



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0034122

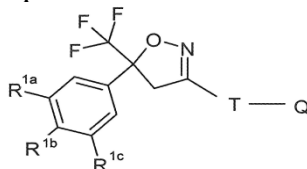
(51)⁷ A61K 31/42; A61K 31/422; A01N
43/80; A01P 7/00

(13) B

-
- (21) 1-2016-02398 (22) 19/12/2014
(86) PCT/EP2014/078636 19/12/2014 (87) WO 2015/091900 25/06/2015
(30) 13199007.9 20/12/2013 EP
(45) 25/11/2022 416 (43) 26/12/2016 345A
(73) INTERVET INTERNATIONAL B.V. (NL)
Wim de Koerverstraat 35, NL-5831 AN Boxmeer, the Netherlands
(72) HECKEROTH, Anja Regina (DE); ZOLLER, Hartmut (DE); FLOCHLAY-
SIGOGNAULT, Annie (FR); HUYGHE, Bruno (FR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ NƯỚC UỐNG CHỨA HỢP CHẤT ISOXAZOLIN
DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ HOẶC NGĂN NGỪA SỰ NHIỄM ĐỘNG VẬT CHÂN
ĐỐT KÝ SINH Ở GIA CẦM

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế nước uống để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm động vật chân đốt ở gia cầm và kiểm soát nhiễm động vật chân đốt ở môi trường của gia cầm bằng cách sử dụng hợp chất isoxazolin có công thức (I):



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất isoxazolin để ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng nhiễm động vật chân đốt ký sinh cho gia cầm và môi trường của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số động vật chân đốt ký sinh tấn công gia cầm và gây tổn hại và khó chịu cho động vật và do đó là thách thức đáng kể xét về mặt tổn thất kinh tế, vấn đề quyền lợi động vật và lo ngại về dịch tễ học đối với sự truyền nhiễm bệnh.

Mạt gia cầm, như *Dermanyssus gallinae* (mạt đỏ ở gia cầm), *Ornithonyssus sylviarum* (mạt điều cầm phương bắc), và *Ornithonyssus bursa* (mạt điều cầm vùng nhiệt đới) là vấn đề ký sinh trùng nghiêm trọng, đặc biệt là ở các địa điểm sản xuất gà đẻ trứng.

Phương pháp thông thường để kiểm soát động vật chân đốt ký sinh, và đặc biệt là kiểm soát mạt gia cầm, bao gồm hóa chất được sử dụng dưới dạng phun, dòng hạt thô hoặc rắn, sương, mù, bụi và/hoặc dưới dạng dung dịch rửa cho các địa điểm chăn nuôi động vật trống hoặc có động vật nuôi và môi trường của chúng. Các biện pháp kiểm soát khác bao gồm rắc bụi hoặc phun vào gia cầm bị nhiễm ký sinh bằng chế phẩm hóa chất hữu cơ tổng hợp dạng lỏng hoặc bột hoặc bổ sung hóa chất hữu cơ tổng hợp dạng bột vào ổ rơm hoặc bề cát. Ví dụ về nhóm hóa chất hữu cơ tổng hợp đã được sử dụng trong xử lý hóa học này bao gồm pyrethroid, phosphat hữu cơ, cacbamat, spinosad, và tương tự.

Các xử lý bằng hóa chất gần đây ngày càng được nghiên cứu kỹ lưỡng do sự phát triển tính kháng lan rộng, cũng như các lo ngại về an toàn lao động và môi trường.

Theo cách khác, silic đioxit vô định hình được sử dụng làm bụi trợ tiêu diệt động vật chân đốt ký sinh bằng cách làm mất nước. Việc xử lý bằng bột silic đioxit có thể được thực hiện khi có mạt gia cầm, nhưng cần liều rất mạnh và bắt buộc phải làm thấm ẩm bột silic đioxit khắp chuồng gia cầm. Hơn nữa, bột silic đioxit được biết là

gây một số bệnh về phổi cả ở loài chim và ở người.

Một vấn đề nữa là một số động vật chân đốt ký sinh, như mạt gia cầm, được biết là sống trong các khe và vết nứt của chuồng gia cầm và do đó khó để tiêu diệt chúng bằng các biện pháp xử lý hóa chất đã biết và xử lý bột silic đioxit trên địa điểm chăn nuôi.

Các phương pháp khác bao gồm chất xua đuổi/hấp dẫn côn trùng, mạt ăn thịt và vắc xin đã được mô tả nhưng cho đến nay chưa đưa ra được các giải pháp phù hợp và thiết thực cho việc thực hiện rộng rãi trong các hoạt động đối với gia cầm.

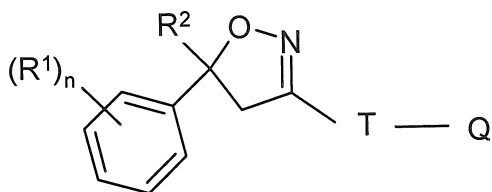
Vấn đề về mạt thường tái diễn ở những địa điểm nuôi gia cầm bị tác động sau khi xử lý. Do đó, cần tái xử lý thường xuyên do hiệu quả bị hạn chế. Việc xử lý lặp đi lặp lại có thể gây căng thẳng cho gia cầm và đặc biệt là có thể dẫn đến mất khả năng sản xuất trứng ở gà đẻ trứng và gây giống.

Do đó, không có phương pháp nào trong các phương pháp này thỏa mãn nhu cầu của nhà chăn nuôi gia cầm.

Do đó, có nhu cầu trong lĩnh vực này là tìm ra giải pháp tốt hơn đối với vấn đề kiểm soát động vật chân đốt ký sinh và đặc biệt là mạt gia cầm trong ngành công nghiệp gia cầm, đồng thời không gây hại cho động vật hoặc con người.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất isoxazolin có công thức (I)



Công thức (I),

trong đó

$R^1 =$ halogen, CF_3 , OCF_3 , CN,

$n =$ số nguyên từ 0 đến 3, tốt hơn nếu là 1, 2 hoặc 3,

$R^2 =$ C_1 - C_3 -haloalkyl, tốt hơn nếu là CF_3 hoặc CF_2Cl ,

$T =$ vòng 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc Y,

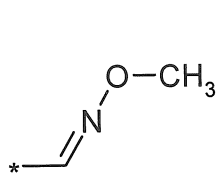
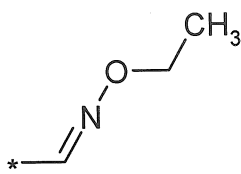
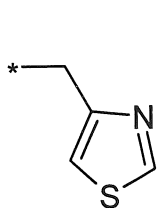
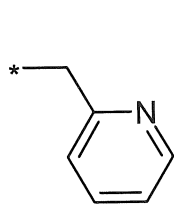
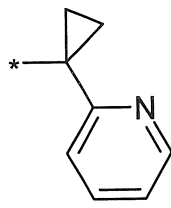
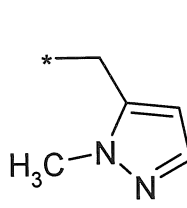
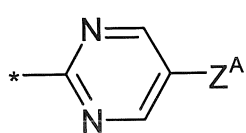
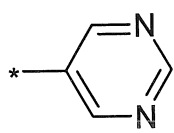
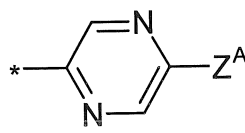
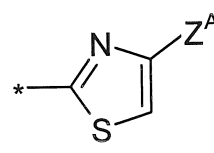
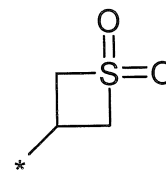
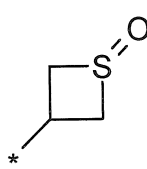
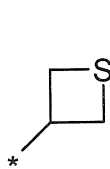
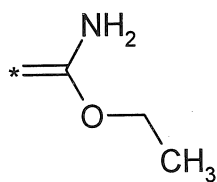
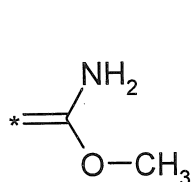
$Y =$ methyl, halomethyl, halogen, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$, hoặc hai gốc liền kề Y cùng

nhau tạo thành chuỗi, đặc biệt là chuỗi 3 đến 4 phân tử;

Q = X-NR³R⁴ hoặc vòng N-heteroaryl 5 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc;

X = CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS,

R³ = hydro, metyl, haloetyl, halopropyl, halobutyl, metoxymetyl, metoxyetyl, halometoxymetyl, etoxymetyl, haloetoxymetyl, propoxymetyl, etylaminocacbonylmetyl, etylaminocacbonyletyl, dimetoxiyetyl, propynylaminocacbonylmetyl, N-phenyl-N-metyl-amino, haloetylaminocacbonylmetyl, haloetylaminocacbonyletyl, tetrahydrofuryl, metylaminocacbonylmetyl, (N,N-dimetyl-amino)-cacbonylmetyl, propylaminocacbonylmetyl, xyclopropylaminocacbonylmetyl, propenylaminocacbonylmetyl, haloetylaminocacbonylxyclopropyl,

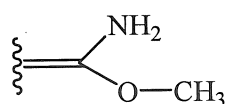
R³-1R³-2R³-3R³-4R³-5R³-6R³-7R³-8R³-9R³-10

R³-11**R³-12****R³-13****R³-14****R³-15**

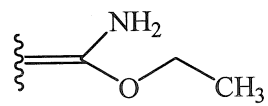
trong đó Z^A = hydro, halogen, xyano, halometyl (CF₃);

