

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-544415

(P2024-544415A)

(43)公表日 令和6年11月29日(2024.11.29)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/166 (2006.01)	A 6 1 K 31/166	4 C 0 7 6
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04 1 7 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 47/14 (2017.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全26頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-537407(P2024-537407)	(71)出願人	510000976
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		インターベット インターナショナル ベー・フェー・
(85)翻訳文提出日	令和6年8月15日(2024.8.15)		オランダ国、5 8 3 1・アー・エヌ・ボツクスメル、ウイム・ドウ・コルベル
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/087700		ストラート・3 5
(87)国際公開番号	WO2023/118557	(74)代理人	100114188
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		弁理士 小野 誠
(31)優先権主張番号	21217704.2	(74)代理人	100119253
(32)優先日	令和3年12月24日(2021.12.24)		弁理士 金山 賢教
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100124855
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100129713
		(74)代理人	弁理士 坪倉 道明
		(74)代理人	100137213
			弁理士 重森 一輝

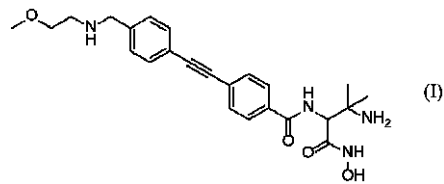
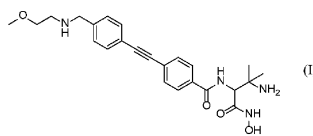
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 動物における呼吸器疾患の治療のための注射用医薬組成物

(57)【要約】

動物の細菌感染症を治療するための、有効量の式(I)の化合物またはその塩、および薬学的に許容される担体を含む注射用医薬組成物であり、ここで、該注射用医薬組成物は、有効かつ安全である。

【化1】

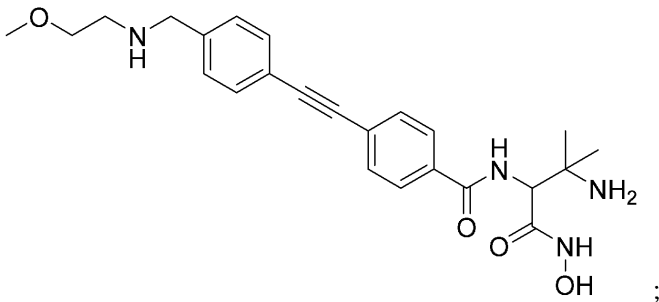


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効量の式 (I) の化合物

【化 1】



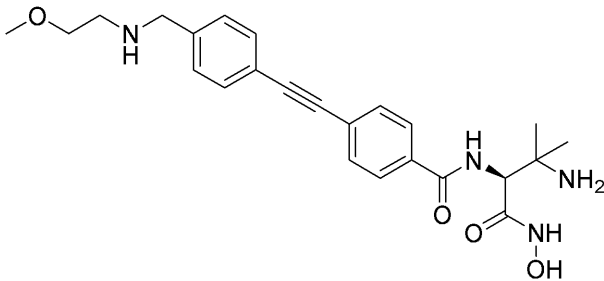
10

またはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と
を含む注射用医薬組成物。

【請求項 2】

前記式 (I) の化合物が式 (A) の化合物である、

【化 2】



20

請求項 1 に記載の注射用医薬組成物。

30

【請求項 3】

前記化合物が式 (I) の化合物の二塩酸塩である、請求項 1 または 2 に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 4】

前記式 (I) の化合物の量が、前記組成物の約 10% w / v ~ 約 35% w / v、約 15% w / v ~ 約 30% w / v、約 10% w / v ~ 約 25% w / v、約 20% w / v ~ 約 30% w / v または約 25% w / v である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 5】

前記薬学的に許容される担体が中鎖トリグリセリドであり、そして、前記式 (I) の化合物が前記中鎖トリグリセリド中で懸濁液を形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の注射用医薬組成物。

40

【請求項 6】

前記組成物が界面活性剤をさらに含む、請求項 5 に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 7】

前記界面活性剤の量が約 0.01% w / v ~ 約 1.0% w / v である、請求項 6 に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 8】

前記界面活性剤が、ポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアレート、ポロキサマー、D - トコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシネート、ポリソ

50

ルベート 80 またはレシチンである、請求項 6 ~ 7 のいずれか一項に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 9】

前記界面活性剤がポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアレートである、請求項 8 に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 10】

前記薬学的に許容される担体が水であり、そして、前記式 (I) の化合物が水中の溶液を形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 11】

前記組成物が界面活性剤をさらに含む、請求項 10 に記載の注射用医薬組成物。

10

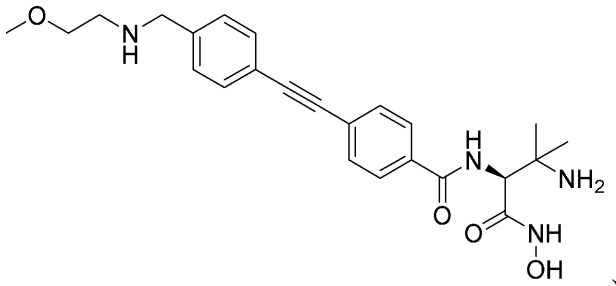
【請求項 12】

前記界面活性剤が、ベンジルアルコール、ポロキサマー 124、クエン酸またはそれらの混合物から選択される、請求項 11 に記載の注射用医薬組成物。

【請求項 13】

a) 約 10% ~ 約 35% w/v の式 (A) の化合物の二塩酸塩

【化 3】



20

b) 約 0.01 ~ 約 1% w/v のポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアレート、および

c) 中鎖トリグリセリド (QS)

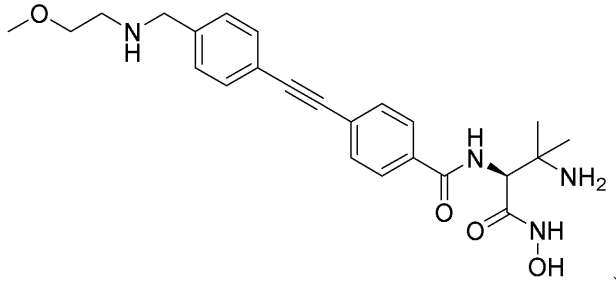
を含む注射用医薬組成物。

【請求項 14】

30

a) 約 10% ~ 約 35% w/v の式 (A) の化合物

【化 4】



40

b) 約 10% ~ 約 20% w/v のポロキサマー、

c) 約 4% ~ 約 8% w/v のベンジルアルコール、

d) 約 5% ~ 約 10% w/v のクエン酸、および

e) 水 (QS)

を含む注射用医薬組成物。

【請求項 15】

動物の細菌感染症の治療での使用のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の注射用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【背景技術】

【0001】

国際公開第2018/115432号は、動物の呼吸器疾患、特に牛または豚呼吸器病の治療に使用するための化合物を開示している。

【0002】

牛呼吸器病(BRD)は、世界中で肉牛に影響を及ぼす最も一般的で費用のかかる疾患である。牛呼吸器病(BRD)は、多因子病因を有し、環境因子、宿主因子、および病原体の間の複雑な相互作用の結果として発症する。環境因子(例えば、離乳、輸送、混合、密集、厳しい天候、塵埃、および不十分な換気)は、宿主の免疫防御機構および非免疫防御機構に悪影響を及ぼすストレスの役割を果たす。さらに、特定の環境要因(例えば、密集および不十分な換気)は、動物間の感染因子の伝達を促進し得る。それは、子牛および他のウシ動物において流行性肺炎(Enzootic pneumonia)を引き起こす複雑な細菌感染症であり、致死性である可能性が高い。感染は、通常は3つの共依存因子: ストレス、根底にあるウイルス感染、および新たな細菌感染の和である。可能性のある原因が複数あるため、疾患の診断は複雑である。

