

發明專利說明書

(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：97104678 AB1K 9/68 (2006.01)

※申請日期：97.2.5 ※IPC 分類：A01N 47/34 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) A01N 47/44 (2006.01)

用於延長控制之高劑量、長效性殺外生性寄生蟲藥劑

HIGH DOSE, LONG-ACTING ECTOPARASITICIDE FOR EXTENDED
CONTROL

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商惠氏

WYETH

代表人：(中文/英文)

威廉 H 柯南

CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪森市吉拉達田園路5號

FIVE GIRALDA FARMS, MADISON, NJ 07940, 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. 賴瑞 A 凱夫特
KRAFT, LARRY A.
2. 蘇珊 瓊安 赫茲摩
HOLZMER, SUSAN JOAN
3. 羅伯 艾倫 波列特
POLLET, ROBERT ALAN
4. 拉穆尼 馬里耶 考柏
COBB, RAMUNE MARIJA
5. 羅伯特 布魯斯 艾伯特
ALBRIGHT, ROBERT BRUCE
6. 索伯罕 沙希肯 薩尼斯
SABNIS, SHOBHAN SHASHIKANT

國 籍：（中文/英文）

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 印度 INDIA

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；2007年02月09日；60/889,261

2. 美國；2007年08月30日；60/966,832

☐ 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】

本發明係關於用於延長控制之高劑量、長效性殺外生性寄生蟲藥劑。

【先前技術】

通常侵染溫血動物之節肢動物外生性寄生蟲包括壁虱、蟎、虱、跳蚤、青蠅、綿羊之外生性寄生蟲綠蠅屬(*Lucilia* sp.)、咬蟲，包括羊蜱蠅(*Melophagus ovinus*)及遷移雙翅幼蟲，諸如牛中之皮蠅屬(*Hypoderma* sp.)及膚蠅屬(*Dermatobia*)、馬中之胃蠅屬(*Gastrophilus*)及齧齒動物、犬及貓中之黃狂蠅屬(*Cuterebra* sp.)。

包括氰氟蟲脞(metaflumizone)、氟蟲腈(fipronil)、吡蟲脞(pyriprole)及益達胺(imidacloprid)之許多處理適用於預防及控制溫血動物中外生性寄生蟲之侵染。局部投藥(點塗)為投與此等化合物之較佳方法，其保護持續時間侷限於大致4-6週。

此等化合物功效之持續時間侷限通常係由活性成份之損失引起，其歸因於環境或生物學效應，包括擦掉、降解及動物新陳代謝。由於在許多地區，跳蚤及壁虱活動季節明顯持續長於4-6週，因此需要多劑量以在整個活動季節達成防跳蚤及壁虱之實質性保護。另外，由於外生性寄生蟲可在任何氣候期間存留於戶內，因此全年保護常常為較佳的。因此，希望調配可在單次施用中提供防跳蚤及壁虱以及其他節肢動物之實質性保護歷時延長持續時間之組合

物。該等施用將提供方便、高效且消除源於額外劑量之不良定時投藥之保護間隙風險。

先前，由於施用物質之困難及活性成份之不穩定性，已避免高劑量殺外生性寄生蟲藥劑調配物。特定言之，大體積之習知調配物造成動物溢流及浸濕外觀。或者，高濃度製劑造成活性成份之不溶性及降解，皮膚刺激以及不良特徵，諸如不良黏度、不足展布、不良蒸發及不足滲透。

此外，不能假定所投劑量改變後血漿或組織濃度或局部功效呈線性。換言之，劑量增加並非必定暗示藥物濃度或功效程度或活性持續時間之成比例增加。特定言之，路徑飽和可限制藥物之吸收、新陳代謝或排出之速率且引起血液中藥物濃度之意外增加。在此等狀況下，藥物遵循'零級動力學，即所謂Michaelis-Menten動力學。一些得到充分證明之實例包括抗壞血酸及萘普生(naproxen)。調配物、投藥路線、生理狀態之差異亦可影響藥物功效之速率及程度。Gibaldi & Perrier. Pharmacokinetics, 第2版(1982), Marcel Dekker, Inc; M. Mayersohn (1972)。Eur. J. Pharmac. 19:140; R. Runkel等人(1974) Clin Pharm Therap. 15:261。

因此，此項技術中需要提供對抗寄生蟲侵染之延長功效之殺外生性寄生蟲藥劑調配物及給藥方案。另外，需要具有相對高劑量或濃度之局部殺外生性寄生蟲藥劑調配物。

因此，本發明之一目標為提供一種高劑量、長效性局部殺外生性寄生蟲藥劑組合物，其有效用於保護對抗溫血動

物中之外生性寄生蟲侵染歷時大於約6週之時期。

本發明之另一目標為提供一種用於延長殺外生性寄生蟲藥劑於溫血動物中之活性持續時間之方法。

本發明之其他目標及特徵將自下文陳述之說明清楚瞭解。

【發明內容】

本發明提供一種高劑量、長效性殺外生性寄生蟲藥劑組合物。亦提供一種用於延長殺外生性寄生蟲藥劑之功效時期之方法，其包含投與高劑量之該殺外生性寄生蟲藥劑。

本發明之另一態樣提供一種用於預防或治療溫血動物中之外生性寄生蟲侵染歷時6週以上的方法，其包含：

向該溫血動物局部投與一組合物，該組合物包含一殺外生性寄生蟲藥劑習知劑量之約1.5至5倍之劑量的該殺外生性寄生蟲藥劑。

本發明之另一態樣提供一種組合物，其包含以重量體積比計之以下各物：

- (a) 約5%至約40%之殺外生性寄生蟲藥劑；
- (b) 約5%至約15%之橋鍵形成劑；
- (c) 約0%至約15%之界面活性劑；及
- (d) 約5%至約80%之載劑溶劑或溶劑混合物。

更特定言之，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞、氟蟲脞、益達胺、吡蟲脞或其混合物。更特定言之，組合物包含26%-40%氰氟蟲脞。

本發明之另一態樣提供一種用於預防或治療溫血動物中

之外生性寄生蟲侵染之套組，其包含殺外生性寄生蟲藥劑之局部單位劑量調配物，該調配物包含以重量體積比計之以下各物：

- (a) 約5%至約40%之殺外生性寄生蟲藥劑；
- (b) 約5%至約15%之橋鍵形成劑；
- (c) 約0%至約15%之界面活性劑；及
- (d) 約5%至約80%之載劑溶劑或溶劑混合物；

其中單位劑量包含與該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量相比約1.5至5倍之量的殺外生性寄生蟲藥劑。

本發明之其他目標、特徵及優點可自以下實施方式清楚瞭解。然而應瞭解實施方式及特定實例，雖然指示本發明之較佳實施例，但係僅以說明方式來給出，因為熟習此項技術者根據此實施方式將清楚瞭解本發明之主旨及範疇內之各種改變及修改。

【實施方式】

現有的施用於動物頸底之局部獸醫學殺外生性寄生蟲性組合物之"點塗"施用有助於使所施用組合物難以自動物移除，但需要施用相對小之體積。然而，殺外生性寄生蟲藥劑調配物，尤其含有氰氟蟲脞之調配物之溶解性，限制在該等施用中獲得高濃度殺外生性寄生蟲藥劑之能力。

含有氰氟蟲脞作為活性成份之一之局部獸醫學組合物是非常理想的，其係歸因於氰氟蟲脞對抗多種外生性寄生蟲，包括(但不限於)犬或貓中之貓蚤，貓櫛頭蚤(*Ctenocephalides felis*)及犬蚤，犬櫛頭蚤(*Ctenocephalides*

canis)之有效及持久活性。

現已意外發現諸如氰氟蟲脞之殺外生性寄生蟲藥劑可調配於高劑量、長效性、局部無刺激性組合物中，該組合物包含殺外生性寄生蟲藥劑、橋鍵形成劑或滲透增強劑、可選界面活性劑及載劑溶劑或溶劑混合物。因此，本發明提供一種高劑量、長效性殺外生性寄生蟲藥劑組合物，其包含以重量體積比計之以下各物：

- (a) 約5%至40%之殺外生性寄生蟲藥劑；
- (b) 約5%至15%之橋鍵形成劑；
- (c) 約0%至15%之界面活性劑；及
- (d) 約5%至80%之載劑溶劑或溶劑混合物。

在一特定實施例中，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞。有利地，本發明之組合物隨時間保持所要物理特徵，而不損失活性效能。另外，本發明之組合物顯示足夠黏度，當局部投與至動物之皮毛時，其允許該組合物保留，且在所要延長時段內促進諸如氰氟蟲脞之殺外生性寄生蟲藥劑之釋放。

本發明之一態樣提供一種用於預防或治療溫血動物中之外生性寄生蟲侵染歷時6週以上的方法，其包含：

向該溫血動物局部投與一組合物，該組合物包含一殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量之約1.1至10倍之量的該殺外生性寄生蟲藥劑。

在一更特定實施例中，劑量為該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量之1.5至5倍。更特定言之，劑量為該殺外生性寄

生蟲藥劑之習知劑量之2至5倍。更特定言之，劑量為該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量之2.5至4倍。更特定言之，劑量為該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量之約3倍。

在另一實施例中，該時期為約6至約30週。更特定言之，該時期為約7至約20週。更特定言之，該時期為約8至約20週。更特定言之，該時期為約10至約20週。更特定言之，該時期為12至約20週。更特定言之，該時期為約14至約24週。在另一實施例中，該時期大於約7週、8週、9週、10週、11週、12週、13週、14週、15週、16週、17週、18週、19週或20週。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲腓、氟蟲脞、益達胺、吡蟲脞或其混合物。更特定言之，該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲腓。或者，該殺外生性寄生蟲藥劑為氟蟲脞。或者，該殺外生性寄生蟲藥劑為益達胺。或者，該殺外生性寄生蟲藥劑為吡蟲脞且該組合物另外包含丁基羥基甲苯。在另一實施例中，該組合物另外包含雙甲脞(amitraz)。更特定言之，該動物為犬，該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲腓且該組合物另外包含雙甲脞。在另一實施例中，該組合物另外包含美賜年(methoprene)。更特定言之，該動物為犬，該殺外生性寄生蟲藥劑為氟蟲脞且該組合物另外包含美賜年。在另一實施例中，該組合物另外包含百滅寧(permethrin)。更特定言之，該動物為犬，該殺外生性寄生蟲藥劑為益達胺，且該組合物另外包含百滅寧。

在另一實施例中，較佳在動物背部下方，在1、2、3、4或5個位置(點)，將殺外生性寄生蟲藥劑施用於動物。更特定言之，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞。更特定言之，該組合物另外包含雙甲脞。

在另一實施例中，殺外生性寄生蟲藥劑選擇性殺死跳蚤。在另一實施例中，殺外生性寄生蟲藥劑選擇性殺死跳蚤及壁虱。

在另一實施例中，該動物為犬。在另一實施例中，該動物為貓。在另一實施例中，該動物為家畜。在另一實施例中，該動物為馬。

在另一實施例中，該劑量為大於每公斤體重約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、42、44、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、160、170、180、190、200、220、240、260、280、300或400 mg殺外生性寄生蟲藥劑。