R⁴ = hydro, etyl, metoxymetyl, halometoxymetyl, etoxymetyl, haloetoxymetyl, propoxymetyl, metylcacbonyl, etylcacbonyl, propylcacbonyl, xyclopropylcacbonyl, metoxycacbonyl, metoxymetylcacbonyl, aminocacbonyl, etylaminocacbonylmetyl, etylaminocacbonyletyl, dimetoxyetyl, propynylaminocacbonylmetyl, haloetylaminocacbonylmetyl, xyanometylaminocacbonylmetyl, hoặc haloetylaminocacbonyletyl;

hoặc R³ và R⁴ cùng nhau tạo thành phân tử thể được chọn từ nhóm gồm:



và



hoặc muối hoặc solvat của chúng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị gia cầm nhiễm động vật chân đốt ký sinh, trong đó lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin được dùng qua nước uống.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm để sử dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị nhiễm động vật chân đốt ký sinh ở gia cầm, đặc biệt là điều cầm (fowl animal), đặc biệt là gà đẻ trứng thông qua việc dùng nước uống chứa lượng hiệu quả của hợp chất isoxazolin như được mô tả trong bản mô tả này, và chất mang được dùng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp kiểm soát động vật chân đốt trong môi trường của gia cầm trong đó hợp chất isoxazolin như được mô tả trong bản mô tả này được dùng thông qua việc cho gia cầm sinh sống trong môi trường này dùng nước uống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng việc nhiễm động vật chân đốt ký sinh ở gia cầm, đặc biệt là gà đẻ trứng có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng cách dùng lượng hiệu quả của hợp chất isoxazolin có công thức (I) thông qua nước uống.

Lợi ích của phương pháp này là:

- phương pháp này có hiệu quả trong cả việc điều trị nhiễm động vật chân đốt ký sinh đang tồn tại và ngăn ngừa nhiễm động vật chân đốt ký sinh mới ở động vật

- và kiểm soát quần thể động vật chân đốt ký sinh trong môi trường, và do đó ngăn ngừa sự tái nhiễm ở động vật;
- b) tính chất phá vỡ tính kháng của các hợp chất isoxazolin này là rất thuận lợi, nghĩa là động vật chân đốt ký sinh rất dễ bị ức chế hoặc giết chết bằng các hợp chất isoxazolin này;
 - c) phương pháp này thuận lợi hơn các phương pháp sử dụng đã có trong tình trạng kỹ thuật của các hợp chất khác ở các địa điểm vì phương pháp này có thể được sử dụng trong khi gia cầm sống ở các địa điểm này, ví dụ trong trường hợp gà đẻ trứng trong thời kỳ đẻ và phương pháp này không yêu cầu phải thiết bị an toàn cụ thể để sử dụng (như, ví dụ, cần cho việc sử dụng tiền đề hóa chất hữu cơ tổng hợp trong chuồng gia cầm);
 - d) phương pháp này thuận lợi hơn phương pháp sử dụng cho động vật đã có trong tình trạng kỹ thuật (ví dụ sử dụng dạng phun hoặc rắc bụi) vì nó tránh được các kỹ thuật sử dụng nhiều lao động và tránh căng thẳng cho gia cầm trong phương pháp đã biết trong tình trạng kỹ thuật này. Hơn nữa, việc sử dụng ở dạng phun hoặc rắc bụi đối với ve bét dấy lên lo ngại đối với tính an toàn cho động vật và an toàn cho người sử dụng trong khi sử dụng nó;
 - e) phương pháp này rất dễ ràng để áp dụng bằng cách sử dụng các dụng cụ thuốc nước có sẵn ở các trang trại gia cầm và do đó không cần đầu tư hoặc chi đầu tư tối thiểu cho dụng cụ mới; và
 - f) phương pháp này có thể áp dụng đồng thời cho số lượng lớn động vật trong suốt khoảng thời gian xác định và do đó có hiệu quả kiểm soát cho quần thể động vật chân đốt ký sinh ở toàn bộ đơn vị sản xuất.

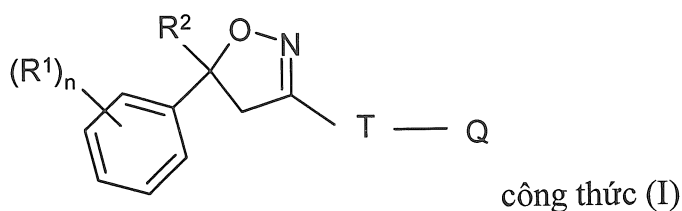
Ưu điểm khác của việc sử dụng hợp chất isoxazolin thông qua nước uống cho gà đẻ trứng là nó cho phép điều chỉnh liều và phác đồ sử dụng, do vậy trong khi vẫn hiệu quả, không cần loại bỏ trứng vì nồng độ của hợp chất isoxazolin rất thấp, đặc biệt là fluralaner trong trứng. Nồng độ rất thấp của fluralaner trong trứng cho phép sử dụng trứng từ gà đẻ trứng được điều trị bằng hợp chất isoxazolin (đặc biệt là fluralaner) cho người tiêu thụ.

Kết quả là, khả năng dùng hợp chất isoxazolin mang lại nhiều lợi ích so với các phương pháp hiện có để kiểm soát động vật chân đốt ký sinh ở gia cầm và chuồng gia cầm.

Việc sử dụng lượng hiệu quả của hợp chất isoxazolin thông qua nước uống làm tăng sản lượng trứng, và cải thiện kích thước của trứng và chất lượng trứng so với động vật bị nhiễm mà không được điều trị. Nó còn cải thiện năng suất sinh sản ở gia cầm giống.

Như được chỉ ra trong phần ví dụ, việc sử dụng hợp chất isoxazolin có công thức (I) như được mô tả ở dưới đây, đặc biệt là fluralaner, bằng nước uống cho gia cầm như gà đẻ trứng có thể kiểm soát hiệu quả tình trạng nhiễm động vật chân đốt ký sinh cho động vật này, đặc biệt là nhiễm mạt đỏ ký sinh gia cầm và mạt ở điều cầm phương bắc.

Hợp chất isoxazolin để sử dụng theo sáng chế có thể được mô tả bằng công thức (I):



trong đó

$R^1 =$ halogen, CF_3 , OCF_3 , CN ,

$n =$ số nguyên từ 0 đến 3, tốt hơn nếu là 1, 2 hoặc 3,

$R^2 =$ C_1 - C_3 -haloalkyl, tốt hơn nếu là CF_3 hoặc CF_2Cl ,

$T =$ vòng 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc Y ,

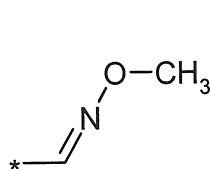
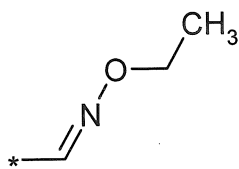
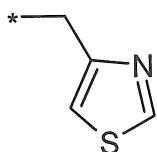
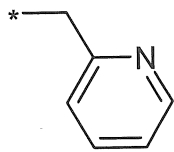
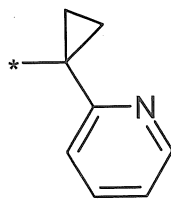
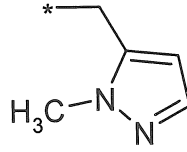
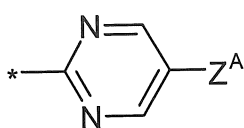
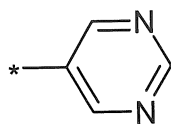
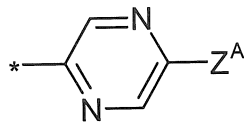
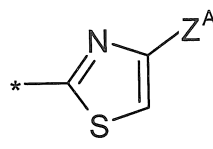
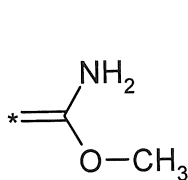
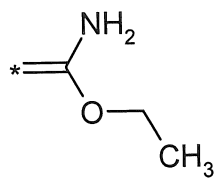
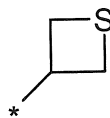
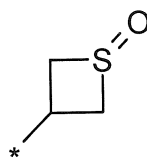
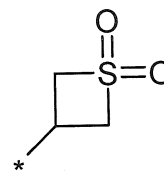
$Y =$ methyl, halomethyl, halogen, CN , NO_2 , $NH_2-C=S$, hoặc hai gốc liền kề Y cùng nhau tạo thành chuỗi $CH-CH=CH-CH$, $N-CH=CH-CH$, $CH-N=CH-CH$, $CH-CH=N-CH$, hoặc $CH-CH=CH-N$, $HC=HC-CH$, $CH-CH=CH$, $CH=CH-N$, $N-CH=CH$;

$Q =$ $X-NR^3R^4$ hoặc vòng N-heteroaryl 5 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều gốc Z^A , Z^B , Z^D ;

$X =$ CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO , CS ,

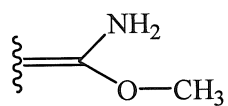
$R^3 =$ hydro, methyl, haloethyl, halopropyl, halobutyl, metoxymethyl, metoxyethyl, halometoxymethyl, etoxymethyl, haloetoxymethyl, propoxymethyl, etylaminocarbonylmethyl, etylaminocarbonyl, dimetoxymethyl,

propynylaminocarbonylmethyl, N-phenyl-N-methyl-amino,
haloethylaminocarbonylmethyl, haloethylaminocarbonyl-ethyl, tetrahydrofuryl,
methylaminocarbonylmethyl, (N,N-dimethylamino)-carbonylmethyl,
propylaminocarbonylmethyl, xyclopropylaminocarbonylmethyl,
propenylaminocarbonylmethyl, haloethylaminocarbonylxyclopropyl,

