

公告本

申請日期	85.5.10
案 號	85/05515
類 別	AKK 31/2036

A4
C4

469133

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	殺體內寄生蟲組合物
	英 文	Endoparasitocidal compositions
二、發明 人	姓 名	1. 曼諾伯 Norbert Mencke 2. 哈德姆 Achim Harder 3. 喬彼德 Peter Jeschke 4. 海巴拉 Barbara Helpap
	國 籍	1.-4. 皆德國籍
	住、居所	1. 德國利佛可生城庫德穆街2號 Grundermühle 2, 51381 Leverkusen, Germany 2. 德國寇恩城依洛帕街54號 Europaring 54, 51109 K81n, Germany 3. 德國利佛可生城亥邁斯街38號 Heymannstr. 38, 51373 Leverkusen, Germany 4. 德國寇恩城曼爾亥街42a號 Merheimer Heide 42 a, 51103 K81n, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國 籍	德國籍
	住、居所 (事務所)	德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代 表 人 姓 名	白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Klaus Reuter)

裝

訂

線

469133

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：西曆1995年6月2日 案號：19520275.9 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(/)

本發明係關於巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)及密爾必黴素(milbemycins)與環狀縮酚酸肽類化合物結合之混合物，並視需要存在有吡喹酮或艾普士普藍特(epsiprantel)，使增加殺體內寄生蟲組合物之殺體內寄生蟲活性。

在大部分情形下，狗是經由蛔蟲、鉤蟲及鞭蟲等三種線蟲科引發胃與腸的線蟲感染，但在貓中主要是由蛔蟲及鉤蟲兩種線蟲科所引起並遍佈全世界，在寄主動物非常多種組織上經過多種發育階段後，產生胃與腸道的感染顯露症狀，蛔蟲、鉤蟲及鞭蟲之寄生蟲病在感染的顯露前期及顯露期造成嚴重的問題，尤其是在幼年成長的狗、貓以及人體上，因此為了治癒已經感染的動物或使未經感染的動物保持在健康狀態，治療或預防處理都迫切地需要。

據此，保護狗及貓以防止感染與預防人體感染都非常重要，尤其是對於幼童。

一系列的殺線蟲性物質已經在動物飼養上作為殺蠕蟲劑使用，為了達到有效的保護，不但增加使用純的化合物，而且還結合兩種或多種的其他物質。

雖然如此，這些對抗寄生蟲之已知結合物的有效性，尤其是在低劑量時，並非完全令人滿意。

除了上列已經提及在狗和貓上發生的胃與腸蠕蟲疾病外，還有其他嚴重的寄生蟲疾病，例如具有高度寄主特異性的絲蟲病。

寄生性犬惡絲蟲-一種在南美洲北部、非洲、亞洲及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

澳洲的地方性絲蟲，是造成重要的犬與貓心血管惡絲蟲病之原因，狗和貓感染犬惡絲蟲時，發生在心血管系統的嚴重病理生理變化，會使寄主動物發生嚴重的疾病。

在具有殺蠕蟲活性之已知化合物中，只有少數具有對抗犬惡絲蟲之預防效應。

例如二乙碳醯嗪(DEC)之殺蠕蟲劑，雖然有效，但必須在病原體傳播(蚊子)的過程中每天用藥，藉由使用本發明之巨環內酯類化合物之伊維菌素/密爾必黴素後，可將狗與貓之預防處理降低至每月用藥一次。

雖然在狗和貓上已經存在具有高度功效對抗胃與腸線蟲之殺體內寄生蟲藥劑及對抗犬惡絲蟲活性之其他藥劑，但沒有任何一種已知的化合物可顯示廣效的活性，使其適於作為對抗全部胃與腸線蟲之治療藥劑及作為對抗犬惡絲蟲之預防藥劑。

對於這個理由，頃經使用不同的活性物質組合，使具有改進的活性及進一步降低在寄主上的副作用與毒性。

在大多數情形下，進行犬惡絲蟲之每月預防是用巨環內酯類化合物之阿維菌素例如伊維菌素，並結合殺蠕蟲劑例如噻嘧啶或苯並咪唑，如丙硫咪唑(參見W.C. Campbell, Ann. Rev. Microbiol. 45 (1991), 445-474 頁; J.N. Clark et al. Am. J. Vet. Res. 53(4), (1992), 517-520 頁)。

可舉出作為實例之一種組合中含有6.0微克/公斤伊維菌素及5.0毫克/公斤抗蟲靈，雖然此組合物可處理及控制

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

蛔蟲(*T. canis*及*T. leonina*)及鉤蟲(*A. canis*及*U. stenocephala*),但不能用於對抗鞭蟲(*T. vulpis*), 500微克/公斤之密爾必黴素也是如此,其活性在對抗鉤蟲*Uncinaria stenocephala*時顯示明顯的弱點,其係在小狗上造成嚴重寄生蟲病之一種胃與腸線蟲(參見D.D. Bowman et al. Am. J. Vet. Res. 51 (1990) 487頁; R. Grieve J. Am. Vet. Assoc. 194 (1989), 1815頁)。

除此之外,伊維菌素頃經在人體醫學上成功地測試作為對抗絲蟲感染及對抗不同的胃與腸線蟲線蟲感染之藥劑,但是這些研究同樣地也顯示雖然連續數天使用高劑量的伊維菌素,對於感染鉤蟲及鞭蟲的病人也沒有效用(參見Otteson & Campbell, J. Antimicrob. Chemother. 34, 1994, 195-203頁)。

這些原因清楚地顯示巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)及密爾必黴素,不論是其本身或與殺蠕蟲劑混合,迄今都無法在低劑量時同時有效地在狗及貓的胃與腸道中對抗蛔蟲、鉤蟲及鞭蟲。

本發明係關於殺體內寄生蟲組合物,其中含至少一種巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)或密爾必黴素並結合含胺基酸類及羧基羧酸類作為環結構單位及6至30個環原子之環狀縮酚酸肽類化合物,且視需要存在有吡嗪酮或艾普士普藍特。

根據本發明之組合物,其中含至少一種巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)或密

五、發明說明(4)

爾必黴素並結合含胺基酸類及羥基羧酸類作為環結構單位及6至30個環原子的環狀縮酚酸肽類化合物，具有出乎預期的增效作用。

根據本發明之殺體內寄生蟲組合物，其中含至少一種巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)或密爾必黴素並結合含胺基酸類及羥基羧酸類作為環結構單位及6至30個環原子的環狀縮酚酸肽類化合物，其增效作用在有吡喹酮或艾普士普藍特存在下更加顯著。

阿維菌素項經從阿維鏈黴菌微生物以微生物的代謝物分離(美國專利4 310 519)且產生主要含A_{1a}、A_{1b}、A_{2a}、A_{2b}、B_{1a}、B_{1b}、B_{2a}及B_{2b}八種成份之混合物(I. Putter et al. Experientia 37 (1981) 963頁, Birkhäuser Verlag (Switzerland))。

也有興趣於合成的衍生物，尤其是22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)(美國專利4 199 569)，同樣地，密爾必黴素B-41 D項經以發酵作用從吸水鏈黴菌分離出(參見 "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), 1-98頁; JP Pat. 8 378 549; GB 1 390 336)。

使用巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)及密爾必黴素作為殺體內寄生蟲劑已經知道有很長的時間，且為無數專利申請案與評論文章之主題(例如Biological effects in: "Ivermectin and

五、發明說明(5)

Abamectin" W.C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N.Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H.G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) 271-339頁; Chemical modifications in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), 第3章; CydectinTM [moxidectin and derivatives]; G.T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), 402-404頁); EP 423 445-A1), 使用杜瑞菌素(Doramectin)(Pfizer)作為殺體內寄生蟲劑也為已知(參見"Doramectin-a potent novel endectozide" A.C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), 5-15頁)。

而且, 結合阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)或密爾必微素與特殊種類之殺蠕蟲劑例如苯並咪唑、水楊醯胺、左旋咪唑、抗蟲靈或吡嗪酮, 也是無數專利申請案之主題(例如:GB 2 252 730; GB 2 224 933; GB 2 213 722; EP-A 59 074)。

環狀縮酚酸肽PF 1022 A及其對抗體內寄生蟲之活性係得知自EP-A 382 173及EP-A 503 538(PF 1022 A之總合成:JP Patent 05 229 997; Makoto et al., Biosci. Biotech. Biochem. 58 (6), 1994, 1193-1194頁; Makio Kobayshi et al., Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 46, 1994, 67-75頁; Stephen J. Nelson et al., J. Antibiotics 47, (11), 1994, 1322-1327頁)。

