

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5755143号
(P5755143)

(45) 発行日 平成27年7月29日(2015.7.29)

(24) 登録日 平成27年6月5日(2015.6.5)

(51) Int.Cl.	F 1
AO 1 N 47/02 (2006.01)	AO 1 N 47/02
AO 1 N 25/00 (2006.01)	AO 1 N 25/00 1 O 1
AO 1 N 25/02 (2006.01)	AO 1 N 25/02
AO 1 N 37/52 (2006.01)	AO 1 N 37/52
AO 1 P 7/02 (2006.01)	AO 1 P 7/02

請求項の数 32 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-537523 (P2011-537523)
(86) (22) 出願日	平成21年11月13日(2009.11.13)
(65) 公表番号	特表2012-509327 (P2012-509327A)
(43) 公表日	平成24年4月19日(2012.4.19)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/064443
(87) 國際公開番号	W02010/059529
(87) 國際公開日	平成22年5月27日(2010.5.27)
審査請求日	平成24年11月13日(2012.11.13)
(31) 優先権主張番号	61/116,038
(32) 優先日	平成20年11月19日(2008.11.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/142,561
(32) 優先日	平成21年1月5日(2009.1.5)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	304040692 メリアル リミテッド アメリカ国 ジョージア 30096 ダ ルース サテライトブルーバード 323 9
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(74) 代理人	100119013 弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アリールピラゾールおよび/またはホルムアミジンを含む組成物、それらの方法ならびに使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

獣医学的に許容される第1担体中のフィブロニルまたは3-シアノ-1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジクロロフルオロメチルスルフィニル-5-メチル-1H-ピラゾールおよび獣医学的に許容される第2担体中のアミトラズの有効量を非ヒト動物に同時に投与することを含む、非ヒト動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法であって、

獣医学的に許容される第1担体が、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、N-メチルピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、炭酸プロピレン、またはこれらの任意の組合せを含み；

獣医学的に許容される第2担体が、酢酸ブチル、酢酸オクチル、またはこれらの混合物を含み；

獣医学的に許容される第1担体中のフィブロニルまたは3-シアノ-1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジクロロフルオロメチルスルフィニル-5-メチル-1H-ピラゾールおよび獣医学的に許容される第2担体中のアミトラズがデュアルキャビティ容器を用いて投与され、フィブロニルまたは3-シアノ-1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジクロロフルオロメチルスルフィニル-5-メチル-1H-ピラゾールおよび獣医学的に許容される第1担体が、デュアルキャビティ容器の第1キャビティから投与され、アミトラズおよび獣医学的に許容される第2担体が、デュアルキャビティ容器の第2キャビティから投与され

10

20

る、方法。

【請求項 2】

獣医学的に許容される第1担体がフィプロニルを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

- (i) 獣医学的に許容される第1担体中のフィプロニル、
- (ii) 獣医学的に許容される第2担体中のアミトラズ、および
- (iii) デュアルキャビティ容器

を含む非ヒト動物における寄生生物寄生の治療または予防のためのキットであって、

獣医学的に許容される第1担体が、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、N-メチルピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、炭酸プロピレン 10
、またはこれらの組合せを含み；

獣医学的に許容される第2担体が、酢酸ブチル、酢酸オクチル、またはこれらの混合物を含み；

デュアルキャビティ容器が、前部壁、分割壁、後部壁および開封メカニズムを含み；

デュアルキャビティ容器の第1キャビティが前部壁および分割壁によって画定され；

デュアルキャビティ容器の第2キャビティが後部壁および分割壁によって画定され；

前部壁、分割壁および後部壁が、それらの外辺部の一部に沿って連結されて2つのキャビティを画定し；

獣医学的に許容される第1担体中のフィプロニルが、デュアルキャビティ容器の第1キャビティ内に存在し、獣医学的に許容される第2担体中のアミトラズが、デュアルキャビティ容器の第2キャビティ内に存在し； 20

フィプロニルおよび獣医学的に許容される第1担体は、投与の前にアミトラズおよび獣医学的に許容される第2担体と流体連通していない、キット。

【請求項 4】

獣医学的に許容される第1担体が、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、アミン塩、非イオン界面活性剤、両性界面活性剤、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル、レシチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびアクリルモノマーから誘導されるポリマー、あるいはこれらの混合物から選択される1%から20% (w/v) の結晶化阻害剤をさらに含む、請求項3に記載のキット。 30

【請求項 5】

結晶化阻害剤が、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、または非イオン界面活性剤、あるいはそれらの組合せを含む、請求項4に記載のキット。

【請求項 6】

非イオン界面活性剤が、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル、ポリオキシエチレン化アルキルエーテル、ステアリン酸ポリエチレングリコール、ひまし油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸、またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマーである、請求項4に記載のキット。 40

【請求項 7】

フィプロニルおよび獣医学的に許容される第1担体、ならびに/あるいは、アミトラズおよび獣医学的に許容される第2担体が、0.01から0.05% (w/v) の酸化防止剤をさらに含む、請求項3に記載のキット。

【請求項 8】

酸化防止剤が、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、アスコルビン酸、二亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、またはチオ硫酸ナトリウム、あるいはこれらの混合物である、請求項7に記載のキット。 50

【請求項 9】

フィプロニルが、5% (w/v) から 15% (w/v) の濃度で存在する、請求項3に記載のキット。

【請求項 10】

アミトラズが、1% (w/v) から 30% (w/v) の濃度で存在する、請求項3に記載のキット。

【請求項 11】

フィプロニルが 5% (w/v) から 15% (w/v) の濃度で獣医学的に許容される第 1 担体中に存在し、アミトラズが 5% (w/v) から 20% (w/v) の濃度で獣医学的に許容される第 2 担体中に存在する、請求項3に記載のキット。

10

【請求項 12】

獣医学的に許容される第 1 担体が、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む、請求項11に記載のキット。

【請求項 13】

獣医学的に許容される第 2 担体が、酢酸オクチルを含む、請求項11に記載のキット。

【請求項 14】

獣医学的に許容される第 1 担体が、非イオン界面活性剤、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、マンニトール、ソルビトール、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル、あるいはこれらの混合物から選択される 1% から 20% (w/v) の結晶化阻害剤をさらに含む、請求項11に記載のキット。

20

【請求項 15】

結晶化阻害剤が、ポリビニルピロリドンとポリオキシエチレン化ソルビタンエステルの混合物である、請求項14に記載のキット。

【請求項 16】

獣医学的に許容される第 1 担体または獣医学的に許容される第 2 担体が、追加の獣医学的活性成分をさらに含む、請求項3に記載のキット。

【請求項 17】

追加の獣医学的活性成分が、アベルメクチンまたはミルベマイシン化合物、昆虫成長制御剤、ベンゾイミダゾール、イミダゾチアゾール、プラジカンテル、イソオキサゾリン化合物、アミノアセトニトリル化合物、またはアリールオアゾル-2-イルシアノエチルアミノ化合物である、請求項16に記載のキット。

30

【請求項 18】

昆虫成長制御剤が、メトブレン、ピリプロキシフェン、ヒドロブレン、シロマジン、フルアズロン、ルフェヌロンまたはノバルロンである、請求項17に記載のキット。

【請求項 19】

アベルメクチンまたはミルベマイシン化合物が、アバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エブリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチン、セラメクチン、ミルベメクチン、ミルベマイシンD、モキシデクチン、ネマデクチン、あるいは、ミルベマイシンの 5-オキシム誘導体である、請求項17に記載のキット。

40

【請求項 20】

分割壁が、前部壁または後部壁のいずれかの 10% から 40% の厚さを有する、請求項3に記載のキット。

【請求項 21】

分割壁が、前部壁または後部壁のいずれかの 30% から 70% の厚さを有する、請求項3に記載のキット。

【請求項 22】

分割壁が、前部壁または後部壁のいずれかの 40% から 60% の厚さを有する、請求項3に記載のキット。

【請求項 23】

50

分割壁が、フレキシブル単層フィルムまたはラミネートフレキシブルフィルムから選択されるバリアフィルムを含む、請求項3に記載のキット。

【請求項 2 4】

分割壁が、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、エチルビニルアルコール、エチル酢酸ビニル、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、フルオロポリマー、ポリクロロトリフルオロエチレン、およびアルミニウム箔からなる群から選択される材料を含む、請求項2 3に記載のキット。

【請求項 2 5】

前部壁および後部壁が、硬質単層フィルムまたはラミネート硬質フィルムから選択されるフィルムを含む、請求項3に記載のキット。

10

【請求項 2 6】

前部壁および後部壁が、ポリエチレンテレフタレート、アモルファスポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレートグリコール、結晶性ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリアミド、シクロオレフィンコポリマー、ポリアクリロニトリル、フルオロポリマー、およびポリクロロトリフルオロエチレンからなる群から選択される材料を含む、請求項2 5に記載のキット。

【請求項 2 7】

開封メカニズムが、破断線、ダイカット、または目打ち、あるいはこれらの組合せを容器の一方の末端に含む、請求項3に記載のキット。

【請求項 2 8】

開封メカニズムが、ダイカットである、請求項2 7に記載のキット。

20

【請求項 2 9】

開封メカニズムが、破断線に直角な 2 つの半月形ダイカットを含む、請求項2 7に記載のキット。

【請求項 3 0】

第 1 キャビティおよび第 2 キャビティが、熱成形法により形成される、請求項3に記載のキット。

【請求項 3 1】

分割壁が中央リボンから形作られ、前部および後部壁が外側リボンから形作られる、請求項3に記載のキット。

30

【請求項 3 2】

前部、分割壁および後部壁が、それらの外辺部の一部に沿って接合または溶着によって連結されて 2 つのキャビティを画定する、請求項3に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2008年11月19日に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 1 1 6 0 3 8 号、2009年1月5日に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 1 4 2 5 6 1 号、および2009年4月7日に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 1 6 7 3 8 1 号の優先権を主張し、これらの開示は全て参照により、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

40

上述のいずれかの出願、およびそれらに、またはそれらの出願手続きの間に引用された全ての文献（「出願に引用された文献」）、ならびに出願に引用された文献に引用もしくは参照された全ての文献、ならびに本明細書に引用もしくは参照された全ての文献（「本明細書に引用された文献」）、および本明細書に引用された文献に引用もしくは参照された全ての文献は、本明細書にもしくは本明細書に参照により組み込まれたいずれかの文献に挙げられたいずれかの製品のための製造業者の説明書、解説書、製品仕様書、およびプロダクトシートと共に、ここに、本明細書に参照により組み込まれ、本発明の実施に用いられ得る。S o l 1 他の米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 3 4 1 1 9 号、S o l 1 他の米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 0 3 2 8 2 号、L e e 他の米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 3 1 9 0 2 号、2009年5月12日に発行された米国特許第 7 5 3 1 1 8 6 号

50

が参照され、これらの全ては、参照により、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

本出願におけるいずれの文献の引用または特定も、このような文献が本発明の先行技術として役立つということを認めるものではない。

【0002】

本発明は、1-アリールピラゾールを単独で、または他の活性剤との組合せとして含む、外部寄生生物および/または内部寄生生物を根絶するための獣医学組成物、外部寄生生物および/または内部寄生生物に対してのこれらの組成物の使用、ならびに、本発明の創意に富んだ組成物を動物に投与することを含む、動物の寄生生物寄生 (parasite infestation) を予防もしくは治療するための方法を提供する。また、向上した安定性を示すホルムアミジンを含む組成物、ならびに、少なくとも1種の1-アリールピラゾールおよび少なくとも1種のホルムアミジンをデュアルキャビティ (dual cavity) 容器に含む、動物における寄生生物寄生を治療または予防するためのキットも提供される。10

【背景技術】

【0003】

哺乳動物および鳥のような動物は、しばしば、寄生生物の寄生/感染を許す。これらの寄生生物は、昆虫のような外部寄生生物、および、フィラリアおよび他の蠕虫のような内部寄生生物であり得る。飼い慣らされた動物、例えば、ネコおよびイヌは、しばしば、1種または複数の次の外部寄生生物により寄生される：

- ノミ (ネコノミ属、例えば、ネコノミなど)、20
- マダニ (コイタマダニ属、マダニ属、カクマダニ属、キララマダニ属 (Amblyomma spp.) など)、
- ダニ (ニキビダニ属、イヌセンコウヒゼンダニ属、ミミヒゼンダニ属など) など、
- シラミ (ケモノハジラミ属、ツメダニ属、リグノナタス属 (Lignonathus spp.) など)、
- カ (ヤブカ属、イエカ属 (Culix spp.)、ハマダラカ属など) および
- ハエ (ヘマトビア属 (Hematobia spp.)、ムスカ属 (Musca spp.)、サシバエ属、デマトビア属 (Dematobia spp.)、コクリオミア属 (Coccyomyia spp.) など)。

【0004】

ノミは、それらが動物またはヒトの健康に悪影響を及ぼすだけでなく、それらは、また、大きな心理的ストレスを引き起こすので、特に問題である。さらに、ノミは、また、動物における病原体、例えば、イヌ条虫 (瓜実条虫 (Dipylidium caninum))、およびヒトにおける病原体の媒介生物である。

【0005】

同様に、マダニもまた、動物またはヒトの物理的および心理的健康に有害である。しかし、マダニに関連する最も重大な問題は、それらが、ヒトおよび動物の両方における病原体の媒介生物であるという点である。マダニによって引き起こされる主な疾患には、ボレリア症 (borreliosis) (ライム病ボレリア (Borrelia burgdorferi) によって引き起こされるライム病)、バベシア症 (babesiosis) (または、バベシア属によって引き起こされるピロプラズマ病 (piroplasmosis))、および発疹チフス (ロッキー山紅斑熱としても知られている) が含まれる。マダニは、また、宿主に炎症または麻痺を引き起こす毒物を放出する。時には、これらの毒素は宿主にとって致命的である。

さらに、ダニおよびシラミは、これらの寄生生物に作用する活性物質が非常に僅かしか存在しないこと、およびそれらは頻繁に治療する必要があることのために、戦うのが特に困難である。

【0006】

同様に、家畜もまた、寄生生物寄生を許す。例えば、ウシは、多数の寄生生物によって襲われる。家畜の間で非常に一般的な寄生生物は、マダニのブーフィラス属 (Boophilus)

10

20

30

40

50

ilius)、特に、ミクロプラス (microplus) (ウシマダニ)、デコロラタス (decoloratus) およびアンヌラタス (annulatus) 種のものである。マダニ、例えば、ブーフィラスミクロプラスは、それらが、家畜が生草を食べる牧草地に生息するので、特に駆除することが困難である。ウシおよびヒツジの他の重要な寄生生物が、以下に列挙される：

- ハエウジ病 (myiasis) を引き起こすハエ、例えば、ヒトヒフバエ (Dermatobia hominis) (ブラジルでは Berne として知られている) およびラセンウジバエ (Cochlyomia hominivorax) (キンバエ)；ヒツジハエウジ病を引き起こすハエ、例えば、ヒロズキンバエ (Lucilia sericata)、ヒツジキンバエ (オーストラリア、ニュージーランドおよび南アフリカでは、 blowfly strike として知られている)。これらは、幼虫が動物の寄生生物をなすハエである；

- 本来のハエ、すなわち、成体が寄生生物をなすもの、例えば、ヘマトビア・イリタンス (Haematobia irritans) (ノサシバエ)；

- シラミ、例えば、ウシホソジラミ (Linognathus vitulorum) など；および

- ダニ、例えば、ヒゼンダニおよびヒツジキュウセンヒゼンダニ。

【0007】

化学物質の1つの種類としての1-アリールピラゾールは当技術分野においてよく知られており、この種類の特定の化合物は、動物および植物に有害である広範な害虫および寄生生物に対して、効能があつて活性であることが見出されている。例えば、1-アリールピラゾール誘導体は、哺乳動物、例えば、ネコ、イヌおよびウシにおける外部寄生生物寄生を予防、治療または駆除することが、当技術分野において知られている。特定の1-アリールピラゾールおよび害虫に対するそれらの使用は、米国特許出願公開第2005/0182048号、米国特許出願公開第2006/0135778号、米国特許出願公開第2008/0132487号、米国特許出願公開第2008/0031902号、米国特許第4963575号、米国特許第5122530号、米国特許第5232940号、米国特許第5236938号、米国特許第5246255号、米国特許第5547974号、米国特許第5567429号、米国特許第5576429号、米国特許第5608077号、米国特許第5714191号、米国特許第5814652号、米国特許第5885607号、米国特許第5567429号、米国特許第5817688号、米国特許第5885607号、米国特許第5916618号、米国特許第5922885号、米国特許第5994386号、米国特許第6001384号、米国特許第6010710号、米国特許第6057355号、米国特許第6069157号、米国特許第6083519号、米国特許第6090751号、米国特許第6096329号、米国特許第6124339号、米国特許第6180798号、米国特許第6335357号、米国特許第6350771号、米国特許第6372774号、米国特許第6395906号、米国特許第6413542号、米国特許第6685954号、および米国特許第7468381号に記載されている。EP 0 234 119、EP 0 295 117、EP 0 352 944、EP 0 500 209、EP 0 780 378、EP 0 846 686、およびEP 0 948 485も参照。これらの全ては、ここで、参照により、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

これらの特許において定められる化合物類は、極めて活性であり、これらの化合物の1つである、5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルフェニルスルフィニルピラゾール、すなわちフィブロニルは、ハエおよびマダニを含めて、害虫に対して特に有効である。

米国特許出願公開第2008/031902号は、ピラゾール環の5位でアルキルまたはC₁-C₄ハロアルキル基により置換された特定の1-アリールピラゾール化合物を記載する。これらの化合物もまた、ハエおよびマダニに対して特に有効であることが見出された。

10

20

30

40

50

【0008】

これらの化合物は、農業、公衆衛生および獣医学のような多様な分野において、昆虫およびダニを含めて、非常に多数の寄生生物に対する活性を有すると記載されている。これらの文献の一般的教示は、これらの活性化合物が、様々な経路：経口、非経口、経皮および局所経路を通して投与され得ることを示す。局所投与には、特に、皮膚溶液（ポアオン（pour-on）またはスポットオン（spot-on））、スプレー、水薬（drench）、入浴、シャワー、ジェット、粉末、グリース、シャンプー、クリームなどが含まれる。ポアオン型の皮膚溶液は、経皮投与のために設計され得る。

【0009】

特定の寄生生物に対する特定のアリールピラゾール化合物の有効性にもかかわらず、寄生生物に対する効能の改善を示す、薬学的に許容される担体に1-アリールピラゾールを含む新しい製剤が求められ続けている。

【0010】

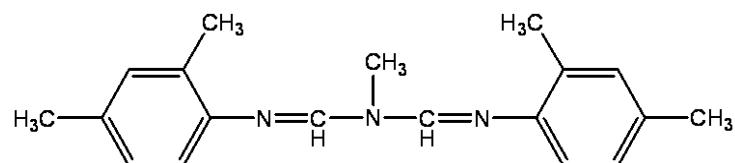
内部-および外部寄生生物寄生を予防、治療、または駆除することが、当技術分野において知られている他の化合物には、ミルベマイシンまたはアベルメクチン誘導体が含まれ、これらは、16員の大環式環を含む天然または半合成化合物である。1群のアベルメクチンまたはミルベマイシン化合物は、広範な内部および外部寄生生物に対する、効能のある駆虫剤および抗寄生生物剤である。天然の産物であるアベルメクチンは、Albers-Schönberg他の米国特許第4310519号に開示されており、22,23-ジヒドロ-アベルメクチン化合物が、Chabalala他の米国特許第4199569号に開示されている。ヒトおよび動物におけるそれらの使用に関する解説を含む、アベルメクチンに関する一般的解説については、“Ivermectin and Abamectin,” W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989)を参照。天然に産するミルベマイシンは、Aoki他の米国特許第3950360号に記載されている。

【0011】

別の種類の殺寄生生物剤は、ホルムアミジンであり、ホルムアミジンには、これらに限らないが、アミトラズ（MITABAN（登録商標）、Pfizer; POINT-GUARD（登録商標）、Intervet; PREVENTIC（登録商標）、Virbac; TAKTIC（登録商標）、Intervet）、クロロジメホルム、クロロメブホルム、ホルメタネートおよびホルムパラネートが含まれる。アミトラズは、殺ダニ剤（miticidal agent）として、またマダニの駆除に有用であることが認められた、ホルムアミジン類のよく知られた殺ダニ剤（acaricide）/殺虫剤である。Plumb's Veterinary Drug Handbook (Fifth Edition), ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, pg. 34, (2005)を参照。ホルムアミジン類の化合物は、特徴である-N=CR-NR'-残基（moiety）によって識別される。アミトラズは、2つのこのような残基が化合物に存在するという点で、ホルムアミジン類の他の化合物と異なる。アミトラズは次の構造を有する。

【0012】

【化1】



アミトラズを含めて、ホルムアミジン化合物を含む組成物に付随する1つの問題は、特定の条件下における長期安定性の欠如である。例えば、アミトラズは、例えば、E. Corta, A. Bakkali, L.A. Berrueta, B. Gallo, F. Vicente, "Kinetics and Mechanism of Amitraz Hydrolysis in Aqueous Media by HPLC and GC-MS", Talanta 48 (1999) 189-199に記載されているように、特定のpH範囲の水溶液中で分解することが示された。いくつかのアミトラズ分解生成物は、例えば、Osborne, M. P., "Actions of Formamidines,

10

20

30

30

40

50

Local Anesthetics, Octopamine and Related Compounds Upon the Electrical Activity of Neurohaemal Organs of the Stick Insect (*Carausius morosus*) and Sense Organs of Fly Larvae(*Musca demstica*, *Calliphora erythrocephala*)", Pesticide Biochemistry and Physiology 23, 190-204(1985)に記載されているように、殺害虫の効能をさらに示した。

したがって、ホルムアミジン殺寄生生物剤は、アミトラズを含めて、寄生生物寄生を治療し予防するために、かなり役立つが、市販の動物用医薬品における殺寄生生物剤としてアミトラズを用いることに付随するいくつかの問題が存在する。これらの問題には以下が含まれる：(1) 特定のpH値での不十分な安定性：アミトラズは、比較的大きなpH値で安定であるが、アミトラズは、生理学的使用に一般的に関連するpH範囲（例えば、約5.0から約6.0のpH）で、経時的に加水分解する傾向がある；(2) アミトラズはノミの駆除に有効でない；および(3) アミトラズを含む組成物は、いくつかの抗寄生生物剤および特定の担体との混合物中で、十分に長い期間の貯蔵寿命をもたないことがある。例えば、アミトラズを含む組成物は、アミトラズと合わされ得る他の抗寄生生物剤にとつて最適である特定の溶媒系において、十分に長い期間の安定性（貯蔵寿命）をもたないことがある。

【0013】

安定性の問題に対する可能性のある解決策は、結果的に、長く続く臭いまたは不都合な反応を有する溶液を生じることが多かったので、月1回の薬学的または獣医学的使用にとって、これらの溶液は不適切であった。

【0014】

1 - アリール - ピラゾールをホルムアミジン化合物と共に、例えば、フィプロニルをアミトラズと共に含む組成物（これは、外部寄生生物に対して共力作用のある効能（synergicistic efficacy）を示す）が、Boeckh他の米国特許第7531186号に記載されている。しかし、1 - アリールピラゾールおよびホルムアミジンが特定の担体中に一緒に存在する、組成物の特定の実施形態は、十分に長い貯蔵寿命をもたないことがある。不十分な長期貯蔵寿命に対する1つのあり得る理由は、フィプロニルは、約5.0から約6.0のpHで安定であるが、他方、アミトラズは、このpH範囲で分解するということである。こうして、寄生生物を治療するために、共力活性のある製剤として、1 - アリール - ピラゾールおよびホルムアミジンを提供する製剤、貯蔵方法および投与方法が、当技術分野において依然として求められている。また、向上した安定性、および向上した臭いの消失をもたらす、アミトラズを、1 - アリールピラゾールを含めて、他の活性剤と共に含む組成物を提供することも、当技術分野において求められている。

本出願におけるいずれの文献の引用または特定も、このような文献が本発明に対する先行技術として役立つということを認めるものではない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、1 - アリールピラゾール化合物を、または1 - アリールピラゾール化合物をホルムアミジン化合物と組み合わせて含む組成物および製剤、ネコ、イヌ、ウマ、ニワトリ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シチメンチョウおよびウシのような家畜および伴侶動物を含めて、このような動物に一般的に見かけられる寄生生物をこれらの宿主から駆除するという目的をもって、動物（野生かもしくは飼い慣らされたかのいずれか）の寄生生物寄生の治療および予防のための製剤およびそれらの使用または獣医学的使用を提供する。

本発明は、また、少なくとも1種の1 - アリールピラゾールを、または1 - アリールピラゾールを少なくとも1種のホルムアミジン化合物と組み合わせて含む組成物の有効量を動物に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法も提供する。驚くべきことに、本明細書に記載されている本発明の組成物および製剤は、当技術分野において知られている組成物に比べて長い期間に渡る、優れた安定性および有害な寄生生物に対する優れた共力作用のある効能を示すことが見出された。特に、本発明は

10

20

30

40

50

、溶液中のホルムアミジンの安定性に関連する問題、ならびに1-アリールピラゾールおよびホルムアミジンを含む溶液の不安定性に関連する問題を、驚くべきことに、克服した。

【0016】

本発明の組成物または製剤は、スポットオン、プアオンまたはスプレー製剤を含み、さらなる殺外部寄生生物剤、例えば、昆虫成長制御剤（IGR）、アベルメクチンまたはミルベマイシン誘導体、殺ダニ剤、ピレスロイド殺昆虫剤、または駆虫剤（例えば、ベンゾイミダゾールまたはイミダゾチアゾール）を含み得る。

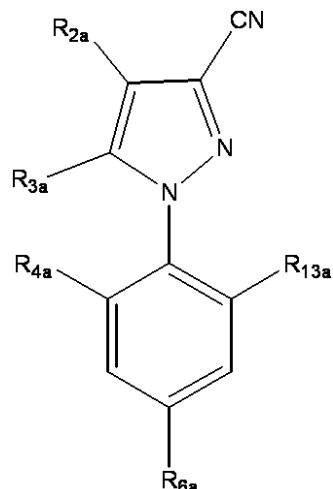
【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明の一態様は、式（IA）：

【0018】

【化2】



（式中、変数R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}、R_{6a}およびR_{13a}は、下で定義される通りである）の1-アリール-5-アルキルまたは1-アリール-5-ハロアルキルピラゾール化合物の少なくとも1種を、獣医学的に許容される担体と組み合わせて含み、少なくとも1種の結晶化阻害剤を含んでもよい組成物を提供する。

本発明の別の目的は、獣医学的に許容される第1担体中の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物、獣医学的に許容される第2担体中の少なくとも1種のホルムアミジン化合物を含み、少なくとも1種の結晶化阻害剤を含んでもよい、動物における寄生生物寄生の治療および予防のための組成物を提供することであり、ここで、（1種または複数の）1-アリールピラゾール化合物および獣医学的に許容される第1担体は、隔離され、（1種または複数の）ホルムアミジン化合物および獣医学的に許容される第2担体と流体連通していない。

ある実施形態では、1-アリールピラゾール化合物は、下に示される式（IB）（変数R_{2b}、R_{3b}、R_{4b}、R_{6b}、およびZは下で説明される）を有する。

【0019】

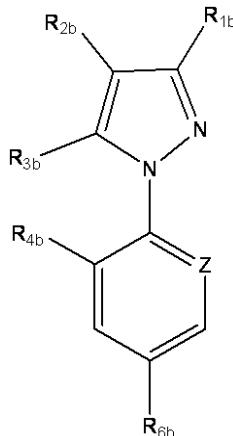
10

20

30

40

【化3】

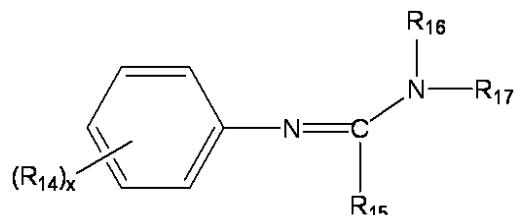


10

別の実施形態において、本発明の組成物におけるホルムアミジン化合物は、下に示される式(II) (R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、および \times は、下で説明される)を有する。

【0020】

【化4】



20

(II)

【0021】

ある実施形態では、本発明は、獣医学的に許容される第1担体中の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物、および獣医学的に許容される第2担体中の少なくとも1種のホルムアミジン化合物を含む組成物ならびに方法を提供し、ここで、これらの化合物および獣医学的に許容される担体は、デュアルキャビティ容器に保存され投与される。前記方法および組成物により、寄生生物に対して優れた活性を有する、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む共力作用のある安定な組成物が得られる。好みしい実施形態において、1-アリールピラゾール化合物はフィプロニルであり、ホルムアミジン化合物はアミトラズである。ある実施形態では、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および対応する担体は、第2担体中の(1種または複数の)ホルムアミジン化合物と同時に投与される。

30

特定の担体中の安定なホルムアミジン組成物もまた提供される。ある実施形態では、担体は、薬学的および/または獣医学的使用に許容される約2から約30の誘電率を有する溶媒を含む。別の実施形態において、担体は、非プロトン性溶媒または非プロトン性極性溶媒を含む。さらに別の実施形態において、担体は、約2から約30の誘電率を有する、非プロトン性溶媒または非プロトン性極性溶媒を含む。ある実施形態では、約2から約30の誘電率を有する少なくとも2種の溶媒の混合物を含むホルムアミジン組成物は、先行技術の組成物に比べて、驚くほど改善された臭いの消失を示す。

40

【0022】

本発明はまた、動物における寄生生物寄生の治療および予防のためのキットも提供し、これは、獣医学的に許容される第1担体中の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物、獣医学的に許容される第2担体中の少なくとも1種のホルムアミジン化合物を含む組成物、およびマルチプルキャビティ容器を含み、ここで、獣医学的に許容される第1担体中の1種または複数の1-アリールピラゾール化合物は、マルチプルキャビティ容器の第1キャビティ内に存在し、1種または複数のホルムアミジン化合物および獣医学的に許

50

容される第2担体は、マルチプルキャビティ容器の第2キャビティ内に存在する。

それゆえに、すでに知られている如何なる製品、製品の製造方法、または製品の使用方法も本発明の内に含めないことが、本発明の目的なので、本出願人は、その権利を保持し、すでに知られている如何なる製品、製造方法、または方法も放棄することをここに明示する。本発明は、U S P T O (米国特許法第12条、第1パラグラフ)、またはE P O (E P C 8 3条)の記述要件および実施可能要件を満たさない、如何なる製品、製品の製造方法、または製品を用いる方法も、本発明の範囲内に含めることを意図しないので、本出願人は、その権利を保持し、すでに記載された如何なる製品、製品の製造方法、または製品の使用方法も放棄することをここに明示する。

【0023】

10

これらおよび他の実施形態は、開示される、または以下の詳細な説明から明らかであり、それによって包含される。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】容器の実施形態の側面図である。

【図2】容器の実施形態の側面図である。

【図3】容器の実施形態の側面図である。

【図4】容器の実施形態の側面図である。

【図5】容器の実施形態の上面図である。

【図6】容器の実施形態の上面図である。

【図7】3つの容器のストリップの実施形態の上面図である。

【図8】個々の小さな容器の実施形態の3 C A D図の上面図である。

【図9a】個々の大きな容器の実施形態の3 C A D図である。

【図9b】個々の大きな容器の実施形態の3 C A D図である。

【図10】時間の経過に伴うマダニの動きの幾何平均への、フィプロニル単独、アミトラズ単独、およびフィプロニル/アミトラズの組合せの効果を示す。

【図11】イヌにおけるノミに対する、本発明の様々な組成物の効能%を示す。

【図12】ネコにおけるノミに対する、本発明の様々な組成物の効能%を示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

30

本発明は、少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物(単独で、または1種または複数のホルムアミジン化合物と組み合わせて)、および獣医学的に許容される担体または賦形剤を含む、新規で創意に富む組成物および製剤を提供する。本発明の組成物の有効量を動物に投与することを含む、動物の寄生生物感染および寄生の治療および予防のための方法および使用もまた提供される。驚くべきことに、1-アリールピラゾール化合物を単独で、またはホルムアミジン化合物と組み合わせて含む本明細書に記載されている本発明の組成物および製剤は、優れた安定性と、有害な寄生生物に対して、ある実施形態での共力作用のある効能を含めて、優れた効能とを示すことが見出された。特に、本発明は、溶液中のホルムアミジンの長期安定性の欠如に関連する問題、ならびに1-アリールピラゾールおよびホルムアミジンを特定の担体中に含む組成物の不十分な保存寿命に関連する問題を、驚くべきことに克服した。

【0026】

40

本発明は、少なくとも次の特徴を含む:

(a) 一実施形態において、本発明は、少なくとも1種の式(I)の1-アリールピラゾールまたは獣医学的に許容されるそれらの塩を、獣医学的に許容される担体または賦形剤と一緒に含み、動物の寄生生物に対する優れた活性、および向上した安定性を示す、新規組成物を提供する;

(b) 少なくとも1種の式(I I)のホルムアミジンまたは獣医学的に許容されるそれらの塩を、獣医学的に許容される担体または賦形剤と一緒に含み、向上した安定性を示す獣医学的組成物;

50

(c) 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールおよび式 (II) のホルムアミジンまたは獣医学的に許容されるそれらの塩を、獣医学的に許容される 1 種または複数の担体または賦形剤と一緒に含み、動物の寄生生物に対する共力作用のある効能および向上した安定性を示す獣医学的組成物；

(d) 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールまたは獣医学的に許容されるそれらの塩を、獣医学的に許容される担体または賦形剤中に含む組成物の有効量を動物に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法；

(e) 少なくとも 1 種の式 (II) のホルムアミジンまたは獣医学的に許容されるそれらの塩を、獣医学的に許容される担体または賦形剤中に含む組成物の有効量を投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法であって、ホルムアミジンが溶液中で優れた安定性を示す方法；

