



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108685894 B

(45) 授权公告日 2022.04.26

(21) 申请号 201810385736.3

A61K 9/48 (2006.01)

(22) 申请日 2013.04.03

A61K 9/50 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108685894 A

A61K 9/51 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.10.23

A61K 47/10 (2006.01)

(30) 优先权数据

12163198.0 2012.04.04 EP

A61K 47/12 (2006.01)

61/782434 2013.03.14 US

A61K 47/16 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201380017735.9 2013.04.03

A61K 47/18 (2006.01)

(73) 专利权人 英特维特国际股份有限公司

A61K 47/20 (2006.01)

地址 荷兰博克斯梅尔

A61K 47/22 (2006.01)

(72) 发明人 S.阿特赫德 S.富奇斯 C.杭

A61K 47/26 (2006.01)

J.鲁茨

A61K 47/36 (2006.01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

A61K 47/38 (2006.01)

代理人 张宇腾 万雪松

A61K 47/42 (2017.01)

(51) Int.Cl.

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

B29C 37/00 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

B29C 43/00 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

(56) 对比文件

A61K 45/06 (2006.01)

CN 101778566 A, 2010.07.14

A61K 45/06 (2006.01)

CN 101909605 A, 2010.12.08

A61K 9/14 (2006.01)

CN 101765592 A, 2010.06.30

A61K 9/16 (2006.01)

CN 102256971 A, 2011.11.23

A61K 9/20 (2006.01)

CN 1930136 A, 2007.03.14

A61K 9/28 (2006.01)

CN 10174300 A, 2010.06.16

A61K 45/06 (2006.01)

CN 101652354 A, 2010.02.17

A61K 9/14 (2006.01)

CN 102088856 A, 2011.06.08

A61K 9/16 (2006.01)

CN 101522672 A, 2009.09.02

A61K 9/20 (2006.01)

CN 102088857 A, 2011.06.08

审查员 李博

权利要求书3页 说明书31页

(54) 发明名称

类软咀嚼药用产品的制造方法。

B

软咀嚼药用产品

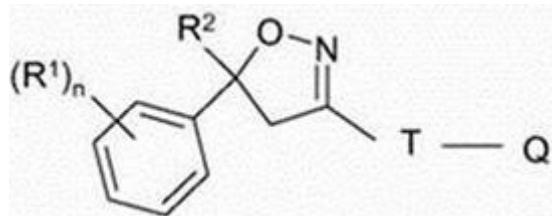
(57) 摘要

本发明涉及软咀嚼药用产品。具体而言，本发明涉及包含双羟萘酸或可药用盐的用于向动物递送可药用活性成分的软咀嚼药用产品和此

1. 软咀嚼兽药药用产品,其包含作为成分的

- 双羟萘酸钠,其中双羟萘酸钠的量为1.5至30 %w/w,条件是这样的双羟萘酸钠不是活性药物成分,

- 一种或多种活性药物成分,其中所述活性药物成分是式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂合物



式(I),

其中

R¹ = 卤素、CF₃、OCF₃、CN,

n = 0至3的整数,

R² = C₁-C₃-卤代烷基,

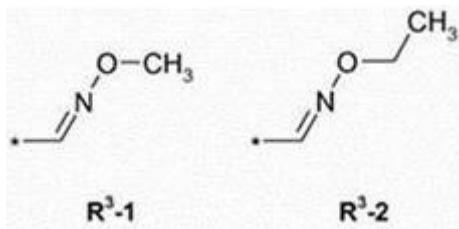
T = 5-或6-元环,其任选被一个或多个基团Y取代,

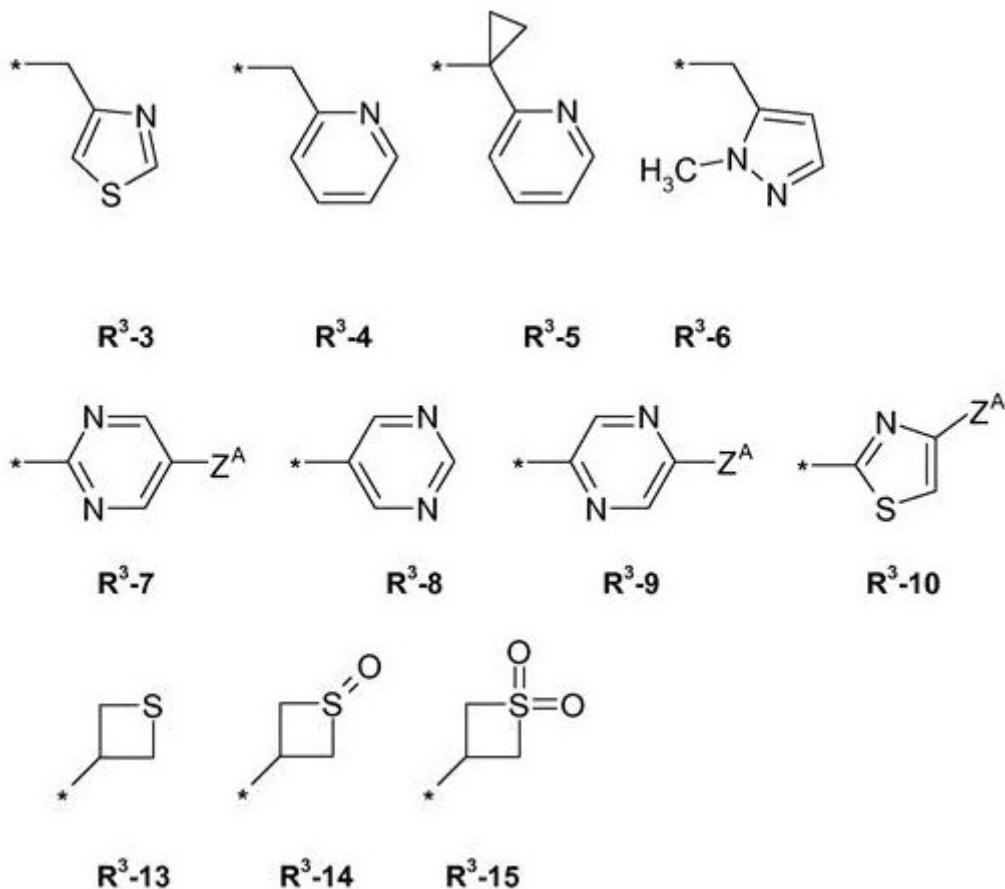
Y = 甲基、卤代甲基、卤素、CN、NO₂、NH₂-C=S,或两个相邻基团Y一起形成链;

Q = X-NR³R⁴或5-元N-杂芳基环,其任选被一个或多个基团取代;

X = CH₂、CH(CH₃)、CH(CN)、CO、CS,

R³ = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氨基甲基、甲氨基乙基、卤代甲氨基甲基、乙氨基甲基、卤代乙氨基甲基、丙氨基甲基、乙氨基羧基甲基、乙氨基羧基乙基、二甲氨基乙基、丙炔基氨基羧基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙氨基羧基甲基、卤代乙氨基羧基乙基、四氢呋喃基、甲氨基羧基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羧基甲基、丙氨基羧基甲基、环丙基氨基羧基甲基、丙烯基氨基羧基甲基、卤代乙氨基羧基环丙基、

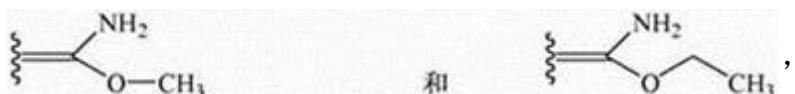




其中Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基；

R⁴ = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；

或R³和R⁴一起形成选自下式的取代基：



- 液体组分，

- 成形剂，和

- 任选的一种或多种另外的赋形剂。

2. 根据权利要求1的产品，其中双羟萘酸钠的量为2至5 %w/w。

3. 根据权利要求1的产品，其中n = 1、2或3。

4. 根据权利要求1的产品，其中R² = CF₃或CF₂Cl。

5. 根据权利要求1的产品，其包含作为成分的

- 活性药物成分的双羟萘酸盐，条件是这样的活性药物成分不是双羟萘酸噻嘧啶或双羟萘酸奥克太尔，

- 任选的一种或多种其它的活性药物成分，

- 液体组分，

- 成形剂，
- 双羟萘酸钠，和
- 任选的一种或多种另外的赋形剂。

6. 根据权利要求1至5中任一项的产品，其另外包含一种或多种下列赋形剂：

- 填料，
- 稳定剂组分，
- 调味组分或糖组分。

7. 根据权利要求1至5中任一项的产品，其中所述链是三元或四元链。

8. 根据权利要求1至5中任一项的产品，其中所述活性药物成分是4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺。

9. 根据权利要求1至5中任一项的产品，其中所述活性药物成分是4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-氧化-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-1-萘甲酰胺。

10. 根据权利要求1至5中任一项的产品，其中所述活性药物成分是4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺。

11. 根据权利要求1至5中任一项的产品，其中所述活性药物成分是5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧化-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺。

