



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0132561
(43) 공개일자 2022년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/48 (2006.01) A23K 20/137 (2016.01)
A23K 50/10 (2016.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/48 (2013.01)
A23K 20/137 (2016.05)
(21) 출원번호 10-2022-7028233
(22) 출원일자(국제) 2021년01월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/051766
(87) 국제공개번호 WO 2021/151897
국제공개일자 2021년08월05일
(30) 우선권주장
20305066.1 2020년01월27일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
세바 샹프 아니말르
프랑스 33500 리부르네 아브뉴 드 라 발라스띠에르 10
(72) 발명자
베르텐 티에리
프랑스, 33500 리부르네, 아브뉴 드 라 발라스띠에르, 10, 씨/오 세바 샹프 아니말르
드플랑드르 오드리
프랑스, 33500 리부르네, 아브뉴 드 라 발라스띠에르, 10, 씨/오 세바 샹프 아니말르
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **유방 내 투여에 의해 사용되는 반추동물용 수의학적 항-프로락틴 조성물**

(57) 요약

본 발명은 건유 기간의 시작 시에 특히 착유를 중단한 후에, 수의학적 조성물을 유방 내 경로에 의해 투여함으로써, 보다 효율적이고 안전한 방식으로 낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키기 위한 수의학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A23K 50/10 (2016.05)

A61K 9/0041 (2013.01)

A61P 15/00 (2018.01)

A61P 43/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키는데 사용하기 위한 카베르골린을 포함하는 수의학적 조성물로서, 상기 조성물은 유방 내 경로에 의해 상기 낙농 반추동물 내로 투여되는, 수의학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 건유 기간의 시행 시에 투여되는, 사용을 위한 수의학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 건유 시, 마지막 착유 후, 바람직하게는 마지막 착유 후 첫 5시간, 첫 4시간, 또는 첫 2시간 내에 투여되는, 사용을 위한 수의학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카베르골린의 치료적 용량은 1 내지 50 $\mu\text{g/kg}$, 또는 5 내지 50 $\mu\text{g/kg}$, 바람직하게는 약 5 내지 11 $\mu\text{g/kg}$, 및 보다 바람직하게는 약 6 내지 9 $\mu\text{g/kg}$ 인, 사용을 위한 수의학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 주입, 이식, 주사, 또는 이들의 조합을 통한 조성물의 도입에 의해 유선의 하나 이상의 분방 (quarter)에 투여되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 반추동물의 유선의 모든 분방에 투여되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방 내 투여되는 카베르골린의 양은 낙농 반추동물 당 0.25 내지 7 mg, 바람직하게는 0.3 내지 6 mg, 및 보다 구체적으로는 1 내지 6 mg인, 사용을 위한 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유방 내 투여되는 카베르골린의 양은 젖소 당 2 내지 7 mg, 바람직하게는 3 내지 6 mg, 및 보다 구체적으로는 5 내지 6 mg인, 사용을 위한 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 반추동물이 소(bovine), 양, 염소, 낙타 또는 소과(bovid)로부터 선택된 초식 포유동물인 것을 특징으로 하는, 사용을 위한 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반추동물이 우유-생산 낙농 반추동물, 바람직하게는 젖소, 양 또는 염소, 및 보다 바람직하게는 젖소인, 사용을 위한 조성물.

청구항 11

낙농 반추동물의 우유 생산 감소를 위한 키트로서, 상기 키트는 반추동물의 유방 내 투여를 위한 유효 치료량의 카베르골린을 포함하는 패키징을 위한 적어도 하나의 구획(compartment)을 포함하는, 키트.

청구항 12

제11항에 있어서, 유방 내 경로에 의한 카베르골린 조성물의 투여를 가능하게 하는 수단 및/또는 수의학적 조성물의 투여 방식 및 시간에 관한 지침을 또한 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 특히 건유 기간의 시작 (즉, 갑작스러운 착유 중단) 시에, 보다 효율적이고 안전한 방법에 따라 낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키는 수의학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 이는 건유 시, 즉 마지막 착유 후 유방 내 (IMM) 경로에 의해 상기 조성물을 투여하는 단계로 이루어진다.

배경 기술

[0002] 낙농 반추동물에서, 수유는 일반적으로 5 내지 20개월 동안 지속된다. 젖소에서는 이는 대부분 10개월이다. 이러한 수유 기간 후, 착유는 일반적으로 갑작스럽게 중단되고, 낙농 반추동물은 후속 수유가 시작될 때, 분만할 때까지 우유를 생산하지 않는다. 일반적으로 출산 시 (또는 소에 관해서 분만)이고, "건유 기간"으로 알려진, 착유 중단과 후속 수유 사이의 이러한 기간은 젖소에서 일반적으로 약 2개월 (즉, 45 내지 70일)로 설정된다.

[0003] 후속 수유 기간 동안 최적의 우유 생산을 보장하기 위해 건유 기간이 필요하지만, 이 건유 기간은 더 이상 우유를 생산하지 않는 동물의 생리학적 요구에 적응하기 위해 몇 가지 식이 변화 및 전환을 필요로 한다. 이러한 식이 변화는 반추동물에게 수많은 생리학적 교란 및 스트레스를 유발한다. 이러한 건유 기간은 수유 중 관찰되는 것과는 매우 다른 낙농 반추동물의 신진대사를 야기한다. 수유 상태에서 비수유 상태로의 전환은 젖소의 항상성의 일시적인 교란의 결과를 유리하게 한다.

[0004] 건유 기간 동안, 보다 특히 건유 후 첫 24시간 내에, 특히 높은 수준의 우유 생산을 갖는 수유 반추동물의 경우 유선에서의 우유 합성이 지속된다. 결과적으로, 혈액으로부터 젖 우유로의 칼슘 전달에 대한 필요는 이러한 첫 24시간 동안 지속된다. 추가로, 건유 기간 시행 시, 사육 농가는 매우 자주 식량 배급을 감소시키며 이는 칼슘 공급 및 혈액 순환에서 이의 수준을 보다 감소시킨다. 또한, 항프로락틴성 생성물은 건유를 돕기 위해 일반적으로 근육 내 (IM)로서 비경구 경로로 투여될 때 식품으로부터 나오는 칼슘의 장내 흡수를 감소시키는 것으로 알려진 효과를 또한 갖는다. 이는 모두 수유 건유 시 저칼슘혈증의 위험을 증가시키는데 기여한다.

[0005] 따라서, 건유 시, 마지막 착유 후 근육 내 경로에 의해 수의학적 조성물을 받는 일부 젖소는 치료 투여 후 24시간 내에 저칼슘혈증을 경험할 수 있다. 저칼슘혈증은 몇몇 경우에 수의사의 적절한 치료를 필요로 하는 소의 기립불능(recumbency)을 유발할 수 있다. 젖소가 저칼슘혈증을 겪고 있는지 알 수 있는 방법은 마지막 착유 후 첫 1 내지 2일 내에 칼슘 농도에 대해 혈액을 분석하는 것이다. 혈중 칼슘 농도가 8.8 mg/dl (2.2 mmol/l) 이하이지만 임상적 징후를 보이지 않는 젖소는 준임상적으로 저칼슘혈증으로 간주된다. 이러한 후자의 상태는 또한 소의 건강에 유해한 것으로 간주되며, 이는 소에 대한 상이한 대사 장애의 결과를 추가로 유리하게 할 수 있다.

