





# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

包含全身性作用活性劑的殺寄生蟲口服動物用組合物及其使用方法與用途

PARASITICIDAL ORAL VETERINARY COMPOSITIONS  
COMPRISING SYSTEMICALLY-ACTING ACTIVE AGENTS,  
METHODS AND USES THEREOF

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2012年2月6日申請之美國臨時申請案第61/595,463號之優先權，其係以全文引用之方式併入本文中。

## 【技術領域】

本發明提供用於控制動物中之外寄生蟲及/或內寄生蟲之包含至少一種全身性作用活性劑的口服動物用組合物；該等組合物於控制外寄生蟲及/或內寄生蟲之用途，及用於預防或治療動物中之寄生蟲感染及侵擾之方法。

## 【先前技術】

包括哺乳動物及鳥類之動物通常容易被寄生蟲侵擾/感染。該等寄生蟲可為外寄生蟲或內寄生蟲。畜養動物(諸如貓及狗)通常會被一或多種下列外寄生蟲侵擾：

-跳蚤類(例如櫛頭蚤屬(*Ctenocephalides*)種類，諸如貓櫛頭蚤(*Ctenocephalides felis*)等)；

-蜱類(例如扇頭蜱屬(*Rhipicephalus*)種類、硬蜱屬(*Ixodes*)種類、矩頭蜱屬(*Dermacentor*)種類、花蜱屬(*Amblyoma*)種類、血蜱屬(*Haemaphysalis*)種類等)；

-蟎類(例如毛囊蟲屬(*Demodex*)種類、疥蟎屬(*Sarcoptes*)種類、耳蟎屬(*Otodectes*種類、姬螯蟎屬(*Cheyletiella*)種類等)；

-蝨(例如毛蝨屬(*Trichodectes*)種類、貓毛蝨屬(*Felicola*)種類、長顎蝨屬(*Linognathus*)種類等)；

-蚊類(伊蚊屬(*Aedes*)種類、庫蚊屬(*Culex*)種類、按蚊屬(*Anopheles*)種類等)；及

-蠅類(蒼蠅屬(*Musca*)種類、螫蠅屬(*Stomoxys*)種類、皮蠅屬(*Dermatobia*)種類等)。

蜱類因其不僅有害地影響動物或人類健康，而且還引起大量精神壓力而成問題。而且，蜱類亦將病原體傳染給動物及人類，諸如條蟲(犬複孔條蟲(*Dipylidium caninum*))。

類似地，蜱類亦對動物或人類之身體及/或精神健康有害。然而，與蜱類有關之最嚴重的問題在於其為影響人類及動物之病原體的載體。由蜱類傳染之主要疾病包括疏螺旋體病(由布氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)引起之萊姆病(Lyme Disease)、巴貝蟲病(或由巴倍氏菌屬(*Babesia*)種類引起之梨漿蟲病)及立克次氏體病(例如洛基山斑疹熱(Rocky Mountain spotted fever))。蜱類亦釋放可引起宿主發炎或麻痹的毒素。該等毒素有時候對宿主言之為致命的。

動物及人類亦遭受由分類為條蟲類(條蟲類)、線蟲類(蛔蟲類)及吸蟲類(扁蟲類或吸蟲類)之寄生蠕蟲所引起之內寄生蟲感染。該等寄生蟲在畜養動物(包括狗、貓、豬、綿羊、馬、牛及家禽)中引起多種病原性病症。在動物及人類之胃腸道中出現之線蟲寄生蟲尤其包括鉤口線蟲屬、線蟲屬、蛔蟲屬、類圓線蟲屬、毛線蟲屬、毛細線蟲屬、弓蛔蟲屬、弓蛔線蟲屬、鞭蟲屬、蟯蟲屬、血矛線蟲屬、毛圓線蟲屬、棕色胃蟲、古柏線蟲、結節線蟲屬、仰口屬、圓線蟲屬、盅口屬及副蛔蟲屬之彼等，及在血管或其他組織及器官中發現的彼等，其包



括盤尾屬、惡絲蟲屬、吳策線蟲屬及之腸外階段之類圓線蟲屬、弓蛔蟲屬及毛線蟲屬。治療劑係藉由多種途徑投與至動物。

該等途徑包括例如經口攝入、局部應用或非經腸投與。由醫師所選擇之特定途徑取決於諸如醫藥或治療劑之生理化學性質、宿主之病症及經濟條件的因素。在某些情形中，藉由將治療劑置於適合經口遞送之固體或液體基質中，可便利及有效地經口投與動物用藥劑。該等方法包括咀嚼藥物-遞送調配物。與對動物投與口服調配物相關之問題在於治療劑通常提供不悅的味道、芳香或口感，這導致動物拒絕該組合物。這可由硬且難以吞咽之組合物而進一步惡化。

呈適口軟咀嚼組合物(「軟咀嚼物」)或咀嚼錠劑形式之口服動物用組合物通常可便利地投與至某些動物，尤其貓及狗，及可有效地用於對給等動物投與動物用藥之劑量。然而，具有苦澀或不悅味道之包含活性劑的許多口服組合物不能較好地為貓及狗所接受。而且，當來自口服劑型之活性劑的生物可利用性不足或可變時，要求動物與活性成分之接觸可能不足以提供所需的效能。諸如該等之問題通常導致對寄生蟲之低或次佳的效能及控制。

醫藥技術中已知用於藥物遞送之咀嚼劑型。醫藥工業中已知咀嚼之作用可增加可利用活性成分之表面積及可增加消化道之吸收速率。針對局部效果及/或全身性吸收，要求使活性成分可以局部方式為口或喉區利用的情況下，咀嚼體系亦為有利的。而且，亦可使用咀嚼劑型以方便在兒科及老年科患者中之藥物投與。咀嚼劑型之實例可見於美國專利號 6,387,381、4,284,652、4,327,076、4,935,243、6,270,790、6,060,078、4,609,543、及 5,753,255 中，所有均以引用之方式併入本文。

適口性及「口感」為在提供用於活性藥劑或醫藥之劑型或基質方面需要考慮之重要特性。然而，許多藥劑及其他活性成分因化合物

之砂礫性或望白而具有苦澀或其他非適口的味道，或不可接受的口感。因為反感的味道及/或口感使得使用者不大可能獲得順服性，所以該等特性使得難以將該等活性成分併入咀嚼劑型之當前技術狀態中。對於所治療動物不適口之口服動物用劑型導致動物對藥物之低可接受性及低水平順服性。因此，需要對所治療動物適口及良好接受之改良口服動物用劑型。

利用口服動物用組合物(尤其軟咀嚼組合物)之另一挑戰在於其經動物攝入之後活性劑從該組合物之釋放及溶解可為可變及不完全的。這導致動物之消化道所吸收之藥物量可變化。

美國專利號7,955,632(以引用之方式併入本文)敘述用於將醫藥上可接受的活性成分遞送至動物之適口的可食用軟咀嚼藥物媒劑及製造其之方法。

Cleverly等人之US 2004/0037869 A1及WO 2004/016252(以引用之方式併入本文)敘述包含動物用調配物(包括咀嚼動物用調配物及錠劑)之非動物產品，其包含至少一種醫藥活性劑及不包含動物產品。

Cleverly等人之US 2004/0151759 A1及WO 2005/062782(以引用之方式併入本文)敘述包含動物用調配物之非動物產品，其包含a)至少一種多節孢醯胺或多節孢酸衍生物；或b)一種組合，其包含i)至少一種阿維菌素(ivermectin)或倍脈心(milbemycin)衍生物；及ii)至少一種吡喹酮(praziquantel)或噻嘧啶(pyrantel)。

Heckerth等人之WO 2009/02451A2及US 2011/0059988敘述用於控制動物中之寄生蟲之各種包含異噁唑啉之殺寄生蟲組合物。該等組合物包括經口投與之組合物。

傳統上，在動物用調配物中，藉由將來源於動物來源之動物副產品或調料併入調配物中來達成適口性。例如，通常在狗咀嚼物中包括賦形劑，諸如雞粉、肝粉、牛肉、火腿、魚或生皮衍生之產品以使

該咀嚼物對狗具有吸引力及適口的。參見例如均頒予Axelrod等人之美國專利6,086,940、美國專利6,093,441、美國專利6,159,516、美國專利6,110,521、美國專利5,827,565、美國專利6,093,427(均以引用之方式併入本文)。

儘管存在包括在以上文獻中所述之殺寄生蟲活性劑的組合物，但是仍需要被所治療動物良好接受的適口口服動物用組合物及具有改良之效能延續期、生物可利用性及適用範圍之方法以保護動物免受內寄生蟲及/或外寄生蟲影響。最佳組合物應該為適口的及被動物良好接受，提供良好經口生物可利用性，抗外及/或內寄生蟲有效，具有快速啟動之活性，具有長活性延續期，及對動物接收者及/或其人類擁有著安全。本發明可解決該需要。

以引用之方式併入

任何前述申請案，及在其中或在其執行期間援引之所有文獻(「申請案援引之文獻」)及在申請案援引之文獻中援引或參考之所有文獻，及本文援引或參考之所有文獻(「本文援引之文獻」)，及在本文援引之文獻中援引或參考之所有文獻，以及在本文或在以引用之方式併入本文之任何文獻中所述之任何產品之任何製造商說明書、敘述、產品說明書及產品單係以引用之方式併入本文，及可用於本發明之實踐中。

在該申請案中之任何文獻之援引或識別並非承認該文獻可用作本發明之先前技術。

### **【發明內容】**

本發明係關於包含至少一種全身性作用殺寄生蟲活性劑之軟咀嚼動物用組合物及其於控制溫血動物及鳥類之中或之上的外及/或內寄生蟲的用途。根據本發明，已經發現該等口服組合物出人意料地提供格外高的活性劑生物可利用性，產生足以提供抗寄生蟲之極佳保護

的血漿水平達一段延長時期，已知的口服動物用組合物不能與之相比。本發明之口服組合物格外適口及提供針對溫血動物及鳥類之所要求的安全性，同時提供抗寄生蟲之極佳保護。此外，已經發現，單一投與之本發明之組合物一般以快速作用之活性提供抗一或多種外寄生蟲及/或內寄生蟲之強力活性及同時提供長的效能延續期。

在某些實施例中，本發明之動物用組合物可有利地呈軟咀嚼調配物的形式，其對於包括貓及狗之動物為適口的。在另一實施例中，本發明之口服動物用組合物係呈咀嚼錠劑的形式。

本發明涵蓋軟咀嚼動物用組合物於治療及/或預防包括畜養動物及寵物之動物(野生或畜養)的寄生蟲感染及侵擾的用途，目的為從該等宿主消除該等動物一般遭遇之寄生蟲。可受益於本發明之口服組合物的動物尤其包括但不限於貓、狗、馬、雞、綿羊、山羊、豬、火雞及牛。

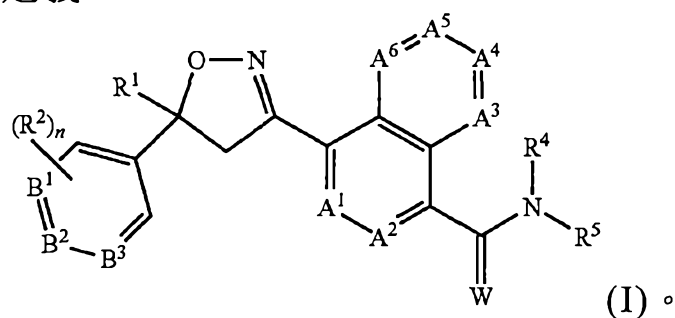
本發明亦提供用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及侵擾的方法，其包括對該動物投與有效量之包含至少一種全身性作用殺寄生蟲劑之本發明組合物。已經出人意料地發現，文中所述之本發明之組合物及調配物相比技術中已知的口服動物用組合物，可更快速地及歷時更長的延續期展現抗有害外寄生蟲及/或內寄生蟲之超廣範圍的效能。

在一個實施例中，本發明提供軟咀嚼動物用組合物，其包含有效量之a)(i)至少一種異噁唑啉活性劑；或

(ii)至少一種抗內寄生蟲具活性之全身性作用活性劑，其中該抗內寄生蟲具活性之全身性作用活性劑為一或多種大環內脂、一或多種苯并咪唑、左旋咪唑(levamisole)、噻嘧啶、摩朗得(morantel)、吡喹酮、氯氰碘柳胺(closantel)、氯舒隆(clorsulon)、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑(aryloazol)-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合；或

(iii)一種至少一種式(I)之異噁唑啉活性劑與至少一種其他全身性作用活性劑之組合，其中該全身性活性劑為一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素(spinosyn)化合物、一或多種類多殺菌素(spinosoid)化合物、一或多種苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡啶酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種芳基吡啶、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼(neonicotinoids)或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合；及b)醫藥上可接受的載劑。

在一個實施例中，該異噁唑啉活性劑具有下式(I)，其中變量 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、 $A^6$ 、 $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、W及n係在此定義：



在另一實施例中，本發明之組合物包括文中所述之式(II)、(III)或(IV)之異噁唑啉化合物。

在一個實施例中，本發明提供包含式(I)之異噁唑啉活性劑的軟咀嚼組合物，其中W為O， $R^1$ 為 $CF_3$ ， $B^2$ 為CH， $B^1$ 為C-Cl， $B^3$ 為C- $CF_3$ ， $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 各為CH； $R^4$ 為H及 $R^5$ 為- $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 。在一些實施例中，該等軟咀嚼動物用組合物及方法包括作為異噁唑啉活性劑之4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-N-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺(化合物A)。

在本發明之另一實施例中，該等組合物包含下述之異噁唑啉化合物B或化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018。

在另一實施例中，本發明之組合物可包括與一或多種其他活性劑組合之至少一種異噁唑啉活性劑。在一個實施例中，該組合物可包含與包括但不限於阿維菌素(ivermectin)或倍脈心(milbemycin)化合物之至少一種大環內脂活性劑組合的至少一種異噁唑啉活性劑。在一些實施例中，阿維菌素或倍脈心活性劑為依普菌素(eprinomectin)、愛滅蟲(ivermectin)、司拉美汀(selamectin)、阿巴克丁(abamectin)、因滅汀(emamectin)、拉替菌素(latidectin)、萊培菌素(lepimectin)、密滅汀(milbemectin)、倍脈心D、米爾貝肱(milbemycin oxime)或莫西菌素(moxidectin)或其組合。

在一個實施例中，本發明之軟咀嚼組合物包含一或多種填料、一或多種調味劑、一或多種黏合劑、一或多種溶劑、一或多種界面活性劑、一或多種潤濕劑及視需要之抗氧化劑或防腐劑。

本發明之一個目的在於在本發明之內不涵蓋任何之前已知的產品、製造該產品之方法或利用該產品之方法，使得申請者保留權利及在此揭示任何之前已知的產品、處理或方法之免責聲明。進一步指出，本發明不欲在本發明之範圍內涵蓋任何產品、處理或該產品之製造或利用該產品之方法，其不符合USPTO(35 U.S.C. §112，第1段)或EPO(EPC之第83條)之書面敘述及達成要求，使得申請者保留權利及在此揭示任何之前敘述的產品、製造該產品之方法或利用該產品之方法的免責聲明。

該等及其他實施例係藉由以下詳細敘述而揭示或由其而變的明瞭及由其所涵蓋。

#### 【圖式簡單說明】

以實例之方式給出但不欲僅將本發明限制在所述之具體實施例之以下詳細敘述結合附圖可得到最佳的理解，其中：

圖1為2 g大小已經在25℃及60%相對濕度(RH)下儲存之包含約

2.3%(w/w)之化合物A的本發明軟咀嚼組合物的平均溶解圖。

圖2為2 g大小已經在40°C及75%相對濕度(RH)下儲存之包含約2.3%(w/w)之化合物A的本發明軟咀嚼組合物的平均溶解圖。

圖3為4 g大小已經在25°C及60%相對濕度(RH)下儲存之包含約2.3%(w/w)之化合物A的本發明軟咀嚼組合物的平均溶解圖。

圖4為4 g大小已經在40°C及75%相對濕度(RH)下儲存之包含約2.3%(w/w)之化合物A的本發明軟咀嚼組合物的平均溶解圖。

圖5顯示以20 mg/kg及40 mg/kg之劑量投與軟咀嚼組合物相比投與含於基於聚乙二醇/乙醇之溶液的化合物A之後，狗中之化合物A隨時間的血漿濃度。

### 【實施方式】

本發明提供新穎及發明性口服動物用組合物，其包含至少一種全身性作用殺寄生蟲劑及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑。

在本發明之一個實施例中，該等動物用組合物係呈軟咀嚼組合物之形式。在本發明之另一實施例中，該等口服動物用組合物係呈咀嚼錠劑之形式。本發明之各組合物對動物為適口的及提供該組合物對動物之便利投與。該等組合物提供出人意的動物抗寄生蟲之有效保護達一段延長的時期，同時亦提供快速啟動之活性。已經出人意料地發現本發明之組合物以活性劑之快速吸收進入動物之血流而具有格外高的生物可利用性。該等組合物之格外高的生物可利用性為該等組合物之非活性組分以及活性劑之性質之組合的結果。在本發明之一個實施例中，來自口服動物用組合物之異噁唑啉活性成分之格外高的生物可利用性以及活性劑在體內之固有半衰期及其效能可由口服劑型提供抗外寄生蟲之長期持續的效能。該效果為出人意料且未預期的。

亦提供用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及侵擾之方法，其包括對該動物投與有效量之本發明之口服動物用組合物。本發明亦提

供本發明之組合物於治療及/或預防寄生蟲感染及/或侵擾及於製造用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及/或侵擾的藥物中的用途。

本發明之口服動物用組合物包括但不限於軟咀嚼及咀嚼錠劑組合物。本發明包括至少如下特徵：

(a)適口口服動物用組合物，其包括軟咀嚼及咀嚼錠劑組合物，其提供抗寄生蟲之卓越效能，其包括有效量之至少一種異噁唑啉活性劑以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(b)包括有效量之至少一種式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之異噁唑啉活性劑的適口口服動物用組合物，其提供異噁唑啉活性劑之出人意料之高的血漿濃度及生物可利用性；

(c)展現卓越快速作用效能的適口口服動物用組合物，其包含有效量之至少一種文中所述之式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)的異噁唑啉化合物以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(d)展現卓越快速作用及長期持續效能的適口口服動物用組合物，其包含有效量之至少一種文中所述之異噁唑啉化合物A、化合物B、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(e)適口口服動物用組合物，其包含有效量之至少一種異噁唑啉活性劑，以及一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡啶酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼、一或多種芳基吡啶或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合、以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑的；

(f)適口口服動物用組合物，其展現卓越的快速作用和長持續療效，其包含有效量之至少一種文中所述之異噁唑啉化合物A、化合物



B、化合物1.001-1.025或化合物2.001-2.018以及一或多種大環內酯活性劑，以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(g)包括軟咀嚼及咀嚼錠劑組合物之適口口服動物用組合物，其包含有效量之抗內寄生蟲具活性之至少一種全身性作用殺寄生蟲劑以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(h)包括軟咀嚼及咀嚼錠劑組合物之適口口服動物用組合物，其包含有效量之抗內寄生蟲具活性之至少一種全身性作用殺寄生蟲劑活性劑，其係選自由一或多種大環內脂、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群；

(i)一種包含式(I)、(II)、(III)或式(IV)之異噁唑啉活性劑之咀嚼口服組合物，其用於治療或預防動物之寄生蟲感染或侵擾；

(j)一種咀嚼口服組合物，其包含有效量之抗內寄生蟲具活性之至少一種全身性作用活性劑，其係選自由一或多種大環內脂、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群，該組合物用於治療或預防動物之寄生蟲感染或侵擾；

(k)用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及侵擾之方法，其包括投與有效量之本發明之口服動物用組合物，該組合物包含至少一種異噁唑啉化合物以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(l)用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及侵擾之方法，其包括投與有效量之本發明之口服動物用組合物，該組合物包含至少一種式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之異噁唑啉(單獨或與一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一

或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼、一或多種芳基吡唑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合)，以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(m)用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及侵擾之方法，其包括對動物投與有效量之本發明口服動物用組合物，該組合物包含文中所述之至少一種異噁唑啉化合物A、化合物B、化合物1.001至1.025或化合物2.001至2.018，以及一或多種大環內脂活性劑、以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(n)用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及侵擾之方法，其包括投與有效量之本發明口服動物用組合物，該組合物包含至少一種異噁唑啉化合物A、化合物B、化合物1.001至1.025或化合物2.001至2.018(單獨或與一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡嗪酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼、一或多種芳基吡唑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合)以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑；

(o)用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染的方法，其包括投與有效量之口服動物用組合物，其包括軟咀嚼及咀嚼錠劑組合物，該組合物包含有效量之抗內寄生蟲具活性的至少一種全身性作用殺蟲劑活性劑，其係選自由一或多種大環內脂、一或多種苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡嗪酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群；

(p)本發明口服動物用組合物之用途，該組合物包含至少一種式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)之異噁唑啉化合物(單獨或與一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯

并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼、一或多種芳基吡唑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合)以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑，其用於預防或治療動物寄生蟲；

(q)本發明口服動物用組合物之用途，該組合物包含至少一種化合物A、化合物B、化合物1.001至1.025或化合物2.001至2.018(單獨或與一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼、一或多種芳基吡唑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合)以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑，其用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染及侵擾；

(r)式(I)、(II)、(III)或(IV)之異噁唑啉活性劑之用途，其用於製造用於治療動物之寄生蟲感染或侵擾之咀嚼口服動物用組合物；

(s)本發明口服動物用組合物之用途，該組合物包含抗內寄生蟲具活性之至少一種全身性作用活性劑(其係選自由一或多種大環內脂、一或多種苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群)以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑，其用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染；或其組合；及

(t)抗內寄生蟲具活性之至少一種全身性作用活性劑(其係選自由一或多種大環內脂、一或多種苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群)之用途，其用於製備用於治療動物之寄生蟲感染或侵擾之咀嚼口服動物用組合物。

在該揭示案中及在請求項中，術語諸如「包括」、「包含」及「具有」等可具有在美國專利法中所屬之含義及可意指「併入」等；「主要由.....組成」同樣地具有在美國專利法中所屬之含義及該術語為開放性的，只要援引其之基礎或新穎特徵未被援引其之以外所存在的含義改變，則容許存在該援引其之以外的含義，但先前技術實施例不包括在內。

#### 定義

除非另有說明，否則文中所用之術語具有其常規含義。在式(I)之變量之定義中所述之有機基團(如術語鹵素)為針對個別基團成員之個別列表的總稱。前綴C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>在各情形中表示基團中可能的碳原子數。

文中所用之術語「動物」包括所有哺乳動物、鳥類及魚類及亦包括所有脊椎動物。動物包括但不限於貓、狗、牛、雞、火雞、鹿、山羊、馬、駱駝、豬、綿羊、犛牛、齧齒動物及鳥。其亦包括在所有發展階段(包括胚胎及胎兒階段)之個別動物。在一些實施例中，動物為非人類動物。

文中所用之表達「有效量」意指在對動物投與組合物之後，足以引起所需之對目標寄生蟲之生物反應的組合物中的活性劑濃度，其可藉由技術中已知及/或文中之實例中所述之方法測得。在一些實施例中，相比未治療之對照組，組合物中之活性劑之「有效量」將提供抗目標寄生蟲之至少70%的效能。在其他實施例中，相比未治療之對照組，活性劑之「有效量」將提供至少80%或至少85%的效能。更一般言之，活性劑之「有效量」經提供抗目標寄生蟲之至少90%、至少93%、至少95%或至少97%的效能。在某些實施例中，包括犬心絲蟲(*Dirofilaria immitis*)之預防，術語「有效量」可提供高達100%的效能。

文中所用之術語「全身性作用」或「全身性活性」應理解為意指當經口投與時活性化合物具有活性及可經由所治療動物之血漿及/或組織分佈及當採集血餐時或當寄生蟲與活性劑接觸時而作用於寄生蟲。

文中所用之術語「澱粉性成分」意指包含數量上佔優勢之澱粉及/或澱粉樣物質的彼等食品。澱粉性成分之實例為穀物顆粒及經研磨穀物顆粒諸如玉米、燕麥、小麥、高粱、大麥、稻米所獲得之粉狀物或麵粉，及該等穀物顆粒之各種研磨副產品諸如飼料用小麥粉、小麥粗粉、混合飼料、次小麥粉、低等小麥、脫殼燕麥、玉米飼料及其他此類物質。作為澱粉性成分之來源亦包括塊莖狀食品諸如馬鈴薯、木薯等。

文中所用之術語「適口」意指無任何哄騙或用有限哄騙使狗容易接受的口服動物用組合物。適口組合物為無手工投與組合物下至少75%的狗會食用之組合物。

術語「烷基」係指直鏈、分支鏈、環狀、一級、二級或三級烴，包括具有1至20個原子之彼等。在一些實施例中，烷基將包括C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基之實例包括但不限於甲基、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、壬基及癸基及其異構體。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-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。

由烷基所涵蓋之環狀烷基或「環烷基」包括具有單一或多個稠環之具有3至10個碳原子的彼等。在一些實施例中，環烷基包括C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>或C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>環烷基。環烷基之非限制性實例包括金鋼烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

文中所述之烷基可為未經取代或經一或多個選自由如下組成之群的基團所取代：烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、羧基、醯基、醯氧基、胺基、烷基-或二烷基胺基、醯胺基、芳基胺基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、疊氮基、硫醇、亞胺基、磺酸、硫酸酯、磺醯基、硫基、亞磺醯基、磺胺基、酯、膦醯基、氧膦基、磷醯基、膦、硫酯、硫醚、酸基鹵、酸酐、肟、肼、胺基甲酸酯、膦酸、磷酸酯、膦酸酯、或不抑制本發明之化合物之生物活性的任何其他可行的官能團(未經保護或視需要經保護的)，其如為熟習此項技術者知曉，例如，如在Greene等人之Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第3版, 1999(其以引用之方式併入本文)中所教示。

應理解，包括術語「烷基」之術語諸如「烷基環烷基」、「環烷基烷基」、「烷基胺基」或「二烷基胺基」包括與其他官能團鍵連之如以上所定義之烷基，其中如熟習此項技術者所理解，該基團係透過所列之最後一個基團鍵連至化合物。

術語「烯基」係指具有至少一個碳碳雙鍵之直鏈及分支鏈碳鏈。在一些實施例中，烯基可包括C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>烯基。在其他實施例中，烯基包括C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>或C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基。在烯基之一個實施例中，雙鍵之數目為1至3。在烯基之另一個實施例中，雙鍵之數目為1或2。取決於烯基在分子上之位置，亦預期包括碳碳雙鍵及碳數目之其他範圍。「C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-烯基」基團可在鏈中包括一個以上之碳碳雙鍵。實例包括但不限於乙烯基、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-丙烯基及1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。

「炔基」係指具有至少一個碳碳三鍵之直鏈及分支鏈碳鏈。在炔基之一個實施例中，三鍵之數目為1至3；在炔基之另一實施例中，三鍵之數目為1或2。在一些實施例中，炔基包括 $C_2$ - $C_{20}$ 炔基。在其他實施例中，炔基可包括 $C_2$ - $C_{12}$ 、 $C_2$ - $C_{10}$ 、 $C_2$ - $C_8$ 、 $C_2$ - $C_6$ 或 $C_2$ - $C_4$ 炔基。取決於炔基在分子上之位置，亦預期包括碳碳三鍵及碳數目之其他範圍。例如，文中使用之術語「 $C_2$ - $C_{10}$ -炔基」係指具有2至10個碳原子

及包含至少一個三鍵之直鏈及分支鏈不飽和烴基，諸如乙炔基、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。

術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵原子所取代之文中所述之烷基。例如，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-鹵烷基包括但不限於氯甲基、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。

術語「鹵烯基」係指經一或多個鹵原子所取代之文中所述之烯基。

術語「鹵炔基」係指經一或多個鹵原子所取代之文中所述之炔基。

「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基係如上所定義。類似地，術語「烯氧基」、「炔氧基」、「鹵烷氧基」、「鹵烯氧基」、「鹵炔氧基」、「環烷氧基」、「環烯氧基」、「鹵環烷氧基」、「鹵環烯氧基」分別係指基團烯基-O-、炔基-O-、鹵烷基-O-、鹵烯基-O-、鹵炔基-O-、環烷基-O-、環烯基-O-、鹵環烷基-O-及鹵環烯基-O-，其中烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烯基、鹵環烷基及鹵環烯基係如



上所定義。 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、 $C_2H_5$ - $CH_2O$ -、 $(CH_3)_2CHO$ -、正丁氧基、 $C_2H_5$ - $CH(CH_3)O$ -、 $(CH_3)_2CH$ - $CH_2O$ -、 $(CH_3)_3CO$ -、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。

術語「烷硫基」係指烷基-S-，其中烷基係如上所定義。類似地，術語「鹵烷硫基」、「環烷硫基」等係指鹵烷基-S-及環烷基-S-，其中鹵烷基及環烷基係如上所定義。

術語「烷基亞磺醯基」係指烷基-S(O)-，其中烷基係如上所定義。類似地，術語「鹵烷基亞磺醯基」係指鹵烷基-S(O)-，其中鹵烷基係如上所定義。

術語「烷基磺醯基」係指烷基-S(O)<sub>2</sub>-，其中烷基係如上所定義。類似地，術語「鹵烷基磺醯基」係指鹵烷基-S(O)<sub>2</sub>-，其中鹵烷基係如上所定義。

術語烷基胺基及二烷基胺基係指烷基-NH-及(烷基)<sub>2</sub>N-，其中烷基係如上所定義。類似地，術語「鹵烷基胺基」係指鹵烷基-NH-，其中鹵烷基係如上所定義。

術語「烷基羰基」、「烷氧基羰基」、「烷基胺基羰基」及「二烷基胺基羰基」係指烷基-C(O)-、烷氧基-C(O)-、烷基胺基-C(O)-及二烷基胺基-C(O)-其中，烷基、烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基係如上所定義。類似地，術語「鹵烷基羰基」、「鹵烷氧基羰基」、「鹵烷基胺

基羰基」及「二鹵烷基胺基羰基」係指基團鹵烷基-C(O)-、鹵烷氧基-C(O)-、鹵烷基胺基-C(O)-及二鹵烷基胺基-C(O)-其中鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷基胺基及二鹵烷基胺基係如上所定義。

「芳基」係指具有單環或多個稠環之6至14個碳原子之單價芳族烴基。在一些實施例中，芳基包括C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基。芳基包括但不限於苯基、聯苯基、萘基、四氫萘基、苯基環丙基及二氫茚基。芳基可為未經取代或經一或多個選自如下之基團所取代：氫、氰基、硝基、羥基、巰基、胺基、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、鹵環烷基、鹵環烯基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、鹵烷氧基、鹵烯氧基、鹵炔氧基、環烷氧基、環烯氧基、鹵環烷氧基、鹵環烯氧基、烷硫基、鹵烷硫基、環烷硫基、鹵環烷硫基、烷基亞磺醯基、烯基亞磺醯基、炔基-亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、鹵烯基亞磺醯基、鹵炔基亞磺醯基、烷基磺醯基、烯基磺醯基、炔基磺醯基、鹵烷基-磺醯基、鹵烯基磺醯基、鹵炔基磺醯基、烷基胺基、烯基胺基、炔基胺基、二(烷基)胺基、二(烯基)-胺基、二(炔基)胺基或三烷基甲矽烷基。