12. 根据权利要求1至5中任一项的产品，其中存在多于一种的活性药物成分。

13. 根据权利要求12的产品，其中活性药物成分的组合包含一种或多种抗寄生虫药。

14. 在成形机中制造根据权利要求1至13中任一项的产品的方法，其包括以下步骤

- a) 将成分混合成面团状物，
- b) 向模具中填充面团状物，和
- c) 从模具中取出面团状物，

其中在混合步骤a)中，将双羟萘酸钠与其它成分混合。

15. 双羟萘酸钠在根据权利要求14的方法中用于提高向模具中填充面团状物时和/或从模具中取出面团状物时权利要求1至13中任一项的产品的润滑性的用途。

16. 根据权利要求1至13中任一项的软咀嚼兽药药用产品在用于制造用于控制动物的寄生昆虫、螨虫或线虫侵扰的药物中的用途。

软咀嚼药用产品

[0001] 本申请是申请号为201380017735.9,申请日为2013年4月3日,发明名称为“软咀嚼药用产品”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及尤其给药于非人类动物的可口服给药的药物剂量单位如软咀嚼剂的领域。

背景技术

[0003] 用于药物递送的咀嚼药用产品是公知的。将药物配制成咀嚼剂型可提高往往抵抗吞咽硬片剂或胶囊的(动物)患者的药物接受度。

[0004] 质地对此类口服产品的(动物)患者接受度是重要的。咀嚼药用产品的最常用形式之一是咀嚼压缩片,但其成分使片剂呈砂砾质或另外不讨人喜欢,尤其是对非人类动物而言。因此,用于非人类动物的优选替代剂型是“软咀嚼剂”——通常是也广泛存在于可食用宠物零食中的肉状物。

[0005] 在现有技术中已经描述了软咀嚼剂。美国专利No. 6,387,381公开了由具有淀粉、糖、脂肪、多元醇和水的基质形成的挤出物。

[0006] WO 2004/014143涉及以适合食用的形式,特别是以软咀嚼剂的形式向生物体递送添加剂的组合物和方法。

[0007] US 2009/0280159和US 2011/0223234涉及适口的可食用软咀嚼药物载体(medication vehicle)。其中所述的方法涉及挤出过程中生成的热造成该混合物中的活性成分的稳定性变差的问题。

[0008] 用于大批量生产模制食用肉饼的机器已被描述为可用于制造给药于非人类动物的软咀嚼剂。这样的机器是为用于生产模制食品而开发的模制机,例如Formax Corporation制造的Formax F6™模制机或美国专利Nos. 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;4,535,505;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;5,655,436;和5,980,228中公开的模制机。

[0009] 此类机器一开始用于通过将碎牛肉在压力下压入多腔模板而由碎牛肉供给品形成汉堡肉饼,所述模板在装料位置与排料位置之间的线性滑轨上快速穿梭,其中可垂直往复的顶出器(knock-outs)从模腔中推出肉饼。

[0010] 为了用于制造软咀嚼剂,用成分制备面团状物料,这些成分使成形和干燥后的所得软咀嚼剂的质地类似于肉。为了以工业规模制造兽药,必须由能够生产大批量的成形机生产软咀嚼剂。

[0011] 但是,已经观察到,送入成形设备的面团状物的一些软咀嚼剂组分造成成形机中的可动部件,尤其是模板的堵塞。因此,本工艺领域在寻找在成形设备中容易以工业规模加

工的软咀嚼剂组合物。

[0012] 双羟萘酸(pamoic acid)的盐被称作双羟萘酸盐(pamoates)或恩波酸盐(embonates)并传统上作为某些碱性活性成分的抗衡离子使用以获得长效药物制剂。兽药中的活性成分的双羟萘酸盐的实例是驱肠虫化合物双羟萘酸噻嘧啶(pyrantel pamoate)和双羟萘酸奥克太尔(oxantel pamoate)和抗组胺药双羟萘酸羟嗪(hydroxycine pamoate)。用于人类健康的许多活性成分是例如如WO 94/25460、WO 05/016261、WO 04/017970或WO 05/075454中公开的双羟萘酸盐。

[0013] 尚未描述双羟萘酸或其可药用盐作为软咀嚼制剂中的赋形剂的用途。

[0014] 现在已经发现,包含双羟萘酸或其可药用盐的软咀嚼剂在成形机中容易加工且双羟萘酸或其可药用盐有利于使用成形机以工业规模制造此类软咀嚼剂。

发明内容

[0015] 本发明提供给药于非人类动物的新型软咀嚼药用产品及其制造方法。

[0016] 相应地,在一个实施方案中,本发明涉及软咀嚼兽药药用产品(“软咀嚼剂”),其作为成分包含

[0017] - 双羟萘酸或其可药用盐,条件是这样的双羟萘酸或其可药用盐不是活性药物成分,

[0018] - 一种或多种活性药物成分,

[0019] - 液体组分,

[0020] - 成形剂,和

[0021] - 任选的一种或多种赋形剂。

[0022] 在一个实施方案中,本发明提供软咀嚼兽药药用产品,其作为成分包含

[0023] - 双羟萘酸或其可药用盐,条件是这样的双羟萘酸或其可药用盐不是活性药物成分,

[0024] - 任选的一种或多种活性药物成分,

[0025] - 液体组分,

[0026] - 成形剂,和

[0027] - 任选的一种或多种赋形剂。

[0028] 在一个优选实施方案中,该产品包含双羟萘酸钠。

[0029] 在一个实施方案中,双羟萘酸或其可药用盐的量为1.5至30 %w/w,优选2至5 %w/w。

[0030] 在另一实施方案中,提供软咀嚼兽药药用产品,其作为成分包含

[0031] - 活性药物成分的双羟萘酸盐,条件是这样的活性药物成分不是双羟萘酸噻嘧啶或双羟萘酸奥克太尔,

[0032] - 任选的另一活性药物成分,

[0033] - 液体组分,

[0034] - 成形剂,

[0035] - 任选的双羟萘酸或其可药用盐,和

[0036] - 任选的一种或多种赋形剂。

[0037] 在一个实施方案中,上述产品另外包含一种或多种下列赋形剂:

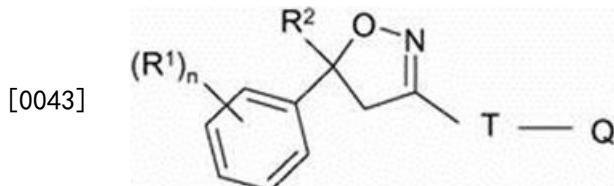
[0038] - 填料,

[0039] - 稳定剂组分,

[0040] - 调味组分,和/或

[0041] - 糖组分。

[0042] 在一个实施方案中,该活性药物成分是式 (I) 的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂合物



[0044] 式 (I) ,

[0045] 其中

[0046] R^1 = 卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 CN ,

[0047] n = 0至3的整数,优选1、2或3,

[0048] R^2 = C_1-C_3 -卤代烷基,优选 CF_3 或 CF_2Cl ,

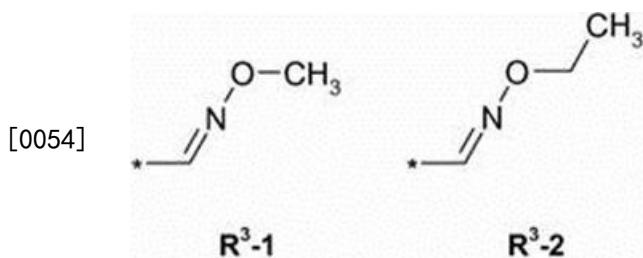
[0049] T = 5-或6-元环,其任选被一个或多个基团Y取代,

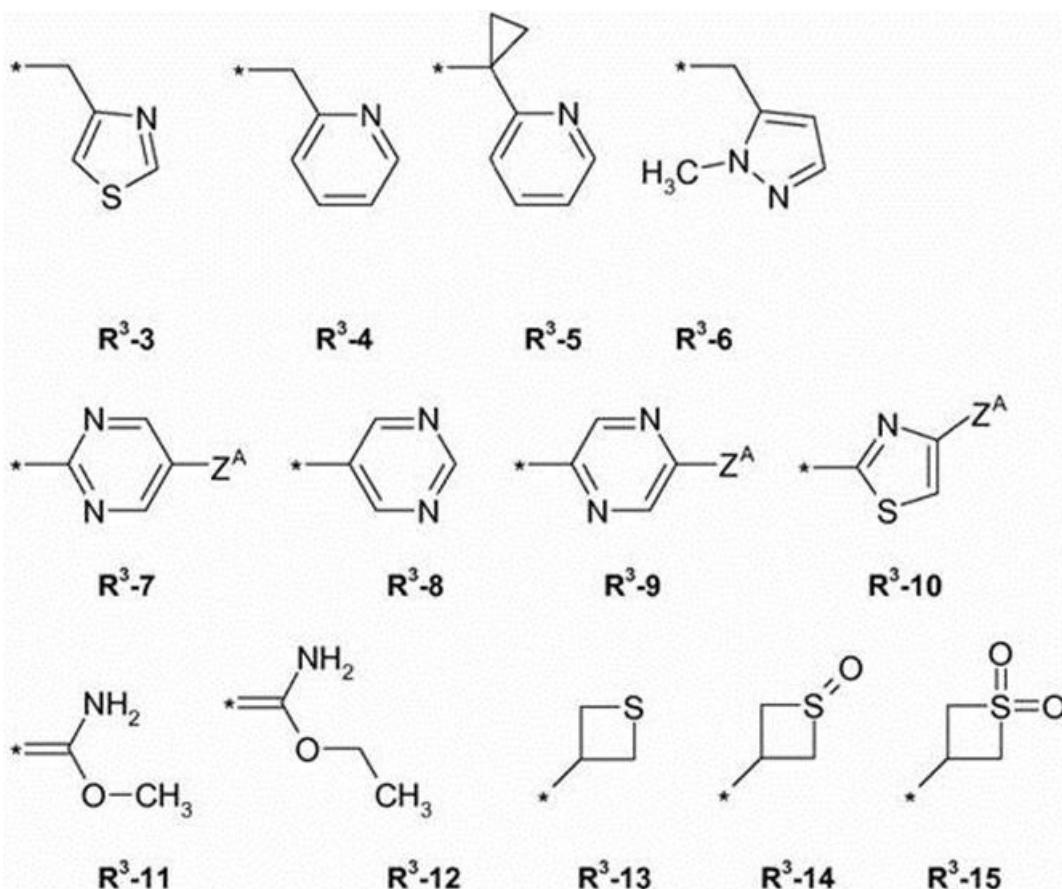
[0050] Y = 甲基、卤代甲基、卤素、 CN 、 NO_2 、 $NH_2-C=S$,或两个相邻基团Y一起形成链,尤其是三元或四元链;

