

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.01.09

异恶唑啉类宠物驱虫药国内外研究进展及 产品研发要点分析

张 岩,毛倩倩,路庭欢,王 丽,周祥莹,赵志宏

(青岛蔚蓝生物股份有限公司,青岛康地恩动物药业有限公司,青岛市生物兽药制剂工艺技术创新中心,山东青岛 266109)

[收稿日期] 2022-07-07 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 01-0063-06 [中图分类号] S859.796

[摘 要] 异恶唑啉类药物是一类新型的体外抗寄生虫药,它的作用机制是对无脊椎动物的谷氨酸(GLU)和 γ -氨基丁酸(GABA)门控氯离子通道有较强的抑制活性。近年来,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准了多个异恶唑啉的单一化合物或药物组合物。因此,无论对于兽医临床工作者还是兽药研发人员来说,更全面的了解异恶唑啉类药物的相关信息至关重要。本文综述了近年来批准上市的异恶唑啉药物,对其国内外研发情况、产品特点及主要产品的研发要点进行了分析阐述,对各种药物的药效学、药代动力学和安全性进行了归纳总结,以期临床兽医选择药物及研发人员开发此类药物提供参考。

[关键词] 异恶唑啉;宠物;驱虫药;临床兽医;兽药研发

Research Progress of Isoxazoline Pet Insecticides at Domestic and Abroad and Analysis of Key Points of Product Development

ZHANG Yan, MAO Qian-qian, LU Ting-huan, WANG Li, ZHOU Xiang-ying, ZHAO Zhi-hong

(Qingdao Vland Biotech Co., Ltd, Qingdao Continent Animal Pharmaceutical Co., Ltd,

Biological Veterinary Drug Preparation Process Technological Innovation Center of Qingdao, Shandong, Qingdao 266109, China)

Abstract: Isoxazolines are a new class of *in vitro* antiparasitic drugs, and their mechanism is a strong inhibitory effect on glutamate (GLU) and γ -aminobutyric acid (GABA)-gated chloride channels in invertebrates. In recent years, the U. S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have approved multiple isoxazolines as single compound or pharmaceutical compositions. Therefore, it is very important for clinical veterinarians and veterinary drug researchers to have a more comprehensive understanding of isoxazoline drugs. In this paper, the isoxazoline drugs approved for marketing in recent years are reviewed, and their domestic and foreign research and development informations, product characteristics and key points of product development are analyzed and elaborated. The pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of various drugs are summarized, in order to provide reference for clinical veterinarians to select drugs and researchers to develop these drugs.

作者简介: 张 岩,博士,从事创新和改良型兽药制剂技术及产业化的研究。E-mail: zhangyan@vlandgroup.com

Key words: isoxazoline; pets; insect repellent; clinical veterinarian; veterinary drug research and development

宠物驱虫药一直是宠物医疗关注的热点,这一领域大多数产品被外企垄断,而异恶唑啉类驱虫药就是宠物驱虫药里当之无愧的明星产品。异恶唑啉类药物是一种新型外驱寄生虫药,对无脊椎动物的谷氨酸(GLU)和 γ -氨基丁酸(GABA)门控氯离子通道有较强的抑制作用,与有机磷酸酯杀虫剂赛灭磷、新烟碱类吡虫啉和多杀菌素相比,具有更持久、更安全和更广泛的杀虫活性^[1-3]。近年来,美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准了较多单一和组合的异恶唑啉药物,具有代表性的有氟雷拉纳、阿福拉纳、沙罗拉纳和乐替拉纳以及各种复方制剂,本文将对这些产品的研发信息、杀虫效果、药动学、药效学及安全性等进行综述,给兽医临床及兽药研发从业者提供一些参考^[4-6]。

1 国内外研发情况

如表 1 所示,在各种异恶唑啉药物里,氟雷拉纳是较早被发现的活性化合物,2004 年由日本日产化学和美国杜邦公司联合研发并获得化合物专利,早期主要用于防治农业害虫,直到 2014 年被默克公司开发成宠物驱虫药,2019 年贝卫多在中国上市。受到氟雷拉纳的启发,2008 年美国杜邦公司成功研发出新型异恶唑啉类广谱杀虫剂阿福拉纳,后经梅里亚公司和勃林格殷格翰公司开发,2017 年以商品名尼可信和超可信在欧美和中国上市。硕腾公司研制开发的沙罗拉纳,商品名欣宠克和妙宠爱分别在 2020 年和 2021 年在中国注册并上市,2021 年乐替拉纳在欧洲上市,2022 年 7 月乐替拉纳在中国注册上市。

表 1 异恶唑啉类杀虫剂产品情况^[7-8]

