



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년12월14일
 (11) 등록번호 10-0785601
 (24) 등록일자 2007년12월06일

(51) Int. Cl.
A61K 39/39 (2006.01) **A61K 39/116** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7009852
 (22) 출원일자 2006년05월19일
 심사청구일자 2006년05월19일
 번역문제출일자 2006년05월19일
 (65) 공개번호 10-2006-0091001
 (43) 공개일자 2006년08월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2004/003694
 국제출원일자 2004년11월08일
 (87) 국제공개번호 WO 2005/049081
 국제공개일자 2005년06월02일
 (30) 우선권주장
 60/524,097 2003년11월21일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 Cellular Immunology(제197권, 제145면 내지
 제150면, 1999년).

(73) 특허권자
화이자 프로덕츠 인크.
 미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트
 로드
 (72) 발명자
오하라, 마이클, 케네스
 미국 49001 미시간주 칼라마주 301 헨리에타 스트
 리트 화이자글로벌 리써치 앤드 디벨롭먼트
맥가빈, 데이비드, 로스
 미국 49001 미시간주 칼라마주 301 헨리에타 스트
 리트 화이자글로벌 리써치 앤드 디벨롭먼트
레이, 랜디, 딘
 미국 49001 미시간주 칼라마주 301 헨리에타 스트
 리트 화이자글로벌 리써치 앤드 디벨롭먼트
 (74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 9 항

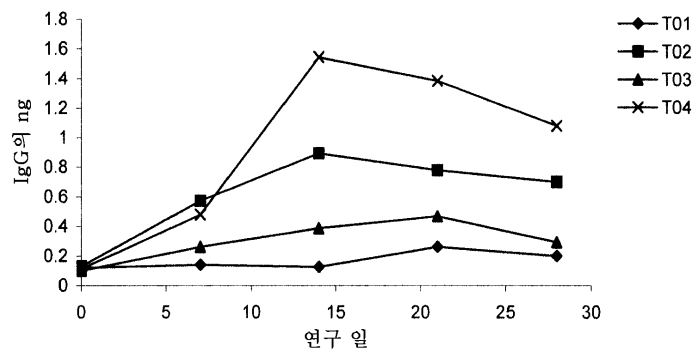
심사관 : 김윤경

(54) 백신 아췌반트로서의 항생제의 용도

(57) 요약

본 발명은 항미생물제, 특히 아잘라이드를 포함하는 아췌반트 조성물을 기재하고 있으며, 여기서 항미생물제는 아췌반트로서 작용한다. 더욱 특히, 아췌반트 조성물은 백신 아췌반트이다. 본 발명은 나아가, (a) 하나 이상의 항원 및 (b) 하나 이상의 항미생물제, 특히 아잘라이드를 포함하는 몇 가지 성분들을 포함하는 백신을 기재하고 있으며, 여기서 아잘라이드는 아췌반트로 작용한다. 본 발명의 아췌반트 조성물 또는 백신은 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환의 예방 및 치료에 유용하다.

대표도 - 도1



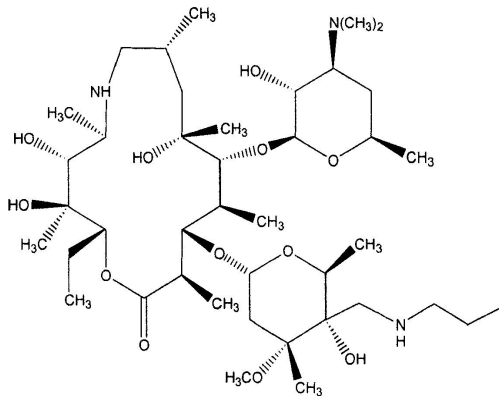
특허청구의 범위

청구항 1

8a-아잘라이드 및 9a-아잘라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아잘라이드를 포함하며, 상기 아잘라이드가 아쥬반트로서 작용하는, 아쥬반트 조성물.

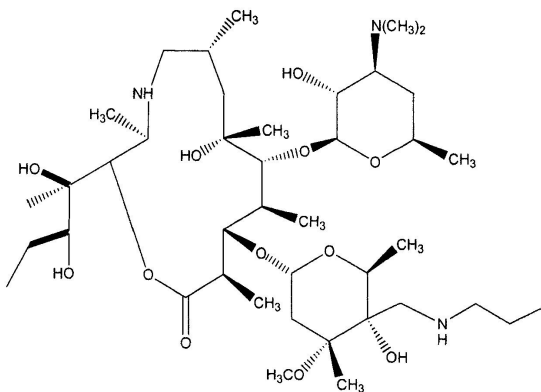
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아잘라이드가 하기 화학식 I의 9a-아잘라이드인 아쥬반트 조성물.



청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물을 더 포함하는 아쥬반트 조성물.



청구항 4

제3항에 있어서, (a) 화학식 I 및 II의 화합물들이 90% ± 10% 대 10% ± 10%의 비율로 된 혼합물; (b) 물; 및 (c) 조성물 mL 당 0.2 mmol 내지 1.0 mmol의 전체 농도로 존재하는 하나 이상의 산을 포함하는 아쥬반트 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 비-인간 동물 백신에 사용하기 위한 아쥬반트 조성물.

청구항 6

한 달 이내에 동시 투여되거나(concurrently administered) 공동 투여되는(co-administered) 두 가지 이상의 성분을 포함하며, 여기서 첫 번째 성분은 제1항에 따른 아쥬반트 조성물이고, 두 번째 성분은 하나 이상의 항원성 약제인, 인간 또는 비-인간 동물 백신.

청구항 7

제6항에 있어서, 백신이 비-인간 동물용이고, 상기 아쥬반트 조성물이 마크롤리드 항생제 툴라스로마이신을 포함하고, 상기 항원성 약제가 엠. 해몰리티카 항원, 엠. 해몰리티카 류코톡신, 엠. 해몰리티카 협막 항원, 엠. 해몰리티카 가용성 항원, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터의 하나 이상으로부터 선택되는 것인 백신.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 아쥬반트 조성물이 (a) (i) 화학식 I 및 II의 화합물들이 90% ± 10% 대 10% ± 10%의 비율로 된 혼합물; (ii) 물; 및 (iii) 조성물 mL 당 0.2 mmol 내지 1.0 mmol의 전체 농도로 존재하는 하나 이상의 산; 및 (b) 조성물 mL 당 250 내지 750 mg의 양으로 존재하는 하나 이상의 수산화성 보조용매를 포함하는 조성물인 백신.

청구항 9

키트의 성분들이 항미생물제 또는 항원성 약제 또는 둘 다를 가지고 있고, 상기 성분들이 공동 투여되거나 동시 투여될 수 있는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항 기재의 아쥬반트 조성물 또는 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항 기재의 백신을 그의 사용 지침서와 함께 포함하는 키트.

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

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 하나 이상의 항미생물제, 특히 아잘라이드를 포함하는 아쥬반트 조성물을 제공하며, 여기서 항미생물제 또는 아잘라이드가 아쥬반트로서 작용한다. 더욱 특히, 본 아쥬반트 조성물은 백신 아쥬반트이다. 본 발명은 나아가, (a) 하나 이상의 항원 및 (b) 하나 이상의 아잘라이드를 포함하는 항미생물제를 포함하는 백신을 제공하며, 여기서, 본 약제가 아쥬반트로서 작용한다. 본 발명의 아쥬반트 조성물 또는 백신은 병원체, 예를 들

어, 박테리아(예를 들어, 엠. 헤몰리티카(*M. haemolytica*), 원생동물, 연충, 바이러스 및 진균, 암성 세포 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환의 예방 및 치료에 유용하다. 아췌반트로서의 아잘라이드의 용도는 출원인의 본 발명 이전에는 보고된 바 없다.

발명의 상세한 설명

- <43>** 정의
- <44>** 본원에서 사용되는 바와 같이, 관사 "한(a)" 또는 "한(an)"은 의미하는 대상의 단수 및 복수 형태 모두를 의미한다.
- <45>** 본원에서 사용되는 바와 같이, "아췌반트"라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 항원에 대한 면역 반응(예를 들어, 체액성 또는 세포성 면역 반응)을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시키는, 임의의 물질 또는 물질들의 혼합물을 의미한다.
- <46>** "항원" 또는 "항원성 약제"라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 면역적 인간 또는 동물 내로 도입되었을 때, 체액 및(또는) 세포 매개 면역 반응을 자극하는 임의의 물질을 의미한다. 항원은 순수한 물질, 물질들의 혼합물, 또는 미립자상 물질(세포, 세포 단편 또는 세포 유래 단편을 포함함) 또는 살아있는, 보통 약독화된, 유기체 또는 바이러스일 수 있다. 적합한 항원의 예는 단백질, 당단백질, 지방단백질, 펩티드, 탄수화물/다당류, 지방다당류, 독소, 바이러스, 박테리아, 진균, 및 기생충을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 다른 적합한 항원은 예를 들어, 항원결정기, 에피토프, 또는 펩티드이지만 이들에 한정되지는 않는 항원의 최소 성분을 포함한다. 또 다른 적합한 항원은 미국 특허 No. 5,855,894에 기재된 것들을 포함한다. 항원은 천연(자연적으로 발생하거나 만들어진), 합성이거나 당업자에게 친숙한 재조합 DNA 방법에 의해 유도될 수 있다.
- <47>** "항미생물제"라는 용어는 박테리아를 포함하는 미생물, 예를 들어, 엠. 헤몰리티카, 원생동물, 연충, 바이러스, 진균, 암성 세포 또는 알러겐의 증식 또는 성장을 죽이거나 억제하는 임의의 물질을 의미한다. 이는, 숙주에 충분히 비-독성이어서, 내부 또는 외부 투여에 유용한 화학 물질이다. 항미생물제의 예는 아래에서 상세하게 제공되고 명명되지만, 본 발명은 또한 여기에서 기재되거나 나중에 발견되는 임의의 약제들을 포함한다. 항미생물제의 한 특정 유형은 아췌반트로서 특히 유용한 항생제이며, 이들은 아잘라이드이다. 다른 바람직한 항미생물제는 베타 락탐, 특히 세프티오푸르, 더욱 특히는 지속성 세프티오푸르이다. 투여 시간의 기간 또는 항미생물제의 지속시간은 그 효능 및 항미생물 용도를 위한 투여 기간과 관련 있다. 전형적으로, 약 한 주에 몇 일을 더하거나 짧은 기간 동안, 하루에 1 내지 3번 투여될 것이다. 바람직한 실시태양에서, 단 한 번의 항생제 아췌반트 투여가 필요하다. 더욱 바람직한 실시태양에서는, 한 번의 투여가, 다른 성분 또는 백신과 거의 같은 때에 투여되는, 같은 주사기 또는 도포기 또는 별도의 주사기 또는 도포기로, 백신 성분과 거의 같은 때에 주어질 수 있다. 다양한 실시태양에서, 투여 시간의 기간은 거의 같은 때로부터, 약 1 내지 약 2시간 또는 1 내지 10일 중 어디든지일 수 있으며, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8시간 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 이내의 특정 기간은 본원에서 구체적으로 및 개별적으로 기재되고 청구되고 있다. 당업자는 항미생물제 투여 시간의 길이를 쉽게 결정할 수 있어야 한다.
- <48>** "아잘라이드"라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 당-치환된 질소-함유 거대고리 락톤 고리에 의해 특징지어지는 일군의 화합물들을 의미한다. 적합한 아잘라이드의 예는 8a- 및 9a-아잘라이드 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 특히, 아잘라이드는 8a-아잘라이드, 9a-아잘라이드 또는 이들의 혼합물이다. 적합한 8a-아잘라이드의 예는 미국 특허 6,054,434에 기재되어 있는 것들을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 적합한 9a-아잘라이드의 예는 미국 특허 6,339,063 및 6,514,945에 기재되어 있는 것들을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다.
- <49>** "협막 항원"이라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 박테리아 협막 표면 상에서 운반되는, 보통은 자연계에서 다당류인, 임의의 항원을 의미한다. 협막 항원은 달리, 협막 다당류 또는 협막 물질로서 불릴 수 있다. 예를 들어, 협막 항원은 문헌에서 기재되는 바와 같은 엠. (피.) 헤몰리티카(*M. (P.) haemolytica*)로부터의 가용성 협막 다당류일 수 있다. 문헌 [Inzana, T. J., "Capsules and Virulence in the HAP Group of Bacteria" *Can J of Vet Research*, 54:S22-S27 (1990)]; 및 [Adlam *et al.*, "Purification, characterization and immunological properties of the serotype-specific capsular polysaccharide of *Pasteurella haemolytica* (serotype A1) organisms" *J Gen Microbiol*, 130:2415-2426 (1984)]을 참조.
- <50>** "세프티오푸르"라는 용어는 세팔로스포린 유형의 항미생물 항생제를 의미한다. 모든 세팔로스포린이 여기에서 청구되고 기재되고 있다. 본 발명 제제 중의 세팔로스포린의 농도는 약 1 mg/ml 내지 500 mg/ml 사이에서

달라질 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, 세프티오프르 히드로클로라이드에 대해, 농도는 약 50 mg/ml이다. 일반적으로, 농도의 상한은, 오일 조성물이 너무 점성을 띠어 주사하지 못하게 되는 때에 의해 결정된다. 항생제 세프티오프르 히드로클로라이드의 투여량 및 투여 방식에 대한 부가적인 정보는, 본원에 의해 참고문헌으로 인용되고 있는 미국 특허 No. 4,902,683에 담겨 있다.