[0051] Q = $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳基环,其任选被一个或多个基团取代;

[0052] X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 CO 、 CS ,

[0053] R^3 = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氨基甲基、甲氨基乙基、卤代甲氨基甲基、乙氨基甲基、卤代乙氨基甲基、丙氨基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氨基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基、





[0056] 其中Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基(CF₃)；

[0057] R⁴ = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；

[0058] 或R³和R⁴一起形成选自下式的取代基：



[0060] 在一个具体实施方案中，该活性药物成分是4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺。

[0061] 在一个具体实施方案中，该活性药物成分是4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-1-萘甲酰胺。

[0062] 在一个具体实施方案中，该活性药物成分是4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺。

[0063] 在一个具体实施方案中，该活性药物成分是5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺。

[0064] 在一个实施方案中，存在多于一种的活性药物成分。

[0065] 在一个优选实施方案中,活性药物成分的组合包含一种或多种抗寄生虫药。

[0066] 本发明的另一方面是在成形机中制造上述产品的方法,其包括以下步骤

[0067] a) 将成分混合成面团状物,

[0068] b) 向模具中填充面团状物,和

[0069] c) 从模具中取出面团状物,

[0070] 其中在混合步骤a)中,将双羟萘酸或其可药用盐与其它成分混合。

[0071] 一方面,本发明涉及双羟萘酸或其可药用盐在上述方法中用于提高向模具中填充面团状物时和/或从模具中取出面团状物时上述产品的润滑性的用途。

[0072] 另一方面,本发明涉及如上所述的软咀嚼兽药药用产品在用于制造用于控制动物的寄生昆虫、螨虫或线虫侵扰的药物中的用途。

[0073] 本发明的另一方面是包含式(I)的异噁唑啉化合物的软咀嚼兽药药用组合物,其用于控制动物的寄生昆虫、螨虫或线虫侵扰的方法。

具体实施方式

[0074] 本发明人确定,将双羟萘酸或其可药用盐添加到软咀嚼剂面团状物中通过提高向模具中填充面团状物时和/或从模具中取出面团状物时软咀嚼剂表面上的润滑性而改进这种软咀嚼剂在成形设备中的可加工性。

[0075] “软咀嚼剂”或“软咀嚼兽药药用产品”意在表示在室温下是固体并柔软可咀嚼且由于该产品在口中咀嚼过程中具有一定塑性质地而在功能上耐嚼的产品。这样的软咀嚼剂具有与熟的碎肉饼类似的软度。

[0076] 双羟萘酸,也被称作恩波酸,是萘酸衍生物。双羟萘酸的化学名是4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-萘甲酸)。在本发明的一个方面中,使用双羟萘酸的盐。在本发明的一个方面中,双羟萘酸的可药用盐是钠盐或钾盐。在一个实施方案中,使用双羟萘酸钠,尤其是双羟萘酸二钠。双羟萘酸的盐易商购获得,例如来自APAC Pharmaceutical LLC, Columbia, US的双羟萘酸二钠盐。双羟萘酸盐的不同水合物形式适用于本发明。在一个实施方案中使用一水合物形式。在一替代实施方案中使用脱水物(anhydride)形式。或者在本发明中可以使用双羟萘酸的酯。

[0077] 一方面,活性药物成分本身不提供润滑作用,且双羟萘酸或其盐作为(非活性)成分或赋形剂包含在该软咀嚼剂组合物中。因此该组合物包含双羟萘酸或其盐,条件是这样的双羟萘酸或其可药用盐不是活性药物成分。在一个实例中,这样的双羟萘酸或盐是双羟萘酸钠。

[0078] 除作为(非活性)成分(或赋形剂)的双羟萘酸外,该软咀嚼剂还可包含活性药物成分的双羟萘酸盐。

[0079] 另一方面,本发明涉及本发明的产品,其中在本发明的软咀嚼剂中存在活性药物成分的双羟萘酸盐,但不包括作为非活性成分的另外的双羟萘酸或其盐,条件是这样的活性药物成分不是双羟萘酸噻嘧啶或双羟萘酸奥克太尔。

[0080] 双羟萘酸或其可药用盐的存在已证实提高软咀嚼剂的润滑性以致现在可以在成形机中加工软咀嚼剂。提供所需润滑性必需的双羟萘酸或其可药用盐的量取决于各种成分的具体组成并由技术人员在每种情况下确定。通常,至少1%的w/w%已表现出软咀嚼剂的有

利的加工参数。

[0081] 一方面,本发明涉及本发明的产品,其中双羟萘酸或其可药用盐的量为1至50 %w/w。另一方面,双羟萘酸或其可药用盐的量为1.5至30 %w/w。再一方面,双羟萘酸或其可药用盐的量不高于10 %w/w。再一方面,双羟萘酸或其可药用盐的量为2.0至5.0 %w/w。

[0082] 本发明的另一方面是双羟萘酸或其可药用盐在软咀嚼剂制造中的用途。将双羟萘酸或其可药用盐添加到软咀嚼剂面团状物中通过提高向模具中填充面团状物时和/或从模具中取出面团状物时软咀嚼剂产品表面上的润滑性而改进这种软咀嚼剂面团状物在成形设备中的可加工性。润滑性是指并表示摩擦降低(包括软咀嚼剂混合物与模板或顶出杯(knock out cups)的粘附的降低)的量度。

[0083] 在一个实施方案中,所述双羟萘酸或其可药用盐不是活性药物成分。

[0084] 本发明的软咀嚼剂通常包含活性药物成分。

[0085] 如本文所用,活性药物成分(或活性成分或药物活性成分或可药用活性成分)是用在药用产品中、旨在提供药理活性或另外在疾病的诊断、治愈、减轻、治疗或预防中具有直接作用或在人类或动物的生理机能的恢复、矫正或修正中具有直接作用的物质。

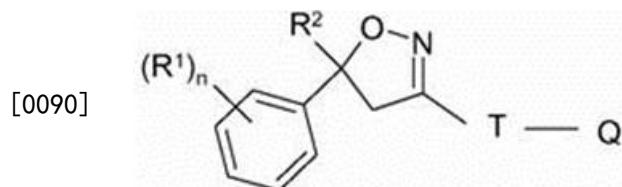
[0086] 可以在本发明的软咀嚼剂中提供任何可口服给药的药物活性成分或其它生物活性化合物。兽药领域的普通技术人员完全熟悉此类活性成分是什么,其可包括但不限于,抗生素、镇痛剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗寄生虫药,如杀体内寄生虫药和杀体外寄生虫药、激素和/或其衍生物、抗炎药(包括非类固醇抗炎药)、类固醇、行为修正剂、疫苗、抗酸药、缓泻药、抗惊厥药、镇静剂、安定药、镇咳药、抗组胺药、解充血药、祛痰药、食欲刺激剂和抑制剂、心血管药、矿物质和维生素。

[0087] 该活性成分优选是抗寄生虫药,更优选选自异噁唑啉化合物、除虫菌素(例如伊维菌素、司拉克丁、多拉菌素、阿维菌素和依立诺克丁(eprinomectin))、米尔倍霉素(莫昔克丁和米尔贝肟);苯硫脲类(pro-benzimidazoles)(例如非班太尔、萘托比胺(netobimin)和托布津);苯并咪唑衍生物,如噁唑苯并咪唑衍生物(例如噁苯咪唑和堪苯达唑(cambendazole))、氨基甲酸酯苯并咪唑衍生物(例如芬苯达唑、阿苯达唑(氧化物)、甲苯咪唑、奥芬达唑、帕苯达唑(parbendazole)、奥苯达唑、氟苯达唑和三氯苯咪唑);咪唑并噁唑类(例如左旋咪唑和四咪唑);四氢嘧啶(莫仑太尔和噻嘧啶)、水杨酰苯胺类(例如氯氟碘柳胺、羟氯柳苯胺、雷复尼特和氯硝柳胺);硝基酚化合物(例如硝碘酚腈和硝硫氰酯);苯二碘酰胺类(例如氯舒隆);吡嗪并异喹啉类(例如吡喹酮和依西太尔);杂环化合物(例如哌嗪、乙胺嗪和吩噁嗪);二氯酚、砷剂(例如硫乙胂胺、melorsamine和砷苯酰胺(arsenamide));环八缩酚酸肽类(cyclooctadepsipeptides)(例如emodepside);帕拉郝金胺(paraherquamide)(例如得曲恩特(derquantel));和氨基-乙腈化合物(例如monepantel、AAD 1566);脒化合物(例如阿米太尔和三苯双脒),包括所有可药用形式,如盐、溶剂合物或N-氧化物。

