



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0140044
(43) 공개일자 2014년12월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7026655
- (22) 출원일자(국제) 2013년02월22일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년09월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/027312
- (87) 국제공개번호 WO 2013/126694
국제공개일자 2013년08월29일
- (30) 우선권주장
61/602,472 2012년02월23일 미국(US)

- (71) 출원인
메리얼 리미티드
미국 30096 조지아주 델루스 새털라이트 블러바드
3239 빌딩 500
- (72) 발명자
술 마크 데이비드
미국 30005 조지아주 알파레타 뉴포트 쇼어 605
페이트 제임스
미국 08827 뉴저지주 햄프턴 579 컨트리 로드 582
베이커 리사 에이
미국 08873 뉴저지주 소머셋 버킹엄 웨이 224
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 27 항

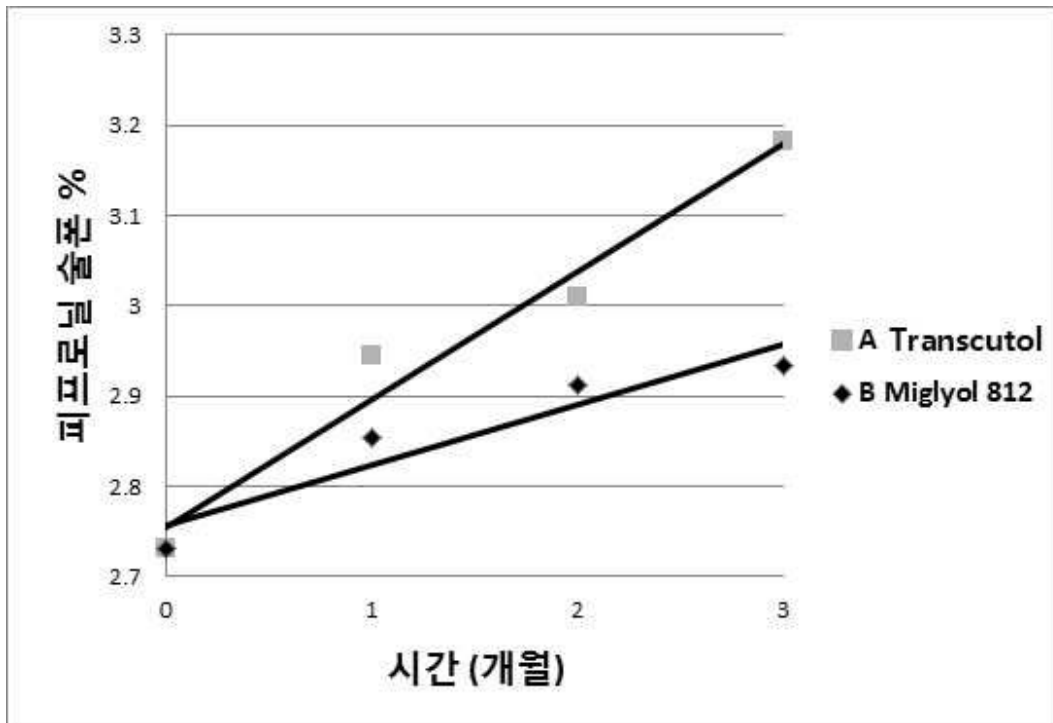
(54) 발명의 명칭 피프로닐 및 퍼메트린을 포함하는 국소 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본원에 개시된 주제는 퍼메트린, 피프로닐, 및 이들 2 개 활성 성분을 가용화하기에 충분하며 피프로닐의 이의 술폰으로의 분해를 제한하는 용매계를 포함하는 안정적인, 매우 효과적인 국소 제형, 및 동물 및 환경에서의 국소 적용에 있어서의 그의 용도이다. 유용한 제형은 약 30 내지 약 55% (w/w) 퍼메트린 및 약 2 내지 15% (w/w)

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



피프로닐, 및 N-메틸 피롤리돈 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일을 포함하는 용매계를 포함하고, 이때 상기 N-메틸 피롤리돈 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일은 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 N-메틸 피롤리돈의 중량 : 중량 비로 존재한다. 기재량으로 조합된 경우 이러한 2 가지 활성물은 쇠파리에 대해 예기치 않게 증강된 방충제 활성을 갖는 것으로 발견되었다. 그러나 이는, 동 물에 적용한 후에도 상승적 농도를 유지하는 용해력 및 안정성을 제공하는 본원에 기재된 제형이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기를 포함하는, 체외기생충 침입의 치료 및 예방을 위한 국소 조성물:

약 2% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 피프로닐;

약 30% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 페메트린; 및

중성 오일(들) 및 N-메틸 피롤리돈 (이때, 상기 중성 오일(들) 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 N-메틸 피롤리돈의 중량 : 중량 비로 존재함).

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 피프로닐이 약 4% (w/w) 내지 약 8% (w/w) 의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 피프로닐이 약 6% (w/w) 의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 페메트린이 약 35% (w/w) 내지 약 50% (w/w) 의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 페메트린이 약 40% (w/w) 내지 약 48% (w/w) 의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 페메트린이 약 45% (w/w) 의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 피프로닐이 약 6.0% (w/w) 의 농도로 존재하고 상기 페메트린이 약 45% (w/w) 의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 중성 오일(들) 및 상기 N-메틸 피롤리돈이 약 1:2.0 내지 약 1:3.0 의, 중성 오일(들) 대 N-메틸 피롤리돈의 중량 : 중량 비로 존재하는 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 중성 오일(들) 이 약 12% (w/w) 내지 약 14% (w/w) 의 농도로 존재하고 상기 N-메틸 피롤리돈이 약 35% (w/w) 의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 중성 오일(들) 및 상기 N-메틸 피롤리돈이 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의, 중성 오일(들) 대 N-메틸 피롤리돈의 중량 : 중량 비로 존재하는 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 중성 오일(들) 및 상기 N-메틸 피롤리돈이 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 N-메틸 피롤리돈의 중량 : 중량 비로 존재하는 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 중성 오일(들) 및 상기 N-메틸 피롤리돈이 약 1:2.2 내지 약 1:2.4 의, 중성 오일(들)

대 N-메틸 피롤리돈의 중량 : 중량 비로 존재하는 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 중성 오일(들) 및 상기 N-메틸 피롤리돈이 약 1:2.5 내지 약 1:2.8 의, 중성 오일(들) 대 N-메틸 피롤리돈의 중량 : 중량 비로 존재하는 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 중성 오일(들) 이 C₈ 내지 C₁₀ 의 사슬 길이를 갖는 분획 식물 지방산의 트리글리세라이드인 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 하기를 포함하는 조성물:

약 6% (w/w) 피프로닐;

약 45% (w/w) 퍼메트린;

약 12% 내지 약 14% (w/w) 의, C₈ 내지 C₁₀ 의 사슬 길이를 갖는 분획 식물 지방산의 트리글리세라이드;

약 35% (w/w) N-메틸 피롤리돈; 및

약 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 산화방지제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 산화방지제가 부틸화 히드록시톨루엔인 조성물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가적인 활성제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 하나 이상의 추가적인 활성제가 아버멕틴, 밀베마이신, 스피노신, 스피노소이드, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 아미노 아세토니트릴 활성제, 곤충 성장 조절제, 네오니코티노이드 또는 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합인 조성물.

청구항 20

하기를 포함하는 스팟-온 조성물로서:

약 2% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 피프로닐;

약 30% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 퍼메트린; 및

중성 오일(들) 및 N-메틸 피롤리돈 (이때, 상기 중성 오일(들) 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 의 중량 : 중량 비로 존재함),

약 1 mL 내지 약 10 mL 의 부피를 갖는 액체인 조성물.

청구항 21

제 1 항 또는 제 20 항에 있어서, 제형화 후 약 3 개월에 HPLC 에 의해 측정된 바와 같은 피프로닐에 대한 피크 면적에 대해 약 3.5 면적% 미만의 피프로닐 솔폰을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 22

제 1 항 또는 제 20 항에 있어서, 피프로닐 술폰을 추가로 포함하는 조성물로서, 이때 제형화 후 약 3 개월에서의 상기 피프로닐 술폰의 양이 제형화시 존재하는 상기 피프로닐 술폰의 본래 양의 50% 초과만큼 증가하지 않는 조성물.

청구항 23

하기를 포함하는 조성물로서:

약 2% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 피프로닐;

약 30% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 페메트린;

중성 오일(들) 및 N-메틸 피롤리돈; 및

피프로닐 술폰,

이때 상기 중성 오일(들) 이, 제형화 후 약 3 개월에서의 상기 피프로닐 술폰의 양이 제형화시 존재하는 상기 피프로닐 술폰의 본래 양의 50% 초과만큼 증가하지 않는 양으로 존재하는 조성물.

청구항 24

제 1 항에 따른 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입의 치료 및/또는 보호 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 투여가 상기 동물의 털가죽 및/또는 피부를 상기 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 26

동물에서의 기생충 침입의 치료 및 예방용 약제 제조에 있어서의, 피프로닐 및 페메트린과 NMP 및 하나 이상의 중성 오일(들) 의 조합의 용도.

청구항 27

동물에서의 기생충 침입의 치료 및 예방을 위한, 제 1 항에 따른 조성물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본원에 개시된 주제는 예기치 않게 증강된 방충제 활성 및 우수한 구충 효능을 제공하는 약학적 및 수의학적 제형에 관한 것이다. 제형의 용매계는 뛰어난 용해력을 제공하며 광범위한 조건에 걸쳐 피프로닐 술폰 형성량을 감소시킨다.

[0002] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0003] 본 출원은 본원에 그 전체가 참고로 포함되는 2012 년 2 월 23 일에 출원한 미국 가출원 제 61/602,472 호에 대해 우선권을 주장한다.

배경기술

[0004] 포유류 및 조류와 같은 동물은 흔히 기생충 침입에 걸리기 쉽다. 이러한 기생충은 체외기생충 예컨대 벼룩, 진드기, 모기, 응애, 파리, 모래 파리 및 이, 및 체내기생충 예컨대 회충, 십이지장충, 흡충 및 심장사상충일 수 있다. 사육 동물을 포함하는 가축은 특히 기생충 감염 및 침입에 취약하다.

[0005] 기생충성 질환은 체내기생충 또는 체외기생충에 의한 것일 수 있다. 체내기생충은 숙주의 체내 (예컨대 위, 폐, 심장, 장 등의 내부) 에서 살아가는 기생충을 지칭한다. 체외기생충은 숙주 외부 표면에서 살지만 여전히 숙주로부터 영양분을 이용하는 기생충이다. 체내기생충 감염은 감염에 관련된 기생충의 부류를 기준으로

더 세분화될 수 있다. 이들 기생충 감염 및 침입은 종종 질병 및 사망 또는 감소된 생산성과 연관된다.

[0006] 동물을 감염시키는 체내기생충의 예는 그 중에서도 비제한적으로, 안실로스토마 (Ancylostoma), 네카토르 (Necator), 아스카리스 (Ascaris), 스트롱일로이데스 (Strongyloides), 트리치넬라 (Trichinella), 카필라리아 (Capillaria), 톡소카라 (Toxocara), 톡사스카리스 (Toxascaris), 트리츄리스 (Trichuris), 엔테르비우스 (Enterobius), 헤몬추스 (Haemonchus), 트리쵸스트롱일루스 (Trichostrongylus), 오스테르타기아 (Ostertagia), 쿠페리아 (Cooperia), 오에소파고노스토뭉 (Oesophagostomum), 부노스토뭉 (Bunostomum), 스트롱일루스 (Strongylus), 시아토스토뭉 (Cyathostomum) 및 파라스카리스 (Parascaris) 속의 위장관 기생충을 포함하고, 혈관 또는 기타 조직 및 기관에서 발견되는 것들은 우체레리아 (Wuchereria), 브루지아 (Brugia), 온코세르카 (Onchocerca), 디로필라리아 (Dirofilaria) 및 스트롱일로이데스 (Strongyloides), 톡소카라 (Toxocara) 및 트리치넬라 (Trichinella) 의 장외단계를 포함한다.

[0007] 사람 및 가축을 침입하는 체외기생충은 절지동물, 예컨대 진드기, 벼룩, 응애, 모기, 이 등을 포함하며 이들 기생충에 의한 침입은 심각하고 치명적인 질환을 초래할 수 있는 병원균을 전달시킬 수 있다.

[0008] 진드기, 응애, 이, 쇠파리, 빨파리, 검정파리, 안면파리, 벼룩, 모기 등을 비제한적으로 포함하는 체외기생충 절지동물에 의한 침입이 또한 심각한 문제이다. 이들 기생충에 의한 침입은 혈액 손실 및 피부 병변을 일으킬 수 있을 뿐 아니라, 정상적인 식습관을 방해하여 체중 감소를 일으킬 수 있다. 숙주의 체외기생충 침입은 또한 뇌염, 아나플라즈마증, 바베시아증, 로키산 홍반열, 라임병, 엘리히증, 웨스트 나일 바이러스, 돈두, 말라리아, 황열 및 기타의 것들을 비제한적으로 포함하는 심각한 질환을 초래하는 병원체를 전달할 수 있으며, 이들 대다수는 숙주에게 치명적일 수 있다. 한 기생충에 의한 감염이 동물을 약하게 할 수 있고 두 번째 기생충 종류에 의한 감염에 더 취약하게 만들 수 있기 때문에, 동물은 여러 종류의 기생충에 의해 동시에 감염될 수 있다.

[0009] 가축 중에서 만연해 있는 기생충은 스톰옥시스 칼시트란스 (Stomoxys calcitrans) (쇠파리) 이다. 쇠파리는 사실상 인간, 애완동물 및 가축을 포함하는 임의의 온혈 동물로부터의 혈액을 먹고 살 것이다. 높은 쇠파리 활동 기간 동안, 인간은 심각하게 성가실 수 있으며 상기 곤충은 흡혈 집파리 (biting house fly) 로 불린다. 개별적인 파리는 1 일 1 회 초과로 섭식할 수 있다. 섭식 활동의 정점은 통상 이른 아침 동안, 그리고 늦은 오후에 다시 발생한다. 쇠파리는 다리와 같은 숙주의 하체에서 섭식 활동을 하는 것을 선호한다.

[0010] 수컷 및 암컷 쇠파리 모두 혈액을 먹고 산다. 암컷은 생존가능 알을 만들어내기 위해 혈분을 필요로 한다. 암컷은 다양한 부패 동물 및 식물 폐기물에 이들의 알을 낳는다. 쇠파리는 질척거리는 건초, 풀 또는 먹이, 습기찬 발효 잡초 또는 짙은 잔디 무더기, 유출된 녹색 곡식 낱알 (spilled green chop), 땅콩 찌꺼기 (peanut litter), 및 해변가에서의 해초 침적물, 오염된 깔짚 및 때때로 건초가 많은 취식지에서 번식한다. 각각의 암컷 파리는 4 개의 별도 배치에서 500-600 개의 알을 낳을 수 있다. 알은 2-5 일 내에 먹여살릴 유충으로 부화하며 14-26 일 내에 성숙한다. 평균 생활 주기는 28 일이고, 기상 조건에 따라 22-58 일 범위이다.

[0011] 사육 동물은 쇠파리에 의해 심각하게 영향받을 수 있다. 파리가 혈분을 섭취하기 때문에, 동물은 혈액 손실 및 끊임없는 자극으로부터 약해진다. 쇠파리가 침입한 돼지, 소 및 말과 같은 동물은 다른 유해한 효과 중에서 체중 감소를 나타낼 수 있다. 한 마리의 쇠파리가 유의한 손상을 일으키지는 않으나, 500 마리의 빨파리와 함께 이들 흡혈 해충 50-100 마리는 유의한 혈액 손실을 초래한다. 이는 매년 동물로부터의 우유 및 소고기 생산에 있어서 상당한 손실을 초래할 수 있다.

[0012] 또 다른 중요한 기생충은 리피세팔루스 속의 진드기, 특히 마이크로플루스 (microplus) (소 진드기), 데콜로라투스 (decoloratus) 및 아놀라투스 (annulatus) 종의 진드기이다. 진드기, 예컨대 리피세팔루스 마이크로플루스 (Rhipicephalus microplus) 는, 사육 동물을 방목하는 목초지에 살기 때문에 방제하기에 특히 어렵다. 소 및 양의 다른 중요한 기생충을 하기와 같이 열거한다: 마이아세스 (myiases) 예컨대 데르마토비아 호미니스 (Dermatobia hominis) (브라질에서 베르네 (Berne) 로서 알려져 있음) 및 코클리오미아 호미니보락스 (Cochliomyia hominivorax) (그린보틀); 양 마이아세스 예컨대 루실리아 세리카타 (Lucilia sericata), 루실리아 쿠프리나 (Lucilia cuprina) (호주, 뉴질랜드 및 남아프리카에서 검정파리 스트라이크로 알려져 있음). 유충이 동물 기생충을 구성하는 파리가 존재한다; 적절한 파리, 즉 기생충을 구성하는 성충, 예컨대 헤마토비아 이리탄스 (Haematobia irritans) (빨파리); 이 예컨대 리노그나투스 비톨로룸 (Linognathus vitulorum) 등; 및 응애 예컨대 사르코프테스 스카비에이 (Sarcoptes scabiei) 및 프소로프테스 오비스 (Psoroptes ovis).

[0013] 고양이 및 개와 같은 가축에서 보다 만연해 있는 것은 하기의 체외기생충이다: 고양이 및 개 벼룩 (고양이벼룩 (Ctenocephalides felis), 개벼룩 (C. canis) 등), 진드기 (리피세팔루스 종, 익소테스 종 (Ixodes spp.), 데르마센토르 종 (Dermacentor spp.), 암블리오마 종 (Amblyoma spp.) 등), 및 응애 (데모텍스 종 (Demodex spp.), 사르콥테스 종 (Sarcoptes spp.), 체일레티엘라 종 (Cheyletiella spp.), 옥토텍테스 종 (Otodectes spp.) 등), 이 (트리코덱테스 종 (Trichodectes spp.), 리그노나투스 종 (Lignonathus spp.) 등), 모기 (에이디즈 종 (Aedes spp.), 컬렉스 종 (Culex spp.), 아노펠레스 종 (Anopheles spp.) 등) 및 파리 (헤마토비아 종 (Hematobia spp.), 무스카 종 (Musca spp.), 스토목시스 종 (Stomoxys spp.), 데르마토비아 종 (Dermatobia sp.), 코클리오미아 종 (Cochliomyia spp.) 등).

[0014] 벼룩은 동물 또는 인간의 건강에 악영향을 끼칠 뿐만 아니라 또한 상당량의 정신적 스트레스를 일으키기 때문에 특히 문제가 된다. 게다가, 벼룩은 또한 개조충 (디필리디움 카니눔 (Dipylidium caninum)) 과 같은 동물 및 인간에서의 병원체의 매개체이다.

[0015] 유사하게는, 진드기 또한 동물의 육체적 및 정신적 건강에 해롭다. 그러나, 진드기와 관련된 가장 심각한 문제는 이것이 인간 및 동물 둘 모두에서 질환을 일으키는 병원체의 매개체라는 것이다. 진드기에 의해 야기되는 주요 질병은 보렐리오제 (보렐리아 부르그도페리 (Borrelia burgdorferi) 에 의해 야기되는 라임병), 바베시오제 (또는 바베시아 종 (Babesia spp.) 에 의해 야기되는 피로플라즈마병) 및 리케트시오제 (또는 로키산홍반열로 알려져 있음) 를 포함한다. 진드기는 또한 숙주에서 염증 또는 마비를 일으키는 독소를 방출한다. 때때로, 이러한 독소는 숙주에 치명적이다.

[0016] 또한 응애 및 이는, 이들 기생충에 작용하는 활성 물질이 매우 드물고 이들이 빈번한 치료를 필요로 하기 때문에 박멸하기에 특히 어렵다.

[0017] 상기 목록은 완벽한 것은 아니며 다른 체외기생충이 동물 및 인간에게 유해한 것으로 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0018] 구충 스펙트럼을 더 넓히기 위해 다양한 구충제를 조합할 수 있다는 것이 당업계에 공지되어 있으나, 어떤 조합이 특정 동물 또는 질환 상태에 대해 작용할 것인지를 임의의 합리적 확실성을 갖고 선형적으로 예측할 수는 없다. 이러한 이유로, 다양한 조합의 결과가 항상 성공적인 것은 아니며 동물에게 더 용이하게 투여할 수 있고 필요로 하는 용해력, 안정성 및 생물학적 이용가능성을 갖는 보다 효과적인 제형에 대한 요구가 당업계에 존재한다.

[0019] 필요로 하는 용해력, 안정성 및 생물학적 이용가능성을 얻는데 있어서의 어려움으로 인해, 상이한 활성물을 포함하는 제형은 성공적으로 제형화하기에 특히 어렵다. 따라서, 구충 제형으로 제형화되는 구충제의 필요로 하는 용해력, 안정성 및 생물학적 이용가능성을 충족시키는 구충 제형의 조합에 대한 요구가 당업계에 존재한다.

발명의 내용

[0020] 본원에 개시된 주제는 퍼메트린과 같은 피레스로이드, 피프로닐과 같은 N-아릴피라졸, 및 이들 2 개 활성 성분을 가용화하기에 충분하며 피프로닐의 피프로닐 술폰으로의 산화를 제한하나 국소 적용에 안전한 용매계를 포함하는 안정한, 매우 효과적인 국소 제형에 관한 것이다. 한 구현예에서, 국소 제형은 스팟-온 (spot-on) 제형의 형태이다. 또 다른 구현예에서, 국소 제형은 푸어-온 (pour-on) 제형의 형태이다. 한 구현예에서, 제형은 약 30 내지 약 55% (w/w) 퍼메트린 및 약 2 내지 15% (w/w) 피프로닐, 및 N-메틸 피롤리돈 (NMP) 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일을 포함하는 용매계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 제형은 NMP 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일을 포함하는 용매계 중 약 40% (w/w) 이상의 퍼메트린 및 약 5% (w/w) 이상의 피프로닐을 포함하며, 이때 상기 NMP 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일은 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재한다. 다른 구현예에서, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 비는 약 1:2.0 내지 약 1:3.0, 약 1:2.5 내지 약 1:3.5, 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 (중량 : 중량) 이다.

