



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년01월07일
(11) 등록번호 10-0877311
(24) 등록일자 2008년12월29일

(51) Int. Cl.
A01N 53/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7006585
(22) 출원일자 2003년05월15일
심사청구일자 2006년11월24일
번역문제출일자 2003년05월15일
(65) 공개번호 10-2003-0059254
(43) 공개일자 2003년07월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/044084
국제출원일자 2001년11월26일
(87) 국제공개번호 WO 2002/43494
국제공개일자 2002년06월06일
(30) 우선권주장
09/727, 117 2000년11월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR100790599 B1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 9 항

(73) 특허권자
바이엘 헬스케어 엘엘씨
미국 뉴욕 10591 태리타운 화이트 플레인즈 로드
555
(72) 발명자
아서로버트지.
미국캔자스66206리우드사가모어8103
(74) 대리인
이은선, 최규팔

심사관 : 류은경

(54) 살비 활성을 증진시키기 위한 조성물

(57) 요약

본 발명은 피레트로이드와 니코티닐 화합물의 배합물을 포함하는, 기생성 곤충 및 진드기 구제용 조성물에 관한 것이다.

(56) 선행기술조사문헌

US05661164 A1*

US06001858 A1*

EP0682869 A1

WO 9617520 A1

WO 0135739 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에쿠아도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 오만, 필리핀, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 잠비아, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 잠비아, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 적도 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

특허청구의 범위

청구항 1

피레트로이드와 니코티닐 화합물의 배합물을 포함하는 동물의 기생성 진드기 (acarids) 구제용 제제로서, 델타 메트린과 아세트아미프리드를 포함하는 참진드기 (ticks) 및 이 (lice) 구제용 제제를 제외한, 구제용 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 피레트로이드와 니코티닐 화합물이 동시 적용을 위한 별개의 (separate) 제형에 포함됨을 특징으로 하는 구제용 제제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 피레트로이드와 니코티닐 화합물이 공통의 (common) 제형에 포함됨을 특징으로 하는 구제용 제제.

청구항 4

제 1 항 내지 3 항 중의 어느 한 항에 있어서, 제형의 총 중량에 기초하여 피레트로이드의 농도가 0.1 내지 60 중량%이고, 니코티닐 화합물의 농도가 0.001 내지 25 중량%인 구제용 제제.

청구항 5

제 1 항 내지 3 항 중의 어느 한 항에 있어서, 피레트로이드가 페메트린인 구제용 제제.

청구항 6

제 1 항 내지 3 항 중의 어느 한 항에 있어서, 니코티닐 화합물이 이미다클로프리드인 구제용 제제.

청구항 7

제 1 항 내지 3 항 중의 어느 한 항에 있어서, 포유동물의 기생성 진드기 구제용 제제.

청구항 8

제 1 항 내지 3 항 중의 어느 한 항에 있어서, 피부에 적용하기 위한 구제용 제제.

청구항 9

피레트로이드와 니코티닐 화합물의 배합물을 인간을 제외한 동물에게 투여함을 특징으로 하여 진드기에 감염된, 인간을 제외한 동물을 치료하는 방법.

청구항 10

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 피레트로이드와 니코티닐 화합물의 배합물을 사용하여 특정 기생성 곤충 및 진드기를 구제하기 위한 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 포유동물 및 건물의 진드기류(acarids), 특히 참진드기 (tick) 및 응애에 대해 향상된 활성을 나타내는, 피레트로이드 및 클로로니코티닐 화합물의 배합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본 원에서 특히 관심을 가지고 있는 것은 곤충, 예를 들어 벼룩 및, 참진드기 및 응애와 같은 진드기에 대해 효과적인 조성물이다. 피레트로이드는 진드기에 대해 유용한 것으로 알려져 있다. 실례로, 미국 특허 제 5,236,954호는 액상 이외 물리적 상의 다른 피레트로이드-함유 제제에 대해 기재로서 사용될 수 있는, 피레트로

이드의 농도가 50% w/w를 초과하는 액상 조성물 및 기생충 구제제로서의 그의 사용방법을 개시하고 있다. 또한, 니코티닐 화합물, 특히 클로로니코티닐이 벼룩에 대해 효과적인 것으로 알려져 있다. PCT 출원 제 WO 93/24 002호에는 특정 1-[N-(할로-3-피리딜메틸)]-N-메틸아미노-1-알킬아미노-2-니트로에틸렌 유도체가 가축의 벼룩에 대한 진신용으로 적합한 것으로 기재되어 있다. 미국 특허 제 6,001,858호는 동물의 벼룩, 이 또는 파리와 같은 기생성 곤충을 구제하는데 특히 적합한 클로로니코티닐 화합물의 피부 적용에 대해 개시하고 있다.

<3> 그러나, 니코티닐 화합물에 피레트로이드를 첨가하여 벼룩에 대한 니코티닐 화합물의 활성에 불리한 영향을 주지 않고 피레트로이드의 활성을 향상시킬 수 있는 것에 대해서는 알려져 있지 않다. 놀랍게도, 피레트로이드와 니코티닐 화합물의 배합물이 벼룩에 대한 뛰어난 활성을 유지할 수 있으면서 향상된 살비 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

<4> 진술한 바에 따라, 본 발명은 피레트로이드 및 니코티닐 화합물을 포함한 활성 성분의 배합물을 함유하는 기생성 곤충 및 진드기 구제용 조성물을 포함한다. 이 조성물은 포유동물의 기생성 진드기 및 곤충, 특히 참진드기, 응애 및 벼룩의 피부 구제용으로 뿐만 아니라 벼룩, 침진드기, 응애 및 다른 감수성 곤충을 건물로부터 구제하는데 특히 적합하다. 본 원에서 용어 "구제" 또는 "구제하는 것" 이란 적용 수일내, 바람직하게는 이틀내에, 바람직하기로는 곤충 및 진드기를 적어도 80% 정도로 박멸함으로써 이들을 무해하게 하는 것을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 치료 표적은 곤충 및/또는 진드기로 감염된다. 용어 배합물이란 두 활성 성분을 함께, 또는 동시에 별도로 적용하는 요법을 의미한다.