10

【0003】

豚呼吸器病(SRD)という用語は、臨床疾患および仕上げプロセスの後期(15~20週齢)における体重増加不良を引き起こす、複数の病因の肺炎を説明するために使用された。

【0004】

注射部位病変は、動物保健製品の投与後に起こり得る。注射部位病変は、多くの場合、注射後に筋肉または皮下組織に形成される癒痕組織である。パッカーは、枝肉から注射部位の病変をトリミングし、しばしば筋肉組織をトリミングする。注射部位病変は肉質の問題を引き起こし、予防されなければならない。2014年10月に初めて発表され、2017年10月に再検討された、Imer, et al., 「Cull Cow Beef Quality Issues: Injection Sties and Abscesses」AN308、Department of Animal Sciences、UF/IFAS Extension、<https://edis.ifas.ufl.edu>を参照されたい。

20

【0005】

動物における呼吸器疾患の有効な治療であって、投与されて許容され得ない注射部位損傷をもたらさない注射用医薬組成物が必要とされる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2018/115432号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Imer, et al., 「Cull Cow Beef Quality Issues: Injection Sties and Abscesses」AN308、Department of Animal Sciences、UF/IFAS Extension

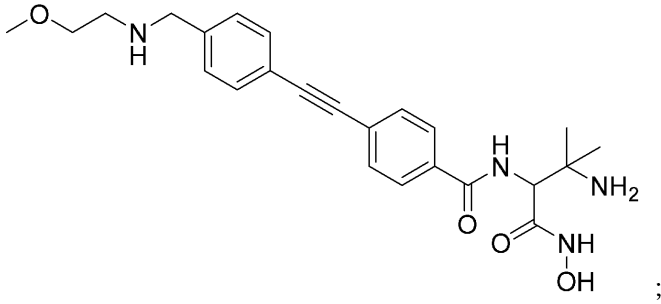
40

【発明の概要】

【0008】

本発明は、有効量の式(I)の化合物

【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と
を含む注射用医薬組成物に関する。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図 1】化合物 A および B の注射部位反応体積データを示す。

【図 2】化合物 A および C の注射部位反応体積データを示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

20

牛呼吸器病 (BRD) および豚呼吸器病 (SRD) などの呼吸器疾患の有効な治療であり、投与された場合に許容できない注射部位損傷をもたらさない注射用医薬組成物が開発されている。

【0011】

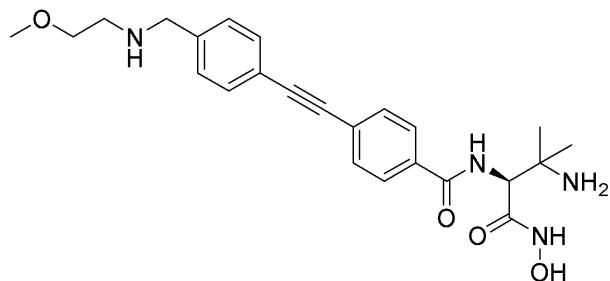
式 (I) の化合物は、動物において呼吸器疾患を引き起こすことが知られている細菌に対して有効であることが決定された。さらに、式 (I) の化合物は、特許請求される発明の注射用医薬組成物中で投与された場合、許容される濃度で動物の血液および肺に送達され得る。さらに、式 (I) の化合物が注射用医薬組成物中で動物に投与されると、注射部位刺激は最小限であり、生じた刺激は投与後数日以内に許容可能なレベルまで回復または減少する。

30

【0012】

化合物 (A) は、式 (I) の化合物のエナンチオマーである。

【化 2】



40

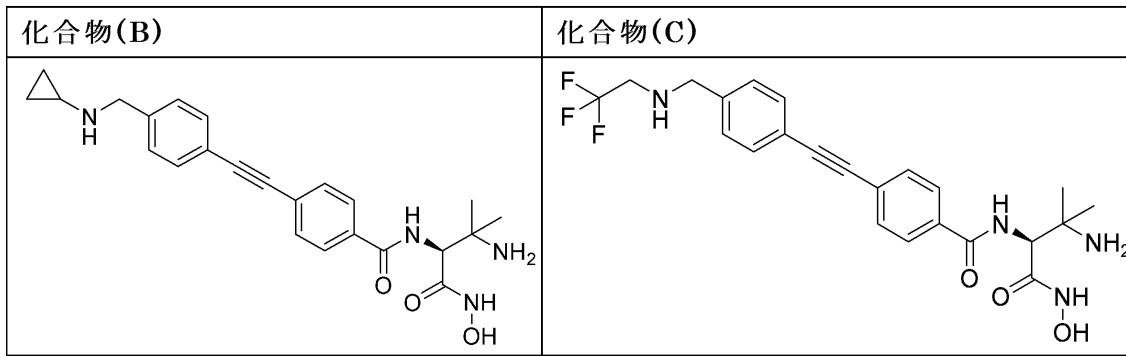
【0013】

化合物 (A) は、動物において呼吸器疾患を引き起こす微生物に対して活性を有すること、ならびに動物の血液および肺において有効量で生物学的に利用可能であることが見出された。注射によって動物に投与した場合、化合物 (A) は注射部位で許容された。これは、化合物 (A) と同様の構造を有する他の化合物には当てはまらない。化合物 (B) および (C) もまた、動物において呼吸器疾患を引き起こす微生物に対して活性であったが、化合物 (B) および (C) を含有する注射用医薬組成物は、ウシに投与された場合、許容されない注射部位反応を引き起こすことが決定されている。(下記の実施例 4 を参照)

50

【 0 0 1 4 】

【 表 1 】



10

【 0 0 1 5 】

これらの結果は予想外であった。

【 0 0 1 6 】

薬学的に許容される塩は、本発明の組成物または医薬の製剤に使用するのに十分な純度および品質を有し、医薬調製物に使用するのに許容され、十分に非毒性である本発明の化合物の酸または塩基塩を意味する。適切な薬学的に許容される塩には酸付加塩が含まれ、これは、例えば、薬物化合物を臭化水素酸、塩酸、硫酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの適切な酸と反応させることによって形成され得る。

20

【 0 0 1 7 】

薬学的に許容される担体は、患者の上または中で必要とされる位置に（1または複数の）有効成分を輸送することができ、製剤の他の成分と適合性である材料である。

【 0 0 1 8 】

薬学的に許容される担体は、（1または複数の）有効成分と共に溶液または懸濁液を形成し得る。有効成分の塩は、油性担体に懸濁されることが多い。有効成分の遊離塩基形態は、多くの場合、水性担体に溶解される。

30

【 0 0 1 9 】

懸濁液である注射用医薬組成物では、薬学的に許容される担体は油であり得る。いくつかの実施形態では、油は脂肪酸エステルであり得る。脂肪酸エステル（FAE）は、脂肪酸とアルコールとの組み合わせから生じるエステル的一种である。アルコール成分がグリセロールである場合、生成される脂肪酸エステルは、モノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリドであり得る。好ましくは、脂肪酸エステルは中鎖トリグリセリド（MCT）である。