[0021] 본원에 기재된 용매 중 기재량으로 조합된 경우 이러한 2 가지 활성물은 쇠파리에 대한 우수한 구충 활성 및 예기치 않게 증강된 방충성을 갖는 것으로 발견되었다. 그러나 이는, 동물에게 적용 후 쇠파리에 대한 예기치 않게 증강된 방충성 및 우수한 효능을 초래하는 활성물의 농도를 유지시키는, 필요로 하는 용해력 및 물리적 안

정성을 제공하며 피프로닐의 이의 술폰으로의 산화를 제한하는 본원에 기재된 제형 중 용매의 특정 조합이다.

추가적으로, 본원에서 기재된 바와 같이, NMP 와 조합되는 희석제의 선택은 제형 중 피프로닐의 피프로닐 술폰으로의 산화를 제한하고 유효 농도를 유지하는데 있어서 중요하다.

[0022] 본 발명의 일부 구현예에서, 추가적인 활성제는 피프로닐 및 퍼메트린을 포함하는 국소 제형 중에서 조합될 수 있다. 추가적인 활성제는 비제한적으로, 아버멕틴 (avermectin), 밀베마이신 (milbemycin), 스피노신 (spinosyn), 스피노소이드 (spinosoid), 벤즈이미다졸, 레바미솔 (levamisole), 피란텔 (pyrantel), 모란텔 (morantel), 프라지퀀텔 (praziquantel), 클로산텔 (closantel), 클로르술론 (clorsulon), 아미노 아세토니트릴 활성제, 곤충 성장 조절제, 네오니코티노이드 또는 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0023] 본원에서 개시된 주제는 또한, 포유동물 또는 조류 상의 또는 그 주변의, 그리고 이들이 거주하는 환경에서의, 벼룩, 진드기, 모기 및 각종 유형의 기생 파리, 예컨대 쇠파리를 비제한적으로 포함하는 체외기생충의 침입을 박멸하기 위한 상기 제형의 사용 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본원에 기재된 유효량의 제형, 특히 스팟-온 또는 푸어-온 제형을 포유동물 또는 조류에 투여하는 것을 포함한다. 동물은 포유동물, 예컨대 개, 얼룩말 및 말, 소, 돼지, 야크, 설치류, 사슴, 염소, 양 및 라마 및 조류, 예컨대 닭, 칠면조 및 메추라기를 포함한다. 환경은 동물 거주 장소, 예컨대 개집, 마구간 및 닭 깃 (chicken litter) 을 포함한다.

[0024] 본 주제는 또한 본원에 기재된 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하나의 활성물 또는 활성물 모두를 N-메틸 피롤리돈 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일에서 선택되는 하나 이상의 용매와 접촉시키는 것을 포함하고, 이때 최종 제형은 N-메틸 피롤리돈 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일을 함유한다. 한 구현예에서, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 NMP 는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5, 약 1:2.0 내지 약 1:3.0, 약 1:2.5 내지 약 1:3.5, 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 (중량 : 중량) 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 비로 조합된다. 본원에 기재된 제형은 안정하며 쇠파리에 대한 예기치 않게 증강된 방충성 및 효능을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0025] 예를 들어 주어지지만 기재된 특정 구현예에만 본 발명을 제한하고자 의도되지 않는 하기 상세한 설명은, 다음과 같은 수반 도면과 함께 가장 잘 이해될 수 있다:

도 1 은, N-메틸피롤리돈 (NMP) 및 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르 (DGME, TRANSCUTOL®) 또는 MIGLYOL® 812 (중성 오일) 를 함유하는 제형에 대한 50°C 에서의 술폰 형성을 나타낸다. 상기 데이터는 DGME-함유 제형이 중성 오일-함유 제형에 비해 10% 초과로 더 높은 농도의 피프로닐 술폰을 함유한다는 것을 보여준다. 각각의 제형은 약 6% (w/w) 피프로닐, 45% (w/w) 퍼메트린 및 33% (w/w) NMP 를 함유한다. 제형 A 는 DGME 를, 100% 가 되도록 하는 충분량 (QS) (~ 14-15% w/w) 으로 함유하고; 제형 B 는 MIGLYOL® 812 를 100% 가 되도록 하는 충분량 (~ 14-15% w/w) 으로 함유한다. 이 연구에서의 제형은 첨가된 산화방지제를 함유하지 않는다.

도 2 는 모두 MIGLYOL® 812 를 함유하고 산화방지제를 함유하지 않거나 상이한 수준의 산화방지제를 함유하는 제형을 나타낸다. 상기 데이터는 모든 제형이 약 2.950% 미만의 피프로닐 술폰 수준을 갖는다는 것을 보여준다. 0.10% BHT 를 함유하는 제형은 약 2.800% 의 피프로닐 술폰 수준을 갖는다.

도 3 은 피프로닐/퍼메트린 및 NMP/DGME 또는 NMP/MIGLYOL® 812 를 함유하는 제형의 모래 파리 방충성을 나타낸다.

도 4 는 피프로닐/퍼메트린 및 NMP/DGME, NMP/MIGLYOL® 812 또는 N,N-디메틸테칸아미드 (DMDA)/부틸 CELLOSOLVE™ 아세테이트(BCA), 또는 퍼메트린 단독을 함유하는 제형의 벼룩에 대한 효능을 나타낸다. NMP/DGME 제형은 피프로닐 분해에 대해 보다 민감하다.

도 5 는 피프로닐/퍼메트린 및 NMP/DGME, NMP/MIGLYOL® 812 또는 DMDA/BCA, 또는 퍼메트린 단독을 함유하는 제형의 진드기에 대한 효능을 나타낸다.

도 6 은 퍼메트린 단독 또는 피프로닐/퍼메트린을 포함하는 제형을 사용하는, 랫트에서의 쇠파리에 대한 효능을 나타낸다.

도 7 은 퍼메트린 단독 또는 피프로닐/퍼메트린을 포함하는 제형을 사용하는, 랫트에서의 쇠파리에 대한 방충성

을 나타낸다.

도 8 은 노출 1 시간 후, 피프로닐 및 페메트린을 포함하는 제형의, 개에서의 쇠파리에 대한 방충성을 나타낸다.

도 9 는 노출 1 시간 후, 피프로닐 및 페메트린을 포함하는 제형의, 개에서의 쇠파리에 대한 효능을 나타낸다.

도 10 은 노출 1 시간 후, 피프로닐 및 페메트린을 포함하는 제형의, 지하집모기 (Culex pipiens) 에 대한 방충성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 상세한 설명

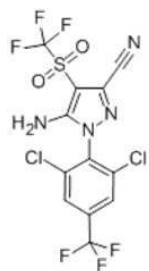
[0027] 본 발명에서 개시된 주제를 보다 충분히 설명할 것이다. 그러나, 본 발명에서 개시된 주제에 대해 적용되는 상기 본 발명에서 개시된 주제의 많은 변형 및 기타 구현예가 전술한 설명에서 나타난 교시의 이득을 갖는다는 점을 당업자는 기억할 것이다. 따라서, 본 발명에서 개시된 주제가 개시된 특정 구현예에 제한되지 않으며 변형 및 기타 구현예가 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다는 것이 이해된다.

[0028] 활성물을 스팟-온 또는 푸어-온 제형으로 제형화시키는 것이 어렵다는 것은 잘 알려져 있다. 2 가지 상이한 활성물을 조성물로 성공적으로 제형화시킴으로써 두 활성물 모두가 용액 중에 남아 있고 원하는 양으로 이용가능하게 하는 것은 더 어렵다. 조합으로 인해 쇠파리에 대한 예기치 않게 증강된 방충성이 생긴다는 것이 본원에서 나타났으므로, 상기 제형이 필요로 하는 용해도 및 물리적 및 화학적 안정성을 제공하여, 제형을 동물에게 투여한 후에도 그 농도로 인해 증강된 방충성이 유지되게 하는 것이 중요하다.

[0029] 본원에 개시된 것은 제형 성분이 서로에 대한 특정 범위 및 특정 비로 존재하는, 페메트린 및 피프로닐의 조합으로 사용되는 용매계의 고유 조합이다. 이러한 열거된 비는 광범위하게 일반화된 양은 아니지만, 피프로닐 및 페메트린에 대한 유효 범위 및 비의 특정 값이다. 유리하게는, 본원에 기재된 용매계는 고농도의 페메트린을 가용화시키며 피프로닐과 양립가능하다. 결과적으로, 활성물은 용액 중에 남아 있고, 실질적으로 분해되지 않으며 침입이 발생할 수 있는 장소에서 유효 농도로 해충 침입을 박멸하기에 이용가능하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "물리적 안정성" 및 물리적으로 안정한" 은 상당량의 페메트린 또는 피프로닐 결정이 저온 (-20℃, 4℃ 및 10℃ 포함) 에서 형성되지 않으며 활성 성분이 적용 후에도 용액 중에 남아 있는, 제형의 특성을 지칭한다. 조성물의 물리적 안정성은 제형이 특정 일, 주, 개월 또는 년수 동안 특정 온도에서 보관되는 경우 결정 형성에 관하여 기재될 것이다. 용매계는 또한 그의 의도된 용도에 대해 필요로 하는 안전성 프로파일을 제공한다.

[0030] 페메트린 및 추가적 활성 성분을 함유하는 제형은 종종 물리적으로 불안정하다. 특히 20% (w/w) 초과와 고농도로 존재하는 페메트린은 제형 중에서 결정을 형성하는 경향이 있다. 두 번째 활성물이 제형에 첨가되는 경우 물리적 안정성 문제가 기하급수적으로 증가할 수 있는데, 이는 추가 성분의 제형에 대한 물리적 특성 및 필요조건이 또한 고려되어야 하기 때문이다. 본원에 개시된 바람직한 두 번째 활성물은 피프로닐이다. 그러나 피프로닐이 고농도의 페메트린에 대한 효과적 용매인 N-메틸피롤리돈 (NMP) 과 조합되는 경우, 피프로닐의 피프로닐 술폰으로의 상당 수준의 산화가 관찰된다.

[0031] 피프로닐 술폰은 또한 피프로닐의 주요한 생체내 대사산물이다. 이는 하기 구조를 갖는다:



[0032]

[0033] 제형을 제조하는데 사용한 피프로닐은 제형화시 피프로닐 술폰을 함유할 수 있다. 즉, 일부량의 피프로닐 술폰을 갖는 유효한 등급의 피프로닐이 제조시 부산물로서 이미 존재할 수 있다. 한 구현예에서 피프로닐은 NMP 로의 제형화시 약 3.5% 미만의 피프로닐 술폰을 갖는다. 일부 등급의 피프로닐은 더 낮은 수준, 심지어 0% 의 피프로닐 술폰을 가질 수 있다. 그러나 피프로닐이 NMP 와 접촉하고나면, 피프로닐 술폰이 용액 중에

서 계속하여 형성될 수 있다고 여겨진다. 또한, 피프로닐 술폰을 전적으로 갖지 않는 피프로닐을 사용하는 것은 비용이 상당히 더 많이 든다. 그러나 본원에 기재된 제형은 유리하게는, 제형화시에 얼마나 많이 존재하는지에 상관없이, 국소 조성물에서 사용한 다른 통상적 용매를 갖는 제형과 비교하여 피프로닐 술폰 형성을 최소화시키거나 더 둔화시킨다.

[0034] 본원에 기재된 용매계는 피프로닐이 NMP 의 존재 하 피프로닐 술폰 형성에 취약하다는 발견 후에 설계되었다. 어떠한 이론에도 속박되지 않고, NMP 에 존재하는 과산화물이 피프로닐 술폰 형성을 촉진시킬 수 있다고 여겨진다. 더욱이, NMP 가 산소의 존재 하 과산화물을 생성할 수 있다는 것이 공지되어 있다 (Drago and Riley, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 215-218; Reynolds et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2012**, 101(2), pp. 761-776 참조). 따라서, 유용한 용매인 NMP 가, 농축된 국소 제형, 예컨대 스팟-온 제형에서 피프로닐에 대한 용매로서 사용되는 경우 기술적 장애물을 갖는다는 것이 발견되었다. NMP 가 본원에 개시된 제형 중에 존재하는 농도 수준에서 퍼메트린에 대한 효과적 용매이기 때문에, NMP 중 피프로닐의 산화가 다루어져야 한다. 그러나, 본 발명의 제형 중 필요량의 NMP 가 예기치 않게 관찰되어, 필요로 하는 것보다 더 높은 수준에서 피프로닐을 피프로닐 술폰으로 산화시킨다.

[0035] N-메틸피롤리돈 (NMP) 은 5-원 락탐 구조를 갖는 화학적 화합물이다. 이는 맑거나 약간 황색인, 물 및 종래의 유기 용매 중에 가용성인 액체이다. 이는 극성 비양성자성 용매이며 매우 약한 염기이다. 상기 화합물에 대한 다른 명칭은: 1-메틸-2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리디논, 및 m-피롤, 및 PHARMASOLVE® 이다. 이의 유용함에도 불구하고, 국소 적용에 대한 이의 사용은 숙련된 기술자에게 문제점을 제기할 수 있다. 일부 경우 NMP 는 피부 자극, 홍조 또는 피부염을 일으킬 수 있다. 따라서, 이것이 국소 제형에 허용가능하지만, 가능한 한 낮은 수준인 것이 바람직하다.

[0036] NMP 가 국소 제형 중 피프로닐과 조합으로 사용된 통상의 용매로 희석된 경우 (예컨대 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르 (TRANSCUTOL® 또는 DGME)), 피프로닐의 피프로닐 술폰으로의 산화는 필요로 하는 수준보다 더 높은 수준에서 관찰되었다. 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르는 많은 국소 제형에서 흔하게 사용되며 국소 피프로닐 제형을 제형화하는데 있어서 사용되는 매우 효과적인 용매인 것으로 발견된 바 있다. DGME 및 기타 희석제가 NMP 와 조합으로 사용되는 경우, NMP 의 양은 조성물의 물리적 특성이 변하지 않은 채로 남아 있는 한 필요한 만큼 감소될 수 있다. 그러나, NMP 가 피프로닐과 함께 보통 사용되는 조용매, 예컨대 DGME 와 조합되는 경우, 피프로닐이 필요로 하는 비율보다 더 높은 비율에서 이의 술폰으로 산화된다는 것이 발견되었다. 결과적으로, 피프로닐 술폰 형성을 최소화하기 위해서, 본원에서 기재된 제형 중에서 유효한 산화방지제의 약 10 배 수준에서 산화방지제를 사용하는 것이 요구되었다.

[0037] 놀랍게도, MIGLYOL® 812 (카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드) 를 포함하는 중성 오일과 조합으로 NMP 를 함유하는 용매계가 피프로닐 국소 제형에서 통상 사용되는 다른 용매에 비해 술폰 형성을 상당히 저하시키는 것이 발견되었다. 중성 오일은 당업계에 공지되어 있다. 이들은 옅은 색이거나 무색의, 중성의 향과 맛의 액체이다.

[0038] MIGLYOL® 형 중성 오일은 맑은, 약간 황색의, 포화 코코넛 및 팜 커널 오일-유래 카프릴릭 및 카프릭 지방산 및 글리세린 또는 프로필렌 글리콜의 에스테르이다. 일부 중성 오일은 C₈ 내지 C₁₀ 의 사슬 길이를 갖는 분획 식물 지방산의 트리글리세라이드이다. 2 개의 시판 제품이 MIGLYOL® 810 및 MIGLYOL® 812 로서 알려져 있다. 또 다른 유용한 중성 오일은 리놀레산 (약 4-5%) 과 조합된 C₈ 및 C₁₀ 의 사슬 길이를 갖는 분획 식물 지방산의 트리글리세라이드이다. 시판 제품은 MIGLYOL® 818 로서 알려져 있다. 또 다른 유용한 중성 오일은 숙신산과 조합된 C₈ 및 C₁₀ 의 사슬 길이의 분획 식물 지방산의 글리세린 에스테르이다. 시판 제품은 MIGLYOL® 829 로서 알려져 있다. 또 다른 유용한 중성 오일은 숙신산과 조합된 C₈ 및 C₁₀ 의 사슬 길이의 포화 식물 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르이다. 시판 제품은 MIGLYOL® 840 (프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트) 으로서 알려져 있다. 기타 지방산은 스테아릴 스테아레이트, 팔미테이트 및 미리스 테이트를 포함한다. 적합한 중성 오일 및 지방산 에스테르의 다른 예는 탄화수소성 식물성 오일, 예컨대 4 내지 24 개 탄소 원자를 포함하는 지방산의 액체 트리글리세라이드 (예컨대 트리글리세라이드, 헵탄산 및 옥탄산), 해바라기 오일, 옥수수 오일, 대두 오일, 호박 오일, 포도씨 오일, 참깨 오일, 헤이즐넛 오일, 살구 오일, 마카다미아 오일, 피마자 오일, 아보카도 오일, 호호바 오일 및 카라이트 (karite) 버터; 합성 에스테르, 예컨대 지방산의 합성 에스테르, 예를 들어 퍼셀린 (purcellin) 오일, 이소노닐 이소노나노에이트, 이소프로필 미리스 테이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 2-옥틸도데실 스테아레이트, 2-옥틸도데실 에루케이트 및 이소스테아릴 이소스테아레이트를 포함한다. 본원에 충분히 기재된 바와 같이, 희석제의 필요조건은 추가적인 과산화물 종류

를 NMP/조용매체에 실질적으로 도입시키지 않는 것이다. 결과적으로, 피프로닐 슬폰 형성이 완화되고 실질적으로 감소된 수준의 산화방지제가 사용되어, 장기간 안정성의 퍼메트린, 피프로닐 조합 제형이 산출될 수 있다.

[0039] 중성 오일과 조합으로 NMP 를 함유하는 본원에 기재된 피프로닐/퍼메트린 조성물은 상이한 NMP/조용매체를 사용하는 피프로닐/퍼메트린 조성물에 비해 피프로닐 슬폰 증가가 유의하게 적을 것이다. 본 조성물이, 제형화 후 약 3 개월에 존재하는 피프로닐 슬폰의 수준이 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰 (예를 들어, HPLC 에 의해 피프로닐 피크에 대한 피프로닐 슬폰 피크의 면적% 로서 측정된 바와 같은, 순 (neat) 피프로닐 원료 물질에 존재하는 양) 의 약 50% 초과만큼 증가하지 않도록 피프로닐 슬폰 형성을 저해하는 것이 유용하다. 한 구현예에서, 본 발명의 용매체는 제형화 후 3 개월에, 피프로닐 슬폰이 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰 의 약 45% 초과만큼 증가하지 않도록; 또는 피프로닐 슬폰이 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰의 약 40% 초과만큼 증가하지 않도록; 또는 피프로닐 슬폰이 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰의 약 35% 초과만큼 증가하지 않도록; 또는 피프로닐 슬폰이 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰의 약 30% 초과만큼 증가하지 않도록; 또는 피프로닐 슬폰이 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰의 약 25% 초과만큼 증가하지 않도록 하는 정도로 피프로닐 슬폰의 형성을 저해한다. 또 다른 구현예에서, 제형화 후 3 개월에, 피프로닐 슬폰은 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰의 약 20% 초과만큼 증가하지 않거나; 피프로닐 슬폰은 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰의 약 15% 초과만큼 증가하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 제형화 후 3 개월에, 피프로닐 슬폰은 제형화시 존재하는 본래 피프로닐 슬폰의 약 10% 초과만큼 증가하지 않는다.

[0040] 조성물 중 산화방지제의 목적은 주로, NMP 에서 발견된 임의의 과산화물을 방지하는 것이다. 과산화물 종류와 같은 유해한 산화 종류가 조성물에 추가적으로 도입되는 것을 제한하기 위해 희석제를 주의깊게 선택할 때, 산화방지제의 양이 바람직하게는 GRAS (일반적으로 안전하다고 간주) 수준에서 또는 실질적으로 그보다 낮게 유지될 수 있다는 것이 발견되었다. 일부 구현예에서, 산화방지제이 유효량은 약 0.25% (w/w) 이하이다. 또 다른 구현예에서, 산화방지제는 약: 0.2% (w/w) 이하; 0.19% (w/w) 이하; 0.18% (w/w) 이하; 0.17% (w/w) 이하; 0.16% (w/w) 이하; 0.15% (w/w) 이하; 0.14% (w/w) 이하; 0.13% (w/w) 이하; 0.12% (w/w) 이하 또는 0.11% (w/w) 이하의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 산화방지제는 약 0.1% (w/w) 이하의 농도로 존재한다.

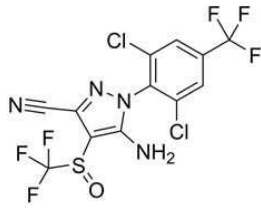
[0041] 농축된 국소 제형으로의 또 다른 문제점은, 제형 중의 임의량의 결정이, 안전한 작용점 국소 사용을 위해 침전 물질 중 활성물(들) 의 지나치게 높은 농도를 초래할 수 있다는 것이다. 또한, 이러한 침전은 용액으로부터 활성물(들) 을 효과적으로 제거시키기 때문에, 용액 중에 남아 있는 활성물(들) 의 농도가 지나치게 낮을 수 있어, 그에 따라 본원에 기재된 효능을 제공하지 못한다. 추가적으로, 결정이 형성되기 시작하면, 이들은 추가의 결정 형성에 대한 시드 (seed) 로서 거동한다. 이러한 공정은 용매체 외부로 성분이 침전되는 것을 증가시키고, 제형 중 활성물(들) 의 농도에 해로운 영향을 준다.