五、發明說明(6)

其他環狀縮酚酸肽及其殺體內寄生蟲活性為已經公告或未經公告的專利申請案之主題(環八縮酚酸肽:WO 93/19053; EP 0 634 408 A1; WO 94/19334; WO 95/07272; EP 626 375; EP 626 376; 環六縮酚酸肽:DE-A 4342 907; WO 93/25543; DE-A 4 437 198.5; DE-A 4 440 193.0及環四縮酚酸肽:EP-OS 664 297)。

吡嗪酮 2-(環己羰基)-1,2,3,6,7,11b-六氫-4H-吡嗪並[2,1-a]-異喹啉-4-酮及其對抗體內寄生蟲之活性係得知自DE-P 2 362 539、US-P 4 001 411。

艾普士普藍特 2-(環己羰基)-2,3,6,7,8,12b-六氫-吡嗪並[2,1-a][2]-苄吡啶因-4(1H)-酮及其對抗體內寄生蟲之活性係得知自EP-A 13 4 984、EP-A 185 012。

使用吡嗪酮及艾普士普藍特供增加含胺基酸類及羧基羧酸類作為環結構單位及6至30個環原子的環狀縮酚酸肽類化合物之殺體內寄生蟲活性係得知自EP-A 662 326。

因此本發明係關於殺體內寄生蟲組合物，其中含至少一種巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)或密爾必黴素並結合含胺基酸類及羧基羧酸類作為環結構單位及6至30個環原子之環狀縮酚酸肽類化合物，且視需要存在有吡嗪酮或艾普士普藍特。

本發明還關於使用巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)或密爾必黴素並結合含胺基酸類及羧基羧酸類作為環結構單位及6至30個環原子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

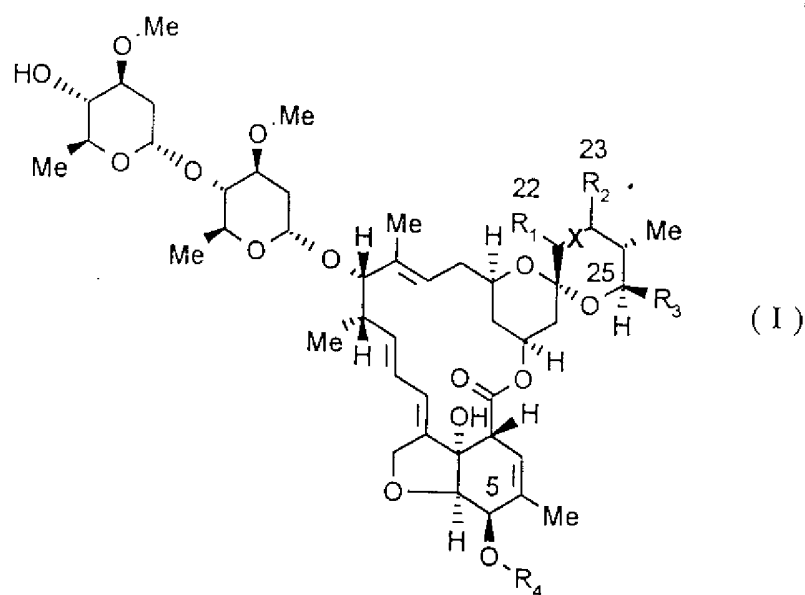
裝

訂

五、發明說明(7)

之環狀縮酚酸肽類化合物，且視需要存在有吡嗪酮或艾普士普藍特，供製備最終的殺寄生蟲組合物。

從微生物代謝物中可舉出作為輔成份之實例的為阿維菌素及其衍生物，這些化合物含通式(I)大環內酯之混合物



其中

R^1 至 R^4 基團可具有下表1之定義且X可代表 C_{22} 與 C_{23} 位置間的單鍵或雙鍵 ($-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$)。

在雙鍵之情形下， C_{22} 與 C_{23} 位置上沒有取代基 (R^1 、 R^2)。

五、發明說明(8)

表 1

巨環內酯	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
阿維菌素 A_{1a}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 A_{1b}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 A_{2a}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 A_{2b}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 B_{1a}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
阿維菌素 B_{1b}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
阿維菌素 B_{2a}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
阿維菌素 B_{2b}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
22, 23-二氫阿維 菌素 B_{1a}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
22, 23-二氫阿維 菌素 B_{1b}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
杜瑞菌素	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{Chx}$	$-\text{H}$

22, 23-二氫阿維菌素 B_1 代表伊維菌素 B_1 ; sec-Bu =第二丁基; iso-Pr =異丙基; Chx =環己基; $-\text{Me}$ =甲基

通式(I)之阿維菌素及 22, 23-二氫阿維菌素 B_1 (伊維菌素)一般是以混合物使用, 在本案中, 特別有興趣的為阿巴菌素(abamectin), 其主要含阿維菌素 B_1 、及其氫化產物之 22, 23-二氫阿維菌素 B_1 (伊維菌素)。

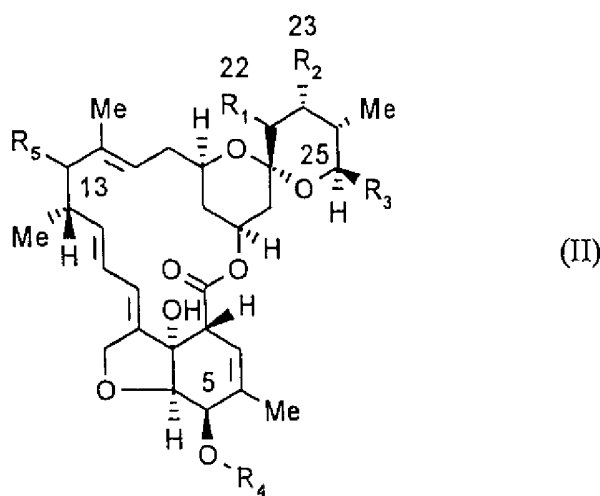
巨環內酯類化合物中, 在 C_{25} 位置上含異丙基之 "b" 標示化合物, 不需要與在 C_{25} 位置上含第二丁基之 "a" 標示化

五、發明說明(9)

合物分離，一般而言，係將含兩種物質之混合物分離，其中含 $>80\%$ 之第二丁基衍生物(B_{1a})及 $<20\%$ 異丙基衍生物(B_{1b})，並可在根據本發明中使用，而且在立體異構物之情形下， C_{13} 及 C_{23} 位置上的取代基可在環系統上排列成 α 及 β 組態，即可位於分子平面之上或下方，在各情形下，全部的立體異構物都考慮在根據本發明之範圍內。

密爾必黴素具有相同於阿維菌素或22,23-二氫阿維菌素 B_1 (伊維菌素)之大環內酯環結構，但在 C_{13} 位置不帶有取代基(即缺少夾竹桃糖雙糖碎片)(R_5 =氫)。

選自巨環內酯類化合物之密爾必黴素中，可舉出作為實例之化合物具有下列通式(II)

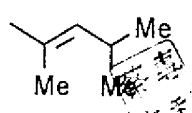
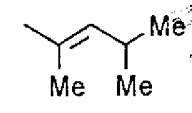


其中

R^1 至 R^5 基團具有下表2之定義：

五、發明說明(10)

表2

巨環內酯	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
密爾必黴素 B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
尼滅菌素 (Nemadectin)	-H	-OH		-H	-H
莫士菌素 (Moxidectin)	-H	=N-O-Me		-H	-H

iso-Pr=異丙基

根據本發明在含共同成份之式(I)及(II)化合物中，最有興趣的為下列巨環內酯類化合物：

阿維菌素B_{1a}/B_{1b}

22,23-二氫阿維菌素B_{1a}/B_{1b}(或伊維菌素B_{1a}/B_{1b})

