



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월10일

(11) 등록번호 10-2030338

(24) 등록일자 2019년10월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0056 (2013.01)
A61K 31/42 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7001299(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년01월31일
 심사청구일자 2019년01월14일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월14일
- (65) 공개번호 10-2019-0008995
- (43) 공개일자 2019년01월25일
- (62) 원출원 특허 10-2014-7025276
 원출원일자(국제) 2013년01월31일
 심사청구일자 2017년08월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/023969
- (87) 국제공개번호 WO 2013/119442
 국제공개일자 2013년08월15일
- (30) 우선권주장
 61/595,463 2012년02월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020100021533 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 뵤링거 잉겔하임 애니멀 헬스 유에스에이 인코포레이티드
 미국 30096 조지아주 델루스 세털라이트 불러바드 3239
- (72) 발명자
 숄 마크 디
 미국 30005 조지아주 알파레타 뉴포트 쇼어 605
 라슨 다이앤
 미국 30519 조지아주 뷰포드 웨이브릿지 코트 2422
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 23 항

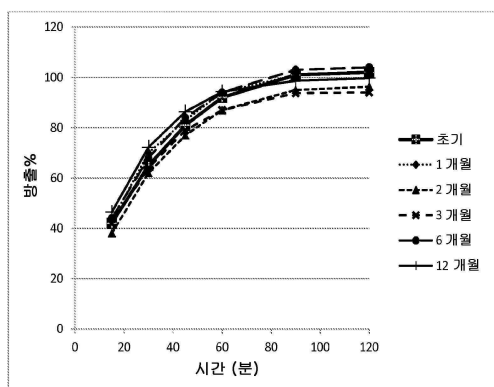
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 전신 작용 활성제를 포함하는 구충 경구 수의학적 조성물, 이의 방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 하나 이상의 전신 작용 활성제를 포함하는, 동물에서의 체외 기생충 및 체내 기생충을 방제하기 위한 경구 수의학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서의 기생충 감염 및 침입을 박멸하고, 방제하고, 예방하기 위한 개선된 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



도 1: 25°C/60%RH 에서 보관한 2g 쉼페르메틴의 평균 용해도

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0068 (2013.01)

A61K 9/2031 (2013.01)

A61K 9/2059 (2013.01)

A61P 33/10 (2018.01)

C07D 261/04 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

케이디 수잔 만치니

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 리비어 로드
1501

체이페츠 피터

미국 08520 뉴저지주 이스트 원저 린필드 드라이브
15

갈레스카 이자벨라

미국 18940 펜실베이니아주 뉴타운 트리스텐 드라
이브 1725

공 사이준

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 테라스 레인 5

명세서

청구범위

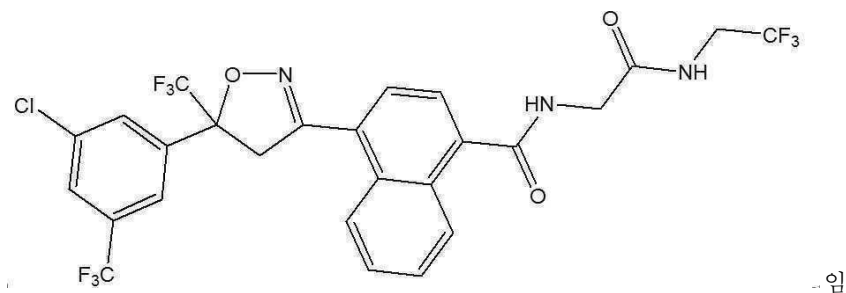
청구항 1

하기를 포함하는, 동물에서의 기생충 감염 및 침입을 치료 또는 예방하기 위한 소프트 츠어블 (soft chewable) 수의학적 조성물:

a)

하나 이상의 전신 작용 활성제 및 이속사졸린 활성제 화합물 A 의 조합, 여기서 전신 작용 활성제가 하나 이상의 아버멕틴 또는 밀베마이신, 또는 이의 조합임;

여기서 화합물 A 는:



및

b) 약학적으로 허용가능한 담체, 여기서 약학적으로 허용가능한 담체가 하나 이상의 계면 활성제를 포함하고, 계면 활성제가 폴리에틸렌 글리콜 히드록시스테아레이트를 포함함.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 담체가 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 착향료, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 용매, 하나 이상의 습윤제, 임의로는 산화방지제, 및 임의로는 보존제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 하나 이상의 충전제가 대두 단백질 분말, 옥수수 전분, 또는 이의 혼합물인 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 결합제가 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이의 조합인 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 용매가 액체 폴리에틸렌 글리콜 또는 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 또는 이의 조합인 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 습윤제가 글리세린인 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 7

제 2 항에 있어서, 착향료가 인공 고기향 또는 소고기향인 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 8

제 2 항에 있어서, 하기를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물:

- a) 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분, 옥수수 글루텐 박 (meal) 및 대두 단백질 분말, 또는 이의 조합에서 선택되는 충전제;
- b) 액체 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 카르보네이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/숙시닉 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트, 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트 및 폴리글리콜화 글리세라이드, 또는 이의 조합에서 선택되는 용매;
- c) 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 비닐 아세테이트 및 비닐피롤리돈의 공중합체, 감자 전분 및 옥수수 전분, 또는 이의 조합에서 선택되는 결합제;
- d) 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 세틸 알코올, 글리세린 모노스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이의 조합에서 선택되는 습윤제; 및
- e) 천연 또는 인공 소고기향 또는 고기향인 착향료.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 1 내지 20 중량% 의 농도로 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 하기와 같은 소프트 츠어블 수의학적 조성물:

- a) 충전제가 옥수수 전분 및 대두 단백질 분말의 조합이고 30% 내지 60% (w/w) 의 농도로 존재함;
- b) 용매가 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드의 혼합물이고 5% 내지 20% (w/w) 농도로 존재함;
- c) 결합제가 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐피롤리돈, 또는 이의 조합이고 5% 내지 15% (w/w) 의 농도로 존재함;
- d) 습윤제가 글리세린이고 5% 내지 20% (w/w) 의 농도로 존재함;
- e) 계면활성제가 폴리에틸렌 글리콜 12-히드록시스테아레이트이고 1% 내지 5% (w/w) 의 농도로 존재함.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 화합물 A 가 1 내지 5 중량% 의 농도로 존재하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 12

제 9 항에 있어서, 화합물 A 가 10 내지 20 중량% 의 농도로 존재하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 13

제 2 항에 있어서, 충전제가 35 내지 55 중량% 의 농도로 존재하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 14

제 4 항에 있어서, 결합제가 5 내지 10 중량% 의 농도로 존재하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 15

제 6 항에 있어서, 습윤제가 5 내지 15 중량% 의 농도로 존재하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 16

제 5 항에 있어서, 용매가 5 내지 15 중량% 의 농도로 존재하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 아버멕틴 또는 밀베마이신 또는 이의 조합이 에프리노멕틴, 이버멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합인 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 아버멕틴 또는 밀베마이신 또는 이의 조합이 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합인 소프트 츠어블 수의학적 조성물.

청구항 19

제 1 항에 따른 유효량의 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입 및 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 소프트 츠어블 수의학적 조성물이, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 이의 조합인 아버멕틴 또는 밀베마이신 또는 이의 조합을 포함하는 방법.

청구항 21

제 19 항에 있어서, 기생충이 벼룩 또는 진드기인 방법.

청구항 22

제 19 항에 있어서, 기생충이 선충, 촌충, 흡충 또는 사상충인 방법.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 소프트 츠어블 수의학적 조성물:

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.89
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	20.0 (QS)
옥수수 전분	충전제	24.7
소고기향	착향료	20.2
포비돈 K-30	결합제	2.7
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.3
폴리에틸렌 글리콜 12-히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
글리세린	습윤제	10.1
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.1
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	19.4 (QS)
옥수수 전분	충전제	25.0
소고기향	착향료	20.0
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.35
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
글리세린	습윤제	10.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산 일수화물	pH 조절제	0.50

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
옥수수 전분	충전제	20.0
대두 단백질 분말	충전제	28.3 (QS)
소고기향	착향료	25.0
포비돈 K-30	결합제	6.0
PEG 400	용매	12.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14

성분	기능	% (w/w)
목시덱틴	활성제	0.03
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	23 (QS)
전분	충전제	21
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

성분	기능	% (w/w)
이버멕틴	활성제	0.015
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	19.3 (QS)
옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

및

성분	기능	% (w/w)
목시덱틴	활성제	0.03
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	19.3 (QS)
옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12-히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 본원에 그 전체가 참고로 포함되는 2012 년 2 월 6 일에 출원한 미국 가출원 제 61/595,463 호에 대해 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 동물에서의 체외 기생충 및/또는 체내 기생충을 방제하기 위한 하나 이상의 진신 작용 활성제를 포함하는 경구 수의학적 조성물; 체외 기생충 및/또는 체내 기생충을 방제하기 위한 이들 조성물의 용도, 및 동물에서의 기생충 감염 및 침입을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 포유류 및 조류를 포함하는 동물은 흔히 기생충 침입/감염에 걸리기 쉽다. 이러한 기생충은 체외 기생충 또는 체내 기생충일 수 있다. 고양이 및 개와 같은 가축은 보통 하기 체외 기생충 중 하나 이상으로 감염된다:

[0006] - 벼룩 (예를 들어, 크테노세팔라이드 종 (Ctenocephalides spp.), 예컨대 고양이벼룩 (Ctenocephalides felis) 등),

[0007] - 진드기 (예를 들어, 리피세팔루스 종 (Rhipicephalus spp.), 익소데스 종 (Ixodes spp.), 데르마센토르 종 (Dermacentor spp.), 암블리오마 종 (Amblyoma spp.), 헤마피살리스 종 (Haemaphysalis spp.) 등),

[0008] - 응애 (예를 들어, 데모텍스 종 (Demodex spp.), 사르코프테스 종 (Sarcoptes spp.), 옥토텍테스 종

(Otodectes spp.), 체일레티엘라 종 (Cheyletiella spp.) 등),

[0009] - 이 (예를 들어, 트리코덱테스 종 (Trichodectes spp.), 펠리콜라 종 (Felicola spp.), 리그노나투스 종 (Lignonathus spp.) 등),

[0010] - 모기 (에이디즈 종 (Aedes spp.), 쿨렉스 종 (Culex spp.), 아노펠레스 종 (Anopheles spp.) 등) 및

[0011] - 파리 (무스카 종 (Musca spp.), 스톱시스 종 (Stomoxys spp.), 데르마토비아 종 (Dematobia spp.) 등).

[0012] 벼룩은 동물 또는 인간의 건강에 악영향을 끼칠 뿐만 아니라 또한 상당량의 정신적 스트레스를 일으키기 때문에 특히 문제가 된다. 게다가, 벼룩은 또한 개조충 (디필리디움 카니눔 (Dipylidium caninum)) 과 같은 동물 및 인간에서의 병원체 매개체이다.

[0013] 유사하게는, 진드기 또한 동물 또는 인간의 육체적 및 정신적 건강에 해롭다. 그러나, 진드기와 관련된 가장 심각한 문제는 이것이 인간 및 동물 둘 모두에서의 병원체 매개체라는 것이다. 진드기에 의해 야기되는 주요 질병은 보렐리오제 (보렐리아 부르그도페리 (Borrelia burgdorferi) 에 의해 야기되는 라임병), 바베시오제 (또는 바베시아 종 (Babesia spp.) 에 의해 야기되는 피로플라즈마병) 및 리케트시오제 (또는 로키산 홍반열로 알려짐) 를 포함한다. 진드기는 또한 숙주에서 염증 또는 마비를 일으키는 독소를 방출한다. 때때로, 이러한 독소는 숙주에 치명적이다.

[0014] 동물 및 인간은 또한 촌충 (조충), 선충 (회충) 및 흡충 (편형동물 또는 흡충류 (flukes)) 로 분류되는 기생충에 의해 체내 기생충에 감염된다. 이들 기생충은 개, 고양이, 돼지, 양, 말, 소 및 가금류를 포함하는 가축에서의 다양한 병리학적 상태를 일으킨다. 동물 및 인간의 위장관에서 발생하는 선충 기생충은 그 중에서도 안실로스토마 (Ancylostoma), 네카토르 (Necator), 아스카리스 (Ascaris), 스트롱일로이데스 (Strongyloides), 트리치넬라 (Trichinella), 카필라리아 (Capillaria), 톡소카라 (Toxocara), 톡사스카리스 (Toxascaris), 트리츄리스 (Trichuris), 엔테르비우스 (Enterobius), 헤몬쥬스 (Haemonchus), 트리쵸스트롱일루스 (Trichostrongylus), 오스테르타기아 (Ostertagia), 쿠페리아 (Cooperia), 오에소파고스톰 (Oesophagostomum), 부노스톰 (Bunostomum), 스트롱일루스 (Strongylus), 시아토스톰 (Cyathostomum) 및 파라스카리스 (Parascaris) 의 속을 포함하고, 혈관 또는 기타 조직 및 기관에서 발견되는 것들은 온코세르카 (Onchocerca), 디로필라리아 (Dirofilaria), 우체레리아 (Wuchereria) 및 스트롱일로이데스 (Strongyloides), 톡소카라 (Toxocara) 및 트리치넬라 (Trichinella) 의 장외단계를 포함한다. 다양한 경로에 의해 치료제를 동물에게 투여한다.

[0015] 이들 경로는 예를 들어, 경구 섭취, 국소 적용 또는 비경구 투여를 포함한다. 전문가에 의해 선택된 특정 경로는 약제 또는 치료제의 이화학적 특성, 숙주의 상태 및 경제적 요건과 같은 인자에 좌우된다. 특정 경우, 경구 전달에 적합한 고체 또는 액체 기질 중에 치료제를 넣어 수의학적 약물을 경구적으로 투여하는 것이 편리하고 효과적이다. 이들 방법은 씹을 수 있는 (chewable) 약물-전달 제형을 포함한다. 동물에 대한 경구 제형 투여와 관련된 문제점은 치료제가 종종 불쾌한 맛, 향 또는 질감을 제공하여, 동물이 조성물을 거부하게끔 한다는 것이다. 이는 딱딱하고 삼키기 어려운 조성물에 의해 더 악화된다.

[0016] 맛이 좋은 소프트 츠어블 (soft chewable) 조성물 ("소프트 츠 (soft chew)"), 또는 츠어블 정제 형태의 경구 수의학적 조성물이 특정 동물, 특히 개 및 고양이에 투여하기에 보통 편리하고, 수의학적 약물을 이들 동물에게 투여하기 위해 효과적으로 사용될 수 있다. 그러나, 쓰고 불쾌한 맛의 활성제를 포함하는 많은 경구 조성물은 고양이 및 개에 의해 잘 받아들여지지 않는다. 또한, 경구 투여 형태로부터의 활성제의 생물학적 이용도가 충분하지 않거나 가변적인 경우, 유효 성분에 대한 동물의 필요한 노출은 원하는 효능을 제공하기에 충분하지 않을 수 있다. 이들과 같은 문제점은 종종 낮거나 불충분한 효능 및 기생충 방제로 이어진다.

[0017] 약물 전달을 위한 츠어블정 투여 형태는 약학적 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 씹는 행동이 이용가능한 유효 성분의 표면적을 증가시키며 소화관에 의한 흡수율을 증가시킬 수 있다는 것이 약학 산업계에 공지되어 있다. 츠어블정 시스템은 또한 국부적 효과 및/또는 전신 흡수 모두를 위해 유효 성분을 구강 또는 목구멍 부위에 국소적으로 이용가능하게 만드는 것이 필요한 경우 유리하다. 또한, 츠어블정 투여 형태는 소아 및 노인 환자에 있어서의 약물 투여가 용이하게 되도록 이용된다. 츠어블정 투여 형태의 예는 모두 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제 6,387,381; 4,284,652; 4,327,076; 4,935,243; 6,270,790; 6,060,078; 4,609,543; 및 5,753,255 호에서 발견될 수 있다.

[0018] 식미 (Palatability) 및 "입에 닿는 느낌 (mouth feel)" 은 활성 약학물 또는 약물을 위한 투여 형태, 또는 기

질을 제공하는데 있어서 고려할 중요한 특징이다. 불행히도, 많은 약학물 및 기타 유효 성분은 화합물의 결끄러움 또는 백악질, 또는 둘 모두로 인해 쓰거나 다르게는 불쾌한 맛을 갖거나, 받아들일 수 없는 입에 닿는 느낌을 갖는다. 이들 특징은 불쾌한 맛 및/또는 입에 닿는 느낌이 사용자에게 의한 준수를 얻기 어렵게 할 수 있기 때문에 chewable 투여 형태에 대한 현 기술에 이러한 유효 성분을 혼입시키기에 어렵게 한다. 처리 동물에게 있어서 맛이 좋지 않은 경구 수의학적 투여 형태는 동물에 의한 약제의 낮은 수용도 및 낮은 수준의 준수를 초래한다. 따라서, 맛이 좋고 처리 동물에 의해 잘 수용되는 개선된 경구 수의학적 투여 형태에 대한 필요성이 존재한다.

[0019] 경구 수의학적 조성물, 특히 소프트 chewable 조성물로의 또 다른 도전 과제는, 동물에 의해 섭취된 후 조성물로부터의 활성제의 방출 및 용해가 가변적이고 불완전할 수 있다는 것이다. 이는 동물의 소화관으로부터 흡수되는 약물의 양에 있어서의 가변성으로 이어진다.

[0020] 미국 특허 제 7,955,632 호 (본원에 참고로 포함됨)는 약학적으로 허용가능한 유효 성분을 동물에게 전달하기 위한 맛이 좋은, 식용 소프트 chewable 약제 비히클 및 그의 제조 방법을 기재하고 있다.

[0021] US 2004/0037869 A1 및 WO 2004/016252 (Cleverly et al.) (본원에 참고로 포함됨)는 하나 이상의 약학 활성제를 함유하며 동물 생성물은 함유하지 않는 chewable 수의학적 제형 및 정제를 비롯한 수의학적 제형을 함유하는 비-동물 생성물을 기재하고 있다.

[0022] US 2004/0151759 A1 및 WO 2005/062782 (Cleverly et al.) (본원에 참고로 포함됨)는 a) 하나 이상의 노둘리스포라미드 또는 노둘리스포르산 유도체; 또는 b) i) 하나 이상의 아버멕틴 (ivermectin) 또는 밀베마이신 (milbemycin) 유도체; 및 ii) 하나 이상의 프라지퀀텔 (praziquantel) 또는 피란텔 (pyrantel) 을 포함하는 조합물을 포함하는 수의학적 제형을 함유하는 비-동물 생성물을 기재하고 있다.

[0023] WO 2009/02451A2 및 US 2011/0059988 (Heckerroth et al.) 은 동물에서의 기생충 방제를 위한 이속사졸린 활성제를 포함하는 다양한 구충 조성물을 기재하고 있다. 상기 조성물은 경구 투여용 조성물을 포함한다.

[0024] 전통적으로 수의학적 제형에서, 식미는 동물 부산물 또는 동물 근원으로부터의 향미료를 제형에 포함시킴으로써 성취되어왔다. 예를 들어, 개에게 선호되고 맛이 좋은 chew 를 제조하기 위해 개껌 (dog chew) 에 닭고기 분말, 간 분말, 소고기, 햄, 생선 또는 생가죽-유래 산물과 같은 부형제를 포함시키는 것이 관례적이다. 예를 들어, 미국 특허 제 6,086,940 호; 미국 특허 제 6,093,441 호; 미국 특허 제 6,159,516 호; 제 미국 특허 제 6,110,521 호; 미국 특허 제 5,827,565 호; 미국 특허 제 6,093,427 호 (모두 Axelrod et al.) (모두 본원에 참고로 포함됨) 를 참조한다.

[0025] 구충 활성제를 포함하는 조성물이 상기 문헌에서 기재되어 있으나, 처리 동물에게 잘 수용되는 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물 및 개선된 효능 지속 기간, 생물학적 이용도, 및 체내 기생충 및/또는 체외 기생충에 대한 동물 보호 커버리지 스펙트럼을 갖는 방법에 대한 필요성이 존재한다. 최적의 조성물은 맛이 좋아야 하며 동물에게 잘 수용되어야 하고, 양호한 경구 생물학적 이용도를 제공해야 하고, 체외 기생충 및/또는 체내 기생충에 대해 효과적이어야 하고, 활성의 신속한 개시를 가져야 하고, 긴 활성 지속 기간을 가져야 하며, 동물 수령체 및/또는 그의 인간 소유주에게 안전해야 한다. 본 발명은 이러한 필요성을 다룬다.

[0026] 참고문헌의 포함

[0027] 상기 명세서 및 그에 인용되거나 이들의 출원 중 모든 문헌 ("명세서 인용 문헌") 및 상기 명세서 인용 문헌에 인용되거나 참조된 모든 문헌, 및 본원에 인용되거나 참조된 모든 문헌 ("본원 인용 문헌") 및 본원 인용 문헌에 인용되거나 참조된 모든 문헌, 임의 제조 설명서, 해설서, 제품 시방서, 및 본원 또는 본원에 참조인용된 임의의 문헌에 언급된 임의의 제품에 대한 제품 시트는 여기 본원에 참조인용되고, 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다.

[0028] 본 출원의 임의의 문헌의 인용문 또는 확인서는 용인되지 않고, 그러한 문헌은 본 발명의 선행 기술로서 이용가능하다.

발명의 내용

[0029] 발명의 개요

[0030] 본 발명은 하나 이상의 전신 작용 구충 활성제를 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물 및 온혈 동물 및 조류에서의 체외 기생충 및/또는 체내 기생충 방제를 위한 그의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따라서, 이들

경구 조성물이 놀랍게도 활성제의 특히 높은 생물학적 이용도를 제공하여, 공지된 경구 수의학적 조성물에 의해 부합되지 않는, 연장된 기간 동안 기생충에 대한 우수한 보호를 제공하기에 충분한 혈장 수준을 초래한다는 것이 발견되었다. 본 발명의 경구 조성물은 특히 맛이 좋고 온혈 동물 및 조류에 대한 바람직한 안전성 프로파일을 제공하면서 기생충에 대한 우수한 보호를 제공한다. 또한, 본 발명의 조성물의 단일 투여가 일반적으로, 빠른 활성 개시로 하나 이상의 체외 기생충 및/또는 체내 기생충에 대한 강력한 활성을 제공하며 이와 동시에 장기간의 효능을 제공한다는 것이 발견되었다.

[0031] 특정 구현예에서, 본 발명의 수의학적 조성물은 유리하게는 고양이 및 개를 포함하는 동물에게 있어서 맛이 좋은 소프트 츠어블 제형의 형태이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 츠어블 정제의 형태이다.

[0032] 본 발명은 이러한 동물에 의해 흔히 접촉된 기생충의 숙주를 구제하는 것을 목표로 하는, 가축 및 반려 동물을 포함하는 동물 (야생 동물 또는 길들여진 동물) 의 기생충 감염 및 침입의 치료 및/또는 예방을 위한 소프트 츠어블 수의학적 조성물의 용도를 포함한다. 본 발명의 경구 조성물로부터 이득을 얻을 수 있는 동물은 그 중에서도 비제한적으로, 고양이, 개, 말, 닭, 양, 염소, 돼지, 칠면조 및 소를 포함한다.

[0033] 본 발명은 또한 하나 이상의 전신 작용 구충제를 포함하는 유효량의 본 발명의 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염 및 침입의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 놀랍게도, 본원에 기재된 본 발명의 조성물 및 제형이 당업계에 공지되어 있는 경구 수의학적 조성물에 비해 더 신속하게, 더 장기간에 걸쳐, 유해한 체외 기생충 및/또는 체내 기생충에 대해 우수한 광범위한 스펙트럼 효능을 나타낸다는 것이 발견되었다.

[0034] 한 구현예에서, 본 발명은:

[0035] a) (i) 하나 이상의 이속사졸린 활성제; 또는

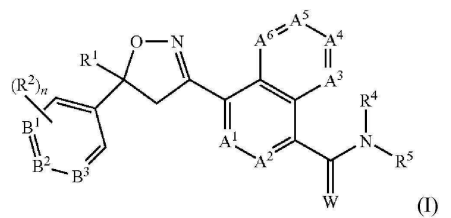
[0036] (ii) 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 전신 작용 활성제 (체내 기생충에 대해 활성인 상기 전신 작용 활성제는 하나 이상의 매크로시클릭 락톤, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔 (levamisole), 피란텔 (morantel), 프라지판텔, 클로산텔 (closantel), 클로르술론 (clorsulon), 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합임); 또는

[0037] (iii) 하나 이상의 식 (I) 의 이속사졸린 활성제 및 하나 이상의 추가적인 작용 활성제의 조합 (전신 활성제는 하나 이상의 매크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노시드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 아릴피라졸, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합임); 및

[0038] b) 약학적으로 허용가능한 담체

[0039] 의 유효량을 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 제공한다.

[0040] 한 구현예에서, 이속사졸린 활성제는 하기 식 (I) 을 가지며, 이때 변수 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , B^1 , B^2 , B^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , W 및 n 은 본원에서 정의된다:



[0041]

[0042] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 본원에서 기재된 식 (II), (III) 또는 (IV) 의 이속사졸린 화합물을 포함한다.

[0043] 한 구현예에서, 본 발명은 식 (I) (식 중, W 는 O 이고, R^1 은 CF_3 이고, B^2 는 CH 이고, B^1 은 C-Cl 이고, B^3 은 C- CF_3 이고, 각각의 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 은 CH 이고; R^4 는 H 이고 R^5 는 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 임) 의 이속

사줄린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 소프트 츠어블 수의학적 조성물 및 방법은 4-[5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사줄린]-N-[2-옥소-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]에틸]-1-나프탈렌카복사미드 (화합물 A) 를 이속사줄린 활성제로서 포함한다.

[0044] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 조성물은 하기 기재된 이속사줄린 화합물 B 또는 화합물 1.001-1.025 또는 화합물 2.001-2.018 을 포함한다.

[0045] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 하나 이상의 추가적인 활성제와 조합으로 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제 (아버멕틴 또는 밀베마이신 화합물을 비제한적으로 포함) 와 조합으로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아버멕틴 또는 밀베마이신 활성제는 에프린노멕틴 (eprinomectin), 이버멕틴, 셀라멕틴 (selamectin), 아바멕틴 (abamectin), 엠마멕틴 (emamectin), 라티덱틴 (latidectin), 레피멕틴 (lepimectin), 밀베멕틴 (milbemectin), 밀베마이신 D, 밀베마이신 옥심, 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합이다.

[0046] 한 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 착향료, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 용매, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 습윤제 및 임의로는 산화방지제 또는 보존제를 포함한다.

[0047] 출원인이 권리를 보유하고 그에 따라 임의의 이미 공지된 생성물, 공정 또는 방법의 권리포기를 개시하도록, 임의의 이미 공지된 생성물, 상기 생성물의 제조 공정, 또는 상기 생성물의 사용 방법을 본 발명 내에 포함시키지 않는 것이 본 발명의 목적이다. 출원인이 권리를 보유하고 그에 따라 임의의 이미 기재된 생성물, 생성물 제조 방법 또는 생성물 사용 방법의 권리포기를 개시하도록, 본 발명이 USPTO (35 U.S.C. 112, 제 1 단락) 또는 EPO (EPC 제 83 조) 의 명시적 기재 및 실시 가능 요건을 충족시키지 않는, 임의의 생성물, 생성물 제조 방법 또는 생성물 사용 방법을 본 발명의 범주 내에 포함시키는 것으로 의도되지 않는다는 것이 추가로 주목된다.

[0048] 이러한 구현예 및 다른 구현예가 개시되며, 하기 상세한 설명으로부터 명백해지며 이에 의해 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0049] 예로서 주어지지만 기재된 특정 구현예에 대해서만 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기의 상세한 설명은 하기의 첨부 도면과 함께 가장 잘 이해될 수 있다:

도 1 은 25° 및 60% 상대 습도 (RH) 에서 보관한 약 2.3% (w/w) 의 화합물 A 를 함유하는 본 발명의 2 g 크기 소프트 츠어블 조성물의 평균 용해도를 나타내는 도표이다.

도 2 는 40° 및 75% 상대 습도 (RH) 에서 보관한 약 2.3% (w/w) 의 화합물 A 를 함유하는 본 발명의 2 g 크기 소프트 츠어블 조성물의 평균 용해도를 나타내는 도표이다.

도 3 은 25° 및 60% 상대 습도 (RH) 에서 보관한 약 2.3% (w/w) 의 화합물 A 를 함유하는 본 발명의 4 g 크기 소프트 츠어블 조성물의 평균 용해도를 나타내는 그래프이다.

도 4 는 40° 및 75% 상대 습도 (RH) 에서 보관한 약 2.3% (w/w) 의 화합물 A 를 함유하는 본 발명의 4 g 크기 소프트 츠어블 조성물의 평균 용해도를 나타내는 그래프이다.

도 5 는 폴리에틸렌글리콜/알코올 기재 용액 중 화합물 A 의 투여와 비교한, 20 mg/kg 및 40 mg/kg 의 투여량으로 소프트 츠어블 조성물을 투여한 후 시간 경과에 따른 개에서의 화합물 A 의 혈장 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 상세한 설명

[0051] 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 하나 이상의 전신 작용 구충제를 포함하는 신규하고 발명적인 경구 수의학적 조성물을 제공한다.

[0052] 본 발명의 한 구현예에서, 수의학적 조성물은 소프트 츠어블 조성물 형태이다. 본 발명에 따른 또 다른 구현예에서, 경구 수의학적 조성물은 츠어블 정제 형태이다. 본 발명의 조성물 각각은 동물에게 맛이 좋으며 동물에 대한 조성물 투여가 용이하다. 이들 조성물은 놀랍게도 연장된 기간 동안 기생충에 대한 효과적 보

호를 제공하면서 또한 빠른 작용 개시도 제공한다. 본 발명의 조성물은 놀랍게도 동물의 혈류로의 빠른 활성물 흡수와 함께 특히 높은 생물학적 이용도를 갖는 것으로 발견되었다. 조성물의 우수한 생물학적 이용도는 상기 조성물의 비-유효 성분과 활성제 특성의 조합의 결과물이다. 본 발명의 한 구현예에서, 체내에서의 활성제의 내재적 반감기 및 그의 효력에 따른 경구 수의학적 조성물로부터의 이속사졸린 유효 성분의 특히 높은 생물학적 이용도는 경구 투여 형태로부터 체외 기생충에 대한 비할 데 없는 장기 지속 효능을 제공한다. 이러한 효과는 상당히 놀랍고 예측불가한 것이다.

