

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-519637**(P2007-519637A)**

(43) 公表日 平成19年7月19日(2007.7.19)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)		A 6 1 K 31/44		4 C O 7 6
A 6 1 K 31/47 (2006.01)		A 6 1 K 31/47		4 C O 8 6
A 6 1 K 31/53 (2006.01)		A 6 1 K 31/53		
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	1 7 1	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04	1 7 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2006-548218 (P2006-548218)	(71) 出願人	503412148
(86) (22) 出願日	平成17年1月7日 (2005.1.7)		バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月7日 (2006.9.7)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/000067		Bayer HealthCare AG
(87) 国際公開番号	W02005/065713		ドイツ連邦共和国51368レーフェルク
(87) 国際公開日	平成17年7月21日 (2005.7.21)		ーゼン
(31) 優先権主張番号	102004001558.9	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成16年1月10日 (2004.1.10)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100083356
			弁理士 柴田 康夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 動物における局所適用のための医薬

(57) 【要約】

本発明は、動物の外皮または皮膚に適用され、次いで後に経口で吸収される医薬調製物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

動物の外皮または皮膚に適用され、後に経口で摂取される、動物で使用するための医薬調製物。

【請求項 2】

ネコでの使用を意図する、請求項 1 に記載の医薬調製物。

【請求項 3】

液体の粘稠度を示す、請求項 1 または請求項 2 に記載の医薬調製物。

【請求項 4】

フルピルチンまたはその塩を含む、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の医薬調製物。 10

【請求項 5】

エンロフロキサシンまたはその塩を含む、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の医薬調製物。

【請求項 6】

ブラドフロキサシンまたはその塩を含む、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の医薬調製物。

【請求項 7】

トルトラズリルまたはその塩を含む、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の医薬調製物。 20

【請求項 8】

ポナズリルまたはその塩を含む、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の医薬調製物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の医薬調製物を製造するための、経口で有効な医薬活性化合物の使用。

【請求項 10】

動物に医薬活性化合物を適用する方法であって、対応する活性化合物を含む医薬調製物を動物に局所投与し、次いで、かくして適用された医薬を該動物が経口で摂取する、方法。

【発明の詳細な説明】 30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、動物の外皮または皮膚に適用され、後に経口で摂取される医薬調製物に関する。

【0002】

動物では、医薬の経口投与は、活性化合物の味の特性および製剤に依存する。家畜の場合、フルオロキノロン類およびプラジカンテルなどの苦みのある活性化合物の投与は、特に難しい。一方、家畜が動物の所有者または飼料ボウルから自発的に摂取する味のよい経口医薬形態に対する多大な要望がある。原則として、動物の所有者は経口用医薬を以下のいずれかのやり方で投与する：突き倒し（poke-down）法と呼ばれるものの場合、医薬を舌の基部に置き、次いで口を閉じる。頭部を通常的位置に動かし、医薬形が嚥下されるまで喉を穏やかにマッサージする。少量の液体も嚥下を促進するために投与されるときもある。第2の方法では、医薬形を飼料の一部に隠して投与する。この方法は、活性化合物が絶食状態で投与されなければならないか、または、活性化合物に内在する強い苦みが飼料の味に重なる場合、不適當である。もっとまれであるが、医薬形は粉碎され、飼料にまき散らされるか、または、水に溶解される。 40

【0003】

これらの使用様式は、経口摂取後通常はすぐに嚥下するイヌでは頻繁に成功しているが、ネコははるかに扱い難い。それらは、医薬形またはそれと共に与えられる飼料を口中に比較的長時間保持するので、不快な味を有する製剤構成物は、口の粘膜に接触するように 50

なる十分な機会を有する。その後、不快な味は、医薬または少なくともその一部が、すぐに喀出されることを頻繁に導く。ネコでの半固体調製物（ペースト）の投与を助長するために、これらの調製物を足に適用し、そこから舐められることが推奨されるときもある。しかしながら、ペーストは頻繁に外皮に良好に付着しないことが多く、振り落とされ得るので、このタイプの使用は非常に信頼できない。香味料を添加することにより嗜好性を改善する試みは、不快な味が完全には隠蔽されないので、同様にネコではあまり成功しない。

【0004】

驚くべきことに、この度、好ましくは液体の粘稠度であり、ネコの口腔に経口投与された後に激しい防御反応を引き起こす活性化合物を含有する調製物は、その動物の外皮に適用されると、自発的に、そして事実上完全に、摂取されることが見出された。中枢神経系により制御されるグルーミング（grooming）反射がネコにおいて明らかに顕著になるので、活性化合物の嫌悪感をもたらす味でさえ、活性化合物のグルーミングによる摂取を防止できない。悪い味を有する医薬の構成物によりグルーミング反射が正確に刺激され、活性化合物が完全に外皮から除去され、結果的に経口で摂取されたときにのみ反射が弱まることも想定できる。

10

【0005】

従って、本発明は、動物の外皮または皮膚に適用され、後に経口で摂取される、動物で使用するための医薬調製物に関する。

【0006】

20

本発明は、さらに、医薬的活性化合物を動物に適用する方法に関し、その方法では、対応する活性化合物を含む医薬調製物は、動物に局所適用され、次いで、その動物は、適用された医薬調製物を経口で摂取する。

【0007】

原則として、局所適用でき、かつ経口投与に許容され得る任意の調製物は、本発明に従い適する調製物として考慮される。言及し得るものは、液体、半液体または糊状物、およびまた固体の調製物である。液体調製物が特に好ましい。

【0008】

局所適用は、例えば、浸す、噴霧する、入浴させる、洗浄する、注ぎかける、塗り付ける、擦り込むといった形態で行う。

30

【0009】

液剤、乳剤および懸濁剤は、適する調製物である。

局所適用のための液剤は、滴下するか、なでつけるか、擦り込むか、噴霧するか、振りかけるか、または、浸漬（浸すか、入浴させるか、または洗浄する）により適用する。

【0010】

本発明による調製物は、好ましくは、動物の体幹、特に、例えば背中またはわき腹に局所適用される。

【0011】

液剤は、活性化合物を適する溶媒に溶解し、可溶化剤、酸、塩基、緩衝塩、抗酸化剤または防腐剤などの任意の可能な添加物を添加することにより製造する。

40

【0012】

言及し得る溶媒は、水、アルカノール類、グリコール類、ポリエチレングリコール類、ポリプロピレングリコール類、グリセロール、芳香族性アルコール類、例えばベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェノキシエタノール、エステル類、例えば酢酸エチル、酢酸ブチルおよび安息香酸ベンジル、エーテル類、例えばアルキレングリコールアルキルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルおよびジエチレングリコールモノブチルエーテル、ケトン類、例えばアセトンおよびメチルエチルケトン、芳香族性および／または脂肪族炭化水素類、植物または合成油、例えば中鎖トリグリセリド類または中鎖脂肪酸とのプロピレングリコールエステル類、DMF、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンおよび2-ジメチル-4-オキシメチレン-1,3-ジオキサラン、並びに