[0088] 在一个实施方案中,该药物活性成分是异噁唑啉化合物。异噁唑啉化合物是本领域中已知的,且这些化合物和它们作为抗寄生虫药的用途例如描述在美国专利申请US 2007/0066617和国际专利申请WO 2005/085216、WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2010/070068和WO 2010/079077中,它们的公开内容以及其中引用的参考资料并入本文作为参考。这类化合物已知具有优异的抗体外寄生虫,即

寄生昆虫和螨,如蜱和跳蚤,和体内寄生虫,如线虫的活性。

[0089] 在一个实施方案中,本发明的软咀嚼药用产品包含式(I)的异噁唑啉化合物



[0091] 式(I),其中

[0092] R^1 = 卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 CN ,

[0093] n = 0至3的整数,优选1、2或3,

[0094] R^2 = C_1-C_3 -卤代烷基,优选 CF_3 或 CF_2Cl ,

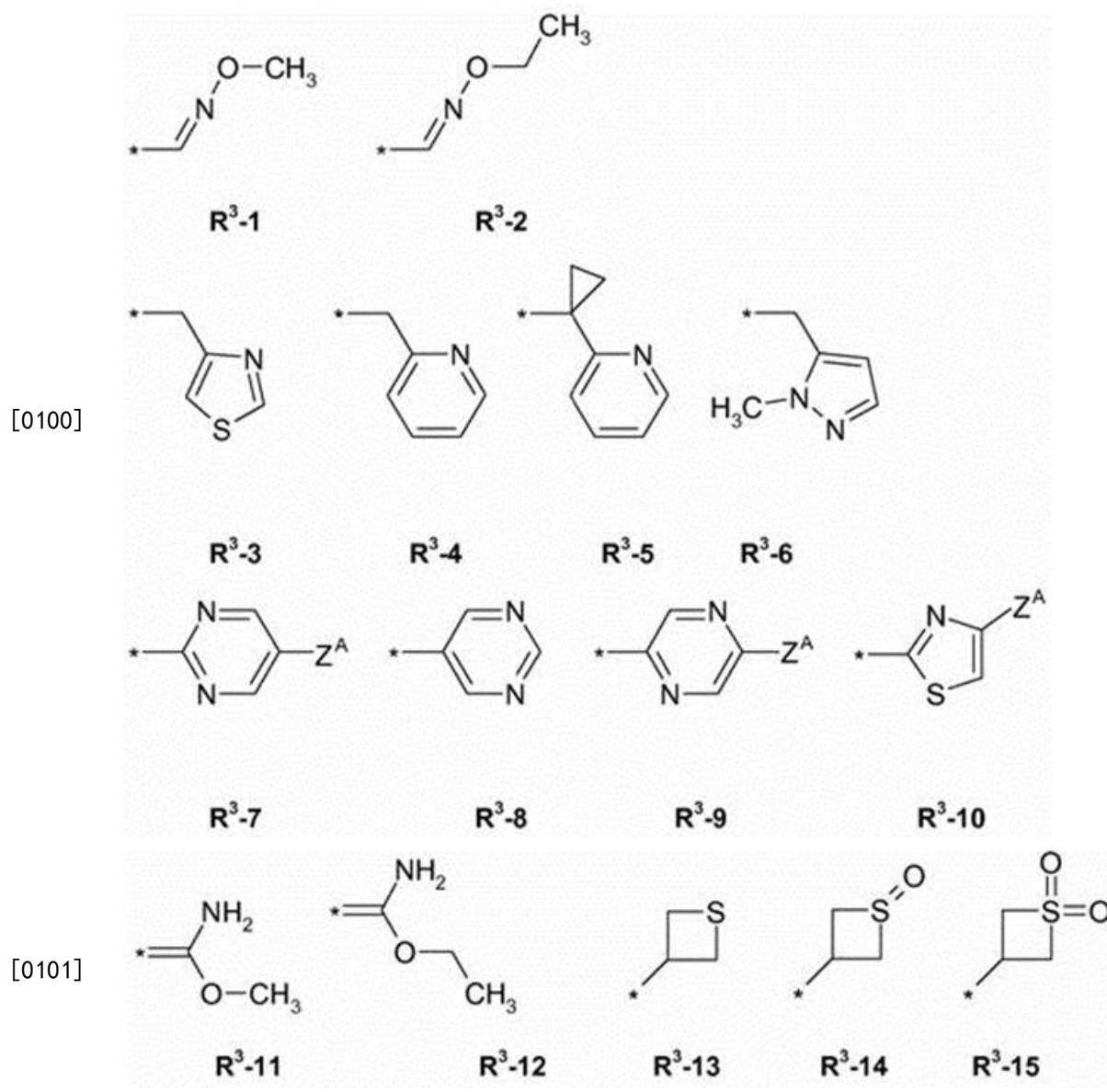
[0095] T = 5-或6-元环,其任选被一个或多个基团Y取代,

[0096] Y = 甲基、卤代甲基、卤素、 CN 、 NO_2 、 $NH_2-C=S$,或两个相邻基团Y一起形成链 $CH-CH=CH-CH$ 、 $N-CH=CH-CH$ 、 $CH-N=CH-CH$ 、 $CH-CH=N-CH$ 或 $CH-CH=CH-N$ 、 $HC=HC-CH$ 、 $CH-CH=CH$ 、 $CH=CH-N$ 、 $N-CH=CH$;

[0097] Q = $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳基环,其任选被一个或多个基团 Z^A 、 Z^B 、 Z^D 取代;

[0098] X = CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 CO 、 CS ,

[0099] R^3 = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氨基甲基、甲氨基乙基、卤代甲氨基甲基、乙氨基甲基、卤代乙氨基甲基、丙氨基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氨基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基、



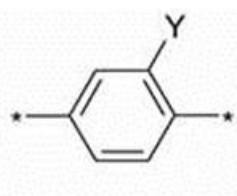
[0102] R^4 = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；或

[0103] R^3 和 R^4 一起形成选自下式的取代基：

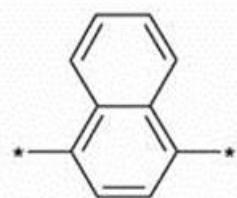


[0105] 其中 Z^A = 氢、卤素、氰基、卤代甲基(CF_3)。

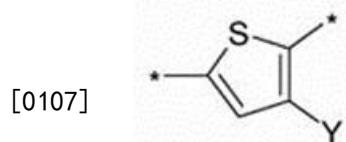
[0106] 在式(I)的一个优选实施方案中，T选自



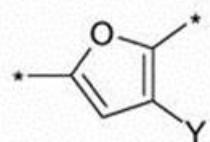
T-1



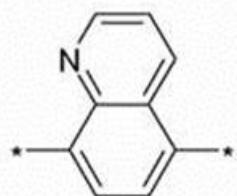
T-2



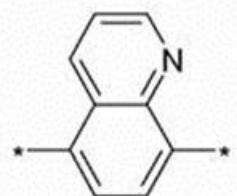
T-3



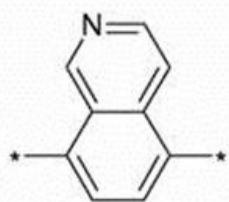
T-4



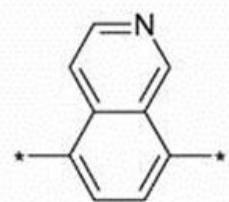
T-5



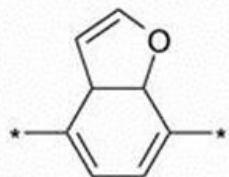
T-6



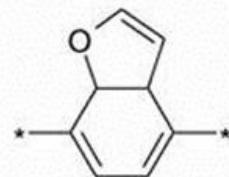
T-7



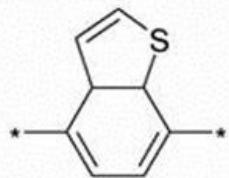
T-8



T-9

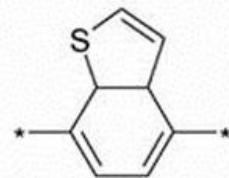


T-10

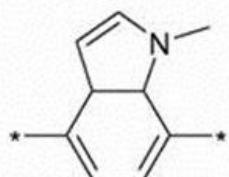


[0108]

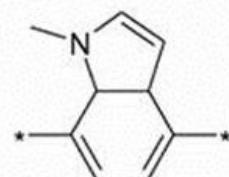
T-11



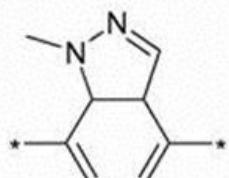
T-12



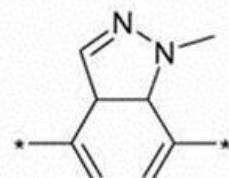
T-13



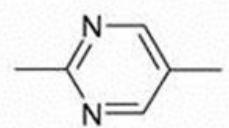
T-14



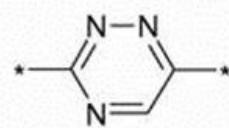
T-15



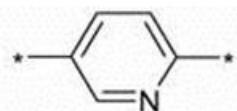
T-16



T-17

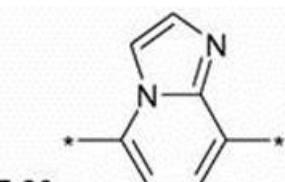


T-18

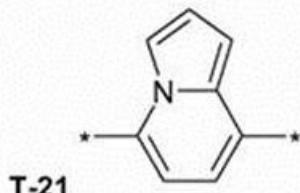


T-19

[0109]



