



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102000 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099118946

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A01N43/22 (2006.01)

A01N43/40 (2006.01)

C07H17/08 (2006.01)

A01P7/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/19 美國

61/218,502

2009/11/18 美國

61/262,256

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：麥爾 傑佛瑞 艾倫 MEYER, JEFFERY ALAN (US)；懷特 威廉 杭特爾 WHITE,

WILLIAM HUNTER (US)；溫可 約瑟夫 雷蒙 WINKLE, JOSEPH RAYMOND

(US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 27 頁

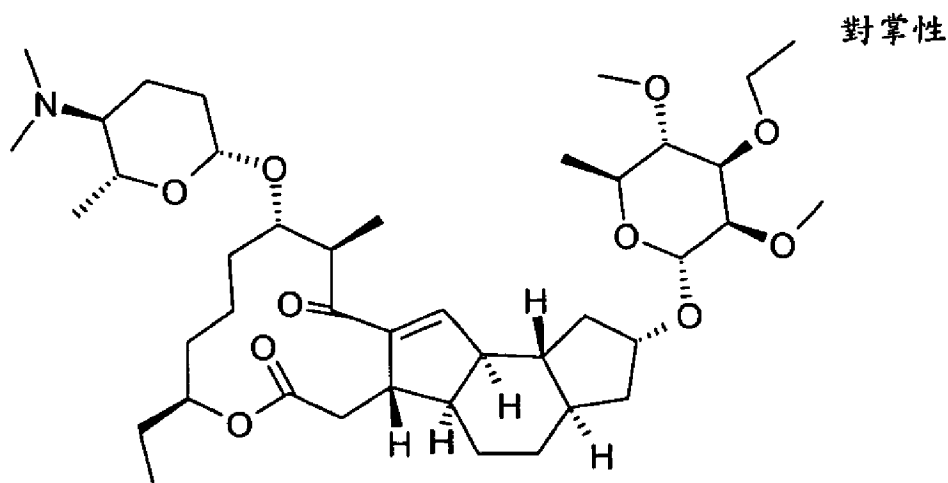
(54)名稱

殺外寄生蟲之方法及調配物

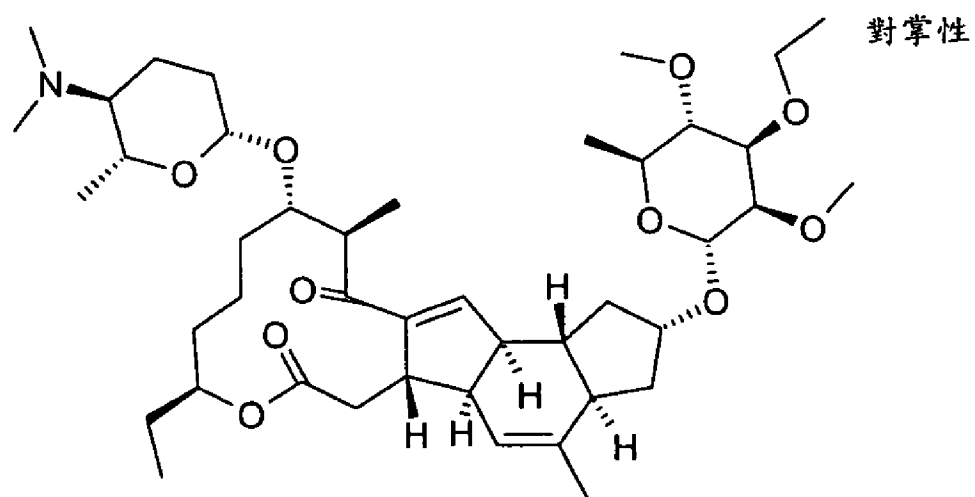
ECTOPARASITICIDAL METHODS AND FORMULATIONS

(57)摘要

本發明係關於一種利用乙基多殺菌素(spinetoram)或其醫藥上可接受的鹽局部控制動物外寄生蟲侵擾之新穎方法及調配物。



式I



式II



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102000 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099118946

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A01N43/22 (2006.01)

A01N43/40 (2006.01)

C07H17/08 (2006.01)

A01P7/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/19 美國

61/218,502

2009/11/18 美國

61/262,256

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：麥爾 傑佛瑞 艾倫 MEYER, JEFFERY ALAN (US)；懷特 威廉 杭特爾 WHITE,

