

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0090165

(43) 공개일자 2020년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/365 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/32 (2017.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01) A61P 33/10 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/365 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7015258

(22) 출원일자(국제) 2018년11월23일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년05월27일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/082437

(87) 국제공개번호 WO 2019/101961

국제공개일자 2019년05월31일

(30) 우선권주장

17203184.1 2017년11월23일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

세바 샹프 아니말르

프랑스 33500 리부르네 아브뉴 드 라 발라스띠에르 10

(72) 발명자

젬베르토, 플로란스

프랑스 33500 리부르네, 아브뉴 드 라 발라스띠에르 10 제 세바 샹프 아니말르

카렘베, 하마디

프랑스 33500 리부르네, 아브뉴 드 라 발라스띠에르 10 제 세바 샹프 아니말르

(74) 대리인

김순웅

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 기생충 감염 치료용 목시텍틴 함유 조성물

(57) 요약

본 발명은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 목시텍틴 또는 이의 염을 포함하는 조성물에 관한 것으로, 여기서 상기 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/0017 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 33/00 (2018.01)
A61P 33/10 (2018.01)
A61P 33/14 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한, 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 2

비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한, 단독 활성 성분으로 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 목시텍틴은 1-4 w/v % 사이에 포함된 농도를 갖는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-인간 포유동물은 애완동물, 예컨대 개과인, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기생충 감염은 선충에 의해 야기되는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 선충은 디로필라리아 임미티스인, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기생충 감염은 귀 진드기에 의해 야기되는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 3 내지 6개월마다 투여되는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 9개월마다 투여되는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 국소 투여는 라인-온 투여인, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 국소 투여는 스팟-온 투여인, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 항산화제로 부틸 하이드록시톨루엔을 더 포함하는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 벤질 알코올, 이소프로필 알코올, 중간 사슬 트리글리세라이드, 프로필렌 카보네이트, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 용매를 더 포함하는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 하기를 포함하는, 수의학 또는 약제학적 조성물:

- 약 3 w/v % 목시텍틴,
- 약 1 w/v % 에틸셀룰로스,
- 약 0.05 w/v % BHT,
- 약 32 w/v % 중간 사슬 TG, 및
- 벤질 알코올 QS 1 mL.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 목시텍틴은 약 1.5 mg/체중 kg 내지 3.5 mg/체중 kg, 바람직하게는 약 3.0 mg/체중 kg에 포함된 양으로 투여되는, 수의학 또는 약제학적 조성물.

청구항 16

비-인간 포유동물에서 기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 상기 방법은 상기 비-인간 포유동물에게 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물을 매 3 내지 9 개월마다 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 본 조성물은 3 내지 9개월마다 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 한다.

[0002] 이것은 또한 상기 비-인간 포유동물에게 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물을 3 내지 9 개월마다 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 비-인간 포유동물에서 기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 비-인간 포유동물, 예를 들어 반려 동물, 예컨대 개, 강아지, 고양이, 새끼 고양이, 토끼, 흰담비, 말 및 돼지는 종종 피를 먹는 기생충 감염이 되고 따라서 이들 기생충에 의해 야기된 감염에 노출된다. 이들 기생충은 체외기생충, 예컨대 진드기, 벼룩, 옴, 루이스/서캐, 파리, 모기, 또는 체내기생충일 수 있다. 또한, 이들 기생충 중 일부는 와충류(또는 평형동물), 구충, 편충 또는 회충(또는 선충)과 같은 체내기생충의 중간 숙주이다.

[0004] 더 상세하게는, 사상충은 모기(중간 숙주)의 물림을 통해 숙주에서 숙주로 전파되는 기생충 회충(특히 디로필라리아 임미티스)이다. 결정적이고 가장 영향을 많이 받는 숙주는 개이지만 고양이, 늑대, 코요테, 여우, 흰담비, 바다 사자, 그리고 심지어 소와 인간도 감염시킬 수 있다. 이것은 5개 대륙에서 발견된다.

[0005] 기생충은 통상적으로, 수명 주기의 성인 생식 단계 동안 숙주의 우심실에 상주하기 때문에 "사상충"으로 불리며, 거기서 주로 수년간 살 수 있다. 사상충 감염은 숙주에 심각한 질환인 개심장사상충증, 및 보다 정확하게, 사상충 질환을 초래할 수 있다.

- [0006] 모기가 감염된 동물을 물 때, 미세사상충으로 불리는 어린 사상충이 모기의 시스템으로 들어간다. 2 주 이내에, 미세사상충은 모기 내부에 감염성 유충으로 발전하고 이들 감염성 유충은 모기가 다시 다른 동물을 물을 때 다른 동물로 전염될 수 있다.
- [0007] 이 물기를 통해 개의 혈액 시스템에 들어가면, 유충이 발달하고(사상충의 애벌레) 개 심장으로 이동하여 여기서 이들은 성숙하고 번식한다. 디로필라리아 수명 주기는 섭취된 미세사상충이 모기에서 감염성 유충으로 성숙할 때 완료된다. 성충으로 유충의 발달은 개에서 약 180일이 걸리며, 사상충의 수명 주기는 약 6개월이다.
- [0008] 디로필라리아 임미티스는 1mm의 평균 직경으로, 성인 수컷의 경우 최대 20cm 길이(12-20cm) 및 성인 암컷의 경우 31cm(25-31cm)에 도달하는 백색 실 같은 둥근 벌레로 나타난다.
- [0009] 사상충은 주로 낮은 기생충 부담(< 50 벌레)을 갖는 개에서 폐동맥에서 발견된다. 기생충 부담이 큰 감염(> 50 벌레)의 경우, 벌레는 우심실, 우심방, 때로는 대정맥에 도달할 수 있다. 초기 반응은 작은 폐동맥의 팽윤과 혈액 응고를 포함한다. 개과 심장의 폐동맥 및 우심실에서의 사상충의 실제적 존재와 결과적인 조직의 파괴는 호흡기 및 순환계 문제를 야기하여, 이는 스트레스 또는 격렬한 운동 조건하에서 치명적일 수 있다. 폐 고혈압 및 우측 심부전은 울혈성 심부전을 초래할 수 있다.
- [0010] 혈류를 상당한 정도로 막으려면 많은 사상충이 필요하기 때문에, 사상충은 임상 징후를 일으키기 전에 심장 내부에 최대 2 또는 3년 동안 존재할 수 있다. 질병이 진행됨에 따라, 폐 조직이 파괴되어 이어 기침이 악화되고, 그러면서 기관으로 혈류가 감소하여 간 및 신장 손상이 발생할 수 있다. 치료하지 않고 방치하면, 사상충 질환은 사망을 초래할 수 있다. 인간은 또한 비정상적인 숙주로 감염될 수 있다. 그러나, 인간에 도입된 대부분의 감염성 유충은 죽는다.
- [0011] 안전하고 매우 효과적이고 편리한 예방 전략이 지난 20년 동안 이용가능했지만, 디로필라리아 임미티스로 인한 사상충 질환은 세계 여러 곳에서 개 및 다른 포유동물(고양이, 소과, 인간, 기니 돼지, 및 흰담비)에 심각한 손상 및 심지어 사망을 지속적으로 유발하고 있다. 또한, 기생충 및 벡터 모기는 그들이 이전에 보고되지 않은 지역으로 계속 퍼져 나가고 있다.
- [0012] 현재 단지 2가지 비소 유도체가 임상적으로 감염된 개에 대한 근치적 치료를 위해 이용가능하다. 첫째로, 심각한 부작용이 있는 오래된 약물인 티아세타사미드(Abbott Laboratories의 Caparsolate®)와, 둘째로 부작용이 적은 최근의 약물인 멜라르소민 디하이드로클로라이드(Merial의 Immiticide®)이다. 화학적예방의 경우, 개에서 사상충 질환을 예방하기 위한 두 가지 대안이 가능하다: 디에틸카바마진 시트레이트의 매일 투여, 또는 거대환형 락톤의 매월 투여.
- [0013] 마찬가지로, 옴(데모텍스 sp., 사르콥테스 sp., 오토텍테스 sp., ...)은 효율적인 치료법이 거의 없기 때문에 제어/사멸하기 어렵고 감염된 동물은 빈번하게 치료되어야 한다. 예를 들어, 귀 진드기는 동물과 인간의 귀에 사는 진드기이다. 개와 고양이에서 귀 진드기 감염은 한쪽 귀 또는 양쪽 귀에 심한 가려움증을 유발할 수 있고 영향을 받는 귀에서 긁힘을 촉발할 수 있다. 유래없이 어두운 착색된 귀 왁스/귀지가 또한 생성될 수 있다. 귀 진드기와 관련된 가장 흔한 병변은 뒷다리 발톱에 의한 피부의 찰과상에 의해 야기된 귀 뒤 또는 바닥에 있는 갈라진 또는 딱딱한 피부 상처이다. 이 병변은 종종 일반적인 피부 박테리아에 감염되어 딱딱해지므로, 귀 진드기의 일반적인 제시는 한쪽 귀 또는 양쪽 귀의 뒤 또는 바닥에 나타나는 이러한 상처이다. 가장 흔한 귀 진드기 치료는 현재 동물의 피부에 국소적으로 적용될 수 있는 월 1회 제제로 투여되는 항기생충 세라멕틴, 또는 이버멕틴을 사용한다.
- [0014] 이와 같은 체내- 및 체외기생충의 방제는 인간 및 동물 건강 요법의 중요한 양태로 오랫동안 인식되어왔다. 감염을 통제하기 위한 다수의 대안이 사용되고 있지만, 이들은 제한된 범위의 활성, 반복적인 치료의 필요성(적합성 결여), 및 드물게는, 특히 카바메이트, 오르가노인 화합물 또는 피레트로이드의 사용에 따른 기생충에 의한 내성을 포함한, 많은 문제가 있다. 그것이 새로운 효율적인 치료법을 개발하는 것이 매우 중요한 이유이다.
- [0015] 이와 같은 기생충을 치료하기 위해 다수의 치료가 상업화되었다. 예를 들어, 이버멕틴(Merial의 Heartgard®)을 함유하는 씹을 수 있는 정제는 감염 후 1개월(30일) 동안 사상충 유충(디로필라리아 임미티스)의 조직 단계를 제거함으로써, 개과 사상충 질환을 예방하기 위해 상업화되었다(체중 킬로그램 당 최소 6.0마이크로그램). 그러나 치료는 2가지 제한이 있다: 이것은 한 달에 한 번만 사용될 수 있고 따라서 단지 1개월의 효력을 가지고, 그리고 이것은 경구 약물로: 간 또는 위액에 의한 분해, 지연된 효과, 및 약물 상호작용이 있다.
- [0016] 또 다른 예로서, 단일 용량 투여에 이어서 6개월간의 디로필라리아에 대한 연속적 보호를 제공하는, 피하로 주

