

公告本

發明專利說明書

103年7月18日修正替換頁

(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：96132659

※申請日期：96.8.31

※IPC 分類：A01N

42/88, 43/86

C07D 213/04, 211/18

A01P 7/02, 7/00

一、發明名稱：(中文/英文)

含有因得克(INDOXACARB)之區域局部投藥調配物

LOCAL TOPICAL ADMINISTRATION FORMULATIONS

CONTAINING INDOXACARB

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商杜邦股份有限公司

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

代表人：(中文/英文)

鮑曼 羅傑 A.

BOWMAN, ROGER A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國特拉華州19898威明頓 市場街1007號

1007 MARKET STREET, WILMINGTON, DELAWARE 19898, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 法蘭克 古里諾
GUERINO, FRANK
2. 基斯 艾倫 費里赫夫
FREEHAUF, KEITH ALAN
3. 彼得 歐尼爾
O'NEILL, PETER
4. 羅傑 馬文 撒爾堅
SARGENT, ROGER MERVYN
5. 羅伯特 D 賽門斯
SIMMONS, ROBERT D.
6. 王承喬
WANG, CHEN-CHAO

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 澳大利亞 AUSTRALIA
4. 澳大利亞 AUSTRALIA
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.

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. 美國；2006年09月01日；60/841,846

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。

五、中文發明摘要：

本發明提供用於控制家畜上體外寄生蟲之調配物及方法，其係使用局部施用於10%或更少之家畜總表面積之包含因得克(Indoxacarb)及獸醫學上可接受載劑之調配物。其他實施例包括該等亦包含一或多種另外的殺蟲劑(例如費普尼(fipronil))之調配物。

六、英文發明摘要：

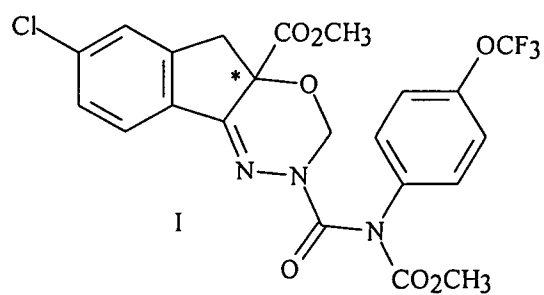
The present invention provides formulations and methods useful in the control of ectoparasites on a domestic animal, using a formulation comprising Indoxacarb and a veterinarily acceptable carrier that is applied topically to 10% or less of the total surface area of a domestic animal. Other embodiments include these formulations also including one or more additional pesticides such as fipronil.

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

動物通常易滋生體外寄生蟲(例如蠅及虱)並且感染體內寄生蟲(例如絲蟲及腸內蛔蟲)。家畜(例如貓及犬)通常滋生有一或多種以下體外寄生蟲：貓蚤及犬蚤(貓櫛頭蚤(*Ctenocephalides felis*)、犬櫛頭蚤(*Ctenocephalides canis*)及諸如此類)、蜱(扇頭蜱(*Rhipicephalus* spp.)、硬蜱(*Ixodes* spp.)、革蜱(*Dermacentor* spp.)、鈍眼蜱(*Amblyoma* spp.)及諸如此類)及蟎(蠕行蟎(*Demodex* spp.)、疥蟎(*Sarcoptes scabiei*)、耳癢蟎(*Otodectes cynotis*)及諸如此類)。

蚤係一特殊問題，因其不僅對動物或人類的健康產生不利影響，且亦引起相當大的心理壓力。此外，蚤亦係動物(包括人類)中病原體(例如犬條蟲(犬複孔條蟲(*Dipylidium caninum*)))之傳病媒介。

類似地，蜱亦有害於動物或人類的身體及心理健康。然而，與蜱有關之最嚴重問題係其係病原體之傳病媒介，該等病原體可在人類及動物二者中引起疾病。由蜱引起之主要疾病包括疏螺旋體病(*borreliose*)(由伯格多弗疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)引起之萊姆(Lyme)病)、巴貝蟲病(*babesiose*)(或梨漿蟲病(*piroplasmoses*))，由巴貝蟲(*Babesia* sp.)引起)及立克次體病(*rickettsiose*)(亦稱作洛基山(Rocky Mountain)斑疹熱)。蜱亦在寄主中釋放引起炎症或麻痺之毒素。有時，此等毒素對寄主係致命的。此外，

蟎尤其難以防治，因為對該等寄生蟲起作用之有效物質極少且其需要頻繁處理。

同樣，農場動物亦易滋生寄生蟲。例如，牛會受大量寄生蟲侵襲。在農場動物中非常普遍之寄生蟲係蜱屬牛蜱 (*Boophilus*)，尤其微小牛蜱 (*B. microplus* 或 *cattle tick*)、褪色牛蜱 (*B. decoloratus*) 及具環牛蜱 (*B. annulatus*)。蜱 (例如微小牛蜱 (*Boophilus microplus*)) 尤其難以控制，因為其生存在農場動物以之為食之牧草中。其他重要的牛寄生蟲包括引起蠅蛆病之蠅，例如人膚蠅 (*Dermatobia hominis*) (在巴西稱為皮蠅 (*Berne*)) 及幼蟲滋生於寄主動物組織中之螺旋蠅 (*Cochlyomia hominivorax* 或 *screwworm*)。此外，絲光綠蠅 (*Lucilia sericata* 或 *greenbottle*)、銅綠蠅 (*Lucilia cuprina*) (由此蠅引起之損害在 *Australia*、*New Zealand* 及 *South Africa* 普遍稱為麗蠅侵襲) 種類係羊蠅蛆病之重要起因。其成蟲期構成寄生蟲之昆蟲包括：騷擾血蠅 (*Haematobia irritans* 或 *horn fly*)；虱，例如牛顎虱 (*Linognathus vituli*) 等；及蟎，例如疥蟎 (*Sarcoptes scabiei*) 及羊癩恙蟲 (*Psoroptes ovis*)。以上列示並非詳盡無遺，此項技術中熟知之其他體外寄生蟲亦對動物及人類有害。此等包括 (例如) 遷移雙翅類幼蟲，例如皮蠅 (*Hypoderma spp.*) 及羊狂蠅 (*Oestrus ovis*)。

已嘗試使用含有各種殺蟲劑之蚤項圈控制家畜上的體外寄生蟲。然而，體外寄生蟲仍存在於動物之附近，例如在寵物主人之屋內。除非動物環境永久處於殺蟲劑物質中

(在此情況下難以解決毒性及再滋生問題)，否則難以達成該環境內體外寄生蟲之滅絕。因此，此項技術中需要持久且有效之試劑來滅絕家畜上之體外寄生蟲，以降低抗體外寄生蟲試劑之使用頻率及成本，其中該等試劑須便於貯存及施用且對家畜及其環境呈現極小毒性風險。

美國專利第5,462,938號揭示與噁二嗪甲醯苯胺化合物有關之新穎殺蟲劑組合物及方法，該等噁二嗪甲醯苯胺化合物具有對抗棲息於家庭住所、葉面及土壤中之農業及非農業害蟲之功效。其中揭示之化合物(S)-7-氯-2,5-二氫-2-[[[(甲氧基羰基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基]羰基]節并[1,2-e] [1,3,4]噁二嗪-4a(3H)-甲酸甲酯，常用名：因得克，或DPX-KN128已由美國環境保護署(EPA)註冊為"低風險"殺蟲劑，化學代碼為067710，CAS編號為173584-44-6，U.S. EPA PC 067710 (S-異構體)。英國的Journal of Pharmacology (2001) 132, 587-595; doi:10.1038/sj.bjp.0703853以"Indoxacarb, an Oxadiazine Insecticide, Blocks Insect Neuronal Sodium Channels"為標題，揭示了調查因得克在美洲大蠊(*Periplaneta Americana*)中作為神經元鈉通道抑制劑之作用方式的研究。Research Disclosure，1997年5月，第39786期以"Mixtures of Arthropodocides and Fungicides"為標題揭示了因得克與其他殺蟲劑在陸地或空中施用之殺蟲劑調配物中組合使用以保護植物免受節肢動物害蟲侵害之用途。美國專利第6,395,765號B1係關於利用局部施藥於家畜身體之局部區域治療及防止家畜上寄生害蟲之組合物。

【發明內容】

在一態樣中，本發明提供一種控制家畜上體外寄生蟲之組合物及方法，該控制家畜上體外寄生蟲包括滅絕家畜上體外寄生蟲；減少家畜上體外寄生蟲之數量；及/或預防家畜上滋生體外寄生蟲。該方法包括將體外寄生學上有效量之包含因得克及獸醫學上可接受之載劑的局部調配物局部施用於累計表面積小於或等於家畜總表面積之10%之局部區域。本發明組合物亦可視情況包含另外的殺蟲劑。

