

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.09.09

氟雷拉纳在动物寄生虫疾病控制中的应用进展

刘冠麟¹, 王 建², 程雪娇², 姜淋洁², 崔志刚², 马吉飞^{1*}

(1. 天津农学院动物科学与动物医学学院, 天津 300384, 2 天津市中升挑战生物科技有限公司, 天津 300080)

[收稿日期] 2022-02-28 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 09-0058-08 [中图分类号] S859.79

[摘 要] 氟雷拉纳是一种新型应用于动物的驱体外寄生虫长效药, 属于异噁唑啉类的广谱驱虫药, 最早被使用在农业杀虫, 新型的高效 GABA 控氯离子通道干扰剂, 与环戊二烯类、苯基吡唑类和 大环内酯类等杀虫剂的作用靶标类似。氟雷拉纳对蜱目、蚤目、虱目、半翅目和双翅目等昆虫均表现出很好的杀灭效果, 并且对哺乳动物无明显的毒性影响。近年来, 氟雷拉纳被国内外动物医学和农业科学学者关注, 用于动物体外寄生虫病的治疗和预防。本文就氟雷拉纳在动物寄生虫方面的研究进展进行了综述。

[关键词] 氟雷拉纳; 动物; 体外寄生虫

Progress in the Application of Fluralenar in the Control of Animal Parasitic Diseases

LIU Guan-lin¹, WANG Jian², CHENG Xue-jiao², JIANG Lin-jie², CUI Zhi-gang², MA Ji-fei^{1*}

(1. College of Animal Science and Veterinary Medicine, Tianjin Agricultural University, Tianjin 300384, China;

2. Tianjin Speerise Chanllenge Biotechnoligy Corporation, Tianjin 300080, China)

Corresponding author: MA Ji-fei, E-mail: hbmjfts@126.com

Abstract: Fluralaner is a new long-acting ectoparasite repellent applied to animals. It belongs to the broad spectrum of isoxazoline repellent and was first used as insecticide in agricultural. It is a new type of efficient GABA-controlled chlorine ion channel interfering agent, which is similar to the target of cyclopentadiene, phenylpyrazole and macrolides insecticides. Fluralaner showed good killing effect on ticks, fleas, lice, hemiptera and diptera, and had no obvious toxic effect on mammals. In recent years, fluralaner has attracted the attention of veterinary and agricultural scientists at home and abroad, and has been used for the treatment and prevention of ectoparasitosis in animals. In this paper, the research progress on animal parasites of fluralenar at home and abroad was analyzed.

Key words: fluralenar; animal; ectoparasites

作者简介: 刘冠麟, 硕士, 从事临床兽医学方向研究。

通讯作者: 马吉飞。E-mail: hbmjfts@126.com。

氟雷拉纳 (Fluralenar) 作为最新一代的兽药, 该药是第一种也是唯一的一种已被证明可以在 12 周内以单次剂量快速有效杀死体外寄生虫的治疗方法^[1], 2004 年由日本的日产化学工业株式会社成功研发合成了异噁唑啉类的广谱驱虫剂, 分子式 $C_{22}H_{17}Cl_2F_6N_3O_3$, 分子量为 556.29, 常温状态下为白色至浅黄色结晶性粉末, 化学名称为 4 - [5 - (3,5 - 二氯苯基) - 4,5 - 二氢 - 5 - 三氟甲

基 - 3 - 异噁唑基] - 2 - 甲基 - 氮 - [2 - 氧代 - 2 - [(2,2,2 - 三氟乙基) 氨基] 乙基] - 苯甲酰胺^[2]。该化合物具有一对对映异构体(图 1)^[3], 药物以 *R* 和 *S* 的混旋体上市, 但后来进一步的研究结果表明, 氟雷拉纳的 *S* 构型才是其主要的杀虫活性组分, 并于 2005 年获得国际专利, 有效期至 2025 年。氟雷拉纳最早被使用在农业杀虫, 近年来被国内外研究者关注研发制备成宠物体外驱虫药。

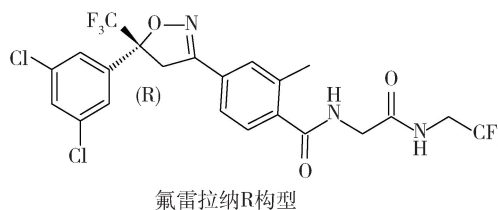
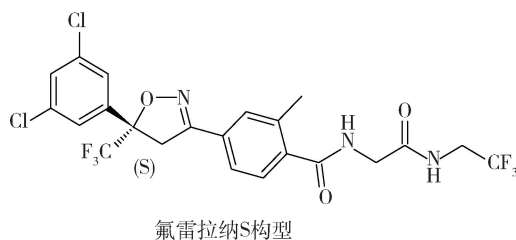