在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約35-120 mg。在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約35-100 mg。在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約40-80 mg氰氟蟲脞。在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約：20-200、25-175、25-150、30-150、30-130、35-120、35-100、40-120、40-100、40-90、40-80、45-90、45-80、45-120、45-

180、50-180、50-160、50-120、50-100、60-180、60-150、60-120、60-100、70-200、70-150、70-100、80-150、80-120、80-100、90-150、90-120或90-100 mg。在另一實施例中，該劑量係施用於貓。在另一實施例中，該劑量係施用於犬。

在另一實施例中，該組合物為氰氟蟲腓且該劑量為每公斤體重約35-100 mg。在另一實施例中，該組合物為氰氟蟲腓且該劑量為每公斤體重約40-80 mg 氰氟蟲腓。

在另一實施例中，該動物為貓且該劑量為每公斤體重約60-240 mg。更特定言之，該劑量為每公斤體重約70-160 mg。更特定言之，該劑量為每公斤體重約80-160 mg。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為氟蟲腓且該劑量為每公斤體重約10-50 mg。更特定言之，該劑量為每公斤體重約15-35 mg。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為益達胺且該劑量為每公斤體重約15-60 mg。更特定言之，該劑量為每公斤體重約20-50 mg。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為吡蟲腓且該劑量為每公斤體重約30-200 mg。更特定言之，該劑量為每公斤體重35-100 mg。更特定言之，該劑量為每公斤體重35-75 mg。在另一實施例中，該組合物中吡蟲腓之濃度為13%-40% w/v、15%-40% w/v、20%-40% w/v、25%-40% w/v或約30%-40% w/v。在另一實施例中，該組合物另外包含丁基羥基甲苯。

在另一實施例中，殺外生性寄生蟲藥劑係存在於包含約 5%-50% w/v、5%-45% w/v、10%-45% w/v、15%-45% w/v、20%-45% w/v、25%-45% w/v、5%-40% w/v、10%-40% w/v、15%-40% w/v、20%-40% w/v、25%-40% w/v、30%-40% w/v、5%-35% w/v、10%-35% w/v、15%-35% w/v、20%-35% w/v、25%-35% w/v、30%-35% w/v、5%-30% w/v、10%-30% w/v、15%-30% w/v、20%-30% w/v 或 25%-30% w/v 之該殺外生性寄生蟲藥劑的組合物中。較佳地，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲腓，或益達胺，或氰蟲腓。

在本發明之另一態樣中，殺外生性寄生蟲藥劑係存在於包含以下各物之組合物中：

- (a) 約 5% 至約 40% 之殺外生性寄生蟲藥劑；
- (b) 約 5% 至約 15% 之橋鍵形成劑；
- (c) 約 0% 至約 15% 之界面活性劑；及
- (d) 約 5% 至約 80% 之載劑溶劑或溶劑混合物。

本發明之另一態樣提供一種組合物，其包含以重量體積比計之以下各物：

- (a) 26% 至約 40% 之氰氟蟲腓；
- (b) 約 4% 至約 15% 之橋鍵形成劑；
- (c) 約 0% 至約 15% 之界面活性劑；及
- (d) 約 5% 至約 70% 之載劑溶劑或溶劑混合物。

在另一實施例中，氰氟蟲腓係以 27%-40% w/v、28%-40% w/v、29%-40% w/v、30%-40% w/v、27%-35% w/v、

28%-35% w/v、29%-35% w/v或30%-35% w/v存在。在另一實施例中，氰氟蟲腓係以約30% w/v存在。

更特定言之，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲腓、氟蟲腓或益達胺。更特定言之，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲腓且係以重量體積比計以26%至35%存在。

在另一實施例中，該橋鍵形成劑係選自由以下各物組成之群：烷基甲基亞砷、二甲亞砷(DMSO)、癸基甲基亞砷、十四烷基甲基亞砷、吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、N-甲基-2-吡咯啉酮、N-(2-羥基乙基)吡咯啉酮、月桂氮酮、溶劑、丙酮、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺及四氫糠醇。在另一實施例中，橋鍵形成劑係選自由L-胺基酸、二甲亞砷(DMSO)及脂肪酸組成之群。

在另一實施例中，界面活性劑係選自由以下各物組成之群：烷氧基化醇界面活性劑、乙氧基化壬基酚、陰離子性或陽離子性界面活性劑及非離子性界面活性劑。

在另一實施例中，載劑溶劑係選自由以下各物組成之群：與化合物或組合物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑、防腐劑及媒劑。在另一實施例中，該載劑溶劑係選自由以下各物組成之群：石油、動物油、植物油、花生油、大豆油、礦物油及芝麻油。較佳地，該載劑溶劑包含 γ -己內酯。

在另一實施例中，該組合物另外包含選自由以下各物組成之群之第二載劑溶劑：N,N-二乙基-間甲苯醯胺、桉油醇、二甲基異山梨醇、己二酸二異丙酯及乙酸1-甲氧基-2-

丙酯。

在另一實施例中，該組合物不包含界面活性劑。

在一特定實施例中，該組合物包含以重量體積比計在約15%與約35%之間的殺外生性寄生蟲藥劑；約10%之橋鍵形成劑二甲亞碲；及在約45%與約60%之間的載劑溶劑 γ -己內酯。

在一特定實施例中，該組合物包含以重量體積比計在約25%與約35%之間的氰氟蟲腓；約10%之橋鍵形成劑二甲亞碲；及在約45%與約60%之間的載劑溶劑 γ -己內酯。

在另一實施例中，該組合物另外包含選自由對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞及EDTA組成之群之防腐劑。

在另一實施例中，該組合物另外包含選自由以下各物組成之群之膠凝劑：膠體二氧化矽、乙基纖維素、甲基纖維素、甲基丙烯酸酯共聚物、羧化乙酸乙烯酯三聚物、聚乙炔基丙烯(PVP)/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙炔基甲基醚、聚(乙炔基甲基醚/順丁烯二酸酐)、聚乙炔基甲基醚/順丁烯二酸酐共聚物之乙酯或丁酯，及PVM/MA共聚物之乙酯或丁酯。

在另一實施例中，殺外生性寄生蟲藥劑係以1-100 mg/mL、5-75 mg/L、10-50 mg/mL、15-40 mg/mL或20-30 mg/mL之濃度存在。在另一實施例中，殺外生性寄生蟲藥劑係以高於5 mg/mL、6 mg/mL、7 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、10 mg/mL、11 mg/mL、12 mg/mL、13 mg/mL、

14 mg/mL、15 mg/mL、16 mg/mL、17 mg/mL、18 mg/mL、19 mg/mL、20 mg/mL、21 mg/mL、22 mg/mL、23 mg/mL、24 mg/mL、25 mg/mL、26 mg/mL、27 mg/mL、28 mg/mL、29 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、150 mg/mL、175 mg/mL或200 mg/mL存在。

在另一實施例中，該組合物之總體積小於15 mL、14 mL、13.5 mL、13 mL、12.5 mL、12 mL、11.5 mL、11 mL、10.5 mL、10 mL、9.5 mL、9 mL、8.5 mL、8 mL、7.5 mL、7 mL、6.5 mL、6 mL、5.5 mL、5 mL、4.5 mL、4 mL、3.5 mL、3 mL、2.5 mL、2 mL、1.5 mL、1 mL或0.5 mL。

在另一實施例中，動物為犬，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞且各別劑量、動物體重、體積及濃度係如表13中所示。在另一實施例中，動物為貓，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞且劑量、動物體重、體積及濃度係如表14中所示。

本發明之另一態樣提供一種用於預防或治療溫血動物中之外生性寄生蟲侵染之套組，其包含殺外生性寄生蟲藥劑之局部單位劑量調配物，該調配物包含以重量體積比計之以下各物：

(a) 約5%至40%之殺外生性寄生蟲藥劑；

- (b) 約5%至15%之橋鍵形成劑；
- (c) 約0%至15%之界面活性劑；及
- (d) 約5%至80%之載劑溶劑或溶劑混合物；

其中單位劑量包含與一殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量相比約1.5至5倍之量的該殺外生性寄生蟲藥劑。

本發明之另一態樣提供一種用於預防或治療犬或貓中之外生性寄生蟲侵染之套組，其包含：

一組合物，該組合物包含以重量體積比計之以下各物：

- (a) 約15%至40%之氰氣蟲脞；
- (b) 約5%至15%之橋鍵形成劑；
- (c) 約0%至15%之界面活性劑；及
- (d) 約5%至80%之載劑溶劑或溶劑混合物；及

向犬或貓局部投與該組合物之說明書。

更特定言之，殺外生性寄生蟲藥劑為氰氣蟲脞、氣蟲脞或益達胺。

在一更特定實施例中，套組包含以包含如下之量投與犬或貓之組合物的單位劑量調配物：每公斤動物體重15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、42、44、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、160、170、180、190、200、220、240、260、280、300或400 mg/kg殺外生性寄生蟲藥劑。在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約35-120

mg。在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約35-100 mg。在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約40-80 mg 氰氟蟲脞。在另一實施例中，該劑量為每公斤體重約：20-200、25-175、25-150、30-150、30-130、35-120、35-100、40-120、40-100、40-90、40-80、45-90、45-80、45-120、45-180、50-180、50-160、50-120、50-100、60-180、60-150、60-120、60-100、70-200、70-150、70-100、80-150、80-120、80-100、90-150、90-120或90-100 mg。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞，該動物為犬且該單位劑量包含每公斤待投與該組合物之犬之體重在約35 mg與約120 mg之間的氰氟蟲脞。在另一實施例中，該調配物另外包含雙甲脞。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞，該動物為貓且該單次劑量包含每公斤待投與該組合物之貓之體重在約60 mg與約240 mg之間的氰氟蟲脞。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為益達胺，該動物為貓或犬且該單次劑量包含每公斤待投與該組合物之貓或犬之體重在約15 mg與約100 mg之間的益達胺。更特定言之，該動物為犬且該調配物另外包含百滅寧。

在另一實施例中，該殺外生性寄生蟲藥劑為氟蟲脞，該動物為貓或犬且該單次劑量包含每公斤待投與該組合物之貓或犬之體重在約10 mg與約100 mg之間的氟蟲脞。更特定言之，動物為犬且該調配物另外包含美賜年。

在另一實施例中，該單位劑量有效於預防或治療該溫血動物中之外生性寄生蟲侵染歷時大於約6週之時期。

如說明書及申請專利範圍中所使用，術語"約"及"大致"表示值係在具有統計學意義之範圍內。該範圍可通常在給定值或範圍之20%內，更通常在10%內，且甚至更通常在5%內。術語"約"及"大致"所涵蓋之可允許變化視處於研究之特定系統而定，且可易由一般技術者瞭解。

如本文中所使用，術語"w/w"表示重量/重量，術語"w/v"表示重量/體積，且術語"mg/kg"表示每公斤體重之毫克數。術語"a.i."或"ai"表示活性成份，且可與其他術語組合。舉例而言，"mg a.i./kg"表示每公斤體重活性成份之毫克數。

