

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5042997号
(P5042997)

(45) 発行日 平成24年10月3日 (2012. 10. 3)

(24) 登録日 平成24年7月20日 (2012. 7. 20)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 K 31/277 (2006. 01)
A 6 1 K 47/20 (2006. 01)
A 6 1 K 47/22 (2006. 01)
A 6 1 K 47/14 (2006. 01)
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)

A 6 1 K 31/277
A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 9/08

請求項の数 12 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-513550 (P2008-513550)
(86) (22) 出願日 平成18年5月18日 (2006. 5. 18)
(65) 公表番号 特表2008-542271 (P2008-542271A)
(43) 公表日 平成20年11月27日 (2008. 11. 27)
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/019284
(87) 国際公開番号 W02006/127399
(87) 国際公開日 平成18年11月30日 (2006. 11. 30)
審査請求日 平成21年5月15日 (2009. 5. 15)
(31) 優先権主張番号 60/683, 949
(32) 優先日 平成17年5月24日 (2005. 5. 24)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 309040701
ワイス・エルエルシー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
7 9 4 O. マジソン, ファイブ ジラルダ
ファームズ
(74) 代理人 100096666
弁理士 室伏 良信
(74) 代理人 100131934
弁理士 ▲高▼橋 宏次
(74) 代理人 100137040
弁理士 宮澤 純子
(74) 代理人 100133927
弁理士 四本 能尚

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外部寄生虫の制御のための、メタフルミゾンを含む多目的高充填濃縮組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

局所投与用の組成物であって、重量対容量ベースで：

5 % ~ 2 5 % のメタフルミゾン；
0 % ~ 1 5 % のジメチルスルホキシド；
2 % ~ 1 5 % の界面活性剤；および
5 0 % ~ 8 0 % の γ -ヘキサラクトン

を含む、組成物。

【請求項 2】

局所投与用の組成物であって、重量対容量ベースで：

5 % ~ 2 5 % のメタフルミゾン；
0 % ~ 1 5 % のジメチルスルホキシド；
2 % ~ 1 5 % の界面活性剤；および
5 0 % ~ 8 0 % の酢酸 1-メトキシ-2-プロピル

を含む、組成物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の組成物であって、1 5 % ~ 2 5 % のメタフルミゾンを含む、組成物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、前記界面活性剤が、非イオン性低

10

20

泡性界面活性剤である、組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、前記界面活性剤が、2 % ～ 8 % w / v のレベルで存在する、組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、1 種以上の保存剤、着色剤、酸化防止剤または安定剤を更に 2 % まで含む、組成物。

【請求項 7】

温血動物における外部寄生虫の感染または外寄生を予防または処置するための、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 8】

請求項 7 に記載の組成物であって、前記動物が、ウシ、ヒツジ、ウマ、ラクダ、シカ、ブタ、ヤギ、イヌ、ネコおよびトリからなる群より選択される、組成物。

【請求項 9】

局所投与用の組成物であって、重量対容量ベースで：

5 % ～ 25 % のメタフルミゾン；

10 % のジメチルスルホキシド；

2 % ～ 8 % の界面活性剤；および

50 % ～ 60 % の γ -ヘキサラクトン

を含む、組成物。

20

【請求項 10】

請求項 9 に記載の組成物であって、該組成物が、プアーオン組成物としての使用のために更に希釈される、組成物。

【請求項 11】

局所投与用の組成物であって、重量対容量ベースで：

5 % ～ 25 % のメタフルミゾン；

10 % のジメチルスルホキシド；

2 % ～ 8 % の界面活性剤；および

50 % ～ 60 % の酢酸 1-メトキシ-2-プロピル

を含む、組成物。

30

【請求項 12】

請求項 11 に記載の組成物であって、該組成物が、散布剤または飼料／水用の添加物としての使用のために更に希釈される、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、同時係属中の 2005 年 5 月 24 日出願の米国仮出願第 60 / 683, 949 号による優先権を主張しており、その開示内容全体が、本明細書中で参考として援用される。

【背景技術】

40

【0002】

(発明の背景)

