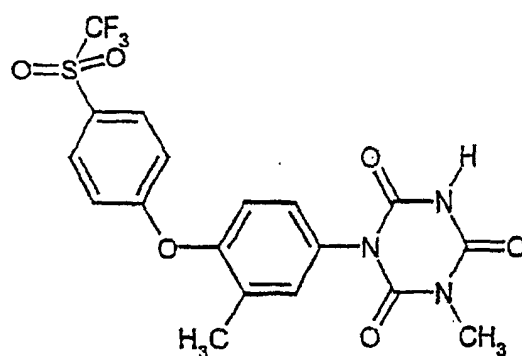
其中

R^1 代表 C_1-C_2 全卤代烷基,

R^2 代表甲基或乙基,

及其生理可耐受盐。

尤其是, 名称是 Ponazuril 的下式所示化合物



的应用是特别优选的。

如果适当的话, 根据取代基的性质和数目, 式(I)化合物可以呈几何异构体和/或旋光异构体或区域异构体或不同组成的这样的异构体的混合物的形式。纯异构体和异构体混合物的应用都是根据本发明要求保护的。

优选的、特别优选的或非常特别优选的等化合物是具有下文中所提及的优选、特别优选或非常特别优选的等取代基的那些化合物。

对于在 R^1 的定义中所提及的卤代烷基, 包括所提及的优选、特别优选、非常特别优选的卤代烷基, 分别又是氟烷基。

然而, 上文中一般性描述的或在优选范围中描述的基团定义和解释还可以彼此, 也就是说在各自的范围和优选范围之间任意地组合。

依据本发明抗球虫病的本发明化合物可转化成所有常规制剂, 并且可以以不同的给药形式施用。在这方面, 口服给药、特别是作为口服水悬浮液给药是优选的。

优选的剂量为 1-500 mg 活性组分/kg 所要治疗的动物的体重, 特别优选的剂量为 10-200 mg/kg, 非常特别优选的剂量为 20-100 mg/kg。

适用于动物的制剂是：

溶液，例如注射溶液、口服溶液、用于稀释后口服给药的浓缩物、用在皮肤上或体腔中的溶液，倾注制剂；凝胶；

用于口腔或皮肤上和用于注射的乳剂和半固体制剂；半固体制剂的实例是悬浮液、糊剂；

其中活性组分在软膏基质或在水包油或油包水乳液基质中加工的制剂；

固体制剂，例如粉剂、预混剂或浓缩物、粒剂、丸剂、片剂、大丸剂、胶囊；气雾剂和吸入剂。

注射溶液是通过静脉内、肌内和皮下途径给药。

注射溶液是这样制得的：将活性组分溶解在合适的溶剂中，并且可以加入添加剂，例如助溶剂、酸、碱、缓冲盐、抗氧化剂、防腐剂。通过过滤将溶液灭菌，或如果需要的话，采用无菌条件制备溶液，并灌装。

可提及的溶剂有：生理可耐受溶剂，例如水，醇，例如乙醇、丁醇、苯甲醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇，N-甲基吡咯烷酮、环亚甲基甘油醚（Glycerinformal）、solketal（=亚异丙基甘油）、二甲基乙酰胺、2-吡咯烷酮、四甘醇（=四氢糠醇的聚乙二醇醚）和其混合物。

如果适当的话，还可以将活性组分溶解在适于注射的生理可耐受植物油或合成油中。

可提及的助溶剂有：促进活性组分在主要溶剂中溶解或防止其沉淀的溶剂。实例有聚乙烯吡咯烷酮、聚乙氧基化蓖麻油、聚乙氧基化脱水山梨醇酯。

防腐剂的实例有：苯甲醇、三氯丁醇、对羟基苯甲酸酯、正丁醇，和具有防腐特征的有机酸，例如苯甲酸、丙酸或山梨酸和其盐。如果适当的话，防腐剂还可以作为两种或多种防腐剂的组合使用。

口服溶液是直接使用。浓缩物是预先稀释至使用浓度后来口服使用。口服溶液和浓缩物是按照上述注射溶液的情况制得的，其中可以省去无菌操作。

用于皮肤或体腔内的溶液是通过倾注、涂敷、擦、喷雾浸泡来使用。这些溶液是按照上述注射溶液的情况制得的。在制备期间加入增稠剂是特别有利的。

增稠剂有：无机增稠剂，例如膨润土、胶态二氧化硅、一硬脂酸铝，有机增稠剂，例如纤维素衍生物、聚乙烯醇和其共聚物、丙烯酸酯和异丁烯酸酯、黄原胶。

凝胶是涂敷在或散布在皮肤上或引入到体腔内。凝胶是这样制得的：将按照上述注射溶液的情况制得的溶液与足量的增稠剂混合，以形成具有软膏样稠度的澄清组合物。所用的增稠剂是上述增稠剂。