<51> 12.5 mg/ml 농도의 세프티오프르 히드로클로라이드 제제 또한 이용가능하다. 항생제가 세프티오프르 또는 그 제약학적으로 허용되는 염인 경우, 본 발명 조성물 중의 바람직한 농도 범위는 약 1 내지 약 1000 mg/ml, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 750 mg/ml, 그리고 더욱 더 바람직하게는 약 10 내지 약 100 mg/ml이다. 세프티오프르 이외의 항박테리아제에 대해, 항박테리아적으로 동등한, 적합한 농도 범위는, 발행된 데이터에 기초하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

<52> 세프티오프르는 몇 가지 형태, 나트륨 염, HCl 및 유리 산 및 다형체로 입수가 가능한 강력한 항생제이며, 모든 염 및 형태들이 여기에서 청구되고 있다. 본 발명 목적에 있어, 가장 바람직한 것은 결정성 유리 산(CCFA)이다. 환자의 혈장 중의 세프티오프르 대사체의 원하는 수준은 약 0.2 ug/ml 또는 그보다 높게 유지되도록 나타내진다. 본 발명의 한 실시태양에서, 지속적-비히클 CCFA의 단일 투여는, 투여 후 3일 이상 및 바람직하게는 약 4일 이상 및 더욱 바람직하게는 약 5일 이상 동안, 약 0.2 ug/ml 또는 그보다 높은 혈장 내 세프티오프르 대사체 수준을 유지시킨다(CCFA의 지속 전달). 지속 전달의 정도에 따른 비교는 동등한 생물활성제로 행해진다. 즉, 나트륨 염 대 나트륨 염 및 유리 염기 대 유리 염기로 비교된다. 지속 전달은, 농도 대 시간 프로파일이 세 가지 구별되는 상(즉, 농도 증가 상, 플랫폼 위 상 및 농도 고갈 상)을 갖는 것을 요구하는 같은 용어에 대한 조절성 정의와 특이적으로 조화되어야 한다. 지속 전달이라는 용어가 위의 조절성 정의를 포함할 수 있지만, 본원에서 정의된 바와 같은 지속 전달 조성물이 세 가지 구별되는 상을 가질 필요 없는 것처럼, 그에 한정하고자 하는 것은 아니다(예를 들어, 조성물은 농도 증가 상 및 연장된 농도 고갈 상을 가질 수 있다). 투여될 본 발명 조성물의 양은, 환자에게 독성 문제를 야기시키지 않으면서, 질환을 치료 또는 예방하는데 필요한 치료적 이점을 제공하는 양 및 지속기간으로 생물활성제를 전달할 양이다. 선택될 특정량은 당업자의 기술 범위 내에 있다고 생각된다. 예를 들어, CCFA가 생물활성제로서 선택되는 경우, 약 0.5 내지 약 10.0 mg CCFA/kg(환자 체중)을 포함하는 근육내 또는 피하 투여를 위한 단위 투여 형태로 투여되며, 소에 대해서는 약 4.4-6.6 mg/kg, 돼지(swine)에 대해서는 5.0-7.5 mg/kg 범위가 바람직하다. 완결을 위해 필요한 범위에 대해, US 5,721,359 및 US 6,074,657에 기재된 바와 같은 투여량이 명확히 본원에 의해 인용되어 있다.

<53> “동시 투여” 라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 백신과 같은 다른 성분의 특정 투여 시간의 기간 내에, 아췌반트와 같은 본 발명의 한 성분을 투여하는 것을 의미한다. 동물에 대한 두 성분의 투여 부위는 임의의 적합한 부위 또는 투여 경로일 수 있다. 전형적으로, 투여 시간의 기간은 10일 이하, 더욱 바람직하게는 1주에 몇 일을 더하거나 짧은 기간, 더욱 바람직하게는 2, 3, 4, 5, 6일이다. 다양한 실시태양에서, 투여 시간의 기간은 약 2 내지 10일 중 어디든지일 수 있으며, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일의 특정 기간이 구체적으로 기재되어 있다. 성분들은 하나, 둘, 이상의 주사기로 투여될 수 있다.

<54> “공동 투여” 라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 백신과 같은 다른 성분의 특정 투여 시간의 기간 내에, 아췌반트와 같은 본 발명의 한 성분을 투여하는 것을 의미한다. 동물에 대한 두 성분의 투여 부위는 임의의 부위 또는 투여 경로일 수 있다. 전형적으로, 두 성분의 투여 시간의 기간은 대략 같은 시간, 또는 1시간 이내일 수 있다. 다양한 실시태양에서, 투여 시간의 기간은 약 0, 1, 또는 2시간 중 어디든지일 수 있으며, 바람직하고 또한 구체적으로 기재되고 청구된 대로는 같은 날의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8시간이며, 각각의 가능한 투여 시간의 기간이 구체적으로 및 개별적으로 본원에서 기재되고 청구되고 있다. 투여 시간의 기간은 두 성분의 공동 투여에 있어 1일까지일 수 있다. 성분들은 하나, 둘 이상의 주사기 또는 도포기로 투여될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 성분들은 하나 또는 두 개의 주사기로, 1시간 내에 투여될 수 있다. 더욱 바람직하게는 대략 같은 시간에 투여될 수 있다. 두 성분들은 같은 또는 서로 다른 주사기로 투여될 수 있다.

<55> “키트” 라는 용어는 특정 목적, 여기에서는 인간 또는 동물을 면역화시키기 위한 물건의 임의의 세트 또는 컬렉션을 의미한다. 이는 그러한 키트를 위한 용기를 포함하거나, 의미할 수 있다. 이는 바이알 및 지침서 또는 지시서를 포함하는 물질들의 포장된 세트를 의미할 수 있다. 이는 하나 이상의 부분들로 있을 수 있으며, 키트의 부분들은 패키지의 분리된 영역으로 분할되어 있을 수 있다. 임의의 특정 키트를 함유하거나 구성하는 하나 이상의 패키지가 있을 수 있다.

<56> “류코톡신” 이라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 백혈구에 독성인 임의의 화합물을 의미한다. 예를 들어, 류코톡신은 문헌에서 교시되는 바와 같은, 활발하게 자라는 만헤이미아(파스튜렐라) 해몰리티카

(*Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*)에 의해 생성되는 가용성 독소일 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 No. 5,055,400; 캐나다 특허 출원 91000097 및 문헌 [Gentry *et al.*, "Neutralizing monoclonal antibodies to *P. haemolytica* leukotoxin affinity-purify the toxin from crude culture supernatants" *Microbial Pathogenesis*, 10: 411-417 (1991)]을 참조. "류코톡소이드"는 불활성화된 류코톡신을 표현하는데 사용되는 용어이다. 류코톡신은 달리, 다른 규명자에 의한 문헌에서, 엑소톡신 또는 사이토톡신으로서 불린다.

<57> "가용성 항원"이라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 가용성 상태로 존재하거나 존재할 수 있는 임의의 출처로부터의 임의의 항원(들)을 의미한다. 예를 들어, 가용성 항원은 류코톡신 및 당단백질 분해효소 및 뉴라미니다제(neuraminidase)와 같은 헤파 항원 이외의, 엠. (피.) 헤몰리티카 성장 동안에 발산되는 가용성 항원일 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Reggie *et al.* "Molecular Studies of Ssal, a Serotype-Specific 항원 of *Pasteurella haemolytica* A1", *Infection and Immunity*, Vol. 59 No.10 3398-3406 (1991)]을 참조.

<58> "툴라스로마이신(tulathromycin)"이라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, (a) (i) 각각 위에서 설명한 바와 같은, 화학식 I 및 II의 화합물들이 약 90% ± 4% 대 약 10% ± 4%의 비율로 된 혼합물; (ii) 물; 및 (iii) 조성물의 mL 당 약 0.2 mmol 내지 약 1.0 mmol의 전체 농도로 존재하는 하나 이상의 산; 및 (b) 조성물 mL 당 약 250 내지 약 750 mg의 양으로 존재하는 하나 이상의 수산화성 보조용매를 함유하는 9a-아잘라이드 혼합물 조성물을 의미한다.

<59> "백신"이라는 용어는, 다르게 표시되지 않는 한, 동물 또는 인간에 있어, 활성 면역성을 자극하는데 적합한 임의의 항원 또는 면역원성 물질 제조물을 의미한다. 본 발명의 항미생물제 또는 백신 아쥬반트 조성물 및 특히 아잘라이드 조성물 또는 백신 아쥬반트는 그러한 제조물에 사용될 수 있다.

<60> 위에서 설명한 바와 같은, 본 발명에 사용되기 위한 항미생물제 또는 백신 아쥬반트 조성물 및 특히 아잘라이드는 상업적으로 입수가 가능하거나, 위에서 기재된 방법을 포함하는, 당업계에서 공지된 유기 화학 반응 및 기법을 이용함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 위에서 설명한 바와 같은 화학식 I의 아잘라이드는 위에서 설명한 바와 같은 화학식 II의 아잘라이드의 락톤전이 반응으로부터 형성될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 II의 아잘라이드는 화학식 I의 아잘라이드의 락톤전이 반응으로부터 형성될 수 있다. 화학식 I 및 II의 아잘라이드의 혼합물은 수용액 중의 평형 상태 후에 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물로부터 얻어질 수 있다. 화학식 I의 아잘라이드를 얻기 위한 방법은 국제 공보 no. WO 98/56802에 기재되어 있다. 화학식 II의 아잘라이드를 얻기 위한 방법은 미국 특허 No. 6,514,945에 기재되어 있다. 아잘라이드를 제조하는 다른 방법은 미국 특허 No. 6,054,434 및 6,339,063 뿐 아니라 아래에서 설명되는 실시예에 기재된 방법들에 기재되어 있다.

<61> 본 발명의 백신은 아래의 실시예 1에서 설명되는 절차를 포함하는, 당업계에서 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 특히, 백신은 각각 여기에서 설명된 바와 같은, 하나 이상의 아잘라이드를 하나 이상의 항원과 조합시킴으로써 제조될 수 있다. 더욱 특히, 항원은 동결-건조된 형태이고, 사용하기 직전에, 아쥬반트로서 작용하는 하나 이상의 아잘라이드 용액과 함께 재구성된다. 달리, 고체(예를 들어, 분말) 아잘라이드(예를 들어, 화학식 I 또는 II의 화합물)는 항원 수용액과 조합되어 백신을 형성한다.

<62> 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 나아가 부가제들을 함유할 수 있다. 예를 들어, 부가적인 항원이 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 파스튜렐라 물토시다(*Pasteurella multocida*), 헤모필루스 솜누스(*Haemophilus somnus*), 클로스티리디알(Clostridial) 종, 미코플라스마(Mycoplasma) 종, 소 합포체성 폐렴 바이러스, 소 바이러스성 설사병 바이러스, 및(또는) 소 파라인플루엔자 3형 바이러스, 또는 임의의 다른 감염원 또는 이들의 유도체로부터의 항원들의 조합을 함유할 수 있다. 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 또한, 암성 세포 또는 알러겐으로부터의 항원과 유사한, 그로부터 유도된, 또는 그와 동일한 항원들을 함유할 수 있다.

