



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0115837
(43) 공개일자 2015년10월14일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/35</i> (2006.01) <i>A61K 31/13</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/7048</i> (2006.01) <i>A61K 38/12</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/35</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/13</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7023384</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년02월10일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년08월27일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/AU2014/000102</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/121343
 국제공개일자 2014년08월14일</p> <p>(30) 우선권주장
 2013900411 2013년02월08일 오스트레일리아(AU)</p> | <p>(71) 출원인
 루오다 파마 피티와이 리미티드
 오스트레일리아 뉴사우스웨일스주 2229 카링바 더
 킹스웨이 304-318 스위트 1</p> <p>(72) 발명자
 페이지, 스티븐
 오스트레일리아 뉴사우스웨일스주 2042 뉴타운 캠
 프벨 스트리트 55</p> <p>가그, 산제이
 오스트레일리아 사우스오스트레일리아 5064 머틀
 뱅크 무어하우스 애비뉴 6</p> <p>(74) 대리인
 특허법인아주양현</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **유방염을 포함하는 미생물 감염의 치료방법**

(57) 요약

본 발명은 대상체에서 유방염을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함한다. 상기 방법은 대상체의 유선에 유방내 전달에 의해 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 38/12 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61M 5/178 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 유방염의 치료방법으로서, 상기 대상체의 유선에 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구(polyether ionophore), 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

대상체에서 유방염의 예방방법으로서, 상기 대상체의 유선에 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구를 투여하는 단계는 유방내 투여에 의해 수행되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염은 모넨신(또한 A-3823A로서 알려짐), 나라신 A(또한 A-28086A로서 알려짐), 나라신 B(또한 A-28086B로서 알려짐), 나라신 D(또한 A-28086D로서 알려짐), 라살로시드, 살리노마이신, 및 마두라마이신, 알보릭신(또한 S-14750A, CP-38,986로서 알려짐), 라이돌마이신(또한 AB-78로서 알려짐), 레노레마이신(또한 A-130A, Ro21-6150으로서 알려짐), A-130B, A-130C, 다이아네마이신(또한 A-150 (M5-16183으로서 알려짐), A-204A, A-204B, 로노마이신(또한 A-218로서 알려짐), 테옥시라이돌마이신(또한 A-712로서 알려짐), 칼시마이신(또한 A-23187로서 알려짐), 셉타마이신(또한 BL-580 α 및 A-28695A로서 알려짐), A-28695B, K-41A(또한 A-32887로서 알려짐), 셉타마이신(또한 BL-580 α로서 알려짐), BL-580 β, BL-580 δ, BL-580Z, 카리오마이신, 칼마이신(또한 A-23187로서 알려짐), 카티오노마이신, 클로로노보리토마이신 A(또한 X-14766A로서 알려짐), 에테로마이신(또한 CP-38,295, C 20-12, T-40517로서 알려짐), 테옥시-살리노마이신(또한 SY-1로서 알려짐), 테옥시-에피-살리노마이신(SY-2), 테옥시-나라신, 테옥시-에피-나라신, 다이아네마이콘(또한 M5-16183, A-150로서 알려짐), 에머리시드(또한 로노마이신 A 및 DE 3938로서 알려짐), 듀아마이신(또한 니게리신, 헬릭신 C 및 아잘로마이신 M으로서 알려짐), 그리도릭신, 이오노마이신, K-41B, 라살로시드 A(X-537A), 라살로시드 B, 라살로시드 C, 라살로시드 D, 라살로시드 E, 아이소-라살로시드 A, 류세라마이신, 로모마이신 B, 로모마이신 C, 라이소셀린, M-139603, 모넨신 B, 모넨신 C, 모넨신 D, 뮤탈로마이신, 노보리토마이신 A, 노보리토마이신 B, RP 30504, RP 37454, 살리노마이신, 살리노마이신 AII, SY-4, SY-5, SY-8, 테트로노마이신, TM-531B, TM-531C, X-206, X-14547A, X-14667A, X-14667B, X-14868A, X-14868B, X-14868C, X-14868D, 5057 및 6016을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구는 살리노마이신; 라살로시드; 나라신; 마두라마이신; 모넨신, 라이돌마이신 및 셉두라마이신을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 소, 양, 염소, 낙타, 말과 및 인간을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구는 상기 대상체에게 20mg/유두관 내지 900 mg/유두관 범위에서의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구는 상기 대상체에게 50mg/유두관 내지 600mg/유두관 범위에서의 용량

으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미생물은 박테리아 및 진균을 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 박테리아제는 스태필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코커스 시뮬란스(*Staphylococcus simulans*), 스태필로코커스 펠리스(*Staphylococcus felis*), 스태필로코커스 자일로서스(*Staphylococcus xylosus*), 스태필로코커스 크로모게네스(*Staphylococcus chromogenes*), 스태필로코커스 와네리(*Staphylococcus warneri*), 스태필로코커스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코커스 시우리(*sciuri*), 스태필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스태필로코커스 호미니스(*Staphylococcus hominis*), 스태필로코커스 카프라(*Staphylococcus caprae*), 스태필로코커스 코니 아종 코니(*Staphylococcus cohnii* subsp. *cohnii*), 스태필로코커스 코니 아종 유레알리티쿠스(*Staphylococcus cohnii* subsp. *urealyticus*), 스태필로코커스 카피티스 아종 카피티스(*Staphylococcus capitis* subsp. *capitis*), 스태필로코커스 카피티스 아종 유레알리티쿠스(*Staphylococcus capitis* subsp. *urealyticus*), 스태필로코커스 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus*), 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 슈딘테르메디우스, 스태필로코커스 멜피니, 스태필로코커스 슬라이페리 아종 코아굴란스(*Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*), 스태필로코커스 아우레우스 아종 아나에로비우스(*Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius*), 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 디스갈락티아(*Streptococcus dysgalactiae*), 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 보비스(*Streptococcus bovis*), 스트렙토코커스 에쿠이 아종 주에피데미쿠스(*Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*), 스트렙토코커스 에쿠이누스(*Streptococcus equinus*), 바실러스 멜라니노게니쿠스(*Bacillus melaninogenicus*), 바실러스 푸밀리스(*Bacillus pumilus*), 바실러스 리체니포르미스(*Bacillus licheniformis*), 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 엔테로코커스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 두란스(*Enterococcus durans*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 클로스트리디움 페르프린겐스(*Clostridium perfringens*), 악티노마이세스 보비스(*Actinomyces bovis*), 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 프로피오니박테리움 그라눌로숨(*Propionibacterium granulosum*), 유박테리움(*Eubacterium*), 펩토코커스 리돌리쿠스(*Peptococcus indolicus*) 및 펩토스트렙토코커스 아나에로비우스(*Peptostreptococcus anaerobius*)를 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 미생물은 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 에피더미디스, 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아, 스트렙토코커스 디스갈락티아 및 프로피오니박테리움 아크네스를 포함하는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 미생물은 항생제 내성인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 미생물은 메티실린 내성인, 방법.

청구항 14

치료적 유효량의 폴리머 이온토포로구 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염, 및 선택적으로 수의과적 또는 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 항균제 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 조성물은 소 유방염의 치료 또는 예방에서 사용되는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 항

균제 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 조성물은 건유우(dry cow)에서 유방염을 치료 또는 예방하기 위해 제형화되는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 항균제 조성물.

청구항 17

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 조성물은 비유우(lactating cow)에서 유방염을 치료 또는 예방하기 위해 제형화되는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 항균제 조성물.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 항생물질 및 항진균제를 포함하는 군으로부터 선택되는 추가 항균제를 포함하는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 항균제 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 추가 항균제는 에키노칸딘(아니둘라핀진, 카스포핀진, 미카핀진), 폴리엔(암포테리신 B, 칸디시딘, 필리핀, 편기크로민, 하키마이신, 하마이신, 루센소마이신, 메파르트리신, 나타마이신, 나이스타틴, 페실로신, 페리마이신, 그리세오펜빈, 올리고마이신, 피롤나이트린, 시카닌 및 비리딘을 포함하는 군으로부터 선택되고, 상기 항진균제는, 알릴아민(부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀) 이미다졸 (비포나졸, 부토코나졸, 클로미다졸, 클로코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 플루트리마졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 라노코나졸, 미코나졸, 네티코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸 나이트레이트, 세르타코나졸, 설코나졸, 티오코나졸), 티오카바메이트(리라나프테이트, 털시클레이트, 톨린데이트, 톨나프테이트), 트라이아졸(플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 사페르코나졸, 테르코나졸, 보리코나졸), 아크리소르신, 아모롤핀, 브로모살리실클로르아닐라이드, 부클로사마이드, 프로피온산칼슘, 클로르페네신, 시클로피록스, 클록시퀸, 코파라피네이트, 엑살라마이드, 플루사이토신, 할로프로긴, 헥세딘, 로플루카반, 니푸라텔, 요오드화칼륨, 프로피온산, 피리티온, 살리실아닐라이드, 프로피온산나트륨, 설렌틴, 테노나이트로졸, 트리아세틴, 운데사일렌산 및 프로피온산아연을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 합성 화합물일 수 있는, 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 추가 항균제는 아모롤핀, 암포테리신 B, 아니둘라핀진, 비포나졸, 브로모클로로살리실아닐라이드, 부테나핀 염산염, 부토코나졸 나이트레이트, 카스포핀진 아세테이트, 클로미다졸 염산염, 클로르페네신, 시클로피록스, 클림바졸, 클로트리마졸, 클록시퀸, 크로코나졸 염산염, 에베르코나졸 나이트레이트, 에코나졸, 에닐코나졸, 펜티코나졸 나이트레이트, 플루코나졸, 플루사이토신, 플루트리마졸, 포스플루코나졸, 그리세오펜빈, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 라노코나졸, 리라나프테이트, 롤리코나졸, 메파르트리신, 미카핀진 나트륨, 미코나졸, 나프티핀 염산염, 나타마이신, 네티코나졸 염산염, 니푸록심, 나이스타틴, 오모코나졸 나이트레이트, 옥시코나졸 나이트레이트, 파르코나졸 염산염, 펜타마이신, 피르옥톤올라민, 포사코나졸, 프로피온산, 피롤나이트린, 라부코나졸, 세르타코나졸 나이트레이트, 시카닌, 파라클로로벤조산나트륨, 설코나졸 나이트레이트, 테르비나핀, 테르코나졸, 티오코나졸, 털시클레이트, 톨나프테이트, 트리아세틴, 트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트, 운데센산 및 보리코나졸을 포함하는 군으로부터 선택되는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 항균제 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 추가 항균제는 아미노글라이코사이드(아미카신, 아르베카신, 밤베르마이신, 부트리로신, 다이베카신, 다이하이드로스트렙토마이신, 포르티마이신, 겐타마이신, 이세파마이신, 카나마이신, 마이크로노마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 파로모마이신, 리보스타마이신, 시소마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신), 암페니콜스(아지담페니콜, 클로람페니콜, 티암페니콜) 안사마이신(리파마이드, 리팜핀, 리파마이신 SV, 리파펜틴, 리팍시민), β -락탐s, 카바세펜(로라카르베프) 카르바페넴(비아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 파니페넴), 세팔로스포린(세파클로르, 세파드록실, 세파만돌, 세파트라지진, 세파제돈, 세파줄린, 세프카펜, 세프디니르, 세프디토렌, 세페피메, 세페타메트, 세픽심, 세프메녹심,

세포디짐, 세포니시드, 세포페라존, 세포라나이드, 세포셀리스, 세포탁심, 세포티암, 세포조프란, 세프리미줄, 세프리라마이드, 세프피롬, 세포포독심, 세프프로질, 세프록사딘, 세프술로딘, 세프타롤린, 세프타지딤, 세프테람, 세프테줄, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프토비프롤 메도카릴, 세프트리악손, 세푸록심, 세푸조남, 세파세트릴, 세팔렉신, 세팔로글라이신, 세팔로리딘, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 피브세팔렉신), 세파마이신(세프부페라존, 세프메타줄, 세프미녹스, 세포테탄, 세폭시틴), 모노박탐(아즈트레오남, 카루모남), 옥사세펩(폴로목세프, 목사락탐), 페넴(파로페넴, 리티페넴), 페니실린(암디노실린, 암디노실린 피복실, 아목시실린, 암피실린, 아팔실린, 아스폭시실린, 아지도실린, 아즐로실린, 박트암피실린, 카르베니실린, 카린다실린, 클로메토실린, 클록사실린, 사이클라실린, 디클록사실린, 에피실린, 펜베니실린, 플록사실린, 헤타실린, 레납피실린, 메트암피실린, 메티실린 나트륨, 메즐로실린, 나프실린, 옥사실린, 페나메실린, 페네타메이트 하이드로아이드, 페니실린 G, 페니실린 G 벤자틴, 페니실린 G 프로카인, 페니실린 N, 페니실린 O, 페니실린 V, 페네티실린 칼륨, 피페라실린, 피브암피실린, 프로피실린, 퀴나실린, 셀베니실린, 설타미실린, 탈암피실린, 테모실린, 티카르실린), 린코사마이드(클린다마이신, 린코마이신), 매크로라이드(아지트로모마이신, 세트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 에리트로마이신 아시스트레이트, 에리트로마이신 에스톨레이트, 에리트로마이신 글루코헵토네이트, 에리트로마이신 락토비오네이트, 에리트로마이신 프로피오네이트, 에리트로마이신 스테아레이트, 피닥소마이신, 조사마이신, 류코마이신, 미데카마이신, 미오카마이신, 올레안도마이신, 프리마이신, 로키타마이신, 로사라마이신, 록시트로마이신, 스피라마이신, 텔리트로마이신, 트롤레안도마이신), 폴리펩타이드(암포마이신, 박시트라신, 박시트라신 아연, 카프레오마이신, 콜리스틴, 달바반신, 답토마이신, 엔두라시딘, 엔비오마이신, 푸사편진, 그라미시딘(들), 그라미시딘 S, 이세가난, 오리타반신, 폴리믹신, 퀴뉴프리스틴, 라모플라닌, 리스토세틴, 테이코플라닌, 텔라반신, 티오스트렙톤, 투베르악티노마이신, 타이로시딘, 타이로트리신, 반코마이신, 비오마이신), 테트라사이클린(클로르테트라사이클린, 클로모사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 구아메사이클린, 리메사이클린, 메클로사이클린, 메타사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 피파사이클린, 콜리테트라사이클린, 테트라사이클린, 티게사이클린), 기타(사이클로세린, 달포프리스틴, 포스포마이신, 푸시딘산, 무피로신, 프리스티나마이신, 레타파몰린 및 버지니아마이신)를 포함하는 군으로부터 선택되는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 향균제 조성물.

청구항 22

제18항에 있어서, 추가 향균제는 2,4-다이아미노피리미딘 (브로모디모프림, 이클라프림, 테트록소프림, 트라이메토프림), 나이트로퓨란(퓨랄타돈, 퓨라졸리움 클로라이드, 니푸라텔, 니푸르폴린, 니푸르피리놀, 니푸르토이놀, 나이트로퓨란토인) 옥사졸리디논(리네졸리드), 펩타이드(오미가난, 펙시가난), 퀴놀론 및 유사체(발로프록사신, 베시플록사신, 시녹사신, 시프로플록사신, 클리나플록사신, 에녹사신, 피나플록사신, 플레록사신, 플루메퀸, 가르에녹사신, 가티플록사신, 게미플록사신, 그레파플록사신, 로메플록사신, 밀록사신, 목시플록사신, 나디플록사신, 날리딕신산, 노르플록사신, 오픈플록사신, 옥솔린산, 파주플록사신, 페플록사신, 피페미딘산, 피로미딘산, 프롤리플록사신, 로속사신, 루플록사신, 시타플록사신, 스파르플록사신, 토수플록사신, 트로바플록사신), 설펜아마이드(아세틸 설파메톡시피라진, 클로르아민-B, 클로르아민-T, 다이클로르아민 T, 마페나이드, 노프릴설파마이드, 프탈리설파세타마이드, 프탈리설파티아졸, 살라조설파디미딘, 숙시닐설파티아졸, 설파벤즈아마이드, 설파세타마이드, 설파클로르피리다진, 설파크리소이딘, 설파사이틴, 설파다이하진, 설파다이크라마이드, 설파독심, 설파에티돌, 설파구아니딘, 설파구아놀, 설파펜, 설파록신산, 설파메라진, 설파메테르, 설파메타진, 설파메티줄, 설파메토미딘, 설파메톡사줄, 설파메톡시피리다진, 설파메트롤, 설파미도크리소이딘, 설파목술, 설파닐아마이드, N4-설파닐릴설파닐아마이드, 설파닐릴유레아, N-설파닐릴-3,4-자일아마이드, 설파페린, 설파페나줄, 설파프록실린, 설파피라진, 설파피리딘, 설파티아졸, 설파티오유레아, 설파소미딘, 설파스옥사줄), 설펜(아세다이아설펜, 다프손, 글루코설펜 나트륨, 숙시설펜, 설파닐산, p-설파닐릴벤질아민, 설펜 나트륨, 티아졸설펜), 클로폭톨, 메텐아민, 메트로니다졸, 나이트로솔린, 타우로리딘 및 시보르놀을 포함하는 군으로부터 선택되는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 향균제 조성물.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 추가 향균제는 아세다이아설펜 나트륨, 아미카신, 아미노살리실산, 아목시실린, 암피실린, 아프라마이신, 아르베카신 설펜이트, 아르사닐산, 아스폭시실린, 아스트로마이신 설펜이트, 아빌라마이신, 아보파르신, 아지담페니콜, 아지도실린 나트륨, 아지트로모마이신, 아즐로실린, 아즈트레오남, 박트암피실린 염산염, 박시트라신, 발로프록사신, 밤베르마이신, 바퀴로프림, 베카나마이신 설펜이트, 베네타딘 페니실린, 벤자틴 벤질페니실린, 벤자틴 페녹시메틸페니실린, 벤질페니실린, 베시플록사신, 베타미프론, 비아페넴, 브로모디모프림, 카프레오마이신 설펜이트, 카바독스, 카르베니실린 나트륨, 카린다실린 나트륨, 카루모남 나트륨, 세파클

로르, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로늄, 세팔로리딘, 세팔로틴 나트륨, 세파만돌, 세파피린 나트륨, 세파트라이진, 세파졸린, 세프부페라존, 세프카펜 피복실 염산염, 세프디니르, 세프디토렌 피복실, 세페피메 염산염, 세페타메트, 세픽심, 세프메녹심 염산염, 세프메타졸, 세프미녹스 나트륨, 세포디짐 나트륨, 세포니시드 나트륨, 세포페라존 나트륨, 세포라나이드, 세포셀리스 설페이트, 세포탁심 나트륨, 세포테탄, 세포티암 염산염, 세포백신 나트륨, 세폭시딘 나트륨, 세포조프란 염산염, 세프리라마이드, 세프피룸 설페이트, 세프포독심 프록세틸, 세프프로질, 세프퀴눔 설페이트, 세프라딘, 세프술로딘 나트륨, 세프타롤린 포사밀 아세테이트, 세프타지딤, 세프테람 피복실, 세프테졸 나트륨, 세프티부텐, 세프티오프르, 세프티죽심 나트륨, 세프토비프롤 메도카틸, 세프트리악손 나트륨, 세푸록심, 세트로마이신, 클로람페니콜, 클로르옥신, 클로르퀴날돌, 클로르테트라사이클린, 시클라실린, 클리아스타틴 나트륨, 시녹사신, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클라불란산, 클레미줄 페니실린, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로파지민, 클로폭톨, 클로메토실린 칼륨, 클록사실린, 콜리스틴 설페이트, 코-테트록사진, 코-트리파몰, 코-트리목사졸, 사이클로세린, 달바반신, 다노플록사신 메실레이트, 다프손, 답토마이신, 델라마니드, 데멜로사이클린, 다이베카신 설페이트, 디클록사실린, 디플록사신 염산염, 다이하이드로스트렙토마이신 설페이트, 디리트로마이신, 도리페넴, 독시사이클린, 에녹사신, 엔로플록사신, 에르타페넴 나트륨, 에리트로마이신, 에담부톨 염산염, 에티오나마이드, 에티미신 설페이트, 파로페넴 나트륨, 피탁소마이신, 플레록사신, 플로목세프 나트륨, 플로르페니콜, 플루클록사실린, 플루메퀸, 플루리트로마이신 에틸 숙시네이트, 포르모실파티아졸, 포스포마이신, 프라마세틴 설페이트, 프티바자이드, 푸탈타돈 염산염, 푸라지딘, 푸사편진, 푸시딘산, 가미트로마이신, 가르에녹사신 메실레이트, 가티플록사신, 게미플록사신 메실레이트, 겐타마이신 설페이트, 그라미시딘, 그라미시딘 S, 할퀴놀, 이바플록사신, 이클라프람, 이미페넴, 이세파마이신, 이소니아지드, 조사마이신, 카나마이신 산 설페이트, 키타사마이신, 라타목세프 2나트륨, 레보플록사신, 린코마이신, 리네졸리드, 로메플록사신 염산염, 로라카르베프, 리메사이클린, 마페나이드, 마가이닌, 만델산, 마르보플록사신, 메실리남, 메클로사이클린, 멜레우마이신, 메로페넴, 메타사이클린, 메텐아민, 메티실린 나트륨, 메즐로실린, 마이크로노마이신 설페이트, 미데카마이신, 미노사이클린, 모리나마이드, 목시플록사신 염산염, 무피로신, 나디플록사신, 나프실린 나트륨, 날리딕신산, 네오마이신, 네틸마이신 설페이트, 니퓨록사자이드, 니퓨르피리놀, 니퓨르토이놀, 니퓨르자이드, 니신, 나이트로퓨란토인, 니트로퓨라존, 나이트로솔린, 노르플록사신, 노르반코마이신 염산염, 노보바이오신, 오픈록사신, 올레안도마이신 포스페이트, 오르비플록사신, 오리타반신, 오르메토프림, 옥사실린 나트륨, 옥솔린산, 옥시테트라사이클린, 파니페넴, 파주플록사신 메실레이트, 페플록사신 메실레이트, 페네타메이트 하이드로아이오다이드, 페네티실린 칼륨, 페녹시메틸페니실린, 프탈리설파세타마이드, 프탈리설파티아졸, 피페미딘산, 피페라실린, 피를리마이신 염산염, 피로미딘산, 피브암피실린, 피브메실리남, 폴리믹신 B 설페이트, 프라도플록사신, 프리스티나마이신, 프로카인 벤질페니실린, 프로피실린 칼륨, 프로티오나마이드, 프롤리플록사신, 피라지나마이드, 퀴뉴프리스틴/달포프리스틴, 라모플라닌, 레타파몰린, 리보스타마이신 설페이트, 리파뷰틴, 리팜피신, 리파마이신 나트륨, 리파퀸틴, 리팍시민, 로키타마이신, 롤리테트라사이클린, 로속사신, 록시트로마이신, 루플록사신 염산염, 사라플록사신 염산염, 시소마이신 설페이트, 시타플록사신, 스파르플록사신, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스트렙토마이신, 숙시닐설파티아졸, 설박탐, 설베니실린 나트륨, 설파벤즈아마이드, 설파카바마이드, 설파세타마이드, 설파클로르피리다진, 설파크리소이딘, 설파클로진, 설파다이하진, 설파다이하진 은, 설파다이크라마이딘, 설파디메톡신, 설파디미딘, 설파독심, 설파푸라졸, 설파구아니딘, 설파메라진, 설파메티줄, 설파메톡사졸, 설파메톡시피리다진, 설파메틸티아졸, 설파메토피라진, 설파메트룰, 설파모노메톡신, 설파목솔, 설파닐아마이드, 설파피리딘, 설파퀴녹살린, 설파티아졸, 설파티아졸 은, 설페이트록사졸, 설피소미딘, 설타미실린, 타우로리딘, 타조박탐 나트륨, 테이코플라닌, 텔라반신, 텔리트로마이신, 테모실린, 테리지돈, 테트라사이클린, 테트록소프림, 테논산, 티암페니콜, 티오아세타존, 티오스트렙톤, 티아몰린, 티카르실린 일나트륨, 티게사이클린, 티디피로신, 티미코신, 토브라마이신, 토수플록사신, 트라이메토프림, 트롤레안도마이신, 톨라트로마이신, 킬로신, 킬바로신 타르트레이트, 타이로트리신, 발네몰린, 반코마이신, 버지니아마이신, 및 시보르놀을 포함하는 군으로부터 선택되는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 향균제 조성물.

청구항 24

제14항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 킬레이트제를 포함하는 군으로부터 선택되는 부형제를 포함하는, 유방내 수의과적 또는 약제학적 향균제 조성물.

청구항 25

제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 유두 밀봉제의 형태인, 조성물.

청구항 26

대상체에서 유방염의 치료 또는 예방에서 사용될 때, 즉시, 지속 또는 제어 방출을 위한 수의과적 또는 치료적 장치로서, 상기 장치는 유방내 주사기 및 제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 장치.

청구항 27

대상체에서 유방염의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 폴리에터 이온통로구 또는 이의 치료적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 용도는 대상체의 유선에 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 용도.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 투여는 유방내 투여에 의하는, 용도.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염은 모넨신(또한 A-3823A로서 알려짐), 나라신 A(또한 A-28086A로서 알려짐), 나라신 B(또한 A-28086B로서 알려짐), 나라신 D(또한 A-28086D로서 알려짐), 라살로시드, 살리노마이신, 및 마두라마이신, 셴두라마이신, 테트로나신, 알보릭신(또한 S-14750A, CP-38,986로서 알려짐), 라이돌마이신(또한 AB-78로서 알려짐), 레노레마이신(또한 A-130A, Ro21-6150으로서 알려짐), A-130B, A-130C, 다이아네마이신(또한 A-150 (M5-16183으로서 알려짐), A-204A, A-204B, 로노마이신(또한 A-218로서 알려짐), 테옥시라이돌마이신(또한 A-712로서 알려짐), 칼시마이신(또한 A-23187로서 알려짐), 셴타마이신(또한 BL-580 α 및 A-28695A로서 알려짐), A-28695B, K-41A(또한 A-32887로서 알려짐), BL-580 β, BL-580 δ, BL-580Z, 카리오마이신, 칼마이신^b(또한 A-23187로서 알려짐), 카티오노마이신, 클로로노보리토마이신 A(또한 X-14766A로서 알려짐), 에테로마이신(또한 CP-38,295, C 20-12, T-40517로서 알려짐), 테옥시-살리노마이신(또한 SY-1로서 알려짐), 테옥시-에피-살리노마이신(SY-2), 테옥시-나라신, 테옥시-에피-나라신, 다이아네마이콘^b(또한 M5-16183, A-150로서 알려짐), 에머리시드(또한 로노마이신 A 및 DE 3938로서 알려짐), 듀아마이신(또한 니게리신, 헬릭신 C 및 아잘로마이신 M으로서 알려짐), 그리도릭신, 이오노마이신, K-41B, 라살로시드 A(X-537A), 라살로시드 B, 라살로시드 C, 라살로시드 D, 라살로시드 E, 아이소-라살로시드 A, 류세라마이신, 로모마이신 B, 로모마이신 C, 라이소셀린, M-139603, 모넨신 B, 모넨신 C, 모넨신 D, 뮤탈로마이신, 노보리토마이신 A, 노보리토마이신 B, RP 30504, RP 37454, 살리노마이신, 살리노마이신 AII, SY-4, SY-5, SY-8, 테트로노마이신, TM-531B, TM-531C, X-206, X-14547A, X-14667A, X-14667B, X-14868A, X-14868B, X-14868C, X-14868D, 5057 및 6016을 포함하는 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 31

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구는 살리노마이신; 라살로시드; 나라신; 마두라마이신; 모넨신, 라이돌마이신 및 셴두라마이신을 포함하는 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구는 상기 대상체에게 20mg/유두관 내지 900mg/유두관 범위에서의 용량으로 투여되는, 용도.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에터 이온통로구는 상기 대상체에게 50mg/유두관 내지 600mg/유두관 범위에서의 용량으로 투여되는, 용도.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미생물은 박테리아 및 진균을 포함하는 군으로부터

선택되는, 용도.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 박테리아제는 스태필로코커스 에피데미디스, 스태필로코커스 시물란스, 스태필로코커스 펠리스, 스태필로코커스 자일로서스, 스태필로코커스 크로모게네스, 스태필로코커스 와네리, 스태필로코커스 헤몰리티쿠스, 스태필로코커스 시우리, 스태필로코커스 사프로피티쿠스, 스태필로코커스 호미니스, 스태필로코커스 카프라, 스태필로코커스 코니 아종 코니, 스태필로코커스 코니 아종 유레알리티쿠스, 스태필로코커스 카피티스 아종 카피티스, 스태필로코커스 카피티스 아종 유레알리티쿠스, 스태필로코커스 하이쿠스, 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 슈딘테르메디우스, 스태필로코커스 텔피니, 스태필로코커스 솔라이페리 아종 코아굴란스, 스태필로코커스 아우레우스 아종 아나에로비우스, 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아, 스트렙토코커스 디스갈락티아, 스트렙토코커스 피오게네스, 스트렙토코커스 보비스, 스트렙토코커스 에쿠이 아종 주에피데미쿠스, 스트렙토코커스 에쿠이누스, 바실러스 펠라니노게니쿠스, 바실러스 푸밀리스, 바실러스 리체니포르미스, 바실러스 세레우스, 바실러스 서브틸리스, 바실러스 안트라시스, 엔테로코커스 파에시움, 엔테로코커스 패칼리스, 엔테로코커스 두란스, 리스테리아 모노사이토게네스, 클로스트리디움 페르프린겐스, 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*), 악티노마이세스 보비스, 프로피오니박테리움 아크네스, 프로피오니박테리움 그라눌로숨, 유박테리움, 펩토코커스 리돌리쿠스, 및 펩토스트렙토코커스 아나에로비우스를 포함하는 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 36

제34항에 있어서, 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 에피데미디스, 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아, 스트렙토코커스 디스갈락티아 및 프로피오니박테리움 아크네스를 포함하는 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 미생물은 항생제 내성인, 용도.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 미생물은 MRSA 또는 MRSP인, 용도.

청구항 39

수반하는 실시예 및 도면을 참고하여 본 명세서에 실질적으로 기재된 바와 같은 방법, 조성물, 장치 또는 용도.

청구항 40

수반하는 실시예 및 도면을 참고하여 본 명세서에 실질적으로 기재된 바와 같은, 제1항에 따른 방법, 제14항에 따른 조성물, 제24항에 따른 장치 및 제27항에 따른 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 대상체에서 유방염의 치료 및 예방 방법, 그것이 사용될 때의 유방내 수의과적 항균제 조성물, 및 그것이 사용될 때의 유방내 수의과적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

인간 의학과 수의과적 의학 둘 다에서 감염은 종종 스태필로코커스 속(*Staphylococcus genus*)의 박테리아에 의한 감염에 의해 야기된다. 스태필로코커스는 건강한 포유류 및 조류에 공생하며, 피부 상에서 및 관련된 샘, 콧구멍에서 그리고 일실적으로 위장관 내뿐만 아니라 상기도 및 하부 비뇨생식관의 점막 상에서 발견될 수 있다. 대다수 종의 스태필로코커스가 질환을 야기하지는 않지만, 특정 종은 기회병원성일 수 있다. 의학적 및 수의과적으로 중요한 2가지 주된 병원성 스태필로코커스 종은 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 및 스태필로코커스 슈딘테르메디우스(*Staphylococcus pseudintermedius*)이다. 스태필로코커스 아우레우스는 유방염, 피부 및 수술 후 상처 감염과 관련되는 반면, 스태필로코커스 슈딘테르메디우스는 통상적으로 개 및 고

양이에서 화농성 피부 및 수술 후 상처 감염과 관련된다. 스태필로코커스 슈딘테르메디우스는 군주 스태필로코커스 인테르메디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스태필로코커스 슈딘테르메디우스 및 스태필로코커스 델피니(*Staphylococcus delphini*)를 포함하는 스태필로코커스 슈딘테르메디우스 군(SIG)에서 수의과적으로 중요한 주요 병원성 중으로서 동정되었다.

