

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0132558

(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 3/14* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/48 (2013.01)*A23K 20/137* (2016.05)

(21) 출원번호 10-2022-7028049

(22) 출원일자(국제) 2021년01월26일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년08월12일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/051767

(87) 국제공개번호 WO 2021/151898

국제공개일자 2021년08월05일

(30) 우선권주장

20305067.9 2020년01월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

세바 상뜨 아니말르

프랑스 33500 리부르네 아브뉴 드 라 발라스띠에르 10

(72) 발명자

드폴랑드르 오드리

프랑스, 33500 리부르네, 아브뉴 드 라 발라스띠에르, 10, 씨/오 세바 상뜨 아니말르

이사카 나오미

프랑스, 33500 리부르네, 아브뉴 드 라 발라스띠에르, 10, 씨/오 세바 상뜨 아니말르

베르템 티에리

프랑스, 33500 리부르네, 아브뉴 드 라 발라스띠에르, 10, 씨/오 세바 상뜨 아니말르

(74) 대리인

특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **유열의 치료를 위한 낙농 반추동물용 수의학적 조성물****(57) 요약**

본 발명은 수의학적 조성물, 낙농 반추동물에서 건유기 동안 상기 조성물을 투여하는 것에 의해 산후 저칼슘혈증을 예방하기 위한 키트 및 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A23K 50/10 (2016.05)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 3/14 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

낙농 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 예방하는 데 사용하기 위한 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물로서, 상기 조성물은 상기 낙농 반추동물에게 건유기 동안, 바람직하게는 젖말립 시 투여되는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 낙농 반추동물에서 유열(milk fever) 발생 위험을 감소 또는 해소시키기 위한, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 1회 및/또는 수회, 바람직하게는 1회 투여되는, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 마지막 착유 후에 투여되는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 마지막 착유 후 처음 5시간 또는 처음 4시간 이내에, 바람직하게는 마지막 착유 후 처음 30분 이내(예컨대, 15 내지 20분)에 투여되는, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 1 내지 50 μ g/kg, 또는 5 내지 11 μ g/kg, 더 바람직하게는 약 6 내지 9 μ g/kg의 용량으로 투여되는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여되는 카버골린의 양은 낙농 반추동물당 0.25 내지 7mg, 바람직하게는 0.3 내지 6mg, 더 구체적으로는 1 내지 6mg인, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여되는 카버골린의 양은 젖소당 2 내지 7mg, 바람직하게는 3 내지 6mg, 더 구체적으로는 5 내지 6mg인, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반추동물은 소, 양, 염소, 낙타과 또는 숫과로부터 선택된 초식성 포유류인, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반추동물은 유즙을 생산하는 반추동물 포유류, 바람직하게는 젖소, 양 또는 염소, 더 바람직하게는 젖소인, 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 특히 출산 후 다음 12 내지 24시간 이내에 산후 저칼슘혈증이 발생될 위험을 감소 또는 해소시키는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 유선내 또는 바람직하게는 근육내로 투여되는, 조성물.

청구항 13

낙농 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 수의학적 조성물을 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 수의학적 조성물 및 건유기 동안 상기 조성물을 투여하는 것에 의한 산후 저칼슘혈증의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 수의학적 조성물 및 치료 방법은 후속 수유 동안 반추동물의 유즙-생산 능력 및/또는 유즙 품질에 영향을 미치지 않는다.

배경 기술

[0002] 낙농 반추동물에서, 수유는 일반적으로 5 내지 20개월 동안 지속된다. 젖소에서, 이는 가장 흔하게는 10개월이다. 이 수유 기간 후에, 착유는 일반적으로 갑자기 중단되며, 낙농 반추동물은 후속 수유가 시작될 때인 새끼 생산(calving)까지 더 이상 유즙을 생산하지 않아야 한다. 착유 중단과 후속 수유 사이의 이 기간(후자는 일반적으로 출산임(또는 소에 대해서는 새끼 생산))은 건유기로 알려져 있고, 일반적으로 젖소에서 약 2개월(즉, 56 내지 70일)로 설정된다.

