	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0130761 (43) 공개일자 2013년12월02일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/42</i> (2006.01) <i>A61K 47/18</i> (2006.01) <i>A61P 33/14</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7016602</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년12월22일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년06월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/073828</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/089622 국제공개일자 2012년07월05일</p> <p>(30) 우선권주장 10197089.5 2010년12월27일 유럽특허청(EPO)(EP) 61/430,240 2011년01월06일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 인터벳 인터내셔널 비.브이. 네덜란드 안 복스메어 5831 빔 데 쿠프페어슈트라 아트 35</p> <p>(72) 발명자 혹스, 스테판 독일 55270 슈바벤하임 쭈어 프롭슈타이 1 헤케로스, 안야 레지나 독일 55270 슈바벤하임 쭈어 프롭슈타이 1 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 심미성, 양영준, 양영환</p>

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 국소 적용 이속사졸린 제제

(57) 요약

본 발명은 이속사졸린 화합물 및 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하는 제약상 또는 수의학상 허용되는 액체 담체 비히클을 포함하는 국소 적용 제제, 및 동물에서의 기생충 감염을 제어 및 예방하기 위한 향상된 방법을 제공한다.

(72) 발명자

필러, 라모나

독일 55270 슈바벤하임 쭈어 프롭슈타이 1

윌리암스, 하이케

독일 55270 슈바벤하임 쭈어 프롭슈타이 1

줄러, 하르트무트

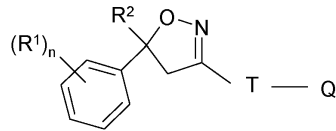
독일 55270 슈바벤하임 쭈어 프롭슈타이 1

특허청구의 범위

청구항 1

유효량의 하기 화학식 I의 적어도 하나의 이속사졸린 화합물 및 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하는 수의학상 허용되는 액체 담체 비히클을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염의 치료 또는 예방을 위한 국소 적용(topical localized) 제제.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 할로젠, CF_3 , OCF_3 , CN이고,

n 은 0 내지 3의 정수, 바람직하게는 1, 2 또는 3이고,

R^2 는 C_1 - C_3 -할로알킬, 바람직하게는 CF_3 또는 CF_2Cl 이고,

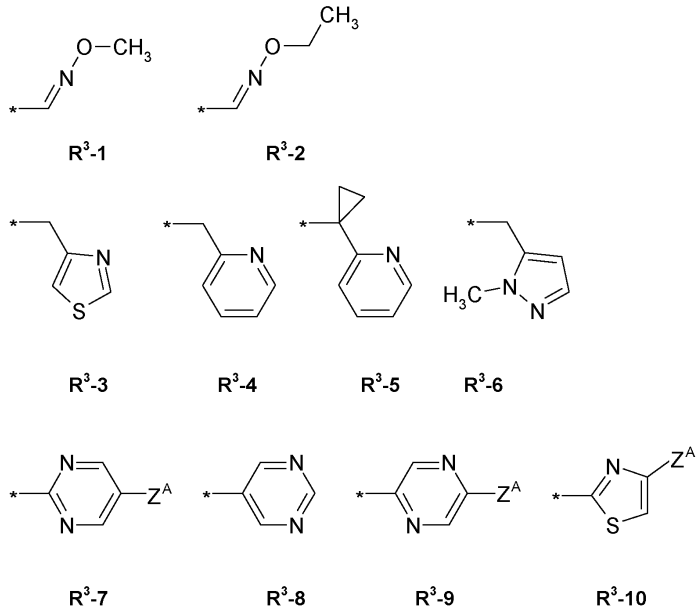
T는 5- 또는 6-원 고리이고, 이는 1개 이상의 라디칼 Y에 의해 임의로 치환되고,

Y는 메틸, 할로메틸, 할로젠, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$ 이거나, 또는 2개의 인접한 라디칼 Y는 함께 쇠 $CH-CH=CH-CH$, $N-CH=CH-CH$, $CH-N=CH-CH$, $CH-CH=N-CH$, 또는 $CH-CH=CH-N$, $HC=HC-CH$, $CH-CH=CH$, $CH=CH-N$, $N-CH=CH$ 를 형성하고,

Q는 $X-NR^3R^4$ 또는 5-원 N-헤테로아릴 고리이고, 이는 1개 이상의 라디칼에 의해 임의로 치환되고;

X는 CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS이고,

R^3 는 수소, 메틸, 할로에틸, 할로프로필, 할로부틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 할로메톡시메틸, 에톡시메틸, 할로에톡시메틸, 프로폭시메틸, 에틸아미노카르보닐메틸, 에틸아미노카르보닐에틸, 디메톡시에틸, 프로피닐아미노카르보닐메틸, N-페닐-N-메틸-아미노, 할로에틸아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐에틸, 테트라히드로푸릴, 메틸아미노카르보닐메틸, (N,N-디메틸아미노)-카르보닐메틸, 프로필아미노카르보닐메틸, 시클로프로필아미노카르보닐메틸, 프로페닐아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐시클로프로필,

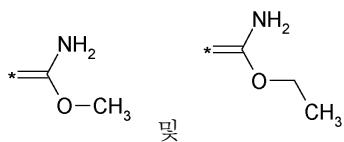


이고,

여기서, Z^A는 수소, 할로젠, 시아노, 할로메틸 (CF₃)이고;

R⁴는 수소, 에틸, 메톡시메틸, 할로메톡시메틸, 에톡시메틸, 할로에톡시메틸, 프로폭시메틸, 메틸카르보닐, 에틸 카르보닐, 프로필카르보닐, 시클로프로필카르보닐, 메톡시카르보닐, 메톡시메틸카르보닐, 아미노카르보닐, 에틸 아미노카르보닐메틸, 에틸아미노카르보닐에틸, 디메톡시에틸, 프로피닐아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐메틸, 시아노메틸아미노카르보닐메틸, 또는 할로에틸아미노카르보닐에틸이거나, 또는

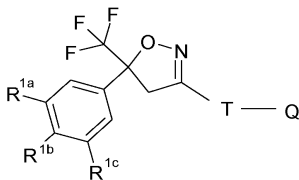
R³ 및 R⁴는 함께 하기 식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체를 형성한다.



청구항 2

제1항에 있어서, 이속사졸린 화합물이 화학식 II의 화합물인 국소 적용 제제.

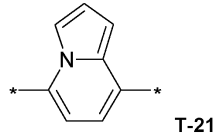
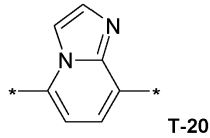
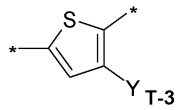
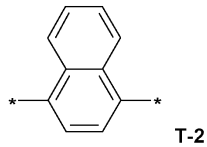
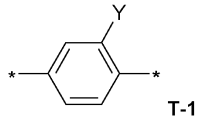
<화학식 II>



상기 식에서,

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}는 서로 독립적으로 수소, Cl 또는 CF₃이고, 바람직하게는 R^{1a} 및 R^{1c}는 Cl이고, R^{1b}는 수소이고,

T는



이고,

여기서 Y는 메틸, 브롬, Cl, F, CN 또는 C(S)NH₂이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R³가 H이고 R⁴가 -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CF₃, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CF₃ 또는 -CH₂-CF₃인 국소 적용 제제.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-4,5-디히드로이속사졸-3-일]-2-메틸-N-[(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드를 포함하는 국소 적용 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 1 내지 50% N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하는 국소 적용 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 액체 담체 비히클이 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하고, 디메틸 술폭사이드, 아세톤, 디메틸아세트아미드, 에틸 알코올, 유칼립투스, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 메틸에틸 케톤, 글리코푸롤, 에틸-L-락테이트, 및 이러한 조용매 중 적어도 2개의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 조용매를 포함하는 국소 적용 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 액체 담체 비히클이 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하고, 아세톤, 에틸-L-락테이트, 디메틸 술폭사이드, 디메틸아세트아미드 및 글리코푸롤 중 적어도 2개의 혼합물을 포함하는 국소 적용 제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 스팟-온(spot-on) 조성물에서 조용매/용매의 중량/중량 비가 존재하고, 조용매/용매의 중량/중량 비가 4/1 내지 1/5인 국소 적용 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 추가로 유효량의 거대환형(macrocyclic) 락톤 화합물 및/또는 곤충 성장 조절 화합물을 포함하는 국소 적용 제제.

청구항 10

동물의 기생충 감염 치료용 의약의 제조에서의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 제제의 용도.

청구항 11

제1항의 국소 적용 제제의 스팟-온 또는 푸어-온(pour-on) 투여를 포함하는, 동물의 기생충 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 I의 이속사졸린 화합물이 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-4,5-디히드로 이속사졸-3-일]-2-메틸-N-[(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드인 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 수의학상 허용되는 액체 담체가 아세톤, 에틸-L-락테이트, 디메틸 술폭사이드, 디메틸아세트아미드 및 글리코푸를 중 적어도 2개의 조용매를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 적용 제제가 추가로 유효량의 거대환형 락톤 화합물 및/또는 곤충 성장 조절 화합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 거대환형 락톤 화합물이 이버멕틴, 목시텍틴, 밀베마이신, 셀라멕틴, 에마멕틴, 라티텍틴 및 레피멕틴으로부터 선택되거나, 또는 그의 염이고, 곤충 성장 조절 화합물이 페녹시카브, 루페누론, 디플루벤주론, 노발루론, 트리플루류론, 플루아주론, 사이로마진, 메토프렌 및 피리프록시펜으로부터 선택되는 것인 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 이속사졸린 화합물 및 제약상 또는 수의학상 허용되는 액체 담체 비히클을 포함하는 국소 적용(topical localized) 제제를 제공한다. 또한, 본 발명은 동물에서의 기생충 감염을 제어 및 예방하기 위한 향상된 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0002] 많은 해충 및 기생충은 가축, 예컨대 소, 말, 돼지, 양 및 반려 동물, 예컨대 고양이 및 개를 침습 또는 감염시킬 수 있다. 이러한 해충 및 기생충은 동물 및 그의 소유주 모두에게 큰 피해이다.
- [0003] 체외 기생충, 예컨대 진드기, 응애, 이, 파리 및 벼룩은 동물을 자극하고, 그 자체로써 또는 매개체에 의해 전염되는 병원체를 운반함으로써 질병을 일으킬 수 있다.
- [0004] 온혈 동물에서의 기생충 예방, 치료 및 제어를 위한 경제적인 신규 방법 및 조성물이 계속해서 연구되고 있다.
- [0005] 살충 이속사졸린 화합물의 신규 패밀리가 다양한 특허 출원; 예컨대, 미국 특허 출원 US 2007/0066617, 및 국제 특허 출원 WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 및 WO 2011/124998에 기재되어 있다.
- [0006] 이러한 이속사졸린 화합물은 본래 농업 분야에서의 용도를 위해 발명되었기 때문에, 그들의 수의학상 용도, 즉 동물에서의 기생충을 효과적으로 제어하기 위한 안전한 투여를 허용하는 특정 제제를 확인할 필요가 있다.
- [0007] 동물에게 체외 구충 화합물을 투여하는 한 가지 공지되고 편리한 방법은, 예컨대 스팟-온(spot-on) 또는 푸어-온(pour-on)으로서의 국소 적용 투여이다.
- [0008] 그러나, 이속사졸린 화합물에 대해 제안된 용매를 사용하는 선행 기술 제제 및 통상의 국소 적용 체외 구충 제제는, 허용되는 미관을 가지면서 유효량의 이속사졸린 화합물을 적용하는데 어려움이 있다. 특히, 고용량의 통상의 국소 적용 제제는 제품의 흘러내림 및 투여 후 털의 축축한 외관을 초래할 수 있고, 고농도의 제제는 활성 성분의 불용(결정화), 피부 자극뿐만 아니라 바람직하지 못한 제품 특징, 예컨대 불량 점도, 불충분한 확산, 불량 증발도 및 불충분한 침투를 초래할 수 있다.

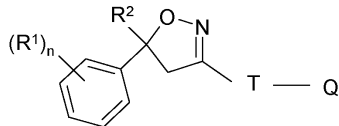
[0009] 따라서, 본 기술에 필요로 되는 것은, 전술된 결점을 피하는, 이속사졸린 화합물의 국소 적용 제제이다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 선행 기술의 결점을 극복하는 이속사졸린 화합물 투여를 위한 국소 적용 제제를 제공한다. 본 발명의 제제는 국소 적용 투여 후 허용되는 미관과 함께 유효량의 이속사졸린 화합물을 전달한다.