[0003] 항생물질을 이용한 박테리아의 치료

[0004] 스태필로코커스 박테리아의 치료는, 특히 대상체가 항생물질-내성 군주로 감염되었을 때 어려울 수 있다. 스태필로코커스에 의한 박테리아 감염은 보통 박테리아 세포벽 생합성에서 작용하는 페니실린 결합 단백질(penicillin binding protein: PBP)을 표적화하는 항균제의 부류인 β -락탐 항균제의 투여에 의해 치료된다. 이들 항균제는 박테리아 세포벽의 생합성을 저해함으로써 살균 활성 및 기능을 가져서, 박테리아의 용해를 야기하는 높은 내부 삼투압을 초래한다. 그러나, 박테리아 감염의 치료에서 항균제의 사용, 과용 및 오용은 항균제 내성 박테리아의 발생을 초래하였는데, 스태필로코커스 속이 특히 그렇게 되기 쉽다. 스태필로코커스 박테리아의 일부 종에서 내성 메커니즘은 β -락탐 항균제의 β -락탐 고리를 가수분해시킬 수 있는 β -락타마제 효소의 선택을 포함한다. 이 형태의 내성을 처리하기 위해 β -락타마제 저해제, 예컨대 클라불란산은 전형적으로 β -락탐 항균제, 또는 β -락타마제의 기질이 아닌 페니실린의 합성 유사체, 예컨대 메티실린 및 클록사실린과 함께 공동 투여되고, 사용될 수 있다.

[0005] 최근에, β -락탐 항균제 및 β -락타마제 저해제를 이용한 병용 치료조차 스태필로코커스의 항생제 내성 군주에 대해 효과적이지 못한 것으로 증명되었다. 메티실린-내성 스태필로코커스 아우레우스 단리물(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate: MRSA)의 발생은 메티실린 및 β -락타마제에 의해 불활성화되지 않는 다른 β -락탐 항균제의 사용을 효과적으로 방지하였다. MRSA 단리물은 현재 돌연변이된 페니실린 결합 단백질 또는 PBP를 암호화하고 페니실린에 대해서뿐만 아니라 그의 유사체 및 대부분의 세팔로스포린 및 카바페넴을 포함하는 다른 β -락탐 항균제에 대해 내성을 부여하는 *mecA* 또는 *mecC* 내성 유전자를 갖는 것으로 발견되었다. MRSA의 문제는 종종 병원 장비의 오염 및 직원의 군집화를 통해 병원내에서 종종 지속되는 병원감염 MRSA(hospital-acquired MRSA: HA-MRSA)로서 MRSA 박테리아 단리물이 환자에게 전달되는 병원에서 일어난다. 불행하게도, 면역이 억제된 환자는 상처 또는 다른 외상을 가지며, MRSA 감염뿐만 아니라 다른 종의 스태필로코커스에 의한 감염에 쉽게 걸리는 경향이 있다. 이는 HA-MRSA 감염의 발생률을 감소시키기 위해 항-MRSA 측정을 실행하는 다수의 병원에 의해 야기되었다. 더 많은 최근의 문제는 지역사회 MRSA(community-acquired MRSA: CA-MRSA)로 지칭되는 병원 밖의 MRSA 군주의 발생이었다. 이들 군주는 종종 HA-MRSA 군주보다 훨씬 더 치명적이며 괴사성 근막염을 야기할 수 있다. 가장 최근에, 가축-관련 MRSA(LA-MRSA) 군주(예를 들어, 유럽에서 서열 유형 [ST] 398 및 아시아에서 ST9)는 돼지, 가금류, 소(젖소를 포함) 및 다른 가축종에서 발생되는 감염으로서 설명되었다.

[0006] MRSA에 추가로, 메티실린-내성은 또한 다른 스태필로코커스 종에서 관찰되었다. 예를 들어, 스태필로코커스(MR-CNS) 및 스태필로코커스 슈딘테르메디우스(MRSP)의 비-병원성, 응고효소-음성종의 다수의 군주는 메티실린-내성인 것으로 알려져 있다. 상이한 메커니즘의 내성을 지니는 다른 내성 종은 그램 음성 MDR 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 및 MDR 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 및 엔테로박터(*Enterobacter*) 종 및 그램 양성 반코마이신 내성 엔테로코커스(vancomycin resistant Enterococci: VRE) 및 페니실린 및 매크로라이드 내성 스태필로코커스 종을 포함한다.

[0007] 소 유방염

[0008] 항생물질을 이용한 치료 및 예방을 필요로 하는 동물의 주된 생산-제한 질환의 예는 소 유방염이다. 유방염은 농장 동물에서 항생제 사용에 대한 가장 빈번한 이유이며, 감염을 제거하고 새로운 사례의 유방내 감염을 예방하기 위해 유업에 대한 실질적인 비용을 구성한다. 유방염은 소 유선 또는 젖통의 4개 쿼터(quarter) 중 하나 이상에 영향을 미치며, 병에 걸린 젖소의 건강에 유해하게 영향을 미친다. 병원균은 착유 후에 유두 괄약근이 이완될 때 유두관을 통해 유선에 들어간다. 호주 및 다른 곳에서, 유방염을 야기하는 가장 흔한 병원균은 스트렙토코커스 유베리스(*Streptococcus uberis*), 스태필로코커스 아우레우스, 응고효소-음성 스태필로코커스, 스트렙토코커스 디스갈락티아(*Streptococcus dysgalactiae*) 및 스트렙토코커스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*)를 포함한다. MRSA에 의해 야기되는 유방염은 인간에서 군집화, 감염 및 질환을 야기할 수 있는 젖소에서 동정된 일부 군주(예컨대, ST398)에 의해 잠재적으로 전 세계적으로 퍼질 수 있는 젖소에서의 생산성 상실의 최근에 생겨난 원인이다. MRSA에 대해 효과적인 젖소에서 유방염의 치료를 위해 현재 이용가능한 제품은 거의 없으며, 20년 이상 새로운 항박테리아제는 개발 및 등록되지 않았는데, 이는 미생물학적 및 임상적 결과

를 개선시키기 위한 새로운 약물 및 유방내 전달 시스템에 대한 긴급한 필요를 야기한다. 유방염을 처리하기 위한 큰 역사적 실패는 적합한 유방내 전달 시스템, 즉, 동물에게 안전하고 통상적인 유방염 병원균에 대해 신뢰 가능하고 재생가능하게 효능있는 시스템에 대한 충족되지 않은 필요에 기인한다.

[0009] 유방염 치료는 전형적으로 소의 젖 분비 주기: 건유우(dry cow: DC) 단계 및 착유 또는 비유우(lactating cow: LC) 단계의 두 상이한 단계로 투여된다. 비유우 치료는 젖소가 착유 중일 때 젖소에게 투여되는 반면, 건유우 치료는 그들이 비유의 마지막에 몸을 건조시킬 때에 투여된다. 건유우 치료는 비유 단계 동안 축적된 해당 감염을 제거하기 위해, 다음 비유까지 계속되는 것을 방지하기 위해, 그리고 건유 기간 동안 새로운 감염의 수를 감소시키기 위해 투여된다. 유방염 치료는 종종 유방내 주사 또는 주입에 의해 유두관을 통해 젖통 내로 투여된다.

[0010] 건유우 치료

[0011] 건유우 치료는 항균제 주입 또는 유두 밀봉제의 도입에 의해 수행될 수 있다. 건유 기간 동안의 새로운 감염을 예방하기 위해, 젖소의 천연 방어 메커니즘은 유두를 밀봉하는 천연 케라틴 플러그의 형성을 포함한다. 케라틴 플러그는 건유 기간 동안 유두관으로부터의 박테리아의 침입에 대한 효과적인 장벽을 제공한다. 대부분의 젖소에서, 케라틴 플러그의 형성은 최종 착유 후 처음 2주 및 건유 기간의 개시를 거쳐서 계속해서 생긴다. 일부 젖소는 건유 기간 동안 그들이 감염을 획득하는 사전의 경향을 갖게 하는 케라틴 플러그를 형성하지 않는다. 유두 끝에 대한 외상성 손상은 또한 유두관이 밀봉되는 능력에 심각하게 영향을 미칠 수 있다.

[0012] 소 유방염의 치료를 위한 일 접근은 유두관 및 유두 유조 내로 항균제 형성의 유방내 주입이다. 이 표준 기법은 문헌[Roger Blowey and Peter Edmondson (2010), CAB International, Wallingford, United Kingdom, 2010]의 196 내지 197 페이지에서 표제가 *Mastitis control in dairy herds* (2nd edition)이고, 특히 표제가 "Treatment and Dry Cow Therapy"인 부분에 기재된다. 항균제 형성은 유두관 내로 부분적으로 삽입되는 주사기를 통해 투여되고, 항생제는 유두 위로 그리고 유선조 내로 및 유선조 전체적으로 마사지된다.

[0013] 건유 기간 동안 완전한 케라틴 플러그를 자연적으로 형성하기 위한 조건적 또는 무조건적 실패의 지연은 젖소를 새로운 유방염 감염을 경험할 위험에 둔다. 유두의 천연 방어를 보충하고, 관이 전체 건유 기간 내내 효율적으로 밀봉되는 것을 보장하는 일 방법은 내부 유두 밀봉제의 사용에 의한다. 내부 유두 밀봉제의 사용은 문헌[Meaney, W. J. "Dry period teat seal." *Vet Rec.* 99(2) (1976) 30]에 의해 1970년대 중반에 기재되었다.

[0014] 본 출원인은 건유 기간 감염을 감소시키기 위해 이용가능한 두 가지 유형의 유두 밀봉을 인식한다: 7일까지 동안 유두끝 위로 가요성 장벽 필름을 제공하는 외부 필름 밀봉제, 및 내부 유두관 밀봉. 외부 밀봉은, 내부 밀봉이 투여되지 못한다면 후기 건유 기간에 사용될 수 있음에도 불구하고, 더 이상 통상적으로 사용되지 않는다. 내부 밀봉이 훨씬 더 효과적이며 가장 통상적으로 사용된다. 가장 통상적으로는, 내부 유두 밀봉은 건유 시 유두관 내로 주입되는 베이스 중의 비스무트염이다. 이는 항박테리아 특성이 없으며, 따라서 투여 동안 엄격한 위생은 필수적이다. 그러나, 내부 유두 밀봉 조성물 내에 항균제 물질의 봉입은 존재하는 감염을 치료하고 새로운 감염의 예방 가능성을 향상시킬 수 있다. 효과적인 건유우 치료는 건유 기간 내내 항박테리아제의 지속적이고 효과적인 유방내 농도를 허용하는 유방내 제제를 필요로 한다. 예를 들어, 페니실린의 불용성 염(특히, 클록사실린 벤자틴)의 지속은 알루미늄 모노스테아레이트의 겔 중에서 제형화되고, 광유 중에서 희석된다(예를 들어, 문헌["Smith, A., F. K. Neave, et al. (1967) *Journal of Dairy Research* 34(01): 47-57"] 참조).

[0015] 비유우 치료

[0016] 비유우 제제의 제형화는 두 가지 상반된 인자에 대한 균형을 추구한다. 제형은 매일 2회 이상 지속적 착유에도 불구하고 가능하다면 감염제가 제공되는 유선(즉, 감염 부위) 전체적으로 효과적인 농도의 항박테리아 물질을 제공하는 한편, 최종 주입이 투여된 후 허용가능하지 않은 농도의 우유 잔사의 지속에 기인하여 착유가 보류되는 기간을 최소화하여야 한다. 일반적으로, 착유 젖소에서 사용하기 위한 제제는 몇 시간 또는 며칠 동안 고농도를 제공하며, 빠르게 방출되는 수성 또는 유성(광물 또는 식물성) 베이스 중에서 제형화된다.

[0017] 항생물질에 대한 내성의 발생은 MRSA 및 MRSP와 같은 다제-내성 박테리아 균주를 저해할 수 있는 대안의 화합물을 제공할 필요를 증가시켰다.

[0018] 폴리에터 이온토로구(Polyether Ionophore)

[0019] 폴리에터 항생물질 또는 폴리에터 이온토로구로서도 알려진 카복실 폴리에터는 1가 또는 2가 양이온과 전기적으로 중성인 복합체를 형성하여, 다양한 생물학적 막을 통과하는 양이온 또는 양성자의 전기적으로 침투인 교환을

촉매한다. 이들 화합물은 약물-내성 박테리아 및 원생동물 감염의 잠재적 제어를 위한 높은 정도의 조짐을 나타내지만, 그들의 용도는 그들의 높은 독성에 의해 심하게 제한되는 것으로 나타나는 것으로 보고되었다. 이들 분자는 정상적으로는 생물학적 막을 가로질러 비대칭적으로 분포되는 양이온에 대해 투과성인 세포 또는 세포내막을 제공함으로써, 급격한 농도 구배를 형성하는 것에 의해 작용한다. 폴리에터 이온통로구의 예는 라살로시드, 모넨신, 나라신, 살리노마이신, 셴두라마이신, 마두라마이신 및 라이돌마이신을 포함한다.

[0020] 그러나, 이들 화합물의 적혈구 용해 활성에 기인하는 급성 독성 및 심장 독성은 생체내에서 그들의 사용을 효과적으로 방지하였다. 인간 질환을 제어하기 위한 약물로서 폴리에터 이온통로구의 용도에 대한 주된 장애는 독성 문제이다. 일 예에서, 문헌[Naujokat and Steinhart (2012, *J Biomed Biotechnol* 950658)]에 의해 보고되는 바와 같이 인간에서 살리노마이신의 상당한 독성이 보고되었다. 이 경우에, 35세 남성 인간에 의한 약 1mg/kg 살리노마이신의 우연한 흡입 및 연하는 광선 공포증, 각막증, 빈맥 및 혈압 상승 및 만성(제2일 내지 제35일) 크레아틴 키나제 상승, 마이오글로빈뇨, 사지 약화, 근육통 및 경증의 횡문근융해증과 함께 급성 구역을 지니는 중증의 급성 및 만성 살리노마이신 독성을 초래하였다. 유럽식품 안전청은 인간에 대해 5µg/kg 살리노마이신의 1일 허용 섭취량(acceptable daily intake: ADI)을 분명히 하는 위험 평가 데이터를 최근에 공개하였는데, 개에 의해 500µg/kg 초과인 살리노마이신의 1일 흡수가 미엘린 손실 및 축삭 퇴보와 같은 신경독성 효과를 야기하기 때문이다(Naujokat and Steinhart, 2012, 상기 참조). 다른 예에서, 리우(Liu)(1982, *Polyether Antibiotics. Naturally Occurring Acid Ionophores. Volume 1. Biology*. J. W. Westley. New York, Marcel Dekker Inc: 43-102)는 폴리에터 이온통로구의 높은 경구 및 비경구 독성이 폴리에터 이온통로구의 생체내 항균제 활성에 대해 어떤 보고도 없었던 가능한 이유라는 것을 인용한다.

[0021] 출원인이 인식하는 폴리에터 이온통로구에 대한 단지 현재의 적용은 인식되며, 복시뚝증의 제어로서 그리고 성장 촉진을 위해 수의과적 의학에서 경구로 투여되는 작용제(agent)로서 그들의 적용이 있다.

[0022] 더 나아가, 모든 폴리에터 이온통로구가 스태필로코커스 아우레우스와 같은 그람-양성 박테리아에 대해 상당한 활성을 나타내지는 않으며, 대부분은 그람-음성 박테리아에 대해 광범위 활성을 갖지 않는다. 문헌[Naujokat and Steinhart (2012 상기 참조)]에 의해 보고되는 바와 같은 포유류에서의 상당한 독성을 고려하여, 살리노마이신은 단지 가축에서 구균 저해제(coccidiostat)로서 사용되었고, 인간 약물 개발을 위한 적합한 후보로서 간주되지 않는다.

[0023] MRSA 및 MRSP와 같은 다제-내성 박테리아의 치료에서 대안의 항균제에 대한 필요가 남아있다. 그러나, 미국 전염병 학회(Infectious Diseases Society of America) 및 유럽질병예방통제센터(European Centre for Disease Control and Prevention)에 의해 보고되는 바와 같이, 기존의 치료 이상의 촉망되는 결과를 제공하는 새로운 약물은 거의 개발되지 않았고, 이들 중 훨씬 소수가 스태필로코커스의 치료를 위해 특이적으로 투여된다(Gilbert et al. 2010, *Clinical Infectious Diseases*, 50(8):1081-1083).

[0024] 본 발명의 목적은 선행 기술의 단점 중 일부 또는 모두를 극복하는 것이다.

[0025] 상기 제시한 배경기술의 논의는 단지 본 발명의 이해를 용이하게 하도록 의도된다. 언급되는 임의의 물질은 본 출원의 우선일에 통상적인 일반적 지식의 부분이거나 이었다는 것의 인정 또는 용인이 아니라는 것을 논의한다.

발명의 내용

[0026] 본 발명의 일 양태에 따르면, 대상체의 유선에 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 유방염의 치료 방법이 제공된다.

[0027] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 대상체의 유선에 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 유방염의 예방 방법이 제공된다.

[0028] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 대상체에서 유방염의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 폴리에터 이온통로구 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염의 용도가 제공된다.

[0029] 투여는 유방내 투여에 의해, 예컨대 유두관을 통한 유방내 주사 또는 주입에 의할 수 있다.

[0030] 본 발명의 추가 특징은 모넨신(또한 A-3823A로서 알려짐), 나라신 A(또한 A-28086A로서 알려짐), 나라신 B(또한 A-28086B로서 알려짐), 나라신 D(또한 A-28086D로서 알려짐), 라살로시드, 살리노마이신, 및 마두라마이신, 알보릭신(또한 S-14750A, CP-38,986로서 알려짐), 라이돌마이신(또한 AB-78로서 알려짐), 레노레마이신(또한 A-130A, Ro21-6150으로서 알려짐), A-130B, A-130C, 다이아네마이신(또한 A-150 (M5-16183으로서 알려짐), A-

204A, A-204B, 로노마이신(또한 A-218로서 알려짐), 테옥시라이돌마이신(또한 A-712로서 알려짐), 칼시마이신(또한 A-23187로서 알려짐), 셉타마이신(또한 BL-580 α 및 A-28695A로서 알려짐), A-28695B, K-41A(또한 A-32887로서 알려짐), 셉타마이신(또한 BL-580 α^b 로서 알려짐), BL-580 β , BL-580 δ , BL-580Z, 카리오마이신, 칼마이신^b(또한 A-23187로서 알려짐), 카티오노마이신, 클로로노보리토마이신 A(또한 X-14766A로서 알려짐), 에테로마이신(또한 CP-38,295, C 20-12, T-40517로서 알려짐), 테옥시-살리노마이신(또한 SY-1로서 알려짐), 테옥시-에피-살리노마이신(SY-2), 테옥시-나라신, 테옥시-에피-나라신, 다이아네마이콘^b(또한 M5-16183, A-150로서 알려짐), 에머리시드(또한 로노마이신 A 및 DE 3938로서 알려짐), 듀아마이신(또한 니게리신, 헬릭신 C 및 아잘로마이신 M으로서 알려짐), 그리도릭신, 이오노마이신, K-41B, 라살로시드 A(X-537A), 라살로시드 B, 라살로시드 C, 라살로시드 D, 라살로시드 E, 아이소-라살로시드 A, 류세라마이신, 로모마이신 B, 로모마이신 C, 라이소셀린, M-139603, 모넨신 B, 모넨신 C, 모넨신 D, 뮤탈로마이신, 노보리토마이신 A, 노보리토마이신 B, RP 30504, RP 37454, 살리노마이신, 살리노마이신 AII, SY-4, SY-5, SY-8, 테트로노마이신, TM-531B, TM-531C, X-206, X-14547A, X-14667A, X-14667B, X-14868A, X-14868B, X-14868C, X-14868D, 5057, 6016을 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리테터 이온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0031] 바람직하게는 폴리테터 이온통로구는 살리노마이신; 라살로시드; 나라신; 마두라마이신; 모넨신, 라이돌마이신 및 셉두라마이신을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0032] 대상체는 소, 양, 염소, 다른 반추 동물종, 낙타 또는 말과(말, 당나귀 및 얼룩말을 포함)일 수 있다. 대상체는 인간일 수 있다.

[0033] 폴리테터 이온통로구는 5mg/샘 내지 2,000mg/샘, 바람직하게는 20mg/샘 내지 900mg/샘, 더 바람직하게는 40mg/샘 내지 600mg/샘, 가장 바람직하게는 바람직하게는 50mg/샘 내지 500mg/샘을 포함하는 군으로부터 선택된 용량에서 대상체의 유선(반추 동물에서의 젖통, 또는 인간에서 유방을 형성하는 둘 또는 넷)에 투여된다. 예를 들어, 폴리테터 이온통로구는 50mg/샘, 60mg/샘, 70mg/샘, 80mg/샘, 90mg/샘, 100mg/샘, 110mg/샘, 120mg/샘, 130mg/샘, 140mg/샘, 150mg/샘, 160mg/샘, 170mg/샘, 180mg/샘, 190mg/샘, 200mg/샘, 210mg/샘, 220mg/샘, 230mg/샘, 240mg/샘, 250mg/샘, 260mg/샘, 270mg/샘, 280mg/샘, 290mg/샘, 300mg/샘, 310mg/샘, 320mg/샘, 330mg/샘, 340mg/샘, 350mg/샘, 360mg/샘, 370mg/샘, 380mg/샘, 390mg/샘, 400mg/샘, 410mg/샘, 420mg/샘, 430mg/샘, 440mg/샘, 450mg/샘, 460mg/샘, 470mg/샘, 480mg/샘, 490mg/샘 및 500mg/샘을 포함하는 군으로부터 선택되는 용량에서 대상체의 유선에 투여된다.

[0034] 일 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 20mg/유두관 내지 900mg/유두관; 및 50mg/유두관 내지 600mg/유두관을 포함하는 군으로부터 선택되는 용량 범위에서 대상체에 투여된다.

[0035] 본 발명의 일 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 유두관을 통해 각각의 유선에 투여된다. 예를 들어, 폴리테터 이온통로구는 유방내 장치, 예컨대 주사기를 이용하여 유두관을 통해 투여된다. 이는 소뿐만 아니라 낙타 및 말과 같은 반추 동물에서의 유방염 치료에서 바람직한 경로이다. 다른 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 유선의 표면에 국소 적용을 통해 또는 유선 내로 직접적으로 또는 젖샘관을 통해 대상체의 피부를 통한 주사에 의해 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 인간에서 유방염의 치료에서, 이온통로구는 유선의 표면에 국소 적용을 통해 또는 젖샘관 내로 주입에 의해 투여된다.

[0036] 본 발명의 일 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 1일 3회; 1일 2회; 매일; 2일마다; 1주 1회; 40일에 1회, 1개월에 1회, 건유 기간 당 1회, 또는 건유 기간 당 2회로 이루어진 군으로부터 선택되는 투약 요법을 이용하여 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, 폴리테터 이온통로구는 착유(또는 새끼를 먹이기 위한 젖을 짜낸) 직후에 대상체의 유선(예컨대, 젖통)의 각각의 감염된 쿼터 또는 하프에 대해 유두관을 통해 투여된다. 예를 들어, 대상체가 1일 2회 착유된다면, 폴리테터 이온통로구는 각각의 착유 직후에 투여된다. 바람직한 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 대상체에게 1일 2회 착유 동안, 2일, 3일, 7일, 14일, 21일 및 1개월 동안 각각의 착유 직후에 또는 유방염의 신호를 더 이상 검출가능하지 않을 때까지; 또는, 소에 대한 적용의 경우에, 그들이 착유의 마지막에 몸을 건조시킬 때 젖소에게 또는 첫 번째 송아지 생산 전의 암송아지에 대한 적용의 경우에 투여된다.

[0037] 본 발명의 일 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 유두관마다(반추 동물에서) 또는 유방마다(인간에서) 1mg 내지 1000mg; 10mg 내지 500mg; 10mg 내지 400mg; 10mg 내지 300mg; 10mg 내지 200mg; 10mg 내지 100mg; 및 50mg 내지 100mg으로 이루어진 군으로부터 선택되는 총 투약량에서 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, 폴리테터 이온통로구는 150mg, 300mg 또는 600mg의 용량당 총량으로 대상체에게 투여된다.

[0038]

본 발명의 일 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 대상체의 젖통 또는 유방에 투여된다. 일 예에서, 폴리테터 이온통로구는 대상체의 젖통의 각각의 쿼터 또는 하프에 투여된다. 일 예에서, 폴리테터 이온통로구는 젖통 쿼터마다(또는 동물 중 간의 해부학적 차이에 따라서 젖통 하프 또는 유방마다) 1mg 내지 1000mg; 10mg 내지 500mg; 10mg 내지 400mg; 10mg 내지 300mg; 10mg 내지 200mg; 10mg 내지 100mg; 및 50mg 내지 100mg로 이루어진 군으로부터 선택되는 총 투약량으로 대상체에게 투여된다. 더 바람직하게는, 쿼터 당 용량은 75mg, 150mg, 300mg 또는 600mg이다. 일 실시형태에서, 젖통 쿼터(또는 젖통 하프 또는 유방 당) 투여되는 용량은 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg, 310mg, 320mg, 330mg, 340mg, 350mg, 360mg, 370mg, 380mg, 390mg, 400mg, 410mg, 420mg, 430mg, 440mg, 450mg, 460mg, 470mg, 480mg, 490mg, 500mg, 510mg, 520mg, 530mg, 540mg, 550mg, 560mg, 570mg, 580mg, 590mg, 600mg을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일 예에서, 젖통(4개의 쿼터 또는 2개의 하프) 당 또는 양쪽 유방의 총량은 이들 용량에 유선의 수를 곱한 것으로부터 선택된다.

[0039]

일 실시형태에서, 치료 후 대상체의 젖 중의 잔여 이온통로구의 농도는 12시간 후 1 내지 200mg/l; 24시간 후 0.1 내지 5mg/l; 48시간 후 0.01 내지 2mg/l; 72시간 후 0.0001 내지 1mg/l로 이루어진 군으로부터 선택되는 범위이다. 바람직하게는, 농도는 12시간 후 200mg/l 미만; 24시간 후 5mg/l 미만; 48시간 후 1mg/l 미만 및 72시간 후 0.5mg/l 미만으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 농도는 12시간 후 10mg/l 미만; 24시간 후 1mg/l 미만; 48시간 후 0.1mg/l 미만 및 72시간 후 0.01mg/l 미만으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 농도는 12시간 후 1mg/l 미만; 24시간 후 0.1mg/l 미만; 48시간 후 0.01mg/l 미만 및 72시간 후 0.001mg/l 미만으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 농도는 12시간 후 0.1mg/l 미만; 24시간 후 0.01mg/l 미만; 48시간 후 0.001mg/l 미만 및 72시간 후 0.0001mg/l 미만으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0040]

미생물은 원핵생물 또는 진핵생물일 수 있다. 바람직하게는, 유방염을 야기하는 미생물은, 스태필로코커스 중, 스트렙토코커스(*Streptococcus*) 중, 바실러스(*Bacillus*) 중, 엔테로코커스(*Enterococcus*) 중, 리스테리아(*Listeria*) 중, 마이코플라스마(*Mycoplasma*) 중 및 혐기성 박테리아를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 박테리아제이다. 박테리아제는, 스태필로코커스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코커스 시뮬란스(*Staphylococcus simulans*), 스태필로코커스 펠리스(*Staphylococcus felis*), 스태필로코커스 자일로소스(*Staphylococcus xylosus*), 스태필로코커스 크로모게네스(*Staphylococcus chromogenes*), 스태필로코커스 와네리(*Staphylococcus warneri*), 스태필로코커스 헤몰리티쿠스(*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코커스 시우리(*sciuri*), 스태필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스태필로코커스 호미니스(*Staphylococcus hominis*), 스태필로코커스 카프라(*Staphylococcus caprae*), 스태필로코커스 코니아종 코니(*Staphylococcus cohnii* subsp. *cohnii*), 스태필로코커스 코니아종 유레알리티쿠스(*Staphylococcus cohnii* subsp. *urealyticus*), 스태필로코커스 카피티스 아종 카피티스(*Staphylococcus capitis* subsp. *capitis*), 스태필로코커스 카피티스 아종 유레알리티쿠스(*Staphylococcus capitis* subsp. *urealyticus*), 스태필로코커스 하이쿠스(*Staphylococcus hyicus*), 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 슈딘테르메디우스, 스태필로코커스 델피니, 스태필로코커스 슬라이페리 아종 코아쿨란스(*Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*), 스태필로코커스 아우레우스 아종 아나에로비우스(*Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius*), 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 디스갈락티아(*Streptococcus dysgalactiae*), 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코커스 보비스(*Streptococcus bovis*), 스트렙토코커스 에쿠이 아종 주에피테미쿠스(*Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*), 스트렙토코커스 에쿠이누스(*Streptococcus equinus*), 바실러스 멜라니노게니쿠스(*Bacillus melaninogenicus*), 바실러스 푸밀러스(*Bacillus pumilus*), 바실러스 리체니포르미스(*Bacillus licheniformis*), 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 엔테로코커스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 엔테로코커스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코커스 두란스(*Enterococcus durans*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 클로스트리디움 페르프린젠스(*Clostridium perfringens*), 악티노마이세스 보비스(*Actinomyces bovis*), 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 프로피오니박테리움 그라눌로숨(*Propionibacterium granulosum*), 유박테리움(*Eubacterium*), 펩토코커스 리돌리쿠스(*Peptococcus indolicus*), 펩토스트렙토코커스 아나에로비우스(*Peptostreptococcus anaerobius*) 및 마이코플라스마 보비스(*Mycoplasma bovis*)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0041] 더 바람직하게는, 박테리아제는 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 에피더미디스, 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아, 스트렙토코커스 디스갈락티아 및 프로피오니박테리움 아크네스를 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0042] 가장 바람직하게는, 박테리아제는 항생제-민감성 균주 또는 항생제-내성 균주이다. 항생제-내성 균주의 예는 MRSA 및 테트라사이클린 내성 스트렙토코커스 종을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 박테리아제는 MRSA이다.
- [0043] 일 실시형태에서, 박테리아제는 옹고효소-음성 스태필로코커스(CNS)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택된다. 옹고효소-음성 스태필로코커스(CNS)의 예는 스태필로코커스 에피더미디스(소 유방염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 시물란스(소 유방염 또는 고양이 피부염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 펠리스(고양이 피부염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 자일로르시스(소 유방염 또는 소 피부염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 크로모게네스(소 유방염 또는 염소 피부염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 와네리(염소 군집화로부터 단리됨), 스태필로코커스 헤몰리티쿠스(염소 군집화로부터 단리됨), 스태필로코커스 시우리(돼지 삼출성 표피피부염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 사프로피티쿠스(염소 군집화로부터 단리됨), 스태필로코커스 호미니스(돼지 군집화로부터 단리됨), 스태필로코커스 카프라(염소 군집화로부터 단리됨), 스태필로코커스 코니 아종 코니(염소 군집화로부터 단리됨), 스태필로코커스 코니 아종 유레알리티쿠스(염소 군집화로부터 단리됨), 스태필로코커스 카피티스 아종 카피티스(소 유방염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 카피티스 아종 유레알리티쿠스(소 유방염으로부터 단리됨) 및 스태필로코커스 하이쿠스(돼지 삼출성 표피피부염 및 소 군집화로부터 단리됨)를 포함한다.
- [0044] 다른 실시형태에서, 박테리아제는 옹고효소-양성 스태필로코커스로부터 선택된다. 예를 들어, 박테리아제는 스태필로코커스 아우레우스(인간, 말, 개 및 고양이 군집화, 소 및 양 유방염, 및 다수종 피부염 및 수술 후 상처 감염으로부터 단리됨), 스태필로코커스 슈딘테르메디우스(개 농피증, 개 및 고양이 군집화, 스태필로코커스 텔피니(돌고래 화농성 피부 병변), 스태필로코커스 술라이페리 아종 코아글란스(개 외이도염, 개, 고양이 군집화), 및 스태필로코커스 아우레우스 아종 아나에로비우스(양 림프절염)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 가장 바람직한 실시형태에서, 박테리아제는 다수의 혈통으로부터 얻을 수 있는 서열 유형(ST) 또는 클론 복합체(CC) 398 또는 ST9의 가축 관련 MRSA; 다양한 인간 지역사회 관련 CA-MRSA 및 병원 관련 HA-MRSA를 포함하는 다수의 계통, 다수의 적합한 숙주로부터 얻어질 수 있는 스태필로코커스 아우레우스이다.
- [0045] 다른 실시형태에서, 박테리아제는 스트렙토코커스 속으로부터 유래된다. 예를 들어, 박테리아제는 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아, 스트렙토코커스 디스갈락티아, 스트렙토코커스 피오게네스, 스트렙토코커스 보비스, 스트렙토코커스 에쿠이 아종 주에피데미쿠스 및 스트렙토코커스 에쿠이누스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리아는 소 유방염으로부터 단리될 수 있다.
- [0046] 다른 실시형태에서, 박테리아제는 바실러스 속으로부터 유래된다. 예를 들어, 박테리아제는 바실러스 펠라니노게니쿠스, 바실러스 푸밀러스, 바실러스 리체니포르미스, 바실러스 세레우스, 바실러스 서브틸리스 및 바실러스 안트라시스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리아는 소 유방염으로부터 단리될 수 있다.
- [0047] 다른 실시형태에서, 박테리아제는 엔테로코커스 속으로부터 유래된다. 예를 들어, 박테리아제는 엔테로코커스 파에시움, 엔테로코커스 패칼리스 및 엔테로코커스 두란스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리아는 소 유방염으로부터 단리될 수 있다.
- [0048] 다른 실시형태에서, 박테리아제는 리스테리아 속으로부터 유래된다. 예를 들어, 박테리아제는 리스테리아 모노사이토게네스일 수 있다. 박테리아는 소 유방염으로부터 단리될 수 있다.
- [0049] 다른 실시형태에서, 박테리아제는 혐기성이다. 예를 들어, 박테리아제는 클로스트리디움 페르프린겐스, 악티노마이세스 보비스, 프로피오니박테리움 아크네스, 프로피오니박테리움 그라놀로숨, 유박테리움, 펩토코커스 리돌리쿠스 및 펩토스트렙토코커스 아나에로비우스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리아는 소 유방염으로부터 단리될 수 있다.
- [0050] 다른 실시형태에서, 미생물은 마이코플라스마 속을 가진다. 예를 들어, 미생물은 마이코플라스마 보비스일 수 있다. 박테리아제는 소 유방염으로부터 단리될 수 있다.
- [0051] 바람직한 실시형태에서, 미생물은 스태필로코커스 아우레우스이다. 가장 바람직한 실시형태에서, 미생물은 MRSA

이다.

