(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월04일
(11) 등록번호 10-2382930
(24) 등록일자 2022년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) *A23K 20/189* (2016.01)
A23K 50/30 (2016.01) *A23K 50/60* (2016.01)
A23K 50/80 (2016.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/10 (2013.01)
A23K 20/189 (2016.05)
(21) 출원번호 10-2017-7008106
(22) 출원일자(국제) 2015년08월24일
심사청구일자 2020년08월18일
(85) 번역문제출일자 2017년03월24일
(65) 공개번호 10-2017-0082149
(43) 공개일자 2017년07월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/046509
(87) 국제공개번호 WO 2016/032944
국제공개일자 2016년03월03일
(30) 우선권주장
62/041,175 2014년08월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
CN1548154 A*
KR1020110127140 A*
JP평성02500838 A
US20060052438 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아나타라 라이프사이언시즈 리미티드
오스트레일리아, 큐엘디 4120, 브리즈번, 스톤스 코너, 로건 로드 433
(72) 발명자
미노트 트래시 엘
오스트레일리아 큐엘디 4120 브리즈번 스톤스 코너 로건 로드 433
왈시 존
오스트레일리아 뉴사우스웨일즈 2096 시드니 컬컬 스티르게스 애비뉴 5
(74) 대리인
김진희, 김태홍

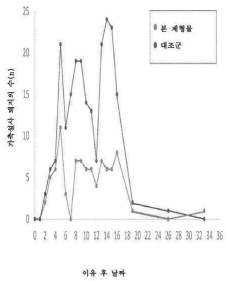
전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 **항균 내성을 회피하는 항-설사 제형물**

(57) 요 약

병원성 미생물에 의해 유발되는 설사를 치료하고 방지하기에 효과적인 브로멜라인의 경구 제형물. 상기 제형물은 병원성 미생물을 죽이지 않으며, 이에 따라 항균 내성 유기체의 증식을 촉진하지 않는다. 본 발명은 브로멜라인, Blanose 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 시트르산 무수물, Epikuron 135F 레시틴 오일 및 에틸렌디니트릴로테트라아세트산, 2나트륨 염 2수화물("EDTA")의 수성 경구 현탁액의 제형화를 수반한다.

대 표 도 - 도3



도 3 - 1군의 세끼돼지에 이유 시(0일)
단회 경구 용량(4 mL)의 본 제형물을 투여하거나 처리하지 않았다(대조군).
본 제형물은 가축설사(설사) 발생률을 유의미하게 감소시켰다(P<0.05).

(52) CPC특허분류
A23K 50/30 (2016.05)
A23K 50/60 (2016.05)
A23K 50/80 (2016.05)
A61K 38/4873 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 9/0095 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/32 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

브로멜라인, 카복시메틸 셀룰로오스, 레시틴 및 EDTA를 포함하는 경구 수의학적 제형물로서, 제형물이 50-75 wt% 브로멜라인을 포함하는 자유 유동 분말이거나 수 중 상기 분말의 현탁액인 경구 수의학적 제형물.

청구항 2

제1항에 있어서, 장용 중합체가 없는 경구 수의학적 제형물.

청구항 3

제1항에 있어서, 시트르산을 더 포함하는 경구 수의학적 제형물.

청구항 4

제1항의 경구 수의학적 제형물의 치료적 유효량의 단회 용량을 새끼 돼지에게 투여하는 것을 포함하는, 새끼 돼지에서 설사의 가능성을 감소시키는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 설사가 이유-전 설사이고 제형물이 새끼 돼지의 이유 이전에 투여되는 것인 감소 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 설사가 이유-후 설사이고 제형물이 새끼 돼지의 이유시에 투여되는 것인 감소 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 투여되는 제형물의 양은 브로멜라인 40-60 mg/kg의 단회 용량을 제공하는 것인 감소 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 투여되는 제형물의 양은 브로멜라인 20-30 mg/kg의 단회 용량을 제공하는 것인 감소 방법.

청구항 9

제1항의 경구 수의학적 제형물의 치료적 유효량의 단회 용량을 새끼 돼지 개체군의 각 새끼 돼지에게 투여하는 것을 포함하는, 새끼 돼지의 개체군에서 새끼 돼지 사망을 감소시키는 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 정부 이해관계:

[0002] 없음

[0003] 관련 출원:

[0004] 본 출원은 2014년 8월 25일에 출원된 미국 특허 가출원 일련번호 제62/041175호에 대한 우선권을 청구하며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0005] 설사는 돼지 및 인간에서의 문제이다. 새끼돼지에서의 가축설사(설사)는 매년 세계적으로 태어나는 16억 마리 새끼돼지 중 수억 마리에 영향을 미치는 돼지 사육에서 가장 일반적인 문제 중 하나이다. 이는 감소된 체중 획득, 높은 치료 비용 및 빈번한 사망률을 야기할 수 있다. 새끼돼지는 어린 나이에 건강이 퇴보하고, 이후 생애에서 체중 및 성능 결점이 유지되는 경향이 있다. 따라서, 가축설사는 새끼돼지 건강뿐만 아니라 농장 수익에 부정적 영향을 미친다.

[0006] 설사는 또한 인간에서도 상당한 문제이다. 이는 개발도상국에서 두 번째 사망 원인이며, 매년 150만 명을 초과하는 어린이가 죽고, 영양결핍의 선두 원인이다. 5세 미만 어린이에서 매년 약 40억 건의 설사가 일어나는 것으로 추산된다. 설사는 또한 개발도상 지역으로 가는 여행자에 있어서 상당한 문제이며, 매년 4천만 명에 영향을 미치고 있으며, 작전 중 군인에 있어서 주요한 문제이다.

[0007] 설사에는 여러 상이한 원인이 존재한다. 장독소생성 에스체리키아 콜라이(ETEC)는 이유-전 및 이유를 막 시작한 새끼돼지에서 가축설사의 가장 일반적인 원인 중 하나이다. 다른 중요한 병원체에는 원생동물 로타바이러스 및 이소스포라 수이스(Isospora suis)에 의해 유도되는 콕시디아증이 포함되며, 생애 첫 3주의 새끼돼지에 주로 영향을 미친다. ETEC와의 공동-감염에서 콕시디아증으로 인한 높은 사망률이 관찰된다.

[0008] ETEC는 또한 개발도상국의 어린 아이들에서 설사의 가장 일반적인 원인 중 하나이며, 다른 설사-유도 병원체에 비해 더 높은 사망 위험과 연관된다. ETEC는 개발도상 지역으로의 여행자에서 설사의 가장 우세한 원인이기도 하며, 일부 경우 70%만큼 높은 발병율을 갖는다. 개발도상국에서 5세 미만 어린이에 영향을 미치는 다른 중요한 병원체에는 로타바이러스, 크립토스포리디움, 시겔라, 애로모나스, 비브리오 콜레라에 01 및 캄필로박터가 포함

된다. 장공격성 이. 콜라이(EAEC), 시겔라, 캄필로박터, 살모넬라, 애로모나스, 플레시오모나스, 및 비콜레라 비브리오는 여행자 설사의 다른 중요한 원인이다.

[0009] 상기 동일한 병원체뿐만 아니라 장출혈성 이. 콜라이(EHEC, 또는 시가-독소-생성 이. 콜라이, STEC), 리스테리아, 예르시니아, 사이클로스포라, 기아르디아, 칼시바이러스 및 다른 장 바이러스가 미국에서 설사를 유도한다. 클로스트리듐 디피실레는 병원 획득 감염의 주요 원인이다. 종합적으로, 이들 제제가 매년 미국에서 2억 건을 초과하는 설사에 관여된다. 많은 경우, 감염성 제제가 항상 관여되는 것은 아니다. 예를 들어, HIV 이환 환자 및 암 환자에서, 설사는 화학치료법의 만성 부작용으로서 일어날 수 있다. 설사는 또한, 염증성 장 질환 환자에서와 같이, 내분비 종양, 당뇨병 또는 만성 염증에 의해 유도되는 호르몬 불균형의 결과일 수 있다.

[0010] 모든 설사-유도 병원체는 이들이 유도하는 임상 증후군, 병리 기전, 병독성 및 역학에 있어서 현저히 상이하다. ETEC와 같은 일부 병원체는 비침습성이고 소장 상의 소장세포 수용체에 대한 특이적 부착 인자를 통한 부착에 의해 그리고 장독소의 생성에 의해 설사를 유도한다. 시겔라와 같은 다른 병원체는 침습성이며, 장 장벽 기능을 변형시키고 염증 또는 흡수성 표면의 손실 및 흡수장애의 유도에 의해 설사를 유도한다. 상기 다양성은 모든 설사 원인에 대한 단순하고 효과적인 예방 또는 치료를 설계하기 위해 노력하는 연구자들에게 막대한 업무를 부여한다.

[0011] 설사를 유도하는 인자의 무수함과 병원체의 다양성에도 불구하고, 박테리아 독소 또는 염증성 매개인자가 설사의 가장 일반적 원인을 유도한다. 독소는 전형적으로 사이클릭 AMP, 사이클릭 GMP 또는 세포내 Ca^{2+}과 같은 신호 전달 분자를 유발하고, 이는 다시 장 클로라이드(Cl^-) 채널을 활성화하여 Cl의 분비 증가 및 결과적으로 유체 분비를 야기한다. 결장이 소장으로부터 소실된 물 및 전해질을 재흡수하는 능력을 넘어서서 유체 분비 수준이 증가하면, 중증 탈수 및 궁극적인 사망으로 이어질 수 있는 설사가 일어난다. 화학치료제 및 염증성 제제도 이러한 신호전달 분자를 활성화하여 설사를 유도한다. 도 1을 참고하도록 한다. 이러한 사이클릭 뉴클레오타이드 또는 칼슘 신호전달 경로를 표적으로 하는 제제는 항-분비 제제이고, 따라서 효과적인 광범위 스펙트럼의 항-설사 약물인 것으로 예상될 것이다.

[0012] 에스체리키아 콜라이와 같은 병원성 박테리아의 섭취는 인간에서 설사를 그리고 돼지에서 가축설사를 유도할 수 있다. 가축설사는 종종 밀도가 높거나 과밀한 성장 조건을 수반하는 현대적인 돼지 사육에서 특히 우려된다.

[0013] 항생제는 인간에서의 설사 및 돼지에서의 가축설사를 치료하기 위한 효과적인 수단이다. 사육에서, 항생제는 또한 가축설사를 예방적으로 방지하기 위해 동물 사료에 정기적으로 첨가될 수 있다. 그러나 규칙적이고 확산된 항생제 이용은 병원성 박테리아에 대한 항생제-내성 균주가 증식하는 것을 허용하였다.