一般に温血動物に感染する節足動物外部寄生虫としては、マダニ、ダニ、シラミ、ノミ、クロバエ類、ヒツジの外部寄生虫である *Lucilia* sp.、刺咬性昆虫（ヒツジシラミバエ (*Melophagus ovinus*) を含む) および体内移行性の双翅類の幼虫（例えば、ウシ中の *Hypoderma* sp. および *Dermatobia*、ウマ中の *Gastrophilus*、ならびに齧歯動物中の *Cuterebra* sp.）が挙げられる。

【0003】

メタフルミゾン (*metaflumizone*) は、温血動物における外部寄生虫によ

50

る感染の予防および制御に有用である。この活性物質の局所投与が、この化合物を投与するための好ましい方法である。

【0004】

温血動物における外部寄生虫の感染または外寄生に対する有用な保護を提供するためには、比較的高い充填量（high load）の活性物質を有する処方物を使用することが望ましいが、そのような処方物は、処方物の物性に関しても、また、その活性物質の化学的安定性に関しても安定でなければならない。メタフルミゾン[®]は、動物上の、特に、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコおよびウマ）および家畜（例えば、ウシ、ヒツジおよびヤギ）上のノミおよびマダニの制御に対する特定の用途が見出された数種の有用な殺虫剤のうちの1種である。メタフルミゾンは、コンパニオンアニマルにおけるノミおよびマダニから4～6週間の保護を提供し得る点で特に有利であるが、適切な処方物が開発され得るならば、多くの他の種に対しても潜在的に有用である。それにもかかわらず、メタフルミゾンは、多くの溶媒におけるその不溶性、および第一級アルコールの存在下でのその不安定性により、処方が難しくなっている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

比較的高い充填量のメタフルミゾンを含み、外部寄生虫の外寄生からの保護を提供する局所投与用の多目的組成物を提供することが、本発明の目的である。最も好都合には、この処方物は、濃縮物として機能し得、簡単な改変により、多種多様な他の動物のための使用に拡張され得る。したがって、この濃縮された処方物は、小容量のスポットオン（spot-on）処方物として、例えば、コンパニオンアニマルの保護のために利用され得るのに対し、更なる希釈物が、家畜用の慣習的なプアーオン（pour-on）生成物として利用され得、更なる希釈物が、多様な投薬容量でエアゾールスプレーもしくはポンプスプレーを通じて送達される乳化散布剤および／または飼料への適用に利用可能である。

20

【0006】

動物において、特に温血動物において、本発明の組成物を使用して、コナダニの外寄生または節足動物外部寄生虫の外寄生を予防または処置するための方法を提供することもまた、本発明の目的である。

【0007】

投与に対する皮膚の副作用を避けるのに十分に穏やかで強くないが、保護に必要とされる期間にわたり動物の皮膚および／または外被に保持される能力を有する処方物を用い、局所的に適用される活性物質により温血動物におけるそのような昆虫の繁殖を長期間にわたり低減または制御することが、本発明の別の目的である。

30

【0008】

本発明のこれらおよび他の目的は、以下および別添の特許請求の範囲に提示される本発明についての記載から、より明らかとなる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

（発明の要旨）

本発明は、局所投与用の高充填濃縮組成物であって、重量対容量ベースで：

約5%～約25%のメタフルミゾン；

約0%～約15%の架橋剤；

約2%～約15%の界面活性剤；および

約50%～約80%のキャリア溶媒

を含む組成物を提供する。

40

【0010】

本発明は、温血動物における外部寄生虫の感染または外寄生を予防または処置するための方法を更に提供し、この方法は、殺コナダニ有効量または殺節足動物外部寄生虫有効量の本発明の組成物を、上記動物に局所投与する工程を包含する。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

(発明の詳細な説明)

本発明に従い、高充填濃縮組成物は、メタフルミゾン；必要に応じて、架橋剤または経皮吸収促進剤、界面活性剤、およびキャリア溶媒を含む。本発明はまた、上記処方物の局所投与により、温血動物におけるコナダニまたは節足動物外部寄生虫の感染または外寄生を予防または処置するための方法を提供する。

【0012】

本発明の好ましい高充填濃縮組成物は、重量対容量ベースで：

約5%～約25%のメタフルミゾン；

約0%～約15%の架橋剤；

約2%～約15%、特に約2%～約8%の界面活性剤；および

約50%～約80%のキャリア溶媒

を含む。

【0013】

特定の実施形態において、約15%～約25%（例えば、約20%）のメタフルミゾンが組成物中に含まれる。特定の実施形態において、約5%～約15%（例えば、約10%）の架橋剤が含まれる。特定の実施形態において、約50%～約60%のキャリア溶媒が含まれる。