[0003] 후속 수유 동안 최적의 유즙 생산을 보장하기 위해 건유기가 필요하지만, 이 건유기는 더 이상 유즙을 생산하지 않는 동물의 생리학적 요구에 적합하도록 몇 가지의 식이 변화 및 전환이 필요하다. 이들 식이 변화는 반추동물에서의 수많은 생리학적 붕괴 및 스트레스, 예컨대, 소화 세균총 균형의 붕괴, 반추위 크기 및 반추위 점막 용모의 변화에 따른 위 용량 및 흡수의 감소를 야기한다. 최종적으로, 이런 건유기는 수유기 동안 관찰된 것과 매우 상이한 반추동물에서의 대사를 야기한다. 따라서, 출산 후 수유 재개 동안에, 반추동물은 에너지 부족을 초래하는 대사 조절불량 상태가 되는 반면, 유즙 생산에 대한 요구는 다시 최대치가 된다.

[0004] 수유가 개시되고 유즙 생산이 계속되면, 유즙 합성을 지원하기 위해 영양소에 대한 요구가 증가되기 때문에 젖소에서 엄청난 적응이 일어난다. 초유 및 이후의 유즙 합성을 위한 에너지 및 아미노산에 대한 증가된 요구 이외에도, 칼슘에 대한 요구가 새끼 생산 전에 젖소가 필요로 하는 것보다 2 내지 3배 증가된다. 새끼 생산 직전에, 젖소는 태아에 8 내지 10g/d의 칼슘을 축적시키지만, 새끼를 낳으면, 20 내지 30g/d가 초유 및 유즙으로 분비된다. 따라서, 칼슘에 대한 증가된 요구를 지원하기 위해 대사 적응이 일어나야 한다. 이들이 충분히 빨리 또는 충분한 양으로 일어나지 않으면, 혈액 중 칼슘 농도는 임계 역치 미만으로 떨어지고, 임상 및 무증상(subclinical) 저칼슘혈증, 또는 유열(milk fever)이 생길 수 있다.

[0005] 칼슘은 골격 조직 및 평활근, 및 위장 운동성 및 골격근 강도를 비롯한 신경 기능에 필수적이다. 혈중 칼슘의 가장 낮은 농도는 보통 새끼 생산의 12 내지 24시간 이내에 일어나며, 건강한 소에서는 일반적으로 새끼 생산 후 2 내지 3일 이내에 회복된다. 유열로도 알려진 출산후 저칼슘혈증은 보통 출산 시 일어나는 일시적인 혈중 칼슘 결핍증에 의해 야기되고, 젖소에서 가장 통상적인 대사 장애 중 하나이다. 초기 임상 또는 전임상 증상(병기 1: 반추동물, 더 구체적으로는 소는 여전히 서 있을 수 있음)에는 흥분성, 신경질, 체중 이동 및 뒷발의 뒤틀림이 포함될 수 있다. 산후 저칼슘혈증은 낙농 반추동물, 더 구체적으로는 젖소의 불량한 진통(난산), 사산된 송아지 및 분명한 돌연사의 가장 통상적인 원인이다. 임상적 저칼슘혈증은 낙농가에 의해 젖소에서의 가장 잘 알려진 질환이며, 발생률은 대략 5%이며, 이는 때때로 20%에 이를 수 있다. 발생률은 유즙 생산 및 연속 수유가 증가함에 따라 증가된다.