- [0052] 본 명세서에 기재된 폴리에터 이온통로구는 전형적으로 그램-양성 박테리아 및 다수의 혐기성 박테리아뿐만 아니라 진균에 대해 효과적이라는 것이 이해될 것이다. 본 명세서에 기재된 폴리에터 이온통로구에 대한 미생물의 민감성은 개개 균주에 따라서 다르지만, 일부 혐기성 세균, 예컨대 클로스트리디움(*Clostridium*), 유박테리움, 프로피오니박테리움(*Propionibacterium*), 마이코박테리움(*Mycobacterium*) 및 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)과 같이 일반적으로, 그램-양성 콕시 및 바실리가 또한 민감하다. 진균 및 효모, 예컨대 스클레로티니아 스클레로티옴(*Sclerotinia sclerotiorum*), 모닐라 락사(*Monila laxa*), 포뮬시스 말리(*Phomopsis mali*), 보트리티스 시네리아(*Botrytis cineria*), 트리크테시움 로세움(*Trichthecium roseum*) 및 베르티실리움 알보-아트룸(*Verticillium albo-atrum*)은 또한 본 명세서에 기재된 폴리에터 이온통로구에 대한 민감성을 나타낼 수 있다.
- [0053] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 포함하는 유방내 약제학적 항균제 조성물이 제공된다. 본 발명의 유방내 수의과적 항균제 조성물은 인간에서의 유방염 치료에서 사용될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 포함하는 유방내 수의과적 항균제 조성물이 제공된다.
- [0055] 본 발명의 유방내 수의과적 항균제 조성물은 소에서의 유방염 치료에서 사용될 수 있다.
- [0056] 본 발명의 항균제 조성물은 건유우에서 유방염을 치료하기 위해 또는 비유우에서 유방염을 치료하기 위해 제형화될 수 있다. 건유우에서 유방염의 치료를 위한 제형은 제형을 겔화 또는 달리 고형화시키고 유두관을 밀봉시키는 것으로 의도되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 비유우에서 유방염의 치료의 제형은 제형이 비유우의 유선에 남아있지 않도록 빠른 방출을 위해 의도되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0057] 일 실시형태에서, 유방내 항균제 조성물은 불순물을 포함하되, 조성물의 총 중량의 백분율로서 불순물의 양은 20% 미만의 불순물(조성물의 총 중량에 의해); 15% 미만의 불순물; 10% 미만의 불순물; 8% 미만의 불순물; 5% 미만의 불순물; 4% 미만의 불순물; 3% 미만의 불순물; 2% 미만의 불순물; 1% 미만의 불순물; 0.5% 미만의 불순물; 0.1% 미만의 불순물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 유방내 항균제 조성물은 미생물 불순물 또는 2차 대사산물을 포함하되, 조성물의 총 중량의 백분율로서 미생물 불순물의 양은 5% 미만; 4% 미만; 3% 미만; 2% 미만; 1% 미만; 0.5% 미만; 0.1% 미만; 0.01% 미만; 0.001% 미만으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 유방내 항균제 조성물은 멸균되고, 멸균 및 멸균 용기 내에 저장된다. 일 실시형태에서, 유방내 항균제 조성물은 검출가능한 수준의 미생물 오염을 함유하지 않는다.
- [0058] 본 발명의 조성물은 추가적인 항균제를 포함할 수 있다. 추가적인 항균제는 항진균제일 수 있다.
- [0059] 일 실시형태에서, 항진균제는 에키노칸딘(아니둘라핀진, 카스포핀진, 미카핀진), 폴리엔(암포테리신 B, 칸디시딘, 필리핀, 편기크로민, 하키마이신, 하마이신, 루센소마이신, 메파르트리신, 나타마이신, 나이스타틴, 페실로신, 페리마이신, 그리세오펜빈, 올리고마이신, 피롤리트린, 시카닌 및 비리딘을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택된다. 항진균제는 알릴아민(부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀) 이미다졸(비포나졸, 부토코나졸, 클로미다졸, 클로코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 플루트리마졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 라노코나졸, 미코나졸, 네티코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸 나이트레이트, 세르타코나졸, 설코나졸, 티오코나졸), 티오카바메이트(리라나프테이트, 텔시클레이트, 톨린데이트, 톨나프테이트), 트리아아졸(플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 사페르코나졸, 테르코나졸, 보리코나졸), 아크리소르신, 아몰로핀, 브로모살리실클로르아닐라이드, 부클로사마이드, 프로피온산칼슘, 클로르페네신, 시클로피록스, 클록시퀸, 코파라피네이트, 엑살라마이드, 플루사이토신, 할로프로긴, 핵세티딘, 로플루카반, 니푸라텔, 요오드화칼륨, 프로피온산, 피리딘, 살리실아닐라이드, 프로피온산나트륨, 셀베티, 테노나이트로졸, 트리아세틴, 운데사일렌산 및 프로피온산아연을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 합성 화합물일 수 있다.
- [0060] 다른 실시형태에서, 항진균제는 아몰로핀, 암포테리신 B, 아니둘라핀진, 비포나졸, 브로모클로로살리실아닐라이드, 부테나핀 염산염, 부토코나졸 나이트레이트, 카스포핀진 아세테이트, 클로미다졸 염산염, 클로르페네신, 시클로피록스, 클림바졸, 클로트리마졸, 클록시퀸, 크로코나졸 염산염, 에베르코나졸 나이트레이트, 에코나졸, 에닐코나졸, 펜티코나졸 나이트레이트, 플루코나졸, 플루사이토신, 플루트리마졸, 포스플루코나졸, 그리세오펜빈, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 라노코나졸, 리라나프테이트, 롤리코나졸, 메파르트리신, 미카핀진 나트륨, 미코나졸, 나프티핀 염산염, 나타마이신, 네티코나졸 염산염, 니푸록심, 나이스타틴, 오모코나졸 나이트레이트, 옥시코나졸 나이트레이트, 파르코나졸 염산염, 펜타마이신, 피르옥톤올라민, 포사코나졸, 프로피온산,

피롤나이트린, 라부코나졸, 세르타코나졸 나이트레이트, 시카닌, 파라클로로벤조산나트륨, 설코나졸 나이트레이트, 테르비나핀, 테르코나졸, 티오코나졸, 털시클레이트, 톨나프테이트, 트리아세틴, 트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트, 운데센산 및 보리코나졸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택된다.

[0061]

본 발명의 조성물은 β -락타마제 저해제(클라불란산, 설박탐, 설타미실린, 타조박탐), 신장 다이펩티다제 저해제(클리아스타틴) 및 신장 보호제(베타미프론)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 항생제 애주번트를 포함할 수 있다.

[0062]

일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은, 아미노글라이코사이드(아미카신, 아르게카신, 밤베르마이신, 부트리로신, 다이베카신, 다이하이드로스트렙토마이신, 포르티마이신, 겐타마이신, 이세파마이신, 카나마이신, 마이크로노마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 파로모마이신, 리보스타마이신, 시소마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신), 암페니콜스(아지담페니콜, 클로람페니콜, 티암페니콜) 안사마이신(리파마이드, 리팜핀, 리파마이신 SV, 리파펜틴, 리팍시민), β -락탐, 카바세렘(로라카르베프) 카르바페넴(비아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 파니페넴), 세팔로스포린(세파클로르, 세파드록실, 세파만돌, 세파트라이진, 세파제돈, 세파졸린, 세프카펜, 세프디리르, 세프디토렌, 세페피메, 세페타메트, 세픽심, 세프메녹심, 세포디짐, 세포니시드, 세포페라존, 세포라나이드, 세포셀리스, 세포탁심, 세포티암, 세포조프란, 세프리미줄, 세프리라마이드, 세프피름, 세프포독심, 세프프로질, 세프록사딘, 세프술로딘, 세프타롤린, 세프타지딤, 세프테람, 세프테졸, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프토비프롤 메도카릴, 세프트리악손, 세푸록심, 세푸조남, 세파세트릴, 세팔렉신, 세팔로글라이신, 세팔로리딘, 세팔로린, 세파피린, 세프라딘, 피브세팔렉신), 세파마이신(세프부페라존, 세프메타줄, 세프미녹스, 세포테탄, 세폭시딘), 모노박탐(아즈트레오남, 카루모남), 옥사세펄(플로목세프, 목사락탐), 페넴(파로페넴, 리티페넴), 페니실린(암디노실린, 암디노실린 피복실, 아목시실린, 암피실린, 아팔실린, 아스폭시실린, 아지도실린, 아즐로실린, 박트암피실린, 카르베니실린, 카린다실린, 클로메토실린, 클록사실린, 사이클라실린, 디클록사실린, 에피실린, 펜베니실린, 플록사실린, 헤타실린, 레남피실린, 메트암피실린, 메티실린 나트륨, 메즐로실린, 나프실린, 옥사실린, 페나메실린, 페네타메이트 하이드로아이오다이드, 페니실린 G, 페니실린 G 벤자틴, 페니실린 G 프로카인, 페니실린 N, 페니실린 O, 페니실린 V, 페네티실린 칼륨, 피페라실린, 피브암피실린, 프로피실린, 퀴나실린, 설베니실린, 설타미실린, 탈암피실린, 테모실린, 티카르실린), 린코사마이드(클린다마이신, 린코마이신), 매크로라이드(아지트로모마이신, 세트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 에리트로마이신 아시스트레이트, 에리트로마이신 에스톨레이트, 에리트로마이신 글루코헵토네이트, 에리트로마이신 락토비오네이트, 에리트로마이신 프로피오네이트, 에리트로마이신 스테아레이트, 피탁소마이신, 조사마이신, 류코마이신, 미테카마이신, 미오카마이신, 올레안도마이신, 프리마이신, 로키타마이신, 로사라마이신, 록시트로마이신, 스피라마이신, 텔리트로마이신, 트롤레안도마이신), 폴리펩타이드(암포마이신, 박시트라신, 박시트라신 아연, 카프레오마이신, 콜리스틴, 달바반신, 답토마이신, 엔두라시딘, 엔비오마이신, 푸사편진, 그라미시딘(들), 그라미시딘 S, 이세가난, 오리타반신, 폴리믹신, 퀴뉴프리스틴, 라모플라닌, 리스트세틴, 테이코플라닌, 텔라반신, 티오스트렙톤, 투베르악티노마이신, 타이로시딘, 타이로트리신, 반코마이신, 비오마이신), 테트라사이클린(클로르테트라사이클린, 클로모사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 구아메사이클린, 리메사이클린, 메클로사이클린, 메타사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 피파사이클린, 플리테트라사이클린, 테트라사이클린, 티게사이클린), 기타(사이클로세린, 달포프리스틴, 포스포마이신, 푸시딘산, 무피로신, 프리스티나마이신, 레타파롤린 및 버지니아마이신)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 추가 항생제를 포함한다.

[0063]

다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 2,4-다이아미노피리미딘(브로모디모프림, 이클라프림, 테트록소프림, 트라이메토프림), 나이트로퓨란(퓨랄타돈, 퓨라졸리움 클로라이드, 니푸라텔, 니푸르폴린, 니푸르피리놀, 니푸르토이놀, 나이트로퓨란토인) 옥사졸리디논(리네졸리드), 펩타이드(오미가난, 펙시가난), 퀴놀론 및 유사체(발로프로카신, 베시플록사신, 시녹사신, 시프로플록사신, 클리나플록사신, 예녹사신, 피나플록사신, 플레록사신, 플루메퀸, 가르에녹사신, 가티플록사신, 게미플록사신, 그레파플록사신, 로메플록사신, 밀록사신, 목시플록사신, 나디플록사신, 날리딕신산, 노르플록사신, 오픈록사신, 옥솔린산, 파주플록사신, 페플록사신, 피페미딘산, 피로미딘산, 프롤리플록사신, 로속사신, 루플록사신, 시타플록사신, 스파르플록사신, 토수플록사신, 트로바플록사신), 설폰아마이드(아세틸 설파메톡시피라진, 클로라아민-B, 클로라아민-T, 다이클로라아민 T, 마페나이드, 노프릴설파마이드, 프탈리설파세타마이드, 프탈리설파티아졸, 살라조설파디미딘, 숙시닐설파티아졸, 설파벤즈아마이드, 설파세타마이드, 설파클로르피리다진, 설파크리소이딘, 설파사이틴, 설파다이아진, 설파다이크라마이드, 설파독심, 설파에티돌, 설파구아니딘, 설파구아놀, 설팔렌, 설팔록신산, 설파메라진, 설파메테르, 설파메타진, 설파메티줄, 설파메토미딘, 설파메톡사줄, 설파메톡시피리다진, 설파메트룰, 설파미도크리소이딘, 설파목솔, 설파닐아마이드, N4-설파닐릴설파닐아마이드, 설파닐릴유레아, N-설파닐릴-3,4-자일아마이드, 설파페

린, 설파페나졸, 설파프록실린, 설파피라진, 설파피리딘, 설파티아졸, 설파티오유레아, 설피소미딘, 설피스옥사졸), 설폰(아세다이아설폰, 다프손, 글루코설폰 나트륨, 숙시설폰, 설파닐산, p-설파닐틸벤질아민, 설폭손 나트륨, 티아졸설폰), 클로폭톨, 메텐아민, 메트로니다졸, 나이트로솔린, 타우로리딘 및 시보르놀을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 합성 항생제를 추가로 포함한다.

[0064]

다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 아세다이아설폰 나트륨, 아미카신, 아미노살리실산, 아목시실린, 암피실린, 아프라마이신, 아르베카신 설페이트, 아르사닐산, 아스폭시실린, 아스트로마이신 설페이트, 아빌라마이신, 아보파르신, 아지담페니콜, 아지도실린 나트륨, 아지트로모마이신, 아즐로실린, 아스트레오남, 박트암피실린 염산염, 박시트라신, 발로프록사신, 밤베르마이신, 바렐로프림, 베카나마이신 설페이트, 베네타민 페니실린, 벤자틴 벤질페니실린, 벤자틴 페녹시메틸페니실린, 벤질페니실린, 베시플록사신, 베타미프론, 비아페넴, 브로모디모프림, 카프레오마이신 설페이트, 카바독스, 카르베니실린 나트륨, 카린다실린 나트륨, 카루모남 나트륨, 세파클로르, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로늄, 세팔로리딘, 세팔로틴 나트륨, 세파만돌, 세파피린 나트륨, 세파트라이진, 세파졸린, 세프부페라존, 세프카펜 피복실 염산염, 세프디니르, 세프티도렌 피복실, 세페피메 염산염, 세페타메트, 세픽심, 세프메녹심 염산염, 세프메타졸, 세프미녹스 나트륨, 세포디짐 나트륨, 세포니시드 나트륨, 세포페라존 나트륨, 세포라나이드, 세포셀리스 설페이트, 세포탁심 나트륨, 세포테탄, 세포티암 염산염, 세포백신 나트륨, 세폭시딘 나트륨, 세포조프란 염산염, 세프리라마이드, 세프피롬 설페이트, 세프포독심 프록세틸, 세프프로질, 세프퀴논 설페이트, 세프라딘, 세프솔로딘 나트륨, 세프타롤린 포사밀 아세테이트, 세프타지덤, 세프테람 피복실, 세프테졸 나트륨, 세프티부텐, 세프티오푸르, 세프티죽심 나트륨, 세프토비프롤 메도카릴, 세프트리악손 나트륨, 세푸록심, 세트로마이신, 클로람페니콜, 클로록신, 클로르퀴날돌, 클로르테트라사이클린, 시클라실린, 클리아스타틴 나트륨, 시녹사신, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클라불란산, 클레미줄 페니실린, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로파지민, 클로폭톨, 클로메토실린 칼륨, 클록사실린, 콜리스틴 설페이트, 코-테트록사진, 코-트리파몰, 코-트리목사졸, 사이클로세린, 달바반신, 다노플록사신 메실레이트, 다프손, 담토마이신, 텔라마니드, 데메클로사이클린, 다이베카신 설페이트, 디클록사실린, 디플록사신 염산염, 다이하이드로스트렙토마이신 설페이트, 디리트로마이신, 도리페넴, 독시사이클린, 에녹사신, 엔로플록사신, 에르타페넴 나트륨, 에리트로마이신, 에탐부롤 염산염, 에티오나마이드, 에티미신 설페이트, 파로페넴 나트륨, 피닥소마이신, 플레록사신, 플로목세프 나트륨, 플로르페니콜, 플루클록사실린, 플루메퀸, 플루리트로마이신 에틸 숙시네이트, 포르모설파티아졸, 포스포마이신, 프라마세틴 설페이트, 프티바자이드, 퓨랄타돈 염산염, 퓨라지딘, 푸사편진, 푸시딘산, 가미트로마이신, 가르에녹사신 메실레이트, 가티플록사신, 케미플록사신 메실레이트, 겐타마이신 설페이트, 그라미시딘, 그라미시딘 S, 할퀴놀, 이바플록사신, 이클라프림, 이미페넴, 이세파마이신, 이소니아지드, 조사마이신, 카나마이신 산 설페이트, 기타사마이신, 라타목세프 2나트륨, 레보플록사신, 린코마이신, 리네졸리드, 로메플록사신 염산염, 로라카르베프, 리메사이클린, 마페나이드, 마가이딘, 만델산, 마르보플록사신, 메실리남, 메클로사이클린, 멜레우마이신, 메로페넴, 메타사이클린, 메텐아민, 메티실린 나트륨, 메즐로실린, 마이크로노마이신 설페이트, 미데카마이신, 미노사이클린, 모리나마이드, 목시플록사신 염산염, 무피로신, 나디플록사신, 나프실린 나트륨, 날리딕신산, 네오마이신, 네틸마이신 설페이트, 니퓨록사자이드, 니퓨르피리놀, 니퓨르토이놀, 니퓨르자이드, 니신, 나이트로퓨란토인, 니트로퓨라존, 나이트로솔린, 노르플록사신, 노르반코마이신 염산염, 노보바이오신, 오폴록사신, 올레안도마이신 포스페이트, 오르비플록사신, 오리타반신, 오르메토프림, 옥사실린 나트륨, 옥솔린산, 옥시테트라사이클린, 파니페넴, 파주플록사신 메실레이트, 페플록사신 메실레이트, 페네타메이트 하이드로아이오다이드, 페네티실린 칼륨, 페녹시메틸페니실린, 프탈리설파세타마이드, 프탈리설파티아졸, 피페미딘산, 피페라실린, 피를리마이신 염산염, 피로미딘산, 피브암피실린, 피브메실리남, 폴리믹신 B 설페이트, 프라도플록사신, 프리스티나마이신, 프로카인 벤질페니실린, 프로피실린 칼륨, 프로티오나마이드, 프롤리플록사신, 피라지나마이드, 퀴뉴프리스틴/달포프리스틴, 라모플란린, 레타파몰린, 리보스타마이신 설페이트, 리파뷰틴, 리팜피신, 리파마이신 나트륨, 리파퀸틴, 리팍시민, 로키타마이신, 롤리테트라사이클린, 로속사신, 록시트로마이신, 루플록사신 염산염, 사라플록사신 염산염, 시소마이신 설페이트, 시타플록사신, 스파르플록사신, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스트렙토마이신, 숙시닐설파티아졸, 설박탐, 설베니실린 나트륨, 설파벤즈아마이드, 설파카바마이드, 설파세타마이드, 설파클로르피리다진, 설파크리소이딘, 설파클로진, 설파다이아진, 설파다이아진 은, 설파다이크라마이드, 설파디메톡신, 설파디미딘, 설파독심, 설파퓨라졸, 설파구아니딘, 설파메라진, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파메톡시피리다진, 설파메틸티아졸, 설파메토프리다진, 설파메트롤, 설파모노메톡신, 설파목솔, 설파닐아마이드, 설파피리딘, 설파퀴녹살린, 설파티아졸, 설파티아졸 은, 설페이트록사졸, 설피소미딘, 설타미실린, 타우로리딘, 타조박탐 나트륨, 테이코플란린, 텔라반신, 텔리트로마이신, 테모실린, 테리지돈, 테트라사이클린, 테트록소프림, 테논산, 티암페니콜, 티오아세타존, 티오스트렙톤, 티아몰린, 티카르실린 일나트륨, 티게사이클린, 티디피로신, 티미코신, 토브라마이신, 토수

플록사신, 트라이메토프림, 트롤레안도마이신, 톨라트로마이신, 티로신, 티바로신 타르트레이트, 타이로트리신, 발네몰린, 반코마이신, 버지니아마이신 및 시보르놀을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 항생제를 추가로 포함한다.

[0065] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 페니실린 G, 페네타메이트, 클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 클라불란산, 겐타마이신, 스트렙토마이신, 네오마이신, 프라마세틴, 테트라사이클린, 티미코신 및 피롤리마이신을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 추가 항생제를 포함한다.

[0066] 본 발명의 조성물은 결합제 및 압축 보조제, 코팅 및 필름, 착색제, 희석제 및 비히클 붕괴제, 유화제 및 가용화제, 향미제 및 감미제, 방충제, 활택제 및 윤활제, 가스제, 보존제, 추진제, 용매, 안정제, 현탁제 및 점도증강제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 조성물은 시트르산을 추가로 포함한다. 이러한 부형제는 조성물의 pH의 임의의 변화를 초래할 것으로 이해될 것이다.

[0067] 조성물은 당업계에서 통상적으로 사용되는 것과 같은 겔화 물질과 함께 본 명세서에 기재된 바와 같은 폴리테리온통로구를 포함하는 유두 밀봉제의 형태일 수 있다. 예를 들어, 파라핀 오일 겔 베이스 중의 비스무트 서브나이트레이트 65%(w/w) 또는 비스무트 서브나이트레이트, 액체 파라핀, 알루미늄 스테아레이트 및 겔 베이스.

[0068] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 대상체에서 유방염의 치료에서 사용될 때 치료적 장치가 제공되며, 상기 장치는 유방내 주사기 및 치료적 유효량의 폴리테리온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 조성물을 포함한다.

[0069] 본 발명의 추가 양태에 따르면, 대상체에서 유방염의 치료에서 사용될 때 수의과적 장치가 제공되며, 상기 장치는 유방내 주사기 및 치료적 유효량의 폴리테리온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명의 조성물을 포함한다.

[0070] 바람직하게는, 상기 장치는 이온통로구의 즉시, 지속 또는 제어된 방출에 적합하다.

[0071] 추가 양태에서, 본 발명은 대상체에서 유방염의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 폴리테리온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염의 용도이다. 바람직하게는, 상기 용도는 대상체의 유선에 치료적 유효량의 폴리테리온통로구, 또는 이의 치료적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 폴리테리온통로구는 대상체에게 20mg/유두관 내지 900mg/ 유두관 또는 50mg/ 유두관 내지 600mg/ 유두관의 범위 내 용량에서 투여된다.

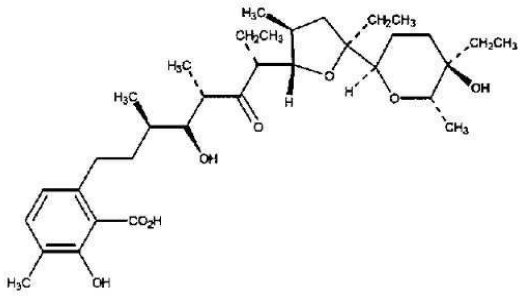
[0072] 추가 양태에서, 본 발명은 수반하는 실시예 및 도면을 참고하여 실질적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법, 조성물, 장치 또는 용도이다.

[0073] 추가 양태에서, 본 발명은 수반하는 실시예 및 도면을 참고하여 실질적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제14항에 따른 조성물, 제24항에 따른 장치 및 제27항에 따른 용도이다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 용어는 달리 구체화되지 않는 한, 당업계에서의 그들의 관례적인 의미를 가질 것이다. 본 명세서에 제시된 바와 같이, 다음의 용어는 표시된 폴리테리온통로구를 지칭한다:

[0075] 실시예 및 도면과 관련하여, LP 1088은 살리노마이신을 지칭하고; LP 1369는 라살로시드를 지칭하며; LP 4525는 나리신을 지칭하고; LP 6315는 마두라마이신을 지칭하며; LP 9666은 모넨신을 지칭한다.

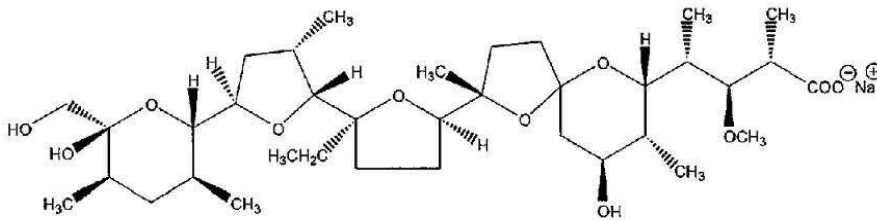
[0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 라살로시드(또한 아바텍(Avatec), 보바텍(Bovatec), 항생제 X-537A, 이온통로구 X-4537A 및 Ro 2-2985로서 알려짐, CAS 등록번호 25999-31-9(산), 25999-20-6(Na 염))는 다음의 화학구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0077]

[0078]

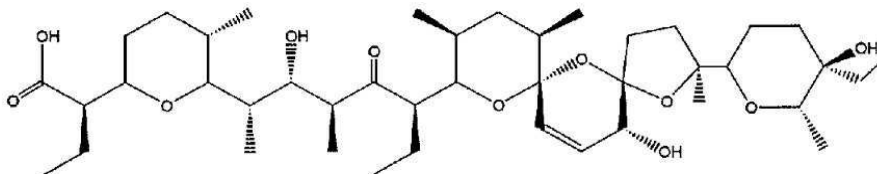
본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 모넨신(또한 코반(Coban), 루멘신, 모넨신산 및 A 3823A로서 알려짐, CAS 등록 번호 17090-79-8(산), 22373-78-0(Na 염))은 다음의 화학 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0079]

[0080]

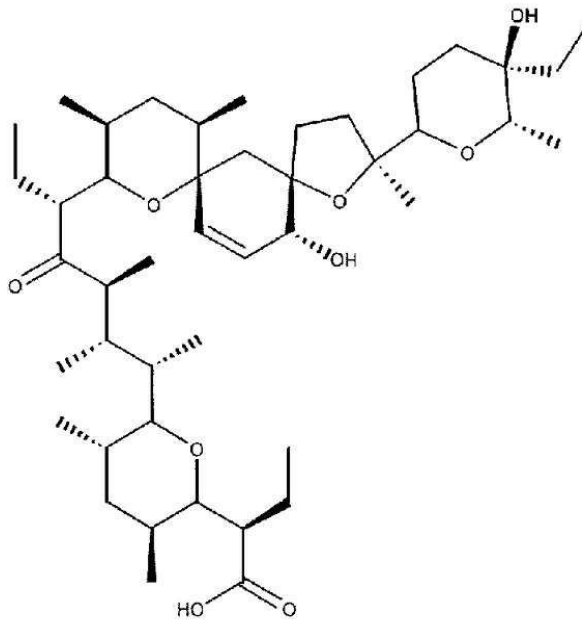
본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 살리노마이신(또한 콕시스타(Coxistac), 포시스타(Posistac), 살로신(Salocin), 오비콕스(Ovicox), AHR-3096, K-364 및 K-748364A로서 알려짐, CAS 등록 번호 53003-10-4(산), 55721-31-8 (Na 염))은 다음의 화학 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0081]

[0082]

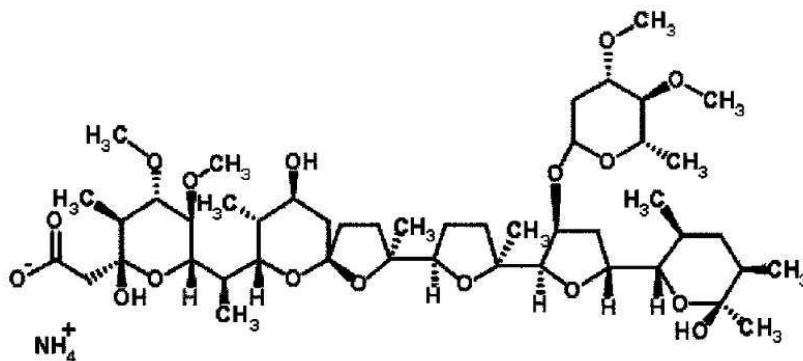
본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 나라신(또한 몬테반(Monteban), 4-메틸살리노마이신, 화합물 79891, A-28086 인자 A, C-7819B로서 알려짐, CAS 등록 번호 55134-13-9(산))은 다음의 화학 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0083]

[0084]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 마두라마이신은 다음의 화학 구조를 갖는 화합물(이하에 마우라마이신 암모늄으로서 표시됨)을 지칭한다:



[0085]

[0086]