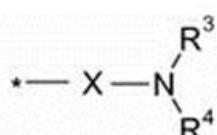
T-20



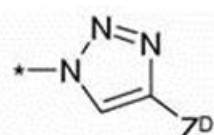
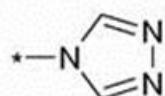
T-21

[0110] 其中在T-1、T-3和T-4中,基团Y是氢、卤素、甲基、卤代甲基、乙基、卤代乙基。

[0111] 在式(I)的一个优选实施方案中,Q选自

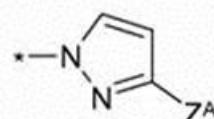


Q-1

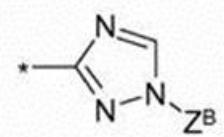


Q-2

Q-3

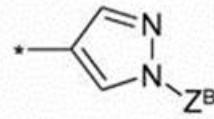


Q-4

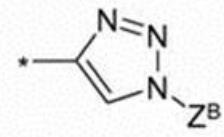


[0112]

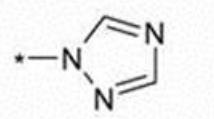
Q-5



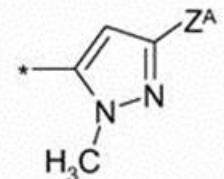
Q-6



Q-7

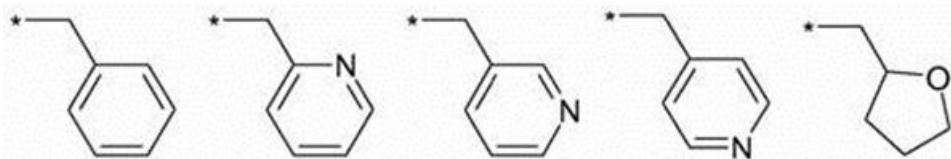


Q-8

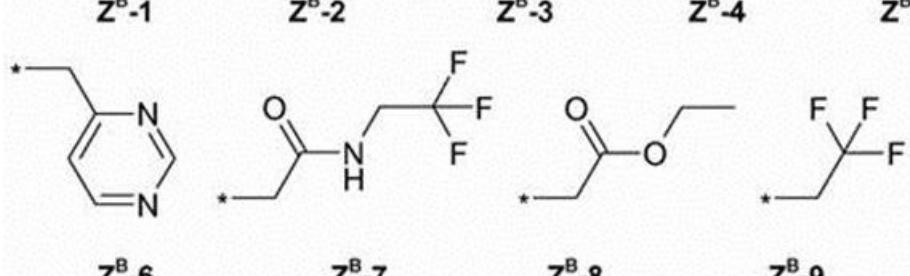
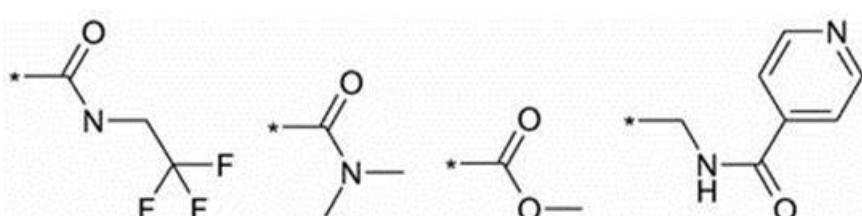


Q-9

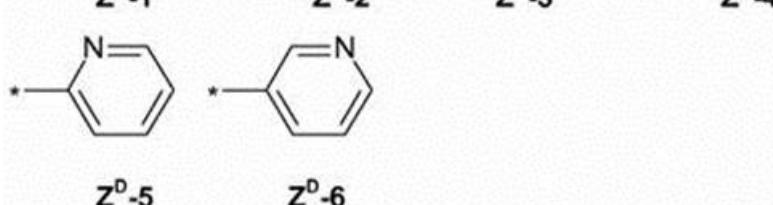
[0113] 其中R³、R⁴、X和Z^A如上定义,[0114] Z^B =



[0115]

[0116] Z^D =

[0117]



[0118] 优选的式(I)的化合物是：

<u>(R¹)_n</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>T</u>	<u>Y</u>	<u>Q</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)

[0119]

3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7		
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-7	Z ^B -7		
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-5	Z ^B -7		
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-2	Z ^D -1		
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
[0120]	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	

	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
[0121]	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)- 环丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

[0122] 尤其优选的式(I)的化合物是

	(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
	3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
[0123]	3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)

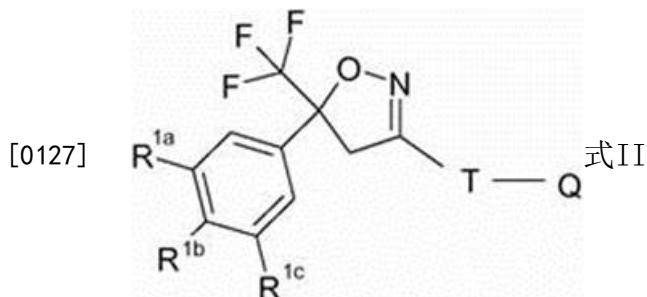
[0124]

3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7		
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)	
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)	
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃		H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂		H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)- 环丙基		H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃		H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃		H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂

5-Cl

	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
[0125]	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

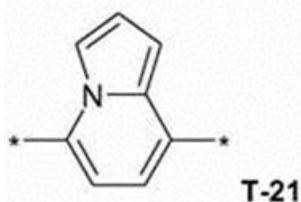
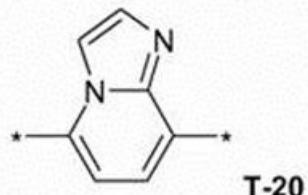
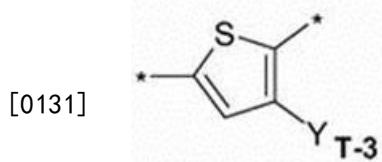
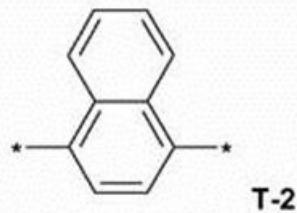
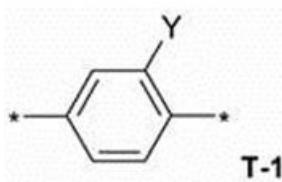
[0126] 更优选的化合物具有式 (II) ,



[0128] 其中

[0129] R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}彼此独立地为氢、Cl或CF₃, R^{1a}和R^{1c}优选是Cl或CF₃, 且R^{1b}是氢,

[0130] T是



[0132] 其中Y是甲基、溴、Cl、F、CN或C(S)NH₂, 且

[0133] Q如上所述。

[0134] 在另一优选实施方案中, R³是H且R⁴是-CH₂-C(0)-NH-CH₂-CF₃、-CH₂-C(0)-NH-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CF₃或-CH₂-CF₃。

[0135] 在一个实施方案中, 式 (I) 的化合物是4- [5- (3,5- 二氯苯基) -5- 三氟甲基-4,5- 二氢异噁唑-3- 基] -2- 甲基-N- [(2,2,2- 三氟- 乙基氨基甲酰基) -甲基] -苯甲酰胺 (CAS RN

864731-61-3 - USAN fluralaner)。

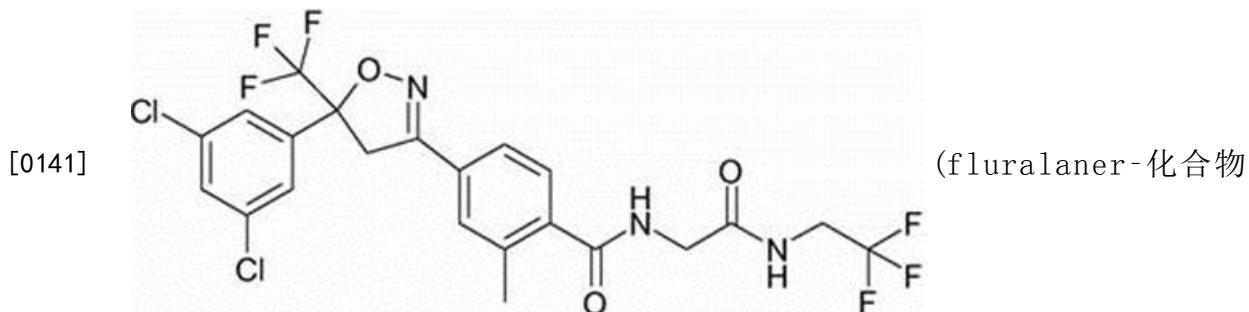
[0136] 在另一实施方案中,式(I)的化合物是(Z)-4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-[(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基苯甲酰胺(CAS RN 928789-76-8)。

[0137] 在另一实施方案中,式(I)的化合物是W02009/0080250 -化合物B中公开的4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺(CAS RN 1164267-94-0)。