倾注制剂是倾注或喷雾在皮肤的有限区域上，在这种情况下，活性组分或渗透入皮肤并具有全身作用或分布在身体表面上。

倾注制剂是通过将活性组分在与皮肤相容的合适的溶剂或溶剂混合物中溶解、悬浮或乳化而制得的。如果适当的话，加入另外的助剂，例如着色剂、再吸收促进物质、抗氧化剂、光保护剂、粘合剂。

可提及的溶剂有：水、链烷醇，二醇，聚乙二醇，聚丙二醇，甘油，芳族醇，例如苯甲醇、苯乙醇、苯氧基乙醇，酯，例如乙酸乙酯、乙酸丁酯、苯甲酸苄酯；

醚，例如烷撑二醇烷基醚，例如一缩二丙二醇一甲醚、二甘醇一丁醚，酮，例如丙酮、甲基乙基酮，芳烃和/或脂族烃，植物油或合成油，DMF，二甲基乙酰胺，N-甲基吡咯烷酮，2,2-二甲基-4-羟基-甲基-1,3-二氧杂环戊烷。

着色剂是被允许用于动物并且可溶解或悬浮的所有着色剂。

再吸收促进物质是DMSO、涂布油，例如肉豆蔻酸异丙酯、一缩二丙二醇壬酸酯、硅油、脂肪酸酯、甘油三酯、脂肪醇。

抗氧化剂是亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐，例如偏亚硫酸氢钾、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、生育酚。

光保护剂的实例是二苯甲酮或Novantisolsäure类物质。

粘合剂的实例是纤维素衍生物、淀粉衍生物、聚丙烯酸酯、天然聚合物，例如藻酸酯、明胶。

乳剂可通过口服、透皮或注射来使用。

它们是这样制得的：将活性组分溶解在一个相中，并借助于合适的乳化剂和如果适当的话另外的助剂，例如着色剂、再吸收促进物质、防腐剂、抗氧化剂、光保护剂、提高粘度的物质将其均化。

可提及的疏水相(油)如下：石蜡油，硅油，天然植物油，例如芝麻油、杏仁油、蓖麻油，合成甘油三酯，例如辛酸/癸酸甘油二酯，具

有链长为 C_8 - C_{12} 的植物脂肪酸或其它特定选择的天然脂肪酸的甘油三酯混合物, 饱和或不饱和、可能还含有羟基的脂肪酸的偏甘油酯混合物, C_8 / C_{10} -脂肪酸的甘油单酯和甘油二酯。

脂肪酸酯, 例如硬脂酸乙酯、己二酸二正丁(butyryl)酯、月桂酸己酯、一缩二丙二醇壬酸酯、中等链长的支链脂肪酸与链长为 C_{16} - C_{18} 的饱和脂肪醇的酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、链长为 C_{12} - C_{18} 的饱和脂肪醇的辛酸/癸酸酯、硬脂酸异丙酯、油酸油基酯、油酸癸酯、油酸乙酯、乳酸乙酯、蜡状脂肪酸酯, 例如人工鸭尾羽腺油、邻苯二甲酸二丁酯、己二酸二异丙酯、特别是后者的酯混合物。

脂肪醇, 例如异十三烷醇、2-辛基十二烷醇、鲸蜡基硬脂醇、油醇。

脂肪酸, 例如油酸和其混合物。

可提及的亲水相如下: 水, 醇, 例如丙二醇、甘油、山梨醇和其混合物。

可提及的乳化剂如下: 表面活性剂(包括乳化剂和润湿剂(wetting agent)), 例如

1. 非离子表面活性剂, 例如聚乙氧基化蓖麻油、聚乙氧基化脱水山梨醇一油酸酯、脱水山梨醇一硬脂酸酯、乙醇、甘油一硬脂酸酯、聚氧乙基硬脂酸酯、烷基苯酚聚乙二醇醚,

2. 两性表面活性剂, 例如 N-月桂基- β -亚氨基二丙酸二钠或卵磷脂,

3. 阴离子表面活性剂, 例如十二烷基硫酸钠、脂肪醇醚硫酸盐、一/二烷基聚乙二醇醚正磷酸酯一乙醇胺盐,

4. 阳离子表面活性剂, 例如氯化鲸蜡基三甲基铵。

其它合适的助剂是:

增加粘度和稳定乳液的物质, 例如羧甲基纤维素、甲基纤维素和其它纤维素-和淀粉-衍生物、聚丙烯酸酯、藻酸酯、明胶、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基乙烯醚和马来酸酐的共聚物、聚乙二醇、蜡、胶态二氧化硅或所述物质的混合物。

悬浮剂可通过口服、透皮或注射来使用。它们可通过将活性组分悬浮在液体载体中来制得, 如果适当的话加入另外的助剂, 例如润湿剂、止泡剂、着色剂、再吸收促进物质、悬浮稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、光保护剂、保湿剂(humectant)。

可优选提及可口服给药的悬浮液，其含有：

A) 浓度为 0.1 - 30 % 重量、特别优选 1 - 10 % 重量的式(I)化合物，

B) 浓度分别为 0.01 - 5 % 重量、特别优选 0.05 - 1 % 重量的悬浮稳定剂，例如膨润土和/或黄原胶，

C) 如果适当的话，浓度为 0.01 - 5 % 重量、特别优选 0.1 - 0.5 % 重量的离子或非离子润湿剂，

D) 如果适当的话，浓度为 0.01 - 5 % 重量、特别优选 0.05 - 0.5 % 重量的基于例如硅氧烷的止泡剂，

E) 如果适当的话，浓度为 1 - 30 % 重量、特别优选 5 - 20 % 重量的保湿剂，

F) 如果适当的话，浓度为 0.001 - 5 % 重量、特别优选 0.1 - 0.5 % 重量的防腐剂或其组合，

G) 如果适当的话，调节 pH 所需浓度的酸性或碱性物质。

可提及的液体载体是上述溶剂和溶剂的均匀混合物，只要它们是可药用的，并且活性组分不或仅少量地溶于其中。优选使用水。

对于可口服给药的悬浮液，可提及的润湿剂(分散剂)是表面活性剂，例如

1. 阴离子表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠、脂肪醇醚硫酸盐、一/二烷基聚乙二醇醚正磷酸酯一乙醇胺盐、木素磺酸盐或二辛基磺基琥珀酸盐，

2. 阳离子表面活性剂，例如氯化鲸蜡基三甲基铵，

3. 两性表面活性剂，例如 N-月桂基-β-亚氨基二丙酸二钠或卵磷脂，

4. 非离子表面活性剂，例如聚乙氧基化蓖麻油、聚乙氧基化脱水山梨醇一油酸酯、脱水山梨醇一硬脂酸酯、乙醇、甘油一硬脂酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、烷基苯酚聚乙二醇醚、Pluronic®。

合适的止泡剂是基于硅氧烷的那些，例如二甲聚硅氧烷或消泡净。

可使用的悬浮液稳定剂是例如上述增加粘度的物质。

可以使用常规保湿剂，可提及的实例有：丙二醇，甘油，糖醇例如山梨醇，糖例如蔗糖。

合适的防腐剂是本领域技术人员已知的；其实例在上文中已经提及过。优选使用具有防腐性质的有机酸，例如苯甲酸、丙酸或山梨酸和其盐。防腐剂还可以作为两种或更多种防腐剂的组合来使用，可提及的优选实例是丙酸钠与苯甲酸钠的组合。

适于调节 pH 的酸性或碱性物质是常规可药用酸、碱和缓冲剂。

可提及的酸是例如：盐酸、柠檬酸和酒石酸。可提及的碱的实例是：碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾；碱金属和碱土金属碳酸盐，例如碳酸钠和胺，例如一乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺。

合适的缓冲系统例如是基于磷酸盐的缓冲系统。

pH 值优选为 2 - 10，特别是 3 - 7。

活性组分优选以微粉化的形式用于悬浮液中，更具体地说粒度分布通常为 0.1 - 100 μm ，优选 1 - 50 μm 。

可提及的另外的助剂是上文所述的那些。

糊剂可口服施用或透皮施用。它们与上述液态至稠液态的悬浮液和乳剂的不同之处在于其具有更高的粘度。含有 Ponazuril (= Toltrazuril 砒) 的糊剂已描述于 WO 99/62519 中。