[0042] 활성물 중 하나 또는 둘 모두가 결정을 형성하거나, 다르게는 적용 전 또는 적용 후 용액으로부터 침전될 수 있으며, 활성제의 상대량이 변경될 수 있다는 것이 명백하다. 따라서, 활성물의 양은 방충제 활성 증강을 위해 필요한 양에서 벗어나는 것으로 예측될 수 있다. 그러므로 각각의 활성물이 동물에 적용 후에도 용액 중에 남아 있는 본 조성물의 특성은 또한 관찰된 쇠파리에 대한 증강된 활성에 기여한다. 본원에 그 전체가 참고로 포함되는 W02007/143298 에서 보고하는 바와 같이, 퍼메트린의 고농도 용액을 형성시키는 것은 어렵다. 그러나, 본 조성물은 최저 농도에서 약 30% (w/w) 퍼메트린을 함유하며, 일부 구현예에서는 약 40 내지 약 45% (w/w) 퍼메트린을 함유한다. 이러한 농도에서 퍼메트린을 성공적으로 제형화하는데 있어서의 어려움은 제 2 의, 상이한 활성물 제형화시 기하급수적으로 증대된다. 상기 활성물이 상이한 물리적 특성의 것인 경우, 특히 그러하다. 놀랍게도, 본원에 기재된 조성물은 동물에서 국부적 부위에 적용하는 경우 쇠파리에 대한 놀라운 증강된 방충성 및 우수한 살충 효능을 나타내는 것으로 발견되었다. 따라서, 관찰된 방충성 증강은 동물의 털가죽 및 피부에 조성물을 도포함에 따른 각 활성물의 농도로 인한 것으로 예측할 수 있다. 예기치 않게 증강된 방충성은 조성물이 동물에게 직접 적용되는 부위에 제한되지 않으며, 쇠파리 및 기타 체외기생충의 효과적인 방제에 중요한데, 이는 이들 체외기생충이 동물에서의 상이한 위치에서 섭생하기 때문이다. 본원에 기재된 제형은 조성물이 동물에 걸쳐 이동하는 경우에도 조성물의 활성제 유효량을 제공한다.

[0043] 많은 용매체가 이용가능하지만, 숙련된 기술자는 어떤 시스템이 활성 성분의 주어진 조합에 대해 효과적으로 작용할 것인지를 예측할 수 없다. 그러나, 본원에 기재된 용매체는 쇠파리를 포함하는 특정 기생 파리에 대해 놀라운 증강된 방충성이 생기게 하는 유효량으로 피프로닐 및 퍼메트린을 함께 제형화하는 문제점을 해결하여,

이때 유효 농도의 피프로닐 및 페메트린으로 인해 증강된 방충성이 유지된다.

[0044] 피프로닐 (5-아미노-3-시아노-1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸페닐)-4-트리플루오로메틸술피닐피라졸) 은 1-N-아릴피라졸 살충제이다. 이는 하기의 구조를 갖는다:

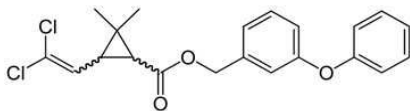


[0045]

[0046] 이는 당업계에 널리 공지되어 있는 화합물 부류의 일원일 뿐 아니라, 단독으로 또는 곤충 성장 조절제와 같은 기타 살충제와 조합으로, 포유동물, 예컨대 사육되는 가축 또는 반려 동물 또는 조류에서의 해충, 예컨대 벼룩, 쇠파리, 빨파리 또는 모기, 및 아카리드 (acarid) 해충, 예컨대 진드기, 응애 및 이를 포함하는 기생충 방제에 있어서 이를 사용하는 방법이 공지되어 있다. 예를 들어, EP-A-295,217, EP 295 177, EP-A-840-686, EP-A-352,944, WO 00/35844, WO 98/39972, 미국 특허 제 5,122,530 5,236,938, 5,232,940, 5,576,429 5,814,652, 5,567,429, 6,090,751 및 6,096,329 호를 참고한다. 이들 참고문헌은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

이들 특허에서 정의된 부류의 화합물은 높은 활성을 갖는다. 피프로닐이 특히 효과적이지만, 오직 벼룩 및 진드기에 대해서만 효과적인 것은 아니다. 그러나, 피프로닐은 체외기생충에 대해 임의의 방충제 활성을 갖는 것으로 알려져 있지 않다.

[0047] 페메트린은 피레스로이드의 일원이다. 이는 하기의 구조를 갖는다:



[0048]

[0049] 피레스로이드는 합성적으로 유도된 살충제 부류이다. 이들 화합물은 웨스트 나일 바이러스를 전염시키는 모기 (콜렉스 종) 에 대해 특히 효과적이다. 피레스로이드는 자연 발생적 피레트린, 피레트린 I 및 피레트린 II 와 구조적으로 연관된다. 합성 피레스로이드는 페메트린 (미국 특허 제 4,113,968 호), 레스메트린 (resmethrin) 및 수미트린 (sumithrin) (미국 특허 제 3,934,023 및 2,348,930 호) 을 포함한다. 페메트린은 다양한 절지동물에 대한 그의 방충제 활성으로 널리 알려져 있다. 이들 참고문헌은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0050] 피프로닐 및 피레스로이드 예컨대 페메트린의 조합은 공지되어 있다 (특히, EPA 등록 제출 자료가 검색가능 데이터베이스인 PDMS 에서 이용가능함; 제출자 명칭: Virbac AH, Inc.). 상품명 EFFITIX® 로 시판되는 제품이 2011 년 11 월 18 일에 미국에서 승인되었다. 제품의 물질 안전 보건자료 (material safety data sheet (MSDS)) 에는 이것이 피프로닐, 페메트린 및 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르를 함유하고 있다는 것이 표시되어 있다. WO 2001/065941 A1 및 EP 1013170 A1 은 식물 해충에 대한 적용에 있어서의 N-아릴피라졸 및 피레스로이드의 조합을 제시하고 있다. JP 11049618 A2 는 목재 구조에 대한 섭식 손상을 방지하기 위해 유사한 혼합물을 사용한다. WO 95/22902 A1 은 흰개미의 직접 방제를 위해 이러한 혼합물을 사용한다. GB2396557 A1 은 농축 분말 제형을 사용하는 경우, N-아릴피라졸 및 피레스로이드의 혼합물 (적절한 경우, MGK264 또는 피페로닐 부톡시드와 같은 상승제를 첨가함) 으로 체외기생충을 처리할 수 있다는 것을 교시하고 있다. 이들 참고문헌 모두 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0051] 그러나 활성물이 기능하도록 하기 위해서는, 투여 후 및 활성물이 동물을 효과적으로 커버하거나 침입 부위에 도달할 때까지 용액 중에 증강된 방충제 효능이 남아 있도록 하는 유효 농도를 보장하기 위해 필요로 하는 용해도 및 화학적 및 물리적 안정성을 제공하는 용매계를 사용하는 것이 중요하다. 피프로닐 및 페메트린을 조합으로 성공적으로 제형화하는데 필요한 제형 성분에 대해서 보고된 것은 없으며, 이때 페메트린은 스팟-온 또는 푸어-온 제형에서 고농도로 존재하고 다양한 조건 하에 농도를 유지함으로써 쇠파리를 비제한적으로 포함하는 특정 체외기생충에 대한 방충성을 증강시킨다. 숙련된 기술자도 어떤 조합 및 용매가 궁극적으로 함께 작용할 것인지에 대한 합리적인 확실성으로 예측할 수는 없다.

- [0052] 한 구현예에서, 본 발명의 주제는 퍼메트린을 약 30% w/w 내지 약 55% w/w 의 농도로; 피프로닐을 약 2% w/w 내지 약 15% w/w 의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) N-메틸 피롤리돈 (NMP) 을 포함하는 제형에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 퍼메트린을 약 30% w/w 내지 약 55% w/w 의 농도로; 피프로닐을 약 2% w/w 내지 약 15% w/w 의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 를 포함하는 제형을 제공하며, 이때 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 는 약 1:18 내지 약 1:2.8 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 중량:중량 비로 존재한다. 이러한 구현예에서, 산화방지제가 존재하는 경우, 이는 약 0.25% (w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다.
- [0054] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 퍼메트린을 약 30% w/w 내지 약 55% w/w 의 농도로; 피프로닐을 약 2% w/w 내지 약 15% w/w 의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 를 포함하는 제형을 제공하며, 이때 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 중량:중량 비로 존재한다. 이러한 구현예에서, 산화방지제가 존재하는 경우, 이는 약 0.25% (w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다.
- [0055] 한 구현예에서, 본 발명은 퍼메트린을 약 40% w/w 이상의 농도로; 피프로닐을 약 5% w/w 이상의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 를 포함하는 제형을 제공하며, 이때 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 는 약 1:1.18 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 중량:중량 비로 존재한다. 이러한 구현예에서, 산화방지제가 존재하는 경우, 이는 약 0.25% (w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다.
- [0056] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 퍼메트린을 약 40% w/w 이상의 농도로; 피프로닐을 약 5% w/w 이상의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 를 포함하는 제형을 제공하며, 이때 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 는 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 비로 존재한다. 이러한 구현예에서, 산화방지제가 존재하는 경우, 이는 약 0.25% (w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다.
- [0057] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 퍼메트린을 약 40% w/w 내지 약 55% w/w 의 농도로; 피프로닐을 약 5% w/w 내지 약 15% w/w 의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 를 포함하는 제형을 제공하며, 이때 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 는 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 중량:중량 비로 존재한다. 이러한 구현예에서, 산화방지제가 존재하는 경우, 이는 약 0.25% (w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다.
- [0058] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 퍼메트린을 약 40% w/w 내지 약 55% w/w 의 농도로; 피프로닐을 약 5% w/w 내지 약 15% w/w 의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 를 포함하는 제형을 제공하며, 이때 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 는 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 비로 존재한다. 이러한 구현예에서, 산화방지제가 존재하는 경우, 이는 약 0.25% (w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다.
- [0059] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 퍼메트린을 약 40% w/w 내지 약 50% w/w 의 농도로; 피프로닐을 약 5% w/w 내지 약 10% w/w 의 농도로; 및 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 를 포함하는 제형을 제공하며, 이때 a) 하나 이상의 중성 오일 및 b) NMP 는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 비로 존재한다. 이러한 구현예에서, 산화방지제가 존재하는 경우, 이는 약 0.25% (w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 한 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 중 피프로닐 술폰의 수준은 제형화 후 약 3 개월에 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 측정된 피프로닐 피크 면적에 대해 약 6 면적% 미만이다. 다른 구현예에서 피프로닐 술폰 수준은 제형화 후 약 3 개월에 약 5% 미만이거나 제형화 후 약 3 개월에 약 4% 미만이다. 다른 구현예에서 피프로닐 술폰 수준은 제형이 제조된 후 약 3 개월에 약 3.5% 미만일 것이다. 또 다른 구현예에서, 피프로닐 술폰 수준은 제형화 후 약 3 개월에 약 3.2% 미만, 제형화 후 약 3 개월에 약 3.1% 미만, 제형화 후 약 3 개월에 약 3.0% 미만, 제형화 후 약 3 개월에 약 2.9% 미만 또는 제형화 후 약 3 개월에 약 2.8% 미만일 것이다. 다른 구현예에서, 피프로닐 술폰 수준은 제형화 후 약 3 개월에 약 2.7% 미만, 제형화 후 약 3 개월에 약 2.6% 미만, 또는 제형화 후 약 3 개월에 약 2.5% 미만일 것이다. 다른 구현예에서, 피프로닐 술폰 수준은 제형화 후 약 3 개월에 약 2.4% 미만, 제형화 후 약 3 개월에 약 2.3% 미만, 제형화 후 약 3 개월에 약 2.2% 미만일 것이다. 또 다른 구현예에서, 피프로닐 술폰 수준은 제형화 후 약 3 개월에서 약 2.1% 미만 또는 제형화 후 약 3 개월에서 약 2.0% 미만일 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "제형화 후 약 3 개월" 은 제형 중의 다른 성분과 피프로닐이 접촉하는 기간이 10 주 내지 14 주라는 것을 의미한다. 통상, 이는 피프로닐이 NMP 와 접촉하는 시간이다. 피프로닐 술폰 수준은 샘플 중 피프로닐 피크 면적에 대하여 HPLC 에 의해 측정된다.

- [0061] 특히 중성 오일(들) 이 상당량의 과산화물 종류가 도입되지 않도록 선택되기 때문에, 이는 본 제형 중의 2 가지 활성 성분, 피메트린 및 피프로닐의 고유 안정성을 제공하는 하나 이상의 중성 오일 대 NMP 의 비이다. 상이한 활성물에 대해 당업계에 공지되어 있는 별개의 제형과 달리, 본원에 개시된 제형은 피메트린을 안정화시키고 이의 결정화를 억제하거나 방지하면서, 또한 피프로닐 슬론의 용액 중 형성을 제한할 수 있다. 결과적으로, 두 활성 성분 모두 원하는 농도로 이용가능하고, 이는 쇠파리에 대한 예기치 않은 증강된 효능을 갖는 것으로 본원에서 나타난다.
- [0062] 조성물 중 피프로닐의 유용한 농도는 약 2% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 이다. 한 구현예에서, 피프로닐은 약 3% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 피프로닐은 약 4% (w/w) 내지 약 8% (w/w) 의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서 피프로닐은 약 6% (w/w) 의 농도로 존재한다.
- [0063] 본 발명의 조성물 중 피메트린의 유용한 농도는 약 35% (w/w) 내지 약 50% (w/w) 이다. 한 구현예에서, 피메트린은 약 40% (w/w) 내지 약 48% (w/w) 의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 피메트린은 약 42% (w/w) 내지 약 47% (w/w) 의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 피메트린은 약 45% (w/w) 의 농도로 존재한다.
- [0064] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기의 제형을 제공한다: 제형 A) 피프로닐 약 6% (w/w); 피메트린 약 45% (w/w); NMP 약 35% (w/w); DGME (디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르 또는 TRANSCUTOL®) 을 제형을 완결시키기에 충분한 양 (QS 또는 충분량) 으로, 약 10-15% (w/w) 및 약 0.1% (w/w) BHT; 제형 B) 피프로닐 약 6% (w/w); 피메트린 약 45% (w/w); NMP 약 35% (w/w); MIGLYOL® 812 를 제형을 완결시키기에 충분한 양 (QS) 으로, 약 10-15% (w/w) 및 약 0.1% (w/w) BHT. 일부 구현예에서, 제형 A) 중 DGME 의 양은 약 12-14%, 약 12% (w/w), 약 13% (w/w) 또는 약 14% (w/w) 일 것이다. 다른 구현예에서, 제형 B) 중 MIGLYOL® 의 양은 약 12% (w/w), 약 13%(w/w) 또는 약 14% (w/w) 일 것이다.
- [0065] 활성물의 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 그러나 일반적으로, 1 일 내지 5 일의 기간 동안 단일 용량으로서 또는 분할 용량으로 제공된 체중 1 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg, 보다 통상적으로는 체중 1 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 50 mg/kg 의 용량이 만족스러울 수 있으나, 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 표시되는 경우가 물론 있을 수 있으며 이는 특정 상황 동안 이러한 특정 투여 기간의 범주 내에 있다. 제형의 용량 부피가 또한 측정된 후 원하는 바에 따라 조정될 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0066] 일부 구현예에서, 조성물은 피프로닐을 약 6.0% (w/w) 에서, 피메트린을 약 45% (w/w) 에서 포함한다. 상기 조성물은 또한 본원에 기재된 N-메틸 피롤리돈 및 중성 오일 용매계를 포함한다.
- [0067] 중성 오일(들) 및 N-메틸 피롤리돈 성분은 각각의 상대량에 있어서 정량될 수 있다. 일부 구현예에서, 중성 오일(들) 대 NMP 의 유용한 중량:중량 비는 1:1.8 내지 약 1:3.5; 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 이다. 다른 구현예에서, 비는 약 1:1.9 내지 약 1:2.7; 약 1:2.0 내지 약 1:3.0; 및 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 비를 포함한다. 다른 구현예에서 비는 1:1.9, 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3.0, 1:3.1, 1:3.2, 1:3.3, 1:3.4 및 1:3.5 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 비를 포함한다. 다른 구현예에서, 비는 약 1:2.2 내지 약 1:2.4 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 비를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 비는 약 1:2.3 내지 약 1:3.0 의, 중성 오일(들) 대 NMP 의 비이다. 이들 비는 상대량이지만 적합하게는 중성 오일(들) 또는 NMP 의 유용량을 기준으로 한다.
- [0068] 조성물 중 NMP 의 유용한 농도는 약 25% (w/w) 내지 약 44% (w/w) 이다. 한 구현예에서, NMP 의 농도는 약 28% (w/w) 내지 약 42% (w/w) 또는 약 31% (w/w) 내지 약 39% (w/w) 이다. 다른 구현예에서, NMP 의 농도는 33% (w/w) 내지 약 37% (w/w) 이다. 또 다른 구현예에서, NMP 는 약 35% (w/w) 의 농도로 존재한다. 존재하거나 의도되는 NMP 의 양으로부터, 상응하는 양의 희석제를 계산할 수 있다.
- [0069] 조성물은 피프로닐 및 NMP 를 포함하는 제형 중의 피프로닐 슬론 형성을 최소화하는 양의 중성 오일을 함유한다. 제형 중 사용된 중성 오일의 양은, 제형을 완결시키는 양 (QS) 으로 사용되기 때문에 약간 가변적일 수 있다. 본 발명의 조성물 중 중성 오일(들) 의 유용한 농도는 약 11% (w/w) 내지 약 18% (w/w) 를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 중성 오일(들) 의 농도는 약 12% (w/w) 내지 약 17% (w/w) 및 약 13% (w/w) 내지 약 16% (w/w) 를 포함한다. 다른 구현예에서, 중성 오일(들) 은 약 12% (w/w) 내지 약 14% (w/w), 약 13% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 중성 오일은 약 14% (w/w) 의 농도로 존재한다.
- [0070] 바람직한 구현예에서 존재하는 경우, 더 높은 농도가 첨가될 수 있지만 산화방지제는 약 0.25% (w/w) 이하의 농

도로 유리하게 존재한다. 일부 구현예에서, 상기 농도는 약: 0.2% (w/w) 이하; 0.19% (w/w) 이하; 0.18% (w/w) 이하; 0.17% (w/w) 이하; 0.16% (w/w) 이하; 0.15% (w/w) 이하; 0.14% (w/w) 이하; 0.13% (w/w) 이하; 0.12% (w/w) 이하 또는 0.11% (w/w) 이하이다. 또 다른 구현예에서, 존재하는 경우, 산화방지제는 약 0.1% (w/w) 이하의 농도로 존재한다. 적합한 무기 산화방지제는 예를 들어, 숄파이트 및 바이숄파이트, 특히 나트륨 바이숄파이트이다. 한 구현예에서, 산화방지제는 페놀 산화방지제, 예컨대 아시톨, 부틸화 히드록시톨루엔 및 부틸화 히드록시아시톨, 및 이들의 서로간의 혼합물이다. 다른 구현예에서, 산화방지제는 당업계에 통상적인 것들이며 예를 들어 아스코르브산, 나트륨 메타바이숄파이트, 프로필 갈레이트, 나트륨 티오숄페이트 또는 이들 중 2 개 이하의 혼합물을 포함한다. 과산화물 종류를 제형에 유의하게 첨가하지 않는 NMP 및 희석제를 함유하는 제형으로 사용되는 경우, 산화방지제의 양은 본 발명의 유리한 용매계를 함유하지 않는 제형에서의 필요량보다 실질적으로 낮게, 유리하게 유지될 수 있다.

[0071] 다른 구현예에서, 본 주제는 약 2% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 피프로닐; 약 30% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 퍼메트린; 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈 (이때, 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:1.8 내지 약 1:2.8, 약 1:2.0 내지 약 1:3.5, 약 1:2.0 내지 약 1:3.0, 약 1:2.5 내지 약 1:3.5, 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의 중량 : 중량 비로 존재함); 및 임의로는 산화방지제를 포함하는, 쇠파리를 포함하는 기생충에 대한 놀랍고 예기치 않은 방충성을 나타내는 살충 조성물에 관한 것이다.

[0072] 또 다른 구현예에서, 본 주제는 약 5% (w/w) 이상의 피프로닐; 약 40% (w/w) 이상의 퍼메트린; 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈 (이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.0 내지 약 1:3.5, 약 1:2.0 내지 약 1:3.0, 약 1:2.5 내지 약 1:3.5, 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의 중량:중량 비로 존재함); 및 임의로는 산화방지제를 포함하는 살충 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 조성물은 쇠파리를 포함하는 기생 파리에 대해 예기치 않게 증강된 방충성을 제공한다.

[0073] 또 다른 구현예에서, 본 주제는 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 피프로닐; 약 40% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 퍼메트린; 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈 (이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의 비로 존재함); 및 임의로는 산화방지제를 포함하는 살충 조성물에 관한 것이다.

[0074] 또 다른 구현예에서, 본 주제는 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 피프로닐; 약 40% (w/w) 내지 약 50% (w/w) 퍼메트린; 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈 (이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의 비로 존재함); 및 임의로는 산화방지제를 포함하는 살충 조성물에 관한 것이다.

[0075] 또 다른 구현예에서, 본 주제는 약 6% (w/w) (w/w) 피프로닐; 약 45% (w/w) 퍼메트린; 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈 (이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의 비로 존재함); 및 임의로는 산화방지제를 포함하는 살충 조성물에 관한 것이다.

[0076] 이들 제형 중 퍼메트린 및 피프로닐의 유용한 양은 상기 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 상기 기재된 제형은 쇠파리를 포함하는 기생 파리에 대해 예기치 않게 증강된 방충성 및 우수한 살충 효능을 제공한다.

[0077] 이들 구현예에서, 산화방지제는 약 0.005 내지 약 1% (w/w) 또는 약 0.01 내지 약 0.05% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 산화방지제는 약 0.01 내지 약 1 중량%, 또는 약 0.05 내지 약 0.5 중량% 의 농도로 존재할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 산화방지제는 약 0.075 내지 약 0.2 중량% 의 농도로 존재한다. NMP 또는 선택되는 희석제 중 과산화물 수준에 따라 0.2 중량% 미만의 양이 유용하다.

[0078] 조성물에서 유용한 글리콜은 디에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG, 모든 저분자량에서 고분자량의 PEG 를 포함), 프로필렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함한다. 글리콜 에테르는 비제한적으로, 메틸 디글리콜, 에틸 디글리콜, 프로필 디글리콜, 부틸 디글리콜, 메틸 글리콜, 에틸 글리콜, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르 및 테트라히드로프루피알코올 폴리에틸렌 글리콜 에테르 (테트라글리콜 또는 글리코푸를) 를 포함한다. 한 구현예에서, 글리콜 에테르는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르이다. 제형에서 사용될 수 있는 글리콜 에스테르는 글리콜 또는 글리콜 에테르의 카르복실산 에스테르, 예컨대 비제한적으로, 글리콜 및 글리콜 에테르의

아세테이트 에컨대 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 아세테이트 (에틸 CELLOSOLVE™ 아세테이트), 에틸렌글리콜 모노부틸 에테르 아세테이트 (부틸 CELLOSOLVE™ 아세테이트), 에틸렌글리콜 모노메틸 에테르 아세테이트 등을 포함한다.