<63> 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 나아가, 조성물 mL 당 약 0.01 mg 내지 약 10 mg의 양으로 존재하는 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 특히, 하나 이상의 항산화제는 중아황산 나트륨, 아황산 나트륨, 메타중아황산 나트륨, 티오황산 나트륨, 소듐 포름알데히드 술폭실레이트, L-아스코르브산, 에리쓰르빈산, 아세틸시스테인, 시스테인, 모노티오글리세롤, 티오글리콜산, 티오락트산, 티오우레아, 디티오프레이톨, 디티오에리트레이톨, 글루타티온, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 노르디히드로갈리아레틱산(nordihydroguaiaretic acid), 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 특히, 하나 이상의 항산화제는 모노티오글리세롤이다. 다른 특정한 실시태양에서, 모노티오글리세롤은 조성물의 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 양으로 존재한다.

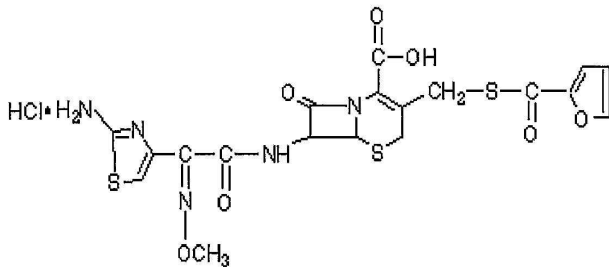
- <64> 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 나아가, 조성물 mL 당 약 0.01 내지 약 10 mg의 양으로, 하나 이상의 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제의 예는 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄, 벤조산, 벤질 알코올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 벤조산 나트륨, 페놀, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 방부제의 존재 여부는 항원에 의존적일 것이다. 예를 들어, 항원이 살아 있는 박테리아 항원이라면, 방부제가 전혀 추가되지 않을 것이다.
- <65> 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 나아가, 부가적인 비-항미생물제 아쥬반트 및 특히 비-항미생물 및 비-아잘라이드 아쥬반트를 포함할 수 있다. 적합한 비-항미생물 및 비-아잘라이드 아쥬반트의 예는 당업계에서 공지된 것들을 포함한다.
- <66> 본 발명의 아쥬반트 조성물은, 부가적인 아쥬반트를 임의적으로 함유할 수 있는 백신 제제의 일부로서 투여될 수 있다. 달리, 본 발명의 아쥬반트 조성물은, 본 발명의 아쥬반트 조성물 이외의 아쥬반트인 "부가적인 아쥬반트"를 임의적으로 함유할 수 있는 백신에 부가적으로, 즉 별도로 투여될 수 있다. 투여 방식에 관계없이, 항미생물제 및 특히 아잘라이드는 아쥬반트로서 작용하거나, 아쥬반트 효과, 즉 항원에 대한 면역 반응을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시키는 효과를 제공한다.
- <67> 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 질환에 걸리기 쉬운 인간 또는 동물에게 치료적 유효량의 아쥬반트 조성물 또는 백신을 투여함으로써, 병원체, 암성 세포 또는 알러겐에 의해 야기되는 인간 또는 동물의 질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.
- <68> 본 발명에 따라, 병원체는 박테리아, 원생동물, 연충, 바이러스 및 진균을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는 임의의 병원체일 수 있다. 그러한 병원체에 의해 야기되는 동물의 질환은 소 호흡기 질환, 돼지 호흡기 질환, 폐렴, 파스튜렐라성 폐렴, 콕시듐병, 아나플라즈마병, 및 감염성 케라티니티스(keratitis)를 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 따라서, 본 발명의 아쥬반트 조성물 및 백신 아쥬반트는, 무엇보다도, 소 호흡기 질환, 돼지 호흡기 질환, 폐렴, 파스튜렐라성 폐렴, 콕시듐병, 아나플라즈마병, 및 감염성 케라티니티스를 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다.
- <69> 본 발명에 따라, 암성 세포는 당업계의 임의 유형의 암성 세포일 수 있다. 본 발명에 따라, 알러겐은 당업계에서 공지된 임의의 알러겐일 수 있다.
- <70> 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 치료를 필요로 하는 인간 및, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 토끼, 고양이, 개, 및 다른 포유동물을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는 가축과 같은 비-인간 동물을 보호하거나 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 또한, 인간을 보호하거나 치료하는데 사용될 수 있다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 투여될, 본 발명의 아쥬반트 조성물 및 (또는) 백신은 보호 또는 치료받을 환자에 기초하여 선택될 것이다. 따라서, 당업자에게 이해되는 바와 같이, 동물을 보호 또는 치료하는데 사용되는, 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 인간을 보호 또는 치료하는데 사용되는, 본 발명의 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신과 다를 수 있다.
- <71> 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 경구, 근육내, 정맥내, 피하, 안구내, 비경구, 국소, 질내, 또는 직장 경로를 통해 투여될 수 있다. 소, 돼지 또는 다른 가축 동물에게 투여하기 위해, 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트는 먹이로 투여되거나, 물약제 조성물로서 경구 투여될 수 있다. 특히, 아쥬반트 조성물, 백신 아쥬반트 또는 백신은 근육내, 정맥내 또는 피하 주입될 수 있다.
- <72> 본 발명의 목적에 있어, 치료적 유효량은 항원에 대해 면역 반응을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시키는 양이다. 특히, 치료적 유효량은 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환에 걸리기 쉬운 동물에 있어 면역성을 유발하는 양이다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 치료적 유효량은 사례별로 달라질 것이고, 결정될 것이다. 고려될 요인들은 적당한 투여량의 결정에 대해 아래에서 개관하는 것들과 같다. 예를 들어, 치료적 유효량은, 본 발명에 따라 제조된 다양한 아쥬반트 조성물 또는 백신 제조물을 소에게 테스트하고, 엠. (피.) 해몰리티카로 항원투여했을 때 통계적으로 유의한 수의 소에 있어 면역성을 유발한 조성물 또는 백신 제조물을 선택함으로써, 쉽게 결정될 수 있다. 백신 유발된 면역성은 당업자에게 공지된 바와 같은, 사망률의 감소 또는 부재, 또는 특징적인 폐 손상의 감소 또는 완전한 제거의 부재 또는 최소한의 임상 징후에 의해 반영된 실험적 항원투여에 대한 내성에 의해 측정될 수 있다.
- <73> 전형적으로, 사용될 항미생물제의 투여량 및 양은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 더 효능 있고 오래 지속되는 항미생물제는, 더 짧은 반감기를 갖거나 덜 효능 있는 항생제와 같은 양일 필요는 없다. 사용자를 안내하기 위해, 여기서 우리는 전형적인 투여량 및 간격 시간이 포함된 표들을 제공한다. 사용될 그러한 아쥬반트의 양 및

그 투여 빈도는 또한 본 문서의 나머지 부분에 기재되어 있다. 본 발명을 예시할 뿐, 제한하지는 않음으로써, 한 가지 유형의 항미생물제, 아잘라이드의 특정 추천 투여량이 여기에서 제공된다.

<74> 특히, 아잘라이드 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트는, 공동 투여되든, 동시 투여되든 간에, 그리고 특히 드락신(등록상표)은, 체중 kg 당 약 0.01 mg(mg/kg) 내지 약 20 mg/kg 범위의, 화합물들의 평형 혼합물의 투여량으로 투여될 수 있다. 더욱 특히, 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트는, 공동 투여되든, 동시 투여되든 간에, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위의 투여량으로 투여될 수 있다. 더욱 특히, 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트는, 공동 투여되든, 동시 투여되든 간에, 약 1.25 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg 범위의 투여량으로 투여된다.

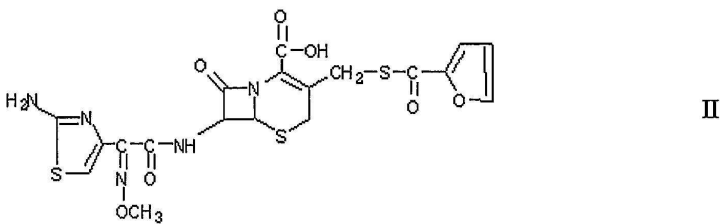
<75> 세프티오푸르는, 본 문서에서 기재된 목적에 특히 적합한, 다른 항생제이다. 이는 표 8, 아래 및 본원의 다른 곳에 열거되어 있고, 특히 그리고 특이적으로 “정의” 부분에서 “세프티오푸르” 아래 기재되어 있다. 세프티오푸르는, 예를 들어, 나트륨 염, 히드로클로라이드 형태 및 결정 유리 산 형태 또는 CCFA로서 기재된 지속성 양태와 같은, 다양한 염 형태 및 결정으로 이용가능한 항생제이다. 지속성 형태는, 긴 반감기를 포함한 그 특성 때문에 아쥬반트로서 작용하기에 특히 적합한 약물 형태이다.

<76> 세프티오푸르에 대한 몇 가지 이름 및 화학식들이 제공된다. 세프티오푸르 히드로클로라이드의 구조는 다음과 같다:



<77>
 <78> 이 화합물은 7-[2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-메톡시이미노]아세트아미도]-3-[(푸르-2-일카르보닐)티오메틸]-3-세팜-4-카르복실산의 결정성 히드로클로라이드 염이다. 이 세팔로스포린 유리 산 화합물은 세프티오푸르라는 일반 명칭으로 알려져 있다. 그 제조 방법은, 본원에 의해 참고문헌으로 인용되고 있는, 문헌 [미국 특허 No. 4,902, 683, Amin et al., 20 February 1990]에 기재되어 있다.

<79> 세프티오푸르 유리 산의 구조는 다음과 같은 화학식 II이다:



<80>
 <81> 이 화합물은 세프티오푸르의 결정성 유리 산 형태이다. 그 제조 방법은, 본원에 의해 참고문헌으로 인용되고 있는, 문헌 [국제 공보 No. WO 94/20505, Dunn et al., 15 Sept. 1994]에 기재되어 있다.

<82> 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트는, 공동 투여되든, 동시 투여되든 간에, 연속적으로, 간헐적으로 또는 단일 투여로서 투여될 수 있다. 당업자는 투여량 및 치료 기간이, 치료되는 대상의 종, 중량 및 상태, 아쥬반트 조성물 및 백신에 대한 개별적인 반응, 및 선택된 특정 투여 경로에 따라 달라질 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 일부 경우에서, 전술한 범위의 하한보다 낮은 수준의 투여량이 치료적으로 효과적일 수 있는 반면에, 다른 경우에는, 더 많은 투여량이 처음에, 하루 동안 투여될 몇몇 작은 투여량들로 분배된다면, 그러한 더 많은 투여량이 임의의 유해한 부작용을 야기시키지 않으면서 사용될 수 있다. 촉진 투여량은, 이어지는 스트레스 또는 노출이 있을 것 같은 경우이면 언제든지, 바람직한 것으로 여겨진다. 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트의 투여 방식은, 공동 투여되든, 동시 투여되든 간에, 숙주에, 공동 투여이든, 동시 투여이든 간에, 아쥬반트 조성물을 전달하는 임의의 적합한 경로일 수 있다. 피하 투여 또는 근육내 주사에 의한 투여가 바람직하다.

<83> 이하의 실시예는 나아가, 본 발명의 조성물 및 방법을 예시한다. 본 발명은 아래에서 제공되는 실시예의 특정 세부사항에 제한되지 않는다고 이해되어야 한다.

<84> 실시예 1

<85> 백신 제조 및 치료

<86> 만료된, 상업적인 만헤이미아 해몰리티카(Mannheimia haemolytica) 백신(뉴욕에 소재하는 화이자사로부터 상업적으로 입수가능한 원샷(등록상표)) 항원을 이들 연구에 모델 항원으로서 사용하였다. 이 항원을 원샷(등록상표) 아쥘반트, 멸균수 또는 툴라스로마이신을 사용하여 재구성하였다. 염수를 음성 대조군으로서 사용하였다. 백신 효능을 혈청학 및 엠. 해몰리티카의 독성 단리체를 이용한 항원투여에 의해 평가하였다. -1일째에 478 파운드의 평균 중량이 측정된 40마리의 송아지를 연구에 이용하였다. 송아지는 류코톡신에 대한 낮은 항체 역가를 갖는 것에 기초하여 선택하였다. 치료 연구군을 표 1에 나타냈다.