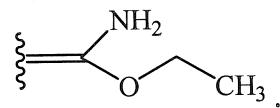
**R³-1****R³-2****R³-3****R³-4****R³-5****R³-6****R³-7****R³-8****R³-9****R³-10****R³-11****R³-12****R³-13****R³-14****R³-15**

R⁴ = hydro, ethyl, metoxymethyl, halometoxymethyl, etoxymethyl, haloetoxymethyl,
propoxymethyl, methylcarbonyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, xyclopropylcarbonyl,
metoxycarbonyl, metoxymethylcarbonyl, aminocarbonyl, ethylaminocarbonylmethyl,
ethylaminocarbonyl-ethyl, dimetoxyethyl, propynylaminocarbonylmethyl,
haloethylaminocarbonylmethyl, xyanometylaminocarbonylmethyl, hoặc
haloethylaminocarbonyl-ethyl; hoặc

R^3 và R^4 cùng nhau tạo thành phần tử thể được chọn từ nhóm gồm:

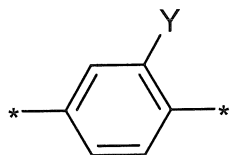


và

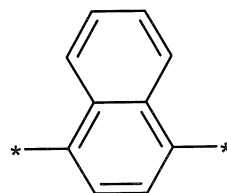


trong đó Z^A = hydro, halogen, xyano, halometyl (CF_3).

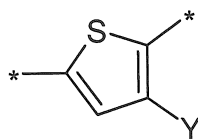
Theo một phương án ưu tiên trong công thức (I), T được chọn từ:



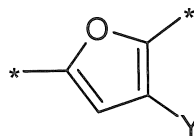
T-1



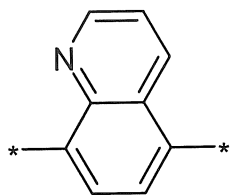
T-2



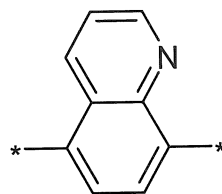
T-3



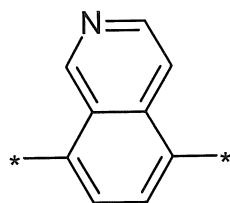
T-4



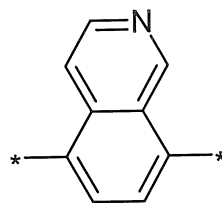
T-5



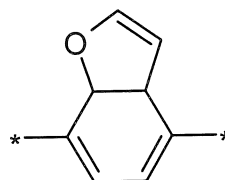
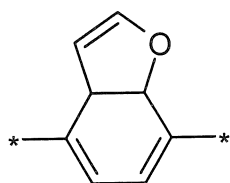
T-6

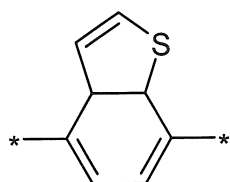
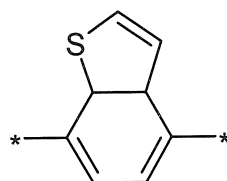
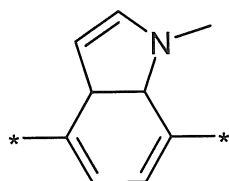
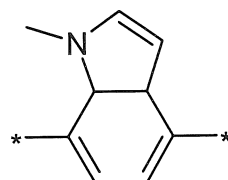
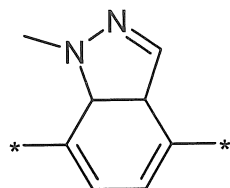
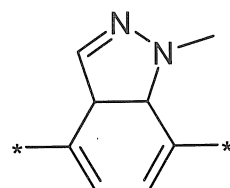
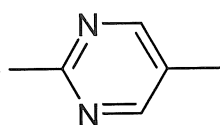
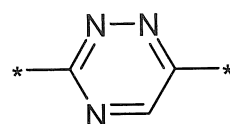
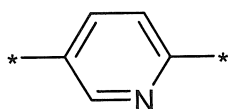
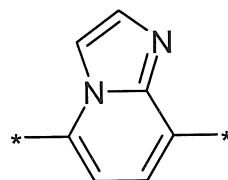
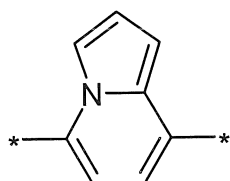
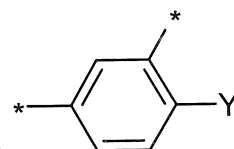
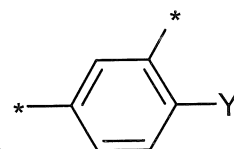


T-7



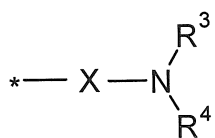
T-8



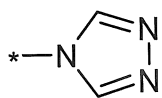
T-9**T-10****T-11****T-12****T-13****T-14****T-15****T-16****T-17****T-18****T-19****T-20****T-21****T-22**

trong đó trong T-1, T-3 và T-4 gốc Y là hydro, halogen, metyl, halometyl, etyl, haloetyl.

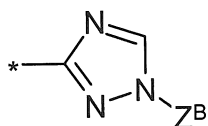
Theo phương án ưu tiên trong công thức (I), Q được chọn từ:



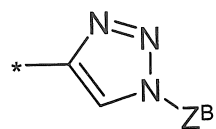
Q-1



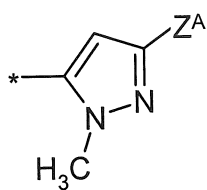
Q-3



Q-5



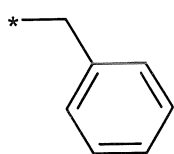
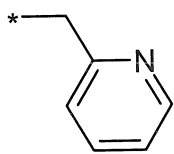
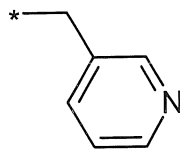
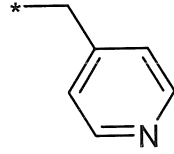
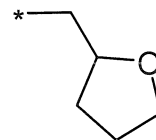
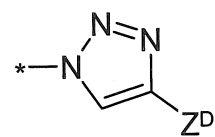
Q-7



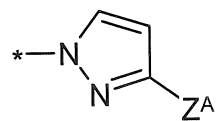
Q-9

trong đó R^3 , R^4 , X và Z^A là như được xác định ở trên đây.

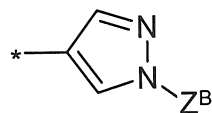
$Z^B =$

 Z^B-1  Z^B-2  Z^B-3  Z^B-4  Z^B-5 

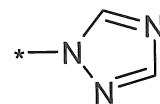
Q-2



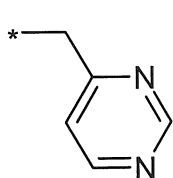
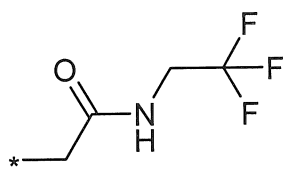
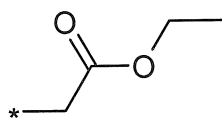
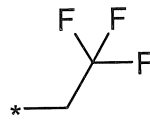
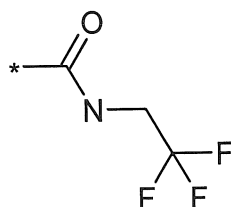
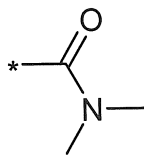
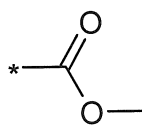
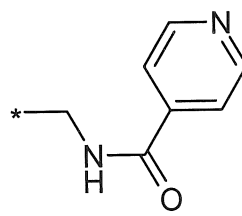
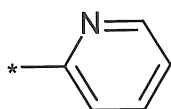
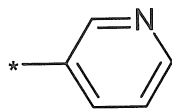
Q-4



Q-6



Q-8

**Z^B-6****Z^B-7****Z^B-8****Z^B-9** $Z^D =$ **Z^D-1****Z^D-2****Z^D-3****Z^D-4****Z^D-5****Z^D-6**

Hợp chất isoxazolin được ưu tiên có công thức (I) để sử dụng trong sáng chế là:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	

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

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

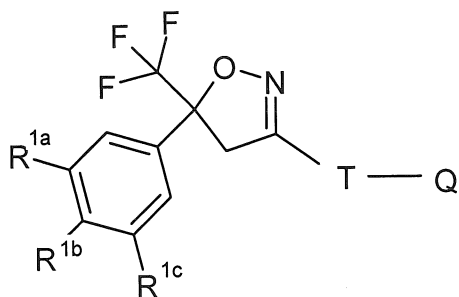
Hợp chất isoxazolin được đặc biệt ưu tiên để sử dụng trong trong sáng chế là

(R ¹) _n	R ²	R ³	R ⁴	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-		T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)

3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	^{CH} ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-xyclo-propyl	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
------------	-----------------	-----------------------	---	-----	-----------------	-----	---	------

Hợp chất isoxazolin được ưu tiên hơn để sử dụng theo sáng chế có công thức (II),

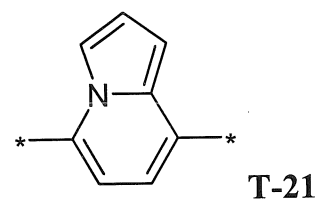
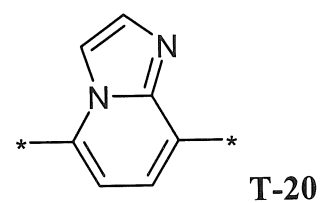
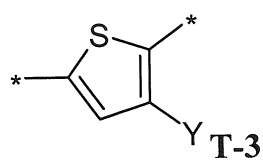
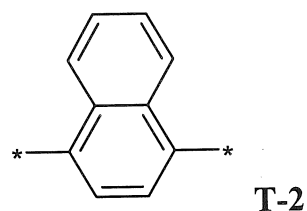
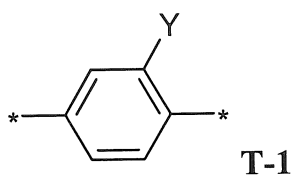


công thức II

trong đó

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} độc lập nhau là hydro, Cl hoặc CF₃, tốt hơn là R^{1a} và R^{1c} là Cl hoặc CF₃ và R^{1b} là hydro,

T là



trong đó

Y là metyl, bromin, Cl, F, CN hoặc C(S)NH₂, và

Q là như được mô tả ở trên.

