

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 12월 27일 (27.12.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/191401 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/506 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/005068
- (22) 국제출원일: 2013년 6월 10일 (10.06.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0065193 2012년 6월 18일 (18.06.2012) KR
- (71) 출원인: 아주대학교산학협력단 (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 443-721 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 서원희 (SUH, Won Hee); 463-786 경기도 성남시 분당구 정자동 상록우성아파트 308동 403호, Gyeonggi-do (KR). 김지연 (KIM, Ji Yeon); 442-750 경기도 수원시 팔달구 우만1동 우만주공 4단지아파트 408동 707호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 태평양 (BAE, KIM & LEE IP GROUP); 137-858 서울특별시 서초구 강남대로 343, 11층, Seoul (KR).

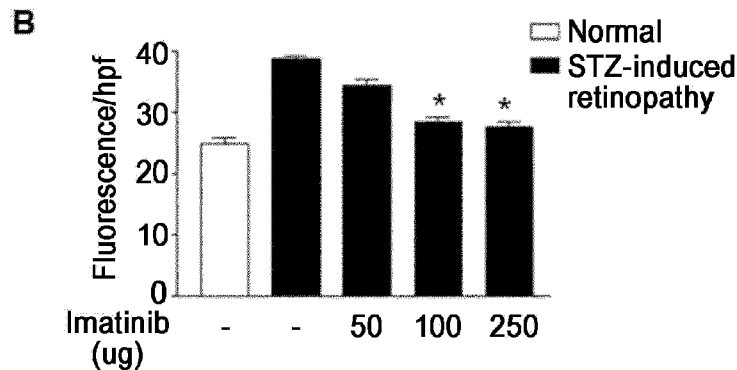
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: COMPOSITION FOR TREATING OR PREVENTING DISEASES CAUSED BY VASCULAR PERMEABILITY, CONTAINING IMATINIB OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for treating or preventing diseases caused by vascular permeability, containing imatinib, which has been conventionally used as an agent for treating chronic myeloid leukemia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, and a method for treating diseases caused by vascular permeability using the composition. The pharmaceutical composition for treating or preventing diseases caused by vascular permeability of the present invention contains imatinib, which has been conventionally used as an agent for treating chronic myeloid leukemia, as an active ingredient, so as to provide a novel use of imatinib and to be able to effectively treat or prevent diseases caused by vascular permeability, and thus may be widely applied to develop a novel agent for treating diseases caused by vascular permeability.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2013/191401 A1



본 발명은 종래에 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물 및 상기 조성물을 이용하여 혈관 투과성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물은 종래의 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙을 유효성분으로 포함하여, 이매티닙의 새로운 용도를 제공할 뿐만 아니라, 혈관 투과성 질환을 효과적으로 치료 또는 예방할 수 있으므로, 새로운 혈관 투과성 질환의 치료제 개발에 널리 활용될 수 있을 것이다.