입된 목시텍틴-함침된 지질 마이크로구형체의 서방형 제형이 Moxidectin SR®, ProHeart 6® 또는 Guardian SR®의 명칭으로 Zoetis에 의해 시판되고 있다. 이것은 많은 약점이 있다: 일반적인 수의학 실무에서 복잡한 준비와 사용을 필요로 하는 현탁액이며 주사 가능한 제품이기에 때문에 수의사에 의해 주사기로 투여되어야 하며, 결국 국소 내성 문제를 유발할 수 있다. 게다가, 이 제품은 안전성 관련 문제로 인해 2004년 9월 미국 시장에서 자발적으로 제거되었으며 현재 위험 최소화 및 제한된 배포 프로그램 하에서 FDA에 의해 다시 허용되었다.

[0017] 이미다클로프리드 및 목시텍틴의 조성물은 개심장사상충증을 예방하기 위해 Bayer에 의해 상업화되었고 (Advocate® 또는 Advantage Multi®), 이것은 국소적으로 적용되지만 이미다클로프리드는 일부 동물(예를 들어, 새)에 대해 독성일 수 있고 제품은 매월 투여되어야 하고, 몇 달 동안 복용량을 놓치지 않아야 하는 점에서 제한적이다. Advantage Multi® 공지 세부사항에는 많은 단점이 있다: "사상충 질환의 예방을 위해, 개용 Advantage Multi®은 1개월 간격으로 투여해야 한다. 개용 Advantage Multi®은 1년 내내 투여할 수 있거나 최소한 모기에 대한 첫 노출이 예상되고 1개월 전에 시작해야 하고 모기에 대한 마지막 노출 후 1개월까지 매월 간격으로 지속되어야 한다. 용량을 놓치고 용량 사이의 30-일 간격을 초과하는 경우, 개용 Advantage Multi®을 즉시 투여하고 월별 투약 일정을 재개한다. 사상충 예방 프로그램에서 또 다른 사상충 예방적 제품을 대체할 때, 개용 Advantage Multi®를 이용한 첫 번째 치료는 이전 약물의 마지막 용량의 1개월 이내에 제공되어야 한다. 또한, 문헌 [Bowman D. et al. (Parasites & Vectors (2016) 9:12)]은 개가 마지막 월간 치료 후 28일 만에 감염된 경우 예방 효과가 100%임을 확인한다. 개가 처방된 대로 연속적인 복용량의 Advantage Multi®를 투여받으면, 몇 번의 매월 복용량의 투여 후 매월 투약 간격 내내 사상충 감염이 예방될 것이다.

[0018] 셀라멕틴 스팟-온은 Zoetis에 의해 상업화되어(Revolution®) 디로필라리아 임미티스에 의해 야기된 사상충 질환을 예방하고 귀 진드기(옥토텍테스 시노티스) 감염을 치료 및 제어한다. 권장되는 최소 복용량은 체중 파운드당 셀라멕틴 2.7mg(6 mg/kg)이다. 다시 한번, 이 제품은 매달 적용되어야 하기 때문에 제약을 받는다.

[0019] US2013231371호는 약 0.25% 내지 약 60%(w/w) 피레트로이드 및 약 0.01% 내지 약 10%(w/w) 거대환형 락톤을 포함하는 스팟-온 살충 조성물에 관한 것이다. 본 조성물은 4주 마다 적용된다.

[0020] WO2016161369호는 기생충 감염의 치료 또는 예방으로 사용된 하나의 땀시펩타이드 및 하나의 거대환형 락톤의 조성물을 기술하며, 여기서 상기 기생충 감염은 거대환형 락톤 단독으로 치료 또는 예방에 내성이 있는 기생충을 포함하고, 상기 기생충은 디로필라리아 임미티스이다. 환형 땀시펩타이드 및 거대환형 락톤의 투여는 매월 간격으로 5회이다. 이 특허 출원에 따르면, 목시텍틴 단독의 사용은 디로필라리아 임미티스를 예방할 수 없다. 또한, 상기 출원은 최근에 증가된 효능 결여 사례의 수가 보고되었으며, 여기서 개는 매월 예방적 용량의 거대환형 락톤 약물을 투여 받음에도 불구하고 성숙한 사상충 감염이 발생하고, 사상충 예방적 약물을 투여하는 동안 양성인 사상충 항원이 시험된 다수의 개 사례가 증가하여, 디로필라리아 임미티스가 사상충 예방제에 내성을 발달하였다고 추정하고 있음을 명시하고 있다.

[0021] 체내살충이고 사상충으로부터 보고하는 지효성 조성물 제품에 대해, 기존 제품과 최신 개발의 주요 약점은 효율성의 결여, 투여 방식(스팟-온)에 기인한 지효성 없는 효능, 적어도 4개월 동안 반복되는 스팟-온 조성물의 필수적인 매월 적용이다. 지효성 제품은 주입가능하며 스팟-온 제품이 아니다.

[0022] 사실상, 선행기술 문헌 중 어느 것도, 지효성이고(적어도 3개월) 쉽게 국소적으로 적용되며, 그리고 하나의 단일 적용이 충분하고 동물에서 장기간 독성 사안을 최소화하기 위해 약물의 최적화된 혈장 농도를 갖는, 비-인간 포유동물에서 체내기생충(더 상세하게는 사상충) 및 귀 진드기 감염을 치료 및/또는 예방하는 데 유용한, 목시텍틴 또는 이의 염을 포함하는 본 발명에 따른 조성물을 개시하지 않는다.