【 0 0 2 0 】

中鎖トリグリセリドは、油性の薬学的に許容される担体であり、6～12個の炭素原子の脂肪族尾部を有する2～3個の脂肪酸を有する任意のトリグリセリドであり得る。より具体的には、MCTは、C₈～C₁₀脂肪酸のトリグリセリドまたはこれらの脂肪酸のプロピレングリコールジエステルのいずれか、またはトリグリセリドとプロピレングリコールジエステルの両方の混合物を含む。好ましくは、MCTは、飽和脂肪酸、主にカプリル酸（C₈H₁₆O₂）およびカプリン酸（C₁₀H₂₀O₂）のトリグリセリドの混合物からなる。USP-NF、Interim Revision Announcement Official（2019年3月1日）。これらは、天然植物（例えばココナッツ）油を商業的に分別して主にC₈～10脂肪酸を得、続いて選択されたアルコールによってこれらの酸をエステル化することによって都合よく調製される。所望の組成を有する分別植物油が市販されている。そのようなMCT油の登録商標の例は、カプリン酸/カプリル酸トリグリセリドとしてのMiglyol（登録商標）812およびジカプリル酸/カプリ

40

50

ン酸プロピレングリコールとしての Miglyol (登録商標) 840 である。

【0021】

注射用組成物中の有効成分の濃度は、約 1 ~ 約 70 % (w/v) である。いくつかのこのような実施形態では、約 1 ~ 約 50 % (w/v) または約 10 ~ 約 50 % (w/v) である。他の実施形態では、濃度は、約 35 ~ 約 65 % (w/v)、約 40 ~ 約 60 % (w/v)、約 45 ~ 約 55 % (w/v)、または約 50 % (w/v) である。

【0022】

本発明の注射用医薬組成物において、式 (I) の化合物の量は、組成物の約 10 % w/v ~ 約 35 % w/v、約 15 % w/v ~ 約 30 % w/v、約 10 % w/v ~ 約 25 % w/v、約 20 % w/v ~ 約 30 % w/v または約 25 % w/v である。

10

【0023】

本発明の注射用医薬組成物は、mg 単位の用量の有効成分 (式 (I) の化合物) を動物の体重 1 kg に対して約 5 mg/kg ~ 約 25 mg/kg、または約 10 mg/kg ~ 約 20 mg/kg、または約 10 mg/kg、または約 15 mg/kg、または約 20 mg/kg で有効成分を送達することができる。

【0024】

本発明による注射用医薬組成物はまた、界面活性剤を含むことができる。

【0025】

界面活性剤は、液体に添加されると、その表面張力を低下させ、それによってその広がりおよび湿潤特性を増加させる物質である。界面活性剤は、部分的に親水性 (水溶性) であり、かつ、部分的に親油性 (脂質または油に可溶性) でなければならない。例は、ポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアレート、ポロキサマー、D - トコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシネート、ポリソルベート 80 およびレシチンである。好ましい例は、ポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアレートである。

20

【0026】

ポロキサマーは、親水性であるポリオキシエチレン (ポリ (エチレンオキシド)) の 2 つのブロックによって各末端で結合された疎水性ポリオキシプロピレン (ポリ (プロピレンオキシド)) の中央ブロックから構成されるブロックコポリマーである (米国特許第 3,740,421 号および P. Alexandridis, T. A. Hutton, Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 96 (1995) pp 1-46 を参照されたい)。例は、ポロキサマー 188、ポロキサマー 407 およびポロキサマー 124 である。

30

【0027】

水溶液である本発明による注射用医薬組成物において、担体は水であり得る。水と共に、共溶媒も注射用医薬組成物中に組み込まれ得る。

【0028】

共溶媒は、別の溶媒と組み合わせられて溶質を溶解することができる溶媒である。水溶液への潜在的な共溶媒は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (PEG) 200、300 および 400、2 - ピロリドン、N - メチルピロリドン、N, N - ジメチルアセトアミド、グリコフラール、グリセロールホルマール、グリセリン、エタノール、ジメチルスルホキシド、およびジエチレンモノエチルエーテルまたはそれらの混合物を含み得る。

40

【0029】

注射用医薬組成物は、筋肉内または皮下経路を介して投与することができる。

【0030】

注射用医薬組成物は、動物の細菌感染症を治療するために投与することができる。これらの組成物は、動物の呼吸器疾患を治療するために投与することができる。

【0031】

BRD など、ウシにおける呼吸器疾患の多くに頻繁に関連する細菌因子は、マンヘミア

50

・ヘモリチカ (*Mannheimia haemolytica*)、パスツレラ・ムルトシダ (*Pasteurella multocida*)、ヒストフィルス・ソムニ (*Histophilus somni*)、およびマイコプラズマ・ボビス (*Mycoplasma bovis*) である。アクチノバチルス・プルロニューモニエ (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) は、グラム陰性菌であり、ブタの胸膜肺炎の最も一般的な原因である。P・ムルトシダ (*P. multocida*) は、ブタにおける萎縮性鼻炎および肺炎、ならびに反芻動物における肺炎の原因であるグラム陰性菌である。気管支敗血症菌 (*Bordetella bronchiseptica*) は、鼻炎および軽度から中等度の鼻甲介萎縮症を引き起こし、萎縮性鼻炎からの進行を引き起こす P・ムルトシダ (*P. multocida*) の有毒性株に感染するように仕向けるグラム陰性菌である。グラッセレラ・パラスイス (*Glaesserella parasuis*) は、多発性関節炎、多発性漿膜炎および髄膜炎を特徴とする、若齢ブタに見られる一般的な病理であるグラッサー病を引き起こすグラム陰性菌である。

10

20

30

40

50

【0032】

動物は、家畜、具体的にはウシまたはブタであり得る。

【0033】

例示的な動物としては、限定されないが、中～大型の有蹄動物、例えば家畜乳牛および肉牛、バイソン、アフリカ水牛、水牛などの生物学的亜科ウシ亜科のメンバーが挙げられる。動物は、乳製品または食肉の生産のために農業環境で飼育されるいわゆる家畜であってもよく、または仕事をするために飼育されていてもよく、または別の環境、例えば動物園、動物保護区などにいてもよく、または何らかの他の理由で、例えばペット、興行動物として、繁殖目的、その他で飼育されてもよい。

【0034】

肉牛における本発明の注射用医薬組成物の使用が特に好ましい。肉牛は、(乳生産に使用される乳牛と区別される) 食肉生産のために飼育されるウシである。牛肉生産には3つの主な段階：カウ・カルフ (cow-calf) オペレーション、バックグラウンディング、およびフィードロットオペレーションがあるフィードロット (フィードヤード) オペレーション中の肉牛における本発明の注射用医薬組成物の使用が特に好ましい。本発明の注射用医薬組成物は、あらゆる年齢の肉牛 (および乳牛)、子牛、未経産牛、去勢牛、または雌牛に使用することができる。本発明の注射用医薬組成物は、80kg～150kgの子牛ならびに350kgを超える体重の大型動物を含む、異なる体重の動物において使用することができる。

【0035】

本発明の組成物で治療され得る他の例示的な動物は、小型反芻動物、例えばヒツジまたはヤギまたは偽反芻動物、例えばラクダまたはラマである。

【0036】

本発明の注射用医薬組成物は、一般にブタ (pig) またはブタ (swine) と呼ばれるイノシシ科の動物の疾患である、豚呼吸器病 (SRD) を治療するために代替的に使用することができる。本発明の組成物は、一般に、全てのブタ動物、離乳前、離乳後、雄豚、去勢豚、未経産豚または雌豚に投与することができる。注射用医薬組成物は、食肉用養豚の段階：ブタの授乳、ブタのフィーディング、成長、およびブタの仕上げ、またはブタの背の肥育のうちの1つ以上において使用することができる。あるいは、注射用医薬組成物は、繁殖家畜、すなわち繁殖雌豚、未経産豚もしくは雄豚、またはそのような動物の交代繁殖家畜としての子孫において使用することができる。