표 1

백신 및 처리군

처리군	백신	투여량 (부피)	경로	백신접종 동물 수
T01	식염수	2 ml	SC	10
T02	원샷(등록상표) 백신	2 ml	SC	10
T03	멸균수 중에서 재구성된 원샷(등록상표) 항원	2 ml	SC	10
T04	툴라스로마이신 중에서 재구성된 원샷(등록상표) 항원	5.3 ml	SC	10

<87> 이 연구는, 툴라스로마이신으로 상업적인 만헤이미아 해몰리티카 백신(원샷(등록상표)) 중의 아쥘반트를 대체시킴으로써, 9a-아잘라이드 툴라스로마이신의 아쥘반트 특성을 평가하기 위하여 고안하였다.

<89> 0일째에 각 동물의 목의 왼쪽 측면 상에 피하 주입하였다. 2-ml 투여량의 염수 용액을 T01의 각 동물에게 투여하였다. 원샷(등록상표) 만헤이미아(파스튜렐라) 해몰리티카 박테린-톡소이드(Bacterin-Toxoid)를 원샷(등록상표) 아쥘반트 중에서 재구성하고, T02 송아지에게 투여하였다. 멸균수를 사용하여 백신을 재구성하고, T03 동물에게 투여하였다. 원샷(등록상표) 만헤이미아(파스튜렐라) 해몰리티카 박테린-톡소이드를 툴라스로마이신 중에서 재구성하였다. -1일째에서의 T04 송아지의 평균 체중은 471.1 파운드였다. 5.3 ml 부피의 툴라스로마이신을 백신을 재구성하기 위해, 투여량 당 사용하였고, T04 송아지 각각에 투여하였다.

<90> 이들 연구 동물들을, 랜덤화된 완전한 차단 방법 당 치료에 배분하였다. 차단 요인은 연구 시작 전에 얻어진 류코톡신 혈청 역가에 기초한 것이었다. 혈청학 데이터를 시점에 따라 요약하였다. 분석 전에 역가 값에 로그 변환 $\ln(n+1)$ 을 적용시켰다. 시점 및 처리 사이의 유의한($P \leq 0.05$) 치료 효과 또는 상호작용 효과에 대한 시험 후에, 파라미터 추정의 선형 조합을 연역적으로 사용하였다. 각 시점에서의 처리 사이에서 비교가 이루어졌다. 5% 수준의 유의성($P \leq 0.05$)을 통계적 차이점을 확인하는데 사용하였다. 각 평균 값에 대한 95% 신뢰 구간 또한 계산하였다. 역가 값에 대해, 각 샘플링 시점에서의 기하 평균을, $\ln(\text{역가 값} + 1)$ 의 최소 제곱 평균으로부터 계산하였다.

<91> 실시예 2

<92> 백신접종 후 혈청학

<93> 혈청 항-류코톡신 항체를 백신접종 후 모니터링하였다(표2; 도 1을 참조). 백신접종 후, IgG의 ng으로 된 항-류코톡신 평균 항체 수준(문헌 [Confer, et al., "Serum antibody responses of cattle to iron-regulated outer membrane proteins of *Pasteurella haemolytica* A1" Vet Immunol Immunopathol Vol. 47, pp 101-110 (1995)]을 참조)은 T02 및 T04 모두에서, 대조군에 비해, 7일째까지 상당히 증가하였고, 연구 기간 내내 높게 유지되었다($P \leq 0.05$). 14 및 21일째에, T04 평균 항-류코톡신 항체는 T02의 것들보다 상당히 더 높았다($P \leq 0.05$). 비록 평균 항체 수준은 연구 나머지 기간 동안 T02에 비해, T04에서 더 높게 유지되었지만, 두 군 사이

의 차이는 감소하였다. T01에서의 항-류코톡신 항체 수준은 연구 기간 동안 비교적 변하지 않았다. T03에서의 항체 수준은 임의의 샘플링 날에서의 T01 수준과 많이 다르지 않았다($P > 0.05$).

<94> 항-전체 세포 항체를 또한 모니터링하였다(표 3 및 도 2). 7 및 14일째에, T02 및 T04의 IgG의 ng으로 된 항-전체 세포 항체 수준은 T01에 비해 상당히 높았다($P \leq 0.05$). T04에 대한 평균 항체 수준은 연구 나머지 기간 동안 T01 평균 보다 더 높게 유지되었다($P \leq 0.05$). 14 및 21일째에, T04 평균 항체 수준은 T02의 것들보다 상당히 더 높았다($P \leq 0.05$). 항-류코톡신 항체 수준으로 관찰한 바와 같이, T02 및 T04 전체 세포 항체 수준 사이의 차이는, 연구 나머지 기간 동안 감소하였다. T01의 평균 항체 수준은 연구 기간 동안 약간 증가하였다. T03의 전체 세포 항체 수준은 임의의 샘플링 날에서의 T01 수준과 많이 다르지 않았다($P > 0.05$).

표 2

각 처리군에 대한 항-류코톡신 항체 역가의 기하 평균

처리군	연구 일				
	0	7	14	21	28
T01	0.122 ^a	0.141 ^a	0.127 ^a	0.263 ^a	0.201 ^a
T02	0.131 ^a	0.573 ^b	0.892 ^b	0.778 ^b	0.701 ^b
T03	0.101 ^a	0.263 ^{ab}	0.388 ^a	0.468 ^{ab}	0.293 ^a
T04	0.114 ^a	0.479 ^b	1.542 ^c	1.382 ^c	1.078 ^b

윗첨자가 서로 다른 컬럼 내 평균값들은 서로 매우 차이가 남 ($P \leq 0.05$).

<95>

표 3

각 처리군에 대한 항-전체 세포 항체 역가의 최소 제곱 평균

처리군	연구 일				
	0	7	14	21	28
T01	0.149 ^a	0.154 ^a	0.164 ^a	0.222 ^a	0.249 ^a
T02	0.125 ^a	0.399 ^b	0.562 ^b	0.541 ^a	0.524 ^{ab}
T03	0.158 ^a	0.262 ^{ab}	0.320 ^{ab}	0.382 ^a	0.208 ^a
T04	0.151 ^a	0.413 ^b	1.236 ^c	1.180 ^b	0.907 ^b

윗첨자가 서로 다른 컬럼 내 평균값들은 서로 매우 차이가 남 ($P \leq 0.05$)

<96>

<97>

실시예 3

<98>

항원투여 후 임상 관찰

<99>

백신접종 항원투여에 대해, 5 ml의 엠. 해몰리티카(오클라호마 주 균주) 독성 배양물을, 경흉부 주입에 의해, 연구 34일째에 각 송아지(송아지 당 배양액 10 ml)의 좌우 꼬리쪽 폐엽 내로 투여하였다. 접종원은 약 5.6×10^8 CFU/ml을 함유하였다.

<100>

임상 스코어(첨부 2)를, 33일째에 항원투여하기 전에, 그리고 연구 기간 동안 날마다 한 번씩 평가하였다. 이들 스코어들은 태도 및 호흡 운동의 평가를 반영하였다. 각 평가에 대해 하나 이상의 임상 스코어가 >0인, 항원투여 후 날들의 최소 제곱 평균 백분율을 표 4에 요약하였다. 비록 T04가 가장 낮았지만($P > 0.05$), 태도에 대한 평균 백분율은 군들에서 서로 다르지 않았다. 호흡 운동 스코어가 >0인 날들의 백분율은, 다른 군들과 비교했을 때, T04에서 상당히 낮았다($P \leq 0.05$).

표 4

임상 정후에 의한 임상 스코어가 >0인 항원투여 후 날들의 폐소 계급 평균

처리군	임상 정후 연구 일 %	
	태도	호흡 운동
T01	63.1	48.2 ^a
T02	56.4	45.8 ^a
T03	52.7	48.9 ^a
T04	41.6	19.4 ^b

숫자가 서로 다른 컬럼 내 평균값들은 서로 매우 차이가 남 ($P \leq 0.05$).

<101>

<102>

각 군에 있어서의 폐 결절의 평균 백분율을 표 5에 요약하였다. T01의 한 동물이, 항원투여의 결과로서의 폐출혈로 인해 항원투여 후 곧바로 죽었고; 따라서 그 폐 손상 데이터는 분석에서 제외하였다. T03의 한 동물이, 심각한 폐렴으로 인해, 37일째에 죽은 것으로 발견되었지만, 부검하였고, 그 폐 데이터를 다른 동물들로부터의 데이터와 함께 분석하였다. 처리군들 사이에 유의한 차이점은 없었다($P > 0.05$). T02 및 T04 모두 대조군에 비해 더 적은 폐 손상을 갖고 있던 반면에, T03은 손상이 증가되었다.

표 5

폐 손상 백분율의 폐소 계급 평균

처리군	n	폐 손상 백분율의 폐소 계급 평균	폐 손상 백분율 범위
T01	9	12.8	3.6-30.0
T02	10	10.0	4.6-32.8
T03	10	21.2	8.8-61.8
T04	10	9.1	2.5-31.5

<103>

<104>

항원투여 후, 모든 군의 동물들은 전형적인 호흡기 질환의 증상을 보였다. 트라스로마이신과 함께 완전한 백신 또는 항원을 받은 군들은 대조군에 비해, 더 적은 폐 손상을 가지고 있었다. 아쥬반트 없이 항원만을 받은 군은 다른 군들에 비해 폐 손상이 증가해 있었다. 트라스로마이신은 원샷(등록상표) 백신 중의 아쥬반트를 효과적으로 대체하는 것으로 보이며, 이는 트라스로마이신의 아쥬반트 기능을 보여준다.

표 6-첨부

<105>

임상 스코어링 시스템

임상 평가	임상 스코어
태도	<p>0 = 정상. 경계하고, 활발하고, 서 있고, 움직이고, 자극에 빠르고 안정적으로 반응하고, 주위환경에 대해 연속적인 관심을 보임</p> <p>1 = 경미. 둔감하고 졸리고, 서 있고, 움직이고, 자극에 느리고 불안정하게 반응하고, 머리를 떨구고, 가끔 누워 있음</p> <p>2 = 중간. 자주 눕는 경향, 둔감하고 졸리고, 서 있고, 움직이고, 자극에 불안정하고 마지못해 반응하고, 고개를 떨구고, 비틀거리고, 주위환경에 거의 관심을 보이지 않음</p> <p>3 = 심각. 드러눕거나, 자극에 반응을 전혀 또는 거의 보이지 않거나, 어렵게 서 있거나/움직임. 인도적인 이유로 동물을 안락사시켜야 함.</p>
호흡 운동	<p>0 = 정상. 호흡이 얇고, 대부분 흥부성임(약 10 피트 거리에서 보기 어려움).</p> <p>1 = 경미. 호흡이 깊고, 주로 복식임. (약 10 피트 거리에서 쉽게 볼 수 있음).</p> <p>2 = 현저. 호흡이 힘들고, 전체적으로 복식임.</p> <p>3 = 심각. 호흡이 매우 힘들거나 숨쉬는 동안 끙끙댐. 인도적인 이유로 동물을 안락사시켜야 함.</p>

<106> 결론

<107> 실시예 1-4에 의해 예시된 바와 같이, T04는, 모두가 항원에 대한 면역 반응의 지표인, 높은 항체 생산, 좋은 태도 및 호흡 운동, 및 적은 폐 손상을 보이는 T02보다 낫지는 않더라도, 그만큼 우수하다. 툴라스로마이신의 아주반트 특성의 추가적인 확증은 T04 결과를 T03 결과에 대해 비교함으로써 예시된다. 더욱 추가적인 확증은 같은 시간 동안(T02 및 T04에 비해) 항체 생성에 있어 변화가 거의 내지 전혀 없다는 것을 보여주는, T01 및 T03 항체 결과에서 발견된다.

<108> 실시예 5

<109> 아잘라이드 제조

<110> 조성물 mL 당 화합물 I 및 II로 된 100 mg의 평형 혼합물을 함유하는, 천 리터의 주입가능한 제약학적 조성물을 다음과 같이 제조하였다.