[0006] 혈중 칼슘 농도는 식이 칼슘의 제어 또는 뼈로부터의 칼슘 흡수의 조절을 통해 엄격하게 조절된다. 2가지 호르몬, 즉, 부갑상선 호르몬(PTH로 알려짐) 및 1,25-다이하이드록시 비타민 D3는 이들 과정을 제어한다. 혈중 칼슘 농도가 감소됨에 따라, PTH가 분비되고, 소변 중 칼슘의 배출을 감소시키는 작용을 한다. 이 변화는 혈중 칼슘 농도를 약간만 조절하는 것을 가능하게 한다. 수유의 개시 및 유지와 같이 보다 다량의 칼슘이 필요한 경우, PTH는 뼈에서 작용하고, 칼슘은 재흡수되어, 혈액으로 방출된다. 또한, PTH는 신장에서 작용하며, 비타민 D 대사물질의 1,25-다이하이드록시 비타민 D3으로의 전환을 초래한다. 이어서, 1,25-다이하이드록시 비타민 D3은 능동수송을 통해 소장으로부터의 칼슘 흡수를 조절할 수 있다. PTH가 분비되고 이의 수용체에 효과적으로 결합하기 위해, 충분한 마그네슘 및 소량의 알칼리성 혈액 pH(대사성산증으로 알려짐)가 필요하며, 따라서 저칼슘혈증을 예방하기 위해 프리프레쉬(pre-fresh) 식단에 적절한 양의 마그네슘을 공급하고 음의(negative) 양이온-대-

음이온 차이(cation-to-anion difference: DCAD)를 제공하여 이러한 식단의 균형을 맞출 필요성을 설명한다. 그러나, 이러한 구체적 식단은 저칼슘혈증을 피하는 데 충분하지 않을 수도 있다.

[0007] 앞서 명시된 바와 같이, 일부 젖소는 임상 증상을 나타내지 않지만, 보통 새끼 생산 후 24시간 이내에 낮은 혈중 칼슘 농도를 갖는 무증상 저칼슘혈증을 경험할 수 있다. 젖소가 무증상 저칼슘혈증을 겪고 있는지의 여부를 알아보기 위한 방법은 새끼 생산 후 처음 1 내지 2일 이내에 혈액을 칼슘 농도에 대해 분석하는 것이다. 혈중 칼슘 농도가 8.8mg/dl(2.2mmol/l) 이하이지만 임상 징후를 나타내지 않는 젖소는 무증상 저칼슘혈증으로 간주된다. 우군(dairy herd)에서의 무증상 저칼슘혈증의 경제적 비용은 임상 사례 비용의 4배이며, 낙농업의 수익성에 실질적인 영향을 초래하는 것으로 추정된다.

[0008] 산후 저칼슘혈증은 신선한 젖소 건강상태, 장래의 유즙 생산 및 생식 능력에 영향을 미친다. 연구는 또한 낮은 혈중 칼슘 농도를 갖는 젖소에서 면역 기능이 손상된다는 것을 나타내었다.

[0009] 산후 저칼슘혈증의 예방은 일반적으로 프리프레쉬 또는 클로즈업(close up) 식단에 대한 수정을 통해 일어난다. 이들 변화는 칼슘을 동원하는 생리학적 시스템이 초유 및 유즙의 합성과 연관된 칼슘에 대한 증가된 수요에 대비하고 준비하는 것을 가능하게 한다. 그러나, 이러한 특정 식단은 실행이 어렵거나 산후 저칼슘혈증을 피하는 데 충분하지 않을 수도 있다.

[0010] 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 예방하는 방법에 대한 요구가 있다.

[0011] 수의학에서, 프로락틴 저해제-기반 조성물, 예컨대, Galastop[®](카버골린(cabergoline), Ceva Sante Animale)은 암캐에서의 위임신 동안 수유에 대한 치료로서 투여될 수 있다. 이들은 또한 반추동물에서의 유즙 생산 및 젖먹이기를 중단시키기 위해 처방된다. 본 출원인 명의의 W02010040765는, 특히 근육내 투여에 의해, 젖말림을 유도하고 유선 퇴화를 유도하기 위해 카버골린과 같은 항-프로락틴 도파민 수용체 작용제 화합물을 임신 기간 동안 반추동물에 투여하는 것을 기재한다. 그러나, 카버골린의 이러한 투여는 반추동물에서의 산후 저칼슘혈증을 치료 또는 예방하기 위해서는 결코 실행된 적이 없었다.

