(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118055703 A
(43)申请公布日 2024.05.17

(21)申请号 202280043637.1
(22)申请日 2022.06.23
(30)优先权数据
63/214,967 2021.06.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/034685 2022.06.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/271924 EN 2022.12.29
(71)申请人 碗中动物健康公司
地址 美国田纳西
(72)发明人 R·S·雷德努尔 K·E·威拉德 J·R·温克勒
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王娜
(51)Int.Cl.
A23K 50/40(2006.01)
A23K 10/00(2006.01)
A23K 20/00(2006.01)
A23K 50/42(2006.01)
A23K 50/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54)发明名称

猫科动物口服饲料和在猫科动物中控制蚤侵袭的方法

(57)摘要

一种猫科动物口服饲料和在有此需要的猫科动物中控制蚤的方法,所述方法包括向所述猫科动物口服施用包含有效量的多杀霉素的每日饲料持续有效时间,由此使得在猫科动物的血液中多杀霉素的量升高至并维持在控制蚤的治疗有效水平。

CN 118055703 A

1.一种在有此需要的猫科动物中控制蚤侵袭的方法,包括以每个月至少4次的频率向所述猫科动物口服施用有效量的多杀霉素持续有效时间。

2.权利要求1所述的方法,其中所述猫科动物是家养猫。

3.权利要求1所述的方法,其中所述多杀霉素是多杀菌素。

4.权利要求1所述的方法,其中所述多杀霉素提供在选自干猫粮和湿猫粮的饲料中。

5.权利要求1所述的方法,其中所述多杀霉素以约7.5mg/kg至2400mg/kg饲料的量存在。

6.权利要求1所述的方法,其中以约0.18mg/kg至17mg/kg所述猫科动物体重的量将所述多杀霉素施用给所述猫科动物。

7.权利要求1所述的方法,其中所述口服施用包括选自每周至少3次、基本上每天和每天的饲喂频率。

8.权利要求1所述的方法,其中所述有效时间选自至少1周和至少2周。

9.权利要求1所述的方法,其中所述施用在选自所述多杀霉素的第一次施用的1周内和所述多杀霉素的第一次施用的2天内的时间段内在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素。

10.权利要求1所述的方法,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素持续选自至少45天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

11.权利要求1所述的方法,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供15ng/mL至383ng/mL之间的多杀霉素浓度持续选自至少30天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

12.权利要求1所述的方法,其中施用所述多杀霉素持续30天中选自至少15天和至少20天的天数。

13.权利要求1所述的方法,其中所述多杀霉素是包含一种或多种其它活性物质的饲料的组分。

14.权利要求1所述的方法,进一步包括中断多杀霉素的施用选自至少3天和至少7天的天数,其中所述猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有效水平。

15.权利要求14所述的方法,进一步包括在中断多杀霉素的施用之后重新开始多杀霉素的施用并由此将猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有效水平。

16.权利要求1所述的方法,其中所述多杀霉素是咀嚼物的组分。

17.权利要求16所述的方法,其中所述口服施用包括选自每周至少3次、基本上每天和每天的饲喂频率。

猫科动物口服饲料和在猫科动物中控制蚤侵袭的方法

技术领域

[0001] 本公开内容的教导总体上涉及多杀霉素(spinosyn)、包含多杀霉素的猫科动物饲料以及在饲料中施用多杀霉素以控制猫科动物中的蚤侵袭的方法。

[0002] 背景和概述

[0003] 蚤是所有猫体外寄生虫中最常见的,其中最常见的是猫蚤或猫栉首蚤(Ctenocephalides felis)。蚤侵袭通常会让大多数猫感到非常不舒服,并且可以是致死性疾病的根源。蚤叮咬可以造成瘙痒,并且随后被猫抓伤可能造成容易受到感染的皮肤创伤。此外,蚤本身常常携带传染原。例如,猫蚤可以携带处于幼虫期的绦虫犬复孔绦虫(Dipylidiumcaninum),并且猫可以在自我梳理过程中因摄入蚤而受到感染。

[0004] 此外,蚤有助于将“猫抓病”传播给人类。这是细菌汉氏巴尔通氏体(Bartonella hensellae)的感染,并且当蚤吸食血液时就会传播。猫抓病在人类中造成令人不悦的症状,并且可以尤其包括在抓伤部位的肿块或水泡、肿大的淋巴结、疲劳、头痛、发热和身体疼痛。控制人的蚤侵袭风险的推荐方法之一是控制猫侵袭的风险。

[0005] 目前可用于控制猫科动物中的蚤侵袭的治疗方法取得了不同程度的成功。许多治疗方法涉及将化学品应用于室内和室外表面以及猫科动物。使用的化学品包括多种氨基甲酸酯、除虫菊酯和拟除虫菊酯、异噁唑啉、某些大环内酯、昆虫生长调节剂(包括甲壳质合成抑制剂、保幼激素类似物和保幼激素)、硝基亚甲基类、新烟碱类、吡啶类和吡唑类或fiproles。这些化合物通常具有毒副作用,这对猫科动物及其主人来说都是一个问题。此外,有证据表明,由于杀昆虫剂抗性和治疗缺乏,这些化学品的使用可能是无效的。[M.K.Rust,The Biology and Ecology of Cat Fleas and Advancements in Their Pest Management:AReview,Insects 2017,8 118.]。