術語"載劑"係指與化合物或組合物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑、防腐劑及/或媒劑。

如本文中所使用，術語"治療"諸如外生性寄生蟲侵染之病狀包括抑制現存病狀或使其發展停滯，或改善病狀或引起病狀消退。術語"預防"諸如外生性寄生蟲侵染之病狀包括在病狀開始之前大體上阻斷或抑制病狀之發展或生長。本文中治療或預防侵染之組合物將較佳顯示至少90%之功效。

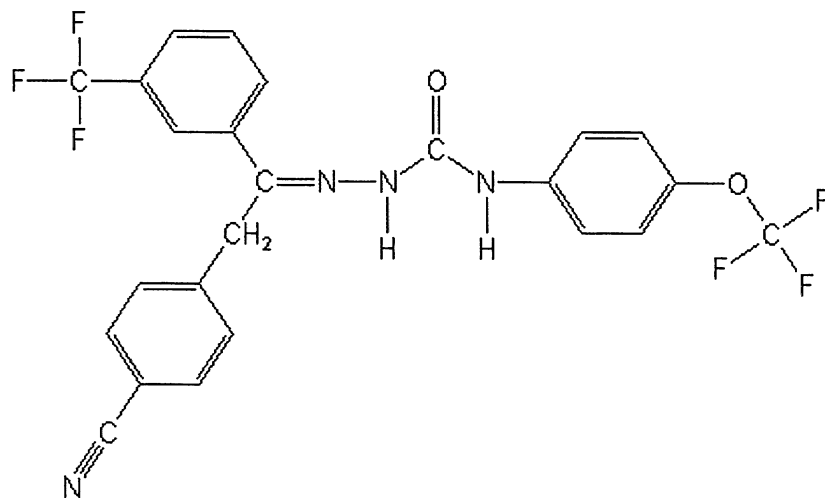
如本文中所使用，術語"殺外生性寄生蟲藥劑"係指能夠預防、減少或消除外生性寄生蟲侵染之藥劑。本發明之較佳殺外生性寄生蟲藥劑包括氰氟蟲腓、氟蟲腓及益達胺。

如本文中所使用，術語"習知劑量"係指製造商所提供之

推薦劑量，諸如特定殺外生性寄生蟲藥劑之標籤上陳述之劑量。氟氟蟲脞(Promeris®)之習知劑量為在20% w/v調配物中，用於貓之40 mg/kg及用於犬之20 mg/kg。氟蟲腓(Frontline®)之習知劑量為在10% w/v調配物中，大致7 mg/kg。益達胺(Advantage®)之習知劑量為在10% w/v調配物中，大致10 mg/kg。

如本文中所使用之高劑量、長效性氟氟蟲脞組合物包含以重量體積比計約20%至40%氟氟蟲脞，較佳26%至40%氟氟蟲脞。最通常，該等組合物包含以重量體積比計選自由以下組成之群之濃度的氟氟蟲脞：20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%及40%。

氟氟蟲脞在此項技術中係已知的，其化學名稱為(E,Z)-2-[2-(4-氟基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]亞乙基]-N-[4-(三氟甲氧基)-苯基]肼甲醯胺且描述於U.S. 5,543,573及U.S. 2004/0122075A1中。氟氟蟲脞之化學結構如下所示。

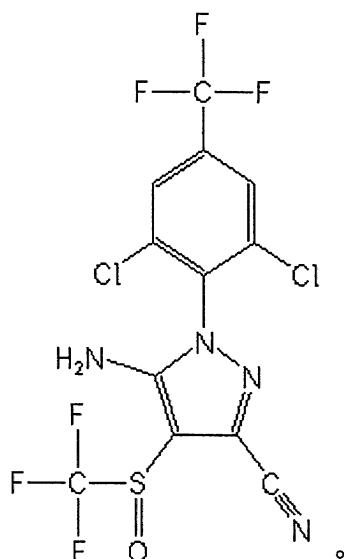


ProMeris™為由Fort Dodge Animal Health(Wyeth)銷售之

氟虱蟲脞獸之醫學調配物之商標名。ProMerisTM貓用點塗劑為含有非水性溶液中之氟虱蟲脞之產品，其經設計為以40 mg/kg體重之施用率局部施用治療以控制貓身上之跳蚤。ProMerisTM犬用點塗劑為含有非水性溶液中之氟虱蟲脞及雙甲脞之產品，其經設計為以20 mg/kg體重之各活性成份之施用率局部施用治療以控制犬身上之跳蚤及壁虱。

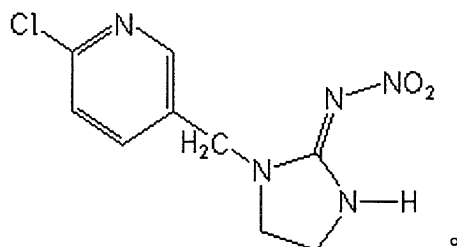
本發明之高劑量、長效性組合物可或者或另外包含一或多種替代性殺外生性寄生蟲藥劑，諸如益達胺、氟虱脞、雙甲脞或其混合物。

Frontline[®]為由Merial Limited(Duluth, GA)銷售之氟虱脞之獸醫學調配物之商標名。Frontline[®]為非水性溶液，其經設計為在10% w/v氟虱脞之調配物中以7 mg/kg體重之施用率局部施用治療以控制跳蚤及壁虱。Frontline[®] Plus另外包含活性成份美賜年。氟虱脞之化學結構如下所示：

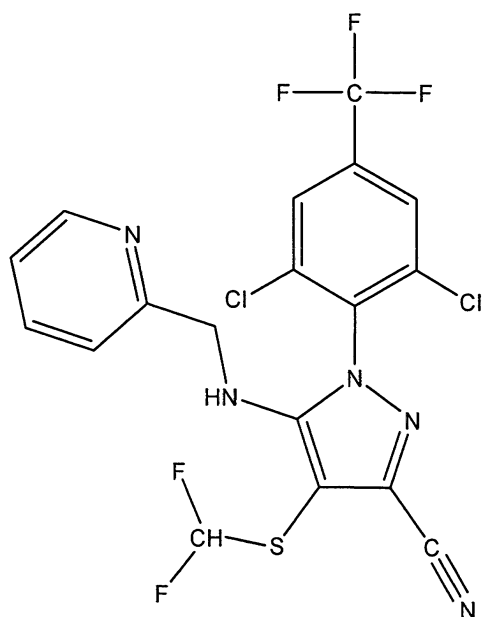


Advantage[®]及Advantix[®]為由Bayer Corporation(Shawnee Mission, KS)銷售之益達胺之獸醫學調配物之商標名。

Advantage[®]為非水性溶液，其經設計為以10 mg/kg之施用率且於10% w/v益達胺之調配物中局部施用治療以控制跳蚤。犬用Advantix[®]另外包含活性成份百滅寧。益達胺之化學結構如下所示：



Prac-tic[®]為由Novartis Corp銷售之吡蟲脒之獸醫學調配物之商標名。Advantage[®]為非水性溶液，其經設計為以12-28 mg/kg體重之施用率且於12.5% w/v吡蟲脒之調配物中局部施用治療以控制跳蚤。吡蟲脒之化學結構如下所示：



在某些實施例中，本文中所揭示之組合物中包括以重量體積比計約5%至15%之橋鍵形成劑。最通常，該等組合物包含以重量體積比計選自由以下組成之群之濃度之一或多種橋鍵形成劑：5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、

12%、13%、14%及15%。

適用於本文中所揭示之組合物中之橋鍵形成劑，亦稱為滲透增強劑包括(但不限於)烷基甲基亞砷(諸如二甲亞砷(DMSO)、癸基甲基亞砷及十四烷基甲基亞砷)；吡咯啉酮(諸如2-吡咯啉酮、N-甲基-2-吡咯啉酮及N-(2-羥基乙基)吡咯啉酮)；月桂氮酮；及各種溶劑，諸如丙酮、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺及四氫糠醇。其他橋鍵形成劑包括兩親媒性物質，諸如L-胺基酸及脂肪酸。額外橋鍵形成劑揭示於Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版(1995)，第1583頁上。

本發明之組合物另外包含以重量體積比計約0%至15%之界面活性劑。最通常，界面活性劑係以重量體積比計選自由以下組成之群的濃度存在：0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%及15%。

適用於本發明之組合物中之界面活性劑包括單一界面活性劑，或兩種或兩種以上界面活性劑之混合物。適合界面活性劑為無刺激性及無毒的。本文中例示界面活性劑為(但不限於)非離子性、低發泡性界面活性劑，諸如Uniqema以商標名Synperonic[®] NCA 810、830及850出售之烷氧基化醇界面活性劑。其他適合界面活性劑為乙氧基化壬基酚，諸如Dow Chemical Company以商標名Tergitol[®]NP出售之彼等。包括經適當選擇之陰離子性及陽離子性界面活性劑之額外界面活性劑亦可用於本發明之組合物中。陰

離子性界面活性劑，諸如二辛基磺基琥珀酸鹽具有尤其適用之特性。與有機載劑溶劑一起使用之尤其有效之界面活性劑為非離子性界面活性劑，諸如以Cremophor[®]商標名出售之聚氧乙烯醚35蓖麻油。

本發明之組合物亦可包含一或多種載劑溶劑，其可為以重量體積比計以約5%至80%存在。最通常，載劑溶劑或溶劑混合物係以重量體積比計選自由以下組成之群的濃度存在：約5%至45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%及約80%。

可適用於本發明之組合物中之載劑溶劑包括單一溶劑，或兩種或兩種以上溶劑之混合物。由於氟氟蟲脞在一級醇存在下之不穩定性，較佳溶劑為不含有羥基之溶劑，尤其為諸如 γ -己內酯(亦稱為乙基丁內酯、 γ -乙基-正丁內酯、己內酯-1,4、4-羥基己酸 γ -內酯或4-乙基-4-羥基丁酸內酯)、 δ -己內酯、 γ -丁內酯等之溶劑。在本發明之一實施例中使用 γ -己內酯、Synperonic NCA 830及二甲亞碲。在其他實施例中，諸如N,N-二乙基-間甲苯鹽胺、桉油醇、二甲基異山梨醇、己二酸二異丙酯及/或乙酸1-甲氧基-2-丙酯之溶劑可有利地與 γ -己內酯組合使用以構成載劑溶劑混合物。適合醫藥載劑描述於E.W. Martin之"Remington's Pharmaceutical Sciences"，第18版中。可易於得到許多種載劑且特定載劑之選擇完全在熟習此項技術者之技術水平內。

為製造本發明之高劑量、長效性氟氟蟲脞組合物，可將

氰氟蟲脞溶解於載劑溶劑中且將橋鍵形成劑及界面活性劑(若需要)添加至氰氟蟲脞/載劑溶劑溶液中。此等組合物可隨後用作用於局部施用之高劑量、長效性點塗劑或可經進一步稀釋用於其他用途。該等組合物大多數適合調配為乳膏、凝膠、溶液或微球體。