(f) 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールおよび少なくとも 1 種の式 (II) のホルムアミジン、または獣医学的に許容されるそれらの塩の有効量を、獣医学的に許容される担体または賦形剤と一緒に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法であって、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールおよび(1 種または複数の) ホルムアミジン化合物が別々の担体中にあって投与される方法；

(g) 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールおよび少なくとも 1 種の式 (II) のホルムアミジン、または獣医学的に許容されるそれらの塩の有効量を、獣医学的に許容される担体または賦形剤と一緒に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法であって、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールおよび(1 種または複数の) ホルムアミジン化合物が同時に投与される方法；

(h) 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールおよび少なくとも 1 種の式 (II) のホルムアミジン、または獣医学的に許容されるそれらの塩の有効量を、獣医学的に許容される担体または賦形剤と一緒に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法であって、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールおよび(1 種または複数の) ホルムアミジンが同時に投与され、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールおよび(1 種または複数の) ホルムアミジンが別々の担体中に存在する方法；

(i) 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールおよび少なくとも 1 種の式 (II) のホルムアミジン、または獣医学的に許容されるそれらの塩の有効量を、獣医学的に許容される担体または賦形剤と一緒に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法であって、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールおよび(1 種または複数の) ホルムアミジンが、1 - アリールピラゾールおよびホルムアミジンを別々の担体中に保持するデュアルキャビティ容器を用い、同時に投与される方法；および

(j) 本発明の組成物を保存し、投与するためのデュアルキャビティ容器であって、前部壁および分割壁によって画定された第 1 キャビティ、および後部壁および分割壁によって画定された第 2 キャビティを備える容器。

【0027】

本開示および特許請求の範囲において、「含む(備える)(comprises)」、「含む(備える)(comprising)」、「含む(備える)(containing)」および「有している」などのような用語は、米国特許法において、それらが持っていると見なされる意味を有することができ、「包含する」、「包含している」などを意味することができる。「から本質的になる」または「本質的になる」は、同様に、米国特許法において持つと見なされる意味を有し、この用語は、非限定的であり、挙げられているものの基本的で新規な特徴が、挙げられているもの以外の存在によって変えられない限り、挙げられているもの以外の存在を許容するが、先行技術の実施形態を除外する。

本開示ならびに特許請求の範囲および/またはパラグラフにおいて、本発明の化合物は、それらの全ての立体異性体および結晶型(これは、水和体、多形体、および 15 質量%

10

20

30

40

50

までの結晶構造を有するアモルファス状態を含む)を含むものとする。

【0028】

定義

本明細書において用いられる用語は、特に断らなければ、当技術分野における、それらの通例の意味を有する。式(I)または(II)の変数の定義に挙げられている有機残基は、ハロゲンという用語のように、個々のグループ構成要素の個別の列挙に対する総称である。接頭辞C_n - C_mは、それぞれの場合において、その基の炭素原子の可能な数を示す。

本明細書において、用語「動物」は、全ての哺乳動物、鳥および魚を含み、ヒトを含めて、全ての脊椎動物も含めて用いられている。動物には、これらに限らないが、ヒト、ネコ、イヌ、ウシ、ニワトリ、乳牛、シカ、ヤギ、ウマ、ラマ、ブタ、ヒツジおよびヤクが含まれる。それは、また、胚形成期および胎児期を含めて、発達の全ての段階における個々の動物を含む。

【0029】

用語「アルキル」は、1から20個の原子を含むものを含めて、線状、分岐状、環状、第1級、第2級または第3級の飽和炭化水素を表す。ある実施形態では、アルキル基には、C₁ - C₁₂、C₁ - C₁₀、C₁ - C₈、C₁ - C₆、またはC₁ - C₄アルキル基が含まれ得る。C₁ - C₁₀アルキル基の例には、これらに限らないが、メチル、エチル、プロピル、1 - メチルエチル、ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピル、1, 1 - ジメチルエチル、ペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、1, 2, 2 - トリメチルプロピル、1 - エチル - 1 - メチルプロピル、1 - エチル - 2 - メチルプロピル、ヘプチル、オクチル、2 - エチルヘキシル、ノニルおよびデシル、ならびにそれらの異性体が含まれる。C₁ - C₄アルキルは、例えば、メチル、エチル、プロピル、1 - メチルエチル、ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピル、または1, 1 - ジメチルエチルを意味する。

【0030】

環状アルキル基(これらは、アルキルに包含される)は、「シクロアルキル」と呼ぶことができ、3から10個の炭素原子を有し、単環または多重縮合環(multiple condensed rings)を有するものを含む。ある実施形態では、シクロアルキル基には、C₄ - C₇またはC₃ - C₄環状アルキル基が含まれる。シクロアルキル基の非限定的例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれる。

【0031】

本明細書に記載されているアルキルおよびシクロアルキル基は、無置換であっても、あるいは、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシリル、アシリオキシ、アミノ、アルキル - もしくはジアルキルアミノ、アミド、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、アジド、チオール、イミノ、スルホン酸、サルフェート、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモイル(sulfamoyl)、エステル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエ斯特ル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホネート、または本発明の化合物の生物活性を阻害しない可能な他の任意の官能基からなる群から選択される1つまたは複数の残基により置換されていてもよく、これらの残基は、保護されていないか、または、必要な場合、当業者に知られているように、例えば、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999(ここで参照により組み込まれる)に教

10

20

30

40

50

示されているように、保護されている。

【0032】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素2重結合を有する、線状および分岐状の両方の炭素鎖を表す。ある実施形態では、アルケニル基には、C₂-C₂₀アルケニル基が含まれ得る。別の実施形態では、アルケニルには、C₂-C₁₂、C₂-C₁₀、C₂-C₈、C₂-C₆、またはC₂-C₄アルケニル基が含まれる。アルケニルの一実施形態において、2重結合の数は1~3個であり、アルケニルの別の実施形態では、2重結合の数は1または2個である。炭素-炭素2重結合および炭素数の他の範囲もまた、分子上のアルケニル残基の位置に応じて、想定される。C₂-C₁₀-アルケニル基は、鎖に2個以上の2重結合を含み得る。例には、これらに限らないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル；1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-3-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1,3-ジメチル-2-ブテニル、1,3-ジメチル-3-ブテニル、2,2-ジメチル-3-ブテニル、2,3-ジメチル-1-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-3-ブテニル、3,3-ジメチル-1-ブテニル、3,3-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-メチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニルおよび1-エチル-2-メチル-2-プロペニルが含まれる。

【0033】

「シクロアルケニル」は、単環もしくは多重縮合環（これらの縮合環は、結び付く箇所がシクロアルケニル環の原子に対してであれば、シクロアルケニルであってもなくてもよい）を有する、4から10個の炭素原子、好ましくは5から8個の炭素原子の1価の環状アルケニル基を表す。シクロアルケニル基の例には、例として、シクロペンテン-4-イル、シクロオクテン-5-イルなどが含まれる。アルケニルおよびシクロアルケニル基は、無置換であっても、上でアルキルに対して記載された置換基の1つまたは複数により置換されていてもよい。

【0034】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素3重結合を有する、線状および分岐状の両方の炭素鎖を表す。アルキニルの一実施形態において、3重結合の数は、1~3である。アルキニルの別の実施形態において、3重結合の数は、1個または2個である。ある実施形態では、アルキニル基には、C₂-C₂₀アルキニル基が含まれる。別の実施形態において、アルキニル基には、C₂-C₁₂、C₂-C₁₀、C₂-C₈、C₂-C₆、またはC₂-C₄アルキニル基が含まれ得る。炭素-炭素3重結合および炭素数の他の範囲も、また、

分子上のアルキニル残基の位置に応じて、想定され得る。例えば、本明細書で用いられる場合、用語「C₂ - C₁₀ - アルキニル」は、2から10個の炭素原子を有し、少なくとも1個の3重結合を含む、直鎖または分岐状不飽和炭化水素基、例えば、エチニル、プロブ-1-イン-1-イル、プロブ-2-イン-1-イル、n-ブタ-1-イン-1-イル、n-ブタ-1-イン-3-イル、n-ブタ-1-イン-4-イル、n-ブタ-2-イン-1-イル、n-ペンタ-1-イン-1-イル、n-ペンタ-1-イン-3-イル、n-ペンタ-1-イン-4-イル、n-ペンタ-1-イン-5-イル、n-ペンタ-2-イン-1-イル、n-ペンタ-2-イン-4-イル、n-ペンタ-2-イン-5-イル、3-メチルブタ-1-イン-3-イル、3-メチルブタ-1-イン-4-イル、n-ヘキサ-1-イン-1-イル、n-ヘキサ-1-イン-3-イル、n-ヘキサ-1-イン-4-イル、n-ヘキサ-1-イン-5-イル、n-ヘキサ-1-イン-6-イル、n-ヘキサ-2-イン-1-イル、n-ヘキサ-2-イン-4-イル、n-ヘキサ-2-イン-5-イル、n-ヘキサ-2-イン-6-イル、n-ヘキサ-3-イン-1-イル、n-ヘキサ-3-イン-2-イル、3-メチルペンタ-1-イン-1-イル、3-メチルペンタ-1-イン-3-イル、3-メチルペンタ-1-イン-5-イル、4-メチルペンタ-1-イン-1-イル、4-メチルペンタ-2-イン-4-イルまたは4-メチルペンタ-2-イン-5-イルなどを表す。

【0035】

用語「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン原子によって置換された、本明細書において定義されたアルキル基を表す。例えば、C₁ - C₄ - ハロアルキルには、これらに限らないが、クロロメチル、プロモメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、1-クロロエチル、1-プロモエチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-2-フルオロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジクロロ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、ペタフルオロエチルなどが含まれる。

本明細書で用いられる場合、用語「フルオロアルキル」は、1個または複数の水素原子がフッ素原子により置き換えられたアルキル、例えば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2-テトラフルオロエチル、またはペタフルオロエチルを表す。

【0036】

用語「ハロアルケニル」は、1個または複数のハロゲン原子によって置換された、本明細書において定義されたアルケニル基を表す。

用語「ハロアルキニル」は、1個または複数のハロゲン原子によって置換された、本明細書において定義されたアルキニル基を表す。

【0037】

「アルコキシ」は、アルキル-O-を表し、ここで、アルキルは上で定義された通りである。同様に、用語「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルケニルオキシ」、「ハロアルキニルオキシ」、「シクロアルコキシ」、「シクロアルケニルオキシ」、「ハロシクロアルコキシ」、および「ハロシクロアルケニルオキシ」は、それぞれ、アルケニル-O-、アルキニル-O-、ハロアルキル-O-、ハロアルケニル-O-、ハロアルキニル-O-、シクロアルキル-O-、シクロアルケニル-O-、ハロシクロアルキル-O-、およびハロシクロアルケニル-O-の基を表し、ここで、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロシクロアルキル、およびハロシクロアルケニルは上で定義された通りである。C₁ - C₆ - アルコキシの例には、これらに限らないが、メトキシ、エトキシ、C₂H₅ - CH₂O-、(CH₃)₂CHO-、n-ブトキシ、C₂H₅ - CH(C₂H₃)O-、(CH₃)₂CH - CH₂O-、(CH₃)₃CO-、n-ペントキシ、1-メ

10

20

30

40

50

チルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチル-プロポキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキソキシ、1-メチルペントオキシ、2-メチルペントオキシ、3-メチルペントオキシ、4-メチルペントオキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1,1,2-トリメチルプロポキシ、1,2,2-トリメチルプロポキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、1-エチル-2-メチルプロポキシなどが含まれる。

【0038】

「アリール」は、単環または多重縮合環を有する、6から14個の炭素原子の1価の芳香族炭素環式基を表す。ある実施形態では、アリール基には、C₆ - C₁₀アリール基が含まれる。アリール基には、これらに限らないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フェニルシクロプロピル、およびインダニルが含まれる。アリール基は、無置換であっても、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカブト、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルケニルオキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、シクロアルキルチオ、ハロシクロアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニル-スルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルケニルスルフィニル、ハロアルキニルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ハロアルキル-スルホニル、ハロアルケニルスルホニル、ハロアルキニルスルホニル、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、ジ(アルケニル)-アミノ、ジ(アルキニル)アミノ、またはトリアルキルシリルから選択される1つまたは複数の残基によって置換されていてもよい。

【0039】

用語「アラルキル」は、親化合物に2価のアルキレン架橋基(-CH₂-)_nを通して結合しているアリール基を表し、ここで、nは、1~12であり、またアリールは上で定義された通りである。

【0040】

「ヘテロアリール」は、酸素、窒素、および硫黄ヘテロ原子の1個または複数を、好ましくは1から4個のヘテロ原子を、または1から3個のヘテロ原子を環内に有する、1から15個の炭素原子、好ましくは1から10個の炭素原子の1価の芳香族基を表す。窒素および硫黄ヘテロ原子は、酸化されていてもよい。このようなヘテロアリール基は、単環(例えば、ピリジルもしくはフリル)、または、結び付く箇所がヘテロアリール環原子を通してであるならば、多重縮合環を有し得る。好ましいヘテロアリールには、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリンニル、フラニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリルベンゾフラニル、およびベンゾチオフェニルが含まれる。ヘテロアリール環は、無置換であっても、上でアリールに対して記載された1つまたは複数の残基によって置換されていてもよい。

【0041】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」、または「ヘテロシクロ」は、完全飽和の、または不飽和の環式基、例えば、3から7員の単環式、または4から7員の単環式；7から11員の2環式、または10から15員の3環式の環系を表し、これらの環系は、環内に、酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子の1個または複数を、好ましくは1から4個、または1から3個のヘテロ原子を有する。窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は第4級化されていてもよい。複素環式基は、環または環系のいずれのヘテロ

10

20

30

40

50

原子または炭素原子で結び付けられていてもよく、無置換であっても、または上のアリール基に対して記載された1つまたは複数の残基によって置換されていてもよい。

【0042】

例示的な単環の複素環式基には、これらに限らないが、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、トリアゾリル、トリアジニルなどが含まれる。

例示的な2環の複素環式基には、これらに限らないが、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラ-ヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル等)またはフロ[2,3-b]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル等)、テトラヒドロキノリニルなどが含まれる。

例示的な3環の複素環式基には、カルバゾリル、ベンジドリル(benzidoly1)、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが含まれる。

【0043】

アルコキシカルボニルは、-C(=O)-O-アルキルを表し、ここで、アルコキシは上で定義された通りである。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の原子を意味する。「ハロ」の指示(例えば、ハロアルキルという用語に例示されるような)は、1置換から完全ハロ置換までの全ての度合いの置換を表す(例えば、メチルで、クロロメチル(-CH₂Cl)、ジクロロメチル(-CHCl₂)、トリクロロメチル(-CCl₃)として例示されるように)。

【0044】

立体異性体および多形体

本発明の組成物の中の化合物は、光学活性体およびラセミ体として存在し得ること、および単離され得ることを当業者は理解するであろう。1つまたは複数のキラル中心を有する化合物は、硫黄原子にあるものを含めて、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして、あるいはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物として存在し得る。例えば、スルホキシド化合物は、光学活性であり得ること、および単一のエナンチオマーまたはラセミ体として存在し得ることが、当技術分野においてよく知られている。さらに、本発明の組成物の中の化合物は、理論的な数の光学活性異性体を生じる、1つまたは複数のキラル中心を含み得る。本発明の組成物の中の化合物が、n個のキラル中心を含む場合、それらの化合物は、2ⁿ個までの光学異性体を含み得る。本発明は、本明細書の記載されている有用な特性を有する、各化合物の特定のエナンチオマーまたはジアステレオマー、さらには、本発明の化合物の様々なエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物を包含する。光学活性体は、例えば、選択的晶析法によるラセミ体の分割、光学活性前駆体からの合成、キラル合成、キラル固定相を用いるクロマトグラフィーによる分離、または酵素による分割によって調製され得る。

本発明の組成物の中の化合物は、また、様々な結晶型のような異なる固体状態で、またはアモルファス固体の状態で存在し得る。本発明は、本発明の化合物の様々な結晶型、さらにはアモルファス状態を包含する。

10

20

30

40

50

さらに、本発明の組成物の中の化合物は、一定の化学量論的な量の水または溶媒が結晶状態において分子に結び付いた、水和物または溶媒和化合物として存在し得る。式(Ⅰ)または(Ⅱ)の化合物の水和物および溶媒和化合物もまた、本発明の主題である。

【0045】

塩

やはり本発明の範囲内と想定されているのは、当てはまる場合、本明細書に記載されている本発明の化合物の酸塩または塩基塩である。

【0046】

用語「酸」は、薬学的に許容される全ての無機または有機の酸を想定している。無機酸には、ハロゲン化水素酸(例えば、臭化水素酸および塩酸)、硫酸、リン酸、ならびに硝酸のような鉱酸が含まれる。有機酸には、薬学的に許容される全ての脂肪族、脂環式および芳香族のカルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸、および脂肪酸が含まれる。酸の一実施形態において、酸は、直鎖または分岐状の、飽和または不飽和C₁ - C₂₀脂肪族カルボン酸(これらは、ハロゲンによって、またはヒドロキシル基によって置換されていてもよい)、またはC₆ - C₁₂芳香族カルボン酸である。このような酸の例は、炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、吉草酸、-ヒドロキシ酸(例えば、グルコール酸および乳酸)、クロロ酢酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ならびにサリチル酸である。ジカルボン酸の例には、シウ酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、およびマレイン酸が含まれる。トリカルボン酸の例はクエン酸である。脂肪酸には、薬学的または獣医学的に許容される、4から24個の炭素原子を有する全ての飽和もしくは不飽和の脂肪族または芳香族カルボン酸が含まれる。例には、酪酸、イソ酪酸、sec-酪酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、およびフェニルステリン酸(phenylsteric acid)が含まれる。他の酸には、グルコン酸、グルコヘプトン酸、およびラクトビオン酸が含まれる。

【0047】

用語「塩基」は、水酸化物、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩を含めて、薬学的または獣医学的に許容される全ての無機または有機の塩基を想定している。このような塩基により生成される塩には、例えば、これらに限らないが、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムの塩を含めて、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩が含まれる。有機塩基により生成される塩には、一般的な炭化水素アミンおよび複素環式アミンの塩が含まれ、これらには、例えば、アンモニウム塩(NH₄⁺)、アルキル-およびジアルキルアンモニウム塩、ならびに環状アミンの塩(例えば、モルホリンおよびピペリジンの塩)が含まれる。

本発明の第1の態様は、外部寄生生物および/または内部寄生生物による動物の寄生を治療または予防するための、向上した安定性および/または効能を有する製剤を提供し、この製剤は、

(a)式(Ⅰ)の1-アリールピラゾール化合物：

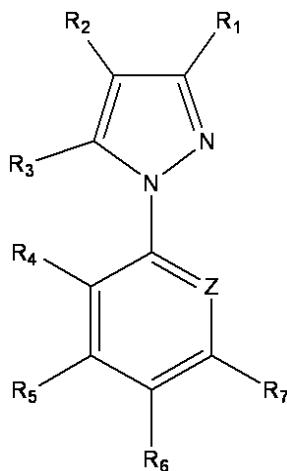
【0048】

10

20

30

【化5】



10

[式中、

R₁は、水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、R₃、R₈、ホルミル、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₁₀、-C(=NOH)NH₂、-C(=NNH₂)、もしくは-C(S)NH₂であり、

R₂は、R₈、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、もしくは-S(OR)_mR₁₁であり、

R₃は、アルキル、ハロアルキル、OH、もしくはNR₉R₁₀であり、

R₄、R₅およびR₇は、独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、シアノもしくはニトロであり、

R₆は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルキルオキシ、シアノ、ニトロ、-C(O)R₁₂、-S(OR)_nR₁₂もしくはSF₅であり、

Zは、窒素原子もしくはC-R₁₃であり、

R₈は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルもしくはハロシクロアルキルであり、

R₉は、水素、アルキル、ハロアルキルもしくはアルコキシであり、

R₁₀は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、もしくは-C(OR)R₈であり、

ここで、前記アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、もしくは-C(OR)R₈基は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールにより置換されていてもよく、前記アリールまたはヘテロアリール基は、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、ハロゲン、C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₉、-C(S)NH₂、もしくは-S(OR)_mR₁₁からなる群から選択される1つまたは複数の基により置換されていてもよく、

R₁₁は、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、もしくはシクロアルキルであり、

R₁₂は、アルキルもしくはハロアルキルであり、

R₁₃は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシもしくはハロアルコキシであり、

mは、0、1もしくは2であり、

nは、0、1もしくは2である]または

獣医学的に許容されるその塩；またはその塩；(b)薬学的または獣医学的に許容される担体ビヒクル；

を含み、

(c)結晶化阻害剤
を含んでもよい。

【0049】

20

30

40

50

式(I)の化合物および化合物の調製方法は、例えば、米国特許第6096329号、米国特許第6395765号、米国特許第6685954号、米国特許第6867229号、E P 0 205 117およびWO 87/03781に記載されており、これらの全ては、それらの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0050】

本発明の第2の態様は、向上した効能および/または安定性を示す、1-アリールピラゾール化合物を含む製剤を提供することである。特定の担体中の1-アリールピラゾール化合物のスポットオン、プアオンまたはスプレーイン製剤は、先行技術の1-アリールピラゾール製剤に比べて、向上した安定性、ならびに/あるいは、外部寄生生物および/または内部寄生生物に対する向上した効能を示すことが、驚くべきことに見出された。 10

【0051】

一実施形態において、薬学的または獣医学的に許容される担体には、アセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(CERAPHYL 230としても知られている)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンが含まれる)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド(ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミドが含まれる)、またはこれらの任意の組合せが含まれる。 20

本発明の好ましい一実施形態において、前記製剤の薬学的または獣医学的に許容される担体には、C₁-C₁₀アルコールまたはそれらのエステル(酢酸エステル、例えば、酢酸エチル、酢酸ブチルなどが含まれる)、C₁₀-C₁₈飽和脂肪酸またはそれらのエステル、C₁₀-C₁₈モノ不飽和脂肪酸またはそれらのエステル、脂肪族二酸のモノエステルまたはジエステル、グリセロールモノエステル(例えば、モノグリセリド)、グリセロールジエステル(例えば、ジグリセリド)、グリセロールトリエステル(例えば、トリアセチンのようなトリグリセリド)、グリコール、グリコールエーテル、グリコールエステルまたは炭酸グリコール、様々なグレードのポリエチレングリコール(PEG)またはこれらのモノエーテル、ジエーテル、モノエステルもしくはジエステル(例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル)、あるいはこれらの混合物が含まれる。 30

本発明の別の実施形態において、担体には、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンが含まれる)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、オレイン酸、またはこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物が含まれる。

本発明のさらに別の実施形態において、担体は、トリアセチンまたはジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み得る。 40

【0052】

本発明のさらなる態様は、外部寄生生物、例えば、ノミ、マダニ、ダニ、カ、ハエおよびシラミに対する向上した効能を有する製剤を提供することである。本発明はまた、内部寄生生物、条虫、線虫、例えば、フィラリア、ならびに動物およびヒトの消化管の回虫に対しても有効であり得る。

本発明の別の実施形態において、薬学的または獣医学的に許容される担体は、製剤の技術分野において一般的に用いられる有機溶媒である。これらの有機溶媒は、例えば、Remington Pharmaceutical Sciences, 16th Edition (1986)に見出すことができる。これらの溶媒には、例えば、アセトン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンまたはジエチレングリコールモノエチルエーテル(TRANSCUTOL)、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(C 50

E R A P H Y L 230)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンが含まれる)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、C₁-C₁₀アルコールの酢酸エステル、C₁₀-C₁₈モノ不飽和脂肪酸またはこれらのエステル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、あるいはこれらの任意の組合せが含まれる。これらの溶媒は、望みの相の特質に合わせて、様々な添加剤によって、例えば、C₈-C₁₀カブリル酸/カブリン酸トリグリセリド(ESTASANもしくはMIGLYOL 812)、オレイン酸またはプロピレングリコールによって補助され得る。

【0053】

一実施形態において、本発明は、R₁が、シアノ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₁₀、-C(=NOH)NH₂、-C(=NNH₂)、または-C(S)NH₂であり、他の全ての変数は上で定義された通りである、式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

別の実施形態において、本発明は、R₃が、アルキルまたはハロアルキルである式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

【0054】

一実施形態において、本発明は、
R₁が、シアノ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₁₀、-C(=NOH)NH₂、-C(=NNH₂)、または-C(S)NH₂であり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁である、

式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

別の実施形態において、本発明は、

R₁が、シアノ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₁₀、-C(=NOH)NH₂、-C(=NNH₂)、または-C(S)NH₂であり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁であり、

R₃が、アルキルまたはハロアルキルである、

式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

さらに別の実施形態において、本発明は、

R₁が、シアノであり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁であり、

R₃が、アルキルまたはハロアルキルであり、

R₄、R₅、およびR₇が、独立に、水素、またはハロゲンであり、

Zが、C-R₁₃である、

式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

別の実施形態において、本発明は、

R₁が、シアノであり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁であり、

R₃が、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキルであり、

R₆が、ハロゲン、ハロアルキル、またはSF₅であり、

Zが、C-R₁₃である、

式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

【0055】

一実施形態において、本発明は、

10

20

30

40

50

R₁が、シアノであり、
 R₂が、-S(O)_mR₁₁であり、
 R₃が、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキル、またはN R₉N R₁₀であり、
 R₄、R₅、およびR₇が、独立に、水素、またはハロゲンであり、
 R₆が、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、またはS F₅であり、
 Zが、C-R₁₃であり、
 R₁₃が、ハロゲン、またはC₁-C₄ハロアルキルである、
 式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

【0056】

製剤の別の実施形態において、
 R₁が、シアノであり、
 R₂が、-S(O)_mR₁₁であり、
 R₃が、メチル、エチル、プロピル、またはC₁-C₄ハロアルキルであり、
 R₄が、ハロゲンであり、
 R₅およびR₇が、水素であり、
 R₆が、C₁-C₄ハロアルキルであり、
 Zが、C-R₁₃であり、
 R₁₁が、-CF₃、-CClF₂、またはCFCl₂であり、
 R₁₃が、ハロゲンである、
 式(I)の1-アリールピラゾールが供用される。

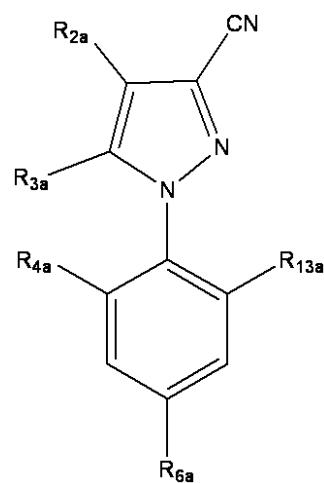
【0057】

さらに別の実施形態において、本発明は、
 R₁が、シアノであり、
 R₂が、-S(O)_mR₁₁であり、
 R₃が、メチルまたはエチルであり、
 R₄が、クロロまたはフルオロであり、
 R₅およびR₇が、水素であり、
 R₆が、-CF₃であり、
 Zが、C-R₁₃であり、
 R₁₁が、-CFCl₂であり、
 R₁₃が、クロロまたはフルオロである、
 式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤を提供する。

別の実施形態において、本発明は、下の式(I A)の構造を有する式(I)の1-アリール-アルキルまたは5-ハロアルキルピラゾールあるいはその塩を、獣医学的に許容される担体と組み合わせて含み、結晶化阻害剤を含んでもよい製剤を提供する：

【0058】

【化6】



10

20

30

40

50

式中、

R_{2a} は、-S(O)_m R_{11a} であり、

R_{3a} は、メチル、エチル、またはC₁-C₄ハロアルキルであり、

R_{4a} は、ハロゲンであり、

R_{6a} は、C₁-C₄アルキルまたはハロアルキルであり、

R_{13a} は、ハロゲンであり、

R_{11a} は、C₁-C₄ハロアルキルであり、

m は、0、1または2である。

式(I A)の化合物、さらにはこれらの化合物の調製方法は、Lee他のU.S. 2008/0031902 A1に記載されており、この特許は、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0059】

別の実施形態において、本発明は、

R_{2a} が、-S(O)_m R_{11a} であり、

R_{3a} が、メチル、またはエチルであり、

R_{4a} が、ハロゲンであり、

R_{6a} が、C₁-C₄ハロアルキルであり、

R_{13a} が、ハロゲンであり、

R_{11a} が、-CF₃、-CC1F₂、または-CFC1₂であり、

m が、0、1または2である、

式(I A)の1-アリール-5-アルキルピラゾール化合物を含む製剤を提供する。

【0060】

別の実施形態において、本発明は、

R_{2a} が、-S(O)_m R_{11a} であり、

R_{3a} が、メチル、またはエチルであり、

R_{4a} が、ハロゲンであり、

R_{6a} が、C₁-C₄ハロアルキルであり、

R_{13a} が、ハロゲンであり、

R_{11a} が、-CF₃、-CC1F₂、または-CFC1₂であり、

m が、0、1または2である、

式(I A)の1-アリール-5-アルキルピラゾール化合物を含む製剤を提供する。

【0061】

本発明のさらに別の実施形態において、

R_{2a} が、-S(O)_m R_{11a} であり、

R_{3a} が、メチルであり、

R_{4a} が、-Clであり、

R_{6a} が、-CF₃であり、

R_{13a} が、-Fであり、

R_{11a} が、-CFC1₂であり、

m が、0、1または2である、

式(I A)の1-アリール-5-アルキルピラゾール化合物を含む製剤が提供される。

【0062】

別の実施形態において、本発明は、3-シアノ-1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジクロロフルオロメチルスルフィニル-5-メチル-1H-ピラゾール(化合物1)を、薬学的または獣医学的に許容される担体と組み合わせて含み、結晶化阻害剤を含んでもよい製剤を提供する。

驚くべきことに、1-アリール-5-アルキルまたは5-ハロアルキルピラゾール化合物は、外部寄生生物に対して非常に有効であり、外部寄生生物に対して、少なくとも30日間、少なくとも40日間、または少なくとも60日間の長く持続する保護をもたらすことが見出された。このため、式(I A)の1-アリール-5-アルキルまたは5-ハロア

10

20

30

40

50

ルキルピラゾールは、極めて有用であり、他の殺寄生生物化合物を凌ぐかなりの利点をもたらす。さらに、式(IA)の1-アリール-5-アルキルまたは5-ハロアルキルピラゾール化合物は、寄生生物、特にノミおよびマダニを、他の殺寄生生物剤より速く、動物から根絶することができる。

本発明の第3の態様は、これには限らないがアミトラズを含めて、1種または複数のホルムアミジン化合物を含み、向上した安定性を示す組成物を提供する。通常、本発明のホルムアミジン組成物は、アミトラズを、非プロトン性溶媒と組み合わせて含む。好ましい実施形態において、組成物は、獣医学的に有効な量のホルムアミジンを、非プロトン性極性溶媒と組み合わせて含む。非プロトン性溶媒および非プロトン性極性溶媒は、当技術分野においてよく知られており、本発明は、使用され得るホルムアミジン化合物に十分な溶解性をもたらす、獣医学的に許容されるいずれかの非プロトン性または非プロトン性極性溶媒を含む組成物を提供する。特に好ましい非プロトン性極性溶媒には、カルボン酸エステル、ケトン、およびアリールエーテルが含まれる。

別の実施形態において、本発明の安定なホルムアミジン組成物は、獣医学的に有効な量の1種または複数のホルムアミジン化合物、および約2から約30の誘電率を有する溶媒を含む。ある好ましい実施形態では、本発明の安定なホルムアミジン組成物は、約2から約30の誘電率を有する非プロトン性溶媒を含む。より一層好ましい実施形態において、安定なホルムアミジン組成物は、約2から約30の誘電率を有する非プロトン性極性溶媒を含む。

【0063】

本発明の別の実施形態において、担体は、約2から約40、2から約20、5から約30、または10から約30の誘電率を有する溶媒を含む。好ましくは、約2から約40の誘電率を有する溶媒は、非プロトン性溶媒または非プロトン性極性溶媒である。

別の実施形態において、担体は、約2から約15、または約3から約10の誘電率を有する1種または複数の溶媒を含む。さらに別の実施形態において、1種または複数の溶媒の誘電率は、約3.5から約10である。別の実施形態において、1種または複数の溶媒の誘電率は、約4から約6.5である。

本発明の別の実施形態において、担体は、約2から約40、2から約20、5から約30、または10から約30の誘電率を有する1種または複数の非プロトン性溶媒を含む。

別の実施形態において、担体は、約2から約15、または約3から約10の誘電率を有する1種または複数の非プロトン性溶媒を含む。さらに別の実施形態において、1種または複数の非プロトン性溶媒の誘電率は、約3.5から約10である。別の実施形態において、1種または複数の非プロトン性溶媒の誘電率は、約4から約6.5である。

【0064】

本発明の別の実施形態において、担体は、約2から約40、2から約20、5から約30、または10から約30の誘電率を有する1種または複数の非プロトン性極性溶媒を含む。

別の実施形態において、担体は、約2から約15、または約3から約10の誘電率を有する1種または複数の非プロトン性極性溶媒を含む。さらに別の実施形態において、1種または複数の非プロトン性極性溶媒の誘電率は、約3.5から約10である。別の実施形態において、1種または複数の非プロトン性極性溶媒の誘電率は、約4から約6.5である。

【0065】

一実施形態において、担体は、約2から約30の誘電率を有する单一溶媒を含む。さらに別の実施形態において、担体は、約2から約30の誘電率を有する2種以上の溶媒の混合物を含み、これらの溶媒は、好ましくは、非プロトン性、または非プロトン性で極性であり得る。