명세서

발명의 명칭: 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 본 발명은 종래에 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물 및 상기 조성물을 이용하여 혈관 투과성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 혈관은 인체를 구성하는 모든 세포의 생존 및 정상적 기능 유지에 필수적인 기관으로, 특히 혈관의 가장 안쪽을 구성하는 혈관내피세포는 단일층을 이루어 혈액내의 단백질, 유체 및 전해질이 주변조직으로 누수되는 것을 조절하는 세포성 장벽을 형성한다. 이러한 혈관내피세포 사이의 간극은 정상혈관에서는 매우 좁아 혈관의 투과성이 낮은 반면, 혈관에 염증세포의 침윤되거나 혹은 혈관 손상에 의해 저산소상태가 되면 각종 사이토카인 및 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 같은 성장인자의 분비가 현저히 증가한다. 특히, VEGF는 혈관 내피세포의 증식, 생존, 및 이동을 촉진하여 신생혈관의 생성을 촉진시키며, 동시에 혈관내피세포간의 간극을 불안정화시켜 혈관투과성을 현저히 상승시킨다. 따라서 VEGF 과발현을 통해 형성된 혈관은 주변조직으로의 체액의 누수가 증가하는 특징을 지니고 있다.
- [4] 과도한 혈관 투과성의 증가는 다양한 질환의 원인이 되고 있는데, 특히 망막(retina) 또는 맥락막(choroid)에서의 과도한 혈관투과성 증가는 출혈과 황반 부종(macular edema)을 촉진하여 치명적인 시력상실의 가장 흔한 원인으로 작용한다. 이러한 발병기전을 가지는 대표적인 질환으로 당뇨병 망막증(diabetic retinopathy, DR), 당뇨병 황반부종(diabetic macular edema, DME), 노인성 황반변성(age-related macular degeneration, AMD), 맥락막 혈관신생(choroidal neovascularization), 미숙아 망막증(ROP: retinopathy of prematurity) 등이 있다. 황반 부종은 당뇨 환자 중에서 가벼운 당뇨병 망막증에서는 2~6%, 중등도 당뇨병 망막증에서는 20~63%, 및 심한 당뇨병 망막증에서는 70% 이상의 빈도로 발생하며, 일단 황반 부위에 부종이 발생하면 그 중 약 50% 환자에서 시력의 저하가 나타난다. 이같은 당뇨병에 의한 심각한 시력 저하 및 손실을 예방하기 위하여, 모세혈관 누출을 감소시켜서 황반부종을 치료 및 억제하는 방법이

시도되고 있는데, 혈관투과성을 증가시키는 VEGF의 활성을 억제할 경우에 혈관부종을 억제하는 효과를 나타낸다고 보고되었다. 이같은 VEGF의 활성을 억제하는 방법으로서, VEGF와 직접적으로 결합하는 항체(Bevacizumab, Ranibizumab 등)를 사용하여 VEGF 수용체의 활성화를 억제함으로써 혈관투과성을 감소시키는 방법, 혈관내피세포의 밀착결합(tight junction) 분자의 세포내로의 유입(endocytosis)을 유도하는 PKC(protein kinase C)의 억제제(ruboxistaurin 등)를 사용하여 황반 부종을 억제하는 방법, VEGF와 VEGF 수용체의 신호전달 경로에 관여하여 망막혈관 투과성을 증가시키는 Src(soluble tyrosine kinase)와 VEGF 수용체를 동시에 억제시키는 방법 등이 알려져 있다. 그러나, 현재까지 대부분의 혈관 신생 및 혈관 투과성 조절에 관한 연구가 VEGF 또는 VEGF 수용체에 한정되어 있으며, 대부분이 상기 유전자에 대한 저해제 개발에 집중되어 있어, 혈관 신생 및 혈관 투과성 조절에 관한 연구가 미흡한 상황이다.

[5]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명자들은 안구질환에서 혈관 투과성 질환의 치료 물질을 찾기 위해 예의 노력한 결과, 종래에 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙(imatinib) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 혈관투과성을 감소시킬 수 있어, 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 혈관 투과성 질환의 치료제로서 사용할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[7]

과제 해결 수단

- [8] 본 발명의 하나의 목적은 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물을 이용하여 혈관 투과성 질환을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[10]

발명의 효과

- [11] 본 발명의 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물은 종래의 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙을 유효성분으로 포함하여, 이매티닙의 새로운 용도를 제공할 뿐만 아니라, 혈관 투과성 질환을 효과적으로 치료 또는 예방할 수 있으므로, 새로운 혈관 투과성 관련질환의 치료제 개발에 널리 활용될 수 있을 것이다.

[12]

도면의 간단한 설명

[13] 도 1은 혈관투과성 증가 질환 모델인 당뇨성 망막증이 유도된 랫트를 대상으로 이매티닙 메실레이트의 치료효과를 확인한 결과를 나타내는 사진 및 그래프로서, (A)는 이매티닙 메실레이트의 처리농도에 따른 혈관 투과성 개선효과를 나타내는 사진이고, (B)는 이매티닙 메실레이트의 처리농도에 따른 혈관 투과성 개선효과를 나타내는 그래프이다.

[14]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[15] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 실시양태로서, 본 발명은 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.