[0006] 局部治疗是一种众所周知的用于控制猫科动物中的蚤侵袭的方法。虽然存在多种将这些治疗剂递送至猫科动物的皮毛和皮肤的方法,但这些方法中的许多方法是无效的,和/或在分配活动期间或之后给猫科动物或使用者带来安全风险。更具体地,因为当施用器尖端安装在药物递送装置上时,在药物递送装置的施用器尖端之间必须实现在皮肤水平的物理连接,所以固有地存在连接不充分的风险,从而允许一些治疗剂从所述装置中渗漏出来并与使用者发生身体接触。例如,在不配合的猫科动物的情况下,可能难以用一只手操纵分配器并用另一只手将猫科动物保持就位,从而导致一些(如果不是全部的话)物质洒在地板上或施用人身上而不是到达猫科动物的皮肤。这种渗漏不仅造成浪费和混乱,而且还使使用者面临遭受皮肤刺激或其它这样的健康问题的更高风险,特别是当使用者直接接触试剂时。

[0007] 口服治疗也是可行的。但是,为了有效,猫科动物主人必须例如每30-90天施用一次治疗。当主人忘记施药时,在治疗之间延长的时间会产生依从性问题。

[0008] 尽管存在有效的治疗方法,但是哈里斯民意调查(The Harris Poll)的一项最近研究发现,33%的宠物主人根本没有定期保护他们的宠物免受蚤侵害。另一项研究发现,宠物主人平均每年仅为每只宠物购买4个月的蚤预防产品,尽管他们被告知宠物需要全年接

受蚤预防治疗。因此,仍然需要相对安全的、有效的药剂来控制猫科动物上的蚤侵袭,并且主人更容易记住使用。

[0009] 令人惊讶的是,发明人已经发现,多杀霉素诸如多杀菌素(spinosad)当以更小的、更频繁的/长期的剂量口服施用时,可以在猫科动物中提供改善的对蚤侵袭的控制。下面讨论与饲料组合的施用。但是,还考虑的是,多杀霉素可以单独施用或以饲料以外的剂型施用,诸如咀嚼物、片剂、液体、凝胶或适合口服施用的其它形式。有利地,通过使用更小、更频繁的剂量,在相同的时间段内需要更少的总活性物质来控制蚤侵袭。例如,假设根据现有技术方案,在30天(1个月)阶段内的单次剂量需要51mg多杀霉素/kg猫科动物体重才能在猫科动物的血液中达到并维持治疗上有效的多杀霉素浓度以持续控制蚤。利用更小且更频繁的剂量的本发明方案,每天需要低至0.21-1.4mg多杀霉素/kg猫科动物体重,或在相同的30天阶段中累积的6.375-42mg多杀霉素/kg猫科动物体重。

[0010] 有利地,通过转变为每日施用,治疗上有效的每月一次剂量所需的多杀霉素的总量可以减少10-87.5%。但是,从实际角度看,会出现至少两个问题:(1)产生均质饲料;和(2)非常小剂量的多杀霉素的分析控制测试可能难以完成。来自饲料的分析基质可能非常复杂且难以测定。对于某些所需的剂量和饲料浓度,测定将在百万分率到十亿分率的范围内。因此,本领域技术人员可能选择增加每日剂量,使得在一个月期间的每日剂量的总和等于现有技术每月一次剂量或甚至更高,例如,现有技术每月一次剂量的200%。当将所述剂量作为饲料的一部分施用时,这样做可以帮助确保均质性以及增加测定准确度和减少分析变异性。

[0011] 本文教导的方法和组合物具有促进依从性的进一步优点,因为可以将更小剂量的多杀霉素掺入饲料中。由于主人在任何情况下都会自然地遵循每日饲喂方案,这使得主人不太可能忘记或忽视施用多杀霉素。因此,本公开内容提供了一种以比用先前已知的治疗方法实现的方式更安全且更有效的方式长期控制蚤的方法。主人需要记住的只是像他们平常一样饲喂他们的宠物。

[0012] 多杀霉素是天然衍生的发酵产物。它们是通过培养刺糖多孢菌(Saccharopolyspora spinosa)产生的大环内酯类化合物。刺糖多孢菌的发酵产生许多因子,包括多杀霉素A和多杀霉素D(也称为A83543A和A8354D)。多杀霉素A和多杀霉素D是作为杀昆虫剂最具活性的多杀霉素。主要由这两种多杀霉素组成的产品可以在通用名“多杀菌素(spinosad)”下商购得到。特别已知主要的多杀霉素因子多杀霉素A具有优异的人和猫科动物安全性和毒理学特性。

[0013] 每种多杀霉素具有一个12元大环,该环是独特的四环环系统的一部分,在该系统上连接两种不同的糖:氨基糖福洛氨糖(forosamine)和中性糖2N,3N,4N-(三-O-甲基)鼠李糖。这种独特的结构使多杀霉素有别于其它大环化合物。

[0014] 多杀霉素A是从刺糖多孢菌的发酵液中分离和鉴定的第一种多杀霉素。随后对发酵液的检查显示,刺糖多孢菌产生了多种多杀霉素,它们已经被称为多杀霉素A至J(A83543A至J)。主要组分是多杀霉素A和D。已经从刺糖多孢菌的突变株鉴定出另外的多杀霉素(字母从K到W)。各种多杀霉素的特征在于在福洛氨糖的氨基上、在四环环系统上的选定位点处和在2N,3N,4N-(三-O-甲基)鼠李糖基团上的取代模式的差异。

