



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0060424
(43) 공개일자 2020년05월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7048 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/7048 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7011199
(22) 출원일자(국제) 2018년09월20일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년04월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/051965
(87) 국제공개번호 WO 2019/060553
국제공개일자 2019년03월28일
- (30) 우선권주장
62/561,146 2017년09월20일 미국(US)
62/561,636 2017년09월21일 미국(US)
- (71) 출원인
아토피 메디컬, 엘엘씨.
미국 매사추세츠 링컨 오크 메도우 로드 13 플레
이아데스 어드바이저스 (내) (우: 01773)
- (72) 발명자
보로디, 토마스, 줄리어스
오스트레일리아 2046 뉴사우스웨일즈 파이프 닥
그레이트 노스 로드 229
페티, 데브라
미국 01773 매사추세츠 링컨 오크 메도우 로드 13
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 호흡기 질환 및 점막 염증의 치료 및 개선을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

감염 또는 염증을 수반하는 호흡기 질환, 또는, 예를 들어, 호흡기 점막의 염증 또는 감염, 및/또는 기도의 기초 근육의 감염 또는 염증을 수반하는 임의의 폐 질환; 또는 천식; 기관지염; 구염 또는 코구염; 구의 감염; 만성 폐쇄 기도 질환; 폐기종; 만성 기관지염; 폐렴; 또는 기관지확장증을 치료하고/하거나, 개선시키고/시키거나, 역전시키고/시키거나, 방지(예방으로 작용함)하기 위한 조성물 및 방법이 개시된다. 대안적 구현예에서, 치료 조성물은 경구 투여되는 암포테리신 B 또는 동등한 항진균제 단독, 또는 암포테리신 B와 1개의 항생제, 2개의 항생제, 3개의 항생제 또는 4개 이상의 항생제의 조합을 포함한다. 대안적 구현예에서, 이들 조성물 및 방법은 이들을 필요로 하는 아동에게 복용되고 투여된다. 대안적 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 정제, 캡슐, 액체, 분말 또는 에어로졸 제조물 또는 제형, 또는 경구 전달 또는 흡입을 위한 제조물 또는 제형으로 투약되고, 제형화되고, 투약된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0078 (2013.01)

A61K 9/008 (2013.01)

A61K 9/1075 (2013.01)

A61K 9/1274 (2013.01)

A61K 9/5146 (2013.01)

A61K 9/5153 (2013.01)

A61P 11/02 (2018.01)

A61P 31/04 (2018.01)

A61P 31/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료 조합물, 또는 경구 또는 흡입 제형화된 암포테리신 B(Amphotericin B) 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물로서,

상기 치료 조합물이 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물을 포함하는 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물, 및

- (a) 1개의 항생제 또는 항균제;
- (b) 2개의 항생제 또는 항균제;
- (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는
- (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제의 조합물을 포함하고,

여기서, 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물, 또는 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 경구 투여, 또는 흡입, 설하 또는 구강내 투여용으로 제형화되고,

선택적으로, 흡입 또는 구강내 또는 설하 투여에 의한 투여용 제형이 스프레이, 에어로졸 또는 분말로서의 제형을 포함하는,

치료 조합물, 또는 경구 또는 흡입 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 경구 투여용으로 제형화된 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 캡슐, 정제, 로젠지(lozenge), 롤리(lolly), 겔탭(geltab) 또는 동등물 내에서의 전달용으로 제형화되고, 선택적으로 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제와 동일한 제형(선택적으로, 캡슐, 정제, 겔탭 또는 동등물) 내에서의 경구 투여용으로 제형화되는, 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 블리스터 팩(blister pack), 버블 팩(bubble pack), 슬라이드 블리스터 패키지(slide blister package), 트레이(tray), 클램셸(clamshell) 또는 수축 랩(shrink wrap) 내에서의 경구 투여용으로 패키징되고,

선택적으로, 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제와 동일한 블리스터 팩, 버블 팩, 슬라이드 블리스터 패키지, 트레이, 클램셸 또는 수축 랩 내에서의 경구 투여용으로 패키징되고,

선택적으로, 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제와 동일한 블리스터 팩, 버블 팩, 슬라이드 블리스터 패키지, 트레이, 클램셸 또는 수축 랩 내에서의 경구 투여용으로 패키징되어,

- 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제가 함께 투여되거나 복용되거나;
- 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제 전에 투여되거나;
- 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제 후에 투여되거나;
- 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4

또는 그 초과와 항생제 또는 항균제가 선택적으로 고용량으로 시작하고, 이후 저용량, 이후 고용량, 이후 저용량을 포함하는 펄스화된 투여량으로 투여되는,

치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 추가 항진균 제제 또는 조성물이 플루시토신(flucytosine), 케토코나졸(ketoconazole), 미코나졸(miconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 플루코나졸(fluconazole), 그리세오펜(griseofulvin), 클로트리마졸(clotrimazole), 에코나졸(econazole), 테르코나졸(terconazole), 부토코나졸(butoconazole), 옥시코나졸(oxiconazole), 설코나졸(sulconazole), 수프라코나졸(supraconazole), 보리코나졸(voriconazole), 포사코나졸(posaconazole), 시클로피록스 올라민(ciclopirox olamine), 할로프로진(haloprogin), 톨나프테이트(tolnaftate), 나프티핀(naftifine), 테르비나핀 하이드로클로라이드(terbinafine hydrochloride), 모르폴린(morpholine), 니스타틴(nystatin), 나타마이신(natamycin), 부테나핀(butenafine), 운데실렌산(undecylenic acid), 프로프리온산(propionic acid), 카프릴산(caprylic acid) 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택되는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 1개의 항생제 또는 항균제; (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제가 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*) 감염, 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 감염 또는 미코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*) 감염을 치료하는 데 사용되는 항생제 또는 항균제를 포함하는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 1개의 항생제 또는 항균제; (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제가 테트라사이클린(tetracycline), 페니실린(penicillin), 마크로리드(macrolide), 퀴놀론(quinolone), 클로람페니콜(chloramphenicol), 리파마이신(rifamycin), 설프아미드(sulphonamide), 코-트리모キサ졸(co-trimoxazole) 및 옥사졸리디논(oxazolidinone)으로부터 선택되는 부류 중 하나 이상으로부터의 항생제 또는 항균제를 포함하는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 1개의 항생제 또는 항균제; (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제가 독시사이클린(doxycycline), 클로르테트라사이클린(chlortetracycline), 테트라사이클린 하이드로클로라이드(tetracycline hydrochloride), 옥시테트라사이클린(oxytetracycline), 데메클로사이클린(demeclocycline), 메타사이클린(methacycline), 미노사이클린(minocycline), 페니실린(penicillin), 아목시실린(amoxycillin), 에리트로마이신(erythromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 록시트로마이신(roxithromycin), 아지트로마이신(azithromycin), 스피라마이신(spiramycin), 올레안도마이신(oleandomycin), 조사마이신(josamycin), 키트사마이신(kitsamycin), 플루리트로마이신(flurithromycin), 날리딕스산(nalidixic acid), 옥솔린산(oxolinic acid), 노르플록사신(norfloxacin), 퍼플록사신(perfloxacin), 아미플록사신(amifloxacin), 오플록사신(ofloxacin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 스파르플록사신(sparfloxacin), 레보플록사신(levofloxacin), 리파부틴(rifabutin), 리팜피신(rifampicin), 리파펜틴(rifapentin), 설퍼소자졸(sulfisoxazole), 설퍼메톡사졸(sulfamethoxazole), 설퍼디아진(sulfadiazine), 설퍼독신(sulfadoxine), 설퍼살라진(sulfasalazine), 설퍼페나졸(sulfaphenazole), 답손(dapsone), 설퍼시티딘(sulfacytidine), 리네졸리드(linezolid), 아미노글리코시드(aminoglycoside)(예를 들어, 아미카신(Amikacin)(아미킨(Amikin)), 겐타마이신(Gentamicin)(가라마이신(Garamycin)), 카나마이신(Kanamycin)(칸트렉스(Kantrex)), 네오마이신(Neomycin)(네오-프라딘(Neo-Fradin)), 네틸마이신(Netilmicin)(네트로마이신(Netromycin)), 토브라마이신(Tobramycin)(네브신(Nebcin)), 파로모마이신(Paromomycin)(휴마틴(Humatin)), 스트렙토마이신(Streptomycin)(N/A), 스펙티노마이신(Spectinomycin)(트로비신(Trobicin))), 안사마이신(ansamycin)(예를 들어, 겐다나마이신(Geldanamycin)(트라스투주맙(Trastuzumab)), 허비마이신

(Herbimycin)(N/A), 리팍시민(Rifaximin)(지팍산(Xifaxan)), 리파부틴(Rifabutin)(미코부틴(Mycobutin)), 리팜피신(Rifampicin)(리팜핀(fampin)), 리팜라질(Rifalazil), 리파펜틴(Rifapentine); 타네스피마이신(Tanespimycin), 카르바세뎀(carbacephem)(예를 들어, 로라카르베프(Loracarbef)(로라비드(Lorabid))), 카르바페넴(carbapenem)(예를 들어, 에르타페넴(Ertapenem)(인반즈(Invanz)), 도리페넴(Doripenem)(도리박스(Doribax)), 이미페넴(Imipenem)/실라스타틴(Cilastatin)(프리막신(Primaxin)), 메로페넴(Meropenem)(메렘(Merrem))), 1세대 세팔로스포린(first generation cephalosporin)(예를 들어, 세파드록실(Cefadroxil)(두리세프(Duricef)), 세파졸린(Cefazolin)(안세프(Ancef)), 세팔렉신(Cefalexin)(케플렉스(Keflex))), 2세대 세팔로스포린(예를 들어, 세파클로르(Cefaclor)(디스타클로르(Distaclor)), 세프프로질(Cefprozil)(세프질(Cefzil)), 세푸록심(Cefuroxime)(세프틴(Ceftin), 지낫(Zinnat))), 3세대 세팔로스포린(예를 들어, 세픽심(Cefixime)(세프스판(Cefspan)), 세프디니르(Cefdinir)(옵니세프(Omnicef)), 세프디엘(Cefdiel)), 세프디토렌(Cefditoren)(스펙트라세프(Spectracef), 메이악트(Meiact)), 세포페라존(Cefoperazone)(세포비드(Cefobid)), 세프트악심(Cefotaxime)(클라포란(Claforan)), 세프포독심(Cefpodoxime)(반틴(Vantin), 바나도즈(Banadoz)), 세프트아지딴(Ceftazidime)(포르타즈(Fortaz)), 세프트부텐(Ceftibuten)(세닥스(Cedax)), 세프트리악손(Ceftriaxone)(로세핀(Rocephin))), 4세대 세팔로스포린(예를 들어, 세페핌(Cefepime)(막시핌(Maxipime))), 5세대 세팔로스포린(예를 들어, 세프트아롤린 포사밀(Ceftaroline fosamil)(테플라로(Teflaro)), 세프트로비프로(Ceftobiprole)(제프테라(Zeftera))), 당캅티드(예를 들어, 테이코플라닌(Teicoplanin)(타르고시드(Targocid)), 반코마이신(Vancomycin)(반코신(Vancocin)), 텔라반신(Telavancin)(비바티브(Vibativ)), 달바반신(Dalbavancin)(달반스(Dalvance)), 오리타반신(Oritavancin)(오르박티브(Orbactiv))), 린코사미드(lincosamide)(예를 들어, 클린다마이신(Clindamycin)(예를 들어, CLEOCIN™, DALACIN™, CLINACIN™), 린코마이신(Lincomycin)(린코신(Lincocin))), 지질캡티드(예를 들어, 닙토마이신(daptomycin)(큐비신(cubicin))), 마크로리드(macrolide)(예를 들어, 아지트로마이신(Azithromycin)(지트로막스(Zithromax), 수마메드(Sumamed), 지트론(Xithrone)), 클라리트로마이신(Clarithromycin)(비악신(Biaxin)), 에리트로마이신(Erythromycin)(에리토신(Erythocin), 에리트로페드(Erythroped)), 록시트로마이신(Roxithromycin)(N/A), 텔리트로마이신(Telithromycin)(케텍(Ketek)), 스피라마이신(Spiramycin)(로바마이신(Rovamycine))), 모노박탐(monobactam)(예를 들어, 아즈트레오남(aztreonam)(아작탐(azactam))), 니트로푸란(nitrofurantoin)(예를 들어, 푸라졸리돈(Furazolidone)(푸록손(Furoxone)), 니트로푸란토인(Nitrofurantoin)(마크로단틴(Macrodantin), 마크로비드(Macrobid))), 니트로이미다졸(nitroimidazole)(예를 들어, 티니다졸(Tinidazole)(파시긴(Fasigyn), 심플로탄(Simplotan), 틴다막스(Tindamax)), 메트로니다졸(Metronidazole)(플라길(Flagyl)), 오르니다졸(Ornidazole)(오르니길(Ornigil)), 세크니다졸(Secnidazole)), 옥사졸리디논(oxazolidinone)(예를 들어, 리네졸리드(Linezolid)(지복스(Zyvox)), 포시졸리드(Posizolid)(N/A), 라데졸리드(Radezolid)(N/A), 토레졸리드(Torezolid)(시벡스트로(Sivextro)); 카다졸리드(Cadazolid)), 페니실린(예를 들어, 아목시실린(Amoxicillin)(노바목스(Novamox), 아목실(Amoxil)), 암피실린(Ampicillin)(프린시펜(Principen)), 아즐로실린(Azlocillin), 디클록사실린(Dicloxacin)(디나펜(Dynapen)), 플루클록사실린(Flucloxacillin)(플록사펜(Floxapen)), 메즐로실린(Mezlocillin)(메즐린(Mezlin)), 메티실린(Methicillin)(스타프실린(Staphcillin)), 나프실린(Nafcillin)(유니펜(Unipen)), 옥사실린(Oxacillin)(프로스타플린(Prostaphlin)), 페니실린 G(펜티드(Pentid)), 페니실린 V(비티드(Veetid)), 피페라실린(Piperacillin)(피프라실(Pipracil)), 페니실린 G(프피제르펜(Pfizerpen)), 테모실린(Temocillin)(네가반(Negaban)), 티카르실린(Ticarcillin)(티카르(Ticar))), 페니실린 조합물(예를 들어, 아목시실린(Amoxicillin)/클라불라네이트(clavulanate)(오그멘틴(Augmentin)), 암피실린/설박탐(sulbactam)(우나신(Unasyn)), 피페라실린(Piperacillin)/타조박탐(tazobactam)(조신(Zosyn)), 티카르실린(Ticarcillin)/클라불라네이트(clavulanate)(티멘틴(Timentin))), 폴리캡티드(예를 들어, 바시트라신(Bacitracin)(바시퀀트(Baciguent)), 콜리스틴(Colistin)(콜리-마이신-S(Coly-Mycin-S)), 폴리믹신 B(Polymyxin B)), 퀴놀론(quinolone)/플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)(예를 들어, 시프로플록사신(Ciprofloxacin)(시프로(Cipro), 시프로신(Ciproxin), 시프로베이(Ciprobay)), 에녹사신(Enoxacin)(페네트렉스(Penetrex)), 가티플록사신(Gatifloxacin)(테킨(Tequin)), 게미플록사신(Gemifloxacin)(팩티브(Factive)), 레보플록사신(Levofloxacin)(레바퀀(Levaquin)), 로메플록사신(Lomefloxacin)(막사퀀(Maxaquin)), 모시플록사신(Moxifloxacin)(아벨록스(Avelox)), 나디플록사신(Nadifloxacin)(나독신(Nadoxin)), 나리디크산(Nalidixic acid)(네그그램(NegGram)), 노르플록사신(Norfloxacin)(노록신(Noroxin)), 오픈플록사신(Ofloxacin)(플록신(Floxin), 오크플록스(Ocuflox)), 트로바플록사신(Trovafloxacin)(트로반(Trovan)), 그레파플록사신(Grepafloxacin)(락사르(Raxar)), 스파르플록사신(Sparfloxacin)(자감(Zagam)), 테마플록사신(Temafloxacin)(옵니플록스(Omniflox))), 설펜아미드(예를 들어, 마페니드(Mafenide)(설파밀론(Sulfamylon)), 설파세타미드(Sulfacetamide)(설파미드(Sulamyd), Bleph-10), 설파디아진(Sulfadiazine)(마이크로-설펜(Micro-Sulfon)), 실버 설파디아진(Silver sulfadiazine)(실바텐

(Silvadene)), 설파디메톡신(Sulfadimethoxine)(디-메톡스(Di-Methox), 알본(Albon)), 설파메티졸(Sulfamethizole)(티오설필 포르테(Thiosulfil Forte)), 설파메톡사졸(Sulfamethoxazole)(간타놀(Gantanol)), 설파닐리미드(Sulfanilimide)(N/A), 설파살라진(Sulfasalazine)(아줄피딘(Azulfidine)), 설피속사졸(Sulfisoxazole)(간트리신(Gantrisin)), 트리메토프림(Trimethoprim)(박트림(Bactrim), 셉트라(Septra)), 설파메톡사졸(Sulfamethoxazole)(간타놀(Gantanol)), 설폰아미도크리소이딘(Sulfonamidochrysoidine)(프론토실(Prontosil))), 테트라사이클린(tetracycline)(예를 들어, 데메클로사이클린(Demeclocycline)(데클로마이신(Declomycin)), 독시사이클린(Doxycycline)(비브라마이신(Vibramycin)), 메타사이클린(Metacycline), 미노사이클린(Minocycline)(미노신(Minocin)), 옥시테트라사이클린(Oxytetracycline)(테라마이신(Terramycin)), 테트라사이클린(수미신(Sumycin), 아크로마이신 V(Achromycin V), 스테클린(Steclin))), 미코박테리아에 대한 약물(예를 들어, 클로파지민(Clofazimine)(람프렌(Lamprene)), 답손(Dapsone)(아블로설폰(Avlosulfon)), 카프레오마이신(Capreomycin)(카파스타트(Capastat)), 사이클로세린(Cycloserine)(세로마이신(Seromycin)), 에탐부톨(Ethambutol)(미암부톨(Myambutol)), 에티온아미드(Ethionamide)(트레카토르(Trecator)), 이소니아지드(Isoniazid)(니드라지드(Nydrazid)), 피라진아미드(Pyrazinamide)(알디나미드(Aldinamide)), 리팜피신(Rifampicin)(리파딘(Rifadin), 리막탄(Rimactane)), 리파부틴(Rifabutin)(미코부틴(Mycobutin)), 리파펜틴(Rifapentine)(프리프틴(Priftin)), 스트렙토마이신(Streptomycin), 아르스펜아민(Arsphenamine)(살바르산(Salvarsan)), 클로람페니콜(Chloramphenicol)(클로로미세틴(Chloromycetin)), 포스포마이신(Fosfomycin)(모누롤(Monuroil), 모누릴(Monuril)), 푸시드산(Fusidic acid), 메트로니다졸(Metronidazole)(플라길(Flagyl)), 무피로신(Mupirocin)(박트로반(Bactroban)), 플라텐시마이신(Platensimycin), 퀴누프리스틴(Quinupristin)/달포프리스틴(Dalfopristin)(시네르시드(Synercid)), 티암페니콜(Thiamphenicol), 티게사이클린(Tigecycline)(티가실(Tigacyl)), 티니다졸(Tinidazole)(틴다맥스 파시긴(Tindamax Fasigyn)), 트리메토프림(Trimethoprim)(프로로프림(Proloprim), 트림팩스(Trimpex)); 피닥소마이신(Fidaxomicin)(마로사이클릭 항생제(Marocyclic antibiotic) - 디피시드(Dificid)); 리딘닐라졸(Ridinilazole); 라모플라닌(Ramoplanin); 니타족사니드(Nitazoxanide); 티족사니드(Tizoxanide); 수로토마이신(Surotomycin), 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제가 하기를 포함하는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물:

