



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117500498 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 02

(21) 申请号 202280034074.X

(22) 申请日 2022.03.11

(30) 优先权数据

63/159,801 2021.03.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/019913 2022.03.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/192648 EN 2022.09.15

(71) 申请人 碗中动物健康公司

地址 美国田纳西

(72) 发明人 R·S·雷德努尔 K·E·威拉德

J·R·温克勒

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 王娜

(51) Int.Cl.

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

权利要求书2页 说明书44页

(54) 发明名称

用于控制哺乳动物中的蚤和蜱侵袭的方法

(57) 摘要

基本上每天将活性物质口服施用给哺乳动物,这最终将哺乳动物的活性物质血液浓度增加至有效控制哺乳动物的蚤和/或蜱侵袭的量。然后中断口服施用至少1天的时间段,但哺乳动物的活性物质血液浓度仍保持足够高以控制蚤和/或蜱侵袭。所述时间段可以是超过三天或超过七天。在所述时间段已经过去之后,可以恢复基本上每日剂量的施用,以继续将哺乳动物的活性物质血液浓度维持在有效控制蚤和/或蜱侵袭的量。在一个月或更长时间的过程中,所述口服施用的中断可以发生几次。还公开了一种建立用于控制哺乳动物中的蚤和/或蜱侵袭的施用活性物质的方案的方法,所述方案使用相对于相应时间段的标签剂量减少的剂量。

1. 在有此需要的哺乳动物中控制蚤和/或蜱侵袭的方法,其包括:
向所述哺乳动物口服施用有效量的活性物质;
继续在一段时间内基本上每天口服施用,从而将哺乳动物的活性物质血液浓度增加至有效减少蚤和/或蜱侵袭的量;
在所述哺乳动物的活性物质血液浓度达到有效减少蚤或蜱侵袭的量之后,中断所述口服施用持续至少1天的时间段,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。
2. 权利要求1所述的方法,其中所述时间段是至少连续3天,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。
3. 权利要求1所述的方法,其中所述时间段是至少连续7天,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。
4. 权利要求1-3中的任一项所述的方法,所述方法进一步包括在所述时间段已经过去之后重新开始所述基本上每天施用,并由此继续将所述哺乳动物的活性物质血液浓度维持在有效控制蚤和/或蜱侵袭的量。
5. 权利要求4所述的方法,其中所述时间段包括多个时间段,每个时间段是至少1天并且都发生在30天内。
6. 权利要求1所述的方法,其中所述活性物质选自多杀霉素 (spinosyn) 和异噁唑啉。
7. 权利要求6所述的方法,其中所述活性物质是多杀霉素。
8. 权利要求7所述的方法,其中所述多杀霉素是多杀菌素 (spinosad)。
9. 权利要求6所述的方法,其中所述活性物质是异噁唑啉。
10. 权利要求9所述的方法,其中所述异噁唑啉选自mivorilaner、氟雷拉纳、沙罗拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、umifoxolaner、艾司索拉纳、tigolaner、modoflaner、及其盐。
11. 权利要求1-10中的任一项所述的方法,其中所述活性物质是湿的或干燥的饲料的组分。
12. 权利要求11所述的方法,其中所述饲料包含干燥的饲料。
13. 权利要求1-10中的任一项所述的方法,其中所述活性物质是咀嚼物的组分。
14. 一种建立口服施用降低剂量的活性物质以控制哺乳动物中的蚤和/或蜱侵袭的方案的方法,所述方法包括:
 - (a) 选择活性物质,其具有用于口服施用给哺乳动物以控制蚤和/或蜱的规定剂量,其中所述规定剂量是关于每30天一次或每月一次的规定施用方案;
 - (b) 将所述规定剂量的量乘以约0.90或更小以产生降低的剂量;
 - (c) 将所述降低的剂量转换为降低的每日剂量;和
 - (d) 提供指令来在几天的过程中基本上每天向所述哺乳动物以所述降低的每日剂量施用所述活性物质;由此,在遵循所述施用指令之后,与当以每30天一次或每月一次间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时相比,所述哺乳动物的蚤和/或蜱侵袭被控制至相同或更大程度。
15. 权利要求14所述的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以约0.20至约0.90。

16. 权利要求14和15中的任一项所述的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以不超过约0.70。

17. 权利要求14-16中的任一项所述的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以不超过约0.50。

18. 权利要求14-17中的任一项所述的方法,其中所述活性物质选自多杀霉素和异噁唑啉。

19. 权利要求18所述的方法,其中所述活性物质是多杀霉素。

20. 权利要求19所述的方法,其中所述多杀霉素是多杀菌素(spinosad)。

21. 权利要求20所述的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以约12.5%至90%。

22. 权利要求20所述的方法,其中所述规定剂量控制蚤且不控制蜱,并且所述降低的每日剂量控制蚤和蜱。

23. 权利要求20所述的方法,其中执行步骤(a)-(d)产生的活性物质在哺乳动物血液中的最大浓度达到当以每30天一次或每月一次间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时达到的最大血液浓度的小于约10%。

24. 权利要求18所述的方法,其中所述活性物质是异噁唑啉。

25. 权利要求24所述的方法,其中所述异噁唑啉选自mivorilaner、氟雷拉纳、沙罗拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、tigolander、umifoxolander、艾司索拉纳、modoflaner、及其盐。

26. 权利要求25所述的方法,其中所述活性物质是mivorilaner。

27. 权利要求26所述的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以约0.125至约0.9。

28. 权利要求27所述的方法,其中执行步骤(a)-(d)产生的活性物质在哺乳动物血液中的最大浓度达到当以每30天一次或每月一次间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时达到的最大血液浓度的小于约20%。

29. 权利要求14所述的方法,其中所述活性物质是饲料的组分,并且步骤(d)包括施用所述饲料的指令。

30. 权利要求14所述的方法,其中所述活性物质是咀嚼物的组分,并且步骤(d)包括施用所述咀嚼物的指令。

31. 权利要求14所述的方法,其中步骤(c)包括将所述降低的剂量除以约三十(30)以产生所述降低的每日剂量。

用于控制哺乳动物中的蚤和蜱侵袭的方法

技术领域

[0001] 本公开内容的教导总体上涉及一种在饲料中施用活性物质以控制哺乳动物中的蚤和蜱侵袭的方法。

[0002] 背景

[0003] 除了令人讨厌之外,蜱和蚤还对哺乳动物造成显著的健康风险。它们是疾病的载体,并且当它们侵袭家畜时,也会造成重大的经济损失。

[0004] 蜱是哺乳动物中许多不同病原体的载体。由蜱造成的疾病的例子包括疏螺旋体病(由布氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)造成的莱姆病)、巴贝虫病(或由果氏巴贝虫(*Babesia microti*)造成的梨浆虫病)和立克次氏体病(洛矶山斑疹热)。蜱还会释放毒素,其可以在宿主中造成炎症或麻痹。

[0005] 野生动物诸如鹿、麋鹿、北美产驯鹿、驼鹿等的蜱侵袭可以导致疾病从畜群传播到畜群,或从野生动物传播到驯化动物(例如,牛、猫和狗)和人类。

[0006] 耕作动物也容易受到各种蜱侵袭,例如,蜱属扇头蜱属(*Rhipicephalus*),尤其是微小扇头蜱(*Rhipicephalus microplus*)(牛蜱)、消色扇头蜱(*Rhipicephalus decoloratus*)和具环扇头蜱(*Rhipicephalus annulatus*)种的那些。蜱诸如微小扇头蜱特别难以控制,因为它们生活在耕作动物放牧的牧场上。除了牛之外,扇头蜱属和其它蜱属可能侵袭水牛、马、驴、山羊、绵羊、鹿、猪、猫和狗并存在于其上。在哺乳动物身上的沉重蜱负担可以降低产量,并损害兽皮,以及传播疾病诸如巴贝虫病(“牛发热”)和由原生动物寄生虫造成的微粒孢子虫病。

[0007] 除了耕作动物外,蜱还会向伴侣动物和人类传播疾病,包括,例如,莱姆病、上行性麻痹和洛矶山斑疹热。

[0008] 全世界最常见的狗和猫的外寄生虫是猫蚤和狗蚤,分别是猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)和犬栉首蚤(*Ctenocephalides canis*)。蚤相关的侵袭是报告给兽医的犬科动物的皮肤病学问题的主要原因。此外,已知猫蚤会在狗和猫中传播绦虫,并且还牵涉猫抓病和鼠斑疹伤寒的传播。

[0009] 特别值得关注的是,在伴侣动物中蜱和蚤侵袭的健康相关风险延伸到了人类。[Center for Disease Control and Prevention, *Illnesses on the Rise, Vital Signs*, 2018年5月,可得自<https://www.cdc.gov/vitalsigns/vector-borne/>]。伴侣动物诸如狗和猫在全世界在家庭中越来越常见。在全球,约4.71亿只狗和3.73亿只猫被作为家庭宠物饲养。仅在美国,自20世纪70年代以来,宠物拥有量在美国就增加了两倍。不幸的是,蚤和蜱可以侵袭这些伴侣动物。受侵袭的伴侣动物使其人主人暴露于增加的患病风险中。控制人受蚤和蜱侵袭的风险的一种方法是控制伴侣动物中的侵袭风险。

[0010] 目前可用于控制蚤和蜱侵袭的治疗方法取得了不同程度的成功。许多治疗方法涉及将化学品应用于室内和室外表面以及动物的局部或环境应用。使用的化学品包括多种氨基甲酸酯、有机磷酸酯、除虫菊酯和拟除虫菊酯、异噁唑啉、某些大环内酯、昆虫和蜱生长调节剂(包括甲壳质合成抑制剂、保幼激素类似物和保幼激素)、硝基亚甲基类、新烟碱类、吡

啉类和吡唑类或fiproles。这些化合物通常具有毒副作用,这对动物和动物主人来说都是一个问题。此外,有证据表明,由于杀昆虫剂和杀螨剂抗性和治疗缺乏,这些化学品的使用可能是无效的。

[0011] 局部治疗是一种众所周知的用于控制蚤和蜱侵袭的方法。虽然存在多种将这些治疗剂递送至哺乳动物的皮毛和皮肤的方法,但这些方法中的许多方法是无效的,和/或在分配活动期间或之后给哺乳动物或使用带来安全风险。更具体地,因为当施用器尖部安装在其上时,在施用器尖部和药物递送装置之间必须实现物理连接,所以固有地存在连接不充分的风险,从而允许一些治疗剂从所述装置中渗漏出来并与使用者发生身体接触。例如,在较大犬科动物的情况下,可能难以用一只手操纵分配器并用另一只手将犬科动物保持就位,从而导致一些(如果不是全部的话)物质洒在地板上或施用人身上而不是到达犬科动物的皮肤。这种渗漏不仅造成浪费和混乱,而且还使使用者面临遭受皮肤刺激或其它这样的健康问题的更高风险,特别是当使用者直接接触试剂时。

[0012] 伴侣动物也可得到口服治疗。但是,为了有效,主人必须例如每30-90天施用一次治疗。当主人忘记施药时,在治疗之间延长的时间会产生依从性问题。

[0013] 尽管存在有效的治疗方法,但是哈里斯民意调查(The Harris Poll)的一项最近研究发现,33%的宠物主人根本没有定期保护他们的宠物免受蚤和蜱侵害。另一项研究发现,宠物主人平均每年仅为每只宠物购买4个月的蚤和蜱预防产品,尽管他们被告知宠物需要全年接受蚤和蜱预防治疗。因此,仍然需要相对安全的、有效的药剂来控制伴侣动物上的蚤和蜱侵袭,并且主人更容易记住使用。

[0014] 令人惊讶的是,发明人已经发现,当以更小的、更频繁的/长期的剂量口服施用时,使用活性物质(包括但不限于多杀霉素(spinosyn)和异噁唑啉)的治疗可以提供改善的对蚤和蜱侵袭的控制。下面讨论与饲料组合的施用。但是,还考虑,活性物质可以单独施用或以饲料以外的剂型施用,诸如咀嚼物、片剂、液体、凝胶或适合口服施用的其它形式。有利地,通过使用更小、更频繁的剂量,在相同的时间段内需要更少的总活性物质即可控制蚤和蜱侵袭。例如,如果在30天(1个月)阶段内的单次剂量需要30mg/kg的异噁唑啉,则每天只需低至0.16-0.83mg/kg,或在相同的30天阶段中累积的5-25mg/kg,但改为更小且更频繁的剂量。

[0015] 有利地,通过转变为每日施用,治疗有效的每月一次剂量所需的活性物质(例如,异噁唑啉和/或多杀霉素)的总量可以减少10-87.5%。但是,从实际角度看,会出现至少两个问题:(1)产生均质饲料;和(2)非常小剂量的活性物质的分析控制测试可能难以完成。来自饲料的分析基质可能非常复杂且难以测定。对于某些所需的剂量和饲料浓度,测定将在百万分率到十亿分率的范围内。因此,本领域技术人员可能选择增加每日剂量,使得在一个月期间的每日剂量的总和等于现有技术每月一次剂量或甚至更高,例如,现有技术每月一次剂量的200%。当将所述剂量作为每日饲料的一部分施用时,这样做可以帮助确保均质性以及增加测定准确度和减少分析变异性。

[0016] 此外,在发明人的非凡发现之前,多杀霉素通常被认为对于蜱控制无效,因为在每月基础上施用剂量,并且在动物血液中的多杀霉素的量下降太快而无法控制蜱侵袭。

[0017] 本文教导的方法和组合物具有促进依从性的进一步优点,因为可以将更小剂量的活性成分掺入饲料中。由于主人在任何情况下都会自然地遵循每日饲喂方案,这使得主人

不太可能忘记或忽视施用所述治疗。因此,本公开内容提供了一种以比用先前已知的治疗方法实现的方式更安全且更有效的方式长期控制蜚的方法。主人需要记住的内容只是像他们平常一样饲喂他们的宠物。

[0018] 此外,某些活性物质的生物利用度可以通过将它们与饲料一起施用来提高。因此,本公开内容提供了一种以比用先前已知的治疗方法实现的方式更安全且更有效的方式长期控制蚤和蜚的方法。

[0019] 术语“活性物质”和“活性成分”在本文中可互换地使用并表示通过剂型诸如片剂、胶囊剂、液体、凝胶、含药饲料、零食、咀嚼物等递送至哺乳动物的用于控制蚤和/或蜚侵袭的生物学、营养学或药学活性物质。

[0020] 多杀霉素是一种可能的活性物质。多杀霉素是天然衍生的发酵产物。它们是通过培养刺糖多孢菌(*Saccharopolyspora spinosa*)产生的大环内酯类化合物。刺糖多孢菌的发酵产生许多因子,包括多杀霉素A和多杀霉素D(也称为A83543A和A8354D)。多杀霉素A和多杀霉素D是作为杀昆虫剂最具活性的多杀霉素。主要由这两种多杀霉素组成的产品可以在通用名“多杀菌素(*spinosad*)”下商购得到。特别已知主要的多杀霉素因子多杀霉素A具有优异的人和哺乳动物安全性和毒理学特性。

[0021] 每种多杀霉素具有一个12元大环,该环是罕见的四环环系统的一部分,在该系统上连接两种不同的糖:氨基糖福洛氨糖(*forosamine*)和中性糖2N,3N,4N-(三-O-甲基)鼠李糖。这种独特的结构使多杀霉素有别于其它大环化合物。

[0022] 多杀霉素A是从刺糖多孢菌的发酵液中分离和鉴定的第一种多杀霉素。随后对发酵液检查揭示,刺糖多孢菌产生了多种多杀霉素,它们已经被称为多杀霉素A至J(A83543A至J)。主要组分是多杀霉素A和D。已经从刺糖多孢菌的突变株鉴定出另外的多杀霉素(字母从K到W)。各种多杀霉素的特征在于在福洛氨糖的氨基上、在四环环系统上的选定位点处和在2N,3N,4N-(三-O-甲基)鼠李糖基团上的取代模式的差异。

[0023] Boeck等人在美国专利号5,362,634(授权日为1994年11月8日)、5,496,932(授权日为1996年3月5日)和5,571,901(授权日为1996年11月5日)中描述了多杀霉素A-H和J(它们被称作A83543因子A、B、C、D、E、F、G、H和J)、及其盐。Mynderse等人在美国专利号5,202,242(授权日为1993年4月13日)中描述了多杀霉素L-N(它们被称作A83543因子L、M和N)、它们的N-脱甲基衍生物、及其盐;且Turner等人在美国专利号5,591,606(授权日为1997年1月7日)和5,631,155(授权日为1997年5月29日)中描述了多杀霉素Q-T(它们被称作A83543因子Q、R、S和T)、它们的N-脱甲基衍生物、及其盐。例如,Carl V. DeAmicis, James E. Dripps, Chris J. Hatton和Laura I. Karr在American Chemical Society's Symposium Series: Phytochemicals for Pest Control,第11章,“Physical and Biological Properties of Spinosyns: Novel Macrolide Pest-Control Agents from Fermentation”,第146-154页(1997)中描述了多杀霉素K、O、P、U、V、W和Y。

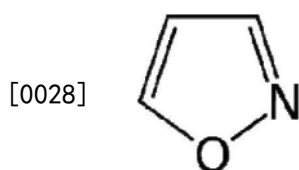
[0024] 所述多杀霉素可以反应以形成也可用于本公开内容的方法和制剂中的盐。使用盐制备的标准程序来制备所述盐。例如,多杀霉素A可以用适当的酸中和以形成酸加成盐。多杀霉素的酸加成盐是特别有用的。代表性的合适的酸加成盐包括通过与有机酸或无机酸反应而形成的盐,所述有机酸或无机酸是诸如、例如硫酸、盐酸、磷酸、乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、胆酸、扑酸、粘酸、谷氨酸、樟脑酸、戊二酸、羟乙酸、酞酸、酒石酸、甲

酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、山梨酸、苦味酸、苯甲酸、肉桂酸等酸。

[0025] 本文中使用的术语“多杀霉素”表示单个多杀霉素因子(多杀霉素A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W或Y)、单个多杀霉素因子的N-脱甲基衍生物、化学修饰的多杀霉素诸如乙基多杀菌素、前述任一种的盐、前述任一种的代谢物、其生理上可接受的衍生物或它们的组合。

[0026] 多杀霉素还提供优点,因为当根据本文公开的方法使用本文描述的剂量时,它们非常有效地对抗蚤和/或蜱并具有治疗后残留的保护。此外,多杀霉素与现有化合物不具有杀昆虫或杀螨交叉抗性。因此,当对抗对当前使用的产品具有现有水平的抗性的哺乳动物上的蚤和/或蜱群体时,它们是特别有用的。因此,多杀霉素可以用于综合害虫治理(IPM)程序,以延长没有充分形成或尚未形成抗药性的常用产品的生命线。

[0027] 异噁唑啉是另一种可能的活性物质。异噁唑啉是一类5元杂环化学化合物,含有位置彼此相邻的一个氧原子和一个氮原子,如下所示:



[0029] 异噁唑啉都是异噁唑的衍生物。它们是更常见的噁唑啉的结构异构体,并且根据双键的位置以三种不同的异构体存在。

[0030] 异噁唑啉衍生物是已知的。例如,W02007/105814、W02008/122375和W02009/035004公开了某些亚烷基连接的酰胺。W02010/032437公开了可以将苄基酰胺移至异噁唑啉的邻位。W02007/075459公开了被5至6元杂环取代的苄基异噁唑啉,并且W02010/084067和W02010/025998公开了被10至11元稠合的芳基和杂芳基取代的苄基异噁唑啉。用于制备异噁唑啉的手性方法公开于W02011/104089和W02009/063910中。

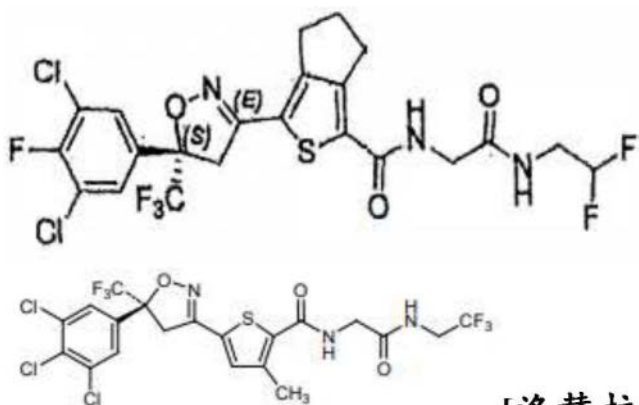
[0031] 许多异噁唑啉化合物是已知的,包括但不限于4-(5-甲基-5-取代的吡咯基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺衍生物;4-(5-取代的氨甲酰基甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺衍生物;3-(5-取代的氨甲酰基甲基-5-取代的烷基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺衍生物;4-(5-取代的氨甲酰基甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲脒衍生物;4-(5-取代的-5-取代的芳基-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯甲酸酰胺化合物;3-(4-取代的苯基)-4,5-二氢异噁唑衍生物;5-取代的烷基-3,5-二取代的苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-烷氧基苯基-5-取代的-5-苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-烷氧基苯基-5-取代的烷基-5-取代的氨甲酰基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-(4-卤代苯基)-5-取代的-5-取代的苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;3-(4-硝基苯基)-5-取代的-5-取代的苯基-4,5-二氢异噁唑衍生物;4-肟基甲基苯甲酸酰胺衍生物;4-肟基甲基-N,N-二甲基苯甲酸酰胺;4-肟基甲基苯甲酰基哌啶衍生物;4-肟基甲基-N-二环烷基苯甲酸酰胺衍生物;6-(肟基甲基)吡啶-2-甲酰胺衍生物;卤代烯基苯衍生物,诸如取代的3,3,3-三氟-2-丙烯基苯衍生物;4-(异噁唑啉基)-苯甲酰胺,诸如取代的4-(5-(卤代甲基)-5-苯基-异噁唑啉-3-基)-苯甲酰胺;4-(异噁唑啉基)-硫代苯甲酰胺,诸如取代的4-(5-(卤代甲基)-5-苯基-异噁唑啉-3-基)-硫代苯甲酰胺;二氢异噁唑化合物;和螺环取代的异噁唑啉。

[0032] 用于控制哺乳动物中的蚤和/或蜱侵袭的特别感兴趣的异噁唑啉是阿福拉纳(化

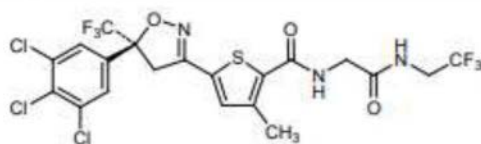
学名称: (a) 4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-1-萘甲酰胺;或(b) 4-{5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基}-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}萘-1-甲酰胺), 氟雷拉纳(化学名称: (a) 4-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-2-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-苯甲酰胺;或(b) 4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]-2-甲基-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}苯甲酰胺), 沙罗拉纳(化学名称: (a) 1-[5'-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]螺[氮杂环丁烷-3,1'(3'H)-异苯并呋喃]-1-基]-2-(甲基磺酰基)-乙酮;或(b) 1-{5'-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基]-3'-H-螺[氮杂环丁烷-3,1'-[2]苯并呋喃]-1-基}-2-(甲基磺酰基)乙酮), 洛替拉纳(化学名称: (a) 5-[(5S)-4,5-二氢-5-(3,4,5-三氯苯基)-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;或(b) 3-甲基-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}-5-[(5S)-5-(3,4,5-三氯苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-甲酰胺), 艾司索拉纳(化学名称: (a) 4-[(5S)-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;或(b) (S)-4-(5-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-N-(2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基)-1-萘甲酰胺), tigolaner(化学名称: (a) 2-氯-N-(1-氰基环丙基)-5-[1'-甲基-3'-(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'-(三氟甲基)[1,5'-二-1H-吡唑]-4-基]-苯甲酰胺;或(b) 2-氯-N-(1-氰基环丙基)-5-[2'-甲基-5'-(五氟乙基)-4'-(三氟甲基)-2'H-[1,3'-联吡唑]-4-基]苯甲酰胺), umifoxolaner(化学名称: (a) 4-[(5S)-5-[3-氯-4-氟-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;或(b) 4-{(5S)-5-[3-氯-4-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基}-N-{2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基}萘-1-甲酰胺), modoflaner(化学名称: 6-氟-N-(2-氟-3-{[4-(七氟丙烷-2-基)-2-碘-6-(三氟甲基)苯基]氨基}苯基)吡啶-3-甲酰胺)和mivorilaner(化学名称: (a) 4H-环戊二烯并[c]噻吩-1-甲酰胺, 3-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基]-5,6-二氢-);或(b) 3-[(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-[2-[(2,2-二氟乙基)氨基]-2-氧代乙基]-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[c]噻吩-1-甲酰胺。

[0033] 更具体地, 具有以下结构的异噁唑啉适合用于本公开内容的方法和制剂:

[0034]



[Mivorilaner]



[洛替拉纳]

[0035] 一些异噁唑啉可以反应以形成也可用于本公开内容的方法和制剂中的盐。可以使用盐制备的标准程序来制备所述盐。例如,合适的盐可以是酸加成盐诸如氢卤酸,所述酸例如,氢氟酸,盐酸,氢溴酸和氢碘酸,硝酸,硫酸,磷酸,氯酸,高氯酸,磺酸的盐,所述磺酸例如,甲磺酸,乙磺酸,三氟甲磺酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,羧酸的盐,所述羧酸例如,戊酸,甲酸,乙酸,丙酸,三氟乙酸,富马酸,酒石酸,草酸,马来酸,苹果酸,琥珀酸,苯甲酸,扁桃酸,抗坏血酸,乳酸,葡萄糖酸,柠檬酸,或氨基酸的盐,所述氨基酸例如,谷氨酸和天冬氨酸。可替换地,金属盐也适合用于本公开内容。例如,碱金属盐,所述碱金属例如,锂、钠和钾,和碱土金属,所述碱土金属例如,钙、钡和镁,或铝盐。

[0036] 本文中使用的术语“异噁唑啉”和“异噁唑啉或其衍生物”表示任何异噁唑啉、异噁唑啉衍生物、其盐、其代谢物或其组合。

[0037] 异噁唑啉还提供优点,因为当以更小的、更频繁的/长期的剂量口服施用,它们对蚤和蜱非常有效,并且具有治疗后残留保护。此外,异噁唑啉与现有化合物没有已知的杀昆虫或杀螨交叉抗性。因此,当对抗对当前使用的产品具有现有水平的抗性的哺乳动物上的蚤和蜱群体时,它们是特别有用的。因此,异噁唑啉可以用于综合害虫治理(IPM)程序,以延长没有充分形成或尚未形成抗药性的常用产品的生命线。

[0038] 与局部应用的制剂(其中与皮肤表面处的蚤或蜱接触是暴露模式)相比,全身效力(例如,蚤和蜱摄入含有活性物质诸如多杀霉素或异噁唑啉的血液)提供了一种不同的暴露模式。与局部应用和接触杀灭相比,口服全身治疗和通过摄入血液来杀死蚤和蜱的优点包括:

[0039] a) 减少了向人施用器、儿童和哺乳动物环境中的物体(例如地板、地毯、家具)的暴露;

[0040] b) 不用担心哺乳动物向水(湖泊、溪流、沐浴等)的暴露而造成的损失或因摩擦而造成的损失;

[0041] c) 无需担心紫外线暴露和降解;

[0042] d) 不存在皮肤油脂氧化等问题;和

[0043] e) 确保施用全部剂量(与局部应用相比,在局部应用中,部分剂量可能在治疗后立即滴落、擦掉和/或保留在分配管中)。

[0044] 本公开内容的制剂或饲料和方法可以进一步包括与主要活性物质组合的一种或多种具有治疗效果的其它活性物质。这样的活性物质包括有效对抗蚤和蜱的药剂。活性物质可以包括例如多杀霉素、异噁唑啉、阿维菌素、米尔倍霉素、昆虫或蜱生长调节剂(包括甲

壳质合成抑制剂、保幼激素类似物和保幼激素)、硝基亚甲基类、新烟碱类、吡啶类和吡唑类或fiproles。

[0045] 本公开内容的方法通过以小而频繁的剂量向哺乳动物施用活性物质来进行。为了便于常规定量施用,可以使用每日饲料、小吃、零食、咀嚼物或其它补充饲料来进行施用。考虑许多不同的饲料,只要制备方法和饲料组合物对活性物质以及其它活性物质(如果适用的话)不具有与效力、稳定性和安全性相关的有害影响。例如,在干饲料、半湿饲料、罐装蒸煮饲料或新鲜冷藏饲料的大类中的饲料、小吃、零食或其它补充饲料可以适合与本公开内容一起使用。所述哺乳动物通过每周、每半周或每天消耗饲料产品来接收维持量的活性物质。

[0046] 通过将更小剂量的活性物质掺入动物饲料、小吃、零食、咀嚼物或其它补充饲料组合物中并以有效频率(最优选每天)施用它,活性物质的血液水平随着时间的推移而升高,直到它达到最佳稳态,在此时可以通过每天或基本上每日剂量来维持它。相比之下,当活性物质(诸如多杀霉素或异噁唑啉)以较低频率口服施用较大剂量时,例如,在30天阶段中通过“零食(treat)”一次来施用大剂量的单次治疗,在血液中的活性物质的水平在施用时达到峰值并然后下降,直到施用下一个剂量。低频率大剂量的施用意味着动物必须在每次剂量中消耗更多的活性物质,以便活性物质的血液水平在下一个剂量之前不会降至低于有效保护所需的水平。此外,由于作为活性物质的多杀霉素的血液水平的迅速且急剧下降,使用每月定量施用策略不可能维持足够的血液水平来控制蜱侵袭。相反,可能在本公开内容的方法中使用多杀霉素来控制蜱。

[0047] 除非另外指出,否则本文讨论的所有比率、百分比和份数都“按重量计”。

[0048] 术语“控制蜱侵袭”表示预防、治疗、最小化或消除蜱对哺乳动物的侵袭。

[0049] 术语“蜱”表示硬蜱目(Ixodida)的任何成员。术语“蜱”包括发育的卵、幼虫、若虫和成熟体阶段。更具体地,术语蜱包括硬蜱科(Ixodidae)和软蜱科(Argasidae)的蜱。更具体地,术语“蜱”包括Africaniella、钝眼蜱属(Amblyomma)、异扇蜱属(Anomalohimalaya)、凹沟蜱属(Bothriocroton)、革蜱属(Dermacentor)、血蜱属(Haemaphysalis)、璃眼蜱属(Hyalomma)、硬蜱属(Ixodes)、巨肢蜱属(Margaropus)、Nosomma、扇革蜱属(Rhipicentor)、扇头蜱属(Rhipicephalus)、蝠蜱属(Antricola)、锐缘蜱属(Argas)、Nothoaspis、钝缘蜱属(Ornithodoros)、和残喙蜱属(Otobius)的种。

[0050] 术语“控制蚤侵袭”表示预防、治疗、最小化或消除蚤对哺乳动物的侵袭。

[0051] 术语“蚤”表示蚤目(Siphonaptera)的任何成员。术语“蚤”包括发育的卵、幼虫、蛹和成熟体阶段。

[0052] 术语“哺乳动物”表示哺乳动物纲的任何成员。具体地,它可以表示野生哺乳动物,诸如狼、郊狼、豺狼、鹿、麋鹿、驼鹿、驯鹿等。它还可以表示耕作动物,诸如牛、羊、猪、野牛、马等。它还可以表示伴侣动物。它还可以表示人类。

[0053] 术语“伴侣动物”表示可以作为宠物饲养的任何家养动物。这包括但不限于马、狗、狼、郊狼、猫、仓鼠、沙鼠、小鼠、豚鼠、雪貂、兔等。

[0054] 术语“犬科动物”表示犬属(Canis)的任何成员,其包括诸如狼、狗、郊狼和豺狼等物种。

[0055] 术语“猫科动物”表示猫属(Felidae)亚科的任何成员,其包括诸如家养猫、山猫、

野猫、豹猫、猞猁属 (lynx) 的成员、兔狲和美洲狮等物种。

[0056] 在实施本公开内容的方法中,“饲料”是可以每天或基本上每天施用的动物饲料或零食、小吃或其它补充饲料。通过使用不同形式的饲料,例如,粗磨饲料和零食,宠物主人可以不时改变犬科动物的膳食和小吃,同时仍然方便地施用每日剂量的多杀霉素。

[0057] 术语“咀嚼物”表示具有对犬科动物有吸引力、但通常没有营养价值的具有风味和芳香性能的零食。在实施本公开内容的方法中,“饲料”和/或“咀嚼物”可以互换使用。

[0058] 出于本公开内容的目的,术语“有效时间”,在本文中也称作“有效持续时间”,至少包括使哺乳动物血液中的活性物质水平达到足够高的水平以控制蚤和/或蜱(即,“治疗有效的”水平)所需的施用的持续时间。在某些实施方案中,所述有效时间可以短至三天。在其它情况下,所述有效时间可以是七日或十五日或更长时间。如下面讨论的,所述有效时间将基于施用活性物质的频率而变化。

[0059] 正如刚才提到的,所述“有效时间”将作为活性物质施用频率的函数而变化。本文中使用的术语“有效频率”是指在给定的时间内在哺乳动物血液中产生治疗有效浓度的活性物质的剂量次数。在所有情况下,本文中使用的术语“有效频率”考虑每月多次活性物质剂量。本领域技术人员将理解,可以以一定频率范围施用所述活性物质。例如,可以以每天、每隔一天、每三天、每周一次或甚至以不一致的时间间隔的频率施用活性物质。

[0060] 此外,如以上所讨论的,所述有效频率可能影响在哺乳动物血液中获得治疗有效水平的活性物质所需的持续时间。举例来说,如果每天给哺乳动物饲喂饲料组合物,则在哺乳动物血液中的活性物质达到治疗有效水平的活性物质所需的施用的持续时间以及因此的“有效时间”将比仅每周一次或每周两次给哺乳动物饲喂饲料组合物的情况要短得多。

[0061] 此外,所述有效频率受到以mg/kg哺乳动物体重计的每日剂量的量影响。具体地,在稍高的每日剂量,错过的剂量对效力的影响较小。

[0062] 此外,所述有效频率受治疗持续时间影响。在初始阶段,例如,在哺乳动物血液中的活性物质的量达到治疗有效水平之前,可能需要以比在更长使用阶段以后(即一旦达到治疗有效水平)所需的频率更高的频率施用活性物质。

[0063] 出于本公开内容的目的,“基本上每天”是指足够规律的基础,使得哺乳动物血液中的活性物质浓度升高至并保持在治疗有效水平。例如,所公开的每日饲料组合物优选地可以无限期地每天喂给哺乳动物。但是,实际上,由于很多原因可能会定期错过或跳过日子。例如,哺乳动物可能生病或者主人可能用完了每日含药饲料组合物。所公开的方法足够稳健,使得哺乳动物在某种程度上仍被保护免受蚤和/或蜱侵害,即使偶尔中断活性物质的每天施用。在实施本公开内容的方法中,术语“基本上每天”包括每月至少10天,更优选每月至少15天,还更优选每月至少20天。所有这些饲喂频率,无论它们是例如每周三次、每隔一天还是每天,都落入“基本上每天”的范围内,只要它们促进活性成分在哺乳动物血液中的治疗有效水平并维持治疗有效水平的活性成分即可。

[0064] 已经令人惊奇地发现,在某些情况下,根据活性物质以及想要控制其群体的蚤和/或蜱,所公开的方法足够稳健,使得活性成分的施用可以中断一段时间,但是哺乳动物血液中的活性物质的浓度仍将保持足够高,从而在饲喂已经中断的时间段中维持对蚤和/或蜱群体的控制。例如,含有活性成分的饲料可以中断1天、3天、7天或超过1周。下面给出了证明这一点的几个示例性实施例。参见实施例1、实施例2、实施例4、实施例7、实施例8、实施例9、

实施例10和实施例12(证明在活性成分的施用被中断之后商业标签的有效性)。这种中断活性成分的施用且仍维持治疗上有效的血液浓度的能力存在于宽范围的剂量水平中,包括等效每日剂量的约10%至约250%的剂量。

[0065] 除食用动物生产外,由于饲料变化的问题和在整个定量施用阶段中不能维持治疗药物水平,在动物食品中施用药物非常困难。例如,有些主人每天喂狗一次,而有些主人每天喂狗不止一次。猫经常在全天中吃少量食物。有些动物可能因生病而几天不吃东西。作为一个例子,伊维菌素广泛用在生产食品的动物和伴侣动物中,但它仅通过饲料中施用而用在生产食品的动物中。但是,发明人已经发现,通过使用较小的、基本上每天的剂量,随着时间的推移建立某种活性成分在哺乳动物血液中的浓度,会克服饲料变化的问题。

[0066] 有利地,与传统方法的剂量施用的中断(即,以较低频率施用的大剂量)相比,根据本发明的方法的剂量施用的中断在控制蚤和蜱侵袭方面的危害显著更小。优选地,直到活性物质的血液浓度达到足够高以控制蚤和/或蜱群体的稳态或准稳态水平时,才发生剂量施用的中断。另一个方面,也可能在第一次开始定量施用/饲喂方案之后并且在血液浓度达到控制蚤和/或蜱群体所需的期望量之前中断并然后恢复每日定量施用/饲喂。在这种情况下,基本上每日定量施用/饲喂通常需要更长的时间段才能使活性物质的浓度达到有效控制哺乳动物的蚤和/或蜱群体的量。

[0067] 术语“治疗有效的”是指活性物质的剂量或血液水平足以比不存在药物时更好地控制蚤和/或蜱侵袭。活性物质可以单独存在或与一种或多种另外活性物质一起存在。优选地,它控制蚤和/或蜱侵袭比不存在药物时好约至少50%,并且更优选地,它控制蚤和/或蜱侵袭比不存在药物时好约至少90%。