在一較佳態樣中，本發明提供一種控制家畜滋生體外寄生蟲之組合物及方法，包括將體外寄生學上有效量之包含存於獸醫學上可接受之溶劑中之因得克及視情況另外包含晶化抑制劑的區域局部調配物局部施用於表面積小於或等於家畜總表面積之10%之局部區域。

本發明揭示較佳之溶劑、晶化抑制劑、施藥方式及此等調配物之劑量。

【實施方式】

本專利申請者特意將所有引用文獻的全部內容併入本發明揭示內容中。此外，當以一範圍、較佳範圍或一較佳上限值及較佳下限值列表給出一量、濃度或其他值或參數時，須將其理解為係特定揭示由任何一對任何上限範圍限值或較佳值與任何下限範圍限值或較佳值形成的所有範圍，無論是否單獨揭示該等範圍。當在本文中列舉一數值範圍時，除非另有說明，否則該範圍意欲包括其端點及在該範圍內的所有整數及分數。本發明之範圍並非意欲限於

當界定一範圍時所列舉之特定值。

本專利申請者已發現，可使用特定類型因得克調配物有效控制家畜之體外寄生蟲滋生：將局部調配物施用於面積小於或等於家畜總表面積之10%之局部區域。該等調配物及方法尤其有利於口服或經注射治療所有動物較為困難或耗時之情形下的動物。因此，本發明提供用於控制體外寄生蟲之局部調配物，該調配物包含因得克及獸醫學上可接受之溶劑。本專利申請者已發現某些因得克區域局部調配物令人驚奇地有效且持久。

定義

本發明提供以下與本專利申請者揭示內容有關之定義。

本文所用術語"控制家畜上體外寄生蟲"包括滅絕家畜上體外寄生蟲；減少家畜上體外寄生蟲之數量；及/或預防家畜上滋生體外寄生蟲。

本文所用術語"家畜"包括由人類作為伴侶動物、寵物、耕畜或為了食物、毛皮、皮革、羊毛或其他動物產品而作為牲畜飼養之任何動物；或發現其與人類相關，使得控制此動物上體外寄生蟲係期望的之動物。本發明尤其適用之一般家畜包括母牛、馬、驢、豬、駱駝、鳥、犬、貓、鹿、綿羊或山羊。

本文所用術語"體外寄生蟲"包括存活在動物體外於任何生命階段(包括卵、幼蟲或成蟲形式)之寄生蟲。在家畜上難以解決之一般體外寄生蟲包括(例如)蚤、虱、蟬及蝨。

通常特別關注哺乳動物及鳥之節肢動物體外寄生蟲。實

例性節肢動物包括彼等在表 A 中概述者，如下。

表 A

對重要節肢動物
害蟲分類之概述

亞門	綱	目	實例
三葉蟲亞門(<i>Trilobita</i>)			
螯肢動物亞門(<i>Chelicerata</i>) 螯肢 (<i>helicera</i>) 及觸肢(<i>pedipalps</i>)	肢口綱 (<i>Merostomata</i>)		
	蛛形綱 (<i>Arachnida</i>)	蜘蛛目(<i>Araneae</i>)	蜘蛛
		蠍目(<i>Scorpionida</i>)	蠍子
		蟎蟎目(<i>Acari</i>)	蟎及蟎
單肢動物亞門(<i>Uniramia</i>)	唇足綱 (<i>Chilopoda</i>)		蜈蚣
	倍足綱 (<i>Diplopoda</i>)		千足蟲
	少足綱 (<i>Paupoda</i>)		軟體多 足蟲
	昆蟲綱(<i>Insecta</i>)	膜翅目 (<i>Hymenoptera</i>)	蜜蜂、 黃蜂
		鱗翅目 (<i>Lepidoptera</i>)	蛾、蝴 蝶
		直翅目(<i>Hoptera</i>)	蝗蟲
		雙翅目(<i>Diptera</i>)	蒼蠅
		半翅目 (<i>Hemiptera</i>)	蝽
		鞘翅目 (<i>Coleoptera</i>)	甲蟲

因此，昆蟲害蟲包括(例如)咬蟲，例如蠅及蚊、蟎、蟬、虱、蚤、蝨、寄生蛆及諸如此類。

咬蟲包括(例如)遷移雙翅類幼蟲，例如牛之皮蠅屬、馬之胃蠅(*Gastrophilus*)及齧齒動物之黃蠅(*Cuterebra* sp.)以及所有類型的叮咬蠅及蚊。舉例而言，吸血成蠅包括(例如)騷擾血蠅(horn fly或*Haematobia irritans*)、馬蠅(horse fly或*Tabanus* spp.)、螫蠅(stable fly或*Stomoxys calcitrans*)、黑蠅(black fly或*Simulium* spp.)、斑虻(deer fly或*Chrysops* spp.)、虱蠅(louse fly或*Melophagus ovinus*)、舌蠅(tsetse fly或*lossina* spp.)。寄生蠅蛆包括(例如)膚蠅(羊狂蠅及黃蠅(*Cuterebra* spp.))、麗蠅(blow fly或*Phaenicia* spp.)、螺旋蠅(screwworm或*Cochlyomia hominivorax*)、牛皮蠅(cattle grub或*Hypoderma* spp.)及羊毛蠕蟲。蚊包括(例如)庫蚊(*Culex* spp.)、瘧蚊(*Anopheles* spp.)及伊蚊(*Aedes* spp.)。

蟎包括中氣門目(*Mesostigmata* spp.)，例如mesostigmatids(例如雞蟎、雞皮刺蟎(*Dermanyssus gallinae*))；疥蟎(itch或scab mite)，例如疥蟎科(*Sarcoptidae* spp.)(例如疥蟎)；畜疥蟎，例如癢蟎科(*Psoroptidae* spp.)，包括牛足蟎(*Chorioptes bovis*)及羊疥恙蟲；恙蟎，例如恙蟎科(*Trombiculidae* spp.)(例如北美恙蟎(North American chigger或*Trombicula alfreddugesi*)。

蟬包括(例如)軟體蟬，其包括隱喙蟬科(*Argasidae* spp.)，例如銳緣蟬(*Argas* spp.)及鈍緣蟬(*Ornithodoros*

spp.)；硬體蜱，包括硬蜱科(Ixodidae spp.)，例如血紅扇頭蜱(*Rhipicephalus sanguineus*)及牛蜱(*Boophilus* spp.)。

虱包括(例如)吸血虱，例如禽虱(*Menopon* spp.)及牛羽虱(*Bovicola* spp.)；咬虱，例如血虱(*Haematopinus* spp.)、長顎虱(*Linognathus* spp.)及盲虱(*Solenopotes* spp.)。

蚤包括(例如)櫛頭蚤(*Ctenocephalides* spp.)，例如犬蚤(犬櫛頭蚤(*Ctenocephalides canis*))及貓蚤(貓櫛頭蚤(*Ctenocephalides felis*))；客蚤(*Xenopsylla* spp.)，例如印鼠客蚤(oriental rat flea或*Xenopsylla cheopis*)；及人蚤(*Pulex* spp.)，例如人蚤(human flea或*Pulex irritans*)。

蝨包括(例如)臭蟲科(Cimicidae)或(例如)普通臭蟲(溫帶臭蟲(*Cimex lectularius*))；錐蝨亞科(Triatominae spp.)，包括錐鼻蟲(亦稱作接吻蟲)；(例如)長紅獵蝨(*Rhodnius prolixus*)及錐蝨(*Triatoma* spp.)。

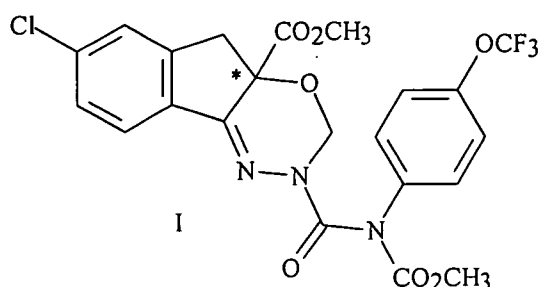
通常，蠅、蚤、虱、蚊、蚋、蟎、蜱及腸蟲引起牲畜及伴侶動物部分極大損失。節肢動物寄生蟲亦對人類有害且可在人類及動物中傳播引起疾病之有機體。