- [0053] 또한, 유효량의 본 발명의 경구 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물의 기생충 감염 및 침입의 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다. 본 발명은 또한 동물에서의 기생충 감염 및/또는 침입의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 및 기생충 감염 및/또는 침입의 치료 및/또는 예방에 있어서의 본 발명의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0054] 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 비제한적으로, 소프트 츠어블 및 츠어블 정제 조성물을 포함한다. 본 발명은 적어도 하기와 같은 특징을 포함한다:
- [0055] (a) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 유효량의 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는, 기생충에 대해 우수한 효능을 제공하는 소프트 츠어블 및 츠어블 정제 조성물을 포함하는 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0056] (b) 이속사졸린 활성제의 놀랍게도 높은 혈장 농도 및 생물학적 이용도를 제공하는 유효량의 하나 이상의 식 (I), 식 (II), 식 (III) 또는 식 (IV) 의 이속사졸린 활성제를 포함하는 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0057] (c) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 본원에 기재된 유효량의 하나 이상의 식 (I), 식 (II), 식 (III) 또는 식 (IV) 의 이속사졸린 화합물을 포함하는 우수한 속효성 효능을 나타내는 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0058] (d) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 본원에 기재된 유효량의 하나 이상의 이속사졸린 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001-1.025 또는 화합물 2.001-2.018 을 포함하는 우수한 속효성 및 장기 지속성 효능을 나타내는 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0059] (e) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 유효량의 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피로신 화합물, 하나 이상의 스피로소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드, 하나 이상의 아릴피라졸, 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함하는 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0060] (f) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 본원에 기재된 유효량의 하나 이상의 이속사졸린 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001-1.025 또는 화합물 2.001-2.018 을 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제와 조합으로 포함하는 우수한 속효성 및 장기 지속성 효능을 나타내는 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0061] (g) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 체내 기생충에 대해 활성인 유효량의 하나 이상의 전신-활성 구충제를 포함하는 소프트 츠어블 및 츠어블 정제 조성물을 비롯한 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0062] (h) 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 체내 기생충에 대해 활성인 유효량의 하나 이상의 전신-활성 구충제 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 및 츠어블 정제 조성물을 비롯한 맛이 좋은 경구 수의학적 조성물;
- [0063] (i) 동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 치료 또는 예방에 사용되는 식 (I), (II), (III) 또는 식 (IV) 의 이속사졸린 활성제를 포함하는 츠어블 경구 조성물;
- [0064] (j) 동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 치료 또는 예방에 사용되는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 체내 기생충에 대해 활성인 유효량의 하나 이상의 전신 작용 활성제를 포함하는 츠어블 경구 조성물;
- [0065] (k) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 하나 이상의 이속사졸린 화합물을 포함하는 본 발명의 유

효량의 경구 수의학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염 및 침입의 치료 및/또는 예방 방법;

- [0066] (1) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 하나 이상의 식 (I), 식 (II), 식 (III) 또는 식 (IV) 의 이속사졸린을 단독으로, 또는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드, 하나 이상의 아릴 피라졸, 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함하는 본 발명의 유효량의 경구 수의학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염 및 침입의 치료 및/또는 예방 방법;
- [0067] (m) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 본원에 기재된 하나 이상의 이속사졸린 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001-1.025 또는 화합물 2.001-2.018 을 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제와 조합으로 포함하는 본 발명의 유효량의 경구 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염 및 침입 치료 및/또는 예방 방법;
- [0068] (n) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 하나 이상의 이속사졸린 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001-1.025 또는 화합물 2.001-2.018 을 단독으로, 또는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드, 하나 이상의 아릴피라졸, 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함하는 본 발명의 유효량의 경구 수의학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 동물에서의 기생충 감염 및 침입의 치료 및/또는 예방 방법;
- [0069] (o) 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 체내 기생충에 대해 활성인 유효량의 하나 이상의 전신-활성 구충제 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 및 츠어블 정제 조성물을 비롯한 유효량의 경구 수의학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 체내 기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법;
- [0070] (p) 동물 기생충의 예방 또는 치료에 있어서의, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 하나 이상의 식 (I), 식 (II), 식 (III) 또는 식 (IV) 의 이속사졸린 화합물을 단독으로, 또는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드, 하나 이상의 아릴피라졸, 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함하는 본 발명의 경구 수의학적 조성물의 용도;
- [0071] (q) 동물에서의 기생충 침입 및 감염의 치료 및/또는 예방에 있어서의, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 하나 이상의 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001 ~ 1.025 또는 화합물 2.001 ~ 2.018 을 단독으로, 또는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드, 하나 이상의 아릴피라졸, 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함하는 본 발명의 경구 수의학적 조성물의 용도;
- [0072] (r) 동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 치료를 위한 츠어블 경구 수의학적 조성물의 제조에 있어서의 식 (I), (II), (III) 또는 (IV) 의 이속사졸린 활성제의 용도;
- [0073] (s) 동물에서의 기생충 감염의 치료 및/또는 예방에 있어서의, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 전신 작용 활성제를 포함하는 본 발명의 경구 수의학적 조성물의 용도; 및
- [0074] (t) 동물에서의 기생충 감염 또는 침입의 치료를 위한 츠어블 경구 수의학적 조성물의 제조에 있어서의, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로

르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 및 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 전신-활성 구충제 활성제의 용도.

[0075] 본 개시 및 청구범위에서, "포함한다", "포함하는", "함유하는" 및 "갖는" 등과 같은 용어는 미국 특허법에 귀속되는 의미를 가질 수 있고; "포괄한다", "포괄하는" 등을 의미할 수 있고; "본질적으로 이루어지는" 및 "본질적으로 이루어진다" 와 같은 용어는 미국 특허법에 귀속되는 의미를 갖고, 상기 용어는 언급된 것의 기본 또는 신규 특징이 언급된 것을 초과하는 존재에 의해 변화되지 않는 것이면 언급된 것을 초과하는 것의 존재를 허용하는 확장 가능한 의미이지만, 선행 기술 구현에는 배제한다.

[0076] **정의**

[0077] 본원에서 사용한 용어는 다르게 명시되지 않는 한 당업계에서의 통상적인 의미를 가질 것이다. 식 (I)의 변수의 정의에서 언급한 유기 부분 (용어 할로젠과 같은)은 개별적 기 일원의 개별적 목록에 대한 집합적 용어이다. 각각의 경우 접두사 C_n-C_m 은 기에서의 탄소 원자의 가능한 수를 나타낸다.

[0078] 용어 "동물"은 모든 포유류, 조류 및 어류를 포함하고, 또한 모든 척추 동물을 포함하는 것으로 본원에 사용된다. 동물은 비제한적으로, 고양이, 개, 소, 닭, 칠면조, 사슴, 염소, 말, 라마, 돼지, 양, 야크, 설치류 및 조류를 포함한다. 또한, 이는 배아기 및 태아기를 비롯한 모든 성장기의 개별 동물을 포함한다. 일부 구현예에서, 동물은 비-인간 동물일 수 있다.

[0079] 본원에서 사용한 바와 같은 표현 "유효량"은 당업계에 공지된 및/또는 본원의 실시예에서 기재된 방법에 의해 측정된 바와 같은, 조성물을 동물에게 투여한 후 표적 기생충(들)에 대한 원하는 생물학적 반응을 이끌어내기 위해 충분한 조성물에서의 활성제 농도를 의미한다. 일부 구현예에서, 조성물 중 "유효량"의 활성제는 미처리 대조군에 비하여 표적 기생충에 대해 70% 이상의 효능을 제공할 것이다. 다른 구현예에서, "유효량"의 활성제는 미처리 대조군에 비하여 80% 이상 또는 85% 이상의 효능을 제공할 것이다. 보다 통상적으로, "유효량"의 활성제는 표적 기생충에 대해 90% 이상, 93% 이상, 95% 이상 또는 97% 이상의 효능을 제공할 것이다. 개심장사상충 (*Dirofilaria immitis*)의 예방을 포함하는 특정 구현예에서, 용어 "유효량"은 100% 만큼 높은 효능을 제공할 수 있다.

[0080] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "전신 작용" 또는 "전신 활성"은 경구 투여시 활성이며 처리 동물의 혈장 및/또는 조직을 통해 분포될 수 있고 혈분이 채워되거나 기생충이 활성제와 접촉되는 경우 기생충에 작용하는 활성 화합물을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[0081] 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "녹말질 성분"은 전분 및/또는 전분-유사 물질을 우세하게 함유하는 식품 물질을 의미한다. 녹말질 성분의 예는 옥수수, 귀리, 밀, 마일로, 보리, 벼와 같은 곡물 분쇄시 수득한 곡분 또는 박 (meal) 및 곡물, 및 이들 곡물의 다양한 제분 부산물 예컨대 밀가루, 밀 미들링, 혼합 사료, 밀 쇼오츠 (wheat short), 밀 레드 독 (wheat red dog), 알곡 귀리, 탄 옥수수 사료 (hominy feed), 및 기타 이러한 물질이다. 또한, 감자, 타피오카 등과 같은 구근 식품 물질이 녹말질 성분의 근원으로서 포함된다.

[0082] 본원에서 사용한 바와 같이 용어 "맛이 좋은"은 어떠한 달래기 (coaxing)도 사용하지 않거나 제한된 달래기로 개에 의해 쉽게 수용되는 경구 수의학적 조성물을 의미한다. 맛이 좋은 조성물은 조성물의 수동 투여 없이 75% 이상 소비되는 조성물이다.

[0083] 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 20의 것들을 포함하는, 포화 직쇄형, 분지형, 시클릭, 1차, 2차 또는 3차 탄화수소를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬기를 포함할 것이다. C_1-C_{10} 알킬의 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 헵틸, 옥틸, 2-에틸헥실, 노닐 및 데실 및 그의 이성질체를 포함한다. C_1-C_4 -알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는 1,1-디메틸에틸을 의미한다.

[0084] 알킬에 의해 포함되는 시클릭 알킬기 또는 "시클로알킬"은 단일 또는 다수의 축합 고리를 갖는 탄소수 3 내지

10 의 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 시클로알킬기는 C_4-C_7 또는 C_3-C_4 시클릭 알킬기를 포함한다. 시클로알킬기의 비제한적 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 포함한다.

[0085] 본원에 기재된 알킬기는 비치환되거나 알킬, 할로, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아미도, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 아지도, 티올, 이미노, 술폰산, 술페이트, 술포닐, 술포닐, 술포닐, 술포닐, 술포닐, 에스테르, 포스포닐, 포스포닐, 포스포닐, 포스포닐, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 무수물, 옥심, 히드라진, 카르바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 또는 본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 저해하지 않는 임의의 기타 실행가능 관능기로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 부분으로 치환될 수 있고, 당업자에 의해 공지된 바와 같이 (예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999 에 의해 교시되는 바와 같음) 필요에 따라 비보호되거나 보호될 수 있다.

[0086] 용어 "알킬" 을 포함하는 용어 예컨대 "알킬시클로알킬," "시클로알킬알킬," "알킬아미노" 또는 "디알킬아미노" 는 다른 관능기에 연결되는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 포함하는 것으로 이해되며, 이때 상기 기는 당업자에게 이해되는 바와 같이, 나열된 마지막 기를 통해 화합물에 연결된다.

[0087] 용어 "알케닐" 은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 탄소 사슬 모두를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 C_2-C_{20} 알케닐기를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 알케닐은 C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 또는 C_2-C_4 알케닐기를 포함한다. 알케닐의 한 구현예에서, 이중 결합의 수는 1-3 이고, 알케닐의 다른 구현예에서, 이중 결합의 수는 하나 또는 두 개이다. 다른 범위의 탄소-탄소 이중 결합 및 탄소 수는 또한 분자에서 알케닐 부분의 위치에 따라 고려된다. " C_2-C_{10} -알케닐" 기는 사슬 내에 하나 초과 이중 결합을 포함할 수 있다. 예는, 비제한적으로, 에틸, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸-에틸, 1-부틸, 2-부틸, 3-부틸, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐; 1-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 4-펜틸, 1-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 1-메틸-2-부틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 1-메틸-3-부틸, 2-메틸-3-부틸, 3-메틸-3-부틸, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,2-디메틸-1-프로페닐, 1,2-디메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-메틸-1-펜틸, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 1-메틸-2-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 1-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 4-메틸-3-펜틸, 1-메틸-4-펜틸, 2-메틸-4-펜틸, 3-메틸-4-펜틸, 4-메틸-4-펜틸, 1,1-디메틸-2-부틸, 1,1-디메틸-3-부틸, 1,2-디메틸-1-부틸, 1,2-디메틸-2-부틸, 1,2-디메틸-3-부틸, 1,3-디메틸-1-부틸, 1,3-디메틸-2-부틸, 1,3-디메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-3-부틸, 2,3-디메틸-1-부틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 2,3-디메틸-3-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 1-에틸-1-부틸, 1-에틸-2-부틸, 1-에틸-3-부틸, 2-에틸-1-부틸, 2-에틸-2-부틸, 2-에틸-3-부틸, 1,1,2-트리메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-1-프로페닐 및 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐을 포함한다.

[0088] "알킬닐" 은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직선 또는 분지형 탄소 사슬 둘 모두를 지칭한다. 알킬닐의 한 구현예에서, 삼중 결합의 수는 1-3 이고; 알킬닐의 다른 구현예에서, 삼중 결합의 수는 하나 또는 두 개이다. 일부 구현예에서, 알킬닐기는 C_2-C_{20} 알킬닐기를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬닐기는 C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 또는 C_2-C_4 알킬닐기를 포함할 수 있다. 다른 범위의 탄소-탄소 삼중 결합 및 탄소수가 또한 분자의 알케닐 부분의 위치에 따라 고려된다. 예를 들어, 본원에 사용되는 바와 같은 용어 " C_2-C_{10} -알킬닐" 은 2 내지 10 개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지형 불포화 탄화수소기, 예컨대 에틸, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일, n-부트-1-인-1-일, n-부트-1-인-3-일, n-부트-1-인-4-일, n-부트-2-인-1-일, n-펜트-1-인-1-일, n-펜트-1-인-3-일, n-펜트-1-인-4-일, n-펜트-1-인-5-일, n-펜트-2-인-1-일, n-펜트-2-인-4-일, n-펜트-2-인-5-일, 3-메틸부트-1-인-3-일, 3-메틸부트-1-인-4-일, n-헥스-1-인-1-일, n-헥스-1-인-3-일, n-헥스-1-인-4-일, n-헥스-1-인-5-일, n-헥스-1-인-6-일, n-헥스-2-인-1-일, n-헥스-2-인-4-일, n-헥스-2-인-5-일, n-헥스-2-인-6-일, n-헥스-3-인-1-일, n-헥스-3-인-2-일, 3-메틸펜트-1-인-1-일, 3-메틸펜트-1-인-3-일, 3-메틸펜트-1-인-4-일, 3-메틸펜트-1-인-5-일, 4-메틸펜트-1-인-1-일, 4-메틸펜트-2-인-4-일 또는 4-메틸펜트-2-인-5-일 등을 의미한다.

[0089] 용어 "할로알킬" 은 본원에 정의된 바와 같은, 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되는 알킬기를 지칭한다.

예를 들어 C_1 - C_4 -할로알킬은 비제한적으로, 클로로메틸, 브로모메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 1-클로로에틸, 1-브로모에틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-클로로-2-플루오로에틸, 2-클로로-2,2-디플루오로에틸, 2,2-디클로로-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함한다.

- [0090] 용어 "할로알케닐" 은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되는 본원에 정의된 바와 같은 알케닐기를 지칭한다.
- [0091] 용어 "할로알키닐" 은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 치환되는 본원에 정의된 바와 같은 알키닐기를 지칭한다.
- [0092] "알콕시" 는 알킬-O- (알킬은 상기 정의된 바와 같음) 을 지칭한다. 유사하게는 용어 "알케닐옥시", "알키닐옥시", "할로알콕시", "할로알케닐옥시", "할로알키닐옥시", "시클로알콕시", "시클로알케닐옥시", "할로시클로알콕시" 및 "할로시클로알케닐옥시" 는 알케닐-O-, 알키닐-O-, 할로알킬-O-, 할로알케닐-O-, 할로알키닐-O-, 시클로알킬-O-, 시클로알케닐-O-, 할로시클로알킬-O-, 및 할로시클로알케닐-O- 기를 각각 지칭하고, 상기 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로시클로알킬, 및 할로시클로알케닐은 상기 정의된 바와 같다. C_1 - C_6 -알콕시의 예는 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, C_2H_5 - CH_2O -, $(CH_3)_2CHO$ -, n-부톡시, C_2H_5 - $CH(CH_3)O$ -, $(CH_3)_2CH-CH_2O$ -, $(CH_3)_3CO$ -, n-펜톡시, 1-메틸부톡시, 2-메틸부톡시, 3-메틸부톡시, 1,1-디메틸프로폭시, 1,2-디메틸프로폭시, 2,2-디메틸-프로폭시, 1-에틸프로폭시, n-헥소시, 1-메틸펜톡시, 2-메틸펜톡시, 3-메틸펜톡시, 4-메틸펜톡시, 1,1-디메틸부톡시, 1,2-디메틸부톡시, 1,3-디메틸부톡시, 2,2-디메틸부톡시, 2,3-디메틸부톡시, 3,3-디메틸부톡시, 1-에틸부톡시, 2-에틸부톡시, 1,1,2-트리메틸프로폭시, 1,2,2-트리메틸프로폭시, 1-에틸-1-메틸프로폭시, 1-에틸-2-메틸프로폭시 등을 포함한다.
- [0093] 용어 "알킬티오" 는 알킬-S- 를 지칭하고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 유사하게는, 용어 "할로알킬티오", "시클로알킬티오" 등은 할로알킬-S- 및 시클로알킬-S- 를 지칭하고, 이때 할로알킬 및 시클로알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0094] 용어 "알킬설파닐" 은 알킬-S(O)- 를 지칭하고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 유사하게는, 용어 "할로알킬설파닐" 은 할로알킬-S(O)- 를 지칭하고, 이때 할로알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0095] 용어 "알킬설포닐" 은 알킬-S(O)₂- 를 지칭하고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 유사하게는, 용어 "할로알킬설포닐" 은 할로알킬-S(O)₂- 를 지칭하고, 이때 할로알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0096] 용어 알킬아미노 및 디알킬아미노는 알킬-NH- 및 (알킬)₂N- 을 지칭하고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 유사하게는, 용어 "할로알킬아미노" 는 할로알킬-NH- 를 지칭하고, 이때 할로알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0097] 용어 "알킬카르보닐", "알콕시카르보닐", "알킬아미노카르보닐" 및 "디알킬아미노카르보닐" 은, 알킬-C(O)-, 알콕시-C(O)-, 알킬아미노-C(O)- 및 디알킬아미노-C(O)- 를 나타내고, 이때 알킬, 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노는 상기 정의된 바와 같다. 유사하게는, 용어 "할로알킬카르보닐", "할로알콕시카르보닐", "할로알킬아미노카르보닐" 및 "디할로알킬아미노카르보닐" 은 할로알킬-C(O)-, 할로알콕시-C(O)-, 할로알킬아미노-C(O)- 및 디할로알킬아미노-C(O)- 를 나타내고, 이때 할로알킬, 할로알콕시, 할로알킬아미노 및 디할로알킬아미노는 상기 정의된 바와 같다.
- [0098] "아릴" 은 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 탄소수 6 내지 14 의 1가 방향족 카르보시클릭기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 아릴기는 C_6 - C_{10} 아릴기를 포함한다. 아릴기는 비제한적으로, 페닐, 비페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 페닐시클로프로필 및 인다닐을 포함한다. 아릴기는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록시, 메르캅토, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시, 할로알케닐옥시, 할로알키닐옥시, 시클로알콕시, 시클로알케닐옥시, 할로시클로알콕시, 할로시클로알케닐옥시, 알킬티오, 할로알킬티오, 시클로알킬티오, 할로시클로알킬티오, 알킬설파닐, 알케닐설파닐, 알키닐-설파닐, 할로알킬설파닐, 할로알케닐설파닐, 할로알키닐설파닐, 알킬설포닐, 알케닐설포닐, 알키닐설포닐, 할로알킬-설포닐, 할로알케닐설포닐, 할로알키닐설포닐, 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 디(알킬)아미노, 디(알케닐)-아미노, 디(알키닐)아미노, 또는 트리알킬실릴에서 선택되는 하나 이상의 부분에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다.

- [0099] 용어 "아르알킬" 은 이라디칼 알킬렌 브릿지 $(-CH_2-)_n$ (식 중, n 은 1-12 이고, "아릴" 은 상기 정의된 바와 같음) 를 통해 모 화합물과 결합되는 아릴기를 지칭한다.
- [0100] "헤테로아릴" 은 고리에 하나 이상의 산소, 질소, 및 황 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자, 또는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는, 탄소수 1 내지 15, 바람직하게는 탄소수 1 내지 10 의 1가 방향족기를 지칭한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다. 상기 헤테로아릴기는 부착 위치가 헤테로아릴 고리 원자를 통하는 경우 단일 고리 (예를 들어 피리딘 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로아릴은 피리딘, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피롤릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 푸라닐, 티오펜, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴 벤조푸라닐, 및 벤조티오펜을 포함한다. 헤테로아릴 고리는 상기 아릴에 대해 기술된 바와 같이 하나 이상의 부분에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0101] "헤테로시클릭", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로" 는 고리에 하나 이상의 산소, 황 또는 질소 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개 또는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는, 완전 포화 또는 불포화, 시클릭기, 예를 들어, 3 내지 7 원 모노시클릭 또는 4 내지 7 원 모노시클릭; 7 내지 11 원 비시클릭, 또는 10 내지 15 원 트리시클릭 고리계를 지칭한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화 될 수 있다. 헤테로시클릭기는 고리 또는 고리계의 임의의 헤테로원자 또는 탄소원자에 부착될 수 있고, 상기 아릴기에 대해 기술된 바와 같은 하나 이상의 부분에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0102] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릭기는 비제한적으로, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴, 트리아지닐 등을 포함한다.
- [0103] 예시적인 비시클릭 헤테로시클릭기는 비제한적으로, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조티에닐, 퀴누클리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤지미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딘, 푸로피리디닐 (예컨대 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐) 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라히드로퀴놀리닐 등을 포함한다.
- [0104] 예시적인 트리시클릭 헤테로시클릭기는 카르바졸릴, 벤지돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 잔테닐 등을 포함한다.
- [0105] 할로젠은 원자 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다. "할로" 의 정의 (예를 들어 용어 할로알킬에서 설명된 바와 같음) 는 단일 치환에서부터 퍼할로 치환까지의 모든 치환 정도를 지칭한다 (예를 들어 클로로메틸 $(-CH_2Cl)$, 디클로로메틸 $(-CHCl_2)$, 트리클로로메틸 $(-CCl_3)$ 로서 메틸과 함께 설명된 바와 같음).
- [0106] 입체이성질체 및 다형체
- [0107] 본 발명의 조성물 내의 특정 화합물은 광학적 활성 및 라세믹 형태로서 존재하고 분리될 수 있음은 당업자에게 당연한 것이다. 황 원자를 포함하는 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물은 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 술폭시드 관능기를 함유하는 화합물이 광학적으로 활성일 수 있고, 단일 거울상이성질체 또는 라세믹 혼합물로서 존재할 수 있다는 것이 당업계에 널리 공지되어 있다. 또한, 본 발명의 조성물 내의 화합물은 이론적 수의 광학적 활성 이성질체를 초래하는 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물 내의 화합물이 n 개의 키랄 중심을 포함하는 경우, 상기 화합물은 2^n 개 이하의 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 본 발명은 각 화합물의 특정 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체뿐만 아니라, 본원에 기술되는 유용한 특성을 갖는 본 발명 화합물의 상이한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 광학적 활성 형태는 예를 들어, 선택적 결정화 기술, 광학적 활성 전구체로부터의 합성, 키랄 합성, 키랄 고정상을 이용하는 크로마토그래피적 분리 또는 효소적 분할에 의한 라세믹 형태의 분할에 의하여 제조될 수 있다.
- [0108] 본 발명의 조성물 내의 화합물은 또한 상이한 결정질 형태와 같은 상이한 고체 형태 또는 비결정질 고체 형태로

존재할 수 있다. 본 발명은 상이한 결정질 형태뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 비결정질 형태를 포함한다.

[0109] 게다가, 본 발명의 조성물 내의 화합물은 수화물 또는 용매화물로서 존재할 수 있고, 특정 화학량론적 양의 물 또는 용매가 결정질 형태의 분자와 결합된다. 본 발명의 조성물은 활성제의 수화물 및 용매화물을 포함할 수 있다.

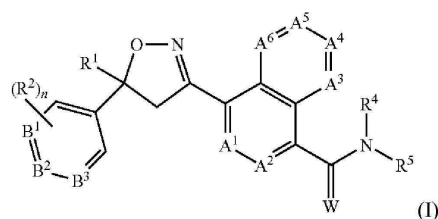
[0110] 예

[0111] 또한 본 발명의 범주 내에서, 적용가능한 경우 본원에 제공되는 본 발명의 화합물의 산 또는 염기 염이 고려된다.

[0112] 용어 "산" 은 모든 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산을 고려한다. 무기산은 미네랄 산, 예컨대 브롬화수소산 및 염산과 같은 할로젠화수소산, 황산, 인산 및 질산을 포함한다. 유기산은 약학적으로 허용가능한 모든 지방족, 지환족 및 방향족 카르복실산, 디카르복실산, 트리카르복실산, 지방산 및 술폰산을 포함한다. 산의 한 구현예에서, 산은 임의로 할로젠 또는 히드록실 기에 의해 치환되는 직쇄 또는 분지형, 포화 또는 불포화 C₁-C₂₀ 지방족 카르복실산, 또는 C₆-C₁₂ 방향족 카르복실산이다. 상기 산의 예는 카르본산, 포름산, 아세트산, 프로피오산, 이소프로피온산, 발레르산, α-히드록시산, 예컨대 글리콜산 및 락트산, 클로로아세트산, 벤조산 및 살리실산이다. 디카르복실산의 예는 옥살산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 및 말레산을 포함한다. 트리카르복실산의 예는 시트르산이다. 지방산은 모든 약학적으로 허용가능한 포화 또는 불포화 지방족 또는 방향족의 탄소수 4 내지 24 의 카르복실산을 포함한다. 예는 부티르산, 이소부티르산, sec-부티르산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 및 페닐스테아르산을 포함한다. 기타 산은 글루콘산, 글리코헵톤산 및 락토비온산을 포함한다. 술폰산은 그 중에서도 알킬 또는 할로알킬술폰산 및 아릴술폰산, 예컨대 비제한적으로 메탄 술폰산, 에탄 술폰산, 벤젠술폰산 및 나프탈렌술폰산을 포함한다.

[0113] 용어 "염기" 는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 히드록시드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트를 포함하는 모든 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기를 고려한다. 상기 염기를 사용하여 형성된 염은 예를 들어 비제한적으로, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염으로서 포함하는 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염을 포함한다. 유기 염기를 사용하여 형성된 염은 예를 들어, 암모늄 염 (NH₄⁺), 알킬- 및 디알킬암모늄 염, 및 모르폴린 및 피페리딘 염과 같은 시클릭 아민의 염을 포함하는 통상의 탄화수소 및 헤테로시클릭 아민 염을 포함한다.

[0114] 한 구현예에서, 본 발명은 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체와 함께 유효량의 하나 이상의 하기 식 (I) 의 이속사졸린 화합물을 포함하는 소프트 젤러블 수의학적 조성물을 제공한다:



[0115]

[0116] [식 중,

[0117] A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 은 독립적으로 CR³ 또는 N 이며, 단, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 중 최대 3 개가 N 이고;

[0118] B¹, B² 및 B³ 은 독립적으로 CR² 또는 N 이고;

[0119] W 는 O 또는 S 이고;

[0120] R¹ 은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 알킬시클로알킬 또는 시클로알킬알킬이고, 각각은 R⁶ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0121] 각각의 R² 는 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술피닐, 할로알킬술피닐, 알킬술폰닐, 할로알킬술폰닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, -CN 또는 -NO₂

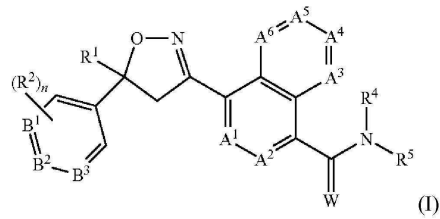
이고;

- [0122] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술피닐, 할로알킬술피닐, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, -CN 또는 -NO₂ 이고;
- [0123] R^4 는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알킬시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알킬카르보닐 또는 알콕시카르보닐이고;
- [0124] R^5 는 H, OR¹⁰, NR¹¹R¹² 또는 Q¹; 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알킬시클로알킬 또는 시클로알킬알킬이고, 각각은 R^7 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나; 또는
- [0125] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소와 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 임의로는 N, S 및 O 로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 추가 원자를 함유하는 고리를 형성하고, 상기 고리는 독립적으로 -CN, -NO₂ 및 알콕시로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환되고;
- [0126] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, -CN 또는 -NO₂ 이고;
- [0127] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠; 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬아미노, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 할로알킬카르보닐, 할로알콕시카르보닐, 할로알킬아미노카르보닐, 디할로알킬아미노카르보닐, 히드록시, NH₂, -CN 또는 -NO₂; 또는 Q² 이고;
- [0128] 각각의 R^8 은 독립적으로 할로젠, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술피닐, 할로알킬술피닐, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시카르보닐, -CN 또는 -NO₂ 이고;
- [0129] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로젠, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술피닐, 할로알킬술피닐, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬아미노, 디알킬아미노, -CN, -NO₂, 페닐 또는 피리디닐이고;
- [0130] R^{10} 은 H; 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알킬시클로알킬 또는 시클로알킬알킬이고, 각각은 하나 이상의 할로젠으로 임의 치환되고;
- [0131] R^{11} 은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알킬시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알킬카르보닐 또는 알콕시카르보닐이고;
- [0132] R^{12} 는 H; Q³; 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 알킬시클로알킬 또는 시클로알킬알킬이고, 각각은 R^7 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나; 또는
- [0133] R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되는 질소와 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 임의로는 N, S 및 O 로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 추가 원자를 함유하는 고리를 형성하고, 상기 고리는 -CN, -NO₂ 및 알콕시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환되고;
- [0134] Q¹ 은 페닐 고리, 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리, 또는 8-, 9- 또는 10-원 융합 바이시클릭 고리계 (1 개 이하의 O, 1 개 이하의 S 및 3 개 이하의 N 에서 선택되는 1 개 내지 3 개의 헤테로원자를 임의 함유함) 이고; 각각의 고리 또는 고리계는 R^8 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- [0135] 각각의 Q² 는 독립적으로 페닐 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이고, 각각의 고리는 R^9 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- [0136] Q³ 은 페닐 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이고, 각각의 고리는 R^9 에서 독립적으로 선택되는 하나

이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0137] n 은 0, 1 또는 2 임].

[0138] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체와 함께 유효량의 하나 이상의 식 (I) 의 이속사졸린을 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 제공한다:



[0139]

[0140] [식 중:

[0141] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 은 독립적으로 CR^3 또는 N 이고, 단, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 중 최대 3 개가 N 이고;

[0142] B^1 , B^2 및 B^3 은 독립적으로 CR^2 또는 N 이고;

[0143] W 는 O 또는 S 이고;

[0144] R^1 은 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_6 시클로알킬, C_4 - C_7 알킬시클로알킬 또는 C_4 - C_7 시클로알킬알킬 이고, 각각은 R^6 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0145] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 할로알킬티오, C_1 - C_6 알킬설퍼닐, C_1 - C_6 할로알킬설퍼닐, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 할로알킬설포닐, C_1 - C_6 알킬아미노, C_2 - C_6 디알킬아미노, C_2 - C_4 알콕시카르보닐, -CN 또는 $-NO_2$ 이고;

[0146] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, C_3 - C_6 할로시클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 할로알킬티오, C_1 - C_6 알킬설퍼닐, C_1 - C_6 할로알킬설퍼닐, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 할로알킬설포닐, C_1 - C_6 알킬아미노, C_2 - C_6 디알킬아미노, -CN 또는 $-NO_2$ 이고;

[0147] R^4 는 H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_6 시클로알킬, C_4 - C_7 알킬시클로알킬, C_4 - C_7 시클로알킬알킬, C_2 - C_7 알킬카르보닐 또는 C_2 - C_7 알콕시카르보닐이고;

[0148] R^5 는 H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ 또는 Q^1 ; 또는 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_6 시클로알킬, C_4 - C_7 알킬시클로알킬 또는 C_4 - C_7 시클로알킬알킬이고, 각각은 R^7 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나; 또는

[0149] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소와 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 임의로는 N, S 및 O 로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 추가 원자를 함유하는 고리를 형성하고, 상기 고리는 C_1 - C_2 알킬, 할로젠, -CN, $-NO_2$ 및 C_1 - C_2 알콕시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0150] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 알킬설퍼닐, C_1 - C_6 알킬설포닐, -CN 또는 $-NO_2$ 이고;

[0151] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠; C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알킬티오, C_1 - C_6 알킬설퍼닐, C_1 - C_6 알킬설포닐, C_1 - C_6 알킬아미노, C_2 - C_8 디알킬아미노, C_3 - C_6 시클로알킬아미노, C_2 - C_7 알킬카르보닐, C_2 - C_7 알콕시카르보닐, C_2 - C_7 알킬아미노카르보닐, C_3 - C_9 디알킬아미노카르보닐, C_2 - C_7 할로알킬카르보닐, C_2 - C_7 할로알콕시카

르보닐, C₂-C₇ 할로알킬아미노카르보닐, C₃-C₉ 디할로알킬아미노카르보닐, 히드록시, NH₂, -CN 또는 -NO₂; 또는 Q² 이고;

[0152] 각각의 R⁸ 은 독립적으로 할로젠, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 알킬티오, C₁-C₆ 할로알킬티오, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬아미노, C₂-C₆ 디알킬아미노, C₂-C₄ 알콕시카르보닐, -CN 또는 -NO₂ 이고;

[0153] 각각의 R⁹ 는 독립적으로 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₆ 할로시클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 알킬티오, C₁-C₆ 할로알킬티오, C₁-C₆ 알킬술피닐, C₁-C₆ 할로알킬술피닐, C₁-C₆ 알킬술포닐, C₁-C₆ 할로알킬술포닐, C₁-C₆ 알킬아미노, C₂-C₆ 디알킬아미노, -CN, -NO₂, 페닐 또는 피리디닐이고;

[0154] R¹⁰ 은 H; 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 알킬시클로알킬 또는 C₄-C₇ 시클로알킬알킬이고, 각각은 하나 이상의 할로젠으로 임의 치환되고;

[0155] R¹¹ 은 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 알킬시클로알킬, C₄-C₇ 시클로알킬알킬, C₂-C₇ 알킬카르보닐 또는 C₂-C₇ 알콕시카르보닐이고;

[0156] R¹² 은 H; Q³; 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, C₄-C₇ 알킬시클로알킬 또는 C₄-C₇ 시클로알킬알킬이고, 각각은 R⁷ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나; 또는

[0157] R¹¹ 및 R¹² 는 이들이 부착되는 질소와 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 임의적으로는 N, S 및 O 로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 추가 원자를 함유하는 고리를 형성하고, 상기 고리는 C₁-C₂ 알킬, 할로젠, -CN, -NO₂ 및 C₁-C₂ 알콕시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0158] Q¹ 은 페닐 고리, 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리, 또는 8-, 9- 또는 10-원 융합 바이시클릭 고리계 (1 개 이하의 O, 1 개 이하의 S 및 3 개 이하의 N 에서 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 임의 함유함) 이고, 각각의 고리 또는 고리계는 R⁸ 에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0159] 각각의 Q² 는 독립적으로 페닐 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이고, 각각의 고리는 R⁹ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0160] Q³ 은 페닐 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이고, 각각의 고리는 R⁹ 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0161] n 은 0, 1 또는 2 임].