[0014] 따라서, 병원성 박테리아의 항생제-내성 균주의 추가 증식을 조장하지 않고, 인간에서의 설사 및 돼지에서의 가축설사를 치료하고 방지하는 방식에 대한 당분야에서의 필요성이 존재한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명자는 방법을 찾았다. 해결책은 병원성 박테리아를 죽이지 않는다; 따라서 이것은 통상적인 언어의 관점에서 "항-생물성"이 아니며, 항생제-내성 박테리아의 증식을 선택적으로 선호하지 않는다. 오히려, 본 해결책은 병원성 박테리아가 위장관의 내벽에 부착하는 것을 단순히 방지한다. 위장관 내벽에 부착할 수 없는 병원성 박테리아는 숙주 동물의 위장관에 해를 미치지 않고 이를 통과하며 숙주 동물의 대변으로 제거된다. 본 해결책은 또한 다른 설사 유도 미생물, 예컨대 바이러스 및 기생충에 대해서도 작용한다. 이것은 설사 유도 미생물을 죽이거나 표적화하려는 시도에 의해서가 아니라 침습 및 장 세포 내에서의 분비 경로를 차단함으로써 이를 수행한다. 본 해결책은 독성이 없으며, 독성 대사물질 또는 잔여물을 생성하지 않는다; 따라서 인간에서 및 식용 동물, 예컨대 돼지, 소 및 가금에서, 그리고 양식(예를 들어 양식 어류 및 갑각류)에서 이용하기에 적합하다. 이는 또한 반려 동물, 예컨대 개 및 고양이, 관상 어류 등을 위해 유용하다. 본원에서는 첨부된 청구범위에서 식용 동물, 반려 동물 및 어류를 포괄하기 위해 용어 "수의학적"을 이용한다. 또한, 이는 표준 산업용 폴리펩타이드 합성 기법, 예컨대 Fmoc 수지 합성을 이용하여 합성될 수도 있지만, 대안적으로는 또한 특정한 식물 추출물로부터 제조될 수도 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 설사의 몇몇 가능한 원인을 도표화한다.

도 2는 본 제형물의 3가지 가능한 작용 기전을 도표화한다.

도 3은 미처리 새끼돼지에 비해, 본 제형물의 단회 투여 후 경시적으로 이유-후 가축설사를 하는 새끼돼지의 수를 차트로 나타낸다.

도 4는 미처리 새끼돼지에 비해, 본 제형물의 단회 투여 후 경시적으로 이유-후 새끼돼지의 총 임상 스코어를 차트로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 발명은 브로멜라인, BLANOSE® 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 시트르산 무수물, EPIKURON® 135F 레시틴 오일 및 에틸렌디니트릴로테트라아세트산, 2나트륨 염 2수화물("EDTA")의 수성 경구 현탁액의 제형화를 수반한다. 예를 들어, 적합한 제형물을 표 1에 나타낸다.

표 1

[0018]

물질	단위 용량 당 양	%(w/w)
브로멜라인 q.s	62.5 mg 내지 88.4 mg	53.1 내지 74.7
BLANOSE® 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스	25.9 mg 내지 42.4 mg	22 내지 36
시트르산 무수물	4.7 mg 내지 14.96 mg	4 내지 12.7
EPIKURON® 135F 레시틴 오일	3.5 mg 내지 9.3 mg	3 내지 7.9
에틸렌디니트릴로테트라아세트산, 2나트륨 염 2수화물	0.8 mg 내지 1.9 mg	0.7 내지 1.6
총	97.4 mg 내지 156.96 mg	100.0

[0019] 상기 제형물은 분진이 없는 분말을 생성한다. 이는 젖먹이 새끼돼지에 대한 경구 투여를 위해 2 mL의 물에 현탁되어 이. 콜라이 또는 다른 미생물 유도 설사("가축설사")를 방지할 수 있다. 이용되는 양은 더 큰 동물에게 또는 인간에게 투여 시 증가될 수 있다. 이제 이들 성분 각각에 대한 추가 상세사항을 제공한다.

[0020] 브로멜라인

[0021] 브로멜라인은 파인애플 식물(아나나스 코모수스(*Ananas comosus*))로부터 수득되는 조정제 단백분해 추출물에 대한 집합 명칭이다. 2가지 형태의 브로멜라인, 즉 신선한 파인애플 과일로부터 수득되는 과일 브로멜라민 및 식물의 줄기로부터 수득되는 줄기 브로멜라인이 알려져 있다. 브로멜라인의 주요 상업적 원천은 줄기 브로멜라인이며, 용어 "브로멜라인" 및 "줄기 브로멜라인"은 상호 교환적으로 이용된다.

[0022] 브로멜라인은 과일이 수확된 후 줄기로부터 제조된다. 줄기를 벗기고, 분쇄하고, 압착하여 가용성 브로멜라인 성분을 함유하는 쥬스를 수득한다. 추가 가공에는 압착된 쥬스를 농축, 여과 및 건조하여 최종 흰색-노란색 또는 황갈색 건조 분말을 얻는 것이 포함된다. 생성된 브로멜라인 추출물은 단백분해 효소 또는 프로테아제로 불리는 단백질-소화 효소 및 더 적은 양의 몇몇 다른 물질, 예컨대 페록시다아제, 산 포스파타아제, 특정한 프로테아제 저해제, 및 칼슘의 혼합물이다.

[0023] 브로멜라인 내의 주요 단백분해 효소는 줄기 브로멜라인, CAS 37189-34-7(EC 3.4.22.32)로 불리는 프로테아제인 반면, 과일 브로멜라인 추출물 내의 주요 프로테아제는 과일 브로멜라인(EC 3.4.22.33)으로 불린다. 시스테인 측쇄의 자유 설프하이드릴기가 기능을 위해 요구되므로, 이들 프로테아제 효소는 설프하이드릴 프로테아제로 불린다. 줄기 브로멜라인은 단백질의 절단에 대해 광범위한 특이성을 가지며, 소분자 기질 가운데 Z-Arg-Arg-|-NHMec에 대한 강한 선호를 갖는다. 과일 브로멜라인은 Bz-Phe-Val-Arg-|-NHMec에 대한 강한 선호를 갖는다.

[0024] 달리 특정되지 않는 한(예로, "과일 브로멜라인"), 본원에서는 용어 "브로멜라인"을 이용하여 파인애플 줄기로부터의 조정제 추출물을 나타내고, 주요 프로테아제를 설명하기 위해 "줄기 브로멜라인 프로테아제"를 이용한다.

[0025] 파인애플은 토착 남부 및 중앙 아메리카에서 의료용 식물로서 오랜 전통을 갖는다. 브로멜라인의 최초 단리는 파인애플 과일로부터 1891년에 베네주엘라 화학자인 Vicente Marcano에 의해 기록되었다. 1892년에, Russell Henry Chittenden은 Elliott P. Joslin 및 Frank Sherman Meara의 도움을 받아서, 해당 물질을 자세히 조사하였고, 이를 '브로멜린'으로 불렀다. 이후, 용어 "브로멜라인"이 도입되었고, 원래 그 용어는 식물 과인 브로멜

리아세애(Bromeliaceae)의 임의의 구성원으로부터의 임의의 프로테아제에 적용되었다.

[0026] 브로멜라인은 오랜 역사의 민간 및 현대 의학 용도를 가지며, 대체 의학에서 잠재적인 치유제로서 계속 탐색되고 있다. 이는 또한 식물치료 약물로서 널리 수용된다. 브로멜라인은 1957년에 치료 보충물로 최초 도입되었다. 처음에는, 브로멜라인에 대한 연구는 하와이에서 수행되었으나, 보다 최근에는 아시아, 유럽, 및 라틴 아메리카의 국가에서 수행되어 왔다. 최근에, 독일 연구자들이 브로멜라인 연구에 큰 관심을 기울여왔다. 현재, 브로멜라인은 독일에서 13번째로 가장 널리 이용되는 한방약이다.

[0027] 브로멜라인의 일부 치료적 이익은 혈소판 응집의 가역적 저해, 협심증의 가역적 저해, 기관지염 및 굴염의 가역적 저해, 수술 트라우마, 혈전정맥염, 및 신우신염의 치료이다. 이는 또한 수술 또는 부상 후, 특히 코 및 굴의, 부종(염증)을 감소시키기 위해 이용될 수 있다. 이는 또한, 집중적 운동 후 근육 동통의 방지를 위해서 이용된다. 브로멜라인은 또한 종양 세포의 성장을 방해하고 혈액 응고를 지연하는 것으로 보고되었다. www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/895.html을 참고한다. 브로멜라인은 또한 건초열, 부종 및 궤양(궤양성 결장염)이 포함되는 장 질병의 치료, 화상 후 죽고 손상된 조직의 제거(죽은 조직 제거술), 폐 내 물의 수집(폐 부종) 방지, 근육 이완, 근육 수축 자극, 항생제 흡수 개선, 암 방지, 산고 단축, 및 신체의 지방 축적 방지를 돕기 위해 이용된다. 식품 제조에서, 브로멜라인은 육류 연화제로서, 그리고 맥주의 청정화를 위해 이용된다.

[0028] 전신 효소 치료법(단백분해 효소, 예컨대 브로멜라인, 트립신, 키모트립신 및 파파인의 조합으로 구성됨)이 유방암, 결장직장암 및 형질세포종 암 환자의 치료를 위해 유럽에서 연구되었다. 실험적 결장염을 갖는 마우스에서, 6개월의 파인애플 줄기로부터의 또는 신선 쥬스로부터의 식이 브로멜라인은 결장 염증의 중증도를 줄였고 결장 내 암성 병소의 수를 감소시켰다.

[0029] 브로멜라인 보충물은 다른 약제(아목시실린, 항생제, 항응고제/항혈소판 약물)와 함께 취해진 경우, 심박수, 혈액 응고 및 수술 후 출혈과 연관된 위험을 증가시킬 수 있다.

[0030] 브로멜라인의 항-전이 및 항-염증 활성은 그 단백분해 활성과 뚜렷이 무관하다. 잘 이해되지 않았으나, 브로멜라인의 다양한 생물학적 효과는 상기 화합물의 매우 비일상적인 특성인 막 장벽을 통과하는 그 능력에 의존하는 것으로 보인다.

[0031] 잠재적인 항-염증 제제로서, 브로멜라인은 관절염 치료를 위해 유용할 수 있지만, 상기 용도를 위해 인간 연구에서 확인되거나 미국 식약청 또는 유럽 식품 안전청에 의해 그러한 효과에 대한 건강 요구에 대해 승인된 바 없다. 천연 의약 통합 데이터베이스(*The Natural Medicines Comprehensive Database*)에서는 브로멜라인이 트립신(상이한 프로테아제) 및 루틴(메밀에서 확인된 물질)과 함께 이용된 경우 골관절염의 관리에서 일부 처방 진통제와 마찬가지로 효과적임을 제시한다. 브로멜라인과 트립신 및 루틴을 조합하는 제품(WOBENZYME™)은 상업적으로 이용 가능하며, 골관절염 환자에서 통증을 감소시키고 무릎 기능을 개선하는 것으로 보인다. 그러나 국립 위생 연구소(National Institutes of Health)에서는 "브로멜라인이 임의의 그 다른 용도를 위해 효과적인지 여부를 결정하기에 충분한 과학적 증거가 존재하지 않는다"고 주지한다. 전술한 바를 참고하도록 한다. 브로멜라인은 또한 ANANASE™라는 명칭의 제품으로서 일부 국가에서 이용 가능하다.