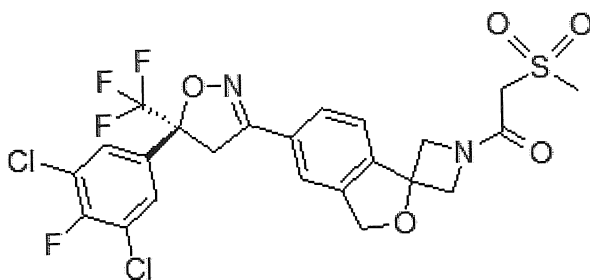
Theo một phương án được ưu tiên khác, công thức (II) R³ là H và R⁴ là -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ hoặc -CH₂-CF₃.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất isoxazolin là 4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-2-metyl-N-[(2,2,2-triflo-etylcarbamoyl)-metyl]-benzamid (CAS RN 864731-61-3 - USAN fluralaner).

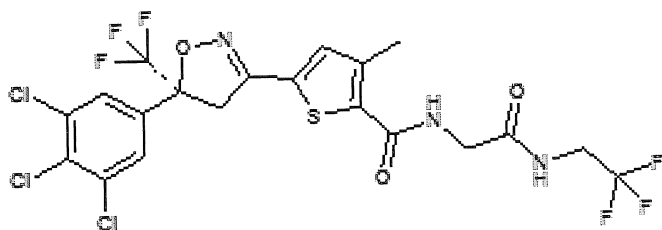
Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất isoxazolin là (Z)-4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-triflometyl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-N-[(metoxyimino)metyl]-2-metylbenzamid (CAS RN 928789-76-8).

Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất isoxazolin là 4-[5-(3,5-diclophenyl)-5-(triflometyl)-4H-isoxazol-3-yl]-2-metyl-N-(thietan-3-yl)benzamid (CAS RN 1164267-94-0) được bộc lộ trong WO2009/0080250.

Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất isoxazolin là Etanon, 1-[5'-[(5S)-5-(3,5-diclo-4-flophenyl)-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]spiro[azetidin-3,1'(3'H)-isobenzofuran]-1-yl]-2-(metylsulfonyl)- (Sarolaner) (CAS RN- 1398609-39-6).



Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất isoxazolin là 2-thiophencarboxamid, 5-((5S)-4,5-dihydro-5-(3,4,5-triclophenyl)-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl)-3-metyl-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifloetyl)amino)etyl)-(INN Lotilaner) (CAS RN- 1369852-71-0).



Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất isoxazolin là 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphthalenecarboxamit (CAS RN 1093861-60-9, USAN - afoxolaner) được bộc lộ trong WO2007/079162-.

Theo một phương án được ưu tiên khác, hợp chất isoxazolin là 5-[5-(3,5-diclophenyl)-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-3-metyl-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-2-thiophencarboxamit (CAS RN 1231754-09-8) được bộc lộ trong WO2010/070068.

Hợp chất isoxazolin và việc sử dụng chúng làm chất kháng ký sinh trùng là, ví dụ, được mô tả trong đơn sáng chế Hoa Kỳ số US 2007/0066617, và các đơn sáng chế quốc tế số WO 2005/085216, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068 và WO 2010/079077.

Phương pháp (hoặc sử dụng) theo sáng chế gồm việc sử dụng hỗn hợp raxemic, ví dụ, lượng ngang bằng của chất đồng phân đối ảnh của hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên. Ngoài ra, phương pháp theo sáng chế bao gồm hợp chất isoxazolin được làm giàu so với hỗn hợp raxemic trong chất đồng phân đối ảnh có công thức 1. Chất đồng phân đối ảnh tinh khiết về cơ bản cũng được bao gồm trong hợp chất isoxazolin.

Khi được làm giàu đồng phân đối ảnh, một chất đồng phân đối ảnh có ở lượng lớn hơn các chất đồng phân khác, và mức độ làm giàu có thể được xác định bằng biểu thức của lượng dư chất đồng phân đối ảnh ("ee"), được xác định là $(2x-1)-100\%$, trong đó x là phần mol của chất đồng phân đối ảnh chiếm ưu thế trong hỗn hợp (ví dụ, ee bằng 20% tương ứng với tỷ lệ 60:40 của các chất đồng phân đối ảnh). Tốt hơn nếu chế phẩm để sử dụng trong sáng chế có ít nhất 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh; tốt hơn nữa nếu có ít nhất 75% lượng dư chất đồng phân đối ảnh; còn tốt hơn nữa nếu có ít nhất 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh; và tốt nhất nếu có ít nhất 94% lượng dư chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân hoạt động hơn. Lưu ý đặc biệt là phương án tinh sạch về mặt chất đồng phân đối ảnh của chất đồng phân hoạt động hơn.

Hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên đây có thể chứa các tâm bất đối bổ sung. Phương pháp theo sáng chế gồm hỗn hợp raxemic cũng như các cấu hình lập thể gần như tinh khiết hoặc được làm giàu ở các tâm bất đối bổ sung này.

Việc viện dẫn đến hợp chất isoxazolin trong bản mô tả này bao gồm chất đồng phân đối ảnh, muối và solvat cũng như N-oxit của chúng mà có thể được sản xuất bởi phương pháp thông thường.

Một số động vật chân đốt ký sinh khác có thể dẫn đến việc gây nhiễm ở gia cầm, đặc biệt là gà đẻ trứng. Trong trường hợp ít nhất một phần tử trong số các động vật chân đốt ký sinh (vật ký sinh trưởng thành hoặc một phần tử ở đoạn ấu trùng/đang phát triển) có mặt liên tục hoặc tạm thời ở động vật, nghĩa là có sự nhiễm động vật chân đốt ký sinh.

Động vật chân đốt ký sinh là vật ký sinh ngoài nói chung sống trên hoặc trong da và lông của những động vật này. Theo vòng đời sinh học của chúng, chúng có thể được chia ra thành động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn hoặc tạm thời.

Động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn là loài mà suốt cả vòng đời (trưởng thành) của chúng là trên vật chủ của chúng, gia cầm. Ví dụ về động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn quan trọng này ở gia cầm, đặc biệt là điều cầm là mạt điều cầm phương bắc (*Ornithonyssus sylviarum*), bọ chét (sticktight flea) (*Echidnophaga gallinacean*), bọ chét chim (*Ceratophyllus gallinae*), mạt chân vảy (scaly leg mite) (*Knemidokoptes mutans*) và rận gà con, ví dụ rận trên thân gà con (chicken body louse) (*Menacanthus stramineus*) và rận ăn lông gà (*Menopon gallinae*).

Động vật chân đốt ký sinh tạm thời ăn thức ăn trên, nhưng không sinh sống vĩnh viễn trên, vật chủ của chúng, gia cầm mà phần lớn cuộc đời (trưởng thành) của chúng sống trong môi trường của gia cầm chủ. Ví dụ về động vật chân đốt ký sinh tạm thời của gia cầm là ve ở điều cầm (*Argas persicus*), mạt đỏ ở gia cầm (*Dermanyssus gallinae*), mạt chuột (*Ornithonyssus bursa*), và rệp giường (*Cimex lectularius*).

Việc kiểm soát ký sinh trùng tạm thời được biết là đặc biệt là khó vì chúng có mặt ở cả gia cầm và trong môi trường.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng bằng cách dùng qua nước uống một hoặc nhiều hợp chất isoxazolin như được xác định ở trên cho gia cầm, cả động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn và động vật chân đốt ký sinh tạm thời của gia cầm có thể được kiểm soát hiệu quả và cả hai việc nhiễm ký sinh trùng hiện có của gia cầm có thể được xử lý và việc tái nhiễm ký sinh vào động vật từ môi trường xung quanh ngăn có thể được ngăn chặn.

Hơn nữa, dùng hợp chất isoxazolin qua đường nước uống như được xác định ở trên, đặc biệt là là fluralaner, làm giảm hiệu quả số lượng ký sinh trùng trong môi trường của gia cầm.

Hơn nữa, việc dùng hợp chất isoxazolin qua nước uống như được xác định ở trên, đặc biệt là là fluralaner, ở liều hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm ký sinh động vật chân đốt có thể được sử dụng ở gà đẻ trứng trong suốt thời gian sản xuất trứng vì không cần thiết phải loại bỏ trứng từ động vật cho sự tiêu thụ của con người.

