



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0032459  
 (43) 공개일자 2012년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/415* (2006.01) *A61P 33/14* (2006.01)  
*A01N 47/02* (2006.01) *A01P 7/04* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7021758  
 (22) 출원일자(국제) 2010년02월15일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2011년09월16일  
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2010/000263  
 (87) 국제공개번호 WO 2010/092355  
 국제공개일자 2010년08월19일  
 (30) 우선권주장  
 333/MUM/2009 2009년02월16일 인도(IN)  
 61/161,361 2009년03월18일 미국(US)

(71) 출원인  
**시플라 리미티드**  
 인도 뭄바이 400 008 뭄바이 센트럴  
**큐이다. 이티에이엘 엘티디**  
 영국 노팅햄 엔쥐1 1취에프 페니콧 스트리트 바이  
 오시티 노팅햄  
 (72) 발명자  
**말호트라 지나**  
 인도 마하라슈트라 뭄바이 400 010 마즈가온 오  
 퍼짓 마즈가온 포스트 오피스 4 엔터스 하우스  
**를라 아마르**  
 인도 마하라슈트라 뭄바이 400 005 콜라바 쿠페  
 파라데 13티에이치 플로어 131 메이커 타워즈 엘  
**도넬리 마틴 베네딕트 조지**  
 영국 노팅햄 엔쥐1 1취에프 페니콧 스트리트 바이  
 오시티 노팅햄 큐이다. 이티에이엘 엘티디  
 (74) 대리인  
**오국진**

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **국소용 조성물**

**(57) 요약**

기생충으로 감염된 동물의 치료 및 보호를 위한, 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 적어도 하나의 계면활성제 및 적어도 하나의 결정화 억제제를 포함하는 국소용 조성물.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 적어도 하나의 계면활성제 및 적어도 하나의 결정화 억제제를 포함하는 국소용 조성물로서, 상기 조성물의 인화점이 적어도 40 °C인 국소용 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 조성물의 인화점이 약 45 °C 내지 약 55 °C의 범위인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 계면활성제가 상기 조성물의 1 내지 20 중량% 범위의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화 억제제가 상기 조성물의 1 내지 20 중량% 범위의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60 및/또는 폴리소르베이트 80과 같은 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화된 에스테르; 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체; 프로필렌 글리콜; 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트와 같은 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르; 올레오일 마크로폴 글리세라이드; 카프릴로카프로일 마크로폴 글리세라이드; 폴리에틸렌 글리콜; 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체; 또는 이들의 조합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리에틸렌 글리콜 수소화된 피마자유인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정화 억제제가 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨, 폴리옥시에틸렌화된 소르비탄 에스테르; 레시틴, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스; 메타크릴레이트와 같은 아크릴 유도체; 음이온성, 양이온성 또는 음이온성 계면활성제; 또는 이들의 조합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정화 억제제가 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 유기 용매 및 적어도 하나의 유기 공용매를 추가로 포함하는 국소용 조성물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 공용매가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알코올인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 공용매가 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 공용매가 상기 조성물의 2 중량% 내지 15 중량% 범위의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 용매가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알코올 공용매가 아닌 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 용매가 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 16**

피프로닐, 피프로닐 이외의 적어도 하나의 항-기생충제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 적어도 하나의 계면활성제 및 적어도 하나의 결정화 억제제를 포함하는 국소용 조성물로서, 상기 조성물의 인화점이 적어도 40 °C인 국소용 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 추가의 항-기생충제가 피리프록시펜스, 히드로프렌, 시로마진, 루페누론 및 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아, 아자디라크틴, 디오페놀란, 페녹시카르브, 히드로프렌, 키노프렌, S-메토프렌, 피리프록시펜, 테트라히드로아자디라크틴, 및 4-클로로-2-(2-클로로-2-메틸-프로필)-5-(6-요오도-3-피리디닐메톡시)-피리딘진-3(2H)-온, 클로르플루아주론, 시로마진, 디플루벤주론, 플루아주론, 플루시클록수론, 플루페녹수론, 헥사플루무론, 루페누론, 테부페노자이드, 테플루벤주론, 트리플루무론, 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)우레아, 1-(2,6-디플루오로-벤조일)-3-(2-플루오로-4-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)-페닐)우레아 및 1-(2,6-디플루오로-벤조일)-3-(2-플루오로-4-트리플루오로-메틸)페닐)우레아를 포함하는 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 항-기생충제가 S-메토프렌 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 것을 특징으로 하는 국소용 조성물.

**청구항 19**

조성물의 약 9.7 중량% 함량의 피프로닐; 약 5.0 중량% 내지 약 7.5 중량% 함량의 에탄올; 약 0.02 중량% 함량의 부틸화된 히드록실아니솔; 약 0.01 중량% 함량의 부틸화된 히드록실톨루엔; 약 5.0 중량% 또는 약 7.5 중량% 함량의 폴리에틸렌 글리콜 1000; 약 5.0 중량% 함량의 폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유; 및 조성물 총 부피를 형성하는 함량의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 국소용 구충 조성물.

**청구항 20**

조성물의 약 9.8 중량% 함량의 피프로닐; 약 11.8 중량% 함량의 S-메토프렌; 약 5.0 중량% 내지 약 7.5 중량% 함량의 에탄올; 약 0.02 중량% 함량의 부틸화된 히드록실아니솔; 약 0.01 중량% 함량의 부틸화된 히드록실톨루엔; 약 5.0 중량% 내지 약 7.5 중량% 함량의 폴리에틸렌 글리콜 1000; 약 5.0 중량% 함량의 폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유; 및 조성물 총 부피를 형성하는 함량의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 국

소용 구충 조성물.

