

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6933983号  
(P6933983)

(45) 発行日 令和3年9月8日(2021.9.8)

(24) 登録日 令和3年8月24日(2021.8.24)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/42	(2006.01)
A 61 K 31/422	(2006.01)
A 61 P 33/14	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 47/22	(2006.01)
A 61 K	31/42
A 61 K	31/422
A 61 P	33/14
A 61 K	9/08
A 61 K	47/22

請求項の数 16 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-566402 (P2017-566402)
(86) (22) 出願日	平成28年6月22日 (2016.6.22)
(65) 公表番号	特表2018-521995 (P2018-521995A)
(43) 公表日	平成30年8月9日 (2018.8.9)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2016/064449
(87) 國際公開番号	W02016/207234
(87) 國際公開日	平成28年12月29日 (2016.12.29)
審査請求日	令和1年6月21日 (2019.6.21)
(31) 優先権主張番号	15173454.8
(32) 優先日	平成27年6月23日 (2015.6.23)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	510000976 インターベット インターナショナル ベー ー・フェー・ オランダ国、5831・アーネス・ボツ クスメール、ウイム・ドウ・コルベルスト ラート・35
(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(74) 代理人	100129713 弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】衛生化飲料水と共に使用するためのビタミンEを含有するイソオキサゾリン溶液

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

動物の寄生生物寄生の治療または予防における使用のための、医薬上許容される溶媒および共溶媒中のイソオキサゾリンと、ビタミンEとを含む医薬組成物であって、

該イソオキサゾリンが、フルララネル (F l u r a l a n e r)、アフォキソラネル (A f o x o l a n e r)、ロチラネル (L o t i l a n e r) およびサロラネル (S a r o l a n e r) からなる群から選択される1以上であり、該医薬組成物が酸化性サニタイザーを含む飲料水に前記組成物を希釈することによって薬用飲料水を製造するために使用される、ことを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項 2】

ビタミンEがアルファ-トコフェロールである、請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

イソオキサゾリンがフルララネルである、請求項1又は2記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

医薬上許容される溶媒中でイソオキサゾリンを溶解し、ビタミンEを混合する工程を含む、請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物の製造方法。

## 【請求項 5】

請求項1～3のいずれか1項記載の医薬組成物の飲料水中の希釈物を含む、動物の寄生生物寄生の治療または予防における使用のための、薬用飲料水であって、該飲料水が、酸化性サニタイザーを含む、薬用飲料水。

10

20

## 【請求項 6】

飲料水が、少なくとも 0.1 ppm の 酸化性 サニタイザーを含む、請求項 5 記載の薬用飲料水。

## 【請求項 7】

前記 酸化性 サニタイザーが次亜塩素酸塩または二酸化塩素である、請求項 5 又は 6 記載の薬用飲料水。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物を飲料水中に希釈する工程を含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項記載の薬用飲料水の製造方法。

## 【請求項 9】

衛生化飲料水中に医薬組成物を希釈することによる請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項記載の薬用飲料水の製造のため、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物または請求項 4 記載の製造方法により得られる医薬組成物の使用。

## 【請求項 10】

動物の寄生生物寄生の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物または請求項 4 記載の製造方法により得られる医薬組成物の使用。

## 【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物または請求項 4 記載の製造方法により得られる医薬組成物を薬用飲料水により非ヒト動物に投与することを含む、動物の寄生生物寄生の治療または予防方法。

## 【請求項 12】

動物の寄生生物寄生の治療または予防のための医薬の製造のための、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項記載の薬用飲料水または請求項 8 記載の製造方法により得られる薬用飲料水の使用。

## 【請求項 13】

請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項記載の薬用飲料水または請求項 8 記載の製造方法により得られる薬用飲料水を非ヒト動物に投与することを含む、動物の周辺における寄生節足動物の防除および / または低減のための方法。

## 【請求項 14】

請求項 1 記載の医薬組成物に含まれるイソオキサゾリンを薬用飲料水における分解から保護するためのビタミン E の使用であって、該飲料水が 酸化性 サニタイザーを含む、使用。

## 【請求項 15】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物を含む、動物の寄生生物寄生の治療または予防における使用のための、容器。

## 【請求項 16】

請求項 15 記載の容器と、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の医薬組成物の使用説明とを含む、動物の寄生生物寄生の治療または予防における使用のための、 パーツのキット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は獣医寄生虫学および獣医薬理学の分野、特に、非ヒト動物の寄生生物寄生の治療または予防に関する。特に、本発明は、イソオキサゾリン（イソキサゾリン）、溶媒および共溶媒を含む医薬組成物；この医薬組成物を含む薬用飲料水；該医薬組成物の及び該薬用飲料水の製造方法；該医薬組成物の及び該薬用飲料水の（医学的）使用；水サニタイザー（水衛生化物質）を含む薬用飲料水におけるイソオキサゾリンの安定化；該医薬組成物を含む容器；ならびに該容器を含むキットに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

10

20

30

40

50

イソオキサゾリン置換ベンズアミド誘導体は、獣医用の殺虫および殺ダニの用途の可能性を有する農薬としてWO 2005/085216 (Nissan Chem. Ind. Ltd.) に最初に記載され、更に、寄生生物駆除剤としてのそれらの用途が後に開発された。これらの疎水性化合物は5員イソオキサゾール環構造を含有し、これは3位および5位において他のアリールまたはヘテロアリール系に共有結合しており、それぞれ、異なる置換基または幾分広範な側鎖を含有しうる。該イソオキサゾリンはイソオキサゾリン環の5位に少なくとも1つのキラル中心を有する。S-エナンチオマーが寄生生物駆除活性をもたらすようであるが、ラセミ混合物がしばしば使用される。一方、イソオキサゾリン農薬の多数の変異体が例えばWO 2007/079162、WO 2008/122375、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/080250、WO 2010/070068、WO 2010/079077、WO 2011/075591、WO 2011/124998、WO 2012/155352、WO 2012/155676、WO 2012/158396、WO 2015/048371、WO 2015/066277およびEP 2865369に記載されている。幾つかのイソオキサゾリン農薬は、特に、外部寄生生物による寄生の予防または治療における獣医用途として記載された。具体例としては、フルララネル(Fluralaner) (CAS登録番号: 864731-61-3)、アフォキソラネル(Afoxolaner) (CAS RN: 1093861-60-9)、ロチラネル(Lotilaner) (CAS RN: 1369852-71-0)およびサロラネル(Sarolaner) (CAS RN: 1398609-39-6)が挙げられる。

#### 【0003】

これらのイソオキサゾリンは、主として、節足動物のGABA作動性(ゲート化)クロライドチャネルの遮断による神経系に対するそれらの作用による、非常に有効な寄生生物駆除剤であることが公知である(Gasse1ら, 2014, Insect Biochem. Mol. Biol., vol. 45, p. 111; およびShoopら, 2014, Vet. Paras., vol. 201, p. 179)。現在、以下の2つの製剤が商業的に入手可能である: Bravecto(商標) (フルララネル(Fluralaner) - Merck/MSD Animal Health)およびNexGard(商標) (アフォキソラネル(Afoxolaner) - Merial)。これらは共に、特に、ノミおよびダニを防除するためのイヌへの経口投与に関して登録されている。ソフトチューブによる経口摂取の後、活性物質が全身に分布し、外部寄生生物が咬刺すると、それは寄生生物駆除剤の致死量を摂取する。

#### 【0004】

イヌ以外の動物の場合も経口投与経路が同様に有効であるが、集約農業経営において飼育されるブタ、ウシおよび家禽のような動物の場合には、より大量適用に適した投与方法、例えば飲料水による投与が好ましい。それに関しては、PCT/EP2014/078634(その内容を参照により本明細書に組み入れることとする)は、イソオキサゾリン、溶媒および界面活性剤(これは、活性化合物の分離または沈降を伴うことなく既存の飲料水系および水投薬装置によって有効に投与されうる組成物を与える)を含む製剤を記載している。

#### 【0005】

特許出願PCT/EP2014/078636(その内容を参照により本明細書に組み入れることとする)は、飲料水による家禽の、特に寄生節足動物に対する治療のための、そのような組成物の使用の利点を記載している。

#### 【0006】

多くの種類の動物寄生生物が公知である。体内または内部寄生生物と同様に、外部寄生生物が重要である。なぜなら、それは罹患動物の体表でより容易に認められ、動物の保護および経済効果に対するその影響が相当なものとなりうるからである。外部寄生生物は非常に多様であるが、最も重要な有害生物は節足動物、例えば、ハエ、ノミ、シラミ、ナンキンムシおよびカのようないんsect、またはマダニおよびダニのようなクモ類である。多数の

外部寄生生物は、それらの発達段階の 1 以上において、宿主から組織、血液または他の体液を摂取する。負の影響は単なる煩わしさから致死まで様々でありうる。これは、寄生生物と宿主との接触が種々の機械的および生物学的相互作用を含むからである。すなわち、外部寄生生物が皮膚を刺すと、発疹、炎症または二次感染が生じる可能性があり、数千匹の外部寄生生物による反復的吸血は宿主を徐々に貧血状態にする可能性があり、また、該寄生生物は、該寄生生物の口部、唾液またはその糞便から宿主に感染しうる病原体（細菌、リケッチャ、ウイルス、原生動物または蠕虫）の媒介生物となりうる。

#### 【 0 0 0 7 】

P C T / E P 2 0 1 4 / 0 7 8 6 3 4 および P C T / E P 2 0 1 4 / 0 7 8 6 3 6 に記載されている有利な用途の 1 つは、ダニ、例えばデルマニスサス・ガリネ ( *Dermanyssus gallinae* ) ( 家禽アカムシ ) 、オルニトニスサス・シルビアルム ( *Ornithonyssus sylviarum* ) ( トリサシダニ ) およびオー・ブルサ ( *O. bursa* ) ( 热帯トリダニ ) の、家禽への寄生の予防または治療である。これらは家禽舎および家禽農場で生息し、発生し、夜間に、静止しているトリの体表を這い、血液を吸う。病原体を伝染させる危険性とは別に、ダニの重度寄生はトリを貧血状態にしうる。そのような寄生は動物にとって著しく不快であり、また、それは飼料要求率、1 日増体重および産卵のような経済生産レベルの低下を招くだけでなく、獣医医療および消毒のコストの増加をも招くであろう。また、ダニの重度寄生は、トリを取り扱う人々も咬刺されうるため、そのような人々にも悪影響を及ぼすであろう。

#### 【 0 0 0 8 】

ダニ寄生の駆除の通常方法は、例えばスプレー、フォグまたはダストにより家禽舎またはトリ自体を除染するために、ピレスロイド、有機ホスファート、カルバマートまたはスピノサドのような合成有機化学物質を使用する。しかし、ダニは非常に小さく、隙間に隠れるため、そのような処理は中程度に有効であるに過ぎない。また、これらの化学的処理は、寄生生物における耐性の発生ならびに環境上および職業上の安全性に関する懸念により、再検討されつつある。したがって、養鶏においてダニ寄生を治療し予防するためのより有効な代替的方法が必要とされている。

#### 【 0 0 0 9 】

幾つかの国では、動物の飼育に使用される飲料水は種々の水源から得られ、例えば水道水から、そして更に多くの場合には地下水 - 井戸、湖または小川から得られる。そのような水は中程度かつ変動性の水質を有し、多数の汚染物を含有しうる。とりわけ、これらの天然水源の使用は、ウイルス、細菌、寄生生物および単細胞生物のような潜在的に病原性である幾つかの微生物に動物をさらす。ある程度の除染を行うために、動物の飲料水に衛生処理が施されることが多い。選択肢には、濾過、熱または U V 光を用いる物理除染が含まれるが、たいていは化学的除染が適用される。具体例としては、オゾン、過酸化水素、または臭素、ヨウ素もしくは塩素のようなハロゲン原子を含有する化合物の添加が挙げられる。これらの化学的除染は、存在する微生物を効果的に不活性化する酸化ラジカルを飲料水に与える。そのような酸化性サニタイザーは、例えば、直接的に主管路に供給ポンプを使用して、または貯蔵タンクにおける水の前処理を介して、飲料水に加えられる。

#### 【 0 0 1 0 】

特に、塩素含有化合物、例えば次亜塩素酸塩 ( ヒポクロリット ) ( 水性 ) ( C 1 O<sup>-</sup> ; C A S R N : 1 4 3 8 0 - 6 1 - 1 ) または二酸化塩素 ( C 1 O<sub>2</sub> ; C A S R N : 1 0 0 4 9 - 0 4 - 4 ) は安価であり有効であることが判明している。次亜塩素酸塩は pH および温度の影響下で不安定であるため、これは次亜塩素酸塩の水溶液または漂白剤として商業的に入手可能である。1 0 0 p p m ( 百万分率 ) までの動物飲料水の塩素化レベルが可能であるが、動物飲料水の消毒 ( 衛生化 ) に用いられる典型的なレベルは、水管路の最も遠い点の残留塩素レベルとして測定された場合、1 ~ 1 0 p p m である。

#### 【 0 0 1 1 】

幾つかの先行技術刊行物はイソオキサゾリンの経口投与 ( W O 2 0 0 9 / 0 0 3 0 7 5 ) または飲料による投与 ( W O 2 0 0 9 / 0 0 3 0 7 5 , W O 2 0 1 0 / 0 7 0 0 )

10

20

30

40

50

68、WO 2013/026695、WO 2013/026931)を全般的に記載しているが、水サニタイザーを含有する薬用飲料水における使用を記載しているものではなく、また、そのような条件下のイソオキサゾリンの分解からの保護を記載していない。

#### 【0012】

動物への寄生生物寄生を飲料水投与によってイソオキサゾリン寄生生物駆除剤により治療するためには、そのような薬用飲料水を製造するために使用されうる医薬組成物は、飲料水系、投薬ポンプ、哺乳瓶乳首、カップなどにおける活性化合物の分離または沈降を伴うことなく、活性化合物の最高の利用能をもたらすべきである。また、これらの組成物は飲料水における活性化合物の均一な分布および容易な投与を可能にするべきである。また、そのような組成物は、それが衛生化されているか否かにかかわらず、濃縮医薬組成物自体においても、あらゆるタイプの飲料水の希釀物においても、活性化合物を分解から保護するべきである。そのような医薬組成物は未だ全く記載されていない。

10

#### 【発明の概要】

#### 【0013】

したがって、飲料水を介した投与により、その水が水サニタイザーを含有する場合でさえも、動物の寄生生物寄生の予防または治療に有効に使用されうるイソオキサゾリンの溶液を含む医薬組成物を初めて提供することにより、先行技術における1以上の欠点を克服すること、および当分野におけるこの要求に対処することが本発明の目的である。

#### 【0014】

飲料水を介した家禽へのイソオキサゾリン溶液の投与はアカムシに対して非常に有効であることが判明した。すなわち、ディー・ガリネ (D. gallinae)において、0.5 mg / kg のイソオキサゾリンの1回の投与の後、チャレンジ侵襲の24時間後に100%までのダニ死亡率およびダニ抑制レベルが達成可能であり、更にはアカムシの99%の抑制レベルが15日間達成可能であった。同様に、90%以上のトリサシダニ寄生の低減が少なくとも19日間見出された。寄生生物の寄生のそのような抑制により、そのような寄生節足動物の生活環が妨げられることが可能であり、収容舎または農場における新たな有意な集団の定着が動物の生産周期の全体にわたって妨げられうる。

20

#### 【0015】

しかし、本発明者らは、これが全てのタイプの飲料水でうまくいくわけではないことを知って失望した。更なる研究の後、本発明者らは、飲料水中の水サニタイザーの存在と相關する負の効果が存在することを見出した。実際、使用した飲料水が酸化性水サニタイザーを含有していた場合、そのような水中に希釀されたイソオキサゾリンは分解されて活性を喪失した。したがって、本発明者らは、先行技術からの指針に頼ることなく、溶液中の活性化合物のそのような分解を防ぐ一方で、その完全な利用能および最適な有効性を維持するための方法を案出しなければならなかった。

30

#### 【0016】

これは簡単では全くなく、幾つかの非自明な選択および精選を行うことを要した。これは、保護効果に関する親水性および疎水性の両方の幾つかの異なる化合物の試験の結果から明らかである。試験した保護物質の1つは衛生化飲料水におけるイソオキサゾリン分解の予防において十分に機能することもあったが、該化合物は、例えば、薬用飲料水を製造するために飲料水中で希釀されうる濃縮物である医薬組成物自体への長期安定性の付与のような他の重要な基準を満たさないことが後に判明した。具体例は後記に記載されている。

40

#### 【0017】

したがって、本発明者らは、ビタミンEが衛生化飲料水におけるイソオキサゾリン分解を有効に予防しうる一方で、他の好ましい特性、例えば希釀物における利用能および有効性ならびに医薬組成物濃縮物の長期安定性を維持することを見出して驚いた。飲料水中の優れた分散は、ビタミンEの脂肪性を考慮すると、尚更驚くべきものであった。実際、衛生化飲料水中の希釀物において、イソオキサゾリンは今や少なくとも24時間保護される。また、本明細書に記載されている医薬組成物の濃縮溶液は少なくとも18ヶ月の貯蔵寿