[0079] 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 NMP 를 포함하는 상기 기재된 구현예에서, 본 발명의 조성물 중 NMP 의 농도는 약 25% (w/w) 내지 약 44% (w/w) 일 수 있다. 다른 구현예에서, NMP 는 약 28% (w/w) 내지 약 42% (w/w) 또는 약 31% (w/w) 내지 약 39% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, NMP 는 약 33% (w/w) 내지 약 37% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 또 다른 구현예에서, NMP 는 약 35% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 존재하거나 의도되는 NMP 의 수준으로부터, 상응하는 양의 희석제를 계산할 수 있다.

[0080] 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 및 N-메틸 피롤리돈 성분은 각각의 상대량에 있어서 정량될 수 있다. 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 대 NMP 의 유용한 중량 : 중량 비는 1:2.0 내지 약 1:3.5 의 비를 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 비는 약 1:1.18 내지 약 1:1.28, 약 1:2.0 내지 약 1:3.0; 약 1:1.9 내지 약 1:2.7; 약 1:2.0 내지 약 1:2.6; 및 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의, 글리콜, 글리콜 에테르 또는 지방산 에스테르 대 NMP 의 비를 포함한다. 다른 구현예에서, 글리콜, 글리콜 에테르 또는 지방산 에스테르 대 NMP 의 중량 : 중량 비는 1:1.9, 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3.0, 1:3.1, 1:3.2, 1:3.3, 1:3.4 또는 1:3.5 일 것이다. 본 발명의 다른 구현예에서, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르 대 NMP 의 중량 : 중량 비는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 일 것이다. 이들 비는 상대량이지만 적합하게는 글리콜, 글리콜 에테르 또는 지방산 에스테르, 또는 NMP 의 유용량을 기준으로 한다.

[0081] 특정 구현예에서, 조성물은 피프로닐 및 NMP 를 포함하는 제형 중의 피프로닐 슬폰 형성을 최소화하는 양의 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르를 함유한다. 통상, 제형에서 사용된 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르의 양은 제형을 완결시키기에 충분한 양 (QS) 일 것이며 따라서 약간 가변적일 것이다. 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르의 유용한 농도는 약 11% (w/w) 내지 약 18% (w/w) 를 포함한다. 다른 구현예에서, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 지방산 에스테르의 농도는 약 12% (w/w) 내지 약 17% (w/w) 또는 약 13% (w/w) 내지 약 16% (w/w) 이다. 본 발명의 다른 구현예에서, 글리콜, 글리콜 에테르 또는 지방산 에스테르의 농도는 약 12% (w/w) 내지 약 14% (w/w) 또는 약 13% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 이다. 또 다른 구현예에서, 글리콜, 글리콜 에테르 또는 지방산 에스테르는 약 14% (w/w) 의 농도로 존재한다.

[0082] 모든 구현예에서, 기타 용매 및/또는 희석제가 본 발명의 제형에서 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 적용 전 및 후에 피프로닐 및 퍼메트린의 원하는 농도를 유지하기 위해 필요한 용해도 및 물리적 및 화학적 안정성을 제공하는 한, 장쇄 알킬 아미드가 또한 사용될 수 있다. 이들은 글리세롤 포르말, 데칸아미드 및 옥탄아미드, 예컨대 N,N-디메틸데칸아미드 (DMDA) 를 사용하는 시스템을 포함한다. 글리세롤 포르말은 5-히드록시-1,3-디옥산 및 4-히드록시메틸-1,3-디옥솔란의 혼합물 (60:40) 이다. 한 구현예에서, 본 발명의 제형에 첨가되는 글리세롤 포르말은 안정화된 글리세롤 포르말이다. 안정화된 글리세롤 포르말은 통상 0.02% 이나트륨 EDTA, 0.02% N-프로필 갈레이트 및 0.01% 티오프로피온산을 함유한다. 그러나 국소 적용에 대한 특정 구현예에서, 상기 조성물은 희석제로서 중성 오일을 포함할 것이다.

[0083] 추가적인 활성제

[0084] 한 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 추가적인 활성제와 조합으로 피프로닐 및 퍼메트린을 포함하는 국소 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 피프로닐 및 퍼메트린과 조합된 추가적인 활성제는 비제한적으로, 살비제, 구충제, 살충제 및 본원에서 제시된 다양한 부류의 기타 구충제를 포함할 수 있다.

[0085] 또 다른 구현예에서, 국소 조성물은 또한 수의학적 치료제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물 중에 포함될 수 있는 수의학적 약제는 당업계에 널리 공지되어 있으며 (예를 들어 *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) 또는 *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005) 참조), 아카르보스(acarbose), 아세프로마진 (acepromazine) 말레에이트, 아세트아미노펜, 아세트아졸아미드, 아세트아졸아미드 나트륨, 아세트산, 아세토히드록삼산, 아세틸시스테인, 아시트레틴 (acitretin), 아시클로비르(acyclovir), 알부테롤(albuterol) 술페이트, 알펜타닐(alfentanil), 알로푸리놀 (allopurinol), 알프라졸람(alprazolam), 알트레노게스트(altrenogest), 아만타딘(amantadine), 아미카신

(amikacin) 술페이트, 아미노카프로산, 아미노펜트아미드 수소 술페이트, 아미노필린(aminophylline)/테오필린(theophylline), 아미오다론(amiodarone), 아미트립틸린(amitriptyline), 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate), 암모늄 클로라이드, 암모늄 폴리브테네이트, 아목시실린(amoxicillin), 클라블라네이트(clavulanate) 칼륨, 암모테리신 B 데속시콜레이트(desoxycholate), 암모테리신 B 지질체, 암피실린(ampicillin), 암프롤륨(amprolium), 안타시드(antacid) (경구), 안티베닌(antivenin), 아포모르피온(apomorphine), 아프라마이신(apramycin) 술페이트, 아스코르브산, 아스파라기나아제, 아스피링(aspirin), 아테놀롤(atenolol), 아티파메졸(atipamezole), 아트라쿠륨(atracurium) 베실레이트, 아트로핀 술페이트, 아우르노핀(aurnofin), 아우로티오글루코오스(aurothioglucose), 아자페론(azaperone), 아자티오프린(azathioprine), 아지트로마이신(azithromycin), 바클로펜(baclofen), 바르비투에이트(barbituates), 베나제프릴(benazepril), 베타메타손(betamethasone), 베타네콜(bethanechol) 클로라이드, 비사코딜(bisacodyl), 비스무트 서브살리실레이트, 블레오마이신 술페이트, 볼데논(boldenone) 운데실레네이트, 브로미드, 브로모크립틴(bromocriptine) 베실레이트, 부데노시드(budenoside), 부프레노르핀(buprenorphine), 부스피론(buspirone), 부술폴(бусulfan), 부토르파놀(butorphanol) 타르트레이트, 카베르골린(cabergoline), 칼시토닌 살몬(calcitonin salmon), 칼시트롤, 칼슘 염, 캅토프릴(captopril), 카르베니실린(carbenicillin) 인다닐 나트륨, 카르비마졸(carbimazole), 카르보플라틴(carboplatin), 카르니틴, 카프로펜, 카르베딜롤(carvedilol), 세파드록실(cefadroxil), 세파졸린(cefazolin) 나트륨, 세픽سیم(cefixime), 클로르술론, 세포페라존(cefoperazone) 나트륨, 세포탁심(cefotaxime) 나트륨, 세포테탄(cefotetan) 디나트륨, 세폭시틴(cefexitin) 나트륨, 세포독심 프록세틸(cefepodoxim proxetil), 세프타지딴(ceftazidime), 세프티오푸르(ceftiofur) 나트륨, 세프티오푸르, 세프티악손(ceftioxone) 나트륨, 세팔렉신(cephalexin), 세팔로스포린스(cephalosporins), 세파피린(cephapirin), 목탄 (활성), 클로람부실(chlorambucil), 클로람페니콜(chloramphenicol), 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide), 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide) +/- 클리디늄(clidinium) 브로미드, 클로로티아지드, 클로르페니라민(chlorpheniramine) 말레에이트, 클로르프로마진, 클로르프로파미드(chlorpropamide), 클로르테트라시클린, 융모막 성 생식선 자극 호르몬(chorionic gonadotropin) (HCG), 크로륨, 시메티딘(cimetidine), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 시스아프리드(cisapride), 시스플라틴(cisplatin), 시트레이트 염, 클라리트로마이신(clarithromycin), 클레마스틴(clemastine) 푸마레이트, 클렌부테롤(clenbuterol), 클린다마이신(clindamycin), 클로파지민(clofazimine), 클로미프라민(clomipramine), 클라오나제팜(cloazepam), 클로니딘(clonidine), 클로프로스테놀(cloprostamol) 나트륨, 클로라제페이트(clorazepate) 2칼륨, 클록사실린(cloxacillin), 코데인(codeine) 포스페이트, 콜키신(colchicine), 코르티코트로핀(corticotropin) (ACTH), 코신티로핀(cosyntropin), 시클로포스파미드, 시클로스포린(cyclosporine), 시프로헵타딘(cyproheptadine), 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin)/악티노마이신(actinomycin) D, 달테파린(dalteparin) 나트륨, 다나졸(danazol), 단트롤렌(dantrolene) 나트륨, 답손(dapsone), 데코퀸에이트(decoquinat), 데페록사민(deferoxamine) 메실레이트, 데라콕시브(deracoxib), 데슬로렐린(deslorelin) 아세테이트, 데스모프레신(desmopressin) 아세테이트, 데속시코르티코스테론(desoxycorticosterone) 피발레이트, 데토미딘(detomidine), 텍사메타손(dexamethasone), 텍스판테놀(dexpanthenol), 텍스라아족산(dexraazoxane), 텍스트란(dextran), 디아제팜(diazepam), 디아족시드(diazoxide) (경구), 디클로르펜아미드(dichlorophenamide), 디클로페낙(diclofenac) 나트륨, 디클록사실린(dicloxacillin), 디에틸카르바마진(diethylcarbamazine) 시트레이트, 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol) (DES), 디플록사신(difloxacin), 디곡신(digoxin), 디히드로타키스테롤 (DHT), 딜티아젠펜(diltiazem), 디멘히드리네이트(dimenhydrinate), 디메르카프롤(dimercaprol)/BAL, 디메틸 술폰, 디노프로스트 트로메타민, 디페닐히드라민, 디소피라미드 포스페이트, 도부타민, 도쿠세이트(docusate)/DSS, 돌라세트론(dolasetron) 메실레이트, 돔페리돈(domperidone), 도파민, 도라멕틴(doramectin), 독사프람(doxapram), 독세핀(doxepin), 독소루비신(doxorubicin), 독시시클린(doxycycline), 에데테이트 칼슘 디나트륨, 칼슘 EDTA, 에드로포늄(edrophonium) 클로라이드, 에날라프릴(enalapril)/에날라프릴라트(enalaprilat), 에녹사파린(enoxaparin) 나트륨, 엔로플록사신(enrofloxacin), 에페드린 술페이트, 에피네프린, 에포에틴(epoetin)/에리트르포이에틴(erythropoietin), 에프리노맥틴, 엡시프란텔(epsiprantel), 에리트로마이신(erythromycin), 에스몰롤(esmolol), 에스트라디올 시피오네이트(estradiol cypionate), 에타크린산(ethacrynic acid)/에타크리네이트(ethacrynate) 나트륨, 에탄올 (알코올), 에티드로네이트(etidronate) 나트륨, 에토돌락(etodolac), 에토미데이트(etomidate), 안락사 제제(euthanasia agents) w/ 펜토바르비탈(pentobarbital), 파모티딘(famotidine), 지방산 (필수/오메가), 펠바메이트(felbamate), 펜타닐(fentanyl), 황산제1철, 필그라스티움(filgrastim), 피나스테리드(finasteride), 피프로닐, 플로르페니콜(florfenicol), 플루코나졸(fluconazole), 플루시토신(flucytosine), 플루드로코르티손(fludrocortisone) 아세테이트, 플루마제닐(flumazenil), 플루메타손(flumethasone), 플루닉신 메글루민(flunixin meglumine), 플루오

로우라실 (5-FU), 플루옥세틴(flouxetine), 플루티카손(fluticasone) 프로피오네이트, 플루복사민 말레에이트, 포메피졸(fomepizole) (4-MP), 푸라졸리돈(furazolidone), 푸로세미드(furosemide), 가바펜틴(gabapentin), 겐시타빈(gemcitabine), 겐타미신(gentamicin) 술페이트, 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide), 글루카곤(glucagon), 글루코코르티코이드제(glucocorticoid agents), 글루코사민/콘드로이틴 술페이트, 글루타민, 글리부리드(glyburide), 글리세린 (경구), 글리코피롤레이트(glycopyrrolate), 고나도렐린(gonadorelin), 그리세오풀빈(grisseofulvin), 구아이페네신(guaifenesin), 할로탄(halothane), 헤모글로빈 글루타머(glutamer)-200 (OXYGLOBIN®), 헤파린, 헤타스타치(hetastarch), 히알루로네이트(hyaluronate) 나트륨, 히드라잘린(hydrazaline), 히드로클로로티아지드, 히드로코돈 비타르테이트, 히드로코르티손, 히드로모르폰, 히드록시우레아, 히드록시진, 이포스파미드, 이미다클로프리드, 이미도카르브(imidocarb) 디프로피네이트, 임페넴-실라스타틴(impenem-cilastatin) 나트륨, 이미프라민, 이남리논(inamrinone) 락테이트, 인슐린, 인터페론 알파-2a (인간 재조합), 요오드화물 (나트륨/칼륨), 토근(ipecac) (시럽), 이포데이트(ipodate) 나트륨, 철렉스트란, 이소플루란, 이소프로테레놀(isoproterenol), 이소트레티노인(isotretinoin), 이소속프린(isoxsuprine), 이트라코나졸(itraconazole), 이버멕틴(이베멕틴), 카올린/펙틴, 케타민, 케토코나졸, 케토프로펜(ketoprofen), 케톨락 트로메타민, 락툴로오스(lactulose), 류프롤리드(leuprolide), 레벤티라세탐(levetiracetam), 레보티록신(levothyroxine) 나트륨, 리도카인, 린코마이신(lincomycin), 리오티로닌(liothyronine) 나트륨, 리시노프릴(lisinopril), 로무스틴(lomustine) (CCNU), 리신, 마그네슘, 만니톨, 마르보플록사신(marbofloxacin), 메클로레타민, 메클리진(meclizine), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메데토미딘(medetomidine), 중간 사슬 트리글리세라이드, 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone) 아세테이트, 메게스트롤(megestrol) 아세테이트, 멜라르소민(melarsomine), 멜라토닌, 멜록시칸(meloxicam), 멜팔란(melphalan), 메페리딘(meperidine), 메르캅토푸린(mercaptapurine), 메로페넴(meropenem), 메트포민(metformin), 메타돈(methadone), 메타졸아미드, 메텐아민 만델레이트/히푸레이트(hippurate), 메티마졸(methimazole), 메티오닌, 메토카르바몰(methocarbamol), 메토헥시탈(methohexital) 나트륨, 메토트렉세이트(methotrexate), 메톡시플루란, 메틸렌 블루, 메틸페니데이트(methylphenidate), 메틸프레드니솔론, 메토클로프라미드, 메토프롤롤(metoprolol), 메트로니다졸(metronidazole), 맥실레틴(mexiletine), 미볼레를론(mibolerone), 미다졸람(midazolam) 미네랄 오일, 미노시클린(minocycline), 미소프로스톨(misoprostol), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 모르핀 술페이트, 목시택틴, 날록손(naloxone), 만드롤론(mandrolone) 데카노에이트, 나프록센(naproxen), 마취용 (아편) 아고니스트 마취제, 네오마이신 술페이트, 네오스티그민(neostigmine), 니아신아미드, 니타족사니드(nitazoxanide), 니텐피람(니텐피람), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 니트로글리세린, 니트로프루시드(nitroprusside) 나트륨, 니자티딘(nizatidine), 노보비오신(novobiocin) 나트륨, 니스타틴(nystatin), 옥트레오티드(octreotide) 아세테이트, 올살라진(olsalazine) 나트륨, 오메프로졸(omeprozole), 온단세트론(ondansetron), 아편 지사제(antidiarrheals), 오르비플록사신(orbifloxacin), 옥사실린(oxacillin) 나트륨, 옥사제팜(oxazepam), 옥시부티닌(oxibutynin) 클로라이드, 옥시모르폰(oxymorphone), 옥시트레트라시클린(oxytetracycline), 옥시토신, 파미드로네이트(pamidronate) 디나트륨, 판크레플리파아제(pancrelipase), 판크로늄(pancuronium) 브로미드, 파로모마이신(paromomycin) 술페이트, 파로제틴(parozetine), 펜실라민, 일반 정보 페니실린, 페니실린 G, 페니실린 V 칼륨, 펜타조신(pentazocine), 펜토바르비톨(pentobarbital) 나트륨, 펜토산(pentosan) 폴리술페이트 나트륨, 펜톡시필린(pentoxifylline), 페르골리드(ergolide) 메실레이트, 페노바르비톨(phenobarbital), 페녹시벤즈아민, 페닐부타존(phenylbutazone), 페닐에프린, 페니프로판올아민, 페니토인(phenytoin) 나트륨, 페로몬, 비경구 포스페이트, 피토나디온(phytonadione)/비타민 K-1, 피모벤단(pimobendan), 피페라진, 피릴리마이신(pirlimycin), 피록시캄(piroxicam), 폴리술페이트화 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan), 포나주릴(ponazuril), 칼륨 클로라이드, 프랄리독심 클로라이드, 프라조신(prazosin), 프레드니솔론(prednisolone)/프레드니손(prednisone), 프림이돈(primidone), 프로카인아미드, 프로카르바진(procarbazine), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 프로판텔린(propanteline) 브로미드, 프로피오니박테륨 아크네스(propionibacterium acnes) 주입, 프로포폴(propofol), 프로프라놀롤(propranolol), 프로타민 술페이트, 슈도에페드린, 입실룸(psyllium) 친수성 무실로이드(mucilloid), 피리도스티그민(pyridostigmine) 브로미드, 피릴라민 말레에이트, 피리메타민, 퀴나크린(quinacrine), 퀴니딘(quinidine), 라니티딘(ranitidine), 리팜핀(rifampin), s-아데노실-메티오닌 (SAME), 염수/고침투압 설사제, 셀라멕틴, 셀레길린(selegiline) 1-데프레닐(deprenyl), 세르트랄린(sertraline), 세벨라머(sevelamer), 세보플루란(sevoflurane), 실리마린(silymarin)/큰엉겅퀴(milk thistle), 나트륨 비카르보네이트, 나트륨 폴리스티렌 술포네이트, 나트륨 스티보글루코네이트(stibogluconate), 나트륨 술페이트, 티오황산나트륨, 소마토포린(somatotropin), 소탈롤(sotalol), 스펙티노마이신(spectinomycin), 스피로놀락톤, 스타노졸롤(stanozolol), 스트렙토키나아제(streptokinase), 스트렙토조신(streptozocin), 속시

머(succimer), 숙시닐콜린(succinylcholine) 클로라이드, 수크랄페이트(sucralfate), 수펜타닐(sufentanil) 시트레이트, 술폰클로로피리다진 나트륨, 술폰디아진(sulfadiazine)/트리메트로프림(trimethoprim), 술폰파메톡사졸(sulfamethoxazole)/트리메토프림(trimethoprim), 술폰파디멘톡신(sulfadimentoxine), 술폰파디메톡신(sulfadimethoxine)/오르메토프림(ormetoprim), 술폰살라진(sulfasalazine), 타우린, 테폭살린(tepoxaline), 테르비나플린(terbinafine), 테르부탈린(terbutaline) 술폰염, 테스토스테론, 테트라시클린, 티아세타르사미드 나트륨, 티아민, 티오구아닌(thioguanine), 티오펜탈(thiopental) 나트륨, 티오테파(thiotepa), 티로트로핀(thyrotropin), 티아물린(tiamulin), 티카르실린(ticarcilin) 디나트륨, 틸레타민/졸라제팜(zolazepam), 틸목신(tilmocsin), 티오프로닌(tiopronin), 토브라마이신(tobramycin) 술폰염, 토카이니드(tocainide), 톨라졸린(tolazoline), 텔페남산(telfenamic acid), 토피라메이트(topiramate), 트라마돌(tramadol), 트림시놀론 아세토니드(trimcinolone acetonide), 트리엔틴(trientine), 트릴로스탄(trilostane), 트리메프락신(trimeprexine) 타르트레이트 w/프레드니솔론, 트리켈렌아민, 틸로신(tylosin), 우르도시올(urdosiol), 발프로산(valproic acid), 바나뎀, 반코마이신(vancomycin), 바소프레신(vasopressin), 베쿠로늄(vecuronium) 브로미드, 베라파밀(verapamil), 빈블라스틴(vinblastine) 술폰염, 빈크리스틴(vincristine) 술폰염, 비타민 E/셀레늄, 와파린(warfarin) 나트륨, 크실라진, 이오힘빈(yohimbine), 자피를루카스트(zafirlukast), 지도부딘(zidovudine) (AZT), 아연 아세테이트/아연 술폰염, 조니사미드 및 이의 혼합물을 비제한적으로 포함한다.

[0086] 본 발명의 한 구현예에서, 추가적인 아틸피라졸 화합물 예컨대 페닐피라졸이 본 발명의 국소 조성물 중에 포함될 수 있다. 아틸피라졸은 당업계에 공지되어 있으며 본 발명의 소프트 츠어블 (soft chewable) 조성물 중에서 이속사졸린 화합물과의 조합에 적합하다. 이러한 아틸피라졸 화합물의 예는 미국 특허 제 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 및 7,759,381 호 (모두 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어 있는 것들을 비제한적으로 포함한다.

[0087] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 살비제, 구충제 및/또는 살충제로서 작용하는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 또는 락탐이 본 발명의 조성물 중에 포함될 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위해서, 본원에서 사용한 바와 같은 용어 "마크로시클릭 락톤" 은 자연 발생적 및 합성 또는 반-합성 아버멕틴 및 밀베마이신 화합물 모두를 포함한다.