さらに別の実施形態において、担体は、約2から約30の誘電率を有する溶媒を、約2から約30の誘電率を有さない1種または複数の溶媒と組み合わせて含む。

別の実施形態において、安定なホルムアミジン組成物における溶媒は、約0.5%未満

10

20

30

40

50

、または0.3% (w/w) 未満の水を含む。別の実施形態において、溶媒は、通常、0.2% (w/w) 未満の水を含む。好ましくは、溶媒は、約0.1%未満、または約0.05%未満、または約0.025% (w/w) 未満の水を含む。別の実施形態において、溶媒は、約0.0001% (w/w) から約0.5% (w/w) の水を含む。より典型的には、溶媒は、約0.0001%から約0.3%、約0.001%から約0.3%、約0.001%から約0.1%、または約0.001%から約0.05% (w/w) の水を含む。好ましくは、溶媒は、約0.001%から約0.025% (w/w) の水を含む。上で説明したように、アミトラズは、特定のpH範囲の水溶液、または特定のpH範囲でかなりの量の水を含む溶液において、不安定であることが示されている。

さらに、ホルムアミジン化合物、特にアミトラズは、特定の溶媒系において、十分に長い期間の安定性を有し得ない。例えば、特定の溶媒系において、アミトラズは、市販の動物用医薬品として使用されるのに十分な貯蔵寿命を有し得ない。したがって、向上した安定性を示す、特定の担体中のホルムアミジン組成物は、非常に望まれている。

【0066】

一実施形態において、本発明は、アミトラズを含めて、ホルムアミジンを、適切な担体と組み合わせて含む、約50で約2カ月まで安定である組成物を提供する。本明細書に記載されている、ホルムアミジンを含む安定な組成物は、所定の期間で適切な安定性評価法によって試験して、示された条件（温度および相対湿度）で、純度または濃度の初期測定量に対して、ホルムアミジン化合物の約5%未満の分解を示すことを、当業者は理解するであろう。好ましくは、製剤の安定性は、参照標準に対して、製剤における活性物質の経時的な濃度変化を測定することによって、HPLCにより評価される。

別の実施形態において、本発明は、アミトラズを含めて、ホルムアミジンを含む、約50で少なくとも約3カ月は安定である組成物を提供する。さらに別の実施形態において、本発明は、アミトラズを含めて、ホルムアミジンを含み、約50で、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、または少なくとも約6カ月は安定である組成物を提供する。

別の実施形態において、本発明は、アミトラズを含めて、ホルムアミジン化合物を含み、約40および約75%の相対湿度（RH）で、少なくとも3カ月は安定である組成物を提供する。さらに別の実施形態において、ホルムアミジン化合物を含む組成物は、約40および約75%RHで、少なくとも6カ月は安定であり得る。さらに別の実施形態において、ホルムアミジンを含む組成物は、約40および約75%RHで、少なくとも9カ月は安定であり得る。

別の実施形態において、本発明は、アミトラズを含めて、ホルムアミジンを含み、約25および約60%RHで、少なくとも約12カ月は安定である組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、アミトラズを含めて、ホルムアミジンを含み、約25および約60%RHで、少なくとも約18カ月、約24カ月、または約36カ月は安定である組成物を提供する。

【0067】

ある実施形態では、本発明は、ホルムアミジンを、1種または複数のアミド（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが含まれる）；1種または複数のスルホキシド（ジメチルスルホキシドなどが含まれる）；およびこれらの組合せ；と組み合わせて含む安定な組成物を提供する。

【0068】

一実施形態において、溶媒には、アリールエーテル（アルコキシベンゼン化合物が含まれる）；カルボン酸のエステル（脂肪族および芳香族カルボン酸、例えば、安息香酸エステルが含まれる）、および複数のカルボキシレート基を有する化合物；脂肪族ケトン、飽和脂肪族ケトン、環状ケトン；またはこれらの混合物；が含まれる。

別の実施形態において、溶媒には、C₁-C₁₀カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエーテル、安息香酸C₁-C₄アルキルエステル、C₁-C₆飽和脂肪族ケトン、およびこれらの混合物が含まれる。

カルボン酸エステルの例には、これらに限らないが、アルカン酸のC₁-C₂₀アルキル

10

20

30

40

50

エステルが含まれる。一実施形態において、溶媒には、C₁ - C₁₂アルカン酸のC₁ - C₂₀アルキルエステルが含まれる。別の実施形態において、溶媒には、C₁ - C₁₂アルカン酸のC₁ - C₁₂アルキルエステル、C₁ - C₁₀アルカン酸のC₁ - C₁₂アルキルエステル、C₁ - C₈アルカン酸のC₁ - C₁₂アルキルエステル、C₁ - C₆アルカン酸のC₁ - C₁₂アルキルエステル、またはC₁ - C₄アルカン酸のC₁ - C₁₂アルキルエステルが含まれる。様々な実施形態において、溶媒には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、ペンタン酸、イソブタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸などのC₁ - C₁₂アルキルエステルが含まれる。

【0069】

やはり本発明に包含されるのは、アルキルカルボン酸のフェニルおよびベンジルエステルである。他のカルボン酸エステルには、ジカルボン酸およびトリカルボン酸（これらに限らないが、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、クエン酸などが含まれる）のC₁ - C₂₀アルキルエステルが含まれる。

芳香族カルボン酸のC₁ - C₂₀アルキルエステル、さらには芳香族カルボン酸のベンジルエステルを含めて、芳香族カルボン酸エステルもまた、想定されている。芳香族カルボン酸の非限定的例には、これらに限らないが、安息香酸、フェニル酢酸、サリチル酸、マンデル酸、フタル酸、ケイ皮酸などが含まれる。

動物用製剤のための溶媒として使用され得る脂肪族ケトンは、当技術分野においてよく知られており、これらに限らないが、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルイソプロピルケトン、2 - ブタノン、2 - ペンタノン、3 - ペンタノン、2 - ヘキサノン、3 - ヘキサノンなどが含まれる。

使用され得るアリールエーテルには、これらに限らないが、C₁ - C₁₂アルキル - アリールエーテル、例えば、アニソールおよびアニソール誘導体、エチルフェニルエーテル（フェネトール）、プロピルフェニルエーテル、ブチルフェニルエーテルなどが含まれる。

【0070】

本発明の第3の態様のさらに別の実施形態において、安定なホルムアミジン組成物の溶媒には、C₁ - C₄ - アルコキシベンゼン、C₁ - C₁₀カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、C₁ - C₆飽和脂肪族ケトン、安息香酸C₁ - C₄エステル、またはこれらの混合物が含まれる。

別の実施形態において、溶媒は、メトキシベンゼン（4.33）、酢酸ブチル（5.0）、酢酸ベンジル（5.0）、メチルイソブチルケトン（13.1）、安息香酸エチル（6.02）、安息香酸ベンジル（4.8）、酢酸オクチル、またはこれらの混合物を含む（括弧内は誘電率）。

【0071】

一実施形態において、溶媒は、酢酸ブチルとアニソールの混合物、または酢酸ブチルとメチルイソブチルケトンの混合物である。

本発明の別の実施形態において、溶媒は、酢酸オクチルである。別の実施形態において、担体は、酢酸オクチルと、別の非プロトン性溶媒との、または約2から約30の誘電率を有する溶媒との混合物を含む。好ましい実施形態において、溶媒は、約2から約30の誘電率を有する非プロトン性極性溶媒であり得る。さらに別の実施形態において、担体は、酢酸オクチルと、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトンまたはアニソールの1種または複数との混合物を含む。

本発明の一実施形態において、室温でのアミトラズの前記溶媒への[質量/体積] %溶解度は、約20%から約50%である。別の実施形態において、室温でのアミトラズの[質量/体積] %溶解度は、約24%から約46%である。さらに別の実施形態において、室温でのアミトラズの前記溶媒への[質量/体積] %溶解度は、約10%から約60%、約20%から約60%、または約10%から約50%である。

【0072】

本発明の第4の態様は、獣医学的に有効な量のホルムアミジンと、前記の溶媒を含めて、1種または少なくとも2種の非プロトン性溶媒、好ましくは少なくとも2種の非プロト

10

20

30

40

50

ン性極性溶媒、または約2から約30の誘電率をそれぞれが有する少なくとも2種の溶媒とを含み、施薬後または投与後に、向上した臭いの消失を有するホルムアミジン（例えばアミトラズ）組成物を提供する。本明細書で用いられる場合、向上した臭いの消失は、本発明の製剤によって示される初期の臭いの、先行技術の製剤による臭いの消失に必要とされる時間に比べて、より短時間の、ある時間内の消失を表す。例えば、本発明の第5の態様の一実施形態において、臭いの消失は、約5から約25分以内に起こる。別の実施形態において、臭いの消失は、約10から約15分以内に起こる。さらに別の実施形態において、臭いの消失は、約5分から約15分以内、約10分から約25分以内、または約15分から約25分以内に起こる。比較として、先行技術のホルムアミジン組成物は、25分以内には消失しない臭いを示す。

別の実施形態において、向上した臭いの消失特性を有するホルムアミジン組成物は、約2から約20、約5から約30、または約10から約30の誘電率を有する1種または複数の溶媒を含む。より典型的には、1種または複数の溶媒の誘電率は、約2から約15、または約2から約10の間であり得る。

別の実施形態において、向上した臭いの消失特性を有するホルムアミジン組成物は、約2から約20、約5から約30、または約10から約30の誘電率を有する1種または複数の非プロトン性溶媒、好ましくは1種または複数の非プロトン性極性溶媒を含む。より典型的には、1種または複数の非プロトン性極性溶媒の誘電率は、約2から約15、または約2から約10の間であり得る。

【0073】

一実施形態において、ホルムアミジン組成物の臭いの消失を向上させる1種または少なくとも2種の前記溶媒には、これらに限らないが、アルコキシベンゼン、カルボン酸エステル、脂肪族ケトン、飽和脂肪族ケトン、安息香酸エステル、またはこれらの混合物が含まれる。

別の実施形態において、ホルムアミジン組成物の臭いの消失を向上させる1種または複数の溶媒には、これらに限らないが、アリールエーテル（アルコキシベンゼン化合物が含まれる）；カルボン酸エステル（脂肪族および芳香族カルボン酸のエステル、例えば安息香酸エステルが含まれる）、および複数のカルボキシレート基を有する化合物；脂肪族ケトン、環状ケトン、またはこれらの混合物が含まれる。

【0074】

一実施形態において、ホルムアミジン組成物の臭いの消失を向上させる1種または少なくとも2種の溶媒には、C₁ - C₄ - アルコキシベンゼン、C₁ - C₁₀カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、カルボン酸フェニルエステル、ベンジルカルボン酸エステル、C₁ - C₆飽和脂肪族ケトン、安息香酸C₁ - C₄エステル、およびこれらの混合物が含まれる。

本発明のさらなる実施形態において、向上した臭いの消失を有するホルムアミジン組成物は、これらに限らないが、メトキシベンゼン（4.33）、酢酸ブチル（5.0）、酢酸ベンジル（5.0）、メチルイソブチルケトン（13.1）、安息香酸エチル（6.02）、安息香酸ベンジル（4.8）、酢酸オクチル、およびこれらの混合物を含めて（括弧内は誘電率）、それが約2から約15の誘電率を有する1種または少なくとも2種の非プロトン性溶媒を含む。

さらに別の実施形態において、1種または複数の溶媒の誘電率は、約3から約10、約3.5から約10、または約4から約6.5である。

【0075】

好ましい実施形態において、溶媒は酢酸オクチルである。

別の好ましい実施形態において、向上した臭いの消失を有するホルムアミジン組成物における少なくとも2種の溶媒は、酢酸ブチルとアニソールの混合物、または酢酸ブチルとメチルイソブチルケトンの混合物である。

【0076】

本発明の第5の態様は、少なくとも1種の（すなわち、1種または複数の）1 - アリ-

ルピラゾール化合物および少なくとも1種のホルムアミジン化合物を、薬学的または獣医学的に許容される1種または複数の担体と組み合わせて含み、結晶化阻害剤を含んでもよい、動物における寄生生物寄生の治療および/または予防のための組成物を提供し、ここで、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、同じ担体中に一緒に存在し得る、あるいは、それぞれの活性化合物は別々の担体中に存在し得る。

【0077】

一実施形態において、1種または複数の1-アリールピラゾール化合物は第1担体中に存在し、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は第2担体中に存在し、ここで、これらの化合物ならびに第1および第2担体は、互いに別々に隔離され、投与の前には流体連通していない。

10

【0078】

本発明の第5の態様の別の実施形態において、1種または複数の1-アリールピラゾール化合物および(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、1つの共通の担体中に存在する。

第1担体および第2担体は同じであることも異なることもあり得ることを、当業者は理解するであろう。例えば、第1および第2担体は、同じ溶媒を含み得る、または、異なる溶媒もしくは溶媒の組合せを含み得る。

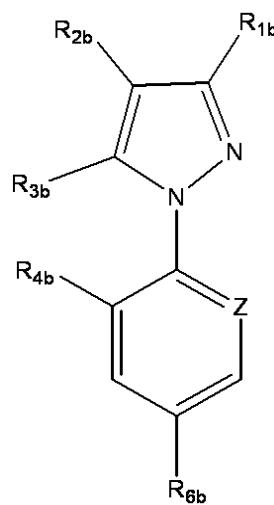
本発明の第5の態様の一実施形態において、本発明の組成物は、

(a)少なくとも1種の式(I B)の1-アリールピラゾール化合物：

20

【0079】

【化7】



30

[式中、

R_{1b}は、アルキル、CNまたはハロゲンであり、

R_{2b}は、S(O)_nR_{14b}、または4,5-ジシアノイミダゾール-2-イルまたはハロアルキルであり、

R_{14b}は、アルキルまたはハロアルキルであり、

40

R_{3b}は、水素、ハロゲン、-NR_{7b}R_{8b}、-S(O)_mR_{9b}、-C(O)R_{9b}、-C(O)OR_{9b}、アルキル、ハロアルキル、-OR_{10b}、または-N=C(R_{11b})(R_{12b})であり、

R_{6b}は、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、S(O)_qCF₃またはSF₅基であり、

R_{7b}およびR_{8b}は、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、-C(O)アルキル、-S(O)_rCF₃、アシルまたはアルコキシカルボニルを表すか、あるいは

R_{7b}およびR_{8b}は、2価のアルキレン基(これには、1または2個の2価のヘテロ原子が介在していてもよい)を一緒に形成してもよく、

R_{9b}は、アルキルまたはハロアルキルであり、

50

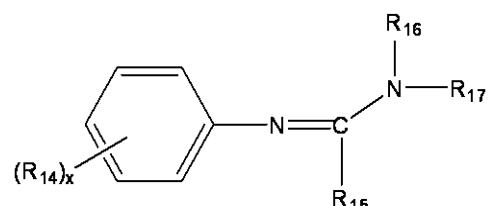
R_{10b} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり、
 R_{11b} は、水素、またはアルキル基であり、
 R_{12b} は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

R_{4b} および R_{13b} は、互いに独立に、水素、ハロゲン、CN または NO_2 を表し、
 m 、 n 、 q および r は、互いに独立に、0、1 または 2 に等しい整数を表し、
 Z は、3 値の窒素原子、または $\text{C}-R_{13b}$ 基を表し、炭素原子の他の 3 つの原子価は、
芳香族環の一部を形成している] および

(b) 式 (II) の少なくとも 1 種の化合物を含む少なくとも 1 種のホルムアミジン化合物 :

【0080】

【化8】



(II)

[式中、

x は、0 ~ 5 の整数であり、

R_{14} は、アルキル、ハロゲンまたは $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ であり、

ここで、 R_a および R_b は、独立に、水素またはアルキルであり、

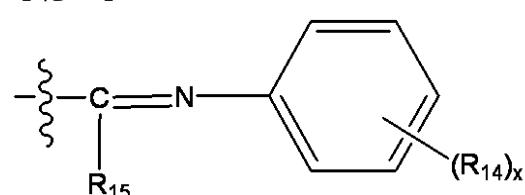
R_{15} は、水素またはアルキルであり、

R_{16} は、水素またはアルキルであり、

R_{17} は、水素、アルキル、または、

【0081】

【化9】



である]

(c) 獣医学的に許容される 1 種または複数の担体を含み、

(d) 少なくとも 1 種の結晶化阻害剤を含んでもよい。

【0082】

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、(1 種または複数の) 1-アリールピラゾールは、

R_{1b} が、メチル、CN またはハロゲンであり、

R_{14b} が、 C_1-C_6 -アルキルまたは C_1-C_6 -ハロアルキルであり、

R_{3b} が、水素、ハロゲン、 $-\text{NR}_{7b}\text{R}_{8b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{9b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{9b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{9b}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-\text{OR}_{10b}$ 、または $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_{11b})(\text{R}_{12b})$ であり、

R_{7b} および R_{8b} が、独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{CF}_3$ 、 C_1-C_6 -アシル、または C_1-C_6 -

10

20

30

40

50

アルコキシカルボニル基を表すか、あるいは

R_{7b} および R_{8b} は、2 倍のアルキレン基（これには、酸素または硫黄からなる群から選択される 1 または 2 個の 2 倍のヘテロ原子が介在していてもよい）を一緒に形成していてもよく、

R_{9b} が、 $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_1 - C_6$ - ハロアルキル基であり、

R_{10b} が、 $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_1 - C_6$ - ハロアルキル基、または水素原子であり、

R_{11b} が、 $C_1 - C_6$ - アルキル基、または水素原子であり、

R_{12b} が、置換されていてもよいフェニル、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、ここで、置換基は、ハロゲン、-OH、O-C₁-C₆ - アルキル、-S-C₁-C₆ - アルキル、シアノ、および $C_1 - C_6$ - アルキルからなる群から選択され、

R_{6b} が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ、S(O)_qCF₃、または SF₅ 基であり、

Z が、 $C - R_{13b}$ 基である、

式 (I B) の化合物である。

【0083】

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールは、

R_{1b} が、メチル、CN、またはハロゲンであり、

R_{2b} が、S(O)_nR_{14b} であり、

R_{14b} が、 $C_1 - C_6$ - アルキル、または $C_1 - C_6$ - ハロアルキルであり、

R_{3b} が、-NR_{7b}R_{8b} であり、

R_{7b} および R_{8b} が、独立に、水素、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、-C(O)C₁-C₆ - アルキル、-S(O)_rCF₃、 $C_1 - C_6$ - アシル、または $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル基を表し、

R_{6b} が、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシであり、

m 、 n 、 q および r が、互いに独立に、0 または 1 に等しい整数を表し、

Z が、 $C - R_{13b}$ 基である、

式 (I B) の化合物である。

【0084】

本発明の第 5 の態様のさらに別の実施形態において、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールは、

R_{1b} が、CN であり、

R_{2b} が、S(O)_nR_{14b} であり、

R_{14b} が、CF₃ であり、

R_{3b} が、NR_{7b}R_{8b} であり、

R_{7b} および R_{8b} が、水素であり、

R_{4b} および R_{13b} が、それぞれ、C1 であり、

R_{6b} が、CF₃ である、

式 (I B) の化合物である（この化合物はまた、フィプロニル、または 1 - [2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル] - 3 - シアノ - 4 - トリフルオロメチルスルフィニル - 5 - アミノピラゾールとしても知られている）。

【0085】

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、製剤は、少なくとも 1 種のホルムアミジン化合物、および上に記載された式 (I) の少なくとも 1 種の 1 - アリールピラゾール、1 種または複数の薬学的に許容される担体を含み、1 種または複数の結晶化阻害剤を含んでもよい。

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、製剤は、上に記載された式 (II) の少なくとも 1 種のホルムアミジン化合物、および上に記載された式 (I) の少なくとも 1 種の 1 - アリールピラゾール化合物、1 種または複数の薬学的に許容される担体を含み、1

10

20

30

40

50

種または複数の結晶化阻害剤を含んでもよい。

本発明の第5の態様の別の実施形態において、製剤は、R₁が、シアノ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₁₀、-C(=NOH)NH₂、-C(=NNH₂)、または-C(S)NH₂である、少なくとも1種の式(I)の1-アリールピラゾールを含む。

製剤の別の実施形態において、R₃がアルキルまたはハロアルキルである、(1種または複数の)式(I)の1-アリールピラゾールが供用される。

【0086】

本発明の第5の態様の一実施形態において、製剤は、

R₁が、シアノ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₁₀、-C(=N 10 OH)NH₂、-C(=NNH₂)、または-C(S)NH₂であり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁である、

(1種または複数の)式(I)の1-アリールピラゾールを含む。

製剤の別の実施形態において、

R₁が、シアノ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₉R₁₀、-C(=N OH)NH₂、-C(=NNH₂)、または-C(S)NH₂であり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁であり、

R₃が、アルキルまたはハロアルキルである、

(1種または複数の)式(I)の1-アリールピラゾールが供用される。

本発明の第5の態様のさらに別の実施形態において、

R₁が、シアノであり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁であり、

R₃が、アルキルまたはハロアルキルであり、

R₄、R₅およびR₇が、独立に、水素、またはハロゲンであり、

Zが、C-R₁₃である、

(1種または複数の)式(I)の1-アリールピラゾールが供用される。

【0087】

本発明の第5の態様の別の実施形態において、

R₁が、シアノであり、

R₂が、-SCN、4-5-ジシアノイミダゾール-2-イル、または-S(O)_mR₁₁であり、

R₃が、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキルであり、

R₆が、ハロゲン、ハロアルキル、またはSF₅であり、

Zが、C-R₁₃である、

少なくとも1種の式(I)の1-アリールピラゾールを含む製剤が提供される。

【0088】

本発明の第5の態様の一実施形態において、製剤は、

R₁が、シアノであり、

R₂が、-S(O)_mR₁₁であり、

R₃が、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、またはNR₉R₁₀であり、

R₄、R₅およびR₇が、独立に、水素、またはハロゲンであり、

R₆が、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、またはSF₅であり、

Zが、C-R₁₃であり、

R₁₃が、ハロゲン、またはC₁-C₄ハロアルキルである、

少なくとも1種の式(I)の1-アリールピラゾールを含む。

【0089】

本発明の第5の態様の別の実施形態において、製剤は、

20

30

40

50

R_1 が、シアノであり、
 R_2 が、- $S(O)_m R_{11}$ であり、
 R_3 が、メチル、エチル、プロピル、または $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり、
 R_4 が、ハロゲンであり、
 R_5 および R_7 が、水素であり、
 R_6 が、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり、
 Z が、 $C - R_{13}$ であり、
 R_{11} が、- $C F_3$ 、- $C C_1 F_2$ 、または $C F C_1_2$ であり、
 R_{13} が、ハロゲンである、
 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールを含む。

10

【0090】

本発明の第 5 の態様のさらに別の実施形態において、製剤は、
 R_1 が、シアノであり、
 R_2 が、- $S(O)_m R_{11}$ であり、
 R_3 が、メチルまたはエチルであり、
 R_4 が、クロロまたはフルオロであり、
 R_5 および R_7 が、水素であり、
 R_6 が、- $C F_3$ であり、
 Z が、 $C - R_{13}$ であり、
 R_{11} が、- $C F C_1_2$ であり、
 R_{13} が、クロロまたはフルオロである、
 少なくとも 1 種の式 (I) の 1 - アリールピラゾールを含む。

20

【0091】

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、少なくとも 1 種の 1 - アリールピラゾールおよび少なくとも 1 種のホルムアミジン化合物を含む製剤は、上に記載された式 (IA) の少なくとも 1 種の 1 - アリールピラゾールまたはそれらの塩、薬学的または獣医学的に許容される担体を含み、少なくとも 1 種の結晶化阻害剤を含んでもよい。

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、製剤は、上に記載された式 (II) の少なくとも 1 種のホルムアミジン、および上に記載された式 (IA) の少なくとも 1 種の 1 - アリールピラゾール、またはそれらの塩、薬学的または獣医学的に許容される担体を含み、少なくとも 1 種の結晶化阻害剤を含んでもよい。

30

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、製剤は、
 R_{2a} が、- $S(O)_m R_{11a}$ であり、
 R_{3a} が、メチル、またはエチルであり、
 R_{4a} が、ハロゲンであり、
 R_{6a} が、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり、
 R_{13a} が、ハロゲンであり、
 R_{11a} が、- $C F_3$ 、- $C C_1 F_2$ 、または - $C F C_1_2$ であり、
 m が、0、1 または 2 である、

少なくとも 1 種の式 (IA) の 1 - アリール - 5 - アルキルピラゾール化合物を含む。

40

【0092】

本発明の第 5 の態様の別の実施形態において、製剤は、
 R_{2a} が、- $S(O)_m R_{11a}$ であり、
 R_{3a} が、メチル、またはエチルであり、
 R_{4a} が、ハロゲンであり、
 R_{6a} が、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり、
 R_{13a} が、ハロゲンであり、
 R_{11a} が、- $C F_3$ 、- $C C_1 F_2$ 、または - $C F C_1_2$ であり、
 m が、0、1 または 2 である、

少なくとも 1 種の式 (IA) の 1 - アリール - 5 - アルキルピラゾール化合物を含む。

50

本発明の第5の態様のさらに別の実施形態において、式(I A)の化合物は、
 R_{2a} が、-S(O)_mR_{11a}であり、
 R_{3a} が、メチルであり、
 R_{4a} が、-Clであり、
 R_{6a} が、-CF₃であり、
 R_{13a} が、-Fであり、
 R_{11a} が、-CFCl₂であり、
 m が、0、1または2である、
化合物である。

本発明の第5の態様のさらに別の実施形態において、製剤中の(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、
10

x が、1から3の整数であり、

R_{14} が、C₁-C₄アルキル、フルオロ、クロロもしくはブロモ、または-O-C(=O)-
NR_aR_bであり、

ここで、 R_a および R_b は、独立に、水素、またはC₁-C₄アルキルであり、

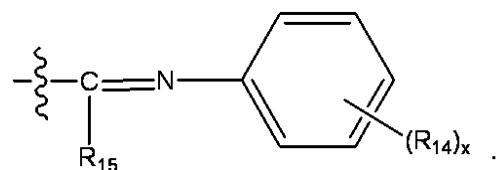
R_{15} が、水素、またはC₁-C₄アルキルであり、

R_{16} が、水素、またはC₁-C₄アルキルであり、

R_{17} が、水素、C₁-C₄アルキル、または

【0093】

【化10】



である、

式(I I)の化合物である。

別の実施形態において、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、

x が、1から2の整数であり、

R_{14} が、メチル、クロロ、または-O-C(=O)-NR_aR_bであり、

ここで、 R_a は、水素であり、 R_b は、メチルであり、

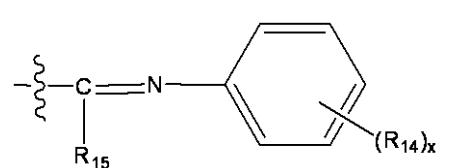
R_{15} が、水素、またはメチルであり、

R_{16} が、水素、またはメチルであり、

R_{17} が、水素、メチル、または

【0094】

【化11】



である、

式(I I)の化合物である。

本発明の第5の態様のさらなる実施形態において、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、

【0095】

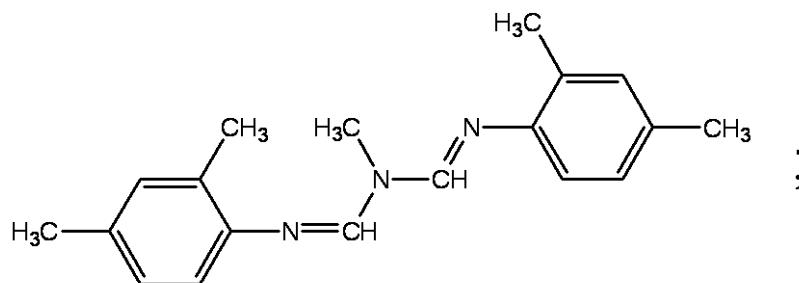
10

20

30

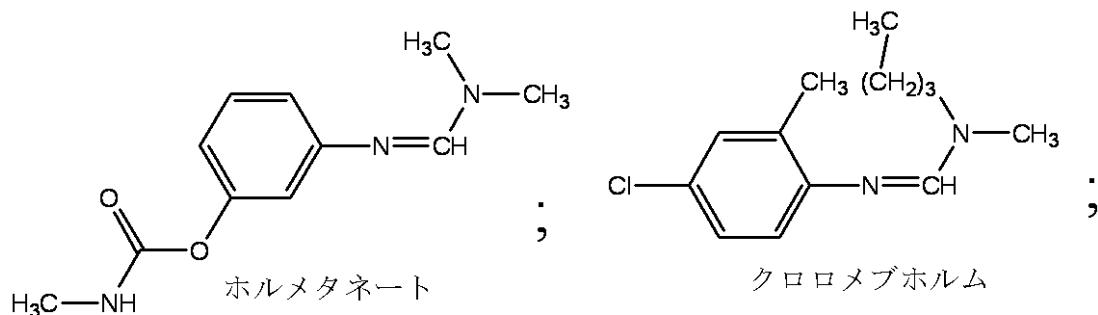
40

【化12】



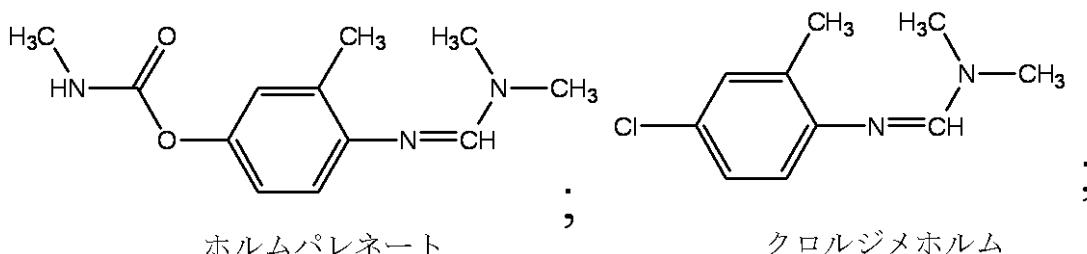
アミトラズ

10



ホルメタネート

クロロメブホルム



ホルムパレネート

クロルジメホルム

20

およびこれらの混合物からなる群から選択される。

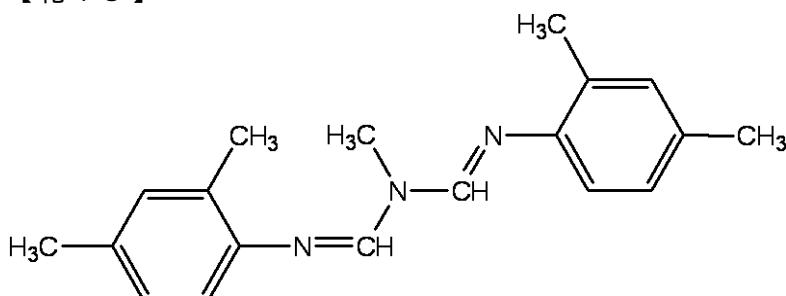
【0096】

本発明の第5の態様の別の実施形態において、ホルムアミジン化合物は、

【0097】

30

【化13】



アミトラズ

40

である。

本発明の第5の態様の好ましい実施形態において、1-アリールピラゾールはフィプロニルであり、ホルムアミジン化合物はアミトラズである。

本発明の第5の態様の別の好ましい実施形態において、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物は、1つの担体系中に存在し、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、別の第2担体系中に存在する。

【0098】

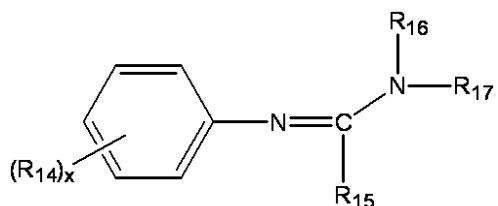
本発明の第6の態様は、それらを必要としている、動物における寄生生物の治療および予防のための組成物を提供し、この組成物は、

50

(a) 少なくとも 1 種の式 (II) のホルムアミジン化合物 :

【0099】

【化 14】



(II)

10

[式中、

x は、0 ~ 5 の整数であり、

R₁₄ は、アルキル、ハロゲン、または -OC(=O)NR_aR_b であり、

ここで、R_a および R_b は、独立に、水素またはアルキルであり、

R₁₅ は、水素またはアルキルであり、

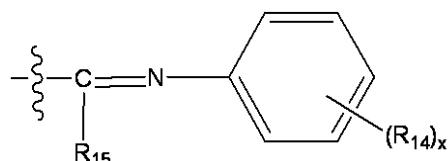
R₁₆ は、水素またはアルキルであり、

R₁₇ は、水素、アルキル、または、

【0100】

【化 15】

20



である] ; および

(b) 獣医学的に許容される担体

を含む。

本発明の第 6 に態様の一実施形態において、

R₁₄ が、C₁ - C₄ アルキル、またはハロゲンであり、

30

R₁₅ が、水素、または C₁ - C₄ アルキルであり、

R₁₆ が、水素、または C₁ - C₄ アルキルである、

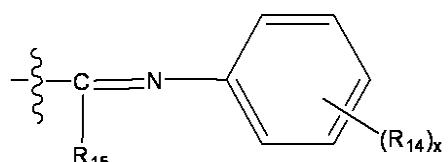
(1種または複数の)式 (II) のホルムアミジンが供用される。

本発明の第 6 に態様の別の実施形態において、R₁₇ が、

【0101】

【化 16】

40



である、(1種または複数の)式 (II) のホルムアミジンが供用される。

さらに別の実施形態において、製剤は、

x が、1、2 または 3 からの整数であり、

R₁₄ が、C₁ - C₄ アルキル、ハロゲン、または -OC(=O)NR_aR_b であり、

ここで、R_a および R_b は、独立に、水素、または C₁ - C₄ アルキルであり、

R₁₅ が、水素、または C₁ - C₄ アルキルであり、

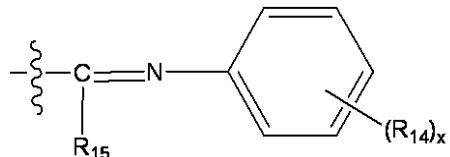
R₁₆ が、水素、または C₁ - C₄ アルキルであり、

R₁₇ が、水素、C₁ - C₄ アルキル、または

【0102】

50

【化17】



である、

(1種または複数の)ホルムアミジン化合物を含む。

本発明の第6の態様の別の実施形態において、組成物は、施薬後または投与後に、向上した臭いの消失を有する。

本発明の第6の態様のさらに別の実施形態において、組成物は、先行技術のホルムアミジンを含む組成物に比べて向上した安定性を有する。

本発明の第6の態様の別の実施形態において、組成物は、それぞれが約2から約30の誘電率を有する1種または少なくとも2種の非プロトン性溶媒を含む。

好ましい実施形態において、組成物は、酢酸オクチルを含む。

本発明の第6の態様の別の好ましい実施形態において、組成物は、酢酸ブチルとアニソールの混合物、または酢酸ブチルとメチルイソブチルケトンの混合物として、少なくとも2種の溶媒を含む。