用於向溫血動物局部投藥之例示性組合物通常包含以重量體積比計約5%-40% w/v 氰氟蟲脞；約10% w/v之橋鍵形成劑，諸如二甲亞碲；約0%-8% w/v之非離子性、低發泡性界面活性劑；及約45%-60%之載劑溶劑或溶劑混合物，諸如 γ -己內酯自身或其與約10%w/v之N,N-二乙基-間甲苯醯胺、約10% w/v之桉油醇及約20% w/v之乙酸1-甲氧基-2-丙酯之組合。

本發明之高劑量、長效性氰氟蟲脞組合物可另外包含此項技術中已知之其他藥劑，諸如防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)、著色劑、抗氧化劑或其類似物。通常，此等藥劑於該組合物中之含量以重量體積比計時，為至多約2%。防腐劑可包括(例如)硫柳汞、EDTA或其類似物。

可用於本發明之組合物中的膠凝劑之合適聚合物實例包括(但不限於)：膠體二氧化矽、乙基纖維素、甲基纖維素、甲基丙烯酸酯共聚物、羧化乙酸乙烯酯三聚物及聚乙氧基丙烯(PVP)/乙酸乙烯酯共聚物。"Gantrez[®]"為由Wayne, New Jersey之International Specialty Products製造之系列聚乙氧基甲基醚調配物(溶液、乳膏、粉末等形式)

之商標名。Gantrez粉末調配物包含聚(乙烷基甲基醚/順丁烯二酸酐)。Gantrez乳膏調配物包含聚乙烷基甲基醚/順丁烯二酸酐共聚物之乙酯或丁酯及PVM/MA共聚物之乙酯或丁酯。

Carbopol[®]為本發明所揭示組合物之某些實施例之調配物中所用聚羧乙烯製劑(carbomer)實例的商標名。儘管可使用聚羧乙烯製劑，但亦可使用非聚羧乙烯製劑之其他丙烯酸聚合物。

在高劑量、長效性氰氟蟲脞組合物調配為微球體之彼等實施例中，可使用包括(但不限於)以下之聚合物：磺基聚酯(來自Eastman Chemical Co., Kingsport, Tenn., USA之AQ55S聚合物；此等聚合物之典型重複單元揭示於U.S. 5,260,052之第7行中)，及乙酸丁酸纖維素(CAB)，聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)。或者，微球體調配物可使用聚乳酸乳交酯(polylactic galactide)，諸如Expancel(Nobel Industrie)、Polytrap(Dow Corning)及空心矽石微球體(來自Maprecos之矽石珠粒)之空心微球體中之一或多者。

另外，UV吸收化合物、光穩定劑、黏度調節劑、抗微生物劑、染料、增稠劑、抗氧化劑、味道增強劑或阻凝劑、維生素、黏著劑、香料、除臭劑、生理學或皮膚學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或佐劑亦可包括於本發明之組合物及調配物中。

有利地，本發明之殺外生性寄生蟲性局部獸醫學組合物允許高濃度之活性成份且不顯示對宿主動物皮毛之刺激。

因此，本發明提供一種用於治療溫血動物中之外生性寄生蟲感染或侵染之方法，其包含向該動物局部投與一組合物，該組合物包含有效量之氰氟蟲脞、橋鍵形成劑或滲透增強劑、可選界面活性劑及載劑溶劑或溶劑混合物。

當局部投與時，本發明之高劑量、長效性氰氟蟲脞組合物非常有效用於預防或減輕諸如以下動物之溫血動物中之外生性寄生蟲感染及/或侵染歷時延長時期：豬、牛、綿羊、馬、山羊、駱駝、水牛、野牛、驢、兔、袋鼠、黃鹿、馴鹿、貂、栗鼠、浣熊、雞、鵝、火雞、鴨、犬、貓或其類似動物，較佳為犬、貓、豬、牛、馬或綿羊，且最佳為貓或犬。

適用於本發明之方法之局部投藥的實例包括點塗劑、傾塗劑、浸漬劑、洗滌劑、洗毛精、泡沫、凝膠、洗劑、乳膏、微球體囊封調配物、粉末，或局部施用液體或半液體獸醫學組合物之習知方式中之任何方式。局部投藥模式將隨宿主動物之物種及尺寸而變化。作為一實例，對於諸如犬或貓之伴侶動物而言，點塗劑、凝膠、乳膏、粉末或微球體囊封調配物，且最佳點塗劑可為適合的。對於諸如牛、馬或綿羊之大型農畜而言，傾塗劑或噴霧劑，最佳傾塗劑可為適合的。

適於藉由本發明之方法治療之外生性寄生蟲感染或侵染包括跳蚤、壁虱、虱、蟎及蠅。詳言之，本發明之方法及套組適於治療或預防跳蚤侵染，且甚至更特定言之，貓蚤(貓櫛頭蚤)及犬蚤(犬櫛頭蚤)之侵染。

在實際實踐中，本發明之組合物可以每公斤宿主動物體重毫克活性成份之劑量率來投與。如熟習此項技術者所瞭解，適用於本發明之方法之劑量率將視殺外生性寄生蟲藥劑之特性、投藥模式、宿主動物之物種及健康狀態、目標寄生蟲、感染或侵染之程度、繁殖生境、額外殺寄生蟲化合物之效能或其類似因素而變化。

對於犬而言，可投與每公斤體重約30-120 mg之氰氟蟲脞之劑量。更通常，氰氟蟲脞之劑量將為每公斤體重約35-100 mg或每公斤體重約40-80 mg氰氟蟲脞。

對於貓而言，可投與每公斤體重約60-240 mg之氰氟蟲脞之劑量。更通常，氰氟蟲脞之劑量將為每公斤體重約70-160 mg或每公斤體重約80-160 mg氰氟蟲脞。

本發明之例示性實施例之典型"點塗"施用係施用於動物之頸底，或通常沿肩胛之間的區域中之背側中線來施用，以有助於使所施用之組合物難以自動物移除。

現已意外發現局部調配物中殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量率的2至3倍之劑量可提供對抗包括犬及貓之溫血動物中之外生性寄生蟲的大體上較長之有效保護。因此，本發明提供一種用於延長殺外生性寄生蟲藥劑之功效時期之方法，其包含投與高劑量之該殺外生性寄生蟲藥劑。適用於本發明之方法之高劑量包括該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量率之約2至3倍的劑量率。有利地，本發明之方法提供防外生性寄生蟲侵染保護歷時與當前可用商業調配物相比延長之時期。藉由本發明之方法獲得之延長的功效時期可

大於約6週，且可為約6-20週之延長功效。

如說明書及申請專利範圍中所使用，術語"習知劑量率"表示關於任一特定殺外生性寄生蟲藥劑此項技術中已揭示及教示之該劑量率，亦即此項技術中公認之劑量率。

在本發明之一實施例中，對於犬或貓而言，可投與每公斤體重約15-60 mg之益達胺之劑量。更通常，可投與每公斤體重約20-50 mg之益達胺之劑量以獲得約6週或更長之對抗外生性寄生蟲之延長功效。

在本發明之另一實施例中，對於犬或貓而言，可投與每公斤體重約10-50 mg之氟蟲腈之劑量。更通常，可投與每公斤體重約15-35 mg之氟蟲腈之劑量以獲得防外生性寄生蟲侵染保護歷時與當前可用商業調配物相比延長之時期。

局部投與諸如2-3倍習知劑量之高劑量的含有諸如氟蟲腈、氟蟲腈、益達胺或其類似物或其混合物之殺外生性寄生蟲藥劑之組合物及調配物，適用於在本發明之方法中長期保護溫血動物對抗外生性寄生蟲感染或侵染。有利地，本發明之方法增加有效減少或控制蟎或節肢動物外生性寄生蟲繁殖之時期。

為更明確理解本發明，在下文陳述以下實例。此等實例僅為說明性的且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇或根本原理。實際上，除本文中展示及描述以外的本發明之各種修改對熟習此項技術者而言，將自下文陳述之實例及上述說明清楚瞭解。該等修改亦欲在所附申請專利範圍之範疇內。

除非另外指定，否則所有份數均為重量份。術語qs表示足以獲得總共100%之量。術語DMSO表示二甲亞砜。

實例 1

適於用作點塗治療之氰氟蟲腓高劑量、長效性濃縮組合物之製備

成份	A (%w/v)	B (%w/v)	C (%w/v)
氰氟蟲腓	30	30	20
Synperonic NCA 830	5	5	5
DMSO	10	10	10
Resyn [®] 29-2930	--	5	--
γ -己內酯	qs	qs	qs

組合物 A

向10公克之DMSO中添加40公克之 γ -己內酯。向此溶劑混合物中添加30 g之氰氟蟲腓。適度加熱(40°C)用以促進溶解過程。在攪拌下，向所得溶液添加5公克之Synperonic[®] NCA 830牌烷氧基化醇界面活性劑。用 γ -己內酯使此溶液達到100 ml之最終體積。

組合物 B

向10公克之DMSO中添加40公克之 γ -己內酯。向此溶劑混合物中添加30 g之氰氟蟲腓。適度加熱(40°C)用以促進溶解過程。在攪拌下，向所得溶液添加5公克之Synperonic[®] NCA 830牌烷氧基化醇界面活性劑。向其中添加5 g之Resyn[®] 28-2930牌聚合物，且將混合物攪拌以溶解固體。用 γ -己內酯使此溶液達到100 ml之最終體積。

組合物 C

使用上文針對組合物A所述基本上相同之程序製備組合物C。

將組合物A、B及C以"點塗"治療形式施用於貓或犬。

實例2

適於用作點塗治療之氰氟蟲脞高劑量、長效性濃縮組合物之製備

成份	(%w/v)
氰氟蟲脞	30
DMSO	10
N,N-二乙基-間甲苯醯胺	10
桉油醇	10
乙酸1-甲氧基-2-丙酯	20
γ -己內酯	qs

組合物D

向10公克之DMSO中添加10公克之N,N-二乙基-間甲苯醯胺、10公克之桉油醇、20公克之乙酸1-甲氧基-2-丙酯及20公克之 γ -己內酯。向此溶劑混合物中添加30 g之氰氟蟲脞。藉由機械構件攪拌所得混合物以促進溶解。用 γ -己內酯使此所得溶液達到100 ml之最終體積。

將此組合物以"點塗"治療形式施用於貓或犬。

如上所述，用以重量體積比計之以下混合物來製備組合物E及F。

組合物E

成份	量 (% w/v)	量 (% w/v)	量 (% w/v)	量 (% w/v)
氟氟蟲脞	30.0	30.0	30.0	30.0
二甲亞碲	10.0	10.0	10.0	10.0
Synperonic™(等級NCA 830)	5.0	5.0	5.0	5.0
二乙二醇單乙醚	10.0	-	-	-
聚乙烯吡咯啉酮(等級C30)	-	1.0	-	-
Phosal®(等級50PG)	-	-	-	5.0
Dermacryl®(等級79)	-	-	1.0	-
γ-己內酯	Qs ad 100	Qs ad 100	Qs ad 100	Qs ad 100