기재된 조성물이 유방염을 치료 및 예방하는 방법에 적용된다는 것이 본 발명의 이점이다. 유방내 적용은 당업계에 공지된 표준 절차에 따라 유방내 주사기 또는 유두 밀봉체를 이용하여 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물의 유방내 적용은 대상체의 유방/혈액 장벽을 통한 최소 전신 흡수와 함께 폴리에터 이온통로구에 대한 노출의 방법에 의해 대상체에서 유방염의 치료 및 예방을 조래하는 것으로 예상된다. 이 방법에서, 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구는 물질의 실질적으로 독성인 용량에 대해 대상체를 노출시키는 일 없이 유방염의 치료에 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0087]

본 발명의 추가 특징은 이의 몇몇 비-제한적 실시형태의 다음의 설명에서 더 완전하게 기재된다. 이 설명은 단지 본 발명을 예시하는 목적을 위해 포함된다. 이는 상기 제시한 바와 같은 본 발명의 광범위한 개요, 개시내용 또는 설명에 대한 제한으로서 이해되어서는 안 된다. 설명은 수반하는 도면을 참고하여 만들어질 것이다:

도 1은 실시예 1에 따른 내성 프로파일을 포함하는 스태필로코커스 종의 생화학적 동정 후 단리물 수집 및 척추동물 중 공급원을 제시한 표를 도시한 도면;

도 2는 실시예 1에 따른 최소 저해제 농도 시험에 대한 96웰 플레이트 레이아웃의 다이어그램 표현을 도시한 도면;

도 3은 2회 중복으로 10 μ l 용적의 배치를 나타내는 음영 면적을 지니는 최소 살균 농도의 다이어그램 표현을 도

시한 도면, 화살표의 방향은 실시예 1에 따라 플레이트 주위를 시계방향으로 읽음에 따라 증가되는 농도를 표시한다;

도 4는 메티실린-민감성 및 메티실린-내성 균주 내로 분리시킨 개개 단리물에 대한 최소 저해제 농도의 그래프를 도시한 도면; 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 보다 더 높은 것으로 나타난 값은 MIC 값이 실시예 1에 따라 시험한 농도 범위(0.25 내지 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 내에서 얻어지는 균주를 나타낸다;

도 5는 암피실린 및 실시예 1에 따른 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-민감성 단리물에 대한 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC 범위를 도시하는 표를 도시한 도면;

도 6은 암피실린 및 실시예 1에 따른 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-내성 단리물에 대한 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC 범위를 도시하는 표를 도시한 도면;

도 7은 메티실린-민감성 및 메티실린-내성 균주로 분리된 개개 단리물에 대한 최소 살균 농도의 그래프를 도시한 도면; 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 보다 더 높은 것으로 나타난 값은 MBC 값이 실시예 1에 따라 시험한 농도 범위(0.25 내지 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 내에서 얻어지지 않은 균주를 나타낸다;

도 8는 실시예 1에 따른 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-민감성 단리물에 대한 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC 범위를 도시하는 표를 도시한 도면;

도 9는 실시예 1에 따른 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-내성 단리물에 대한 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC 범위를 도시하는 표를 도시한 도면;

도 10은 실시예 1에 따른 그래프 곡선에 비교하여 암피실린, LP 1369 및 LP 6315의 다양한 농도를 이용하여 48시간에 걸친 ATCC 49775의 미량 희석 시간-사멸 분석에 대해 얻은 최적 밀도 측정을 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 11은 실시예 1에 따라 성장 곡선에 비교하여 암피실린, LP 1369 및 LP 6315의 다양한 농도를 이용하여 48시간에 걸친 MSS 1의 미량 희석 시간-사멸 분석에 대해 얻은 최적 밀도 측정을 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 12는 실시예 1에 따라 성장 곡선에 비교하여 암피실린, LP 1369 및 LP 6315의 다양한 농도를 이용하여 48시간에 걸친 MSS 11의 미량 희석 시간-사멸 분석에 대해 얻은 최적 밀도 측정을 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 13은 실시예 1에 따라 성장 곡선에 비교하여 암피실린, LP 1369 및 LP 6315의 다양한 농도를 이용하여 48시간에 걸친 MRSA의 미량 희석 시간-사멸 분석에 대해 얻은 최적 밀도 측정을 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 14는 실시예 1에 따른 LP 1369의 MIC의 1, 4 및 8배, 암피실린의 MIC의 1 및 4배의 도입에 비교하여 24시간에 걸쳐 ATCC 49775의 살아있는 콜로니(log10)의 수를 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 15는 실시예 1에 따른 LP 1369의 MIC의 1, 4 및 8배, 암피실린의 MIC의 1 및 4배의 도입에 비교하여 24시간에 걸쳐 MRSA 9의 살아있는 콜로니(log10)의 수를 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 16은 실시예 1에 따라 성장 대조군에 비교하여 다양한 농도의 암피실린 또는 LP 1369에서 24시간에 걸쳐 ATCC 49775 및 MRSA 9에 대한 CFU/ml(log10)의 수에서의 변화를 제시하는 표를 도시한 도면;

도 17은 실시예 1에 따른 LP 6315의 MIC의 1, 4 및 8배, 암피실린의 MIC의 1 및 4배의 도입에 비교하여 24시간에 걸쳐 ATCC 49775의 살아있는 콜로니(log10)의 수를 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 18은 실시예 1에 따른 LP 6315의 MIC의 1, 4 및 8배, 암피실린의 MIC의 1 및 4배의 도입에 비교하여 24시간에 걸쳐 MRSA 9의 살아있는 콜로니(log10)의 수를 도시하는 그래프를 도시한 도면;

도 19는 실시예 1에 따른 암피실린 또는 LP 6315의 다양한 농도에서 24시간에 걸쳐 ATCC 49775 및 MRSA 9에 대한 CFU/ml(log10)의 수 변화를 도시하는 표를 도시한 도면;

도 20은 실시예 1에 따른 다양한 농도에서 각각의 시험 화합물뿐만 아니라 양성 대조군 및 음성 대조군 및 혈액 단독 판독에 대한 적혈구 세포 독성 분석에 대해 얻은 광학 밀도 판독을 도시하는 그래프를 도시한 도면; 및

도 21은 실시예 2에 따른 내성 프로파일을 포함하는 스타필로코커스 슈던테르메디우스 단리물의 생화학적 동정 후 단리물 수집 및 개 품종 공급원을 제시한 표를 도시한 도면;

도 22는 실시예 2에 따라 수집한 스타필로코커스 슈던테르메디우스 단리물의 내성 프로파일을 제시한 표를 도시

한 도면;

도 23은 실시예 2에 따라 수집한 스태필로코커스 슈딘테르메디우스 단리물의 암피실린 및 LP 화합물의 MIC 프로파일을 제시한 표를 도시한 도면;

도 24는 실시예 3에 따른 최소 저해 농도 시험에 대해 96웰 마이크로역가 트레이아웃을 나타내는 다이어그램 표현을 도시한 도면;

도 25는 실시예 3에 따라 시험한 각각의 화합물의 MIC₅₀, MIC₉₀, MIC 범위 및 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC 범위를 나타내는 표를 도시한 도면;

도 26은 실시예 3에 따른 14가지 스태필로코커스 아우레우스 단리물에 대해 시험한 각각의 화합물의 MIC₅₀, MIC₉₀, MIC 범위 및 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC를 나타내는 표를 도시한 도면;

도 27은 실시예 3에 따른 6가지 응고효소-음성 스태필로코커스 아우레우스 단리물에 대해 시험한 각각의 화합물의 MIC₅₀, MIC₉₀, MIC 범위 및 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC를 나타내는 표를 도시한 도면;

도 28은 실시예 3에 따른 12가지 스태필로코커스 아갈락티아(*Staphylococcus agalactiae*) 단리물에 대해 시험한 각각의 화합물의 MIC₅₀, MIC₉₀, MIC 범위 및 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC를 나타내는 표를 도시한 도면;

도 29는 실시예 3에 따른 6가지 스태필로코커스 우베리스(*Staphylococcus uberis*) 단리물에 대해 시험한 각각의 화합물의 MIC₅₀, MIC₉₀, MIC 범위 및 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC를 나타내는 표를 도시한 도면;

도 30은 실시예 3에 따른 소 유방염 단리물의 프로파일을 나타내는 표를 도시한 도면;

도 31은 실시예 3에 따른 개개 소 유방염 단리물의 MIC를 나타내는 표를 도시한 도면;

도 32는 실시예 3에 따른 개개 소 유방염 단리물의 MBC를 나타내는 표를 도시한 도면;

도 33은 마이크로크기로 단일 경우로 처리된 젖소에 대해 3회 착유 시 우유 중의 LP1369의 농도의 가중치 부여된 UCL을 나타내는 그래프를 도시한 도면;

도 34는 나노크기로 단일 경우로 처리된 젖소에 대해 3회 착유 시 우유 중의 LP1369의 농도의 가중치 부여된 UCL을 나타내는 그래프를 도시한 도면;

도 35는 PVP로 단일 경우로 처리된 젖소에 대해 3회 착유 시 우유 중의 LP1369의 농도의 가중치 부여된 UCL을 나타내는 그래프를 도시한 도면;

도 36은 실시예 7 및 8에 논의한 바와 같이 감염 전, 감염 후 및 처리 후에 수집한 우유 샘플의 미생물 결과의 결과를 제시하는 표를 도시한 도면;

도 37은 IVP1로 6 경우로 처리한 쿼터에 대해 4회 착유 시 우유 중의 LP1369의 농도의 가중치 부여된 신뢰상한을 나타내는 그래프를 도시한 도면; 및

도 38은 IVP2로 6 경우로(연속 착유) 2개의 다른 쿼터에서 처리한 소에서 비처리 쿼터에 대한 4회 착유 시 우유 중의 LP1369의 농도의 가중치 부여된 UCL을 나타내는 그래프를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

일반

본 발명을 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 본 명세서에 개시된 특정 예시적 방법 또는 조성물로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 본 발명의 특정 실시형태를 설명하는 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

특허 또는 특허출원을 포함하는 본 명세서에서 언급되는 모든 간행물은 그들의 전문이 참고로 포함된다. 그러나, 본 명세서에서 언급되는 출원은 단순히 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 간행물에서 언급되는 절차, 프로토콜 및 시약을 설명하고 개시하기 위한 목적을 위해 언급된다. 본 명세서에 대해 언급되는 임의의 간행물의 인용은 선행 발명이라는 이유로 이러한 개시내용에 선행하는 자격을 부여하지 않는다는 용인으로서 해석되어서는 안 된다.

- [0091] 추가로, 본 발명의 수행은 달리 표시되지 않는 한, 당업계의 기술 내에서 통상적인 미생물학적 기술을 사용하게 한다. 이러한 통상적인 기법은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0092] 본 명세서에서 그리고 첨부하는 특허청구범위에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 내용이 달리 분명하게 나타내지 않는 한 복수를 포함한다.
- [0093] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 업계의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사 또는 동일한 임의의 물질 및 방법이 본 발명을 수행하기 위해 사용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 본 명세서에 기재된다.
- [0094] 본 명세서에 기재된 발명은 하나 이상의 수치 범위(예를 들어, 크기, 농도, 용량 등)를 포함할 수 있다. 수치 범위는 범위를 정하는 수치를 포함하여 범위 내의 모든 수치, 및 범위의 경계를 정하는 수치에 바로 인접한 수치와 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 결과를 야기하는 범위에 인접한 수치를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0095] 본 명세서에서 사용되는 어구 "치료적 유효량"은 박테리아 운반체와 관련된 박테리아 성장 또는 유방염을 저해하기에 충분한 양을 지칭한다. 즉, 본 발명의 방법 또는 조성물에 따른 치료적 유효량의 폴리머 이온토포구의 투여에 대한 언급은 실질적 살균 또는 정균 활성이 유방염의 실질적 저해를 야기하는 치료적 효과를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료적 유효량"은 비독성이지만 목적으로 하는 생물학적, 치료적 및/또는 예방적 결과를 제공하기 위한 충분한 양의 조성물을 지칭한다. 목적으로 하는 결과는 박테리아 운반체의 제거 또는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 목적으로 하는 변용을 포함한다. 임의의 개개 사례에서 유효량은 일상적인 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 약제학적 또는 수의학적 조성물에 관해, 유효량은 병에 걸린 상태 또는 이의 징후 또는 증상의 조절에서 권장되는 투약량일 수 있다. 유효량은 사용되는 수의학적 조성물 및 사용되는 투여 경로에 따라서 다르다. 유효량은 특정 환자의 다양한 인자, 예컨대, 체중, 성별 등 및 질환에 의해 영향받은 면적 또는 미생물유기체를 야기하는 질환을 고려하여 일상적으로 최적화된다.
- [0096] 본 명세서에서 언급되는 바와 같은 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 세포의 단일 세포벽 클러스터 중 하나를 포함하는 미시적 유기체를 지칭하고, 박테리아 및 고세균과 같은 원핵생물; 및 원생동물, 진균, 조류와 같은 진핵생물의 형태를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 바람직하게는 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 원핵생물 및 진핵생물을 지칭한다. 원핵생물은 스탕필로코커스 종, 스트렙토코커스 종, 바실러스 종, 엔테로코커스 종, 리스테리아 종, 마이코플라스마 종 및 혐기성 박테리아와 같은 박테리아를 지칭할 수 있다. 상기 용어는 항생제-민감성 균주 또는 항생제-내성 균주를 지칭할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 상기 용어는 MRSA를 지칭한다. 다른 바람직한 실시형태에서, 상기 용어는 MRSP를 지칭한다.
- [0097] 일 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 옹고효소-음성 스탕필로코커스(CNS): 스탕필로코커스 에피더미디스, 스탕필로코커스 시틀란스, 스탕필로코커스 펠리스, 스탕필로코커스 자일로시스, 스탕필로코커스 크로모게네스, 스탕필로코커스 와네리, 스탕필로코커스 헤몰리티쿠스, 스탕필로코커스 시우리, 스탕필로코커스 사프로피티쿠스, 스탕필로코커스 호미니스, 스탕필로코커스 카프라,), 스탕필로코커스 코니 아종 코니, 스탕필로코커스 코니 아종 유레알리티쿠스, 스탕필로코커스 카피티스 아종 카피티스, 스탕필로코커스 카피티스 아종 유레알리티쿠스, 및 스탕필로코커스 하이쿠스 중 하나 이상을 지칭한다.
- [0098] 다른 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 옹고효소-양성 스탕필로코커스: 스탕필로코커스 아우레우스, 스탕필로코커스 슈딩테르메디우스, 스탕필로코커스 텔피니, 스탕필로코커스 슬라이페리 아종 코아쿨란스, 및 스탕필로코커스 아우레우스 아종 아나에로비우스 중 하나 이상을 지칭한다.
- [0099] 다른 실시형태에서, 박테리아제는 스트렙토코커스 속으로부터 유래된다. 예를 들어, 박테리아제는 스트렙토코커스 유베리스, 스트렙토코커스 아갈락티아, 스트렙토코커스 디스갈락티아, 스트렙토코커스 피오게네스, 스트렙토코커스 보비스, 스트렙토코커스 에쿠이 아종 주에피데미쿠스 및 스트렙토코커스 에쿠이누스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리아는 소 유방염으로부터 단리될 수 있다.
- [0100] 다른 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 바실러스 속: 바실러스 펠라니노게니쿠스, 바실러스 퓨밀러스, 바실러스 리체니포르미스, 바실러스 세레우스, 바실러스 서브틸리스 및 바실러스 안트라시스의 박테리아제 중 1종 이상을 지칭한다.
- [0101] 다른 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 엔테로코커스 속: 엔테로코커스 파에시움, 엔테로코커스

스 패칼리스 및 엔테로코커스 두란스의 박테리아제 중 1종 이상을 지칭한다.

[0102] 다른 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 리스테리아 모노사이토게네스와 같은 리스테리아속의 박테리아제 중 1종 이상을 지칭한다.

[0103] 다른 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 1종 이상의 혐기성 박테리아: 클로스트리디움 페르프린젠스, 악티노마이세스 보비스, 프로피오니박테리움 아크네스, 프로피오니박테리움 그라눌로숨, 유박테리움, 캄토코커스 리돌리쿠스, 및 캄토스트렙토코커스 아나에로비우스를 지칭한다.

[0104] 다른 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 마이코플라스마 보비스와 같은 마이코플라스마 속 중 1종 이상의 종을 지칭한다.

[0105] 다른 실시형태에서, 상기 용어 "미생물" 및 "미생물의"는 말라세지아(*Malassezia*) 속의 1종 이상의 진균을 지칭한다.

[0106] 다른 실시형태에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환의 증상 및 징후의 완전한 또는 부분적 제거를 지칭한다. 예를 들어, 유방염의 치료에서, 치료는 완전히 또는 부분적으로 유방염의 징후를 제거한다. 바람직하게는 유방염의 치료에서(예컨대 소의 치료에서), 치료는 체세포 계수를 280,000개 세포/ml 미만으로 (선형 스코어 5 이상) 감소시킨다. 바람직하게는 치료는 체세포 계수를 280,000개 세포/ml (선형 스코어 5 이상) 미만으로 10%까지; 20%까지; 50%까지; 80%까지; 90%까지 및 95%까지 이루어진 군으로부터 선택되는 백분율까지 감소시킨다.

[0107] 수의과적으로 및 약제학적으로 허용가능한 염은 본 개시내용의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 염을 포함한다. 다수의 경우에, 본 명세서에 개시된 화합물은 아미노기 및/또는 카복실기 또는 이와 유사한 기의 존재 때문에 산 및/또는 염기염을 형성할 수 있다. 수의과적 및 약제학적 허용가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 예컨대 단지 예로서, 알킬 아민, 다이알킬 아민, 트라이알킬 아민, 치환된 알킬 아민, 이(치환된 알킬) 아민, 삼(치환된 알킬) 아민, 알케닐 아민, 다이알케닐 아민, 트라이알케닐 아민, 치환된 알케닐 아민, 다이(치환된 알케닐) 아민, 삼(치환된 알케닐) 아민, 사이클로알킬 아민, 다이(사이클로알킬) 아민, 트라이(사이클로알킬) 아민, 치환된 사이클로알킬 아민, 이치환된 사이클로알킬 아민, 삼치환된 사이클로알킬 아민, 사이클로알케닐 아민, 다이(사이클로알케닐) 아민, 트라이(사이클로알케닐) 아민, 치환된 사이클로알케닐 아민, 이치환된 사이클로알케닐 아민, 삼치환된 사이클로알케닐 아민, 아릴 아민, 다이아릴 아민, 트라이아릴 아민, 헤테로아릴 아민, 다이헤테로아릴 아민, 트라이헤테로아릴 아민, 복소환식 아민, 2복소환식 아민, 3복소환식 아민, 혼합된 2- 및 3-아민을 포함하며, 여기서 아민 상의 치환체 중 적어도 둘은 상이하고 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 복소환식 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한 아미노 질소와 함께 2 또는 3개의 치환체가 복소환식 또는 헤테로아릴기를 형성하는 아민이 포함된다.

[0108] 수의과적 및 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산으로부터 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 무기산은, 단지 예로서 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 사용될 수 있는 유기산은, 단지 예로서, 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다.

[0109] 본 개시내용에서 유용한 화합물의 수의과적 및 약제학적 허용가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 수 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서(일반적으로, 에터, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아이소프로판올 또는 아세토나이트릴과 같은 비수성 매질이 바람직함) 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 염의 열거는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), p. 1418]에서 발견되며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. 이러한 수의과적 허용가능한 염이 예는 요오드화물, 아세트산염, 페닐 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 아크릴산염, 아스코르브산염, 벤조산염, 클로로벤조산염, 다이나이트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 메틸벤조산염, o-아세톡시벤조산염, 나프탈렌-2-벤조산염, 브롬화물, 아이소뷰티레이트, 페닐뷰티레이트, γ-하이드록시뷰티레이트,

β -하이드록시뷰티레이트, 뷰테인-1,4-다이오에이트, 헥사인-1,4-다이오에이트, 헥사인- 1,6-다이오에이트, 카프론산염, 카프릴산염, 염화물, 신남산염, 시트르산염, 테칸산염, 폼산염, 푸마르산염, 글라이콜산염, 헵탄산염, 히푸르산염, 락트산염, 말산염, 말레산염, 하이드록시말레산염, 말론산염, 만델산염, 메실산염, 니코틴산염, 아이소니코틴산염, 질산염, 옥살산염, 프탈산염, 테레프탈산염, 인산염, 일수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 파이로인산염, 프로피온산염, 프로피오네이트, 페닐프로피온산염, 살리실산염, 세바스산염, 숙신산염, 수베르산염, 황산염, 중황산염, 파이로황산염, 아황산염, 중아황산염, 설펜산염, 벤젠설펜산염, p-브로모페닐설펜산염, 클로로벤젠설펜산염, 프로판설펜산염, 에탄설펜산염, 2-하이드록시에탄설펜산염, 메탄설펜산염, 나프탈렌-1-설펜산염, 나프탈렌-2-설펜산염, p-톨루엔설펜산염, 자일렌설펜산염, 타르타르산염 등이다.

[0110] 본 발명의 방법이 치료에서 사용되는 것으로 의도되는 미생물 감염의 유형은 유선 내 감염을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0111] 유방내 감염은 준임상적(subclinical) 또는 임상적 유방염을 초래할 수 있다. 준임상적 유방염은 국소 염증 또는 전신 연루의 명확한 징후가 없는 감염을 포함하고, 보통 무증상인 이상유 또는 젖통 염증의 일시적 에피소드를 초래할 수 있다. 감염의 지속 시, 유방염은 만성으로 지칭될 수 있다. 검출은 캘리포니아 유방염 시험 또는 유우군개량협회(dairy herd improvement organization)에 의해 제공되는 자동화된 방법과 같은 당업계에 공지된 표준 시험을 이용하여 체세포 계수(예컨대, 호중구)를 위한 우유의 시험에 의해 수행될 수 있다. 체세포 계수는 일반적으로 감염의 존재를 나타낸다. 예로서, 280,000개 이상의 세포/ml(선형 스코어 5 이상)의 체세포 계수를 지니는 젖소는 감염될 기회가 80% 초과이다. 감염의 병원체는 당업계에 공지된 표준 절차에 따라 우유의 박테리아 배양에 의해 동정될 수 있다.

[0112] 임상적 유방염은 시각적으로 비정상인 우유를 야기하는 감염에 대한 염증 반응을 포함한다. 염증의 적응증은 젖통에서의 변화(팽창, 열, 통증, 발적)를 포함할 수 있다. 경증의 임상 사례는 단지 국소의 징후를 포함한다. 중증의 임상 사례는 전신 연루(발열, 신육 부진, 쇼크) 및 빠른 발현을 포함한다.

[0113] 본 명세서에 기재된 조성물은 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전 내 이러한 제형을 포함함으로써 유방내 투여를 위해 제형화될 수 있다. 이러한 제형에서, 즉시 방출 제형은 연속상에 있고, 지연된 방출 제형은 불연속상에 있다. 제형은 또한 상기 본 명세서에 기재된 바와 같은 3가지 제형의 전달을 위한 방식으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 유중수중유 에멀전이 제공될 수 있으며 오일은 즉시 방출 성분, 제1 지연 방출 제형을 함유하는 오일 중에서 분산된 물, 및 제3 지연 방출 제형을 함유하는 물 중에서 분산된 오일을 함유하는 연속상이다.

[0114] 본 명세서에 기재된 조성물은 액체 제형의 형태일 수 있다. 액체 제형은 용매 중에서 분산된 치료제를 포함하는 용액을 포함할 수 있다. 일반적으로, 치료제가 용해하고 대상체에게 투여될 수 있는 목적으로 하는 효과를 갖는 임의의 용매가 사용될 수 있다. 일반적으로 목적으로 하는 효과를 갖는 치료제의 임의의 농도가 사용될 수 있다. 일부 변형에서 제형은 불포화, 포화 또는 초포화 용액인 용액이다. 용매는 순수한 용매일 수 있거나 또는 액체 용매 성분의 혼합물일 수 있다. 일부 변형에서, 형성된 용액은 인시추 겔화 제형이다. 사용될 수 있는 용액의 용매 및 유형은 이러한 약물 전달 기법의 당업자에게 잘 공지되어 있다.

[0115] 또한 본 명세서에서 당업계에 공지된 제형에 따른 화합물의 유방내 전달이 상정된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 폴리테터 이온통로구, 우유 중의 오일의 분산을 촉진하기 위한 천연 레시틴 인지질 물질의 알코올 가용성 분획을 포함하는 유방내 주입에 의해, 인지질은 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 에탄올아민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 오일 중에서 적어도 0.25%의 양으로 존재한다. 이러한 조성물은 우유 내로의 빠른 분산 및 짧은 우유 배출(milkout) 시간을 제공할 수 있다. 대안적으로, 폴리테터 이온통로구는 폴리옥시에틸렌화된 세틸 알코올 및 스테아릴 알코올과 함께 팔미트산 및 스테아르산의 트라이글라이세라이드의 혼합물로 이루어진 오일 중에서 분산될 수 있고, 광물, 식물성, 합성 또는 혼합된 추출물의 유성 매질 중에 보유된다. 이러한 조성물은 젖통 내 항균제의 방출을 가속화하여 그의 생물학적 잠재력을 향상시키고, 우유배출 시간을 감소시킨다. 유방내 제형은 폴리테터 이온통로구, 건식 실리카, 점도 개질제 및 친수성 담체를 포함하는 페이스트 조성물의 형태일 수 있다.

[0116] 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 유방내 제형 내에서 제형화된 고체 분산물로서 폴리테터 이온통로구를 제형화함으로써 유방내 전달을 위해 제형화된다. 하나의 추가 실시형태에서, 폴리테터 이온통로구는 고체 분산물의 형태로 수용성 중합체 내에서 분산된다. 이어서, 고체 분산물은 유연제 트라이에스테르에 대한 첨가에 의해 유방내 제형으로 제형화된다. 점도는 실리카계 조성물의 첨가에 의해 조절되어 점도를 증가시킬 수 있다. 일 예에서, 폴리테터 이온통로구는 폴리비닐피롤리돈 K 30 내에서 분산되어 고체 분산물을 형성한다. 이어서, 고체 분산물은 크로다몰(Crodamol) GTCC(완전히 포화된 유연제 트라이에스테르임)에 대한 첨가에 의해 유방내 제형으로

제형화되고, 점성도는 에어로실(Aerosil) R972(에어로실 R972는 다이메틸다이클로로실란으로 후처리된 건식 실리카임)에 의해 조절된다. 이어서, 유방내 조성물은 대상체의 젖통 내로 적용을 위해 주사기 내로 분산된다.

[0117] 추가 양태에서, 본 발명은 유방내 제형 내로 추가로 제형화되는 고체 분산물 중에서 제형화되는 치료적 유효량의 폴리에터 이온통로구를 포함하는 유방내 수의과적 항균제 조성물이다. 바람직하게는, 조성물은 고체 분산물을 형성하기 위해 수용성 중합체 내에서 분산된 폴리에터 이온통로구를 포함한다. 고체 분산물은 유연체에 추가에 의해 유방내 제형 중에서 제형화된다. 점도는 점도 증가제 또는 감소제의 첨가에 의해 조절될 수 있다. 더 바람직하게는, 조성물은 폴리에터 이온통로구, 수용성 중합체 및 유연체를 포함한다. 더 바람직하게는, 조성물은 폴리에터 이온통로구, 수용성 중합체, 유연제 및 점도 형성제를 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, 조성물은 폴리에터 이온통로구, 폴리비닐피롤리돈 K 30, 크로다물 GTCC 및 에어로실 R972를 포함한다.

[0118] 바람직한 실시형태에서, 조성물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물이다:

[0119] (1) 600mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(150mg LP1369 + 450mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 및

[0120] (2) 1200mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(300mg LP1369 + 900mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC.

[0121] 일 양태에서, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 단위 제형이다:

[0122] 75mg 그룹

[0123] 각각의 주사기는 300mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(75mg LP1369 + 225mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5mL을 함유한다.

[0124] 150mg 그룹

[0125] 각각의 주사기는 600mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(150mg LP1369 + 450mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5mL을 함유한다.

[0126] 300mg 그룹

[0127] 각각의 주사기는 1200mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(300mg LP1369 + 900mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5mL을 함유한다.

[0128] 600mg 그룹(300mg x 2)

[0129] 각각의 주사기는 1200mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(300mg LP1369 + 900mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5mL을 함유한다.

[0130] 본 발명에 따른 유방염 치료를 위한 유방내 전달 시스템은 젖통 내로 유두관을 통해 그리고 감염 부위에 가깝게 본 발명의 조성물을 전달하기 위한 주된 유방내 경로를 통한 전달을 포함한다. 본 발명의 조성물은 나노변형된 활성 성분을 포함하고, 인시주 겔화할 수 있는 수의과적으로 허용가능한, 친수성 중합체-기반 하이드로겔 유방내 전달 시스템의 형태로 제공될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 상피에 부착될 수 있는 점막점착성 제형의 형태일 수 있다.

[0131] 본 발명의 조성물은 대안적으로 당업계에 공지된 것과 같은 나노기법 약물 전달 기법을 이용하여 제형화될 수 있다. 나노기법-기법 약물 전달 시스템은 생체이용가능성, 환자 순응도를 개선시키고 부작용을 감소시키는 이점을 가진다.

[0132] 본 발명의 조성물의 제형은 화합물 용해도에 기반하여 나노현탁액 또는 나노에멀전의 형태로 나노입자 제제를 포함한다. 나노현탁액은 보텀 업(bottom-up) 또는 탑-다운(top-down) 기법에 의해 제조되고 적합한 부형제를 이용하여 안정화된 나노크기 약물 입자의 분산물이다. 이 접근은 폴리에터 이온통로구가 포화 용해도를 향상시키고 용해 특징을 개선시키기 위해 불량한 수성 및 액체 용해도를 가지는 경우, 본 명세서에 기재된 폴리에터 이온통로구에 적용될 수 있다. 포화 용해도는 온도, 용해 매질의 특성 및 입자 크기(1 내지 2μm 미만)에 따라서 화합물-특이적 상수가 되는 것으로 이해될 것이다.

[0133] 본 발명의 조성물은 나노현탁액의 형태로 제공될 수 있다. 나노현탁액에 대해, 표면적의 증가는 포화 용해도의 증가를 야기할 수 있다. 나노현탁액은 1 μm 미만의 입자로 이루어진 콜로이드 약물 전달 시스템이다. 본 발명의 조성물은 나노결정질 현탁액, 고체 지질 나노입자(solid lipid nanoparticle: SLN), 중합체 나노입자, 나노캡슐, 중합체 마이셀 및 덴드리머를 포함하는 나노현탁액의 형태일 수 있다. 나노현탁액은, 더 큰 입자가 습식-밀링 및 고압 균질화를 포함하는 당업계에 공지된 다양한 기법에 의해 나노미터 치수로 감소될 수 있다는

점에서 탑-다운 접근을 이용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 나노현탁액은 입자의 제어된 침전이 용액으로부터 수행될 수 있다는 점에서 보텀-업 기법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0134]

본 발명의 조성물은 나노에멀전의 형태로 제공될 수 있다. 나노에멀전은 전형적으로 맑은 수중유 또는 유중수 이상 시스템이며, 점적 크기는 100 내지 500nm의 범위이고, 관심 대상 화합물은 소수성 상에서 존재한다. 나노에멀전의 제조는 본 명세서에 기재된 폴리테터 이온통로구의 용해도를 개선시켜서 더 양호한 생체이용가능성을 야기한다. 나노크기 현탁액은 정전기적 또는 입체적 안정화를 위한 작용제, 예컨대 중합체 및 계면활성제를 포함할 수 있다. SLN의 형태 중의 조성물은 생분해성 지질, 예컨대 트라이글라이세라이드, 스테로이드, 왁스 및 유화제, 예컨대 대두 레시틴, 달걀 레시틴 및 폴록사머를 포함할 수 있다. SLN 제제의 제조는 용융 지질 중에 약물을 용해/분산시킨 후에 열 또는 저온 균질화를 수반할 수 있다. 열 균질화가 사용된다면, 용융된 지질상은 수성상 및 제조된 에멀전 중에서 분산될 수 있다. 이는 SLN을 달성하기 위해 냉각에 의해 고형화될 수 있다. 저온 균질화가 사용된다면, 지질상은 액화 질소 중에서 고형화되고 마이크로 크기로 분쇄될 수 있다. 수성 계면활성제 용액 중에서 얻어진 분말에 고압 균질화가 실시될 수 있다.

