

(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：1999.11.22. 案號：99123095.4，☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

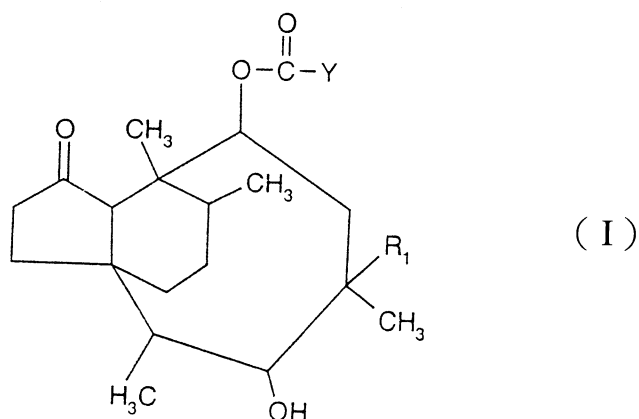
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

五、發明說明 (I)

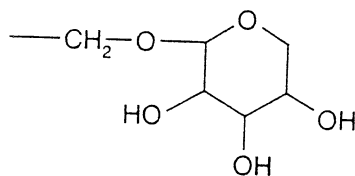
本發明是有關於短截側耳素 (pleuromutilin) 及凡納莫琳 (valnemulin) 衍生物。更具體的，本發明是有關於一藥劑的製造，以用於人類及動物之細菌感染的經皮治療，其包括如下所述之式 I 化合物。該藥劑是用於全身性細菌感染的預防及治療，較佳地是用於有蹄動物中的感染，例如，腳趾皮膚炎 (穩定的蹄潰爛)、腳趾足皮炎 (腳趾間的慢性發炎；)、以及腳趾壞死桿菌炎 (腳趾蜂窩組織炎、足部的腐敗、肢帶骨不適 (clit-ill) 等等)。

本發明之一較佳具體實施例是用於全身或遠距效用的式 I 化合物之皮膚施用：



其中， R_1 是乙基或乙烯基；

Y 代表一種選擇自 COOH 、 $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ 以及下式的基團：



R_2 是氫、鹵素、 OH 、 NH_2 、 SCN 、 N_3 、 COOH 、 $\text{C(S)S}-[\text{C}_1-$

五、發明說明 (ㄣ)

5 烷基]、-S-吡啶基、由一個或兩個羥基基團所取代的-S-吡啶基、C₁₋₅ 烷基硫代、由一個或多個胺基、羥基或羧基基團所取代的 C₁₋₅ 烷基硫代、-O-SO₂-(4-甲基苯基)、-S-(CH₂)_m-X、-(CH₂-Z)_r-(CH₂)_s-Q 或-S-C(CH₃)₂-CH₂-NH-C(O)-Q；

或-S-C(CH₃)₂-CH₂-NH-C(O)-CH(NH₂)-CH(CH₃)₂；

X 是飽和的或未飽和的 5 至 6 員雜環，其經由一碳原子與-S-(CH₂)_m-基團連接，並且包含一個或多個選擇自 O、S、N 或-N(R₃)所組成的族群中之雜基團；藉此該雜環是未取代的，或是單或多取代的，其係由一個或多個選擇自鹵素、羥基、巯基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷醯基、C₁₋₅ 烷基次硫基 (sulfoxyl)、硝基、甲醯基、C₁₋₅ 烷氧基羰基及 C₁₋₅ 羥基烷基所組成的族群中之取代基所取代；

R₃ 是氫或 C₁₋₅ 烷基；

Q 代表基團-N(R₄)(R₅)，其中 R₄ 及 R₅ 係各自獨立於每個其他的 C₁₋₅ 烷基，或是與氮原子一起形成，對於氮原子，它們是連接到一飽和的或未飽和的 5 至 6 員雜環，此雜環可視需要地包含選擇自硫或=N-(C₁₋₅ 烷基)的第二雜分子部份；

Z 是 O、S 或=N-(C₁₋₅ 烷基)；

m 是 0、1、2、3、4 或 5；r 是 0 或 1；S 是 2、3、4 或 5；以游離鹼基或藥學上可接受的鹽類形式存在，用於由細菌感染所引起的人類或獸醫疾病之醫療。

在本發明的範圍之內，根據所指出的碳原子之數目，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (3)

名詞“烷基”係被了解的意義為，例如，以下的直鏈或分支基團：甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基等等。

“鹵素”表示氯、溴、氟或碘，較佳地是氯、溴或氟，更佳地是氯。

較佳的雜環是 5 及 6 員環，其包含選擇自氮及硫的一個或多個雜原子。最佳的環包含至少一個氮原子。

這種雜環原子的一種族群包含氮作為唯一的雜原子，特別地是 1、2 或 3 個氮雜原子。包含單一氮原子的適當 5 或 6 員雜環包括吡啶、吡咯以及 4,5-二氫-3H-吡咯。包含二個氮原子的適當 5 或 6 員環包括咪唑、噻嗪、嘧啶。這樣的環可能融合於一個或多個苯環，例如，以形成苯並咪唑或吡啶 (perimidine)。包含三個氮原子的適當 5 或 6 員環包括 1,2,4-三唑。