50

上述の溶媒の混合物である。植物または合成油およびそれらの該溶媒との混合物が特に適する。

【0013】

言及し得る可溶化剤は、主溶媒中での活性化化合物の溶解を促進するか、またはその沈殿を防止する溶媒である。例は、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化ひまし油、およびポリオキシエチル化ソルビタンエステル類である。

【0014】

防腐剤の例は、ベンジルアルコール、*n*-ブタノール、トリクロロブタノール、*p*-ヒドロキシ安息香酸エステル類、安息香酸、プロピオン酸およびソルビン酸である。

【0015】

液剤は、直接使用できる。濃縮物は、事前に使用濃度に希釈した後で使用する。

【0016】

製造中に増粘剤 (thickener) を添加するのが有利であり得る。増粘剤は、無機増粘剤、例えばベントナイト類、コロイド状珪酸 (salicylic acid) およびモノステアリン酸アルミニウム、並びに有機増粘剤、例えばセルロース誘導体、キサントラン、カラゲーニン、アルギン酸塩、デンプン、ゼラチン、ポリビニルアルコール類およびそれらのコポリマー、アクリル酸塩およびメタクリル酸塩である。

【0017】

染料は、動物への使用が承認されている、溶解または懸濁できる任意の染料である。

抗酸化剤は、亜硫酸塩またはメタ重亜硫酸塩、例えば亜硫酸ナトリウムおよびメタ重亜硫酸塩カリウム、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールおよびトコフェロールである。

【0018】

光安定化剤は、例えば、ベンゾフェノンまたはノブアンチゾリン酸 (novantisolic acid) のクラスに属する物質である。

増粘剤は、例えば、セルロース誘導体、キサントラン、カラゲーニン、アルギン酸塩、デンプン、ゼラチン、ポリビニルアルコール類およびそれらのコポリマー類、アクリル酸塩およびメタクリル酸塩である。

【0019】

乳剤は、油中水タイプまたは水中油タイプのいずれかである。

それらは、活性化化合物を疎水相または親水相に溶解し、これを、適する乳化剤、および必要に応じて、さらなる補助物質、例えば染料、保存料、抗酸化剤、光安定化剤および粘性増加物質を使用して、他方の相の溶媒と均一化することにより製造する。

【0020】

言及し得る疎水相 (油) は以下のものである：パラフィン油、シリコン油、天然植物油、例えばゴマ油、アーモンド油またはひまし油、合成トリグリセリド類、例えばカプリル酸／カプリン酸ジグリセリド、鎖長 C_{8-12} の植物脂肪酸または他の特別に選択された天然脂肪酸を含有するトリグリセリド混合物、飽和または不飽和の、ヒドロキシル基も含有し得る脂肪酸の部分グリセリド混合物、並びに C_8/C_{10} 脂肪酸のモノーおよびジグリセリド類。

脂肪酸エステル類、例えばエチルステアレート、ジ-*n*-ブチルアジペート、ヘキシルラウレート、およびジプロピレングリコールペラルゴネート、中程度の鎖長を有する分枝脂肪酸と鎖長 $C_{16}-C_{18}$ の飽和脂肪アルコールのエステル類、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、鎖長 $C_{12}-C_{18}$ の飽和脂肪アルコールのカプリル酸／カプリン酸エステル、イソプロピルステアレート、オレイルオレエート、デシルオレエート、エチルオレエート、エチルラクテート、蠟状脂肪酸エステル類、例えば人工アヒル尾脂 (artificial duck uropygial fat)、ジブチルフタレート、ジイソプロピルアジペート、後者に関するエステル混合物など。

脂肪アルコール類、例えばイソトリデシルアルコール、2-オクチルドデカノール、セチルステアリルアルコールおよびオレイルアルコール。

10

20

30

40

50

脂肪酸、例えば、オレイン酸およびその混合物。

【0021】

言及し得る親水相は、以下のものである：

水、アルコール類、例えばプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトールおよびそれらの混合物。

【0022】

言及し得る乳化剤は、以下のものである：非イオン性界面活性剤、例えばポリエトキシル化ひまし油、ポリエトキシル化ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノステアレート、グリセロールモノステアレート、ポリオキシエチルステアレートおよびアルキルフェノールポリグリコールエーテル類；

10

両性界面活性剤、例えばジ-Na-N-ラウリル-β-イミノジピロピオネートまたはレシチン；

陰イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸Na、脂肪アルコールエーテルサルフェート、およびモノ/ジアルキルポリグリコールエーテルオルトリン酸エステルのモノエタノールアミン塩；

陽イオン性界面活性剤、例えばセチルトリメチルアンモニウムクロリド。

【0023】

言及し得る他の補助剤は、以下のものである：粘性を増加し、乳剤を安定化する物質、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロースおよび他のセルロースおよびデンプン誘導体、ポリアクリル酸塩、アルギン酸塩、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルビニルエーテルおよびマレイン酸無水物で構成されるコポリマー類、ポリエチレングリコール類、蠟、コロイド状珪酸、または列挙した物質の混合物。

20

【0024】

懸濁剤は、活性化化合物を液体賦形剤中で、必要に応じて添加した他の補助剤、例えば湿潤剤、染料、保存料、抗酸化剤および光安定化剤などの存在下で、懸濁することにより製造する。

【0025】

言及し得る担体液体は、任意の均質な溶媒および溶媒混合物である。

言及し得る湿潤剤（分散剤）は、上記で特定した界面活性剤である。

30

言及し得る他の補助剤は、上記で特定したものである。

【0026】

本発明による調製物は、局所医薬調製物の全条件を満たさなければならず、また経口摂取に適さなければならない。

【0027】

良好な経口摂取を確実にするために、外皮に適用する調製物は、それに付着すべきである。例えば、本発明による実施例により示される特定の粘稠度が、この目的に望ましい。本発明による調製物の粘性は、従って、好ましくは1ないし1000mPa・s、特に好ましくは10ないし500mPa・sである。粘性が低すぎる場合、製剤が外皮から滴り落ちるリスクがある。一方、粘性の高い製剤は、困難を伴ってしか適用できない。これに加えて、粘性の高い調製物は、外皮に不適切にしか付着しないことが多く、動物により摂取できる前に、剥がれ落ちるか、または振り落とされる。

40

【0028】

グルーミングが接近し難い外皮上の部位でも使用できるように、製剤が良好な拡張性（spreadability）を有するのがさらに望ましい。良好な拡張は、さらに、調製物が外皮のより広い領域に分配されることを導く。この場合、動物は、適用された活性化化合物の全量を経口で摂取するのにより長い時間を必要とし、その結果体内への流入が遅延され、滞留時間（dwell time）、そして従って活性時間が延長される。動力学的調査は、この治療的に望ましい体内滞留時間の延長を立証した（図1および図2参照）。本発明による実施例は、良好な広がりやすさを示す。

50

【0029】

本発明によると、特に好ましいのは、スポットオン (spot on) 製剤と呼ばれるものであり、ここでは、少量の、通常 10 ml より少ない、好ましくは 5 ml またはそれ以下の医薬を動物に局所適用する。組成物は、その後、動物の表面に拡張する。