[0011] 하나의 양태에서 본 발명은, 유효량의 하기 화학식 I의 적어도 하나의 이속사졸린 화합물 및 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하는 수의학상 허용되는 액체 담체 비히클을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염의 치료 또는 예방을 위한 국소 적용 제제에 관한 것이다.

[0012] <화학식 I>



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R^1 은 할로젠, CF_3 , OCF_3 , CN이고,

[0016] n은 0 내지 3의 정수, 바람직하게는 1, 2 또는 3이고,

[0017] R^2 는 C_1 - C_3 -할로알킬, 바람직하게는 CF_3 또는 CF_2Cl 이고,

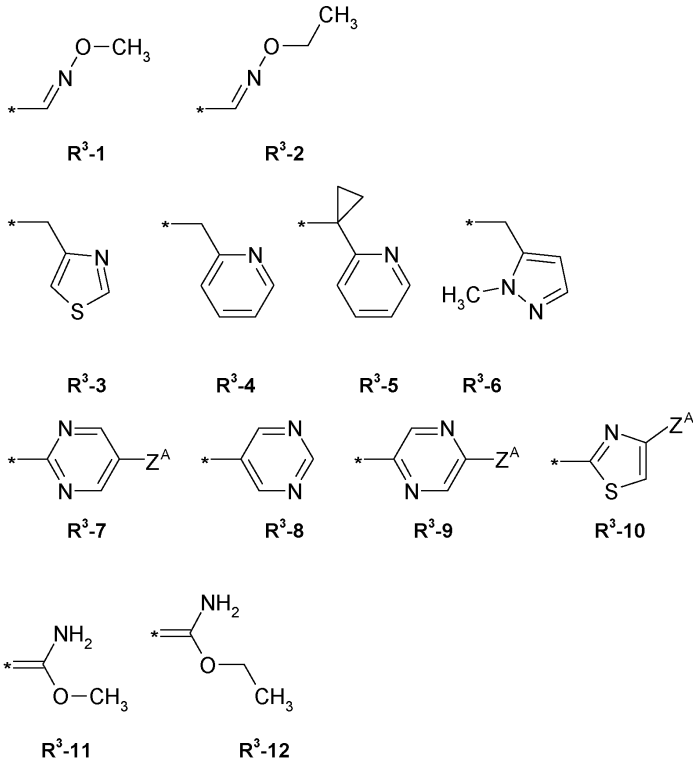
[0018] T는 5- 또는 6-원 고리이고, 이는 1개 이상의 라디칼 Y에 의해 임의로 치환되고,

[0019] Y는 메틸, 할로메틸, 할로젠, CN, NO_2 , $NH_2-C=S$ 이거나, 또는 2개의 인접한 라디칼 Y는 함께 섀, 특히 3 또는 4 원 섀를 형성하고;

[0020] Q는 $X-NR^3R^4$ 또는 5-원 N-헤테로아릴 고리이고, 이는 1개 이상의 라디칼에 의해 임의로 치환되고;

[0021] X는 CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO, CS이고,

[0022] R^3 는 수소, 메틸, 할로에틸, 할로프로필, 할로부틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 할로메톡시메틸, 에톡시메틸, 할로에톡시메틸, 프로폭시메틸, 에틸아미노카르보닐메틸, 에틸아미노카르보닐에틸, 디메톡시에틸, 프로피닐아미노카르보닐메틸, N-페닐-N-메틸-아미노, 할로에틸아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐에틸, 테트라히드로푸릴, 메틸아미노카르보닐메틸, (N,N-디메틸아미노)-카르보닐메틸, 프로필아미노카르보닐메틸, 시클로프로필아미노카르보닐메틸, 프로페닐아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐시클로프로필,

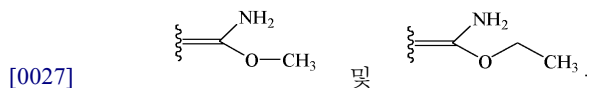


[0023] 이고,

[0024] 여기서, Z^A는 수소, 할로젠, 시아노, 할로메틸 (CF₃)이고;

[0025] R⁴는 수소, 에틸, 메톡시메틸, 할로메톡시메틸, 에톡시메틸, 할로에톡시메틸, 프로폭시메틸, 메틸카르보닐, 에틸 카르보닐, 프로필카르보닐, 시클로프로필카르보닐, 메톡시카르보닐, 메톡시메틸카르보닐, 아미노카르보닐, 에틸 아미노카르보닐메틸, 에틸아미노카르보닐에틸, 디메톡시에틸, 프로피닐아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐메틸, 시아노메틸아미노카르보닐메틸, 또는 할로에틸아미노카르보닐에틸이거나; 또는

[0026] R³ 및 R⁴는 함께 하기 식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체를 형성한다.



[0028] 하나의 실시양태에서 액체 담체 비히클은 유일한 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서 적어도 하나의 추가의 수의확장 허용되는 조용매가 존재한다.

[0029] 하나의 실시양태에서 조성물은 추가로 이버멕틴, 목시텍틴, 밀베마이신 옥심, 셀라멕틴, 에마멕틴, 라티텍틴 및 레피멕틴 또는 그의 염으로부터 선택되는 유효량의 거대환형 락톤 화합물 및/또는 페녹시카브, 루페누론, 디플루벤주론, 노발루론, 트리플루루론, 플루아주론, 사이로마진, 메토프렌 및 피리프록시펜으로부터 선택되는 곤충 성장 조절제 화합물을 포함한다.

[0030] 본 발명의 또 다른 양태는 제1항의 국소 적용 제제의 스캇-온 또는 푸어-온 투여를 포함하는, 동물의 기생충 감염 치료 또는 예방을 위한 방법이다.

[0031] 이러한 및 다른 실시양태는 하기의 구체적인 내용에 개시되거나 또는 그로부터 명확하고 그에 의해 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 비글 견에게 제제 A, U, D, O, F 및 G를 스캇-온 투여한 후 화합물 A의 혈장 농도이다.

도 2는 비글 견에게 제제 A, V 및 I를 스캇-온 투여한 후 화합물 A의 혈장 농도이다.

도 3은 비글 견에게 제제 A, N 및 R을 스캇-온 투여한 후 화합물 A의 혈장 농도이다.

도 4는 비글 견에게 제제 Q를 스팟-온 투여한 후 화합물 A의 혈장 농도이다.

도 5는 비글 견에게 제제 C 및 H를 스팟-온 투여한 후 화합물 A의 혈장 농도이다.

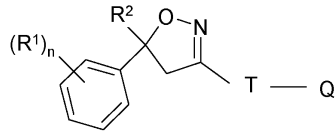
도 6은 비글 견에게 제제 N 및 C를 스팟-온 투여한 후 화합물 A의 혈장 농도이다.

도 7은 비글 견에게 제제 G를 스팟-온 투여한 후 화합물 A 및 목시텍틴 혈장 농도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명에 따른 국소 적용 제제는 하기 화학식 I의 이속사졸린 화합물 및 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하는 수의학상 허용되는 액체 담체 비히클을 포함한다.

[0034] <화학식 I>



[0035]

[0036] 상기 식에서,

[0037] R¹은 할로젠, CF₃, OCF₃, CN이고,

[0038] n은 0 내지 3의 정수, 바람직하게는 1, 2 또는 3이고,

[0039] R²는 C₁-C₃-할로알킬, 바람직하게는 CF₃ 또는 CF₂Cl이고,

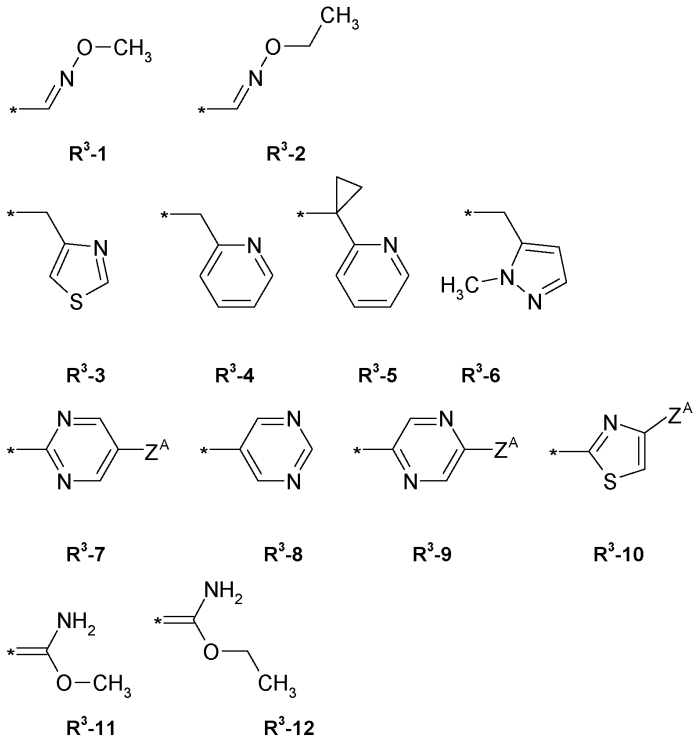
[0040] T는 5- 또는 6-원 고리이고, 이는 1개 이상의 라디칼 Y에 의해 임의로 치환되고,

[0041] Y는 메틸, 할로메틸, 할로젠, CN, NO₂, NH₂-C=S이거나, 또는 2개의 인접한 라디칼 Y는 함께 쉘 CH-CH=CH-CH, N-CH=CH-CH, CH-N=CH-CH, CH-CH=N-CH, 또는 CH-CH=CH-N, HC=HC-CH, CH-CH=CH, CH=CH-N, N-CH=CH를 형성하고;

[0042] Q는 X-NR³R⁴ 또는 5-원 N-헤테로아릴 고리이고, 이는 1개 이상의 라디칼 Zᵃ, Zᵇ, Zᵈ에 의해 임의로 치환되고;

[0043] X는 CH₂, CH(CH₃), CH(CN), CO, CS이고,

[0044] R³는 수소, 메틸, 할로에틸, 할로프로필, 할로부틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 할로메톡시메틸, 에톡시메틸, 할로에톡시메틸, 프로폭시메틸, 에틸아미노카르보닐메틸, 에틸아미노카르보닐에틸, 디메톡시에틸, 프로피닐아미노카르보닐메틸, N-페닐-N-메틸-아미노, 할로에틸아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐에틸, 테트라히드로푸릴, 메틸아미노카르보닐메틸, (N,N-디메틸아미노)-카르보닐메틸, 프로필아미노카르보닐메틸, 시클로프로필아미노카르보닐메틸, 프로페닐아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐시클로프로필,

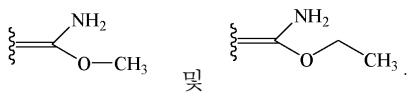


이고,

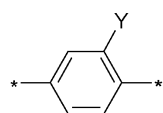
여기서, Z^A 는 수소, 할로젠, 시아노, 할로메틸 (CF_3)이고;

R^4 는 수소, 에틸, 메톡시메틸, 할로메톡시메틸, 에톡시메틸, 할로에톡시메틸, 프로폭시메틸, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, 프로필카르보닐, 시클로프로필카르보닐, 메톡시카르보닐, 메톡시메틸카르보닐, 아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐메틸, 에틸아미노카르보닐에틸, 디메톡시에틸, 프로피닐아미노카르보닐메틸, 할로에틸아미노카르보닐메틸, 시아노메틸아미노카르보닐메틸, 또는 할로에틸아미노카르보닐에틸이거나; 또는

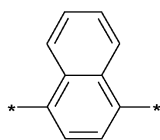
R^3 및 R^4 는 함께 하기 식으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체를 형성한다.



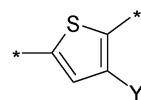
[0050] 화학식 I에서의 하나의 바람직한 실시양태에서 T는 하기 식으로부터 선택된다.