雜環的另一種族群可包含一個氮原子及一個硫原子，例如，噻唑、4,5-二氫噻唑以及苯並噻唑。雜環的另一種族群包含二個氮原子及一個硫原子，例如，1,3,4-噻二唑。

在本發明內更佳的是使用式 I 的化合物，其中 R_1 是乙基或乙烯基； R_1 代表基團 $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$ ；其中 Q 代表基團 $-N(R_4)(R_5)$ ，其中 R_4 及 R_5 係各自獨立於每個其他的 C_{1-5} 烷基，或是與氮原子一起形成，對於氮原子，它們是連接到一飽和的或未飽和的 5 至 6 員雜環，此雜環可視需要地包含選擇自硫或 $=N-(C_{1-5} \text{ 烷基})$ 的第二雜分子部份；以游離鹼基或藥學上可接受的鹽類形式存在。

五、發明說明 (4)

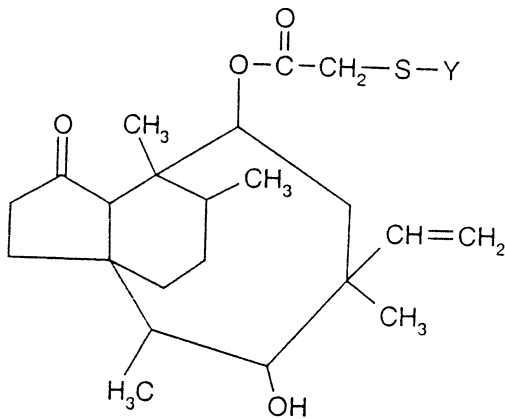
還要更佳的是使用式 I 的化合物，其中 R_2 代表基團 $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ ；以游離鹼基或藥學上可接受的鹽類形式存在。

也是較佳的是使用式 I 化合物，其中 R_1 是乙基或乙烯基；並且 Y 代表基團 $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$ ，其中 Z 是硫；r 是 1；s 是 2；Q 代表基團 $-N(R_4)(R_5)$ ，其中 R_4 及 R_5 係各自獨立於每個其他的 C_{1-5} 烷基，或是與氮原子一起形成，對於氮原子，它們是連接到一飽和的或未飽和的 5 至 6 員雜環，該雜環可視需要地包含選擇自硫或 $=N-(C_{1-5} \text{ 烷基})$ 的第二雜分子部份，其中 R_4 及 R_5 最佳地是乙基；以游離鹼基或藥學上可接受的鹽類形式存在。

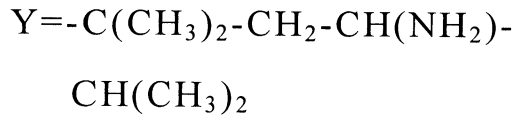
最佳的化合物是凡納莫琳以及塔莫琳 (tiamulin)；特別是凡納莫琳；以游離鹼基或藥學上可接受的鹽類形式存在。

在式 I 範圍內的基本抗生素是短截側耳素 (X 是 OH， R_1 是乙烯基)，是由 Kavanagh 等人，在 1951 年分離出來的 (Proc. Natl. Acad. Soc. 37: 570-574 (1951))。另一種式 I 的短截側耳素衍生物，說明於美國專利第 4,247,542 號，其中 R_1 是乙烯基，而 X 代表 β ,D-木吡喃糖基團 (xylopyranosyl)。式 I 之相當典型的代表是凡納莫琳以及塔莫琳。凡納莫琳已知為商品名 Econor[®]，而塔莫琳已知為商品名 Tiamutin[®]。它們具有以下的化學結構：

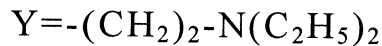
五、發明說明 (5)



凡納莫琳



塔莫琳



以游離鹼基或生理可接受的鹽類形式存在的凡納莫琳是從，例如，歐洲專利第 0,153,277 號所已知的，特別是那裡的實施例 12，以及 WO 98/01127。以游離鹼基或生理可接受的鹽類形式存在的塔莫琳以及其衍生物和其他的短截側耳素衍生物是從，例如，美國專利第 4,032,530 號、美國專利第 4,148,890 號、美國專利第 5,578,585 號、美國專利第 4,428,953 號、美國專利第 4,060,542 號、WO 98/01127 以及歐洲專利第 0,153,277 號所已知的。

