

**METAFLUMIZONE – UN NOU ECTOPARAZITICID PENTRU CĂINE ȘI PISICĂ****METAFLUMIZONE – A NEW ECTOPARASITICIDE FOR DOGS AND CATS**Lidia Chițimia<sup>1</sup>, I. Cosoroabă<sup>2</sup><sup>1</sup> College of Veterinary Medicine, Guangzhu, China<sup>2</sup> Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

**Keywords:** metaflumizone; pyrazoline; ProMeris<sup>®</sup>  
**Cuvinte cheie:** metaflumizonă; pyrazolinice; ProMeris<sup>®</sup>

**Abstract**

Metaflumizone, carbanilohidrazide, was discovered by Nihon Nohyaku in the early 1990's and belongs to the new class of semicarbazone insecticides. Metaflumizone is derived from the pyrazoline chemistry and acts by the voltage-dependent sodium channels in insects binding. Metaflumizone produces a relaxed paralysis in a broad range of important pest insects. It has a potent activity against fleas and formulated in association with amitraz provide high control of fleas, ticks and mites on dogs. It is marketed as *ProMeris*<sup>®</sup> for ectoparasiticide use in cats or *ProMeris/ProMeris Duo*<sup>®</sup> for dogs. Applications of metaflumizone - *spot-on* - provided at least 6-8 weeks control of fleas and metaflumizone plus amitraz combination provided at least 3-6 weeks of ticks. Topical applications reduced the pruritic behaviour and clinical signs associated with *Flea Allergic Dermatitis* in cats and dogs.

**Rezumat**

Metaflumizonul, carbanilohidrazida, a fost descoperit de către Nihon Nohyaku la începuturile anilor 90 și aparține noii clase a insecticidelor semicarbazonice.

Metaflumizonul este un derivat pirazolinic și acționează asupra canalelor sodice voltaj – dependente ale insectelor, producând paralizia flască asupra a numeroase specii de insecte și acarieni. Produsul are o activitate susținută asupra puricilor, iar în formulări asociate cu amitraz, și asupra căpușelor sau altor acarieni frecvent întâlniți la animalele de companie. Este comercializat sub denumirile de *ProMeris*<sup>®</sup> ca ectoparazitoid la câine și *ProMeris/ProMeris Duo*<sup>®</sup> eficient în controlul puricilor și căpușelor de la câine și pisică. Aplicările de metaflumizon – *spot-on* au asigurat o protecție antipurici de cel puțin 6-8 săptămâni, iar combinația metaflumizonă plus amitraz, cel puțin de 3-6 săptămâni asupra căpușelor. Aplicările topice au redus comportamentul de scărpinare și semnele clinice asociate cu dermatita alergică la saliva de purici la câine și pisică.

Metaflumizone este un derivat pirazolic care acționează asupra canalului sodic al insectelor și acarienilor asemănător altui insectoid oxadiazin - indoxacarb. Metaflumizonul produce o paralizie flască la multe insecte (*Lepidoptera*, *Coleoptera*, *Diptera*, *Hymenoptera*, *Siphonaptera*), dintre care unele sunt dăunătoare culturilor agricole și sănătății animalelor.

Cu toate că multe insecticide conțin inelul pirazolic, ele nu s-au bucurat de utilizare pe scară largă, probabil din cauza caracterului lor puternic lipofilic și tendinței de bioacumulare.

De aceea, cercetările au fost îndreptate spre modificarea inelului pirazolic și obținerea de compuși izomerici cu activitate biologică crescută și cu un potențial de bioacumulare scăzut (10). Acești compuși au o activitate insectoidă bună, dar o pierd rapid la lumină și sunt prea labili pentru a putea fi comercializați.

Prin deschiderea structurii inelului central al insecticidelor pirazolice s-au creat compuși

semicarbazonici, cu activitate insectoidă excelentă și cu stabilitate corespunzătoare.

În finalul cercetărilor s-a descoperit metaflumizonul, compus cu activitate remarcabilă împotriva multor insecte și cu biodegradabilitate acceptabilă. În același timp, a fost descoperit indoxacarb, un insectoid oxadiazinic, la care, în inelul pirazolic a fost introdus un atom de oxigen (10).

Pirazolii, prin depolarizarea canalului sodic, blochează activitatea nervoasă și produc o paralizie flască a insectelor. Este un tip de paralizie în care sistemul nervos manifestă o slăbă sau nu manifestă nicio activitate spontană, dar insecta poate fi stimulată să se miște prin activarea receptorilor (9).

