

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4320173号
(P4320173)

(45) 発行日 平成21年8月26日(2009.8.26)

(24) 登録日 平成21年6月5日(2009.6.5)

(51) Int.Cl.

F 1

AO1N 51/00	(2006.01)	AO1N 51/00
AO1N 53/08	(2006.01)	AO1N 53/00 508C
AO1P 7/02	(2006.01)	AO1P 7/02

請求項の数 8 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2002-545483 (P2002-545483)	(73) 特許権者	503106111 バイエル・ヘルスケア・エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成13年11月26日 (2001.11.26)		アメリカ合衆国ニューヨーク州10591 タリータウン・ホワイトプレインズロード 555
(65) 公表番号	特表2004-514682 (P2004-514682A)	(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(43) 公表日	平成16年5月20日 (2004.5.20)	(72) 発明者	アーサー, ロバート・ジー アメリカ合衆国カンザス州66206リー ウッド・サガモア8103
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/044084		
(87) 國際公開番号	W02002/043494		
(87) 國際公開日	平成14年6月6日 (2002.6.6)		
審査請求日	平成16年10月4日 (2004.10.4)		
(31) 優先権主張番号	09/727,117		
(32) 優先日	平成12年11月30日 (2000.11.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

前置審査

審査官 富永 保

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】強化された殺ダニ活性のための組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ペルメトリン (permethrin) 及び イミダクロブリド (imidacloprid) の組合せを含んでなる動物における寄生性ダニ類の抑制のための薬剤。

【請求項 2】

ペルメトリン 及び イミダクロブリド が 2 つの別の調剤に含まれる請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

ペルメトリン 及び イミダクロブリド が共通の調剤に含まれる請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 4】

調剤の全重量に基づいて、ペルメトリン が 0.1 ~ 60 重量 % の濃度で存在し、そして イミダクロブリド が 0.001 ~ 25 重量 % の濃度で存在する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 5】

調剤の全重量に基づいて、ペルメトリン が 40 ~ 60 重量 % の濃度で存在する請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 6】

調剤の全重量に基づいて、イミダクロブリド が 8 ~ 10 重量 % の濃度で存在する請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 7】

10

20

哺乳類における寄生性ダニ類の抑制のための請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 8】

皮膚に適用するための請求項 1 ~ 7 のいずれかに 1 項に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の背景]

発明の分野：本発明は、ピレスロイド及びニコチニル化合物の組合せにより或る種の寄生性昆虫及びダニ類を抑制するための組成物に関する。さらに特定的には、本発明は哺乳類及び居住地 (premises) 上のダニ類 (acarids)、特にダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) に対する強化された活性を生ずるピレスロイド及びクロロニコチニル化合物の組合せを含む組成物に関する。

10

【0002】

先行技術の簡単な記述：本明細書において特に興味深いのは、ノミ類のような昆虫ならびにダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) のようなダニ類 (acarids) に対して有効な組成物である。ピレスロイドはダニ類に対して有用であることが知られている。例えば、米国特許第 5,236,954 号は、液相以外の物理的相にある他のピレスロイド - 含有調剤のための基剤として用いられ得る、50% w/w より高い濃度におけるピレスロイドの液相組成物ならびに殺寄生虫剤としてのその使用法を開示している。ニコチニル化合物、特にクロロニコチニル化合物もノミ類に対して有効であることが知られている。PCT 出願 WO 93/24002 は、ある種の 1-[N-(ハロ-3-ピリジルメチル)]-N-メチルアミノ-1-アルキルアミノ-2-ニトロエチレン誘導体が、家畜におけるノミ類に対する全身的使用に適していることを開示している。米国特許第 6,001,858 号はクロロニコチニル化合物の皮膚的適用を開示しており、それは動物上のノミ類、シラミ類又はハエ類のような寄生性昆虫の抑制に特に適している。

20

【0003】

しかしながら、ニコチニル化合物にピレスロイドを加えることが、ノミ類に対するニコチニル化合物の活性に悪影響を与えるにピレスロイドの活性を強化するか否かは知られていなかった。驚くべきことに、ピレスロイドとニコチニル化合物の組合せが強化された殺ダニ活性を生じ、且つノミ類に対する持続的な (continued) 優れた活性を保持することが見出された。

30

【0004】

[発明の概略]

前記に従い、本発明はピレスロイド及びニコチニル化合物を含む活性成分の組合せを含有する、寄生性昆虫及びダニ類の抑制のための組成物を包含する。組成物は、哺乳類上の寄生性ダニ類及び昆虫、特にダニ類 (ticks)、ダニ類 (mites) 及びノミ類の皮膚的抑制ならびにノミ類、ダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) ならびに他の感受性の昆虫の居住地抑制 (premise control) に特に適している。本明細書においては「抑制」または「抑制する」という用語により、好ましくは昆虫及びダニ類を、少なくとも 80% が適用から数日以内、好ましくは 2 日以内に死亡する程度まで殺すことにより、昆虫及びダニ類を無害にすることを意味する。好ましい態様では、処置される標的には昆虫及び / 又はダニ類が蔓延している。組合せという用語により、2 種の活性成分を一緒に又は別にだが同時に適用する管理方式 (regimen) を意味する。

40

【0005】

現在好ましい態様において、本発明はペルメトリン及びイミダクロプリドの組合せを含む組成物を包含する。これらの活性成分の組合せは、ダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) のようなダニ類に対する活性 (抑制) の開始ならびにダニ類 (ticks) 及びノミ類に対する長期活性 (抑制) を有意に強化する相乗的効果を生ずることが見出された。これはどちらかと言うと予期に反しており、それはイミダクロプリド又はペルメトリンが単独では一般にダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) のようなダニ類に対

