

發明專利說明書 200533362

(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：8410525P

※ 申請日期：84-2-22

※IPC 分類：A61K 31/54, A61P 11/00

一、發明名稱：(中文/英文)

美洛昔康(MELOXICAM)用於治療豬呼吸道疾病之用途

USE OF MELOXICAM FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY
DISEASES IN PIG**二、申請人：**(共1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰維美迪加股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

代表人：(中文/英文)

漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

漢茲-傑德 卡雷斯

KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國英格翰市55216賓根街173號

BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 英鈞 朗
LANG, INGO
2. 依安尼斯 帕帕特莎斯
PAPATSAS, IOANNIS

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 希臘 GREECE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2004年02月23日；04004054.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於美洛昔康或其醫藥上可接受之鹽類用於製備一種供治療或預防豬呼吸道疾病之醫藥組合物之用途。

【先前技術】

在豬養殖中，豬呼吸道疾病係屬最重要的健康問題。豬呼吸道疾病主要係由傳染物所引起，但環境因素有很大的影響。相關病原體包括黴漿菌、細菌和病毒（例如 Christensen, G., Sorensen, V., & Mousing, J. (1999). Diseases of the respiratory system. In *Diseases of swine*, eds. Straw, B. E., D'Allaire, S., Mengeling, W. L., & Taylor, D. J., pp. 913-940. Iowa State University Press, Ames, Iowa.）。

控制豬呼吸道疾病的最重要措施係改善畜群管理、廄舍條件及施行疫苗接種。然而，如豬已顯現出呼吸道疾病，就必須治療。現行豬呼吸道疾病之治療方法包括使用抗生素之治療。多種抗生素之成功使用已有記載，包括 β -內醯胺、喹諾酮及四環黴素類（例如 Lang, I., Rose, M., Thomas, E., & Zschiesche, E. (2002). A field study of cefquinome for the treatment of pigs with respiratory disease. *Revue Med Vet* 8-9, 575-580）。

已知環氧化酶-2(COX-2)在由胸膜肺炎放線桿菌引起的豬之胸膜肺炎之病理生理學中扮演相關的角色。曝露在胸膜肺炎放線桿菌後，經分離之豬肺泡巨噬細胞增加其

COX-2活性(Cho, W. S. & Chae, C. (2003b). In vitro effects of *Actinobacillus pleuropneumoniae* on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in porcine alveolar macrophages. *Am.J Vet Res.* **64**, 1514-1518)。此外，原位雜交法(Cho, W. S. & Chae, C. (2003a). Expression of cyclooxygenase-2 in swine naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Pathol.* **40**, 25-31)和免疫組織化學(Cho, W. S. & Chae, C. (2002). Immunohistochemical detection of cyclooxygenase-2 in lungs of pigs naturally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Comp Pathol.* **127**, 274-279)顯示在受胸膜肺炎放線桿菌自然感染之豬肺中有增加的COX-2表現。

此外，已知乙醯水楊酸(阿斯匹林)可用來治療具有呼吸道疾病之豬。然而，只有少數受控制的臨床研究之資訊可獲得。文獻回顧參見Laval, A. (1992)。Utilisation des anti-inflammatoires chez le porc. *Rec Méd Vét* **168** (8/9), 733-744. Ketoprofen, and, to a lesser extent, flunixin decrease fever induced by experimental infection with *Actinobacillus pleuropneumoniae* (Swinkels, J. M., Pijpers, A., Vernooy, J. C., Van Nes, A., & Verheijden, J. H. (1994). Effects of ketoprofen and flunixin in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J Vet Pharmacol Ther* **17**, 299-303)。然而，並未觀察到對於肺

部病變之效果。酮洛芬(Ketoprofen)進一步在一對照、盲點臨床領域研究中進行測試(De Jong, M. F., Sampimon, O., Arnaud, J. P., Theunissen, G., Groenland, G., & Werf, P. J. A clinical study with a non steroid antiinflammatory drug. 14, 659. 1996. IPVS)。在該研究中，酮洛芬在臨床評分、復發或治癒率上並無效。

吲哚美辛(Indomethacin)可緩解實驗中豬之內毒素誘發性呼吸衰竭(Olson, N. C., Brown, T. T., Anderson, J. R., & Anderson, D. L. (1985). Dexamethasone and indomethacin modify endotoxin-induced respiratory failure in pigs. *J. Appl. Physiol.* **58**, 274-284)。