【0037】

一実施形態では、治療される動物はウシ動物であり、治療される疾患はBRDである。

【0038】

別の実施形態では、治療される動物はイノシシ科 (ブタ) 動物であり、治療される疾患はSRDである。

【0039】

本発明の注射用医薬組成物は、牛呼吸器病または豚呼吸器病の臨床症状を示す疾患動物を治療するために使用することができる。

【0040】

一実施形態では、本発明の注射用医薬組成物を使用して、食肉用または繁殖家畜として飼育されている子ヒツジおよび/または成体ヒツジ（雌ヒツジ、雄ヒツジ）の呼吸器疾患、例えば流行性肺炎（enzootic pneumonia）を治療する。流行性肺炎（Enzootic pneumonia）は、発熱、鼻汁、間質性肺炎および胸膜炎を特徴とするヒツジの急性感染性疾患である。

【0041】

追加的または代替的に、本発明の注射用医薬組成物を使用して、パステラ属菌（*Pasteurella* spp.）、マンヘミア属種（*Mannheimia* spp.）およびヒストフィルス属菌（*Histophilus* spp.）の感染による不顕性感染を有する動物を治療することができる。不顕性感染は、ほぼまたは完全に無症候性であり（疾患の徴候または症状なし）、不顕性感染は、主に食肉処理場における病変についての肺の検査時に検出される。しかしながら、不顕性のBRDまたはSRD感染は、接触動物の感染源でもある感染した動物の1日あたりの平均体重増加を低下させるので、商業的に非常に関連する。

10

【0042】

治療目的に加えて、本発明の注射用医薬組成物は、予防的使用にも適している。例えば、牛呼吸器病または豚呼吸器病の集団発生の場合、本発明の注射用医薬組成物を非罹患（または不顕性感染）動物、特に疾患の臨床徴候を示す動物と密接に接触している動物へ投与すると、感染の拡大を予防することができる。本発明の注射用医薬組成物はまた、フィードロット中の動物における牛呼吸器病の予防的処置にも有用である。

20

【0043】

さらに、感染に対して脆弱であると考えられるウシおよび/または感染が重大な結果をもたらし得るウシ、例えば子牛、興行牛、妊娠中の雌牛、入賞したブルまたは雄牛などにおいて、疾患の集団発生が起こったことが知られているか否かにかかわらず予防的処置を行うことができる。別の選択肢は、本発明による注射用医薬組成物を出荷および他のストレス誘発事象前の動物に予防的投与して、そのような動物における疾患の集団発生を予防することである。

30

【0044】

先行パラグラフに記載されたものと同じ予防的または予防的処置の概念が、SRDのリスクがあるブタ動物に適用される。

【0045】

本発明による注射用医薬組成物中の式（I）の化合物の濃度は、非経口（皮下）投与に許容される体積で所望の治療有効量を提供するのに十分であり、注射部位あたり20ml未満、好ましくは10ml未満の注射体積を可能にする。

【0046】

本発明による注射用医薬組成物は、投与の準備ができていない（使用準備ができていない - RTU）単回用量または複数回用量を含む適切な容器に包装される。

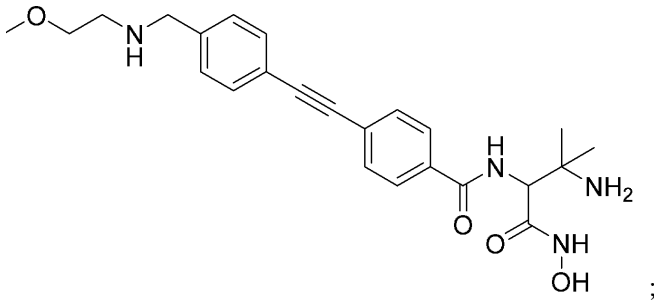
40

【0047】

さらなる実施形態

実施形態1. 有効量の式（I）の化合物

【化3】



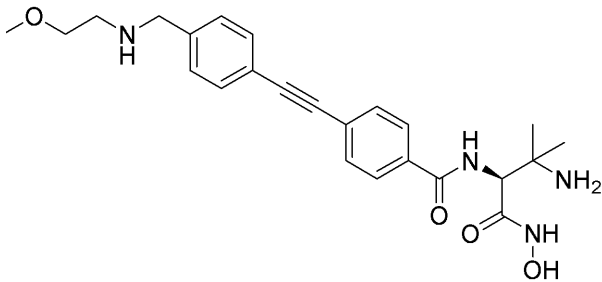
10

またはその薬学的に許容される塩と、
薬学的に許容される担体と
を含む注射用医薬組成物。

【0048】

実施形態2. 式(I)の化合物が式(A)の化合物である、

【化4】



20

実施形態1に記載の注射用医薬組成物。

【0049】

実施形態3. 化合物が式(I)の化合物の二塩酸塩である、実施形態1または2に記載の注射用医薬組成物。

30

【0050】

実施形態4. 式(I)の化合物の量が、組成物の約10% w/v ~ 約35% w/v、約15% w/v ~ 約30% w/v、約10% w/v ~ 約25% w/v、約20% w/v ~ 約30% w/vまたは約25% w/vである、実施形態1 ~ 3のいずれか1つに記載の注射用医薬組成物。

【0051】

実施形態5. 薬学的に許容される担体が中鎖トリグリセリドであり、そして、式(I)の化合物が中鎖トリグリセリド中の懸濁液を形成する、実施形態1 ~ 4のいずれか1つに記載の注射用医薬組成物。

【0052】

実施形態6. 組成物が界面活性剤をさらに含む、実施形態5に記載の注射用医薬組成物。

40

【0053】

実施形態7. 界面活性剤の量が約0.01% w/v ~ 約1.0% w/vである、実施形態6に記載の注射用医薬組成物。

【0054】

実施形態8. 界面活性剤が、ポリエチレングリコール(15) - ヒドロキシステアレート、ポロキサマー、D - トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート、ポリソルベート80またはレシチンである、実施形態6 ~ 7のいずれか1つに記載の注射用医薬組成物。

50

【 0 0 5 5 】

実施形態 9 . 界面活性剤がポリエチレングリコール (1 5) - ヒドロキシステアレートである、実施形態 8 に記載の注射用医薬組成物。

【 0 0 5 6 】

実施形態 1 0 . 薬学的に許容される担体が水であり、式 (I) の化合物が水中の溶液を形成する、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の注射用医薬組成物。

【 0 0 5 7 】

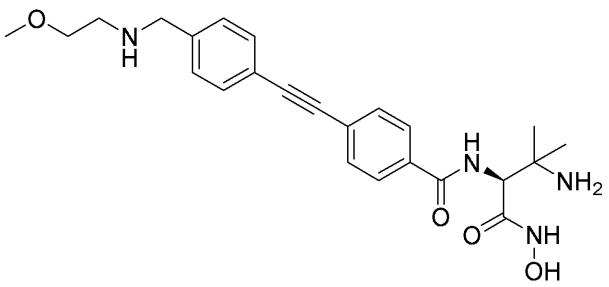
実施形態 1 1 . 組成物が界面活性剤をさらに含む、実施形態 1 0 に記載の注射用医薬組成物。

【 0 0 5 8 】

実施形態 1 2 . 界面活性剤が、ベンジルアルコール、ポロキサマー 1 2 4、クエン酸またはそれらの混合物から選択される、実施形態 1 1 に記載の注射用医薬組成物。

