



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2190289 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A01N 43/80 (2006.01)
A01N 47/12 (2006.01)
A01N 47/18 (2006.01)
A01N 47/42 (2006.01)
A01N 53/12 (2006.01)
A01P 7/00 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.09.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.05.01
(86)	Europeisk søknadsnr	08803041.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.08.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.06.02
(30)	Prioritet	2007.08.17, EP, 07016152 2007.12.21, EP, 07150309 2007.08.17, US, 956448 P 2008.07.14, US, 80444
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Intervet International B.V., P.O. Box 31 Wim De Körverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Nederland
(72)	Oppfinner	HECKEROTH, Anja Regina, Zur Propstei, D-55270 Schwabenheim, Tyskland LUTZ, Jürgen, Zur Propstei, D-55270 Schwabenheim, Tyskland MERTENS, Christina, Hummelshagen 76, D-45219 Essen, Nederland WILLIAMS, Heike, Zur Propstei, D-55270 Schwabenheim, Tyskland ZOLLER, Hartmut, Zur Propstei, D-55270 Schwabenheim, Tyskland MITA, Takeshi, 722-1Tsuboi-choFunabashi-shiChiba, Chiba, Japan
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Isoxazolinforbindelser for anvendelse som anti-parasittiske midler
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2007 066 617 WO-A1-2009/003075

Beskrivelse

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåter for kontroll av parasitt-infestasjoner hos dyr og deres omgivelser, og, nærmere bestemt fremgangsmåter for anvendelse av isoksazolinere for kontroll av parasitter i eller på dyr, så vel som behandling av parasittoser hos dyr. Isoksazolinene omfatter 4-(isoksazolinyl)-benzamider (spesielt substituert 4-(5-(halometyl)-5-fenyl-isoksazolin-3-yl)-benzamider) og 4-(isoksazolinyl)-benzotioamider (spesielt substituert 4-(5-(halometyl)-5-fenyl-isoksazolin-3-yl)-benzotioamider). Foreliggende oppfinnelse angår også preparater omfattende isoksazolinene for anvendelse i slike fremgangsmåter, anvendelse av isoksazolinene for fremstilling av medikamenter for anvendelse i slike fremgangsmåter. Foreliggende oppfinnelse angår videre anvendelse av isoksazolinene som medikamenter, spesielt medikamenter som kan anvendes i de ovenfor omtalte fremgangsmåtene.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Mange skadedyr og parasitter er kjent å angripe varmblodige dyr. Disse skadedyrene og parasittene kan være svært besværlige for både dyrene og deres eiere. For eksempel kan så å si alle selskapsdyr og husdyr bli angrepet av ektoparasitter, slik som flått, midd, lus og lopper. Ektoparasitter har en tendens til å irritere dyrene, og kan også forårsake klinisk sykdom og uheldige subkliniske tilstander, enten i seg selv eller ved at de bærer med seg vektoroverførte patogener. Til dags dato har forskjellige behandlinger blitt utviklet for å kontrollere ektoparasitter på varmblodige dyr. Både WO2009/003075 (teknikkens stand under Article 54 (3) EPC) og US 2007/0066617 beskriver anvendelse av isoksazolinforbindelser f.eks. forbindelse ifølge Formel 11-1 for kontroll av ekto- og endoparasitter på pattedyr. Ingen av disse dokumentene beskriver topisk administrering av forbindelsen ifølge Formel 11-1 ved en hyppighet på annenhver måned, kvartalsvis, halvårlig eller lengre frekvens til dyret. Ikke desto mindre eksisterer det fortsatt et behov for preparater (og fremgangsmåter for anvendelse derav) som er biotilgjengelige, kan tilveiebringe virkning ved kontakt eller systemisk virkning, er potent effektive, har hurtig oppstart av virkning, har lang virkningsvarighet, og/eller er sikre for mottakerdyrene og/eller menneskene som eier dem. Foreliggende oppfinnelse imøtekommer dette behovet.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

I korthet angår foreliggende oppfinnelse generelt isoksazolinpreparater (spesielt 4-(isoksazoliny)-benzamid-preparater (også kjent som, for eksempel, "4-(4,5-dihydroisoksazol-3-yl)-benzosyre amid"-preparater) og anvendelse derav for kontroll av ektoparasitter i eller på varmblodige dyr. I overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse har det blitt funnet at disse preparatene generelt oppviser ønskelig biotilgjengelighet, og kan gi virkning ved kontakt og/eller systemisk virkning. Mange av preparatene gir også ønskelige sikkerhetsprofiler for de varmblodige mottakerdyrene og/eller deres eiere. I tillegg har det blitt funnet at en enkelt administrering av slike preparater generelt gir kraftig virkning mot én eller flere ektoparasitter, samtidig som de er egnet til å gi hurtig oppstart av virkning, lang virkningsvarighet og/eller ønskelige sikkerhetsprofiler.

Foreliggende oppfinnelse angår derfor, delvis, en fremgangsmåte for kontroll av infestasjon med ektoparasitter hos et dyr. Fremgangsmåten omfatter å administrere isoksazolin, et salt av isoksazolinet, eller et solvat av isoksazolinet eller saltet til dyret. Isoksazolinet ifølge oppfinnelsen tilsvarer i struktur Formel 11-1.

Foreliggende oppfinnelse angår også, delvis, en fremgangsmåte for behandling av parasittoser hos et dyr. Denne fremgangsmåten omfatter å administrere et ovenfor beskrevet isoksazolin, salt, eller solvat til dyret.

Foreliggende oppfinnelse angår også, delvis, en fremgangsmåte for å kontrollere en infestasjon med ektoparasitter i et miljø som opptas (periodisk eller kontinuerlig) av et dyr (f.eks. et selskapsdyr, slik som en katt eller hund). Denne fremgangsmåten omfatter å administrere et ovenfor beskrevet isoksazolin, salt, eller solvat til dyret.

Foreliggende oppfinnelse angår også, delvis, anvendelse av et ovenfor beskrevet isoksazolin, salt, eller solvat som et medikament.

Foreliggende oppfinnelse angår også, delvis, anvendelse av et ovenfor beskrevet isoksazolin, salt, eller solvat for fremstilling av et medikament for behandling av parasittoser hos et dyr.

Foreliggende oppfinnelse angår også, delvis, et ovenfor beskrevet isoksazolin, salt, eller solvat for behandling av parasittoser hos et dyr.

Foreliggende oppfinnelse angår også, delvis, et parasittpreparat for anvendelse ved et dyr. Preparatet omfatter et ovenfor beskrevet isoksazolin, salt eller solvat i en mengde som er effektiv for å kontrollere en infestasjon med ektoparasitter når preparatet administreres til dyret. Preparatet omfatter også et hjelpestoff (dvs., det omfatter minst ett hjelpestoff).

Ytterligere fordeler ved søkerens oppfinnelse vil fremgå for fagfolk ved lesing av foreliggende fremleggelse.

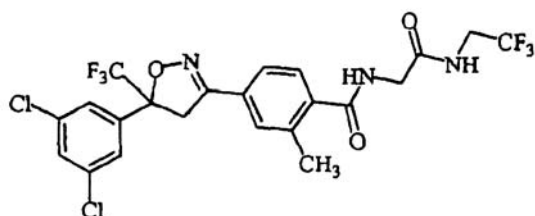
KORT BESKRIVELSE AV FIGUREN

Figur 1 viser gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av Forbindelse 11-1 under studien i **Eksempel 4**, som fastsetter effekten av Forbindelse 11-1 mot kattelopper (*Ctenocephalides felis*) og brun hundeflått (*Rhipicephalus sanguineus*) hos hunder. I **Figur 1**, refererer "PO"-data til **Gruppe A** (1 mg/kg kroppsvekt Forbindelse 11-1 i form av en tablett for oral administrering); "SC"-data refererer til **Gruppe B** (1 mg/kg kroppsvekt Forbindelse 11-1 i form av en injiserbar oppløsning for subkutan administrering); "TOP W/ ENH"-data refererer til **Gruppe C** (1 mg/kg kroppsvekt Forbindelse 11-1 i form av en topisk påflekkingsvæske inneholdende en absorpsjonsfremmer); "TOP W/ ENH & SPREDN"-data refererer til **Gruppe D** (1 mg/kg kroppsvekt Forbindelse 11-1 i form av en topisk påflekkingsvæske inneholdende en absorpsjonsfremmer og spredningsmiddel ("spreading agent"); og "TOP W/ ETYLLAKTAT"-data refererer til **Gruppe E** (1 mg/kg kroppsvekt Forbindelse 11-1 i form av en topisk påflekkingsvæske inneholdende etyllaktat som et løsningsmiddel).

DETALJERT BESKRIVELSE AV FORETRUKNE UTFØRELSESFORMER

Foreliggende detaljerte beskrivelse av foretrukne utførelsesformer er ment kun å gjøre andre fagfolk på området kjent med søkerens oppfinnelse, dens prinsipper og dens praktiske anvendelse slik at andre fagfolk på området kan tilpasse og anvende oppfinnelsen i dens tallrike former, som de kan være mest passende til kravene for en bestemt anvendelse. Denne detaljerte beskrivelsen og dens spesifikke eksempler er, selv om de angir foretrukne utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse, ment kun for illustrasjonsformål. Foreliggende oppfinnelse er, derfor, ikke begrenset til de foretrukne utførelsesformene beskrevet i foreliggende spesifikasjon, og kan modifiseres på mange forskjellige måter.

Isoksazolinet anvendt i overensstemmelse med disse utførelsesformene er det følgende:



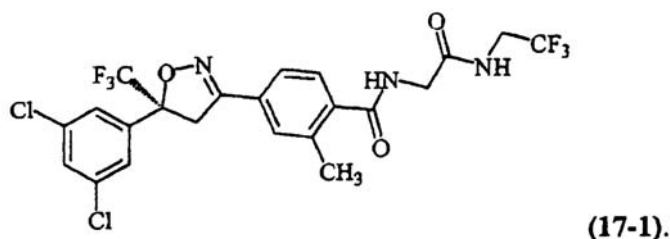
(11-1).

