



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0023831
(43) 공개일자 2015년03월05일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/7048</i> (2006.01) <i>A01N 43/22</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7001565</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년07월18일
 심사청구일자 2015년01월21일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년01월21일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/050987</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/018352
 국제공개일자 2014년01월30일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/676,023 2012년07월26일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 일라이 릴리 앤드 캄파니
 미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
 레이트 센터</p> <p>(72) 발명자
 스나이더, 다니엘 얼
 미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
 토튼, 미셸 리
 미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
 릭스, 카리 리넷
 미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오.
 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **살외부기생충성 스피노사드류의 고양이 치료를 위한 단일 용량 경구 제제 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 30일 (즉, 1개월)마다 1회 투여하기에 적합한 스피노사드의 예측가능한 용량으로 고양이에서의 켄, 펠 리스 침입의 장기 방제를 위한 스피노사드의 단일 용량 경구 제제를 제공한다. 본 발명은 스피노사드의 제제를 사용하는 방법을 또한 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

살외부기생충량(ectoparasiticide amount)의 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘, 및 임의로 인공 향미제를 포함하는 제제이며, 여기서 제제는 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 50 mg 이상의 용량으로 30일마다 1회 경구 투여하기에 적합한 것인, 고양이에서의 씨. 펠리스(*C. felis*) 침입을 방제하기 위한 단일 용량 경구 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 용량이 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 75 mg 이상인 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 용량이 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 100 mg 이상인 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 중량/중량 백분율을 포함하는 제제:

제약 등급 스피노사드 (API)	53.33%
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	14.17%
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	5.0%
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	6.0%
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.5%
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소(non-bovine))	1.0%
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 중량/중량 백분율을 포함하는 제제:

제약 등급 스피노사드 (API)	53.33%
인공 분말상 쇠고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	20.00%
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	14.17%
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	5.0%
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	6.0%
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.5%
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	1.0%
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 30일차에서 75% 초과와 잔류 효능을 가지는 제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 30일차에서 90% 초과와 잔류 효능을 가지는 제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 30일차에서 95% 초과와 잔류 효능을 가지는 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 또는 캡슐인 제제.

청구항 10

살외부기생충량의 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스 카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘, 및 임의로 인공 향미제를 포함하며 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 50 mg 이상의 용량으로 30일마다 1회 경구 투여하기에 적합한 단일 용량 경구 제제를 경구 투여하는 것을 포함하는, 고양이에서의 씨. 펠리스 침입을 방제하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 용량이 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 75 mg 이상인 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 용량이 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 100 mg 이상인 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 하기 중량/중량 백분율을 포함하는 것인 방법:

제약 등급 스피노사드 (API)	53.33%
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	14.17%
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	5.0%
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	6.0%
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.5%
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	1.0%
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 14

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 하기 중량/중량 백분율을 포함하는 것인 방법:

제약 등급 스피노사드 (API)	53.33%
인공 분말상 최고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	20.00%
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	14.17%
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	5.0%
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	6.0%
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.5%
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	1.0%
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 투여 후 30일차에서 75% 초과와 잔류 효능을 가지는 것인 방법.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 투여 후 30일차에서 90% 초과와 잔류 효능을 가지는 것인 방법.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 투여 후 30일차에서 95% 초과와 잔류 효능을 가지는 것인

방법.

청구항 18

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 정제 또는 캡슐인 방법.

청구항 19

스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 인공 최고기 향미제, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 정제이며, 여기서 스피노사드는 약 90 mg 이상의 양으로 존재하고, 정제는 30일마다 1회 경구 투여하기에 적합한 것인, 고양이에서의 씨. 펠리스 침입을 방제하기 위한 단일 용량 경구 정제.

청구항 20

제19항에 있어서, 하기 양을 포함하는 정제:

제약 등급 스피노사드 (API)	90 mg
인공 분말상 최고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	33.75 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	23.91 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	8.44 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	10.13 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.84 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	1.69 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 21

제19항에 있어서, 스피노사드가 140 mg의 양으로 존재하는 것인 정제.

청구항 22

제21항에 있어서, 하기 양을 포함하는 정제:

제약 등급 스피노사드 (API)	140 mg
인공 분말상 최고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	52.50 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	37.20 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	13.13 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	15.75 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	1.31 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	2.63 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 23

제19항에 있어서, 스피노사드가 270 mg의 양으로 존재하는 것인 정제.

청구항 24

제23항에 있어서, 하기 양을 포함하는 정제:

제약 등급 스피노사드 (API)	270 mg
인공 분말상 쇠고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	101.26 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	74.74 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	25.31 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	30.38 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	2.53 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	5.06 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 25

제19항에 있어서, 스피노사드가 560 mg의 양으로 존재하는 것인 정제.

청구항 26

제25항에 있어서, 하기 양을 포함하는 정제:

제약 등급 스피노사드 (API)	560 mg
인공 분말상 쇠고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	210 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	148.8 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	52.52 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	63 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	5.24 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	10.52 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 30일차에서 75% 초과와 잔류 효능을 가지는 정제.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 30일차에서 90% 초과와 잔류 효능을 가지는 정제.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 후 30일차에서 95% 초과와 잔류 효능을 가지는 정제.

명세서

배경 기술

[0001]

세계적으로 고양이의 가장 일반적인 외부기생충 중 하나로는 고양이 벼룩인 크테노세팔리데스 펠리스 (*Ctenocephalides felis*) ("썸. 펠리스(*C. felis*)"로도 언급됨)가 있다. 벼룩은 그것이 기생하는 동물과 그 반려 동물의 소유주 양측 모두에 골칫거리일 수 있다. 빈번하게, 벼룩은 벼룩-알레르기 피부염을 유발함으로써 보다 심각한 문제를 일으킨다. 벼룩-관련 질환이 수의사들에게 보고된 피부과적 병증사례의 50%를 넘게 차지하는 걸로 추정되었다 (문헌 [D. E. Bevier-Tournay, "Flea and Flea Control" Curr. Vet. Therapy 10: 586-592 (1989)]). 또한, 고양이가 벼룩은 고양이와 개에서 촌충을 전파시킨다고 알려져 있으며 묘소병 및 발진열의 전파에 관련되어있다. 또한, 벼룩 방제에 관련된 경제적 손실은 격심하다. 예를 들어 미국의 경우에 애완동물 소유주는 벼룩 방제 제품에 연간 10억 달러를 넘게 쓰고 있다 (문헌 [R. Conniff, "When It Comes to Pesky

Flea, Ignorance is Bliss," *Smithsonian*: 26: 76-85 (1995)]).