- (i) 독시사이클린 및 리파부틴;
- (ii) 클라리트로마이신 및 리팜피신;
- (iii) 독시사이클린 및 리팜피신;
- (iv) 클라리트로마이신 및 리파부틴;
- (v) 테트라사이클린 하이드로클로라이드 및 리팜피신;
- (vi) 클라리트로마이신 및 리파부틴;
- (vii) 아지트로마이신 및 리팜피신;
- (viii) 아지트로마이신 및 리파부틴;
- (ix) 에리트로마이신 및 아목시실린;
- (x) 클라리트로마이신 및 독시사이클린;
- (xi) 리파부틴 및 아지트로마이신; 또는
- (xii) 이들의 임의의 조합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암포테리신 B가 나노-현탁액 전달 시스템; 인코클리에이트화된 제형(encochleated formulation)으로서 또는 그 내부에서; 또는 내부 수성 공간이 없는 다층 결정질 나선형 구조로

서 경구 투여용으로 제형화되고,

선택적으로, 인코클리에이트화된 제형이 나노 크기의 입자로 구성된 지질-결정 인코클리에이트화된 약물 제형을 포함하고, 선택적으로 나노 크기의 입자가 약 10 내지 1000 나노미터 직경, 또는 약 20 내지 500 나노미터 직경, 또는 약 50 내지 100 나노미터 직경인,

치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 하루에 약 250 mg, 또는 하루에 약 200 내지 300 mg, 또는 하루에 약 300 내지 500 mg, 또는 하루에 약 100, 200, 300, 400 또는 500 mg의 양으로 단독 투여용으로 제형화되고, 이는 선택적으로 하루에 1회, 2회 또는 3회 투여용으로 제형화될 수 있는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 제형화된 암포테리신 B가 하기이거나 하기를 포함하는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물:

- 선택적으로 정제, 현탁액 또는 로젠지로서의 FUNGILIN™(Aspen Pharma Pty Ltd, New Zealand; iCo Therapeutics Inc., Vancouver, BC, Canada);
- 암포테리신 B의 미분화된 제형;
- 예를 들어, 문헌[Wasan et al, J. of Infectious Disease (2009) vol 200(3):357-360] 또는 문헌[Torrado et al Therapeutic Delivery (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 고압 균질화에 의해 선택적으로 제조된 암포테리신 B의 나노현탁액으로서, 선택적으로 Tween 80(선택적으로, 0.5% w/w), Pluronic F68(선택적으로, 0.25% w/w) 및 소듐 콜레이트(선택적으로, 0.05% w/w)를 포함하는 암포테리신 B의 나노현탁액;
- 예를 들어, 문헌[Kravetz et al N. Engl. J. Med (1961) 265:183-184]에 기재된 바와 같은 암포테리신 B의 가용화된 제형;
- 예를 들어, 문헌[Radwan et al, J. Drug Delivery (2017) vol 24(1):40-50]에 기재된 바와 같은 PEG화된 폴리락트-폴리글리콜산 공중합체(PLGA-PEG) 나노입자(NP) 또는 동등물을 선택적으로 포함하는 암포테리신 B 나노입자;
- 예를 들어, 문헌[Torrado et al Therapeutic Delivery (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 기능화된 탄소 나노튜브에 부착된 암포테리신 B;
- 인지질을 갖는 모노- 및 디글리세라이드를 포함하는 암포테리신 B의 지질 기반 제형; 또는
- 암포테리신 B, 선택적으로 MAT2203(Matinas Biopharma Laboratories/ Matinas BioPharma Nanotechnologies, Inc., Bridgewater, NJ)의 인코클리에이트화(지질-결정 나노입자 제형) 제형.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 암포테리신 B, 리파부틴 및 아지트로마이신을 포함하거나, 이들을 필수적으로 포함하거나, 이들로 구성되는 치료 조합물, 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물.

청구항 13

적어도 하나의 진균 감염의 치료, 또는 적어도 하나의 진균 및 적어도 하나의 다른 감염원에 의한 공동 감염의 치료를 필요로 하는 개체에서 적어도 하나의 진균 감염의 치료, 또는 적어도 하나의 진균 및 적어도 하나의 다른 감염원에 의한 공동 감염의 치료를 위한 방법으로서,

여기서, 선택적으로 적어도 하나의 다른 감염원이 박테리아를 포함하고,

상기 방법이 단일(단독) 활성제로서 치료적 유효량의 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또

는 조성물; 또는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 치료 조합물을 상기 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 치료가 치료를 필요로 하는 개체에 의한 완화제의 사용의 중단 또는 감소를 포함하지 않거나, 상기 방법이 치료가 치료를 필요로 하는 개체에서 완화제의 사용의 중단 또는 감소를 포함하지 않는다는 경고를 포함하는 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 치료가 치료를 필요로 하는 개체에 의한 완화제의 사용의 중단 또는 감소를 포함하는 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 하기를 치료하고/하거나, 개선시키고/시키거나, 역전시키고/시키거나, 방지(예방으로서 작용)하는 것을 포함하는 방법:

- 선택적으로 호흡기 점막의 감염 및/또는 염증, 및/또는 기도의 기초 근육의 감염 또는 염증을 수반하는 호흡기 또는 폐 질환,

여기서, 선택적으로 기도의 기초 근육은 평활근, 또는 기관지 또는 세기관지 평활근이고,

선택적으로, 염증은 만성 또는 급성 염증이고,

선택적으로, 염증은 이차적이거나 낭성섬유증과 관련되거나, 낭성섬유증-관련 폐병이고,

선택적으로, 굴은 코결굴이고,

선택적으로, 감염은 적어도 부분적으로 진균에 의해 야기되고, 선택적으로 진균은 아스페질루스(*Aspergillus*) 종, 또는 아스페질루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스페질루스 플라부스(*Aspergillus flavus*) 또는 아스페질루스 니거(*Aspergillus niger*), 또는 스케도스포리움(*Scedosporium*), 푸사리움(*Fusarium*), 파에실로마이세스(*Paecilomyces*), 아크레모니움(*Acremonium*), 트리코더마(*Trichoderma*), 크립토코커스 가티(*Cryptococcus gatti*), 또는 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 스포로트릭스 쉐нк키이(*Sporothrix schenckii*), 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다(*Candida*) 종, 무코르(*Mucor*) 종, 뉴모시스티스(*Pneumocystis*), 예를 들어, 지로베시(*Jiroveci*), 블라스토마이코시스(*Blastomycosis*), 지고마이코시스(*Zygomycosis*), 바이폴라리스(*Bipolaris*) 종, 스킴조필룸 콤무네(*Schizophyllum commune*), 쿠르볼라리아(*Curvularia*) 종, 슈달레체리아 보이디이(*Pseudallescheria boydii*) 종 복합체, 알테르나리아 알테르나타(*Alternaria alternata*), 푸사리움 바신펙툼(*Fusarium vasinfectum*), 페니실룸(*Penicillium*) 종, 클라도스포리움 클라도스포리오이데스(*Cladosporium cladosporioides*), 스템필리움 랑귀노숨(*Stemphylium languinosum*), 리조푸스 오리제(*Rhizopus oryzae*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 사카로마이세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*), 스킴조필룸 콤무네(*Schizophyllum commune*) 또는 트리코스포론 베이겔리이(*Trichosporon beigelii*)를 포함하고,

선택적으로, 감염은 폐렴이거나 폐렴을 야기시키고,

- 천식,

- 기관지염, 선택적으로 만성 기관지염,

- 굴염 또는 코굴염, 또는 굴의 감염,

선택적으로, 굴은 코결굴이고, 선택적으로 감염은 적어도 부분적으로 진균에 의해 야기되고, 선택적으로 진균은 아스페질루스 종, 또는 아스페질루스 푸미가투스, 아스페질루스 플라부스 또는 아스페질루스 니거, 또는 스케도스포리움, 푸사리움, 파에실로마이세스, 아크레모니움, 트리코더마 및 크립토코커스 가티, 또는 히스토플라스마 캡슐라툼, 콕시디오이데스 이미티스, 블라스토마이세스 더마티티디스, 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스, 스포로트릭스 쉐нк키이, 크립토코커스 네오포르만스, 칸디다 종, 무코르 종, 뉴모시스티스, 예를 들어, 지로베시, 블라스토마이코시스, 지고마이코시스, 바이폴라리스 종, 스킴조필룸 콤무네, 쿠르볼라리아 종, 슈달레체리아 보

이디이 중 복합체, 알테르나리아 알테르나타, 푸사리움 바싹팩툼, 페니실륨 중, 클라도스포리움 클라도스포리오 이테스, 스텐필리움 랑귀노숨, 리조푸스 오리제, 칸디다 글라브라타, 사카로마이세스 세레비시아, 스킨조필룸 콤무네 및 트리코스포론 베이겔리이를 포함하고;

- 기관지확장증,
- 폐기종,
- 만성 폐쇄 기도 질환 또는 만성폐쇄폐병(COPD).

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물; 또는 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 경구 투여되거나, 흡입, 설하 또는 구강내 투여되고,

선택적으로, 흡입 또는 구강내 또는 설하 투여에 의한 투여가 스프레이, 에어로졸 또는 분말로서의 치료 제형의 투여를 포함하는,

방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과항의 항생제 또는 항균제가 함께 투여되거나 복용되거나;
- (b) 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과항의 항생제 또는 항균제 전에 투여되거나;
- (c) 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과항의 항생제 또는 항균제 후에 투여되는, 방법.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물; 또는 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과항의 항생제 또는 항균제가 선택적으로 고용량으로 시작하고, 이후 저용량, 이후 고용량, 이후 저용량을 포함하는 펄스화된 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 20

제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 점액 용해제, 스테로이드, 충혈제거제 및/또는 기관지확장제 중 하나 이상의 투여의 이용을 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 암포테리신 B, 리파부틴 및 아지트로마이신의 치료적 유효 조합물이 투여되는 방법.

청구항 22

제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 경구 투여인 방법.

청구항 23

제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 흡입에 의한 투여인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 9월 20일에 출원된 미국 가특허 출원 일련 번호 62/561,146호; 및 2017년 9월 21일에 출원된 62/561,636호에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0002] 때때로 "점막염"으로 언급되는 기도의 점막의 염증 및/또는 감염은 특히 증상이 있는 환자의 기도에서 흔히 발견된다. 이는 일반적으로 하나 이상의 만성 감염에 의해 야기된다. 기도에서, 감염 및/또는 염증은 코, 굴(sinus), 큰 기도 및 작은 기도, 예를 들어, 기관지 및 세기관지뿐만 아니라 때때로 폐 조직에 영향을 미친다. 이러한 염증은 코굴염, 굴염, 기관기관지염, 세기관지염을 포함하는 다양한 이름을 가지며, 여러 수준에서 염증은 "천식"으로 언급되는 임상 질환을 발생시킬 수 있다.

[0003] 천식은 높은 이환율 및 유의한 사망률을 야기시키는 흔한 장애이다. 천식은 미국에서 적어도 2천 5백만 명의 사람들에게 영향을 미치며, 중증 천식 발작으로 인해 매년 적어도 50만명이 넘는 환자가 병원에 입원한다.

[0004] 기도의 상기 만성 감염 및/또는 염증의 일반적인 원인은 일반적으로 공지되지 않은 채로 남아 있으나; 클라미도필라 뉴모니아(*Chlamydophila pneumoniae*; Cpn), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 및 미코플라스마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*)와 같은 다수의 진균 유기체를 포함하는 다수의 표재성 및 때때로 공존 감염이 발견될 수 있다.

[0005] 입과 폐 사이의 공기 이동을 개선시키기 위해 다양한 치료법이 사용되며, 이는 때때로 스테로이드 요법, 아드레날린 사용, 항염증제, 및 다양한 다른 방법론을 필요로 한다.

[0006] 현재의 치료법은 점막염에 기여하는 점막의 감염성 성분을 다루지 못한다. 오히려, 상기 언급된 치료는 상기 감염에 수반하는 이차적인 염증 과정을 다루는 경향이 있다. 치료에 대한 이러한 접근법은 크론병 및 궤양성대장염에서 사용되는 것과 유사하며, 근본적인 감염 원인을 표적으로 하는 대신 스테로이드 및 다른 면역조절제, 예를 들어, 아자티오프린(azathioprine) 또는 인플릭시맙(infliximab)이 사용된다.

[0007] 미국 특허 6,291,500호(참조로서 포함됨)에서, 포니카우(Ponikau)는 항진균제의 점막 또는 흡입 투여의 사용을 기재하였다. 그는 항진균제의 제형의 투여에 의한 비-침습성 진균 유발 점막염의 치료를 기재하였다. WO 02/07682호(참조로서 포함됨)에서 바이든(Vyden)은 항생제와 함께 라미실(Lamisol)(테르비나핀(terbinafine))과 같은 항진균제를 사용하여 천식을 포함하는 아토피 장애의 치료를 기재하며, 여기서 치료는 또한 진균 포자 흡입을 시도하고 최소화하기 위해 환자에 의한 완화제의 사용의 감소 또는 중단을 요구하였다.

[0008] US 7,241,741호(참조로서 포함됨)는 2개의 항미생물제와 조합된 항진균제를 사용하였다. 이들 약물은 표재성 점막염을 치료할 뿐만 아니라 항진균제 및 항생제를 사용하여 깊고 침투성인 점막 감염을 치료하기 위해 섭취되었다. 상기 특허에서 선택된 항진균제는 테르비나핀 하이드로클로라이드였다. 이후에, 이트라코나졸 하이드로클로라이드(itraconazole hydrochloride)가 더 효과적인 것으로 밝혀졌다; US 7,776,850호(참조로서 포함됨)를 또한 참조한다.

[0009] 그러나, 시간이 지나고 임상 경험이 증가함에 따라, 테르비나핀 하이드로클로라이드 및 하이드로클로라이드 항진균제는, 예를 들어, 이트라코나졸 하이드로클로라이드, 리파부틴(rifabutin) 및/또는 클라리트로마이신(clarithromycin)과 같은 다른 약물과의 교차 반응 또는 테르비나핀 하이드로클로라이드의 투여시 간 손상의 발생으로 관찰되는 바와 같이 임상적 단점을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0010] 암포테리신 B(Amphotericin B; AMB)는 섭취시 흡수될 수 없으므로 주사제 또는 흡입제로 사용되는 항진균제이며; 이는 또한 비경구 투여시 유의한 신장 독성을 갖는다, USPN 7,241,741호(참조로서 포함됨) 참조. 천식에서 흡입된 비경구 AMB의 일부 보고서가 나타났으나, 반응은 매우 다양하였다.

[0011] 다른 항진균제 제형이 시도되었다. 경구 투여를 위해 AMB를 제형화하려는 일부 노력이 있었다. 이들은 나노현탁액(Kayser et al., 2003), 안정화제로서 비타민 E-TPGS를 사용하는 폴리(락티드-코-글리콜리드) 나노입자(NP)(Italia et al., 2009; Italia et al., 2011), 페세올(Peceol)을 사용하는 지질-기반 경구 제형(Sachs-Barrable et al., 2008) 또는 액체 반응매 침전 NP(Zu et al., 2014)로서 AMB를 제형화하는 것을 포함한다. 또한, AMB는 페세올 및 PEG-인지질(iCo-009)(Gershkovich et al., 2010; Sivak et al., 2011), 탄소 나노튜브(Prajapati et al., 2012), 젤라틴-코팅된 지질 NP(Jain et al., 2012), 키토산-EDTA 키투게이트(Singh et al., 2013) 및 큐보솜(Cubosome)(Yang et al., 2012; Yang et al., 2014), 고분자 나노입자(Verma RK, Pandya S, Misra A. Loading and release of amphotericin-B from biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol.* 2011;7(1):118-120), 나노현탁액(Golenser J, Domb A. New

formulations and derivatives of amphotericin B for treatment of leishmaniasis. *Mini Rev Med Chem.* 2006;6(2):153-162), 고체 지질 나노입자(Patel PA, Patravale VB. AmbiOnp: solid lipid nanoparticles of amphotericin B for oral administration. *J Biomed Nanotechnol.* 2011;7(5):632-639)에 로딩되었다. 가장 최근의 보고서는 세라미드를 함유하는 AMB 리포솜(Skiba-Lahiani et al., 2015) 및 키토산 유도체로 캡슐화된 AMB(Serrano et al., 2015)를 포함한다. 이들 경구 약물 전달은 AMB의 용해도 및 위장 투과성을 향상시키기 위해 개발되었다. 대부분의 경우, 이들 제형은 경구 투여된 AMB의 흡수를 증가시키지 못했으며, 이들 중 어느 것도 시장에 도입되지 않았다(Ibrahim et al., 2012; Yang et al., 2012). 라드완 등(Radwan et al.)(2017)은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)를 사멸시킬 수 있는 높은 능력을 갖는 AMB의 신규한 PEG화 폴리락트-폴리글리콜산 공중합체(PLGA-PEG) 나노입자(NP) 제형을 개발하였다. 래트에는 신독성이 거의 없었으며, AMB NP 제형으로의 글리시리드산(GA)의 첨가는 래트에서 유의하게 증가된 경구 흡수 및 개선된 생체이용률을 발생시켰다.