【0030】

少量のみを適用する場合、通常、比較的少量の経口摂取しか期待されない。なぜなら、グルーミング反射は、動物がごみであると認める多量の調製物により刺激される見込みが高いからである。驚くべきことに、非常に少量のみを適用した後でさえ、血中の高レベルの活性化化合物が得られた。従って、実施例 2 および 3 では、約 1 ml のみの製剤を適用した。それでもやはり、血漿レベルは、4 ml の体積で適用された実施例 1 で得られたものと同程度であった (図 2 参照)。従って、本発明による調製物は、少量が適用された場合でさえ、高い経口アベイラビリティを可能にする。 10

【0031】

本医薬は、獣医師により指示に従い投与されることを企図されているか、あるいは、動物の所有者により家庭で続いて投与されることを企図されている。強い匂いがあるか、または色がつく調製物は、動物の所有者の気に障るであろう。従って、嫌悪感をもたらす匂いまたは外皮もしくは皮膚および／または環境のいかなる変色も、本発明による調製物の場合は避けるべきである。

【0032】

従って、本発明による適用様式を使用して、悪い味を有する医薬を簡潔かつ信頼できるやり方で送達することも可能である。 20

【0033】

本発明による調製物は、好ましくは、摂取に好都合なグルーミング反射またはグルーミング行動を有する動物の場合に用いられる。調製物は、特に哺乳動物、例えば、ネコ、イヌ、ウサギ、ノウサギ、モルモット、ハムスター、マウスおよびラットで使用されるが、鳥類でも使用される。特に好ましいのは、ウサギで、特にネコで、それらを使用することである。

【0034】

原則として、局所適用および経口摂取に適する任意の活性化化合物は、本発明による調製物の活性化化合物として考慮される。 30

【0035】

以下のものに、例として言及し得る：

なかんずく以下の文書で開示されている通りの、キノロンおよび関連抗生物質：US 4 670 444 (Bayer AG)、US 4 472 405 (Riker Labs)、US 4 730 000 (Abbott)、US 4 861 779 (Pfizer)、US 4 382 892 (Daiichi)、US 4 704 459 (Toyama)、その中で、以下の特定例に言及し得る：ベノフロキサシン (benofloxacin)、ビンフロキサシン (binfloxacin)、シノキサシン、シプロフロキサシン、ダノフロキサシン (danofloxacin)、ジフロキサシン (difloxacin)、エノキサシン、エンロフロキサシン (enrofloxacin)、フレロキサシン、ガチフロキサシン、イバフロキサシン (ibafloxacin)、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン (marbofloxacin)、モキシフロキサシン (moxifloxacin)、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン (orbifloxacin)、ペフロキサシン (pefloxacin)、ピペミド酸、プラドフロキサシン (pradofloxacin)、テマフロキサシン (temafloxacin)、トスフロキサシン、サラフロキサシン (sarafloxacin)、スパルフロキサシン。 40

【0036】

ペニシリン類、セファロスポリン類および関連 β -ラクタム類、例えばアモキシシリン、アンピシリン、アジドシリン (azidocillin)、アズトレオナム、ベンジルペニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシン (cefalexin)、セフェタメトピボキシル (cefetamet pivoxil)、セフィキシム、セフォジジム、セフォチアム、セフポドキシムプロキシセチル、セフスロジン、セフチブテン (ceftibuten)、セフチゾキシム、セ 50

フロキシム、クラブラン酸、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、イミペネム、ロラカルベフ、メズロシリン、オキサシリン、フェノキシメチルペニシリン、プロピシリン、スルタミシリン、タゾバクタム (tazobactam)。

【0037】

同様に好ましいのは、鎮痛剤のアセクロフェナク (aceclofenac)、アセメタシン、アセチルサリチル酸、ブプレノルフィン、カルプロフェン (carprofen)、セレコキシブ、コデイン、デラコキシブ (deracoxib)、ジクロフェナク、ジヒドロコデイン、フェルビナク、フェンタニル、フルフェナム酸、フルニキシム (flunixin)、フルピルチン (flupirtine)、フルルビプロフェン、ヒドロモルフォン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロナゾラク (lonazolac)、メクロフェナム酸 (meclofenamic acid)、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール (metamizol)、メサドン、モフェブタゾン (mofebutazone)、モルヒネ、ナプロキセン、ネフォパム (nefopam)、ニフルミン酸 (niflumic acid)、オキサプロジン、オキシコドン、パラセタモール、パレコキシブ (parecoxib)、ペンタゾシン、ペチジン、フェナゾン (phenazone)、フェニルブタゾン、ピロキシカム、ピリトラミド (piritramide)、プログルメタシン、プロピフェナゾン (propyphenazone)、ロフェコキシブ、テポキサリン (tepoxalin)、チアプロフェン酸、チリジン (tilidin)、トルフェナム酸、トラマドール、バルデコキシブ (valdecoxib)、ベダプロフェン (vedaprofen) を使用することである。

10

【0038】

以下の活性化化合物を使用することがさらに可能である：4-アミノサリチル酸、アバカビル、アバメクチン (abamectin)、アカンプロセート、アセブトロール、アセプロマジン (acepromazine) アセチルシステイン、アシクロビル、アシトレチン (acitretin)、アダパレン (adapalene)、アルベンダゾール、アレンドロン酸 (alendronic acid)、アルフゾシン、アルプロスタジル、塩化アルミニウム、酸化アルミニウム、アマンタジン、アンブロキシール、アミドトリゾン酸 (amidotrizoic acid)、アムロジピン、アモロルフィン、アムホテリシン B、アスコルビン酸、アテノロール、アトルバスタチン、アジスロマイシン、バクロフェン、ベナゼプリル、ベタメタゾン、ベザフィブラート、ビフォナゾール、ビオチン、ビソプロロール、ブリブジン (brivudine)、ブロムヘキシム、ブメタニド、ブプラノロール、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム、カンデサルタン、カプトプリル、カルビドパ、カルボシステイン、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セリバスタチン、セチリジン、ケノデオキシコール酸、キニーネ、クロランブシル、クロラムフェニコール、クロルマジノン、クロロキン、クロルサリドン、クロルテトラサイクリン、シクロスポリン、シドフォビル、シラスタチン (cilastatin)、シラザプリル、クラリスロマイシン、クレンブテロール、クリンダマイシン、クロドロン酸 (clodronic acid)、クロミプラミン、ダブソン、デキサメタゾン、ジダノシン、ジエチルカルバマジン、クロラゼブ酸二カリウム、ジルチアゼム、ジノプロスト、ジフェンヒドラミン、ドラメクチン (doramectin)、ドキサゾシン、ドキシサイクリン、デュタステライド (dutasteride) 、

20

30

【0039】

エコナゾール、エファビレンツ、エモデプシド (emodepside)、エナラプリル、エフェドリン、エプリノメクチン (eprinomectin)、エプロサルタン、エリスロマイシン、エスモロール、エタクリン酸、エタンブトール、エチドロン酸 (etidronic acid)、ファムシクロビル、フェンベンダゾール (fenbendazole)、フェンジリン (fendiline)、フェンチコナゾール (fenticonazole)、フェキソフェナジン、フィナステリド、フロルフェニコール (florfenicol)、フルベンダゾール (flubendazole)、フルコナゾール、フルシトシン、フルメタゾン、フルバスタチン、葉酸、ホスフェストロール (fosfestrol)、ホスホマイシン、フォシノプリル、フマル酸、フロセミド、ギャバペンチン、ガロパミル (gallopamil)、ガンシクロビル、ゲムフィブログル、ハロファントリン、ヘパリン、ヒアルロン酸、ヒドロクロロチアジド、コハク酸水素ヒドロコルチゾン (Hydrocortisone hydrogen succinate)、イバンドロン酸 (ibandronic acid)、イロプロスト、イミダプリル、