<111> 약 400 리터의 주입수(미국 약전(USP)/유럽 약전(Ph. Eur.) 등급)를 스테인레스 스틸 배합 용기에 추가하였다. 질소(미국 국내 처방집(NF)/Ph. Eur. 등급)를 물을 통해 버블링시키고, 교반을 시작하였다. 질소(NF/Ph. Eur. 등급)를 또한, 오버레이(overlay)로서 사용하여, 제조 공정 동안 화합물 용기 내 용액의 산소 노출을 감소시켰다. 마지막 샘플링 및 부피 점검 동안을 제외한 제조 공정 동안, 용액을 교반하였다. 19.2 kg의 무수 시트르산(USP/Ph. Eur. 등급)을 물에 추가하였다. 얻어지는 혼합물을, 산이 용해될 때까지 교반하였다. 7.8 kg의 농축 염산(NF/Ph. Eur. 등급)을 혼합물에 추가하고, 분산시켰다. 99:1을 넘는 비율로 된 화합물 I 및 화합물 II 약 97% 및 하나 이상의 불순물 약 3%를 함유하는 103.0 kg의 혼합물을 약 1시간에 걸쳐 교반하는 혼합물에 추가하였다. 용액에 추가된 화합물 I 및 II의 전체량은 100.0 kg이었다. 화합물 I, 화합물 II의 혼합물, 및 나타나는 하나 이상의 불순물의 용해가 완료될 때까지, 제제를 교반하였다. 용해가 완료되는 것으로 보인 후 약 1 시간 동안 교반을 계속했다. 총 0.25 kg의 농축 염산(NF/Ph. Eur. 등급)을 몇 번에 걸쳐 추가함으로써, 얻어지는 용액의 pH를 7.0 ± 0.3으로 조정하였다. 상승된 온도에서 화합물 I 및 화합물 II의 평형이 이루어졌다. 용액의 온도를 약 15분 동안에 60 ± 3°C로 올렸다. 용액을 약 120분 동안 60 ± 3°C로 유지시켰다. 이 기간의 끝날 때, 화합물 I의 화합물 II에 대한 비율은, HPLC에 의해 결정하였을 때 약 90:10이었다. 그리고 나서, 용액을 약 45분 동안에 약 25°C로 냉각시켰다. 500 kg의 프로필렌 글리콜(USP/Ph. Eur. 등급)을 용액에 추가하고 분산시켰다. 질소(NF/Ph. Eur. 등급)를 용액을 통해 버블링시켰다. 5.0 kg의 모노티오글리세롤(NF 등급)을 용액에 추가하고 분산시켰다. 10.5 kg의 농축 염산(NF/Ph. Eur. 등급)을 혼합물에 추가하고 분산시켰다. 약 0.85 kg의 농축 염산(NF/Ph. Eur. 등급)을 여러 번에 걸쳐 부가시킴으로써, 용액의 pH를 5.4 ± 0.3으로 조정하였다. 충분한 주입수(USP/Ph. Eur. 등급)를 추가하여, 1000 리터의 최종 부피를 생성하였다. 얻어지는 조성물은, 조성물 mL 당 100 mg의 화합물 I 및 II의 평형화된 혼합물, 조성물 mL 당 500 mg의 프로필렌 글리콜, 조성물 mL 당 5.0 mg의 모노티오글리세롤, 및 조성물 mL 당 19.2 mg(0.100 밀리몰)의 시트르산을 함유하였다.

<112> 조성물을 0.2 마이크론 밀리포어 밀리가드(Millipore Milligard)(미국 메사추세츠주 빌레리카에 소재한 밀리포어(Millipore)사) 프리-필터를 통해, 스테인레스 스틸 리시빙 탱크 내로 여과하고, 약 60시간 동안 유지시켰다. 조성물을 여유 있는 0.2 마이크론 밀리포어 듀라포어(Millipore Durapore)(프랑스 몰생에 소재하는 밀리포어(Millipore SA)사) 멸균 필터를 통해 여과시킴으로써 멸균시켰다. 멸균 필터를 122°C에서 45분 동안 습열 오토클레이브시킴으로써 멸균시켰다. 필터를, 멸균시키기 전 그리고 용액 여과에 사용하고 나서, 버블링 점 및 확산 시험 방법을 둘 다 이용하여, 일체성에 대해 시험하였다. 20 mL의 플린트, I형 유리 혈청 바이알(프랑스의 메르 레 뱅에 소재한 생 고뱅 데 중퀘레(Saint Gobain des Jonquieres)사)를 멸균시키고, 350°C로 맞추어진 건열 터널 중에서 발열원을 제거하였다. 최소 노출 시간은 31분이었다. 다이코 플루오로 레진-디(Daikyo Fluoro Resin-D)(일본 도쿄에 소재한 다이코-세이코(Daikyo-Seiko)사)로 코팅된 20 mm 클로로부틸 고무 종결제를, 세정하고, 124°C에서 60분 동안 습열 오토클레이브에 의해 멸균시킴으로써 발열원을 제거하였다. 20 mL 바이알의 1444 각각을 멸균 조건 하에서, 20.6 mL의 얻어지는 조성물로 채웠다. 각 바이알은 2.06 g의 화합물 I 및 II의 평형 혼합물을 함유하였다. 바이알 윗공간을 질소로 플러싱하고, 바이알을 종결제 및 적절한 알루미늄 오버실(overseal)(벨기에 알켄에 소재한 헬벳 파마(Helvoet Pharma)사)로 밀봉하였다. 500 mL 플린트, I형 유리 혈청 바이알(프랑스의 메르 레 뱅에 소재한 생 고뱅 데 중퀘레사)을 멸균시키고, 350°C로 맞추어진 건열 터널 중에서 발열원을 제거하였다. 최소 노출 시간은 38분이었다. 다이코 플루오로 레진-디(일본 도쿄에 소재한 다이코-세이코사)로 코팅된 32 mm 클로로부틸 고무 종결제를, 세정하고, 124°C에서 60분 동안 습열 오토클레이브에 의해 멸균시킴으로써 발열원을 제거하였다. 500 mL 바이알의 1537 각각을 멸균 조건 하에서, 510 mL의 얻어지는 조성물로 채웠다. 각 바이알은 51.0 g의 화합물 I 및 II의 평형 혼합물을 함유하였다. 바이알 윗공간을 질

소로 플러싱하고, 바이알을 종결제 및 적절한 알루미늄 오버실(벨기에 알켄에 소재한 헬벳 파마사)로 밀봉하였다.

<113> 부가적인 항미생물제

<114> 위에서 제공된 실시예 뿐 아니라, 수많은 다른 항미생물제들이 본 발명의 항미생물제 성분으로서 사용되는데 적합하고, 자세하게 아래에서 기재되어 있다. 아래에서 기재된 약제에 대해, 약제의 양 및 그 투여의 지속기간은 쉽게 결정될 수 있다. 효과가 짧은 기간 동안 나타나는 항미생물제는 전형적으로, 더 자주 그리고 더 긴 지속시간으로 주어질 필요가 있을 것이다. 반감기가 더 긴 항미생물제는 덜 자주 투여될 수 있다. 동물 및 인간 모두에 대해 아래에서 제공되는 투여량 범위는 아췌반트에 대한 효과적인 투여에 대한 지침을 제공할 것이다. 그람-양성 및 그람-음성 항생제 모두 본 기재 내에 포함되어 있다.

<115> 비-인간 동물에 전형적으로 주어지는 항미생물제:

표 7

페남 페니실린:

약물	투여량 (IU/kg 또는 mg/kg)	경로	간격 (시간)
페니실린 G, 나트륨 수성	15,000-20000 IU/kg	IM, IV	6-8
프로카인 페니실린 G	25,000 IU/kg	IM	24
벤자틴 페니실린	40,000 IU/kg	IM	72
페니실린 V	10 mg/kg	경구	6-8
클록사실린	15-25 mg/kg	경구	6-8
디클록사실린			
메티실린			
옥사실린			
암피실린 나트륨	10-20 mg/kg	IM, IV	6-8
암피실린 (헥타실린)	10-20 mg/kg	경구	8
아목시실린	10-20 mg/kg	경구	8-12
아목시실린	10 mg/kg	IM(SC)	12
아목시실린 지속성	15 mg/kg	IM	48
아목시실린 삼수화물	10-20 mg/kg	IM	12
피밤피실린	25 mg/kg	경구	12
카르바니실린, 인다닐 나트륨	33 mg/kg	경구	6-8
카르바니실린	33 mg/kg	IM, IV	6-8
피페라실린	50 mg/kg	IV(IM)	8
티카르실린	25-40 mg/kg	IV(IM, SC)	8
우레이도페니실린			
트리카르실린			
드클로실린			
테모실린			
나프시린			
아미노벤질페니실리우스			
메실리남			
카트복시페니실린			

<116>

표 8

세팔로스포린 - 세팔로스포린, 비경구 투여(IV, IM, SC),

약물	투여량 (mg/kg)	종	경로	간격 (시간)
세프라딘	22	개, 고양이		6-8
세팔로틴	20-40	개, 고양이		6-8
세파졸린	15-30	개, 고양이		12
세파피린	20	말		8
세파졸린	15-20	말		8
세팔렉신	10	말		8-12
세파졸린	15-20	소, 양		12
세파피린	10	소, 양		8-12

경구 세팔로스포린

세파드록실	22	개, 고양이		12
기타	10-15	개, 고양이		8
세파드록실	25	소 (전반추동물 (preruminant))		12
세파클로르	3.5	소 (전반추동물)		12
세파드린	7	소 (전반추동물)		12
세파드록실	20-40	말		8

기타 비경구 세팔로스포린

세포탁심	20-40	개, 고양이	III	8
세포탁심	20-40	개, 고양이	SC	12
세포페라존	20-25	개, 고양이	IV, IM	6-8
세록시틴	15-30	개, 고양이	IV, IM, SC	6-8
세프티오프트	2.2	개, 고양이	III	24
세프티존심	25-40	개, 고양이	IV, IM	8-12
세프트리악손	25	개, 고양이	IV, IM	12-24
세푸록심				
악세틸	10-15	개, 고양이	PO	8-12
세푸록심	10-15	개, 고양이	IV	8-12
세프티오프트	1-2.2	소	II	24
세프퀴놀	1	소	II	24
세포탁심	20-40	염소	IV, IM	12
세포탁심	20-30	말	IV	6-8
세록시틴	20	말	IV, IM	8
세프티오프트	2.2	말	II	12-24
세프트리악손	25	말	IV, IM	12 (성체 야님?)
세프티오프트	2.2	돼지	II	24

항슈도모나스 비경구 세팔로스포린

세포페라존	30	개, 고양이	II	6-8
세프타지딤	25-50	개, 고양이	II	8-12
세포페라존	30	소	II	6-8
세프타지딤	20-40	소	IV	12-24
세포페라존	30	말 (주의)	II	6-8
세프타지딤	25-50	말 (주의)	II	8-12

클라불라산, 숯박탐, 타조박탐에 의해 갱화된 페니실린

클라불라나이트-아목시실린	12.5-20	개, 고양이	PO	8-12
	10	개, 고양이	SC	8
	7	소	IM	12-24
	5-10	전반추동물	PO	12
	8.7%	양	IM	12-24
클라불라나이트-티카르실린	40-60	개, 고양이	V	6-8
	50	말	V	6
숯박탐-암피실린	10	소	IM	24
피페라실린-타조박탐	4	개, 고양이	V	6

표 9

아미노글리코시드 및 아미노시클리톨

약물	투여량 (mg/kg)	종	경로	간격 (시간)
아미카신 ^b	21	말 개, 고양이	IM(IV) ^b	24
	15-20		IM, SC	24
아프라마이신	20	장 감염 소, 돼지(swine)에만 투여	PO	12
	20		IM	24
첸타마이신	7-10		IM, SC(IV)	24
카나마이신	10	장 감염	PO	6
	18		IM, SC	24
네오마이신	10	장 감염	PO	6
스펙토마이신	20-40	장 감염 소, 돼지(pig)	PO	8
	20-30		IM, SC	12
스트렙토마이신	20		IM	24
토브라마이신	6		IM, SC(IV)	24

<118>

표 10

린코사미드, 플리로무틸리움, 클로람페니콜 및 마크롤리드

린코사미드 - 린코마이신, 클린다마이신 및 피플리마이신 플리로무틸린 - 티아몰린, 발네몰린 클로람페니콜, 티아페니콜, 및 플로르페니칼 마크롤리드 - 에리스로마이신, 틸라신, 스피라마이신, 틸미코신, 루시트로마이신 아지스로마이신, 클라리스로마이신, 케롤리드, 및 볼라스로마이신 또한 위에서 기재되어 있음.