[16]

[17] 본 발명자들은 안구질환에서 혈관 투과성 관련 질환의 치료 물질을 찾기 위해 다양한 연구를 수행하던 중, 만성골수성백혈병의 치료제로 사용되었던 이매티닙(imatinib)의 신규한 용도에 주목하게 되었다. 상기 이매티닙은 지금까지 알려진 바에 의하면 혈관 투과성 관련 질환에 대한 치료효과가 알려져 있지 않지만, 통상적으로 알려진 만성골수성백혈병 이외에도 류마티스 관절염, 바이러스성 간염 등의 다양한 질환에 대하여 치료효과를 나타냄이 보고되었으므로, 상기 혈관 투과성 관련 질환에 대하여도 일정 수준의 치료효과를 나타낼 가능성이 있을 것으로 예상하였다. 이에, STZ를 주사하여 혈관투과성 증가 질환 모델인 당뇨성 망막증이 유도된 랫트에 이매티닙을 투여하고, 그의 효과를 확인한 결과, STZ를 주사하여 나타나는 혈관투과성이 이매티닙의 투여에 따라 현저하게 감소됨을 확인하여, 상기 이매티닙이 당뇨성 망막증과 같은 혈관투과성 질환을 치료하거나 또는 예방하는 효과를 나타냄을 알 수 있었다. 따라서, 본 발명에서 제공하는 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 혈관 투과성 관련 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물의 유효성분으로서 사용할 수 있다.

[18]

[19] 본 발명의 용어 "이매티닙(imatinib)"이란, 화학적으로 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-((4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일-아미노)페닐]-벤즈아미드(4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-((4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl-amino)phenyl]-benzamide)라고 표시되는 화합물을 의미한다. 상기 이매티닙은 Bcr-Abl 유전자에 의하여 발현이 유도되는 타이로신키나제의 ATP 결합부위에 결합하여 타이로신키나제의 활성을 특이적으로 억제함으로써 만성골수성백혈병을 치료하는 치료제로서 알려져 있고, 이의 약학적으로 허용되는 염의 일종인 이매티닙 메실레이트는 글리벡(Gleevec™, Novartis Pharmaceuticals, U.S.A.)이라는 상품명으로 판매되고 있다. 뿐만 아니라, 혈소판 유래 성장인자 수용체 베타(PDGF-베타), Akt(단백질 카이나제 B), 세포외 조절성

카이나제 1 및 2(ERK 1 and ERK2), c-kit 등과 같은 다른 종류의 타이로신키나제에 대하여도 억제효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 상기 이매티닙은 만성골수성백혈병 이외에도 류마티스 관절염(WO 03/063844), 바이러스성 간염(WO 2005/117885) 등의 질환의 예방 또는 치료에 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으나, 혈관 투과성 질환에 대한 효과에 대하여는 전혀 알려지지 않았다. 본 발명자들은 종래에 만성골수성백혈병의 치료제로서 알려진 이매티닙이 혈관 투과성 질환에 의하여 증가되는 혈관 투과성을 현저히 감소시킬 수 있음을 최초로 규명하였다.

[20]

[21] 본 발명의 용어 "약학적으로 허용되는 염"이란, 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하고 있는 물질인 염 중에서도 약제학적으로 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하고, 본 발명의 목적상 상기 약학적으로 허용되는 염은 혈관 투과성 질환의 발병이 예상되거나 또는 상기 질환이 발병된 환자의 치료에 적합한 이매티닙의 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 의미하는 것으로 해석될 수 있다.

[22]

본 발명에 있어서, 상기 이매티닙의 약학적으로 허용되는 염은 혈관 투과성 질환의 발병이 예상되거나 또는 상기 질환이 발병된 환자의 치료에 적합하게 사용할 수 있는 한 특별히 이에 제한되지 않으나, 바람직하게는 이매티닙의 금속염, 유기 염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등이 될 수 있고, 보다 바람직하게는 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등), 알루미늄염 등의 금속염; 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등의 유기 염기와 염; 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등의 무기산과의 염; 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레인산, 시트르산, 숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 유기산과의 염; 아르기닌, 라이신, 오르니틴 등의 염기성 아미노산과의 염; 아스파르트산, 글루탐산 등의 산성 아미노산과의 염이 될 수 있으며, 가장 바람직하게는 이매티닙 메실레이트가 될 수 있다.