【 0 0 5 9 】

実施形態 1 3 . a) 約 1 0 % ~ 約 3 5 % w / v の式 (A) の化合物の二塩酸塩
【化 5】



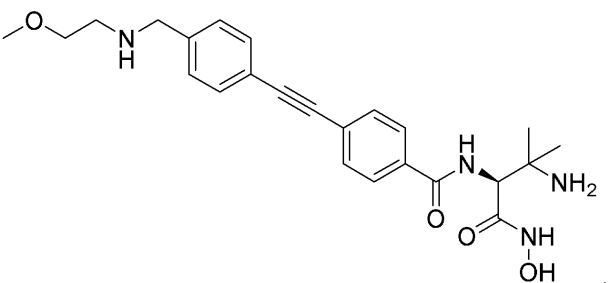
b) 約 0 . 0 1 ~ 約 1 % w / v のポリエチレングリコール (1 5) - ヒドロキシステアレート、および

c) 中鎖トリグリセリド (Q S)
を含む注射用医薬組成物。

【 0 0 6 0 】

実施形態 1 4 . a) 約 1 0 % ~ 約 3 5 % w / v の式 (A) の化合物

【化 6】



b) 約 1 0 % ~ 約 2 0 % w / v のポロキサマー、
c) 約 4 % ~ 約 8 % w / v のベンジルアルコール、
d) 約 5 % ~ 約 1 0 % w / v のクエン酸、および
e) 水 (Q S)
を含む注射用医薬組成物。

【 0 0 6 1 】

実施形態 1 5 . 動物における細菌感染症を治療する方法であって、実施形態 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つに記載の注射用医薬組成物の有効量を動物に投与することを含む方法。

【 0 0 6 2 】

実施形態 1 6 . 前記細菌感染症が、マンヘミア・ヘモリチカ (M a n n h e i m i a

10

20

30

40

50

haemolytica)、パストレラ・ムルトシダ(Pasteurella multocida)、ヒストフィルス・ソムニ(Histophilus somni)、アクチノバチルス・プルロニューモニエ(Actinobacillus pleuropneumoniae)、気管支敗血症菌(Bordetella bronchiseptica)、またはグラセセラ・パラスイス(Glaesserella parasuis)による感染に起因する、請求項15に記載の方法。

【0063】

実施形態17. 動物がウシ科またはブタである、実施形態15~16のいずれか1つに記載の方法。

【0064】

実施形態18. 動物における呼吸器感染症を治療する方法であって、実施形態1~14のいずれか1つに記載の注射用医薬組成物の有効量を動物に投与することを含む方法。

【0065】

実施形態19. 呼吸器感染症が牛呼吸器病であり、動物がウシ科である、実施形態18に記載の方法。

【0066】

実施形態20. 呼吸器感染症が豚呼吸器病であり、動物がブタである、実施形態18に記載の方法。

【0067】

実施形態21. 動物の細菌感染症の治療での使用のための、実施形態1~14のいずれか1つに記載の注射用医薬組成物。

【0068】

実施形態22. 細菌感染症が、マンヘミア・ヘモリチカ(Mannheimia haemolytica)、パストレラ・ムルトシダ(Pasteurella multocida)、ヒストフィルス・ソムニ(Histophilus somni)、アクチノバチルス・プルロニューモニエ(Actinobacillus pleuropneumoniae)、気管支敗血症菌(Bordetella bronchiseptica)、またはグラセセラ・パラスイス(Glaesserella parasuis)による感染に起因する、実施形態21に記載の使用のための注射用医薬組成物。

【0069】

実施形態23. 動物がウシ科またはブタである、実施形態21または22のいずれかに記載の使用のための注射用医薬組成物。

【0070】

実施形態24. 動物の呼吸器感染症の治療での使用のための、実施形態1~14のいずれか1つに記載の注射用医薬組成物。

【0071】

実施形態25. 呼吸器感染症が牛呼吸器病であり、動物がウシ科である、実施形態24に記載の使用のための注射用医薬組成物。

【0072】

実施形態26. 呼吸器感染症が豚呼吸器病であり、動物がブタである、実施形態24に記載の使用のための注射用医薬組成物。

【0073】

実施形態27. 注射用医薬組成物の有効量を動物に投与することを含む、実施形態21~26のいずれかに記載の使用のための注射用医薬組成物。

【0074】

ここで、本発明を以下の非限定的な実施例によってさらに説明する。

【0075】

[実施例]

[実施例1]

式(A)の化合物の二塩酸塩の懸濁液である、注射用医薬組成物

10

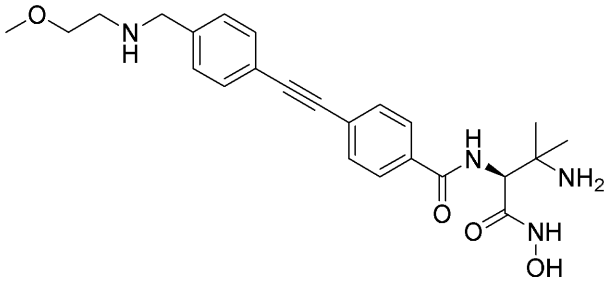
20

30

40

50

【化 7】



10

【表 2】

成分	%(w/v)
化合物 A	25
ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアレート (Kolliphor HS15)	0.1
中鎖トリグリセリド(Miglyol 812)	100%に至る QS

20

【0076】

以下の手順を使用して、100 mL の上記懸濁液注射用医薬組成物を調製した。

1. 150 ~ 250 mL の PTFE ビーカー中で、0.1 g のポリエチレングリコール(15) - ヒドロキシステアレート (Kolliphor HS15) を 49.9 g の中鎖トリグリセリドに混合した。次いで、混合物を水浴中で約 50 °C の温度に加熱した。ポリエチレングリコール(15) - ヒドロキシステアレートが溶解したら、均一な透明溶液が観察されるまで混合物を撹拌した。

2. 25 g の式 (A) の化合物の二塩酸塩および約 10 g の中鎖トリグリセリドを工程 1 の溶液に添加した。得られた混合物を、18 G シャフトを備えた IKA ホモジナイザー (Model T25 Digital Ultra Turrax) を用いて、均一な懸濁液が観察されるまで均質化した。

30

3. 工程 2 の懸濁液を 100 mL メスフラスコに移した。

4. 5 mL の中鎖トリグリセリドをビーカーをすすぐために使用し、メスフラスコに移した。このすすぎ手順を 2 回繰り返した。追加量の中鎖トリグリセリドを添加して、フラスコ内の体積を 100 mL にした。次いで、懸濁液を手動でよく混合した。

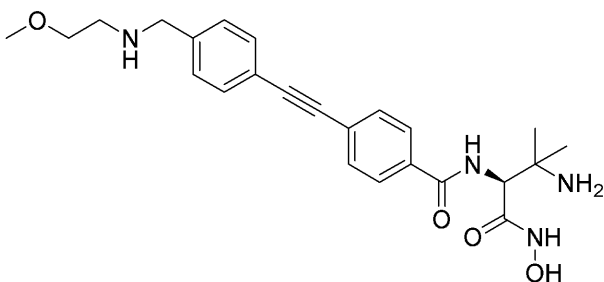
5. 懸濁液を清浄な PTFE ビーカーに移し、懸濁液が均一になるまで均質化した。

【0077】

[実施例 2]

式 (A) の化合物の溶液である注射用医薬組成物

【化 8】



40

50

【表 3】

成分	%(w/v)
化合物 A	15
クエン酸無水物	7
ポロキサマー P124	15
ベンジルアルコール	6
注射用水	55
30%(w/w)クエン酸溶液	pH を 4~4.5 に調整するのに十分な量
1N 水酸化ナトリウム溶液	pH を 4~4.5 に調整するのに十分な量
注射用水	100%に至る QS