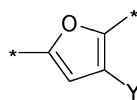
T-1



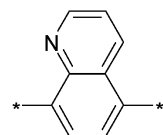
T-2



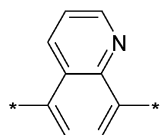
T-3



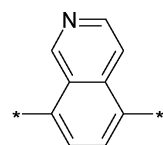
T-4



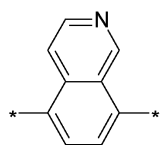
T-5



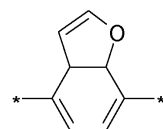
T-6



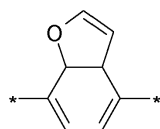
T-7



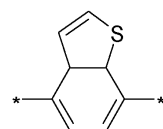
T-8



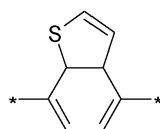
T-9



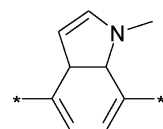
T-10



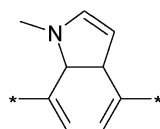
T-11



T-12

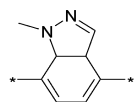


T-13

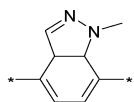


T-14

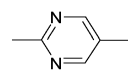
[0051]



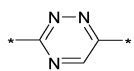
T-15



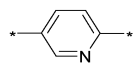
T-16



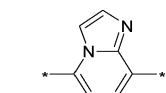
T-17



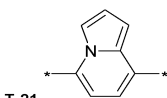
T-18



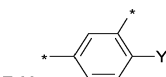
T-19



T-20



T-21

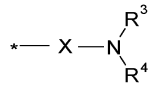


T-22

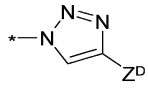
[0052]

[0053] 상기 식 중 T-1, T-3 및 T-4에서 라디칼 Y는 수소, 할로젠, 메틸, 할로메틸, 에틸, 할로에틸이다.

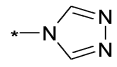
[0054] 화학식 I에서의 바람직한 실시양태에서 Q는 하기 식으로부터 선택된다.



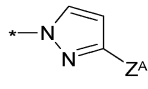
Q-1



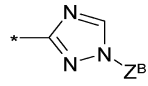
Q-2



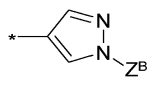
Q-3



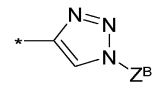
Q-4



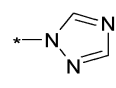
Q-5



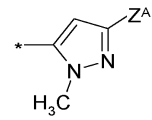
Q-6



Q-7



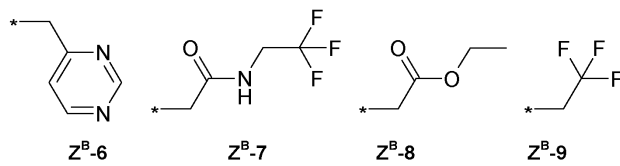
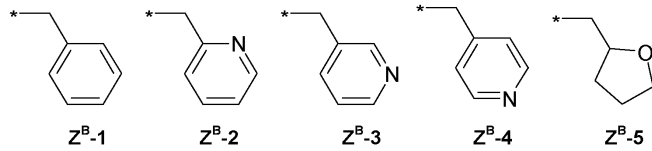
Q-8



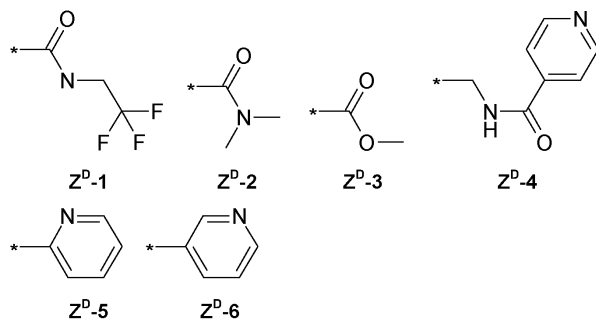
Q-9

[0055]

[0056] 상기 식에서, R^3 , R^4 , X 및 Z^A 는 상기 정의된 바와 같다.



[0057] Z^B 는 이고,



[0058] Z^D 는 이다.

[0059] 화학식 I의 바람직한 화합물은 하기와 같다:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)-cyclo-propyl	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CH ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

[0061]

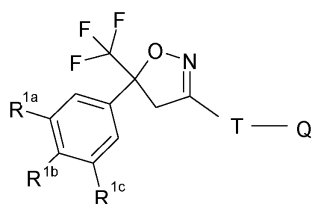
[0062] 화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같다:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CC	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CN	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
5-Cl								
3-Cl, 4-F,	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
5-Cl								
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
5-Cl								
3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)CH(CH ₃) ₂	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
5-Cl								
3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)-cyclo-propyl	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
5-Cl								
3-Cl, 4-F,	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
5-Cl								
3-Cl, 4-Cl,	CF ₃	C(O)CH ₂ CH ₃	H	T-22	F	Q-1	-	CH ₂
5-Cl								
3-Cl, 4-F,	CF ₃	C(O)CH ₃	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH ₂
5-Cl								
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

[0063]

[0064] 더욱 바람직한 화합물은 하기 화학식 II를 갖는다.

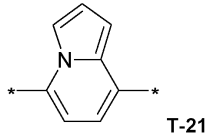
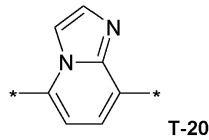
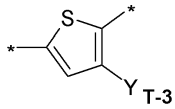
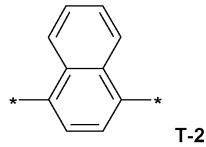
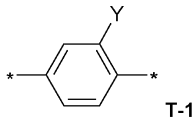
[0065] <화학식 II>



[0066]

[0067] 상기 식에서,

[0068] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 는 서로 독립적으로 수소, Cl 또는 CF_3 이고, 바람직하게는 R^{1a} 및 R^{1c} 는 Cl이고 R^{1b} 는 수소이고, T는



[0069] 이고,

[0070] 상기 식에서, Y는 메틸, 브롬, Cl, F, CN 또는 $C(S)NH_2$ 이고,

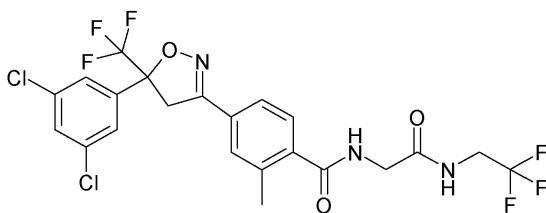
[0071] Q는 전술된 바와 같다.

[0072] 또 다른 바람직한 실시양태에서 R^3 는 H이고 R^4 는 $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CF_3$, $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CF_3$ 또는 $-CH_2-CF_3$ 이다.

[0073] 하나의 실시양태에서 화학식 I의 화합물은 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-4,5-디히드로이속사졸-3-일]-2-메틸-N-[(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 (CAS 등록번호 [864731-61-3])이다.

[0074] 또 다른 실시양태에서 화학식 I의 화합물은 (Z)-4-[5-(3,5-디클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-4,5-디히드로이속사졸-3-일]-N-[(메톡시이미노)메틸]-2-메틸벤즈아미드 (CAS 등록번호 [928789-76-8])이다.

[0075] 특히 바람직한 화합물은



[0076] (화합물 A)이다.

[0077] 화학식 II의 특허 바람직한 화합물은 하기와 같다:

$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	T	Y	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-6	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-7	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-5	Z ^B -7	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	-	-	T-2	-	Q-2	Z ^D -1	
3-Cl, 5Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-3	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	CH ₃	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF ₃ , 5-CF ₃	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	CH ₂ C(O)NHCH ₂ CF ₃	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (Z)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF ₃	R ³ -1 (E)	H	T-1	CH ₃	Q-1	-	C(O)

[0078]

[0079] 이속사졸린 화합물은 당업계에서 공지되어 있고, 이러한 화합물 및 구충제로서 그의 용도는, 예컨대 미국 특허 출원 제 US 2007/0066617호 및 국제 특허 출원 WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2009/003075, WO 2010/070068, WO 2010/079077, WO 2011/075591 및 WO 2011/124998에 기재되어 있으며, 이의 개시내용 및 그에 인용된 참고문헌은 본원에서 참고로 포함된다. 이 부류의 화합물은 체외 기생충, 예컨대 진드기 및 벼룩에 대해 우수한 활성을 보유하는 것으로 공지되어 있다.

[0080] 이속사졸린 화합물은 다양한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이속사졸린 화합물에 대한 참고문헌은 이러한 화합물의 모든 가능한 이성질체 형태를 항상 포함한다. 달리 명시하지 않는 한, 특정 형태를 나타내지 않는 화합물 구조는 모든 가능한 형태 이성질체보다 적은 수의 이성질체를 포함하는 조성물뿐만 아니라 화합물의 모든 가능한 형태 이성질체의 조성물을 포함함을 의도로 한다. 몇몇 실시양태에서, 화합물은 키랄 화합물이다. 몇몇 실시양태에서, 화합물은 비-키랄 화합물이다.

[0081] 화학식 I의 이속사졸린 화합물은 예컨대, 특허 출원 US 2007/0066617, WO 2007/079162, WO 2009/002809, WO 2010/070068 및 WO 2010/079077, 2011/075591 및 WO 2011/124998에 기재된 방법들 중 한가지 또는 다른 방법에 따라, 또는 화학 합성에 전문가인 당업자의 능숙한 범위 내 임의의 다른 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 생성물의 화학적 제조에 있어서, 당업자는 특허 "화학적 요약(Chemical Abstracts)" 및 그 안에 인용된 문서의 전체 내용을 마음대로 사용하는 것으로 여겨진다.

[0082] 본 발명에 따른 제제는 장기간의 시간 동안 포유동물의 체외 기생충, 특히 개 및 고양이와 같은 작은 포유동물에서의 벼룩 및 진드기의 치료에 효과적이다. 유리하게, 본 발명의 제제는 시간이 지나도 활성물질의 효능 손실 없이 목적하는 물리적 특성을 유지한다. 또한, 본 발명의 제제는 충분한 점도를 나타내고, 이는 동물의 피부 또는 털에 국소적으로 투여될 경우, 상기 조성물의 유지를 가능케 한다.

[0083] 또한 본 발명의 제제는 유리한 제품 특성을 갖는데, 즉 그들이 안정하고 미용적으로 허용된다는 것이다.

[0084] 미용적 허용가능성은 털 및 피부의 냄새(의 부재), 적용 부위의 털 및 피부의 습도, 견모(dogs' coat)의 전체적인 외관, 특히 징후, 예를 들어 건조함, 역센 모습, 취약성, 둔감성, 털 손실 및 투여 부위 근처 털의 잔류물 출현을 포함한다.

[0085] 이러한 미용적 허용가능성은 개 및 고양이와 같은 반려 동물에의 국소 적용 투여를 위한 제품에 매우 중요한데, 애완동물 소유주가 투여 후 그들의 애완동물의 털 외관에서의 오래 지속되는 변화를 허용하지 않을 것이기 때문이다.