【0014】

特定の理論により縛られることを望まないが、本発明の組成物は、界面活性剤とメタフルミゾンとの間の物理的および／または化学的相互作用のおかげで必要な安定性を有している。その相互作用の正確な性質は知られていないが、得られる処方物が、活性物質の効力を喪失することなく確実に長期にわたり望ましい物理的性質を保持するように、界面活性剤が、溶液中のメタフルミゾンを安定させると思われる。更に、この処方物は、望ましい期間にわたり、動物の皮膚および／または毛の上または内に保持され、放出されるのに十分な粘性を有する。

【0015】

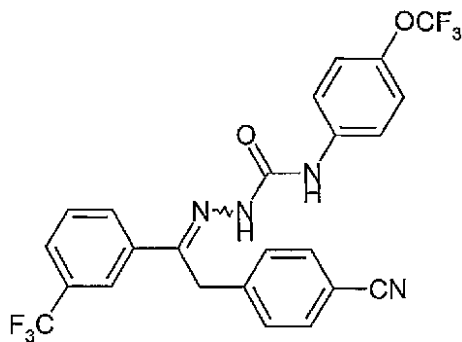
特徴的に、これらの高充填濃縮組成物が、種々の他の様式での適用のための、すなわち、大型動物用のプアーオンとして、大型動物用すなわち戸外での使用のための散布剤として、および処置下にある動物の飼料および／または水への添加用の水による希釈可能な（water-dilutable）処方物としての使用のために、更に薄めた組成物を調製するために更に利用され得ることが見出された。これは、希釈および使用のために最終使用者に送られ得る濃縮処方物を提供する、または組成物を調製するために中間処方業者に送られ得る濃縮処方物を提供する、という二重の利点を有する。したがって、この処方物中のメタフルミゾンの高充填は、「スポットオン」処方物（例えば、コンパニオンアニマル用、特にネコ用）として使用するための小容量の処方物を提供する。次いで、この濃縮物は、プアーオンとしての使用または散布剤中での使用のために適切な有機溶媒により希釈され得、あるいは水で希釈されて飼料／水用の添加物を提供し得る。

【0016】

メタフルミゾンならびに獣医学的適用におけるその使用は、米国特許第5,543,573号および米国公開出願第2004-0122075A1号に記載されており、これらは共に、本明細書中で参考として援用される。化学的には、メタフルミゾンは、（EZ）-2-[2-（4-シアノフェニル）-1-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]エチリデン]-N-[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]ヒドラジンカルボキサミドとして知られている。

【0017】

【化 1】



10

本発明の組成物における使用に適した架橋剤または経皮吸収促進剤としては、アルキルメチルスルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシドおよびテトラデシルメチルスルホキシド）；ピロリドン（例えば、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドンおよびN-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン）；ラウロカプラム（laurocapram）；および種々雑多な溶媒（例えば、アセトン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドおよびテトラヒドロフルフリルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。他の架橋剤としては、両親媒性物質（例えば、L-アミノ酸および脂肪酸）が挙げられる。更なる架橋剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition (1995), pp. 1583)に開示されている。最終用途が、局所適用のためである場合は、典型的に架橋剤は、処方物の約10% w/vのレベルで使用されるが、これは、特にその組成物の最終用途が経口投与である場合に变化し得る。

20

【0018】

本発明で利用される界面活性剤は、単一の界面活性剤、または2種以上の界面活性剤の混合物であり得、これも、組成物の最終用途が局所であるかまたは経口であるかにある程度依存する。界面活性剤は、非刺激性および非毒性であるべきである。非イオン性低泡界面活性剤（例えば、アルコールアルコキシレート界面活性剤）が好ましく、Uniqemaにより商品名Synperonic（登録商標）NCA 810、830および850で販売されているものが特に適している。他の有用な界面活性剤は、ノニルフェノールエトキシレートであり、商品名Tergitol（登録商標）NPでthe Dow Chemical Companyにより販売されているものが好ましい。更なる界面活性剤（適切に選択された陰イオン界面活性剤および陽イオン界面活性剤を含む）もまた、本発明の処方物に利用され得る。特に有用な特性は、陰イオン界面活性剤（例えば、ジオクチルスルホサクシネート塩）に見出される。