50

命を有する。

【0018】

そのような抗寄生生物治療は集約的畜産業において潜在的に大規模で行われうることを考慮すると、これらの効果および改良は顕著なものであり、大きな商業的意義を有する驚くべき技術的効果に相当する。したがって、このようにして本発明の目的が達成され、結果として先行技術の欠点が克服された。

【0019】

ビタミンEが、衛生化飲料水中に希釈された場合に、希釈物中のイソオキサゾリンの分布を妨げることなく、また、医薬組成物の長い貯蔵寿命で、イソオキサゾリンの分解を予防しうる厳密な理由は現在公知ではない。本発明者らは、これらの観察を説明しうるいざれの理論またはモデルによっても束縛されることを望まないが、本発明者らは、特に、イソオキサゾリンの側鎖（本明細書中で定義されているイソオキサゾリンの基TおよびQ）中の窒素原子が飲料水中の酸化性サニタイザーとの反応に対して感受性であると考えている。ビタミンEは、おそらく、衛生化飲料水中の酸化ラジカルがイソオキサゾリンをこれらの基において攻撃し分解するのを防ぐのであろう。また、ビタミンEは医薬組成物中のその他の成分と非常に良く混合しうるようであり、飲料水と良く混合しうる。

10

【0020】

したがって、1つの態様においては、本発明は、医薬上許容される溶媒および共溶媒中にイソオキサゾリンを含む医薬組成物に関するものであり、該イソオキサゾリンは、本明細書中に定義されている化合物であり、該組成物はビタミンEを含むことを特徴とする。

20

【0021】

本発明の医薬組成物は溶媒および共溶媒中のイソオキサゾリンの濃縮溶液（または溶媒和物）であり、該濃縮物は、それを飲料水中に希釈することにより、それが水サニタイザーを含有する場合でさえも、動物用の薬用飲料水の製造のために使用されうる。これは、動物が薬用飲料水を摂取すると、活性な寄生生物駆除化合物であるイソオキサゾリンの有効量を動物に与える。

【0022】

本出願の全体で用いる「衛生化飲料水」は、水サニタイザーを含む飲料水を意味する。しかし、当業者に理解されるとおり、飲料水中の水サニタイザーの濃度は実際には、例えば、サニタイザーが加えられてからの時間、および飲料水設備におけるサンプリングの点によって変動しうる。

30

【0023】

「医薬上許容される溶媒」は、実用的濃度の本発明のイソオキサゾリンを溶解し溶解状態を維持しうる、そしてまた、獣医学的用途、特に食用動物への経口投与に許容される溶媒である。更に、該溶媒は本発明の医薬組成物のその他の構成成分に適合性であり、それが溶解されうる飲料水の嗜好性に負の影響を及ぼさない。そのような溶媒は当技術分野でよく知られており、例えば、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy” (20th Ed., 2000, ISBN: 0 683 30647 2) のようなハンドブックに記載されている。また、規制文書および薬局方に適当な溶媒が記載されている。これらの溶媒は所望の純度および品質で多数の供給元から商業的に入手可能である。

40

【0024】

「共溶媒」は追加的な医薬上許容される溶媒である。そのような共溶媒は、本発明の医薬組成物中にイソオキサゾリンを可溶化するのを補助しうる。

【0025】

共溶媒は本発明の医薬組成物のその他の成分に適合すべきであり、食用動物における経口使用に医薬上許容されるべきである。そのような共溶媒は当技術分野でよく知られており、具体例としては、乳酸エチル、ピロリドン溶媒、例えば2ピロール、または界面活性剤、例えばポリソルベート、またはそれらの混合物が挙げられる。

【0026】

50

「ビタミンE」なる語は、脂溶性である関連化学構造を有する化合物のよく知られたファミリーを意味する。該ファミリーは、化合物の2つの主要群、すなわち、トコフェロールおよびトコトリエノールを含む。ビタミンEは油性物質として一般に入手可能であり、それは植物性物質、例えば種子、堅実、果実または葉、脂身に由来しうるが、合成的に製造されることも可能である。ビタミンとして、それは種々の健康効果を特に皮膚にもたらす。

## 【0027】

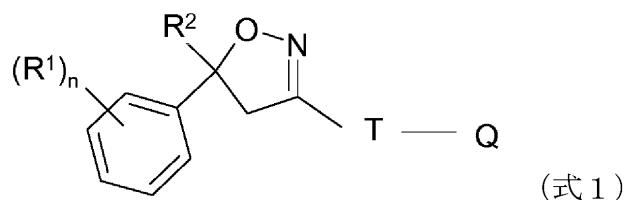
ビタミンEの定義に含まれるものとしては、ビタミンEの天然、合成または半合成形態、2以上の形態の混合物、および例えばエステル（例えば、アセタートまたはスクシナートのエステル）、ポリエチレングリコール、ニコチンまたはリノリンのような結合基を含有する誘導体が挙げられる。

10

## 【0028】

本発明における使用の場合、「イソオキサゾリン」は以下の化合物である。

## 【化1】



20

## 【0029】

式中、

$R^1$  = ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  または  $CN$ ；

$n = 0 \sim 3$  (それらを含む) の整数；

$m = 1$  または  $2$ ；

$R^2 = C_1 - C_3$  ハロアルキル；

$T = 5$  員または  $6$  員または二環式環構造であり、これは、所望により、1以上の基Yにより置換されていてもよい；

$Y =$  メチル、ハロメチル、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2 - C = S$  であるか、または2つの隣接基Yが一緒になって鎖を形成している；

$Q = X - NR^3R^4$ 、 $NR^5 - NR^6 - X - R^3$ 、 $X - R^3$  または5員N-ヘテロアリール環であり、これは、所望により、1以上の基により置換されていてもよい；

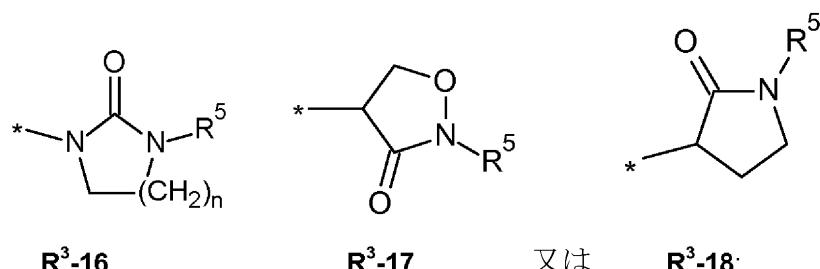
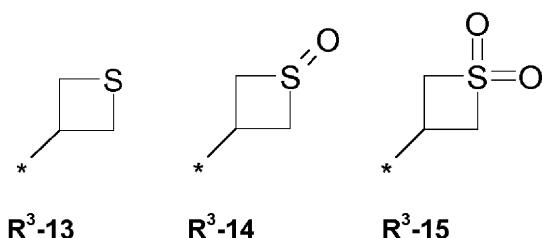
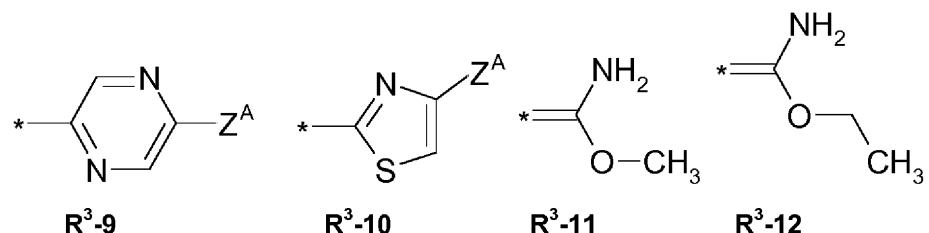
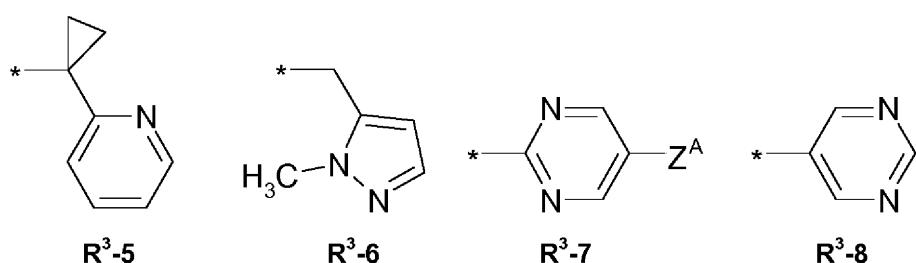
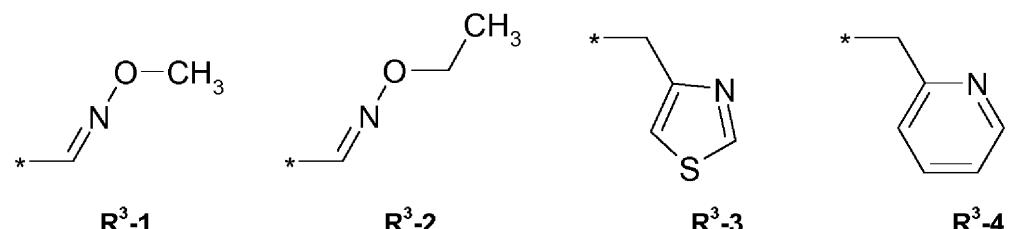
$X = CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 $CO$ 、 $CS$ ；

$R^3 =$  水素、メチル、ハロエチル、ハロプロピル、ハロブチル、メトキシメチル、メトキシエチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、 $N -$ フェニル- $N -$ メチル-アミノ、ハロエチルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルエチル、テトラヒドロフリル、メチルアミノカルボニルメチル、( $N, N -$ ジメチルアミノ) - カルボニルメチル、プロピルアミノカルボニルメチル、シクロプロピルアミノカルボニルメチル、プロペニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルシクロプロピル、アルキルスルファンアルカル、アルキルスルフィニルアルカル、アルキルスルホニルアルカル、シクロアルカル、

30

40

【化2】



【0030】

ここで、

Z<sup>A</sup> = 水素、ハロゲン、シアノまたはハロメチル(CF<sub>3</sub>)；

R<sup>4</sup> = 水素、エチル、メトキシメチル、ハロメトキシメチル、エトキシメチル、ハロエトキシメチル、プロポキシメチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、シクロプロピルカルボニル、メトキシカルボニル、メトキシメチルカルボニル、アミノカルボニル、エチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルエチル、ジメトキシエチル、プロピニルアミノカルボニルメチル、ハロエチルアミノカルボニルメチル、シアノメチルアミノカルボニルメチルまたはハロエチルアミノカルボニルエチル；

R<sup>5</sup> = H、アルキルまたはハロアルキル；

10

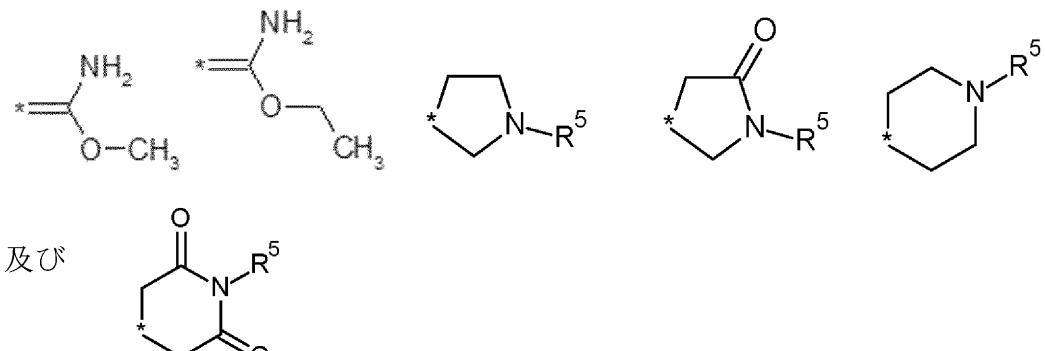
20

30

40

50

$R^6 = H$ 、アルキルまたはハロアルキル；  
あるいは、 $R^3$ および $R^4$ は一緒になって、  
【化3】



10

## 【0031】

からなる群から選択される置換基を形成している。

## 【0032】

本発明で使用されるイソオキサゾリンはその医薬上許容される塩、エステルおよび／またはN-オキシドをも含む。また、イソオキサゾリン化合物に対する言及は、同様に、その任意の多形形態または立体異性体に関するものである。

20

## 【0033】

立体特異的形態に関しては、本発明の医薬組成物は、前記のようなイソオキサゾリン化合物のエナンチオマーの等量を含有する、本発明で使用されるイソオキサゾリンのラセミ混合物を使用してもよい。あるいは、該医薬組成物は、本明細書に記載されているイソオキサゾリンのエナンチオマーの一方がラセミ混合物と比べて富化した立体異性体を含有するイソオキサゾリン化合物を使用してもよい。また、該医薬組成物はそのようなイソオキサゾリン化合物の実質的に純粋な立体異性体を使用してもよい。本発明で使用されるイソオキサゾリンのそのような富化または精製立体異性体調製物は、当技術分野で公知の方法により製造されうる。具体例としては、触媒不斉合成またはジアステレオマー塩の分離を用いる化学的方法が挙げられる（例えは、それぞれWO 2009/063910およびJP 2011/051977を参照されたい）。

30

## 【0034】

本発明で使用される「飲料水」は動物による摂取に適した水を意味する。そのような水は、微生物、化学物質、固体などのような汚染物の許容レベルを有することによりそれを飲用に適したものにする品質を有する。もちろん、「許容レベル」は水の利用可能性および具体的な用途ならびに対象動物（の種類）に応じて変動する。また、幾つかの実際の制限および法的要件が、動物に与えられる飲料水の品質を決定しうる。

## 【0035】

1つの実施形態においては、水中の本発明の医薬組成物の希釈物は飲料水中で製造される。このように、飲料水中の希釈が薬用飲料水を与える。

40

## 【0036】

本発明で使用される「薬用飲料水」は、医薬上活性な化合物と水とを含有する飲料水である。

## 【0037】

本発明の医薬組成物の1つの実施形態においては、ビタミンEはトコフェロールであり、もう1つの実施形態においては、トコフェロールはアルファ-またはガンマ-トコフェロールであり、より好ましくはアルファ-トコフェロールである。アルファ-トコフェロール（C A S R N : 59-02-9）は一般に商業的に入手可能である。

## 【0038】

本発明者らは、アルファ-トコフェロールが衛生化飲料水中のイソオキサゾリンの分解

50

の予防において非常に有効である一方で、希釈物中の該化合物の分散に及び濃縮溶液自体の安定性に負の影響を及ぼさないことを見出した。

【0039】

したがって、本発明の医薬組成物の1つの実施形態においては、ビタミンEはアルファ-トコフェロールである。

【0040】

本発明の医薬組成物中のビタミンEの重量は本発明の最終医薬組成物の約1～約20%w/wである。

【0041】

ビタミンEの好ましい量は本発明の最終医薬組成物の約2～約15%、より好ましくは3～12、4～10、または更には約5～約9%w/w(この順に好ましくなる)である。特に好ましい量は本発明の最終医薬組成物1グラム当たりビタミンE 約66または約82mgである。

【0042】

本発明における使用の場合、「約x」として記載されている近似数値は、値xを中心には $\pm 10\%$ (あるいは、その値を中心として $\pm 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2$ または $1\%$ )の許容差を有するxの値を意味する。

【0043】

本発明の「最終」医薬組成物はその完全な構成の医薬組成物であり、この場合、それは販売および商業的使用にそのまま供され、その希釈前のものである。

【0044】

1つの実施形態においては、医薬上許容される溶媒はエトキシ-エタノールであり、好ましい実施形態においては、エトキシエタノールはジエチレングリコールモノエチルエーテル(CAS RN: 111-90-0)である。そのような溶媒は、例えば、商品名Transcutol(商標)(Gattefosse, St. Priest, France)および多数の他の名称として商業的に入手可能である。特に好ましいのは製品型Transcutol(商標)V、PおよびHPである。

【0045】

この溶媒はイソオキサゾリンの優れた溶解性、非常に正確な投与、および飲料水中の希釈の際および飲料水の準備の輸送の際に活性化合物の均一な分散を示した。また、この溶媒は、食用動物への経口投与でさえも安全である点で医薬上許容されるものである。

【0046】

本発明の医薬組成物中のエトキシ-エタノールの量は本発明の最終医薬組成物の約5%～約75%w/wである。

【0047】

エトキシ-エタノールの好ましい量は本発明の最終医薬組成物の約10～約60%、より好ましくは15～50、17～40、19～30、または更には約20～約25%w/w(この順に好ましくなる)である。特に好ましい量は本発明の最終医薬組成物1グラム当たりエトキシ-エタノール約227mgである。

【0048】

本発明の医薬組成物の1つの実施形態においては、共溶媒は界面活性剤である。この形態においては、共溶媒は飲料水中の濃縮溶液の均一分散を補助しうる。もう1つの実施形態においては、界面活性剤はポリソルベートである。