本発明の第6の態様の別の好ましい実施形態において、ホルムアミジン化合物(a)はアミトラズである。

【0103】

治療の方法

本発明の第7の態様において、動物における寄生生物の寄生/感染を予防または治療するための方法が提供され、この方法は、式(I)、(IA)または(IB)の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物の有効量を、薬学的または獣医学的に許容される担体と一緒に含み、結晶化阻害剤と一緒に含んでもよい組成物を投与することを含む。本発明の組成物または製剤は、ノミおよびマダニに対して長く持続する効能を有し、また、ノミおよびマダニの寄生を素早く根絶させることもできる。

「治療すること」または「治療する」または「治療」によって、治療を受けている動物を寄生する寄生生物の根絶、または寄生生物の数の減少のために、寄生生物寄生を有する動物に、本発明の組成物を施薬または投与することを意味する。本発明の組成物は、このような寄生生物寄生を予防するために使用されることを記しておく。

【0104】

一実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物を含む製剤は、施薬後30日間、ノミに対して約90%以上の効能を有する。別の実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物を含む製剤は、施薬後51日間または58日間、ノミに対して約99%以上の効能を有する。

さらに別の実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物を含む製剤は、施薬後23日間、マダニに対して約85%以上の効能を有する。さらに別の実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物を含む製剤は、施薬後44日間または58日間、マダニに対して約90%以上の効能を有する。さらに別の実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物を含む製剤は、施薬後58日間、マダニに対して約99%以上の効能を有する。

別の実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物を含む製剤は、先行技術の1-アリールピラゾール化合物より速く、(本明細書における例において試験されるように)ノミの寄生を根絶できる。実施形態において、1-アリールピラゾール化合物は、施薬後、10時間未満、または9時間未満で、ノミの寄生を根絶できる。別の実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物を含む製剤は、施薬後、20時間未満で、(本明細書における実施例で試験されるように)マダニの寄生を根絶できる。

10

20

30

40

50

【0105】

一実施形態において、本発明は、動物における外部寄生生物の寄生／感染を予防または治療する方法を提供する。一実施形態において、本発明は、動物における内部寄生生物の寄生／感染を予防または治療する方法を提供する。内部寄生生物の寄生を治療する特定の実施形態において、本発明の組成物は、さらなる駆虫剤を含み得る。

前記方法の一実施形態において、(一種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および担体を含む組成物は、向上した安定性および／または向上した効能を示す。

【0106】

本発明の第8の態様は、少なくとも1種の1-アリールピラゾール、少なくとも1種のホルムアミジン化合物または少なくとも1種のホルムアミド、またはこれらの組合せを含み、少なくとも1種の結晶化阻害剤を含んでもよい本発明の組成物の有効量を投与することを含む、それを必要としている動物における寄生生物寄生を治療または予防するための方法を提供し、ここで、1-アリールピラゾールは、第1担体中にあって投与され、ホルムアミジン化合物は、第2担体中にあって投与され、また、投与デバイス内で、第1担体は、第2担体から隔離され、第2担体と流体連通していない。

本発明の第8の態様の一実施形態において、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物は、式(I)、(IA)または(IB)の化合物である。本発明の第8の態様の別の実施形態において、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、式(II)のホルムアミジン化合物である。

本発明の方法は、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物を、ホルムアミジン化合物とは別に投与すること、さらには、2つの化合物は別々の担体中に存在することがあるが、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物を、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物と一緒に投与することを包含することを、当業者は理解するであろう。例えば、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物と、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物とは、動物上の同じ箇所に投与され得る、あるいは、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物は、動物上の異なる箇所に投与され得る。さらに、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物が、1つの投与方式(例えば、局所、経口、非経口など)によって投与され、他方、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物は、別の投与方式で投与され得る。本発明の方法はまた、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物と、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物とを、同時に、あるいは逐次的に(すなわち、異なる時間に)投与することも包含する。

【0107】

一実施形態において、第一担体は、第1溶媒系を含み、第2担体は、第1溶媒系とは異なる第2溶媒系を含む。

本発明の第8の態様の一実施形態において、前記方法は、(1種または複数の)1-アリールピラゾールを、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物とは別に投与することを含む。

別の実施形態において、(1種または複数の)1-アリールピラゾールは、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物と同時に投与される。

本発明の第8の態様のさらに別の実施形態において、(1種または複数の)1-アリールピラゾールは、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物とは別に、同時に投与される。

【0108】

本発明の第9の態様において、動物における寄生生物寄生を予防または治療するための方法が提供され、この方法は、少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物の有効量、および少なくとも1種のホルムアミジンまたはホルムアミド化合物の有効量を、それを必要としている動物に投与することを含み、ここで、これらの化合物は、マルチプルキャビティ容器により投与され、第1キャビティは、獣医学的に許容される第1担体中に獣医学的に有効な量の1種または複数のホルムアミジン化合物、ホルムアミド化合物、またはこれらの混合物を収容し、そこから動物に組成物を投与するために用いられ、第2キャビ

10

20

30

40

50

ティは、獣医学的に許容される第2担体中に獣医学的に有効な量の1-アリールピラゾール化合物を収容し、そこから動物に組成物を投与するために用いられる。マルチプルキャビティ容器は、異なる活性剤および異なる担体を含み得る、2つ以上のキャビティを有し得る。代わりに、マルチプルキャビティ容器は、投与を容易にするために、同じ活性剤の複数回の用量を含むように使用され得る。一実施形態において、マルチプルキャビティ容器は、デュアルキャビティ容器である。別の実施形態は、3、4、またはこれを超えるキャビティを有するマルチプルキャビティ容器を含む。下で説明されるように、マルチプルキャビティ容器は、組成物を投与するためのデリバリーポート (delivery port) を備え得る。

【0109】

10

一実施形態において、マルチプルキャビティ容器は、
前部壁および分割壁によって画定された第1キャビティ；および
後部壁および該分割壁によって画定された第2キャビティ；
を備えるデュアルキャビティ容器であり、

ここで、第1キャビティは、少なくとも1種のホルムアミジン化合物、少なくとも1種のホルムアミド化合物、またはこれらの組合せの獣医学的に有効な量を収容し、投与するために用いられ、第2キャビティは、少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物の獣医学的に有効な量を収容し、投与するために用いられる。

【0110】

20

本発明の第9の態様の一実施形態において、本発明の活性化合物の有効量が、
前部壁および分割壁によって画定された第1キャビティ；および
後部壁および分割壁によって画定された第2キャビティ；
を備えるデュアルキャビティ容器により投与され、

ここで、獣医学的に有効な量の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物は、第1キャビティを通して投与され、獣医学的に有効な量の少なくとも1種のホルムアミジン化合物は、第2キャビティを通して投与される。

本発明の第9の態様の別の実施形態において、有効量のフィプロニルが、マルチプルキャビティ容器の第1キャビティを通して投与され、有効量のホルムアミジン化合物が、マルチプルキャビティ容器の第2キャビティを通して投与される方法が提供される。

本発明の第9の態様のさらに別の実施形態において、式(I)、(IA)または(IB)の1-アリールピラゾール化合物の有効量が、デュアルキャビティ容器の第1キャビティを通して投与され、式(II)のホルムアミジンの有効量が、デュアルキャビティ容器の第2キャビティを通して投与される方法が提供される。

本発明の第9の態様のさらに別の実施形態において、有効量のフィプロニルが、デュアルキャビティ容器の第1キャビティを通して動物に投与され、有効量のアミトラズが、デュアルキャビティ容器の第2キャビティを通して投与される方法が提供される。

本発明の第9の態様のさらに別の実施形態において、式(IA)の1-アリールピラゾール化合物の有効量が、デュアルキャビティ容器の第1キャビティを通して動物に投与され、アミトラズの有効量が、デュアルキャビティ容器の第2キャビティを通して投与される方法が提供される。

【0111】

40

本発明に組み込まれ得る他のデュアルチャンバ(chamber)ディスペンサーには、これらに限らないが、米国特許第5318203号、米国特許第5353961号、米国特許第6161729号、米国特許第6230935号、米国特許第6883295号、および米国デザイン特許第404972号に挙げられているディスペンサーが含まれ、これらの開示は、それらの全体が、参照によりここで組み込まれる。

【0112】

50

ある実施形態では、本発明の組成物は、2つ以上のキャビティを有する容器からデリバリーされ得る。各キャビティは、組成物の構成要素を含み得る。例えば、容器は、2つの別個のキャビティ、3つの別個のキャビティ、またはこれを超えるキャビティを含み得る

。各キャビティは、組成物の1つまたは複数の構成要素（これらは、同じ、または異なる担体中に存在し得る）を含み得る。本発明のこの態様により、同一の担体中に一緒に共存し得ない活性化合物の組合せの投与、または、十分な安定性および／または効能をもたらせるために、異なる担体および／または添加剤を必要とする複数の化合物の投与が行える。

上で説明したように、特定の担体中に一緒に存在する、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物の両方を含む製剤は、十分な貯蔵寿命を有さないことがある。このような事態は、雰囲気条件に長期間（何カ月から何年も）保管され得る市販製品では問題である。したがって、デュアルキャビティ容器を通じての、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物の投与を提供する本発明の組成物および方法は、それらが、寄生生物寄生を治療するための非常に有効な組成物の投与を許し、また長い貯蔵寿命をもたらすために、特に有用である。

【0113】

図1に示されるように、デュアルキャビティ容器のいくつかの実施形態は、熱成形されたデュアルキャビティ（上側キャビティ12および下側キャビティ14）を有する容器10を含み得る。容器10は、容器のキャビティを画定し得る前部壁16、後部壁18、および分割壁20を含み得る。例えば、図1に示されるように、前部壁、後部壁および分割壁は、デュアルキャビティ容器の形を定める。

【0114】

ある実施形態では、分割壁20は、前部壁16または後部壁18のいずれかよりも薄いということがあり得る。例えば、分割壁20は、後部壁または前部壁のいずれかの約5%から約80%の範囲の厚さを有し得る。ある実施形態は、後部壁または前部壁のいずれかの約20%から約70%の範囲の厚さを有する分割壁を含み得る。通常、分割壁は、後部壁または前部壁のいずれかの約30%から約70%、または約40%から約60%の厚さを有し得る。別の実施形態において、分割壁は、後部壁または前部壁のいずれかの約10%から約40%の厚さを有する。代わりに、ある実施形態は、前部壁、後部壁、ならびに／あるいは、前部壁および後部壁の両方より大きい厚さを有する分割壁を含み得る。

前部壁および後部壁は、これらに限らないが、フィルム、硬質単層（monolayer）、ラミネート硬質フィルムおよび／または当技術分野において知られている任意の材料が含まれる材料から形作られ得る。例えば、適切な材料には、これらに限らないが、ポリエチレンテレフタレート（PET）、アモルファスポリエチレンテレフタレート（APE）、ポリエチレンテレフタレートグリコール（PETG）、または結晶性ポリエチレンテレフタレート（CPE）、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリプロピレン（PP）、ポリエチレン（PE）、ポリアミド（PA）、シクロオレフィンコポリマー（例えば、COC（登録商標）の商用名で知られているもの）、ポリアクリロニトリル（PAN）（例えば、BAREX（登録商標）の商用名で知られている）、およびフルオロポリマーもしくはポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE、例えば、ACLAR（登録商標）の商用名で知られているもの）が含まれる。

分割壁は、これらに限らないが、バリアフィルム、フレキシブル単層、ラミネートフレキシブルフィルムおよび／または当技術分野において知られている任意の材料が含まれる材料から形作られ得る。例えば、それには、ポリエステル（PET）、ポリプロピレン（PP）、ポリエチレン（PE）、エチルビニルアルコール（EVOH）、エチル酢酸ビニル（EVA）、ポリアミド（PA）、ポリアクリロニトリル（PAN）（例えば、BAREX（登録商標）の商用名で知られている）、フルオロポリマーもしくはポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE、例えば、ACLAR（登録商標）の商用名で知られているもの）、およびアルミニウム箔が含まれる。好ましくは、アルミニウム箔は、60μm未満の厚さを有する。

【0115】

Fuquenの米国特許第6260735号、および国際出願公開WO 2001/087736は、どちらも、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれ、デュアルチヤンバのサシェ（sachet）を形作るための適切な材料の組合せを記載する。これら

10

20

30

40

50

の材料は、また、本出願のマルチプルキャビティ容器にも適している。特に、この公開文献は、P E T / アルミニウム箔 / ポリアクリロニトリル (B A R E X (登録商標)) 、 P E T / アルミニウム箔 / 低密度ポリエチレン (L D P E) 、 2 軸延伸ポリプロピレン (B O P P) / アルミニウム箔 / B A R E X (登録商標) 、 B O P P / アルミニウム箔 / L D P E 、および L D P E / エチレン - ビニルアルコールポリマー (E V O H) / L D P E 、 P E T / E V O H / L D P E 、 B O P P / E V O H / L P D E 、 L P D E 系単層またはポリオレフィンブレンド、シール性 P E T 系単層、 P E T / P E / シール性 P E T 、 P E T / 箔 / シール性 P E T 、ナイロン / 箔 / P E 、ならびにナイロン / P E / シール性 P E T を含めて、前部および後部壁を形作る材料の適切な組合せを記載する。

前記の材料の組合せ以外に、本発明のマルチプル容器を形作る材料の他の適切な組合せには、これらに限らないが、 P P / P E 、 P P / P E - E V O H - P E 、 P P / P P 、 P P / B A R E X (登録商標) 、 C O C (登録商標) / P E 、 C O C (登録商標) / P E - E V O H - P E 、 C O C (登録商標) / P P 、 C O C / B A R E X (登録商標) 、 A C L A R (登録商標) / A P E T / P E 、 A C L A R (登録商標) / A P E T / P E - E V O H - P E 、 A C L A R (登録商標) / A P E T / P P 、 A C L A R (登録商標) / A P E T / B A R E X (登録商標) 、 A C L A R (登録商標) / P E T G / P E 、 A C L A R (登録商標) / P E T G / P E - E V O H - P E 、 A C L A R (登録商標) / P E T G / P P 、 A C L A R (登録商標) / P E T G / B A R E X (登録商標) 、 A C L A R (登録商標) / P V C / P E 、 A C L A R (登録商標) / P V C / P E - E V O H - P E 、 A C L A R (登録商標) / P V C / P P 、および A C L A R (登録商標) / P V C / B A R E X (登録商標) が含まれる。

【 0 1 1 6 】

分割壁については、米国特許第 6 2 6 0 7 3 5 号が、次の材料の組合せを記載する： L P D E 系もしくはポリオレフィンブレンドの単層、 B A R E X (登録商標) 単層、 L D P E / アルミニウム箔 / L D P E 、 B A R E X (登録商標) / アルミニウム箔 / B A R E X (登録商標) 、 L D P E / E V O H / L D P E 、シール性 P E T / P E / シール性 P E T 、シール性 P E T / 箔 / シール性 P E T 、および P E / ナイロン / P E 。本発明の容器の分割壁に適する材料のさらなる組合せには、これらに限らないが、 P E - E V O H - P E : アルミ箔 / P E - E V O H - P E 、 P E - E V O H - E V A - P E / アルミ箔 / P E - E V A - E V O H - P E 、 P P / アルミ箔 / P P 、 P P / P E / アルミ箔 / P E / P P 、 P E / A C L A R (登録商標) / P E 、 P P / A C L A R (登録商標) / P P 、 B A R E X (登録商標) / A C L A R (登録商標) / B A R E X (登録商標) 、および P E - E V O H - P E / P A / P E - E V O H - P E が含まれる。

【 0 1 1 7 】

壁は、キャビティを画定するために、それらの外辺部の一部に沿って連結され得る。例えば、複数の壁が、外辺部に沿って一緒に接合され得る。

図 1 は、実質的に同じ近位末端 2 2 および遠位末端 2 4 を有する、上側キャビティ 1 2 および下側キャビティ 1 4 を示す。代わりに、ある実施形態は、一致しない末端を含み得る。例えば、図 2 は、遠位末端 2 4 で、下側キャビティ 1 4 の遠位末端 2 4 ' より、短い上側キャビティ 1 2 を示す。

図 1 ~ 4 に示されるように、キャビティ 1 2 、 1 4 は、異なる体積を有し得る。例えば、図 2 は、下側キャビティ 1 4 より小さい体積を有する上側キャビティ 1 2 を示す。

【 0 1 1 8 】

ある実施形態では、マルチキャビティ容器は、液体、ペースト、クリーム、粉末、および / または顆粒をデリバリーするために使用され得る。マルチキャビティ容器は、薬剤、化粧品、食品、家庭用品、シャンプー、コンディショナー、洗剤、および / または接着剤をデリバリーするためのものであり得る。代わりとなる実施形態において、2 つ以上の構成要素が、マルチキャビティ容器の外壁を圧搾するまたは押すことによってデリバリーされ得る。キャビティ内の構成要素は異なっていてもよい。例えば、図 1 ~ 4 において、上側キャビティ 1 2 は、下側キャビティ 1 4 とは異なる構成要素を含み得る。代わりとなる

10

20

30

40

50

実施形態において、上側キャビティ 12 および下側キャビティ 14 は、実質的に同じ構成要素を含み得る。

図 2 に示されるように、容器 10 は、凹み (indenture) 26 を含み得る。凹み 26 は、構成要素が均一にデリバリーされるように、配置され得る。例えば、凹み 26 は、上側キャビティ 12 を画定する前部壁 16 に配置され得る。ある実施形態では、前部および後部壁の両方に配置された凹みが存在し得る。凹みは、指の形に沿うように成形され得る。凹みは、また、親指の形に沿うように、成形され得る。ある実施形態では、凹みにより、グリップ (gripping) が向上し得る。

容器 10 は、透明な外壁を含み得る。ある実施形態では、前部および後部壁は、正確で最大限の圧搾を許すように、設計され得る。ある実施形態では、マルチキャビティ容器は、開封後に、傾ける、曲げる、また / または動かすことを必要とするように、設計され得る。

【0119】

図 5 は、開封メカニズム 28 を示す。開封メカニズム 28 は、これらに限らないが、破断線 32、ダイカット (die cut)、目打ち (perforation)、または当技術分野において知られている他のデザインを含み得る。図 5 に示されるある実施形態では、開封メカニズムは、ダイカットであり得る。開封メカニズム 28 は、1 つの半月形 31 を含み得る。例えば、半月形のダイカットが作られ得る。ある実施形態では、2 つの半月形ダイカット 31 および 31' が、破断線 32 に直角に作られ得る。

代わりに、開封メカニズムは、これらに限らないが、直線、曲線、または当技術分野において知られている幾何形状を含めて、任意の幾何形状を有し得る。開封メカニズムは、分割壁を、伸ばすことなく引き裂き得る。さらに、開封メカニズムは、破断線と硬質の前部 / 後部壁の外辺部との間の直角を成す標準的な連結部に、鋭い端部が存在しないように設計され得る。例えば、図 6 は、開封メカニズム 28 を直線として示す。図 6 ~ 8 に示されるように、ある実施形態は、開封メカニズム 28 に沿ってねじ切られ得る先端部 30 を含み得る。

【0120】

ある実施形態では、マルチキャビティ容器は、開封後に、傾ける、曲げる、また / または動かすことを必要とするように、設計され得る。

ある実施形態は、連結の前に前部および後部壁を適切に置くためのマーク (mark) を含み得る。例えば、壁を形作るための材料は、各側面を完全な位置に置くための印刷マークにより、予め印刷され得る。

【0121】

図 7 に示されるように、使用前に、容器のストリップが連結されていてもよい。

容器は、分割壁のための中央リボンと、前部および後部壁のための外側リボンとから形作られ得る。中央リボンを送り込む供給装置部分の前で、熱成形装置部分が、前部および後部壁を成形し得る。次いで、壁の外辺部が、例えば接合または溶着によって、互いに連結され得る。熱成形法は非常によく知られた方法であり、米国特許第 5223073 号、米国特許第 6883295 号、ならびに国際出願公開 WO 2004/069658 A2、WO 2005/094330、および WO 2008/065512 に記載されており、全て、それらの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。さらに、ある実施形態は、壁の外辺部を連結する前に、熱成形装置部分における冷却時間を含み得る。

ある実施形態は、中央リボンを、外側リボンを超えて広がるように置くことを含み得る。このようにリボンを置くことによって、キャビティの間の完全なシールが保証され得る。

【0122】

本発明の第 10 の態様は、獣医学的に許容される第 1 担体中の 1 種または複数の 1 - アリールピラゾール化合物、獣医学的に許容される第 2 担体中の 1 種または複数のホルムアミジン化合物、およびマルチプルキャビティ容器を含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のためのキットであり、ここで、獣医学的に許容される第 1 担体中の 1 種ま

10

20

30

40

50

たは複数の 1 - アリールピラゾール化合物は、マルチブルキャビティ容器の第 1 キャビティ内に存在し、獣医学的に許容される第 2 担体中の 1 種または複数のホルムアミジン化合物は、マルチブルキャビティ容器の第 2 キャビティ内に存在し、第 1 キャビティは、前部壁および分割壁によって画定されており、第 2 キャビティは、前部壁および該分割壁によつて画定されている。

上で説明されたように、ホルムアミジン化合物を、いくつかの 1 - アリールピラゾール化合物と組み合わせて特定の溶媒担体中に含む組成物は、商業用途にとって十分な貯蔵寿命を有さないことが、驚くべきことに見出されている。本明細書に記載されている本発明のキットにより、1 - アリールピラゾールおよびホルムアミジンを含む組成物の長期保存、ならびにその後の投与が行える。さらに、1 - アリールピラゾールおよびアミトラズの一定の共力作用のある組成物は、キットを用いて、長期間劣化することなく、保存され投与され得るので、動物における寄生生物の優れた駆除が行える。
10

前記キットは、1 つまたは複数のキャビティに、前に記載された獣医学的に許容される担体のいずれかを含む、前記 1 - アリールピラゾール組成物のいずれかを含み得る。

【 0 1 2 3 】

一実施形態において、(1 種または複数の) 1 - アリールピラゾールと合わされる獣医学的に許容される第 1 担体には、これらに限らないが、C₁ - C₁₀ アルコールまたはそれらのエステル(酢酸エステル、例えば、酢酸エチル、酢酸ブチルなどが含まれる)、C₁₀ - C₁₈ 飽和脂肪酸またはそれらのエステル、C₁₀ - C₁₈ モノ不飽和脂肪酸またはそれらのエステル、脂肪族二酸のモノエステルまたはジエステル、グリセロールモノエステル(例えば、モノグリセリド)、グリセロールジエステル(例えば、ジグリセリド)、グリセロールトリエステル(例えば、トリアセチンのようなトリグリセリド)、グリコール、グリコールエーテル、グリコールエステルまたは炭酸グリコール、様々なグレードのポリエチレングリコール(PEG)またはこれらのモノエーテル、ジエーテル、モノエステルもしくはジエステル(例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル)、あるいはこれらの混合物が含まれる。
20

【 0 1 2 4 】

別の実施形態において、獣医学的に許容される第 1 担体には、これらに限らないが、アセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(C E R A P H Y L 2 3 0 としても知られている)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn - ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2 - ピロリドン(N - メチルピロリドンが含まれる)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド(ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミドが含まれる)、またはこれらの任意の組合せが含まれる。
30

【 0 1 2 5 】

別の実施形態において、獣医学的に許容される第 2 担体には、これらに限らないが、アリールエーテル(アルコキシベンゼン化合物が含まれる)；カルボン酸エステル(脂肪族および芳香族カルボン酸、例えば安息香酸エステルが含まれる)、および複数のカルボキシレート基を有する化合物；脂肪族ケトン、飽和脂肪族ケトン、環状ケトン、またはこれらの混合物が含まれる。
40

さらに別の実施形態において、獣医学的に許容される第 2 担体には、これらに限らないが、C₁ - C₁₀ カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸 C₁ - C₄ アルキルエステル、C₁ - C₆ 飽和脂肪族ケトン、およびこれらの混合物が含まれる。

さらに別の実施形態において、獣医学的に許容される第 2 担体には、これらに限らないが、メトキシベンゼン、酢酸ブチル、酢酸ベンジル、メチルイソブチルケトン、安息香酸
50

エチル、安息香酸ベンジル、酢酸オクチル、またはこれらの混合物が含まれる。

【0126】

別の実施形態において、獣医学的に許容される第2担体は、約2から約30の誘電率を有する1種または複数の溶媒を含む。本発明の別の実施形態において、獣医学的に許容される第2担体は、約2から約40、2から約20、5から約30、または10から約30の誘電率を有する溶媒を含む。

さらに別の実施形態において、獣医学的に許容される第2担体は、約2から約15、または約3から約10の誘電率を有する1種または複数の溶媒を含む。さらに別の実施形態において、1種または複数の前記溶媒の誘電率は、約3.5から約10である。別の実施形態において、1種または複数の前記溶媒の誘電率は、約4から約6.5である。 10

【0127】

別の実施形態において、獣医学的に許容される第2担体は、約2から約30の誘電率を有する、1種または複数の非プロトン性溶媒、好ましくは非プロトン性極性溶媒を含む。本発明の別の実施形態において、獣医学的に許容される第2担体は、約2から約40、2から約20、5から約30、または10から約30の誘電率を有する、1種または複数の非プロトン性溶媒を含む。

さらに別の実施形態において、獣医学的に許容される第2担体は、約2から約15、または3から約10の誘電率を有する、1種または複数の非プロトン性溶媒を含む。さらに別の実施形態において、1種または複数の前記非プロトン性溶媒の誘電率は、約3.5から約10である。別の実施形態において、1種または複数の前記非プロトン性溶媒の誘電率は、約4から約6.5である。ある好ましい実施形態において、溶媒は、前記の範囲の誘電率を有する非プロトン性極性溶媒であり得る。 20

【0128】

別の実施形態において、獣医学的に許容される第2担体によって含まれる、約2から約30の誘電率を有する(1種または複数の)溶媒は、約0.5%未満、または0.3%(w/w)未満の水を含む。別の実施形態において、約2から約30の誘電率を有する溶媒は、通常、0.2%(w/w)未満の水を含む。好ましくは、溶媒は、約0.1%未満、または約0.05%未満、または約0.025%(w/w)未満の水を含む。別の実施形態において、溶媒は、約0.0001%(w/w)から約0.5%(w/w)の水を含む。より典型的には、約2から約30の誘電率を有する溶媒は、約0.0001%から約0.3%、約0.001%から約0.3%、約0.001%から約0.1%、または約0.001%から約0.05%(w/w)の水を含む。好ましくは、溶媒は、約0.001%から約0.025%(w/w)の水を含む。 30

【0129】

本発明の組成物は、これらに限らないが、経口製剤、注入可能製剤、および局所、皮膚または皮下製剤を含めて、異なる投与形態に適する様々な形態にあり得る。

本発明の組成物は、経口使用に適する形態、例えば、ベイト(bait)(例えば、米国特許第4564631号(参照により本明細書に組み込まれる)を参照)、食餌サブリメント、トローチ、ドロップ(lopzenges)、チューアブル(chewable)、錠剤、ハードもしくはソフトカプセル、エマルジョン、水性もしくは油性懸濁液、水性もしくは油性溶液、経口水薬(drench)製剤、分散性粉末もしくは顆粒、シロップもしくはエリキシル、腸溶性製剤またはペーストであり得る。経口使用を意図した組成物は、当技術分野において知られている、医薬組成物の製造のための方法のいずれかに従って調製でき、このような組成物は、薬学的に洗練された、口に合う製剤を提供するために、甘味料、苦味料、香味料、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種または複数の作用剤を含み得る。 40

【0130】

錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適する、薬学的に許容される無毒の添加剤との混合物として含み得る。これらの添加剤は、例えば、不活性賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム;造粒剤お 50

および崩壊剤、例えば、コーンスターク、もしくはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンもしくはアラビアゴム (a c a c i a) ；ならびに滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクであってよく、錠剤は被覆されていないことも、または、胃腸管における崩壊および吸収を遅らせることによって、より長期間に渡り作用を持続させるために、知られている技術によって被覆されていることもある。例えば、モノステアリン酸グルセリル、またはジステアリン酸グルセリルのような時間遅延物質が用いられ得る。それらは、また、制御放出のための浸透圧による治療錠剤を形成するように、米国特許第 4 2 5 6 1 0 8 号、米国特許第 4 1 6 6 4 5 2 号、および米国特許第 4 2 6 5 8 7 4 号に記載されている技術によって被覆されてもよい。

経口使用のための製剤は、ハードゼラチンカプセルであってもよく、この場合、活性成分は、不活性固体賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される。カプセルは、また、ソフトゼラチンカプセルであってもよく、この場合、活性成分は、水、または混和性溶媒（例えば、プロピレングリコール、PEG およびエタノール）、または油性媒体（例えば、ピーナッツオイル、液体パラフィン、もしくはオリーブオイル）と混合される。

本発明の組成物は、また、水中油、または油中水エマルジョンの状態でもあり得る。油相は、植物オイル（例えば、オリーブオイルもしくは落花生油）、またはミネラルオイル（例えば、液体パラフィン）、あるいはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然に産するホスファチド（例えば、大豆、レシチン）、ならびに脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステルもしくは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート（sorbitan monoleate））、ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であり得る。エマルジョンは、また、甘味料、苦味料、香味料、および／または保存剤も含み得る。

【 0 1 3 1 】

製剤の一実施形態において、本発明の組成物は、マイクロエマルジョンの状態にある。マイクロエマルジョンは、液体担体ビヒクルとして申し分なく適している。マイクロエマルジョンは、水性相、油性相、界面活性剤および補助界面活性剤を含む 4 要素系である。それらは、透光性で、等方性の液体である。マイクロエマルジョンは、油性相中の水性相の微小液滴、または、逆に、水性相中の油性相の微小液滴の安定な分散体からなる。これらの微小液滴の大きさは、200 nm 未満（エマルジョンでは、1000 から 100,000 nm）である。界面膜は、界面張力を下げるによって、マイクロエマルジョンが自然に生じるようにする、表面活性（SA）および補助表面活性（Co-SA）分子の交互配列からなる。

【 0 1 3 2 】

油性相の一実施形態において、油性相は、ミネラルオイルもしくは植物オイルから、不飽和ポリグリコシル化グリセリド（unsaturated polyglycosyldiacylglyceride）から、またはトリグリセリドから、あるいは代わりに、このような化合物の混合物から生成され得る。油性相の一実施形態において、油性相は、トリグリセリドを含む。油性相の別の実施形態において、トリグリセリドは、中鎖トリグリセリド、例えば、C₈ - C₁₀ カプリル / カプリン酸トリグリセリドである。油性相の別の実施形態では、油性相は、マイクロエマルジョンの約 2 から約 15%、約 7 から約 10%、および約 8 から約 9% v / v からなる群から選択される % v / v の範囲を占め得る。

【 0 1 3 3 】

水性相は、例えば、水、またはグリコール誘導体、例えば、プロピレングリコール、グリコールエーテル、ポリエチレングリコール、またはグリセロールを含む。グリコール誘導体の一実施形態において、グリコールは、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、およびこれらの混合物からなる群から選択される。通常、水性相は、マイクロエマルジョンにおける、約 1 から約 4% v / v の割合を占め得る。

10

20

30

40

50

マイクロエマルジョンのための界面活性剤には、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ポリグリコール化C₈ - C₁₀グルセリド、またはジオレイン酸ポリグリセリル-6が含まれる。これらの界面活性剤以外に、補助界面活性剤には、短鎖アルコール、例えば、エタノールおよびプロパノールが含まれる。

ある化合物は、上で説明された3つの構成要素、すなわち、水性相、界面活性剤および補助界面活性剤に共通である。しかし、同一の製剤の各構成要素に対して、異なる化合物を用いることは、十分に、専門家の技術レベルの範囲内にある。界面活性剤 / 補助界面活性剤の量についての一実施形態において、補助界面活性剤と界面活性剤の比は、約1 / 7 10 から約1 / 2 であり得る。補助界面活性剤の量についての別の実施形態において、前記の比は、マイクロエマルジョンにおいて、約25から約75% v / v の界面活性剤、および、約10から約55% v / v の補助界面活性剤であり得る。

【0134】

油性懸濁液は、活性成分を、植物オイル、例えば、アタキス (a t a c h i s) オイル、オリーブオイル、ゴマ油もしくはココナッツオイルに、または、ミネラルオイル、例えば液体パラフィンに懸濁させることによって製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蠟、固体 (h a r d) パラフィン、またはセチルアルコールを含み得る。甘味料 (例えば、スクロース、サッカリンまたはアスパルテーム)、苦味料、および香味料が、口に合う経口製剤を得るために添加され得る。これらの組成物は、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、または他の知られている保存剤の添加によって保護され得る。 20

【0135】

水性懸濁液は、活性物質を、水性懸濁液の製造に適する添加剤との混合物として含み得る。このような添加剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムであり、分散剤もしくは湿潤剤は、天然に産するホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、または、エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、または、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、または、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (p o l y e t h y l e n e s o r b i t a n m o n o o l e a t e) であり得る。水性懸濁液は、また、1種または複数の保存剤、例えばエチル、もしくはn-プロピル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、1種または複数の着色剤、1種または複数の香味料、ならびに1種もしくは複数の甘味料および/または苦味料、例えば、上に記載されたものも含み得る。 30