- [0086] 이속사줄린 화합물의 투여가 미용적으로 허용되면서도 진드기 및 벼룩에 대한 장기작용성 효능을 허용하는 국소 적용 제제를 본 발명에 따른 제제로 확인하는 것이 가능했다.
- [0087] 국소 적용 제제는 스팟-온, 푸어-온 또는 분무(spray-on) 제제 형태로 즉시 사용가능한 제제를 지칭하는 것으로 이해된다. 스팟-온 또는 푸어-온 방법이라는 표현은 동물 상에 국부적으로 및 국소적으로 적용됨을 의도로 하는 즉시 사용가능한 농축물을 지칭하는 것으로 이해된다. 이 종류의 제제는 동물의 비교적 작은 부위에, 바람직하게는 동물의 등 및 둔위(breech) 상에 또는 등과 둔위 사이의 선을 따라 1개 또는 여러 개의 지점에 직접 적용됨을 의도로 한다.
- [0088] 스팟-온 투여는 동물 상의 지점, 일반적으로 두 어깨 사이 1, 2, 3, 4, 또는 5 위치(지점)에서(하나 초과와 지점이 바람직하게는 등 아랫쪽인 경우), 간헐적인 적용을 위한 농축 용액, 현탁액, 마이크로에멀전 또는 에멀전의 국소 적용 투여이다. 다르게는 본 생성물은 하나의 선으로 투여함으로써 투여된다.
- [0089] 푸어-온 제제는 전형적으로 1개 또는 여러 개의 선에 주입함(pouring)으로써 적용되거나, 또는 동물의 등쪽 중앙선(등) 또는 어깨를 따라 스팟-온으로 적용된다. 더욱 전형적으로, 제제는 동물의 등, 척추를 따라 주입함으로써 적용된다. 가축 동물, 예컨대 소, 돼지, 양 및 말에서 기생충 제어를 위해 푸어-온 제제가 더욱 흔하다. 본 발명의 푸어-온 제제는 액체, 에멀전, 폼(foam), 페이스트, 에어로졸, 연고, 고약 또는 겔의 형태일 수 있다. 전형적으로, 푸어-온 제제는 액체이다.
- [0090] 또한, 동물의 적어도 작은 부위 상에 침지된 물질을 닦아내는 것, 또는 상업적으로 입수가 가능한 도포기를 사용하여, 주사기를 사용하여, 분무함으로써 또는 분무 레이스(race)를 사용함으로써 적용하는 것을 포함하는 다른 통상의 방법에 의해 제제가 동물에 적용될 수 있다.
- [0091] 푸어-온 또는 스팟-온 제제는 일반적으로 유리하게는 약 0.01 내지 약 70%의 비율로, 약 1 내지 약 50%, 10 내지 40%, 20 내지 35%, 25 내지 30% 약 20%, 25%, 28%, 30%, 33%, 50%의 비율(부피 당 중량으로서의 백분율 =W/V)로 화학식 I의 이속사줄린 화합물을 포함할 수 있다.
- [0092] 국소 적용 제제는 이속사줄린 화합물이 피부를 침투하여 다른 신체 부분(예컨대, 신체 전체)에 작용하는 것을 가능케 하거나 용이하게 한다. 이러한 푸어-온 또는 스팟-온 제제는 이속사줄린을 적합한 수의학상으로 허용되는 담체에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0093] 하나의 실시양태에서 국소 적용 제제는 유일한 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드 (DEET, 이전에 N,N-디에틸-메타-톨루아미드 또는 N,N-디에틸-m-톨루아미드라 지칭됨)를 포함하는 담체를 포함한다. 하나의 실시양태에서 적어도 1개의 추가적인 수의학상 허용되는 조용매가 존재한다. N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드는 장기간 살충제로서 사용되어 오는 널리 공지된 화학 화합물이다. 그의 제조를 위한 다양한 합성법이 당업계에 널리 공지되어 있다.
- [0094] 푸어-온 또는 스팟-온 제제는 일반적으로 유리하게는 약 1 내지 약 50%, 바람직하게는 약 5 내지 약 37%, 8 내지 28%, 10 내지 23%, 15 내지 20% 약 5%, 7%, 9%, 10%, 11%, 14%, 15%, 17%, 18%, 20%, 23%, 28%, 33%, 37%, 44%의 비율(부피 당 중량으로서의 백분율=W/V)로 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함할 수 있다.
- [0095] 액체 담체에 대한 조용매는 제제 기술 분야에 공지된 제약상 허용되는 용매를 포함한다.
- [0096] 이러한 용매는, 예컨대 아세톤 디클로로메탄, 글리코푸롤, 아세토니트릴, n-부틸 에테르, 모노메틸아세트아미드, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸 에스테르 또는 디이소부틸 아디페이트와 같은 디에틸 프탈레이트 지방산 에스테르, 물, 알칸올, 벤질 벤조에이트, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 실리콘, 디메틸아세트아미드, 2,2-디메틸-4-옥시-메틸렌-1,3-디옥솔란, N,N-디메틸알칸아미드 (예컨대 N,N-디메틸포름아미드), 리모넨, 유칼립투스, 디메틸 술폰사이드, -알킬피롤리돈 (예컨대 N-메틸피롤리돈, 2-피롤리돈), 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 메틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 부틸렌 카보네이트, 파라핀 (예컨대 화이트 미네랄 오일, 노멀 파라핀, 이소파라핀), 알킬벤젠, 알킬나프탈렌, 글리세린, 글리세롤 트리아세테이트, 소르비톨, 트리아세틴, 방향족 탄화수소, 탈방향족화 지방족 화합물, 알킬벤젠, 알킬나프탈렌, 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤, 시클로헥산, 2-헵타논, 이소포론 및 4-히드록시-4-메틸-2-펜타논, 아세테이트, 예컨대, 에틸 아세테이트, 벤질 아세테이트, 이소아밀 아세테이트, 헥실 아세테이트, 헵틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 노닐 아세테이트, 트리데실 아세테이트 및 이소보르닐 아세테이트, 다른 에스테르, 예컨대 알킬화 락테이트 에스테르, 2염기 에스테르 및 γ -부티롤락톤, 및 선형, 분지형, 포화 또는 불포화일 수 있

는 알코올, 예컨대 페닐 에틸 알코올, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로필 알코올, n-부탄올, 이소부틸 알코올, n-헥산올, 2-에틸헥산올, n-옥탄올, 데칸올, 이소데실 알코올, 이소옥타데칸올, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 트리데실 알코올, 올레일 알코올, 시클로헥산올, 테트라히드로푸르푸릴 알코올, 디아세톤 알코올 및 벤질 알코올을 포함한다.

[0097] 또한, 이러한 용매는 포화 및 불포화 지방산(전형적으로 C_6 - C_{22})의 글리세롤 에스테르, 예컨대 식물 종자 및 과일 오일 (예컨대 올리브, 캐스터, 아마씨, 참깨, 옥수수(메이즈), 땅콩, 해바라기, 포도씨, 홍화, 목화씨, 대두, 유채씨, 코코넛 및 야자핵의 오일, 및 그의 혼합물, 예컨대 폴리에톡실화 캐스터 오일)을 포함한다. 또한, 이러한 용매는 알킬화 지방산(예컨대 메틸화, 에틸화, 부틸화)을 포함하고 여기서 지방산은 식물 및 동물 원료로부터의 글리세롤 에스테르의 가수분해에 의해 수득할 수 있고, 증류에 의해 정제될 수 있다.

[0098] 하나의 실시양태에서 용매는 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드이고; 조용매는 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 부틸 디글리콜, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰사이드, 디메틸포름아미드, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸 알코올, 이소프로판올, 메탄올, 페닐에틸 알코올, 이소프로판올, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 모노메틸아세트아미드, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, N- 메틸피롤리돈, 2-피롤리돈, 리모넨, 유칼립톨, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 폴리에톡실화 캐스터 오일, 메틸 에틸 케톤, 글리코푸롤, 에틸-L-락테이트, 및 이러한 조용매 중 적어도 2개의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0099] 또 다른 실시양태에서 조용매는 디메틸 술폰사이드, 아세톤, 디메틸아세트아미드, 에틸 알코올, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 메틸에틸 케톤, 글리코푸롤, 에틸-L-락테이트, 및 이러한 조용매 중 적어도 2개의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0100] 하나의 실시양태에서 액체 담체 비히클은 용매로서 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드를 포함하고 유기 조용매는 아세톤, 에틸-L-락테이트, 디메틸 술폰사이드, 디메틸아세트아미드 및 글리코푸롤로부터 선택된다.

[0101] 또 다른 실시양태에서 국소 적용 제제에서의 유기 용매는 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드이고 유기 조용매는 아세톤, 에틸-L-락테이트, 디메틸 술폰사이드, 디메틸아세트아미드 및 글리코푸롤 중 적어도 2개의 혼합물이다.

[0102] 상기 조용매는 약 4/1 내지 약 1/5의 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드에 대한 부피/부피(V/V) 비에 따라 조성물에 유리하게 존재할 수 있다.

[0103] 푸어-온 또는 스왑-온 제제는 일반적으로 약 0 내지 약 50%의 비율로, 바람직하게는 약 5 내지 약 35%, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%의 비율(부피 당 부피로서의 백분율=V/V)로 아세톤을 유리하게 포함할 수 있다.

[0104] 푸어-온 또는 스왑-온 제제는 일반적으로 약 0 내지 약 60%의 비율로, 바람직하게는 약 5 내지 약 50%, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%의 비율(부피 당 부피로서의 백분율=V/V)로 디메틸아세트아미드를 유리하게 포함할 수 있다.

[0105] 푸어-온 또는 스왑-온 제제는 일반적으로 약 0 내지 약 50%의 비율로, 바람직하게는 약 5 내지 약 35%, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%의 비율(부피 당 부피로서의 백분율)로 디메틸술폰사이드를 유리하게 포함할 수 있다.

[0106] 푸어-온 또는 스왑-온 제제는 일반적으로 약 0 내지 약 50%의 비율로, 바람직하게는 약 5 내지 약 35%, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%의 비율(부피 당 부피로서의 백분율)로 N-메틸피롤리돈을 유리하게 포함할 수 있다.

[0107] 푸어-온 또는 스왑-온 제제는 일반적으로 약 0 내지 약 50%의 비율로, 바람직하게는 약 5 내지 약 40%, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%의 비율(부피 당 부피로서의 백분율)로 메틸에틸케톤을 유리하게 포함할 수 있다.

[0108] 또한, 국소 적용 제제는 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다. 적합한 추가 성분의 예는 투과 촉진제, 화전제, 안정화제, 예컨대 항산화제/보존제, 부착 증진제 및 점도 개선제, 결정화 억제제, UV 차단제 또는 흡수제, 수분 제거제 및 착색제이다. 또한 음이온, 양이온, 비-이온 및 양쪽성 계면 활성제를 포함하는 계면 활성제도 이러한 제제에 포함될 수 있다.

[0109] 몇몇 실시양태에서, 국소 제제 (특히 푸어-온 또는 스왑-온 제제)는 피부를 통해 혈류, 다른 체액 (림프액), 및/또는 신체 조직 (지방 조직)으로 이속사줄린의 흡수 또는 투과를 촉진시키는 담체를 포함한다. 피부 투과 촉진

진제의 고려되는 예는 예컨대, 디메틸술폰사이드, 이소프로필 미리스테이트, 디프로필렌 글리콜 펠라고네이트, 실리콘 오일, 지방족 에스테르, 트리글리세라이드, 및 지방 알코올을 포함한다.

- [0110] 국소 적용 제제는 또한 (또는 다르게는) 예컨대 하나 이상의 확진제를 포함할 수 있다. 이러한 물질은 활성 성분을 동물 수용체의 털 또는 피부에 분포시키는 것을 보조하는 담체로서 작용한다. 그들은, 예컨대 이소프로필 미리스테이트, 디프로필렌 글리콜 펠라고네이트, 실리콘 오일, 지방산 에스테르, 트리글리세라이드, 및/또는 지방 알코올을 포함할 수 있다.
- [0111] 또한, 다양한 확진 오일/용매 조합물, 예컨대 기름기 함유 용액, 알코올계 및 이소프로판올계 용액 (예컨대, 2-옥틸 도데칸올 또는 올레일 알코올의 용액), 모노카르복실산의 에스테르(예컨대, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 라우르산 옥살릭 에스테르, 올레인산 올레일 에스테르, 올레인산 데실 에스테르, 헥실 라우레이트, 올레일 올레에이트, 데실 올레에이트, 및 탄소 12 내지 18개의 탄소 쇄를 갖는 포화 지방 알코올의 카프로산 에스테르)의 용액, 디카르복실산의 에스테르(예컨대, 디부틸 프탈레이트, 디이소프로필 이소프탈레이트, 아디프산 디이소프로필 에스테르, 및 디-n-부틸 아디페이트)의 용액, 또는 지방족산의 에스테르(예컨대, 글리콜)의 용액이 적합할 수 있다. 제제가 확진제를 포함하는 경우, 분산제, 예컨대 피롤리딘-2-온, N-알킬피롤리딘-2-온, 아세톤, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 그의 에테르 또는 에스테르, 프로필렌 글리콜, 또는 합성 트리글리세라이드를 포함시키는 것이 유리할 수 있다.
- [0112] 임의로 결정화 억제제는 음이온 계면 활성제, 양이온 계면 활성제, 비-이온 계면 활성제, 아민 염, 양쪽성 계면 활성제 또는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르; 레시틴, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및 아크릴계 유도체, 또는 이러한 결정화 억제제들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되어 존재할 수 있다.
- [0113] 또한, 제제는 공기 중 산화 억제를 의도로 하는 항산화제를 포함할 수 있다. 특히 바람직한 항산화제는 당업계에서 통상적인 것들이며, 예컨대 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산, 나트륨 메타바이설파이트, 프로필 갈레이트, 나트륨 티오설파이트 또는 그들의 혼합물을 포함한다.
- [0114] 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 겔화 및/또는 부착에 적합한 예시적 중합체 ("중합 물질")는, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 메타크릴계 에스테르 공중합체, 카르복실화 비닐 아세테이트, 및 폴리비닐프로필렌(PVP)/비닐 아세테이트 공중합체, 폴록사머 124, 폴록사머 188, 폴리부텐, 포비돈 K17 및 포비돈 K90을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0115] 상기 논의된 추가 성분은 당업자에게 널리 공지된 것이고 상업적으로 또는 공지된 기술을 통해 입수가 가능하다.
- [0116] 국소 적용 제제는 kg 당 약 0.01 내지 1 ml, 바람직하게는 kg 당 약 0.05 내지 0.1 ml의 적은 부피로, 동물 당 0.3 내지 100 ml의 총 부피로, 바람직하게는 표적 중에 따라 약 50 ml의 최대치로 제한하여 적용된다.
- [0117] 개 및 고양이와 같은 작은 반려 동물에 대해 적용되는 부피는 동물의 체중에 따라, 대략 약 0.3 내지 약 6 ml 정도, 바람직하게는 고양이에 대해서는 투여량 당 대략 약 0.4 내지 2.0 ml 정도 및 개에 대해서는 대략 약 0.4 내지 약 5 ml 정도일 수 있다.
- [0118] 온혈 동물에 대한 국소 투여를 위한 예시적 조성물은 전형적으로, 중량 대 부피 기준으로, 약 1% 내지 50% w/v의 화학식 I의 이속사졸린 화합물; 약 5 내지 25% w/v의 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드; 약 5% 내지 95% v/v의 조용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 DMSO 단독 또는 약 10 내지 20% v/v의 아세톤과의 조합, 및/또는 약 10 내지 20% v/v의 제 2 조용매를 포함한다.
- [0119] 온혈 동물에 대한 국소 투여를 위한 예시적 조성물은 전형적으로, 중량 대 부피 기준으로, 약 1% 내지 50% w/v의 화학식 I의 이속사졸린 화합물; 약 5 내지 25% w/v의 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드; 약 5% 내지 95% v/v의 조용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 N-메틸피롤리돈 단독 또는 약 10 내지 50% v/v의 아세톤과의 조합, 및/또는 약 10 내지 20% w/v의 조용매를 포함한다.
- [0120] 온혈 동물에 대한 국소 투여를 위한 예시적 조성물은 전형적으로, 중량 대 부피 기준으로, 약 1% 내지 50% w/v의 화학식 I의 이속사졸린 화합물; 약 5 내지 25% w/v의 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드; 약 5% 내지 95% v/v의 조용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 DMA 단독 또는 약 10 내지 50% v/v의 아세톤과의 조합, 및/또는 약 10 내지 20% v/v의 조용매를 포함한다.
- [0121] 온혈 동물에 대한 국소 투여를 위한 예시적 조성물은 전형적으로, 중량 대 부피 기준으로, 약 1% 내지 50% w/v