[0006] 한편, 우유 축적 및 정체로 인한 과도한 젖 충혈 없이 유선이 빠르게 이의 우유 합성을 중단하도록, 우유 생산을 효율적으로 감소시키는 치료가 필요하다. 이는 젖소의 건강에 부정적인 영향을 예방하는 데 도움이 될 것이다. 실제로, 더 적은 젖 충혈은 젖소의 새로운 유방 내 감염에 대한 고-위험 인자인 우유 누출의 감소와 관련이 있다. 이는 또한 건유 다음날 동안 소의 통증 및 불편함을 감소시킨다. 마지막으로, 이는 다음 수유 동안 분비선의 건강 및 재생을 위한 중요한 생리적 과정인 건유 기간 동안 유선 퇴축을 향상시킨다.

[0007] 수의학에서, Galastop[®] (카베르골린, Ceva Santé Animale)과 같은 프로락틴 억제제-기반 조성물은 암컷에서 거짓 임신 동안 수유를 위한 치료로써 투여될 수 있다. 이들은 또한 반추동물의 우유 생산을 중단하기 위해 처방된다. 본 출원인의 명칭의 W02010040765호는 특히 근육 내 투여에 의한, 수유 건유를 용이하게 하고 유방 퇴축을 촉진하기 위해 임신 동안 반추동물에게 카베르골린과 같은 항-프로락틴 도파민 수용체 작용제 화합물의 투여를 기술한다. 그러나, 이러한 카베르골린의 근육 내 투여는 이전 섹션에서 설명된 바와 같은 이유로, 특히 건유 후 투여 후 첫 24시간 동안 젖소에서의 저칼슘혈증을 유도할 수 있다.

[0008] 본 출원인은 놀랍게도 건유가 시행되는 시점에 유방 내를 통해 반추동물에게 카베르골린을 포함하는 수의학적 조성물의 투여가 우유 생산을 보다 효율적으로 감소시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 놀랍게도, 본 발명에 따른 수의학적 조성물의 유방 내 투여는 반추동물에서 카베르골린의 생체이용률을 개선하여, 이에 의해 우유 생산의 감소 및/또는 젖 충혈 감소의 관점에서 보다 만족스러운 효능을 초래한다. 추가로, 그리고 놀랍게도, 카베르골

린의 유방 내 투여는 특히 착유 중단 후 첫 24시간 내에 근육 내 경로에 의해 사용되는 카베르골린과 비교하여 저칼슘혈증의 예방 및/또는 감소를 허용하는 것으로 또한 밝혀졌다.

발명의 내용

요약

본 발명은 낙농 반추동물의 수유 또는 우유 생산을 감소시키는데 사용하기 위한 카베르골린을 포함하는 수의학 적 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 조성물은 바람직하게는 건유 기간의 시행 시, 즉 건유 시 낙농 반추동물 에게 유방 내 경로를 통해 투여된다.

본 발명에 따르면, 상기 조성물은 낙농 반추동물에서 우유 생산 감소를 유도하기 위해, 바람직하게는 낙농 반추 동물의 건유 기간의 시행 시에 유효 치료량으로 유방 내 경로에 의해 투여된다.

조성물은 낙농 반추동물에게 단일 치료 및/또는 반복 치료, 바람직하게는 단일 치료로 유방 내 경로에 의해 투 여된다.

본 발명에 따른 수의학 적 조성물의 유방 내 투여는 또한 후속 수유 동안 반추동물의 우유-생산 능력 및/또는 우 유 품질에 영향을 미치지 않는다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 수의학 적 조성물, 및 임의로 카베르골린의 유방 내 투여를 위한 수단을 포함하는 낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키기 위한 키트에 관한 것이다.

일 양태에서, 낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키기 위한 수의학 적 조성물의 제조를 위한 카베르골린의 용도 가 제공되며, 여기서 상기 조성물은 바람직하게는 건유 기간의 시행 시에 유방 내 경로에 의해 낙농 반추동물에 게 투여된다.

다른 양태에서, 낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키는 방법이 제공되며, 여기서 카베르골린을 포함하는 수 의학 적 조성물은 바람직하게는 건유 기간의 시행 시에, 유방 내 경로에 의해 상기 반추동물에게 치료학적 유효량 으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

도 1: D2 내지 D9의 아침 착유에서 우유 생산 (L) - D4 저녁 착유에서 카베르골린 치료 (화살표). 군의 평균.

도 2: 치료일 D0 내지 치료 후 D9의 유두 사이 둘레 (cm). 군당 평균. (대조군: 상부 곡선; 치료된 소: 하부 곡 선)

도 3: 치료일 D0 내지 치료 후 D9 (+216시간)의 델타 유두 사이 둘레 (ITP)(cm). 군당 평균. (대조군: 상부 곡 선; 치료된 소: 하부 곡선)

도 4: 카베르골린의 유방 내 투여의 평균 및 표준편차 혈장 농도(pg/mL) - 시간(시간) 프로파일

도 5: 카베르골린의 근육 내 투여의 평균 및 표준편차 혈장 농도(pg/mL) - 시간(시간) 프로파일 (비교 연구)

도 6a 및 6b: 평균(표준편차) 혈중 Ca 농도 (mmol/L)(그래프 A: 대조군 "ctrl" 소 대 카베르골린 IMM 치료된 "cab IMM" 소) 및 시간(시간)에 대한 기준선(0시간) 치료 전에 대한 차이 (그래프 B: 대조군 "ctrl" 소 대 카베 르골린 IMM 치료된 "cab IMM" 소).

도 7: 상이한 연구 간의 시간에 따른 평균 혈중 Ca 농도의 비교: IMM 연구(상부 곡선) 및 IM 연구 (2개의 하부 곡선, IM 연구 1 및 2로 명명됨).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

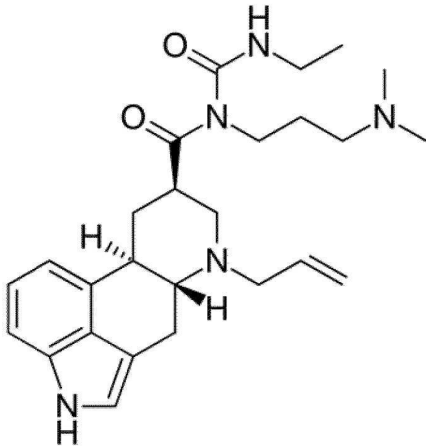
문구 "건유 기간"은 수유 기간의 마지막 착유와 후속 수유 기간의 후속 수유 사이의 시간의 기간을 포함하며, 이는 일반적으로 출산 시 시작된다. 건유 기간은 일반적으로 젖소에서 약 2개월, 보다 구체적으로는 56 내지 70 일 지속된다.