Synperonic NCA 830為乙氧基化脂肪醇

Dermacryl為丙烯酸酯/辛基丙烯酸醯胺共聚物

Phosal為50%磷脂醯膽鹼於丙二醇/乙醇載劑中之分散液

組合物 F

成份	量(% w/v)	量(% w/v)
氟氟蟲脞	30.0	30.0
二甲亞碲	11.6	11.6
乙酸1-甲氧基-2-丙酯	23.0	-
N,N-二乙基-間甲苯醯胺	11.6	11.6
二乙二醇單乙醚	-	23.0
丁基化羥基甲苯	-	0.20
γ-己內酯	Qs ad 100	Qs ad 100

實例 3

測試功效之評估

對抗貓中之貓蚤(貓櫛頭蚤)之組合物

在此評估中，使用混合性別、年齡大致4歲之家養短毛貓。在投與測試組合物前60天，貓未經殺外生性寄生蟲藥劑治療。在預先調理階段期間或在非協定中所述之研究時程期間，不向貓提供藥物、洗浴、洗毛精或殺蟲劑。將貓預先調理13天。在第-13天，用100隻未進食貓蚤(貓櫛頭

蚤)侵染各貓。在第-12天，徹底檢查各貓且梳理移除跳蚤並計數跳蚤。根據跳蚤計數以遞減順序排列貓。自此排列，將貓分成3個組。將3批之各者中之貓隨機分配至治療組(A-G)中。在第-1天將貓稱重且使其接受表1中所提供之治療之一。

表 1

施用於貓之跳蚤治療

組	貓量	治療 ¹	施用率， ml/kg	劑量 mg ai/kg BW
A	3	未經治療	0	0
B	3	30% w/v 氰氟蟲脞，5%聚合物	0.27	80
C	3	30% w/v 氰氟蟲脞，1%聚合物	0.27	80
D	3	20% w/v 氰氟蟲脞，5%聚合物	0.2	40
E	3	20% w/v 氰氟蟲脞，1%聚合物	0.2	40
F	3	30% w/v 氰氟蟲脞，0%聚合物	0.27	80
G	3	20% w/v ProMeris™點塗劑	0.2	40

¹用於表1所列治療中之"聚合物"為可購自 National Starch and Chemical之Resyn 28-2930。用於上述調配物中之其他賦形劑為Synperonic NCA830、 γ 己內酯 GMP04-15及DMSO, Sigma-Aldrich。

B-G組之施用使用拋棄式吸移管來投與。劑量以單點形式施用於背側頸部上顱底處。A組保留為未經治療。觀察貓對治療之任何即刻反應，且在大致4小時後，及在投與治療後第1及2天觀察貓之治療後之不良反應、皮膚刺激，及治療時測試調配物之行為。其後，每天觀察貓一次歷時剩餘研究期。

在第-1天，用100隻成蟲貓蚤侵染貓，隨後在第2天檢查

活跳蚤以確定擊倒效果。在第13天，再侵染貓，隨後在第15天檢查跳蚤。在第27及29天再一次再侵染及檢查貓，隨後每月一次直至功效衰減。

在各次侵染時，沿各貓之背側臀部施用100隻未進食成蟲跳蚤。在測試化合物組之前侵染陰性對照組(A組)。藉由以相同順序檢查及梳理該等群組來回收跳蚤。在貓之間洗滌梳子且用醇沖洗，且在治療組之間改變乳膠手套。

藉由 $\log(\text{計數}+1)$ 來轉換跳蚤計數，且使用幾何平均值使用 $(Y_c - Y_t)/Y_c \times 100$ 來計算治療之功效百分比，其中 Y_c 及 Y_t 分別等於對照及治療組之平均計數。

結果展示於下文表2中。如表2中所示，在此研究中所測試之調配物中，不具有聚合物之高劑量氰氟蟲脞調配物(F組)提供對抗跳蚤之最佳長期保護—在第85天提供極高之功效(94.1%)，且在第113天提供高於大多數其他調配物在第85天所顯示之功效(74.9%)。

表2

投與各種測試組合物之貓之平均跳蚤梳理計數

治療組 ¹		第-12天	第2 ¹ 天	第15天	第29天	第57天	第85天	第113天
A	G.M.	52.5	53.9	83.9	62.9	65.2	74.0	66.9
B	G.M.	55.8	1.9	0.7	0.0	10.1	27.7	NT ²
	功效 %		96.5	99.2	100.0	84.5	62.5	NT
C	G.M.	51.2	0.8	0.3	0.8	2.6	15.9	
	功效 %		98.5	99.7	98.7	96.1	78.5	NT

表 2 續

投與各種測試組合物之貓之平均跳蚤梳理計數

治療組 ¹		第-12天	第2 ¹ 天	第15天	第29天	第57天	第85天	第113天
D	G.M.	53.9	10.5	0.6	5.5	23.3	44.3	
	功效 %		80.4	99.3	91.3	64.3	40.2	NT
E	G.M.	59.9	0.3	0.0	1.5	4.1	36.4	
	功效 %		99.5	100.0	97.6	93.7	50.9	NT
F	G.M.	55.1	0.6	0.3	0.0	0.36	4.3	16.8
	功效 %		98.9	99.7	100.00	99.1	94.1	74.9
G	G.M.	58.8	0.0	0.0	0.0	1.9	14.8	
	功效 %		100.0	100.0	100.0	97.1	80.0	NT

¹治療；

A = 未經治療；

B = 30% w/v 氰氟蟲脞，5% 聚合物，80 mg/kg

C = 30% w/v 氰氟蟲脞，1% 聚合物，80 mg/kg

D = 20% w/v 氰氟蟲脞，5% 聚合物，40 mg/kg

E = 20% w/v 氰氟蟲脞，1% 聚合物，40 mg/kg

F = 30% w/v 氰氟蟲脞，0% 聚合物，80 mg/kg

G = 20% w/v ProMeris™ 點塗劑，40 mg/kg

²NT = 未測試

此等資料顯示新穎高劑量氰氟蟲脞調配物在貓中之貓蚤治療中之驚人長期功效。

實例 4

測試組合物對抗犬中貓蚤(貓櫛頭蚤)之功效之評估

在此評估中，使用重量不超過 10 kg，年齡 1 至 10 歲之米格魯犬。在投與長效性調配物前 60 天，犬未經殺外生性寄生蟲藥劑治療。在預先調理階段期間或在非協定中所述之研究時程期間，不向犬提供藥物、洗浴、洗毛精或殺蟲

劑。將犬預先調理14天。在第-12至-10天之間，用非殺蟲性洗毛精給所有犬洗浴。在第-7天，用100隻未進食貓蚤(貓櫛頭蚤)侵染各犬。在第-6天，徹底檢查各犬且隨後梳理移除跳蚤並計數跳蚤。基於跳蚤保留及/或行為選擇研究中包括之犬。選擇具有最高跳蚤計數之犬用於研究。包括於當前研究中之犬保留至少30隻跳蚤。根據所保留之跳蚤數將動物分成3批。在批內，將犬隨機分配至各具有3隻犬之組(A-J)中。在第-1天稱重所選之犬且在第0天接受跳蚤治療。此實例中所包括之5個治療組提供於表3中，其中n開頭的該行為動物數。

表3

施用於犬之跳蚤治療

組	n	治療	施用率	劑量 (mg/kg)
A	3	對照-無治療	0.00	0
B	3	30% w/v 氰氟蟲脞點塗劑	0.20 ml/kg	60
H	3	30% w/w 氰氟蟲脞/Gantrez粉末	0.02 g/kg	60
I	3	懸浮液中之6% w/w 氰氟蟲脞/Gantrez 複合物	1.0 g/kg	60
J	3	具有5%聚合物之30% w/v 氰氟蟲脞貓 用點塗劑	0.20 ml/kg	60

B及J組在肩胛之間的背側中線處接受皮膚點塗(藉由注射器)。氰氟蟲脞/Gantrez粉末(H組)及氰氟蟲脞/Gantrez複合物懸浮液(組I組)係沿背部直接施用(自適當容器傾倒或搖出)至皮膚，且使用戴手套之手指擦塗於皮膚上。組A組保留為未經治療。所有氰氟蟲脞治療均係以60 mg/kg來給

藥。觀察犬對治療之任何即刻反應。注意觀察調配物之行為及特徵，同時在投與治療後大致4及24小時進行治療後之不良反應、皮膚刺激及測試調配物行為之觀察。其後，在第2-14天每天一次觀察犬在治療後之調配物接受性、不良反應或皮膚刺激徵象。在整個試驗過程中每天觀察進行犬之身體狀況以部分上監視不適或損傷。

在第14天用100隻成蟲貓蚤侵染犬，且隨後在第16天檢查存活跳蚤。在第28天再侵染犬且在第30天檢查跳蚤，且隨後視所觀察之跳蚤控制活性而定定期再侵染歷時治療後長達5個月。在各次侵染時，沿各犬之橫面中線施用100隻未進食成蟲跳蚤。在測試化合物組之前侵染陰性對照組(A組)。藉由以相同順序檢查及梳理該等群組來回收跳蚤。在犬之間洗滌梳子且用醇沖洗。在治療組之間改變塑膠手套及圍裙。

藉由 $\log(\text{計數}+1)$ 來轉換跳蚤計數，且使用幾何平均值使用 $(Y_c - Y_t)/Y_c \times 100$ 來計算治療之功效百分比，其中 Y_c 及 Y_t 分別等於對照及治療組之平均計數。結果展示於下文表4中，其中n開頭的該行表示動物數。

如表4中所示，用30%氰氟蟲腓點塗調配物，以60 mg/kg來治療之犬(B組)在第114天幾乎受到完全防跳蚤保護(97.7%功效)，且在第142天保護功效為72.1%。總體而言，點塗調配物(B及J組)明顯比所測試之其他高劑量粉末或懸浮液調配物(H及I組)效能良好。

表 4

投與各種測試組合物之犬之平均跳蚤梳理計數

組	n	跳蚤計數/犬(幾何平均值) ¹							
		第16天	第30天	第58天	第86天	第100天	第114天	第128天	第142天
A	3	63.8	71.1	65.1	69.1	66.9	70.3	77.6	74.6
B	3	0.0	0.0	0.0	1.9	1.5	1.6	9.0	20.8
	% E ²	100.0	100.0	100.0	97.3	97.8	97.7	88.4	72.1
H	3	0.3	0.3	14.0	23.1	NT	NT	NT	NT
	% E ²	99.7	99.7	78.5	66.5				
I	3	0.0	1.4	4.4	21.9	NT	NT	NT	NT
	% E ²	100.0	98.6	93.2	68.3				
J	3	0.0	0.0	0.3	9.8	5.0	8.1	NT	NT
	% E ²	100.0	100.0	99.6	85.7	92.5	88.4		