術語「芳烷基」係指經由二價伸烷基橋(-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>鍵連至母化合物之芳基，其中n為1至12及其中「芳基」係如上所定義。

「雜芳基」係指具有一或多個環內氧、氮及硫雜原子(較佳係1至4個雜原子或1至3個雜原子)之1至15個碳原子(較佳係1至10個碳原子)的單價芳基。氮及硫雜原子可視需要經氧化。若鍵連點係經由雜芳基環原子，該雜芳基可具有單環(例如吡啶基或呋喃基)或多個稠環。較佳雜芳基包括吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、噻吩基、呋喃基(furanyl)、噻吩基、呋喃基(furyl)、吡咯基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基及苯并噻吩基。雜芳基環可為

未經取代或經一或多個如上針對芳基所述之基團所取代。

「雜環基」、「雜環狀」或「雜環」係指完全飽和或不飽和環狀基團，例如，3至7員單環或4至7員單環；7至11員雙環或10至15員三環體系，其在環中具有一或多個氧、硫或氮雜原子，較佳係1至4或1至3個雜原子。氮及硫雜原子可視需要經氧化及氮雜原子可視需要四級化。可在環或環體系之任何雜原子或碳原子處鍵連該雜環基及該雜環基可為未經取代或經一或多個如上針對芳基所述之基團所取代。

示例性單環雜環基包括但不限於吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧雜丁環基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、異噁唑烷基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、異噻唑基、異噻唑烷基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基吡咯烷基、2-側氧基氮呋基、氮呋基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、四氫吡喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、1,3-二氧戊環及四氫-1,1-二側氧基噻吩基、三唑基、三嗪基等。

示例性雙環雜環基包括但不限於吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并噻吩基、喹寧環基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(諸如呋喃并[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)、二氫異吲哚基、二氫噻唑啉基(諸如3,4-二氫-4-側氧基-噻唑啉基)、四氫噻啉基等。

示例性三環雜環基包括喹啉基、苯并吲哚基、啡啉基、吡啶基、菲啶基、占噸基等。

鹵素意指原子氟、氯、溴及碘。「鹵」之指稱(例如如在術語鹵烷

基中所說明)係指從單一取代至全鹵素取代之所有程度的取代(例如以甲基說明為氯甲基(-CH<sub>2</sub>Cl)、二氯甲基(-CHCl<sub>2</sub>)、三氯甲基(-CCl<sub>3</sub>))。

#### 立體異構體及多晶型

熟習此項技術者應理解，本發明之組合物內之某些化合物可存在及分離為光學活性及外消旋形式。具有一或多個對掌性中心(包括在硫原子處)之化合物可以單一對映體或非對映體或以對映體及/或非對映體之混合物而存在。例如，技術中已知包含亞碲官能團之化合物可具有光學活性及可以單一對映體或外消旋混合物存在。此外，本發明之組合物內之化合物可包括一或多個對掌性中心，其可產生理論數量之光學活性異構體。在本發明之組合物內之化合物包括n個對掌性中心的情形下，該等化合物可包括多達2<sup>n</sup>個光學異構體。本發明涵蓋各化合物之具體對映體或非對映體以及具有文中所述之有用性質之本發明之化合物的不同對映體及/或非對映體的混合物。可例如藉由選擇性結晶技術的外消旋形式之離析，藉由從光學活性前驅物之合成，藉由對掌性合成，藉由利用對掌性靜止相之層析分離法或藉由酶法離析，製備光學活性形式。

本發明之組合物內之化合物亦可以不同固體形式諸如不同的晶型或以非晶型固體之形式存在。本發明涵蓋本發明化合物之不同的晶型以及非晶型。

另外，本發明之組合物內之化合物亦可以水合物或溶劑化物存在，其中某一化學計量含量之水或溶劑係與晶型中之分子聯合。本發明之組合物可包括活性劑之水合物及溶劑化物。

#### 鹽類

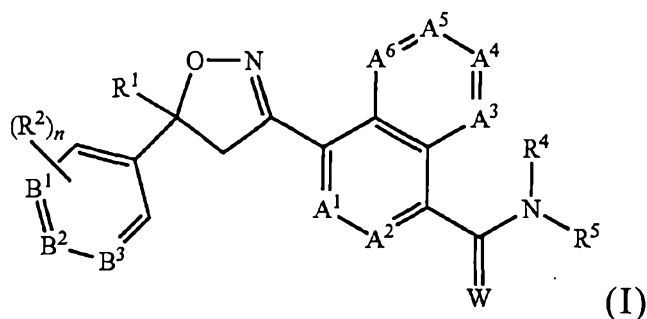
本發明之範圍內亦預期包括於此提供之本發明之化合物的可適用酸或鹼鹽。

術語「酸」預期包括所有醫藥上可接受的無機或有機酸類。無

機酸類包括礦物酸類諸如諸如氫鹵酸諸如氫溴酸及氫氯酸、硫酸、磷酸及硝酸。有機酸類包括所有醫藥上可接受的脂族、脂環族及芳族羧酸類、二羧酸類、三羧酸類、脂肪酸類及磺酸類。在酸類之一個實施例中，該等酸為直鏈或分支鏈、飽和或不飽和C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>脂族羧酸，其視需要經鹵素或經羥基取代，或C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>芳族羧酸。該等酸之實例為碳酸、甲酸、乙酸、丙酸、異丙酸、戊酸、 $\alpha$ -羥基酸諸如羥基乙酸及乳酸、氯乙酸、苯甲酸及水楊酸。二羧酸之實例包括草酸、蘋果酸、琥珀酸、酒石酸、富馬酸及馬來酸。三羧酸之一個實例為檸檬酸。脂肪酸尤其包括所有醫藥上可接受的飽和或不飽和的具有4至24個碳原子之脂族或芳族羧酸。實例包括丁酸、異丁酸、第二丁酸、月桂酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、亞油酸、亞麻酸及苯基空間酸。其他酸包括葡萄糖酸、葡萄糖庚酸及乳糖酸。磺酸包括烷基或鹵烷基磺酸及芳基磺酸，其尤其包括但不限於甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸及萘磺酸。

術語「鹼」預期包括所有醫藥上可接受的無機或有機鹼類，包括鹼金屬或鹼土金屬之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽。由該等鹼形成之鹽類包括例如鹼金屬及鹼土金屬鹽類，包括但不限於鋰、鈉、鉀、鎂或鈣鹽。由有機鹼類形成之鹽類包括常見的烴及雜環狀胺鹽，其包括例如銨鹽(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)、烷基及二烷基銨鹽，及環狀胺之鹽類諸如嗎啉及哌啶鹽。

在一個實施例中，本發明提供一種軟咀嚼動物用組合物，其包含有效量之至少一種下式(I)的異噁唑啉化合物以及醫藥上或獸醫上可接受的載劑：



其中

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 獨立地為 $CR^3$ 或N，限制條件為 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 中最多三個為N；

$B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 獨立地為 $CR^2$ 或N；

W為O或S；

$R^1$ 為烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基環烷基或環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自 $R^6$ 之取代基取代；

各 $R^2$ 獨立地為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、烷基亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各 $R^3$ 獨立地為氫、鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、烷基亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、烷基胺基、二烷基胺基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

$R^4$ 為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基羰基或烷氧基羰基；

$R^5$ 為H、OR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或Q<sup>1</sup>；或烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基環烷基或環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自 $R^7$ 之取代基取代；或

$R^4$ 及 $R^5$ 與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要之一個選自由N、S及O組成之群的其他原子的環，該環視需要經1至4個獨立

地選自由烷基、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>及烷氧基組成之群的取代基取代；

各R<sup>6</sup>獨立地為鹵素、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>7</sup>獨立地為鹵素、烷基、環烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、二烷基胺基、環烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、鹵烷基羰基、鹵烷氧基羰基、鹵烷基胺基羰基、二鹵烷基胺基羰基、羥基、-NH<sub>2</sub>、-CN或-NO<sub>2</sub>；或Q<sup>2</sup>；

各R<sup>8</sup>獨立地為鹵素、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、烷基亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、烷基胺基、二烷基胺基、烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>9</sup>獨立地為鹵素、烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、烷基亞磺醯基、鹵烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、烷基胺基、二烷基胺基、-CN、-NO<sub>2</sub>、苯基或吡啶基；

R<sup>10</sup>為H；或烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基環烷基或環烷基烷基，各視需要經一或多個鹵素取代；

R<sup>11</sup>為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基環烷基、環烷基烷基、烷基羰基或烷氧基羰基；

R<sup>12</sup>為H；Q<sup>3</sup>；或烷基、烯基、炔基、環烷基、烷基環烷基或環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>7</sup>之取代基取代；或

R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要之一個選自由N、S及O組成之群的其他原子的環，該環視需要經1至4個獨立地選自由烷基、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>及烷氧基組成之群的取代基取代；

Q<sup>1</sup>為苯環，5-或6-員雜環或8-、9-或10-員稠合雙環體系，其視需

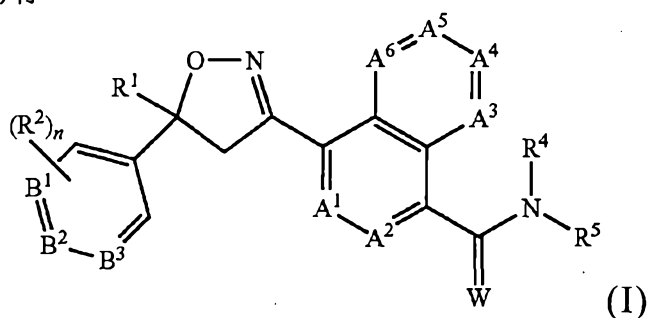
要包含選自至多1個O、至多1個S及至多3個N之1至3個雜原子，各環或環體系視需要經一或多個獨立地選自R<sup>8</sup>之取代基取代；

各Q<sup>2</sup>獨立地為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自R<sup>9</sup>之取代基取代；

Q<sup>3</sup>為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自R<sup>9</sup>之取代基取代；及

$n$  為 0、1 或 2。

在另一個實施例中，本發明提供軟咀嚼動物用組合物，其包含有效量之至少一種式(I)的異噁唑啉化合物以及醫藥上或獸醫上可接受的載劑：



其中：

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 獨立地為 $CR^3$ 或 $N$ ，限制條件為 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 中最多三個為 $N$ ；

$B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 獨立地為 $CR^2$ 或 $N$ ；

W為O或S；

R<sup>1</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>6</sup>之取代基取代；

各R<sup>2</sup>獨立地為H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺醯基



基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>3</sup>獨立地為H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

R<sup>4</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基；

R<sup>5</sup>為H、OR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或Q<sup>1</sup>；或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>7</sup>之取代基取代；或

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要之一個選自由N、S及O組成之群的其他原子的環，該環視需要經1至4個獨立地選自由C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基組成之群的取代基取代；

各R<sup>6</sup>獨立地為鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>7</sup>獨立地為鹵素；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基胺基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二烷基胺基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷基胺基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二鹵烷基胺基羰基、羥基、-NH<sub>2</sub>、-CN或-NO<sub>2</sub>；或Q<sup>2</sup>；

各R<sup>8</sup>獨立地為鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫

基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基胺基、 $C_2$ - $C_6$ 二烷基胺基、 $C_2$ - $C_4$ 烷氧基羰基、-CN或- $NO_2$ ；

各 $R^9$ 獨立地為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_3$ - $C_6$ 鹵環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基硫基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基磺醯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基胺基、 $C_2$ - $C_6$ 二烷基胺基、-CN、- $NO_2$ 、苯基或吡啶基；

$R^{10}$ 為H、或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_4$ - $C_7$ 烷基環烷基或 $C_4$ - $C_7$ 環烷基烷基，各視需要經一或多個鹵素取代；

$R^{11}$ 為H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_4$ - $C_7$ 烷基環烷基、 $C_4$ - $C_7$ 環烷基烷基、 $C_2$ - $C_7$ 烷基羰基或 $C_2$ - $C_7$ 烷氧基羰基；

$R^{12}$ 為H； $Q^3$ ；或 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_4$ - $C_7$ 烷基環烷基或 $C_4$ - $C_7$ 環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自 $R^7$ 之取代基取代；或

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要之一個選自由N、S及O組成之群的其他原子的環，該環視需要經1至4個獨立地選自由 $C_1$ - $C_2$ 烷基、鹵素、-CN、- $NO_2$ 及 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基組成之群的取代基取代；

$Q^1$ 為苯環、5-或6-員雜環或8-、9-或10-員稠合雙環體系，其視需要包含選自至多1個O、至多1個S及至多3個N之1至3個雜原子，各環或環體系視需要經一或多個獨立地選自 $R^8$ 之取代基取代；

各 $Q^2$ 獨立地為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自 $R^9$ 之取代基取代；

$Q^3$ 為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自 $R^9$ 之取代基取代；及

$n$ 為0、1或2。

在式(I)之一個實施例中， $W$ 為O。在另一實施例中， $W$ 為S。

在式(I)之另一實施例中， $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為 $CR^3$ 。

在式(I)之另一實施例中， $B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 分別為 $CR^2$ 。

在式(I)之另一實施例中， $W$ 為O及 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為 $CR^3$ 。

在式(I)之另一實施例中， $W$ 為O； $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為 $CR^3$ ；及 $B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 分別為 $CR^2$ 。

在式(I)之另一實施例中， $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為CH。

在式(I)之另一實施例中， $B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 分別為 $CR^2$ ；及 $R^2$ 為H、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。

在式(I)之另一實施例中， $R^1$ 為 $C_1$ - $C_3$ 烷基，其視需要經一或多個 $R^6$ 所取代；

$R^2$ 獨立地為H、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基或-CN；及

各 $R^3$ 獨立地為H、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_3$ - $C_6$ 鹵環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基、-CN或- $NO_2$ 。

在另一實施例中，本發明提供一種包含式(I)之異噁唑啉之軟咀嚼動物用組合物，其中：

$W$ 為O或S； $R^4$ 為H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基； $R^5$ 為 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ；各 $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ 為CH；

$R^1$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基，各視需要經一或多個獨立地選自 $R^6$ 之取代基取代；

$R^6$ 為鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；及

$B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 獨立地為CH、C-鹵素、C- $C_1$ - $C_6$ 烷基、C- $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基

或C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

在式(I)之另一實施例中，B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>及B<sup>3</sup>獨立地為CR<sup>2</sup>；

W為O；

R<sup>4</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基；及

R<sup>5</sup>為H、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或Q<sup>1</sup>；或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個R<sup>7</sup>取代。

在式(I)之另一實施例中，R<sup>1</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，其視需要經鹵素取代；

各R<sup>2</sup>獨立地為H、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、鹵素或-CN；

各R<sup>3</sup>獨立地為H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或-CN；及

各R<sup>7</sup>獨立地為鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺醯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烷基胺基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>鹵烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>鹵烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>鹵烷基胺基羰基、-NH<sub>2</sub>、-CN或NO<sub>2</sub>；或Q<sub>2</sub>。

在式(I)之另一實施例中，R<sup>4</sup>為H；

R<sup>5</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其視需要經一或多個R<sup>7</sup>取代；

各R<sup>7</sup>獨立地為鹵素或Q<sup>2</sup>；及

各Q<sup>2</sup>獨立地為苯基、吡啶基或噻唑基。

在式(I)之另一實施例中，R<sup>1</sup>為CF<sub>3</sub>；

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及A<sup>6</sup>分別為CR<sup>3</sup>；

B<sup>2</sup>為CR<sup>2</sup>；及

各R<sup>3</sup>獨立地為H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或-CN。

在另一實施例中，B<sup>2</sup>為CH；

B<sup>1</sup>及B<sup>3</sup>分別為CR<sup>2</sup>，其中各R<sup>2</sup>獨立地為鹵素或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>鹵烷基；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為 $CR^3$ ；

$R^3$ 為H；及

$n$ 為2。

在式(I)之另一實施例中， $R^1$ 為 $CF_3$ ；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為 $CR^3$ ；

$B^2$ 為CH；

$B^1$ 及 $B^3$ 分別為 $CR^2$ ；

各 $R^3$ 獨立地為H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

各 $R^2$ 獨立地為鹵素或 $C_1$ - $C_3$ 鹵烷基；

$R^4$ 為H；

$R^5$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基，其視需要經一或多個 $R^7$ 取代；及

$R^7$ 為 $C_2$ - $C_7$ 烷基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 烷基胺基羰基、 $C_3$ - $C_9$ 二烷基胺基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 鹵烷基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 鹵烷氧基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 鹵烷基胺基羰基、 $C_3$ - $C_9$ 二鹵烷基胺基羰基。

在式(I)之另一實施例中， $R^1$ 為 $CF_3$ ；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為CH；

$B^2$ 為CH；

$B^1$ 及 $B^3$ 分別為 $CR^2$ ；

各 $R^2$ 獨立地為鹵素或 $C_1$ - $C_3$ 鹵烷基；

$R^4$ 為H；

$R^5$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基，其視需要經一或多個 $R^7$ 取代；及

$R^7$ 為 $C_2$ - $C_7$ 烷基胺基羰基、 $C_3$ - $C_9$ 二烷基胺基羰基、 $C_2$ - $C_7$ 鹵烷基胺基羰基或 $C_3$ - $C_9$ 二鹵烷基胺基羰基。

在一個較佳實施例中，提供一種包含式(I)之異噁唑啉活性劑之軟咀嚼動物用組合物，其中：

$R^1$ 為 $CF_3$ ；

W為O；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為CH；

$B^2$ 為CH；

$B^1$ 為氯；

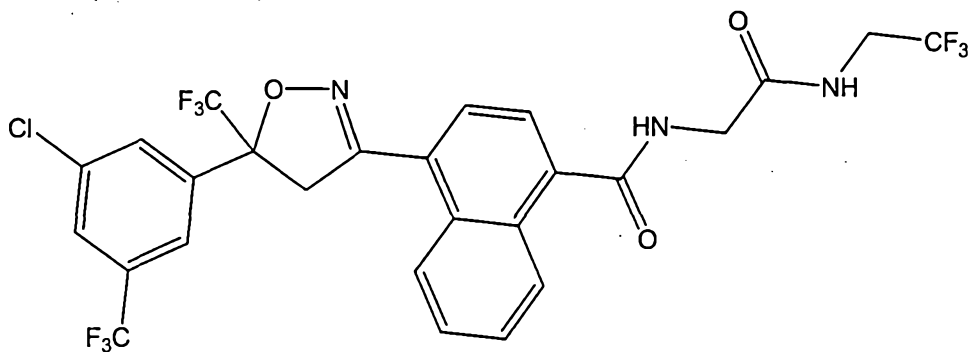
$B^2$ 為 $CF_3$ ；

$R^4$ 為H；

$R^5$ 為 $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ；及

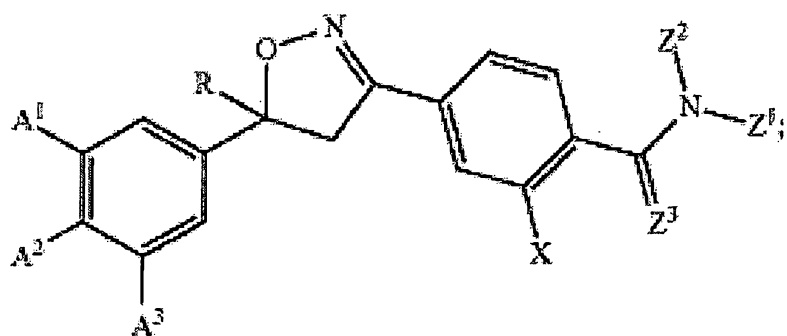
n為2。

在一個實施例中，本發明提供軟咀嚼動物用組合物，其包含有效量之異噁唑啉化合物1-4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-N-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺(化合物A)。該化合物具有下列結構：



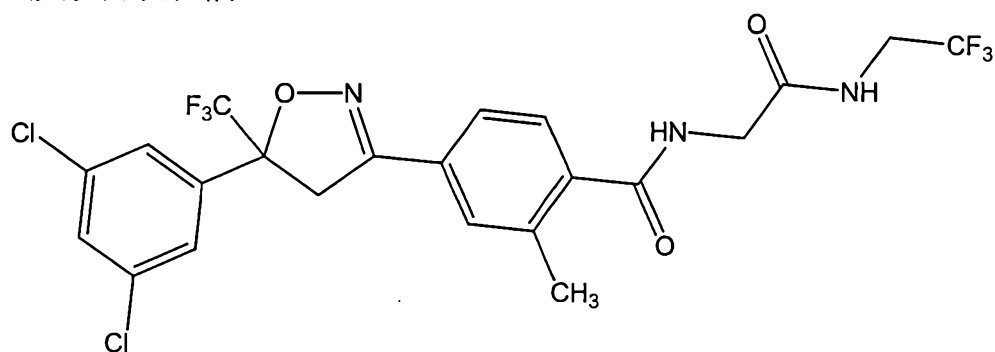
化合物A

在其他實施例中，本發明提供軟咀嚼動物用組合物，其包含有效量之如WO 2009/02451A2及US 2011/0059988(該兩者以全文引用之方式併入本文)中所述之異噁唑啉活性劑，以及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑。如下顯示之通式(II)之化合物敘述於US 2011/0059988及WO 2009/02451 A2中。



式(II)

在另一實施例中，本發明提供軟咀嚼動物用組合物，其包含有效量之敘述於US 2011/0059988中之化合物11-1，其在文中係稱為化合物B及具有結構：



化合物B

以及文中所述之醫藥上可接受的載劑或稀釋劑。

在本發明之另一實施例中，本發明之軟咀嚼動物用組合物包含有效量之如下顯示之式(III)或(IV)之化合物，其敘述於WO 2011/075591及US 2011/0152312(該兩者以全文引用之方式併入本文)中。在一個實施例中，異噁唑啉具有式(III)或(IV)之結構，其中：

$B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 及 $B_5$ 獨立地為N或C- $R_9$ ；

Z分別獨立地為鹵素、羥基、胺基、烷基-或二(烷基)胺基、烷基、環烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、 $R_7S(O)-$ 、 $R_7S(O)_2-$ 、 $R_7C(O)-$ 、 $R_7R_8NC(O)-$ 、 $R_7OC(O)-$ 、 $R_7C(O)O-$ 、 $R_7C(O)NR_8-$ 、-CN或- $NO_2$ ；

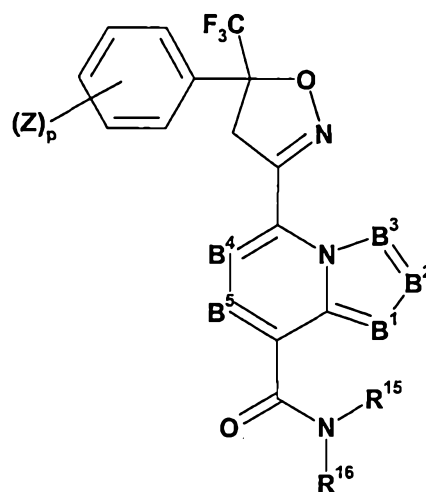
$R_{15}$ 及 $R_{16}$ 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、硫烷基、烷硫基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、烯基、鹵烯基、炔基或鹵炔基；

$R_9$ 為氫、鹵素、-CN、或烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、環烷基、鹵環烷基、烷基環烷基或環烷基烷基，各未經取代或經一或多個鹵素、羥基、胺基、烷基-或二(烷基)胺基、烷基、環烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、鹵炔基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、 $R_7S(O)-$ 、 $R_7S(O)_2-$ 、 $R_7C(O)-$ 、 $R_7R_8NC(O)-$ 、 $R_7OC(O)-$ 、 $R_7C(O)O-$ 、 $R_7C(O)NR_8-$ 、-CN或-NO<sub>2</sub>取代；

$R_7$ 及 $R_8$ 獨立地為氫、烷基、鹵烷基、硫烷基、烷硫基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、烯基、鹵烯基、炔基或鹵炔基；及

p為1、2或3。

在另一實施例中，本發明提供軟咀嚼動物用組合物，其包含顯示於下表1及2中及敘述於WO 2011/075591及US 2011/0152312中之化合物1.001至1.025或2.001至2.018中至少一種，以及文中所述之醫藥上可接受的載劑：



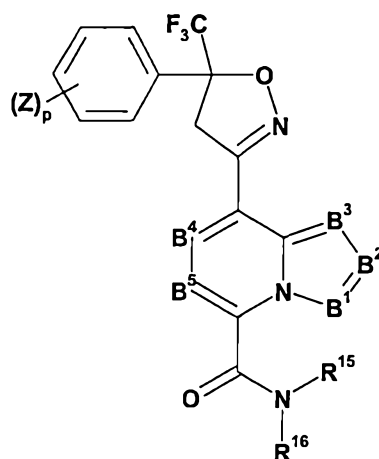
式(III)

表1：化合物1.001至1.025

化合物 號	(Z) <sub>p</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	MS MH <sup>+</sup>	RT (min)	LCMS 方法
1.001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	582	2.21	1
1.002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	525	2.32	1



1.003	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	597	2.06	1
1.004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	583	2.07	1
1.005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	664	2.14	1
1.006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	650	2.18	1
1.007	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	585	2.31	1
1.008	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	648	2.18	1
1.009	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	584	2.24	1
1.010	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	581	2.20	1
1.012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.013	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	516	2.26	1
1.014	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.015	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
1.017	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	609	2.12	1
1.018	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	552	2.17	1
1.019	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	544	2.18	1
1.020	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.021	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.022	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
1.023	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.024	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
1.025	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			



式(IV)

表2：化合物2.001至2.018

化合物 號	(Z) <sub>p</sub>	B <sup>5</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>1</sup>	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	MS MH <sup>+</sup>	RT (min)	LCMS 方法
2.001	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.002	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			

2.003	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.004	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	650	1.85	1
2.005	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.006	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.007	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.008	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.009	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.010	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.011	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.012	3,5-Cl <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.013	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.014	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.015	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			
2.016	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.017	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>			
2.018	3-Cl,5-CF <sub>3</sub>	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>			

在另一實施例中，本發明之軟咀嚼動物用組合物可包括一或多  
種異噁唑啉化合物，其係揭示於 US 2010/0254960 A1、  
US2011/0159107、US2012/0309620、US2012/0030841、  
US2010/0069247、WO 2007/125984、WO 2012/086462、US  
8,318,757、US 2011/0144349、US 8,053,452、US 2010/0137612、US  
2010/0254959、US 2011/152081、WO 2012/089623、WO  
2012/089622、US 8,119,671；US 7,947,715、WO 2102/120135、WO  
2012/107533、WO 2011/157748、US 2011/0245274、US  
2011/0245239、US 2012/0232026、US 2012/0077765、US  
2012/0035122、US 2011/0251247、WO 2011/154433、WO  
2011/154434、US 2012/0238517、US 2011/0166193、WO  
2011/104088、WO 2011/104087、WO 2011/104089、US  
2012/015946、US 2009/0143410、WO 2007/123855 A2、US  
2011/0118212、US7951828 & US7662972、US 2010/0137372 A1、US  
2010/0179194 A2、US 2011/0086886 A2、US 2011/0059988 A1、US  
2010/0179195 A1、US 7,897,630、U.S. 7,951,828及US 7,662,972，其

均以全文引用之方式併入本文。

#### 活性劑之生物可利用性

已經出人意料地發現，本發明之組合物提供全身性作用活性劑在投與組合物之動物的血液中於投與之數小時內的格外高的生物可利用性。而且，在一些實施例中，本發明之組合物提供抗外寄生蟲及/或內寄生蟲之極長期持續的效能，其在即釋口服劑型中為未預期且出人意料的。

在一個實施例中，本發明之軟咀嚼組合物提供全身性作用異噁唑啉活性劑之格外高的生物可利用性。由本發明之組合物所達成之出人意料高的異噁唑啉活性劑的生物可利用性係達成抗所觀察之抗外寄生蟲的快速啟動作用及極長期持續效能的關鍵因素。

為了本發明之組合物在延長時期有效地抗外寄生蟲諸如蜱類及跳蚤類，異噁唑啉活性劑必須在動物血漿及/或組織中以最小的有效濃度存在達一段要求的時期。活性劑在全身性循環中保留的時間(測量為半衰期或 $T_{1/2}$ ，活性劑經歷衰減直至減少一半之含量所用的時期)係基於化合物之固有結構及其如何在體內作用。然而，由口服劑型吸收進入全身性循環之活性劑的含量可顯著地受組合物之非活性賦形劑影響。如此，組合物中之非活性賦形劑之具體組合可對指定活性劑之生物可利用性具有主要的影響。

為了活性成分容易生物可利用及由胃腸道腔吸收進入動物血流中，活性劑必須在攝入之後首先由固體組合物有效地釋放。其次，在具有低水溶解度之活性劑的情形下，活性劑必須在胃腸道腔之適宜位置維持在溶液中以穿過腸上皮組織吸收而進入血流中。該等兩個因素可顯著地受口服劑型中之非活性賦形劑之組合影響。

已知口服劑型之一個缺點在於可由消化道吸收進入全身性循環之藥物量有限。事實上，在文獻中已經明確確立低生物可利用性為新

穎候選藥物在臨床前期及臨床開發中失敗之主要原因之一，尤其對於具有低水性溶解度之化合物而言。達成差的生物可利用性的化合物傾向於具有低血漿接觸及個體間之高差異性，限制其治療用途(參見V. Hayden等人之The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2006, 2(4): 591-608)。差的生物可利用性限制經口投與之藥物的選擇，及在其他情形中，活性劑之差的吸收必須考慮顯著容許量。這在對於一般口服劑量藥物發展計劃而言確立之最小可接受口服生物可利用性僅為30%中得到反映(V. Hayden等人之Ibid.)。而且，已知大量已知的人類藥物具有 $\leq 20\%$ 之生物可利用性(參見Fasinu等人之Biopharm. Drug Dispos. 2011, 32, 1185-209)。

在一個實施例中，包含至少一種異噁唑啉活性劑之本發明之組合物在體外在一系列劑型尺寸中具有格外一致及可預測的溶解曲線，釋放高百分比的異噁唑啉活性成分。在一個實施例中，如藉由標準溶解測試所測量，本發明之組合物可在60分鐘內釋放至少約70%(w/w)之可利用的異噁唑啉活性成分。在其他實施例中，本發明之組合物可在約60分鐘內釋放至少約80%(w/w)之可利用的異噁唑啉活性劑。在另一實施例中，本發明之組合物可在約60分鐘內釋放至少約85%(w/w)或約90%(w/w)之可利用的異噁唑啉活性劑。本發明之組合物所表現之可預測及一致的溶解曲線對於咀嚼組合物言之為不常見的及為體內極佳生物可利用性之指示。