水の添加による水性懸濁液の調製に適する分散性の粉末および顆粒は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1種または複数の保存剤との混合物として提供する。適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁剤は、すでに上に記載されたものによって例示される。さらなる添加剤、例えば、甘味料、苦味料、香味料および着色剤もまた存在し得る。 40

シロップおよびエリキシルは、甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて、製剤化され得る。このような製剤は、また、緩和剤 (d e m u l c e n t)、保存剤、(1種または複数の) 香味料、ならびに/あるいは(1種または複数の) 着色剤も含み得る。

【0136】

本発明の別の実施形態において、本発明の組成物は、ペースト状であり得る。ペーストの状態の実施形態の例には、これらに限らないが、米国特許第6787342号、および米国特許第7001889号に記載されているものが含まれ、これらの特許のいずれも、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の活性剤に加えて、ペーストは、また、フュ 50

ームドシリカ；粘度調整剤；担体を、任意選択で吸収剤を、また任意選択で、着色剤、安定剤、界面活性剤、または保存剤も含み得る。

【0137】

ペースト製剤の調製方法は次のステップを含む：

- (a) 活性剤を担体に、混合によって溶解させる、または分散させるステップ；
- (b) 溶解した活性剤化合物を含む担体に、フュームドシリカを添加し、シリカが担体に分散されるまで混合するステップ；
- (c) (b)において生成した中間体を、ステップ(b)の間に取り込まれた空気を逃がすのに十分な時間、静置するステップ；および
- (d) 均一なペーストを生成するように、混合しながら、中間体に粘度調節剤を添加するステップ。

上のステップは、例示であって、限定ではない。例えば、ステップ(a)は、最後のステップであり得る。

製剤の一実施形態において、製剤は、活性化合物、フュームドシリカ、粘度調整剤、吸収剤、着色剤；および、トリアセチン、モノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリドである親水性担体を含むペーストである。ペーストは、また、粘度調節剤（これらに限らないが、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、グリセロール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ポリソルベート80、またはTween 80)、またはポリオキサマー(polyoxamer)(例えば、Pluronics L 81)が含まれる）；吸収剤（これらに限らないが、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、デンプン、もしくはセルロースおよびその誘導体が含まれる）も含み得る。

【0138】

着色剤が、本発明の製剤に添加され得る。本発明によって想定されている着色剤は、当技術分野において一般的に知られているものである。具体的な着色剤には、例えば、染料、FD & C Blue #1 アルミニウムレーキ、カラメル、酸化鉄系の着色剤、または上記のいずれかの混合物が含まれる。特に好ましいのは、有機染料および二酸化チタンである。好ましい範囲には、約0.5%から約25%が含まれる。

【0139】

本発明の組成物は、滅菌した注入可能溶液または水性もしくは油性(oleaginous)懸濁液の状態にあり得る。これらの懸濁液は、上に記載された適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用い、知られている技術に従って製剤化され得る。滅菌した注入可能製剤は、また、非経口に許容される無毒の賦形剤または溶媒の、例えば、1,3-ブタンジオール溶液としての、滅菌した注入可能溶液または懸濁液溶液であり得る。使用され得る、許容されるビヒクリおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのような共溶媒もまた使用され得る。保存剤、例えば、フェノールまたはベンジルアルコールが使用され得る。

さらに、滅菌した不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として、通常用いられる。この目的では、合成モノ-またはジグリセリドを含めて、刺激の少ない不揮発性油のいずれかが用いられ得る。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注入可能製剤の調製に用途がある。

【0140】

局所、皮膚および皮下製剤には、エマルジョン、クリーム、軟膏、ゲル、ペースト、粉末、シャンプー、プアオン製剤、即用(ready-to-use)製剤、スポットオン溶液および懸濁液が含まれ得る。本発明の化合物、または、それに含まれる(1種または複数の)活性剤の中に少なくとも1種の本発明の化合物を含む組成物、スポットオン組成物の局所施薬により、本発明の化合物は、動物の腺(例えば皮脂腺)を通じて広がることができ、および/または、(1種または複数の)活性剤は、全身効果(血漿濃度)を、も

10

20

30

40

50

しくは被毛 (hair coat) の全体に渡る効果を達成できる。本発明の化合物が、全ての腺に渡って分布している時、腺は、貯蔵器官としての役目を果たすので、長く続く、例えば、1~2カ月、またはそれを超える効果の持続があり得る。Cochet et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22(3), 211-216を参照)。¹⁴C 放射能標識薬剤を用い、この出版物は、フィブロニルが、施薬箇所から移動し、皮膚全体に広がり、皮膚全体で、治療の後56日間まで持続的に検出されることを実際に示した。スポットオン製剤は、通常、動物全体とは別の範囲を表す、限定された部分に施薬される。限定された部分の一実施形態において、その位置は肩の間である。別の実施形態において、限定された部分は、細長い部分 (stripe)、例えば、動物の頭から尻尾までの細長い部分である。

プアオン製剤は、例えば、米国特許第6010710号に記載されており、この特許は、参考により本明細書に組み込まれる。プアオン製剤は、有利には、油性であり、通常、賦形剤またはビヒクリ、さらに、活性成分が賦形剤に溶けなければ、活性成分のための溶媒 (例えば、有機溶媒) を含む。プアオン製剤は、ウシおよびヒツジのような家畜動物に投与され得る。一実施形態において、その方法は、溶液を家畜動物に、それらがフィードロットに達する前に、施薬することを含み、この施薬が、動物が屠殺される前の最後のものであることが可能である。

【0141】

本発明の組成物は、また、米国特許第5885607号 (これは、参考により本明細書に組み込まれる) に記載されているもののような首輪 (collar) にも成形され得る。本発明の範囲内では、首輪を製造するために通常用いられる基材 (matrix) が使用され得る。挙げることができる首輪の一実施形態において、基材は、米国特許第3318769号、米国特許第3852416号、米国特許第4150109、および米国特許第5437869号 (全て、参考により組み込まれる) に記載されているような PVC (ポリ塩化ビニル)、ならびに他のビニルポリマーに基づく。

可塑剤は、特に、アジピン酸エステル、フタル酸エステル、リン酸エステルおよびクエン酸エステルから選択され得る。首輪の別の実施形態において、1種または複数の可塑剤が、また、PVCに添加され、これらの可塑剤は、特に、次の化合物: フタル酸ジエチル、セバシン酸ジオクチル、アジピン酸ジオクチル、フタル酸ジイソデシル、アセチルクエン酸トリプチル、フタル酸ジエチルヘキシル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ベンジルブチル、アセチルクエン酸トリプチル、リン酸トリクレジル、およびリン酸2-エチルヘキシルジフェニルから選択される。

【0142】

首輪の別の実施形態において、PVC基材は、特に、EP 0 539 295、およびEP 0 537 998による、残留する主可塑剤、および副可塑剤の存在の下で用いられ得る。

副可塑剤の中で、次の製品を上げることができる: アセチルクエン酸トリエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、リン酸トリフェニル。一般的安定剤もまたそれに添加され得る。

【0143】

本発明の目的では、外部デバイスという用語は、首輪と同じ機能をもたらすために、動物に、外的に取り付けることができる任意のデバイスを表すと理解されるべきである。

本発明の一実施形態において、活性剤は、約0.05から約40% (w/v) の濃度で製剤中に存在する。本発明の別の実施形態において、活性剤は、約1から約30%、または約1から約20% (w/v) の濃度で製剤中に存在する。本発明のさらに別の実施形態において、活性剤は、約5から約15% (w/v) の濃度で製剤中に存在する。本発明のさらに別の実施形態において、活性剤は、約10% (w/v)、約20% (w/v)、または約30% (w/v) の濃度で製剤中に存在する。

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態において、1-アリールピラゾールとホルムアミジンの組合せは、約2%から約5.5% (w/v)、約10%から約3.5% w/v、または約18%から約2.7% w/vの濃度で製剤中に存在する。本発明の別の実施形態において、1-アリールピラゾールの量は、約1%から約2.5% (w/v)、約5%から約1.5% (w/v)、または約8%から約1.2% (w/v)の濃度で製剤中に存在する。

本発明の別の実施形態において、製剤中のホルムアミジンの量は、約1%から約3.0% (w/v)、約5%から約2.0% (w/v)、または約10%から約1.5% (w/v)である。

【0144】

獣医学的に許容される担体は、通常、賦形剤またはビヒクルを、さらに、活性成分が賦形剤に溶けない、その中で安定でない、もしくは分解される場合、活性成分のための溶媒 (例えば、有機溶媒) を含む。 10

本発明において使用され得る有機溶媒には、前記のものが含まれ、これらに限らないが、アセチルクエン酸トリプチル、オレイン酸、ジメチルエステルのような脂肪酸エステル、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル (C E R A P H Y L 230 としても知られている)、ケトン (アセトン、メチルイソブチルケトン (M I K) およびメチルエチルケトンなどが含まれる)、アセトニトリル、ベンジルアルコール、メタノール、エチルアルコール、イソプロパノール、ブタノール、芳香族エーテル (例えば、アニソール)、ブチルジグリコール、アミン (ジメチルアセトアミドおよびジメチルホルムアミドが含まれる)、ジメチルスルホキシド、プロピレンジリコールモノメチルエーテル、プロピレンジリコールモノエチルエーテル、ジプロピレンジリコールn-ブチルエーテル、エチレンジリコールモノエチルエーテル、エチレンジリコールモノメチルエーテル、モノメチルアセトアミド、ジプロピレンジリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレンジリコール、プロピレンジリコール、2-ピロリドン (N-メチルピロリドンが含まれる)、ジエチレンジリコールモノエチルエーテル、エチレンジリコール、トリアセチン、カルボン酸のC₁ - C₁₀エステル (例えば、酢酸ブチルもしくはオクチル)、酢酸ベンジル、アリールエステル (安息香酸ベンジル、安息香酸エチルなどが含まれる)、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ならびにフタル酸ジエチル、またはこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物が含まれる。 20

【0145】

本発明の好ましい一実施形態において、製剤の薬学的または獣医学的に許容される担体には、C₁ - C₁₀アルコールまたはそれらのエステル (酢酸エステル、例えば、酢酸エチルなどが含まれる)、C₁₀ - C₁₈飽和脂肪酸またはそれらのエステル、C₁₀ - C₁₈モノ不飽和脂肪酸またはそれらのエステル、脂肪族二酸のモノエステルまたはジエステル、グリセロールモノエステル (例えば、モノグリセリド)、グリセロールジエステル (例えば、ジグリセリド)、グリセロールトリエステル (例えば、トリアセチンのようなトリグリセリド)、グリコール、グリコールエーテル、グリコールエステルまたは炭酸グリコール、様々なグレードのポリエチレンジリコール (PEG) またはこれらのモノエーテル、ジエーテル、モノエステルもしくはジエステル (例えば、ジエチレンジリコールモノエチルエーテル)、あるいはこれらの混合物が含まれる。 40

本発明の別の実施形態において、有機溶媒には、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレンジリコールモノメチルエーテル、プロピレンジリコールモノメチルエーテル、2-ピロリドン (N-メチルピロリドンが含まれる)、ジエチレンジリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、オレイン酸、またはこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物が含まれ得る。

一実施形態において、好ましい溶媒には、カルボン酸のC₁ - C₁₀エステル、例えば酢酸ブチルまたはオクチルが含まれる。

【0146】

特に好ましい溶媒には、ジエチレンジリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチルおよび酢酸オクチル、およびこれらの混合物が含まれる。 50

ある実施形態では、有機溶媒は、約 2 と約 35 の間、約 10 と約 35 の間、または約 20 と約 30 の間の誘電率を有し得る。別の実施形態において、溶媒は、約 2 と約 20 の間、または約 2 と約 10 の間の誘電率を有し得る。組成物全体におけるこの有機溶媒の含量は、100% の組成物を完成するのに必要な量を占め得る。上で説明されたように、これらの範囲内の誘電率を有する有機溶媒は、通常、非プロトン性溶媒、好ましくは非プロトン性極性溶媒であり得る。

【0147】

担体は、溶媒の混合物を含み得る。一実施形態において、製剤は、有機溶媒および有機共溶媒を含む。ある実施形態では、製剤は、約 300 未満、または約 250 未満の沸点を有する共溶媒を含む。別の実施形態において、共溶媒は、200 未満、または 130 未満の沸点を有する。別の実施形態において、共溶媒は、約 2 と約 40 の間、または約 10 と約 40 の間の誘電率を有する。別の実施形態において、共溶媒は、約 20 と約 30 の間の誘電率を有する。本発明のさらに別の実施形態において、共溶媒は、約 2 と約 10 の間の誘電率を有する。

製剤が有機溶媒および共溶媒を含む場合、ある実施形態では、共溶媒は、約 1/15 から約 1/2 の間の、有機共溶媒 / 有機溶媒の質量 / 質量 (W/W) 比で、組成物中に存在し得る。ある実施形態では、共溶媒は、乾燥促進剤としての役目を果たすように揮発性であり、有機溶媒と混和性であり、水とは混和性であることもそうでないこともある。

溶媒は、活性剤化合物の濃度、および該溶媒へのその溶解性に応じて使用され得る。できるだけ体積を小さくしようと試みられるであろう。ビヒクルが 100% への差をうめる。

【0148】

ビヒクルまたは賦形剤は、ジメチルスルホキシド (DMSO)、グリコール誘導体 (例えば、プロピレングリコール、グリコールエーテル、ポリエチレングリコール)、またはグリセロールであり得る。ビヒクルまたは賦形剤として、植物オイル、例えば、これらに限らないが、大豆油、南京豆油、ひまし油、トウモロコシ油、綿油、オリーブオイル、ブドウ種子油、ヒマワリ油など；ミネラルオイル、例えば、これらに限らないが、ペトロラタム、パラフィン、シリコーンなど；脂肪族もしくは環式炭化水素；または代わりに、例えば、中鎖 (例えば、C₈ から C₁₂) トリグリセリドもまた挙げることができる。

【0149】

本発明の別の実施形態において、エモリエントおよび / または展着剤および / またはフィルム形成剤が添加され得る。エモリエントおよび / または展着剤および / またはフィルム形成剤の一実施形態は、以下からなる群から選択される作用剤である：

(a) ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル、レシチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、シリコーンオイル、ポリジオルガノシロキサンオイル (例えば、ポリジメチルシロキサン (PDMS) オイル)、例えば、シラノール官能基を含むもの、または 45V2 オイル、

(b) 陰イオン界面活性剤、例えば、アルカリ性ステアリン酸塩、ステアリン酸ナトリウム、カリウム、もしくはアンモニウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸のトリエタノールアミン塩；アビエチン酸ナトリウム；アルキル硫酸エステル塩 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、およびセチル硫酸ナトリウム)；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム；脂肪酸 (例えば、ココナツオイルから誘導されるもの)、

(c) 陽イオン界面活性剤、例えば、N⁺R' R'' R''' R'''' Y⁻ の式の水溶性第 4 級アンモニウム塩、式中、R 基は、ヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基であり、Y⁻ は、強酸の陰イオン、例えば、ハロゲン化物、硫酸、スルホン酸の陰イオンである、使用され得る陽イオン界面活性剤の中には、セチルトリメチルアンモニウムプロミドがある、

10

20

30

40

50

(d) $N^+R' R'' R'''$ の式のアミン塩、式中、R基は、ヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基である、使用され得る陽イオン界面活性剤の中には、オクタデシルアミン塩酸塩がある、

(e) 非イオン界面活性剤、例えば、ソルビタンエステル、これらは、ポリオキシエチレン化されていてもよい（例えば、ポリソルベート80）、ポリオキシエチレン化エーテル；ポリオキシプロピレン化脂肪アルコール、例えば、ポリオキシプロピレン-スチロールエーテル；ステアリン酸ポリエチレングリコール、ひまし油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、

(f) 両性界面活性剤、例えば、ベタインの置換されたラウリル化合物、ならびに 10

(g) これらの作用剤の少なくとも2種の混合物。

エモリエントの量の一実施形態において、エモリエントは、体積で、約0.1から約10%、および約0.25から約5%からなる群から選択される割合で用いられる。

【0150】

本発明の別の実施形態において、組成物は、例えば、米国特許第6395765号（これは、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているような、即用溶液の状態であり得る。活性剤化合物以外に、即用溶液は、結晶化阻害剤、有機溶媒、および有機共溶媒を含み得る。

【0151】

ある実施形態では、結晶化阻害剤は、約1から約30%（w/v）の割合で存在し得る。通常、結晶化抑制剤は、約1%から約20%（w/v）、または約5%から約15%（w/v）の割合で存在し得る。許容される阻害剤は、製剤へのその添加が、製剤が施薬される時に、結晶の生成を阻害するものである。ある実施形態では、製剤は、本明細書に列挙されているもの以外の、結晶化阻害剤として機能する化合物を含み得る。これらの実施形態では、結晶化阻害剤の適合性は、前記の溶媒に10%（w/v）の1-アリールピラゾールを10%（w/v）の結晶化阻害剤と共に含む試料が、ガラススライド上に20で24時間置かれた時に、20個未満、好ましくは10個未満の結晶を生じるように、それが結晶の生成を十分に阻害するかどうかを試験することによって判定できる。

【0152】

本発明に有用な結晶化阻害剤には、これらに限らないが、以下が含まれる：

(a) ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、2-ピロリドン（N-メチルピロリドンが含まれる）、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトールもしくはポリオキシエチレン化ソルビタンエステル；レシチンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム；またはアクリル誘導体、例えば、メタクリレート、およびアクリルモノマーから誘導されるポリマー、活性剤の結晶化を阻害することが本明細書に記載されている溶媒、ならびにその他；

(b) 陰イオン界面活性剤、例えば、アルカリ性ステアリン酸塩（例えば、ステアリン酸ナトリウム、カリウム、もしくはアンモニウム）；ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸のトリエタノールアミン塩；アビエチン酸ナトリウム；アルキル硫酸エステル塩（これらに限らないが、ラウリル硫酸ナトリウム、およびセチル硫酸ナトリウムが含まれる）；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムもしくはスルホコハク酸ジオクチルナトリウム；または脂肪酸（例えば、ココナッツオイル）；

(c) 陽イオン界面活性剤、例えば、 $N^+R' R'' R''' R'''' Y^-$ の式の水溶性第4級アンモニウム塩、式中、R基は、同じであるかもしくは異なり、ヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基であり、 Y^- は、強酸の陰イオン、例えば、ハロゲン化物、硫酸、スルホン酸の陰イオンである、使用され得る陽イオン界面活性剤の1つは、セチルトリメチルアンモニウムプロミドである；

(d) $N^+R' R'' R'''$ の式のアミン塩、式中、R基は、同じであるかもしくは異なり、ヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基である、使用され得る陽イオン界面

10

20

30

40

50

活性剤の1つは、オクタデシルアミン塩酸塩である；

(e) 非イオン界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレン化されていてもよいソルビタンエステル（例えば、ポリソルベート80）、もしくはポリオキシエチレン化エーテル；ステアリン酸ポリエチレングリコール、ひまし油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸、またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー；

(f) 両性界面活性剤、例えば、ベタインの置換されたラウリル化合物；あるいは

(g) 上の(a)～(f)に列挙された化合物の少なくとも2種の混合物。

【0153】

結晶化阻害剤の一実施形態において、結晶化阻害剤対（pair）が使用され得る。この対は、例えば、ポリマータイプのフィルム形成剤と表面活性剤の組合せを含む。これらの作用剤は、結晶化阻害剤として上に挙げられた化合物から選択され得る。 10

フィルム形成剤の一実施形態において、それらの作用剤は、これらに限らないが、様々なグレードのポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、および酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマーが含まれるポリマータイプのものである。

表面活性剤の一実施形態において、それらの作用剤には、これらに限らないが、非イオン界面活性剤からなるものが含まれる。表面活性剤の別の実施形態において、それらの作用剤は、ソルビタンのポリオキシエチレン化エステルである。表面活性剤のさらに別の実施形態において、それらの作用剤には、様々なグレードのポリソルベート、例えば、ポリソルベート80が含まれる。 20

【0154】

本発明の別の実施形態において、フィルム形成剤および表面活性剤は、前記の結晶化阻害剤の全量の制限内で、類似の、または同一の量で組み入れられ得る。

こうして構成される対は、高濃度の活性物質にもかかわらず、注目すべき仕方で、外被で結晶化の起こらないこと、および、皮膚または被毛の見た目の良い（すなわち、くっ付こうとする、またはべとべとした外観になる傾向のない）外観を維持することという目的を確実に達成する。

製剤は、また、空気中における酸化を抑制する意図をもった酸化防止剤を含んでもよく、この作用剤は、約0.005から約1%（w/v）、および約0.01から約0.05%（w/v）からなる範囲から選択される割合で存在する。 30

酸化防止剤の一実施形態において、これらの作用剤は、当技術分野において通常のものであり、それらには、これらに限らないが、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、アスコルビン酸、二亜硫酸ナトリウム（sodium metabisulfite）、没食子酸プロピル、チオ硫酸ナトリウム、またはこれらの2種以下の混合物が含まれる。

【0155】

製剤アジュバントは当技術分野の専門家によく知られており、市販品から、または知られている技術により得ることができる。これらの濃厚組成物は、通常、上で定義された成分を単に混合することによって調製される。有利には、出発点は、活性物質を主溶媒と混合することであり、次いで、他の成分またはアジュバントが添加される。 40

施薬される体積は、投与される物質の量が安全で有効であると示される限り制限されない。通常、施薬される体積は、動物の大きさおよび質量、さらには、活性剤の濃度、寄生生物による寄生の度合い、ならびに投与の方式に応じて決まる。施薬される体積は、通常、約0.3から約1ml、または約0.3mlから約5ml、または約0.3mlから約10mlの程度である。別の実施形態において、この体積は、約4mlから約7mlであり得る。大きな動物では、体積は、これらに限らないが、10mlまで、20mlまで、または30mlまで、あるいはこれを超える量を含めて、より大きいこともあり得る。体積の一実施形態において、体積は、動物の質量に応じて、ネコでは約0.5mlから約1mlの程度、イヌでは約0.3から約3ml乃至4mlの程度である。

【0156】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態において、本発明によるスポットオン製剤の施薬は、また、溶液が哺乳動物または鳥に施薬される時、長く持続し、スペクトルの広い効能をもたらし得る。スポットオン製剤は、通常は2つの肩の間である動物のスポットへの間歇施薬のための濃厚な溶液、懸濁液、マイクロエマルジョンまたはエマルジョンの局所投与に向けられる（スポットオン型の溶液）。

【0157】

スポットオン製剤は、抗寄生生物剤を宿主の限られた部分に、局所的にデリバリーするための、よく知られた手法である。例えば、米国特許第5045536号、米国特許第6426333号、米国特許第6482425号、米国特許第6962713号、および米国特許第6998131号（全て、参照により本明細書に組み込まれる）は、スポットオン製剤を記載する。WO 01/957715（やはり参照により本明細書に組み込まれる）は、小さな齧歯類動物における寄生生物を駆除するための方法、さらには、節足動物または小齧歯類によって引きこされる疾患を妨げるまたは予防するための方法を記載し、この方法は、局所製剤、例えばスポットオン組成物を、齧歯類の皮膚または体毛に付けることを含む。

スポットオン製剤では、担体は、例えば、米国特許第6426333号に記載されている液体担体ビヒクルであり得る。スポットオン製剤のための液体担体には、当業者に知られている他の溶媒の中でも特に、前記の有機溶媒および共溶媒が含まれる。

【0158】

液体担体ビヒクルは、前記の結晶化阻害剤のような結晶化阻害剤、またはこれらの混合物を含んでもよい。

例えば、米国特許第7262214号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている、スポットオン製剤は、活性成分を、薬学的または獣医学的に許容されるビヒクルに溶かすことによって調製され得る。代わりに、スポットオン製剤は、治療剤の残留物を動物の表面に残しておくように、活性成分のカプセル化によって調製されてもよい。これらの製剤は、その組合せにおけるその治療剤の質量に関して、治療される宿主動物の種類、感染の重症度およびタイプ、ならびに宿主の体重に応じて変わり得る。

剤形は、約0.5mgから約5gの活性剤を含み得る。剤形の一実施形態において、投薬量は、約1mgから約500mgの活性剤、通常は、約25mg、約50mg、約00mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約800mg、または約1000mgである。

さらなる獣医学的/薬学的活性成分が、本発明の組成物と共に使用され得る。ある実施形態では、さらなる活性剤には、これらに限らないが、殺ダニ剤、駆虫剤、抗寄生生物剤および殺昆虫剤が含まれる。抗寄生生物剤は、殺外部寄生生物剤および殺内部寄生生物剤の両方を含み得る。

【0159】

本発明の組成物に含められ得る動物用薬剤は、当技術分野においてよく知られており（例えば、Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005)、または、The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)を参照）、それらには、これらに限らないが、アカルボース、アセプロマジンマレイン酸塩、アセトアミノフェン、アセタゾラミド、アセタゾラミドナトリウム、酢酸、アセトヒドロキサム酸、アセチルシステイン、アシトレチン、アシクロビル、アルベンダゾール、アルブテロール硫酸塩、アルフェンタニル、アロブリノール、アルプラゾラム、アルトレノゲスト、アマンタジン、アミカシン硫酸塩、アミノカプロン酸、アミノペニタミド硫酸水素塩、アミノフィリン/テオフィリン、アミオダロン、アミトリプチリン、アムロジピンベシル酸塩、塩化アンモニウム、モリブデン酸アンモニウム、アモキシシリソ、クラブラン酸カリウム、アムホテリシンBデソキシコレート、アムホテリシンB脂質製剤（lipid based）、アンビシリン、アンプロリウム、制酸剤（経口）、アンチベニン、アポモルフィン（apomorphine）、アプラマイシン硫酸塩、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、アスピリン（aspirin）、アテノロール、ア

10

20

30

40

50

チパメゾール、アトラクリウムベシル酸塩、アトロピン硫酸塩、オーラノフィン (auronofin)、オーロチオグルコース、アザペロン、アザチオプリン、アジスロマイシン、バクロフェン、バルビツレート、ベナゼブリル、ベタメタゾン、ベタネコールクロリド、ビサコジル、次サリチル酸ビスマス、ブレオマイシン硫酸塩、ボルデノンウンデシレン酸エステル、臭化物、ブロモクリプチンメシル酸塩、ブデノシド、ブブレノルフィン、ブスピロン、ブスルファン、ブトルファノール酒石酸塩、カベルゴリン、カルシトニン (サケ)、カルシトリオール、カルシウム塩、カプトブリル、カルベニシリンインダニルナトリウム、カルビマゾール、カルボプラチン、カルニチン、カルプロフェン、カルベジロール、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフィキシム、クロルスロン、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタンニナトリウム、セフォキシチナトリウム、セフボドキシムプロキセチル、セフタジジム、セフチオフルナトリウム、セフチオフル、セフトリアキソンナトリウム、セファレキシン、セファロスポリン類、セファビリン、活性炭、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロルジアゼポキシド、クロルジアゼポキシド + / - クリジニウムプロミド、クロロチアジド、クロルフェニラミンマレイン酸塩、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルテトラサイクリン、絨毛性ゴナドトロピン (HCG)、クロム、シメチジン、シプロフロキサシン、シサブリド、シスプラチン、クエン酸塩、クラリスロマイシン、クレマスチンフル酸塩、クレンブテロール、クリンダマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クロナゼパム (clonazepam)、クロニジン、クロプロステノールナトリウム、クロラゼブ酸ニカリウム、クロルスロン、クロキサリリン、コデインリン酸塩、コルヒチン、コルチコトロピン (ACTH)、コシントロピン、シクロホスファミド、シクロスボリン、シプロヘブタジン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン / アクチノマイシンD、ダルテバリンナトリウム、ダナゾール、ダントロレンナトリウム、ダブソン、デコキネート、デフェロキサミンメシル酸塩、デラコキシブ、デスロレリン酢酸塩、デスマブレシン酢酸塩、デスオキシコルチコステロンピバル酸エステル、デトミジン、デキサメタゾン、デクスパンテノール、デクスラゾキサン (dexrazoxane)、デキストラン、ジアゼパム、ジアゾキシド (経口)、ジクロフェナミド (dichlorophenamide)、ジクロフェナクナトリウム、ジクロキサリリン、ジエチルカルバマジンクエン酸塩、ジエチルスチルベストロール (DES)、ジフロキサシン、ジゴキシン、ジヒドロタキステロール (DHT)、ジルチアゼム、ジメンヒドリナート、ジメルカプロール / BAL、ジメチルスルホキシド、ジノプロストロメタミン、ジフェニルヒドラミン、ジソピラミドリニ酸塩、ドブタミン、ドキュセート / DSS、ドラセトロンメシル酸塩、ドンペリドン、ドーパミン、ドラメクチン、ドキサプラム、ドキセピン、ドキソルビシン、ドキシサイクリン、エデト酸カルシウム二ナトリウム、カルシウムEDTA、エドロホニウムクロリド、エナラブリル / エナラブリラート、エノキサバリンナトリウム、エンロフロキサシン、エフェドリン硫酸塩、エピネフリン、エポエチン / エリスロポエチン、エプリノメクチン、エプシプランテル、エリスロマイシン、エスマロール、エストラジオールシピオン酸エステル、エタクリン酸 / エタクリン酸ナトリウム、エタノール (アルコール)、エチドロン酸ナトリウム、エトドラク、エトミデート、安楽死剤 w / ペントバルビタール、ファモチジン、脂肪酸 (必須 / オメガ)、フェルバメート、フェンタニル、硫酸第一鉄、フィルグラスチム、フィナステリド、フィプロニル、フロルフェニコール、フルコナゾール、フルシトシン、フルドロコルチゾン酢酸エステル、フルマゼニル、フルメタゾン、フルニキシンメグルミン、フルオロウラシル (5-FU)、フルオキセチン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、フルボキサミンマレイン酸塩、フォメピゾール (4-MP)、フラゾリドン、フロセミド、ガバペンチン、ゲムシタビン、ゲンタマイシン硫酸塩、グリメピリド、グリピジド、グルカゴン、グルココルチコイド剤、グルコサミン / 化コンドロイチン硫酸、グルタミン、グリブリド、グルセリン (経口)、グリコピロレート、ゴナドレリン、グリセオフルビン (griseofulvin)、グアイフェネシン、ハロタン、ヘモグロビングルタマー - 200 (オキシグロビン (登録商標))、ヘパリン、ヘタスター、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドラゾリン (hydrazoline)、ヒドロクロロチ

10

20

30

40

50

アジド、ヒドロコドン酒石酸水素塩、ヒドロコルチゾン、ヒドロモルホン、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシジン、イホスファミド、イミダクロプリド、イミドカルブジプロピオン酸塩、イミペネム - シラスタチンナトリウム、イミプラミン、イナムリノン乳酸塩、インスリン、インターフェロンアルファ - 2a (ヒトリコンビナント)、ヨウ化物 (ナトリウム / カリウム)、トコン (シロップ)、イボダートナトリウム、鉄デキストラン、イソフルラン、イソプロテレノール、イソトレチノイン、イソクスプリン、イトラコナゾール、イベルメクチン、カオリン / ペクチン、ケタミン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトロラクトロメタミン、ラクツロース、ロイプロリド、レバミゾール、レベチラセタム、レボチロキシンナトリウム、リドカイン、リンコマイシン、リオチロニンナトリウム、リジノプリル、ロムスチン (CCNU)、ルフェヌロン、リシン、マグネシウム、マンニトール、マルボフロキサシン、メクロレタミン、メクリジン、メクロフェナム酸、メデトミジン、中鎖トリグリセリド、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、メゲストロール酢酸エステル、メラルソミン、メラトニン、メロキシカム (meloxicam)、メルファラン、メペリジン、メルカプトプリン、メロペネム、メトホルミン、メタドン、メタゾラミド、メテナミンマンデル酸塩 / 馬尿酸塩、メチマゾール、メチオニン、メトカルバモール、メトヘキシタールナトリウム、メトレキサート、メトキシフルラン、メチレンブルー、メチルフェニデート、メチルプレドニゾロン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトロニダキソール (metronidazole)、メキシレチン、ミボレルロン (mibolerone)、ミダゾラム、ミルベマイシンオキシム、ミネラルオイル、ミノサイクリン、ミソプロストール、ミトタン、ミトキサントロン、モルヒネ硫酸塩、モキシデクチン、ナロキソン、ナンドロロンデカン酸エステル (mandrolone decanoate)、ナプロキセン、麻薬様 (オピエート) アゴニスト鎮痛剤、ネオマイシン硫酸塩、ネオスチグミン、ナイアシンアミド、ニタゾキサニド、ニテンピラム、ニトロフラントイン、ニトログリセリン、ニトロブルシドナトリウム、ニザチジン、ノボビオシンナトリウム、ナイスタチン、オクトレオチド酢酸塩、オルサラジンナトリウム、オメプラゾール、オンダンセトロン、オピエート止瀉薬、オルビフロキサシン、オキサシリンナトリウム、オキサゼパム、オキシブチニンクロリド (oxibutynin chloride)、オキシモルフォン、オキシテトラサイクリン (oxytetracycline)、オキシトシン、パミドロン酸二ナトリウム、パンクリエラーゼ (pancrelipase)、パンクロニウム臭化物、パロモマイシン硫酸塩、パロゼチン (parozetine)、ペニシラミン (pencillamine)、狭義のペニシリン (general information penicillins)、ペニシリントリウム、ペニシリントリウム V カリウム、ペニシラミン、ペントバルビタールナトリウム、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントキシフィリン、ペルゴリドメシル酸塩、フェノバルビタール、フェノキシベンザミン、フェニルブタゾン (phénylbutazone)、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニトイインナトリウム、フェロモン、非経口ホスフェート、フィトナジオン / ビタミン K - 1、ピモベンダン、ピペラジン、ピルリマイシン、ピロキシカム、ポリ硫酸化グリコサミノグリカン、ポナズリル、塩化カリウム、塩化ブリリドキシム、ブラゾシン、ブレドニゾロン / ブレドニゾン、ブリミドン、プロカインアミド、プロカルバジン、プロクロルペラジン、プロパンテリン臭化物、プロピオニバクテリウム・アクネス注射液、プロポフォール、プロプラノロール、プロタミン硫酸塩、ブソイドエフェドリン、車前子親水性粘漿剤、ピリドスチグミンプロミド、ピリラミンマレイン酸塩、ピリメタミン、キナクリン、キニジン、ラニチジン、リファンビン、s - アデノシル - メチオニン (SAMe)、下剤用塩類 / 高張性下剤、セラメクチン、セレギリン / 1 - デプレニル、セルトラリン、セベラマー、セボフルラン、シリマリン / ミルクシスル、炭酸水素ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、スチボゲルコン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム (sodium thiosulfate)、ソマトトロピン、ソタロール、スペクチノマイシン、スピロノラクトン、スタノゾロール、ストレプトキナーゼ、ストレプトゾシン、サクシマー、スクシニルコリンクロリド、スクラルファート、スフェンタニルクエン酸塩、スルファクロルピリダジンナトリウム、スル