【0049】

本発明の医薬組成物の好ましい実施形態においては、ポリソルベートはポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレアート(CAS RN: 9005-65-6)であり、この化合物はポリソルベート80、または市販品Tween(商標)80としても公知である。これは種々の商業的入手元から入手可能である。

【0050】

本発明者らは、ポリソルベート界面活性剤が、水と接触して、エトキシ-エタノール中

10

20

30

40

50

で可溶化されるイソオキサゾリン化合物の周囲の顕微鏡的ミセルの生成を補助しうると考  
えている。このようにして、該界面活性剤は、本発明の薬用飲料水の水性環境中に分散し  
た可溶化イソオキサゾリン化合物を維持するのを助けうる。

#### 【0051】

本発明の医薬組成物中のポリソルベート界面活性剤の量は、好ましくは、本発明の最終  
医薬組成物の約20%～約95% w/wである。

#### 【0052】

ポリソルベート界面活性剤の、より好ましい量は、本発明の最終医薬組成物の約30～  
約90%、40～90、50～85、55～80、または更には約60～約75% w/w (この順に好ましくなる)である。  
特に好ましい量は本発明の最終医薬組成物1グラム当たリポリソルベート界面活性剤約681mgである。  
10

#### 【0053】

本発明の医薬組成物の1つの実施形態においては、本発明の最終医薬組成物におけるエ  
トキシ-エタノールとポリソルベートとの比は約2：1～約1：6であり、好ましくは、  
該比は約1：1～約1：5、または更には約1：2～約1：4 (この順に好ましくなる)である。

#### 【0054】

特に好ましいのは、本発明の最終医薬組成物におけるエトキシ-エタノールとポリソル  
ベートとの、約1：3の比であり、これは、エトキシ-エタノールより約3倍多いポリソル  
ベートが存在することを意味する。この比は飲料水中の本発明の医薬組成物の特に均一  
な分散をもたらすことが示されている。また、この比において、ビタミンEは本発明の医  
薬組成物中に十分に取り込まれ、飲料水と十分に混合する。  
20

#### 【0055】

したがって、1つの実施形態においては、本発明の医薬組成物は約5～約9%のビタミ  
ンE、約20～約25%のエトキシ-エタノールおよび約60～約75%のポリソルベ  
ートの量 (全て、本発明の最終医薬組成物に対する% w/wで示されている)を含む。

#### 【0056】

1つの実施形態においては、本発明の医薬組成物は、例えば便利さ、安定性または薬学  
的有効性を向上させるための当業者に公知の (例えば、"Remington" (前掲)  
に記載されている) 他の不活性化合物または賦形剤を含みうる。  
30

#### 【0057】

1つの実施形態においては、本発明の医薬組成物は他の活性化合物、例えば他の抗寄  
生生物化合物、例えばモキシデクチン (moxidectin)、イベルメクチン (iver  
mectin)、抗生物質、例えば大環状ラクトンなどを含みうる。もちろん、該組合  
せは飲料水による食用動物への経口投与に関して医薬上許容されるものであるべきである。  
また、該組合せは、本発明で使用されるオキサゾリンの抗寄生生物効果を妨げるもので  
あるべきではない。

#### 【0058】

1つの実施形態においては、本発明の医薬組成物は消泡剤、例えばシメチコン、オレイ  
ン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウムまたはそれらの混合物を含みうる。  
40

#### 【0059】

消泡剤は、該医薬組成物が希釈され飲料水中に混合された場合の泡生成を妨げるのに十  
分な濃度で存在する。消泡剤は本発明の最終医薬組成物に対して約0.0001% w/  
w～約0.1% w/w、好ましくは約0.001% w/w～約0.01% w/wの量で存在しうる。好ましい消泡剤はシメチコンであり、シメチコンは例えばシロキサンエ  
マルション、例えばQ7-2243 (Dow Corning, USA) である。

#### 【0060】

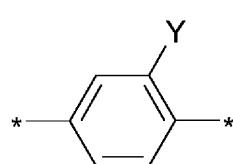
1つの実施形態においては、本発明の医薬組成物は保存剤を含みうる。そのような保存  
剤は当業者に公知であり、多用途剤形を可能にするために適用されうる。保存剤の例と  
しては、例えばベンジルアルコール、ブチルパラベンナトリウム塩、メチルパラベンナトリ  
50

ウム塩、プロピルパラベンナトリウム塩またはそれらの混合物である。保存剤は、本発明の最終医薬組成物に対して約0.01% w/w ~ 約3% w/wの量で存在しうる。好ましい保存剤はベンジルアルコールである。

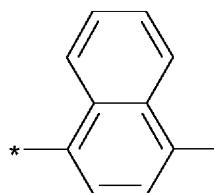
## 【0061】

本発明で使用されるイソオキサゾリンの1つの実施形態においては、Tは以下のものから選択される。

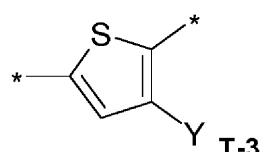
## 【化4】



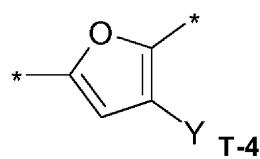
T-1



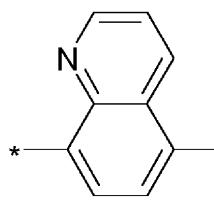
T-2



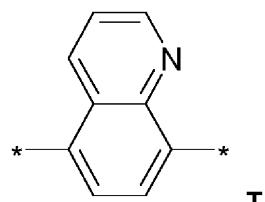
10



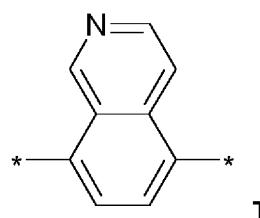
T-4



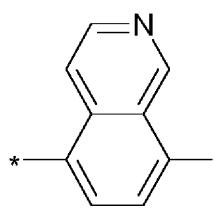
T-5



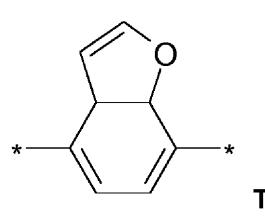
20



T-7

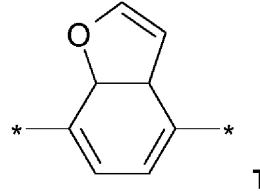


T-8

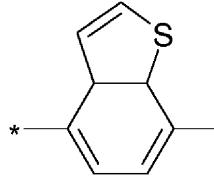


T-9

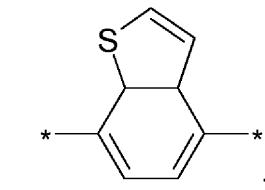
30



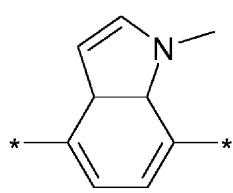
T-10



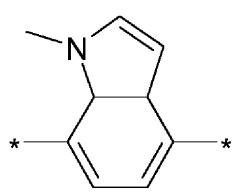
T-11



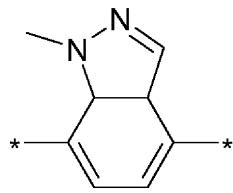
T-12



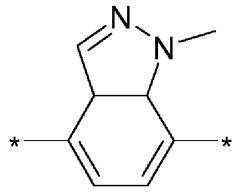
T-13



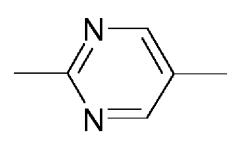
T-14



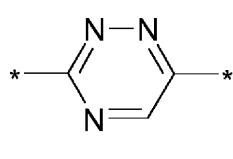
T-15



T-16

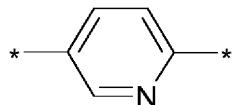


T-17

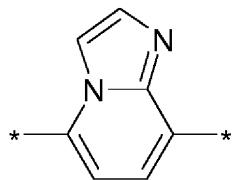


T-18

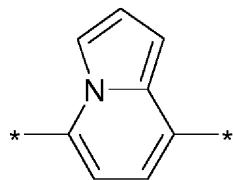
10



T-19

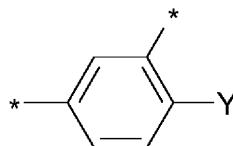


T-20

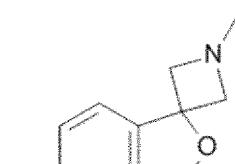


T-21

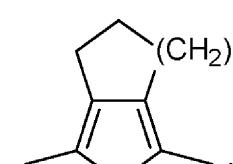
20



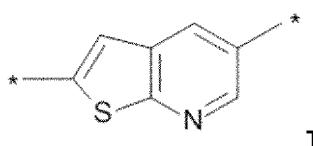
T-22



T-23



T-24



T-25

30

## 【 0 0 6 2 】

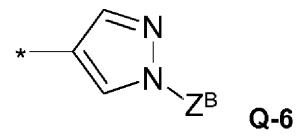
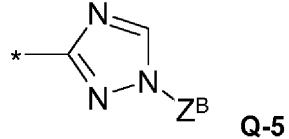
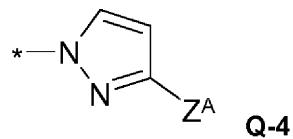
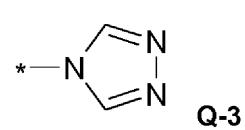
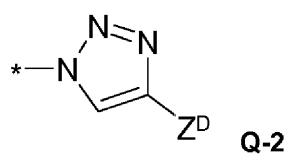
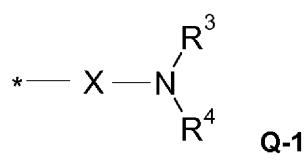
(式中、T-1、T-3およびT-4における基Y = 水素、ハロゲン、メチル、ハロメチル、エチルまたはハロエチル)。

## 【 0 0 6 3 】

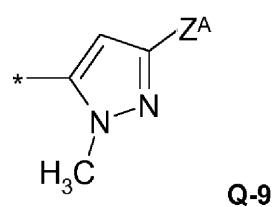
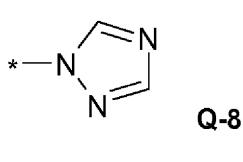
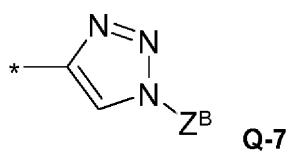
本発明で使用されるイソオキサゾリンの1つの実施形態においては、Qは以下のものから選択される。

40

【化5】



10

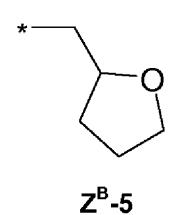
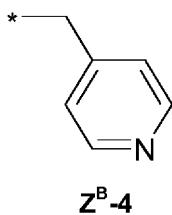
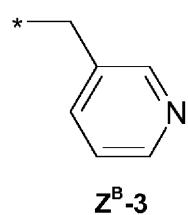
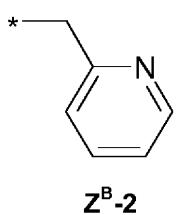
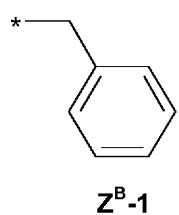


【0064】

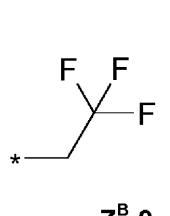
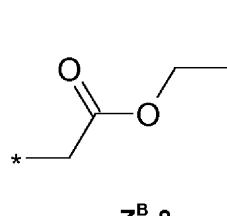
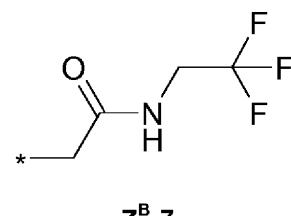
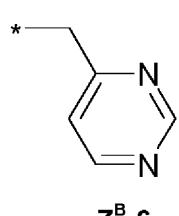
ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびZ<sup>A</sup>は前記と同意義を有し、

20

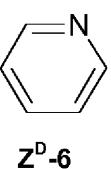
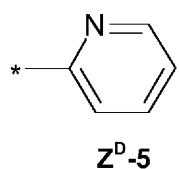
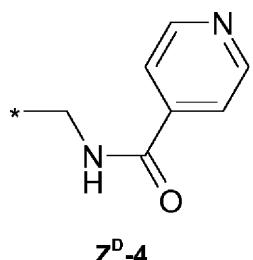
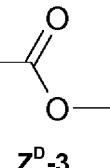
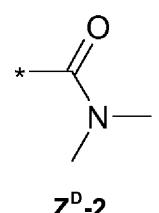
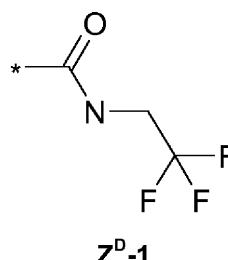
## 【化6】

 $Z^B =$ 

10

 $Z^D =$ 

20



30

## 【0065】

1つの実施形態においては、本発明で使用されるイソオキサゾリンは、表1に示されて いるとおりである。

【表1】

表1:

$(R^1)_n$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		T-2	-	Q-6	$Z^B$ -7	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		-	T-2	-	Q-7	$Z^B$ -7 CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		-	T-2	-	Q-5	$Z^B$ -7 CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		-	T-2	-	Q-2	$Z^D$ -1 CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CC$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CN$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	$CH_3$	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	$CH_3$	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CH_2SCH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO

表 1: (続き):

$(R^1)_n$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH(CH_3)_2$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)-cyclo-propyl$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-F, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_2CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-F, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_3$	H	T-22	Cl	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-1	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CH_3$	H	T-1	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$R^3-1 (Z)$	H	T-1	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$R^3-1 (E)$	H	T-1	$CH_3$	Q-1	-	CO

10

## 【 0 0 6 6 】

1 つの実施形態においては、本発明で使用されるイソオキサゾリンは、表 2 に示されて いるとおりである。

20

## 【表2】

表2:

$(R^1)_n$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CH_2OCH_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-2	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		T-2	-	Q-6	$Z^B$ -7	
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		-	T-2	-	Q-7	$Z^B$ -7
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		-	T-2	-	Q-5	$Z^B$ -7
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	-		-	T-2	-	Q-2	$Z^D$ -1
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CC$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CN$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-F, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-3	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	$CH_3$	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-20	-	Q-1	-	CO
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2CH_2SCH_3$	H	T-21	-	Q-1	-	CO
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH(CH_3)_2$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	C(O)-cyclo-propyl	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-F, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_2CH_3$	H	T-22	F	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 4-F, 5-Cl	$CF_3$	$C(O)CH_3$	H	T-22	Cl	Q-1	-	$CH_2$
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$CH_2C(O)NHCH_2CF_3$	H	T-1	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$R^3-1 (Z)$	H	T-1	$CH_3$	Q-1	-	CO
3-Cl, 5-Cl	$CF_3$	$R^3-1 (E)$	H	T-1	$CH_3$	Q-1	-	CO

10

20

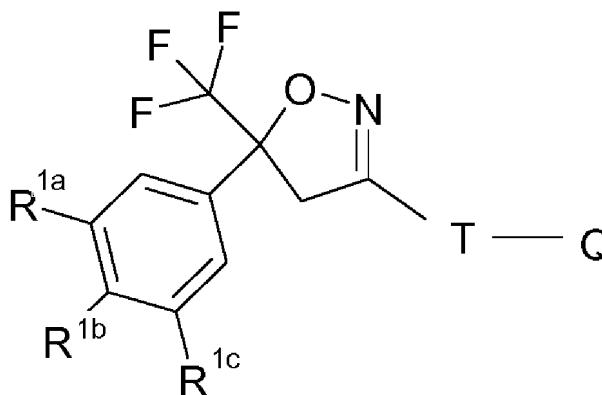
30

40

## 【0067】

1つの実施形態においては、本発明で使用されるイソオキサゾリンは、化合物：

【化 7】



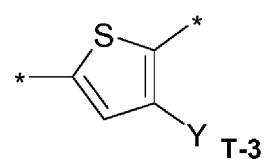
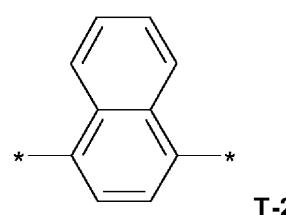
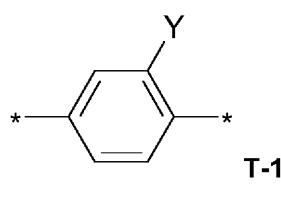
10

(式2)

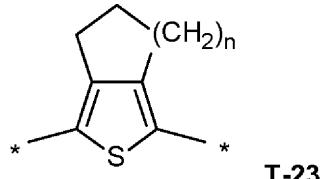
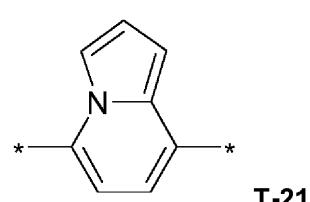
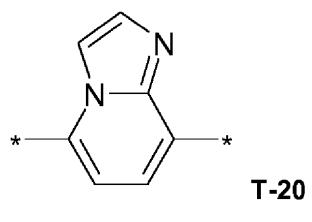
〔 0 0 6 8 〕