WO 99/51219 說明短截側耳素或其特定藥學上可接受之衍生物的使用，用於製造一預防藥劑，此預防藥劑係適用於給藥至鼻咽，以作為相關於鼻咽之菌落聚集的細菌感染預防藥。因此，這個參考文獻是針對活性成份之透過上鼻咽黏膜的攝取。相對的，當局部地施用至病患的皮膚（表皮）或動物的皮膚或毛皮的時候，本發明是針對活性成

五、發明說明 (6)

份的經皮攝取。

凡納莫琳、塔莫琳以及其他短截側耳素衍生物的活性範圍是熟知的並說明於上述參考的專利以及許多的科學論文中。

根據所列出的參考文獻，式 I 的化合物，在口服或非腸胃道的給藥之後，顯現它們的抗細菌活性。口服治療，是代表活性成份透過消化道之黏膜的攝取，包含細菌感染的預防及醫療。在獸醫領域中，他們較喜歡在糧食或在飲用水中來給藥於馴養動物。

令人驚訝地，現在已經發現式 I 化合物可穿透皮膚，在這裡意指表皮，而不需被代謝或去活化。完全意想不到的是，這樣一種複雜化學結構的抗生素可通過皮膚障礙，並穿透進入組織，並達到對於成功地控制細菌感染是夠高的血液及血漿的濃度。這些細菌感染包含全身性的感染，其中細菌聚集在小腸細胞、組織或器官，以及非全身性感染，其中細菌聚集在皮膚的較小或較大部分。這是例外案例的其中之一，其中可將一抗生素施用於皮膚，以用於全身性感染的治療，而非經由一習知的全身途徑，例如，口服或經由皮膚。這個新穎的用途不應該與一抗生素之習知的皮膚用途混淆，該抗生素係用於消毒受到病原感染的皮膚區域。這個令人驚訝的是以下事實，那就是式 I 化合物具有穿透皮膚、並與動物體內和遍及該身體全身的病原戰鬥的能力。

可能根據本發明之方法來治療的代表性溫血動物寄主

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (7)

，包括人類及較佳地是馴養動物，例如，牛、馬、綿羊、山羊、家禽、豬、狗、貓以及動物園動物。

這開啓一連串新的選擇，用於治療細菌感染以及特別是全身性細菌感染。比起使用錠劑、大丸藥 (boli) 或注射，這些新的選擇對於農夫及獸醫師而言，可能會更方便並較不需要勞力的集中。

因此，本發明提供一新技術，用於與一動物中的細菌感染戰鬥，包括將一數量的式 I 化合物施用於動物的皮膚，藉此該化合物透過它的皮膚 (表皮) 而被吸收。

本技術較佳地是施用於哺乳動物，特別是那些馴養或農場動物，例如，綿羊、豬、小牛或牛、馬、馬、山羊、狗以及貓。它也可能施用於人類。它也可能施用於實驗室用的動物，例如，大鼠、鼠以及天竺鼠。此化合物可用來預防或抑制感染或治療已經存在的感染。

在本技術中，動物透過它的皮膚而吸收此化合物。此化合物通常是施用於一組成物中，該組成物包含一生理上可接受的載體。可使用廣泛的適當載體。此組成物可能是乳膏。然而，一液狀組成物是特別方便使用的，例如，容易測量外部的劑量，並加速透過皮膚的吸收。因此，在一液狀載體中的化合物溶液或懸浮液是較佳的。對於透過皮膚而傳遞化合物來說，溶液是特別好的，並且因此是最佳的。

可將式 I 化合物賦形成軟膏、乳膏、塗劑、洗髮精、粉末、噴劑 (例如，藉由手動噴灑或以快速的噴灑 (in

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8)

spray races))、浸泡的劑型(例如,以急速投入的浸泡(in plunge dip))、氣溶膠、滴劑(例如、眼或鼻的滴劑)、倒上去的劑型(pour-ons)/點上去的劑型(spot-ons)、或藉由手動方法(也就是手動的敷藥),以用於皮膚/局部給藥,以及用於獸醫及人類的藥物。對於農場動物或寵物的給藥,例如,母牛、馬、驢子、駱駝、狗、貓、家禽、綿羊、山羊等等,這所謂“倒上去”或“點上去”的配方是特別適當的;這些液狀或半液狀的配方具有優點,就是他們只要施用於毛皮或羽毛的小區域即可,並且由於塗抹油或其他塗抹添加物的比例,所以他們自己分散於較大的區域,藉此增強透過表皮的吸收度。

軟膏及乳膏,例如,可與一液狀或添加適當濃稠及/或凝膠劑的油脂基底賦形。給藥於眼睛的軟膏可藉由使用無菌的化合物,以一無菌方式製造。倒上去的劑型以及點上去的劑型,例如,可賦形於包含有機溶劑的油質,以用於獸醫上的用途,可視需要地,可與賦形輔助劑一起賦形,例如穩定及溶解劑。塗劑可與一水溶液或油質基底而賦形,並且一般也將包含一種或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、濃稠劑或著色劑。粉末可在任何適當的粉末基底的幫助下而形成。滴劑可與一液狀或非水溶液基底而賦形,也包括一種或多種分散劑、穩定劑、溶解劑或懸浮劑。它們也可包含一防腐劑。