10

20

30

40

50

ファジアジン／トリメトプリム (trimethoprim)、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、スルファジメントキシン (sulfadimethoxine)、スルファジメトキシン／オルメトプリム、スルファサラジン、タウリン、テポキサリン、テルビナフィン (terbinafine)、テルブタリン硫酸塩、テストステロン、テトラサイクリン、チアセタルサミドナトリウム、チアミン、チオグアニン、チオペンタールナトリウム、チオテバ、チロトロピン、チアムリン、チカルシリンニナトリウム、チレタミン／ゾラゼバム、チルミコシン (tilmicosin)、チオプロニン、トプラマイシン硫酸塩、トカイニド、トラゾリン、テルフェナム酸 (telfenamic acid)、トピラメート、トラマドール、トリムシノロンアセトニド (trimcineone acetone)、トリエンチン、トリロスタン、トリメプラキシン w (trimipraxine tartrate w) / プレドニゾロン、トリペレナミン、チロシン、ウルドシオール (uridoseiol)、バルプロ酸、バナジウム、バンコマイシン、バソブレシン、ベクロニウム臭化物、ベラパミル、ビンプラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、ビタミン E / セレン、ワルファリンナトリウム、キシラジン、ヨヒンビン、ザフィルルカスト、ジドブジン (AZT)、酢酸亜鉛 / 硫酸亜鉛、ゾニサミドおよびこれらの混合物が含まれる。

【0160】

本発明の一実施形態において、背景技術において上に記載されたフェニルピラゾールのような他のアリールピラゾール化合物は、当技術分野において知られており、本発明の 1 - アリール - 5 - アルキルピラゾール化合物と組み合わせるのに適している。このようなアリールピラゾール化合物の例には、米国特許第 6 0 0 1 3 8 4 号、米国特許第 6 0 1 0 7 1 0 号、米国特許第 6 0 8 3 5 1 9 号、米国特許第 6 0 9 6 3 2 9 号、米国特許第 6 1 7 4 5 4 0 号、米国特許第 6 6 8 5 9 5 4 号、および米国特許第 6 9 9 8 1 3 1 号（これらの全ては、参照により本明細書に組み込まれる、それぞれは、Merial, Ltd. (Duluth, ジョージア州) に譲渡された）に記載されているものが含まれるが、これらに限らない。

本発明の別の実施形態において、1種または複数の大環状ラクトンまたはラクタム（これらは、殺ダニ剤、駆虫剤および/または殺昆虫剤として作用する）が、本発明の組成物に添加され得る。

【0161】

大環状ラクトンには、これらに限らないが、アベルメクチン、例えば、アバメクチン、ジマデクチン (dimadectin)、ドラメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン (latidectin)、レピメクチン、セラメクチン、ML - 1, 694, 554、ならびにミルベマイシン、例えば、ミルベメクチン、ミルベマイシン D、モキシデクチン、およびネマデクチンが含まれる。やはり含まれるのは、前記アベルメクチンおよびミルベマイシンの 5 - オキソおよび 5 - オキシム誘導体である。アリールピラゾール化合物と大環状ラクトンの組合せの例には、米国特許第 6 4 2 6 3 3 3 号、米国特許第 6 4 8 2 4 2 5 号、米国特許第 6 9 6 2 7 1 3 号、および米国特許第 6 9 9 8 1 3 1 号（全て、参照により本明細書に組み込まれる - それぞれは、Merial, Ltd. (Duluth, ジョージア州) に譲渡された）に記載されているものが含まれるが、これらに限らない。

【0162】

大環状ラクトン化合物は、当技術分野において知られており、市販品から、または当技術分野において知られている合成技術により、容易に得ることができる。広く入手可能な技術的および商業的文献が参照される。アベルメクチン、イベルメクチンおよびアバメクチンについては、例えば、"Ivermectin and Abamectin", 1989, M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell (Springer Verlag)、または、Albers-Schonberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221 が参照できる。ドラメクチンについては、"Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 が参照できる。ミルベマイシンについては、とりわけ、Davies H.G. 50

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、米国特許第4134973号、およびEP 0 677 054が参照できる。

【0163】

大環状ラクトンは、天然物であるか、またはそれらの半合成誘導体である。アベルメクチンおよびミルベマイシンの構造は、例えば、複雑な16員大環状ラクトン環をどちらも有することによって、密接に関連している。天然物のアベルメクチンは、米国特許第4310519号に開示されており、22, 23-ジヒドロアベルメクチン化合物は、米国特許第4199569号に開示されている。とりわけ、米国特許第4468390号、米国特許第5824653号、EP 0 007 812 A1、英国特許出明細書第1390336号、EP 0 002 916、およびニュージーランド特許第237086号もまた挙げることができる。天然に産するミルベマイシンは、米国特許第3950360号に、さらには "The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996)に引用されている様々な参考文献に記載されている。ラチデクチンは、"International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003)に記載されている。これらの化合物類の半合成誘導体は、当技術分野においてよく知られており、例えば、米国特許第5077308号、米国特許第4859657号、米国特許第4963582号、米国特許第4855317号、米国特許第4871719号、米国特許第4874749号、米国特許第4427663号、米国特許第4310519号、米国特許第4199569号、米国特許第5055596号、米国特許第4973711号、米国特許第4978677号、米国特許第4920148号、およびEP 0 667 054に記載されている。

【0164】

本発明の別の実施形態において、昆虫成長制御剤 (IGR) として知られている殺ダニ剤または殺昆虫剤の部類もまた、本発明の組成物に添加され得る。このグループに属する化合物は、専門家によく知られており、広範な様々な化学類に渡って存在する。これらの化合物は、全て、昆虫の害虫の発育または成長を妨げることによって作用する。昆虫成長制御剤は、例えば、米国特許第3748356号、米国特許第3818047号、米国特許第4255598号、米国特許第4798837号、米国特許第4751225号、EP 0 179 022またはU.K. 2 140 010、さらには、米国特許第6096329号および米国特許第6685954号（全て、参考により本明細書に組み込まれる）に記載されている。使用に適するIGRの例には、これらに限らないが、メトブレン、ピリプロキシフェン、ヒドロブレン、シロマジン、フルアズロン、ルフェヌロン、ノバルロン、ピレスロイド、ホルムアミジン（例えば、アミトラズ）、1-（2, 6-ジフルオロベンゾイル）-3-（2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニルウレア、およびノバルロンが含まれる。

【0165】

本発明のさらに別の実施形態において、殺成虫剤の殺昆虫剤および殺ダニ剤もまた、本発明の組成物に添加され得る。これらには、ピレトリン（シネリンI、シネリンII、ジャスモリンI、ジャスモリンII、ピレトリンI、ピレトリンIIおよびこれらの混合物が含まれる）およびピレスロイド、ならびにカルバメート（これらに限らないが、ベノミル、カーバノレート、カルバリル、カルボフラン、メチオカルブ（methiocarb）、メトルカルブ、プロマシル、プロポキスル、アルジカルブ、ブトカルボキシム、オキサミル、チオカルボキシム、およびチオファノックスが含まれる）が含まれる。

【0166】

ある実施形態では、本発明の組成物は、1種または複数の抗線虫剤（これらに限らないが、ベンゾイミダゾール、イミダゾチアゾール、テトラヒドロピリミジン、有機ホスフェート類の化合物の活性剤が含まれる）を含み得る。ある実施形態では、これらに限らない

が、チアベンダゾール、カンベンダゾール、パルベンダゾール、オキシベンダゾール、メンダゾール、フルベンダゾール、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール、アルベンダゾール、シクロベンダゾール、フェバンテル、チオファネートおよびその α , α -ジメチル類似体を含めて、ベンゾイミダゾールが本発明の組成物に含められ得る。

別の実施形態において、本発明の組成物は、これらに限らないが、テトラミソール、レバミゾール、およびブタミソールを含めて、イミダゾチアゾール化合物を含み得る。さらに別の実施形態において、本発明の組成物は、これらに限らないが、ピランテル、オキサンテル、およびモランテルを含めて、テトラヒドロピリミジン活性剤を含み得る。適切な有機ホスフェート活性剤には、これらに限らないが、クマホス、トリクロルホン、ハロクソン、ナフタロホス、およびジクロルホス、ヘプテノホス、メビンホス、モノクロトホス、T E P P、ならびにテトラクロルビンホスが含まれる。
10

【0167】

別の実施形態において、本発明の組成物は、抗線虫化合物である、フェノチアジン、中性化合物としてのおよび様々な塩の形のピペラジン；ジエチルカルバマジン、フェノール類（例えば、ジソフェノール）、ヒ素剤（例えば、アルセナマイド）、エタノールアミン（例えば、ベフェニウム、テニウムクロシラート（*th enium c losyl ate*）、およびメチリジン（*meth yridine*））；シアニン染料（塩化ピルビニウム、パモ酸ピルビニウムおよびヨウ化ジチアザニンが含まれる）；イソチオシアネート（ビトスカナート、スラミンナトリウム、フタロフィンが含まれる）；ならびに様々な天然物（これらに限らないが、ハイグロマイシンB、 α -サントニン、およびカイニン酸が含まれる）を含み得る。
20

【0168】

別の実施形態において、本発明の組成物は、抗吸虫剤を含み得る。適切な抗吸虫剤には、これらに限らないが、ミラシル、例えば、ミラシルDおよびミラサン（*mirasan*）；プラジカンテル、クロナゼパムおよびその3-メチル誘導体、オルチプラス、ルカントン、ヒカントン、オキサムニキン、アモスカネート（*amoscanate*）、ニリダゾール、ニトロキシニル、当技術分野において知られている様々なビスフェノール化合物（ヘキサクロロフェン、ビチオノール、ビチオノールスルホキシドおよびメニクロホラン（*menich lophol an*）が含まれる）；様々なサリシルアニリド化合物（トリプロムサラン、オキシクロザニド、クリオキサニド、ラフォキサニド、プロチアニド、プロモキサニド、およびクロサンテルが含まれる）；トリクラベンダゾール、ジアンフェネチド、クロルスロン、ヘトリル（*het ol in*）、ならびにエメチンが含まれる。
30

【0169】

抗条虫化合物（これらに限らないが、様々な塩の形のアレコリン；ブナミジン、ニクロサミド、ニトロスカネート、パロモマイシンおよびパロモマイシンIIが含まれる）もまた、本発明の組成物に利点をもって使用され得る。

さらに別の実施形態において、本発明の組成物は、節足動物の寄生生物に対して有効である他の活性剤を含み得る。適切な活性剤には、これらに限らないが、プロモシクレン、クロルデン、DDT、エンドスルファン、リンデン、メトキシクロル、トキサフェン、プロモホス、プロモホス-エチル、カルボフェノチオン、クロルフェンビンホス、クロルビリホス、クロトキシホス、サイチオアート、ダイアジノン、ジクロロレンチオン（*dic hlo rent h ion*）、ジエムトエート（*di emth o ate*）、ジオキサチオン、エチオン、ファムフル、フェニトロチオン、フェンチオン、ホスピレート、ヨードフェンホス、マラチオン、ナレド、ホサロン、ホスマット、ホキシム、プロペタンホス、ロンネル、スチロホス、アレスリン、シハロトリル、シペルメトリル、デルタメトリル、フェンバレレート、フルシリトリネット、ペルメトリル、フェノトリル、ピレトリル、レスメトリル、安息香酸ベンジル、二硫化炭素、クロタミトン、ジフルベンズロン、ジフェニルアミン、ジスルフィラム、イソボルニルチオシアネートアセテート、メトロブレン（*meth r o prene*）、モノスルフィラム、ピペロニルブトキシド、ロテノン、酢酸トリフェニルスズ、水酸化トリフェニルスズ、ディート、フタル酸ジメチル、ならびに化合物
40
50

、 1 , 5 a , 6 , 9 , 9 a , 9 b - ヘキサヒドロ - 4 a (4 H) - ジベンゾフランカルボキシアルデヒド (MGK - 11) 、 2 - (2 - エチルヘキシル) - 3 a , 4 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 , 7 - メタノ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) ジオン (MGK - 264) 、 ジプロピル - 2 , 5 - ピリジンジカルボキシレート (MGK - 326) 、 および 2 - (オクチルチオ) エタノール (MGK - 874) が含まれる。

【 0170 】

組成物を生成するために、本発明の化合物と合わされ得る抗寄生生物剤は、これらに限らないが、デブシペプチド (これらは、セクレチン受容体ファミリーに属するシナプス前受容体を刺激することによって神経筋接合部に作用し、結果的に、寄生生物の麻痺および死を引き起こす) を含めて、生物学的に活性なペプチドまたはタンパク質であり得る。デブシペプチドの一実施形態において、デブシペプチドはエモデブシドである (Willson et al. , Parasitology , Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86 を参照) 。

組成物を生成するために、本発明の化合物と合わされ得る殺昆虫剤は、イミダクロブリドのような置換ピリジルメチル誘導体化合物であり得る。この種類の作用剤は、上に、また例えば、米国特許第 4742060 号、または E P 0 892 060 に記載されている。特定の昆虫感染を治療するために、本発明の製剤に個々のどの化合物が使用できるかを決めるることは、十分に専門家の技術レベルの範囲内であり得る。

【 0171 】

特定の実施形態において、本発明の組成物と合わされ得る殺昆虫剤は、セミカルバゾン、例えば、メタフルミゾンである。

別の実施形態において、本発明の組成物は、有利には、イソオキサゾリン類の化合物の 1 種または複数の化合物を含み得る。これらの活性剤は、 WO 2007 / 079162 、 WO 2007 / 075459 および U S 2009 / 0133319 、 WO 2007 / 070606 および U S 2009 / 0143410 、 WO 2009 / 003075 、 WO 2009 / 002809 、 WO 2009 / 024541 、 WO 2005 / 085216 および U S 2007 / 0066617 および WO 2008 / 122375 に記載されており、これらの全ては、それらの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0172 】

本発明の別の実施形態において、ノズリスピル酸およびその誘導体 (知られている殺ダニ剤、駆虫剤、抗寄生生物剤および殺昆虫剤の種類) が、本発明の組成物に添加され得る。これらの化合物は、ヒトおよび動物における感染を治療または予防するために使用され、例えば、米国特許第 5399582 号、米国特許第 5962499 号、米国特許第 6221894 号、および米国特許第 6399786 号に記載されており、これらの全ては、それらの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の組成物は、全ての立体異性体を含めて、上で引用された文献に記載されているもののような、当技術分野において知られている 1 種または複数のノズリスピル酸誘導体を含み得る。

別の実施形態において、モネパンテル (ZOLVIX) などのアミノアセトニトリル類 (AAD) の化合物の駆虫剤化合物が、本発明の組成物に添加され得る。これらの化合物は、例えば、 WO 2004 / 024704 ; Sager et al. , Veterinary Parasitology , 2009, 159, 49-54 ; Kaminsky et al. , Nature vol. 452, 13 March 2008, 176-181 に記載されている。本発明の組成物は、また、 S o 11 他の U S 2008 / 0312272 (これは、その全体が本明細書に組み込まれる) に記載されているもののような、アリールオアゾル (arylazoles) - 2 - イルシアノエチルアミノ化合物、および、 2009 年 10 月 20 日に出願された米国特許出願第 12 / 582486 号 (これは、参照により本明細書に組み込まれる) に記載されているような、これらの化合物のチオアミド誘導体も含み得る。

【 0173 】

本発明の組成物は、また、デルカンテル (derquantel) を含めて、パラヘルクアミド化合物およびこれらの化合物の誘導体とも合わされ得る (Ostlind et al. , Rese

10

20

30

40

50

arch in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; および、Ostlind et al., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408を参照)。パラヘルクアミド化合物類は、スピロジオキセピノ(spirodiioxepino)インドール核を含む、既知の化合物類であり、特定の寄生生物に対する活性を有する(Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380、およびJ. Antibiotics 1991, 44, 492を参照)。さらに、構造的に関連するマルクホルチン類の化合物、例えば、マルクホルチンA~Cもまた知られており、本発明の製剤と合わされ得る(J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601、および、Tet. Lett. 1981, 22, 1977を参照)。パラヘルクアミド誘導体のさらなる参考文献は、例えば、WO 91/09961、WO 92/22555、WO 97/03988、WO 01/076370、WO 09/004432、米国特許第5703078号、および米国特許第5750695号に見出すことができ、これらの全ては、それらの全体が、ここに参照により組み込まれる。

通常、さらなる活性剤は、約0.1μgから約1000mgの用量で含められる。より典型的には、さらなる活性剤は、約10μgから約500mg、約1mgから約300mg、約10mgから約200mg、または約10mgから約100mgの用量で含められ得る。本発明の一実施形態において、さらなる活性剤は、約1μgから約10mgの用量で含められる。本発明の別の実施形態において、さらなる活性剤は、動物の質量当たり、約5μg/kgから約50mg/kgの用量で含められ得る。別の実施形態において、さらなる活性剤は、約0.01mg/kgから約30mg/kg、約0.1mg/kgから約20mg/kg、または約0.1mg/kgから約10mg/(1kgの動物の質量)の用量で存在し得る。別の実施形態において、さらなる活性剤は、約5μg/kgから約200μg/kg、または約0.1mg/kgから約1mg/(1kgの動物の質量)の用量で存在し得る。本発明のさらに別の実施形態において、さらなる活性剤は、約0.5mg/kgから約50mg/kgの間の用量で含められる。

【0174】

N-アリール-ピラゾール化合物/ホルムアミジン化合物と、さらなる活性剤との組合せの比率は、質量で、例えば、約1/10,000から約10,000/1である。より典型的には、比率は、質量で、約1/100から約10,000/1、約1/1から約10,000/1、または約5/1から約10,000/1、または好ましくは、約5/1から約1000/1の比率である。しかし、当業者は、意図される宿主およびその用途に対して、N-アリール-ピラゾール化合物/ホルムアミジン化合物とさらなる活性剤との適切な比を選択できると思われる。

任意選択で、芳香剤が、本発明の組成物のいずれかに添加されてもよい。本発明に有用な芳香剤には、これらに限らないが、以下が含まれる:

(i)カルボン酸エステル、例えば、酢酸オクチル、酢酸イソアミル、酢酸イソプロピル、および酢酸イソブチル;
(ii)芳香オイル、例えば、ラベンダーオイル。

【0175】

本発明の組成物は、本発明の組成物を生成するように、適量のN-アリール-ピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物、獣医学的に許容される溶媒、ならびに任意選択で、結晶化阻害剤、フィルム形成剤、臭い消失向上剤などを混合することによって製造される。組成物の様々な形態(例えば、錠剤、ペースト、プアオン、スポットオン、首輪など)は、当業者に知られている一般的な製剤の教科書、例えば、Remington - The Science and Practice of Pharmacy (21st Edition) (2005)、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th Edition) (2005)、および、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8th Edition), edited by Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005)に見出される、これらの形態の製造についての記述により、前記のこれらの形態を製造する方法に従うことによって得ることができる。

【0176】

本発明の製剤は、酸化防止剤、保存剤、またはpH安定化剤のような他の不活性成分を

10

20

30

40

50

含み得る。これらの化合物は製剤技術の分野においてよく知られている。酸化防止剤、例えば、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、フマル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸ナトリウム、ジチオン酸ナトリウム (sodium metabisulfate)、没食子酸n-プロピル、BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)、BHT (ブチル化ヒドロキシトルエン)、モノチオグリセリルなどが、本発明の製剤に添加され得る。酸化防止剤は、通常、製剤の全質量に対して約0.01から約2.0%の量で製剤に添加され、約0.05から約1.0%が特に好ましい。保存剤、例えば、パラベン (メチルパラベンおよび/またはプロピルパラベン) は、約0.01から約2.0%の範囲の量で、製剤に適切に用いられ、約0.05から約1.0%が特に好ましい。他の保存剤には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、プロノポール、ブチルパラベン、セトリミド、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クレゾール、エチルパラベン、イミド尿素、メチルパラベン、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロサールなどが含まれる。これらの化合物に対する好ましい範囲は、約0.01から約5%を含む。

製剤のpHを安定化させる化合物もまた想定されている。やはり、このような化合物、さらにはこれらの化合物の使い方は、当技術分野の専門家によく知られている。緩衝系には、例えば、酢酸/酢酸塩、リンゴ酸/リンゴ酸塩、クエン酸/クエン酸塩、酒石酸/酒石酸塩、乳酸/乳酸塩、リン酸/リン酸塩、グリシン/グリシネート (glycimate)、トリス、グルタミン酸/グルタメート、および炭酸ナトリウムからなる群から選択される系が含まれる。

【0177】

本発明の組成物は、投与経路、例えば、経口、非経口、局所などによって決まる、抗または殺寄生生物剤として有効な量で投与される。本発明の一実施形態において、本発明の組成物は、プアオンまたはスポットオン製剤として施薬される。

本発明のそれぞれの態様において、本発明の化合物および組成物は、単一種の害虫またはそれらの組合せに対して施薬され得る。

1 - アリールピラゾール化合物を、任意選択でホルムアミジン化合物と組み合わせて含む本発明の組成物は、知られている方法によって、治療または予防のために、継続的に投与され得る。このようにして、化合物の有効量が、それを必要としている動物に投与される。「有効量」によって、動物を寄生している寄生生物を根絶する、または数を減らすのに十分な量の本発明の組成物を意味する。通常、1回用量、または1から5日の期間の分割用量として与えられる、1kgの体重当たり約0.001から約100mgの用量で十分であり得るが、言うまでもなく、より多い、またはより少ない投薬量範囲が指示される場合もあり、これは本発明の範囲内にある。特定の宿主および寄生生物に対する具体的な投薬計画を定めることは、専門家の通常の技量の範囲内に十分ある。

【0178】

治療の一実施形態において、治療は、動物に、約0.001から約100mg/kgの間の1 - アリールピラゾール化合物を含む用量を、1回で投与するように実施される。治療の別の実施形態において、治療は、局所への直接投与による、例えば、プアオン、即用、スポットオン、スプレーなどの方式の製剤による。動物の体内に、または体の上に、非常に長い時間放出されるように、より多い量が、与えられ得る。治療の別の実施形態において、大きさが小さい鳥および他の動物に対する1 - アリールピラゾール化合物の量は、約0.01mg/kgを超える、小さい鳥および他の動物の治療の別の実施形態において、1 - アリール - 5 - アルキルピラゾール化合物の量は、約1と約100mg/(1kgの動物の質量)の間である。

【0179】

本発明による溶液は、それ自体知られているどのような手段を用いて施薬されてもよく、例えば、アプリケーターガン (applicator gun) または計量フラスコを

用いて施薬され得る。

組成物がプアオンの形態の場合、施薬される体積は、約0.3から約100mLの程度であり得る。別の実施形態において、プアオン製剤の施薬される体積は、約1mLから約100mL、または約1mから約50mLであり得る。さらに別の実施形態において、その体積は、約5mLから約50mL、または約10mから約100mLであり得る。

本発明の別の実施形態において、本発明によるスポットオン製剤の施薬は、また、溶液が哺乳動物または鳥に施薬される時に、長く持続し、スペクトルの広い効能をもたらし得る。スポットオン製剤は、通常は2つの肩の間である動物のスポットへの間歇施薬のための濃厚な溶液、懸濁液、マイクロエマルジョンまたはエマルジョンの局所投与に向けられる（スポットオン型の溶液）。

別の実施形態において、2種の活性剤、N-アリール-ピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物の施薬は、デュアルキャビティ容器の別々の隔室から一緒に投与され得る。さらに別の実施形態において、N-アリール-ピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物は、同一の溶媒系に合わされ得る。

【0180】

N-アリール-ピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物の施薬は、ノミ、マダニおよびダニを含めて、寄生生物の広い範囲に対する効能を有すると期待され得る。1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物の施薬は、同一溶媒系から、または別々の溶媒系から施薬されるかどうかに関わらず、ノミおよびマダニに対する効能に関して共力作用を生じることは驚くべきことであった。ホルムアミジン化合物は1-アリールピラゾール化合物の存在下に分解し得ることが観察されていたので、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物が合わされ得ることもまた驚くべきことであった。

【0181】

使用方法の一実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、少なくとも約37日間、約80.0%以上の、マダニに対する効能を有する。本発明の使用方法の別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、少なくとも約37日間、約90.0%以上の、マダニに対する効能を有する。本発明のさらに別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、約37日間以上、約44日間以上、約51日間以上、または約58日間以上、約95%以上の効能を有する。本発明のさらに別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、約51日間以上、または約58日間以上、約99%以上の効能を有する。マダニに対する使用のこれらの実施形態の各々において、本発明のさらなる実施形態は、1-アリールピラゾール化合物がフィプロニルであり、ホルムアミジン化合物がアミトラズである場合である。別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物は、5-アルキル置換1-アリールピラゾール化合物であり、ホルムアミジン化合物はアミトラズである。

【0182】

使用方法の別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、約37日間以上、約98.5%以上の、ノミに対する効能を有する。この使用方法の別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、約37日間以上、または約44日間以上、約98.5%以上の、マダニに対する効能を有する。この使用方法のさらに別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、約51日間以上、約95.0%以上の、マダニに対する効能を有する。さらに別の実施形態において、1-アリールピラゾール化合物およびホルムアミジン化合物を含む組成物は、約58日間以上、約99%以上の効能を有する。マダニに対する使用のこれらの実施形態の各々において、本発明のさらなる実施形態は、1-アリールピラゾール化合物がフィプロニルであり、ホルムアミジン化合物がアミトラズである場合である。別の実施形態において、1

10

20

30

40

50

- アリールピラゾール化合物は、5-アルキル置換1-アリールピラゾール化合物であり、ホルムアミジン化合物はアミトラズである。

1-アリールピラゾールおよびホルムアミジンのそれぞれが、同一の溶媒系から施薬されるか、別々の溶媒系から施薬されるかのいずれかの実施形態の組成物の、共力作用を示し長く持続する効果により、それらは、そのデリバリー可能な形態における組成物を月(30日または歴月)に1度、または2カ月毎に1度(60日または2歴月)、施薬するのに適したものとなる。

【0183】

本発明の組成物により治療され得る動物には、これらに限らないが、鳥および哺乳動物(野生もしくは飼い慣らされたかのいずれか)、例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ニワトリ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シチメンチョウおよびウシのような家畜類および伴侶動物が含まれる。本発明の一実施形態において、哺乳動物はネコまたはイヌである。

投与箇所の一実施形態において、実質的に液体の担体中に活性成分を含み、1回の施薬、または小数回繰り返される施薬を可能にする形態の単一製剤が、例えば両肩の間の、動物の限定された部分に渡って、動物に投与され得る。本発明の一実施形態において、限定された部分は、約10cm²以上の表面積を有する。本発明の別の実施形態において、限定された部分は、約5と10cm²の間の表面積を有する。

【実施例】

【0184】

本発明が、本発明をさらに例示する以下の非限定的実施例によってさらに説明されるが、これらの例は、本発明の範囲を限定しようとするものではなく、またそう解釈されるべきではない。

【0185】

(実施例1)

1-アリールピラゾール製剤の安定性

化合物1(3-シアノ-1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジクロロフルオロメチルスルフィニル-5-メチル-1H-ピラゾール)を、10%w/wで、1種の溶媒、または2種以上の溶媒の組合せに溶かした。こうして調製した製剤を、初期時点の測定量としての化合物1の含量について、HPLCを用い分析した。次いで、全ての製剤を50に置き、それらの各々における化合物1の含量を、2、4、6週間、ある場合には10週間の時点で分析した。化合物1は、下の表1の溶媒または溶媒の組合せ中で、良好な安定性を示した。このように、下に特定される溶媒/担体中の化合物1の製剤は、十分に安定であることが示される。

【0186】

表1: 化合物1を含む製剤の安定性

【表1】

製剤番号	担体の種類	化合物1 (%、w/w)				
		初期	2週間	4週間	6週間	10週間
A	N-メチルピロリドン	8.80	8.78	8.72	9.19	8.80
B	酢酸ブチル/酢酸オクチル	10.41	10.51	10.42	10.32	10.41
C	N-メチルピロリドン/オレイン酸	8.70	8.95	8.83	9.26	9.25
D	ジエチレングリコールモノエチルエーテル/N-メチルピロリドン	9.10	9.10	8.93	8.99	9.20
E	ジプロピレングルコールメチルエーテル/酢酸ブチル	9.65	9.60	9.62	9.58	9.62
F	アジピン酸ジイソプロピル	9.36	9.55	9.44	9.63	9.71
G	酢酸ブチル/酢酸オクチル/オレイン酸	10.54	10.58	10.41	10.32	10.32
H	炭酸プロピレン	8.20	8.30	8.50	8.36	
I	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	9.88	9.95	10.06	9.95	
J	ジプロピレングルコールメチルエーテル	10.45	10.57	10.54	10.81	
K	トリアセチン	8.49	8.68	8.93	8.90	

【0187】

(実施例2)

イヌにおけるノミおよびマダニに対する1-アリールピラゾール製剤の効能：研究A
様々な試験製剤における化合物1(3-シアノ-1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジクロロフルオロメチルスルフィニル-5-メチル-1H-ピラゾール)の、マダニおよびノミに対する効能を試験するために、最初の臨床研究を実施した。5つの試験グループおよび無処置対照を評価した。各試験グループは6匹のイヌを含んでいた。化合物は、1種の溶媒または2種以上の溶媒の組合せに、10%w/wで溶かした。試験品を、前記のように化合物1を10%w/vで1種の溶媒または溶媒の組合せ中に含む、局所スポットオン溶液として製剤化した。イヌは、-1、7、14、21、28、35および42日目に、約50匹のマダニ(クリイロコイタマダニ)により寄生させた。イヌはまた、-1、8、15、22、29、36および43日目に、約100匹のノミ(ネコノミ(Ctenocephalides felis))により寄生させた。処置は、頭蓋骨の基部と肩甲骨の間で、首の真ん中で、体毛を分け、製剤を直接、皮膚の1スポットに施薬することによって行った。局所溶液の各々の体重当たりの用量は、0.1ml/kg(10mg/kg)であった。様々な製剤における化合物1の効能を、下の表2に示す。ノミおよびマダニに対する効能の持続期間は、下の表3および4に示す。下の表から分かるように、トリアセチン製剤として化合物1を含む製剤は、この研究において、ノミおよびマダニに対する向上した効能をもたらす。

【0188】

表2: 様々な製剤における化合物1の、ノミおよびマダニに対する効能

10

20

30

40

【表2】

処置グループ	薬剤	用量 Vol. /mg/kg	溶媒	ノミに対する30日目の効能(%)	ノミに対する44日目の効能(%)	マダニに対する44日目での効能(%)
1	無処置	なし	市販のFRONTLINEビヒクル			
2	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	酢酸ブチル/酢酸オクチル	94.5	46.9	-8.6
3	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	ジエチレンギリコールモノエチルエーテル(transcutol)/N-メチル-2-ピロリドン	91.4	38.9	-10.8
4	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	ジプロピレンギリコールモノメチルエーテル/酢酸ブチル	83.2	31.1	-29.9
5	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	アジピン酸ジイソプロピル	92.9	40.3	0.3
6	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	トリアセチン	99.7	93.0	47.8

【0189】

表3: 様々な製剤における化合物1の、ノミに対する効能の持続期間
(各週での寄生後、24時間で測定したノミに対する効能%)

【表3】

処置グループ	処置後の各日数での効能%						
	2日目	9日目	16日目	23日目	30日目	37日目	44日目
1 (対照)	0	0	0	0	0	0	0
2	99.6	100	100	99.4	94.5	80.4	46.9
3	96.0	100	99.8	98.8	91.4	85.3	38.9
4	100	100	100	99.5	83.2	76.5	31.1
5	100	100	100	100	92.9	69.1	40.3
6	98.0	100	100	100	99.7	98.9	93.0

【0190】

表3における処置グループは、表2に示す薬剤、投薬量および溶媒配合で処置した。

【0191】

表4: 様々な製剤における化合物1の、マダニに対する効能の持続期間
(各週での寄生後、24時間で測定したマダニに対する効能%)

10

20

30

40

【表4】

処置グループ	処置後の各日数での効能%						
	1日目	2日目	9日目	16日目	23日目	30日目	44日目
1 (対照)	0	0	0	0	0	0	0
2	48.6	67.6	88.1	88.7	41.1	64.0	-8.6
3	59.0	60.8	78.1	81.4	52.2	45.9	-10.8
4	71.5	72.0	71.2	90.5	38.4	71.7	-29.9
5	71.5	86.0	90.4	83.2	20.4	78.2	0.3
6	80.7	79.2	83.1	91.7	89.1	72.3	47.8

10

【0192】

表4における処置グループは、表2に示す薬剤、投薬量および溶媒配合で処置した。負の値は、対照に対するマダニ総数の増加%を示す。

【0193】

(実施例3)