[23]

[24] 본 발명의 용어 "혈관 투과성 질환"이란, 혈관 투과성의 정상적인 조절이 붕괴되어 일어나는 질환으로, 일반적으로 혈관이 변화되어 투과성이 증가됨으로써 출혈을 일으키는 질병을 의미한다. 상기 혈관 투과성 질환은 본 발명에서 제공하는 약학 조성물에 의하여 발병이 예방되거나 또는 발병된 질환이 치료될 수 있는 한 특별히 이에 제한되지는 않으나, 바람직하게는 맥락막 혈관신생(choroidal neovascularization), 녹내장성 망막색소변성(glaucoma retinitis pigmentosa), 미숙아 망막증(ROP: retinopathy of prematurity), 증식성 당뇨병성 망막증(proliferative diabetic retinopathy), 노인성 황반 변성(age-related macular

degeneration), 녹내장, 각막 이영양증(corneal dystrophy), 망막층간분리(retinoschises), 스타가르트병(Stargardt's disease), 상염색체 우성 드루젠(autosomal dominant druzen), 베스트의 황반 이영양증(Best's macular dystrophy), 비증식성 당뇨병 망막증(non-proliferative diabetic retinopathy), 낭포황반부종(cystoid macular edema), 허혈성 망막증(ischemic retinopathy), 염증-유도 망막 퇴행성 질환(inflammation-induced retinal degenerative disease), 당뇨병 황반부종(diabetic macular edema, DME), X염색체-관련 연소기 망막층간분리(X-linked juvenile retinoschisis), 말라티아 레벤티네스(Malattia Leventinese; ML), 도인 벌집 모양 망막 이영양증(Doyne honeycomb retinal dystrophy), 혈관 내피 세포 관련 염증 질환 등이 될 수 있다.

[25]

[26] 본 발명의 용어 "치료"란, 치료하고자 하는 개개인 또는 세포의 천연 과정을 변경시키기 위해 임상적으로 개입하는 모든 행위를 의미하는데, 임상 병리 상태가 진행되는 동안 또는 이를 예방하기 위해 수행할 수 있다. 목적하는 치료 효과에는 질병의 발생 또는 재발을 예방하고, 증상을 완화시키며, 질병에 따른 모든 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저하시키며, 전이를 예방하고, 질병 진행 속도를 감소시키며, 질병 상태를 경감 또는 일시적 완화시키며, 차단시키거나 예후를 개선시키는 것이 포함된다.

[27] 본 발명에 있어서, 상기 치료는 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 이용한 혈관 투과성 질환의 치료로서 해석함이 바람직하다.

[28]

[29] 본 발명의 용어 "예방"이란, 혈관 투과성 질환의 발병이 예상되는 개체에게 본 발명에서 제공하는 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 투여하여 상기 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[30]

[31] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 랫트에게 STZ를 투여하여 혈관 투과성 관련 질환인 당뇨병 망막증의 발병을 유도하고, 이에 이매티닙 메실레이트를 투여한 결과, 혈관 투과성이 현저하게 감소됨을 확인함으로써(도 1), 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이 혈관 투과성 관련 질환의 치료 효과를 나타냄을 알 수 있었다.

[32]

[33] 한편, 본 발명의 약학 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명에서, 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨,

자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 적소두 추출물과 이의 분획물들에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[34]

[35] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학 조성물에 포함된 상기 이메티넵 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 함량은 특별히 이에 제한되지 않으나, 최종 조성물 총중량을 기준으로 0.0001 내지 50 중량%, 보다 바람직하게는 0.01 내지 10 중량%의 함량으로 포함할 수 있다.

[36]

[37] 상기 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있는데, 본 발명의 용어 "약제학적으로 유효한 양"이란 의학적 치료 또는 예방에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 또는 예방하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 질환의 중증도, 약물의 활성, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 사용된 본 발명 조성물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율 치료기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하다.