[0162] 식 (I) 의 한 구현예에서, W 는 O 이다. 또 다른 구현예에서, W 는 S 이다.

[0163] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 은 각각 CR³ 이다.

[0164] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서, B¹, B² 및 B³ 은 각각 CR² 이다.

[0165] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서, W 는 O 이고 A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 은 각각 CR³ 이다.

[0166] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서, W 는 O 이고; A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 은 각각 CR³ 이고; B¹, B² 및 B³ 은 각각 CR² 이다.

[0167] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서, A¹, A², A³, A⁴, A⁵ 및 A⁶ 은 각각 CH 이다.

[0168] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서, B¹, B² 및 B³ 은 각각 CR² 이고; R² 는 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 할

로알킬이다.

[0169] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서,

[0170] R^1 은 C_1-C_3 알킬이고, 이는 하나 이상의 R^6 에 의해 임의 치환되고;

[0171] R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시 또는 $-CN$ 이고;

[0172] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 할로시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, $-CN$ 또는 $-NO_2$ 이다.

[0173] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I) 의 이속사줄린을 포함하는 소프트 치어블 수의학적 조성물을 제공하며, 이때:

[0174] W 는 O 또는 S 이고;

[0175] R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0176] R^5 는 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 이고;

[0177] 각각의 $A^1=A^2=A^3=A^4=A^5=A^6$ 는 CH 이고;

[0178] R^1 은 C_1-C_6 알킬이고, 이는 각각 R^6 에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0179] R^6 은 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0180] B^1 , B^2 , 및 B^3 은 독립적으로 CH, C-할로젠, C- C_1-C_6 알킬, C- C_1-C_6 할로알킬, 또는 C- C_1-C_6 알콕시이다.

[0181] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서,

[0182] B^1 , B^2 및 B^3 은 독립적으로 CR^2 이고;

[0183] W 는 O 이고;

[0184] R^4 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_7 알킬카르보닐 또는 C_2-C_7 알콕시카르보닐이고;

[0185] R^5 는 H, $NR^{11}R^{12}$ 또는 Q^1 ; 또는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_3-C_4 시클로알킬, C_4-C_7 알킬시클로알킬 또는 C_4-C_7 시클로알킬알킬 (이는 각각 하나 이상의 R^7 로 임의 치환됨) 이다.

[0186] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서,

[0187] R^1 은 할로젠으로 임의 치환되는 C_1-C_3 알킬이고;

[0188] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, CF_3 , OCF_3 , 할로젠 또는 $-CN$ 이고;

[0189] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 $-CN$ 이고;

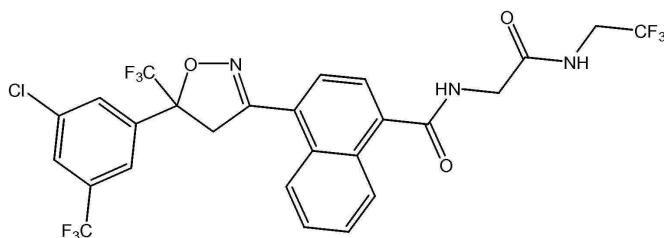
[0190] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알킬티오, C_1-C_4 알킬설퍼닐, C_1-C_4 알킬설포닐, C_2-C_4 알킬카르보닐, C_2-C_4 알콕시카르보닐, C_2-C_5 알킬아미노카르보닐, C_2-C_5 할로알킬카르보닐, C_2-C_5 할로알콕시카르보닐, C_2-C_5 할로알킬아미노카르보닐, $-NH_2$, $-CN$ 또는 NO_2 ; 또는 Q_2 이다.

[0191] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서,

- [0192] R^4 는 H 이고;
- [0193] R^5 는 하나 이상의 R^7 로 임의 치환되는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0194] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠 또는 Q^2 이고;
- [0195] 각각의 Q^2 는 독립적으로 페닐, 피리디닐 또는 티아졸릴이다.
- [0196] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서,
- [0197] R^1 은 CF_3 이고;
- [0198] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 및 A^6 은 각각 CR^3 이고;
- [0199] B^2 는 CR^2 이고;
- [0200] 각각 R^3 은 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 $-CN$ 이다.
- [0201] 또 다른 구현예에서,
- [0202] B^2 는 CH 이고;
- [0203] B^1 및 B^3 은 각각 CR^2 이고, 이때 각각의 R^2 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_3 할로알킬이고;
- [0204] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 및 A^6 은 각각 CR^3 이고;
- [0205] R^3 은 H 이고;
- [0206] n 은 2 이다.
- [0207] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서,
- [0208] R^1 은 CF_3 이고;
- [0209] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5 및 A^6 은 각각 CR^3 이고;
- [0210] B^2 는 CH 이고;
- [0211] 각각의 B^1 및 B^3 은 CR^2 이고;
- [0212] 각각의 R^3 은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0213] 각각의 R^2 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1-C_3 할로알킬이고;
- [0214] R^4 는 H 이고;
- [0215] R^5 는 하나 이상의 R^7 로 임의 치환되는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0216] R^7 은 C_2-C_7 알킬카르보닐, C_2-C_7 알콕시카르보닐, C_2-C_7 알킬아미노카르보닐, C_3-C_9 디알킬아미노카르보닐, C_2-C_7 할로알킬카르보닐, C_2-C_7 할로알콕시카르보닐, C_2-C_7 할로알킬아미노카르보닐, C_3-C_9 디할로알킬아미노카르보닐이다.
- [0217] 화학식 (I) 의 또 다른 구현예에서,
- [0218] R^1 은 CF_3 이고;

- [0219] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 은 각각 CH 이고;
- [0220] B^2 는 CH 이고;
- [0221] 각각의 B^1 및 B^3 은 CR^2 이고;
- [0222] 각각의 R^2 는 독립적으로 할로젠 또는 C_1 - C_3 할로알킬이고;
- [0223] R^4 는 H 이고;
- [0224] R^5 는 하나 이상의 R^7 로 임의 치환되는 C_1 - C_4 알킬이고;
- [0225] R^7 은 C_2 - C_7 알킬아미노카르보닐, C_3 - C_9 디알킬아미노카르보닐, C_2 - C_7 할로알킬아미노카르보닐 또는 C_3 - C_9 디할로알킬아미노카르보닐이다.
- [0226] 바람직한 구현예에서, 화학식 (I) 의 이속사졸린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물이 제공되며, 이때:
- [0227] R^1 은 CF_3 이고;
- [0228] W 는 O 이고;
- [0229] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 은 각각 CH 이고;
- [0230] B^2 는 CH 이고;
- [0231] B^1 은 클로로이고;
- [0232] B^2 는 CF_3 이고;
- [0233] R^4 는 H 이고;
- [0234] R^5 는 $CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 이고;
- [0235] n 은 2 이다.
- [0236] 한 구현예에서, 본 발명은 유효량의 이속사졸린 화합물 1-4-[5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사졸릴]-N-[2-옥소-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]에틸]-1-나프탈렌카르복사미드 (화합물 A) 를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 제공한다. 상기 화합물은 하기 구조를 갖는다:

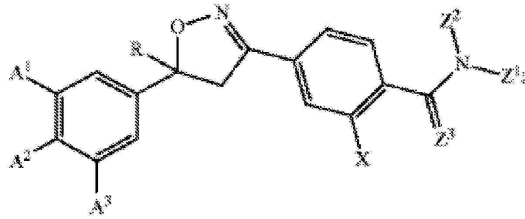
[0237] 화합물 A



[0238]

- [0239] 다른 구현예에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 WO 2009/02451A2 및 US 2011/0059988 (모두 본원에 그 전체가 참고로 포함됨) 에서 기재된 유효량의 이속사졸린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 제공한다. 하기 나타난 일반식 (II) 의 화합물은 US 2011/0059988 및 WO 2009/02451 A2 에 기재되어 있다.

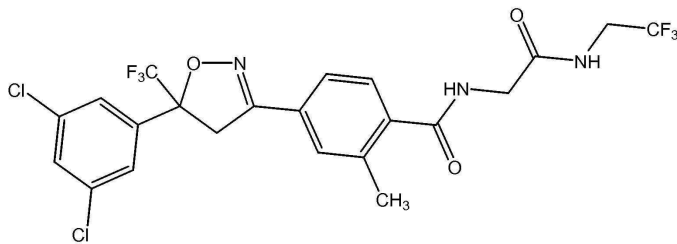
[0240] 식 (II)



[0241]

[0242] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 본원에서 기재된 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 본원에서 화합물 B 로 지칭하며 하기 구조를 갖는, US 2011/0059988 에서 기재된 유효량의 화합물 11-1 을 포함하는 소프트 치어블 수의학적 조성물을 제공한다:

[0243] 화합물 B



[0244]

[0245] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 치어블 수의학적 조성물은 하기 나타낸 유효량의 식 (III) 또는 (IV) 의 화합물을 포함하며, 이는 모두 본원에 그 전체가 참고로 포함되는 WO 2011/075591 및 US 2011/0152312 에 기재되어 있다. 한 구현예에서, 이속사졸린은 식 (III) 또는 (IV) 의 구조를 갖고, 이때:

[0246] B₁, B₂, B₃, B₄ 및 B₅ 는 독립적으로 N 또는 C-R₉ 이고;

[0247] 각각의 Z 는 독립적으로 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬- 또는 디(알킬)아미노, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, R₇S(O)-, R₇S(O)₂-, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN 또는 -NO₂ 이고;

[0248] R₁₅ 및 R₁₆ 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 티오알킬, 알킬티오알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐 또는 할로알키닐이고;

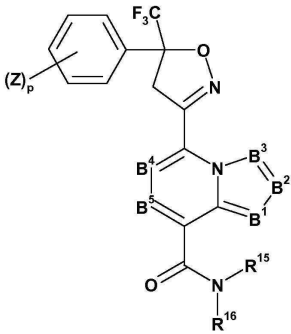
[0249] R₉ 는 수소, 할로젠, -CN, 또는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 시클로알킬, 할로시클로알킬, 알킬시클로알킬 또는 시클로알킬알킬이고, 이들 각각은 비치환되거나 하나 이상의 할로젠, 히드록시, 아미노, 알킬- 또는 디(알킬)아미노, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐, 할로알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, R₇S(O)-, R₇S(O)₂-, R₇C(O)-, R₇R₈NC(O)-, R₇OC(O)-, R₇C(O)O-, R₇C(O)NR₈-, -CN 또는 -NO₂ 로 치환되고;

[0250] R₇ 및 R₈ 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 티오알킬, 알킬티오알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 할로알케닐, 알키닐 또는 할로알키닐이고;

[0251] p 는 1, 2 또는 3 이다.

[0252] 또 다른 구현예에서 본 발명은 본원에 기재된 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 하기 표 1 및 2 에서 나타낸 WO 2011/075591 및 US 2011/0152312 에서 기재된 유효량의 하나 이상의 화합물 1.001 ~ 1.025 또는 2.001 ~ 2.018 을 포함하는 소프트 치어블 수의학적 조성물을 제공한다:

[0253] 식 (III)



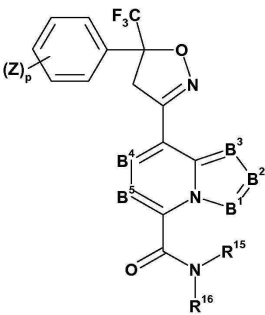
[0254]

[0255] 표 1: 화합물 1.001 ~ 1.025

화합물 번호	(Z) _p	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (분)	LCMS 방법
1.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	582	2.21	1
1.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CF ₃	525	2.32	1
1.003	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ CH ₃	597	2.06	1
1.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	583	2.07	1
1.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	CH ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	664	2.14	1
1.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	2.18	1
1.007	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	N	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	585	2.31	1
1.008	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	648	2.18	1
1.009	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	584	2.24	1
1.010	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	581	2.20	1
1.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.013	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	516	2.26	1
1.014	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.015	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
1.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.017	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	609	2.12	1
1.018	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃	552	2.17	1
1.019	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	544	2.18	1
1.020	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.021	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.022	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
1.023	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
1.024	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CF ₃			
1.025	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-Me	C-H	C-Me	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

[0256]

[0257] 식 (IV)



[0258]

[0259] 표 2: 화합물 2.001 ~ 2.018

화합물 번호	(Z) _n	B ⁵	B ⁴	B ³	B ²	B ¹	R ¹⁵	R ¹⁶	MS MH ⁺	RT (분)	LCMS 방법
2.001	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.002	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.003	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.004	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	650	1.85	1
2.005	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.006	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.007	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.008	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.009	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	N	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.010	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.011	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.012	3,5-Cl ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.013	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.014	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.015	3,5-(CF ₃) ₂	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			
2.016	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃			
2.017	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CF ₃			
2.018	3-Cl,5-CF ₃	C-H	C-H	C-H	C-H	C-H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃			

[0260]

[0261]

또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 치어블 수의학적 조성물은 US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828 및 US 7,662,972 (모두 본원에 그 전체가 참고로 포함됨)에 개시된 이속사졸린의 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다.

[0262]

활성제의 생물학적 이용도

[0263]

놀랍게도, 본 발명의 조성물이 투여 몇 시간 내에 상기 조성물을 투여한 동물의 혈액 중 전신 작용 활성제에 대한 특히 높은 생물학적 이용도를 제공한다는 것이 발견되었다. 또한, 일부 구현예에서 본 발명의 조성물은 즉시 방출 경구 투여 형태로부터 예기치 못하고 놀라운, 체외 기생충 및/또는 체내 기생충에 대한 매우 장기 지속성의 효능을 제공한다.

[0264]

한 구현예에서, 본 발명의 소프트 치어블 조성물은 전신 작용 이속사졸린 활성제에 대한 특히 높은 생물학적 이용도를 제공한다. 본 발명의 조성물로부터 성취된 이속사졸린 활성제의 놀랍게도 높은 생물학적 이용도는 관찰된 체외 기생충에 대한 매우 장기 지속성의 효능 및 작용의 빠른 개시를 얻는데 있어서 핵심적인 인자이다.

[0265]

본 발명의 조성물이 연장된 기간 동안 진드기 및 벼룩과 같은 체외 기생충에 대해 효능이 있게 하기 위해서, 이속사졸린 활성제는 원하는 기간 동안 동물의 혈장 및/또는 조직 중에서 최소의 유효 농도로 존재해야만 한다. 활성제가 체순환 중에서 남아 있는 시간 (반감기 또는 T_{1/2} 로서 측정됨, 활성제의 양이 붕괴를 거쳐 절반으로 감소하는데 걸리는 시간) 은 화합물의 고유한 구조 및 이것이 생체내에서 어떻게 거동하는지를 기반으로 한다. 그러나, 경구 투여 형태로부터 체순환으로 흡수되는 활성제의 양은 조성물의 비-활성 부형제에 의해 상당히 영향받을 수 있다. 그러므로, 조성물 중 비-활성 부형제의 특정 조합이 주어진 활성제의 생물학적 이용도에 주요한 영향을 가질 수 있다.

[0266]

유효 성분이 용이하게 생물학적으로 이용가능하며 동물의 위장관 내강으로부터 혈관으로 흡수되게 하기 위해서, 활성제는 먼저 섭취 후 고체 조성물로부터 효과적으로 방출되어야 한다. 두 번째로, 낮은 수용해도를 갖는 활성제의 경우, 상기 활성제는 장 상피를 거쳐 혈류로 흡수되는 위장관 내강에서의 적절한 장소에서 용액 중에 유지되어야 한다. 이들 인자 둘 모두는 경구 투여 형태에서의 비-활성 부형제의 조합에 의해 상당히 영향받을 수 있다.

[0267]

경구 투여 형태의 결점 중 하나가 소화관으로부터 체순환으로 흡수될 수 있는 약물의 양이 제한된다는 점이라는

것은 널리 공지되어 있다. 실제로, 낮은 생물학적 이용도가 특히 낮은 수용해도를 갖는 화합물에 대해, 전 임상 및 임상 개발 단계에서 신규 약물 후보물의 실패를 초래하는 원인 중 하나라는 것이 문헌에서 잘 확립되어 있다. 불량한 생물학적 이용도를 갖는 화합물은 낮은 혈장 노출 및 대상간 높은 가변성을 갖는 경향이 있어, 그의 치료적 유용성을 제한한다 (V. Hayden et al. The Road Map to Oral Bioavailability: an Industrial Perspective, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2006, 2(4):591-608 참조). 불량한 생물학적 이용도는 경구 투여용 약물의 선택을 제한하며, 다른 경우 활성제의 낮은 흡수를 설명하기 위한 유의한 허용량이 생성되어야 한다. 이는 전형적인 경구 투여 약물 개발 프로그램에 대해 단지 30%의 확립된 최소 허용 가능 경구 생물학적 이용도에서 반영된다 (상기 V. Hayden et al.). 또한, 수많은 널리 공지된 인간용 약물이 20% 이하의 생물학적 이용도를 갖는 것으로 알려져 있다 (Fasinu et al., *Biopharm. Drug Dispos.* 2011, 32, 1185-209 참조).

[0268] 한 구현예에서, 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 본 발명의 조성물은 투여 형태 크기 범위에 걸쳐 특히 일관되고 예측가능한 시험관내 용해도 프로파일을 가져, 높은 퍼센트의 이속사졸린 유효 성분을 방출한다. 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 표준 용해 시험에 의해 측정된 바와 같이, 60 분 이내에 약 70% (w/w) 이상의 이용가능한 이속사졸린 유효 성분을 방출한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 60 분 내에 약 80% (w/w) 이상의 이용가능한 이속사졸린 활성제를 방출한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 60 분 이내에 약 85% (w/w) 이상 또는 약 90% (w/w) 이상의 이용가능한 이속사졸린 활성제를 방출한다. 본 발명의 조성물에 의해 나타난 예측가능하고 일관된 용해도 프로파일은 chewable 조성물에 대해 흔치 않은 것이며 우수한 생체내 생물학적 이용도를 시사한다.

[0269] 도 1 및 2는 1, 2, 3, 6 및 12 개월에 채취한, 25°C 및 60% 상대 습도 (RH), 및 40°C 및 75% RH 에서 각각 보관한 본 발명의 2 g 소프트 chewable 조성물의 용해도 프로파일을 나타낸다. 도 3 및 4는 0, 2 및 6 개월에 채취한, 25°C 및 60% 상대 습도 (RH), 및 40°C 및 75% RH 에서 각각 보관한 본 발명의 4 g 소프트 chewable 조성물의 용해도 프로파일을 나타낸다. 도면에서 나타내는 바와 같이, 2 g 및 4 g 크기 소프트 chewable 조성물 모두는 심지어 가속화된 안정화 조건에서 보관한 후에도 매우 재현가능한 용해도 프로파일을 나타낸다. 이것은 본 발명의 조성물의 예측가능하고 일관적인 방출 프로파일을 입증하는데, 이는 놀랍고 예기치 못한 관찰 생물학적 이용도를 얻는데 있어서 중요한 인자이다.

[0270] 시험관내 나타난 예측가능하고 효율적인 용해도 프로파일과 일관되게, 본 발명의 조성물로 처리한 동물은 생체내 투여 후 매우 높은 비율의 이속사졸린 활성제를 흡수한다. 따라서 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 투여 약 3 시간 후에 혈장에서 최대 약물 농도를 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 투여 약 3 시간 반 또는 약 4 시간 후에 최대 약물 농도를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 투여 약 4 시간 반 또는 약 5 시간 후에 혈장에서 최대 이속사졸린 농도를 제공한다.

[0271] 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 본 발명의 조성물은 이속사졸린 활성제의 놀랍게도 높은 생체내 생물학적 이용도를 나타낸다. 따라서 한 구현예에서, 본 발명의 소프트 chewable 수의학적 조성물은 정맥내 투여에 대해 이속사졸린 활성제의 약 70% 이상의 생물학적 이용도를 제공한다. 본 발명의 다른 구현예에서, 소프트 chewable 조성물은 투여 후 이속사졸린 활성제의 약 85% 이상 또는 약 95% 이상의 생물학적 이용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 chewable 조성물로부터의 이속사졸린 활성제의 생물학적 이용도는 활성제의 정맥내 투여에 대해 심지어 약 100% 이하이다.

[0272] 소프트 chewable 수의학적 조성물로부터의 낮은 수용해도를 갖는 이속사졸린 활성제의 생물학적 이용도 수준은 놀랍게도 높으며 예기치 못한 것이다. chewable 조성물의 매우 높은 생물학적 이용도가 이속사졸린 활성제의 물리화학적 특성으로 일부 인한 것임에도 불구하고, 본 발명의 chewable 조성물로부터 관찰된 높은 수준이 비-활성 부형제의 존재 및 조합에 의해 가능해져, 조성물의 완전하고 예측가능한 용해가 보증되고 동물의 소화관에서의 용액 중 활성제가 유지된다. 이속사졸린 활성제의 생물학적 이용도에 대한 본 발명의 비-활성 부형제의 유의한 영향이 도 5에 의해 입증된다. 이 도표는 20 mg/kg 및 40 mg/kg (체중)을 전달하도록 설계된 본 발명의 소프트 chewable 조성물로부터 전달된 이속사졸린 활성제 (화합물 A)의 혈장 농도를 25 mg/kg (체중)에서의 활성제의 폴리에틸렌 글리콜/알코올 용액 투여와 비교한다. 상기 도면은 본 발명의 소프트 chewable 조성물이 활성제의 용액과 비교하여 낮은 수준으로 투여된 경우에도 상당히 더 높은 혈장 수준을 제공한다는 것을 나타낸다 (20 mg/kg chewable 조성물 대 25 mg/kg 용액). 이는 chewable 조성물이 소화 동안 효율적인 흡수를 위해 활성제를 분해하고 완전히 방출하고 가용화시켜야 하는 고체 형태이기 때문에 특히 놀라운 것이다. 투여시 활성제가 완전히 용해되기 때문에, 상기 용액이 더 높은 생물학적 이용도를 제공하는 것을 예측할 수 있다. 동일한 활성제가 사용되었으므로, 본 발명의 chewable 조성물로부터 성취된 상당히 더 높은 생물학적

이용도는 명백히, 활성제의 자연적 투과성으로 인한 것이라기보다는 조성물에서의 비-활성 부형제의 결과물이다.

[0273] 본 발명의 경구 수의학적 조성물에서의 이속사졸린 활성제의 놀랍게도 높은 생물학적 이용도는 벼룩 및 진드기에 대한 빠른 작용 개시 및 매우 장기 지속성의 효능에 유의하게 기여한다. 따라서 일부 구현예에서, 혈류 중 활성제의 체류 시간과 연결된 동물에 대한 매우 높은 수준의 화합물 투여 없이 혈류 중 이속사졸린 활성제의 바람직한 농도를 안전하고 예측가능하게 얻기 위한 조성물의 능력은 벼룩에 대한 약 90 일 이상 동안을 포함하는 체외 기생충의 우수한 방제를 유도한다. 1 회 투여된 즉시 방출 경구 투여 형태로부터의 이러한 효능 길이는 독보적이며 매우 놀라운 것이다.

[0274] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 체내 기생충에 대해 활성인 구충 활성제의 특히 높고 예기치 않은 생물학적 이용도를 제공할 수 있다. 따라서 한 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 마크로시클릭 락톤 활성제, 벤즈이미다졸제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 클로산텔, 클로르술론, 아미노 아세토니트릴 활성제 및 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제로 이루어지는 군에서 선택되는 구충제의 정맥내 투여에 대해 약 70% 이상의 생물학적 이용도를 제공할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 마크로시클릭 락톤 활성제, 벤즈이미다졸제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 클로산텔, 클로르술론, 아미노 아세토니트릴 활성제 및 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제에서 선택되는 구충제의 정맥내 투여에 대해 약 80% 이상, 약 85% 이상 또는 약 90% 이상의 생물학적 이용도를 제공할 수 있다.

[0275] 체외 기생충 구제 조성물

[0276] 동물에 대한 경구 투여에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체 및 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물이 놀랍게도, 연장된 기간 동안 광범위한 스펙트럼의 체외 기생충에 대해 효과적이고 안전한 것으로 발견되었다. 예를 들어 본 발명의 한 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 실시예에서 기재된 방법에 따라 미처리 대조군에 대해 측정된 바와 같이 30 일 이상 또는 36 일 이상 동안 벼룩 (고양이벼룩) 에 대해 90% 이상 효능의 보호를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 44 일 이상 또는 58 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상의 효능을 제공한다.

[0277] 본 발명의 일부 구현예에서, 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 본 발명의 조성물은 60 일을 초과하는 기간 동안 벼룩에 대해 높은 수준의 효능을 제공한다. 예를 들어 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 72 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 79 일 이상, 86 일 이상 또는 93 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 매우 장기 지속성인 경구 조성물은 약 100 일 이상, 약 107 일 이상 또는 약 114 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상의 효능을 제공한다.

[0278] 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 벼룩 (고양이벼룩) 에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 약 44 일 이상, 약 58 일 이상 또는 약 72 일 이상 동안 약 95% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 매우 장기 지속성인 경구 조성물은 약 79 일 이상, 약 86 일 이상 또는 약 93 일 이상 동안 약 95% 이상의 효능을 제공한다.

[0279] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 유효량의 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 조성물은 약 23 일 이상, 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 벼룩에 대해 약 100% 의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 44 일 이상, 약 58 일 이상 또는 약 72 일 이상 동안 벼룩에 대해 약 100% 의 효능을 제공한다.

[0280] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 이속사졸린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 진드기 (비제한적으로, 개진드기 (*Dermacentor variabilis*), 사슴진드기 (*Ixodes scapularis*), 론스타 진드기 (*Amblyomma americanum*), 갈색개진드기 (*Rhipicephalus sanguineus*), 익소테스 리키누스 (*Ixodes ricinus*), 그물무늬광대참진드기 (*Dermacentor reticulatus*) 및 익소테스 홀로시클루스 (*Ixodes holocyclus*) 포함) 에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 약 23 일 이상, 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 약 95% 이상의 효능을 제공할 것이다.

- [0281] 일부 구현예에서, 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 포함하는 본 발명의 매우 장기 지속성인 경구 수의학적 조성물은 약 44 일 이상, 약 58 일 이상, 또는 약 72 일 이상 동안 진드기 특정 종에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 약 79 일 이상, 약 86 일 이상, 약 93 일 이상, 약 100 일 이상 또는 약 107 일 이상 동안 진드기 특정 종에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 경구 조성물은 약 44 일 이상, 약 58 일 이상, 약 72 일 이상 또는 약 79 일 이상 동안 진드기에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공한다. 특정한 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 100 일 이상 또는 약 107 일 이상 동안 특정 종류의 진드기 (예를 들어 개진드기)에 대해 95% 이상의 효능을 제공할 것이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 93 일 이상, 약 100 일 이상 또는 약 107 일 이상 동안 특정 종류의 진드기에 대해 약 100%의 효능을 제공할 것이다. 경구 투여 형태로부터의 연장된 기간 동안 진드기에 대한 이러한 매우 높은 수준의 효능은 눈에 띄는 것이며 즉시 방출 경구 투여 형태에 있어서 전례에 없는 것이다. 또한, 본 발명의 경구 조성물은 론스타 진드기 및 그 외의 것들을 포함하는 방제하기 어려운 진드기에 대해 놀랍게도 효과적이다.
- [0282] 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 포함하는 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 동물에게 해를 끼치는 기생충에 대해 매우 빠른 작용 개시를 나타내는 것으로 발견되었다. 예를 들어 본 발명의 일부 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 실시예에서 기재된 방법에 따라 측정된 바와 같이, 미처리 대조군과 비교하여 동물에게 투여하고 단지 약 30 분 후에 벼룩 (고양이벼룩)에 대해 약 15% 이상, 약 20% 이상 또는 약 30% 이상의 효능을 제공한다.
- [0283] 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 투여하고 단지 약 5 시간 후에 벼룩에 대해 약 30% 이상, 약 40% 이상 또는 약 50% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 동물에게 투여하고 약 8 시간 후에 벼룩에 대해 약 50% 이상, 약 60% 이상 또는 약 70% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 상기 조성물을 동물에게 투여하고 약 12 시간 후 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상 또는 약 98% 이상의 효능을 제공한다. 이러한 놀랍게도 빠른 효능 개시는 불치의 중증 체외 기생충 침입을 겪는 동물을 효과적으로 치료하기 위해 매우 중요하다.
- [0284] 통상, 이속사줄린(들) 활성제는 약 0.1 내지 약 40% (w/w) 농도로 조성물 중에 존재할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이속사줄린(들) 활성제의 농도는 약 0.1 내지 약 30% (w/w)이다. 본 발명의 일부 구현예에서, 이속사줄린 활성제는 약 1 내지 약 25% (w/w), 약 1 내지 약 20% (w/w), 약 1 내지 약 10% (w/w), 약 1 내지 약 5% (w/w), 또는 약 1 내지 약 3% (w/w)의 농도로 조성물 중에 존재한다. 다른 구현예에서, 이속사줄린(들) 활성제는 약 0.1 내지 약 5% (w/w), 약 0.5 내지 약 5% (w/w), 약 0.5 내지 약 3% (w/w) 또는 약 1 내지 약 3% (w/w)의 농도로 조성물 중에 존재한다. 다른 구현예에서, 이속사줄린(들) 활성제는 약 3 내지 약 6% (w/w), 또는 약 5 내지 10% (w/w)의 농도로 존재한다. 다른 구현예에서, 이속사줄린 활성제는 투여 형태 중 상대적으로 높은 농도로, 예컨대 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w), 약 10% (w/w) 내지 약 20% (w/w), 약 10% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 또는 약 15% (w/w) 내지 약 20% (w/w)의 농도로 조성물 중에 존재한다.
- [0285] 일부 투여 단위는 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg의 하나 이상의 이속사줄린 활성제 또는 이속사줄린 활성제의 조합을 함유할 수 있다. 한 구현예에서, 이속사줄린 활성제는 약 1 mg 내지 약 200 mg의 양으로 조성물 중에 존재한다. 보다 통상적으로, 이속사줄린 활성제는 츠어블정 단위 당 약 1 mg 내지 약 150 mg 또는 약 10 mg 내지 약 150 mg의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 투여 단위 중 하나 이상의 이속사줄린 활성제의 양은 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 30 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 30 mg이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 투여 단위 중 하나 이상의 이속사줄린 활성제의 양은 약 1 mg 내지 약 20 mg 또는 약 1 mg 내지 약 15 mg이다. 다른 구현예에서, 투여 단위는 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 75 mg 내지 약 140 mg의 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 함유할 것이다.
- [0286] 다른 구현예에서, 하나 이상의 이속사줄린 활성제의 양은 투여 단위 당 약 100 mg 내지 약 2000 mg일 것이다. 보다 통상적으로, 투여 단위 중 하나 이상의 이속사줄린 활성제의 양은 투여 단위 당 약 100 mg 내지 약 1500 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg 또는 약 500 mg 내지 약 1200 mg일 것이다.
- [0287] 추가적인 활성제
- [0288] 본 발명의 또 다른 양태에서, 하나 이상의 추가적인 전신 작용 구충 활성제를 포함하는, 소프트 츠어블 조성물 및 츠어블 정제 조성물을 비롯한 경구 수의학적 조성물이 제공된다. 조성물 중에 포함될 수 있는 활성제는 다양한 클래스의 전신 작용 구충제로부터의 것일 수 있으며 단독으로 또는 이속사줄린 활성제 및/또는 기타 전신 작용 체외 기생충 구제제, 예컨대 비제한적으로, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드, 하나 이상의 곤

충 성장 조절제, 하나 이상의 아릴피라졸 및 하나 이상의 네오니코티노이드와의 조합으로 본 발명의 경구 수의학적 조성물 중에 포함될 수 있다. 조성물이 이속사졸린 활성제를 비제한적으로 포함하는 체외 기생충 구제제와의 조합으로 전신 작용 체내 기생충 구제제의 조합을 포함하는 경우, 상기 조성물은 체내 기생충 및 체외 기생충 감염 및 침입 모두에 대해 효과적인 것이다.

[0289] 한 구현예에서, 본 발명은 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 기타 전신 작용 활성제와 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께, 체외 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 전신 작용 활성제와 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 제공한다.

[0290] 일부 구현예에서, 이속사졸린 활성제와 조합된 추가적인 활성제는 비제한적으로, 살비제, 구충제, 살충제 및 본원에 나타난 다양한 클래스의 기타 구충제를 포함할 수 있다.