Aceste mișcări încetează după câteva secunde, deoarece multe canale sodice sunt blocate, și insecta se reîntoarce la starea de pseudoparalizie. Pirazolii par să blocheze

canalele de sodiu prin legarea la un anesthetic local (8).

Indoxacarb, un membru oxidiazinic al SCBI's (sodium channel blocker insecticides), a fost primul insecticid blocant al canalului sodic, care a fost comercializat (11); metaflumizonul este primul SCBI cu utilizare veterinară (9).

Metaflumizonul, singur sau în combinație cu amitrazul, a fost utilizat cu succes în dermatologia veterinară la animalele de companie. Afecțiunile câinilor și pisicilor provocate de purici, căpușe și acarienii de râie

au fost vindecate sau, cel puțin ameliorate, prin aplicații spot-on.

Formulările comercializate sub denumirea de *ProMeris*<sup>®</sup> (pentru pisici) și *ProMeris Duo*<sup>®</sup> (pentru câini) asigură o protecție antipurici de cel puțin 6 săptămâni și de 3 săptămâni anticăpușe.

Studii preliminare indică un nivel înalt de control al râiei sarcoptice.

Pe lângă controlul infestației cu purici, metaflumizonul spot-on reduce comportamentul pruritic și semnele clinice asociate cu dermatita alergică la câine și pisică.

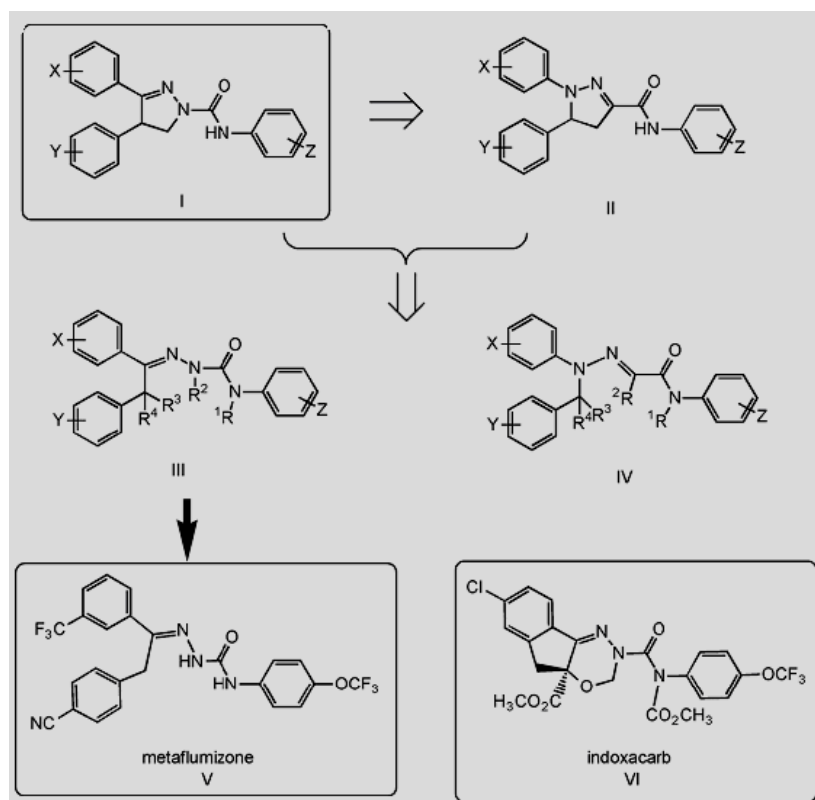


Figura 1. Evoluția chimică de la insecticidul pirazolin la insecticidele semicarbozonice și oxidiazinice (după Takagi și col., 2007)