Det kjemiske navnet for dette isoksazolinet er 4-[5-(3,5-diklorfenyl)-5-trifluormetyl-4,5-dihydroisoksazol-3-yl]-2-metyl-N-[(2,2,2-trifluor-etylkarbamoyl)-metyl]-benzamid. Det

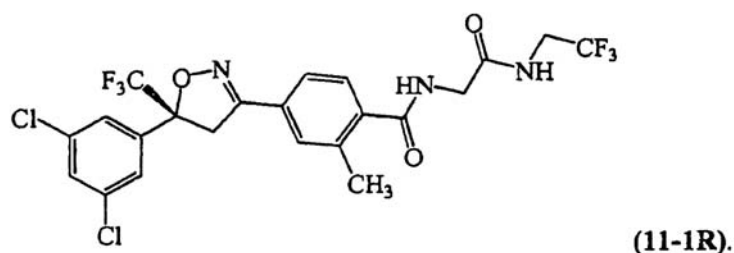
kan finnes i, for eksempel, CAS RN [864731-61-3]. Det har blitt funnet i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse at Forbindelse 11-1 oppviser spesielt fordelaktige *in vivo* resultater med hensyn til varighet av loppe-inhibering ved anvendelse av forskjellige administreringsveier, inkludert topisk, oral eller subkutan. Se f.eks. Eksempel 3 nedenfor.

I. Isomerer

Isoksazolinet anvendt i foreliggende oppfinnelse kan generelt ha to eller flere konformasjonelle strukturer. Som et minimum, for eksempel, omfatter isoksazolinet et kiralt (eller asymmetrisk) karbon ved 5-stillingen i isoksazolin-ringen. I noen utførelsesformer har, for eksempel, det kirale karbonet en venstredreie (eller "S" eller "sinister") konfigurasjon. Et eksempel på en slik forbindelse er:



I andre utførelsesformer har det kirale karbonet en høyredreie (eller "R" eller "rectus") konfigurasjon. Et eksempel på en slik forbindelse er:



En spesifikk isomer kan ofte isoleres fra den korresponderende racemiske blandingen (eller et salt derav) ved bruk av, for eksempel, kiral høytrykks væske-kromatografi (HPLC)-teknikker. En slik teknikk er illustrert i **Eksempel 5** nedenfor for isolering av R- og S-enantiomerene av racemisk Forbindelse 11-1. I noen tilfeller, når en isomer er vanskelig å separere, blir et lettere isolerbart derivat av isomerene isolert fra den korresponderende avledete racemiske blandingen (eller et salt derav), og deretter omdannet til isomerene. Alternativt kan en spesifikk isomer ofte syntetiseres direkte fra, for eksempel, et optisk rent utgangsmateriale.

I noen utførelsesformer er forholdet mellom én enantiomer (f.eks. Forbindelse 17-1) og en annen enantiomer (f.eks. Forbindelse 11-1R) i det farmasøytiske preparatet anvendt ved foreliggende oppfinnelse høyere enn 1:1. I noen tilfeller er, for eksempel, forholdet høyere enn omtrent 70:30, høyere enn omtrent 85:15, høyere enn omtrent 90:10, høyere enn omtrent 95:5, høyere enn omtrent 98:2, eller høyere enn omtrent 99:1.

I noen utførelsesformer er konsentrasjonen av én enantiomer (f.eks. Forbindelse 17-1) i preparatet (eller, mer typisk, et forløper-preparat) høyere enn omtrent 50 % (med hensyn til vekt). I noen slike utførelsesformer er, for eksempel, konsentrasjonen høyere enn omtrent 70 % (med hensyn til vekt), høyere enn omtrent 85 % (med hensyn til vekt), høyere enn omtrent 90 % (med hensyn til vekt), høyere enn omtrent 95 % (med hensyn til vekt), høyere enn omtrent 98% (med hensyn til vekt), høyere enn omtrent 99 % (med hensyn til vekt), eller høyere enn omtrent 99,5% (med hensyn til vekt).

Dersom ikke annerledes angitt er en isoksazolinstruktur som ikke angir en bestemt konformasjon ment å omfatte preparater av alle mulige konformasjonsisomerer av isoksazolinet, så vel som preparater omfattende færre enn alle (f.eks. kun én av) de mulige konformasjonsisomerene.

J. Salter av isoksazolinene

Som angitt ovenfor kan mange isoksazoliner anvendt ved foreliggende oppfinnelse være i form av et salt. Et salt kan være fordelaktig på grunn av én eller flere av dets fysiske egenskaper, slik som farmasøytisk stabilitet i forskjellige temperaturer og fuktighetsgrader; krystallinske egenskaper; og/eller en ønskelig løselighet i vann, olje eller andre løsningsmidler. Syre og basesalter kan typisk dannes ved, for eksempel, å blande en forbindelse med en syre eller base, henholdsvis, ved anvendelse av forskjellige kjente fremgangsmåter på området. Generelt når saltet er ment å bli administrert *in vivo* (dvs., til et dyr) for terapeutisk nytte, er saltet foretrukket farmasøytisk akseptabelt.

I noen tilfeller kan et baseaddisjonssalt av et isoksazolin ifølge **Formel 11-1** fremstilles ved å omsette isoksazolinet med en tilnærmelsesvis støkiometrisk mengde av en uorganisk eller organisk base, typisk en sterk uorganisk eller organisk base. Eksempler på baseaddisjonssalter kan omfatte, for eksempel, metallsalter, og organiske salter. Metallsalter, spesielt, omfatter alkalimetall (Gruppe Ia, f.eks. litium, natrium eller kalium)-salter, jordalkalimetall (Gruppe IIa, f.eks. barium, kalsium og magnesium)-salter, tungmetall (f.eks. sink og jern)-salter, og andre fysiologisk akseptable metallsalter. Slike salter kan fremstilles fra kalsium, litium, magnesium, kalium, natrium, og sink. For eksempel kan et fri syre isoksazolin blandes med natriumhydroksid for å

danne et slikt baseaddisjonssalt.

I noen tilfeller kan et syreaddisjonssalt av et isoksazolin ifølge **Formel 11-1** fremstilles ved omsetning av isoksazolinet med en tilnærmelsesvis støkiometrisk mengde av en uorganisk eller organisk syre. Eksempler på omfattede uorganiske syrer for fremstilling av farmasøytisk akseptable salter omfatter saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, salpetersyre, karbonsyre, svovelsyre og fosforsyre. Eksempler på ofte egnede organiske syrer for fremstilling av farmasøytisk akseptable salter omfatter generelt, for eksempel, alifatiske, sykloalifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterosykliske, karboksylsyre og sulfon-klasser av organiske syrer. Spesifikke eksempler på organiske syrer omfatter kolsyre ("cholic acid"), sorbinsyre, laurinsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, maursyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, glukonsyre, diglukonsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, ascorbinsyre, glukuronsyre, maleinsyre, fumarsyre, pyrodruesyre, asparaginsyre, glutaminsyre, arylkarboksylsyre (f.eks. benzosyre), antranilsyre, metansulfonsyre, stearinsyre, salisylsyre, p-hydroksybenzosyre, fenyleddiksyre, mandelsyre, embonsyre (pamosyre), alkylsulfonsyre (f.eks. etansulfon), arysulfonsyre (f.eks. benzensulfon), pantotensyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, sulfanilsyre, sykloheksylaminosulfonsyre, β -hydroksysmørsyre, galaktarsyre, galakturonsyre, adipinsyre, alginsyre, smørsyre, kamfersyre, kamfersulfonsyre, syklopentanpropionsyre, dodekylsulfinsyre, glykoheptansyre, glyserofosfinsyre, heptansyre, heksansyre, nikotinsyre, 2-naftalensulfonsyre, oksalsyre, palmoic syre, pektinsyre, 3-fenylpropionsyre, pikrinsyre, pivalinsyre, tiocyansyre, tosylic syre og undekansyre.

I noen tilfeller kan et organisk salt av et isoksazolin ifølge **Formel 11-1** fremstilles ved, for eksempel, kvaternisering av en basisk nitrogeninnholdende gruppe på isoksazolinet med et middel slik som et C₁-C₆-alkylhalid (f.eks. metyl, etyl, propyl og butylklorider, bromider eller iodid), dialkylsulfat (f.eks. dimetyl, dietyl, dibutyl eller diamylsulfat), langkjedet halid (f.eks. decyl, lauryl, myristyl, og stearylklorider, bromider og iodid), arylalkylhalid (f.eks. benzyl og fenetylbromid), og lignende.

Det skal forstås at moten for et syre eller basesalt, i noen tilfeller, kan være optisk aktivt (f.eks. D-laktat og L-lysinsalter) eller racemisk (f.eks. DL-tartrat og DL-argininsalter).

K. Solvater av isoksazolinene

I noen tilfeller er isoksazolinene ifølge **Formel 11-1** i form av stabile komplekser med løsningsmiddelmolekyler som fortsatt er intakte etter at de ikke-kompleksdannende løsningsmiddelmolekylene er fjernet fra forbindelsene. Disse kompleksene blir generelt referert til som "solvater." I noen tilfeller vil solvatet være i stand til isolering, for

eksempel når ett eller flere løsningsmiddelmolekyler er inkorporert i krystallgitteret av det krystallinske faste stoffet. Et "solvat" omfatter både løsningsfase og isolerbare solvater. Eksempler på egnede solvater omfatter etanolater, metanolater, og lignende. Et "hydrat" er et solvat hvori løsningsmiddelmolekylet er vann. Et solvat ment for anvendelse *in vivo* er foretrukket farmasøytisk akseptabelt.

L. Prodroger av isoksazolinene

Det er omfattet at prodroger av isoksazolinene ifølge **Formel 11-1** kan anvendes med fremgangsmåter ifølge foreliggende oppfinnelse. Som anvendt i foreliggende patent er betegnelsen "prodroge" en forbindelse som kan omdannes ved anvendelse (f.eks. *in vivo*) ved metabolske metoder eller andre prosesser (f.eks. hydrolyse) til et isoksazolin ifølge **Formel 11-1**. I noen utførelsesformer oppnås det ved levering av isoksazolinet i en prodrogeform forbedret levering av av isoksazolinet ved å forbedre dets fysikokjemiske eller farmakokinetiske egenskaper ved, for eksempel, å øke systemisk absorpsjon, forsinke clearance, eller forsinke nedbrytning *in vivo*.

II. Fremstilling av isoksazoliner ifølge Formel 11-1

Fremgangsmåter for fremstilling av isoksazoliner er kjent på området. Fremgangsmåter for fremstilling av forskjellige isoksazoliner ifølge **Formel 11-1**, for eksempel, har blitt diskutert i US Patent Publ. Nr. US2007/0066617 Internasjonal Patent Publ. Nr. WO2007/026965 og Japansk Patentsøknad Publ. Nr. JP2007/308471. For eksempel diskuterer US Patent Publ. Nr. US2007/0066617 fremstilling av Forbindelse 11-1 ved eksempel 21 på side 72. I tillegg er fremgangsmåter for fremstilling av forskjellige isoksazoliner også diskutert i, for eksempel, Internasjonal Patentpublikasjon nr. WO 2005/085216, Internasjonal Patentsøknad PCT/JP/2008/054096, Europeisk Patentsøknad Publ. Nr. EP 1932836 og Japansk Patentsøknad Publ. Nr. JP2008/133242.