[38]

[39] 본 발명의 약학조성물의 투여량은 사용목적, 질환의 중독도, 환자의 연령, 체중, 성별, 기왕력, 또는 유효성분으로서 사용되는 물질의 종류 등을 고려하여 당업자가 결정할 수 있다. 예를 들어, 상기 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 본 발명의 약학 조성물을 사람을 포함하는 포유동물에 하루 동안 1 내지 20 mg/kg, 보다 바람직하게는 1 내지 10 mg/kg으로 투여할 수 있고, 본 발명의 조성물의 투여빈도는 특별히 이에 제한되지 않으나, 1일 1회 투여하거나 또는 용량을 분할하여 수회 투여할 수 있다.

[40]

[41] 상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 실시양태로서, 본 발명은 상기 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을 약제학적으로 유효한 양으로 혈관 투과성 질환이 발병될 가능성이 있거나 또는 발병된 개체에 투여하는 단계를 포함하는 혈관 투과성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[42]

[43] 상술한 바와 같이, 본 발명에서 제공하는 이매티닙 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 혈관 투과성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 유효성분으로서 사용할 수 있으므로, 상기 조성물은 혈관 투과성 질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[44]

[45] 본 발명의 용어 "개체"란, 상기 혈관 투과성 질환이 발병될 가능성이 있거나, 또는 발병된 인간을 포함한 모든 동물을 제한없이 의미한다. 본 발명의 조성물을 개체에 투여함으로써, 혈관 투과성 질환을 완화 또는 치료할 수 있다.

[46] 본 발명의 용어 "완화"란, 본 발명에 따른 조성물의 투여로 혈관 투과성 질환이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 말한다.

[47] 본 발명의 용어 "투여"란, 어떠한 적절한 방법으로 대상에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 말하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[48]

[49] 본 발명의 혈관 투과성 질환을 치료하는 방법에 있어서, 상기 약학 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여도 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 특별히 이에 제한되지 않으나, 목적하는 바에 따라 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.

[50]

발명의 실시를 위한 형태

[51] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[52]

[53] 실시예 1: 동물모델에서의 이매티닙 메실레이트의 효과

[54]

[55] 스프라그 다울리 랫트(Sprague Dawley rat, SD rat)의 복강에 STZ(streptozotocin, Sigma)를 200mg/kg의 용량으로 투여하거나(대조군) 또는 STZ의 주사와 동시에 동물모델의 망막에 이매티닙 메실레이트(Imatinib mesylate, Novartis, SWITZERLAND)를 50, 100 또는 250 μ g의 용량으로 처리하였다(실험군). 상기 대조군을 대상으로 일주일 후에 혈당수준을 측정한 결과 300mg/dL 이상의 혈당 수치를 나타내었다.

[56] 한편, 상기 동물모델(대조군 및 실험군)을 이주일동안 사육한 후, 상기 동물모델을 마취시키고, 상기 동물모델의 심장에 FITC-표지된 텍스트란(Fluorescein isothiocyanate-dextran)을 주사(intracardiac FITC-Dextran injection)하여 혈액을 따라 형광물질이 흐르도록 하였다. 30분 후, 상기 동물모델의 망막을 적출하여 분리하고, 평편 마운팅(flat mounting)을 수행한 다음, 형광현미경으로 망막에 존재하는 형광물질의 분포정도를 관찰하였다(도 1). 도 1은 혈관투과성 증가 질환 모델인 당뇨병 망막증의 유도에 대한 이매티닙 메실레이트의 예방효과를 확인한 결과를 나타내는 사진 및 그래프로서, 도 1의 (A)는 이매티닙 메실레이트의 처리농도에 따른 혈관 투과성 개선효과를 나타내는 사진이고, 도 1의 (B)는 이매티닙 메실레이트의 처리농도에 따른 혈관 투과성 질환 예방효과를 나타내는 그래프이다. 도 1에서 보듯이, STZ를 주사한 동물모델(대조군)의 망막에서는 망막혈관의 투과성이 증가하여 혈관 주변 조직으로 형광물질이 누출되어 당뇨병 망막증이 유발된 것으로 확인되었으나, 상기 STZ의 주사와 동시에 이매티닙 메실레이트를 처리한 경우에는 형광물질의 누출정도가 현저하게 감소되어 유발된 당뇨병 망막증의 유발을 예방 또는 완화시킬 수 있음을 확인하였다.