WILLIAM HUNTER (US)；溫可 約瑟夫 雷蒙 WINKLE, JOSEPH RAYMOND

(US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 27 頁

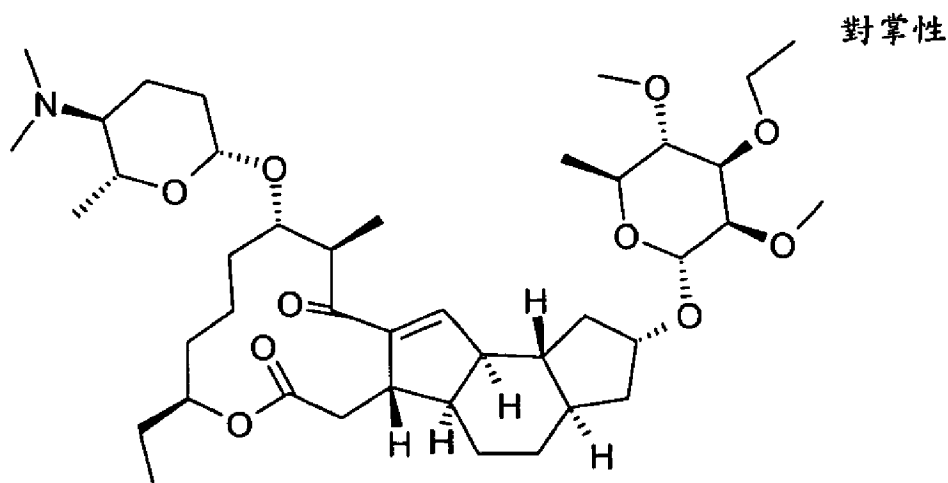
(54)名稱

殺外寄生蟲之方法及調配物

ECTOPARASITICIDAL METHODS AND FORMULATIONS

(57)摘要

本發明係關於一種利用乙基多殺菌素(spinetoram)或其醫藥上可接受的鹽局部控制動物外寄生蟲侵擾之新穎方法及調配物。



式I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種利用乙基多殺菌素(spinetoram)或其醫藥上可接受的鹽局部控制動物外寄生蟲侵擾之新穎方法及調配物。

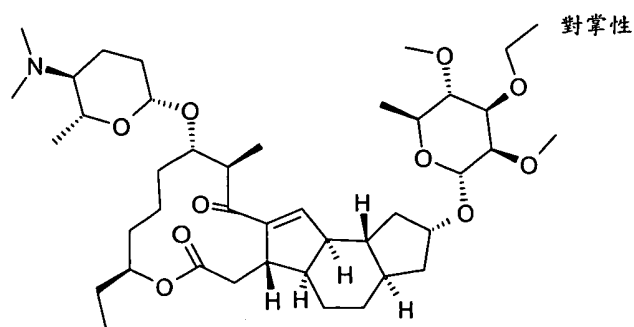
【先前技術】

外寄生蟲，如跳蚤、蝨子、蒼蠅、蜚及蟎蟲對人類及動物等造成問題。此等害蟲由於減少體重增加，造成品質低劣的皮、毛及肉，且在某些情況下導致死亡而嚴重影響家畜之生產率。外寄生蟲亦在寵物動物中引起疾病及不適。已知外寄生蟲攜帶對人類致病之細菌及病毒。外寄生蟲引起之疾病包括(例如)瘧疾、淋巴絲蟲病、沙眼、錐蟲病及盤尾絲蟲病(河盲症)。

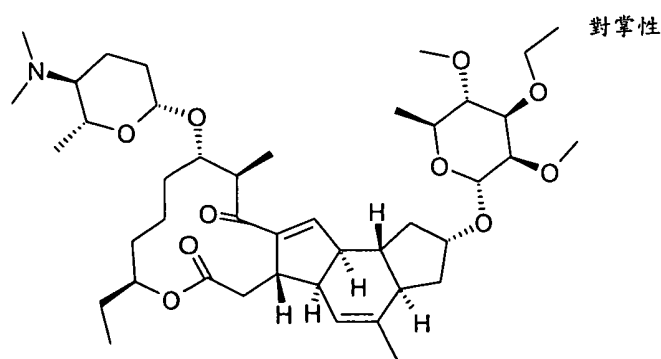
控制外寄生蟲之努力包括使用殺昆蟲劑及農藥。例如，自然產生的發酵產物-多殺菌素(spinosyns)已用作動物及人類之殺外寄生蟲劑。(Snyder, US 6,063,771及US 6,664,237；Kassebaum等人，US 6,933,318；及Janssen 等人，7,030,095)。

多殺菌素之衍生物已用於農業應用中。(DeAmicis等人，US 6,001,981)。乙基多殺菌素(spinetoram)係25至90%(較佳50至90%)之(2R,3aR,5aR,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bR)-2-(6-脫氧-3-O-乙基-2,4-二-O-甲基-1- α -L-呷喃甘露糖基氧基)-13-[(2R,5S,6R)-5-(二甲胺基)四氫-6-甲基呷喃-2-基氧基]-9-乙基-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b--十六氫-14-甲基-1H-as-二環戊二烯聯苯并[3,2-d]氧雜 [S]

環十二烷-7,15-二酮(稱為「二氫-Et-J」, 下式I)、及10至75%(較佳10至50%)之(2R,3aR,5aS,5bS,9S,13S,14R,16aS,16bS)-2-(6-脫氧-3-O-乙基-2,4-二-O-甲基-1- α -L-呷喃甘露糖基氧基)-13-[(2R,5S,6R)-5-(二甲胺基)四氫--6-甲基呷喃-2-基氧基]-9-乙基-2,3,3a,5a,5b,6,9,10,11,12,13,14,16a,16b-十四氫-4,14-二甲基-1H-as-二環戊二烯聯苯并[3,2-o]氧雜環十二烷-7,15-二酮(稱為「Et-J」, 下式II)之混合物的通用名。



式 I



式 II

(Podhorez等人, US 2008/0108800A1)。乙基多殺菌素被描述為在多種作物中提供廣譜害蟲之長效性控制(Dow AgroSciences Spinetoram Technical Bulletin, 2006年11月)。據報導, 紐西蘭已將乙基多殺菌素登記作為梨果市

場中之殺昆蟲劑(「Dow AgroSciences Receives First Global Registration for Spinetoram Insecticide,」Dow AgroSciences編輯部,公司新聞,2007年8月10日)。