III. Behandlingsmetoder ved anvendelse av et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse

Isoksazolinene ifølge **Formel 11-1** kan generelt anvendes for å kontrollere ektoparasitter på dyr, og, i sin tur, sykdommer direkte forårsaket av slike ektoparasitter og/eller sykdommer forårsaket av patogener båret av slike ektoparasitter. Det er omfattet at preparatet kan anvendes for behandling av en rekke dyr, spesielt varmblodige dyr. Slike varmblodige dyr omfatter, for eksempel, pattedyr. Pattedyr omfatter, for eksempel, mennesker. Andre pattedyr omfatter, for eksempel, produksjons-

pattedyr eller buskap (f.eks. svin, kveg, sauer, geiter, osv.), laboratorie-pattedyr (f.eks. mus, rotter, ørkenrotte, etc.), selskaps-pattedyr (f.eks. hunder, katter, hester, osv.), pelsbærende dyr (f.eks. mink, rev, chinchilla, kaniner, osv.), og ville pattedyr og pattedyr i zoologisk hage (f.eks. bøffel, hjort, osv.). I noen utførelsesformer blir preparatene anvendt for behandling av hundedyr (f.eks. hunder, slik som, for eksempel, selskapshunder, utstillingshunder, arbeidshunder, gjeterhunder, jakthunder, vakthunder, politihunder, veddeløpshunder og/eller laboratoriehunder hva enten de er renrasede og/eller av blandingsrase). I andre utførelsesformer blir preparatene anvendt for behandling av kattedyr (f.eks. huskatter). Det er medregnet at preparatene også er egnet for behandling av ikke-pattedyr, slik som fugler (f.eks. kalkuner, høns, gjess, ender, papegøyer, osv.). Det er også omfattet at slike preparater også kan være anvendelige for behandling av kaldblodige dyr, slik som, for eksempel, fisk (f.eks. laks, ørret, koi, osv.).

Det har blitt funnet i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse at isoxazolinene ifølge **Formel 11-1** er generelt av spesiell verdi for kontroll av ektoparasitter, dvs., artropoder som er skadelige for, eller sprer eller fungerer som vektorer for sykdommer hos varmblodige dyr. Isoxazolinene er generelt fordelaktige for kontroll av forskjellige stadier av livssyklusen hos parasitter, inkludert egg, nymfe, larve, juvenil og voksent stadiet. Ektoparasitter (generelt insekt og midd skadedyr) omfatter følgende.

A. Bitende insekter. Disse omfatter, for eksempel, vandrende tovinget larver, slik som, for eksempel, *Hypoderma* sp. hos kveg, *Gastrophilus* hos hester, og *Cuterebra* sp. hos gnagere; bitende fluer, slik som, for eksempel, blodsugende voksne fluer (f.eks. hornflue (*Haematobia irritans*), hestefluer (*Tabanus* spp.), stallflue (*Stomoxys calcitrans*), knott (*Simulium* spp.), blindinger (*Chrysops* spp.), lusfluer (*Melophagus ovinus*), tsetsefluer (*Glossina* spp.)); parasittisk fluelarve, slik som, for eksempel, bremser (*Oestrus ovis* og *Cuterebra* spp.), spyfluer/gullfluer (*Phaenicia* spp.), "screwworms" (*Cochliomyia hominivorax*), hudbrems hos klovdyr (*Hypoderma* spp.), og "fleeceworms"; og mygg, slik som, for eksempel, *Culex* spp., *Anopheles* spp. og *Aedes* spp.

B. Midd. Disse omfatter:

- i. *Mesostigmata* spp., slik som mesostigmatider, som omfatter hønsemidd (*Dermanyssus gallinae*).
- ii. *Astigmata* spp., slik som skabb eller skabbmidd, som omfatter *Sarcoptidae* spp. (f.eks. *Sarcoptes scabiei*); og skabbmidd, som omfatter *Psoroptidae* spp. (f.eks. *Chorioptes bovis* og *Psoroptes ovis*).

- iii. *Prostigmata* spp, slik som larve fra midd, som omfatter *Trombiculidae* spp. (f.eks. "North American chiggers", *Trombicula alfreddugesi*).
- iv. Demodex.

C. **Flått/Blodmidd.** Disse omfatter, for eksempel, bløte flått, slik som *Argasidae* spp. (f.eks. *Argas* spp. og *Ornithodoros* spp.); og harde flått, slik som *Ixodidae* spp. (f.eks. *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Haemaphysalis* spp, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum* og *Boophilus* spp.).

D. **Lus.** Disse omfatter, for eksempel, bitende lus, slik som *Menopon* spp. og *Bovicola* spp.; og sugende lus, slik som *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. og *Solenopotes* spp.

E. **Lopper.** Disse omfatter, for eksempel, *Ctenocephalides* spp., slik som hundelopper (*Ctenocephalides canis*) og kattelopper (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp., slik som orientalsk rottelopper (*Xenopsylla cheopis*); *Pulex* spp., slik som humane lopper (*Pulex irritans*); pinnsvinlopper (*Archaeopsylla erinacei*); og fuglelopper (*Ceratophyllus gallinae*).

F. **Nebbmunn/Teger.** Disse omfatter, for eksempel, *Cimicidae* eller det vanlige veggedyret (*Cimex lectularius*); og *Triatominae* spp., slik som triatominer (også kjent som "chagasteger" ("kissing bugs")) (f.eks. *Rhodnius prolixus* og *Triatoma* spp.).

En "infestasjon" refererer til tilstedeværelse av parasitter i antall som utgjør en risiko for ubehag eller skade for mennesker eller dyr. Tilstedeværelsen kan være i omgivelsene (f.eks. i dyreseng), på huden eller pelsen til et dyr, osv. Dersom ikke annerledes angitt, når infestasjonen er hos et dyr (f.eks. i blodet eller andre indre vev), er betegnelsen ment å være synonym med betegnelsen, "infeksjon," som denne betegnelsen generelt er forstått på området.

Uttrykket "kontroll av infestasjon med ektoparasitt" betyr å redusere eller fjerne parasittantallet i og/eller på et dyr, og/eller delvis eller fullstendig å hemme utvikling av parasittinfestasjon i og/eller på et dyr. Dette kan oppnås ved, for eksempel, å drepe, frastøte, drive bort, utelukke, hindre, eliminere, lindre eller begrense parasitten. Kontrollen av ektoparasitter kan være insekticid og/eller acaricid. Effekten av isoksazolinet kan være, for eksempel, ovid, larvicid, adulticid, mot nymfer eller en kombinasjon derav. I tillegg kan effekten manifesteres direkte ved å drepe parasittene enten umiddelbart eller etter det har gått en viss tid (f.eks. når hudskifte finner sted eller ved å ødelegge egg). Effekten kan alternativt (eller i tillegg) manifesteres indirekte ved, for eksempel, å redusere antall egg som legges og/eller klekkingsgraden.

En mengde av et isoksazolin som er tilstrekkelig til å "kontrollere" eller være

"effektiv" mot en mål-parasitt er generelt en mengde som er tilstrekkelig til å redusere eller bekjempe parasittantallet i og/eller på et dyr, og/eller til å delvis eller fullstendig hemme utviklingen av parasitt infestasjon i og/eller på et dyr. Når isoksazolinet administreres systemisk, utgjør en effektiv mengde generelt en mengde som fører til konsentrasjoner i vev og/eller blod som generelt er toksiske når de inntas av en mål-parasitt.

Fagfolk på området kan typisk bestemme en "effektiv" dose ved, for eksempel, å observere eller detektere endringer i en klinisk tilstand eller atferd hos et verstdyr, så vel som ved å observere eller detektere relative endringer i parasittantall etter slik behandling. Generelt er en dose ansett effektiv for kontroll av en mål-parasitt når dosen er tilstrekkelig til å bevirke at et eksisterende eller potensielt antall av mål-parasitter blir redusert med minst omtrent 5 %. I noen slike tilfeller er, for eksempel, dosen ansett effektiv når dosen er tilstrekkelig til å bevirke at et eksisterende eller potensielt parasittantall blir redusert med minst omtrent 10 % (eller minst omtrent 30 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 60 %, minst omtrent 75 %, minst omtrent 90 %, minst omtrent 95 %, eller minst omtrent 99 %).

Optimal dose avhenger generelt av mangfoldige faktorer, inkludert, for eksempel, det bestemte isoksazolin; identiteten av hvilke(n) som helst annen aktiv ingrediens(er) som administreres til mottakerdyret; administreringsveien; type og alvorlighetsgrad av mål-tilstand og patogen; type (f.eks. art og sort), alder, størrelse, kjønn, diett, aktivitet, og tilstand av det tiltenkte mottakerdyret; og farmakologiske betraktninger, slik som aktiviteten, effektiviteten, farkakinetikk og toksikologiprofiler for isoksazolinet og andre aktive ingrediens(er) som administreres til mottakerdyret. I den grad multiple aktive ingredienser blir administrert for kombinerte effekter på en mål-parasitt eller tilstand, er mengden av hver ingrediens som utgjør en "effektiv mengde" en mengde som, når kombinert med de andre aktive ingrediensene, bevirker den ønskede effekten.

Isoksazolinene ifølge **Formel 11-1** kan administreres som en enkelt dose som blir administrert for effektivt å kontrollere en mål-parasitt for en lengre varighet, slik som, for eksempel, minst omtrent én uke. I overensstemmelse med oppfinnelsen er en enkeltdosen effektiv for å kontrollere en mål-parasitt i minst omtrent 2 måneder, minst omtrent 3 måneder, minst omtrent 4 måneder, eller minst omtrent 6 måneder. I overensstemmelse med oppfinnelsen er hyppigheten av behandlinger annenhver måned, kvartalsvis, halvårlig eller til og med enda lenger (f.eks. årlig). Varigheten for hvilken isoxazolinene ifølge **Formel 11-1** er egnet til å effektivt mot forskjellige ektoparasitter ved systemisk administrering er overraskende. Dette er spesielt sant, gitt at slike langvarige virkninger, i mange tilfeller, kan oppnås ved bruk av lave doser som er ikke-toksiske for mottakerdyret uten at det er nødvendig med anvendelse av et middel for kontrollert frigjøring. Uten å være begrenset til en bestemt teori er det antatt at denne

lange virkningsvarigheten stammer fra isoksazolinene som har spesielt høy toksisitet når de inntas av mål-parasitten.