許多其他節肢動物害蟲及體外寄生蟲在業內已知且亦意欲由本發明化合物處理。此等在以下中詳細列舉：D.S. Kettle之MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY (Publ. John Wiley & Sons, New York及Toronto)；R.O. Drummand, J.E. George及S.E. Kunz之CONTROL OF ARTHROPOD PESTS OF LIVESTOCK: A REVIEW OF TECHNOLOGY (Publ. CRC Press, Boca Raton, Florida)，二者之內容皆以其

整體引用的方式併入本文中。

本文所用"體外寄生學上有效量"係有效滅絕家畜上體外寄生蟲；減少家畜上體外寄生蟲之數量；及/或預防此動物上滋生體外寄生蟲之量。

本文所用術語"因得克"或DPX-KN128或名稱KN128皆係指式I之S異構體，

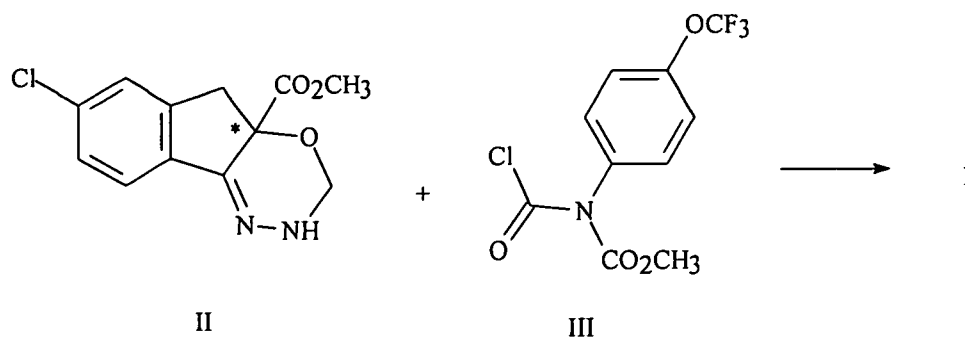


其中*代表光學活性中心。

因得克之系統化學名稱係(S)-7-氯-2,5-二氫-2-[[[(甲氧基羰基)[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基]羰基]節并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-4a(3H)-甲酸甲酯。式I之R異構體或(R)-7-氯-2,5-二氫-2-[[[(甲氧基羰基)[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基]羰基]節并[1,2-e][1,3,4]噁二嗪-4a(3H)-甲酸甲酯並不顯示殺蟲活性。WO/9963825闡述了活性S異構體與非活性R異構體以及基本上純淨之S異構體之各種混合物的用途。DuPont已將S異構體命名為DPX-KN128及R異構體命名為DPX-KN127且為方便起見在本說明書中將使用彼命名法。因得克或DPX-KN128已註冊為CAS編號173584-44-6。

式I化合物可藉由在WO 92/11249、WO 95/29171及WO 98/05656中揭示之一或多種方法製備，如反應圖1所示。

反應圖 1



本文所用"區域局部調配物"係外表上施用於小於或等於10%動物總表面積之流體調配物。本文"區域局部調配物"可係指"本發明調配物"。區域局部調配物可係流體(包括水性懸浮液),例如澆塗調配物及點塗調配物、噴塗調配物、乳液、油、乳膏及軟膏。本文所用"區域局部投藥調配物"係流體調配物,其包括當施藥於小於或等於10%家畜總表面積時,可有效滅絕家畜上體外寄生蟲;減少家畜上體外寄生蟲之數量;及/或預防家畜上滋生體外寄生蟲之量的因得克及獸醫學上可接受之載劑。本文"區域局部調配物"可係指"本發明調配物"。在某些較佳實施例中,該區域局部調配物可包含晶化抑制劑。"流體調配物"包括(例如)液體調配物,例如澆塗調配物、點塗調配物及噴塗調配物,其可呈溶液、乳液(水包油或油包水)、懸乳液、微乳液、懸浮液(水性或非水性)、油、乳膏及軟膏形式。"流體調配物"亦可包括粉末、可分散於水之顆粒劑、可濕性粉劑及氣溶膠。"流體調配物"可隨時可用或使用前需要製備(例如用水稀釋)。

本文所用術語"持久功效"意指本發明調配物在一特定時

間段內或條件下(例如在給定數量之水性沖洗內或在給定數量日、週或月內)保持控制體外寄生蟲(即滅絕家畜上體外寄生蟲；減少家畜上體外寄生蟲之數量；及/或預防家畜上滋生體外寄生蟲)之能力。在某些實施例中，功效足夠持久，使得單次處理後看到功效至多降低20%、10%或5%。在上下文中，術語"功效"係指調配物控制體外寄生蟲滋生之能力。

本文所用術語"點塗"及"澆塗"係指施藥於動物上局部區域之調配物，其中該局部區域具有小於或等於10%動物總表面積之累計表面積，且亦係指將組合物施藥於動物之局部表面積之方法，其中該(等)局部面積累計包括小於或等於10%動物總表面積。

本文所用術語"獸醫學上可接受之"係指不會在家畜體內或身上引起明顯的不良反應並且另外在該動物之周圍環境中在人類可能暴露於此環境中之情況下不會造成人類毒性危險或其他不良反應之治療成份、治療組合物或治療方法。

本文所用術語"獸醫學上可接受之載劑"係指在本發明組合物中除因得克外的所有成份，或在組合物包含因得克加上一或多種附加殺蟲活性成份之情形下，在此組合物中除因得克及其他殺蟲活性成份外的成份。可包括在獸醫學上可接受之載劑內之成份或化合物的實例包括溶劑、晶化抑制劑、抗氧化劑、佐劑、共溶劑、著色劑、表面活性劑、油、光穩定劑、增黏劑、懸浮劑、推進劑、增積劑及增香

劑或掩蔽劑。

本文所用詞語"包括(comprises或comprising)"欲作為無限制過渡短語，其意指涵蓋指定成份，但不一定排除其他未指定成份。

本文所用短語"實質上由組成(consists essentially of及consisting essentially of)"意欲指不包括對本發明調配物之基本特性具有重要影響之附加組份及/或試劑。具體而言，抑制因得克及/或殺蟲劑晶化之附加組份及/或試劑在調配物中會對該調配物產生重要影響。因此，當使用術語"實質上由組成(consists essentially of及consisting essentially of)"時，將不包含該晶化抑制劑，除非在彼調配物中明確包含彼晶化抑制劑。

短語"由組成(consisting of及consists of)"意作為過渡，意指除僅微量痕跡雜質外僅包括所列舉成份。

以家畜上體外寄生蟲為目標之方法及調配物

在一態樣中，本發明提供一種控制家畜上滋生體外寄生蟲(例如消滅及/或預防體外寄生蟲(例如成蚤或蟬)滋生)之方法。該方法包括將體外寄生學上有效量之包含因得克及獸醫學上可接受之載劑的區域局部調配物局部施用於動物皮膚之局部區域，該局部區域具有小於或等於10%家畜總表面積之表面積。

本發明調配物包括所謂的"澆塗"及"點塗"調配物。除將本發明調配物施用於家畜皮膚之健康或正常區域之表面上外，此等局部區域亦可包括表皮層之傷口(例如切口或潰

瘍)或可全部由其組成。因此，在某些實施例中，本發明亦用於治療傷口處之體外寄生蟲感染。

在某些實施例中，將該調配物施用於單一局部區域，該單一局部區域係等於或小於10%、5%或2%之動物總表面積，或施用於家畜皮膚之兩或多處局部區域或面積的組合，該兩或多處局部區域或面積共同組成小於10%、5%或2%之動物總表面積。未受限於任何特定作用機制，吾人相信區域局部施藥後活性成份(因得克)會擴散至局部區域之外以對整個家畜身體或其大部分提供體外寄生蟲控制。在較佳實施例中，將本發明調配物係利用"點塗"或"澆塗"施用於動物皮膚而施用於皮膚之單一點或區域。在尤其適用於貓及犬之某些實施例中，此施用係局部限於一等於或小於10公分²，具體而言介於5與10公分²之間之表面積。在某些尤佳之實施例中，將該調配物施用於沿動物背線之一或多點。例如，對於低劑量體積，肩部間之單個點係適宜的；然而，對於高劑量體積，推薦沿背部之多個位置施藥。

在某些較佳實施例中，該等調配物由於其功效、持久性及施藥及乾燥後動物毛皮之舒適外表而尤佳，該等較佳調配物已設計成即使在存在高濃度活性物質之情況下亦可最小化或消除毛髮上之晶化並保持皮毛之妝容外表而無黏性或黏性外表。因此，在另一態樣中，本發明提供用於滅絕、減少及/或預防家畜滋生體外寄生蟲之區域局部調配物，其包含有效量之因得克及包括晶化抑制劑之獸醫學上