可提及的优选糊剂是可口服给药并含有式 (I) 化合物的那些糊剂，其特征不在于

a) 活性组分的粒度为 1×10^{-6} m，最大粒度为 50×10^{-6} m，浓度为 0.1 - 20 % 重量，

b) 聚丙烯酸，其中丙烯酸含量为 56 - 68 % 重量，分子量为约 3×10^6 ，其用碱金属或碱土金属碱中和，并且以 0.1 - 5 % 重量的浓度存在，

c) 如果适当的话，浓度为 5 - 30 % 重量的保湿剂，

d) 如果适当的话，浓度为 0.01 - 0.5 % 重量的防腐剂，

e) 和用水补足至 100 % 重量。

活性组分在所述糊剂中的重量浓度优选为 5 % 重量 - 20 % 重量，特别优选 10 % 重量 - 15 % 重量。

用于所述糊剂中的聚丙烯酸优选用碱金属氢氧化物或碳酸盐中和。聚丙烯酸在本发明制剂中的重量浓度为 0.2 % - 1 %、优选 0.5 %。它们可商购获得，并且以例如商品名 Carbomer 934 P 记载于药典中。

在所述糊剂中，优选的防腐剂是对羟基苯甲酸酯(尼泊金酯)，例

如 4-羟基苯甲酸甲酯、4-羟基苯甲酸乙酯或 4-羟基苯甲酸丙酯。防腐剂可单独使用或者联合使用以实现充分的防腐作用。它们的浓度一般为 0.01 - 0.5 % 重量。

所述糊剂中还任选含有保湿剂，例如甘油或 1,2-丙二醇。保湿剂以 5 % - 30 %、优选 10 % - 20 % 的重量浓度使用。

活性组分以 $1 - 10 \times 10^{-6}$ m、优选 $1 - 5 \times 10^{-6}$ m 的粒度存在于所述糊剂中。最大粒度为 50×10^{-6} m、优选 30×10^{-6} m。粒度是通过激光散射测定(例如使用 Malvern Mastersizer)确定的。糊剂是通过将各个组分混合而获得的。其稠度可通过提高或降低水分含量来改变。糊状稠度是希望的。这使得能够用合适的给药器，例如注射器、管子、勺子等口服施用组合物。

为了制备固体制剂，将活性组分与合适的载体混合，如果适当的话，加入助剂，并转化成所需形式。

可提及的载体是所有生理可耐受固体惰性物质。无机物和有机物用作这种物质。无机物的实例是氯化钠、碳酸盐，例如碳酸钙、碳酸氢盐、氧化铝、二氧化硅、矾土、沉淀的或胶态二氧化硅、磷酸盐。

有机物的实例是糖、纤维素、食物和饲料，例如奶粉、动物粉、谷粉和粉碎的谷物 (Getreidemehle und-schrote)、淀粉。

助剂是上述防腐剂、抗氧化剂、着色剂。

其它合适的助剂是润滑剂和助流剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、膨润土，分解促进物质，例如淀粉或交联聚乙烯吡咯烷酮，粘合剂，例如淀粉、明胶或直链聚乙烯吡咯烷酮和干粘合剂，例如微晶纤维素。

活性组分还可以呈其包封的上述固体或液体制剂的形式。

活性组分还可以以气雾剂的形式使用。对于此，在压力下将活性组分细分布在合适的制剂中。

在以延迟方式释放活性组分的制剂中使用活性组分也是有利的。

活性组分优选与饲料和/或饮用水一起给药。

饲料包括植物来源的饲料组分，例如干草、甜菜、谷类、谷类副产品，动物来源的饲料组分，例如肉、脂肪、乳制品、骨粉、鱼类产品，以及饲料组分，例如维生素、蛋白、氨基酸，例如 DL-蛋氨酸，盐例如碳酸钙和氯化钠。饲料还包括补充饲料、配制饲料和复合饲料。