40

50

インジナビル、イルベサルタン、イソコナゾール、イソニアジド、イトラコナゾール、イベルメクチン、ジョサマイシン、カンレノ酸カリウム、カナマイシン、ケトコナゾール、ケトチフェン、ラミブジン、レフルノミド、レボカバステチン、レボドパ、レボチロキシニン、リネゾリド、リンコマイシン、リボ酸、リシノプリル、ロドキサミド (lodoxamide)、ロペラミド、ロピナビル、ロサルタン、メベンダゾール、メドロキシプロゲステロン、メフロキン、メゲストロール、メラルソプロール、メピンドロール (mepindolol)、メサラジン、メスナ、メタミゾール (metamizole)、メテルゴリン、メチオニン、メトトレキセート、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、メトロニダゾール、ミコナゾール、ミノサイクリン、モエキシプリル、モンテルカスト、モキシデクチン (moxidectin)、

10

【0040】

ナドロール、ジブナートナトリウム (sodium dibunate)、ナフチフィン、ピコスルファート Na (picosulphate Na)、ナタマイシン (natamycin)、ナテグリニド、ネルフィナビル、ネオマイシン、ネビラピン、ニカルジピン、ニセルゴリン、ニクロサミド、ニコチン酸、ニフェジピン、ニフラテル (nifuratel)、ニフルピリノール (nifurpirinol)、ニフルティモックス (nifurtimox)、ニモジピン、ニモラゾール (nimorazole)、ニソルジピン、ニトロフラントイン、ニトロキシリン (nitroxoline)、ニスタチン、オルサラジン、オメプラゾール、オロト酸、オセルタミビル、オキサムニキン、オクスフェンダゾール (oxfendazole)、オキシベンダゾール (oxibendazole)、オキシコナゾール、オクスプレノロール、オキシブチニン、オキシテトラサイクリン、パミドロン酸 (pamidronic acid)、パンガム酸 (pangamic acid)、ペンブトロール、ペニシラミン、ペンタミジン、ペリンドプリル (perindopril)、フェノバルビタール、フェノキシベンザミン、フェニルプロパノールアミン、ピモベンダン、ピレタニド、ポナズリル (ponazuril)、プラバスタチン、プラジカンテル、プレドニゾロン、プリマキン、プロベネシド、プロゲステロン、プログルミド、プログアニル (proguanil)、プロリゲストン (proligestone)、プロペントフィリン、プロピベリン (propiverine)、プロプラノロール、エンボン酸ピランテル (pyrantel embonate)、ピラチナミド、ピリメタミン、エンボン酸ピルビニウム (pyrvinium embonate)、キナプリル、ラミプリル、レパグリニド、レビパリン (reviparin)、リバビリン、リファブチン、リファンピシン、リセドロン酸 (risedronic acid)、ロキシスロマイシン、

20

30

【0041】

サキナビル、セラメクチン (selamectin)、セレギリン、セベラマー (sevelamer)、ソタロール、スペクチノマイシン、スピラマイシン、スピラプリル (spirapril)、スタブジン、ストレプトマイシン、スルファクロルピリダジン (sulfachlorpyridazine)、スルファジアジン、スルファジメトキシニン、スルファジミジン (sulfadimidine)、スルファドキシニン、スルファレン (sulfalene)、スルファメトキサゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、タリノロール (talinolol)、タムスロシン、テイコプラニン (teicoplanin)、テリスロマイシン (telithromycin)、テルミサルタン、テノフォビルジソプロキシル (tenofovir disoproxil)、テラゾシン、テルビナフィン、テトラサイクリン、テトロキシプリム (tetroxoprim)、テオフィリン、チアベンダゾール、チアギャビン、チルドロン酸 (tiludronic acid)、チニダゾール、チオコナゾール、トルテロジン、トルトラズリル (toltrazuril)、トラネキサム酸、トレチノイン、トリアムシノロンアセトニド、トリクラベンダゾール (triclabendazole)、トリメトプリム、トリペレナミン、トロマンタジン (tromantadine)、塩化トロスピウム、トリプトファン、ウルソデオキシコール酸、バラシクロビル、バルプロ酸、バンコマイシン、ベラパミル、ビダラビン、ビガバトリン (vigabatrin)、ザルシタビン、ジドブジンおよびゾレドロン酸 (zoledronic acid)。

40

【0042】

上述の化合物は、それらのエステルまたは塩の形態でも使用できる。これらの化合物の水和物も、本発明によると含まれる。

50

【0043】

医薬的に利用し得る塩は、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、グリコール酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、エンボン酸 (embonic acid)、グルタミン酸またはアスパラギン酸の塩であると理解すべきである。さらに、化合物は、酸性または塩基性イオン交換剤にも結合していてもよい。言及し得る医薬的に利用し得る塩基性塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばマグネシウムまたはカルシウム塩、亜鉛塩、銀塩およびグアニジン塩である。

【0044】

水和物は、遊離化合物自体の水和物、およびそれらの塩の水和物の両方と理解される。

10

活性化合物はまた、共同薬と混合された調製物中、または他の活性化合物との組合せ中に存在することができる。

【0045】

実施例

実施例 1

フルピルチン (flupirtine) 塩基 1.5 g を、プロピレングリコールジカプリレートジカプリレート/ジカプレート (Miglyol 840) 40 g およびイソプロパノール 40 g からなる混合物に溶解する。同じ混合物 3.5 g を使用して 100 ml にする。これにより、フルピルチン濃度 1.5 % m/v の澄んだ溶液を得る。

【0046】

20

4匹の健康なネコの背中の数カ所の部位に、各場合で 4 ml を適用した (フルピルチン塩基 15-20 mg/体重 (BW) kg)。血液サンプルを 0、0.5、1、2、4、6、10、24、30 および 48 時間後に取り、HPLC により分析した。以下の血漿濃度を得た：

【0047】

表 1：実施例 1 による製剤 4 ml をネコの背中に適用した後のフルピルチンの血漿レベル、n = 4、用量、フルピルチン塩基 15-20 mg/BW kg

【表 1】

適用後の時間 [h]	フルピルチン塩基の血漿濃度 [μ g/L]				
	ネコ8	ネコ81	ネコ20	ネコ16	平均値
0	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
0.5	84	33	163	976	314
1	402	171	249	1982	701
2	2536	3430	2535	3563	3016
4	4191	4530	7170	3471	4840
6	3164	2688	5615	2244	3428
10	2858	1734	4039	1977	2652
24	1969	583	3223	910	1671
30	1531	384	2157	574	1161
48	582	76	818	188	416
< LoQ = 検出限界 (10 μ g/L) より低い					