药品名称	分子结构	研发企业	化合物专利 申请时间	商品名及 国外上市时间	国内注册 时间	全球销售 额/年
氟雷拉纳		杜邦、日本日产化学、默沙东	2004 年	贝卫多,2014	2019 年	6 亿美元 ^a
阿福拉纳		杜邦、勃林格殷格翰	2008 年	尼可信 2014; 超可信, 2017	2017 年	9.16 亿欧元 ^b
沙罗拉纳		硕腾	2012 年	欣宠克,2015, 妙宠爱 2021	2020 年	8 亿美元 ^b
乐替拉纳		诺华,礼蓝	2012 年	可立奥,2017	2022 年	-

“a”为 2019 年数据,“b”为 2021 年数据,“-”未知

由于专利保护,这类药物目前完全被进口产品垄断,全球前四大动保公司(硕腾、礼蓝、勃林格殷格翰和默沙东)在异恶唑啉类药物上均有产品问世,单品年销售额均在数亿美元,可见其市场价值。目前全球上市的产品有 Bravecto®(贝卫多,氟雷拉纳咀嚼片),NexGard®(尼可信,阿福拉纳咀嚼片),Simparica®(欣宠克,沙罗拉纳咀嚼片),Credelio®(可立奥,乐替拉纳咀嚼片),以及复方制剂 Nex-Gard Spectra®(超可信,阿福拉纳/米尔贝肟咀嚼

片),Bravecto Plus®(氟雷拉纳/莫西克汀滴剂),Simparica Trio®(沙罗拉纳/莫西克汀/噻嘧啶咀嚼片),Revolution Plus®(赛拉菌素/沙罗拉纳滴剂),其中贝卫多、可立奥、尼可信、超可信和欣宠克等均已在国内注册^[4,9]。各种药物的驱虫谱有所不同,单方制剂对跳蚤、螨虫等体外寄生虫都有较好防护作用,氟雷拉纳、阿福拉纳和沙罗拉纳升级到复方制剂后驱虫谱扩大,基本可以做到内外同驱,如表 2 所示。

表 2 各种产品的驱虫谱及适用范围

Tab 2 Insect repellent spectrum and application scope of various products								
商品名	贝卫多	贝卫多 PLUS	尼可信	超可信	欣宠克	欣宠威	妙宠爱	可立奥
剂型	片剂	滴剂	片剂	片剂	片剂	滴剂	滴剂	片剂
中国上市	是	否	是	是	是	否	是	是
主要成分	氟雷拉纳	氟雷拉纳 / 莫西克汀	阿福拉纳	阿福拉纳 / 米尔贝肟	沙罗拉纳	沙罗拉纳 / 莫西克汀 / 噻嘧啶	赛拉菌素 / 沙罗拉纳	乐替拉纳
适用范围	犬,8 周 ~ 6 个月	犬猫,6 个月及以上	犬,8 周龄以上	犬,8 周龄以上	犬,8 周 ~ 6 个月	犬,8 周龄以上	猫,8 周龄以上	犬猫,8 周龄以上
使用间隔	每 3 个月 1 次	每 2 个月 1 次	每月 1 次	每月 1 次	每月 1 次	每月 1 次	每月 1 次	每月 1 次
体内寄生虫	心丝虫		✓			预防		✓
	蛔虫		✓			✓		✓
	钩虫		✓			✓		✓
	鞭虫		✓			✓		✓
体外寄生虫	跳蚤	✓	✓	✓	✓		✓	✓
	蜱虫	4 种	✓	4 种	✓		✓	5 种
	虱子	✓	✓	✓	✓		✓	✓
	螨虫	✓	✓	✓	✓		✓	✓

相比国外,国内异恶唑啉类药物的研究较少,仅有少量的专利和论文,可能与专利保护有关。对于专利药物的开发,有两种方式,一种是等待专利过期后进行仿制,另一种是合作引进 (license in)。license in 是“产品引进方”向“产品授权方”支付一定的首付款,并约定以里程碑费用及未来销售提成的方式,获得产品在某些国

家的研发、生产及销售的商业化权利。这种方式在人用药领域常可以见到,例如 2021 年复星医药与辉瑞公司引进的 mRNA 新冠疫苗就是 license in 的例子。然而这几款驱虫药是原研厂家按进口兽药注册在中国直接销售,因此,不存在 license in 的机会。

再看专利情况,最早的氟雷拉纳化合物专利将

在 2024 年到期,国内已经有企业提前布局,准备仿(新兽药二类),其他在专利期内的药物在未经原研厂家授权的情况下还不能仿制。尽管氟雷拉纳、阿福拉纳和沙罗拉纳分别进入了兽药比对目录,但是这几种药物都还在专利保护期内,要等到专利期过后方可申报。