[0015] Boeck等人在美国专利号5,362,634(授权日为1994年11月8日)、5,496,932(授权

日为1996年3月5日)和5,571,901(授权日为1996年11月5日)中描述了多杀霉素A-H和J(它们被称作A83543因子A、B、C、D、E、F、G、H和J)、及其盐。Mynderse等人在美国专利号5,202,242(授权日为1993年4月13日)中描述了多杀霉素L-N(它们被称作A83543因子L、M和N)、它们的N-脱甲基衍生物、及其盐;且Turner等人在美国专利号5,591,606(授权日为1997年1月7日)和5,631,155(授权日为1997年5月29日)中描述了多杀霉素Q-T(它们被称作A83543因子Q、R、S和T)、它们的N-脱甲基衍生物、及其盐。例如,Carl V.DeAmicis,James E.Dripps,Chris J.Hatton和Laura I.Karr在American Chemical Society's Symposium Series:Phytochemicals for Pest Control,第11章,"Physical and Biological Properties of Spinosyns:Novel Macrolide Pest-Control Agents from Fermentation",第146-154页(1997)中描述了多杀霉素K、O、P、U、V、W和Y。

[0016] 所述多杀霉素可以反应以形成也可用于本公开内容的方法和制剂中的盐。使用盐制备的标准程序来制备所述盐。例如,多杀霉素A可以用适当的酸中和以形成酸加成盐。多杀霉素的酸加成盐是特别有用的。代表性的合适的酸加成盐包括通过与有机酸或无机酸反应而形成的盐,所述有机酸或无机酸是诸如例如硫酸、盐酸、磷酸、乙酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、富马酸、胆酸、扑酸、粘酸、谷氨酸、樟脑酸、戊二酸、羟乙酸、酞酸、酒石酸、甲酸、月桂酸、硬脂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸、山梨酸、苦味酸、苯甲酸、肉桂酸等酸。

[0017] 本文中使用的术语"多杀霉素"表示单个多杀霉素因子(多杀霉素A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W或Y)、单个多杀霉素因子的N-脱甲基衍生物、化学修饰的多杀霉素诸如乙基多杀菌素(spinetoram)、前述任一种的盐、前述任一种的代谢物、其生理上可接受的衍生物或它们的组合。

[0018] 多杀霉素还提供优点,因为当使用本文描述的剂量时,它们非常有效地对抗蚤并具有治疗后残留的保护。此外,多杀霉素与现有化合物不具有杀昆虫交叉抗性。因此,当对抗对当前使用的产品具有现有水平的抗性的猫科动物上的蚤群体时,它们是特别有用的。因此,多杀霉素可以用于综合害虫治理(IPM)程序,以延长没有充分形成或尚未形成抗药性的常用产品的生命线。

[0019] 与局部应用的制剂(其中与皮肤表面处的蚤接触是暴露模式)相比,全身效力(例如,蚤摄入含有多杀霉素的血液)提供了一种不同的暴露模式。与局部应用和接触杀灭相比,口服全身治疗和通过摄入血液来杀死蚤的优点包括:

[0020] a)减少了向人施用器、儿童和猫科动物环境中的物体(例如地板、地毯、家具)的暴露;

[0021] b)不用担心猫科动物向水(湖泊、溪流、沐浴等)的暴露而造成的损失或因摩擦而造成的损失;

[0022] c)无需担心紫外线暴露和降解;

[0023] d)不存在皮肤油脂氧化等问题;和

[0024] e)确保施用全部剂量(与局部应用相比,在局部应用中,部分剂量可能在治疗后立即滴落、擦掉和/或保留在分配管中)。

[0025] 本公开内容的制剂或饲料和方法可以进一步包括与多杀霉素组合的一种或多种具有治疗效果的其它活性物质。这样的活性物质包括有效对抗蚤的药剂。活性物质可以包括例如异噁唑啉、某些大环内酯、昆虫生长调节剂(包括甲壳质合成抑制剂、保幼激素类似

物和保幼激素)、硝基亚甲基类、新烟碱类、吡啶类和吡唑类。

[0026] 本公开内容的方法通过以小而频繁的剂量向猫科动物施用多杀霉素来进行。为了便于常规定量施用,可以使用饲料或咀嚼物进行多杀霉素施用。考虑许多不同的饲料,只要制备方法和饲料组合物对多杀霉素和其它活性物质(如果适用的话)不具有与化学稳定性、效力和安全性相关的有害影响。例如,在干饲料、半湿饲料、罐装蒸煮饲料、小吃、咀嚼物、零食或其它补充饲料或新鲜冷藏饲料等大类中的饲料可以适合与本公开内容一起使用。猫科动物通过每周、每半周或每天消耗饲料或咀嚼物产品来接收维持量的多杀霉素。

[0027] 通过将较小剂量的多杀霉素掺入动物饲料组合物中并以有效频率(最优选每天)施用它,多杀霉素的血液水平随着时间的推移而升高,直到它达到最佳稳态,在此时可以通过每天或基本上每天剂量来维持它。相比之下,当以较低频率口服施用较大剂量的多杀霉素时,例如,在30天阶段中通过“零食(treat)”一次来施用大剂量的单次治疗,血液中多杀霉素的水平会在施用时出现峰值并然后下降,直到施用下一个剂量。低频率大剂量的施用意味着猫科动物必须在每个剂量中消耗更多的多杀霉素,使得多杀霉素的血液水平在下一个剂量之前不会降至低于有效保护所需的水平。