발명의 내용

[0023] 결과적으로, 사상충을 치료하거나 지효성 제품을 주입하기 위해 스팟-온 조성물을 매월 적용하는 권고를 포함하여 전술한 문제를 극복하기 위해, 체내기생충 및 귀 진드기에 대해 증가된 사멸 효율을 갖는 조성물을 생산하고, 개심장사상충증을 근절하고 그리고 보다 예측가능한 성능을 제공하기 위해, 보다 낮은 최대 혈장 농도에서 개선된 흡수 및 생체이용률을 제공하는 신규한 조성물 및 신규한 치료 방법이 당업계에 필요하다.

[0024] 따라서, 본 발명은 투여하기가 매우 용이하고(스팟-온 또는 라인-온) 고유의 국소 적용으로 긴 기간에 걸쳐 효과적인 혈장 농도를 유지할 수 있는 벌레(회충, 구충, 사상충, 촌충 및 편충) 및 귀 진드기 같은 체내기생충에 대해 보호하는 목시텍틴을 포함하는 조성물의 신규한 용도를 제공하기 위한 것이다.

[0025] 본 발명에 따른 목시텍틴을 포함하는 조성물의 사용은 선행기술에 비해 많은 이점을 갖는다. 그것은 안전하고

독성이 없으며 화학적으로 안정적이며 잘 수용된다. 디로필라리아 임피티스 및 귀 진드기에 대해 치료 및/또는 예방하기 위해 단 하나의 활성 성분이 필요하고, 기존 제품과 달리 두 가지 활성 성분(또는 그 이상)의 상승적 연관성은 필요하지 않다. 본 제형은 따라서 제조가 용이하다. 본 조성물의 사용으로 인한 관련된 국소적(적색 반점 없음, 탈모 없음, 가려움증 없음, 스케일링 없음, 제한된 미용 효과 ...) 또는 일반적인 부정적인 임상 징후(생화학/생물학)는 없지만 비-인간 포유동물에 의해 허용가능한 국소 및 일반적인 내성은 있다.

[0026] 이 종류의 "원 샷 제형"은 활성 성분, 부형제, 투여 형태 및 농도를 주의하여 선택함으로써 모피에 고체 침전물 없이 우수한 안정성 및 우수한 퍼짐성을 달성하도록 최적화되었다.

[0027] 권장사항 또는 선행기술의 제품과는 달리, 본 발명에 따른 조성물의 단 하나의 단일 국소 적용은 수개월 동안의 효능에 유용하다. 본 조성물은 목시텍틴의 우수한 진피 침투성을 갖는다(시장 제품보다 더 높음).

[0028] 또한, 본 발명에 따른 조성물의 사용은 혈장/조직 지방에서 목시텍틴의 긴 반감기를 가질 수 있게 하고, 잘 흡수되고, 잘 분포되게 한다. 따라서, 이것은 벌레와 같은 체내기생충에 대해 매우 효율적이고 신체에 의해 잘 대사작용되고 잘 제거된다(생체분해성, 생체흡수성).

[0029] 본 발명에 사용된 조성물은 또한 즉시 사용가능하다. 이것을 수의학 의약으로 사용하는 것은 용이하다: 사용자는 임의의 현탁액 또는 용액을 제조할 필요도 없고, 동물의 체중에 따라 주사기로부터 편리한 양의 약물을 측정/계산하고 추출할 필요도 없으며, 그러므로, 본 조성물은 더 이상 수의사에 의하지 않고 단일 적용으로 동물 소유자에 의해 국소적으로 쉽게 적용될 수 있다. 주입으로 인한 위험(감염)은 더 이상 없다. 이것은 바로 사용 가능한 스팟-온/라인-온 조성물이다. 결과적으로 복용량 오차의 위험이 없다. 즉시 사용 가능한 피펫 덕분에 투약 요법이 완벽하게 제어되어, 더 나은 치료의 관찰을 할 수 있다. 본 조성물은 주입가능한 기존 제품의 지효성 효율과 국소 제품의 투여 용이성을 결합한다.

[0030] 또한, 본 발명에 따른 조성물의 사용은 포유동물, 특히 개 및 고양이에서 우수한 약동학적 프로파일을 얻을 수 있게 하고 위장 및 호흡 선충에 대해 엄청난 유효성을 가질 수 있게 한다.

[0031] 또한, 국소(스팟-온, 라인-온) 투여는 조성물 효율을 증가시킨다: 매월 경구 투여보다 더 나은 보호가 있다 (Blagburn, 2011). 더 상세하게는, "라인-온" 적용은 활성 성분 확산의 제어를 허용한다: 본 조성물은 동물의 그레인에 대해 외부로 투여되고 계속적으로 적용된다.

[0032] 본 발명자들은 놀랍게도 선행기술의 결론과 달리, 그렇게 빈번한 매월 적용이 효율적인 혈장 농도를 달성하는데 유용하지 않다는 것을 발견했다: 본 출원에 따른 조성물의 사용은 적어도 3개월 동안 유효하다. 또한, 동물에 약물 축적이 없고, 따라서 독성 및 환경 독성이 감소된다(환경 친화적).

[0033] 따라서, 본 발명에 의해 해결되는 문제는, 지효성이고 기존의 제품보다 효능이 높고, 적어도 3개월 이상 동안 효율적인 혈장 농도를 가능하게 하는, 비-인간 포유동물에서 기생충, 더 상세하게는 사상충 및 귀 진드기 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 국소적으로 쉽게 적용되고 사용되는 수의학 또는 약제학적 조성물의 투여를 포함하는 신규한 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0034] 제1 양태에서, 본 발명의 목적은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한, 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물을 제공하는 것이며, 본 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 한다. 본 명세서에서 정의된 바와 같은 수의학 또는 약제학적 조성물은 지효성 조성물로 간주될 수 있다.

[0035] 본 발명의 또 다른 목적은 비-인간 포유동물에 3 내지 9개월마다 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물을 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 비-인간 포유동물에서의 기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법이다.

도면의 간단한 설명

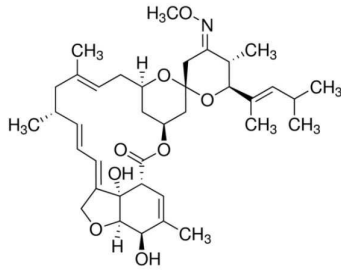
[0036] 도 1은 0.17 mg/kg의 용량으로 투여된 주입가능 제품 Proheart 6®의 약동학적 프로파일과 비교하여 본 발명에 따른 조성물(제형 1)의 약동학적 프로파일을 나타내는 그래프이다(실시에 7 참고).