雖然使用多殺菌素及其他殺昆蟲劑及農藥已有效,但是需要另外或改進的調配物及方法。需要之調配物及方法不僅提供另類療法,而且亦克服目前療法之至少若干限制。此等限制包括毒性及安全性、有效性(效力及持續時間)、及抗性問題。亦影響殺昆蟲劑及農藥之有利用途的因素係投藥障礙,其包括投與模式及再現性。例如,需要降低投與頻率且同時保持有效性,因為對動物定量給藥經常不便及/或困難。本發明包括用於動物之殺外寄生蟲之方法及調配物,其提供對抗外寄生蟲侵擾之另類選擇。此外,其克服目前使用殺昆蟲劑及農藥,尤其係提供長期有效、安全、局部控制外寄生蟲之至少若干限制。本發明提供極佳的殺死速度及殘留效力。

【發明內容】

本發明提供一種控制動物外寄生蟲侵擾之方法,其係藉由對該動物局部投與有效量之乙基多殺菌素(spinetoram)或其醫藥上可接受的鹽;以及一種利用乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽、及醫藥上可接受的載劑局部控制外寄生蟲侵擾之醫藥調配物。本發明亦提供一種控制狗或貓之跳蚤侵擾之方法,其藉由對該狗或貓局部投與有效量之乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽。利用乙基多殺菌素之方法及調配物之另一態樣係提供長期局部控制外寄生蟲侵

[S]

擾(從而減少重複對動物投藥，如：不超過每一或兩週，或每月或更久投藥一次)及最初擊倒效力之能力。

【實施方式】

該寄主動物可係哺乳動物或非哺乳動物，如鳥(火雞、雞)或魚。當該寄主動物為哺乳動物時，其可係人類或非人類哺乳動物。非人類哺乳動物包括畜養動物，如：家畜動物及寵物動物。家畜動物包括牛、駱駝、豬、綿羊、山羊及馬。寵物動物包括與人類關係密切所擁有及畜養的狗、兔、貓及其他寵物(作為人類-動物關係之一部分)。對於貓而言，該動物較佳係八週大或更大。

外寄生蟲包括通常侵擾或感染動物之昆蟲及蟬蟎害蟲，且包括其卵、幼蟲、蛹、若蟲及成蟲態。此等害蟲包括跳蚤、蝨子、蚊子、蟎蟲、蟬、及吸血性、咬或滋擾性蠅類。特別目標為跳蚤，且更特別為貓櫛頭蚤(*Ctenocephalides felis*)。體蝨(*Pediculus humanus*)及陰蝨(*Phthirus pubis*)係人類中之兩種特別目標。

「控制」係指在動物寄主中改善或消除目前之侵擾，或避免侵擾。

「局部」係定義為施用至動物或人類之外表面區域，且包括皮膚或毛髮。此不包括非平凡全身性(如透皮)施用。

「有效量」係指足以控制外寄生蟲之乙基多殺菌素、或其鹽之用量，且包括顯著減少外寄生蟲侵擾群體的數量。此控制可為乙基多殺菌素或其共軛物或鹽在害蟲取食時進入該害蟲全身之結果，或通過因乙基多殺菌素或其共軛物

或其鹽之存在而產生之驅除作用。乙基多殺菌素或其鹽在該等方法中之範圍為0.01至1000 mg/kg動物體重，較佳0.1至500 mg/kg動物體重，且更佳為10至350 mg/kg動物體重。

本申請案中所使用之「醫藥上可接受」(例如當提及鹽及調配物組分(如載劑及成分)時)包括「獸醫學上可接受」及「皮膚病學上可接受」，且因此包括人類及動物應用。

醫藥上可接受的鹽及其常用之製備方法係相關技藝已知，參見(例如)P. Stahl等人，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002)；S.M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts,」Journal of Pharmaceutical Sciences，第66卷，第1期，1977年1月。鹽之實例包括(但不限於)由與有機及無機酸(如硫酸、鹽酸、磷酸、醋酸、琥珀酸、檸檬酸、乳酸、馬來酸、富馬酸、膽酸、雙羥萘酸、黏酸、穀胺酸、樟腦酸、戊二酸、乙二醇酸、鄰苯二甲酸、酒石酸、甲酸、月桂酸、硬脂酸、水楊酸、甲磺酸、苯磺酸、山梨醇酸、苦味酸、苯甲酸、肉桂酸及類似酸)之標準反應所形成之鹽。

本文使用之術語「載劑」係描述調配物中除活性成分以外之任何成分。載劑之選擇很大程度上係取決於諸如特定投藥模式、載劑對溶解度及安定性之影響、及劑型性質之因素。

可將乙基多殺菌素及其鹽調配成用於局部投與之醫藥組合物。此等醫藥組合物及其製備方法係相關技藝已知。乙

[S]

基多殺菌素或其鹽在該等調配物中之含量係大於0%至90%，較佳0.1%至50%，且更佳為1%至45%，均以重量百分比計。一特別的調配物包括約39.6%的純乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽，該調配物之其餘物質係一或多種載劑。本發明調配物亦可含有其他隨選成分，如：抗氧化劑、緩衝劑、防腐劑、界面活性劑、螯合劑、保濕劑、混溶劑、UV吸收化合物或光安定劑、黏度改質劑、抗菌劑、其他活性劑、染料、香料、調節劑、除臭劑、生理或皮膚病學上可接受的稀釋劑、賦形劑或佐劑。此等試劑係相關技藝已知。此等隨選成分可係(例如)：30至65重量%且更通常為45至60重量%之苧醇；0至15重量%且更通常為0至10重量%之Dowanol DPM；及其他成分，如0至2重量%且更通常為0.1至1.0重量%之丁基化羥基甲苯(BHT)。