For mange mottakerdyr blir isoksazolindosen og formuleringen valgt til å opprettholde et serumnivå av isoksazolin på minst omtrent 1 ng/ml (f.eks. 1 til 50 ng/ml). Generelt er mengden av isoksazolin administrert til mottakerdyr fra omtrent 0,001 til omtrent 200 mg/kg kroppsvekt. I noen utførelsesformer blir for eksempel fra omtrent 0,01 til omtrent 200 mg/kg kroppsvekt administrert. I andre utførelsesformer blir for eksempel fra omtrent 0,001 til omtrent 100 mg/kg kroppsvekt administrert. I noen slike utførelsesformer blir for eksempel fra omtrent 0,01 til omtrent 100 mg/kg kroppsvekt administrert. I andre slike utførelsesformer blir fra omtrent 1 til omtrent 30 mg/kg kroppsvekt administrert. Større doser er egnet til å gi lengre virkningsvarighet.

Det er omfattet at virkningsvarigheten av et isoksazolin kan forlenges enda ytterligere (eller gjøres mer konsistent) ved anvendelse av en formulering eller doseringsform med kontrollert frigjøring. For eksempel kan isoksazolinet administreres i mikrosfærer, granuler eller implantater (f.eks. et subkutant implantat) som frigjør isoksazolinet ved, eksempel, diffusjon og/eller erosjon. Anvendelse av en slik doseringsform inneholdende fra omtrent 1 og omtrent 50 mg/kg kroppsvekt (eller fra omtrent 10 til omtrent 30 mg/kg kroppsvekt, slik som omtrent 20 mg/kg kroppsvekt) av isoksazolinet kan muliggjøre konsistent virkning som varer over flere måneder eller lenger (f.eks. et år).

I noen utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse, blir et isoksazolin ifølge **Formel 11-1** administrert for behandling av parasittoser hos et dyr (eller fremstilling av et medikament for behandling av parasittoser hos et dyr). Betegnelsen "parasittoser" omfatter patologiske tilstander og sykdommer assosiert med eller forårsaket av én eller flere ektoparasitter direkte, slik som, for eksempel, anemi og loppeallergidermatitt. Det omfatter også patologiske tilstander og sykdommer assosiert med eller forårsaket av én eller flere vektoroverførte patogener, slik som, for eksempel, Lyme-sykdom, ehrlichiose (spesielt ehrlichiose hos hunder), og Rocky Mountain flekkfeber fra vektor-flått. Uttrykket "behandling av parasittoser" betyr å delvis eller fullstendig hemme utviklingen av parasittoser hos et dyr mottakelig for parasittoser, redusere eller fullstendig fjerne symptomene på parasittoser hos et dyr som har parasittoser, og/eller delvis eller fullstendig helbrede parasittoser hos et dyr som har parasittoser. Generelt oppnås behandling av parasittoser ved å administrere et isoksazolin ifølge **Formel 11-1** for å kontrollere en ektoparasitt-infestasjon.

Foreliggende oppfinnelse angår også behandlingsmetoder hvori minst et ekstra mål med å kontrollere ektoparasitter i og/eller på et dyr er å kontrollere en infestasjon med ektoparasitt i en omgivelse som opptas (periodisk eller kontinuerlig) av dyret. I noen slike utførelsesformer, for eksempel, er dyret et selskapsdyr (f.eks. en katt eller

hund). Omgivelsen kan være, for eksempel, et hus eller annet ly; et rom; en kvee, en stall, eller annen innesperring; soveunderlag; osv.

Betegnelsene "administrere" og "administrering" refererer til levering av et isoksazolin ifølge **Formel 11-1**, salt av isoksazolinet, solvat av isoksazolinet eller salt, eller prodroge av isoksazolinet. I noen utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse er systemisk administrering ønskelig. "Systemisk administrering" er en administrering ved et sted langt unna et sted hvori i det minste en andel av mål-parasittene oppholder seg. Med systemisk administrering når i det minste en andel av isoksazolinet mål-parasitten via mottakerdyrets blodbane, andre kroppsvæsker (lymfevæsker), og/eller vev (f.eks. hud eller fettvev). Typisk inntar parasitten isoksazolinet sammen med mottakerdyrets blod, andre kroppsvæsker og/eller vev. Systemisk administrering kan oppnås i flere former.

Isoksazolinpreparatet blir systemisk administrert topisk ved anvendelse av en transdermal formulering (dvs., en formulering som passerer gjennom huden). Alternativt (eller i tillegg) kan preparatet bli systemisk administrert topisk via mukosa. Typiske formuleringer for transdermal og mukosal administrering omfatter, for eksempel, påhellingsvæsker, påflekkingsvæsker, dipp, spray, mousse, shampo, pulver, gel, hydrogel, losjoner, oppløsninger, kremer, salver, pulvere, dressing, skum, filmer, hudplaster, fotband, krager, øremerker, kjeks, svamper, fibere, bandasjer og mikroemulsjoner. Påhellingsvæske eller påflekkingsvæske-metodene innbefatter å, for eksempel, applisere isoksazolinpreparatet på en spesifikk lokalisering av huden eller pelsen, slik som på nakken eller bakbenet til dyret. Dette kan oppnås ved, for eksempel, applisere en vattpinne eller dråpe av påhellings- eller påflekkingsvæske-formuleringen til et relativt lite område av mottakerdyrets hud eller pels (dvs., generelt ikke større enn omtrent 10 % av mottakerdyrets hud eller pels). I noen utførelsesformer blir isoksazolinet spredt fra appliseringsstedet til store områder av pelsen på grunn av spredningsegenskapene av komponentene i formuleringen og dyrets bevegelser mens de, parallelt, blir absorbert gjennom huden og distribuert via mottakerdyrets væsker og/eller vev.

IV. Farmasøytiske preparater

Foreliggende oppfinnelse angår også farmasøytiske preparater (eller medikamenter) omfattende et isoksazolin ifølge **Formel 11-1**, salt av isoksazolinet, solvat av isoksazolinet eller saltet, eller prodroge av isoksazolinet. Preparatene kan også (og vil generelt) omfatte ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

Farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved, for eksempel, metoder kjent på området. Disse metodene omfatter, for eksempel, mange

forskjellige kjente blande-, oppløsnings-, granulerings-, emulgerings-, innkapslings-, innelukkings- og lyofiliseringsmetoder. Optimal formulering avhenger av, for eksempel, administreringsveien.

Faste doseringsformer, for eksempel, kan fremstilles ved, for eksempel, nøye og enhetlig blanding av isoksazolinet med fyllmidler, bindemidler, glattemidler, flytfremmende midler, desintegrasjonsmidler, smaksmidler (f.eks. søtningsmidler), buffere, konserveringsmidler, farge eller pigmenter av farmasøytisk kvalitet, og midler for kontrollert frigjøring.

Omfattede bindemidler inkluderer, for eksempel, gelatin, akasie og karboksymetylcellulose.

Omfattede glattemidler inkluderer, for eksempel, magnesiumstearat, stearinsyre og talkum.

Omfattede desintegrasjonsmidler inkluderer, for eksempel, maisstivelse, alginsyre, natrium karboksymetylcellulose og krysskarmellosenatrium.

Omfattede buffere inkluderer, for eksempel, natriumcitrat og magnesium og kalsiumkarbonat og bikarbonat.

Omfattede løsningsmidler inkluderer, for eksempel, vann, petroleum, animalske oljer, vegetabiliske oljer, mineralolje og syntetisk olje. Fysiologisk saltoppløsning eller glykoler (f.eks. etylenglykol, propylenglykol eller polyetylenglykol) kan også være innbefattet. Løsningemidlet har foretrukket tilfredsstillende kjemiske egenskaper og mengde til å holde isoksazolinet solubilisert ved temperaturer i hvilke preparatet blir lagret og anvendt.

Omfattede viskositetsøkende midler inkluderer, for eksempel, polyetylen, metylcellulose, natrium karboksymetylcellulose, hydroksypropyl-metylcellulose, hydroksypropylcellulose, natriumalginat, karbomer, povidon, akasie, guar gummi, xantangummi, tragant, metylcellulose, karbomer, xantangummi, guar gummi, povidon, natrium karboksymetylcellulose, magnesium aluminumsilikat, karboksyvinylpolymerer, karrageenan, hydroksyetylcellulose, laponitt, vannløselige salter av celluloseetere, naturgummi, kolloidal magnesium aluminium silikat eller fint oppdelt silika, homopolymerer av akrylsyre kryssbundet med en alkyleter av pentaerytritol eller en alkyleter av sukrose, og karbomerer.

Omfattede surfaktanter inkluderer, for eksempel, polyoksyetylen sorbitan fettsyreestere; polyoksyetylen monoalkyletere; sukrose monoestere; lanolinestere og etere; alkylsulfatsalter; og natrium, kalium og ammoniumsalter av fettsyrer.

Omfattede konserveringsmidler inkluderer, for eksempel, fenol, alkylestere av parahydroksybenzosyre (f.eks. metyl *p*-hydroksybenzoat (eller "metylparaben") og propyl *p*-hydroksybenzoat (eller "propylparaben")), sorbinsyre, o-fenylfenol benzosyre og salter derav, klorbutanol, benzylalkohol, timerosal, fenylkvikksølv acetat og nitrat,

nitromersol, benzalkoniumklorid og cetylpyridiniumklorid.

Omfattede stabiliseringsmidler inkluderer, for eksempel, kelateringsmidler og antioksidanter.

Faste doseringsformer kan også omfatte, for eksempel, ett eller flere hjelpestoffer for å kontrollere frigjøring av isoksazolinet. For eksempel er det omfattet at isoksazolinet kan dispergeres i, for eksempel, hydroksypropylmetylcellulose.

Topisk administrering kan oppnås ved anvendelse av, for eksempel, en konsentret oppløsning, suspensjon (vandig eller ikke vandig), emulsjon (vann-i-olje eller olje-i-vann), eller mikroemulsjon omfattende at isoksazolin oppløst, suspendert, eller emulgert i en farmasøytisk akseptabel flytende konstituent. I slike utførelsesformer kan en krystalliseringshemmer eventuelt generelt være til stede.