10

【0078】

以下の手順を使用して、100 mL の上記水溶液注射用医薬組成物を調製した。

1. クエン酸無水物、ポロキサマー P124、ベンジルアルコールおよび注射用水 55 g (または最終生成物の目標体積の 55%) をメスフラスコに添加した。この混合物を、

20

溶液が透明になるまでマグネチックスターラーを用いて硬化させた。
2. 化合物 A をフラスコに加え、マグネチックスターラーを用いて一晩混合した。組成物は不透明または濁っていた。30%クエン酸溶液を、pH が 4 ~ 4.5 の範囲になるまで混合しながら滴下した。

3. 工程 2 の溶液を透明になるまで混合した。

4. 溶液を一晩混合した。pH を確認し、30%クエン酸溶液および 1 N 水酸化ナトリウム溶液の添加量を添加して pH を 4 ~ 4.5 に調整した。

5. 注射用水による QS。よく混合した。

【0079】

[実施例 3]

30

式 (I) の化合物の抗菌活性

この研究では、異なるヨーロッパ諸国で収集されたアクチノバチルス・プルロニューモニエ (*Actinobacillus (A.) pleuropneumoniae*)、気管支敗血症菌 (*Bordetella (B.) bronchiseptica*)、マンヘミア・ヘモリチカ (*Mannheimia (M.) haemolytica*)、パストレラ・ムルトシダ (*Pasteurella (P.) multocida*)、ヒストフィルス・ソムニ (*Histophilus (H.) somni*) およびグラエセラ・パラスイス (*Glaesserella parasuis*) の異なる分離株に対する、式 (I) の化合物のエナンチオマーである化合物 (A) のインビトロ活性を決定した。

【0080】

40

インビトロ活性を、CLSI document VET 01 - A 4 [1] に従って最小阻害濃度 (MIC) を測定し、MIC₅₀ および MIC₉₀ を計算することによって決定した。

【0081】

合計 193 の野外分離株：A. プルロニューモニエ (*A. pleuropneumoniae*) 31 株、気管支敗血症菌 (*B. bronchiseptica*) 20 株、H. ソムニ (*H. somni*) 20 株、H. パラスイス (*H. parasuis*) 20 株、M. ヘモリチカ (*M. haemolytica*) 55 株および P. ムルトシダ (*P. multocida*) 47 株を試験した。全ての細菌は、呼吸器疾患に罹患しているウシおよびブタの気道から単離された。全ての分離株は、異なるサプライヤーによって特定すると、疫

50

学的に無関係であった。

【0082】

大腸菌 ATCC 25922 (ID 6105) および M.ヘモリチカ (M. haemolytica) ATCC 33396 (ID 6374) を、気管支敗血症菌 (B. bronchiseptica)、M.ヘモリチカ (M. haemolytica) および P.ムルトシダ (P. multocida) の分離株を試験するための参照株として使用した。A.プルロニューモニエ (A. pleuropneumoniae) ATCC 27090 (ID 6314) および H.ソムニ (H. somni) ATCC 700025 (ID 6315) を、A.プルロニューモニエ (A. pleuropneumoniae)、H.ソムニ (H. somni) およびグラエセラ・パラスイス (Glaesserella parasuis) の分離株を試験するための参照株として使用した。さらに、H.パラスイス (G. parasuis) ATCC 19417 を増殖対照用の典型株として含めた。参照株に対する化合物 A について得られた MIC を表 1 に示す。

10

【0083】

培養培地および補充

- ・ ミューラーヒントン寒天 (Becton Dickinson、ロット 9224866)
- ・ カチオン調整ミューラーヒントンブロス、(CAMHB、Becton Dickinson、ロット 8190586)
- ・ ヒツジ血液、脱線維化 (Thermo Scientific、ロット 37091500)
- ・ チョコレート寒天、IsoVitalex (商標) を含む GC II (Becton Dickinson、ロット 0147695)
- ・ GC - 寒天ベース (Becton Dickinson、ロット 6082608)
- ・ ヘモグロビン溶液 (Becton Dickinson、ロット 7142854)
- ・ Vitox (Oxoid、ロット 2344976)
- ・ CLSI document VET01 - A4 [1] に従って調製した獣医学的偏好性培地 (VFM)、

20

以下を含む：

- o CAMHB (Becton Dickinson、ロット 8190586)
- o 酵母エキス (Sigma、ロット BCBS5470V)
- o 溶解ウマ血液 (Thermo Scientific、ロット 35875000)
- o Supplement C (商標) (Becton Dickinson、ロット 8030960)
- ・ 脱イオン水

30

【0084】

培地を、製造元の説明書に従って調製した。

【0085】

H.ソムニ (H. somni) およびグラエセラ・パラスイス (Glaesserella parasuis) 分離株を除く全ての分離株の MIC を、CLSI document VET01 - A4 [1] に従ってブロス微量希釈法を用いて決定した。H.ソムニ (H. somni) およびグラエセラ・パラスイス (Glaesserella parasuis) の分離株については、チョコレート寒天 GC II による寒天希釈法を使用した。全ての化合物の試験濃度範囲は $16 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 0.016 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

40

【0086】

MIC 結果を CLSI document VET01 - S3 [2] に従って解釈した。MIC は、生物の増殖を完全に阻害する抗菌剤の最低濃度である。試験アイテムを含む全てのウェルを増殖対照ウェルと比較した。肉眼で目に見える増殖が検出されなかった (すなわち、濁りが無い) 化合物の最低濃度を MIC として記録した。「トレーリングエン

50

ドポイント」が発生する場合、MICは、接種物の顕著な減少（約90%）が観察される第1の濃度として定義される。

【0087】

寒天希釈法によって試験した分離株について、結果をCLSI document VET01-S3[2]に従って解釈した。MICは、単一のコロニーまたは接種物によって引き起こされるかすかな濁りを無視して、コロニー形成を完全に阻害する抗菌剤の最低濃度である。MIC₅₀およびMIC₉₀は、試験した分離株の最低50%または90%が阻害される濃度を表す。

【0088】

【表4】

表1:試験した分離株について得られた化合物Aのμg/mL単位のMICの分布

MIC(μg/mL)	A. プルロニューモニエ (<i>A. pleuropneumoniae</i>)	気管支敗血症菌 (<i>B. bronchiseptica</i>)	M. ヘモリチカ (<i>M. haemolytica</i>)	P. ムルトシダ (<i>P. multocida</i>) (ウシ起源)	P. ムルトシダ (<i>P. multocida</i>) (ブタ起源)	H. ソムニ (<i>H. somni</i>) プロス微量希釈	H. ソムニ (<i>H. somni</i>) 寒天希釈	グラエセラ・パラシス (<i>Glaeserella parasuis</i>)
≤ 0.016				6	3			
0.032				12	12			
0.063			2	6	6			
0.125			6	1	1	1		
0.25			15			5	1	
0.5			27			8	1	2
1	22		5			5	14	12
2	9					1	4	5
4								1
8		10						
16		10						
>16								
試験した合計	31	20	55	25	22	20	20	20
MIC ₅₀	1	8	0.5	0.032	0.032	0.5	1	1
MIC ₉₀	2	16	0.5	0.063	0.063	1	2	2

【0089】

1. 臨床検査標準協会 (CLSI) Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard - fourth edition. CLSI document VET01-A4. (ISBN 1-56238-878-9). CLSI, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2013.