30

40

【0048】

実施例 2

亜硫酸ナトリウム 0.2 g を、水 8 g に溶解し；プロピレングリコール 90 g を添加し、マレイン酸フルピルチン 3 g をその混合物に懸濁する。混合物を 2 N 水酸化ナトリウム溶液 2.35 g で pH 6 に合わせた後、活性化合物は完全に溶解する。最終体積は水 1.15 g で 100 ml にする。これにより、濃度 3.0 % m/v のマレイン酸フルピルチンを

50

有する澄んだ溶液を得る。

【0049】

各場合で10mg／体重kgのマレイン酸フルピルチン用量に相当する体積を、4匹の健康なネコの背中の一部位に適用した。血液サンプルを、0、0.5、1、2、3、4、6、10、24、30および48時間後に取り、HPLCにより分析した。以下の血漿濃度を得た：

【0050】

表2：実施例2による製剤をネコの背中に適用した後のフルピルチンの血漿レベル、n＝4、用量、マレイン酸フルピルチン10mg／BWkg

【表2】

適用後の時間 [h]	フルピルチン塩基の血漿濃度 [μ g/L]				
	2911C	2903C	2930C	2923C	平均値
0	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
0.5	46	24	22	119	53
1	2963	48	125	561	924
2	2429	69	155	1501	1039
3	3002	1100	421	1829	1588
4	2515	801	356	1642	1329
6	1199	330	154	946	657
10	814	556	117	661	537
24	386	323	28	284	255
30	191	130	11	162	124
48	128	22	< LoQ	87	61
< LoQ = 検出限界(10 μ g/L)より低い					

10

20

【0051】

実施例3

マレイン酸フルピルチン3.0gを、中鎖トリグリセリド (Miglyol 812) 92.2gに懸濁し、ローターステーターホモジナイザー (rotor-stator homogenizer) (Ultra-Turrax) を使用して分散させる。これにより、マレイン酸フルピルチン濃度3.0% m／vの懸濁液100mlを得る。

30

【0052】

各場合で、10mg／体重kgのマレイン酸フルピルチン用量に相当する体積を、4匹の健康なネコの背中の一部位に適用した。血液サンプルを、0、0.5、1、2、3、4、6、10、24、30および48時間後に取り、HPLCにより分析した。以下の血漿濃度を得た：

【0053】

表3：実施例3に対応する製剤をネコの背中に適用した後のフルピルチンの血漿レベル、n＝4、用量、マレイン酸フルピルチン10mg／BWkg

40

【表 3】

適用後の時間 [h]	フルピルチン塩基の血漿濃度 [μ g/L]				
	2911C	2903C	2930C	2923C	平均値
0	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
0.5	274	383	74	140	218
1	640	614	780	307	585
2	1464	1232	869	739	1076
3	2012	1707	529	1239	1372
4	2536	1952	931	1911	1833
6	3400	2375	949	2404	2282
10	4658	1701	1037	1615	2253
24	2112	573	663	1148	1124
30	2184	371	289	429	818
48	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
< LoQ = 検出限界(10 μ g/L) より低い					

10

【0054】

同じ製剤を、同じ動物に同じ用量で、去勢手術の翌日に適用した。血液サンプルを0、0.5、1、2、4、6、10、24、30および48時間後に取り、HPLCにより分析した。以下の血漿濃度を得た：

20

【0055】

表4：実施例3に対応する製剤を避妊手術後のネコの背中に適用した後のフルピルチンの血漿レベル、n = 4、用量、マレイン酸フルピルチン10mg / BWkg

【表 4】

適用後の時間 [h]	フルピルチン塩基の血漿濃度 [μ g/L]				
	2911C	2903C	2930C	2923C	平均値
0	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
0.5	< LoQ	12	< LoQ	< LoQ	< LoQ
1	< LoQ	22	< LoQ	< LoQ	< LoQ
2	< LoQ	16	< LoQ	< LoQ	< LoQ
4	60	30	23	45	39
6	273	32	51	246	151
10	331	258	143	265	249
24	1106	1067	338	780	835
30	673	680	261	417	508
48	356	333	299	200	297
< LoQ = 検出限界(10 μ g/L) より低い					

30

40

【0056】

図1は、本発明による実施例の適用後に得られる血漿レベルをまとめ、それらを錠剤（用量、マレイン酸フルピルチン4mg / BWkg）の経口投与後に得られる血漿レベルと比較したものである。薬物動態学的データは、異なる用量をフルピルチン塩基1mg / BWkgの標準用量に標準化することにより、より容易に比較される（図2）。経口投与後に得られるものに相当する血漿の活性化化合物濃度は、本発明による全ての実施例の場合に見出された。この場合の手術後に見られる遅延したグルーミング行動は、 t_{max} を3-6時間から24時間へ顕著に移動させる。最大濃度も遅延摂取のために低い。術後の鎮痛

50

を確実にするために、動物が依然として治療的に意味のある量を摂取できるのに十分である手術前の期間に、適用を行うべきである。

【0057】

データは、活性化合物を含有する製剤がネコの外皮に適用された後、グルーミング行動のためにほぼ完全に経口で摂取されることを示す。このようにして、フルピルチン、フルオロキノロン類またはプラジカンテルなどの悪い味を有する活性化合物でさえ、信頼できるやり方で経口投与できる。

【0058】

図：

図1：活性化合物を含有する調製物をネコ（ $n = 4 - 8$ ）の外皮に適用した後のフルピルチンの血漿濃度。 10

図2：活性化合物を含有する調製物をネコ（ $n = 4 - 8$ ）の外皮に投与した後のフルピルチンの血漿濃度。データは、フルピルチン塩基 $1 \text{ mg} / \text{BW kg}$ の用量に標準化した。

【0059】

実施例 4

ポナズリル 3.75 g を、グリセロール 44.25 g に懸濁し、ローターステーターホモジナイザーを使用して分散させる。これにより、ポナズリル濃度 $7.5 \% \text{ m} / \text{m}$ の懸濁液 50 ml を得る。

【0060】

実施例 5

ブラドフロキサシン 0.75 g をポリエチレングリコール 40049.25 g に懸濁し、ローターステーターホモジナイザーを使用して分散させる。これにより、ブラドフロキサシン濃度 $1.5 \% \text{ m} / \text{m}$ の懸濁液 50 ml を得る。

【0061】

実施例 6

エンロフロキサシン 1.25 g を中鎖トリグリセリド (Miglyol 812) 48.75 g に懸濁し、ローターステーターホモジナイザーを使用して分散させる。これにより、エンロフロキサシン濃度 $2.5 \% \text{ m} / \text{m}$ の懸濁液 50 ml を得る。

【0062】

約 $5 \text{ mg} / \text{体重 kg}$ のエンロフロキサシン用量に相当する体積を、4匹の健康なネコの 30
各々の肩甲骨間の背筋 (backline) の領域中の部位に適用した。列挙した時間で、血液サンプルを取り、血清のアリコートで HPLC により分析した。適用の4時間後まで、動物は、適用部位を舐める／グルーミングするのを防止することを意図したネックカラー (neck collar) を着用した。以下のエンロフロキサシンおよび活性代謝物であるシプロフロキサシンの血清濃度を得た：