美洛昔康係一非固醇類消炎化合物，其屬於窩羅可類(oxicam class)且具有有效之消炎、抗滲出性及解熱活性。美洛昔康作為一輔助療法用於治療牛的呼吸感染之功效已被廣泛證實。最近美洛昔康被核准用於治療豬的MMA(Hirsch, A. et al. (2003). *J Vet Pharmacol Therap* 26, 355-360) 及運動失調(Friton, G. et al. (2003) *Berl Münch Tierärztl Wschr* 116: 421-426)。

一篇文獻回顧文章(Lees, P. (1991). The pharmacokinetics of drugs used in the treatment of respiratory diseases in cattle and pigs. 67-74. Hatfield, U.K. *Proc. Royal Vet. Coll.*)係集中在用於治療牛和豬的呼吸道疾病之藥物動力學。該發表顯示用於豬的非固醇類消炎藥數據幾乎完全缺乏，且僅列出包括美洛昔康用於牛的

數據。

美洛昔康及抗生素共同用於牛呼吸道疾病已被完整地證實(Schmidt, H., Philipp, H., Salomon, E., & Okkinga, K. (2000). Effekte der zusätzlichen Gabe von Metacam (Meloxicam) auf den Krankheitsverlauf bei Rindern mit Atemwegserkrankungen. *Der praktische Tierarzt* 81, 240-244)且在歐盟註冊。然而，在豬呼吸道疾病中使用美洛昔康的資訊，至目前為止尚未有公眾可得的資料。

由於豬和牛對美洛昔康之藥物動力學實質上不同(牛之血漿半生期為26小時，而豬為2.5小時)，因此無法預期成功用於牛身上之美洛昔康亦應會對豬有益。

此外，牛和豬呼吸道疾病之病原實質上不同。

本發明之基本問題係提供一種治療或預防豬呼吸道疾病(豬養殖中最重要的健康問題之一)之醫藥品。

【發明內容】

意外地發現美洛昔康可用於治療或預防豬呼吸道疾病。

因此，本發明係關於美洛昔康或其醫藥上可接受之鹽類用於製備一種供治療或預防豬呼吸道疾病之醫藥組合物。

此外，本發明係關於一種治療或預防豬呼吸道疾病之方法，該方法包括投予有效量之美洛昔康至需要之豬。

再者，本發明係關於一種獸藥製備物，其包含美洛昔康及至少一種由 β -內醯胺類、喹諾酮類，四環黴素類、磺醯胺類、芬尼可類(fenicoles)和大環內酯類組成之群中選出之抗生素。

本發明另一方面係為一種治療或預防豬呼吸道疾病之即用雙組份系統，其中

(a)一種組份係含有美洛昔康和一種醫藥上可接受之載劑；和

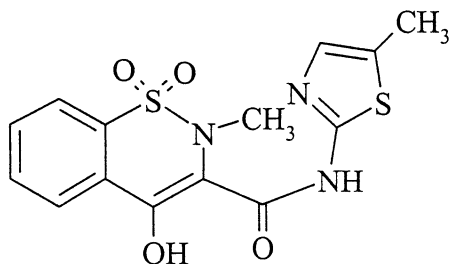
(b)另一種組份係含有至少一種由 β -內醯胺類、喹諾酮類，四環黴素類、磺醯胺類、芬尼可類和大環內酯類組成之群中選出之抗生素及一種醫藥上可接受載劑。

又本發明另一方面係為一製造產品，其包括內含一種由美洛昔康和一種醫藥上可接受載劑構成之組合物之包裝物質，以及和一說明該組合物可用於治療或預防豬呼吸道疾病之標籤。

【實施方式】

較佳地，本發明係關於美洛昔康或其醫藥上可接受之鹽類之用途，其係用於製備一種適合全身或口服投藥形式之醫藥組合物供治療或預防豬呼吸道疾病。

下式之美洛昔康(4-羥基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-胺甲醯-1,1-二氧化物)



係為一種屬於NSAID(非固醇類消炎藥物)族之活性物質。美洛昔康及其鈉鹽和葡胺鹽(N-甲基-D-葡甲胺)係描述

於 EP-A-0 002 482 中。

根據本發明，美洛昔康可以生理上可接受之酸加成鹽形式使用。根據本發明，生理上可接受之酸加成鹽係指葡胺鹽、鈉鹽、鉀鹽或銨鹽，較佳地為美洛昔康葡胺鹽。

在另一較佳實施例中，該醫藥組合物係以符合美洛昔康每日劑量範圍 0.01 毫克/公斤至 5.0 毫克/公斤來投予，較佳為 0.1 毫克/公斤至 3.5 毫克/公斤，特別是 0.2 至 2.0 毫克/公斤。