2. 臨床検査標準協会 (CLSI) Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; third informational supplement. CLSI document VET01S 3rd edition. (電子IS

BN 1 - 5 6 2 3 8 - 9 0 8 - 4) . C L S I , W a y n e , P e n n s y l v a n i a 1 9 0 8 7 , U S A , 2 0 1 5 .

【 0 0 9 0 】

[実施例 4]

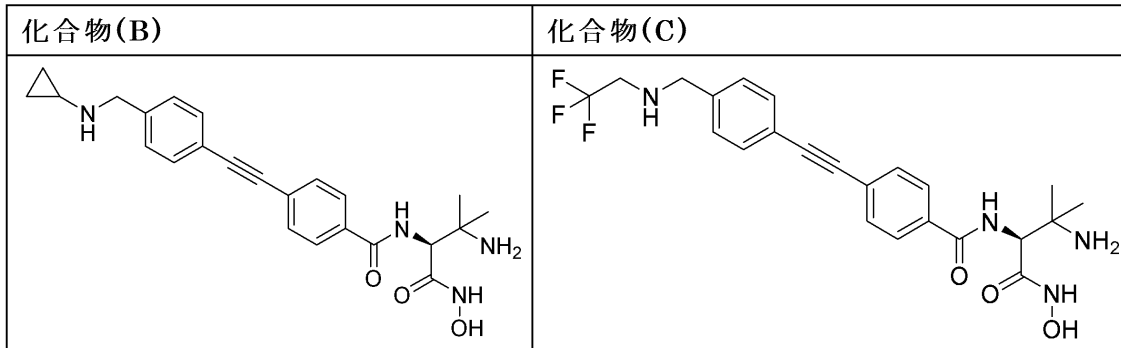
注射部位反応

化合物 (A) を含有する注射用医薬組成物を注射したウシを、注射部位における反応について評価した。これらの注射部位反応を、化合物 (B) および (C) を含有する注射用医薬組成物を注射したウシの注射部位反応と比較した。

【 0 0 9 1 】

【 表 5 】

10



20

【 0 0 9 2 】

化合物は、以下に示すように、水溶液注射用医薬組成物として、または懸濁液注射用医薬組成物として製剤化された。これらの製剤を実施例 1 および 2 に記載のように調製した。

【 0 0 9 3 】

化合物 (A) を、化合物の遊離塩基形態を使用する水溶液、および化合物の二塩酸塩を使用する懸濁液の両方として製剤化した。水溶液注射用医薬組成物の組成は、15% w / v の化合物 A、15% w / v のポロキサマー P 1 2 4、6% w / v のベンジルアルコール、7% w / v のクエン酸、および QS の水であった。懸濁液注射用医薬組成物の組成は、15% w / v の化合物 A (1 7 . 5 % w / v の化合物 A の H C l 塩)、0 . 1 % w / v の K o l l i p h o r H S 1 5 および QS の M i g l y o l 8 1 2 である。化合物 A を 1 0 m g / 体重 k g の用量で動物に投与した。

30

【 0 0 9 4 】

化合物 (B) を、化合物の遊離塩基形態を使用する水溶液、および化合物の二塩酸塩を使用する懸濁液の両方として製剤化した。水溶液注射用医薬組成物の組成は、15% w / v の化合物 B、15% w / v のポロキサマー P 1 2 4、6% w / v のベンジルアルコール、7% w / v のクエン酸、および QS の水であった。懸濁液注射用医薬組成物の組成は、15% w / v の化合物 B (1 7 . 5 % w / v の化合物 B の H C l 塩)、0 . 1 % w / v の K o l l i p h o r H S 1 5 および QS の M i g l y o l 8 1 2 である。化合物 A を 1 0 m g / 体重 k g の用量で動物に投与した。

40

【 0 0 9 5 】

化合物 (C) を、化合物の遊離塩基形態を使用して両方の水溶液として製剤化した。水溶液注射用医薬組成物の組成は、10% w / v の化合物 C、15% w / v のポロキサマー P 1 2 4、6% w / v のベンジルアルコール、7% w / v のクエン酸、および QS の水であった。化合物 A を 1 0 m g / 体重 k g の用量で動物に投与した。

【 0 0 9 6 】

注射部位は、訓練された者によって臨床的に検査された。

【 0 0 9 7 】

50

膨潤のサイズを、0.5 cmまでの密な定規を用いて横、縦および深さを測定する。これらの3つの測定値を乗算して、観察された膨潤を囲む正方形ボックスの体積を推定した。

【0098】

注射部位反応データを以下の表2に示す。

【表6】

注射用医薬組成物	用量		D -1	平均注射部位体積[cm ³]				
				D 0 pm	D +1	D +2	D +3	D +6
化合物 C、10%水溶液	10mg/kg	平均	0	344	1528	930	705	1133
		STD	0	77	283	114	91	55
化合物 A、15%水溶液	10mg/kg	平均	0	289	350	58	20	1
		STD	0	38	155	10	18	1
化合物 A、17.5%油性懸濁液	10mg/kg	平均	0	66	293	104	18	5
		STD	0	58	136	56	30	8
化合物 B、17.5%油性懸濁液	5mg/kg	平均	0	52	590	603	494	371
		STD	0	26	169	323	328	159
化合物 B、17.5%油性懸濁液	10mg/kg	平均	0	60	784	451	573	289
		STD	0	48	221	9	142	17
化合物 B、15%水溶液	10mg/kg	平均	0	344	463	427	371	182
		STD	0	289	150	159	156	105

10

20

30

【0099】

図1は、化合物AおよびBの注射部位反応体積データを示す。

【0100】

図2は、化合物AおよびCの注射部位反応体積データを示す。

40

【0101】

これらのデータが示すように、化合物Aは、軽微な注射反応をもたらし、これは6日目までに解消された。化合物BおよびCは化合物Aよりも大きな注射反応をもたらし、これらの注射部位反応は、試験期間中に解消されなかった。

【0102】

[実施例5]

化合物Aの薬物動態分析

この研究では、皮下(SC)注射のための化合物A製剤の、10mg/kg体重の単回皮下(SC)投与後のウシの血漿におけるバイオアベイラビリティ、薬物動態プロファイル

50

ルを決定した。血漿中および気管支上皮被覆液 (bronchial epithelial lining fluid) 中の濃度を決定した。化合物濃度決定のために追加の組織を死後に収集した。

【 0 1 0 3 】

化合物 A を上記の実施例 1 および 2 に記載のように製剤化した。水溶液の配合は、15 % w / v の化合物 A、15 w / v の K o l l i s o l v P 1 2 4、6 % w / v のベンジルアルコール、7 % w / v のクエン酸および Q S の水、p H 5 . 2 であった。油性懸濁液の配合は、0 . 1 % の K o l l i p h o r H S で懸濁した化合物 A 17 . 5 % w / v、および Q S の M i g l y o l 8 1 2 であった。

【 0 1 0 4 】

試料あたり約 4 m L の個々の血液試料を、D - 1 ならびに投与後 1 5 分、3 0 分、1 時間、2 時間、4 時間、7 時間、1 0 時間、2 4 時間、3 2 時間、4 8 時間、7 2 時間および 1 4 2 時間の時点 (D 6) で全ての動物から採取した。試料を K - E D T A コーティング M o n o v e t t e s (登録商標) に収集した。外頸静脈から試料を採取した。投与の反対側の身体の左側が好ましい。

【 0 1 0 5 】

チューブを穏やかに振盪して血液と抗凝固剤との適切な混合を確実にし、遠心分離まで氷水に入れた。K - E D T A - 血液試料を約 4 ° C で、2 0 0 0 の相対遠心力で 1 0 分間遠心分離した。収集後 2 時間以内に、約 0 . 5 m L の血漿の 2 つのアリコート (1 , 2) を各試料からラベル付きプラスチック (ポリプロピレン) フリーザーバイアルにピペット