[0068] 在实施本公开内容的方法中,将有效量或治疗有效量的活性物质口服施用给哺乳动物。术语“有效量”或“治疗有效量”表示控制蚤和/或蜱侵袭所需的量。如本领域技术人员将理解的,该量将随多种因素而变化。这些因素包括,例如,正在治疗的哺乳动物的类型及其体重和一般身体状况。

[0069] 虽然本公开内容以饲料(诸如粗磨饲料)的方式描述了多杀霉素的浓度,但它还考虑使用其它剂型(诸如零食或咀嚼物)的施用。还考虑多杀霉素可以单独施用或以片剂、液体、凝胶或适合口服施用的其它形式施用。本领域技术人员将理解,多杀霉素的浓度将随具体剂型而变化。例如,当所述剂型是零食或咀嚼物时,所述零食或咀嚼物中多杀霉素的浓度将大于例如粗磨饲料中多杀霉素的浓度。例如,如果基于犬科动物的重量的多杀霉素的每日剂量为10mg,则典型的5g零食或咀嚼物将含有约0.2%多杀霉素(按重量计)。由于在一天中消耗的粗磨饲料的量超过5g,在粗磨饲料中的多杀霉素百分比会更小。

[0070] 一般而言,用于控制蚤侵袭的多杀霉素的有效量表示约0.125至约4.5mg多杀霉素/kg哺乳动物体重的每日剂量。更常见地,所述有效量是约0.2至约3.75mg/kg哺乳动物体重。

[0071] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.0005至约0.2%的多杀霉素(按重量计)。优选地在饲料中的约0.001至约0.12%的多杀霉素(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.003至约0.06%的多杀霉素(按重量计)。

[0072] 一般而言,用于控制蜱侵袭的多杀霉素的有效量表示约0.625至约4.5mg多杀霉素/kg哺乳动物体重的每日剂量。更常见地,所述有效量是约1至约3.75mg/kg哺乳动物体

重。

[0073] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.005至约2%的多杀霉素(按重量计)。优选地在饲料中的约0.01至约0.5%的多杀霉素(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.03至约0.2%的多杀霉素(按重量计)。

[0074] 异噁唑啉在效力上各不相同。因此,必须针对在根据本公开内容的方法中使用的每种特定异噁唑啉计算异噁唑啉的有效量。一般而言,异噁唑啉的每日剂量的有效量将是在所述异噁唑啉的被批准标签剂量除以定量施用/再治疗区间的长度(例如,对于每月施用的产品,30天)的约12.5%-90%的范围内。所选择的特定剂量可以足以在基本上每天施用的约7天内、更优选在基本上每天施用的约5天内、最优选在基本上每天施用的约3天内将所述异噁唑啉的哺乳动物血液浓度升高至治疗有效水平。

[0075] 虽然本公开内容以饲料(诸如粗磨饲料)的方式描述了异噁唑啉的浓度,但它还考虑使用其它剂型(诸如零食或咀嚼物)的施用。还考虑,异噁唑啉可以单独施用或以片剂、液体、凝胶或适合口服施用的其它形式施用。本领域技术人员将理解,异噁唑啉的浓度将根据特定剂型而变化。例如,当动物饲料是零食时,在零食中的异噁唑啉的浓度将大于例如粗磨饲料中的异噁唑啉浓度。例如,如果基于犬科动物重量的异噁唑啉的每日剂量为20mg,则典型的5g零食可以含有约0.004%的异噁唑啉(按重量计)。由于一天消耗的粗磨饲料的量超过5g,在粗磨饲料中的异噁唑啉百分比会更小。

[0076] 例如,用于控制蚤侵袭的mivorilaner的有效量可以是约0.04至约1.5mg的mivorilaner/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.07至约1.25mg/kg哺乳动物体重。

[0077] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.0001至约0.08%的mivorilaner(按重量计)。优选地在饲料中的约0.0002至约0.05%的mivorilaner(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0006至约0.03%的mivorilaner组分(按重量计)。

[0078] 在另一个实例中,用于控制蚤侵袭的洛替拉纳的有效量可以是约0.017至约0.6mg的洛替拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.027至约0.5mg/kg哺乳动物体重。

[0079] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00004至约0.03%的洛替拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.00008至约0.02%的洛替拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0002至约0.001%的洛替拉纳组分(按重量计)。

[0080] 在另一个实例中,用于控制蚤侵袭的阿福拉纳的有效量可以是约0.002至约0.075mg的阿福拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.003至约0.0625mg/kg哺乳动物体重。

[0081] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000005至约0.03%的阿福拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.00001至约0.02%的阿福拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.00003至约0.0012%的阿福拉纳组分(按重量计)。

[0082] 在另一个实例中,用于控制蚤侵袭的沙罗拉纳的有效量可以是约0.001至约0.036mg的沙罗拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0016至约0.03mg/kg哺乳动物体重。

[0083] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的沙

罗拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.000004至约0.02%的沙罗拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0003至约0.0006%的沙罗拉纳组分(按重量计)。

[0084] 在另一个实例中,用于控制蚤侵袭的氟雷拉纳的有效量可以是约0.008至约0.3mg的氟雷拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.013至约0.25mg/kg哺乳动物体重。

[0085] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00002至约0.03%的氟雷拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.00004至约0.02%的氟雷拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0001至约0.006%的氟雷拉纳组分(按重量计)。

[0086] 在另一个实例中,用于控制蚤侵袭的umifoxolaner的有效量可以是约0.001至约0.04mg的umifoxolaner/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0017至约0.03125mg/kg哺乳动物体重。

[0087] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的umifoxolaner(按重量计)。优选地在饲料中的约0.000005至约0.02%的umifoxolaner(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.00001至约0.0006%的umifoxolaner组分(按重量计)。

[0088] 在另一个实例中,用于控制蚤侵袭的艾司索拉纳的有效量可以是约0.001至约0.038mg的艾司索拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0017至约0.03125mg/kg哺乳动物体重。

[0089] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的艾司索拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.000005至约0.02%的艾司索拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.00001至约0.0006%的艾司索拉纳组分(按重量计)。

[0090] 在另一个实例中,用于控制蚤侵袭的tigolaner的有效量可以是约0.001至约0.038mg的tigolaner/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.0017至约0.03125mg/kg哺乳动物体重。

[0091] 用于控制蚤侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.000002至约0.03%的tigolaner(按重量计)。优选地在饲料中的约0.000005至约0.02%的tigolaner(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.00001至约0.0006%的tigolaner组分(按重量计)。

[0092] 例如,用于控制蜚侵袭的mivorilaner的有效量可以是约0.21至约1.5mg的mivorilaner/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.33至约1.25mg/kg哺乳动物体重。

[0093] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.001至约0.4%的mivorilaner(按重量计)。优选地在饲料中的约0.002至约0.24%的mivorilaner(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.003至约0.12%的mivorilaner组分(按重量计)。

[0094] 在另一个实例中,用于控制蜚侵袭的洛替拉纳的有效量可以是约0.083至约0.6mg的洛替拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.133至约0.5mg/kg哺乳动物体重。

[0095] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.0004至约0.16%的洛替拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.0008至约0.1%的洛替拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.002至约0.005%的洛替拉纳组分(按重量计)。

[0096] 在另一个实例中,用于控制蜚侵袭的阿福拉纳的有效量可以是约0.01至约

0.075mg的阿福拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.017至约0.0625mg/kg哺乳动物体重。

[0097] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00005至约0.16%的阿福拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.0001至约0.1%的阿福拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0003至约0.006%的阿福拉纳组分(按重量计)。

[0098] 在另一个实例中,用于控制蜚侵袭的艾司索拉纳的有效量可以是约0.005至约0.375mg的艾司索拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.008至约0.03125mg/kg哺乳动物体重。

[0099] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00002至约0.16%的艾司索拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.00005至约0.1%的艾司索拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0001至约0.003%的艾司索拉纳组分(按重量计)。

[0100] 在另一个实例中,用于控制蜚侵袭的沙罗拉纳的有效量可以是约0.005至约0.036mg的沙罗拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.008至约0.03mg/kg哺乳动物体重。

[0101] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00002至约0.16%的沙罗拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.00004至约0.1%的沙罗拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0001至约0.003%的沙罗拉纳组分(按重量计)。

[0102] 在另一个实例中,用于控制蜚侵袭的氟雷拉纳的有效量可以是约0.0417至约0.3mg的氟雷拉纳/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.067至约0.25mg/kg哺乳动物体重。

[0103] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.0002至约0.16%的氟雷拉纳(按重量计)。优选地在饲料中的约0.0004至约0.1%的氟雷拉纳(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.001至约0.03%的氟雷拉纳组分(按重量计)。

[0104] 在另一个实例中,用于控制蜚侵袭的umifoxolaner的有效量可以是约0.005至约0.375mg的umifoxolaner/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.008至约0.03125mg/kg哺乳动物体重。

[0105] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00002至约0.16%的umifoxolaner(按重量计)。优选地在饲料中的约0.00005至约0.1%的umifoxolaner(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0001至约0.003%的umifoxolaner组分(按重量计)。

[0106] 在另一个实例中,用于控制蜚侵袭的tigolaner的有效量可以是约0.005至约0.0375mg的tigolaner/kg哺乳动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.008至约0.03125mg/kg哺乳动物体重。

[0107] 用于控制蜚侵袭的动物饲料通常将含有在饲料中的约0.00002至约0.16%的tigolaner(按重量计)。优选地在饲料中的约0.00005至约0.1%的tigolaner(按重量计)。最优选地在饲料中的约0.0001至约0.003%的tigolaner组分(按重量计)。

[0108] 在一个方面,本公开内容涉及控制哺乳动物中的蚤和/或蜚侵袭的方法,所述方法包括以每周至少一次、更优选每周3次、最优选基本上每天的频率施用包括活性物质和动物饲料的全身活性口服组合物。

[0109] 在另一个方面,本公开内容涉及全身活性口服组合物,其包括活性物质和动物饲

料或咀嚼物。

[0110] 本公开内容还涉及活性物质用于制备动物饲料或咀嚼物的用途,所述动物饲料或咀嚼物用于控制哺乳动物上的蚤和/或蜱侵袭。

[0111] 本公开内容还涉及长期控制哺乳动物上的蚤和/或蜱侵袭的方法,其包括在每日饲料中向所述哺乳动物口服施用有效量的活性物质的每天或基本上每日剂量。每日饲料是旨在每天施用的饲料,但是其可以以其它频率施用,如本文所述。该方法对于长期控制哺乳动物上的蚤和/或蜱特别有用,包括向所述哺乳动物口服施用有效量的活性物质的基本上每日剂量。

[0112] 本公开内容的一个方面是口服施用一定量的活性物质,该量本身对于以单次剂量控制哺乳动物中的蚤和/或蜱侵袭而言是无效的或次优的,但随着时间的推移,如本文描述的重复施用导致对蚤和/或蜱侵袭的有效控制。无效或次优是指,单次定量施用以及几次定量施用导致蚤和/或蜱侵袭的小于50%减少,包括与根本不施用药物相比,没有或基本上没有减少。这反映了本文公开的慢性、而非急性施用方面。

[0113] 实施方案1:在有此需要的哺乳动物中控制蚤和/或蜱侵袭的方法,其包括:

[0114] 向所述哺乳动物口服施用有效量的活性物质;

[0115] 继续在一段时间内基本上每天口服施用,从而将哺乳动物的活性物质血液浓度增加至有效减少蚤和/或蜱侵袭的量;

[0116] 在所述哺乳动物的活性物质血液浓度达到有效减少蚤或蜱侵袭的量之后,中断所述口服施用持续至少1天的时间段,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。

[0117] 实施方案2:实施方案1的方法,其中所述时间段是至少连续3天,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。

[0118] 实施方案3:实施方案1的方法,其中所述时间段是至少连续7天,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。

[0119] 实施方案4:实施方案1-3中的任一个的方法,所述方法进一步包括在所述时间段已经过去之后重新开始所述基本上每天施用,并由此继续将所述哺乳动物的活性物质血液浓度维持在有效控制蚤和/或蜱侵袭的量。

[0120] 实施方案5:实施方案4的方法,其中所述时间段包括多个时间段,每个时间段是至少1天并且都发生在30天内。

[0121] 实施方案6:实施方案1的方法,其中所述活性物质选自多杀霉素和异噁唑啉。

[0122] 实施方案7:实施方案6的方法,其中所述活性物质是多杀霉素。

[0123] 实施方案8:实施方案7的方法,其中所述多杀霉素是多杀菌素 (spinosad)。

[0124] 实施方案9:实施方案6的方法,其中所述活性物质是异噁唑啉。

[0125] 实施方案10:实施方案9的方法,其中所述异噁唑啉选自mivorilaner、氟雷拉纳、沙罗拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、umifoxolaner、艾司索拉纳、tigolaner、modoflaner、及其盐。

[0126] 实施方案11:实施方案1-10中的任一个的方法,其中所述活性物质是湿的或干燥的饲料的组分。

[0127] 实施方案12:实施方案11的方法,其中所述饲料包含干燥的饲料。

[0128] 实施方案13:实施方案1-10中的任一个的方法,其中所述活性物质是咀嚼物的组分。

[0129] 实施方案14:一种建立口服施用降低剂量的活性物质以控制哺乳动物中的蚤和/或蜱侵袭的方案的方法,所述方法包括:

[0130] (a) 选择活性物质,其具有用于口服施用给哺乳动物以控制蚤和/或蜱的规定剂量,其中所述规定剂量是关于每30天一次或每月一次的规定施用方案;

[0131] (b) 将所述规定剂量的量乘以约0.90或更小以产生降低的剂量;

[0132] (c) 将所述降低的剂量转换为降低的每日剂量;和

[0133] (d) 提供指令来在几天的过程中基本上每天向所述哺乳动物以所述降低的每日剂量施用所述活性物质;

[0134] 由此,在遵循所述施用指令之后,与当以每30天一次或每月一次间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时相比,所述哺乳动物的蚤和/或蜱侵袭被控制至相同或更大程度。

[0135] 实施方案15:实施方案14的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以约0.20至约0.90。

[0136] 实施方案16:实施方案14和15中的任一个的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以不超过约0.70。

[0137] 实施方案17:实施方案14-16中的任一个的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以不超过约0.50。

[0138] 实施方案18:实施方案14-17中的任一个的方法,其中所述活性物质选自多杀霉素和异噁唑啉。

[0139] 实施方案19:实施方案18的方法,其中所述活性物质是多杀霉素。

[0140] 实施方案20:实施方案19的方法,其中所述多杀霉素是多杀菌素(spinosad)。

[0141] 实施方案21:实施方案20的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以约12.5%至90%。

[0142] 实施方案22:实施方案20的方法,其中所述规定剂量控制蚤且不控制蜱,并且所述降低的每日剂量控制蚤和蜱。

[0143] 实施方案23:实施方案20的方法,其中执行步骤(a)-(d)产生的活性物质在哺乳动物血液中的最大浓度达到当以每30天一次或每月一次间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时达到的最大血液浓度的小于约10%。

[0144] 实施方案24:实施方案18的方法,其中所述活性物质是异噁唑啉。

[0145] 实施方案25:实施方案24的方法,其中所述异噁唑啉选自mivorilaner、氟雷拉纳、沙罗拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、tigolaner、umifoxolaner、艾司索拉纳、modoflaner、及其盐。

[0146] 实施方案26:实施方案25的方法,其中所述活性物质是mivorilaner。

[0147] 实施方案27:实施方案26的方法,其中步骤(b)包括将所述规定剂量的量乘以约0.125至约0.9。

[0148] 实施方案28:实施方案27的方法,其中执行步骤(a)-(d)产生的活性物质在哺乳动物血液中的最大浓度达到当以每30天一次或每月一次间隔向所述哺乳动物施用所述规定

剂量的活性物质时达到的最大血液浓度的小于约20%。

[0149] 实施方案29:实施方案14-28中的任一个的方法,其中所述活性物质是饲料的组分,并且步骤(d)包括指令来施用所述饲料。

[0150] 实施方案30:实施方案14-28中的任一个的方法,其中所述活性物质是咀嚼物的组分,并且步骤(d)包括指令来施用所述咀嚼物。

[0151] 实施方案31:实施方案14-30中的任一个的方法,其中步骤(c)包括将所述降低的剂量除以约三十(30)以产生所述降低的每日剂量。

[0152] 实施方案32:一种饲料,其包含有效量的活性物质,用于在有此需要的哺乳动物中控制蚤和/或蜱侵袭,

[0153] 其中在几天的阶段内基本上每天继续所述饲料的口服施用,从而将哺乳动物的活性物质血液浓度增加至有效减少蚤和/或蜱侵袭的量;

[0154] 在所述哺乳动物的活性物质血液浓度达到有效减少蚤或蜱侵袭的量之后,中断每日饲料的口服施用至少1天的时间段,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。

[0155] 实施方案33:实施方案32的饲料,其中所述时间段是至少连续3天,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。

[0156] 实施方案34:实施方案32的饲料,其中所述时间段是至少连续7天,其中所述哺乳动物的活性物质血液浓度在所述时间段内仍然有效控制蚤和/或蜱侵袭。

[0157] 实施方案35:实施方案32-34中的任一个的饲料,进一步包括在所述时间段已经过去之后重新开始基本上每天饲喂的施用,并由此继续将所述哺乳动物的活性物质血液浓度维持在有效控制蚤和/或蜱侵袭的量。

[0158] 实施方案36:实施方案35的饲料,其中所述时间段包括多个时间段,每个时间段是至少1天并且都发生在30天内。

[0159] 实施方案37:实施方案32的饲料,其中所述活性物质选自多杀霉素和异噁唑啉。

[0160] 实施方案38:实施方案37的饲料,其中所述活性物质是多杀霉素。

[0161] 实施方案39:实施方案38的饲料,其中所述多杀霉素是多杀菌素(spinosad)。

[0162] 实施方案40:实施方案37的饲料,其中所述活性物质是异噁唑啉。

[0163] 实施方案41:实施方案40的饲料,其中所述异噁唑啉选自mivorilaner、氟雷拉纳、沙罗拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、umifoxolaner、艾司索拉纳、tigolaner、modoflaner、及其盐。

[0164] 实施方案42:实施方案32-41中的任一个的饲料,其中所述饲料是湿的或干燥的饲料或零食。

[0165] 实施方案43:用于控制哺乳动物中的蚤和/或蜱侵袭的活性物质,

[0166] 其中所述活性物质具有用于口服施用给哺乳动物以控制蚤和/或蜱的规定剂量,其中所述活性物质的规定剂量是关于每30天一次或每个月一次的规定施用方案并任选地重复所述规定施用方案;

[0167] 其中将所述规定剂量的量乘以约0.90或更小以产生降低的剂量;

[0168] 其中将所述降低的剂量除以约三十(30)以产生降低的每日剂量;和

[0169] 其中在几天的过程中基本上每天将所述活性物质以所述降低的每日剂量施用给

所述哺乳动物；

[0170] 其中,在几天施用过程之后,与当以一个月或更长间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时相比,所述哺乳动物的蚤和/或蜱群体被控制至相同或更大程度。