50

して限られた活性を有し且つペルメトリンが単独では一般にノミ類に対する限られた活性及び短い活性の持続時間を有するからである。驚くべきことに、ペルメトリンと組合わされたイミダクロプリドはこれらの寄生虫に対する殺害活性を有意に強化し、かくして優れた抑制を与えることが見出された。さらに、ノミ類に対する組合せの使用において、イミダクロプリドの活性はペルメトリンによって負に影響されなかった。下記において本発明をさらに詳細に記述する。

【0006】

[発明の詳細な記述]

上記に示したとおり、本発明は、ノミ類へのニコチニル化合物の活性への悪影響を生ずることなく強化された殺ダニ活性を与えるのに有効な濃度におけるピレスロイドとクロロニコチニル化合物の組合せを含む組成物に関する。ペルメトリン、シフルトリン (cyfluthrin)、フルメトリン (flumethrin) 及びフェンバレレート (fenvalerate) のような化合物を含むピレスロイド殺虫剤は、天然に存在するピレスリン類のより安定な合成類似体である。ピレスロイドは神経軸索に沿った膜レセプターに結合し、ナトリウムチャンネルを長時間開放させ、長時間の減極、反復性神経発射及びシナプス障害を生じ、過興奮症状 (hyperexcitatory symptoms) に導く。ニコチニル化合物は、解剖学的及び生理学的にピレスロイドと異なる生物活性を有する別の作用様式を有している。それらはシナプス - 後神経領域におけるニコチニン作用性レセプターに結合し、それは神経間の信号のアセチルコリン化学的伝達物質が結合して信号を伝達するのを妨げる。クロロニコチニル化合物は、ダニ類又は脊椎動物より昆虫の神経上の結合部位に関して、ピレスロイドより特異的であると報告されている。

【0007】

本発明の特定の理論に束縛されるものではないが、ニコチニル化合物は活性を与えるのに十分な数のダニのシナプス - 後神経位置の上のレセプター部位に結合しないと思われる。従ってクロロニコチニル化合物は、ダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) に対して無効であるかまたは限界的にしか活性でない。

【0008】

驚くべきことに、ピレスロイドとクロロニコチニル殺虫剤の組合せは、ノミ類に対するクロロニコチニル化合物の活性を保持しながらダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) に対する強化された活性を与える。強化された活性は、2種の化合物を最初に適用し、ペルメトリンのみより早いダニ類の殺害を生ずる時、及び次いで再び有効な処置の持続時間の最後にピレスロイドのみの効果が低下し始める時に最も顕著である。

【0009】

代表的であるが制限ではないピレスロイドの例は、ペルメトリン、フェントリン (phenothrin)、シペルメトリン (cypermethrin)、シハロトリン (cyhalothrin)、シフルトリン、シフェノトリン (cyphenothrin)、トラロメトリン (tralomethrin)、トラロシトリン (tralocythrin)、デルタメトリン (deltamethrin)、スルバリネート (slubalinate)、フルバリネート (fluvalinate)、フルメトリン及びフェンバレレートである。本明細書において好ましいのはペルメトリン、[(3-フェノキシ-フェニル)メチル-3-92,2-ジクロロビニル]-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシレート]である。

【0010】

クロロニコチニル化合物は、例えば、ヨーロッパ公開出願 (European Published Applications) 番号 580 553、464 830、428 941、425 978、386 565、383 091、375 907、364 844、315 826、259 738、254 859、235 725、212 600、192 060、163 855、154 178、136 636、303 570、302 833、306 696、189 972、455 000、135 956、471 3

10

20

30

40

50

72、302 389；ドイツ公開明細書 (German Offenlegungsschriften) 番号 3 639 877、3 712 307；日本公開出願番号 03 220 176、02 207 083、63 307 857、63 287 764、03 246 283、04 9371、03 279 359、03 255 072、米国特許第 5,034,524、4,948,798、4,918,086、5,039,686 及び 5,034,404 号；PCT 出願番号 WO 91/17659、91/4965；フランス出願番号 2 611 114；ならびにブラジル出願番号 88 03 621 から既知である。これらの刊行物に記載されている化合物及びそれらの製造は、引用することにより明らかに本明細書の内容となる。

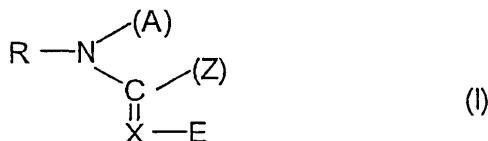
【0011】

10

これらの化合物は、有利には、一般式 (I)

【0012】

【化1】



【0013】

20

[式中、

R は水素、場合により置換されていることができるアシル、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルからの基を示す；

A は水素、アシル、アルキル、アリールからの一官能性基を示すか、

あるいは基 Z に結合している二官能性基を示す；

E は電子 - 吸引性基を示す；

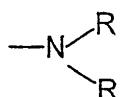
X は基 - CH = 又は = N - を示す、基 - CH = は H 原子の代わりに基 Z に結合していることができる；

Z はアルキル、-O-R、-S-R、

【0014】

【化2】

30



【0015】

からの一官能性基を示すか、

あるいは基 A 又は基 X に結合している二官能性基を示す]

により示され得る。

【0016】

特に好ましい式 (I) の化合物は、基が以下の意味を有するものである：

40

R は水素を示す、場合により置換されていることができるアシル、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルからの基を示す。

【0017】

挙げができるアシル基はホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(アルキル) - (アリール) - ホスホリルであり、それらは自身が置換されていることができる。

【0018】

アルキルとして C₁₋₁₀ - アルキル、特に C₁₋₄ - アルキル、特定的にはメチル、エチル、i - プロピル、sec - もしくは t - プチルを挙げることができ、それらはさらに置換されていることができる。