[0291] 또 다른 구현예에서, 소프트 츠어블 조성물은 또한 수의학적 치료제를 포함할 수 있다. 조성물 중에 포함될 수 있는 수의학적 약제는 당업계에 널리 공지되어 있으며 (예를 들어 *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) 또는 *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005) 참조), 아카르보스(acarbose), 아세프로마진 (acepromazine) 말레에이트, 아세트아미노펜, 아세트아졸아미드, 아세트아졸아미드 나트륨, 아세트산, 아세토히드록삼산, 아세틸시스테인, 아시트레틴 (acitretin), 아시클로비르(acyclovir), 알부테롤(albuterol) 술페이트, 알펜타닐(alfentanil), 알로푸리놀 (allopurinol), 알프라졸람(alprazolam), 알트레노게스트(altrenogest), 아만타딘(amantadine), 아미카신 (amikacin) 술페이트, 아미노카프로산, 아미노펜트아미드 수소 술페이트, 아미노필린(aminophylline)/테오필린 (theophylline), 아미오다론(amiodarone), 아미트립틸린(amitriptyline), 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate), 암모늄 클로라이드, 암모늄 폴리브테네이트, 아목시실린(amoxicillin), 클라불라네이트 (clavulanate) 칼륨, 암모테리신 B 데옥시콜레이트(desoxycholate), 암모테리신 B 지질체, 암피실린 (ampicillin), 앰프로륨(amprolium), 안타시드(antacid) (경구), 안티베닌(antivenin), 아포모르핀 (apomorphine), 아프라마이신(apramycin) 술페이트, 아스코르브산, 아스파라기나아제, 아스피링(aspirin), 아테놀롤(atenolol), 아티파메졸(atipamezole), 아트라쿠륨(atracurium) 베실레이트, 아트로핀 술페이트, 아우르노핀(aurnofin), 아우로티오글루코오스(aurothioglucose), 아자페론(azaperone), 아자티오프린 (azathioprine), 아지트로마이신(azithromycin), 바클로펜(baclofen), 바르비투에이트(barbituates), 베나제프릴(benazepril), 베타메타손(betamethasone), 베타네콜(bethanechol) 클로라이드, 비사코딜(bisacodyl), 비스무트 서브살리실레이트, 블레오마이신 술페이트, 볼데논(boldenone) 운데실레네이트, 브로미드, 브로모크립틴 (bromocriptine) 베실레이트, 부데노시드(budenoside), 부프레노르핀(buprenorphine), 부스피론(buspirone), 부술평(busulfan), 부토르파놀(butorphanol) 타르트레이트, 카베르골린(cabergoline), 칼시토닌 살몬 (calcitonin salmon), 칼시트루, 칼슘 염, 캅토프릴(captopril), 카르베니실린(carbenicillin) 인다닐 나트륨, 카르비마졸(carbimazole), 카르보플라틴(carboplatin), 카르니틴, 카프로펜, 카르비딜롤(carvedilol), 세파드록실(cefadroxil), 세파졸린(cefazolin) 나트륨, 세픽심(cefixime), 클로르술론, 세포페라존(cefoperazone) 나트륨, 세포탁심(cefotaxime) 나트륨, 세포테탄(cefotetan) 디나트륨, 세폭시틴(cefoxitin) 나트륨, 세프로독심 프록세틸(cefpodoxim proxetil), 세프타지딤(ceftazidime), 세프티오푸르(ceftiofur) 나트륨, 세프티오푸르, 세프티악손(ceftiaxone) 나트륨, 세팔렉신(cephalexin), 세팔로스포린스(cephalosporins), 세파피린 (cephapirin), 목탄 (활성), 클로람부실(chlorambucil), 클로람페니콜(chloramphenicol), 클로르디아제폭시드 (chlordiazepoxide), 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide) +/- 클리디늄(clidinium) 브로미드, 클로로티아지드, 클로르페니라민(chlorpheniramine) 말레에이트, 클로르프로마진, 클로르프로파미드(chlorpropamide), 클로르테트라시클린, 융모막 성 생식선 자극 호르몬(chorionic gonadotropin) (HCG), 크로륨, 시메티딘 (cimetidine), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 시스아프리트(cisapride), 시스플라틴(cisplatin), 시트레이트 염, 클라리트로마이신(clarithromycin), 클레마스틴(clemastine) 푸마레이트, 클렌부테롤(clenbuterol), 클린다마이신(clindamycin), 클로파지민(clofazimine), 클로미프라민(clomipramine), 클라로나제팜(clonazepam), 클로니딘(clonidine), 클로프로스테놀(cloprostenol) 나트륨, 클로라제페이트(clorazepate) 2칼륨, 클록사실린 (cloxacillin), 코데인(codeine) 포스페이트, 콜키신(colchicine), 코르티코트로핀(corticotropin) (ACTH), 코신티로핀(cosyntropin), 시클로포스파미드, 시클로스포린(cyclosporine), 시프로헵타딘(cyproheptadine), 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin)/악티노마이신(actinomycin) D, 달테파린(dalteparin) 나트륨, 다나졸(danazol), 단트롤렌(dantrolene) 나트륨, 답손(dapsone), 데코퀴네이트

(decoquinate), 데페록사민(deferoxamine) 메실레이트, 데라콕시브(deracoxib), 데슬로렐린(deslorelin) 아세테이트, 데스모프레신(desmopressin) 아세테이트, 데속시코르티코스테론(desoxycorticosterone) 피발레이트, 데토미딘(detomidine), 텍사메타손(dexamethasone), 텍스판테놀(dexpanthenol), 텍스라아족산(dexraazoxane), 텍스트란(dextran), 디아제팜(diazepam), 디아족시드(diazoxide) (경구), 디클로르펜아미드(dichlorophenamide), 디클로페낙(diclofenac) 나트륨, 디클록사실린(dicloxacin), 디에틸카르바마진(diethylcarbamazine) 시트레이트, 디에틸stil베스트롤(diethylstilbestrol) (DES), 디플록사신(difloxacin), 디곡신(digoxin), 디히드로타키스테롤 (DHT), 딜티아젠펜(diltiazem), 디멘히드리네이트(dimenhydrinate), 디메르카프롤(dimercaprol)/BAL, 디메틸 술폰시드, 디노프로스트 트로메타민, 디페닐히드라민, 디소피라미드 포스페이트, 도부타민, 도쿠세이트(docusate)/DSS, 돌라세트론(dolasetron) 메실레이트, 돔페리돈(domperidone), 도파민, 도라멕틴(doramectin), 독사프람(doxapram), 독세핀(doxepin), 독소루비신(doxorubicin), 독시시클린(doxycycline), 에데테이트 칼슘 디나트륨, 칼슘 EDTA, 에드로포늄(edrophonium) 클로라이드, 에날라프릴(enalapril)/에날라프릴라트(enalaprilat), 에녹사파린(enoxaparin) 나트륨, 엔로플록사신(enrofloxacin), 에페드린 술페이트, 에피네프린, 에포에틴(epoetin)/에리트로포이에틴(erythropoietin), 에프리노맥틴, 엡시프란텔(epsiprantel), 에리트로마이신(erythromycin), 에스몰롤(esmolol), 에스트라디올 시피오네이트(estradiol cypionate), 에타크린산(ethacrynic acid)/에타크리네이트(ethacrynate) 나트륨, 에탄올 (알코올), 에티드로네이트(etidronate) 나트륨, 에토돌락(etodolac), 에토미데이트(etomidate), 안락사 제제(euthanasia agents) w/ 펜토바르비탈(pentobarbital), 파모티딘(famotidine), 지방산 (필수/오메가), 펠바메이트(felbamate), 펜타닐(fentanyl), 황산제1철, 필그라스티움(filgrastim), 피나스테리드(finasteride), 피프로닐, 플로르페니콜(flurfenicol), 플루코나졸(fluconazole), 플루시토신(flucytosine), 플루드로코르티손(fludrocortisone) 아세테이트, 플루마제닐(flumazenil), 플루메타손(flumethasone), 플루닉신 메글루민(flunixin meglumine), 플루오로우라실 (5-FU), 플루옥세틴(fluxetine), 플루티카손(fluticasone) 프로피오네이트, 플루복사민 말레에이트, 포메피졸(fomepizole) (4-MP), 푸라졸리돈(furazolidone), 푸로세미드(furosemide), 가바펜틴(gabapentin), 겐시타빈(gemcitabine), 겐타미신(gentamicin) 술페이트, 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide), 글루카곤(glucagon), 글루코코르티코이드제(glucocorticoid agents), 글루코사민/콘드로이틴 술페이트, 글루타민, 글리부리드(glyburide), 글리세린 (경구), 글리코피롤레이트(glycopyrrolate), 고나도렐린(gonadorelin), 그리스세오폴빈(grisseofulvin), 구아이페네신(guaifenesin), 할로탄(halothane), 헤모글로빈 글루타머(glutamer)-200 (OXYGLOBIN®), 헤파린, 헤타스타치(hetastarch), 히알루로네이트(hyaluronate) 나트륨, 히드라잘린(hydrazaline), 히드로클로로티아지드, 히드로코돈 비타르테이트, 히드로코르티손, 히드로모르폰, 히드록시우레아, 히드록시진, 이포스파미드, 이미다클로프리드, 이미도카르브(imidocarb) 디프로피네이트, 임페넴-실라스타틴(impenem-cilastatin) 나트륨, 이미프라민, 이남리논(inamrinone) 락테이트, 인슐린, 인터페론 알파-2a (인간 재조합), 요오드화물 (나트륨/칼륨), 토근(ipecac) (시럽), 이포데이트(ipodate) 나트륨, 철 텍스트란, 이소플루란, 이소프로테레놀(isoproterenol), 이소트레티노인(isotretinoin), 이소수프린(isoxsuprine), 이트라코나졸(itraconazole), 이버멕틴(이베멕틴), 카울린/펙틴, 케타민, 케토코나졸, 케토프로펜(ketoprofen), 케톨락 트로메타민, 락툴로오스(lactulose), 류프롤리드(leuprolide), 레벤티라세탐(levetiracetam), 레보티록신(levothyroxine) 나트륨, 리도카인, 린코마이신(lincomycin), 리오티로닌(liothyronine) 나트륨, 리시노프릴(lisinopril), 로무스틴(lomustine) (CCNU), 리신, 마그네슘, 만니톨, 마르보플록사신(marbofloxacin), 메클로레타민, 메클리진(meclizine), 메클로페남산(meclofenamic acid), 메데토미딘(medetomidine), 중간 사슬 트리글리세라이드, 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone) 아세테이트, 메게스트롤(megestrol) 아세테이트, 멜라르소민(melarsomine), 멜라토닌, 멜록시칸(meloxicam), 멜팔란(melphalan), 메페리딘(meperidine), 메르캅토푸린(mercaptapurine), 메로페넴(meropenem), 메트포민(metformin), 메타돈(methadone), 메타졸아미드, 메텐아민 만텔레이트/히푸레이트(hippurate), 메티마졸(methimazole), 메티오닌, 메토카르바몰(methocarbamol), 메토헥시탈(methohexital) 나트륨, 메토크레이트(methotrexate), 메톡시플루란, 메틸렌 블루, 메틸페니데이트(methylphenidate), 메틸프레드니솔론, 메토클로프라미드, 메토프롤롤(metoprolol), 메트로니다졸(metronidazole), 맥실레틴(mexiletine), 미볼레를론(mibolerlon), 미다졸람(midazolam) 미네랄 오일, 미노시클린(minocycline), 미소프로스톨(misoprostol), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 모르핀 술페이트, 목시택틴, 날록손(naloxone), 만드롤론(mandrolone) 데카노에이트, 나프록센(naproxen), 마취용 (아편) 아고니스트 마취제, 네오마이신 술페이트, 네오스티그민(neostigmine), 니아신아미드, 니타족사니드(nitazoxanide), 니텐피람(니텐피람), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 니트로글리세린, 니트로프루시드(nitroprusside) 나트륨, 니자티딘(nizatidine), 노보비오신(novobiocin) 나트륨, 니스타틴(nystatin), 옥트레오티드(octreotide) 아세테이트, 올살라진(olsalazine) 나트륨, 오메프로졸(omeprozole), 온단세트론(ondansetron), 아편 지사제(antidiarrheals), 오르비플록사신

(orbifloxacin), 옥사실린(oxacillin) 나트륨, 옥사제팜(oxazepam), 옥시부티닌(oxibutynin) 클로라이드, 옥시 모르폰(oxymorphone), 옥시트레트라시클린(oxytetracycline), 옥시토신, 파미드로네이트(pamidronate) 디나트륨, 판크레플리파아제(pancrelipase), 판크로늄(pancuronium) 브로미드, 파로모마이신(paromomycin) 술페이트, 파로제틴(parozetine), 펜실라민, 일반 정보 페니실린, 페니실린 G, 페니실린 V 칼륨, 펜타조신(pentazocine), 펜토바르비톨(pentobarbital) 나트륨, 펜토산(pentosan) 폴리술페이트 나트륨, 펜톡시필린(pentoxifylline), 페르골리드(ergolide) 메실레이트, 페노바르비톨(phenobarbital), 페녹시벤즈아민, 페닐부 타존(phenylbutazone), 페닐에프린, 페니프로판올아민, 페니토인(phenytoin) 나트륨, 페로몬, 비경구 포스페이트, 피토나디온(phytonadione)/비타민 K-1, 피모벤단(pimobendan), 피페라진, 피를리마이신(pirlimycin), 피록시캄(piroxicam), 폴리술페이트화 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan), 포나주릴(ponazuril), 칼륨 클로라이드, 프랄리독심 클로라이드, 프라조신(prazosin), 프레드니솔론(prednisolone)/프레드니손(prednisone), 프리미돈(primidone), 프로카인아미드, 프로카르바진(procarbazine), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 프로판텔린(propanteline) 브로미드, 프로피오니박테리움 아크네스(propionibacterium acnes) 주입, 프로포폴(propofol), 프로프라놀롤(propranolol), 프로타민 술페이트, 슈도에페드린, 입실륨(psyllium) 친수성 무실로이드(mucilloid), 피리도스티그민(pyridostigmine) 브로미드, 피릴라민 말레에이트, 피리메타민, 퀴나크린(quinacrine), 퀴니딘(quinidine), 라니티딘(ranitidine), 리팜핀(rifampin), s-아데노실-메티오닌 (SAdMet), 염수/고침투압 설사제, 셀라멕틴, 셀레길린(selegiline) 1-데프렌닐(deprenyl), 세르트랄린(sertraline), 세벨라머(sevelamer), 세보플루란(sevoflurane), 실리마린(silymarin)/큰영경귀(milk thistle), 나트륨 비카르보네이트, 나트륨 폴리스티렌 술포네이트, 나트륨 스티보글루코네이트(stibogluconate), 나트륨 술페이트, 티오황산나트륨, 소마토포로핀(somatotropin), 소탈롤(sotalol), 스펙티노마이신(spectinomycin), 스피로놀락톤, 스타노졸롤(stanozolol), 스트렙토키나아제(streptokinase), 스트렙토조신(streptozocin), 숙시머(succimer), 숙시닐콜린(succinylcholine) 클로라이드, 수크랄페이트(sucralfate), 수펜타닐(sufentanil) 시트레이트, 술폴라클로르피리다진 나트륨, 술폴디아진(sulfadiazine)/트리메트로프림(trimethoprim), 술폴메톡사졸(sulfamethoxazole)/트리메트로프림(trimethoprim), 술폴라디멘톡신(sulfadimentoxine), 술폴라디메톡신(sulfadimethoxine)/오르메트로프림(ormetoprim), 술폴살라진(sulfasalazine), 타우린, 테폭살린(tepoxaline), 테르비나플린(terbinafine), 테르부탈린(terbutaline) 술페이트, 테스토스테론, 테트라시클린, 티아세타르사미드 나트륨, 티아민, 티오구아닌(thioguanine), 티오펜탈(thiopental) 나트륨, 티오테파(thiotepa), 티로트로핀(thyrotropin), 티아몰린(tiamulin), 티카르실린(ticarcilin) 디나트륨, 티레타민/졸라제팜(zolazepam), 티록신(tilmocin), 티오프로닌(tiopronin), 토브라마이신(tobramycin) 술페이트, 토키아니드(tocainide), 톨라졸린(tolazoline), 텔페남산(telfenamic acid), 토피라메이트(topiramate), 트라마돌(tramadol), 트림시놀론 아세토니드(trimcinolone acetone), 트리엔틴(trientine), 트릴로스탄(trilostane), 트리메프락신(trimetoprim) 타르트레이트 w/프레드니솔론, 트리펠렌아민, 티로신(tylosin), 우르도시올(urdosiol), 발프로산(valproic acid), 바나딘, 반코마이신(vancomycin), 바소프레신(vasopressin), 베쿠로늄(vecuronium) 브로미드, 베라파밀(verapamil), 빈블라스틴(vinblastine) 술페이트, 빈크리스틴(vincristine) 술페이트, 비타민 E/셀레늄, 와파린(warfarin) 나트륨, 크실라진, 이오힘빈(yohimbine), 자피를루카스트(zafirlukast), 지도부딘(zidovudine) (AZT), 아연 아세테이트/아연 술페이트, 조니사미드 및 이의 혼합물을 비제한적으로 포함한다.

[0292] 본 발명의 한 구현예에서, 아릴피라졸 화합물 예컨대 페닐피라졸이 본 발명의 경구 수의학적 조성물 중에 포함될 수 있다. 아릴피라졸은 당업계에 공지되어 있으며 본 발명의 소프트 츠어블 조성물 중에서 이속사졸린 화합물과의 조합에 적합하다. 이러한 아릴피라졸 화합물의 예는 미국 특허 제 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 및 7,759,381 호 (모두 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어 있는 것들을 비제한적으로 포함한다. 특히 바람직한 아릴피라졸 활성제는 피프로닐이다. 한 구현예에서, 아릴피라졸은 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르솔론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 소프트 츠어블 조성물 중에 포함될 수 있다.

[0293] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 살비제, 구충제 및/또는 살충제로서 작용하는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 또는 락탐이 본 발명의 조성물 중에 포함될 수 있다. 마크로시클릭 락톤 활성제는 매우 강력하며 조성물 중에 단독으로 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르솔론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 또는 하나 이상의 아릴로아졸-

2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함될 수 있다. 또한 한 구현예에서, 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 둘 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제의 조합을 단독으로, 또는 기타 전신 작용 활성제와 조합으로 포함할 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위해서, 본원에서 사용한 바와 같은 용어 "마크로시클릭 락톤"은 자연 발생적 및 합성 또는 반-합성 아버멕틴 및 밀베마이신 화합물 모두를 포함한다.

[0294] 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 마크로시클릭 락톤은 비제한적으로, 자연적으로 생성된 아버멕틴 (예를 들어 A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} 및 B_{2b}로서 지정된 성분 포함) 및 밀베마이신 화합물, 반-합성 아버멕틴 및 밀베마이신, 아버멕틴 단당류 화합물 및 아버멕틴 아글리콘 화합물을 포함한다. 조성물에서 사용될 수 있는 마크로시클릭 락톤 화합물의 예는 아바멕틴, 디마텍틴 (dimadectin), 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, ML-1,694,554 및 밀베마이신, 예컨대 비제한적으로, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 및 네마텍틴 (nemadectin)을 비제한적으로 포함한다. 상기 아버멕틴 및 밀베마이신의 5-옥소 및 5-옥심 유도체가 또한 포함된다.

[0295] 마크로시클릭 락톤 화합물은 당업계에 공지되어 있으며 상업적으로 또는 당업계에 공지된 합성 기술을 통해 용이하게 수득할 수 있다. 널리 이용가능한 기술 문헌 및 상업 문헌을 참조한다. 아버멕틴, 이버멕틴 및 아바멕틴에 대해서는, 예를 들어 ["Ivermectin and Abamectin", 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag., 또는 Albers-Schoenberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221]을 참조할 수 있다. 도라멕틴에 대해서는, ["Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15]를 참고할 수 있다. 밀베마이신에 대해서는, 그 중에서도, [Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, 미국 특허 제 4,134,973 호 및 EP 0 677 054] (모두 본원에 참고로 포함됨)를 참조할 수 있다.

[0296] 아버멕틴 및 밀베마이신의 구조는, 예를 들어 복잡한 16-원 마크로시클릭 락톤 고리를 공유함으로써 밀접하게 관련되어 있다. 아버멕틴의 자연적 생성물이 미국 특허 제 4,310,519 호에 개시되어 있으며 22,23-디히드로 아버멕틴 화합물이 미국 특허 제 4,199,569 호에 개시되어 있다. 그 중에서도, 미국 특허 제 4,468,390, 5,824,653 호, EP 0 007 812 A1, 영국 특허 명세서 1 390 336, EP 0 002 916, 및 뉴질랜드 특허 제 237 086 호가 또한 언급될 수 있다. 자연 발생적 밀베마이신이 미국 특허 제 3,950,360 호 뿐 아니라 ["The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996)]에 인용된 여러 참고문헌에 기재되어 있다. 라티텍틴이 ["International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263-286, (2003)]에 기재되어 있다. 이들 클래스 화합물의 반-합성 유도체는 당업계에 널리 공지되어 있으며 예를 들어 미국 특허 제 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 호 및 EP 0 667 054 (모두 본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0297] 한 구현예에서, 소프트 chewable 조성물 및 chewable 정제 조성물을 비롯한 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합 중 하나 이상의 유효량을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아바멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 도라멕틴 또는 셀라멕틴, 또는 이의 조합 중 하나 이상의 유효량을 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 chewable 수의학적 조성물은 이버멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합 중 하나 이상의 유효량을 포함한다.

[0298] 또 다른 구현예에서, 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 경구 수의학적 조성물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 아바멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 도라멕틴 또는 셀라멕틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 경구 수의학적 조성물이 제공된다.

[0299] 또 다른 구현예에서, 유효량의 이버멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 식 (I), 식 (II), 식 (III) 또는 식 (IV)의 이속사졸린 활성제를 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물이 제공된다.

- [0300] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유효량의 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001 ~ 1.025 또는 화합물 2.001 ~ 2.018 중 하나 이상의 유효량을 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유효량의 아바멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 도라멕틴 또는 셀라멕틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001 ~ 1.025 또는 화합물 2.001 ~ 2.018 중 하나 이상의 유효량을 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이버멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합물 중 하나 이상의 유효량과의 조합으로 화합물 A, 화합물 B, 화합물 1.001 ~ 1.025 또는 화합물 2.001 ~ 2.018 중 하나 이상의 유효량을 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물을 제공한다.
- [0301] 일부 구현예에서, chewable 수의학적 조성물은 하나 이상의 이속사졸린 활성제와 2 개의 상이한 마크로시클릭 락톤 활성제의 조합을 포함할 수 있다.
- [0302] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유효량의 아바멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴 또는 셀라멕틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 유효량의 화합물 A 를 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 유효량의 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 유효량의 화합물 A 를 포함하는 소프트 chewable 수의학적 조성물을 제공한다.
- [0303] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 곤충 성장 조절제 (IGR) 로서 공지된 살비제 또는 살충제 클래스를 포함하는 조성물이 제공된다. IGR 활성제는 본 발명의 경구 수의학적 조성물 중에 포함될 수 있다. IGR 활성제는 조성물 중에 단독으로, 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제 또는 본원에 기재된 또 다른 전신 작용 활성제, 예컨대 비제한적으로, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함될 수 있다. 이러한 군에 속하는 화합물은 전문가에게 널리 공지되어 있으며 광범위하게 상이한 화학적 클래스를 나타낸다. 이들 화합물은 모두 해충의 발생 또는 성장을 방해함으로써 작용한다. 곤충 성장 조절제는 예를 들어 미국 특허 제 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225 호, EP 0 179 022 또는 U.K. 2 140 010 뿐 아니라 미국 특허 제 6,096,329 및 6,685,954 호 (모두 본원에 참고로 포함됨) 에서 기재되어 있다.
- [0304] 한 구현예에서 본 발명의 조성물은 유충 호르몬을 모방하거나 곤충에서의 유충 호르몬 수준을 조정하는 IGR 화합물을 포함할 수 있다. 유충 호르몬 모방체의 예는 아자디라크틴 (azadirachtin), 디오페놀란 (difenolan), 페녹시카르브 (fenoxycarb), 히드로프렌 (hydroprene), 키노프렌 (kinoprene), 메토프렌 (methoprene), 피리프록시펜 (pyriproxyfen), 테트라히드로아자디라크틴 및 4-클로로-2(2-클로로-2-메틸-프로필)-5-(6-요오도-3-피리딜메톡시)피리다진-3(2H)-온을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 메토프렌 또는 피리프록시펜 및 약학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 이속사졸린 화합물을 포함한다.
- [0305] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 키틴 합성 저해제인 IGR 화합물을 포함한다. 키틴 합성 저해제는 클로로플루아주론 (chlorofluazuron), 사이로마진 (cyromazine), 디플루벤주론 (diflubenzuron), 플루아주론 (fluazuron), 플루사이클록수론 (flucycloxuron), 플루페녹수론 (flufenoxuron), 헥사플루모론 (hexaflumoron), 루페누론 (lufenuron), 테부페노지드 (tebufenozide), 테플루벤주론 (teflubenzuron), 트리플루모론 (triflumoron), 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐우레아, 1-(2,6-디플루오로-벤조일)-3-(2-플루오로-4-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)-페닐우레아 및 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐우레아를 포함한다.
- [0306] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 벤즈이미다졸, 이미다조티아졸, 테트라히드로피리미딘 및 오르가노포스페이트 클래스의 화합물을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 향선충제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 티아벤다졸, 캄벤다졸, 파르벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 플루벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 시클로벤다졸, 페반텔, 티오파네이트 및 이의 o,o-디메틸 유사체를 비제한적으로 포함하는 벤즈이미다졸이 조성물에 포함될 수 있다. 상술한 활성제는 조성물 중에 단독으로 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 화합물, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나

이상의 네오니코티노이드 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 기타 전신 작용 구충제와의 조합으로 포함될 수 있다.

[0307] 다른 구현예에서, 조성물은 테트라미솔, 레바미솔 및 부타미솔을 비제한적으로 포함하는 이미다조티아졸 화합물을 단독으로, 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 전신-활성 활성제와의 조합으로 포함될 수 있다.

[0308] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 피란텔, 옥산텔 (oxantel) 및 모란텔을 비제한적으로 포함하는 테트라히드로피리미딘 활성제를 단독으로, 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 레바미솔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 전신 작용 활성제와의 조합으로 포함될 수 있다.

[0309] 적합한 오르가노포스페이트 활성제는 비제한적으로, 쿠마포스 (coumaphos), 트리클로르폰 (trichlorfon), 할록손 (haloxon), 나프탈로포스 (naftalofos) 및 디클로르보스 (dichlorvos), 헵테노포스 (heptenophos), 메빈포스 (mevinphos), 모노크로토포스 (monocrotophos), TEPP 및 테트라클로르빈포스 (tetrachlorvinphos) 를 포함한다.

[0310] 다른 구현예에서, 조성물은 중성 화합물로서 항선충 화합물 페노티아진, 피페라진 및 다양한 염 형태, 디에틸카르바마진, 페놀 예컨대 디소페놀, 함비소제 예컨대 아르세나미드 (arsenamides), 에탄올아민 예컨대 베페늄 (bephenium), 테늄 클로실레이트 (thenium closylate) 및 메티리딘; 시아닌 염료 예컨대 피르비늄 클로라이드, 피르비늄 파모에이트 및 디티아자닌 요오디드; 이소티오시아네이트 예컨대 비토스카네이트 (bitoscanate), 수라민 나트륨 (suramin 나트륨), 프탈로핀 (phthalofyne) 및 각종 자연적 생성물, 예컨대 비제한적으로, 히그로마이신 B, α-산토닌 및 카이닌산을 포함할 수 있다. 이들 항선충 활성제는 조성물 중에 단독으로 또는 본원에 기재된 하나 이상의 전신 작용 구충제와의 조합으로 포함될 수 있다.

[0311] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 항흡충제를 포함할 수 있다. 적합한 항흡충제는 비제한적으로, 미라실 예컨대 미라실 D 및 미라산; 프라지판텔, 클로나제팜 및 이의 3-메틸 유도체, 올티프라즈, 루칸톤, 히칸톤, 옥삼니퀸, 아모스카네이트, 니리다졸, 니트로자이닐, 당업계에 공지된 다양한 비스페놀 화합물 예컨대 헥사클로로펜, 비티오놀, 비티오놀 술폰사이드 및 메니클로폴란; 트리브롬살란, 옥시클로자나이드, 클리옥사나이드, 라폭사나이드, 니트로시닐, 브로티아나이드, 브로목사나이드 및 클로산텔을 포함하는 다양한 살리실라닐라이드 화합물; 트리클라벤다졸, 디암페네타이드, 클로르술론, 헤툴린 및 에메틴을 포함한다.

[0312] 다양한 염 형태의 아래콜린, 부나미딘, 니클로사마이드, 니트로스카네이트, 파로모마이신, 파로모마이신 II, 프라지판텔 및 엡시프란텔을 비제한적으로 포함하는 항촌충 화합물이 또한 본 발명의 조성물에 유리하게 사용될 수 있다.

[0313] 상기 기재된 항선충, 항흡충 및 항촌충 활성제는 조성물 중에 단독으로 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 활성제, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸 및 페반텔; 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 전신 작용 활성제와의 조합으로 포함될 수 있다.

[0314] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 절지동물 기생충에 대해 효과적인 다른 활성제를 포함할 수 있다. 적합한 활성제는 비제한적으로, 브로모시클렌, 클로르단, DDT, 엔도수판, 린단, 메톡시클로르, 톡사펜, 브로모포스, 브로모포스-에틸, 카르보페노티온, 클로르펜빈포스, 클로르피리포스, 크로톡시포스, 시티오에이트, 디아지논, 디클로르엔티온, 디엠토에이트, 디옥사티온, 에티온, 팜푸르, 페니트로티온, 펜티온, 포스피레이트, 요오도펜포스, 말라티온, 날레드, 포살론, 포스메트, 폭심, 프로페탐포스, 로벨, 스티로포스, 알레트린, 시할로트린,

시페르메트린, 델타메트린, 펜발러레이트, 플루시트리네이트, 페르메트린, 페노트린, 피레트린, 레스메트린, 벤질 벤조에이트, 카본 디술파이드, 크로타미톤, 디플루벤주론, 디페닐아민, 디술파람, 이소보르닐 티오시아네이트 아세테이트, 메토프렌, 모노술파람, 피레노닐부톡시드, 로테논, 트리페닐틴 아세테이트, 트리페닐틴 히드록시드, 디트, 디메틸 프탈레이트, 및 화합물 1,5a,6,9,9a,9b-헥사히드로-4a(4H)-디벤조푸란카르복살데히드 (MGK-11), 2-(2-에틸헥실)-3a,4,7,7a-테트라히드로-4,7-메타노-1H-이소인돌-1,3(2H)디온 (MGK-264), 디프로필-2,5-피리딘디카르복실레이트 (MGK-326) 및 2-(옥틸티오)에탄올 (MGK-874) 을 포함한다.

[0315] 또 다른 구현예에서, 소프트 chew블 수의학적 조성물 중에 포함될 수 있는 항기생충제는 세크레틴 수용체 패밀리에 속하는 시냅스전 수용체를 자극함으로써 신경근 접합부에서 작용하여 기생충의 마비 및 사멸을 유도하는, 펩티드들을 비제한적으로 포함하는 생물학적으로 활성인 펩티드 또는 단백질일 수 있다. 펩티드의 한 구현예에서, 상기 펩티드는 에모덱사이드 (emodepside) 이다 (Wilson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86 참조).

[0316] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 네오니코티노이드 클래스의 살충제로부터의 활성제를 포함할 수 있다. 네오니코티노이드는 곤충의 특정 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하고 저해한다. 한 구현예에서, 이속사졸린 화합물과 조합되어 본 발명의 국소 조성물을 형성할 수 있는 네오니코티노이드 살충제는 이미다클로프리드이다. 이러한 클래스의 작용제는 예를 들어 미국 특허 제 4,742,060 호 또는 EP 0 892 060 (모두 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 네오니코티노이드 클래스 살충제의 또 다른 활성제인 니텐피람을 포함할 수 있다. 벼룩 방제를 위한 니텐피람의 용도는 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제 5,750,548 호에 기재되어 있다. 네오니코티노이드 활성제는 조성물 중에 단독으로, 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 활성제, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지퀀텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 다른 전신 작용 활성제와의 조합으로 포함될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 chew블 조성물은 니텐피람 및/또는 이미다클로프리드와 조합으로 이속사졸린 화합물 A 를 포함한다.

[0317] 본 발명의 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물과 조합될 수 있는 살충제는 세미카르바존, 예컨대 메타플루미존이다.

[0318] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 유리하게는, 상기 기재된 이속사졸린 활성제에 추가로 또는 그 대신에 당업계에 공지되어 있는 하나 이상의 기타 이속사졸린 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 이들 활성제는 US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828 및 US 7,662,972 에 기재되어 있으며, 이들 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0319] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 노둘리스포르산 및 이의 유도체가 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이러한 화합물은 인간 및 동물에서의 감염을 치료하거나 예방하는데 사용되고, 예를 들어 미국 특허 제 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 및 6,399,786 호 (이들 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어 있다. 조성물은 상기 인용한 문헌에 기재되어 있는 것들과 같은 모든 입체이성질체를 포함하는 당업계에 공지되어 있는 하나 이상의 노둘리스포르산 유도체를 포함할 수 있다.