它们在组合物中含有饲料组分，这在能量和蛋白供应和维生素、无机盐和微量元素供应方面保证了平衡的饮食。

活性组分在饲料中的浓度通常为约 0.01 - 500 ppm、优选 0.1 - 50 ppm。

活性组分可以以自身的形式或者以预混物或饲料浓缩物的形式加到饲料中。

预混物和饲料浓缩物是活性组分与合适的载体的混合物。

载体包括饲料组分或其混合物。

它们还可含有另外的助剂，例如控制流动性和可混合性的物质，例如二氧化硅、膨润土、木素磺酸盐。还可以加入抗氧化剂，例如 BHT 或防腐剂，例如山梨酸或丙酸钙。

经由饮用水给药的浓缩物必须配制，这样在与饮用水混合时产生澄清的溶液或稳定的均匀悬浮液。

合适的载体是水溶性物质(饲料添加剂)，例如糖或盐(例如柠檬酸盐、磷酸盐、氯化钠、碳酸钠)。

它们同样可含有抗氧化剂和防腐剂。

所述活性组分适于依据本发明控制寄生原生动物，同时对温血动物的毒性令人惊奇地低，所述寄生原生动物是在动物饲养和动物育种中的农用动物和繁殖动物、动物园、实验室和实验动物和宠物当中发生的。它们还能有效地抗所有或个别发育阶段的害虫，以及抗耐药和通常敏感的害虫。控制寄生原生动物是为了减轻疾病、死亡和产率下降(例如肉、奶、毛、兽皮、蛋、蜂蜜等的产量下降)，这样通过使用活性组分能更经济且更容易地饲养动物。

寄生原生动物包括：

鞭毛纲(Mastigophora) (鞭毛虫类(Flagellata))，例如锥虫科(Trypanosomatidae)如布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)、冈比亚锥虫(*T. gambiense*)、罗德西亚锥虫(*T. rhodesiense*)、刚果锥虫(*T. congolense*)、克氏锥虫(*T. cruzi*)、伊氏锥虫(*T. evansi*)、马锥虫(*T. equinum*)、路氏锥虫(*T. lewisi*)、鱼锥虫(*T. percae*)、*T. simiae*、活动锥虫(*T. vivax*)、巴西利什曼原虫(*Leishmania brasiliensis*)、杜氏利什曼原虫(*L. donovani*)、热带利什曼原虫(*L. tropica*)，例如毛滴虫科(Trichomonadidae)，如兰伯氏贾第虫

(*Giardia lamblia*)、犬贾第虫(*G. canis*)。

肉足鞭毛亚门(*Sarcomastigophora*) (根足亚纲(*Rhizopoda*)), 例如内变形虫科(*Entamoebidae*)如溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*), *Hartmanellidae*例如*Acanthamoeba* sp., 哈氏虫属(*Hartmanella* sp)。

顶复门(*Apicomplexa*) (孢子虫纲(*Sporozoa*)), 例如艾美虫科(*Eimeridae*)如堆形艾美虫(*Eimeria acervulina*)、腺样艾美虫(*E. adenoides*)、阿州艾美虫(*E. alabamensis*)、鸭艾美虫(*E. anatis*)、鹅艾美虫(*E. anseris*)、阿氏艾美虫(*E. arloingi*)、*E. ashata*、*E. 奥本艾美虫*(*auburnensis*)、牛艾美虫(*E. bovis*)、波氏艾美虫(*E. brunetti*)、犬艾美虫(*E. canis*)、*E. chinchillae*、鱼艾美球虫(*E. clupearum*)、鸽艾美虫(*E. columbae*)、*E. contorta*、槌状艾美虫(*E. crandallii*)、德氏艾美虫(*E. deblickei*)、散布艾美虫(*E. dispersa*)、椭圆艾美虫(*E. ellipsoidalis*)、镰刀形艾美球虫(*E. falciformis*)、福氏艾美虫(*E. faurei*)、*E. flavescens*、*E. gallopavonis*、哈氏艾美虫(*E. hagani*)、肠艾美虫(*E. intestinalis*)、*E. iroquoiana*、无残艾美虫(*E. irresidua*)、唇艾美虫(*E. labbeana*)、*E. leucarti*、大艾美虫(*E. magna*)、巨型艾美虫(*E. maxima*)、中型艾美虫(*E. media*)、珠鸡艾美虫(*E. meleagridis*)、*E. meleagrimitis*、和缓艾美虫(*E. mitis*)、尼氏艾美虫(*E. necatrix*)、尼纳艾美虫(*E. ninakohlyakimovae*)、*E. ovis*、小艾美虫(*E. parva*)、孔雀艾美虫(*E. pavonis*)、*E. perforans*、*E. phasani*、梨形艾美虫(*E. piriformis*)、塞前艾美虫(*E. praecox*)、*E. residua*、粗糙艾美虫(*E. scabra*)、*E. spec.*、兔肝艾美虫(*E. stiedai*)、猪艾美虫(*E. suis*)、禽艾美虫(*E. tenella*)、树艾美虫(*E. truncata*)、*E. truttae*、邱氏艾美虫(*E. zuernii*)，薄甲藻虫属(*Globidium spec.*)，贝氏等孢子虫(*Isospora belli*)、*I. canis*、猫等孢子虫(*I. felis*)、*I. ohioensis*、犬等孢子虫(*I. rivolta*)、*I. spec.*、猪等孢子虫(*I. suis*)，*Neospora caninum*、*N. hugesi*，*Cystispora spec.*，隐孢子科(*Cryptosporidium spec*)，例如*Toxoplasma*科如鼠弓形体(*Toxoplasma gondii*)，例如*Sarcocystidae*如*Sarcocystis*