(式中、 $R^1a$ 、 $R^1b$ 、 $R^1c$ は、互いに独立して、水素、Clまたは $CF_3$ である)である。好ましくは、 $R^1a$ および $R^1b$ はClまたは $CF_3$ であり、 $R^1b$ は水素であり、Tは以下のものである。

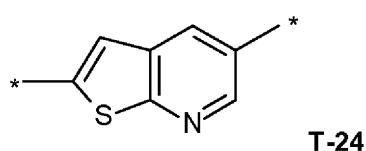
【化 8】



20



30



〔 0 0 6 9 〕

(式中、Yはメチル、臭素、Cl、F、CNまたはC(S)NH<sub>2</sub>であり、n=1または2であり、Qは前記と同意義を有する)。

( 0 0 7 0 )

本明細書に記載されているイソオキサゾリンの1つの実施形態においては、R<sup>3</sup>はHであり、R<sup>4</sup>は-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>または-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>である。

〔 0 0 7 1 〕

本発明の医薬組成物の好ましい実施形態においては、イソオキサゾリンは、

- ・ フルララネル ( *F l u r a l a n e r* ) 、
  - ・ アフォキソラネル ( *A f o x o l a n e r* ) 、

50

・ロチラネル ( *Lotilaner* ) 、  
 ・サロラネル ( *Sarolaner* ) 、  
 ・( *Z* ) - 4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル ] - N - [ ( メトキシイミノ ) メチル ] - 2 - メチルベンズアミド ( CAS RN : 928789 - 76 - 8 ) 、  
 ・4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 H - イソオキサゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - N - ( チエタン - 3 - イル ) ベンズアミド ( CAS RN : 1164267 - 94 - 0 ) ( これは WO 2009 / 0080250 に開示されている ) 、および  
 ・5 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - イソオキサゾリル ] - 3 - メチル - N - [ 2 - オキソ - 2 - [ ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルエチル ) アミノ ] エチル ] - 2 - チオフェンカルボキサミド ( CAS RN : 1231754 - 09 - 8 ) ( これは WO 2010 / 070068 に開示されている ) 10

からなる群から選択される 1 以上である。

【 0072 】

イソオキサゾリンは、標準的な装置および手順を用いて、液体クロマトグラフィーにより検出され、定量されうる。

【 0073 】

したがって、本発明の医薬組成物の好ましい実施形態においては、イソオキサゾリンは 20 、フルララネル ( *Fluralaner* ) 、アフォキソラネル ( *Afoxolaner* ) 、ロチラネル ( *Lotilaner* ) およびサロラネル ( *Sarolaner* ) からなる群から選択される 1 以上である。

【 0074 】

本発明の医薬組成物の 1 つの実施形態においては、イソオキサゾリンはアフォキソラネル ( *Afoxolaner* ) である。

【 0075 】

本発明の医薬組成物の 1 つの実施形態においては、イソオキサゾリンはロチラネル ( *Lotilaner* ) である。

【 0076 】

本発明の医薬組成物の 1 つの実施形態においては、イソオキサゾリンはサロラネル ( *Sarolaner* ) である。 30

【 0077 】

本発明の医薬組成物の 1 つの実施形態においては、イソオキサゾリンは ( *Z* ) - 4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - トリフルオロメチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル ] - N - [ ( メトキシイミノ ) メチル ] - 2 - メチルベンズアミド ( CAS RN : 928789 - 76 - 8 ) である。

【 0078 】

本発明の医薬組成物の 1 つの実施形態においては、イソオキサゾリンは 4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 H - イソオキサゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - N - ( チエタン - 3 - イル ) ベンズアミド ( CAS RN : 1164267 - 94 - 0 ) ( これは WO 2009 / 0080250 に開示されている ) である。 40

【 0079 】

本発明の医薬組成物の 1 つの実施形態においては、イソオキサゾリンは 5 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - イソオキサゾリル ] - 3 - メチル - N - [ 2 - オキソ - 2 - [ ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルエチル ) アミノ ] エチル ] - 2 - チオフェンカルボキサミド ( CAS RN : 1231754 - 09 - 8 ) ( これは WO 2010 / 070068 に開示されている ) である。

## 【0080】

本発明の医薬組成物のより好ましい実施形態においては、イソオキサゾリンはフルララネル( *Fluralaner* )である。これは寄生生物駆除作用の格別な効力および持続性を示した。

## 【0081】

本発明で使用されるイソオキサゾリンは、薬用飲料水により経口投与された場合に医薬上有効な量で本発明の医薬組成物中に存在する。「医薬上有効」であることは、もちろん、多数のパラメータに左右され、とりわけ、治療される寄生生物寄生のタイプおよび動物のタイプに左右される。詳細は後記に記載されている。

## 【0082】

本発明での使用においては、イソオキサゾリン化合物は、本発明の最終医薬組成物の約0.1～約10% w/wの量で本発明の医薬組成物中に存在する。好ましくは、イソオキサゾリンは本発明の最終医薬組成物の約0.2～約7% w/w、約0.3～5% w/w、0.5～3% w/w、0.6～2% w/w、0.7～1.5% w/w、または更には約0.8～約1.1% w/w(その順に好ましくなる)の量で本発明の医薬組成物中に存在する。

## 【0083】

本発明の医薬組成物中のイソオキサゾリンの最も好ましい量は本発明の最終医薬組成物の約0.95% w/wである。

## 【0084】

本発明の医薬組成物の場合、約0.95% w/wのイソオキサゾリンの量は約1% w/vの濃度に対応する。

## 【0085】

好ましい実施形態においては、本発明の医薬組成物は約9.5mgのイソオキサゾリン、約6.6または約8.2mgのアルファ-トコフェロール、約22.7mgのトランスクルトール( *Transcutol* )、および約6.81mgのTween 80を、全て本発明の最終医薬組成物の1グラム当たりに含む。より好ましい実施形態においては、イソオキサゾリンはフルララネル( *Fluralaner* )である。

## 【0086】

当業者には自明なとおり、本発明の医薬組成物は、飲料水による投与により、種々のタイプの宿主動物において多数の寄生生物種の有効な死滅を誘発しうる。したがって、本発明の医薬組成物の厳密な組成は飲料水中のその希釈物の意図される用途に左右される。したがって、種々の動物に使用される場合、本発明の医薬組成物の希釈物または構成成分は、それに応じて適合化されうる。本発明の医薬組成物の詳細を、構成成分およびそれらの相対量の両方に関して、そのような他の意図される用途に適合化し最適化することは当業者の通常の能力の範囲内に十分に含まれる。

## 【0087】

本発明の医薬組成物は、通常の方法および手順を用いて製造可能であり、該方法がイソオキサゾリンの完全な溶解および全構成成分の完全な混合を可能にする限り、特別な手段を施す必要はない。例えば、イソオキサゾリンを溶媒中に溶解し、ついで共溶媒を加え、ビタミンEは非常に粘性であるため最後に加える。あるいは、イソオキサゾリンを溶媒と共溶媒との混合物中に溶解し、ついでビタミンEを加えてよい。溶解および混合は、工業的規模の医薬製造に適した標準的な装置を使用して行う。製造は、管理された非常に清潔な条件下で行われるが、濃縮物を飲料水と混合する場合に無菌状態は要求されない。ついで最終産物は、意図される使用規模に応じた種々のサイズのものありうる適当な容器内にパッケージングされうる。ついで該産物を室温で貯蔵するが、特別な貯蔵条件は要求されない。質、量および構成に関するリリース試験は、とりわけ、粒子に関する目視検査、イソオキサゾリンおよびビタミンEのレベルの液体クロマトグラフィー試験ならびにバイオバーデン試験(全て標準的な規定に従うものである)を含む。最後に、市販品(すなわち、飲料水中に希釈するための濃縮溶液である医薬組成物)が販売のためにリリースさ

10

20

30

40

50

れる。

【0088】

医薬組成物の製造に適用される一般的な技術および考慮事項は当技術分野でよく知られており、例えば、政府規制文書（薬局方）および「Remington」（前掲）のようなハンドブックに記載されている。

【0089】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、医薬上許容される溶媒中でイソオキサゾリンを溶解し、ビタミンEと混合する工程を含む、本発明の医薬組成物の製造方法に関する。

【0090】

本発明の医薬組成物の製造方法は、原則として、標準的な材料および方法を用いて行われる。以下の少数の好ましい条件が存在するに過ぎない。

【0091】

・好ましくは、イソオキサゾリンを該溶媒（および所望により、その他の液体）に加える（逆に行ってはいけない）。これはイソオキサゾリンの完全溶解を補助する。

【0092】

・好ましくは、製造における該組成物の温度は、ほぼ室温、そして好ましくは40以下、特に60以下に維持されるべきである。これは、ビタミンEが温度感受性であるからである。

【0093】

・全成分の完全溶解および混合を達成するために、必要に応じて、該組成物を混合する。

【0094】

本明細書に記載されているとおり、イソオキサゾリン寄生生物駆除剤は、動物の飲料水により、動物に経口投与によって簡便に投与されうる。このようにして、薬用飲料水が動物の寄生生物寄生の治療または予防に使用される。飲料水の質または組成における変動を調整するために、有利には、ビタミンEが存在し、飲料水中で希釈された場合のイソオキサゾリン活性化合物の分解を防ぐ。

【0095】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、本発明の医薬組成物の、または本発明の医薬組成物の製造方法により得られる医薬組成物の、飲料水中の希釈物を含む薬用飲料水に関する。

【0096】

その場合、本発明の薬用飲料水は、該飲料水中の医薬組成物に適用された希釈レベルに反比例的に対応する量で本発明の医薬組成物の構成成分を含有する。

【0097】

本発明の医薬組成物の希釈レベルは、動物の一群が投与されることを要するイソオキサゾリンの所望の治療用量に基づいて、該群が長時間にわたって飲むと予想される薬用飲料水の予想体積およびそれらの平均重量に関連づけて選択されうる。

【0098】

例えば、約1kgの体重の産卵ニワトリを約0.5mg/kgのイソオキサゾリンの治療濃度で治療しようとする場合には、該ニワトリは合計約500μgのイソオキサゾリンを摂取するべきである。約4時間の治療期間を選択する場合、該ニワトリは約50mlの薬用飲料水を消費しうる。したがって、薬用飲料水は約10μg/mlの活性物質を含有するべきである。

【0099】

用量計算の更なる例は実施例に記載されている。

【0100】

他の治療用量に関して、またはブタもしくはウシのような他の動物に関して、同様の計算を行うことが可能であり、ついで、治療されるべき動物の（推定）総数およびそれらの

10

20

30

40

50

平均重量に基づいて、曝露期間および薬用飲料水中のイソオキサゾリンの総量を決定することが可能である。

【0101】

拘束力のないこの例から当業者に理解されるとおり、大量投与（特に、治療されるべき動物の数が非常に多い場合）の方法による医薬の獣医学的投与の特徴は、動物の治療に関するパラメーターの幾つかが仮定および平均値に基づかざるを得ないことである。したがって、これらのパラメーターの幾つかは当技術分野で公知であるが、動物の飼育者または獣医は、彼らの経験に基づいて、例えば、治療持続期間または投与される薬用飲料水の体積について、ある安全域を考慮しうる。関連パラメーターの決定を補助するために、あるパラメーターが測定されうる。例えば、ある期間にわたって水量計を読み取り、動物の治療時点の天気および温度の影響を考慮することにより、飲料水消費量がモニターされうる。同様に、代表的な数の動物の投与直前の体重を測定することにより、平均体重が決定されうる。

【0102】

1つの実施形態においては、本発明の薬用飲料水は、本発明の医薬組成物の、飲料水中の、約1:10～約1:100.000の希釈物である。

【0103】

もう1つの実施形態においては、本発明の薬用飲料水は、本発明の医薬組成物の、飲料水中の、約1:50～約1:50.000、1:100～1:10.000、1:200～1:5000、または更には約1:250～約1:2500の希釈物である。

【0104】

好ましい実施形態においては、本発明の薬用飲料水は、約0.1～約50μg/ml、好ましくは約0.5～約25μg/mlの溶解イソオキサゾリンを含む。

【0105】

本発明の医薬組成物は飲料水中のその十分で完全な分散を可能にするため、飲料水中の該医薬組成物の単なる希釈は、医薬組成物の構成成分の量の、互いに対する比を有意には変化させないであろう。

【0106】

したがって、本発明の薬用飲料水の1つの実施形態においては、イソオキサゾリン、溶媒、追加的溶媒およびビタミンEの量の、互いに対する比は、本発明の医薬組成物の場合と同じである。

【0107】

1つの実施形態においては、本発明の薬用飲料水は約0.0008～約0.0011%のイソオキサゾリン、約0.005～約0.009%のビタミンE、約0.02～約0.025%のエトキシ-エタノールおよび約0.06～約0.075%のポリソルベート（全て薬用飲料水に対する% w/w）を含む。

【0108】

好ましい実施形態においては、本発明の薬用飲料水は約9.5μgのイソオキサゾリン、約66μgまたは約82μgのアルファ-トコフェロール、約227μgのTrans-cuto1（トランスクートール）および約681μgのTween80（全て薬用飲料水1グラム当たり）を含む。より好ましくは、イソオキサゾリンはフルララネル（Fluoralaner）である。

【0109】

当業者に理解されるとおり、本発明の薬用飲料水中の構成成分の厳密な量は薬用飲料水の単一サンプルの試験からは明らかでないかもしれない。これは、その組成が幾らかの経時的変動を示す可能性があり、サンプリングの地点、例えば、薬用飲料水が飲料水設備に入る点からの距離、および薬用飲料水が投与された際に系内に存在した未投薬飲料水の量に左右されるからである。

【0110】

したがって、本発明における使用の場合、本明細書に記載されている薬用飲料水の組成

10

20

30

40

50

は、約15分間にわたって断続的に採取された少なくとも5つのサンプルの測定値を分析し、平均することにより、薬用飲料水が飲料水設備に入る地点から下流の約1～約5メートルの地点で測定された組成を意味する。このサンプリング方法は、モニターされる飲料水系の流体力学的特性によって引き起こされる組成における変動を低減するように働く。

【0111】

薬用水のサンプル中のイソオキサゾリンまたはビタミンEを検出するための好ましい方法は液体クロマトグラフィー技術によるものである。

【0112】

後記のとおり、本発明の薬用飲料水が製造されうる、そして飲料水設備内に供給されうる幾つかの方法が存在する。

10

【0113】

本発明の薬用飲料水は、水サニタイザーを含有する飲料水から製造される場合が最も好都合である。そのような飲料水においては、イソオキサゾリンは通常は分解され、その医薬効力を喪失する。しかし、ビタミンEの配合により、そのような分解は予防される。

【0114】

したがって、1つの実施形態においては、本発明の薬用飲料水は水サニタイザーを含む。

【0115】

本発明における使用の場合、「水サニタイザーを含む」は、本発明の薬用飲料水が製造される飲料水が水サニタイザーを含有する又は以前含有したことがある状況を含む。当業者に理解されるとおり、水サニタイザーが、ある時点で、飲料水の特定の試験サンプル中に実際に存在するのかどうか、そしてもし存在する場合にはどの程度の量で存在するのかは、幾つかのパラメーターに左右される。例えば、水サニタイザーは天然の又は物理的な影響、例えばUV光、pHまたは温度に感受性でありうるため、経時的に分解されうる。また、水サニタイザーのレベルは、飲料水設備における異なるサンプリング地点で採取されたサンプルに関して異なりうる。また、薬用飲料水中に存在する水サニタイザーの容量は、それが本発明の希釈医薬組成物と相互作用するため、特に、ビタミンEと相互作用するため、次第に減少しうる。

20

【0116】

したがって、本発明の使用のために飲料水中の水サニタイザーのレベルを決定するためには、これは、約15分間にわたって断続的に採取された少なくとも5つのサンプルの測定値を分析し、平均することにより、衛生化水が飲料水設備に入る地点の約1～約5メートル下流の地点で測定されるべきである。

30

【0117】

したがって、1つの実施形態においては、本発明の薬用飲料水は、好ましくは、少なくとも約0.1ppmの量の水サニタイザーを含有し、または或る時点で含有したことがある。好ましくは、本発明の薬用飲料水は、少なくとも約0.25ppm、0.5、0.75、0.9、1、1.25、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9または更には少なくとも約10ppm（この順に好ましくなる）の量の水サニタイザーを含有し、または含有したことがある。注記：次亜塩素酸塩の場合、水中の1ppmは1リットル当たり次亜塩素酸 $2 \times 10^{-5}$ モルに等しい。

40

【0118】

本発明における使用の場合、飲料水中の水サニタイザーの量は、任意の適当な技術、例えば化学滴定の方法により決定されうる。

【0119】

本発明において使用される「水サニタイザー」は、飲料水を汚染しうる微生物の消毒の何らかの方法をもたらす化合物である。典型的には、そのような消毒は酸化ラジカルのような化学的手段により行われ、この場合、該水サニタイザーは酸化性サニタイザーと称される。