[0088] 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 마크로시클릭 락톤은 비제한적으로, 자연적으로 생성된 아버멕틴 (예를 들어 A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} 및 B_{2b} 로서 지정된 성분 포함) 및 밀베마이신 화합물, 반-합성 아버멕틴 및 밀베마이신, 아버멕틴 단당류 화합물 및 아버멕틴 아글리콘 화합물을 포함한다. 조성물에서 사용될 수 있는 마크로시클릭 락톤 화합물의 예는 아버멕틴, 디마렉틴 (dimadectin), 도라맥틴, 엠마맥틴, 에프리노맥틴, 이버멕틴, 라티렉틴, 레피맥틴, 셀라맥틴, ML-1,694,554 및 밀베마이신, 예컨대 비제한적으로, 밀베맥틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시렉틴 및 네마렉틴 (nemadectin) 을 비제한적으로 포함한다. 상기 아버멕틴 및 밀베마이신의 5-옥소 및 5-옥심 유도체가 또한 포함된다.

[0089] 마크로시클릭 락톤 화합물은 당업계에 공지되어 있으며 상업적으로 또는 당업계에 공지된 합성 기술을 통해 용이하게 수득할 수 있다. 널리 이용가능한 기술 문헌 및 상업 문헌을 참조한다. 아버멕틴, 이버멕틴 및 아버멕틴에 대해서는, 예를 들어 ["Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., 또는 Albers-Schoenberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221] 을 참조할 수 있다. 도라맥틴에 대해서는, ["Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15] 를 참조할 수 있다. 밀베마이신에 대해서는, 그 중에서도, [Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, 미국 특허 제 4,134,973 호 및 EP 0 677 054] (모두 본원에 참고로 포함됨) 를 참조할 수 있다.

[0090] 아버멕틴 및 밀베마이신의 구조는, 예를 들어 복잡한 16-원 마크로시클릭 락톤 고리를 공유함으로써 밀접하게 관련되어 있다. 아버멕틴의 자연적 생성물이 미국 특허 제 4,310,519 호에 개시되어 있으며 22,23-디히드로 아버멕틴 화합물이 미국 특허 제 4,199,569 호에 개시되어 있다. 그 중에서도, 미국 특허 제 4,468,390, 5,824,653 호, EP 0 007 812 A1, 영국 특허 명세서 1 390 336, EP 0 002 916, 및 뉴질랜드 특허 제 237 086 호가 또한 언급될 수 있다. 자연 발생적 밀베마이신이 미국 특허 제 3,950,360 호 뿐 아니라 ["The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996)] 에 인용된 여러 참고문헌에 기재되어 있다. 라티렉틴이 ["International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003)] 에 기재되어 있다.

이들 화합물 부류의 반-합성 유도체는 당업계에서 널리 공지되어 있으며 예를 들어 미국 특허 제 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 호 및 EP 0 667 054 (모두 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어 있다.

[0091] 한 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합 중 하나 이상의 유효량을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 국소 수의학적 조성물은 아바멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 도라멕틴 또는 셀라멕틴, 또는 이의 조합 중 하나 이상의 유효량을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 이버멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합 중 하나 이상의 유효량을 포함할 수 있다.

[0092] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 피프로닐 및 피메트린을 포함하는 국소 조성물은 곤충 성장 조절제 (IGR) 로서 공지된 부류의 활성제를 포함할 수 있다. 이러한 군에 속하는 화합물은 전문가에게 널리 공지되어 있으며 광범위하게 상이한 화학적 부류를 나타낸다. 이들 화합물은 모두 해충의 발생 또는 성장을 방해함으로써 작용한다. 곤충 성장 조절제는 예를 들어 미국 특허 제 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225 호, EP 0 179 022 또는 U.K. 2 140 010 뿐 아니라 미국 특허 제 6,096,329 및 6,685,954 호 (모두 본원에 참고로 포함됨) 에서 기재되어 있다.

[0093] 한 구현예에서 본 발명의 조성물은 유충 호르몬을 모방하거나 곤충에서의 유충 호르몬 수준을 조정하는 IGR 화합물을 포함할 수 있다. 유충 호르몬 모방체의 예는 아자디라크틴 (azadirachtin), 디오페놀란 (difenolan), 페녹시카르브 (fenoxycarb), 히드로프렌 (hydroprene), 키노프렌 (kinoprene), 메토프렌 (methoprene), 피리프록시펜 (pyriproxyfen), 테트라히드로아자디라크틴 및 4-클로로-2(2-클로로-2-메틸-프로필)-5-(6-요오도-3-피리딜메톡시)피리다진-3(2H)-온을 포함한다.

[0094] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 키틴 합성 저해제인 IGR 화합물을 포함한다. 키틴 합성 저해제는 클로로플루아주론 (chlorofluazuron), 사이로마진 (cyromazine), 디플루벤주론 (diflubenzuron), 플루아주론 (fluazuron), 플루사이클록수론 (flucyclozuron), 플루페녹수론 (flufenoxuron), 헥사플루모론 (hexaflumoron), 루페누론 (lufenuron), 테부페노지드 (tebufenozide), 테플루벤주론 (teflubenzuron), 트리플루모론 (triflumoron), 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐우레아, 1-(2,6-디플루오로-벤조일)-3-(2-플루오로-4-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)-페닐우레아 및 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐우레아를 포함한다.

[0095] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 벤즈이미다졸, 이미다조티아졸, 테트라히드로피리미딘 및 오르가노포스페이트 부류의 화합물을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 향선충제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 티아벤다졸, 캄벤다졸, 파르벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 플루벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 시클로벤다졸, 페반텔, 티오파네이트 및 이의 o,o-디메틸 유사체를 비제한적으로 포함하는 벤즈이미다졸이 조성물에 포함될 수 있다.

[0096] 다른 구현예에서, 조성물은 테트라미솔, 레바미솔 및 부타미솔을 비제한적으로 포함하는 이미다조티아졸 화합물을 포함할 수 있다.

[0097] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 피란텔, 옥산텔 (oxantel) 및 모란텔을 비제한적으로 포함하는 테트라히드로피리미딘 활성제를 포함할 수 있다.

[0098] 적합한 오르가노포스페이트 활성제는 비제한적으로, 쿠마포스 (coumaphos), 트리클로르폰 (trichlorfon), 할록손 (haloxon), 나프탈로포스 (naftalofos) 및 디클로르보스 (dichlorvos), 헵테노포스 (heptenophos), 메빈포스 (mevinphos), 모노크로토포스 (monocrotophos), TEPP 및 테트라클로르빈포스 (tetrachlorvinphos) 를 포함한다.

[0099] 다른 구현예에서, 조성물은 중성 화합물로서 향선충 화합물 페노티아진, 피페라진 및 다양한 염 형태, 디에틸카르바마진, 페놀 예컨대 디소페놀, 함비소제 예컨대 아르세나미드 (arsenamides), 에탄올아민 예컨대 베페늄 (bephenium), 테늄 클로실레이트 (thenium closylate) 및 메티리딘; 시아닌 염료 예컨대 피르비늄 클로라이드, 피르비늄 파모에이트 및 디티아자닌 요오디드; 이소티오시아네이트 예컨대 비토스카네이트 (bitoscanate), 수라민 (suramin) 나트륨, 프탈로핀 (phthalofyne) 및 각종 자연적 생성물, 예컨대 비제한적으로, 히그로마이신 B, α-산토닌 및 카이닌산을 포함할 수 있다.

- [0100] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 항흡충제를 포함할 수 있다. 적합한 항흡충제는 비제한적으로, 미라실 예컨대 미라실 D 및 미라산; 프라지판텔, 클로나제팜 및 이의 3-메틸 유도체, 올티프라즈, 루칸톤, 히칸톤, 옥삼니퀸, 아모스카네이트, 니리다졸, 니트로자이닐, 당업계에 공지된 다양한 비스페놀 화합물 예컨대 헥사클로로펜, 비티오놀, 비티오놀 술폰사이드 및 메니클로폴란; 트리브롬살란, 옥시클로자나이드, 클리옥사나이드, 라폭사나이드, 니트록시닐, 브로티아나이드, 브로목사나이드 및 클로산텔을 포함하는 다양한 살리실라닐라이드 화합물; 트리클라벤다졸, 디암페네타이드, 클로르술론, 헤톨린 및 에메틴을 포함한다.
- [0101] 다양한 염 형태의 아래콜린, 부나미딘, 니클로사마이드, 니트로스카네이트, 파로모마이신, 파로모마이신 II, 프라지판텔 및 엡시프란텔을 비제한적으로 포함하는 항촌충 화합물이 또한 본 발명의 조성물에 유리하게 사용될 수 있다.
- [0102] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 절지동물 기생충에 대해 효과적인 다른 활성제를 포함할 수 있다. 적합한 활성제는 비제한적으로, 브로모시클렌, 클로르단, DDT, 엔도술판, 린단, 메톡시클로르, 톡사펜, 브로모포스, 브로모포스-에틸, 카르보페노티온, 클로르펜빈포스, 클로르피리포스, 크로톡시포스, 시티오에이트, 디아지논, 디클로르엔티온, 디엠토에이트, 디옥사티온, 에티온, 팜푸르, 페니트로티온, 펜티온, 포스피레이트, 요오도펜포스, 말라티온, 날레드, 포살론, 포스메트, 폭심, 프로페탐포스, 로넬, 스티로포스, 알레트린, 시할로트린, 사이피메트린, 델타메트린, 펜발러레이트, 플루시트리네이트, 피메트린, 페노트린, 피레트린, 레스메트린, 벤질벤조에이트, 카본 디술파이드, 크로타미돈, 디플루벤주론, 디페닐아민, 디술파람, 이소보르닐 티오시아네이트 아세테이트, 메토프렌, 모노술파람, 피레노닐부톡시드, 로테논, 트리페닐틴 아세테이트, 트리페닐틴 히드록시드, 디트, 디메틸 프탈레이트, 및 화합물 1,5a,6,9,9a,9b-헥사히드로-4a(4H)-디벤조푸란카르복살데히드 (MGK-11), 2-(2-에틸헥실)-3a,4,7,7a-테트라히드로-4,7-메타노-1H-이소인돌-1,3(2H)디온 (MGK-264), 디프로필-2,5-피리딘디카르복실레이트 (MGK-326) 및 2-(옥틸티오)에탄올 (MGK-874) 을 포함한다.
- [0103] 또 다른 구현예에서, 국소 수의학적 조성물 중에 포함될 수 있는 항기생충제는 세크레틴 수용체 부류에 속하는 시냅스전 수용체를 자극함으로써 신경근 접합부에서 작용하여 기생충의 마비 및 사멸을 유도하는, 펩티드들을 비제한적으로 포함하는 생물학적으로 활성인 펩티드 또는 단백질일 수 있다. 펩티드의 한 구현예에서, 상기 펩티드는 에모덱시드 (emodepside) 이다 (Wilson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86 참조).
- [0104] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물은 네오니코티노이드 부류의 구충제로부터의 활성제를 포함할 수 있다. 네오니코티노이드는 곤충의 특정 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하고 저해한다. 한 구현예에서, 본 발명의 국소 조성물에 포함될 수 있는 네오니코티노이드 살충제는 이미다클로프리드이다. 이러한 부류의 작용제는 예를 들어 미국 특허 제 4,742,060 호 또는 EP 0 892 060 (모두 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 네오니코티노이드 부류 살충제의 또 다른 활성제인 니텐피람을 포함할 수 있다. 벼룩 방제를 위한 니텐피람의 용도는 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제 5,750,548 호에 기재되어 있다.
- [0105] 본 발명의 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물과 조합될 수 있는 살충제는 세미카르바존, 예컨대 메타플루미존이다.
- [0106] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 유리하게는, 당업계에 공지되어 있는 하나 이상의 기타 이속사졸린 화합물을 포함할 수 있다. 체외기생충에 대해 매우 효과적인 이들 활성제는 US 7,964,204 및 WO 2007/079162; US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828; WO 2011/075591 및 US 2011/0152312, 및 US 7,662,972 에 기재되어 있으며, 이들 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0107] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 노들리스포르산 및 이의 유도체가 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이러한 화합물은 인간 및 동물에서의 감염을 치료하거나 예방하는데 사용되고, 예를 들어 미국 특허 제 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 및 6,399,786 호 (이들 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어

있다. 조성물은 상기 인용한 문헌에 기재되어 있는 것들과 같은 모든 입체이성질체를 포함하는 당업계에 공지되어 있는 하나 이상의 노둘리스포르산 유도체를 포함할 수 있다.

[0108] 또 다른 구현예에서, 모네판텔 (ZOLVIX) 등과 같은 아미노 아세토니트릴 부류 (AAD) 의 화합물 중 구충제 화합물이 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이들 화합물은 예를 들어 [US 7,084,280 (Ducray et al.) (본원에 참고로 포함됨); Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181] 에 기재되어 있다.

[0109] 본 발명의 조성물은 또한, 본원에 참고로 포함되는 US 특허 제 8,088,801 호 및 US 2010/0125089 (Soll et al.) 에 기재되어 있는 것들과 같은 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 화합물, 및 본원에 또한 참고로 포함되는 미국 특허 제 7,964,621 호 (Le Hir de Fallois) 에 기재되어 있는 바와 같은 이들 화합물의 티오아미드 유도체를 포함할 수 있다.

[0110] 본 발명의 조성물은 또한 데르판텔 (derquantel) 을 비롯한 파라헤르쿠아미드 (paraherquamide) 화합물 및 이들 화합물의 유도체를 포함할 수 있다 (Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; 및 Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408 참조). 파라헤르쿠아미드 부류 화합물은 특정 기생충에 대한 활성을 갖는 스피로디옥세피노 인돌 코어를 포함하는 공지된 부류의 화합물이다 (Tett. Lett. 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, 및 *J. Antibiotics* 1991, 44, 492 참조). 추가로, 구조적으로 관련된 마크포르틴 부류의 화합물, 예컨대 마크포르틴 A-C 가 또한 공지되어 있고, 본 발명의 제형과 조합될 수 있다 (*J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 및 *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977 참조). 파라헤르쿠아미드 유도체에 대한 추가적인 참고는 예를 들어 WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 및 US 2010/0197624, 미국 특허 5,703,078 및 미국 특허 5,750,695 에서 찾을 수 있고, 이들 문헌 모두는 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0111] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 조성물은 토양 방선균 사카로폴리스포라 스피노사 (*Saccharopolyspora spinosa*) 에 의해 생성된 스피노신 활성제 (예를 들어 Salgado V.L. and Sparks T.C., "*The Spinosaurs: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*," in *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005 참조) 또는 반-합성 스피노소이드 활성제를 포함할 수 있다. 스피노신은 통상 인자 또는 성분 A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, 또는 Y 로 지칭되며, 이들 성분 중 임의의 것, 또는 이의 조합이 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 스피노신 화합물은 12-원 마크로시클릭 락톤, 중성 당 (람노오스) 및 아미노 당 (포로사민) 에 용해된 5,6,5-트리시클릭 고리계일 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 이들 화합물 및 기타 자연적 스피노신 화합물, 예컨대 사카로폴리스포라 파고나 (*Saccharopolyspora pagona*) 에 의해 생성된 21-부테닐 스피노신은 당업계에 공지된 종래의 기술에 의해 발효를 통해 생성될 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 기타 스피노신 화합물은 미국 특허 제 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 및 6,001,981 호에 개시되어 있으며, 이들 문헌 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 스피노신 화합물은 비제한적으로, 스피노신 A, 스피노신 D, 스피노사드, 스피네토람, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 스피노사드는 스피노신 A 및 스피노신 D 의 조합물이며, 스피네토람은 3'-에톡시-5,6-디히드로 스피노신 J 및 3'-에톡시 스피노신 L 의 조합물이다.

[0112] 일반적으로, 추가적인 활성제는 약 0.1 µg 내지 약 1000 mg 의 양으로 본 발명의 투여 단위에 포함된다. 통상, 활성제는 약 10 µg 내지 약 500 mg, 약 10 µg 내지 약 400 mg, 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg 의 양으로 포함될 수 있다. 보다 통상적으로, 활성제는 약 5 mg 내지 약 50 mg 의 양으로 본 발명의 조성물 중에 존재할 것이다.

[0113] 본 발명의 국소 조성물 중 추가적인 활성제(들) 의 농도는 통상 활성제의 역가에 따라 약 0.01% 내지 약 30% (w/w) 일 것이다. 마크로시클릭 락톤 활성제를 비제한적으로 포함하는 매우 강력한 활성제에 대한 특정 구현예에서, 활성제의 농도는 통상 약 0.01% 내지 약 10% (w/w), 약 0.01 내지 약 1% (w/w), 약 0.01% 내지 약 0.5% (w/w), 약 0.1% 내지 약 0.5% (w/w) 또는 약 0.01% 내지 약 0.1% (w/w) 일 것이다. 다른 구현예에서, 활성제의 농도는 통상 약 0.1% 내지 약 2% (w/w) 또는 약 0.1% 내지 약 1% (w/w) 일 것이다.

[0114] 다른 구현예에서, 추가적인 활성제(들) 는 통상 원하는 효능을 얻기 위해 높은 농도로 존재할 것이다. 일부 구현예에서, 활성제는 약 1% 내지 약 30% (w/w), 약 1% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 1% 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 약 5% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 조성물 중에 존재할 것이다.

- [0115] 본 발명의 다양한 구현예에서, 추가적인 활성제는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg (동물 체중)의 투여량이 전달되도록 조성물 중에 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 활성제는 통상 약 0.05 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 투여량이 전달되기에 충분한 양으로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 동물 체중 당 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량이 전달되기에 충분한 양으로 존재할 것이다.
- [0116] 추가적인 활성제가 마크로시클릭 락톤과 같은 매우 강력한 화합물 또는 기타 강력한 화합물인 본 발명의 특정 구현예에서, 활성제는 약 0.001 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.01 mg/kg의 투여량이 제공되도록 하는 농도로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 동물 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 투여량이 전달되기에 충분한 양으로 존재한다. 다른 구현예에서, 추가적인 활성제는 약 1 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg (동물 체중)의 투여량이 전달되도록 하는 양으로 존재할 수 있다.
- [0117] 방법 및 용도
- [0118] 한 구현예에서, 본 주제는 동물에서의 기생충 침입의 치료 및/또는 방제 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본원에 기재된 유효량의 제형을 동물에게 투여하는 것을 포함한다. 놀랍게도, 특정 농도에서, 피프로닐 및 퍼메트린의 쇠파리에 대한 놀랍게도 증강된 방충제 활성을 갖는다는 것이 발견되고 본원에 개시되었다. 한 구현예에서, 피프로닐 및 퍼메트린의 조합을 갖는 본 발명의 제형은 예기치 않게, 동일한 투여량이 전달되도록 동일한 투여 농도에서 퍼메트린을 단독으로 함유하는 제형에 비해, 쇠파리에 대한 상당히 더 높은 방충제 효능을 갖는 것으로 발견되었다. 피프로닐이 매우 강력한 살충제임에도 불구하고 체외기생충에 대한 방충제 효능을 갖는 것으로 알려져 있지 않은데, 관찰된 방충제 효능 증가는 놀라운 것이다. 따라서 본 발명의 한 방법은 기타 파리 종류 중에서 쇠파리 (스토목시스 칼시트란스) 및 빨파리 (헤마토비아 이리탄스)를 포함하는 기생 파리의 해충 침입을 박멸하는 것에 관한 것이다.
- [0119] 다른 구현예에서, 본 발명의 용도 및 방법은 이목 (Anoplura) 으로부터의 것들, 예를 들어, 헤마토피누스 종 (Haematopinus spp.), 리노그나투스 (Linognathus spp.), 솔레노포테스 종 (Solenopotes spp.), 페디쿨루스 종 (Pediculus spp.), 프티루스 종 (Pthirus spp.); 털이목 (Mallophaga) 으로부터의 것들, 예를 들어, 트리메노폰 종 (Trimenopon spp.), 메노폰 종 (Menopon spp.), 에오메나칸투스 종 (Eomenacanthus spp.), 메나칸투스 종 (Menacanthus spp.), 트리코텍테스 종, 펠리콜라 종 (Felicola spp.), 다말리네아 종 (Damalinaea spp.), 보비콜라 종 (Bovicola spp.); 쌍시목 (Diptera), 등애아목 (Brachycera) 으로부터의 것들, 예를 들어, 크리소프스 종 (Chrysops spp.), 타바누스 종 (Tabanus spp.), 무스카 종, 히드로타에아 종 (Hydrotaea spp.), 무스시나 종 (Muscina spp.), 헤마토보스카 종 (Haematobosca spp.), 헤마토비아 종 (Haematobia spp.), 스토목시스 종, 판니아 종 (Fannia spp.), 글로시나 종 (Glossina spp.), 루실리아 종 (Lucilia spp.), 칼리포라 종 (Calliphora spp.), 오크메로미아 종 (Auchmeromyia spp.), 코르딜로비아 종 (Cordylobia spp.), 코클리오미아 종, 크리소미아 종 (Chrysomyia spp.), 사르코파가 종 (Sarcophaga spp.), 울파르티아 종 (Wohlfahrtia spp.), 가스테로필루스 종 (Gasterophilus spp.), 오에데미가나 종 (Oedemagena spp.), 히포데르마 종 (Hypoderma spp.), 오에스트루스 종 (Oestrus spp.), 리노에스트루스 종 (Rhinoestrus spp.), 멜로파구스 종 (Melophagus spp.), 히포보스카 종 (Hippobosca spp.); 쌍시목, 모기 아목 (Nematocera) 으로부터의 것들, 예를 들어, 컬렉스 종, 에이디즈 종, 아노펠레스 종, 쿨리코이데스 종 (Culicoides spp.), 플레보토무스 종 (Phlebotomus spp.), 시물리움 종 (Simulium spp.); 벼룩목 (Siphonaptera) 으로부터의 것들, 예를 들어, 스테노세팔리데스 종 (Ctenocephalides spp.), 에치드노파가 종 (Echidnophaga spp.), 세라토피루스 종 (Ceratophyllus spp.), 풀렉스 종 (Pulex spp.); 후기문아목 (Metastigmata) 으로부터의 것들, 예를 들어, 히알롬마 종 (Hyalomma spp.), 리피세팔루스 종, 부필루스 종 (Boophilus spp.), 암블리움마 종 (Amblyomma spp.), 헤마피살리스 종 (Haemaphysalis spp.), 데르마센토르 종, 익소테스 종, 아르가스 종 (Argas spp.), 옥토비우스 종 (Otobius spp.); 중기문아목 (Mesostigmata) 으로부터의 것들, 예를 들어, 데르마니수스 종 (Dermanyssus spp.), 오르니토니수스 종 (Ornithonyssus spp.), 뉴모니수스 종 (Pneumonyssus spp.); 전기문아목 (Prostigmata) 으로부터의 것들, 예를 들어, 체일레티엘라 종, 소레르가테스 종 (Psorergates spp.), 미오비아 종 (Myobia spp.), 데모텍스 종, 네오트롬비쿨라 종 (Neotrombicula spp.); 무기문아목 (Astigmata) 으로부터의 것들, 예를 들어, 아카루스 종 (Acarus spp.), 미오코프테스 종 (Myocoptes spp.), 소로프테스 종 (Psoroptes spp.), 코리오프테스 종 (Chorioptes spp.), 옥토텍테스 종, 사르콕테스 종, 노토에드레스 종 (Notoedres spp.), 크네미도코프테스 종 (Knemidocoptes spp.), 네오크네미도코프테스 종 (Neoknemidocoptes spp.), 시토디테스 종 (Cytodites spp.), 라미노시오프테스 종 (Laminosioptes spp.); 및 벼룩 (시포나프테라 (Siphonaptera), 예를 들어, 스테

노세팔리데스 종 (Ctenocephalides spp.), 에치드노파가 종 (Echidnophaga spp.), 세라토피루스 종 (Ceratophyllus spp.), 풀렉스 종 (Pulex spp.), 진드기 (히알롬마 종 (Hyalomma spp.), 리피세팔루스 종, 부필루스 종 (Boophilus spp.), 암블리움마 종 (Amblyomma spp.), 헤마피살리스 종 (Haemaphysalis spp.), 데르마센토르 종, 익소데스 종, 아르가스 종 (Argas spp.), 오르니토도루스 종 (Ornithodoros spp.), 오토비우스 종 (Otobius spp.)) 및 특히 상기 언급한 쌍시목 (크리소프스 종, 타마누스 종, 무스카 종, 히드로타에아 종, 무스시나 종, 헤마토보스카 종, 헤마토비아 종, 스토목시스 종, 판니아 종, 글로시나 종, 루실리아 종, 칼리포라 종, 오크메로미아 종, 코르딜로비아 종, 코클리오미아 종, 크리소미아 종, 사르코파가 종, 가스테로필루스 종, 오에테마게나 종, 히포테르마 종, 오에스트루스 종, 리노에스트루스 종, 멜로파구스 종, 히포보스카 종) 을 포함하는 해충으로부터의 기생충 침입 및/또는 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 것이다.