[0002] 현재 이용가능한 처리는 각기 다른 정도의 성공을 달성한다. 대부분의 처리는 애완동물에 뿐만 아니라 실내 및 실외 표면에 적용된 화학약품을 수반한다. 사용되는 화학약품은 각종 카르바메이트, 유기포스페이트, 피레트린 및 피레트로이드를 포함한다. 이들 화합물은 애완동물과 그의 소유주 양측 모두에게 문제가 될 수 있는 독성 부작용이 종종 있다. 예를 들어, 이용가능한 피레트로이드의 농축 형태는 고양이에게 치명적이고, 따라서 고양이에게 사용될 수도 없고 사용되어서도 안된다. 또한, 이들 화학약품의 사용이 다양한 예의 살충제 내성을 초래한다는 증거가 존재한다 (문헌 [N. K. Rust and M. W. Dryden, *Ann. Rev. Entomol.* 42: 451-473 (1997)]).

[0003] 스피노신(spinosyn) ("A83453 인자"로도 알려져 있음)은 남부 거엄벌레와 나비목(Lepidoptera)의 다른 곤충, 및 목화 진디와 매미목(Homoptera)의 다른 구성원에 대하여 활성을 보여준 농업용 살충제이다. 스피노신은 사카로폴리스포라 스피노사(*Saccharopolyspora spinosa*)의 배양에 의하여 생산되는 자연-유래 발효 생성물이다. 발효는 스피노신 A 및 스피노신 D ("A83543A" 및 "A8354D"로도 호칭)를 포함하여 다수의 인자를 생성한다. 스피노신 A 및 스피노신 D는 살충제로서 가장 활성인 두 스피노신이다. 주로 이들 두 스피노신을 포함하여 이루어진 제품이 "스피노사드(spinosad)" (예를 들어, 미국 특허 6,664,237 참조)라는 일반명으로 시판되고 있으며, 개에서 만 1개월 동안 벼룩을 사멸시키고 벼룩 침입을 예방하는 최초의 FDA-승인 저작성 쇠고기 향미 정제인 컴포티스(Comfortis)[®]라는 명칭으로 미국에서 또한 판매되고 있다.

[0004] 또한, 처리의 장기 유효성이 애완동물 소유주에게는 큰 관심사이다. 이 점에 관해서는, 고양이에게 최소 투여 빈도로 편리하게 주어질 수 있지만 장기간 동안 유효한 고양이에서의 씨. 펠리스 침입을 방제하기 위한 처리가 고도로 바람직하다. 이상적으로는, 그러한 처리는 처리약의 단일 용량의 투여 뒤에 고양이에서의 씨. 펠리스 침입의 장기 잔류 방제를 제공할 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 따라서, 살외부기생충성(ectoparasiticide) 화합물의 예측가능한 용량 스케줄을 이용하는 고양이에서의 씨. 펠리스 침입의 장기 방제에 대한 필요성이 존재한다. 따라서, 본 발명은 바람직한 특성을 보이고 또한 관련 이점을 제공하는 스피노사드의 단일 용량 경구 제제를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명은 30일 (즉, 1개월)마다 1회 투여하기에 적합한 스피노사드의 예측가능한 용량으로 고양이에서의 씨. 펠리스 침입의 장기 방제를 위한 스피노사드의 단일 용량 경구 제제를 제공한다. 본 발명은 또한 스피노사드의 제제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0007] 본 발명은 다른 동물 종과의 비교 연구에 비추어 예기치 않은 고양이에서의 씨. 펠리스 침입을 방제하기 위한 스피노사드의 단일 용량을 제공한다. 본 발명은 스피노사드의 단일 용량이 투여된 후 고양이에서 보다 긴 투여 후 지속기간 (예를 들어, 35일 또는 37일)으로 보다 큰 잔류 효능을 제공한다. 본 발명은 고양이에게 1개월에 1회 경구 투여될 수 있고 처리 기간 전체 동안 전신 효능을 유지할 수 있다. 본 발명은 저작성 정제를 포함한 정제로서 단일 투여량으로 경구 투여될 수 있고, 유리하게는 먹이와 곁들여 또는 먹이 없이 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명의 한 측면은 고양이에서의 씨. 펠리스 침입을 방제하기 위한 단일 용량 경구 제제를 제공한다. 제제는 살외부기생충량의 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스 카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 제제는 고양이 체중 킬로그램 (kg)당 스피노사드 약 50 밀리그램 (mg) 이상의 용량으로 30일마다 1회 투여하기에 적합한 정제 또는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 제제는 인공 쇠고기 향미제를 추가로 포함한다.

[0009] 스피노사드는 반응하여 본 발명의 방법 및 제제에 또한 유용한 생리학상 허용되는 유도체 또는 염을 형성할 수 있다. 염은 염 제조를 위한 표준 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 스피노사드의 산성 또는 염기성 부분과 함께 존재하는 부가염을 언급한다. 그러한 염은 통상의 기술자에게 알려져 있는 문헌 [HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002]에 수록된 제약상 허용되는 염을 포함한다. 산 부가 성격의 제약상 허용

되는 염은 스피노사드 및 염기성 관능기를 함유하는 그의 중간체의 어느 것을 제약상 허용되는 산과 반응시킬 때 형성된다. 그러한 산 부가염 형성에 통용되는 제약상 허용되는 산은 무기 및 유기 산을 포함한다. 염기 부가 성격의 제약상 허용되는 염은 스피노사드 및 산성 관능기를 함유하는 그의 중간체의 어느 것을 제약상 허용되는 염기와 반응시킬 때 형성된다. 염기 부가염 형성에 통용되는 제약상 허용되는 염기는 유기 및 무기 염기를 포함한다.