**청구항 21**

조성물의 약 9.8 중량% 함량의 피프로닐; 약 8.8 중량% 함량의 S-메토프렌; 약 5.0 중량% 내지 약 7.5 중량% 함량의 에탄올; 약 0.02 중량% 함량의 부틸화된 히드록실아니솔; 약 0.01 중량% 함량의 부틸화된 히드록실톨루엔; 약 5.0 중량% 내지 약 7.5 중량% 함량의 폴리에틸렌 글리콜 1000; 약 5.0 중량% 함량의 폴리에틸렌 글리콜 60 수산화된 피마자유; 및 조성물 중 부피를 형성하는 함량의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함하는 국소용 구충 조성물.

**청구항 22**

항-기생충제로서의 사용을 위한 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 국소용 조성물.

**청구항 23**

항-기생충제로서의 사용을 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 국소용 조성물의 용도.

**청구항 24**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 국소용 조성물의 유효량을 기생충 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 기생충 감염의 치료방법.

**청구항 25**

유효한 양의 계면활성제 및 결정화 억제제를 사용하는 것을 포함하는, 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 안정성을 증진시키는 방법.

**청구항 26**

유효한 양의 계면활성제, 결정화 억제제, 유기 용매 및 유기 공용매를 사용하는 것을 포함하는, 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소용 조성물의 인화점을 증가시키는 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 국소용 조성물의 제조방법.

**청구항 28**

실질적으로 여기에서 기술되고 또한 실시예로 설명된 국소용 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 기생충에 감염되거나 혹은 기생충에 감염될 가능성이 있는 동물의 치료 및 보호를 위한 국소용 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 목적은 동물의 치료 및 보호용 구충 조성물을 제공하는 것이다.

**배경기술**

[0002] 애완동물은 개 및 고양이 벼룩(크테노세팔리데스 펠리스(Ctenocephalides felis), 크테노세팔리데스 종(Ctenocephalides sp.), 등), 진드기(리피케팔루스 종(Rhipicephalus sp.), 익소드 종(Ixodes sp.), 더마센타 종(Dermacentor sp.), 앰블리오마 종(Amblyoma sp.) 등), 혹(galls) (데모텍스 종(Demodex sp.), 사르콥테스 종(Sarcoptes sp.), 오토텍테스 종(Otodectes sp.) 등)과 같은 하나 이상의 기생충에 자주 감염된다.

[0003] 벼룩은 동물에게 막대한 스트레스를 가하며, 건강에 유해하다. 더욱이, 벼룩은 개조충(dog tapeworm)(디필리디움 카니눔(Dipylidium caninum))과 같은 병원성 미생물의 매개체이며, 또한 사람을 공격할 수도 있다. 유사하게, 진드기(ticks)도 동물에게 스트레스를 가하며, 건강에 유해하다. 이들은 또한 인간에게도 유해할 수 있다. 그러나, 진드기의 가장 심각한 문제점은 이들이 인간만큼 동물에게 영향을 줄 수 있는 병원성 미생물의

매개체라는 것이다.