Når en flytende formulering anvendes topikalt på huden, kan den administreres ved, for eksempel, påhelling, spredning, stryking, atomisering, spraying, dypping, bading, eller vasking. En påhelling- eller påflekkingsvæske formulering kan, for eksempel, helles eller forstøves til et begrenset sted av huden (typisk ikke mer enn omtrent 10 % av huden). I noen slike utførelsesformer tillater formuleringen at, eller gjør det lettere for, isoksazolinet å penetrere huden og virke på andre deler av kroppen (f.eks. hele kroppen). En slik påhelling- eller påflekkingsvæske-formulering kan fremstilles ved å oppløse, suspendere eller emulgere isoksazolinet i et egnet hud-tilpasset løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding. Andre hjelpestoffer kan også omfattes, slik som, for eksempel, en surfaktant, fargemiddel, antioksidant, stabiliseringsmiddel, bindemiddel, osv. Omfattede løsningsmidler omfatter, for eksempel, vann, alkanol, glykol, polyetylenglykol, polypropylenglykol, glyserin, benzylalkohol, fenyletanol, fenoksyetanol, etylacetat, butylacetat, benzylbenzoat, dipropylenglykol monometyleter, dietylenglykol monobutyleter, aceton, metyletylketon, aromatiske og/eller alifatiske hydrokarboner, vegetabilsk eller syntetisk olje, DMF, flytende parafin, silikon, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon eller 2,2-dimetyl-4-oksy-metylen-1,3-dioksolan.

I noen utførelsesformer omfatter et topikal formulering (spesielt en påhelling- eller påflekkingsvæske formulering) en bærer som fremmer absorpsjon eller penetrering av isoksazolinet gjennom huden inn i blodbanen, andre kroppsvæsker (lymfe), og/eller kroppsvæv (fettvev). Omfattede eksempler på dermal penetreringsforbedrer inkluderer, for eksempel, dimetylsulfoksid, isopropylmyristat, dipropylenglykol pelargonat, silikonolje, alifatiske estere, triglyserider og fettalkoholer.

Topiske formuleringer kan også (eller alternativt) omfatte, for eksempel, ett eller flere spredningsmidler. Disse substansene fungerer som bærere som bidrar til distribuering av en aktiv ingrediens over mottakerdyrets pels eller hud. De kan omfatte, for eksempel, isopropylmyristat, dipropylenglykol pelargonat, silikonoljer, fettsyreestere,

triglyserider og/eller fettalkoholer. Forskjellige sprednings olje/løsningsmiddel-kombinasjoner kan også være passende, slik som, for eksempel, oljeoppløsninger, alkoholiske og isopropanol løsninger (f.eks. oppløsninger av 2-oktyl dodekanol eller oleylalkohol), oppløsninger av estere av monokarboksylsyrer (f.eks. isopropylmyristat, isopropylpalmitat, laurinsyre oksal ester, oljesyre oleylester, oljesyre dekylester, heksyllaurat, oleyloleat, dekyloleat, og kapronsyre estere av mettede fettalkoholer med en karbonkjede på 12 til 18 karboner), oppløsninger av estere av dikarboksylsyrer (f.eks. dibutylftalat, diisopropyl isoftalat, adipinsyre diisopropylester, og di-n-butyl adipat), eller oppløsninger av estere av alifatiske syrer (f.eks. glykoler). Når formuleringen omfatter et spredningsmiddel, kan det også være fordelaktig å innbefatte et dispergeringsmiddel, slik som, for eksempel, pyrrolidin-2-on, N-alkylpyrrolidin-2-on, aceton, polyetylenglykol eller en eter eller ester derav, propylenglykol, eller syntetiske triglyserider.

Ved formulering i, for eksempel, en salve, er det omfattet at isoksazolinet kan blandes med, for eksempel, enten en parafinisk eller en vannblandbar salvebase. Ved formulering i en krem, er det omfattet at isoksazolinet kan formuleres med, for eksempel, en olje-i-vann krembase. I noen tilfeller omfatter den vandige fasen av krembasen, for eksempel minst omtrent 30 % (vekt/vekt) av en polyhydriisk alkohol, slik som propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyserol, polyetylenglykol, eller en blanding derav.

Andre inerte ingredienser kan generelt tilsettes til preparatet som ønsket. For å illustrere er det omfattet at disse kan inkludere, for eksempel, laktose, mannitol, sorbitol, kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, tribasisk kalsiumfosfat, dibasisk kalsiumfosfat, natriumfosfat, kaolin, kompressibelt sukker, stivelse, kalsiumsulfat, dekstro eller mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidalt silikondioksid, stivelse, natriumstivelsesglykolat, krosopovidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, tragant, hydroksypropylcellulose, pregelatinisert stivelse, povidon, etylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og metylcellulose.

En generell diskusjon angående formulering av medikamenter og forskjellige hjelpestoffer kan finnes i, for eksempel, Gennaro, A.R., et al., eds., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins, 20th Ed., 2000). En annen generell diskusjon angående formulering av medikamenter og forskjellige hjelpestoffer kan finnes i, for eksempel, Liberman, H. A., et al., eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Decker, New York, N. Y., 1980).

Konsentrasjonen av isoksazolinet ifølge **Formel 11-1** (eller hvilket som helst salt av isoksazolinet, solvat av isoksazolinet eller salt, eller prodroge av isoksazolinet) i preparatet kan variere mye avhengig av, for eksempel, administreringsmåten. Generelt er konsentrasjonen fra omtrent 1 til omtrent 70 % (med hensyn til vekt). I noen slike utførelsesformer er, for eksempel, konsentrasjonen fra omtrent 1 til omtrent 50 % (med

hensyn til vekt), eller fra omtrent 10 til omtrent 50 % (med hensyn til vekt). I andre utførelsesformer er konsentrasjonen fra omtrent 35 til omtrent 65 % (med hensyn til vekt), fra omtrent 40 til omtrent 60 % (med hensyn til vekt), fra omtrent 45 til omtrent 55 % (med hensyn til vekt), eller omtrent 50 % (med hensyn til vekt).

V. Eksempler på omfattede kombinasjonsbehandlinger

Fremgangsmåtene bekrevet heri omfatter fremgangsmåter hvori et isoksazolin er den eneste aktive ingrediensen administrert til mottakerdyret. Det er imidlertid omfattet at fremgangsmåten også omfatter kombinasjonsbehandlinger hvori et isoksazolin administreres i kombinasjon med én eller flere andre aktive ingredienser. De(n) andre aktive ingrediensen(e) kan være, for eksempel, ett eller flere andre isoksazoliner. Alternativt (eller i tillegg) kan de(n) andre aktive ingrediensen(e) være én eller flere forbindelser som ikke er isoksazoliner. De(n) andre aktive ingrediensen(e) kan være målrettet mot samme og/eller forskjellige patogener og tilstander.

Omfattede aktiv(e) ingrediens(er) som kan administreres i kombinasjon med isoksazolinet inkluderer, for eksempel, anthelmintika, insekticider og akaricider, insektvekstregulatorer og juvenile hormonanaloger, antiinflammatoriske midler, anti-infektiva, hormoner, dermatologiske preparater (f.eks. antiseptika og desinfeksjonsmidler), og immunobiologiske midler (f.eks. vaksiner og antisera) for sykdomsforebygging.

Anthelmintika omfatter, for eksempel, avermektiner (f.eks. ivermektin, moxidektin og milbemycin), benzimidazoler (f.eks. fenbendazol, albendazol og triklabendazol), salicylanilider (f.eks. klosantel og oksyklozanid), substituerte fenoler (f.eks. nitroxynil), pyrimidiner (f.eks. pyrantel), imidazotiazoler (f.eks. levamisol), syklootadepsipeptid (f.eks. Emodepsid), og tetrahydropyrimidiner (f.eks. prazikvantel). Anthelmintika omfatter også, for eksempel, aminoacetonitrilderivater, slik som, for eksempel, slike som er diskutert i Kaminsky, R., et al, "A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes," Nature, vol. 452, s. 176-180 (13. mars, 2008); og Internasjonale Patentpublikasjoner Nr. WO2006/050887 og WO2005/044784.

Isoksazolinet ifølge oppfinnelsen kan administreres i kombinasjon med (og, i noen tilfeller, i samme preparatet som) ett eller flere makrosykliske lakton endektocid parasitticider. Disse parasitticidene er egnet til å være anvendelige mot, for eksempel, et bredt spekter av endoparasitter og ektoparasitter hos pattedyr.

Ett spesielt omfattet makrosyklisk lakton parasitticid er ivermektin. Ivermektin er et semi-syntetisk derivat av avermektin, og blir generelt framstilt som en blanding av minst 80 % 22,23-dihydroavermektin B_{1a} og mindre enn 20 % 22,23-dihydroavermektin B_{1b}. Ivermektin er beskrevet i US Patent 4,199,569. Ivermektin har blitt anvendt som et

antiparasittmiddel for behandling av forskjellige parasittsykdommer siden midten av 1980-årene.

Andre makrosykliske lakton parasitticider omfatter, for eksempel:

A. **Abamektin**. Denne forbindelsen er, for eksempel, identifisert som avermektin B_{1a}/B_{1b} i U.S. Patent 4,310,519. Abamektin inneholder minst 80 % avermektin B_{1a}, og ikke mer enn 20 % avermektin B_{1b}.

B. **Doramektin**. Denne forbindelsen er kjent som 25-sykloheksyl-avermektin B₁. Dens struktur, og fremstilling derav er diskutert i, for eksempel, US Patent 5,089,480.

C. **Moxidectin**. Denne forbindelsen er diskutert i, for eksempel, US Patent. 4,916,154.

D. **Selamektin**. Denne forbindelsen er også kjent som 25-sykloheksyl-25-de(1-metylpropyl)-5-deoksy-22,23-dihydro-5-(hydroksyimino)-avermektin B₁ monosakkarid.

E. **Milbemycin**. Denne forbindelsen er også kjent som B₄₁. Den er isolert fra fermenteringsbuljongen fra en Milbemycin-produserende stamme av *Streptomyces*. Mikroorganismen, fermenteringsbetingelser og metoder for isolering er diskutert i, for eksempel, US Patenter 3,950,360 og 3,984,564.

F. **Emamektin**. Denne forbindelsen er også kjent som 4"-deoksy-4"-epi-metylaminoavermektin B₁. Fremstilling av den er diskutert i, for eksempel, US Patenter nr. 5,288,710 og 5,399,717. Den er en blanding av to homologer, 4"-deoksy-4"-epi-metylaminoavermektin B_{1a}, og 4"-deoksy-4"-epi-metylaminoavermektin B_{1b}. Salt av emamektin er vanlig anvendt. Ikke-begrensede eksempler på slike salter er slike som er diskutert i US Patent 5,288,710, som omfatter salter avledet fra benzosyre, substituert benzosyre, benzensulfonsyre, sitronsyre, fosforsyre, vinsyre og maleinsyre. Et spesielt omfattet salt er emamektin benzoat.