발명의 내용

- [0012] 대안적 구현예에서, 감염 또는 염증을 수반하는 호흡기 질환, 또는, 예를 들어, 호흡기 점막의 염증 또는 감염, 및/또는 기도의 기초 근육의 감염 또는 염증을 수반하는 임의의 폐 질환; 또는 천식; 기관지염; 굴염 또는 코굴염; 굴의 감염; 만성 폐쇄 기도 질환; 폐기종; 만성 기관지염; 폐렴; 또는 기관지확장증을 치료하고/하거나, 개선시키고/시키거나, 역전시키고/시키거나, 방지(예방으로 작용함)하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 대안적 구현예에서, 치료 조합물은 경구 투여되는 암포테리신 B 또는 동등한 항진균제 단독, 또는 암포테리신 B와 1개의 항생제, 2개의 항생제, 3개의 항생제 또는 4개 이상의 항생제의 조합물을 포함한다. 대안적 구현예에서, 이들 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 환자, 예를 들어, 아동에게 복용되고 투여된다. 대안적 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 정제, 캡슐, 액체, 분말 또는 에어로졸 제조물 또는 제형, 또는 경구 전달 또는 흡입을 위한 제조물 또는 제형으로 투약되고 제형화된다.
- [0013] 대안적 구현예에서, 치료 조합물, 또는 경구 또는 흡입 제형화 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물이 제공되며,
- [0014] 상기 치료 조합물은 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물을 포함하는 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물, 및
- [0015] (a) 1개의 항생제 또는 항균제;
- [0016] (b) 2개의 항생제 또는 항균제;
- [0017] (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는
- [0018] (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제의 조합물을 포함하고,
- [0019] 여기서, 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물, 또는 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 경구 투여, 또는 흡입, 설하 또는 구강내 투여용으로 제형화되고,
- [0020] 선택적으로, 흡입 또는 구강내 또는 설하 투여에 의한 투여용 제형은 스프레이, 에어로졸 또는 분말로서의 제형을 포함한다.
- [0021] 대안적 구현예에서, 경구 제형화된 암포테리신 B는 하기이거나 하기를 포함한다:
- [0022] - 선택적으로 정제, 현탁액 또는 로젠지로서의 FUNGILIN™(Aspen Pharma Pty Ltd, New Zealand; iCo Therapeutics Inc., Vancouver, BC, Canada);
- [0023] - 암포테리신 B의 미분화된 제형;
- [0024] - 예를 들어, 문헌[Wasan et al, *J. of Infectious Disease* (2009) vol 200(3):357-360] 또는 문헌[Torrado et al *Therapeutic Delivery* (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 고압 균질화에 의해 선택적으로 제조된 암포테리신 B의 나노현탁액으로서, 선택적으로 Tween 80(선택적으로, 0.5% w/w), Pluronic F68(선택적으로, 0.25% w/w) 및 소듐 클레이트(선택적으로, 0.05% w/w)를 포함하는 암포테리신 B의 나노현탁액;
- [0025] - 예를 들어, 문헌[Kravetz et al *N. Engl. J. Med* (1961) 265:183-184]에 기재된 바와 같은 암포테리신 B의 가용화된 제형;
- [0026] - 예를 들어, 문헌[Radwan et al, *J. Drug Delivery* (2017) vol 24(1):40-50]에 기재된 바와 같은 PEG화된 폴리락트-폴리글리콜산 공중합체(PLGA-PEG) 나노입자(NP) 또는 동등물을 선택적으로 포함하는 암포테리신 B 나노

입자;

- [0027] - 예를 들어, 문헌[Torrado et al Therapeutic Delivery (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 기능화된 탄소 나노튜브에 부착된 암포테리신 B;
- [0028] - 인지질을 갖는 모노- 및 디글리세라이드를 포함하는 암포테리신 B의 지질 기반 제형; 또는
- [0029] - 암포테리신 B, 선택적으로 MAT2203(Matinas Biopharma Laboratories/ Matinas BioPharma Nanotechnologies, Inc., Bridgewater, NJ)의 인코클리에이트화(encochleated)(지질-결정 나노입자 제형) 제형.
- [0030] 대안적 구현예에서, 경구 투여용으로 제형화된 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물(예를 들어, 암포테리신 B)은 캡슐, 정제, 겔탭(gel tab) 또는 동등물 내에서의 전달을 위해 제형화 되고, 선택적으로 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제와 동일한 제형(선택적으로, 캡슐, 정제, 겔탭 또는 동등물) 내에서의 경구 투여용으로 제형화된다.
- [0031] 대안적인 구현예에서, 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물(예를 들어, 암포테리신 B)은 블리스터 팩, 버블 팩, 슬라이드 블리스터 패키지, 트레이, 클램셸 또는 수축 랩 내에서의 경구 투여용으로 패키징되고,
- [0032] 선택적으로, 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제와 동일한 블리스터 팩, 버블 팩, 슬라이드 블리스터 패키지, 트레이, 클램셸 또는 수축 랩 내에서의 경구 투여용으로 패키징되고,
- [0033] 선택적으로, 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제와 동일한 블리스터 팩, 버블 팩, 슬라이드 블리스터 패키지, 트레이, 클램셸 또는 수축 랩 내에서의 경구 투여용으로 패키징되어,
- [0034] - 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제는 함께 투여되거나 복용되거나;
- [0035] - 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제 전에 투여되거나;
- [0036] - 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제 후에 투여되거나;
- [0037] - 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제는 선택적으로 고용량으로 시작하고, 이후 저용량, 이후 고용량, 이후 저용량을 포함하는 펄스화된 투여량으로 투여된다.
- [0038] 대안적 구현예에서, 적어도 1개의 추가 항진균 제제 또는 조성물(암포테리신 B에 더함)은 플루시토신(flucytosine), 케토코나졸(ketoconazole), 미코나졸(miconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 플루코나졸(fluconazole), 그리세오퍼빈(griseofulvin), 클로트리마졸(clotrimazole), 에코나졸(econazole), 테르코나졸(terconazole), 부토코나졸(butoconazole), 옥시코나졸(oxiconazole), 설코나졸(sulconazole), 수프라코나졸(supraconazole), 보리코나졸(voriconazole), 포사코나졸(posaconazole), 시클로피록스 올라민(ciclopirox olamine), 할로프로진(haloprogin), 톨나프테이트(tolnaftate), 나프티핀(naftifine), 테르비나핀 하이드로클로라이드(terbinafine hydrochloride), 모르폴린(morpholine), 니스타틴(nystatin), 나타마이신(natamycin), 부테나핀(butenafine), 운데실렌산(undecylenic acid), 프로프리온산(propionic acid), 카프릴산(caprylic acid) 및 이들의 조합물로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0039] 대안적 구현예에서, (a) 1개의 항생제 또는 항균제; (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제(예를 들어, 암포테리신 B와 함께 투여됨)는 클라미디아 뉴모니아 감염, 헤모필루스 인플루엔자 감염 또는 미코플라스마 뉴모니아 감염을 치료하는 데 사용되는 항생제 또는 항균제를 포함한다.
- [0040] 대안적 구현예에서, (a) 1개의 항생제 또는 항균제; (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제(예를 들어, 암포테리신 B와 함께 투여됨)는 테트라사이클린(tetracycline), 페니실린(penicillin), 마크롤리드(macrolide), 퀴놀론(quinolone), 클로람페니콜

(chloramphenicol), 리파마이신(rifamycin), 설펜아미드(sulphonamide), 코-트리목사졸(co-trimoxazole) 및 옥사졸리디논(oxazolidinone)으로부터 선택되는 부류 중 하나 이상으로부터의 항생제 또는 항균제를 포함한다.

[0041]

대안적 구현예에서, (a) 1개의 항생제 또는 항균제; (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제(예를 들어, 암포테리신 B와 함께 투여됨)는 독시사이클린(doxycycline), 클로르테트라사이클린(chlortetracycline), 테트라사이클린 하이드로클로라이드(tetracycline hydrochloride), 옥시테트라사이클린(oxytetracycline), 데메클로사이클린(demeclocycline), 메타사이클린(methacycline), 미노사이클린(minocycline), 페니실린(penicillin), 아목시실린(amoxycillin), 에리트로마이신(erythromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 록시트로마이신(roxithromycin), 아지트로마이신(azithromycin), 스피라마이신(spiramycin), 올레안도마이신(oleandomycin), 조사마이신(josamycin), 키트사마이신(kitsamycin), 플루리트로마이신(flurithromycin), 날리딕스산(nalidixic acid), 옥솔린산(oxolinic acid), 노르플록사신(norfloxacin), 퍼플록사신(perfloxacin), 아미플록사신(amifloxacin), 오픈플록사신(ofloxacin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 스파르플록사신(sparfloxacin), 레보플록사신(levofloxacin), 리파부틴(rifabutin), 리팜피신(rifampicin), 리파펜틴(rifapentin), 리팔라질(rifalazil), 설괴속사졸(sulfisoxazole), 설괴메톡사졸(sulfamethoxazole), 설괴디아진(sulfadiazine), 설괴독신(sulfadoxine), 설괴살라진(sulfasalazine), 설괴페나졸(sulfaphenazole), 답손(dapsone), 설괴시티딘(sulfacytidine), 리네졸리드(linezolid), 아미노글리코사이드(aminoglycoside)(예를 들어, 아미카신(Amikacin)(아미킨(Amikin)), 겐타마이신(Gentamicin)(가라마이신(Garamycin)), 카나마이신(Kanamycin)(칸트렉스(Kantrex)), 네오마이신(Neomycin)(네오-프라딘(Neo-Fradin)), 네틸마이신(Netilmicin)(네트로마이신(Netromycin)), 토브라마이신(Tobramycin)(네브신(Nebcin)), 파로모마이신(Paromomycin)(휴마틴(Humatin)), 스트렙토마이신(Streptomycin)(N/A), 스펙티노마이신(Spectinomycin)(트로비신(Trobicin)), 안사마이신(ansamycin)(예를 들어, 겐다나마이신(Geldanamycin)(트라스투주맵(Trastuzumab)), 허비마이신(Herbimycin)(N/A), 리팍시민(Rifaximin)(지팍산(Xifaxan)), 리파부틴(Rifabutin)(미코부틴(Mycobutin)), 리팜피신(Rifampicin)(리팜핀(fampin)), 리팔라질(Rifalazil), 리파펜틴(Rifapentine); 타네스피마이신(Tanespimycin)), 카르바세뎀(carbacephem)(예를 들어, 로라카르베프(Loracarbef)(로라비드(Lorabid))), 카르바페뎀(carbapenem)(예를 들어, 에르타페뎀(Ertapenem)(인반즈(Invanz)), 도리페뎀(Doripenem)(도리박스(Doribax)), 이미페뎀(Imipenem)/실라스타틴(Cilastatin)(프리막신(Primaxin)), 메로페뎀(Meropenem)(메렘(Merrem)), 1세대 세팔로스포린(first generation cephalosporin)(예를 들어, 세파드록실(Cefadroxil)(두리세프(Duricef)), 세파졸린(Cefazolin)(안세프(Ancef)), 세팔렉신(Cefalexin)(케플렉스(Keflex))), 2세대 세팔로스포린(예를 들어, 세파클로르(Cefaclor)(디스타클로르(Distaclor)), 세프프로질(Cefprozil)(세프질(Cefzil)), 세푸록심(Cefuroxime)(세프틴(Ceftin), 지낫(Zinnat))), 3세대 세팔로스포린(예를 들어, 세픽심(Cefixime)(세프스판(Cefspan)), 세프디니르(Cefdinir)(옴니세프(Omnicef), 세프디엘(Cefdiel)), 세프디토렌(Cefditoren)(스펙트라세프(Spectracef), 메이악트(Meiact)), 세포페라존(Cefoperazone)(세포비드(Cefobid)), 세포탁심(Cefotaxime)(클라포란(Claforan)), 세프포독심(Cefpodoxime)(반틴(Vantin), 바나도즈(Banadoz)), 세프타지덤(Ceftazidime)(포르타즈(Fortaz)), 세프티부텐(Ceftibuten)(세닥스(Cedax)), 세프트리악손(Ceftriaxone)(로세핀(Rocephin)), 4세대 세팔로스포린(예를 들어, 세페핌(Cefepime)(막시핌(Maxipime))), 5세대 세팔로스포린(예를 들어, 세프타롤린 포사밀(Ceftaroline fosamil)(테플라로(Teflaro)), 세프트로비롤(Ceftobiprole)(체프테라(Zeftera)), 당펩티드(예를 들어, 테이코플라닌(Teicoplanin)(타르고시드(Targocid)), 반코마이신(Vancomycin)(반코신(Vancocin)), 텔라반신(Telavancin)(비바티브(Vibativ)), 달바반신(Dalbavancin)(달반스(Dalvance)), 오리타반신(Oritavancin)(오르박티브(Orbactiv))), 린코사미드(lincosamide)(예를 들어, 클린다마이신(Clindamycin)(예를 들어, CLEOCIN™, DALACIN™, CLINACIN™), 린코마이신(Lincomycin)(린코신(Lincocin))), 지질펩티드(예를 들어, 답토마이신(daptomycin)(큐비신(cubicin))), 마크로리드(macrolide)(예를 들어, 아지트로마이신(Azithromycin)(지트로막스(Zithromax), 수마메드(Sumamed), 지트론(Xithrone)), 클라리트로마이신(Clarithromycin)(비악신(Biaxin)), 에리트로마이신(Erythromycin)(에리토신(Erythocin), 에리트로페드(Erythroped)), 록시트로마이신(Roxithromycin)(N/A), 텔리트로마이신(Telithromycin)(케텍(Ketek)), 스피라마이신(Spiramycin)(로바마이신(Rovamycin))), 모노박탐(monobactam)(예를 들어, 아즈트레오남(aztreonam)(아작탐(azactam))), 니트로푸란(nitrofurantoin)(예를 들어, 푸라졸리돈(Furazolidone)(푸록손(Furoxone)), 니트로푸란토인(Nitrofurantoin)(마크로단틴(Macrodantin), 마크로비드(Macrobid))), 니트로이미다졸(nitroimidazole)(예를 들어, 티니다졸(Tinidazole)(파시긴(Fasigyn), 심플로탄(Simplotan), 틴다막스(Tindamax)), 메트로니다졸(Metronidazole)(플라길(Flagyl)), 오르니다졸(Ornidazole)(오르니길(Ornigil)), 세크니다졸(Secnidazole), 옥사졸리디논(oxazolidinone)(예를 들어, 리네졸리드(Linezolid)(지복스(Zyvox)), 포시졸리드(Posizolid)(N/A), 라데졸리드

(Radezolid)(N/A), 토레졸리드(Torezolid)(시벡스트로(Sivextro)); 카다졸리드(Cadazolid), 페니실린(예를 들어, 아목시실린(Amoxicillin)(노바목스(Novamox), 아목실(Amoxil), 앰피실린(Ampicillin)(프린시펜(Principen)), 아즐로실린(Azlocillin), 디클록사실린(Dicloxacillin)(디나펜(Dynapen)), 플루클록사실린(Flucloxacillin)(플록사펜(Floxapen)), 메즐로실린(Mezlocillin)(메즐린(Mezlin)), 메티실린(Methicillin)(스타프실린(Staphcillin)), 나프실린(Nafcillin)(유니펜(Unipen)), 옥사실린(Oxacillin)(프로스타플린(Prostaphlin)), 페니실린 G(펜티드(Pentid)), 페니실린 V(비티드(Veetid)), 피페라실린(Piperacillin)(피프라실(Pipracil)), 페니실린 G(프피제르펜(Pfizerpen)), 테모실린(Temocillin)(네가반(Negaban)), 티카르실린(Ticarcillin)(티카르(Ticar)), 페니실린 조합물(예를 들어, 아목시실린(Amoxicillin)/클라불라네이트(clavulanate)(오그멘틴(Augmentin)), 앰피실린/설박탐(sulbactam)(우나신(Unasyn)), 피페라실린(Piperacillin)/타조박탐(tazobactam)(조신(Zosyn)), 티카르실린(Ticarcillin)/클라불라네이트(clavulanate)(티멘틴(Timentin))), 폴리캡티드(예를 들어, 바시트라신(Bacitracin)(바시켄트(Baciguent)), 콜리스틴(Colistin)(콜리-마이신-S(Coly-Mycin-S)), 폴리믹신 B(Polymyxin B)), 퀴놀론(quinolone)/플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)(예를 들어, 시프로플록사신(Ciprofloxacin)(시프로(Cipro), 시프로신(Ciproxin), 시프로베이(Ciprobay)), 에녹사신(Enoxacin)(페네트렉스(Penetrex)), 가티플록사신(Gatifloxacin)(테퀸(Tequin)), 게미플록사신(Gemifloxacin)(팍티브(Factive)), 레보플록사신(Levofloxacin)(레바퀸(Levaquin)), 로메플록사신(Lomefloxacin)(막사퀸(Maxaquin)), 목시플록사신(Moxifloxacin)(아벨록스(Avelox)), 나디플록사신(Nadifloxacin)(나독신(Nadoxin)), 날리딕스산(Nalidixic acid)(네그그램(NegGram)), 노르플록사신(Norfloxacin)(노록신(Noroxin)), 오프록사신(Ofloxacin)(플록신(Floxin), 오쿠플록스(Ocuflox)), 트로바플록사신(Trovafloxacin)(트로반(Trovan)), 그레파플록사신(Grepafloxacin)(락사르(Raxar)), 스파르플록사신(Sparfloxacin)(자감(Zagam)), 테마플록사신(Temafloxacin)(옴니플록스(Omniflox))), 설펜아미드(예를 들어, 마페니드(Mafenide)(설파밀론(Sulfamylon)), 설펜세타미드(Sulfacetamide)(설라미드(Sulamyd), Bleph-10), 설펜파디아진(Sulfadiazine)(마이크로-설펜(Micro-Sulfon)), 실버 설펜파디아진(Silver sulfadiazine)(실바덴(Silvadene)), 설펜파디메톡신(Sulfadimethoxine)(디-메톡스(Di-Methox), 알본(Albon)), 설펜파메티졸(Sulfamethizole)(티오설펜 포르테(Thiosulfil Forte)), 설펜파메톡사졸(Sulfamethoxazole)(간타놀(Gantanol)), 설펜파닐리미드(Sulfanilimide)(N/A), 설펜파살라진(Sulfasalazine)(아줄피딘(Azulfidine)), 설펜피소자졸(Sulfisoxazole)(간트리신(Gantrisin)), 트리메토프림(Trimethoprim)(박트림(Bactrim), 셉트라(Septra)), 설펜파메톡사졸(Sulfamethoxazole)(간타놀(Gantanol)), 설펜아미도크리소이딘(Sulfonamidochrysoidine)(프론토실(Prontosil))), 테트라사이클린(예를 들어, 데메클로사이클린(Demeclocycline)(데클로마이신(Declomycin)), 독시사이클린(Doxycycline)(비브라마이신(Vibramycin)), 메타사이클린(Metacycline), 미노사이클린(Minocycline)(미노신(Minocin)), 옥시테트라사이클린(Oxytetracycline)(테라마이신(Terramycin)), 테트라사이클린(Tetracycline)(수미신(Sumycin), 아크로마이신 V(Achromycin V), 스테클린(Steclin))), 미코박테리아에 대한 약물(예를 들어, 클로파지민(Clofazimine)(람프렌(Lamprene)), 답손(Dapsone)(아블로설펜(Avlosulfon)), 카프레오마이신(Capreomycin)(카파스타트(Capastat)), 사이클로세린(Cycloserine)(세로마이신(Seromycin)), 에탐부톨(Ethambutol)(미암부톨(Myambutol)), 에티온아미드(Ethionamide)(트레카토르(Trecator)), 이소니아지드(Isoniazid)(니드라지드(Nydrasid)), 피라진아미드(Pyrazinamide)(알디나미드(Aldinamide)), 리팜피신(Rifampicin)(리파딘(Rifadin), 리막탄(Rimactane)), 리파부틴(Rifabut in)(미코부틴(Mycobut in)), 리파펜틴(Rifapentine)(프리프틴(Priftin)), 스트렙토마이신(Streptomycin)), 아르스펜아민(Arsphenamine)(살바르산(Salvarsan)), 클로람페니콜(Chloramphenicol)(클로로미세틴(Chloromycetin)), 포스포마이신(Fosfomycin)(모누롤(Monuroil), 모누릴(Monuril)), 푸시드산(Fusidic acid), 메트로니다졸(Metronidazole)(플라길(Flagyl)), 무피로신(Mupirocin)(박트로반(Bactroban)), 플라텐시마이신(Platensimycin), 퀴누프리스틴(Quinupristin)/달포프리스틴(Dalfopristin)(시네르시드(Synercid)), 티암페니콜(Thiamphenicol), 티게사이클린(Tigecycline)(티가실(Tigacyl)), 티니다졸(Tinidazole)(틴다맥스 파시긴(Tindamax Fasigyn)), 트리메토프림(Trimethoprim)(프로로프림(Proloprim), 트림팩스(Trimex)); 피닥소마이신(Fidaxomicin)(마로사이클릭 항생제(Marocyclic antibiotic) - 디피시드(Difacid)); 리딘릴라졸(Ridinilazole); 라모플라닌(Ramoplanin); 니타족사니드(Nitazoxanide); 티족사니드(Tizoxanide); 수로토마이신(Surotomicin), 또는 이들의 임의의 조합물을 포함한다.