[0032] 브로멜라인은 임의의 다른 질환에서 효과적인 것으로 과학적으로 증명되지 않았고, 임의의 다른 장애의 치료를 위해 미국 식약청에 의해 허가받지 않았다.

[0033] 브로멜라인은 태국, 대만, 및 파인애플이 성장하는 세계의 다른 열대 지역에서 생성된다.

[0034] 브로멜라인은 설사의 내재 원인인 염증 및 분비 경로를 표적으로 하므로, 효과적인 광범위 스펙트럼 항-설사 약물로서의 전망을 나타내었다. 브로멜라인은 3중 작용 기전을 갖는다. 도 2를 참고하도록 한다. 먼저, 이는 소장으로의 박테리아 부착을 방지함으로써 이들의 집락을 방지한다. 두 번째로, 과도한 유체 분비 및 설사의 내재 원인인 박테리아 독소 및 염증성 매개인자의 작용을 방지하고 역전시킨다. 이는 장액 분비 및 분비성 설사를 유도하는 장독소 및 염증성 매개인자-유도 사이클릭 AMP, 사이클릭 GMP 및 Ca^{2+} 세포내 신호전달 경로를 차단함으로써 수행된다. 세 번째로, 브로멜라인은 또한 ERK-2, INK 및 p38 미토겐 활성화된 단백질(MAP) 키나아제 경로의 활성화를 방지함으로써 TNFα, IFNɣ, 및 IL-6을 포함하는 전-염증성 사이토카인의 생성 및 작용을 감소시켜서 염증을 저해한다. 이들 경로 및 전-염증성 사이토카인은 시겔라, 살모넬라 및 클로스트리듐 디피실레에 의해 유도되는 장 장벽 기능장애 및 만성 염증에서, 예컨대 염증성 장 질환(IBD) 환자에서 중요 역할을 담당한다.

[0035] 브로멜라인은 특정한 유형의 병원체만을 표적으로 하는 항생제 및 백신과 달리, 설사의 내재 기전에

작용하므로, 브로멜라인은 설사의 상이한 원인 범위에 대해 효과적일 것이다. 또한 브로멜라인은 항생제가 아니며 병원체를 표적으로 하지 않으므로, 심각한 세계적 건강 문제인 항생제-내성이 증가하는 문제에 기여하지 않을 것이다.

[0036] 본 제형물의 이용은 이유 시 염증을 방지하고, 장 건강을 개선하고, 사료 섭취를 증가시킨다. 이유는 새끼돼지의 생애에서 중추적 기간이다. 이는 암퇘지로부터의 분리, 고도로 소화가 잘되는 모유로부터 소화가 덜 되고 보다 복잡한 고체 사료로의 전이, 새로운 환경, 이동 및 한배새끼로부터의 분리 및 친숙하지 않은 돼지에 대한 노출에 대처해야 한다. 이들 스트레스 인자는 감소된 사료 섭취 및 감소된 새끼돼지 성장으로 이어질 수 있다.

[0037] 추가적으로 이유를 시작한 돼지의 면역계 및 소화계는 여전히 성숙하는 중이어서, 새끼돼지를 항원 유발접종(영양 또는 미생물)에 더 민감하게 만들고, 이는 염증성 반응으로 이어질 수 있다. 염증은 장의 소화능 및 흡수능에 부정적 영향을 유도하며, 전반적인 장 건강은 동물이 병원체에 더 민감해지는 기회를 만든다. 병원체에 대한 노출 시 감소된 사료 섭취가 불량한 동물은 병에 걸리게 될 것이다.

[0038] 새끼돼지의 위 내 사료의 부재는 미생물 불균형을 야기하여 더 빈번한 질환 발생으로 이어진다. 따라서, 돼지의 생애에서 이러한 짧은 이유기는 방대한 영향을 가져서 돼지의 전체 양육 기간에 부정적으로 영향을 미칠 수 있다.

[0039] 브로멜라인의 항-염증 활성은 장 염증을 감소시키고, 새끼돼지를 질환으로부터 보호할 뿐만 아니라 이유-후 기간 동안 새끼돼지의 식품 섭취를 증가시킨다.

[0040] BLANOSE® 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스

[0041] 산업적 이용을 위한 셀룰로오스는 주로 목재 펄프 및 면화로부터 수득된다. 크래프트 공정이 이용되어 식물 물질의 또 다른 주 성분인 리그닌으로부터 셀룰로오스를 분리한다. 셀룰로오스는 맛이 없고, 냄새가 없고, 20 내지 30의 접촉각을 가지며 친수성이고, 수중 및 대부분의 유기 용매 중 불용성이고, 키랄물질이고, 생분해성이다. 이는 고온에서 진한 산으로의 처리에 의해 그 글루코오스 단위로 화학적으로 분해될 수 있다.

[0042] 셀룰로오스는 β(1→4)-글리코사이드계 결합을 통해 응축되는 D-글루코오스 단위로부터 유래된다. 상기 결합 모티브는 전분, 글리코겐 및 다른 탄수화물에 존재하는 α(1→4)-글리코사이드계 결합과 대비된다. 셀룰로오스는 전분과 다르게, 직쇄 중합체이고, 코일링이나 분기화가 일어나지 않으며, 분자는 글루코오스 잔기의 적도면 입체형태에 의해 보조되는 연장되고 다소 강직한 막대-유사 입체형태를 채택한다. 하나의 쇄로부터의 글루코오스 상의 여러 하이드록실기는 동일하거나 인접한 쇄 상의 산소 원자와 수소 결합을 형성하여 쇄들을 나란히 함께 단단히 유지하고 높은 인장 강도를 갖는 마이크로섬유를 형성한다. 이는 세포벽에 인장 강도를 부여하며, 여기서 셀룰로오스 마이크로섬유는 다당류 매트릭스 내로 메쉬화된다.

[0043] 전분에 대비하여, 셀룰로오스는 또한 훨씬 더 결정형이다. 전분은 수중 60℃ 내지 70℃를 초과하여 가열된 경우(요리에서와 같이) 결정형에서 무정형으로 전이를 거치는 반면, 셀룰로오스는 수중 무정형이 되기 위해 320℃의 온도 및 25 MPa의 압력을 필요로 한다.

[0044] 사슬 사이 및 사슬 내에 수소 결합의 위치에 대응하는, 셀룰로오스의 몇몇 상이한 결정형 구조가 알려져 있다. 천연 셀룰로오스는 셀룰로오스 I이며, 구조 I_{α} 및 I_{β}를 갖는다. 박테리아 및 조류에 의해 생성되는 셀룰로오스는 I_{α}가 농축된 반면, 고등 식물의 셀룰로오스는 주로 I_{β}로 구성된다. 재생된 셀룰로오스 섬유 내의 셀룰로오스는 셀룰로오스 II이다. 셀룰로오스 I의 셀룰로오스 II로의 전환은 비가역적이어서, 셀룰로오스 I이 준안정하고 셀룰로오스 II가 안정함을 제시한다. 다양한 화학적 처리로, 구조 셀룰로오스 III 및 셀룰로오스 IV를 생성할 수 있다. 셀룰로오스의 여러 특성은 그 쇄 길이 또는 중합도, 하나의 중합체 분자를 구성하는 글루코오스 단위의 수에 의존한다. 목재 펄프로부터의 셀룰로오스는 300 단위 내지 1700 단위의 전형적인 쇄 길이를 가지며; 목화 및 다른 식물 섬유뿐만 아니라 박테리아 셀룰로오스는 800 단위 내지 10,000 단위 범위의 쇄 길이를 갖는다. 셀룰로오스의 분해로 생성되는 매우 짧은 쇄 길이를 갖는 분자는 셀로덱스트린으로 알려져 있다; 장쇄 셀룰로오스와는 대조적으로, 셀로덱스트린은 전형적으로 수중 및 유기 용매 중 가용성이다.

[0045] 메틸 셀룰로오스(또는 메틸셀룰로오스)는 셀룰로오스로부터 유래되는 화학적 화합물이다. 이는 순수한 형태에서는 친수성 백색 분말이며, 저온(고온이 아님) 수중에 용해되어 투명한 점성 용액 또는 겔을 형성한다. 이는 다양한 상표명으로 판매되며, 다양한 식품 및 화장품에서 증점제 및 유화제로서 그리고 또한 변비 치료로서 이용된다. 셀룰로오스와 마찬가지로, 이는 소화가 가능하지 않고, 무독성이며, 알러지원이 아니다.

[0046] 메틸 셀룰로오스는 천연 생성되지 않으며, 부식성 용액(예로, 수산화 나트륨 용액)과 함께 셀룰로오스를 가열하

고 이를 메틸 클로라이드로 처리하여 합성적으로 생성된다. 뒤따르는 치환 반응에서, 하이드록실 잔기(-OH 작용기)는 메톡사이드(-OCH_3 기)에 의해 대체된다.

[0047] 치환되는 하이드록실기의 수에 따라 상이한 종류의 메틸 셀룰로오스가 제조될 수 있다. 셀룰로오스는 여러 연결된 글루코오스 분자로 구성된 중합체이며, 그 각각이 3개의 하이드록실기를 노출한다. 주어진 형태의 메틸 셀룰로오스의 치환도(DS)는 글루코오스 당 치환된 하이드록실기의 평균 수로서 정의된다. 따라서 이론적 최대는 DS 3.0이지만, 보다 전형적인 값은 1.3 내지 2.6 이다. 상이한 메틸 셀룰로오스 제조물은 또한 이들의 중합체 골격의 평균 길이가 상이할 수 있다.

[0048] 메틸 셀룰로오스는 40℃ 내지 50℃의 더 낮은 임계 용액 온도(LCST)를 갖는다. LCST 미만의 온도에서는 수중에서 쉽게 용해된다; LCST 초과에서는 가용성이 아니며, 메틸 셀룰로오스의 포화 용액을 가열하면 메틸 셀룰로오스가 침전되어 나올 것이므로, 이를 고체로 변화시키는 역설적 효과가 있다. 이것이 일어나는 온도는 DS-값에 의존하며, DS-값이 높을수록 극성 하이드록실기가 차폐되므로 더 낮은 용해도 및 더 낮은 침전 온도를 제공한다. 냉수를 이용한 메틸 셀룰로오스의 용액 제조는 어렵다; 분말이 물과 접촉함에 따라, 그 주위에 겔 층이 형성되어 물의 분말 내로의 확산을 극적으로 지연시키므로 내부는 건조하게 유지된다.