[0120] 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 주제는 동물에 존재하는 기생물 및 그의 폐기물 및 배설물을 제거하여 동물의 털가죽 및 피부를 세정하고 상기 동물에게 본원에 기재된 바와 같은 제형을 투여하는 방법에 관한 것이다. 이에 따라 처리된 동물은 눈으로 보기에 더 좋고 감촉이 더 좋은 털가죽을 갖게 된다.

[0121] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "동물" 은 임의의 포유동물 또는 조류를 지칭한다. 본원에 개시된 조성물에 의해 효과적으로 방제되는 기생충에 의해 침입받을 수 있기 때문에, 특히 소, 양, 말, 돼지, 닭 및 개가 상기 조성물 투여로부터 이득을 얻을 수 있다. 유용한 사육 동물은 포유동물, 예를 들어 소, 말, 얼룩말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 야크, 물소, 당나귀, 다마사슴, 순록, 설치류, 모피 동물, 예를 들어 밍크, 친칠라, 라쿤, 조류, 예를 들어 암탉, 닭, 거위, 칠면조, 메추라기 및 오리를 포함한다. 가축은 개를 포함하며, 개의 치료에 특히 주안점을 둔다.

[0122] 구충 제형을 제형화하는 다양한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이들은 경구 제형, 건강 보조식품, 파우더, 스킨 솔루션 (skin solution) (푸어-온 또는 스팟-온), 스프레이, 드랜치 (drenches), 배쓰, 샤워, 제트 (jets), 그리스 (grease), 샴푸 및 크림을 포함한다.

[0123] 특정 관심대상 중에서는 스팟-온 또는 푸어-온 제형으로서 당업계에 공지되어 있는 구충 활성제의 국부화된 국소 적용을 위한 제형이 있다. 제형의 각 유형은 별개의 특성을 갖는다. 예를 들어, 1-N-페닐피라졸 유도체, 예컨대 피프로닐을 포함하는 푸어-온 용액이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 제 6,010,710 호, 미국 특허 제 6,413,542 호, 미국 특허 제 6,001,384 호 및 미국 특허 제 6,413,542 호에 기재되어 있다. 스팟-온 제형은 필요로 하는 이화학적 특성을 갖는 특정 항기생충제를 숙주의 제한된 부위에 국소적으로 전달하기 위한 널리 공지된 기술이다. 예를 들어, 미국 특허 제 5,045,536 호는 체외기생충용의 이러한 제형을 기재하고 있다. 기타 스팟-온 제형은 미국 특허 제 6,426,333 호 및 미국 특허 제 6,482,425 호를 포함한다. 이들 모두 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0124] 한 구현예에서, 조성물은 약 2% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 피프로닐; 약 30% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 퍼메트린; 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하는 스팟-온 제형이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 비로 존재하고, 또한 상기 조성물은 부피가 약 0.5 mL 내지 약 10 mL 인 액체이다. 또 다른 구현예에서, 스팟-온 조성물의 부피는 약 1 mL 내지 약 6 mL 이다.

[0125] 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 5% (w/w) 이상의 피프로닐; 약 40% (w/w) 이상의 퍼메트린; 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하는 스팟-온 제형이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재하고, 또한 상기 조성물은 부피가 약 0.5 mL 내지 약 10 mL 인 액체이다. 또 다른 구현예에서, 스팟-온 조성물의 부피는 약 1 mL 내지 약 6 mL 이다.

[0126] 한 구현예에서, 조성물은 약 5% (w/w) 이상의 피프로닐; 약 40% (w/w) 이상의 퍼메트린; 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하는 스팟-온 제형이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 또는 약 1:25 내지 약 1:3.0 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재하고, 또한 상기 조성물은 부피가 약 0.5 mL 내지 약 10 mL 인 액체이다. 또 다른 구현예에서, 스팟-온 조성물의 부피는 약 1 mL 내지 약 6 mL 이다.

- [0127] 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 피프로닐; 약 40% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 페메트린; 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하는 스팟-온 제형이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재하고, 또한 상기 조성물은 부피가 약 0.5 mL 내지 약 10 mL 인 액체이다. 또 다른 구현예에서, 스팟-온 조성물의 부피는 약 1 mL 내지 약 6 mL 이다.
- [0128] 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 피프로닐; 약 40% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 페메트린; 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하는 스팟-온 제형이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재하고, 또한 상기 조성물은 부피가 약 0.5 mL 내지 약 10 mL 인 액체이다. 또 다른 구현예에서, 스팟-온 조성물의 부피는 약 1 mL 내지 약 6 mL 이다.
- [0129] 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 피프로닐; 약 40% (w/w) 내지 약 50% (w/w) 페메트린; 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하는 스팟-온 제형이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재하고, 또한 상기 조성물은 부피가 약 0.5 mL 내지 약 10 mL 인 액체이다. 또 다른 구현예에서, 스팟-온 조성물의 부피는 약 1 mL 내지 약 6 mL 이다.
- [0130] 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 피프로닐; 약 40% (w/w) 내지 약 50% (w/w) 페메트린; 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈을 포함하는 스팟-온 제형이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 N-메틸 피롤리돈은 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재하고, 또한 상기 조성물은 부피가 약 0.5 mL 내지 약 10 mL 인 액체이다. 또 다른 구현예에서, 스팟-온 조성물의 부피는 약 1 mL 내지 약 6 mL 이다.
- [0131] 본 발명의 국소 조성물은 여러 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 상기 동물의 털가죽 및/또는 피부를 상기 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 한 구현예에서, 제형은 스팟-온 또는 푸어-온 제형이다. 이들 제형은 푸어-온 제형에 대해서는 동물의 등선을 따라 등에, 또는 스팟-온 생성물에 대해서는 등의 1 또는 2 개 지점에서 적용된다. 한 구현예에서, 제형은 동물의 매우 국부화된 부분, 바람직하게는 견갑골 사이에 대하여 동물에게 투여될 것이다. 또 다른 구현예에서, 이러한 국부화된 부분은 10 cm² 미만, 특히 5 내지 10 cm² 의 표면적을 갖는다. 이러한 접촉 또는 적용은 예방적 및 치료적으로 모두 실행될 수 있다.
- [0132] 제형의 투여는 시간상 간헐적일 수 있으며 매일, 매주, 격주, 매월, 격월, 분기별, 또는 더 긴 지속기간 동안 투여될 수 있다. 처리 사이의 시간은 표적 기생충(들), 침입 정도, 처리하는 포유동물 또는 조류의 유형 및 이들이 거주하는 환경과 같은 요인에 따라 좌우된다. 특정 상황에 대한 구체적 투여 기간을 결정하는 것은 전문가의 지식 수준 내에 있다. 본 기재된 방법은 동물이 강력한 기생충 압박에 처해 있는 환경에서의 기생충을 영구적으로 박멸하는 것에 관한 것이며, 이때 이러한 경우 투여는 매일 투여보다 훨씬 낮은 빈도로 수행된다. 예를 들어 한 구현예에서, 본 발명에 따른 처리를 개와 같은 포유동물에 대해 매일 실행할 것이다.
- [0133] 특정 구현예에서, 본 발명에 따른 액체 제형은 스프레이 적용에 적합하며, 상기 스프레이 적용은 예를 들어 펌프 스프레이 또는 에어로졸 스프레이 (가압 스프레이) 를 사용하여 실행될 수 있다. 특정 징후에 대해서, 상기 제형은 또한 물로 희석 후 딥 (dip) 으로서 사용될 수 있으며; 이러한 경우, 제형은 유화 첨가제를 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 조성물은 푸어-온 및 스팟-온 제형으로서 적용된다. 스팟-온 적용이 특히 바람직하다. 본 발명에 따른 제형은 관습적 "단일-용량" 플라스틱 피펫과의 우수한 양립성 및 다양한 기후대에서의 보관 안정성에 의해 구별된다. 이들은 낮은 점도를 가지며 용이하게 적용될 수 있다.
- [0134] 본 발명에 따른 액체 제형은 예를 들어 종래의 교반 탱크 또는 기타 적합한 기기를 사용하여 적절한 양의 성분

을 서로 혼합함으로써 제조될 수 있다. 성분에 따라 요구되는 경우, 이는 보호성 대기 하에, 또는 산소를 제외하는 다른 방법을 사용하여 가동될 수 있다. 스팟-온 제형은 활성 성분을 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 비히클에 용해함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 스팟-온 제형은 동물 표면 상에 치료제 잔여물을 남기기 위해 활성 성분을 캡슐화함으로써 제조될 수 있다. 이들 제형은 처리할 숙주 동물의 종류, 감염의 중증도 및 유형, 및 숙주의 체중에 따라 조합된 치료제의 중량에 대하여 가변적일 것이다.

[0135] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 가시적인 고체를 함유하지 않으며, 이에 완전히 가용화된 피프로닐 및 퍼메트린의 기재한 상승작용적 양을 갖는 맑은 (반드시 무색 투명하지는 않음) 용액이다. 2-성분 용매계는, 곤충도의 활성물이 조성물에 존재함에도 불구하고, 끈적거리게 되거나 끈적거리는 외양이 되는 경향 없이, 털가죽의 결정화 부재와 모피의 미용적 외양 유지의 목표를 확보한다.

[0136] 일부 구현예에서 본원에 개시된 제형은 또한 상승제를 포함할 수 있다. 본 명세서의 의미에 있어서 상승제는, 일부 원하는 활성을 갖지 않으나, 혼합 파트너로서, 활성 화합물의 활성을 증가시키는 의미있는 화합물로서 이해된다. 피페로닐 부톡시드, MGK264, 베르부틴 (verbutin), S,S,S-트리부틸 포스포트리티오에이트가 여기서 예시적 방식으로 언급될 수 있다.

[0137] 필요하지는 않으나, 조성물은 안정성 증강제를 추가로 포함할 수 있다. "안정성 증강제" 는 안정성 증강제의 부재 하 활성제의 안정성과 비교하여 활성제의 안정성을 증강시키는 화합물이다. 안정성 증강제의 예는 글리세롤 포르말 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어 PEG 200) 을 포함한다. 기타 안정성 증강제가 이 분야에서 널리 공지되어 있다. 특정 구현예에서, 소량의 글리세롤 포르말 (예를 들어 5% 이하) 이 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서, 안정성 증강 및 글리세롤 포르말의 용해력 기능이 지지되도록 PEG 200 을 본 발명의 제형에 첨가하는 것이 바람직할 수 있다.

[0138] 본 발명은 또한 본 발명의 제형에 첨가되는 안정성 증강제 양의 적정을 제공한다. 예를 들어, 안정성 증강제가 글리세롤 포르말인 구현예에서, 글리세롤 포르말의 양은 제형 중 피프로닐 및 퍼메트린 조성물의 최적 안정성이 달성되도록 적정될 수 있다. 본 발명의 제형에 존재하는 안정성 증강제의 양은 약 5% w/v 이하 (예를 들어 1.5% w/v) 와 같이 낮을 수 있다. 다른 구현예에서, 안정성 증강제는 약 5-25% w/v, 예를 들어 15% w/v 의 양으로 존재할 것이다.

[0139] 일부 구현예에서 오일성인 본 발명에 따른 용액은, 글리콜 에테르에 추가로, 희석제 또는 비히클 및 또한 활성제(들) 에 대한 용매 (유기 용매) 를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 기재된 2-성분 용매계의 퍼메트린 및 피프로닐 모두를 가용화시키는 능력으로 인해, 추가 용해도 증강제의 사용이 적합하게는 최소화될 수 있다.

[0140] 또한, 필요하지는 않지만, 바람직한 경우, 결정화 저해제가 조성물에서 사용될 수 있다. 이들은: 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 비닐 아세테이트 및 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨 또는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르; 레시틴 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스; 또는 아크릴 유도체, 예컨대 메타크릴레이트 및 기타, 음이온성 계면활성제, 예컨대 알칼리성 스테아레이트, 특히 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 스테아레이트; 칼슘 스테아레이트 또는 트리에탄올아민 스테아레이트; 나트륨 아비에테이트; 알킬 술페이트, 특히 나트륨 라우릴 술페이트 및 나트륨 세틸 술페이트; 나트륨 도데실벤젠술포네이트 또는 나트륨 디옥틸 술포숙시네이트; 또는 지방산, 특히 코코넛 오일에서 유래한 지방산, 양이온성 계면활성제, 예컨대 식 $N^+R'R''R'''Y^-$ (식 중, R', R'', R''' 및 R''' 라디칼은 동일하거나 상이한 임의의 히드록실화된 탄화수소 라디칼이고, Y⁻ 는 강산의 음이온, 예컨대 할라이드, 술페이트 및 술포네이트 음이온임) 의 수용성 4 차 암모늄 염; 세틸트리메틸암모늄 브로마이드는 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나임, 식 $N^+HR'R''R'''Y^-$ (식 중, R', R'' 및 R''' 라디칼은 동일하거나 상이한 임의의 히드록실화된 탄화수소 라디칼이고, Y⁻ 는 상기 정의된 바와 같음) 의 아민 염; 옥타데실아민 히드로클로라이드는 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나임, 비이온성 계면활성제, 예컨대 임의로는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르, 특히 폴리소르베이트 80, 또는 폴리옥시에틸렌화 알킬 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트, 피마자 오일의 폴리옥시에틸렌화 유도체, 폴리글리세롤 에스테르, 폴리옥시에틸렌화 지방 알코올, 폴리옥시에틸렌화 지방산 또는 에틸렌 산화물 및 프로필렌 산화물의 공중합체, 양쪽성 계면활성제, 예컨대 베타인의 치환된 라우릴 화합물, 또는 상기 열거한 화합물 중 2 개 이상의 혼합물을 포함한다.

[0141] 결정화 저해제 쌍이 사용될 수 있다. 이러한 쌍은 예를 들어 중합체 유형의 필름 형성제 및 표면-활성제의 조합을 포함한다. 이들 작용제는 특히 결정화 저해제로서 상기 언급된 화합물에서 선택될 것이다. 본 발명의 특정 구현예에서, 중합체 유형의 필름-형성제는 다양한 그레이드의 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올,

폴리에틸렌 글리콜, 및 비닐 아세테이트 및 비닐피롤리돈의 공중합체를 포함한다. 한 구현예에서, 표면-활성제는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르 및 피마자 오일의 폴리옥시에틸렌화 유도체, 및 특히 다양한 그레이트의 폴리소르베이트, 예를 들어 폴리소르베이트 80 을 비롯한 비이온성 계면활성제로 만들어진 것들을 포함한다.

[0142] 필름-형성제 및 표면-활성제는 특히, 다른 곳에서 언급된 결정화 저해제의 총량의 한도 내에서 유사하거나 동일한 양으로 혼입될 수 있다.

[0143] 본 발명에서 사용될 수 있는 대안적이거나 추가적인 유기 용매는 아세틸트리부틸 시트레이트, 지방산 에스테르 예컨대 디메틸 에스테르, 디이소부틸 아디페이트, 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 부틸 디글리콜, 디메틸 아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭사이드 (DMSO), 디에틸 세바케이트, 디메틸 이소소르비드, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 모노메틸아세트아미드, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, 에틸렌 글리콜; 글리콜 에스테르 예컨대 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 아세테이트, 에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르 아세테이트, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 아세테이트 등; 및 디에틸 프탈레이트, 또는 이들 용매 중 2 개 이상의 혼합물을 포함한다.

[0144] 또한, 기타 가능한 성분 예컨대 식물성 오일: 대두 오일, 땅콩 오일, 피마자 오일, 옥수수 오일, 면실 오일, 올리브 오일, 포도씨 오일, 해바라기 오일 등; 미네랄 오일 예컨대 바셀린, 파라핀, 실리콘 등; 지방족 또는 시클릭 탄화수소 또는 대안적으로, 예를 들어 중간 사슬 (특히 C8 내지 C12) 트리글리세라이드가 특히 언급될 수 있다.

[0145] 연화제 및/또는 전착제 및/또는 필름-형성제가 추가적으로 첨가될 수 있으며, 상기 작용제는 특히 하기에서 선택된다: 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 비닐 아세테이트 및 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르; 레시틴, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 실리콘 오일, 폴리디오르가노실록산 오일, 특히 폴리디메틸실록산 (PDMS) 오일, 예를 들어 실라놀 관능기를 포함하는 것들, 또는 45V2 오일, 음이온성 계면활성제 예컨대 알칼리성 스테아레이트, 특히 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 스테아레이트; 칼슘 스테아레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트; 나트륨 아비에테이트; 알킬 술페이트, 특히 나트륨 라우릴 술페이트 및 나트륨 세틸 술페이트; 나트륨 도데실벤젠술포네이트, 나트륨 디옥틸술포숙시네이트; 지방산, 특히 코코넛 오일에서 유래한 지방산, 양이온성 계면활성제 예컨대 식 $N^+R'R''R'''Y^-$ (식 중, 라디칼 R', R'', R''' 및 R''' 는 임의 히드록실화된 탄화수소 라디칼이고, Y⁻ 는 강산의 음이온 예컨대 할라이드, 술페이트 및 술포네이트 음이온임) 의 수용성 4 차 암모늄 염; 세틸트리메틸암모늄 브로마이드는 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나임, 식 $N^+HR''R'''Y^-$ (식 중, 라디칼 R'', R''' 및 R''' 는 임의 히드록실화된 탄화수소 라디칼이고, Y⁻ 는 상기 정의한 바와 같음) 의 아민 염; 옥타데실아민 히드로클로라이드는 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나임, 비이온성 계면활성제 예컨대 임의로는 폴리옥시에틸렌화되는 소르비탄 에스테르, 특히 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌화 알킬 에테르; 폴리옥시프로필화 지방 알코올 예컨대 폴리옥시프로필렌-스터롤 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트, 피마자 오일의 폴리옥시에틸렌화 유도체, 폴리글리세롤 에스테르, 폴리옥시에틸렌화 지방 알코올, 폴리옥시에틸렌화 지방산, 에틸렌 산화물 및 프로필렌 산화물의 공중합체, 양쪽성 계면활성제 예컨대 베타인의 치환된 라우릴 화합물; 또는 이들 작용제 중 2 개 이상의 혼합물. 연화제는 0.1 내지 10 부피%, 특히 0.25 내지 5 부피% 의 비율로 사용될 수 있다.

[0146] 일부 구현예에서, 액체 담체는 유기 용매 및 임의로는 유기 조용매를 함유할 것이다. 한 구현예에서, 액체 담체 비히클에 대한 유기 용매는 약 10 내지 약 35 의 유전 상수를 가질 것이다. 또 다른 구현예에서, 유기 용매는 약 20 내지 약 30 의 유전 상수를 가질 것이며, 전체 조성물 중 상기 용매의 함량은 조성물 100% 에 대해 나머지를 나타낸다. 이들 매개변수를 기초로 하여 적합한 용매를 선택하는 것은 전문가의 기술력 수준 내에 있다.

[0147] 일부 구현예에서, 액체 담체 비히클에 대한 유기 조용매는 약 100°C 미만의 비등점을 가질 것이다. 또 다른 구현예에서, 유기 조용매는 약 80°C 미만의 비등점을 가질 것이며, 약 10 내지 약 40 의 유전 상수를 가질 것이다. 또 다른 구현예에서, 유기 조용매는 약 20 내지 약 30 의 유전 상수를 가질 것이다. 상기 조용매는 유리하게는 약 1/15 내지 약 1/2 의 용매에 대한 중량/중량 (w/w) 비에 따라 조성물 중에 존재할 수 있다. 한 구현예에서, 조용매는 휘발성이어서 특히 건조 촉진제로서 작용하며, 물 및/또는 용매와 혼합성이다. 다

시금, 이들 매개변수를 기초로 하여 적합한 용매를 선택하는 것은 전문가의 기술력 수준 내에 있다.