Một số động vật chân đốt ký sinh quan trọng có thể được loại bỏ bằng phương pháp này và việc sử dụng theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn ở dưới đây:

Mạt: Mạt là ký sinh trùng chân đốt tấn công động vật có vú và gia cầm. Ví dụ về mạt gia cầm quan trọng về mặt thương mại được mô tả ở dưới đây.

Mạt ký sinh ngoài sống tự do thông thường của gia cầm thuộc họ *Dermanyssidae* và bao gồm ví dụ mạt gà, mạt điều cầm phương bắc, và mạt điều cầm vùng nhiệt đới. Chúng là loài hút máu và có thể chạy nhanh trên da và lông.

Mạt đỏ ở gia cầm (*Dermanyssus gallinae*), cũng được gọi là mạt gà, mạt đỏ, hoặc mạt chuồng gà, được tìm thấy khắp nơi trên toàn thế giới và là đặc biệt nghiêm trọng ở vùng ẩm của vùng ôn đới. Mạt sống trên vật chủ chỉ để ăn và sau đó di chuyển đến các vết nứt và khe gần đó để đẻ trứng. Ở điều kiện thuận lợi, vòng đời của ký sinh trùng có thể hoàn thành trong 1 tuần và quần thể lớn nhanh chóng được tạo thành. Các con mạt này không chỉ có thể gây thiếu máu, từ đó làm giảm nghiêm trọng sản lượng và tăng tỷ lệ chuyển hóa thức ăn, mà còn thực sự giết chết các loài chim, đặc biệt là gà con và gà ấp hoặc gà đẻ. Gà đẻ trứng có thể không đẻ khi tổ bị nhiễm ký sinh. Mạt đỏ gia cầm là động vật chân đốt ký sinh tạm thời.

Mạt xuất hiện cả ở trong lồng nuôi và hệ thống sàn. Tuy nhiên, vấn đề này phổ biến hơn và lan rộng ở sàn và hệ thống lồng “được làm giàu” được xây dựng ở châu Âu do các lo ngại về quyền lợi của động vật; do sự có mặt của nhiều nơi trú ẩn thích hợp cho mạt.

Mạt điều cầm phương bắc (*Omithonyssus sylviarum*) là ký sinh trùng vĩnh viễn quan trọng nhất và phổ biến nhất ở gia cầm ở tất cả các khu vực sản xuất gia cầm lớn của Mỹ. Chúng cũng được biết là loài gây hại nghiêm trọng trên toàn bộ vùng ôn đới ở

các nước khác. Các con mạt này hút máu và bệnh sần sùi gây ra có thể làm tổn thương đến vẻ bên ngoài của gia cầm. Lo ngại lớn hơn là tầm quan trọng về mặt kinh tế của loại mạt này đối với sản lượng trứng từ gà đẻ trứng nhốt trong chuồng bị nhiễm ký sinh. Mạt điều cầm phương bắc là động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn.

Mạt điều cầm vùng nhiệt đới (*Ornithonyssus bursa*) được phân bố ở khắp các vùng ấm hơn trên thế giới và có khả năng thay thế mạt điều cầm phương bắc ở vùng này. Mạt điều cầm vùng nhiệt đới là động vật chân đốt ký sinh tạm thời.

Rận: Rận là loài ký sinh ngoài phổ biến ở chim. Chúng thuộc bộ *Mallophaga*, rận ăn lông (chewing lice). Hơn 40 loài đã được báo cáo từ điều cầm nuôi. Nhiều loài rận chim tồn tại, nhưng chỉ một số là thường được nhìn thấy. Rận gà là, ví dụ rận thân gà (*Menacanthus stramineus*) và rận ăn lông gà (*Menopon gallinae*). Rận sẽ di chuyển từ một loài chim này sang một loài chim khác nếu các vật chủ này tiếp xúc gần nhau. Rận không gây bệnh nhiều cho chim trưởng thành nhưng gà con nhiễm rận có thể chết. Bằng chứng lâm sàng chỉ ra rằng rận có thể kích thích đầu dây thần kinh, do đó, phá hoại sự nghỉ ngơi và giấc ngủ. Tình trạng có rận thường đi kèm tình trạng sức khỏe kém như ký sinh trong, bệnh truyền nhiễm và suy dinh dưỡng cũng như vệ sinh kém. Rận là động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn.

Rệp: Rệp là một họ khác của động vật chân đốt ký sinh. Họ *Cimicidae* thuộc bộ *Hemiptera* bao gồm một số ký sinh trùng hút máu ở chim. Rệp phổ biến rộng rãi nhất là rệp giường thông thường (*Cimex lectularius*), chúng tấn công con người, hầu hết các loài động vật có vú khác và gia cầm. Nó phổ biến nhất ở vùng ôn đới và cận nhiệt đới. Chuồng gia cầm và chuồng chim bồ câu có thể bị xâm chiếm nặng nề. Rệp ở loài chim quan trọng nhất là rệp gia cầm (*Haemosiphon inodora*). Rệp là động vật chân đốt ký sinh tạm thời.

Bọ chét: Bọ chét là một họ khác của động vật chân đốt ký sinh. Bọ chét (bộ *Siphonaptera*) là ký sinh trùng ở giai đoạn trưởng thành sống tự do như ấu trùng. Bọ chét (*Echidnophaga gallinacea*) xuất hiện thường xuyên hơn ở phía nam Hoa Kỳ. Một loài bọ chét khác ở gà là bọ chét gà mái (*Ceratophyllus gallinae*). Sự kích ứng và mất máu có thể gây tổn hại nghiêm trọng cho gia cầm, đặc biệt là chim non, trong đó tình trạng chết có thể xảy ra. Sản lượng bị giảm ở chim già. Bọ chét là động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng quần thể động vật chân đốt ký sinh có thể được tạo nên từ một hoặc nhiều hơn một loài động vật chân đốt (ký sinh). Các động vật chân đốt ký sinh này có thể là loài ký sinh trùng vĩnh viễn hoặc tạm thời hoặc nó có thể là sự nhiễm kết hợp ký sinh trùng vĩnh viễn và tạm thời (như ví dụ *Dermanyssus gallinae* và *Ornithonyssus sylviarum*).

Sự nhiễm động vật chân đốt ký sinh (ký sinh trùng) ở gia cầm, đặc biệt là điều cầm, đặc biệt là gà đẻ trứng có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng cách cho dùng lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin như được mô tả trong sáng chế này thông qua việc dùng nước uống.

“Gia cầm” là động vật họ chim được giữ để đẻ trứng hoặc sản xuất thịt như điều cầm, vịt, ngỗng, gà tây, chim chĩ, v.v. “Điều cầm” là gà (*Gallus gallus domesticus*).

Thuật ngữ “gà mái đẻ trứng” hoặc “gà đẻ trứng” là thuật ngữ thông dụng đối với gà mái trưởng thành (*Gallus domesticus*), chúng được nuôi chủ yếu để lấy trứng. Trứng này thường được tiêu thụ làm thực phẩm cho con người. Thuật ngữ “gà đẻ trứng” trong bản mô tả này gồm gia cầm giống được giữ để sản xuất trứng từ đó nở thành gà đẻ trứng.

“Gà thay thế”, được hiểu là gà giò hoặc gà mái tơ, là gà mái 12-17 tuần tuổi. Thuật ngữ “thay thế” nghĩa là chúng sẽ thay gà đẻ trứng già sẽ bị loại bỏ ở cuối chu kỳ đẻ trứng của chúng.

“Gà thịt” là điều cầm thuần hóa thuộc họ gà, nuôi lớn cho mục đích sản xuất thịt.

“Xử lý” hay “điều trị” nghĩa là dùng hoặc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm cho động vật bị nhiễm ký sinh trùng để diệt trừ ký sinh trùng hoặc làm giảm số lượng ký sinh trùng, nhiễm vào động vật.

Tác dụng có thể là, ví dụ diệt trứng, diệt ấu trùng và/hoặc diệt dạng trưởng thành hoặc kết hợp của các tác dụng này. Tác dụng này có thể tự biểu lộ trực tiếp, nghĩa là giết ký sinh trùng ngay lập tức hoặc sau một thời gian nhất định, ví dụ khi xảy ra quá trình lột xác, hoặc bằng cách phá hủy trứng của chúng, hoặc gián tiếp, ví dụ giảm số trứng được đẻ và/hoặc tỷ lệ nở trứng.

“Dự phòng” hoặc “ngăn ngừa” nghĩa là ngăn ngừa sự nhiễm ký sinh mới ở

động vật bằng cách tiêu diệt ký sinh trùng trưởng thành và giai đoạn phát triển/ấu trùng bất kỳ, mà có khả năng nhiễm vào vật chủ, trước khi nhiễm vào vật chủ hoặc, bằng cách giết hoặc ức chế ký sinh trùng khi chúng nhiễm vào động vật đã được điều trị bằng hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên đây hoặc ngăn ngừa thể hệ con cháu của ký sinh trùng, ví dụ làm giảm số trứng được đẻ ra và/hoặc tỷ lệ nở trứng.

"Lượng hiệu quả" là lượng hoặc số lượng hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên cần để điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm động vật chân đốt ký sinh ở động vật, nghĩa là để làm giảm hoặc bớt số lượng ký sinh trùng trên động vật và/hoặc để ức chế sự phát triển của việc nhiễm ký sinh trùng trên động vật, trên toàn thân hoặc một phần.

Lượng này được xác định dễ dàng bằng cách quan sát hoặc phát hiện số lượng ký sinh trùng trên động vật cả trước và sau khi sử dụng hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên thông qua nước uống cho động vật này, ví dụ lượng ký sinh trùng đếm được giảm, sau lần dùng đầu tiên, 5% đến khoảng 100%, tốt hơn là nhiều hơn 50%, nhiều hơn 70%, nhiều hơn 90%, nhiều hơn 95%, nhiều hơn 99%.