[0012] 본 출원인은 이제, 놀랍게도, 건유기 동안에 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물을 낙농 반추동물에 투여하는 것이 산후 저칼슘혈증을 치료할 수 있고, 더 구체적으로는 산후 저칼슘혈증을 예방할 수 있다는 것을 발견하였다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 낙농 반추동물의 산후 저칼슘혈증을 치료하는 데 사용하기 위한 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물에 관한 것이되, 상기 조성물은 건유기 동안, 바람직하게는 건유기 실행 시기, 즉, 젖말림 시기에 낙농 반추동물에 투여된다.

[0014] 본 발명에 따르면, 상기 조성물은 후속 수유 기간(들)에, 특히 출산 시 및 출산 후에 저칼슘혈증을 치료하기 위해, 건유기 동안, 바람직하게는 낙농 반추동물의 젖말림 시 효과적인 치료적 양으로 투여된다.

[0015] 상기 조성물은 반추동물에게 1회 및/또는 수회, 바람직하게는 1회로 투여된다.

[0016] 본 발명에 따른 수의학적 조성물의 투여는 후속 수유 동안 반추 동물의 유즙-생산 능력 및/또는 유즙 품질에 영향을 미치지 않는다.

[0017] 본 발명은 또한 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 치료하기 위한 키트에 관한 것이다.

[0018] 일 양상에서, 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 치료하기 위한 수의학적 조성물의 제조를 위한, 카버골린의 용도가 제공되되, 상기 조성물은 건유기 동안, 바람직하게는 반추동물의 젖말림 시 반추동물에게 투여된다.

[0019] 다른 양상에서, 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 치료하는 방법이 제공되되, 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물은 건유기 동안, 바람직하게는 반추동물의 젖말림 시 치료적 유효량으로 투여된다.

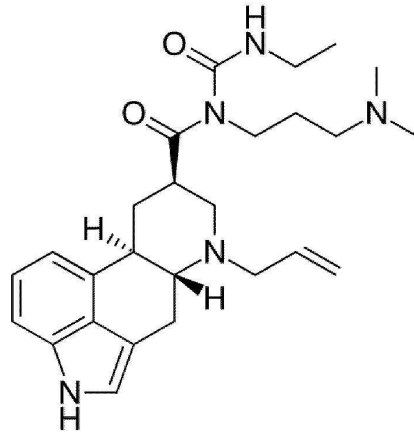
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 어구 "건유기"는 수유 기간의 마지막 착유와 일반적으로 출산 시 시작되는 후속 수유 기간의 후속 수유 사이의 기간을 포함한다. 건유기는 젖소에서 일반적으로 약 2개월, 더 구체적으로는 45일에서 70일까지 지속된다.

[0021] 본 발명과 관련하여, 용어 "마지막 착유", "젖말림" 또는 "착유 중단"은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 이들

은 건유기의 실행 시기에 상응한다.