도 2는 비글 개에 본 발명에 따른 조성물(제형 7-10)의 단일 국소 후 관측된 혈장 농도-시간 프로파일을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0037] 제1 양태에서, 본 발명은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 목시텍틴, 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 본 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [0038] 본 발명의 맥락 내에서 "약제학적 조성물"은 질환을 치료 및/또는 진단 및/또는 치유 및/또는 예방하는 데 사용된 약물을 함유하는 조성물을 지칭한다. 게다가, 약물은 인간에서 질환(들)을 치료 및/또는 예방하는 특성을 갖는 것으로 제시된 임의의 물질 또는 물질의 조합(조성물); 또는 (문헌 [Directive 2004/27/EC]에 따라) 약리학적, 면역학적 또는 대사 작용을 발휘하거나, 또는 의료 진단을 함에 의해 생리적 기능을 회복, 교정 또는 변형시키는 관점으로 인간에게 사용, 또는 투여될 수 있는 임의의 물질 또는 물질의 조합이다.
- [0039] FDA 용어집에 따르면, 본 발명의 맥락에서 "약제학적 조성물"은 또한 일반적으로, 그러나 반드시 그런 것은 아니지만, 다른 활성 또는 불활성 성분과 조합하여, 원료 의약품을 함유하는 완성된 투약 형태인 "의약품"을 지칭한다.
- [0040] 약물은 공식적인 약전 또는 처방서에 의해 인식된 물질, 질환의 진단, 치유, 완화, 치료, 또는 예방에 사용하기 위해 의도된 물질, 신체의 구조 또는 임의의 기능에 영향을 주기 위해 의도된 (음식 이외의) 물질, 디바이스 또는 디바이스의 성분, 일부 또는 부속이 아닌 의약의 성분으로 사용하기 위해 의도된 물질로 정의된다(생물학적 제품은 이 정의에 포함되며 일반적으로 동일한 법률 및 규정에 의해 포함되지만, 그것의 제조 공정-화학 공정 대 생물학적 과정-에 관해 차이가 존재한다).
- [0041] 본 발명에 따르면 용어 "수의학"은 "약제학"과 동일한, 하지만 동물(비-인간 존재를 의미함)에 적용된 정의를 가진다: "동물"은 인간을 제외한 동물계의 임의의 구성원의 살아있는 단계를 의미한다. 보다 정확하게, 본 발명에 따른 "수의학 약물"(또는 의약 또는 조성물)은 동물에서 이들의 질환 또는 비정상 신체적 또는 정신적 상태 또는 증상의 진단, 치료, 제어, 박멸, 완화 또는 예방에 사용하기에 적합하거나; 또는 동물에서 임의의 신체적, 정신적 또는 유기적 기능을 복원, 교정, 조절, 또는 변형시키기 적합한 것으로 사용되거나, 또는 제조되거나, 판매 또는 제시된 임의의 물질 또는 물질의 혼합물을 의미한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는"은 다른 활성(들) 성분(들) 및 임의의 다른 부형제의 존재를 포함할 수 있다. 용어 "포함하는"은 또한 "~로 구성되는" 및 그 반대를 지정할 수 있다.
- [0043] 또 다른 실시형태에서, 본 발명에 따른 사용에 대해 수의학 또는 약제학적 조성물은 단독 활성 성분으로 목시텍틴 또는 이의 염을 포함한다. 본 발명의 조성물은 목시텍틴 또는 이의 염인 단 하나의 활성 성분을 포함하고, 그에 따라 활성 성분의 조합을 포함하지 않는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 목적은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 단독 활성 성분으로 목시텍틴 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물이고, 본 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 한다. 추가의 목적은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한, 목시텍틴 또는 이의 염으로 구성되는 활성 성분을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물이고, 본 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [0044] 목시텍틴은 거대환형 락톤이고 거대환형 락톤은 구조적으로 관련된 분자 밀베마이신 및 아베르멕틴(이버멕틴, 도라멕틴, 아바멕틴, 에프리노멕틴 및 셀라멕틴)의 2개의 그룹으로 분류된다. 제1 수의학 거대환형 락톤인 이버멕틴은 1981년에 항기생충 약물에 도입되었고 선충 및 절지동물에 대한 그것의 엄청난 효능은 기생충 방제를 새로운 수준으로 끌어올렸다. 사상충(L3 및 L4 유충)은 거대환형 락톤에 특히 민감하다.
- [0045] 그러나, MDR-1 결핍을 갖는 특정 품종의 개가 거대환형 락톤의 독성 효과에 매우 취약하다는 것이 초기에 발견되었다. 잘 알려진 민감한 품종은 콜리 개이다. 따라서, 콜리 및 관련 개에서 최대 내성 용량이 허용가능한 치료 용량 범위를 지시한다.
- [0046] 더 상세하게는, 이버멕틴은 좁은 안전역을 갖는다. 따라서, 그것의 사용은 사상충의 예방으로 제한된다(경구로 6 µg/kg 또는 국소적으로 80 µg/kg). 밀베마이신 옥심은 또한 매주 간격으로 4회 적용될 때 프랑스 사상충(안지오스트롱질루스 바소룸)의 제어에 사용된다. 목시텍틴은 사상충의 예방을 위해 경구로(3 µg/kg) 그리고 위창자 및 호흡 선충 및 이의 방제를 위해 국소적으로 적용된다. 국소 적용은 콜리 개에서 안전하다. 목시텍틴은 위장 및 호흡 선충(성충, 미성숙한 성충 및 L4 단계)에 대해 엄청난 효능을 갖는다. 권고된 매월 적용은 또한 호흡 선충에 대해서도 효과적이다.
- [0047] 목시텍틴(또는 밀베마이신 B)는 다음 구조식(밀베마이신 B, cas n° 11350706-5, 분자량 639.8 g.mol⁻¹)을 갖는

다:



[0048]

[0049]

더 상세하게는, 본 발명에 따른 용도의 경우, 목시텍틴, 또는 이의 염의 양은 총 조성물 부피 중 1.0 내지 4% 중량/부피(%w/v), 특히 1.5-3.5 %w/v 사이, 특히 2.0-3.5 %w/v 사이, 특히 2.0-3.0 %w/v 사이, 특히 2.5-3.0 %w/v 사이로 구성된다. 더 바람직하게는, 목시텍틴은 2.0-3.5 % w/v 사이로 포함된 농도를 가지고, 더 바람직하게는 목시텍틴은 총 조성물 중 2.5% w/v의 양, 그리고 더욱 더 바람직하게는 3.0% w/v의 양으로 존재한다.

[0050]

발명의 맥락 내에서, % 중량/부피 또는 %w/v는 총 조성물의 부피(100mL)로 나눈 구성성분의 질량(g)으로 정의된 질량 농도이다. 예를 들어, 25 mg/mL는 2.5 % w/v에 동등하다.

[0051]

용어 목시텍틴은 또한 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트, 니트레이트 설페이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아세테이트, 말레에이트, 톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 또는 이들의 혼합물 및 기타 동종의 것일 수 있다.

[0052]

게다가, 본 발명에 따라 사용하기 위한 조성물은, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 양으로 하기 기타 부형제 중 임의의 것을 하나 이상으로 추가로 포함할 수 있다: 막 형성, 용매, 항산화제, 유동제, 윤활제, 희석제, 보존제, 결정화 억제제, 콜로이드, 접착제, 증점제, 요변제, 침투제, 안정화제, 가용화제, 유동화 제제, 착화제, 비타민, 미네랄, 방부 제제, 또는 이들의 조합. 보다 일반적으로, 활성 성분은 제형 개발에 통상적인 기술에 해당하는 임의의 액체 첨가제와 조합될 수 있다. 더 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물은 부형제, 예컨대 용매 및 항산화제를 추가로 포함한다.

[0053]

부형제, 또는 보조 물질은 약전에 따른 활성 물질(예컨대 아췌반트, 안정화제, 희석제, 항산화제, 항미생물 보존제...)가 아닌 임의의 약물 성분을 지칭한다.

[0054]

용매(극성, 무극성, 양성자성, 비양성자성)는 하기로부터 선택될 수 있다: 벤질 알코올, 이소프로필 알코올, 중간 사슬 트리글리세라이드(6 내지 12개의 탄소 원자의 사슬을 가짐), 프로필렌 카보네이트, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르(DPGME, Dowanol®), 디메틸설폭시드(DMSO), N-옥틸-2-피롤리돈(NOP), N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 트랜스큐톨 P 또는 HP®(2-(2-에톡시에톡시)에탄올 또는 고순도 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르), 아세톤, 2-부탄올, 3-메틸-2-부탄올, 사이클로헥산올, 아세토니트릴, 자일렌, 클로로벤젠, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 트리클로로에탄, 벤즈알데하이드 에틸렌 클로라이드, 설펴란, 메틸 tert-부틸 에테르, 디부틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세테이트 프로필 메타크릴레이트, 아밀 아세테이트, 프로필 아세테이트, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMAC), 프로필렌 디에틸카보네이트, 에틸렌 카보네이트, 아세토니트릴, 트리에틸아민, 피리딘, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 헥사플루오로이소프로판올, 카복실산, 예컨대 포름산 및 아세트산, 일차 및 이차 아민, 프로필렌 알킬 에테르, 에틸렌 알킬 에테르, 폴리글리콜 알킬 에테르, 디 폴리글리콜 알킬, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물. 바람직한 용매는 벤질 알코올, 이소프로필 알코올, 중간 사슬 트리글리세라이드, 프로필렌 카보네이트, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 및 이들의 혼합물이다. 용매 또는 용매의 혼합물은 총 조성물 중 95.5 % w/v 내지 98.99 % w/v의 양으로 존재하고, 더 바람직하게는 총 조성물 중 96.95% w/v 내지 97.45% w/v의 양으로 존재한다.