【0120】

50

好ましくは、酸化性サニタイザーは塩素原子を含有し、好ましくは、次亜塩素酸塩（ヒポクロリット）または二酸化塩素である。そのような水サニタイザーは当分野でよく知られており、一般に入手可能である。

【0121】

したがって、1つの実施形態においては、本発明の薬用飲料水中の水サニタイザーは酸化性サニタイザーであり、好ましくは、本発明で使用される酸化性サニタイザーは塩素原子を含有し、より好ましくは、酸化性サニタイザーは次亜塩素酸塩または二酸化塩素である。

【0122】

医薬効力には要求されないが、本発明の薬用飲料水は、便利さ、安定性または効力のようないい理由のために1以上の追加的な医薬上許容される成分を含みうる。もちろん、そのような追加的成分はイソオキサゾリン治療の効力を妨げるべきではない。追加的成分は任意の簡便な時点で添加可能であり、例えば、薬用飲料水の製造に際して、または薬用飲料水が製造された後で加えられうる。追加的成分は、好ましくは、本発明の医薬組成物に配合される。

10

【0123】

1つの実施形態においては、本発明の薬用飲料水のための追加的成分は、医薬上許容される着色剤、例えば染料または色素である。これは、動物の口内または舌上の着色剤の色を検出することにより、動物による薬用飲料水の実際の取り込みの視覚的モニタリングを可能にする。そのような着色剤は、もちろん、食用動物への経口投与に関して許可されたものであるべきであり、飲料水中に容易に溶解するものであるべきである。適当な着色剤としては、U.S. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C)に基づいて許可されたもの、例えば、FD&C Blue n.1、または天然食品用色素、例えばクロロフィリン（緑色）またはカルミン（赤色）が挙げられる。

20

【0124】

本発明の薬用飲料水は、本発明の医薬組成物を飲料水中に溶解することによって簡便に製造されうる。

【0125】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、本発明の医薬組成物を又は本発明の医薬組成物の製造方法により得られうる医薬組成物を飲料水中に希釈する工程を含む、本発明の薬用飲料水の製造方法に関する。

30

【0126】

本発明の薬用飲料水の製造方法の1つの実施形態においては、飲料水中の本発明の医薬組成物の希釈度は約1:250～約1:2500の希釈度である。

【0127】

大規模畜産業の実施においては、複雑な水設備が一般的であり、異なる長さのデッドエンドまたは閉ループ系、異なる管材（例えば、PVCまたは亜鉛めっき鉄）、および標的動物に適合化されたドリンカー、例えばベルドリンカー、哺乳瓶乳首などと共に、飲料水を配給するための高または低圧環系を用いる。これらの設備は、衛生化飲料水を調製し動物に供給するための系を備えていてもよい。また、一般に、飲料水を介して医薬および/またはワクチンを動物に経口投与するための系が使用される。

40

【0128】

水投薬を行うための主要系は、医薬化合物の（前）希釈物を含有する別個の投薬タンクまたは投薬系である。投薬タンクは、主水道管に付加するために使用可能であり、この場合、投薬タンクは活性物質の前希釈物を含有し、これは、主水道管との混合に際してその最終希釈度へと更に希釈される。あるいは、投薬タンクは所望の最終希釈物中の活性物質を既に含有していてもよく、ついで、ある期間にわたって通常の飲料水流と完全に置換するためには使用される。

【0129】

50

あるいは、薬用飲料水は、投薬または配合のための装置、例えば、電気式 (Konti-Dos (商標), Burkert) または機械式 (Dosa-tron, USA または HydroSystems, USA) である投薬ポンプを使用して、活性医薬化合物の多少濃縮された溶液の一定量を飲料水設備内に直接注入することにより製造されうる。この場合、最終希釈度の薬用水は主水流内への混合によっても生じる。投薬ポンプが達成しうる希釈レベルに応じて、活性物質の多少濃縮された溶液を該ポンプに供給する必要がある。例えば、投薬ポンプが 5 % (これは 1 : 20 である) の希釈度範囲を達成可能であり、薬用飲料水中の医薬組成物の所望の最終希釈度が例えば 1 : 1000 である場合には、飲料水中の医薬組成物の 1 : 50 の前希釈物を投薬ポンプに供給する必要がある。

## 【0130】

10

投薬ポンプまたは投薬タンクを使用する本発明の薬用飲料水の製造に関する典型的な計算は実施例に記載されている。

## 【0131】

いずれにせよ、活性物質の治療的有効量が平均して各動物に与えられるよう、ある治療期間中に、治療される動物数により消費される十分な体積の飲料水中に、十分な量の活性化合物が飲料水の所望の体積中に含まれるまで、本発明の或る体積の医薬組成物を飲料水で希釈し混合することにより、薬用飲料水は製造される。

## 【0132】

全ての動物が薬用飲料水を摂取し、したがって或る用量の活性化合物を摂取することが保証されるよう、水の供給を一時的に停止することにより、薬用飲料水の投与の前にしばらくの間、喉が渴くまで動物を放置することが可能である。また、製造される薬用飲料水の体積は、ある期間に動物が平均して消費する体積より小さい体積 (例えば、その体積の 75 または 50 %) に設定されうる。これは、与えられた薬用水の体積の完全な消費を達成することを助けうる。この完全な消費の後、通常の飲料水の流動が再開される。

20

## 【0133】

好ましくは、薬用飲料水の投与の前に飲料水設備に水を流して、該設備を洗浄し、および以前の処理の痕跡を除去する。次に該設備を、好ましくは、排水に付して、次に供給される薬用水が非意図的に希釈されないようにする。

## 【0134】

本発明の薬用飲料水を PVC 管または PE 管を介して輸送する場合、管へのイソオキサンゾリンの有意な吸収・吸着は検出されなかった。また、有意な起泡も観察されなかった。更に、薬用飲料水は管または飲用哺乳瓶乳首のいずれをも閉塞または封鎖しなかった。そうではなくむしろ、治療 (処理) が終了し、通常の飲料水供給が再開された後、飲料水中のイソオキサンゾリンのレベルは急速に減少し、1 時間以内に、検出不可能なレベルまで低下した。

30

## 【0135】

したがって、本発明の薬用飲料水の製造方法の 1 つの実施形態においては、本発明の医薬組成物、または本発明の医薬組成物の製造方法により得られうる医薬組成物を、水系において投薬ポンプ系を介して混合することにより、または投薬タンクからの飲料水と混合することにより、希釈する。

40

## 【0136】

薬用飲料水の製造の準備における本発明の医薬組成物の任意の前希釈物の調製は当業者の通常の能力の範囲内に十分に含まれ、したがって本発明のための方法および使用の範囲内に含まれる。

## 【0137】

本発明の薬用飲料水の製造に使用される飲料水が水サニタイザーを含有する場合に特に有利な結果が得られる。

## 【0138】

したがって、本発明の薬用飲料水の製造方法の 1 つの実施形態においては、飲料水は水サニタイザーを含む。

50

## 【0139】

本発明の薬用飲料水の製造方法のもう1つの実施形態においては、飲料水中の水サニタイザーは酸化性サニタイザー、好ましくは、本発明で使用される酸化性サニタイザーは塩素原子を含有し、より好ましくは、酸化性サニタイザーは次亜塩素酸塩（ヒポクロリット）または二酸化塩素である。

## 【0140】

本発明の薬用飲料水のこの製造方法は本発明の医薬組成物の有利な医学的用途の1つである。

## 【0141】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、本発明の医薬組成物の、または本発明の医薬組成物の製造方法により得られる医薬組成物の使用であって、該医薬組成物を衛生化飲料水中で希釈することによる本発明の薬用飲料水の製造のための使用に関する。

10

## 【0142】

前記の本発明の組成物、希釈物、方法および使用は動物の寄生生物寄生の予防および/または治療のための種々の方法を可能にする。このようにして、寄生生物寄生が有効に除去もしくは低減可能であり、および/または拡大もしくは更には発生が完全に予防可能である。

## 【0143】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、動物の寄生生物寄生の治療または予防における使用のための、本発明の医薬組成物、または本発明の医薬組成物の製造方法により得られる医薬組成物に関する。

20

## 【0144】

また、もう1つの態様においては、本発明は、動物の寄生生物寄生の治療または予防のための医薬の製造のための、本発明の医薬組成物、または本発明の医薬組成物の製造方法により得られる医薬組成物の使用に関する。

## 【0145】

本明細書中で用いる「治療」、および「治療する」または「治療し」のような類似用語は、本発明における使用に関して記載されているイソオキサゾリンの有効量を、1以上の種の寄生生物による幾分かの重症度の寄生を有する動物に投与することを意味する。

30

## 【0146】

本発明における使用のための「有効量」を構成するものは、そのような動物に寄生する寄生生物の完全な根絶、または動物に寄生する寄生生物の少なくとも有意な減少に必要な本明細書に記載されているイソオキサゾリンの量、治療量または分量である。あるいは、これは、動物の収容舎またはその周辺、例えば檻・小屋、建物、農場、圃場などにおける寄生生物の存在を有効に防除および/または低減しうる量、用量または分量を意味しうる。

## 【0147】

動物の寄生の有効な低減、あるいは周辺における寄生生物の有効な防除および/または低減が生じたことの確定、したがって、何がそのような有効量を構成するのかは、本明細書に記載されているイソオキサゾリンを投与する前および後で、動物の体表面上または動物の環境における寄生生物数を比較することによって容易に決定される。検出は、動物の体表面上で視認可能な寄生生物の数を計数することにより、あるいは周辺地においてトラップまたは他の検出装置を使用して寄生生物を計数することにより行われる。治療（処理）の前および後で行われたそのような計数からの数の差は、適用された用量の効力を示す。そのような計数を統計的に信頼可能なものとするためには、一定の最小数の宿主動物または検出装置がモニターされる必要があるであろう。

40

## 【0148】

あるいは、動物の経済活動に対する効果、例えば、1日増体重、飼料要求率または乳もしくは卵の生産の差がモニターされうる。

50

## 【0149】

したがって、100%またはそれに近い減少が目標であるが、約5%の寄生生物数の減少でも有意な減少に相当する。これは、そのような大きくはない減少でさえも罹患動物の或る症状を軽減し、改善した経済的生産レベルへと動物を回復させうるからである。

## 【0150】

好ましい実施形態においては、動物の体表面上の寄生の低減、あるいは達成される防除および/または低減は、少なくとも5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または更には100%（その順に好ましくなる）の、個々のタイプの寄生生物の数の減少を意味する。

10

## 【0151】

同様に、「予防」は、宿主の寄生の前または防御される宿主の寄生の直後に、成体寄生生物および宿主に寄生しうるいずれかの発生または幼生段階を死滅させることにより、寄生生物による動物の新たな寄生が防止されること、および/または寄生生物の新たな世代の発生を全体的または部分的に予防または低減することを意味する。

## 【0152】

本明細書に記載されているイソオキサゾリンでの本発明における使用のための治療または予防の、寄生生物に対する効果は、例えば、殺卵子性、殺幼生性および/または殺成体性あるいはそれらの組合せでありうる。効果は直接現れうる。すなわち、直ちに、または幾らかの時間が経過した後、例えば脱皮が生じる際に、寄生生物を殺し、あるいは咬刺の持続期間もしくは数、または咬刺当たりに寄生生物により摂取される血液もしくは体液の量に影響を及ぼすことにより、それが生じうる。あるいは、効果は、直接的に又は後続の世代において、寄生生物からの後代の数に対するものでありうる。例えば、それは、寄生生物の繁殖性または産卵効率、例えば、産卵される卵のサイズ、数または質、孵化率、結果物の生存性、あるいは結果物の性比を低減することによるものでありうる。

20

## 【0153】

本発明において用いられる「寄生生物」は、宿主動物の健康、幸福または経済生産レベルに負の影響を及ぼす任意の有害生物である。寄生生物は内部または外部寄生生物であることが可能であり、宿主動物の体内または体表に一時的または定常的に付着しうる。

## 【0154】

30

1つの実施形態においては、予防または治療される寄生生物の寄生は外部寄生生物の寄生である。

## 【0155】

外部寄生生物の具体例には以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない：ノミ [クテノセファリデス属種 (*Ctenocephalides* sp.)]、例えば、クテノセファリデス・フェリス (*C. felis*)]、マダニ [リピセファルス属種 (*Rhipicephalus* sp.)]、イクソデス属種 (*Ixodes* sp.)]、デルマセントル属種 (*Dermacentor* sp.)]、アンブリオンマ属種 (*Amblyomma* sp.)]、ヘマフィサリス属種 (*Haemaphysalis* sp.)]、ブーフィルス属種 (*Boophilus* sp.)] およびダニ [デモデクス属種 (*Demodex* sp.)]、サルコプテス属種 (*Sarcoptes* sp.)]、オトデクテス属種 (*Otodectes* sp.)]、チエイレチエラ属種 (*Cheyletiella* sp.)]、ソリオプテス属種 (*Psoroptes* sp.)]、チョリオプテス属種 (*Chorioptes* sp.)]、デルマニサス属種 (*Dermanyssus* sp.)]、オルニトニサス属種 (*Ornithonyssus* sp.)]、シラミ [ボビコラ属種 (*Bovicola* sp.)]、トリコデクテス属種 (*Trichodectes* sp.)]、フェリコラ属種 (*Felicola* sp.)]、リノグナツス属種 (*Linognathus* sp.)]、カ [エデス属種 (*Aedes* sp.)]、クレックス属種 (*Culex* sp.)]、アノフェレス属種 (*Anopheles* sp.)] およびハエ [ヘマトビア属種 (*Hematobia* sp.)]、例えばヘマトビア・イリタン

40

50

ス ( *H. irritans* ) 、ムスカ属種 ( *Musca* sp. ) 、ストモキシス属種 ( *Stomoxys* sp. ) 、例えばストモキシス・カルシトランス ( *S. calcitrans* ) 、デルマトビア属種 ( *Dermatobia* sp. ) 、コクリオミイア属種 ( *Cochliomyia* sp. ) ] 。

【 0156 】

当業者に理解されるとおり、動物またはその収容舎またはその周辺の寄生 ( 侵襲 ) は寄生生物の種、型または属の 1 以上から構成されうる。

【 0157 】

1 つの実施形態においては、寄生生物の寄生 ( 侵襲 ) は家禽または家禽舎もしくは農場の寄生 ( 侵襲 ) に関する。したがって、本発明における使用において、好ましい寄生生物は以下のものの 1 以上または全てである :

・ダニ : 家禽アカムシ ( *poultry red mite* ) [ デルマニスサス・ガリネ ( *Dermanyssus gallinae* ) ] 、トリサシダニ ( *Northern fowl mite* ) [ オミトニスサス・シルビアルム ( *Omithonyssus sylviarum* ) ] 、鱗状肢ダニ ( *scaly leg mite* ) [ クネミドコプテス・ムタンス ( *Knemidocoptes mutans* ) ] 、熱帯トリダニ [ オルニトヌスサス・ブルサ ( *Ornithonyssus bursa* ) ] 、ニキビダニ [ デモデクス・フォリクロルム ( *Demodex folliculorum* ) ] およびヒゼンダニ [ サルコプテス属種 ( *Sarcoptes* sp. ) 、チエイレチエラ属種 ( *Chelotielia* sp. ) 、ソリオプテス属種 ( *Psorioptes* sp. ) ] ;

・マダニ : 家禽ダニ [ アルガス・ペルシクス ( *Argas persicus* ) ] ;  
・シラミ : ニワトリハジラミ [ メナカンツス・ストラミネウス ( *Menacanthus stramineus* ) ] およびシャフトシラミ ( *shaft louse* ) [ メノポン・ガリネ ( *Menopon gallinae* ) ] ;

・ムシ ( *bug* ) : 一般的なトコジラミ [ シメックス・レクツラリウス ( *Cimex lectularius* ) ] および家禽ムシ ( *poultry bug* ) [ ヘマトシフオン・イノドラ ( *Haematosiphon inodora* ) ] ; ならびに

・ノミ : スティックタイトノミ ( *sticktight flea* ) [ エチドノファガ・ガリナセ ( *Echidnophaga gallinacea* ) ] およびメンドリノミ ( *hen flea* ) [ セラトフィルス・ガリネ ( *Ceratophyllus gallinae* ) ] 。

【 0158 】

したがって、1 つの実施形態においては、本発明は、トリへのダニ、マダニ、シラミ、ムシまたはノミの寄生の治療または予防における使用のための、本発明の医薬組成物または本発明の医薬組成物の製造方法により得られうる医薬組成物に関する。

【 0159 】

1 つの実施形態においては、本発明は、トリへのダニ、マダニ、シラミ、ムシまたはノミの寄生の治療または予防のための医薬の製造のための、本発明の医薬組成物または本発明の医薬組成物の製造方法により得られうる医薬組成物使用に関する。

【 0160 】

より好ましい寄生生物はダニであり、より一層好ましいのは家禽アカムシ ( *poultry red mite* ) またはトリサシダニ ( *Northern fowl mite* ) である。