[57] 상기 결과로부터, 이매티닙 메실레이트가 혈관 투과성이 증가하는 당뇨병 망막증을 치료 또는 예방할 수 있음을 알 수 있었다.

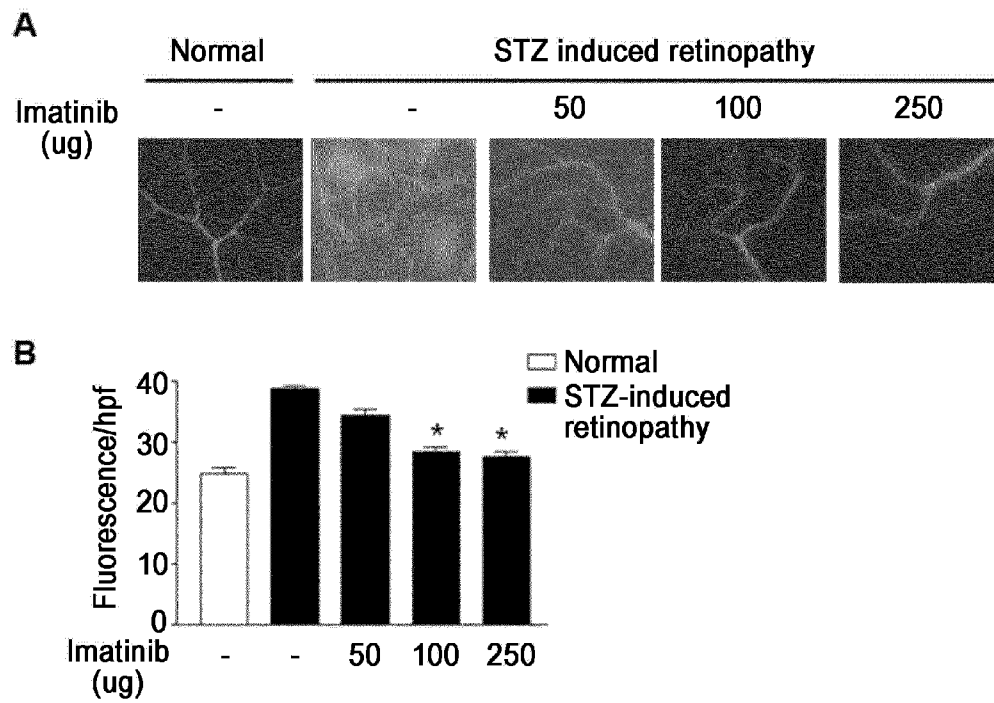
[58]

청구범위

- [청구항 1] 이매티닙(imatinib,
4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-((4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl-amino)phenyl]-benzamide) 또는 이의 약학적으로
허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 혈관 투과성 질환의 치료
또는 예방용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
이매티닙의 약학적으로 허용되는 염은 이매티닙
메실레이트(imatinib mesylate)인 것인 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 혈관 투과성 질환은 맥락막 혈관신생(choroidal
neovascularization), 녹내장성 망막색소변성(glaucoma retinitis
pigmentosa), 미숙아 망막증(ROP: retinopathy of prematurity),
당뇨성 황반부종(diabetic macular edema, DME), 노인성 황반
변성(age-related macular degeneration), 녹내장, 각막
이영양증(corneal dystrophy), 망막층간분리(retinoschisis),
스타가르트병(Stargardt's disease), 상염색체 우성 드루젠(autosomal
dominant drusen), 당뇨성 망막증(diabetic retinopathy), 베스트의
황반 이영양증(Best's macular dystrophy), 낭포황반부종(cystoid
macular edema), 허혈성 망막증(ischemic retinopathy), 염증-유도
망막 퇴행성 질환(inflammation-induced retinal degenerative disease),
X염색체-관련 연소기 망막층간분리(X-linked juvenile retinoschisis),
말라티아 레벤티네스(Malattia Leventinese; ML), 도인 벌집 모양
망막 이영양증(Doyne honeycomb retinal dystrophy) 및 혈관 내피
세포 관련 염증 질환으로 이루어진 군에서 선택된 것인 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로
포함하는 것인 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 이매티닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 함량은
조성물 총 중량을 기준으로 0.0001 내지 50 중량%인 것인 조성물.
- [청구항 6] 이매티닙(imatinib,
4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-((4-pyridin-3-yl)pyri
midin-2-yl-amino)phenyl]-benzamide) 또는 그의 약학적으로
허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물을
약제학적으로 유효한 양으로 혈관 투과성 질환이 발병될 가능성이
있거나 또는 발병된 개체에 투여하는 단계를 포함하는 혈관