【0063】

表5：実施例6に相当する製剤 $0.7 - 0.9 \text{ ml}$ のネコの背中への適用後のエンロフロキサシンの血清濃度、 $n = 4$ 、用量、エンロフロキサシン約 $5 \text{ mg} / \text{BW kg}$ 、適用4時間後にネックカラーを取り外す

【表 5】

時間	以下の動物番号におけるエンロフロキサシンの血清濃度[μ g/L]				平均 [μ g/L]
	0463	0464	0510	0504	
適用前	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
1 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
2 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
4 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
5 h	135	97	504	706	361
6 h	94	85	664	733	394
8 h	86	66	483	516	288
10 h	80	68	433	419	250
14 h	126	—	303	327	252
28 h	36	30	63	90	55
34 h	< LoQ	< LoQ	28	40	< LoQ
52 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ

10

【0064】

表 6：実施例 6 に相当する製剤 0.7－0.9 ml のネコの背中への適用後のシプロフロキサシンの血清濃度、n = 4、用量、エンロフロキサシン約 5 mg / BW kg、適用 4 時間後にネックカラーを取り外す

20

【表 6】

時間	以下の動物番号におけるシプロフロキサシンの血清濃度[μ g/L]				平均 [μ g/L]
	0463	0464	0510	0504	
適用前	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
1 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
2 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
4 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
5 h	< LoQ	< LoQ	57	64	37
6 h	< LoQ	< LoQ	79	81	46
8 h	< LoQ	< LoQ	71	70	42
10 h	< LoQ	< LoQ	83	70	45
14 h	< LoQ	—	82	73	56
28 h	< LoQ	< LoQ	28	34	< LoQ
34 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
52 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ

30

40

【0065】

データは、活性化化合物を含有する製剤をネコの外皮に適用した後に、グルーミング行動の結果として物質が経口で摂取されることを示す；経皮の取込みは見られなかった。

【0066】

実施例 7

トルトラズリル 7.5 g を、パラフィンサブリキダム (paraffin subliquidum) 92.5 g に懸濁し、ローターースターターホモジナイザーを使用して分散させる。これにより、トルトラズリル濃度 7.5 % m / m の懸濁液 100 ml を得る。

【0067】

実施例 8

50

トルトラズリル 4.0 g をゴマ油 96 g に懸濁し、ローターステーターホモジナイザーを使用して分散させる。これにより、トルトラズリル濃度 4 % m / m の懸濁液 100 ml を得る。

【0068】

約 15 mg / 体重 kg のトルトラズリル用量に相当する体積を、4 匹の健康なネコの各々の肩甲骨間の背筋の領域中の部位に適用した。列挙した時間で、血液サンプルを取り、血清のアリコートで HPLC により分析した。適用の 4 時間後まで、動物は、適用部位を舐めるのを防止することを意図したネックカラーを着用した。以下のトルトラズリルおよび活性代謝物であるトルトラズリルスルホンの血清濃度を得た：

【0069】

表 7：実施例 8 に相当する製剤 0.6 – 0.7 ml のネコの背中への適用後のトルトラズリルの血清濃度、n = 4、用量、トルトラズリル約 15 mg / BW kg、適用 4 時間後にネックカラーを取り外す

【表 7】

時間	以下の動物番号におけるトルトラズリルの血清濃度 [μg/L]				平均 [μg/L]
	0472 D	0470 D	0493 D	0494 D	
適用前	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
1 h	42	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
2 h	142	< LoQ	< LoQ	< LoQ	45
4 h	214	188	< LoQ	< LoQ	107
5 h	417	397	319	358	373
6 h	*	617	1006	1063	895
8 h	383	539	1134	1579	909
10 h	539	617	1171	1590	979
14 h	684	918	1074	1623	1075
28 h	2035	1204	1763	5335	2584
34 h	1442	898	1369	3980	1922
52 h	1717	893	1906	2853	1842

【0070】

表 8：実施例 8 に相当する製剤 0.6 – 0.7 ml のネコの背中への適用後のトルトラズリルスルホンの血清濃度、n = 4、用量、トルトラズリル約 15 mg / BW kg、適用 4 時間後にネックカラーを取り外す

【表 8】

時間	以下の動物番号におけるトルトラズリルスルホンの血清濃度[μ g/L]				平均 [μ g/L]
	0472 D	0470 D	0493 D	0494 D	
適用前	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
1 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
2 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
4 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
5 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
6 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
8 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
10 h	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
14 h	< LoQ	< LoQ	60	43	32
28 h	130	122	308	397	239
34 h	164	143	418	597	331
52 h	470	389	809	1521	797

10

【0071】

データは、活性化合物を含有する製剤をネコの外皮に適用した後に、グルーミング行動の結果として物質が経口で摂取されることを示す；経皮の取込みは見られなかった。襟を取り外す前に測定された血清レベルは、恐らく、適用部位と接触したネックカラーの内側の部位を舐めることによる、少量の経口摂取に起因する。

20

【0072】

各々8mg／体重kgのトルトラズリル用量に相当する体積を、4匹の健康なウサギのわき腹の部位に適用した。列挙した時間で、血液サンプルを取り、血清のアリコートを用いてHPLCにより分析した。適用の4時間後まで、適用部位を舐めるのを防止する拘束器具に動物を固定した。以下のトルトラズリルおよび活性代謝物であるトルトラズリルスルホンの血清濃度を得た：

【0073】

表9：実施例8に相当する製剤1mlのウサギのわき腹への適用後のトルトラズリルの血清濃度、n=4、用量、トルトラズリル10.7-11.2mg／BWkg；動物を適用4時間後まで固定した

30

【表 9】

時間	以下の動物番号におけるトルトラズリルの血清濃度[μ g/L]				平均 [μ g/L]
	2564	2589	2548	2562	
適用前	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
1 h	< LoQ	< LoQ	103	< LoQ	35
2 h	< LoQ	< LoQ	104	< LoQ	35
4 h	< LoQ	< LoQ	100	< LoQ	34
5 h	< LoQ	< LoQ	452	25	126
6 h	56	47	856	91	263
8 h	232	245	2143	949	892
10 h	484	897	3018	1486	1471
14 h	1329	1409	3735	1717	2048
28 h	2992	2548	4692	3035	3317
34 h	4112	2955	4420	2767	3564
52 h	3843	3014	4245	4308	3853

10

【0074】

表10：実施例8に相当する製剤1mlのウサギのわき腹への適用後のトルトラズリルスルホンの血清濃度、n = 4、用量、トルトラズリル10.7 - 11.2 mg / BW kg；動物を適用4時間後まで固定した

20

【表 10】

時間	以下の動物番号におけるトルトラズリルスルホンの血清濃度[μ g/L]				平均 [μ g/L]
	2564	2589	2548	2562	
適用前	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ	< LoQ
1 h	< LoQ	< LoQ	30	< LoQ	35
2 h	< LoQ	< LoQ	31	< LoQ	35
4 h	< LoQ	< LoQ	31	< LoQ	34
5 h	< LoQ	< LoQ	32	< LoQ	126
6 h	< LoQ	< LoQ	31	< LoQ	263
8 h	< LoQ	< LoQ	41	< LoQ	892
10 h	< LoQ	< LoQ	64	< LoQ	1471
14 h	30	26	155	25	2048
28 h	251	223	554	198	3317
34 h	491	391	747	245	3564
52 h	1240	780	1349	709	3853