[0049] 카복시메틸 셀룰로오스(CMC) 또는 셀룰로오스 고무는 셀룰로오스 골격을 이루는 글루코피라노오스 단량체의 일부 하이드록실기에 결합된 카복시메틸기(-CH_2-COOH)를 갖는 셀룰로오스 유도체이다. 이는 종종 그 나트륨 염인 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스로서 이용된다.

[0050] CMC는 점도 개질제 또는 증점제로서 식품 과학에서 그리고 아이스 크림을 포함하는 다양한 제품에서 에멀젼을 안정화하기 위해 이용된다. 이는 또한 여러 비-식품 제품, 예컨대 개인용 윤활제, 치약, 완하제, 다이어트 알약, 수계 도료, 세제, 직물 사이징 및 다양한 종이 제품의 구성성분이다. 이는 높은 점도를 가지고, 무독성이며, 일반적으로는 주요 원천 섬유가 연재 펄프 또는 목화 린터이므로 저알러지성인 것으로 간주되기 때문에 주로 이용된다. CMC는 글루텐 프리로, 그리고 지방 감소 식제품에서 널리 이용된다. CMC는 또한 증점제로서 약품에서 이용된다.

[0051] 크로스카르멜로오스 나트륨으로도 알려져 있는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스는 내부적으로 가교된 나트륨 카복시메틸셀룰로오스이다. 이는 약학 제형물에서 수퍼붕해제로서 이용된다.

[0052] 표 1에서의 예시적인 제형물은 Ashland Chemical Co.(Covington KY USA)에서 상업적으로 이용 가능한 BLANOSE® 브랜드의 식품-등급 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스를 이용한다. 식품-등급 및 약품-등급 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스는 다른 공급업체, 예로 Sigma-Aldrich Inc. 및 Spectrum Chemical, Inc.로부터 이용 가능하다. 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스에 부가하여 또는 그 대신에 다른 겔화제가 이용될 수 있다.

[0053] 시트르산 무수물

[0054] 시트르산은 광범위한 공급업체로부터 상업적으로 이용 가능한 생필품 화학물질이다. 이는 주로 산성화제로서, 방향제로서, 그리고 킬레이트화제로서 이용된다.

[0055] 시트르산은 화학식 $C_6H_8O_7$을 갖는 약한 유기산이다. 이는 천연 보존제/방부제이며, 또한 식품 및 드링크에 산성 또는 신 맛을 첨가하기 위해 이용된다. 생화학에서, 시트르산의 짝 염기인 시트레이트는 모든 호기성 유기체의 대사에서 일어나는 시트르산 사이클에서 중간체로서 중요하다. 이는 3개의 카복실(R-COOH)기로 구성된다.

[0056] 실온에서, 시트르산은 백색 결정형 분말이다. 이는 무정형(무수) 형태로 또는 1수화물로서 존재할 수 있다. 무정형 형태는 고온수로부터 결정화되는 반면, 1수화물은 시트르산이 저온수로부터 결정화되는 경우 형성된다. 1수화물은 78℃를 초과하여 가열함으로써 무수물 형태로 전환될 수 있다.

[0057] 시트르산의 우세한 용도는 식품 및 음료, 특히 소프트 드링크에서 방향제 및 보존제로서이다. 시트레이트의 완충 특성은 약품에서 pH를 제어하기 위해 이용된다. 식품 첨가제는 미국 약전에 의해 공개된 식품 화합물 코덱스에 의해 정의되므로, 본원에서는 이용되는 시트르산이 시트르산에 대한 순도 요건에 부합하는 것을 선호한다.

[0058] 임의의 이론적 기전에 구애받고자 하지 않고, 본 제형물에서 시트르산은 친유성 레시틴 오일이 친수성 브로멜라인으로부터 분리되는 것을 방지하는 유화제로서 작용하는 것으로 여겨진다. 또한, 시트르산은 뛰어난 킬레이트화제로, 금속에 결합한다. 예를 들어, 이는 급탕기 및 증발장치로부터 석회 비늘을 제거하기 위해 이용된다. 이는 물을 연화시키기 위해 이용될 수 있고, 이는 비누 및 세탁 세제에서 유용하게 만든다. 경수에서 금속을 킬레이트화함으로써, 이들 클리너가 거품을 생성하고, 물을 연화할 필요 없이 더 잘 작용하도록 한다. 킬레이트화

활성은 금속 이온이 브로멜라인의 생물학적 활성을 방해할 수 있으므로, 본 제형물에서 중요하다.

[0059] EPIKURON® 135F 레시틴 오일

[0060] 레시틴은 유화 및 윤활 특성을 가지며, 계면활성제이다. 식품 제조업체에 의해 이용되는 상업적 레시틴은 유중 인지질의 혼합물이다. 레시틴은 추출된 종자유를 물로 탈고무화하여 수득될 수 있다. 이는 다양한 인지질의 혼합물이며, 조성은 레시틴의 기원에 의존한다. 레시틴의 주요 원천은 대두유이다. 레시틴의 다른 원천(예로, 해바라기유)이 대두 알러지 우려를 회피하기 위해 이용될 수 있다. 대두 및 해바라기로부터의 레시틴 내 주요 인지질은 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 이노시톨, 포스파티딜 에탄올아민 및 포스파티드산이다. 이들은 종종 PC, PI, PE 및 PA로 각각 약칭된다. 정제된 인지질은 상업적으로 기업에 의해 생산된다.

[0061] 레시틴의 성능을 개질하여 이것이 첨가되는 제품에 대해 적합하게 만들기 위해, 이는 효소적으로 가수분해될 수 있다. 가수분해된 레시틴에서, 일부 인지질은 포스포리파아제에 의해 제거된 하나의 지방산을 갖는다. 이러한 인지질은 라이소인지질로 불린다. 가장 일반적으로 이용되는 포스포리파아제는 포스포리파아제 A2이며, 이는 글리세롤의 C2 위치에서 지방산을 제거한다. 레시틴은 또한 분획화로 불리는 공정에 의해서 개질될 수 있다. 상기 공정 동안, 레시틴은 알코올, 보통 에탄올과 혼합된다. 일부 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린은 에탄올 중 우수한 용해도를 갖는 반면, 대부분의 다른 인지질은 에탄올 중에 잘 용해되지 않는다. 에탄올을 레시틴 슬러지로부터 분리한 후, 에탄올을 증발에 의해 제거하여 포스파티딜콜린이 농축된 레시틴 분획이 수득된다.

[0062] 대두-유래 레시틴 식이 보충물은 19% 내지 21% 포스파티딜콜린, 8% 내지 20% 포스파티딜에탄올아민, 20% 내지 21% 이노시톨 포스파티드, 33% 내지 35% 대두유, 2% 내지 5% 스테롤, 5% 탄수화물/자유, 1% 수분 및 5% 내지 11% 다른 포스파티드로 이루어진다. 레시틴은 인간 식품, 동물 사료, 약품, 도료에서의 적용 및 다른 산업적 적용을 위해 이용된다. 약학 업계에서, 레시틴은 수화제, 안정화제 및 콜린 농축 담체로서 작용하며, 유화 및 캡슐화를 돕고, 우수한 분산제이다. 레시틴은 "일반적으로 안전한 것으로 인식되는" 상태로 인간 소비를 위해 미국 식약청에 의해 승인되어 있다. 레시틴은 또한 유럽 연합에서 식품 첨가제(E322로 명명됨)로서 허용된다. 표 1의 예시적인 제형물은 레시틴을 유화제로서 이용한다. 유화제로서, 레시틴은 몇몇 장점을 부여한다. 동물 사료에서, 이는 지방 및 단백질 함량을 농축하며 펠렛화를 개선한다. 조사 연구는 대두-유래 레시틴이 래트의 혈중 HDL("좋은 콜레스테롤") 수준을 증가시키면서 혈청 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 저하에 유의미한 효과를 가짐을 나타낸다. 이는 인간에 의해 완전 대사될 수 있으므로, 인간에 의해 잘 관용되며 섭취되었을 때 무독성이다(대조적으로, 특정한 다른 유화제는 신장을 통해서만 배출될 수 있다). 그러나 다른 유화제가 레시틴에 부가하여 또는 그 대신 이용될 수 있다.

[0063] 에틸렌디니트릴로테트라아세트산, 2나트륨 염 2수화물("EDTA")

[0064] EDTA로 널리 약칭되는 에틸렌디아민테트라아세트산은 킬레이트화제이다. 이는 무색의, 수용성 고체이다. 그 짝염기는 에틸렌디아민테트라아세테이트이다.

[0065] 킬레이트화제로서 그 역할, 즉 Ca^{2+} 및 Fe^{3+}와 같은 금속 이온을 격리하는 그 능력으로 인해 유용성이 생긴다. 금속 이온(예로, 가축 사육에서 이용되는 수돗물에 일반적으로 존재하는 금속 이온)이 브로멜라인의 활성을 방해하거나 저해할 수 있으므로, 킬레이트화 활성은 본 제형물을 위해 유리하다.

[0066] EDTA에 의해 결합된 후, 금속 이온은 용액 중 유지되지만 감소된 반응성을 나타낸다. EDTA는 몇몇 염, 현저하게는 2나트륨 EDTA 및 칼슘 2나트륨 EDTA로서 생성된다.

[0067] 산업에서, EDTA는 주로 수용액 중 금속 이온을 격리하기 위해 이용된다. 직물 산업에서, 이는 금속 이온 불순물이 염색된 제품의 색상을 개질하는 것을 방지한다. EDTA는 금속 이온, 특히 Mn^{2+}가 과산화수소의 불균화를 촉매하는 능력을 저해한다. 유사한 방식으로, EDTA는 금속 이온에 의해 촉매되는, 촉매성 산화 탈색을 방지하기 위한 보존제 또는 안정화제로서 일부 식품에 첨가된다. 아스코르브산 및 벤조산 나트륨을 함유하는 소프트 드링크에서, EDTA는 벤젠(발암물질) 형성을 완화시킨다.

[0068] EDTA는, 예로 수은 및 납 중독의 치료를 위한, 킬레이트화 치료법의 실시에서 금속 이온에 결합하기 위해 이용된다. 이는 유사한 방식으로 신체로부터 과량의 철을 제거하기 위해 이용된다. 상기 치료법은 지중해 빈혈을 치료하기 위해 적용되는 바와 같이, 반복 수혈의 합병증을 치료하기 위해 이용된다. 미국 FDA는 제약 회사 Riker에 라이센스가 부여된, 브랜드명 Versenate 하에, 1953년 7월 16일에 납 중독에 대한 EDTA의 이용을 승인하였다. 일부 대체 의학 실시자는 자유 라디칼이 혈관 벽을 손상시키는 것을 방지하는 강력한 항산화제로서 EDTA가 작용하여 죽상경화를 감소시키는 것으로 여긴다. 미국 FDA가 이를 죽상경화의 치료에 대해 승인하지는

않았다.