[0320] 또 다른 구현예에서, 모네판텔 (ZOLVIX) 등과 같은 아미노 아세토니트릴 클래스 (AAD) 의 화합물 중 구충제 화합물이 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이들 화합물은 예를 들어 [US 7,084,280 (Ducray et al.) (본원에 참고로 포함됨); Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181] 에 기재되어 있다. AAD 클래스의 화합물은 본 발명의 경구 수의학적 조성물 중에 단독으로, 또는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이

상의 스피노신 또는 스피노소이드 활성제, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 활성제 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 전신 작용 구충제와의 조합으로 포함될 수 있다.

[0321] 본 발명의 조성물은 또한, 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제 8,088,801 호 (Soll et al.) 에 기재되어 있는 것들과 같은 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 화합물, 및 본원에 또한 참고로 포함되는 미국 특허 제 7,964,621 호 (Le Hir de Fallois) 에 기재되어 있는 바와 같은 이들 화합물의 티오아미드 유도체를 포함할 수 있다. 체내 기생충에 대해 전신 작용하는 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제는 본 발명의 경구 수의학적 조성물 중에서 단독으로 사용될 수 있거나, 일부 구현예에서는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 활성제, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔, 또는 기타 클래스의 구충제 예컨대 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 활성제 및 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 (AAD), 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 전신 작용 활성제와의 조합으로 사용될 수 있다.

[0322] 본 발명의 조성물은 또한 데르판텔 (derquantel) 을 비롯한 파라헤르쿠아미드 (paraherquamide) 화합물 및 이들 화합물의 유도체를 포함할 수 있다 (Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; 및 Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408 참조). 파라헤르쿠아미드 패밀리 화합물은 특정 기생충에 대한 활성을 갖는 스피로디옥세피노 인돌 코어를 포함하는 공지된 클래스의 화합물이다 (Tett. Lett. 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, 및 *J. Antibiotics* 1991, 44, 492 참조). 추가로, 구조적으로 관련된 마크포르틴 패밀리의 화합물, 예컨대 마크포르틴 A-C 가 또한 공지되어 있고, 본 발명의 제형과 조합될 수 있다 (*J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 및 *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977 참조). 파라헤르쿠아미드 유도체에 대한 추가적인 참고는 예를 들어 WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 및 US 2010/0197624, 미국 특허 5,703,078 및 미국 특허 5,750,695 에서 찾을 수 있고, 이들 문헌 모두는 본원에 그 전체가 참고로 포함된다. 한 구현예에서, 파라헤르쿠아미드 및/또는 마크포르틴 활성제는 본 발명의 경구 수의학적 조성물 중에 단독으로 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 파라헤르쿠아미드 및/또는 마크포르틴 활성제는 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔, 또는 기타 클래스의 구충제 예컨대 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 활성제 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 추가적인 전신 작용 활성제와 조합될 수 있다.

[0323] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 조성물은 토양 방선균 사카로폴리스포라 스피노사 (*Saccharopolyspora spinosa*) 에 의해 생성된 스피노신 활성제 (예를 들어 Salgado V.L. and Sparks T.C., "*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*," in *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005 참조) 또는 반-합성 스피노소이드 활성제를 포함할 수 있다. 스피노신은 통상 인자 또는 성분 A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, 또는 Y 로 지칭되며, 이들 성분 중 임의의 것, 또는 이의 조합이 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 스피노신 화합물은 12-원 마크로시클릭 락톤, 중성 당 (람노오스) 및 아미노 당 (포로사민) 에 융합된 5,6,5-트리시클릭 고리계일 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 이들 화합물 및 기타 자연적 스피노신 화합물, 예컨대 사카로폴리스포라 파고나 (*Saccharopolyspora pagona*) 에 의해 생성된 21-부테닐 스피노신은 당업계에서 공지된 종래의 기술에 의해 발효를 통해 생성될 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 기타 스피노신 화합물은 미국 특허 제 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 및 6,001,981 호에 개시되어 있으며, 이들 문헌 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 스피노신 화합물은 비제한적으로, 스피노신 A, 스피노신 D, 스피노사드, 스피네토람, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 스피노사드는 스피노신 A 및 스피노신 D 의 조합물이며, 스피네토람은 3'-에톡시-5,6-디히드로 스피노신 J 및 3'-에톡시 스피노신 L 의 조합물이다.

- [0324] 한 구현예에서, 스피노신 및/또는 스피노소이드 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 조성물 및 츠어블 정제 조성물을 비롯한 경구 수의학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 조성물은 둘 이상의 스피노신 및/또는 스피노소이드 활성제의 조합물을 함유할 수 있다. 예를 들어 한 구현예에서, 조성물은 스피노신 A 및 스피노신 D의 조합물인 스피노사드를 포함할 수 있다. 기타 조합물이 또한 고려된다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 스피노신 및/또는 스피노소이드 활성제, 또는 이의 조합물을, 하나 이상의 이속사졸린 활성제, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔, 또는 기타 클래스의 구충제 예컨대 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 활성제 또는 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 추가적인 전신 작용 활성제와의 조합으로 포함할 수 있다.
- [0325] 일반적으로, 전신 작용 활성제 (상기 기재된 식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 이속사졸린 활성제 외)는 약 0.1 μg 내지 약 1000 mg의 양으로 본 발명의 투여 단위에 포함된다. 통상, 활성제는 약 10 μg 내지 약 500 mg, 약 10 μg 내지 약 400 mg, 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 양으로 포함될 수 있다. 보다 통상적으로, 활성제는 약 5 mg 내지 약 50 mg의 양으로 본 발명의 조성물 중에 존재할 것이다.
- [0326] 전신 작용 활성제 (상기 기재된 식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 이속사졸린 활성제 외)의 본 발명의 소프트 츠어블 조성물 중 농도는 통상 활성제의 역가에 따라 약 0.01% 내지 약 30% (w/w)일 것이다. 마크로시클릭 락톤 활성제를 비제한적으로 포함하는 매우 강력한 활성제에 대한 특정 구현예에서, 활성제의 농도는 통상 약 0.01% 내지 약 10% (w/w), 약 0.01 내지 약 1% (w/w), 약 0.01% 내지 약 0.5% (w/w), 약 0.1% 내지 약 0.5% (w/w) 또는 약 0.01% 내지 약 0.1% (w/w)일 것이다. 다른 구현예에서, 활성제의 농도는 통상 약 0.1% 내지 약 2% (w/w) 또는 약 0.1% 내지 약 1% (w/w)일 것이다.
- [0327] 다른 구현예에서, 전신 작용 활성제 (상기 기재된 식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 이속사졸린 활성제 외)는 통상 원하는 효능을 얻기 위해 높은 농도로 존재할 것이다. 일부 구현예에서, 활성제는 약 1% 내지 약 30% (w/w), 약 1% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 1% 내지 약 15% (w/w)의 농도로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 약 5% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 15% (w/w)의 농도로 조성물 중에 존재할 것이다.
- [0328] 본 발명의 다양한 구현예에서, 전신 작용 활성제 (상기 기재된 식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 이속사졸린 활성제 외)는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg (동물 체중)의 투여량이 전달되도록 조성물 중에 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 활성제는 통상 약 0.05 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 투여량이 전달되기에 충분한 양으로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 동물 체중 당 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량이 전달되기에 충분한 양으로 존재할 것이다.
- [0329] 전신 작용 활성제가 마크로시클릭 락톤과 같은 매우 강력한 화합물 또는 기타 강력한 화합물인 본 발명의 특정 구현예에서, 활성제는 약 0.001 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.01 mg/kg의 투여량이 제공되도록 하는 농도로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 동물 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 투여량이 전달되기에 충분한 양으로 존재한다. 다른 구현예에서, 추가적인 활성제는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/kg}$ 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg (동물 체중)의 투여량이 전달되도록 하는 양으로 존재할 수 있다.
- [0330] 체내 기생충 구제 조성물
- [0331] 본 발명의 한 구현예에서, 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 전신 작용 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물이 제공된다. 이러한 구현예에서, 조성물은 회충, 편충 및 십이지장충에 대해 높은 수준의 효능을 제공하면서 또한 심장사상충의 성장을 예방한다. 한 구현예에서, 활성제는 마크로시클릭 락톤 활성제 또는 둘 이상의 마크로시클릭 락톤의 조합물이다. 또 다른 구현예에서, 활성제는 티아벤다졸, 캄벤다졸, 파르벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 플루벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 시클로벤다졸, 페반텔, 티오 파네이트 및 이의 o,o-디메틸 유사체; 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제이다.

- [0332] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트오니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 마크로시클릭 락톤을 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리로멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합물을 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아바멕틴, 엠마멕틴, 에프리로멕틴, 이버멕틴, 도라멕틴 또는 셀라멕틴, 또는 이의 조합물을 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물을 포함하는 소프트 chewable 조성물이 제공된다.
- [0333] 또 다른 구현예에서, 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리로멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합물과, 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트오니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합을 포함하는 소프트 chewable 조성물이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물을, 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트오니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다.
- [0334] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물을, 프라지판텔, 피란텔, 페반텔 또는 레바미솔과 함께 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물을, 프라지판텔, 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제 또는 피란텔, 또는 이의 조합물과의 조합으로 포함하는 소프트 chewable 조성물이 제공된다.
- [0335] 또 다른 구현예에서, 체내 기생충 구제 조성물은 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트오니트릴 활성제, 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 이속사졸린 활성제의 조합을 포함할 수 있다.
- [0336] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리로멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합물, 및 임의로는 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트오니트릴 활성제 및 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물에서 선택되는 추가의 전신-활성 체내 기생충 구제제와의 조합으로 하나 이상의 식 (I), (II), (III) 또는 (IV) 의 이속사졸린 화합물을 포함하는, 체내 기생충 및 체외 기생충 모두에 대해 활성인 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리로멕틴, 이버멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시텍틴 또는 네마텍틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 식 (A), (B) 의 이속사졸린 화합물, 화합물 1.001-1.025 또는 화합물 2.001-2.018 을 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 화합물 A 를 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물, 및 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트오니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 화합물 A 를 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 이버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시텍틴, 또는 이의 조합물, 및 피란텔, 프라지판텔, 페반텔, 또는 이의 조합물과의 조합으로 화합물 A 를 포함하는 소프트 chewable 조성물을 제공한다.
- [0337] 일부 구현예에서, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤을 단독으로 또는 이속사졸린 활성제와의 조합으로 포함하는 체내 기생충 구제 조성물은 회충 (개회충 (*Toxocara canis*)), 편충 (개편충 (*Trichuris vulpis*)) 또는 십이지장충 (개십이지장충 (*Ancylostoma caninum*)) 에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공하면서 또한 심장사상충 성장을 예방하고 체외 기생충 (예를 들어 벼룩 및 진드기) 을 상기 기재한 바와 같이 높은 수준의 효능으로 방제할 것

이다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제를 단독으로 또는 이속사졸린 활성제와의 조합으로 포함하는 본 발명의 조성물은 회충 (*Toxocara canis*), 편충 (*Trichuris vulpis*) 또는 십이지장충 (*Ancylostoma caninum*) 에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공할 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 개심장사상충 (*Dirofilaria immitis*) (심장사상충) 에 대해 100% 이하의 효능을 제공하면서 또한 높은 수준의 효능으로 벼룩 및 진드기를 방제할 수 있다 (상기 참고). 따라서, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤을 이속사졸린 활성제와의 조합으로 포함하는 본 발명의 소프트 츠어블 조성물의 투여는 심장사상충 질환을 예방하고 체내 기생충 감염을 방제하면서 또한 체외 기생충 (예를 들어 벼룩 및 진드기) 을 방제할 것이다.

[0338] 제형

[0339] 본 발명의 한 구현예에서, 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 동물에게 있어서 맛이 좋고 수용가능한 소프트 츠어블 제형 ("소프트 츠") 의 형태이다. 유효 성분(들) 에 추가로, 본 발명의 소프트 츠는 하기 성분 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 용매 또는 용매 혼합물, 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 습윤제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 봉해제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미생물제, 하나 이상의 산화방지제, 하나 이상의 pH 개질제 및 하나 이상의 착향료.

[0340] 바람직하게는, 경구 수의학적 조성물의 성분은 식품 등급 품질이거나 그 이상의 등급으로서 분류될 것이다 (예를 들어 USP 또는 NF 등급). 용어 "식품 등급" 은 동물에 의한 소비에 적합하며 동물의 건강에 해로운 특정 화합물이나 기타 작용제를 함유하지 않는 물질을 지칭하는데 사용된다. 따라서, 동물 기원의 것인 경우, 식품 등급 성분은 저온살균, 여과, 가압 또는 방사선조사와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 감염원 또는 오염물의 존재가 실질적으로 감소되거나 제거되도록 준비될 것이다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물의 성분은 감염원의 전달을 방지하기 위해 동물 기원의 것이 아닐 것이다.

[0341] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 용매는 비제한적으로, 다양한 등급의 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 예컨대 PEG 200, PEG 300, PEG 400 및 PEG 540; 프로필렌 카르보네이트; 프로필렌 글리콜; 트리글리세라이드 예컨대 비제한적으로, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세라이드, 예를 들어 MIGLYOL® 810 및 812, 카프릴릭/카프릭/숙시닉 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 등; 물, 소르비톨 용액, 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트 및 폴리글리콜화 글리세라이드 (GELUCIRE®), 또는 이의 조합물을 포함한다.

[0342] 용매는 조성물 중에 약 1 내지 약 50% (w/w) 의 농도로 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 용매의 농도는 약 1 내지 약 40% (w/w), 약 1 내지 약 30% (w/w) 또는 약 1 내지 약 20% (w/w) 일 것이다. 보다 통상적으로, 용매는 조성물 중에 약 5% 내지 약 20% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 존재할 것이다.

[0343] 당업계에 공지되어 있는 각종 충전제가 본 발명의 소프트 츠어블 조성물에 사용될 수 있다. 충전제는 비제한적으로, 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분, 대두 단백질 분말, 옥수수대 및 옥수수 글루텐 박 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 충전제의 조합이 조성물에 사용될 수 있다.

[0344] 전분 성분은 임의 근원으로부터의 전분을 포함할 수 있으며 소프트 츠에서 결합제로서 작용할 수 있다. 한 구현예에서, 조성물에서 사용된 전분 성분은 개질되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 전분 성분은 유도체화되고/되거나 전호화된다. 또 다른 구현예에서, 전분 성분은 크게 유도체화된다. 유도체화용 베이스 전분으로서 역할할 수 있는 일부 전분은 보통의 옥수수, 찹옥수수, 감자, 타피오카, 쌀 등을 포함한다. 전분에 대한 적합한 유형의 유도체화 작용제는 비제한적으로, 에틸렌 옥시드, 프로필렌 옥시드, 아세트산 무수물 및 숙신산 무수물, 및 기타 식품용으로 승인된 에스테르 또는 에테르를, 이러한 화합물을 단독으로 또는 서로와의 조합으로 도입하여 포함한다.

[0345] 다양한 구현예에서, 전분 성분에서의 전분의 사전 가교는 시스템의 pH 및 생성물 형성에 사용한 온도를 기반으로, 필요할 수 있거나 필요하지 않을 수 있다.

[0346] 전분 성분은 또한 녹말질 성분을 포함할 수 있다. 녹말질 성분은 형성 단계 전에 또는 도중에 호화되거나 증자 (cooking) 되어 원하는 기질 특성을 얻을 수 있다. 호화 전분이 사용되는 경우, 가열 또는 증자 없이 본 발명의 생성물을 제조하거나 본 발명의 방법을 수행할 수 있다. 그러나, 비호화 (비겔화) 또는 비증자 전분이 또한 사용될 수 있다.

[0347] 충전제는 통상 약 5% 내지 약 80% (w/w), 약 10% 내지 약 70% (w/w), 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50% (w/w), 또는 약 10% 내지 약 40% (w/w) 의 농도로 조성물 중에 존재한다. 보다 통상적으로, 충전제는 약

30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 50% 또는 약 35% 내지 약 55% 의 농도로 존재할 수 있다.

[0348] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 결합제는 비제한적으로, 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어 포비돈), 가교 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 및 PEG 20,000 등; 비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체 (예를 들어 코포비돈) 예컨대 BASF 에 의해 상품명 Kollidon® VA 64 로 시판되는 제품 등; 전분 예컨대 감자 전분, 타피오카 전분 또는 옥수수 전분; 당밀, 옥수수 시럽, 꿀, 단풍 시럽 및 각종 유형의 당; 또는 둘 이상의 결합제의 조합을 포함한다. 한 구현예에서, 조성물은 결합제 포비돈 K30 LP 및 PEG 3350 또는 PEG 4000, 또는 이의 조합을 포함한다. 결합제는 통상 조성물 중에 약 1% 내지 약 30% (w/w) 의 농도로 존재한다. 보다 통상적으로, 조성물은 약 1% 내지 약 20% (w/w), 약 1% 내지 약 15% (w/w), 약 1% 내지 약 10% (w/w), 약 5% 내지 약 15% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 10% (w/w) 의 농도로 결합제를 포함할 것이다.

[0349] 조성물에 사용될 수 있는 습윤제는 비제한적으로, 글리세롤 (본원에서 또한 글리세린으로 지칭함), 프로필렌 글리콜, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트 등을 포함한다. 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜이 또한 습윤제로서 사용될 수 있다.

[0350] 일부 구현예에서, 습윤제는 천연 및 합성 모두의 지방(들) 을 비제한적으로 포함하는 하나 초과 의 오일을 포함할 수 있다. 소프트 큐에서의 성분으로서 사용한 오일은 포화 또는 불포화 액체 지방산, 이의 글리세라이드 유도체 또는 식물 또는 동물 기원의 지방산 유도체 또는 이의 혼합물일 수 있다. 통상적인 동물성 지방 또는 오일에 대한 원천은 어유, 닭 지방, 수지, 백색돈지 (choice white grease), 프라임 스팀 라드 (prime steam lard) 및 이의 혼합물이다. 그러나, 기타 동물성 지방이 또한 소프트 큐에 사용하기에 적합하다. 식물성 지방 또는 오일에 대한 적합한 원천은 팜 오일, 수소화 팜 오일, 수소화 옥수수배아 오일, 수소화 피마자 오일, 면실 오일, 대두 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 팜 올레인 오일, 카카오 지방, 마가린, 버터, 쇼트닝 및 팜 스테아린 오일, 및 이의 혼합물에서 유래한 것일 수 있다. 추가적으로, 동물성 또는 식물성 오일 또는 지방의 혼합물이 상기 기질에 사용하기에 적합하다.

[0351] 습윤제는 통상 약 1% 내지 약 25% (w/w) 의 농도로 조성물 중에 존재할 수 있다. 통상, 본 발명의 조성물 중 습윤제의 농도는 1% 내지 약 20% (w/w), 약 1% 내지 약 15% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 15% (w/w) 일 것이다. 보다 통상적으로, 본 발명의 조성물은 약 1% 내지 약 10% (w/w) 습윤제를 함유할 것이다.

[0352] 계면활성제는 약 0.1% 내지 약 10% (w/w), 약 1% 내지 약 10% (w/w) 또는 약 5% 내지 약 10% (w/w) 의 농도로 조성물 중에 존재할 수 있다. 보다 통상적으로, 계면활성제는 약 0.1% 내지 약 5% (w/w) 또는 약 1 내지 약 5% (w/w) 의 농도로 존재할 수 있다. 조성물에 사용될 수 있는 계면활성제의 예는 비제한적으로, 글리세릴 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르 예컨대 소르비탄 모노올레이트 (Span® 20), 폴리비닐 알코올, 폴리스อร์베이트 예컨대 폴리스อร์베이트 20 및 폴리스อร์베이트 80, α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (TPGS), 나트륨 라우릴 술페이트, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 공중합체 (예를 들어 폴록소머 예컨대 LUTROL® F87 등), 폴리에틸렌 글리콜 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥실 35 피마자 오일 (Cremophor® EL), 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 (Cremophor® RH 40), 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일 (Cremophor® RH60); 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (LAUROGLYCOL®); 글리세라이드 에스테르 예컨대 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트 (CAPMUL® MCM), 폴리글리콜화 글리세라이드 (GELUCIRE®), PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세라이드 (Softigen® 767), PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세라이드 (Labrasol®), PEG 300 올레익 글리세라이드 (Labrafil® M-1944CS), PEG 300 리놀레익 글리세라이드 (Labrafil® M-2125CS); 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트 (PEG 400 모노스테아레이트), 폴리옥실 40 스테아레이트 (PEG 1750 모노스테아레이트) 등을 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 (동의어는 마크로콜 스테아레이트, 폴리옥실스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에톡실화 스테아레이트; CAS 번호 9004-99-3, 9005-08-7 을 포함함) 는 혼합 폴리옥시에틸렌 중합체의 모노- 및 디스테아레이트 에스테르의 혼합물이다. 폴리에틸렌 글리콜 히드록시스테아레이트는 폴리에틸렌 글리콜과 히드록시스테아르산의 모노- 및 디에스테르의 혼합물이다. 조성물에 사용될 수 있는 한 폴리에틸렌 글리콜 히드록시스테아레이트는 폴리에틸렌 글리콜 12-히드록시스테아레이트이다.

또 다른 구현예에서, 조성물은 계면활성제 폴리에틸렌 글리콜 15 12-히드록시스테아레이트 (Solutol® HS 15, BASF 사제), 15 몰의 에틸렌 옥시드와 12-히드록시스테아르산의 모노- 및 디에스테르의 혼합물을 포함할 수 있다. 다시금, 이들 화합물 뿐 아니라 그의 양은 당업계에 널리 공지되어 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 조성물은 폴리옥실 35 피마자 오일 (Cremophor® EL) 을 계면활성제로서 포함할 수 있다. 다른 구

현예에서, 츠어블 조성물은 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 (Cremophor® RH 40) 또는 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일 (Cremophor® RH60) 을 계면활성제로서 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 계면활성제의 조합을 포함할 수 있다.

[0353] 계면활성제의 유형 및 성질은 경구 조성물의 섭취 및 용해 후 용액 중에 활성제(들) 를 유지시키는데 있어서 매우 중요한 것으로 발견되었다. 이는 본 발명의 경구 조성물로부터 관찰된 매우 높은 생물학적 이용도를 수득하기 위해 특히 중요하다. 그러나, 투여 형태의 식미에 불리하게 영향을 주는 수의학적 투여 형태를 갖는 특정 계면활성제를 포함시키는 것이 처리 동물의 낮은 수용도를 초래한다는 것이 발견되었다. 한 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 15 히드록시스테아레이트, 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 또는 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일은 동물에 의해 섭취 후 이속사졸린 활성제 등을 비제한적으로 포함하는 낮은 수용해도를 갖는 활성제를 가용화시키면서 또한 상기 경구 투여 형태의 식미를 유지시키기에 효과적이다. 따라서 본 발명의 한 구현예에서, 경구 수의학적 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 15 히드록시스테아레이트, 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 또는 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일을 포함한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 본 발명의 수의학적 소프트 츠어블 조성물은 폴리에틸렌 글리콜 15 히드록시스테아레이트, 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 또는 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일을 약 1 내지 약 5% (w/w) 의 농도로 포함한다.

[0354] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 붕해제를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 붕해제의 예는 비제한적으로, 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 폴라크릴린 (polacrilin) 칼슘, 전분, 히드록시프로필 전분, 옥수수 전분, 전호화 전분, 개질 전분, 락토오스 모노히드레이트, 크로스카르멜로오스 나트륨, 히드록시프로필 셀룰로오스, 글리신, 크로스포비돈, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 구아 검, 콜로이드성 이산화규소, 폴리비닐피롤리돈 (포비돈), 알긴산, 나트륨 알기네이트, 칼슘 알기네이트, 메틸셀룰로오스, 키토산 등, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0355] 특정 구현예에서, 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 약 10% (w/w) 이하의 하나 이상의 붕해제를 포함할 것이다. 한 구현예에서, 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 7% (w/w) 의 하나 이상의 붕해제를 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 5% (w/w) 또는 약 2% (w/w) 내지 약 4% (w/w) 의 하나 이상의 붕해제를 포함할 수 있다.

[0356] 본 발명의 제형은 기타 불활성 성분 예컨대 산화방지제, 보존제 또는 pH 안정화제를 함유할 수 있다. 이들 화합물은 제형 업계에 널리 공지되어 있다. 산화방지제를 본 발명의 조성물에 첨가하여 활성제의 분해를 억제할 수 있다. 적합한 산화방지제는 비제한적으로, 알파 토크페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 푸마르산, 말산, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 메타바이술페이트, n-프로필 갈레이트, BHA (부틸화 히드록시 아니솔), BHT (부틸화 히드록시 톨루엔) 모노티오글리세롤 등을 포함한다. 산화방지제는 일반적으로 제형의 총 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 약 2.0% (w/w) 의 양으로 제형에 첨가되고, 약 0.05% 내지 약 1.0% 또는 약 0.1% 내지 약 0.2% (w/w) 가 특히 바람직하다.

[0357] 본 발명의 조성물은 또한 하나 이상의 윤활제/가공 보조제를 포함할 수 있다. 일부 경우, 윤활제/가공 보조제는 또한 용매로서 거동할 수 있으며, 그에 따라, 본 발명의 조성물의 성분 중 일부가 이중 기능을 가질 수 있다. 윤활제/가공 보조제는 비제한적으로, 다양한 분자량 범위의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350 (Dow Chemical) 및 PEG 4000, 옥수수 오일, 미네랄 오일, 수소화 식물성 오일 (STEROTEX 또는 LUBRITAB), 땅콩 오일 및/또는 피마자 오일을 포함한다. 특정 구현예에서, 윤활제/가공 보조제는 중간 사슬 트리글리세라이드 또는 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 예컨대 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드를 포함하는 중성 오일이다. 중성 오일의 비제한적 예는 상품명 MIGLYOL® 예컨대 MIGLYOL® 810, MIGLYOL® 812, MIGLYOL® 818, MIGLYOL® 829 및 MIGLYOL® 840 에 의해 알려져 있다. 존재한다면, 윤활제/가공 보조제는 약 1% 내지 약 20% (w/w) 의 농도로 조성물 중에 존재할 수 있다. 통상, 윤활제/가공 보조제는 약 1% 내지 약 15% (w/w) 또는 약 1% 내지 약 10% (w/w) 의 농도로 존재할 것이다. 바람직하게는, 윤활제/가공 보조제는 약 1% 내지 약 5% (w/w) 의 농도로 조성물 중에 존재할 것이다.

[0358] 조성물은 또한 향미생물제 또는 보존제를 포함할 수 있다. 적합한 보존제는 비제한적으로, 파라벤 (메틸파라벤 및/또는 프로필파라벤), 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤조산, 벤질 알코올, 브로노폴, 부틸파라벤, 세트리미드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레솔, 크레솔, 에틸파라벤, 이미드우레아, 메틸파라벤, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐머큐릭 아세테이트, 페닐머큐릭 보레이트, 페닐머큐릭 니트레이트, 칼슘 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 소르브산, 티메로살 등을 포함한다. 본 발명의 조성물 중 보존제의 농도는 통상 약 0.01 내지 약 5.0% (w/w), 약 0.01 내지 약 2% (w/w) 또는 약

0.05 내지 약 1.0% (w/w) 이다. 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 약 0.1% 내지 약 0.5% (w/w) 의 보존제를 함유할 것이다.

[0359] 한 구현예에서, 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 민감한 유효 성분을 안정화시키기 위해 하나 이상의 안정화제를 함유할 수 있다. 적합한 안정화제는 비제한적으로, 마그네슘 스테아레이트, 시트르산, 나트륨 시트레이트 등을 포함한다. 그러나 안정화제 성분은 당업계에서 흔한 것이며 임의의 적합한 하나 또는 하나 초과 의 혼합물이 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 안정화제 성분은 약 0.0% 내지 약 3.0% 의 소프트 츠를 포함한다. 대안적 구현예에서, 안정화제 성분은 약 0.5% 내지 약 1.5% 의 소프트 츠를 포함한다.

[0360] 제형의 pH 를 안정화시키는 화합물이 또한 본 발명의 조성물에서 고려된다. 다시금, 이러한 화합물 뿐 아니라 이들 화합물을 어떻게 사용하는지는 당업계에서 전문가에게 널리 공지되어 있다. 완충제는 예를 들어, 아세트산/아세테이트, 말산/말레이트, 시트르산/시트레이트, 타르타르산/타르트레이트, 락트산/락테이트, 인산/포스페이트, 글리신/글리시메이트, 트리스, 글루탐산/글루타메이트 및 나트륨 카르보네이트로 이루어지는 군에서 선택되는 시스템을 포함한다. 한 구현예에서, 조성물은 pH 개질제 시트르산 또는 시트르산/시트레이트 조합물을 포함할 수 있다. 원하는 pH 를 얻기 위해 필요한 pH 개질제의 양은 유효 성분(들) 및 비-활성 부형제의 성질에 따라 좌우된다. 그러나, 일부 구현예에서 pH 개질제는 통상 약 0.1 내지 약 5% (w/w), 약 0.1 내지 약 3% (w/w) 또는 약 0.1 내지 약 2% (w/w) 의 양으로 존재할 수 있다. 보다 통상적으로, pH 개질제는 약 0.1 내지 1% (w/w) 의 농도로 본 발명의 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0361] 많은 착향료가 본 발명의 조성물에 사용되어 경구 수의학적 제형의 식미를 향상시킬 수 있다. 바람직한 착향료는 동물 근원에서 유래하지 않은 것들이다. 다양한 구현예에서, 과일, 육류 (돼지고기, 소고기, 닭고기, 생선, 가금류 고기 등을 비제한적으로 포함), 채소, 치즈, 베이컨, 치즈-베이컨 유래의 착향료 성분 및/또는 인공 착향료가 사용될 수 있다. 착향료 성분은 통상, 소프트 츠를 소화시킬 유기체에 관련된 고려사항을 기반으로 선택된다. 예를 들어, 말은 사과향 성분을 선호하는 한편, 개는 고기향 성분을 선호할 수 있다. 비-동물 근원으로부터 유래한 착향료 성분이 바람직하지만, 일부 구현예에서, 그 중에서도 삶은 소고기향, 인공 분말 소고기향, 구운 소고기향 및 소금에 절인 소고기향과 같은, 소고기 또는 간 추출물 등을 함유하는 천연향을 사용할 수 있다.

[0362] 비-동물 착향료는 비제한적으로, 인공 소고기향, 인공 착향료 (예를 들어 콩-유래 베이컨향) 가 첨가된 콩 단백질과 같은 식물 단백질 유래 향, 및 인공 착향료가 없는 콩 단백질과 같은 식물 단백질 유래 향을 포함한다.

[0363] 인공 소고기향은 다양한 공급처, 예컨대 그 중에서도 Pharma Chemie Inc., TetraGenx, Givaudan S.A., Firmenich, Kemin Industries, inc., International Flavors & Fragrances Inc. 에서 수득할 수 있다.

[0364] 또 다른 구현예에서, 착향료 성분은 비제한적으로, 딸기향, 투티 프루티 (tutti fruity) 향, 오렌지향, 바나나향, 민트향 및 사과-당밀을 포함한다.

[0365] 소, 양, 말 및 기타 방목 동물 뿐 아니라 작은 동물 예컨대 토끼, 햄스터, 게르빌루스쥐 (gerbil) 및 기니아 피그에 투여하기 위해서, 곡물 및 씨앗은 특히 관심을 끄는 추가적인 착향료이다. 곡물은 곡분, 겨, 곡류, 섬유, 전곡 및 박 형태, 예컨대 글루텐 박을 포함하는 츠의 생성과 연관되는 임의의 형태로 존재할 수 있으며, 롤링, 클럼핑, 분쇄, 탈수 또는 밀링될 수 있다. 엽 및 기타 향신료와 같은 미네랄이 또한 착향료로서 첨가될 수 있다. 한 구현예에서, 이용한 곡물은 탈수, 밀링 또는 박편화된다. 건조 당근과 같은 채소 및 홍화씨 또는 마일로씨와 같은 씨앗이 특히 작은 동물에게 관심 대상의 것이며 포함될 수 있다. 추가적으로, 스위트 애플 (Sweet Apple) 및 당밀 향 베이스 (Molasses Flavor Base) 와 같은 향 및 Pharma Chemie, Givaudan S.A. 또는 기타 공급처에 의해 생산되는 다른 것들이 조성물에 이용될 수 있다.

[0366] 본 발명의 조성물은 표적 동물에게 원하는 수준의 식미를 제공하는 양으로 하나 이상의 착향료를 포함할 수 있다. 하나 이상의 착향료는 통상 약 5% 내지 약 40% (w/w) 의 농도로 존재할 것이다. 보다 통상적으로, 착향료는 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 15% 내지 약 25% (w/w) 의 농도로 존재할 것이다.