<5> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본 발명은 페메트린 및 이미다클로프리트의 배합물을 함유하는 조성물을 포함한다. 이들 활성 성분의 배합물은 참진드기 및 벼룩에 대한 장기 활성(구제)과 참진드기 및 응애와 같은 진드기에 대한 활성(구제) 개시를 상당히 향상시키는 상승 효과를 제공한다. 이는 이미다클로프리트 또는 페메트린 단독으로는 일반적으로 참진드기 및 응애와 같은 진드기에 대해 제한된 활성을 나타내고 페메트린 단독으로는 일반적으로 벼룩에 대해 단기간동안 제한된 활성을 나타내기 때문에 전혀 예기치 못했던 일이다. 놀랍게도, 이미다클로프리트를 페메트린과 배합시 상기 기생충의 구제 활성을 상당히 향상시키고, 따라서 월등한 구제율을 제공함이 밝혀졌다. 또한, 이 배합물을 벼룩에 대해 사용할 시 이미다클로프리트 활성은 페메트린에 의해 불리하게 영향받지 않는다. 본 발명이 이후 보다 상세히 설명된다.

발명의 상세한 설명

<6> 상술한 바와 같이, 본 발명은 벼룩에 대한 니코티닐 화합물의 활성에 불리한 영향을 주지 않고 향상된 살비 활성을 제공하기에 효과적인 농도로 피레트로이드와 클로로니코티닐 화합물의 배합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 페메트린, 사이플루트린, 플루메트린 및 펜탈레레이트와 같은 화합물을 포함하는 피레트로이드 살충제는 자연적으로 존재하는 피레트린의 보다 안정한 합성 유사체이다. 피레트로이드는 신경축삭을 따라 막 수용체에 결합하여 소듐 채널을 장기간 개방함으로써 장기간 탈분극시키고, 신경을 반복 발사하며 시냅스 장애를 일으켜 과다흥분 증상을 야기한다. 니코티닐 화합물은 생물학적 활성이 피레트로이드와 해부학적으로 및 생리학적으로 다른 상이한 작용 모드를 갖는다. 이들은 후시냅스 신경 영역에서 니코틴성 수용체에 결합하여 신경간 신호의 아세틸콜린 화학 전달물질이 신호를 결합하고 전달하는 것을 방해한다. 보고된 바에 따르면, 클로로니코티닐 화합물은 척추동물 또는 진드기 보다 곤충 신경상의 결합 부위에 대해 피레트로이드보다 특이적이다.

<7> 본 발명의 특정 이론에 구애됨이 없이, 니코티닐 화합물은 진드기 후시냅스 신경 영역상에서 활성을 제공하기에 충분한 수의 수용체 부위와 결합하지 않는 것으로 여겨진다. 따라서, 클로로니코티닐 화합물은 참진드기 및 응애에 대해 비효과적이거나, 제한적 활성만을 나타낸다.

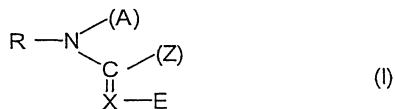
<8> 놀랍게도, 피레트로이드 및 클로로니코티닐 살충제의 배합물은 벼룩에 대한 클로로니코티닐 화합물의 활성을 유지하면서, 참진드기 및 응애에 대해 향상된 활성을 나타낸다. 향상된 활성은 두 화합물이 최초 적용되어 페메트린 단독보다 더 신속히 진드기를 박멸하는 경우와, 이어서 또한 효과적인 처리 기간 마지막에 피레트로이드 단독의 효과가 감퇴되기 시작할 때 가장 현저하다.

<9> 피레트로이드의 비한정적인 실례로 페메트린, 펜트린, 사이페메트린, 사이할로트린, 람다 사이할로트린, 사이플루트린, 사이페노트린, 트랄로메트린, 트랄로사이트린, 델타메트린, 슬루발리네이트, 플루발리네이트, 플루메트린 및 펜탈레레이트가 있다. 본 원에서 페메트린, [(3-페녹시-페닐)메틸-3-92,2-디클로로비닐]-2,2-디메틸사이클로프로판카복실레이트가 바람직하다.

<10> 클로로니코티닐 화합물은, 예를 들어, 유럽 공개 출원 제 580 553호, 464 830호, 428 941호, 425 978호, 386

565호, 383 091호, 375 907호, 364 844호, 315 826호, 259 738호, 254 859호, 235 725호, 212 600호, 192 060호, 163 855호, 154 178호, 136 636호, 303 570호, 302 833호, 306 696호, 189 972호, 455 000호, 135 956호, 471 372호, 302 389호; 독일 공개 명세서 제 3 639 877호, 3 712 307호; 일본 공개 출원 제 03 220 176호, 02 207 083호, 63 307 857호, 63 287 764호, 03 246 283호, 04 9371호, 03 279 359호, 03 255 072호, 미국 특허 제 5,034,524호, 4,948,798호, 4,918,086호, 5,039,686호 및 5,034,404호; PCT 출원 제 WO 91/17 659호, 91/4965호; 프랑스 출원 제 2 611 114호; 및 브라질 출원 제 88 03 621호로부터 공지되었다. 이들 특허에 기술된 화합물 및 그의 제조는 명백히 본 원에 참고로 인용된다.

<11> 이들 화합물은 유리하게는 하기 일반식 (I)로 표시될 수 있다.



<12> 상기 식에서,

<13> R은 수소, 또는 아실, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된 임의의 치환된 래디칼을 나타내고,

<14> A는 수소, 아실, 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택된 일작용 그룹을 나타내거나, 래디칼 Z에 연결된 일작용 그룹을 나타내며;

<15> E는 전자 흡인 래디칼을 나타내고;

<16> X는 래디칼 -CH= (래디칼 -CH=는 H 원자 대신 래디칼 Z에 연결될 수 있다), 또는 =N-을 나타내며;

<17> Z는 알킬, -O-R, -S-R 및 $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$ 중에서 선택된 일작용 그룹을 나타내거나, 래디칼 A 또는 래디칼 X에 연결된 일작용 그룹을 나타낸다.

<18> 특히 바람직한 일반식 (I)의 화합물은 래디칼이 다음의 의미를 가지는 화합물이다.