可藉由任何適宜施用法局部投與乙基多殺菌素或其鹽。可藉由在皮膚或毛髮上直接塗抹或塗敷該組合物將該化合物及調配物局部投與給動物。可藉由滴劑施用法、浸漬或噴霧浸漬、用手持噴霧器或以急流噴射、或以背線噴霧或傾灑施用調配物。該投藥可每日、每週、每兩週、或每月進行一次，其取決於(例如)侵擾之嚴重度及該害蟲之暴露程度。雖然在大多數情況下通常以每月投與一次較佳，但應瞭解在某些情況下，投藥後充分的殘留效力可延長5、6、7、8、或9週或更久。舉例而言，對於貓櫛頭蚤(*C. felis*)而言，90%或更多之殘留效力可在投藥後延長超過9週。

可用於本發明之調配物包括適於局部施用至皮膚或毛髮之調配物，且可製成各種產品類型。此等包括(但不限於)溶液、氣溶膠、洗液、乳霜、凝膠、棒狀物、軟膏、漿糊、潤絲膏、洗髮精、及沐浴露。

利用活體外及活體內生物分析評估乙基多殺菌素，以測定局部活性。在諸多分析中，多殺菌素(spinosad)係用作比較物或歷史陽性對照，同時使用其他標準物(氟蟲腓(fipronil)、苄氯菊酯(permethrin)、吡蟲啉(imidacloprid))。乙基多殺菌素係用作技術活性物並用於調配物中。

幼蟲分組測試(LPT)/蜉：在2：1比例之三氯乙烯：橄欖油中調配試驗材料。令組織活檢袋充滿1 ml經調配之材料(n=3/測試濃度)，且使袋子在通風櫃中乾燥至少2小時。每個袋子中放入約50至100隻幼蟲階段的蜉，且使用塑料透析夾將該袋子密封並在27°C及95%相對濕度下培養24小時。隨後打開袋子，統計活蜉/死蜉數目。使用非線性回歸做成劑量-致死率關係模型，並相較於同時期對照組(僅溶劑或氟蟲腓)獲得相對效力(LD₅₀)數據。

成蟲刺蠅或家蠅分析(ASF、AhsF)。基本上如 White, W.H., S.M. Bauer, X. Zhao等人，Comparison of in vitro and in vivo ectoparasiticide activity of an experimental benzimidazole-carbamate with permethrin及 amitraz, J. Med. Entomol. 42, 207-211 (2005)；及 White, W.H., C.M. McCoy, J.A. Meyer等人，Knockdown and mortality comparisons among spinosad-, imidacloprid-, and methomyl-containing [S]

baits against susceptible *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) under laboratory conditions, J. Econ. Entomol. 100, 155-163 (2007)中所述進行此分析。

在DMSO中將分析材料調配成10 mM。在相同溶劑中加倍稀釋，產生10個測試濃度。以牛血清(刺蠅)或5%葡萄糖溶液(家蠅)稀釋材料，獲得200至0.39 μM 之所需暴露濃度。將約3 ml之稀釋試驗材料放入試管中(每個測試濃度 $n=3$)並用牙線(dental wick)吸收流體。將一條牙線放入100 mm皮氏培養皿內之輕量舟皿中。使用二氧化碳麻醉約10隻性別混合的成蠅並置入各培養皿中。在27°C及50至70%相對濕度下培養此等培養皿。蠅類自麻醉中恢復並吸食已吸收化合物的牙線。24小時後，計數活蠅/死蠅。使用非線性回歸做成劑量-致死率關係模型，並相較於同時期對照組(僅溶劑或苺氯菊酯)獲得相對效力(LD_{50})數據。

跳蚤接觸分析(FCA)/貓蚤：在丙酮中將分析材料調配成所需暴露濃度並進行加倍稀釋以獲得總計10個測試濃度。將約0.05 ml經調配的材料分配至含有少量狗毛之試管底部。在通風櫃中，使丙酮蒸發過夜。使用二氧化碳麻醉約10隻性別混合的成年貓蚤並分配至各試管中。使用通氣塑料帽密封試管並在27°C及75至80%相對濕度下培養。24小時後，計數活蚤/死蚤。使用非線性回歸做成劑量-致死率關係模型，並相較於同時期對照組(僅丙酮或氟蟲腓)，獲得相對效力(LD_{50})數據。

以下表1總結乙基多殺菌素(技術活性物)相對於標準物

之活體外特徵。

表 1

寄生蟲	化合物	效力(24 h EC ₅₀ μM)		EC ₅₀ 之95% CI		乙基多殺菌素： 多殺菌素效力比	
家蠅	乙基 多殺菌素	2.178		1.732至2.740		5.5	
	多殺菌素	11.96		9.452至15.13			
	氟蟲腈	0.9698		0.727至1.293			
寄生蟲	化合物	效力(EC ₅₀ ng/cm ²)		EC ₅₀ 之95% CI		乙基多殺菌素： 多殺菌素效力比	
		24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
貓蚤	乙基 多殺菌素	1.292	0.6238	0.4817至 3.463	0.07643至 5.091	2.4 2.4	
	多殺菌素	3.084	1.500	1.806至 5.266	0.8859至 2.540		
	苧氯菊酯	63.30	0.1580	3.306至 121.2	0.0840至 0.2971		
	氟蟲腈	43.56	22.18	37.20至 51.01	18.62至 26.41		
	吡蟲啉	11.59	7.737	6.083至 22.08	6.753至 8.866		
寄生蟲	化合物	效力(EC ₅₀)		EC ₅₀ 之95% CI		乙基多殺菌素/ 多殺菌素效力比	
孤星蜱 (Lone Star Tick)	乙基 多殺菌素	531.6 ppm		411.5至686.6		0.4	
	多殺菌素	189.6 ppm		180.3至199.3			