본 발명의 조건에서, 용어 "마지막 착유", "건유" 또는 "착유 중단"은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이들은 건유 기간의 시행 시기에 해당한다.

본 발명은 우유 생산을 감소시키는데 사용하기 위한 카베르골린을 포함하는 수의학 적 조성물에 관한 것으로, 여

기서 상기 조성물은 바람직하게는 건유 기간의 시행 시 낙농 반추동물에게 유방 내 경로를 통해 투여된다.

- [0021] 본 발명은 또한 우유 생산을 감소시키는 데 사용하기 위해, 바람직하게는 건유 기간의 시행 시 단일 치료 및/또는 반복 치료로 유방 내 경로를 통해 투여되는 카베르골린을 포함하는 수의학적 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명에 따라 사용되는 조성물은 또한 우유 생산을 감소시키고, 반추동물의 유방 퇴축을 유도하여 이에 의해 유방 내 감염 또는 염증을 회피할 수 있게 한다.
- [0023] 또한, 본 발명의 조성물의 이러한 유방 내 투여는 반추동물에서 카베르골린의 생체이용률을 개선하여, 근육 내 투여와 비교할 때 더 낮은 용량의 카베르골린의 투여를 가능하게 하면서, 유사한 결과 및/또는 효능을 얻거나, 또는 근육 내 투여에 의해 카베르골린의 용량과 유사한 카베르골린의 용량의 투여를 가능하게 하면서 더 높은 결과 및/또는 효능을 얻게 한다는 것에 주목하는 것이 흥미롭다.
- [0024] 또한, 본 발명자들은 놀랍게도 유방 내 경로를 통해 투여된 카베르골린을 포함하는 수의학적 조성물이 또한 IM 경로에 의해 투여될 때 카베르골린과 비교하여 건유 기간 동안, 특히 착유 중단 후 첫 24시간 내에 반추동물에서 저칼슘혈증을 예방하거나 감소시킬 수 있음을 알아냈다.
- [0025] 상기 조성물이 건유 기간의 시행시 반추동물에게 유방 내 투여되는 경우, 이들은 반추동물에서 혈중 칼슘 농도를 2.1 mmol/l 이상 또는 바람직하게는 2.2 mmol/l 이상으로, 심지어 임의의 특정 식이 없이도 및 보다 구체적으로, 심지어 반추동물에서 만족스러운 혈중 칼슘 농도를 유지하는 것을 목적으로 하는 임의의 식이 요법 (예컨대, 적당한 양의 마그네슘이 있는 식이 및 DCAD를 제공하기 위해 이러한 식이를 균형화함) 없이도 유지할 수 있게 한다. 따라서, 본 발명에 따라 사용된 조성물은 특히 건유 후 첫 24시간 내에, 즉 IM 경로에 의해 카베르골린을 사용하는 경우 저칼슘혈증의 발병 위험이 높을 때 저칼슘혈증을 예방하거나 또는 저칼슘혈증의 발병 위험을 줄인다.
- [0026] 본 발명은 또한 반추동물에게 수의학적 조성물의 유효한 치료 요법에 따른 유방 내 투여를 포함하는, 바람직하게는 건유 기간의 시행시에 낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0027] 바람직하게는, 상기 수의학적 조성물은 젖소에게 투여된다.
- [0028] 본 발명에 따른 사용을 위한 수의학적 조성물은, 보다 구체적으로는 마지막 착유 후 건유 시에 유방 내 투여된다. 특정 구현예에서, 수의학적 조성물은 바람직하게는 마지막 착유 후 및 보다 바람직하게는 마지막 착유 후 첫 5 시간, 첫 4 시간 또는 첫 2 시간 내에, 바람직하게는 마지막 착유 후 첫 30 분 (예컨대 15 내지 20 분) 내에 유방 내 투여된다.
- [0029] 본 발명에 따른 수의학적 조성물 및 방법은, 이들의 용도가 젖 충혈을 유도하지 않고, 유선에서 우유 생산의 신속한 중단을 허용하는 시행이 간단하기 때문에 농가에게 매력적이다. 이들은 또한 IM 경로에 의해 카베르골린을 사용할 때와 비교하여 특정 혈중 칼슘 농도 증가-요법에 대한 걱정 없이 만족스러운 혈중 칼슘 농도를 유지할 수 있다. 본 발명의 치료는 가축 관리를 단순화시키며, 수유가 재개될 때 질환 치료 비용 면에서 절약된다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물의 투여는 건유 기간 동안 식이 프로그램의 더 양호한 관리를 가능하게 한다.
- [0030] 카베르골린은, 화학명이 *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-*N*-[(에틸아미노)카보닐]-6-(2-프로페닐)-8g-에르골린-8-카르복사마이드이고, D2 도파민 수용체에 특이적인 항-프로락틴 작용제 화합물이다. 이는 특히 특허 US 4,526,892에 기술되어 있다. 이의 화학 구조식은 하기와 같다:



[0031]

[0032]

카베르골린은 Dostinex[®] 및 Cabaser[®] 라는 명칭으로 시판되는 인간 약물의 활성 성분이다. 또한, 이는 거짓 임신의 수유가 일어나기 쉬운 암컷에 대해 Galastop[®] 이라는 명칭으로 시판되는 수의학 조성물의 기본 활성 성분이다. 이들 카베르골린-기반 조성물, Dostinex[®] 또는 Galastop[®] 중 어느 것도 유방 내 경로에 의해 투여되지 않는다.

[0033]

본 발명에 따라 투여되는 카베르골린의 유효량 또는 치료적 용량은 치료될 반추동물에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료 요법으로 불리는 투여량은 하기 실시예를 기반으로 체계적인 시험에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 당업자의 능력 내에 있다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 본 발명에 따른 유효 치료적 용량은 1 내지 50 μ g/kg, 또는 5 내지 50 μ g/kg, 바람직하게는 약 5 내지 11 μ g/kg, 및 보다 바람직하게는 약 6 내지 9 μ g/kg 이다.

[0034]

보다 바람직하게는, 유방 내 투여되는 카베르골린의 양은 낙농 반추동물당 0.25 내지 7 mg, 바람직하게는 0.3 내지 6 mg, 및 보다 구체적으로 1 내지 6 mg이다.

[0035]

보다 바람직하게는, 유방 내 투여되는 카베르골린의 양은 젖소당 2 내지 7 mg, 바람직하게는 3 내지 6 mg, 및 보다 구체적으로 5 내지 6 mg이다.

[0036]

특정 구현예에 따르면, 유방 내 투여되는 카베르골린의 양은 낙농 반추동물당, 및 바람직하게는 젖소당 2 내지 4 mg, 바람직하게는 3 내지 3.5 mg이다.

[0037]

본 발명에 따르면, 용어 "반추동물"은 예를 들어, 소(bovine), 양, 염소, 낙타 또는 소과(bovid)와 같은 초식 포유동물을 지칭한다. 본 발명에 따른 조성물은 우유-생산 (또는 낙농) 반추동물 포유동물, 바람직하게는 예컨대 젖소, 양 및 염소, 및 보다 바람직하게는 젖소에 투여된다.