[0042] 대안적 구현예에서, (b) 2개의 항생제 또는 항균제; (c) 3개의 항생제 또는 항균제; 또는 (d) 4개 이상의 항생제 또는 항균제(예를 들어, 암포테리신 B와 함께 투여됨)는 하기를 포함한다:

[0043] (i) 독시사이클린 및 리파부틴;

- [0044] (ii) 클라리트로마이신 및 리팜피신;
- [0045] (iii) 독시사이클린 및 리팜피신;
- [0046] (iv) 클라리트로마이신 및 리파부틴;
- [0047] (v) 테트라사이클린 하이드로클로라이드 및 리팜피신;
- [0048] (vi) 클라리트로마이신 및 리파부틴;
- [0049] (vii) 아지트로마이신 및 리팜피신;
- [0050] (viii) 아지트로마이신 및 리파부틴;
- [0051] (ix) 에리트로마이신 및 아목시실린;
- [0052] (x) 클라리트로마이신 및 독시사이클린;
- [0053] (xi) 리파부틴 및 아지트로마이신; 또는
- [0054] (xii) 이들의 임의의 조합물.
- [0055] 대안적 구현예에서, 암포테리신 B는 나노-현탁액 전달 시스템; 인코클리에이트화된 제형으로서 또는 그 내부에서; 또는 내부 수성 공간을 갖지 않는 다층 결정질, 나선 구조로서 경구 투여용으로 제형화되며, 여기서 선택적으로 인코클리에이트화된 제형은 나노 크기 입자로 구성된 지질-결정 인코클리에이트화된 약물 제형을 포함하고, 선택적으로 나노 크기 입자는 약 10 내지 1000 나노미터 직경이거나, 약 20 내지 500 나노미터 직경이거나, 약 50 내지 100 나노미터 직경이다.
- [0056] 대안적 구현예에서, 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 하루에 약 250 mg, 또는 하루에 약 200 내지 300 mg, 또는 하루에 약 300 내지 500 mg, 또는 하루에 약 100, 200, 300, 400 또는 500 mg의 양으로 단독 투여용(단독 활성제, 또는 적어도 단종 항진균 제제로서)으로 제형화되며, 이는 선택적으로 하루에 1회, 하루에 2회 또는 하루에 3회 투여용으로 제형화될 수 있다.
- [0057] 대안적 구현예에서, 치료 조합물 또는 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 조성물은 암포테리신 B, 리파부틴 및 아지트로마이신을 포함하거나, 이들을 필수적으로 포함하거나, 이들로 구성된다.
- [0058] 대안적 구현예에서, 적어도 하나의 진균 감염의 치료, 또는 적어도 하나의 진균 및 적어도 하나의 다른 감염원에 의한 공동 감염의 치료를 필요로 하는 개체에서 적어도 하나의 진균 감염의 치료, 또는 적어도 하나의 진균 및 적어도 하나의 다른 감염원에 의한 공동 감염의 치료를 위한 방법이 제공되며,
- [0059] 여기서, 선택적으로 적어도 하나의 다른 감염원은 박테리아를 포함하고,
- [0060] 상기 방법은 단일(단독) 활성제로서 치료적 유효량의 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물; 또는 본원에 기재된 바와 같은 치료 조합물을 상기 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0061] 상기 방법의 대안적 구현예에서, 치료는 치료를 필요로 하는 개체에 의한 완화제의 사용의 중단 또는 감소를 포함하지 않거나, 상기 방법은 치료가 치료를 필요로 하는 개체에서 완화제의 사용의 중단 또는 감소를 포함하지 않는다는 경고를 포함한다.
- [0062] 상기 방법의 대안적 구현예에서, 치료는 치료를 필요로 하는 개체에 의한 완화제의 사용의 중단 또는 감소를 포함한다.
- [0063] 대안적 구현예에서, 상기 방법은 하기를 치료하고/하거나, 개선시키고/시키거나, 역전시키고/시키거나, 방지(예 방으로서 작용)하는 것을 포함한다:
- [0064] - 선택적으로 호흡기 점막의 감염 및/또는 염증, 및/또는 기도의 기초 근육의 감염 또는 염증을 수반하는 호흡기 또는 폐 질환,
- [0065] 여기서, 선택적으로 기도의 기초 근육은 평활근, 또는 기관지 또는 세기관지 평활근이고,
- [0066] 선택적으로, 염증은 만성 또는 급성 염증이고,
- [0067] 선택적으로, 염증은 이차적이거나 낭성섬유증과 관련되거나, 낭성섬유증-관련 폐병이고,

- [0068] 선택적으로, 굴은 코결굴이고,
- [0069] 선택적으로, 감염은 적어도 부분적으로 진균에 의해 야기되고, 선택적으로 진균은 아스퍼질루스(*Aspergillus*) 종, 또는 아스퍼질루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스퍼질루스 플라부스(*Aspergillus flavus*) 또는 아스퍼질루스 니거(*Aspergillus niger*), 또는 스케도스포리움(*Scedosporium*), 푸사리움(*Fusarium*), 파에실로마이세스(*Paecilomyces*), 아크레모니움(*Acremonium*), 트리코더마(*Trichoderma*), 크립토크커스 가티(*Cryptococcus gatti*), 또는 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 스포로트릭스 쉐크키이(*Sporothrix schenckii*), 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다(*Candida*) 종, 무코르(*Mucor*) 종, 뉴모시스티스(*Pneumocystis*), 예를 들어, 지로베시(*Jiroveci*), 블라스토마이코시스(*Blastomycosis*), 지고마이코시스(*Zygomycosis*), 바이폴라리스(*Bipolaris*) 종, 스킴조필룸 콤무네(*Schizophyllum commune*), 쿠르볼라리아(*Curvularia*) 종, 슈달레체리아 보이디이(*Pseudallescheria boydii*) 종 복합체, 알테르나리아 알테르나타(*Alternaria alternata*), 푸사리움 바싹툼(*Fusarium vasinfectum*), 페니실룸(*Penicillium*) 종, 클라도스포리움 클라도스포리오이데스(*Cladosporium cladosporioides*), 스템필룸 랑귀노숨(*Stemphylium languinosum*), 리조푸스 오리제(*Rhizopus oryzae*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 사카로마이세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*), 스킴조필룸 콤무네(*Schizophyllum commune*) 또는 트리코스포론 베이겔리이(*Trichosporon beigelii*)를 포함하고,
- [0070] 선택적으로, 감염은 폐렴이거나 폐렴을 야기시키고,
- [0071] - 천식,
- [0072] - 기관지염, 선택적으로 만성 기관지염,
- [0073] - 굴염 또는 코굴염, 또는 굴의 감염,
- [0074] 선택적으로, 굴은 코결굴이고, 선택적으로 감염은 적어도 부분적으로 진균에 의해 야기되고, 선택적으로 진균은 아스퍼질루스 종, 또는 아스퍼질루스 푸미가투스, 아스퍼질루스 플라부스 또는 아스퍼질루스 니거, 또는 스케도스포리움, 푸사리움, 파에실로마이세스, 아크레모니움, 트리코더마 및 크립토크커스 가티, 또는 히스토플라스마 캡슐라툼, 콕시디오이데스 이미티스, 블라스토마이세스 더마티티디스, 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스, 스포로트릭스 쉐크키이, 크립토크커스 네오포르만스, 칸디다 종, 무코르 종, 뉴모시스티스, 예를 들어, 지로베시, 블라스토마이코시스, 지고마이코시스, 바이폴라리스 종, 스킴조필룸 콤무네, 쿠르볼라리아 종, 슈달레체리아 보이디이 종 복합체, 알테르나리아 알테르나타, 푸사리움 바싹툼, 페니실룸 종, 클라도스포리움 클라도스포리오이데스, 스템필룸 랑귀노숨, 리조푸스 오리제, 칸디다 글라브라타, 사카로마이세스 세레비시아, 스킴조필룸 콤무네 및 트리코스포론 베이겔리이를 포함하고;
- [0075] - 기관지확장증,
- [0076] - 폐기종, 또는
- [0077] - 만성 폐쇄 기도 질병 또는 만성폐쇄폐병(COPD).
- [0078] 상기 방법의 대안적 구현예에서, 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물; 또는 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 경구 투여되거나, 흡입, 설하 또는 구강내 투여되며, 선택적으로 흡입 또는 구강내 또는 설하 투여에 의한 투여는 스프레이, 에어로졸 또는 분말로서의 치료 제형의 투여를 포함한다.
- [0079] 상기 방법의 대안적 구현예에서,
- [0080] (a) 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제는 함께 투여되거나 복용되거나;
- [0081] (b) 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제 전에 투여되거나;
- [0082] (c) 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물은 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제 후에 투여된다.
- [0083] 상기 방법의 대안적 구현예에서, 경구 제형화된 암포테리신 B 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물; 또는 적어도

도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제는 선택적으로 고용량으로 시작하고, 이후 저용량, 이후 고용량, 이후 저용량을 포함하는 펄스화된 투여량으로 투여된다.

- [0084] 상기 방법의 대안적 구현예에서, 상기 방법은 점액용해제, 스테로이드, 충혈제거제 및/또는 기관지확장제 중 하나 이상의 투여의 이용을 추가로 포함한다.
- [0085] 상기 방법의 대안적 구현예에서, 암포테리신 B, 리파부틴 및 아지트로마이신의 치료적 유효 조합물이 투여된다.
- [0086] 상기 방법의 대안적인 구현예에서, 투여는 경구 투여이다.
- [0087] 상기 방법의 대안적인 구현예에서, 투여는 흡입에 의한 투여이다.
- [0088] 본 발명의 하나 이상의 구현예의 세부사항은 하기 수반되는 설명에 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0089] **도 1**은 코클리에이트(cochleate)의 개략도이다. 삼입물은 인지질 이중층(원 및 꼬리), 다가 양이온(음영이 없는 원) 및 코클리에이트 내에서 보호된 예시적인 화물 모이어티(빛금친 원)를 함유하는 코클리에이트의 지질 층을 도시한다.
- 도 2**는 코클리에이트 및 이의 화물을 에어싸는 대식세포의 개략도를 도시한다. 삼입물은 상세한 설명에 기재된 바와 같이 대식세포 내부의 코클리에이트의 개방 및 화물의 방출을 도시한다.
- 도 3**은 상세한 설명에 기재된 바와 같은 지오드 코클리에이트(geode cochleate)의 예시적 제조를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0090] 대안적 구현예에서, 호흡기 점막의 감염 및/또는 염증, 및/또는 기도의 기초 근육의 감염 및/또는 염증을 수반하는 호흡기 질환 또는 임의의 폐 질환; 천식; 기관지염; 굴염 또는 코굴염; 굴의 감염; 또는 기관지확장증을 치료하고/하거나, 개선시키고/시키거나, 역전시키고/시키거나, 방지(예방으로서 작용)하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 대안적 구현예에서, 치료 조합물은 경구 투여되는 암포테리신 B 또는 동등물; 또는 암포테리신 B 또는 동등한 항진균제와 1개의 항생제, 2개의 항생제, 3개의 항생제 또는 4개 이상의 항생제의 조합물을 포함한다.
- [0091] 대안적 구현예에서, 치료 조성물은, 예를 들어, 분말, 예를 들어, 동결건조된 형태의 전달 또는 저장 비히클, 예를 들어, 캡슐, 환약, 정제, 젤캡으로 제형화되거나; 대안적으로 캡슐을 삼킬 수 없는 사람들을 위해 액체, 예를 들어, 액체 음료로서 제형화된다.
- [0092] 대안적 구현예에서, 상기 분야에서 종래 기술의 단점을 극복하기 위한 호흡기 점막 염증에 대한 효과적인 치료가 제공된다. 예를 들어, 대안적 구현예에서, 항생제, 예를 들어, 리파부틴, 클라리트로마이신 또는 독시사이클린 또는 임의의 다른 항생제, 예를 들어, 진균 감염과 함께 폐에서 종종 공존하는 클라미디아 뉴모니아 감염, 헤모필루스 인플루엔자 및 미코플라스마 뉴모니아를 또한 치료하도록 설계된 항생제 또는 이의 조합물과 조합된 경구 암포테리신 B를 사용하는 치료 조성물 및 방법이 제공된다.
- [0093] 대안적 구현예에서, 적어도 1개의 항진균 제제 또는 조성물 또는 동등한 항진균 제제 또는 조성물 및 제1, 제2, 제3 및/또는 제4 또는 그 초과 항생제 또는 항균제는 의사가 투여에 대한 적절한 중점을 결정할 때까지 선택적으로 고용량으로 시작하고, 이후 저용량, 이후 고용량, 이후 저용량을 포함하는 펄스화된 투여량으로 투여된다.
- [0094] 대안적 구현예에서, 용어 "치료"는 질병을 치료하거나, 증상을 충족시키거나, 경감시키거나, 없애거나, 어쨌건 간에 질병 또는 다소 바람직하지 않은 증상의 진행을 달리 방지하거나, 방해하거나, 지연시키거나, 역전시키는 임의의 및 모든 용도를 나타낸다. 대안적 구현예에서, "치료"는 개체에서 증상을 제거하기 위해 치료하도록 설계된 치료뿐만 아니라 병원체 또는 감염원, 예를 들어, 박테리아의 재성장으로 인한 증상의 재발을 제어하고 억제하기 위해 설계된 진행 중인 치료(소위 '유지 치료')를 의미한다. 대안적 구현예에서, 치료는 규정된 기간 동안이거나, 임의의 제공된 개체에서 특정 상황에 따라 치료의 지속적인 기초가 제공되는 경우, 치료는 주기적이거나, 순차적이거나, 조합되거나, 특정 시간 동안 다양한 용량으로 제공될 수 있다.