[0028] 除非另外指出,否则本文讨论的所有比率、百分比和份数都“按重量计”。

[0029] 术语“控制蚤侵袭”表示预防、治疗、最小化或消除蚤对猫科动物的侵袭。

[0030] 术语“蚤”表示蚤目(Siphonaptera)的任何成员。术语“蚤”包括发育的卵、幼虫、蛹和成熟体阶段。

[0031] 术语“猫科动物”表示猫属(Felidae)亚科的任何成员,其包括诸如家养猫、山猫、野猫、豹猫、猞猁属(Lynx)的成员、兔狲和美洲狮等物种。

[0032] 在实施本公开内容的方法中,“饲料”是可以每天或基本上每天施用的动物饲料或零食、小吃或其它补充饲料。通过使用不同形式的饲料,例如,粗磨饲料和零食,宠物主人可以不时变化猫科动物的膳食和小吃,同时仍然方便地施用每日剂量的多杀霉素。

[0033] 术语“咀嚼物”表示具有对猫科动物有吸引力、但通常没有营养价值的具有风味和芳香性能的零食。在实施本公开内容的方法中,“饲料”和/或“咀嚼物”可以互换使用。

[0034] 出于本公开内容的目的,术语“有效时间”,在本文中也被称作“有效持续时间”,至少包括使猫科动物血液中的多杀霉素水平达到足够高的水平以控制蚤(即,“治疗上有效的”水平)所需的饲料施用的持续时间。在某些实施方案中,所述有效时间可以短至三天。在其它情况下,所述有效时间可以是七日或十五日或更长时间。如下面讨论的,所述有效时间将基于施用饲料或多杀霉素的频率而变化。

[0035] 正如刚才提到的,所述“有效时间”将作为饲料施用频率的函数而变化。本文中使用的术语“有效频率”是指在给定的时间内在猫科动物血液中产生治疗上有效的多杀霉素浓度的饲喂次数。在所有情况下,本文中使用的术语“有效频率”考虑每月多次包括多杀霉素的饲喂。本领域技术人员将理解,可以以一定频率范围施用多杀霉素。例如,可以以每天、每隔一天、每三天、每周一次或甚至以不一致的时间间隔的频率施用多杀霉素。

[0036] 此外,如以上所讨论的,所述有效频率可能影响在猫科动物血液中获得治疗有效水平的多杀霉素所需的持续时间。举例来说,如果每天给猫科动物饲喂多杀霉素组合物,则在猫科动物血液中达到治疗有效水平的多杀霉素所需的饲料施用的持续时间以及因此的“有效时间”将比仅每周一次或每周两次给猫科动物饲喂多杀霉素组合物的情况相对短。

[0037] 此外,所述有效频率受到以mg/kg猫科动物体重计的每日剂量的量影响。具体地,在稍高的每日剂量下,错过的剂量对效力的影响较小。

[0038] 此外,所述有效频率受治疗持续时间影响。在初始阶段,例如,在猫科动物的血液中的多杀霉素的量已经达到治疗有效水平之前,可能需要以比在更长使用阶段以后(即一旦达到治疗有效水平)所需的频率更高的频率施用动物饲料。

[0039] 为了本公开内容的目的,“基本上每天”是指足够规律的基础,使得猫科动物血液中的多杀霉素浓度升高至并保持在治疗有效水平。例如,所公开的饲料组合物优选地可以无限期地每天饲喂给猫科动物。但是,实际上,由于很多原因可能会错过或定期跳过日子。例如,猫科动物可能生病或者主人可能用完了含药饲料组合物。所公开的方法足够稳健,使得即使在含药动物饲料组合物的每天饲喂中偶尔中断,猫科动物将仍然在某种程度上被保护免于蚤。在实施本公开内容的方法中,术语“基本上每天”包括每月至少10天,更优选每月至少15天,还更优选每月至少20天。所有这些饲喂频率,无论它们是例如每周三次、每隔一天还是每天,都落入“基本上每天”的范围内,只要它们促进多杀霉素在猫科动物血液中达到治疗有效水平并维持治疗有效水平的多杀霉素即可。

[0040] 术语“治疗上有效的”是指多杀霉素或其生理上可接受的衍生物或其代谢物的剂量或血液水平足以比不存在药物时更好地控制蚤侵袭。多杀霉素或其生理上可接受的衍生物或其代谢物可以单独存在或与一种或多种另外活性物质一起存在。优选地,它控制蚤侵袭比不存在药物时好约至少50%,并且更优选地,它控制蚤侵袭比不存在药物时好约至少90%。

[0041] 在实施本公开内容的方法中,将有效量或治疗有效量的多杀霉素口服施用给猫科动物。术语“有效量”或“治疗有效量”表示控制蚤侵袭所需的量。如本领域技术人员将理解的,该量将随多种因素而变化。这些因素包括,例如,正在治疗的猫科动物的类型及其体重和一般身体状况。

[0042] 一般而言,有效量表示约0.18至约17mg多杀霉素/kg猫科动物体重的剂量。更优选地,有效量表示约0.3至约7.65mg多杀霉素/kg猫科动物体重的剂量。更常见地,所述有效量是约0.3至约6.375mg/kg猫科动物体重。

[0043] 动物饲料通常将含有在所述饲料中的约0.0008至约0.34%的多杀霉素(按重量计);优选在所述饲料中的约0.04至约0.2%的多杀霉素(按重量计);最优选在所述饲料中的约0.0045至约0.1%的多杀霉素(按重量计)。