图 1 氟雷拉纳对映异构体构型

Fig 1 Fluralenar enantiomer configuration

目前, 美国专利商标局于 2014 年为默克公司首次颁发了商标 BRAVECTO, 用于兽用外寄生虫剂的商品使用^[4]。2015 年咀嚼片开始在欧洲国家上市销售^[5-6], 次年默克公司研制出了经皮肤渗透给药的滴剂^[7], 2019 年又推出针对于猫科动物的氟雷拉纳 - 莫昔克丁复方滴剂^[8], 同年 7 月, 该药咀嚼片在中国大陆获批上市, 商品名为“贝卫多”。近几年国内学者也在自主研发氟雷拉纳长效驱虫药。本文综合比较氟雷拉纳合成工艺优缺点, 以及在临床的实际应用情况, 为该药物今后的研究应用与生产提供有效信息参考。

1 药理和毒理作用

氟雷拉纳, 作为新型兽用体外驱虫药 BRAVECTO 的活性成分, 是一种 γ - 氨基丁酸 (Gamma amino butyric acid, GABA) 门控氯离子通道的阻滞剂, 也是一种新的内吸性杀虫剂和杀螨剂^[9]。有学者通过家蝇 (*M. domestica*) 实验发现氟雷拉纳和 [3 H] 4' - 乙炔基 - 4 - 正丙基二氯邻苯甲酸酯 ([3 H] EBOB) 与家蝇的膜蛋白结合, 干扰 γ - 氨基丁酸 (GABA) 门通道阻滞剂 ([3 H] EBOB) 发挥作用导致神经系统过度兴奋

而死亡^[10], 但哺乳动物与节肢动物的 GABA 结构不同, 因此氟雷拉纳在杀昆虫活性上表现出较好的选择性^[11-12], 对蜉目、蚤目、虱目、半翅目、双翅目、鳞翅目、真螨目等节肢动物均具有良好的生物活性^[13]。有研究表明, BRAVECTO (氟雷拉纳) 和 SCALIBOR 项圈 (溴氰菊酯) 联合用药对犬无影响^[14]。Frederic B 等^[15]人对比了两种异噁唑啉类药物氟雷拉纳和阿福拉纳的功效, 氟雷拉纳表现出的保护作用更长达 12 周, 而阿福拉纳仅有 5 周, 杀灭效果两者相差不大。国内学者孙洪扬等^[16]人自主研发合成氟雷拉纳对比杀虫剂四氯虫酰胺在小菜蛾和黏虫做了杀虫活性测定, 结果表明氟雷拉纳均优于四氯虫酰胺。

2018 年国外学者对斑马鱼进行了氟雷拉纳毒性试验, 分别将斑马鱼放置在非致死浓度中 15 d 后转移至干净水质中 6 d, 测定急性毒性、生物浓缩、消除和抗氧化反应各项指标, 结果表明氟雷拉纳对于斑马鱼毒性低, 在其体内可迅速浓缩^[17]。

氟雷拉纳在使用上表现较好的安全性和耐受性, 但 2019 年报道^[18]过一例 7 月龄雌性库克豪德杰犬在口服 BRAVECTO 24 h 后, 出现了神经症

状并在 10 d 后未经任何治疗自行恢复,因此并不能完全肯定氟雷拉纳的安全性。

2 药代动力学

氟雷拉纳具有表观分布容积高、清除率低和半衰期长的特点。

2.1 口服给药 在比格猎犬体内,氟雷拉纳口服后能被迅速吸收,可在 24 h 内达到最大血药浓度,并在单次口服后 112 d 内都可在血浆中检测到^[19],在脂肪中浓度最高,其次是肝脏、肾脏和肌肉。Walther F M 等^[20-21]人试验记录了氟雷拉纳在血浆内药物代谢程度,口服后四天药物达到血浆最高浓度,药物半衰期 $t_{1/2} = 15$ d,并且与伊维菌素同用没有影响,单独氟雷拉纳口服给药并没有显示出任何影响且耐受性良好。

2.2 皮肤给药 犬用滴剂,经皮肤透皮给药后,在第 7 d 到第 63 d 药物浓度逐渐下降,血浆中消除率 $t_{1/2} = 21$ d。猫则是在第 3 d 到第 21 d 药效浓度达到最高,往后逐渐下降,血浆消除率 $t_{1/2} = 12$ d,相比之下猫对于氟雷拉纳的吸收和消除都比犬要快^[22]。氟雷拉纳与伊维菌素联用并无增加伊维菌素毒性的风险。