該醫藥組合物較佳係以適合注射的形式投藥，特別是肌肉內注射，或以水溶性粒劑形式經由飲用水或作為飼料敷料來投藥。

適用於注射調配物係揭示於例如 EP-A-0 002 482 之實例 25，其在此併入作為參考。

再者，此種注射溶液可另包含選自檸檬酸、卵磷脂、葡萄糖酸、酒石酸、磷酸及 EDTA 或其鹽類之賦形劑，如揭示於國際專利申請案 WO 01/97813 之實例 1 至 5，在此併入作為參考。

此外，用於無針注射之美洛昔康注射溶液，揭示於國際專利申請案 WO 03/049733，在此併入作為參考。

適用於以經由飲水投予或作為飼料敷料之水溶性顆粒，例如揭示於國際專利申請案 PCT/EP03/11802，在此併入作為參考。

在本發明一較佳實施例中，該美洛昔康粒劑包含一種黏合劑，其可選自羥丙基-甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、

明膠、澱粉和聚乙炔乙二醇醚，較佳為羥丙基-甲基纖維素、聚乙炔吡咯烷酮和聚乙炔乙二醇醚，最佳為羥丙基-甲基纖維素和聚乙炔吡咯烷酮。

在本發明之另一較佳實施例中，該美洛昔康粒劑包含一種增甜劑，其可選自糖精鈉、阿斯巴甜及素力(Sunett®)，較佳為糖精鈉和阿斯巴甜。

特佳地，根據本發明之美洛昔康粒劑包含一種調味劑，其可選自香草、蜂蜜調味料、蘋果調味料和康特馬蘭(contramarum)，較佳為蜂蜜調味料和蘋果調味料。

又特佳地，本發明之美洛昔康粒劑，其載劑係選自乳糖、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、蔗糖和山梨糖醇，較佳為葡萄糖、乳糖或山梨糖醇，更佳為葡萄糖或乳糖，最佳為葡萄糖。

最佳者係下列之美洛昔康粒劑：

實例 A

0.6%美洛昔康顆粒

處方：

	克/100 克
美洛昔康	0.6
甲葡胺	0.42
羥丙基甲基纖維素	3.00
聚乙炔吡咯酮	2.00
單水葡萄糖	93.98

實例 B

1.2%美洛昔康顆粒

美洛昔康	1.2
葡胺	0.84
羥丙基甲基纖維素	3.00
Collidone 25	2.0
單水葡萄糖	92.96

實例 C

0.6%美洛昔康顆粒

美洛昔康	0.6
葡胺	0.42
Pharmacoat 606	4.0
聚乙二醇6000	1.0
乙醯磺胺酸鉀	0.3
乳糖	93.68

實例 D

0.6%美洛昔康粒劑

美洛昔康	0.6
葡胺	0.42
Pharmacoat 606	4.75
聚乙二醇6000	0.25
乙醯磺胺酸鉀	0.3
液體香草調味料	0.05
乳糖	93.63

特佳地，美洛昔康粒劑之美洛昔康含量係介於0.05%和4%之間，較佳係介於0.1%和2%之間、較更佳係介於0.3%和1.8%之間，更佳係介於0.4%和1.5%之間，最佳係為1.2%。又特佳地，美洛昔康粒劑含有葡胺與美洛昔康之莫耳比為約9:8至12:8，較佳為10:8。