[0138] 在另一实施方案中,式(I)的化合物是W02007/079162-化合物C中公开的4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-氧化-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-1-萘甲酰胺(CAS RN 1093861-60-9, USAN - afoxolaner)。

[0139] 在另一实施方案中,式(I)的化合物是W02010/070068-化合物D中公开的5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧化-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺(CAS RN 1231754-09-8)。

[0140] 尤其优选的化合物是



A)。

[0142] 尤其优选的式(II)的化合物是:

<u>(R¹)_n</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>T</u>	<u>Y</u>	<u>Q</u>	<u>Z</u>	<u>X</u>	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃		H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃		H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃		H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃		H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-			T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-			-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-			-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-			-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃		H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
[0143]	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
	3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
	3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

[0144] 异噁唑啉化合物是本领域中已知的,且这些化合物和它们作为杀寄生虫药的用途例如描述在美国专利申请US 2007/0066617和国际专利申请WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2009/080250、WO 2010/070068、WO 2010/079077、WO 2011/075591和WO 2011/124998中,它们的公开内容以及其中引用的参考资料并入本文作为参考。这类化合物已知具有优异的抗体外寄生虫,如蜱和跳蚤的活性。

[0145] 该异噁唑啉化合物可以以各种异构体形式存在。提到异噁唑啉化合物始终包括此类化合物的所有可能的异构体形式。除非另行指明,没有指示具体构象的化合物结构旨在包括该化合物的所有可能的构象异构体的组合物以及包含不到所有可能的构象异构体的组合物。在一些实施方案中,该化合物是手性化合物。在一些实施方案中,该化合物是非手性化合物。

[0146] 式(I)的异噁唑啉化合物可以根据例如专利申请US 2007/0066617、WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/080250、WO 2010/070068、WO 2010/079077、2011/075591和WO 2011/124998中描述的一种或另一种方法或在熟悉化学合成的本领域技术人

员的能力范围内的任何其它方法来制备。关于本发明的产品的化学制备,本领域技术人员被认为尤其可任意利用"Chemical Abstracts"和其中引用的文献的整个内容。

[0147] 在一个实施方案中,该异噁唑啉化合物是4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(CAS RN [864731-61-3]) - USAN furalaner -化合物A。

[0148] 本发明还涉及具有包含多于一种的药物活性成分的组合的软咀嚼剂。优选的组合包含选自式(I)的异噁唑啉类和除虫菌素和米尔倍霉素的活性成分。在一个实施方案中,该软咀嚼剂包含异噁唑啉类,尤其是fluralaner-化合物A或afoxolaner与伊维菌素的组合。在另一实施方案中,该软咀嚼剂包含异噁唑啉类,尤其是fluralaner-化合物A或afoxolaner与米尔倍霉素或莫昔克丁的组合。

[0149] 本发明的其它组合可包括昆虫或螨生长调节剂(AGRs或IGRs),例如苯氧威、虱螨脲、除虫脲、双苯氟脲、杀铃脲、吡虫隆、环丙氨嗪、烯虫酯、吡丙醚等,由此提供动物对象上以及动物对象的生活环境内的寄生虫(在昆虫发育的所有阶段,包括卵)的初始和持续控制。

[0150] 可以根据药物活性成分的性质、处理的对象的体重和状况和所需单位剂量显著改变最终产品中各组分的量。本领域普通技术人员依据本公开的教导能够调节特定药物活性成分在软咀嚼剂中的剂量。

[0151] 但是,通常,可以基于该组合物总重量的大约0.001%至75% (w/w),更优选0.1%至40%,最优选不超过50%的重量范围提供药物活性成分。

[0152] 例如,为了给药用于控制犬只中的体外寄生虫,如用于处理跳蚤和蜱的化合物A(见实施例1),化合物A在本发明的产品中的量为5%至20 %w/w,尤其是大约9 % w/w或大约14 % w/w。

[0153] 本发明的软咀嚼剂包含液体组分作为(非活性)成分。本文所用的液体组分包括水性和非水性溶剂、油或润湿剂组分或任何这样的液体的混合物。在一个实施方案中,该液体组分是油或油的混合物。在另一实施方案中,该液体组分包含一种或多种油和一种或多种非水性溶剂。在一个实施方案中,该液体组分包含一种或多种油、一种或多种非水性溶剂和润湿剂。

[0154] 软咀嚼剂中所用的油可以是植物或动物来源的饱和或不饱和液体脂肪酸、其甘油酯衍生物或脂肪酸衍生物或其混合物。植物脂肪或油的合适来源可以是棕榈油、玉米油、蓖麻油、芥花籽油、红花油、棉籽油、大豆油、橄榄油、花生油及其混合物。另外,动物油或脂肪和动物或植物油或脂肪的混合物适用于本发明的产品。植物油也可用于润滑软咀嚼剂混合物并保持其软度。在一个实施方案中,该油性组分是大豆油。

[0155] 本文所用的术语"非水性溶剂"意在表示任何非水液体,在其中可溶解或悬浮生物材料并包括无机溶剂和有机溶剂两者,更优选有机溶剂。

[0156] 合适的非水性溶剂的示例性实例包括,但不限于,下列:丙酮、乙腈、苯醇、丁基二甘醇、二甲基乙酰胺(DMA)、二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺、N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺、二丙二醇正丁基醚、乙醇、异丙醇、甲醇、丁醇、苯乙醇、异丙醇、乙二醇单乙基醚、乙二醇单甲基醚、单甲基乙酰胺、二丙二醇单甲基醚、液体聚乙二醇(polyoxyethylene glycol)、丙二醇、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、2-吡咯烷酮、柠檬烯、桉油精、二丙二醇单甲基醚、二乙二醇单

乙基醚、乙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙氧基化蓖麻油、甲乙酮、L-乳酸乙酯、乳酸、苹果酯、甘油缩甲醛、乙酸乙酯、乙酸1-甲氧基-2-丙酯、乙酰乙酸乙酯、乙酸香叶酯、苯甲酸苄酯、碳酸亚丙酯、水杨酸甲酯、肉豆蔻酸异丙酯、异丙叉甘油、丙二醇甲基醚、二乙二醇单乙基醚、 γ -己内酯。在一个实施方案中,该非水性溶剂是2-吡咯烷酮。

[0157] 本文所用的术语“润湿剂”是指并表示吸湿物质。其可以是具有几个亲水基团,例如羟基的分子,但也可以具有胺和羧基(有时酯化);与水分子形成氢键的亲合力在此至关重要。

[0158] 润湿剂具有使软咀嚼剂面团状物保持湿润的作用。润湿剂的实例包括丙二醇、三乙酸甘油酯、乙烯醇和新琼脂二糖。另一些可以是糖多元醇,如甘油、山梨糖醇、木糖醇和麦芽糖醇,聚合多元醇,如聚葡萄糖,或天然提取物,如皂树皮提取物、乳酸或脲。在一个实施方案中,该润湿剂是甘油。

[0159] 在一个实施方案中,所述液体组分占软咀嚼剂的大约5 %至大约50 % w/w。在另一实施方案中,液体组分占软咀嚼剂的大约7.5 %至大约40 % w/w。在另一实施方案中,液体组分占软咀嚼剂的大约10 %至大约30 % w/w。在另一实施方案中,液体组分占软咀嚼剂的大约15 %至大约25% w/w。

[0160] 成形剂对软咀嚼剂的质地和由面团状物形成保持完好和独立的单个软咀嚼剂的可能性是重要的。本文所用的术语“成形剂(former)”或“成形剂(forming agent)”是指并表示为软咀嚼剂产品提供质地的试剂,例如聚乙二醇(PEG)或聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)。

[0161] 在一个实施方案中,所选成形剂是聚乙二醇(PEG)。此外,根据软咀嚼剂的所需稠度,可以使用不同分子量的PEG。在一个实施方案中,使用PEG 3350。但是,所选PEG是一个选择,且分子量可能高于或低于3350,但优选高于600。或者,可以使用PEG 8000。

[0162] 在一个实施方案中,所述成形剂占软咀嚼剂的大约1 %至大约40 % w/w。在另一实施方案中,成形剂占软咀嚼剂的大约5 %至大约30 % w/w%。在另一实施方案中,成形剂占软咀嚼剂的大约10 %至大约20 %w/w。如果所述成形剂是聚乙烯基吡咯烷酮,在该咀嚼剂中存在例如2、4、5、6或9 % w/w。

[0163] 本发明的产品照惯例进一步包含本领域中已知的,例如如“Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy”(第20版,2000)(在此并入本文作为参考)中所述的生理学可接受的配制赋形剂。所有这样的成分、载体和赋形剂必须是基本药学或兽药学纯净的并在所用量下无毒且必须与药物活性成分相容。

[0164] 该软咀嚼剂中可存在的另外的赋形剂是例如填料、调味料或糖组分。

[0165] 本文所用的术语“填料”或“填料组分”是指并表示含有大多数淀粉和/或类似淀粉的材料的那些食品。填料的实例是谷粒和在研磨谷粒如玉米、燕麦、小麦、蜀黍、大麦、稻米时获得的粗粉或面粉,和这些谷粒的各种研磨副产物,如饲用小麦粉、小麦粗粉(wheat middlings)、混合饲料、小麦粉头(wheat shorts)、低等小麦粉(wheat red dog)、燕麦、玉米麸(hominy feed)和其它这样的材料。可以使用替代性的非食品填料,如乳糖。在一个实施方案中,所述填料是淀粉,优选玉米淀粉。