- [0022] 용어 "산후 저칼슘혈증"과 "유열"은 상호 호환적으로 사용될 수 있고, 위에서 상세하게 설명한 바와 같이, 더 구체적으로는 출산 시, 보다 구체적으로는 젖소에 대한 새끼 생산 시 임상적 또는 무증상 저칼슘혈증을 지칭한다. 혈중 칼슘 농도가 $8.8\text{mg/dl}(2.2\text{mmol/l})$ 이하이지만 임상 징후를 나타내지 않는 젖소는 무증상 저칼슘혈증으로 간주된다. 낙농 반추동물 유열의 임상 징후는 머리 및 사지 근육의 진전, 기뻐, 무기력, 극도의 오한 또는 저체온증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0023] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료", "치료하는" 및 "치료하다"는 카버골린 또는 이를 포함하는 조성물이 산후 저칼슘혈증에 작용하여, 산후 저칼슘혈증을 감소시키거나 산후 저칼슘혈증이 발생할 위험을 해소시키거나, 또는 산후 저칼슘혈증의 하나 이상의, 바람직하게는 모든 증상을 경감시키는 것으로 정의된다. 증상은 머리 및 사지 근육의 진전, 기뻐, 무기력, 극도의 오한 또는 저체온증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 따라서 이는 예방적 및/또는 근치적 치료를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "치료"는: (a) 낙농 반추동물에서 산후 저칼슘혈증 또는 유열의 발생 위험을 감소시키는 것 (b) 혈중 칼슘 수준 감소의 개시를 지연시키는 것, 및/또는 (c) 혈중 칼슘 수준을 증가시키거나 혈중 칼슘 수준을 정상 수준에서 유지하여, 바람직하게는 반추동물에서 혈중 칼슘 농도를 2.1mmol/l 이상 또는 바람직하게는 2.2mmol/l 까지 달성하는 것을 포함한다. 치료, 또는 더 구체적으로는 산후 저칼슘혈증의 예방은 낙농 반추동물에서 저칼슘혈증으로 인한 머리 및 사지 근육의 진전, 기뻐, 무기력, 극도의 오한 또는 저체온증의 치료, 또는 더 구체적으로는 치료를 포함한다.
- [0024] 본 발명은 유열을 치료하는 데 사용하기 위한, 또는 더 구체적으로는 예방하는 데 사용하기 위한 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물에 관한 것이되, 상기 조성물은 반추동물에게 건유기 동안, 바람직하게는 젖알릴 시 투여된다.
- [0025] 본 발명은 또한 건유기 동안, 바람직하게는 젖알릴 시, 낙농 반추동물에서 유열을 치료하는 데 사용하기 위한, 단일 투여 및/또는 반복 투여로, 바람직하게는 단일 투여로 투여되는 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명에 따라 낙농 반추동물에 상기 조성물을 투여하는 것은 더 구체적으로는 혈중 칼슘 농도를 반추동물에서 2.1mmol/l 이상 또는 바람직하게는 2.2mmol/l 로 유지하는 것을 가능하게 한다. 더 구체적으로는, 상기 투여는 반추동물에서 만족스러운 혈중 칼슘 농도를 유지하는 것을 목적으로 하는 임의의 특정 식단 및 더 구체적으로는 임의의 식이 요법을 필요로 하지 않는다(예컨대, 적당량의 마그네슘이 있는 식단 및 이들 식단의 균형을 유지하여 DCAD를 제공하는 것). 본 발명에 따라 사용되는 조성물은 이러한 혈액 농도를 건유기 동안, 더 구체적으로는 출산 시 및 출산 후에, 즉, 후속 수유 시 유지하는 것을 가능하게 한다.
- [0027] 본 발명은 또한 낙농 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 예방 및/또는 감소시키는 방법뿐만 아니라 반추동물 건유기 동안, 바람직하게는 젖알릴 시 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물을 유효한 치료적 요법에 따라 투여하는 단계를 포함하는, 낙농 반추동물의 유열을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0028] 바람직하게는, 상기 수의학적 조성물은 젖소에게 투여된다.
- [0029] 더 구체적으로는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 수의학적 조성물은 마지막 착유 후에 투여된다. 특정 실시형태에서, 수의학적 조성물은 바람직하게는 마지막 착유 후 처음 5시간, 처음 4시간 또는 처음 2시간 이내에, 바람직하게는 마지막 착유 후 처음 30분(예컨대, 15 내지 20분) 이내에 투여된다.
- [0030] 본 발명에 따른 수의학적 조성물 및 방법은, 이들의 사용이 특정 혈중 칼슘 농도 증가-요법에 대한 우려 없이 만족스러운 혈중 칼슘 농도를 유지하여, 단순화된 군축 관리 및 수유가 재개될 때의 질환 치료 비용의 절감을 야기할 수 있기 때문에, 농부에게 매력적이다. 따라서 본 발명에 따른 조성물의 투여는 건유기 동안 낙농 프로그램의 보다 양호한 관리를 가능하게 한다.
- [0031] 카버골린은 화학명이 N -[3-(다이메틸아미노)프로필]- N -[(에틸아미노)카보닐]-6-(2-프로펜일)-8g-에르골린-8-카복스아마이드이며, D2 도파민 수용체에 특이적인 항-프로락틴 작용제 화합물이다. 이는 특히 미국 특허 제 4,526,892호에 기재되어 있다. 이의 화학 구조식은 다음과 같다:



[0032]

[0033] 카버골린은 명칭 Dostinex[®] 및 Cabaser[®] 하에 판매되는 인간용 약물 중의 활성 성분이다. 또한, 이는 위임신의 수유 경향이 있는 암캐용으로 명칭 Galastop[®] 하에 판매되고, 젖소에서 건유기 동안 젖통 말림의 감소를 위해 젖소에서 사용하도록 명칭 Velactis[®] 하에 판매되는 수의학적 조성물 중의 기본적 활성 성분이며, 단일 근육내 주사로서 투여된다. 이들 카버골린-기반 조성물 중에는, 낙농 반추동물에서 유열을 치료하기 위해 반추동물에게 투여되는 것이 없다.

[0034] 유효량 또는 치료적 용량은 치료될 반추동물에 따라 다를 가능성이 있다. 치료 요법으로도 불리는 투약량은 아래의 실시예에 기반하여 전신 검사에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 이는 당업자의 능력 내이다. 본 발명의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명에 따른 유효한 치료적 용량은 1 내지 50 μ g/kg, 또는 5 내지 11 μ g/kg, 더 바람직하게는 약 6 내지 9 μ g/kg이다.

[0035] 더 바람직하게는, 투여되는 카버골린의 양은 낙농 반추동물당 0.25 내지 7mg, 바람직하게는 0.3 내지 6mg, 더 구체적으로는 1 내지 6mg이다.

[0036] 더 바람직하게는, 투여되는 카버골린의 양은 젖소당 2 내지 7mg, 바람직하게는 3 내지 6mg, 더 구체적으로는 5 내지 6mg이다.

[0037] 본 발명에 따르면, 용어 "반추동물"은 초식성 포유류, 예를 들어, 소, 양, 염소, 낙타과 또는 숫과를 지칭한다. 본 발명의 낙농 반추동물은 바람직하게는 임신 중인 반추동물이다. 본 발명에 따른 조성물은 유즙을 생산하는 임신 중인 반추동물 포유류, 바람직하게는, 예컨대, 젖소, 양 및 염소, 더 바람직하게는 젖소에게 투여된다.

[0038] 유리하게는, 본 발명의 수의학적 조성물은 반추동물의 유선내 염증 및 유선내 감염(예컨대, 유선염)을 치료 및/또는 예방하기 위한 표준 치료와 공동으로 투여될 수 있다. 유선염의 표준 치료 또는 예방 조성물의 예는 젖통용 국소 소독제, 항생제, 예컨대, 그룹 M의 페니실린, 세팔로스포린, 겐타마이신 또는 심지어 효소, 예컨대 라이소자임 또는 뉴라미다제, 및 또한 젖꼭지 밀봉제이다.

[0039] 앞서 언급한 바와 같이, 유열로도 알려진 산후 저칼슘혈증은 출산 시, 더 구체적으로는 젖소에 대해 새끼 생산 시 보통 발생하는 일시적 혈중 칼슘 결핍증에 의해 야기된다. 유열은 일반적으로 출산 후 다음 12 내지 24시간 이내에 발생된다. 특정 실시형태에 따르면, 산후 저칼슘혈증은 출산 후 다음 12 내지 24시간 이내에 치료된다.

[0040] 본 발명의 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 산후 저칼슘혈증의 치료는 특히 출산 후 다음 12 내지 24시간 이내에, 산후 저칼슘혈증이 발생될 위험을 감소 또는 해소시키는 것을 포함한다.

[0041] 본 발명의 특정 실시형태에 따르면, 낙농 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 예방 및/또는 감소시키는 것은 반추동물이 일반적으로 2.1mmol/l 이상, 바람직하게는 2.2mmol/l 인 만족스러운 혈중 칼슘 농도를 제시 또는 달성하는 치료를 지칭한다.