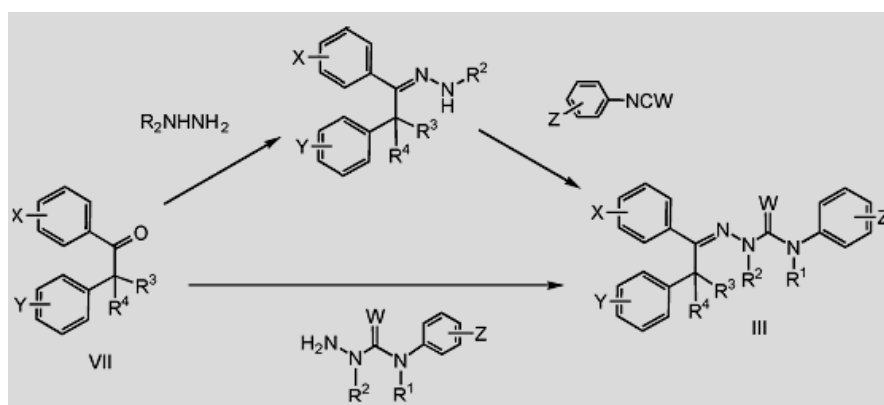


Figura 2. Modul de sintetizare a derivaților semicarbozonici (după Takagi și col., 2007)

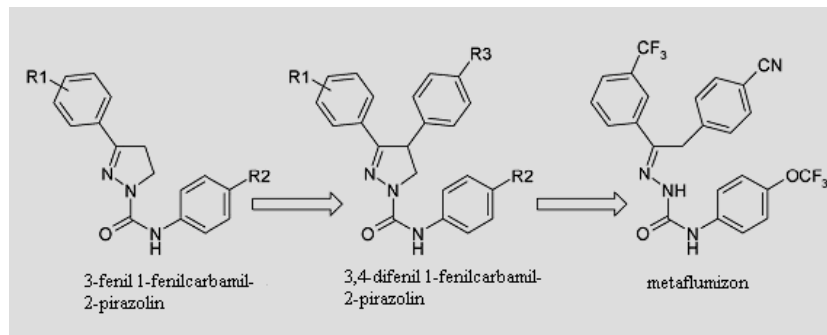


Figura 3. Evoluția chimică a semicarbazonei exemplificată prin metaflumizon pornind de la pirazolin primul insecticid blocant al canalelor ionilor de sodiu (după Salgado si Hayashi, 2007)



Câine infestat natural cu *Demodex canis* înainte de tratament (ziua 1 – stânga) și după șase tratamente cu metaflumizon plus amitraz spot-on la 14 zile interval (ziua 84 - dreapta) (după Fourie si col., 2007)



Câine infestat natural cu *Sarcoptes scabiei* înainte de tratament (ziua 1 – stânga) și după două tratamente cu metaflumizon plus amitraz spot-on la o luna interval (ziua 56 - dreapta) (după Fourie si col., 2007)

Formulările spot-on (*ProMeris*<sup>®</sup>) reprezintă un progres esențial în aplicarea ectoparaziticidelor, prin utilizarea lor evitându-se aplicarea insectoacaricidelor prin îmbăierea animalului și, în mediul ambiant, prin aspersare.

În ultimii ani se insistă asupra așa numitei „green chemistry” sau insecticide care sunt extrem de sigure și care acționează „blând” asupra mediului înconjurător, mai ales în cel urban. Metaflumizonul are o toxicitate dermală foarte scăzută ( $DL_{50} > 5000\text{mg/kgc.}$ , la șobolan) și este foarte bine tolerat la câini și pisici.

Criteriile de care a trebuit să se țină cont în formularea spot-on au fost: bună solubilitate a ingredientelor active, bună aderență pe piele,

bune proprietăți de răspândire, toleranță locală și generală bună, stabilitate și concordanță cu standardele oficiale (6).

Studii foarte recente (1;2) au precizat că activitatea antiectoparazitică este datorată expunerii paraziților la metaflumizon și la amitraz pe suprafața gazdei (păr și / sau piele) și nu prin sângele gazdei. S-a constatat că nivelul metaflumizonului la suprafața corpului pisicii este de trei ori mai mare decât concentrația găsită în plasma sanguină și s-a tras concluzia că nu există nicio absorbție în curentul sanguin în urma aplicării topice ca spot-on.

Rugg și Hair (2007) au stabilit doza de 30mg/kgc., ca fiind doza minima eficace care

asigura un control pentru purici și căpușe de cel puțin o luna în urma unui singur tratament.

Aceeași autori au ajuns la concluzia că o singură aplicare asigură controlul reinfestărilor săptămânale experimentale cu purici timp de 6 săptămâni.

La pisică, metaflumizonul asigură un control de peste 90% al infestației cu *Ctenocephalides felis felis*, de până la 7 săptămâni în urma unui singur tratament.