根據本發明美洛昔康可用於治療任何品種豬的呼吸道疾病。較佳地，係選自美國長白豬(American Landrace)、美國約克夏豬(American Yorkshire)、安吉恩山多貝豬(Angeln Saddleback)、啊帕瓦島豬(Arapawa Island)、巴川豬(Ba Xuyen)、班圖豬(Bantu)、巴茲那豬(Bazna)、北京黑豬(Beijing Black)、白俄羅斯黑雜色豬(Belarus Black Pied)、比利時長白豬(Belgian Landrace)、貝恩特海姆黑雜色豬(Bentheim Black Pied)、伯克郡豬(Berkshire)、黑斯洛文尼亞豬(Black Slavonian)、英國長白豬(British Landrace)、英國垂耳豬(British Lop)、保加利亞白豬(Bulgarian White)、廣東豬(Cantonese)、赤斯特白豬(Chester White)、捷克改良白豬(Czech Improved White)、丹麥長白豬(Danish Landrace)、雜色豬(Dermantsi Pied)、杜洛克豬(Duroc)、荷蘭長白豬(Dutch Landrace)、風涇豬(Fengjing)、芬蘭長白豬(Finnish Landrace)、法國長白豬(French Landrace)、德國長白豬(German Landrace)、格洛斯特郡老區豬(Gloucestershire Old Spots)、幾內亞閩豬(Guinea Hog)、漢普郡豬(Hampshire)、赫裏福德豬(Hereford)、黑左豬(Hezuo)、伊布裏安豬(Iberian)、義大

利長白豬 (Italian Landrace)、金華豬 (Jinhua)、卡拉豬 (Kele)、克斯烤普捷豬 (Krskopolje)、庫內昆豬 (Kunekune)、拉孔布豬 (Lacombe)、大型黑豬 (Large Black)、大型黑白豬 (Large Black-white)、大型白豬 (Large White)、立陶宛土豬 (Lithuanian Native)、曼格麗薩豬 (Mangalitsa)、眉山豬 (Meishan)、中型白豬 (Middle White)、民主鎮豬 (Minzhu)、芒街豬 (Mong Cai)、木克塔豬 (Mukota)、莫拉羅曼哥拉豬 (Mora Romagnola)、蒙雷豬 (Moura)、並蹄豬 (Mulefoot)、內江豬 (Neijiang)、寧鄉豬 (Ningxiang)、挪威長白豬 (Norwegian Landrace)、奧薩堡島豬 (Ossabaw Island)、牛津沙豬和黑豬 (Oxford Sandy and Black)、菲律賓土豬 (Philippine Native)、皮特蘭豬 (Pietrain)、波蘭中國豬 (Poland China)、紅金合歡豬 (Red Wattle)、山多貝豬 (Saddleback)、斯波茲豬 (Spots)、斯瓦比亞莊園豬 (Swabian-Hall)、瑞典長白豬 (Swedish Landrace)、塔姆沃思豬 (Tamworth)、尺饒豬 (Thuoc Nhieu)、西藏豬 (Tibetan)、圖魯普捷豬 (Turopolje)，越南大肚豬 (Vietnamese Potbelly)，威爾士豬 (Welsh)和五指山豬 (Wuzhishan)之豬種，特別是，美國長白豬、比利時長白豬、英國長白豬、丹麥長白豬、荷蘭長白豬、芬蘭長白豬、法國長白豬、德國長白豬、義大利長白豬和皮特蘭豬可由根據本發明之美洛昔康治療。

又更佳地，美洛昔康係與一種抗生素共同投予，較佳的抗生素係由 β -內醯胺類、喹諾酮類、四環黴素類、磺醯胺

類、芬尼可類和大環內酯類組成之群中選出。

最佳的係為阿莫西林、氧基四環黴素、氟苯尼考 (florfenicol)、泰樂菌素 (tylosin)、替米考星 (tilmicosin) 及磺胺甲噁啉。

抗生素之劑量本身並不限制，且強烈地依所使用抗生素之不同功效而定。通常多至150.0毫克/公斤，較佳係自0.1毫克/公斤至120毫克/公斤，特別係自10至110毫克/公斤之抗生素與美洛昔康共同投予。

下列劑量範圍係最佳的：

阿莫西林： 5至30毫克/公斤，特別是約10毫克/公斤，
 氧基四環黴素： 20至70毫克/公斤，特別是約30毫克/公斤，
 氟苯尼考： 10至20毫克/公斤，特別是約15毫克/公斤，
 泰樂菌素： 10至25毫克/公斤，特別是約16毫克/公斤，
 替米考星： 5至30毫克/公斤，特別是10至20毫克/公斤，
 磺胺甲噁啉： 80至150毫克/公斤，特別是約100毫克/公斤。

「共同投予」(或「與…共同投予」)一詞，其定義使用美洛昔康和一種抗生素，係欲以包含每種藥劑依序投予之投藥，其可提供有益效果，特別係減輕藥物組合對已患呼吸道疾病之豬之症狀。該詞亦欲以包含此等藥物實質上同時投予之共同投藥，例如在一個具有該等活性藥劑固定比例之單一膠囊中或注射溶液中，或每種藥劑在多個、分開之膠囊中。