- [0095] 대안적 구현예에서, 용어 "염증"은 병원체, 손상된 세포 또는 자극제와 같은 유해한 자극에 대한 신체 조직의 복잡한 생물학적 반응의 일부를 나타내며, 면역 세포, 혈관 및 분자 매개체를 포함하는 보호 반응이다. 염증의 기능은 세포 손상의 초기 원인을 제거하고, 본래의 손상 및 염증 과정에서 손상된 피사 세포 및 조직을 제거하고, 조직 수복을 개시하는 것이다. 염증은 급성 및 만성 염증을 포함한다. 급성 염증은 유해한 자극에 대한 신체의 초기 반응을 나타내며, 혈액으로부터 손상된 조직으로의 혈장 및 백혈구의 유해한 자극의 증가된 이동에 의해 달성된다. 만성 염증은 염증 부위에 존재하는 세포 유형의 점진적인 변화를 초래하는 연장된 염증을 나타내며, 염증 과정으로부터의 조직의 동시적인 파괴 및 치유를 특징으로 한다.
- [0096] 대안적 구현예에서, 용어 "기관지염"은 폐에서 기관지의 염증을 나타낸다. 기관지염은 급성 및 만성 기관지염 둘 모두를 포함한다. 만성 기관지염은 적어도 2년 동안 1년에 3개월 이상 동안 지속되는 가래가 있는 기침을 특징으로 한다.
- [0097] 대안적인 구현예에서, 용어 "기관지확장증"은 폐 기도의 하나 이상의 부분의 영구적인 확대가 존재하는 질병을 나타낸다.
- [0098] 용어 "굴염" 또는 "코굴염"은 감염을 발생시키는 하나 이상의 굴의 염증을 나타낸다. 하나 이상의 굴은 코결굴, 예를 들어, 이마굴, 벌집뼈동굴(예를 들어, 전방 및 후방 벌집뼈동굴), 위턱굴 및 나비굴을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0099] 예를 들어, 대안적 구현예에서, 암포테리신 B는 1 내지 10일 동안 경구로 제공(단독으로 또는 또 다른 약물, 예를 들어, 항생제와 조합하여 제공)될 수 있고, 이후 약 10일 기간 동안 초기 용량의 증가가 후속될 수 있고, 이후 또 다른 10일 주기 동안 투여량의 추가 증가가 후속될 수 있고, 이후 또 다른 10일 주기 동안 투여량의 추가 증가가 후속될 수 있다.
- [0100] 예를 들어, 대안적 구현예에서, 암포테리신 B는 1 내지 10일 동안 경구로 제공(단독으로 또는 또 다른 약물, 예를 들어, 항생제와 조합하여 제공)될 수 있고, 이후 약 10일 기간 동안 초기 용량의 감소가 후속될 수 있고, 이후 또 다른 10일 주기 동안 투여량의 추가 감소가 후속될 수 있고, 이후 또 다른 10일 주기 동안 투여량의 추가 감소가 후속될 수 있다.
- [0101] 대안적 구현예에서, 용어 "항균제" 또는 "항생제"는 박테리아 또는 감염원을 사멸시킬 수 있거나, 박테리아 또는 감염원에 의해 야기된 감염의 치료 또는 근절에 사용되는 임의의 체제를 나타낸다. 이는 천연 공급원에서 분리된 항생제 및 합성적으로 생성된 항균제 둘 모두를 포함한다.
- [0102] 대안적 구현예에서, 용어 "연화제"는, 예를 들어, 연고, 리니멘트, 로션, 크림, 보습제, 오일, 피부 연화제, 비누, 샴푸, 선스크린, 화장품 등을 포함하는 피부의 자극을 진정시키는 피부에 적용되는 임의의 제품을 나타낸다.
- [0103] 대안적 구현예에서, 용어 "동시"는, 예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 예시적 구현예의 이점을 실현시키기 위해 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10 또는 24시간 기간 내의 투여를 의미하며, 활성제 각각(예를 들어, 항진균제, 항생제)의 투여가 동시에 정확하게 발생할 필요는 없지만, 개체는 이들 체제를 제공된 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10 또는 24시간 기간 내에 투여받는다.
- [0104] 암포테리신 B 및 동등물의 경구 제형
- [0105] 대안적 구현예에서, 모노 및 디글리세라이드와 인지질의 혼합물과 같은 지질 기반 제형을 포함하는 암포테리신 B(AMB)의 경구 형태의 사용을 포함하는 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 이들 지질 기반 제형은 암포테리신 B 용해도를 향상시키며, 예를 들어, iCO Therapeutics Inc. 및 Matinas BioPharma에 의한 암포테리신 B의 제형을 참조한다.
- [0106] 대안적 구현예에서, 암포테리신 B의 인코클리에이트화된 제형이 사용된다(Matinas BioPharma, Inc.). 대안적 구현예에서, 코클리에이트는 내부 수성 공간이 없는 다층 결정질 나선형 구조를 갖고; 일련의 고체 지질 시트가 권취되고, 시트 사이의 약물 분자를 포획하는 경우에 상기 구조가 형성되며, 이는 "인코클리에이션(encochleation)"으로 언급되는 과정이다.
- [0107] 대안적인 구현예에서, 인코클리에이션은 활성 약리학적 성분(API)을 에워싸기 위한 엄격하게 제어되는 결정화 과정을 통해 FDA에 의해 GRAS(일반적으로 안전한 것으로 인정됨)로 분류되는 2개의 천연 발생 물질인 칼슘 및 대두 유래 인지질(PS)을 조합하는 것을 포함한다. 결과는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2017/205550호 및 WO 2018/013711호에 기재된 바와 같은 지질-결정 인코클리에이트화된 약물 제형이며, 상기 출원 각각은 전체내용이

참조로서 본원에 포함된다.

- [0108] 코클리에이트는 음성으로 하전된 지질, 예를 들어, 포스파티딜세린과 이가 양이온, 예를 들어, 칼슘의 상호작용 시 자발적으로 형성되는 무수의 안정한 다층 지질 결정이다(예를 들어, 미국 특허 번호 4,078,052호; 5,643,574호; 5,840,707호; 5,994,318호; 6,153,217호; 6,592,894호뿐만 아니라 PCT 공개 번호 WO 2004/091572호; WO 2004/091578호; WO 2005/110361호, WO 2012/151517호 및 WO2014/022414호 및 미국 특허 공개 번호 2010/0178325호 참조; 이들 각각은 참조로서 포함됨). 전형적으로, 이들은 "결정 코클리에이트"로 언급된다.
- [0109] 결정 코클리에이트는 내부의 수성 공간이 없는 나선형으로 또는 적층된 시트로서 권취된 크고 연속적인 고체 인지질 이중층 시트 또는 층으로 구성된 독특한 다층 구조를 갖는다(도 1). 이러한 독특한 구조는 관련된 "인코클리에이트화된" 분자에 대한 분해로부터의 보호를 제공한다. 전체 코클리에이트 구조는 일련의 고체 층이므로, 코클리에이트의 외부 층이 가혹한 환경 조건 또는 효소에 노출될 수 있지만 코클리에이트 구조의 내부 내의 성분은 온전하게 유지된다. 혈청 및 점막 분비물 내의 생체 내 이가 양이온 농도는 코클리에이트 구조가 유지되도록 한다. 따라서, 대부분의 코클리에이트-관련 분자는 고체의 안정적인 비투과성 구조의 내부 층에 존재한다. 그러나, 일단 세포의 내부에서, 낮은 칼슘 농도는 코클리에이트 결정의 개방 및 코클리에이트로 제형화된 분자의 방출을 발생시킨다(도 2). 따라서, 코클리에이트 제형은 점막 분비물, 혈장 및 위장액을 포함하는 생리학적 유체에서 온전한 상태로 유지되어, 근육내 및 점막, 예를 들어, 비내 및 경구를 포함하는 많은 투여 경로에 의한 생물학적 활성 화합물의 전달을 매개한다.
- [0110] 전형적인 코클리에이트 구조는 교대 이가 양이온 및 적어도 하나의 음성으로 하전된 인지질을 포함하는 인지질 이중층을 포함하는 지질 층을 포함한다. 전형적으로, 본원에 기재된 바와 같은 생물활성제와 같은 화물 모이어티는 코클리에이트의 지질 층 내에 격리된다.
- [0111] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 개시의 코클리에이트는 DC(직접 칼슘) 투석 방법을 이용하여 형성된다. 이러한 방법에서, 세제는 지질 및 물질의 용액으로부터 제거되어 다가 양이온을 함유하는 완충액에 대한 투석에 의해 인코클리에이트화된다. 따라서, 세제의 제거 및 다가 양이온의 첨가는 LC 방법에서와 같이 순차적이지 않고 동시에 발생한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 DNA 플라스미드와 같은 핵산을 함유하는 백신과 같은 본 발명의 개시의 면역원성 조성물의 제형에 사용된다. DC 방법은 또한 참조로서 포함되는 미국 특허 번호 5,994,318호에 기재되어 있다.
- [0112] 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, pH, 염 농도, 교반 방법 및 속도, 양이온 유형, 농도, 및 첨가 속도, 지질 조성, 농도, 및 지질 대 다른 물질의 비율 등을 포함하는 많은 파라미터가 제형에 영향을 미치며, 이는 특정 물질의 인코클리에이션을 최적화시키기 위해 변할 수 있다.
- [0113] 전형적인 구현예에서, 다가 양이온은 이가 금속 양이온, 예를 들어, 칼슘, 아연, 마그네슘 및 바륨이다. 더욱 전형적인 구현예에서, 이가 금속 양이온은 칼슘이다.
- [0114] 코클리에이트의 형성 동안 사용되는 리포솜은 작은 단층 소포(SUV)를 포함하여 다층(MLV) 또는 단층(ULV)일 수 있다. 이들 리포솜 용액 내의 지질의 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 500 mg/mL일 수 있다. 전형적으로, 지질의 농도는 약 0.5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 더욱 전형적으로 약 1 mg/mL 내지 약 25 mg/mL이다.
- [0115] 코클리에이트의 제조 방법 동안 크기 조절 제제가 도입될 수 있다. 본원에서 사용되는 크기 조절 제제는 코클리에이트의 입자 크기를 감소시키는 제제를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "입자 크기"는 입자 직경을 나타내거나, 입자가 구형이 아닌 경우 입자의 한 방향으로 가장 큰 넓이를 나타낸다.
- [0116] 코클리에이트의 입자 크기는 1 마이크로 이하의 입자 크기 분석기와 같은 통상적인 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 크기 조절제는 지질-고정 폴리뉴클레오타이드, 지질-고정 당(당지질) 또는 지질-고정 폴리펩티드이다. 다른 구현예에서, 크기 조절제는 담즙산 염, 예를 들어, 옥시콜레이트, 콜레이트, 케노데옥시콜레이트, 타уро콜레이트, 글리코콜레이트, 타уро케노데옥시콜레이트, 글리코케노데옥시콜레이트, 데옥시콜레이트, 또는 리토콜레이트이다. 담즙산 염은 양이온, 보통 소듐과 배합된 담즙산이다. 담즙산은 포유동물의 담즙에서 주로 발견되는 스테로이드 산이며, 상업적으로 이용 가능하다.
- [0117] 특정 구현예에서, 크기 조절제는 침전된 코클리에이트의 형성 전에 지질 또는 리포솜에 첨가된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 크기 조절제는 리포솜 현탁액에 도입되며, 이로부터 코클리에이트가 이후에 형성될 것이다(예를 들어, 양이온의 첨가 또는 투석에 의한). 대안적으로, 크기 조절제는 약리학적 활성제의 첨가 전 또는 후에 지질 용액으로 도입될 수 있다.

- [0118] 임의의 적합한 지질이 코클리에이트를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 지질은 하나 이상의 음성으로 하전된 지질을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "음성으로 하전된 지질"은 산성, 염기성 또는 생리학적 pH에서 수용액에 공식 음전하를 갖는 헤드 기를 갖는 지질을 포함하며, 쯔비터이온 헤드 기를 갖는 지질을 또한 포함한다. 일 구현예에서, 음성으로 하전된 지질은 인지질이다.
- [0119] 코클리에이트는 또한 음성으로 하전되지 않은 지질(예를 들어, 양성 및/또는 중성 지질)을 포함할 수 있다. 전형적으로, 코클리에이트는 유의한 양의 음성으로 하전된 지질을 포함한다. 특정 구현예에서, 대부분의 지질은 음성으로 하전된다. 일 구현예에서, 지질은 적어도 50%의 음성으로 하전된 지질, 예를 들어, 인지질을 포함하는 지질의 혼합물이다. 또 다른 구현예에서, 지질은 적어도 75%의 음성으로 하전된 지질, 예를 들어, 인지질을 포함한다. 다른 구현예에서, 지질은 적어도 85%, 90%, 95% 또는 98%의 음성으로 하전된 지질, 예를 들어, 인지질을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 음성으로 하전된 지질(예를 들어, 인지질)은 코클리에이트 내의 전체 지질의 30%-70%, 35%-70%, 40%-70%, 45%-65%, 45%-70%, 40%-60%, 50%-60%, 45%-55%, 45%-65% 또는 45%-50%를 구성한다. 특정 구현예에서, 음성으로 하전된 지질(예를 들어, 인지질)은 코클리에이트 내의 전체 지질의 40%-60% 또는 45%-55%를 구성한다. 일부 구현예에서, 음성으로 하전된 지질(예를 들어, 인지질)은 코클리에이트의 비-소수성 도메인 성분 내의 전체 지질의 30%-70%, 35%-70%, 40%-70%, 45%-65%, 45%-70%, 40%-60%, 50%-60%, 45%-55%, 45%-65% 또는 45%-50%를 구성한다. 특정 구현예에서, 음성으로 하전된 지질(예를 들어, 인지질)은 코클리에이트의 비-소수성 도메인 성분 내의 전체 지질의 40%-60% 또는 45%-55%를 구성한다. 일부 구현예에서, 음성으로 하전된 지질은 인지질이며, 코클리에이트 또는 코클리에이트의 비-소수성 도메인 성분 내의 전체 인지질의 30%-70%, 35%-70%, 40%-70%, 45%-65%, 45%-70%, 40%-60%, 50%-60%, 45%-55%, 45%-65% 또는 45%-50%를 구성한다. 일부 구현예에서, 음성으로 하전된 지질은 인지질이며, 코클리에이트 또는 코클리에이트의 비-소수성 도메인 성분 내의 전체 인지질의 약 40%-60% 또는 45%-55%를 구성한다.
- [0120] 음성으로 하전된 지질은 난(egg)-기반 지질, 소-기반 지질, 돼지-기반 지질, 식물-기반 지질, 예를 들어, 대두-기반 지질, 또는 합성적으로 생성된 지질을 포함하여 다른 공급원으로부터 유래된 유사한 지질을 포함할 수 있다. 음성으로 하전된 지질은 포스파티딜세린(PS), 디올레오일포스파티딜세린(DOPS), 포스파티드산(PA), 포스파티딜이노시톨(PI) 및/또는 포스파티딜 글리세롤(PG), 및/또는 이들 지질 중 하나 이상과 다른 지질의 혼합물을 포함할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 지질은 포스파티딜콜린(PC), 포스파티딜에탄올아민(PE), 디포스포티딜글리세롤(DPG), 디올레오일 포스파티드산(DOPA), 디스테아로일 포스파티딜세린(DSPS), 디미리스토일 포스파티딜세린(DMPS), 디팔미토일 포스파티딜글리세롤(DPPG) 등을 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 포스파티딜세린은 난 또는 소 유래 포스파티딜세린이다.
- [0121] 일부 구현예에서, 하기 본원에 설명되는 지오드 코클리에이트를 포함하는 코클리에이트는 콩과식물-기반 인지질, 더욱 전형적으로 대두-기반 지질을 이용하여 제조된다. 상기 대두-기반 지질은 천연 또는 합성일 수 있다. 더욱 더 전형적으로, 대두-기반 지질은 대두 인지질이고, 예를 들어, 대두 포스파티딜세린은 코클리에이트의 지질 성분의 약 40중량% 내지 74 중량%의 양으로 존재한다. 대안적으로, 대두 포스파티딜세린은 코클리에이트의 지질 성분의 약 40 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량%, 60 중량%, 65 중량% 또는 70 중량% 또는 이들의 임의의 중분 값일 수 있다. 이들 값과 범위 사이의 모든 값 및 범위는 본 발명의 개시에 포함되는 것을 의미하는 것이 이해되어야 한다. 전형적인 구현예에서, 인지질은 약 45-70%의 대두 포스파티딜세린을 포함한다. 더욱 전형적인 구현예에서, 인지질은 약 45-55%의 대두 포스파티딜세린을 포함한다.
- [0122] 대두 포스파티딜세린은, 예를 들어, Avanti Polar Lipids, Inc. Alabaster, AL로부터 상업적으로 이용 가능하다. 대안적으로, 대두 포스파티딜세린은 널리 공지된 표준 정제 기술에 따라 여러 대두 인지질의 혼합물인 대두 인지질 조성물로부터 정제될 수 있다.
- [0123] 일부 구현예에서, 즉각적인 코클리에이트를 제조하기 위해 대두 포스파티딜세린과 함께 중성 지질이 사용된다. 본원에서 사용되는 용어 "중성 지질"은 생리학적 pH에서 하전되지 않은 형태 또는 중성 쯔비터이온 형태로 존재하는 임의의 다수의 지질 중을 포함하며, 따라서 음이온성 기능이 결여된 지질의 그룹 내에 포함된다. 상기 지질은, 예를 들어, 디아실포스파티딜콜린, 디아실포스파티딜에탄올아민, 세라미드, 스펡고미엘린, 디하이드로스스펙고미엘린, 세팔린 및 세레브로시드를 포함한다. 본원에 기재된 코클리에이트 조성물에서 사용하기 위한 중성 지질의 선택은 일반적으로, 예를 들어, 코클리에이트 크기 및 안정성을 고려하여 안내된다. 다양한 사슬 길이 및 포화도의 다양한 아실 사슬기를 갖는 지질이 이용 가능하거나, 널리 공지된 기술에 의해 분리되거나 합성될 수 있다. 한 그룹의 구현예에서, C14 내지 C22 범위의 탄소 사슬 길이를 갖는 포화 지방산을 함유하는 지질이 사용될 수 있다. 또 다른 그룹의 구현예에서, C14 내지 C22 범위의 탄소 사슬 길이를 갖는 단일 불포화 또는 이중 불포화 지방산을 갖는 지질이 사용될 수 있다. 또 다른 그룹의 구현예에서, C8 내지 C12 범위의 탄소 사슬

길이를 갖는 단일 불포화 또는 이중 불포화 지방산을 갖는 지질이 사용될 수 있다. 또한, 포화 및 불포화 지방산 사슬의 혼합물을 갖는 지질이 사용될 수 있다.