[0010]

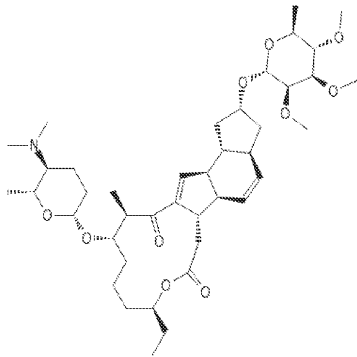
예를 들어, 스피노신 A를 적당한 산으로 중화시켜 산 부가염을 형성할 수 있다. 산 부가염은 예를 들어 황산, 염산, 인산, 아세트산, 숙신산, 시트르산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 콜산, 파모산, 묜신산, 글루탐산, 캄포르산, 글루타르산, 글리콜산, 프탈산, 타르타르산, 포름산, 라우르산, 스테아르산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 소르브산, 피크르산, 벤조산, 신남산 등의 산과 같은 유기 또는 무기 산과의 반응에 의하여 형성된 염을 포함한다.

[0011]

제약상 허용되는 염 이외에도, 다른 염이 본 발명에 포함된다. 그들은 화합물의 정제시에 또는 다른 제약상 허용되는 염의 제조시에 중간체로서 작용할 수 있거나, 또는 확인, 특성해석 또는 정제에 유용하다.

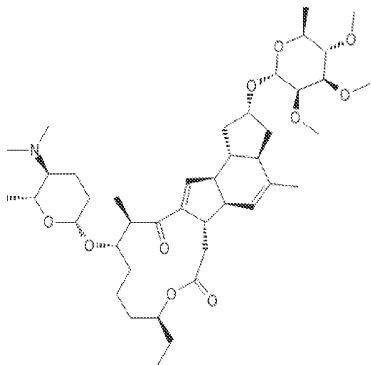
[0012]

스피노사드는 스피노신 인자 A와 D로 보통 17:3 비율로 이루어진 천연 생성물이며, 그의 구조는 다음과 같다:



스피노신 A

[0013]



스피노신 D

[0014]

[0015]

전신 효능 (벼룩과 같은 흡혈성 기생충에 의한 스피노사드를 함유하는 혈액의 섭취)은 피부 표면에서의 기생충과의 접촉이 노출 방식인 국소 적용된 살외부기생충제와 비교하여 상이한 노출 방식을 제공한다. 국소 적용 및 접촉 사멸과 비교하여, 경구 전신 처리 및 혈액의 섭취로부터의 기생충 사멸의 이점은 다음을 포함한다: a) 인간 도포구와 아동 및 동물의 환경에 있는 물체 (예를 들어, 바닥재, 카펫, 가구)에의 감소된 노출; b) 물 (호수, 개울, 임욕 등)에 동물의 노출로부터 또는 문지름(rubbing)에 기인한 손실로부터의 손실에 대한 염려가 없음; c) UV 노출 및 분해에 대한 염려가 없음; d) 피부상 오일 등으로부터의 산화와 관련된 문제가 없음; 및 e) (처리 직후에 용량의 일부가 적하 유실(drip off), 문질러 없어짐(rub off) 및/또는 분배관내 잔류의 가능성이 있는 국소 적용과 비교하여) 전체 용량이 투여된다는 보장.

[0016]

본 발명의 제제는, 스피노신 성분과 조합하여, 방제하고자 하는 씨. 펠리스에 대한 활성을 보유하는 것들, 예를 들어 합성 피레트로이드, 천연 피레트린, 유기포스페이트, 유기염소, 카르바메이트, 포라미딘, 아베르멕틴, 밀

베마이신, 곤충 성장 조절제 (키틴 합성 억제제, 유충 호르몬 유사체, 및 유충 호르몬 포함), 니트로메틸렌, 피리딘 및 피라졸을 비롯하여 1종 이상의 다른 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0017] 본원에서 논의되는 모든 비율, % 및 부는 달리 명시하지 않는 한 "중량 기준(by weight)"이다.

[0018] 용어 "경구 제제"는 스피노사드가 단독으로 또는 상기 수록된 다른 유형의 화합물 1종 이상과 조합하여 동물에게 입으로 투여하기에 적합한 제품 또는 제제로 제제화됨을 의미한다. 이들 제품 또는 제제는 활성 성분(들)을 함유하는 정제, 캡슐, 액체, 겔, 페이스트, 경구 스프레이, 구강 제제, 분말 및 저작성 트리트(treat) 또는 동물 사료를 포함하며 그들에 한정되지 않는다. 일반적으로, 그러한 제제는 생리학상 허용되는 담체를 포함한다. 그러한 담체는 수의학 분야에 주지이다. 동물 사료는 특히 유용한 담체이다.

[0019] 용어 "씨. 펠리스 침입을 방지하는"은 씨. 펠리스 침입의 예방, 씨. 펠리스 침입의 치료, 또는 씨. 펠리스 침입의 예방과 치료를 언급한다. 또한, "씨. 펠리스 침입을 방지하는"은 씨. 펠리스에 의한 침입을 예방, 최소화 또는 제거하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 씨. 펠리스는 알, 애벌레 및 성충으로 이루어지는 군으로부터 선택된 단계로 제시된다.

[0020] 용어 "단일 용량 제제"는 제제의 1 용량이 장기간 동안 씨. 펠리스 침입을 효과적으로 방제함을 의미한다. 용어 "장기간"은 적어도 30일의 기간을 포함한다. 용어 "장기간 작용(long-acting)"은 활성이 장기간, 예를 들어 35일 또는 37일의 기간 동안 지속함을 의미한다. "30일마다 1회 경구 투여하기에 적합한"은 이하에서 정의된 바와 같이 필수 효능을 유지하면서 보호의 필수 기간 (적어도 약 30일마다)을 제공하는 경구 투여를 의미한다.