[0171] 实施方案44:实施方案43的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以约0.20至约0.90。

[0172] 实施方案45:实施方案43和44中的任一个的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以不超过约0.70。

[0173] 实施方案46:实施方案43-45中的任一个的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以不超过约0.50。

[0174] 实施方案47:实施方案43-46中的任一个的活性物质,其中所述活性物质选自多杀霉素和异噁唑啉。

[0175] 实施方案48:实施方案47的活性物质,其中所述活性物质是多杀霉素。

[0176] 实施方案49:实施方案48的活性物质,其中所述多杀霉素是多杀菌素 (spinosad)。

[0177] 实施方案50:实施方案49的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以约12.5%至90%。

[0178] 实施方案51:实施方案50的活性物质,其中所述规定剂量控制蚤且不控制蜱,并且所述降低的每日剂量控制蚤和蜱。

[0179] 实施方案52:实施方案50的活性物质,其中所述活性物质在哺乳动物血液中的最大浓度达到当以一个月或更长间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时达到的最大血液浓度的小于约10%。

[0180] 实施方案53:实施方案47的活性物质,其中所述活性物质是异噁唑啉。

[0181] 实施方案54:实施方案53的活性物质,其中所述异噁唑啉选自mivorilaner、氟雷拉纳、沙罗拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、tigolaner、umifoxolaner、艾司索拉纳、modoflaner、及其盐。

[0182] 实施方案55:实施方案54的活性物质,其中所述活性物质是mivorilaner。

[0183] 实施方案56:实施方案55的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以约0.125至约0.9。

[0184] 实施方案57:实施方案55的活性物质,其中所述活性物质在哺乳动物血液中的最大浓度达到当以一个月或更长间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时达到的最大血液浓度的小于约20%。

[0185] 实施方案58:用于控制哺乳动物中的蚤和/或蜱侵袭的活性物质,

[0186] 其中所述活性物质具有用于口服施用给哺乳动物以控制蚤和/或蜱的规定剂量,且其中所述活性物质的规定剂量是关于每30天一次或每月一次的规定施用方案;

[0187] 其中将所述规定剂量的量乘以约0.90或更小以产生降低的剂量;

[0188] 其中将所述降低的剂量转化成降低的每日剂量;和

[0189] 其中在几天的过程中基本上每天将所述活性物质以所述降低的每日剂量施用给所述哺乳动物;

[0190] 其中,在几天施用过程之后,与当以每30天一次或每月一次间隔向所述哺乳动物施用所述规定剂量的活性物质时相比,所述哺乳动物的蚤和/或蜱群体被控制至相同或更

大程度。

[0191] 实施方案59:实施方案58的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以约0.20至约0.90。

[0192] 实施方案60:实施方案58-59中的任一个的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以不超过约0.70。

[0193] 实施方案61:实施方案58-60中的任一个的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以不超过约0.50。

[0194] 实施方案62:实施方案58-61中的任一个的活性物质,其中所述活性物质选自多杀霉素和异噁唑啉。

[0195] 实施方案63:实施方案62的活性物质,其中所述活性物质是多杀霉素。

[0196] 实施方案64:实施方案63的活性物质,其中所述多杀霉素是多杀菌素 (spinosad)。

[0197] 实施方案65:实施方案64的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以约12.5%至90%。

[0198] 实施方案66:实施方案63的活性物质,其中所述规定剂量控制蚤且不控制蜚,并且所述降低的每日剂量控制蚤和蜚。

[0199] 实施方案67:实施方案58的活性物质,其中所述活性物质是异噁唑啉。

[0200] 实施方案68:实施方案67的活性物质,其中所述异噁唑啉选自mivorilaner、氟雷拉纳、沙罗拉纳、阿福拉纳、洛替拉纳、tigolaner、umifoxolaner、艾司索拉纳、modoflaner、及其盐。

[0201] 实施方案69:实施方案68的活性物质,其中所述活性物质是mivorilaner。

[0202] 实施方案70:实施方案69的活性物质,其中将所述规定剂量的量乘以约0.125至约0.9。

[0203] 实施方案71:实施方案58-70中的任一个的活性物质,其中所述活性物质是饲料的组分。

[0204] 实施方案72:实施方案58-70中的任一个的活性物质,其中所述活性物质是咀嚼物的组分。

[0205] 实施方案73:实施方案58-72中的任一个的活性物质,其中所述降低的每日剂量是在所述降低的剂量的量的1/10至1/30之间。

[0206] 实施方案74:实施方案73的活性物质,其中所述降低的每日剂量是在所述降低的剂量的量的1/15至1/30之间。

[0207] 实施方案75:实施方案74的活性物质,其中所述降低的每日剂量是所述降低的剂量的量的约1/30。

[0208] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是异噁唑啉,用于控制蜚侵袭的施用,在所述哺乳动物血液中提供治疗有效浓度的特定异噁唑啉持续至少30天。所述精确浓度可以根据特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用,在所述哺乳动物血液中提供超过约400ng/mL且小于约4000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,阿福拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约20ng/mL且小于约800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,氟雷拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约40ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,沙罗拉纳在所述哺乳动物血液

中提供超过约10ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,洛替拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约80ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,tigolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约10ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,umifoxolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约10ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,艾司索拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约10ng/mL且小于约400ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。

[0209] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是异噁唑啉,用于控制蜚侵袭的施用所述哺乳动物血液中提供治疗有效浓度的特定异噁唑啉持续至少365天。所述精确浓度可以根据特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用所述哺乳动物血液中提供超过约400ng/mL且小于约4000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,阿福拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约20ng/mL且小于约800ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,氟雷拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约40ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,沙罗拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约10ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,洛替拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约80ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,tigolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约10ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,umifoxolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约10ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,艾司索拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约10ng/mL且小于约400ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。

[0210] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是异噁唑啉,用于控制蚤侵袭的施用所述哺乳动物血液中提供治疗有效浓度的特定异噁唑啉持续至少30天。所述精确浓度可以根据特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用所述哺乳动物血液中提供超过约40ng/mL且小于约2500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,阿福拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约2ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,氟雷拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约4ng/mL且小于约1500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,沙罗拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约400ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,洛替拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约8ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,tigolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,umifoxolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。在另一个实例中,艾司索拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少30天。

[0211] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是异噁唑啉,用于控制蚤侵袭的施用所述哺乳动物血液中提供治疗有效浓度的特定异噁唑啉持续至少365天。所述精确浓度可以根据特定异噁唑啉而变化。例如,mivorilaner的施用所述哺乳动物血液中提供超过约40ng/mL且小于约2500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,阿

福拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约2ng/mL且小于约600ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,氟雷拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约4ng/mL且小于约1500ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,沙罗拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约400ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,洛替拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约8ng/mL且小于约2000ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,tigolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,umifoxolaner在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。在另一个实例中,艾司素拉纳在所述哺乳动物血液中提供超过约1ng/mL且小于约300ng/mL的异噁唑啉浓度持续至少365天。

[0212] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是多杀霉素,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约300ng/mL且小于约6000ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约300ng/mL且小于约2500ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约300ng/mL且小于约2000ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约400ng/mL且小于约1500ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。

[0213] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是多杀霉素,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约300ng/mL且小于约6000ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约300ng/mL且小于约2500ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约300ng/mL且小于约2000ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中提供超过约400ng/mL且小于约1500ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。

[0214] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是多杀霉素,用于控制蚤侵袭的施用在所述犬科动物的血液中维持至少5ng/mL且不超过600ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述犬科动物的血液中维持至少5ng/mL且不超过300ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中维持至少10ng/mL且不超过225ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中维持至少25ng/mL且不超过200ng/mL的多杀霉素浓度持续至少30天。

[0215] 在任一个实施方案的一个方面,其中所述活性物质是多杀霉素,用于控制蚤侵袭的施用在所述犬科动物的血液中维持至少5ng/mL且不超过600ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述犬科动物的血液中维持至少5ng/mL且不超过300ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中维持至少10ng/mL且不超过225ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述哺乳动物血液中维持至少25ng/mL且不超过200ng/mL的多杀霉素浓度持续至少365天。

实施例

[0216] 以下实施例说明本公开内容的方法:

[0217] 实施例1

[0218] 给狗口服(即通过口)施用的多杀霉素用于治疗和控制血红扇头蜱

(*Rhipicephalus sanguineus*)的效力

[0219] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤 (*C.felis*) 侵袭一组40只狗,以便产生一组可以在48小时阶段中适当维持大约50%的活蚤的可靠侵袭率的狗。基于它们来自实验性侵袭的治疗前蚤计数,将具有最高活蚤计数的狗随机分配到2个治疗组(每组6只狗)。第一个治疗组为对照组,且第二个治疗组为试验组。

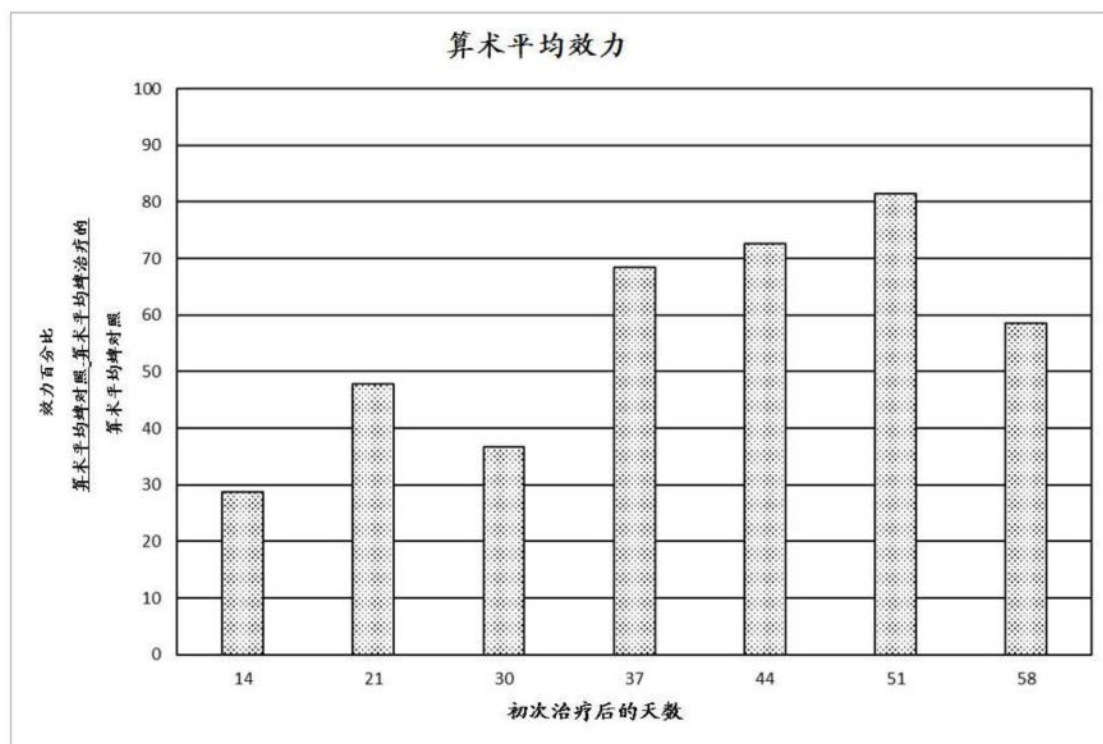
[0220] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0221] 在试验组中的每只狗将经口接受多杀霉素优选多杀菌素 (spinosad) 的液体制剂。将在第0-29天每天给狗施用2.5mg/kg狗重量的剂量,并将在第30-50天施用5mg/kg狗重量的剂量。

[0222] 在对照组中的狗将不接受多杀霉素或任何其它蜱控制治疗。在试验组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受多杀霉素的剂量之后,所述狗将被允许继续进食。这模仿了在饲料中掺入多杀霉素。在试验第12、19、28、35、42、49和56天,在试验组和对照组中的每只狗将被50只未进食的成年蜱(约50%雄性/50%雌性)实验性地侵袭。将在第14、21、30、37、44、51和58天进行附着的活的和垂死的成年蜱的梳计数 (Comb counts)。应当指出,剂量将在第30天增加,并且最终剂量将在第50天施用。

[0223] 结果:对于多杀菌素 (spinosad), 试验组与对照组相比附着的活的和垂死的成年蜱计数的减少百分比显示在下图中。

[0224]



[0225] 使用如上所述的相同研究方法,将在施用多杀霉素的初始剂量之后72、120、168、336、504、720和888小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的多杀霉素平均浓度。

[0226] 在不同剂量水平在犬科动物的血液中的多杀菌素 (spinosad) 的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中。经由对比,待每月提供的单次剂量施用的多杀菌素

(spinosad)的平均血浆浓度也显示在下面表和图中:

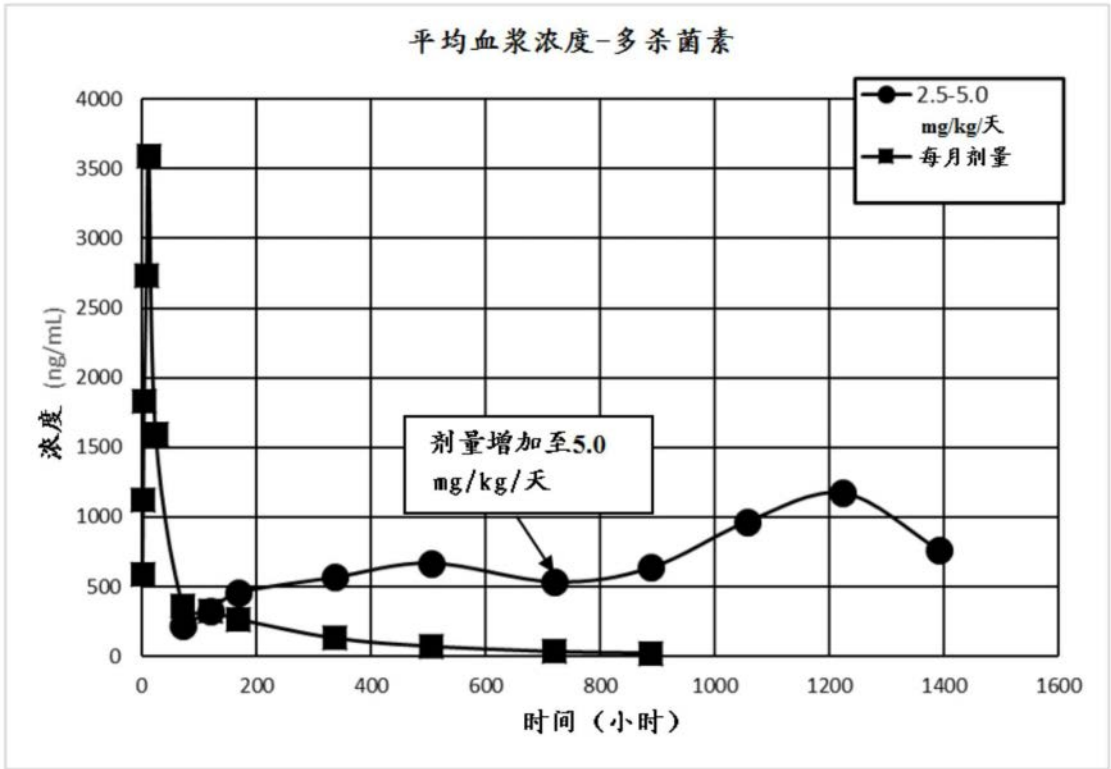
[0227]

平均血浆浓度(ng/ml) -多杀菌素(spinosad)		
小时	2.5-5.0 mg/kg/天多杀菌素(spinosad)	每月剂量
1	无数据	585.43
2		1119.50
4		1830.25
8		2730.50
12		3592.50
24		1594.50
72	221.50	359.48

[0228]

120	327.07	320.25
168	455.78	265.10
336	566.25	128.95
504	668.77	69.78
720	533.12	32.23
888	635.72	20.44
1056	967.33	无数据
1224	1172.60	
1392	761.45	

[0229]



[0230] 实施例2

[0231] 给狗口服（即通过口）施用的多杀霉素用于治疗和控制猫栉首蚤 (Ctenocephalides felis) 的效力

[0232] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组40只狗,以便产生一组可以在48小时阶段中适当维持大约50%的活蚤的可靠侵袭率的狗。基于它们来自实验性侵袭的治疗前蚤计数,将具有最高活蚤计数的狗随机分配至4个治疗组 (每组6只狗)。第一个治疗组为对照组,且第2-4组为试验组。

[0233] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0234] 在试验组2-4中的每只狗将经口接受多杀霉素、优选多杀菌素 (spinosad) 的液体制剂。根据下表所示的试验组在第0-29天每天给狗施用所述剂量:

[0235]

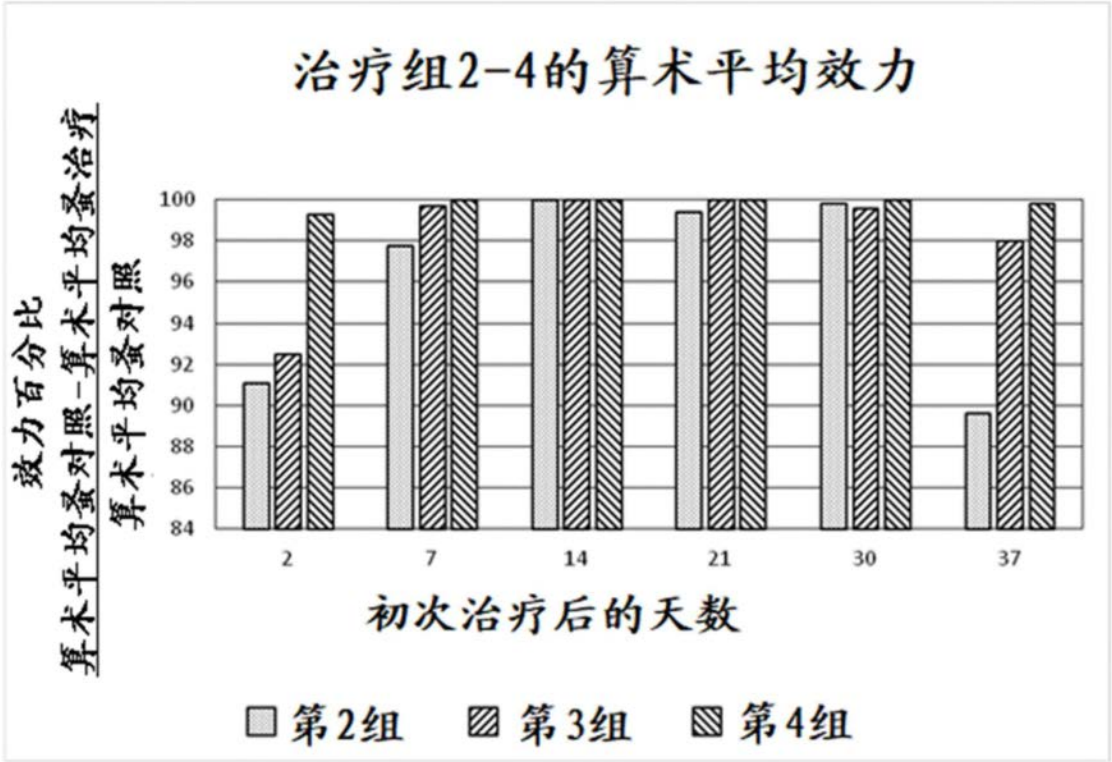
试验组	口服剂量
1	0mg/kg (对照组)
2	0.25mg/kg每天
3	0.50mg/kg每天
4	1.0mg/kg每天