[0069] 임의의 가설적 작용 방식에 의해 구애받지 않고, EDTA는 또한 보존제로서 본 제형물에서, 아마도 시트르산의 보존 작용을 증강시키기 위해 작용할 수 있다.

[0070] EDTA에 부가하여 또는 그 대신에, 또 다른 킬레이트화제(들)를 이용할 수 있다. 예를 들어, 금속 이온에 결합하지만 또한 높은 생분해성 및 EDTA보다 낮은 질소 함량을 가지는 킬레이트화 리간드를 이용할 수 있다.

[0071] 예를 들어, 이미노디숙신산(IDS)을 이용할 수 있다. 1998년 이래 상업적으로 이용되어온 이미노디숙신산(IDS)은 단 7일만에 약 80% 생분해된다. IDS는 칼슘에 특히 잘 결합하며, 다른 중금속 이온과 안정한 화합물을 형성한다. 킬레이트화 후 EDTA보다 낮은 독성을 갖는 것에 부가하여, IDS의 생성은 환경-친화적이다. 추가적으로, IDS는 대규모로 수확될 수 있는 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*, BY6)에서 확인되는 IDS-에피머라아제 및 C-N 라이아제의 이용을 통해 분해된다. 추가적으로, 두 효소에 의해 촉매되는 반응은 임의의 보조 인자를 필요로 하지 않고 이에 따라 직접 적용될 수 있다.

[0072] 유사하게, 폴리아스파르트산을 이용할 수 있다. BAYPURE™ DS 100으로 상업적으로 이용 가능한 폴리아스파트르산은 환경 친화적인 방식으로 생성된다. 폴리아스파르트산은 이미노디숙신산과 마찬가지로 칼슘 및 다른 중금속 이온에 결합한다. 이는 6.0 meq/g만을 갖는 EDTA보다 높은 값 7.2 meq/g를 갖는다. 더 높은 이론적 능력을 갖지만, 실제 적용에서는 더 낮은 이온 농도 용액에서 낮은 효율을 나타낸다. DS는 부식 저해제, 폐수 첨가제 및 농업용 중합체를 포함하는 여러 실제 적용을 갖는다. BAYPURE™ DS 100 기반 세탁 세제는 EU 플라워 에코라벨을 달성한 세계 최초의 세탁 세제이다.

[0073] 유사하게, 에틸렌디아민-N,N'-디숙신산(EDDS)을 이용할 수 있다. EDTA의 구조 이성질체로서, 에틸렌디아민-N,N'-디숙신산은 3가지 이성질체: (S,S), (R,S)/(S,R) 및 (R,R)로 존재할 수 있지만, S,S-이성질체만 쉽게 생분해 가능하다. EDDS는 20일 내에 83%의 대단히 높은 생분해율을 나타낸다. 생분해율은 또한 킬레이트화되는 상이한 금속 이온에 따라 변한다. 예를 들어, EDDS와 납 및 아연의 복합체는 상대적으로 동일한 안정성을 갖지만, 납 복합체는 아연 복합체에 비해 더 효율적으로 생분해된다. 2002년에, EDDS는 대규모로 유럽에서 상업적으로 두드러졌고, 매년 약 15%의 수요 증가율을 갖는 것으로 추산된다.

[0074] 유사하게, 메틸글리신디아세트산(MGDA)을 이용할 수 있다. BASF GmbH로부터 상업적으로 이용 가능한 메틸글리신디아세트산(MGDA)은 글리신으로부터 생성된다. MGDA는 68%를 초과하는 높은 생분해율을 갖지만, 여러 다른 킬레이트화제와는 달리 채택되는 박테리아의 도움 없이 분해될 수 있다. 추가적으로, EDDS 또는 IDS와는 달리, MGDA는 높은 안정성을 유지하면서 더 고온뿐만 아니라 전체 pH 범위를 견딜 수 있다. 그 결과, MGDA의 킬레이트화 강도는 여러 상업적 킬레이트화제보다 강하다.

[0075] 유사하게, L-글루탐산 N,N-디아세트산, 테트라 나트륨 염(GLDA)을 이용할 수 있다. 이러한 아미노폴리카복실레이트-계 킬레이트는 수계 시스템에서 금속 이온을 제어하기 위해 이용된다.

[0076] 실시예

[0077] 실제 상업적 사육 조건 하에 3가지 상이한 유형의 환경 및 3가지 상이한 기후에서 성장시킨 돼지에서 본 제형물을 평가하였고, 2가지 상이한 연령군의 돼지-젖먹이(이유-전) 및 이유돼지를 평가하였다.

[0078] · 실험 1(스페인) - 본 제형물은 새끼돼지에서 이유-후 가축설사의 발생률, 중증도 및 기간을 감소시켰다. 본 제형물은 또한 항생제에 대한 요구를 감소시켰고, 사료 전환비(FCR)를 개선하였다.

[0079] · 실험 2(프랑스) - 본 제형물은 평균 1일 체중 획득을 개선하였고, 사료 내 항생제에 비해 식품 전환비를 개선하였다.

[0080] · 실험 3(필리핀) - 본 제형물은 항생제에 비해 젖먹이 새끼돼지에서 새끼돼지 사망을 감소시켰다.

[0081] · 실험 4(호주) - 본 제형물은 항생제에 비해 젖먹이 새끼돼지에서 새끼돼지 사망을 감소시켰다.

[0082] 실시예 1 - 스페인(이유를 막 시작한 새끼돼지).

[0083] 목표: 본 연구의 목적은 이유 시 단회 경구 용량(4 ml)의 본 제형물이 이. 콜라이 이력을 갖는 상업적 돼지우리에서 가축설사를 감소시킬 수 있는지 여부를 비교하는 것이었다.

[0084] 연구 개요: 본 연구는 2개의 병렬 새끼돼지군을 비교하는 맹검, 무작위 현장 실험이었다. 2개의 시험군(n = 72/군): 1. 본 제형물, 및 2. 미처리를 이용하였다. 이유 일(0일)에, 각각의 한배에서 새끼돼지를 2개의 상이한 처

리군으로 무작위 할당하고, 칭량한 뒤 고유 식별(ID) 번호를 제공하였다. 이어서 단회 용량의 본 제형물을 1군의 새끼돼지에 투여한 뒤 이유 우리로 옮겼다. 다른 새끼돼지 군은 미처리 상태로 놔두었지만, 동일한 방식으로 취급하였다.

[0085] 임상 파라미터: 새끼돼지를 가축설사 및 임의의 다른 질환 징후에 대해 매일 모니터링하였다. 새끼돼지가 가축설사 징후를 나타내면, 이들의 ID 번호, 새끼돼지의 대변 점도 및 일반 상태를 스코어링 시스템을 이용하여 기록하였다(표 2).

표 2

[0086] 대변 점도 및 새끼돼지 일반 상태의 스코어링.

대변 점도	일반 상태
0: 정상	0: 정상
1: 페이스트성 또는 부분적으로 형성됨(약함)	1: 약간 억제됨
2: 묽고, 반 액체임(중등도)	2: 심하게 억제됨
3: 과도하고 물이 많음(중증)	

[0087] 건강함, 좋지 않음 또는 빈사상태로의 동물 분류는 총 임상 스코어를 기준으로 하였다(표 3). 총 임상 스코어는 각각의 돼지에 대한 대변 점도 스코어와 일반 상태 스코어의 합이다. 상기 스코어는 새끼돼지 건강의 전반적 지표를 제공한다. 일부 새끼돼지는 가축설사를 가질 수 있지만 여전히 건강한 것으로 나타나는 반면, 다른 새끼돼지는 약한 가축설사를 가질 수 있지만 빈사상태일 수 있다. 본 제형물은 새끼돼지의 임상 스코어를 유의미하게 감소시켰으며, 이에 따라 미처리 돼지에 비해 이들의 전반적 건강을 개선시켰다.

표 3

[0088] 이들의 총 임상 스코어에 의한 새끼돼지의 분류.

총 임상 스코어	분류
0	건강함
1	건강함
2	좋지 않음
3	빈사상태이며 개별 동물 치료가 필요함.
4+	빈사상태이며, 제거 및/또는 안락사가 필요함.

[0089] 항생제 치료: 연구 동안 투여된 모든 항생제 치료를 기록하였다(동물 ID, 날짜, 제품, 용량 및 투여 경로).

[0090] 새끼돼지 체중: 새끼돼지를 0일(이유 시), 7일 및 14일에 개별적으로 칭량하였다. 평균 1일 체중 획득(ADG)을 계산하였다.

[0091] 사료 섭취: 우리 당 사료 섭취를 또한 평가하여 사료 전환비(RCR)를 결정하였다. FCR은 돼지 체중으로 나눈 사료 섭취와 같다.

[0092] 데이터 분석: 가축설사 발생률, 임상 스코어 또는 이환율(일반 상태와 대변 점도), 치료율 및 사망률을 평가하기 위해, 이용된 통계 절차는 푸아송 및 이항 오차를 포함하는 선형 혼합 모델이었다. 방/성별은 무작위 효과로서, 치료는 고정 효과로서였다. 분석은 Windows용 GenStat(2007. 10th Edn. VSN International Ltd., Hemel Hempstead, UK)로 수행하였다. 체중 및 평균 1일 체중 획득에 대해, 이용된 통계 절차는 일반 오차를 포함하는 선형 혼합 모델이었다. 1형 오차는 0.05 이하였다.

[0093] 결과:

[0094] 임상 파라미터:

[0095] · 이유 시 투여된 단회 용량의 본 제형물은 미처리 돼지에 비해 가축설사 발생률(이유 후 0일부터 19일까지)을 40%까지 유의미하게 감소시켰다(도 3)($p<0.05$). 상기 단회 용량은 19일 동안 새끼돼지를 보호하여, 긴 효과 기간을 시사하였다. 상기 농장에 대한 가축설사 원인은 이. 콜라이였다.

[0096] · 연구 기간에 걸쳐, 본 제형물로 처리된 새끼돼지군에서의 총 설사 스코어(모든 설사 스코어의 합)는 미처리

군에서의 253에 비해 98이었다.

[0097] · 본 제형물은 새끼돼지에서 전반적 건강을 유의미하게 개선시켰거나 임상 스코어를 감소시켰으며, 이에 따라 미처리 새끼돼지에 비해 덜 중증 질환을 가졌다(도 4)($p<0.05$).

[0098] · 본 제형물은 미처리 돼지(n = 38)에 비해 병든 돼지의 수를 58%까지 유의미하게 감소시켰다(n = 16)($p<0.05$).

[0099] · 본 제형물은 대조군(33회 치료) 대비 항생제 치료 횟수에 대한 필요성을 55% 감소시켰다(15회 치료).

[0100] · 본 제형물로 처리된 군(4) 및 미처리군(3)에서 사망 수는 동일하였다(모든 원인).