[0021] 본 발명의 제제는 유리하게는 고양이에서의 씨. 펠리스 침입의 장시간 작용 방제 (예를 들어, 잔류 효능)를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 투여 후 30일차에서 75% 초과 잔류 효능을 갖는다. 다른 실시양태에서, 제제는 투여 후 30일차에서 90% 초과 잔류 효능을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 제제는 투여 후 30일차에서 95% 초과 잔류 효능을 갖는다. 일부 실시양태에서, 제제는 투여 후 35일차에서 75% 초과 잔류 효능을 갖는다. 다른 실시양태에서, 제제는 투여 후 35일차에서 90% 초과 잔류 효능을 갖는다. 일부 실시양태에서, 제제는 투여 후 37일차에서 75% 초과 잔류 효능을 갖는다. 다른 실시양태에서, 제제는 투여 후 37일차에서 90% 초과 잔류 효능을 갖는다.

[0022] 본 발명의 제제는 고양이에게 경구 투여되는 스피노사드의 유효량을 포함한다. 용어 "유효량" 및 "살외부기생충량"은 씨. 펠리스 침입을 방지하는 데 필요한 양을 언급한다. 통상의 기술자가 이해하게 되듯이, 이러한 양은 다수의 요인에 따라 변동될 것이다. 이들 요인은 예를 들어 처리되는 고양이의 품종, 그의 체중 및 일반적인 신체 상태를 포함한다.

[0023] 일반적으로, 유효량은 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 50 mg 이상의 용량을 언급한다. 용어 "스피노사드 약 50 mg"은 통상의 기술자에게 주지인 스피노사드의 용량을 언급한다. 그에 따라, 통상의 기술자라면 "스피노사드 약 50 mg"에 의하여 포함되는 용량의 범위를 이해할 것이다. 예를 들어, 스피노사드 49.8 mg 내지 50.2 mg의 용량은 "스피노사드 약 50 mg"이다.

[0024] 한 실시양태에서, 용량은 고양이 체중 kg당 스피노사드 적어도 약 50 mg 내지 약 100 mg이다. 또 다른 실시양태에서, 용량은 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 75 mg 이상이다. 용어 "스피노사드 약 75 mg"은 통상의 기술자에게 주지인 스피노사드의 용량을 언급한다. 그에 따라, 통상의 기술자라면 용어 "스피노사드 약 75 mg"에 의하여 포함되는 용량의 범위를 이해할 것이다. 또 다른 실시양태에서, 용량은 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 100 mg 이상이다. 용어 "스피노사드 약 100 mg"은 통상의 기술자에게 주지인 스피노사드의 용량을 언급한다. 그에 따라, 통상의 기술자라면 용어 "스피노사드 약 100 mg"에 의하여 포함되는 용량의 범위를 이해할 것이다. 예를 들어, 스피노사드 94.4 mg 내지 102.9 mg, 또는 98.9 mg 내지 102.9 mg의 용량은 "스피노사드 약 100 mg"이다.

[0025] 본 발명에 따른 일례의 투여 스케줄을 표 1에 마련하였다.

표 1

스피노사드의 일례의 투여 스케줄

고양이 체중 (lb) (kg)	투여 당 스피노사드의 양 (mg)	스피노사드의 밀리그램/lb (/kg)
2 내지 3 lb (0.91 내지 1.36 kg)	90	30 내지 45 mg/lb (66.2 내지 98.9 mg/kg)
3.1 내지 6.2 lb (1.41 내지 2.81 kg)	140	22.58 내지 45.16 mg/lb (49.8 내지 99.2 mg/kg)
6.3 내지 11.9 lb (2.86 내지 5.40 kg)	270	22.69 내지 42.86 mg/lb (50.0 내지 94.4 mg/kg)
12 내지 24.6 lb (5.44 내지 11.16 kg)	560	22.76 내지 46.67 mg/lb (50.2 내지 102.9 mg/kg)

[0026]

[0027]

본 발명의 일부 실시양태에서, 제제는 성분을 특정 중량/중량 백분율로 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 제제는 하기 중량/중량 백분율을 포함한다:

제약 등급 스피노사드 (API)	52.0-54.7%	53.33%
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	13.8-14.5%	14.17%
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	4.9-5.1%	5.0%
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	5.9-6.2%	6.0%
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.49-0.51%	0.5%
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소(non-bovine))	0.98-1.03%	1.0%
정제수, USP/Ph.Eur		충분량

[0028]

[0029]

제약 등급 스피노사드 활성 제약 성분 (API)의 양은 스피노신 인자 A + D의 각기 다른 효능을 고려에 넣기 위하여 조정될 수 있다. 따라서, 미세결정질 셀룰로스의 양은 스피노사드의 중량에 있어서의 잠재적인 변화를 벌충하기 위하여 조정될 수 있다. 상기 수록된 제약 등급 스피노사드 API의 양은 스피노신 인자 A + D의 100% 효능을 떠맡는다. 또한, 정제수 (USP/Ph.Eur.)는 제제의 제조 공정에 사용되지만, 제제의 처리(processing) 동안 증발된다. 따라서, 정제수의 양은 제제의 과립내 성분에 기초하며 제제의 적합한 과립화를 달성하도록 변동될 수 있다.

[0030]

또 다른 실시양태에서, 제제는 하기 중량/중량 백분율을 포함한다:

제약 등급 스피노사드 (API)	52.0-54.7%	53.33%
인공 분말상 최고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	19.5-20.5%	20.00%
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	13.8-14.5%	14.17%
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	4.9-5.1%	5.0%
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	5.9-6.2%	6.0%
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.49-0.51%	0.5%
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	0.98-1.03%	1.0%
정제수, USP/Ph.Eur		충분량

[0031]

[0032]

본 발명에 따르면, 용어 "고양이"는 펠리스 카투스(*Felis catus*) 종의 모든 구성원을 언급한다. 일부 실시양태에서, 고양이는 새끼고양이이다.