[0038]

유리하게는, 본 발명의 수의학적 조성물은 반추동물의 유방 내 염증 및 유방 내 감염 (예컨대, 유방염)을 치료 및/또는 예방하기 위한 표준 치료와 함께 투여될 수 있다. 유방염의 표준 관리 또는 예방 조성물의 예는 젖용 국소 소독제, 항생제, 예컨대 페니실린, 세팔로스포린, 젠타마이신 또는 유두 봉합제(teat sealant)이다.

[0039]

이전에 언급한 바와 같이, 저칼슘혈증은, 수유가 재개될 때, 보통 분만 시간 부근에서 발생하지만, IM 경로에 의한 카베르골린의 투여 후 우유-생산 반추동물의 건유 후, 특히 첫 48시간 내에, 및 보다 빈번하게는 첫 24시간 내에 또 다른 기간에 발생할 수 있는 일시적인 혈중 칼슘 결핍에 의해 유발된다. 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 낙농 반추동물에서 저칼슘혈증을 예방 및/또는 감소시키는 것은 반추동물이 2.1 mmol/L, 바람직하게는 2.2 mmol/L 이상의 만족스러운 혈중 칼슘 농도를 나타내거나 달성하는 치료를 지칭한다.

[0040]

수의학적 조성물은 유방 내 경로에 의해 투여된다. 이를 위해, 수의학적 조성물은 주입, 이식, 주사, 또는 이들의 조합을 통한 조성물의 도입에 의해 유선의 하나 이상의 분방(quarter)으로 투여된다. 투여는 일반적으로 유방 내 주입에 의해 유두관을 통해 수행된다. 이식은 고체, 페이스트, 겔, 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 본원에 기술된 주입 또는 주사는 블루스 주사 또는 지속 주입에 의한 것일 수 있다. 주사용 제형은 단위 제형, 예를 들어 앰플 또는 임의로 보존제가 첨가된 다중 용량 용기 내에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전일 수 있다.

[0041]

바람직하게는, 조성물은 반추동물의 유선의 하나 이상, 바람직하게는 모든 분방에 투여된다. 예를 들어, 젖소에

서, 이는 젖의 1, 2, 3 또는 4개의 분방, 바람직하게는 4개의 분방 모두로 투여된다.

[0042] 사용되는 조성물의 제형에 따라, 이들은 유방 내 투여를 위한 액체 또는 고체 제형의 제조를 위해 약국에서 통상적으로 사용되는 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0043] 또한, 본 발명에 따른 조성물은 제형의 유형에 따라, 용매, 활택제(glidant), 윤활제 및 락토오스, 셀룰로오스 또는 전분과 같은 적합한 질량의 임의의 부형제를 포함할 수 있다. 윤활제로서 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, L-류신 또는, 예를 들어 글리세롤 트리베헤네이트가 사용될 수 있다. 봉해제로는 소듐 카르복시메틸아미돈, 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 가교된 폴리비닐피롤리돈이 사용될 수 있다. 활택제로서, 순수 실리카 또는 콜로이드 이산화규소가 사용될 수 있다. 고체 경구 형태는 코팅으로 덮인 정제 형태일 수 있다.

[0044] 주사제는 유효 치료량의 상기에서 기술된 적어도 하나의 항-프로락틴 화합물을 용매, pH 조절제, 완충제, 현탁 화제, 가용화제, 안정화제, 등장화제 및/또는 보존제와 혼합하고, 통상의 방법에 따라 피하 주사 또는 근육 주사로 혼합물을 변형시킴으로써 제조된다. 용매로서, 디메틸설폭사이드(DMSO), 유성 용매, 예컨대 중쇄트리글리세리드 (medium-chain triglyceride), 또는 카프르산, 카프릴산 및 트리글리세리드의 혼합물, 예컨대 Mygliol[®] 812라는 명칭으로 시판되는 것이 언급될 수 있다. 필요에 따라, 주사제를 통상의 방법에 따라 동결건조할 수 있다. 현탁화제의 예는 메틸 셀룰로오스, 폴리소르베이트 80, 히드록시에틸셀룰로오스, 잔탄 검, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트를 포함한다. 가용화제의 예는 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리소르베이트 80, 니코틴아미드, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 마크로골 및 피마자유 지방산 에틸 에스테르를 포함한다. 또한, 안정화제는 소듐 아황산염, 소듐 금속 아황산염 및 에테르를 포함하고, 보존제는 메틸 p-히드록시벤조에이트, 에틸 p-히드록시벤조에이트, 소르브산, 벤질 알코올, 페놀, 크레졸 및 클로로크레졸을 포함한다. 등장화제의 예는 만니톨이다.

[0045] 또한, 본 발명은 수의학적 사용을 위한 키트, 보다 특히 낙농 반추동물의 우유 생산을 감소시키기 위한 키트에 관한 것이다. 본 발명에 따른 키트는 반추동물에게 유방 내 투여를 위한, 상기 기술한 바와 같은 유효 치료량의 카베르골린을 포함하는 임의의 멸균 패키징을 위한 적어도 하나의 구획(compartment)을 포함한다. 키트는 또한 유방 내 경로에 의한 조성물의 투여를 가능하게 하는 수단 및/또는 본 발명에 따른 수의학적 조성물 또는 약물의 투여 방식 및 시간에 관한 지침을 포함할 수 있다.

[0046] 상기 조성물의 조성 및 용도에 대해 상기에 기술된 모든 구현에는 또한 본 발명의 키트 및 방법에 적용된다.

[0047] 본원의 하기에 실시예가 기술되어 있다. 이러한 실시예들은 예시적이며 결코 제한하려는 것이 아니다.

[0048] 실시예

[0049] 실시예 1: 젖소에서의 우유 생산에 대한 유방 내 (IMM) 경로에 의한 카베르골린 효과 (착유 지속 조건)

[0050] 카베르골린 조성물은 디메틸 설폭사이드 및 중쇄 트리글리세리드를 부형제로서 포함하는 용액이다. 이는 Velactis[™] (카베르골린 1.12mg/mL) 라 불리는 생성물에 해당한다.

[0051] 5마리의 프라임'홀스타인 (Prim'holstein) 젖소는 하기의 특징을 가지고 연구에 포함되었다:

- 다출산: 출산수 2 내지 4
- 일일 우유 생산량 (L): 17.4 +/- 2.8
- 우유 일수 (일): 251 +/- 51
- 체중 (kg): 686 +/- 29

[0052]

[0053] 카베르골린을 상기 기술된 바와 같이 유성 용액으로서 투여하였고, 유방 내 캐눌러(cannula)는 유두관 내로 삽입되고 용액을 함유하는 주사기의 팁에 맞춰진다. 10 mL의 부피를 각 분방의 젖통 내로 직접적으로 침착시켰다. Velactis[™] (카베르골린 1.12mg/mL)을 시험 용량에 따라 투여 직전에 이의 부형제로 희석하였다.