[0101] 돼지 성능:

[0102] · 이유 후 2주 동안 본 제형물로 처리된 새끼돼지에서의 평균 1일 체중 획득은 미처리 새끼돼지에서에 비해 22% 더 높았다(각각 50 g ± 7.1 g 대 39 g ±7.0 g). 이유 후 42일째에, 본 제형물로 처리된 새끼돼지는 대조군 새끼돼지에 비해 0.2 kg(1.6%) 더 무거웠으나, 상기 증가는 유의미하지 않았다.

[0103] · 이유 후 처음 2주 동안, 본 제형물로 처리된 새끼돼지는 미처리 돼지에 비해 유의미하게 더 우수한 사료 전환비 8.4%를 가졌다(각각 2.84 ± 1.22 대 3.1 ± 1.20). 전반적으로(0일부터 42일까지) 본 제형물은 사료 전환비에서 2.7% 개선을 가졌다(1.46 ± 0.06 대 1.50 ± 0.06).

[0104] 미처리군에 비해 본 제형물의 전반적으로 개선된 FCR은 중등도이지만(0.04 또는 2.7%), FCR에서의 0.01의 개선은 각각 돼지 당 사료 비용을 0.28달러 내지 0.30달러 감소시킬 것임이 주지되어야 한다(2008년 수치에 근거-사료 비용이 크게 상승하였으므로, 현재 이익은 더 클 것임). 또한 사육업체 FCR에서 0.1% 개선은 200-마리 암퇘지 단위의 수익을 매년 대략 6,000달러 개선할 수 있는 것으로 계산되었다. FCR에서 5% 개선은 호주 돼지 산업에 대해 2800만 달러의 잠재 가치를 갖는다(http://www.australianpork.com.au).

[0105] 사료 비용이 돼지 생산에 있어 보통 모든 생산 비용의 60% 내지 80%를 차지하는 주요 비용이므로, FCR에서의 개선된 성능은 중요하다. FCR의 모든 개선은 사료 비용을 감소시키고 수익을 개선할 것이다.

[0106] 결론:

[0107] 이유 시 투여된 단회 용량의 본 제형물은 가축설사의 발생률, 기간 및 중증도를 감소시킨다. 본 제형물은 또한 항생제 치료에 대한 필요성을 감소시키고, 새끼돼지에서 성장을 개선한다. 따라서, 본 제형물은 새끼돼지 건강 및 성능을, 이에 따라 농장 생산성을 개선한다.

[0108] 실시예 2 - 프랑스(이유 새끼돼지).

[0109] 배경: 이제 유럽에서는 성장을 촉진하기 위한 사료 첨가제로서의 항생제가 금지되지만, 급성 질병, 예컨대 가축설사의 예방 및 치료를 위해서는 수의학적 감독 하에 사료에 대한 처방 항생제의 첨가가 허용된다.

[0110] 목표: 본 연구의 목적은 항생제, 콜리스틴과 함께 사료에 단회 용량의 본 제형물이 투여된 새끼돼지의 사료 전환비를 비교하는 것이었다.

[0111] 연구 개요: 본 연구는 3개의 병렬 새끼돼지군(n = 89/군): 1. 콜리스틴; 2. 본 제형물; 및 3. 미처리를 비교하는 맹검, 대조, 무작위화 현장 실험이었다. 본 연구에서, 전체 한배들을 무작위화하여 상이한 치료를 받도록 하였으므로, 한배는 전체 배 기준으로 처리된다.

[0112] 상기 농장에 대한 이유는 2단계로 일어난다. 단계 1에서, 새끼돼지에서 암퇘지를 제거하여 이유한다(-5일에). 이어서 0일에, 새끼돼지를 이들의 이유 우리로 옮긴다.

[0113] -5일에, 1군의 새끼돼지에 14일 동안(-5일부터 9일까지) 스타터-전 사료에 콜리스틴(사료 1톤 당 항생제 프리믹스 9 kg)을 투여하였다. 나머지 두 군에는 스타터-전 사료만 투여하였다. 0일(이유 후 5일째)에, 새끼돼지를 이들의 이유 우리로 옮기고, 2군의 새끼돼지에 단회 용량의 본 제형물을 수여하였다. 3군의 새끼돼지는 처리하지 않았다.

[0114] 분석: 연구 1과 같다.

[0115] 결과:

[0116] 돼지 성능

[0117] · 본 제형물이 처리된 새끼돼지는 콜리스틴을 수여받은 새끼돼지에 비해 모든 연구 기 동안 유의미하게 더 높은 평균 1일 체중 획득을 가졌다(P<0.05, 표 4). 이들의 사료에 콜리스틴이 처리된 새끼돼지는 미처리 돼지에 비해 더 적은 체중 획득을 포함하여, 모든 군 중 최저 체중 획득을 가졌다(P<0.05).

표 4

[0118] 모든 군의 평균 1일 체중 획득(g).

	본 제형물	콜리스틴	미처리
스타터-전(d5 내지 d9)	252±74	167±67	236±63
스타터	537±105	505±110	542±110
이유 후	429±81	377±82	426±75
이유 후 및 비육기(전반)	692±65	664±67	678±56

[0119] · 전반적으로(150일령에), 본 제형물이 투여된 새끼돼지의 평균 총 체중 획득은 대조군 돼지에 비해 2%(또는 1.71 kg) 더 높았고, 사료에 콜리스틴이 투여된 새끼돼지에 비해 3.9%(또는 3.25 kg) 더 높았다(P<0.05).

[0120] · 사료 섭취는 스타터-전기에만 결정하였다(d-5 내지 d9). 본 제형물로 처리된 새끼돼지는 사료에 콜리스틴을 수여받은 새끼돼지에 비해 이유 기간에 걸쳐 더 높은 사료 섭취를 가졌다(표 5).

표 5

[0121] 스타터-전기 동안의 사료 섭취(g)

	본 제형물	콜리스틴	대조군
우리의 수	6	6	6
최소-최대	408-499	358-479	420-529
산술 평균	450	417	460

[0122] · 사료 전환비(FCR)는 스타터-전기에 대해서만 결정하였다(d-5 내지 d9). 본 제형물만 처리된 새끼돼지가 모든 다른 군에 비해 가장 우수한 FCR(1.82)을 가졌다(P<0.009)(표 5). 본 제형물로 처리된 새끼돼지는 콜리스틴으로 처리된 새끼돼지에 비해 33% 개선을 가졌다(2.71). 미처리 돼지에 비해 본 제형물로 처리된 새끼돼지가 더 낮은 사료 섭취를 갖지만(표 5), 이들은 미처리 돼지(1.96)에 비해 FCR에서 여전히 7% 개선을 가졌다(표 6). 이들 성능 결과는 본 제형물이 사료 내 콜리스틴에 비해 유의미한 장점을 가짐을 나타낸다.

표 6

[0123] 군 당 스타터-전기 동안의 사료 전환비

	본 제형물	콜리스틴	대조군
우리의 수	6	6	6
중앙값	1.77	2.59	2.01
최소-최대	1.59-2.10	1.75-3.42	1.63-2.11
산술 평균	1.82	2.71	1.96

[0124] FCR에 대한 콜리스틴의 부정적 효과는 장 세균총에 대한 그 역 효과, 이에 따라 돼지 장 건강 및 영양에 대한 부정적 효과 때문일 수 있다.

[0125] 결론: 본 제형물은 새끼돼지의 체중 획득을 개선하였고 식품 전환비를 개선하였다.

[0126] 실시예 3 - 필리핀(이유-전 새끼돼지 또는 젖먹이 새끼돼지).

[0127] 배경: 필리핀 내 상기 농장은 가축설사로 인해 높은 사망률을 갖는다.

[0128] 목표: 본 연구의 목적은 이유-전 새끼돼지에서 본 제형물과 항생제의 유효성을 비교하는 것이었다.

[0129] 연구 개요: 본 연구는 2개의 새끼돼지군을 비교하는 무작위화 현장 실험이었다. 상기 농장에서의 사망률이 매우 높으므로, 음성 대조군(비-약제치료군)은 없다. 시험군(n = 38/군)은 1. 본 제형물(2개 용량) 및 2. 항생제(3일

마다 경구 투여됨)였다. 새끼돼지는 3일령에 본 제형물을 수여받았다. 추적 용량은 6일령에 제공되었다.

[0130] 결과:

[0131] 임상 파라미터

[0132] · 본 연구에서는 가축설사로 인해 몇몇 사망이 있었다. 그러나 본 제형물로 처리된 군에서는 유의미하게 더 낮은 5% 사망이 존재하였다(모든 원인으로부터). 항생제를 수여받은 새끼돼지에서의 사망률은 21%였다($P<0.05$).

[0133] 성능 파라미터

[0134] · 이유 시, 본 제형물을 수여받은 새끼돼지는 항생제가 처리된 새끼돼지에 비해 0.1 kg 더 나갔다. 본 연구에 음성 대조군이 없었으므로, 본 제형물이 다른 현장 실험에서 관찰된 바와 같이, 미처리 돼지에 비해 증가된 체중을 가졌는지 여부는 알려지지 않는다.

[0135] 실시예 4 - 호주(이유-전 새끼돼지 또는 젖먹이 새끼돼지).

[0136] 목표: 본 연구의 목적은 이유-전(젖먹이) 가축설사 이력을 갖는 호주 농장에서 새끼돼지 사망률 및 이환율 감소에서 본 제형물(2 mL)의 유효성을 조사하는 것이었다.

[0137] 연구 개요: 연구는 호주, 북 빅토리아에 위치한 상업적 돼지농장에서 수행하였다. 상기 농장은 출생 후 보통 3일 내지 4일에 일어나는 이유-전 가축설사 문제의 이력을 갖는다. 연구 전달에 농장에서 수득한 대변 샘플은 가축설사가 이. 콜라이(K99, STa 독소 유전자) 및 로타바이러스의 조합 감염에 기인함을 시사하였다. 백신뿐만 아니라 항생제와 같은 현재의 접근으로는 문제를 적절히 제어하는 데 실패하였다.

[0138] 본 연구는 2개의 병렬 새끼돼지군을 비교하는 맹검, 위약 대조, 무작위화 현장 실험이었다. 사육자 및 농장 작업자는 처리에 대해 맹검처리하였다.

[0139] 21개 배(233마리 새끼돼지)에 2일령에 본 제형물(2 mL)을 투여한 반면(1군), 23개 배(229마리 새끼돼지)는 위약을 수여받았다(2군).

[0140] 각 군은 동일한 어린 암퇘지(또는 최초 출산 암퇘지)를 함유하였다.

[0141] 암퇘지 백신접종, 항생제, 및 콕시디아증 조정제와 같은 일반 약제뿐만 아니라 새끼돼지의 교차 양육을 포함하는 농장의 일반적인 관리 일상을 계속하도록 허용하였으며, 작은 새끼돼지 또는 건강하지 않은 새끼돼지는 또 다른 암퇘지로 옮길 수 있다.

[0142] 실험은 Victorian Department of Economic Development, Jobs, Transport and Resources의 돼지 전문가 센터로부터의 독립적인 수의사 및 연구자가 수행하였다. 적절한 통계 분석을 결정하고, 독립적인 생체측정 전문가가 적용하였다.