50

【0019】

アリールとしてフェニル又はナフチル、特にフェニルを挙げることができる。

【0020】

アラルキルとしてフェニルメチル又はフェネチルを挙げることができる。

【0021】

ヘテロアリールとして、最高で10個の環原子及び複素原子としてN、O又はS、特にNを有するヘテロアリールを挙げることができる。特定的にはチエニル、フリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル及びベンゾ-チアゾリルを挙げることができる。

【0022】

ヘテロアリールアルキルとして、最高で6個の環原子及び複素原子としてN、O又はS、特にNを有するヘテロアリールメチル又はヘテロアリールエチルを挙げることができる。

10

【0023】

例として且つ好ましいとして挙げることができる置換基は：

好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子を有するアルキル、例えばメチル、エチル、n-及びi-プロピルならびにn-、i-及びt-ブチル；好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子を有するアルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、n-及びi-プロピルオキシならびにn-、i-及びt-ブチルオキシ；好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子を有するアルキルチオ、例えばメチルチオ、エチルチオ、n-及びi-プロピルチオならびにn-、i-及びt-ブチルチオ；好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子及び好ましくは1~5個、特に1~3個のハロゲン原子を有し、ハロゲン原子は同一もしくは異なり且つ好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特にフッ素であるハロゲノアルキル、例えばトリフルオロメチル；ヒドロキシル；ハロゲン、好ましくはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素、特にフッ素、塩素及び臭素；シアノ；ニトロ；アミノ；アルキル基当たりに好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子を有するモノアルキル-及びジアルキルアミノ、例えばメチルアミノ、メチル-エチル-アミノ、n-及びi-プロピルアミノならびにメチル-n-ブチルアミノ；カルボキシル；好ましくは2~4個、特に2もしくは3個の炭素原子を有するカルバルコキシ、例えばカルボメトキシ及びカルボエトキシ；スルホ(-SO₃H)；好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、例えばメチルスルホニル及びエチルスルホニル；好ましくは6もしくは10個のアリール炭素原子を有するアリールスルホニル、例えばフェニルスルホニルならびにまたヘテロアリールアミノ及びヘテロアリールアルキルアミノ、例えばクロロピリジルアミノ及びクロロピリジル-メチルアミノである。

20

【0024】

Aは特に好ましくは水素を示し、場合により置換されていることができるアシル、アルキル又はアリールからの基を示し、それらは好ましくはRに関して示した意味を有する。Aはさらに二官能性基を示す。1~4個、特に1もしくは2個のC原子を有する場合により置換されていることができるアルキレンを挙げることができ、挙げができる置換基は前に上記で挙げた置換基であり、アルキレン基はN、O又はSより成る群からの複素原子により中断されていることができる。

30

【0025】

A及びZは、それらが結合している原子と一緒にになって飽和もしくは不飽和複素環式環を形成することができる。複素環式環はさらに1もしくは2個の同一もしくは異なる複素原子及び/又は複素基を含有していることができる。複素原子は好ましくは酸素、硫黄又は窒素であり、複素基は好ましくはN-アルキルであり、ここでN-アルキル基中のアルキルは好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子を有している。アルキルとしてメチル、エチル、n-及びi-プロピルならびにn-、i-及びt-ブチルを挙げることができる。複素環式環は5~7個、好ましくは5もしくは6個の環メンバーを含有している。

40

【0026】

50

挙げることができる複素環式環の例は、イミダゾリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン、ヘキサヒドロオキソジアジン及びモルホリンであり、それらのそれぞれは場合により、好ましくはメチルで置換されていることができる。

【0027】

Eは電子-吸引性基を示し、それに関してNO₂、CN及びハロゲノアルキル-カルボニル、例えば1,5-ハロゲノ-C₁₋₄-カルボニル、特にCOCF₃を特に挙げることができる。

【0028】

Xは-CH=又は-N=を示す。

10

【0029】

Zは場合により置換されていることができる基アルキル、-OR、-SR又は-NRRを示し、ここでR及び置換基は好ましくは上記で示した意味を有する。

【0030】

Zは上記で挙げた環と別に、そしてそれが結合している原子及びXの代わりに基=C-と一緒にになって、飽和もしくは不飽和複素環式環を形成することができる。複素環式環はさらに1もしくは2個の同一もしくは異なる複素原子及び/又は基を含有していることができる。複素原子は好ましくは酸素、硫黄又は窒素であり、複素基は好ましくはN-アルキルであり、この場合アルキルもしくはN-アルキル基は好ましくは1~4個、特に1もしくは2個の炭素原子を含有している。アルキルとしてメチル、エチル、n-及びi-プロピルならびにn-、i-及びt-ブチルを挙げることができる。複素環式環は5~7個、好ましくは5もしくは6個の環メンバーを含有している。

20

【0031】

挙げができる複素環式環の例は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン及びN-メチルピペラジンである。

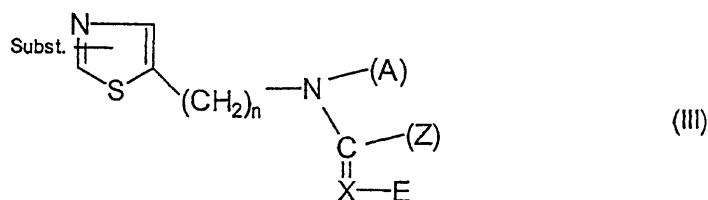
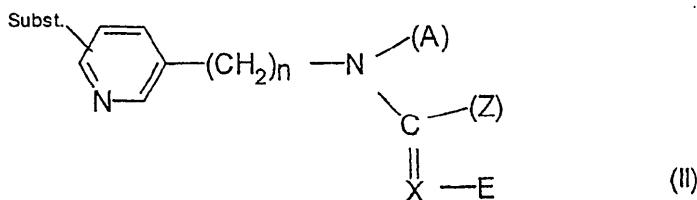
【0032】