¹NT = 未測試。²功效%

治療：

A = 未經治療

B = 30% 氰氟蟲脞點塗劑

H = 30% 氰氟蟲脞/Gantrez粉末

I = 6% 氰氟蟲脞/Grantrez複合物懸浮液

J = 30% 氰氟蟲脞點塗劑w/5%聚合物

實例 5

高劑量(2倍及3倍習知劑量)之殺外生性寄生蟲藥劑對抗貓

中貓蚤(貓櫛頭蚤)之功效持續時間之評估

在此評估中，使用32隻混合性別、年齡至少6個月之家養短毛貓來測試本文中所揭示之高劑量之殺外生性寄生蟲藥劑。在投與實驗治療前60天，貓未經殺外生性寄生蟲藥劑治療。在預先調理階段期間或在非本方法所述之研究時程期間，不向貓提供藥物、洗浴、洗毛精或殺蟲劑。將至少36隻貓預先調理7天。在第-7天，用100隻未進食貓蚤(貓

櫛頭蚤)侵染各貓。在第-5天，徹底檢查各貓且梳理移除跳蚤並計數跳蚤。根據跳蚤計數以遞減順序排列32隻貓。自此排列將貓分成4批，每批8隻貓。將4批之各者中之8隻貓隨機分配至治療組(A-H)中。在第-1天將貓稱重且使其接受表5中所提供之治療之一。

表 5

施用於貓之跳蚤治療

組	貓數	治療	施用率， ml/kg	劑量 mg/kg
A	4	未經治療	0	0
B	4	20% w/v 氟氯蟲脲	0.200	40
C	4	30% w/v 氟氯蟲脲	0.270	80
D	4	30% w/v 氟氯蟲脲	0.400	120
E	4	10% w/v 氟蟲腈*	0.075	7.5
F	4	10% w/v 氟蟲腈*	0.225	22.5
G	4	10% w/v 益達胺**	0.100	10
H	4	10% w/v 益達胺**	0.300	30

* 本實例中所用之氟蟲腈調配物為如由 Merial Limited (Duluth, GA) 出售之 Frontline®

** 本實例中所用之益達胺調配物為如由 Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS) 出售之 Advantage®

B-H組之施用法係使用拋棄式注射器來投與。劑量以單點形式施用於背側頸部上顱底處。A組保留為未經治療。觀察貓對治療之任何即刻反應，且在大致4小時後觀察貓之治療後之不良反應、皮膚刺激，及治療時測試調配物之行為。在投與治療後第1至14天，每天觀察貓之反應及調配物接受性。之後，在其餘研究期間每天觀察貓一次。在第14天，用100隻成蟲貓蚤侵染貓，隨後在第16天檢查跳蚤。在第28及30天，在第56及58天再一次再侵染及檢查

貓，隨後每兩週一次直至功效衰減。在各次侵染時，沿各貓之背側臀部施用100隻未進食成蟲跳蚤。在測試化合物組之前先侵染陰性對照組(A組)。以相同順序檢查及梳理該等群組來回收跳蚤。在貓之間洗滌梳子且用酒精沖洗，且在治療組之間更換乳膠手套。

藉由 $\log(\text{計數}+1)$ 來轉換跳蚤計數，且使用幾何平均值使用 $(Y_c - Y_t)/Y_c * 100$ 來計算治療之功效百分比，其中 Y_c 及 Y_t 分別等於對照組及治療組之平均計數。結果展示於下文表6中。

如表6中所示，用較高劑量(2倍或3倍習知劑量)之3種所測試殺外生性寄生蟲藥劑(氰氟蟲腓、氰蟲腓及益達胺)治療之貓所經歷之防跳蚤保護持續時效比接受標準劑量治療之貓更長。

表 6

投與高劑量率之氰氟蟲腓、氰蟲腓或益達胺之貓的平均跳蚤梳理計數

治療組		第16天	第30天	第58天	第72天	第86天	第100天
A未經治療	G.M.	52.5	63.4	54.1	66.3	57.9	59.0
B	G.M.	1.3	3.2	13.7	9.8	27.2	43.3
20% 氰氟蟲腓	功效%	97.4	94.9	74.7	85.2	53.1	26.5
40 mg/kg							
C	G.M.	0.9	3.9	14.4	9.4	24.4	31.9
30% 氰氟蟲腓	功效%	98.3	93.9	73.4	85.8	57.8	45.9
80 mg/kg							
D	G.M.	0.0	0.7	0.3	1.1	1.4	15.9
30% 氰蟲腓	功效%	100.0	98.9	99.4	98.4	97.5	73.1
120 mg/kg							

表 6 (續)

投與高劑量率之氟蟲腓、氟蟲腓或益達胺之貓的平均跳蚤梳理計數

E	G.M.	1.2	2.3	11.5	12.5	19.2	50.6
7.5 mg 氟蟲腓*/ kg	功效%	97.7	96.4	78.8	81.1	66.9	14.3
F	G.M.	1.2	0.0	3.4	3.5	20.3	40.4
22.5 mg 氟蟲腓*/ kg	功效%	97.8	100.0	93.8	94.7	64.9	31.5
G	G.M.	0.0	1.0	10.0	10.0	16.7	33.3
10 mg 益達胺**/ kg	功效%	100.0	98.5	81.4	84.8	71.1	43.5
H	G.M.	0.0	0.3	0.0	0.7	2.3	5.1
30 mg 益達胺/kg	功效%	100.0	99.5	100.0	99.0	96.0	91.4

* 本實例中所用之氟蟲腓調配物為如由 Merial Limited (Duluth, GA) 出售之 Frontline®

** 本實例中所用之益達胺調配物為如由 Bayer Corporation (Shawnee Mission, KS) 出售之 Advantage®

實例 6

在用多達3倍習知劑量之殺外生性寄生蟲藥劑治療的犬中
對抗貓蚤(貓櫛頭蚤)之控制持續時間之評估

在此評估中，使用32隻年齡1至10歲之混合飼養之雄性或雌性犬。在研究前60天，犬未經殺外生性寄生蟲藥劑治療。在預先調理階段期間或在非協定中所述之研究時程期間，不向犬提供藥物、洗浴、洗毛精或殺蟲劑。將至少36隻犬預先調理14天。用非殺蟲性洗毛精給所有犬洗浴(第-12至-8天)。在第-7天，用100隻未進食貓蚤(貓櫛頭蚤)侵染各犬。在第-5天，徹底檢查各犬且隨後梳理移除跳蚤並計數跳蚤。基於跳蚤保留及/或行為選擇研究中包括之

犬。除將認為不易操作之犬排除外，選擇32隻具有最高跳蚤計數之犬用於研究。根據所保留之跳蚤數將犬分批，且在批內隨機分配至具有4隻犬之8個組中。在第-1天將所選之犬稱重且使其接受表7中所提供之跳蚤治療之一。

表 7

施用於犬之跳蚤治療

組	犬數	治療	施用率 (ml/kg)	劑量 (mg/kg)
A	4	對照—無治療	0.0	0
B	4	15%氰氟蟲脞	0.13	20
C	4	30%氰氟蟲脞	0.40	120
D	4	30%氰氟蟲脞	0.20	60
E	4	10%益達胺**	0.10	10
F	4	10%益達胺**	0.30	30
G	4	10%氟蟲腓*	0.07	7
H	4	10%氟蟲腓*	0.21	21

* 本實例中所用之氟蟲腓調配物為如由 Merial Limited (Duluth, GA) 出售之 Frontline®

** 本實例中所用之益達胺調配物為如由 Bayer Corporation (Pittsburgh, PA) 出售之 Advantage®

B-H組之施用使用拋棄式注射器來投與。各犬在肩胛之間的背側中線處接受適當調配物之皮膚點塗(藉由無針注射器)。A組保留為未經治療。觀察犬對治療之任何即刻反應。在投與治療後4小時進行治療後之不良反應、皮膚刺激及測試調配物之行為之觀察。其後，在第1-14天每天一次觀察犬在治療後之調配物接受性、不良反應或皮膚刺激徵象。在整個試驗過程中每天觀察進行犬之身體狀況。在第14天用100隻成蟲貓蚤(貓櫛頭蚤)侵染犬，且隨後在第16天檢查存活跳蚤。在第28/30、56/58、70/72、84/86天再

侵染/檢查犬，且隨後以2週之時間間隔再次侵染及檢查直至功效衰減。在各次侵染時，沿各犬之橫面中線施用100隻未進食成蟲跳蚤。在測試化合物組之前侵染陰性對照組(A組)。藉由以相同順序檢查及梳理該等群組來回收跳蚤。在犬之間洗滌梳子且用醇沖洗。在治療組之間改變塑膠手套及圍裙。

藉由 $\log(\text{計數}+1)$ 來轉換跳蚤計數，且使用幾何平均值使用 $(Y_c - Y_t)/Y_c * 100$ 來計算治療之功效百分比，其中 Y_c 及 Y_t 分別等於對照及治療組之平均計數。結果展示於下文表8中。

如表8中所示，提供3倍(60 mg/kg)劑量(D組)之氰氟蟲脞之調配物與1倍(20 mg/kg；組B由於先前天內之低功效而在第114及128天未經測試)劑量相比，在第86、100、114及128天大體上更為有效；3倍劑量之氰氟蟲脞在第128天之功效為96.5%。類似地，3倍(30 mg/kg，F組)劑量之益達胺與1倍(10 mg/kg，E組)劑量相比，在第72、86、100、114及128天大體上更為有效；3倍劑量之益達胺在第128天之功效為94.5%。

表 8

投與高劑量率之氟氟蟲脞、氟蟲脞或益達胺之犬的平均
跳蚤梳理計數

組 ¹	n	跳蚤計數/犬/天(幾何平均值)							
		16	30	58	72	86	100	114	128
A 未經治療對照	4	79.8	85.2	81.0	77.8	87.2	72.9	67.0	46.3
B 15% MTF點塗劑	4	0.0	0.2	4.2	10.8	35.9	35.9	NT ²	NT
20 mg/kg (1倍)	功效%	100.0	99.8	94.8	86.1	58.8	50.8	-	-
C 30% MTF點塗劑	4 ^a	0.0	0.0	0.0	2.3	13.2	14.8	29.4	NT
120 mg/kg (6倍)	功效%	100.0	100.0	100.0	97.1	84.9	79.7	56.2	-
D 30% MTF點塗劑	4	0.0	0.0	2.5	0.6	1.3	1.4	1.2	1.6
60 mg/kg (3倍)	功效%	100.0	100.0	96.9	99.3	98.5	98.1	98.3	96.5
E 10 mg益達胺**/kg	4	0.0	0.0	1.5	15.4	9.7	15.8	31.7	NT
	功效%	100.0	100.0	98.1	80.3	88.9	78.3	52.6	-
F 30 mg益達胺**/kg	4 ^a	0.0	0.0	0.0	2.4	3.1	2.3	2.3	2.5
	功效%	100.0	100.0	100.0	97.0	96.4	96.8	96.6	94.5
G 7 mg氟蟲脞*/kg (1倍)	4	0.2	0.2	0.0	2.4	2.3	4.3	10.2	NT
	功效%	99.8	99.8	100.0	96.9	97.4	94.1	84.7	-
H 21 mg氟蟲脞*/kg (3倍)	4	0.0	0.0	7.5	11.4	45.3	44.1	NT	NT
	功效%	100.0	100.0	90.7	85.4	48.0	39.5	-	-