圖1及2顯示已經分別在25°C及60%相對濕度(RH)與40°C及75% RH下儲存且在第1、2、3、6及12個月採集之2 g本發明軟咀嚼組合物的溶解曲線。圖3及4顯示已經分別在25°C及60%相對濕度(RH)與40°C及75% RH下儲存且在第0、2及6個月採集之4g本發明軟咀嚼組合物的溶解曲線。如圖所示，2g及4g大小軟咀嚼組合物即使在加速的穩

定性條件下儲存後可表現極其可再現的溶解曲線。這證實本發明之組合物之可預測及一致的釋放性，其為獲得所觀察之出人意料及未預期的生物可利用性的一個重要因素。

與體外所表現之可預測及有效的溶解曲線一致，利用本發明之組合物治療的動物在投與之後在體內可吸收極高比例之異噁唑啉活性劑。因此，在一個實施例中，本發明之組合物在投與之後短達約3小時可提供血漿中之最大藥物濃度。在其他實施例中，本發明之組合物在投與之後約3.5小時或約4小時可提供最大的藥物濃度。在其他實施例中，本發明之組合物在投與之後約4.5小時或約5小時可提供血漿中之最大的異噁唑啉濃度。

包含至少一種異噁唑啉活性劑之本發明之組合物在體內表現出人意料高的異噁唑啉活性劑的生物可利用性。因此，在一個實施例中，本發明之軟咀嚼動物用組合物相比肌肉內給藥可提供至少約70%之異噁唑啉活性劑的生物可利用性。在本發明之其他實施例中，軟咀嚼組合物在投與之後提供至少約85%或至少約95%之異噁唑啉活性劑的生物可利用性。在一些實施例中，來自本發明之咀嚼組合物之異噁唑啉活性劑的生物可利用性相對活性劑之經肌肉內投與甚至高達約100%。

來自軟咀嚼動物用組合物之具有低水溶解度之異噁唑啉活性劑的該等生物可利用性水平為出人意料地高及未預料的。儘管咀嚼組合物之極高的生物可利用性部分歸因於異噁唑啉活性劑之生理化學性質，但是由本發明之咀嚼組合物所觀察之高水平可能係因非活性賦形劑之存在及組合，其確保組合物之完全及可預測的溶解及將溶液中之活性劑維持在動物的消化道中。本發明之組合物之非活性賦形劑對異噁唑啉活性劑之生物可利用性的顯著影響係藉由圖5證實。該圖比較由設計為遞送20 mg/kg及40 mg/kg體重之本發明之軟咀嚼組合物所遞

送的異噁唑啉活性劑(化合物A)與以25 mg/kg體重投與活性劑之聚乙二醇/醇溶液的血漿濃度。該圖顯示當甚至以與活性劑溶液相比更低的水平給藥時(20 mg/kg咀嚼組合物對25 mg/kg溶液)，本發明之軟咀嚼組合物提供顯著更高的血漿水平。因為軟咀嚼組合物係呈固體形式，其必須分解及完全釋放及溶解活性劑以在消化期間有效地吸收，這是特別出乎意料的。因為活性劑在投與時完全溶解，吾人會期待溶液可提供更高的生物可利用性。由於使用相同的活性劑，由本發明之咀嚼組合物達成之顯著更高的生物可利用性顯然為組合物中之非活性賦形劑而非活性劑之天然可滲透性的結果。

本發明之口服動物用組合物中之異噁唑啉活性劑的出人意料高的生物可利用性顯然導致抗跳蚤類及蜱類之快速啟動之活性及極長的持續效能。因此，在一些實施例中，組合物安全地及可預測性地達成血流中之要求的異噁唑啉活性劑濃度而不必對動物投與極高水平的化合物的能力連同活性劑在血流中之滯留時間產生外寄生蟲之超佳控制，包括抗蜱類之長達約90天或更長的控制。該來自一次投與劑量之即釋口服劑型的效能時長為不可比的及極其出人意料的。

在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物可提供抗外寄生蟲具活性之殺寄生蟲活性劑的格外高的及未預料的生物可利用性。因此，在一個實施例中，本發明之軟咀嚼組合物就肌肉內投與選自由大環內脂活性劑，包括噻苯咪唑(thiabendazole)、丙氧咪唑(oxibendazole)、甲苯咪唑(mebendazole)、芬苯噻唑(fenbendazole)、奧芬噻唑(oxfendazole)、阿苯噻唑(albendazole)、三氯苯噻唑(triclabendazole)及非班太爾(febantel)之苯并咪唑劑；左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、氯氰碘柳胺、氯舒隆、胺基乙腈活性劑及芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑組成之群的殺寄生蟲劑量言之，可提供至少約70%的生物可利用性。在另一個實施例中，本發明之軟咀嚼組合物就肌肉內投與選自由大環

內脂活性劑，包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾之苯并咪唑劑；左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、氯氰碘柳胺、氯舒隆、胺基乙腈活性劑及芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑組成之群的殺寄生蟲劑量言之，可提供至少約80%、至少約85%或至少約90%的生物可利用性。

#### 殺外寄生蟲組合物

已經出人意料地發現，包含至少一種異噁唑啉活性劑及適合經口投與至動物之醫藥上可接受的載劑的本發明軟咀嚼動物用組合物抗廣泛範圍的外寄生蟲於延長時期中為安全的及有效的。例如，在本發明之一個實施例中，如相比根據實例中所述之方法中之未經治療之對照組所測量，本發明之軟咀嚼組合物在至少30天或至少36天中提供抗跳蚤類(貓櫛頭蚤)之至少90%之效能的保護。在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物在至少44天或至少58天中提供抗蜱類之至少90%之效能的保護。

在本發明之一些實施例中，包含至少一種異噁唑啉活性劑之本發明之組合物在超過60天之時期中提供抗蜱類之高水平的效能。例如，在一個實施例中，本發明之組合物在至少72天中提供抗蜱類之至少90%之效能。在其他實施例中，本發明之組合物在至少79天、至少86天或甚至至少93天中提供抗蜱類之至少90%之效能。在其他實施例中，本發明的極長期持續的口服組合物在至少約100天、至少約107天或甚至至少約114天中提供抗蜱類之至少90%之效能。

在另一實施例中，包含至少一種異噁唑啉活性劑之本發明的軟咀嚼動物用組合物在至少約30天或至少約36天中提供抗跳蚤類(貓櫛頭蚤)之至少約95%之效能。在另一實施例中，本發明之軟咀嚼動物用組合物在至少約44天、至少約58天或至少約72天中提供至少約95%之效能。在其他實施例中，本發明的極長期持續的口服組合物在至少

約79天、至少約86天或甚至約93天中提供至少約95%之效能。

在本發明之另一實施例中，包含有效量之至少一種異噁唑啉活性劑之本發明的軟咀嚼動物用組合物在至少約23天、至少約30天或至少約36天中提供抗蜱類之約100%之效能。在本發明之其他實施例中，本發明之組合物在至少約44天、至少約58天或至少約72天中提供抗蜱類之約100%之效能。

在本發明之另一實施例中，包含異噁唑啉活性劑之軟咀嚼動物用組合物在至少約30天或至少約36天中提供抗蜱類(包括但不限於變異革蜱(*Dermacentor variabilis*)、黑腳硬蜱(*Ixodes scapularis*)、美洲鈍眼蜱(*Amblyomma americanum*)、血紅扇頭蜱(*Rhipicephalus sanguineus*)、蓖子硬蜱(*Ixodes ricinus*)、網紋革蜱(*Dermacentor reticulatus*)及全環硬蜱(*Ixodes holocyclus*)之至少約90%的效能。在另一實施例中，本發明之軟咀嚼動物用組合物在至少約23天、至少約30天或至少約36天中提供至少約95%的效能。

在一些實施例中，包含至少一種異噁唑啉活性劑的本發明的極長期持續的口服動物用組合物在至少約44天、至少約58天或至少約72天天中提供抗某類蜱類之至少約90%之效能。在其他實施例中，本發明之口服動物用組合物在至少約79天、至少約86天、至少約93天、至少約100天或甚至至少約107天中提供抗某類蜱類之至少約90%之效能。在一些實施例中，本發明之口服組合物在至少約44天、至少約58天、至少約72天或至少約79天中提供抗蜱類之至少約95%之效能。在某些其他實施例中，本發明之組合物在至少約100天或甚至至少約107天中提供抗某類蜱類(例如變異革蜱)之至少約95%之效能。在其他實施例中，本發明之組合物在至少約93天、至少約100天或甚至至少約107天中提供抗某類蜱類之約100%之效能。來自口服劑型之在此延續時期中抗蜱類之此極高水平的效能為顯著的及在即釋口服劑型中尚無



先例。而且，本發明之口服組合物抗難以控制的蜚類(包括美洲鈍眼蜚及其他蜚)出人意料地有效。

已經發現包含至少一種異噁唑啉活性劑之本發明的軟咀嚼動物用組合物展現抗危害動物之寄生蟲極其快速啟動之活性。例如，在本發明之一些實施例中，如根據實例中所述之方法所測量，相比未治療對照組，本發明之軟咀嚼動物用組合物在對動物投與之後僅約30分鐘可提供抗跳蚤類(貓櫛頭蚤)之至少約15%、至少約20%或至少約30%之效能。

在其他實施例中，本發明之軟咀嚼組合物在投與之後僅約4小時可提供抗跳蚤類之至少約30%、至少約40%或至少約50%之效能。在其他實施例中，本發明之組合物在對動物投與之後約8小時可提供抗跳蚤類之至少約50%、至少約60%或至少約70%之效能。在其他實施例中，本發明之組合物在對動物投與該組合物之後約12小時可提供至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約98%之效能。該出人意料之快速啟動之效能對於有效地治療具有既定之嚴重外寄生蟲侵擾的動物極其重要。

一般言之，異噁唑啉活性劑可以約0.1至約40%(w/w)之濃度存在於組合物中。在另一實施例中，異噁唑啉活性劑之濃度為約0.1至約30%(w/w)。在本發明之一些實施例中，異噁唑啉活性劑係以約1至約25%(w/w)、約1至約20%(w/w)、約1至約10%(w/w)、約1至約5%(w/w)或約1至約3%(w/w)之濃度存在於組合物中。在其他實施例中，異噁唑啉活性劑係以約0.1至約5%(w/w)、約0.5至約5%(w/w)、約0.5至約3%(w/w)或約1至約3%(w/w)之濃度存在於組合物中。在其他實施例中，異噁唑啉活性劑係以約3至約6%(w/w)或約5至10%(w/w)之濃度存在。在其他實施例中，異噁唑啉活性劑係以相對更高之濃度存在於劑型中，包括約5%(w/w)至約15%(w/w)、約10%(w/w)至約20%(w/w)、

約10%(w/w)至約15%(w/w)或約15%(w/w)至約20%(w/w) 存在於組合物中。

一些劑量單位可包含約0.5 mg至約2000 mg至少一種異噁唑啉活性劑或異噁唑啉活性劑的組合。在一個實施例中，異噁唑啉活性劑係以約1 mg至約200 mg之含量存在於組合物中。更一般言之，異噁唑啉活性劑係以約1 mg至約150 mg或約10 mg至約150 mg/咀嚼單位之含量存在。在一些實施例中，劑量單位中之至少一種異噁唑啉活性劑的含量為約5 mg至約50 mg、約1 mg至約30 mg或約5 mg至約30 mg。在其他實施例中，本發明之劑量單位中之至少一種異噁唑啉活性劑的含量為約1 mg至約20 mg或約1 mg至約15 mg。在其他實施例中，劑量單位將包含約50 mg至約150 mg、約50 mg至約100 mg或約75 mg至約140 mg之至少一種異噁唑啉活性劑。

在其他實施例中，至少一種異噁唑啉活性劑的含量為約100 mg至約2000 mg/劑量單位。更一般言之，劑量單位中至少一種異噁唑啉活性劑的含量為約100 mg至約1500 mg、約100 mg至約1000 mg，或約500 mg至約1200 mg/劑量單位。

#### 其他活性劑

在本發明之另一態樣中，提供包括軟咀嚼組合物及咀嚼錠組合物之口服動物用組合物，其包含一或多種其他全身性作用殺寄生蟲活性劑。可包括於組合物中之活性劑可來自各類全身性作用殺寄生蟲劑，且可單獨或與異噁唑啉活性劑及/或其他全身性作用殺外寄生蟲劑(包括(但不限於)一或多種多殺菌素或類多殺菌素、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種芳基吡唑及一或多種新類菸鹼)組合包括於本發明之口服動物用組合物中。當組合物包含全身性作用殺內寄生蟲劑與包括(但不限於)異噁唑啉活性劑之殺外寄生蟲劑的組合時，該等組合物抗內寄生蟲及外寄生蟲感染及侵擾有效。

在一個實施例中，本發明提供一種包含至少一種異噁唑啉活性劑與至少一種抗內寄生蟲活性之其他全身性作用活性劑組合及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑的軟咀嚼動物用組合物。在另一實施例中，本發明提供一種包含至少一種異噁唑啉活性劑與至少一種抗外寄生蟲活性之其他全身性作用活性劑組合及醫藥上可接受的載劑或稀釋劑的軟咀嚼動物用組合物。

在一些實施例中，與異噁唑啉活性劑組合之其他活性劑可包括(但不限於)殺蟎劑、驅蟲劑、殺昆蟲劑及文中所列之各類其他殺寄生蟲劑。

在另一實施例中，軟咀嚼組合物亦可包括動物用治療劑。可包括於本發明組合物中之動物用藥劑在此技術中眾所周知(參見例如 Plumb' Veterinary Drug Handbook，第5版，ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005)或The Merck Veterinary Manual，第9版，(2005年1月))，包括(但不限於)醣祿(acarbose)、馬來酸乙醯丙嗪(acepromazine maleate)、對乙醯胺基酚(acetaminophen)、乙醯唑胺(acetazolamide)、乙醯唑胺鈉(acetazolamide sodium)、乙酸、乙氧肟酸(acetohydroxamic acid)、乙醯半胱胺酸(acetylcysteine)、乙曲替酸(acitretin)、阿昔洛韋(acyclovir)、阿苯噻唑、硫酸沙丁胺醇(albuterol sulfate)、阿芬太尼(alfentanil)、別嘌呤醇(allopurinol)、阿普唑侖(alprazolam)、四烯雌酮(altrenogest)、金剛烷胺(amantadine)、硫酸阿米卡星(amikacin sulfate)、氨基己酸(aminocaproic acid)、胺戊醯胺硫酸氫鹽(aminopentamide hydrogen sulfate)、氨基非林/甘非林(aminophylline/theophylline)、胺碘酮(amiodarone)、阿米替林(amitriptyline)、苯磺酸氨氯地平(amlodipine besylate)、氯化鉍、鉬酸鉍、阿莫西林(amoxicillin)、克拉維酸鉀(clavulanate potassium)、去氧膽酸二性黴素B(amphotericin B desoxycholate)、脂質體基二性黴素

B(amphotericin B lipid-based)、胺苄青黴素(ampicillin)、胺丙林(amprolium)、抗酸劑(antacids)(口服)、抗蛇毒素(antivenin)、阿樸嗎啡(apomorphine)、硫酸阿布拉黴素(apramycin sulfate)、抗壞血酸(ascorbic acid)、利血生(asparaginase)、阿斯平(aspiring)、阿替洛爾(atenolol)、阿替美唑(atipamezole)、苯磺酸阿曲庫銨(atracurium besylate)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、澳諾芬(aurnofin)、金硫葡萄糖(aurothioglucose)、阿紫哌隆(azaperone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、阿奇黴素(azithromycin)、巴氯芬(baclofen)、巴比妥(barbituates)、貝那普利(benazepril)、倍他米松(betamethasone)、氯貝膽鹼(bethanechol chloride)、比沙可啶(bisacodyl)、次水楊酸鉍、硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)、十一烯酸寶丹酮(boldenone undecylenate)、溴化物、甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate)、布地奈德(budenoside)、丁丙諾啡(buprenorphine)、丁螺環酮(buspirone)、白消安(busulfan)、酒石酸布托諾啡(butorphanol tartrate)、卡麥角林(cabergoline)、鮭降鈣素(calcitonin salmon)、骨化三醇(calcitrol)、鈣鹽、疏甲丙脯酸(captopril)、羧苄西林茛滿鈉(carbenicillin indanyl sodium)、卡比馬唑(carbimazole)、卡鉑(carboplatin)、肉毒鹼(carnitine)、卡洛芬(carprofen)、卡維地洛(carvedilol)、頭孢羥胺苄(cefadroxil)、頭孢唑林鈉(cefazolin sodium)、頭孢克肟(cefixime)、氯舒隆、頭孢哌酮鈉(cefoperazone sodium)、頭孢噻肟鈉(cefotaxime sodium)、頭孢替坦二鈉(cefotetan disodium)、頭孢西丁鈉(cefoxitin sodium)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢噻呋鈉(ceftiofur sodium)、賽得福(ceftiofur)、頭孢曲松鈉(ceftiaxone sodium)、頭孢胺苄(cephalexin)、頭孢菌素類(cephalosporins)、頭孢匹林(cephapirin)、活性炭、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯黴素(chloramphenicol)、甲氨二氮卓(chlordiazepoxide)、甲氨二氮卓 +/- 克利溴銨(clidinium

bromide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、馬來酸氯苯那敏(chlorpheniramine maleate)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、金黴素(chlortetracycline)、絨毛膜促性腺激素(chorionic gonadotropin)(HCG)、鉻、西咪替丁(cimetidine)、環丙沙星(ciprofloxacin)、西沙必利(cisapride)、順鉑(cisplatin)、檸檬酸鹽類、克拉黴素(clarithromycin)、富馬酸氯斯汀(clemastine fumarate)、克倫特羅(clenbuterol)、克林黴素(clindamycin)、氯苯吩嗪(clofazimine)、氯米帕明(clomipramine)、克拉則帕(cloazepam)、可樂定(clonidine)、氯前列烯醇鈉(cloprostenol sodium)、氯草酸鉀(clorazepate dipotassium)、氯舒隆、氯唑西林(cloxacillin)、磷酸可待因(codeine phosphate)、秋水仙堁(colchicine)、促腎上腺皮質激素(ACTH)、替可克肽(cosyntropin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環孢菌素(cyclosporine)、賽庚啉(cyproheptadine)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素/放線菌素D(dactinomycin/actinomycin D)、達替肝素鈉(dalteparin sodium)、達那唑(danazol)、丹曲林鈉(dantrolene sodium)、氮苯磺(dapsone)、地可喹酯(decoquinatate)、甲磺酸去鐵胺(deferoxamine mesylate)、德拉昔布(deracoxib)、醋酸德舍瑞林(deslorelin acetate)、醋酸去胺加壓素(desmopressin acetate)、特戊酸去氧皮質酮(desoxycorticosterone pivalate)、地托咪定(detomidine)、地塞米松(dexamethasone)、右泛醇(dexpanthenol)、右雷佐生(dexraazoxane)、右旋糖酐(dextran)、地西洋(diazepam)、二氮嗪(diazoxide)(口服)、雙氯非那胺(dichlorphenamide)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、雙氯西林(dicloxacillin)、二乙碳醯嗪(diethylcarbamazine citrate)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)(DES)、二氟沙星(difloxacin)、狄戈辛(digoxin)、二氫速留醇(dihydrotachysterol(DHT))、地爾硫卓(diltiazem)、茶苯海明

(dimenhydrinate)、二巰基丙醇(dimercaprol)/BAL、二甲基亞砷、地諾前列素氨丁三醇(dinoprost tromethamine)、苯海拉明(diphenylhydramine)、磷酸丙吡胺(disopyramide phosphate)、多巴酚丁胺(dobutamine)、多庫酯(docusate)/DSS、甲磺酸朵拉司瓊(dolasetron mesylate)、多潘立酮(domperidone)、多巴胺(dopamine)、朵拉菌素(朵拉黴素)、多沙普侖(doxapram)、多塞平(doxepin)、阿黴素(doxorubicin)、多西環素(doxycycline)、乙二胺四乙酸鈣二鈉EDTA-Ca、依酚氯銨(edrophonium chloride)、依那普利/依那普利拉(enalapril/enalaprilat)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、蔥諾沙星(enrofloxacin)、硫酸麻黃鹼(ephedrine sulfate)、腎上腺素(epinephrine)、依泊汀/促紅細胞生成素(epoetin/erythropoietin)、依普菌素、伊喹酮(epsiprantel)、紅黴素(erythromycin)、艾司洛爾(esmolol)、環戊丙酸雌二醇(estradiol cypionate)、依他尼酸/依他尼酸鈉(ethacrynic acid/ethacrynate sodium)、乙醇(酒精)、替膦酸鈉(etidronate sodium)、依託度酸(etodolac)、依託咪酯(etomidate)、安樂死劑w/戊巴比妥(pentobarbital)、法莫替丁(famotidine)、脂肪酸(必需/ $\Omega$ )、非爾胺酯(felbamate)、芬太尼(fentanyl)、硫酸亞鐵、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、氟蟲腈(fipronil)、氟苯尼考(flurfenicol)、氟康唑(fluconazole)、氟胞嘧啶(flucytosine)、醋酸氟氫可的松(fludrocortisone acetate)、氟馬西尼(flumazenil)、氟米松(flumethasone)、氟尼辛葡甲胺(flunixin meglumine)、氟尿嘧啶(5-FU)、氟西汀(fluxetine)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、馬來酸氟伏沙明(fluvoxamine maleate)、甲吡唑(fomepizole)(4-MP)、呋喃唑酮(furazolidone)、呋塞米(furosemide)、加巴噴丁(gabapentin)、吉西他濱(gemcitabine)、硫酸慶大黴素(gentamicin sulfate)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、胰高血糖素、糖皮質激素劑、葡

葡萄糖胺/硫酸軟骨素(chondroitin sulfate)、麩胺醯胺、格列本脲(glyburide)、甘油(口服)、格隆溴鉍(glycopyrrolate)、戈那瑞林(gonadorelin)、灰黃黴素(griseofulvin)、哌芬因(guaifenesin)、氟烷(halothane)、血紅蛋白 glutamer-200 (OXYGLOBIN®)、肝素、羥乙基澱粉、透明質酸鈉、胍酞嗪(hydrazaline)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫可酮酒石酸氫酯(hydrocodone bitartrate)、氫化可的松(hydrocortisone)、二氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥基脲、羥嗪(hydroxyzine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、吡蟲啉(imidacloprid)、二丙酸咪唑苯脲(imidocarb dipropinate)、亞胺硫黴素－西司他丁鈉(imipenem-cilastatin sodium)、丙咪嗪(imipramine)、乳酸胺力農(inamrinone lactate)、胰島素、干擾素 $\alpha$ -2a (人類重組)、碘化物(鈉/鉀)、吐根(ipecac)(糖漿)、碘泊酸鈉(ipodate sodium)、葡聚糖鐵(iron dextran)、異氟烷、異丙腎上腺素(isoproterenol)、異維甲酸(isotretinoin)、苯氧丙酚胺(isoxsuprine)、伊曲康唑(itraconazole)、愛滅蟲、高嶺土/膠質(kaolin/pectin)、氯胺酮(ketamine)、酮康唑(ketoconazole)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸氨丁三醇(ketorolac tromethamine)、乳果糖、亮丙瑞林(leuprolide)、左旋咪唑、左乙拉西坦(levetiracetam)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine sodium)、利多卡因(lidocaine)、林可黴素(lincomycin)、碘塞羅寧鈉(liothyronine sodium)、利生普利(lisinopril)、羅莫司丁(lomustine)(CCNU)、氯芬新(lufenuron)、離胺酸、鎂、甘露醇、麻保沙星(marbofloxacin)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、美克利靜(meclizine)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、美托咪啉(medetomidine)、中鏈甘油三酯、醋酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美拉索明(melarsomine)、褪黑素(melatonin)、美洛昔康(meloxicam)、美法侖(melphalan)、美吡利啉(meperidine)、巯嘌呤

(mercaptapurine)、美洛培南(meropenem)、二甲雙胍(metformin)、美沙酮(methadone)、醋甲唑胺(methazolamide)、扁桃酸烏洛托品/馬尿酸(methenamine mandelate/hippurate)、甲巯咪唑(methimazole)、洛哌丁胺(methionine)、美索巴莫(methocarbamol)、美索比妥納(methohexital sodium)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧氟烷、亞甲藍(methylene blue)、哌甲酯(methylphenidate)、甲基潑尼松(methylprednisolone)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、美托洛爾(metoprolol)、甲硝唑(metronidazole)、美西律(mexiletine)、米勃龍(mibolerlone)、咪噻唑侖殺蟎菌素肟(midazolam milbemycin oxime)、礦物油、米諾環素(minocycline)、米索前列醇(misoprostol)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、硫酸嗎啡、莫西菌素、納洛酮(naloxone)、諾龍癸酸鹽(mandrolone decanoate)、萘普生(naproxen)、麻醉藥(鴉片劑)激動劑止痛劑、硫酸新黴素(neomycin sulfate)、新斯的明(neostigmine)、菸鹼胺(niacinamide)、硝唑尼特(nitazoxanide)、烯啶蟲胺(nitenpyram)、呋喃妥因(nitrofurantoin)、三硝酸丙三酯、硝普鈉(nitroprusside sodium)、尼紮替丁(nizatidine)、新生黴素鈉(novobiocin sodium)、制黴菌素(nystatin)、醋酸奧曲肽(octreotide acetate)、奧沙拉秦鈉(olsalazine sodium)、奧美拉唑(omeprazole)、恩丹西酮(ondansetron)、鴉片止瀉藥、奧比沙星(orbifloxacin)、鄰氯青黴素鈉(oxacillin sodium)、奧沙西洋(oxazepam)、鹽酸奧昔布寧(oxibutynin chloride)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、氧四環素(oxytetracycline)、縮宮素(oxytocin)、帕米膦酸二鈉(pamidronate disodium)、胰脂酶(pancrelipase)、泮庫溴銨(pancuronium bromide)、硫酸巴龍黴素(paromomycin sulfate)、帕羅廷(paroxetine)、青黴胺(pencillamine)、一般資訊青黴素類(general information penicillins)、青黴素G(penicillin G)、青黴素V鉀(penicillin V potassium)、噴他佐辛



(pentazocine)、戊巴比妥鈉(pentobarbital sodium)、木聚硫鈉(pentosan polysulfate sodium)、己酮可可鹼(pentoxifylline)、甲磺酸培高利特(pergolide mesylate)、苯巴比妥(phenobarbital)、酚苄明(phenoxybenzamine)、保泰松(pheylbutazone)、去氧腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenypropanolamine)、苯妥英鈉(phenytoin sodium)、費洛蒙(pheromones)、腸胃外用磷酸鹽、葉綠醌(phytonadione)/維他命K-1、匹莫苯(pimobendan)、哌嗪、吡利黴素(pirlimycin)、吡羅昔康(piroxicam)、聚硫酸黏多糖(polysulfated glycosaminoglycan)、帕托珠利(ponazuril)、氯化鉀、氯解磷定(pralidoxime chloride)、哌唑嗪(prazosin)、潑尼松(prednisolone/prednisone)、撲米酮(primidone)、普魯卡因(procainamide)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、溴丙胺太林(propanteline bromide)、丙酸桿菌痤瘡注射液(propionibacterium acnes injection)、雙異丙酚(propofol)、普萘洛爾(propranolol)、硫酸魚精蛋白(protamine sulfate)、偽麻黃碱(pseudoephedrine)、車前親水膠漿劑(psyllium hydrophilic mucilloid)、溴吡斯的明(pyridostigmine bromide)、馬來酸吡拉明(pyrilamine maleate)、乙胺嘧啶(pyrimethamine)、喹阿因(quinacrine)、奎尼丁(quinidine)、雷尼替丁(ranitidine)、利福平(rifampin)、S-腺苷甲硫氨酸(SAMe)、鹽水/高滲瀉藥、司拉美汀(selamectin)、司來吉蘭/丙炔苯丙胺(selegiline/l-deprenyl)、舍曲林(sertraline)、司維拉姆(sevelamer)、七氟烷(sevoflurane)、水飛薊素/牛奶薊(silymarin/milk thistle)、碳酸氫鈉、聚苯乙烯磺酸鈉(sodium polystyrene sulfonate)、葡萄糖酸銻鈉(sodium stibogluconate)、硫酸鈉、硫代硫酸鈉、生長激素(somatotropin)、索他洛爾(sotalol)、壯觀黴素(spectinomycin)、貝那普利(spironolactone)、康力龍(stanozolol)、鏈激酶、鏈脲佐菌素

(streptozocin)、二巯丁二酸(succimer)、氯化琥珀膽鹼(succinylcholine chloride)、硫糖鋁(sucralfate)、檸檬酸舒芬太尼(sufentanil citrate)、磺胺氯達嗪鈉(sulfachlorpyridazine sodium)、磺胺嘧啶/甲氧苄胺嘧啶(sulfadiazine/trimethoprim)、磺胺甲噁唑/甲氧苄胺嘧啶(sulfamethoxazole/trimethoprim)、磺胺地索辛(sulfadimentoxine)、磺胺間二甲氧嘧啶/奧美普林(sulfadimethoxine/ormetoprim)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、牛磺酸(taurine)、替泊磷(tepoxaline)、特比萘芬(terbinafine)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)、羖酮、四環素(tetracycline)、硫膦胺鈉(thiacetarsamide sodium)、硫胺素(thiamine)、硫鳥嘌呤、硫噴妥鈉(thiopental sodium)、塞替派(thiotepa)、促甲狀腺素(thyrotropin)、硫姆林(tiamulin)、替凱西林二鈉(ticarcilin disodium)、替來他明/唑拉西泮(tiletamine/zolazepam)、替莫新(tilmocsin)、硫普羅寧(tiopronin)、硫酸妥布黴素(tobramycin sulfate)、妥卡尼(tocainide)、妥拉唑啉(tolazoline)、托芬那酸(telfenamic acid)、托吡酯(topiramate)、曲馬多(tramadol)、曲安奈德氯黴素(trimcinolone acetone)、曲恩汀(trientine)、曲洛司坦(trilostane)、酒石酸阿利馬嗪 w/ 潑尼松(trimepraxine tartrate w/prednisolone)、曲吡那敏(tripelenamine)、泰樂菌素(tylosin)、熊去氧膽酸(urdosiol)、丙戊酸(valproic acid)、釅、萬古黴素(vancomycin)、加壓素(vasopressin)、維庫溴銨(vecuronium bromide)、維拉帕米(verapamil)、硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)、(維他命E/硒)、華法林鈉(warfarin sodium)、噻拉嗪(xylazine)、育亨賓(yohimbine)、紮魯司特(zafirlukast)、齊多夫定(zidovudine(AZT))、乙酸鋅/硫酸鋅、唑尼沙胺(zonisamide)及其混合物。