bovicanis、*S. bovi hominis*、*S. neurona*、*S. ovicanis*、*S. ovifelis*、*S. spec.*、猪人肉孢子虫(*S. suis hominis*)，例如 *Leucozoidae* 如 *Leucozytozoon simondi*，例如疟原虫科(*Plasmodiidae*)如柏氏疟原虫(*Plasmodium berghei*)、日发恶性疟原虫(*P. falciparum*)、三日疟原虫(*P. malariae*)、卵形疟原虫(*P. ovale*)、间日疟原虫(*P. vivax*)、*P. spec.*，例如 *Piroplasmea* 如 *Babesia argentina*、牛巴贝虫(*B. bovis*)、犬巴贝虫(*B. canis*)、*B. spec.*，小泰累尔氏梨浆虫(*Theileria parva*)、泰累尔氏梨浆虫属(*Theileria spec.*)，例如 *Adeleina* 如犬肝簇虫(*Hepatozoon canis*)、*H. spec.*。

粘孢子纲(*Myxospora*)和微孢子门(*Microspora*)，例如格留虫属(*Glugea spec.*)、小孢子虫属(*Nosema spec.*)。

卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)，和纤毛门(*Ciliophora*) (纤毛纲(*Ciliata*)) 例如结肠小袋虫(*Balantidium coli*)、*Ichthyophthirius spec.*、车轮虫属(*Trichodina spec.*)、累枝虫属(*Epistylis spec.*)。

本发明化合物还能有效地抗作为昆虫上的寄生虫存在的原生动物。可提及的有小孢子虫目、特别是小孢子虫属的寄生虫。可特别提及的是在蜜蜂中的蜂小孢子虫。

应当非常特别强调的原生动物是导致猪中的无症状性感染的属和种的原生动物，特别是：*Trypanosoma congolense simae*、活跃锥虫(*T. vivax vivax*)、*T. congolense congolense*、*T. brucei evansi*、*Tritrichomonas suis*、*Trichomitus rotunda*、*Tetratrichomonas buttreyi*、德氏艾美虫、猪艾美虫、粗糙艾美虫、最小艾美虫(*E. perminuta*)、有棘艾美虫(*E. spinosa*)、*E. polita*、*E. porci*、*E. neodebliecki*、猪等孢子虫、隐孢子科、鼠弓形体、猪肉孢子虫(*Sarcocystis miescheriana*)、猪人肉孢子虫、陶氏巴贝虫(*Babesia trautmanni*)、柏氏巴贝虫、结肠小袋虫。

农业和繁殖动物包括哺乳动物，例如牛、马、绵羊、猪、山羊、骆驼、水牛、驴、兔子、淡棕色鹿、驯鹿，毛皮动物，例如貂、灰鼠、浣熊，鸟类动物，例如小鸡、鹅、火鸡、鸭子、鸽子、在家庭或动物园中的鸟类动物。它们还包括有用和观赏的鱼类。应当特别强调所有

种、亚种以及种类的猪。

实验室动物和试验动物包括小鼠、大鼠、豚鼠、金色仓鼠、狗和猫。

宠物包括狗和猫。

鱼类包括在淡水和咸水中生活的所有年龄段的有益鱼、繁殖鱼、水族馆的鱼和观赏的鱼。有益鱼和繁殖鱼包括例如鲤鱼、鳗鱼、鲑鱼、白鲑、大麻哈鱼、鲷科海鱼、斜齿鳊、红眼鱼、圆鳍雅罗鱼、鲈鱼、欧鲈、大比目鱼、日本针鱼 (*Seriola quinqueradiata*)、日本鳗鱼 (*Anguilla japonica*)、黄鲷 (*Pagrus major*)、Seabass (*Dicentrarchus labrax*)、灰色胭脂鱼 (*Mugilus cephalus*)、Pompano、Gilthead seabream (*Sparus auratus*)、罗非鱼属、cichlid 类例如 Plagioscion、海峡鲈鱼。本发明组合物特别适于治疗鱼苗，例如体长为 2-4 cm 的鲤鱼。本发明组合物还非常适于鳗鱼生长。