倒上去的劑型以及點上去的劑型代表本發明的一較佳具體實施例。他們的特徵為,活性成份是溶解於、乳化於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(9)

或懸浮於皮膚可忍受的一適當溶劑或溶劑混合物，可視需要地添加另外的輔助劑，並在適當裝置的幫助下，例如，測量杯或噴灑瓶，施用於要被治療的動物皮膚上。

倒上去及點上去的技術是獸醫學所熟知的，但主要是外部或內部寄生之控制的領域。

不需再說明的是，也可藉由藥物的吸入而達成一預防或治療效果。爲了這個目的，本發明的活性成份可能以氣溶膠噴灑的呈現或吹藥器（insufflator）的形式而傳遞，以用於人類或獸醫藥物。

除了式 I 化合物以及有效用於透過動物皮膚而傳遞化合物的載體之外，此組成物可包含添加物，例如，使容易在動物上使用。例如，此化合物可能包含添加物，使之容易與動物皮膚接觸、保護皮膚免於任何不想要的動作，例如，由載體所引起的刺激、或改善化合物在動物上的保持。

藉由包括增加黏性的濃稠劑，可增加液狀化合物的黏性。這可能是期望的，以用於延緩或預防組成物從動物身上流掉。

添加物可能包括，例如，表面活性劑、動物脂質或蠟質（例如，羊毛脂）、礦物油（例如，液狀石蠟）、蔬菜油（例如，花生油、橄欖油、玉米油或蓖麻油）、或聚合物（例如，碳氫化合物聚合物（例如，聚異丁烯））。

表面活性劑可包括陰離子，例如，肥皂、脂類硫酸酯（例如，月桂硫酸鈉）、脂類芳香族磺酸鹽（例如，烷基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (10)

苯磺酸鹽或丁基萘磺酸鹽)、更複雜的脂類磺酸鹽(例如,油酸及 N-甲基牛磺酸的醯胺凝聚產物,或二辛基琥珀酸鹽的鈉磺酸鹽)。

相較於口服治療或是注射治療,倒上去及點上去的配方提供明顯的優點,這在獸醫業務上具有重大的重要性。可提出的優點有:

- (1) 更容易處理;
- (2) 容易用藥治療所有的畜群動物;
- (3) 減低傷害動物及給予治療的人員之危險;
- (4) 傳播注射疾病的危險降低很多;
- (5) 局部無法忍受的現象比注射要實質上地低;
- (6) 量產裝置的花費是低廉的。

口服或注射治療所給藥的配方之作用通常比相對應的倒上去或點上去之施用要更為顯著。然而,考慮到以上所列的優點,吾人可忍受這個較不顯著的作用。為了達到可與口服或經皮治療比較的效力,可增加式 I 之活性化合物的總量,而不會引起不想要的作用。

在本發明的範圍之內,塔莫琳以及特別地凡納莫琳是代表最佳的活性成份,在細菌的預防或治療上,用於抗生素之倒上去及點上去的配方,較佳地是全身性的細菌感染,其中該治療包括將殺菌有效量的式 I 化合物穿透於皮膚(表皮)。

式 I 化合物也可與其他適當的醫藥活性成份一起給藥,以擴大活性的範圍。因為總劑量尤其取決於動物的重量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(11)

及體格，所以對於相同的活性成份來說，從一動物種類動到另一動物種類以及在同一動物種類之內，總劑量可能會有所不同。在獸醫及人類醫學中所執行的本發明之化合物的總每日劑量，將適當地是在 0.01-2000 毫克/公斤體重的範圍中，較佳地是 0.1-1000 毫克/公斤體重，更加地是 1-100 毫克/公斤，並且這些可以用單一或分開的劑量來給藥。然而，它們也可每週、每月、或甚至是更長的間隔來給藥。在這樣的案例中，該劑量會比每日劑量要更高，並且必須因為給藥的形式、體重以及具體的指示而有所調整。可藉由進行模型測試而決定適當的劑量，較佳地是透過動物模型。給藥的最適當間隔必須視情況而定。

一般而言，這樣的配方將包括該化合物，以及一適當的載體或稀釋劑。這樣的載體可能是液狀或固體，並藉由分散要被施用的載體，而使載體設計於幫助該化合物的施用，或使載體設計於提供一配方，該配方可由使用者製造成可分散的製備物。這樣的配方是此技藝所熟知的，並可藉由習知的方法而製備，例如，將活性成份與載體或是稀釋劑（例如，固體溶劑或表面活性劑）一起混合或是磨碎。