特に好ましいのは一般式(I)及び(II)：

【0033】

【化3】

30



40

【0034】

[式中、

nは1又は2を示し、

Subst.は上記で挙げた置換基の1つ、特にハロゲン、特別には塩素を示し、

50

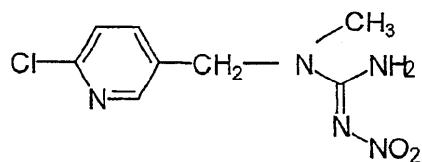
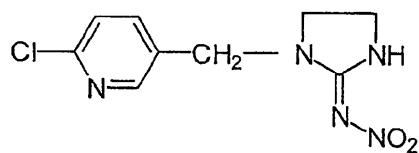
A、Z、X 及び E は上記で示した意味を有する]
の化合物である。

【0035】

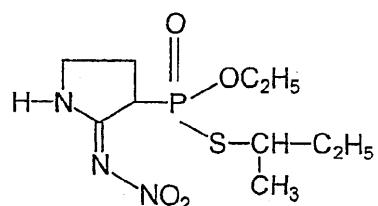
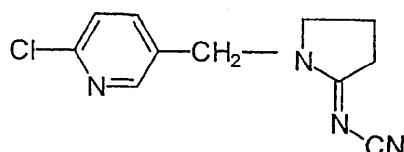
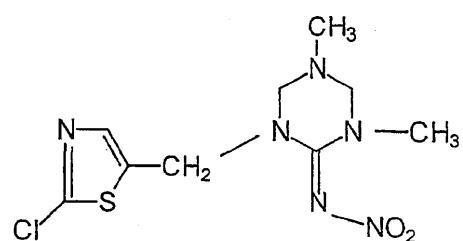
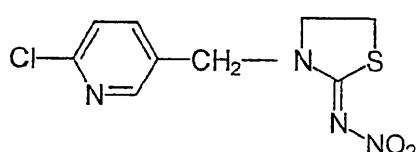
特定的に以下の化合物を挙げることができる：

【0036】

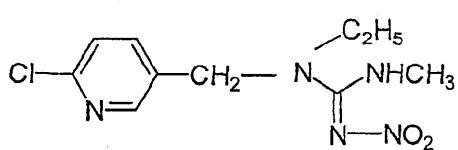
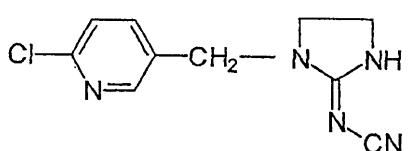
【化4】



10



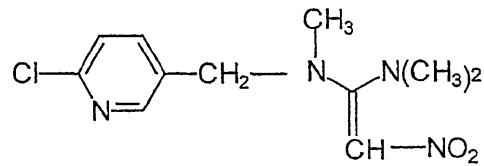
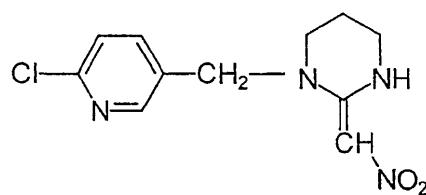
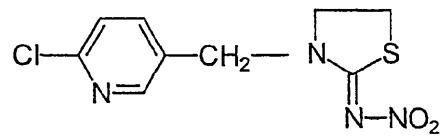
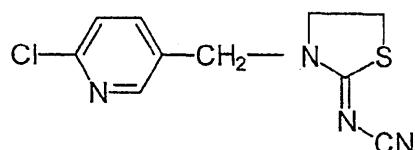
20



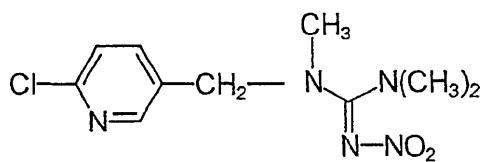
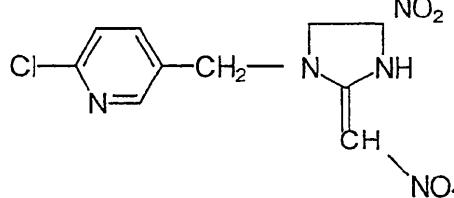
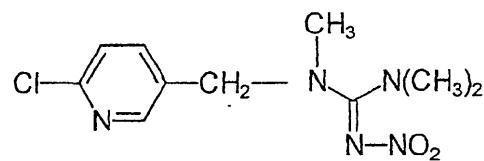
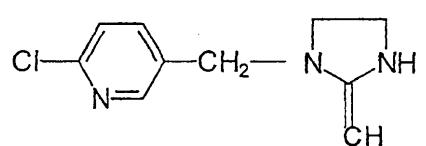
30

【0037】

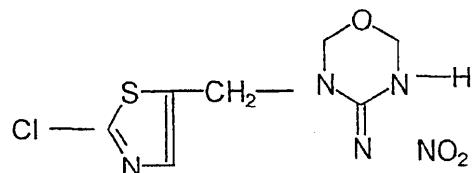
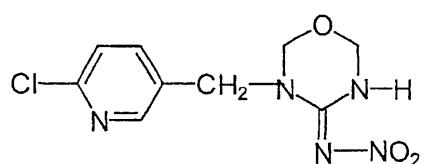
【化5】