[0054] 소를 하루 두 번, 아침 및 저녁, 오전 07시 및 오후 05시 부근에 각각 착유하였다.

[0055] 우유 생산(아침 착유)을 치료 전(기준선) 및 치료 후 일수 동안 측정하였다. DO 연구에서는, 3/5마리의 젖소는 부형제로만 치료하였고, 부형제가 우유 생산에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[0056] 5마리의 소를 4개의 분방 모두에 1.34 mg/ 분방의 용량(총 용량 5.4 mg/소, kg 체중에 따라 표현했을 때 ~7.5 μ

g/kg에 해당함)으로 저녁 착유(D4) 후, 즉 착유 종료 후 15 내지 20분에 치료하였다.

[0057] 5마리의 소 모두 다음날 아침 착유(D5)에서 평균 -6 L 의 우유 생산 급감을 나타내어, 우유 생산 기준선 값(D2 내지 D4)에 비해 평균 감소율이 -54% (표준편차=10, 최소-38%, 최대-62%)로 나타났다. 그런 다음, 우유 생산은 다음날 (기준선의 약 -15%, 치료 3일 후)에 걸쳐 점진적으로 다시 증가하였고, 도 1을 참조한다.

[0058] IMM 경로에 의해 얻어진 이러한 결과는 이전에 수행된 다른 연구로부터 얻어진 IM(근육 내) 경로에 의해 얻어진 결과와 유리하게 비교된다. 본 선행 연구에서는, 우유 생산 감소에 대한 카베르골린의 용량-효과 관계를 확립하기 위해, 상이한 IM 용량을 시험하였다. 얻어진 결과는 하기와 같다:

[0059] 표 1 (비교 결과)

연구 (Velactis™, IM 경로 유성 용액 1.12mg/mL)

시험된 용량 (μg/kg) (N/군 = 6)	우유 생산 감소 (%) 평균 (표준편차) [최소, 최대]
0	-4 (6) [+2, -16]
1.33	-19 (36) [+2, -77]
4	-35 (31) [+2, -83]
12	-53 (34) [+9, -87]

[0060]

[0061] 7.5 μg/kg의 IM 용량으로 용량-효과 관계를 외삽하여, -43%의 우유 생산 감소에 대한 예측된 효과를 제공하였다. 이러한 결과는 음성 대조군 소에 대한 치료에서 약 -40%의 우유 생산의 감소가 발견되었던 또 다른 연구(현장-대조 연구, n=106)에 의해 확인되었다.

[0062] 따라서, 4개의 분방 모두에 1.34mg/분방의 용량으로 IMM 경로에 의해 투여된 카베르골린은 Velactis™에 대해 등록된 용량인 IM 경로에 의해 투여된 5.6mg/소 (즉, ~7.5 μg/kg)의 유사한 총 용량에 비해 우유 생산 감소에 더 양호한 효과를 나타낸다고 결론지어진다. 이러한 더 양호한 효과는 더 높은 IM 용량의 카베르골린 (12 μg/kg)에서 관찰된 효과와 유사하였다. 그러나, IM 경로에 의한 이러한 높은 용량 (12 μg/kg)은 반추동물에서는 실제로 사용되지 않는다. 이러한 결론은 또한 전신 카베르골린 노출과 관련된 우유 생산 감소에 대한 효과 비례를 나타내는, 하기 상세히 설명된 연구에서 얻어진 약동학 결과에 의해 뒷받침된다 (실시예 2.2 참조). 또한, IMM 경로에 의해 얻어진 우유 생산 감소는 IM 경로를 갖는 것에 비해 표준편차, 최소 및 최대 값이 덜 분산되었기 때문에, 보다 신뢰가능하고 재현가능한 것으로 나타났다.

[0063] 실시예 2. IMM 경로에 의한 카베르골린의 약동학, 및 젖소에서의 건유 시 젖 충혈 및 혈중 칼슘 농도에 대한 영향.

10마리의 젖소 (9마리의 프라임'홀스타인 및 1마리의 브라운 스위스(Brown Swiss))가 본 연구에 포함되었다. 소들은 2개의 군에 할당되었다:

- 음성 대조군 (n=5): 건유 D0에서 치료하지 않음.
 - 실험군 (n=5) 건유 D0에서 카베르골린 IMM 치료,
- 마지막 착유 후 (모든 4개의 분방에 1.34mg/분방 - 실시예 1에서와 동일한 방식)

동물 특징은 하기와 같다:	대조군	카베르골린
- 다출산	출산 수 3 내지 5	출산 수 2 내지 3
- 일일 우유 생산량 (L):	17.2+/-1.3	17.6+/-2.1
- 우유 일수 (일):	242+/-47	229+/-38
- 체중 (kg):	728+/-31	689+/-69

[0064]

[0065] D0 건유 이전 및 이후 3주 내에 먹이 제한을 두지 않았다. 동물은 연구 내내 물 및 건초에 자유롭게 접근하였다. 각 소는 D0 건유까지 7kg/일의 젖소용 무항생제 농축물 먹이를 제공받았다. 건유 후, 각 소는 7kg/일의 성장하는 소용 무항생제 농축물을 제공받았다. 농축물의 조성은 하기와 같다:

표 2

먹이 명칭	Rumis L Pak (EVIALIS®) 젖소용 농축물 먹이	Patural Argent (EVIALIS®) 성장하는 소용 농축물 먹이
조 단백질	18.0 %	18.0 %
조 셀룰로오스	13.0 %	13.0 %
조 회분	5.9 %	7.0 %
조 지방	4.5 %	3.0 %
소듐	0.30 %	0.28 %
칼슘	0.7 %	1.0 %
인	0.65 %	0.5 %
우유 사료 단위 (UFL)	0.95	0.90

DO 건유에서, 갑작스러운 착유 중단이 수행되었다.

유두 사이 둘레 (ITP)는 젖 부피 및 충혈의 대용물로서 간주되고, 젖 치료 전, 착유 전 및 착유 후 둘 모두, 및 치료 후 9일까지 고르게 측정하였다.

혈액을 수집하고, 카베르골린 및 칼슘 농도를 상이한 시점에서 평가하였다: 카베르골린의 경우 치료 전 및 치료 후 6일까지 및 칼슘의 경우 치료 후 3일까지.

2.1 ITP 에 대한 효과 (젖 충혈):

치료된 소의 ITP는 치료 후 첫 48시간 동안 대조군보다 덜 증가하였고, 도 2에 예시된 바와 같이, 건유 후 추적 동안 대조군보다 항상 더 낮았다.

결과는 또한 도 3에 예시된 바와 같이 ITP의 차이(Δ ITP)로서 표현될 때, 즉 건유 후 각 시점에서의 ITP 값으로부터 DO에서 착유 후 ITP 값을 감산함으로써 계산될 때 증명적이다.

IMM 경로에 의해 얻어진 이러한 델타 ITP 결과는 IM 경로에 의한 것과 동일한 효능 범위에 있거나, 다소 더 양호하다.