可接受之載劑。本文所用之晶化抑制劑係將其施用於動物後，可使可見的因得克晶體或因得克及/或調配物之任何其他殺蟲劑的沉澱形成最小化之物質。用作晶化抑制劑之候選化合物可使用此項技術中通常習知之分析法進行試驗。例如，可在玻璃片上將候選晶化化合物添加至因得克及獸醫學上可接受之溶劑中(在 20°C 下，達 24 小時)，其後用肉眼觀察該組合物以確定是否形成晶體。或者，可將包含候選化合物之區域局部調配物於室溫下施用於家畜，其後用肉眼觀察該動物以確定是否形成晶體。

其他晶化抑制劑之實例包括：三醋精(triacetin)、聚乙烯基吡咯啶酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯與乙烯基吡咯啶酮之共聚物、聚乙二醇、聚乙氧基化山梨醇酐酯；卵磷脂、丙烯酸系衍生物(例如甲基丙烯酸酯及其他)、陰離子表面活性劑(例如鹼金屬硬脂酸鹽，尤其係硬脂酸鈉、硬脂酸鉀或硬脂酸銨)；硬脂酸鈣；三乙醇胺硬脂酸酯；松香酸鈉；烷基硫酸鹽，尤其係月桂基硫酸鈉及十六烷基硫酸鈉；十二烷基苯磺酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉；脂肪酸(尤其係彼等衍生自椰子油者)；陽離子表面活性劑，例如式 $N^+ R'R''R'''$ ， Y^- 之水溶性四級銨鹽，其中 R 基團係視情況羥基化之烴基團，且 Y^- 係強酸之陰離子，例如鹵化物、硫酸根及磺酸根陰離子；十六烷基三甲基溴化銨係可使用的陽離子表面活性劑之一；式 $N^+ R'R''R'''$ 之銨鹽，其中該等 R 基團係視情況羥基化之烴基團；十八胺氫氯酸鹽係可使用的陽離子表面活性劑之一；非離子型表面活性劑，例

如(視情況)聚乙氧基化山梨醇酐酯(具體而言 Polysorbate 80)、聚乙氧基化烷基醚；聚乙二醇硬脂酸鹽、聚乙氧基化蓖麻油衍生物、聚甘油酯、聚乙氧基化脂肪醇、聚乙氧基化脂肪酸、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物；兩性表面活性劑(例如經取代之月桂基甜菜鹼化合物)，或較佳係該等化合物中至少兩種的混合物。

晶化抑制劑可以任何適當比例及濃度存在以使得有效抑制選定調配物中特定劑量的因得克晶化。亦可使用晶化抑制劑之組合。在某些實施例中，晶化抑制劑之比例係 1 至 60% (W/V)、5 至 50% (W/V) 或 10 至 40% (W/V)。因此，在最佳實施例中，一旦塗敷，則調配物於動物身體上擴散並然後乾燥而不晶化或改變外表(尤其係不出現任何發白沉澱或多塵外表)或改變動物之毛皮或皮膚之觸感。

較佳之調配物在功效方面應足夠持久，以降低與將調配物投與家畜有關之使用頻率及成本。在某些情形下，施用調配物至多兩次/週、至多一次/週、至多一次/月或至多一次/三個月。因此，本發明之某些調配物保持至少 48 小時、1 週、1 個月、2 個月或(在某些情形下)長達 3 個月之持久功效。該等調配物亦可足夠持久以經受住用水溶液(例如肥皂及水)對家畜之沖洗。因此，該調配物可在至少一次或甚至五次水溶液沖洗後保持持久功效。

使用本發明調配物可處理多種體外寄生蟲。在某些實施例中，體外寄生蟲係蚤、蠅或虱，包括蚤卵、蚤幼蟲、蠅卵或蠅幼蟲。當本發明調配物設計成以蚤卵、蚤幼蟲、蠅

卵或蠅幼蟲為處理目標時，會破壞蚤及/或蠅之生命週期進而減小環境族群壓力。就本發明之目的而言，術語蚤應理解為蚤目(Siphonaptera)寄生蚤之所有一般或偶然物種，且尤其係櫛頭蚤，尤其係貓櫛頭蚤(cat flea或*C. felis*)及犬櫛頭蚤(dog flea或*C. canis*)、印鼠客蚤(rat flea或*Xenopsylla cheopis*)及人蚤(human flea或*Pulex irritans*)。

當需要控制該動物上或該動物附近體外寄生蟲之情況下，可用本發明調配物治療任何適當家畜。在某些較佳實施例中，家畜係哺乳動物，例如母牛、馬、驢、豬、鳥、駱駝、犬、貓、鹿、綿羊或山羊。

該區域局部調配物可藉由簡單混合如上所述之組份製備或在載劑係乳液、懸浮液或懸乳液之情形下，會需要劇烈攪拌或均質化且在因得克(DPX-KN128)係以固體形式(懸浮液、懸乳液、粉末、粉劑或顆粒)存在之情形下，需要碾磨以減小因得克(DPX-KN128)之粒徑。由於在所主張之調配物中因得克及較佳成份的化學上定義之性質，製備本發明調配物之方法對熟習此項技術者係顯而易見的。例如，活性物質可在獸醫學上可接受之溶劑中混合並然後添加獸醫學上可接受之載劑的其他組份，或獸醫學上可接受之載劑可指定為包括除因得克外調配物之所有成份，並然後將因得克(及視情況其他殺蟲活性成份)添加至獸醫學上可接受之載劑組合物。

在某些實施例中，載劑內之附加組份會係抗氧化劑。有用之抗氧化劑包括(例如)丁羥基茴香醚、丁羥基甲苯、抗

壞血酸、亞硫酸鹽、偏亞硫酸氫鹽或硫代硫酸鹽(例如硫代硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鉀等)、沒食子酸丙酯及/或生育酚或不多於兩種該等試劑之混合物。

本發明調配物中可包含一或多種另外的殺蟲劑。有用之殺蟲劑包括昆蟲生長調節劑、有機磷酸酯殺蟲劑、胺基甲酸酯殺蟲劑、有機氯殺蟲劑、除蟲菊素殺蟲劑、擬除蟲菊酯殺蟲劑、煙鹼殺蟲劑、新煙鹼類殺蟲劑、含銅殺蟲劑、驅腸蟲劑、苯并咪唑殺蟲劑、水楊醯替苯胺殺蟲劑、經取代之苯酚殺蟲劑、嘧啶殺蟲劑及咪唑并噻唑殺蟲劑。尤佳係甲脒殺蟲劑(例如三亞蟎)、縮胺基脲殺蟲劑(例如 metaflumazone)及苯基吡唑(例如費普尼)。已在美國專利第 5,232,940 號、第 6,096,329 號、第 6,395,765 號及第 6,716,442 號中對費普尼予以闡述，其內容以引用方式併入本文中。在一此實施例中，該調配物包含有效量之費普尼及因得克。

在某些實施例中，咪唑并噻唑殺蟲劑係左旋咪唑。嘧啶殺蟲劑可係噻嘧啶。經取代之苯酚殺蟲劑可係硝碘酚脒。水楊醯替苯胺殺蟲劑可係氯生太爾(closantel)或羥氯紫胺(oxyclozanide)。苯并咪唑殺蟲劑可係阿苯達唑(albendazole)或三氯苯達唑(triclabendazole)。驅腸蟲劑可係大環內酯，例如阿弗菌素(ivermectin)(例如伊維菌素(ivermectin))或米爾倍黴素(milbemycin)(例如莫昔克丁(moxidectin))。有機磷酸酯殺蟲劑可係雙特松(dicrotophos)、託福松(terbufos)、大滅松(dimethoate)、大利

松 (diazinon)、二硫松 (disulfoton)、三氯松 (trichlorfon)、穀速松 (azinphos-methyl)、陶斯松 (chlorpyrifos)、馬拉松 (malathion)、滅多松 (oxydemeton-methyl)、達馬杉 (methamidophos)、歐殺松 (acephate)、乙基巴拉松 (ethyl parathion)、甲基巴拉松 (methyl parathion)、美文松 (mevinphos)、福瑞松 (phorate)、三硫磷 (carbofenthion)、裕必松 (phosalone)、萘酞磷 (naphthalophos) 或白克松 (pyraclofos)。胺基甲酸酯殺蟲劑可係加保利 (carbaryl)、加保扶 (carbofuran)、得滅克 (aldicarb) 或加保扶 (carbofuran)。擬除蟲菊酯殺蟲劑可係亞烈寧 (allethrin)、苜味菊酯 (resmethrin)、百滅寧 (permethrin)、德它美寧 (deltamethrin) 或泰滅寧 (tralomethrin)。含銅殺蟲劑可係氧化銅 (II) 或氧氯化銅硫酸鹽 (即 $(\text{Cu}_2\text{Cl}(\text{OH})_3)$ 與 $(\text{Cu}_4(\text{OH})_6(\text{SO}_4)$ 混合)。新煙鹼類殺蟲劑可係益達胺 (imidacloprid)、烯啶蟲胺 (nitenpyram) 或達特南 (dinotefuran)。