G. **Eprinomektin**. Denne forbindelsen er kjent som 4"-epi-acetylamino-4"-deoksy-avermektin B₁. Den ble utviklet for anvendelse i alle kveggklasser og aldersgrupper. Den var det første avermektin som generelt oppviste bredspektret virkning mot både endo- og ektoparasitter, samtidig som den også etterlot minimale rester i kjøtt og melk. Den har generelt en ytterligere fordel ved at den er høyst potent ved topisk levering.

Insekticider og akaricider omfatter, for eksempel, acephate, acetamiprid, acetoprole, amitraz, amidoflumet, avermektin, azadiraktin, azinofos-metyl, bifenthrin, bifenazate, buprofezin, bistrifluron, buprofezin, karbofuran, cartap, klorfenapyr,

klorfluazuron, klorantraniliprol), klorpyrifos, klorpyrifos-metyl, chromafenozide, clothianidin, cyflumetofen, cyflutrin, β -cyflutrin, cyhalotrin, γ -cyhalotrin λ -cyhalotrin, cypermethrin, cyromazin, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, dieldrin, diflubenzuron, dimefluthrin, dimethoate, dinotefuran, diofenolan, emamektin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, fenothiocarb, fenoksykarb, fenpropatrin, fenvalerat, fipronil, flonikamid, flubendiamid, flucytrinat, tau-fluvalinat, flufenerim, flufenoxuron, fonofos, halofenozide, heksaflumuron, hydrametylnon, imidaklopid, indoksakarb, isofenfos, lufenuron, malation, metaflumizon, metaldehyd, metamidofos, metidation, metomyl, metopren, metoksyklor, metoflutriner, monokrotofos, metoksyfenozid, monokrotofos, nitenpyram, nithiazin, novaluron, noviflumuron, óxamyl, paration, paratiori-metyl, permethrin, forate, fosalon, fosmet; phosphamidori, pirimikarb, profenofos, profluthrin, protrifenbute, pymetrozin, pyrafluprole, pyretrin, pyridalyl, pyrifluquinazon, pyriprol, pyriproksyfen, rotenon, ryanodin, spinetoram, spinosad, spiroidiklofen, spiromesifen, spirotetramat, sulprofos, tebufenozid, teflubenzuron, teflutriner, terbufos, tetraklorvinfos, tiaklopid, tiametoksam, tiodikarb, tiosultap-natrium, tolfenpyrad, tralometrin, triazamat, triklorfon og triflumuron. Generelle referanser som diskuterer antiparasittmidler, slik som insekticider og akaricider, omfatter, for eksempel, The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K. (2003).

I noen av fremgangsmåtene beskrevet heri blir isoksazolinet administrert med pyridylmetylaminderivater, slik som, for eksempel, pyridylmetylaminderivater diskutert i Europeisk Patentsøknad EP0539588 eller Internasjonal patentsøknad Publ. WO2007/115643.

I noen av fremgangsmåtene beskrevet heri blir isoksazolinet administrert med nodulisporic syrer og derivater derav, slik som, for eksempel, forbindelser diskutert i US Patent 5,399,582; 5,945,317; 5,962,499; 5,834,260; 6,221,894; eller 5,595,991; eller Internasjonal patentsøknad Publ. 1996/29073.

Vekstregulatorer for insekter omfatter, for eksempel, agridyne, diofenolan, fenoksykarb, hydropren, kinopren, metopren, pyriproksyfen, tetrahydroazadirachtin, klorfluazuron, cyromazin, diflubenzuron, fluazuron, flucycloxuron, flufenoxuron, heksaflumuron, ifenuron, tebufenozid og triflumuron. Disse forbindelsene er egnet til å tilveiebringe både initiell og langvarig kontroll av parasitter i alle stadier av insektutvikling, inkludert egg, hos dyr, så vel som i omgivelsene til mottakerdyret.

Andre antiparasitt-forbindelser medregnet å være anvendelige i kombinasjonsbehandlinger med isoksazolinet omfatter, for eksempel, imidazo[1,2-b]pyridazinforbindelser diskutert i US Patentsøknad Publ. Nr. 2005-0182059; 1-(4-mono og di-halometylsulfonylfenyl)-2-acylamino-3-fluorpropanolforbindelser diskutert i US Patent 7,361,689; trifluormetansulfonanilid-oxim-eter-forbindelser diskutert i US Patent 7,312,248; n-[(fenyloksy)fenyl]-1,1,1,-trifluormetansulfonamid og n-

[(fenylsulfanyl)fenyl]-1,1,1-trifluormetansulfonamidforbindelser diskutert i US Patentsøknad Publ. 2006-0281695; og 2-fenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)akrylonitrilforbindelser diskutert i US søknad Publ. 2006/0128779.

Antiinflammatoriske midler omfatter, for eksempel, kortikosteroider som, i sin tur, omfatter, for eksempel, beklometasondipropionat, betametasondipropionat, betametasonvalerat, budesonid, ciklesonid, deflazacort, deksametason, fluocinolon acetonid, flutikason, propionat, flutikason furoat, loteprednol, etabonate, mometason og mometasonfuroat, metylprednisolon, prednisolon, prednison, rofleponide og triamcinolon acetonid. Antiinflammatoriske midler omfatter også, for eksempel, alle eller flere ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter ("NSAIDer"). NSAIDer omfatter, for eksempel, salicylater, arylalkanoic syrer, 2-arylpropionsyrer (eller "profener"), N-arylantranil syrer, pyrazolidinderivater, oksikamer, COX-2-hemmere, sulfonanilider og licofelone. Antiinflammatoriske ingredienser kan også omfatte, for eksempel, antihistaminer. Antihistaminer omfatter, for eksempel, H₁-reseptor agonister, H₂-reseptoragonister, H₃-reseptoragonister, H₄-reseptoragonister, mastcellestabilisatorer og vitamin C.

I de omfattede kombinasjonsbehandlingene kan isoksazolinet ifølge **Formel 11-1** administreres før, samtidig, og/eller etter de(n) andre aktive ingrediensen(e). I tillegg kan isoksazolinet administreres i samme preparat som de(n) andre aktive ingrediensen(e) og/eller i atskilte preparater fra de(n) andre aktive ingrediens(ene). Videre kan isoksazolinet og andre aktive ingrediens(er) administreres via samme og/eller forskjellige administreringsveier.

Når isoksazolinet ifølge oppfinnelsen blir administrert i en kombinasjonsbehandling kan vektforholdet mellom de aktive ingrediensene variere sterkt. Faktorer som virker inn på dette forholdet omfatter, for eksempel, det bestemte isoksazolinet; identiteten av andre aktive ingrediens(er) som administreres i kombinasjonsbehandling; metoden(e) for administrering av isoksazolinet og andre aktive ingrediens(er); mål-tilstand og patogen; type (f.eks. art og rase), alder, størrelse, kjønn, diett, aktivitet, og tilstand av den tiltenkte mottakeren; og farmakologiske hensyn, slik som aktivitet, effekt, farmakokinetikk og toksikologiprofilene for isoksazolinet og andre aktive ingrediens(er). I noen omfattede utførelsesformer, for eksempel, er vektforholdet mellom isoksazolinet og de(n) andre aktive ingrediensen(e), for eksempel, fra omtrent 1:3000 til omtrent 3000:1. I noen slike tilfeller er vektforholdet fra omtrent 1:300 til omtrent 300:1. I andre slike tilfeller er vektforholdet fra omtrent 1:30 og omtrent 30:1.

I tillegg til andre aktive ingredienser er det omfattet at isoksazolinet ifølge oppfinnelsen kan administreres med én eller flere andre forbindelser som fordelaktig påvirker (f.eks. øker eller forlenger) virkningen (eller andre egenskaper, slik som sikkerhet) av isoksazolinet. For eksempel er det omfattet at isoksazolinet kan

administreres med ett eller flere midler med synergistisk effekt, slik som, for eksempel, piperonyl butoksid (PBO) og trifenylfosfat (TPP). Andre midler med synergistisk effekt omfatter, for eksempel, N-(2-etylheksyl)-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-dikarboksamid (også kjent som "ENT 8184" eller "MGK 264") og Verbutin (også kjent som "MB-599"). En diskusjon angående insecticidale midler med synergistisk effekt kan finnes i, for eksempel, The Pesticide Manual, 13th Edition, anført ovenfor.

EKSEMPLER

De følgende eksemplene er kun illustrerende, og ikke på noen måte begrensende for resten av foreliggende beskrivelse. Numrene for forbindelsene referert til i disse eksemplene refererer til forbindelsesnumrene for strukturene i den detaljerte beskrivelsen ovenfor og kravene nedenfor.

Eksempel 1. Effekt av forbindelse 11-1 mot kattelopper (*Ctenocephalides felis*).

Voksne lopper (20-30) ble foret med kunstige membraner med blod tilsatt Forbindelse 11-1, eller en positiv kontroll (fipronil) ved en konsentrasjon på 100, 10, eller 1 ppm. Loppe-effekt ble bedømt etter 48 t kontinuerlig foring ved å sammenligne antall drepte og skadede lopper med antall forede lopper. Loppe-effekt var 100 % for Forbindelse 11-1 og fipronil ved 100, 10 og 1 ppm.

Eksempel 2. Modell-dyrestudier for Forbindelse 11-1.

Formålet med disse studiene var å bedømme effekten av Forbindelse 11-1 mot forskjellige parasitter. Parasittene var:

Arthropoda	Art	Familie	Vanlig navn
Insecta	<i>Ctenocephalides felis</i>	Pulicidae	Katteloppe
Insecta	<i>Cimex lectularius</i>	Cimicidae	Veggedyr
Acari	<i>Ornithodoros moubata</i>	Argasidae	Hønsemidd
Acari	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Ixodidae	Brun hundeflått
Acari	<i>Myocoptes musculus</i>	Myocoptidae	Gnagerpels-midd

A. Effekt mot lopper på mus

Mus ble delt opp i grupper på tre, og behandlet topisk med 100 ppm kroppsvekt, oralt med 10 mg/kg kroppsvekt, eller subkutan med 10 mg/kg kroppsvekt av Forbindelse 11-1, fipronil (positiv kontroll), eller ingenting (negativ kontroll). Disse

musene ble sedert og infestert med voksne lopper (*C. felis*) 1, 3, 6, og 24 t etter behandling. Lopper ble oppnådd fra musene etter omtrent 30 minutters tilførsel. Bedømmelsen av loppe-inhibering (% av døde og skadede lopper) ble utført 1 og 24 t etter hver infestasjon. Resultatene er vist i **Tabell 1**.