用於配方中的適當固體載體，例如，粉塵、粒狀物以及粉末，可選擇自，例如，天然礦物填充料，例如，矽藻土、滑石、高嶺石、膠嶺石、青磐石或美國活性白土（attapulgate）。高度分散的酸或高度分散的吸收性聚合物，如果需要的話，可包括於該組成物中。可被使用的粒狀吸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（12）

附載體可能是多孔性的（例如，浮石、地磚、海泡石、或膠狀黏土）、或非多孔性的（例如，方解石或沙子）。可使用的適當粒狀前材料可能是有機的或是無機的，包括，白雲石或地上植物的殘餘物。用作載體或稀釋劑的適當溶劑，包括但不限於芳香族的碳氫化合物、脂肪族的碳氫化合物、酒精以及甘油或其醚類、酯、酮、酸、醯胺、強極性溶劑、可視需要的環氧化蔬菜油和水。習知的非離子性、陽離子或陰離子表面活性劑，例如，乙氧化的烷基酒精以及酒精、鹼金屬或烷基苯磺酸的鹼土金屬鹽類、聚合酚的木質磺酸或硫代琥珀酸或磺酸鹽，其具有良好的乳化、分散及/或打溼的性質，可在組成物中單獨使用或組合使用。

穩定劑、抗結塊性、黏性調節劑、黏結劑以及膠黏劑、光穩定劑、以及肥料、餵食促進劑或其他活性物質，如果需要的話，可包括於該組成物中。本發明的化合物可與其他醫療上的活性化合物賦形。在此配方中，活性物質的濃度一般是從重量的 0.01 至 99%，更佳的是重量的 0.01 % 及 40% 之間。商業的產品一般是以要被稀釋成適當濃度的濃縮組成物來提供，例如，從重量的 0.1% 至 0.01%。

也已經驚訝地發現的是，以游離鹼基形式或藥學上可接受的鹽類形式存在的式 I 化合物，表現出色的對抗腳趾皮膚炎之活性，該腳趾皮膚炎係常見於農場動物，例如，綿羊、山羊、馬，特別是，乳牛及食用牛。它們也表現出色的對抗腳趾足皮炎、蹄潰爛之活性，特別是綿羊，一般

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (1)

是腳趾及腳底之間（腳趾縫）的皮膚區域之慢性發炎。這個感染是由結節二癰菌（*Dichelobacter nodosus*）所引起的。腳趾縫區域的皮膚將顯現出膨脹以及乾的滲出物，這會引起硬皮的形成。這個狀況可能偶爾會引起跛足或是傷口癒合的爆裂/傷口癒合的侵蝕，但一般而言會引起動物步伐的改變。二次感染壞死梭桿菌是尋常的，並造成跛的 under-running，並造成嚴重的跛足。

腳趾壞死桿菌炎（腳趾蜂窩組織炎、足部的腐敗、肢帶骨不適等等）是有蹄動物的急性感染疾病，特別是牛。這個疾病的特徵是一隻或多隻腳的膨脹及跛足。如果沒有提供治療或治療延遲的話，它可變成慢性的。它是由細菌--壞死梭桿菌（*Fusobacterium necrophorum*）--所引起的。其他的生物，像是產黑色素類桿菌（*Bacteroides melaninogenicus*）也是有關的。這兩種生物皆為非運動型、厭氧、格蘭氏陰性細菌，這些細菌慣例是從傷口來培養。然而，當實驗性地將壞死梭桿菌注射進入腳趾間皮膚時，其本身可引起蹄潰爛。引起綿羊蹄潰爛的媒介結節類桿菌（*Bacteroides nodosus*）也可能是有關的。腳趾壞死桿菌炎的特徵是突然開始從輕微到嚴重的跛足，伴隨著蹄冠及腳趾空間的腫脹。腳趾空間經常壞死並裂開，伴隨者特有的骯髒臭味及少量分泌物。體溫通常會提高，食慾減低，並且身體健康狀態流失。受影響的動物通常是沒有慾望的，並且在放牧的動物中會減少凝視。特別是如果有牽涉到後腳的話，繁殖期的公牛是沒有性能力的。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂
線

五、發明說明 (14)

腳趾皮膚炎，特別是乳牛，是一種已經在最近辨識的疾病。它的病原學並不確定，但是螺旋體被認為有牽涉到病因，或可能也與其他細菌相關。它的特徵是腳趾皮膚的表面發炎，特別是在腳後跟，並導致跛足及減少乳汁產量。這種蹄的感染疾病在大部分國家是普遍的，並且是跛足的最普遍原因。發病率可從畜群或欄圈中的一隻或兩隻動物到非常高發病率的爆炸性爆發。這些疾病每年發生一次。所有的年齡皆是易感受的，但最普遍是發生在斷奶年齡或更大的動物上。同一隻動物可重複地受影響。腳趾皮膚炎、腳趾足皮炎以及腳趾壞死桿菌炎過去被錯誤地指為腳趾間皮膚炎、腳趾間足皮炎以及腳趾間壞死桿菌炎。