[0367] 한 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 상기 기재된 하나 이상의 용매, 상기 기재된 하나 이상의 충전제, 상기 기재된 하나 이상의 결합제, 상기 기재된 하나 이상의 습윤제, 상기 기재된 하나 이상의 계면활성제, 상기 기재된 하나 이상의 향, 상기 기재된 하나 이상의 윤활제, 및 임의로는 상기 기재된 하나 이상의 붕해제, 상기 기재된 하나 이상의 보존제, 상기 기재된 하나 이상의 안정화제, 상기 기재된 하나 이상의 산화방지제 및 상기 기재된 하나 이상의 pH 개질제를 포함한다.

[0368] 또 다른 구현예에서, 조성물은 다양한 등급의 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 예컨대 PEG 200, PEG 300, PEG 400

및 PEG 540; 프로필렌 카르보네이트, 프로필렌 글리콜; 트리글리세라이드, 예컨대 비제한적으로, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/숙시닉 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트, 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트 및 폴리글리콜화 글리세라이드, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 용매; 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분, 대두 단백질 분말, 옥수수대, 및 옥수수 및 글루텐 박, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 충전제; 천연 및/또는 인공 돼지고기, 소고기, 생선 또는 가금류 고기향, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 향; 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어 포비돈), 가교 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 및 PEG 20,000; 및 비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체 (예를 들어 코포비돈), 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 결합제; 및 글리세릴 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 폴리비닐 알코올, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, *d*- α -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥실 35 피마자 오일, 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 및 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일; 프로필렌 글리콜 모노라우레이트; 글리세라이드 에스테르 예컨대 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리콜화 글리세라이드, PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세라이드, PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세라이드, PEG 300 올레익 글리세라이드, PEG 300 리놀레익 글리세라이드; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 15 12-히드록시 스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제; 및 임의로는 상기 기재된 하나 이상의 습윤제, 상기 기재된 하나 이상의 윤활제, 상기 기재된 하나 이상의 보존제, 상기 기재된 하나 이상의 안정화제, 상기 기재된 하나 이상의 산화방지제 및 상기 기재된 하나 이상의 pH 조절제를 포함할 수 있다.

[0369]

또 다른 구현예에서, 조성물은 다양한 등급의 액체 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 300, PEG 400 및 PEG 540; 프로필렌 카르보네이트; 프로필렌 글리콜; 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 및 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 용매; 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분, 대두 단백질 분말, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 충전제; 천연 및/또는 인공 돼지고기, 소고기, 생선 또는 가금류 고기향, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 향; 폴리비닐피롤리돈, 가교 폴리비닐피롤리돈, 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000 및 PEG 8000; 및 비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 결합제; 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 습윤제; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥실 35 피마자 오일, 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 및 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일; 프로필렌 글리콜 모노라우레이트; PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세라이드, PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세라이드, PEG 300 올레익 글리세라이드, PEG 300 리놀레익 글리세라이드; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 15 12-히드록시 스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제; 및 임의로는 상기 기재된 하나 이상의 윤활제, 상기 기재된 하나 이상의 보존제, 상기 기재된 하나 이상의 안정화제, 상기 기재된 하나 이상의 산화방지제 및 상기 기재된 하나 이상의 pH 조절제를 포함한다.

[0370]

또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 액체 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 200, PEG 300 및 PEG 400; 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 및 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 용매; 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분 및 대두 단백질 분말, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 충전제; 천연 및/또는 인공 소고기, 생선 또는 가금류 고기향, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 향; 폴리비닐피롤리돈, 가교 폴리비닐피롤리돈, 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000 및 PEG 6000; 및 비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 결합제; 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 세틸 알코올, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 습윤제; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥실 35 피마자 오일, 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 및 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일; PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세라이드, PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 및 폴리에틸렌

글리콜 15 12-히드록시스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제; 다양한 분자량 범위의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350 및 PEG 4000, 수소화 식물성 오일, 피마자 오일, 중간 사슬 트리글리세라이드 예컨대 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 및 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 윤활제; 및 임의로는 상기 기재된 하나 이상의 보존제, 상기 기재된 하나 이상의 안정화제, 상기 기재된 하나 이상의 산화방지제 및 상기 기재된 하나 이상의 pH 조절제를 포함한다.

[0371] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 치어블 조성물은 액체 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 300 및 PEG 400; 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 및 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 용매; 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분 및 대두 단백질 분말, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 충전제; 천연 및/또는 인공 소고기, 생선 또는 가금류 고기향, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 향; 폴리비닐피롤리돈 및 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000 및 PEG 6000, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 결합제; 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 세틸 알코올, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 습윤제; 및 소르비탄 에스테르 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 및 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일; PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 15 12-히드록시스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제; 다양한 분자량 범위의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350 및 PEG 4000, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 및 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 윤활제; 및 임의로는 상기 기재된 하나 이상의 보존제, 상기 기재된 하나 이상의 안정화제, 상기 기재된 하나 이상의 산화방지제 및 상기 기재된 하나 이상의 pH 조절제를 포함한다.

[0372] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 치어블 조성물은 액체 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 300 및 PEG 400; 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 및 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 용매를 약 1-20% (w/w) 또는 약 5-20% (w/w) 의 농도로; 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분 및 대두 단백질 분말, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 충전제를 약 30-60% (w/w) 또는 약 30-50% (w/w) 의 농도로; 천연 및/또는 인공 소고기, 생선 또는 가금류 고기향, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 향을 약 10-30% (w/w) 또는 약 15-25% (w/w) 의 농도로; 폴리비닐피롤리돈 및 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000 및 PEG 6000, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 결합제를 약 1-10% (w/w) 또는 약 5-15% (w/w) 의 농도로; 글리세롤 및 프로필렌 글리콜, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 습윤제를 약 1-15% (w/w) 또는 약 5-15% (w/w) 의 농도로; 및 소르비탄 에스테르 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 및 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일; PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 15 12-히드록시스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제를 약 1-5% (w/w) 또는 약 5-10% (w/w) 의 농도로; 다양한 분자량 범위의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350 및 PEG 4000, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 및 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 윤활제를 약 1-10% (w/w) 또는 약 1-5% (w/w) 의 농도로; 및 임의로는 상기 기재된 하나 이상의 보존제, 상기 기재된 하나 이상의 안정화제, 상기 기재된 하나 이상의 산화방지제 및 상기 기재된 하나 이상의 pH 조절제를 포함한다.

[0373] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 치어블 조성물은 액체 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 300 및 PEG 400; 및 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 용매를 약 5-20% (w/w) 의 농도로; 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분 및 대두 단백질 분말, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 충전제를 약 30-50% (w/w) 의 농도로; 천연 및/또는 인공 소고기, 생선 또는 가금류 고기향, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 향을 약 15-25% (w/w) 의 농도로; 폴리비닐피롤리돈 및 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350, PEG 4000 및 PEG 6000, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 결합제를 약 5-15% (w/w) 의 농도로; 글리세롤 및 프로필렌 글리콜, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 습윤제를 약 5-15% (w/w) 의 농도로; 및 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 피마자 오일 유도체 예컨대 폴리옥실 40 수소화 피마자 오일 및 폴리옥실 60 수소화 피마자 오일; PEG 400 카프릴릭/카프릭 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시 스테아레이트 예컨대 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 15 12-히드록시스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제를 약 1-5% (w/w) 또는 약 5-10% (w/w) 의 농도로; 다양한 분자량 범

위의 폴리에틸렌 글리콜 예컨대 PEG 3350 및 PEG 4000 및 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 또는 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 윤활제를 약 1-5% (w/w) 의 농도로; 및 임의로는 상기 기재된 하나 이상의 보존제, 상기 기재된 하나 이상의 안정화제, 상기 기재된 하나 이상의 산화방지제 및 상기 기재된 하나 이상의 pH 조절제를 포함한다.

[0374] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 경구 수의학적 조성물은 chewable 정제의 형태이다. 정제 조성물은 본원에 기재된 유효량의 하나 이상의 전신 작용 활성제, 및 통상 향, 충전제, 윤활제 및 유동 보조제 (flow aid) 를 포함할 것이다. 임의로는, 본 발명의 정제는 다음의 성분: 착색제, 결합제, 산화방지제, 붕해제 또는 보존제 중 하나 이상을 추가로 함유할 수 있다. 또한, 대안적 구현예에서 본 발명은 코팅되는 정제를 제공한다. 본 발명의 정제는 습식 및 건식 과립화 공정과 같은 당업계에서 통상적인 방법에 따라 제조된다.

[0375] 정제에 대한 많은 성분은 상기 기재된 소프트 chewable 제형에 제공된 것들을 포함한다. 충전제 (또는 희석제) 에 대해서, 본 발명의 정제는 정제 업계에서 공지되어 있는 모든 충전제를 고려한다. 충전제의 비제한적인 예는 무수 락토오스, 수화 락토오스, 분무 건조 락토오스, 결정질 말토오스 및 말토덱스트린을 포함한다.

[0376] 유동 보조제 또는 활택제는 또한 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 이산화규소 (CARBOSIL) 또는 실리카 겔 (SYLOID), 탈크, 전분, 칼슘, 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 알루미늄 마그네슘 실리케이트 (NEUSILIN) 를 포함한다. 유동 보조제의 양은 당업계에서 전문가에 의해 쉽게 결정되며 총 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01 내지 약 25% 사용을 위해 포함된다. 정제용 윤활제의 비제한적 예는 마그네슘 및 칼슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 다시금, 다양한 윤활제가 당업계의 전문가에게 널리 공지되어 있을 뿐 아니라 이들 화합물의 양도 널리 공지되어 있다. 범위는 약 0.01 내지 약 20% (w/w) 를 포함한다.

[0377] 다양한 구현예에서, 본 발명의 경구 조성물은 코팅될 수 있다. 임의의 적합한 코팅이 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 코팅은 첨가제를 방해하지 않도록 선택된다. 또 다른 구현예에서, 첨가제는 첨가제(들) 의 소화를 위한 시간을 변형시켜, 첨가제(들) 의 방출을 적어도 일부 제어할 수 있도록 선택된다. 적합한 코팅은 비제한적으로 포함되며, 당업계에서 흔한 바와 같이, 임의의 약학적으로 허용가능한, 및/또는 기능식품적으로 허용가능한 코팅일 수 있다 (중합체, 단량체). 코팅으로서 작용할 수 있는 중합체 목록에 대해서는 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제 6,498,153 호를 참조할 수 있다.

[0378] 다른 구현예에서, 경구 수의학적 제형에 대한 코팅은 젤라틴, 글리세릴 베헤네이트, 코코아 버터 및 밀랍을 포함한다. 다른 코팅이 당업계에서 전문가에게 공지되어 있을 수 있다. 정제용 코팅은 당 코팅, 예컨대 쉘 코팅, 서브코팅 및 시럽 코팅 뿐 아니라 필름 코팅, 예컨대 팬-푸어 (pan-pour) 코팅 및 팬 스프레이 (pan spray) 코팅을 포함한다. 당업계의 전문가에게 널리 공지되어 있는 바와 같이, 코팅은 용매, 가소제, 착색제, 오파퀀트 (opaquant)-증량제 및 필름 형성제와 같은 추가적인 성분을 함유한다.

[0379] 제조 방법

[0380] 본 발명의 소프트 chewable 유효 성분(들) 이 균질하게 분포되는 반죽형 혼합물을 얻기 위해 혼합기에서 유효 성분(들) 을 비-활성 부형제와 혼합하고 성분을 혼합함으로써 제조된다. 생성된 반죽형 혼합물을 이후 상이한 크기의 동물에 대해 상이한 크기의 소프트 chewable 정 투여 단위로 성형한다.

[0381] 한 구현예에서, 소프트 chewable 제조 방법은 사용한 특정 성분과 함께 일부량의 물이 포함될 수 있더라도 물의 첨가를 포함하지 않을 것이다. 수의학적 조성물 중 유의량의 물의 존재는 특정 활성제의 안정성에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 따라서 본 발명의 특정 구현예에서, 물의 존재 하에 분해되기 쉬운 활성제 및/또는 부형제가 사용된 경우 물은 조성물에 첨가되지 않을 것이다.

[0382] 본 발명의 소프트 chewable 수의학적 조성물이 제조되는 온도는 조성물의 유효 성분 및 비-유효 성분의 안정성 필요조건에 따라 좌우된다. 온도에 민감하지 않은 성분이 사용되는 특정 경우, 높은 가공 온도가 용인가능할 수 있다. 그러나, 온도에 민감한 유효 성분 및 비-유효 성분이 사용되는 경우, 상기 방법은 조성물의 안정성에 불리하게 영향을 주지 않을 온도 범위에서 가동되도록 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 조성물의 임의의 성분의 분해 가능성을 방지하기 위해 임의의 하나의 가공 단계 동안 유의량의 열을 가하지 않을 것이다. 따라서 일부 구현예에서, 방법의 임의의 하나의 단계는 혼합물의 평균 온도가 실온을 약 20℃ 초과로 넘어 상승하지 않도록 가동될 수 있다 (실온은 20-25℃ 로 간주됨). 다른 구현예에서, 방법은 혼합물의 평균 온도가 실온을 약 15℃ 초과, 약 10℃ 초과 또는 약 5℃ 초과로 넘어 상승하지 않도록 수행될 것이다. 또 다른 구현예에서, 방법은 혼합물의 평균 온도가 실온을 약 3℃ 초과로 넘어 상승하지 않도록 수행될 수 있다.

일부 구현예에서, 공정 냉각 장치를 사용하여 필요 온도를 유지시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 가공 동안 혼합물의 필요 온도를 유지하기 위해 충분한 열을 생성시키지 않는 장비를 사용하여 필요 온도를 유지시킬 수 있다.

[0383] 한 구현예에서, 본 발명의 소프트 큐에 대한 유효 성분 및 비유효 성분을, 물질을 배합하고 혼합 용기면에 대하여 구조화할 수 있는 자전공전식 (planetary) 또는 이중 자전공전식 혼합기 또는 수평식 혼합기와 같은 혼합 용기에 첨가한다. 이러한 작용으로 인해, 열 적용 없이, 또는 약학 등급의 물을 혼합물에 첨가함이 없이 성분이 잘 일관적으로 배합될 수 있다.

[0384] 수평식 혼합기는 일반적으로, 혼합 챔버, 회전하는 길고 수평의 혼합 샤프트, 및 일반적으로 챔버 내부 주위를 회전하도록 수평 샤프트로부터 일반적으로 수직으로 매달려 있는 다수의 혼합 도구를 포함한다 (예를 들어, 본원에 그 개시물이 참고로 포함되는 미국 특허 제 5,735,603 호 참조). 혼합 도구는 존재하는 모든 물질의 적절한 혼합을 위해 회전하는 챔버 벽의 형상을 따르기 위해 혼합 방법에 필요한 바와 같이 구성되고 치수화된다. 이러한 혼합 챔버 일부는 원통형인 한편, 다른 것들은 홈통형 (trough-shaped) 이다 (예컨대 더블-암 (double-arm) 혼합기 또는 리본 혼합기로서 당업계에서 흔히 지칭되는 혼합기).

[0385] 한 구현예에서, 본 발명의 소프트 큐어블 조성물은 수공 성형을 포함하는 당업계에 공지되어 있는 임의의 적합한 성형 기술에 의해 반죽형 혼합물로부터 성형될 수 있다. 당업자는 필요한 특성을 갖는 균질한 반죽 혼합물이 제조되고 나면, 상기 반죽형 혼합물의 필요량을 칭량하고 수공으로 또는 당업계에 공지된 임의의 기타 몰딩 기술을 사용하여 상기 소프트 큐어블 조성물을 성형시킴으로써 다양한 크기의 개별적 투여 단위가 형성될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 한 구현예에서, 반죽형 혼합물은 압출되어 소프트 큐어블정 투여 형태가 형성된다. 또 다른 구현예에서, 소프트 큐어블정 투여 형태는 성형 기계를 사용하여 형성된다. 사전-형성된 햄버거 패티 및 치킨 너겟과 같은 몰드형 식품 제조에 사용되는 것으로 개발된 몰딩 기계를 포함하는 다양한 성형 장비를 본 발명에서 이용할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 3,486,186; 3,887,964; 3,952,478; 4,054,967; 4,097,961; 4,182,003; 4,334,339; 4,338,702; 4,343,068; 4,356,595; 4,372,008; 4,523,520; 4,535,505; 4,597,135; 4,608,731; 4,622,717; 4,697,308; 4,768,941; 4,780,931; 4,818,446; 4,821,376; 4,872,241; 4,975,039; 4,996,743; 5,021,025; 5,022,888; 5,165,218; 5,655,436; 5,980,228 및 7,780,931 호 (상기 문헌의 개시물은 본원에 참고로 포함됨) 에 기재되어 있는 몰딩 기계는 본 발명에서 이용할 수 있는 성형 장비의 대표적 예이다.

[0386] 한 구현예에서 큐 혼합물에 압축 열을 가하지 않는 성형 장비가 이용될 수 있다. 성형 기계의 비제한적 예는 NuTec Manufacturing 사에 의해 제조된 것들 예컨대 모델 번호 710, 720, 745, 750 및 760; 및 Formax Corporation 사에 의해 제조된 것들 예컨대 VerTex 1000, NovaMax 500, Maxum 700, Ultra 26, F-19, F-400 및 F-6 을 포함한다. 성분 혼합 순서는 중요하지 않으며 다양한 가공 계획을 사용하여 소프트 큐 투여 단위를 성형하기 전에 반죽형 혼합물을 형성시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 유효 성분(들) 및 가능하게는 일부의 비-유효 성분 예컨대 보존제 또는 산화방지제를, 배합기에서 조성물의 기타 비-유효 성분과 혼합하기 전에 용매(들) 중에 첫 번째로 용해시켜 반죽형 혼합물이 형성되게 할 수 있다. 액체 성분은 혼합물의 균질성이 보증되도록 제어된 속도로 첨가될 수 있다. 대안적으로, 유효 성분(들) 은 건조 형태 (고체 상태) 로 배합기에서 기타 비-유효 성분과 혼합될 수 있고, 액체 성분은 추가 혼합으로 건조 배합 혼합물에 첨가되어 균일한 반죽형 혼합물을 형성할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 액체 성분을 배합기 내에 첫 번째로 넣을 수 있고, 활성제(들) 를 포함하는 건조 성분을 추가 혼합으로 액체에 첨가하여 균일한 반죽형 혼합물을 형성할 수 있다.

[0387] 처리 방법

[0388] 본 발명의 또 다른 양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 유효량의 하나 이상의 전신 작용 활성제를 포함하는 경구 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서의 기생충 침입 및/또는 감염의 예방 및/또는 치료 방법이 제공된다. 한 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제, 하나 이상의 스피노신 또는 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸 작용제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 또는 기타 클래스의 활성제 예컨대 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지란텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 활성제, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서 조성물은 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의

스피노신 및/또는 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 또는 기타 클래스의 활성제 예컨대 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 활성제 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 포함할 수 있다.

[0389] 한 구현예에서, 경구 수의학적 조성물은 소프트 chewable 조성물이다. 또 다른 구현예에서, 경구 수의학적 조성물은 chewable 정제 조성물이다.

[0390] 본 발명의 방법 및 용도는 본원에 기재된 본 발명의 임의의 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 조성물은 상기 기재한 바와 같이, 매우 빠른 작용 개시와 함께 체외 기생충 (예를 들어 벼룩 및 진드기) 및/또는 체내 기생충에 대해 장기 지속성의 효능을 제공하는 것으로 발견되었다. 추가로, 본 발명의 발명적 경구 조성물 중의 활성제 투여는 동물에게 경구 투여한 후 활성제의 매우 높은 수준의 생물학적 이용도를 제공하는 것으로 발견되었다. 따라서 조성물 중에 포함된 활성제에 따라, 본 발명은 유효량의 본 발명의 경구 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 동물에서의 체내 기생충 감염 및/또는 체외 기생충 침입의 치료 및 예방을 위한 방법 및 용도를 제공한다.

[0391] 체외 기생충에 대한 치료를 위한 한 구현예에서, 체외 기생충은 하기의 속에 속하는 것들을 포함하는 하나 이상의 곤충 또는 거미류이다: 스테노세팔라이드 (Ctenocephalides), 리피세팔루스, 데르마센토르 (Dermacentor), 익소테스 (Ixodes), 부필루스 (Boophilus), 암빌로마 (Amblyomma), 헤마피살리스 (Haemaphysalis), 히알로마 (Hyalomma), 사르코프테스 (Sarcoptes), 프소로프테스 (Psoroptes), 오토텍테스 (Otodectes), 코리오프테스 (Chorioptes), 히포테르마 (Hypoderma), 가스테로필루스 (Gasterophilus), 루실리아 (Lucilia), 데르마토비아 (Dermatobia), 코클리오미아 (Cochliomyia), 크리소미아 (Chrysomyia), 다말리니아 (Damalinia), 리노그나투스 (Linognathus), 헤마토피누스 (Haematopinus), 솔레노포테스 (Solenopotes), 트리코텍테스 (Trichodectes) 및 펠리콜라 (Felicola).

[0392] 체외 기생충에 대한 치료를 위한 또 다른 구현예에서, 체외 기생충은 스테노세팔라이드, 리피세팔루스, 데르마센토르, 익소테스 및/또는 부필루스 속으로부터의 것이다. 처리되는 체외 기생충은 벼룩, 진드기 (tick, mite), 모기, 파리, 이, 검정파리 및 이의 조합을 비제한적으로 포함한다. 구체적인 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 고양이 및 개 벼룩 (고양이벼룩, 스테노세팔라이드 종 등), 진드기 (tick) (리피세팔루스 종, 익소테스 종, 데르마센토르 종, 암블리오마 종, 헤마피살리스 종 등), 및 진드기 (mite) (데모텍스 종 (Demodex sp.), 사르코프테스 종 (Sarcoptes sp.), 오토텍테스 종 (Otodectes sp.), 체일레티엘라 종 (Cheyletiella sp.) 등), 이 (트리코텍테스 종 (Trichodectes sp.), 펠리콜라 종 (Felicola sp.), 리노그나투스 종 (Linognathus sp.), 등), 모기 (아에데스 종 (Aedes sp.), 쿨렉스 종 (Culex sp.), 아노펠레스 종 (Anopheles sp.), 등) 및 파리 (헤마토비아 종 (Hematobia sp.), 예를 들어 헤마토비아 이리탄스 (Haematobia irritans), 무스카 종 (Musca sp.), 스토목시스 종 (Stomoxys sp.) 예를 들어 스토목시스 칼시트란스 (Stomoxys calcitrans), 데마토비아 종 (Dermatobia sp.), 코클리오미아 종 (Cochliomyia sp.) 등).

[0393] 체외 기생충의 추가적인 예는 하기를 비제한적으로 포함한다: 진드기 속 부필루스 (Boophilus), 특히 마이클로플루스 (microplus) 종 (소 진드기), 데콜로라투스 (decoloratus) 및 아눌라투스 (annulatus); 마이아세스 (myiasis) 예컨대 데르마토비아 호미니스 (Dermatobia hominis) (브라질에서 베르네 (Berne) 로서 알려짐) 및 코클리오미아 호미니보락스 (Cochliomyia hominivorax) (그린보틀); 양 마이아세스 예컨대 루실리아 세리카타 (Lucilia sericata), 루실리아 쿠프리나 (Lucilia cuprina) (호주, 뉴질랜드 및 남아프리카에서 검정파리 스트라이크로 알려짐) 및 말에서의 말파리 (Gasterophilus). 적절한 파리, 즉 기생충을 구성하는 성충, 예컨대 헤마토비아 이리탄스 (Haematobia irritans) (뿔침파리) 및 스토목시스 칼시트란스 (Stomoxys calcitrans) (쇠파리); 이 예컨대 리노그나투스 비툴리 (Linognathus vituli) 등; 및 진드기 예컨대 사르코프테스 스카비에이 (Sarcoptes scabiei) 및 프소로프테스 오비스 (Psoroptes ovis). 상기 목록은 완전히 포괄적인 것이 아니며 다른 체외 기생충이 인간 및 동물에게 해로운 것으로 당업계에 널리 공지되어 있다. 이들은 예를 들어 이동성 파리목 유충을 포함한다.

[0394] 본 발명의 일부 구현예에서, 조성물은 또한 체내 기생충 침입에 대해 동물을 처리하는데 사용될 수 있으며, 예를 들면 그 중에서도 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 기생충으로 구성된 것들을 포함한다: 아나플로세팔라 (Anaplocephala), 안실로스토포마 (Ancylostoma), 아네카토르 (Anecator), 아스카리스 (Ascaris), 카필라리아 (Capillaria), 쿠퍼리아 (Cooperia), 시아토스토뮴 (Cyathostomum), 디필리디움 (Dipylidium), 디로필라리아

(*Dirofilaria*), 에키노코쿠스 (*Echinococcus*), 엔테로비우스 (*Enterobius*), 파스시올라 (*Fasciola*), 하에몬추스 (*Haemonchus*), 오에소파고스투뭉 (*Oesophagostomum*), 오스테르타기아 (*Ostertagia*), 파라스카리스 (*Parascaris*), 톡소카라 (*Toxocara*), 스트롱일루스 (*Strongylus*), 스트롱일로이데스 (*Strongyloides*), 톡사스카리스 (*Toxascaris*), 트리치넬라 (*Trichinella*), 트리추리스 (*Trichuris*) 및 트리초스트롱일루스 (*Trichostrongylus*).

[0395] 한 구현예에서, 본 발명은 가축 및 반려 동물 예컨대 고양이, 개, 말, 새 예를 들어 닭, 양, 염소, 돼지, 칠면조 및 소를 비롯한 동물 (야생 동물 또는 길들여진 동물) 에서 이러한 숙주 동물들에게 통상 발견되는 기생충을 제거할 목적으로, 상기 동물의 기생충 감염 및 침입을 치료하고 예방하는 방법을 제공한다.

[0396] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 고양이 및 개를 비제한적으로 포함하는 반려 동물에서의 기생충 감염 및 침입의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 일부 방법 및 조성물 (이속사줄린 활성제를 포함함) 은 벼룩 및 진드기 또는 기타 체외 기생충을 갖는 고양이 및 개의 기생충 침입을 예방 또는 치료하기에 특히 효과적이다.

[0397] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 소 또는 양에서의 기생충 감염 및 침입의 치료 또는 예방에 사용된다. 소 또는 양과 같은 가축 치료시, 본 발명의 방법 및 조성물 (이속사줄린 활성제를 포함함) 은 리피세팔루스 (부필루스) 마이크로플루스, 헤마토비아 이리탄스 (*Haematobia irritans*) (빨집파리), 스톱시스 칼시트란스 (*Stomoxys calcitrans*) (쇠파리), 및 양 마이아세스 예컨대 루실리아 세리카타 (*Lucilia sericata*), 루실리아 쿠프리나 (*Lucilia cuprina*) (호주, 뉴질랜드 및 남아프리카에서 검정파리 스트라이크로 알려짐) 에 대해 특히 효과적이다.

[0398] 한 구현예에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 중 하나 이상의 제 2 활성제 유효량과 조합으로 유효량의 하나 이상의 이속사줄린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입 및/또는 감염의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다. 상기 기재된 임의의 추가적인 활성제는 소프트 츠어블 수의학적 조성물 중에서 이속사줄린 활성제와 조합될 수 있다.

[0399] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제 예컨대 티아벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리클라벤다졸 및 페반텔; 또는 기타 클래스의 구충제 예컨대 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합을 포함하는 체내 기생충에 대해 활성인 진신 작용 활성제 유효량을 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 체내 기생충 감염의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다. 체내 기생충의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 방법은 기생 선충 (회충, 십이지장충, 편충 및 그 외의 것들 포함) 및/또는 개 심장사상충 (*Dirofilaria immitis*) (심장사상충) 에 대해 효과적이다.

[0400] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아바멕틴, 디마멕틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티멕틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, ML-1,694,554 및 밀베마이신 예컨대 비제한적으로, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시멕틴 및 네마멕틴을 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 유효량을 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 체내 기생충 감염의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 방법은 아바멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 도라멕틴 또는 셀라멕틴 중 하나 이상을 포함하는 유효량의 소프트 츠어블 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 방법은 이버멕틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시멕틴, 또는 이의 조합을 포함하는 유효량의 소프트 츠어블 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0401] 본 발명의 다른 구현예에서, 조성물 중에 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합을 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 회충 (개회충), 편충 (개편충) 또는 십이지장충 (개십이지장충) 에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공할 것이다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤을 비제한적으로 포함하는 체내 기생충에 대해 활성인 활성제를 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 회충 (개회충), 편충 (개편충) 또는 십이지장충 (개십이지장충) 에 대해 95% 이상의 효능을 제공할 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 개 심장사상충 (심장사상충) 에 대해 100% 이하의 효능을 제공할 것이다.

[0402] 일부 구현예에서, 특정 활성제와 이속사줄린 활성제의 조합은 추가적인 활성제의 생물학적 활성에 따라 방법의

적용 범주를 확장시킬 것이다. 예를 들어, 이속사졸린 활성제와 기생 선충 (회충, 십이지장충, 편충 및 그 외의 것들 포함) 및/또는 개심장사상충 (심장사상충) 과 같은 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 추가적인 활성제와의 조합이 체내 기생충 뿐 아니라 체외 기생충 (예를 들어 벼룩 및 진드기 등) 에 대해 치료 및/또는 보호를 제공할 것임이 고려된다. 따라서 본 발명은 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 화합물과의 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 화합물을 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 체외 기생충 침입 및 체내 기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0403] 한 구현예에서, 본 발명은 유효량의 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제와 함께 유효량의 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 체내 기생충 침입 및 체외 기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은 아바멕틴, 디마멕틴, 도라멕틴, 엠마멕틴, 에프리노멕틴, 이버멕틴, 라티멕틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, ML-1,694,554 및 밀베마이신 예컨대 비제한적으로, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄, 밀베마이신 옥심, 목시멕틴 또는 네마멕틴, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 화합물을 포함할 수 있다.

[0404] 또 다른 구현예에서, 체외 기생충 침입 및 체내 기생충 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 방법 및 용도가 제공되며, 이때 투여된 조성물은 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 및 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물과의 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함한다.

[0405] 한 구현예에서, 본 발명은 가축 및 반려 동물 예컨대 고양이, 개, 말, 새 예를 들어 닭, 양, 염소, 돼지, 칠면조 및 소를 비롯한 동물 (야생 동물 또는 길들여진 동물) 에서 이러한 숙주 동물들에게 통상 발견되는 기생충을 제거할 목적으로, 상기 동물의 기생충 감염 및 침입의 치료 및 예방을 위한 방법 및 용도를 제공한다.

[0406] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 고양이 및 개를 비제한적으로 포함하는 반려 동물에서의 기생충 감염 및 침입의 치료 또는 예방을 위한 방법 및 용도를 제공한다.

[0407] 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 해당 기생충을 원하는 정도로 방제하기에 적합한 구충적 유효량으로 투여된다.

[0408] 이속사졸린 활성제를 포함하는 방법에 대한 일부 구현예에서, 1 내지 5 일의 기간 동안 단일 투여량 또는 분할 투여량으로 주어진 체중 1 kg 당 약 0.05 내지 약 100 mg 의 이속사졸린 활성제 투여량이 만족스러울 수 있으나, 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 표시되는 경우가 물론 있을 수 있고, 이는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 보다 통상적으로, 이속사졸린 활성제의 투여량은 1 kg 당 약 0.1 내지 약 50 mg, 약 0.1 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.1 내지 약 10 mg/kg (체중) 일 수 있다. 한 구현예에서, 투여된 이속사졸린 활성제의 투여량은 약 0.1 내지 약 5 mg/kg 또는 약 1 내지 약 5 mg/kg (체중) 일 것이다. 장기 지속성 조성물에 대한 또 다른 구현예에서, 상기 조성물은 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 의 이속사졸린 활성제 투여량을 함유할 것이다. 보다 통상적으로, 더 높은 투여량의 조성물은 약 10 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 투여량의 이속사졸린 활성제 투여량을 함유할 것이다. 한 구현예에서, 고투여량 조성물은 체중 당 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 의 이속사졸린 활성제 투여량을 함유할 것이다. 특이적인 숙주 및 기생충에 대한 특정 투여 계획을 결정하는 것은 전문가의 일상적 기술력 내에 있다.

[0409] 본 발명의 다양한 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트니트릴 활성제, 또는 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합물을 비제한적으로 포함하는, 체내 기생충에 대해 활성인 (체내 기생충 구제) 전신 작용 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 것이다.

[0410] 일반적으로, 체내 기생충에 대해 활성인 활성제는 약 0.05 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg (동물 체중) 의 투여량이 전달되도록 조성물 중에 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 체내 기생충 구제 활성제는 통상 동물의 체중 당 약 0.05 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 의 투여량을 전달하기에 충분한 양으로 존재할 것이다.