Tabell 1

Resultater av forsøk som bedømmer <i>In vivo</i> -effekt av Forbindelse 11-1 mot lopper på mus				
	Tid for infestasjon etter behandling			
	1 t	3 t	6 t	24 t
Loppe-inhibering ved bruk av oral* administrering av Forbindelse 11-1 ved 1 time etter infestasjon	43.3%	44.3%	17.7%	37.7%
Loppe-inhibering ved bruk av subkutan * administrering av Forbindelse 11-1 ved 1 time etter infestasjon	7.7%	31.0%	21.0%	100%
Loppe-inhibering ved bruk av topisk administrering av Forbindelse 11-1 ved 1 time etter infestasjon	0%	0%	0%	2%
Inhibering ved bruk av oral *administrering av Forbindelse 11-1 ved 24 t etter infestasjon	67.7%	48.7%	26.7%	82.0%
Inhibering ved bruk av subkutan * administrering av Forbindelse 11-1 ved 24 t etter infestasjon	40.0%	42.3%	36.7%	100%
Inhibering ved bruk av topisk administrering av Forbindelse 11-1 ved 24 t etter infestasjon	97.7%	99.0%	81.0%	93.3%
Inhibering ved bruk av oral *administrering av fipronil ved 1 t etter infestasjon	0-2%	0-2%	0-2%	0-2%
Inhibering ved bruk av subkutan * administrering av fipronil ved 1 t etter infestasjon	0-2%	0-2%	0-2%	0-2%
Inhibering ved bruk av topisk administrering av fipronil ved 1 t etter infestasjon	0-2%	0-2%	0-2%	0-2%
Inhibering ved bruk av *oral administrering av fipronil ved 24 t etter infestasjon	3.3%	12.3%	6.7%	7.7%
Inhibering ved bruk av subkutan * administrering av fipronil ved 24 t etter infestasjon	1.0%	15.7%	97.7%	94.3%
Inhibering ved bruk av topisk administrering av fipronil ved 24 t etter infestasjon	100%	94.3%	100%	76.7%
Inhibering av negativ kontroll ved 1 t etter infestasjon	ingen detektert	ingen detektert	ingen detektert	ingen detektert
Inhibering av negativ kontroll ved 24 t etter infestasjon	ingen detektert	ingen detektert	ingen detektert	ingen detektert
* komparative eksempler				

Generelt ble det med Forbindelse 11-1 kun funnet noen få skadede lopper relativt til drepte lopper. Med fipronil ble det imidlertid funnet drepte og skadede lopper i like mengder. Ingen bivirkninger ble observert med Forbindelse 11-1 eller fipronil under dette forsøket.

B. Effekt mot midd på mus

Alle musene anvendt i studien hadde en tilstedeværende midd-infestasjon med *M. musculus* bestående av alle stadier av parasitten med i det minste en medium ("++") grad av infestasjon. Musene ble delt opp i grupper på tre, og behandlet topisk med 100 ppm kroppsvekt, oralt med 10 mg/kg kroppsvekt, eller subkutan med 10 mg/kg kroppsvekt av Forbindelse 11-1, fipronil (positiv kontroll), eller ingenting (negativ kontroll). Denne behandlingen ble deretter gjentatt 7 dager senere. Graden av infestasjon per mus ("+" = lav infestasjonsgrad, "++" = medium infestasjonsgrad, "+++" = høy infestasjonsgrad) ble bedømt gjentatte ganger på dagene 1, 6, 9, 13 og 23. Effekt ble definert som hemming av infestasjonsgrad av midd på behandlede mus relativt til den negative kontrollgruppen. Resultatene er vist i **Tabell 2**.

Tabell 2

Resultater av forsøk for bedømmelse av <i>in vivo</i> -effekt av Forbindelse 11-1 mot midd på mus						
	Dag 0	Dag 1	Dag 6	Dag 9	Dag 13	Dag 23
Infestasjon etter oral administrering av Forbindelse 11-1*	++ til +++	+ til ++ (gjenværende midd lett skadet)	++	2 mus: ingen detektert	Ingen detektert	Ingen detektert
				1 mus: + (gjenværende midd skadet)		
Infestasjon etter subkutan administrering av Forbindelse 11-1*	++ til +++	+ til ++ (gjenværende midd lett skadet)	++	Ingen detektert	Ingen detektert	Ingen detektert
Infestasjon etter topisk administrering av Forbindelse 11-1	++ til +++	+ (gjenværende midd atskillig skadet)	2 mus: ingen detektert	Ingen detektert	Ingen detektert	Ingen detektert
			1 mus: + (gjenværende midd skadet)			
Infestasjon etter oral administrering av fipronil	++ til +++	+++	++ til +++	++ til +++	+	+
Infestasjon etter subkutan administrering av fipronil*	++ til +++	+++	2 mus: + til ++	2 mus: + til ++	+	+ til ++
			1 mus: +++	1 mus: +++		

Infestasjon etter topisk administrering av fipronil*	++ til +++	2 mus: + til ++	+ til ++	2 mus: ingen detektert	Ingen detektert	Ingen detektert
		1 mus: +++ (alle midd skadet)		1 mus: + (gjenværende midd skadet)		
Infestasjon med negativ kontroll	++ til +++	++ til +++	++ til +++	++ til +++	++ til +++	++ til +++
*komparativt eksempel						

Ingen bivirkninger ble observert med Forbindelse 11-1 eller fipronil under midd-effektstudien.

C. Effekt mot hard (ixodide) flått på marsvin

Marsvin ble delt inn i grupper på tre. Hver gruppe ble underlagt én av følgende behandlinger med enten Forbindelse 11-1, fipronil (positiv kontroll), eller ingen av delene (negativ kontroll):

Studie 1 :

1. 100 ppm kroppsvekt topisk administrering ved drypp av dyret
2. 10 mg/kg kroppsvekt oral administrering *
3. 10 mg/kg kroppsvekt subkutan administrering *
4. Ingen behandling (negativ kontroll)

Studie 2:

1. 25 ppm kroppsvekt topisk administrering ved drypp av dyret
2. 2,5 mg/kg kroppsvekt oral administrering *
3. 2,5 mg/kg kroppsvekt subkutan administrering *
4. Ingen behandling (negativ kontroll)

* komparativt eksempel

En dag før behandling ble alle marsvin infestert med 100 vitale juvenil ("nymfe") hard flått (brun hundeflått, *R. sanguineus*). Overfylte, løsnede nymfer ble tellet (eN) fra Dag 4 til Dag 8 for å beregne effekten av behandlingene i henhold til følgende formel:

$$\text{Effekt på overfylte nymfer (\%)} = \frac{(\sum \text{eN kontrollgruppe} - \sum \text{eN behandlingsgruppe})}{\sum \text{eN kontrollgruppe}} \times 100$$

I tillegg ble oppsamlet flått analysert for hudskifte inn i neste stadium.

I den første studien ble 32 overfylte *R. sanguineus*-nymfer oppsamlet fra dyr fra den ubehandlede negative kontrollgruppen og i den andre studien ble 75 overfylte *R.*

sanguineus-nymfer oppsamlet fra dyr av den ubehandlede negative kontrollgruppen. Hudskifte til neste stadium ble observert for de negative kontrollgruppene i begge studiene. I motsetning ble ingen nymfer oppsamlet fra noen av gruppene behandlet med Forbindelse 11-1 eller fipronil i noen av studiene. Følgelig var inhibering av overfylte nymfer for både Forbindelse 11-1 og fipronil 100 %. Ingen bivirkninger ble observert med Forbindelse 11-1 eller fipronil under noen av studiene.

Eksempel 3. Effekt av Forbindelse 11-1 mot kattelopper (*C. felis*) og brun hundeflått (*R. sanguineus*) på hunder.

På Dag null ble én gruppe med 4 Beagler behandlet oralt med gelatinkapsler inneholdende 20 mg/kg kroppsvekt av Forbindelse 11-1. En annen gruppe med 4 Beagler ble behandlet topisk ved vasking med 2 l oppløsning inneholdende 200 ppm kroppsvekt av Forbindelse 11-1 oppløst i DMF-premix/springvann (1:100, basert på volum). Til slutt forble en gruppe på 3 Beagler ubehandlet som negativ kontroll. To dager før behandling ved Dag null, ble alle Beaglener infestert med omtrent 80 ikke-fôrete voksne lopper (*C. felis*) og omtrent 60 ikke-fôrete voksne flått (*R. sanguineus*). Parasittmengden for hver beagle ble bedømt ved Dag 2 (omtrent 48 t etter behandling) ved fjerning og telling av lopper og flått. Lopper og flått ble klassifisert i henhold til vitalitet (opper: død eller levende; flått: død eller levende, og overfylt eller ikke overfylt). Effekten ble beregnet fra gjennomsnittlig antall vitale lopper og flått i den behandlede gruppen (Mt) relativt til gjennomsnittlig antall vitale lopper og flått i den ubehandlede kontrollgruppen (Mc) ved bruk av følgende formel:

$$\text{Lopper/ flått-effekt (\%)} = \frac{(Mc - Mt)}{Mc} \times 100$$

Forbindelse 11-1 oppviste en loppe- og flått-effekt på 100 % etter oral og topisk behandling. Ingen bivirkninger ble observert under denne studien.

Eksempel 4. Ytterligere effekt-studie av Forbindelse 11-1 mot kattelopper (*C. felis*) og brun hundeflått (*R. sanguineus*) på hunder.