- [0004] 회피를 필요로 하는 주요 질환 중, 보렐리오스병(borrelioses)(보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*)에 의해 야기되는 라임(Lyme) 질환), 바베시오스병(babesiosis)(혹은 바베시아 종(*Babesia sp.*)에 의해 야기되는 피로플라즈마병(piroplasmoses)) 및 리켓치오스병(rickettsiosis)(또한 록키산홍반열로도 알려져 있다)에 대한 언급이 주어질 수 있다. 진드기는 또한 마비성 및 염증성의 성질을 갖는 독소를 유리할 수 있으며, 이들 독소는 때때로 치명적이다. 끝으로, 혹(galls)은 이들 기생충에 작용하는 활성 성분이 거의 없기 때문에 싸우기 특히 곤란하며, 또한 이들은 빈번한 치료를 필요로 한다.
- [0005] 현재, 몇몇의 더 또는 덜 활성의 살충제가 사용되고 있다. 그러나, 약물 내성이 자주 이들의 사용과 연관되며, 예를 들어 카르바메이트류, 유기인 화합물류, 및 피레스로이드류(pyrethroids)의 사용시 약물 내성이 연관된다.
- [0006] 1-N-페닐피라졸 계열의 새로운 군의 살충제가 W087/03781, EP295117 및 EP352944에 기술된 바 있다. 이들 특허에 정의된 화합물 군은 매우 강력하고, 이들 중 하나인 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>페닐]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub> 피라졸은 일반명이 피프로닐이고, 구충 활성을 포함한 매우 광범위한 스펙트럼의 활성을 갖는 것으로 입증된 바 있으며, 작물 기생충뿐만 아니라 포유동물의 체외기생충, 특히 이에 제한되는 것은 아니나 벼룩 및 진드기에 대하여도 특히 효과적이다.
- [0007] 피프로닐의 상업적으로 시판되는 제제는 Merial, Inc의 FRONTLINE<sup>(R)</sup>, 프랑스 리옹 소재의 Aventis CropScience S.A.의 TREMIDOR<sup>(R)</sup>, TOP SPOT<sup>(R)</sup> 및 ADONIS<sup>(R)</sup> 이다.
- [0008] US6395765(Merial Lyons, 1996년 9월 25일 출원)은 피프로닐을 포함하는 즉시-사용가능한(ready-to-use) 용액 형태의 국소용 조성물을 개시하고 있다.
- [0009] US6482425(Merial Lyons, 1999년 3월 17일 출원)은 피프로닐 및 아버멕틴(ivermectin), 아바멕틴(abamectin) 및 도라멕틴(doramectin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 마크로시클릭 계 화합물의 구충제(endectocidal parasiticide)를 함유하는 점적(spot-on) 조성물을 개시하고 있다;
- [0010] US6797724(Merial Lyons, 2002년 4월 11일 출원)은 페닐피라졸 및 다른 첨가제로 분해; 예를 들어 생분해, 광분해 혹은 화학적으로 분해되는 화합물을 포함하는, 직접 피부상에 뿌림(pour-on skin)용 용액을 개시하고 있다.
- [0011] EP0296381(Bayer AG, 1988년 12월 28일 출원)은 농업, 공중 보건 및 수의과용 의약 분야에서 살충 활성을 갖는 피라졸 화합물을 개시하고 있다. 부필루스 마이크로플러스(*Boophilus microplus*)가 많은 표적들 중 하나로 언급되어 있다.
- [0012] 피라졸 화합물을 투여하는 다른 방법은 치료제를 경구 수송을 위한 고체 또는 액체 매트릭스에 넣는 것을 포함한다. 이들 방법은 저작가능한 약물-수송 제제(W02004016252, Merial Limited, 2003년 8월 14일 출원)을 포함한다. 경구용 제제와 연관된 문제점은 치료제가 자주 좋지않은 맛, 향, 또는 구강-느낌을 상기 제제에 제공한다는 점이며, 이는 특히 동물에서 경구 제제가 거부되는 원인이 된다.
- [0013] 특허 출원 AU16427/95는 피프로닐을 포함한 다양한 형태의 다수의 살충제 또는 구충제 중 아버멕틴, 이버멕틴 또는 목시텍틴과, 이러한 종류의 치환된 1-N-피라졸 유도체와의 조합을 언급하고 있으나, 이러한 조합을 포함하는 조성물에 관하여 어떠한 정보도 제공하지 않고 있으며 또한 잠재적으로 공격될 수 있는 수많은 기생충 중 특정 조합에 의한 감수성 있는 표적에 관한 특징을 제공하지 않고 있다.
- [0014] 선행 문헌의 항-기생충 제제 대부분은 (저분자량 폴리비닐피롤리돈, 비닐 아세테이트와 비닐 피롤리돈의 공중합체, 및 폴리옥시에틸렌화된 소르비탄 에스테르와 같은) 결정화 억제제를 사용한다.
- [0015] 어떠한 이론에도 근거하지 않고, 계면활성제가 결정화 억제제와 조합하여 사용될 수 있다는 것이 알려져 있으며, 원하는 목적에 부응하는데 있어서 다양한 계면활성제 및 결정화 억제제 사이의 부조화 때문에, 특정 결정화 억제제와 조합되는 계면활성제의 선택이 시도되고 있다.
- [0016] 계면활성제의 부적절한 선택은 결정화 억제제의 억제 효과를 감소시킬 수 있으며, 또한 생성물에서 원하는 목적을 방해할 수 있다. 예를 들어, 비이온성 PEG-10-올일에테르 및 헥사데실피리디늄 양이온은 결정화에 대한 PVP의 저해 효과를 감소시킨다(K. H. Ziller et al., Control of crystal growth in drug suspensions, 1988, Drug Development and Industrial Pharmacy, 14 (15-17), 2341-2370).