3 合成方面

3.1 国外合成氟雷拉纳方法 最早有关氟雷拉纳合成是日本日产化学工业株式会社,于 2005 年首

次申报获得国际专利^[23],但是步骤繁杂,合成材料较昂贵,不利于投入工业批量生产。专利 WO 2005/085216 中给出的氟雷拉纳的合成方法收益率仅有 41 %。2016 年 Lee 等^[24]人优化了最初的合成路线,使用有机硼作为催化剂合成出氟雷拉纳外消旋体。

欧盟于 2019 年 12 月批准的合成氟雷拉纳的最新工艺路线^[25],本方法将原来的 3 步法合成路线进行优化,避免了多步骤中出现的杂质并且简化了工艺,减少了中间二聚体的形成,建议合成温度控制在 5 ℃ ~ 10 ℃ 之间,产率达到 73 % ~ 76 %。

3.2 国内合成氟雷拉纳方法 目前国内已经有八家生物公司以及农科院校自主研发出氟雷拉纳的合成路线,汇总了三种主要方法:

由黄道友等人^[26]设计并于 2017 年发布的自主研发的氟雷拉纳合成路线(图 2),该路线使用甘氨酸为原料合成中间体 I,原料低价易得,使用溶剂为水和乙醇,安全环保;选用 KI 和 Oxone 作为共同反应物,避免使用重金属,操作更为安全。缺点是纯化需要柱层析,所用试剂过硫酸氢钾复合盐,收率偏低;最后一步用氢氧化钠水解条件下与中间产物反应得到氟雷拉纳收率极低,不适合工业生产。

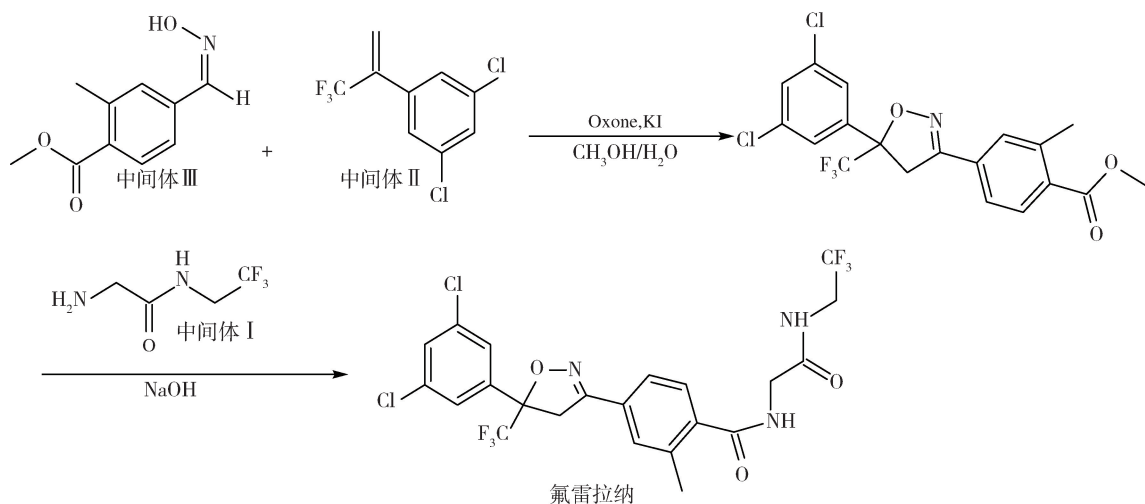


图 2 氟雷拉纳合成路线

Fig 2 Synthetic route of Fluralaner

由李冰冰等人^[27]于 2020 年自主研发的氟雷拉纳合成路线(图 3),选用二苯磷酰基叠氮化物(DPPA)作为反应缩合剂,不仅节约成本,而且氟雷拉纳收率为 97.2%,较为可观,避免了黄道友路