按照国外的研究思路,异恶唑啉类药物组成复方制剂后才能最大化的发挥其治疗潜力,而与之组合的药物有米尔贝肟、莫西克丁、噻嘧啶、赛拉菌素等^[10-15]。尽管这些药在国外都是老药,在国内其生产权还是掌握在少数企业手中。因此,这些非专利药物的研发布局就显得更加重要,特别是原料药的合法性和可获得性(表 3)。

表 3 复方制剂其他原料药国内批准情况

Tab 3 Domestic approval of other bulk drugs of compound preparations				
产品名	原研企业	批准时间	国内获批企业	批准时间
米尔贝肟 (原料)	Elanco	1990 年	海正药业	2015 年
			丽珠集团	2022 年
莫西克丁 (原料)	Zoetis	1997 年	海正药业	2015 年
			丽珠集团	2021 年
赛拉菌素 (原料)	Zoetis	1999 年	瀚宇药业	2020 年
			丽珠集团	2021 年

2 产品研发要点

在产品立项开发前,首先要对原研制剂的信息进行调研,定义目标产品的质量概况(QTPP),包括原研的规格、处方组成、工艺、质量标准等;其次还要掌握原研制剂的国内外上市情况及专利情况,在可以规避专利的前提下,开展药物的立项及研究工作。在药学研究之前,进行处方前研究是十分必要的,例如对原辅料的理化性质如溶解性、粒度、晶型、稳定性、引湿性等进行研究,对参比制剂的含量、有关物质、溶出度等关键项目进行检测,然后要对原研制剂进行逆向工程研究,包括其物理性质,

处方组成、辅料性质及来源、工艺(是否微粉化、制粒工艺选择、是否包衣)等进行全面的评估。通过对目标产品及其工艺的全面了解,识别影响产品关键质量属性(CQAs),依据风险评估结果建立控制策略,设计处方和工艺的空间,以确保产品的质量。这也是质量源于设计(Quality By design,QbD)和国际人用药品注册技术协调会(ICH)Q8 对药物研发和质量控制提出的一个基本研究思路^[16]。以超可信为例,经分析其处方组成较为复杂,各成分既考虑了宠物的适口性(牛肉粒),也考虑了药物自身的稳定性及工艺等因素。处方中使用了多种表面活性剂,以调节阿福拉纳和米尔贝肟的溶解性和溶出度,使其达到质量标准的要求。工艺方面,片剂常用工艺有湿法制粒压片,干法制粒压片和粉末直压,国外的片剂产品更多倾向于选择直接压片,其优点是耗时短,工艺简单,可靠性高。主要考虑因素是药物及辅料的性质,如根据其可压性及流动性进行合理选择。值得注意的是阿福拉纳分子有一个手性中心,有一对对映异构体,临床用药为其消旋体,国外有手性拆分其 S 型异构体(活性成分)及其晶型的相关专利,因此,该药也属于多晶型药物,在原料药合成及制剂工艺研究中要对药物的晶型及制造过程中的晶型转变进行充分的研究^[17]。

药代动力学/药效学(PK/PD)研究是药物研发过程不可或缺的组成部分,它有助于更好地了解药物暴露、疗效和毒性之间的关系,也是指导临床前和临床用药的重要工具。本研究统计了国内外宠物用异恶唑啉药物的药效学、药动学及安全性的信息,如表 4 所示。综合有效性和安全性来看,后一代比前一代表现更好。除了氟雷拉纳口服生物利用度较低外,其他三个药物的生物利用度都在 80% 以上,达到相同的使用效果,应用的剂量更低,进而安全性更好。而且洛替拉纳的半衰期长达 4 周左右,维持药效时间更长,可以减少用药次数,更加受到宠物主人的欢迎。