[0411] 체내 기생충 구제 활성제가 마크로시클릭 락톤과 같은 매우 강력한 화합물인 본 발명의 특정 구현예에서, 활성

제는 약 0.001 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.01 mg/kg 의 투여량이 제공되도록 하는 농도로 존재할 것이다. 다른 구현예에서, 활성제는 동물의 체중 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 의 투여량을 전달하기에 충분한 양으로 존재한다. 다른 구현예에서, 활성제는 약 1 µg/kg 내지 약 200 µg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg (동물 체중) 의 투여량이 전달되도록 하는 양으로 존재할 수 있다.

[0412] 본 발명의 한 구현예에서, 이속사줄린 활성제를 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 실시예에서 기재된 방법에 따라 미처리 대조군에 대해 측정된 바와 같이, 30 일 이상 또는 36 일 이상 동안 벼룩 (고양이벼룩) 에 대해 90% 이상 효능의 보호를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물은 44 일 이상 또는 58 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상 효능을 제공한다.

[0413] 본 발명의 특정 구현예에서, 이속사줄린 활성제를 포함하는 방법 및 용도는 60 일 초과 기간 동안 벼룩에 대해 높은 수준의 효능을 제공한다. 예를 들어 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 72 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 79 일 이상, 86 일 이상 또는 93 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 매우 장기 지속성인 경구 조성물은 약 100 일 이상, 약 107 일 이상 또는 약 114 일 이상 동안 벼룩에 대해 90% 이상의 효능을 제공한다.

[0414] 또 다른 구현예에서, 이속사줄린 활성제를 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 벼룩 (고양이벼룩) 에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 약 44 일 이상, 약 58 일 이상 또는 약 72 일 이상 동안 벼룩에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 약 79 일 이상, 약 86 일 이상 또는 약 93 일 또는 그 이상 동안 벼룩에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공한다. 예를 들어, 높은 투여량의 이속사줄린 활성제를 함유하는 조성물이 투여되는 본 발명의 방법 및 용도는 약 100 일 이상, 또는 약 107 일 이상 동안 벼룩에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공할 수 있다.

[0415] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 이속사줄린 활성제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 약 23 일 이상, 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 벼룩에 대해 약 100% 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 약 44 일 이상, 약 58 일 이상 또는 약 72 일 이상 동안 벼룩에 대해 약 100% 의 효능을 제공한다.

[0416] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 이속사줄린 활성제를 포함하는 경구 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 약 23 일 이상 동안 진드기 (개진드기, 사슴진드기, 론스타 진드기, 갈색개진드기, 익소테스 리키누스, 그물무늬광대참진드기 및 익소테스 홀로시클루스를 비제한적으로 포함) 에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공한다. 보다 통상적으로, 조성물은 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 진드기에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공할 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 약 23 일 이상, 약 30 일 이상 또는 약 36 일 이상 동안 약 95% 이상의 효능을 제공할 것이다.

[0417] 일부 구현예에서, 이속사줄린 활성제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 약 44 일 이상, 약 58 일 이상 또는 약 72 일 이상 동안 진드기에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 약 79 일 이상, 약 86 일 이상 또는 약 93 일 이상 동안 진드기에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 약 44 일 이상, 약 58 일 이상, 약 72 일 이상 또는 약 79 일 이상 동안 진드기에 대해 약 95% 이상의 효능을 제공한다. 특정한 다른 구현예에서, 높은 투여량의 이속사줄린 활성제를 사용하는 본 발명의 방법 및 용도는 진드기의 종류에 따라 약 100 일 이상 또는 약 107 일 이상 동안 진드기에 대해 90% 이상, 95% 이상 또는 100% 의 효능을 제공할 수 있다. 경구 투여 형태로부터의 연장된 기간 동안의 진드기에 대한 이러한 매우 높은 수준의 효능은 눈에 띄는 것이며 즉시 방출 경구 투여 형태에 있어서 전례에 없는 것이다. 추가로, 본 발명의 방법 및 용도는 놀랍게도, 론스타 진드기 및 그 외의 것들을 포함하는 방제하기 어려운 진드기에 대해 효과적이다.

[0418] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 마크로시클릭 락톤 활성제와의 조합으로 이속사줄린 화합물의 조합을 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 상기 기재한 바와 같이, 회충 (개회충), 편충 (개편충) 또는 십이지장충 (개십이지장충) 에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공하면서 또한 높은 수준의 효능으로 체외 기생충 (예를 들어 벼룩 및 진드기) 을 방제할 것이다. 또 다른 구현예에서, 마크로시클릭 락톤과 조합으로 이속사줄린 활성제를 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 회충 (개회충), 편충 (개편충) 또는 십이지장충 (개십이지장충) 에 대해 95% 이상의 효능을 제공할 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 용도는 개심장사상충 (심장사상충) 에

대해 100% 이하의 효능을 제공하면서 또한 높은 수준의 효능으로 벼룩 및 진드기를 방제할 것이다 (상기 참고).

따라서, 본 발명의 소프트 츠어블 조성물 투여는 심장사상충 감염을 예방하고 체내 기생충 감염을 방제하면서 또한 체외 기생충 (예를 들어 벼룩 및 진드기) 도 방제할 것이다.

[0419] 또 다른 구현예에서, 이속사줄린 활성제의 존재 또는 부재 하, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지관텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합을 포함하는 하나 이상의 전신 작용 체내 기생충 구제 활성제를 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 회충 (개회충), 편충 (개편충) 또는 십이지장충 (개십이지장충) 에 대해 약 90% 이상의 효능을 제공할 것이다. 또 다른 구현예에서, 이속사줄린 활성제의 존재 또는 부재 하, 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지관텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합을 포함하는 하나 이상의 전신 작용 체내 기생충 구제 활성제를 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 회충 (개회충), 편충 (개편충) 또는 십이지장충 (개십이지장충) 에 대해 95% 이상의 효능을 제공할 것이다. 또 다른 구현예에서, 이속사줄린 활성제와의 조합으로 하나 이상의 마크로시클릭 락톤 활성제를 포함하는 소프트 츠어블 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본 발명의 방법 및 용도는 개심장사상충 (심장사상충) 에 대해 100% 이하의 효능을 제공하면서 또한 높은 수준의 효능으로 벼룩 및 진드기를 방제할 것이다 (상기 참고).

[0420] "치료하는" 또는 "치료하다" 또는 "치료" 는 본 발명의 조성물을 치료 중인 동물에서 감염된 기생충의 박멸 또는 기생충 수의 감소를 위해, 기생충이 침입한 동물에 본 발명의 조성물을 적용하거나 투여하는 것으로 의도된다. 본 발명의 조성물이 기생충 침입을 예방하고 방제하는데 사용될 수 있음이 주목된다.

[0421] 본 발명의 조성물은 하기 기재되는 바와 같이, 해당 기생충을 원하는 정도로 방제하기에 적합한 구충적 유효량으로 투여된다. 본 발명의 각 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 단일 해충 또는 이의 조합에 대해 적용될 수 있다.

[0422] 본 발명의 조성물은 기생충 감염 또는 침입의 치료 또는 예방을 위해 연속적으로 투여될 수 있다. 이러한 방식으로, 본 발명의 조성물은 표적 기생충을 방제하기 위해 이를 필요로 하는 동물에게 유효량의 활성 화합물을 전달한다.

[0423] 실시예

[0424] 본 발명을 하기의 비제한적인 실시예에 의해 추가로 기술하며, 이는 발명을 보다 더 설명하며 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되거나 해석되지 않는다.

[0425] 이속사줄린 활성제 4-[5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사줄린]-N-[2-옥소-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]에틸]-1-나프탈렌카복사미드 (화합물 A) 를 대표적인 이속사줄린 화합물로서 단독으로 및 마크로시클릭 락톤과의 조합으로 함유하는 소프트 츠를 다양한 비-활성 부형제로 제조하고, 고양이 및 개에서의 체내 기생충 및 체외 기생충을 방제하기 위한 효과에 대해 평가하였다. 또한, 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 구충제를 포함하는 소프트 츠어블 조성물을 제조하고, 다양한 체내 기생충에 대한 효능을 평가하였다.

[0426] 실시예 1: 소프트 츠어블 수의학적 제형의 제조

[0427] 표 1 의 소프트 츠어블 제형을 하기 절차에 의해 제조하였다:

[0428] 활성제(들) 및 칼륨 소르베이트 (존재하는 경우) 를, 실온에서 혼합하여 상응하는 양의 용매에 용해하였다. 배합기 내에서, 충전제 (예를 들어 대두 단백질 분말 및/또는 전분) 를 배합될 때까지 실온에서 함께 혼합한 후, 다른 비-유효 성분, 및 활성제(들) 및 칼륨 소르베이트 (존재하는 경우) 의 사전제조 용액을 혼합물에 첨가하였다. 잘 배합된 반죽형 혼합물이 형성될 때까지 상기 혼합물을 더 교반하였다.

[0429] 이후 상기 반죽형 혼합물을 0.5 g, 1 g 및 4 g 의 공칭 크기로 개별적 소프트 츠어블정 투여 단위로 성형하였다. 표 2-24 에서의 제형을 유사한 절차에 의해 제조할 수 있다. 하기 표에서, "충분량 (Quantum sufficit)" 을 의미하는 축약어 "QS" 는 상응하는 성분의 양이 조성물이 100% (w/w) 가 되도록 조정될 수 있다는 것을 의미하는 것으로 의도된다.

[0430] 표 1

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.2
대두 단백질 분말	충전제	26.5 (QS)
옥수수 전분	충전제	31.0
인공 고기향	착향료	5.1
인공 소고기향	착향료	7.1
포비돈 K-30	결합제	2.8
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.4
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
글리세린	습윤제	5.1
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.2

[0431]

[0432] 표 2

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.2
대두 단백질 분말	충전제	56.0 (QS)
인공 고기향	착향료	5.5
인공 소고기향	착향료	7.5

[0433]

포비돈 K-30	결합제	2.8
PEG 4000	결합제	6.4
소르비탄 모노올레에이트	계면활성제	4.0
글리세린	습윤제	5.1
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트	용매/윤활제	3.2
프로필렌 글리콜	용매	7.0

[0434]

[0435] 표 3

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.2
대두 단백질 분말	충전제	31 (QS)
옥수수 글루텐 박	충전제	30.0
인공 소고기향	착향료	12.0
포비돈 K-30	결합제	2.8
PEG 4000	결합제	6.4
폴리옥실 60 수소화 피마자 오일	계면활성제	4.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트	용매/윤활제	3.2
PEG 400	용매	8.0

[0436]

[0437] 표 4

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.2
대두 단백질 분말	충전제	32.0 (QS)
전호화 옥수수 전분	충전제	31.0
인공 소고기향	착향료	12.0
포비돈 K-30	결합제	2.8
PEG 4000	결합제	6.4
폴리옥실 35 피마자 오일	계면활성제	4.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트	용매/윤활제	3.2
PEG 400	용매	6.0

[0438]

[0439] 표 5

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.2
대두 단백질 분말	충전제	26.0 (QS)
전호화 옥수수 전분	충전제	30.0
소고기향	착향료	15.0
코포비돈	결합제	3.3

[0440]

PEG 4000	결합제	5.5
폴리옥실 60 수소화 피마자 오일	계면활성제	4.0
글리세린	습윤제	5.1
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트	용매/윤활제	3.2
PEG 400	용매	5.4

[0441]

[0442] 표 6

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.5
대두 단백질 분말	충전제	46.5 (QS)
소고기향	착향료	20.0
포비돈 K-30	결합제	7.0
PEG 400	용매	15
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	7.0

[0443]

[0444] 표 7

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	46.1 (QS)

[0445]

소고기향	착향료	20.0
포비돈 K-30	결합제	8.5
PEG 400	용매	15.5
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5.0

[0446]

[0447]

표 8

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	36.1 (QS)
소고기향	착향료	20.0
포비돈 K-30	결합제	8.5
PEG 400	용매	15.5
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5.0
크로스카르멜로오스 나트륨	붕해제	10.0

[0448]

[0449]

표 9

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.3

[0450]

대두 단백질 분말	충전제	20.6 (QS)
옥수수 전분	충전제	25.0
소고기향	착향료	20.5
포비돈 K-30	결합제	2.8
PEG 400	용매	7.2
PEG 4000	결합제	6.4
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
글리세린	습윤제	8.6
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.1

[0451]

[0452]

표 10

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.3
대두 단백질 분말	충전제	20.0 (QS)
옥수수 전분	충전제	25.0
소고기향	착향료	20.0
포비돈 K-30	결합제	2.8
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.4

[0453]

폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.2

[0454]

[0455] 표 11

성분	기능	% (w/w)
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	21.0 (QS)
옥수수 전분	충전제	25.7
소고기향	착향료	20.2
포비돈 K-30	결합제	2.7
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.3
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
글리세린	습윤제	10.1
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.1
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14

[0456]

[0457] 표 12

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.89
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	20.0 (QS)
옥수수 전분	충전제	24.7
소고기향	착향료	20.2
포비돈 K-30	결합제	2.7
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.3
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
글리세린	습윤제	10.1
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.1
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14

[0458]

[0459] 표 13

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875

[0460]

밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	19.4 (QS)
옥수수 전분	충전제	25.0
소고기향	착향료	20.0
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.35
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
글리세린	습윤제	10.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산 일수화물	pH 조절제	0.50

[0461]

[0462] 표 14

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	20.5 (QS)
옥수수 전분	충전제	24.0

[0463]

소고기향	착향료	20.0
코포비돈	결합제	2.75
PEG 300	용매	8.0
PEG 4000	결합제	6.35
폴리옥실 60 수소화 피마자 오일	계면활성제	3.1
글리세린	습윤제	10.0
프로필렌 글리콜	용매/윤활제	2.15
디카프릴레이트/디카프레이트		
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산 일수화물	pH 조절제	0.50

[0464]

[0465]

표 15

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875
이버멕틴	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	29.4 (QS)
전호화 옥수수 전분	충전제	15.0
소고기향	착향료	20.0
코포비돈	결합제	2.75
카프릴레이트/카프레이트	용매	8.0
글리세라이드		

[0466]

PEG 4000	결합제	6.35
폴리옥실 35 피마자 오일 (Cremophor® EL)	계면활성제	3.1
프로필렌 글리콜	습윤제	10.0
프로필렌 글리콜	용매/윤활제	2.2
디카프릴레이트/디카프레이트		
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산 일수화물	pH 조절제	0.50

[0467]

[0468] 표 16

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.2
목시텍틴	활성제	0.50
대두 단백질 분말	충전제	29.4 (QS)
전호화 옥수수 전분	충전제	15.0
소고기향	착향료	20.0
포비돈 K30	결합제	2.75
카프릴레이트/카프레이트 글리세라이드	용매	8.0
PEG 4000	결합제	6.0
폴리옥실 40 수소화 피마자 오일	계면활성제	3.1

[0469]

(Cremophor® RH40)		
프로필렌 글리콜	습윤제/용매	10.0
프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트	용매/윤활제	2.2
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산 일수화물	pH 조절제	0.50

[0470]

[0471] 표 17

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
대두 단백질 분말	충전제	16.6
옥수수 전분	충전제	32.5 (QS)
소고기향	착향료	19.4
포비돈 K-30	결합제	2.6
PEG 400	용매	7.8
PEG 4000	결합제	6.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	4.7
라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드	계면활성제	4.7
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	4.9

[0472]

[0473] 표 18

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
대두 단백질 분말	충전제	19.4
전호화 옥수수 전분	충전제	29.7 (QS)
소고기향	착향료	18.0
코포비돈	결합제	3.0
PEG 540	용매	8.3
PEG 4000	결합제	6.1
폴리옥실 60 수소화 피마자 오일 (Cremophor® RH60)	계면활성제	5.1
라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드	계면활성제	4.7
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	4.9

[0474]

[0475] 표 19

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
대두 단백질 분말	충전제	26.9 (QS)
옥수수 전분	충전제	23.4
소고기향	착향료	20.0

[0476]

PEG 400	용매	6.8
PEG 4000	결합제	5.8
폴리에틸렌 글리콜 12-히드록시스테아레이트	계면활성제	4.8
라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드	계면활성제	6.3
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5.2

[0477]

[0478] 표 20

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
대두 단백질 분말	충전제	24.3 (QS)
전호화 옥수수 전분	충전제	26.0
소고기향	착향료	19.0
PEG 540	용매	6.8
크로스포비돈	결합제	5.8
폴리옥실 35 피마자 오일 (Cremophor® EL)	계면활성제	5.2
라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드	계면활성제	6.9
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5.2

[0479]

[0480] 표 21

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
대두 단백질 분말	충전제	41.6 (QS)
소고기향	착향료	19.9
포비돈 K-30	결합제	4.6
PEG 400	용매	15.1
PEG 4000	결합제	8.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	4.6
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	4.6

[0481]

[0482] 표 22

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
대두 단백질 분말	충전제	44.2 (QS)
소고기향	착향료	18.0
포비돈 K-30	결합제	4.6
PEG 400	용매	15.1

[0483]

가교 폴리비닐피롤리돈	결합제	7.1
프로필렌 글리콜 모노라우레이트	계면활성제	4.6
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5.6

[0484]

[0485] 표 23

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
옥수수 전분	충전제	40.8 (QS)
소고기향	착향료	19.9
포비돈 K-30	결합제	5.7
PEG 400	용매	11.4
PEG 4000	결합제	5.7
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	2.7
라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드	계면활성제	2.7
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5.4
나트륨 전분 글리콜레이트	붕해제	5.0

[0486]

[0487] 표 24

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	0.5
대두 단백질 분말	충전제	19.4
옥수수 전분	충전제	24.0 (QS)
소고기향	착향료	19.2
포비돈 K-30	결합제	2.6
PEG 400	용매	8.6
PEG 4000	결합제	6.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	4.6
라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드	계면활성제	4.6
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5.3
글리세린	습윤제	4.8

[0488]

[0489] 표 25

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	2.3
대두 단백질 분말	충전제	22.0 (QS)
옥수수 전분	충전제	26.4
소고기향	착향료	10.0
인공 분말 고기향	착향료	10.0

[0490]

포비돈 K-30	결합제	2.7
PEG 400	용매	7.0
PEG 4000	결합제	6.25
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
글리세린	습윤제	7.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.0

[0491]

[0492] 표 26

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	13.6
대두 단백질 분말	충전제	15-25 (QS)
옥수수 전분	충전제	15-25
소고기향	착향료	20
PEG 400	용매	11.9
PEG 4000	결합제	5
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3-5
글리세린	습윤제	2-5
칼륨 소르베이트	보존제	0.3

[0493]

[0494] 표 27

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	13.6
옥수수 전분	충전제	41 (QS)
소고기향	착향료	15-25
PEG 400	용매	11.9
가교 폴리비닐피롤리돈	결합제	5
폴리옥실 35 피마자 오일	계면활성제	3-5
프로필렌 글리콜	습윤제	2-5
칼륨 소르베이트	보존제	0.3

[0495]

[0496] 표 28

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	13.6
대두 단백질 분말	충전제	12.6
옥수수 전분	충전제	25 (QS)
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	5.5
PEG 4000	결합제	6.2
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	5.0

[0497]

글리세린	습윤제	7-8
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	2.0

[0498]

[0499] 표 29

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	13.6
대두 단백질 분말	충전제	25.0 (QS)
옥수수 전분	충전제	15-18
소고기향	착향료	20
PEG 400	용매	11.9
가교 폴리비닐피롤리돈	결합제	5
폴리옥실 35 피마자 오일	계면활성제	3-5
프로필렌 글리콜	습윤제	2-5
칼륨 소르베이트	보존제	0.3

[0500]

[0501] 표 30

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	13.6
대두 단백질 분말	충전제	15.2 (QS)

[0502]

옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
PEG 400	용매	11.9
PEG 4000	결합제	5.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	5.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	1.0
글리세린	습윤제	3.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3

[0503]

[0504] 표 31

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	13.6
대두 단백질 분말	충전제	19.2 (QS)
옥수수 전분	충전제	20
소고기향	착향료	20
PEG 400	용매	11.9
PEG 4000	결합제	5.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	5.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	1.0
글리세린	습윤제	4.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3

[0505]

[0506] 표 32

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	13.6
대두 단백질 분말	충전제	24.2 (QS)
옥수수 전분	충전제	15
소고기향	착향료	20
PEG 400	용매	11.9
PEG 4000	결합제	5.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	5.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	1.0
글리세린	습윤제	4.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3

[0507]

[0508] 표 33

성분	기능	% (w/w)
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	47.7 (QS)
소고기향	착향료	20.0
포비돈 K-30	결합제	7.5

[0509]

PEG 400	용매	16.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/유효제	5.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14

[0510]

[0511] 표 34

성분	기능	% (w/w)
화합물 A	활성제	1.875
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
옥수수 전분	충전제	20.0
대두 단백질 분말	충전제	28.3 (QS)
소고기향	착향료	25.0
포비돈 K-30	결합제	6.0
PEG 400	용매	12.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/유효제	3.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14

[0512]

[0513] 표 35

성분	기능	% (w/w)
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	21 (QS)
전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/유효제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0514]

[0515] 표 36

성분	기능	% (w/w)
목시택틴	활성제	0.03
대두 단백질 분말	충전제	21 (QS)
전분	충전제	25

[0516]

소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/유효제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0517]

[0518]

표 37

성분	기능	% (w/w)
이버멕틴	활성제	0.02
대두 단백질 분말	충전제	21
전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1

[0519]

PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/유효제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0520]

[0521] 표 38

성분	기능	% (w/w)
목시텍틴	활성제	0.03
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	23 (QS)
전분	충전제	21
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15

[0522]

글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0523]

[0524] 표 39

성분	기능	% (w/w)
목시덱틴	활성제	0.015
대두 단백질 분말	충전제	21 (QS)
전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/유효제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0525]

[0526] 표 40

성분	기능	% (w/w)
프라지칸텔 (Praziquantel)	활성제	1.875
페반텔 (Febantel)	활성제	9.375
대두 단백질 분말	충전제	44.23 (QS)
소고기향	착향료	15
포비돈 K-30	결합제	6
프로필렌 글리콜	용매	7.0
폴리옥실 40 수소화 피마자 오일	계면활성제	4
에탄올	용매	5
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/유효제	6
토코페롤	산화방지제	1
칼륨 소르베이트	보존제	0.30
BHT	산화방지제	0.14

[0527]

[0528] 표 41

성분	기능	% (w/w)
프라지판텔	활성제	1.875
페반텔	활성제	9.375
목시텍틴	활성제	0.075
대두 단백질 분말	충전제	44.16 (QS)

[0529]

소고기향	착향료	15
포비돈 K-30	결합제	6
프로필렌 글리콜	용매	7.0
폴리옥실 40 수소화 피마자 오일	계면활성제	4
에탄올	용매	5
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	6
토코페롤	산화방지제	1
칼륨 소르베이트	보존제	0.30
BHT	산화방지제	0.14

[0530]

[0531] 표 42

성분	기능	% (w/w)
프라지판텔	활성제	1.875
페반텔	활성제	9.375
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	43.85 (QS)
소고기향	착향료	15
포비돈 K-30	결합제	6
프로필렌 글리콜	용매	7.0
폴리옥실 40 수소화 피마자 오일	계면활성제	4
에탄올	용매	5

[0532]

카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	6
토코페롤	산화방지제	1
칼륨 소르베이트	보존제	0.30
BHT	산화방지제	0.14

[0533]

[0534] 표 43

성분	기능	% (w/w)
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	47.69 (QS)
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	7.5
PEG 400	용매	16.0
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5
칼륨 소르베이트	보존제	0.30
BHT	산화방지제	0.14

[0535]

[0536] 표 44

성분	기능	% (w/w)
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	47.69 (QS)

[0537]

소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	7.5
프로필렌 글리콜	용매	16.0
폴리옥실 40 수소화 피마자 오일	계면활성제	3.0
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	5
칼륨 소르베이트	보존제	0.30
BHT	산화방지제	0.14

[0538]

[0539] 표 45

성분	기능	% (w/w)
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	21.24 (QS)
옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
PEG 4000	결합제	6.35
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
글리세린	습윤제	10
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15

[0540]

칼륨 소르베이트	보존제	0.30
BHT	산화방지제	0.14

[0541]

[0542] 표 46

성분	기능	% (w/w)
이버멕틴	활성제	0.015
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	19.3 (QS)
옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0543]

[0544] 표 47

성분	기능	% (w/w)
이버멕틴	활성제	0.015
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	21.2 (QS)
옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0545]

[0546] 표 48

성분	기능	% (w/w)
목시덱틴	활성제	0.03
밀베마이신 옥심	활성제	0.375

[0547]

화합물 A	활성제	1.875
대두 단백질 분말	충전제	19.3 (QS)
옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0548]

[0549]

표 49

성분	기능	% (w/w)
목시텍틴	활성제	0.03
밀베마이신 옥심	활성제	0.375
대두 단백질 분말	충전제	21.2 (QS)

[0550]

옥수수 전분	충전제	25
소고기향	착향료	20
포비돈 K-30	결합제	2.75
PEG 400	용매	7.1
폴리에틸렌 글리콜 12- 히드록시스테아레이트	계면활성제	3.1
PEG 4000	결합제	6.35
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	용매/윤활제	3.15
글리세린	습윤제	10.0
칼륨 소르베이트	보존제	0.3
BHT	산화방지제	0.14
시트르산	보존제	0.5

[0551]

- [0552] 실시예 2: 개에서의 벼룩 (고양이벼룩 (Ctenocephalides felis)) 및 진드기 (개진드기 (Dermacentor variabilis)) 에 대한 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능
- [0553] 16 마리의 비글을, 개진드기 및 고양이벼룩의 유도된 침입에 대한 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 수의학 적 조성물의 효과를 측정하는데 연구하였다.
- [0554] 각각 4 마리 개를 포함하는 4 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 제 2, 3 및 4 군에서의 개는 대략 1.5 mg/kg, 2.5 mg/kg 또는 3.5 mg/kg 의 투여량이 전달되도록 각각 7.35 mg/츠 및 14.7 mg/츠의 농도로 화합물 A 를 함유하는 공칭 크기 0.5 g 및 1 g 의 표 6 에서 기재한 소프트 츠어블 조성물 로 처리하였다. 모든 개를 제 0 일에 1 회 처리하였다.
- [0555] 모든 개를 제 1, 8, 15, 22, 29, 35, 43, 57 및 71 일에 대략 100 마리의 고양이벼룩 (C. felis) 으로 감염시켰다. 모든 개를 또한 제 1, 7, 14, 21, 28, 34 및 42 일에 대략 50 마리의 개진드기 (D. variabilis) 로 감염시켰다. 진드기 및 벼룩 모두 제 2, 9, 16, 23, 30, 36 및 44 일에 제거시 계수하였다. 벼룩을 제 58 및 72 일에 모든 처리군에 대해 제거시 계수하였다. 벼룩 효능을 하기 표 50 에 열거하고, 진드기 효능 을 하기 표 51 에 열거한다.
- [0556] 벼룩에 대한 감소% (또한 효능으로서 지칭함) 는 모든 처리군에 대해 제 30 일을 포함하여 내내 100% 였다 (표 50 참고). 벼룩에 대한 감소% 는 모든 군에 대해 제 44 일까지 95% 초과였고, 제 3 및 4 군에 대해 제 58 일까지 95% 초과였다.
- [0557] 진드기에 대한 감소% 는 모든 처리군에 대해 제 30 일을 포함하여 내내 90% 초과였으며 (표 51 참고) 제 3 및 4 군에 대해 제 36 일까지 90% 초과로 남아 있었다.
- [0558] 이들 연구 데이터는, 3 가지 상이한 투여량으로 이속사졸린 화합물 (화합물 A) 을 포함하는 소프트 츠어블 조성 물이 개에서의 벼룩 및 진드기에 대해 우수한 효능을 제공한다는 것을 입증한다.
- [0559] 표 50: 벼룩 효능

처리 연구군 ¹	벼룩 감소 %								
	제 2 일	제 9 일	제 16 일	제 23 일	제 30 일	제 36 일	제 44 일	제 58 일	제 72 일
제 2 군									
감소 %	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.2	97.8	89.4	79.6
제 3 군									
감소 %	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.3	96.7	94.4
제 4 군									
감소 %	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6	98.3	95.2	80.6

[0560]

[0561] 표 51: 진드기 효능

처리군 ¹	진드기 감소 %					
	제 2 일	제 9 일	제 16 일	제 23 일	제 30 일	제 36 일
제 2 군						
감소 %	100.0	99.2	100.0	92.1	99.5	82.4
제 3 군						
감소 %	100.0	100.0	99.1	97.2	94.3	96.9
제 4 군						
감소 %	100.0	100.0	99.5	100.0	98.1	91.9

[0562]

- [0563] 실시예 3: 개에서의 벼룩 (고양이벼룩 (*Ctenocephalides felis*)) 에 대한 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능 및 박멸 효능 속도
- [0564] 상기 실시예 2 에서 기재한 바와 매우 유사한 절차에 따라, 비글을 고양이벼룩의 유도된 침입에 대한 효과 및 박멸 속도를 측정하는데 연구하였다.
- [0565] 3 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 제 2 및 3 군에서의 개는 각각 표 7 및 8 에서 기재한 화합물 A 를 대략 2.5 mg/kg 의 투여량이 전달되도록 하는 농도로 함유하는 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다. 제 1 및 2 군은 각각 12 마리 개를 포함하였고 제 3 군은 4 마리 개를 포함하였다. 모든 개를 제 0 일에 1 회 처리하였다.
- [0566] 모든 개를 제 0 및 7 일에 대략 75 마리의 고양이벼룩으로 감염시켰다. 제 3 군에서의 개 및 제 1 및 2 군에서 사전할당된 하위군에서의 개를 또한 제 14, 21 및 28 일에 대략 75 마리의 고양이벼룩으로 감염시켰다. 벼룩을 제 0 및 7 일에 처리 또는 침입시키고 30 분, 4 시간 및 12 시간 후에 선택 대상으로부터 제거시 계수하였다. 제 14, 21 및 28 일에, 벼룩을 침입시키고 8 및 12 시간 후에 선택 대상으로부터 제거시 계수하였다. 데이터는, 제 0 일에 처리 후 30 분 내에 조성물이 작용하기 시작하며 상기 조성물 투여 12 시간 후, 100% 의 벼룩 효능이 관찰되었다는 것을 보여준다. 차후 시점에서의 침입 후, 제 7, 14 및 21 일에 침입시킨 후 30 분 내, 그리고 12 시간까지 조성물이 작용하기 시작하였으며, 98% 초과 효능이 달성되었다.
- [0567] 실시예 4: 개에서의 론스타 진드기 (*Amblyomma americanum*) 에 대한 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능
- [0568] 표 10 에서 기재한 츠어블 제형으로, 상기 실시예 2 에서 기재한 바와 매우 유사한 절차에 따라, 16 마리 비글을 론스타 진드기 (lone star tick) 의 유도된 침입에 대한 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 수의학적 조성물의 효과를 측정하는데 연구하였다.
- [0569] 각각 8 마리의 개를 포함하는 2 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 제 2 군에서의 개를, 대략 2.5 mg/kg 이상의 투여량이 전달되도록 하는 농도로 화합물 A 를 함유하는 소프트 츠어블 조성물로 제 0 일에 1 회 처리하였다.
- [0570] 2 개 군 모두에서의 개를 제 1, 7, 14, 21, 28 및 35 일에 대략 50 마리의 론스타 진드기로 감염시켰다. 진드기를 제 2, 9, 16, 23, 30 및 38 일에 계수하였다. 침입시키고 48 시간 후 처리군 대 미처리군의 효능%는, 각각 99.2, 98.7, 99.4 및 91.7 의 효능% 값으로 제 2, 9, 16 및 23 일에 91% 를 초과하였다 (p -값 ≤ 0.001). 제 38 일에 효능% 는 89.7% 에서 측정되었다. 상기 연구는, 본 발명의 츠어블 조성물이 30 일 넘게 론스타 진드기의 우수한 방제를 제공했다는 것을 입증한다.
- [0571] 실시예 5: 개에서의 익소테스 홀로시클루스 (*Ixodes holocyclus*) 에 대한 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능
- [0572] 표 10 및 13 에서 기재한 츠어블 제형으로, 상기 실시예 2 및 실시예 3 에서 기재한 바와 매우 유사한 절차에 따라, 24 마리의 폭스하운드를, 익소테스 홀로시클루스의 유도된 침입에 대한, 화합물 A 를 단독으로 및 화합물 A 를 밀베마이신 옥심과의 조합으로 포함하는 2 개의 소프트 츠어블 수의학적 조성물의 효과를 측정하기 위해 연구하였다 (각각 표 10 및 13). 각각 8 마리 개로 이루어지는 3 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군은 미처리군이였다. 제 2 군에서의 개를 제 0 일에 2.5 mg/kg (체중) 이상의 투여량이 전달되도록 화합물 A 를 단독으로 포함하는 소프트 츠어블 조성물로 처리하고, 제 3 군에서의 개를 제 0 일에 2.5 mg/kg (체중) 이상의 화합물 A 및 0.5 mg/kg (체중) 이상의 밀베마이신 옥심의 투여량이 전달되도록 화합물 A 및 밀베마이신 옥심의 조합을 포함하는 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다.
- [0573] 3 개 군에서의 개를 제 1, 7, 14, 21, 28 및 35 일에 대략 50 마리의 익소테스 홀로시클루스로 감염시켰다. 진드기를 제 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 36, 37 및 38 일에 침입 24 시간, 48 시간 및 72 시간 후 계수하였다.
- [0574] 처리군 2 (화합물 A 단독) 는 측정된 모든 시점에서 침입 72 시간 후에 99.2% 이상의 효능% 를 나타내었다. 침입 48 시간 후, 제 2 군에서의 개는 측정된 모든 시점에서 98.7% 이상의 효능% 를 가졌다. 침입 24 시간 후, 제 2 군에서의 개는 제 1, 8, 15 및 22 일에 95.8% 이상의 효능% 를 가졌다.
- [0575] 처리군 3 (화합물 A 및 밀베마이신 옥심) 은 모든 시점에서 침입 72 시간 후에 98.6% 이상의 효능을 나타내었다. 침입 48 시간 후, 제 3 군에서의 개는 모든 시점에 대해 99.1% 이상의 효능을 입증하였다.