<19> R은 수소 및 아실, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된 임의의 치환된 래디칼을 나타낸다.

<20> 아실 래디칼로는 각각 치환될 수 있는 포르밀, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 알킬설폰일, 아릴설폰일, (알킬-)(아릴-)포스포릴이 언급될 수 있다.

<21> 알킬로서 치환될 수 있는 C₁₋₁₀-알킬, 특히 C₁₋₄-알킬, 구체적으로 메틸, 에틸, i-프로필, sec- 또는 t-부틸이 언급될 수 있다.

<22> 아릴로는 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐이 언급될 수 있다.

<23> 아르알킬로는 페닐메틸 또는 벤에틸이 언급될 수 있다.

<24> 헤테로아릴로는 10개 이하의 환 원자 및 헤테로 원자로서 N, O 또는 S, 특히는 N 원자를 갖는 헤테로아릴이 언급될 수 있다. 티에닐, 푸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리딜 및 벤조티아졸릴이 구체적으로 언급될 수 있다.

<25> 헤테로아릴알킬로는 6개 이하의 환 원자 및 헤테로 원자로서 N, O 또는 S, 특히 N 원자를 갖는 헤테로아릴메틸 또는 헤테로아릴에틸이 언급될 수 있다.

<26> 바람직한 치환체들의 예로, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4, 특히 1 또는 2의 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n- 및 i-프로필 및 n-, i- 및 t-부틸; 바람직하게는 탄소수 1 내지 4, 특히는 1 또는 2의 알콕시, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n- 및 i-프로필옥시 및 n-, i- 및 t-부틸옥시; 바람직하게는 탄소수 1 내지 4, 특히는 1 또는 2의 알킬티오, 예를 들어 메틸티오, 에틸티오, n- 및 i-프로필티오 및 n-, i- 및 t-부틸티오; 바람직하게는 1 내지 4개, 특히 1 또는 2개의 탄소원자 및 바람직하게는 1 내지 5개, 특히 1 내지 3개의 할로젠 원자(할로젠 원자는 동일하거나 상이하며 바람직하게 불소, 염소 또는 브롬, 특히 불소를 나타낸다)를 가진 할로게노알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸; 하이드록실; 할로젠, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 특히 불소, 염소 및 브롬; 시아노; 니트로; 아미노; 알킬 그룹당 바람직하게는 1 내지 4, 특히 1 또는 2개의 탄소 원자를 가진 모노알킬 및 디알킬아미노, 예를 들어 메틸아미노, 메틸-에틸-아미노, n- 및 i-프로필아미노 및 메틸-n-부틸아미노;

카복실; 바람직하게는 2 내지 4, 특히 2 또는 3개의 탄소 원자를 가진 카발콕시, 예를 들어 카보메톡시 및 카보에톡시; 설펜(-SO₂H); 바람직하게는 1 내지 4, 특히 1 또는 2개의 탄소 원자를 가진 알킬설펜, 예를 들어 메틸설펜 및 에틸설펜; 바람직하게는 6 또는 10개의 아릴 탄소 원자를 가진 아릴설펜, 예를 들어 페닐설펜, 및 또한 헤테로아릴아미노 및 헤테로아릴알킬아미노, 예를 들어 클로로피리딜아미노 및 클로로피리딜메틸아미노가 있다.

<28> A는 특히 바람직하게는 수소, 및 바람직하게는 R에 주어진 의미를 가지는 아실, 알킬 및 아릴로 구성된 그룹 중에서 선택된 임의로 치환된 래디칼을 나타낸다. A는 또한 이작용 그룹을 나타낸다. 이들로는 탄소수 1 내지 4, 특히 1 또는 2의 임의로 치환된 알킬렌이 언급될 수 있으며(여기에서 치환체는 상기 언급된 치환체가 언급될 수 있다), N, O 및 S 로 구성된 그룹 중에서 선택된 헤테로 원자에 의해 차단된 알킬렌 그룹도 가능하다.

<29> A 및 Z는 이들이 결합된 원자와 함께, 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 하나 또는 두개의 추가의 동일하거나 상이한 헤테로 원자 및/또는 헤테로 그룹을 함유할 수 있다. 헤테로 원자는 바람직하게는 산소, 황 또는 질소이고, 헤테로 그룹은 바람직하게는 N-알킬이며, 여기에서 N-알킬 그룹의 알킬은 바람직하게는 1 내지 4, 특히 1 또는 2 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬로 메틸, 에틸, n- 및 i-프로필, n-, i- 및 t-부틸이 언급될 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 5 내지 7, 바람직하게는 5 또는 6 개의 환 멤버를 함유한다.

<30> 헤테로사이클릭 환의 예로는 각각 바람직하게는 메틸에 의해 임의로 치환될 수 있는 이미다졸리딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 헥사메틸렌이민, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 헥사하이드로옥소디아진 및 모르폴린이 언급될 수 있다.

<31> E는 전자 흡인 래디칼을 나타내고, 특히 NO₂, CN 및 할로게노알킬카보닐, 예를 들어 1,5-할로게노-C₁₋₄-카보닐, 특히 COCF₃가 언급될 수 있다.

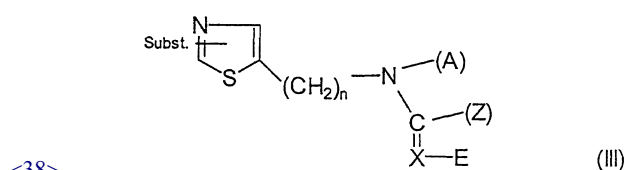
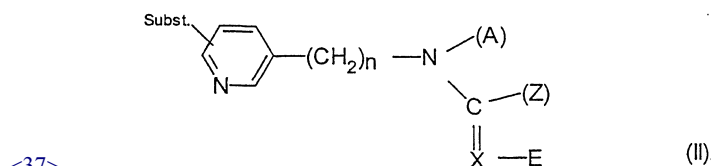
<32> X는 -CH= 또는 -N=을 나타낸다.

<33> Z는 임의로 치환된 알킬, -OR, -SR 또는 -NRR 래디칼을 나타내며, 여기에서 R 및 치환체는 바람직하게는 상기 주어진 의미를 가진다.