30

【0019】

典型的に、界面活性剤は、組成物の約2%～約15% w/v、特に、約2%～約8% w/vのレベルで利用されるが、このレベルは、組成物の最終用途によりいくらか変化し得る。この濃縮物の最終用途がスプレー処方物としての場合、または水分散性の飼料/水用の添加物としての場合、希釈された処方物を1つの相にするために更なる界面活性剤を加えることが望ましくあり得る。これにより、散布剤がスプレーノズルを塞がないことを確実にし、活性物質が希釈された生成物中に等しく分散されることを確実にする。その場合、更なる界面活性剤を、濃縮処方物に加えるかまたは希釈溶媒を含む最終用途の処方物に加える。有機溶媒希釈物との使用に特に有用な界面活性剤は、非イオン性界面活性剤（例えば、商品名Cremophor（登録商標）で販売されているポリオキシシル35ヒマシ油）である。

40

【0020】

本発明の組成物のためのキャリア溶媒は、単一の溶媒または溶媒の混合物であり得る。第一級アルコールの存在下でのメタフルミゾンの不安定性により、好ましい溶媒は、非ヒ

50

ドロキシル基含有溶媒、特に、 γ -ヘキサラクトン (γ -カプロラクトン; エチルブチロラクトン; γ -エチル-n-ブチロラクトン; ヘキサノリド-1, 4 (hexanolide-1, 4); 4-ヒドロキシヘキサン酸 γ -ラクトンまたはトンカリド (tonkalide) としても知られている) 等である。必要に応じて、他のそのような溶媒 (例えば、N, N-ジエチル-m-トルアミド、オイカリプトール、ジメチルイソソルビド、アジピン酸ジイソプロピルおよび/または酢酸1-メトキシ-2-プロピル) が、キャリア溶媒を含めるために γ -ヘキサラクトンと組み合わせて利用され得る。

【0021】

本発明の高充填濃縮組成物を製造するために、メタフルミゾンを経済的に溶媒または溶媒に溶解させ、界面活性剤および架橋剤 (望ましい場合) をこの混合物に加える。次いで、この組成物は高充填スポットオンとして利用され得るか、または更なる使用のために更に希釈され得る。

10

【0022】

温血動物への局所投与用に特に好ましい組成物は、重量対容量ベースで約5%~約25%のメタフルミゾン; 約10%の架橋剤 (特に、ジメチルスルホキシド); 約2%~8%の非イオン性低泡界面活性剤; および約50%~60%のキャリア溶媒 (特に、 γ -ヘキサラクトン) を含む。

【0023】

本発明の高充填濃縮組成物は、当該技術分野において公知の他の薬剤 (例えば、保存剤 (例えば、メチルパラベンおよびプロピルパラベン)、着色剤、酸化防止剤など) を更に含む。一般的に、これらの薬剤は、重量対容量ベースで約2%までの量で組成物中に存在する。

20

【0024】

局所的に投与される場合、本発明の組成物は、温血動物 (例えば、ウシ、ヒツジ、ウマ、ラクダ、シカ、ブタ、ヤギ、イヌ、ネコ、トリ等) における外部寄生虫の感染および外寄生を予防または処置するのに、長期間にわたり非常に有効である。コンパニオン動物への適用のための代表的な投薬量は、例えば、イヌについては20mg/kg、そしてネコについては40mg/kgであるが、5mg/kgまで下げた低投薬量でも、大型動物 (例えば、ウマおよびウシ) に対して効力を示す。

【0025】

30

本発明の更なる理解を促進するために、以下の実施例が、主にその特定の実施形態を例示するために提示される。本発明は、特許請求の範囲において規定される通りである場合を除き、実施例により制限されると考えるべきではない。

【実施例】

【0026】

(実施例1)

(スポットオン剤としての使用に適したメタフルミゾン高充填濃縮物の調製)

10gのDMSOに、40gの γ -ヘキサラクトンを加える。この溶媒混合物に、20gのメタフルミゾンを加える。穏やかな熱 (40°C) を使用して、溶解のプロセスを促進し得る。得られた溶液に、攪拌しながら、6gのSynperonic (登録商標) NC A830という銘柄のアルコールアルコキシレート界面活性剤を加える。 γ -ヘキサラクトンで100mlにする。