- [0148] 액체 담체에 대한 유기 용매는 제형 업계에서 공지되어 있는 통상적으로 허용가능한 유기 용매를 포함한다. 이들 용매는 예를 들어 [Remington Pharmaceutical Science, 제 16 판 (1986)] 에서 발견될 수 있다. 이들 용매는 예를 들어 아세트, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄을 포함한다. 국소 적용에 적합한 용매가 바람직하다.
- [0149] 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 주제는 A) NMP 및 B) 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일을 포함하는 용매계에 관한 것이며, 이때 상기 N-메틸 피롤리돈 및 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일은 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재하고, 이때 용매계에 용해된 것은 하나의 N-아릴피라졸 및 하나의 피레스로이드에서 선택되는 2 개 활성제이다. 이러한 한 구현예에서, 본 주제는 하나의 피레스로이드를 약 30% w/w 내지 약 55% w/w 의 농도로; 하나의 N-아릴피라졸을 약 2% w/w 내지 약 10% w/w 의 농도로; 및 A) 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 B) NMP 를 포함하는 제형에 관한 것이며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 NMP 는 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재한다.
- [0150] 또 다른 구현예에서, 제형은 하나의 피레스로이드를 약 40% w/w 이상의 농도로; 하나의 N-아릴피라졸을 약 5% w/w 이상의 농도로; 및 A) 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 B) NMP 를 포함하며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 NMP 는 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재한다.
- [0151] 또 다른 구현예에서, 제형은 하나의 피레스로이드를 약 40% w/w 이상의 농도로; 하나의 N-아릴피라졸을 약 5% w/w 이상의 농도로; 및 A) 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 B) NMP 를 포함하며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 NMP 는 약 1:2.0 내지 약 1:3.0 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재한다.
- [0152] 또 다른 구현예에서, 제형은 하나의 피레스로이드를 약 40% w/w 이상의 농도로; 하나의 N-아릴피라졸을 약 5% w/w 이상의 농도로; 및 A) 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 B) NMP 를 포함하며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 NMP 는 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재한다.
- [0153] 또 다른 구현예에서, 제형은 하나의 피레스로이드를 약 40% w/w 이상의 농도로; 하나의 N-아릴피라졸을 약 5% w/w 이상의 농도로; 및 A) 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 B) NMP 를 포함하며, 이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 및 NMP 는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 비로 존재한다.
- [0154] 이러한 구현예의 특정 양상에서, 본 주제는 약 2% (w/w) 내지 약 15% (w/w) N-아릴피라졸; 약 30% (w/w) 내지 약 55% (w/w) 피레스로이드; A) 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일, 및 B) NMP (이때 상기 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일, 및 NMP 는 약 1:1.8 내지 약 1:2.8 또는 약 1:2.0 내지 약 1:3.5, 약 1:2.0 내지 약 1:3.0, 약 1:2.5 내지 약 1:3.5 또는 약 1:2.5 내지 약 1:3.0 의, 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르, 지방산 에스테르 또는 중성 오일 대 NMP 의 중량 : 중량 비로 존재함); 및 임의로는 산화방지제를 포함하는 살충 조성물에 관한 것이다.
- [0155] 조성물 중 N-아릴피라졸의 유용한 농도는 약 2% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 이다. 또 다른 구현예에서, N-아릴피라졸의 농도는 약 3% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 또는 약 4% (w/w) 내지 약 8% (w/w) 이다. 또 다른 구현예에서, N-아릴피라졸의 농도는 약 6% (w/w) 이다.
- [0156] 본 발명의 조성물 중 피레스로이드의 유용한 농도는 약 35% (w/w) 내지 약 50% (w/w) 이다. 또 다른 구현예에서, 피레스로이드는 약 40% (w/w) 내지 약 48% (w/w) 의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 피레스로이드의 농도는 약 42% (w/w) 내지 약 47% (w/w) 이다. 또 다른 구현예에서, 조성물 중 피레스로이드의 농도

는 약 45% (w/w) 이다.

- [0157] N-아릴피라졸 및 그의 구충 및 살비 활성은 US 20060014802 A1, W02005090313 A1, FR2834288 A1, W09828277, US6069157, W00031043, DE19824487, W09804530, W09962903, EP0933363, EP0911329, W09856767, US5814652, W09845274, W09840359, W09828279, W09828278, DE19650197, W09824767, EP0846686, EP0839809, W09728126, EP0780378, GB2308365, US5629335, W09639389, US5556873, EP0659745, US5321040, EP0511845, 및 EP0234119, EP0295117, 및 WO 98/24769 로부터 공지되어 있다. 이들 참고문헌은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.
- [0158] 마찬가지로, 피레스로이드는 상대적으로 넓은 구충 작용을 가지며, 일부 대표물은 또한 양호한 살비 효과를 나타낼 수 있다. 상기 토의한 바와 같이, 사용 물질의 상이한 물리화학적 특성으로 인해 특이적인 제형이 요구된다. 그러나, 본원에 기재된 용매계는 피프로닐과 조합된 고농도의 퍼메트린을 가용화시키는 것으로 나타났다.
- [0159] 일부 구현예에서 N-아릴피라졸 및 피레스로이드의 조합을 포함하는 조성물은 시아노피레스로이드 (예를 들어 플루메트린 (flumethrin)), 유형-1 피레스로이드 (예를 들어 퍼메트린) 또는 비-에스테르 피레스로이드 (에토펜프록스 (etofenprox)) 유형 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물은 피레스로이드 α -시아노피레스로이드 (예를 들어 알파-사이퍼메트린, 사이플루트린 (cyfluthrin), 베타-사이플루트린, 사이할로트린 (cyhalothrin), 사이퍼메트린, 델타메트린 (deltamethrin), 펜탈라레이트 (fenvalerate), 플루사이트리네이트 (flucythrinate), 플루메트린 (flumethrin), 타우-플루발리네이트 (tau-fluvalinate)); 유형-1 피레스로이드 (예를 들어 알레트린 (allethrin), 바이오알레트린 (bioallethrin), 퍼메트린, 페노트린 (phenothrin), 레스메트린 (resmethrin), 테트라메트린 (tetramethrin), 트랜스플루트린 (transfluthrin)); 및 비-에스테르 피레스로이드 (예를 들어 에토펜프록스 (etofenprox), 할펜프록스 (halfenprox), 실라플루오펜 (silafloufen)) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0160] 추가로, 그의 용매화물, 특히 수화물의 형태로 활성 화합물을 사용할 수도 있다. 용매화물은 활성 화합물 그 자체의 용매화물, 특히 수화물과 그의 염의 용매화물, 특히 수화물 모두를 의미하는 것으로 이해된다.
- [0161] 이용가능한 경우, 본원에 제공된 활성 화합물의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 산 또는 염기 염이 또한 고려된다. 용어 "산" 은 모든 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산을 고려한다. 무기 산은 광산 예컨대 할로젠화수소산, 예컨대 브롬화수소산 및 염산, 황산, 인산 및 질산을 포함한다. 유기 산은 모든 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 지방족, 지환족 및 방향족 카르복실산, 디카르복실산, 트리카르복실산 및 지방산을 포함한다. 바람직한 산은 직쇄 또는 분지형, 포화 또는 불포화 C1-C20 지방족 카르복실산 (이는 할로젠 또는 히드록실기에 의해 염의 치환됨), 또는 C6-C12 방향족 카르복실산이다. 이러한 산의 예는 아세트산, 탄산, 포름산, 푸마르산, 아세트산, 프로피온산, 이소프로피온산, 발레르산, α -히드록시산, 예컨대 글리콜산 및 락트산, 클로로아세트산, 벤조산, 메탄 술폰산, 및 살리실산이다. 디카르복실산의 예는 옥살산, 말산, 숙신산, 타르타르산 및 말레산을 포함한다. 트리카르복실산의 예는 시트르산이다. 지방산은 모든 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 포화 또는 불포화 지방족 또는 방향족 카르복실산 (탄소수 4 내지 24) 을 포함한다. 그 예는 부티르산, 이소부티르산, sec-부티르산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 및 페닐스테릭산을 포함한다. 기타 산은 글루콘산, 글리코헵톤산, 락토바이온산, 메탄술폰산, 4-톨루엔술폰산, 갈락투론산, 엠보닉산 (embonic acid), 글루탐산 또는 아스파르트산을 포함한다.
- [0162] 용어 "염기" 에는 모든 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기가 고려된다. 이러한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염을 포함한다. 유기 염기는 통상적인 히드로카르빌 및 헤테로시클릭 아민 염을 포함하며, 이는 예를 들어 모르폴린 및 피페리딘 염을 포함한다.
- [0163] 한 구현예에서, 액체 담체는 또한 마이크로에멀전을 포함할 수 있다. 마이크로에멀전은 또한 액체 담체 비히클로서 매우 적합하다. 마이크로에멀전은 수성상, 오일상, 계면활성제 및 보조-계면활성제를 포함하는 4 성분 시스템이다. 이들은 투명하며 등방성 액체일 수 있다.
- [0164] 마이크로에멀전은 오일상 중의 수성상의 미세액적 분산액 또는 반대로 수성상 중의 오일상의 미세액적 분산액으로 구성된다. 이들 마이크로액적의 크기는 200 nm 미만 (에멀전에 대해서는 1000 내지 100,000 nm) 이다. 계면 필름은 계면 장력을 감소시켜 마이크로에멀전이 자연스럽게 형성되게 하는 표면-활성 (SA) 및 부-표면-활성 (Co-SA) 분자의 교대로 구성된다.

- [0165] 오일상은 특히 미네랄 또는 식물성 오일로부터, 불포화 폴리글리코실화 글리세라이드 또는 트리글리세라이드로부터, 또는 대안적으로는 이러한 화합물의 혼합물로부터 형성될 수 있다. 오일상은 트리글리세라이드 예컨대 중간 사슬 트리글리세라이드, 예를 들어 C8-C10 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 오일상은 특히 마이크로에멀전의 약 2 내지 약 15%, 약 7 내지 약 10%, 또는 약 8 내지 약 9% (v/v) 의 농도로 나타날 것이다.
- [0166] 일부 구현예에서, 수성상은 예를 들어 물 또는 글리콜 유도체, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 글리세롤을 포함한다. 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 디프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르가 특히 바람직하다. 일반적으로, 수성상은 마이크로에멀전에서 약 1 내지 약 4% v/v 의 비율로 나타날 것이다.
- [0167] 마이크로에멀전에 대한 계면활성제는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 폴리글리콜화 C8-C10 글리세라이드 또는 폴리글리세릴-6 디올레이트를 포함한다. 이들 계면활성제에 추가로, 보조-계면활성제는 단쇄 알코올, 예컨대 에탄올 및 프로판올을 포함한다.
- [0168] 일부 화합물은 상기 토의한 3 개 성분은 공통적인 것이다 (예를 들어 수성상, 계면활성제 및 보조-계면활성제). 그러나, 동일한 제형의 각 성분은 대해 상이한 화합물을 사용하는 것은 전문가의 기술력 내에 있다.
- [0169] 한 구현예에서, 보조-계면활성제 대 계면활성제 비는 약 1/7 내지 약 1/2 일 것이다. 또 다른 구현예에서, 마이크로에멀전에서 계면활성제의 농도는 약 25 내지 약 75% v/v 이고 보조-계면활성제의 농도는 약 10 내지 약 55% v/v 일 것이다.
- [0170] 마찬가지로, 조용매는 제형 업계에서의 기술자에게 또한 널리 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 조용매는 건조를 촉진하는 것들이며 예를 들어 무수 에탄올, 이소프로판올 (2-프로판올) 또는 메탄올을 포함한다.
- [0171] 본 발명의 생성물의 화학적 제조를 위해서, 당업자는 그 중에서도, "Chemical Abstracts" 및 이에 인용되는 문헌의 전체 내용으로서 처리를 착수하는 것으로 간주된다.
- [0172] 치환기의 성질 및 배열에 따라, 활성 화합물은, 적절하다면, 다양한 입체이성질체 형태로, 특히 에난티오머 및 라세미체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에 따라서, 순수 입체이성질체 및 이의 혼합물 모두를 사용할 수 있다.
- [0173] 본 주제를 하기의 비제한적인 실시예에 의해 추가로 설명하며, 이 실시예는 본 발명을 더 설명하며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되거나 해석되어서는 안된다.
- [0174] 실시예
- [0175] 실시예 1: 랫트에서의 쇠파리 방충성 및 구충 효능
- [0176] 이 연구로, 단일 투여 후 랫트에서의 스토목시스 칼시트란스의 접근을 막고 사멸시키기 위한 피프로닐 및 페메트린을 함유하는 본 발명의 제형의 효능을 평가하였다. 처리군 (제 2 군) 에서의 랫트를, 30 mg/kg 페메트린 및 6.7 mg/kg 피프로닐의 용량이 전달되도록 DMDA 및 DGME 를 0.73:1 의, DMDA 대 DGME 의 비로 함유하는 용매계 중 9.2% (w/w) 피프로닐 및 41.5% (w/w) 페메트린을 함유하는 본 발명의 국소 제형으로 제 0 일에 1 회 처리하였다. 제 3 군에서의 랫트를, 30 mg/kg 의 용량이 전달되도록 페메트린을 단독으로 함유하는 제형으로 처리하였다. 두 가지 처리군을 용매계 위약으로 처리된 대조군과 비교하였다.
- [0177] 처리한 랫트를 1 시간 동안 파리에 노출시킨 후 제거하였다. 죽은 파리를 노출 기간의 끝, 그리고 노출 후 4 시간 및 24 시간에 계수하였다. 피프로닐 + 페메트린군은 측정된 모든 시점에서 매우 높은 수준의 효능을 나타내었다. 또한, 피프로닐 + 페메트린군은 동일한 용량 수준으로의 페메트린 단독군과 비교하여 노출 24 시간 후 측정된 상당히 더 높은 방충성을 나타내었다. 피프로닐이 방충제 활성을 갖는 것으로 알려져 있지 않기 때문에 이러한 발견은 중요한 것이다.
- [0178] 제형의 디프테리아균 살균 효능을 표 1 에 나타내고 도 6 에서 제시하였다. 방충성에 대한 데이터를 표 2 에 나타내고 도 7 에서 제시하였다.

[0179] 표 1.

처리	용량 (mg/kg)	EOE 효능 %	4 시간 효능 %	24 시간 효능 %
퍼메트린	30.0	74.2	82.0	74.7
피프로닐 + 퍼메트린	6.7 30.0	95.8	95.7	95.6

EOE = 노출 기간의 끝

[0180]

[0181] 표 2.

처리	용량 (mg/kg)	방충성 %
퍼메트린	30.0	41.2
피프로닐 + 퍼메트린	6.7 30.0	55.9

[0182]

[0183] 실시예 2: 개에서의 쇠파리 방충성 및 구충 효능

[0184] 이 연구로, 단일 투여 후 개에서의 스토목시스 칼시트란스의 접근을 막고 사멸시키기 위한 피프로닐 + 퍼메트린의 효능을 평가하였다.

[0185] 본 발명의 제형의 파리 방충성 및 구충 활성을 10 마리의 개에서 평가하였다. 추첨에 의해 개를 2 개 군 중 하나에 무작위하게 할당하였다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았고: 제 2 군에서의 개는, 하기 표 3 에서 기재된 피프로닐 및 퍼메트린의 조합을 함유하는 본 발명의 국소 제형을 대략 6.70 mg 피프로닐/kg 및 30.15 mg 퍼메트린/kg 의 용량이 전달되도록 단일 스팟으로 제 0 일에 1 회 국소 투여하였다.

[0186] 표 3: 제형

성분	% w/v	% w/w
피프로닐	10	9.2
퍼메트린	45	41.5
0.7:3:1 (w/w) 에서의 디메틸 데칸아미드 (DMDA):디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DGME)	QS	~49

[0187]

[0188] 제 1, 14, 21 및 28 일에, 개를 대략 100 마리의 3 내지 7 일령 S. 칼시트란스에 노출시켰다. 대략 60 분 후, 살아있는 파리를 바이알에 흡입시키고 죽은 파리를 케이지로부터 수집하였다. 모든 파리를 수집한 후, 살아있는 파리를 사멸시키고 파리 (살아있는 파리 및 죽은 파리) 를 계수하고 섭식 상태 (먹이 공급 대 비공급) 를 측정하기 위해 파쇄하였다. 적절하지 않은 파리 출현으로 인해, 제 7 일에는 파리 노출을 수행하지 못하였다.

[0189] 파리 방충성은, 각각의 노출 기간 동안 대조군과 비교하여 처리군에서 먹이 공급받은 파리의 수를 기반으로 하였다. 방충성은 제 1 일에서의 처리 개에서는 99% 였고, 제 14, 21 및 28 일에는 각각 85.9%, 84.6% 및 61.7% 였다.

[0190] 구충 효능은, 각각의 노출 기간의 끝에 대조군과 비교하여 처리군에서 살아있는 파리의 수를 기반으로 하였다. 처리한 개에서의 구충 효능은 제 1 일에는 100% 였고, 제 14, 21 및 28 일에는 각각 98.7%, 95.5% 및 81.3% 였다. 효능 % 를 표 3 에서 열거하였다.

[0191] 이 연구에서, 피프로닐 + 퍼메트린을 포함하는 조성물은 3 주 동안 S. 칼시트란스 (쇠파리) 에 대해 84.6% 이상

의 방출성 및 95.5% 이상의 구충 효능을 제공하였다.

[0192] 요약 데이터를 표 4 에서 피프로닐 + 페메트린 조성물에 대해 나타내었다:

[0193] 표 4. 요약 데이터

일자	1	7	14	21	28
방출성	99.0	N/A	85.9	84.6	61.7

[0194]

일자	1	7	14	21	28
구충 활성	100.0	N/A	98.7	95.5	81.3

[0195] 실시예 3: 활성물의 결정화

[0196] 4 개의 실험 제형을 6% w/w 피프로닐 및 44.9% w/w 페메트린 및 가변량의 부형제 N-디메틸데칸아미드 (DMDA) 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DGME) 로 제조하였다. DMDA 농도는 5-20% w/w 로 다양하였다. 이들 제형을 -20℃, 4℃ 및 10℃ 를 포함하는 상이한 저온 조건에 두었고; 일부 샘플에 이전 배치에서 증대된 결정을 시딩하였다. 다양한 조건에서의 모든 제형 중에서 결정화가 관찰되었다.

[0197] 본원에 기재된 바와 같은 피프로닐 및 페메트린의 DMDA-함유 제형을 저온에 두었다. 일부 샘플에 결정을 시딩하였다. 결정은 DMDA 제형에서 관찰되었다.

[0198] 페메트린과의 양립성 및 용액 중 페메트린 유지 능력에 대해 용매를 스크리닝하였다. 시험 및 결과의 요약 을 표 5 에 나타내었다.

[0199] 표 5.

용매	결정
Captex 170 (카프릴릭/카프릭산 에스테르)	100 %
올레산	100%
프로필렌 글리콜	비혼합성
벤질 벤조에이트	5% 미만
프로필렌 카르보네이트	100 %
글리세롤 포르말	100 %
에탄올	40 %
이소프로필 알코올	비혼합성
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DGME)	100 %
N,N-디메틸데칸아미드 (DMDA)	5% 미만

[0200] 상기 스크리닝은, 벤질 벤조에이트 및 N,N-디메틸데칸아미드가 실험 세트로부터의 페메트린과 가장 양립가능하다는 것을 나타낸다.

[0202] 페메트린과의 양립성에 대해 용매를 스크리닝하는 것에 추가적으로, 44.9% w/w 페메트린 및 6% w/w 피프로닐을 모두 함유하는 여러 실험 배치를 제조하였다. 제조 결과를 표 6 및 표 7 에 나타내었다.

[0203] 표 6.

용매	결과
DGME, 에탄올, 폴리소르베이트 80, PVP	4° C 에서 보관한 시딩한 샘플 및 시딩하지 않은 샘플은 24 시간 내에 100% 결정화하였음
N-메틸피롤리돈	4° C 에서 보관한 시딩한 샘플 및 시딩하지 않은 샘플은 5 일 후 결정이 증대하지 않았음
디메틸 이소소르비드/디이소프로필 아디페이트	모든 성분 첨가 후 용액이 흐리게 변화하였음
디메틸 이소소르비드/벤질 벤조에이트	피프로닐은 불용성이었음
트리아세틴/디이소프로필 아디페이트	피프로닐은 불용성이었음
트리아세틴/벤질 벤조에이트	피프로닐은 불용성이었음

[0204]

[0205] N-메틸피롤리돈을 함유하는 제형이 세트 중 가장 양호한 물리적 안정성을 갖는다.

[0206] 표 7.

제형 (용액 100 g 당 g 또는 % w/w)				제 8 일에서의 결정화		
용매		피프로닐	퍼메트린	제조일	시딩하지 않음	시딩함
DGME	24.5	6	45	제 1 일	무	유
디이소프로필 아디페이트	24.5					
폴리소르베이트 80	3.0	6	45	제 1 일	무	유
DGME	23.0					
디이소프로필 아디페이트	23.0					
DGME	32	6	45	제 2 일	무	유
디이소프로필 아디페이트	17					
DMDA	23.5	6	45	제 3 일	무	유
디이소프로필 아디페이트	25.5					
DMDA	16	6	45	제 3 일	무	유
디이소프로필 아디페이트	33					
NMP	14.5	6	45	제 4 일	무	유, 매우 소량의 결정
디이소프로필 아디페이트	34.5					
NMP	49	6	45	제 5 일	무	무
NMP	44	6	45	제 5 일	무	무
디이소프로필 아디페이트	5					
NMP	44	6	45	제 5 일	무	무
트리아세틴	5					

[0207]

[0208] 주의: 1) 이들 결과는 대략적인 것이며 실험실 스크리닝 데이터를 기반으로 한다. 2) DGME, DMDA, NMP 의 양은 대략적인 것이며 활성물의 검정에 따라 좌우될 것이다. 3) 모든 활성물의 검정은 이들 실험 및 계산에 서 100% 로 추정된다.

[0209] 실시예 4: 본원에서 충분히 기재된 본 발명의 한 제형을 표 8 에 나타내었다.

[0210] 표 8.