[0033]

본 발명의 일부 실시양태에서, 제제는 정제이다. 통상적인 경구 정제는 일반적으로 스피노사드, 분말 매스를 편리한 크기로 증가시키는 데 도움을 주고 압축성을 향상시키기 위한 희석제, 압축된 분말을 함께 결합하기 위한 결합제, 및 고밀도화 및 정제 다이로부터의 방출에 도움을 주기 위한 윤활제로 이루어진다. 그들은 안정화

제, 착색제 및 향미제뿐만 아니라 봉해와 용해를 개선하기 위한 봉해제를 또한 함유할 수 있다. 정제는 외관 또는 맛을 개선하거나 또는 용해 성질에 변화를 주기 위하여 종종 코팅된다. 정제는 빠르게 또는 느리게 용해하도록, 그리고 약물의 실제 부피와 압축성에 따라 대형 또는 소형으로 설계될 수 있다. 정제는 저장가능하도록 또는 혀 밑에서 또는 볼주머니 안에서 용해하도록 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 저작성 정제이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 제제는 캡슐이다.

[0034]

본 발명의 일부 실시양태에서, 제제는 1종 이상의 부형제를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 부형제는 미세결정질 셀룰로스, 인공 쇠고기 향미제, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 제제는 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제제는 미세결정질 셀룰로스, 인공 쇠고기 향미제, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

[0035]

본 발명의 또 다른 측면은 고양이에서의 씨. 펠리스 침입을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 살외부기생충량의 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하는 단일 용량 경구 제제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제제는 고양이 체중 kg당 스피노사드 약 50 mg 이상의 용량으로 30일마다 1회 투여하기에 적합한 정제 또는 캡슐이다. 단일 용량 경구 제제에 관하여 전술한 실시양태는 본 발명의 방법에 또한 적용가능하다.

[0036]

본 발명의 또 다른 측면은 고양이에서의 씨. 펠리스 침입을 방지하기 위한 단일 용량 경구 제제를 제공한다. 한 실시양태에서, 정제는 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 인공 쇠고기 향미제, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 스피노사드는 90 mg의 용량으로 존재하고, 정제는 30일마다 1회 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 정제는 성분을 하기의 양으로 포함한다:

제약 등급 스피노사드 (API)	90 mg
인공 분말상 쇠고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	33.75 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	23.91 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	8.44 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	10.13 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	0.84 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	1.69 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

[0037]

[0038]

또 다른 실시양태에서, 정제는 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 인공 쇠고기 향미제, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 스피노사드는 140 mg의 용량으로 존재하고, 정제는 30일마다 1회 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 정제는 성분을 하기의 양으로 포함한다:

제약 등급 스피노사드 (API)	140 mg
인공 분말상 쇠고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	52.50 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	37.20 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	13.13 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	15.75 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	1.31 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	2.63 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

[0039]

[0040]

또 다른 실시양태에서, 정제는 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 인공 쇠고기 향미제, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 스피노사드는 270 mg의 용량으로 존재하고, 정제는 30일마다 1회 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태

에서, 정제는 성분을 하기의 양으로 포함한다:

제약 등급 스피노사드 (API)	270 mg
인공 분말상 쇠고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	101.26 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	74.74 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	25.31 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	30.38 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	2.53 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	5.06 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

[0041]

[0042]

또 다른 실시양태에서, 정제는 스피노사드, 미세결정질 셀룰로스, 인공 쇠고기 향미제, 히드록시프로필셀룰로스, 콜로이드성 규소 (무수), 크로스카르멜로스 소듐 및 스테아르산마그네슘을 포함하며, 여기서 스피노사드는 560 mg의 용량으로 존재하고, 정제는 30일마다 1회 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 정제는 성분을 하기의 양으로 포함한다:

제약 등급 스피노사드 (API)	560 mg
인공 분말상 쇠고기 향미제 PC-0125 (감마선 조사됨)	210 mg
미세결정질 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	148.8 mg
히드록시프로필 셀룰로스, NF/Ph.Eur.	52.52 mg
크로스카르멜로스 소듐, NF/Ph.Eur.	63 mg
콜로이드성 이산화규소, NF/Ph.Eur.	5.24 mg
스테아르산마그네슘, NF/Ph.Eur. (비-소)	10.52 mg
정제수, USP/Ph.Eur	충분량

[0043]

[0044]

단일 용량 경구 제제에 관하여 전술한 실시양태는, 그들이 정제에 적용됨에 따라, 본 발명의 단일 용량 경구 제제에도 또한 적용가능하다.

[0045]

실시예 1

[0046]

썬. 펠리스 침입을 받은 고양이에게 경구 투여한 스피노사드의 용량 결정 유효성

[0047]

스피노사드의 "녹다운" 및 "잔류" 유효성은 실험적으로 침입시킨 고양이에서의 성충 고양이 벼룩 (크테노세팔리데스 펠리스)에 대하여, 비처리 대조군과 비교하여 4가지 상이한 단일 투여량으로 경구 투여 뒤에 평가될 수 있다. 고양이에서의 최소 유효 경구 용량은 고양이 벼룩 (크테노세팔리데스 펠리스)에 대한 녹다운 효능에 (즉, 투여 뒤 1일차에) 및 잔류 효능에 (즉, 투여 뒤 30일차에) 기초하여 평가될 수 있다.

[0048]

40마리 고양이가 차단 인자로서 고양이 성별 및 처리전 생존 벼룩 총수가 사용된 무작위화 완전 블록 설계에서 평가될 수 있다. 군당 4마리 암컷 및 4마리 수컷 고양이로 이루어진 5개 처리군이 시험일 0일차에 경구 투여될 수 있는데: 군 (1)에는 0 mg/kg 비히클 대조군 (빈 젤라틴 캡슐)으로 투여될 수 있으며; 군 (2)에는 스피노사드를 젤라틴 캡슐로 35 mg/체중kg의 용량으로 투여될 수 있으며; 군 (3)에는 스피노사드를 젤라틴 캡슐로 40 mg/체중kg의 용량으로 투여될 수 있으며; 군 (4)에는 스피노사드를 젤라틴 캡슐로 45 mg/체중kg의 용량으로 투여될 수 있으며; 군 (5)에는 스피노사드를 젤라틴 캡슐로 50 mg/체중kg의 용량으로 투여될 수 있다. 모든 고양이는 그들이 급식 상태에 있도록 보장하기 위하여 투여 직전에 고양이 통조림 먹이를 섭취할 수 있다. 각각의 고양이에는 시험일 -6, -1, 5, 12, 19, 28 및 35일차에 대략 100마리의 새로 출현한 비-급식 성충 벼룩 (썬. 펠리스)으로 침입시킬 수 있다. 개별적인 동물 벼룩 계수는 시험일 -4, 1, 7, 14, 21, 30 및 37일차에 실험실 빗질 계수법을 이용하여 대략 침입 48시간 후에 수행될 수 있다. -4일차 처리전 생존 벼룩 총수를 이용하여 동물을 5개 처리군에 배정할 수 있다. 1, 7, 14, 21, 30 및 37일차 벼룩 총수를 이용하여 비히클 (음성) 대조군과 비교하여 처리군 각각에서의 녹다운 (1일차) 및 잔류 벼룩 효능을 평가할 수 있다.