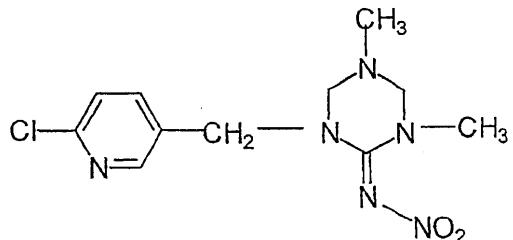
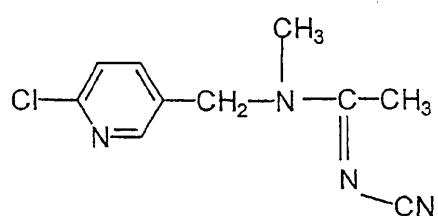
10



20



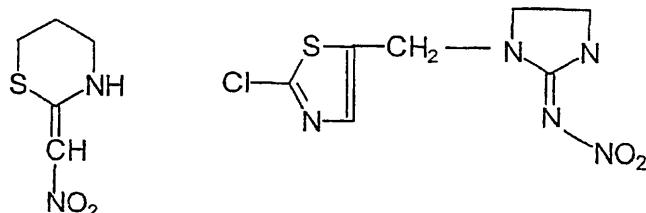
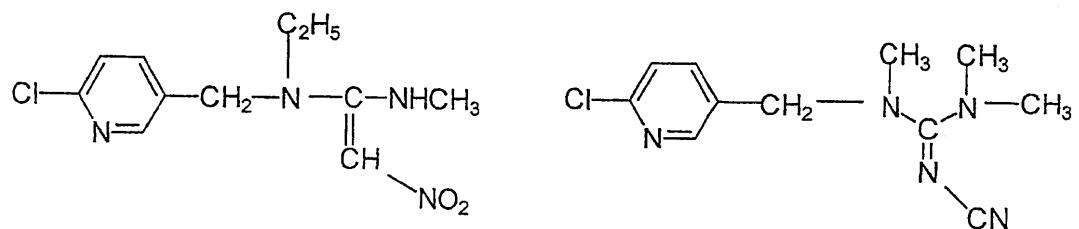
30



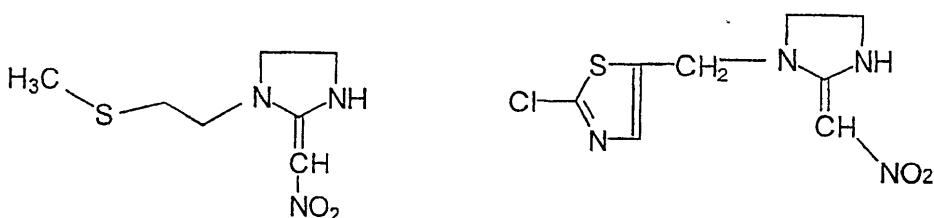
【 0 0 3 8 】

【化 6】

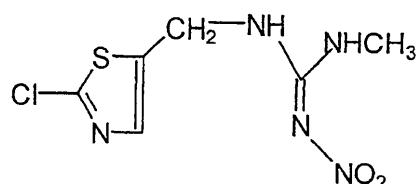
40



10



20



【0039】

本発明の組成物の調製法において、水溶液、懸濁剤又は乳剤中あるいは固体マトリックス、例えはイアタグもしくはカラー中のようないずれの簡便なやり方でも活性成分を合わせることができる。好ましくは、両方の活性成分は調剤中で用いられる1種もしくはそれより多い溶媒中に可溶性である。伸展剤、例えは液体溶媒、加圧液化ガス及び/又は固体担体と、場合により界面活性剤を用いて混合することにより活性成分を合せることができる。

30

【0040】

組成物もしくは調剤中の活性成分の濃度は、寄生性昆虫又はダニ類の抑制に有効であるような濃度である。特定の濃度は調剤の型及び適用法に依存する。典型的には、ピレスロイドは使用に依存して（居住地又は哺乳類への皮膚的適用）0.1%～60%w/w、そして好ましくは哺乳類への皮膚的適用の場合40%～60%（w/w）の濃度で存在することができる。ニコチニル化合物は使用に依存して（居住地又は哺乳類への皮膚的適用）0.001%～60%（w/w）、そして好ましくは哺乳類への皮膚的適用の場合0.1%～25%（w/w）の濃度で存在することができる。最も好ましくは、組成物は少なくとも40%（w/w）のペルメトリン及び8～10%（w/w）のイミダクロブリドを含む。使用前に希釈される調製物は、0.1%（w/w）～90%（w/w）の濃度で活性物質を含有する。動物への皮膚的適用の場合、調剤は好ましくは0.1%（w/w）～25%（w/w）、好ましくは5%（w/w）～20%（w/w）を含有する。本明細書における記述を与えられ、哺乳類、特にネコに無毒であるピレスロイドの型及び濃度を選ぶことは熟練者の関与範囲内であろう。

40

【0041】

本明細書において有用な溶媒は、水、油類、ピロリドン類、アルコール類及び環状カーボ

50

ネット類より成るがこれらに限られない群から選ばれることができ；場合により類似の群からの補助溶媒と一緒にであることができる。好ましい油類には軽質鉱油及び植物油が含まれる。好ましいピロリドン類にはN-メチルピロリドンが含まれるがこれに限られない。好ましいアルコール類には芳香族もしくは脂肪族アルコール類、例えばグリコール類、ベンジルアルコール、イソプロパノール、エタノール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、2-オクチル-1-デカノール及びテトラヒドロフルフリルアルコールが含まれるがこれらに限られない。それらは少なくとも0.01~9.5重量%、好ましくは1~3.0重量%、特に好ましくは1~2.0重量%の濃度で存在する。好ましい環状カーボネット類はエチレンカーボネット及びプロピレンカーボネットである。特に好ましいのはプロピレンカーボネットであり、それは2.5~9.9.9.9.9重量%、好ましくは7.5~9.0重量%、特に好ましくは10~9.0重量%の濃度で存在することができる。