[0135]

본 발명의 조성물은 나노에멀전의 형태일 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 폴리테터 화합물은 오일/액체 지질 중에 용해될 수 있고, 에멀전 제형으로 안정화될 수 있다. 나노에멀전은 고- 및 저-에너지 점적 감소 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 고-에너지 방법은 고압 균질화, 초음파 및 마이크로유동화를 포함할 수 있다. 저-에너지 방법이 사용된다면, 용매 확산 및 상 반전은 자발적 나노에멀전을 생성할 수 있다. 나노에멀전에서 사용되는 지질은 트라이글라이세라이드, 대두유, 홍화유 및 참깨유를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 다른 성분, 예컨대 유화제, 향산화제, pH 변형제 및 보존제가 또한 첨가될 수 있다.

[0136]

유방염 치료를 위해, 유방내 경로는 젖통 내로 유두관을 통해 그리고 감염 부위에 가깝게 약물을 전달하기 위해 주로 사용된다. 조성물은 나노변형된 활성 성분을 포함하도록 제형화될 수 있다. 따라서, 조성물은 인시추 겔화할 수 있는 친수성 중합체-기반 하이드로겔 유방내 전달 시스템의 형태로 제공될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 상피에 부착될 수 있는 점막점착성 제형의 형태일 수 있다. 다른 투여 경로는 국소(예컨대, 피내) 및 장관(예컨대, 경구)을 포함한다.

[0137]

조성물은 제어-방출된 제형의 형태일 수 있고, 분산성 또는 비-분산성 중합체, 하이드로겔, 오가노겔 또는 폴리테터 이온통로구의 방출을 수정하는 다른 생리적 작제물을 포함할 수 있다. 이러한 제형은 바람직한 색, 안정성, 완충 능력, 분산 또는 다른 공지된 바람직한 특징을 제공하기 위해 첨가되는 추가적인 비활성 성분을 포함할 수 있다는 것이 이해된다. 이러한 제형은 추가로 리포솜, 예컨대 에멀전, 폼(foam), 마이셀, 불용성 단일층, 액체 결정, 인지질 분산물, 라멜라 층 등을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 리포솜은 일반적으로 중성 및 음으로 하전된 인지질 및 스테롤, 예컨대 콜레스테롤을 포함하는 표준 소포-형성 지질로부터 형성될 수 있다.

[0138]

본 명세서 전체적으로, 문맥에서 달리 필요로 하지 않는 한, 단어 "포함하다" 또는 변형어, 예컨대 "포함하다" 또는 "포함하는"은 언급된 정수 또는 정수군을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 정수군을 제외하지 않는다는 것을 의미하는 것이 이해될 것이다.

[0139]

실시예 1 - 스타필로코커스의 단리물에 대한 항박테리아 활성

[0140]

구체화

[0141]

본 발명의 앞의 개요로부터 명확한 바와 같이, 본 발명은 소, 양, 염소, 다른 반추 동물 중, 낙타 및 말, 및 또한 인간과 같은 대상체에서의 유방염의 치료방법에 관한 것이다. 또한 본 발명의 앞의 개요로부터 명확한 바와 같이, 본 발명은 유방염의 이러한 치료방법에서 사용되는 조성물에 관한 것이다.

[0142]

본 발명의 치료방법 또는 본 명세서에 기재된 조성물에 따라 치료될 대상체의 전신 노출은 치료적 유효량의 폴리테터 이온통로구에 대한 노출의 독성 효과를 최소화하기 위해 최소화되는 것이 이해될 것이다. 유방/혈액 장벽은 치료적 유효량의 폴리테터 이온통로구의 흡수를 위한 생리적 장벽으로서 작용한다는 것이 인식될 것이며, 화합물은 국소화된 항균제 활성 및 감소된 독성 효과를 위해 유선의 조직 및 유체 내에서 국소화된 채로 남아있다는 것이 이해된다.

[0143]

물질 및 방법

[0144]

박테리아 단리물 수집 및 동정

[0145]

다양한 종 및 균주 유형의 스타필로코커스의 42종 단리물을 단리물 수집물로부터 수집하였다. 응고효소, 단백질

A에 대해 시험하는 라텍스 응집, 포게스-프로스카우어 검정(Vogues-Proskauer test) 및 폴리믹신 B에 대한 내성을 포함하는 생화학적 시험을 사용하여 스타필로코커스 종을 동정하였다. 모든 단리물을 또한 감염의 치료를 위해 통상적으로 사용하는 다양한 항균제에 대한 내성에 대해 선별하였다. CLSI에 의해 약속되는 바와 같은 디스크 확산법(disk diffusion method) 및 내성 표준을 이용하여 이를 수행하였다. 다음의 항균제를 사용하였다: 아목시실린-클라불란산(30 μ g), 세팔로틴(30 μ g), 클린다마이신(2 μ g), 엔로플록사신(5 μ g), 에리트로마이신(15 μ g), 겐타마이신(10 μ g), 이미페넴(10 μ g), 옥사실린(1 μ g), 페니실린 G(10 단위), 테트라사이클린(30 μ g), 1:19 트라이메토프림-설파메톡사졸(25 μ g) 및 반코마이신(30 μ g). 옥사실린에 대한 모든 균주 내성은 또한 아목시실린-클라불란산, 세팔로틴 및 이미페넴에 대한 내성이 되는 것을 발견하였고, 이들을 메티실린-내성 균주가 되는 것으로 결정하였다. 모든 단리물 프로파일을 도 1에 나타낸다.

[0146] 항균제의 제조

[0147] 각각의 5종의 시험 화합물에 대해, 256mg/ml 저장액을 10ml의 다이메틸 설펝사이드(DMSO) 중에 2.56 그램의 화합물을 용해시킴으로써 제조하였다. 이어서, 얻어진 용액을 500 μ l 용적으로 알리퀀팅시키고 나서, 필요할 때까지 -80°C에서 저장하였다. 암피실린의 256mg/ml 저장액을 또한 10ml의 DMSO 중에 0.303그램의 암피실린(시그마(Sigma) A-0166)을 용해시킴으로써 제조하였다. 이 용액을 알리퀀팅하고 나서 5종의 시험 화합물과 동일한 방식으로 저장하였다. 이들 화합물이 필요할 때, 9.9ml의 양이온 조절된 필러 힌톤 브로스(cation adjusted Mueller Hinton Broth: CAMHB) 중에 100 μ l의 저장액(25.6mg/ml)을 희석시킴으로써 256 μ g/ml 작업 용액을 제조하였다.

[0148] 최소 저해 농도 분석

[0149] CLSI 표준(CLSI 2012)에 따라 최소 저해 농도 시험을 수행하였다. 90 μ l의 시험 화합물 용액 중 하나, 또는 암피실린을 각각의 웰에서 90 μ l의 CAMHB를 함유한 96 웰 플레이트의 마지막 칼럼에 첨가하였다. 이어서 용액을 행에 걸쳐 단계희석시키고, 양성 및 음성 대조군에 대해 2개의 칼럼을 남겼다(도 2). 9.1g/l 식염수 용액에 양 혈액 한천(Sheep Blood Agar: SBA)에 밤새 배양물로부터 얻은 새로운 콜로니를 첨가함으로써 박테리아 현탁액을 제조하였다. 이 현탁액을 4×10^8 내지 5×10^8 CFU/ml의 농도로 조절하였다. 600nm의 파장에서 분광 광도계를 이용하여 광학 밀도(OD)를 측정함으로써 현탁액의 농도를 결정하였고, 여기서, 정확한 농도를 1.00 내지 1.20의 광학 밀도값 갖도록 결정하였다. 1ml의 이 현탁액을 9ml의 식염수에 첨가한 후에 음성 대조군 웰을 제외한 모든 웰에 10 μ l 용적으로 첨가하여 각각의 웰에서 4×10^5 내지 5×10^5 CFU/ml의 최종 농도를 제공하였다. 이어서, 시험을 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션시킨 다음, 시각적으로 그리고 600nm 파장에서 마이크로플레이트 판독기로부터의 OD 판독을 이용하여 평가하였다. 이들 시험을 2회 중복하여 수행하였지만, 차이가 관찰된다면 반복하였다.

[0150] 시각적으로 그리고 OD 판독을 이용하여 박테리아의 성장을 방지한 항생제의 가장 낮은 농도가 되도록 최소 저해 농도(MIC)를 결정하였다. 시험 화합물과 암피실린 간의 직접적 통계 비교는 기밀 정보 제한, 예컨대 분자량과 같은 화합물 구조에 관한 정보의 개시내용에 대한 제한의 관점에서 수행할 수 없었다. 대신, MIC 값을 비교하고, 각각 MIC₅₀ 및 MIC₉₀로서 지칭하는 단리물의 50% 및 90%에 대해 효과적인 각각의 화합물의 가장 낮은 농도를 결정하기 위해 사용하였다. 이어서, 이들 값뿐만 아니라 MIC 값의 범위를 시험 화합물 간의 직접적 비교 및 암피실린과의 일반적 비교를 위해 사용하였다.

[0151] 최소 살균 농도 결정

[0152] 96 웰 MIC 플레이트를 이용하는 MIC의 결정 후에, 점적 플레이트법의 변형을 사용하여 각각의 시험 화합물에 대한 최소 살균 농도(MBC)를 결정하였다. 인큐베이션 후에 MIC 플레이트로부터 취한 샘플을 이용하여 이들을 분석하였다. 각각의 화합물에 대해, MIC 이상인 10 μ l 점적의 각각의 농도를 시계방향 방식으로 양 혈액 한천 상에 피펫팅하였다(도 3). 각각의 농도를 2회 중복하여 피펫팅하고 복제물을 점적의 내부 고리 상에 피펫팅하였다. 플레이트를 37°C에서 밤새 인큐베이션시키고 나서, 다음날 성장에 대해 평가하였다. MBC를 99.9%의 콜로니를 박멸한 농도로서 정의하였는데, 이를 점적이 위치한 한천 상에서 성장의 결여로서 시각적으로 평가하였다. 이들 데이터를 이용하여, 살균 활성을 화합물의 일부에 대해 제시할 수 있었다. 단리물(MBC₅₀ 및 MBC₉₀)의 50% 및 90%에 대한 MBC 값을 계산하고 나서, 추가 연구를 위한 화합물을 선택하기 위해 MBC 범위에 따라 평가하였다.

[0153] 시간-사멸 역학 분석

[0154] MIC 및 MBC 결과의 평가 후에, 미량희석 시간-사멸 분석을 이용하는 분석을 위해 두 화합물을 선택하였고, LP 1369 및 LP 6315 및 이들을 암피실린과 비교하였다. 시간-사멸 분석을 CLSI의 M26-A 가이드라인에 따라 변형하

여 수행하였다. 시험 화합물 및 암피실린을 96 웰 플레이트의 행을 거쳐서 CAMHB 중에서 단계희석시키고 나서, 박테리아 현탁액을 제조하고, MIC 시험과 동일한 방식으로 첨가하였다. 이어서, 96 웰 플레이트를 37℃에서 48 시간 동안 인큐베이션시키고 나서, 양성 대조군에 대한 구체적 시점 및 OD에서 제거하였을 뿐만 아니라 균주에 대해 특이적인 화합물의 MIC의 1, 4 및 8배를 600nm의 파장에서 분광 광도계를 이용하여 평가하였다. 웰에 대한 박테리아 현탁액의 첨가 후에 평가한 시점은 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 48시간이었다. 각각의 시험 화합물을 3 회 중복으로 시험한 반면, 암피실린을 2회 중복으로 시험하고, 이 시험을 독립적으로 반복하였다. MBC 시험 동안 분명한 살균 활성에 기반하여 미량희석 분석을 위해 사용하는 박테리아 균주를 선택하였다. 단리물 수집물에서 스태필로코커스의 각각의 범주(메티실린-민감성, 메티실린 내성 및 옹고효소 음성)로부터의 한 균주뿐만 아니라 비교를 위해 ATCC 기준 균주를 선택하였다. 이들 균주는 균주 MSS 1, MSS 11, MRSA 9 및 ATCC 49775 기준 균주였다.

[0155]

OD 측정의 검출 한계에 기인하여, 시간-사멸 분석을 또한 마크로희석에서 수행하였다. 15ml 관 내에서, CAMHB 중의 9ml 용적의 시험 화합물을 MIC 농도의 1, 4 및 8배에서 제조하고 나서, 9ml 용적의 암피실린을 MIC의 1 및 4배에서 CAMHB 중에서 제조하였다. 1ml의 4 내지 5×10^6 개 박테리아 현탁액(MIC 시험에 대해 제조한 바와 같음)을 각각의 관뿐만 아니라 단지 9ml의 CAMHB를 함유하는 성장 대조군 관에 첨가하였다. 이들 관을 100rpm에서 24시간 동안 회전하는 오비탈 진탕기 내 37℃에서 인큐베이션시켰다. 박테리아를 첨가하고 0, 1, 4, 8, 12 및 24시간 후에, 100 μ l 샘플을 각각의 관으로부터 제거하고 나서, 9.1g/l 식염수 용액 중에서 단계희석시켰다. 이어서, 희석물을 플레이트 계수 한천 상에 2회 중복하여 플레이트하고 나서, 24시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 살아있는 계수를 한천 상에서 살아있는 콜로니의 수로부터 얻고 나서, 이들을 사용하여 각 시점에 CFU/ml의 수를 계산하였다. 마크로희석 시간-사멸 분석을 위해, 메티실린-내성 균주에 대한 항박테리아 활성을 추가로 조사하기 위하여 단지 ATCC 49775 기준 균주 및 MRSA 9를 평가하였다. 이들 마크로희석 시간-사멸 분석을 독립적으로 반복하고 나서, 살균 활성을 CFU의 수/ml에서의 3 log 이상의 감소로서 정하였다.

[0156]

진핵세포 독성 시험

[0157]

진핵생물 세포에 대한 모두 5종의 화합물의 독성을 시험하기 위해 적혈구 용혈을 사용하였다. 9.1g/l 식염수 용액을 이용하여 혈액 샘플을 세척하고 나서, 2500 rpm에서 10분 동안 원심분리시켰다. 세포 파편 및 부분적으로 용해된 세포가 용액으로부터 제거될 때까지 이 과정을 반복하였다. 2ml의 남아있는 혈액 세포를 98ml의 9.1g/l 식염수 용액 중에 현탁시켜 2% 혈액 세포 용액을 생성하였고, 이를 96 웰 플레이트의 웰 내로 90 μ l 용적 중에서 분산시켰다. 화합물 용액뿐만 아니라 클로르암페니콜을 저장액으로부터 256 μ g/ml의 농도(상기 기재한 바와 같음)로 제조하였다. 클로람페니콜을 적혈구 용해를 위한 음성 대조군으로서 사용한 환원 암포테리신 B의 용액을 사용하기 위한 준비를 양성 대조군으로서 사용하였다. 90 μ l의 화합물 및 대조군을 상이한 행의 최종 웰에 첨가하였다. 이들 화합물을 상이한 농도의 항균제를 시험하기 위해 행을 거쳐서 단계희석시켰다. 96 웰 플레이트 상의 상이한 칼럼으로부터의 판독 간의 변화를 평가하기 위해 2% 혈액 용액만을 함유하는 웰을 사용하였다. 이들 시험을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 이어서, 시각적으로 그리고 600nm 파장에서 광학 밀도를 측정하는 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 용해에 대해 평가하였다. 각각의 시험을 2회 중복하여 수행하고, 이어서 정확성을 보장하기 위해 4회 중복하여 반복하였다.

[0158]

결과

[0159]

MIC 시험 결과는 메티실린 민감성과 메티실린-내성 스태필로코커스 둘 다에서 모든 시험 화합물에 대한 항박테리아 활성을 확인하였다. 모든 시험 화합물은 도 4에 나타내는 바와 같은 화합물 LP 9666을 제외한 모든 균주에 대해 상당히 낮은 MIC 값(16 μ g/ml 이하)을 가졌다. 높은 MIC₉₀ 값 및 광범위한 MIC 범위에 의해 표시되는 화합물 LP 9666에 대해 MIC 변이를 입증하였다. MIC 값의 범위는 암피실린의 범위와 유사하지만, 암피실린에 대한 MIC 값에서 관찰한 것과 유사한 메티실린-내성과 메티실린-민감성 균주 사이의 차이는 없었다. 메티실린-민감성 스태필로코커스 균주에 대한 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC 범위를 도 5에 나타낸다. LP 9666을 제외한 대부분의 시험 화합물에 대한 MIC₅₀ 값은 암피실린과 유사하였지만, MIC₉₀ 값은 상당히 더 낮았다. 이는 LP 9666을 제외한 모든 시험 화합물에 대해 암피실린보다 더 낮은 범위를 나타낸 균주 수집물에 걸친 시험 화합물의 범위에서 반영되었다. 도 6에서 나타내는 바와 같이 메티실린-내성 단리물에 대해 유사한 경향을 관찰하였다. 화합물 LP 1088, 1369, 4525 및 6315는 암피실린보다 상당히 더 낮은 MIC₅₀ 및 MIC₉₀ 값뿐만 아니라 좁은 MIC 범위를 입증하였다. 그러나, LP 9666은 다른 4종의 시험 화합물보다 더 높은 MIC₅₀ 및 MIC₉₀ 값을 갖지만, 그들은 메티실린-내성 균주에 대해 암피실린보다 상당히 더 낮았다.

- [0160] 모두 5종의 시험 화합물은 고농도에서 살균 활성을 나타내었지만, 화합물 LP 1088, 1369, 4525 및 6315는 또한 더 낮은 농도에서 일부 살균 활성을 나타내었다. 도 7에 나타난 바와 같이, 화합물 LP 1088 및 1369는 메티실린-민감성 균주에 대해 더 지속적으로 살균 활성을 나타내었지만, 화합물 LP 4525 및 6315는 메티실린-민감성 균주에 대해 더 지속적으로 살균 활성을 나타내었다.
- [0161] 메티실린-민감성 및 메티실린-내성 균주에 대한 5종의 시험 화합물에 대한 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC 범위의 비교를 도 8 및 도 9에 각각 나타낸다. MBC₅₀ 및 MBC₉₀ 값은 일부 균주-의존적 살균 활성이 저 농도에서 시험 화합물에 대해 분명하였지만, 대부분의 화합물은 시험한 대부분의 균주에 대해 정균성임을 나타내었다. 메티실린-민감성 단리물에 대해 화합물 LP 1369 및 메티실린-내성 단리물에 대해 LP 6315에 대해 가장 큰 살균 활성을 관찰하였는데, 이들은 그들의 유사한 MBC 범위에도 불구하고 가장 낮은 MBC₅₀ 값을 입증하였기 때문이다.
- [0162] 미량희석 시간-사멸 분석에서, 화합물 LP 1369와 LP 6315는 둘 다 성장 대조군에 비해 48시간 기간에 걸쳐 ATCC 기준 균주의 성장을 막았다(도 10). MIC에서 LP 6315에 대해 48시간 후에 일부 성장을 관찰하였지만, 이는 성장 대조군의 성장보다 훨씬 유의하게 적었다. 메티실린-민감성 균주 MSS 1 및 MSS 11(각각 도 11 및 도 12)에 대해 수행한 사멸 역학 분석에 대해 유사한 경향을 관찰하였다. ATCC 기준 균주와 같이, 모든 화합물은 성장 대조군 수준으로 박테리아 성장을 막았고, 대부분의 농도에 대해, 초기 농도 초과로 성장을 막았다. 그러나, ATCC 균주와 같이, LP 6315의 MIC에서 성장을 관찰하였지만, 머지않아 24시간에 성장을 관찰하였고, 최종 24시간 동안 계속해서 증가하였다. MSS 11에 대해 암피실린에 대한 MIC에서 유사한 경향을 또한 관찰하였지만, 최종 24시간에 박테리아 수의 증가는 LP 6315에 대한 1xMIC 사멸 역학 분석보다 훨씬 더 급격하였다. MRSA 9에 대한 시간-사멸 분석에 대해(도 13), 12시간 후 박테리아 수의 증가는 암피실린에 대해 분명하였고, 48시간 후 얻어진 성장은 성장 대조군과 유사하였다. 그러나, LP 6315의 1xMIC에 대한 증가는 24시간 후에 분명하였고, 48시간 후 이 성장은 더 이상 관찰되지 않았다.
- [0163] 마크로희석에서 추가 시간-사멸 분석은 균주와 상관없이 시험 화합물 둘 다에 대해 처음 24시간 기간에 걸쳐 살아있는 박테리아 수의 상대적으로 일정한 감소를 나타내었다. 도 14 및 도 15는 박테리아의 수에 대한 화합물 LP 1369의 효과가 시험한 모든 농도에 대한 성장 대조군과 비교하여 유의하지만, 이 화합물은 MRSA 9와 ATCC 49775 기준 균주 둘 다에 대한 8배 농도에서보다 MIC의 4배에서 더 높은 효능을 나타내었다는 것을 나타낸다. 도 16에 나타난 바와 같이 박테리아 수의 총 감소를 평가하였다. 예상한 바와 같이, 암피실린은 살아있는 박테리아 수의 감소가 3-log₁₀ 감소 초과였기 때문에 균주 둘 다에 대해 살균성인 것으로 나타난 반면, 화합물 LP 1369는 살아있는 박테리아 수의 감소가 3-log₁₀ 감소 미만이었기 때문에 모든 농도에 대해 정균성인 것을 발견하였다.
- [0164] LP 1369와 유사한 경향을 LP 6315에서 관찰하였다. ATCC 기준 균주에 대해(도 17), 시험 화합물의 모두 3가지 농도에 대해 24시간 기간에 걸쳐 박테리아 수의 일정한 감소가 있었다. 도 18에 나타난 MRSA 9에 대해, 모든 농도는 처음 12시간 동안 박테리아 수를 감소시켰지만, MIC에 대해 12 내지 24시간에 증가가 관찰되었다. 이들 감소를 정량화하였을 때(도 19), 암피실린은 예상한 바와 같이 살균성인 것으로 나타난 반면, LP 6315의 대부분의 농도는 정균성인 것으로 나타났다. 그러나, MIC의 4배에서, LP 6315는 콜로니의 감소가 3-log₁₀ 초과였기 때문에, MRSA에 대해 살균성인 것으로 관찰되었다.
- [0165] 진핵생물 독성 분석으로부터의 광학 밀도 관독을 이하의 도 20에 나타낸다. 광학 밀도에서의 감소는 적혈구 세포의 용해를 표시하는 것으로 이해된다. 32μg/ml 이상의 농도에서 모든 시험 화합물에 대해 광학 밀도의 감소가 있었지만, LP 1369를 제외한 모든 화합물에 대해, 클로람페니콜과 유사함 감소가 있었고, 이 농도에서 적혈구 세포의 용해가 시각적으로 관찰되지 않았기 때문에 이 감소는 유의하지 않았다. 용해 수준은 화합물 LP 1369에 대해 암포테리신 B만큼 높지 않았다고 해도, 세포의 일부 용해는 농도 범위 32 내지 128μg/ml 내에서 관찰되었지만, 이는 64μg/ml에서 가장 시각적으로 분명하였다.
- [0166] **실시예 2 - 피부 병변 단리물에 대한 항박테리아 활성**
- [0167] 스타필로코커스 슈딘테르메디우스의 단리물을 다양한 품종의 개의 피부 병변으로부터 수집하였다. *mec* 유전자의 존재 및 내성 프로파일을 실시예 1에서 기재한 물질 및 방법에 따라 결정하였다.
- [0168] 도 21은 다양한 항생물질에 대한 *mecA* 유전자 존재 및 내성 프로파일의 RT-PCR 결정에 대해 얻어진 결과를 나타낸다. 도 22는 얻어진 모든 단리물의 내성 프로파일을 나타내는 반면, 도 23은 23종의 단리물에 대한 암피실린,

LP1369, LP 4525 및 LP6315의 활성(개개 결과 및 MIC₅₀, MIC₉₀, MIC 방식 및 MIC 범위)을 나타낸다.

[0169] **실시예 3 - 소 유방염 단리물에 대한 항박테리아 활성**

[0170] **개요**

[0171] 5종의 항균제, 즉, LP 1088, LP 1369, LP 4525, LP 6315 및 LP 9666을 51종의 호주 소 소 유방염 단리물, 주로 병원성 스태필로코커스 아우레우스 종, 스트렙토코커스 아갈락티아 및 스트렙토코커스 유베리스에 대해 시험하였다. LP4525는 가장 낮은 MIC₅₀ 및 MIC₉₀(각각 0.25 μ g/ml 및 1 μ g/ml)을 나타내었다. LP1088, LP1369, LP6315 및 LP9666에 대해, 2 μ g/ml, 4 μ g/ml, 4 μ g/ml 및 128 μ g/ml의 MIC₉₀을 각각 얻었다. 모든 시험한 항균제는 이들 화합물이 유방염 병원균에 대한 정균이라는 것을 시사한 MBC 값을 유발하였다. LP4525는 그람-양성 박테리아에 의한 감염으로부터 초래된 소 유방염 사례를 치료하기 위한 가장 현저한 후보 유방내 항균제가 된다는 것을 나타낸다.

[0172] **물질 및 방법**

[0173] **박테리아 단리물 수집 및 동정**

[0174] 다양한 박테리아 종을 포함하는 51종의 젖소 유방염 단리물을 애들레이드 앰블러토리 클리닉 유니버시티에 의해서 사우스 오스트레일리아의 시골 낙농장으로부터 수집한 우유 샘플로부터 단리하였다. 그램 균주 및 카탈라제 시험으로부터 관찰한 세포 형태를 사용하여 그람-음성 종으로부터의 스태필로코커스, 스트렙토코커스 및 코리네박테리움 종을 차별화하였다. 응고효소, 란스필드 무리짓기(Lancefield grouping), 에스쿨린 가수분해 및 CAMP 시험을 포함하는 추가 생화학적 시험을 사용하여 종 수준에 대한 단리물을 동정하였다. 생화학적 시험 결과가 종의 동정에 있어서 확정적이지 않은 경우, 16S 리보솜 RNA 유전자의 증폭 및 서열화를 사용하여 단리물의 동일성을 확인하였다.

[0175] **항균제의 제조**

[0176] 각각의 5종의 시험 화합물에 대해, 10ml의 다이메틸 설펡사이드(DMSO) 중에 2.56그램의 화합물을 용해시킴으로써 256mg/ml 저장액을 생성하였다. 이어서, 얻어진 용액을 500 μ l 용적으로 알리퀀팅하고 나서, -80 $^{\circ}$ C에서 저장하였다. 10ml의 DMSO 중에 0.303그램의 암피실린(시그마 A-0166)을 용해시킴으로써 암피실린의 256mg/ml 저장액을 또한 생성하였다. 이 용액을 알리퀀팅하고 나서 5종의 시험 화합물과 동일한 방식으로 저장하였다. 이들 화합물이 필요할 때, 9.9ml의 양이온 조절된 필러 힌톤 브로스(CAMHB) 중에 100 μ l의 저장액(25.6mg/ml)을 희석시킴으로써 256 μ g/ml 작업 용액을 생성하였다.

[0177] **최소 저해 농도 분석**

[0178] CLSI 표준(CLSI 2012)에 의해 약속된 방식으로 최소 저해 농도 시험을 수행하였다. 90 μ l 용적에서 90 μ l의 CAMHB를 함유하는 96-웰 마이크로역가 트레이 내로 시험 화합물을 나누었고, 단계 희석시켜 128 μ g/ml 내지 0.25 μ g/ml의 농도 구배를 얻었다(도 24 참조). 스트렙토코커스 종에 대해, CAMHB를 4% 용해-양 혈액으로 보충한 CAMHB(4% LSB:CAMHB)로 대체하였다. 5ml 밀리큐 워터(milliQ water)에 5ml 양 혈액을 혼합함으로써 4% LSB:CAMHB를 제조하고 나서, -20 $^{\circ}$ C에서 냉동 및 해동을 반복한 후, 7000 rpm에서 20분 동안 원심분리시켰다. 7ml의 상청액을 제거하고 나서 93ml의 CAMB에 첨가하였다.

[0179] 1.00 내지 1.20의 600nm(OD_{600nm})에서 관독한 광학 밀도로 4ml의 9.1g/l 생리 식염수 중의 양 혈액 한천(SBA)상의 밤새 배양물로부터 얻은 새로운 콜로니를 유포시킴으로써 박테리아 현탁액을 제조하였다. 표준화시킨 박테리아 현탁액을 생리 식염수 중에서 1:10으로 희석시키고 나서, 음성 대조군 웰을 제외한 모든 웰에 10 μ l 용적으로 나누어서 각각의 웰에서 4 x 10⁵ 내지 5 x 10⁵ CFU/ml의 최종 농도를 제공하였다. 96-웰 마이크로역가 트레이를 5% CO₂ 중에서 37 $^{\circ}$ C에서 24시간 동안 인큐베이션시키고, 이어서, 시각적으로 그리고 600nm 파장에서 마이크로플레이트 관독기로부터의 OD 관독을 이용하여 평가하였다. 이 시험을 2회 중복으로 수행하고 나서, MIC 값에서의 차이가 복제물 간에 관찰되었다면, 이를 반복하였다.

[0180] 시각적으로 그리고 OD 관독을 이용하여 박테리아의 성장을 막은 항생제의 가장 낮은 농도가 되는 최소 저해 농도(MIC)를 결정하였다. MIC 값을 분석하고 나서, 각각 MIC₅₀ 및 MIC₉₀로서 알려진 단리물의 50% 및 90%에 대해 효과적인 각각의 화합물의 가장 낮은 농도를 결정하기 위해 사용하였다. 이어서, 이들 값뿐만 아니라 MIC 값의 범위를 시험 화합물 간의 직접적 비교 및 암피실린과의 일반적 비교를 위해 사용하였다.