의 화학식 I의 이속사졸린 화합물; 약 5 내지 25% v/v의 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드; 약 5% 내지 95% v/v의 조용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 DMA 단독 또는 약 10 내지 50% v/v의 DMSO와의 조합, 및/또는 약 10 내지 20% v/v의 조용매를 포함한다.

[0122] 온혈 동물에 대한 국소 투여를 위한 예시적 조성물은 전형적으로, 중량 대 부피 기준으로, 약 1% 내지 50% w/v의 화학식 I의 이속사졸린 화합물; 약 5 내지 25% w/v의 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드; 약 5% 내지 95% v/v의 조용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 DMSO 단독 또는 약 10 내지 50% v/v의 프로필렌 글리콜 메틸 에테르와의 조합, 및/또는 약 10 내지 20% v/v의 조용매를 포함한다.

[0123] 온혈 동물에 대한 국소 투여를 위한 예시적 조성물은 전형적으로, 중량 대 부피 기준으로, 약 1% 내지 50% w/v의 화학식 I의 이속사졸린 화합물; 약 5 내지 25% w/v의 N,N-디에틸-3-메틸벤즈아미드; 약 5% 내지 95% v/v의 조용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 DMA 또는 DMSO 단독 또는 약 10 내지 50% v/v의 메틸 에틸 케톤과의 조합, 및/또는 약 10 내지 20% w/v의 조용매를 포함한다.

[0124] 본 발명의 하나의 실시양태에서 국소 적용 제제는 적어도 하나의 화학식 I의 이속사졸린 화합물 및 아버멕틴 또는 밀베마이신 종류 화합물의 거대환형 락톤 화합물을 포함한다. 거대환형 락톤 화합물은 천연물이거나 또는 그의 반-합성 유도체이다. 적어도 특정 거대환형 락톤 화합물의 구조는, 예컨대 복잡한 16-원 거대환형 락톤 고리를 공유함으로써 밀접히 관련된다.

[0125] 본 발명의 범위 내에서 사용하기 위한 한 화합물은 이버멕틴이다. 또 다른 거대환형 락톤은 목시텍틴이다. LL-F28249 알파로서도 또한 공지된 목시텍틴은 미국 특허 제 4,916,154호로부터 공지되어 있다. 또 다른 거대환형 락톤은 셀라멕틴이다. 셀라멕틴은 25-시클로헥실-25-데(1- 메틸프로필)-5 -데옥시-22,23 -디히드로-5 - (히드록시이미노)-아버멕틴 B1 모노사카라이드이다. 또 다른 바람직한 화합물은 밀베마이신, 특히 밀베마이신 옥심이다. 밀베마이신, 또는 B41은 스트렙토마이세스의 밀베마이신-생성 균주의 발효 브로스로부터 단리된 물질이다. 미생물, 발효 조건 및 단리 절차가 미국 특허 제 3,950,360호 및 제 3,984,564호에 기재되어 있다.

[0126] 미국 특허 제 5,288,710호 및 제 5,399,717호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있는 에마멕틴 (4"-데옥시-4"-에피-메틸아미노아버멕틴 B1)은 2개의 상동물인 4"- 데옥시-4"-에피-메틸아미노아버멕틴 B1a 및 4"-데옥시-4"-에피-메틸아미노아버멕틴 B1의 혼합물이다. 바람직하게는, 에마멕틴의 염이 사용된다. 화학적으로 에프리노멕틴은 4"-에피-아세틸아미노-4"-데옥시-아버멕틴 B1으로서 공지되어 있다.

[0127] 라티텍틴에 대하여, "제약 물질에 대한 국제 일반명(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances) (INN)" [World Health Organization (WHO) Drug Information, vol. 17, no. 4, page 278-279, (2003)]에서 정보를 찾을 수 있다.

[0128] 레피멕틴은 (6R, 13R, 25R)-5-0-데메틸-28-데옥시-6,28-에폭시-25-에틸-13-[(Z)-[(메톡시이미노)페닐아세틸]옥시]밀베마이신 B와의 (6R, 13R, 25R)-5-0-데메틸-28-데옥시-6,28-에폭시-13-[(Z)-[(메톡시이미노)페닐아세틸]옥시]-25-메틸밀베마이신 B 혼합물이다.

[0129] 가장 특히 바람직한 것은, 조성물이 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-4,5-디히드로이속사졸-3-일]-2-메틸-N-[(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 (화합물 A) 및 목시텍틴; 또는 화합물 A; 및 셀라멕틴, 또는 화합물 A 및 밀베마이신, 또는 화합물 A 및 에프리노멕틴을 포함하는 국소 적용 제제이다.

[0130] 거대환형 락톤 화합물은 당업자에게 널리 공지되어 있고 이는 상업적으로 또는 당업계에 공지된 기술을 통해 용이하게 입수가 가능하다.

[0131] 거대환형 락톤 화합물의 유효량은 바람직하게는 체중 kg 당 약 0.001 mg, 우선적으로는 kg 당 약 0.005 내지 10 mg이다. 화학식 I의 이속사졸린 화합물 및 거대환형 락톤 화합물의 중량 비율은 바람직하게는 약 5/1 내지 약 1/0.0001이다.

[0132] 본 발명의 제제에 유용한 다른 생물학적 활성 화합물은 곤충 성장 조절제 (Insect Growth Regulators (IGRs)), 예컨대 페녹시카브, 루페누론, 디플루벤주론, 노발루론, 트리플루무론, 플루아주론, 사이로마진, 메토프렌, 피리프록시펜 등으로부터 선택될 수 있기 때문에, 동물 대상체 상에서 뿐만 아니라 동물 대상체의 환경 내에서 (알을 포함한 곤충 발달의 모든 단계에서) 초기 및 지속적인 기생충의 제어 모드를 제공한다.

[0133] 가장 특히 바람직한 것은 조성물이 화합물 A; 및 디플루벤주론 또는 화합물 A 및 메토프렌, 또는 화합물 A; 및

피리프록시펜, 또는 화합물 A 및 페녹시카브, 또는 화합물 A; 및 플루아주론을 포함하는 국소 적용 제제이다.

- [0134] IGR 화합물의 유효량은 바람직하게는 체중 kg 당 약 0.1 mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 10 mg이다. 화학식 I의 이속사졸린 화합물 및 IGR 화합물의 중량 비율은 바람직하게는 약 5/1 내지 약 0.000/1이다.
- [0135] 본 발명의 하나의 양태는 국소 적용 제제를 일일 투여보다 훨씬 낮은 빈도로 투여하는 것에 의해, 동물이 기생충에 의한 강한 압박을 받는 환경에서 기생충을 영구적으로 박멸하는 방법이다. 예컨대, 특히 개, 고양이 또는 반주 동물 (예컨대 소 또는 양) 상에 본 발명에 따른 치료를 매월, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 5개월마다, 또는 6개월마다 수행하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0136] 치료 사이의 기간은 치료할 기생충, 감염 정도, 포유동물 또는 새의 유형 및 거주 환경과 같은 요인에 의존한다. 특정 상황에 대한 특정 투여 기간을 결정하는 것은 전문가의 기술 수준 내에서 무방하다.
- [0137] 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 화학식 I의 이속사졸린의 국소 적용 제제는 동물의 기생충 감염을 치료하기 위해 (또는 동물의 기생충 감염 치료를 위한 의약을 제조하기 위해) 투여된다. 용어 "기생충 감염"은 하나 이상의 체외 기생충에 직접 관계되는 또는 그에 의해 초래되는 병리학적 상태 및 질병, 예컨대 빈혈증 및 벼룩 알레르기 피부염을 포함한다. 또한, 상기 용어는 하나 이상의 매개체에 의해 전염되는 병원체에 관계되는 또는 그에 의해 초래되는 병리학적 상태 또는 질병, 예컨대 라임병, 엘리히증 (특히 케인 엘리히증), 및 전염 매개체 진드기로부터의 로키산 홍반열을 포함한다. 문구 "기생충 감염의 치료"는 기생충 감염되기 쉬운 동물의 기생충 감염의 발생을 부분적으로 또는 완전히 억제하고/하거나, 기생충 감염된 동물의 기생충 감염 증상을 감소시키거나 완전히 제거하고/하거나, 기생충 감염된 동물의 기생충 감염을 부분적으로 또는 완전히 치유하는 것을 의미한다. 일반적으로, 기생충 감염의 치료는 화학식 I의 이속사졸린을 포함하는 본 발명에 따른 제제를 투여하여 체외 기생충 감염을 제어함으로써 달성된다.
- [0138] 또한, 본 발명은, 동물 내 및/또는 동물 상의 체외 기생충 제어의 적어도 부수적인 목표가 동물이 (주기적으로 또는 계속해서) 차지하는 환경에서의 체외 기생충 감염을 제어하는 것인 치료 방법에 관한 것이다. 몇몇 이러한 실시양태에서, 예컨대, 상기 동물은 반려 동물(예컨대 고양이 또는 개)이다. 상기 환경은, 예컨대 집 또는 다른 은신처; 방; 우리; 축사, 또는 다른 구금 수단; 베딩(bedding); 등일 수 있다.
- [0139] 본 발명의 국소 적용 제제는 포유동물 (인간 포함)을 감염시키는 기생충을 박멸하는데 특히 적합하다. 포유동물 대상체는 영장류 (예컨대, 원숭이), 소과 (예컨대, 육우 또는 젖소), 돼지과 (예컨대, 비육돈 또는 돼지), 양과 (예컨대, 염소 또는 양), 말과 (예컨대, 말), 개과 (예컨대, 개), 고양이과 (예컨대, 집 고양이), 낙타, 사슴, 당나귀, 물소, 영양, 토끼, 및 설치류 (예컨대, 기니피그, 다람쥐, 래트, 마우스, 저빌, 및 햄스터)를 포함한다. 특히 주목할 점은 보호되어야 할 동물이 애완용 개 (즉, 카니스 루푸스 파밀리아리스(*Canis lupus familiaris*)) 및 애완용 집 고양이 (즉, 펠리스 카투스(*Felis catus*))인 실시양태이다.
- [0140] 보호되어야 할 동물에 본 발명의 국소 적용 제제를 투여함으로써 제어되는 무척추 기생충의 예는 체외 기생충 (절지동물, 진드기 등) 및 체내 기생충 (연충, 예컨대 선충, 흡충, 촌충, 구두충 등)을 포함한다.
- [0141] 특히, 본 발명의 제제는 하기를 포함하는 체외 기생충에 대해 효과적이다: 파리, 예컨대 헤마토비아(*Haematobia*)(라이페로시아(*Lyperosia*)) 이리탄스(*irritans*) (뿔파리(horn fly)), 스토크시스 칼시트란스(*Stomoxys calcitrans*) (침파리(stable fly)), 시물리움 종(*Simulium* spp.) (흑파리(blackfly)), 글로시나 종(*Glossina* spp.) (체체파리(tsetse flies)), 히드로테아 이리탄스(*Hydrotaea irritans*) (head fly), 무스카 아우툼날리스(*Musca autumnalis*) (face fly), 무스카 도메스티카(*Musca domestica*) (집파리(house fly)), 모렐리아 심플렉스(*Morellia simplex*) (땀파리(sweat fly)), 타바누스 종(*Tabanus* spp.) (말파리(horse fly)), 하이포더마 보비스(*Hypoderma bovis*), 하이포더마 리네아툼(*Hypoderma lineatum*), 루실리아 세리카타(*Lucilia sericata*), 루실리아 큐프리나(*Lucilia cuprina*) (green blowfly), 칼리포라 종(*Calliphora* spp.) (blowfly), 프로토포르미아 종(*Protophormia* spp.), 오에스트루스 오비스(*Oestrus ovis*) (nasal botfly), 쿨리코이데스 종(*Culicoides* spp.) (midges), 히포보스카 에퀸(*Hippobosca equine*), 가스트로필루스 인스테스티날리스(*Gastrophilus instestinalis*), 가스트로필루스 헤모로이달리스(*Gastrophilus haemorrhoidalis*) 및 가스트로필루스 나슬리스(*Gastrophilus nasalis*); 이(lice), 예컨대 보비콜라(*Bovicola* (다말리니아(*Damalinia*)) 보비스(*bovis*), 보비콜라 에퀴(*Bovicola equi*), 헤마토피누스 아시니(*Haematopinus asini*), 펠리콜라 서브로스트라투스(*Felicola subrostratus*), 헤테로독서스 스피니저(*Heterodoxus spiniger*), 리그노나투스 세토수스(*Lignonathus setosus*) 및 트리코텍테스 캐니스(*Trichodectes canis*); 양진드기, 예컨대 멜로파구스 오비누스(*Melophagus ovinus*); 응애, 예컨대 프소롭테스 종(*Psoroptes* spp.), 사르콥테스 스카베이(*Sarcoptes scabiei*),