現在已經令人驚訝地發現，以自由鹼基形式或以藥學上可接受的鹽類形式存在的式 I 化合物之給藥，導致對於治療的快速反應以及快速的傷口癒合，並且不會引起有關乳汁的任何問題。在早期的案例中，一次治療是足夠的。在嚴重的後階段案例中，當生物穿透至鄰近的腱鞘、關節囊及/或骨骼中的時候，一重複性的治療是需要的。預防的措施可藉由使用足浴而容易地處理，足浴包含以自由鹼基或以藥學上可接受的鹼基形式存在的一種或多種式 I 化合物。

因此，本發明之另一目的是提供一對抗細菌的化合物，以用於足部之感染疾病的預防或治療，較佳地是那些由一種或多種細菌所引起的疾病，該細菌係選擇自結節二癩菌、壞死梭桿菌、結節類桿菌以及產黑色素類桿菌所組成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

的族群中，該組成物包括以自由鹼基或以藥學上可接受的鹼基形式存在的式 I 化合物，以作為活性成份，以及一生裡上接受的載體。本發明的組成物及方法在廣泛變化的條件及稀釋下是有效的。本發明的組成物也包括其他的添加物，其可以是任何物質，其提升組成物關於改善的溶解度、其他成份的分散、該組成物與受影響的蹄區域之改善的附著性、打溼特性的控制、以及改善的穩定性，其可能是有關於表面張力及黏性的這些特性。本發明的組成物也可包括著色劑，使一組成物在施用的時候可看得見，以確保適當及完全的施用。

以自由鹼基或以藥學上可接受的鹼基形式存在的式 I 化合物可經由不同的途徑給藥，例如，經皮的或全身性的。最佳的是經皮地給藥。因此，本發明包含一方法，用於動物的蹄之感染疾病的預防及治療，包括經皮給藥本發明之對抗細菌的組成物，較佳地是在感染的區域或靠近感染的區域。更佳的是，該化合物是用於治療蹄潰爛。可藉由將該化合物倒在、噴射在、沖在、抹在或噴灑在感染的區域上或附近，或藉由將該化合物併入腳的覆蓋物中，而施用該化合物。

從以上的說明，熟悉此技藝者可容易地查明本發明的基本特性，並且在不脫離其精神及範圍的情形之下，可對本發明進行各種改變及修改，以使本發明適合各種利用及狀態。因此，其他的具體實施例也在本申請專利範圍之內。

五、發明說明 (16)

不需要進一步的詳細闡述，相信熟悉此技藝者可根據此處的說明而利用本發明於其極致的範圍。以下的特定實例因此只是架構為說明之用，並不以任何方式限制本揭露的剩餘部份。此處所提及的出版物藉此納入參考文獻中。

以下的製備物及施用之實施例係用於解釋本發明，並不會將本發明限制為這些實施例的個別形態。

配方實施例

粉塵

凡納莫琳：	0.1 至 10%，較佳地是 0.1 至 1%
固體載體：	99.9 至 90%，較佳地是 99.9 至 99%

懸浮物濃縮物

凡納莫琳：	5 至 75%，較佳地是 10 至 50%
水：	94 至 24%，較佳地是 88 至 30%
界面活性劑：	1 至 40%，較佳地是 2 至 30%

緩慢釋放配方

凡納莫琳：	0.1-1.0 公克
花生油：	加到 100 毫升

或

凡納莫琳：	0.1-1.0 公克
芝麻油：	加到 100 毫升

製備：用攪拌及適當的溫和加熱，將活性成份溶解於一部份的油，接著補足期望的體積，並透過具有 0.22 微米孔徑的適當濾膜而無菌過濾。

溶液：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (17)

15%的凡納莫琳，溶於 2,2-二甲基-4-羥基甲基-1,3-二氧戊環。

10%的凡納莫琳，溶於二乙烯甘油單乙基醚。

10%的凡納莫琳，溶於聚乙烯甘油（分子量 300）。

5%的凡納莫琳，溶於甘油。

倒上去/點上去	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
凡納莫琳	10.65 公克	10.65 公克	10.65 公克	21.00 公克
高黏性的液狀石蠟	--	10.00 公克	--	--
蔬菜油	--	--	--	30 毫升
肉豆蔻酸異丙基酯	--	--	10.00 公克	--
三甲基苯	--	--	--	10.00 公克
異丙醇	加到 100 毫升	加到 100 毫升	加到 100 毫升	加到 100 毫升

生物性實施例

1. 初步測試：豬隻的經皮研究

測試動物	豬（動物編號 1 及動物編號 2）
用於動物編號 1 的測試配方	包含 10%凡納莫琳的水溶液
用於動物編號 2 的測試配方	包含 10%凡納莫琳的 40%酒精/水溶液
測試劑量	2×25 毫克/公斤體重