- [0181] *최소 살균 농도 결정*
- [0182] MIC 결정 후, 점적 플레이트 방법의 변형을 사용하여 각각의 시험 화합물에 대한 최소 살균 농도(MBC)를 결정하였다. SBA 상에 대한 마이크로역가 플레이트로부터의 10 μ l 점적의 각각의 농도를 알리퀀팅함으로써 MBC를 결정하였고, 이어서, 16시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. MBC를 99.9%의 콜로니가 없어진 농도로서 정의하였고, 이를 점적이 위치된 한천 상의 성장의 결여에 의해 시각적으로 평가하였다. 추가 연구를 위한 화합물을 선택하기 위해 단리물(MBC₅₀ 및 MBC₉₀)의 50% 및 90%에 대한 MBC 값을 MBC 범위에 따라 계산하고 평가하였다.
- [0183] **결과**
- [0184] 소 유방염 단리물에 대한 항박테리아 활성을 모두 5종의 시험 화합물, 즉, LP 1088, LP 1369, LP 4525, LP 6315 및 LP 9666에 대해 관찰하였다. LP4525는 가장 낮은 MIC₉₀(1 μ g/ml)을 입증하였다. LP1088, LP1369 및 LP6315에 대한 값은 1 내지 2배 높은 희석물인 반면, LP9666에 대한 값은 몇 배 더 높은 희석물이었다(도 25). 5종의 화합물 중 넷에 대해 얻은 낮은 MIC₉₀ 값과 대조적으로, MIC 초과에 상당히 낮은 농도(2 내지 8 μ g/ml)에서 살균 활성이 일부 단리물에 대해 관찰되었음에도 불구하고 전반적으로 높은 MBC₉₀ 값은 모든 화합물이 대부분 정균성이 된다는 것을 나타낸다. 모두 5종의 화합물에 대한 개개 단리물의 MIC 및 MBC에 대해 도 31 및 도 32를 참고한다.
- [0185] MIC 및 MBC 데이터를 단리물의 종에 따라 분석하였을 때, MIC₅₀ 및 MIC₉₀값은 스태필로코커스종에 비해 스트렙토코커스 종에 대해 더 낮았다는 것을 명확하였다(도 26 내지 도 30). 그러나, MIC 범위는 병원균의 두 그룹 간의 차이가 상당하지 않다는 것을 나타낸다. MBC 데이터는 또한 종 내에서 고도로 가변적이었고, 일부 스태필로코커스 및 스트렙토코커스 균주는 단지 MIC 초과에서의 농도에서만 효과적으로 사멸되었지만(예를 들어, LP4525 및 LP6315에 대해), 종 간의 상당한 차이는 동정되지 않았다.
- [0186] 이 연구로부터의 예비 결과는 모두 5종의 화합물이 고농도에서 균주-의존적 살균 활성을 나타내는 일부 화합물에 의해 정균 활성을 나타낸다는 것을 시사한다. 모든 화합물은 양이온 조절 펄러 힌톤 브로스에서 희석 시 일부 혼탁도를 나타내었음에도 불구하고, LP1088, LP1369, LP4525 및 LP6315는 모두 낮은 MIC 값을 나타내었다. 그러나, LP9666은 유방염 병원균의 각각의 그룹에 대해 MIC₉₀ 값이 상당히 더 높았는데, 이는 양이온 조절 펄러 힌톤 브로스에서 희석되었을 때 형성된 다량의 침전물에 기인할 수 있다. LP4525는 모든 단리물에 대해 가장 변함없는 MIC 값을 가지며, 이는 작은 MIC 범위에 의해 증명된다. LP4525는 또한 모든 화합물과 비교하여 더 낮은 MIC₉₀ 값을 가졌다. 본 발명자들은 하나의 그래프-음성 박테리아(수집물 내 단리물 2825)가 모든 5종의 화합물에 대해 영향 받기 쉽다는 것을 발견하였다.
- [0187] **실시예 4 - 실시예 5에 대한 유방내 제형의 제조**
- [0188] 실시예 5에서 연구한 동물에 대해 LP1369를 제형화하기 위해 4종의 제형을 제조하였다.
- [0189] *제형의 조성*
- [0190] 그룹 1: 비히클 단독. 각각의 주사기는 7% 에어로실 R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5ml를 함유한다
- [0191] 그룹 2: '마이크로화된'. 각각의 주사기는 900mg 마이크로등급 LP1369 + 7% 에어로실 R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5ml를 함유한다
- [0192] 그룹 3: '나노크기의'. 각각의 주사기는 900mg 나노등급 LP1369 + 7% 에어로실 R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5ml를 함유한다
- [0193] 그룹 4: 'PVP'(이는 고체 분산물임). 이는 PVP(폴리비닐피롤리돈 K 30(PVPK30, 시그마, 81420))와 LP1369의 혼합물이다. 각각의 주사기는 450mg LP1369 + 1350mg PVP + 7% 에어로실 R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5ml를 함유한다. 각각의 쿼터에 대해 두 주사기(450mg/주사기 x 2)를 만들었다.
- [0194] *유방내 제형의 제조*
- [0195] 그룹 1: 비히클 단독. 10.5그램의 에어로실 R972를 150ml 크로다물 GTCC 중에 용해시켰다(이는 완전히 포화된 연화제 트라이에스터임, 켐서플라이(Chemsupply), CP209).
- [0196] 그룹 2: 75 μ m 체(sieve)를 통해 LP1369(HPLC에 의해 98% 초과 순도, 바이오오스트랄리스 파인 케미칼스

(Bioaustralis fine chemicals), BIA-L1302)를 통과시킴으로써 마이크로크기의 LP1369를 만들었다. 이십칠(27)그램의 LP1369를 크로다물 GTCC 중에 현탁시키고 나서, 10.5그램의 R972를 첨가하였다. 현탁액의 최종 용적을 크로다물 GTCC에 의해 150ml로 만들었다. LP1369의 최종 농도는 900mg/5ml이다.

[0197] 그룹 3: 1000 rpm 에서 30분 동안 5mm 미만의 그라인딩 볼을 이용하여 크로다물 GTCC 중의 LP1369(80mg/ml; 450mg/5ml)의 습식 밀링에 의해 나노크기 화합물을 만든 후, 30분 동안 균질화시켰다. 7% 에어로실 R972를 첨가하여 점도를 유지하였다. 두 주사기(450mg/주사기 x 2)를 각각의 쿼터에 대해 만들었다.

[0198] 그룹 4: PVP. 54그램의 PVP-LP1369 고체 분산물(13.5그램의 LP1369 및 40.5그램의 PVP)을 크로다물 GTCC 중에 현탁시키고 나서, 10.5그램의 에어로실 R972를 첨가하였다. 현탁액의 최종 용적을 크로다물 GTCC에 의해 150ml로 만들었다. LP1369의 최종 농도는 450mg/5ml이다. 두 주사기(450mg/주사기 x 2)를 각각의 쿼터에 대해 만들었다.

[0199] 실시예 5 - 비유우에서 사용될 개발 중인 유방내 항생제에서 LP1369의 잔여 고갈 프로파일을 결정하기 위한 파일럿 연구

[0200] 유방내 처리 후 우유 내 약물 잔사의 지속성의 정보는 최종 처리 후 우유가 안전한 농도에 도달되도록 폐기되어야 하는 우유 절식 기간 또는 시간의 길이를 결정하기 위해 필수적이다. 3종의 LP1369 제형으로 처리한 젖소에서 연구에 착수하여 투여 후 12회 착유(제6일)에 대해 우유 내 농도를 모니터링하였다. 처리 후 제1, 제2 및 제12 착유에서 단일 경우로 처리한 4마리 젖소[마이크론화] ('마이크론화'), 2 마리 젖소[나노크기화]('나노크기화') 및 3마리 젖소('PVP')로부터의 우유 내 LP1369의 농도에 대한 데이터는 호주 사우스 오스트레일리아 애들레이드에 소재한 사우스 오스트레일리아 유니버시티의 약학 대학 분석 실험실에 의해 제공되었다.

[0201] 데이터 분석

[0202] 우유 샘플 내 검출가능하지 않은 LP1369 농도를 0.0001mg/ℓ 로 설정하였다. 개연성 플롯을 이용하여 우유 농도 데이터를 조사하고, 로그-정규 분포로 모든 시점에 대해 적절한 것을 발견하였다. 따라서, 전체 우유 내 LP1369의 농도를 로그-변형한 후에 마이크로소프트 엑셀 2010을 이용하여 각각의 시점에 대한 평균 및 표준편차(각각의 동물에 의해 생산된 우유의 용적으로 가중치 부여)를 계산하였다.

[0203] 결과

[0204] 마이크로크기 제형으로 처리한 젖소

표 1

착유 정보	총 우유 용적 (ℓ)	가중치 부여된 평균 LP1369 농도 (mg/ℓ)	가중치 부여된 표준 편차 (mg/ℓ)	가중치 부여된 UCL(신뢰상한) (로그 스케일)*
착유 1(12시간)	6.8	11.8533	11.949	1.0738
착유 2(24시간)	14.3	2.6745	1.416	0.4276
착유 12(144시간)	23.0	0.0001	0.000	-4.0000
* 우유 수율에 의해 가중치 부여				

[0206] log10 스케일에 대한 UCL은 시간에 따라 선형으로 감소되는 것으로 나타났다($R^2 = 0.9980$). 적합화된 선은 UCL이 단일 경우로 처리될 때 최종 처리 후 65.3시간에 -1(로그 스케일에 대한 0.010mg/ℓ) 미만일 것이라는 것을 시사한다. 도 33을 참조한다.

[0207] 나노크기 제형으로 처리한 젖소

표 2

착유 정보	총 우유 용적 (L)	가중치 부여된 평균 LP1369 농도 (mg/ℓ)	가중치 부여된 SD (mg/ℓ)	가중치 부여된 UCL (로그 스케일)*
착유 1(12시간)	7.0	5.2121	3.994	0.7170
착유 2(24시간)	9.4	0.4468	0.321	-0.3499
착유 12(144시간)	25.0	0.0001	0.000	-4.0000

* 우유 수율에 의해 가중치 부여

[0209] log10 스케일에 대한 UCL은 시간에 따라 선형으로 감소되는 것으로 나타난다($R^2 = 0.9856$). 적합화된 선은 UCL이 단일 경우로 처리될 때 최종 처리 후 61.1시간에 -1(로그 스케일에 대한 0.010mg/ℓ) 미만일 것이라는 것을 시사한다. 도 34를 참조한다.

[0210] PVP로 처리한 젖소

표 3

착유 정보	총 우유 용적 (L)	가중치 부여된 평균 LP1369 농도 (mg/ℓ)	가중치 부여된 SD (mg/ℓ)	가중치 부여된 UCL (로그 스케일)*
착유 1 (12시간)	36.1	1.5471	1.059	0.1895
착유 2 (24시간)	44.6	0.3748	0.196	-0.4261
착유 12 (144시간)	56.7	0.0001	0.000	-4.2283
# 집단이 없기 때문에 고정됨 * 우유 수율에 의해 가중치 부여				

[0212] log10 스케일에 대한 UCL은 시간에 따라 선형으로 감소되는 것으로 나타난다($R^2 = 0.9976$). 적합화된 선은 UCL이 단일 경우로 처리될 때 최종 처리 후 5.3시간에 -1(로그 스케일에 대한 0.010mg/ℓ) 미만일 것이라는 것을 시사한다. 도 35를 참조한다.

[0213] 결론

[0214] 낙농가에 대한 상당한 비용은 우유 농도가 규제 기관에 의해 허용되는 것으로 여겨지는 농도에 도달될 때까지 처리된 젖소로부터의 우유를 폐기할 필요와 관련된다. LP1369 고갈의 이 연구 결과는 마이크론화, 나노크기 및 PVP 제형 각각에 대해 6, 6 및 1회 착유(들)와 동일한 65.3, 61.1 및 5.3 시간의 보류 기간이 필요하게 되는 것으로 예상된다는 것을 결정하였다. 고체 분산물(PVP) 제형은 5회 이하의 우유 폐기를 필요로 한다.

[0215] 실시예 6 - 실시예 7에 대한 유방내 제형의 제조

[0216] 3종의 시험용 수의과적 제품(시험용 수의과적 제품: IVP)을 실시예 7에서의 동물 연구를 위한 유방내 적용을 위해 LP1369를 제형화하기 위해 제조하였다.

표 4

'IVP1'	시험용 수의과적 제품 1: 고체 분산물로 LP1369 150mg/주사기
'IVP2'	시험용 수의과적 제품 2: 고체 분산물로 LP1369 300mg/주사기
'IVP3'	시험용 수의과적 제품 2: 고체 분산물로 LP1369 600mg/주사기

[0218] 방법

[0219] LP1369의 유방내 제형의 제조는 2 단계 과정이다. 제1 단계는 유방내 비히클 내로 혼입되는 화합물의 고체 분산물을 제조하는 것이다.

[0220] 고체 분산물의 제조

[0221] 8그램의 LP1369(HPLC에 의해 98% 초과 순도, 바이오오스트랄리스 파인 케미컬스(Bioaustralis fine chemicals), BIA-L1302) 및 24그램의 폴리비닐피롤리돈 K 30(PVPK30, 시그마, 81420)를 둥근 바닥 플라스크 내로 첨가하였다. LP1369 및 PVPK30이 완전히 용해될 때까지 메탄올(200 ml)을 교반 및 초음파 처리하면서 함께 첨가하였다. 45℃에서 진공 하에 (4 내지 5시간) 회전 증발기를 사용하여 메탄올을 제거하였다. 고체 분산물이 둥근 바닥 플라스크의 벽 주변에 형성되고 나서, 이를 수집하였으며, 이를 스페큘러에 의해 부수고 나서 블렌더로 분쇄하였다.

[0222] 유방내 제형의 제조

[0223] 30그램의 PVPK30-LP1369(7.5 그램 LP1369와 동등함) 또는 60그램의 PVPK30-LP1369(15 그램 LP1369와 동등함)

고체 분산물을 플라스크에 첨가하였다. 크로다물 GTCC(완전히 포화된 연화제 트라이에스터임, 캄서플라이, CP209)를 첨가하여 현탁액(대략 250ml 내지 220ml)을 제조하였다. 17.5그램의 에어로실 R972(7중량%)(에어로실 R972는 다이메틸다이클로로실란으로 처리한 후의 건식 실리카이고, 에보닉 오스트레일리아 피티와이 엘티디(Evonik Australia Pty Ltd)에 의해 공급됨, 카탈로그 번호 R972)를 이어서 현탁액에 첨가하여 점도를 조절하였다. 현탁액을 250ml로 만들고, 다음 농도의 LP1369를 초래하였다; 150mg/5ml 또는 300mg/5ml.

[0224] 600mg/주사기 그룹에 대해, 120그램의 PVPK30-LP1369(30 그램 LP1369와 동등함) 고체 분산물을 플라스크에 첨가하였다. 크로다물 GTCC를 첨가하여 현탁액(대략 250ml 내지 220ml)을 제조하였다. 17.5그램의 에어로실 R972(7중량%)를 이어서 현탁액에 첨가하여 점도를 조절하였다. 현탁액을 250ml로 만들어서 LP1369의 농도 600mg/5ml를 초래하였다. 유동성을 개선시키기 위해, 고체 분산물을 첨가한 다른 17.5그램의 에어로실 R972를 이용하여 500ml로 2회 희석시켜 점도를 유지하였다(최종 R972 7%). 각각의 쿼터에 대한 2개의 주사기(300mg/주사기 x 2)를 제조하였다. 각각의 주사기(독일 뒤셀도르프에 소재한 엘름-플라스틱(Elm-Plastic): 8ml 젯통 주사기 기술 번호 808000)를 5ml의 현탁액으로 채우고 나서, 라벨을 붙였다.

[0225] 제형의 조성

[0226] 150mg 그룹 - IVP1

[0227] 각각의 주사기는 600mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(150mg LP1369 + 450mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5ml를 함유한다.

[0228] 300mg 그룹 - IVP2

[0229] 각각의 주사기는 1200mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(300mg LP1369 + 900mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5ml를 함유한다.

[0230] 600mg 그룹(300mg x 2) - IVP3

[0231] 각각의 주사기는 1200mg의 LP1369-PVPK30 고체 분산물(300mg LP1369 + 900mg PVPK30) + 7% R972 + 크로다물 GTCC; 최종 용적 5ml를 함유한다.

[0232] **실시예 7 - 비유 낙농우에서 유도된 스트렙토코커스 유베리스 임상 유방염의 치료에서 LP1369를 함유하는 시험용 수의과적 제품의 효능.**

[0233] 본 연구의 목적은 비유 낙농우에서 유도된 스트렙토코커스 유베리스 임상 유방염의 치료에서 LP1369를 함유하는 2종의 시험용 수의과적 제품(IVP)의 예비 효능을 추정하기 위한 것이었다. 본 연구의 구체적인 목적은 하기였다:

[0234] (1) 스트렙토코커스 유베리스의 공지된 균주를 이용한 유방내 투여를 통한 실험적 시험감염 후 착유우에서 유도된 임상 유방염의 치료로서 각각의 IVP의 예비 효능을 시험한다.

[0235] (2) 스트렙토코커스 유베리스의 공지된 균주를 이용한 유방내 투여를 통한 실험적 시험감염 후 착유우에서 유도된 임상 유방염을 치료함에 있어 2종의 IVP의 예비 효능을 비교한다.

[0236] (3) 스트렙토코커스 유베리스의 공지된 균주를 이용한 유방내 투여를 통한 실험적 시험감염 후 착유우에서 유도된 임상 유방염을 치료함에 있어 2종의 IVP의 예비 효능을 상업적 제품과 비교한다.

[0237] 연구의 궁극적 목표는 IVP의 효능에 대한 데이터를 제공하는 것이었다.

[0238] 전세계의 임상 유방염은 낙농산업에 대한 상당한 손실의 원인이다. 호주 및 뉴질랜드 유우군에서 임상 유방염의 발생률은 대략 15%가 되는 것으로 추정된다(McDougall, 1999, McDougall et al., 2007a, Petrovski et al., 2009). 스트렙토코커스 유베리스는 호주에서(Shum et al., 2009); Petrovski 2013, 미공개) 및 뉴질랜드에서(Laven, 2008, McDougall, 1998, McDougall et al., 2007a, McDougall et al., 2007b) 지배적인 유방염-원인 유기체로서 보고되었다. 유방염에 대한 항생제 치료의 생체내 효능을 시험하기 위해, 감염 젖소를 치료하는 것이 유리하다. 그러나, 이는 천연 감염을 등록한 연구에서 많은 시간이 걸릴 수 있다. 따라서, 착유우에 대해 확립된 유방염 시험감염의 사용은 자연적으로 생기는 유방염에 의한 연구를 수행하는 경우보다 효능 연구가 더 짧은 시간에 걸쳐 그리고 더 소수의 동물을 이용하여 완료되게 한다. 시험감염 모델은 이전의 이 그룹에 의해 개발되었고, 스트렙토코커스 유베리스의 단일 균주를 추가 연구를 위한 바람직한 시험감염 균주로서 선택하였다.

표 5

시험 장소	
동물 상태에 대한 시험 장소:	낙농연구센터(Dairy Research Centre) 호주 사우스오스트레일리아 2371 로스월씨에 소재한 동물 및 수의과 과학 학교 로즈월씨 캠퍼스(School of Animal and Veterinary Sciences Roseworthy Campus)
미생물에 대한 시험 장소:	미생물학 연구소(Microbiology Laboratory) 호주 사우스오스트레일리아 2371 로스월씨에 소재한 동물 및 수의과 과학 학교 로즈월씨 캠퍼스

실험 설계

연구 유형 및 설계

이 연구는 착유 젖소에서 임상, 유도 유방염 시험감염에 대한 IVP의 효능을 시험하기 위한 비-무작위 연구였다. 모든 젖소는 미생물 현탁액을 접종한 2개의 대측성 쿼터를 가졌다(즉, 전방 좌측 및 후방 우측 또는 전방 우측 및 후방 좌측). 유방내 투여 기법을 이용하여 시험감염한 쿼터를 접종하였다. 각각의 접종물은 대략 4ml의 용적을 가졌고, 스트렙토코커스 유베리스의 공지되고 잘 특성규명된 균주의 주사기당 대략 10^6 개 콜로니-형성 단위(colony-forming unit: cfu)를 함유하였다.

1일 2회 휴대용 착유기를 이용하여 젖소를 착유시켰다. 젖소 및 각각의 쿼터의 임상 시험을 시험감염 후(12시간) 제1 착유에서 시작하여 180시간까지 12시간 마다 수행하였다. 시험감염 전 착유 전에, 대략 2ml의 우유를 우유 샘플링 시험을 위한 무균성 수집 방법을 이용하여 젖소 당 4개 쿼터의 각각으로부터 수집하였다. 어두운 색의 플라스틱 용기 또는 점조도 변화에 대한 오래된 기록을 이용하여 각각의 쿼터로부터의 우유 분비물의 외관을 관찰하였다. 얼룩 또는 엉김의 존재는 추가 조사를 촉발시켰다. 유방염의 징후가 검출됨에 따라, 우유 샘플링을 위한 무균성 수집 방법을 이용하여 감염 의심 쿼터로부터 우유 표본을 수집하였다. 각각의 시험감염 우유와 시험감염시키지 않은(예를 들어, 전방 우측 및 후방 좌측 또는 전방 좌측 및 후방 우측을 함께) 쿼터들 다로부터 채취한 혼합유 수율에 대해 각각의 착유 시 우유 수율을 기록하였다. 전략적 시점에, 체세포 계수, 단백질, 지방 및 락토스 백분율 시험에 대해 매일 아침에 혼합 비시험감염 쿼터에 대한 양동이 착유 시스템 및 각각의 시험감염 쿼터에 대한 쿼터 착유 시스템을 이용하여 우유 표본을 수집하였다. 추가적으로, 또한 전략적 시점에, HPLC 및 미생물 저해 잔사 시험, 예를 들어, 코판(COPAN) 또는 델보테스트(Delvotest)를 위해 우유 표본을 취하였다.

각각의 착유의 완료 전 및 후에, 젖소를 급성 유방염과 관련된 임상 징후에 대해 관찰하였다: 우울증, 파행 및 드러누움. 시험 과정은 젖통에 중점을 둔 동물의 시각적 관찰 및 임상시험을 포함한다. 개개의 젖통 쿼터를 조사하고 나서, 유방염과 관련된 임상 징후, 즉, 열, 종창, 발적, 압통에 대해 촉진하고, 모든 관찰을 기록하였다.

임상 유방염과 일치되는 징후를 나타낸 젖소/쿼터를 즉시 치료하였다. 젖소/쿼터는 유방염의 징후를 점차적으로 나타내기 때문에, 그들을 IVP1, IVP2로 또는 기준 제품(노로클록스(Noroclox) LC, 노르브룩(Norbrook))으로 치료하였다. 후속적인 개개 젖소의 치료 할당은 이 패턴 주기를 통하였다. 단일 젖소에서 제2 쿼터가 동일 또는 후속적 착유 시 유방염의 징후를 나타내었다면, 특정 젖소라는 점에서 임상 유방염에 대해 치료한 제1 쿼터와 동일한 IVP/기준 제품으로 치료하였다. 따라서, 그룹 당 젖소/쿼터의 수는 달랐다.

표 6

사건의 스케줄		
연구일	접종에 대한 시간	사건
0	-1.0	모든 젖소를 샘플링한 무균성 우유
0	-0.5	모든 젖소를 착유, 처리한 젖소를 관찰, 모든 젖소를 샘플링
0	0	모든 젖소를 시험감염
0	0 내지 2	모든 젖소를 관찰
1	12	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 치료

2	24	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
2	36	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
3	48	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
3	60	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
4	72	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
4	84	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
5	96	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
5	108	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
6	120	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
6	132	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
7	144	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
7	156	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
8	168	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리
8	180	임상적 관찰, 모든 젖소를 착유, 필요하다면 표본의 수집 및 처리

[0247]

물질 및 방법

[0248]

동물

[0249]

동물 설명

[0250]

종: 소

[0251]

연령: 2 내지 10세.

[0252]

품종: 통상적인 젖소(홀스타인 프리이전종(Holstein Friesian))

[0253]

유형: 비유우

[0254]

체중: 해당 없음

[0255]

수 및 성별: 14마리 암컷

[0256]

식별: 젖소를 출신 농장에서 영구적인, 독특하게 넘버링한 단일의 귀표에 의해 식별하였다. 추가적으로, 각각의 소를 다양한 색의 꼬리 페인트 스프레이 캔을 이용하여 독특한 연구 식별 번호(예를 들어, 1, 2, 3... 14)를 지니는 두덩뼈 바로 아래에서 소의 뒷발 상에 스프레이 표시하였다. 동일한 독특한 연구 식별 번호를 단일의, 색-조정된, 플라스틱 발목 밴드 상에 기재하고, 이를 뒷 각각의 소에 대해 발목 상에 적용하였다.

[0257]

공급원: 동물을 상업적 낙농 무리로부터 얻을 것이다.

[0258]

포함 기준

[0259]

- 건강한 젖소(구입 3 내지 4일 전에 임상적 관찰)

[0260]

- 4개의 기능적 쿼터(구입 전)

[0261]

- 공지된 체세포 이력(마지막 12개월에 250,000개 세포/ml 초과 SCC 없음)

[0262]

- 연구 개시 전 14일 내에 항균제로 처리하지 않은 젖소

- [0263] 포함 후 제거(철수)
- [0264] 젖소가 그의 짧은 지속시간 때문에 연구로부터 제거될 필요가 있다는 것을 예상하지 않았다. 그러나, 연구의 지속에 부적합한 것으로 여겨지는 젖소를 시험 책임자로부터의 승인 후에 제거하였다. 임의의 제거에 대한 이유를 완전히 기록하였고, 원 데이터 및 SR에서 판단하였다. 연구로부터 제거한 임의의 젖소는 적절한 수의과적 치료를 받았다. 뒷발에 대한 우연한 외상 때문에 한 마리의 젖소를 제거하였다.
- [0265] 동물 유지 및 축산
- [0266] 연구의 지속을 위해 동물 상태를 시험 장소에서 유지시켰다. 연구 시작 전 최소 7일 동안 젖소를 시설에 적응시켰다. 양호한 낙농 실행 권고사항과 일치되는 호주 가축 사육장/수용 조건 하에서 젖소를 관리하였다. 출신 농장에서 사용한 완전 혼합 사료 및 곡물 원료 농축물에 대해 젖소를 유지시켰다. 주된 물은 깨끗한 자기-보충 트로프로부터 임의로 음용을 위해 이용가능하였다.
- [0267] 그룹 할당 및 무작위화
- [0268] 포함 기준을 충족시킨 모든 젖소를 연구에 등록하였다. 시험감염될 쿼터는 착유 작업장에서 젖소의 순서에 기반하여 표 7에 제시한 바와 같이 젖소 간에 교대로 일어나게 하였다. 시험감염에 대한 최종 할당을 SR에서 보고하였다.

표 7

[0269]

각각의 젖소에 대한 치료 요법				
착유 작업장에서의 젖소 순서	전방 좌측	전방 우측	후방 좌측	후방 우측
1	시험감염시킴	비시험감염시킴	비시험감염시킴	시험감염시킴
2	비시험감염시킴	시험감염시킴	시험감염시킴	비시험감염시킴
3	시험감염시킴	비시험감염시킴	비시험감염시킴	시험감염시킴
4	비시험감염시킴	시험감염시킴	시험감염시킴	비시험감염시킴
5	시험감염시킴	비시험감염시킴	비시험감염시킴	시험감염시킴
6	비시험감염시킴	시험감염시킴	시험감염시킴	비시험감염시킴
7	시험감염시킴	비시험감염시킴	비시험감염시킴	시험감염시킴
8	비시험감염시킴	시험감염시킴	시험감염시킴	비시험감염시킴
9	시험감염시킴	비시험감염시킴	비시험감염시킴	시험감염시킴
10	비시험감염시킴	시험감염시킴	시험감염시킴	비시험감염시킴
11	시험감염시킴	비시험감염시킴	비시험감염시킴	시험감염시킴
12	비시험감염시킴	시험감염시킴	시험감염시킴	비시험감염시킴
13	시험감염시킴	비시험감염시킴	비시험감염시킴	시험감염시킴
14	비시험감염시킴	시험감염시킴	시험감염시킴	비시험감염시킴

- [0270] 시험감염
- [0271] 시험감염 균주
- [0272] 시험감염을 위해 사용한 스트렙토코커스 유베리스 균주를 애들레이드 유니버시티의 SAVS 미생물학 실험실에서 균주의 라이브러리로부터 얻었다. 선택한 균주는 잘 특성규명되고 시험감염 후 36 내지 120시간의 기간에 임상 유방염을 성공적으로 야기하는 것으로 사전 연구에 의해 공지된 것이었다. 균주는 표준 미생물학적 방법에 따라 생화학적 시험에 의해 스트렙토코커스 유베리스로서 표현형으로 동정하였다.
- [0273] 시험감염 현탁액
- [0274] 선택한 스트렙토코커스 유베리스 균주의 시험감염 현탁액의 제조를 애들레이드 유니버시티의 SAVS에서 미생물학 실험실에서 수행하였다. 시험감염 현탁액의 제조를 위한 절차는 실험실의 표준 작업 절차에 따랐다.
- [0275] 실험적 감염
- [0276] 모든 젖소를 착유를 완료한 후에, 가능한 빨리 착유 후 0.5시간을 초과하지 않도록 시험감염 현탁액에 2개의 대측성 쿼터(표 7 참조)에서 노출시켰다. 접종 전, 모든 4개의 쿼터의 유두 끝을 마른 종이 타월 및 알코올을 적신 면봉 또는 적절한 유관을 이용하여 철저히 세정하였다. 시험감염 접종물을 유방내 경로를 통해

접종하였다. 하나의 주사기의 전체 내용물을 각각의 사전 결정한 시험감염시킨 쿼터에 대해 투여하였다. 시험감염 현탁액의 투여 후에, 젖통 내 현탁액의 분산을 돕기 위해 쿼터를 철저하게 마사지하였다.

[0277] *치료 요법*

[0278] 승인된 수의사 또는 적절하게 훈련받은 사람이 모든 치료에 착수하였다. 시험 책임자는 연구원의 훈련 교육, 사용한 시험 제품 및 연구 동안 투여한 투약량의 상세한 기록을 유지하였다.

[0279] 치료 스케줄에 따라 유방내 경로에 의해 젖소를 치료하였다. 치료를 "치료 기록" 형태에서 기록하였다.

[0280] IVP 제품 투여 및 빈도

[0281] 각각의 개개 젖소를 6회 연속적 예에서 각 경우에 쿼터 당 하나의 유방내 주사기의 권장 용량에 의해 처리하였다. IVP1 및 IVP2로 처리한 젖소/쿼터에 대해, 각각의 감염 쿼터를 6회 연속적 경우에, 예를 들어 12시간 마다 각각의 착유 직후 치료하였다. 유방내 치료를 기록된 표준 작업 절차에 따라 투여하였다.

[0282] 기준 제품 투여 및 빈도

[0283] 각각의 개개 젖소를 3가지 예에 대해 각각의 경우에 대해 쿼터 당 하나의 유방내 주사기의 권장 용량으로 처리하였다. 기준 제품으로 처리한 젖소/쿼터에 대해, 각각의 쿼터를 3가지 경우에 대해 24시간 간격을 두고 착유 직후에 처리하였다. 유방내 치료를 기록된 표준 작업 절차에 따라 투여하였다.

[0284] 수반되는 치료

[0285] 시험 제품과 관련된 임의의 다른 치료의 용도를 연구 동안 금지시켰다. 모든 다른 치료는 단지 동물의 불필요한 고통을 회피하기 위해 사용되어야 하며 정당화될 필요가 있다. 임의의 경우에, 시험 책임자는 임의의 치료를 통지받고 승인하여야 한다.

[0286] **표본의 관찰/ 측정/수집**

[0287] *동물 시험*

[0288] 처리 전에 수의사는 각각의 동물을 조사하였다. 조사는 일반적 관찰(구체적으로 신체 형태, 자세 및 태도)를 포함하고, 젖통의 각각의 쿼터의 직장 체온 및 축진을 취하였다.

[0289] 이 연구 동안 체중을 측정하지 않았다.

[0290] 젖소를 연구 내내 연구원에 의해 몸이 안 좋은 건강상태의 임의의 징후에 대해 적어도 1일 2회 관찰하였다. 매일 로그 형태로 관찰을 기록하였다. 유해 사건(adverse event: AE)의 경우에, 시험 책임자 및 필요한 경우, 수의사는 즉시 통보하였다. 모든 사건을 기록하였다.

[0291] 연구 제0일 0시간에서 시작해서 연구 제8일 180시간까지 각각의 젖소를 각각의 착유 시 임상 유방염과 일치되는 징후에 대해 관찰하였다.

[0292] 경증의 불편함의 징후보다 더 큰(기록한 표준 작업 절차에서 기재된 바와 같이 스코어 3보다 더 높은) 징후를 나타내는 임의의 젖소를 제조업자에 의해 권장되는 용량에서 항-염증 통증 경감제(케토프로펜)으로 처리하였다.

[0293] 이상이 존재하든 아니든 모든 관찰 결과를 관찰 형태로 기록하였다.

[0294] *젖소로부터의 착유전 임상 시험 및 무균성 쿼터-수준 우유 표본*

[0295] 젖소를 착유하고 나서 임상 시험을 시험감염 접종(연구 제0일 0시간) 직전에 시작해서 12시간 마다 연구 제8일 180시간 까지 수행하였다. 시험감염에 대한 쿼터 착유 및 비시험감염 쿼터에 대한 양동이 착유 전의 각각의 착유 시, 점조도의 변화, 외관 및/또는 얼룩 또는 엉김의 존재를 포함하는 유방염과 일치되는 변화에 대해 어두운 색의 플라스틱 용기를 이용하여 우유 분비의 외관을 관찰하였다. 유방염이 생겼음을 나타내는 징후로서, 표준 작업 절차에 따라 무균성 기법을 이용하여 추가적인 우유 표본을 수집하였다.