在本發明之一個實施例中，芳基吡唑化合物諸如苯基吡唑類可

以併入本發明之口服動物用組合物中。芳基吡啶類在技術中已知及適合與異噁唑啉化合物組合用於本發明之軟咀嚼組合物中。該等芳基吡啶化合物之實例包括但不限於敘述於美國專利號 6,001,384 ; 6,010,710 ; 6,083,519 ; 6,096,329 ; 6,174,540 ; 6,685,954 ; 6,998,131 及 7,759,381(其均係以引用之方式併入本文)中之彼等。一種特別佳的芳基吡啶活性劑為氟蟲腈(fipronil)。在一個實施例中，芳基吡啶可與一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡啶酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合併入軟咀嚼組合物中。

在本發明之另一實施例中，充當殺蟎劑、驅蟲劑及/或殺昆蟲劑之一或多種大環內脂或內醯胺可併入本發明之組合物中。該等大環內脂活性劑極具效能及可單獨或與一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡啶酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合併入組合物中。而且，在一個實施例中，本發明之口服動物用組合物可包括單獨或與其他全身性作用活性劑組合之兩或多種大環內脂活性劑之組合。為了明確起見，文中所用之術語「大環內脂」包括天然及合成或半合成阿維菌素及倍脈心化合物。

可用於本發明之組合物中之大環內脂包括但不限於天然產生之阿維菌素(例如包括命名為 A<sub>1</sub>a、A<sub>1</sub>b、A<sub>2</sub>a、A<sub>2</sub>b、B<sub>1</sub>a、B<sub>1</sub>b、B<sub>2</sub>a 及 B<sub>2</sub>b 之組分)及倍脈心化合物、半合成阿維菌素及倍脈心、阿維菌素單醣化合物及阿維菌素糖苷配基化合物。可用於組合物中之大環內脂化

化合物的實例包括但不限於阿巴克丁(abamectin)、地馬菌素(dimadectin)、朵拉黴素(doramectin)、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、ML-1,694,554及倍脈心，包括但不限於密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肪、莫西菌素及奈馬克丁(nemadectin)。亦可併入該等阿維菌素及倍脈心之5-側氧基及5-肪衍生物。

大環內脂化合物在技術中已知及可以商業方式或經由技術中已知的合成技術輕易獲得。可參考廣泛可獲得之技術及商業文獻。對於阿維菌素、愛滅蟲及阿巴克丁，可參考例如由Springer Verlag.出版之M.H. Fischer及H. Mrozik、William C. Campbell之著作「Ivermectin and Abamectin」,1989，或Albers-Schönberg等人(1981),「Avermectins Structure Determination」, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221。對於朵拉黴素，可諮詢「Veterinary Parasitology」, 第49卷，第1期，1993年7月，5-15。對於倍脈心，尤其可參考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，美國專利號4,134,973及EP 0 677 054，兩者以引用之方式併入本文。

阿維菌素及倍脈心之結構例如藉由共享複雜的16-員大環內脂環而緊密相關。天然產物阿維菌素係揭示於美國專利號4,310,519中及22,23-二氫阿維菌素化合物係揭示於美國專利號4,199,569中。亦尤其提及美國專利號4,468,390、5,824,653、EP 0 007 812 A1、英國專利說明書1 390 336、EP 0 002 916及紐西蘭專利號237 086。天然倍脈心敘述於美國專利號3,950,360以及在「The Merck Index」第12版,S. Budavari 編輯，Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey(1996)中所援引之各種參考中。拉替菌素敘述於「International

Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances(INN) 」,WHO Drug Information, 第17卷, 第4期, 第263至286頁,(2003)中。該等類別之化合物的半合成衍生物在技術中已知及敘述於例如美國專利號 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及EP 0 667 054中,其均以引用之方式併入本文。

在一個實施例中,包括軟咀嚼組合物及咀嚼錠劑組合物之本發明口服動物用組合物包含有效量之至少一種阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肱、莫西菌素或奈馬克丁或其組合。在另一實施例中,本發明提供一種軟咀嚼動物用組合物,其包含有效量之至少一種阿巴克丁、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、朵拉黴素或司拉美汀或其組合。在另一實施例中,本發明之軟咀嚼動物用組合物包含有效量之至少一種愛滅蟲、密滅汀、倍脈心肱或莫西菌素或其組合。

在另一實施例中,提供包含與阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肱、莫西菌素或奈馬克丁或其組合組合之至少一種異噁唑啉活性劑的口服動物用組合物。在另一實施例中,提供包含與阿巴克丁、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、朵拉黴素或司拉美汀或其組合組合之至少一種異噁唑啉活性劑的口服動物用組合物。

在另一實施例中,提供包含與有效量之愛滅蟲、密滅汀、倍脈心肱或莫西菌素或其組合組合之至少一種式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)的異噁唑啉活性劑的軟咀嚼動物用組合物。

在另一實施例中，本發明提供一種軟咀嚼動物用組合物，其包含與有效量之阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素或奈馬克丁或其組合組合的有效量之至少一種化合物A、化合物B、化合物1.001至1.025或化合物2.001至2.018。在另一實施例中，本發明提供一種軟咀嚼動物用組合物，其包含與有效量之阿巴克丁、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、朵拉黴素或司拉美汀或其組合組合的有效量之至少一種化合物A、化合物B、化合物1.001至1.025或化合物2.001至2.018。在另一實施例中，本發明提供一種軟咀嚼動物用組合物，其包含與有效量之至少一種愛滅蟲、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素或奈馬克丁或其組合組合的有效量之至少一種化合物A、化合物B、化合物1.001至1.025或化合物2.001至2.018。

在一些實施例中，咀嚼動物用組合物可包含至少一種異噁唑啉活性劑與兩種不同的大環內脂活性劑的組合。

在另一實施例中，本發明提供一種軟咀嚼動物用組合物，其包含與有效量之阿巴克丁、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲或司拉美汀或其組合組合之有效量的化合物A。在另一實施例中，本發明提供一種軟咀嚼動物用組合物，其包含與有效量之愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合組合之有效量的化合物A。

在本發明之另一實施例中，提供一種包括稱為昆蟲生長調節劑(IGR)之一類殺壁蝨劑或殺昆蟲劑。IGR活性劑可併入本發明之口服動物用組合物中。IGR活性劑可單獨或與至少一種異噁唑啉活性劑或文中所述之另一全身性作用活性劑(其包括但不限於一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡嗪酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一

或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合併入組合物中。屬於該組之化合物為醫師所知曉及代表大範圍的不同化學物類別。該等化合物均係藉由影響害蟲之發育或生長而起作用。昆蟲生長調節劑敘述於例如美國專利號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以及美國專利號6,096,329及6,685,954(其均以引用之方式併入本文)中。

在一個實施例中，本發明之組合物可包括模擬保幼激素或調節昆蟲中之保幼激素水平的IGR化合物。保幼激素模擬物之實例包括印楝素(azadirachtin)、二苯丙醚(diofenolan)、芬諾克(fenoxycarb)、烯蟲乙酯(hydroprene)、烯蟲炔酯(kinoprene)、甲氧普林(methoprene)、吡丙醚(pyriproxyfen)、四氫印楝素及4-氯-2(2-氯-2-甲基-丙基)-5-(6-碘-3-吡啶基甲氧基)噻嗪-3(2H)-酮。在另一實施例中，本發明之組合物包含與甲氧普林或吡丙醚組合的異噁唑啉化合物及醫藥上可接受的載劑。

在另一實施例中，本發明之組合物包括作為幾丁質(chitin)合成抑制劑的IGR化合物。幾丁質合成抑制劑包括枯草隆(chlorofluazuron)、環丙胺嗪(cyromazine)、除蟲脲(diflubenzuron)、吡蟲隆(flazuron)、氟蟬脲(flucycloxuron)、氟蟲脲(flufenoxuron)、氟鈴脲(hexaflumoron)、祿芬隆(lufenuron)、蟲醯肼(tebufenozide)、氟苯脲(teflubenzuron)、殺鈴脲(triflumoron)、1-(2,6-二氟苯甲醯基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲、1-(2,6-二氟-苯甲醯基)-3-(2-氟-4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基)脲及1-(2,6-二氟苯甲醯基)-3-(2-氟-4-三氟甲基)苯基脲。

在一些實施例中，本發明之組合物包括一或多種抗線蟲劑，其包括但不限於苯并咪唑類、咪唑并噻唑類、四氫嘧啶類及有機磷酸酯類化合物之活性劑。在一些實施例中，包括但不限於噻苯咪唑、坎苯

噻唑(cambendazole)、帕苯噻唑(parbendazole)、丙氧咪唑、甲苯咪唑、氟苯噻唑(flubendazole)、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、環苯噻唑(cyclobendazole)、非班太爾(febantel)、硫菌靈(thiophanate)及其o,o-二甲基類似物之苯并咪唑類可併入組合物中。上述活性劑可單獨或與文中所述之其他全身性作用殺寄生蟲劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素化合物、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合併入組合物中。

在其他實施例中，組合物包括咪唑并噻唑化合物，其包括但不限於四米唑(tetramisole)、左旋咪唑及布他米唑(butamisole)，其可單獨或與文中所述之一或多種全身性作用殺寄生蟲劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾；噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合。

在其他實施例中，本發明之組合物可包括四氫嘧啶活性劑，其包括但不限於噻嘧啶(pyrantel)、奧克太爾(oxantel)及摩朗得，其可單獨或與文中所述之一或多種全身性作用活性劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾；左旋咪唑、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙



腓活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合。

適宜的有機磷酸酯活性劑包括但不限於蠅毒磷(coumaphos)、敵百蟲(trichlorfon)、哈洛克酮(haloxon)、萘肽磷(naftalofos)及敵敵畏(dichlorvos)、庚烯磷(heptenophos)、速滅磷(mevinphos)、久效磷(monocrotophos)、TEPP及殺蟲畏(tetrachlorvinphos)。

在其他實施例中，組合物可包括抗線蟲化合物吩噻嗪(phenothiazine)、呈中性化合物及以各種鹽形式的吡嗪、二乙基乙胺嗪(diethylcarbamazine)、酚類諸如二碘硝酚(disophenol)、含砷物質諸如砷醯胺(arsenamide)、乙醇胺類諸如苳芬寧(bephenium)、氯苯磺酸噻苯氧銨(thenium closylate)及甲岩吡啶(methyridine)；花菁染料，其包括吡維氯銨(pyrvinium chloride)、恩波吡維銨(pyrvinium pamoate)及碘化噻唑青胺(dithiazanine iodide)；異硫氰酸鹽類，其包括雙硫氰苯(bitoscanate)、蘇拉明鈉(suramin sodium)、酞己炔酯(phthalofyne)及各種天然產品包括但不限於潮黴素B(hygromycin B)、 $\alpha$ -山道寧( $\alpha$ -santonin)及卡英酸(kainic acid)。該等抗線蟲活性劑可單獨或與文中所述之一或多種全身性作用殺寄生蟲劑組合併入組合物中。

在其他實施例中，本發明之組合物可包括抗吸蟲劑。適宜的抗吸蟲劑包括但不限於鹽酸盧甘宋類(miracil)諸如鹽酸甲硫蒽酮(miracil D)及米來散(mirasan)；吡嗪酮、氯硝西洋(clonazepam)及其3-甲基衍生物、奧替普拉(oltipraz)、硫蒽酮(lucanthone)、海蒽酮(hycanthone)、奧沙尼喹(oxamniquine)、硝硫氰胺(amoscanate)、尼立達唑(niridazole)、硝羥碘苳腓(nitroxynil)、技術中已知的各種雙酚化合物，包括六氯酚(hexachlorophene)、硫氯酚(bithionol)、硫氯酚亞砜(bithionol sulfoxide)及雙硝氯酚(menichlopholan)；各種水楊醯苯胺(salicylanilide)化合物，包括三溴沙侖(tribromsalan)、羥氯紫胺

(oxyclozanide)、氯碘沙尼(cloxanide)、雷複尼特(rafoxanide)、硝羥碘苄腈(nitroxynil)、溴替尼特(brotianide)、溴沙尼特(bromoxanide)及氯氰碘柳胺；三氯苯噻唑、地芬尼太(diamfenetide)、氯舒隆、三氯苯丙醯嗪(hetolin)及依米丁(emetine)。

抗條蟲化合物亦可有利地用於本發明之組合物中，其包括但不限於呈各種鹽形式之檳榔素(arecoline)、丁萘脒(bunamidine)、氯硝柳胺(niclosamide)、硝硫氰酯(nitroscanate)、巴龍黴素(paromomycin)、巴龍黴素 II(paromomycin II)、吡喹酮(praziquantel)及依西太爾(epsiprantel)。

上述抗線蟲、抗吸蟲及抗條蟲活性劑可單獨或與文中所述之一或多種全身性作用活性劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素活性劑、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑及非班太爾；左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合併入組合物中。

在其他實施例中，本發明之組合物可包括抗節肢動物寄生蟲有效的其他活性劑。適宜的活性劑包括但不限於溴烯殺(bromocyclen)、氯丹(chlordane)、DDT、板硫烷(endosulfan)、林丹(lindane)、甲氧氯(methoxychlor)、毒殺芬(toxaphene)、溴硫磷(bromophos)、溴硫磷-乙基(bromophos-ethyl)、卡波硫磷(carbophenothion)、氯芬磷(chlorfenvinphos)、毒死蜱(chlorpyrifos)、丁烯磷(crotoxyphos)、賽滅磷(cythioate)、敵匹硫磷(diazinon)、除線磷(dichlorention)、樂果(diethoate)、敵噁磷(dioxathion)、乙硫磷(ethion)、伐滅磷(famphur)、殺螟硫磷(fenitrothion)、倍硫磷(fenthion)、福司吡酯

(fospirate)、碘硫磷(iodofenphos)、馬拉硫磷(malathion)、二溴磷(naled)、伏殺硫磷(phosalone)、亞胺硫磷(phosmet)、辛硫磷(phoxim)、胺丙畏(propetamphos)、皮蠅磷(ronnel)、司替羅磷(stirofos)、亞列寧(allethrin)、格林奈(cyhalothrin)、氯氰菊酯(cypermethrin)、溴氰菊酯(deltamethrin)、甲氰菊酯(fenvalerate)、氟氰戊菊酯(flucythrinate)、苧氯菊酯(permethrin)、苯醚菊酯(phenothrin)、除蟲菊酯(pyrethrins)、苧呋菊酯(resmethrin)、苯甲酸苧酯、二硫化碳、克羅米通(crotamiton)、除蟲脲(diflubenzuron)、二苯基胺、雙硫侖(disulfiram)、異龍腦基硫氰基醋酸酯(isobornyl thiocyanato acetate)、烯蟲酯(methoprene)、舒非侖(monosulfiram)、布托西德(pirenonylbutoxide)、魚藤酮(rotenone)、醋酸三苯基錫、三苯基氫氧化錫、避蚊胺(deet)、鄰苯二甲酸二甲酯及化合物1,5a,6,9,9a,9b-六氫-4a(4H)-二苯并呋喃羧基甲醛(MGK-11)、2-(2-乙基己基)-3a,4,7,7a-四氫-4,7-甲橋基-1H-異吡啶-1,3(2H)二酮(MGK-264)、2,5-吡啶二羧酸二丙基酯(MGK-326)及2-(辛硫基)乙醇(MGK-874)。

在另一實施例中，可併入軟咀嚼動物用組合物中之抗寄生蟲劑可為生物活性肽或蛋白質(包括但不限於縮肽類)，其係藉由刺激屬於分泌素受體家族之突觸前受體在神經肌肉連接點作用，導致寄生蟲之麻痺及死亡。在縮肽之一個實施例中，縮肽為環縮酚酸肽(emodepside)(參見Wilson等人, Parasitology, 2003年1月, 126(Pt 1): 79-86)。

在另一實施例中，本發明之組合物可包含來自新類菸鹼類殺寄生蟲劑之活性劑。新類菸鹼結合及抑制昆蟲特異性菸鹼胺乙醯膽鹼受體。在一個實施例中，可與異噁唑啉化合物組合以形成本發明之局部組合物的新類菸鹼殺昆蟲劑為吡蟲啉(imidacloprid)。該類別之試劑敘

述於例如美國專利號4,742,060或於EP 0 892 060(均以引用之方式併入本文)中。在另一實施例中，本發明之組合物可包含烯啉蟲胺(nitenpyram)，新類菸鹼類除蟲劑的另一活性劑。用於控制跳蚤類之烯啉蟲胺的應用敘述於美國專利號5,750,548(其以引用之方式全文併入本文中)中。新類菸鹼活性劑可單獨或與文中敘述之一或多種其他全身性作用活性劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素活性劑、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾；左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡嗪酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合併入組合物中。在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物包含與烯啉蟲胺及/或吡蟲啉組合之異噁唑啉化合物A。

在本發明之其他某些實施例中，可與本發明之組合物組合的殺昆蟲劑為半卡胞脞(semicarbazone)，諸如氰氟蟲脞(metaflumizone)。

在另一實施例中，除了上述異噁唑啉活性劑之外或替代之，本發明之組合物可有利地包括技術中已知的一或多種其他異噁唑啉化合物的混合物。該等活性劑敘述於US 2010/0254960 A1、US2011/0159107、US2012/0309620、US2012/0030841、US2010/0069247、WO 2007/125984、WO 2012/086462、US 8,318,757、US 2011/0144349、US 8,053,452、US 2010/0137612、US 2010/0254959、US 2011/152081、WO 2012/089623、WO 2012/089622、US 8,119,671、US 7,947,715、WO 2102/120135、WO 2012/107533、WO 2011/157748、US 2011/0245274、US 2011/0245239、US 2012/0232026、US 2012/0077765、US 2012/0035122、US 2011/0251247、WO 2011/154433、WO

2011/154434 、 US 2012/0238517 、 US 2011/0166193 、 WO 2011/104088 、 WO 2011/104087 、 WO 2011/104089 、 US 2012/015946 、 US 2009/0143410 、 WO 2007/123855 A2 、 US 2011/0118212 、 US7951828 & US7662972 、 US 2010/0137372 A1 、 US 2010/0179194 A2 、 US 2011/0086886 A2 、 US 2011/0059988 A1 、 US 2010/0179195 A1 、 US 7,897,630 、 U.S. 7,951,828及US 7,662,972中，其均以全文引用之方式併入本文。

在本發明之另一實施例中，可將多節孢酸(nodulisporic acid)及其衍生物添加至本發明之組合物中。該等化合物用於治療或預防人類及動物之感染及敘述於例如美國專利號 5,399,582 、 5,962,499 、 6,221,894及6,399,786中，其均以全文引用之方式併入本文。該等組合物可包括一或多種技術中已知的多節孢酸衍生物，包括所有立體異構體，諸如以上援引之文獻中所述之彼等。

在另一實施例中，可將胺基乙腈類別(AAD)化合物之驅蟲劑化合物諸如莫尼盤(monepantel)(ZOLVIX)等添加至本發明之組合物中。該等化合物敘述於例如Ducray等人之US 7,084,280(以引用之方式併入本文)；Sager等人，*Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54；Kaminsky等人，*Nature*第452卷，2008年3月13日，176-181中。AAD類化合物可單獨或與文中所述之一或多種全身性作用殺寄生蟲劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素活性劑、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾；左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼活性劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合併入本發明之口服動物用組合物中。

本發明之組合物亦可包括芳唑-2-基氰乙基胺基化合物，諸如敘述於Soll等人之美國專利號8,088,801(以引用之方式併入本文)中及Le Hir de Fallois之美國專利號7,964,621(亦以引用之方式併入本文)中所敘述的該等化合物的硫代醯胺衍生物。抗外寄生蟲具有全身性作用之芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑可單獨或在一些實施例中與文中所述之一或多種全身性作用活性劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素活性劑、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾或其他類打蟲藥，包括左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼活性劑及一或多種胺基乙腈活性劑(AAD)或其組合)組合用於本發明之口服動物用組合物中。

本發明之組合物亦可包括帕喹醯胺(paraherquamide)化合物及該等化合物之衍生物，其包括得曲恩特(derquantel)(參見Ostlind等人、Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61；及Ostlind等人、Medical及Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408)。帕奎醯胺族化合物為一類已知化合物，其包括抗某些寄生蟲具有活性之螺二氧雜環庚烷(spirodioxepino)吡啶核(參見Tett. Lett. 1981, 22, 135；J. Antibiotics 1990, 43, 1380及J. Antibiotics 1991, 44, 492)。此外，亦已知結構上相關之馬可福汀(marcfortine)族化合物，諸如馬可福汀A至C及可與本發明之調配物組合(參見J. Chem. Soc. – Chem. Comm. 1980, 601及Tet. Lett. 1981, 22, 1977)。對帕喹醯胺衍生物之進一步參考可見於例如WO 91/09961、WO 92/22555、WO 97/03988、WO 01/076370、WO 09/004432及US 2010/0197624、美國專利5,703,078及美國專利5,750,695中，其均以全文引用之方式併入本文。在一個實施例中，帕

喹噁胺及/或馬可福汀活性劑可單獨併入本發明之口服動物用組合物中。在其他實施例中，帕喹噁胺及/或馬可福汀活性劑可與文中所述之至少一種其他全身性作用活性劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾或其他類打蟲藥，包括左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合。

在本發明之另一實施例中，組合物可包括藉由土壤放線菌刺糖多孢菌(*Saccharopolyspora spinosa*)所產生之多殺菌素活性劑(參見例如在 *Comprehensive Molecular Insect Science*，第6卷，第137至173頁，2005中之Salgado V.L.及Sparks T.C.，「The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance」)或半合成類多殺菌素活性劑。多殺菌素一般係稱為要素或組分A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W或Y，及任何該等組分或其組合可用於本發明之組合物中。多殺菌素化合物可為5,6,5-三環環體系，其可稠合至12員大環內脂、中性糖(鼠李糖)及胺基糖(福樂糖胺(forosamine))。可用於本發明之組合物中之該等及其他天然多殺菌素化合物(其包括藉由帕糖多孢菌(*Saccharopolyspora pagona*)產生之21-丁烯基多殺菌素)可藉由技術中已知的常規技術經由發酵而產生。可用於本發明之組合物中之其他多殺菌素化合物揭示於美國專利號 5,496,931；5,670,364；5,591,606；5,571,901；5,202,242；5,767,253；5,840,861；5,670,486；5,631,155及6,001,981中，其均以全文引用之方式併入本文。多殺菌素化合物可包括但不限

於多殺菌素A、多殺菌素D、賜諾殺 (spinosad)、乙基多殺菌素 (spinetoram)或其組合。賜諾殺為多殺菌素A及多殺菌素D之組合及乙基多殺菌素為3'-乙氧基-5,6-二氫多殺菌素J及3'-乙氧基多殺菌素L之組合。

在一個實施例中，提供包括軟咀嚼組合物及咀嚼錠劑組合物之口服動物用組合物，其包含多殺菌素及/或類多殺菌素活性劑。在一些實施例中，組合物可包含兩或多種多殺菌素及/或類多殺菌素活性劑之組合。例如，在一個實施例中，組合物可包括賜諾殺，其為多殺菌素A及多殺菌素D之組合。亦可預期其他組合。在另一實施例中，組合物可包括與文中所述之一或多種其他全身性作用活性劑(其包括但不限於一或多種異噁唑啉活性劑、一或多種大環內脂活性劑、一或多種苯并咪唑劑，其包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾或其他類打蟲藥，包括左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼活性劑或芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)組合之多殺菌素及/或類多殺菌素活性劑或其組合。

一般言之，全身性作用活性劑(而非上述式(I)、(II)、(III)或(IV)之異噁唑啉活性劑)可以介於約0.1  $\mu\text{g}$ 與約1000 mg之間之含量併入本發明之劑量單位中。一般言之，活性劑可以約10  $\mu\text{g}$ 至約500 mg、約10  $\mu\text{g}$ 至約400 mg、約1 mg至約300 mg、約10 mg至約200 mg或約10 mg至約100 mg之含量併入。更一般言之，活性劑可以約5 mg至約50 mg之含量存在於本發明之組合物中。

取決於活性劑之效能，本發明之軟咀嚼組合物中之全身性作用活性劑(而非上述式(I)、(II)、(III)或(IV)之異噁唑啉活性劑)的濃度一般為約0.01%至約30%(w/w)。在針對包括但不限於大環內脂活性劑之



極具效能的活性劑的某些實施例中，活性劑之濃度一般為約0.01%至約10%(w/w)、約0.01至約1%(w/w)、約0.01%至約0.5%(w/w)、約0.1%至約0.5%(w/w)或約0.01%至約0.1%(w/w)。在其他實施例中，活性劑之濃度一般為約0.1%至約2%(w/w)或約0.1%至約1%(w/w)。

在其他實施例中，全身性作用活性劑(而非上述式(I)、(II)、(III)或(IV)之異噁唑啉活性劑)一般以更高濃度存在以達成所要求的效能。在一些實施例中，活性劑係以約1%至約30%(w/w)、約1%至約20%(w/w)或約1%至約15%(w/w)之濃度存在。在其他實施例中，活性劑係以約5%至約20%(w/w)或約5%至約15%(w/w)之濃度存在於組合物中。

在本發明之各種實施例中，可將全身性作用活性劑(而非上述式(I)、(II)、(III)或(IV)之異噁唑啉活性劑)併入組合物中以遞送約0.001 mg/kg至約50 mg/kg或約0.5 mg/kg至約50 mg/kg動物體重的劑量。在其他實施例中，活性劑一般以足以遞送約0.05 mg/kg至約30 mg/kg、約0.1 mg/kg至約20 mg/kg之劑量的含量存在。在其他實施例中，活性劑係以足以遞送約0.1 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約1 mg/kg或約0.5 mg/kg至約50 mg/kg動物體重之劑量的含量存在。

在全身性作用活性劑為極具效能的化合物諸如大環內脂或其他效能化合物的本發明之某些實施例中，活性劑係以提供約0.001 mg/kg至約5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.1 mg/kg或約0.001 mg/kg至約0.01 mg/kg之劑量的濃度存在。在其他實施例中，活性劑係以足以遞送約0.01 mg/kg至約2 mg/kg或約0.1 mg/kg至約1 mg/kg動物體重之劑量的含量存在。在其他實施例中，其他活性劑係以遞送約1 µg/kg至約200 µg/kg或約0.1 mg/kg至約1 mg/kg動物體重之劑量的含量存在。

#### 殺內寄生蟲組合物

在本發明之一個實施例中，提供軟咀嚼動物用組合物，其包含

抗內寄生蟲具有活性之一或多種全身性作用活性劑。在該實施例中，組合物提供抗蛔蟲類、鞭蟲類及鉤蟲類之高水平的效能，同時亦預防形成心絲蟲(heartworm)。在一個實施例中，活性劑為大環內脂活性劑或兩或多種大環內脂活性劑之組合。在另一實施例中，活性劑為一或多種苯并咪唑活性劑，其包括但不限於噻苯咪唑、坎苯噻唑、帕苯噻唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、氟苯噻唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、環苯噻唑、非班太爾、硫菌靈及其o,o-二甲基類似物；左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合。

在另一實施例中，本發明提供軟咀嚼組合物，其包含與一或多種苯并咪唑活性劑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合之一或多種大環內脂。在另一實施例中，本發明提供軟咀嚼組合物，其包含阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素或奈馬克丁或其組合。在另一實施例中，本發明提供軟咀嚼組合物，其包含阿巴克丁、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、朵拉黴素或司拉美汀或其組合。在另一實施例中，提供軟咀嚼組合物，其包含愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合。

在另一實施例中，提供軟咀嚼組合物，其包含阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素或奈馬克丁或其組合與一或多種苯并咪唑活性劑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合之組

合。在另一實施例中，本發明提供軟咀嚼組合物，其包含與一或多種苯并咪唑活性劑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合之愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合。

在另一實施例中，本發明提供軟咀嚼組合物，其包含愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合，並且包含吡喹酮、噻嘧啶、非班太爾或左旋咪唑。在另一實施例中，軟咀嚼組合物包含與吡喹酮、一或多種苯并咪唑活性劑或噻嘧啶或其組合組合之愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合。

在另一實施例中，殺內寄生蟲劑組合物可包括異噁唑啉活性劑與一或多種大環內脂活性劑、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合之組合。

在另一實施例中，本發明提供抗內寄生蟲及外寄生蟲均具有活性的組合物，其包含與阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素或奈馬克丁或其組合組合之至少一種式(I)、(II)、(III)或(IV)的異噁唑啉化合物，及視需要使用之選自一或多種苯并咪唑活性劑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合之另一全身性作用殺內寄生蟲劑。在另一實施例中，本發明提供包含與阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素或奈馬克丁或其組合組合之至少一種式(A)、(B)、化合物1.001至1.025或化合物2.001至2.018之異噁唑啉化合物的組合物。在另一實施

例中，本發明提供包含與愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合組合之化合物A的軟咀嚼組合物。在另一實施例中，本發明提供包含與愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合，及與一或多種苯并咪唑活性劑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合之化合物A的軟咀嚼組合物。在另一實施例中，本發明提供包含與愛滅蟲、倍脈心肝或莫西菌素或其組合，及與噻嘧啶、吡喹酮、非班太爾或其組合組合之化合物A的軟咀嚼組合物。

在一些實施例中，包含單獨的或與異噁唑啉活性劑之組合的一或多種大環內脂的殺內寄生蟲劑組合物提供抗蛔蟲(犬蛔蟲(*Toxocara canis*))、鞭蟲(犬鞭蟲(*Trichuris vulpis*))或鉤蟲(犬鉤蟲(*Ancylostoma caninum*))之至少約90%的效能，同時亦以高水平的效能預防心絲蟲之形成及如上所述控制外寄生蟲(例如跳蚤類及蜱類)。在另一實施例中，包含單獨或與異噁唑啉活性劑之組合的一或多種大環內脂活性劑的本發明組合物提供抗蛔蟲(犬蛔蟲)、鞭蟲(犬鞭蟲)或鉤蟲(犬鉤蟲)之至少約95%的效能。在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物可提供抗犬心絲蟲(心絲蟲)之高達100%的效能，同時亦以高水平的效能控制跳蚤類及蜱類(參見上文)。因此，投與包含與異噁唑啉活性劑組合之一或多種大環內脂的本發明的軟咀嚼組合物可預防心絲蟲疾病及控制內寄生蟲感染，同時亦控制外寄生蟲(例如跳蚤類及蜱類)。

#### 調配物

在本發明之一個實施例中，軟咀嚼動物用組合物係呈動物適口及可接受的軟咀嚼調配物(「軟咀嚼物」)形式。除了活性成分，本發明之軟咀嚼物可包括一或多種下列組分：溶劑或溶劑之混合物、一或多種填料、一或多種黏合劑、一或多種界面活性劑、一或多種潤濕劑、一或多種潤滑劑、一或多種崩解劑、一或多種著色劑、一或多種

抗菌劑、一或多種抗氧化劑、一或多種pH調節劑及一或多種調味劑。

較佳言之，口服動物用組合物之組分將分類為食品級品質或更高(例如USP或NF級)。術語「食品級」用於指代適合被動物食用及不包含對動物之健康有害的化學物或其他作用劑的物質。因此，若具有動物來源之食品級組分將藉由技術中已知的方法(諸如巴氏滅菌法、過濾、加壓或輻射)製備以實質上減少或消除感染劑或污染物的存在。更佳言之，本發明之軟咀嚼動物用組合物的組分不具有動物來源以避免傳播感染劑。