另外，在某些實施例中，殺蟲劑係除蟲菊素殺蟲劑、蘇雲金芽孢桿菌 (*Bacillus thuringensis*) 毒素、乙酯殺蟎醇 (chlorobenzilate)、賽扶寧 (cyfluthrin)、賽滅寧 (cypermethrin)、殺蟎醇 (dicofol)、安殺番 (endosulfan)、伊芬化利 (esfenvalerate)、芬化利 (fenvalerate)、賽洛寧 (lambda-cyhalothrin)、甲氧氯、硫磺、環戊二烯類、蘭尼汀 (ryania)、KT-199 (一種驅腸蟲抗生素) 或吡喹酮 (praziquantel)。

昆蟲生長調節劑可係甲殼質合成抑制劑或幼態生長激素

模擬劑。在某些實施例中，昆蟲生長調節劑係印苦楝子素、戴芬蘭(diofenolan)、芬諾西克(fenoxycarb)、烯蟲乙酯(hydroprene)、烯蟲炔酯(kinoprene)、甲氧普烯(methoprene)、比普西芬(pyriproxyfen)、四氫苜腈、克福隆(chlorfluazuron)、西洛美秦(cyromazine)、二福隆(diflubenzuron)、氟佐隆(fluzuron)、福環脲(flucycloxuron)、氟芬隆(flufenoxuron)、六伏隆(hexaflumuron)、祿芬隆(lufenuron)、諾華隆(novaluron)、得布芬載(tebufenozide)、得福隆(teflubenzuron)及殺蟲隆(triflumuron)。

該等附加殺蟲劑可以使該調配物之功效及持久性最佳化的量存在。具體而言，該等附加殺蟲劑可在約0.05%至約80%之範圍內存在。在一較佳實施例中，該調配物中之附加殺蟲劑係百滅寧，其以約30%至約75%的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係費普尼，其以約5%至約25%的量存在。

在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係伊維菌素，其以約0.05%至約10%的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係阿巴美丁(abamectin)，其以約0.05%至約10%的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係莫昔克丁，其以約0.05%至約10%的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係多拉克汀(doramectin)，其以約0.05%至約10%的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係依立諾克丁(eprinomectin)，其以約0.05%至約10%的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係司拉克汀(selamectin)，其

以約 0.05% 至約 10% 的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係甲氧普烯，其以約 1% 至約 20% 的量存在。在另一較佳實施例中，附加殺蟲劑係 S-甲氧普烯，其以約 1% 至約 20% 的量存在。

雖然在有效、持久及在妝容上理想的調配物製備中為因得克選擇適當溶劑係一重要方面，但多種獸醫學上可接受之溶劑可用於本發明。本文所用"獸醫學上可接受之溶劑"係當局部施用於家畜時係無毒的且能夠充分溶解因得克形成溶液之溶劑。例如，本發明獸醫學上可接受之溶劑不會引起家畜上表皮層之疹或炎症。獸醫學上可接受之溶劑一般不易點燃，或若點燃，則不會迅速燃盡。獸醫學上可接受之溶劑亦可在施用於該家畜後顯得無油污。

在某些實施例中，獸醫學上可接受之溶劑具有介於 0 與 40 之間、介於 0 與 20 之間或介於 0 與 10 之間之介電常數。

可用於本發明之獸醫學上可接受之溶劑的實例包括二乙二醇單丁基醚、甘油三醋酸酯、二乙二醇單甲基醚、二乙二醇單乙基醚、苯甲酸苄基酯、乙二醇單丁基醚、乳酸乙酯、二丙二醇單甲基醚、乙二醇單丁基醚乙酸酯、異丙醇、苄醇、乙醯乙酸乙酯、2-吡咯啉酮、二甲基異山梨醇、二丙酮醇、四氫呋喃醇、丙二醇單甲基醚、乙醇、碳酸丙二酯、鄰苯二甲酸二乙酯、三乙酸甘油酯、乙酸庚酯、辛酸甲酯/癸酸甲酯、N,N-二甲基辛醯胺、乙酸戊酯、乙酸己酯、乙酸環己酯、乙二醇二乙酸酯、乙酸甲氧基丙基酯、呋喃醇、鄰苯二甲酸二丁酯、N-甲基吡咯啉

酮、甘油縮甲醛、2,6-二甲基-4-庚酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮及環己酮。

在某些較佳實施例中，對於因得克獸醫學上可接受之溶劑係二醇醚或乙酸烷酯，例如乙醯乙酸乙酯。在某些尤佳實施例中，獸醫學上可接受之溶劑係乙醯乙酸乙酯或二丙二醇單甲基醚。

某些本發明調配物亦可包含附加試劑，例如佐劑、共溶劑、著色劑、表面活性劑、展膜油劑、抗氧化劑、光穩定劑、懸浮劑、推進劑、增積劑及/或增黏劑。著色劑係批准用於動物且可溶解或懸浮之所有著色劑。在此項技術中已熟知選擇並使用該等附加試劑以達成局部調配物中某些期望特徵。

光穩定劑實例係自二苯甲酮類或 novantisolic acid 之物質。

增黏劑之實例係纖維素衍生物、澱粉衍生物、聚丙烯酸酯、聚乙烷基吡咯啉酮及天然聚合物(例如藻酸鹽及明膠)。

佐劑可包括展膜油劑，例如肉豆蔻酸異丙酯、二丙二醇壬酸酯、聚矽氧油、脂肪酸酯、三酸甘油酯及脂肪醇。例如，澆塗及點塗調配物可較佳包含有助於迅速分佈於寄主動物皮膚表面及毛皮中之載劑且通常稱為展膜油劑。許多展膜油劑/溶劑組合物係適宜的，例如油性溶液；醇溶液及異丙醇溶液，例如 2-辛基十二烷醇或油醇溶液；單羧酸酯之溶液，例如肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、月桂酸

草酸酯、油酸甯酯、油酸癸酯、月桂酸己酯、油酸油醇酯、油酸癸酯、鏈長 C_{12} - C_{18} 之飽和脂肪醇之己酸酯；二羧酸之酯溶液，例如鄰苯二甲酸二丁酯、間苯二甲酸二異丙酯、己二酸二異丙酯、己二酸二正丁基酯或脂肪酸之酯溶液，例如二醇。較有利的是亦有醫藥或化妝品工業習知之分散劑存在。實例係吡咯啉-2-酮、N-烷基吡咯啉-2-酮、丙酮、聚乙二醇及其醚及酯、丙二醇或合成三酸甘油酯。

本發明調配物可進一步包含去水山梨醇單月桂酸酯、二丙二醇單甲基醚、三乙醇胺、苜醇、異丙醇及/或乙醯乙酸乙酯。

有用之陰離子表面活性劑包括鹼性硬脂酸鹽，尤其係硬脂酸鈉、硬脂酸鉀或硬脂酸銨；硬脂酸鈣；三乙醇胺硬脂酸酯；松香酸鈉；烷基硫酸鹽，尤其係月桂基硫酸鈉及十六烷基硫酸鈉；十二烷基苯磺酸鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉；脂肪酸，尤其係彼等衍生自椰子油者。

有用之陽離子表面活性劑包括式 $N^+ R'R''R'''$ ， Y^- 之水溶性四級銨鹽，其中 R 基團係視情況羥基化之烴基團，且 Y^- 係強酸之陰離子，例如鹵化物、硫酸根及磺酸根陰離子；十六烷基三甲基溴化銨係可使用的陽離子表面活性劑之一。

有用之陽離子表面活性劑包括式 $N^+ R'R''R'''$ 之胺鹽，其中該等 R 基團係 H 或視情況羥基化之烴基團；十八胺氫氯酸鹽係可使用的陽離子表面活性劑之一。

有用之非離子型表面活性劑包括聚氧乙烯化山梨醇酞酯

(具體而言 Polysorbate 80)、聚氧乙烯化烷基醚；聚乙二醇硬脂酸鹽、聚氧乙烯化蓖麻油衍生物、聚甘油酯、聚氧乙烯化脂肪醇、聚氧乙烯化脂肪酸、環氧乙烷與環氧丙烷之共聚物。有用之兩性表面活性劑包括經取代之月桂基甜菜鹼化合物。