[0049]

모든 4개 스피노사드 처리군은 기하 평균 (GM)을 사용하여 하기 표에 나타난 바와 같이 처리후 21일차까지 우수한 녹다운 (1일차에서 100%) 및 90% 초과 처리후 잔류 벼룩 효능을 증명해 보여주었다. 50 mg/kg 군은 21일

차까지 내내 각각의 밋질 계수에서 벼룩이 0마리였다. 처리후 30일차에서, 오직 50 mg/kg 군만이 GM 기준으로 일관되게 높은 잔류 벼룩 효능 (97.33%)을 증명해 보여주었고 반면에 3개의 보다 낮은 스피노사드 투여량 군 중에서 둘 (35 및 45 mg/kg)은 비히클 대조군과 비교하여 30일차에서 90% 효능 미만으로 강하하였다. 처리군에서의 차이를 표 2에 나타내었다.

표 2

비처리 대조군과 비교하여 스피노사드로 경구 처리한 고양이에서
성충 씨. 펠리스의 기하 평균 %감소 (기하 평균 총수)

스피노사드, 경구		처리후 경과일수				
용량 (mg/kg)	1	7	14	21	30	37
비히클 대조군	76.0 (--)	80.0 (--)	73.7 (--)	76.2 (--)	61.6 (--)	67.9 (--)
35	100.00 (0.0)	100.00 (0.0)	99.74 (0.2)	92.94 (5.4)	80.80 (11.8)	52.20 (32.4)
40	100.00 (0.0)	100.00 (0.0)	100.00 (0.0)	98.74 (1.0)	91.59 (5.2)	72.18 (18.9)
45	100.00 (0.0)	99.50 (0.4)	97.22 (2.0)	93.98 (4.6)	80.68 (11.9)	48.29 (35.1)
50	100.00 (0.0)	100.00 (0.0)	100.00 (0.0)	100.00 (0.0)	97.33 (1.6)	87.50 (8.5)

대조군과 비교한 벼룩 총수에서의 차이는 파라미터 및 비-파라미터의 통계적 검정 양쪽 모두를 이용하여 1, 7, 14 및 21일차에서는 스피노사드 처리군의 4개군 모두에 대하여 및 30일차에서는 40 mg/kg 및 50 mg/kg 군에 대하여 통계상 유의성이 있었다 ($p < 0.05$).

본 실시예는, 50 mg/kg의 스피노사드의 단일 경구 용량이 실험적으로 침입시킨 고양이에서의 성충 씨. 펠리스에 대한 기하 평균 총수를 사용하여 우수한 녹다운 (100%) 및 30일의 잔류 유효성 (97.33%)을 제공함을 증명해 보여주었고, 대조군과 비교하여 모든 시점에서 통계상 유의차를 증명해 보여주었다. 또한, 처리후 37일차에서, 50 mg/kg의 스피노사드의 단일 경구 용량은 성충 씨. 펠리스에 대한 기하 평균 총수를 사용하여 잔류 유효성 (87.50%)을 제공하였다. 스피노사드는 실시예 전반에 걸쳐서 잘 용인되었다.

실시예 2

고양이에게의 경구 투여 뒤 스피노사드 API (80 mg/kg) 및 스피노사드 정제 (80 mg/kg)의 약동학 및 생물학적 유사성

급식 또는 절식 상태의 성체 고양이에게 경구 투여시 스피노사드 정제의 혈장 농도 및 결과로서 생기는 약동학이 평가될 수 있다. 24마리 고양이 (12마리 수컷 및 12마리 암컷)는 젤라틴 캡슐중의 API로서 또는 스피노사드-제제화 저장성 정제로서 대략 80 mg/kg 스피노사드로 투여될 수 있다. 용량 투여 후 672시간 (28일) 내내 연속 혈액 샘플이 수집될 수 있다. 혈액 샘플은 명목 시간의 10% 내에서 수집될 수 있다 (0.5시간에서의 4개 샘플이 23% 내에서 수집되었다). 샘플은 수차례 뒤집음으로써 바로 혼합한 다음 원심분리까지 얼음위에서 저장될 수 있다. 혈장은 수집, 두 개의 대략 동등한 분취량으로 분할, 분석을 위해 선적시까지 대략 -70°C에서 동결저장, 및/또는 유효 LC/MS/MS 검정에 의하여 분석될 수 있다.

스피노사드의 주요 인자 (스피노신 A 및 D)의 처리후 혈장 농도 및 약동학적 파라미터를 측정하였다. 비-구획적(non-compartmental) 분석을 이용하여 당해 연구에 대한 데이터를 분석하여 스피노신 A 및 D 양쪽 모두에 대한 AUC_{last} 와 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} , T_{max} 및 제거 반감기 ($t_{1/2}$)에 의하여 측정하여 전신 노출을 측정하였다. 처리군간의 평균 용량이 다양하였으므로 [처리군 1 (급식 동물에 겔 캡슐중의 스피노사드 API) = 74.3 ± 3.99 mg/kg, 처리

군 2 (급식 동물에 스피노사드 정제) = 96.1 ± 13.6 mg/kg 및 처리군 3 (절식 동물에 스피노사드 정제) = 76.5 ± 11.4 mg/kg], $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 를 용량으로 정규화하였다.