<34> Z는 상기에서 언급된 환 이외에, 이들이 결합된 원자, 및 X 대신 래디칼 =C-과 함께 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 추가로 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 헤테로 원자 및/또는 헤테로 그룹을 포함할 수 있다. 헤테로 원자는 바람직하게는 산소, 황 또는 질소를 나타내며, 헤테로 그룹은 N-알킬이고, 알킬 또는 N-알킬 그룹은 바람직하게 1 내지 4, 특히 1 또는 2개의 탄소 원자를 가진다. 알킬로는 메틸, 에틸, n- 및 i-프로필 및 n-, i- 및 t-부틸이 언급될 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 5 내지 7, 바람직하게는 5 또는 6개의 환 멤버를 함유한다.

<35> 헤테로사이클릭 환의 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 헥사메틸렌이민, 모르폴린 및 N-메틸피페라진이 언급될 수 있다.

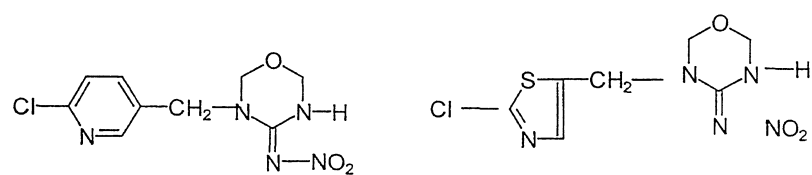
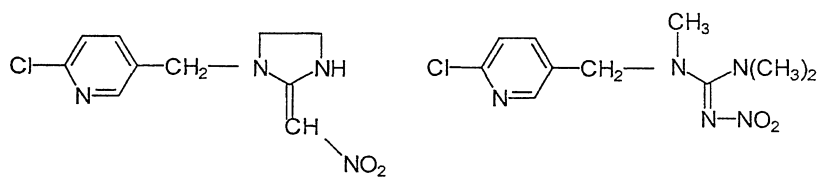
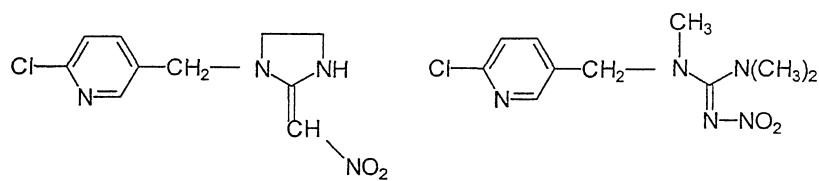
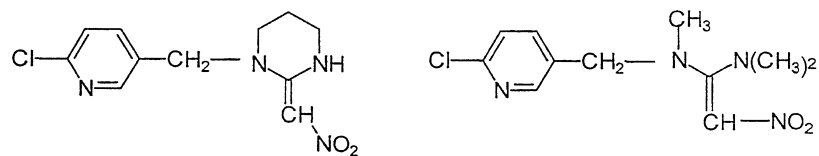
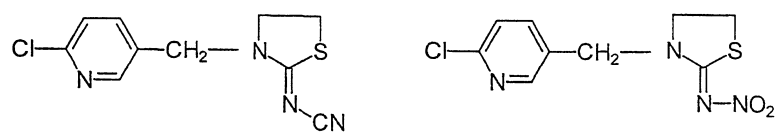
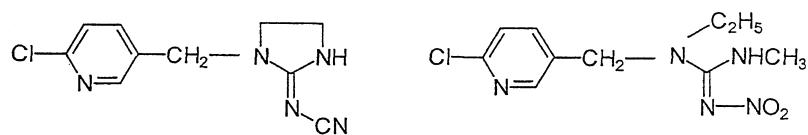
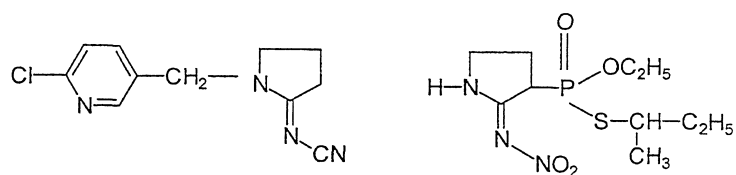
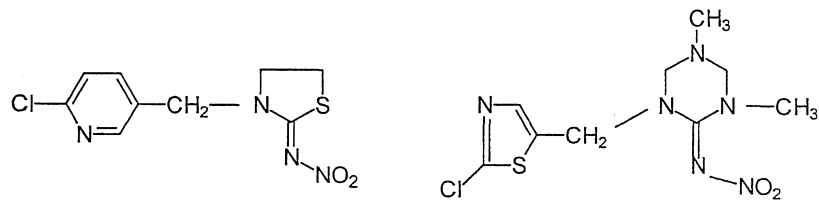
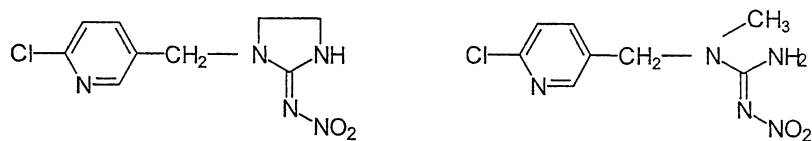
<36> 하기 일반식 (II) 및 (III)의 화합물이 특히 바람직하다:

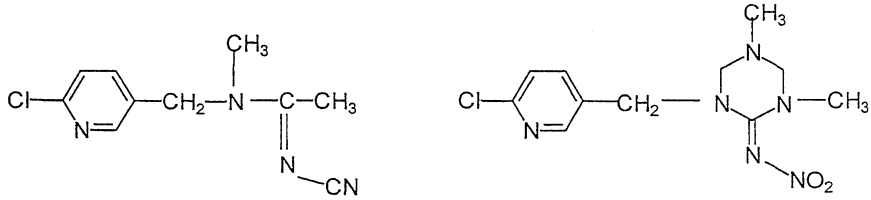


<39> 상기 식에서,

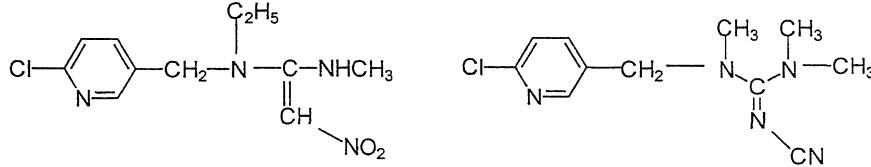
<40> n은 1 또는 2를 나타내고,

- <41> Subst.는 상기 언급한 치환체중의 하나, 특히 할로젠, 매우 특히는 염소를 나타내며,
 <42> A, Z, X 및 E는 상기 주어진 의미를 갖는다.
 <43> 구체적으로 하기 화합물들이 언급될 수 있다:

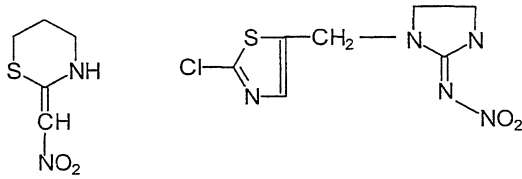




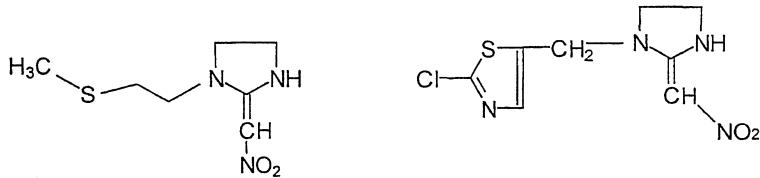
<53>



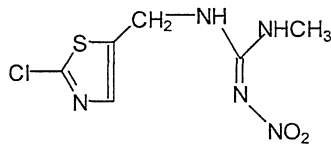
<54>



<55>



<56>



<57>

<58>

본 발명의 조성물을 제조하는 방법에서, 활성 성분은 어떤 편리한 방법에 의해, 예를 들어 수용액, 현탁액 또는 유제, 또는 고체 매트릭스, 예컨대 귀 표지(ear tag) 또는 칼라(collar)로 배합될 수 있다. 바람직하게, 활성 성분은 둘 다 제제에 사용된 하나 이상의 용매에 용해된다. 활성 성분은, 임의로 계면활성제를 사용하여 증량제, 예를 들어 액화 용매, 가압 액화 가스 및/또는 고체 담체와 혼합함으로써 배합될 수 있다.

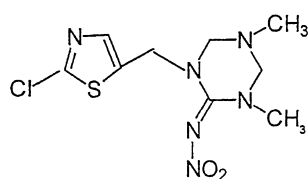
<59>

조성물 또는 제제중의 활성 성분의 농도는 기생성 곤충 또는 진드기를 구제하는데 효과적인 양이다. 특정 농도는 제제의 형태 및 적용 방법에 따라 달라질 것이다. 전형적으로, 피레트로이드는 사용에 따라(건물 또는 포유동물에 대해 피부 적용시) 0.1 내지 60% w/w 및 바람직하게는 포유동물의 피부 적용시 40 내지 60% (w/w)의 농도로 존재할 수 있다. 니코티닐 화합물은 사용에 따라(건물 또는 포유동물에 대해 피부 적용시) 0.001 내지 60% (w/w) 및 바람직하게는 포유동물의 피부 적용시 0.1 내지 25% (w/w)의 농도로 존재할 수 있다. 가장 바람직하게, 조성물은 적어도 40% (w/w)의 피메트린 및 8-10% (w/w)의 이미다클로프로이드를 포함한다. 사용전 희석되는 제제는 활성 물질을 0.1 내지 90% (w/w)의 농도로 함유한다. 동물에 피부 적용시, 제제는 바람직하게는 0.1 내지 25% (w/w), 바람직하게는 5 내지 20% (w/w)를 함유한다. 본 원의 내용에 따르면, 포유동물, 특히 고양이에게 무독한 피레트로이드의 농도 및 타입을 선택하는 것은 당업자들의 능력 범위내일 것이다.

<60>

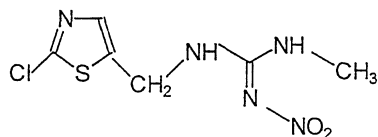
본 원에 유용한 용매는 물, 오일, 피롤리돈, 알콜 및 사이클릭 카보네이트가 예시되나 이로만 한정되지 않는 그룹중에서 선택될 수 있으며; 이들은 임의로 유사 그룹중에서 선택된 공 용매와 함께 존재한다. 바람직한 오일은 저급 광유 및 식물성 오일을 포함한다. 바람직한 피롤리돈은 N-메틸 피롤리돈을 포함하나, 이로만 한정되지 않는다. 바람직한 알콜은 방향족 또는 지방족 알콜, 예를 들어 글리콜, 벤질 알콜, 이소프로판올, 에탄올, 디에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 2-옥틸-1-도데칸올 및 테트라하이드로프로필 알콜을 포함하나, 이들로만 한정되는 것은 아니다. 이들은 적어도 0.01 내지 95 중량%, 바람직하게는 1 내지 30 중량, 특히 바람직하게는 1 내지 20 중량%의 농도로 존재한다. 바람직한 사이클릭 카보네이트는 에틸렌 카보네이트 및 프로필렌 카보네이트이다. 2.5 내지 99.999 중량%, 바람직하게는 7.5 내지 90 중량%, 특히 바람직하게는 10 내지 90 중량%의 농도로 존재할 수 있는 프로필렌 카보네이트가 특히 바람직하다.