【 0161 】

本発明において用いられる「動物」は非ヒト動物である。また、動物は獣医学に関連したものであり、および / または商業的畜産業において経済的に関連したものである。1 つの実施形態においては、動物はブタ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコまたはトリである。

【 0162 】

10

30

40

50

好ましい動物はトリ、ブタまたはウシである。

【0163】

本発明において用いられる「ウシ」はタウリンウシ(*taurine cattle*) [ボス・タウルス(*Bos taurus*)]、コブウシ(*zebu cattle*) [ボス・インディクス(*Bos indicus*)]、スイギュウ、バイソン、ヤクまたはヨーロッパバイソンである。

【0164】

「ブタ」なる語はイノシシ科の動物を意味し、好ましくは、イノシシ属(*genus Sus*)の動物を意味し、豚とも称される。具体例としては、野生または家畜ブタ、ホッグ(*hog*)、野生イノシシ、バビルサまたはイボイノシシが挙げられる。これは、例えばそれらの性別または年齢に関する任意名、例えばソウ(*sow*)、クイーン(*queen*)、ボアー(*boar*)、バロー(*barrow*)、ホッグ(*hog*)、ギルト( *gilt*)、ウィーナー(離乳ブタ)(*weaner*)または子ブタ(*piglet*)により示されるブタをも含む。

【0165】

本発明において用いられる「トリ」は、ヒトまたは獣医学分野に関連したトリ種、例えばニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、ガチョウ、ウズラ、クジャク、ウズラ、ハト、キジ、ホロホロチョウ、フィンチ、カラス、インコ、オウム、コンゴウインコ、マコウ、オウム、ファルコン、タカ、エミュー、ヒクイドリまたはダチョウである。

【0166】

好ましい動物はトリであり、より好ましいトリは、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒルおよびガチョウからなる群から選択される。より一層好ましいのはニワトリである。

【0167】

本発明において用いられるトリは任意のタイプ、品種または変種のもの、例えば産卵トリ、種畜、ブロイラー、若メンドリ(*pullet*)、組合せ品種(*combination breed*)、およびそのような品種のいずれかの置換または親系統でありうる。好ましいタイプはブロイラー、種畜、若メンドリ(*pullet*)および産卵トリである。より好ましいのは産卵トリである。

【0168】

産卵トリが産卵する卵は、ヒトが消費するタイプのものであることが可能であり、あるいは繁殖を意図したものであることが可能である。このタイプのトリは一般に夜間に座るため、これらの産卵トリは家禽舎または農場のダニ寄生による寄生を最も被る。

【0169】

本発明の組成物および希釈物の特に有利な効果は、治療されるトリの卵の使用のための中断期間が存在しないことであり、したがって、活発な産卵期間中に治療が適用可能である。これは、経口取り込みによる、トリにおける或る寄生生物に対する、特にダニに対する高い有効性に要求されるイソオキサゾリンの用量が非常に低いからである。このように、卵内の残留レベルはフルララネル(*Fluralaner*)のMRL値より遙かに低いまであり、したがって、卵はヒトの消費に安全なままであり、卵の廃棄は不要である。肉および臓物のための中断期間は約7日間である。

【0170】

同様に、衛生化飲料水中で使用されるビタミンEの用量は非常に低いため、それはヒトの消費に関するADIより遙かに低く、したがって、本発明の抗寄生生物治療中でさえも卵は消費に安全なままである。

【0171】

最も好ましい産卵トリは産卵ニワトリである。

【0172】

本発明において用いられる治療または予防のための動物は、原則として、任意の年齢、体重、性別または免疫状態のものでありうる。尤も、可能な限り早期に健常な動物を治療(処理)することが明らかに好ましい。

10

20

30

40

50

**【0173】**

寄生生物の寄生は原理的には動物の任意の年齢で生じうるため、好ましくは、本発明において用いられる治療は僅か1日齢から、好ましくは約1週齢から適用される。より好ましくは、ニワトリは約3週齢から治療される。

**【0174】**

本発明において用いられる治療または予防は規則的に又は適切な場合に偶発的に投与されうるが、そのような治療は、好ましくは、他の医薬または生物学的製剤での動物の治療の既存スケジュールに組込まれる。そのような組込みは、動物に対する処理に関連したストレスを低減し、人件費を低減しうる。これらの他の製剤は、それらの認可された使用に適合する様態で、かつ、本発明において用いられる寄生生物寄生の有効な予防または治療を妨げない様態で、本発明において用いられる治療と同時に、並行して又は連続的に投与されうる。

10

**【0175】**

本発明において用いられる治療の、1つの他の好ましい効果は、動物が（重大な）寄生生物寄生をもはや被っていない場合、その全身健康状態が改善し、したがって、他の疾患または疫病にもより良く抵抗可能となり、あるいは、それが、他の治療に、より良好に応答可能となることである。これら全てが動物の幸福およびその経済活動の増進に寄与する。

**【0176】**

本発明において用いられる治療または予防は、動物の飲料水を介した動物への経口投与によるものである。これは、腸経路を介した活性化合物の取り込みを伴う一種の全身投与であり、該取り込みの後、活性物質は動物の全身の組織および体液に分布する。このように、寄生生物は、原理的には体内または体表の任意の部位で宿主動物を咬刺することにより、活性物質の致死量を摂取する。

20

**【0177】**

該化合物は非常に低い用量においても非常に活性であるため、作用発現は非常に迅速であり、ダニは、それが吸血した直後に死亡し始める。または、100%の死亡の持続期間は第7日および第15日においても継続することが判明した。標準的な寄生生物駆除剤に耐性である寄生生物でさえもイソオキサゾリンに対して高い感受性を示した。

**【0178】**

30

飲料水経路による経口投与は、本発明の薬用飲料水を動物に供給することにより適用される。

**【0179】**

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、本発明の医薬組成物または本発明の医薬組成物の製造方法により得られる医薬組成物を薬用飲料水により動物に投与することを含む、動物の寄生生物寄生の治療または予防方法に関する。

**【0180】**

そしてまた、本発明のもう1つの態様は、動物の寄生生物寄生の治療または予防における使用のための、本発明の薬用飲料水または本発明の薬用飲料水の製造方法により得られる医薬組成物に関する。

40

**【0181】**

本発明の薬用飲料水は、原則として、未希釈医薬組成物と、動物に投与される最終希釈物との間の、本発明の医薬組成物の希釈の任意のレベルで製造されうる。中間的な希釈のそのような薬用飲料水は前希釈物またはストック溶液としての役目を果たすことが可能であり、これらは、後続の希釈工程を行うために使用されうる。具体例としては、投薬ポンプまたは投薬タンクと共に使用される中間的な希釈物が挙げられる。したがって、本発明の薬用飲料水は、それ自体が、動物への投与のための（更なる）薬用飲料水を製造するために使用されうる。

**【0182】**

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、動物の寄生生物寄生の治療または

50

予防のための医薬の製造のための、本発明の薬用飲料水または本発明の薬用飲料水の製造方法により得られうる薬用飲料水に関する。

【0183】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明の薬用飲料水または本発明の薬用飲料水の製造方法により得られうる薬用飲料水を動物に投与することを含む、動物の寄生生物寄生の治療または予防方法に関する。

【0184】

本発明の治療および予防方法にとって非常に有利なことは、これらが、進行中の生産サイクル中に簡便に適用されうることである。なぜなら、特別な準備が不要だからである。例えば、飼料、動物、寝具（寝藁）または産物（例えば、卵）を収容舎から取り出す必要がなく、かなりの時間および労力ならびに動物に対する潜在的ストレスが低減される。また、生産または繁殖の任意の段階の動物が治療されうる。

10

【0185】

本発明の治療方法は、本発明の医薬組成物（の希釈物）または本発明の薬用飲料水を投与することにより、本発明における使用に関して記載されているイソオキサゾリンを、動物の飲料水を介して動物に経口投与することを含む。

【0186】

全ての場合において、これらの治療方法は、そのような治療を要する動物に標的化され、実際には、該動物は、ある種の外部寄生生物が寄生しうる全てのタイプの動物である。また、該治療は、投与されるイソオキサゾリンの医薬有効量（量）の投与を含む。この用量のレベルは動物のタイプおよび体重のような幾つかのパラメーターに左右される。一般に、治療される動物の体重1kg当たりの医薬上有効な量は、治療される寄生生物寄生のタイプおよび重症度によって決まり、当技術分野において公知である。

20

【0187】

1つの実施形態においては、本発明の治療方法は、約0.01～約100mg/kg体重の本明細書に記載されているイソオキサゾリンを飲料水を介して動物に投与することを含む。好ましい量は約0.05～約50mg/kg、0.1～2.5、0.2～1.0、0.25～5、そして更には約0.5～約2.5mg/kg体重（この順序で好ましくなる）である。

【0188】

30

1つの実施形態においては、ニワトリに対する本明細書に記載のイソオキサゾリンの量は約0.1～約1mg/kg体重、好ましくは約0.5～約1mg/kg体重である。

【0189】

本発明において使用される好ましいイソオキサゾリンはフルララネル（F l u r a l a n e r）である。

【0190】

動物の「体重」はその生体重として決定される。これは経時に変化し、動物が成長するにつれて増加するため、後の時点における治療は、活性物質の投与量を適合化すること（すなわち、増加させること）を要しうる。これは、薬用飲料水中の活性物質の濃度を増加させる（例えば、医薬組成物の希釈レベルを減少させる）ことによって、または提供される薬用飲料水の体積を増加させる（例えば、動物に薬用飲料水が提供される期間を増加させる）ことによって簡便に達成されうる。

40

【0191】

本発明において用いられる治療は単一の動物に対する治療期間中に利用可能でありうる。より有利なのは、本発明の薬用飲料水により、動物の一群を同時に、あるいは単一の家畜小屋、収容舎または農場において全動物を治療することである。

【0192】

本発明の薬用飲料水を使用する治療のための好都合な期間は1～24時間、好ましくは2～20、または3～12時間、より好ましくは約4～約8時間の期間であるため、治療は1日の作業日中に、または作業員のチームの平均的な勤務シフトにおいて終了しうる。

50

## 【0193】

治療期間中、全ての動物は薬用飲料水を無制限に摂取可能であるべきであり、好ましくは、供給される薬用飲料水の全体積が消費されるべきであり、完全な消費の後、薬物非含有飲料水の摂取が再開されるべきである。

## 【0194】

1つの実施形態においては、薬用飲料水を介した家禽への経口投与による本発明において用いられる治療は、好ましくは、繁殖または産卵のために維持される動物、したがって、約8週間以上1つの収容舎内で維持される動物に適用される。特に好ましいのは産卵ニワトリへの投与である。

## 【0195】

これは、寄生生物寄生が或る期間にわたって発生する可能性があるからであり、例えば、ダニ集団は、家禽舎が一杯になって初めて発生し始め、ついで数週間で急速に広がり、やがてそれらは動物に実際に被害を与えるようになる。

## 【0196】

本発明において用いられる治療の頻度は、治療または予防される寄生生物寄生のタイプおよび重症度、ならびに治療される宿主動物の生産サイクルに左右される。

## 【0197】

幾つかの寄生生物においては、寄生生物の全ての段階が薬用飲料水の投与による単一の治療で有効であるわけではない。なぜなら、特定の寄生生物段階は（未だ）動物を咬刺しないからである。非感受性である、または有効となるのが困難な寄生生物段階から（寄生生物の生活環に従い）発達した寄生生物、例えば、この期間中に寄生生物の幼若段階（例えば、卵、若虫または蛹）から成熟した寄生生物が、薬用飲料水によるイソオキサゾリンの第2用量の投与で有効となりうる。

## 【0198】

したがって、1つの実施形態においては、本発明の治療は、治療される宿主動物の生産サイクル当たり少なくとも1回または2回、薬用飲料水の投与により適用される。

## 【0199】

好ましい実施形態においては、動物が産卵トリである場合、本発明において用いられる生産サイクルは1つの産卵期間全体を指し、産卵ニワトリの場合、これは約25週間である。

## 【0200】

本発明の治療方法の好ましい実施形態においては、治療は約3～約14日間隔の2段階で行われる。これは、寄生生物の生活環および宿主動物の生産サイクルに応じて好都合に選択される。

## 【0201】

より好ましいのは7日間隔で2回の産卵ニワトリの治療である。より一層好ましいのは、イソオキサゾリンがフルララネル（F l u r a l a n e r）である治療であり、より一層好ましいのは、適用される量が治療当たり0.5mg/kg体重である場合である。

## 【0202】

好ましくは、薬用飲料水は各治療ごとに新たに調製される。

## 【0203】

数日間隔の投与のこの投与レジメンにより、寄生節足動物に対する効力の、より長い持続期間が達成されうる。なぜなら、そのような時限（タイムド）投与は寄生生物の種々の生活環段階に対して有効でありうるからである。具体的な時間間隔は種々の寄生節足動物によって異なる可能性があり、寄生生物の生活環に影響を及ぼす環境条件に左右されうる。非感受性である、または有効となるのが困難な寄生生物段階から（寄生生物の生活環に従い）発達した寄生生物、例えば、この期間中に寄生生物の幼若段階（例えば、卵、若虫または蛹）から成熟した寄生生物が、第2用量の投与で有効となりうる。

## 【0204】

そのような投与レジメンにより、この生産サイクルまたは更には2以上の生産サイクル

10

20

30

40

50

における最小限度の生産低下および動物への最小限度の損傷を引き起こすに過ぎないレベルへと寄生生物集団は有意に減少する。そのような投与レジメンの特定の利点の1つは、低用量のイソオキサゾリン化合物が投与されうるため、そのような投与レジメンにより卵内の残留物が最小限度に抑制されうる一方で、寄生節足動物の有効な制御が維持されうることである。

【0205】

1つの実施形態においては、本発明は、本発明における使用に関して記載されているイソオキサゾリンの医薬上有効な用量を飲料水を介して家禽に経口投与することによる、そのような処理を要する家禽における家禽アカムシ (poultry red mite) またはトリサシダニ (Northern fowl mite) の治療または予防方法に関する。好ましいイソオキサゾリンはフルララネル (Fluralaner) であり、好ましい家禽はニワトリ、特に産卵ニワトリである。

【0206】

そのような有効な治療スケジュールは、動物の周囲、例えば収容舎、建物、農場または圃場における寄生生物の存在の防除および/または低減にも有効であろう。

【0207】

したがって、もう1つの態様において、本発明は、本発明の薬用飲料水または本発明の薬用飲料水の製造方法により得られうる薬用飲料水を動物に投与することを含む、動物の周囲における寄生節足動物の防除および/または低減のための方法に関する。

【0208】

有利には、動物の周囲における寄生節足動物を防除および/または低減するためのそのような方法は総合的害虫管理プログラムの一部である。害虫防除処理のタイプを循環させて、特に寄生生物における耐性の発生を予防することが、野外における良好な実施である。しかし、本明細書に記載されているイソオキサゾリン処理は、推奨用量で適用された場合に非常に有効であるため、外部寄生生物における耐性を招かないと予想される。したがって、そのような方法は他のクラスの寄生生物駆除剤より長期にわたって適用されうる。

【0209】

本明細書に記載の説明および後記実施例から明らかなどおり、本発明者らは、飲料水を介した投与によるイソオキサゾリンでの動物の治療（処理）を有意に改善するための方法を案出した。これは、ビタミンEの配合が、種々のタイプの飲料水、特に水サニタイザーを含む飲料水におけるイソオキサゾリンの分解の予防をもたらすからである。

【0210】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、本発明における使用に関して記載されているイソオキサゾリンを薬用飲料水中の分解から保護するためのビタミンEの使用に関するものであり、ここで、該飲料水は水サニタイザーを含む。

【0211】

好ましい実施形態においては、これらの態様の1以上または全てが適用される：

- ・イソオキサゾリンはフルララネル (Fluralaner) である；
- ・ビタミンEはアルファ-トコフェロールである；
- ・水サニタイザーは酸化性サニタイザーである；
- ・酸化性サニタイザーは次亜塩素酸塩 (ヒポクロリット) または二酸化塩素である。

【0212】

実際に、本発明の医薬組成物は、本発明の薬用飲料水を製造するために、消費者による使用のために、適当な容器内にパッケージング（包装）されて、それ自体が商品化されうる。

【0213】

したがって、もう1つの態様においては、本発明は、本発明の医薬組成物または本発明の医薬組成物の製造方法により得られうる医薬組成物を含む容器に関する。

【0214】

本発明において使用される適当な容器は、簡便な貯蔵、輸送および使用を可能するよう

10

20

30

40

50

実用的かつ頑強であることを要する。また、それは、活性物質の医薬効力または長期貯蔵の際の安定性に負の影響を及ぼさない医薬上許容される材質から構成されていることを要する。

【0215】

適当な容器の材質の例としては、ガラス、プラスチックまたは金属が挙げられる。好ましい材質はH D P E (高密度ポリエチレン)である。

【0216】

適当な容器の形態の例としては、フラスコ、袋、箱、ジェリー缶などが挙げられる。容器は、取り外し可能な蓋、例えば剥ぎ取り式もしくはねじ込み式の蓋、または突き刺し可能な蓋、例えばゴムもしくはプラスチックの栓で密閉されるべきである。