可用於本發明之組合物中之溶劑包括但不限於各級液體聚乙二醇(PEG)，包括PEG 200、PEG 300、PEG 400及PEG 540；碳酸丙二酯；丙二醇；甘油三酯，包括但不限於辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亞油酸甘油三酯(例如MIGLYOL<sup>®</sup> 810及812)、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯等；水、山梨醇溶液、辛酸甘油酯/癸酸甘油酯及聚乙二醇甘油酯(GELUCIRE<sup>®</sup>)或其組合。

溶劑可以約1至約50%(w/w)之濃度併入組合物中。在其他實施例中，溶劑之濃度為約1至約40%(w/w)、約1至約30%(w/w)或約1至約20%(w/w)。更一般言之，溶劑可以約5%至約20%(w/w)或約5%至約15%(w/w)之濃度存在於組合物中。

技術中已知的各種填料可用於本發明之軟咀嚼組合物中。填料包括但不限於玉米澱粉、預膠化玉米澱粉、大豆蛋白細粉、玉米芯及玉米麩質粉等。在一些實施例中，兩或多種填料之組合可用於組合物中。

澱粉組分可包括任何來源之澱粉及在軟咀嚼物中可充當黏合劑。在一個實施例中，組合物中使用之澱粉組分未變性。在另一實施例中，澱粉組分經衍生化及/或預膠化。在另一實施例中，澱粉組分

經高度衍生化。可充當衍生化之基礎澱粉的一些澱粉包括一般玉米、蠟狀玉米、馬鈴薯、木薯澱粉、稻米等。用於澱粉之適宜類型的衍生化試劑包括但不限於環氧乙烷、環氧丙烷、乙酸酐及磺酸酐，及其他批准食物用之酯類或醚類，可將該等化學物單獨或彼此組合引入。

在各種實施例中，基於體系之pH及用於形成產品之溫度，澱粉組分中之澱粉之前期交聯可為必要或不必要的。

澱粉組分亦可包括澱粉狀成分。澱粉狀成分可在形成步驟之前或期間凝膠化或烹煮以達成所要求的基質特性。若使用凝膠化澱粉，其可在無加熱或烹煮下製備本發明之產物或進行本發明之方法。然而，亦可使用未凝膠化(未成膠)或未烹煮的澱粉。

填料一般以約5%至約80%(w/w)、約10%至約70%(w/w)、約10%至約60%、約10%至約50%(w/w)或約10%至約40%(w/w)之濃度存在於組合物中。更一般言之，填料可以約30%至約70%、約30%至約60%、約30%至約50%或約35%至約55%之濃度存在於組合物中。

本發明之組合物中可使用之黏合劑包括但不限於聚乙烯吡咯啉酮(例如聚維酮(Povidone))、交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聚維酮(Crospovidone))，各級聚乙二醇，包括PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000及甚至PEG 20,000等；乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(例如共聚維酮(Copovidone))，諸如由BASF以商標Kollidon® VA 64出售之產品等；澱粉諸如馬鈴薯澱粉、木薯澱粉或玉米澱粉；糖蜜、玉米糖漿、蜂蜜、槭糖漿及各種類型的糖類；或兩或多種黏合劑的組合。在一個實施例中，組合物包含黏合劑聚維酮K30 LP及PEG 3350或PEG 4000或其組合。黏合劑一般以約1%至約30%(w/w)之濃度存在於組合物中。更一般言之，組合物包含以約1%至約20%(w/w)、約1至約15%(w/w)、約1%至約10%(w/w)、約5%至約15%(w/w)或約5%至約10%(w/w)之濃度的黏合劑。

可用於組合物中之潤濕劑包括但不限於甘油(本文亦稱為甘油)、丙二醇、鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯等。各種級別之聚乙二醇亦可用作潤濕劑。

在一些實施例中，潤濕劑可包括一種以上的油包括但不限於天然及合成的脂肪或脂肪類。用作軟咀嚼物中之成分的油可為飽和或不飽和液體脂肪酸、其甘油酯衍生物或具有植物或動物來源之脂肪酸衍生物或其混合物。一般動物脂肪類或油類之來源為魚油、雞脂肪、牛脂、精選白色油脂、蒸製豬油及其混合物。然而，其他動物脂肪類亦適合用於軟咀嚼物中。植物脂肪類或油類之適宜來源可為衍生之棕櫚油、棕櫚氫化油、玉米胚芽氫化油、蓖麻氫化油、棉籽油、豆油、橄欖油、花生油、棕櫚油精油、可可脂、人造黃油、黃油、酥油及棕櫚硬脂精油及其混合物。另外，動物或植物油類或脂肪之混合物適合用於基質中。

潤濕劑一般可以約1%至約25%(w/w)之濃度存在於組合物中。一般言之，本發明之組合物中之潤濕劑的濃度為1%至約20%(w/w)、約1%至約15%(w/w)或約5%至約15%(w/w)。更一般言之，本發明之組合物包含約1%至約10%(w/w)的潤濕劑。

界面活性劑可以約0.1%至約10%(w/w)、約1%至約10%(w/w)或約5%至約10%(w/w)之濃度存在於組合物中。更一般言之，界面活性劑可以約0.1%至約5%(w/w)或約1至約5%(w/w)之濃度存在。可用於組合物中之界面活性劑的實例包括但不限於單油酸甘油酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯(包括單油酸山梨糖醇酯(Span<sup>®</sup> 20))、聚乙烯醇、聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、琥珀酸d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000酯(TPGS)、月桂基硫酸鈉、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物(例如泊洛薩姆(poloxomers)，諸如LUTROL<sup>®</sup> F87等)、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor<sup>®</sup>

EL)、聚乙二醇40氫化蓖麻油(Cremophor® RH 40)、聚乙二醇60氫化蓖麻油(Cremophor® RH60))；單月桂酸丙二醇酯(LAUROGLYCOL®)；甘油酯類，包括辛酸甘油酯/癸酸甘油酯(CAPMUL® MCM)、聚乙二醇化甘油酯(GELUCIRE®)、PEG 300辛酸/癸酸甘油酯(Softigen® 767)、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯(Labrasol®)、PEG 300油酸甘油酯(Labrafil® M-1944CS)、PEG 300亞麻酸甘油酯(Labrafil® M-2125CS)；聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯，包括聚乙二醇8硬脂酸酯(PEG 400單硬脂酸酯)、聚乙二醇40硬脂酸酯(PEG 1750單硬脂酸酯)等。聚乙二醇硬脂酸酯(同義詞包括聚乙二醇硬脂酸酯(macrogol stearates)、聚乙二醇硬脂酸酯(polyoxylstearates)、聚氧乙烯硬脂酸酯、乙氧基化硬脂酸酯；CAS號9004-99-3、9005-08-7)為混合之聚氧乙烯聚合物之單及二硬脂酸酯的混合物。聚乙二醇羥基硬脂酸酯為羥基硬脂酸與聚乙二醇之單及二酯的混合物。可用於組合物中之一種聚乙二醇羥基硬脂酸酯為聚乙二醇12-羥基硬脂酸酯。在另一實施例中，組合物可包括界面活性劑聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯(來自BASF之Solutol® HS 15)、12-羥基硬脂酸與15莫耳環氧乙烷之單及二酯混合物。同樣地，技術中已知該等化合物以及其含量。在本發明之另一實施例中，組合物可包括作為界面活性劑的聚乙二醇35蓖麻油(Cremophor® EL)。在其他實施例中，軟咀嚼組合物可包括作為界面活性劑的聚乙二醇40氫化蓖麻油(Cremophor® RH 40)或聚乙二醇60氫化蓖麻油(Cremophor® RH60)。本發明之組合物亦可包括界面活性劑的組合。

已經發現界面活性劑之類型及性質在攝取及溶解口服組合物之後保持活性劑在溶液中極其重要。這對於獲得由本發明之口服組合物所觀察到之極高生物可利用性尤其重要。然而，已經發現將某些界面活性劑併入動物用劑型可不利地影響該劑型之適口性，導致所治療動



物之低可接受性。在一個實施例中，聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、聚乙二醇40氫化蓖麻油或聚乙二醇60氫化蓖麻油可在動物攝入之後有效地用於溶解具有低水溶解度的活性劑(包括但不限於異噁唑啉活性劑)，同時亦維持口服劑型的適口性。因此，在本發明之一個實施例中，口服動物用組合物包括聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、聚乙二醇40氫化蓖麻油或聚乙二醇60氫化蓖麻油。在本發明之另一實施例中，本發明之動物用軟咀嚼組合物包含以約1至約5%(w/w)之濃度的聚乙二醇15羥基硬脂酸酯、聚乙二醇40氫化蓖麻油或聚乙二醇60氫化蓖麻油。

在一些實施例中，本發明之組合物可包含一或多種崩解劑。可用於本發明之組合物中之崩解劑的實例包括但不限於纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、澱粉、羥丙基澱粉、玉米澱粉、預膠化澱粉、改性澱粉、乳糖單水合物、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、甘胺酸、交聚維酮、矽酸鎂鋁、羥乙酸澱粉鈉、瓜爾膠、膠體二氧化矽、聚乙烯吡咯啉酮(聚維酮)、藻酸、藻酸鈉、藻酸鈣、甲基纖維素、殼聚糖等或其組合。

在某些實施例中，本發明之口服動物用組合物包括至多約10%(w/w)的一或多種崩解劑。在一個實施例中，組合物可包括約1%(w/w)至約7%(w/w)的一或多種崩解劑。在另一個實施例中，組合物可包括約1%(w/w)至約5%(w/w)或約2%(w/w)至約4%(w/w)的一或多種崩解劑。

本發明之調配物可包含其他惰性成分諸如抗氧化劑、防腐劑或pH穩定劑。該等化合物係在調配技術中已知。可將抗氧化劑添加至本發明之組合物中以抑制活性劑之降解。適宜的抗氧化劑包括但不限於 $\alpha$ 生育酚、抗壞血酸、抗壞血酸基棕櫚酸、富馬酸、蘋果酸、抗壞血酸鈉、偏亞硫酸鈉、沒食子酸正丙酯、BHA(丁基化羥基茴香醚)、BHT(丁基化羥基甲苯)、單硫甘油等。抗氧化劑一般以基於調配物之

總重約0.01至約2.0%(w/w)之含量添加至調配物中，其中尤其佳係約0.05至約1.0%或約0.1%至約0.2%(w/w)。

本發明之組合物亦可包括一或多種潤滑劑/處理助劑。在一些情形下，潤滑劑/處理助劑亦可作為溶劑起作用，及因此，一些本發明之組合物中之組分可具有雙重作用。潤滑劑/處理助劑包括但不限於具有各種分子量範圍之聚乙二醇，包括PEG 3350(Dow Chemical)及PEG 4000、玉米油、礦物油、氫化植物油(STEROTEX或LUBRITAB)、花生油及/或蓖麻油。在某些實施例中，潤滑劑/處理助劑為包含中鏈甘油三酯或包括辛酸/癸酸甘油三酯之丙二醇脂肪酸酯之中性油。中性油之非限制性實例係以包括MIGLYOL<sup>®</sup> 810、MIGLYOL<sup>®</sup> 812、MIGLYOL<sup>®</sup> 818、MIGLYOL<sup>®</sup> 829及MIGLYOL<sup>®</sup> 840之商標MIGLYOL<sup>®</sup>已知。若存在，潤滑劑/處理助劑可以約1%至約20%(w/w)之濃度存在於組合物中。一般而言，潤滑劑/處理助劑可以約1%至約15%(w/w)或約1%至約10%(w/w)之濃度存在。較佳而言，潤滑劑/處理助劑可以約1%至約5%(w/w)之濃度存在於組合物中。

組合物亦可包括抗菌劑或防腐劑。適宜的防腐劑包括但不限於對羥基苯甲酸酯類(對羥基苯甲酸甲酯及/或對羥基苯甲酸丙酯)、氯化苄二甲胺、氯化苄乙氧胺、苯甲酸、苯甲醇、溴硝丙二醇、對羥基苯甲酸丁酯、溴化十六烷基三甲胺、雙胍己烷、氯代丁醇、氯甲酚、甲酚、對羥基苯甲酸乙酯、咪唑烷基脲、對羥基苯甲酸甲酯、石炭酸、苯氧乙醇、苯基乙基乙醇、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)等。本發明之組合物中之防腐劑的濃度一般為約0.01至約5.0%(w/w)、約0.01至約2%(w/w)或約0.05至約1.0%(w/w)。在一個實施例中，本發明之組合物包含約0.1%至約0.5%(w/w)的防腐劑。

在一個實施例中，本發明之口服動物用組合物可包含一或多種

穩定劑以穩定敏感的活性成分。適宜的穩定劑組分包括但不限於硬脂酸鎂、檸檬酸、檸檬酸鈉等。然而，穩定劑組分為在技術中常見的及可使用任何適宜的一種及一種以上的混合物。在一個實施例中，穩定劑組分包括約0.0%至約3.0%之軟咀嚼物。在一個替代性實施例中，穩定劑組分包括約0.5%至約1.5%之軟咀嚼物。

本發明之組合物亦預期包括可穩定調配物之pH的化合物。同樣地，技術中之醫師知曉該等化合物以及如何使用該等化合物。緩衝體系包括例如選自由乙酸/乙酸鹽、蘋果酸/蘋果酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、酒石酸/酒石酸鹽、乳酸/乳酸鹽、磷酸/磷酸鹽、甘胺酸/甘胺酸鹽、三羥甲基胺基甲烷(tris)、麩胺酸/麩胺酸鹽及碳酸鈉組成之群的體系。在一個實施例中，組合物可包括pH調節劑檸檬酸或檸檬酸/檸檬酸鹽組合。需要達成要求pH之pH調節劑之含量取決於活性成分及非活性賦形劑的性質。然而，在一些實施例中，pH調節劑一般可以約0.1至約5%(w/w)、約0.1至約3%(w/w)或約0.1至約2%(w/w)之含量存在。更一般言之，pH調節劑可一般以約0.1至1%(w/w)之濃度存在於本發明之組合物中。

許多調味劑可用於本發明之組合物中以改良口服動物用組合物之適口性。較佳調味劑為非來源於動物來源之彼等。在各種實施例中，可使用來源於水果、肉(包括但不限於豬肉、牛肉、雞肉、魚肉、家禽肉等)、植物、乳酪、培根、乳酪-培根的調味組分及/或人工調料。一般基於與將會攝入軟咀嚼物之生物相關的考慮而選擇調味組分。例如，馬可優選蘋果調味組分，而狗可優選肉類調味組分。儘管來源於非動物來源的調味組分較佳，但是在一些實施例中可使用包含牛肉或肝臟提取物等的天然調料尤其如燻牛肉調料、人工粉狀牛肉調料、烤牛肉調料及攪碎牛肉調料。

非動物調味劑包括但不限於人工牛肉調料、添加人工調味劑之

來源於植物蛋白諸如大豆蛋白的調料(例如來源於大豆之培根調味劑)及來源於植物蛋白諸如大豆蛋白但不含人工調味劑的調料。

人工牛肉調料可獲自尤其包括Pharma Chemie Inc.、TetraGenx、Givaudan S.A.、Firmenich、Kemin Industries inc.、International Flavors & Fragrances Inc.的多種來源。

在另一實施例中，調味組分包括但不限於草莓調料、混合水果調料、橙子調料、香蕉調料、薄荷調料及蘋果-糖蜜調料。

爲了投與至牛、綿羊、馬及其他食草動物，以及小型動物諸如兔子、倉鼠、沙鼠及豚鼠，穀物及種子為尤其具有吸引力的其他調味劑。該等穀物可以與咀嚼物之製造相符的任何形式，包括麵粉、糠、穀類、纖維、全粒及粉狀物形式(包括麩質粉狀物)及可經輥壓、捲曲、研磨、脫水或磨碎。礦物質亦可添加作為調味劑，諸如鹽及其他調料。在一個實施例中，使用之穀物係經脫水、研磨或成薄片狀。植物(諸如脫水胡蘿蔔)及種子(諸如紅花種子或高粱種子)對小型動物尤其具有吸引力及可併入。另外，調料諸如甜蘋果(Sweet Apple)及糖蜜調料基 (Molasses Flavor Base)及由Pharma Chemie, Givaudan S.A.或其他供應商製造之其他類可用於組合物中。

本發明之組合物可包括呈提供目標動物要求的適口性水平的含量的一或多種調味劑。一或多種調味劑一般以約5%至約40%(w/w)之濃度存在。更一般言之，調味劑係以約10%至約30%或約15%至約25%(w/w)之濃度存在。

在一個實施例中，本發明之軟咀嚼組合物包含一或多種上述溶劑、一或多種上述填料、一或多種上述黏合劑、一或多種上述潤濕劑、一或多種上述界面活性劑、一或多種上述調料、一或多種上述潤滑劑及視需要之一或多種上述崩解劑、一或多種上述防腐劑、一或多種上述穩定劑、一或多種上述抗氧化劑及一或多種上述pH調節劑。

在另一實施例中，組合物可包含一或多種選自各級液體聚乙二醇(PEG)(包括PEG 200、PEG 300、PEG 400及PEG 540)；碳酸丙二酯、丙二醇；甘油三酯，包括但不限於辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亞油酸甘油三酯、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯、辛酸甘油酯/癸酸甘油酯及聚乙二醇化甘油酯或其組合的溶劑；一或多種選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉、大豆蛋白細粉、玉米芯及玉米及麩質粉狀物或其組合的填料；一或多種選自天然及/或人工豬肉、牛肉、魚肉或家禽肉調料或其組合的調料；一或多種選自聚乙烯吡咯啉酮(例如聚維酮)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(交聚維酮)，各級聚乙二醇(包括PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000、PEG 8000及PEG 20,000)；及乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物(例如共聚維酮)或其組合的黏合劑；及一或多種選自單油酸甘油酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯(包括山梨糖醇單油酸酯)、聚乙醇、聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、d- $\alpha$ 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、月桂基硫酸鈉、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚乙二醇35蓖麻油、聚乙二醇40氫化蓖麻油及聚乙二醇60氫化蓖麻油)；單月桂酸丙二醇酯；甘油酯類(包括辛酸甘油酯/癸酸甘油酯、聚乙二醇化甘油酯、PEG 300辛酸/癸酸甘油酯、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯、PEG 300油酸甘油酯、PEG 300亞麻酸甘油酯)；聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯(包括聚乙二醇8硬脂酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯及聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯)或其組合的界面活性劑；及視需要之一或多種上述潤濕劑、一或多種上述潤滑劑、一或多種上述防腐劑、一或多種上述穩定劑、一或多種上述抗氧化劑及一或多種上述pH調節劑。

在另一實施例中，組合物包含一或多種選自各級液體聚乙二醇(包括PEG 300、PEG 400及PEG 540)；碳酸丙二酯；丙二醇；辛酸/癸

酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亞油酸甘油三酯、二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯及辛酸甘油酯/癸酸甘油酯或其組合的溶劑；一或多種選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉、大豆蛋白細粉或其組合的填料；一或多種選自天然及/或人工豬肉、牛肉、魚肉或家禽肉調料或其組合的調料；一或多種選自聚乙烯吡咯啉酮、交聯聚乙烯吡咯啉酮、各級聚乙二醇(包括PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000及PEG 8000)；及乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物或其組合的黏合劑；一或多種選自甘油、丙二醇、鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯或其組合的潤濕劑；及一或多種選自聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯(包括山梨糖醇單油酸酯)、聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚乙二醇35蓖麻油、聚乙二醇40氫化蓖麻油及聚乙二醇60氫化蓖麻油)；單月桂酸丙二醇酯；PEG 300辛酸/癸酸甘油酯、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯、PEG 300油酸甘油酯、PEG 300亞油酸甘油酯；聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯(包括聚乙二醇8硬脂酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯及聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯)或其組合的界面活性劑；及視需要之一或多種上述潤滑劑、一或多種上述防腐劑、一或多種上述穩定劑、一或多種上述抗氧化劑及一或多種上述pH調節劑。

在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物包含一或多種選自液體聚乙二醇(包括PEG 200、PEG 300及PEG 400)；辛酸/癸酸甘油三酯及二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯或其組合的溶劑；一或多種選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉及大豆蛋白細粉或其組合的填料；一或多種選自天然及/或人工牛肉、魚肉或家禽肉調料或其組合的調料；一或多種選自聚乙烯吡咯啉酮、交聯聚乙烯吡咯啉酮、各級聚乙二醇(包括PEG 3350、PEG 4000及PEG 6000)；及乙烯吡咯啉酮及乙酸乙烯酯之共聚物或其組合的黏合劑；一或多種選自甘油、丙二醇及鯨蠟醇

或其組合的潤濕劑；及一或多種選自聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯(包括山梨糖醇單油酸酯)、聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚乙二醇35蓖麻油、聚乙二醇40氫化蓖麻油及聚乙二醇60氫化蓖麻油)；PEG 300辛酸/癸酸甘油酯、PEG 400辛酸/癸酸甘油酯及聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯(包括聚乙二醇8硬脂酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯及聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯)或其組合的界面活性劑；一或多種選自具有各種分子量範圍之聚乙二醇(包括PEG 3350及PEG 4000)、氫化植物油、蓖麻油、中鏈甘油三酯(包括辛酸/癸酸甘油三酯)及丙二醇脂肪酸酯或其組合的潤滑劑；及視需要之一或多種上述防腐劑、一或多種上述穩定劑、一或多種上述抗氧化劑及一或多種上述pH調節劑。

在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物包含一或多種選自液體聚乙二醇(包括PEG 300及PEG 400)；辛酸/癸酸甘油三酯及二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯或其組合的溶劑；一或多種選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉及大豆蛋白細粉或其組合的填料；一或多種選自天然及/或人工牛肉、魚肉或家禽肉調料或其組合的調料；一或多種選自聚乙炔吡咯啉酮及各級聚乙二醇(包括PEG 3350、PEG 4000及PEG 6000)或其組合的黏合劑；一或多種選自甘油、丙二醇及鯨蠟醇或其組合的潤濕劑；及一或多種選自山梨糖醇酐酯(包括山梨糖醇單油酸酯)、聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚乙二醇40氫化蓖麻油及聚乙二醇60氫化蓖麻油)；PEG 400辛酸/癸酸甘油酯及聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯(包括聚乙二醇8硬脂酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯及聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯)或其組合的界面活性劑；一或多種選自具有各種分子量範圍之聚乙二醇(包括PEG 3350及PEG 4000)、辛酸/癸酸甘油三酯及丙二醇脂肪酸酯或其組合的潤滑劑；視需要之一或多種上述防

腐劑、一或多種上述穩定劑、一或多種上述抗氧化劑及一或多種上述pH調節劑。

在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物包括呈約1至20%(w/w)或約5至20%(w/w)之濃度之一或多種選自液體聚乙二醇(包括PEG 300及PEG 400)；辛酸/癸酸甘油三酯及二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯或其組合的溶劑；呈約30至60%(w/w)或約30至50%(w/w)之濃度之一或多種選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉及大豆蛋白細粉或其組合的填料；呈約10至30%(w/w)或約15至25%(w/w)之濃度之一或多種選自天然及/或人工牛肉、魚肉或家禽肉調料或其組合的調料；呈約1至10%(w/w)或約5至15%(w/w)之濃度之一或多種選自聚乙烯吡咯啉酮及各級聚乙二醇(包括PEG 3350、PEG 4000及PEG 6000)或其組合的黏合劑；呈約1至15%(w/w)或約5至15%(w/w)之濃度之一或多種選自甘油及丙二醇或其組合的潤濕劑；及呈約1至5%(w/w)或約5至10%(w/w)之濃度之一或多種選自山梨糖醇酐酯(包括山梨糖醇單油酸酯)、聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚乙二醇40氫化蓖麻油及聚乙二醇60氫化蓖麻油)；PEG 400辛酸/癸酸甘油酯及聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯(包括聚乙二醇8硬脂酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯及聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯)或其組合的界面活性劑；呈約1至10%(w/w)或約1至5%(w/w)之濃度之一或多種選自具有各種分子量範圍之聚乙二醇(包括PEG 3350及PEG 4000)、辛酸/癸酸甘油三酯及丙二醇脂肪酸酯或其組合的潤滑劑；及視需要之一或多種上述防腐劑、一或多種上述穩定劑、一或多種上述抗氧化劑及一或多種上述pH調節劑。

在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物包括呈約5至20%(w/w)之濃度之一或多種選自液體聚乙二醇(包括PEG 300及PEG 400)；及辛酸/癸酸甘油三酯或其組合的溶劑；呈約30至50%(w/w)之濃度之一或



多種選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉及大豆蛋白細粉或其組合的填料；呈約15至25%(w/w)之濃度之一或多種選自天然及/或人工牛肉、魚肉或家禽肉調料或其組合的調料；呈約5至15%(w/w)之濃度之一或多種選自聚乙烯吡咯啉酮及各級聚乙二醇(包括PEG 3350、PEG 4000及PEG 6000)或其組合的黏合劑；呈約5至15%(w/w)之濃度之一或多種選自甘油及丙二醇或其組合的潤濕劑；及呈約1至5%(w/w)或約5至10%(w/w)之濃度之一或多種選自聚山梨醇酯(包括聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80)、聚乙二醇蓖麻油衍生物(包括聚乙二醇40氫化蓖麻油及聚乙二醇60氫化蓖麻油)；PEG 400辛酸/癸酸甘油酯及聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯(包括聚乙二醇8硬脂酸酯、聚乙二醇40硬脂酸酯及聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯)或其組合的界面活性劑；呈約1至5%(w/w)之濃度之一或多種選自具有各種分子量範圍之聚乙二醇(包括PEG 3350及PEG 4000)及辛酸/癸酸甘油三酯或其組合的潤滑劑；及視需要之一或多種上述防腐劑、一或多種上述穩定劑、一或多種上述抗氧化劑及一或多種上述pH調節劑。

在另一實施例中，本發明之口服動物用組合物係呈咀嚼錠劑的形式。錠劑組合物包含有效量之文中所述之至少一種全身性作用活性劑，及一般包括調料、填料、潤滑劑及流動助劑。本發明之錠劑視需要可進一步包含下列成分：著色劑、黏合劑、抗氧化劑、崩解劑或防腐劑。而且，在一個替代性實施例中，本發明提供經包衣之錠劑。根據技術中的習知方法(諸如濕法及乾法製粒法)，製造本發明之錠劑。

許多用於錠劑之成分包括在上述軟咀嚼調配物中所提供之彼等。就填料(或稀釋劑)而言，本發明之錠劑預期包括錠劑技術中已知的所有填料。填料之非限制性實例包括無水乳糖、含水乳糖、噴霧乾燥乳糖、晶型麥芽糖及麥芽糖糊精。

流動助劑或滑動劑亦在技術中已知及包括例如二氧化矽

(CARBOSIL)或矽膠(SYLOID)、滑石、澱粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂及矽酸鎂鋁(NEUSILIN)。流動助劑之含量容易藉由該技術方面的醫師所確定及包括應用基於總組合物之重量的約0.01至約25%。用於錠劑之潤滑劑的非限制性實例包括硬脂酸鎂及硬脂酸鈣及硬脂酸。同樣地，該技術方面之醫師知曉各種潤滑劑以及該等化合物之含量。範圍包括約0.01至約20%(w/w)。

在各種實施例中，可包覆本發明之口服組合物。可使用任何適宜的包衣。在一個實施例中，選擇不會干擾添加劑的包衣。在另一個實施例中，選擇可調節添加劑之消化時間的添加劑，從而至少部分控制添加劑的釋放。適宜的包衣包括但不限於，及可為任何醫藥上可接受的，及/或營養醫學上可接受的包衣，如在技術中所常用的。(聚合物，單體)。可參考Cady等人的美國專利號6,498,153(以引用之方式併入)中之可作為包衣起作用之聚合物列表。

在其他實施例中，用於口服動物用調配物中之包衣包括明膠、山嶺酸甘油酯(glyceryl behenate)、可可黃油及蜂蠟。該技術方面之醫師知曉其他包衣。用於錠劑之包衣包括糖包衣，諸如密封包衣、包底衣及糖漿包衣以及薄膜包衣、諸如鍋傾注式(pan-pour)包衣及鍋噴霧式(pan spray)包衣。如該技術方面之醫師所知曉，包衣包含其他組分，諸如溶劑、增塑劑、著色劑、非透明增量劑(opaquant-extender)及成膜劑。

## 製造方法

藉由將活性成分與非活性賦形劑在混合器中混合及混合該等組分以達成活性成分係均質分佈的麵團狀混合物來製備本發明之軟咀嚼物。接著所得麵團狀混合物形成用於不同大小之動物之不同大小的軟咀嚼劑量單位。

在一個實施例中，儘管可存在與所用之某些組分併入的一些量的水，用於製造軟咀嚼物之方法可不包括水之添加。已知在動物用組

合物中存在之顯著量的水會影響某些活性劑的穩定性。因此，在本發明之某些實施例中，不將水添加至在水之存在下容易降解之所用活性劑及/或賦形劑的組合物中。

製備本發明之軟咀嚼動物用組合物所處之溫度取決於組合物之活性及非活性組分的穩定性要求。在使用對溫度不敏感的成分的某些情形下，則可耐受更高的處理溫度。然而，當使用對溫度敏感的活性及非活性成分時，可調節該方法以在不會不利地影響組合物之穩定性之溫度範圍下操作。在一些實施例中，該方法較佳地不會在任一處理步驟期間產生顯著熱量以避免組合物之任何組分的可能降解。因此，在一些實施例中，可操作任何一個處理步驟以使混合物之平均溫度不會升高至高於室溫(室溫視為20至25°C)約20°C。在其他實施例中，進行該處理以使混合物之平均溫度不會升高至高於室溫約15°C、約10°C或約5°C。在另一實施例中，進行該處理以使混合物之平均溫度不會升高至高於室溫約3°C。在一些實施例中，可應用處理冷卻裝置維持所要求的溫度。在其他實施例中，可應用不會產生充分熱量的設備來維持所要求的溫度，從而在處理期間維持混合物之所要求的溫度。

在一個實施例中，將用於本發明之軟咀嚼物之活性及非活性成分添加至能夠摻合物質的混合容器諸如行星式或雙行星式混合器或臥式混合器及將其相對混合容器之側面澆注。該動作容許成分較佳且一致地摻合而不需對混合物施加熱量或添加醫藥級水。

臥式混合器一般包括混合室、旋轉之延伸水平混合軸及一般依賴垂直該水平軸以環繞室內旋轉的複數個混合工具(參見例如美國專利號5,735,603，其揭示內容以引用之方式併入本文)。該等混合工具經組態及按照用於混合處理所要求的方式尺寸化以遵照隨著存在之所有物質的適當混合而旋轉的室壁形狀。一些該等混合室為圓柱形，而其他為槽形，諸如在技術中通常稱為雙臂混合器或帶式混合器之混合