- <61> 적합한 추가의 보조제는 방부제, 예를 들어 벤질 알콜(용매로서 이미 존재한다면 불필요), 트리클로로부탄올, p-하이드록시벤조산 에스테르, n-부탄올, 피페로닐 부톡사이드 및 용해 증진제로서의 물이다. 이들은 0 내지 15 중량%, 바람직하게는 2.5 내지 12.5 중량%, 특히 2.5 내지 10.0 중량%의 농도로 존재한다. 활성 화합물, 용매 및 보조제는 합해서 100 중량% 이어야 한다.
- <62> 농후제는 예를 들어 벤토나이트, 콜로이드성 규산, 알루미늄 모노스테아레이트와 같은 무기 농후제, 셀룰로즈 유도체, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈 및 이들의 공중합체, 아크릴레이트 및 메타크릴레이트와 같은 유기 농후제이다.
- <63> 본 원에서 유용한 착색제는 약제용으로 인정된 것으로서 용해되거나 현탁될 수 있는 것이다.
- <64> 확산제(spreading agent)는 오일, 예를 들어 디-2-에틸헥실 아디페이트, 이소프로필 미리스테이트, 디프로필렌 글리콜 펠라르고네이트, 사이클릭 및 비사이클릭 실리콘 오일, 예컨대 디메티콘 및 또한 이들과 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드 및 포르말린과의 코폴리머 및 터폴리머, 지방산 에스테르, 트리글리세라이드 및 지방 알콜을 포함하나, 이들로만 한정되지 않는다.
- <65> 향산화제는 예를 들어 설파이트 또는 메타비설파이트, 예를 들어 포타슘 메타비설파이트, 아스코르브산, 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔, 토코페롤이다. 광 안정화제는 예를 들어 벤조페논 및 노바티솔 산 계통으로부터 선택된 물질이다. 점착제는 예를 들어 폴리머성 농후제, 예컨대 셀룰로즈 유도체, 전분 유도체, 폴리아크릴레이트, 자연산 폴리머, 예컨대 알기네이트 및 젤라틴이다.
- <66> 보조제는 또한 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리옥시에틸화 피마자유, 폴리옥시에틸화 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸 스테아레이트, 알킬페놀 폴리글리콜 에테르; 양쪽성 계면활성제, 예를 들어 디소듐 N-라우릴-β-이미노디프로피오네이트 또는 레시틴; 음이온성 계면활성제, 예를 들어 소듐 라우릴 설페이트, 지방 알콜 에테르 설페이트, 모노/디알킬폴리글리콜 에테르 오르토인산 에스테르 모노에탄올아민염; 및 양이온성 계면활성제, 예를 들어 세틸트리메틸암모늄 클로라이드와 같은 유화제이다.
- <67> 본 발명에 따른 제제는 온혈 종에 저독성이면서, 건물, 및 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양 및 인간에게 출현하는 기생성 곤충을 구제하는데 적합하다. 이들은 해충의 모든 또는 개별 발달 단계에 대하여 활성적이며, 해충의 내성 및 정상적 감수성 종에 대해 활성적이다.
- <68> 본 발명을 실시하는데 있어서, 조성물은 어떤 편리한 방법으로 적용될 수 있다. 피부 적용시, 예를 들어 조성물은 동물의 한 지점에 소량이지만 효과적인 부피를 적하여 적용할 수 있다. 본 발명의 구체예에서, 활성 성분이 별개의 제제로서 동시에 적용되는 경우 상승적인 결과가 얻어진다. 단일 제제중의 피레트로이드 및 니코티닐 화합물의 배합물이 바람직하다.
- <69> 배합물은 시포넵테라(*Siphonaptera*)(벼룩) 및 아카리나(*Acarina*)(참진드기 및 응애)에 특히 효과적이다. 놀랍게도, 배합물은 개의 참진드기 종인 더마센토 바리아빌리스(*Dermacentor variabilis*) 및 리피세팔루스 산귀네우스(*Rhipicephalus sanguineus*)에 특히 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이러한 결과는 이미다클로프리드와 같은 곤충의 아세틸콜린 수용체의 작용제 또는 길항제가 참진드기 및 응애와 같은 진드기에 대해 뚜렷한 활성을 보이지 않기 때문에 예기치 못했던 일이나, 이들과 페메트린의 배합물은 이들 기생충에 대해 실질적으로 향상된 활성을 나타낸다. 또한, 벼룩에 대한 클로로니코티닐 화합물의 독특한 활성은 감소되지 않는다.
- <70> 본 발명에 따른 배합물은 곤충 성장 조절제와 같은 다른 활성 성분(배합물의 제조 또는 효율을 방해하지 않는 피리프록시펜, 메토프렌)을 추가로 포함한다.
- <71> 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있는 활성 성분은 이미다클로프리드, AKD 1022 및 Ti 435를 포함한다.
- <72> AKD 1022는 하기 구조식의 클로로니코티닐 유도체이다:



<73>

<74> Ti 435는 하기 구조식의 클로로니코티닐 유도체이다:



<75>

<76> 이후 실시예에서, 사용된 활성 화합물은 일반명이 퍼메트린인 [(3-페녹시페닐)메틸-3-92,2-디클로로비닐)-2,2-디메틸사이클로프로판카복실레이트] 및 일반명이 이미다클로프리트인 1-[(6-클로로-3-피리디닐)메틸]-N-니트로-2-이미다졸리딘이민이다.

<77> 본 발명이 하기 실시예로 보다 상세히 설명되나 제한할 의도는 없으며, 여기에서 모든 부 및 퍼센트는 달리 언급이 없으면 중량에 의한 것이다.

<78> 실시예

<79> 실시예 1

<80> 본 조사의 목적은 피레트로이드와 클로로니코티닐 살충제의 배합물을 개의 피부에 적용하여 30 일간 벼룩 및 참진드기에 대한 구제활성을 비교 결정하기 위한 것이다. 이 배합물을 퍼메트린 단독, 이미다클로프리트 단독, 피프로닐 및 셀라멕틴과 비교하였다. 후자의 두 화합물은 현재 참진드기 및 벼룩을 구제한다는 주장을 담고 있는 제품에 존재한다.

<81> 36 마리의 개를 그룹당 6 마리씩 여섯 그룹으로 나누었다. 각각의 개에게 "Kiltix"(45% w/w 퍼메트린을 함유하는 Bayer Corporation 시판 제품), Advantage^R(9.1% w/w 이미다클로프리트를 함유하는 Bayer Corporation 시판 제품), Kiltix와 Advantage의 배합물(45% w/w 퍼메트린과 9.1%w/w 이미다클로프리트 함유), Top Spot^R(9.7% 피프로닐을 함유하는 Merial 시판 제품) 또는 Revolution^R(12% w/v 셀라멕틴을 함유하는 Pfizer Inc. 시판 제품)을 각종 제품을 적용하기에 적절한 용량 및 라벨 지시에 따라 국소적으로 단일 처리하였다. 대조군 개는 처리하지 않은 채로 남겨 두었다. 모든 제품은 상업적 단위 용량 어플리케이션 튜브에 제공된다.