【0217】

容器形態は、製造、輸送および貯蔵、取扱いなどの要件により決定されうる。好ましい容器形態は、ねじ込み式の蓋および随意的な(すなわち、所望により有していてもよい)剥ぎ取り式のシールを有する長方形のジェリー缶である。

【0218】

本発明において使用される容器の適当なサイズの例としては、1つの動物生産サイクル中に1回または2回の相当なサイズの動物群の処理を可能にする体積を有する容器が挙げられる。本発明において使用される容器の好ましい体積は0.01~1000リットル、好ましくは0.1~100、より好ましくは0.5~10リットルである。

【0219】

獣医薬品の政府規制に従い、本発明の容器は、適当なラベル表示および説明を伴って商品化され、これはパーツのキットにおいて簡便に組合されうる。

【0220】

したがって、もう1つの態様においては、本発明はパーツのキットに関するものであり、該キットは、本発明の容器と、本発明の医薬組成物または本発明の医薬組成物の製造方法により得られうる医薬組成物の使用のための説明とを含む。

【0221】

本発明のパーツのキットに含まれる説明は、例えば、容器に又は容器を含有する箱に書かれた又は添付された情報として提供されることが可能であり、容器と共にパッケージングされたリーフレット(例えば、患者情報リーフレットまたはパッケージインサート)上に示されることが可能であり、および/または説明は、キットの販売業者からインターネットウェブサイトから閲覧またはダウンロードされうる情報などの電子形態の説明に対する言及として提供されうる。

【0222】

本発明において用いられるキットは、本発明の方法を含む使用のための、例えばインターネットウェブサイト上の、(商業的販売に関する)記載されているパーツのオファー(提供)であってもよい。

【0223】

つぎに以下の非限定的な実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0224】

実施例1：ニワトリの家禽アカムシ寄生に対する薬用飲料水中のフルララネルの効力

比較例として、この実施例における結果は、家禽アカムシ [ デルマニスサス・ガリネ (D. gallinae) ] での産卵ニワトリの人工的誘発寄生を防除するために薬用飲料水を介して経口投与された場合の、フルララネル (Fluralaner) の寄生生物駆除効力を示している。使用した飲料水は、有意な量の酸化性サニタイザーを含まない通常の水道水であり、使用した濃縮フルララネル溶液においてはビタミンEを使用しなかった。

【0225】

1.1. 材料および方法

実験動物はニワトリ、特に、約30週齢の産卵ニワトリであった。これらを標準的な家

10

20

30

40

50

禽舎内に収容した。見掛け上健康なトリを、別々に維持される処理（治療）群に無作為に割り当て、個々に標識した。該トリを自然光下で維持し、数日間馴化させ、各群における飲料水消費量を投与前に3日間測定して、平均1日水消費量を計算した。濃縮フルララネル溶液（10mg/ml）を通常の水道水[次亜塩素酸塩（ヒポクロリット）<0.5ppm]中でフルララネルの所望濃度まで希釈することにより、薬用水を製造した。

【0226】

使用した濃縮フルララネル溶液は、ビタミンEが存在せず0.95%w/wフルララネル、24.76%w/wTranscutol（トランスクートール）Vおよび74.29%w/wTween（トゥイーン）80からなるものであったこと以外は、本発明の医薬組成物と比較しうるものであった。

10

【0227】

群A～D（n=6）を2、1または0.5mg/kg体重の用量のフルララネルで1回処理し、あるいは7日間隔の2回の0.5mg/kg体重の反復用量における1mg/kg体重のフルララネルで処理した。

【0228】

第0日（および群Dでは更に第7日）に、群A～Dにおけるニワトリに薬用飲料水を介してフルララネルを投与した。群Eには薬物非含有飲料水を自由に与えた。

【0229】

投与すべき用量は、処理の1日前（第-1日、第6日）に測定した各処理群の平均体重に基づいて計算した。以下の投与レジメンにより、そのまま使用できる薬用飲料水を得るために、濃縮フルララネル溶液を飲料水中で希釈した。

20

【0230】

・第0日に（群Dでは第7日にも）投与した薬用水（薬物含有水）の1群当たりの体積は、全用量の消費が保証されるよう、それぞれの群において予め測定した算出平均1日水摂取量の約50%であった。

【0231】

・全薬用水が消費されたら、平均1日水摂取量の残りの50%の体積を、同じ摂取動物において、薬物非含有水道水として供給した。

【0232】

第1、5、8、12、15、19および22日に、1群当たり6羽中4羽のニワトリに約200匹の生きたデルマニスサス・ガリネ（D. gallinae）ダニ[未咬刺若虫および成虫（寄生前に7日間絶食したもの）]を寄生させた。

30

【0233】

動物の収容箱内に数時間存在させた後、各寄生ニワトリから約25匹の充血ダニを集め、つぎにそれらを約24時間インキュベートし、ついでそららの状態を観察した。死亡した、損傷した、および/または生きたダニを双眼鏡で視覚的に計数した。

【0234】

動きがないと判断された場合またはダニが背位で横たわっている場合は、ダニを死亡と分類した。ダニの動きがぎこちない場合は、ダニを損傷と分類した。

【0235】

40

各処理群に関して、未処理陰性対照群と比較してダニ死亡率およびダニ抑制率（%）を計算した。

【0236】

1.2. 結果

フルララネルは該ニワトリにおいて十分に許容された。

【0237】

飲料水を介してフルララネルの経口投与を受けたニワトリの寄生の約24時間後に評価されたアカムシの死亡率（%）および抑制率（%）を表1および2に示す。全ての投与用量において迅速な作用発現が示された。

## 【表3】

表1: 寄生の24時間後に評価されたデルマニスサス・ガリネの死亡率(%)

群	フルララネル (mg/kg体重)	以下の日における寄生の24時間後のダニの死亡率(%)						
		1	5	8	12	15	19	22
A	2	100	100	100	100	77	1	0
B	1	100	100	100	94	77	2	0
C	0.5	100	100	97	55	15	0	0
D	1 (2x 0.5)	100	100	100	100	98	59	14

## 【表4】

表2: 寄生の24時間後に評価されたデルマニスサス・ガリネの抑制率(%)

群	フルララネル (mg/kg体重)	以下の日における寄生の24時間後のダニの抑制率(%)						
		1	5	8	12	15	19	22
A	2	100	100	100	100	81	14	0
B	1	100	100	100	95	81	3	0
C	0.5	100	100	100	75	19	0	0
D	1 (2x 0.5)	100	100	100	100	99	66	27

## 【0238】

各評価時点において、未処理対照群で観察されたダニは活発であり、それらの正常挙動を示した。

## 【0239】

実施例2：ニワトリのトリサシダニ寄生に対する薬用飲料水中のフルララネルの効力 30  
もう1つの比較例として、トリサシダニ (Northern fowl mite) [オミトニスサス・シルビアルム (O. sylyvarium)] による産卵ニワトリの自然寄生に対する未衛生化（すなわち、サニタイマー非含有）薬用飲料水におけるイソオキサゾリンの高い効力をも示すために、実施例1に記載されているものと比較しうる研究を行った。薬用飲料水を製造するために使用した濃縮フルララネル溶液中にはビタミンEが存在した。

## 【0240】

産卵ニワトリに薬用飲料水を（経管栄養により）0.25、0.5または1.0mg/kg 体重の2反復用量（7日間隔で投与される）で投与し、寄生源トリおよび自然寄生により、トリサシダニによる寄生でそれらをチャレンジすることにより、フルララネルの経口投与レジメンの効力を試験した。それらのトリを別々の檻内に檻当たりトリ11羽で収容した。

## 【0241】

結果の統計分析は、檻をモデルにおける偶然要因として用いる、該研究における各トリからのダニの計数に基づくものであり、個々のトリに関してダニの計数を行い、記録した。

## 【0242】

対照群と比較した場合の処理群のダニのベント (vent) の数の減少は主要効力基準であった。フルララネル処理群と対照群との間でオミトニスサス・シルビアルム (O. sylyvarium) ダニベント数における有意な差が認められたため ( $p < 0.05$ )、 50

有効性が示された。

【0243】

再び、フルララネルはニワトリにおいて十分に許容され、0.25、0.5または1mg / kg 体重の2回（7日間隔）の単一用量として経口投与された場合に、オミトニスサス・シルビアルム（O. sylium）に対する有意な効力をもたらした。

【0244】

全ての用量において早期の作用発現が観察され、ダニベント数における統計的に有意な減少が既に第1日から全処理群において観察された。トリの血漿中のフルララネルの濃度は投与用量に比例して増加した。

【0245】

同じ檻内に未処理寄生源トリが存在するにもかかわらず、90%以上のトリサシダニに対する効力（ダニベント数の減少）が全処理群において少なくとも19日間示された。また、寄生源トリ（檻当たり5羽）は該研究の全体にわたって自然ダニ感染圧を維持した。

【0246】

効力の持続期間はフルララネルの投与用量に左右され、0.25、0.5または1.0mg / kg 体重の用量群では、それぞれ、最初の処理投与の後、19、22または22日間持続した。

【0247】

実施例3：イソオキサゾリンの分解に対する飲料水の質の効果

飲料水中の希釈状態でのフルララネルの分解を何が引き起こしたのかを評価するために、飲料水の種々のタイプおよび品質の影響を試験した。平均的な通常の条件より高い濃度の種々のイオンを含有する水中に1μg / g のフルララネルを含有するサンプルをインキュベートすることにより、これを行った。サンプルを混合し、2~8または40/75%相対湿度（RH）で、7日間インキュベーションした。インキュベーションの前および後にフルララネル含量を測定した。

【0248】

3.1. フルララネルの測定

フルララネルのようなイソオキサゾリンは、標準的な装置および手順を用いる高速液体クロマトグラフィー法、例えばUHPLCにより検出され、定量されうる。洗浄のための及び担体としての標準的な液体は例えばLC等級のアセトニトリル、メタノール、ギ酸およびMilliQ（商標）であり、社内（当該組織内）で調製されうる。フルララネルは、そのUVスペクトルおよび保持プロファイルに基づいて特徴づけられ、標準物の希釈物を参照して定量される。

【0249】

3.2. 種々の水の品質の試験

LOQ = 定量限界（アライドが容易に検出可能な最低濃度）。UHPLCによるフルララネルの場合、LOQは100ng / ml である。

10

20

30

【表5】

表3: フルララネルに対する効果に関する試験結果

飲料水の品質	以下の温度で7日後のフルララネル含量(μg/g)	
	2 - 8°C	40°C / 75% RH
純水	0.90	0.92
pH=4の水	1.23	1.26
pH=10の水	0.78	0.79
軟水/低pH (1)	0.88	0.89
硬水/高pH (2)	0.92	0.96
Fe <sup>3+</sup> 水(1mg/l)	0.91	0.89
Na <sup>+</sup> 水(300mg/l)	0.85	0.84
K <sup>+</sup> 水(300mg/l)	0.90	0.80
Cu <sup>2+</sup> 水(10mg/l)	0.90	0.78
Al <sup>3+</sup> 水(1mg/l)	0.99	1.01
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 水(100mg/l)	0.92	0.93
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> 水(100mg/l)	1.14	1.15
Cl <sup>-</sup> 水(300mg/l)	0.97	0.98
ClO <sup>-</sup> 水(250 ppm)	検出無し	検出無し
ClO <sup>-</sup> 水(150 ppm)	< LOQ	< LOQ
ClO <sup>-</sup> 水(50 ppm)	< LOQ	< LOQ
ClO <sup>-</sup> 水(5 ppm)	< LOQ	< LOQ
ClO <sup>-</sup> 水(0.5 ppm)	0.99	0.82

(1) 軟水は30mgのCaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O/lを含有し、pHは6.2であった。

(2) 硬水は500mgのCaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O/lを含有し、pHは8.1であった。

## 【0250】

適用したインキュベーションのこれらの条件は非常に要求の厳しいものであるが、特に次亜塩素酸塩（ヒポクロリット）はフルララネルのようなイソオキサゾリンには不適合であることが、これらの結果から明らかである。残念ながら、0.5 ppm ~ 100 ppm以上の次亜塩素酸塩濃度が畜産経営における水衛生化目的に実際に使用されうる。分解したイソオキサゾリンは寄生生物駆除剤としてはもはや活性ではあり得ないため、地域の飲料水を介して使用される大量適用を可能にするためには、この分解を何らかの方法で予防する必要があった。

10

20

30

40

50

## 【0251】

陽性または陰性のいずれかの検出された効果のうち、次亜塩素酸塩のもののみが再現可能であることが判明した。

## 【0252】

3.3. フルララネルの分解産物の分析

次亜塩素酸塩によるフルララネルの分解産物をLC-MSおよびUHPLC-MSにより分析した。その目的は、分解産物の分子イオンピークを決定して、それらの化学的実体を推定することであった。

## 【0253】

種々のタイプの飲料水におけるインキュベーションからの薬用飲料水のサンプルを直接的に分析したが、質量検出には希薄過ぎることが判明した。 10

## 【0254】

これを克服するために、次亜塩素酸塩の存在下のフルララネルのサンプルの直接インキュベーションを行った。1.5 mg/mlのフルララネルをテトラヒドロフラン含有水に溶解して、該イソオキサゾリンを溶解し、これらを5 ppmの次亜塩素酸塩と共に24時間インキュベートした。これらのサンプルをUHPLC-MSにより試験した。比較のために、分解産物である可能性がありうるトランケート化フルララネル分子の特異的標準物をも分析した。次亜塩素酸塩とインキュベートしたサンプルのピークを該標準物のものと比較することにより、実際の分解産物を同定することができた。 20

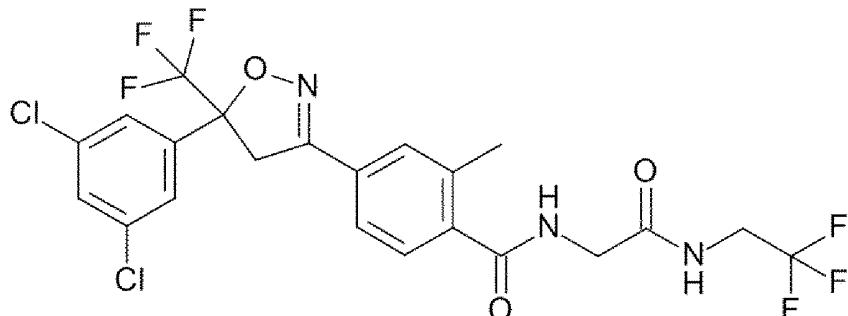
## 【0255】

興味深いことに、元のフルララネル分子の、次亜塩素酸塩による2つの主要分解産物が同定された。それそれは、置換ベンズアミド部分の側鎖におけるアミド基の1つにおいて切断されていた。 30

## 【0256】

完全なフルララネル分子：

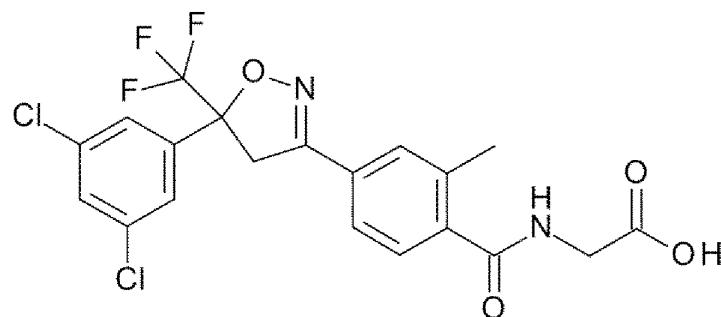
## 【化9】



## 【0257】

検出された次亜塩素酸塩分解産物：

## 【化10】



## 【0258】

50

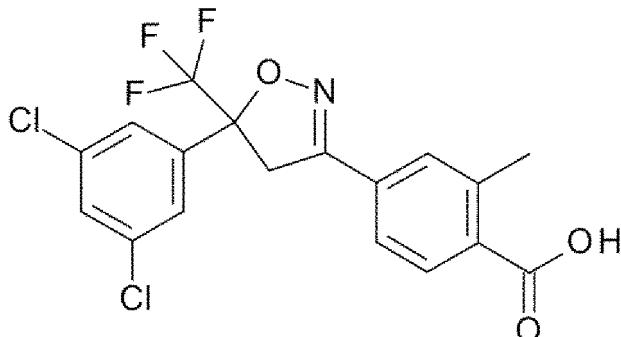
20

30

40

50

2 - [ [ 4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 H - イソオキサゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - ベンゾイル ] アミノ ] 酢酸、および  
【化 11】



10

## 【0259】

4 - [ 5 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 4 H - イソオキサゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - 安息香酸

実施例 4：衛生化薬用飲料水におけるイソオキサゾリン分解の予防

本発明者らは、種々の品質の飲料水、特に、次亜塩素酸塩のような酸化性サンタイザーを含有する飲料水におけるイソオキサゾリンの分解を予防するために、幾つかの方法を試験した。