イヌにおけるノミおよびマダニに対する1-アリールピラゾール製剤の効能：研究B

イヌでの別の臨床効能研究を、無処置対照グループ、および化合物1により処置する5つの試験グループにより、企画した。各グループは6匹のイヌを有していた。試験品を、前記のように化合物1を10～20%w/vで1種の溶媒または溶媒の組合せ中に含む、局所スポットオン溶液として製剤化した。イヌは、-1、7、14、21、28、35および42日目に、約50匹のマダニ(クリイロコイタマダニ)により寄生させた。イヌはまた、-1、8、15、22、29、36および43日目に、約100匹のノミ(ネコノミ)により寄生させた。処置は、頭蓋骨の基部と肩甲骨の間で、首の真ん中で、体毛を分け、製剤を直接、皮膚の1スポットに施薬することによって行った。局所溶液の各々の体重当たりの用量は、0.1ml/kg(10mg/kg)であったが、例外的に、処置グループ4では、0.2ml/kg(20mg/kg)を用いた。化合物1の効能を下の表5に示す。ノミおよびマダニに対する効能の持続期間は、下の表6および7に示す。表から分かるように、transcutolは、化合物1の効能を優れたものにする。研究Aおよび研究Bは異なる時間および場所で実施されたこと、ならびに、各臨床研究の結果は様々な環境要因に基づいて互いに異なり得ることに注意すべきである。このため、1つの臨床研究の結果は、これらの要因のせいで、別の結果と比較されるべきではない。

20

【0194】

表5: 様々な製剤における化合物1の、ノミおよびマダニに対する効能

30

【表5】

処置グループ	薬剤	用量	溶媒	ノミに対する58日目での効能(%)	マダニに対する58日目での効能(%)
1	無処置	なし	市販のFRONTLINEビヒクル		
2	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	トリアセチン	99.6	74.6
3	化合物1	0.2 ml/kg (20 mg/kg)	トリアセチン	99.0	97.6
4	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	アジピン酸ジイソプロピル	96.7	89.5
5	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	ジエチレングリコールモノエチルエーテル(transcutol)	100	94.1
6	化合物1	0.1 ml/kg (10 mg/kg)	トリアセチン/アジピン酸ジイソプロピル	98.8	88.1

【0195】

表6: 様々な製剤における化合物1の、ノミに対する効能の持続期間
(各週での寄生後、24時間で測定したノミに対する効能%)

【表6】

処置グループ	処置後の各日数での効能%									
	2日目	9日目	16日目	23日目	30日目	37日目	44日目	51日目	58日目	
1 (対照)										
2	100	100	100	99.8	99.7	99.8	100	99.8	99.6	
3	100	100	100	99.8	100	100	100	99.7	99.0	
4	100	100	100	100	100	98.9	99.6	98.5	96.7	
5	100	100	100	99.8	100	100	100	100	100	
6	100	100	100	99.8	100	100	100	100	98.8	

【0196】

表6における処置グループは、表5に示す薬剤、投薬量および溶媒配合で処置した。

【0197】

表7: 様々な製剤における化合物1の、マダニに対する効能の持続期間
(各週での寄生後、24時間で測定したマダニに対する効能%)

10

20

30

40

【表7】

処置グループ	処置後の各日数での効能%								
	1日目	2日目	9日目	16日目	23日目	30日目	44日目	51日目	58日目
1 (対照)									
2	94.8	99.6	100	100	100	98.8	94.5	90.8	74.6
3	93.9	98.9	100	100	100	100	99.4	99.3	97.6
4	95.6	98.9	100	100	99.1	99.1	93.4	87.9	89.5
5	87.4	98.5	100	100	100	98.8	98.5	98.9	94.1
6	94.8	99.6	100	100	100	98.8	96.6	91.6	88.1

【0198】

表7における処置グループは、表5に示す薬剤、投薬量および溶媒配合で処置した。

【0199】

(実施例4)

1 - アリールピラゾール製剤の、イヌにおけるノミおよびマダニに対する効能：研究C
第3の臨床研究において、化合物1単独、フィプロニル単独、アミトラズと組み合わせた化合物1、またはアミトラズと組み合わせたフィプロニルの有効性を、クリイロコイタマダニおよびネコノミの誘発された寄生に対して、イヌに局所溶液として一度投与した場合に、評価した。36匹のビーグル犬（雄18匹、雌18匹）を研究のために選んだ。各6匹の動物の6つの同等グループ（rePLICATE）を形成した。処置グループ1のイヌはプラセボにより処置した。処置グループ2, 3, 4, 5および6は、0日に1度、局所スポットオン施薬として、それらの各々の処置を受けた。各製剤は、担体としてジエチレングリコールモノエチルエーテル（transcutol）を含んでいた。処置グループは、処置グループ2：フィプロニル、0.1mL/（体重1kg）（10mg/kg）；処置グループ3：化合物1、0.1mL/（体重1kg）（10mg/kg）；処置グループ4：化合物1、0.2mL/（体重1kg）（20mg/kg）；処置グループ5：化合物1、0.1mL/（体重1kg）（10mg/kg）+アミトラズ、0.04mL/（体重1kg）（8mg/kg）；処置グループ6：フィプロニル、0.1mL/（体重1kg）（10mg/kg）+アミトラズ、0.04mL/（体重1kg）（8mg/kg）；であった。処置は、首の真ん中の1スポットで、体毛を分け、（1つまたは複数の）製剤を皮膚に直接施薬することによって行ったが、但し、グループ4, 5および6では、2つのスポット（1つのスポットは、頭蓋骨の基部と肩甲骨の間で、他方は肩甲骨の前部）に、ほぼ等しい体積で施薬した。

【0200】

全てのイヌを、約50匹のクリイロコイタマダニにより、-1、7、14、21、28、35、42、49および56日目に、寄生させた。イヌは、また、約100匹のネコノミにより、-1、8、15、22、29、36、43、50および57日目に、寄生させた。外部寄生生物は、2日目（処置後約48時間）、ならびに、9、16、23、30、37、44、51および58日目（ノミの寄生後24時間で、マダニの寄生後48時間）に取り除き、数を数えた。下の表8および9は、フィプロニル（0.1mL/（体重1kg））、化合物1（10mL/kgおよび20mL/kg）、フィプロニルおよび化合物1の両方（10mL/kg）をアミトラズ（0.04mL/（体重1kg））と組み合わせて含む製剤の効能%を、活性化合物を含まない対照と比較して示す。対照グループに対する、処置したグループのノミの総数の減少パーセントを、研究期間に渡って図14に示す。

【0201】

表8：化合物1およびフィプロニル単独、およびアミトラズとの組合せの、ノミに対する効

能の持続期間(各週での寄生後、24時間で測定したノミに対する効能%)

【表8】

処置グループ	薬剤	処置後の各日数での効能%									
		2日目	9日目	16日目	23日目	30日目	37日目	44日目	51日目	58日目	
1 (対照)											
2	フィプロニル 10 mg/kg	100	100	100	100	100	100	99.8	100	99.1	
3	化合物1 10 mg/kg	100	100	100	100	99.8	99.4	98.6	98.5	94.6	
4	化合物1 20 mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	99.8	100	
5	化合物1、10mg/kg +アミトラズ8mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
6	フィプロニル10mg/kg +アミトラズ8 mg/kg	100	100	100	100	100	100	100	100	100	

【0202】

表9: 化合物1およびフィプロニル単独、およびアミトラズとの組合せの、マダニに対する効能の持続期間(各週での寄生後、24時間で測定したノミに対する効能%)

【表9】

処置グループ	処置後の各日数での効能%											
	1日目	2日目	8日目	9日目	15日目	16日目	23日目	30日目	37日目	44日目	51日目	58日目
1 (対照)												
2	88.6	90.9	99.4	100	100	100	98.8	100	99	98.2	92.8	82.7
3	88.1	96.8	93.5	97.7	98.5	100	98.4	99	94.3	92.4	84.7	83.1
4	98.6	98.9	98.6	100	99.3	100	100	99.5	98.6	92.3	86.5	87.4
5	90	100	100	100	100	100	99.4	100	100	99.6	97	72.9
6	87.9	98.9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	99.5

処置グループ2: フィプロニル 10mg/kg; グループ3: 化合物1 10mg/kg; グループ4: 化合物1 20mg/kg; グループ5: 化合物1(10mg/kg)+アミトラズ(8mg/kg); グループ6: フィプロニル(10mg/kg)+アミトラズ(8mg/kg)

【0203】

(実施例5)

ネコにおけるノミに対する1-アリールピラゾール製剤の効能: 研究D

第4の臨床研究を、ネコにおけるネコノミの誘発された寄生に対する、局所投与された化合物1およびフィプロニルの有効性を評価するために実施した。24匹のネコ(17匹の雄、7匹の雌)を研究に含めた。それぞれ4匹のネコの6つの同等グループを、-5日目でのノミの総数の減少に基づいて形成した。同等グループ内で、ネコを、サイコロを用いることによって、処置グループ1、2、3または4に、それぞれランダムに割り振った: グループ1 - 無処置(ビヒクル対照); グループ2 - 化合物1(10mg/kg); グループ3 - 化合物1(20mg/kg); グループ4 - フィプロニル(10mg/kg)。処置は、頭蓋骨の基部と肩甲骨の間で、首の真ん中の1スポットで、体毛を分けた後、製剤を局所投与することによって実施した。動物を、処置の後、1時間毎に、ほぼ4時間

10

20

30

40

50

の間観察した。

ネコは、順化の間に、振り分けの目的のために、-6日目に、また処置の効能を評価する目的で、-1、14、21、28、35および42日目に、それぞれ約100匹のネコノミにより寄生させた。ノミは、各寄生の後約24時間で、それぞれのネコに櫛を入れることによって取り除いたが、但し、-1日目の寄生では、その後、1日目（寄生後約48時間）にノミを除去し数を数えた。下の表10は、対照グループに比較して、各処置グループの効能%を示す。

【0204】

表10：化合物1およびフィプロニルの、ノミに対する効能の持続期間
(各週での寄生後、24時間で測定したノミに対する効能%)

10

【表10】

処置 グループ	処置後の各日数での効能%					
	1日目	15日目	22日目	29日目	36日目	43日目
1 (対照)						
2	99.84	99.81	100	100	99.43	97.28
3	100	100	100	100	100	100
4	97.96	100	100	95.59	99.24	97.81

20

処置グループ2：化合物1 10mg/kg；グループ3：化合物1 20mg/kg；グループ5：フィプロニル(10mg/kg)

1、15、22、29、36および43日目でノミの数を数えることにより、グループ2および4の動物における、メコノミに対する>97%の効能が示された。グループ3動物のノミの数を数えることにより、全ての時点でのネコノミに対する100%の効能が示された。この研究は、ネコのノミに対する、10mg/kgおよび20mg/kgの両方での化合物1の優れた効能を例示する。図

【0205】

（実施例6）

アミトラズを含む安定な組成物

30

製剤中のアミトラズの安定性を評価し、またアミトラズが製剤に十分に溶けるかどうかを確認するために、様々な担体/溶媒にアミトラズを含むいくつかの製剤を、下の手順に従って調製した。

製剤L

調製されようとする体積の約50%の量のアニソールを、蓋付きのフラスコに入れた。攪拌しながらアミトラズをアニソール液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。アニソールにより体積を100%に合わせた。

【0206】

【表11】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	28.0 w/v
アニソール	溶媒	100にするのに十分な量

40

製剤M

調製されようとする体積の約50%の量の酢酸ブチルを、蓋付きのフラスコに入れた。攪拌しながらアミトラズを酢酸ブチル液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。酢酸ブチルにより体積を100%に合わせた。

【0207】

【表12】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	25.0 w/v
酢酸ブチル	溶媒	100にするのに十分な量

製剤N

調製されようとする体積の約50%の量の安息香酸エチルを、蓋付きのフラスコに入れた。攪拌しながらアミトラズを安息香酸エチル液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。安息香酸エチルにより体積を100%に合わせた。

10

【0208】

【表13】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	28.0 w/v
安息香酸エチル	溶媒	100にするのに十分な量

製剤O

調製されようとする体積の約50%の量の安息香酸ベンジルを、蓋付きのフラスコに入れた。攪拌しながらアミトラズを安息香酸ベンジル液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。安息香酸ベンジルにより体積を100%に合わせた。

20

【0209】

【表14】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	25.0 w/v
安息香酸ベンジル	溶媒	100にするのに十分な量

製剤P

調製されようとする体積の約50%の量の酢酸ブチルを、蓋付きのフラスコに入れた。アニソールを酢酸ブチル液に加え、混合した。次いで、攪拌しながらアミトラズをアニソール／酢酸ブチル溶液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。酢酸ブチルにより体積を100%に合わせた。

30

【0210】

【表15】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	25.0 w/v
アニソール	溶媒	10.0 v/v
酢酸ブチル	溶媒	100にするのに十分な量

40

製剤Q

調製されようとする体積の約50%の量の酢酸ブチルを、蓋付きのフラスコに入れた。メチルイソブチルケトンを酢酸ブチル液に加え、混合した。次いで、攪拌しながらアミトラズをメチルイソブチルケトン／酢酸ブチル溶液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。酢酸ブチルにより体積を100%に合わせた。

【0211】

【表16】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	25.0 w/v
メチルイソブチルケトン	溶媒	10.0 v/v
酢酸ブチル	溶媒	100にするのに十分な量

製剤R

調製されようとする体積の約50%の量の酢酸ブチルを、蓋付きのフラスコに入れた。安息香酸ベンジルを酢酸ブチル液に加え、混合した。次いで、攪拌しながらアミトラズを安息香酸ベンジル／酢酸ブチル溶液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。酢酸ブチルにより体積を100%に合わせた。

【0212】

【表17】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	25.0 w/v
安息香酸ベンジル	溶媒	5.0 v/v
酢酸ブチル	溶媒	100にするのに十分な量

10

製剤S

調製されようとする体積の約50%の量の酢酸ブチルを、蓋付きのフラスコに入れた。安息香酸エチルを酢酸ブチル液に加え、混合した。次いで、攪拌しながらアミトラズを安息香酸エチル／酢酸ブチル溶液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。酢酸ブチルにより体積を100%に合わせた。

【0213】

【表18】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	25.0 w/v
安息香酸エチル	溶媒	5.0 v/v
酢酸ブチル	溶媒	100にするのに十分な量

20

30

製剤T

調製されようとする体積の約50%の量の酢酸ブチルを、蓋付きのフラスコに入れた。酢酸ベンジルを酢酸ブチル液に加え、混合した。次いで、攪拌しながらアミトラズを酢酸ベンジル／酢酸ブチル溶液に加え、攪拌を、アミトラズが完全に溶けるまで続けた。酢酸ブチルにより体積を100%に合わせた。

【0214】

【表19】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	20.0 w/v
酢酸ベンジル	溶媒	10.0 v/v
酢酸ブチル	溶媒	100にするのに十分な量

40

(実施例7)

溶液中のアミトラズの安定性

アミトラズを、アニソール（製剤L）、酢酸ブチル（製剤M）、メチルイソブチルケトン、および安息香酸エチル中に含む製剤を、化合物1を含む製剤についての安定性研究と

50

同様に、HPLCによって安定性について評価した。このために、製剤を、アミトラズの初期濃度% (w/v)について試験し、50℃で3ヶ月間エージングした。各製剤におけるアミトラズの安定性を評価するために、各製剤におけるアミトラズの濃度を、1ヶ月、2ヶ月、および3ヶ月で求めた。下の表11に示すように、アニソール、酢酸ブチル、およびメチルイソブチルケトン中のアミトラズ製剤は、これらの条件で分解を示さない。

【0215】

表11: アミトラズ製剤の安定性

【表20】

製剤の溶媒:	% アミトラズ (w/v)	理論値に対する%		
		1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
アニソール (製剤L)	28	101	101	97
酢酸ブチル (製剤M)	25	104	102	105
メチルイソブチルケトン (MIK)	28	93	98	100
安息香酸エチル (製剤N)	28	98	96	94

10

【0216】

(実施例8)

溶液中のアミトラズの溶解度

様々な溶媒へのアミトラズの溶解度を、下の表12に示す。特定の溶媒での高濃度のアミトラズ溶液は、時間が経つと結果的に結晶が出現する。例えば、上の製剤Pは、雰囲気温度で1週間の保管後に、少量の結晶を生成した。しかし、この製剤のアミトラズの濃度を、20%w/vまで下げた時には、1週間の保管後に、結晶の生成は全く認められなかった。製剤Qは、1週間の保管後に、結晶化を全く示さなかった。酢酸ブチルにおけるアミトラズの溶解度は、アニソール、MIK、および安息香酸エチルにおけるより小さい。臨床試験中に、酢酸ブチル中のアミトラズ(25%)製剤は、動物の外被で白色結晶を生成したことが認められたので、アミトラズの溶解度がより大きい少量の他の溶媒を加えた。さらに、酢酸ブチル中のアミトラズ(25%)製剤を、チャンバ内で、50℃で保管した時、それらは、わずかに蒸発した。室温まで冷却すると、これらの溶液に結晶が析出した。やはり、濃度を20%まで下げ、アミトラズの溶解度がより大きい共溶媒を添加することにより、アミトラズの結晶化が防げた。予想外に、この共溶媒の添加は、実施例9において下で説明される効果を生んだ。

20

【0217】

表12: アミトラズの溶解度

表13: マダニに対するアミトラズおよびフィプロニルを含む組成物の効能

【表21】

溶媒	アミトラズの溶解度 (室温、%)	溶媒の誘電率
アセトン	37.87	20.7
アニソール (メトキシベンゼン)	45.54	4.33
安息香酸ベンジル	33.30	4.8
酢酸ベンジル	21.85	5.0
酢酸ブチル	27.10	5.0
安息香酸エチル	39.43	6.02
メチルイソブチルケトン	36.72	13.1

30

40

【0218】

(実施例9)

50

臭い、および臭いの消失への溶媒の効果

単一溶媒でのアミトラズ溶液は、濾紙に付けた時に、約30分から約90分間続く、嫌な臭いを示した。しかし、製剤PおよびQの溶液を濾紙に付けた時には、臭いは、たった約10から約15分後に消えた。

【0219】

(実施例10)

イヌのマダニに対するフィプロニルとアミトラズの組合せの効能

フィプロニル製剤(市販品)を準備し、アミトラズとは別に保管した。アミトラズを同じ担体で製剤化した。2つの構成要素、(1種または複数の)溶媒中のフィプロニルおよびアミトラズを、別々に保管し、同時に施薬した。施薬する量は、最終製剤においてそれぞれ10%(w/v)で、施薬する量に10mg/kgBWの活性剤がある用量を保つように計算した。

下の表13は、アミトラズ単独、フィプロニル単独、またはアミトラズおよびフィプロニルを含む製剤をイヌに局所施薬した後の効能パーセントを示す。手短に言えば、処置は、頭蓋骨の基部と肩甲骨の間で、首の真ん中で、体毛を分け、皮膚に直接製剤を施薬することによって行った。

【0220】

【表22】

	処置後の日数					
	2	16	23	30	37	44
フィプロニル +アミトラズ	98.8	98.4	100	97.7	94.2	79.5
比較例 フィプロニル	90.9	100	99.3	53.9	43.9	37.9
比較例 アミトラズ	95.1	96.9	95.0	64.9	56.2	28.3

上のデータから分かるように、フィプロニルとアミトラズの組合せは、フィプロニルまたはアミトラズ単独の使用よりも、著しく良好なマダニに対する効能を示す。フィプロニルおよびアミトラズは、動物に同時に投与された時、互いに両立できることが見出された。

【0221】

(実施例11)

イヌのノミに対するフィプロニルとアミトラズの組合せの効能

実施例10に記載したフィプロニルおよびアミトラズの組成物を、この研究で用いた。下の表14は、製剤をイヌに局所施薬した後の効能パーセントを示す。処置は、頭蓋骨の基部と肩甲骨の間で、首の真ん中で、体毛を分け、皮膚に直接製剤を施薬することによって行った。

【0222】

表14: ノミに対するアミトラズおよびフィプロニルを含む組成物の効能

10

20

30

40

【表23】

	処置後の日数						
	2	16	23	30	37	44	51
フィプロニル+アミトラズ	99.6	100	100	100	100	98.2	95.7
比較例 フィプロニル	100	100	100	94.4	63.4	55.9	74.7
比較例 アミトラズ	14.3	12.4	16.3	20.2	32.5	25.9	---

10

上の表14のデータから分かるように、フィプロニルとアミトラズの組合せは、フィプロニルまたはアミトラズ単独の使用よりも、著しく良好なマダニに対する効能を示し、また、フィプロニルおよびアミトラズは、互いに両立できることが見出されたという観点からも驚くべきである。

【0223】

(実施例12)

マダニ接触アッセイにおける、フィプロニルとアミトラズの共力作用

フィプロニルを、望みの濃度を達成するように、Triton 152とTriton 172(1:3、v/v)の混合物を0.019%、およびDMSOを0.4%含むアセトンに溶かした。投薬量調整には、この同じ製剤を用い系列希釈した。アミトラズを含む処置では、アミトラズを、望みの濃度を達成するように、前記溶液に加えた。この溶液の0.5mlを、0.125インチの穴を蓋に有する20mlのシンチレーションバイアルを処理するために用いた。これは、アセトンが蒸発して、(1種または複数の)実験化合物によりコーティングされたバイアルの壁面が残されるまで、蓋を取ったバイアルを回転させることによって達成した。この同じ溶液により処理した濾紙を、蓋、および処理したバイアルの底に入れた。バイアルに蓋をし、24および95%RHに一夜保ち、その後、10匹の成虫クリイロコイタマダニを各バイアルに入れた。バイアルを、試験期間中、上記と同じ条件下に保った。各バイアルにおける、生きているマダニおよび死んだマダニの数を、6、24および48時間で求めた。下の表15および16は、様々な濃度での、フィプロニル単独、およびアミトラズと組み合わせたフィプロニルの効能を示す。表17は、アミトラズとフィプロニルの共力係数を与え、フィプロニル単独、およびフィプロニルとアミトラズの組合せについて、6時間、24時間および48時間での、EC50およびEC90の計算値を示す。

20

【0224】

表15: DMSO接触試験における、マダニに対するフィプロニルの効能

30

【表24】

化合物	比率 ppm	6時間での死亡率%			24時間での死亡率%			48時間での死亡率%		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
フィプロニル	25	40	60	50	80	90	85	100	100	100
	6.25	0	20	10	90	50	70	100	100	100
	1.6	0	0	0	20	40	30	50	60	55
	0.4	0	0	0	0	0	0	20	20	20
	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.006	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0

比率は、バイアルを処理するために用いた溶液のppmである。

【0225】

表16: DMSO接触試験における、マダニに対するフィプロニルとアミトラズの共力作用のある効能

【表25】

化合物	比率 ppm	6時間での死亡率%			24時間での死亡率%			48時間での死亡率%		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
フィプロニル+ アミトラズ (12.5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	30	60	45	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	80	85	90	80	85
	0.025	0	0	0	60	40	50	60	40	50
	0.006	0	0	0	20	30	25	20	30	25
	0.0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アミトラズ	25	0	0	0	0	0	0	10	10	10
	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0

比率は、バイアルを処理するために用いた溶液のppmである。

【0226】

表17:DMSO接触試験における、マダニに対するフィプロニルとアミトラズの効能のEC50、EC90および共力係数

10

20

30

40

【表26】

化合物	6時間での評価		24時間での評価		48時間での評価	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
フィプロニル	25	>25	3.45	>25	1.24	5.17
フィプロニル+アミトラズ(12.5 ppm)	1.7	3.7	0.022	0.16	0.022	0.16
フィプロニルに対する共力係数	14.7	>6.76	156.8	>156	56.4	32.3

10

共力係数は、単独でのEC50およびEC90を、アミトラズを含む場合のEC50およびEC90で割ったものである。

【0227】

(実施例13)

マダニ接触アッセイにおける、フィプロニルと様々な投薬量のアミトラズの共力作用

下の表18および19に示される別の研究は、フィプロニルとアミトラズの共力作用のある効能をさらに例示する。このアッセイのプロトコルは、次のことを除けば、実施例12のプロトコルと同様であった：1)バイアルを、寄生後、4、24および48時間で、生きている／死んだマダニについて目視で評価し、死亡率パーセントを求めたこと、および2)アミトラズを、12.5 ppm、6.25 ppm、および3.13 ppmの投薬量で添加したこと。

20

【0228】

表18: DMSO接触試験におけるフィプロニルのマダニに対する効能

【表27】

化合物	比率 ppm	4時間での死亡率%			24時間での死亡率%			48時間での死亡率%		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
フィプロニル	25	80	90	85	100	100	100	100	100	100
	6.25	10	20	15	100	90	95	100	90	95
	1.6	0	0	0	70	30	50	100	70	85
	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0

30

比率は、バイアルを処理するために用いた溶液のppmである。

【0229】

表19: DMSO接触試験における、マダニに対する、フィプロニルと様々な投薬量のアミトラズの共力作用のある効能

40

【表28】

化合物	比率 ppm	4時間での死亡率%			24時間での死亡率%			48時間での死亡率%		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
フィプロニル+ アミトラズ (12.5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	20	30	25	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	90	90	90	90	90
	0.025	0	0	0	50	50	50	50	50	50
フィプロニル+ アミトラズ (6.25 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	80	70	75	100	100	100	100	100	100
	1.6	10	0	5	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	90	90	90	100	95
	0.025	0	0	0	60	40	50	60	60	60
フィプロニル+ アミトラズ (3.13 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	40	30	35	100	100	100	100	100	100
	1.6	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.025	0	0	0	60	60	60	60	60	60
アミトラズ	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3.13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0

10

20

30

40

【0230】

下の表20は、フィプロニル単独、およびフィプロニルとアミトラズの3つの異なる組合せに対する、この研究でのEC50およびEC90の計算値を示す。表が示すように、フィプロニルとアミトラズの組合せは、投与のたった4時間後でさえ、フィプロニル単独より、かなり効能がある。

【0231】

表20: マダニ接触試験における、フィプロニルと様々な投薬量のアミトラズのEC50、EC90、および共力係数

【表29】

化合物	4時間後の評価		24時間での評価		48時間での評価	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
フィプロニル	12.5	>25	1.61	3.7	1.19	1.73
フィプロニル+アミトラズ (12.5 ppm)	1.7	1.91	0.025	0.098	0.025	0.098
フィプロニル+アミトラズ (6.25 ppm)	4.31	9.03	0.025	0.098	<0.025	0.066
フィプロニル+アミトラズ (3.13 ppm)	6.48	7.31	<0.025	0.031	<0.025	0.031
共力係数						
フィプロニル+アミトラズ(12.5ppm)	7.35	>13	64.4	37.8	47.6	17.7
フィプロニル+アミトラズ(6.25ppm)	2.9	>2.8	64.4	37.8	>47.6	26.2
フィプロニル+アミトラズ(3.13ppm)	1.9	>3.4	>64.4	119.4	>47.6	55.8

共力係数は、単独でのEC50およびEC90を、アミトラズを含む場合のEC50およびEC90で割ったものである。

【0232】

(実施例14)

アミトラズおよびフィプロニルを含む共力作用のある製剤でのマダニの動き

フィプロニルとアミトラズの組合せの共力作用のある効能を、様々な量のフィプロニルを単独で、アミトラズを単独で、またはフィプロニルとアミトラズの組合せを含む環境に曝したマダニの動きを求ることによって例示した。人手を要する試験評価の主観的解釈を取り除くように、アミトラズおよびフィプロニルによる処置に反応したマダニの動きの自動分析のために、画像システムを用いた。この研究は、アミトラズおよびフィプロニル単独、および組合せの、マダニの動きへの影響を、対照と比較して、時間の経過につれて評価するように企画した。

【0233】

成虫クリイロコイタマダニの動きを、アミトラズだけ、フィプロニルだけ、およびフィプロニルとアミトラズの組合せについて、画像システムを用いるペトリ皿アッセイで比較した。アッセイは、アミトラズの一定希釈液 (0.32 µg / cm²) を、フィプロニルの系列希釈液 (1.3、0.33、0.08、0.02、または0.005 µg / cm²) 単独およびアミトラズの一定希釈液との組合せと共に用いて行った。6回の独立した繰返し試験を行った。

4つのペトリ皿を保持するプレートを、画像システムのために、特別に作製した。各時点で、4つのペトリ皿を保持するプレートを、画像システム上に置き、動きを評価した。各評価でのプレートの構成は、表21において下に示す。

【0234】

表21: マダニの動きでの構成

【表30】

ペトリ皿	プレート1	プレート2	プレート3	プレート4	プレート5	
呼称						
A1	エタノール 対照	エタノール 対照	エタノール 対照	エタノール 対照	エタノール 対照	
A2	アミトラズ 0 .32 μ g/cm ²	アミトラズ 0 .32 μ g/cm ²	アミトラズ 0 .32 μ g/cm ²	アミトラズ 0 .32 μ g/cm ²	アミトラズ 0 .32 μ g/cm ²	
B1	フィプロニル 1.3 μ g/cm ² +アミトラズ 0.32 μ g/cm ²	フィプロニル 0.33 μ g/cm ² +アミトラズ 0.32 μ g/cm ²	フィプロニル 0.08 μ g/cm ² +アミトラズ 0.32 μ g/cm ²	フィプロニル 0.02 μ g/cm ² +アミトラズ 0.32 μ g/cm ²	フィプロニル 0.005 μ g/cm ² +アミトラズ 0.32 μ g/cm ²	
B2	フィプロニル 1.3 μ g/cm ²	フィプロニル 0.33 μ g/cm ²	フィプロニル 0.08 μ g/cm ²	フィプロニル 0.02 μ g/cm ²	フィプロニル 0.005 μ g/cm ²	10 2

【0235】

皿A1では、625 μ Lの体積のエタノールをペトリ皿の上部を処理するために、また625 μ Lをペトリ皿の下部を処理するために用いた。全ての溶液は、100%エタノールに製剤化した。皿A2では、125 μ Lの体積の25 ppmアミトラズ溶液をペトリ皿の上部を処理するために、また125 μ Lをペトリ皿の下部を処理するために用いた。皿B1では、ペトリ皿の上部および下部を、それぞれ、500 μ Lの25 ppmフィプロニル溶液（各プレート1～5に対して系列希釈した）、および125 μ Lの25 ppmアミトラズ溶液により処理した。皿B2では、ペトリ皿の上部および下部のそれぞれを、500 μ Lの25 ppmフィプロニル溶液（各プレート1～5に対して系列希釈した）により処理した。ペトリ皿に対応する溶液を付けた後、ペトリ皿をファンの下で開けたままにして、1時間乾燥した。乾燥後、皿を、10匹の成虫クリイロコイタマダニ（Ecto Services, Inc. (Henderson、ノースカロライナ州)）により供給された）により寄生させた。マダニは、1時間静かに放置し、その後、画像システムで評価した。評価と評価の間、マダニは、約21～60%RHに保った。

最初の1時間の後、各プレート1～5を、順次、評価のために画像システムに入れた。画像処理は、各画像の間のマダニの動きの変化を計算する。生成する量は、画像化時間の間の各ペトリ皿における動きに等しい。次いで、個々の各ペトリ皿におけるマダニを、プレートに息を吹き込む／吐き出すことによって、動くように刺激した。刺激の後、処理がマダニの運動能力に影響を及ぼしたかどうかを確認するためのもう1つの評価のために、プレートを画像システムに戻した。画像捕獲を、刺激前の評価と同様に、繰り返した。

【0236】

評価は、3回の試験で、寄生後1、4、18、および24時間（hours post infest、hpi）に行った。3回の試験では、4時間での評価は行わず、3回の試験で、3回目の評価は、21から22時間で行った。生のデータは、画像システムから送り出され、処置に対する、経過時間に渡る比較分析を実施した。全ての時点での、刺激したマダニの動きの値の幾何平均を表22に示す。

【0237】

表22: 全ての時点での、刺激したマダニの動きの値の幾何平均

【表31】

寄生後の 時間	処置 グループ	幾何平均	
1	対照	43,300	10
1	アミトラズ	56,900	
1	フィプロニル+アミトラズ	59,400	
1	フィプロニル	51,000	
4	対照	30,600	
4	アミトラズ	44,300	
4	フィプロニル+アミトラズ	38,500	
4	フィプロニル	29,000	
18	対照	30,400	
18	アミトラズ	33,200	
18	フィプロニル+アミトラズ	3,700	20
18	フィプロニル	17,400	
21-22	対照	25,000	
21-22	アミトラズ	30,300	
21-22	フィプロニル+アミトラズ	1,990	
21-22	フィプロニル	21,200	
24	対照	27,600	30
24	アミトラズ	34,300	
24	フィプロニル+アミトラズ	598	
24	フィプロニル	19,700	

【0238】

通常、成虫クリイロコイタマダニは、動きまたはCO₂のような刺激源がなければ、休んでいる。アミトラズだけで処置したマダニは、溶媒対照で処置したマダニに比べて、時間の経過と共に動きを増した(図11)。フィプロニルだけで処置したマダニは、用量応答に直接相関して、時間の経過と共に動きの低下を示した。18および21hpiでは、フィプロニル+アミトラズの組合せにおける0.08μg/cm²のように少ないフィプロニルの用量で、動きは最大の低下を示す。フィプロニルで処置したグループのマダニは、このように影響を受けなかった。18、21~22、および24hpiでは、最大用量のフィプロニル(1.3μg/cm²)での評価だけが、刺激の後、低い動きの値を一貫して有していた。フィプロニル、およびフィプロニル+アミトラズでの用量応答における相違は、マダニが動かなくなるようにするために、比較的少量のフィプロニルが、アミトラズとの組合せでは適切であったことを例示する。フィプロニル+アミトラズでのこのより大きな動きの低下は、また、24hpiの時点で、0.02μg/cm²のフィプロニルの試験用量まで下って測定された。これらの結果に基づいて、フィプロニルとアミトラズの組合せは、より後の時点でのより大きな動きの低下に導いた(図11)。これは、フィプロニルとアミトラズの間の共力作用に帰着する。

【0239】

(実施例15)

アミトラズおよび化合物1を含む共力作用のある製剤のマダニに対する効能 - マダニDMSO接触アッセイ

シンチレーションバイアルを、上の実施例12に記載したものと同じ手順を用いて、市販化合物および実験化合物により処理した。処理したバイアルを用いて、成虫クリイロコイタマダニに対する化合物の接触毒性を求めた。マダニは、Ecto Services