[0044] 虽然本公开内容以饲料(诸如粗磨饲料)的方式描述了多杀霉素的浓度,但它还考虑使用其它剂型(诸如零食或咀嚼物)的施用。还考虑的是,多杀霉素可以单独施用或以片剂、液体、凝胶或适合口服施用的其它形式施用。本领域技术人员将理解,多杀霉素的浓度将根据特定剂型而变化。例如,当动物饲料是零食时,在零食中的多杀霉素的浓度将大于例如粗磨饲料中的多杀霉素浓度。例如,如果基于猫科动物重量的多杀霉素的每日剂量为20mg,则典型的5g零食可以含有约0.4%的多杀霉素(按重量计)。由于一天消耗的粗磨饲料的量超过5g,在粗磨饲料中的多杀霉素百分比会更小。

[0045] 在一个方面,本公开内容涉及一种控制猫科动物中的蚤侵袭的方法,其包括每周至少一次、更优选每周3次、最优选基本上每天施用包括多杀霉素或其生理上可接受的衍生物或盐和动物饲料或咀嚼物的全身活性口服组合物。

[0046] 在另一个方面,本公开内容涉及一种包括多杀霉素和动物饲料或咀嚼物的全身活性口服组合物。

[0047] 本公开内容还涉及多杀霉素在制备用于控制猫科动物上的蚤侵袭的动物饲料或咀嚼物中的用途。

[0048] 本公开内容还涉及一种长时间控制猫科动物上的蚤侵袭的方法,其包括向所述猫科动物口服施用有效量的多杀霉素的每天或基本上每天剂量。每日饲料是旨在每天施用的饲料,但是其可以以有效时间施用,如本文所述。该方法对于长时间控制猫科动物上的蚤是特别有用的,包括向所述猫科动物口服施用有效量的多杀霉素的基本上每天剂量。

[0049] 本公开内容的一个方面是口服施用一定量的多杀霉素,该量本身在以每个月一次单次剂量施用时对于控制猫科动物中的蚤侵袭而言是无效的或次优的,但随着时间的推移,如本文描述的重复施用导致对蚤侵袭的有效控制。无效或次优是指,单次定量施用以及几次定量施用导致蚤侵袭的小于50%减少,包括与根本不施用药物相比,没有或基本上没有减少。这反映了本文公开的慢性、而非急性施用方面。

[0050] 实施方案1:一种在有此需要的猫科动物中控制蚤侵袭的方法,包括以每个月至少4次的频率向所述猫科动物口服施用有效量的多杀霉素持续有效时间。

[0051] 实施方案2:实施方案1的方法,其中所述猫科动物是家养猫。

[0052] 实施方案3:实施方案1或2中的任一个的方法,其中所述多杀霉素是多杀菌素。

[0053] 实施方案4:实施方案1-3中的任一个的方法,其中所述多杀霉素提供在选自干猫粮和湿猫粮的饲料中。

[0054] 实施方案5:实施方案1-3中的任一个的方法,其中所述多杀霉素以约7.5mg/kg至2400mg/kg饲料的量存在。

[0055] 实施方案6:实施方案1-5中的任一个的方法,其中以约0.18mg/kg至17mg/kg所述猫科动物体重的量将所述多杀霉素施用给所述猫科动物。

[0056] 实施方案7:实施方案1-6中的任一个的方法,其中所述口服施用包括选自每周至少3次、基本上每天和每天的饲喂频率。

[0057] 实施方案8:实施方案1-7中的任一个的方法,其中所述有效时间选自至少1周和至少2周。

[0058] 实施方案9:实施方案1-8中的任一个的方法,其中所述施用在选自所述多杀霉素的第一次施用的1周内和所述多杀霉素的第一次施用的2天内的时间段内在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素。

[0059] 实施方案10:实施方案1-9中的任一个的方法,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素持续选自至少45天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

[0060] 实施方案11:实施方案1-10中的任一个的方法,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供7.5ng/mL至1020ng/mL的多杀霉素浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0061] 实施方案12:实施方案1-11中的任一个的方法,其中施用所述多杀霉素持续30天中选自至少15天和至少20天的天数。

[0062] 实施方案13:实施方案1-12中的任一个的方法,其中所述多杀霉素是包含一种或

多种其它活性物质的饲料的组分。

[0063] 实施方案14:实施方案1-13中的任一个的方法,进一步包括中断多杀霉素的施用选自至少3天和至少7天的天数,其中所述猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有效水平。

[0064] 实施方案15:实施方案14的方法,进一步包括在中断多杀霉素的施用之后重新开始多杀霉素的施用并由此将猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有效水平。

[0065] 实施方案16:实施方案1的方法,其中所述多杀霉素是咀嚼物的组分。

[0066] 实施方案17:实施方案16的方法,其中所述口服施用包括选自每周至少3次、基本上每天和每天的饲喂频率。

[0067] 实施方案18:用于控制有此需要的猫科动物上的蚤的多杀霉素,将所述多杀霉素以每个月至少4次的频率以有效量施用给所述猫科动物持续有效时间。

[0068] 实施方案19:实施方案18的多杀霉素,其中所述猫科动物是家养猫。

[0069] 实施方案20:实施方案18-19中的任一个的多杀霉素,其中所述多杀霉素是多杀菌素。

[0070] 实施方案21:实施方案18-20中的任一个的多杀霉素,其中所述多杀霉素提供在选自干猫粮和湿猫粮的饲料中。

[0071] 实施方案22:实施方案18-21中的任一个的多杀霉素,其中所述多杀霉素以约7.5mg/kg至2400mg/kg饲料的量存在。

[0072] 实施方案23:实施方案18-22中的任一个的多杀霉素,其中以约0.18mg/kg至17mg/kg所述猫科动物体重的量将所述多杀霉素施用给所述猫科动物。