[0236] 在对照组中的狗将不接受多杀霉素或任何其它蚤控制治疗。在试验组2-4中的每只狗将获得其每天配给 (干粮), 并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受所述剂量的多杀霉素之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入多杀霉素。将在试验第-1、5、12、19、28和35天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在试验组2-4和对照组中的每只狗。将在第2、7、14、21、30和37天进行活的成年蚤的梳计数 (Comb counts)。最终实验性侵袭将发生在多杀霉素的最后一次每日剂量之后5天。

[0237] 结果:对于多杀菌素 (spinosad), 试验组2-4的活的成年蚤计数的减少百分比显示

在下图中。

[0238]



[0239] 使用如上所述的相同研究方法,将在施用多杀霉素(initial dose)之后72、120、168、336、504、720和888小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的多杀霉素平均浓度。

[0240] 在不同剂量水平在犬科动物的血液中的多杀菌素 (spinosad) 的平均血浆浓度的样品结果显示在下表和图中:

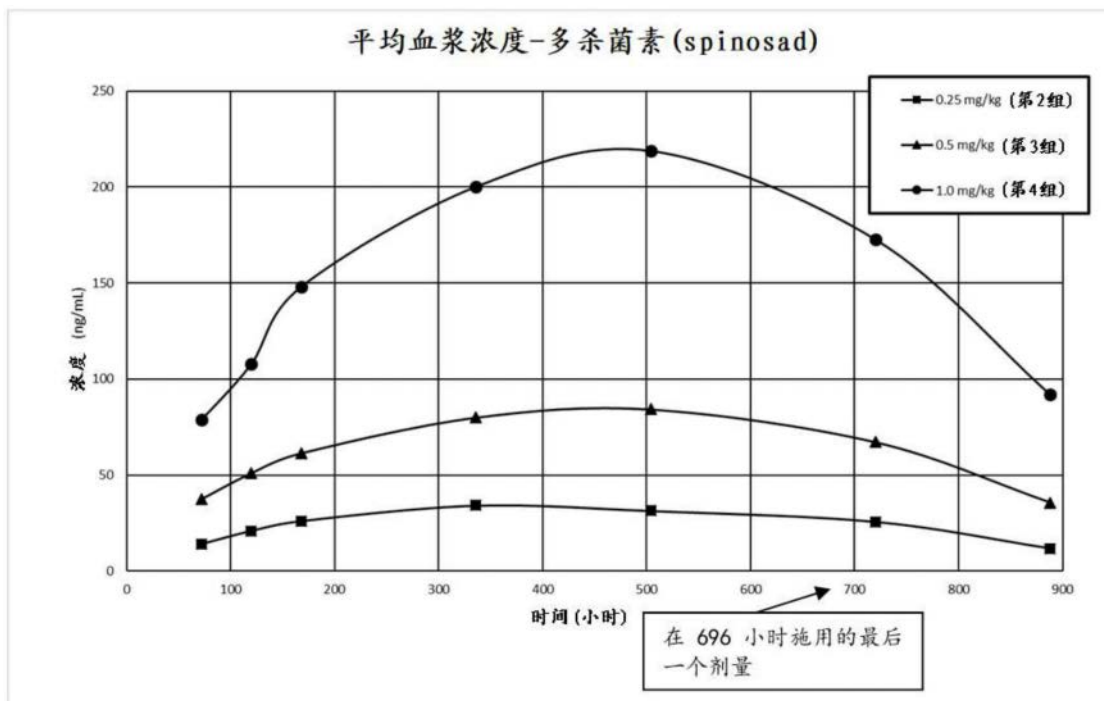
[0241]

平均血浆浓度(ng/ml) - 多杀菌素(spinosad)				
	0.25 mg/kg/天 多杀菌素 (spinosad)	0.5 mg/kg/天 多杀菌素 (spinosad)	1.0 mg/kg/ 天多杀菌素 (spinosad)	单个每月剂量
小时				
1	无数据			585.43
2				1119.50
4				1830.25
8				2730.50
12				3592.50
24				1594.50
72	13.99	37.35	78.71	359.48
120	20.92	50.97	107.81	320.25
168	26.07	61.40	148.10	265.10

[0242]

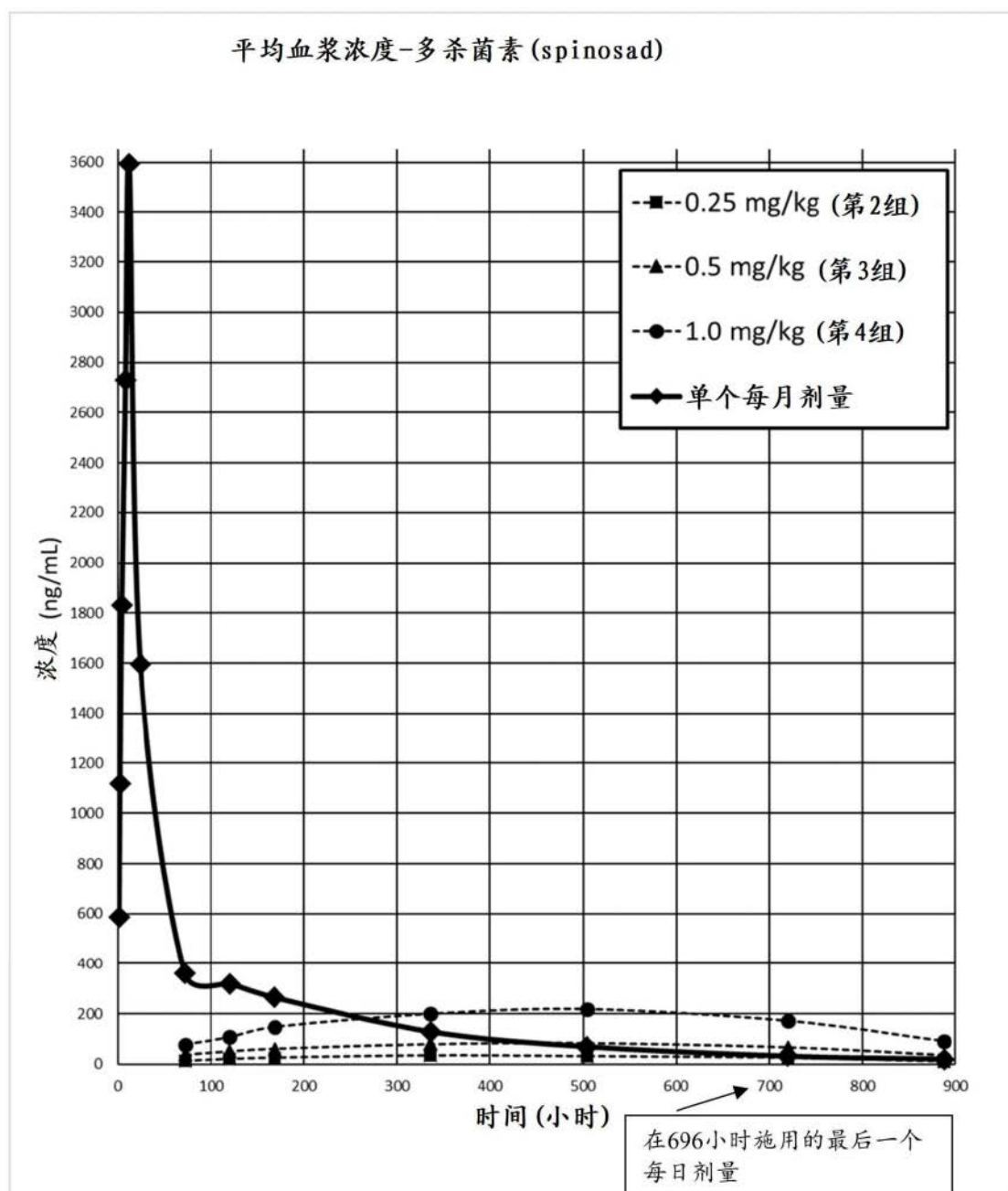
336	34.19	80.06	200.27	128.95
504	31.38	84.29	219.00	69.78
720	25.67	67.21	172.75	32.23
888	11.73	35.68	91.82	20.44

[0243]



[0244] 通过对比,要每月提供的单次剂量施用的多杀菌素 (spinosad) 的平均血浆浓度显示在下图中:

[0245]



[0246] 实施例3

[0247] 当以0.5mg/kg狗重量的剂量在含药饲料中施用,多杀霉素在狗中的效力

[0248] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组狗,以便产生一组18只可以在48小时阶段中适当维持大约50%的活蚤的可靠侵袭率的狗。基于它们来自实验性侵袭的治疗前蚤计数,将具有最高活蚤计数的狗随机分配至3组(每组6只狗)。第一个治疗组为对照组,且第2-3组为试验组。

[0249] 将所述狗在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0250] 将存在至少4天的初始适应阶段,在此期间,在试验组2和3中的狗将从标准认证的商业饲料过渡到每日饲料的不含药形式。在适应阶段中,允许狗用1小时来消耗饲料,此后将观察并记录狗对饲料的接受情况。

[0251] 在试验组2和3中的每只狗将经口接受包括多杀霉素、优选多杀菌素 (spinosad) 的

每日饲料制剂。根据试验组将在第0-29天每天施用给狗的剂量和制剂显示在下表中：

[0252]

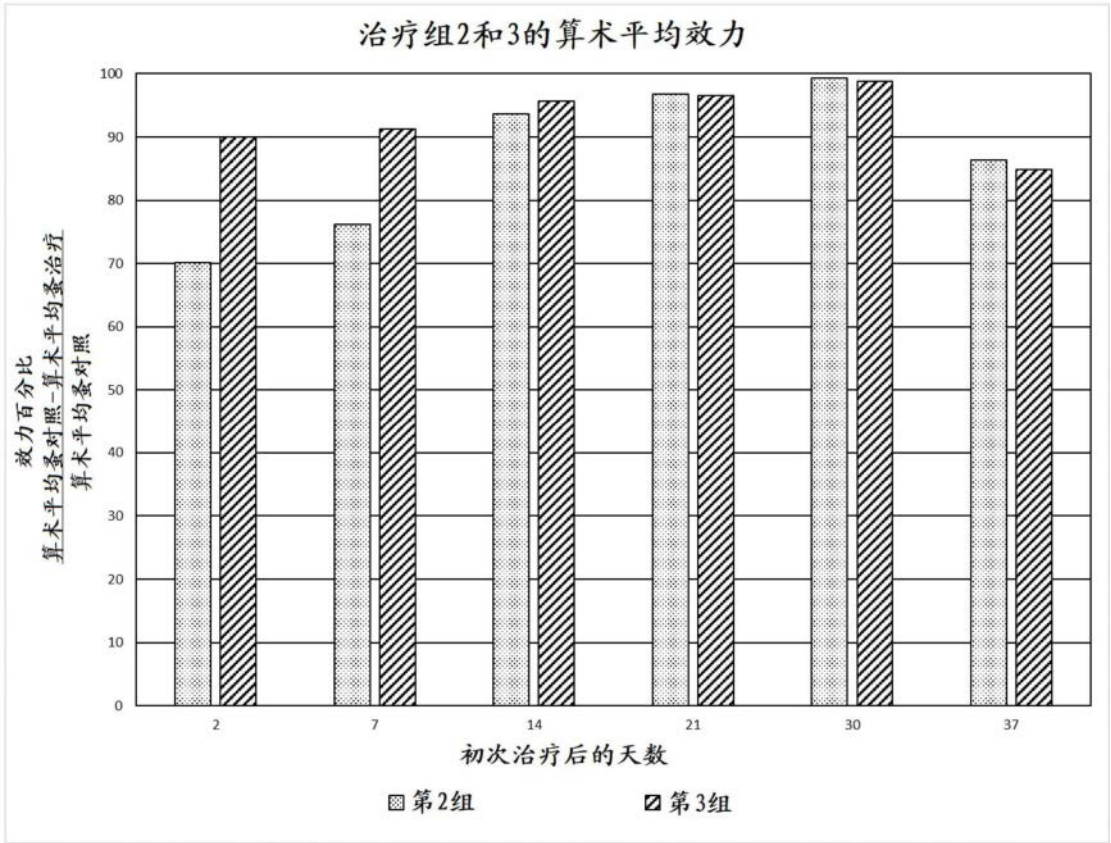
试验组	在每日饲料中所含的剂量
1	0mg/kg (对照组)
2	0.5mg/kg每日饲料制剂1
3	0.5mg/kg每日饲料制剂2

[0253] 在对照组中的狗将不接受多杀霉素或任何其它蚤控制治疗。在第0-29天，在试验组2和3中的每只狗将获得其含有多杀霉素的每日饲料持续1小时的阶段。在第30-37天，将给所有狗提供常规狗粮，其不含多杀霉素或其生理上可接受的衍生物。

[0254] 将在试验第-1、5、12、28和35天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在试验组2和3和对照组中的每只狗。将在第2、7、14、30和37天进行活的成年蚤的梳计数 (Comb counts) 。

[0255] 结果：在使用含有多杀菌素 (spinosad) 的饲料的样品研究中，在第2和3组中的所有狗都在1小时时间段内消耗了0.5mg/kg剂量所需的所有食物，没有反胃。对于多杀菌素 (spinosad) ，试验组2和3的活的成年蚤计数的样品减少百分比显示在下图中。

[0256]



[0257] 从本实施例可以理解，即使错过了一些每日剂量，也可以通过含药饲料向狗施用有效量的多杀霉素以控制蚤侵袭。

[0258] 实施例4

[0259] 给狗口服(即通过口)施用的异噁唑啉用于治疗和控制血红扇头蜱的效力

[0260] 方法：最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤 (C.felis) 侵袭一组14只狗，以便产生可以适当维持可靠侵袭率的狗，所述可靠侵袭率定义为大约50%的蚤在48小时阶段结束时存活。具有最高活蚤计数的12只狗将被选择纳入研究中。所述狗被被分入对照组和治疗

组。

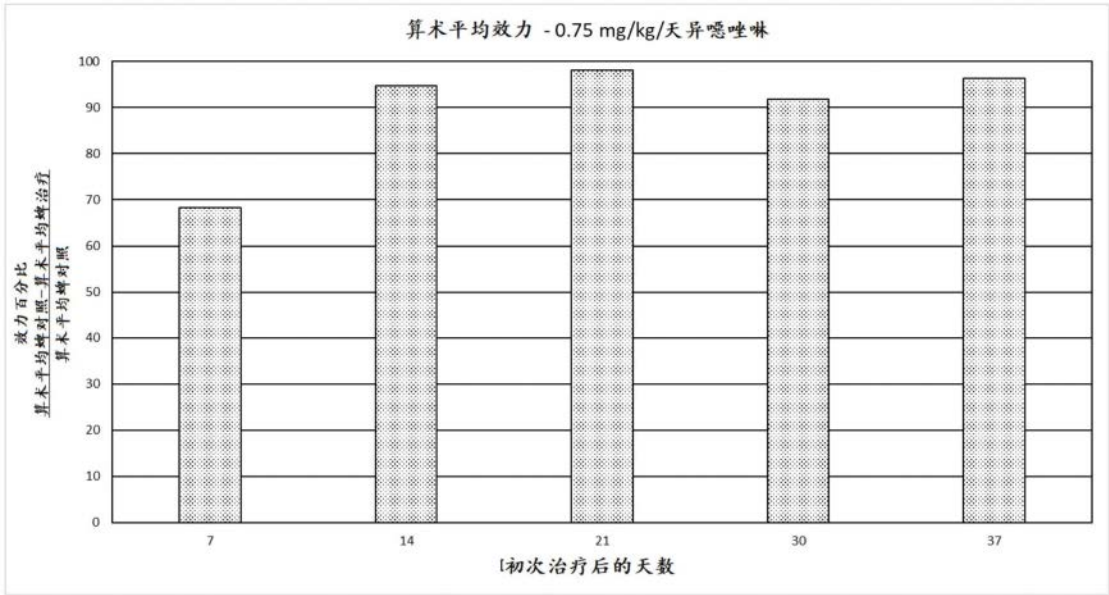
[0261] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0262] 在治疗组中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。将在第0-29天每天给狗施用0.75mg/kg的剂量。

[0263] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模拟了在饲料中掺入异噁唑啉。在治疗组和对照组中的每只狗将在试验第5、12、19、28和35天用50只成年蜱实验性地侵袭。将在第7、14、21、30和37天进行活的和垂死的附着蜱的梳计数(Comb counts)。

[0264] 结果:对于mivorilaner,治疗组的活的和垂死的附着蜱计数的减少百分比显示在下图中。

[0265]



[0266] 使用如上所述的相同研究方法,将在施用异噁唑啉的初始剂量之后72、168、336、504、720和888小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0267] 在不同剂量水平在犬科动物的血液中的mivorilaner的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中:

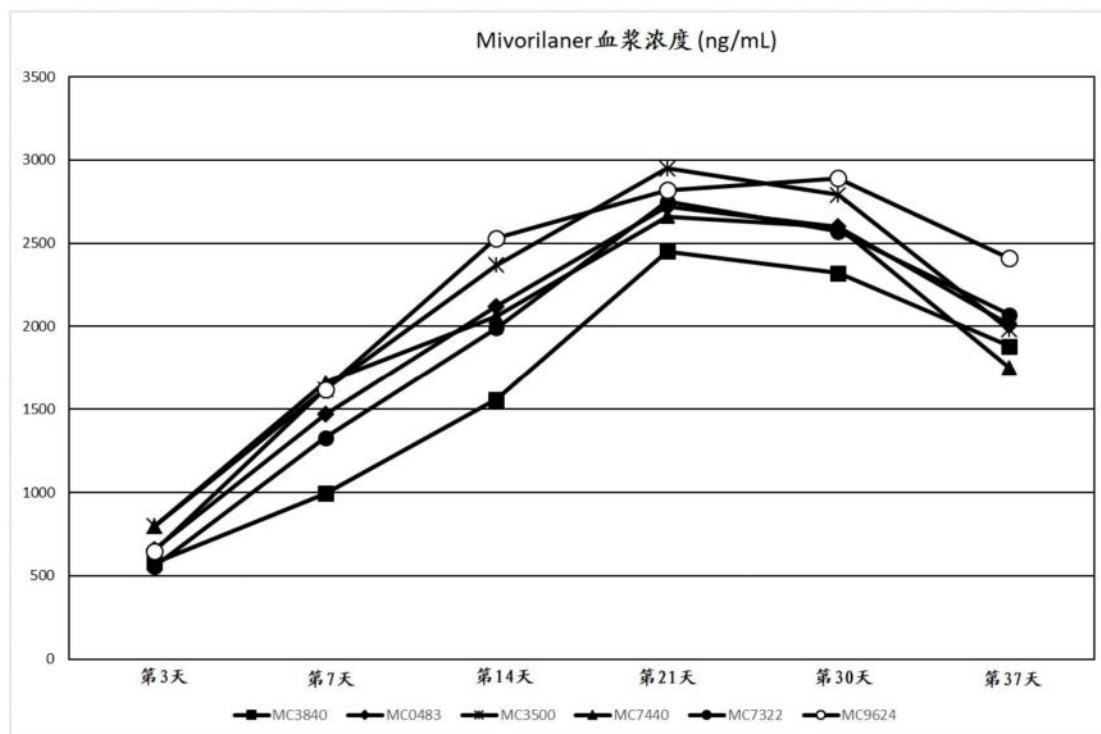
[0268]