[0057] C_{max} , $t_{1/2}$ 과 T_{max} 및 AUC_{last} 와 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 스피노신 A 및 D 약동학적 결과는 처리군 1 (급식 동물에 겔 캡슐중의 80 mg/kg 스피노사드 API)과 2 [급식 동물에 80 mg/kg 스피노사드 정제]간에 필적하였다. 예를 들어, 스피노신 A (스피노사드의 주요 인자)에 대한 평균-정규화 $AUC_{0-\infty}$ 값은 군 1에 대하여 $4,460 \pm 1410$ hr*ng*kg/mg*mL 및 군 2에 대하여 $4,480 \pm 1180$ hr*ng*kg/mg*mL로 필적하였다. 스피노신 A에 대한 평균-정규화 C_{max} 값은 각각 처리군 1 및 2에 대하여 60 ± 18 및 46 ± 14 ng*kg/mg*mL로 필적하였다. 스피노신 A에 대한 평균 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 각각 처리군 1 및 2에 대하여 327 ± 84.3 및 277 ± 75.5 시간으로 필적하였다. 스피노신 A에 대한 평균 T_{max} 값은 각각 처리군 1 및 2에 대하여 12 ± 5.2 및 10 ± 3.0 시간으로 필적하였다. 스피노신 D 값은 스피노신 A와 동일한 경향을 따르는 것으로 관찰되었다. 스피노신 A 및 D에 대한 약동학적 파라미터에서 관찰되는 임상적으로 유의한 성별 차이는 없었다. 약동학적 결과가 필적하였으므로, 급식 동물에게로 겔 캡슐중의 스피노사드 API 또는 스피노사드 정제의 투여는 유사한 안전성 및 유효성 결과를 산출할 것으로 예상된다.

[0058] 처리군 3 [절식 동물에 80 mg/kg 스피노사드 정제]에서의 $t_{1/2}$ 및 T_{max} 에 대한 스피노신 A 및 D 약동학적 결과는 군 1 및 2로부터의 값보다는 수치상으로 낮았지만 그에 필적하였다. 예를 들어, 스피노신 A에 대한 평균 $t_{1/2}$ 은 각각 처리군 1 및 2에서의 327 ± 84.3 및 277 ± 75.5 시간과 비교하여 처리군 3에서는 193 ± 60.5 시간이었다. 평균 T_{max} 는 각각 처리군 1 및 2에서의 12 ± 5.2 및 10 ± 3.0 시간과 비교하여 처리군 3에서는 6.0 ± 3.7 시간이었다.

[0059] $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 에 의하여 측정된 전신 노출은 절식 동물 (군 3)에서보다는 급식 동물 (군 1 및 2)에서 실질적으로 더 컸다. 평균하여, $AUC_{0-\infty}$ 값은 급식 동물에서 5 내지 10배 더 큰 범위였고 C_{max} 값은 4 내지 7배 더 높았다. 예를 들어, 처리군 3에 대한 평균-정규화 스피노신 A $AUC_{0-\infty}$ 값은 각각 처리군 1 및 2에 대한 $4,460 \pm 1410$ 및 $4,480 \pm 1180$ hr*ng*kg/mg*mL와 비교하여 781 ± 406 hr*ng*kg/mg*mL이었다. 평균-정규화 C_{max} 값은 각각 처리군 1 및 2에 대한 60 ± 18 및 46 ± 14 ng*kg/mg*mL와 비교하여 처리군 3에 대해서는 11 ± 6.6 ng*kg/mg*mL이었다. 따라서, 식사 효과가 고양이에서 관찰되었고 고양이는 시험 물질의 최대 흡수를 위해서는 급식 상태에 있어야 한다. 결론적으로, 스피노사드 API (80 mg/kg) 및 스피노사드 정제 (80 mg/kg)의 약동학 및 생물학적 유사성은 고양이에게의 경구 투여 뒤에 필적하였다.

[0060] **실시예 3**

[0061] **성충 고양이 벼룩 (크테노세팔리데스 펠리스)에 대한, 고양이에게 경구 투여한 향미 스피노사드 정제 (50 mg/kg의 최소 용량)의 효능을 평가하기 위한 용량 확인 연구**

[0062] 50 내지 75 mg/kg의 용량으로 경구 투여시 실험적으로 침입시킨 고양이에서의 벼룩 (크테노세팔리데스 펠리스)에 대한 최고기 향미 스피노사드 정제의 처리 효과 (살충 효능)는 투여 후 1일차에서 평가될 수 있고 처리후 예방 효과 (잔류 효능)에 대해서는 7, 14, 21 및 28일차에서 평가될 수 있다.

[0063] 합계하여, 22마리 고양이를 연구를 위해 순응시킬 수 있고 이들로부터 17마리가 처리군 또는 대조군 중 어느 하나로 무작위화되도록 처리전 체중 및 벼룩 보유(retention) 총수에 기초하여 선택될 수 있다. -5일차로부터의 벼룩 보유 총수에 기초하여 9마리 고양이는 대조군에 배정될 수 있고 8마리 고양이는 처리군에 배정될 수 있다. 처리군에서의 고양이에게는 0일차에 의도한 최종 제제인 스피노사드를 함유하는 최고기 향미 정제로 50 내지 75 mg/kg 스피노사드/체중의 용량 비율로 투여될 수 있고, 반면에 대조군에서의 고양이에게는 비히클 대조군 정제로 투여될 수 있다.

[0064] 각각의 고양이는 대략 100마리 벼룩으로 -1, 7, 14, 21 및 28일차에 침입시킨 다음 빗질할 수 있고 벼룩을 각각 1, 9, 16, 23 및 30일차에 계수하였다.

[0065] 스피노사드 처리군은 1, 9, 16, 23 및 30일차에서 대조군과 비교시 성충 벼룩 펠리스에 대하여 현저히 더 양호한 효능을 나타내었다 (p 값 ≤ 0.0001). 잔류 효능은 벼룩을 계수한 날이 아니라 침입 당일에 계산하였다. 각각의 연구 시점에서의 %효능을 표 3에 나타내었다.