與多殺菌素相比，乙基多殺菌素對抗成年家蠅及成年貓蚤顯示明顯更強的活體外殺蟲活性(效力分別高出5.5及2.4倍)。

擊倒及殘留效力測試及乙基多殺菌素與Elector®在經處

[S]

理之嵌板上控制家蠅之比較

將分析材料濃縮物(乙基多殺菌素(120 g/L懸浮液濃度)及多殺菌素(25 g/L懸浮液濃度, Elector))在蒸餾水中稀釋至0.04%(僅乙基多殺菌素)或0.08%(兩者)(根據標籤所建議之以Elector控制家蠅之前提噴霧使用率)之所需測試濃度。自商業建築供應商獲得之一平方英尺的嵌板係由未經處理之膠合板、混凝土及金屬薄板組成。第二組膠合板及混凝土基板係使用外部級乳膠白乳膠漆進行底塗及上漆。將稀釋材料噴霧至嵌板上直至液體流出(約5秒/嵌板)。每個處理組測試總共4塊嵌板($n=4$)。使用二氧化碳麻醉家蠅並放入固定於嵌板上之塑料容器內。每塊嵌板有4個重複容器, 各容器含有10隻性別混合的成蠅(每塊嵌板40隻蠅)。在每個杯中, 將飽含葡萄糖的牙線通過各杯中小孔固定, 以為家蠅提供食物及水源。在整個測試中, 嵌板保持直立。在處理應用後即刻在4、8、24、48及72小時的暴露後間隔時間下評估家蠅之致死率及瀕死率, 且在一個月內每週評估一次。

表2顯示在經處理之嵌板上家蠅減少的幾何平均百分比。

表 2

嵌板組成	分析材料 ¹	施用量 (ppm)	在以下時間點之家蠅致死率 %			
			4 h	8 h	24 h	48 h
初始活性						
未上漆之木材	乙基多殺菌素	400 ppm	1.3	5.9	83.7	98.8
	乙基多殺菌素	800 ppm	0.6	39.4	100	100
	Elector	800 ppm	1.3	74.9	100	100
金屬薄板	乙基多殺菌素	400 ppm	19.7	91.8	100	100
	乙基多殺菌素	800 ppm	31.5	100	100	100
	Elector	800 ppm	10.0	90.3	100	100
未上漆之混凝土	乙基多殺菌素	400 ppm	45.4	98.6	100	100
	乙基多殺菌素	800 ppm	42.5	99.2	100	100
	Elector	800 ppm	11.3	93.5	100	100
4週殘留活性						
未上漆之木材	乙基多殺菌素	400 ppm	0.6	0.6	4.7	12.1
	乙基多殺菌素	800 ppm	0	0	22.6	61.2
	Elector	800 ppm	0.6	0.6	97.8	100
金屬薄板	乙基多殺菌素	400 ppm	0	40.6	91.3	97.3
	乙基多殺菌素	800 ppm	0.6	26.3	80.6	96.3
	Elector	800 ppm	3.8	46.3	90.6	98.6
未上漆之混凝土	乙基多殺菌素	400 ppm	4.2	80.0	100	100
	乙基多殺菌素	800 ppm	31.3	98.8	100	100
	Elector	800 ppm	13.1	93.1	100	100

在金屬薄板及未上漆之混凝土嵌板上，一半施用量之乙基多殺菌素相當於或優於Elector。在未上漆之膠合板上，與Elector相比，乙基多殺菌素顯示相當的初始活性及稍差 [5]

的殘留活性。

替代動物生物分析/蜱(美洲鈍眼蜱(*Amblyomma americanum*))及跳蚤：局部暴露-在乙醇或丙酮中，將分析材料調配成所需測試濃度，通常含6%活性成分或更低。在乙醇中進行加倍或log稀釋，以獲得其他測試濃度(3.0、0.3、0.03、及0.003 mg/cm³)。將一蜱密封單元固定至成年雄性或雌性大鼠之背部，且將0.05 ml經調配的分析材料局部施用至該密封單元之內表面區域。使材料乾燥過夜，然後將10隻未進食之狗蜱若蟲放入各密封單元。各測試濃度一般使用總共5隻大鼠。使蜱附著在經處理之動物上並吸食48 h，其後打開密封單元並計數活蜱/死蜱。在蜱侵擾時，可用成年貓蚤共-侵擾大鼠，以獲得使用相同動物之局部殺昆蟲劑活性數據。乙醇中之乙基多殺菌素顯示與多殺菌素相當之對抗蜱若蟲之局部活性，而丙酮中之乙基多殺菌素與多殺菌素相比顯示約5至10倍的效力。

殺牛體外寄生蟲劑測試(CET)/角蠅(擾血蠅(*Haematobia irritans*))及/或成年蜱(美洲鈍眼蜱(*Amblyomma americanum*))：將牛圈養於環境受控的房間內，每個房間1至2隻動物，各房間具有紗門及通風系統以避免蠅逃走。在處理應用之後，將規定數的角蠅釋放至每個房間中(通常為200隻蠅/動物的經濟學臨限值或以上)。經過一段規定的時間後，統計仍活在動物上的角蠅數。如果進行角蠅及蜱組合實驗，則將成年孤星蜱置於黏附至牛背部之外科彈力織物封閉物中。利用改造的總閘門將牛約束於環境受控