【0042】

適したさらに別の助剤は：防腐剤、例えばベンジルアルコール（溶媒としてすでに存在する場合は必要ない）、トリクロロブタノール、p-ヒドロキシ-安息香酸エステル、n-ブタノール、ピペロニルブトキシド及び溶解促進剤としての水である。それらは0~1.5重量%、好ましくは2.5~12.5重量%、特に2.5~10.0重量%の濃度で存在する。活性化合物、溶媒及び助剤の合計は10.0重量%でなければならない。

【0043】

増粘剤は、例えば、ベントナイト類、コロイドケイ酸、モノステアリン酸アルミニウムのような無機増粘剤、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール類、ポリビニルピロリドン類及びそれらのコポリマー、アクリレート類ならびにメタクリレート類のような有機増粘剤である。

【0044】

本明細書で有用な着色剤は薬剤中の使用に関して認可されている、溶解もしくは懸濁させ得るものである。

【0045】

展延剤には油類、例えばアジピン酸ジ-2-エチルヘキシル、ミリスチン酸イソプロピル、ジプロピレングリコールペラルゴネット、環状及び非環状シリコーン油、例えばジメチコンならびにまたそれらのエチレンオキシド、プロピレンオキシド及びホルマリンとのコ-及びタ-ポリマー、脂肪酸エステル類、トリグリセリド類及び脂肪アルコール類が含まれるがこれらに限られない。

【0046】

酸化防止剤は、例えば、亜硫酸塩又はメタ重亜硫酸塩、例えばメタ重亜硫酸カリウム、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロールである。光安定剤は例えばベンゾフェノン類又はノバンチソール酸の種類からの物質である。接着剤は例えばポリマー性増粘剤、例えばセルロース誘導体、澱粉誘導体、ポリアクリレート類、天然に存在するポリマー、例えばアルギネット類及びゼラチンである。

【0047】

助剤は乳化剤、例えば非イオン性界面活性剤、例えばポリオキシエチル化ひまし油、ポリオキシエチル化ソルビタンモノオレート、ソルビタンモノステアレート、グリセロールモノステアレート、ポリオキシエチルステアレート、アルキルフェノールポリグリコールエーテル類；両性界面活性剤、例えばN-ラウリル- -イミノジプロピオン酸二ナトリウム又はレシチン；アニオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、脂肪アルコールエーテルサルフェート、モノノジアルキル-ポリグリコールエーテルオルトリニン酸エステルモノエタノールアミン塩；ならびにカチオン性界面活性剤、例えば塩化セチルトリメチルアンモニウムでもある。

【0048】

本発明に従う調剤は温血種に対して毒性の低いものであるが、居住地上でならびにイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ及び人間を含む動物において遭遇する寄生性昆虫の抑制

10

20

30

40

50

に適している。それらは有害生物の発育のすべての又は個々の段階に対してならびに有害生物の耐性種及び正常に感受性の種に対して活性である。

【0049】

本発明の実施においては、いずれの簡便な方法でも組成物を適用することができる。例えば皮膚的適用の場合、小さいが有効な容積を動物上のある箇所で滴下することにより組成物を適用することができる。本発明の本態様の場合、活性成分を別の調剤として同時に適用する時、相乗的結果が得られる。1つの調剤中におけるピレスロイドとニコチニル化合物の組合せが好ましい。

【0050】

組合せはノミ類 (Siphoneptera) (ノミ類 (fleas)) 及びダニ類 (Acarina) (ダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites)) に対して特に有効である。驚くべきことに、組合せはイヌ上のダニ類の種、デマセントル・バリアビリス (Demacentor variabilis) 及びリピセファルス・サンゲイネウス (Rhipicephalus sanguineus) に対して特に有効であることが見出された。イミダクロプリドのような昆虫のアセチルコリンレセプターのアゴニスト又はアンタゴニストはダニ類 (acarids)、例えばダニ類 (ticks) 及びダニ類 (mites) に対して認識され得る活性を有していないので、結果は予測されないものであったが；それでもそれらのペルメトリンとの組合せはこれらの寄生虫に対して実質的に強化された活性を生ずる。さらに、ノミ類に対するクロロニコチニル化合物の例外的な活性は低下しない。

10

【0051】

本発明に従う組成物はさらに、組合せの調製又は有効性を妨げない他の活性成分、例えば昆虫成長調節剤 (ピリプロキシフェン (pyriproxyfen)、メトブレン (methoprene)) を含むことができる。

【0052】

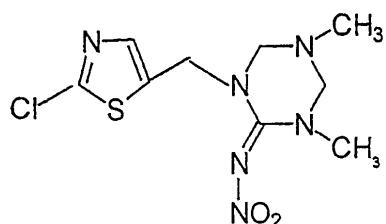
本発明の目的のために用いられ得る活性化合物にはイミダクロプリド、AKD1022 及びTi435 が含まれる。

【0053】

AKD1022 は式

【0054】

【化7】



【0055】

のクロロニコチニル誘導体である。

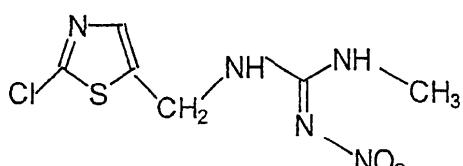
40

【0056】

Ti435 は式

【0057】

【化8】



50

【0058】

のクロロニコチニル誘導体である。

【0059】

続く実施例において、用いられる活性化合物は一般的名称ペルメトリンを有する [(3-フェノキシフェニル)メチル - 3 - 92, 2 - ジクロロビニル] - 2, 2 - ジメチルシクロプロパンカルボキシレート] 及び一般的名称イミダクロプリドを有する 1 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジニル)メチル] - N - ニトロ - 2 - イミダゾリジンイミンである。