下列实施例是为了举例说明本发明，但不是限制本发明：

与 Toltrazuril 相比的 Ponazuril 的效力实验：

A. Ponazuril 对用禽艾美球虫、*E. maxima* 和 *E. acervulina* 人工引起的小鸡感染的效力：

该实验的目的是为了测试 Ponazuril 对在笼饲养条件下在小鸡中的人工混合感染(禽艾美球虫、*E. maxima* 和 *E. acervulina*)的效力。

形成各自 44 只小鸡的组(各自 11 只小鸡治疗的 4 个重复)，并在第 14 天用孢子化的卵囊感染。在第 10-24 或 17-24 天的每一天施用 Ponazuril。在两个治疗时间中在饲料中使用 3 个剂量：5 ppm、10 ppm 和 20 ppm。通过不同的临床和寄生虫学参数测定治疗的结果，包括由球虫病引起的死亡率和粪便中的卵囊分泌。

感染是从中度到强烈。由球虫病引起的死亡率是未治疗的对照的 20%。能够用所有剂量和治疗方案控制感染。这里控制程度直接取决于剂量和治疗的开始。较早治疗开始显著地减少了在寄生虫学方面的发现(卵囊分泌和损伤的数目)，并改善了技术参数(体重增加和饲料转化)。最高剂量(在饲料中的 20 mg Ponazuril)表现出最佳结果。该剂量相当于大约每天 3.5 mg/kg 体重的剂量。

B. 与 Toltrazuril 相比 ponazuril 治疗自然感染有球虫病的放

牧羊羔的治疗效力的野外试验

组 (感染/治疗)	感染 (寄生虫/途径)	治疗 (制剂/剂量)	动物 (种类/数目/饲养)	参数
用 Toltrazuril 作为兽用顿服药在第 7 天治疗的 2 个组	在牧场上用艾美球虫 (主要是 <i>E. ovinoidalis</i> 和 <i>E. crandallii</i>) 感染/自然感染	5 % w/v 悬浮液, 20 mg/kg	绵羊/10-24 只动物/组 (总共 159 只绵羊)/野外试验	卵囊分泌, 死亡率, 粪便的稠度, 重量增加
用 Ponazuril 作为兽用顿服药在第 7 天治疗的 3 个组		5 % w/v 悬浮液, 10 和 20 mg/kg		
未治疗的 3 个组				

该试验的目的是比较 Toltrazuril 与 ponazuril 对于艾美球虫属病原体的自然感染的效力。

在三个连续实验中比较活性组分:

实验 1: 未治疗对照 - Toltrazuril 20 mg/kg - Ponazuril 20 mg/kg

实验 2: 未治疗对照 - Ponazuril 20 mg/kg

实验 3: 未治疗对照 - Toltrazuril 20 mg/kg - Ponazuril 10 mg/kg.