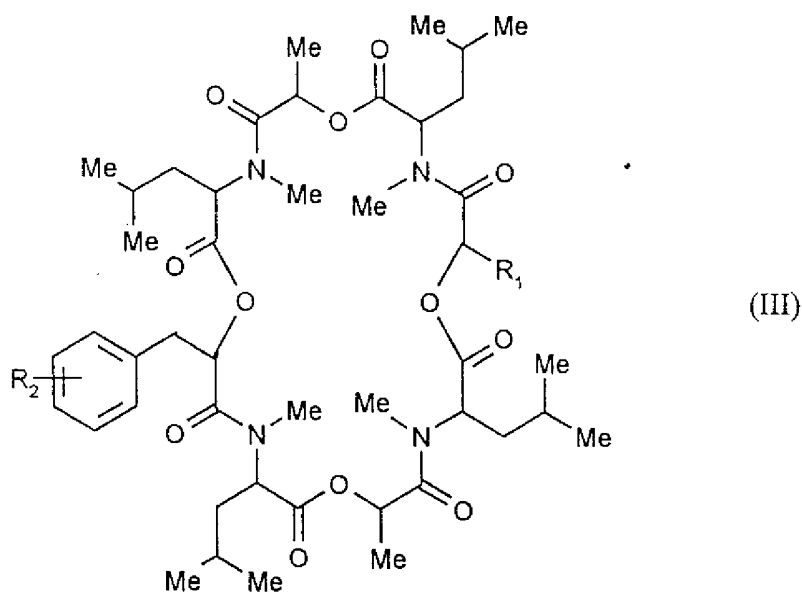
杜瑞菌素

莫士菌素

根據本發明之上述式(I)及(II)巨環內酯類化合物中，較佳之共同成份為具有24個環原子的環狀縮酚酸肽類化合物。

具有24個環原子的縮酚酸肽類化合物包括通式(III)之化合物

五、發明說明(//)



其中

R^1 代表視需要經取代之苺基，可舉例之取代基為
 氫、 C_{1-4} 烷基尤其是甲基、羥基、鹵素尤其是氟、
 C_{1-4} 烷氧基尤其是甲氧基或第三丁氧基、硝基、胺
 基、二烷胺基尤其是二甲胺基或二乙胺基、N-嗎
 福啉基、N-吡咯啉基或N-六氫吡啶基，

R^2 代表氫、 C_{1-4} 烷基尤其是甲基、羥基、鹵素尤其是
 氟、 C_{1-4} 烷氧基尤其是甲氧基或第三丁氧基、硝
 基、胺基、二烷胺基尤其是二甲胺基或二乙胺
 基、N-嗎福啉基、N-吡咯啉基或N-六氫吡啶基，

其中

a) 當 R^1 代表苺基時，

R^2 代表氫、羥基、 C_{1-4} 烷氧基尤其是甲氧基、
 鹵素尤其是氟、烯氧基尤其是烯丙氧基，

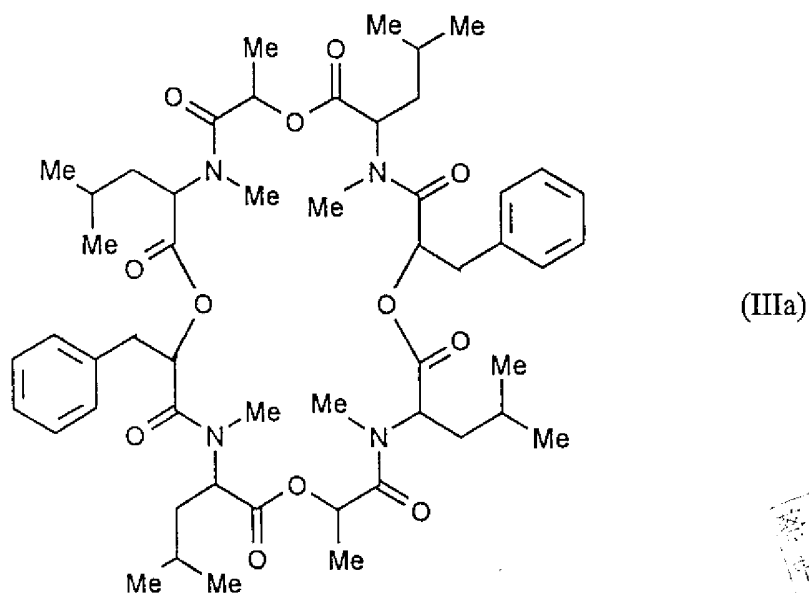
五、發明說明(12)

b) 當 R^1 代表甲基時,

R^2 代表氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基尤其是甲氧基、
硝基、胺基、二烷胺基尤其是二甲胺基、
N-嗎福啉基,

在本發明案中, 可以使用通式(III)之全部化合物, 其
可存在為光學活性、立體異構物形式或外消旋混合物, 但
根據本發明以使用光學活性、立體異構物形式之通式(III)
化合物較佳, 特別適宜使用含L-組態胺基酸類及D-組態
羥基羧酸類作為環結構單位之環狀縮酚酸肽類化合物。

可舉出作為實例之一種環狀縮酚酸肽類化合物為得知
自EP-A 382 173及EP-A 503 538的下式(IIIa)化合物PF
1022A, 其中 R^1 代表苄基且 R^2 代表氫:

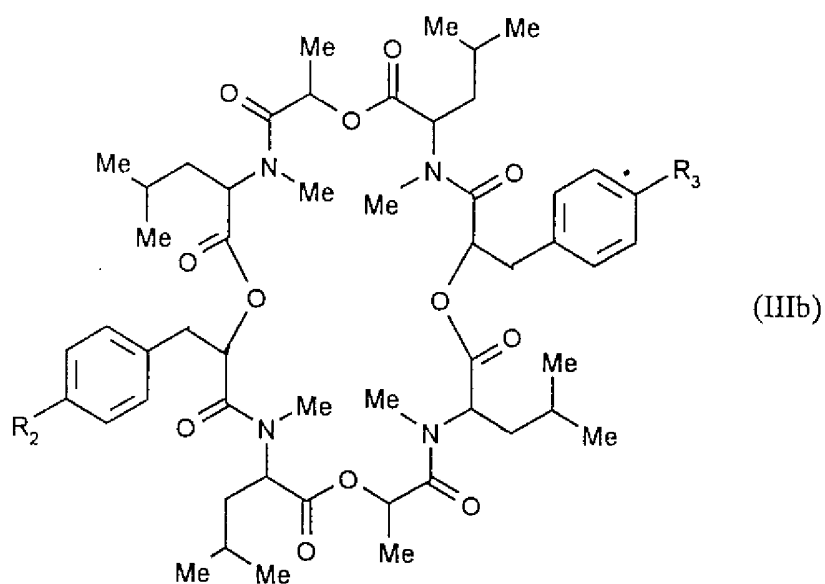


專利
代理人

五、發明說明(13)

其他可舉出作為實例之縮酚酸肽類化合物為得知自 PCT 申請案 WO 93/19053 及 EP 0 634 408 A1 之化合物。

從 PCT 申請案 WO 93/19053 及 EP 0 634 408 A1 之特別舉例化合物具有下列通式(IIIb)，其中 R^1 代表經(R^3)取代之苄基：



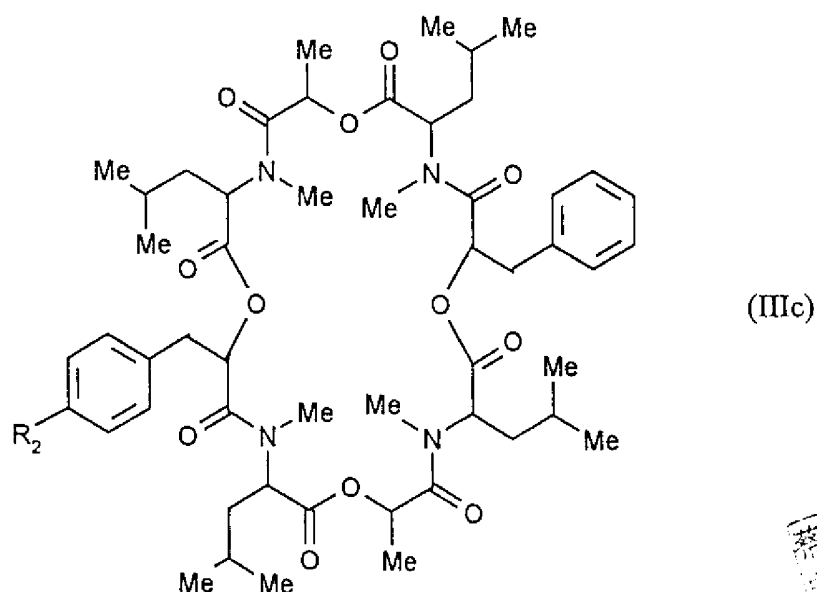
其中

R^2 及 R^3 代表 N-嗎福啉基、硝基、胺基、單-或二甲胺基。

另外可舉出作為實例之縮酚酸肽類化合物為得知自 PCT 申請案 WO 94/19334 之化合物。

從 PCT 申請案 WO 94/19334 之特別舉例化合物具有下列通式(IIIc)，其中 R^1 代表苄基：

五、發明說明(14)