[0073] 实施方案24:实施方案18-23中的任一个的多杀霉素,其中所述施用包括选自每周至少3次、基本上每天和每天的饲喂频率。

[0074] 实施方案25:实施方案18-24中的任一个的多杀霉素,其中所述有效时间选自至少1周和至少2周。

[0075] 实施方案26:实施方案18-25中的任一个的多杀霉素,其中所述施用在选自所述多杀霉素的第一次施用的1周内和所述多杀霉素的第一次施用的2天内的时间段内在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素。

[0076] 实施方案27:实施方案18-26中的任一个的多杀霉素,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素持续选自至少45天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

[0077] 实施方案28:实施方案18-27中的任一个的多杀霉素,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供7.5ng/mL至1020ng/mL的多杀霉素浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0078] 实施方案29:实施方案18-28中的任一个的多杀霉素,其中施用所述多杀霉素持续30天中选自至少15天和至少20天的天数。

[0079] 实施方案30:实施方案18-29中的任一个的多杀霉素,其中所述多杀霉素是包含一种或多种其它活性物质的饲料的组分。

[0080] 实施方案31:实施方案18-30中的任一个的多杀霉素,进一步包括中断多杀霉素的施用选自至少3天和至少7天的天数,其中所述猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有

效水平。

[0081] 实施方案32:实施方案31的多杀霉素,进一步包括在中断多杀霉素的施用之后重新开始多杀霉素的施用并由此将猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有效水平。

[0082] 实施方案33:实施方案18-32的多杀霉素,其中所述多杀霉素是咀嚼物的组分。

[0083] 实施方案34:实施方案33的多杀霉素,其中所述施用包括选自每周至少3次、基本上每天和每天的饲喂频率。

[0084] 实施方案35:用于控制猫科动物中的蚤的饲料或咀嚼物,所述饲料或咀嚼物包含治疗有效量的多杀霉素,以当以每个月至少4次的频率施用给所述猫科动物持续有效时间时控制蚤侵袭。

[0085] 实施方案36:实施方案35的饲料或咀嚼物,其中所述猫科动物是家养猫。

[0086] 实施方案37:实施方案35或36中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述多杀霉素是多杀菌素。

[0087] 实施方案38:实施方案35-37中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述多杀霉素提供在选自干猫粮和湿猫粮的饲料中。

[0088] 实施方案39:实施方案35-38中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述多杀霉素以约7.5mg/kg至2400mg/kg饲料的量存在。

[0089] 实施方案40:实施方案35-39中的任一个的饲料或咀嚼物,其中以约0.18mg/kg至17mg/kg所述猫科动物体重的量将所述多杀霉素施用给所述猫科动物。

[0090] 实施方案41:实施方案35-40中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用包括选自每周至少3次、基本上每天和每天的饲喂频率。

[0091] 实施方案42:实施方案35-41中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述有效时间包括施用所述饲料或咀嚼物选自至少1周和至少2周的时间段。

[0092] 实施方案43:实施方案35-42中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在选自在所述饲料或咀嚼物的第一次施用的1周内和在所述饲料或咀嚼物的第一次施用的2天内的时间段内在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素。

[0093] 实施方案44:实施方案35-43中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供治疗有效水平的多杀霉素持续选自至少45天、至少60天、至少90天、至少180天和至少365天的时间段。

[0094] 实施方案45:实施方案35-44中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述施用在所述猫科动物的血液中提供7.5ng/mL至1020ng/mL的多杀霉素浓度持续选自至少30天和至少365天的时间段。

[0095] 实施方案46:实施方案35-45中的任一个的饲料或咀嚼物,其中以选自30天中的至少15天和30天中的至少20天的频率施用所述饲料或咀嚼物。

[0096] 实施方案47:实施方案35-46中的任一个的饲料或咀嚼物,其中所述饲料或咀嚼物包含一种或多种其它活性物质。

[0097] 实施方案48:实施方案35-47中的任一个的饲料或咀嚼物,进一步包括中断所述饲料或咀嚼物的施用持续选自至少3天和至少7天的天数,其中所述猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有效水平。

[0098] 实施方案49:实施方案48的饲料或咀嚼物,进一步包括在中断所述饲料或咀嚼物

的施用之后重新开始所述饲料或咀嚼物的施用并由此将猫科动物的多杀霉素血液浓度维持在治疗有效水平。

[0099] 在任意实施方案的一个方面,用于控制蚤侵袭的施用在所述猫科动物的血液中维持至少7.5ng/ml且不超过1020ng/ml的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述猫科动物的血液中维持至少7.5ng/ml且不超过510ng/ml的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述猫科动物的血液中维持至少15ng/ml且不超过383ng/ml的多杀霉素浓度持续至少30天。更优选地,施用在所述猫科动物的血液中维持至少37.5ng/ml且不超过340ng/ml的多杀霉素浓度持续至少30天。

[0100] 在任意实施方案的一个方面,用于控制蚤侵袭的施用在所述猫科动物的血液中维持至少7.5ng/ml且不超过1020ng/ml的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述猫科动物的血液中维持至少7.5ng/ml且不超过510ng/ml的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述猫科动物的血液中维持至少15ng/ml且不超过383ng/ml的多杀霉素浓度持续至少365天。更优选地,施用在所述猫科动物的血液中维持至少37.5ng/ml且不超过340ng/ml的多杀霉素浓度持续至少365天。