표 3

비처리 대조군과 비교하여 스피노사드로 경구 처리한 고양이에서
성충 씨. 펠리스의 기하 평균 %감소 (기하 평균 총수)

스피노사드, 경구 용량 (mg/kg)	처리후 경과일수				
	1	7	14	21	28
50-75	100.0	100.0	99.69	99.45	98.05

[0066]

[0067]

17마리 고양이를 처리전 벼룩 침입 총수에 기초하여 처리군 또는 대조군으로 무작위화하였다. 8마리 고양이에게 0일차에 스피노사드를 함유하는 쇠고기 향미 정제로 51.47 내지 76.06 mg/kg 스피노사드/체중의 전체 용량 범위로 투여하였다. 나머지 9마리 고양이에게는 비히클 대조군 정제로 투여하였다.

[0068]

처리군에서의 벼룩 총수는 모든 연구 시점에서 대조군과 비교하여 처리후 현저히 감소하였다 (p 값 ≤ 0.0001). 표 3에 나타낸 바와 같이, 기하 평균에 기초하여 모든 연구 시점 (1일차 내지 28일차)에서 스피노사드 처리군에서의 %효능은 50 mg/kg의 최소 용량에서 스피노사드의 살충 및 잔류 효능 양쪽 모두를 증명해 보여주었다. 모든 17마리 고양이가 연구를 완료하였고 스피노사드에 적당하게 용인되었다.

[0069]

결론적으로, 당해 실시예는 50 내지 75 mg/kg의 용량으로 경구로 주어진 향미 스피노사드 정제가 처리후 1일차에 및 처리후 적어도 28일의 기간 동안 벼룩 총수를 현저히 감소시켰음을 증명해 보여주었다.

[0070]

실시예 4

[0071]

성충 고양이 벼룩 (크테노세팔리데스 펠리스)에 대한, 고양이에게 경구 투여한 향미 스피노사드 정제 (50 mg/kg의 최소 용량)의 효능을 평가하기 위한 용량 확인 연구

[0072]

스피노사드의 유효 용량의 확인은 성충 벼룩 (크테노세팔리데스 펠리스)으로 실험적으로 침입시킨 고양이에서 평가될 수 있다.

[0073]

포함/배제 기준을 만족하고 가장 높은 처리전 생존 벼룩 (씨. 펠리스) 총수를 가졌던 24마리 고양이를 차단 인자로서 처리전 생존 벼룩 총수가 사용된 무작위화 완전 블록 설계에 포함시킬 수 있다. 각각의 고양이에는 시험일 -9일차에 대략 100마리 비-급식 성충 벼룩 (씨. 펠리스)으로 침입시킬 수 있다. 처리전 생존 벼룩 계수는 시험일 -7일차에 실험실 빗질 계수법을 이용하여 수행될 수 있다. 시험일 -7일차 생존 벼룩 총수를 사용하여 고양이를 두 처리군 중 하나에 배정할 수 있다. 군당 12마리 고양이로 이루어진 두 처리군에는 시험일 0일차에 경구 투여될 수 있다. 하나의 군 (5마리 수컷: 7마리 암컷)은 비히클 대조군 (0 mg/kg 위약 정제)을 투여받을 수 있고 두 번째 군 (7마리 수컷: 5마리 암컷)은 향미 스피노사드 정제를 50 내지 75 mg/체중kg의 용량 비율로 투여받을 수 있다. 고양이는 투여 직전에 고양이 통조림 먹이를 섭취할 수 있고 투여 후에는 그들의 일일 유지 식이를 제공받을 수 있다. 각각의 고양이에는 시험일 -1, 5, 12, 19, 28 및 35일차에 대략 100마리 비-급식 성충 벼룩 (씨. 펠리스)으로 침입시킬 수 있다. 개별 동물 생존 벼룩 계수는 시험일 1, 7, 14, 21, 30 및 37일차에 수행될 수 있다. 실험적으로 유발된 성충 씨. 펠리스 집단에 대한 효능은 처리군과 비히클 대조군으로부터의 처리후 벼룩 총수를 비교함으로써 측정될 수 있다.

[0074]

처리전 기하 평균 (GM) 벼룩 총수는 비히클 대조군에서는 70.1 (59-86 범위) 및 스피노사드 처리군에서는 70.5 (60-99 범위)이었다. 대조군 GM은 처리후 계수일에서 63.7 내지 74.3 범위이었다. WAAVP 가이드라인 (2007)을 기준으로 침입의 수준은 처리전 양쪽 군 모두에서 적당하였고 처리에 앞서 군들간에는 필적하였다. 처리후 비히클 대조군에서는 보유수가 높게 잔류하였다.

[0075]

스피노사드는 연구일 1일차에서 100% 녹다운을 제공하였다. 기하 평균에 기초한 잔류 효능은 각각 7, 14, 21, 30 및 37일차에 대하여 99.78%, 99.57%, 95.83%, 90.77% 및 90.36%이었다. 대조군과 스피노사드군간의 차이는 모든 연구일에서 유의성이 있었다 (1, 7, 14, 21, 30 및 37일차; 각각의 일차에서 $p < 0.0001$).

[0076]

당해 실시예는 성충 씨. 펠리스에 대한 스피노사드의 유효성이 향미 정제로서 고양이에게의 경구 투여를 위한

단위 투여량 범위의 하반분(lower half)에서 확인되었음을 나타낸다. 요약하면, 고양이에게 경구 투여한 향미 스피노사드 정제 (50-75 mg/kg 스피노사드)는 안전하고 유효하여 (기하 평균에 기초), 실험실 조건하에서 평가한 실험적으로 침입시킨 고양이에서 우수한 녹다운 (처리후 1일차에서 100%) 및 잔류 (처리후 30일차에서 90.77%) 성충 벼룩 방제를 전달하였다. 또한, 고양이에게 경구 투여한 향미 스피노사드 정제 50 내지 75 mg/kg 은 처리후 37일차에서 90.36% 잔류 효능을 증명해 보여주었다.