Beagler ble tilfeldig valgt til 5 behandlingsgrupper på 4 dyr hver, og én ubehandlet kontrollgruppe på 3 dyr. Hundene i behandlingsgruppene ble behandlet på Dag null som vist i **Tabell 3**:

Tabell 3

Behandlingsgrupper for effekt-studie av Forbindelse 11-1 mot kattelopper (<i>C. felis</i>) og brun hundeflått (<i>R. sanguineus</i>) på Beagler	
Gruppe	Behandling
A	<i>1 mg/kg kroppsvekt Forbindelse 11-1 i form av en tablett for oral* administrering. Preparatet var 13,33 % Forbindelse 11-1; 3,29 % laktose monohydrat (Granulac 200); 0,01 % natriumlaurylsulfat; 0,90 % Povidone 25; 0,15 % vann; 40,98 % laktose monohydrat (Flowlac 100); 33,33 % maisstivelse; 3,00 % silika, kolloidal vannfri; 4,00 % natriumstivelsesglykolat; og 1,00 % magnesiumstearat.</i>
B	<i>1 mg/kg kroppsvekt Forbindelse 11-1 i form av en injiserbar oppløsning* for subkutan administrering. En ml av preparatet inneholdt 20 mg av Forbindelse 11-1; 0,4 ml dimetylsulfoksid; 0,24 ml propylenglykol; og tilstrekkelig etyllaktat til å gi et totalt volum på 1 ml.</i>
C	<i>1 mg/kg kroppsvekt av Forbindelse 11-1 i form av en topisk oppløsning for administrering ved påflekking (oppløsningen inkluderte en absorpsjonsfremmer). En ml av preparatet inneholdt 20 mg Forbindelse 11-1; 0,35 ml dimetylsulfoksid; og tilstrekkelig dipropylenglykol monometyl-eter til å gi et totalt volum på 1 ml.</i>
D	<i>1 mg/kg kroppsvekt av Forbindelse 11-1 i form av en topisk oppløsning for administrering ved påflekking (oppløsningen inkluderte en absorpsjonsfremmer og et spredningsmiddel). En ml av preparatet inneholdt 20 mg av Forbindelse 11-1; 0,35 ml dimetylsulfoksid; 0,1 ml isopropyl myritat; og tilstrekkelig dipropylenglykol monometyl-eter til å gi et totalt volum på 1 ml.</i>
E	<i>1 mg/kg kroppsvekt av Forbindelse 11-1 i form av en topisk oppløsning for administrering ved påflekking. En ml av preparatet inneholdt 20 mg av Forbindelse 11-1; og tilstrekkelig etyllaktat til å gi et totalt volum på 1 ml.</i>
F	<i>Ingen (negativ kontroll)</i>
* komparativt eksempel	

Hundene ble infestert med omtrent 80 lopper (*C. felis*) og 60 flått (*R. sanguineus*) ved dagene -2, 7, 14, 21, 28, 35, 42 og 49. Lopper og flått ble tellet ved Dag 2 (omtrent 48 t etter behandling), så vel som Dagene 9, 16, 23, 30, 37, 44 og 51 (omtrent 48 t etter hver post-behandling re-infestasjon) for å evaluere insekticid og akaricid virkning i de

behandlede gruppene. I Gruppe B ble en ytterligere loppe- og flått-infestasjon utført ved Dag 56, med en respektiv loppe- og flått-telling ved Dag 58. I tillegg til loppe og flått-tellingene ble blodprøver oppsamlet før behandlingene, så vel som omtrent 2 t, 4 t, 8 t, 24 t og 72 t etter behandling på Dag null, og deretter en gang på hver av dagene 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 og 56. Konsentrasjonen av Forbindelse 11-1 i blodplasma ble analysert ved HPLC/MS/MS. LOQ for denne fremgangsmåten var 5 ng/ml. **Tabell 4** viser de observerte flått-effektene:

Tabell 4

Effekter av forskjellige behandlinger med Forbindelse 11-1 mot brun hundeflått (<i>R. sanguineus</i>) hos beagle									
Group	Dag 2	Dag 9	Dag 16	Dag 23	Dag 30	Dag 37	Dag 44	Dag 51	Dag 58
A	99.4	99.3	98.3	98.2	98.9	94.6	82.0	82.0	
B	100	99.3	100	98.8	99.5	98.8	95.1	88.8	74.0
C	81.9	98.7	94.8	98.2	96.2	87.0	76.5	55.3	
D	83.1	96.1	98.3	98.2	96.2	94.1	73.8	63.4	
E	70.6	90.2	95.9	91.5	97.8	89.2	79.8	59.6	
F	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tabell 5 viser de observerte loppe-effektene:

Tabell 5

Effekter av forskjellige behandlinger med Forbindelse 11-1 mot kattelopper (<i>C. felis</i>) hos beagle									
Gruppe	Dag 2	Dag 9	Dag 16	Dag 23	Dag 30	Dag 37	Dag 44	Dag 51	Dag 58
A	100	100	100	100	100	99.6	100	100	
B	100	100	100	100	99.6	100	100	100	99.7
C	100	100	100	100	100	100	100	100	
D	100	100	100	100	100	100	100	100	
E	100	100	100	100	100	100	100	100	
F	0		0	0	0	0	0	0	

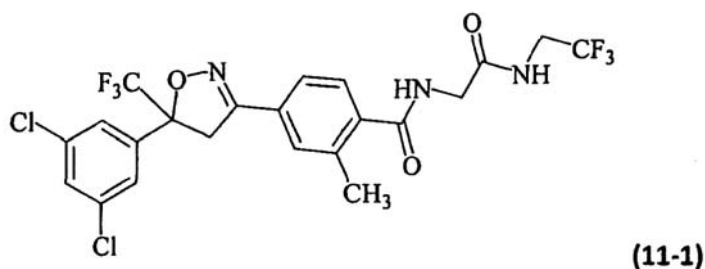
Den observerte gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av Forbindelse 11-1 gjennom hele varigheten av studien er vist i **Figur 1**. I **Figur 1** refererer "PO"-data refererer til **Gruppe A**, "SC"-data refererer til **Gruppe B**, "TOP W/ ENH"-data refererer til Gruppe C, "TOP W/ ENH & SPREDN"-data refererer til **Gruppe D**, og "TOP W/ ETYLLAKTAT"-data refererer til **Gruppe E**. Data for **Gruppe F** (kontrollen) var ikke omfattet i **Figur 1**, gitt

at det ikke var noen Forbindelse 11-1 administrert til denne gruppen.

Eksempel 5. Isolering av R- og S-enantiomerene av Forbindelse 11-1.

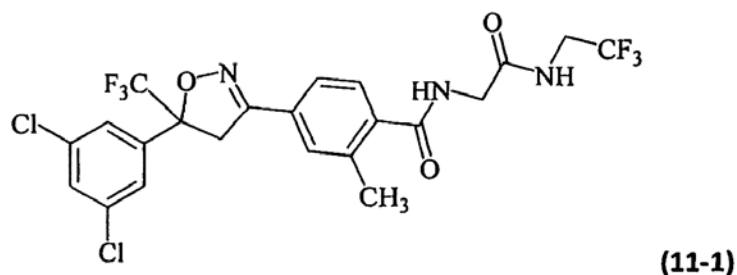
Forbindelse 11-1 (260 mg) ble oppløst i en 1:1-blanding av n-heksan/etanol (13 ml) ved 40 °C. 80 % av denne oppløsningen ble delt opp i alikvoter på 400 µl på et semi-preparativt væskekromatografi-system utstyrt med en Diacel Chiralpak® AD-H-kolonne med 250 mm kolonnelengde, 10 mm diameter, og 5 µm partikkelstørrelse. Den mobile fasen besto av en 8:2-blanding av n-heksan/etanol. En strømningshastighet på 4 ml/min ble anvendt. De kirale fraksjonene av begge enantiomerene ble oppsamlet og avdampet under vakuum. Renheten av de oppsamlede fraksjonene ble kontrollert ved analytisk kiral kromatografi ved bruk av Diacel Chiralpak® AD-H-kolonne (250 x 4,6 mm, 5 µm) og UV-deteksjon ved 254 nm. For begge enantiomerene ble en renhet høyere enn 99 % bestemt. Denne teknikken ga 88 mg Forbindelse 17-1 (S-enantiomerer), som hadde en optisk rotasjon på $[\alpha]_D^{23} +63,97^\circ$ (etanol, c = 2,97 mg/ml); og 80 mg Forbindelse 11-1R (R-enantiomerer), som hadde en optisk rotasjon på $[\alpha]_D^{23} -61,07^\circ$ (etanol, c = 3,93 mg/ml).

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" anvendes adjektivisk til å bety at det modifiserte substantivet er passende for anvendelse i et farmasøytisk produkt. Når den anvendes, for eksempel, for å beskrive et salt, hjelpestoff eller solvat, beskriver den saltet, hjelpestoffet eller solvatet som kompatibelt med de andre bestanddelene av preparatet, og ikke skadelig for det tiltenkte mottakerdyret i den grad at de(n) skadelige virkningen(e) oppveies av fordelen(e) med saltet, hjelpestoffet eller solvatet.

Patentkrav**1.** Isoksazolin ifølge Formel (11-1)

for anvendelse ved behandling av ektoparasitt-infestasjoner hos dyr, hvori en dose av isoksazolinet eller et salt av isoksazolinet eller et solvat av isoksazolinet eller salt blir administrert topisk annenhver måned, kvartalsvis, halvårlig eller med lengre frekvens til dyret.

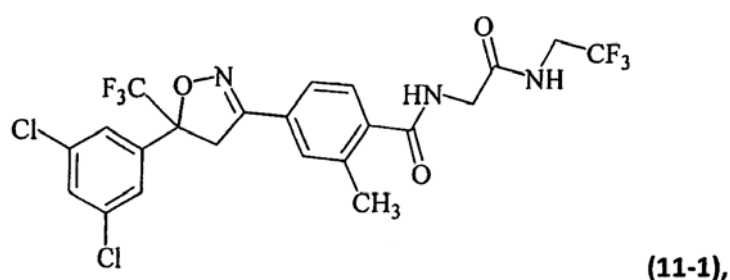
- 2.** Isoksazolin ifølge krav 1, hvori en dose blir administrert topisk hvert kvartal til dyret.
- 3.** Isoksazolin ifølge krav 1 eller 2, hvori infestasjonen med ektoparasitter omfatter en loppeinfestasjon.
- 4.** Isoksazolin ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori infestasjonen med ektoparasitter omfatter en flåttinfestasjon.
- 5.** Isoksazolin ifølge krav 1 til 4, hvori dyret er en katt eller hund.
- 6.** Isoksazolin ifølge Formel (11-1)



eller et salt av isoksazolinet, eller et solvat av isoksazolinet eller salt for anvendelse ved behandling av parasittoser hos et dyr, hvori en dose av isoksazolinet eller et salt av isoksazolinet eller et solvat av isoksazolinet eller salt

blir administrert topisk annenhver måned, kvartalsvis, halvårlig eller med lengre frekvens til dyret.

7. Isoksazolin ifølge krav 6, hvori parasittosene omfatter anemi, loppeallergi-dermatitt, Lyme-sykdom, ehrlichiose eller Rocky Mountain flekkfeber.
8. Parasitticid-preparat for anvendelse med et dyr omfattende et isoksazolin eller et salt av isoksazolinet, eller et solvat av isoksazolinet eller salt i en mengde som er effektiv for kontroll av en mål-parasitt ved topisk administrering til dyret, og et hjelpestoff; hvori isoksazolinet i struktur svarer til Formel (11-1).



hvor i preparatet blir administrert annenhver måned, kvartalsvis, halvårlig eller med lengre frekvens til dyret.

FIGUR 1

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av Forbindelse 11-1 under studien i Eksempel 4

for bedømmelse av effekten av Forbindelse 11-1 mot katteloPPER (*C. felis*) og brun hundeflått (*R.*

sanguineus) hos hunder