選擇可使該等調配物之功效及持久性最佳化的本發明調配物中因得克之劑量及濃度。在某些實施例中，調配物中因得克之濃度係至少 100 克/公升、150 克/公升或 200 克/公升；或 1 至 50% (w/v)、5 至 35% (w/v) 或 10 至 20% (w/v)。在某些較佳實施例中，濃度係約 200 克/公升或 20% (w/v)。在某些應用中(例如當家畜係寵物時)，亦選擇可使施用調配物後任何不期望之動物外表(例如，因得克之白色晶體)最小化之濃度。投與給家畜之因得克的總量一般係 1 至 50 毫克/公斤體重、2 至 25 毫克/公斤體重或 5 至 15 毫克/公斤體重。

在某些實施例中，將該調配物施用於動物背部及背部之若干點處或沿背部線施用，且以低體積施用，例如 5 至 20 毫升/100 公斤或 10 毫升/100 公斤。在某些實施例中，總體積係 10 至 150 毫升/動物，有時限於 50 毫升。例如，根據動物體重施用於動物之體積可約 0.3 至 1 毫升(對於貓)且約 0.5 至 5 毫升(對於犬)。

在某些實施例中，獸醫學上可接受之載劑可以乳液或溶液形式施用於動物皮膚之局部區域(例如兩個肩部之間，如在點塗類應用中)。調配物可包括溶液(噴塗、澆塗、散

塗或點塗至動物)、油、乳膏、軟膏或任何其他適於局部投藥之流體調配物。澆塗及點塗調配物可澆、點或噴至皮膚之限定區域。澆塗及點塗調配物可藉由在皮膚耐受之適宜溶劑或溶劑混合物中溶解、懸浮或乳化活性化合物製備。該調配物可能呈室溫下穩定、隨時可用之溶液形式，區域局部施用於動物上。

獸醫學上可接受之乳液係油包水類型或水包油類型。其藉由將因得克溶解於疏水或親水相中並用其他相之溶劑，藉助適宜乳化劑及(若合適)其他佐劑(例如著色劑、吸收促進劑、防腐劑、抗氧化劑、光穩定劑及/或增黏物質)均質化該相製備。

疏水相(油)之實例包括石蠟油、聚矽氧油、天然植物油(例如芝麻種油、杏仁油、蓖麻油)、合成三酸甘油酯，例如辛酸/癸酸二甘油酯、自鏈長 C_{8-12} 之植物脂肪酸或與其他特定選擇之天然脂肪酸形成之三酸甘油酯混合物、飽和或不飽和脂肪酸(亦可含有羥基)之部分甘油酯混合物及 C_8/C_{10} -脂肪酸之單-及二甘油酯。脂肪酸酯例如硬脂酸乙酯、己二酸二正丁酯、月桂酸己酯、二丙二醇壬酸酯、一般鏈長之具支鏈脂肪酸與鏈長 $C_{16}-C_{18}$ 之飽和脂肪醇之酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、鏈長 $C_{12}-C_{18}$ 之飽和脂肪醇辛酸酯/癸酸酯、硬脂酸異丙酯、油酸油醇酯、癸基油酸酯、油酸乙酯、乳酸乙酯、蠟脂肪酸酯，例如鄰苯二甲酸二丁酯、己二酸二異丙酯、與後者有關之酯混合物、及脂肪醇，例如異十三烷醇、2-辛基十二烷醇、十六烷基硬

脂醇及油醇。

親水相溶劑包括水、乙醇、丙二醇、甘油、山梨醇及其混合物。乳化劑包括非離子型表面活性劑，例如聚氧乙基化蓖麻油、聚氧乙基化去水山梨醇單油酸酯、去水山梨醇單硬脂酸酯、甘油單硬脂酸酯、聚氧乙基硬脂酸酯、烷基苯酚聚乙二醇醚；兩性表面活性劑，例如 N-月桂基-β-亞胺基二丙酸二鈉或卵磷脂；陰離子表面活性劑，例如月桂基硫酸鈉、脂肪醇醚硫酸鹽、單/二烷基聚乙二醇醚正磷酸酯之單乙醇胺鹽；陽離子表面活性劑，例如十六烷基三甲基氯化銨。

有用之增黏物質及穩定乳液之物質包括羧基甲基纖維素、甲基纖維素及其他纖維素及澱粉衍生物、聚丙烯酸酯、藻酸鹽、明膠、阿拉伯樹膠、聚乙烷基吡咯啉酮、聚乙醇、甲基乙基醚與馬來酸酐之共聚物、聚乙二醇、蠟、膠質二氧化矽或上述物質之混合物。

實例

本發明之材料及方法藉由以下實例進一步闡釋。該等實例用以闡釋而非限制本發明。

實例 1

使用含有二甲基異山梨醇及丙二醇單甲基醚之因得克區域局部投藥之犬抗蚤劑量反應研究

用完全隨機化設計(基於繁殖及治療前蚤數分級並劃分成組)實施知情預期縱向人為滋生寄生蟲功效禽畜研究。有 5 個治療組(每組有 6 只犬)及一個非治療對照組。

在第 -7 天徵募三十三 (33) 只成犬 (拉布拉多尋回犬 (Labrador Retriever) 及傑克羅素梗犬 (Jack Russell Terrier))，進行臨床檢查，稱重，加以標記並分配用以實施禽畜研究。在第 -5 天並再次在第 -2 天使每只犬人為滋生 100 只蚤 (貓櫛頭蚤)。在第 -1 天在所有犬上進行蚤拇指計數並選用 30 只犬。基於繁殖及蚤計數將該等犬隨機分成 5 個相似的含有 6 只動物的組且該等組分配用於進行禽畜研究。在第 0 天，用區域局部投藥調配物治療組 B、C、D 及 E，該調配物含有溶解於二甲基異山梨醇 (DMI) 與丙二醇單甲基醚之混合物 (以體積計，90% 二甲基異山梨醇 (DMI) 及 10% 丙二醇單甲基醚) 之因得克 (DPX-K128) 以形成因得克 (DPX-K128) 總濃度為 75、100、125 或 150 克/公升。製備該調配物之原料係 DPX-K128 與 DPX-KN127 (式 1 之 R-異構體) 之混合物且含有 70.43% 因得克 (DPX-K128)。因此每需要 1 克因得克 (DPX-K128)，即使用 1.42 克該混合物。將該調配物以 0.1 毫升/1 公斤之比率經由點塗施用 (即以液體形式施用於小於或等於 10% 動物之表面積) 於背側中線投藥。組 A 仍不實施治療用作對照。組 B 以 7.5 毫克/公斤之比率投藥；組 C 以 10.0 毫克/公斤之比率投藥；組 D 以 12.5 毫克/公斤之比率投藥；及組 E 以 15.0 毫克/公斤之比率投藥。

蚤拇指計數在 24 小時時實施。蚤梳計數在治療後 48 小時實施且然後所有犬用 Capstar® 口服錠劑 (Nitenpyram, Novartis Animal Health) 治療以在下次滋生前除去所有蚤。動物在治療後第 7、14、21 及 28 天重新滋生 100 只成蚤。每

次滋生後 24 小時時，實施蚤梳計數，隨後藉由 Capstar 治療。

在治療後第一 48 小時中，組 D (12.5 毫克/公斤) 及組 E (15.0 毫克/公斤) 分別顯示 99.0% 及 100% 之蚤滋生減少 (在 24 小時) 及 100% 及 99.4% 之蚤滋生減少 (在 48 小時)。組 B (7.5 毫克/公斤) 及 C (10.0 毫克/公斤) 亦顯示較佳之減少功效，二者均達到 97.9% 減少 (在 24 小時) 及分別達到 99.4% 及 100% 減少 (在 48 小時)。

自 48 小時計數直至治療後第 29 天四個組皆顯示 100% 或接近 100% (所有皆 $\geq 99\%$) 減少之較佳持久功效。

實例 2

沖洗對持久性之影響

在完成上文實驗 1 中闡述之研究時，再使用組 E 中之 6 只犬實施為期兩週之沖洗研究。

在兩週時間段內，組 E 中六隻犬中之四隻每週在無殺蟲劑之水浴中沖洗兩次，而組 E 中其他兩隻犬不沖洗並用作對照。在治療後第 43 天，使該 6 只犬滋生 100 只蚤並然後在第 44 天藉助蚤梳計數評價其保留蚤滋生之能力。結果顯示於下表 1 中。