- [0017] 또한, 몇몇의 중합체의 존재하에서, 계면활성제 분자들은 중합체와 회합하여 계면활성제-중합체 응집체(복합체)를 형성할 수 있다. (Fang Li. Et. al., 1998, Colloid Polym Sci 276:1-10).
- [0018] 몇몇의 계면활성제는 그러나 약물에 대한 결정화 억제제의 보호 활성을 거의 완전히 방해할 수 있다. 예를 들어, 계면활성제 '헥사데실 설페이트'는 수성 상에서 PVP와 응집하고, 따라서 PVP가 약물 분자에 대한 보호 층을 형성하지 못하게 한다.
- [0019] 아세트아미노펜을 사용한 특정 예에서(Saito, S., T. Taniguchi and K. Kitamura. J. Coll. Int. Sci. 37 (1971), 154-164), 계면활성제는 약물 표면에 결정화 억제제의 보호 층의 구조를 교란시킬 수 있으며, 이는 아세트아미노펜의 추가적인 결정화로 이어진다.
- [0020] 상기 조합은 또한 항-기생충 조성물의 용매 시스템과 혼화될 수 있고 적합하여야만 한다.
- [0021] 따라서, 선행기술의 단점을 극복하기 위하여, 항기생충 제제에 있어서 결정화 억제제와 계면활성제의 적절한 조합을 선택하는데 대한 지속적인 필요성이 여전히 존재한다.
- [0022] 또한, 피프로닐 제제가 GB 2 331 242 A에 개시되어 있으며, 이는 또한 피프로닐과 다른 항-기생충제의 조합을 개시하고 있다. 또한, GB 2 317 264 A는 IGR(곤충 성장 조절제(insect growth regulator)) 화합물, 예를 들어 메토프렌을 추가적으로 포함하는 피프로닐 제제를 개시하고 있다.
- [0023] 그러나, 이들 공지의 제제가 갖는 문제점은 이들이 공기중에서 가연성 혼합물을 형성할 수 있는 가장 낮은 온도인 인화점이 상대적으로 낮다는 점이다. FRONTLINE<sup>®</sup> PLUS FOR DOGS 제제에 대한 물질안전보건자료는 이 제제의 인화점이 36°C (97°F)임을 나타내고 있다. 36°C에서 가연성 혼합물을 형성하는 액체는 가정에서의 사용 과정에서, 또한 제조, 분배, 및 저장 과정에서 안전성 위험을 제공하며, 이는 많은 국가에서의 온도가 여름 동안 이 수준을 초과하기 때문이다. 그러므로, 더 높은 인화점을 갖는 따라서 증진된 안전성 프로파일 가지면서 구충 효능을 보유하는, 피프로닐을 포함하는 효과적인 구충 제제에 대한 필요성이 존재한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0024] **발명의 목적**
- [0025] 본 발명의 목적은 국소용 조성물을 제공하는 것이며, 상기 조성물은 국소적으로 적용될 때, 유의한 기간에 걸쳐 어떠한 결정화 현상을 회피함과 동시에, 동물의 전체 몸에 걸쳐 퍼진 후 건조된다.
- [0026] 본 발명의 다른 목적은 동물의 치료 및 보호를 위한 국소용 구충 조성물을 제공하는 것이며, 이들 조성물은 우수한 효과를 가짐과 동시에 사용하기에 용이하다.
- [0027] 본 발명의 또다른 목적은 동물의 크기 및 모피(coat)의 성질에 관계없이, 모든 종류의 가축에 대하여 사용하기에 용이한 국소용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 또다른 목적은 유효하고 또한 동물의 전체 몸에 걸쳐 뿌릴 필요가 없는 국소용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0029] 본 발명의 또다른 목적은, 건조 후에, 우수한 외관 및 적용 후의 끈적이지 않는 모피의 느낌을 제공하는 국소용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0030] 또다른 목적은 구충 효능을 유지하면서 증진된 안전성을 갖는 피프로닐을 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.
- [0031] 본 발명의 또다른 목적은 제조가 용이한 국소용 조성물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0032] **발명의 요약**
- [0033] 본 발명에 따라, 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 적어도 하나의 결정화 억제제 및 적어도 하나의 계면활성제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 국소용 조성물이 제공된다.
- [0034] 일 구현예에서, 상기 국소용 조성물은 피프로닐 이외에 적어도 하나의 다른 항-기생충제를 추가로 포함한다.



- [0035] 일 구현예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 피프로닐 및 S-메토프렌 또는 그의 염을 포함한다.
- [0036] 다른 구현예에서, 본 발명은 동물에서 기생충 감염의 치료방법을 제공한다.
- [0037] 추가의 구현예에서, 본 발명은 피프로닐 및 선택적으로 적어도 하나의 항-기생충제를 포함하는 국소용 조성물의 안정성을 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0038] 추가의 특정 구현예에서, 본 발명은 피프로닐 및 S-메토프렌을 포함하는 국소용 조성물의 안정성을 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0039] 본 발명은 또한 국소용 조성물의 제조방법을 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0040] **상세한 설명**
- [0041] 상기에서 기술된 바와 같이, 효능적이고, 사용하기에 용이하고, 증진된 안전성 프로파일을 갖고, 또한 유의한 기간에 걸쳐 활성물질의 결정화를 회피하는 국소용 구충 조성물에 대한 지속적인 필요성이 존재한다.
- [0042] 놀랍게도, 폴리옥시에틸렌화된 피마자유 유도체와 같은 계면활성제 및 결정화 억제제의 적절한 조합이 유의한 기간에 걸쳐 활성물질의 결정화의 억제를 야기한다는 것이 발견되었다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "국소용 조성물"(혹은 동의어적으로 "국소용 구충 조성물" 또는 제제)은 포유동물의 각질 조직에 국소적으로 적용될 수 있는 조성물을 말한다. 이러한 조성물의 예는 분산액, 용액, 에멀전, 현탁액, 연고제, 크림, 페이스트(paste), 겔, 로오손을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0044] 조성물 중 피프로닐 또는 그의 유도체의 함량은 상기 국소용 조성물의 바람직하게는 5 중량% 내지 20 중량%, 더욱 바람직하게는 5 중량% 내지 15 중량%, 가장 바람직하게는 8 중량% 내지 12 중량%이다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염" (또는 동의적으로 "염")은 용매화물, 수화물, 에난티오머, 유도체, 결정다형체, 프로드럭(prodrugs)을 말한다. 특히, 피프로닐의 어떠한 수의학적으로 허용가능한 유도체도 사용될 수 있다.
- [0046] 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체는 다양한 소수성 및 친수성 성분들의 복합 혼합물(complex mixtures)이다. 이들 화합물들은 경구적, 국소적, 및 비경구적 약학 제제에서 사용이 승인된 비-이온성 계면활성제이다. 상기 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체는 오일 또는 소수성 약물을 함유하는 수성 액상 제제의 제조를 위하여 유화제 및 가용화제로서 주로 사용된다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 이들 화합물들의 예는 폴리옥시에틸렌 5 피마자유 (애코논(Acconon) CA-5), 폴리옥시에틸렌 9 피마자유 (애코논(Acconon) CA-9), 폴리옥시에틸렌 15 피마자유 (애코논(Acconon) CA-15), 폴리옥시에틸렌 35 피마자유 (크레모포어(Cremophor) EL, 크레모포어(Cremophor) ELP, 에토카스(Etocas) 35), 폴리옥시에틸렌 40 피마자유, 폴리옥실 40 수소화된 피마자유 (크레모포어(Cremophor) RH 40, 에멀긴(Emulgin) HRE 40), 폴리옥실 40 수소화된 피마자유 (에멀긴(Emulgin) HRE 60)으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌화된 피마자유 유도체이다.
- [0047] 국소용 조성물 중, 상기 계면활성제 특히 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체의 함량은, 국소용 조성물의 바람직하게는 1 내지 20 중량%, 더욱 바람직하게는 2 중량% 내지 15 중량%, 가장 바람직하게는 2 중량% 내지 10 중량%의 범위이다.
- [0048] 본 발명에 따른 국소용 구충 조성물이 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화된 에스테르와 같은 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60 및 폴리소르베이트 80); 프로필렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르(예를 들어, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트); 올레오일 마크로콜 글리세라이드(예를 들어, 라브라필); 카프릴코카프로일 마크로콜 글리세라이드(예를 들어, 라브라솔); 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 PEG 600, PEG 6000); 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 공중합체(예를 들어, 폴록사머) 또는 이들의 조합물로부터 선택되거나 이에 제한되지 않는 계면활성제를 사용하여 달성될 수 있다는 것은 당업자에게 잘 이해될 것이다.
- [0049] 결정화 억제제는 용기 또는 동물의 털 또는 피부에서 상기 국소용 조성물로부터 약물의 결정화를 방지하는 성분이다.
- [0050] 본 발명에 따른 국소용 조성물은 하나 이상의 결정화 억제제를 포함할 수 있다. 상기 또는 각각의 결정화 억제