使用卵囊分泌和粪便稠度作为主要参数。也偶尔检查动物的体重。

在实验期间, 感染压力很低。Toltrazuril 和 Ponazuril 在测试条件下都完全有效。

C: Toltrazuril 和 Ponazuril 治疗用猪等孢子虫 (*Isospora suis*) 实验感染的猪仔 (Ferkeln) 的效力

该试验的目的是评价不同剂量的 Toltrazuril 和 Ponazuril 对猪仔球虫病的效力。

在第 0 天, 通过经由胃管施用 5×10^5 个猪等孢子虫卵囊来感染 2 组 (A 和 B) 3 周大小的猪仔。组 C 是感染的未治疗的对照组。

在感染后的第 3 天, 根据其各自的体重, 所有组都接受作为单一剂量的 Toltrazuril 或 Ponazuril。

组 A I. Toltrazuril 10 mg/kg 体重

II. Toltrazuril 20 mg/kg 体重

组 B I. Ponazuril 10 mg/kg 体重

II. Ponazuril 20 mg/kg 体重

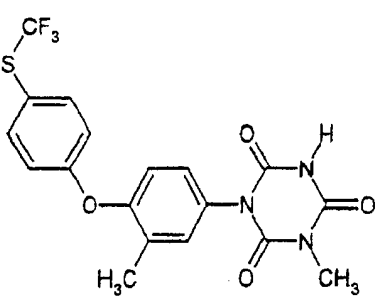
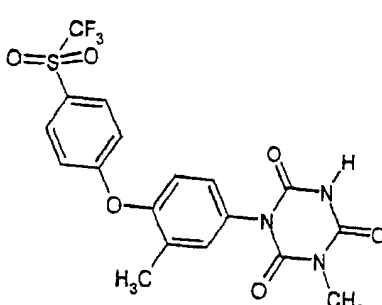
组 C 没有给药

天			MacMaster 粪便检查													
			-3	0	3	4	5	6	7	9	11	13	15	17	19	21
组 A	I	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	II.	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
组 B	I.	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	II.	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
组 C		1.	-	-	-	-	-	0.2	0.3	4.8	38	72	74	78	48.8	12
		2.	-	-	-	-	-	0.3	0.3	1.1	46	98	84.6	86	62.4	10
		3.	-	-	-	-	-	0.2	1.8	57.5	102	98	98	88	46.8	9.6
		4.	-	-	-	-	-	0.1	0.4	5.6	61	144	116	82.4	38.8	7.2

比较硫化物 (Toltrazuril) 与相应的砒 (Ponazuril) 的毒性

下列毒性数据是依据 OECD/GLP 指导准则、特别是 OECD 414、401 和 408 进行的。化合物致畸性的测定是依据 US - 指导准则 “致畸性实

验”，Guidelines for Registering Pesticides in the U. S. A., U. S. Environmental Protection Agency, Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals. U. S. Federal Register, Vol. 43, paragraph 163.83-3, adopted November 1982 进行的。

测定	Toltrazuril		Ponazuril	
				
	剂量 (NOEL)	NOEL mg/kg 体重	剂量 (NOEL)	NOEL mg/kg 体重
LD50 大鼠，口服	1600-5000 mg/kg 体重	< 1000	> 5000	5000
亚慢性大鼠	0, <u>15</u> , 60, 240 ppm	1.1	0, 50, <u>150</u> , 250, 1000, 4000 ppm	11.2
亚慢性狗	0, <u>1.5</u> , 4.5, 13.5 mg/kg 体重	1.5	0, <u>200</u> , 1000, 5000 ppm	8.3
致畸性大鼠	0, <u>1</u> , 3, 10, 30 mg/kg 体重	1.0	10, 30, <u>90</u> , 300 mg/kg 体重	90
致畸性兔子	0, 0.5, 0.75, 1, <u>2</u> , 3, 10 mg/kg 体重	2.0	10, <u>30</u> , 90, 300 mg/kg 体重	30

制备实施例

一般制备方法

下列悬浮液可通过下述方法制得：

将物质分别在一起搅拌直至制得均匀的悬浮液，将 pH 调节至所需的范围。这里，如果适当的话，在约 80℃ 或约 40℃ 浸渍膨润土或藻酸钠悬浮液稳定剂。制备了悬浮液之后，可将其分配到合适的容器中。

在配方中给出的量分别是以克 [g] 为单位。

实施例 1 (悬浮液)

Ponazuril 微粉	10.0
Polyoxyl-35-蓖麻油	5.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.075
对羟基苯甲酸丙酯	0.025
羧甲基纤维素钠	1.0
软化水	加至 100.0 g

实施例 1 (悬浮液)

Ponazuril 微粉	1.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.075
对羟基苯甲酸丙酯	0.025
藻酸钠*	1.0
软化水	加至 100.0 g

*在 40℃ 浸渍

实施例 3 (悬浮液)

Ponazuril 微粉	50.0
膨润土**	3.5
黄原胶	3.0
二辛基磺基琥珀酸钠 (Dioctylsulfosuccinat)	2.5
消泡净乳液	1.0
苯甲酸钠	2.0
丙酸钠	2.0
柠檬酸粉末	4.0 - 10.0
1,2-丙二醇	105.0

软化水

加至 1030.0 g

通过适当计量柠檬酸来将 pH 调节至 3.4 - 4.2。

**按照制造商的推荐，优选首先将膨润土在水悬浮液中加热至 80 °C，膨胀后，用其它组分加工以形成悬浮液。