투과성 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

[Fig. 1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/005068**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 31/506(2006.01)i, C07D 401/14(2006.01)i, C07D 401/04(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i**

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 31/506; C07D 403/14; A61K 31/517; C07D 403/02; A61K 31/505; A61P 35/00; A61P 31/14; C07D 401/14; C07D 401/04; A61P 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: imatinib, vascular permeability disease

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2007-0072543 A (ASTRAZENECA AB) 04 July 2007 See claim 1, page 5, lines 35-39, page 6, lines 25-28, page 11, lines 5-37.	1-5
X	KR 10-2007-0073813 A (ASTRAZENECA AB) 10 July 2007 See claim 1, page 6, lines 1-4, 39-42, page 11, line 39 - page 12, line 4.	1-5
A	KR 10-2007-0051832 A (BIONICHE LIFE SCIENCES INC.) 18 May 2007 See abstract, claims 1-15.	1-5
A	KR 10-2011-0075302 A (CELLTRION PHARM, INC. et al.) 06 July 2011 See abstract, claims 1-2, 5-6.	1-5
A	KR 10-2008-0021633 A (NOVARTIS AG) 07 March 2008 See abstract, claims 1-3.	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 AUGUST 2013 (30.08.2013)

Date of mailing of the international search report

30 AUGUST 2013 (30.08.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/005068

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.: **6**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 6 relates to a method for treatment of the human body, and thus relates to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
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).

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:

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 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.:

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 SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/005068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2007-0072543 A	04/07/2007	AU 2005-288737 A1	06/04/2006
		AU 2005-288737 B2	14/08/2008
		CA 2578956 A1	06/04/2006
		EP 1804802 A2	11/07/2007
		JP 2008-514577 A	08/05/2008
		US 2008-0119479 A1	22/05/2008
		US 2010-0069398 A1	18/03/2010
		WO 2006-035204 A2	06/04/2006
		WO 2006-035204 A3	19/10/2006
KR 10-2007-0073813 A	10/07/2007	AU 2005-288736 A1	06/04/2006
		AU 2005-288736 B2	14/08/2008
		CA 2579067 A1	06/04/2006
		EP 1796672 A1	20/06/2007
		JP 2008-514576 A	08/05/2008
		US 2008-0015205 A1	17/01/2008
		US 2009-0325977 A1	31/12/2009
		WO 2006-035203 A1	06/04/2006
KR 10-2007-0051832 A	18/05/2007	AU 2005-249159 A1	15/12/2005
		CA 2568671 A1	15/12/2005
		CN 1976709 A	06/06/2007
		EP 1750713 A1	14/02/2007
		EP 1750713 B1	17/10/2012
		JP 2008-501646 A	24/01/2008
		JP 5015769 B2	29/08/2012
		US 2006-0275260 A1	07/12/2006
		US 8293745 B2	23/10/2012
		WO 2005-117885 A1	15/12/2005
KR 10-2011-0075302 A	06/07/2011	CN 102666530 A	12/09/2012
		JP 2013-515766 A	09/05/2013
		US 2012-0295917 A1	22/11/2012
		WO 2011-081408 A2	07/07/2011
		WO 2011-081408 A3	10/11/2011
KR 10-2008-0021633 A	07/03/2008	AU 2006-255559 A1	14/12/2006
		AU 2006-255559 B2	17/12/2009
		CA 2608814 A1	14/12/2006
		CN 101180060 A	14/05/2008
		CN 101180060 B	28/12/2011
		EP 1893213 A1	05/03/2008
		EP 1893213 B1	17/02/2010
		JP 2008-542390 A	27/11/2008
		JP 2013-035853 A	21/02/2013
		US 2008-0312252 A1	18/12/2008
		US 2010-0190800 A1	29/07/2010
		US 7767688 B2	03/08/2010
		WO 2006-132930 A1	14/12/2006