제는 바람직하게는 단계 (i) 내지 (iii)를 갖는 하기 시험을 만족한다: (i) 적어도 하나의 결정화 억제제를 10 중량%의 함량으로 포함하는 본 발명의 국소용 조성물 0.5 ml를 개방된 페트리디쉬에 20℃에서 놓는다; (ii) 상기 놓여진 조성물을 20분 간격으로 관찰한다; 및 (iii) 조성물을 놓고 3 시간 이내에 육안으로 아무런 결정도 관찰되지 않는다.

[0051] 더욱 바람직하게는, 국소용 조성물 중의 결정화 억제제의 함량은 상기 국소용 조성물의 1 내지 20 중량%, 더욱 바람직하게는 2 중량% 내지 15 중량%, 가장 바람직하게는 2 중량% 내지 10 중량%이다.

[0052] 본 발명에서 사용된 결정화 억제제는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨, 폴리옥시에틸렌화된 소르비탄 에스테르; 레시틴, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스; 메타크릴레이트와 같은 아크릴 유도체, 라우릴-치환된 베타인 (betaine) 유도체로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 폴리에틸렌 글리콜이 바람직하다.

[0053] 선택적으로, 또는 상기한 것에 추가하여, 상기 결정화 억제제는 비이온성, 양이온성 및/또는 음이온성 계면활성제일 수 있다.

[0054] 다른 바람직한 구현예에 따라, 상기 국소용 조성물은 S-메토프렌(S-methoprene), 피리프록시펜스 (pyriproxyfens), 히드로프렌(hydroprene), 시로마진(cyromazine), 루페누론(lufenuron) 및 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐우레아와 같은 곤충 성장 조절제; 아자디라크틴 (azadirachtin), 디오페놀란(diopfenolan), 페녹시카르브(fenoxycarb), 히드로프렌(hydroprene), 키노프렌 (kinoprene), 메토프렌(methoprene), 피리프록시펜(pyriproxyfen), 테트라히드로아자디라크틴 (tetrahydroazadirachtin), 및 4-클로로-2-(2-클로로-2-메틸-프로필)-5-(6-요오도-3-피리딜메톡시)-피리디진-3(2H)-온과 같은 유충 호르몬을 모방(mimics)하는 화합물; 클로르플루아주론(chlorfluazuron), 시로마진 (cyromazine), 디플루벤주론(diflubenzuron), 플루아주론(fluzuron), 플루시클록수론(flucyclozuron), 플루페녹수론(flufenoxuron), 헥사플루무론(hexaflumuron), 루페누론(lufenuron), 테부페노자이드(tebufenozide), 테플루벤주론(teflubenzuron), 트리플루무론(triflumuron), 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐우레아, 1-(2,6-디플루오로-벤조일)-3-(2-플루오로-4-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)-페닐우레아 및 1-(2,6-디플루오로-벤조일)-3-(2-플루오로-4-트리플루오로-메틸)페닐우레아와 같은 키틴-합성 억제제, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 결정다형체 또는 약학적으로 허용가능한 프로드럭으로부터 선택되나, 이에 제한되지 않는, 하나 이상의 추가의 항-기생충제를 추가로 포함한다. 예시적인 조합은 피프로닐과 S-메토프렌이다.

[0055] 일 구현예에서, 조성물 중 상기 추가의 항-기생충제의 함량은 상기 조성물의 1 중량% 내지 25 중량%, 바람직하게는 2 중량% 내지 20 중량%, 더욱 바람직하게는 5 중량% 내지 15 중량%, 및 가장 바람직하게는 8 중량% 내지 12 중량%이다.

[0056] 상기 국소용 조성물은 바람직하게는 유기 용매를 추가로 포함한다. 상기 유기 용매는 바람직하게는 10 내지 40, 더욱 바람직하게는 10 내지 35, 가장 바람직하게는 15 내지 30의 유전상수를 갖는다. 총 조성물 중 유기 용매 (및 하기에 언급되는 공용매)의 함량은 바람직하게는 상기 조성물의 약 100 중량% 까지의 잔량을 나타낸다.