线中的柱层析提纯步骤。缺点合成步骤较多,不利于工业放大生产,中间合成步骤可以不用分离,可简化合成路线。

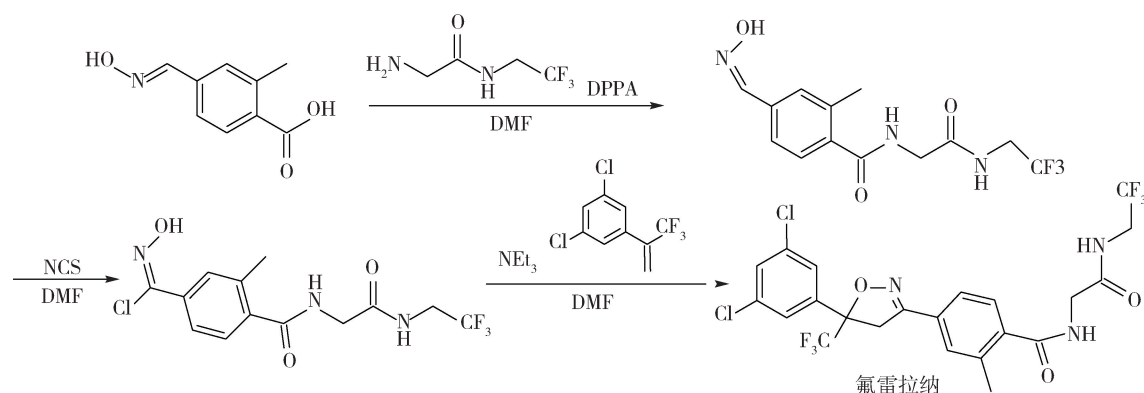


图 3 氟雷拉纳合成路线图

Fig 3 Synthetic route of Fluralaner

由崔志刚等^[28-29]于 2020 年发布自主研发的氟雷拉纳合成路线专利(图 4),在现有的几种氟雷拉纳合成路线的基础上进行改进,合成路线中使用

同一种溶剂,采用一锅法进行合成,大大减少了合成步骤,节约了时间和成本,提高效率,收率达到 80%,纯度 98% 以上,便于工业生产。

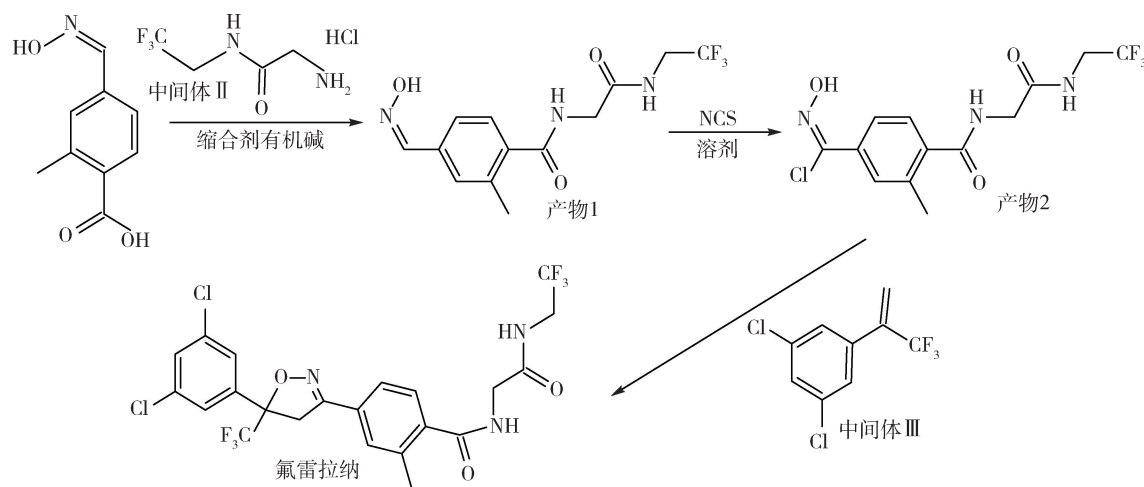


图 4 氟雷拉纳合成路线图

Fig 4 Synthetic route of Fluralaner

4 剂型

目前,市场上流通的氟雷拉纳兽药剂型有咀嚼片、滴剂和溶液剂,主要是美国默克公司推出的 BRAVECTO 咀嚼片和体外滴剂,国内也有公司已经

掌握制备氟雷拉纳咀嚼片的技术^[30]可用于宠物口服驱体外寄生虫药,还有可混饲拌料的氟雷拉纳溶液剂^[31]。这三种剂型的药效没有差异,滴剂是相对于不太好操控喂食咀嚼片的动物而设计,通过透

皮进入动物皮脂腺发挥作用;溶液剂则可以在饲养场大规模混饲混水直接给药便于管理^[31]。

5 临床应用

5.1 蜱感染 氟雷拉纳滴剂(BRAVECTO PLUS)单次治疗的耐受性良好,对全环硬蜱的抵抗可维持 84 d, 84 d 血药浓度仅少了 4% ~ 12%^[32],可以有效防止猫的感染,并控制全环硬蜱引起的瘫痪(I. holocyclus - induced paralysis)风险^[33]。Heike W 等^[34]人给予蜱感染的犬 BRAVECTO 咀嚼片后, 12 h 内寄生虫杀灭率达 94.6% ~ 100%, Nadja R^[35]发现氟雷拉纳不仅有杀虫作用优于氟虫腓,而且对蜱感染伴随跳蚤性皮炎的症状也有缓解。Fisara P^[36]在 30 只感染全环硬蜱的犬中口服氟雷拉纳后跟踪调查,表明氟雷拉纳可以预防澳大利亚全环硬蜱感染至少 115 d。