实施例

[0101] 以下实施例说明本公开内容的方法。应当理解,以下三个实施例中的两个是预示性实施例,该术语是本领域技术人员所理解的。换而言之,以下三个实施例中的两个是基于预测的结果而不是实际实验。但是,预测的结果是基于用其它动物进行的实验,并且被认为对于本领域技术人员来说足以实践本公开内容。

[0102] 实施例1

[0103] 给猫口服(即通过口)施用的多杀霉素用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0104] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组40只猫,以便产生一组可以在48小时阶段中适当维持大约50%的活蚤的可靠侵袭率的猫。基于它们来自实验性侵袭的治疗前蚤计数,将具有最高活蚤计数的猫随机分配到4个治疗组(每组6只猫)。第一个治疗组为对照组,且组2-4为试验组。

[0105] 将所述猫在研究阶段中单独圈养并饲喂市售干燥猫粮配给,并可随意饮水。

[0106] 在试验组2-4中的每只猫将经口接受多杀霉素优选多杀菌素的液体制剂。根据试验组在第0-29天每天给猫施用的剂量如下表所示:

[0107]

试验组	口服剂量
1	0mg/kg(对照组)
2	0.425mg/kg每天
3	0.85mg/kg每天
4	1.7mg/kg每天

[0108] 在对照组中的猫将不接受多杀霉素或任何其它蚤控制治疗。在试验组2-4中的每只猫将获得其每天配给(干粮),并且在每只猫已经吃完其每天总配给的至少25%以后将施用液体制剂的单独剂量。在接受多杀霉素的剂量之后,将允许猫继续进食。这模仿了在饲料中掺入多杀霉素。将在试验第-1、5、12、19、28和35天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在试验组2-4和对照组中的每只猫。将在第2、7、14、21、30和37天进行活的成年蚤的梳计数,

第0天为每天定量施用的起始。最终实验性侵袭将发生在多杀霉素的最后一个每日剂量之后大约5天。

[0109] 试验组2和3的剂量水平预期会表现出与对照组相比在减少蚤方面的以下效力:基本上每天定量施用2天时大于90%效力,和在基本上每天定量施用1周之后大于98%效力。基本上每天定量施用2天时,试验组4的剂量水平预期会表现出与对照组相比在减少蚤方面大于98%效力。

[0110] 此外,在停止基本上每天定量施用之后1周,例如,在37天梳计数时,所有试验组预期会表现出大于85%效力。在更高的剂量水平,例如,试验组4,在停止基本上每天定量施用之后1周,效力可能没有显著下降。

[0111] 使用与上述相同的研究方法,将在施用多杀霉素的初始剂量之后72、120、168、336、504、720和888小时抽取血液。然后可以确定对于不同的剂量水平在血液中的平均多杀霉素浓度。

[0112] 基本上每天以试验组2的剂量水平定量施用时所有多杀霉素在猫科动物血液中的平均血浆浓度预期是在72小时约20ng/ml至在336小时约58ng/ml的范围内。对于试验组3,预期范围将是在72小时约56ng/ml至在504小时约143ng/ml之间。对于试验组4,预期范围将是在72小时约118ng/ml至在504小时约372ng/ml之间。经由对比,使用典型单个每月剂量时多杀菌素在猫科动物血液中的血浆浓度将具有在施用剂量之后1小时约878ng/ml至在施用剂量之后12小时6107ng/ml之间的预期范围。

[0113] 实施例2

[0114] 当以0.85mg/kg猫体重在含药饲料中施用时多杀霉素在猫中的效力

[0115] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组猫,以便产生一组18只可以在48小时阶段中适当维持大约50%的活蚤的可靠侵袭率的猫。基于它们来自实验性侵袭的治疗前蚤计数,将具有最高活蚤计数的猫随机分配到3组(每组6只猫)。第一个治疗组为对照组,且组2-3为试验组。

[0116] 将所述猫在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0117] 将存在至少4天的初始适应阶段,在此期间,在试验组2和3中的猫将从标准认证的商业猫饲料过渡到每日饲料的不含药版本。在适应阶段中,允许猫消耗饲料1小时,此后将观察并记录猫对饲料的接受情况。

[0118] 在试验组2和3中的每只猫将经口接受包含多杀霉素、优选多杀菌素的每日饲料制剂。根据试验组在第0-29天每天给猫施用的剂量和制剂如下表所示:

[0119]

试验组	在每日饲料中包含的剂量
1	0 mg/kg (对照组)
2	0.85 mg/kg 每日饲料制剂 1
3	0.85 mg/kg 每日饲料制剂 2

[0120] 在对照组中的猫将不接受多杀霉素或任何其它蚤控制治疗。在第0-29天,在试验组2和3中的每只猫将获得其含有多杀霉素的每日饲料持续1小时的阶段。在第30-37天,将给所有猫提供不含多杀霉素的常规猫粮。

[0121] 将在试验第-1、5、12、28和35天用100只未进食的成年蚤实验性地侵袭在试验组2和3以及对照组中的每只猫。将在第2、7、14、30和37天进行活的成年蚤的梳计数,第0天为每日饲喂含药饲料的起始。

[0122] 假设在组2和3中的所有猫在1小时时间段内消耗了每天0.85mg/kg剂量所需的所有食物且没有反胃,则试验组2和3的活成年蚤计数的减少百分比预期会在14天内达到90%以上。某些饲料制剂可能在14天之内就达到90%效力。此外,在最后一个施用的剂量后7天,试验组2和3的活成年蚤计数的减少百分比预期将保持在80%以上。预期饲料制剂的差异对停止定量施用后效力的下降速度具有较小影响。