[0143] 실험으로 2일령부터 21일령까지 사망 및 가축설사 발생률, 이환율(또는 새끼돼지 임상 상태)뿐만 아니라 체중 획득 및 평균 1일 체중 획득(ADG)을 조사하였다. 새끼돼지를 가축설사 및 임의의 다른 질환의 징후에 대해 매일 모니터링하였다. 일단 새끼돼지가 가축설사 징후를 나타내면, 이들의 ID 번호, 새끼돼지의 대변 점도 및 일반 상태를 표2에 기재된 스코어링 시스템을 이용해서 기록하였다.

[0144] 심하게 억제된 것으로 나타난 임의의 새끼돼지는 인도적 차원에서 안락사시켰다. 실험 동안 안락사시켰거나 죽은 것으로 나타난 새끼돼지는 사망 12시간 내에 검시하였다.

[0145] **데이터 분석:**

[0146] 2개 처리의 21개 내지 23개 반복체를 헛간에 무작위 배치하였다.

[0147] 우리 내 한배 새끼돼지가 실험 단위이다.

[0148] 적절한 통계 분석을 결정하고, 독립적인 생체측정 전문가가 적용하였다.

[0149] 분산을 안정화하기 위해 $\log_e + 0.05$ 변환 후 원 웨이 분산 분석(ANOVA)으로 우리 당 평균 최대 가축설사 스코어 및 이환율 스코어를 분석하였다. 잔차가 정상 분포하지 않거나 피팅된 값 범위에 걸쳐 균일하지 않았으므로 모든 새끼돼지에 대한 ADG는 ANOVA에 적합하지 않았다; 따라서 비-파라미터성(분포 무관) Kruskal-Wallis 테스트를 이용하였다.

[0150] 사망률 및 가축설사의 발생률 그리고 이환율을 작은 셀 크기에 대해 적합한, 정확 이원 회귀(Exact Binary

Regression)를 이용하여 분석하였다. 투 테일화 유의성 테스트를 이용하였다.

[0151] ANOVA 및 Kruskal Wallis 테스트를 R 버전 2.7.2(2008, R Foundation for Statistical Computing)를 이용하여 수행하였다. 정확 이원 회귀는 StatExact(Cytel 통계 소프트웨어, Cytel Software Corporation, MA, USA)로 수행하였다.

[0152] **결과:**

[0153] **임상 파라미터**

[0154] 연구를 예방 연구로서 설계하였으며, 설사의 예상 개시 전에 본 제형물이 새끼돼지에 투여되었다. 그러나 제품 투여 전에, 462마리 새끼돼지 중 59마리(12.8%)에서 가축설사가 뚜렷하였다. 가축설사의 예상 개시보다 더 빠르기는 했지만, 모든 새끼돼지가 연구에 포함되었고, 배제된 것은 없었다.

[0155] 표 7은 모든 원인으로 인한 두 군에서의 이유-전 사망률 수를 나타낸다. 본 제형물은 새끼돼지 사망률을 47.8% 만큼 유의미하게 감소시켰다($p < 0.02$). 본 제형물로 처리된 새끼돼지 중, 233마리 중 19마리(8.2%)의 새끼돼지가 사망한 것에 비하여, 대조군에서는 229마리 중 36마리(15.7%)의 새끼돼지가 사망하였다.

표 7

[0156] 이유-전 사망률(모든 원인)

처리	군 당 돼지 수	돼지 수	사망률%
본 제형물	233	19	8.2%
미처리	229	36	15.7%
감소%			47.8%

[0157] 본 연구에서 새끼돼지 사망(81.8%)의 일차 원인은 사후 발견에 근거하여 가축설사 및 질병 쇠약으로 진단되었다.

[0158] **병인**

[0159] 7일령 이내의 24마리 새끼돼지로부터 샘플을 수집하였다. 상기 연구에서는 우세한 병원체가 확인되지 않았다. 23개 대변 샘플을 배양하여(호기성 및 혐기성) 설사의 가능한 박테리아 원인(이. 콜라이 및 클로스티리디아)을 단리하였다. 본 제형물로 처리된 1마리 새끼돼지는 비-용혈성 *이. 콜라이*(STa 양성)에 대해 양성으로 평가되었고, 대조군으로부터의 2마리 새끼돼지에서 2개의 용혈성 *이 콜라이* 단리물(K88)을 수득하였다. 이들 대조군 새끼돼지 중 1마리는 비용혈성 *이. 콜라이*(K88)와의 공동 감염을 가졌다. 클로스트리디아 종은 단리되지 않았다. 21개 중 9개(42.8%) 대변 샘플이 로타바이러스 ELISA(IDEXX Rota-Corona-K99, IDEXX Montpellier SAS, France)에 의해 양성 또는 약하게 양성으로 평가되었다. 그러나 7개 샘플 중 어느 것도 로타바이러스 RTPCR 상에 양성이 아니었고, 로타바이러스 감염을 시사하는 장 병소를 갖지도 않았다.

[0160] 검시된 새끼돼지의 높은 비율 26/53(49%)마리는 위가 비어서, 상기 농장에 존재하는 설사/질병 쇠약이 새끼돼지에서 부적절한 초유 및 모유 섭취에 기인하여 새끼돼지에서 최적-미만 영양 섭취 및 불량한 모유 보호로 이어질 수 있었음을 제시하였다.

[0161] **이환율**

[0162] 본 제형물은 또한 중증 이환율 또는 생명을 위협하는 질환(스코어 4)을 감소시켰다. 생명을 위협하는 질환을 갖거나 빈사상태로 간주된 새끼돼지 중, 본 제형물로 처리된 군에서 빈사상태였던 28마리 새끼돼지 중에서의 19마리에 비해, 38명의 대조군 새끼돼지 중에서는 36마리가 사망하였다.

[0163] **성능 파라미터**

[0164] 표 8은 두 군 모두에 대한 체중 획득 평균 및 범위(처리일부터, 2일 내지 21일), 그리고 평균 1일 체중 획득(ADG)을 나타낸다.

표 8

[0165] 2일부터 21일째 이유까지의 체중 획득 및 ADG

처리	우리 수	한배 크기(이유)	평균 체중 획득(g) (최소-최대)	평균 ADG(g/일) (최소-최대)
본 제형물	21	10.19	4,188(2,512 내지 5,279)	199(120 내지 251)
대조군	23	8.48	3,964(939 내지 5,205)	189(45 내지 248)
증가%			5.7%	5.6%

[0166] 본 제형물은 체중 획득 및 평균 1일 체중 획득을 5.7%(또는 새끼돼지 당 224 g) 및 5.6% 증가시켰다. 그러나 이러한 획득은 한배 수준에서 통계적으로 유의미하지는 않았다($p=0.49$)(그러나 개별 새끼돼지 수준에서는 유의미했음, $p<0.04$).

[0167] 논의 및 결론:

[0168] 본 연구 결과는 본 제형물이 비-특이적 병인의 설사/질병 쇠약을 포함하는 문제가 있는 농장에 대해 이유-전 사망률을 감소시키기 위해 이용될 수 있음을 제시한다.

[0169] 질병 쇠약 및 성장 부전은 생애 첫 주에 새끼돼지 중에서 중요한 사망 원인이다. 출생 후 최초 24시간 내에 초유를 섭취하지 못한 새끼돼지는 암퇘지에 의한 일격 또는 부적절한 에너지 섭취로 인한 노출 결과 조기 사망의 위험에 처한다. 인간 아기와는 달리, 항체가 암퇘지로부터 태반을 통해 새끼돼지로 전달되지 않는다. 모체 항체 없이, 새끼돼지는 감염에 크게 취약하다. 최초 며칠을 생존하더라도, 부적절한 모유 섭취가 계속되는 경우, 새끼돼지는 이들의 보다 강건한 한배새끼에 비해 (암퇘지 모유 내 모유 항체 및 면역 인자로부터의) 모유 면역성이 낮기 때문에 감염성 질환에 굴복하기 더 쉽다. 적절한 모유 섭취를 지속하지 못하는 것들은 암퇘지의 불량한 모유 생산을 통해서건 새끼돼지의 낮은 소비에 의해서건, 또 다시 한배새끼와 경쟁하지 못함으로 인해 또는 생애에서 이후 감염성 질환으로 인해 조기 사망에 글복하기 더 쉽다.

[0170] 상기 연구에서, 본 제형물은 상업적 농장에서 젖먹이 새끼돼지 중 이유-전 사망률을 절반으로 낮췄다. 이는 그 작용 방식이 활력, 이에 따라 생에 첫 주에 빈사상태 새끼돼지의 생존율 개선에 의한 것으로 나타났다. 이는 동일한 임상 분류에 속하는 대조군에서의 76.6%에 비해, 임상적으로 빈사상태로 분류된 본 제형물로 처리된 새끼돼지의 사망했거나 안락사시켜야 했던 더 낮은 비율(45.2%)에 의해 입증된다.

[0171] 본 제형물로 처리된 새끼돼지는 대조군에서의 새끼돼지에 비해 5.7% 더 빨리 성장하였다. 상기 체중 획득 차이가 유의미하지는 않았지만, 이는 이유 시 생존-체중에서 대략 225 g 차이와 같다. 이유 체중은 새끼돼지의 후속 성장 및 생존과 긍정적으로 연관된다.

[0172] 요약

[0173] 본원의 개시에 따라, 당업자는 특정한 변형 및 대안을 쉽게 수행할 수 있다. 예를 들어, 표 1의 제형물은 가축설사를 방지하기 위한 젖먹이 새끼돼지의 예방적 처리에 적합한 투여형을 제공한다. 가축설사를 치료(예방이 아니라)하기 위한 이용은 상이한 용량을 필요로 할 수 있다; 당업자는 적절한 용량을 쉽게 유도할 수 있을 것이다. 유사하게, 성숙한 성체 돼지 또는 인간을 치료하기 위한 이용은 더 큰 용량을 필요로 할 수 있다; 당업자는 적절한 용량을 쉽게 유도할 수 있을 것이다.

[0174] 경구 드렌치(drench)로서, 예를 들어 물을 이용한 재구성을 필요로 하는 과립화된 분말로서, 본 제형물을 제공할 수 있다. 이유-후 가축설사를 방지하기 위해, 본 제형물은 이유 일(가축설사의 예상 개시 1일 내지 2일 전)에 단 1회의 경구 용량 4 ml(0.24 g)로 제공될 수 있다. 이유-전 가축설사를 방지하기 위해, 특정 농장의 문제 기간에 따라, 2일령 내지 5일령에 2 ml(0.12 g)의 단회 경구 용량이 투여될 수 있다. 3일 내지 7일 후 반복 용량이 요구될 수 있다. 치료로서, 본 제형물은 질환 증상이 발생하는 즉시 투여될 수 있다(2 ml 또는 4 ml).