[0296] 모든 무균성 우유 표본을 2회 중복하여 수집하였다.

[0297] *우유 외관의 관찰*

[0298] 일단 초기 관찰 및 무균성 표본이 완료되면, 어두운 색 플라스틱 용기 또는 점조도 변화, 외관 및 얼룩 또는 엉김의 존재에 대한 오래된 기록을 이용하여 우유 분비의 외관을 관찰하였다. 기록한 표준 작업 절차에 기재된 기

준에 기반하여 우유 외관을 평가하였다.

[0299] 착유

[0300] 우유 외관의 관찰 후에, 휴대용 착유기를 이용하여 젖소를 착유하였다. 시험감염시킴 퀴터를 시험감염 접종(연구 제0일 0시간) 직전에 시작하여 연구 제8일 180시간까지 퀴터 착유기를 이용하여 12시간마다 착유하였다. 각각의 젖소의 비시험감염시킴 퀴터를 시험감염 접종(연구 제0일 0시간) 직전에 시작해서 연구 제8일 180시간까지 양동이 착유를 이용하여 12시간마다 착유하였다.

[0301] 우유 수율

[0302] 시험감염 및 비시험감염시킴 퀴터에 대한 우유 수율을 시험감염시킴 퀴터 및 비시험감염시킴(예를 들어, 비시험감염 퀴터에 대한 데이터 지점으로서 함께 전방 우측 및 후방 좌측 또는 전방 좌측 미치 후방 우측) 퀴터에 대한 혼합유에 대해 별도로 각각의 착유 시 보고하였다.

[0303] 시험감염- 및 비시험감염- 퀴터-수준 우유 표본 수집물

[0304] 양동이 착유에 의해 채취한 바와 같은 2개의 적용가능한 비시험감염 퀴터로부터의 또는 퀴터 착유기 내로 채취한 바와 같은 시험감염시킴 퀴터에 대한 개개 퀴터에서 풀링한 우유로부터 표본을 수집하였다. 이들 표본은 기록한 표준 작업 절차에 따라 퀴터의 각각의 젖소/퀴터/조합으로부터 채취한 우유를 나타내고, 신선한 우유 분석 표본으로서 사용하였다. 이러한 수집 표본을 체세포 계수, 단백질, 지방 및 락토스 백분율 시험을 위해 사용하였다.

[0305] 젖통/젖소의 착유 시험 후

[0306] 착유의 완료 후, 젖소를 급성 유방염과 관련된 임상 징후: 우울증, 파행, 드러누움에 대해 그리고 직장 온도를 확인함으로써 관찰하였다. 시험 과정은 시각적 관찰 및 젖통에 대해 농축한 동물의 임상 시험을 포함하였다. 그러나, 동물의 몸이 안 좋은 것으로 의심될 때, 임상 병태를 진단하기 위한 목적으로 등록된 수의사에 의한 상세한 임상 시험에 착수하였다. 이는 필요한 것으로 생각된다면, 적절한 시험(예를 들어, 혈액학, 생화학)을 위해 혈액 샘플을 포함할 수 있다.

[0307] 젖통 및 개개 퀴터를 조사하고 나서, 유방염과 관련된 임상 징후, 즉, 열, 종창, 발적, 압통에 대해 촉진하였다. 젖통 촉진 스코어링 시스템의 설명을 기록된 표준 작업 절차에 따랐다.

[0308] 유방염으로 진단된 퀴터/젖소의 치료

[0309] 유방염의 징후(착유시 변화, 열, 종창 및 통증있는 젖통 또는 기록된 표준 작업 절차에 따라 3 이상의 촉진 스코어)를 검출하고 나서, 기록된 표준 작업 절차에 따라 우유 표본의 무균성 수집을 이용하여 감염이 의심되는 퀴터로부터 우유 표본을 수집하였다. 유방염으로 진단된 퀴터를 IVP 또는 기준 제품으로 처리하였다. 유방염의 징후를 나타내는 첫 번째 젖소/퀴터를 IVP1로 처리하고, 그 뒤에 점진적으로 IVP2 및 기준 제품으로 처리하였다. 후속의 감염 젖소에 대해 적용가능하다면 이 주기를 반복하였다. 단일 젖소에서 두 번째 퀴터는 동일 또는 연속적 착유시 유방염의 징후를 나타내었고, 해당 젖소를 두 번째 퀴터에서 첫 번째와 동일한 IVP/기준 제품으로 처리하였다. 따라서, 그룹 당 젖소/퀴터의 수는 다를 수 있다.

[0310] 젖소 당 2개 초과 퀴터가 감염되었다면, 라벨 권장에 따라(예를 들어, 3경우에 1일 1회 5g) 주사용 제품(즉, 마마진(Mamazyn))을 사용하였다. 급성 일반화된 유방염의 징후가 존재하는 젖소에 대해, 전신 항생제 치료를 즉시 시작하였고, 필요하다면, 지지적 치료(예를 들어, 비-스테로이드성 항-염증-케토프로펜)를 제공하였다. 등록된 수의사는 시험 책임자와 협의하여 치료를 결정하였다. 각각의 착유 시 퀴터를 계속해서 관찰하였고, 적절하게 치료하였다.

[0311] 효능의 평가

[0312] 효능의 정의

[0313] 제품은 처리된 퀴터의 50%가 치료의 개시로부터 5일 내에 임상적 치유를 달성하였다면 효능있는 것으로 여겨졌다.

[0314] 효능의 측정

[0315] 임상적 치유

[0316] 젖소의 임상 시험, 젖통 촉진 및 우유 외관의 관찰을 통해 임상적 치유를 결정하였다. 임상적 치유를 하기와 같이 정의하였다:

[0317] (1) 기록된 표준 작업 절차에 따라 3 이하의 촉진 스코어, 및/또는

[0318] (2) 기록된 표준 작업 절차에 따라 3 이하의 우유 스코어, 및/또는

[0319] (3) 젖통이 정상 온도로 회복, 건드렸을 때 비-종창, 비-통증성이거나 발적이 사라짐, 및/또는

[0320] (4) 젖소의 일반적 건강상태는 기록된 표준 작업 절차에 따라 3 이하로 스코어링됨.

[0321] 미생물 치유

[0322] 치료 전 및 쿼터 수준에서 최종 처리 후 최소 7일에 수집한 무균성 우유 샘플의 미생물 배양을 통해 임상 치유를 또한 결정하였다. 미생물 치유는 다음과 같이 정의하였다:

[0323] (1) 처리 전 1 또는 2가지 콜로니 유형을 단리하고 나서, 처리 후 성장 없음.

[0324] (2) 처리 전 1 또는 2가지 콜로니 유형을 단리하고 나서, 처리 1gn 상이한 콜로니 유형/들의 단리.

[0325] IVP/기준 제품의 효능을 다음과 같이 결정하였다:

[0326] (1) 특정 IVP/기준 제품으로 처리한 쿼터의 총 수로부터 임상 치유를 달성한 임상 유방염을 지니는 쿼터의 백분율.

[0327] (2) 특정 IVP/기준 제품으로 처리한 쿼터의 총 수로부터 미생물 치유를 달성한 임상 유방염을 지니는 쿼터의 백분율.

[0328] 이들 방법에 대해 사용한 참고문헌.

(1) Laven, R. 2008. Clinical forum: choosing mastitis treatment in the lactating cow: selling or science? UK Vet: Livestock 13(4):29-36.

(2) McDougall, S. 1998. Efficacy of two antibiotic treatments in curing clinical and subclinical mastitis in lactating dairy cows. N. Z. Vet. J. 46(6):226-232.

[0329]

(3) McDougall, S. 1999. Prevalence of clinical mastitis in 38 Waikato dairy herds in early lactation. N. Z. Vet. J. 47(4):143-149.

(4) McDougall, S., K. E. Agnew, R. Cursons, X. X. Hou, and C. R. Compton. 2007a. Parenteral treatment of clinical mastitis with tylosin base or penethamate hydriodide in dairy cattle. J. Dairy Sci. 90(2):779-789.

(5) McDougall, S., D. G. Arthur, M. A. Bryan, J. J. Vermunt, and A. M. Weir. 2007b. Clinical and bacteriological response to treatment of clinical mastitis with one of three intramammary antibiotics. N. Z. Vet. J. 55(4):161-170.

(6) Petrovski, K., C. Heuer, T. Parkinson, and N. Williamson. 2009. The incidence and aetiology of clinical bovine mastitis on 14 farms in Northland, New Zealand. N. Z. Vet. J. 57(2):109-115.

(7) Shum, L. W. C., C. S. McConnel, A. A. Gunn, and J. K. House. 2009. Environmental mastitis in intensive high-producing dairy herds in New South Wales. Aust. Vet. J. 87(12):469-475.

[0330]

[0331] 결과

표 8

[0332]

약어	
IVP1	시험용 수의과적 제품 1: 고체 분산물로 LP1369 150mg/주사기
IVP2	시험용 수의과적 제품 2: 고체 분산물로 LP1369 300mg/주사기
REF	기준 제품: 주사기 당 200mg 클록사실린 벤자틴을 함유하는 노로클록스
UUC	비처리 비시험감염 대조군: 각각의 처리 젖소에서의 비처리 및 비시험감염 대조군 쿼터

[0333]

착유 전의 우유 외관

표 9

[0334]

착유 전의 스트립-밀크(strip-milk) 시험 시 평균 우유 외관 스코어 및 처리군 당 차이			
처리군	평균 외관 스코어	SE	차이
IVP1	0.76	0.09	UUC
IVP2	0.76	0.10	UUC
REF	0.79	0.07	IVP1, IVP2, UUC
UUC	-0.13	0.06	IVP1, IVP2, REF

[0335]

착유 후 촉진 스코어

표 10

[0336]

착유 직후 쿼터들의 평균 촉진 스코어 및 처리 당 차이			
처리군	평균 촉진 스코어	SE	차이
IVP1	1.67	0.11	REF, UUC
IVP2	1.62	0.11	REF, UUC
REF	1	0.08	IVP1, IVP2, UUC
UUC	0.51	0.07	IVP1, IVP2, REF

[0337]

우유 수율

표 11

[0338]

평균 우유 수율 및 처리군 당 차이			
처리군	평균 우유 수율 (ℓ/쿼터/착유)	SE	차이
IVP1	1.69	0.12	IVP2, UUC
IVP2	1.38	0.12	IVP1, UUC
REF	1.46	0.09	UUC
UUC	2.28	0.09	IVP1, IVP2, REF

표 12

[0339]

임상적 치유 및 실패의 요약							
임상적 치유 임상적 치유를 각각의 젖소의 임상 시험, 젖통 촉진 및 우유 외관의 관찰에 의해 결정한다. 임상적 치유를 하기와 같이 정의한다: 1. 3 이하의 촉진 스코어, 및/또는 2. 3 이하의 우유 스코어, 및/또는 3. 젖통이 정상 온도로 회복되고, 건드렸을 때 비-종창, 비-통증성이 되거나 또는 발적이 사라짐, 및/또는 4. 젖소의 일반적 건강상태는 3 이하로 스코어링됨							
치료	젖소	쿼터	촉진 스코어	우유 스코어	젖통	일반적 건강 상태 스코어	상태

IVP1	1	F	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP1	1	H	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP1	2	F	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP1	2	H	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP1	3	F	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP1	3	H	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP2	4	F	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP2	4	H	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP2	5	F	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP2	5	H	≤3	=3	정상	≤3	치유
IVP2	6	F	>3	>3	비정상	>3	실패
IVP2	6	H	>3	>3	비정상	>3	실패
기준	7	F	≤3	≤3	정상	≤3	치유
기준	7	H	≤3	≤3	정상	≤3	치유
기준	8	F	≤3	≤3	정상	≤3	치유
기준	8	H	≤3	≤3	정상	≤3	치유
기준	9	F	>3	>3	비정상	>3	실패
기준	9	H	>3	>3	비정상	>3	실패

[0340]

본 연구에서의 스트렙토코커스 유베리스 시험감염은 3마리의 젖소 중 2마리 만이 치유된 상업적으로 입수가능한 기준 제품(노로클록스(Noroclox))을 압도하는데 충분한 박테리아 시험감염을 제공하였다. 노로클록스는 보통 이 연구에서의 시험감염이 극단적이라는 것을 나타내는 실험 분야의 시험감염 조건 하에서 완전히 효과적인 것으로 예상된다. 상당한 박테리아 시험감염에도 불구하고, IVP1(150mg LP1369) 및 IVP2(300mg LP1369)은 수행하였을 뿐만 아니라 또는 기준 제품보다 우수하였고, 이는 소 유방염의 이런 중요하고 통상적인 원인에 대해 제형 둘다에 의해 제공되는 높은 활성 수준을 입증한다. 표 12를 참고한다.

[0341]

실시예 8 - 실시예 7에서 제공한 치료의 미생물 치유 유효성의 결정.

[0342]

젖소의 건강상태의 철저한 조사 동안, 젖통의 외관(특히, 염증의 징후-온도, 종창, 통증, 발적에 대해) 및 우유의 외관은 유방염의 임상적 치유가 달성되었는지 여부를 나타낼 수 있고, 대안의 시험은 치료가 미생물학적 치유를 입증한다는 것이다. 적절한 조건 하에서, 박테리아는 젖통을 침범하고 유방염을 야기할 수 있다. 유방염 원인 유기체가 치료에 의해 감염된 젖통으로부터 제거되지 않는다면, 그들은 감염된 젖소뿐만 아니라 밀접하게 접촉한 무리 내 다른 젖소에 대해 재감염의 잠재적 확산을 남길 수 있다. 더 나아가, 우유 내 박테리아의 존재는, 박테리아가 저온살균법 동안 사멸될 가능성이 있다고 해도, 우유 품질 및 우유 안전성 관점에서 바람직하지 않은 것으로 생각되지 않는다. 따라서, 미생물학적 치유를 초래하는 유방내 치료 능력을 평가하는 것은 고도로 유리하다.

[0343]

유방염의 미생물학적 치유는 치료 전 및 쿼터 수준에서 최종 치료 후 최소 7일에 수집한 무균성 우유 샘플의 미생물 배양을 통해 결정된다. 미생물 치유는 (i) 치료전 1 또는 2가지의 콜로니 유형을 단리하고 나서 치료 후 성장 없음 또는 (ii) 치료전 1 또는 2가지 유형의 단리물 다음에 치료 후에 상이한 콜로니 유형/들의 단리로서 정의한다. IVP/기준 제품의 효능을 미생물학적 치유를 달성한 특정 IVP/기준 제품으로 치료한 임상적 유방염을 지니는 모든 쿼터의 백분율로서 결정한다.

[0344]

물질 및 방법

[0345]

미생물 배양을 감염전, 감염후 및 치료후 수집한 우유 샘플로부터 생성하였다. 숫자 0을 포함하는 세포는 배양 음성이 되는 것으로 발견하였다. 샘플이 얻어진 경우, 유기체 동일성 및 존재하는 유기체의 수에 대한 정보(CFU/mL)를 제시하고 오염된 것으로 동정한다(도 36 참조). 도면에서 남아있는 세포는 샘플이 평가를 위해 수집되지 않았다는 것을 나타낸다.

[0346]

결과

[0347]

결과를 도 36에 제시한다. 기준 제품(노로클록스)는 8개의 시험감염시킨 쿼터 중 5개(62.5%)에서 미생물학적 치유를 달성하였다. IVP2(300mg LP1369)는 6개의 시험감염시킨 쿼터 중 4개(66.7%)에서 미생물학적 치유를 달성하였다. IVP1(150mg LP1369)은 6개의 시험감염시킨 쿼터 중 4개(66.7%)에서 완전한 또는 부분적 미생물학적 치유를 달성하였다. 이 유도된 스트렙토코커스 유베리스-유방염 모델에서, 결과는 실시예 7에 제시된 결과와 함께,

IVP1 및 IVP2가 고수준의 임상적 및 미생물 치유를 제공하였다는 것을 나타낸다. 이들 결과는 유방염의 효과적인 치료를 나타낸다.

실시에 9 - 비유우에서 유도된 스트렙토코커스 유베리스 임상적 유방염의 치료에서 LP1369의 잔여 고갈 프로파일의 결정(실시에 7)

치료 후에 6가지 경우(6회 연속 착유)로 처리한 IVP 1 및 IVP 2에 대한 6개 쿼터로부터의 우유 내 LP1369의 농도에 대한 데이터는 호주 사우스오스트레일리아 애들레이드 사우스오스트레일리아 유니버시티 약학 대학 분석 실험실에 의해 제공되었다. 우유 내 LP1369에 대한 방법의 정량한계(limit of quantification: LoQ)는 0.088mg/ℓ였다. LP1369에 대한 최대 잔사 수준(Maximum Residues level: MRL)은 문헌[APVMA, December 2013, *Agricultural and Veterinary Chemicals Code Instrument No. 4 (MRL Standard) 2012*]에 따라 0.010mg/kg이었다.

데이터 분석

LP1369 수준이 LoQ 미만인 우유 샘플에서, LP1369 농도를 0.0001mg/ℓ로 설정하였다.

확률 플롯을 이용하여 우유 농도 데이터를 조사하고 나서, 로그-정규분포는 모든 시점에 대해 적절하다는 것을 발견하였다. 따라서, 전유 중의 LP1369의 농도를 로그-변환시킨 후에 마이크로소프트 엑셀 2010을 이용하여 각 시점에 대해 평균 및 표준 편차(각각의 동물에 의해 생산된 우유의 용적에 의해 가중치 부여)를 계산하였다.

우유로부터의 임의의 물질의 고갈의 결정은 연구한 집단의 크기에 의해 영향받는다. 이 연구에서 샘플링한 젖소의 수는 적었기 때문에, g`인자(결과가 집단을 대표할 가능성이 있도록 99% 신뢰구간을 제공하는 인자)를 분석에 적용하였다. 분산 데이터의 가능성을 20마리 동물 집단에 대해 g`인자를 고정시킴으로써 최소화하였다.

다음의 추정을 만들었다. 착유 1(시간 12hr)에서 우유 중의 활성물의 농도는 제1, 제2 및 최종 치료 후에 착유 시 달성된 평균 농도를 나타내었다. 추가로, 착유 1(시간 12hr)에서 우유 용적은 제1, 제2 및 최종 치료 후에 착유 시 채취한 평균 우유 용적을 나타내었다.

결과

표 13

IVP 1(주사기 당 150mg 활성)로 처리한 쿼터				
착유 정보	총 우유 용적 (ℓ)	가중치 부여된 평균 LP1369 농도 (mg/ℓ)	가중치 부여된 SD (mg/ℓ)	가중치 부여된 UCL (로그 스케일)*
착유 1 (12시간)	6.28	26.1619	11.3811	2.2594
착유 2 (24시간)	9.75	1.7359	3.0289	1.3336
착유 4 (48시간)	7.00	0.8422	4.3938	1.1010
착유 6 (72시간)	9.50	0.1153	0.2720	0.2103
* 우유 수율에 의해 가중치 부여				

도 37에 나타난 바와 같이, log10 스케일에 대한 UCL은 시간에 따라 선형으로 감소되는 것으로 나타난다($R^2 = 0.9113$). 적합화된 선은 6회 연속적 착유에 대해 처리하였을 때 최종 치료 후 112.7시간에 UCL이 -1 미만(로그 스케일에 대해 0.010mg/ℓ)일 것이라는 것을 시사한다. 극도로 높은 UCL 및 긴 잔사 고갈은 최종 치료 후 4번째 착유 시 가장 양성이 되는 1/6 쿼터(젖소/쿼터 id 9 전방우측)의 비정상 결과에 기인할 가능성이 있다.

표 14

IVP 2로 시험한 쿼터(젖소 당 2)(주사기 당 300mg 활성)				
착유 정보	총 우유 용적 (ℓ)	가중치 부여된 평균 LP1369 농도 (mg/ℓ)	가중치 부여된 SD (mg/ℓ)	가중치 부여된 UCL (로그 스케일)*
착유 1 (12시간)	4.94	117.1022	102.3072	2.8663
착유 2 (24시간)	5.40	1.5246	4.7322	1.1895
착유 4 (48시간)	5.65	0.1376	0.2538	0.0980
착유 6 (72시간)	5.75	0.0001	0.0000	-3.3010
* 우유 수율에 의해 가중치 부여				

[0359] 도 38에서 나타내는 바와 같이, log10 스케일에 대한 UCL은 시간에 따라 선형으로 감소되는 것으로 나타난다($R^2 = 0.9558$). 적합화된 선은 6회 연속적 착유에 대해 처리하였을 때 최종 치료 후 51.7시간에 UCL이 -1 미만(로그 스케일에 대해 0.010mg/ℓ)일 것이라는 것을 시사한다.

[0360] 결론

[0361] LP1369 고갈의 이 연구 결과는 LP1369가 유방염을 지니는 치료된 쿼터로부터 빠르게 클리어런스된다는 것을 처음에 분명하게 입증하였다. 유방내 제형의 최적화는 우유 내 LP1369의 최대 효능 및 최소 체류 시간에 대한 필요를 고려할 수 있다.

도면

도면1a

균주 ID#	공급원	종	내성 프로파일
ATCC 49775	인간	스타필로코커스 아우레우스	
MSS 1	젖소	스타필로코커스 아우레우스	
MSS 2	고양이	스타필로코커스 인테르메디우스	P
MSS 3	고양이	스타필로코커스 아우레우스	P
MSS 4	알려지지 않음	스타필로코커스 슈던테르메디우스	
MSS 5	개	스타필로코커스 인테르메디우스	P
MSS 6	인간	스타필로코커스 슈던테르메디우스	
MSS 7	개	스타필로코커스 슈던테르메디우스	P
MSS 8	개	응고효소 음성	P, Te
MSS 9	개	스타필로코커스 인테르메디우스	
MSS 10	개	스타필로코커스 인테르메디우스	

도면1b

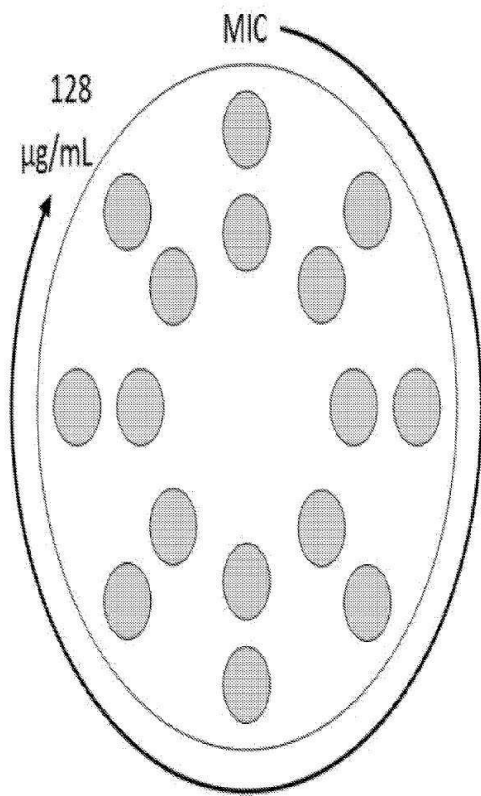
MRSA 17	인간	스타필로코커스 아우레우스	E, Enr, Gn, O, P, Tm
MRSA 18	인간	스타필로코커스 아우레우스	O, P, Tm
MRSA 19	인간	스타필로코커스 아우레우스	E, O, P, Te, Tm
MRSA 20	인간	스타필로코커스 아우레우스	Enr, O, P
MR-CNS 1	개	응고효소 음성	Enr, Gn, O, P, Tm

Cl = 클린다마이신, Enr = 엔로플록사신, E = 에리트로마이신

Gn = 겐타마이신, O = 옥사실린, P = 페니실린, G,

Te = 테트라사이클린, Tm = 트라이메토프림-설파메톡사졸

도면2



2회 중복으로 10µl 용적의 배치를 나타내는 음영 면적을 지니는 최소 살균 농도. 화살표의 방향은 플레이트 주위를 시계방향으로 읽음에 따라 증가 되는 농도를 표시한다.

도면5

표 4: 암피실린 및 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-민감성 단리물에 대한 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC 범위

화합물	암피실린	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC ₅₀	0.5	1	1	0.5	2	8
MIC ₉₀	16	2	2	1	4	64
MIC 범위	0.25-32	0.5-4	0.5-2	0.25-1	2-8	2->128

도면6

표 5: 암피실린 및 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-내성 단리물에
대한 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC 범위

화합물	암피실린	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC ₅₀	128	1	1	0.5	4	32
MIC ₉₀	>128	2	1	0.5	4	64
MIC 범위	8 - >128	1 - 2	0.5 - 2	0.25 - 1	2 - 16	4 - 128

도면7

표 4: 암피실린 및 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-민감성 단리물에
대한 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC 범위

화합물	암피실린	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC ₅₀	0.5	1	1	0.5	2	8
MIC ₉₀	16	2	2	1	4	64
MIC 범위	0.25 - 32	0.5 - 4	0.5 - 2	0.25 - 1	2 - 8	2 - >128

도면8

표 5: 암피실린 및 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-내성 단리물에 대한 MIC₅₀, MIC₉₀ 및 MIC 범위

화합물	암피실린	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MIC ₅₀	128	1	1	0.5	4	32
MIC ₉₀	>128	2	1	0.5	4	64
MIC 범위	8 - >128	1 - 2	0.5 - 2	0.25 - 1	2 - 16	4 - 128

도면9

표 6: 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-민감성 단리물에 대한 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC 범위

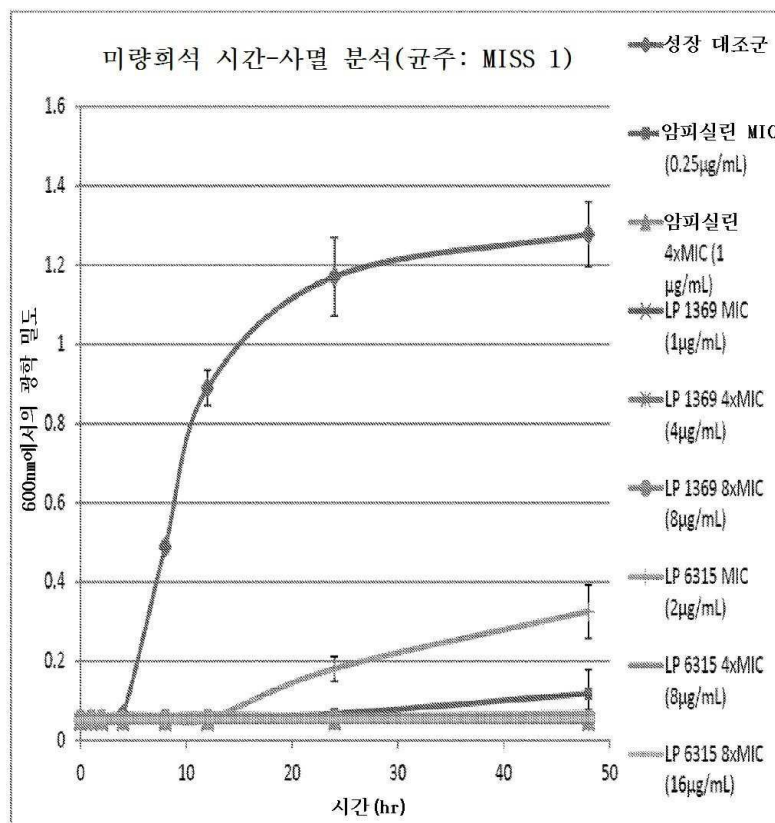
화합물	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MBC ₅₀	>128	64	>128	>128	>128
MBC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128
MBC 범위	4 - >128	4 - >128	64 - >128	64 - >128	128 - >128

도면10

표 7: 5가지 시험 화합물에 대해 메티실린-내성 단리물에 대한 MBC₅₀, MBC₉₀ 및 MBC 범위

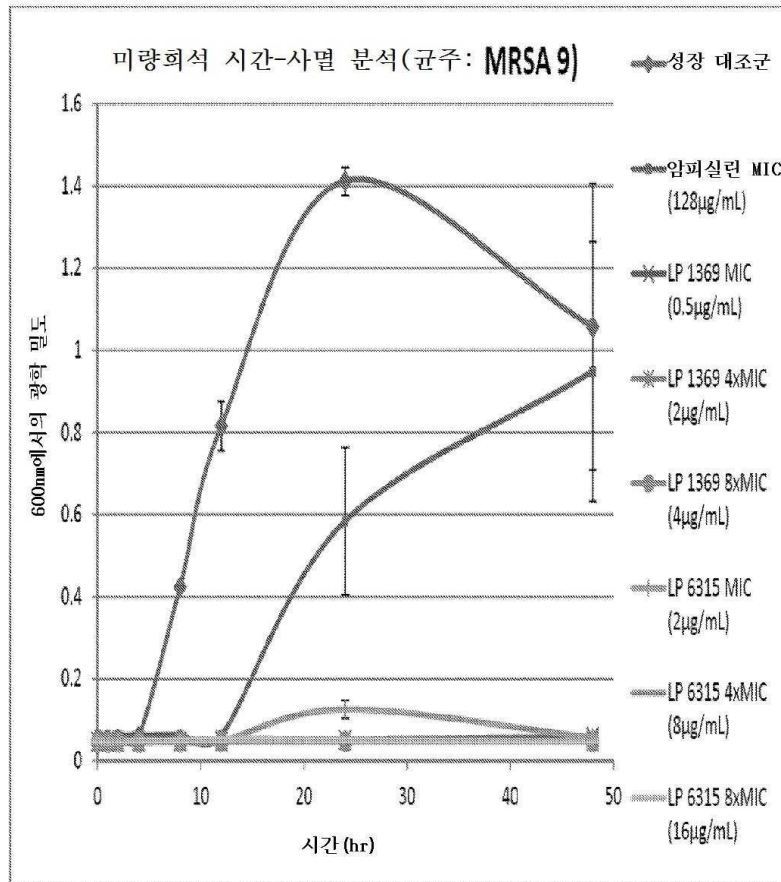
화합물	LP 1088	LP 1369	LP 4525	LP 6315	LP 9666
MBC ₅₀	>128	>128	>128	128	>128
MBC ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128
MBC 범위	128 - >128	64 - >128	4 - >128	4 - >128	128 - >128

도면11



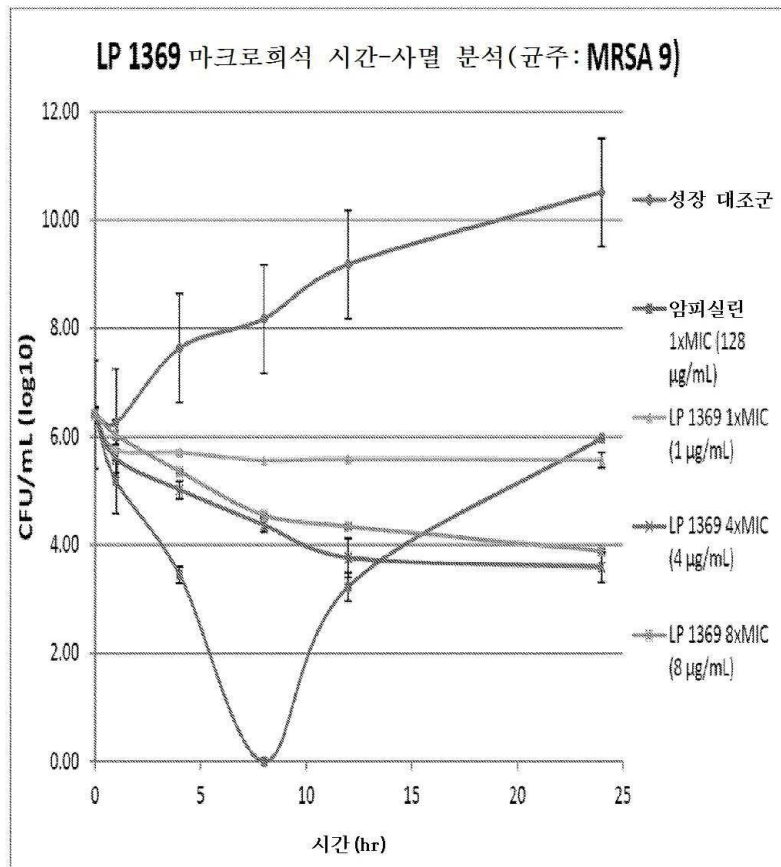
도 6: 성장 곡선에 비교하여 암피실린, LP 1369 및 LP 6315의 다양한 농도를 이용하여 48시간에 걸친 MSS1의 미량 희석 시간-사멸 분석에 대해 얻은 최적 밀도 측정