IM 경로에 의한 동일한 총 용량을 사용하는 다른 연구에서 및 유사한 실험 조건 하에서, 얻어진 델타 ITP 결과는 하기와 같이 IMM 결과와 비교될 수 있다:

표 3

군		치료 전 착유 전/후 평균 Δ ITP	치료 후 +24시간에서 평균 Δ ITP
IMM 연구	카베르골린 (n=5)	13.1 cm	8.3 cm
	대조군 (n=5)	12.7 cm	14.8 cm
IM 연구	카베르골린 (n=130)	10.7 cm	9.2 cm
	대조군 (n=133)	11.4 cm	15.7 cm

2.2 카베르골린 혈중 농도

5.4mg/젖의 카베르골린을 유방 내 (IMM) 투여한 후, 평균 및 표준편차 혈장 농도 - 카베르골린의 시간 프로파일은 도 4에 나타난 바와 같다.

비교 연구에서, 동등한 용량 (5.6 mg/소)으로 근육 내 경로로 투여된 카베르골린 (Velactis™, 1.12mg/ml)은 도

5 (비교 연구)에 도시된 혈장 농도 시간-프로파일을 나타내었다.

두 연구 모두로부터의 약동학 파라미터가 하기 표에서 비교된다:

표 4

PK 파라미터 평균 (표준편차)	IMM 경로 (n=5) (표준편차)	IM 경로 (n=6) (표준편차)
Cmax (pg/ml)	114 (33)	150 (22)
Tmax (시간)	8.4 (8.8)	3.0 (0)
AUC _{0-inf} (pg*h/ml)	4746 (1423)	2488 (257)
MRT (시간)	36.3 (7.1)	22.7 (3.6)

AUC_{0-inf}: 시간 0 내지 무한대의 혈장 약물 농도 대 시간 곡선 아래의 면적;

Cmax: 약물의 관찰된 최대 농도

Tmax: Cmax가 관찰되는 시간

MRT: 혈장 구획 내 약물의 평균 체류 시간

Sd: 표준편차

5.4 mg/소의 동등한 용량 (~7.5 µg/kg)에서 혈중 카베르골린 생체이용률은 약 1.9의 비율 AUC_{IMM 경로}/AUC_{IM 경로}에 의해 평가된 바와 같이, IM 경로에 의한 것보다 IMM 경로에 의한 것이 더 높다고 결론지을 수 있다.

흥미롭게도, 실시예 1에 기술된 바와 같은 용량-효과 연구에서, AUC_{0-inf}은 하기와 같았다:

표 5 (비교)

(Velactis™, IM 경로 유성 용액 1.12mg/mL):

시험된 용량 (µg/kg)	AUC _{0-inf} (pg*h/ml)
(N/군 = 6)	평균 (표준편차)
0	/
1.33	243 (83)
4	1095 (422)
12	4999 (967)

이러한 PK 결과는 함께 카베르골린 용량 (1.33 내지 12 µg/kg 범위)과 이들의 AUC 사이의, 결과적으로 AUC와 우유 생산 감소에 대한 카베르골린 효과 사이의 양호한 선형 비례성을 나타냈다. 또한, IMM 경로에 의한 7 내지 8 µg/kg의 용량 노출은 IM 경로에 의한 12 µg/kg의 용량의 노출과 동등함을 나타내었으며, 7 내지 8 µg/kg의 IM 경로에 비해 더 양호하게 관찰된 효과를 설명하였다.

IMM 경로는 비경구 경로 (IM)에 비해 카베르골린 효능을 개선하는 방법을 나타낸다는 결론을 내렸다.

2.3 혈중 칼슘 농도

대조군 소와 비교하여 (즉, 카베르골린 치료 없이, 동물 특징, 실시예 2 참조), 카베르골린 IMM 경로에 의해 치료된 소는 혈중 칼슘 농도의 단지 약간의 감소 (평균적으로 -0.2 mmol/L)를 나타내었고, 단지 +6 시간 시점에서 제한되었다. 시점 이전(+3시간) 및 이후(+12시간, +24시간 및 이후)에는 감소가 관찰되지 않았다.

도 6은 두 군 모두에서 혈중 칼슘 농도의 시간적 변화를 예시한다. 이러한 결과는 동일한 총 투여량 (5.6 mg/소)에서 IM 경로 카베르골린 치료 후 혈중 칼슘 농도와 비교할 때 놀랍고, 또한 IMM 경로는 상기 설명된 바와 같이 IM 경로보다 더 높은 전신 노출을 나타냈다 (실시예 2.2).

IM 경로에 의한 5.6mg/소 카베르골린의 용량을 사용하여 이전에 수행된 연구로부터, 혈중 칼슘의 보다 중요한

감소가 시간 및 정도에서 관찰되었다. 상기 연구는 음성 대조군과 비교하여 수행되었고, 혈중 칼슘 감소는 모니터링되었고 잘 식별되었다: 칼슘 감소는 치료 후 2 내지 3시간, 최대 6 내지 12시간 및 24시간 후 정상으로 돌아오자마자 관찰되었다.

[0099] 도 7은 상기 상세히 설명된 바와 같은 IMM 연구(상부 곡선)와 IM 연구(도 7의 범례에서 IM 연구 1 및 2로 명명된 2개의 하부 곡선) 사이의 시간에 따른 치료 전 기준선 값에 대한 평균 혈중 칼슘의 차이를 예시한다:

[0100] IM 연구 1 및 2와 비교할 때, 실시예 2의 연구에서, 식품에 의해 공급되는 칼슘의 양이 더 적음에도 불구하고, 혈중 칼슘 농도의 더 적은 감소에 관한 이점이 얻어졌음을 주목하는 것이 중요하다. 이러한 마지막 2개의 IM 연구에서, 150 g의 칼슘/일/소를 전체 또는 부분 혼합 배급을 통해 제공하였으며, 반면 실시예 2의 IMM 연구에서는 단지 50 g의 칼슘을 농축물을 통해 (0.7%의 Ca에서 7 kg/일/소) 제공하였고 나머지 부분은 건초를 통해 자유롭게 (ad libidum) 제공하였다. 건초에 의해 제공된 Ca의 정확한 양은 알려지지 않았지만, 이는 확실히 2개의 IM 연구에서보다 적었는데, 왜냐하면,

[0101] i) 건초의 칼슘 함량은 일반적으로 농축물보다 낮고, 보통 약 0.3%이다

[0102] ii) 실제 건초 건조 물질 섭취량은 실시예 2에 포함된 소에 대해 약 13 내지 15 kg으로 추정될 수 있다

[0103] 제공된 칼슘의 양은 실시예 2에서 약 100 g/일/소 정도로 대략적으로 추정될 수 있으므로, 2개의 IM 연구(도 7에서 IM 연구 1 및 2로 명명된 2개의 하부 곡선)에서와 같이 150 g의 칼슘보다 분명히 적다.