器。

在一個實施例中，可藉由技術中已知的任何適宜的形成技術(包括手工形成)由麵團狀混合物形成本發明之軟咀嚼組合物。一般技術者理解一旦製造具有要求性質之均質麵團混合物，可藉由稱取要求量之麵團狀混合物及手工或利用技術中已知的任何其他模製技術形成軟咀嚼組合物來形成具有各種尺寸之單個劑量單位。在一個實施例中，擠出麵團狀混合物以形成軟咀嚼劑型。在另一個實施例中，利用成型機形成軟咀嚼劑型。多種成型設備可用於本發明中，包括用於製造模製食品(諸如預形成的牛肉餅及炸雞塊)而開發的模製機。例如，敘述於美國專利號 3,486,186、3,887,964、3,952,478、4,054,967、4,097,961、4,182,003、4,334,339、4,338,702、4,343,068、4,356,595、4,372,008、4,523,520、4,535,505、4,597,135、4,608,731、4,622,717、4,697,308、4,768,941、4,780,931、4,818,446、4,821,376、4,872,241、4,975,039、4,996,743、5,021,025、5,022,888、5,165,218、5,655,436、5,980,228 及 7,780,931(其揭示內容以引用之方式併入本文)中之模製機為可用於本發明中之成型設備的代表。

在一個實施例中，可使用不對咀嚼物混合物施加壓縮熱量之成型設備。成型機之非限制性實例包括由NuTec Manufacturing製造之彼等，其包括型號710、720、745、750及760；及由Formax Corporation製造之彼等，其包括VerTex 1000、NovaMax 500、Maxum 700、Ultra 26、F-19、F-400及F-6。混合組分之順序不重要及可使用各種處理方案以形成麵團狀混合物，然後形成軟咀嚼物劑量單位。在一些實施例中，活性成分及可能的一些非活性組分諸如防腐劑或抗氧化劑可首先溶於溶劑中，然後在摻合器中與本發明之其他非活性組分混合以形成麵團狀混合物。可以控制速率添加該等液體組分以確保混合物之同質

性。或者，活性成分可呈乾燥形式(固態)與其他非活性組分混合於摻合器中混合及在進一步混合下將該等液體組分添加至乾法摻合之混合物中以形成均一麵團狀混合物。在另一實施例中，可首先將本發明之液體組分置於摻合器中及在進一步混合下可將包括活性劑之乾燥組分添加至該液體中以形成均一麵團狀混合物。

## 治療方法

在本發明之另一態樣中，提供一種用於預防及/或治療動物中之寄生蟲侵擾及/或感染的方法，其包括對該動物投與一種包含有效量之至少一種全身性作用活性劑以及醫藥上可接受的載劑的口服動物用組合物。在一個實施例中，組合物包含至少一種異噁唑啉活性劑。在另一實施例中，組合物可包括一或多種大環內脂活性劑、一或多種多殺菌素或類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑劑(包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾)；或其他類活性劑，包括左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼活性劑、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合。在另一實施例中，組合物可包括與一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素及/或類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑活性劑(包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾)；或其他類活性劑，包括左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合之至少一種異噁唑啉活性劑。

在一個實施例中，口服動物用組合物為軟咀嚼組合物。在另一實施例中，口服動物用組合物為咀嚼錠劑組合物。

本發明之方法及用途包括投與文中所述之本發明之任何組合物至所需動物。如上所述，已經發現本發明之組合物提供以極快速啟動之活性抗外寄生蟲(例如跳蚤類及蜱類)及/或內寄生蟲之長期持續的效能。而且，已經發現本發明之口服組合物中之本發明的活性劑的投與在經口投與至動物之後提供極高水平的活性劑的生物可利用性。因此，取決於併入組合物中之活性劑，本發明提供用於治療及預防動物中之內寄生蟲感染及/或外寄生蟲侵擾之方法及用途，其包括對該動物投與有效量之本發明之口服組合物。

在用於治療抗外寄生蟲之一個實施例中，外寄生蟲為一或多種昆蟲或蛛形綱動物，包括彼等櫛頭蚤屬(*Ctenocephalides*)、扇頭蜱屬(*Rhipicephalus*)、矩頭蜱屬(*Dermacentor*)、硬蜱屬(*Ixodes*)、牛蜱屬(*Boophilus*)、大壁蝨屬(*Ambylomma*)、血蜱屬(*Haemaphysalis*)、璃眼蜱屬(*Hyalomma*)、疥蝨屬(*Sarcoptes*)、疥恙蟲屬(*Psoroptes*)、耳蝨屬(*Otodectes*)、皮蝨屬(*Chorioptes*)、牛蠅屬(*Hypoderma*)、胃蠅屬(*Gasterophilus*)、綠蠅屬(*Lucilia*)、皮蠅屬(*Dermatobia*)、錐蠅屬(*Cochliomyia*)、金蠅屬(*Chrysomyia*)、毛蝨屬(*Damalinia*)、長顎蝨屬(*Linognathus*)、血蝨屬(*Haematopinus*)、盲蝨屬(*Solenopotes*)、鬚毛蝨屬(*Trichodectes*)及貓羽蝨屬(*Felicola*)。

在用於治療抗外寄生蟲之另一個實施例中，外寄生蟲係來自櫛頭蚤屬、扇頭蜱屬、矩頭蜱屬、硬蜱屬及/或牛蜱屬。所治療之外寄生蟲包括但不限於跳蚤類、蜱類、蝨類、蚊類、蠅類、蝨、大蒼蠅及其組合。具體實例包括但不限於貓及狗跳蚤類(貓櫛頭蚤、櫛頭蚤屬等)、蜱類(扇頭蜱屬、硬蜱屬、矩頭蜱屬、花蜱屬、血蜱屬等)及蝨類(毛囊蝨屬、疥蝨屬、耳蝨屬、姬螯蝨屬等)、蝨(毛蝨屬、貓毛蝨屬、長顎蝨屬等)、蚊類(伊蚊屬、庫蚊屬、按蚊屬等)及蠅類(包括擾血蠅(*Haematobia irritans*)之血蠅屬(*Hematobia* sp.)、家蠅屬(*Musca* sp.)、

包括廢螫蠅(*Stomoxys calcitrans*)之廢蠅屬(*Stomoxys* sp.)、皮蠅屬、錐蠅屬(*Cochliomyia* sp.)等)。

外寄生蟲之其他實例包括但不限於蜉類牛蜉屬(*Boophilus*)，尤其彼等微小種(*microplus*)(牛蜉類)、消色蜉種(*decoloratus*)及環形蜉種(*annulatus*)；蠅類，諸如人皮蠅(*Dermatobia hominis*)(已知為巴西伯爾尼(Berne in Brazil))及螺旋蠅(*Cochliomyia hominivorax*)(叉葉綠蠅(*greenbottle*))；羊蠅類，諸如絲光綠蠅(*Lucilia sericata*)、銅綠蠅(*Lucilia cuprina*)(在澳大利亞、紐西蘭及南非已知為大蒼蠅蟲害)及馬中的胃蠅屬(*Gasterophilus*)。合適的蠅類，即成蟲蠅類構成寄生蟲之彼等，諸如擾血蠅(*Haematobia irritans*)(牛角蠅)及廢螫蠅(*Stomoxys calcitrans*)(廢蠅)；蝨，諸如牛顎蝨(*Linognathus vituli*)等；及蟎類，諸如人疥蟎(*Sarcoptes scabiei*)及羊癩恙蟲(*Psoroptes ovis*)。以上列表並不詳盡及技術上已知對動物及人類有害的其他外寄生蟲。該等包括例如遷移性雙翅目幼蟲。

在本發明之一些實施例中，組合物亦可用於治療內寄生蟲侵擾之動物，諸如包括尤其選自由裸頭條蟲屬(*Anaplocephala*)、鉤蟲屬(*Ancylostoma*)、直鉤蟲屬(*Ancacator*)、蛔蟲屬(*Ascaris*)、毛細線蟲屬(*Capillaria*)、古柏線蟲(*Cooperia*)、盅口屬(*Cyathostomum*)、複孔條蟲(*Dipylidium*)、心絲蟲屬(*Dirofilaria*)、胞蟲屬(*Echinococcus*)、蟯蟲屬(*Enterobius*)、片吸蟲屬(*Fasciola*)、血矛線蟲屬(*Haemonchus*)、腸結節蟲屬(*Oesophagostomum*)、胃線蟲屬(*Ostertagia*)、副蛔蟲屬(*Parascaris*)、弓蛔蟲屬(*Toxocara*)、圓線蟲屬(*Strongylus*)、類圓線蟲屬(*Strongyloides*)、弓蛔線蟲屬(*Toxascaris*)、毛線蟲屬(*Trichinella*)、鞭蟲屬(*Trichuris*)及毛圓線蟲屬(*Trichostrongylus*)組成之群的蠕蟲腸蟲的彼等。

在一個實施例中，本發明提供用於治療及預防動物(野生或畜養)

之寄生蟲感染及侵擾的方法，該等動物包括畜養動物及寵物諸如貓、狗、馬、鳥，包括雞、綿羊、山羊、豬、火雞及牛，目標為使該等宿主擺脫由該等動物通常遭遇之寄生蟲。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防寵物(包括但不限於貓及狗)中之寄生蟲感染及侵擾的方法。包含異噁唑啉活性劑之本發明之一些方法及組合物對於預防或治療具有跳蚤類及蜱類或其他外寄生蟲的貓及狗的寄生蟲侵擾特別有效。

在另一實施例中，本發明之方法及組合物用於治療或預防牛或綿羊中之寄生蟲感染及侵擾。當治療畜養動物諸如牛或綿羊時，包含異噁唑啉活性劑之本發明之方法及組合物抗扇頭蜱屬(牛蜱屬)牛蜱、擾血蠅(*Haematobia irritans*)牛角蠅及廢螫蠅(*Stomoxys calcitrans*)(廢蠅)及羊蠅類諸如絲光綠蠅(*Lucilia sericata*)、銅綠蠅(*Lucilia cuprina*)(在澳大利亞、紐西蘭及南非已知為大蒼蠅蟲害)特別有效。

在一個實施例中，本發明提供一種預防或治療動物中之寄生蟲侵擾及/或感染的方法，其包括對該動物投與包含與含於醫藥上可接受的載劑中之有效量之至少一種第二活性劑組合的有效量之至少一種異噁唑啉活性劑的軟咀嚼動物用組合物。上述任何其他活性劑可在軟咀嚼動物用組合物中與異噁唑啉活性劑組合。

在另一實施例中，本發明提供一種用於預防及/或治療動物中之內寄生蟲感染的方法，其包括對該動物投與包含有效量之對內寄生蟲具活性之全身性作用活性劑(包括一或多種大環內脂、一或多種苯并咪唑活性劑(包括噻苯咪唑、丙氧咪唑、甲苯咪唑、芬苯噻唑、奧芬噻唑、阿苯噻唑、三氯苯噻唑及非班太爾)；或其他類打蟲藥，包括左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)的軟咀嚼動物用組合物。用於治療及/或預防內寄生蟲之本發明方法



抗寄生性線蟲類(包括蛔蟲、鉤蟲、鞭蟲及其他)及/或犬心絲蟲(心絲蟲)有效。

在另一實施例中，本發明提供一種用於預防及/或治療動物中之內寄生蟲感染的方法，其包括對該動物投與包含有效量的一或多種大環內脂(包括包括但不限於阿維菌素、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、ML-1,694,554及倍脈心，其包括但不限於密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素及奈馬克丁)的軟咀嚼動物用組合物。在另一實施例中，該方法包括投與有效量之包含一或多種阿維菌素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、朵拉黴素或司拉美汀的軟咀嚼組合物。在另一實施例中，該方法包括投與有效量之包含愛滅蟲、密滅汀、倍脈心肝或莫西菌素或其組合的軟咀嚼組合物。

在本發明之一個實施例中，組合物中包含一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合之本發明之方法及用途提供抗蛔蟲(犬蛔蟲(*Toxocara canis*))、鞭蟲(犬鞭蟲(*Trichuris vulpis*))或鉤蟲(犬鉤蟲(*Ancylostoma caninum*))之至少約90%的效能。在另一實施例中，包含抗內寄生蟲具活性之活性劑(包括但不限於一或多種大環內脂)之本發明的方法及用途提供抗蛔蟲(犬蛔蟲)、鞭蟲(犬鞭蟲)或鉤蟲(犬鉤蟲)之至少約95%的效能。在另一實施例中，本發明之方法及用途提供抗犬心絲蟲(心絲蟲)之高達100%的效能。

在一些實施例中，取決於其他活性劑之生物活性，某些活性劑與異噁唑啉活性劑之組合將擴大該方法之適用範圍。例如，預期包括異噁唑啉活性劑與一或多種抗內寄生蟲諸如寄生線蟲類(包括蛔蟲、鉤蟲、鞭蟲及其他)及/或犬心絲蟲(心絲蟲)具活性的其他活性劑的組

合將提供抗內寄生蟲以及外寄生蟲(例如跳蚤類及蜚類等)之治療及/或保護。因此，本發明提供一種治療及/或預防外寄生蟲侵擾及內寄生蟲感染的方法，其包括對所需動物投與包含與抗內寄生蟲具活性之至少一種化合物組合的至少一種異噁唑啉化合物的軟咀嚼動物用組合物。

在一個實施例中，本發明提供一種治療及/或預防動物中之內寄生蟲感染及外寄生蟲侵擾的方法，其包括投與包含有效量之至少一種異噁唑啉活性劑以及有效量之至少一種大環內脂活性劑的軟咀嚼動物用組合物。在一些實施例中，組合物可包含與阿巴克丁、地馬菌素、朵拉黴素、因滅汀、依普菌素、愛滅蟲、拉替菌素、萊培菌素、司拉美汀、ML-1,694,554及倍脈心(包括但不限於密滅汀、倍脈心D、倍脈心A<sub>3</sub>、倍脈心A<sub>4</sub>、倍脈心肝、莫西菌素或奈馬克丁)或其組合組合之至少一種異噁唑啉化合物。

在另一實施例中，提供用於治療及/或預防外寄生蟲侵擾及內寄生蟲感染的方法及用途，其中所投與之組合物包括與一或多種大環內脂及一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組合的至少一種異噁唑啉活性劑。

在一個實施例中，本發明提供用於治療及預防動物(野生或畜養)之寄生蟲感染及侵擾的方法及用途，該等動物包括家畜及寵物，諸如貓、狗、馬、鳥，包括雞、綿羊、山羊、豬、火雞及牛，目標為使該等宿主擺脫該等動物一般遭遇之寄生蟲。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及預防寵物(包括但不限於貓及狗)之寄生蟲感染及侵擾的方法及用途。

本發明之組合物係以文中所述之適合將所涉及寄生蟲控制在要求程度的殺寄生蟲上有效量投與。

在包含異噁唑啉活性劑之方法的一些實施例中，以單一劑量或以分開劑量提供約0.05至約100 mg/kg體重的異噁唑啉活性劑的劑量持續1至5天之時期將令人滿意，但自然可存在表明更高或更低劑量範圍的情形，及該等位於本發明之範圍內。更一般言之，異噁唑啉活性劑之劑量可位於約0.1至約50 mg/kg、約0.1至約25 mg/kg或約0.1至約10 mg/kg體重。在一個實施例中，所投與之異噁唑啉活性劑的劑量為約0.1至約5 mg/kg或約1至約5 mg/kg體重。在長期持續組合物之另一實施例中，組合物包含約10 mg/kg至約100 mg/kg之異噁唑啉活性劑的劑量。更一般言之，更高劑量的組合物包含約10 mg/kg至約50 mg/kg或約10 mg/kg至約30 mg/kg之異噁唑啉活性劑的劑量。在一個實施例中，高劑量的組合物包含約15 mg/kg至約25 mg/kg體重之異噁唑啉活性劑的劑量。確定針對具體宿主及寄生蟲之特定劑量投與方案屬於醫師之常規技術範圍內。

在本發明之各種其他實施例中，本發明之方法及用途包括投與一種軟咀嚼動物用組合物，其包含抗內寄生蟲具活性之全身性作用活性劑(殺內寄生蟲劑)，其包括但不限於一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、苯并咪唑、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合。

一般言之，抗內寄生蟲之活性劑可併入組合物中以遞送約0.05 mg/kg至約50 mg/kg或約0.5 mg/kg至約50 mg/kg動物體重的劑量。在其他實施例中，殺內寄生蟲活性劑一般係以足以遞送約0.05 mg/kg至約30 mg/kg、約0.1 mg/kg至約20 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約1 mg/kg或約0.5 mg/kg至約50 mg/kg動物體重的劑量

的含量存在。

在殺內寄生蟲活性劑為極具效能之化合物諸如大環內脂的本發明的某些實施例中，活性劑係以某一濃度存在以提供約0.001 mg/kg至約5 mg/kg、約0.001 mg/kg至約0.1 mg/kg或約0.001 mg/kg至約0.01 mg/kg的劑量。在其他實施例中，活性劑係以足以遞送約0.01 mg/kg至約2 mg/kg或約0.1 mg/kg至約1 mg/kg動物體重的劑量的含量存在。在其他實施例中，活性劑係以遞送約1 µg/kg至約200 µg/kg或約0.1 mg/kg至約1 mg/kg動物體重的劑量的含量存在。

在本發明之一個實施例中，如根據實例中所述之方法相比未治療之對照組所測量，包含異噁唑啉活性劑之本發明的方法及用途在至少30天或至少36天中提供抗跳蚤類(貓櫛頭蚤)之至少90%效能的保護。在另一實施例中，本發明之軟咀嚼組合物在至少44天或至少58天中提供抗跳蚤類之至少90%的效能。

在本發明之某些實施例中，提供包含異噁唑啉活性劑的方法及用途，其在超過60天之時期中提供抗跳蚤類之高水平效能。例如，在一個實施例中，本發明之組合物在至少72天中提供抗跳蚤類之至少90%的效能。在其他實施例中，本發明之組合物在至少79天、至少86天或甚至至少93天中提供抗跳蚤類之至少90%的效能。在其他實施例中，本發明之極長期持續的口服組合物在至少約100天、至少約107天或甚至至少約114天中提供抗跳蚤類之至少90%的效能。

在另一實施例中，包含異噁唑啉活性劑之本發明的方法及用途在至少約30天或至少約36天中提供抗跳蚤類(貓櫛頭蚤)之至少約95%的效能。在另一實施例中，本發明之方法及用途在至少約44天、至少約58天或至少約72天中提供抗跳蚤類之至少約95%的效能。在其他實施例中，本發明之方法及用途在至少約79天、至少約86天或甚至約93天或更長中提供抗跳蚤類之至少約95%的效能。例如，投與包含更高

劑量之異噁唑啉活性劑之組合物的本發明的方法及用途在至少約100天或甚至至少約107天或更長中提供抗跳蚤類之至少約95%的效能。

在本發明之另一實施例中，包括投與包含異噁唑啉活性劑之組合物的本發明的方法及用途在至少至少約23天、至少約30天或至少約36天中提供抗跳蚤類之約100%的效能。在其他實施例中，本發明的方法及用途在至少約44天、至少約58天或至少約72天中提供抗跳蚤類之約100%的效能。

在本發明之另一實施例中，包括投與包含異噁唑啉活性劑之口服組合物的本發明的方法及用途在至少約23天中提供抗蜚類(包括但不限於變異革蜚、黑腳硬蜚、美洲鈍眼蜚、血紅扇頭蜚、蓖子硬蜚、網紋革蜚及全環硬蜚)之至少約90%的效能。更一般言之，組合物在至少約30天或至少約36天中提供抗蜚類之至少約90%的效能。在另一實施例中，本發明的方法及用途在至少約23天、至少約30天或至少約36天中提供至少約95%的效能。

在一些實施例中，包括投與一種包含異噁唑啉活性劑之組合物的本發明方法及用途提供抗至少約90%蜚類之效能至少約44天、至少約58天或至少約72天。在其他實施例中，本發明的方法及用途提供抗至少約90%蜚類之效能至少約79天、至少約86天或至少約93天。在其他實施例中，本發明的方法及用途提供抗至少約95%蜚類之效能至少約44天、至少約58天、至少約72天或甚至至少約79天。在某些其他實施例中，包含更高劑量之異噁唑啉活性劑的本發明方法及用途可提供抗至少90%、至少95%或甚至100%蜚類之效能至少約100天或甚至至少約107天，取決於蜚的種類。口服劑型於該延長時期抗蜚類之極高水平效能為顯著的且在即釋口服劑型中尚無先例。而且，本發明的方法及用途對抗難以控制之蜚類(包括美洲鈍眼蜚及其他)出人意料地有效。

在本發明之另一實施例中，包含異噁唑啉活性劑與大環內脂活性劑組合的本發明方法及用途將提供至少約90%抗蛔蟲(犬蛔蟲)、鞭蟲(犬鞭蟲)或鉤蟲(犬鉤蟲)之效能，同時亦以高水平的效能控制外寄生蟲(例如蚤類及蜱類)，如上所述。在另一實施例中，包含異噁唑啉活性劑與大環內脂組合的本發明方法及用途將提供至少95%抗蛔蟲(犬蛔蟲)、鞭蟲(犬鞭蟲)或鉤蟲(犬鉤蟲)之效能。在另一實施例中，本發明的方法及用途將提供高達100%抗犬心絲蟲(心絲蟲)之效能，同時亦以高水平的效能控制蚤類及蜱類(參見上文)。因此，投與本發明之軟咀嚼組合物將預防心絲蟲感染及控制內寄生蟲感染，同時亦控制外寄生蟲(例如蚤類及蜱類)。

在另一實施例中，在含有或不含異噁唑啉活性劑下包括至少一種全身性作用殺內寄生蟲劑活性劑(包括一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)的本發明的方法及用途提供抗蛔蟲(犬蛔蟲)、鞭蟲(犬鞭蟲)或鉤蟲(犬鉤蟲)之至少約90%的效能。在另一實施例中，在含有或不含異噁唑啉活性劑下包括至少一種全身性作用殺內寄生蟲劑活性劑(包括一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合)之本發明的方法及用途將提供抗蛔蟲(犬蛔蟲)、鞭蟲(犬鞭蟲)或鉤蟲(犬鉤蟲)之至少約95%的效能。在另一實施例中，包括投與包括一或多種大環內脂活性劑與異噁唑啉活性劑之組合的軟咀嚼組合物的本發明的方法及用途將提供抗犬心絲蟲(心絲蟲)之高達100%的效能，同時亦以高水平的效能控制跳蚤類及蜱類

(參見上文)。

「治療」旨在應用或投與本發明之組合物至遭受寄生蟲侵擾之動物以消滅寄生蟲或減少侵擾經歷治療之動物的寄生蟲數量。應注意本發明之組合物可用於預防及控制該寄生蟲侵擾。

如下所述，本發明之組合物係以適合控制所涉及寄生蟲至要求的程度的殺寄生蟲方面有效量投與。在本發明之各態樣中，本發明之化合物及組合物可抗單一害蟲或其組合應用。

可持續投與本發明之組合物以治療或預防寄生蟲感染或侵擾。以該方式，本發明之組合物對所需動物遞送有效量之活性化合物以控制目標寄生蟲。

#### 實例

藉由以下非限制性實例進一步敘述本發明，該等實例進一步說明本發明及不欲、亦不應視為其限制本發明之範圍。

利用多種非活性賦形劑製備包含單獨的及與大環內脂組合之作為代表性異噁唑啉化合物之異噁唑啉活性劑4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-N-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺(化合物A)的軟咀嚼物及評估其控制貓及狗中之內寄生蟲及外寄生蟲之有效性。此外，製備包括一或多種抗內寄生蟲具有活性之殺寄生蟲劑的軟咀嚼組合物及評估其抗各種內寄生蟲之效能。

#### 實例1：軟咀嚼動物用調配物之製法

藉由以下程序製備表1之軟咀嚼調配物：藉由在環境溫度下混合，將活性劑及山梨酸鉀(若存在)溶於對應量的溶劑中。在摻合器中，在環境溫度下將填料(例如大豆蛋白細粉及/或澱粉)一起混合直到摻合，接著將其他非活性組分及活性劑與山梨酸鉀(若存在)之預先製備之溶液添加至混合物中。進一步攪拌混合物直到形成較佳摻合之麵

團型混合物。

然後，該麵團狀混合物形成呈標稱大小0.5 g、1 g及4 g之單個軟咀嚼劑量單位。可藉由相似程序製備表2至24中之調配物。在下表中，表示「足量(Quantum sufficit)」之簡寫「QS」欲用來表示可調節相應組分的含量以使組合物達到100%(w/w)。

表1

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.2
大豆蛋白細粉	填料	26.5(QS)
玉米澱粉	填料	31.0
人工肉調料	調味劑	5.1
人工牛肉調料	調味劑	7.1
聚維酮 K-30	黏合劑	2.8
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.4
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
甘油	潤濕劑	5.1
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癩酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.2

表2

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.2
大豆蛋白細粉	填料	56.0(QS)
人工肉調料	調味劑	5.5
人工牛肉調料	調味劑	7.5



聚維酮 K-30	黏合劑	2.8
PEG 4000	黏合劑	6.4
山梨糖醇單油酸酯	界面活性劑	4.0
甘油	潤濕劑	5.1
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯	溶劑/潤滑劑	3.2
丙二醇	溶劑	7.0

表 3

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.2
大豆蛋白細粉	填料	31(QS)
玉米麩質粉狀物	填料	30.0
人工牛肉調料	調味劑	12.0
聚維酮 K-30	黏合劑	2.8
PEG 4000	黏合劑	6.4
聚乙二醇 60 氫化蓖麻油	界面活性劑	4.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯	溶劑/潤滑劑	3.2
PEG 400	溶劑	8.0

表 4

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.2
大豆蛋白細粉	填料	32.0(QS)
預膠化玉米澱粉	填料	31.0
人工牛肉調料	調味劑	12.0

聚維酮 K-30	黏合劑	2.8
PEG 4000	黏合劑	6.4
聚乙二醇 35 蓖麻油	界面活性劑	4.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯	溶劑/潤滑劑	3.2
PEG 400	溶劑	6.0

表 5

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.2
大豆蛋白細粉	填料	26.0(QS)
預膠化玉米澱粉	填料	30.0
牛肉調味料	調味劑	15.0
共聚維酮	黏合劑	3.3
PEG 4000	黏合劑	5.5
聚乙二醇 60 氫化蓖麻油	界面活性劑	4.0
甘油	潤濕劑	5.1
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯	溶劑/潤滑劑	3.2
PEG 400	溶劑	5.4

表 6

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.5
大豆蛋白細粉	填料	46.5(QS)
牛肉調味料	調味劑	20.0
聚維酮 K-30	黏合劑	7.0

PEG 400	溶劑	15
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	7.0

表 7

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	46.1(QS)
牛肉調料	調味劑	20.0
聚維酮 K-30	黏合劑	8.5
PEG 400	溶劑	15.5
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.0

表 8

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	36.1(QS)
牛肉調料	調味劑	20.0
聚維酮 K-30	黏合劑	8.5
PEG 400	溶劑	15.5
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.0
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	10.0

表 9

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.3

大豆蛋白細粉	填料	20.6(QS)
玉米澱粉	填料	25.0
牛肉調料	調味劑	20.5
聚維酮 K-30	黏合劑	2.8
PEG 400	溶劑	7.2
PEG 4000	黏合劑	6.4
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
甘油	潤濕劑	8.6
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.1

表 10

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.3
大豆蛋白細粉	填料	20.0(QS)
玉米澱粉	填料	25.0
牛肉調料	調味劑	20.0
聚維酮 K-30	黏合劑	2.8
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.4
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.2

表 11

成分	功能	%(w/w)
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	21.0(QS)
玉米澱粉	填料	25.7
牛肉調料	調味劑	20.2
聚維酮 K-30	黏合劑	2.7
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.3
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
甘油	潤濕劑	10.1
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.1
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14

表 12

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.89
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	20.0(QS)
玉米澱粉	填料	24.7
牛肉調料	調味劑	20.2
聚維酮 K-30	黏合劑	2.7
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.3
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0

甘油	潤濕劑	10.1
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.1
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14

表 13

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	19.4(QS)
玉米澱粉	填料	25.0
牛肉調味料	調味劑	20.0
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
甘油	潤濕劑	10.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸單水合物	pH 調節劑	0.50

表 14

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	20.5(QS)

玉米澱粉	填料	24.0
牛肉調料	調味劑	20.0
共聚維酮	黏合劑	2.75
PEG 300	溶劑	8.0
PEG 4000	黏合劑	6.35
聚乙二醇 60 氫化蓖麻油	界面活性劑	3.1
甘油	潤濕劑	10.0
二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯	溶劑/潤滑劑	2.15
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸單水合物	pH 調節劑	0.50

表 15

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
愛滅蟲	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	29.4(QS)
預膠化玉米澱粉	填料	15.0
牛肉調料	調味劑	20.0
共聚維酮	黏合劑	2.75
辛酸/癸酸甘油酯	溶劑	8.0
PEG 4000	黏合劑	6.35
聚乙二醇 35 蓖麻油(Cremophor <sup>®</sup> EL)	界面活性劑	3.1
丙二醇	潤濕劑	10.0
二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯	溶劑/潤滑劑	2.2

山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸單水合物	pH 調節劑	0.50

表 16

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.2
莫西菌素	活性劑	0.50
大豆蛋白細粉	填料	29.4(QS)
預膠化玉米澱粉	填料	15.0
牛肉調味料	調味劑	20.0
聚維酮 K30	黏合劑	2.75
辛酸/癸酸甘油酯	溶劑	8.0
PEG 4000	黏合劑	6.0
聚乙二醇 40 氫化蓖麻油 (Cremophor® RH40)	界面活性劑	3.1
丙二醇	潤濕劑/溶劑	10.0
二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯	溶劑/潤滑劑	2.2
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸單水合物	pH 調節劑	0.50

表 17

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5
大豆蛋白細粉	填料	16.6
玉米澱粉	填料	32.5(QS)



牛肉調料	調味劑	19.4
聚維酮 K-30	黏合劑	2.6
PEG 400	溶劑	7.8
PEG 4000	黏合劑	6.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	4.7
月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯	界面活性劑	4.7
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	4.9

表 18

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5
大豆蛋白細粉	填料	19.4
預膠化玉米澱粉	填料	29.7(QS)
牛肉調料	調味劑	18.0
共聚維酮	黏合劑	3.0
PEG 540	溶劑	8.3
PEG 4000	黏合劑	6.1
聚乙二醇 60 氫化蓖麻油 (Cremophor® RH60)	界面活性劑	5.1
月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯	界面活性劑	4.7
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	4.9

表 19

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5

大豆蛋白細粉	填料	26.9(QS)
玉米澱粉	填料	23.4
牛肉調料	調味劑	20.0
PEG 400	溶劑	6.8
PEG 4000	黏合劑	5.8
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	4.8
月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯	界面活性劑	6.3
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.2