【0060】

続く実施例により本発明をさらに例示するが、本発明を実施例により制限することは意図されておらず、実施例において、他にことわらなければ部及びパーセンテージはすべて重量による。

10

【0061】

【実施例】

実施例 1

この研究の目的は、イヌに皮膚的に適用されるピレスロイド及びクロロニコチニル殺虫剤の組合せ適用のノミ及びダニの抑制を、30日の間隔を経て比較として決定することであった。この組合せをペルメトリンのみ、イミダクロプリドのみ、フィブロニル (fipronil) 及びセラメクチン (selamectin) と比較した。後者の2つの化合物は現在ダニ及びノミの両方の抑制に関してクライムを有している製品中に存在する。

【0062】

20

36匹のイヌを群当たりに6匹のイヌの6つの群に分けた。各イヌに45%w/wのペルメトリンを含有するBayer Corporationから入手可能な製品である「キルティクス (Kiltix)」、9.1%w/wのイミダクロプリドを含有するBayer Corporationから入手可能な製品であるアドバンテージ (Advantage[®])、45%w/wのペルメトリン + 9.1%w/wイミダクロプリドを含有するキルティクスとアドバンテージの組合せ、9.7%のフィブロニルを含有するMerrialから入手可能な製品であるトップスポット (Top Spot[®]) 又は12%w/vのセラメクチンを含有するPfizer Inc. から入手可能な製品であるレボリューション (Revolution[®]) の1回の局部 - 適用処置を、適した投薬量及び種々の製品適用に関するラベル指示に従って施した。標準のイヌは未処置のままであった。すべての製品は商業的単位投薬量アプリケーターチューブで与えられた。

30

【0063】

処置から7 ~ 14日前にマイルドな非 - 薬剤添加シャンプーを用いてイヌを入浴させ、十分にくしで梳き、存在するのみ類又はダニ類を除去した。 - 3日 (Day - 3) に餌を与えられていない100匹の成虫のダニ (50匹のデルマセントル・バリアビリス (Dermacentor variabilis) 及び50匹のリピシファルス・サンゲイネス) ならびに餌を与えられていない100匹の成虫のノミをイヌに蔓延させた。 - 1日に、生存しているノミ類及びダニ類を数えた。全予備処置生存ダニカウントに従ってイヌを最高から最低までにランク付けした。最高のカウントを有する36匹のイヌを研究のために選んだ。6匹のイヌの連続する各群が1つのブロックを構成した。イヌの各ブロック内で無作為に処置を指定した。

40

【0064】

処置から後の1、7、14、21及び28日に、ノミ類及びダニ類に関して各イヌを視覚により調べた。親指及び他の指 (thumbs and fingers) について毛を分け、ノミ類及びダニ類を数えた。生存しているダニのカウントを種により記録した。生存しているダニ類のみを2、8、15、22及び29日に視覚により数えた。3、9、16、23及び30日にイヌをくしで梳いた。残って生存しているノミ類及びダニ類のすべてを数え、除去した。

【0065】

種々の化合物に関する投薬量を表1に示す。

50

【0066】

【表1】

表1 イヌに皮膚的に適用される化合物の投薬量

群	処置	投薬量	適用
1	45% ヘルメトリン	<33ポンド = 1.5 mL >33ポンド = 2x1.5 mL	<33ポンド：肩甲骨の間の背中の上に1.5mLの溶液 >33ポンド：肩甲骨の間に1.5mL+尾の基部のしりの上に1.5mL
2	9.1% ミダクロブリド	< 10ポンド = 0.4 mL 11-20ポンド = 1.0 mL	背中上で肩甲骨の間の1箇所に
		21 - 55ポンド = 2.5 mL >55ポンド = 4.0 mL	肩の間の背中の上から尾の基部まで3~4箇所に平均して適用
3	45% ヘルメトリン + 9.1% ミダクロブリド	両化合物に関して 上記と同様	上記の指示に従って適用するが両製品を同じ箇所には適用しない
4	9.7% フイクロニル	<22ポンド = 0.67 mL 23-44ポンド = 1.3 mL 45-48ポンド = 2.68 mL	肩甲骨の間の1箇所において皮膚上にチューブの中身を適用
5	12% セラメチン (120 mg/mL)	10.1 - 20ポンド = 0.5 mL 20.1 - 40ポンド = 1.0 mL 40.1 - 85ポンド = 2.0 mL	肩甲骨の間の1箇所において皮膚上にチューブの中身を適用
6	標準	処置なし	

この研究の結果を表2,3及び4に示す。

【0067】
【表2】

表2
比較の有効性
D.ハリアビリス
ハーセント標準

研究日	ミダクロプリド	ペルメトリン	ミダクロプリド+ペルメトリン	ファブロニル	セラメチン
1	-12.0	36.2	64.2	*92.9	26.2
2	16.9	53.9	81.9	*100	46.7
3	30.9	75.3	96.4	100	70.8
7	32.5	95.2	97.0	100	23.1
8	35.3	96.1	98.4	100	61.2
9	39.4	97.1	98.6	100	83.2
14	50.3	91.5	97.4	98.7	16.6
15	66.4	92.9	99.2	100	32.7
16	68.4	96.8	99.2	100	46.1
21	50.2	90.8	87.7	92.7	2.7
22	40.1	85.1	94.5	98.7	-0.6
23	50.2	89.3	97.7	100	24.7
28	38.8	79.3	**91.8	69.7	0.1