Các yếu tố tác động đến lượng hiệu quả có thể bao gồm, ví dụ, các loài ký sinh trùng được xử lý và các giai đoạn phát triển của ký sinh trùng, loại (ví dụ loài và giống), tuổi, kích thước, giới tính, chế độ ăn kiêng, hoạt động và tình trạng của động vật bị nhiễm; điều kiện môi trường (nhiệt độ, độ ẩm), các cân nhắc dược lý, như hoạt tính, hiệu quả, dược động học, và độc tính học của hợp chất isoxazolin cụ thể được dùng; và liệu hợp chất isoxazolin được sử dụng là một phần của tổ hợp các thành phần hoạt tính khác hay không. Do đó, lượng được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi.

Đã phát hiện ra rằng lượng hiệu quả của hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên có thể được dùng cho gà để trứng có khả năng chống động vật chân đốt ký sinh hiệu quả và đồng thời không cần loại bỏ trứng vì phần dư lượng.

Theo một phương án, lượng hiệu quả này của hợp chất isoxazolin, đặc biệt là fluralaner, được chia thành hai liều được dùng cách nhau 7 hoặc 14 ngày. Tốt hơn là, liều đã chia (mỗi trong số chúng chứa ví dụ 50% liều bình thường) được dùng cách nhau 7 ngày, ví dụ 2 lần liều của hợp chất isoxazolin (ví dụ, fluralaner) là 0,5mg/kg thể trọng.

Theo một phương án, hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên được dùng

thông qua việc dùng nước uống để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm mạt trên điều cầm sử dụng chế độ liều được mô tả trong sáng chế này. Các loại nhiễm sinh quan trọng về mặt thương mại là nhiễm bởi *Dermanyssus* sp. (ví dụ, mạt *D. gallinae*) và/hoặc mạt *Ornithonyssus* sp.. Được ưu tiên là việc điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm *Dermanyssus gallinae*. Một phương án được ưu tiên khác là điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm *Ornithonyssus sylviarum*.

Lượng hiệu quả của hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm động vật chân đốt ký sinh thường là lớn hơn khoảng 0,01mg/kg (nghĩa là, miligam của hợp chất theo sáng chế với mỗi kilogam thể trọng của động vật được điều trị).

Theo một số phương án, lượng hiệu quả nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 50mg/kg, từ khoảng 0,05 đến khoảng 20 mg/kg, từ khoảng 0,1 đến 10 mg/kg hoặc từ khoảng 0,15 đến 5mg/kg thể trọng, đặc biệt là từ 0,2 đến 2mg/kg thể trọng.

Theo một số phương án, lượng hiệu quả là từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,5 mg/kg, từ khoảng 0,75 đến khoảng 1mg/kg.

Trong phương pháp theo sáng chế, hợp chất isoxazolin được dùng thông qua nước uống. Để “dùng thông qua nước uống”, lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên được kết hợp vào nước uống cung cấp cho động vật bị nhiễm động vật chân đốt ký sinh (cần phải điều trị) hoặc, cho động vật, không bị nhiễm, nhưng có nguy cơ bị nhiễm động vật chân đốt ký sinh (ngăn ngừa động vật chân đốt ký sinh). Tốt hơn là, hợp chất isoxazolin như được xác định ở trên được dùng cho quần thể chứa gia cầm bị nhiễm động vật chân đốt ký sinh.

Bằng cách kết hợp lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên vào nước uống cung cấp cho động vật, “nước uống có pha thuốc” được tạo thành. Nước uống có pha thuốc này được dùng thông qua hệ thống nước uống thông thường trong chuồng gia cầm.

Nước uống có pha thuốc được tạo thành bằng cách thêm vào (hoặc trộn với) nước uống được phẩm (cô đặc) như được mô tả ở dưới đây, hoặc hòa tan trong nước uống, trộn lẫn với nước uống hoặc tạo thành hỗn dịch chứa hợp chất isoxazolin trong nước uống.

Hợp chất isoxazolin trong nước uống có pha thuốc cần được phân bố đồng nhất trong suốt thời gian điều trị (như được xác định ở dưới đây) và cho phép việc dùng lượng hiệu quả và chính xác của hợp chất cho tất cả các con vật tiếp cận với nước uống có pha thuốc này. Tốt hơn là, tất cả các con vật trong đơn vị, ví dụ chuồng gia cầm được xử lý đồng thời, nghĩa là nước uống có pha thuốc được chuẩn bị sẵn sàng cho tất cả gia cầm trong đơn vị sản xuất nhất định.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để sử dụng trong việc ngăn ngừa và điều trị nhiễm động vật chân đốt ký sinh của gà đẻ trứng sản xuất trứng cho người tiêu thụ, chứa lượng hiệu quả của hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên và chất mang dược dụng. Dược phẩm này cũng được gọi là “dược phẩm cô đặc” hoặc “dung dịch cô đặc” hoặc “hỗn dịch cô đặc”.

Hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên thường có mặt trong dược phẩm cô đặc này ở lượng từ khoảng 0,1mg/ml đến khoảng 500mg/ml. Dược phẩm được ưu tiên theo sáng chế là dung dịch cô đặc. Dung dịch cô đặc này chứa từ 1,5mg/ml đến 100mg/ml hợp chất isoxazolin, đặc biệt là fluralaner.

Ví dụ về dung dịch cô đặc thích hợp của hợp chất isoxazolin, đặc biệt là fluralaner, là dược phẩm chứa hợp chất isoxazolin và chất mang dược dụng chứa dietylen glycol monoethyl ete và chất hoạt động bề mặt polysorbat.

Dược phẩm cô đặc để sử dụng theo sáng chế chứa hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên ở dạng hỗn dịch cô đặc, đặc biệt là hỗn dịch nước cô đặc. Hỗn dịch cô đặc này chứa từ 100mg/ml đến 500mg/ml hợp chất isoxazolin, đặc biệt là fluralaner.

Theo một phương án, hỗn dịch cô đặc này là hỗn dịch nước của hợp chất isoxazolin được nghiền ướt, đặc biệt là fluralaner, các hạt trong chế phẩm chứa chất hoạt động bề mặt polysorbat. Hoặc, chế phẩm hỗn dịch nước này có thể chứa chất bảo quản như rượu benzyl và chất chống tạo bọt như simethicon.

Dược phẩm này có thể được sản xuất bằng quy trình đã biết trong lĩnh vực. Các quy trình này bao gồm, ví dụ, quy trình trộn, hòa tan và nhũ hóa đã biết.

Để điều chế nước uống có pha thuốc ở bước đầu tiên, dược phẩm cô đặc, chứa hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên và chất mang dược dụng dưới dạng dung

dịch (mixen), hoặc hỗn dịch, được chuẩn bị. Dược phẩm cô đặc này sau đó được pha loãng (trong một hoặc nhiều bước) với nước để tạo thành nước uống có pha thuốc.

Nước uống có pha thuốc được sản xuất bằng cách hòa tan lượng (thể tích) của dược phẩm (cô đặc) chứa hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên ở liều mang lại (sau khi pha loãng) lượng hiệu quả cho tất cả các con vật được điều trị bằng lượng thể tích nước uống tương ứng với lượng thể tích sẽ được tiêu thụ trong suốt thời gian điều trị ở mức độ lớn của động vật này.

Nước uống có pha thuốc này sau đó được cung cấp cho động vật để tiêu thụ thông qua hệ thống nước uống. Hệ thống nước uống ở các trang trại thương mại có thể là hệ thống phức hợp gồm bình chứa, đường ống, cuộn dây, bãi quây uống nước và cốc uống và/hoặc núm. Một chuồng trung bình có thể có hàng trăm mét đường ống với nhiều cuộn dây và hàng trăm cốc và/hoặc núm riêng lẻ.

Việc thực hành bình thường là để đảm bảo rằng chỉ nước uống có pha thuốc được thiết lập sẵn sàng cho động vật trong khoảng thời gian giới hạn (thời gian điều trị), thường ngắn hơn 24 giờ, ví dụ 4-5 giờ đến 8 giờ, làm nguồn nước uống duy nhất nhằm mục đích đảm bảo rằng lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên được tiêu thụ bởi mỗi con vật trong suốt khoảng thời gian này.

Nước uống có pha thuốc có thể được tạo sẵn trong suốt thời gian điều trị đối với từng con vật; hoặc ở cùng thời điểm cho cả nhóm động vật hoặc cho tất cả các con vật ở trang trại hoặc chuồng đơn.

Hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên có thể được phân phối thông qua hệ thống nước uống lựa chọn bằng cách trộn và pha loãng dược phẩm cô đặc như được mô tả ở trên với nước uống trong bể nước trung tâm hoặc tách riêng bể chứa và bể thuốc để tạo thành nước uống có pha thuốc cung cấp cho động vật để tiêu thụ.

Theo cách khác, dược phẩm cô đặc như được mô tả ở trên đây được tiêm liên tục vào hệ thống vòng áp suất cao hoặc thấp để phân phối nước uống, sử dụng hệ phân phối liều hoặc hệ bơm liều hoặc hệ thống dùng thuốc có đo liều lượng.

Hệ thống bơm liều dựa vào bơm phân phối lượng đã đo của chế phẩm cô đặc vào trong đường ống nước ở độ pha loãng điển hình là 1-5%. Trong hệ thống bơm liều, hệ thống bơm liều điện tử như KONTI-DOS từ Buerkert hoặc bơm liều cơ học

như bơm liều năng lượng nước DOSATRON®, dụng cụ chuyển thuốc chia liều lượng điều khiển bằng DOSMATIC® có thể được sử dụng.