I n c . (H e n d e r s o n 、 ノースカロライナ州) により供給された。

【 0 2 4 0 】

未吸血 (u n f e d) 成虫マダニを、金属パン (p a n) に放し、10匹の生きているマダニを各バイアルに吸引して入れた。バイアルは、寄生後、6、24および48時間で、生きている / 死んだマダニについて目視で評価し、死亡率パーセントを求めた。2つの同等グループを、各処置について試験し、結果を平均した。マダニは、穏やかに息をバイアルに吐き出すことによって刺激した。化合物1単独の効能を、下の表23に示す。化合物1とアミトラズの共力作用のある効能を表24に示す。相等しい投薬量の化合物1へのアミトラズの添加は、同じ時間内で、平均死亡率を増加させた。化合物1、および化合物1とアミトラズのEC50およびEC90の値、および共力係数を表25に示す。

10

【 0 2 4 1 】

表23. DMSO接触試験における化合物1のマダニに対する効能
比率は、バイアルを処理するために用いた溶液のppmである。

【 表 3 2 】

化合物	比率 ppm	6時間での死亡率%			24時間での死亡率%			48時間での死亡率%		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
1	25	80	60	70	90	100	95	100	100	100
	6.25	10	10	10	50	100	75	70	100	85
	1.6	0	0	0	30	40	35	30	40	35
	0.4	0	0	0	30	0	15	30	0	15
	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.006	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.0016	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0

20

【 0 2 4 2 】

表24. DMSO接触試験における、化合物1とアミトラズの、マダニに対する共力作用のある効能

30

【表33】

化合物	比率 ppm	6時間での評価			24時間での評価			48時間での評価		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
1+アミトラズ (12.5 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	50	50	50	100	100	100	100	100	100
	0.4	20	0	10	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	80	85	90	80	85
	0.025	0	0	0	40	70	55	40	70	55
	0.006	0	0	0	20	40	30	20	40	30
	0.0016	0	0	0	0	0	0	10	20	15
アミトラズ	25	0	0	0	0	0	0	10	10	10
	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0

10

20

比率は、バイアルを処理するために用いた溶液のppmである。

【0243】

表25. DMSO接触試験における、化合物1とアミトラズの、マダニに対する効能を有する製剤のEC50、EC90および共力係数

【表34】

化合物	6時間での評価		24時間での評価		48時間での評価	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
1	17	>25	2.49	16.6	2.17	9.71
1+アミトラズ (12.5 ppm)	1.54	4.37	0.0184	0.149	0.0163	0.193
化合物1に対する共力係数	11	>5.72	135.3	111.4	133.1	50.3

30

共力係数は、単独でのEC50およびEC90を、アミトラズを含む場合のEC50およびEC90で割ったものである。

【0244】

化合物1とより低い濃度のアミトラズとの製剤もまた、共力活性を示した。実施例16は、化合物1とより低い濃度のアミトラズとの予想外の向上した効能を示すデータを与える。EC90の値は、化合物1を用いて、かなり向上する。

【0245】

(実施例16)

殺ダニ剤の投薬量を減らした、共力作用のある製剤の、マダニに対する効能 - マダニDMSO接触アッセイ

このアッセイのプロトコルは、次のことを除けば、実施例15のプロトコルと同様であった：1)バイアルを、寄生後、4、24および48時間で、生きている/死んだマダニについて目視で評価し、死亡率パーセントを求めたこと、および2)殺ダニ剤(アミトラ

40

50

ズ)を、12.5 ppm、6.25 ppm、および3.13 ppmの投薬量で添加したこと。

【0246】

化合物1単独の効能を、下の表26に示す。化合物1と様々な投薬量のアミトラズの共力作用のある効能を表27に示す。相等しい投薬量の化合物1へのアミトラズの添加は、同じ時間内で、平均死亡率を増加させた。化合物1、および化合物1と様々な投薬量のアミトラズのEC50およびEC90の値を表28に示すが、これは優れた効能を明瞭に示す。

【0247】

表26. DMSO接触試験における、化合物1のマダニに対する効能

【表35】

化合物	比率 ppm	4時間での死亡率%			24時間での死亡率%			48時間での死亡率%		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
1	25	90	70	80	100	100	100	100	100	100
	6.25	40	70	55	100	100	100	100	100	100
	1.6	30	20	25	100	30	65	100	100	100
	0.4	0	0	0	0	0	0	20	0	10
	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.025	0	0	0	0	0	0	0	0	0
溶媒対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0
無処理対照		0	0	0	0	0	0	0	0	0

比率は、バイアルを処理するために用いた溶液のppmである。

【0248】

表27. DMSO接触試験における、化合物1と様々な投薬量のアミトラズの、マダニに対する共力作用のある効能

10

20

【表36】

化合物	比率 ppm	4時間での死亡率%			24時間での死亡率%			48時間での死亡率%		
		1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%	1 回目	2 回目	平均死 亡率%
1+アミトラズ (12.5 ppm)	25	100	90	95	100	100	100	100	100	100
	6.25	90	90	90	100	100	100	100	100	100
	1.6	60	50	55	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	90	100	95	90	100	95
	0.025	0	0	0	80	60	70	80	60	70
1+アミトラズ (6.25 ppm)	25	90	100	95	100	100	100	100	100	100
	6.25	80	90	85	100	100	100	100	100	100
	1.6	30	70	50	100	100	100	100	100	100
	0.4	10	30	20	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0.025	0	0	0	80	80	80	80	80	80
1+アミトラズ (3.13 ppm)	25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	6.25	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	1.6	40	70	55	100	100	100	100	100	100
	0.4	0	10	5	100	100	100	100	100	100
	0.1	0	0	0	100	100	100	100	100	100
	0.025	0	0	0	80	50	65	80	80	80
アミトラズ	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3.13	0	0	0	0	0	0	0	0	0

比率は、バイアルを処理するために用いた溶液のppmである。

【0249】

表28. DMSO接触試験における、化合物1と様々な投薬量のアミトラズの、マダニに対する効能を有する製剤のEC50、EC90および共力係数

【表37】

化合物	4時間後の評価		24時間での評価		48時間での評価	
	EC50	EC90	EC50	EC90	EC50	EC90
1	5.42	>25	1.54	1.75	0.45	0.51
1+アミトラズ (12.5 ppm)	1.51	4.13	<0.025	0.06	<0.025	0.06
1+アミトラズ (6.25 ppm)	1.50	10.78	<0.025	0.026	<0.025	0.026
1+アミトラズ (3.13 ppm)	1.47	3.45	<0.025	0.03	<0.025	0.026
共力係数						
1+アミトラズ (12.5 ppm)	3.59	>6.05	>61.6	29.2	>18	8.5
1+アミトラズ (6.25 ppm)	3.61	>2.3	>61.6	67.3	>18	19.6
1+アミトラズ (3.13 ppm)	3.69	>7.25	>61.6	58.3	>18	19.6

共力係数は、単独でのEC50およびEC90を、アミトラズを含む場合のEC50およびEC90で割ったものである。

【0250】

(実施例17)

デュアルキャビティ容器のための製剤

上の実施例に記載したもののような本発明の活性成分の組合せを局所デリバリーするための1つの手段は、デュアルキャビティ容器を用いることである。

デュアルキャビティ容器の使用の一実施形態において、デュアルキャビティ容器の第1キャビティは、アミトラズ、および溶媒として安息香酸オクチルを含む透明で無色／薄い黄色の組成物を含む。

【0251】

【表38】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	20.0 w/v
安息香酸オクチル	溶媒	100にするのに十分な量

10

20

30

この組成物は、また、2,4-ジメチルアニリン、ホルムアミジン-2',4'-キシリジド、N-メチル-N'-(2,4-キシリル)ホルムアミジン、および/または、N,N'-ビス(2,4-キシリル)ホルムアミジンを、20% w/vのうちの、例えば、約0.1%から約8%の範囲の量で含み得る。この組成物の一実施形態において、水は、例えば、約0.06% w/wまでの量で存在し得る。この組成物の別の実施形態において、水は、例えば、約0.4% w/wまでの量で存在し得る。この組成物はまた、約0.14の最大酸価を有し得る。

デュアルキャビティ容器の第2キャビティには、フィプロニルおよびs-メトブレンを含む透明でコハク色の組成物が存在する。

40

【0252】

【表39】

成分	機能	%
フィプロニル	活性剤	10.0 w/v
s-メトブレン	活性剤	9.0 w/v
溶媒	溶媒	100にするのに十分な量

この組成物は、また、酸化防止剤のBHAおよびBHTも含み得る。存在する場合、BHAの量は、0.016~0.022% w/vの範囲であり、BHTの量は、存在する場

50

合、0.008~0.011% w/v の範囲である。この組成物の一実施形態において、水は、1.5% w/wまでの量で存在し得る。この組成物の別の実施形態において、水は、10% w/wまでの量で存在し得る。

デュアルキャビティ容器の使用の別の実施形態において、デュアルキャビティ容器の第1キャビティは、アミトラズ、および溶媒として安息香酸オクチルを含む透明で無色/薄い黄色の組成物を含む。

【0253】

【表40】

成分	機能	%
アミトラズ	活性剤	20.0 w/v
安息香酸オクチル	溶媒	100にするのに十分な量

10

この組成物は、また、2,4-ジメチルアニリン、ホルムアミジン-2',4'-キシリジド、N-メチル-N'-(2,4-キシリル)ホルムアミジン、および/または、N,N'-ビス(2,4-キシリル)ホルムアミジンを、20% w/vのうちの、例えば、約0.1%から約8%の範囲の量で含み得る。この組成物の一実施形態において、水は、例えば、約0.06% w/wまでの量で存在し得る。この組成物の別の実施形態において、水は、例えば、約0.4% w/wまでの量で存在し得る。この組成物はまた、約0.14の最大酸価を有し得る。

デュアルキャビティ容器の第2キャビティには、フィプロニルおよびs-メトブレンを含む透明でコハク色の組成物が存在する。

【0254】

【表41】

成分	機能	%
フィプロニル	活性剤	9.8 w/w
s-メトブレン	活性剤	8.82 w/w
溶媒	溶媒	100にするのに十分な量

20

この組成物は、また、酸化防止剤のBHAおよびBHTも含み得る。存在する場合、BHAの量は、0.001~0.03% w/vの範囲であり、BHTの量は、存在する場合、0.002~0.018% w/vである。この組成物の一実施形態において、水は、1.5% w/wまでの量で存在し得る。この組成物の別の実施形態において、水は、10% w/wまでの量で存在し得る。

【0255】

本発明が、以下の番号付されたパラグラフによってさらに説明される。

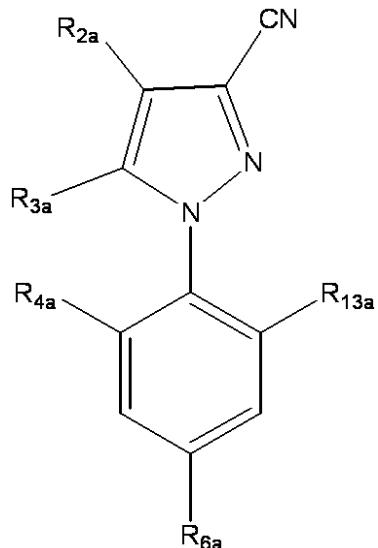
1.(a)式(IA)の1-アリール-5-アルキルもしくは5-ハロアルキルピラゾール：

【0256】

30

40

【化18】



10

[式中、

R_{2a}は、-S(=O)_mR_{11a}であり、R_{3a}は、メチル、エチル、またはC₁-C₄ハロアルキルであり、R_{4a}は、ハロゲンであり、

20

R_{6a}は、C₁-C₄アルキルまたはハロアルキルであり、R_{13a}は、ハロゲンであり、R_{11a}は、C₁-C₄ハロアルキルであり、

mは、0、1または2である]

または獣医学的に許容されるその塩；

(b) 獣医学的に許容される担体を含み、

(c) 結晶化阻害剤

を含んでもよい、動物における寄生生物寄生を処置または予防するための動物用製剤。

2. 獣医学的に許容される第1担体中の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物、獣医学的に許容される第2担体中の少なくとも1種のホルムアミジン化合物を含み、少なくとも1種の結晶化阻害剤を含んでもよく、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および獣医学的に許容される第1担体が、隔離され、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物および獣医学的に許容される第2担体と流体連通していない、動物における寄生生物寄生の処置および予防のための組成物。

30

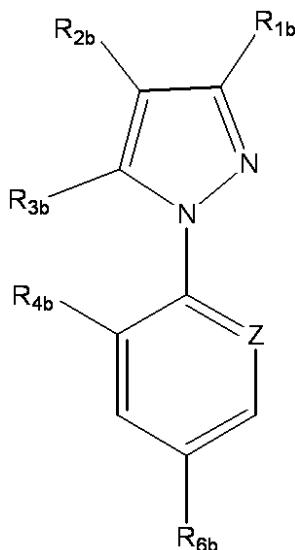
3. 1種または複数の1-アリールピラゾール化合物および獣医学的に許容される第1担体が、デュアルキャビティ容器の1つのキャビティ内に存在し、1種または複数のホルムアミジン化合物および獣医学的に許容される第2担体が、デュアルキャビティ容器の第2キャビティ内に存在し、第1キャビティが前部壁および分割壁によって画定され、第2キャビティが後部壁および該分割壁によって画定された、パラグラフ2の組成物。

40

4. 少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物が、(IB)：

【0257】

【化19】



10

[式中、

 R_{1b} は、アルキル、CNまたはハロゲンであり、 R_{2b} は、 $S(O)_nR_{14b}$ または4,5-ジシアノイミダゾール-2-イルまたはハロアルキルであり、

20

 R_{14b} は、アルキルまたはハロアルキルであり、 R_{3b} は、水素、ハロゲン、 $-NR_{7b}R_{8b}$ 、 $-S(O)_mR_{9b}$ 、 $-C(O)R_{9b}$ 、 $-C(O)OR_{9b}$ 、アルキル、ハロアルキル、 $-OR_{10b}$ 、または $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$ であり、 R_{6b} は、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $S(O)_qCF_3$ または SF_5 基であり、 R_{7b} および R_{8b} は、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-S(O)_rCF_3$ 、アシルまたはアルコキシカルボニルを表すか、あるいは R_{7b} および R_{8b} は、2価のアルキレン基(これには、1または2個の2価のヘテロ原子が介在していてもよい)と一緒に形成してもよく、

30

 R_{9b} は、アルキルまたはハロアルキルであり、 R_{10b} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり、 R_{11b} は、水素、またはアルキル基であり、 R_{12b} は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール基であり、 R_{4b} および R_{13b} は、互いに独立に、水素、ハロゲン、CNまたは NO_2 を表し、 m 、 n 、 q および r は、互いに独立に、0、1または2に等しい整数を表し、 Z は、3価の窒素原子、または $C-R_{13b}$ 基を表し、炭素原子の他の3つの原子価は、芳香族環の一部を形成している]

を有する、パラグラフ2または3の組成物。

40

5.式中、

 R_{1b} が、メチル、CN、またはハロゲンであり、 R_{2b} が、 $S(O)_nR_{14b}$ であり、 R_{14b} が、 C_1-C_6 -アルキル、または C_1-C_6 -ハロアルキルであり、 R_{3b} が、 $-NR_{7b}R_{8b}$ であり、 R_{7b} および R_{8b} が、独立に、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 $-C(O)C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_rCF_3$ 、 C_1-C_6 -アシル、または C_1-C_6 -アルコキシカルボニル基を表し、 R_{6b} が、ハロゲン、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシであり、 m 、 n 、 q および r が、互いに独立に、0または1に等しい整数を表し、

50

Z が、 C - R_{13b} 基である、
パラグラフ 4 の組成物。

6. 式中、

R_{1b} が、 メチル、 CN、 またはハロゲンであり、

R_{2b} が、 S (O)_n R_{14b} であり、

R_{14b} が、 C₁ - C₆ - アルキル、 または C₁ - C₆ - ハロアルキルであり、

R_{3b} が、 アルキルまたはハロアルキルであり、

R_{6b} が、 ハロゲン、 C₁ - C₆ - ハロアルキル、 または C₁ - C₆ - ハロアルコキシであり

、 m、 n、 q および r が、 互いに独立に、 0 または 1 に等しい整数を表し、

10

Z が、 C - R_{13b} 基である、

パラグラフ 4 の組成物。

7. 獣医学的に許容される第 1 担体に、 アセトン、 アセトニトリル、 ベンジルアルコール、 エタノール、 イソプロパノール、 ジイソブチルアジペート、 ジイソブロピルアジペート、 ブチルジグリコール、 ジプロピレングリコール n - ブチルエーテル、 エチレングリコールモノエチルエーテル、 エチレングリコールモノメチルエーテル、 ジブロピレングリコールモノメチルエーテル、 リキドポリオキシエチレングリコルス、 プロピレングリコールモノメチルエーテル、 プロピレングリコールモノエチルエーテル、 2 - ピロリドン、 N - メチルピロリドン、 ジエチレングリコールモノエチルエーテル、 トリアセチン、 酢酸ブチル、 酢酸オクチル、 炭酸プロピレン、 ブチレンカーボネート、 ジメチルスルホキシド、 アミド、 ジメチルホルムアミド、 ジメチルアセトアミド、 またはこれらの任意の組合せが含まれる、 パラグラフ 2 の組成物。

20

8. 獣医学的に許容される第 2 担体に、 アリールエーテル、 アルコキシベンゼン化合物、 脂肪族カルボン酸エステル、 芳香族カルボン酸エステル、 脂肪族ケトン、 環状ケトン、 またはこれらの混合物が含まれる、 パラグラフ 2 の組成物。

9. 獣医学的に許容される第 2 担体に、 メトキシベンゼン、 酢酸ブチル、 酢酸ベンジル、 メチルイソブチルケトン、 安息香酸エチル、 安息香酸ベンジル、 酢酸オクチル、 またはこれらの混合物が含まれる、 パラグラフ 2 の組成物。

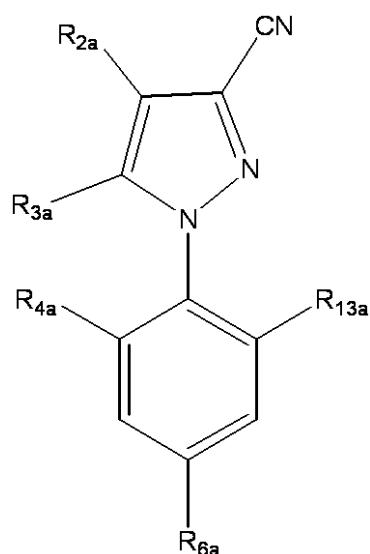
10. 獣医学的に許容される第 2 担体が、 約 2 から約 30 の誘電率を有する非プロトン性溶媒を含む、 パラグラフ 2 の組成物。

30

11. 少なくとも 1 種のホルムアミジン化合物、 少なくとも 1 種の式 (I A) の 1 - アリールピラゾール化合物：

【0258】

【化20】



40

[式中、

50

R_{2a}は、-S(=O)_mR_{11a}であり、
 R_{3a}は、メチル、エチル、またはC₁-C₄ハロアルキルであり、
 R_{4a}は、ハロゲンであり、
 R_{6a}は、C₁-C₄アルキルまたはハロアルキルであり、
 R_{13a}は、ハロゲンであり、
 R_{11a}は、C₁-C₄ハロアルキルであり、
 mは、0、1または2である]

または獣医学的に許容されるそれらの塩；
 少なくとも1種の獣医学的に許容される担体

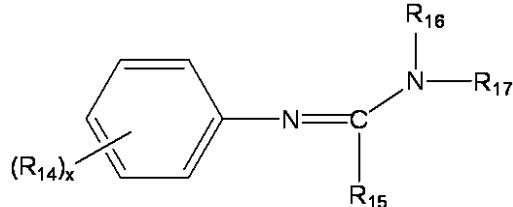
を含み、10

少なくとも1種の結晶化阻害剤
 を含んでもよい、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための組成物。

12. 少なくとも1種のホルムアミジン化合物が、式(II)：

【0259】

【化21】



(II)

[式中、

xは、0~5の整数であり、

R₁₄は、アルキル、ハロゲンまたは-O-C(=O)-NR_aR_bであって、

R_aおよびR_bは、独立に、水素またはアルキルであり、

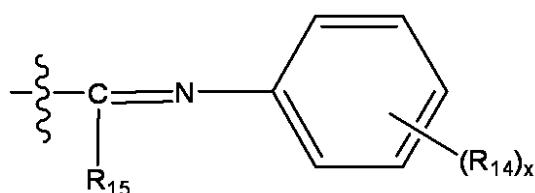
R₁₅は、水素またはアルキルであり、

R₁₆は、水素またはアルキルであり、

R₁₇は、水素、アルキル、または、

【0260】

【化22】



である】

を有する、パラグラフ2または11の組成物。

13. 少なくとも1種のホルムアミジン化合物に、アミトラズ、ホルメタネート、クロロメブホルム、ホルムパラネート、またはクロロジメホルムが含まれる、パラグラフ2または11の組成物。

14. 少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物が、獣医学的に許容される第1担体と合わされ、少なくとも1種のホルムアミジン化合物が、獣医学的に許容される第2担体と合わされ、(1種または複数の)1-アリールピラゾールおよび獣医学的に許容される第1担体が、一緒に隔離され、少なくとも1種のホルムアミジン化合物および獣医学的に許容される第2担体と流体連通していない、パラグラフ2または11の組成物。

15. 少なくとも1種のホルムアミジン化合物と、約2から約30の誘電率を有する少なくとも1種の非プロトン性溶媒とを含み、25で少なくとも24力月間安定である、

10

20

30

40

50

動物における寄生生物寄生の治療または予防のための組成物。

16. 少なくとも1種のホルムアミジン化合物がアミトラズである、パラグラフ15の組成物。

17. 約2から約30の誘電率を有する(1種または複数の)非プロトン性溶媒が、約0.05%(w/w)未満の水含量を有する、パラグラフ15の組成物。

18. 約2から約30の誘電率を有する少なくとも1種の非プロトン性溶媒が、C₁-C₁₀カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸C₁-C₄アルキルエステル、C₁-C₆飽和脂肪族ケトン、またはこれらの混合物である、パラグラフ15の組成物。

19. 約2から約30の誘電率を有する2種以上の非プロトン性溶媒を含み、組成物からの不快な臭いの消失が、施薬後、約5分以内から約25分以内に起こる、パラグラフ15の組成物。 10

20. パラグラフ2または11の組成物の有効量を、それを必要としている動物に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法。

21. 少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物がフィプロニルである、パラグラフ20の方法。

22. 少なくとも1種のホルムアミジン化合物がアミトラズである、パラグラフ20の方法。

23. 組成物が、デュアルキャビティ容器を用いて投与され、(1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および獣医学的に許容される第1担体が、デュアルキャビティ容器の第1キャビティから投与され、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物および獣医学的に許容される第2担体が、デュアルキャビティ容器の第2キャビティから投与される、パラグラフ20の方法。 20

24. (1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および(1種または複数の)ホルムアミジン化合物が、同時に投与される、パラグラフ22の方法。

25. パラグラフ11の組成物の有効量を、それを必要としている動物に投与することを含む、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法。

26. 少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物が、獣医学的に許容される第1担体中にあり、少なくとも1種のホルムアミジン化合物が、獣医学的に許容される第2担体中にあり、(1種または複数の)1-アリールピラゾールおよび獣医学的に許容される第1担体が、一緒に隔離され、(1種または複数の)ホルムアミジン化合物および獣医学的に許容される第2担体と流体連通していない、パラグラフ25の方法。 30

27. (1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および(1種または複数の)ホルムアミジン化合物が、同時に投与される、パラグラフ26の方法。

28. 少なくとも1種のホルムアミジン化合物がアミトラズである、パラグラフ25の方法。

29. 獣医学的に許容される第1担体中の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物、および獣医学的に許容される第2担体中の少なくとも1種のホルムアミジン化合物を含む組成物の有効量を、デュアルキャビティ容器から動物に投与することを含み、少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物および獣医学的に許容される第1担体が、デュアルキャビティ容器の1つのキャビティ内に存在し、少なくとも1種のホルムアミジン化合物および獣医学的に許容される第2担体が、デュアルキャビティ容器の第2キャビティ内に存在し、第1キャビティが前部壁および分割壁によって画定され、第2キャビティが後部壁および該分割壁によって画定された、動物における寄生生物寄生の治療または予防のための方法。 40

30. 少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物がフィプロニルである、パラグラフ29の方法。

31. 少なくとも1種のホルムアミジン化合物がアミトラズである、パラグラフ29の方法。

32. (1種または複数の)1-アリールピラゾール化合物および(1種または複数の) 50

) ホルムアミジン化合物が、同時に投与される、パラグラフ 2 9 の方法。

3 3 . 獣医学的に許容される第 1 担体中の少なくとも 1 種の 1 - アリールピラゾール化合物、獣医学的に許容される第 2 担体中の少なくとも 1 種のホルムアミジン化合物、およびマルチブルキャビティ容器を含み、獣医学的に許容される第 1 担体中の少なくとも 1 種の 1 - アリールピラゾール化合物が、マルチブルキャビティ容器の第 1 キャビティ内に存在し、獣医学的に許容される第 2 担体中の少なくとも 1 種のホルムアミジン化合物が、マルチブルキャビティ容器の第 2 キャビティ内に存在し、第 1 キャビティが前部壁および分割壁によって画定され、第 2 キャビティが後部壁および該分割壁によって画定された、動物における寄生生物寄生の治療または予防のためのキット。

【 0 2 6 1 】

10

本発明の様々な実施形態をこうして詳細に記載したが、上のパラグラフによって定められる本発明は、上の説明に記載された特定の詳細に、多くの明らかなそれらの変形形態が本発明の精神および範囲から逸脱することなく可能であるため、限定されるべきではないことが理解されるべきである。

【 図 1 】

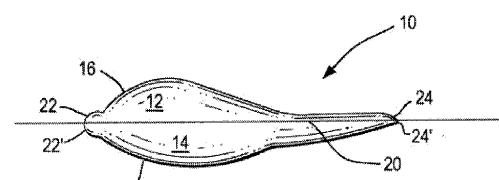


FIG. 1

【 図 2 】

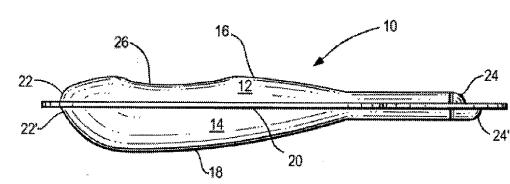


FIG. 2

【 図 3 】

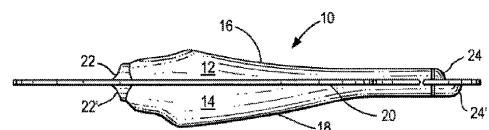


FIG. 3

【 図 4 】

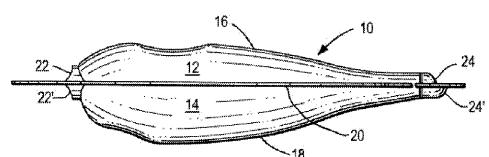


FIG. 4

【 図 5 】

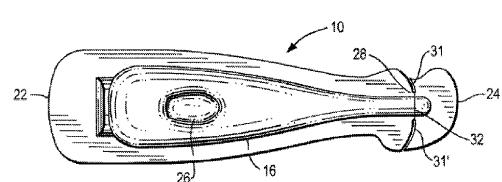


FIG. 5

【 図 6 】

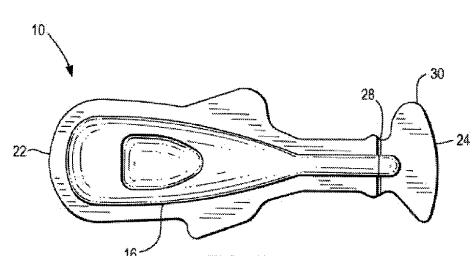


FIG. 6

【図7】

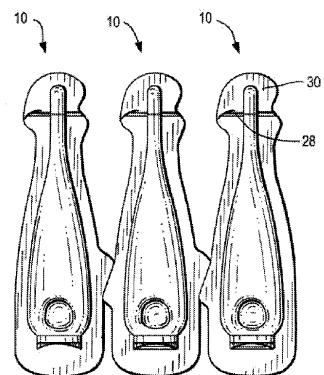


FIG. 7

【図8】

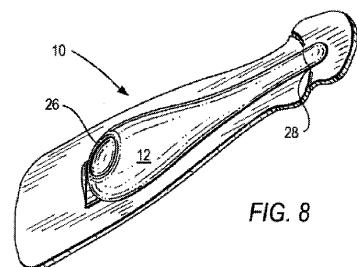


FIG. 8

【図9a】

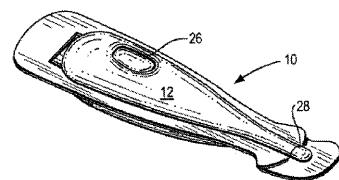


FIG. 9a

【図9b】

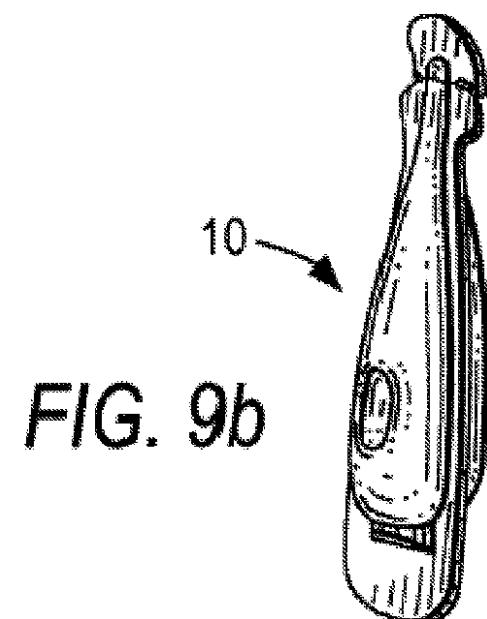
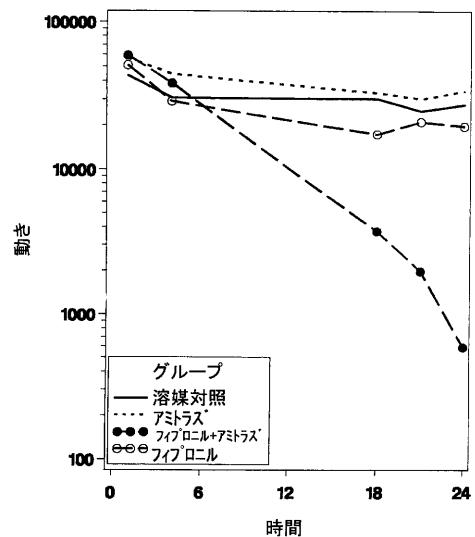


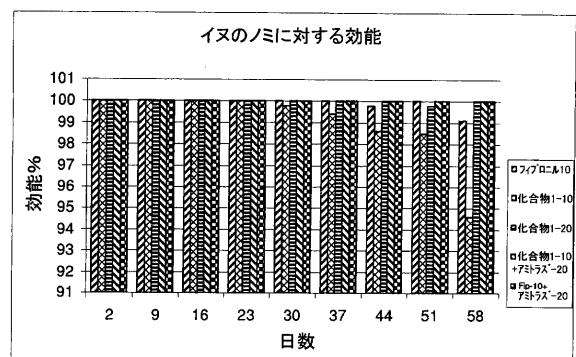
FIG. 9b

【図10】

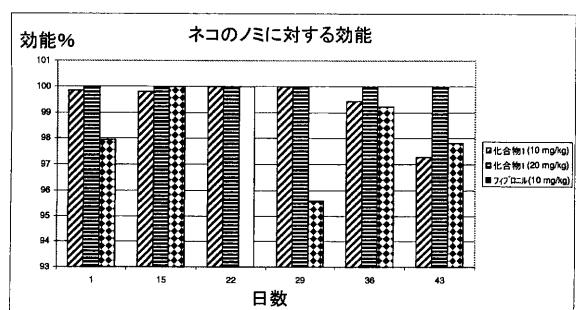
FIGURE 10. 刺激されたマダニの動きの全幾何平均の経過変化



【図 1 1】

FIGURE 11. イヌにおけるノミに対する、化合物1および
フィブロニルとアミトラズの効能

【図 1 2】

FIGURE 12. ネコにおけるノミに対する、化合物1および
フィブロニルの効能

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 0 1 P	7/04	(2006.01)	A 0 1 P	7/04	
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/155	(2006.01)	A 6 1 K	31/155	
A 6 1 P	33/14	(2006.01)	A 6 1 P	33/14	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(31)優先権主張番号 61/167,381

(32)優先日 平成21年4月7日(2009.4.7)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 ソール マーク ディヴィッド

アメリカ合衆国 ジョージア州 30005 アルファレッタ ニューポート ショア 605

(72)発明者 クラメル ルイス グスタヴォ

アメリカ合衆国 ジョージア州 30040 カミング ジェイソン ドライヴ 105

(72)発明者 ヴュルツ パトリス

フランス エフ-71530 サスネ シュマン デ フォシル 4

(72)発明者 ペイト ジェイムズ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08827 ハンプトン カウンティ ロード 579
582

(72)発明者 シュープ ナタリア

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 18103 アレンタウン サウス フロント ストリート
2308

(72)発明者 ル イル ド ファロワ ロイック パトリック

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27517 チャペル ヒル ホリー レーン 404

(72)発明者 ティモンズ フィリップ リード

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27705 ダラム デュラ ストリート 4423

審査官 江間 正起

(56)参考文献 特表2007-517782(JP, A)

特表2008-515912(JP, A)

米国特許第06260735(US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 0 1 N 47/02 - 47/06

A 0 1 N 25/00 - 25/34

A 0 1 N 37/52

A 0 1 P 7/02

A 0 1 P 7/04

A 6 1 K 31/155

A 6 1 K 31/415 - 31/4162

A 6 1 P 3 3 / 1 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)