30

40

【0075】

データは、活性化合物を含有する製剤をウサギの外皮に適用した後に、グルーミング行動の結果として物質が経口で摂取されることを示す；経皮の取込みは見られなかった。

【図面の簡単な説明】

【0076】

【図1】図1は、活性化合物を含有する調製物をネコ（n = 4 - 8）の外皮に適用した後のフルピルチンの血漿濃度を示す。

【図2】図2は、活性化合物を含有する調製物をネコ（n = 4 - 8）の外皮に投与した後のフルピルチンの血漿濃度を示す。データは、フルピルチン塩基1mg / BW kgの用量に標準化した。

50

【図 1】

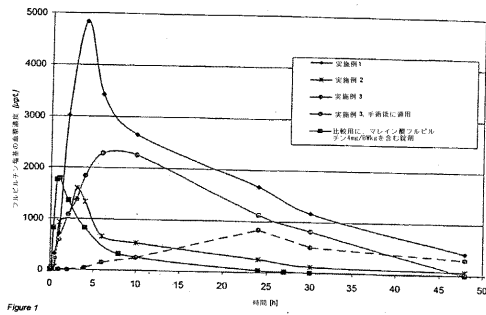


Figure 1

【図 2】

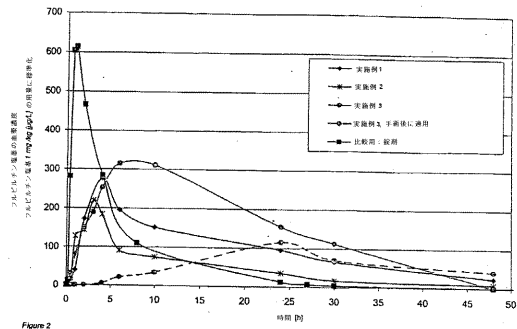


Figure 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/08 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/53		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 402 941 A (VAILLANCOURT ET AL) 6 September 1983 (1983-09-06) column 2, line 40 - line 48	1-3,9,10
X	CÉLINE LAFFONT ET AL: "Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle" INT. J. OF PARASITOLOGY, vol. 31, 2001, pages 1687-1692, XP008057275 the whole document	1-3,9,10
X	WO 00/74714 A (GLENN, GREGORY, M) 14 December 2000 (2000-12-14) claim 19 page 12, line 1 - line 16 -/-	1-3,9,10
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 December 2005		Date of mailing of the international search report 23/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/000067

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/08682 A (ASTA MEDICA AG; BAYER AG; AWD.PHARMA GMBH & CO. KG) 8 February 2001 (2001-02-08) page 15	1-3,5,9, 10
X	US 6 191 143 B1 (WATTS JEFFREY L ET AL) 20 February 2001 (2001-02-20) examples	1-3,5, 8-10
X	WO 97/42954 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; WATTS, JEFFREY, L; WARDLEY, RICHARD, C; ST) 20 November 1997 (1997-11-20) page 10	1-3,5,9, 10
X	WO 99/62519 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; KUHN, MATTHIAS; ROHDE, BETTINA; SCHNABEL, HE) 9 December 1999 (1999-12-09) page 5	1-3,7,9, 10
X	WO 02/14288 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; GREIF, GISELA; BILL, IRIS; MUNDT, HANS-CHRIS) 21 February 2002 (2002-02-21) examples 1-3	1-3,8-10
X	WO 03/101422 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; MERTIN, DIRK; EDINGLOH, MARKUS; DAUBE, GERT;) 11 December 2003 (2003-12-11) examples	1-6,9,10
X	EP 0 659 410 A (ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT) 28 June 1995 (1995-06-28) page 8	1-4,9,10
P,X	WO 2004/047795 A (BAYER HEALTHCARE AG; MERTIN, DIRK; BEDDIES, GERALD; BECKER, SABINE) 10 June 2004 (2004-06-10) examples	1-4,9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/000067

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/000067

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4402941	A	06-09-1983	NONE	
WO 0074714	A	14-12-2000	AU 5315000 A	28-12-2000
WO 0108682	A	08-02-2001	AU 7271700 A	19-02-2001
			BR 0012942 A	09-07-2002
			CA 2314746 A1	03-02-2001
			CN 1399550 A	26-02-2003
			CZ 20020411 A3	12-03-2003
			EP 1242078 A2	25-09-2002
			HR 20020192 A2	29-02-2004
			HU 0301296 A2	28-08-2003
			JP 2003530308 T	14-10-2003
			MX PA02000997 A	14-10-2003
			NO 20020364 A	23-01-2002
			PL 354484 A1	26-01-2004
			SK 1712002 A3	04-03-2003
			ZA 200200493 A	25-02-2003
US 6191143	B1	20-02-2001	US 5929086 A	27-07-1999
WO 9742954	A	20-11-1997	AT 229805 T	15-01-2003
			AU 721819 B2	13-07-2000
			AU 2747097 A	05-12-1997
			DE 69717988 D1	30-01-2003
			DE 69717988 T2	24-07-2003
			DK 898477 T3	24-03-2003
			EP 0898477 A1	03-03-1999
			ES 2188940 T3	01-07-2003
			JP 2000510842 T	22-08-2000
			NZ 332719 A	28-01-2000
			NZ 336873 A	23-02-2001
			TW 477707 B	01-03-2002
WO 9962519	A	09-12-1999	AT 279926 T	15-11-2004
			AU 756372 B2	09-01-2003
			AU 4364299 A	20-12-1999
			BR 9910936 A	06-03-2001
			CA 2333680 A1	09-12-1999
			CN 1304310 A	18-07-2001
			DE 19824483 A1	09-12-1999
			EP 1091740 A1	18-04-2001
			ES 2232143 T3	16-05-2005
			HK 1038702 A1	10-12-2004
			HU 0102007 A2	28-11-2001
			JP 2002516862 T	11-06-2002
			NZ 508513 A	27-09-2002
			PL 344329 A1	22-10-2001
			PT 1091740 T	31-12-2004
			US 6436935 B1	20-08-2002
WO 0214288	A	21-02-2002	AU 7852201 A	25-02-2002
			BR 0113268 A	08-07-2003
			CA 2419471 A1	14-02-2003
			CN 1469868 A	21-01-2004
			DE 10040174 A1	28-02-2002
			EP 1311491 A1	21-05-2003
			HU 0303701 A2	29-03-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/000067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0214288 A		JP 2004506624 T	04-03-2004
		MX PA03001429 A	04-05-2004
		NO 20030585 A	06-02-2003
		NZ 524200 A	25-02-2005
		PL 359709 A1	06-09-2004
		SK 1652003 A3	03-02-2004
		US 2004013699 A1	22-01-2004
		ZA 200301225 A	16-02-2004
WO 03101422 A	11-12-2003	AU 2003242545 A1	19-12-2003
		BR 0311511 A	22-02-2005
		CA 2487648 A1	11-12-2003
		CN 1671361 A	21-09-2005
		DE 10224086 A1	11-12-2003
		EP 1513500 A2	16-03-2005
EP 0659410	A	28-06-1995	NONE
WO 2004047795 A	10-06-2004	AU 2003289876 A1	18-06-2004
		DE 10255415 A1	09-06-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P/EP2005/000067