Sự đa dạng của việc lắp đặt tại địa điểm cũng liên quan đến hệ thống cấp nước: hệ thống ống cắt hoặc vòng kín có chiều dài khác nhau với vật liệu đường ống khác nhau (ví dụ PVC, sắt mạ kẽm) và đầu uống được điều chỉnh phù hợp cho động vật mục tiêu như đầu uống dạng chuông, núm.

Nồng độ hợp chất isoxazolin trong nước uống có pha thuốc phụ thuộc vào lượng hiệu quả, tổng thể trọng của động vật được điều trị, lượng tiêu thụ nước uống của động vật và thời gian điều trị.

Dụng cụ chuyển thuốc sử dụng, ví dụ 10ml chế phẩm cô đặc và pha loãng thêm với nước ở tỷ lệ khoảng 1:200 để thu được nước uống có pha thuốc có hợp chất isoxazolin, ví dụ nồng độ fluralaner là từ 0,001 đến khoảng 1mg/ml, đặc biệt là từ khoảng 0,05 đến khoảng 0,2mg/ml. Theo một phương án, nước uống có pha thuốc có nồng độ từ 0,002 đến 0,02mg/ml hợp chất isoxazolin.

Theo một phương án cụ thể, cho hợp chất isoxazolin cụ thể fluralaner, nồng độ được tính toán để cung cấp lượng hiệu quả của fluralaner với mỗi thể trọng (BW) của gia cầm được điều trị nằm trong khoảng từ khoảng 0,5mg đến khoảng 2mg fluralaner với mỗi kilogam thể trọng mỗi ngày ở lượng thể tích nước uống được tiêu thụ bình thường bởi gia cầm được điều trị trong thời gian điều trị từ 2 đến 24 giờ, tốt hơn là 4-5 đến 8 giờ.

Việc sử dụng đơn lẻ lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên có thể đủ để điều trị sự nhiễm ký sinh trùng. Tuy nhiên, nhiều liều hợp chất isoxazolin có thể được sử dụng. Một giai đoạn tạo nước uống có pha thuốc như được mô tả ở trên có sẵn cho gia cầm (khoảng thời gian thường lên đến một ngày) là dùng một lần qua nước uống.

Tần suất điều trị của việc dùng nước uống phụ thuộc vào ký sinh trùng được điều trị hoặc ngăn ngừa (và chu kỳ sống sinh học của nó, có thể phụ thuộc vào điều kiện môi trường trong chuồng gia cầm, ví dụ nhiệt độ) và chu kỳ sản xuất của gia cầm vật chủ được điều trị.

Kết quả là, hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên, đặc biệt là fluralaner,

được dùng thông qua việc dùng nước uống ít nhất một lần hoặc nhiều hơn một lần, nghĩa là 2 lần hoặc 3 lần trong một chu kỳ sản xuất của gia cầm. Trong trường hợp gà đẻ trứng là thời kỳ đẻ trứng. Trong trường hợp của các gia cầm khác, chu kỳ sản xuất là khoảng thời gian nhóm gia cầm vẫn ở trong chuồng gia cầm (ví dụ giai đoạn vỗ béo trong trường hợp của gà thịt). Được ưu tiên hơn nếu tần suất sử dụng là hai lần cho mỗi thời kỳ đẻ trứng. Khoảng thời gian của thời kỳ đẻ trứng là khác nhau, nhưng thường là từ một năm đến hai năm.

Đặc biệt được ưu tiên là hai lần sử dụng thông qua nước uống giữa 16 và 72 tuần tuổi của gà đẻ trứng.

Tốt hơn là, việc sử dụng hai liều hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên cách nhau khoảng 7 ngày hoặc 14 ngày (phụ thuộc vào vòng đời của ký sinh trùng và chu kỳ sản xuất của động vật chủ). Đặc biệt được ưu tiên là việc sử dụng lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin cách nhau 7 ngày. Theo phương án được ưu tiên, 1 mg fluralaner mỗi kg thể trọng được chia thành hai lần sử dụng là 0,5 mg/kg được dùng thông qua nước uống cách nhau 7 ngày.

Với phác đồ sử dụng cách nhau khoảng 7 hoặc 14 ngày này, thời gian có hiệu quả chống lại động vật chân đốt ký sinh dài hơn có thể đạt được, do các giai đoạn vòng đời khác nhau của ký sinh trùng có thể đạt tới bởi việc sử dụng này.

Khoảng thời gian cụ thể có thể khác nhau giữa các động vật chân đốt ký sinh khác nhau và có thể phụ thuộc vào điều kiện môi trường ảnh hưởng đến vòng đời của ký sinh trùng.

Với việc sử dụng liều thứ hai, ký sinh trùng có thể đạt tới độ phát triển (theo vòng đời của ký sinh trùng) từ không nhạy cảm, hoặc khó đạt được các giai đoạn của ký sinh trùng, ví dụ ký sinh trùng trưởng thành từ giai đoạn con non của ký sinh trùng (như trứng, ký sinh trùng non hoặc nhộng) trong giai đoạn này.

Với phác đồ sử dụng này, quần thể ký sinh trùng có thể giảm đáng kể tới mức mà chỉ gây hại ở mức tối thiểu tới động vật và sự giảm năng suất tối thiểu trong chu kỳ sản xuất này, hoặc thậm chí nhiều hơn một chu kỳ sản xuất. Một lợi ích cụ thể của phác đồ sử dụng này là liều thấp của hợp chất isoxazolin có thể được sử dụng do đó lượng dư trong trứng có thể được giảm thiểu bởi phác đồ sử dụng này trong khi duy trì hiệu quả kiểm soát động vật chân đốt ký sinh.

Khía cạnh khác của sáng chế là phương pháp kiểm soát động vật chân đốt có hại trong môi trường của gia cầm, đặc biệt là điều cầm, trong đó hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên được dùng qua nước uống cho gia cầm, đặc biệt là điều cầm, đặc biệt là gà đẻ trứng, sống ở môi trường này.

Gia cầm “sống ở môi trường này” nghĩa là động vật sống thường xuyên hoặc tạm thời ở môi trường này, tiếp cận với môi trường này trong thời gian hạn chế (tạm thời như chuồng cho gà di cư tự do) hoặc thường xuyên (như chuồng gia cầm cho gà thịt).

Lượng hiệu quả theo sáng chế của phương pháp (không dùng trong y tế) để kiểm soát động vật chân đốt (ký sinh) trong môi trường của gia cầm là lượng hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên có khả năng làm giảm số lượng động vật chân đốt trong môi trường của động vật, ví dụ chuồng gà hoặc chuồng và/hoặc để ức chế sự phát triển của động vật chân đốt đến số lượng quần thể giảm đi đáng kể. Sự giảm đi về số lượng động vật chân đốt này có thể được theo dõi bằng cách sử dụng bẫy đặc biệt ở vị trí hờ trong môi trường của gia cầm.

Lượng này được xác định dễ dàng bằng cách quan sát hoặc phát hiện số lượng ký sinh trùng trong môi trường của động vật (ví dụ bằng bẫy) cả trước và sau khi sử dụng hợp chất isoxazolin thông qua nước uống cho một hoặc nhiều động vật sống trong môi trường đó, ví dụ số lượng động vật chân đốt giảm 5% đến 100%, đặc biệt là nhiều hơn 50%, nhiều hơn 75%, nhiều hơn 90%. Tốt hơn là, số lượng động vật chân đốt trong môi trường giảm tới mức không thể làm tăng quần thể trong chu kỳ sản xuất mà dẫn tới sự giảm năng suất trong quần thể gia cầm sống trong môi trường đó (sản lượng trứng hoặc thịt hoặc tỷ lệ chết của động vật v.v.).

Động vật chân đốt ký sinh có thể được kiểm soát bằng phương pháp này có thể là cả, giai đoạn động vật chân đốt ký sinh vĩnh viễn, hoặc giai đoạn động vật chân đốt ký sinh tạm thời như được mô tả ở trên, có trong môi trường của động vật.

Giai đoạn động vật chân đốt ký sinh có thể là tất cả các giai đoạn vòng đời được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, nghĩa là cả giai đoạn non/ấu trùng và giai đoạn trưởng thành.

Theo một phương án, giai đoạn động vật chân đốt ký sinh như được mô tả ở trên có trong môi trường của gia cầm, đặc biệt là điều cầm, tốt hơn nếu là gà đẻ trứng

được kiểm soát.

Theo một phương án, động vật chân đốt này là động vật chân đốt ký sinh ở điều cầm.

Việc sử dụng lượng hiệu quả hợp chất isoxazolin thông qua việc dùng nước uống là hữu dụng để kiểm soát ký sinh trùng trong môi trường của gia cầm phối giống và đẻ trứng và các loại điều cầm khác được giữ cho chu kỳ sản xuất vượt quá khoảng thời gian khoảng 8 tuần, đặc biệt là nếu động vật này được giữ ở quy mô thương mại, như, gà đẻ trứng, gà mái tơ hoặc gà thay thế, gà nhân giống lấy trứng, và mái tơ và gà nhân giống nuôi gà thịt.

Nhìn chung, phương pháp này còn có thể được sử dụng ở các loại gia cầm khác, như ví dụ gà tây, ngỗng, vịt, chim bồ câu, chim trĩ hoặc chim cút.