<119>

표 11

동물에 있어서의 테트라사이클린

약물	투여량 (mg/kg)	종	경로	간격 (시간)
테트라사이클린	10	개 및 고양이	IV, IM	12
옥시테트라사이클린				
독시사이클린	5-10	말	IV (IM이 아님)	12
테트라사이클린	10		IV	12
옥시테트라사이클린	3-5		IV	12
테트라사이클린, 옥시테트라사이클린	10	반추동물	IV, IM	12-24
지속성	20		IM	48
테트라사이클린	10-20	돼지(pig)	IM	12-24
테트라사이클린, 옥시테트라사이클린			IM	48
지속성			IM	48
테트라사이클린	15	돼지(swine) 200-800 ppm	IM	6-8
테트라사이클린 HCl	20		IM	8-12
옥시테트라사이클린 HCl	20			12
미노사이클린 HCl	5	돼지(swine) 200-250 ppm		12
독시사이클린 히클레이트	5			12

<120>

표 12

동물에 있어서의 숄폰아미드

약물	투여량 (mg/kg)	종	경로	간격 (시간)
속효성 숄파디아진 숄파메타진, 트리숄파피리미딘 (삼중 숄파)	50-60	소	IV, PO	12
숄파메톡사졸	50		PO	12
중간형	27.5		PO, IV, IM, SC	24
숄파디메톡신 (시방형, 소)	137.5		PO	96
숄파디아진	50		PO, IV	12
숄피속사졸	50		PO	8
프탈릴숄파티아졸	100		PO (장-활성)	12
특별-용도 살리실아졸숄파피리딘	25		PO	12
실버 숄파디아진			국소	

<121>

표 13

플루오로퀴놀론

엔로플록사신	개, 고양이, 닭, 칠면조, 송아지, 말, 돼지 (pig)
오르비플록사신	개, 고양이
디플록사신	개, 닭, 칠면조
다노플록사신	소, 돼지 (pig)
마르보플록사신	개, 고양이, 돼지 (pig), 소
사라플록사신	닭, 칠면조

인간에게 전형적으로 주어지는 항미생물제:

<122>

표 14

특이적으로, 우리는 아미카신, 젠타마이신, 스펙티노마이신, 토브라마이신, 이미페넴, 메로페넴, 세파드루실, 세파졸린, 세팔렉신, 세파클로르, 세포테탄, 세폭시탄, 세프프로질, 세푸록심, 로라카르베프, 세프디니르, 세픽심, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지덤, 세프티부텐, 세프토족심, 세프트리아손, 세페핌, 아지스로마이신, 클라리스로마이신, 디리스로마이신, 페니실린 G, 클록사실린, 디클록사실린, 나프실린, 옥사실린, 아목시실린, 아목시실린, 암피실린, 메즐로실린, 피페라실린, 날리딕산, 시프로플록사신, 에녹사신, 로메플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 스파르플록사신, 알라트로플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 트리메토프림, 숄피속사졸, 숄파메톡사졸, 독시사이클린, 미노사이클린, 테트라사이클린, 아즈트레오남, 클로람페니콜, 클린다마이신, 퀴누프리스틴, 포스포마이신, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 리팜핀, 트리메토프림, 및 반코마이신을 기재하고 있다. 이들 모두는 공지되어 있다. 이들은 상업적으로 입수가능하거나 문헌 [PHYSICIANS' DESK REFERENCE, the 53rd Edition (1999)] 및 [the US FDA's Orange book]에 인용된 참고문헌들에 따라 제조될 수 있다.

<123>

<124>

"그램-양성 항생제"라는 용어는 그람-양성 박테리아 유기체에 대해 활성인 항미생물제를 의미한다. "그램-음성 항생제"라는 용어는 그람-음성 박테리아 유기체에 대해 활성인 항미생물제를 의미한다.

표 15a

화학식 I의 화합물과의 병용요법으로 사용될 수 있는 그람-양성 항생제

약제	로(Lo) 투여량	하이(Hi) 투여량	STD 투여량
아미노글리코사이드			
아미카신			15 mg/kg/일
젠타마이신	1 mg/kg/일	5 mg/kg/일	
스펙티노마이신	.5 mg/kg	2.5 mg/kg	
토브라마이신	1 mg/kg/일	5 mg/kg/일	40 mg/kg
	.5 mg/kg/일	5 mg/kg/일	

<125>

표 15b

페넴			
이미페넴/실라스타틴	62.5 mg	1 g	
메로페넴	6.25 mg/kg	25 mg/kg	40 mg/kg
	.5 mg/kg	2.5 mg/kg	
1세대 세프(CEPH)			
세파드록실	.25 g/일	2 g/일	30 mg/kg/일
세파졸린	62.5 mg	1.5 g	
	6.25 mg/kg/일	100 mg/kg/일	
세팔렉신	62.5 mg	500 mg	
	6.25 mg/kg/일	50 mg/kg/일	
2세대 세프			
세파클로르	62.5 mg	500 mg	
	5 mg/kg/일	40 mg/kg/일	
세포테탄	0.125 g	3 g	
	10 mg/kg/일	80 mg/kg/일	
세폭시틴	.25 g	3 g	
	20 mg/kg/일	160 mg/kg/일	
세프프로질	62.5 mg	500 mg	
	1.87 mg/kg/투여	15 mg/kg/일	
세푸록심	187.5 mg	3 g	
	31.25 mg	500 mg	
	12.5 mg/kg/일	150 mg/kg/일	
	31.25 mg/kg/일	500 mg/kg/일	
로라카르베프	50 mg	400 mg	
	3.75 mg/kg/일	500 mg/kg/일	
3세대 세프			
세프디나르	75 mg		600 mg
세픽심	50 mg		400 mg
세포페라존	.5 g/일	12 g/일	
	25 mg/kg/일	150 mg/kg/일	
세포탁심	.25 g	2 g	
	12.5 mg/kg/투여	300 mg/kg/일	
세프포독심	25 mg	400 mg	10 mg/kg/일
세프타지덤	62.5 mg	2 g q8	
	25 mg/kg/일	150 mg/kg/일	
세프티부텐	2.25 mg/kg	400 mg	400 mg
세프토죽심	.25 g	4 g	
	12.5 mg/kg/일	200 mg/kg/일	
세프트리악손	31.25 mg	2 g	
	12.5 mg/kg/일	100 mg/kg/일	
4세대 세프			
세페핌	0.125 g	2 g	
	12.5 mg/kg	50 mg/kg q8	

<126>

표 15c

마크롤리드			
아지스로마이신	62.5 mg	500 mg	
	62.5 mg	500 mg	
클라리스로마이신	62.5 mg	500 mg	7.5 mg/kg/일
디리트로마이신			500 mg
1세대 펜(PEN)			
페니실린 G	2백만 유닛/일	3천만 유닛/일	
	2000 유닛/kg/일	400,000 유닛/kg/일	
2세대 펜			
클록사실린	62.5 mg	500 mg	
	12.5 mg/kg/일	100 mg/kg/일	
디클록사실린	31.25 mg	500 mg	
	3.125 mg/kg/일	100 mg/kg/일	
나프실린	125 mg	2 g	
	2.5 mg/kg	25 mg/kg	
옥사실린	62.5 mg	2 g	
	125 mg	1000 mg	
	25 mg/kg/일	200 mg/kg/일	
	12.5 mg/kg/일	100 mg/kg/일	
3세대 펜			
아목시실린	62.5 mg	875 mg	
	5 mg/kg/일	45 mg/kg	
아목시실린/클라불란산	62.5 mg	875 mg	
	6.25 mg/kg/일	45 mg/kg/일	
암피실린	62.5 mg	12 g일 q4	
	6.25 mg/kg/일	300 mg/kg/일	
암피실린/술박탐	0.375 g	3 g	300 mg/kg/일
4세대 펜			
메즐로실린	0.375 g	4 g	75 mg/kg
피페라실린	1.5 g/일	24 g/일	
	25 mg/kg/일	300 mg/kg/일	
피페라실린/타조박탐			240 mg/kg/일
티카르실린	.25 g	4 g	
	12.5 mg/kg/일	300 mg/kg/일	
티카르실린/클라불라네이트	50 mg/kg/일	300 mg/kg/일	
	0.775 g	3.1 g	
1세대 퀴놀론			
날리딕산			55 mg/kg/일
2세대 퀴놀론			
시프로플록사신	50 mg	750 mg	
	2.5 mg/kg/투여	15 mg/kg/투여	
	62.5 mg	750 mg	
	2.5 mg/kg/투여	15 mg/kg/투여	
에녹사신	50 mg	400 mg	
로메플록사신			400 mg
노르플록사신			400 mg
오픈플록사신	50 mg	400 mg	

<127>

표 15d

3세대 퀴놀론			
레보플록사신	62.5 mg	750 mg	
스파르플록사신	50 mg	400 mg	
4세대 퀴놀론			
알라트로플록사신	50 mg	300 mg	
가티플록사신	50 mg	400 mg	
목시플록사신			400 mg
술과			
트리메토프림 / 술폰아메톡사졸	15 mg 3.75 mg/일	800 mg 150 mg/일	
술폰속사졸	18.75 mg	150 mg	
술폰아메톡사졸	.25 g	2 g	
테트라사이클린			
독시사이클린	5 mg	100 mg	
미노사이클린	25 mg	200 mg	
테트라사이클린	62.5 mg	500 mg	
기타			
클로람페니콜	12.5 mg/kg/일	100 mg/kg/일	
클린다마이신	150 mg	900 mg	
	37.5 mg	450 mg	
	5 mg/kg/일	40 mg/kg/일	
	2 mg/kg/일	25 mg/kg/일	
퀴누프리스틴 / 달포프리스틴	1.875 mg/kg	7.5 mg/kg q8	
			3 g
포스포마이신			
니트로푸란토인	12.5 mg	100 mg	
	1.25 mg/kg/일	7 mg/kg/일	
리팜핀	2.5 mg/kg	600 mg/kg	
	2.5 mg/kg	600 mg/kg	
트리메토프림	25 mg	200 mg	10 mg/kg/일
반코마이신			1 g
	2.5 mg/kg q6	15 mg/kg q8	

<128>

<129>

그램-양성 및 그람-음성 유기체에 의해 야기되는 감염성 질환과 싸움에 있어, 화학식 I의 화합물은 그람-음성 유기체에 대해 활성인 다른 항생제와 조합하여 사용될 수 있다. 그러한 그람-음성 항생제의 예가 표 2에 열거되어 있다. 일부 그람-음성 항생제는 또한, 그람-양성 유기체에 대해 활성을 가질 수 있다.