- [0124] 일부 구현예에서, 본 발명의 개시에 사용되는 중성 지질은 DOPE, DSPC, DPPC, POPC 또는 임의의 관련 포스파티딜콜린이다. 본 발명의 개시에 유용한 중성 지질은 또한 스펡고미엘린, 디하이드로스펙고미엘린, 또는 세린 및 이노시톨과 같은 다른 헤드 기를 갖는 인지질로 구성될 수 있다.
- [0125] 전형적인 구현예에서, 99.9%의 순수한 디올레오일 포스파티딜세린, 99.9%의 순수한 대두 포스파티딜세린, 75%의 대두 포스파티딜세린 및 50%의 대두 포스파티딜세린이 코클리에이트를 제조하기 위해 사용된다. 99.9%의 순수한 포스파티딜세린의 지질 조성물은 전형적으로 스펡고미엘린 및/또는 포스파티딜콜린을 포함하나 이에 제한되지는 않는 중성 지질의 첨가에 의해 변형된다. 더 낮은 순도의 포스파티딜세린(예를 들어, 50% 대두 포스파티딜세린)이 시작 물질로 사용되는 경우, 더 낮은 순도의 포스파티딜세린은 뉴클레아제와 같은 원치 않는 불순물을 제거하기 위해 추출 단계에 적용될 수 있다.
- [0126] 일부 구현예에서, 본 발명의 개시의 코클리에이트는, 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2013/0224284호에 기재된 바와 같은 지오드 코클리에이트 또는 지오데이트(geodate)이며, 상기 특허 공개의 전체 개시내용은 참조로서 본원에 포함된다. 지오드 코클리에이트는 음성으로 하전된 인지질을 포함하는 지질 단층을 추가로 포함하며, 지질 단층은 소수성 도메인, 예를 들어, 오일, 및 소수성 도메인 내에 분산되는 화물 모이어티, 예를 들어, 본원에 기재되는 바와 같은 생물활성제를 둘러싼다. 지질 단층은 지오드 코클리에이트의 지질 층 내에 격리된다.
- [0127] 본원에서 사용되는 "소수성 도메인"은 그 주변에 지질 단층의 형성을 가능하게 하도록 본질적으로 충분히 소수성인 조성물이다. 소수성 도메인은 전형적으로 화물 모이어티와 회합된 소수성 조성물, 예를 들어, 오일 또는 지방을 포함한다. 특정 구현예에서, 소수성 도메인(HD)과 지오드 코클리에이트의 인지질 성분(PPLGD) 사이의 비 HD:PPLGD 또는 피마자유 도메인(COD)과 지오드 코클리에이트의 인지질 성분(PPLGD) 사이의 비 COD:PPLGD는 약 1:20 이하, 1:15 이하, 1:10 이하, 1:8 이하, 1:6 이하, 1:5 이하, 1:4 이하, 1:3.5 이하, 1:3 이하, 1:2.75 이하, 1:2.5 이하, 1:2.25 이하, 1:2 이하, 1:1.75 이하, 1:1.5 이하, 1:1.25 이하 또는 1:1 이하이다.
- [0128] 도 3은 지오드 코클리에이트가 제조될 수 있는 방법의 예시적 개략도를 제시한다. 이러한 예시적 방법에서, 인지질(개방 고리로 표현됨)은 소수성 도메인(음영진 원), 예를 들어, 오일과 조합되고, 혼합되어, 소수성 도메인을 둘러싸는 지질 단층 및 리소솜을 포함하는 안정적인 에멀전을 형성한다. 화물 모이어티는 소수성 도메인 내에 분산될 수 있다. 소수성 도메인은 이들의 표면에 내포된 인지질을 갖는다. 임의의 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 인지질의 소수성 아실 사슬은 소수성 도메인 내에 있어서, 인지질 헤드 기의 코팅으로 인해 소수성 도메인이 친수성 표면을 갖고, 안정한 에멀전을 형성하는 것으로 생각된다. 인지질이 포스파티딜세린과 같이 음성으로 하전되는 경우, 칼슘과 같은 이가 양이온의 첨가는 교대하는 이가 양이온 및 인지질 이중층을 포함하는 결정 구조(또는 지질 층)의 형성을 유도한다. 지질 층은 빗금으로 표현된다. 지오드 코클리에이트에서, 소수성 도메인을 둘러싸는 지질 단층은 "지오드"와 유사하게 결정질 매트릭스 내에 "박혀(encrusted)" 있거나, "포획"된다.
- [0129] 본 발명에 따른 인코클리에이트화된 제형은 약 10 내지 1000 나노미터 직경, 또는 약 20 내지 500 나노미터 직경, 또는 약 50 내지 100 나노미터 직경의 나노 크기 입자로 구성된 지질 결정을 포함한다. 대안적 구현예에서, 본 발명의 인코클리에이트화된 약물 제형은 점막(예를 들어, 경구 또는 비내) 투여용으로 제형화되거나, 점막 투여될 수 있다.
- [0130] 대안적 구현예에서, 예를 들어, 암포테리신 B(AMB) 용해도를 유의하게 증가시키기 위해 임의의 나노-현탁액 전달 시스템이 사용될 수 있다.
- [0131] 대안적 구현예에서, 암포테리신 B가 경구 형태가 사용된다. 본원에 기재된 바와 같은 암포테리신 B의 경구 형태는 다른 비경구 암포테리신 B의 신장 독성을 피할 수 있는 것으로 생각된다.
- [0132] 대안적 구현예에서, 단독으로 사용되거나 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물로 사용되는 경구 제형화된 암포테리신 B는 하기 중 하나 이상을 포함한다:
- [0133] - 선택적으로 정제, 현탁액 또는 로젠지로서의 FUNGILIN™(Aspen Pharma Pty Ltd, New Zealand; iCo Therapeutics Inc., Vancouver, BC, Canada);
- [0134] - 암포테리신 B의 미분화된 제형;
- [0135] - 예를 들어, 문헌[Wasan et al, J. of Infectious Disease (2009) vol 200(3):357-360] 또는 문헌[Torrado

et al Therapeutic Delivery (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 고압 균질화에 의해 선택적으로 제조된 암포테리신 B의 나노현탁액으로서, 선택적으로 Tween 80(선택적으로, 0.5% w/w), Pluronic F68(선택적으로, 0.25% w/w) 및 소듐 콜레이트(선택적으로, 0.05% w/w)를 포함하는 암포테리신 B의 나노현탁액;

- [0136] - 예를 들어, 문헌[Kravetz et al N. Engl. J. Med (1961) 265:183-184]에 기재된 바와 같은 암포테리신 B의 가용화된 제형;
- [0137] - 예를 들어, 문헌[Radwan et al, J. Drug Delivery (2017) vol 24(1):40-50]에 기재된 바와 같은 PEG화된 폴리락트-폴리글리콜산 공중합체(PLGA-PEG) 나노입자(NP) 또는 동등물을 선택적으로 포함하는 암포테리신 B 나노입자;
- [0138] - 예를 들어, 문헌[Torrado et al Therapeutic Delivery (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 기능화된 탄소 나노튜브에 부착된 암포테리신 B;
- [0139] - 인지질을 갖는 모노- 및 디글리세라이드를 포함하는 암포테리신 B의 지질 기반 제형; 및/또는
- [0140] - 암포테리신 B, 선택적으로 MAT2203(Matinas Biopharma Laboratories/ Matinas BioPharma Nanotechnologies, Inc., Bridgewater, NJ)의 인코클리에이트화(지질-결정 나노입자 제형) 제형.
- [0141] 투여 및 제형
- [0142] 대안적 구현예에서, 항진균제 및 항균제를 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물의 투여는 경구, 정맥내, 동맥내, 근내 또는 피하 경로에 의한 것일 수 있다.
- [0143] 대안적 구현예에서, 적어도 1개의 항진균제 및 적어도 1개의 항균제는 하루에 1회 용량, 또는 하루에 2, 3, 4회 이상의 동일하거나 상이한 나누어진 용량으로 투여될 수 있고, 이들은 동시에 또는 하루 동안 상이한 시간에 투여될 수 있다. 대안적 구현예에서, 활성 물질(예를 들어, 항진균제 및 항균제)은 동시에 투여된다. 대안적 구현예에서, 활성 물질(예를 들어, 항진균제 및 항균제)은 별도의 약물 또는 제형, 예를 들어, 별도의 캡슐 또는 정제, 또는 대안적으로, 단일 조합 투여 형태, 예를 들어, 단일 캡슐 또는 정제에 함유된다.
- [0144] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 약학적 조성물 및 치료 조합물에서 사용되는 바와 같은 예시적인 항진균제 및 항균제의 용량은 이들이 다른 질환의 치료를 위해 단일요법에 사용되는 경우 이들의 일반적으로 공지되어 있고 확립된 안전한 투여량 범위에 따른다. 항균제에 대한 상기 투여량은 당업자에 의해 이해되며, 예를 들어, 문헌[Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition (The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996)]에 기재된 바와 같이 사용되는 제제에 따라 일반적으로 하루에 0.0005 내지 50 그램 범위이다.
- [0145] 대안적인 구현예에서, 임의의 특정 환자에 대한 항진균제 및 항균제의 치료적 유효량은 의학에서 널리 공지된 다른 관련 요인과 함께 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 이용되는 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 치료 기간; 치료와 조합되거나 병행하여 사용되는 약물을 포함하는 다양한 요인에 좌우될 것이다.
- [0146] 대안적 구현예에서, 당업자는 일상적인 실험에 의해 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물이 투여되는 장애 및 질병을 치료하는데 필요한 항진균제 및 항균제의 효과적인 비독성 양을 결정할 수 있을 것이다.
- [0147] 대안적 구현예에서, 예시적인 항진균제(들) 및 항균제(들) 또는 암포테리신 B 또는 동등물 단독의 유효 용량은 하루에 약 1 밀리그램(mg) 내지 하루에 약 4 그램(g), 대안적으로 하루에 약 10 mg 내지 하루에 약 2 g, 대안적으로 하루에 약 100 mg 내지 하루에 약 1000 mg의 범위이다. 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 하루에 약 250 mg의 양으로 암포테리신 B 또는 동등물 단독(예를 들어, 유일한 활성 항미생물제로서인 반면, 다른 활성 약물, 연화제, 완충제, 담체, 부형제 등이 또한 존재할 수 있음)이 투여된다.
- [0148] 예시적 항진균제 및 항균제는 플루시토신, 케토코나졸, 미코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 그리세오펜, 클로트리마졸, 에코나졸, 테르코나졸, 부토코나졸, 옥시코나졸, 설코나졸, 수프라코나졸, 보리코나졸, 시클로피록스 올라민, 할로프로진, 톨나프테이트, 나프티핀, 테르비나핀 하이드로클로라이드, 모르폴린, 니스타틴, 나타마이신, 부테나핀, 운데실렌산, 프로프리온산, 카프릴산, 테트라사이클린, 페니실린, 마크롤리드, 퀴놀론, 클로람페니콜, 리파마이신, 설펜아미드, 코-트리목사졸, 옥사졸리디논, 독시사이클린, 클로르테트라사이클린, 테트라사이클린 하이드로클로라이드, 옥시테트라사이클린, 데메클로사이클린, 메타사이클린, 미노사이클린, 페니실린, 아목시실린, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 록시트로마이신, 아지트로마이신, 스피라마이신, 올레안도마이

신, 조사마이신, 키트사마이신, 플루리트로마이신, 날리딕스산, 옥솔린산, 노르플록사신, 퍼플록사신, 아미플록사신, 오픈플록사신, 시프로플록사신, 스파르플록사신, 레보플록사신, 리파부틴, 리팜피신, 리파펜틴, 설피속사졸, 설파메톡사졸, 설파디아진, 설파독신, 설파살라진, 설파페나졸, 답손, 설파시티딘, 리네졸리드, 아세틸살리실산, 펜티코나졸, 이소코나졸, 롤리코나졸, 오모코나졸, 세르타코나졸, 티오코나졸, 알바코나졸, 에피코나졸, 에폭시코나졸, 아시부코나졸, 포사코나졸, 프로피코나졸, 라부코나졸, 및 테르코나졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0149] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 하루에 약 250 mg 양의 암포테리신 B 또는 동등물, 하루에 약 100 mg 양의 독시사이클린, 및 하루에 약 150 mg 양의 리파부틴이 투여된다. 대안적 구현예에서, 투여는 경구 투여이다. 대안적 구현예에서, 투여는 대안적으로 1주 내지 6개월의 기간 동안 매일 약 2회(bid), 3회(tid) 이상이다.
- [0150] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 암포테리신 B 또는 동등물(하루에 약 250 mg), 클라리트로마이신(하루에 약 500 mg) 및 리팜피신(하루에 약 300 mg)이 투여된다. 대안적으로, 투여는 경구 투여이고/이거나 매일 2회 투여이고; 아동의 체중을 반영하도록 조정된 상기 치료 방법은 아동에게 투여하기에 특히 적합하다. 아동을 위한 대안적인 효과적인 치료는 테르비나핀 하이드로클로라이드 형태의 1개의 항진균제 및 클라리트로마이신 형태의 1개의 항균제를 함유하는 시럽의 투여를 포함한다.
- [0151] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 암포테리신 B 또는 동등물(하루에 약 250 mg), 독시사이클린(하루에 약 100 mg) 및 리팜피신(하루에 약 300 mg)이 투여된다. 대안적으로, 투여는 경구 투여이고, 2개월의 기간 동안 매일 2회 투여이다.
- [0152] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 암포테리신 B 또는 동등물(하루에 약 250 mg), 클라리트로마이신(하루에 약 250 mg) 및 리파부틴(하루에 약 150 mg)이 투여된다. 대안적인 구현예에서, 투여는 경구 투여이고, 1주 내지 1년의 기간 동안 매일 2회 투여이다.
- [0153] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 암포테리신 B 또는 동등물(하루에 약 250 mg), 테트라사이클린 하이드로클로라이드(하루에 약 500 mg) 및 리팜피신(하루에 약 300 mg)이 투여된다. 바람직하게는, 투여는 경구 투여이고, 1 내지 3개월의 기간 동안 매일 2회 투여이다.
- [0154] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 암포테리신 B 또는 동등물(하루에 약 200 mg), 클라리트로마이신(하루에 약 500 mg) 및 리파부틴(하루에 약 150 mg)이 투여되고, 대안적으로 투여는 경구 투여이고, 1 내지 3개월의 기간 동안 매일 2회 투여이다.
- [0155] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 암포테리신 B 또는 동등물(하루에 약 250 mg), 에리트로마이신(하루에 약 1000 mg) 및 아목시실린(하루에 약 1000 mg)이 투여된다. 대안적으로, 투여는 경구 투여이고, 매일 2회 투여이다.
- [0156] 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 방법의 대안적 구현예에서, 환자는 암포테리신 B 또는 동등물(하루에 약 500 mg), 클라리트로마이신(하루에 약 500 mg) 및 독시사이클린(하루에 약 100 mg)이 투여된다. 대안적으로, 투여는 경구 투여이고, 매일 2회 투여이다.
- [0157] 암포테리신 B 또는 동등한 항진균제는 약 1 mg 내지 약 4 g, 또는 약 10 mg 내지 약 2 g, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 300 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 100 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 암포테리신 B 또는 동등한 항진균제와 같은 임의의 적합한 양의 암포테리신 B 또는 동등한 항진균제로, 예를 들어, 경구 투여용으로 제형화될 수 있다.
- [0158] 상기 예시적 구현예에 제공된 투여량은 단지 열거된 특정 항진균제 및 항균제의 전형적인 투여량을 나타내는 것임이 당업자에 의해 인지될 것이다. 임의의 제공된 개체에게 투여되는 각각의 활성제의 실제 용량은 다양할 수 있으며, 의학에서 널리 공지된 다른 관련 요인과 함께 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 이용되는 조성물; 개체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 치료 기간; 치료와 동시에 사용되는 약물을 포함하는 다양한 요인에 좌우될 것이다. 예를 들어, 본원에 제공된 것보다 많은 투여량은 저항성 진균 및 박테리아 감염의 경우에 사용될 수 있다.
- [0159] 대안적 구현예에서, 관련 조성물의 투여는 경우에 따라 결정될 것이며, 예를 들어, 매일 1회, 2회, 3회 이상일 수 있다. 대안적인 구현예에서, 성분 약물은 동시에 또는 별도로 복용된다. 대안적 구현예에서, 치료 기간은 근본적인 질환의 중증도 및 내성에 좌우될 것이다. 대안적 구현예에서, 치료는 1주 내지 1년 이상의 기간 동안,

선택적으로 약 1 내지 4개월 또는 약 2 내지 3개월 동안 처방된다.

- [0160] 대안적 구현예에서, 치료에 대한 환자 반응은, 예를 들어, 임상 개선, 스테로이드 및 기관지확장제와 같은 전형적인 천식 약물에 대한 의존의 점진적 감소, 최고 유속(peak flow)의 개선, 및 환자 복지 및 수행을 기록함으로써 측정된다.
- [0161] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 개별 성분 또는 치료 조합물은 약학적 조성물로서 제형화되고, 당 분야에 일반적으로 공지된 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 애쥬번트, 희석제 또는 담체를 포함할 수 있다.
- [0162] 대안적 구현예에서, 경구 투여를 위해, 약학적 조성물은 정제, 로젠지, 환약, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 분말, 예를 들어, 동결건조된 분말, 용액, 과립, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 팅크제의 형태이다. 대안적 구현예에서, 느린 방출 또는 지속 방출 형태는, 예를 들어, 코팅된 입자, 다층 정제 또는 미세과립의 형태로 제조될 수 있다. 대안적 구현예에서, 연장된 작용을 위해, 조성물은 느린 또는 지속 방출 형태일 수 있다.
- [0163] 대안적 구현예에서, 경구 투여용 고체 형태는 약학적으로 허용되는 결합제, 감미제, 붕해제, 희석제, 착향제, 코팅제, 보존제, 윤활제 및/또는 시간 지연제를 함유할 수 있다. 적합한 결합제는 검 아카시아, 젤라틴, 옥수수 전분, 검 트래거캔스, 소듐 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 적합한 감미제는 수크로스, 락토스, 글루코스, 아스파탐 또는 사카린을 포함한다. 적합한 붕해제는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄 검, 벤토나이트, 알긴산 또는 아가를 포함한다. 적합한 희석제는 락토스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로스, 카올린, 셀룰로스, 칼슘 카보네이트, 칼슘 실리케이트 또는 디칼슘 포스페이트를 포함한다. 적합한 착향제는 페퍼민트 오일, 윈터그린 오일, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 착향제를 포함한다. 적합한 코팅제는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이들의 에스테르, 왁스, 지방 알콜, 제인, 셀락 또는 글루텐의 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 적합한 보존제는 소듐 벤조에이트, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 소듐 바이설파이트를 포함한다. 적합한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 소듐 올레에이트, 소듐 클로라이드 또는 활석을 포함한다. 적합한 시간 지연제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테레이트를 포함한다.
- [0164] 대안적 구현예에서, 경구 투여용 액체 형태는 활성제 외에 액체 담체를 함유할 수 있다. 적합한 액체 담체는 물, 오일, 예를 들어, 올리브유, 땅콩 오일, 참기름, 해바라기유, 잇꽃 오일, 아라키스 오일, 코코넛 오일, 액체 파라핀, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 글리세롤, 지방 알콜, 트리글리세라이드 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0165] 대안적 구현예에서, 경구 투여용 현탁액은 분산제 및/또는 현탁제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 현탁제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 폴리-비닐-피롤리딘, 소듐 알기네이트 또는 세틸 알콜을 포함한다. 적합한 분산제는 레시틴, 스테아르산과 같은 지방산의 폴리옥시에틸렌 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노- 또는 디-올레에이트, -스테아레이트 또는 라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노- 또는 디-올레에이트, -스테아레이트 또는 -라우레이트 등을 포함한다.
- [0166] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 또는 약학적 조성물은 선택된 부형제(들), 담체(들), 애쥬번트(들) 및/또는 희석제(들)와 함께 항진균제(들) 및 항균제(들)를 블렌딩하고/하거나, 분쇄시키고/시키거나, 균질화시키고/시키거나, 현탁시키고/시키거나, 용해시키고/시키거나, 에멀전화시키고/시키거나, 분산시키고/시키거나, 혼합시킴으로써 제조된다. 대안적 구현예에서, 약학적 조성물은 정제 또는 캡슐 형태이고, 예를 들어, (a) 임의의 원하는 부형제(들), 담체(들), 애쥬번트(들) 및/또는 희석제(들)와 함께 활성 물질 중 적어도 하나를 포함하는 제1 정제를 제조하고, (b) 제2 정제 또는 캡슐을 제조함으로써 제조될 수 있으며, 상기 제2 정제 또는 캡슐은 나머지 활성 물질(들) 및 제1 정제를 포함한다.
- [0167] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 또는 약학적 조성물은 캡슐 형태이고, (a) 임의의 원하는 부형제(들), 담체(들), 애쥬번트(들) 및/또는 희석제(들)와 함께 활성 물질 중 적어도 하나를 포함하는 제1 캡슐을 제조하고, (b) 제2 캡슐을 제조함으로써 제조될 수 있으며, 상기 제2 캡슐은 나머지 활성 물질(들) 및 제1 정제를 포함한다.
- [0168] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 또는 약학적 조성물은 정제 형태이고, (a) 임의의 원하는 부형제(들), 담체(들), 애쥬번트(들) 및/또는 희석제(들)와 함께 활성 물질 중 적어도 하나를 포함하는 캡슐을 제조하고, (b) 정제를 제조함으로써 제조될 수 있으며, 상기 정제는 나머지 활성 물질(들) 및 캡슐을 포함한다.