[0057] 상기 국소용 조성물은 100℃ 이하; 바람직하게는 80℃ 이하의 끓는점을 바람직하게 갖고; 10 내지 40, 가장 바람직하게는 15 내지 30의 유전상수를 바람직하게 갖는 유기 공용매를 추가로 포함한다. 유기 공용매와 유기 용매(존재할 때)의 w/w 비는 약 1/15 내지 약 1/2로 상기 조성물 중에 바람직하게 존재한다. 상기 공용매는 건조를 촉진하기 위하여 바람직하게는 휘발성이고, 물 및/또는 상기 용매와 혼화한다.

[0058] 본 발명에 따른 국소용 조성물에 사용되는 유기 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 부틸 디글리콜, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 모노메틸아세트아미드, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 벤질 알코올, 액상 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 2-피롤리돈, 특히 N-메틸피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 또는 적어도 2개의 이들 용매들의 혼합물로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 용매는 글리콜 에테르, 특히 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르 및 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르로부터 선택된다. 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(예를 들어, 트랜스큐틀 P)가 가장 바람직하다.



- [0059] 그러나, 일 구현예에서, 상기 유기 용매는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알코올 공용매가 아니다.
- [0060] 특히 바람직한 구현예에서, 상기 유기 공용매는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알코올이다. 상기 유기 공용매의 바람직한 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 및 이들의 조합을 포함한다. 에탄올이 가장 바람직한 공용매이다.
- [0061] 본 발명과 관련하여, 상기 공용매는 상기 조성물의 바람직하게는 20 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 15 중량% 이하, 가장 바람직하게는 10 중량% 이하로 포함한다. 바람직하게는 상기 조성물 중 적어도 1 중량%의 공용매가 존재한다. 가장 바람직하게는, 상기 조성물 중 적어도 2 중량%의 공용매가 존재한다.
- [0062] 항산화제로서, 부틸화된 히드록시아니솔(BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산, 소듐 메타비설파이트(sodium metabisulphite), 프로필 갈레이트, 소듐 티오설파이트, 이들 항산화제들의 혼합물과 같은 표준적인 물질들이 사용될 수 있다.
- [0063] 상기 조성물은 바람직하게는 항산화제를 포함한다. 본 발명에 따른 국소용 조성물 중 항산화제의 함량은 바람직하게는 상기 조성물의 0.005 내지 1 중량%, 더욱 바람직하게는 상기 조성물의 0.005 내지 0.05 중량%의 범위이다. 특히 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 약 0.03 중량%의 항산화제를 포함한다.
- [0064] 적절한 항산화제의 예는 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 푸메르산, 말산, 구연산, 소듐 아스코르베이트, 소듐 메타비설파이트(sodium metabisulfate), n-프로필 갈레이트, 모노티오글리세롤 및 이들의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 항산화제는 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에서, 적어도 하나의 항산화제는 부틸화된 히드록시아니솔(바람직하게는 상기 조성물의 약 0.02 중량%의 함량으로) 및 부틸화된 히드록시톨루엔(바람직하게는 상기 조성물의 약 0.01 중량%의 함량으로)을 포함하거나 혹은 이들로 구성된다.
- [0065] 물이 바람직하지는 않을지라도, 본 발명에 따른 국소용 조성물은 상기 조성물의 0 내지 30 중량%, 바람직하게는 상기 조성물의 0 내지 5 중량%의 비율로 물을 선택적으로 함유할 수 있다.
- [0066] 오일이 본 발명의 국소용 조성물에 유리하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 미네랄 오일과 같은 중질유(heavy oils) 또는 옥수수유, 대두유, 및 땅콩유를 포함한 식물유, 및 파라핀성 또는 방향족 탄화수소와 같은 석유 분획물이 사용될 수 있다.
- [0067] 본 발명에 따라 제제화된 조성물은 높은 농도의 활성성분에도 불구하고, 털이나 피부 상에 결정화 및 모피의 확장적 외관의 지속이 없이, 즉 서로 달라붙거나 끈적끈적한 외관을 갖는 경향이 없이 탈성된다.
- [0068] 본 발명의 구충 조성물은 놀랍게도 36°C (97°F) 보다 높은 인화점을 갖는다. 특히, 본 발명의 조성물은 약 45°C 내지 약 55°C의 인화점을 갖는 것으로 나타났으며, 따라서 종래의 공지된 조성물에 비하여 더욱 안전하다. 본 발명의 조성물은 또한 구충 효능을 보유한다.
- [0069] 본 발명에 따라 본 명세서에서 사용되는 용어 "인화점"은 국소용 조성물이 가연성 혼합물을 형성할 수 있는 최소 온도(적어도 40°C)를 의미한다. 인화점은 선행문헌에 공지된 다양한 방법으로 측정될 수 있다. 본 발명에 따른 국소용 조성물의 인화점은 공지된 Abel Cup 방법에 의해 측정되었다.
- [0070] 동물용의 본 발명에 따른 국소용 조성물은 피부 상에 투여(deposition)("점적(sopt on)" 또는 "뿌림(pour on)" 적용)에 의해 적용될 수 있다; 이는 특히 하나 또는 두개의 지점에서의 편재화된(localized) 적용일 수 있으며, 바람직하게는 동물의 어깨 사이에 편재될 수 있다. 상기 투여(deposition) 후, 상기 조성물은 특히 동물 전체 몸에 걸쳐 확산되며, 이후 결정화 없이 또는 외관변화 없이(특히 약간 흰 흔적(whitish deposit)이나 먼지투성이의 외관의 없이) 혹은 모피의 느낌 변화없이 건조된다. 상기 조성물은 전형적으로는 10 cm<sup>2</sup> 이하, 보통 5 내지 10 cm<sup>2</sup>의 표면 면적에 걸쳐 국소적으로 적용된다.
- [0071] 본 발명에 따른 국소용 조성물은 그 효능, 작용의 속도, 및 적용 및 건조후의 동물 털의 상쾌한 외관의 측면에 있어서 특히 유리하다. 일단 투여된 후, 상기 조성물은 포유동물 몸에 걸쳐 확산되며, 결정화 또는 외관이나 털의 느낌을 변화시킴이 없이 건조된다.
- [0072] 본 발명은 또한 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 안정성을 증진시키기 위한 계면활성제 및 결정화 억제제의 용도를 제공한다.