[0055]

본 발명에 따르면, 프로필렌 카보네이트 및 DPGME의 양은 조성물 중 약 15% 내지 20 % w/v로 포함된다. 프로필렌 카보네이트의 바람직한 양은 16% w/v이다. DPGME의 바람직한 양은 20% w/v이다. 벤질 알코올 및 이소프로필 알코올의 양은 약 75.5 % w/v 내지 83.99 % w/v로 포함된다. 중간 사슬 트리글리세라이드의 양은 조성물 중 10% 내지 40% w/v, 바람직하게는 16% 내지 32% w/v, 더 바람직하게는 16% 또는 32% w/v이다.

[0056]

항산화제는 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀(부틸 하이드록시톨루엔 또는 BHT), 비타민 E(DL-알파-토코페롤, E307), 비타민 E 포스페이트, 비타민 A, 아스코르브산(비타민 C), 비타민 B12, 폴리페놀, 부틸 하이드록시아니솔(BHA), 프로필갈레이트, 토코페롤, 아스코르브산, 시트르산, 디-알파- 토코페릴 포스페이트, 베타-카로틴, 카

로텐, 카로테노이드, 플라보노이드, 설페이트 화합물, L-시스테인, 티오디프로피온 산, 티올락 산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트 나트륨 메타바이설파이트, 나트륨 포름알데하이드, 설펡실레이트 아세테이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 바람직한 항산화제는 BHT이다. 항산화제들/항산화제는 0.001 내지 0.5 %의 양으로 존재하고, 더 바람직하게는 조성물 중 0.05 % w/v의 양으로 존재한다.

- [0057] 더 바람직하게는, 항산화제는 BHT이고 용매는 벤질 알코올, 이소프로필 알코올, 프로필렌 카보네이트, 중간 사슬 트리글리세라이드 및/또는 DPGME이다.
- [0058] 더 바람직하게는, 본 발명에 따른 사용의 경우, 막 형성제는 폴리비닐피롤리돈 및 이의 유도체, 다당류, 셀룰로스 및 셀룰로스의 유도체, 예컨대 에틸셀룰로스, 검, 폴리비닐 알코올, 아크릴 폴리머 및 공중합체, 폴리아크릴아미드 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 막 형성제는 0 내지 2 % w/v로 구성된 양으로 존재하고, 더 바람직하게는 조성물 중 1 % w/v의 양으로 존재한다.
- [0059] 보존제는 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 페놀, 소르브산, 크레졸 및 클로로크레졸, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0060] 예시적인 증점제는 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0061] 예시적인 착화제는 EDTA 및 이의 염, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 시트레이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0062] 예시적인 방부제는 메틸 p-옥시벤조에이트, 프로필 p-옥시벤조에이트, PHB 에스테르, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 부탄올, 부탄-1,3-디올, 클로로헥시딘 염, 벤조산 및 그것의 염, 소르브산, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0063] 본 명세서에서 개시된 바와 같은 부형제는 하나 또는 몇 개의 카테고리로 분류될 수 있다. 예를 들어, 막 형성제, 예컨대 에틸셀룰로스가 또한 증점제로 고려될 수 있다.
- [0064] 바람직한 막 형성제 및/또는 증점제는 에틸셀룰로스, 바람직하게는 등급 7, 20, 또는 100의 에틸셀룰로스이다. 등급 7의 에틸셀룰로스는 6 내지 8 mPa.s 사이에 포함된 점도를 갖는다. 등급 20의 에틸셀룰로스는 18 내지 22 mPa.s 사이에 포함된 점도를 갖는다. 등급 100의 에틸셀룰로스는 90 내지 100 mPa.s 사이에 포함된 점도를 갖는다. 바람직한 실시형태에서, 에틸셀룰로스의 양은 조성물 중 0.1% 내지 2% w/v, 바람직하게는 0.5% 내지 1.5% w/v, 더 바람직하게는 1.0% w/v이다.
- [0065] 본 발명에 따라 사용하기 위한 바람직한 수의학 또는 약제학적 조성물은 하기를 포함한다:
- [0066] - 약 3 w/v % 목시택틴,
- [0067] - 약 1 w/v % 에틸셀룰로스,
- [0068] - 약 0.05 w/v % BHT,
- [0069] - 약 32 w/v % 중간 사슬 TG, 및
- [0070] - 벤질 알코올 QS 1 mL.
- [0071] 매우 특정한 실시형태에서, 사용하기 위한 조성물은 외부기생충 또는 체내기생충 조절제, 항생제, 비-스테로이드 항-염증성 약물과 같은 하나 이상의 추가의 활성 물질을 더 포함할 수 있다.
- [0072] 활성 물질은 의약을 제조하기 위해 사용되도록 의도된 임의의 물질을 지칭하고, 이것이 의약의 제조에 사용될 때, 이 의약의 활성 물질이 되고, 이와 같은 물질은 질환 진단, 치유, 감소, 치료 또는 예방을 위한 약리학적 활성 또는 또 다른 직접적인 효과를 제공하거나 (약전에서 정의된 바와 같은) 신체 구조 및 기능에 효과를 생성하도록 의도된다.
- [0073] 외부기생충 제제의 예로서, 오르가노염소, 유기인산염, 포름아미딘, 아미딘, 카바메이트, 피레트로이드(사이페르메트린, 델타메트린, 루메트린, 페르메트린, 사이플루트린, 플루트린, 메토플루트린, 맘플루오르트린), 파이레트린, 페닐피라졸(피프로닐, 피리프룰), 벤조일우레아, 네오니코티노이드(디노테푸란, 이미다클로프리드, 니텐피람), 옥사디아진, 스피노신(스피노사드, 스피네토람), 이속사졸린(아폭솔라너, 플루랄라너, 로틸라너, 사롤라너), 콜린에스테라아제 억제제, 곤충 성장 조절제(플루아주론, 메토프렌, 피리프록시펜, 트리플루메론, 루페누론, 노발루론, 클로르플루아주론, 하이드로프로펜), 및 기타 동종의 것, 또는 이들의 혼합물이 인용될 수 있다.