¹ MTF = 氟氟蟲脞

² NT = 未測試。

^a 一隻犬死亡 第30天後N = 3。

* 本實例中所用之氟蟲脞調配物為如由Merial Limited (Duluth, GA)出售之Frontline[®]

** 本實例中所用之益達胺調配物為如由Bayer Corporation (Pittsburgh, PA)出售之Advantage[®]

實例 7

高劑量(1.5倍、3倍、4倍、5倍及6倍習知劑量)之殺外生性寄生蟲藥劑對抗貓中貓蚤(貓櫛頭蚤)之功效持續時間之評估

在此評估中，使用48隻混合性別、年齡至少6個月之家養短毛貓來測試本文中所揭示之高劑量之殺外生性寄生蟲藥劑。在投與實驗治療前60天，貓未經殺外生性寄生蟲藥劑治療。在預先調理階段期間或在非協定中所述之研究時程期間，不向貓提供藥物、洗浴、洗毛精或殺蟲劑。將至少48隻貓預先調理14天。在第-8天，用100隻未進食貓蚤(貓櫛頭蚤)侵染各貓。在第-6天，徹底檢查各貓且梳理移除跳蚤並計數跳蚤。根據跳蚤計數以遞減順序排列48隻貓。自此排列將貓分成8批，每批6隻貓。將8批之各者中之6隻貓隨機分配至治療組(A-F)中。在第-1天將貓稱重且使其接受表9中所提供之治療之一。

表 9

施用於貓之跳蚤治療

組	貓數	治療	施用率 (mL/kg BW)	氰氟蟲腓劑量 (mg/kg BW)
A	8	未經治療	0	0
B	8	35% 氰氟蟲腓	0.171	60
C	8	35% 氰氟蟲腓	0.343	120
D	8	35% 氰氟蟲腓	0.457	160
E	8	35% 氰氟蟲腓	0.571	200
F	8	35% 氰氟蟲腓	0.686	240

B-F組之施用使用拋棄式注射器來投與。劑量以單點形式施用於背側頸部上顱底處。A組保留為未經治療。觀察

貓對治療之任何即刻反應，且在大致4小時後觀察貓之治療後之不良反應、皮膚刺激，及治療時測試調配物之行為。在投與治療後第1至14天，每天觀察貓之反應及調配物接受性。其後，每天觀察貓一次歷時剩餘研究期。在第14天，用100隻成蟲貓蚤侵染貓，隨後在第16天檢查跳蚤。在第28及30天，在第56及58天，在第70及72天，在第84及86天，及在第98及100天再一次再侵染及檢查貓。在各次侵染時，沿各貓之側面中線施用100隻未進食成蟲跳蚤。在測試化合物組之前侵染陰性對照組(A組)。藉由以相同順序檢查及梳理該等群組來回收跳蚤。在貓之間洗滌梳子且用醇沖洗，且在治療組之間改變乳膠手套。

藉由 $\log(\text{計數}+1)$ 來轉換跳蚤計數，且使用幾何平均值使用 $(Y_c - Y_t)/Y_c \times 100$ 來計算治療之功效百分比，其中 Y_c 及 Y_t 分別等於對照及治療組之平均計數。結果展示於下文表10中。

如表10中所示，用較高劑量(5倍或6倍習知劑量)之氟氟蟲脞治療之貓經歷持續防跳蚤保護歷時與用較低劑量治療之貓相比更長之時期。

表 10

投與高劑量率之氟氟蟲脞之貓的平均跳蚤梳理計數

治療組		第16天	第30天	第58天	第72天	第86天	第100天
A	A.M.	44.5	66.6	56.4	57.6	57.9	38.8
未經治療	G.M.	43.8	65.7	55.0	56.3	55.7	33.3

B	<i>A.M.</i>	0.6	5.5	20.8	12.8	22.4	16.4
35% w/v 氯氣蟲脞	<i>G.M.</i>	0.3	0.9	11.2	8.1	16.8	9.8
60 mg ai/kg BW							
	功效%	99.2	98.6	79.7	85.6	69.8	70.7
C	<i>A.M.</i>	0.1	0.5	13.5	14.1	20.9	14.9
35% w/v 氯氣蟲脞	<i>G.M.</i>	0.1	0.3	10.0	8.4	19.1	12.9
120 mg ai/kg BW							
	功效%	99.8	99.5	81.9	85.1	65.8	61.1
D	<i>A.M.</i>	0.1	0.0	13.8	9.8	19.9	14.0
35% w/v 氯氣蟲脞	<i>G.M.</i>	0.1	0.0	8.4	7.4	18.5	11.6
160 mg ai/kg BW							
	功效%	99.8	100.0	84.7	86.9	66.7	65.3
E	<i>A.M.</i>	0.0	0.1	7.3	11.1	3.6	10.3
35% w/v 氯氣蟲脞	<i>G.M.</i>	0.0	0.1	3.9	7.6	2.2	8.7
200 mg ai/kg BW							
	功效%	100.0	99.9	92.8	86.5	96.1	73.8
F	<i>A.M.</i>	0.1	0.0	5.3	8.3	4.6	13.6
35% w/v 氯氣蟲脞	<i>G.M.</i>	0.1	0.0	2.9	4.5	2.8	8.2
240 mg ai/kg BW							
	功效%	99.8	100.0	94.7	92.0	94.9	75.4

實例 8

用 35% (w/v) 劑量之氯氣蟲脞殺外生性寄生蟲藥劑治療之犬 中控制持續時間之評估

在此評估中，使用 40 隻年齡 2 至 9 歲之成年雄性或雌性米格魯犬。在研究前 60 天，犬未經殺外生性寄生蟲藥劑治療。在預先調理階段期間或在非協定中所述之研究時程期間，不向犬提供藥物、洗浴、洗毛精或殺蟲劑。將至少 42 隻犬預先調理 10 天。用非殺蟲性洗毛精給所有犬洗浴(第 9 天)。在第 -8 天，用 100 隻未進食貓蚤(貓櫛頭蚤)侵染各

犬。在第-6天，徹底檢查各犬且隨後梳理移除跳蚤並計數跳蚤。基於跳蚤保留及/或行為選擇研究中包括之犬。選擇40隻具有最高跳蚤計數之犬用於研究。根據所保留之跳蚤數將犬分批，且在批內隨機分配至具有8隻犬之5個組中。在第-1天將所選之犬稱重且使其接受表11中所提供之跳蚤治療之一。

表 11

施用於犬之跳蚤治療

組	犬數	治療	施用率 (ml/kg)	劑量 (mg/kg)
A	8	對照—無治療	0.0	0
B	8	35%氰氟蟲脞(犬配方)	0.086	30
C	8	35%氰氟蟲脞(犬配方)	0.171	60
D	8	35%氰氟蟲脞(犬配方)	0.343	120
E	8	35%氰氟蟲脞(貓配方)	0.171	60

B-E組之施用使用拋棄式注射器來投與。各犬在肩胛之間的背側中線處接受適當調配物之皮膚點塗(藉由無針注射器)。A組保留為未經治療。觀察犬對治療之任何即刻反應。在治療最後一隻犬後，以大致每小時之時間間隔歷時4小時進行治療後之不良反應、皮膚刺激及測試調配物之行為之觀察。其後，每天觀察犬一次直至最終跳蚤計數。在整個試驗過程中每天觀察進行犬之身體狀況。

在第14天用100隻成蟲貓蚤(貓櫛頭蚤)侵染犬，且隨後在第16天檢查存活跳蚤。在第28/30、56/58天再侵染/檢查犬，且隨後以2週之時間間隔再次侵染及檢查直至功效衰

減。在各次侵染時，沿各犬之橫面中線施用100隻未進食成蟲跳蚤。在測試化合物組之前侵染陰性對照組(A組)。藉由以相同順序檢查及梳理該等群組來回收跳蚤。在犬之間洗滌梳子且用醇沖洗。在治療組之間改變塑膠手套及圍裙。

藉由 $\log(\text{計數}+1)$ 來轉換跳蚤計數，且使用幾何平均值使用 $(Y_c - Y_t)/Y_c \times 100$ 來計算治療之功效百分比，其中 Y_c 及 Y_t 分別等於對照及治療組之平均計數。結果展示於下文表12中。

表 12

投與高劑量率(35%)之氰氟蟲腓之犬的平均跳蚤梳理計數

組參數	n	劑量(mL)/ 調配物	跳蚤計數/犬(幾何平均值)									
			第6 天	第16 天	第30 天	第58 天	第72 天	第86 天	第100 天	第114 天	第128 天	第142 天
對照/ 未經治療	8	0 mL	76.97	69.86	74.16	70.50	75.54	75.89	76.56	70.66	70.04	71.92
30 mg/kg	8	1 mL	76.52	0.09	0.00	0.41	0.80	2.86	5.89	5.00	10.37	13.39
%Eff		犬配方	-	99.87	100.00	99.41	98.95	96.23	92.31	92.92	85.19	81.39
60 mg/kg	8	2 mL	75.28	0.36	0.09	0.67	1.88	4.40	7.94	6.40	12.38	13.28
%Effi		犬配方	-	99.48	99.88	99.05	97.51	94.20	89.63	90.94	82.33	81.53
120 mg/kg	8	4 mL	77.33	0.09	0.00	0.00	0.00	0.09	0.46	1.17	4.41	8.72
%Effi		犬配方	-	99.87	100.00	100.00	100.00	99.88	99.40	98.34	93.70	87.87
60 mg/kg	8	2 mL	78.30	0.00	0.00	0.36	0.73	1.42	2.03	3.79	4.98	7.81
%Eff		貓配方	-	100.00	100.00	99.48	99.03	98.12	97.35	94.64	92.89	89.15

用35% w/v 氰氟蟲腓點塗調配物，以30至120 mg/kg BW

治療犬提供至少 90% 殘餘跳蚤控制歷時 114 天 (30 及 60 mg/kg 劑量) 至 128 天 (120 mg/kg 及 60 mg/kg 貓配方)。

實例 9

給藥調配物

表 11 及 12 展示用於犬 (表 13) 及貓 (表 14) 之以氰氟蟲脞為主之調配物的活性成份量

表 13

	氰氟蟲脞(a.i.)犬用調配物				
體重(kg)	<5	5-10	10-20	20-40	40-60
組合物體積(mL)	1	2	4	8	12
a.i.劑量(g)	0.3	0.6	1.2	2.4	3.6
a.i.濃度(% w/v)	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0

表 14

	氰氟蟲脞(a.i.)貓用調配物	
體重(kg)	<4	4-8
組合物體積(mL)	1.6	3.2
a.i.劑量(g)	0.48	0.96
a.i.濃度(% w/v)	30.0	30.0

實例 10

含有吡蟲脞之組合物之給藥及施用

將動物背上之皮毛在肩胛之間分開直至可見皮膚。將含有吡蟲脞之吸移管尖施加於皮膚上且在一或兩點處輕輕擠壓數次，進而將內含物排空至皮膚上。對大犬而言，可在額外點向背部施用以防止溢流。

在表 15B 中，使用 30 mg/kg 體重吡蟲脞之最小劑量。雖然恆定濃度之吡蟲脞 (25% w/v) 展示於表 15A 中，但諸如

20%、21%、22%、23%、24%、26%、27%、28%、29%及30%之額外濃度亦涵蓋用於本文中。

表 15A

犬重量(kg)	25%(w/v)溶液之體積(ml)
2-4.5 kg	0.5-1
> 4.5-11 kg	1.5-2.5
> 11-22 kg	3-4.5
> 22-50 kg	5-9
大於50 kg	6-12

表 15B

犬重量(kg)	吡蟲腈(mg/kg bw)
2-4.5 kg	30-60
> 4.5-11 kg	30-70
> 11-22 kg	30-80
> 22-50 kg	30-90
大於50 kg	30-120

熟習此項技術者將清楚瞭解可在不背離組合物及方法之主旨或範疇之情況下對本文中所述且提供於上文實例中之組合物及方法進行各種修改及變化。

本申請案所提及之所有引用之專利及公開案之均以全文引用的方式併入本文中。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種用於保護以對抗溫血動物中之外生性寄生蟲侵染歷時約6週以上之局部、高劑量、長效性殺外生性寄生蟲藥劑組合物、套組及方法。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a topical, high-dose, long-acting ectoparasiticide composition, kit and method for protecting against ectoparasite infestations in a warm-blooded animal for a period of greater than about 6 weeks.