20

## 【0260】

4.1. サンプルの調製

イソオキサゾリン、溶媒および界面活性剤を含む本明細書に記載されている医薬組成物の基剤に、次亜塩素酸塩のような水サンタイザーを含有する水中で希釈された場合にイソオキサゾリンの分解を予防するための保護剤として種々の化合物を加えた。

## 【0261】

該基剤組成は Transcutol (トランスクトール) V および Tween 80 の 25 : 75 の比の混合物中の 0.95% w/w フルララネルであった。ここで、Transcutol および Tween は % w/w で示されており、これは 99.05 から使用保護剤の % w/w を引き算したものである。保護剤の量がゼロである場合、このサンプルは未保護対照サンプルとして使用される。フルララネルレベルは、UHPLC を用いて決定した。使用したアルファ - トコフェロールはアルファ - トコフェロール E P (Fluka) であった。

30

## 【表 6】

表4: 試験保護剤および量:

保護剤	M <sub>w</sub> (g/mol)	医薬組成物中の保護剤の量 (% w/w)
ラウリルガラート(ドデシルガラート)	338.44	6.4
BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)	180.25	3.4
BHT(ブチル化ヒドロキシトルエン)	220.35	4.2
α-トコフェロール(ビタミンE)	430.71	8.2
メタ重亜硫酸ナトリウム	190.10	3.6
亜硫酸ナトリウム(無水純粋)	126.04	2.4
EDTA(酸性純粋)	292.24	5.5

10

20

## 【0262】

試験サンプルを調製するために、TranscutolおよびTweenの必要量を測定し、室温でビーカー内で一緒にし、磁気を用いて混合した。次に、保護剤を加えない場合には、フルララネルの必要量を秤量し、加え、完全溶解(これは通常、70%の速度で約10分間を要した)まで混合した。フルララネルの調製濃縮溶液(0.95% w/w)は透明で黄色の外観を有していた。完全溶解を視覚的に確認した。次に、得られた溶液の濃度をデンシメータで20で確認した。

## 【0263】

保護剤を含有するサンプルに関しては、Transcutol V、Tween 80および保護剤の混合物にフルララネルを加え、ついで混合して溶解した。

30

## 【0264】

BHT、BHAおよびラウリルガラート(これらは固体である)を基剤組成物中に溶解した。これらは60分間を要した。アルファ-トコフェロールは粘性液体であり、迅速に混合し始めたが、混合完了まで最長30分間を要した。

## 【0265】

## 4.2. 酸化性サニタイザーによる分解の予防の試験

酸化性サニタイザーによる薬用飲料水中のフルララネルの分解を予防する種々の保護物質の能力を試験するために、前記のとおりに調製した医薬組成物のサンプルを種々の濃度に希釈し、種々の量の次亜塩素酸塩と共にインキュベートした。用いた薬用飲料水中のフルララネルの濃度は1、5および10 μg/mlであった。フルララネルを含有しない1つの陰性対照サンプルも含めた。

40

## 【0266】

使用した次亜塩素酸塩は13%次亜塩素酸ナトリウム溶液(Acros Organics)からのものであり、これは、0、0.5、2、5または10 ppmの次亜塩素酸塩の濃度を有するサンプルへと調製され、ここで、1 ppmは20 μMに等しい。次亜塩素酸塩を含有しないサンプルを陽性対照として用いた。次亜塩素酸塩の希釈物は精製水中で調製されたが、5 ppm次亜塩素酸塩の1つの追加的サンプルは標準的な水道水(Angers, France)中で調製された。第0日に対照サンプルを試験し、40/75% RHで7日間のインキュベーションの後に全ての他のサンプルを試験した。

50

## 【0267】

試験サンプル中の保護剤の濃度は、適用した濃縮フルララネル組成物の希釈比に左右された（それぞれ、1:10, 000、1:2000または1:1000）。

## 【0268】

## 4.3. 酸化性サニタイザーによる分解の予防の結果

メタ重亜硫酸Na、亜硫酸NaおよびEDTAの化合物はベース医薬組成物中で可溶性ではなかった。したがって、それらは、該濃縮溶液に加える保護剤として使用できなかった。化合物ラウリルガラートは可溶性であったが、これは混合後にオレンジ色を示した。これは或る種の相互作用または分解を表すと疑われたため、この化合物はそれ以上は試験されなかった。化合物BHAおよびBHTは可溶性であり、即時的な変色を示さなかったが、衛生化水中での数日間のインキュベーションで変色が生じた。したがって、アルファ-トコフェロールのみが保護剤として適していた。

## 【表7】

表5: フルララネル含量に対する衛生化薬用飲料水中のインキュベーションの効果；保護剤無し

フルララネル濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ); 保護剤無し	薬用飲料水中の次亜塩素酸塩濃度 (ppm)						
	0	0	0.5	2	5	5(水道水)	10
T = 0	T = 7日, 40 °C / 75 % RH						
0	--	--	--	--	--	--	n.d.
1	0.93	0.92	0.91	0.91	0.29	0.13	<LoQ
5	5.50	5.51	5.52	5.50	5.31	4.43	1.54
10	10.10	10.07	10.03	10.03	9.97	8.69	5.05

-- = 実施せず

n.d. = 検出不能

LoQ = 50 ng/ml

## 【表8】

表6: フルララネル含量に対する衛生化薬用飲料水中のインキュベーションの効果；保護剤はアルファ-トコフェロール

フルララネル濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ); α-トコフェロール含有	薬用飲料水中の次亜塩素酸塩濃度 (ppm)						
	0	0	0.5	2	5	5( )	10
T = 0	T = 7日, 40 °C / 75 % RH						
0	--	--	--	--	--	--	n.d.
1	0.91	0.89	0.91	0.92	0.89	0.86	0.05
5	5.52	5.45	5.52	5.52	5.49	5.42	5.56
10	10.14	10.01	10.10	10.10	9.99	9.94	10.05

## 【0269】

これらの結果から、保護剤の非存在下、衛生化飲料水中のフルララネルは分解することが明らかであった。5または10 ppmの次亜塩素酸塩中で40で7日後、特に水道水中で試験された場合に、これはフルララネルを有意に分解した。

## 【0270】

しかし、表6から明らかにあり、7日まででさえも、40でさえも、そして10 ppmまでの次亜塩素酸塩を使用した場合でさえも、アルファ-トコフェロールは5または

10

20

30

40

50

10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のフルララネルを衛生化飲料水中の分解から完全に保護することが可能であった。試験した最低濃度のフルララネルかつ最高濃度の次亜塩素酸塩の場合 ( $1\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  および  $10\text{ ppm}$ ) だけは、アルファトコフェロールは保護をもたらすことができなかった。しかし、これは問題ではない。なぜなら、実際には、薬用水は 7 日後に使用されることではなく、1 日以内に使用されるからである。また、衛生化薬用飲料水中のフルララネルの濃度は通常、より高く、つまり、5、10 または更には  $15\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  を超える。

【0271】

再び、用いたビタミン E の濃度は、適用した濃縮フルララネル組成物の希釈比に左右された。

【0272】

実施例 5：ビタミン E の濃度の変動

追跡実験において、ビタミン E は、低濃度でさえも、酸化性サニタイザーによるイソオキサゾリンの分解に対して尚も有効に保護しうることが実証された。実施例 4.3 においては、医薬組成物中で 8.2% w/w のアルファ - トコフェロールを使用したが、ここでは、その値の 80%、すなわち、6.6% w/w で試験した。

【0273】

8.2 または 6.6% w/w のアルファ - トコフェロールを含有する本発明の医薬組成物を製造した。また、保護剤を含有しない 1 つのベース組成物を製造した。これらを 1 : 10,000 で希釈して、 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$  のフルララネルを含有する薬用飲料水を製造した。次に次亜塩素酸塩を  $5\text{ ppm}$  まで加え、 $20\text{ ml}$  のサンプルを  $50\text{ ml}$  ガラスバイアル内に入れ、ゴム栓で密封し、40 / 75% RH で 7 日間貯蔵した。

【0274】

それらの 3 つのサンプルのフルララネルの量を、UHPLC を用いて  $t = 0$  および  $t = 7$  日に測定した。最終試験サンプルにおけるビタミン E の濃度は 6.6 または 8.2% w/w の 1 : 10,000 であった。

【表 9】

表7: ビタミンEの量の減少の効果

ビタミンE濃度 (医薬組成物中の% w/w) 1:10,000で使用	5 ppm ClO <sub>2</sub> 中、40 °C / 75 % RH で以下の時間インキュベートした後のフルララネル濃度(μg/ml)		t=0からt=7への 減少率(%)
	t = 0 日	t = 7 日	
0	0.80	0.15	81
6.6	0.91	0.49	46
8.2	0.90	0.49	46

【0275】

図 7 から認められうるとおり、アルファ - トコフェロールを含有しない希釈物中のフルララネルは 40 で 7 日後に  $5\text{ ppm}$  の次亜塩素酸塩によって相当に分解され、フルララネル量の減少は 81% であった。

【0276】

しかし、アルファ - トコフェロールを使用した場合には、この減少は 81% から 46% へとほぼ半減した。興味深いことに、8.2% w/w のビタミン E を含む医薬組成物から調製したサンプルだけでなく、6.6% w/w ビタミン E を含む医薬組成物からのサンプルにおいても、この保護レベルが得られた。これは、本発明の医薬組成物におけるビタミン E のこれらの量の両方が、酸化性サニタイザーを含む飲料水中で希釈された場合、フルララネルに対する同等に有効な保護をもたらしうることを示している。

10

20

30

40

50

## 【0277】

実施例6：保護剤を含む医薬組成物の安定性

フルララネル含有薬用飲料水に対する水質の効果を試験した前記実施例3に記載されている実験と同様に、ここでは、長期貯蔵中の安定性に対する保護剤の添加の効果について該医薬組成物のサンプルを試験した。

## 【0278】

6.1. 医薬組成物の加速安定性試験

保護剤を含有する医薬組成物の長期安定性を試験するために、加速老化の条件下で幾つかのサンプルを貯蔵した。保護剤の1つを含有する又は含有しない医薬組成物のサンプルを、それぞれ7グラムずつ、10mlガラスバイアル内に入れ、ゴム栓で密封し、以下の種々の条件下で貯蔵した：2～8；30 / 65% RH；40 / 75% RH、および50。t = 0、1、2、4および8カ月において、分析用にサンプルを採取し、UHPLCを用いてフルララネルレベルを測定し、t = 0のサンプルと比較して経時的減少を調べた。

10

## 【0279】

6.2. 医薬組成物の加速安定性試験の結果

プラセボ：変化は検出されなかった。

## 【0280】

ラウリルガラート：医薬組成物の調製直後に、実施例4に記載されている衛生化薬用飲料水において明らかであったものと同様に、オレンジ色が出現した。これは或る種の相互作用または分解を示していたため、この保護剤はそれ以上は使用されなかった。

20

## 【0281】

BHTおよびBHA：試験を終了した4カ月までの安定性結果が得られた。試験を終了したのは、衛生化薬用飲料水試験において明らかであったものと同様に変色が検出されたからである。これは市販品には許容されない。したがって、これらはそれ以上は使用されなかった。

## 【0282】

アルファ-トコフェロール：8カ月まで安定性を試験した。いずれの貯蔵条件下においても、フルララネルのレベルまたはアルファ-トコフェロールのレベルの有意な減少は観察されなかった。現在、18カ月までの安定性データが利用可能であり、これらは、本発明の医薬組成物におけるアルファ-トコフェロールによる相互作用の欠如の同じ陽性結果を示している。

30

## 【0283】

実施例7：薬用飲料水の製剤の投与量計算の具体例

投薬ポンプまたは投薬タンクによる、例えば産卵ニワトリへの投与のための、本発明の薬用飲料水の製造方法の計算のための幾つかの具体例を示す。

## 【0284】

7.1. 投薬ポンプの使用典型的な開始値

- ・処理すべきニワトリの数：3500（厳密に分からぬ場合は最良推量数）
- ・ニワトリ1羽当たりの平均体重：1.7kg（有意な測定を可能にする数羽のニワトリについて投与直前に測定）
- ・医薬組成物中のフルララネルの濃度：10mg/ml
- ・この処理期間に投与すべき全フルララネル用量：0.5mg/kg体重
- ・4時間の処理時間にわたる平均水消費量：200リットル（処理直前に測定）
- ・投薬ポンプ注入率：5%
- ・医薬組成物中のビタミンEの濃度：8.2% w/w

40

計算値：

- ・処理すべき全体重： $3500 \times 1.7 \text{ kg} = 5950 \text{ kg}$

- ・必要なフルララネルの全量： $5950 \text{ kg} \times 0.5 \text{ mg/kg} = 2975 \text{ mg}$

50

・希釈物の製造に必要な医薬組成物の全量 : 2975 mg : 10 mg / ml = 297.5 ml

・投薬ポンプに必要なストック溶液の体積 : 200 L の 5 % = 10 リットル

・10 L の投薬ポンプストック溶液の製造 : 9.7025 L の水 + 297.5 ml の医薬組成物 (適切に混合)

・投薬ポンプのためのストック溶液中のフルララネルの濃度 : 10 L 中の 2975 mg = 297.5 mg / L

・最終薬用飲料水中のフルララネルの濃度 : 200 L 中の 2975 mg = 14.88 mg / L

・最終薬用飲料水中の医薬組成物の希釈比 : 200 L 中の 297.5 ml = 1 : 672

最終薬用飲料水中のビタミン E の量 : 8.2 % w / w の 1 : 672 = 0.0122 % w / w = 122 μg / g

### 7.2. 投薬タンクの使用

#### 典型的な開始値

・処理すべきニワトリの数 : 3500 (厳密に分からぬ場合は最良推量数)

・ニワトリ 1 羽当たりの平均体重 : 1.7 kg (有意な測定を可能にする数羽のニワトリに関して投与直前に測定)

・医薬組成物中のフルララネルの濃度 : 10 mg / ml

・この処理期間に投与すべき全フルララネル用量 : 0.5 mg / kg 体重

・4 時間の処理時間にわたる平均水消費量 : 200 リットル (処理直前に測定)

・医薬組成物中のビタミン E の濃度 : 8.2 % w / w

・使用すべき投薬タンク体積 : 175 リットル

#### 計算値 :

・処理すべき全体重 :  $3500 \times 1.7 \text{ kg} = 5950 \text{ kg}$

・必要なフルララネルの全量 :  $5950 \text{ kg} \times 0.5 \text{ mg} / \text{kg} = 2975 \text{ mg}$

・希釈物の製造に必要な医薬組成物の全量 : 2975 mg : 10 mg / ml = 297.5 ml

・投薬タンク水の調製 : 297.5 ml の医薬組成物と共に 174.7 L の水 (適切に混合)

・投薬タンク水中のフルララネルの濃度 : 175 L 中の 2975 mg = 17 mg / L

・最終薬用飲料水中のフルララネルの濃度 : 投薬タンク水と同じ

・最終薬用飲料水中の医薬組成物の希釈比 : 175 L 中の 297.5 ml = 1 : 588

最終薬用飲料水中のビタミン E の量 : 8.2 % w / w の 1 : 588 = 0.0139 % w / w = 139 μg / g

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 2 3 K 20/121 (2016.01)	A 2 3 K 20/121
A 2 3 K 20/137 (2016.01)	A 2 3 K 20/137

(74)代理人 100137213  
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823  
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448  
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100196483  
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035  
弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959  
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749  
弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255  
弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267  
弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812  
弁理士 城山 康文

(72)発明者 フロッシュレー - シグニヨー , アニー  
アメリカ合衆国、0 7 9 4 0 · ニュー · ジャージー、マディソン、ジラルダ · ファームス · 2

(72)発明者 リーヒ , アンヌ  
フランス国、4 9 0 7 1 · ボークーゼ · セデックス、リュ · オリヴィエ · ドゥ · セール · アンジェ  
・テクノポール · 7

審査官 松村 真里

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 5 / 0 8 6 5 5 1 (WO , A 1 )  
米国特許第0 8 5 6 3 4 7 4 (U S , B 2 )  
特表2 0 1 1 - 5 2 7 2 8 8 (J P , A )  
特開2 0 0 7 - 3 1 9 1 2 4 (J P , A )  
特表2 0 0 4 - 5 0 1 7 5 0 (J P , A )  
米国特許出願公開第2 0 1 3 / 0 0 6 5 8 4 6 (U S , A 1 )  
米国特許出願公開第2 0 1 2 / 0 3 0 9 6 2 0 (U S , A 1 )  
国際公開第2 0 1 5 / 0 9 1 9 0 0 (WO , A 1 )  
特表2 0 0 3 - 5 2 2 7 2 4 (J P , A )  
SUSANNE KILP; ET AL , PHARMACOKINETICS OF FLURALANER IN DOGS FOLLOWING A SINGLE ORAL OR  
INTRAVENOUS ADMINISTRATION , PARASITES & VECTORS , 英国 , BIOMED CENTRAL LTD , 2014年03月  
07日 , VOL:7 , NR:1 , PAGE(S):85-1/5 , <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-7-85>

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61K 31/00 - 33/44  
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)  
Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)