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/506(2006.01)i, C07D 401/14(2006.01)i, C07D 401/04(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/506; C07D 403/14; A61K 31/517; C07D 403/02; A61K 31/505; A61P 35/00; A61P 31/14; C07D 401/14; C07D 401/04; A61P 9/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 이매티닙, 혈관 투과성 질환		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2007-0072543 A (아스트라제네카 아베) 2007.07.04 청구항 1, 페이지 5, 라인 35-39, 페이지 6, 라인 25-28, 페이지 11, 라인 5-37 참조.	1-5
X	KR 10-2007-0073813 A (아스트라제네카 아베) 2007.07.10 청구항 1, 페이지 6, 라인 1-4, 39-42, 페이지 11, 라인 39 - 페이지 12, 라인 4 참조.	1-5
A	KR 10-2007-0051832 A (바이오니취 라이프 사이언시즈 인코포레이티드) 2007.05.18 요약, 청구항 1-15 참조.	1-5
A	KR 10-2011-0075302 A (주식회사 셀트리온 제약 외 1명) 2011.07.06 요약, 청구항 1-2, 5-6 참조.	1-5
A	KR 10-2008-0021633 A (노파르티스 아게) 2008.03.07 요약, 청구항 1-3 참조.	1-5
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2013년 08월 30일 (30.08.2013)		국제조사보고서 발송일 2013년 08월 30일 (30.08.2013)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140		심사관 최승희 전화번호 +82-42-481-8740 

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 6
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제6항에 기재된 발명은 사람의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1 (iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 중속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2007-0072543 A	2007/07/04	AU 2005-288737 A1	2006/04/06
		AU 2005-288737 B2	2008/08/14
		CA 2578956 A1	2006/04/06
		EP 1804802 A2	2007/07/11
		JP 2008-514577 A	2008/05/08
		US 2008-0119479 A1	2008/05/22
		US 2010-0069398 A1	2010/03/18
		WO 2006-035204 A2	2006/04/06
		WO 2006-035204 A3	2006/10/19
KR 10-2007-0073813 A	2007/07/10	AU 2005-288736 A1	2006/04/06
		AU 2005-288736 B2	2008/08/14
		CA 2579067 A1	2006/04/06
		EP 1796672 A1	2007/06/20
		JP 2008-514576 A	2008/05/08
		US 2008-0015205 A1	2008/01/17
		US 2009-0325977 A1	2009/12/31
		WO 2006-035203 A1	2006/04/06
KR 10-2007-0051832 A	2007/05/18	AU 2005-249159 A1	2005/12/15
		CA 2568671 A1	2005/12/15
		CN 1976709 A	2007/06/06
		EP 1750713 A1	2007/02/14
		EP 1750713 B1	2012/10/17
		JP 2008-501646 A	2008/01/24
		JP 5015769 B2	2012/08/29
		US 2006-0275260 A1	2006/12/07
		US 8293745 B2	2012/10/23
KR 10-2011-0075302 A	2011/07/06	WO 2005-117885 A1	2005/12/15
		CN 102666530 A	2012/09/12
		JP 2013-515766 A	2013/05/09
		US 2012-0295917 A1	2012/11/22
		WO 2011-081408 A2	2011/07/07
KR 10-2008-0021633 A	2008/03/07	WO 2011-081408 A3	2011/11/10
		AU 2006-255559 A1	2006/12/14
		AU 2006-255559 B2	2009/12/17
		CA 2608814 A1	2006/12/14
		CN 101180060 A	2008/05/14
		CN 101180060 B	2011/12/28
		EP 1893213 A1	2008/03/05
		EP 1893213 B1	2010/02/17
		JP 2008-542390 A	2008/11/27
		JP 2013-035853 A	2013/02/21
		US 2008-0312252 A1	2008/12/18
		US 2010-0190800 A1	2010/07/29
		US 7767688 B2	2010/08/03
		WO 2006-132930 A1	2006/12/14