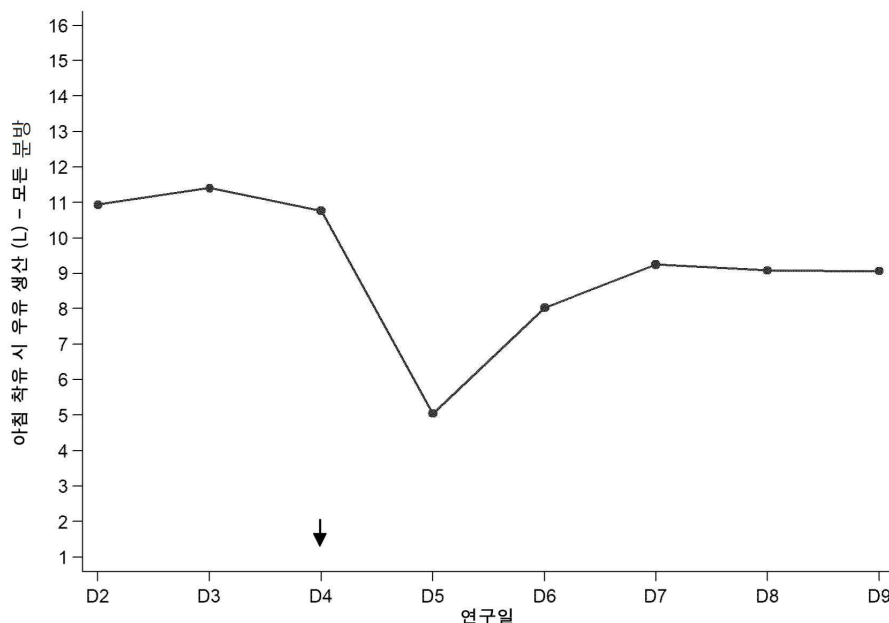
[0104] IMM 경로에 의한 카베르골린 사용은 동일한 투여량에서, 및 심지어 식품에서 제공하기 위한 덜 엄격한 칼슘 권장량의 조건에서 IM 경로에 비해 젖소에서의 칼슘 항상성을 덜 교란하는 놀라운 능력을 갖는다.

[0105] 따라서, IMM 경로에 의한 카베르골린 사용은 카베르골린 치료와 관련된 임의의 저칼슘혈증으로 인한 소 기립불능의 위험에 관한 더 양호한 안전성 프로파일을 갖는 한편, 젖소의 건유에 대한 IM 경로 (투여되도록 선택된 IMM 용량에 따라)와 비교할 때 동일하거나 더 양호한 효능을 유지한다.

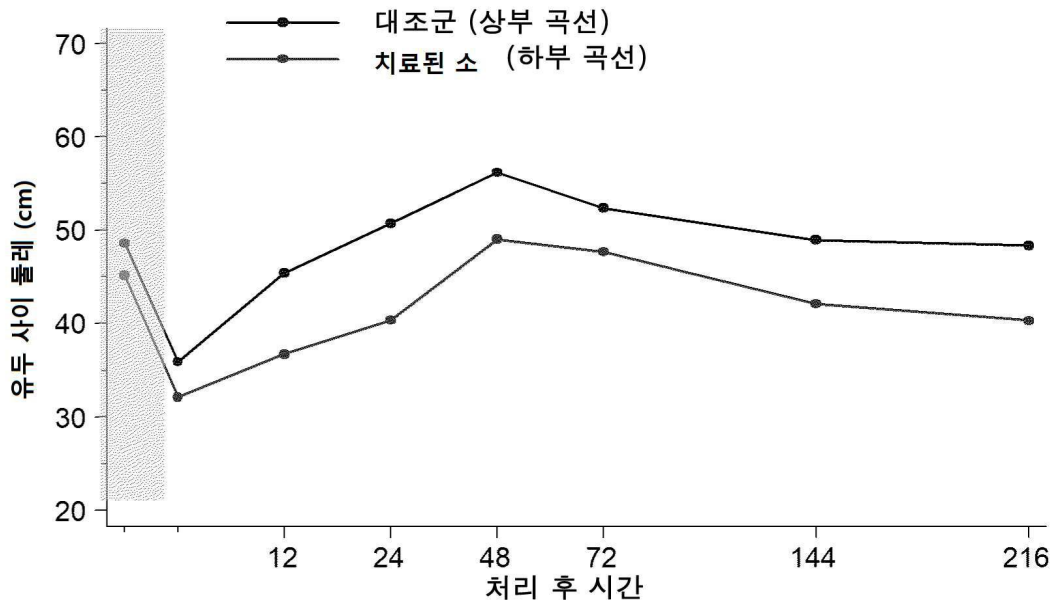
[0106] 결론적으로, IMM 경로는 이러한 적응증에 대한 알려진 IM 경로와 비교하여 젖소에서 건유에 대한 카베르골린의 안전성 및 효능을 개선하기 위한 방법이다. IMM 카베르골린 투여는 IM 경로에 의한 것보다 더 효율적으로 우유 생산이 감소되게 할 수 있으며, 이는 더 높은 혈중 카베르골린 생체이용률에 의해 설명된다. IMM 카베르골린 투여는 또한 건유 기간 동안, 및 보다 구체적으로 건유 직후 (특히 마지막 착유 후 첫 24시간 이내) 반추동물이 저칼슘혈증을 예방할 수 있게 한다.