將該測試溶液經皮給藥於動物的皮膚，並測定肝、肺、皮膚、膽汁以及血漿濃度。結果顯示於表 1。

表 1	動物編號 1	動物編號 2
肝	0.175	0.132

訂線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (18)

肺	0.916	0.353
皮膚	39.056	6.965
膽汁	0.155	小於偵測的極限
第 1 次施用後 3 小時的血漿	小於偵測的極限	小於偵測的極限
第 1 次施用後 6 小時的血漿	小於偵測的極限	0.07

爲了測定濃度（血漿以微克/毫升表示，或組織以公克表示），使用血漿中的凡納莫琳之校正曲線。這些研究並不表示測定精確的數值，只是提供肯定或否定的答案。他們證實該測試產品的經皮潛能。

2.在牛隻的經皮給藥之後，凡納莫琳形式的化合物之全身性吸收的估算

疾病： 蹄潰爛

給藥形式： 足浴或直接用噴的

測試方法：招募四隻具有牛科腳趾皮膚炎臨床症狀的泌乳成年母牛作為研究。以足浴或直接噴灑在腳上的方式，施用包含 10%凡納莫琳的水/酒精溶液，並在施用之前或施用之後的間隔期間，取用血液及乳汁的樣本。

測試配方：包含 10%凡納莫琳的水/酒精溶液

凡納莫琳	10.65 公克*
對-羥基苯甲酸丙基酯	0.02 公克
對-羥基苯甲酸甲基酯	0.18 公克
酒精	5.00 公克
加水（純化的）至	100 毫升

*起始重量是根據 93.9%凡納莫琳的含量（鹼）

每個治療日製備新鮮的足浴溶液。將計算後的測試產品量加入經估算體積的水，其預先放置在足浴中。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 9 ）

驅趕母牛單獨地進入足浴中，讓足浴溶液淹過腳，並使牠們站在那裡達二分鐘。

足部噴灑係牽涉手動操作裝置的使用，在其中放入 100 毫升的測試產品。該 100 毫升溶液分配於每隻母牛的腳之間，並直接施用於較低的腳部區域及每隻腳的底部。

樣本的凡納莫琳含量是藉由高效能液相色層分析法（HPLC）而測定。第一天早上，在第一次治療之前收取乳汁樣本（50 毫升/樣本），因此作為控制組測量。在試驗期間，從每隻母牛的尾骨靜脈，在 11 個地方收取血液樣本（20 毫升/樣本）。

治療時間表（D=日）（a.m.= 上午；p.m.= 下午）

第一天 站在 150-200 公升足浴中的個別治療，足浴是每 100 公升的水，有 3 公升之 10% 的凡納莫琳。

第三天 站在 150-200 公升足浴中的個別治療，足浴是每 100 公升的水，有 3 公升之 10% 的凡納莫琳。

第五天 以 25 毫升之包含 10% 凡納莫琳的水溶液噴灑受影響及健康的腳。

在第一次治療之前，以及在後續治療後所指定的小時，取用血液樣本。在治療的時間，以及在後續的擠奶時間，取用乳汁樣本。凡納莫琳令人驚訝地發現於大部分的乳汁及血液樣本中。該化合物具有明顯的穿透皮膚的能力。在傷口嚴重度及血液和乳汁濃度之間，並沒有關連。在一週後，受治療的母牛都沒有顯現出蹄潰爛的任何症狀。

在豬隻及牛隻的額外實驗顯示，以點的方式局部施用

五、發明說明 (ㄟ)

凡納莫琳之後，在許多組織發現大量的活性成份，例如，腦、肝臟、肌肉、脾臟以及肺臟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

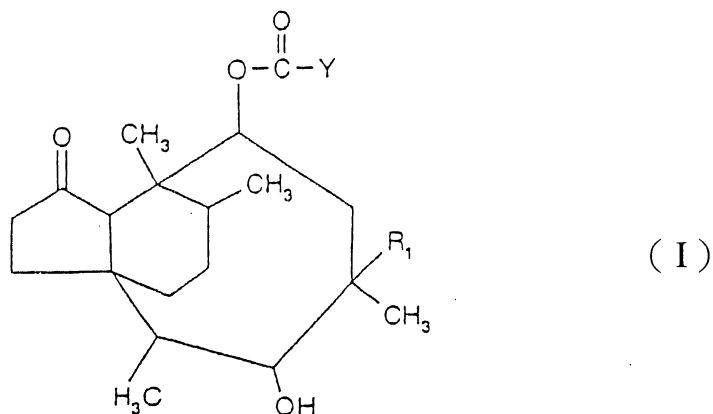
訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