表 4 各种药物的药效学、药动学及安全性

Tab 4 Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of various drugs			
产品名	药效学	药动学	安全性
氟雷拉纳	对跳蚤和螨虫的药效持续 3 个月,达到治疗与长期预防的目的 ^[18] 。此外,对小菜蛾和黏虫等农业害虫有效。	主要通过肝脏代谢排出,几乎不经过肾脏排泄,犬在口服后可快速吸收,24 h 内达到最大血药浓度,在血浆中存在 12 周,口服生物利用度 26% 左右 ^[4] 。	对跳蚤和螨虫有效,对大鼠、猫、犬和禽类均未表现出明显的毒副作用,但对蜜蜂和部分水产生物毒性较高。
阿福拉纳	驱杀多种常见蜚虫和螨虫,杀虫效果持续 1 个月以上。犬在使用阿福拉纳 2 h 后开始杀灭跳蚤,8 h 杀虫效率可达 100%,对猫蚤的治疗效果相似。控制螨虫方面,阿福拉纳效果强于吡虫啉/莫西克丁 ^[19] 。	阿福拉纳具有很高的亲脂性,通过被动扩散吸收入血。在成年犬体内的半衰期为 12.8 d,经肝脏代谢。尼可信和超可信两种制剂的平均生物利用度分别为 74% 和 88% ^[4] 。	阿福拉纳对昆虫 GABA 受体的选择性较高,对哺乳动物较安全。
沙罗拉纳	对跳蚤的 LC80 值为 0.1 μg/mL,对蜚虫的 LC100 值为 0.003 μg/mL,与阿福拉纳和氟雷拉纳等相比,效果更好。对 10 种以上的蜚虫和螨虫杀灭率超过 98%,且不易耐药 ^[20] 。	沙罗拉纳使用后可在 3~4 h 内发挥药效,并持续 35 d 以上。生物利用度可以达到 85%。	与人 GABA 受体相比,沙罗拉纳对跳蚤等昆虫 GABA 受体的选择性更强(约 244 倍),故沙罗拉纳对哺乳动物相对安全无毒。
洛替拉纳	目前为止对猫最有效的口服异恶唑啉类药物,且安全性优于传统体外抗寄生虫药物。给药后 2 h 开始杀死跳蚤和蜚虫,并于 24 h 内达到 100%,同时能在 35 d 内迅速杀死新感染的寄生虫 ^[21] 。	犬口服生物利用度 80%,而猫为 100%,犬服用洛替拉纳 2 h 内(猫为 4 h)血药浓度达峰,体内半衰期为 30.7 d(猫为 33.6 d)。与氟雷拉纳、阿福拉纳和沙罗拉纳相比,洛替拉纳半衰期最长(约 4 周,其他约 2 周),长半衰期和高生物利用度使洛替拉纳药效更持久 ^[22] 。	常规剂量下较安全,个别出现神经系统症状。

3 结语

异恶唑啉类药物作为最受国外宠物主人欢迎的体外驱虫药剂,在众多宠物药品里是名副其实的重量级明星产品。目前多款原研药物及其组合物已经在中国注册上市,取得了良好的市场表现和临床认可。特别是进口复方药物做到了体内外同驱,既提高了药物的疗效也延长了产品的生命周期。随着各个药物专利失效期的相继临近,仿制药厂家也在密切关注,进行跟进研发。一般来说,仿制药的研发流程应遵循人药的研发策略,才能保证其在质量和效果上与原研药保持一致。

近年来,随着宠物经济的兴起,全球宠物医疗的市场规模持续增长。美国作为全球宠物拥有率最高的国家之一,其宠物医疗产业链非常完善,其药品、疫苗和检测设备等领域,从研发、生产、销售

(线上、线下)到终端应用都有专业的公司运作。纵观中国市场,宠物医疗产业的发展才刚起步,很多时候被迫拿人药给宠物使用,存在较大的风险和隐患。针对这种情况,国家相继出台了一些政策(农业农村部公告第 330 号、农业农村部公告第 261 号),鼓励和推动人药转宠物用以及创新型宠物药品的研发和上市,以满足市场的需求。这也为国内药企进军宠物医药赛道奠定了基础。得益于相关法律法规的相继完善,相信在未来 3~5 年,国内宠物药品市场将迎来百花齐放的格局,大型动保公司或将崛起,打破宠物药品过度依赖进口的制约。

参考文献:

[1] 艾大朋, 巨修练, 刘根炎. 作用于离子型 γ-氨基丁酸受体的异恶唑啉类杀寄生虫剂[J]. 化学通报, 2020, 83(11): 986 - 996.