的房間內。可計數角蠅數量，接著測定密封單元內部之死
 蟬數量。通常每隻動物具有2個密封單元且每個處理組具
 有至少2隻動物。

A)單劑量效力測試及乙基多殺菌素與Elector對抗牛之孤
 星蟬(美洲鈍眼蟬(*Amblyomma americanum*))侵擾之比較。
 使用見於Elector中之相同調配組分將技術活性物乙基多殺
 菌素調配成25 g/L懸浮液濃縮物。以全身局部噴霧將分析
 材料施用至動物。每個處理組總共有兩隻動物；每隻動物
 躲藏的蟬係在3個密封單元內($n=3$ /動物或 $n=6$ /處理組)。將
 濃縮物(25 g/L)稀釋於水中；處理濃度相當於Elector之市
 場上用量(0.5 g AI/動物)。表3顯示在所指示之暴露間隔時
 間後，經處理之動物身上的蟬減少百分比($\pm$ SD)，且表4顯
 示乙基多殺菌素與Elector對牛上之成年孤星蟬之殺死速度
 評估。

表 3

處理	第1天			第2天	第3天	第4天	第7天
	2 hr	6 hr	10 hr	24 hr	48 hr	72 hr	144 hr
Elector	0	0	0	3.39 (± 4.79)	12.74 (± 13.14)	14.44 (± 15.54)	60.34 (± 1.96)
乙基多殺菌素	0	0	0	0	8.14 (± 6.17)	8.14 (± 6.17)	46.67 (± 18.87)

表 4

處理	ET50(hr)	95%CI(hr)	斜度	R ²
Elector	129.6	117.3-142.0	33.42	0.9145
乙基多殺菌素	148.2	134.8-161.6	32.48	0.8776

[S]

當以 0.5 g/動物之劑量局部施用於牛時，乙基多殺菌素與Elector對實驗孤星蜉侵擾顯示相當的活性(效力及殺死速度)。

B)當以傾灑或局部噴霧形式局部施用至牛時，乙基多殺菌素及Elector對角蠅之治療及殘留效力測試。使用如先前所述之乙基多殺菌素(120 g/L)及Elector(25 g/L多殺菌素)。以全身局部噴霧或均勻傾灑形式將分析材料施用至動物。將乙基多殺菌素在以傾灑形式施用前於水中稀釋至 25 g/L。將兩種材料在水中稀釋至 0.04% (400 ppm)，用於以全身噴霧形式並以 1 L/動物之總體積施用。每個處理組總共有 6 隻動物 (n=6) 加上 6 隻陰性對照動物。使用肉牛及奶牛。處理後，將角蠅釋放至關有牛的房間內。攻擊 24 小時後，統計活蠅數量。表 5 顯示在用乙基多殺菌素 傾灑 (2 mg/kg) 或噴霧 (0.04% AI) 及Elector傾灑 (2 mg/kg) 或噴霧 (0.04% AI) 處理受侵擾之牛後，角蠅減少量的幾何平均百分比。

表 5

間隔時間	24小時後角蠅減少量的GM百分比			
	多殺菌素		乙基多殺菌素	
	傾灑	噴霧	傾灑	噴霧
初始	99.9	100	100	99.9

當以傾灑 (2 mg/kg) 或全身局部噴霧 (0.04% AI) 形式施用至受角蠅侵擾之牛上時，乙基多殺菌素與Elector顯示相當的治療效力。

C)局部施用之乙基多殺菌素與多殺菌素用於治療牛身上之具環牛蜱(*Boophilus annulatus*)侵擾之效力測試及比較。將技術活性物乙基多殺菌素及技術活性物多殺菌素調配成類似於市售Elector之25 g/L懸浮液濃縮調配物。進行安定性分析(HPLC及LPT生物分析)以測定在低溫及貨架溫度下，經過長時間(5週)之效力。在處理前21天利用幼蟲態的具環牛蜱(*B. annulatus*)預侵擾牛，此造成在處理時存在極高數量的全部三個生命階段之此蜱。將分析材料稀釋至0.025%(250ppm)並以全身局部噴霧形式以10 L/動物之體積施用至牛。每個處理組總共有6隻動物(n=6)。將動物圈養於環境溫度及濕度條件下之帶遮蓋的畜棚內。每天自各畜棚中之動物回收飽食、脫離身體之雌蜱。稱重卵塊並使卵孵化以評估成活率。以每隻動物之雌蜱總數量及繁殖力指數(IF)測定效力。表6顯示以0.025%活性成分(AI)及全身噴霧形式施用至受具環牛蜱侵擾之牛之多殺菌素及乙基多殺菌之治療效力，其係由每隻小牛之雌蜱平均數量、總繁殖力指數(IF)及該IF之整體控制($\pm$ SD)反映。表7顯示對抗不同寄生蟲生命階段(成年、若蟲、幼蟲)之具環牛蜱(其係自以0.025%AI之多殺菌素或乙基多殺菌處理之牛回收)所獲得之治療效力($\pm$ SD)。表8顯示處理後以每週一次間隔時間所獲得之對抗以幼蟲形式侵擾之具環牛蜱之殘留效力或IF之平均控制百分比($\pm$ SD)。

表 6

處理	每隻小牛的 ♀♀蟬數量	總繁殖力指數 (IF)	IF之 控制百分比
未經處理	3506±950 a	399.5±118.8 a	-----
多殺菌素	2423±311 a	289±40.1 a	27.6±10.0 a
乙基多殺菌素	2405±306 a	287±35.4 a	28.0±8.9 a