40

【0027】

こうして処方された組成物は、ネコに対する「スポットオン」 (局所的少量) 処置として適用され得る。

【0028】

この処方物の効力を、以下の効力の表に示す。

【0029】

【表 1】

処置後の 日数	2	15	29	57
非処置の コントロール群 ネコ1匹当たりの ノミの数	53.9	83.9	62.9	65.2
20% メタフルミゾン スポットオン 40mg/kg 効力 %	100.0	100.0	100.0	97.1

10

(実施例 2)

(実施例 1 の高充填濃縮物からのメタフルミゾンプアーオンの調製)

実施例 1 で調製された高充填濃縮物 25 ml に、全量 100 ml となるように適量の γ-ヘキサラクトンを加える。これは、200 Kg の体重の 5 頭のウシを各 5 mg / kg の用量割合で処理するのに十分なメタフルミゾンおよび容量を有するプアーオン処方物を提供する。

【0030】

(実施例 3)

20

(メタフルミゾン散布剤または飼料／水用の補給物を調製するための濃縮物としての使用のための高充填濃縮物の調製)

12.59 g のメタフルミゾンを穏やかな熱 (約 40℃) を用いてジメチルイソソルビドに加える。この溶液に、攪拌しながら、109.92 g の Cremophor (登録商標) EL (BASF Aktiengesellschaft より販売されるポリエトキシ化されたヒマシ油) を加え、続いて、全量 200 ml となるように適量の酢酸 1-メトキシ-2-プロピルを加える。得られた溶液を使用直前まで保管し、使用の際に、この溶液を、散布剤 (17 ml の濃縮物を 3500 ml の水で希釈) としての使用のために、または飼料／水用添加物 (ほぼ同様な比率で希釈) としての使用のために水で希釈し得る。

【0031】

30

この処方物を、体重 1 kg 当たり 10 mg のメタフルミゾン濃縮物を水で希釈し、メタフルミゾンのハジラミに対する効果を試験するために、1 動物当たり 1500 ml でヒツジに適用した。

【0032】

【表 2】

処置後の 日数	7	14	21	28
非処置の コントロール群 動物1頭当たりの シラミの数	140.2	293.2	542.2	824.8
10mg/kg メタフルミゾン ボディースプレー として投与 効力 %	100	100	100	100

40

(実施例 4)

(種々の界面活性化学物質および溶媒系を用いたスポットオン処方物の調製、% w / v)

【0033】

50

【表 3】

成分	処方物 5	処方物 6	処方物 7	処方物 8
メタフルミゾン	25	25	25	25
DMSO	35	0	0	0
Tergitol® NP13	5	5	0	10
Synperonic® NCA 830	0	0	0	0
Aerosol OT® (スルホコハク酸ジ オクチルナトリウム)	0	0	12.5	0
エタノール	0	0	0	10
エチレングリコール プロピレンエーテル	0	35	0	0
γ-ヘキサラクトン	適量	適量	適量	適量

10

成分	処方物 9	処方物 10	処方物 11	処方物 12
メタフルミゾン	20	20	20	20
Tergitol® NP13	0	0	0	5
N,N- ジエチルトルアミド	10	10	10	0
シネオール	10	10	10	0
DMSO	0	0	0	10
Crodamol® PMP (ポリオキシプロピレン (2)ミリスチルエーテル プロピオナート)	0	1	0	0
イソプロピル ミリスレート	0	0	1	0
γ-ヘキサラクトン	適量	適量	適量	適量

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 33/14 (2006.01) A 6 1 P 33/14

(72)発明者 オルブライト, ロバート ビー.
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 9 1 4, チャルフォント, グリーン バリー ウェイ
2 1 3

(72)発明者 サブニス, ショブハン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 4, ペニントン, キャリー ストリート 4

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開2004-143172 (JP, A)
特開昭52-122619 (JP, A)
特開昭63-156716 (JP, A)
特開2004-196795 (JP, A)
国際公開第2004/004677 (WO, A1)
特表2006-502987 (JP, A)
特開平07-145077 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/277

A61K 9/00-9/72

A61K 47/00-47/48

A61P 33/14