表 1

犬編號	組	蚤計數	組平均數
5	治療後沖洗	4	3
25	治療後沖洗	5	
35	治療後沖洗	1	
38	治療後沖洗	2	
19	治療後未沖洗	0	0
44	治療後未沖洗	0	

該等結果表明所有犬皆具有低蚤計數並仍對保持蚤滋生有抗力，其在第 44 天即使在 4 次徹底之洗髮水水浴沖洗後仍顯示高持久性。

實例 3

使用 15 毫克/公斤因得克區域局部投藥調配物之犬抗蚤功效研究

該研究係知情、預期縱向隨機化臨床功效禽畜研究，其用含有 3 只犬之組，每只犬接受 5 次治療；4 次試驗調配物治療及一次陰性對照(無治療)之一。將動物基於繁殖及治療前蚤計數分級，然後隨機自批分成組。將動物人為滋生並按照標準方法實施寄生蟲計數。

二十(20)只成犬(拉布拉多尋回犬及傑克羅素梗)在第 -6 天入選該研究並在第 -4 天每只皆人為滋生 100 只蚤(貓櫛頭蚤)。在第 -1 天，進行蚤計數並挑選引入 18 只犬。基於繁殖及蚤計數將該等犬隨機分成 6 個相似的含有 3 只動物的組且該等組隨機分撥進行禽畜研究。每只犬再次滋生 100 只蚤。在第 -1 天，再次在所有犬上進行蚤計數。在第 0 天，

用 4 種不同的 15.0 毫克/公斤因得克 (DPX-KN128) 區域局部投藥調配物之一治療組 B、C、D 及 E，如下表 2 所示。氧化矽上 DPX-KN128:DPX-KN127 之 3:1 混合物係該等調配物之原料。該材料含有 56.2% 因得克 (DPX-KN128)。因此每需要 1 毫克因得克 (DPX-KN128)，即使用 1.78 克該混合物。該等調配物以點塗劑量自頸基部至肩部施藥。對於組 B、C 及 D，媒劑係二甲基異山梨醇 (DMI) 且對於組 E，媒劑含有 40 克/公升聚乙烷基吡咯啉酮、47 克/公升乙氧基化蓖麻油、33 克/公升乙醇並用 1-甲基-2-吡咯啉酮稀釋定容。仍不對組 A 實施治療。

表 2

組	劑量率 及調配物	劑量體積 (毫升/公斤)
A(對照)	-	-
B	15.0 毫克/公斤因得克	1.8 毫升/15 公斤
C	15.0 毫克/公斤因得克 6.0 毫克/公斤(S)-甲氧普烯	1.8 毫升/15 公斤
D	15.0 毫克/公斤因得克 6.0 毫克/公斤(S)-甲氧普烯 47.9 毫克/公斤百滅寧	2.5 毫升/15 公斤
E	15.0 毫克/公斤因得克	4.0 毫升/15 公斤

在治療後 24 及 48 小時實施蚤計數。在治療後第 7、14、21、28、35 及 42 天重新進行蚤滋生並且在每次滋生後 24 及 48 小時進行蚤計數。

除組 B 外，用所有調配物之治療在治療後 44 天內皆達成較佳 (100% 或接近 100% 減少) 之蚤控制。組 B 在治療後 37 天

內觀察到較佳控制。該等結果呈現於表 3 中。

表 3

與當前對照計數相比之組蚤計數之%減少。

組	24小時	48小時	8天	9天	15天	16天	22天
B	77.4%	96.2%	94.3%	98.0%	100.0%	95.7%	100.0%
C	82.8%	98.7%	98.1%	100.0%	100.0%	100.0%	98.6%
D	98.9%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	99.3%
E	73.1%	97.4%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

組	23天	29天	30天	36天	37天	43天	44天
B	99.2%	98.7%	98.0%	100.0%	100.0%	95.5%	100.0%
C	100.0%	100.0%	100.0%	99.1%	100.0%	99.0%	100.0%
D	100.0%	100.0%	100.0%	96.6%	98.9%	73.3%	85.4%
E	100.0%	100.0%	100.0%	98.3%	100.0%	96.0%	99.0%

實例 4

實例性調配物

下表 4 提供某些製備之局部投藥調配物的列表。

表 4

調配物編號	成份	% w/v
1	因得克	10
	二丙二醇單甲基醚	足量
2	因得克	10
	肉豆蔻酸異丙酯	2.0
	Span 20	2.0
	二丙二醇單甲基醚	足量
3	因得克	10
	乙二醇單丁基醚乙酸酯	足量

調配物編號	成份	% w/v
4	因得克	10
	乳酸乙酯	40
	肉豆蔻酸異丙酯	5.0
	三乙醇胺	0.02
	異丙醇	足量
5	因得克	10
	乙醯乙酸乙酯	50
	肉豆蔻酸異丙酯	5.0
	三乙醇胺	0.02
	異丙醇	足量
6	因得克	20
	三醋精	30
	三乙醇胺	0.02
	乙醯乙酸乙酯	足量
7	因得克	20
	三醋精	25
	Polysorbate 80	10
	三乙醇胺	0.02
	乙醯乙酸乙酯	足量
8	因得克	20
	肉豆蔻酸異丙酯	25
	三乙醇胺	0.02
	乙醯乙酸乙酯	足量
9	因得克	20
	肉豆蔻酸異丙酯	10
	碳酸丙二酯	35
	三乙醇胺	0.02
	乙醯乙酸乙酯	足量
10	因得克	20
	肉豆蔻酸異丙酯	10
	二丙二醇單甲基醚	30
	三乙醇胺	0.02
	乙醯乙酸乙酯	足量

調配物編號	成份	% w/v
11	因得克	20
	Polysorbate 80	10
	聚乙烷基吡咯啉酮 K-17	5
	三乙醇胺	0.02
	乙醯乙酸乙酯	足量
12	因得克	20
	肉豆蔻酸異丙酯	10
	苜醇	30
	三乙醇胺	0.02
	乙醯乙酸乙酯	足量
13	因得克	20
	費普尼	10
	乙醯乙酸乙酯	足量
14	因得克	20
	費普尼	10
	二丙二醇單甲基醚	足量

實例 5

當施用於犬時，包含因得克之局部溶液之安全性、外表及流淌潛力評價

實施一系列研究以評價在施用於成年比格 (beagle) 犬後各種因得克局部溶液安全性、外表及流淌潛力。對於表 5 中列舉之所有實驗，隨機分配重量介於 10 與 20 公斤之間之雄犬及雌犬至每個調配物組。每只犬施用 1.5 毫升劑量體積，此釋放 15 毫克因得克 / 公斤體重之最小劑量。在施藥時，將治療點處之毛髮左右分梳並且將該等調配物直接施用於肩胛之間一處位置的皮膚。然後仔細觀察施藥點及毛

髮毛皮之溶液鋪展、殘留物及淹濕跡象並確定是否有任何溶液在治療後流出動物(在 5、15、30、60 及 180 分鐘及 24 小時)。在治療後 24 小時檢查接近治療點之皮膚及毛髮有無任何不利反應。

表 5 提供在 16 個單獨實驗中試驗之調配物的成份列表。除研究編號 X07-055-12 (6 只犬/調配物) 及研究 X07-055-13 及 X07-055-14 (36 只犬/調配物) 外，在每一研究中每一調配物皆施藥於四隻犬。

所有該等調配物皆係安全的且對所治療犬之皮膚或毛髮無不利作用。調配物 V、Z、AB、AC、AE、AF、AG 及 AH 確定為具有較佳商用點塗治療特徵。該等較佳特徵包括：施用時無滴落或流掉、乾燥時出現殘留物或晶體最少及施藥點之相對較快乾燥。具有最不期望特徵(即出現滴落/流掉、殘留物及淹濕)之調配物係調配物 C、E、G、J、Q 及 S。剩餘調配物之特徵在二者之間。