<82> 개를 처리 7 내지 14 일전에 약품 처리하지 않은 샴푸로 살살 씻어 낸 후, 철저히 빗질을 하여 존재하는 벼룩 또는 참진드기를 제거하였다. -3 일째 개에 100 마리의 굵긴 참진드기 성체(더마센토 바리아빌리스 (*Dermacentor variabilis*) 50 마리 및 리피세팔루스 산귀네우스(*Rhipicephalus sanguineus*) 50 마리) 및 100 마리의 굵긴 벼룩 성체를 감염시켰다. -1일째 생존한 벼룩 및 참진드기 수를 세었다. 개를 예비처리된 참진드기의 총 생존수에 따라 최고값에서 최저값까지 순위를 매겼다. 최고값을 갖는 36 마리의 개가 조사를 위해 선정되었다. 6 마리 개의 각 그룹을 한 블록에 포함시켰다. 각 블록의 개를 무작위로 처리하였다.

<83> 각 개를 처리한 후 1, 7, 14, 21 및 28일째 벼룩 및 참진드기에 대해 육안 관찰하였다. 털을 엄지손가락과 나머지 손가락으로 갈라 벼룩 및 참진드기의 수를 세었다. 생존 참진드기 수를 종으로 기록하였다. 2, 8, 15, 22 및 29일째 생존 참진드기만을 눈으로 세었다. 3, 9, 16, 23 및 30 일째 개의 털을 빗었다. 남아 있는 모든 생존 벼룩 및 참진드기 수를 세고 제거하였다.

<84> 각종 화합물에 대한 용량이 하기 표 1에 수록되었다.

<85> 표 1

<86> 개의 피부에 적용된 화합물의 용량

| 그룹 | 처리 | 용량 | 적용 |
|----|----------|--------------------------------------|---|
| 1 | 45% 퍼메트린 | <33 lbs = 1.5ml >33 lbs = 2×1.5ml | <33 lbs: 견갑골 사이의 등위에 용액 1.5ml >33 lbs: 견갑골 사이에 1.5ml + 꼬리 기부쪽 엉덩이에 1.5ml |

| | | | |
|---|-----------------------------|--|---|
| 2 | 9.1% 이미다클로프리드 | <10 lb = 0.4ml 11-20 lb = 1.0ml 21-55 lb = 2.5ml >55 lb = 4.0ml | 견갑골 사이 등의 한 지점 어깨에서 꼬리 기부 사이 등의 3-4 지점에 균일하게 적용 |
| 3 | 45% 퍼메트린 + 9.1% 이미다클로프리드 | 두 제품에 대해 상기와 동일 | 상기 지시에 따라 적용하나 두 제품 을 동일 지점에 적용하지 않는다. |
| 4 | 9.7% 피프로닐 | <22 lbs = 0.67ml 23-44 lbs = 1.3ml 45-48 lbs = 2.68ml | 견갑골 사이 한 지점의 피부상에 튜브 내용물 적용 |
| 5 | 12% 셀라멕틴 (120 mg/ml) | 10.1-20 lb = 0.5ml 20.1-40 lb = 1.0ml 40.1-85 lb = 2.0ml | 견갑골 사이 한 지점의 피부상에 튜브 내용물 적용 |
| 6 | 대조군 | 비처리 | |

<88> 본 조사의 결과를 하기 표 2, 3 및 4에 나타내었다.

<89> 표 2

효율 비교
더마샐토 바리아빌리스
구제 %

| 조사일 | 이미다클로프리드 | 퍼메트린 | 이미다클로프리드 + 퍼메트린 | 피프로닐 | 셀라멕틴 |
|-----|----------|------|--------------------|-------|------|
| 1 | -12.0 | 36.2 | 64.2 | *92.9 | 26.2 |
| 2 | 16.9 | 53.9 | 81.9 | *100 | 46.7 |
| 3 | 30.9 | 75.3 | 96.4 | 100 | 70.8 |
| 7 | 32.5 | 95.2 | 97.0 | 100 | 23.1 |
| 8 | 35.3 | 96.1 | 98.4 | 100 | 61.2 |
| 9 | 39.4 | 97.1 | 98.6 | 100 | 83.2 |
| 14 | 50.3 | 91.5 | 97.4 | 98.7 | 16.6 |
| 15 | 66.4 | 92.9 | 99.2 | 100 | 32.7 |
| 16 | 68.4 | 96.8 | 99.2 | 100 | 46.1 |
| 21 | 50.2 | 90.8 | 87.7 | 92.7 | 2.7 |
| 22 | 40.1 | 85.1 | 94.5 | 98.7 | -0.6 |
| 23 | 50.2 | 89.3 | 97.7 | 100 | 24.7 |
| 28 | 38.8 | 79.3 | **91.8 | 69.7 | 0.1 |

* 이미다클로프리드 + 퍼메트린과 상당히 차이나는 피프로닐
** 피프로닐과 상당히 차이나는 이미다클로프리드 + 퍼메트린

<90>

<91> 표 3

효율 비교
리포세팔루스 산퀴네우스
구제 %

| 조사일 | 이미다클로프리드 | 페메트린 | 이미다클로프리드 + 페메트린 | 퍼프로닐 | 셀라메틴 |
|-----|----------|------|--------------------|------|-------|
| 1 | 15.5 | 72.7 | 76.8 | 96.3 | -13.1 |
| 2 | 42.4 | 75.0 | 85.9 | 100 | 48.5 |
| 3 | 35.9 | 85.0 | 91.8 | 100 | 87.4 |
| 7 | 67.2 | 99.4 | 98.9 | 100 | 83.9 |
| 8 | 72.0 | 100 | 100 | 100 | 83.6 |
| 9 | 66.6 | 99.0 | 100 | 100 | 95.6 |
| 14 | 53.5 | 95.2 | 95.2 | 99.4 | 21.5 |
| 15 | 58.2 | 98.9 | 98.2 | 100 | 46.0 |
| 16 | 54.0 | 99.4 | 98.4 | 99.4 | 70.9 |
| 21 | 41.5 | 89.4 | 87.0 | 86.0 | -7.0 |
| 22 | 18.9 | 91.7 | 91.8 | 100 | -2.2 |
| 23 | -5.3 | 91.5 | 99.0 | 100 | 8.2 |
| 28 | 39.1 | 68.6 | 84.6 | 65.3 | -16.0 |