因此，美洛昔康和抗生素可以組合形式，或單獨地或單獨且依序地共同投予，其中該順序投予最好是時間上接

近。

較佳地，根據本發明之醫藥品係用於預防或治療成長或養肥中豬之呼吸道疾病徵候群；

或用於預防或治療由黴漿菌引起之豬呼吸道疾病，特別是豬肺炎黴漿菌 (*Mycoplasma hyopneumoniae*)、豬鼻黴漿菌 (*Mycoplasma hyorhinis*)；

用於預防或治療由細菌引起之豬呼吸道疾病，特別是放線桿菌屬，特別是胸膜肺炎放線桿菌、支氣管炎博多特菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、多殺巴斯德菌 (*Pasteurella multocida*)、化膿隱秘桿菌 (*Arcanobacterium pyogenes*)、鏈球菌屬，及葡萄球菌屬；或

用於預防或治療由病毒引起之豬呼吸道疾病，特別是豬流感病毒、阿茲克 (*Aujetzkys*) 病毒、豬繁殖與呼吸症病毒、豬環狀病毒、及傳染性腸胃炎和豬呼吸道冠狀病毒。

最佳地，根據本發明之醫藥品係用於預防或治療由肺炎黴漿菌、胸膜肺炎放線桿菌、多殺巴斯德菌、豬鏈球菌、豬流感病毒、豬繁殖與呼吸症病毒所引起之豬呼吸道疾病。

下列實例係用於闡述根據本發明之美洛昔康之用途。其僅欲以實例之形式描述可能之程序，而非限制本發明至其內容。

實例 1

美洛昔康對以實驗性胸膜肺炎放線桿菌感染之豬之功效

該研究係在一平行群組設計實驗條件下之對照的、隨機

的、盲點的探索研究。

約10周齡之雜交豬施以單一胸膜肺炎放線桿菌之鼻內接種。隔天，如豬滿足下列準則，則納入於本研究中並予以治療：肛溫 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 且出現急性或亞急性感染性呼吸道疾病之臨床症狀。

二十四頭(12頭閹割公豬和12頭母豬)豬被納入且隨機分配在三個治療組中，每組8頭。該治療組係：

組	治療
1	未治療
2	氧基四環黴素
3	氧基四環黴素和美洛昔康

美洛昔康以0.5%溶液投予，連續三日每日0.5毫克/公斤，氧基四環黴素以20%長效溶液(Oxytet® 200)以20毫克/公斤作為單一注射。

功效評估之相關標準為發燒發生率、呼吸道疾病之臨床參數、死亡及首次治療10天後或自然死亡後屍檢出現肺部病變。受影響肺部組織之百分比係以肺葉計算並以整個肺部平均。

施以胸膜肺炎放線桿菌，在12小時內產生重症胸膜肺炎。

首次治療後的發燒發生率(肛溫 $\geq 40.56^{\circ}\text{C}$)中，第3組(◆)低於第1組(Δ)和第2組(o) (參見圖1)。

臨床參數中最佳治療反應在第3組中觀察到。

首次治療後3日間豬死亡數量如下所示：

組 (n=8 每組)	死亡
1	7
2	1
3	0

第3組中平均肺部病變之範圍較其他組別為不嚴重(見下)。

組	肺部損傷 (%)
1	60
2	35
3	14

除抗生素治療外，美洛昔康有效地減緩了在實驗性胸膜肺炎放線桿菌感染豬之發熱、呼吸道疾病臨床症狀、死亡及肺部病變範圍。

實例 2

飲水中之美洛昔康對以實驗性豬流感病毒感染之豬之功效
本研究之目的係測試美洛昔康顆粒溶於飲水中對以豬流感病毒(SIV)實驗性感染之豬之功效。

本研究係一開放的、負對照隨機之實驗室研究，其根據GPC在單點進行。

每克含6毫克美洛昔康之美洛昔康顆粒係在連續7日內，隨意地經由濃度為每升飲水1克顆粒之飲水投予組(A+B)中之豬。其導致實際的美洛昔康攝取為每日每公斤體重0.8毫克。在對照組(C)中之豬係隨意飲用自來水。