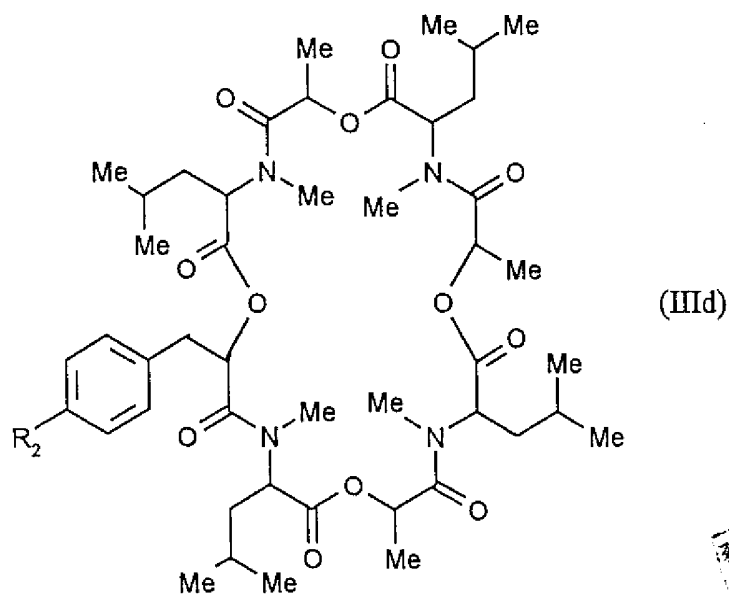


其中

R^2 代表羥基、甲氧基或第三丁氧基。

最後可舉出作為實例之縮酚酸肽類化合物為得知自 PCT 申請案 WO 95/07272 之化合物。

從 PCT 申請案 WO 95/07272 之特別舉例化合物具有下列通式(IIIId)，其中 R^1 代表甲基：

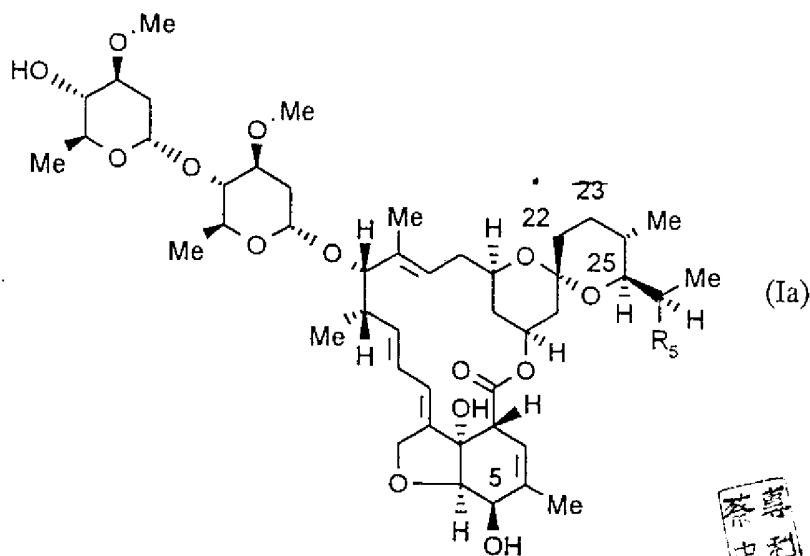


五、發明說明(15)

其中

R^2 代表甲氧基、二甲胺基或N-嗎福啉基。

根據本發明殺體內寄生蟲組合物之最適佳組合物，是從巨環內酯類化合物通式(Ia)之22,23-二氫阿維菌素 B_{1a}/B_{1b} (伊維菌素 B_{1a}/B_{1b})



其中

R^5 代表甲基及乙基

並與式(IIIa)之環狀縮酚酸肽類化合物PF 1022A

專利
中利
省代
理
所

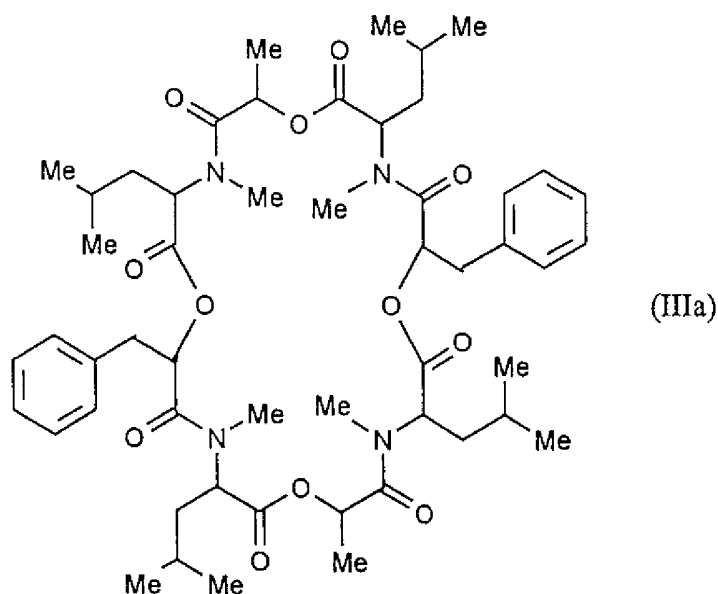
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

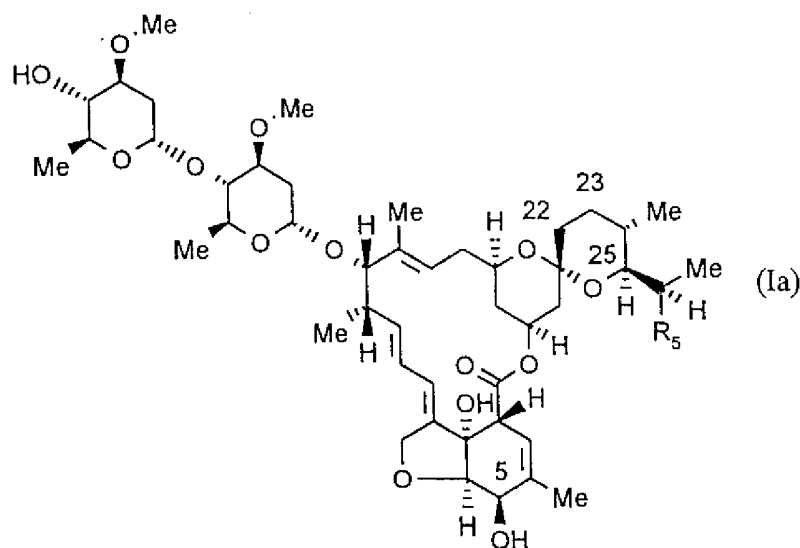
水

五、發明說明(16)



彼此結合，且視需要存在有吡嗪酮或艾普士普藍特，以有效增效比例作為本發明之共同成份。

根據本發明殺體內寄生蟲組合物之另一特定較佳組合物，是從巨環內酯類化合物通式(Ia)之22,23-二氫阿維菌素B_{1a}/B_{1b}(伊維菌素B_{1a}/B_{1b})

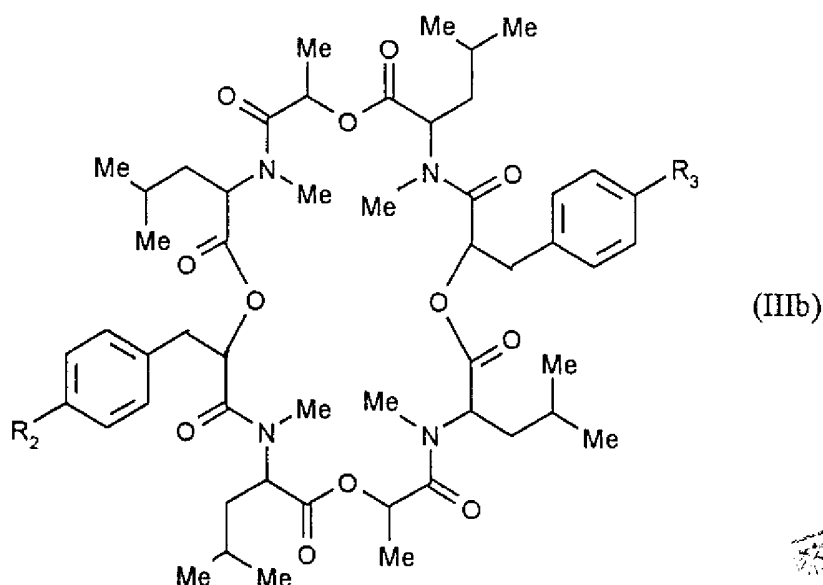


五、發明說明(17)