[0042] 본 발명에 따라 사용되는 수의학적 조성물은 당업계에 잘 공지되고 이들 동물 각각의 치료에 적합하게 된 다양한 투여 방법에 따라 투여될 수 있다. 이들은 바람직하게는 경구 또는 비경구로 투여된다. 근육내 또는 피하 투여를 통해 또는 유선내 투여에 의해 이들을 투여하는 것이 훨씬 더 바람직하다. 특정 실시형태에 따르면, 이들은 유선내 또는 바람직하게는 근육내로 투여된다.

- [0043] 따라서 이들은 경구, 유선내 또는 주사 가능한 액체 용액 또는 현탁액의 형태이거나, 또는 고체 또는 반고체 형태일 수 있다.
- [0044] 사용되는 조성물의 제형에 따르면, 이들은 유선내 투여를 위한 액체 제형의 제조를 위해 약국에서 통상적으로 사용되는 성분을 추가로 포함할 수 있다.
- [0045] 주사용 제제는 위에서 기재한 바와 같은 효과적인 치료적 양의 카버골린을 용매, pH 조절제, 완충제, 현탁제, 가용화제, 안정제, 등장제 및/또는 보존제와 혼합함으로써, 혼합물을 통상적인 방법에 따라 피하로 또는 근육내 주사로 전환함으로써 제조된다.
- [0046] 용매로서, 다이메틸 설펝사이드(DMSO), 유성 용매, 예컨대, 중간쇄 트라이글리세라이드, 또는 카프르산, 카프릴산 및 트라이글리세라이드의 혼합물, 예컨대, 명칭 Mygliol[®] 812 하에 판매되는 것이 언급될 수 있다. 필요하다면, 주사용 제제는 통상적인 방법에 따라 동결건조될 수 있다. 현탁제의 예는 메틸 셀룰로스, 폴리소르베이트 80, 하이드록시에틸셀룰로스, 잔탄검, 카복시메틸셀룰로스나트륨 및 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트를 포함한다. 가용화제의 예는 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리소르베이트 80, 니코틴아마이드, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 마크로골 및 피마자유 지방산 에틸 에스터를 포함한다. 더 나아가, 안정제는 아황산나트륨, 중아황산나트륨을 포함하는 한편, 보존제는 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 소르빈산, 벤질 알코올, 페놀, 크레졸 및 클로로크레졸을 포함한다. 등장제의 예는 만니톨이다. 주사 가능한 용액 또는 현탁액의 제조 동안에, 이들이 혈액과 등장성이라는 것을 확실히 하는 것이 바람직하다.
- [0047] 본 발명은 추가로 낙농 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 치료하기 위한, 더 구체적으로는 감소 또는 해소시키기 위한 수의학적 용도를 위한 키트에 관한 것이며, 키트는 낙농 반추동물에서 산후 저칼슘혈증을 치료하는 데 사용하기 위한, 상기 정의한 바와 같은 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물을 포함한다. 본 발명에 따른 키트는 반추동물에 투여하기 위해, 위에서 기재한 바와 같은 효과적인 치료적 양의 카버골린을 포함하는 선택적으로 멸균 패키징을 위한 적어도 하나의 구획을 포함할 수 있다. 키트는 선택 경로, 예컨대, 유선내 또는 근육내 경로에 의한 조성물의 투여를 가능하게 하는 수단뿐만 아니라 본 발명에 따른 수의학적 조성물의 투여 방식에 관한 지침을 포함한다.
- [0048] 조성물 및 상기 조성물의 용도에 대해 위에서 기재한 모든 실시형태는 또한 본 발명의 키트 및 방법에 적용된다.
- [0049] 본 명세서에서 아래에 실시예를 기재한다. 이들 실시예는 예시적이며, 어떤 방법으로 제한하는 것이 아니다.
- [0050] **실시예**
- [0051] **실시예 1: 젖소에서 유열에 대한 카버골린 효과**
- [0052] 카버골린 조성물은 카버골린을, 부형제로서의 다이메틸 설펝사이드 및 중간쇄 트라이글리세라이드와 함께 포함하는 용액이다. 이는 Velactis[™]로 불리는 제품(카버골린 1.12mg/ml)에 상응한다.
- [0053] 본 임상 연구의 목적은 젖소에서 마지막 착유 후, 젖말립 시, 건유기 동안 및 후속 수유 시 위에서 상세히 기재한 바와 같은 카버골린 조성물의 한 번 근육내 주사의 장기간 안전성을 평가하는 것이다. 이는 건유기 후에 새끼 생산 시 음성 대조군(위약)과 대비한 위에서 상세히 기재한 바와 같은 카버골린 조성물의 유열 영향을 평가하는 다기관, 병행, 무작위, 맹검 실험 설계였다.
- [0054] 5.6mg의 카버골린 조성물은 시험군에 대해 젖소마다(즉, 5ml/젖소) 주사하였다. 카버골린 조성물 비히클의 5ml/젖소를 대조군에 주사하였다(즉: 0mg/ml의 카버골린). 각 동물을 젖말립 시 마지막 착유 후 4시간 이내에 근육내 주사로 처리하였다.
- [0055] 본 연구에 포함시킨 젖소의 총 수는 255마리(시험군에 126마리 및 위약군에 129마리)였다. 그룹 둘 다 포함 시 이들의 기준선 기준에서 비슷하였다.
- [0056] 의사에 의해 그룹 둘 다에서 유열을 평가하고, 새끼 생산을 기록하였다.
- [0057] 그룹당 유열의 발생률을 표 1에 제공한다.