在第0日，30頭豬以SIV感染。10頭豬係隨機分配在三組A、B和C中。同一日，組A和組B之治療在SIV激發後開始。

該研究動物在第0至7和第14研究日時每日進行臨床檢查。該等動物在第7和14研究日時稱重。組A之所有動物及組C之5隻動物在第7研究日施以安樂死及驗屍，其餘之研究動物--組B和組C 5隻研究動物--在第14研究日施以安樂死及驗屍。

本研究之主要發現係美洛昔康顆粒以體重計大約每日劑量為0.8毫克/公斤連續投予於飲水中，可顯著地減緩在激發後第一周內由SIV實驗性感染引起之肺部損傷之發展。圖2顯示了第7和14研究日時以肺葉計算之肺部損傷數量。

在第7研究日，美洛昔康組A之由SIV相關損傷影響之肺部損傷百分比(平均值)為8.9%，對照組(組C之5隻研究動物)為23.8%。

此外，相較於未治療對照組，用美洛昔康治療之豬在感染後兩周內體重顯著增加。在間隔研究日第0到第7日，美洛昔康組A之平均每日體重增加係557克，對照組(組C中5隻動物)為257克。在日第0至14日的間隔研究中，美洛昔康組B之平均每日體重增加係629克，對照組(組C中5隻動物)為486克。在臨床指數分數(CIS)曲線下之區域，係相關臨床參數之總和，研究日第0至7日之後，組A和組B顯著小於組C。

因此，連續7日以每日劑量為每千克體重0.8毫克之美洛昔康口服治療係SIV感染之有效治療。

實例3

關於美洛昔康對成長/養肥中豬之呼吸道疾病綜合症

(PRDC)效果之田間試驗

材料和方法

選擇一個中等規模(560隻豬)、有PRDC復發史之農場。選擇162隻平均年齡為90日、有PRDC發作臨床徵兆之成長中動物進行雙盲隨機研究。將動物根據相同的性別比率、廄舍和飼養條件及基因背景隨機分配到8個圈且分成兩個治療組。組1(PC)從d0(試驗開始, n=82)開始於飼料中連續8日接受800 ppm氯四環黴素, 外加一安慰劑之單獨IM注射(等張生理食鹽水)。組2(M)從d0(試驗開始, n=80)開始於飼料中連續8日接受800 ppm氯基四環黴素, 外加一0.4毫克/公斤體重美洛昔康(2%美他康®(Metacam®), Boehringer Ingelheim GmbH)之單獨IM注射。臨床參數以在連續8日中利用3分評分法(0=沒有徵兆, 至3=腹式呼吸和紊亂的一般情況)之每日呼吸分數(RS), 及額外所需之可注射藥物(AIM)之總數來評定。每組之生長表現數據包括下列試驗期間之平均每日增長(ADG): 年齡為d90至d117、d117至d170(宰殺)及d90至d170。亦計算該等期間之死亡率。每組之屠宰記錄, 包括每個肺部表面(LS)被慢性和急性呼吸道損傷影響之百分比。

司徒頓 t 試驗 (Student's t-Test) 及皮爾遜卡方檢驗 (Pearson's Chi-Square Test) 係用於試驗組之間的平均和頻率之結果比較。

結果和討論

與對照組相比, 美洛昔康組中之 RS 和 AIM 顯著為低

($p < 0.05$)。

由急性損傷影響之 LS 之結果相同 ($P < 0.01$)，而慢性病例中沒有觀察到差異 (表 1)。

該生長表現數據之分析在各組之間在 d90 至 d117 ($p < 0.05$ ，表 2)顯示出顯著的差異。

表 1 RS，LS：平均 (SD)；AIM 數 (%)

	治療組		
	PC	M	顯著性
RS	0.70 (0.63) ^a	0.50 (0.51) ^b	$p = 0.0289$
AIM (%)	10/82(12.2%) ^a	2/80(2.5%) ^b	$X^2 = 4.226$
LS(慢性)	5.96 (2.28) ^a	5.91 (2.32) ^a	$p = 0.893$
LS(急性)	3.71 (1.81) ^a	2.64 (2.03) ^b	$p = 0.0007$

^{a, b} 每行中不同的上標之值顯著地不同

表 2 ADG：平均 (SD)

	試驗期		
組	d90 至 d117	d117 至 d170	d90 至 d170
PC	0.64 (0.09) ^a	0.89 (0.06) ^a	0.81 (0.03) ^a
M	0.67 (0.10) ^b	0.89 (0.06) ^a	0.82 (0.03) ^a