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/08 A61K31/44 A61K31/47 A61K31/53		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 402 941 A (VAILLANCOURT ET AL) 6. September 1983 (1983-09-06) Spalte 2, Zeile 40 - Zeile 48 -----	1-3,9,10
X	CÉLINE LAFFONT ET AL: "Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle" INT. J. OF PARASITOLOGY, Bd. 31, 2001, Seiten 1687-1692, XP008057275 das ganze Dokument -----	1-3,9,10
X	WO 00/74714 A (GLENN, GREGORY, M) 14. Dezember 2000 (2000-12-14) Anspruch 19 Seite 12, Zeile 1 - Zeile 16 ----- -/-	1-3,9,10
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 14. Dezember 2005		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 23/12/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Boulois, D

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000067

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/08682 A (ASTA MEDICA AG; BAYER AG; AWD.PHARMA GMBH & CO. KG) 8. Februar 2001 (2001-02-08) Seite 15	1-3,5,9, 10
X	US 6 191 143 B1 (WATTS JEFFREY L ET AL) 20. Februar 2001 (2001-02-20) Beispiele	1-3,5, 8-10
X	WO 97/42954 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; WATTS, JEFFREY, L; WARDLEY, RICHARD, C; ST) 20. November 1997 (1997-11-20) Seite 10	1-3,5,9, 10
X	WO 99/62519 A (BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; KUHN, MATTHIAS; ROHDE, BETTINA; SCHNABEL, HE) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 5	1-3,7,9, 10
X	WO 02/14288 A (BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; GREIF, GISELA; BILL, IRIS; MUNDT, HANS-CHRIS) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Beispiele 1-3	1-3,8-10
X	WO 03/101422 A (BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; MERTIN, DIRK; EDINGLOH, MARKUS; DAUBE, GERT;) 11. Dezember 2003 (2003-12-11) Beispiele	1-6,9,10
X	EP 0 659 410 A (ASTA MEDICA AKTIENGESSELLSCHAFT) 28. Juni 1995 (1995-06-28) Seite 8	1-4,9,10
P,X	WO 2004/047795 A (BAYER HEALTHCARE AG; MERTIN, DIRK; BEDDIES, GERALD; BECKER, SABINE) 10. Juni 2004 (2004-06-10) Beispiele	1-4,9,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000067

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000067

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4402941	A	06-09-1983	KEINE	
WO 0074714	A	14-12-2000	AU 5315000 A	28-12-2000
WO 0108682	A	08-02-2001	AU 7271700 A	19-02-2001
			BR 0012942 A	09-07-2002
			CA 2314746 A1	03-02-2001
			CN 1399550 A	26-02-2003
			CZ 20020411 A3	12-03-2003
			EP 1242078 A2	25-09-2002
			HR 20020192 A2	29-02-2004
			HU 0301296 A2	28-08-2003
			JP 2003530308 T	14-10-2003
			MX PA02000997 A	14-10-2003
			NO 20020364 A	23-01-2002
			PL 354484 A1	26-01-2004
			SK 1712002 A3	04-03-2003
			ZA 200200493 A	25-02-2003
US 6191143	B1	20-02-2001	US 5929086 A	27-07-1999
WO 9742954	A	20-11-1997	AT 229805 T	15-01-2003
			AU 721819 B2	13-07-2000
			AU 2747097 A	05-12-1997
			DE 69717988 D1	30-01-2003
			DE 69717988 T2	24-07-2003
			DK 898477 T3	24-03-2003
			EP 0898477 A1	03-03-1999
			ES 2188940 T3	01-07-2003
			JP 2000510842 T	22-08-2000
			NZ 332719 A	28-01-2000
			NZ 336873 A	23-02-2001
			TW 477707 B	01-03-2002
WO 9962519	A	09-12-1999	AT 279926 T	15-11-2004
			AU 756372 B2	09-01-2003
			AU 4364299 A	20-12-1999
			BR 9910936 A	06-03-2001
			CA 2333680 A1	09-12-1999
			CN 1304310 A	18-07-2001
			DE 19824483 A1	09-12-1999
			EP 1091740 A1	18-04-2001
			ES 2232143 T3	16-05-2005
			HK 1038702 A1	10-12-2004
			HU 0102007 A2	28-11-2001
			JP 2002516862 T	11-06-2002
			NZ 508513 A	27-09-2002
			PL 344329 A1	22-10-2001
			PT 1091740 T	31-12-2004
			US 6436935 B1	20-08-2002
WO 0214288	A	21-02-2002	AU 7852201 A	25-02-2002
			BR 0113268 A	08-07-2003
			CA 2419471 A1	14-02-2003
			CN 1469868 A	21-01-2004
			DE 10040174 A1	28-02-2002
			EP 1311491 A1	21-05-2003
			HU 0303701 A2	29-03-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000067

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 0214288 A		JP 2004506624 T	04-03-2004	
		MX PA03001429 A	04-05-2004	
		NO 20030585 A	06-02-2003	
		NZ 524200 A	25-02-2005	
		PL 359709 A1	06-09-2004	
		SK 1652003 A3	03-02-2004	
		US 2004013699 A1	22-01-2004	
		ZA 200301225 A	16-02-2004	
WO 03101422 A	11-12-2003	AU 2003242545 A1	19-12-2003	
		BR 0311511 A	22-02-2005	
		CA 2487648 A1	11-12-2003	
		CN 1671361 A	21-09-2005	
		DE 10224086 A1	11-12-2003	
		EP 1513500 A2	16-03-2005	
EP 0659410	A	28-06-1995	KEINE	
WO 2004047795	A	10-06-2004	AU 2003289876 A1	18-06-2004
			DE 10255415 A1	09-06-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 33/00 (2006.01)		A 6 1 P 33/00	1 7 1	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 K 9/08		
A 6 1 K 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/14		
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ディルク・メルティン
ドイツ連邦共和国デー 4 0 7 6 4 ランゲンフェルト、オスカル・エアプスレー・シュトラセ 7 番

(72)発明者 ゲラルト・ベッディース
ドイツ連邦共和国デー 4 0 5 9 3 デュッセルドルフ、ウアデンバッハー・ドルフシュトラセ 1 7 番

(72)発明者 イリス・ヘープ
ドイツ連邦共和国デー 5 0 8 5 9 ケルン、グリュナー・ヴェーク 7 アー番

(72)発明者 ニコラウス・コヴォリック
ドイツ連邦共和国デー 5 2 3 9 9 メルツェニッヒ・ギルベルスラート、リングシュトラセ 1 7 アー番

F ターム (参考) 4C076 AA13 BB01 BB31 CC32 CC34 DD24 DD37E DD46A FF17
4C086 AA01 AA02 BC17 BC29 BC64 MA01 MA04 MA16 MA52 MA63
NA06 NA09 ZB32 ZB38 ZC61 ZC64