표 1

그룹당 유열

유열 검출	시험군 (N=126)	위약군 (N=129)	총계 (N=255)
없음	99.18% ¹ (121) ²	89.52% (111)	94.31% (232)
있음	0.82% (1)	10.48% (13)	5.69% (14)
누락	(4)	(5)	(9)

¹ 유열의 증상을 나타내는 젖소의 백분율

² 팔호 안은 소의 수

[0058]

[0059]

전체 연구를 고려한 모든 새끼 생산 기준(유산, 조기 새끼 생산, 새끼 생산 방식, 송아지의 수 및 전반적 건강 상태, 새끼 생산 합병증 및 임신 기간) 및 모든 번식 기준(발정 동기화, 첫 발정 발생, 임신 진단, 새끼 생산과 첫 발정 사이의 간격, 새끼 생산과 수정 사이의 간격에 대한 치료, ...)을 감안하여, 시험군과 위약군 사이에서 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 동일한 방식으로, 카버골린 조성물로 치료한 젖소의 경우 새끼 생산 후 자궁 및 난소 시험 결과는 위약으로 처리한 동물에서 관찰된 것과 비슷하였고, 모든 수유 동안에 기록한 유즙 생산 및 체세포수(Somatic Cell Count: SCC)는 두 그룹 간에 유사하였다. 유즙 생산은 위약군에 비해 시험군에서 약간 더 높았다.

[0060]

새끼 생산 시 유열(젖소의 10.5%)은 위약군에서 가장 많이 기록되었다. 새끼 생산 시 유열을 갖는 젖소의 백분율은 위약군에 비해서 시험군에서 유의미하게 더 낮았다($p < 0.05$). 이는 또한 약 92.2%의 유열의 상대 위험 감소와 연관되며, CI95% = [41.2%; 99.0%]이다(통계학적 분석에 의해 계산함).

[0061]

결론적으로, 카버골린을 포함하는 수의학적 조성물은 매우 만족스럽고 단순한 방법으로 유열이 발생할 위험을 감소시킨다. 또한 이러한 치료가 후속 수유 동안 반추동물의 유즙 생산 능력 및/또는 유즙 품질(예를 들어, SCC)에 영향을 미치지 않는다는 것을 주목하는 것은 중요하다.