其中

R^5 代表甲基及乙基

並與式(IIIb)之環狀縮酚酸肽類化合物



其中

R^2 及 R^3 代表N-嗎福啉基

彼此結合，且視需要存在有吡嗪酮或艾普士普藍特，以有效增效比例作為本發明之共同成份。

根據本發明，式(I)或(II)及(III)之化合物也可結合兩種或多種列出之活性物質，且視需要存在有吡嗪酮或艾普士普藍特。

根據本發明活性物質組合物之殺體內寄生蟲活性明顯地比個別成份所預期之活性高，因此，經由使用這些組合物，可降低個別成份之使用率，據此其使用可帶來經濟及生態之優點。

五、發明說明(18)

因為對溫血動物只有很低的毒性，根據本發明之組合物適用於對抗發生在人體及畜牧業與繁殖業之有用動物、動物園動物、實驗室動物、測試用動物與寵物之致病性體內寄生蟲，在本案中，其可有效地對抗害蟲發育之全部或個別階段，以及對抗抗藥性與一般敏感性之物種，藉由對抗致病性體內寄生蟲，可減少發生疾病、死亡及產量降低(例如生產肉、奶、羊毛、獸皮、蛋、蜂蜜等)，所以使用本活性化合物可更經濟及容易地飼養動物。致病性體內寄生蟲包括蟯蟲類、吸蟲類、線蟲類與棘頭蟲類，具體地說：

從假葉目例如：裂頭蟯蟲屬、疊宮蟯蟲屬、使其士托蟯蟲屬(*Schistocephalus* spp.)、舌狀蟯蟲屬、波士蟯蟲屬(*Bothridium*)、複殖孔蟯蟲屬。

從圓葉目例如：中殖孔蟯蟲屬、裸頭蟯蟲屬、巴拉諾普蟯蟲屬(*Paranoplocephala* spp.)、蒙尼次蟯蟲屬、縫體蟯蟲屬、賽尼次蟯蟲屬(*Thysaniezia* spp.)、無卵黃腺蟯蟲屬、史地樂斯亞蟯蟲屬(*Stilesia* spp.)、斯托塔尼亞蟯蟲屬(*Cittotaenia* spp.)、安帝拉蟯蟲屬(*Andyra* spp.)、伯特蟯蟲屬、黛尼亞蟯蟲屬(*Taenia* spp.)、棘球蟯蟲屬、泡尾蟯蟲屬、代凡蟯蟲屬、瑞列蟯蟲屬、膜殼蟯蟲屬、棘厲蟯蟲屬、棘狀蟯蟲屬、雙峯蟯蟲屬、複孔蟯蟲屬、久士蟯蟲屬(*Joyeuxiella* spp.)、雙孔蟯蟲屬。

從單殖亞綱例如：三代吸蟲屬、枝環吸蟲屬、多盤吸蟲屬。

五、發明說明(19)

從複殖亞綱例如：雙穴吸蟲屬、莖雙穴吸蟲屬、裂體吸蟲屬、毛畢吸蟲屬、鳥畢吸蟲屬、澳華吸蟲屬、巨華吸蟲屬、彩蚴吸蟲屬、短咽吸蟲屬、棘口吸蟲屬、棘緣吸蟲屬、棘隙吸蟲屬、低頸吸蟲屬、片形吸蟲屬、大片形吸蟲屬、姜片吸蟲屬、環腔吸蟲屬、盲腔吸蟲屬、同盤吸蟲屬、杯植吸蟲屬、殖盤吸蟲屬、巨孔吸蟲屬、菲策吸蟲屬、腹帶吸蟲屬、背孔吸蟲屬、下彎吸蟲屬、斜罕吸蟲屬、前殖吸蟲屬、雙腔吸蟲屬、闊盤吸蟲屬、隱孔吸蟲屬、并殖吸蟲屬、古力吸蟲屬(*Collyriclum* spp.)、鮭隱孔吸蟲屬、後罕吸蟲屬、支罕吸蟲屬、次罕吸蟲屬、異形吸蟲屬、後殖吸蟲屬。

從嘴刺目例如：毛首線蟲屬、毛細線蟲屬、毛滴線蟲屬、毛形線蟲屬。

從小杆目例如：短絲線蟲屬、類圓線蟲屬。

從圓線目例如：圓線蟲屬、三齒線蟲屬、奧斯費線蟲屬(*Oesophagodontus* spp.)、毛線線蟲屬、蓋樂斯線蟲屬(*Gyalocephalus* spp.)、西林多線蟲屬(*Cylindropharynx* spp.)、普特斯線蟲(*Poteriostomum* spp.)、賽可羅線蟲屬(*Cyclococercus* spp.)、西利可線蟲屬(*Cylicostephanus* spp.)、節結線蟲屬、夏氏線蟲屬、冠線蟲屬、鉤口線蟲屬、鉤線蟲屬、布諾氏線蟲屬(*Bunostomum* spp.)、球頭線蟲屬、比翼線蟲屬、賽色線蟲屬(*Cyathostoma* spp.)、後圓線蟲屬、網尾線蟲屬、苗勒氏線蟲屬、原圓線蟲屬、新圓線蟲屬、西士托線蟲屬

五、發明說明 (20)

(*Cystocaulus* spp.)、肺圓線蟲屬、斯派克線蟲屬
 (*Spicocaulus* spp.)、伊拉費線蟲屬(*Elaphostrongylus* spp.)、派瑞拉費線蟲屬(*Parelaphostrongylus* spp.)、奎諾士線蟲屬(*Crenosoma* spp.)、派拉奎諾線蟲屬(*Paracrenosoma* spp.)、管圓線蟲屬、阿勒羅線蟲屬(*Aelurostrongylus* spp.)、絲線蟲屬、副絲線蟲屬、毛圓線蟲屬、血矛線蟲屬、奧斯托氏線蟲屬、馬歇爾氏線蟲屬、古柏線蟲屬、細頸線蟲屬、圓形線蟲屬、歐畢立斯線蟲屬(*Obeliscoides* spp.)、裂口線蟲屬、歐陸藍線蟲屬(*Ollulanus* spp.)。

從蟯蟲目例如：尖尾線蟲屬、蟯蟲屬、栓尾線蟲屬、管狀線蟲屬、無刺線蟲屬、異刺線蟲屬。

從雞蛔蟲目例如：蛔蟲屬、弓蛔線蟲屬、弓蛔蟲屬、副蛔蟲屬、腹管線蟲屬、雞蛔蟲屬。

從旋尾目例如：顎口線蟲屬、泡翼線蟲屬、吸吮線蟲屬、筒線蟲屬、胃線蟲屬、巴拉龍線蟲屬(*Parabronema*)、德絲線蟲屬、龍線蟲屬。

從絲蟲目例如：冠絲蟲屬、副絲蟲屬、腹腔絲蟲屬、羅阿絲蟲屬、惡絲蟲屬、棉絲蟲屬、布魯格氏絲蟲屬、吳策絲蟲屬、盤尾絲蟲屬。

從巨吻棘頭蟲目例如：菲立棘頭蟲屬、念珠棘頭蟲屬、巨吻棘頭蟲屬、普羅士棘頭蟲屬(*Prosthenorchis* spp.)。

有用及繁殖動物包括哺乳類例如牛、馬、綿羊、豬、

五、發明說明(之)

山羊、駱駝、水牛、驢子、兔子、梅花鹿與馴鹿；產毛動物例如貂、栗鼠與浣熊；禽類例如雞、鵝、火雞、鴨子；淡水與鹽水魚類例如鱒魚、鯉魚、鰻魚；爬蟲動物與昆蟲類例如蜜蜂與蠶。

實驗室及測試動物包括小鼠、大鼠、天竺鼠、金腮鼠、狗與貓。

寵物包括狗與貓。

用藥可有效地作為預防及治療用途。

本活性化合物可直接或以適當製劑之形式使用，用藥方式可經腸道、不經腸道、皮膚、鼻子、環境處理或藉由含活性化合物之成形製品例如細長紙條、紙片、膠帶、頸圈、耳垂、肢足繃帶及標記裝置。

活性化合物之經腸道用藥係製成例如口服形式之粉劑、片劑、膠囊、糊劑、飲水、顆粒劑、供口服使用之溶液、懸浮劑、乳化液、大丸劑、加藥飼料及飲水；皮膚用藥係製成例如浸漬、噴霧或澆淋與塗擦之形式；非經腸道用藥係製成注射(肌內、皮下、靜脈內或腹膜內)或植入之形式。