- [0074] 체내기생충 제제의 예로, 벤즈이미다졸(엔벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 트리칼벤다졸), 이미다조티아졸(레바미솔, 테트라미솔), 피리미딘(피란텔, 피란텔 타르트레이트), 이소퀴놀린(프라지판텔, 에프시프란텔), 살리실아닐라이드(클로산텔, 니콜스아미드, 옥시클로자니드, 라폭사니드), 테트라하이드로피리미딘, 아미노-아세토니트릴 유도체, 텡시팩타이드, 스피로인돌, 거대환형 락톤(이버멕틴, 셀라멕틴...) 및 기타 동종의 것, 또는 이들의 혼합물이 인용될 수 있다. 바람직한 체내기생충 제제는 이버멕틴, 또는 셀라멕틴이다.
- [0075] 본 발명에 따르면, 비-인간 포유동물은 반려 동물, 또는 애완동물, 또는 임의의 사육된 동물을 지칭하고, 어떤 제한도 없이, 개, 강아지, 고양이, 새끼고양이, 토끼, 양, 염소, 돼지, 소, 저빌, 말, 마우스, 흰담비, 햄스터, 말, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 비-인간 포유동물은 애완동물, 예컨대 개과, 또는 예컨대 고양이이고, 더 바람직하게는 개이다. 개는 소형견, 중형견 또는 대형견일 수 있다.
- [0076] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "예방 및/또는 치료하는"은 기생충 감염을 제어, 감소, 진행 늦춤, 박멸, 치유 및/또는 회피를 포함한다.
- [0077] 특정 실시형태에서, 본 조성물은 매 3 내지 6 개월, 더 바람직하게는 3 내지 9 개월, 더 바람직하게는 매 4 내지 9 개월, 더 바람직하게는 매 5 내지 9 개월, 더 바람직하게는 매 6 내지 9 개월, 더 바람직하게는 매 6 내지 8 개월, 더 바람직하게는, 매 3 개월, 더 바람직하게는 매 4 개월, 더 바람직하게는 매 5 개월, 더 바람직하게는 매 6 개월, 더 바람직하게는 매 7 개월, 더 바람직하게는 매 8 개월 및 더 바람직하게는 매 9 개월 투여되고, 보다 정확하게 국소적으로 투여된다. 이것은 3, 6 개월 이상, 최대 9 개월의 효능을 갖는다. 본원에서 사용된 "효능"은 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 활성 물질의 치료 유효량을 지칭한다. 개에서 효과적인 투약량(피켓 부피)은 다음과 같다:
- [0078] 30 mg/mL의 목시택틴의 경우, 피켓 내(피켓 부피):
- [0079] - 초소형견(<4 kg에 동등): 0.4 mL,
- [0080] - 소형견(>4-10 kg): 1 mL,
- [0081] - 중형견(>10-25 kg): 2.5 mL,
- [0082] - 대형견(>25-40 kg): 4 mL,
- [0083] - 초대형견(>40-60 kg): 6 mL,
- [0084] - 극초대형견 >75 kg (>165 lbs): 7.5 mL.
- [0085] 20 mg/mL의 목시택틴경우, 피켓 내(피켓 부피):
- [0086] - 초소형견(<4kg에 동등): 0.5 mL,
- [0087] - 소형견(>4-10 kg): 1.25 mL,
- [0088] - 중형견(>10-25 kg): 3.125 mL,
- [0089] - 대형견(>25-40 kg): 5 mL,
- [0090] - 초대형견(>40-60 kg): 7.5 mL,
- [0091] - 극초대형견 >75 kg (>165 lbs): 11.25 mL.
- [0092] 본 발명에 따르면, 본 조성물은 3 내지 9개월 마다 국소적으로 투여되도록 의도된다. 특정 실시형태에 따르면, 본 조성물은 시간 T0에서 비-인간 포유동물에게 단일 용량으로 투여되고, 그 다음 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 개월 이후 시간 T1에서 다시 투여된다. 특히, 치료는 매 3 개월, 매 4 개월, 매 5 개월, 매 6 개월, 매 7 개월, 매 8 개월, 또는 매 9 개월마다 반복될 수 있다. 이 실시형태에 따르면, 용어 "매"는 반복된 치료를 의미한다.
- [0093] 또 다른 특정 실시형태에서, 본 조성물은 시간 T0에서 비-인간 포유동물에게 단일 용량으로 투여되고 이후에 반복되지 않는다. 이 특정 실시형태에 따르면, 용어 "매"는 본 조성물이 최대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 및 바람직하게는 최대 9 개월까지 효과적인 고유의 치료를 의미한다. 따라서, 본 발명은 또한 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한, 바람직하게는 단독 활성 성분으로서, 목시택틴 또는 이의 염을 포함하는 본 명세서에서 개시된 바와 같은 수의학 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 수의학 또

는 약제학적 조성물은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9 개월 지효성 조성물이다.

- [0094] 바람직한 실시형태에서, 2.5 mg/kg의 목시텍틴에서 투약된 동물에서의 혈장 농도는 적어도 3개월, 또는 3개월의 기간 동안, 적어도 6개월, 또는 6개월의 기간 동안, 또는 적어도 7개월, 또는 7개월의 기간 동안, 또는 적어도 8개월, 또는 8개월의 기간 동안, 또는 적어도 9개월, 또는 9개월의 기간 동안 0.025 ng/mL 이상이다.
- [0095] 본원의 특정 실시형태에서 목시텍틴은 1.5 mg/체중(BW) kg 내지 15 mg/BW kg, 특히 1.5 mg/체중(BW) kg 내지 3.5 mg/BW kg, 더 상세하게는 2.5 mg/BW kg, 더욱 더 바람직하게는, 3.0 mg/BW kg의 양으로 투여된다.
- [0096] 본 발명에 따른 사용을 위한 조성물은 액체 용액, 반-액체 용액, 현탁액, 페이스트, 크림, 포움, 연고, 또는 겔의 형태로 된다. 본 조성물은 스팟-온 경로, 더욱 특히 라인-온 투여에 의해 국소적으로 투여된다. 라인-온 적용은 제품 손실의 위험을 제한하고 목시텍틴의 피부 흡수를 증진하기 위해 바람직하다.
- [0097] 본원에서 "투여된", 및 보다 정확하게 "라인-온"은 본 조성물이 동물의 피부에, 척추를 따라 꼬리의 베이스로부터 견갑골까지, 또는 척추를 따라 등의 중간부터 견갑골, 또는 그 미만까지 적용되는 것을 의미한다: "라인-온" 적용의 길이는 예를 들어 30 cm, 또는 20 cm, 또는 15 cm, 또는 10 cm, 또는 5 cm일 수 있고, 바람직한 길이는 10 cm이다. 조성물은 동물의 체중 및/또는 크기에 적응된 단위 용량으로 제형화되고 전체 용량이 동물에 적용된다. 라인-온 적용 방법 덕분에, 동물 피부를 통해 확산된 목시텍틴의 양이 알려지고 제어된다.
- [0098] 본 발명에 따르면, 기생충 감염은 벌레에 의해, 특히, 선충(체내기생충), 및/또는 진드기(체외기생충)에 의해, 더욱 특히 디로필라리아 임피티스, 및/또는 귀 진드기에 의해 야기된다.
- [0099] 본 발명에 따른 실시형태에서, 체외기생충은 진드기이다. 고양이 진드기는 데모디시데, 프소롭티데, 사르콥티데, 체일레티데, 더마니씨데 및/또는 트롬비쿨리데 과로부터의 것이다:
- [0100] - 데모텍스 종: 케티
- [0101] - 옥토텍테스 종: 시노티스
- [0102] - 노토에드레스 종: 캐티
- [0103] - 사르콥테스 종: 스카비에이
- [0104] - 체일레티엘라 종: 브라케이, 파라지토보락스
- [0105] - 더마니씨스종: 갈리내
- [0106] - 네오텐트롬비쿨라 종: 오우툼네일스
- [0107] 바람직한 진드기는 오토텍테스 종(귀 진드기)이다.
- [0108] 고양이 및 개 진드기는 부피데, 체일레티데, 프소롭티데, 사르콥티데, 데모디시데, 더마니씨데 및/또는 트롬비쿨리데 과로부터의 것이다:
- [0109] - 체일레티엘라 종: 야스구리
- [0110] - 오토텍테스 종: 시아노티
- [0111] - 사르콥테스 종: 스카비에이
- [0112] - 노토에드레스 종: 캐티
- [0113] - 데모텍스 종: 카니스
- [0114] - 더마니씨스종: 갈리내
- [0115] - 네오텐트롬비쿨라 종: 오우툼네일스.
- [0116] 바람직한 진드기는 오토텍테스 종(귀 진드기)이다.
- [0117] 본 발명에 따른 조성물은 또한 사상충과 별도로 체내기생충, 더욱 특히 구충, 편형벌레, 촌충, 편충, 더욱 특히 위-창자 선충, 심장-폐 선충을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0118] 본 발명의 일 실시형태에서, 체내기생충은 순환계에서 선충 및/또는 흡충이다. 고양이 벌레는 쉬스토소마티데 및/또는 필라리오이데 과로부터의 것이다:

- [0119] - 쉬스토소마 종: 야포니쿰, 로드하이니
- [0120] - 디로필라리아 종: 임미티스
- [0121] - 브루지아 종: 과항기, 말라이
- [0122] 바람직한 순환계 벌레는 디로필라리아 종(임미티스: 사상충)이다.
- [0123] 개 벌레는 쉬스토소마티대, 메타스트롱길대 및/또는 필라리오이대 과로부터의 것이다:
- [0124] - 안지오스트롱질루스 종: 바소룸
- [0125] - 쉬스토소마 종: 야포니쿰, 스핀달레, 인코그니툼,
- [0126] - 헤테로빌하르지아 종: 아메리카나
- [0127] - 디로필라리아 종: 임미티스
- [0128] - 브루지아 종: 과항기, 말라이.
- [0129] 바람직한 순환계 벌레는 디로필라리아 종(임미티스: 사상충)이다.
- [0130] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 체내기생충은 소장에서 선충, 촌충류, 흡충 및/또는 구두충이다. 고양이 벌레는 아스카리도이대, 안실로스토모이대, 랍디토이대, 디필로보트리이대, 딜레피디대, 타에니이대, 디필로보트리이대, 메소세스토이디대, 디플리스토마티대, 헤테로파이디에, 에키노스토마티대, 플리칸토린키대 및/또는 트리쿨로이대 과로부터의 것이다:
- [0131] - 톡소스카리스 종: 레오니아
- [0132] - 톡소카라 종: 미스탁스, 말라이엔시스
- [0133] - 안실로스토마 종: 브라질리엔스, 세일라니쿰, 티바에포르메
- [0134] - 운시나리아 종: 스테노세팔라
- [0135] - 스트롱질로이데스 종: 스테르코코라리스, 플라니셉스, 펠리스, 투메파시엔스
- [0136] - 디필로보트룸 종: 라툼, 카니눔
- [0137] - 에키노콕쿠스 종: 멀티로쿨라리스, 올리가르트루스
- [0138] - 스피로메트라 종: 마소니, 마소노이데스, 에리나세이
- [0139] - 타에니아 종: 타에니에포르미스
- [0140] - 메소세스토이데스 종: 린네아투스
- [0141] - 알라리아 종: 아라타, 미네쏘테, 마르시아네
- [0142] - 헤테로파이에스 종: 이형흡충, 노센스
- [0143] - 메타고니무스 종: 요코가와이
- [0144] - 아포팔루스 종: 도니쿰, 멀헝기
- [0145] - 크립토코틸레 종: 링구아
- [0146] - 에키노카스무스 종: 퍼폴리아투스
- [0147] - 유파립피움 종: 멜리스
- [0148] - 나노파이에투스 종: 살민콜라
- [0149] - 맥라칸토르힌쿠스 종: 히루디나세우스, 카탈리눔
- [0150] - 오니콜라 종: 캄파놀라투스
- [0151] - 트리치넬라 종: 셀라타, 벌피스, 캄파놀라.
- [0152] 개 벌레는 아스카리도이대, 안실로스토모이대, 랍디토이대, 디필로보트리이대, 딜레피디대, 타에니이대, 디필로

보트리이대, 메소세스토이디대, 디플리스트마티대, 헤테로파이디에, 에키노스토마티대, 플리칸토린키대 및/또는 트리쿨로이대 과로부터의 것이다:

- [0153] - 톡소카라 종: 카니스, 레오니나
- [0154] - 안실로스토마 종: 카니넘, 브라질리엔스, 세일라니쿰
- [0155] - 운시나리아 종: 스테노세팔라
- [0156] - 스트롱질로이데스 종: 스테르코칼리스
- [0157] - 디필로보트룸 종: 락툼, 카니눔
- [0158] - 에키노록쿠스 종: 그라눌로르세스, 퀴너스, 오르텔렘피, 멀티롭쿨라리스, 보겔리
- [0159] - 스피로메트라 종: 마소니, 맨소노이데스
- [0160] - 타에니아 종: 하이다티게나, 멀티셉스, 오비스, 피시포르미스, 세리알리스, 카라씨셉스
- [0161] - 메소세스토이데스 종: 린네아투스
- [0162] - 알라리아 종: 아라타, 아메리카나, 카니스, 미키간넨시스
- [0163] - 헤테로파이에스 종: 이형흡충, 노센스
- [0164] - 메타고니무스 종: 요코가와이
- [0165] - 아포팔루스 종: 도니쿰, 멀헝기
- [0166] - 크립토코틸레 종: 링구아
- [0167] - 에키노카스무스 종: 퍼폴리아투스, 일로칸넘
- [0168] - 나노파이에투스 종: 살민콜라.
- [0169] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 고양이 및 개 체내기생충은 피하 조직 내 선충: 디로필라리에 종: 레펜스이다.
- [0170] 본원에서, 각각의 속은 모든 연관된 종을 포함한다.
- [0171] 바람직한 실시형태에서, 기생충 감염은 개심장사상충증이다.
- [0172] 본 발명의 더 바람직한 실시형태는 비-인간 포유동물, 예컨대 개 또는 고양이에서 기생충 감염, 바람직하게는 개심장사상충증을 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한, 바람직하게는 단일 활성 성분으로서, 목시텍틴 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 본 조성물은 상기 비-인간 포유동물에 매 3 내지 9개월, 바람직하게는 매 3 내지 6개월, 더 바람직하게는 매 3개월에 단독 섭취로 국소적으로 투여된다는 것을 특징으로 한다. 바람직하게는, 목시텍틴 또는 이의 염의 양은 1.5 mg/kg 내지 3.5 mg/kg BW, 더 바람직하게는 약 3 mg/kg BW로 포함된다.
- [0173] 본 발명의 또 다른 목적은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염의 치료 및/또는 예방 방법으로, 상기 방법은 상기 비-인간 포유동물에게 목시텍틴 또는 이의 염을 포함하는 수의학 또는 약제학적 조성물을 매 3 내지 9개월 국소적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0174] 본 발명의 더 바람직한 실시형태는 개 또는 고양이에서 개심장사상충증을 예방 및/또는 치료하기 위한 방법이고, 상기 방법은 상기 개 또는 고양이에게 매 3 내지 9개월, 바람직하게는 매 3 내지 6개월, 더 바람직하게는 매 3개월에 1.5 mg/kg 내지 3.5 mg/kg BW, 더 바람직하게는 약 3 mg/kg BW으로 포함된 양으로, 바람직하게는 단독 활성 성분으로, 목시텍틴 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 단일 섭취로 국소적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0175] 본 발명의 또 다른 목적은 비-인간 포유동물에서 기생충 감염을 예방 및/또는 치료하기 위한 수의학 또는 약제학적 조성물을 제조하는 데 목시텍틴 또는 이의 염의 사용이고, 여기서 조성물은 상기 비-인간 포유동물에게 3 내지 9개월마다 국소적으로 투여된다.
- [0176] 발명의 더 바람직한 실시형태는 개 또는 고양이에서 개심장사상충증을 예방 및/또는 치료하기 위한 수의학 또는 약제학적 조성물을 제조하는 데, 바람직하게는 단독 활성 성분으로, 목시텍틴 또는 이의 염의 사용이고, 여기서

상기 조성물은 1.5 mg/kg 내지 3.5 mg/kg BW, 더 바람직하게는 약 3 mg/kg BW로 포함된 양의 목시텍틴을 포함하고, 상기 조성물은 단일 섭취로 매 3 내지 9개월, 바람직하게는 매 3 내지 6개월, 더 바람직하게는 매 3개월에 상기 개 또는 고양이에게 국소적으로 투여된다.

[0177] 본 발명의 또 다른 목적은 도포기 선단이 장착된 피펫 내에 상기에 기재된 바와 같은 조성물을 포함하는, 비-인간 포유동물에서 기생충을 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 키트이다. 본 피펫은 5가지 투약량: 0.4 mL, 1 mL, 2.5 mL, 4 mL 및 6 mL을 가질 수 있다.

[0178] 조성물의 사용에 대해 상기에 기재된 모든 실시형태는 또한 아래에 기재된 바와 같이 상기 조성물을 포함하는 치료 방법 및 키트에 적용한다.

[0179] 실시예: 본 발명에 따른 조성물의 제조 및 이의 용도가 하기 본원에 기재된다. 이들 실시예는 예시적이고 결코 제한하는 것이 아니다.

[0180] 실시예

[0181] 실시예 1: 제형 1

[0182] 제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 벤질 알코올, 부틸 하이드록실 톨루엔(BHT), 프로필렌 카보네이트 및 목시텍틴의 일부를 첨가했다. 그런 다음, 벤질 알코올로 부피를 완료했다.