5.2 蚤感染 Taenzler J^[37]在 2014 年发现单次口服氟雷拉纳可迅速消除现有的跳蚤感染,并在治疗后 12w 内提供良好的保护。2015 年 Beugnet F^[38]实验发现对于犬感染猫栉节蚤(*Ctenocephalides felis*)的对比治疗中,氟雷拉纳最低剂量为 25 mg/kg,在感染后 48 h 对蚤计数显示杀灭率 100%,阿福拉纳作为同属异噁唑啉类杀虫药物,最低剂量为 2.5 mg/kg,在感染后 24 h 内对蚤类产生 100% 的杀灭效果。同年, Dryden M W^[39]表明单次口服给药氟雷拉纳后可有效抑制雌蚤的产卵率。Six R H^[40]在 2016 年对比同属异噁唑啉类药物沙罗拉纳和氟雷拉纳治疗猫栉节蚤的效果,发现沙罗拉纳杀蚤速度比氟雷拉纳要快,但仅有一个月的维持期,而氟雷拉纳可保护 3 个月。

5.3 蠕虫感染

5.3.1 疥螨 2020 年 Chiummo R 等人^[41-42]在治疗犬疥螨和蠕形螨感染时对比口服和滴剂用药,证明两种给药方式均有效且保护效果达 84 d。Taenzler J 发现复方氟雷拉纳滴剂(BRAVECTO PLUS)对猫感染的外耳道疥螨治疗效果明显,耐受性好^[43],另外还发现口服和滴剂透皮给药都可有效杀灭犬猫外耳道疥螨,并且盯眵渗出量也有所改善^[44-45]。2021 年有报道氟雷拉纳还可以应用于裸

鼻袋熊疥螨感染治疗^[46]。

5.3.2 蠕形螨 有研究证明单次口服氟雷拉纳咀嚼片对全身性蠕形螨病非常有效,在治疗后 56 d 和 84 d 检测到螨虫,减少了皮肤损伤并促进了毛发再生长^[47]。2020 年 Ivo P^[48]研究的 124 只狗中, 57 只被诊断出患有幼年期蠕形螨病, 67 只被诊断出患有成年期蠕形螨病,单次口服或点涂氟雷拉纳 BRAVECTO 治疗效果显著,在第 56 d 和第 84 d,每次都至少消除 98.0% 的治疗犬的螨虫,同期使用吡虫啉-莫昔克丁进行阳性对照,发现氟雷拉纳的杀螨能力优于吡虫啉-莫昔克丁。Burke A^[49]使用氟雷拉纳对银狐蠕形螨感染进行治疗,预后良好。

5.3.3 鸡皮刺螨感染 Brauneis M D 等^[50]通过口服灌胃氟雷拉纳,对感染皮刺螨(*Dermanyssus gallinae*)的蛋鸡有治疗作用, 7 d 给药 2 次可持续保护蛋鸡 2 w。接触敏感试验表明^[51],来自欧洲和巴西的 13 株田间分离鸡红次螨对多种常用杀虫剂有耐药性,但是使用氟雷拉纳的杀灭效果好,且吸食是直接接触杀灭效果的 1000 倍。2017 年 Thomas E 等^[52]人使用 0.5 mg/kg 氟雷拉纳的剂量通过饮用水(10 mg/mL)两次对感染皮刺螨蛋鸡给药,间隔 7 d,发现感染鸡群具有良好的耐受性和高效性,并且用药鸡群产蛋率提升 0.9% ~ 12.6%,这种给药途径大大减少了皮刺螨对养殖业的损害。

5.4 其他寄生虫感染

5.4.1 黄热病蚊幼虫、绵羊蝇蛆、牛虻 Gassel M 等^[53-54]在 2014 年通过对比研究试验,发现氟雷拉纳对猫蚤(*Ctenocephalides felis*)、黄热病蚊幼虫(*Aedes aegypti*)和绵羊蝇蛆(*Lucilia cuprina*)以及牛虻(*R. microplus*)的杀灭效果均优于氟虫腓和狄氏剂。

5.4.2 长须白蛉和巴西锥虫 有研究表明,长须白蛉和巴西锥虫等吸血昆虫在吸食含氟雷拉纳驱虫药的动物血液后 48 h 内开始死亡,使用推荐剂量可以长期有效预防由吸血昆虫传播的血液疾病,大大降低了人兽共患病的发生率^[55-56]。