<92>

<93> 표 4

| 조사일 | 피메트린 | 효율 비교 벼룩 (시포넬테라) 구제 % | | | 피프로닐 | 셀라멕틴 |
|-----|------|-----------------------------|--------------------|--------------------|------|------|
| | | 이미다클로프리드 | 이미다클로프리드 + 피메트린 | 이미다클로프리드 + 피프로닐 | | |
| -1 | 1.5 | 5.4 | 27.7 | | 22.4 | 15.1 |
| 1 | 89.8 | 100 | 100 | | 100 | 87.3 |
| 3 | 93.9 | 100 | 100 | | 100 | 100 |
| 7 | 79.4 | 100 | 100 | | 100 | 100 |
| 9 | 87.8 | 100 | 100 | | 100 | 100 |
| 14 | 71.9 | 100 | 100 | | 100 | 99.7 |
| 16 | 65.1 | 100 | 100 | | 100 | 100 |
| 21 | 52.9 | 100 | 99.8 | | 100 | 99.8 |
| 23 | 41.9 | 99.6 | 100 | | 100 | 100 |
| 28 | 43.9 | 98.6 | 98.4 | | 100 | 86 |
| 30 | 7.7 | 99.4 | 98.7 | | 100 | 98 |

<94>

<95> 본 조사로부터 하기 중요한 결과를 유추할 수 있다.

<96> 1. 피메트린과 이미다클로프리드의 배합물은 피메트린 또는 이미다클로프리드 단독보다 참진드기의 두 종(더마센토 바리아빌리스(*Dermacentor variabilis*) 및 리피세팔루스 산귀네우스(*Rhipicephalus sanguineus*)) 모두를 신속히 박멸시켰다. 배합물은 적용후 이틀까지 참진드기의 82 내지 86%를 박멸시켰고, 적용후 3 일까지는 두 종의 참진드기를 약 100% 박멸시켰다. 피메트린 단독으로는 참진드기를 100% 박멸시키기 위하여 7일을 요하였다. 셀라멕틴은 더마센토 바리아빌리스를 83% 정도로만 박멸시키는데 9일을 요하고, 이후 이 화합물은 그의 활성을 잃었다. 셀라멕틴은 초기에 리피세팔루스 산귀네우스를 박멸시켰으나(3일까지 87%), 셀라멕틴의 참진드기 박멸은 급속히 감소하였고, 적용후 16일까지는 무시할 정도였다. 피프로닐은 초기에 피메트린과 이미다클로프리드 배합물의 것과 유사한 정도로 박멸하였다.

<97> 2. 피메트린과 이미다클로프리드의 배합물에 의해 참진드기를 상당히 구제하는데 걸린 시간은 피메트린 단독, 이미다클로프리드 단독, 셀라멕틴 또는 피프로닐보다 상당히 길었다, 데이터는 피메트린과 이미다클로프리드의 배합물이 적용후 28일까지 두 종을 85 내지 92% 구제하였음을 나타내었다.

<98> 3. 제제중에 피메트린이 존재하여도 개의 벼룩에 대한 박멸에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 표 4는 피메트린 단독이 1 내지 21일에 벼룩에 약간의 박멸 효과를 제공한 반면, 이미다클로프리드는 1 내지 30일에 벼룩을 전부 실질적으로 박멸하였음을 나타낸다. 피메트린과 이미다클로프리드의 배합물은 1 내지 30일에 벼룩을 동등한 정도로 효과적으로 박멸시켰다. 셀라멕틴은 이미다클로프리드 또는 이미다클로프리드와 피메트린의 배합물만큼 효과적이지 않았다. 후자의 화합물은 벼룩을 상당히 박멸시키기 위하여 3일을 요하며 이러한 박멸 효과는 적용후 28일까지 떨어지는 것으로 나타났다. 피프로닐은 벼룩의 박멸율이 이미다클로프리드 또는 이미다클로프리드와 피메트린의 배합물과 동등한 것으로 입증되었다.

<99> 4. 피메트린과 이미다클로프리드의 배합물에 의한 벼룩 및 참진드기 양자의 신속한 박멸 개시는 두 활성 성분이

효과적으로 확산되었음을 나타낸다.

<100> 5. 배합물이 참진드기의 두 종 및 벼룩에 대해 활성적으로 남아 있는 시간은 활성 성분이 동물의 피부로 충분히 분포됨을 나타낸다.

<101> 상기와 같은 결과는 피레트로이드와 클로로니코티닐 화합물의 배합물이 참진드기를 박멸하는데 상승 효과를 제공하며 벼룩을 박멸하는데 효과적임을 보여준다. 참진드기에 대한 박멸 효과는 페메트린 또는 이미다클로프리드를 단독으로 사용하는 것보다 일찍기 시작되며, 더 오랫동안 지속된다.

<102> 실시예 2

<103> 본 조사는 여러 화합물에 대한 안정성을 평가하기 위한 것이다. 이는 적용후 개의 행동과 적용 부위(들)의 피부를 조사하여 결정하였다. 제제의 어느 것도 적용 부위를 자극하지 않았으며, 어떠한 개도 적용후 불쾌한 기색을 나타내지 않았다. 따라서, 페메트린과 이미다클로프리드의 배합물은 안전하고, 자극이 없으며, 참진드기 및 벼룩에 대해 효과적인 것으로 결정되었다. 응애는 참진드기와 유사한 반응을 보이기 때문에 응애에 대해서도 효과적일 것으로 기대된다.

<104> 본 발명이 설명을 목적으로 상기에 상세히 기술되었으나, 이러한 기술내용은 단지 설명만을 목적으로 하며, 청구범위에 의해 제한될 수 있는 것을 제외하고, 당업자들에 의해 본 발명의 정신 및 영역을 벗어나지 않고 변형될 수 있다.