- [0073] 선택적으로, 본 발명은 유효한 양의 계면활성제 및 결정화 억제제를 사용하는 것을 포함하는, 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 안정성을 증진시키는 방법을 제공한다.
- [0074] 본 발명은 또한 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소용 조성물의 인화점을 증가시키기 위한 결정화 억제제, 유기 용매 및 유기 공용매의 용도를 제공한다.
- [0075] 선택적으로, 본 발명은 유효한 양의 계면활성제, 결정화 억제제, 유기 용매 및 유기 공용매를 사용하는 것을 포함하는, 피프로닐 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소용 조성물의 인화점을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0076] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효한 양"은 본 발명에 따라 원하는 결과를 야기하기 위하여 필요한 양을 말한다.
- [0077] 본 발명은 또한 다음 단계를 포함하는 국소용 구충 조성물의 제조방법을 제공한다:
- [0078] (1) 계면활성제 및/또는 결정화 억제제를 유기 용매에 용해시키는 단계;
- [0079] (2) 상기 또는 각각의 성분을 상기 혼합물에 교반하면서 가한 다음, 공용매를 가하고, 최종적으로 잔량의 유기 용매로 무게를 맞추고, 혼합하는 단계.
- [0080] 단계(1) 이후 및 단계(2) 전에, 다른 첨가제 특히 항산화제가 가해질 수 있다.
- [0081] 본 발명에 따른 바람직한 구현예에서, 기생충(특히 진드기 또는 벼룩과 같은 체외기생충)에 대한 동물의 치료 및/또는 보호(예방적 보호)를 위한 상기 국소용 조성물의 용도가 제공되며, 상기 용도에 따라 구충적으로(anti-parasitically) 유효한 부피의 본 발명에 따른 조성물이 상기한 바와 같이 동물의 제한된 부위에 적용된다. 상기 적용은 두개의 지점에서 및/또는 어깨 사이의 동물의 등에 유리하게 시행된다.
- [0082] 본 발명의 국소용 조성물의 적용 목적은, 동물의 잔류물 및 배설물뿐만 아니라 존재하는 기생충을 제거하여 동물의 털 및 피부를 세척할 경우, 비-치료적일 수 있다. 따라서, 동물은 보기에도 상쾌하고 느낌도 상쾌한 모피를 갖는다. 이는 또한 집에서 벼룩이 생기는 것을 방지하는 것을 가능하게 한다.
- [0083] 본 발명의 국소용 조성물의 적용 목적은 또한 발병원 결과(pathogenic consequences)를 갖는 기생충 감염(parasitosis)을 치료할 때 치료적일 수 있다.
- [0084] 적용되는 부피는 고양이에 대해서는 약 0.3 내지 1 ml, 바람직하게는 약 0.5 ml 이고; 개에 대해서는 약 0.3 내지 3 ml일 수 있으며, 또는 체중에 따라 임의의 동물에도 적용될 수 있다. 이들 투여량 값은 평균값이며, 이 평균값은 조성물이 상대적으로 상이한 체중을 갖는 포유동물에게 투여되기 때문에 다양할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 결과적으로, 적용되는 용량은 상기에 제공된 용량보다 더 작거나 혹은 더 클 수 있다.
- [0085] 적용되는 조성물의 부피는 동물의 체중 kg 당 0.1 내지 80 mg, 바람직하게는 0.3 내지 60 mg, 더욱 바람직하게는 1 내지 40 mg, 더욱 더 바람직하게는 1 내지 30 mg, 가장 바람직하게는 5 내지 15 mg의 항-기생충제 용량에 바람직하게 해당한다. 상기한 바와 같이, 항-기생충제는 피프로닐로 구성될 수 있고, 또는 S-메토프렌과 같은 하나 이상의 다른 항-기생충제와 조합된 피프로닐일 수 있다.
- [0086] 본 발명의 조성물을 사용한 동물, 특히 고양이 및 개의 치료는 예를 들어 1, 2, 또는 3 개월마다 수행될 수 있다.
- [0087] 하기 실시예는 본 발명의 설명만을 목적으로 한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.
- [0088] 실시예 1
- [0089] 피프로닐의 국소용 조성물

**표 1**

[0090]

Sr. No.	성분	양 (%w/w)	
		제제 1	제제 2
1	피프로닐	9.7	9.7
2	에탄올	5	7.5
3	부틸화된 히드록시 아니솔	0.02	0.02

4	부틸화된 히드록시 톨루엔	0.01	0.01
5	폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유 (Nikkol HCO 60)	5	5
6	폴리에틸렌 글리콜 1000 (트랜스큐틀 P)	5	7.5
7	디에틸 글리콜 모노에틸 에테르	100 gm 까지 적량	100 gm 까지 적량

[0091] 방법:

[0092] (1) 폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유 및 폴리에틸렌 글리콜 1000을 50 %w/w 배치 양의 디에틸 글리콜 모노에틸 에테르에 가하였다.