표 16a

약제	로(L0) 투여량	하이(HI) 투여량	STD 투여량
아미노글리코사이드			
아미카신			15 mg/kg/일
젠타마이신	0.75 mg/kg/일 0.5 mg/kg	5 mg/kg/일 2.5 mg/kg	
스펙티노마이신			40 mg/kg
토브라마이신	0.75 mg/kg/일 0.5 mg/kg/일	5 mg/kg/일 5 mg/kg/일	
페넴			
이미페넴/실라스타틴	62.5 mg 6.25 mg/kg	1 g 25 mg/kg	
메로페넴			40 mg/kg
0.5 mg/kg		2.5 mg/kg	
2세대 세프			
세파클로르	62.5 mg 5 mg/kg/일	500 mg 40 mg/kg/일	
세포테탄	0.125 g 10 mg/kg/일	3 g 80 mg/kg/일	
세폭시틴	0.25 g 20 mg/kg/일	3 g 160 mg/kg/일	
세프프로질	62.5 mg 1.875 mg/kg/투여	500 mg 15 mg/kg/일	
세푸록심	187.5 mg 31.25 mg 12.5 mg/kg/일 31.25 mg/kg/일	3 g 500 mg 150 mg/kg/일 500 mg/kg/일	
로라카르베프	50 mg 3.75 mg/kg/일	400 mg 500 mg/kg/일	
3세대 세프			
세프디나르	75 mg		600 mg qd
세픽심	50 mg		400 mg
세포페라존	0.25 g/일 25 mg/kg/일	12 g/일 150 mg/kg/일	
세포탁심	0.25 g 12.5 mg/kg/투여	2 g 300 mg/kg/일	
세프포독심	25 mg	400 mg	10 mg/kg/일
세프타지덤	62.5 mg 25 mg/kg/일	2 g q8 150 mg/kg/일	
세프티부텐	2.25 mg/kg	400 mg	400 mg
세프토족심	0.25 g 12.5 mg/kg/일	4 g 200 mg/kg/일	
세프트리악손	31.25 mg 12.5 mg/kg/일	2 g 100 mg/kg/일	
4세대 세프			
세페핌	0.125 g 12.5 mg/kg	2 g 50 mg/kg q8	

<130>

표 16b

마크롤리드			
아지스로마이신	62.5 mg	500 mg	
클라리스로마이신	62.5 mg	500 mg	7.5 mg/kg/일
디리트로마이신	62.5 mg	500 mg	500 mg
3세대 퀴놀론			
아목시실린	62.5 mg	875 mg	
아목시실린/클라불라산	5 mg/kg/일 62.5 mg	45 mg/kg 875 mg	
암피실린	6.25 mg/kg/일 62.5 mg	45 mg/kg/일 12 g일 q4	
암피실린/술박탐	6.25 mg/kg/일 0.375 g	300 mg/kg/일 3 g	300 mg/kg/일
4세대 퀴놀론			
메글로실린	0.375 g	4 g	75 mg/kg
피페라실린	1.5 g/일 25 mg/kg/일	24 g/일 300 mg/kg/일	
피페라실린/타조박탐			240 mg/kg/일
티카르실린	0.25 g 12.5 mg/kg/일	4 g 300 mg/kg/일	
티카르실린/클라불라네이트	50 mg/kg/일 0.775 g	300 mg/kg/일 3.1 g	
1세대 퀴놀론			
날리딕산			55 mg/kg/일
2세대 퀴놀론			
시프로플록사신	50 mg 2.5 mg/kg/투여 62.5 mg 2.5 mg/kg/투여	750 mg 15 mg/kg/투여 750 mg 15 mg/kg/투여	
에녹사신	50 mg	400 mg	
로메플록사신			400 mg
노르플록사신			400 mg
오플록사신	50 mg	400 mg	
3세대 퀴놀론			
레보플록사신	62.5 mg	750 mg	
스파르플록사신	50 mg	400 mg	
4세대 퀴놀론			
알라트로플록사신	50 mg	300 mg	
가티플록사신	50 mg	400 mg	
목시플록사신			400 mg
슈파			
트리메토프림 / 술포메톡사졸	15/200 mg 3.75 mg/일	150 mg/일	
술포속사졸	18.75 mg	150 mg	
술포메톡사졸	0.25 g	2 g	

<131>

표 16c

테트라사이클린			
독시사이클린	5 mg	100 mg	
미노사이클린	25 mg	200 mg	
테트라사이클린	62.5 mg	500 mg	
기타			
클로람페니콜	12.5 mg/kg/일	100 mg/kg/일	
아스트레오남	125 mg 37.5 mg	2 g 450 mg	
	5 mg/kg/일 2 mg/kg/일	40 mg/kg/일 25 mg/kg/일	
포스포마이신			3 g
니트로푸란토인	12.5 mg 1.25 mg/kg/일	100 mg 7 mg/kg/일	
	2.5 mg/kg	600 mg/kg	
트리메토프림	25 mg	200 mg	10 mg/kg/일

<132>

<133>

표 15 및 16에서, “로(Lo) 투여량” 이라는 용어는 본 발명의 조합 요법을 위한 낮은 추천 투여량을 의미한다. 치료되는 대상 각각의 요구 조건 및 박테리아 감염의 심각성에 따라 더 낮게 조정될 수 있다. 가능한 최저 투여량은, 본 발명의 화학식 I 화합물과 조합되는 경우, 0.1 mg일 수 있다. “하이(Hi) 투여량” 이라는 용어는 조합 요법에서 추천되는 최고 투여량을 의미한다. 이하에서, 미국 표준에 따라 변경될 수 있다. “Std 투여량” 이라는 용어는 본 발명의 조합 요법을 위한 표준적인 추천 투여량을 의미한다. 치료되는 대상 각각의 요구 조건 및 박테리아 감염의 심각성에 따라 더 낮게 조정될 수 있다. 특정 항생제는 하나 초과의 추천 투여량 범

위를 가질 수 있다.

- <134> 본 출원에서 인용된, 허여된 특허, 특허출원, 및 저널 논문을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는 모든 간행물들은 각각, 본원에 의해 전체가 참고문헌으로서 인용되어 있다.
- <135> 비록 본 발명은 개시된 실시태양을 인용하면서, 위에서 기재되었지만, 당업자는 상세하게 설명된 특정 실험은 단지 본 발명의 예시에 불과하다고 쉽게 인식할 것이다. 본 발명의 사상을 벗어나지 않으면서 다양한 변형들이 이루어질 수 있다고 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 다음의 청구항에 의해서만 제한된다.

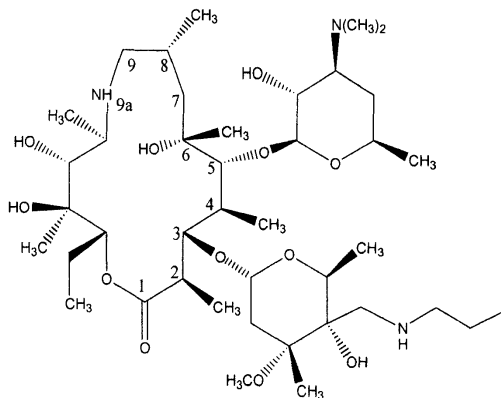
도면의 간단한 설명

- <2> 도 1. 각 처리군에 대한 항-류코톡신(leukotoxin) 항체 역가의 기하 평균
- <3> 도 2. 각 처리군에 대한 항-전체 세포 항체 역가의 최소 제곱 평균

발명의 요약

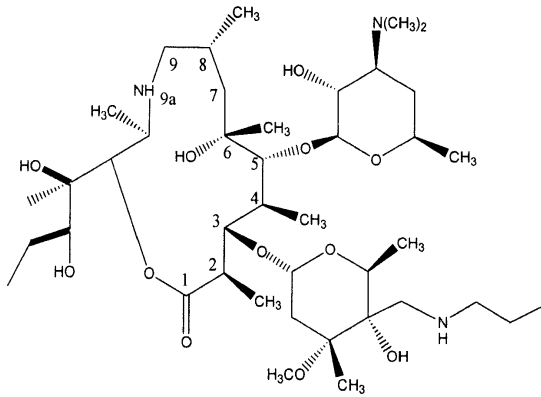
- <5> 본 발명은 하나 이상의 항미생물제 또는 항생제, 및 특히 아잘라이드를 포함하는 아쥬반트 조성물을 제공하며, 여기서 본 약제가 아쥬반트로서 작용한다. 본 약제는 또한 치료적(예를 들어, 항생제적) 특성을 제공할 수 있지만; 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 본 약제는 항미생물적 치료적 특성을 거의 내지 전혀 제공하지 않는다. 더욱 특히, 본 아쥬반트 조성물은 백신 아쥬반트이다. 본 발명은 나아가 (a) 하나 이상의 항원 및, (b) 하나 이상의 항미생물제를 포함하는 백신을 제공하며, 여기서 항미생물제는 아쥬반트로서 작용한다.
- <6> 본 발명에서 사용되는 항미생물제는 아쥬반트로서 작용한다. 즉 항원에 대한 면역 반응을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시킨다. 여기서 열거된 것들을 포함하는 수많은 항미생물제들이 본 발명에 적합하다. 본 발명의 한 실시태양에서, 아잘라이드는 하기 화학식 I을 갖는 15-원 9a-아잘라이드이다.

화학식 I



- <7>
- <8> 화학식 I 화합물의 화학명은 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-((프로필아미노)-메틸)-α-L-리보-헥소피라노실)옥시-2-에틸-3,4,10-트리히드록시-3,5,8,10,12,14-헥사메틸-11-((3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-자일로-헥소피라노실)옥시)-1-옥사-6-아자시클로펜타데칸-15-온이다.
- <9> 본 발명의 다른 실시태양에서, 아잘라이드는 아잘라이드들의 혼합물이다. 특히, 아잘라이드는 9a-아잘라이드들의 혼합물이다. 더욱 특히, 아잘라이드는 13- 및 15-원 9a-아잘라이드이다. 더욱 특히, 9a-아잘라이드 혼합물은, 위에서 설명한 바와 같은 (a) 화학식 I의 화합물, 및 (b) 화학식 II의 화합물을 함유한다.

화학식 II



- <10>
- <11> 화학식 II의 13-원 9a 아잘라이드의 화학명은 (3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-C-((프로필아미노)메틸- α -L-리보-헥소피라노실)옥시)-2-((1R,2R)-1,2-디히드록시-1-메틸부틸)-8-히드록시-3,6,8,10,12-펜타메틸-9-((3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)- β -D-자일로-헥소피라노실)옥시)-1-옥사-4-아자시클로트리데칸-13-온이다.
- <12> 더욱 특히, 9a-아잘라이드 혼합물은, (a) 각각 위에서 설명한 바와 같은, 화학식 I 및 II의 화합물들이 약 90% \pm 10% 대 약 10% \pm 10%; 바람직하게는, 약 90% \pm 4% 대 약 10% \pm 4%의 비율로 된 혼합물; (b) 물, 및 (c) 조성물 mL 당 약 0.2 mmol 내지 약 1.0 mmol의 전체 농도로 존재하는 하나 이상의 산을 함유하는 조성물이다. 그러한 조성물은 (i) 화학식 (I)의 화합물, (ii) 물, 및 (iii) 혼합물 mL 당 약 0.2 mmol 내지 약 1.0 mmol 범위의 전체량을 갖는, 하나 이상의 산을 포함하는 혼합물을 약 50 $^{\circ}$ C 내지 약 90 $^{\circ}$ C의 온도로 가열함으로써 제조될 수 있다.
- <13> 더욱 특히, 9a-아잘라이드 혼합물은, (a) (i) 각각 위에서 설명한 바와 같은, 화학식 I 및 II의 화합물들이 약 90% \pm 10% 대 약 10% \pm 10%; 바람직하게는, 약 90% \pm 4% 대 약 10% \pm 4%의 비율로 된 혼합물; (ii) 물, 및 (iii) 조성물 mL 당 약 0.2 mmol 내지 약 1.0 mmol의 전체 농도로 존재하는 하나 이상의 산; 및 (b) 조성물 mL 당 약 250 내지 약 750 mg의 양으로 존재하는 하나 이상의 수산화성 보조용매를 함유하는 조성물이다. 그러한 조성물은 각각 위에서 설명한 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물, 물 및 혼합물 mL 당 약 0.2 mmol 내지 약 1.0 mmol 범위의 양을 갖는, 하나 이상의 산을 포함하는 혼합물을 약 50 $^{\circ}$ C 내지 약 90 $^{\circ}$ C의 온도로 가열함으로써 제조될 수 있으며, 여기서 하나 이상의 수산화성 보조용매는, 가열 단계 전에, 가열 단계 동안 또는 가열 단계 후에, 조성물 mL 당 약 250 내지 약 750 mg의 양으로 추가된다. 바람직한 실시태양에서, 수산화성 보조용매는 가열 단계 후에 추가된다.
- <14> 본 발명에 따라, 위에서 설명한 9a-아잘라이드 혼합물 조성물 중의, 가열 단계 전의 화학식 I의 화합물의 농도는 혼합물 mL 당 약 50 mg 내지 mL 당 약 500 mg 범위이다. 그 바람직한 실시태양에서, 농도는 약 50 mg/mL 내지 약 200 mg/mL 범위이다.
- <15> 본 발명에 따라, 위에서 설명한 9a-아잘라이드 혼합물 조성물 중의 화합물 I 및 화합물 II의 첫 번째 혼합물의 농도는 조성물의 약 50 mg/mL 내지 약 200 mg/mL 범위이다. 특히, 위에서 설명한 9a-아잘라이드 조성물 중의 화합물 I 및 화합물 II의 첫 번째 혼합물의 농도는 약 75 내지 약 150 mg/mL 범위이고, 더욱 특히는, 조성물의 약 90 mg/mL 내지 약 110 mg/mL이다.
- <16> 혼합물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.0, 더욱 특히는, 약 5.0 내지 약 6.0 범위이다. 가열은 약 0.5 내지 약 24시간 동안, 더욱 특히는 약 1 내지 약 8시간 동안 일어난다.
- <17> 위에서 설명한 9a-아잘라이드 혼합물 조성물에 대한 적합한 산의 예는 아세트산, 벤젠술폰산, 시트르산, 브롬화수소산, 염산, D- 및 L-락트산, 메탄술폰산, 인산, 숙신산, 황산, D- 및 L-타르타르산, p-톨루엔술폰산, 아디프산, 아스파르트산, 캄포술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 라우릴황산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 3-히드록시-2-나프토산, 1-히드록시-2-나프토산, 2-히드록시에탄술폰산, 말산, 점액산, 질산, 나프탈렌술폰산, 팔미트산, D-글루카르산, 스테아르산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 벤조산, 콜산, 에탄술폰산, 글루쿠론산, 글루탐산, 마요산, 락토비온산, 리신산, 만델산, 나파디실산, 니코틴산, 폴리갈락투론산, 살리실산, 술폰살리실산, 트립토판산, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 특히, 산은 시트르산이다. 더욱 특정한 실시태양에서,