- Ai D P, Ju X L, Liu G Y. Isoxazoline Parasitocides Acted on Ionotropic GABA Receptors [J]. *Chemistry*, 2020, 83 (11): 986 – 996.
- [2] 谭海军. γ -氨基丁酸门控氯离子通道受体及其靶标杀虫剂[J]. *世界农药*, 2022, 44(2): 38 – 53.
- Tan H J. Gama – aminobutyric acid – gated chloride channel receptor and its target insecticides[J]. *World Pesticides*, 2022, 44(2):38 – 53.
- [3] 吴梦雅, 武鼎铭, 孙凤楠, 等. 新型异恶唑啉类药物合成研究进展[J]. *中国兽药杂志*, 2020, 54(11):72 – 78.
- Wu M Y, Wu D M, Sun F N, *et al.* Research Progress in Synthesis of New Isoxazolines *Chinese Journal of Veterinary Drug* [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2020, 54 (11): 72 – 78.
- [4] Zhou X, Hohman AE, Hsu WH. Current review of isoxazoline ectoparasitocides used in veterinary medicine [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2022, 45:1 – 15.
- [5] Mctier T L, Chubb N, Curtis M P, *et al.* Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad – spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs [J]. *Veterinary Parasitology*, 2016, 222:3 – 11.
- [6] 刘松, 杨光友. 新型广谱高效异恶唑啉类杀虫剂——Afoxolaner[J]. *中国兽医杂志*, 2020, 56(4):60 – 63.
- Liu X, Yang G Y. New broad – spectrum and efficient isoxazoline insecticides – Afoxolaner [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2020, 56(4):60 – 63.
- [7] 冀经伦, 吴旭杰, 陈士慧, 等. 异恶唑啉类商品化杀虫剂的发展沿革与合成[J]. *现代农药*, 2021, 20(4):13 – 23.
- Ji J L, Wu X J, Chen S H, *et al.* Development and Synthesis of Isoxazoline Commercial Insecticides [J]. *Advanced Pesticide*, 2021, 20(4):13 – 23.
- [8] 国家兽药基础数据库, <http://124.126.15.169:8082/bis/login>. National veterinary drug basic database, <http://124.126.15.169:8082/bis/login>.
- [9] U. S. Food Drug Administration, <https://www.fda.gov/>.
- [10] Petr F, Frank G, Fangshi S. Efficacy of a spot – on combination of fluralaner plus moxidectin (Bravecto Plus) in cats following repeated experimental challenge with a field isolate of *Ctenocephalides felis*[J]. *Parasites & vectors*, 2019, 12(1): 259 – 266.
- [11] Raue K, Rohdich N, Hauck D, *et al.* Efficacy of Bravecto Plus spot – on solution for cats (280 mg/ml fluralaner and 14 mg/ml moxidectin) for the prevention of aelurostrongylosis in experimentally infected cats[J]. *Parasites & vectors*, 2021, 14(1):110 – 120.
- [12] Fankhauser R, Hamel D, Dorr P, *et al.* Efficacy of oral afoxolaner plus milbemycin oxime chewables against induced gastrointestinal nematode infections in dogs [J]. *Veterinary Parasitology*, 2016, 225:117 – 122.
- [13] Letendre L, Harriman J, Drag M, *et al.* The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner and milbemycin oxime when used as a combination chewable parasiticide for dogs [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 2017, 1(40):35 – 43.
- [14] Perier N, Carithers D S, Everett W R, *et al.* Preference of Dogs between Two Oral Formulations of Endectoparasitocides: NEXGARD SPECTRA; (Afoxolaner and Milbemycin Oxime) and Simparica Trio™ (Sarolaner, Moxidectin and Pyrantel) [J]. *兽医学(英文)*, 2020(9):155 – 163.
- [15] Afv A, Dry B, Vlk A, *et al.* Comparative efficacy of topical treatments with Revolution Plus (selamectin and sarolaner) and Bravecto for Cats (fluralaner) against *Ixodes scapularis* ticks on cats[J]. *Veterinary Parasitology*, 2019, 270(1):58 – 63.
- [16] ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite Guideline Q8: Pharmaceutical Development. August, 2009
- [17] Vries R, Baillon B, Lafont S, *et al.* Crystalline forms of (S) – Afoxolaner [P], US 20200270219A1. 2020.
- [18] Taenzler J, Liebenberg J, Roepke R, *et al.* Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets (Bravecto™) [J]. *Parasites Vectors*, 2015, 8(1):305 – 311.
- [19] Beugnet F, Halos L, Larsen D, *et al.* Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis [J]. *Parasite – journal De La Societe Francaise De Parasitologie*, 2016, 23(1):14 – 22.
- [20] Packianathan R, Hodge A, Bruellke N, *et al.* Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica) and afoxolaner (NexGard) against induced infestations of *Ixodes holocyclus* on dogs [J]. *Parasites Vectors*, 2017, 10(1):98 – 106.
- [21] Cavalleri D, Murphy M, Seewald W, *et al.* Laboratory evaluation of the efficacy and speed of kill of lotilaner (Credelio™) against *Ixodes ricinus* ticks on cats [J]. *Parasites & Vectors*, 2018, 11(1):413 – 423.
- [22] Toutain, C E, Seewald W, Jung M. Pharmacokinetics of lotilaner following a single oral or intravenous administration in cats [J]. *Filaria Journal*, 2018, 11(1):412 – 419.