[0093] (2) 단계(1)의 벌크를 가온하여 폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유 및 폴리에틸렌 글리콜 1000 모두를 용해시킨 후, 부틸화된 히드록시 톨루엔 및 부틸화된 히드록시 아니솔을 가하고, 상기 혼합물을 냉각시켰다.

[0094] (3) 피프로닐을 상기 혼합물에 교반하면서 가한 후, 에탄올을 가하고, 최종적으로 조성물의 무게를 디에틸 글리콜 모노에틸 에테르를 사용하여 맞추고 혼합하였다.

[0095] 상기 조성물의 인화점을 측정하였고, 46℃인 것으로 밝혀졌다.

[0096] 실시예 2

[0097] 피프로닐 및 S-메토프렌의 국소용 조성물

**표 2**

Sr. No.	성분	고양이용 제제		개용 제제	
		제제 1 양 (%w/w)	제제 2 양 (%w/w)	제제 1 양 (%w/w)	제제 2 양 (%w/w)
1	피프로닐	9.80	9.80	9.80	9.80
2	S-메토프렌	11.80	11.80	8.80	8.80
3	에탄올	5.00	7.50	5.00	7.50
4	부틸화된 히드록시 아니솔	0.02	0.02	0.02	0.02
5	부틸화된 히드록시 톨루엔	0.01	0.01	0.01	0.01
6	폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유(Nikkol HCO 60)	5.00	5.00	5.00	5.00
7	폴리에틸렌 글리콜 1000	5.00	7.50	5.00	7.50
8	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(트랜스큐틀 P)	100 gm 까지 적량	100 gm 까지 적량	100 gm 까지 적량	100 gm 까지 적량

[0099] 방법:

[0100] (1) 폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유 및 폴리에틸렌 글리콜 1000을 50 %w/w 배치 양의 디에틸 글리콜 모노에틸 에테르에 가하였다.

[0101] (2) 단계(1)의 벌크를 가온하여 폴리에틸렌 글리콜 60 수소화된 피마자유 및 폴리에틸렌 글리콜 1000 모두를 용해시킨 후, 부틸화된 히드록시 톨루엔 및 부틸화된 히드록시 아니솔을 가하고, 상기 혼합물을 냉각시켰다.

[0102] (3) 피프로닐을 상기 혼합물에 교반하면서 가한 후, S-메토프렌 및 에탄올을 가하고, 최종적으로 조성물의 무게를 디에틸 글리콜 모노에틸 에테르를 사용하여 맞추고 혼합하였다.

[0103] 상기 고양이용 제제 1 및 개용 제제 1의 조성물의 인화점을 측정하였고, 각각 52℃ 및 50℃로 밝혀졌다.

[0104] 본 발명의 조성물은 그러므로 공기와 가연성 혼합물을 형성하는데 있어서 감소된 경향을 갖는다. 이들은 그러므로 사용, 저장, 분배 및 제조를 위하여 더욱 안전한 조성물을 제공한다.

[0105] 실시예 3

[0106] 본 발명의 국소용 구충 조성물에 대하여 안정성 시험을 수행하였으며, 그 결과를 하기 표에 나타낸다.

**표 3**

[0107] 피프로닐 점적(Spot-on) 조성물(9.7 %w/w의 피프로닐, 5 %w/w의 에탄올, 5 %w/w의 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 5 %w/w의 PEG 1000)에 대한 안정성 시험 데이터

조건	분석	불순물	
		% 단일물 최대	% 총량
초기	102.9	1.037	1.3
3M 25℃/60% Rh	102.59	1.042	1.405
3M 30℃/70% Rh	103.78	1.044	1.416
3M 40℃/75% Rh	102.04	1.044	1.452

[0108] 상기 안정성 시험 결과는 본 발명의 구충 조성물이 3개월의 저장 기간 동안 안정하다는 것을 보여준다.

[0109] 실시예 5 - 구충 활성

[0110] 실시예 1-3의 조성물은 시험에서 구충 활성을 갖는 것으로 나타났다.

[0111] 본 발명의 사상을 벗어남이 없이 본 명세서에 개시된 본 발명에 대하여 변화 치환 및 변경이 가해질 수 있다는 것은 당업자에게 매우 명백할 것이다. 따라서, 본 발명이 상기 바람직한 구현예 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었을 지라도, 여기에서 개시된 개념의 변경 및 변화가 당업자에게 시도될 수 있으며, 이러한 변경 및 변화는 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 간주되어야 한다는 것이 이해되어야만 한다.

[0112] 여기에서 사용된 문구 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것이 이해되어야 한다. "함유하는", "포함하는", "갖는" 및 이들의 변화 어구의 사용은 추가적인 사항뿐만 아니라 이후에 열거되고 또한 균등한 사항을 포함하는 것을 의미한다.

[0113] 본 명세서 및 첨부한 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명백히 달리 지칭하지 않는 한, 복수 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "보존제"에 대한 언급은 단일의 보존제뿐만 아니라 2개 또는 3개의 상이한 보존제들을 포함하며; "계면활성제"에 대한 언급은 단일의 계면활성제 또는 두개 이상의 계면활성제들의 조합 등을 말한다.