Supradozările și aplicările locale repetate de 1x, 3x și 5x doza recomandată – 40 mg/kgc., – la pisici adulte și la pisoi de opt săptămâni nu au avut niciun efect asupra mortalității, greutateii corporale, consumului de hrană, stării clinice și neurologice.

Ingerarea accidentală a dozei transcutanate nu duce decât la manifestări trecătoare (salivație, neliniște) (5).

Nu s-a observat până în prezent nicio rezistență încrucișată cu alte substanțe chimice cu uz în dermatologie (9).

Demodicoza, acarioza foarte dificil de tratat, a fost ameliorată prin aplicarea *spot-on* a meflumizonului cu amitraz de cinci ori la intervale de 14 zile (3).

Rezultate încurajatoare s-au observat la câinii cu râie sarcoptică după aplicarea metaflumizon + amitraz – *spot-on* – de două ori la 28 zile sau de 4 ori la 14 zile (4).

Formularea *spot-on* metaflumizon  $\geq$  20mg/kgc., plus amitraz  $\geq$  20 mg/kgc., (*ProMeris*® și *ProMeris Duo*® pentru câine, Fort Dodge Animal Health) reprezintă un pas important în combaterea unor ectoparaziți la câine și pisică, prin ușurința aplicării, prin distanțarea convenabilă dintre tratamente, prin eficacitatea remarcabilă și prin nepoluarea mediului.

Rezultatele studiilor asupra descoperirii, modului de acțiune, toxicologiei și a activității insecticide a acestui nou semicarbazonic – metaflumizon – au fost prezentate pentru prima dată la "The Fort Dodge Animal Health Global Roundtable" de la Coral Gables, Florida în octombrie 2006 și la simpozionul W.A.A.V. – Gent, Belgia în august 2007, și publicate în *Veterinary Parasitology* Vol.150 /2007.

#### BIBLIOGRAFIE:

1. DeLay, R.L., Lacoste, E., Mezzasalma, T., Blond-Riou, F., 2007, Pharmacokinetics of metaflumizone and amitraz in the plasma and hair of dogs following topical application. *Vet. Parasitol.* 150:251-257
2. DeLay, R.L., Lacoste, E., Delprat, S., Blond-Riou, F., 2007, Pharmacokinetics of metaflumizone and amitraz in the plasma and hair of cats following topical application. *Vet. Parasitol.* 150:258-262
3. Fourie, L.J., Kok, D.J., du Plessis, A., Rugg, D., 2007, Efficacy of a novel formulation of metaflumizone

plus amitraz for the treatment of demodectic mange in dogs. *Vet. Parasitol.* 150:268-274

4. Fourie, L.J., Kok, D.J., du Lessis, A., Rugg, D., 2007, Efficacy of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for the treatment of sarcoptic mange in dogs. *Vet. Parasitol.* 150:275-281

5. Heaney, K., Lindahl, R.G., 2007 Safety of a topically applied metaflumizone spot-on formulation for flea control in cats and kittens. *Vet. Parasitol.* 150:233-238.

6. Krämer, F., Mencke, N. (Eds.), 2001 Flea Biology and Control. Springer, Berlin

7. Rugg, D., Hair, J.A., 2007 Dose determination of a novel formulation of metaflumizone plus amitraz for control of cat fleas (*Ctenocephalides felis felis*) and brown dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) on dogs. *Vet. Parasitol.* 150 : 203-208.

8. Salgado, V.L., Hayashi, J.H., 2007 Metaflumizone is a novel sodium channel blocker insecticide. *Vet. Parasitol.* 150:182-189

9. Salgado, V.L., 1992 Slow voltage-dependent block of Na<sup>+</sup> channels in crayfish nerve by dihydropyrazole insecticides. *Mol. Pharmacol.* 41, 120-126.

10. Takagi, K., Hamaguchi, H., Nishimatsu, T., Konno, T., 2007. Discovery of metaflumizone, a novel semicarbazone insecticide. *Vet. Parasitol.* 150:177-181.

11. Wing, K. D., Andaloro, J. T., McCann, S.F., Salgado, V.L., 2005 Indoxacarb and the Na<sup>+</sup> channel blockers: chemistry, physiology and biology in insects. In: Gilbert, L.I., Iatrou, K., Gill, S. (Eds.), *Comprehensive Molecular Insect Science, Insect Control*, vol.6. Elsevier B.V., Oxford, U.K., pp 30-53.