Mivorilaner 浓度(ng/mL)							
犬科动物 ID	第-1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 30 天	第 37 天
MC3840	BLQ	579	994	1560	2450	2320	1880
MC0483	BLQ	660	1470	2120	2720	2600	2010
MC3500	BLQ	800	1620	2370	2950	2790	1980
MC7440	BLQ	798	1660	2060	2660	2600	1750

[0269]

MC7322	BLQ	556	1330	1990	2750	2570	2070
MC9624	BLQ	648	1620	2530	2820	2890	2410
平均值	NA	674	1449	2105	2725	2628	2017
标准差	NA	105	255	336	167	197	223
%CV	NA	16	18	16	6	8	11

[0270]



[0271] 实施例5

[0272] 给狗口服(即通过口)施用的各种剂量的异噁唑啉用于治疗和控制血红扇头蜱的效力

[0273] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组46只狗,以便产生可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的40只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0274] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0275] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-59天每天给狗施用所述剂量:

[0276]

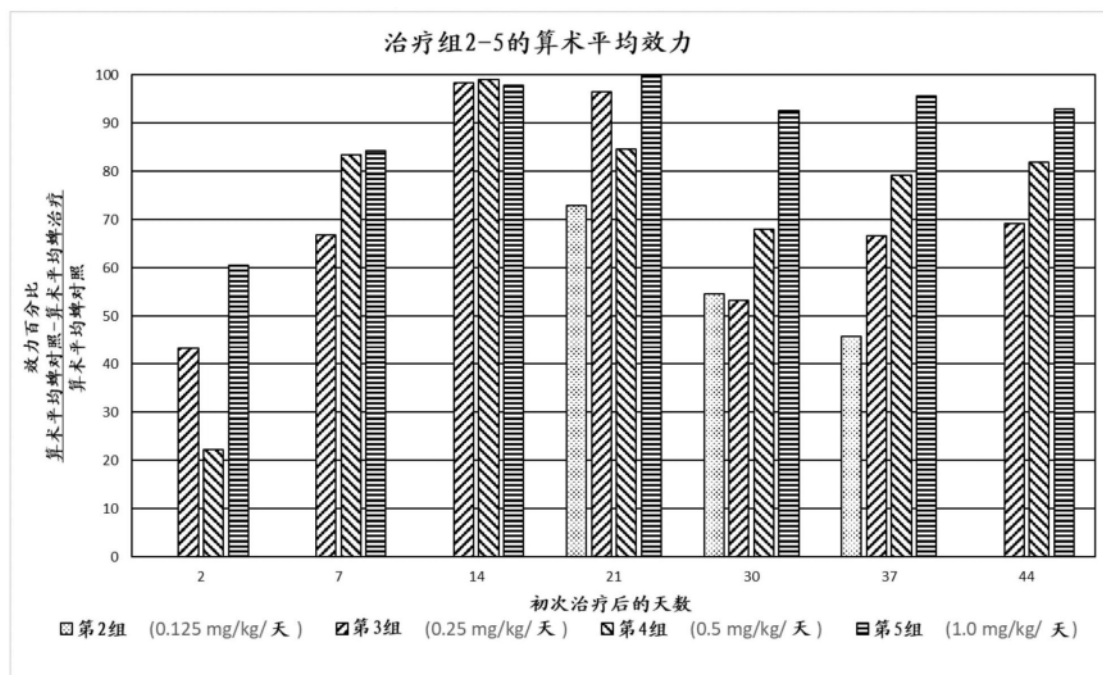
治疗组	每日剂量 (mg/kg)	途径	进食/禁食状态
1(对照)	0mg/kg	n/a	n/a
2	0.125mg/kg每天,连续60天	口服	进食
3	0.25mg/kg每天,连续60天	口服	进食
4	0.5mg/kg每天,连续60天	口服	进食
5	1.0mg/kg每天,连续60天	口服	进食

[0277] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗组中的每只狗

将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-2、5、12、19、28、35和42天用50只成年蜉实验性地侵袭在治疗组3-5和对照组中的每只狗。将在试验第19、28和35天用50只成年蜉侵袭在第2组中的狗。将在第2、7、14、21、30、37和44天进行活的成年蜉的梳计数(Comb counts)。

[0278] 结果:对于mivorilaner,治疗组的活的和垂死的附着蜉计数的减少百分比显示在下图中。

[0279]



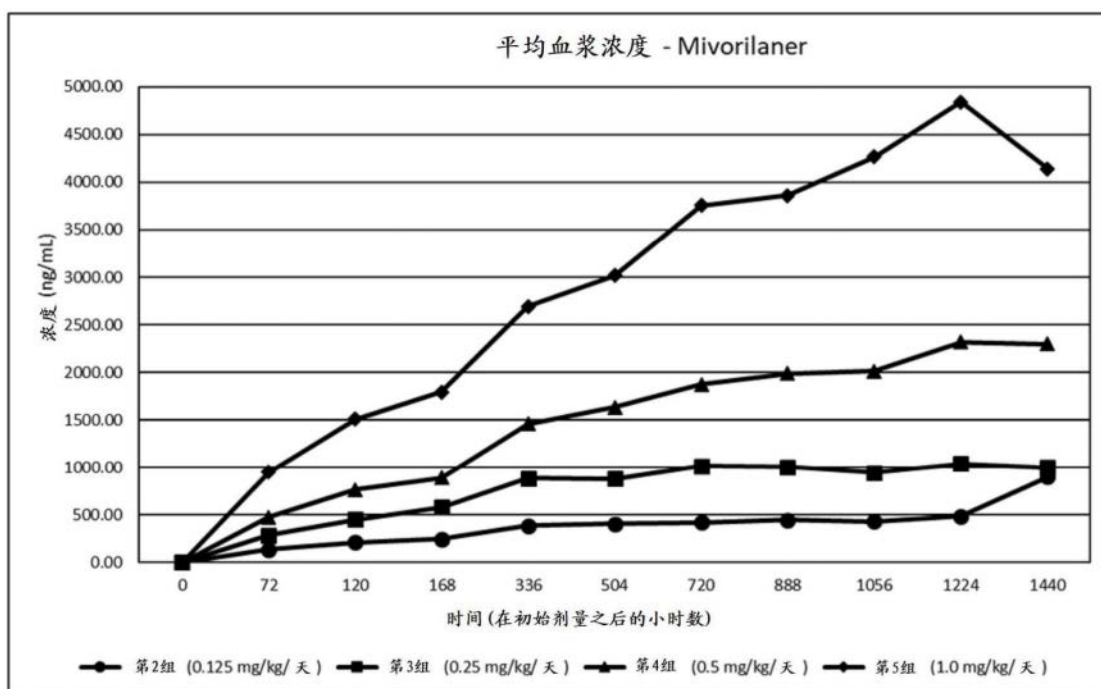
[0280] 使用如上所述的相同研究方法,将在施用异噁唑啉的初始剂量之后0、72、120、168、336、504、720、888、1056、1224和1440小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0281] 对于mivorilaner,在不同剂量水平在犬科动物的血液中的异噁唑啉的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中:

[0282]

Mivorilaner 浓度(ng/mL)				
在初始剂 量之后的 小时数	第 2 组(0.125 mg/kg/天)	第 3 组(0.25 mg/kg/天)	第 4 组(0.5 mg/kg/天)	第 5 组(1.0 mg/kg/天)
0	0.00	0.00	0.00	0.00
72	135.83	283.13	474.25	951.25
120	212.63	450.00	763.13	1510.00
168	243.63	579.13	888.00	1793.75
336	383.75	883.38	1457.88	2691.25
504	404.13	877.75	1633.25	3016.25
720	419.50	1015.63	1873.75	3756.25
888	447.50	1003.88	1986.25	3861.25
1056	428.38	945.13	2012.50	4263.75
1224	485.50	1040.88	2318.75	4838.75
1440	897.50	999.13	2298.75	4142.50

[0283]



[0284] 实施例6

[0285] 相对于以溶液形式口服施用和以晶体形式口服施用,当静脉内地施用异噁唑啉时,在狗中异噁唑啉的血浆浓度的对比

[0286] 方法:根据下表将一组24只狗(50%雌性,50%雄性,6只幼年,28只成年)分配至4个研究组:

[0287]

组编号	剂量水平 (mg/kg)	剂量途径	剂量 浓度(mg/mL)	年龄	犬科动物的数目	
					雄性	雌性
1	0.25	静脉内	0.5	成年	3	3
2	0.25	静脉内	0.5	幼年	3	3
3	1	口服胶囊(液体)	8 mg/g	成年	3	3
4	1	口服胶囊(晶体)	n/a	成年	3	3

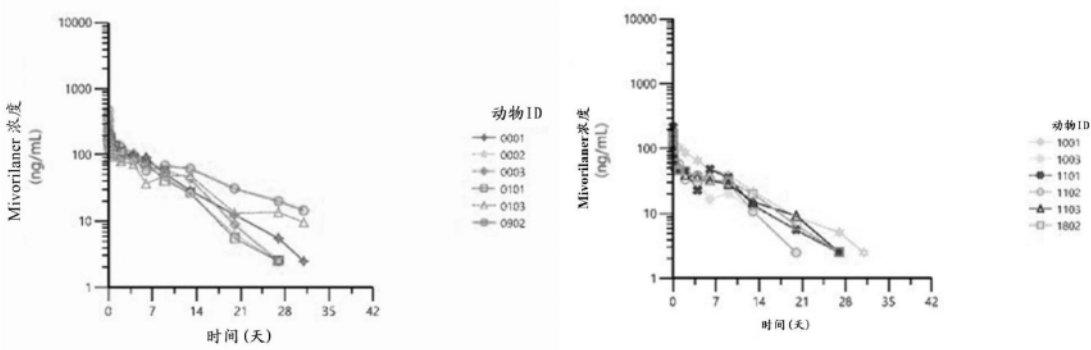
[0288] 狗将随意饮水。在研究的第一天,在接受异噻唑啉剂量之前,幼年狗将被提供它们的每天配给的约25%作为罐装饲料。4小时以后,幼年狗将被提供它们的每天配给的剩余部分作为干燥饲料。在研究的第一天,成年狗在定量施用之前将被提供约1/3罐头的狗粮,并且在10小时血液收集时间点之后提供它们的每天配给的剩余部分。对于研究的其余部分,应当为所有狗提供每天配给约2小时。

[0289] 在研究的第一天,狗将在进食状态下接受1个剂量的异噻唑啉。狗在治疗前应禁食(幼年狗应禁食<10小时)。一旦观察到狗已经吃完其每天配给的25%,它就应在大约30分钟内接受异噻唑啉治疗。这模仿了在饲料中掺入异噻唑啉。

[0290] 在初次治疗之后0、0.083、0.25、0.5、1、3、6、10、24、48和96小时和在初次治疗之后7、10、14、21、28和32天,应当为试验组1和2(静脉内施用)抽取血液样品。在初次治疗之后0、0.25、0.5、1、3、6、10、24、48和96小时和在初次治疗之后7、10、14、21、28和32天,应当为试验组3和4(口服施用)抽取血液样品。在第一天采集初始样品之后,狗应禁食至少4小时,然后再采集其它血液样品。

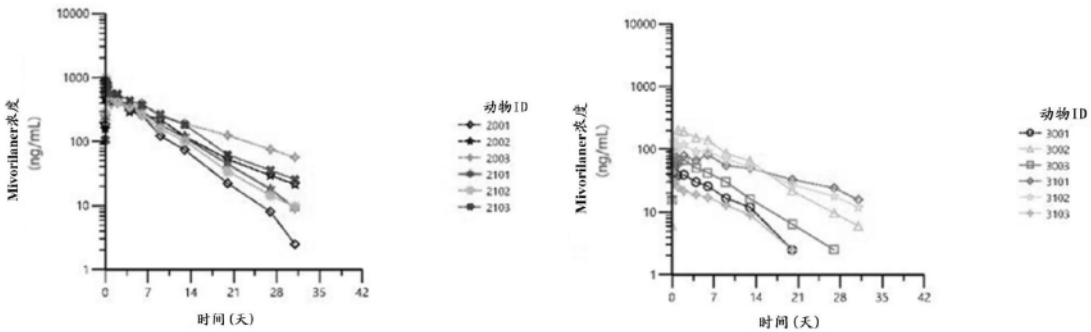
[0291] 结果:大致根据本实施例使用mivorilaner进行的研究中的平均血浆浓度显示在下图中:

组=1, 年龄-分类=成年, 试验物=1, 途径=静脉内, 剂量水平=0.25 组=2, 年龄-分类=幼年, 试验物=1, 途径=静脉内, 剂量水平=0.25



[0292]

组=3, 年龄-分类=成年, 试验物=2, 途径=口服, 剂量水平=1 组=4, 年龄-分类=成年, 试验物=3, 途径=口服, 剂量水平=1



[0293] 实施例7

[0294] 给狗口服(即通过口)施用的各种异噁唑啉制剂用于治疗和控制血红扇头蜱的效力

[0295] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组36只狗,以便产生可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的30只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0296] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0297] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-20天每天给狗施用所述剂量:

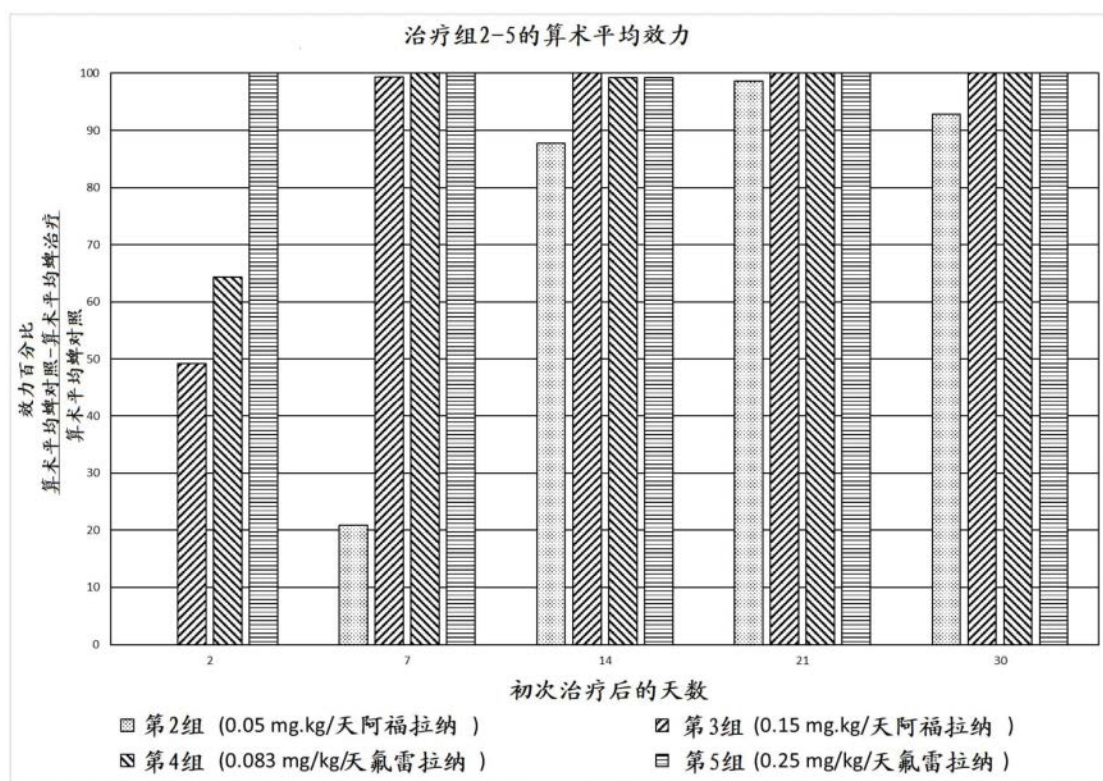
[0298]	治疗组	治疗描述	预期的口服剂量(mg/kg)	制剂
	1	非治疗对照	0 mg/kg	n/a
[0299]	2	阿福拉纳	0.05 mg/kg 每天(第 0-20 天)	阿福拉纳液体制剂
	3	阿福拉纳	0.15 mg/kg 每天(第 0-20 天)	阿福拉纳液体制剂
	4	氟雷拉纳	0.083 mg/kg 每天(第 0-20 天)	氟雷拉纳液体制剂
	5	氟雷拉纳	0.25 mg/kg 每天(第 0-20 天)	氟雷拉纳液体制剂

[0300] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-2、5、12、19和28天用50只未进食的成年蜱实验性地侵袭在治疗组

和对照组中的每只狗。将在第2、7、14、21和30天进行附着的活的和垂死的成年蜱的梳计数 (Comb counts)。

[0301] 结果:根据本实施例的治疗组的附着的活的和垂死的蜱计数的减少百分比显示在下图中。

[0302]



[0303] 实施例8

[0304] 当以1.0mg/kg狗重量的剂量在含药饲料中施用异噁唑啉1天时,在狗中的异噁唑啉血浆浓度

[0305] 方法:将一组30只狗按体重分配到5个组,以最小化组之间以及组内的差异。每组将接受含有异噁唑啉的不同饲料制剂,并将确定在单次剂量后一个月阶段内异噁唑啉的血液水平。

[0306] 将所述狗在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0307] 将存在至少4天的初始适应阶段,在此期间,狗将从标准认证的商业饲料过渡到每日饲料的不含药形式。在适应阶段中,允许狗每天有15分钟来消耗饲料。

[0308] 在研究当天,将向狗提供大约9.4g/kg的含有异噁唑啉的每日饲料。将根据在研究日之前狗的最新体重来确定每只狗的含药饲料的量。在研究开始时将提供含药饲料15分钟。任何未食用的含药饲料将被取出并称重。十小时以后,在第一次血液取样时,将提供的不含药饲料的量等于未食用的含药饲料的量。

[0309] 将在以下时间采取血液样品:在提供含药饲料之后0小时(在提供含药饲料时)、0.25小时、0.5小时、1小时、3小时、6小时、10小时、1天、2天、4天、6天、9天、13天、20天、27天和31天。

[0310] 结果:大致根据本实施例用mivorilaner执行的研究中的平均血浆浓度显示在下面表和图中:

[0311]