코리옵테스 보비스(*Chorioptes bovis*), 데모덱스 에퀴(*Demodex equi*), 샤레티엘라 종(*Cheyletiella* spp.), 노토에드레스 캐티(*Notoedres cati*), 크롬비쿨라 종(*Trombicula* spp.) 및 오토덱테스 시아노티스(*Otodectes cyanotis*) (귀응애(ear mites)); 진드기, 예컨대 익소테스 종(*Ixodes* spp.), 보필루스 종(*Boophilus* spp.), 리피세팔루스 종(*Rhipicephalus* spp.), 암블리오마 종(*Amblyomma* spp.), 더마센타 종(*Dermacentor* spp.), 히알로마 종(*Hyalomma* spp.) 및 헤마피살리스 종(*Haemaphysalis* spp.); 및 벼룩, 예컨대 크테노세팔라이데스 펠리스(*Ctenocephalides felis*) (고양이 벼룩(cat flea)) 및 크테노세팔라이데스 캐니스(*Ctenocephalides canis*) (개 벼룩(dog flea)).

- [0142] 또한, 본 발명은 예컨대 전술된 치료 방법을 수행하는 용도에 적합한 키트에 관한 것이다. 일반적으로, 이러한 키트는 치료 유효량의 화학식 I의 이속사졸린 및 추가 성분(들)을 포함하는 본 발명에 따른 국소 적용 제제를 포함할 것이다. 추가 성분(들)은 예컨대 하기의 것들 중 하나 이상일 수 있다: 진단 도구, 조성물 투여에 대한 설명서, 조성물 투여용 장치, 조성물과 혼합되거나 또는 그와의 조합으로 투여될 부형제 또는 다른 활성 성분을 포함하는 용기, 또는 기억 보조 수단 (예컨대, 조성물의 후속 용량 투여에 대한 시점을 동물 소유주에게 상기시켜 주는 달력에 부착하는 스탬프).
- [0143] 본 명세서 및 청구항에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 및 "대략"은 해당 값이 통계적으로 의미있는 범위 이내임을 나타낸다. 이러한 범위는 주어진 값 또는 범위의 전형적으로 20% 이내, 더욱 전형적으로 10% 이내, 및 보다 더욱 전형적으로 5% 이내일 수 있다. 용어 "약" 및 "대략"에 의해 포함되는 허용가능한 변화는 연구되는 특정 시스템에 의존하고, 당업자에 의해 용이하게 이해될 수 있다.
- [0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "w/w"는 중량/중량을 나타내고, 용어 "w/v"는 중량/부피를 나타내고, 용어 "mg/kg"은 체중 킬로그램 당 밀리그램을 나타낸다.
- [0145] 실시예 1
- [0146] 본 발명에 따른 제제의 제조:
- [0147] 조성물 C
- [0148] 계산된 양, 예컨대 7 그램의 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-4,5-디히드로이속사졸-3-일]-2-메틸-N-[(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 (화합물 A)를 칭량하고 플라스크 내로 주입하였다. 요구량의 부형제, 예컨대 8 mL의 DMA 및 6.25 mL의 DMSO를 첨가하였다. 약한 교반 또는 진탕 하에서 화합물 A를 용해시켰다. 에틸 락테이트를 포함하는 25 mL의 최종 부피로 이 용액을 도입하였다.
- [0149] 조성물 C에 대해 전술된 것과 본질적으로 동일한 절차를 사용하여, 표 2의 조성물 A 내지 V 및 표 3의 제제를 제조하였다. 제조에 대한 대안적인 접근은 부형제를 칭량하는 것이었다. 각 생성물의 밀도를 기준으로 요구되는 중량을 계산하였다. 또는, 첨가의 순서를 바꾸어, 예컨대 부형제를 블렌딩하고 화합물 A를 나중 단계에서 도입하였다.
- [0150] 국소 적용(예컨대 스팟-온) 투여에 대한 제제의 적합성을 나타내는 물리화학적 변수를 평가하였다. 하기의 절차를 사용하여 표 2의 조성물 A 내지 V를 시험하였다.
- [0151] 점도: 20°C에서 이중 간격 컵 및 로터 시스템에서의 회전 점도계를 사용하여 뉴턴 점도 (η)를 측정하였다.
- [0152] 증발도: 중량-기록 저울에서 증발도를 측정하였다. 샘플 팬을 50°C로 4시간에 걸쳐 가열하고 중량 손실을 기록하였다.
- [0153] 확산 직경: 플라스틱 시트 상의 시험 생성물의 20 μ L 스팟 3개의 직경을 측정하여 확산 직경을 측정하였다.
- [0154] 흡수도: 1일 후 25°C의 온도에서 주변 대기와 접촉하는 시험 생성물의 수분 농도를 측정하여 흡수도를 측정하였다. 또한, 시험 생성물의 물리적 상태, 예컨대 이것이 투명한 용액인지를 또한 기록하였다.
- [0155] 용해도: 포화 용액, 즉, 시험 화합물의 용해되지 않은 입자와 접촉하는 시험 화합물의 용액을 제조하고 끓임없이 진탕하여, 온도를 기록하였다. 약 24 시간 후에 용매 상에서의 화합물의 함량을 HPLC에 의해 측정하였다. 함량 결과를 용해도로서 취하였다. 몇몇 경우에, 48시간 후에 다시 함량을 측정하고 2개의 결과 중 더 낮은 것을 용해도로서 취하였다.
- [0156] 상용성: 시험 화합물 및 부형제의 이원 혼합물을 제조하고 한정된 보관 조건, 예컨대 40°C, 75 % RH 하에서 보관하였다. 연구 시작점에서 및 한정된 보관 기간 후에, 외관, 함량 및 분해 생성물에 대하여 샘플을 분석하였

다.

- [0157] 표 2의 제제의 물리화학적 변수가 표 2a에 요약된다.
- [0158] 표 2a의 결과 및 제제를 개에게 투여한 생체내 실험은, 시험 제제가 동물에 대한 이속사졸린 화합물의 국소 적용 투여에 적합함을 보여준다.
- [0159] 비교예 2
- [0160] 통상의 국소 적용 제제 및 예컨대 WO 2009/024541에서 제안된 이속사졸린 화합물 용매를 포함하는 스팟-온 제제를 제조하고, 동물에 대한 이속사졸린 화합물의 국소 적용 투여를 위한 제제로서의 그들의 적합성에 대한 지표로서 용해도를 시험관내 시험하였다.
- [0161] 시험 제제의 세부사항의 개요를 표 4a (비교예 1 내지 7)에 나타낸다.
- [0162] 실온 및 5℃에서 화합물 A는 비교 제제 1, 2 및 3에 불용성이었다.
- [0163] 제제를 일정 시간 동안 주변 대기에 노출시킨 후 비교 제제 4 및 5a에서 결정 / 침전이 발견되었다.
- [0164] 실시예 3
- [0165] 생체내 실험 - 개에 대한 제제의 스팟-온 투여
- [0166] 체중 kg 당 25 mg의 투여량의 4-[5-(3,5-디클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-4,5-디히드로이속사졸-3-일]-2-메틸-N-[(2,2,2-트리플루오로-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 (화합물 A)로 표 2의 제제를 개에게 스팟-온으로 투여하였다. 치료의 국부 및 전신 내성에 대하여 개를 관찰하고 투여 부위의 미관을 평가하였다.
- [0167] 투여 전 및 투여 2, 4, 8 시간 후, 투여 당일, 1일, 3일, 7일 및, 14일에 및 이후 56일까지 매주 모든 개의 혈장 샘플을 채취하였다. 화합물 A에 대한 혈장을 HPLC-MS/MS에 의하여 분석하였다.
- [0168] 결과: 개 혈장에서 화합물 A의 평균 농도를 도 1 내지 6에 도시한다.
- [0169] 국부 또는 전신 거부 반응이 관찰되지 않았다. 제제에 대한 미관이 허용가능했고, 짧은 기간 동안 외관상의 단지 사소한 영향만이 발견되었다.
- [0170] 실시예 4
- [0171] 생체내 실험 - 화합물 A 및 목시택틴을 포함하는 제제의 개에 대한 스팟-온 투여
- [0172] 체중 kg 당 25 mg의 투여량의 화합물 A 및 체중 kg 당 2.5 mg의 투여량의 목시택틴으로 표 2의 제제 N을 개에게 스팟-온으로 투여하였다. 치료의 국부 및 전신 내성에 대하여 개를 관찰하고 투여 부위의 미관을 평가하였다. 투여 전 및 투여 2, 4, 8 시간 후, 투여 당일, 1일, 3일, 7일 및, 14일에 및 이후 56일까지 매주 모든 개의 혈장 샘플을 채취하였다. 화합물 A 및 목시택틴 농도에 대하여 혈장을 분석하였다.
- [0173] 결과: 개에서의 화합물 A 및 목시택틴의 평균 혈장 농도를 도 7에 도시한다.
- [0174] 국부 또는 전신 거부 반응이 관찰되지 않았다. 미관이 허용가능했다.
- [0175] 실시예 5
- [0176] 개에서 진드기에 대한 시험 제제의 효능 평가
- [0177] 이 평가에서, 혼성의 비글 견을 사용하였고 치료 및 대조군으로 할당하였다. 투여 2일 전, 각각의 개를 50 마리의 비공급 성체 진드기, 리피세팔루스 상귀네우스(R. sanguineus)로 감염시켰다.
- [0178] 투여 당일 개는 체중 kg 당 25 mg의 투여량의 화합물 A로 치료(표 1에 나타난 제제)를 받았다. 피펫을 이용하여 제제를 투여하였다. 두개골 기저에서의 등쪽 목에서 선상으로 투여량을 적용하였다.
- [0179] 하나의 군을 치료하지 않은 채로 두었다. 치료에 대한 임의의 즉각적인 반응에 대하여 개를 관찰하였고, 치료 후 거부 반응, 피부 자극, 및 치료 시점에서, 치료 투여 후 약 2, 4, 및 8시간 후, 및 1일, 2일 및 7일에 시험 제제의 거동에 대하여 관찰하였다. 그 후, 연구의 나머지에 대하여 개를 매일 1회 관찰하였다.
- [0180] 모든 진드기를 치료 48시간 후에 제거하였다. 제거한 진드기를 하기의 카테고리에 따라 평가하였다: 효능 없음: 생존 유리, 생존 부착 - 생존 울혈/ 비울혈, 및 사망 - 울혈, 효능 있음: 사망, 유리, 부착 사망 비울혈.