[0123] 通过对比两个实施例可以理解,可以通过含药饲料向猫施用平均有效量的多杀霉素。

[0124] 实施例3

[0125] 当在含药饲料中施用时多杀霉素用于治疗和控制猫栉首蚤的效力

[0126] 方法:最初用约100只未进食的成年猫栉首蚤侵袭一组猫,以便产生可以适当维持可靠侵袭率的猫,所述可靠侵袭率定义为在48小时阶段结束时保留大约50%的活蚤。将具有最高活蚤计数的猫随机分配至单个对照组(组1)和2个含药饲料治疗组(组2和3),每组4只猫。在组2和3中的猫将接受多杀霉素。

[0127] 将所述猫在研究阶段中单独圈养,并随意饮水。

[0128] 在治疗组(组2和3)中的每只猫将根据下表从研究第0-29天接受含药每日饲料:

[0129]

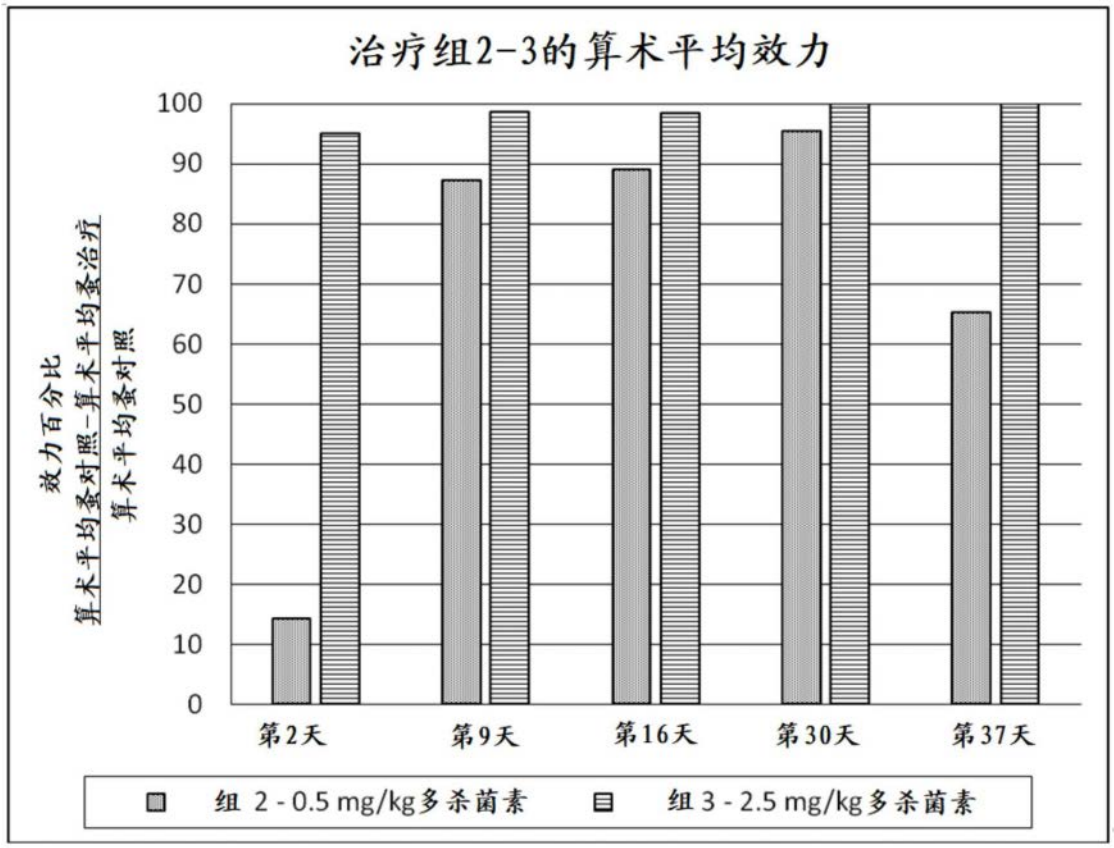
治疗组	猫的数目	预期的每日剂量(mg/kg)	蚤侵袭
1	4	0	是
2	4	0.5	是
3	4	2.5	是

[0130] 在每次每日治疗之前,猫应禁食过夜。将每日剂量体积的多杀霉素混入湿罐头猫粮的小部分(猫每日饮食需求的约25%)中。在最初提供含药饲料后大约4小时,剩余的含药饲料(如果存在的话)将与每只猫的75%不含药每日饲料混合。由此产生的饲料供给可以被猫消耗,直到饲料碗被移除以进行每日过夜禁食。

[0131] 在对照组中的猫将不接受多杀霉素或任何其它蚤控制治疗。在治疗组2和3以及对照组中的每只猫将在治疗阶段的第-1、7、14和28试验日以及在最后用含药每日饲料饲喂以后清除阶段的第35天用100只未进食的成年猫栉首蚤实验性地侵袭。在第2、9、16、30和37天将对活蚤和垂死蚤进行梳计数。

[0132] 结果:根据本实施例治疗组2和3的活蚤和垂死蚤计数的减少百分比如下图所示:

[0133]



[0134] 虽然本发明已经被描述为具有示例性设计,但可以在本公开内容的精神和范围内进一步修改本发明。因此,本申请意图覆盖使用本发明的一般原理的本发明的任何变化、应用或改进。