由一般線性模型(GLM)、單因子ANOVA測試平均值。使用杜克(Tukey)所有成對比較區別平均值間的差異($P<0.05$)。在相同欄內跟著不同字母之平均值在 $P<0.05$ 之水準下係顯著。

表 7

寄生蟲生命階段	指定組之控制百分比	
	多殺菌素	乙基多殺菌素
成年	18.5±13.0	17.2±25.0
若蟲	32.9±10.8	31.6±20.8
幼蟲	33.1±16.6	38.6±10.6
組內之 P 水準	$P>0.2$; NS	$P>0.3$; NS

由一般線性模型(GLM)、雙因子ANOVA(以寄生蟲生命階段及治療組作為主要效果)測試平均值。NS表示不顯著。

表 8

處理組	第1週	第2週	第3週	第4週
多殺菌素	97.6±2.1	98.5±1.2	89.4±6.2	89.7±4.8
乙基多殺菌素	95.3±3.3	96.7±2.3	89.3±8.0	80.4±11.5

乙基多殺菌素及多殺菌素對具環牛蟬(*B. annulatus*)顯示

不佳的初始/擊倒活性，但提供良好的避免幼蟲再侵擾性(2週內>96%且4週內>80%)(表8)。

呈局部滴劑形式之乙基多殺菌素用於控制貓蚤侵擾之第一評估。進行研究以評估局部施用之各種劑量的乙基多殺菌素用於控制貓身上之跳蚤(貓櫛頭蚤(*C. felis*))之安全性及效力。將二十隻貓分成4組，每組5隻貓。

該局部用溶液係：

A) 202 mg/ml(理論值)乙基多殺菌素含於50/50 w/w乙醇/肉蔻酸異丙酯)之媒劑中

B) 205 mg/ml(理論值)乙基多殺菌素含於87/13 w/w苯醇/Dowanol DPM[二(丙二醇)甲基醚]之媒劑中

C) 198 mg/ml(理論值)乙基多殺菌素含於75/25 w/w異丙醇/Dowanol DPM[二(丙二醇)甲基醚]之媒劑中

亦使用媒劑對照。以上溶液欲達到約27 mg/kg之點劑量。在第0天，三個處理組中之各動物接受以局部滴劑形式施用至肩胛之間的皮膚之溶液A、B或C。

在第-8、-1、5、12、28、35、及42天，用跳蚤侵擾該等動物。在處理後24小時評估擊倒活性，而在第5天再侵擾開始後約48小時評估殘留效力。

三種調配物均提供100%治療(初始)擊倒率及經過第14天之100%殘留控制率。對所有三種調配物而言，殘留效力在至少一個月內仍大於95%，且超過一個月仍大於93%。調配物B顯示最長時間的殘留活性，經過37天具有99%的效力且經過第44天具有90%的效力。調配物A及C在第37天

[S]

與44天之間的某一時間降至90%以下的效力。預期40至50 mg/kg之處理濃度將對貓身上之重複跳蚤侵擾提供60天或更久之殘留控制。

呈局部滴劑形式之乙基多殺菌素用於控制貓蚤侵擾之第二評估。進行研究以評估局部施用之各種劑量的乙基多殺菌素用於控制貓身上之跳蚤(貓櫛頭蚤)之安全性及效力。將二十八隻貓分成7組，每組四隻貓。

該局部用溶液係：

- 1) 42% w/v之乙基多殺菌素(210 mg乙基多殺菌素/0.5 ml劑量)
- 2) 20.5% w/v之乙基多殺菌素(205 mg乙基多殺菌素/1.0 ml劑量)
- 3) 安慰劑/媒劑對照

根據上述調配物B((87/13 苳醇/Dowanol DPM))製備各調配物。

在第0天，如下所示藉由滴劑施用法局部處理各組：

組	溶液	給藥速率	劑量體積 (mL/貓)
1	#3	1X	0.52
2	#2	1X	1.04
3	#1	0.8X	0.42
4	#1	1X	0.52
5	#1	1X	~0.52
6	#1	1.2X	0.62
7	#1	6X	3.0

第七組在第30天接受第二次施用。依指示的劑量體積施用該等溶液，以在1X處理速率下遞送約210 mg乙基多殺菌素/貓，在0.8X處理速率下遞送168 mg/貓，且在1.2X處理速率下遞送252 mg/貓。

在第-6、-1、7、14、21、28、35、42、49、56、及63天用跳蚤侵擾該等動物。在第1天處理後24小時，及在第9、16、23、30、37、44、51、58、及65天侵擾後約24小時評估跳蚤效力。

該等乙基多殺菌素溶液在處理後24小時內實現100%的控制率。對於溶液#2而言經過第44天，且對於#1而言經過第65天，該1X(210 mg)劑量組仍顯示100%的控制率。所有乙基多殺菌素處理(0.8X-168 mg、1X-210 mg、及1.2X-252 mg)經過處理後第65天具有大於90%的效力。

呈局部滴劑形式之乙基多殺菌素用於控制貓蚤侵擾之第三評估。進行研究以評估局部施用之乙基多殺菌素用於控制貓身上之跳蚤(貓櫛頭蚤)之殺死速度效力。將三十六隻貓平均分成六組。一個組係未經處理且無媒劑組。在研究的第-8及-1天，用約100隻新生的未進食之成年跳蚤(貓櫛頭蚤)(約分成50/50雄性對雌性跳蚤)侵擾每隻貓。所用之局部溶液係含有苜醇及二丁基羥基甲苯之39.6% w/w(210 mg乙基多殺菌素/0.5 ml劑量)之純乙基多殺菌素。在研究的第0天，藉由在顱骨基部以皮膚水準施用而對該等處理組給藥一次，並如下進行跳蚤計數：