[0181] 진드기 계수를 바꾸고 기하학적 평균을 사용하여 치료에 대한 % 효능을 계산하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

[0182] [표 1]

생체 내 효능 연구의 결과

제제번호	연구 특징	2일 후 진드기 효능 [기하 평균, %]
C	알. 상귀네우스, 6마리 개, 개념 대조군	88.5 – 94.5
H	알. 상귀네우스, 6마리 개, 개념 대조군	91.8 – 96.1
J	알. 상귀네우스, 4마리 개, 개념 대조군	81.6 – 91.1
L	알. 상귀네우스, 4마리 개, 개념 대조군	45.7 – 73.9
M	알. 상귀네우스, 4마리 개, 개념 대조군	98.4 – 99.2
N	알. 상귀네우스, 4마리 개, 개념 대조군	96.5 – 98.3
R	알. 상귀네우스, 4마리 개, 개념 대조군	98.4 – 99.2

[0183]

[0184] 실시예 6

[0185] 다양한 개 품종 및 털 길이 및 특징에서의 국소 투여 후 미용적 효과에 대한 평가

[0186] 표 2의 시험 제제 C 및 H를 평가하였다.

[0187] 일정 범위의 체중 및 나이의 40 마리 혼성 성견 (제제당 20마리)을 사용하여 연구를 수행하였다. 어깨 견갑골과 요천 부위 사이의 피부에 직접 국소 선상으로 제제를 투여하였다. 투여량에 의해 선의 길이를 결정하였다.

[0188] 임의의 스팟-온 용액이 투여 동안 및 투여 직후 동물로부터 흐르는지 측정하기 위해 및 제제의 확산에 대하여 적용 부위 및 털을 면밀히 관찰하였다. 또한, 투여 8, 24, 48 및 96시간 후에 잔류물 및 습기의 흔적에 대하여 적용 부위를 관찰하였다. 적용 부위 외관의 관찰 외에도, 개의 털의 전체적인 외관을 평가하였고, 특히 투여 부위 근처에서 털을, 예컨대 건조함, 억센 모습, 취약성, 둔감성, 털 손실 및 잔류물 출현의 흔적에 대하여 및 털과 피부의 냄새에 대하여 평가하였다.

[0189] 국부 자극의 흔적에 대하여 피부를 평가하였다. 또한 진신 내성에 대하여 개를 관찰하였다.

[0190] 매번 각 평가 변수에 대해 (투여 당일의 투여 전 점수와 비교하여) 0 = 변화 없음, 1 = 약간 변화, 2 = 중간 변화 또는 3 = 심한 변화로서 점수를 매겼다.

[0191] 결과: 표 A 내지 D에서 평점을 요약한다.

[0192] 제제는 적용하기 용이하였고, 임의의 뚜렷한 악취를 방출하지 않았다. 두 제제 모두에 대하여 적용 후 건조 시간이 빨랐다. 제제 C가 8시간 평가에서의 10 마리의 개의 털에서 분말성 잔류물을 약간 생성하는 경향을 나타냈다. 24시간에서의 전체적인 외관에 대한 것으로서, 제제 C에 대한 17 마리의 개 및 제제 H에 대한 15 마리의 개의 적용 부위는 눈에 띄지 않았다.

표 A, 군 1 제제 C 적용 후 습도

적용 후 시간	각각 점수가 감소된 개의 마리 수			
	3(습윤)	2(윤택)	1(약간 윤택)	0(건조)
8 시간	0	3	4	13
24 시간	0	0	0	20
48 시간	0	0	0	20
96 시간	0	0	0	20

[0193]

표 B, 군 1 제제 C 적용 후 잔류물

적용 후 시간	각각 점수가 감소된 개의 마리 수			
	3(심함)	2(보통)	1(약간)	0(변화 없음)
8 시간	4	1	5	10
24 시간	2	5	3	10
48 시간	0	7	2	11
96 시간	1	4	5	10

[0194]

표 C, 군 2 제제 H 적용 후 습도

적용 후 시간	각각 점수가 감소된 개의 마리 수			
	3(습윤)	2(윤택)	1(약간 윤택)	0(건조)
8 시간	0	2	8	10
24 시간	0	0	2	18
48 시간	0	0	0	20
96 시간	0	0	0	20

[0195]

표 D, 군 2 제제 H 적용 후 잔류물

적용 후 시간	각각 점수가 감소된 개의 마리 수			
	3(심함)	2(보통)	1(약간)	0(변화 없음)
8 시간	0	0	0	20
24 시간	0	3	2	15
48 시간	0	1	4	15
96 시간	0	1	3	16

[0196]

[0197] 실시예 7

[0198] 다양한 개 품종 및 털 길이 및 특징에서의 국소 투여 후 미용적 효과에 대한 평가

[0199] 표 2의 제제 N을 평가하였다.

[0200] 일정 범위의 체중 및 나이의 38 마리 혼성 성견을 사용하여 연구를 수행하였다. 어깨 견갑골과 요천 부위 사이의 피부에 직접 국소 선상으로 제제를 투여하였다. 투여량에 의해 선의 길이를 결정하였다.

[0201] 임의의 스팟-온 용액이 투여 동안 및 투여 직후 동물로부터 흐르는지 측정하기 위해 및 제제의 확전에 대하여 적용 부위 및 털을 면밀히 관찰하였다. 또한, 투여 8, 24, 48 및 96시간 후에 잔류물 및 습기의 흔적에 대하여 적용 부위를 관찰하였다. 적용 부위 외관의 관찰 외에도, 개의 털의 전체적인 외관을 평가하였고, 특히 투여 부위 근처에서 털을, 예컨대 건조함, 억센 모습, 취약성, 둔감성, 털 손실 및 잔류물 출현의 흔적에 대하여 및 털과 피부의 냄새에 대하여 평가하였다.

[0202] 국부 자극의 흔적에 대하여 피부를 평가하였다. 또한 전신 내성에 대하여 개를 관찰하였다.

[0203] 매번 각 평가 변수에 대해 (투여 당일의 투여 전 점수와 비교하여) 0 = 변화 없음, 1 = 약간 변화, 2 = 중간 변화 또는 3 = 심한 변화로서 점수를 매겼다.

[0204] 결과: 요약한 평점을 표 E 및 F에서 나타낸다.

[0205] 제제 N은 적용하기 용이하였고, 임의의 뚜렷한 악취를 방출하지 않았다. 적용 후 건조 시간이 빨랐다. 24시간에서의 전체적인 외관에 대한 것으로서, 적용 부위는 13 마리의 개에서 가시적이었지만 나머지 25 마리의 개에서 눈에 띄지 않았다.

표 E, 적용 후 습도

적용 후 시간	각각 점수가 감소된 개의 마리 수			
	3(습윤)	2(윤택)	1(약간 윤택)	0(건조)
8 시간	2	11	12	13
24 시간	0	4	8	26
48 시간	0	1	4	33
96 시간	0	0	1	37

[0206]

표 F, 적용 후 잔류물

적용 후 시간	각각 점수가 감소된 개의 마리 수			
	3 (심함)	2 (보통)	1 (약간)	0 (변화 없음)
8 시간	0	0	0	38
24 시간	0	0	2	36
48 시간	0	2	5	31
96 시간	0	1	2	35

[0207]

[0208]

비교예 8

[0209]

통상의 국소 적용 제제 및 예컨대 W02009/024541에서 제안된 이속사졸린 화합물 용매를 포함하는 스팟-온 제제를 제조하였다. 이러한 제제를 스팟-온으로 개에게 투여하여 동물에 대한 국소 적용 투여 후 이들의 미관을 평가하였다.

[0210]

시험 제제의 세부사항의 개요를 표 4b에 나타낸다.

[0211]

비교 제제 5b, 6 및 7의 투여 후에 평가 하의 대다수의 개에서 몇 시간 후 결정 / 침전이 발견되었다. 미관에 관한 다른 관찰은 소수 일부 개에서 투여 부위 털의 특정 점착성 및 눈에 띄는 습기였다.

화합물 A, 부형제의 제제: 양 [ml 또는 mg]

제제 번호	활성 물질 (mg)	DEET (ml)	아세트론 (ml)	DMSO (ml)	DMA (ml)	에틸 라테이트 (ml)	에탄올 (ml)	유칼립투스 (ml)	글리코푸롤 (ml)	메틸 에틸 케톤 (ml)	포비돈 (mg)
A	280	0.11	0.41		0.36				0.20		
B	250	0.18	0.15		0.50						
C	280	0.15		0.25	0.32	0.09					
D	250	0.23		0.10	0.35		0.15				
E	280	0.14	0.14		0.36				0.17		
F	250	0.10	0.20	0.25	0.18			0.05			20
G	250	0.23			0.40					0.20	
H	280	0.10			0.35	0.16			0.20		
I	250	0.17	0.15	0.10	0.4						
J	250	0.15	0.07	0.25	0.35						
K	280	0.17	0.14		0.35				0.15		

[표 2]

[0213]

계속: 화합물 A, 부형제의 계: 양 [ml 또는 mg]

제제 번호	활성 물질 (mg)	DEET (mL)	아세트 (mL)	DMSO (mL)	DMA (mL)	에틸 라테이트 (mL)	에탄올 (mL)	유칼립톨 (mL)	글리코푸롤 (mL)	메틸 에틸 케톤 (mL)	PGME (mL)
L	400	0.15	0.27		0.30						
M	333	0.20	0.17		0.40						
N	250	0.10	0.18		0.35				0.20		
O	250	0.18		0.25							0.40
P	280	0.10	0.16		0.35				0.20		
Q	300	0.44		0.35							
R	250	0.18	0.10	0.25	0.30						
S	280	0.14	0.10		0.36	0.04			0.17		
T	250	0.15		0.25	0.35	0.07					
U	250	0.18	0.30	0.25				0.10			
V	250	0.10	0.22		0.5						

제제의 물리화학적 변수

제제 번호	용해도 [mg/mL]	점도 [mPas]	중발도 [%]	확산 [mm]	1일 후 흡수도 [외관, %]
A		9.44	35.05		
B	679.3	3.69	47.81	24.13	투명, 25.74
C	719.4	7.64	34.46	21.06	투명, 40.27
D	623.2	4.41	42.16	26.44	투명, 48.44
E		8.63	34.91		
F	754.7	19.86	39.33	14.50	혼탁, 41.35
G	658.9	3.79	44.12	23.81	투명, 41.33
H	601.7	13.51	36.26	22.21	투명, 34.73
I	728.3	3.65	47.03	28.1	투명, 38.16
J	767.27	4.96	42.39	13.11	투명, 45.35
K		6.82	34.72		

[표 2a]

[0215]

[0216]

계속: 제 1 계의 물리화학적 변수

계 1 번호	용해도 [mg/ml]	점도 [mPas]	증발도 [%]	확진 [mm]	1 일 후 흡수도 [외관, %]
L	627.8	7.25	38.05	18.52	투명, 42.55
M	602.1	5.35	38.28	23.68	투명, 50.36
N	611.5	5.72	35.58	18.88	투명, 39.22
O	499.1	8.17	40.36	31.47	혼탁, 51.67
P	617.2	5.79	35.72	19.76	투명, 29.84
Q		32.92	20.11	11.63	미결정, 32.81
R	685.6	5.41	37.26	11.26	투명, 47.34
S		8.09	32.82		
T	706.10	6.48	38.79	16.80	투명, 43.28
U	637.8	4.10	40.24	16.75	투명, 48.48
V	721.7	2.60	56.12	33.1	투명, 38.81

화합물 A, 부형제의 제제: 양[ml 또는 mg] (utv= 총 부피까지)

활성 물질 [mg]	DEET	아세톤 [ml]	DMA [ml]	DMSO [ml]	글리코 푸물 [ml]	시클로헥사논 [ml]	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 [ml]	NMP [ml]	디메틸 이소 소르비드	에틸 L- 락테이트 [ml]	메틸에틸 케톤 [ml]	유칼립투스 [ml]
250	0.15	utv		0.05		0.1				0.1		
250	0.1	utv		0.25		0.1			0.05	0.1		
250	0.1	utv					0.1		0.05		0.2	
250	0.1	utv					0.2		0.05			
250	0.1							0.1	0.05			utv
250	0.15	utv						0.15				0.05
250	utv	0.35						0.2				0.05
300	utv		0.3	0.2				0.2				
250	utv	0.25						0.25				0.05
250	utv							0.25				0.3
250	utv	0.3						0.25				
300	utv	0.25						0.35				
250	0.15	utv		0.05					0.05	0.2		
250	0.15		0.3						0.05		utv	
250	0.2	utv							0.05			
250	0.2								0.05			
250	0.15								0.05		utv	
250	0.15	utv		0.1					0.1	0.15		
250	0.15	utv		0.05					0.1			
250	utv		0.3	0.2					0.1		0.3	
250	utv								0.1		0.2	
300	utv	0.25		0.35								
280	0.14	utv	0.36		0.17					0.04		