表 20

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5
大豆蛋白細粉	填料	24.3(QS)
預膠化玉米澱粉	填料	26.0
牛肉調料	調味劑	19.0
PEG 540	溶劑	6.8
交聚維酮	黏合劑	5.8
聚乙二醇 35 蓖麻油(Cremophor <sup>®</sup> EL)	界面活性劑	5.2
月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯	界面活性劑	6.9
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.2

表 21

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5

大豆蛋白細粉	填料	41.6(QS)
牛肉調料	調味劑	19.9
聚維酮 K-30	黏合劑	4.6
PEG 400	溶劑	15.1
PEG 4000	黏合劑	8.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	4.6
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	4.6

表 22

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5
大豆蛋白細粉	填料	44.2(QS)
牛肉調料	調味劑	18.0
聚維酮 K-30	黏合劑	4.6
PEG 400	溶劑	15.1
交聯聚乙烯吡咯啉酮	黏合劑	7.1
丙二醇單月桂酸酯	界面活性劑	4.6
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.6

表 23

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5
玉米澱粉	填料	40.8(QS)
牛肉調料	調味劑	19.9
聚維酮 K-30	黏合劑	5.7

PEG 400	溶劑	11.4
PEG 4000	黏合劑	5.7
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	2.7
月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯	界面活性劑	2.7
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.4
羥基乙酸澱粉鈉	崩解劑	5.0

表 24

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	0.5
大豆蛋白細粉	填料	19.4
玉米澱粉	填料	24.0(QS)
牛肉調味料	調味劑	19.2
聚維酮 K-30	黏合劑	2.6
PEG 400	溶劑	8.6
PEG 4000	黏合劑	6.0
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	4.6
月桂醯基聚乙二醇-32 甘油酯	界面活性劑	4.6
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.3
甘油	潤濕劑	4.8

表 25

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	2.3
大豆蛋白細粉	填料	22.0(QS)

玉米澱粉	填料	26.4
牛肉調料	調味劑	10.0
人工粉末狀肉調料	調味劑	10.0
聚維酮 K-30	黏合劑	2.7
PEG 400	溶劑	7.0
PEG 4000	黏合劑	6.25
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
甘油	潤濕劑	7.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癩酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.0

表 26

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	13.6
大豆蛋白細粉	填料	15-25(QS)
玉米澱粉	填料	15-25
牛肉調料	調味劑	20
PEG 400	溶劑	11.9
PEG 4000	黏合劑	5
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3-5
甘油	潤濕劑	2-5
山梨酸鉀	防腐劑	0.3

表 27

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	13.6
玉米澱粉	填料	41(QS)

牛肉調料	調味劑	15-25
PEG 400	溶劑	11.9
交聯聚乙烯吡咯啉酮	黏合劑	5
聚乙二醇 35 蓖麻油	界面活性劑	3-5
丙二醇	潤濕劑	2-5
山梨酸鉀	防腐劑	0.3

表 28

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	13.6
大豆蛋白細粉	填料	12.6
玉米澱粉	填料	25(QS)
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	5.5
PEG 4000	黏合劑	6.2
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	5.0
甘油	潤濕劑	7-8
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	2.0

表 29

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	13.6
大豆蛋白細粉	填料	25.0(QS)
玉米澱粉	填料	15-18
牛肉調料	調味劑	20

PEG 400	溶劑	11.9
交聯聚乙烯吡咯啉酮	黏合劑	5
聚乙二醇 35 蓖麻油	界面活性劑	3-5
丙二醇	潤濕劑	2-5
山梨酸鉀	防腐劑	0.3

表 30

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	13.6
大豆蛋白細粉	填料	15.2(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
PEG 400	溶劑	11.9
PEG 4000	黏合劑	5.0
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	5.0
辛酸/癩酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	1.0
甘油	潤濕劑	3.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3

表 31

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	13.6
大豆蛋白細粉	填料	19.2(QS)
玉米澱粉	填料	20
牛肉調料	調味劑	20
PEG 400	溶劑	11.9
PEG 4000	黏合劑	5.0

聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	5.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	1.0
甘油	潤濕劑	4.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3

表 32

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	13.6
大豆蛋白細粉	填料	24.2(QS)
玉米澱粉	填料	15
牛肉調料	調味劑	20
PEG 400	溶劑	11.9
PEG 4000	黏合劑	5.0
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	5.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	1.0
甘油	潤濕劑	4.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3

表 33

成分	功能	%(w/w)
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	47.7(QS)
牛肉調料	調味劑	20.0
聚維酮 K-30	黏合劑	7.5
PEG 400	溶劑	16.0
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5.0



山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14

表 34

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
倍脈心肝	活性劑	0.375
玉米澱粉	填料	20.0
大豆蛋白細粉	填料	28.3(QS)
牛肉調味料	調味劑	25.0
聚維酮 K-30	黏合劑	6.0
PEG 400	溶劑	12.0
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14

表 35

成分	功能	%(w/w)
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	21(QS)
澱粉	填料	25
牛肉調味料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35

辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 36

成分	功能	%(w/w)
莫西菌素	活性劑	0.03
大豆蛋白細粉	填料	21(QS)
澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 37

成分	功能	%(w/w)
愛滅蟲	活性劑	0.02
大豆蛋白細粉	填料	21
澱粉	填料	25

牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 38

成分	功能	%(w/w)
莫西菌素	活性劑	0.03
倍脈心肝	活性劑	0.375
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	23(QS)
澱粉	填料	21
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3

BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 39

成分	功能	%(w/w)
莫西菌素	活性劑	0.015
大豆蛋白細粉	填料	21(QS)
澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 40

成分	功能	%(w/w)
吡嗪酮	活性劑	1.875
非班太爾	活性劑	9.375
大豆蛋白細粉	填料	44.23(QS)
牛肉調料	調味劑	15
聚維酮 K-30	黏合劑	6
丙二醇	溶劑	7.0

聚乙二醇 40 氫化蓖麻油	界面活性劑	4
乙醇	溶劑	5
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	6
生育酚	抗氧化劑	1
山梨酸鉀	防腐劑	0.30
BHT	抗氧化劑	0.14

表 41

成分	功能	%(w/w)
吡嗪酮	活性劑	1.875
非班太爾	活性劑	9.375
莫西菌素	活性劑	0.075
大豆蛋白細粉	填料	44.16(QS)
牛肉調料	調味劑	15
聚維酮 K-30	黏合劑	6
丙二醇	溶劑	7.0
聚乙二醇 40 氫化蓖麻油	界面活性劑	4
乙醇	溶劑	5
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	6
生育酚	抗氧化劑	1
山梨酸鉀	防腐劑	0.30
BHT	抗氧化劑	0.14

表 42

成分	功能	%(w/w)
吡嗪酮	活性劑	1.875
非班太爾	活性劑	9.375

倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	43.85(QS)
牛肉調料	調味劑	15
聚維酮 K-30	黏合劑	6
丙二醇	溶劑	7.0
聚乙二醇 40 氫化蓖麻油	界面活性劑	4
乙醇	溶劑	5
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	6
生育酚	抗氧化劑	1
山梨酸鉀	防腐劑	0.30
BHT	抗氧化劑	0.14

表 43

成分	功能	%(w/w)
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	47.69(QS)
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	7.5
PEG 400	溶劑	16.0
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5
山梨酸鉀	防腐劑	0.30
BHT	抗氧化劑	0.14

表 44

成分	功能	%(w/w)
倍脈心肝	活性劑	0.375

大豆蛋白細粉	填料	47.69(QS)
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	7.5
丙二醇	溶劑	16.0
聚乙二醇 40 氫化蓖麻油	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	5
山梨酸鉀	防腐劑	0.30
BHT	抗氧化劑	0.14

表 45

成分	功能	%(w/w)
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	21.24(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
甘油	潤濕劑	10
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
山梨酸鉀	防腐劑	0.30
BHT	抗氧化劑	0.14

表 46

成分	功能	%(w/w)
愛滅蟲	活性劑	0.015

倍脈心肝	活性劑	0.375
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	19.3(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 47

成分	功能	%(w/w)
愛滅蟲	活性劑	0.015
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	21.2(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35



辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 48

成分	功能	%(w/w)
莫西菌素	活性劑	0.03
倍脈心肝	活性劑	0.375
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	19.3(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

表 49

成分	功能	%(w/w)
莫西菌素	活性劑	0.03

倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	21.2(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

實例2：包含化合物A之軟咀嚼組合物抗狗中之跳蚤類(貓櫛頭蚤)及蜚類(變異革蜚)的效能

研究16條小獵犬以確定包含化合物A之軟咀嚼動物用組合物抗變異革蜚及貓櫛頭蚤引發之侵擾的有效性

組成四組分別包含四條狗的治療組。未治療第1組中之狗。利用分別包含呈7.35 mg/咀嚼物及14.7 mg/咀嚼物之濃度之化合物A的具有標稱大小0.5 g及1 g的表6中所述的軟咀嚼組合物治療第2、3及4組中之狗，從而遞送約1.5 mg/kg、2.5 mg/kg或3.5 mg/kg之劑量。在第0天對所有狗進行治療。

在第-1、8、15、22、29、35、43、57及71天利用約100隻貓櫛頭蚤侵擾所有狗。亦在第-1、7、14、21、28、34及42天利用約50隻變異革蜚侵擾所有狗。在第2、9、16、23、30、36及44天，經移除對蜚

類及跳蚤類計數。在第58及72天，對所有治療組，經移除對跳蚤類計數。在下表50中列出蜚類效能及在下表51中列出跳蚤類效能。

一直到第30天及包括第30天，對於所有治療組，抗跳蚤類之減少%(亦稱為效能)為100%(參見表50)。對於所有組，一直到第44天抗跳蚤類之減少%係在95%以上，及對於第3及4組，一直到第58天，抗跳蚤類之減少%係在95%以上。

一直到第30天及包括第30天，對於所有治療組，抗蜚類之減少%為>90%(參見表51)及對於第3及4組，一直到第36天，維持在90%以上。

該等研究數據證實包含呈三種不同劑量之異噁唑啉化合物(化合物A)之軟咀嚼組合物提供抗狗中之跳蚤類及蜚類的極佳效能。

表50：跳蚤效能

治療 研究組 <sup>1</sup>	跳蚤之減少%								
	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
組2									
減少%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.2	97.8	89.4	79.6
組3									
減少%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	96.7	94.4
組4									
減少%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	98.3	95.2	80.6

表51：蜚類效能

治療組 <sup>1</sup>	蜚類之減少%						
	第2天	第9天	第16天	第23天	第30天	第36天	第44天
組2							
減少%	100.0	99.2	100.0	92.1	99.5	82.4	68.3
組3							
減少%	100.0	100.0	99.1	97.2	94.3	96.9	88.1
組4							
減少%	100.0	100.0	99.5	100.0	98.1	91.9	84.7

實例3：包含化合物A之軟咀嚼組合物抗狗中之跳蚤類(貓櫛頭蚤)的效能及滅殺效能的速度

遵照與以上實例2中所述之彼等極其類似的程序，研究小獵犬以確定抗貓櫛頭蚤引發之侵擾的滅殺有效性及速度。

組成三個治療組。未治療第1組中之狗。利用包含呈遞送約2.5 mg/kg之劑量之濃度的分別敘述於表7及8中的化合物A的軟咀嚼組合物治療第2及3組中之狗。第1及2組各包含12條狗及第3組包含4條狗。在第0天對所有狗進行治療。

在第0天及第7天利用約75隻貓櫛頭蚤侵擾所有狗。在第14、21及28天亦利用約75隻貓櫛頭蚤侵擾第3組中之狗及第1及2組中之預先分配小組中之狗。在第0天及第7天之治療或侵擾後30分鐘、4小時及12小時，經從所選受試者中移除對跳蚤計數。在第14、21及28天，在侵擾後8及12小時，經從所選受試者中移除對跳蚤計數。數據顯示，組合物在第0天之治療後30分鐘內開始起作用及在投與組合物12小時之後，觀察到100%之跳蚤效能。在後來的時間點之侵擾之後，組合物在30分鐘內開始起作用及在第7、14及21天之侵擾後12小時，觀察到>98%之效能。

實例4：包含化合物A之軟咀嚼組合物抗狗中之美洲鈍眼蜱的效能

遵照與以上實例2中所述之彼等極其類似的程序，利用表10中所述之咀嚼調配物，研究16條小獵犬以確定包含化合物A之軟咀嚼動物用組合物抗美洲鈍眼蜱(孤星蜱類(lone star tick))引發之侵擾的有效性。

組成兩個治療組，每組分別包含8條狗。未治療第1組中之狗。利用包含呈遞送至少約2.5 mg/kg之劑量之濃度的化合物A的軟咀嚼組合物在第0天治療第2組中之狗。

在第-1、7、14、21、28及35天，利用50隻美洲鈍眼蜱侵擾兩組

中之狗。在第2、9、16、23、30及38天對蜱類計數。治療組與未治療對照組在侵擾後48小時之效能百分比在第2、9、16及23天超過91%，效能值百分比分別為99.2、98.7、99.4及91.7(p-值 $\leq$  0.001)。在第38天，效能百分比測量為89.7%。研究證實本發明之咀嚼組合物在超過30天中提供對美洲鈍眼蜱的極佳控制。

#### 實例5：包含化合物A之軟咀嚼組合物抗狗中之全環硬蜱的效能

遵照與以上實例2及實例3中所述之彼等極其類似的程序，利用表10及13中所述之咀嚼調配物，研究24條獵狐狗以確定僅包含化合物A及包含化合物A與倍脈心肝之組合的兩種軟咀嚼動物用組合物(表10及13)抗全環硬蜱引發之侵擾的有效性。組成分別由8條狗組成的三個治療組。第1組為未治療對照組。在第0天，利用僅包含化合物A以遞送至少2.5 mg/kg體重之劑量之軟咀嚼組合物治療第2組中之狗，及在第0天，利用包含化合物A與倍脈心肝之組合之軟咀嚼組合物以遞送至少2.5 mg/kg體重之化合物A及至少0.5 mg/kg體重之倍脈心肝之劑量治療第3組中之狗。

在第-1、7、14、21、28及35天利用約50隻全環硬蜱侵擾三組中之狗。在第1、2、3、8、9、10、15、16、17、22、23、24、29、30、31、36、37及38天之侵擾24小時、48小時及72小時後對蜱類計數。

第2治療組(僅化合物A)在所有測量時間點之侵擾72小時後展現至少99.2%之效能百分比。在侵擾48小時後，第2組中之狗在所有測量時間點具有至少98.7%之效能百分比。在侵擾24小時後，第2組中之狗在第1、8、15及22天具有至少95.8%之效能。

第3治療組(化合物A及倍脈心肝)在所有時間點之侵擾72小時後展現至少98.6%之效能。在侵擾48小時後，第3組中之狗在所有時間點展現至少99.1%之效能。在侵擾24小時後，第3組中之狗在所有時間點具

有至少96.1%之效能。該實例表明本發明之軟咀嚼組合物在治療後至少38天之持續期中抗蜚類之突出效能。來自一口服劑量之效能的程度及持續期為突出及出人意料的。

實例6：包含化合物A之軟咀嚼組合物抗狗中之美洲鈍眼蜚及變異革蜚的長期持續效能

利用與以上實例2及實例3中所述之彼等類似的程序，以表30、31及32中所述之咀嚼調配物，評估包含更高濃度之活性劑之本發明之軟咀嚼組合物抗兩種蜚類的效能。將42條小獵犬分配至7組，每組6條狗。第1及2組充當未治療之對照組。在第0天，利用表30、31及32中分別所述之三種不同的本發明組合物(包含遞送約20 mg/kg體重之劑量的含量的化合物A)分別治療第3、4及5組。類似地，在第0天，利用表30及32中分別所述之組合物(包含遞送約20 mg/kg體重之劑量的含量的化合物A)分別治療第6及7組。

在第-1、42、56、70、77、84、91及98天，利用約50隻美洲鈍眼蜚侵擾第1、3、4及5組中之狗及利用約50隻變異革蜚感染第2、6及7組中之狗。在第105天，亦侵擾第1、2、3、6及7組中之狗。在第2天治療後約48小時及在第44、58、72、79、86、93、100及107天侵擾後48小時，經移除對蜚類計數。下表52及53顯示本發明之組合物抗美洲鈍眼蜚及變異革蜚之突出的長期持續效能。考慮僅在第0天治療狗一次，所展現之抗該等兩種蜚類之效能為顯著的。

表52：抗美洲鈍眼蜚之效能

治療組 <sup>1</sup>	蜚之減少%								
	第2天	第44天	第58天	第72天	第79天	第86天	第93天	第100天	第107天
<b>組3</b>									
減少%	100.0	98.4	98.8	99.5	94.4	98.9	99.5	95.6	93.4
<b>組4</b>									
減少%	100.0	99.4	99.4	97.7	88.6	97.5	97.7	90.9	
<b>組5</b>									
減少%	100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	97.8	98.2	87.8	

表53： 抗變異革蜱之效能

治療組 <sup>1</sup>	蜱之減少%								
	第2天	第44天	第58天	第72天	第79天	第86天	第93天	第100天	第107天
組6									
減少%	100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	100.0	98.9	99.4	99.4
組7									
減少%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.9	100.0	100.0

## 實例7-12：

遵照與實例2及3中所述之彼等類似的程序，發現本發明之口服組合物抗狗中之血紅扇頭蜱、網紋革蜱、變異革蜱、蓖子硬蜱、黑腳硬蜱及長角血蜱(*Haemaphysalis longicornis*)極其有效。例如，在2.5 mg/kg之劑量下，發現根據表10之咀嚼組合物一直到第37天具有抗血紅扇頭蜱之大於95%的效能；一直到第30天具有抗血紅扇頭蜱之大於95%的效能；及一直到第30天具有抗網紋革蜱及變異革蜱之大於95%的效能；及抗蓖子硬蜱之100%的效能(在第30天為99.6%及在第37天又為100%)；抗黑腳硬蜱，一直到第23天大於98%及一直到第30天大於94%；及抗長角血蜱，一直到第23天大於95%及一直到第30天大於90%。

實例13：包含化合物A與大環內脂之組合之軟咀嚼組合物抗狗中之犬蛔蟲(蛔蟲)的效能

組成9條經犬蛔蟲感染之小獵犬的三個治療組。未治療第1組中之狗。在研究的第0天，利用表11中所述之包含7.5 mg倍脈心肝(一種大環內脂活性劑)/2 g軟咀嚼物以遞送約0.5 mg活性劑/kg動物體重之劑量的軟咀嚼組合物治療第2組中之狗。在第0天，利用表12中所述之包含7.5 mg倍脈心肝及37.5 mg化合物A/2 g咀嚼物以遞送0.5 mg/kg倍脈心肝及2.5 mg/kg化合物A之劑量的軟咀嚼組合物治療第3組中之狗。8天之後，對狗評估犬蛔蟲感染之存在。

在對照組(第1組)中之狗中發現包含6至32條成蟲犬蛔蟲(幾何平

均數13.5)。在第2組中之任何狗中未發現蛔蟲及在第3組中之1條狗中發現1條蛔蟲。研究表明僅包含倍脈心肝或其與異噁唑啉活性劑(化合物A)之組合的軟咀嚼組合物抗狗中之犬蛔蟲感染極其有效。

實例14：包含化合物A與大環內脂之組合之軟咀嚼組合物抗狗中之犬鞭蟲(鞭蟲)的效能

組成包括8條經犬鞭蟲自然感染之狗之三個治療組。未治療第1組中之狗。在研究的第0天，利用實例13中所述之僅包含倍脈心肝(第2組)或包含倍脈心肝與化合物A之組合(第3組)以遞送0.5 mg/kg倍脈心肝及2.5 mg/kg化合物A之劑量的軟咀嚼組合物治療第2及3組中之狗。

7天之後，對狗評估犬鞭蟲感染之存在。在第1組中之7條狗中發現包含至少9條犬鞭蟲。寄生蟲計數表明僅包含倍脈心肝之組合物具有抗犬鞭蟲之>94%的效能，而包含倍脈心肝與化合物A之組合的軟咀嚼組合物展現抗犬鞭蟲之>98%的效能。該研究表明僅包含倍脈心肝或包含其與異噁唑啉活性劑(化合物A)之組合的軟咀嚼組合物抗犬鞭蟲極其有效。

實例15：包含化合物A與大環內脂之組合之軟咀嚼組合物抗狗中之犬鉤蟲(鉤蟲)的效能

組成包括9條由犬鉤蟲自然感染之狗之三個治療組。未治療第1組中之狗。在研究之第0天，利用實例13中所述之僅包含倍脈心肝(第2組)或包含倍脈心肝與化合物A之組合(第3組)以遞送0.5 mg/kg倍脈心肝及2.5 mg/kg化合物A之劑量的軟咀嚼組合物治療第2及3組中之狗。

7天之後，對狗評估犬鉤蟲感染之存在。投與軟咀嚼組合物之前之糞便樣本的檢測確認研究中之狗排出 $\geq 50$ 個鉤蟲卵/g糞便物質。寄生蟲計數表明僅包含倍脈心肝或包含倍脈心肝與化合物A之組合之組合物具有抗犬鉤蟲之>95%的效能。該研究表明僅包含倍脈心肝或包含倍脈心肝與異噁唑啉活性劑(化合物A)之組合之組合物抗犬鉤蟲



極其有效。

實例16：包含化合物A與大環內脂之組合之軟咀嚼組合物抗狗中之犬心絲蟲(心絲蟲)的效能

組成包括8條經犬心絲蟲感染之狗之三個治療組。未治療第1組中之狗。在研究的第0天，利用表33中所述之包含7.5 mg倍脈心肝(一種大環內脂活性劑)/2 g軟咀嚼物以遞送約0.5 mg活性劑/kg動物體重之劑量的軟咀嚼組合物治療第2組中之狗。在研究之第0天，利用表34中所述之包含7.5 mg倍脈心肝及37.5 mg化合物A/2 g咀嚼物以遞送0.5 mg/kg倍脈心肝及2.5 mg/kg化合物A之劑量的軟咀嚼組合物治療第3組中之狗。

119天之後，對狗評估犬心絲蟲感染之存在。在對照組中之狗中發現0至15條成蟲犬心絲蟲(幾何平均數2.4)。在8條對照動物中之5條中獲得成蟲絲蟲。在第2及3組中之任何治療狗中未獲得絲蟲。因此，該研究證實僅包含倍脈心肝或包含其與異噁唑啉活性劑(化合物A)之組合的軟咀嚼組合物抗狗中之犬心絲蟲(心絲蟲)極其有效。

實例17：包含莫西菌素及倍脈心肝之組合之軟咀嚼組合物抗狗中之犬心絲蟲(心絲蟲)的效能

遵照與實例16之彼等類似的程序，評估包含莫西菌素及倍脈心肝之軟咀嚼組合物抗狗中之犬心絲蟲的有效性。利用表35及36中所述之包含莫西菌素或倍脈心肝之軟咀嚼組合物以提供40 mg/kg 莫西菌素及500 mg/kg倍脈心肝之劑量治療治療組中之狗。總結該研究，發現軟咀嚼組合物相對未治療之對照組具有高水平的效能。

實例18：包含愛滅蟲及倍脈心肝之組合之軟咀嚼組合物抗狗中之犬心絲蟲(心絲蟲)的效能

遵照與實例16之彼等類似的程序，評估包含愛滅蟲及倍脈心肝之軟咀嚼組合物抗狗中之犬心絲蟲的有效性。利用表37及39中所述之

包含愛滅蟲或倍脈心肝之軟咀嚼組合物以提供20 mg/kg愛滅蟲及500 mg/kg倍脈心肝之劑量治療治療組中之狗。總結該研究，發現軟咀嚼組合物相對未治療之對照組具有高水平的效能。

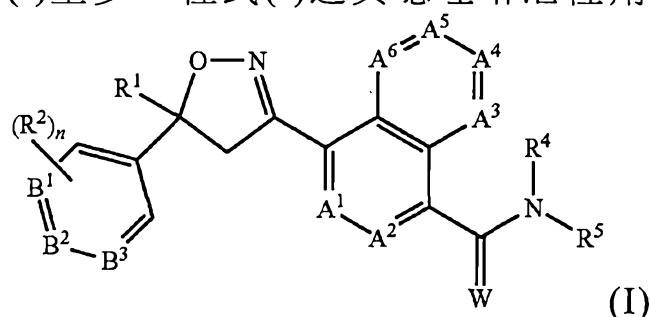
如以上非限制性實例所表明，包含至少一種異噁唑啉活性劑之本發明的軟咀嚼動物用組合物表現抗哺乳動物(例如狗及貓)中之外寄生蟲的超長持續效能，及包含至少一種異噁唑啉活性劑與大環內脂活性劑之組合的組合物抗哺乳動物中之內寄生蟲極其有效。

在以下標號段落中進一步敘述本發明：

1.一種用於治療及/或預防動物中之寄生蟲感染或侵擾的軟咀嚼動物用組合物，其包含：

a)

(i)至少一種式(I)之異噁唑啉活性劑：



其中：

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 獨立地選自由 $CR^3$ 及N組成之群，限制條件為 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 中之最多三個為N；

$B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 獨立地選自由 $CR^2$ 及N組成之群；

W為O或S；

$R^1$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、 $C_4$ - $C_7$ 烷基環烷基或 $C_4$ - $C_7$ 環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自 $R^6$ 之取代基取代；

各 $R^2$ 獨立地為H、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧

基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>3</sup>獨立地為H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

R<sup>4</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基；

R<sup>5</sup>為H、OR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或Q<sup>1</sup>；或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>7</sup>之取代基取代；或

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要之一個選自由N、S及O組成之群的其他原子的環，該環視需要經1至4個獨立地選自由C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基組成之群的取代基取代；

各R<sup>6</sup>獨立地為鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>7</sup>獨立地為鹵素；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基胺基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二烷基胺基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷基胺基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二鹵烷基胺

基羰基、羥基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$ ；或 $\text{Q}^2$ ；

各 $\text{R}^8$ 獨立地為鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基胺基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 二烷基胺基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷基氧基羰基、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NO}_2$ ；

各 $\text{R}^9$ 獨立地為鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 鹵環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基胺基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 二烷基胺基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、苯基或吡啶基；

$\text{R}^{10}$ 為 $\text{H}$ ；或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 烷基環烷基或 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 環烷基烷基，各視需要經一或多個鹵素取代；

$\text{R}^{11}$ 為 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 烷基環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 環烷基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 烷基羰基或 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 烷基氧基羰基；

$\text{R}^{12}$ 為 $\text{H}$ ； $\text{Q}^3$ ；或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 烷基環烷基或 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自 $\text{R}^7$ 之取代基取代；或

$\text{R}^{11}$ 及 $\text{R}^{12}$ 與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要之一個選自由 $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 及 $\text{O}$ 組成之群的其他原子的環，該環視需要經1至4個獨立地選自由 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 及 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基氧基組成之群的取代基取代；

$\text{Q}^1$ 為苯環、5-或6-員雜環或8-、9-或10-員稠合雙環體系，其視需要包含1至3個選自至多1個 $\text{O}$ 、至多1個 $\text{S}$ 及至多3個 $\text{N}$ 之雜原子，各環或環體系視需要經一或多個獨立地選自 $\text{R}^8$ 之取代基取代；

各 $Q^2$ 獨立地為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自 $R^9$ 之取代基取代；

$Q^3$ 為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自 $R^9$ 之取代基取代；及

$n$ 為0、1或2；或

(ii)抗內寄生蟲具活性之至少一種全身性作用活性劑，其中該全身性作用活性劑為一或多種大環內脂、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合；或

(iii)至少一種式(I)之異噁唑啉活性劑與至少一種全身性作用活性劑之組合，其中該全身性作用活性劑為一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼或一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合；及

b)醫藥上可接受的載劑。

2.如段落1之軟咀嚼動物用組合物，其中：

$W$ 為O；

$R^4$ 為H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R^5$ 為 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ ；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 分別為CH；

$R^1$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基，各視需要經一或多個獨立地選自 $R^6$ 之取代基取代；

$R^6$ 為鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基；及

$B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 獨立地為CH、C-鹵素、C- $C_1$ - $C_6$ 烷基、C- $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基

或C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

3.如段落1之軟咀嚼動物用組合物，其中：

W為O；

R<sup>1</sup>為CF<sub>3</sub>；

B<sup>2</sup>為CH；

B<sup>1</sup>為C-Cl；

B<sup>3</sup>為C-CF<sub>3</sub>；

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及A<sup>6</sup>分別為CH；

R<sup>4</sup>為H；及

R<sup>5</sup>為-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

4.如段落1之軟咀嚼動物用組合物，其中該載劑包括一或多種填料、至少一種調味劑、至少一種黏合劑、一或多種溶劑、一或多種界面活性劑、至少一種潤濕劑、視需要之抗氧化劑及視需要之防腐劑。

5.如段落4之軟咀嚼動物用組合物，其中該一或多種填料為大豆蛋白細粉、玉米澱粉或其混合物。

6.如段落4之軟咀嚼動物用組合物，其中該黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮或聚乙二醇或其組合。

7.如段落4之軟咀嚼動物用組合物，其中該溶劑為液體聚乙二醇或辛酸/癸酸甘油三酯或其組合。

8.如段落4之軟咀嚼動物用組合物，其中該界面活性劑為聚乙二醇羥基硬脂酸酯。

9.如段落4之軟咀嚼動物用組合物，其中該潤濕劑為甘油。

10.如段落4之軟咀嚼動物用組合物，其中該調味劑為人工肉或牛肉調料。

11.如段落4之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含：

a)選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉、玉米麩質粉狀物及大豆蛋白

細粉或其組合之填料；

b)選自液體聚乙二醇、丙二醇、碳酸丙二酯、辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸/癸酸/亞油酸甘油三酯、辛酸/癸酸/琥珀酸甘油三酯、二辛酸丙二醇酯/二癸酸丙二醇酯、辛酸/癸酸甘油酯及聚乙二醇甘油酯或其組合之溶劑；

c)選自聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、乙酸乙烯酯及乙烯吡咯啉酮之共聚物、馬鈴薯澱粉及玉米澱粉或其組合之黏合劑；

d)選自甘油、丙二醇、鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯及聚乙二醇或其組合之潤濕劑；

e)選自單油酸甘油酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、山梨糖醇酐酯、聚乙烯醇、聚山梨醇酯、月桂基硫酸鈉、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物、單月桂酸丙二醇酯、辛酸/癸酸甘油酯、聚乙二醇化甘油酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯或其組合之界面活性劑；及

f)天然或人工牛肉或肉調料。

12.如段落11之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含呈約1%至約20重量%之濃度之式(I)之化合物。

13.如段落12之軟咀嚼動物用組合物，其中：

a)該填料為玉米澱粉及大豆蛋白細粉之組合及係以約30%至約50%(w/w)之濃度存在；

b)該溶劑為液體聚乙二醇及辛酸/癸酸甘油三酯之混合物及係以約5%至約20%(w/w)之濃度存在；

c)該黏合劑為聚乙二醇或聚乙烯吡咯啉酮或其組合及係以約5%至約15%(w/w)之濃度存在；

d)該潤濕劑為甘油及係以約5%至約20%之濃度存在；

e)該界面活性劑為聚乙二醇12-羥基硬脂酸酯或聚乙二醇氫化蓖麻油及係以約1%至約5%(w/w)之濃度存在。

14.如段落12之軟咀嚼動物用組合物，其中該式(I)之化合物係以約1%至約5重量%之濃度存在。

15.如段落12之軟咀嚼動物用組合物，其中該式(I)之化合物係以約10%至約20重量%之濃度存在。

16.如段落1之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含全身性作用活性劑，其係選自由一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群。

17.如段落1之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含至少一種式(I)之異噁唑啉活性劑與至少一種選自由一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、一或多種苯并咪唑類、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群之全身性作用活性劑的組合。

18.如段落17之軟咀嚼動物用組合物，其中該大環內脂為依普菌素、愛滅蟲、司拉美汀、密滅汀、倍脈心D、倍脈心肱或莫西菌素或其組合。

19.如段落17之軟咀嚼動物用組合物，其中該異噁唑啉活性劑為4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-N-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺及該全身性作用活性劑為阿維菌素、倍脈心肱或莫西菌素或其組合。

20.一種用於治療及/或預防動物中之寄生蟲侵擾及/或感染的方法，其包括對該動物投與有效量之如段落1之軟咀嚼動物用組合物。



21.如段落20之方法，其中該組合物包含異噁唑啉活性劑及其中該異噁唑啉活性劑為4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-N-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺。

22.如段落20之方法，其中該軟咀嚼組合物包含選自由一或多種阿維菌素或倍脈心化合物、一或多種苯并咪唑活性劑、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、左旋咪唑、噻嘧啶、摩朗得、吡喹酮、氯氰碘柳胺、氯舒隆、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼及一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑或其組合組成之群的全身性作用活性劑。

23.如段落20之方法，其中該寄生蟲為跳蚤類或蜚類。

24.如段落21之方法，其中該寄生蟲為線蟲、條蟲、吸蟲或絲蟲寄生蟲。

25.一種段落1中之式(I)之化合物於製造用於治療及/或預防動物中之寄生蟲侵擾及感染的軟咀嚼動物用組合物的用途。

\*\*\*

如此已經詳細地敘述本發明之各種實施例，應理解，藉由以上段落定義之本發明不限於在以上敘述中闡明之特定細節，因為在不脫離本發明之實質或範圍下可進行其諸多顯然的改變。

#### 【符號說明】

無

## 發明摘要

I641370

105141301(由102104691分割)

※ 申請案號：

A61K 31/42 (2006.01)  
C07D 261/04 (2006.01)

※ 申請日：

102/02/06

※IPC分類：

A61K 9/16 (2006.01)  
A61P 33/10 (2006.01)  
A61P 33/14 (2006.01)

## 【發明名稱】

包含全身性作用活性劑的殺寄生蟲口服動物用組合物及其使用方法與用途

PARASITICIDAL ORAL VETERINARY COMPOSITIONS  
COMPRISING SYSTEMICALLY-ACTING ACTIVE AGENTS,  
METHODS AND USES THEREOF

## 【中文】

本發明係關於用於對抗動物之外寄生蟲及內寄生蟲之口服動物用組合物，其包含至少一種全身性作用活性劑與醫藥上可接受的載劑組合。本發明亦提供用於根除、控制及預防動物之寄生蟲感染及侵擾之改良方法，其包含對有該需要之動物投與本發明之組合物。

## 【英文】

This invention relates to oral veterinary compositions for combating ectoparasites and endoparasites in animals, comprising at least one systemically-acting active agent in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. This invention also provides for improved methods for eradicating, controlling, and preventing parasite infections and infestations in an animal comprising administering the compositions of the invention to the animal in need thereof.