성분	% w/w	% w/v
NMP	35	39.4
BHT	0.10	0.11
피프로닐	6.0	6.8
페메트린	44.9	50.5
MIGLYOL® 812	QS (~14)	QS (~15)

[0211]

[0212] 실시예 5: 개에서의 벼룩 (고양이벼룩) 및 진드기 (개진드기) 에 대한 효능

[0213] 50.3 mg/kg 이상의 용량이 제공되도록 하는 양으로 페메트린을 단독으로 함유하는 제형과 비교하여, 각각 6.7 mg/kg 이상 및 50.3 mg/kg 이상의 용량이 전달되도록 하는 양으로 피프로닐 및 페메트린을 함유하는 본 발명의 3 가지 상이한 제형의 효능을 평가하기 위해 연구를 수행하였다.

[0214] 6 마리 개의 5 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 제 2, 3 및 4 군에서의 개를 제 0 일에 상이한 용매계 중 6.0% (w/w) 피프로닐 및 44.9% (w/w) 페메트린을 함유하는 본 발명의 스팟-온 제형으로 처리하였다. 제 5 군에서의 개를 44.9% (w/w) 페메트린을 단독으로 함유하는 스팟-온 제형으로 제 0 일에 처리하였다. 처리 효능을 각각의 관찰점에 대해 제 1 대조군에 대하여 측정하였다. 제형 성분을 하기 표 9 에 나타내었다.

[0215] 표 9.

성분	제 2 군 (% w/w)	제 3 군 (% w/w)	제 4 군 (% w/w)	제 5 군 (% w/w)
피프로닐	6.0	6.0	6.0	
페메트린	44.9	44.9	44.9	44.9
NMP	35	35		35
DGME	QS (~12.5)			QS (~18.7)
MIGLYOL® 812		QS (~12.4)		
BCA			25	
DMDA			QS (~22.6)	
BHT	0.1	0.1		0.1

[0216]

[0217] 모든 개에게, 제 1, 8, 15, 22 및 29 일에 대략 100 마리의 고양이벼룩을 침입시켰다. 제 1, 9, 16, 23 및 30 일에 벼룩을 계수하였다. 모든 개에게 또한, 제 1, 14 및 28 일에 대략 50 마리의 개진드기를 침입시켰다. 제 15 및 29 일에 진드기를 썸카운트 (thumb-count) 하고 계수하고, 제 1, 16 및 30 일에 제거하였다.

[0218] 벼룩에 대한 효능은 제 30 일에 걸쳐 95-100% 범위로, 제 2, 3 및 4 군에 대해 유사하였다. 제 5 군에 대한 효능은 제 1 일에 51% 였고 제 9 일에 96% 의 피크에 도달한 후, 제 30 일에 13% 로 감소하였다.

[0219] 처리 후 24 시간에서의 진드기에 대한 효능은 제 2, 3, 4 및 5 군에 대해 각각 69.1%, 89.9%, 94.7% 및 70.2% 였다. 침입 후 24 시간에서의 진드기에 대한 효능은 제 15 일에 모든 처리군에 걸쳐 91-99% 범위였고 제 29 일에 56-81% 범위였다. 침입 후 48 시간에서의 진드기에 대한 효능은 제 16 일에 모든 처리군에 걸쳐 96-100% 범위였고 제 30 일에 74-85% 범위였다.

[0220] 이 연구는, 페메트린을 단독으로 함유하는 제형에 비해 본 발명의 제형이 고양이벼룩 및 개진드기에 대한 우수한 효능을 제공하였다는 것을 입증한다. 효능 데이터를 또한 도 4 및 5 에서 나타내었다.

[0221] 실시예 6: 개에서의 플레보토무스 페르니시오수스 (Phlebotomus perniciosus) 모래 파리에 대한 방충성 및 효능

[0222] 이 연구로, 단일 투여 후 개에서의 플레보토무스 페르니시오수스 (Phlebotomus perniciosus) 의 접근을 막고 사멸시키기 위한 피프로닐 및 퍼메트린을 함유하는 본 발명의 두 가지 제형의 효능을 평가하였다.

[0223] 실시예 2 에서 기재한 바와 매우 유사한 절차에 따라, 제형의 방충성 및 살충 효능을 연구하였다. 각각 5 마리 개의 3 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 제 2 및 3 군에서의 개를, 6.7 mg/kg 이상의 피프로닐 및 50.3 mg/kg 이상의 퍼메트린 용량이 제공되도록 하기 표 10 에서 기재된 본 발명의 제형으로 제 0 일에 1 회 처리하였다.

[0224] 표 10.

성분	제 2 군 (% w/w)	제 3 군 (% w/w)
피프로닐	6.0	6.0
퍼메트린	44.9	44.9
NMP	35	35
DGME	QS (~ 12.5)	
MIGLYOL [®] 812		QS (~ 12.4)
BCA		
DMDA		
BHT	0.1	0.1

[0225]

[0226] 제 1, 7, 14, 21, 29 및 35 일에 개를 80 마리의 (±5) P. 페르니시오수스 모래 파리에 노출시켰다. 60 분 후, 모래 파리를 제거하고 살아있는 개체 (충혈 또는 미충혈), 죽은 개체 (충혈 또는 미충혈) 로서 분류하였다.

제 2, 8, 15, 22 및 29 일에 노출 약 4 시간 후 및 노출 약 24 시간 후, 죽은 파리의 수를 측정함으로써 효능을 측정하였다. 대조군에서의 충혈된 파리의 수와 비교하여, 처리군에서의 충혈된 파리 (살아있거나 죽은) 를 비교함으로써 방충성을 측정하였다.

[0227] 제 1, 7, 14, 21, 29 및 35 일에서의 제 2 처리군의 개에 대해 관찰된 방충성은 각각 97.0%, 90.1%, 96.0%, 80.0%, 96.4% 및 79.6% 인 것으로 측정되었다. 제 1, 7, 14, 21, 29 및 35 일에서의 제 3 군의 개에 대한 방충성은 각각 94.4%, 94.7%, 99.3%, 88.6%, 97.3% 및 82.5% 인 것으로 발견되었다.

[0228] 제 1, 7, 14, 21, 29 및 35 일에 노출 후 4 시간에서의 제 2 군에 대한 효능은 각각 99.8%, 100.0%, 94.0%, 63.2%, 91.1% 및 65.8% 였다. 제 1, 7, 14, 21, 29 및 35 일에 노출 후 4 시간에서의 제 3 군에 대한 효능은 각각 99.6%, 100.0%, 92.3%, 56.3%, 90.6% 및 70.0% 였다.

[0229] 제 2, 8, 15, 22, 30 및 36 일에 노출 후 24 시간에서의 제 2 군에 대한 효능은 각각 100.0%, 99.4%, 94.4%, 66.3%, 91.7% 및 69.6% 였다. 제 2, 8, 15, 22, 30 및 36 일에 노출 후 4 시간에서의 제 3 군에 대한 효능은 각각 99.6%, 100.0%, 92.6%, 58.0%, 93.1% 및 70.7% 였다.

[0230] 상기 연구는, 본 발명의 제형이 단일 처리 후 개에서의 플레보토무스 페르니시오수스에 대해, 35 일 이상 동안 우수한 방충성 및 30 일 이상 동안 우수한 살충 효능을 제공한다는 것을 입증한다. 데이터를 또한 도 3 에서 나타내었다.

[0231] 실시예 7: 개에서의 쇠파리 (스토목시스 칼시트란스) 에 대한 방충성 및 효능

[0232] 이 연구를, 단일 국소 투여 후 스토목시스 칼시트란스 쇠파리에 대한 피프로닐 및 퍼메트린의 조합을 포함하는 상기 표 8 에서 기재한 본 발명의 스팟-온 제형의 방충성 및 효능을 평가하기 위해 수행하였다.

[0233] 상기 실시예 2 에서 기재한 바와 매우 유사한 절차에 따라, 각각 8 마리 개의 2 개 군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았고 대조군으로서 역할하였다. 제 2 군에서의 개를, 6.8 mg/kg 피프로닐 및 50.5 mg/kg 퍼메트린의 용량이 전달되도록 표 8 의 제형으로 제 0 일에 1 회 처리하였다. 개를 약 60 분 동안 제 1, 7, 14, 21, 28 및 35 일에 대략 100 마리의 쇠파리에 노출시키고, 그후 파리 (살아있는 파리 및 죽은 파리 모두) 를 수집하고 섭식 상태 측정을 위해 검사하였다. 제 2 군의 개에게 투여된 제형의 방충성은 제

1, 7, 14, 21, 28 및 35 일에 각각 100.0%, 100.0%, 99.2%, 97.3%, 96.6% 및 88.7% 인 것으로 측정되었다. 제 2 군의 개에게 적용된 제형의 살충 효능은 제 1, 7, 14, 21, 28 및 35 일에 각각 100.0%, 99.9%, 99.4%, 99.6%, 98.3% 및 98.3% 인 것으로 측정되었다. 방충성 및 효능 데이터를 도 8 및 도 9 에서 나타내었다.

[0234] 실시예 8 의 제형에 대해 35 일 이상의 작용 지속기간을 갖는 스토목시스 칼시트란스에 대한 매우 높은 수준의 방충성 및 살충 효능은 적용된 용량 수준에서 페메트린을 포함하는 국소 제형에 대해 놀라운 것이다. 예를 들어, Fourie 등은 10% 이미다클로프리드 및 50% 페메트린 (본 실시예에서 사용한 제형 중 페메트린의 동일 농도) 을 포함하는 국소 제형이 단지 처리 후 4 주 동안 개에서의 섭식으로부터 82% 의 S. 칼시트란스만을 방지하며 29 일의 평가 기간에 걸쳐 85.6% 의 평균 효능을 나타내었다는 것을 보고하였다 ("The Efficacy of a Topically Applied Combination of Imidacloprid and Permethrin Against Stomoxys calcitrans on Dogs," *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.*, **2006**, vol. 4(1), pp. 29-33 참조). 이 연구에서, 총 29 일 평가 기간에 걸쳐 관찰된 최고 방충성은 처리 1 일 후에 90.2% 인 한편, 모든 다른 시점에서의 방충성은 90% 미만이었다.

본 발명의 제형에 의해 나타난 방충성 및 효능은 상이한 살충 활성제와 조합으로 동일 농도의 페메트린을 포함하는 또 다른 국소 제형에 비해 놀랍게도 우수하다. 피프로닐이 임의의 방충제 활성을 갖는 것으로 알려져 있지 않기 때문에, 우수한 방충성은 특히 놀라운 것이다.

[0235] 실시예 8: 개에서의 모기 (지하집모기) 에 대한 방충성

[0236] 단일 국소 투여 후 지하집모기에 대한 상기 표 8 에서 기재한 본 발명의 스팟-온 제형의 방충성 및 효능을 평가하기 위해 이 연구를 수행하였다.

[0237] 상기 실시예 2 에서 기재한 바와 매우 유사한 절차에 따라, 각각 8 마리 개의 2 개 군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았으며 대조군으로서 역할하였다. 제 2 군에서의 개를 6.8 mg/kg 피프로닐 및 50.5 mg/kg 페메트린의 용량이 전달되도록 표 8 의 제형으로 제 0 일에 1 회 처리하였다. 개를 약 60 분 동안 제 1, 7, 14, 21 및 28 일에 개 1 마리 당 대략 100 마리의 암컷 지하집모기에 노출시키고, 그후 모기 (살아있는 모기 및 죽은 모기 모두) 를 수집하고 섭식 상태를 측정하기 위해 검사하였다.

[0238] 제 2 군의 개에게 투여된 제형의 방충성은 제 1, 7, 14, 21 및 28 일에 각각 99.4%, 98.9%, 94.7%, 91.7% 및 90.4% 인 것으로 측정되었다. 방충성 데이터를 도 10 에 나타내었다.

[0239] 본 명세서 및 특허청구범위 전체에 있어서, 단어 "포함하다" 및 "포함하는" 은 문맥상 다르게 요구되는 경우를 제외하고는 배타적이지 않은 의미로 사용된다.

[0240] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약" 은, 값을 지칭하는 경우, 구체량으로부터, 일부 구현예에서는 $\pm 20\%$, 일부 구현예에서는 $\pm 10\%$, 일부 구현예에서는 $\pm 5\%$, 일부 구현예에서는 $\pm 1\%$, 일부 구현예에서는 $\pm 0.5\%$, 그리고 일부 구현예에서는 $\pm 0.1\%$ 의 편차를 포함하는 것을 의미하며, 이러한 편차는 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물을 이용하기에 적절하다.

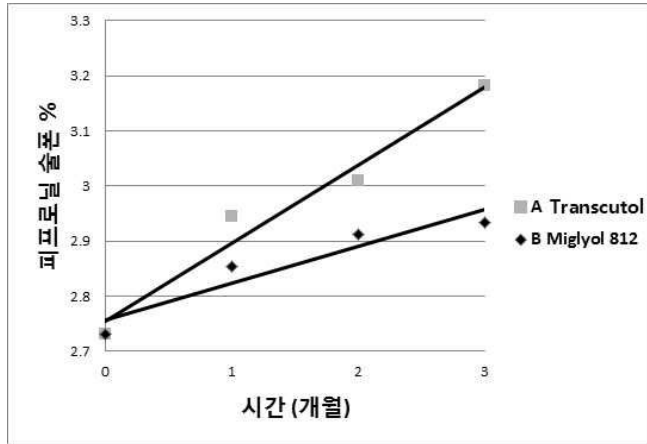
[0241] 모든 출판물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 각각의 개별적 출판물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌이 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타내어지는 바와 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다. 수많은 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌이 본원에 참조되지만, 이러한 참고문헌이, 이들 문헌 중 임의의 것이 당업계의 통상의 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하는 것은 아니다.

[0242] 전술한 주제가 이해를 명확하게 하기 위하여 설명 및 예에 의해 어느 정도 상세히 기재되지만, 특정 변화 및 변형이 첨부된 특허청구범위의 범주 내에서 실행될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

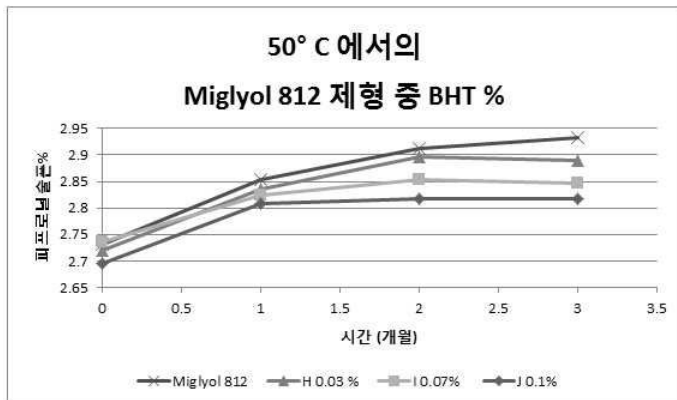
[0243] 따라서 본 발명의 특정 구현예에서 상세히 기술한 바, 본 발명의 취지 또는 범주를 벗어나지 않고 이의 많은 명백한 변형이 가능하기 때문에, 상기 단락에 의해 정의된 본 발명이 상기 설명에서 나타난 특정 세부사항에 제한되지 않는다는 것이 이해된다.

도면

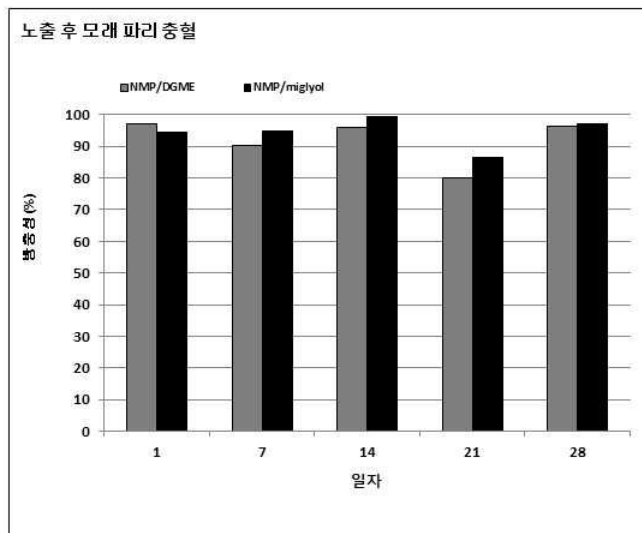
도면1



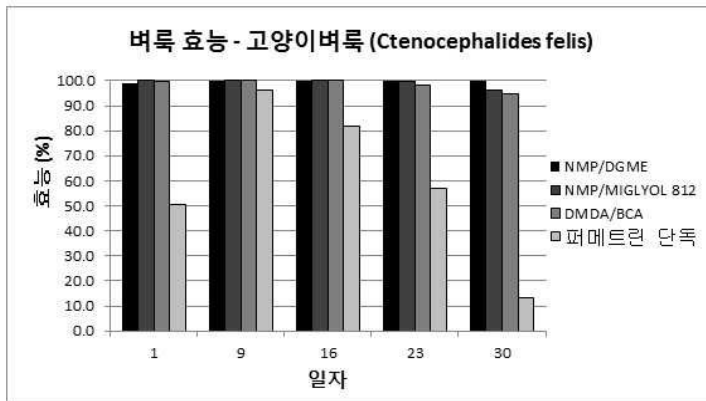
도면2



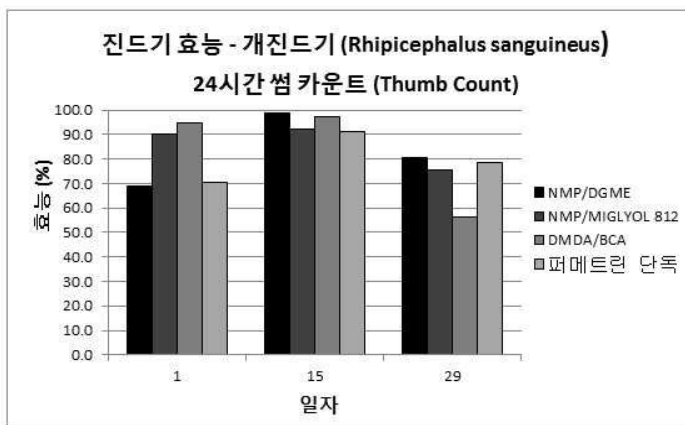
도면3



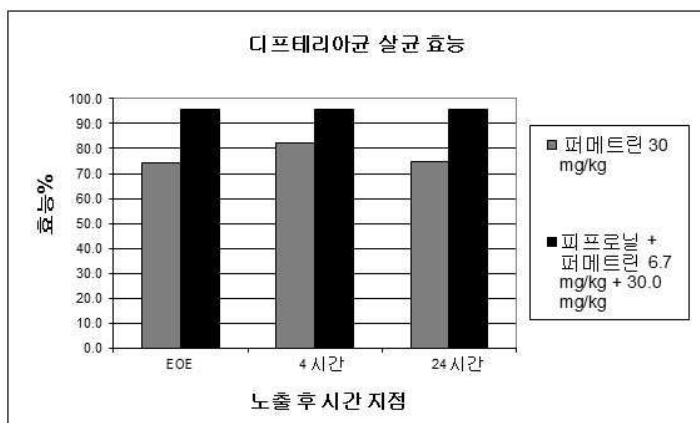
도면4



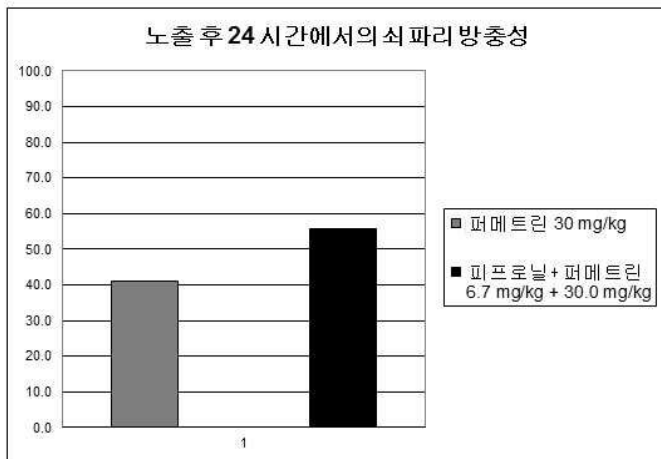
도면5



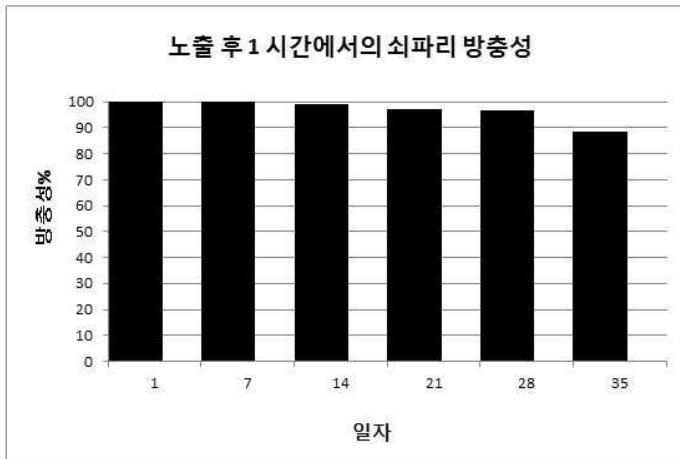
도면6



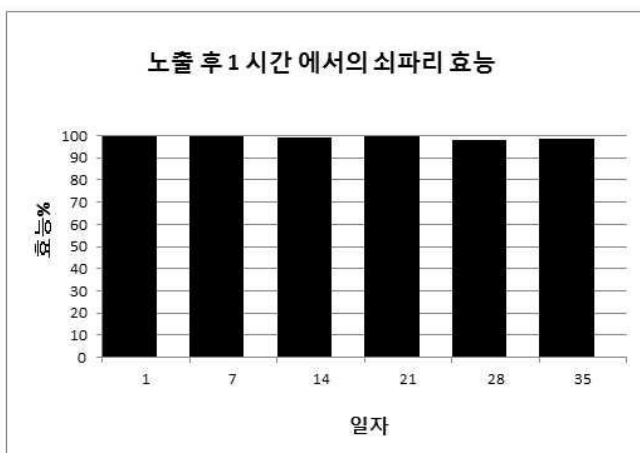
도면7



도면8



도면9



도면10