[0175] 사료 첨가제로서, 예를 들어 돼지 사료에 첨가될 수 있는 과립화된 분말로서 제조되는, 본 제형물을 제공할 수 있다. 산물의 철저한 분산을 보장하기 위해, 먼저 최종 믹스에 도입 전에 적합한 양의 사료 성분과 혼합되어야 한다. 본 제형물은 프리-믹스로만 또는 최종 믹스에 도입되는 프리-믹스로서 공급될 수 있다. 권장 용량 수준은 연속 14일 동안 매일 공급되는 40 mg의 본 제형물/체중 kg이다.

[0176] 음용 시스템을 통해 수중 본 제형물을 전달할 수도 있다. 대안적으로, 부형제와 함께 제형화되고 액체 중 재구성을 필요로 하는, 동등한 경구 드렌치를 제조하기 위해 브로멜라인을 이용할 수 있다. 이유-후 가축설사를 방

지하기 위해, 이는 이유 일(가축설사의 예상 개시 1일 내지 2일 전)에 단 1회 경구 용량(125 mg)으로 제공될 수 있다. 이유-전 가축설사를 방지하기 위해, 특정 농장의 문제 기간에 따라, 2일령 내지 5일령에 62.5 mg 단회 경구 용량이 투여될 수 있다. 3일 내지 7일 후, 반복 용량이 요구될 수 있다. 치료로서, 질환 증상이 발생하는 즉시 투여될 수 있다(62.5 mg 또는 125 mg).

[0177] 대안적으로, 동등한 사료 첨가제를, 예를 들어 돼지 사료에 첨가될 수 있는 분말로서 제조하기 위해 브로멜라인을 이용할 수 있다. 산물의 철저한 분산을 보장하기 위해, 최종 믹스에 도입 전에 먼저 적합한 양의 사료 성분과 혼합되어야 한다. 이는 프리-믹스로만 또는 최종 믹스에 도입되는 프리-믹스로서 공급될 수 있다. 권장 용량 수준은 연속 14일 동안 매일 공급되는 20 mg의 브로멜라인/체중 kg이다.

[0178] 대안적으로, 본 제형물은 인간을 위해 정제 및 캡슐 및 다른 적절한 용량 형태로서 제공될 수 있다.

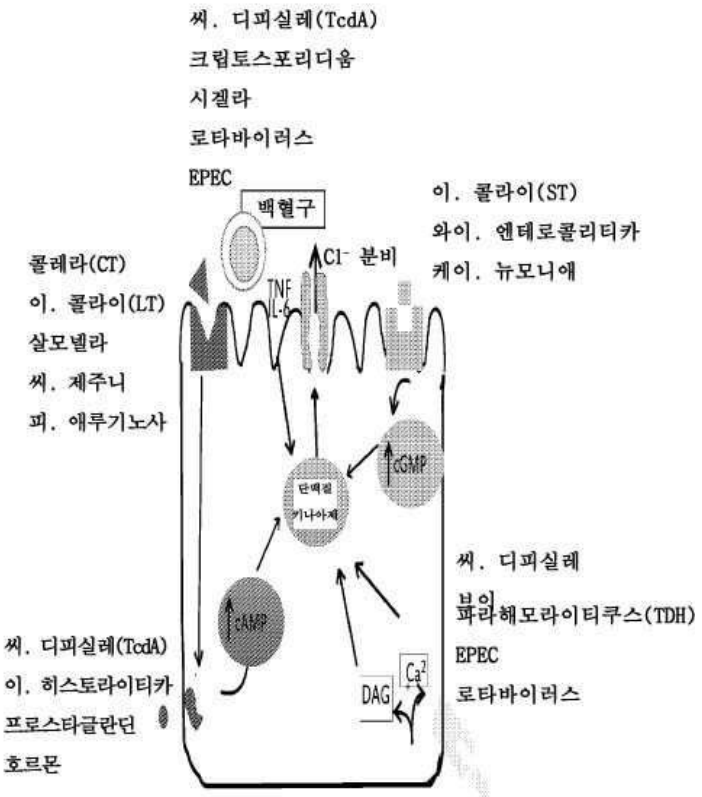
[0179] 당업자는 상이한 적응증에 대해 본 제형물을 조정할 수 있다. 예를 들어, 이는 사육 동물(소, 돼지 등)에서의 가축설사 및 인간에서의 설사의 방지 및 치료를 위해 이용될 수 있다. 이는 또한 염증을 감소시킴으로써 개선된 장 건강을 위해 이용될 수 있다.

[0180] 대안적으로, 이는 사육 동물에서 증가된 사료 섭취를 촉진함으로써 체중 획득 및 사료 전환 효율을 촉진하도록 제형화될 수 있다. 이는 동물 사료에서 항생제에 대한, 그리고 인간에 대한 급성 투여를 위한 필요성을 감소시키기 위해 이용될 수 있다. 이는 또한 인간에서 염증성 장 질환을 완화시키기 위해 이용될 수 있다.

[0181] 따라서 본 특허의 법적 적용범위는 본원에서 언급된 구체적 실시예에 의해서가 아니라 법적인 청구범위 및 이들의 허용 가능한 동등범위에 의해 정의되는 것이다.

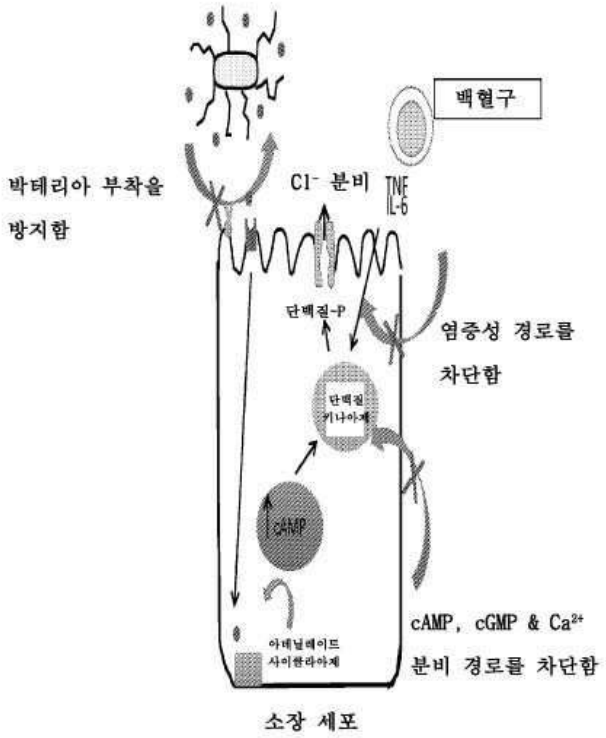
도면

도면1



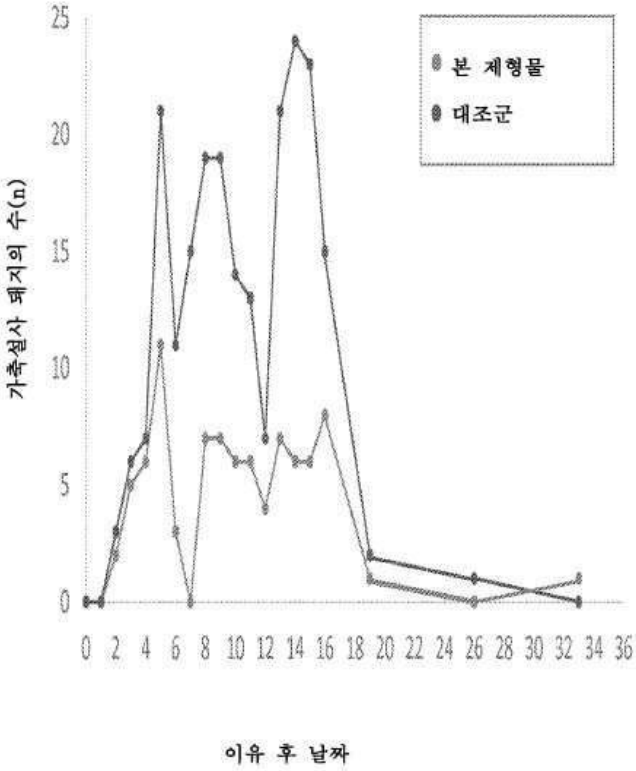
도 1 - 하나 이상의 세포 분비 경로를 활성화시킴으로서 작용하는 설사의 여러 상이한 원인이 존재한다
[Viswanathan et al., *Nature Review Microbiol*, 2009; Hodges & Gill. Gut Microbes. 2010].

도면2



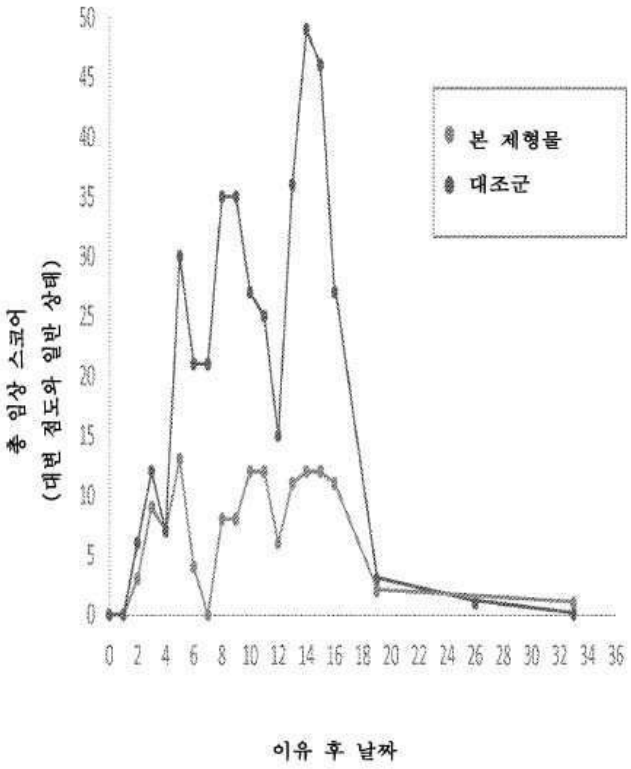
도 2 - 본 제형물의 작용 기전. 삼중 작용 기전 -
박테리아, 기생충, 바이러스 및 염증에 대한 광범위 스펙트럼 보호를 제공한다.

도면3



도 3 - 1군의 새끼돼지에 이유 시(0일)
단회 경구 용량(4 ㎖)의 본 제형물을 투여하거나 처리하지 않았다(대조군).
본 제형물은 가축설사(설사) 발생률을 유의미하게 감소시켰다($P<0.05$).

도면4



도 4 - 1군의 새끼돼지에 이유 시(0일)
단회 경구 용량의 본 제형물을 투여하였다. 제2 군의 새끼돼지는
처리하지 않았다(대조군). 본 제형물은 임상 스코어를 유의미하게 감소시켰고,
이에 따라 새끼돼지의 건강을 개선하였다($P<0.01$).