5.4.3 肺丝虫 Raue K^[57]发现单次应用 BRAVECTO PLUS(每千克体重 2.0 mg 莫昔克

丁 + 40 mg 氟雷拉纳) 剂量,可预防猫的肺丝虫病至少 12 w。

6 发展前景与展望

氟雷拉纳的应用从最早的农业杀虫,到现在应用于动物的体外广谱杀虫药,其优点是可以长效杀虫,起效快,且毒性作用小,与多种杀虫药联用无副作用。目前,国外市场已经完成了药物商品化,但进口价格较高,国内也逐步推出自主研发的氟雷拉纳相关药物,作为动物体外驱虫药的研究热点,为保障动物健康提供新的药物。

参考文献:

- [1] Merck Animal Health Announces FDA Approval of BRAVECTO (TM) (Fluralaner): First Chewable Tablet for Dogs Effective for 12 Weeks * Against Fleas and Ticks. [N], PR Newswire, May 20 2014.
- [2] 日产化学工业株式会社. 异噁唑啉取代苯甲酰胺化合物的制备中间体:CN201110448065.9[P]. 2012-07-11.
Nissan Chemical Industry Co. Intermediate in preparation of benzamide compound substituted by isoxazoline: CN 201110448065.9 [P]. 2012-07-11.
- [3] 黄茗鑫,谢跃,杨光友. 异噁唑啉类新型广谱杀虫药——氟雷拉纳[J]. 动物医学进展,2021,42(02):112-117.
Huang M X,Xie Y,Yang G Y. Fluralaner, a new broad - spectrum insecticide of isoxazoline[J]. Advances in veterinary Medicine,2021,42(02):112-117.
- [4] USPTO ISSUES TRADEMARK: BRAVECTO. US Fed News Service[N], Including US State News, Oct 01 2014.
- [5] Hata, A. “MSD’s Bravecto Gets Japanese Launch.”[N]. Animal Pharm; World Animal Health News, 2015.
- [6] Harvey, J. Bravecto to Receive Approval Extension in Europe. [J]. Animal Pharm; World Animal Health News, 2016.
- [7] United States: MSD Animal Health Receives Positive Final Opinion from European Medicines Agency for BRAVECTO (Fluralaner) Spot-on for Cats and Dogs. [J]. MENA Report, 2016.
- [8] Merck Gets FDA OK for Bravecto Plus Topical Solution for Cats > MRK. [J]. Dow Jones Institutional News, Nov 15, 2019.
- [9] Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, *et al.* The: antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand - gated chloride channels [J] Biochem Biophys Res Commun,2010,391:744-749.
- [10] Casida, John E. Golden Age of RyR and GABA - R Diamide and Isoxazoline Insecticides: Common Genesis, Serendipity,

- Surprises, Selectivity, and Safety[J]. Chemical research in toxicology,2015(4):560-566.
- [11] Chun Q Z,Sung H H,Wang, Bruce A. Buchholz, *et al.* GABA_A receptor target of tetramethylenedisulfotetramine [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2014(23):8607-8612.
- [12] Zhong Q J. Acute toxicity, bioconcentration, elimination and antioxidant effects of fluralaner in zebrafish, *Danio rerio* [J]. Environmental Pollution, 2018, 232: 183-190.
- [13] Ozoe Y, Asahi M, Ozoe F, *et al.* The antiparasitic isoxazoline A1443 is a potent blocker of insect ligand - gated Chloride channels [J] Biochem Biophys Res Commun,2010,391:744-749.
- [14] Walther F M, Fisara P, Allan M J, *et al.* Safety of the concurrent treatment of dogs with BravectoTM (fluralaner) and ScaliborTM protectorband (deltamethrin)[J]. Parasites & Vectors,2014(1).
- [15] Beugnet F,Liebenberg J, Halos L. Comparative efficacy of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or Fluralaner against *Rhipicephalus sanguineus* *sensu lato* and *Dermacentor reticulatus*[J]. Veterinary Parasitology,2015(1/2).
- [16] 孙洪扬,杨旭,张静,等. 氟雷拉纳的合成及其杀虫活性测定[J]. 精细化工,2020,37(05):1075-1080.
Sun H Y,Yang X,Zhang J, *et al.* Synthesis of fluralaner and determination of its insecticidal activity[J]. Fine chemical industry, 2020,37(05):1075-1080.
- [17] Jia Z Q,Liu D,Sheng C W, *et al.* Acute toxicity, bioconcentration, elimination and antioxidant effects of fluralaner in zebrafish, *Danio rerio* [J]. Environmental Pollution, 2018 (Jan.): 183-190.
- [18] Gaens D,Rummel C,Schmidt M, *et al.* (2019). Suspected neurological toxicity after oral application of fluralaner (Bravecto[®]) in a Kooikerhondje dog. BMC Veterinary Research, 15 (1), 283.
- [19] 蒋洁,张莹,唐涛,等. 离子型 γ -氨基丁酸受体靶标杀虫剂氟雷拉纳的研究进展[J]. 中华卫生杀虫药械,2019,25(05):492-498.
- Jiang J,Zhang Y,Tang T, *et al.* Isoxazoline Parasitocides Acted on Ionotropic GABA Receptors[J]. Chinese health insecticide equipment,2019,25(05):492-498.
- [20] Walther F M, Allan M J,Roepke R K. Plasma pharmacokinetic profile of fluralaner (BravectoTM) and ivermectin following concurrent administration to dogs[J]. Parasites & Vectors,2015(1).
- [21] Walther F M,Allan M J,Roepke R K, *et al.* Safety of fluralaner chewable tablets (BravectoTM), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration[J]. Parasites & Vectors,