用於動物之細菌感染的經皮治療之醫藥組成物

本發明說明一種化合物的用途：

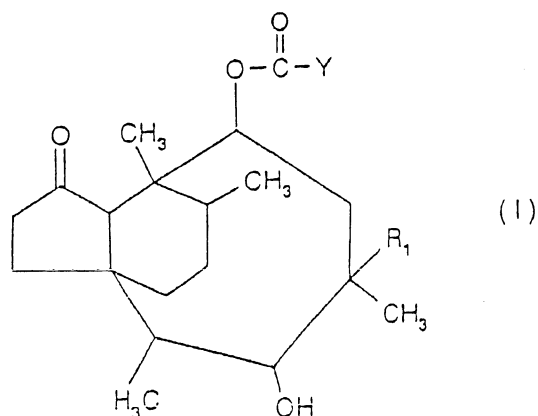


其中，取代基具有如申請專利範圍第 1 項所賦予的意義，

英文發明摘要（發明之名稱：

A pharmaceutical composition for the transdermal treatment of bacterial infections in animals

Described is the use of a compound of the formula I



wherein the substituents have the meanings given in claim 1, for the manufacture of a medicament for the transdermal treatment of bacterial infections in humans and animals. Further described are transdermal compositions for said treatment.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

用於製造一種藥劑，以用於人類及動物之細菌感染的經皮治療。本發明更說明用於該種治療的經皮組成物。

英文發明摘要（發明之名稱：

）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

申請日期	89. 10. 24
案 號	89122288
類 別	A61K 31/22, 9/00, A61P 31/04

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用於動物之細菌感染的經皮治療之醫藥組成物
	英 文	A pharmaceutical composition for the transdermal treatment of bacterial infections in animals
二、發明 創作人	姓 名	1.保羅.哈沃德.瑞伯雷 2.艾瑞屈.賽塞 3.史帝芬.豪寇維克斯-寇發特斯
	國 籍	1.英國 2.奧地利 3.德國
	住、居所	1.英國,肯特 TN11 9NS,噸橋,船界路,戴納公園,北方山莊 2.奧地利,6200 珍貝屈,維欣街 74B 號 3.奧地利,6300 沃格爾,佛斯特 119 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	諾華公司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士,4058 巴賽爾城,黑森林大道 215 號
	代 表 人 姓 名	1.漢斯 魯道夫 豪斯 2.亨利艾特 布罕納

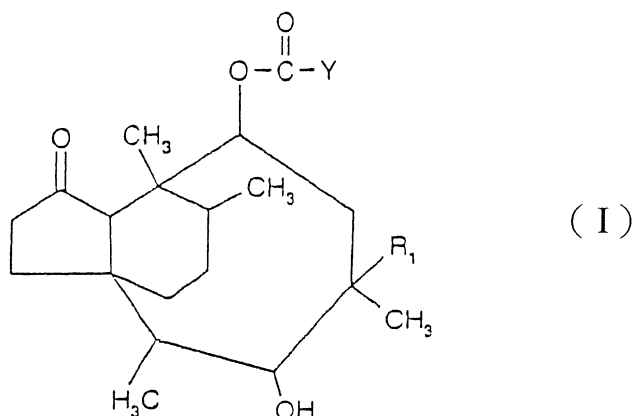
裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種用於動物之細菌感染的經皮治療之醫藥組成物，其包括一治療有效量的式 I 化合物：



其中，

R_1 是乙基或乙烯基；

Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ ，以及

R_2 是 $\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

或 $\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；

以游離鹼基或藥學上可接受的鹽類形式存在，其特徵在於該經皮治療包括施予式 I 化合物至皮膚或毛皮。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其包括一治療有效量的凡納莫琳(valnemulin)或塔莫琳(tiamulin)，以游離鹼基或藥學上可接受的鹽類形式存在。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其包括一治療有效量的式 I 化合物，其特徵在於該組成物是一倒上去的劑型(pour-on)、點上去的劑型(spot-on)、浸泡的劑型或噴劑。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其包括一

六、申請專利範圍

治療有效量的式 I 化合物，其係用於預防或治療一有蹄動物的足部之感染性疾病。

5.根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其包括（a）含有式 I 化合物的藥劑之皮膚給藥，以及（b）該式 I 化合物透過皮膚的穿透。

6.根據申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其包括一治療有效量的式 I 化合物，係用於預防或治療一有蹄動物的足部之感染性疾病，其中該感染性疾病是由細菌所引起的，該細菌係選擇自結節二癰菌（*Dichelobacter nodosus*）、壞死梭桿菌（*Fusobacterium necrophorum*）、結節類桿菌（*Bacteroides nodosus*）以及產黑色素類桿菌（*Bacteroides melaninogenicus*）所組成的族群中。

7.根據申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其包括一治療有效量的式 I 化合物，係用於預防或治療一有蹄動物的足部之感染性疾病，其中該有蹄動物的足部之感染性疾病是腳趾間皮膚炎、腳趾間足皮炎或腳趾間壞死桿菌炎。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線