表 5

研究編號	調配物(% w/v)	調配物ID
X07-055-1	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、乙醯乙酸乙酯(足量)	A
	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、1.5% PVP-90、乙醯乙酸乙酯(足量)	B
	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、5% Tween-20、乙醯乙酸乙酯(足量)	C
	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、5%油酸乙酯、乙醯乙酸乙酯(足量)	D
X07-055-2	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、2.5%油酸乙酯、乙醯乙酸乙酯(足量)	E
	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、5%油酸乙酯、乙醯乙酸乙酯(足量)	C
	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、10%油酸乙酯、乙醯乙酸乙酯(足量)	F
X07-055-3	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、5% Miglyol 840、乙醯乙酸乙酯(足量)	G
	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、10% Miglyol 840、乙醯乙酸乙酯(足量)	H
	20% KN128、30%三醋精、0.02%三乙醇胺、5% Brij 30、乙醯乙酸乙酯(足量)	I
X07-055-4	20% KN128、20%三醋精、0.02%三乙醇胺、乙醯乙酸乙酯(足量)	J
	20% KN128、20%三醋精、0.02%三乙醇胺、5% PVP K-30、乙醯乙酸乙酯(足量)	K
	20% KN128、20%三醋精、0.02%三乙醇胺、10% Miglyol 840、乙醯乙酸乙酯(足量)	L
X07-055-5	20% KN128、20%三醋精、0.02%三乙醇胺、10% Miglyol 812、乙醯乙酸乙酯(足量)	M
	20% KN128、20%苧醇、0.02%三乙醇胺、5% PVP K-30、乙醯乙酸乙酯(足量)	N

	20% KN128、20% 苜醇、0.02% 三乙醇胺、10% Miglyol 840、乙醯乙酸乙酯(足量)	O
X07-055-6	20% KN128、乳酸乙酯(足量)	P
	20% KN128、乙醯乙酸乙酯(足量)	Q
	20% KN128、三醋精(足量)	R
X07-055-7	20% KN128、碳酸丙二酯(足量)	S
	20% KN128、二丙二醇單甲基醚(足量)	T
	20% KN128、苜醇(足量)	U
X07-055-8	20% KN128、25% 三醋精、25% 乙醯乙酸乙酯、異丙醇(足量)	V
	20% KN128、25% 三醋精、25% 乙醯乙酸乙酯、Miglyol 812(足量)	W
	20% KN128、25% 三醋精、25% 乙醯乙酸乙酯、二丙二醇單甲基醚(足量)	X
X07-055-9	20% KN128、25% 三醋精、二丙二醇單甲基醚(足量)	Y
	20% KN128、25% 三醋精、乳酸乙酯(足量)	Z
	20% KN128、47.9% 百滅寧、乙醯乙酸乙酯(足量)	AA
X07-055-10	20% KN128、25% 三醋精、25% 乙醯乙酸乙酯、異丙醇(足量)	AB
	20% KN128、20% 三醋精、25% 乙醯乙酸乙酯、異丙醇(足量)	AC
	20% KN128、15% 三醋精、25% 乙醯乙酸乙酯、異丙醇(足量)	AD
X07-055-11	20% KN128、25% 三醋精、25% 二丙二醇單甲基醚、異丙醇(足量)	AE
	20% KN128、25% 苜醇、25% 二丙二醇單甲基醚、異丙醇(足量)	AF
	20% KN128、25% 苜醇、25% 乙醯乙酸乙酯、異丙醇(足量)	AG
X07-055-12	20% KN128、20% 三醋精、25% 乙醯乙酸乙酯、異丙醇(足量)	AC

	20% KN128、20%三醋精、25%二丙二醇單甲基醚、異丙醇(足量)	AH
X07-055-13	20% KN128、20%三醋精、25%二丙二醇單甲基醚、異丙醇(足量)	AH
X07-055-14	20% KN128、20%三醋精、25%乙醯乙酸乙酯、異丙醇(足量)	AC
E07-118-01	150毫克/毫升KN128、479毫克/毫升百滅寧、乙醯乙酸乙酯(足量)	AI
	150毫克/毫升KN128、479毫克/毫升百滅寧、二丙二醇單甲基醚(足量)	AJ
	150毫克/毫升KN128、479毫克/毫升百滅寧、苜醇、異丙醇(足量)	AK
E07-119-01	200毫克/毫升KN128、598毫克/毫升百滅寧、乙醯乙酸乙酯(足量)	AA
	200毫克/毫升KN128、598毫克/毫升百滅寧、二丙二醇單甲基醚(足量)	AL
	200毫克/毫升KN128、598毫克/毫升百滅寧、苜醇、異丙醇(足量)	AM

十、申請專利範圍：

1. 一種用於控制家畜上體外寄生蟲之區域局部點塗調配物，其包含體外寄生學上有效量之因得克(Indoxacarb)及獸醫學上可接受之載劑；其中，該獸醫學上可接受之載劑包含：
 - (i) 一溶劑，其係選自由二醇醚、乙酸烷酯、及其組合所組成之群組；及
 - (ii) 一晶化抑制劑，其包含三醋精(triacetin)；其中該因得克於該調配物中的濃度為至少 100 g/L。
2. 如請求項 1 之調配物，其中該體外寄生蟲係節肢動物門動物(Arthropod)。
3. 如請求項 2 之調配物，其中該節肢動物門動物係昆蟲綱動物(Insecta)。
4. 如請求項 3 之調配物，其中該昆蟲綱動物係蚤、蠅或虱。
5. 如請求項 2 之調配物，其中該節肢動物係蛛形綱動物(Arachnida)。
6. 如請求項 1 之調配物，其中因得克於該調配物中之濃度係至少 200 克/公升。
7. 如請求項 1 之調配物，其中因得克於該調配物中之濃度係至少 150 克/公升。
8. 如請求項 1 之調配物，其中該獸醫學上可接受之載劑進一步包括佐劑、共溶劑、著色劑、表面活性劑、展膜油劑、抗氧化劑、光穩定劑或增黏劑中之一或多種。

9. 如請求項 1 之調配物，其中該二醇醚包括二丙二醇單甲基醚。
10. 如請求項 1 之調配物，其中該乙酸烷酯係乙醯乙酸乙酯。
11. 如請求項 1 之調配物，其中該家畜係哺乳動物。
12. 如請求項 11 之調配物，其中該哺乳動物係犬或貓。
13. 如請求項 1 之調配物，其除因得克外進一步包含殺蟲劑。
14. 如請求項 13 之調配物，其中該殺蟲劑係選自由下列組成之群：昆蟲生長調節劑、有機磷酸酯殺蟲劑、胺基甲酸酯殺蟲劑、有機氯殺蟲劑、除蟲菊素殺蟲劑、擬除蟲菊酯殺蟲劑、煙鹼殺蟲劑、新煙鹼類殺蟲劑、含銅殺蟲劑、驅腸蟲劑、苯并咪唑、水楊醯替苯胺、經取代苯酚殺蟲劑、嘧啶殺蟲劑及咪唑并噻唑殺蟲劑、蘇雲金芽孢桿菌 (*Bacillus thuringensis*) 毒素、乙酯殺蟎醇 (chlorobenzilate)、賽扶寧 (cyfluthrin)、賽滅寧 (cypermethrin)、殺蟎醇 (dicofol)、安殺番 (endosulfan)、伊芬化利 (esfenvalerate)、芬化利 (fenvalerate)、賽洛寧 (lambda-cyhalothrin)、甲氧氯 (methoxychlor)、硫磺、環戊二烯類、蘭尼汀 (ryania)、KT-199 及吡喹酮 (praziquantel)。
15. 如請求項 13 之調配物，其中該殺蟲劑係甲脒。
16. 如請求項 15 之調配物，其中該甲脒係三亞蟎 (amitraz)。
17. 如請求項 13 之調配物，其中該殺蟲劑係縮胺基脲 (semicarbazone)。

18. 如請求項 17 之調配物，其中該縮胺基脲係 metaflumazone。
19. 如請求項 13 之調配物，其中該殺蟲劑係苯基吡啶。
20. 如請求項 19 之調配物，其中該苯基吡啶係費普尼 (fipronil)。
21. 如請求項 14 之調配物，其中該殺蟲劑係擬除蟲菊酯殺蟲劑。
22. 如請求項 21 之調配物，其中該擬除蟲菊酯殺蟲劑係百滅寧。
23. 一種用於控制家畜滋生體外寄生蟲之區域局部點塗調配物，該調配物以重量計包含：
 - 15-25% 因得克；
 - 15-25% 三醋精 (triacetin)；
 - 10-40% 乙醯乙酸乙酯；及
 - 足量異丙醇。
24. 一種用於控制家畜滋生體外寄生蟲之區域局部點塗調配物，該調配物以重量計包含：
 - 15-25% 因得克；
 - 15-25% 三醋精 (triacetin)；
 - 10-40% 二丙二醇單甲基醚；及
 - 足量異丙醇。
25. 如請求項 1 之調配物，其中該調配物包含：
 - 20% 因得克；
 - 20% 三醋精 (triacetin)；
 - 25% 乙醯乙酸乙酯；及

足量異丙醇。

26. 如請求項 1 之調配物，其中該調配物包含：

20% 因得克；

20% 三醋精 (triacetin)；

25% 二丙二醇單甲基醚；及

足量異丙醇。