合適的製劑如下：

溶液，例如注射液、口服液、稀釋後供口服用藥之濃縮液、供皮膚或體腔使用之溶液、澆淋液與凝膠；

供口服或皮膚用藥及供注射使用之乳劑與懸浮液、半固態製劑；

將活性成份加工在軟膏基質或油/水型及水/油型乳劑

五、發明說明(22)

基質中之調配物；

固態調配物，例如粉劑、預混劑或濃縮劑、顆粒劑、丸劑、片劑、大丸劑或膠囊；氣溶膠及吸入劑組合物、及含活性化合物成形製品。

注射用的溶液係經由靜脈、肌肉與皮下用藥。

製備注射用的溶液是將活性化合物溶解在適當的溶劑中，並可添加任何添加劑，例如溶解劑、酸、鹼、緩衝鹽、抗氧化劑與防腐劑，然後將溶液進行無菌過濾並轉移至容器內。

可舉例之溶劑為：生理上可接受之溶劑，例如水、醇類例如乙醇、丁醇、苧醇、甘油、丙二醇與乙二醇、N-甲基吡咯啉酮、及其混合物。

必要時，本活性化合物也可溶解在生理上可接受且適用於注射之植物油或合成油類中。

可舉例之溶解劑如下：可促進活性化合物溶解在主要溶劑或防止活性化合物沈澱之溶劑，其實例包括聚乙炔吡咯啉酮、聚氧乙基化之蓖麻油、及聚氧乙基化之山梨糖酯類。

防腐劑如下：苧醇、三氯丁醇、對羥基苯甲酸酯類或正丁醇。

口服液係直接使用，濃縮液係先稀釋成用藥濃度後再口服使用，口服液與濃縮液係根據上述製備注射用的溶液之方法製備，但可免除無菌過濾之步驟。

五、發明說明 (53)

在皮膚上使用之溶液係將其滴、揉、擦、灑或噴在皮膚上，這類溶液係根據上述製備注射用的溶液之方法製備。

在製備過程中，較宜添加稠化劑，該稠化劑如下：無機稠化劑例如膨潤土、膠質矽酸與單硬脂酸鋁；或有機稠化劑例如纖維素衍生物、聚乙基醇類及其共聚物、丙烯酸鹽類及甲基丙烯酸鹽類。

凝膠係應用或塗擦在皮膚或注入身體孔穴中，製備凝膠係將該稠化劑添加至根據上述製備注射用的溶液方法所製備之溶液中，其添加量係使形成具有類似軟膏硬度之透明組合物，所用之稠化劑為前述所用之稠化劑。

澆淋調配物係將其澆淋或噴灑在一定面積之皮膚上，使活性化合物穿透皮膚而具有全身性效應。

製備澆淋調配物係將活性化合物溶解懸浮或乳化在皮膚可耐受之合適溶劑或溶劑混合物中，必要時可加入其他輔劑例如染料、促進吸收物質、抗氧化劑、光保護劑及膠黏劑。

可列舉之溶劑如下：水、醇類、二醇類、聚乙二醇類、聚丙二醇類、甘油、芳族醇類例如苧醇、苯乙醇與苯氧乙醇、酯類例如醋酸乙酯、醋酸丁酯、與苯甲酸苧酯、醚類例如烷二醇烷醚類如二丙二醇單甲醚與二乙二醇單甲醚及二乙二醇單丁醚、酮類例如丙酮與甲基乙基酮、芳族及/或脂族烴類、植物油或合成油類、DMF、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮與2,2-二甲基-4-羥基-亞甲基-1,3-

五、發明說明 (24)

二噁烷。

染料為准許供動物使用並可溶解或分散之全部染料。

促進吸收之物質為例如DMSO、擴展油例如肉豆蔻酸異丙酯、壬酸二丙二醇酯、矽酮油類、脂肪酸酯類、甘油三酸酯類與脂肪醇類。

抗氧化劑如下：亞硫酸鹽類或焦亞硫酸鹽類，例如焦亞硫酸鉀、抗壞血酸、丁基化羥甲苯、丁基化羥苯甲醚與生育酚。

光保護劑之實例為諾凡地酸(novantisol acid)。

膠黏劑為例如纖維素衍生物、澱粉衍生物、聚苯甲酸酯類、天然產生之聚合物類例如藻酸酯類及凝膠。

乳化液可經口服、皮膚、或注射方式使用。

乳化液為水/油型或者是油/水型。

製備乳化液係將活性化合物溶解在疏水相、或親水相並借助於適當乳化劑用另一相之溶劑將其均相化，必要時可再加入輔劑例如染料、促進吸收之物質、防腐劑、光保護劑與增加黏度之物質。

可舉例之疏水相(油類)為：石蠟油類、矽酮油類、天然產生之植物油類例如芝麻油、杏仁油、蓖麻油、及合成甘油三酸酯例如辛酸/癸酸甘油二酸酯、 C_{8-12} 鏈長之植物脂肪酸或其他特別選定之天然產生脂肪酸之甘油三酸酯混合物、其中也可含部份羥基之飽和或未飽和脂肪酸與 C_8/C_{10} 脂肪酸之單一與甘油二酸酯之部份甘油酸酯混合物。

五、發明說明 (>5)

脂肪酸酯類為例如硬脂酸乙酯、己二酸二正丁酯、月桂酸己酯、壬酸二丙二醇酯、中等鏈長分枝鏈脂肪酸與 C₁₆-C₁₈ 鏈長飽和脂肪醇之酯類、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、C₁₂-C₁₈ 鏈長飽和脂肪醇之辛酸/癸酸酯類、硬脂酸異丙酯、油酸油酯、油酸癸酯、油酸乙酯、乳酸乙酯、像蠟的脂肪酸酯類例如合成的鴨子腺脂肪、鄰苯二酸二丁酯、己二酸二異丙酯、與後者相關之酯混合物等。

脂肪醇類為例如異三癸醇、2-辛基十二烷醇、鯨蠟硬脂醇與油醇。

脂肪酸類為例如油酸、及其混合物。

可舉例之親水相如下：水、醇類例如丙二醇、甘油與山梨糖醇、及其混合物。

可舉例之乳化劑為：非離子系表面活性劑例如聚氧乙基化之蓖麻油、聚氧乙基化之單油酸山梨糖酯、單硬脂酸山梨糖酯、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸聚氧乙酯、及烷酚聚二醇醚類；

兩性系表面活性劑如 N-月桂基-β-亞胺二丙酸二鈉或卵磷脂；

陰離子系表面活性劑如硫酸月桂酯鈉、脂肪醇醚-硫酸酯類及單/二烷基聚二醇醚正磷酸酯之單乙醇胺鹽。

陽離子系表面活性劑如氯化鯨蠟基三甲銨。

其他可舉例之輔劑如下：可增加黏度並安定乳劑之物質例如羧甲基纖維素、乙基纖維素、其他纖維素及澱粉衍生物、聚丙烯酸酯類、藻酸酯類、凝膠、阿拉伯樹膠、聚

五、發明說明 (26)

乙烯 咯啉酮、聚乙烯醇、甲基乙烯基醚與馬來酐之共聚物、聚乙二醇類、蠟、膠質矽酸、或上述物質之混合物。懸浮劑可經口服、皮膚或注射方式用藥，其製備係將活性物質懸浮在液體賦形劑中，必要時可添加其他輔劑例如濕化劑、染料、促進吸收之物質、防腐劑、抗氧化劑及光安定劑。

可聚例之液體賦形劑為全部的均勻性溶劑及溶劑混合物。

可聚例之濕化劑(分散劑)為上述列舉之表面活性劑。

可聚例之其他輔劑為上述列舉之輔劑。

半固態製劑可經口服或皮膚方式用藥，其與上述懸浮劑及乳劑之不同處只是在具有較高之黏度。

製備固體製劑是將活性物質與合適的賦形劑混合，必要時再添加輔劑，並根據需要調製成混合物。

可舉例之賦形劑為生理上可接受之全部固態惰性物質，適用於此目的者為無機及有機物質，無機物質為例如一般的鹽類、碳酸鹽類如碳酸鈣、碳酸氫鹽類、氧化鋁類、矽酸類、礬土類、沈澱或膠質之二氧化矽及磷酸鹽類。