* ファブロニルはミダクロプリド+ペルメトリンと有意に異なる
**ミダクロプリド+ペルメトリンはファブロニルと有意に異なる

表3

比較の有効性
R.サンゴイネウス
ハーベント標準

研究日	イミダクロブリド ⁺	ペルメトリ	イミダクロブリド ⁺ ペルメトリ	フクロニル	セラメカチン
1	15.5	72.7	76.8	96.3	-13.1
2	42.4	75.0	85.9	100	48.5
3	35.9	85.0	91.8	100	87.4
7	67.2	99.4	98.9	100	83.9
8	72.0	100	100	100	83.6
9	66.6	99.0	100	100	95.6
14	53.5	95.2	95.2	99.4	21.5
15	58.2	98.9	98.2	100	46.0
16	54.0	99.4	98.4	99.4	70.9
21	41.5	89.4	87.0	86.0	-7.0
22	18.9	91.7	91.8	100	-2.2
23	-5.3	91.5	99.0	100	8.2
28	39.1	68.6	84.6	65.3	-16.0

【0069】
【表4】

表4

比較の有効性
ノミ類(Siphonaptera)
ハーゼット標準

日	ペルメトリン	イミダクロブリド	イミダクロブリド+ ペルメトリン	ファロニル	セラメクチン
-1	1.5	5.4	27.7	22.4	15.1
1	89.8	100	100	100	87.3
3	93.9	100	100	100	100
7	79.4	100	100	100	100
9	87.8	100	100	100	100
14	71.9	100	100	100	99.7
16	65.1	100	100	100	100
21	52.9	100	99.8	100	99.8
23	41.9	99.6	100	100	100
28	43.9	98.6	98.4	100	86
30	7.7	99.4	98.7	100	98

10

20

30

40

【0070】

この研究から以下の有意な結論を引き出すことができる。

1. ペルメトリンとイミダクロブリドの組合せは、ペルメトリンのみ又はイミダクロブリドのみより、ダニ類の両方の種 (D. バリアビリス及びR. サングイネウス) の殺害を生じた。組合せは、適用後2日までに82~86%のダニ類の殺害ならびに適用後3日までにダニ類の両方の種の約100%の殺害を与えた。ペルメトリンのみはダニ類の100%の殺害に達するのに7日かかった。セラメクチンはD. バリアビリスのわずか83%の殺害に達するのに9日かかり、次いでこの化合物はその活性を失った。セラメクチンはR.

50

サンゲイネウスのより早い殺害を生じたが（3日までに87%）、セラメクチンのダニ殺害は急速に低下し、適用後16日まで作用しなくなつた（negligent）。フィプロニルはペルメトリンとイミダクロプリドの組合せの殺害に類似のより早い殺害を生じた。

2. ペルメトリンとイミダクロプリドの組合せを用いて有意なダニ抑制が起こる時間の長さは、ペルメトリンのみ、イミダクロプリドのみ、セラメクチン又はフィプロニルのそれより有意に長かった。データは、ペルメトリンとイミダクロプリドの組合せが適用後28日までにダニ類の両方の種の85~92%を抑制したことを示している。

3. イヌ上のノミ類の殺害は、調剤中におけるペルメトリンの存在により影響されないままであった。表4は、ペルメトリンのみは1日~21日までノミ類にいくらかの殺害効果を有していたが、イミダクロプリドは1日~30日まで本質的にすべてのノミ類を殺害したことを示している。ペルメトリンとイミダクロプリドの組合せは、1日~30日まで同様に有効なノミ類の殺害を示した。セラメクチンはイミダクロプリド又はイミダクロプリドとペルメトリンの組合せのように有効ではなかった。後者の化合物はノミ類の有意な殺害を示すのに3日かかり、次いでこの殺害効果は適用後28日までに低下するように見えた。フィプロニルはイミダクロプリド又はイミダクロプリドとペルメトリンの組合せのものに等しいノミ殺害の速度を示した。

4. ペルメトリンとイミダクロプリドの組合せによるノミ類とダニ類の両方の殺害の急速な開始は、両方の活性成分の有効な拡散（spreading）があったことを示している。

5. 組合せがダニ類の両方の種及びノミ類に対して活性なままである時間の長さは、動物の皮膚中に活性成分が十分に分布したことを見ている。

【0071】

前記は、ピレスロイドとクロロニコチニル化合物の組合せがダニ類の殺害に対する相乗効果を生み且つノミ類の殺害に対して有効なままであることを示している。ダニ類への殺害効果は、組合せを用いると、ペルメトリンのみ又はイミダクロプリドのみを用いるより早く始まり且つより長く続く。

実施例2

上記の研究に種々の化合物の安全性の評価を導入した。単数もしくは複数の適用部位における皮膚の検査及び適用後のイヌの挙動によりこれを決定した。調剤のいずれも適用部位において刺激を生じず、イヌのいずれも適用後に不快を示さなかった。従って、ペルメトリンとイミダクロプリドの組合せは安全であり、非-刺激性であり且つダニ類及びノミ類に対して有効であると決定された。ダニ類（mites）はダニ類（ticks）に類似の反応を有するので、それはダニ類（mites）に対して有効であることが予測される。

【0072】

前記において例示の目的で本発明を詳細に記載してきたが、そのような詳細はその目的のみのためであり、その中で当該技術分野における熟練者により、特許請求の範囲により制限され得る場合を除いて、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく変更が成され得ることが理解されるべきである。

10

20

30

40

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第99/041986 (WO, A1)

特表平10-510252 (JP, A)

特開昭63-126805 (JP, A)

特開2000-302611 (JP, A)

特開平11-322512 (JP, A)

特開平11-322511 (JP, A)

特開平11-292723 (JP, A)

特表平11-505813 (JP, A)

特開平02-273601 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A01N 51/00

A01N 53/00

A01N 43/50