성분	양(% w/v = 10 x mg/mL) 배치 A38
목시텍틴	3
BHT	0.05
프로필렌 카보네이트	16
벤질 알코올	QS 100 (또는 QS 1mL)

[0183]

[0184] 실시예 2: 제형 2

[0185] 제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 이소프로필 알코올, BHT, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르(DPGME) 및 목시텍틴의 일부를 첨가했다. 그런 다음, 이소프로필 알코올로 부피를 완료했다.

성분	양(%) 배치 A40
목시텍틴	3
BHT	0.05
Dowanol® DPGME	20
이소프로필 알코올	QS

[0186]

[0187] 실시예 3: 제형 3

[0188] 실시예 1에서와 같은 동일한 공정이 사용되었다.

성분	양(%) 배치 A14
목시텍틴	2.5
BHT	0.05
프로필렌 카보네이트	16
벤질 알코올	QS

[0189]

[0190] 실시예 4: 제형 4

[0191] 실시예 2에서와 같은 동일한 공정이 사용되었다.

성분	양(%)
목시텍틴	2.5
BHT	0.05
Dowanol® DPGME	15
이소프로필 알코올	QS

[0192]

[0193] 실시예 5: 제형 5

[0194] 제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 벤질 알코올, 부틸 하이드록실 톨루엔(BHT), 프로필렌 카보네이트, 폴리비닐피롤리돈 및 목시텍틴의 일부를 첨가했다. 그런 다음, 벤질 알코올로 부피를 완료했다.

성분	양(mg/mL) 배치 Z14
목시텍틴	30 mg/mL
BHT	0.5 mg/mL
폴리비닐피롤리돈 (PVP K30)	10 mg/mL
프로필렌 카보네이트	160 mg/mL
벤질 알코올	QS 1 mL

[0195]

[0196] 실시예 6: 제형 6

[0197] 제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 이소프로필 알코올, 부틸 하이드록실 톨루엔, DPGME, 폴리비닐피롤리돈 및 목시텍틴의 일부를 첨가했다. 그런 다음, 이소프로필 알코올로 부피를 완료했다.

성분	양(mg/mL) 배치 Z16
목시텍틴	30 mg/mL
BHT	0.5 mg/mL
폴리비닐피롤리돈 (PVP K30)	10 mg/mL
DPGME	200 mg/mL
이소프로필 알코올	QS 1 mL

[0198]

[0199]

실시예 7: 제형 7

[0200]

제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 벤질 알코올, 부틸 하이드록실 톨루엔(BHT), 중간 사슬 트리글리세라이드 및 에틸 셀룰로스의 일부를 첨가했다. 용액이 균질화되었을 때 목시텍틴을 첨가했다. 그런 다음, 벤질 알코올로 부피를 완료했다.

로트	양(mg/mL) 배치 A106
목시텍틴	30 mg/mL
에틸 셀룰로스	10 mg/mL
BHT	0.5 mg/mL
중간 사슬 TG	320 mg/mL
벤질 알코올	QS 1 mL

[0201]

[0202]

실시예 8: 제형 8

[0203]

제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 벤질 알코올, 부틸 하이드록실 톨루엔(BHT), 중간 사슬 트리글리세라이드, PEG-35 카스터 오일 및 목시텍틴의 일부를 첨가했다. 그런 다음, 벤질 알코올로 부피를 완료했다.

로트	양(mg/mL) 배치 A73
목시텍틴	30 mg/mL
PEG-35 피마자유	50 mg/mL
BHT	0.5 mg/mL
중간 사슬 TG	320 mg/mL
벤질 알코올	QS 1 mL

[0204]

[0205]

실시예 9: 제형 9

[0206]

제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 벤질 알코올, 부틸 하이드록실 톨루엔(BHT), 중간 사슬 트리글리세라이드 및 에틸 셀룰로스의 일부를 첨가했다. 용액이 균질화되었을 때 목시텍틴을 첨가했다. 그런 다음, 벤질 알코올로 부피를 완료했다.

로트	양(mg/mL) 배치 A107
목시텍틴	30 mg/mL
에틸 셀룰로스	10 mg/mL
BHT	0.5 mg/mL
중간 사슬 TG	160 mg/mL
벤질 알코올	QS 1 mL

[0207]

[0208]

실시예 10: 제형 10

[0209]

제조 용기 안에 하기에 도시된 조성물에 따라 목시텍틴 용액이 준비되었다. 교반 하에서 벤질 알코올, 부틸 하이드록실 톨루엔(BHT), 중간 사슬 트리글리세라이드 및 에틸 셀룰로스의 일부를 첨가했다. 용액이 균질화되었을 때 목시텍틴 및 PEG-35 피마자유를 첨가했다. 그런 다음, 벤질 알코올로 부피를 완료했다.

로트	양(mg/mL) 배치 A108
목시텍틴	30 mg/mL
에틸 셀룰로스	10 mg/mL
PEG-35 피마자유	50 mg/mL
BHT	0.5 mg/mL
중간 사슬 TG	160 mg/mL
벤질 알코올	QS 1 mL

[0210]

[0211]

실시예 11: 개에서 약동학(도 1 참고)

[0212]

제형 1의 샘플을 3 mg/kg의 목시텍틴 용량으로 3마리의 비글 개에게 투여하였다. 약동학 프로파일은 0.17 mg/kg의 용량으로 투여된 주입가능 제품인 Proheart 6®에 비교하였다. 평균 혈장 프로파일은 창자 벌레 박멸에 적합한 5 ng/ml 이상의 최대 농도(Cmax) 및 6개월 동안 사상충 예방을 가능하게 하는 Proheart 6®에 유사하거나 또는 그 이상인 혈장 지속성을 나타낸다.

[0213]

고유의 국소 적용 후, 목시텍틴에 민감한 대부분의 체내기생충이 표적화될 수 있다.

[0214]

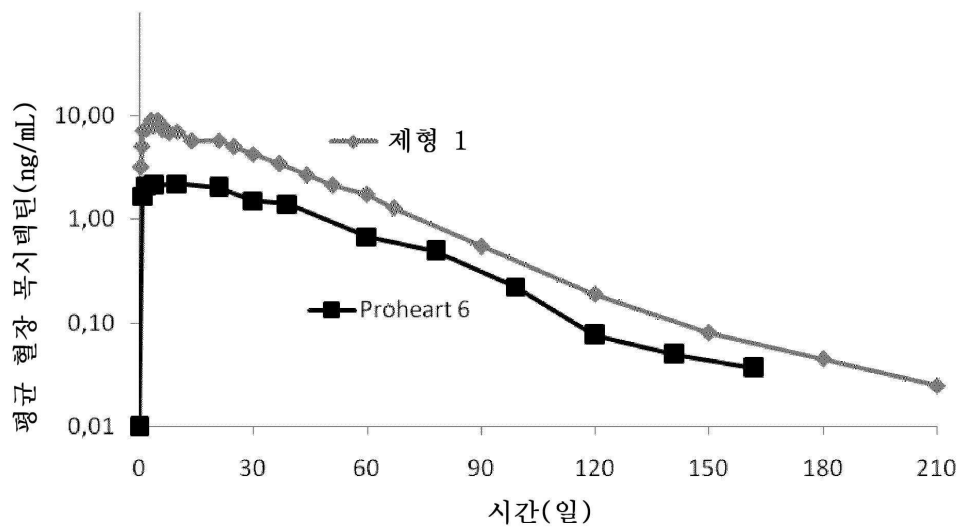
실시예 12: 개에서 약동학(도 2 참고)

[0215]

실시예 7-10에 기재된 국소 제형 A106, A73, A107, 및 A108을 개에서 시험하였다. 8마리 비글 개의 그룹을 단일 용량(0.1 ml/kg)의 각각의 제형으로 치료하였고 약동학을 위해 혈액을 샘플링하였다. 국소 제형은 용인되었다. 흡수는 빠르고, 지속되고 그리고 상당하였다. Proheart에 유사한 지속된 혈중 농도(실시예 1 및 도 1)가 치료 후 210일 초과 동안 관측되었다.

도면

도면1



도면2