도면

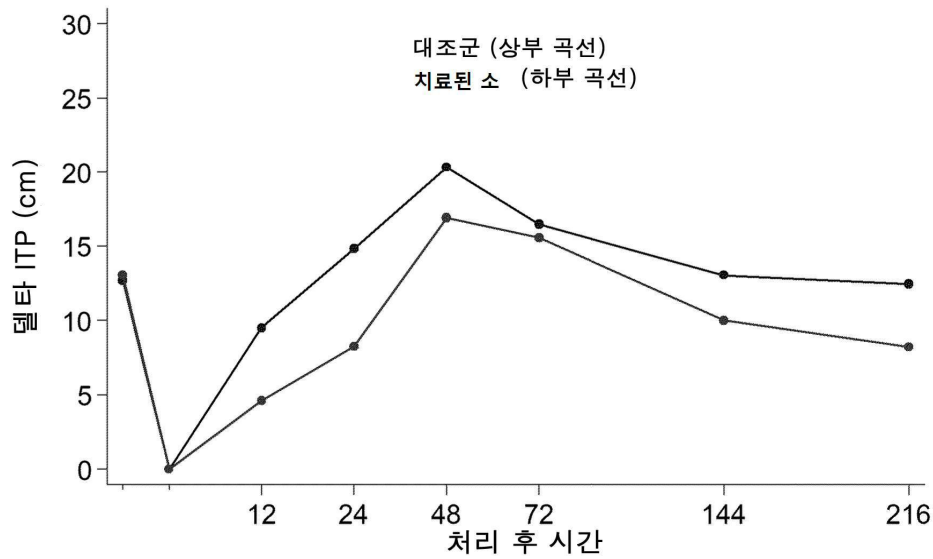
도면1



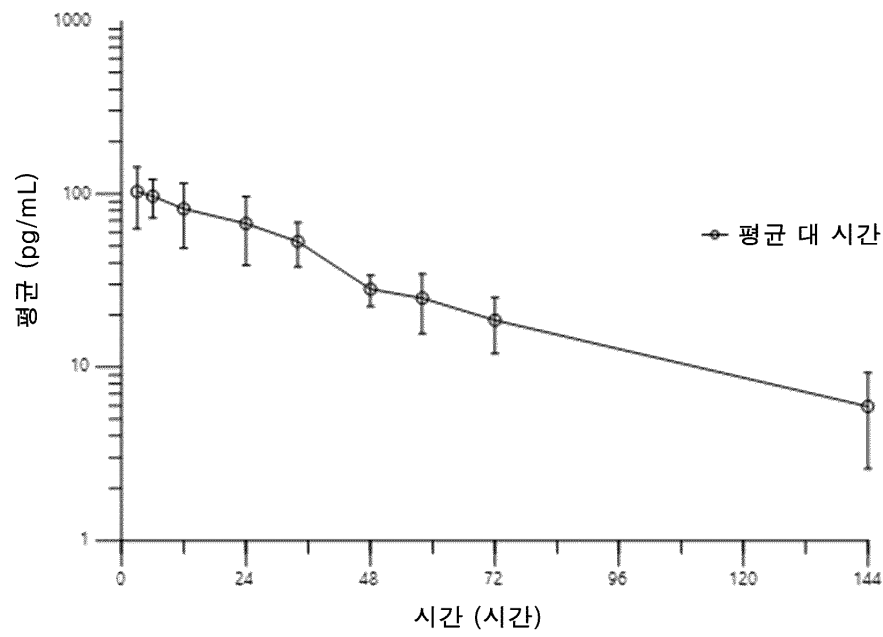
도면2



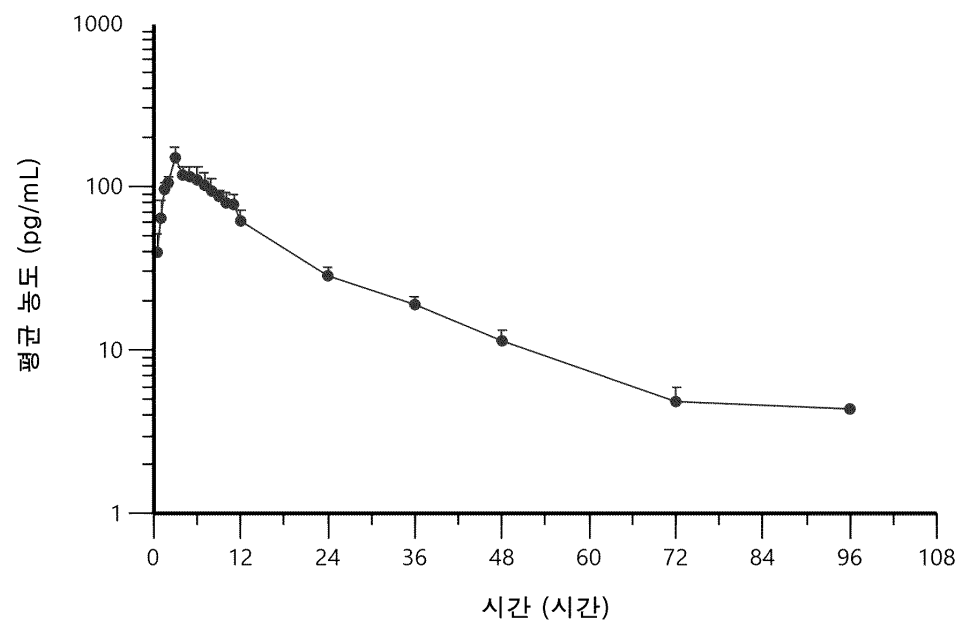
도면3



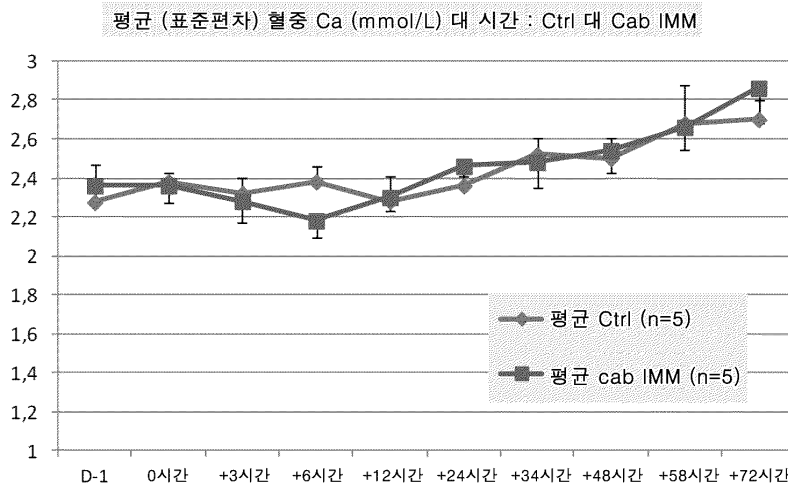
도면4



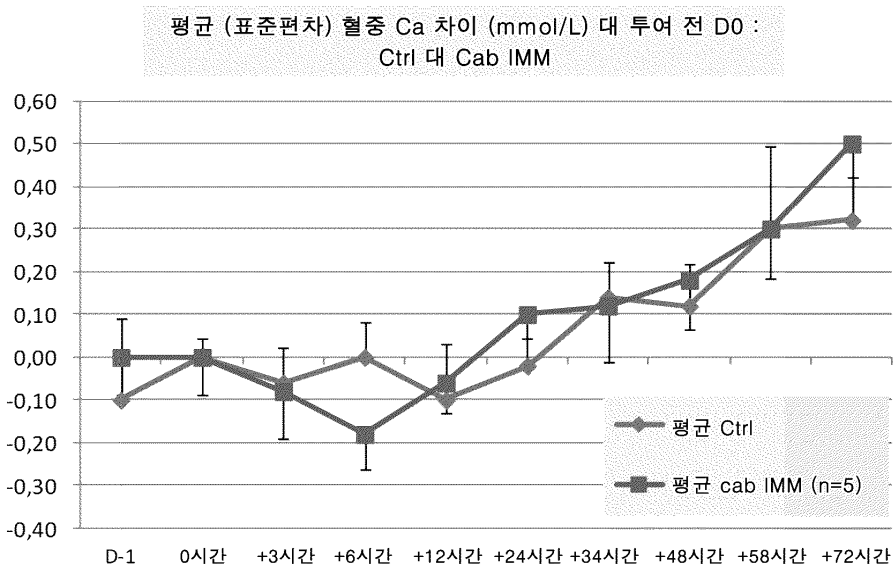
도면5



도면6a



도면6b



도면7

투여 전 대비 평균 (표준오차) 혈중 Ca (mmol/L) 차이 : IMM 대 IM 경로