도면13



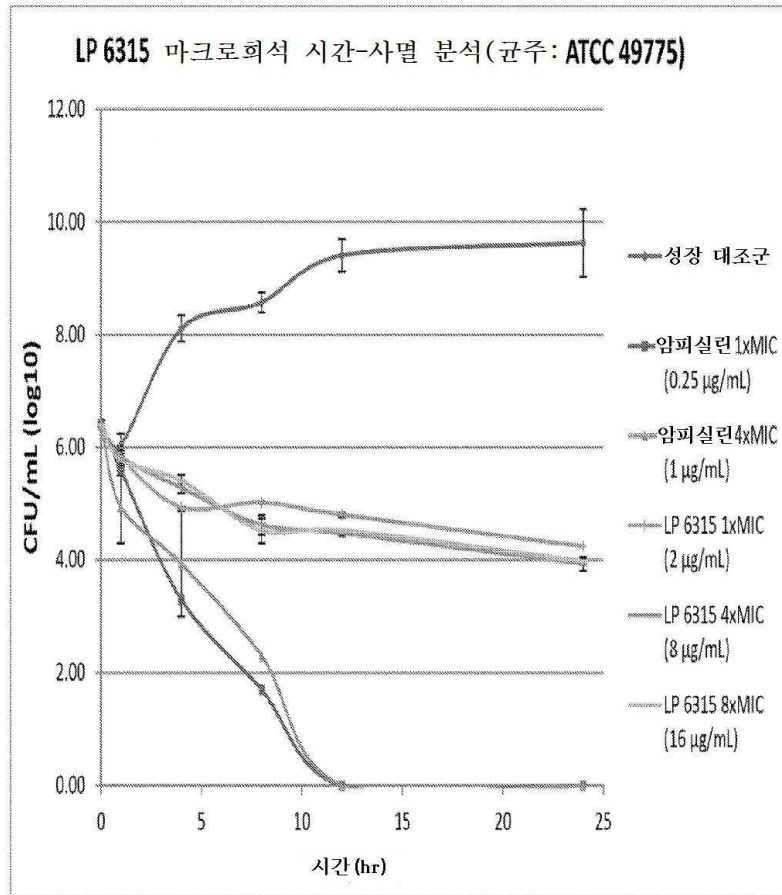
도 8: 성장 곡선에 비교하여 암피실린, LP 1369 및 LP 6315의 다양한 농도를 이용하여 48시간에 걸친 MRSA 9의 미량 희석 시간-사멸 분석에 대해 얻은 최적 밀도 측정

도면17



도 10: LP 1369의 MIC의 1, 4 및 8배, 암피실린의 MIC의 1 및 4배의 도입에 비교하여 24시간에 걸쳐 MRSA 9의 살아있는 콜로니(log10)의 수

도면18



도 11: LP 6315 의 MIC의 1, 4 및 8배, 및 암피실린의 MIC의 1 및 4배의 도입에 비교하여 24시간에 걸쳐 ATCC 49775의 살아있는 콜로니(log10)의 수

도면19

표 9: 성장 대조군에 비교하여 다양한 농도의
암피실린 또는 LP 6315에서 24시간에 걸쳐
ATCC 49775 및 MRSA 9에 대한 CFU/ml(log10)의
수의 변화

	성장 대조군	암피실린 1xMIC	암피실린 4xMIC	LP 6315 1xMIC	LP 6315 4xMIC	LP 6315 8xMIC
ATCC 49775	3.23	-6.4	-6.4	-1.49	-2.47	-2.42
MRSA 9	4.11	-6.41	N/A	-0.64	-3.13	-2.86

도면21

에플레이트 #	GLY	단리 부위	종	품종	MRSP / MSSP	mec gene Port	RT-PCR Acl1에 의한 merA	제독시점 ZD (mm)	제독시점 ZD, Adj (mm)	독사실린 ZD (mm)	독사실린 ZD, Adj (mm)	독사실린 Etest MIC (mg/L)
S1P1	191	거드랑이	스타필로코커스 유니테르네디우스		MRSP	POS	POS	0	0	0	0	>256
S2P2	193	조직	스타필로코커스 유니테르네디우스	사테이 X	MRSP	POS	POS	21	21	0	0	>256
S3P3	194	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	바스티프 X	MRSP	POS	POS	21	24	0	0	>256
S4P4	214	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	CKCS	MRSP	POS	POS	29	20	0	0	2
S5P5	215	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	사테이	MRSP	POS	POS	26	30	0	0	4
S6P6	218	발 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	닥스훈트	MRSP	POS	POS	22	26	0	0	>256
S7P7	219	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	영국 불독	MRSP	POS	POS	21	19	0	0	>256
S8P8	220	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	영국 불독	MRSP	POS	POS	21	22	0	0	>256
S9P9	96	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	아키타	MRSP	POS	POS	23	26	0	0	4
S10P10	190	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	아키타	MRSP	POS	POS	21	25	0	0	>256
S11P11	187	조직	스타필로코커스 유니테르네디우스	물테리어	MSSP	POS	POS	22	21	0	0	>256
S12P12	188	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	그레이트 데인	MRSP	POS	POS	24	24	13	16	1.5
S13P13	189	우측 귀 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	CKCS	MSSP	NEG	NEG	36	40	26	36	0.125
S14P14	185	조직	스타필로코커스 유니테르네디우스	레브라도 리트리버	MSSP	NEG	NEG	34	32	22	29	0.25
S15P15	191	조직	스타필로코커스 유니테르네디우스	말티즈 X	MSSP	NEG	NEG	33	34	22	25	0.25
S16P16	194	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	말티즈	MSSP	NEG	NEG	38	42	26	34	0.19
S17P17	195	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	사테이 X	MSSP	NEG	NEG	36	38	22	26	0.25
S18P18	196	조직	스타필로코커스 유니테르네디우스	JRT	MSSP	NEG	NEG	25	40	22	30	0.25
S19P19	197	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	레브라도 리트리버	MSSP	NEG	NEG	36	38	25	32	0.25
S20P20	198	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	독스 테리어	MSSP	NEG	NEG	36	36	23	30	0.25
S21P21	199	REAR SWAB	스타필로코커스 유니테르네디우스	레브라도 리트리버	MSSP	NEG	NEG	36	40	27	37	0.125
S22P22	200	피부 면봉	스타필로코커스 유니테르네디우스	말티즈	MSSP	NEG	NEG	34	35	21	26	0.25
S23P23	203		스타필로코커스 유니테르네디우스				POS	29	26	13	14	1.5

도면22a

	mecA by RT-PCR	페니실린	암피실린	아목시실린	에리트로마이신	겐타마이신	클린다마이신	시플로플록사신
S1P1	POS	R	R	R	R	R	S	R
S2P2	POS	R	R	R	R	R	I	R
S3P3	POS	R	R	R	R	R	R	R
S4P4	POS	R	R	R	R	R	R	R
S5P5	POS	R	R	R	R	R	R	R
S6P6	POS	R	R	R	R	R	R	R
S7P7	POS	R	R	R	R	R	R	R
S8P8	POS	R	R	R	R	R	R	R
S9P9	POS	R	R	S	R	R	R	R
S10P10	POS	R	R	R	R	R	R	R
S11P11	POS	R	R	R	R	S	I	S
S12P12	POS	R	R	S	S	R	S	R
S13P13	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S14P14	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S15P15	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S16P16	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S17P17	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S18P18	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S19P19	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S20P20	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S21P21	NEG	S	S	S	S	S	S	S
S22P22	NEG	R	R	S	S	S	S	S
S23P23	POS	R	R	S	R	S	I	S

도면22b

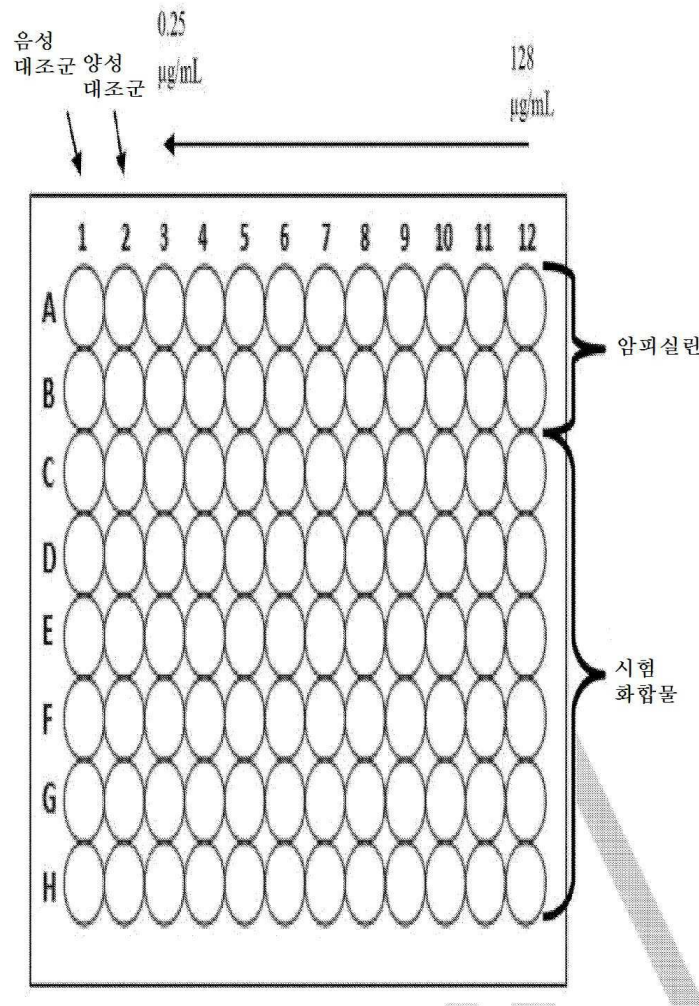
	RT-PCR에 의한 mecA	세팔로딘	클로람페니콜	테트라 사이클린	독시 테트라 사이클린	반코마이신	세 토데 탄	박시 플록사신	리팜핀
S1P1	POS	R	S	R	R	R	S	S	S
S2P2	POS	S	R	S	S	R	S	I	S
S3P3	POS	S	R	I	R	S	R	S	S
S4P4	POS	I	R	R	R	S	S	S	S
S5P5	POS	S	R	R	R	S	S	S	S
S6P6	POS	S	R	I	R	S	S	S	S
S7P7	POS	R	R	R	R	R	S	S	S
S8P8	POS	I	R	R	R	S	S	S	S
S9P9	POS	S	R	R	I	S	S	S	S
S10P10	POS	S	R	I	R	S	S	S	S
S11P11	POS	S	S	S	S	S	S	S	S
S12P12	POS	S	S	R	R	S	S	S	S
S13P13	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S14P14	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S15P15	NEG	S	S	I	I	S	S	S	S
S16P16	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S17P17	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S18P18	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S19P19	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S20P20	NEG	S	S	R	I	S	S	S	S
S21P21	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S22P22	NEG	S	S	S	S	S	S	S	S
S23P23	POS	S	S	S	S	S	S	S	S

도면23

	칼럼 1	AMP	LP 1369	LP 4525	LP6315
1	S1P1	128	1	0.5	2
2	S2P2	128	0.5	0.25	1
3	S3P3	128	0.5	0.5	2
4	S4P4	128	0.5	0.25	1
5	S5P5	16	0.5	0.1	1
6	S6P6	64	0.5	0.25	1
7	S7P7	128	0.5	0.25	1
8	S8P8	128	0.5	0.25	1
9	S9P9	32	0.5	0.25	1
10	S10P10	64	1	0.25	1
11	S11P11	128	0.5	0.25	1
12	S12P12	32	0.5	0.25	1
13	S13P13	0.25	0.5	0.1	1
14	S14P14	1	1	0.25	2
15	S15P15	4	0.5	0.25	1
16	S16P16	0.25	0.5	0.25	1
17	S17P17	1	0.25	0.1	1
18	S18P18	4	0.25	0.25	1
19	S19P19	0.5	0.5	0.25	1
20	S20P20	4	0.5	0.25	1
21	S21P21	0.1	0.5	0.25	2
22	S22P22	8	0.5	0.25	2
23	S23P23	32	0.5	0.25	1

칼럼	AMP	LP 1369	LP 4525	LP6315
MIC50 (µg/ml)	32	0.5	0.25	1
MIC90 (µg/ml)	128	1	0.25	2
MIC 방식 (µg/ml)	128	0.5	0.25	1
MIC 범위 (µg/ml)	0.1-128	0.25-1	0.1- 0.25	1 - 2

도면24



도면27

	MIC			MBC
화합물	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 범위	범위
LP1088	2	4	0.5-4	4-x
LP1369	2	8	0.5-8	32-x
LP4525	0.5	1	0.25-1	8-x
LP6315	2	8	0.25-8	32-x
LP9666	64	128	4-128	x
암피실린	0.25	0.25	-	N/A

주의: 'x'는 전면성장을 나타낸다

도면28

화합물	MIC			MBC		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 범위	MBC ₅₀	MBC ₉₀	MBC 범위
LP1088	0.5	1	0.25-2	x	x	64-x
LP1369	2	4	2-4	x	x	64-x
LP4525	0.25	0.25	0.25-2	64	128	16-x
LP6315	0.25	0.5	0.25-0.5	128	128	8-x
LP9666	32	64	4-128	x	x	x
암피실린	0.25	0.25	-	N/A	N/A	N/A

주의: 'x'는 전면성장을 나타낸다

도면29

화합물	MIC			MBC
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 범위	범위
LP1088	1	1	0.25-1	8-x
LP1369	2	4	0.5-4	32-128
LP4525	0.25	0.25	-	4-x
LP6315	0.25	0.25	-	4-128
LP9666	4	32	1-32	x
암피실린	0.5	0.5	0.25-0.5	N/A

주의: 'x'는 전면성장을 나타낸다

도면30a

농장	젖소	쿼터	그랜 군주	카탈라제 시험	응고효소	에스콜린	CAMP	용혈성 수준	만스필드 그룹
MAM	865	LR	양성	양성	양성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	940	RR	양성	음성	-	음성	음성	γ-용혈성	그룹화할 수 없음
MAM	954	RR2	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	954	RR1	양성	양성	양성	-	-	β-용혈성	-
BEV	978	RR1	양성	양성	음성	-	-	α-용혈성	-
MAM	1041	RF1	양성	양성	양성	-	-	β-용혈성	-
MAM	1041	RF2	양성	양성	양성	-	-	β-용혈성	-
MAM	1051	RF1	양성	양성	양성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	1060	LR	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	1092	LR	양성	양성	양성	-	-	β-용혈성	-
MAM	1096	RF	양성	양성	양성	-	-	β-용혈성	-
MAM	1155	LR	양성	양성	양성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	1155	LF	양성	양성	양성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	1194	LF	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	1196	LF	양성	양성	양성	-	-	β-용혈성	-
MAM	1222	RF	양성	양성	음성	음성	-	γ-용혈성	-
MAM	1232	LF	양성	양성	양성	-	-	-	-
MAM	1232	LR	양성	양성	양성	-	-	-	-
MAM	1251	RF	양성	양성	양성	-	-	β-용혈성	-
MAM	1271	RF1	음성	음성	-	-	음성	α-용혈성	-
MAM	1271	RF	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	1271	RF2	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
MAM	1283	LF1	양성	음성	-	양성	음성	α-용혈성	그룹화할 수 없음
MAM	1283	LF1	양성	양성	-	-	-	γ-용혈성	-
BEV	1304	RR	양성	양성	-	-	-	α-용혈성	-
BEV	1337	FR2	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	1337	FL	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B

도면30b

BEV	1337	FR1	양성	음성	-	양성	음성	α-용혈성	그룹화할 수 없음
BEV	1346	FR	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	1346	RR1	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	1346	RR	양성	음성	-	음성	음성	-	B
BEV	1346	FL	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	1346	RL	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	1537	FL	양성	양성	양성	-	-	γ-용혈성	-
BEV	1591	RF1	양성	음성	-	-	-	α-용혈성	그룹화할 수 없음
BEV	1765	RR	양성	양성	음성	-	-	α-용혈성	-
BEV	1765	RR1	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	2448	RL	양성	양성	-	-	-	-	-
BEV	2530	FLW	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
BEV	2825	FR	양성	양성	-	-	-	-	-
BEV	2825	RR	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
BEV	3071	RL2	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	3078	RR12	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	3179	RL	양성	음성	-	음성	음성	β-용혈성	B
BEV	3956	RL	양성	음성	-	-	음성	β-용혈성	B
BEV	4027	RR	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
BEV	6019	FR1	양성	음성	-	음성	음성	α-용혈성	그룹화할 수 없음
BEV	6121	FL	양성	양성	음성	-	-	γ-용혈성	-
BEV	6154	RL	양성	음성	-	음성	음성	α-용혈성	그룹화할 수 없음
BEV	6175	FL	양성	음성	-	양성	음성	α-용혈성	그룹화할 수 없음
CTRL	6533	대조군 군주	양성	양성	양성	-	-	-	-

도면30c

능장	젯소	쿼터	세로 형태	추가적인 형태적 코멘트	단일 세로의 크기	진단
MAM	885	LR	구균	매우 원형	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	940	RR	구균	란세트형	작음	스트렙토코커스 유페리스
MAM	954	RR2	구균	원형, 클러스터	중간	응고효소 음성 스태필로코커스
MAM	954	RR1	구균	원형, 클러스터	중간	스타필로코커스 아우레우스
BEV	978	RR1	간균	사슬	큼	바실러스 종
MAM	1041	RF1	구균	클러스터	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1041	RF2	구균	원형	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1051	RF1	구균	원형	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1060	LR	구균	원형, 클러스터	중간	응고효소 음성 스태필로코커스
MAM	1092	LR	구균		작음	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1096	RF	구균	각각의 클러스터로부터 돌출된 작은 주목함만한 필라멘트	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1155	LR	구균	매우 원형	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1155	LF	구균	포도-유사	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1194	LF	구균	작은 원형	중간	응고효소 음성 스태필로코커스
MAM	1196	LF	구균	포도-유사	작음	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1222	RF	구균		작음	응고효소 음성 스태필로코커스
MAM	1232	LF	구균		작음	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1232	LR	구균	원형, 클러스터	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1251	RF	구균	란세트형	중간	스타필로코커스 아우레우스
MAM	1271	RF1	구균	원형, 포도-유사	작음	비동경 그림 음성
MAM	1271	RF	구균	작은 원형	작음	응고효소 음성 스태필로코커스
MAM	1271	RF2	구균	고도로 클러스터된 구균	작음	응고효소 음성 스태필로코커스
MAM	1283	LF2	구균	매우 작음	작음	스트렙토코커스 유페리스
MAM	1283	LF1	구균	포도-유사 클러스터	중간	스타필로코커스 아우레우스
BEV	1304	RR	간균	올타리로 배열된 매우 작은 타원/막대형	작음	스타필로코커스 아우레우스

도면30d

BEV	1337	FR2	구균	매우 원형	중간	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	1337	FL	구균		작음	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	1337	FR1	구균	원형	중간	스트렙토코커스 유페리스
BEV	1346	FR	구균	란세트형	작음	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	1346	RR1	구균	란세트형	중간	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	1346	RR	구균	란세트형	작음	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	1346	FL	구균	란세트형	작음	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	1346	RL	구균	원형	작음	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	1537	FL	편평 쌍구균	란세트형, 매우 클러스터	중간	스타필로코커스 아우레우스
BEV	1591	RF1	구균	란세트형	작음	스트렙토코커스 유페리스
BEV	1765	RR	구균	작은 원형	작음	응고효소 음성 스태필로코커스
BEV	1765	RR1	구균			스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	2448	RL	간균	짧고 종종한 간균	작음	비변형 그림 음성
BEV	2530	FLW	구균			응고효소 음성 스태필로코커스
BEV	2825	FR	구균	란세트형	작음	비변형 그림 음성
BEV	2825	RR	구균	란세트형	작음	비변형 그림 음성
BEV	3071	RL2	구균			스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	3078	RR12	구균	란세트형	중간	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	3179	RL	구균		작음	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	3956	RL	구균	란세트형	작음	스트렙토코커스 아갈락티아
BEV	4027	RR	군사 및 쌍	구균의 불규칙적 형상		비동경 효모
BEV	6019	FR1	구균	란세트형	중간	스트렙토코커스 유페리스
BEV	6121	FL	구균			응고효소 음성 스태필로코커스
BEV	6154	RL	구균	란세트형	작음	스트렙토코커스 유페리스
BEV	6175	FL	구균	매우 작은 원형	작음	스트렙토코커스 유페리스
CTRL	6533	대조군 균주	구균	원형, 포도-유사	큼	스타필로코커스 아우레우스

도면31

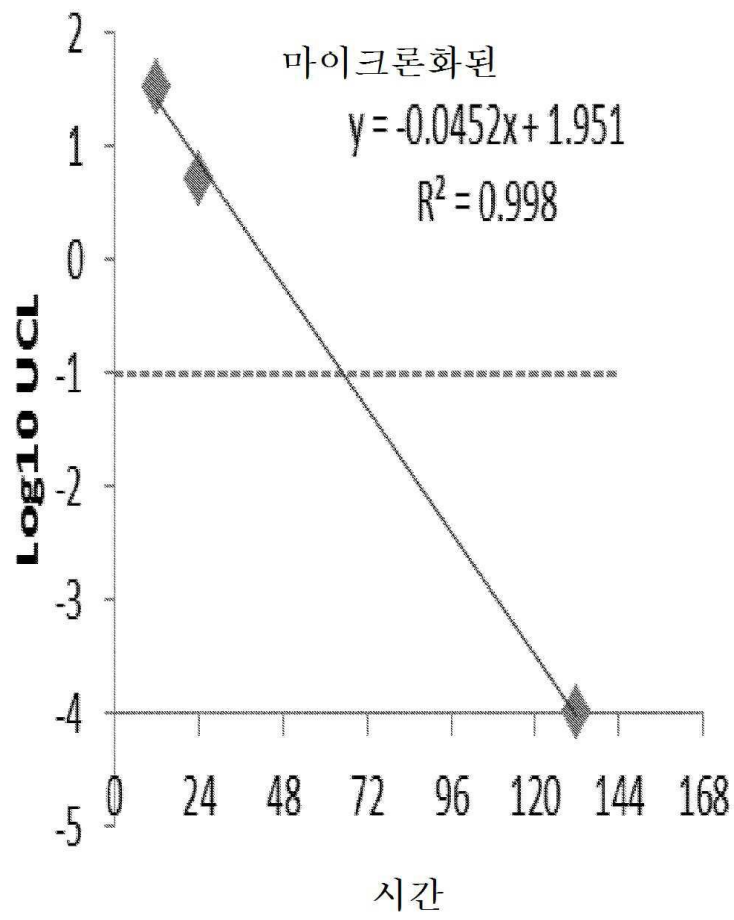
MIC			화합물				
Cow	쿼터	Amp	LP1088	LP1369	LP4525	LP6315	LP9666
865	LR						
940	RR						
954	RR1	0.25	2	1	0.5	2	54
954	RR2	0.25	2	1	0.5	4	x
978	RR1						
1041	RF1	0.5	2	1	0.5	4	128
1041	RF2	0.25	1	0.5	0.25	2	32
1051	RF1	0.25	2	1	0.5	4	16
1060	LR						
1092	LR	0.25	1	0.5	0.5	4	16
1096	RF	0.25	1	0.5	0.25	4	16
1155	LF	0.25	1	0.5	0.25	4	54
1155	LR	0.25	4	4	1	1	32
1194	LF	0.25	4	8	1	2	x
1196	LF	0.25	1	1	0.25	4	54
1222	RF	0.25	0.5	2	0.25	0.25	16
1232	LF	0.5	1	1	0.5	2	128
1232	LR	0.25	1	0.5	0.25	2	8
1251	RF	0.25	1	1	0.5	2	54
1271	RF1		0.5	1	0.25	0.25	8
1271	RF						
1271	RF2						
1283	LF2	0.5	1	1	0.25	0.25	1
1283	LF1		0.25	0.5	0.25	0.25	2
1337	FR1		0.25	0.5	0.25	0.25	16
1337	FR2	0.25	2	2	0.25	0.25	4
1337	FL		1	4	0.25	0.5	32
1346	FR		0.5	4	0.25	0.25	128
1346	RR1		0.5	2	0.25	0.25	16
1346	RR		0.25	2	2	0.25	4
1346	FL		1	2	0.25	0.25	16
1346	RL		0.5	2	0.25	0.25	32
1537	FL	0.5	2	4	0.5	0.25	16
1591	RF1						
1765	RR	0.25	2	4	0.25	0.25	4
1765	RR1		1	4	0.25	0.5	54
2530	FLW	4	x	x	x	x	x
3071	RL2		0.5	2	0.25	0.25	16
3078	RRL2		0.5	2	0.25	0.5	32
3179	RL		1	2	0.25	0.25	32
3956	RL		0.5	2	0.25	0.25	8
4027	RR	x	x	x	x	x	x
6019	FR1		0.25	1	0.25	0.25	2
6121	FL	0.25	2	0.5	0.25	1	128
6154	RL		0.5	2	0.25	0.25	32
6175	FL	0.5	1	2	0.25	0.25	2
1304	RR						
1591	RR						
6533	스타필로코커스 아우레우스 대조군 균주	0.25	1	1	0.25	2	8

주의: 'x'는 전변성장을 나타낸다.

도면32

MBC	쿼터	화합물				
		LP1088	LP1369	LP4525	LP6315	LP9666
865	LR					
940	RF					
954	RR1	128	x	x	128	x
954	RR2	x	x	128	x	x
978	RR1	64	16	32	128	128
1041	RF1	128	x	64	128	x
1041	RF2	8	x	8	64	64
1051	RF1	x	x	x	x	x
1060	LR	4	x	128	32	x
1092	LR	x	x	128	x	x
1096	RF	x	x	128	128	x
1155	LF	128	128	128	128	x
1155	LR	x	64	128	64	x
1194	LF	x	x	64	x	x
1196	LF	x	x	32	x	x
1222	RF	128	32	32	32	x
1232	LF	64	128	16	32	x
1232	LR	128	x	64	64	x
1251	RF	4	2	2	4	x
1271	RF1	64	64	32	8	x
1271	RF	128	x	32	128	x
1271	RF2					
1283	LF2	32	64	8	16	x
1283	LF1	128	64	64	64	x
1337	FR1	x	128	x	64	x
1337	FR2	64	64	16	16	x
1337	FL	x	128	128	128	x
1346	FR	x	128	64	128	x
1346	RR1	128	128	64	128	x
1346	RF	64	64	16	32	x
1346	FL	x	128	128	128	x
1346	FL	x	128	64	128	x
1537	FL	64	32	32	16	x
1591	RF1					
1765	RF	16	64	8	32	x
1765	RR1	64	64	32	8	x
2530	FLW	128	x	x	x	x
3071	RL2	x	128	128	64	x
3078	RRL2	x	128	64	128	x
3179	FL	x	128	128	x	x
3956	FL	x	128	64	64	x
4027	RR		x	x	x	x
6019	FR1	128	64	32	32	x
6121	FL	128	32	64	128	x
6154	FL	x	128	64	128	x
6175	FL	16	32	4	4	x
1304	RF					
1591	RF					
6533	스타필로코커스 아우레우스 제조균 균주					

도면33



도면36a

점 소	쿼터	그룹	감염전 배양결과 (CFU/ml)	감염 후 배양결과 (CFU/ml)	치 료 후 배양결과 (CFU/ml)	해석
101	전 방 우 측	IVP1	0		0	대 조 군
101	전 방 좌 측	IVP1	0	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	스트렙토코커스 유페리스 (6×10^4)	치 유 (부분적)
101	후 방 우 측	IVP1	0	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	스트렙토코커스 유페리스 (4.6×10^3)	치 유 (부분적)
101	후 방 좌 측	IVP1	0		0	대 조 군
109	전 방 우 측	IVP1	0	스트렙토코커스 유페리스 (4×10^4)	오염 됨	치 유
109	전 방 좌 측	IVP1	0		코리네박테리움 종 (3×10^3)	대 조 군
109	후 방 우 측	IVP1	0		오염 됨	대 조 군
109	후 방 좌 측	IVP1	0		스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	실 패
114	전 방 우 측	IVP1	0		0	대 조 군
114	전 방 좌 측	IVP1	0	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	실 패
114	후 방 우 측	IVP1	0	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	스트렙토코커스 유페리스 (4×10^4)	치 유 (부분적)
114	후 방 좌 측	IVP1	0		0	대 조 군
107	전 방 우 측	IVP2	0		0	대 조 군
107	전 방 좌 측	IVP2	스트렙토코커스 유페리스 (30×10^4)	스트렙토코커스 유페리스 (1×10^2)	0	치 유
107	후 방 우 측	IVP2	0	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	0	치 유
107	후 방 좌 측	IVP2	0		0	대 조 군

도면36b

108	전방 우측	IVP2	0		오염됨	대조군
108	전방 좌측	IVP2	0	스트렙토코커스 유베리스 (2.6×10^3)	오염됨	치유
108	후방 우측	IVP2	0	스트렙토코커스 유베리스 (3.4×10^3)	CNS (4.8×10^3)	치유
108	후방좌측	IVP2	0		오염됨	대조군
113	전방 우측	IVP2	0	스트렙토코커스 유베리스 ($>1 \times 10^5$)	임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음
113	전방 좌측	IVP2	0		임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음
113	후방 우측	IVP2	0		임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음
113	후방좌측	IVP2	0	스트렙토코커스 유베리스 ($>1 \times 10^5$)	임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음
102	전방 우측	기준	0		코리넨박테리움종 (2×10^3)	대조군
102	전방 좌측	기준	0	스트렙토코커스 유베리스 ($>1 \times 10^5$)	0	치유
102	후방 우측	기준	0	스트렙토코커스 유베리스 ($>1 \times 10^5$)	0	치유
102	후방좌측	기준	0		0	대조군
103	전방 우측	기준	0	스트렙토코커스 유베리스 ($>1 \times 10^5$)	0	치유
103	전방 좌측	기준	0		스트렙토코커스 유베리스 (1×10^4)	새로운 감염
103	후방 우측	기준	0	스트렙토코커스 유베리스 ($>1 \times 10^5$)	0	치유
103	후방좌측	기준	0	스트렙토코커스 유베리스 ($>1 \times 10^5$)	바실러스종 (1×10^2)	치유 + 오염

도면36c

104	전방 우측	기준	0	스트렙토코커스 유페리스 (2.4×10^3)	0	치유
104	전방 좌측	기준	0		코리네박테리움종 (2.4×10^2)	대조군+ 부수적감염
104	후방 우측	기준	0		0	대조군
104	후방좌측	기준	0	오염됨	0	감염 실패
111	전방 우측	기준	0		임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음
111	전방 좌측	기준	0	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^3$)	임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음
111	후방 우측	기준	CNS (1×10^4)	스트렙토코커스 유페리스 ($>1 \times 10^5$)	임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음
111	후방좌측	기준	0		임상적 해결책 없음	임상적 해결책 없음

도면38