[0166] 常将调味料添加到软咀嚼药用产品中以增强它们的适口性。例如,兽药可包括动物产品基调味料,如可使用牛肉、猪肉、鸡肉、火鸡肉、鱼肉和羔羊肉、肝、乳、奶酪和蛋。

[0167] 非动物来源的调味料是植物蛋白,如大豆蛋白、酵母或乳糖,在其中已加入可食用

的人造食品类调味料。根据目标动物,其它非动物调味料可以包括茴香油、角豆、花生、水果调味料、香草如欧芹、芹菜叶、薄荷、留兰香、大蒜或其组合。

[0168] 糖组分可充当甜味剂、填料或调味料或提供对动物有吸引力的质地,例如松脆质地。本文所用的术语“糖组分”和它们的任何变化形式(conjugation)是指并表示至少部分可溶于水分、无毒并优选不提供任何不合意的味道效果的任何糖。此外,术语“糖”的使用应包括“糖替代品”或“人造甜味剂”。糖组分可包含白糖、玉米糖浆、山梨糖醇、甘露糖醇、寡糖、低聚异麦芽糖、果糖、乳糖、葡萄糖、lycasin、木糖醇、乳糖醇、赤藓糖醇、甘露糖醇、异麦芽糖、聚葡萄糖、棉子糖、糊精、半乳糖、蔗糖、转化糖、蜂蜜、糖蜜、多元醇和其它类似的糖类低聚物和聚合物和它们的混合物,或人造甜味剂,如糖精、阿斯巴甜和其它二肽甜味剂。在一个实施方案中,所述甜味剂是阿斯巴甜。

[0169] 各种实施方案进一步包含另外的赋形剂,如表面活性剂、稳定剂、流动剂、崩解剂、防腐剂和/或润滑剂。

[0170] 表面活性剂组分是本领域中公知的。合适的表面活性剂是例如十二烷基硫酸钠。

[0171] 合适的稳定剂组分是柠檬酸、柠檬酸钠和/或类似物和抗氧化剂,如BHT、BHA、抗坏血酸、生育酚、EDTA。

[0172] 流动剂通常可包括二氧化硅、改性二氧化硅、煅制二氧化硅、滑石和任何其它合适的材料以有助于活性成分和/或组合在递送和/或制造过程中的批量运动。

[0173] 崩解剂通常可包括淀粉羟乙酸钠、预胶凝玉米淀粉(Starch 1500)、交聚维酮(Polyplasdone XL™, International Specialty Products)和交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol™, FMC Corp.)和它们的衍生物及有助于使剂型崩解并有助于递送活性成分的任何其它合适的材料。

[0174] 口服制剂的防腐剂是本领域中已知的并为延迟微生物如细菌和真菌的生长而加入。防腐剂的一个实施方案包括如山梨酸钾、苯甲酸钠或丙酸钙之类的产品。

[0175] 润滑剂是例如硬脂酸镁、富马酸、十八烷基富马酸钠。

[0176] 制造方法

[0177] 优选地,首先掺合该咀嚼剂混合物的干成分;然后在其中加入和掺合液体组分(例如油、润湿剂或溶剂)以形成充分掺合的混合物。在掺合后,该软咀嚼剂混合物经掺合机从口(port)排出到合适的容器中以用手或选用成形机加工成独立的剂量单位。

[0178] 在本发明中可以使用各种成形设备,但特别优选使用的成形设备是为用于生产模制食品,如预成形的汉堡肉饼和鸡块而开发的模制机。例如,美国专利Nos. 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;4,535,505;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;5,655,436;和5,980,228(它们的公开内容并入本文)中公开的模制机是可用于本发明的成形设备的代表。

[0179] 用于本发明的优选成形设备包括Formax Corporation制造的Formax F6™模制机。该F6机器具有每分钟60冲程(stroke)的能力。可以使用6" x 6"的正方形成形模具每冲程形成大约16-25个块状软咀嚼剂单位,各单位重4克且尺寸为大约 $\frac{5}{8}$ " x $\frac{5}{8}$ "。也可以使用用于生产其它尺寸或形状(例如骨形咀嚼剂)的模具。

[0180] 在这种机器中,旋转螺杆和柱塞使咀嚼剂混合物移过产物通道以填充模板中的空腔。将模板从填料位置推进到排料位置。存在顶出(knockout)装置(具有与这些空腔对齐的杯),其同时从所有模板腔中推出模制的混合物。在排料后,模板缩回,因此该循环可重新开始。

[0181] 各批咀嚼剂可以散装包装,或优选各软咀嚼剂随后独立包装以便储存。合适的包装材料的实例包括HDPE瓶、泡罩或箔/箔包装。

[0182] 使用软咀嚼剂的方法

[0183] 在一个实施方案中,本发明的产品旨在用于控制寄生昆虫-和螨或蠕虫,尤其是寄生的线虫侵扰。术语“控制寄生昆虫-和螨侵扰”是指优选通过在数小时或数天内杀灭昆虫和/或螨或线虫寄生虫来预防、减轻或消除此类寄生虫对动物的侵扰。

[0184] 术语“寄生昆虫-和螨”是指体外寄生虫,例如常侵扰或感染动物的昆虫和螨虫害虫。此类体外寄生虫的实例包括虱子、跳蚤、蚊子、螨、蜱咬或讨厌的蝇类的卵期、幼虫期、蛹期、若虫期和成虫期。尤其重要的是跳蚤和蜱的成虫期。

[0185] 一般而言,本发明的产品含有有效量的活性成分,意味着无毒但足以提供所需控制作用的量。本领域技术人员使用常规实验可确定任何个例中适当的“有效”量。这样的量取决于目标动物的年龄、状况、体重和类型。可以配制该软咀嚼剂以含有为特定重量范围内的动物调整的活性成分量。该动物可以每2、3、4、5或6个月接受一剂,或接受每月、每周或每日剂量。该处理可以是例如连续的或季节性的。

[0186] 一般而言,本发明的产品可以给药于具有昆虫-或螨-或蠕虫寄生虫侵扰的所有动物物种。该产品的接受者可以是牲畜动物,例如绵羊、牛、猪、山羊或家禽;实验室试验动物,例如豚鼠、大鼠或小鼠;或伴侣动物,例如狗、猫、兔、雪貂或马。本发明的产品尤其适用于伴侣动物,例如狗、猫或雪貂。

[0187] 本文所用的术语“w/w”是指重量/重量,术语“w/v”是指重量/体积,术语“mg/kg”是指毫克/公斤体重。本文所用的%w/w代表成分在产品配方中的重量百分比。

[0188] 尽管已经充分描述了本发明,但通过下面提供的实施例例示其实践。实施例不限制本发明的范围,本发明的范围完全由所附权利要求书界定。

[0189] 实施例1

[0190] 本发明的软咀嚼剂

[0191] 本发明的软咀嚼剂的示例性制造方法

[0192] 经800微米筛分表现出聚集体的干粉成分。将所有干粉成分称重并置于水平犁头或行星式混合搅拌机的混合容器中并混合直至该掺合物目测几乎均匀,即大约10分钟。

[0193] 缓慢加入指定量的甘油,接着短暂混合。缓慢加入油性组分,接着再短暂混合。如果必要,将该混合机加热至防止在下一步骤中引入的PEG太快沉淀的温度。

[0194] 将PEG 3350熔融。将指定量的熔融PEG相对较快地添加到咀嚼剂混合物中,其随后混合直至该混合物均匀并可与壁分离。该混合物类似于“曲奇面团状物样的”外观。

[0195] 使用具有用于制造块状外形的模具的Formax F6TM模制机将该混合物成形为独立块并包装以便储存。

[0196] 下面阐述包含4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺 - 化合物A作为活性成分的本发

明的软咀嚼剂的实例。

物质	质量 [mg]	%
配方A		
活性成分	500.0	8.93
调味料	1120.0	20.00
蔗糖	392.0	7.00
[0197] 玉米淀粉 (填料)	883.2	15.77
十二烷基硫酸钠	112.0	2.00
双羟萘酸钠	140.0	2.50
硬脂酸镁	42.0	0.75
阿斯巴甜	14.0	0.25
甘油	420.0	7.50
大豆油 (0.1% BHT- 稳定化)	1024.8	18.30
[0198]		
聚乙二醇3350	952.0	17.00
总计	5600.0	100.00

配方B

活性成分	500.00	8.93
调味料	1120.00	20.00
蔗糖	392.00	7.00
玉米淀粉（填料）	1163.20	20.77
十二烷基硫酸钠	112.00	2.00
双羟萘酸钠	112.00	2.00
[0199] 硬脂酸镁	42.00	0.75
阿斯巴甜	14.00	0.25
甘油	420.00	7.50
大豆油（0.1% BHT- 稳定化）	688.80	12.30
聚乙二醇3350	1036.00	18.50
总计	5600.00	100.00

配方C

活性成分	500.00	8.93
调味料	560.00	10.00
蔗糖	1148.00	20.50
玉米淀粉（填料）	1135.20	20.27
十二烷基硫酸钠	112.00	2.00
双羟萘酸钠	112.00	2.00
[0200] 硬脂酸镁	42.00	0.75
阿斯巴甜	14.00	0.25
甘油	224.00	4.00
大豆油（0.1% BHT- 稳定化）	716.80	12.80
聚乙二醇3350	1036.00	18.50
总计	5600.00	100.00