Theo phương án được ưu tiên, động vật chân đốt ký sinh này là mạt *Dermanyssus* spp. và/hoặc mạt *Ornithonyssus* spp., tốt hơn nếu là *Dermanyssus gallinae*.

Phương pháp này dùng để kiểm soát động vật chân đốt trong môi trường của gia cầm, đặc biệt là điều cầm, gà, và đặc biệt là gà đẻ trứng và gà thịt, thường không gây nhiễm trực tiếp lên động vật, nhưng gây hại cho động vật.

Theo một phương án, phương pháp kiểm soát bọ tối được đề xuất bằng cách sử dụng hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên cho gia cầm sống trong môi trường trong đó có bọ tối. Bọ tối (*Alphitobius diaperinus*), là loại bọ cánh cứng gặp nhiều nhất trong ổ của các cơ sở nuôi gia cầm. Nó còn được gọi là bọ tối hoặc bọ đêm do hoạt động của nó nhiều nhất là vào lúc hoàng hôn.

Bọ tối ảnh hưởng đến người nuôi chim và gia cầm bởi hiệu suất và năng suất giảm, tiềm ẩn bệnh và sự lan truyền bệnh tăng và chi phí xây dựng và năng lượng tăng do sự phá hủy cơ sở vật chất. Bọ tối là côn trùng có tính toàn cầu trong chuồng gia cầm.

Bọ cánh cứng sống trong ổ, ở đó chúng ăn thức ăn gia cầm tràn ra, phân chim, và chim chết hoặc chim sắp chết. Bọ cánh cứng có thể được tìm thấy trong chuồng gà; trứng, ấu trùng, nhộng, và con trưởng thành trong ổ và đất. Việc kiểm soát là khó khăn với một phương pháp đơn lẻ bất kỳ, bởi vì bọ cánh cứng sử dụng nhiều chỗ ở.

Theo một phương án, động vật chân đốt, đặc biệt là bọ tối được kiểm soát trong môi trường của gà thịt hoặc gà đẻ trứng. Đối với việc kiểm soát này, việc phun isoxazolin như được mô tả ở trên có thể được sử dụng thay cho việc dùng qua nước uống hoặc ngoài việc dùng qua nước uống.

Trong phương pháp để kiểm soát động vật chân đốt (ký sinh) trong môi trường của gia cầm này, nói chung cùng các hợp chất isoxazolin, chế độ sử dụng, nước uống có pha thuốc và được phẩm có thể được sử dụng mà đã được mô tả trước đó trong bản mô tả này để ngăn ngừa và điều trị cho động vật chân đốt ký sinh.

Một khía cạnh khác của sáng chế là phương pháp kiểm soát động vật chân đốt ký sinh tạm thời hoặc động vật chân đốt trong môi trường của gia cầm như được xác định ở trên bao gồm các bước sau:

1. Đánh giá quần thể động vật chân đốt ký sinh tạm thời (như ví dụ *Dermanyssus gallinae*) trong chuồng gia cầm bằng cách đặt bẫy ở các chỗ trong môi trường của gia cầm, những chỗ này được ký sinh trùng tạm thời ưa thích và đánh giá số lượng ký sinh trùng bị bắt trong các bẫy này.
2. Xác định, dựa trên khoảng thời gian của chu kỳ sản xuất và số lượng ký sinh trùng tạm thời từ các bẫy này và điều kiện môi trường (ví dụ nhiệt độ) “áp lực ký sinh trùng dự kiến” đối với gia cầm sống trong chuồng gia cầm trong suốt chu kỳ sản xuất.
3. Xác định số lần điều trị cho mỗi chu kỳ sản xuất, cần để kiểm soát quần thể động vật chân đốt ký sinh để đạt được mức mà không gây tổn thất cho sản xuất đối với gia cầm. Việc điều trị bao gồm hai lần dùng nước uống chứa hợp chất isoxazolin như được mô tả ở trên, đặc biệt là fluralaner, cách nhau 7 ngày.
4. Đo mức độ thành công của việc điều trị bằng cách đánh giá quần thể động vật chân đốt được mô tả ở bước 1).
5. Nếu quần thể động vật chân đốt vượt quá ngưỡng nhất định, điều chỉnh phác đồ điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Hiệu quả của fluralaner được dùng qua đường miệng thông qua nước uống có pha thuốc, để kiểm soát sự nhiễm mạt đỏ gia cầm được gây ra theo cách nhân tạo

(*Dermanyssus gallinae*) cho gà đẻ trứng được nghiên cứu. Nhóm A - D (n=6) được điều trị bằng liều 2, 1 và 0,5mg fluralaner/kg BW một lần hoặc 1mg fluralaner/kg BW chia liều (0,5 mg/kg BW trong 2 lần).

Vật liệu và phương pháp:

Đo lượng tiêu thụ nước uống ở mỗi con trong ba ngày trước khi tính lượng tiêu thụ nước trung bình hàng ngày. Nước có pha thuốc được chuẩn bị bằng cách pha loãng dung dịch fluralaner (10mg/mL) như được chỉ ra trong bảng dưới đây về nồng độ fluralaner được tính toán.

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng/trọng lượng)	Chế phẩm (mg/mL)	Chức năng
Fluralaner	0,95%	10	Thành phần hoạt tính
Transcutol V (dietylen glycol monoethyl ete)	24,76%	tối đa 1mL*	Dung môi
Tween 80	74,29%		Chất hoạt động bề mặt

Ở D0 (Nhóm D bổ sung ở D7), gà mái ở nhóm A-D tiếp nhận fluralaner qua nước uống có pha thuốc. Nhóm E tiếp nhận nước uống không pha thuốc tùy ý.

Tính liều dùng cần được sử dụng dựa trên thể trọng trung bình của mỗi nhóm điều trị, thu được một ngày trước khi điều trị (D-1, D 6). Dung dịch gốc fluralaner được pha loãng trong nước uống để chuẩn bị nước pha thuốc sẵn sàng để sử dụng.

Nước uống có pha thuốc được chuẩn bị sao cho fluralaner được dùng theo chế độ liều sau đây:

Thể tích của nước pha thuốc được cung cấp cho mỗi nhóm ở D0 (nhóm D cũng ở D7) là xấp xỉ 50% nước uống trung bình hàng ngày được tính toán được đo trước đó ở nhóm tương ứng để đảm bảo là dùng hết liều.

Khi toàn bộ nước uống có pha thuốc được tiêu thụ hết, 50% thể tích nước uống trung bình hàng ngày còn lại được cung cấp là nước máy ở cùng dụng cụ uống nước.

Vào ngày 1, ngày 5, ngày 8, ngày 12, D15, D19 và D22, bốn trong sáu con gà mái mỗi nhóm được cho nhiễm khoảng 200 con mạt *D. gallinae* sống (nhộng và con trưởng thành không được cho ăn bị bỏ đói trước khi gây nhiễm trong 7 ngày).

Gom khoảng 25 con mạt đã ăn no từ mỗi con gà bị nhiễm và ủ trong xấp xỉ 24 giờ. Mạt bị chết, tổn thương và/hoặc còn sống được đếm bằng mắt thường trước khi sử dụng hai thị kính.

Mạt được phân loại là đã chết nếu không phát hiện cử động hoặc mạt nằm ở vị trí lưng. Mạt được phân loại là bị thương tổn nếu cử động của chúng không khớp.

Phần trăm gây chết mạt và ức chế mạt được tính cho mỗi nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng âm không được điều trị.

Kết quả:

Fluralaner được dung nạp tốt ở gà mái.

% gây chết và % ức chế mạt đỏ (*Dermanyssus gallinae*) được đánh giá xấp xỉ 24 giờ sau khi gây nhiễm cho gà mái nhận fluralaner qua đường miệng thông qua nước uống được đưa ra trong Bảng 1 và 2. Tác động khởi phát nhanh chóng đã được chứng minh cho tất cả các liều được dùng.

Bảng 1: % gây chết *D. gallinae* được đánh giá 24 giờ sau khi gây nhiễm

Nhóm	fluralaner (mg/kg BW)	% gây chết mạt 24 giờ sau khi nhiễm ký sinh ở						
		D1	D5	D8	D12	D15	D19	D22
A	2	100	100	100	100	77	1	0
B	1	100	100	100	94	77	2	0
C	0,5	100	100	97	55	15	0	0
D	1 (2x 0,5)	100	100	100	100	98	59	14

Bảng 2: % ức chế *D. gallinae* được đánh giá 24 giờ sau khi gây nhiễm

Nhóm	fluralaner (mg/kg BW)	% ức chế mạt 24 giờ sau khi nhiễm ký sinh ở						
		D1	D5	D8	D12	D15	D19	D22
A	2	100	100	100	100	81	14	0

B	1	100	100	100	95	81	3	0
C	0,5	100	100	100	75	19	0	0
D	1 (2x 0,5)	100	100	100	100	99	66	27

Ở mỗi thời điểm đánh giá, mặt được quan sát từ nhóm đối chứng không được điều trị là sống và thể hiện các hành vi bình thường của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế nước uống có pha thuốc, bao gồm bước bổ sung dược phẩm cô đặc chứa hợp chất isoxazolin fluralaner với nồng độ nằm trong khoảng từ 1,5 mg đến 100 mg/ml vào nước uống.
2. Phương pháp theo điểm 1, khác biệt ở chỗ nồng độ của hợp chất isoxazolin fluralaner trong nước uống có pha thuốc nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,2 mg/ml.
3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ dược phẩm là dung dịch cô đặc chứa hợp chất isoxazolin fluralaner.