表 3 死亡率：動物數目 / 組 (%)

	試驗期		
組	d90 至 d117	d117 至 d170	d90 至 d170
PC	6/82 (7.32%) ^a	1/76 (1.22%)	7/82 (8.54%)
M	0/80 (0.00%) ^b	1/80 (1.25%)	1/80 (1.25%)

^{a, b} 每行中不同的上標之值顯著地不同 ($p < 0.05$ ；表 2 和 3)

在本研究之條件下，呼吸道症狀流行率之降低及減少之所需注射抗生素藥劑之總數，係表示美洛昔康之有效消炎活性。後者可為一種有用之輔助措施，特別當呼吸道窘迫

與飼料攝取量顯著減少有關聯時。生長表現和死亡率之初始差異，可解釋為，當美洛昔康和適當的抗生素治療組合時，可使受影響的動物自呼吸道炎症更快痊癒和失序的生長率更快恢復。咸需要評估飼料攝取量及將美洛昔康用於PRDC復發狀況之進一步研究。

【圖式簡單說明】

圖1以百分比顯示首次治療後發燒發生率(直腸溫度 $\geq 40.56^{\circ}\text{C}$)，一組以氧四環素和美洛昔康(◆)治療，一組單獨以氧四環素治療(o)及一組未治療之對照(Δ)。

圖2顯示出在研究期第7天和第14天時，飲用水中美洛昔康減輕由實驗性豬流感病毒(SIV)感染引起的肺病變之效果。

五、中文發明摘要：

本發明係關於美洛昔康或其醫藥上可接受之鹽類用於製備一種供治療或預防豬呼吸道疾病之醫藥組合物之用途。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種美洛昔康或其醫藥上可接受之鹽類製備供治療或預防豬呼吸道疾病之醫藥組合物的用途。
2. 根據請求項1之用途，其特徵在於該醫藥組合物係為一種適用於全身或口頭服用之形式。
3. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該醫藥組合物係以範圍為0.01毫克/公斤到5.0毫克/公斤之每日劑量投予。
4. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該醫藥組合物係為一種適用於注射之形式或為經由飲水或飼料敷料投藥之可溶性粒劑形式。
5. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該美洛昔康係與一種抗生素共同投藥。
6. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該美洛昔康係與一種由 β -內醯胺類、喹諾酮類，四環黴素類、磺醯胺類、芬尼可類和大環內酯類組成之群中選出之抗生素共同投藥。
7. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該美洛昔康係與氧基四環黴素和氯四環黴素共同投藥。
8. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該藥劑係用於預防或治療成長中或養肥中豬隻之豬呼吸道疾病徵候群。
9. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該藥劑係用於預防或治療由黴漿菌、細菌和病毒引起之豬呼吸道疾病。
10. 根據請求項1或2之用途，其特徵在於該藥劑係用於預防或治療由豬肺炎黴漿菌、豬鼻黴漿菌、放線桿菌屬，特

別係胸膜肺炎放線桿菌、支氣管炎博多特菌、多殺巴斯德菌、化膿隱秘桿菌鏈球菌屬，及葡萄球菌屬、豬流感病毒、阿茲克病毒、豬繁殖與呼吸症病毒、豬環狀病毒、及傳染性腸胃炎和豬呼吸道冠狀病毒引起之豬呼吸道疾病。

11. 一種預防或治療豬呼吸道疾病之醫藥組合物，其包括一有效量之美洛昔康。
12. 一種治療豬呼吸道疾病之即用雙組份系統，其中，
 - (a) 一種組份，包含美洛昔康和一種醫藥上可接受之載劑；和
 - (b) 另一種組份，包含至少一種由 β -內醯胺類、喹諾酮類、四環黴素類、磺醯胺類、芬尼可類和大環內酯類組成之群中選出之抗生素及一種醫藥上可接受之載劑。
13. 一種製造產品，其包括內含一種由美洛昔康和一種醫藥上可接受之載劑所構成之組合物之包裝物質，以及一說明該組合物可用於治療或預防豬呼吸道疾病之標籤。