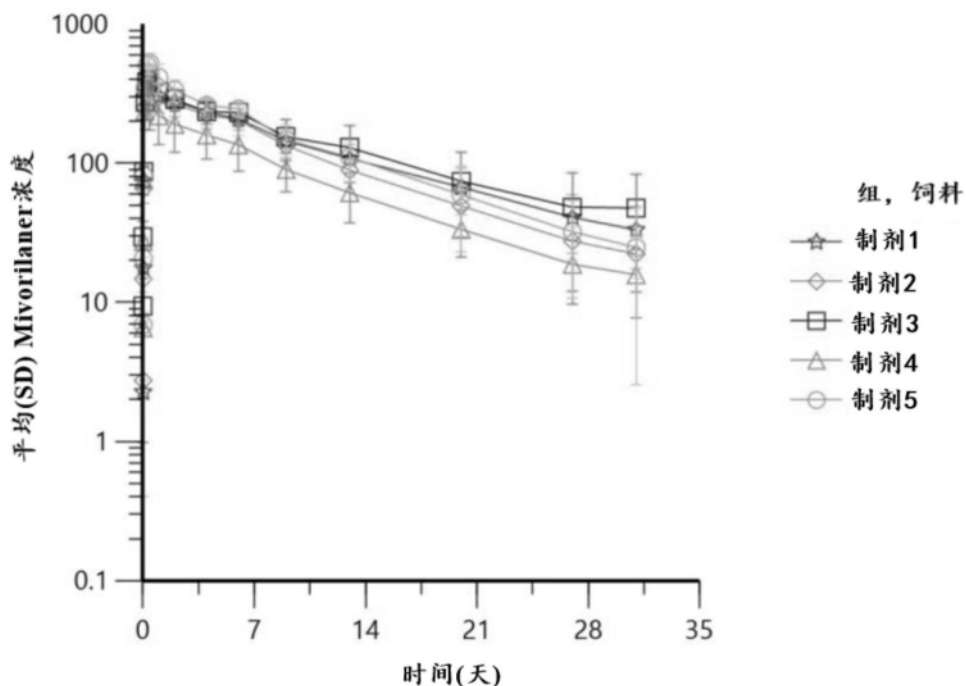
犬科动物编号	组编号:	目标量(g)	提供的量(g)	剩余的量(g)	消耗的量(g)	至结束或碗被取走的时间(min)	第1天体重(g)	施用的Mivorilane(mg)	施用的剂量(mg/kg)
RN0001	1	66.2	66.0	0.0	66.0	5.0	7012.0	6.996	1.00
RN0002		72.1	72.0	0.0	72.0	4.0	7644.0	7.632	1.00
RN0003		71.8	72.0	25.0	47.0	15.0	7611.0	4.982	0.65
RN0004		87.7	88.0	0.0	88.0	7.0	9291.0	9.328	1.00
RN0005		89.3	89.0	0.0	89.0	6.0	9464.0	9.434	1.00
RN0006		88.9	89.0	17.0	72.0	15.0	9422.0	7.632	0.81
RN1001	2	78.0	78.0	0.0	78.0	4.0	8273.0	8.268	1.00
RN1002		80.7	81.0	0.0	81.0	6.0	8552.0	8.586	1.00
RN1003		78.4	78.0	0.0	78.0	5.0	8313.0	8.268	0.99
RN1004		93.7	94.0	0.0	94.0	4.0	9934.0	9.964	1.00
RN1005		84.4	84.0	43.0	41.0	12.0	8951.0	4.346	0.49

[0312]

RN1006		87.2	87.0	0.0	87.0	4.0	9247.0	9.222	1.00
RN2001	3	69.6	70.0	19.0	51.0	15.0	7377.0	5.406	0.73
RN2002		65.5	66.0	66.0	0.0	16.0	6943.0	0.000	0.00
RN2003		79.6	80.0	75.0	5.0	15.0	8437.0	0.530	0.06
RN2004		90.3	90.0	3.0	87.0	15.0	9576.0	9.222	0.96
RN2005		87.1	87.0	12.0	75.0	15.0	9230.0	7.950	0.86
RN2006		98.8	99.0	71.0	28.0	15.0	10470.0	2.968	0.28
RN3001	4	75.8	76.0	12.0	64.0	15.0	8033.0	6.784	0.84
RN3002		70.5	71.0	69.0	2.0	15.0	7472.0	0.212	0.03
RN3003		80.5	81.0	32.0	49.0	15.0	8538.0	5.194	0.61
RN3004		82.5	83.0	83.0	0.0	15.0	8742.0	0.000	0.00
RN3005		85.5	86.0	15.0	71.0	15.0	9067.0	7.526	0.83
RN3006		85.3	85.0	42.0	43.0	15.0	9042.0	4.558	0.50
RN4001	5	70.7	71.0	71.0	0.0	17.0	7495.0	0.000	0.00
RN4002		62.3	62.0	54.0	8.0	17.0	6600.0	0.848	0.13
RN4003		66.8	67.0	0.0	67.0	6.0	7076.0	7.102	1.00
RN4004		87.8	88.0	52.0	36.0	15.0	9305.0	3.816	0.41
RN4005		94.5	95.0	0.0	95.0	6.0	10020.0	10.070	1.00
RN4006		96.8	97.0	0.0	97.0	5.0	10266.0	10.282	1.00

[0313] 在5种不同粗磨饲料狗粮制剂中单次1mg/kg口服剂量以后平均(SD)血浆Mivorilane浓度相对于时间的曲线

[0314]



[0315] 通过对比以上实施例可以理解,通过含药饲料可以向狗施用平均有效量的异噁唑啉。

[0316] 实施例9

[0317] 当在含药饲料中施用异噁唑啉时,异噁唑啉用于治疗和控制血红扇头蜱的效力

[0318] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组狗以便产生可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在72小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的24只狗将被选择纳入研究中。将具有最高活的附着蜱计数的18只狗随机分配至1个对照组和2个治疗组之一。将具有次最高活的附着蜱计数的6只狗分配至第三治疗组

[0319] 将所述狗在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0320] 在治疗组(试验组2-4)中的每只狗将在研究第0-49天接受含药的每日饲料。根据试验组在第0-49天每天将含药的每日饲料提供给狗1小时:

[0321]

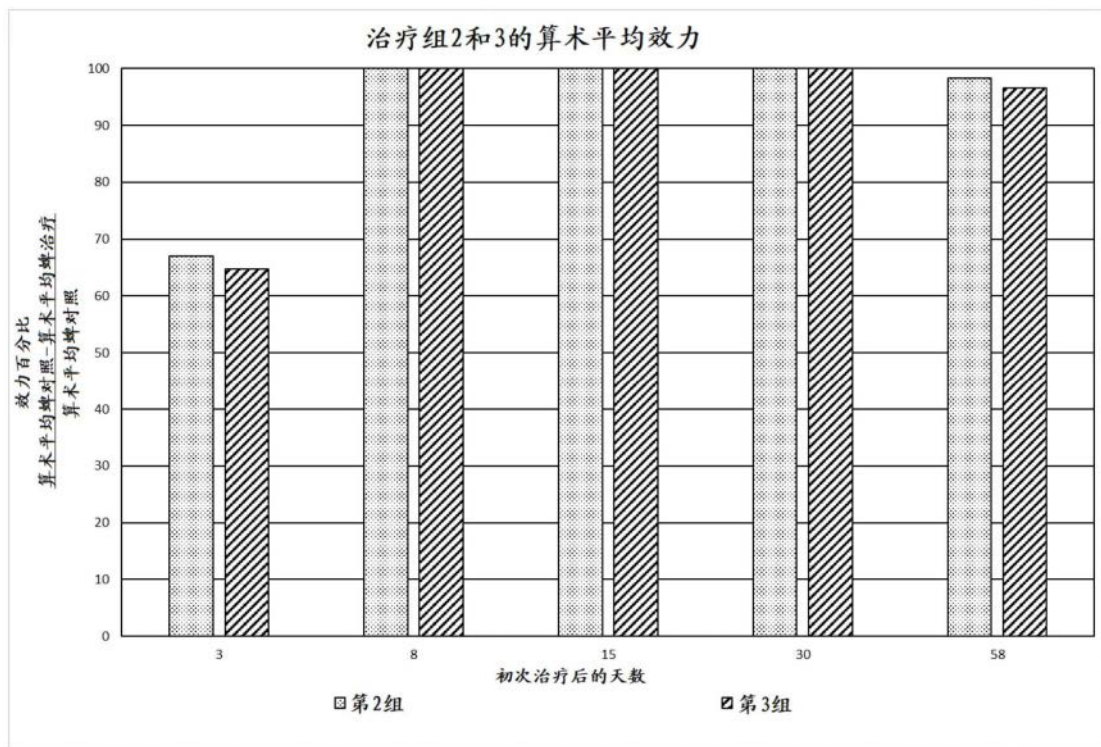
治疗组	狗的数目	预期的每日剂量 (mg/kg)	用蜱侵袭
1	6	0	是
2	6	1	是
3	6	1	是
4	6	3	否

[0322] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。将在治疗阶段中在试验第-2、4、12和28天以及在用含药的每日饲料最终饲喂之后在清除阶段中在第52、56和62天用50只未进食的成年蜱实验性地侵袭在治疗组2和3以及对照组中的每只狗。将在第3、8、15、30、54和58天进行附着的活的和垂死的成年蜱的梳计数(Comb counts)。

[0323] 结果:对于mivorilaner,根据本实施例的治疗组的活的成年蜱计数的减少百分比

显示在下图中。

[0324]



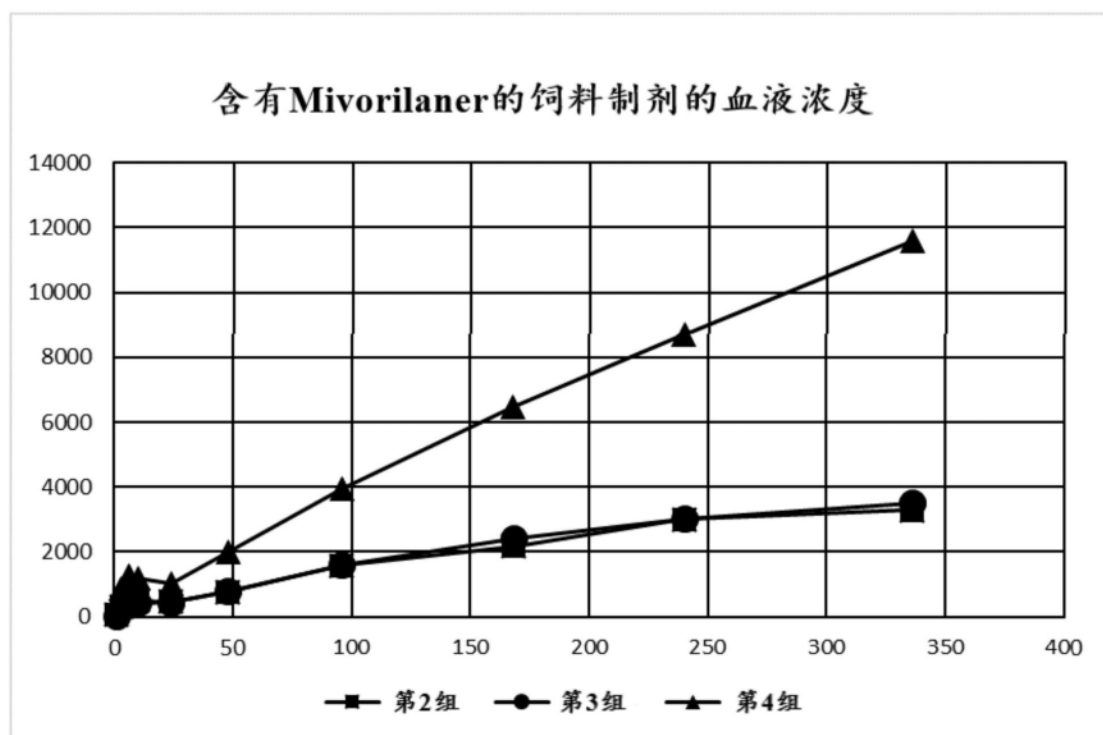
[0325] 使用如上所述的相同研究方法,将在施用异噁唑啉的初始剂量之后0、1、3、6、10、24、48、96、168、240和336小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0326] 对于mivorilaner,在不同剂量水平在犬科动物的血液中的异噁唑啉的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中:

[0327]

时间(小时)	第 2 组- 106 mg/kg 饲料	第 3 组- 106 mg/kg 饲料	第 4 组- 318 mg/kg 饲料
0			
1	49.98	40.41	143.75
3	292.00	264.83	846.50
6	539.00	467.50	1265.67
10	505.40	419.17	1198.17
24	458.60	435.17	1021.17
48	771.83	781.83	2011.67
96	1570.50	1596.67	3928.33
168	2156.67	2406.67	6461.67
240	3003.33	3026.67	8696.67
336	3290.00	3516.67	11600.00

[0328]



[0329] 实施例10

[0330] 给狗口服(即通过口)施用的异噁唑啉用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0331] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组14只狗,以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约50%的蚤在48小时阶段结束时存活。具有最高活蚤计数的12只狗将被选择纳入研究中。所述狗被分入对照组和治疗组。

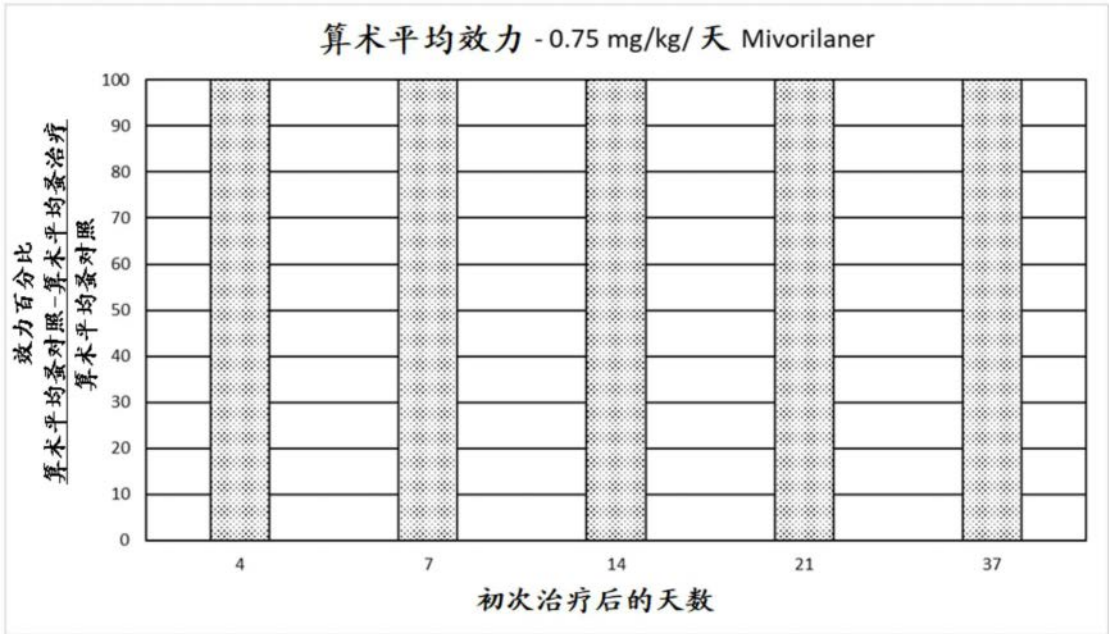
[0332] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0333] 在治疗组中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。将在第0-29天每天给狗施用0.75mg/kg的剂量。

[0334] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模拟了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第2、5、12、20和35天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只狗。将在第4、7、14、21和37天进行活的成年蚤的梳计数(Comb counts)。

[0335] 结果:对于mivorilaner,治疗组的活蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0336]



[0337] 使用如上所述的相同研究方法,将在施用异噁唑啉的初始剂量之后72、168、336、504、720和888小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0338] 对于mivorilaner,在不同剂量水平在犬科动物的血液中的异噁唑啉的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中:

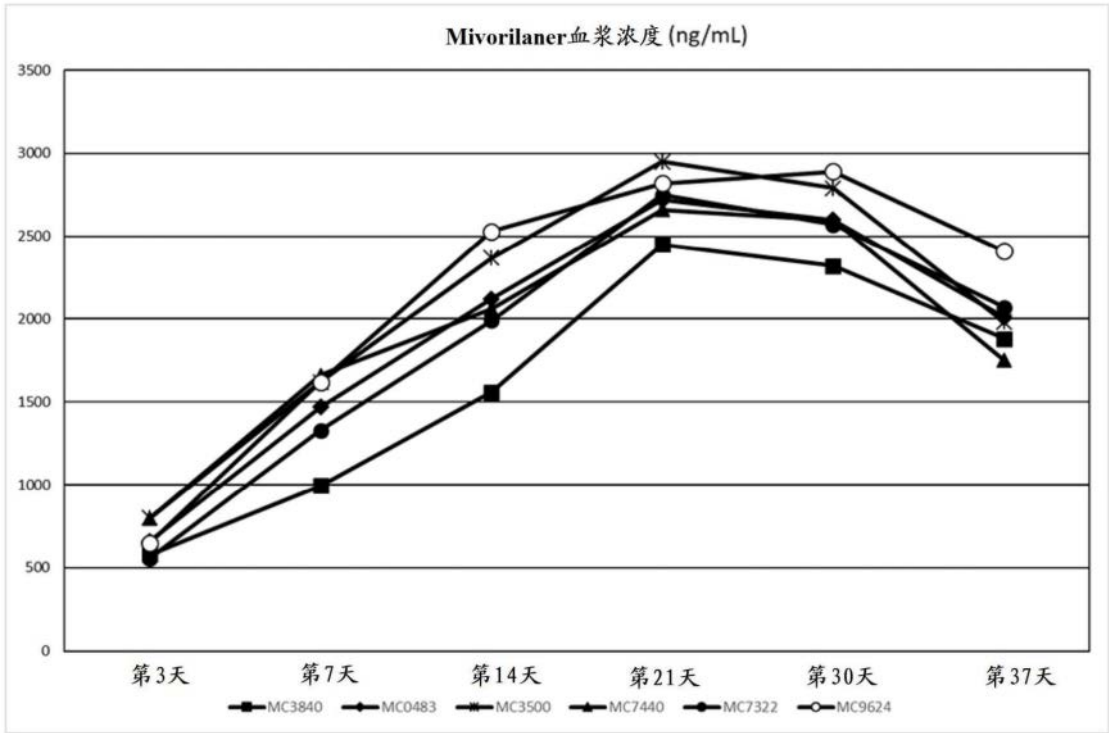
[0339]

Mivorilaner 浓度(ng/mL)							
犬科动物 ID	第-1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 30 天	第 37 天
MC3840	BLQ	579	994	1560	2450	2320	1880
MC0483	BLQ	660	1470	2120	2720	2600	2010
MC3500	BLQ	800	1620	2370	2950	2790	1980
MC7440	BLQ	798	1660	2060	2660	2600	1750
MC7322	BLQ	556	1330	1990	2750	2570	2070
MC9624	BLQ	648	1620	2530	2820	2890	2410
平均值	NA	674	1449	2105	2725	2628	2017
标准差	NA	105	255	336	167	197	223