- [0169] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 또는 약학적 조성물은 적어도 1개의 항진균제를 포함하고, 적어도 1개의 항균제는 단일요법 투여를 위해 단일 캡슐 내에 함유된 활성 물질이 제공될 수 있다. 대안적 구현예에서, 상기 조성물의 한 형태에서, 적어도 1개의 항진균제는 내부 캡슐 또는 정제 내에 함유될 수 있고, 내부 캡슐 또는 정제는 외부 캡슐 내에 함유된 적어도 1개의 항균제에 의해 둘러싸여 있다. 대안적 구현예에서, 성분의 위치는 적어도 1개의 항균제가 내부 캡슐 또는 정제 내에 함유될 수 있고, 적어도 1개의 항진균제가 외부 캡슐 내에 함유될 수 있도록 역전될 수 있다. 이러한 배열은 활성 물질이 동일 캡슐 내에 함유된 경우 교차 반응할 가능성이 있는 경우 특히 바람직할 것이다.
- [0170] 대안적 구현예에서, 1개의 항진균제 및 2개의 항균제 형태의 3개의 활성 물질을 포함하는 조성물에서, 1개의 활성 물질은 중앙의 코팅된 정제 또는 캡슐 내에 함유될 수 있고, 나머지 2개의 활성 물질은 코팅된 미세구 형태의 외부 캡슐에 함유될 수 있다.
- [0171] 3개의 활성 물질의 조합을 나타내기 위한 다른 조합이 또한 제공된다.
- [0172] 다성분 패키징
- [0173] 다성분 전달 시스템, 예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물 및 제형, 예를 들어, 캡슐, 정제, 젤캡, 분말, 예를 들어, 동결건조된 분말로, 예를 들어, 경구 투여를 위해 제형화되고 투약되는, 예를 들어, 항진균제 및 항균제, 및 또 다른 성분, 예를 들어, 액체를 포함하는 제조 제품이 제공되며; 이들 다성분 전달 시스템, 예를 들어, 제조 제품은, 예를 들어, USPN 8,968,717호; 8,931,665호; 7,861,854호; 7,018,089호; 및 6,626,912호(이들 모두는 참조로서 포함됨); 및 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0034574호; 2009/0180923호; 20090232886호; 2008/0160076호; 2007/0087048호; 2007/0036830호; 2007/0074979호; 2005/0205438호; 2004/0089563호(이들 모두는 참조로서 포함됨)에 기재된 바와 같이 설계되거나 제조될 수 있다.
- [0174] 패키징
- [0175] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물의 성분의 조합은 함께 혼합되고 투여되거나, 대안적으로, 이들은 패키징된 성분의 조합의 개별 구성원, 예를 들어, 별도의 구획, 패키지, 키트 또는 용기에서 제조된 액체 성분 및 고체 또는 분말 성분일 수 있고, 예를 들어, 성분의 조합 모두 또는 서브셋은 별도의 구획, 패키지 또는 용기에서 제조된다. 대안적인 양태에서, 패키지, 키트 또는 용기는 블리스터 패키지, 클램셀, 트레이, 수축 랩 등을 포함한다.
- [0176] 대안적 구현예에서, 경구 투여되는 암포테리신 B 또는 동등물의 다중 투여량은 하나의 패키지, 키트 또는 용기(예를 들어, "블리스터 패키지")에 제공되고, 여기서 환자로의 하루에 1회, 2회, 3회 이상의 투여 요법을 위한 동일하거나 상이한 투여량이 포함되고, 각각의 날짜에 용량이 복용되어야 하는 경우 패키지, 키트 또는 용기(예를 들어, "블리스터 패키지")에 명백히 표시된다.
- [0177] 일 양태에서, 패키지, 키트 또는 용기는 "블리스터 패키지"(블리스터 팩, 또는 버블 팩으로도 언급됨)를 포함한다. 일 양태에서, 블리스터 패키지는 2개의 개별 요소인 제품에 성형된 투명 플라스틱 공동 및 이의 블리스터 보드 백킹(blister board backing)으로 구성된다. 이들 2개의 요소는 이후 열 밀봉 공정과 함께 결합되어 제품에 걸거나 표시되도록 한다. "블리스터 패키지"의 예시적 유형은 페이스 실(Face seal) 블리스터 패키지, 갱 런(gang run) 블리스터 패키지, 모의(mock) 블리스터 패키지, 상호작용 블리스터 패키지, 슬라이드 블리스터 패키지를 포함한다.
- [0178] 블리스터 팩, 클램셀 또는 트레이는 제품에 사용되는 패키징의 형태이며; 따라서, 본 발명은 본 발명을 실시하는 데 사용되는 미생물무리 제품을 포함하는 블리스터 팩, 클램셀 또는 트레이를 제공한다. 블리스터 팩, 클램셀 또는 트레이는 재밀봉 불가능하도록 설계될 수 있으므로, 소비자는 패키지가 이미 열렸는지 알 수 있다. 이들은 본 발명의 약제와 같은 제품 탬퍼링(tampering)이 고려되는 판매 제품을 패키징하는 데 사용된다. 일 양태에서, 본 발명의 블리스터 팩은 호일 라미네이트로 덮인 본 발명의 조합물을 포함하는 정제, 환약 등을 함유하기 위해 용기된 영역("블리스터")을 갖는 성형된 PVC 베이스를 포함한다. 호일을 다시 벗기거나 블리스터를 밀어서 정제가 호일을 파괴하도록 하여 팩으로부터 정제 환약 등이 분리된다. 일 양태에서, 특화된 형태의 블리스터 팩은 스트립 팩이다. 일 양태에서, 영국에서, 블리스터 팩은 영국 표준 8404를 준수한다.
- [0179] 일 구현예에서, 성분의 조합물, 예를 들어, 암포테리신 B 및 2개의 항생제 또는 항균제의 조합을 포함하는 치료 조합물을 포함하는 조성물이 카드와 투명한 PVC 사이에 함유되는 패키징 방법이 제공된다. PVC는 투명하여 물품(환약, 정제, 젤캡 등)이 확인되고 용이하게 검사될 수 있고; 일 양태에서, 몰드 주위에서 진공 성형될 수 있어

서 이는 물품을 편안하게 함유하고, 구매시 개방될 공간을 가질 수 있다. 일 양태에서, 카드는 내부의 물품(환약, 정제, 젤캡 등)에 따라 밝게 착색되고 디자인되며, PVC는 접착제가 배치되는 미리 형성된 탭을 사용하여 카드에 부착된다. 접착제는 팩이 페그에 매달릴 수 있도록 충분히 강할 수 있지만, 이러한 방식으로 결합부가 찢어져 개방되고 물품에 접근할 수 있도록 충분히 약할 수 있다. 때때로, 큰 물품 또는 다수의 밀폐된 환약, 정제, 젤캡 등이 있는 경우, 카드에는 접근을 위해 천공된 창을 갖는다. 일 양태에서, 예를 들어, 본 발명의 환약, 정제, 젤캡 등과 같은 물품을 위한 보다 안전한 블리스터 팩이 사용되며, 이들은 내부에 정보를 제공하는 카드와 함께 가장자리에서 함께 맞물린 2개의 진공 형성 PVC 시트로 구성될 수 있다. 이들은 손으로 개봉하기에 어려울 수 있으므로, 가위 또는 날카로운 나이프가 개봉에 필요할 수 있다.

[0180] 일 양태에서, 블리스터 패키징은 적어도 2개 또는 3개 이상의 구성요소(예를 들어, 항진균제 및 항균제): 본 발명의 다중-성분 조합물을 수용하는 열 성형된 "블리스터", 및 이후 전면에 접착 코팅을 갖는 인쇄된 카드인 "블리스터 카드"를 포함한다. 조립 과정 동안, 가장 일반적으로 PVC로 제조되는 블리스터 구성요소는 블리스터 기계를 사용하여 블리스터 카드에 부착된다. 이러한 기계는 블리스터의 플랜지 영역에 열을 도입시키며, 이는 상기 특정 영역에서 카드 상의 아교를 활성화시키고, 궁극적으로 PVC 블리스터를 인쇄된 블리스터 카드에 고정시킨다. 열 성형된 PVC 블리스터 및 인쇄된 블리스터 카드는 원하는 만큼 작거나 클 수 있으나, 너무 큰 블리스터 카드를 사용하는 데에는 제한 및 비용적 고려가 존재한다. 통상적인 블리스터 팩은 또한 규칙적인 열 밀봉 톨링을 이용하여 밀봉될 수 있다(예를 들어, AERGO 8 DUO™, SCA Consumer Packaging, Inc., DeKalb IL 사용). 열 밀봉 톨링을 사용하는 이러한 대안적 양태는 일반적인 유형의 열 성형된 패키징을 밀봉할 수 있다.

[0181] 대안적 구현예에서, 항진균제 및/또는 항균제는, 예를 들어, 본 발명의 방법을 실시하기 위해, 예를 들어, 분말, 예를 들어, 동결건조된 물질, 예를 들어, 본 발명의 동결건조된 캡슐화된 제품으로 제형화될 수 있고, 단독으로 또는, 예를 들어, "블리스터 패키지" 또는 뚜껑이 있는 블리스터 패키지, 뚜껑이 있는 블리스터 또는 블리스터 카드 또는 패킷(packet) 또는 패킷(packette) 또는 수축 랩을 포함하는 복수의 패킷으로서 조합하여 패키징될 수 있다.

[0182] 대안적 구현예에서, 예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 경구 투여되는 치료 조합물의 제조를 위해 적층 알루미늄 호일 블리스터 팩이 사용된다. 제품 또는 키트는 용기에 (예를 들어, 측정된 용량에 의해) 분배되는 수용액(들)을 포함한다. 트레이는 동결 건조되어 블리스터 포켓의 형태를 취하는 정제를 형성할 수 있다. 트레이 및 뚜껑 둘 모두의 알루미늄(alufoil) 라미네이트는 임의의 매우 흡습성 및/또는 민감한 개별 용량을 완전히 보호한다. 일 양태에서, 팩은 아동 방지용 껍질 개방 보호 라미네이트를 포함한다. 일 양태에서, 시스템은 정제가 수성 상태에서 고체 상태로 변하는 경우 정제에 의해 취해지는 알루미늄 포켓으로 디자인을 엠보싱함으로써 정제에 식별 마크를 제공한다. 일 양태에서, 예를 들어, 경질 템퍼(temper) 알루미늄(예를 들어, 알루미늄)의 뚜껑이 달린 물질을 사용하는 개별 '푸쉬-스루(push-through)' 블리스터 팩/패킷이 사용된다. 일 양태에서, 밀폐적으로 밀봉된 고 배리어 알루미늄(예를 들어, 알루미늄) 라미네이트가 사용된다. 일 양태에서, 키트 또는 블리스터 팩을 포함하는 임의의 본 발명의 제조 물품은 호일 라미네이션 및 스트립 팩, 스틱 팩, 사세(sachet) 및 파우치, 고 배리어 패키징을 위한 호일, 종이 및 필름을 조합하는 박피 또는 박피 가능하지 않은 라미네이션을 사용한다.

[0183] 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 치료 조합물을 언제 그리고 어떻게 복용해야 하는지 환자에게 상기시키는 것을 돕는 기억 보조물을 포함하는 키트 또는 블리스터 팩을 포함하는 다성분 제조 물품이 본원에 제공된다. 이는 복용때까지 각각의 정제, 젤캡 또는 환약을 보호함으로써 치료제의 효능을 보호하고; 제품 또는 키트 휴대성을 제공하고, 언제 또는 어디서나 용량을 복용하는 것을 용이하게 한다.

[0184] 본 발명은 본원에 기재되는 실시예를 참조로 하여 추가로 설명될 것이나; 본 발명은 상기 실시예로 제한되지 않음이 이해되어야 한다.

[0185] 실시예

[0186] 실시예 1: 경구 암포테리신 B를 사용한 천식의 예시적 치료

[0187] 장기간의 천식, 또는 고장성 염수에 대한 기도 과다반응 및/또는 현재 스테로이드 흡입제에 대한 불량한 반응을 나타내는 증상이 있는 무반응성 천식을 갖는 성인에 초기에는 하루에 1회, 이후에는 매일 2회, 이후 매일 3회 요법으로 예시적인 경구 암포테리신 B 제형 또는 제형들이 제공된다. 대안적 구현예에서, 경구 암포테리신 B는 초기에 하루에 2회 또는 3회 제공된다. 환자가 경구 스테로이드 흡입제 사용을 중단할 수 있거나, 적어도 스테로이드 투여량을 약 70%, 또는 80%, 또는 90%만큼 감소시킬 수 있을때까지 투여량이 유지된다. 환자는 지속적인

로 검출 가능한 천식에 대해 모니터링되고, 환자는 천식 증상 또는 발병률이 감소하면(예를 들어, 20%, 30% 또는 40% 이상) 스테로이드 복용을 감소시키는 것이 허용되고; 경구 암포테리신 B는 환자가 경구 스테로이드 흡입제 사용을 중단하거나 실질적으로 감소시킬 수 있고/있거나, 실질적으로 천식이 없거나 검출 가능한 천식이 없을 때까지 동일하거나 감소된 투여량이 유지된다. 다음 6개월에 걸쳐, 환자는 최고 유속을 포함하여 정상적인 신장 기능 및 천식 파라미터에 대해 모니터링된다. 대안적 구현예에서, 경구 암포테리신 B는 환자가 정상이거나 거의 정상(예를 들어, 연령 및 성별에 대해 정상의 90% 또는 80% 이내)의 호기 산화질소(NO) 시험(천식의 진단 및 치료에 대한 표준 시험)을 가질 때까지 유지된다.

- [0188] 대안적 구현예에서, 경구 제형화된 암포테리신 B는 약 8 내지 12주 동안 아지트로마이신 및 리파부틴과 함께 투여된다. 암포테리신 B, 아지트로마이신 및 리파부틴은 별도의 환약 또는 하나의 제형으로 제공될 수 있거나, 블리스터 팩과 같은 단일 제조로 함께 패키징되어 투여 요법에 대한 환자 순응도를 보장할 수 있다.
- [0189] 대안적 구현예에서, 경구 제형화된 암포테리신 B는 하기 중 하나 이상을 포함한다:
- [0190] - 선택적으로 정제, 현탁액 또는 로젠지로서의 FUNGILIN™(Aspen Pharma Pty Ltd, New Zealand; iCo Therapeutics Inc., Vancouver, BC, Canada);
- [0191] - 암포테리신 B의 미분화된 제형;
- [0192] - 예를 들어, 문헌[Wasan et al, J. of Infectious Disease (2009) vol 200(3):357-360] 또는 문헌[Torrado et al Therapeutic Delivery (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 고압 균질화에 의해 선택적으로 제조된 암포테리신 B의 나노현탁액으로서, 선택적으로 Tween 80(선택적으로, 0.5% w/w), Pluronic F68(선택적으로, 0.25% w/w) 및 소듐 콜레이트(선택적으로, 0.05% w/w)를 포함하는 암포테리신 B의 나노현탁액;
- [0193] - 예를 들어, 문헌[Kravetz et al N. Engl. J. Med (1961) 265:183-184]에 기재된 바와 같은 암포테리신 B의 가용화된 제형;
- [0194] - 예를 들어, 문헌[Radwan et al, J. Drug Delivery (2017) vol 24(1):40-50]에 기재된 바와 같은 PEG화된 폴리락트-폴리글리콜산 공중합체(PLGA-PEG) 나노입자(NP) 또는 동등물을 선택적으로 포함하는 암포테리신 B 나노입자;
- [0195] - 예를 들어, 문헌[Torrado et al Therapeutic Delivery (2012) vol 4(1):9-12]에 기재된 바와 같은 기능화된 탄소 나노튜브에 부착된 암포테리신 B;
- [0196] - 인지질을 갖는 모노- 및 디글리세라이드를 포함하는 암포테리신 B의 지질 기반 제형; 및/또는
- [0197] - 암포테리신 B, 선택적으로 MAT2203(Matinas Biopharma Laboratories/ Matinas BioPharma Nanotechnologies, Inc., Bridgewater, NJ)의 인코클리에이트화(지질-결정 나노입자 제형) 제형.
- [0198] 대안적 구현예에서, 환자는 고장성 염수에 대한 기도 과다반응을 나타내는 증상이 있는 무반응성 천식을 가지며, 종종 무반응성 천식의 임상 특징은 하기를 포함한다:
- [0199] - 고용량 흡입 코르티코스테로이드(ICS)에 대한 잘 문서화된 요건, 예를 들어, 적어도 12개월 동안 매일 880 mcg/일 이상의 플루티카손 프로피오네이트 또는 동등물;
- [0200] - 적어도 12개월 동안 고용량 ICS에 더하여 추가 제어기 약물 사용;
- [0201] - 방문 1 또는 2에서 예측된 80% 미만의 기관지확장제 투여 전 FEV1 또는 런-인(run-in) 동안 3일 이상 20% 초과와 최고 유속 일주 변동성으로 나타나는 지속적인 기류 방해;
- [0202] - 지난 12개월 동안 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하는 2회 이상의 악화 병력;
- [0203] - 기도 가역성, 기도 과다반응 또는 기류 변동성에 의해 기록된 천식의 증거
- [0204] - 70% 미만의 FEV1<FVC 비 및 80% 미만의 예측 FEV1%.
- [0205] 실시예 2: 경구 암포테리신 B를 이용한 천식 치료의 단일 환자 연구
- [0206] 살부타몰 및 스테로이드 흡입제를 복용한 매우 현저한 천식을 갖는 32세 남성 환자는 구강 흡수성 암포테리신 B와 관련된 치료 연구에 참여하도록 권유되었다. 상기 환자의 3개의 1초 판독치 강제 호기량(FEV1)의 원래 평균은 200이었고, 강제 폐활량(FVC)은 370이었고, FEV1:FVC 비는 0.54였다. 상기 환자는 살부타몰 및 스테로이드 흡입을 중단한 후, 2주 동안 경구 리파부틴 150 mg 및 경구 아지트로마이신 250 mg과 동시에 투여되는 캡슐화된

형태의 매일 2회 제공되는 경구 암포테리신 B 200 mg을 개시하였다. 2주 종료시, 3개의 판독을 수집하고 평균을 내었다. FEV1은 320이었고, FVC는 390이었고, FEV1:FVC 비는 0.82였다. FEV1의 200에서 320으로의 증가는 현저하였고(60.0% 증가), 환자는 그의 천식에 대해 어떠한 매일의 흡입 치료를 받을 필요가 없다고 언급하였다. 상기 환자는 추가 1주(3주) 동안 암포테리신 B, 리파부틴 및 아지트로마이신의 병용 치료를 유지하기로 결정했다.