【 0 1 0 6 】

P h o e n i x W i n N o n l i n 8 . 1 ソフトウェアを使用して、薬物動態 (P K) パラメータ (表 1 0 - 2) を計算した。S C 化合物投与後の P K プロファイルを説明するための P K パラメータ (少なくとも、C m a x、T m a x、A U C l a s t、H L _ L a m b d a _ _ Z、V Z _ _ F、M R T l a s t、C L _ _ F および F %)。

【 0 1 0 7 】

【 表 7 】

表 3:15%水溶液で 10mg/kg を S C 投与した後の化合物 A のウシ血漿中濃度

(ng/mL)

投与後時間(h)	平均
0	該当なし
0.25	1443
0.5	1627
1	1258
2	567
4	363
7	395
10	320
24	47.0
32	22.0
48	11.5
72	6.55
142	該当なし

【 0 1 0 8 】

【表 8】

表 4:17.5%油性懸濁液で 10mg/kg を SC 投与した後の化合物 A のウシ血漿中濃度(ng/mL)

投与後時間(h)	平均
0	該当なし
0.25	1215
0.5	1093
1	571
2	413
4	356
7	433
10	319
24	56.5
32	30.8
48	13.2
72	7.28
142	該当なし

10

20

【0109】

【表 9】

表 6:水溶液中の化合物 A および油性懸濁液中の化合物 A の平均 PK パラメータ

群	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUClast (h*ng/ml)	T1/2_elim (h)
化合物 A 水溶液	1,674.3	0.6	7,982.4	24.1
化合物 A 油性懸濁液	1,215.3	0.3	7,407.2	17.3

30

【0110】

水溶液群および油性懸濁液群の両方において、化合物 A をウシ血漿中に平均 72 時間検出し、全体的に同等の PK 血漿プロファイルを示した。両群とも、高い初期血漿レベル、処理後 4 - 10 時間からの顕著な一定の血漿プラトーレベル、ウシにおける高い全身曝露およびウシにおける約 11 時間の比較的短い化合物持続性を示した。

【0111】

[実施例 6]

肺組織研究

実施例 5 で使用した同じ動物および化合物 A の組成物を肺組織研究にも使用した。肺から気管および付属組織を取り出した。フードプロセッサ (Robot Coupe) を用いて、肺の 1/2 を均質化した。およそ 1 g の 2 つのアリコート を 15 mL の Falcon チューブに入れた。少なくとも 2 つの位置からの肝臓、腎臓および骨格筋 (長い背筋) の 2 つの切れ端を、それぞれ約 1 g の総質量まで収集し、15 mL の Falcon チューブに入れた。組織試料をブランク EDTA ウシ血漿 1 + 3 (w/v) で希釈し、Fast Prep (商標) システムを使用して試料を均質化した。遠心分離後、上清のアリコートを使用して、HPLC - MS / MS 手法によって化合物濃度を決定した。

40

【0112】

50

【表 1 0】

表 5:水溶液中の化合物 A および油性懸濁液中の化合物 A のウシの肺組織における濃度

群	ウシ肺組織中の化合物 A の平均濃度 (ng/g)
水溶液中の化合物 A	289
油性懸濁液中の化合物 A	285

【 0 1 1 3】

化合物 A は、
殺後の肺からの組織試料中にかなりの量で
検出された。

【 0 1 1 4】

[実施例 7]
有効性研究

20 mg / kg でのワンショット処置としての化合物 (A) の有効性は、無処置対照群 (生理食塩水) および標準治療処置 (Draxxin (商標)) と比較して、自然発生する BRD 集団発生において示される。

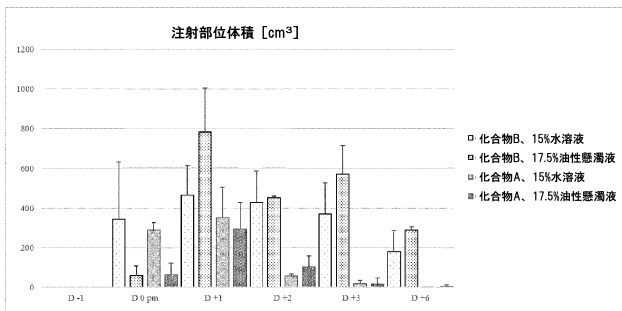
【 0 1 1 5】

処置後 14 日間、動物を観察する。呼吸スコアおよびうつ病スコアならびに罹患率および死亡率を記録する。

【 図 面】

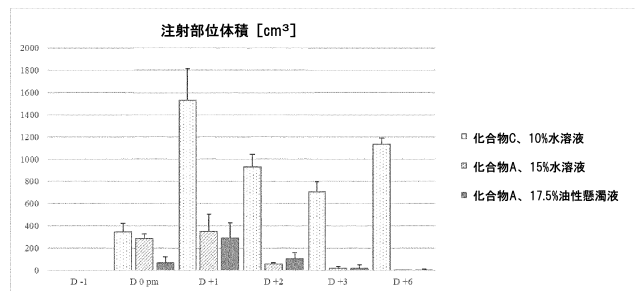
【 図 1】

Figure 1 of 2



【 図 2】

Figure 2 of 2



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2022/087700
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/00	A61K9/08	A61K9/10
A61K47/14	A61K31/00	A61P1/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/115432 A2 (INTERVET INT BV [NL]; INTERVET INC [US]) 28 June 2018 (2018-06-28) cited in the application	1-9, 15
A	compound 326 pages 188, 121 examples 4, 5, 8 page 154, line 15 - line 57 page 155, line 42 - line 44 -----	13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 6 April 2023	Date of mailing of the international search report 07/06/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Weiss, Marie-France	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/087700

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
5-9, 13 (completely); 1-4, 15 (partially)

30

40

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. **PCT/EP2022/087700**

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 5-9, 13(completely); 1-4, 15(partially)

an injectable formulation of compound I with a medium chain triglyceride as carrier

2. claims: 10-12, 14(completely); 1-4, 15(partially)

an injectable formulation of compound I with water as carrier

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/087700

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018115432 A2	28-06-2018	AR 110440 A1	27-03-2019
		AU 2017383069 A1	20-06-2019
		BR 112019012861 A2	10-12-2019
		CN 110300578 A	01-10-2019
		EP 3558284 A2	30-10-2019
		JP 7082445 B2	08-06-2022
		JP 2020502214 A	23-01-2020
		JP 2022116149 A	09-08-2022
		RU 2019122995 A	25-01-2021
		US 2020085779 A1	19-03-2020
		US 2023000813 A1	05-01-2023
		WO 2018115432 A2	28-06-2018

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100216839

弁理士 大石 敏幸

(74)代理人 100228980

弁理士 副島 由加里

(74)代理人 100151448

弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ワン, チェン - チャオ

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0900、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 マイヤー, トルステン

ドイツ国、55270・シュヴァベンハイム、ツア・プローブスタイ・1

(72)発明者 ワラス, ラルフ

ドイツ国、55270・シュヴァベンハイム、ツア・プローブスタイ・1

(72)発明者 ウルリッヒ, ヨアヒム

ドイツ国、55270・シュヴァベンハイム、ツア・プローブスタイ・1

F ターム (参考)

4C076 AA12 AA22 BB11 BB16 CC32 DD09 DD37 DD43 DD45 DD46A
DD63 EE23 FF12 FF16
4C206 AA01 AA02 HA16 KA01 KA17 MA02 MA03 MA05 MA86 NA06
ZB35 ZC61