配方D

活性成分	500.00	8.93
调味料	1120.00	20.00
蔗糖	392.00	7.00
玉米淀粉（填料）	1135.20	20.27
[0201] 十二烷基硫酸钠	112.00	2.00
双羟萘酸钠	112.00	2.00
硬脂酸镁	42.00	0.75
阿斯巴甜	14.00	0.25
甘油	420.00	7.50
大豆油（0.1% BHT-	800.80	14.30

稳定化)

[0202]

聚乙二醇3350	952.00	17.00
总计	5600.00	100.00

配方E

活性成分	500.00	13.89
调味料	720.00	20.00
蔗糖	252.00	7.00
玉米淀粉（填料）	569.20	15.81
十二烷基硫酸钠	72.00	2.00
双羟萘酸钠	72.00	2.00

[0203]

硬脂酸镁	27.00	0.75
阿斯巴甜	9.00	0.25
甘油	270.00	7.50

大豆油（0.1% BHT-
稳定化）

	442.80	12.30
--	--------	-------

聚乙二醇3350	666.00	18.50
总计	3600.00	100.00

配方F

活性成分	500.00	13.89
------	--------	-------

[0204]

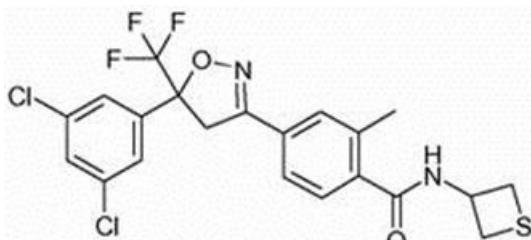
调味料	720.00	20.00
蔗糖	288.00	8.00
玉米淀粉（填料）	569.20	15.81

十二烷基硫酸钠	72.00	2.00
双羟萘酸钠	72.00	2.00
硬脂酸镁	27.00	0.75
阿斯巴甜	9.00	0.25
甘油	234.00	6.50
大豆油 (0.1% BHT- 稳定化)	442.80	12.30
聚乙二醇3350	666.00	18.50
总计	3600.00	100.00

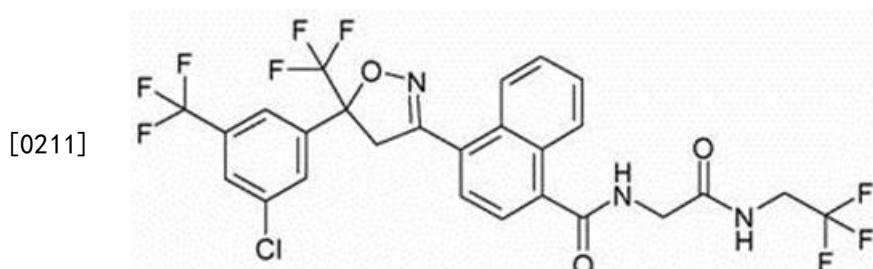
[0206] 使用Formax F6™ 模制机将该混合物成形为独立块且该加工没有如可动部件停止等任何问题。

[0207] 制备包含下列替代性异噁唑啉化合物的本发明的软咀嚼剂

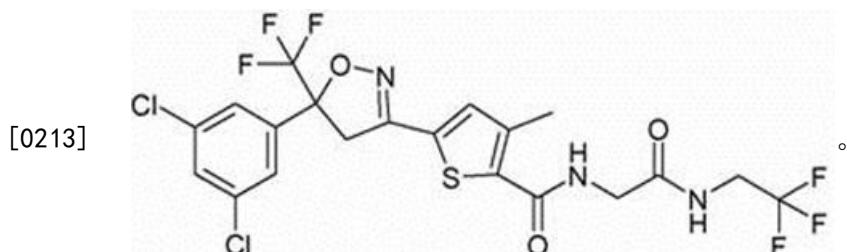
[0208] (异噁唑啉) 化合物B



[0210] (异噁唑啉)化合物C



[0212] (异噁唑啉) 化合物D



[0214] 表3: 试验配方

赋形剂	13-009	13-010	13-011	13-012	13-013	13-014
化合物B	13.64%	4.27%				
化合物C			13.64%	4.27%		
化合物D					13.64%	4.27%
2-吡咯烷酮		10.19%		10.19%		10.19%
微晶纤维素		24.27%		24.27%		24.27%
淀粉羟乙酸钠		4.95%		4.95%		4.95%
调味料	20.0%	14.56%	20.0%	14.56%	20.0%	14.56%
蔗糖	7.0%		7.0%		7.0%	
玉米淀粉	16.06%		16.06%		16.06%	
十二烷基硫酸钠	2.0%	3.4%	2.0%	3.4%	2.0%	3.4%
双羟萘酸钠	2.0%	2.43%	2.0%	2.43%	2.0%	2.43%
硬脂酸镁	0.75%	0.49%	0.75%	0.49%	0.75%	0.49%
阿斯巴甜	0.25%	0.49%	0.25%	0.49%	0.25%	0.49%
甘油	7.5%	2.91%	7.5%	2.91%	7.5%	2.91%
大豆油	12.3%	16.75%	12.3%	16.75%	12.3%	16.75%
PEG 3350	18.5%		18.5%		18.5%	
PEG 8000		15.29%		15.29%		15.29%

[0215] [0216] 实施例2

[0217] 对比例软咀嚼剂

[0218] 下面阐述不含双羟萘酸或其盐或酯的软咀嚼剂的实例。

配方G

物质	质量		结果
	[mg]	%	
活性成分	500	8.93	成形机在该过程中停止。加入2% w/w
调味料	1120	20	大豆油没有带来恰当的过程。进一步
阿斯巴甜	28	0.5	添加2 % w/w大豆油和2.5 % w/w硬脂酸镁
蔗糖	392	7	没有改进该过程。
玉米淀粉（填料）	634	11.32	
硬脂酸镁	42	0.75	
十二烷基硫酸钠	112	2	
一水合乳糖	560	10	
大豆油（BHT稳定化）	896		
[0219]		16	
甘油	420	7.5	
聚乙二醇3350	896	16	
总计	5600	100	

配方H

活性成分	502.01	8.93	成形机在该过程中停止。加入1% w/w
调味料	1120.00	20.00	双羟萘酸钠后，机器再停止。加入
蔗糖	1008.00	18.00	双羟萘酸钠以达到1.5 % w/w的最终量后，
玉米淀粉（填料）	575.99	10.32	该过程恰当运行。
十二烷基硫酸钠	112.00	2.00	
硬脂酸镁	42.00	0.75	

阿斯巴甜	28.00	0.50
甘油	420.00	7.50
大豆油 (0.1% BHT- 稳定化)	896.00	16.00
聚乙二醇3350	896.00	16.00
总计	5600.00	100.00

配方I

活性成分	200.00	6.25
2-吡咯烷酮	294.40	9.20
微晶纤维素	769.60	24.05
[0220] 胶体二氧化硅	64.00	2.00
微粉化泊洛沙姆 407 (Lutrol Micro 127)	160.00	5.00
十二烷基硫酸钠	160.00	5.00
调味料	480.00	15.00
双羟萘酸钠	0.00	0.00
阿斯巴甜	16.00	0.50
硬脂酸镁	32.00	1.00
Labrasol	64.00	2.00
大豆油 (0.1% BHT- 稳定化)		14.50
聚乙二醇8000	496.00	15.50
总计	3200.00	100.00

[0221] 不含双羟萘酸钠的初始配方不可加工。在加入2.5%双羟萘酸钠后,成形过程恰当运行。

[0222] 实施例4

[0223] 对犬身上的褐色犬蜱(*R. sanguineus*)的效力

[0224] 制备具有下列赋形剂的本发明的组合物。

[0225]

赋形剂	组成 (% w/w)
Fluralaner- 化合物A	4.27%
2-吡咯烷酮	10.19%
微晶纤维素	24.27%

淀粉羟乙酸钠	4.95%
调味料	14.56%
十二烷基硫酸钠	3.40%
双羟萘酸钠	2.43%
阿斯巴甜	0.49%
硬脂酸镁	0.49%
甘油	2.91%
大豆油	16.75%
聚乙二醇8000	15.29%

[0226] 将犬只随机分入4个处理组(每组8只动物)和1个未处理对照组(8只动物)。处理组中的犬只如表6中所示在第0天用如上所述的组合物处理:

[0227] 表6 处理组

组	处理
A	未处理对照
B	4.27% fluralaner咀嚼片8 mg/kg bw
C	4.27% fluralaner咀嚼片10 mg/kg bw
D	4.27% fluralaner咀嚼片12 mg/kg bw
E	4.27% fluralaner咀嚼片20 mg/kg bw

[0229] 犬只在第2天用大约50只成年无喂食蜱(*R. sanguineus*)侵扰并在第28和56天侵扰。在侵扰后大约48小时和在第30和58天(每次处理后重新侵扰后大约48小时)计数蜱以评估处理组中的杀螨活性。

[0230] 表7显示观察到的蜱计数:

[0231] 表7

[0232] 犬身上的褐色犬蜱(*R. sanguineus*) - 蜱计数

组	第2天	第30天	第58天
A	21.25	23	25.9
B	0	0	0
C	0.125	0	0
D	0	0	1.13
E	0	0	0