- 2014(1).
- [22] United States; BRAVECTO PLUS (Fluralaner and Moxidectin Topical Solution) for Cats Receives Approval from US Food and Drug Administration. [J]. MENA Report, 2019.
- [23] Mita T, Kudo Y, Mizukoshi T, *et al.* Substituted benzanilide compound and noxious organism controlling agent. WO Patent 2005085216 A1 [P]. 2005.
- [24] Lee K, Siverio DL, Torker S, *et al.* Catalytic enantioselective addition of Organoboron reagents to fluoroketones controlled by electrostatic interactions [J]. Nat Chem, 2016, 8(8): 768–777.
- [25] Krka D D, Novo M. Process For Preparing Fluralaner; EPEP2020/085696 [P].
- [26] 黄道友. 新型兽药 Fluralaner 的合成工艺研究 [D]. 湖北工业大学, 2017.
- Huang D Y. Study on synthesis technology of new veterinary drug Fluralaner [D]. Hubei University of Technology, 2017.
- [27] 李冰冰, 姜 桥. 新型异噁唑啉类化合物氟雷拉纳的制备方法 [J]. 广东化工, 2020, 47(24): 215–216.
- Li B B, Jiang Q. Preparation of novel isoxazoline flurellana [J]. Guangdong chemical, 2020, 47(24): 215–216.
- [28] 张永赞, 崔志刚, 任连泉, 等. 一种异噁唑啉类驱虫药的制备方法: 中国, CN11675667A [P]. 2020–09–18.
- Zhang Y Z, Cui Z G, Ren L Q, *et al.* A preparation method for isoxazoline anthelmintic; China, CN11675667A [P]. 2020–09–18.
- [29] 崔志刚, 张永赞, 程雪娇, 等. 一种异噁唑啉类驱虫药的合成方法: 中国, CN11689919A [P]. 2020–09–22.
- Cui Z G, Zhang Y Z, Cheng X J, *et al.* A method for the synthesis of isoxazoline anthelmintic; China CN11689919A [P]. 2020–09–22.
- [30] 廖 洪, 龙 谭, 武慧芳, 等. 一种宠物用氟雷拉纳咀嚼片及其制备方法: 中国, CN113476419A [P]. 2021–08–17.
- Liao H, Long T, Wu H F, *et al.* fluralaner chewable tablet for pet and preparation method thereof; China, CN113476419A [P]. 2021–08–17.
- [31] 王 猛, 程雪娇, 张 伟, 等. 一种复方氟雷拉纳混悬液及其制备和应用: 中国, CN11759802A [P]. 2020–08–21.
- Wang M, Cheng X J, Zhang W, *et al.* A compound flurrana suspension and its preparation and application; China, CN11759802A [P]. 2020–08–21.
- [32] Vatta A F, Young D R, King V L, *et al.* Comparative efficacy of topical treatments with Revolution (R) Plus (selamectin and sarolaner) and Bravecto (R) for Cats (fluralaner) against Ixodes scapularis ticks on cats [J]. Veterinary Parasitology, 2019.
- [33] Fisara, P, Frank G, Fangshi S. “Investigation of the Efficacy of Fluralaner Spot – on (Bravecto ©) Against Infestations of Ixodes Holocyclus on Cats.” [J]. Parasites & Vectors, vol. 11, 2018.
- [34] Williams H, Demeler J, Taenzler J, *et al.* A quantitative evaluation of the extent of fluralaner uptake by ticks (Ixodes ricinus, Ixodes scapularis) in fluralaner (Bravecto™) treated vs. untreated dogs using the parameters tick weight and coxal index [J]. Parasites & Vectors, 2015(1).
- [35] Rohdich N, Roepke R K, Zschiesche E. A randomized, blinded, controlled and multi – centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea – and tick – infested dogs [J]. Parasites & Vectors, 2014(1).
- [36] Fisara P, Webster M. A randomized controlled trial of the efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) against induced Ixodes holocyclus (Australian paralysis tick) infestations on dogs [J]. Parasites & Vectors, 2015(1).
- [37] Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, *et al.* Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against Ctenocephalides felis on dogs [J]. Parasites & Vectors, 2014(1): 567.
- [38] Beugnet F, Liebenberg J, Halos L. Comparative speed of efficacy against Ctenocephalides felis of two oral treatments for dogs containing either afoxolaner or fluralaner [J]. Veterinary Parasitology, 2015(3/4): 297–301.
- [39] Dryden M W, Smith V, Bennett T, *et al.* Efficacy of fluralaner flavored chews (Bravecto ©) administered to dogs against the adult cat flea, Ctenocephalides felis felis and egg production [J]. Parasites & Vectors, 2015(1): 364.
- [40] Six R H, Liebenberg J, Honsberger N A, *et al.* Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and afoxolaner (NexGard ©) against induced infestations of Ctenocephalides felis on dogs [J]. Parasites & Vectors, 2016, 9(1): 90.
- [41] Chiummo R, Petersen I, Plehn C, *et al.* Efficacy of orally and topically administered fluralaner (Bravecto ©) for treatment of client – owned dogs with sarcoptic mange under field conditions [J]. Parasites & Vectors, 2020(1): 524–524.
- [42] Petersen I, Chiummo R, Zschiesche E, *et al.* A European field assessment of the efficacy of fluralaner (Bravecto ©) chewable and spot – on formulations for treatment of dogs with generalized demodicosis [J]. Parasites & Vectors, 2020, 13(1): 304.
- [43] Taenzler J, De V C, Roepke Rainer K A, *et al.* Efficacy of fluralaner plus moxidectin (Bravecto © Plus spot – on solution for cats) against Otodectes cynotis infestations in cats [J]. Parasites & Vectors, 2018, 11(1): 595.