十、申請專利範圍：

1. 一種用於預防或治療溫血動物中之外生性寄生蟲侵染歷時6週以上的方法，其包含：

向該溫血動物局部投與一種包含一種殺外生性寄生蟲藥劑之組合物，該殺外生性寄生蟲藥劑之劑量為其一般劑量之約1.5至5倍。

2. 如請求項1之方法，其中歷時8至20週。
3. 如請求項1或2之方法，其中該動物為犬或貓。
4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞(metaflumizone)、氟蟲腓(fipronil)、益達胺(imidacloprid)、吡蟲腓(pyriprole)或其混合物。
5. 如請求項1至4中任一項之方法，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞。
6. 如請求項5之方法，其中該動物為犬且該劑量為每公斤體重約35-120 mg 氰氟蟲脞。
7. 如請求項6之方法，其中該劑量為每公斤體重約35-100 mg 氰氟蟲脞。
8. 如請求項6之方法，其中該劑量為每公斤體重約40-80 mg 氰氟蟲脞。
9. 如請求項5至8中任一項之方法，其中該組合物另外包含雙甲脒(amitraz)。
10. 如請求項5之方法，其中該動物為貓且該劑量為每公斤體重約60-240 mg 氰氟蟲脞。
11. 如請求項10之方法，其中該劑量為每公斤體重約70-160

mg 氰氟蟲腓。

12. 如請求項10之方法，其中該劑量為每公斤體重約80-160 mg 氰氟蟲腓。

13. 如請求項1至4中任一項之方法，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氰蟲腓且該劑量為每公斤體重約10-50 mg 氰蟲腓。

14. 如請求項13之方法，其中該劑量為每公斤體重約15-35 mg 氰蟲腓。

15. 如請求項13或14之方法，其中該組合物另外包含美賜年 (methoprene)。

16. 如請求項1至4中任一項之方法，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為益達胺且該劑量為每公斤體重約15-60 mg 益達胺。

17. 如請求項16之方法，其中該劑量為每公斤體重約20-50 mg 益達胺。

18. 如請求項16或17之方法，其中該組合物另外包含百滅寧 (permethrin)。

19. 如請求項1至18中任一項之方法，其中該殺外生性寄生蟲藥劑之單位劑量比該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量高1.5至5倍。

20. 如請求項1至12中任一項之方法，其中該組合物包含26%-40% w/v 氰氟蟲腓。

21. 如請求項20之方法，其中該組合物包含約30% w/v 氰氟蟲腓。

22. 如請求項1至21中任一項之方法，其中每隻動物體重之該組合物之體積為0.1 mL/kg至1 mL/kg。

23. 如請求項1至22中任一項之方法，其中該組合物另外包含橋鍵形成劑、界面活性劑及載劑溶劑中之至少兩者。

24. 如請求項23之方法，其中該組合物包含約30 % w/v 氰氟蟲脞、二甲亞碲及 γ -己內酯。

25. 如請求項1至4中任一項之方法，其包含：

向該溫血動物局部投與一種組合物，該組合物包含以重量體積比計之以下各物：

(a) 約5%至40%之殺外生性寄生蟲藥劑；

(b) 約5%至15%之橋鍵形成劑；

(c) 約0%至15%之界面活性劑；及

(d) 約5%至80%之載劑溶劑或溶劑混合物；

其中該殺外生性寄生蟲藥劑之劑量係該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量之量的約1.5至5倍。

26. 如請求項25之方法，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞。

27. 如請求項26之方法，其中該組合物另外包含雙甲脞。

28. 如請求項25至27中任一項之方法，其中該載劑溶劑包含 γ -己內酯。

29. 如請求項28之方法，其中該載劑溶劑另外包含N,N-二乙基-間甲苯鹽胺。

30. 如請求項28或29之方法，其中該載劑溶劑另外包含乙酸1-甲氧基-2-丙酯。

31. 如請求項28至30中任一項之方法，其中該載劑溶劑另外包含桉油醇。
32. 如請求項25至31中任一項之方法，其中該橋鍵形成劑為二甲亞砜(DMSO)。
33. 一種組合物，其包含以重量體積比計之以下各物：
- (a) 26%至約40%之氰氟蟲脞；
 - (b) 約4%至約15%之橋鍵形成劑；
 - (c) 約0%至約15%之界面活性劑；及
 - (d) 約5%至約70%之載劑溶劑或溶劑混合物。
34. 如請求項33之組合物，其中氰氟蟲脞以重量體積比計之含量為約30%。
35. 如請求項33或34之組合物，其中該橋鍵形成劑選自由以下各物組成之群：烷基甲基亞砜、二甲亞砜(DMSO)、癸基甲基亞砜、十四烷基甲基亞砜、吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、N-甲基-2-吡咯啉酮、N-(2-羥基乙基)吡咯啉酮、月桂氮酮、溶劑、丙酮、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺及四氫糠醇。
36. 如請求項33或34之組合物，其中該橋鍵形成劑係選自由L-胺基酸、二甲亞砜(DMSO)及脂肪酸組成之群。
37. 如請求項33至36中任一項之組合物，其中該界面活性劑係選自由以下各物組成之群：烷氧基化醇界面活性劑、乙氧基化壬基酚、陰離子性或陽離子性界面活性劑及非離子性界面活性劑。
38. 如請求項33至37中任一項之組合物，其中該載劑溶劑係

選自由以下各物組成之群：稀釋劑、佐劑、賦形劑、防腐劑及媒劑，其係與化合物或組合物一起投與。

39. 如請求項38之組合物，其中該載劑溶劑係選自由以下各物組成之群：石油、動物油、植物油、花生油、大豆油、礦物油及芝麻油。

40. 如請求項38之組合物，其中該載劑溶劑包含 γ -己內酯。

41. 如請求項40之組合物，其另外包含選自由以下各物組成之群之第二載劑溶劑：N,N-二乙基-間甲苯醯胺、桉油醇、二甲基異山梨醇、己二酸二異丙酯及乙酸1-甲氧基-2-丙酯。

42. 如請求項33之組合物，其包含以重量體積比計之27%至35%之氰氣蟲脞，約10%之該橋鍵形成劑二甲亞碲，及在約45%與約60%之間的該載劑溶劑 γ -己內酯。

43. 如請求項33至42中任一項之組合物，其另外包含選自由對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞及EDTA組成之群之防腐劑。

44. 如請求項33至43中任一項之組合物，其另外包含選自由以下各物組成之群之膠凝劑：膠體二氧化矽、乙基纖維素、甲基纖維素、甲基丙烯酸酯共聚物、羧化乙酸乙烯酯三聚物、聚乙烷基丙烯(PVP)/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烷基甲基醚、聚(乙烷基甲基醚/順丁烯二酸酐)、聚乙烷基甲基醚/順丁烯二酸酐共聚物之乙酯或丁酯，及PVM/MA共聚物之乙酯或丁酯。

45. 如請求項33至44中任一項之組合物，其中該殺外生性寄

生蟲藥劑係以10-50 mg/mL之濃度存在。

46. 如請求項33至45中任一項之組合物，其中該組合物之總體積小於約13 mL。
47. 如請求項46之組合物，其中該組合物之總體積小於約8 mL。
48. 如請求項33至47中任一項之組合物，其另外包含雙甲脒。
49. 一種用於預防或治療溫血動物中之外生性寄生蟲侵染之套組，其包含殺外生性寄生蟲藥劑之局部單位劑量調配物，該調配物包含以重量體積比計之以下各物：
- (a) 約5%至約40%之殺外生性寄生蟲藥劑；
 - (b) 約5%至約15%之橋鍵形成劑；
 - (c) 約0%至約15%之界面活性劑；及
 - (d) 約5%至約80%之載劑溶劑或溶劑混合物；
- 其中該單位劑量之該殺外生性寄生蟲藥劑之劑量為該殺外生性寄生蟲藥劑習知劑量之約1.5至5倍。
50. 如請求項49之套組，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞、氰蟲脒、益達胺、吡蟲脒或其混合物。
51. 如請求項50之套組，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟蟲脞，該動物為犬且該單位劑量包含每公斤待投與該組合物之該犬之體重在約40 mg與約120 mg之間的氰氟蟲脞。
52. 如請求項51之套組，其中該調配物另外包含雙甲脒。
53. 如請求項50之套組，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氰氟

蟲脞，該動物為貓且該單次劑量包含每公斤待投與該組合物之該貓之體重在約60 mg與約240 mg之間的氰氟蟲脞。

54. 如請求項50之套組，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為益達胺，該動物為貓或犬且該單次劑量包含每公斤待投與該組合物之該貓或犬之體重在約15 mg與約100 mg之間的益達胺。

55. 如請求項54之套組，其中該動物為犬且該調配物另外包含百滅寧。

56. 如請求項50之套組，其中該殺外生性寄生蟲藥劑為氟蟲脞，該動物為貓或犬且該單次劑量包含每公斤待投與該組合物之該貓或犬之體重在約10 mg與約100 mg之間的氟蟲脞。

57. 如請求項56之套組，其中該動物為犬且該調配物另外包含美賜年。

58. 如請求項49至57中任一項之套組，其中該單位劑量有效於預防或治療該溫血動物中之該外生性寄生蟲侵染歷時約6週以上。

59. 一種包含殺外生性寄生蟲藥劑之組合物之用途，其係用於製造用於局部投藥以治療或預防溫血動物中之外生性寄生蟲侵染歷時6週以上的藥劑，其中該殺外生性寄生蟲藥劑的劑量為該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量之約1.5至5倍。

60. 一種包含殺外生性寄生蟲藥劑之局部組合物，該殺外生

性寄生蟲藥劑之劑量係該殺外生性寄生蟲藥劑之習知劑量的約1.5至5倍，該組合物係用於治療或預防溫血動物中之外生性寄生蟲侵染歷時6週以上。

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：

(無)