十一、圖式：

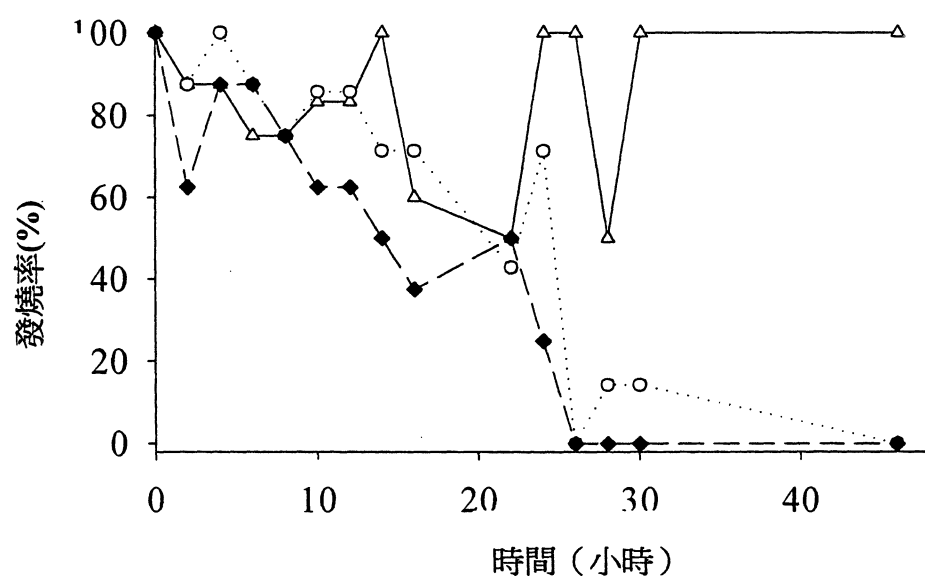


圖1

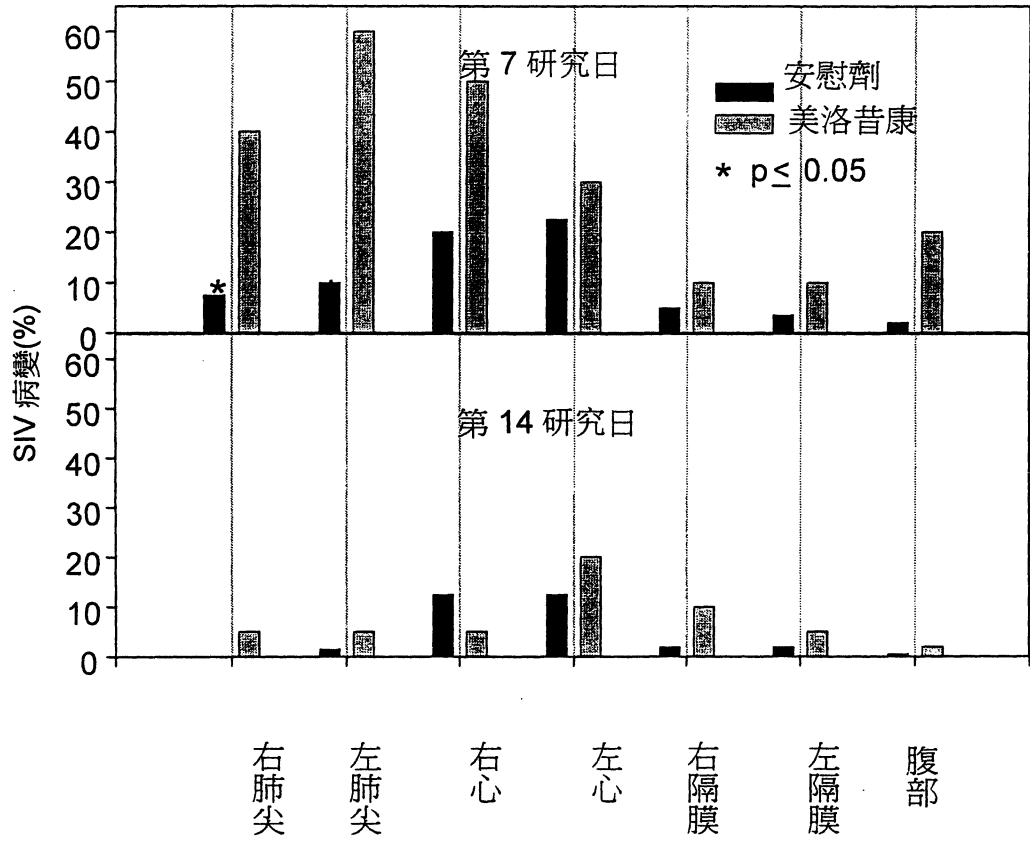


圖2

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(2)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