有機物質為例如糖類、纖維素、食品與飼料例如奶粉、動物食物、穀類食物及碎片穀類與澱粉。

輔劑為防腐劑、抗氧化劑及染料，其已經在前述中列舉。

其他合適之輔劑為潤滑劑及滑動劑類，例如硬脂酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)

鎂、硬脂酸、滑石及膨潤土；助分裂之物質，例如澱粉及交聯化之聚乙烯基吡咯啉酮；接合劑類，例如澱粉、凝膠或直鏈之聚乙烯基吡咯啉酮；及乾式接合劑類，例如微晶態纖維素。

在製劑中，本活性化合物也可與增效劑或其他可對抗體內寄生蟲之活性化合物以混合物存在，此類活性化合物為例如L-2,3,5,6-四氫-6-苯咪唑噻唑、苯並咪唑胺基甲酸酯類、吡嗪酮。

現成可使用的製劑中含活性化合物之濃度為10ppm-20重量%，較宜為0.1-10重量%。

使用前需稀釋之調配物中含活性化合物之濃度為0.5-90重量%，較宜為5至50重量%。

在根據本發明之殺體內寄生蟲組合物中，當在作為寵物動物的狗身上使用時，觀察到之巨環內酯與縮酚酸肽之重量比例為1:500至1000，以1:500至850較佳，特別適宜為1:500。

而且在根據本發明之殺體內寄生蟲組合物中，當在作為寵物動物的貓身上使用時，觀察到之巨環內酯與縮酚酸肽之重量比例為1:150至500，以1:150至350較佳，特別適宜為1:150至200。

最後，在根據本發明之殺體內寄生蟲組合物中，當在有用動物身上使用時，觀察到之巨環內酯與縮酚酸肽之重量比例為1:20至400，以1:20至250較佳，特別適宜為1:20至50。

五、發明說明(28)

在本發明案之殺體內寄生蟲組合物中，不但可含至少一種巨環內酯及縮酚酸肽，而且可含吡喹酮或艾普士普藍特，在這些情形下，於根據本發明組合物中一般使用的巨環內酯與吡喹酮或艾普士普藍特之重量比例係相當於縮酚酸肽之重量比例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

Supplemental Test Data in Chinese - Encl.I

五、發明說明 ()

(89 年 4 月 7 日 送呈)

(Submitted on April 7, 2000)

實驗部份實例 A

活體內線蟲測試

老鼠中的 *Nematospiroides dubius*

使小鼠實驗性地感染 *Nematospiroides dubius* 種的線蟲，將 60 隻 *Nematospiroides dubius* 的絲狀幼蟲口服施加至小鼠上使其感染。

當顯露前期結束後，在感染後的第 12 天口服用藥懸浮的活性物質。

活性之測定：

在感染後的第 20 天選擇小鼠，用壓迫器計數十二指腸中的寄生蟲，劑量處理族群之成功數與未處理對照組做比對。

下表 A 與 B 指出組合物在小鼠中對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應。

表 A PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率 [%]
PF 1022 A	50.0	0
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	0
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	25.0	0
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	

~ 31 ~

\\T3\BPASCH\$EVA\B85207-data.doc

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 ()

表 B 有吡喹酮存在下，PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 總

五、發明說明()

實例 B

活體內線蟲測試

老鼠中的 *Heterakis spumosa*

使小鼠實驗性地感染 *Heterakis spumosa* 種的線蟲，將 90 個 *Heterakis spumosa* 形成胚胎的卵口服施加至小鼠上使其感染。當顯露前期結束後，在感染後的第 46 天口服用藥懸浮的活性物質。

活性之測定：

在感染後的第 54 天選擇小鼠，用顯微鏡計數直腸及盲腸中的寄生成蟲，劑量處理族群之成功數與未處理對照組做比對。

下表 C 與 D 指出組合物在小鼠中對抗 *Heterakis spumosa* 之效應。

表 C PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Heterakis spumosa* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A	50.0	0
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	<50
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	25.0	0
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	10.0	0
PF 1022 A+	10.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	5.0	0
PF 1022 A+	5.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	

五、發明說明 ()

表D 有吡喹酮存在下，PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物
在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Heterakis spumosa* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
總

五、發明說明 ()

實例 C

活體內線蟲測試

狗中的 *Ancylostoma caninum*

使 Beagle 小狗實驗性地感染鉤蟲(*Ancylostoma caninum*), 感染物的量為 250 L₃ 幼蟲。

顯露前期結束後, 成蟲存在於胃與腸道中, 將純活性明膠膠囊之測試化合物口服方式施加在狗上。

根據下列兩種方法進行效應之測試:

1. 計數處理前後狗糞便中的蟲卵數。
2. 用下式計算臨界測試下之效應%:

移除之蟲數

效應% = $\frac{\text{移除之蟲數}}{\text{移除之蟲數及留存之蟲數}} \times 100$

移除之蟲數及留存之蟲數

表 E 顯示組合物在狗上對抗 *Ancylostoma caninum* 之效應。

五、發明說明 ()

表 E PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在狗上經口服用藥後，對抗 *Ancylostoma caninum* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A	1.0	100
	0.5	0
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.01	100
	0.001	0
PF 1022 A+	0.5	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.001	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 總

五、發明說明 ()

表 G 比較環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-)*與伊維菌素 B_{1a/1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應

活性成份[毫克/公斤體重]		降低率[%]
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)	0.25	0
伊維菌素 B _{1a/1b}	0.10	0
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)+伊維菌素 B _{1a/1b}	0.25+0.10	>80
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)	0.10	0
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)+伊維菌素 B _{1a/1b}	0.10+0.10	>50

MeLeu: N-甲基-白胺酸； D-Lac: D-乳酸； D-p-MorPheLac: D-p-嗎福啉苯基乳酸； p: 對位

*根據說明書第 15 頁之式 IIIb, R^{3/2} 兩者皆代表嗎福啉基

四、中文發明摘要(發明之名稱：

殺體內寄生蟲組合物)

本發明係關於巨環內酯類化合物之阿維菌素、22,23-二氫阿維菌素B₁(伊維菌素)及密爾必黴素(milbemycins)與環狀縮酚酸肽類化合物結合之混合物，並視需要存在有吡喹酮或艾普士普藍特(epsiprantel)，使增加殺體內寄生蟲組合物之殺體內寄生蟲活性。

英文發明摘要(發明之名稱：Endoparasiticide compositions)

The present invention relates to mixtures of avermectins, 22,23-dihydroavermectins B₁ (ivermectins) and milbemycins from the class of the macrocyclic lactones in combination with cyclic depsipeptides, optionally in the presence of praziquantel or epsiprantel, for increasing the endoparasiticide action in endoparasiticide compositions.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

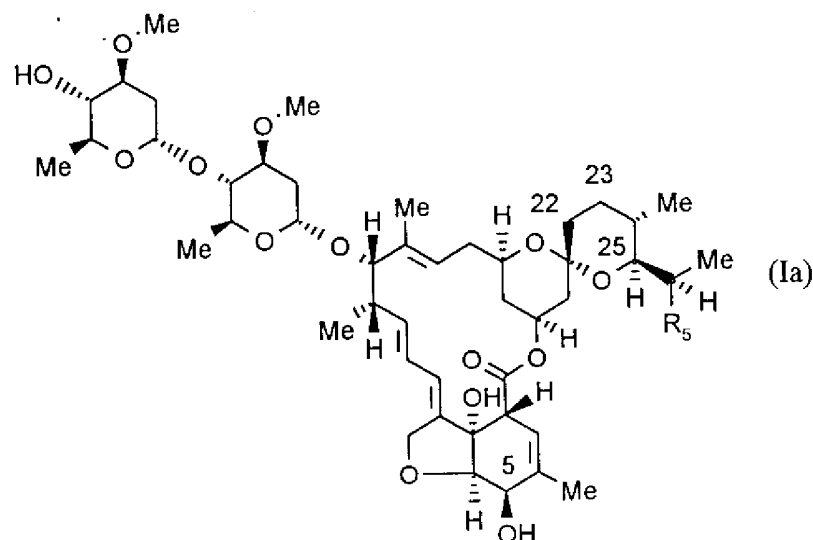
裝

訂

線

六、申請專利範圍

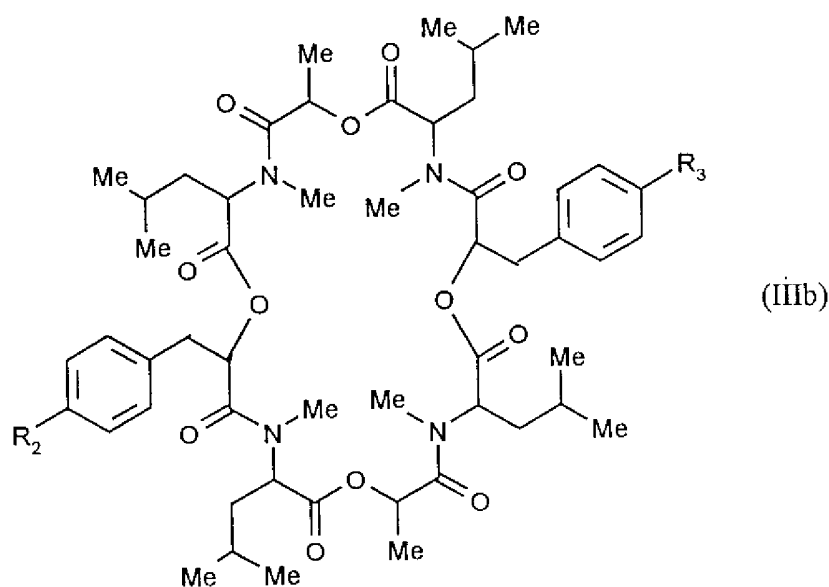
1. 一種殺體內寄生蟲組合物，其係包含式(Ia)之伊維菌素B_{1a}/B_{1b}