침입 24 시간 후, 제 3 군에서의 개는 모든 시점에 대해 96.1% 이상의 효능을 가졌다. 이 실시예는 처리 후 38 일 이상의 지속 기간 동안 진드기에 대한 본 발명의 소프트 휴어블 조성물의 우수한 효능을 입증한다.

경구 투여량으로부터의 효능 정도 및 지속 기간은 우수하며 놀라운 것이다.

[0576] 실시예 6: 개에서의 론스타 진드기 및 개진드기에 대한 화합물 A 를 함유하는 소프트 휴어블 조성물의 장기 지속성 효능

[0577] 표 30, 31 및 32 에서 기재한 휴어블 제형으로, 상기 실시예 2 및 3 에서 기재한 바와 유사한 절차를 사용하여, 2 가지 진드기 종류에 대한 고농도의 활성제를 포함하는 본 발명의 소프트 휴어블 조성물의 효능을 평가하였다.

42 마리의 비글을 각각 6 마리 개의 7 개 군으로 할당하였다. 제 1 및 2 군은 미처리 대조군으로서 역할하였다. 제 3, 4 및 5 군을 각각, 약 20 mg/kg (체중) 의 투여량이 전달되도록 하는 양으로 화합물 A 를 함유하는 표 30, 31 및 32 에서 각각 기재한 본 발명의 3 가지 상이한 조성물로 제 0 일에 처리하였다. 유사하게, 제 6 및 7 군을 각각, 약 20 mg/kg (체중) 의 투여량이 전달되도록 화합물 A 를 함유하는 표 30 및 32 에서 각각 기재한 조성물로 제 0 일에 처리하였다.

[0578] 제 1, 42, 56, 70, 77, 84, 91 및 98 일에, 제 1, 3, 4 및 5 군에서의 개를 대략 50 마리의 론스타 진드기로 감염시키고, 제 2, 6 및 7 군에서의 개를 대략 50 마리의 개진드기로 감염시켰다. 제 1, 2, 3, 6 및 7 군에서의 개를 또한 제 105 일에 감염시켰다. 진드기를 제 2 일에 처리 약 48 시간 후 및 제 44, 58, 72, 79, 86, 93, 100 및 107 일에 침입 48 시간 후에 제거시 계수하였다. 하기 표 52 및 53 은 론스타 진드기 및 개진드기에 대한 본 발명의 조성물의 우수한 장기 지속성 효능을 보여준다. 이들 두 진드기 종류에 대해 나타난 효능은 제 0 일에 개를 단지 1 회 처리한 것을 고려했을 때 주목할만한 것이다.

[0579] 표 52: 론스타 진드기 (*A. americanum*) 에 대한 효능

처리군 ¹	진드기 감소 %								
	제 2 일	제 44 일	제 58 일	제 72 일	제 79 일	제 86 일	제 93 일	제 100 일	제 107 일
제 3 군									
감소 %	100.0	98.4	98.8	99.5	94.4	98.9	99.5	95.6	93.4
제 4 군									
감소 %	100.0	99.4	99.4	97.7	88.6	97.5	97.7	90.9	
제 5 군									
감소 %	100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	97.8	98.2	87.8	

[0580]

[0581] 표 53: 개진드기 (*D. variabilis*) 에 대한 효능

처리군 ¹	진드기 감소 %								
	제 2 일	제 44 일	제 58 일	제 72 일	제 79 일	제 86 일	제 93 일	제 100 일	제 107 일
제 6 군									
감소 %	100.0	100.0	99.5	100.0	98.8	100.0	98.9	99.4	99.4
제 7 군									
감소 %	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	97.9	100.0	100.0

[0582]

[0583] 실시예 7-12: 실시예 2 및 3 에서 기재한 바와 유사한 절차에 따라, 본 발명의 경구 조성물은 개에서의 갈색개진드기, 그물무늬광대참진드기, 개진드기, 익소테스 리키누스, 사슴진드기 및 작은소참진드기 (*Haemaphysalis longicornis*) 에 대해 매우 효과적인 것으로 발견되었다. 예를 들어, 2.5 mg/kg 의 투여량에서, 표 10 에 따른 휴어블 조성물은 갈색개진드기에 대해 제 37 일까지 95% 초과와 효능; 그물무늬광대참진드기 및 개진드기에 대해 제 30 일까지 95% 초과와 효능; 및 익소테스 리키누스에 대해 100% 의 효능 (제 30 일에서는 99.6% 및 제 37 일에서는 100.0%); 사슴진드기에 대해 제 23 일까지 98% 초과 및 제 30 일까지 94% 초과와 효능; 및 작은소참진드기에 대해 제 23 일까지 95% 초과 및 제 30 일까지 90% 초과와 효능을 갖는 것으로 발견되었다.

[0584] 실시예 13: 개에서의 개회충 (*Toxocara canis*) (회충) 에 대한 마크로시클릭 락톤과 조합으로 화합물 A 를 포함하는 소프트 휴어블 조성물의 효능

- [0585] 개회충으로 감염시킨 9 마리 비글 개의 3 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 연구의 제 0 일에, 제 2 군에서의 개를, 동물 체중 당 대략 0.5 mg/kg 의 활성제의 투여량이 전달되도록 소프트 츠 2 g 당 7.5 mg 밀베마이신 옥심, 마크로시클릭 락톤 활성제를 함유하는 표 11 에서 기재한 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다. 제 0 일에, 제 3 군에서의 개를, 0.5 mg/kg 밀베마이신 옥심 및 2.5 mg/kg 화합물 A 의 투여량이 전달되도록 츠 2 g 당 7.5 mg 밀베마이신 옥심 및 37.5 mg 화합물 A 를 함유하는 표 12 에서 기재한 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다. 8 일 후, 개회충 감염의 존재에 대해 개를 평가하였다.
- [0586] 대조군 (제 1 군) 에서의 개는 6 내지 32 마리의 성충 개회충을 갖는 것으로 발견되었다 (기하 평균 13.5). 제 2 군에서의 어떠한 개에서도 기생충이 발견되지 않았고, 제 3 군의 1 마리 개에서는 1 마리 기생충이 발견되었다. 상기 연구는 밀베마이신 옥심을 단독으로 또는 이속사졸린 활성제 (화합물 A) 와 조합으로 함유하는 소프트 츠어블 조성물이 개에서의 개회충 감염에 대해 매우 효과적이라는 것을 보여준다.
- [0587] 실시예 14: 개에서의 개편충 (*Trichuris vulpis*) (편충) 에 대한 마크로시클릭 락톤과 조합으로 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능
- [0588] 개편충으로 자연 감염시킨 8 마리 개의 3 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 연구의 제 0 일에, 제 2 및 3 군에서의 개를, 0.5 mg/kg 밀베마이신 옥심 및 2.5 mg/kg 화합물 A 의 투여량이 전달되도록 밀베마이신 옥심 단독 (제 2 군) 또는 밀베마이신 옥심과 화합물 A 의 조합 (제 3 군) 을 함유하는 실시예 13 에서 기재한 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다.
- [0589] 7 일 후, 개회충 감염의 존재에 대해 개를 평가하였다. 제 1 군에서의 개 중 7 마리가 9 마리 이상의 개회충을 갖는 것으로 발견되었다. 기생충 수는, 밀베마이신 옥심 단독을 함유하는 조성물이 개회충에 대해 94% 초과 효능을 갖는 한편, 밀베마이신 옥심 및 화합물 A 의 조합을 함유하는 소프트 츠 조성물이 개회충에 대해 98% 초과 효능을 나타낸다는 것을 보여주었다. 상기 연구는 밀베마이신 옥심을 단독으로 또는 이속사졸린 활성제 (화합물 A) 와의 조합으로 함유하는 소프트 츠어블 조성물이 개회충에 대해 매우 효과적이라는 것을 보여준다.
- [0590] 실시예 15: 개에서의 개십이지장충 (*Ancylostoma caninum*) (십이지장충) 에 대한 마크로시클릭 락톤과 조합으로 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능
- [0591] 개십이지장충으로 자연 감염시킨 9 마리 개의 3 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 연구의 제 0 일에, 제 2 및 3 군에서의 개를, 0.5 mg/kg 밀베마이신 옥심 및 2.5 mg/kg 화합물 A 의 투여량이 전달되도록 밀베마이신 옥심 단독 (제 2 군) 또는 밀베마이신 옥심과 화합물 A 의 조합 (제 3 군) 을 함유하는 실시예 13 에서 기재한 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다.
- [0592] 7 일 후, 개십이지장충 감염의 존재에 대해 개를 평가하였다. 소프트 츠 조성물 투여 전 배설물 샘플의 검사로, 연구에서의 개가 배설물 1 g 당 50 개 이상의 십이지장충 알을 배출한다는 것이 확인되었다. 기생충 수는, 밀베마이신 옥심 단독 또는 밀베마이신 옥심과 화합물 A 의 조합을 함유하는 조성물이 개십이지장충에 대해 95% 초과 효능을 갖는다는 것을 나타내었다. 상기 연구는 밀베마이신 옥심을 단독으로 또는 이속사졸린 활성제 (화합물 A) 와의 조합으로 함유하는 소프트 츠어블 조성물이 개십이지장충에 대해 매우 효과적이라는 것을 보여준다.
- [0593] 실시예 16: 개에서의 개심장사상충 (*Dirofilaria immitis*) (심장사상충) 에 대한 마크로시클릭 락톤과의 조합으로 화합물 A 를 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능
- [0594] 개심장사상충으로 감염시킨 8 마리 개의 3 개 처리군을 형성시켰다. 제 1 군에서의 개는 처리하지 않았다. 연구의 제 0 일에, 제 2 군에서의 개를, 동물 체중 당 대략 0.5 mg/kg 의 활성제의 투여량이 전달되도록 소프트 츠 2 g 당 7.5 mg 밀베마이신 옥심, 마크로시클릭 락톤 활성제를 함유하는 표 33 에서 기재한 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다. 연구의 제 0 일에, 제 3 군에서의 개를, 0.5 mg/kg 밀베마이신 옥심 및 2.5 mg/kg 화합물 A 의 투여량이 전달되도록 츠 2 g 당 7.5 mg 밀베마이신 옥심 및 37.5 mg 화합물 A 를 함유하는 표 34 에서 기재한 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다.
- [0595] 119 일 후, 개심장사상충 감염의 존재에 대해 개를 평가하였다. 대조군에서의 개는 0 내지 15 마리의 성충 개심장사상충을 나타내었다 (기하 평균 2.4). 성충 기생충이 8 마리의 대조군 동물 중 5 마리에서 회수되었다. 제 2 및 3 군에서의 처리 개 중 어떠한 동물에서도 기생충이 회수되지 않았다. 그러므로, 상기 연구는 밀베마이신 옥심을 단독으로 또는 이속사졸린 활성제 (화합물 A) 와의 조합으로 함유하는 소프트 츠어블

조성물이 개에서의 개심장사상충 (심장사상충) 에 대해 매우 효과적이라는 것을 입증한다.

[0596] 실시예 17: 개에서의 개심장사상충 (심장사상충) 에 대한 목시텍틴 및 밀베마이신 옥심의 조합을 함유하는 소프트 츠어블 조성물의 효능

[0597] 실시예 16 에서와 유사한 절차에 따라, 목시텍틴 및 밀베마이신 옥심을 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효과를 개에서의 개심장사상충에 대해 평가하였다. 처리군에서의 개를, 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 목시텍틴 및 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 밀베마이신 옥심의 투여량이 제공되도록 표 35 및 36 에서 기재한 목시텍틴 또는 밀베마이신 옥심을 함유하는 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다. 연구의 마지막에서, 소프트 츠어블 조성물은 미처리 대조군에 비해 높은 수준의 효능을 갖는 것으로 발견되었다.

[0598] 실시예 18: 개에서의 개심장사상충 (심장사상충) 에 대한 이버멕틴 및 밀베마이신 옥심의 조합을 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효능

[0599] 실시예 16 에서와 유사한 절차에 따라, 이버멕틴 및 밀베마이신 옥심을 포함하는 소프트 츠어블 조성물의 효과를 개에서의 개심장사상충에 대해 평가하였다. 처리군에서의 개를, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이버멕틴 및 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 밀베마이신 옥심의 투여량을 제공되도록 표 37 및 39 에서 기재한 이버멕틴 또는 밀베마이신 옥심을 함유하는 소프트 츠어블 조성물로 처리하였다. 연구의 마지막에서, 소프트 츠어블 조성물은 비처리 대조군에 비해 높은 수준의 효능을 갖는 것으로 발견되었다.

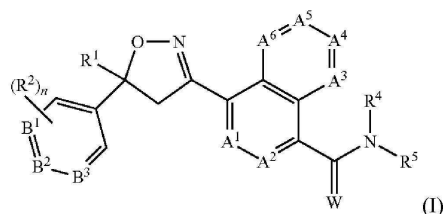
[0600] 상기 비제한적 실시예가 입증하는 바와 같이, 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 본 발명의 소프트 츠어블 수의학적 조성물은 포유동물 (예를 들어 개 및 고양이) 에서의 체외 기생충에 대해 우수한 장기 지속성 효능을 나타내며, 마크로시클릭 락톤 활성제와의 조합으로 하나 이상의 이속사졸린 활성제를 포함하는 조성물은 포유동물에서의 체내 기생충에 대해 매우 효과적이다.

[0601] 본 발명을 하기와 같이 번호매긴 단락에서 추가로 기술한다:

[0602] 1. 하기를 포함하는, 동물에서의 기생충 감염 또는 침입을 치료 및/또는 예방하기 위한 소프트 츠어블 수의학적 조성물:

[0603] a)

[0604] (i) 하나 이상의 하기 식 (I) 의 이속사졸린 활성제:



(I)

[0605]

[0606] [식 중:

[0607] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 은 독립적으로 CR^3 및 N 으로 이루어지는 군에서 선택되고, 단, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 중 최대 3 개가 N 이고;

[0608] B^1 , B^2 및 B^3 은 독립적으로 CR^2 및 N 으로 이루어지는 군에서 선택되고;

[0609] W 는 O 또는 S 이고;

[0610] R^1 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_7$ 알킬시클로알킬 또는 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 시클로알킬알킬 이고, 각각은 R^6 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;

[0611] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로젠, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬티오, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬티오, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬술폰, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬술폰, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬술폰, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬술폰, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 디알킬아미노, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알콕시카르보닐, -CN 또는 $-\text{NO}_2$ 이고;

- [0612] 각각의 R^3 은 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 할로시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_6 디알킬아미노, -CN 또는 $-NO_2$ 이고;
- [0613] R^4 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 알킬시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, C_2-C_7 알킬카르보닐 또는 C_2-C_7 알콕시카르보닐이고;
- [0614] R^5 는 H, OR^{10} , $NR^{11}R^{12}$ 또는 Q^1 ; 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 알킬시클로알킬 또는 C_4-C_7 시클로알킬알킬이고, 각각은 R^7 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나; 또는
- [0615] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소와 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 임의로는 N, S 및 O 로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 추가 원자를 함유하는 고리를 형성하고, 상기 고리는 C_1-C_2 알킬, 할로젠, -CN, $-NO_2$ 및 C_1-C_2 알콕시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환되고;
- [0616] 각각의 R^6 은 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, -CN 또는 $-NO_2$ 이고;
- [0617] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로젠; C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_8 디알킬아미노, C_3-C_6 시클로알킬아미노, C_2-C_7 알킬카르보닐, C_2-C_7 알콕시카르보닐, C_2-C_7 알킬아미노카르보닐, C_3-C_9 디알킬아미노카르보닐, C_2-C_7 할로알킬카르보닐, C_2-C_7 할로알콕시카르보닐, C_2-C_7 할로알킬아미노카르보닐, C_3-C_9 디할로알킬아미노카르보닐, 히드록시, $-NH_2$, -CN 또는 $-NO_2$; 또는 Q^2 이고;
- [0618] 각각의 R^8 은 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_6 디알킬아미노, C_2-C_4 알콕시카르보닐, -CN 또는 $-NO_2$ 이고;
- [0619] 각각의 R^9 는 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 할로시클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 할로알킬티오, C_1-C_6 알킬술피닐, C_1-C_6 할로알킬술피닐, C_1-C_6 알킬술포닐, C_1-C_6 할로알킬술포닐, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_6 디알킬아미노, -CN, $-NO_2$, 페닐 또는 피리디닐이고;
- [0620] R^{10} 은 H; 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 알킬시클로알킬 또는 C_4-C_7 시클로알킬알킬이고, 각각은 하나 이상의 할로젠으로 임의 치환되고;
- [0621] R^{11} 은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 알킬시클로알킬, C_4-C_7 시클로알킬알킬, C_2-C_7 알킬카르보닐 또는 C_2-C_7 알콕시카르보닐이고;
- [0622] R^{12} 는 H; Q^3 ; 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_7 알킬시클로알킬 또는 C_4-C_7 시클로알킬알킬이고, 각각은 R^7 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되거나; 또는
- [0623] R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착되는 질소와 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 임의로는 N, S 및 O 로 이루어지는 군에서 선택되는 하나의 추가 원자를 함유하는 고리를 형성하고, 상기 고리는 C_1-C_2 알킬, 할로젠, -CN, $-NO_2$ 및 C_1-C_2 알콕시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 치환기로 임의 치환되고;

- [0624] Q^1 은 페닐 고리, 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리, 또는 8-, 9- 또는 10-원 융합 바이시클릭 고리계 (1 개 이하의 0, 1 개 이하의 S 및 3 개 이하의 N 에서 선택되는 1 개 내지 3 개의 헤테로원자를 임의 함유함) 이고; 각각의 고리 또는 고리계는 R^8 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- [0625] 각각의 Q^2 는 독립적으로 페닐 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이고, 각각의 고리는 R^9 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- [0626] Q^3 은 페닐 고리 또는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리이고, 각각의 고리는 R^9 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의 치환되고;
- [0627] n 은 0, 1 또는 2 임]; 또는
- [0628] (ii) 전신 작용 활성제가 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합인, 체내 기생충에 대해 활성인 하나 이상의 전신 작용 활성제; 또는
- [0629] (iii) 전신 활성제가 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세토니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 또는 하나 이상의 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합인, 하나 이상의 식 (I) 의 이속사졸린 활성제 및 하나 이상의 전신 작용 활성제의 조합; 및
- [0630] b) 약학적으로 허용가능한 담체.
- [0631] 2. 하기와 같은 단락 1 의 소프트 치어블 수의학적 조성물:
- [0632] W 가 0 이고;
- [0633] R^4 가 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0634] R^5 가 $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$ 이고;
- [0635] 각각의 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 이 CH 이고;
- [0636] R^1 이 R^6 에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 각각 임의 치환되는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0637] R^6 이 할로젠 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0638] B^1 , B^2 및 B^3 이 독립적으로 CH, C-할로젠, $C-C_1-C_6$ 알킬, $C-C_1-C_6$ 할로알킬 또는 $C-C_1-C_6$ 알콕시임.
- [0639] 3. 하기와 같은 단락 1 의 소프트 치어블 수의학적 조성물:
- [0640] W 가 0 이고;
- [0641] R^1 이 CF_3 이고;
- [0642] B^2 가 CH 이고;
- [0643] B^1 이 C-Cl 이고;
- [0644] B^3 이 $C-CF_3$ 이고;
- [0645] 각각의 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 및 A^6 이 CH 이고;

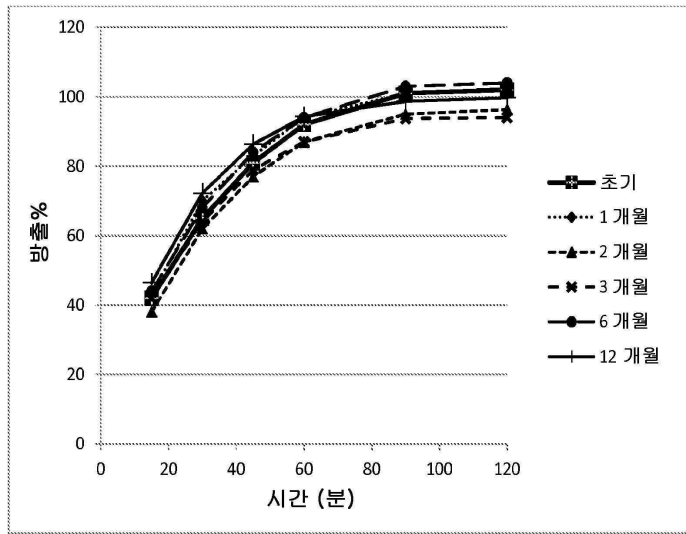
- [0646] R^4 가 H 이고;
- [0647] R^5 가 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 임.
- [0648] 4. 담체가 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 착향료, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 용매, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 습윤제, 임의로는 산화방지제, 및 임의로는 보존제를 포함하는, 단락 1 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0649] 5. 하나 이상의 충전제가 대두 단백질 분말, 옥수수 전분, 또는 이의 혼합물인 단락 4 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0650] 6. 결합제가 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이의 조합인 단락 4 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0651] 7. 용매가 액체 폴리에틸렌 글리콜 또는 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 또는 이의 조합인 단락 4 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0652] 8. 계면활성제가 폴리에틸렌 글리콜 히드록시스테아레이트인 단락 4 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0653] 9. 습윤제가 글리세린인 단락 4 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0654] 10. 착향료가 인공 고기향 또는 소고기향인 단락 4 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0655] 11. 하기를 포함하는 단락 4 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물:
- [0656] a) 옥수수 전분, 전호화 옥수수 전분, 옥수수 글루텐 박 및 대두 단백질 분말, 또는 이의 조합에서 선택되는 충전제;
- [0657] b) 액체 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 카르보네이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/리놀레익 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭/숙시닉 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트, 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트 및 폴리글리콜화 글리세라이드, 또는 이의 조합에서 선택되는 용매;
- [0658] c) 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 비닐 아세테이트 및 비닐피롤리돈의 공중합체, 감자 전분 및 옥수수 전분, 또는 이의 조합에서 선택되는 결합제;
- [0659] d) 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 세틸 알코올, 글리세린 모노스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이의 조합에서 선택되는 습윤제;
- [0660] e) 글리세릴 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르, 폴리비닐 알코올, 폴리소르베이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 글리세롤 카프릴레이트/카프레이트, 폴리글리콜화 글리세라이드 및 폴리에틸렌 글리콜 히드록시스테아레이트, 또는 이의 조합에서 선택되는 계면활성제; 및
- [0661] f) 천연 또는 합성 소고기향 또는 고기향.
- [0662] 12. 약 1 내지 약 20 중량% 의 농도로 식 (I) 의 화합물을 포함하는 단락 11 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물.
- [0663] 13. 하기와 같은 단락 12 의 소프트 츠어블 수의학적 조성물:
- [0664] a) 충전제가 옥수수 전분 및 대두 단백질 분말의 조합이고 약 30% 내지 약 50% (w/w) 의 농도로 존재함;
- [0665] b) 용매가 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드의 혼합물이고 약 5% 내지 약 20% (w/w) 의 농도로 존재함;
- [0666] c) 결합제가 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐피롤리돈, 또는 이의 조합이고 약 5% 내지 약 15% (w/w) 의 농도로 존재함;
- [0667] d) 습윤제가 글리세린이고 약 5% 내지 약 20% 의 농도로 존재함;
- [0668] e) 계면활성제가 폴리에틸렌 글리콜 12-히드록시스테아레이트 또는 폴리옥실 수소화 피마자 오일이고 약 1% 내

지 약 5% (w/w) 의 농도로 존재함.

- [0669] 14. 식 (I) 의 화합물이 약 1 내지 약 5 중량% 의 농도로 존재하는 단락 12 의 소프트 휴어블 수의학적 조성물.
- [0670] 15. 식 (I) 의 화합물이 약 10 내지 약 20 중량% 의 농도로 존재하는 단락 12 의 소프트 휴어블 수의학적 조성물.
- [0671] 16. 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트 니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 활성제인 전신 작용 활성제를 포함하는 단락 1 의 소프트 휴어블 수의학적 조성물.
- [0672] 17. 하나 이상의 식 (I) 의 이속사졸린 활성제, 및 하나 이상의 마크로시클릭 락톤, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트 니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 전신 작용 활성제의 조합을 포함하는 단락 1 의 소프트 휴어블 수의학적 조성물.
- [0673] 18. 마크로시클릭 락톤이 에프리노벡틴, 이버멕틴, 셀라벡틴, 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 밀베마이신 옥심, 또는 목시벡틴, 또는 이의 조합인 단락 17 의 소프트 휴어블 수의학적 조성물.
- [0674] 19. 이속사졸린 활성제가 4-[5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사졸릴]-N-[2-옥소-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]에틸]-1-나프탈렌카르복사미드이고 전신 작용 활성제가 아버멕틴, 밀베마이신 옥심 또는 목시벡틴, 또는 이의 조합인 단락 17 의 소프트 휴어블 수의학적 조성물.
- [0675] 20. 단락 1 의 유효량의 소프트 휴어블 수의학적 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입 및/또는 감염의 치료 및/또는 예방 방법.
- [0676] 21. 조성물이 이속사졸린 활성제를 포함하고, 이속사졸린 활성제가 4-[5-[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-4,5-디히드로-5-(트리플루오로메틸)-3-이속사졸릴]-N-[2-옥소-2-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]에틸]-1-나프탈렌카르복사미드인 단락 20 의 방법.
- [0677] 22. 소프트 휴어블 조성물이 하나 이상의 아버멕틴 또는 밀베마이신 화합물, 하나 이상의 벤즈이미다졸 활성제, 하나 이상의 스피노신 화합물, 하나 이상의 스피노소이드 화합물, 레바미솔, 피란텔, 모란텔, 프라지판텔, 클로산텔, 클로르술론, 하나 이상의 아미노 아세트 니트릴 활성제, 하나 이상의 곤충 성장 조절제, 하나 이상의 네오니코티노이드 및 하나 이상의 아릴로아졸-2-일 시아노에틸아미노 활성제, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 전신 작용 활성제를 포함하는 단락 20 의 방법.
- [0678] 23. 기생충이 벼룩 또는 진드기인 단락 20 의 방법.
- [0679] 24. 기생충이 선충, 촌충, 흡충 또는 사상충인 단락 21 의 방법.
- [0680] 25. 동물에서의 기생충 침입 및/또는 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 소프트 휴어블 수의학적 조성물의 제조에 있어서의 단락 1 의 식 (I) 의 화합물의 용도.
- [0681] * * *
- [0682] 본 발명의 각종 구현예를 상세하게 기재함으로써, 본 발명의 취지 또는 범주에서 벗어나는 일 없이 본 발명의 명백한 수많은 변형이 가능하기 때문에, 상기 단락에 의해 정의된 본 발명이 상기 상세한 설명에 나타난 특정 세부사항에 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

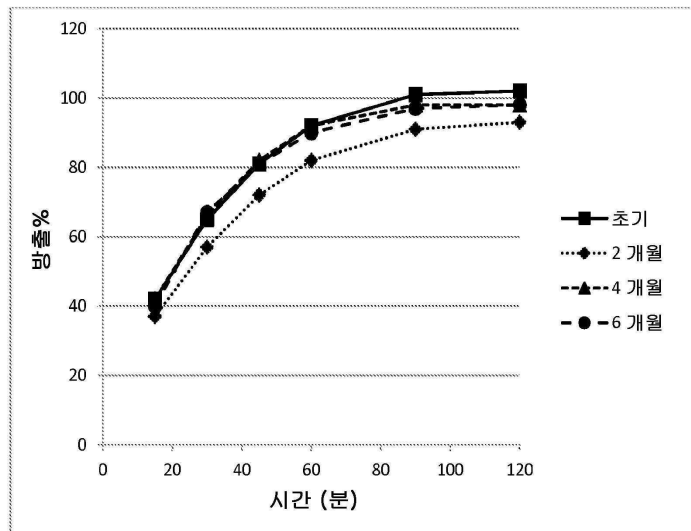
도면

도면1



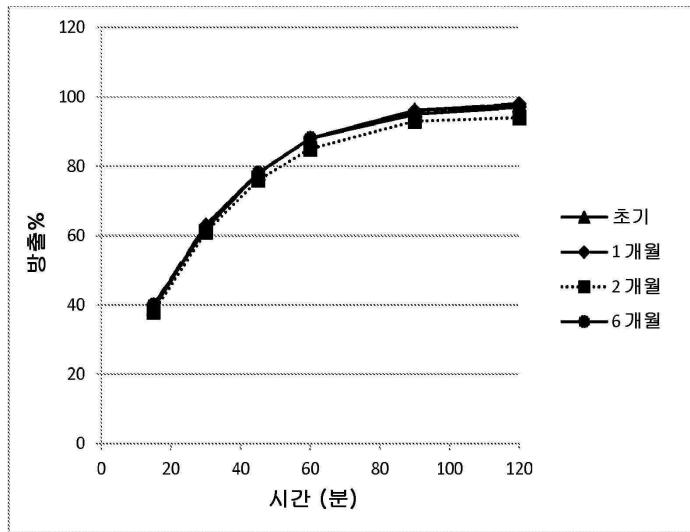
도 1: 25°C/60%RH 에서 보관한 2g 키토산결정의 평균 용해도

도면2



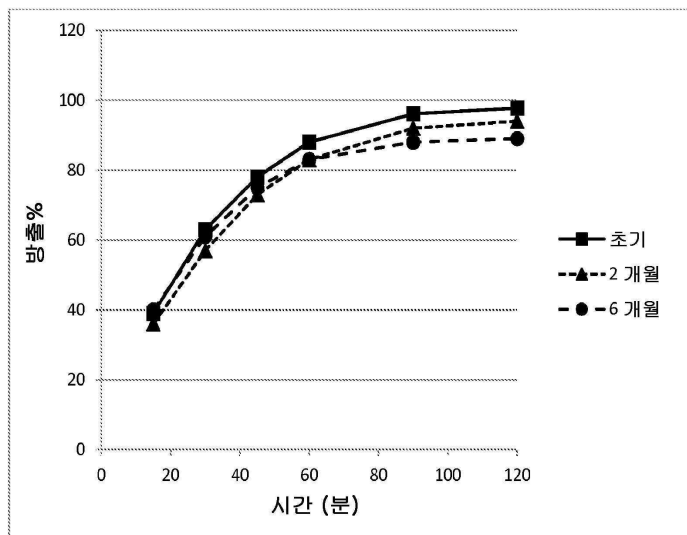
도 2. 40°C/75%RH 에서 보관한 2g 키토산결정의 평균 용해도

도면3



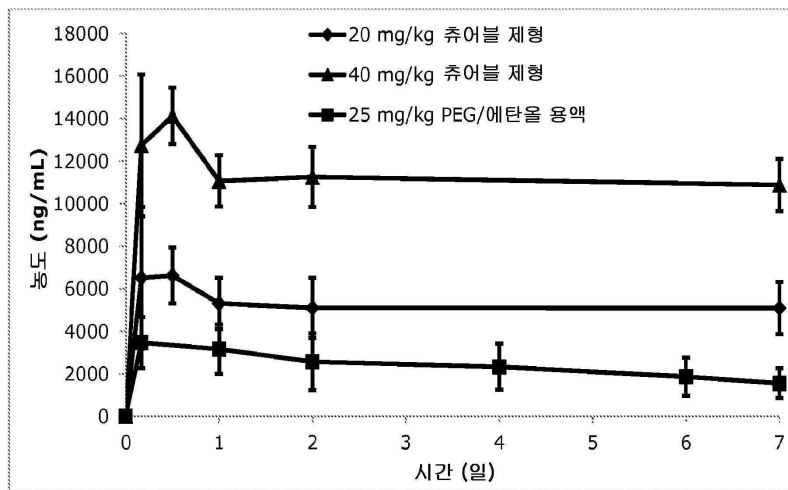
도 3. 25°C/60%RH 에서 보관한 4g 키토산의 평균 용해도

도면4



도 4. 40°C/75%RH 에서 보관한 4g 키토산의 평균 용해도

도면5



도 5: 츠어블 조성물로부터의 화합물 A 의 혈장 농도