# 圖式

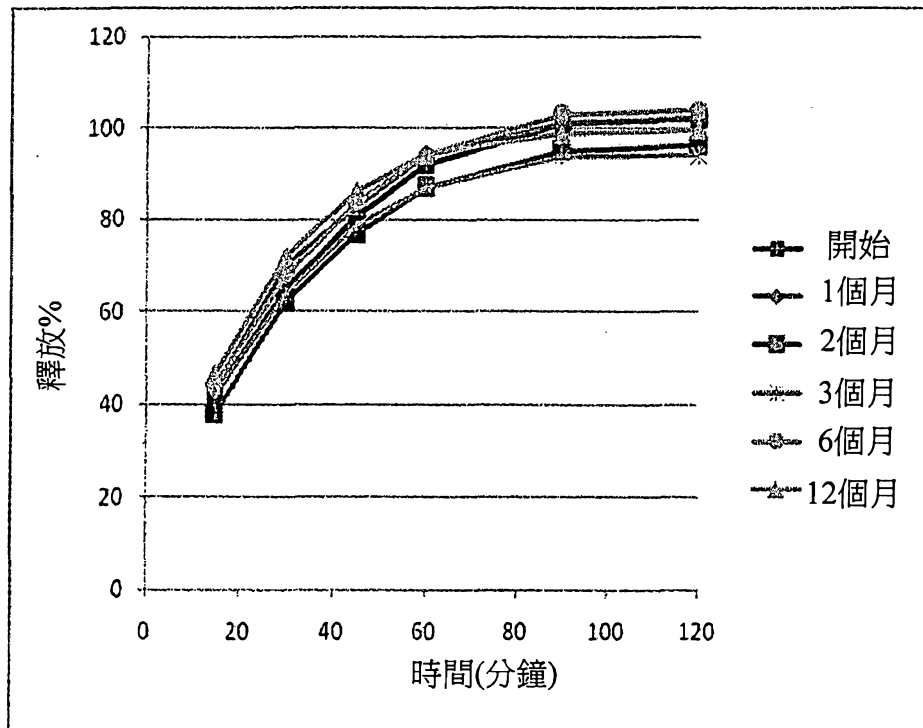


圖1

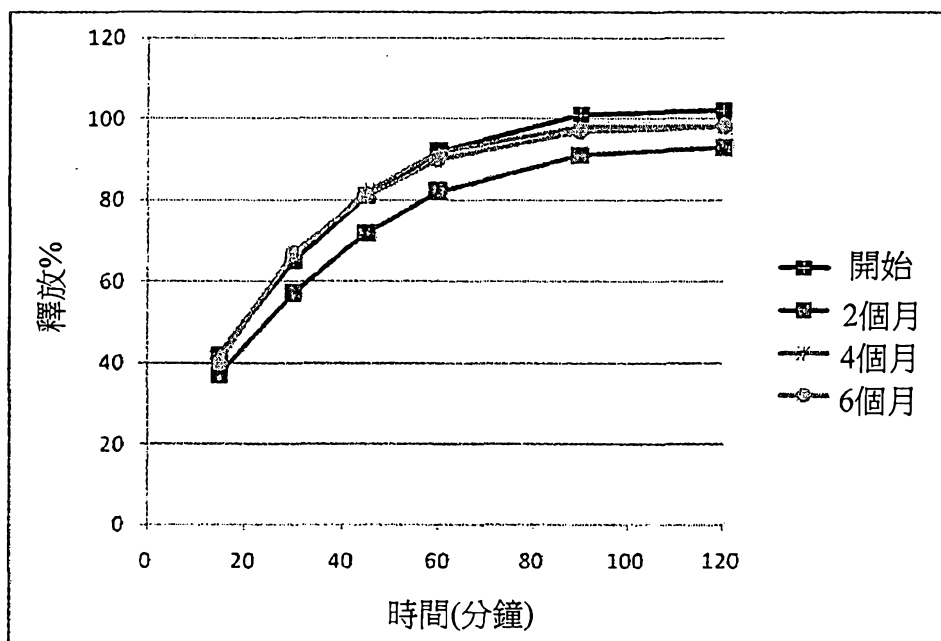


圖2

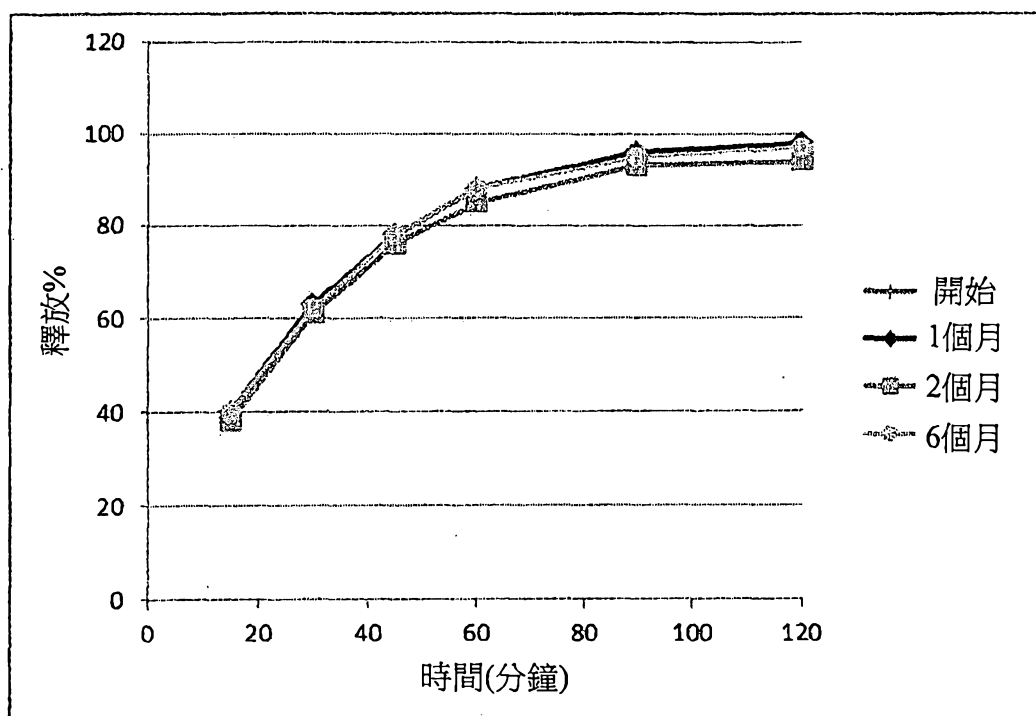


圖3

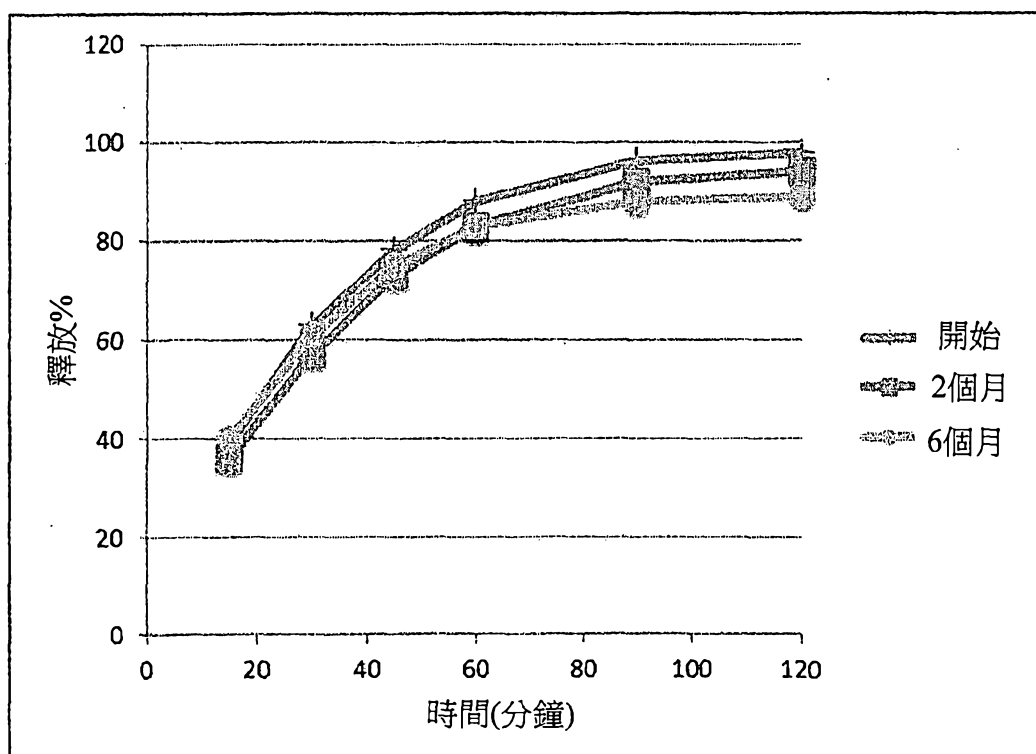


圖4

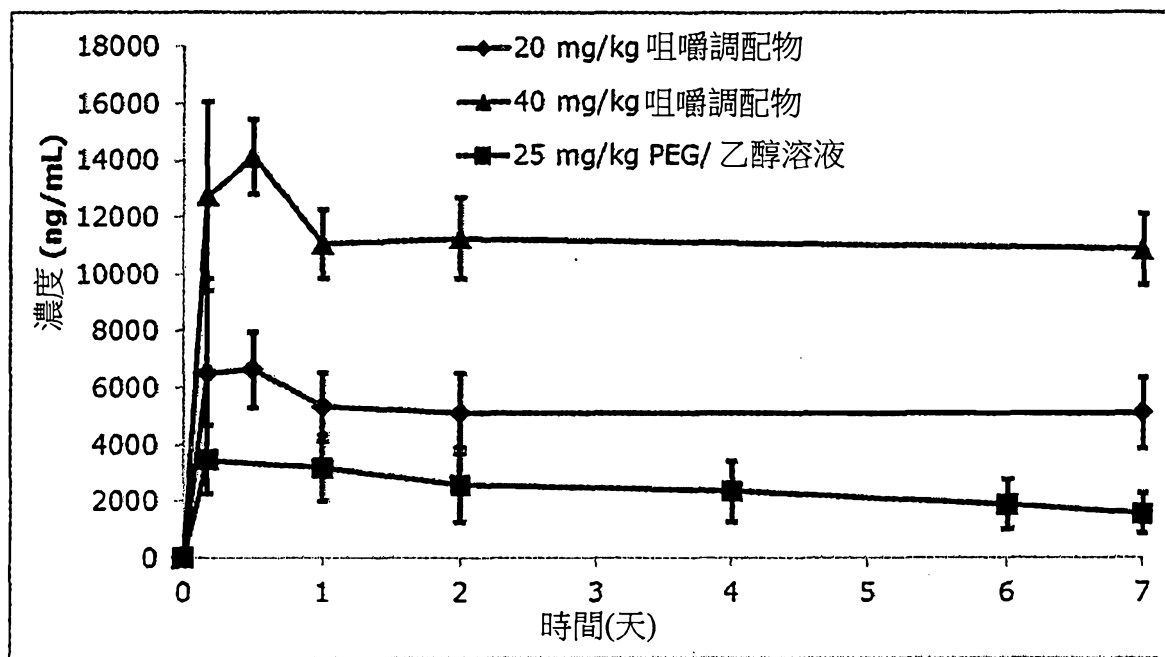


圖5

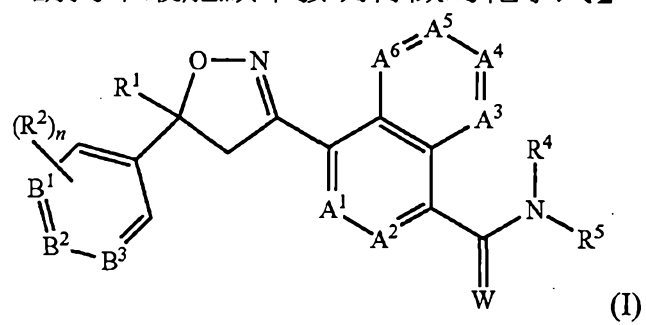
## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(5)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

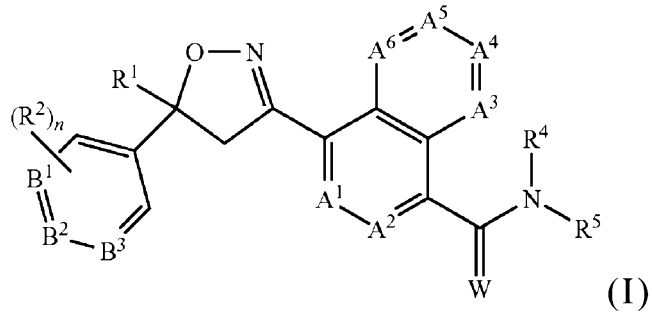
(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



# 申請專利範圍

1. 一種用於治療及/或預防動物之寄生蟲感染或侵擾的軟咀嚼動物用組合物，其包含：
- a)以下之組合：
- (i)至少一種式(I)之異噁唑啉活性劑：



其中：

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及 $A^6$ 獨立地為 $CR^3$ ；

$B^1$ 、 $B^2$ 及 $B^3$ 獨立地為 $CR^2$ ；

W 為 O 或 S ；

R<sup>1</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>6</sup>之取代基取代；

各R<sup>2</sup>獨立地為H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>3</sup>獨立地為H、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

R<sup>4</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基；

R<sup>5</sup>為H、OR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或Q<sup>1</sup>；或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>7</sup>之取代基取代；或

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要另一個選自由N、S及O組成之群的原子的環，該環視需要經1至4個獨立地選自由C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基組成之群的取代基取代；

各R<sup>6</sup>獨立地為鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>7</sup>獨立地為鹵素；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>二烷基胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基胺基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二烷基胺基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷氧基羰基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>鹵烷基胺基羰基、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>二鹵烷基胺基羰基、羥基、-NH<sub>2</sub>、-CN或-NO<sub>2</sub>；或Q<sup>2</sup>；

各R<sup>8</sup>獨立地為鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基羰基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

各R<sup>9</sup>獨立地為鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫



基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>二烷基胺基、-CN、-NO<sub>2</sub>、苯基或吡啶基；

R<sup>10</sup>為H；或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個鹵素取代；

R<sup>11</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷基羰基或C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基羰基；

R<sup>12</sup>為H；Q<sup>3</sup>；或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>烷基環烷基或C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>環烷基烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>7</sup>之取代基取代；或

R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>與其鍵連之氮一起形成包含2至6個碳原子及視需要另一個選自由N、S及O組成之群的原子的環，該環視需要經1至4個獨立地選自由C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、鹵素、-CN、-NO<sub>2</sub>及C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基組成之群的取代基取代；

Q<sup>1</sup>為苯環、5-或6-員雜環，或8-、9-或10-員稠合雙環系，其視需要包含1至3個選自多至1個O、多至1個S及多至3個N之雜原子，各環或環系視需要經一或多個獨立地選自R<sup>8</sup>之取代基取代；

各Q<sup>2</sup>獨立地為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自R<sup>9</sup>之取代基取代；

Q<sup>3</sup>為苯環或5-或6-員雜環，各環視需要經一或多個獨立地選自R<sup>9</sup>之取代基取代；及

n為0、1或2；及

(ii)至少一種全身性作用活性劑，其中該全身性作用活性劑為一或多種大環內脂、一或多種多殺菌素(spinosyn)化合物、一或

多種類多殺菌素(spinosoid)化合物、一或多種苯并咪唑、左旋咪唑(levamisole)、噻嘧啉(pyrantel)、摩朗得(morantel)、吡喹酮(praziquantel)、氯氰碘柳胺(closantel)、氯舒隆(clorsulon)、一或多種胺基乙腈活性劑、一或多種昆蟲生長調節劑、一或多種新類菸鹼(neo-nicotinoids)、一或多種芳唑-2-基氰乙基胺基活性劑、一或多種縮肽(depsipeptide)，或其組合；及

b)醫藥上可接受的載劑，其中該醫藥上可接受的載劑包含一或多種界面活性劑，且其中該界面活性劑係選自聚乙二醇硬脂酸酯及聚乙二醇羥基硬脂酸酯。

2. 如請求項1之軟咀嚼動物用組合物，其中：

W為O；

R<sup>4</sup>為H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sup>5</sup>為-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

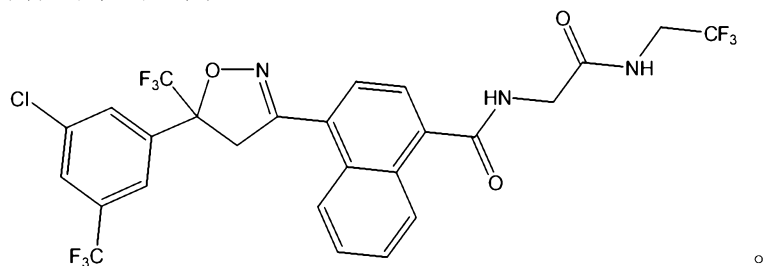
A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及A<sup>6</sup>各為CH；

R<sup>1</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，各視需要經一或多個獨立地選自R<sup>6</sup>之取代基取代；

R<sup>6</sup>為鹵素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；及

B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>及B<sup>3</sup>獨立地為CH、C-鹵素、C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基或C-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。

3. 如請求項1之軟咀嚼動物用組合物，其中該式(I)之異噁唑啉活性劑為化合物A：



4. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物

包含一或多種大環內脂、一或多種縮肽、一或多種多殺菌素化合物、一或多種類多殺菌素化合物、噻嘧啶、吡喹酮、一或多種昆蟲生長調節劑，或其組合。

5. 如請求項4之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含一或多種大環內脂，且其中該一或多種大環內脂係阿維菌素(ivermectin)或倍脈心(milbemycin)活性劑。
6. 如請求項5之軟咀嚼動物用組合物，其中該阿維菌素或倍脈心活性劑係選自由以下組成之群：依普菌素(eprinomectin)、愛滅蟲(ivermectin)、司拉美汀(selamectin)、阿巴克丁(abamectin)、因滅汀(emamectin)、拉替菌素(latidectin)、萊培菌素(lepimectin)、密滅汀(milbemectin)、倍脈心D、倍脈心肱(milbemycin oxime)及莫西菌素(moxidectin)及其組合。
7. 如請求項6之軟咀嚼動物用組合物，其中該阿維菌素或倍脈心活性劑係依普菌素、愛滅蟲、倍脈心肱或莫西菌素。
8. 如請求項7之軟咀嚼動物用組合物，其中該阿維菌素或倍脈心活性劑係倍脈心肱。
9. 如請求項4之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含縮肽活性劑，且其中該縮肽活性劑係環縮酚酸肽(emodepside)。
10. 如請求項4之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含吡喹酮。
11. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上可接受的載劑包含一或多種填料。
12. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上可接受的載劑包含一或多種黏合劑。
13. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上可接受的載劑包含一或多種溶劑。
14. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上

可接受的載劑包含一或多種潤濕劑。

15. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上可接受的載劑包含一或多種潤滑劑。
16. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上可接受的載劑另包含：
  - (i) 一或多種填料；
  - (ii) 一或多種黏合劑；及
  - (iii) 一或多種溶劑。
17. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上可接受的載劑另包含：
  - (i) 一或多種填料；
  - (ii) 一或多種黏合劑；及
  - (iii) 一或多種潤滑劑。
18. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該醫藥上可接受的載劑另包含：
  - (i) 一或多種填料；
  - (ii) 一或多種黏合劑；及
  - (iii) 一或多種潤濕劑。
19. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該載劑另包括一或多種填料、至少一種調味劑、至少一種黏合劑、一或多種溶劑、至少一種潤濕劑、視需要之抗氧化劑及視需要之防腐劑。
20. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該界面活性劑係選自聚乙二醇8硬脂酸酯(PEG 400單硬脂酸酯)、聚乙二醇40硬脂酸酯(PEG 1750單硬脂酸酯)、聚乙二醇12-羥基硬脂酸酯及聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯。

21. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該界面活性劑係聚乙二醇羥基硬脂酸酯。
22. 如請求項21之軟咀嚼動物用組合物，其中該界面活性劑係聚乙二醇12-羥基硬脂酸酯。
23. 如請求項21之軟咀嚼動物用組合物，其中該界面活性劑係聚乙二醇15 12-羥基硬脂酸酯。
24. 如請求項11之軟咀嚼動物用組合物，其中該一或多種填料為大豆蛋白細粉、玉米澱粉或其混合物。
25. 如請求項12之軟咀嚼動物用組合物，其中該黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮、乙酸乙烯酯及乙烯吡咯啉酮之共聚物、或聚乙二醇，或其組合。
26. 如請求項25之軟咀嚼動物用組合物，其中該黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮或聚乙二醇或其組合。
27. 如請求項13之軟咀嚼動物用組合物，其中該溶劑為液體聚乙二醇或辛酸/癩酸三酸甘油酯或其組合。
28. 如請求項14之軟咀嚼動物用組合物，其中該潤濕劑為甘油、丙二醇、鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯。
29. 如請求項28之軟咀嚼動物用組合物，其中該潤濕劑為甘油。
30. 如請求項19之軟咀嚼動物用組合物，其中該調味劑為人工肉或人工牛肉味(flavor)。
31. 如請求項19之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含：
  - a) 填料，選自玉米澱粉、預膠化玉米澱粉、玉米麩粉及大豆蛋白細粉，及其組合；
  - b) 溶劑，選自液體聚乙二醇、丙二醇、碳酸丙二酯、辛酸/癩酸三酸甘油酯、辛酸/癩酸/亞油酸三酸甘油酯、辛酸/癩酸/琥珀酸三酸甘油酯、丙二醇二辛酸酯/二癩酸酯、辛酸/癩酸甘油酯及

聚乙二醇化甘油酯，及其組合；

c)黏合劑，選自聚乙烯吡咯啉酮、聚乙二醇、乙酸乙烯酯與乙炔吡咯啉酮之共聚物、馬鈴薯澱粉及玉米澱粉，及其組合；

d)潤濕劑，選自甘油、丙二醇、鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯及聚乙二醇，及其組合；及

e)天然或人工牛肉或肉味。

32. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該組合物包含約1%至約20重量%之濃度之式(I)之異噁唑啉活性劑。

33. 如請求項31之軟咀嚼動物用組合物，其中：

a)該填料為玉米澱粉及大豆蛋白細粉之組合及係以約30%至約60%(w/w)之濃度存在；

b)該溶劑為液體聚乙二醇及辛酸/癸酸三酸甘油酯之混合物及係以約5%至約20%(w/w)之濃度存在；

c)該黏合劑為聚乙二醇或聚乙烯吡咯啉酮或其組合及係以約5%至約15%(w/w)之濃度存在；

d)該潤濕劑為甘油及係以約5%至約20%之濃度存在；

e)該界面活性劑為聚乙二醇12-羥基硬脂酸酯及係以約1%至約5%(w/w)之濃度存在。

34. 如請求項32之軟咀嚼動物用組合物，其中該式(I)之異噁唑啉活性劑係以約1%至約5重量%之濃度存在。

35. 如請求項32之軟咀嚼動物用組合物，其中該式(I)之異噁唑啉活性劑係以約10%至約20重量%之濃度存在。

36. 如請求項11之軟咀嚼動物用組合物，其中該填料係以35%至55重量%之濃度存在。

37. 如請求項12之軟咀嚼動物用組合物，其中該黏合劑係以5%至10重量%之濃度存在。

38. 如請求項14之軟咀嚼動物用組合物，其中該潤濕劑係以5%至15重量%之濃度存在。
39. 如請求項13之軟咀嚼動物用組合物，其中該溶劑係以5%至15重量%之濃度存在。
40. 如請求項1至3中任一項之軟咀嚼動物用組合物，其中該界面活性劑係以1%至5重量%之濃度存在。
41. 如請求項1之軟咀嚼動物用組合物，其係選自由以下組成之群：

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.89
倍脈心肝	活性劑	0.375
大豆蛋白細粉	填料	20.0(QS)
玉米澱粉	填料	24.7
牛肉調料	調味劑	20.2
聚維酮 K-30	黏合劑	2.7
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.3
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
甘油	潤濕劑	10.1
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.1
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
倍脈心肝	活性劑	0.375

大豆蛋白細粉	填料	19.4(QS)
玉米澱粉	填料	25.0
牛肉調料	調味劑	20.0
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
甘油	潤濕劑	10.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸單水合物	pH 調節劑	0.50

成分	功能	%(w/w)
化合物 A	活性劑	1.875
倍脈心肝	活性劑	0.375
玉米澱粉	填料	20.0
大豆蛋白細粉	填料	28.3(QS)
牛肉調料	調味劑	25.0
聚維酮 K-30	黏合劑	6.0
PEG 400	溶劑	12.0
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.0
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14



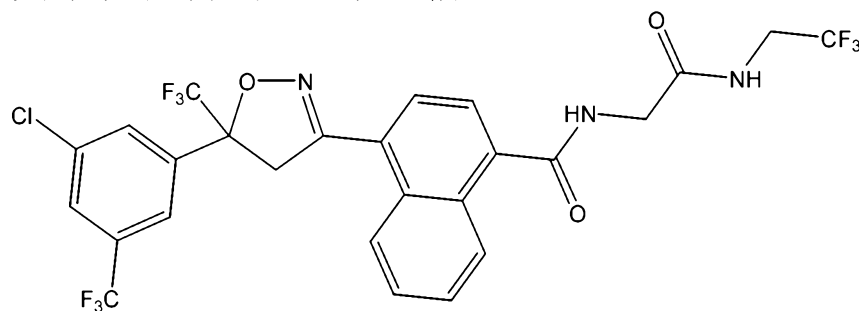
成分	功能	%(w/w)
莫西菌素	活性劑	0.03
倍脈心肝	活性劑	0.375
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	23(QS)
澱粉	填料	21
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

成分	功能	%(w/w)
愛滅蟲	活性劑	0.015
倍脈心肝	活性劑	0.375
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	19.3(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20

聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

成分	功能	%(w/w)
莫西菌素	活性劑	0.03
倍脈心肝	活性劑	0.375
化合物 A	活性劑	1.875
大豆蛋白細粉	填料	19.3(QS)
玉米澱粉	填料	25
牛肉調料	調味劑	20
聚維酮 K-30	黏合劑	2.75
PEG 400	溶劑	7.1
聚乙二醇 12-羥基硬脂酸酯	界面活性劑	3.1
PEG 4000	黏合劑	6.35
辛酸/癸酸甘油三酯	溶劑/潤滑劑	3.15
甘油	潤濕劑	10.0
山梨酸鉀	防腐劑	0.3
BHT	抗氧化劑	0.14
檸檬酸	防腐劑	0.5

其中化合物A具以下結構：



42. 一種如請求項1至41中任一項之軟咀嚼動物用組合物之用途，其係用於製造用於治療及/或預防動物之寄生蟲侵擾及/或感染的藥物。
43. 如請求項42之用途，其中該組合物包含異噁唑啉活性劑，及其中該異噁唑啉活性劑為4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氫-5-(三氟甲基)-3-異噁唑基]-N-[2-側氧基-2-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]乙基]-1-萘甲醯胺。
44. 如請求項42之用途，其中該寄生蟲為蚤類(flea)或蜱類(tick)。
45. 如請求項42之用途，其中該寄生蟲為線蟲、條蟲、吸蟲或絲蟲寄生蟲。