組	處理後跳蚤計數
1(未經處理)	研究第0天，及處理24小時後
2	研究第0天，及處理1小時後
3	研究第0天，及處理24小時後
4	研究第0天，及處理4小時後
5	研究第0天，及處理8小時後
6	研究第0天，及處理12小時後

在處理四小時之後，觀測到活蚤數減少63.2%。在給藥後八小時，該效力水準已升至94.6%。在十二及二十四小時時間點，效力繼續提高，且基本上實現完全控制(分別係98.6%及100%)。

在處理七天後，超過90%的跳蚤在另外侵擾的一小時之內被殺死，在另外侵擾後的4、8、12及24小時，觀測到減少100%。

處理28天後，在另外侵擾後1小時觀測到跳蚤減少80.7%，4小時後減少91.6%，8小時後減少98.5%，且12及24小時後均減少100%。

如上所述，乙基多殺菌素同時顯示極佳的殘留效力及殺死速度效力。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99118946

※ 申請日：99.6.10

A01N 43/22 (2006.01)
※IPC 分類：A01N 43/40 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

殺外寄生蟲之方法及調配物

ECTOPARASITICIDAL METHODS AND FORMULATIONS

C07H 17/08 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種利用乙基多殺菌素(spinetoram)或其醫藥上可接受的鹽局部控制動物外寄生蟲侵擾之新穎方法及調配物。

三、英文發明摘要：

Provided are novel methods and formulations for topically controlling ectoparasite infestations in animals using spinetoram or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種乙基多殺菌素(spinetoram)或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製備控制動物外寄生蟲侵擾之局部藥物。
2. 如請求項1之用途，其中該動物係家養動物。
3. 如請求項2之用途，其中該家養動物係寵物動物。
4. 如請求項3之用途，其中該寵物動物係狗或貓。
5. 如請求項1之用途，其中該藥物適用於選自滴劑、浸漬或噴霧浸漬、用手持噴霧器或以急流噴射、或背線噴霧或傾灑之投與方式。
6. 如請求項5之用途，其中該投藥係不超過每兩週進行一次。
7. 如請求項6之用途，其中該投藥係不超過每月進行一次。
8. 如請求項1之用途，其中該外寄生蟲係昆蟲。
9. 如請求項8之用途，其中該昆蟲係跳蚤。
10. 如請求項1之用途，其中該乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽之投藥有效量為0.01至1000 mg/kg該動物體重。
11. 如請求項10之用途，其中該有效量為10 至350 mg/kg該動物體重。
12. 一種乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製備控制狗或貓之跳蚤侵擾的局部藥物。
13. 如請求項12之用途，其中該跳蚤係貓櫛頭蚤

[S]

(*Ctenocephalides felis*)。

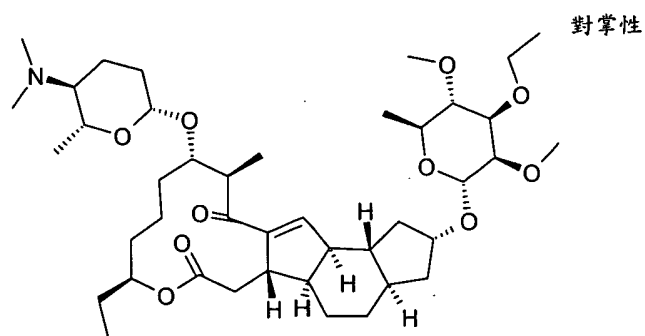
14. 如請求項12之用途，其中該藥物係不超過每兩週投藥一次。
15. 如請求項14之用途，其中該投藥不超過每月進行一次。
16. 如請求項12之用途，其中該乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽之投藥有效量為10至350 mg/kg該狗或貓之體重。
17. 一種用於局部控制外寄生蟲侵擾之醫藥調配物，其包括乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽、及醫藥上可接受的載劑。
18. 如請求項17之醫藥調配物，其中該乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽係以大於該調配物之0重量%至90重量%的含量存在於該調配物中。
19. 如請求項18之醫藥調配物，其中該乙基多殺菌素或其醫藥上可接受的鹽係以該調配物之1至45重量%的含量存在於該調配物中。
20. 如請求項17之醫藥調配物，其中該調配物係適於以滴劑、浸漬或噴霧浸漬、用手持噴霧器或以急流噴射、或背線噴霧或傾灑方式投與。
21. 如請求項20之醫藥調配物，其中該調配物係洗髮精、調理劑、或潤絲膏。
22. 如請求項17之醫藥調配物，其不超過每兩週投與一次。
23. 如請求項22之醫藥調配物，其不超過每月投與一次。

四、指定代表圖：

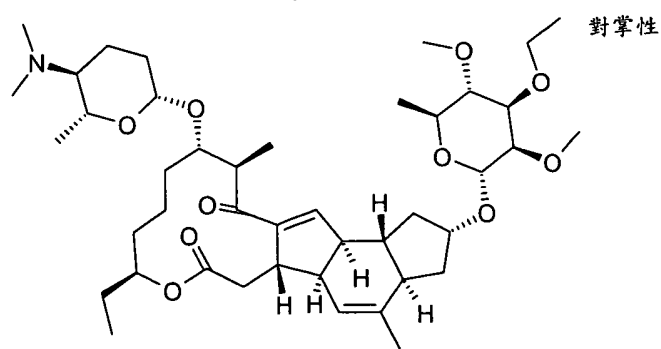
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式I



式II