시트르산은 조성물 mL 당 약 0.02 mmol 내지 약 0.3 mmol의 양으로 존재한다. 더욱 특히, 산은 시트르산 및 염산의 혼합물이다. 더욱 특정한 실시태양에서, 시트르산은 조성물 mL 당 약 0.02 mmol 내지 약 0.3 mmol의 양으로 존재하고, 염산은 약 5 내지 약 6의 조성물 pH를 얻기에 충분한 양으로 존재한다.

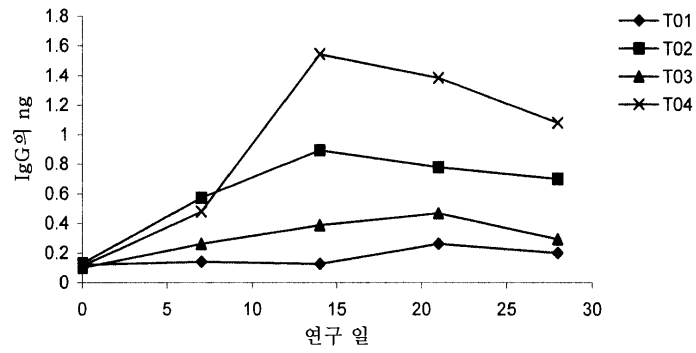
- <18> 위에서 설명한 9a-아잘라이드 혼합물 조성물에 대한 적합한 수혼화성 보조용매의 예는 에탄올, 이소프로판올, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디부틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-300, 폴리에틸렌 글리콜-400, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 2-피롤리돈, N-메틸 2-피롤리돈, 글리세롤 포르말, 디메틸 술폭시드, 디부틸 세바케이트, 폴리소르베이트 80, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다. 특히, 하나 이상의 수혼화성 보조용매는 프로필렌 글리콜이다. 더욱 특히, 프로필렌 글리콜은 조성물 mL 당 약 450 내지 약 550 mg의 양으로 존재한다.
- <19> 다른 특정한 실시태양에서, 하나 이상의 산은 조성물 mL 당 약 0.02 mmol 내지 약 0.3 mmol의 양으로 존재하는 시트르산이고, 염산은 약 5 내지 약 6의 조성물 pH를 얻기에 충분한 양으로 존재하고; 하나 이상의 수혼화성 보조용매는 조성물 mL 당 약 450 내지 약 550 mg의 양으로 존재하는 프로필렌 글리콜이고; 아잘라이드 조성물은 나아가 조성물의 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL의 양으로 존재하는 항산화제 모노티오글리세롤을 포함한다.
- <20> 세프티오푸르(ceftiofur)는 아췌반트로서 특히 적합한, 다른 항생제이다. 이는 표 8, 아래 및 본원의 다른 곳에서 열거되어 있다. 세프티오푸르는, 예를 들어, 나트륨 염, 히드로클로라이드 형태 및 결정 유리 산 형태 또는 CCFA로서 기재된 지속성 양태와 같은, 다양한 염 형태 및 결정으로 이용가능한 항생제이다. 지속성 형태는, 긴 반감기를 포함한 그 특성 때문에 아췌반트로서 작용하기에 특히 적합한 약물 형태이다.
- <21> 본원의 표에 열거된 각각의 및 모든 항생제는, 모두 개별적으로 그리고 1, 2, 3, 4 또는 5개의 다른 항미생물제와 조합하여서, 본원의 유용한 백신 아췌반트 또는 백신 성분으로서 구체적으로 기재되고 청구되고 있다.
- <22> 본 발명에 따라, 항원은 항미생물제, 또는 특히 마크롤리드(macrolide), 특히 아잘라이드 또는 특히 베타 락탐 및 특히, 세프티오푸르와 조합하여, 면역 반응을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시키는 임의의 항원일 수 있다. 특히, 항원은 항원과 조합할 수 있는 특정 항체 또는 항체들의 생성을 자극하고; 및(또는) 항원은 항원에 특이적인 림프구의 생성을 자극하며, 그리고 나서 상기 림프구는 항원에 대해 표적화될 수 있는 이펙터 기능을 조절 및 자극하는 림포킨을 생성함으로써, 또는 항원과 특이적으로 반응할 수 있는 세포를 생성함으로써 항원에 대해 반응할 수 있다. 당업자는 적합한 항원을 쉽게 결정할 수 있어야 하고, 다음을 포함하는 수많은 인용문헌들이 전문가를 안내하기에 유용하다: [Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat, Greene, Craig E. 1984. W. B. Saunders Co.], [Diseases of Feedlot Cattle, Jensen R., and Makay, Donald R. 1965. Lea and Febiger], [Virus Infections of Carnivores, Appel, M. J. ed. 1987. Elsevier Science Publishers B. V.], [Virus Infections of Ruminants, Dinter, Z. and Morein, B. 1990. Elsevier Science Publishers B. V.], [Veterinary Virology (2nd edition) Fenner, J. et al. , 1993. Academic Press, Inc.], [Infectious Diseases. A Treatise of Infectious Processes, Hoepflich, P. D. et al., 1994. J. B. Lippincott Co.], [Diseases of Swine, Leman, A. D. et al., 1992. Iowa State University Press.], [Diseases of Poultry, Calnek, B. W. (ed) 1997. Iowa State University Press.], [Feline and Canine Infectious Diseases, Gaskell, R. M. and Bennett, M. 1996. Blackwell Science Ltd.], [Diseases and Disorders of Cattle, Blowey, R. W. and Weaver, A. D. 1991. Wolfe Publishing Ltd.].
- <23> 적합한 항원의 예는 또한, 본원에서 정의되고 있다. 특히, 항원은 각각 여기에서 정의된 바와 같은, 엠. 해몰리티카 항원, 엠. 해몰리티카 류코톡신, 엠. 해몰리티카 협막 항원, 또는 엠. 해몰리티카 가용성 항원, 또는 이들의 혼합물(예를 들어, 뉴욕에 소재한 화이자(Pfizer)사로부터 상업적으로 입수가능한 원샷(One Shot)(등록 상표) 항원)일 수 있다.
- <24> 본 발명은, 본 발명의 아췌반트 조성물 또는 백신 아췌반트를 투여하는 것을 포함하는, 항원에 대한 면역 반응을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시키는 방법을 제공한다.
- <25> 본 발명은, 본 발명의 백신을 투여하는 것을 포함하는, 항원에 대한 면역 반응을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시키는 방법을 제공한다.
- <26> 본 발명은 나아가, 본 발명의 아췌반트 조성물 또는 백신 아췌반트를 투여하는 단계를 포함하는, 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- <27> 본 발명은 나아가, 본 발명의 백신을 투여하는 단계를 포함하는, 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기

되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

- <28> 본 발명은 나아가, 본 발명의 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트를 투여하는 단계를 포함하는, 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환을 예방하는 방법을 제공한다.
- <29> 본 발명은 나아가, 본 발명의 백신을 투여하는 단계를 포함하는, 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환을 예방하는 방법을 제공한다.
- <30> 본 발명의 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트는 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환의 예방적 처치를 위한 약제를 제조하는데 사용될 수 있다.
- <31> 본 발명의 아쥬반트 조성물 또는 백신 아쥬반트는 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환의 치료적 처치를 위한 약제를 제조하는데 사용될 수 있다.
- <32> 본 발명의 백신은 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환의 예방적 처치를 위한 약제를 제조하는데 사용될 수 있다.
- <33> 본 발명의 백신은 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환의 치료적 처치를 위한 약제를 제조하는데 사용될 수 있다.
- <34> 본 발명은 여기에서, 인간 및 비-인간 동물 백신 모두를 기재하고 있다.
- <35> 아쥬반트 조성물은 하나 이상의 항미생물제를 포함할 수 있다. 인간 또는 비-인간 동물 백신은 둘 이상의 성분들을 포함할 수 있으며, 두 성분들은 한 달 안에 동시 투여(concurrently administered) 또는 공동 투여(co-administered)되며, 여기서 첫 번째 성분은 하나 이상의 항미생물제를 포함하는 아쥬반트이고, 두 번째 성분은 하나 이상의 항원성 약제이다.
- <36> 아쥬반트를 갖는 백신에 있어, 아쥬반트는 마크롤리드 항생제인 항미생물제이다. 비-인간 동물용 백신에 있어, 항미생물제는 드락신(Draxxin)(등록상표) 또는 툴라스로마이신이고, 여기서 항원성 약제는 엠. 헤몰리티카 항원, 엠. 헤몰리티카 류코톡신, 엠. 헤몰리티카 협막 항원, 엠. 헤몰리티카 가용성 항원, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터의 하나 이상으로부터 선택된다.
- <37> 백신 중에서 사용될 수 있는 아쥬반트 조성물은 제10항의 아쥬반트 조성물을 갖는 임의의 엠. 헤몰리티카 항원으로부터 선택되는 항원과 동시투여되거나 공동 투여되며, 여기서 상기 9a-아잘라이드는 (a) (i) 화학식 I 및 II의 화합물들이 약 90% ± 10% 대 약 10% ± 10%의 비율로 된 혼합물; (ii) 물, 및 (iii) 조성물 mL 당 약 0.2 mmol 내지 약 1.0 mmol의 전체 농도로 존재하는 하나 이상의 산; 및 (b) 조성물 mL 당 약 250 내지 약 750 mg의 양으로 존재하는 하나 이상의 수산화성 보조용매를 함유하는 조성물이다.
- <38> 여기에서 기재된 임의의 항미생물 아쥬반트 조성물을 포함하는 백신은 항원과 동시 투여 또는 공동 투여된다.
- <39> 항원에 대한 동물의 면역 반응을 증진, 증대, 상승 조정, 다양화 또는 다르게는 촉진시키는 방법은 동물에 항미생물제를 투여하는 것을 포함한다.
- <40> 항미생물제가 항미생물제 및 항원의 동시 투여 또는 공동 투여의, 하나 이상의 아쥬반트 성분인 백신에 있어서, 항미생물제는 본원에서 기재된 항미생물제로부터 선택되고, 항원성 약제는 본원에서 기재되어 있다.
- <41> 동물에 있어, 병원체, 암성 세포, 또는 알러겐에 의해 야기되는 질환을 예방하는 방법은 상기 질환에 걸리기 쉬운 동물에게, 본원에서 기재된 아쥬반트 조성물 또는 백신을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 기재된 유형의 약제 제조는 백신 또는 키트를 생성하고자 함이다. 그러한 백신 또는 키트 제조물의 사용은 질환에 대해 동물을 백신접종시키고자 함이다.
- <42> 본원에서 기재된 아쥬반트 또는 백신을 포함하는 키트에 있어서, 키트의 성분은 항미생물제 또는 항원성 약제 또는 둘 다를 가지고 있으며, 상기 성분은, 이들의 사용 지시법에 따라, 공동 투여되거나 동시 투여될 수 있다.

도면

도면1



도면2