[표 3]

[0218]

[0219]

계속: 화합물 A, 부형제의 제제: 양 [ml 또는 mg] (utv= 총 부피까지)								
활성 물질	DEET	아세톤 [ml]	DMA [ml]	DMSO [ml]	클리코푸롤 [ml]	에틸 L-락테이트 [ml]	페틸 에틸 케톤 [ml]	유칼립투스 [ml]
250	0.2	utv		0.1		0.1		0.1
250	0.2		utv	0.1		0.1		
250	0.2	utv		0.05		0.1		
250	0.17	utv		0.05		0.1		
250	utv		0.35	0.1		0.15		
250	utv		0.35	0.1		0.15		
250	0.2		utv	0.1		0.2		
250	0.15		utv	0.25		0.2		
250	0.15		utv	0.25		0.25		
250	0.2		utv	0.1		0.3		
250	0.2		0.4			utv		
250	0.2		0.3			utv		
250	0.15		0.35	0.25		utv		
280	0.1		0.35			0.2		
280	0.1	0.12	0.35			0.2		
280	0.1	0.08	0.35			0.2		
280	0.1	0.04	0.35			0.2		
280	0.15		0.35	0.22		utv		
280	0.15		0.32	0.25		utv		

계수: 화합물 A, 부형제의 계: 양 [ml 또는 mg] (utv= 총 부피까지)

활성 물질 [mg]	DEET [ml]	아세톤 [ml]	DMA [ml]	DMSO [ml]	MEK [ml]	유칼립투스 [ml]	감마 헥사라돈 [ml]	이소프로필 알코올 [ml]	L 멘톨 [mg]	리모넨 [ml]
250	utv	0.35		0.25		0.05				
250	0.1	0.2	utv	0.25		0.05				
250	utv	0.2		0.25		0.1				
250	utv	0.3		0.25		0.1	0.15			
250	utv	0.3		0.2			0.2			
250	utv	0.25		0.2			0.2			
300	utv			0.35				0.3		
250	utv			0.25					100	
333	0.17	utv	0.32						100	
400	0.17	utv	0.25						100	
250	0.17	utv	0.4							utv
250	0.15		0.3							utv
250	0.2		0.3							utv
400	0.15		0.3							utv
250	0.15			0.35						
300	utv			0.35	0.2					
250	utv		0.4		0.2					
250	0.15				0.2					
250	utv			0.25	0.3					
300	utv	0.35		0.25						

계속: 화합물 A, 부형제의 계제: 양 [ml 또는 mg] (utv= 총 부피까지)								
활성 물질 [mg]	DEET	아세트론 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	페틸 에틸 케톤 [mL]	유칼립투스 [mL]	포비돈 K90 [mg]	감마 노나락톤 [mL]
250	0.2	utv		0.1				0.2
250	utv	0.35		0.3				
250	0.1	0.2	utv	0.25		0.05	20	
250	utv	0.35		0.25			50	
250	utv	0.35		0.25			10	
250	utv	0.35		0.25			15	
250	utv	0.35		0.25				
250	utv	0.35		0.25				
250	0.1	utv		0.1				
250	0.2	utv	0.4					
250	0.2	utv	0.25					
250	0.15	utv		0.35				
300	utv	0.1	0.35					
300	utv	0.1	0.5					
250	utv	0.15	0.5					
250	0.1	utv	0.5					
250	utv	0.15	0.4	0.1				

계속: 화합물 A, 부형제의 제제: 양 [ml 또는 mg] (utv= 총 부피까지)

형성 물질 [mg]	DEE T	아세트 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	클릭 [mL]	프로필렌 글리콜 메틸 에테르 [mL]	포비돈 K17 [mg]	폴리부텐 [mg]	폴록사머 124 [mL]	네콜 [mL]
250	utv	0.1	0.5							0.05
250	utv	0.35		0.25					0.05	
250	0.2	utv	0.4					10		
250	utv	0.35		0.25			50			
250	0.2	utv	0.4							
300	0.2	utv	0.4							
300	0.2	utv	0.3							
300	0.17	utv	0.3							
250	0.15	utv	0.35	0.25						
300	utv	0.2		0.35						
300	utv		0.2	0.35						
250	utv		0.5	0.1						
250	utv			0.25		0.3				
250	utv			0.25		0.4				
250	utv	0.3		0.2						
250	0.05	utv	0.4		0.2					
250	0.1	utv	0.35		0.2					
250	0.15	utv	0.25	0.35						
250	0.18	utv	0.2	0.35						
250	0.18	utv	0.25	0.3						
250	0.18	utv	0.3	0.25						
400	0.15	utv	0.44							

계속: 화합물 A, 부형제의 제제: 양 [ml 또는 mg] (utv= 총 부피까지)										
활성 물질 [mg]	DEET	아세트론 [mL]	DMA [mL]	DMSO [mL]	글리코 푸를 [mL]	프로필렌 글리콜 테틸 에테르 [mL]	포비돈 K17 [mg]	폴리부텐 [mg]	폴록사머 124 [mL]	네룰 [mL]
400	0.15	utv	0.3							
333	0.2	utv	0.4							
280	0.1	utv	0.35		0.2					
280	0.15	utv	0.42		0.1					
280	0.17	utv	0.35		0.15					
280	0.07	utv	0.4		0.2					
280	0.15	utv	0.32		0.2					
280	0.09	utv	0.38		0.2					
280	0.11	utv	0.36		0.2					
280	0.14	utv	0.36		0.17					
10	0.17	utv	0.45		0.21					
250	0.1	utv	0.35		0.2					
300	utv			0.35						
280	0.1	utv	0.35		0.2					

[0225] [표 4a]

시험관 내 시험된 비교예								
계제 번호	활성 물질 (mg)	DEET (mL)	NMP (mL)	DMSO (mL)	디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르 (mL)	에틸 라테이트 (mL)	프로필렌 글리콜 (mL)	이소프로필 미리스테이트 (mL)
비교예 1	500			0.45	utv			0.10
비교예 2	500	-		0.35		utv	0.1	
비교예 3	500	-	0.3			utv		
비교예 4	500	-		0.35	utv			0.075
비교예 5a	500			0.45	utv			

[0226]

[0227] [표 4b]

생체 내 시험된 비교예

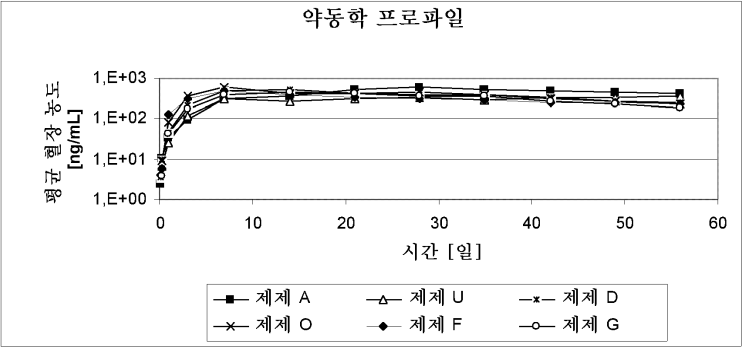
제제 번호	활성 물질 (mg)	DEE T (mL)	NMP (mL)	DMSO (mL)	디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르 (mL)	벤질 알코올 (mL)	페닐에틸 알코올 (mL)
비교예 5b	500	-	utv				
비교예 6	500	-		0.35			
비교예 7	500	-		utv			utv

[0228]

도면

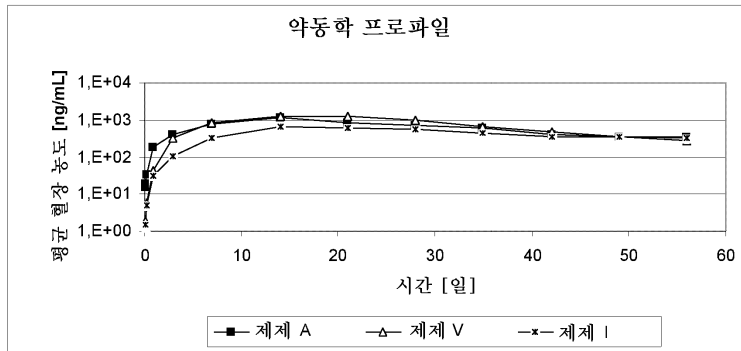
도면1

비글 견에서의 혈장 농도



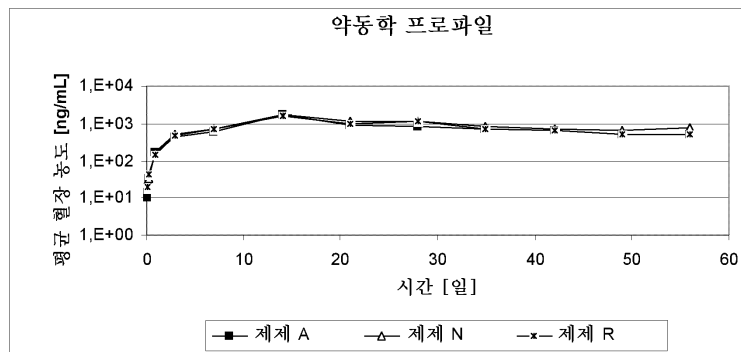
도면2

비글 견에서의 혈장 농도



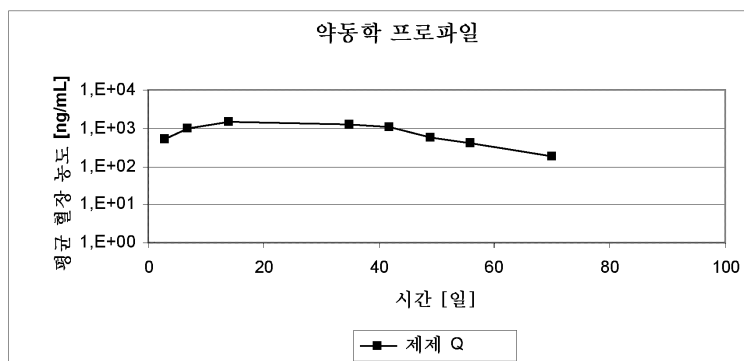
도면3

비글 견에서의 혈장 농도



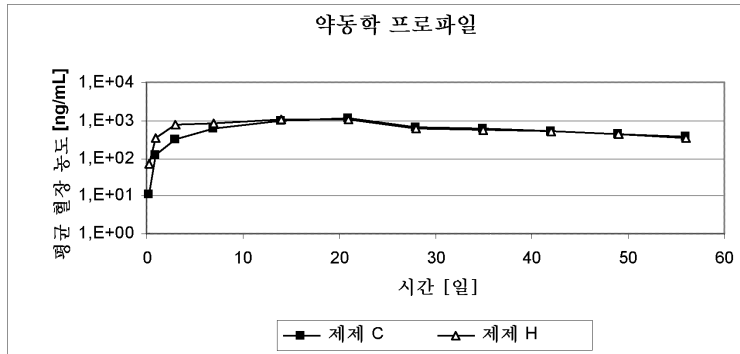
도면4

비글 견에서의 혈장 농도



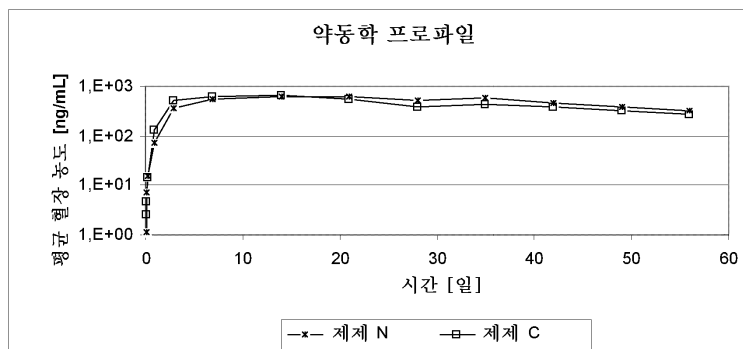
도면5

비글 견에서의 혈장 농도



도면6

비글 견에서의 혈장 농도



도면7

비글 견에서의 이속사졸린 화합물 및 목시텍틴 혈장 농도 (제제 N)