式中

R⁵代表甲基或乙基，

及式(IIIb)之化合物作為活性成份



五、發明說明(8)

表1

巨環內酯	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
阿維菌素 A_{1a}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 A_{1b}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 A_{2a}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 A_{2b}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{Me}$
阿維菌素 B_{1a}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
阿維菌素 B_{1b}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
阿維菌素 B_{2a}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
阿維菌素 B_{2b}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
22, 23-二氫阿維菌素 B_{1a}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
22, 23-二氫阿維菌素 B_{1b}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
杜瑞菌素	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{Chx}$	$-\text{H}$

22, 23-二氫阿維菌素 B_1 代表伊維菌素 B_1 ； sec-Bu =第二丁基； iso-Pr =異丙基； Chx =環己基； $-\text{Me}$ =甲基

通式(I)之阿維菌素及22, 23-二氫阿維菌素 B_1 (伊維菌素)一般是以混合物使用，在本案中，特別有興趣的為阿巴菌素(abamectin)，其主要含阿維菌素 B_1 、及其氫化產物之22, 23-二氫阿維菌素 B_1 (伊維菌素)。

巨環內酯類化合物中，在 C_{25} 位置上含異丙基之"b"標示化合物，不需要與在 C_{25} 位置上含第二丁基之"a"標示化

Supplemental Test Data in Chinese - Encl.I

五、發明說明 ()

(89 年 4 月 7 日 送呈)

(Submitted on April 7, 2000)

實驗部份實例 A

活體內線蟲測試

老鼠中的 *Nematospiroides dubius*

使小鼠實驗性地感染 *Nematospiroides dubius* 種的線蟲，將 60 隻 *Nematospiroides dubius* 的絲狀幼蟲口服施加至小鼠上使其感染。

當顯露前期結束後，在感染後的第 12 天口服用藥懸浮的活性物質。

活性之測定：

在感染後的第 20 天選擇小鼠，用壓迫器計數十二指腸中的寄生蟲，劑量處理族群之成功數與未處理對照組做比對。

下表 A 與 B 指出組合物在小鼠中對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應。

表 A PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率 [%]
PF 1022 A	50.0	0
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	0
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	25.0	0
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	

~ 31 ~

\\T3\BPASCH\$EVA\B85207-data.doc

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 ()

表 B 有吡喹酮存在下，PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	25.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 總

五、發明說明()

實例 B

活體內線蟲測試

老鼠中的 *Heterakis spumosa*

使小鼠實驗性地感染 *Heterakis spumosa* 種的線蟲，將 90 個 *Heterakis spumosa* 形成胚胎的卵口服施加至小鼠上使其感染。當顯露前期結束後，在感染後的第 46 天口服用藥懸浮的活性物質。

活性之測定：

在感染後的第 54 天選擇小鼠，用顯微鏡計數直腸及盲腸中的寄生成蟲，劑量處理族群之成功數與未處理對照組做比對。

下表 C 與 D 指出組合物在小鼠中對抗 *Heterakis spumosa* 之效應。

表 C PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Heterakis spumosa* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A	50.0	0
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	<50
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	25.0	0
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	10.0	0
PF 1022 A+	10.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	
PF 1022 A	5.0	0
PF 1022 A+	5.0	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.1	

五、發明說明 ()

表 D 有吡喹酮存在下, PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物
在小鼠上經口服用藥後, 對抗 *Heterakis spumosa* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	50.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	10.0	
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	5.0	
PF 1022 A+	25.0	100
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b} +	0.1	
吡喹酮	1.0	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 總

五、發明說明 ()

實例 C

活體內線蟲測試

狗中的 *Ancylostoma caninum*

使 Beagle 小狗實驗性地感染鉤蟲(*Ancylostoma caninum*), 感染物的量為 250 L₃ 幼蟲。

顯露前期結束後, 成蟲存在於胃與腸道中, 將純活性明膠膠囊之測試化合物口服方式施加在狗上。

根據下列兩種方法進行效應之測試:

1. 計數處理前後狗糞便中的蟲卵數。
2. 用下式計算臨界測試下之效應%:

移除之蟲數

效應% = $\frac{\text{移除之蟲數}}{\text{移除之蟲數及留存之蟲數}} \times 100$

移除之蟲數及留存之蟲數

表 E 顯示組合物在狗上對抗 *Ancylostoma caninum* 之效應。

五、發明說明 ()

表 E PF 1022 A 及伊維菌素 B_{1a}/B_{1b} 之組合物在狗上經口服用藥後，對抗 *Ancylostoma caninum* 之效應

活性物質及用量[毫克/公斤]		降低率[%]
PF 1022 A	1.0	100
	0.5	0
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.01	100
	0.001	0
PF 1022 A+	0.5	>80
伊維菌素 B _{1a} /B _{1b}	0.001	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 ()

表 G 比較環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-)*與伊維菌素 B_{1a/1b} 之組合物在小鼠上經口服用藥後，對抗 *Nematospiroides dubius* 之效應

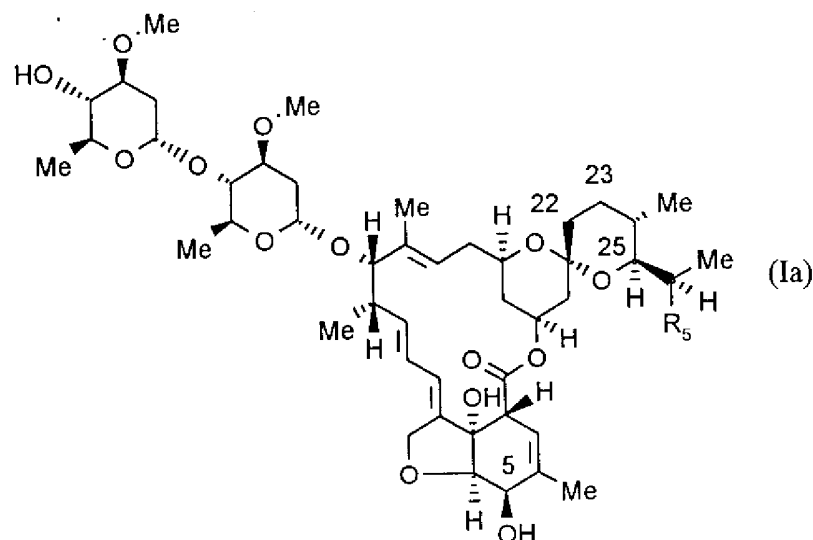
活性成份[毫克/公斤體重]		降低率[%]
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)	0.25	0
伊維菌素 B _{1a/1b}	0.10	0
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)+伊維菌素 B _{1a/1b}	0.25+0.10	>80
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)	0.10	0
環 (-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-*)+伊維菌素 B _{1a/1b}	0.10+0.10	>50

MeLeu: N-甲基-白胺酸； D-Lac: D-乳酸； D-p-MorPheLac: D-p-嗎福啉苯基乳酸； p: 對位

*根據說明書第 15 頁之式 IIIb，R^{3/2} 兩者皆代表嗎福啉基

六、申請專利範圍

1. 一種殺體內寄生蟲組合物，其係包含式(Ia)之伊維菌素 B_{1a}/B_{1b}



式中

R⁵ 代表甲基或乙基，

及式(IIIb)之化合物作為活性成份