[0340]

%CV	NA	16	18	16	6	8	11
-----	----	----	----	----	---	---	----

[0341]



[0342] 实施例11

[0343] 给狗口服(即通过口)施用的各种剂量的异噁唑啉用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0344] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组46只狗,以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的40只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0345] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0346] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-59天每天给狗施用所述剂量:

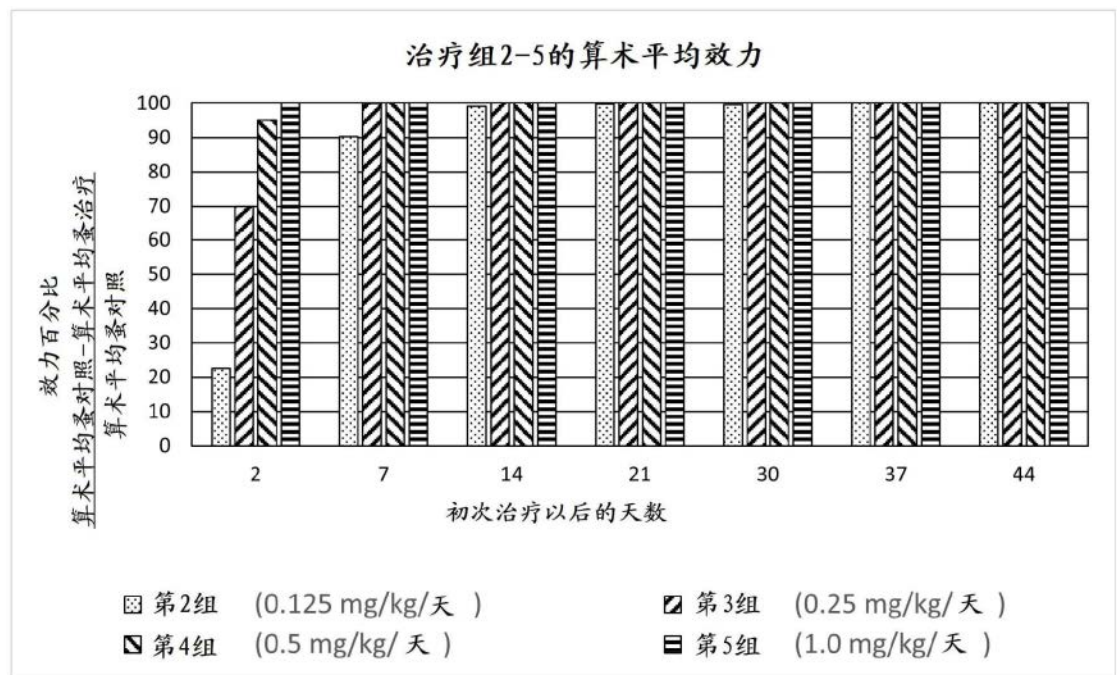
[0347]	治疗组	每日剂量(mg/kg)	途径	进食/禁食状态
	1 (对照)	0 mg/kg	n/a	n/a
[0348]	2	0.125 mg/kg 每天, 连续 60 天	口服	进食
	3	0.25 mg/kg 每天, 连续 60 天	口服	进食
	4	0.5 mg/kg 每天, 连续 60 天	口服	进食
	5	1.0 mg/kg 每天, 连续 60 天	口服	进食

[0349] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-1、5、12、19、28、35和42天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只狗。将在第2、7、14、21、30、37和44天进行活的成年蚤的梳计数

(Comb counts)。

[0350] 结果:对于mivorilaner,治疗组活的成年蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0351]



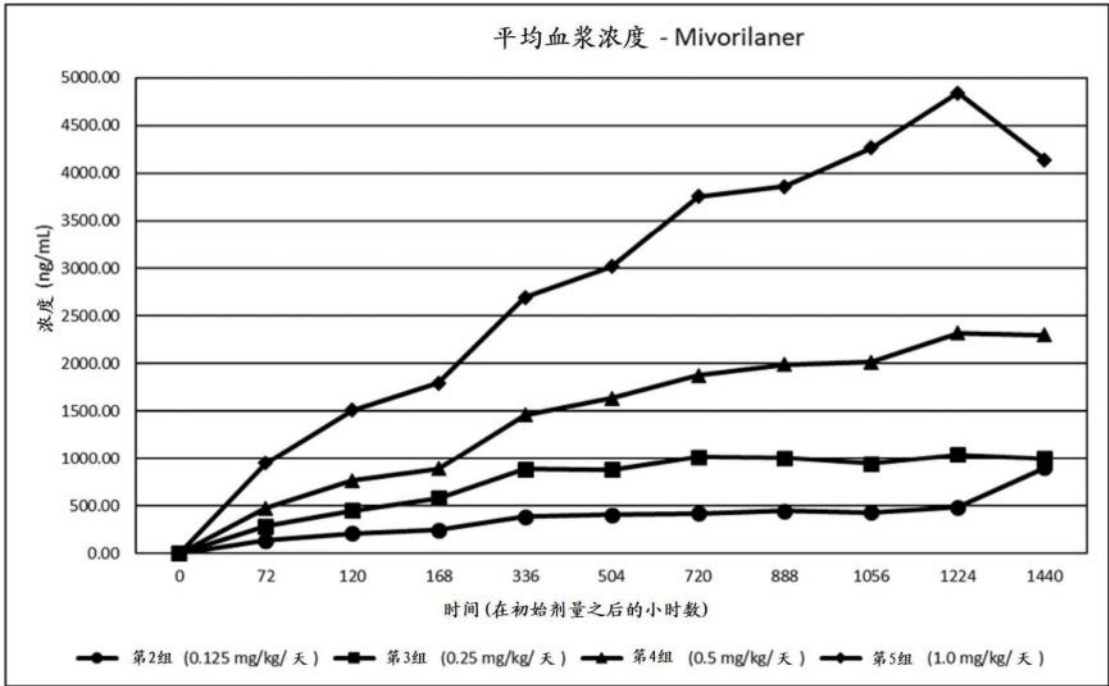
[0352] 使用如上所述的相同研究方法,将在施用异噁唑啉的初始剂量之后0、72、120、168、336、504、720、888、1056、1224和1440小时抽取血液。然后可以确定对于不同剂量水平在血液中的异噁唑啉的平均浓度。

[0353] 对于mivorilaner,在不同剂量水平在犬科动物的血液中的异噁唑啉的平均血浆浓度的样品结果显示在下面表和图中:

[0354]

Mivorilaner 浓度(ng/mL)				
在初始剂量之后的小时	第 2 组(0.125 mg/kg/天)	第 3 组(0.25 mg/kg/天)	第 4 组(0.5 mg/kg/天)	第 5 组(1.0 mg/kg/天)
0	0.00	0.00	0.00	0.00
72	135.83	283.13	474.25	951.25
120	212.63	450.00	763.13	1510.00
168	243.63	579.13	888.00	1793.75
336	383.75	883.38	1457.88	2691.25
504	404.13	877.75	1633.25	3016.25
720	419.50	1015.63	1873.75	3756.25
888	447.50	1003.88	1986.25	3861.25
1056	428.38	945.13	2012.50	4263.75
1224	485.50	1040.88	2318.75	4838.75
1440	897.50	999.13	2298.75	4142.50

[0355]



[0356] 实施例12

[0357] 给狗口服(即通过口)施用的各种异噁唑啉制剂用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0358] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组36只狗,以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的30只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组。

[0359] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0360] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-20天每天给狗施用所述剂量:

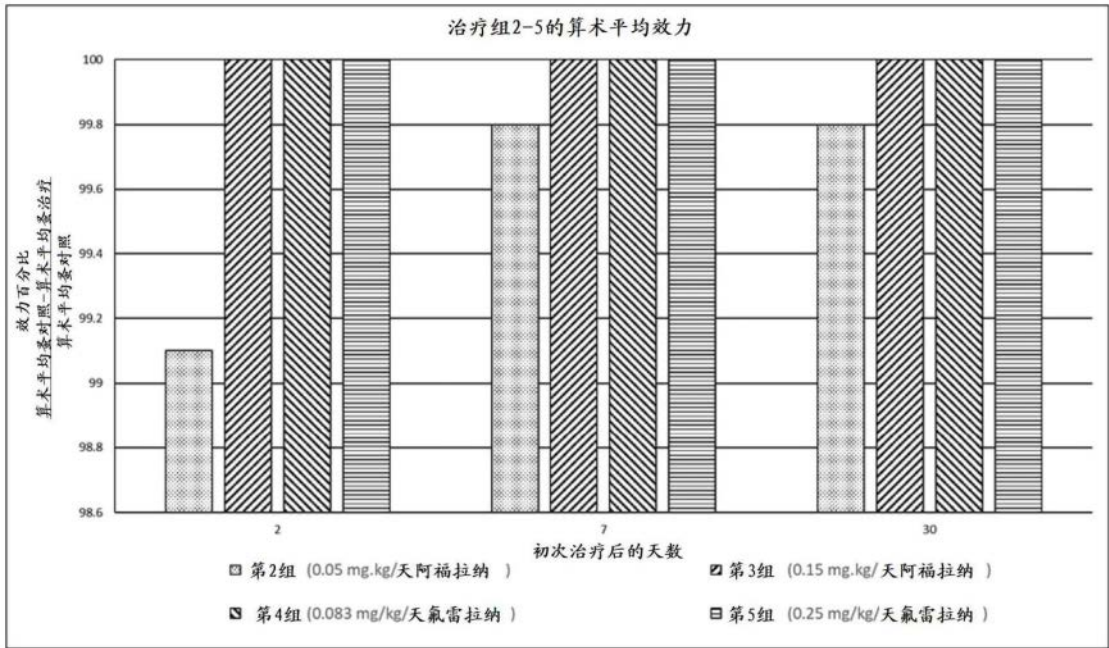
[0361]

治疗组	治疗描述	预期的口服剂量 (mg/kg)	制剂
1	非治疗对照	0mg/kg	n/a
2	阿福拉纳	0.05mg/kg每天(第0-20天)	阿福拉纳液体制剂
3	阿福拉纳	0.15mg/kg每天(第0-20天)	阿福拉纳液体制剂
4	氟雷拉纳	0.083mg/kg每天(第0-20天)	氟雷拉纳液体制剂
5	氟雷拉纳	0.25mg/kg每天(第0-20天)	氟雷拉纳液体制剂

[0362] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模拟了在饲料中掺入剂量。将在试验第-1、5和28天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组和对照组中的每只狗。将在第2、7和30天进行活的成年蚤的梳计数(Comb counts)。

[0363] 结果:根据本实施例的治疗组的活的成年蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0364]



[0365] 实施例13

[0366] 给狗口服(即通过口)施用的各种异噁唑啉制剂用于治疗和控制血红扇头蜱的效力

[0367] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组24只狗,以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的20只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0368] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

[0369] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-27天每天给狗施用所述剂量:

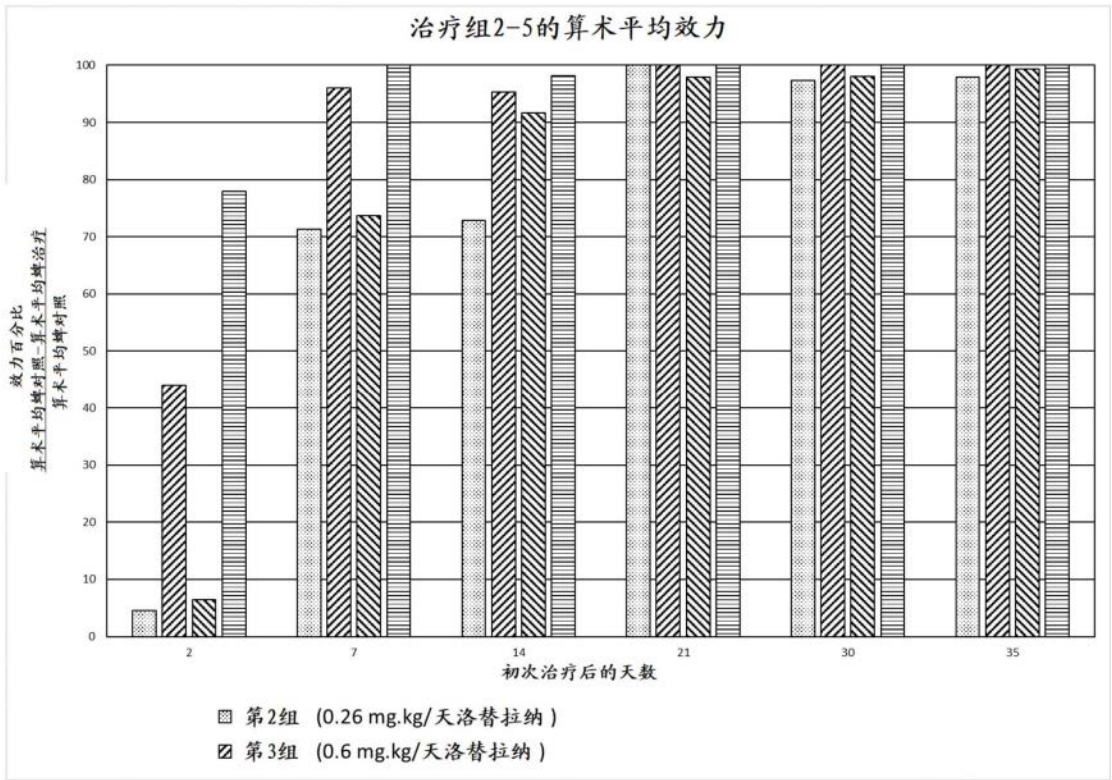
[0370]

治疗组	治疗描述	预期的口服剂量 (mg/kg)	制剂
1	非治疗对照	0mg/kg	n/a
2	洛替拉纳	0.26mg/kg每天(第0-27天)	洛替拉纳液体制剂
3	洛替拉纳	0.6mg/kg每天(第0-27天)	洛替拉纳液体制剂
4	沙罗拉纳	0.016mg/kg每天(第0-27天)	沙罗拉纳液体制剂
5	沙罗拉纳	0.036mg/kg每天(第0-27天)	沙罗拉纳液体制剂

[0371] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蜱控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-2、5、12、19、28和33天用50只未进食的成年蜱实验性地侵袭在治疗组和对对照组中的每只狗。将在第2、7、14、21、30和35天进行活的和垂死的附着成年蜱的梳计数(Comb counts)。

[0372] 结果:根据本实施例的治疗组的活的和垂死的附着成年蜱计数的减少百分比显示在下图中。

[0373]



[0374] 实施例14

[0375] 给狗口服(即通过口)施用的各种异噁唑啉制剂用于治疗和控制在狗身上寄生的猫栉首蚤的效力

[0376] 方法:最初用约50只未进食的成年血红扇头蜱侵袭一组24只狗,以便确定可以适当维持可靠侵袭率的狗,所述可靠侵袭率定义为大约25%的附着的蜱在48小时阶段结束时存活。具有最高活的附着蜱计数的20只狗将被选择纳入研究中。将所述狗随机分配至1个对照组和4个治疗组之一。

[0377] 将所述狗在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥狗粮配给,并可随意饮水。

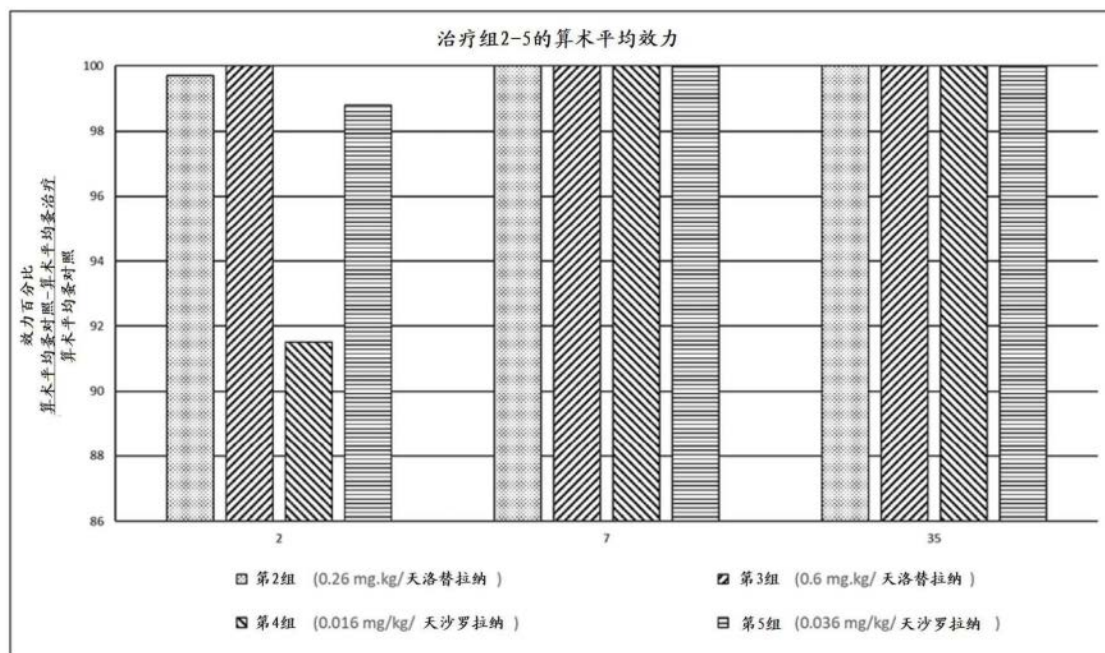
[0378] 在治疗组(试验组2-5)中的每只狗将经口接受异噁唑啉的液体制剂。根据试验组在第0-27天每天给狗施用所述剂量:

[0379]	治疗组	治疗描述	预期的口服剂量 (mg/kg)	制剂
	1	非治疗对照	0mg/kg	n/a
	2	洛替拉纳	0.26mg/kg每天 (第0-27天)	洛替拉纳液体制剂
	3	洛替拉纳	0.6mg/kg每天 (第0-27天)	洛替拉纳液体制剂
	4	沙罗拉纳	0.016mg/kg每天 (第0-27天)	沙罗拉纳液体制剂
	5	沙罗拉纳	0.036mg/kg每天 (第0-27天)	沙罗拉纳液体制剂

[0380] 在对照组中的狗将不接受异噁唑啉或任何其它蚤控制治疗。在治疗组中的每只狗将获得其每天配给(干粮),并且在每只狗已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受异噁唑啉的剂量之后,将允许狗继续进食。这模仿了在饲料中掺入异噁唑啉。将在试验第-1、5和33天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在治疗组 and 对照组中的每只狗。将在第2、7和35天进行活的成年蚤的梳计数(Comb counts)。

[0381] 结果:根据本实施例的治疗组的活的成年蚤计数的减少百分比显示在下图中。

[0382]



[0383] 虽然本发明已经被描述为具有示例性设计,但可以在本公开内容的精神和范围内进一步修改本发明。因此,本申请意图覆盖使用本发明的一般原理的本发明的任何变化、应用或改进。