- [44] Taenzler J, De V C, Roepke Rainer K A, *et al.* Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats [J]. *Parasites & Vectors*, 2017, 10(1): 30.
- [45] Taenzler J, Liebenberg J, Roepke Rainer K A, *et al.* Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs[J]. *Parasites & Vectors*, 2016, 9(1): 392.
- [46] Wilkinson V, Takano K, Nichols D, *et al.* Fluralaner as a novel treatment for sarcoptic mange in the bare-nosed wombat (*Vombatus ursinus*): safety, pharmacokinetics, efficacy and practicable use[J]. *Parasites & Vectors*, 2021(1).
- [47] Fourie J J, Liebenberg J E, Horak I G, *et al.* Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto™) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate ©) against generalized demodicosis in dogs[J]. *Parasites & Vectors*, 2015(1).
- [48] Petersen I, Chiummo R, Zschiesche E, *et al.* A European field assessment of the efficacy of fluralaner (Bravecto ©) chewable and spot-on formulations for treatment of dogs with generalized demodicosis[J]. *Parasites & Vectors*, 2020(1).
- [49] Amanda B, Jack K, WANG C M. Use of oral fluralaner (Bravecto) to successfully manage adult-onset generalised demodicosis in a silver fox (*Vulpes vulpes*) [J]. *Veterinary Record Case Reports*, 2019(3).
- [50] Brauneis M D, Zoller H, Williams H, *et al.* The acaricidal speed of kill of orally administered fluralaner against poultry red mites (*Dermanyssus gallinae*) on laying hens and its impact on mite reproduction[J]. *Parasites & Vectors*, 2017(1).
- [51] Thomas E, Zoller H, Liebisch G, *et al.* In vitro activity of fluralaner and commonly used acaricides against *Dermanyssus gallinae* isolates from Europe and Brazil[J]. *Parasites & Vectors*, 2018(1).
- [52] Thomas E, Chiquet M, Sander B, *et al.* Field efficacy and safety of fluralaner solution for administration in drinking water for the treatment of poultry red mite (*Dermanyssus gallinae*) infestations in commercial flocks in Europe[J]. *Parasites & Vectors*, 2017(1).
- [53] Gassel M, Wolf C, Noack S, *et al.* The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 45, 111–124.
- [54] Rohdich N, Roepke Rainer K A, Zschiesche E. A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs[J]. *Parasites & Vectors*, 2014(1).
- [55] Queiroga T B D, Ferreira H R P, Dos S W V, *et al.* Fluralaner (Bravecto ©) induces long-term mortality of *Lutzomyia longipalpis* after a blood meal in treated dogs[J]. *Parasites & Vectors*, 2020(1).
- [56] Queiroga T B D, Gomez L C P, De S E R, *et al.* Insecticidal efficacy of fluralaner (Bravecto ©) against *Triatoma brasiliensis*, a major vector of *Trypanosoma cruzi* in Brazil[J]. *Parasites & Vectors*, 2021(1).
- [57] 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(1).

(编辑:陈希)