[0207] 실시예 3: 진균 치료를 위한 흡입 암포테리신 B

[0208] 암포테리신 B(AMB)는 흡입 동안 전신 흡수되지 않으므로, 이는 기관지경 샘플링에 의해 평가시 기관지에서 임상적으로 효과적인 용량에 도달하도록 분무(일반적으로, 응급실(ER)에서)될 수 있다. 폐로의 전달은 또한 일반적으로 살부타몰(Ventolin®)과 같은 제제를 투여하는 데 사용되는 천식 '퍼퍼(puffer)' 또는 흡입기를 이용하여 병원에서 퇴원 후 외래로 달성될 수 있다.

[0209] 비경구적으로, AMB는 매우 독성이 있을 수 있고, 특히 신장 손상을 일으킬 수 있다. 흡입된 AMB는 흡입 후 혈액에서 거의 검출 가능하지 않으며, 장기간 사용 후에도 비독성이다. 일부 형태의 흡입된 AMB는 투여 후 수일 동안 조직에 유지되어, 진균 감염에 대해 조직을 여전히 치료할 수 있는 드문 흡입 투여를 허용한다. 흡입에 사용될 수 있는 AMB의 여러 제형이 있다(하기 표 참조).

[0210] 표. 암포테리신 B의 제형(AMB는 모든 제형을 포함함)

제형	상표명	제조업체	담체	콜로이드	크기(μm)
				타입	
AMB-DOC	Fungizone-R	Bristol Myers-Squibb	데스옥시콜레이트	마이셀	0.035
L-AMB	AmBisome	Gilead Sciences	HSPC/DSPG/Chol	리포솜	0.08
ABLC	Abelcet	The Liposome Company	DMPC/DMPG	지질 리본	1.6-11
ABCD	Amphocil, Amphotec	Alza Corporation	콜레스테릴 설페이트	지질 디스크	0.11-0.12

사용되는 약어: AMB, 암포테리신 B; HSPC, 수소화된 대두 포스파티딜콜린; DSPG, 디스테아로일포스파티딜글리세롤; Chol, 콜레스테롤; DMPC, 디미리스토일포스파티딜콜린; DMPG, 디미리스토일포스파티딜글리세롤.

[0212] 천식 및 다른 적응증에서, 흡입된 AMB 제품은 매주, x2/주, x3/주, x4/주, x5/주, 또는 매일 투여와 함께 단독으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 중증 질병과 같은 특정 상황에서, 흡입은 초기의 높은 기관지 수준을 달성하기 위해 하루에 1회 초과, 예를 들어, 2회, 3회 또는 심지어 4회 이상일 수 있다. AMB는 기관지 및 폐포의 점막을 침투하므로, 이는 진균이 성장하는 곳(기관지 벽 내 깊은 곳)에 특이적으로 작용할 수 있다. 그러므로, AMB는 ER과 같은 급성 치료 환경에서 단일 제제로서 투여될 수 있으며, 여기서 이는 네블라이저를 통해 빈번히 투여될 수 있고, 환자가 개선됨에 따라, 상기 환자는 덜 빈번하게 요구되는 장기 흡입을 유지하기 위해 퍼퍼 장치(흡입기)와 함께 퇴원할 수 있다. 투여량은 흡입 당 0.5 mg 내지 흡입 당 500 mg으로 변할 것이다.

[0213] 인간 폐에서 조우될 수 있는 진균은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)(사례의 60%에서 보고됨)에 이어서 바이폴라리스(*Bipolaris*) 종(13%), 스킴조필룸 콤무네(*chizophyllum commune*)(11%), 쿠르볼라리아(*Curvularia*) 종(8%), 슈달레셰리아 보이디이(*Pseudallescheria boydii*) 종 복합체(3%) 및 더욱 드물게는 알테나리아 알테르나타(*Alternaria alternata*), 푸사리움 바싹펙툼(*Fusarium vasinfectum*), 페니실륨(*Penicillium*) 종, 클라도스포리움 클라도스포리오데스(*Cladosporium cladosporioides*), 스템필리움 랑귀노숨(*Stemphylium languinosum*), 리조푸스 오리제(*Rhizopus oryzae*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 사카로마이세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*), 스킴조필룸 콤무네(*Schizophyllum commune*), 트리코스포론 베이겔리이(*Trichosporon beigelii*), 아스퍼질루스(*Aspergillus*) 종, 또는 아스퍼질루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스퍼질루스 플라부스(*Aspergillus flavus*) 또는 아스퍼질루스 니거(*Aspergillus niger*), 또는

스케도스포리움(*Scedosporium*), 푸사리움(*Fusarium*), 파에실로마이세스(*Paecilomyces*), 아크레모니움(*Acremonium*), 트리코더마(*Trichoderma*) 및 크립토크커스 가티(*Cryptococcus gatti*), 또는 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 블라스토마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 스포로트릭스 쉐нк키이(*Sporothrix schenckii*), 크립토크커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다 종, 무코르(*Mucor*) 종, 뉴모시스티스(*Pneumocystis*), 예를 들어, 지로베시(*Jiroveci*), 블라스토마이코시스(*Blastomycosis*) 및 지고마이코시스(*Zygomycosis*)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0214]

흡입되는 AMB는 또한 다른 흡입되는 항진균제와 조합될 수 있다. 적합한 흡입되는 항진균제는 아바퐁긴(Abafungin), 알릴아민(Allylamine), 아모롤핀(amorolfine), 비포나졸(Bifonazole), 부테나핀(butenafine), 칸디시딘(Candicidin), 필리핀(Filipin), 하미신(Hamycin), 나프티핀(naftifine), 나타마이신(Natamycin), 니스타틴(Nystatin), 리모시딘(Rimocidin), 테르비나핀(terbinafine), 부토코나졸(Butoconazole), 클로트리마졸(Clotrimazole), 에코나졸(Econazole), 펜티코나졸(Fenticonazole), 이소코나졸(Isoconazole), 케토코나졸(Ketoconazole), 룰리코나졸(Luliconazole), 미코나졸(Miconazole), 오모코나졸(Omoconazole), 옥시코나졸(Oxiconazole), 세르타코나졸(Sertaconazole), 숄코나졸(Sulconazole), 티오코나졸(Tioconazole), 및 트리아졸(triazole)(알바코나졸(Albaconazole), 에피나코나졸(Efinaconazole), 에폭시코나졸(Epoxiconazole), 플루코나졸(Fluconazole), 이사부코나졸(Isavuconazole), 이트라코나졸(Itraconazole), 포사코나졸(Posaconazole), 프로피코나졸(Propiconazole), 라부코나졸(Ravuconazole), 테르코나졸(Terconazole), 및 보리코나졸(Voriconazole)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0215]

흡입되는 AMB는 또한 경구 항진균제와 조합될 수 있으며, ABM는 퍼퍼 장치 또는 흡입기에서 분무되거나 흡입되는 한편, 상기 열거된 것과 같은 다른 항진균제는 경구 투여된다. 예를 들어, 천식을 억제하는 것으로 공지된 이트라코나졸[Denning et al (2009) m J Respir Crit Care Med 179:11-18]의 경구 투여는 폐내 AMB가 다른 천식 효과적인 경구 순환 항진균제, 이러한 경우 이트라코나졸과 조합된 국소 효능을 제공하므로 천식 치료의 효능을 향상시킬 것이다. 분무기 흡입되는 AMB는 또한 상기 기재된 바와 같이 항생제와 조합될 수 있다. 적합한 항생제는 안사마이신(예를 들어, 리팜피신, 리파부틴 또는 리팔라질); 테트라사이클린(예를 들어, 독시사이클린, 미노사이클린, 오마다사이클린(omadacycline), 리메사이클린(lymecycline) 또는 테트라사이클린 하이드로클로라이드); 리메사이클린(테트라사이클린 유도체임에도 불구하고, 8세 이상의 아동에서 사용될 수 있음); 또는 클라미도필라 뉴모니아(*Chlamydophila pneumoniae*) 및 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*)에 대해 활성인 레파물린(Lefamulin)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0216] 표 1:

항생제 부류	일반명(상표명)
아미노글리코시드	아미카신(아미킨), 겐타마이신(가라마이신), 카나마이신(칸트렉스), 네오마이신(네오-프라딘), 네틸마이신(네트로마이신), 토브라마이신(네브신), 파로모마이신(휴마틴), 스트렙토마이신(N/A), 스펙티노마이신(트로비신)
안사마이신	겔다나마이신(트라스투주맙), 허비마이신(N/A), 리팍시민(지팍산), 리파부틴(미코부틴), 리팜피신(리팜핀), 리팔라질, 리파펜틴; 타네스피마이신
카르바세뎀	로라카르베프(로라비드)
카르바페넴	에르타페넴(인반즈), 도리페넴(도리박스), 이미페넴/실라스타틴(프리막신), 메로페넴(메렘)
세팔로스포린(1세대)	세파드록실(두리세프), 세파줄린(안세프), 세팔렉신(케플렉스)
세팔로스포린(2세대)	세파클로르(디스타클로르), 세프프로질(세프질), 세푸록심(세프틴, 지넛)
세팔로스포린(3세대)	세픽심(세프스판), 세프디니르(움니세프, 세프디엘), 세프디토렌(스펙트라세프, 메이악트), 세포페라존(세포비드), 세포탁심(클라포란), 세프포독심(반틴, 바나도즈), 세프타지덤(포르타즈), 세프티부텐(세닥스), 세프트리악손(로세핀)
세팔로스포린(4세대)	세페핌(막시핌)

[0217]

세팔로스포린(5세대)	세프트라롤린 포사밀(테플라로), 세프트로비프롤(제프테라)
당펩티드	테이코플라닌(타르고시드), 반코마이신(반코신), 텔라반신(비바티브), 달바반신(달반스), 오리타반신(오르박티브)
린코사미드	클린다마이신(예를 들어, CLEOCIN™, DALACIN™, CLINACIN™), 린코마이신(린코신)
지질펩티드	답토마이신(큐비신)
마크롤리드	아지트로마이신(지트로막스, 수마메드, 지트론), 클라리트로마이신(비악신), 에리트로마이신(에리토신, 에리트로페드), 록시트로마이신(N/A), 텔리트로마이신(케텍), 스피라마이신(로바마이신)
모노박탐	아즈트레오남(아작탐)
니트로푸란	푸라졸리돈(푸록손), 니트로푸란토인(마크로단틴, 마크로비드)
니트로이미다졸	티니다졸(파시긴, 심플로탄, 틴다막스), 메트로니다졸(플라길), 오르니다졸(오르니길), 세크니다졸
옥사졸리디논	리네졸리드(지복스), 포시졸리드(N/A), 라데졸리드(N/A), 토레졸리드(시벡스트로); 카다졸리드
페니실린	아목시실린(노바목스, 아목실), 엠포실린(프린시펜), 아줄로실린, 디클록사실린(디나펜), 플루클록사실린(플록사펜), 메즐로실린(메즐린), 메티실린(스타프실린), 나프실린(유니펜), 옥사실린(프로스타플린), 페니실린 G(팬티드), 페니실린 V(비티드), 피페라실린(피프라실), 페니실린 G(프피제르펜), 데모실린(네가반), 티카르실린(티카르)
페니실린 조합물	아목시실린/클라불라네이트(오그멘틴), 엠포실린/실박탐(우나신), 피페라실린/타조박탐(조신), 티카르실린/클라불라네이트(티멘틴)

[0218]

폴리펩티드	바시트라신(바시켄트), 콜리스틴(콜리-마이신-s), 폴리믹신 B
퀴놀론/플루오로퀴놀론	시프로플록사신(시프로, 시프로신, 시프로베이), 에녹사신(페네텔렉스), 가티플록사신(데킨), 게미플록사신(팍티브), 레보플록사신(레바킨), 로메플록사신(막사퀸), 목시플록사신(아벨록스), 나디플록사신(나독신), 날리딕스산(NegGram), 노르플록사신(노록신), 오픈플록사신(플록신, 오투플록스), 트로바플록사신(트로반), 그레파플록사신(락사르), 스파르플록사신(자감), 테마플록사신(옴니플록스)
설폰아미드	마페니드(설파밀론), 설파세타미드(설라미드, Bleph-10), 설파디아진(마이크로-설폰), 실버 설파디아진(실바덴), 설파디메톡신(디메톡스, 알본), 설파메티졸(티오설필 포르테), 설파메톡사졸(간타놀), 설파닐리미드(N/A), 설파살라진(아줄피딘), 설피속사졸(간트리신), 트리메토프림(박트림, 셉트라), 설파메톡사졸(간타놀), 설폰아미도크리소이딘(프론토실)
테트라사이클린	데메클로사이클린(데클로마이신), 독시사이클린(비브라마이신), 메타사이클린 미노사이클린(미노신), 옥시테트라사이클린(테라마이신), 테트라사이클린(수미신, 아크로마이신 V, 스테클린)
미코박테리아에 대한 약물	클로파지민(람프렌), 답손(아블로설폰), 카프레오마이신(카파스타트), 사이클로세린(세로마이신), 에탐부톨(미암부톨), 에티온아미드(트레카토르), 이소니아지드(니드라지드), 피라진아미드(알디나미드), 리팜피신(리파딘, 리막탄), 리파부틴(미코부틴), 리파펜틴(프리프틴), 스트렙토마이신(N/A)
기타	아르스펜아민(살바르산), 클로람페니콜(클로로미세틴), 포스포마이신(모누를, 모누릴), 푸시드산(N/A), 메트로니다졸(플라길), 무피로신(박트로반), 플라텐시마이신(N/A),

	퀴누프리스틴/달포프리스틴(시네르시드), 티암페니콜, 티게사이클린(티가실), 티니다졸(틴다맥스 파시긴), 트리메토프림(프롤로프림, 트림펙스); 피닥소마이신(마로사이클릭 항생제 - 디피시드); 리디닐라졸; 라모플라닌; 니타족사니드; 티족사니드; 수로토마이신;
--	--

N/A: 이용 가능하지 않음

[0221] AMB는 또한 본원에 개시된 임의의 항생제, 특히 니트로이미다졸 및 목시플록사신과 같은 제제와 조합될 수 있다.

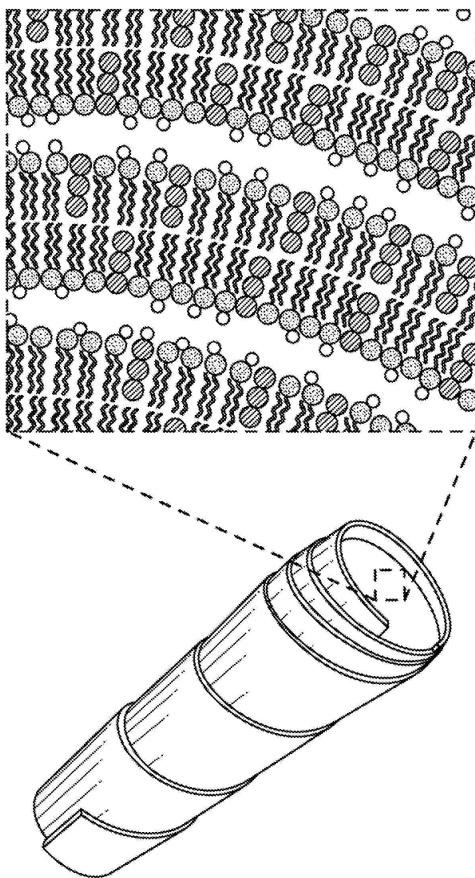
[0222] 대안적 구현예에서, 흡입되는 AMB는 흡입되는 항생제, 예를 들어, 겐타마이신, 스트렙토마이신, 반코마이신, 린코마이신, 페니실린, 메트로니다졸 및 표 1에 열거된 다른 항생제와 조합될 수 있다.

[0223] 흡입되는 AMB(또는 동등한 항진균제)는 유지 요법으로서 AMB(또는 동등한 항진균제)의 매일 흡입과 같은 환자 사용을 위한 흡입기 또는 퍼퍼 장치에 패키징될 수 있다. 유지 요법을 위한 흡입되는 AMB(또는 동등한 항진균제)는 천식 발작을 유발할 수 있는 폐 감염의 임의의 비-진균 성분을 치료하기 위해 2개 이상의 항생제와 공동 처방될 수 있다. 상기 용도에 적합한 항생제는 상기 논의된 것 중 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

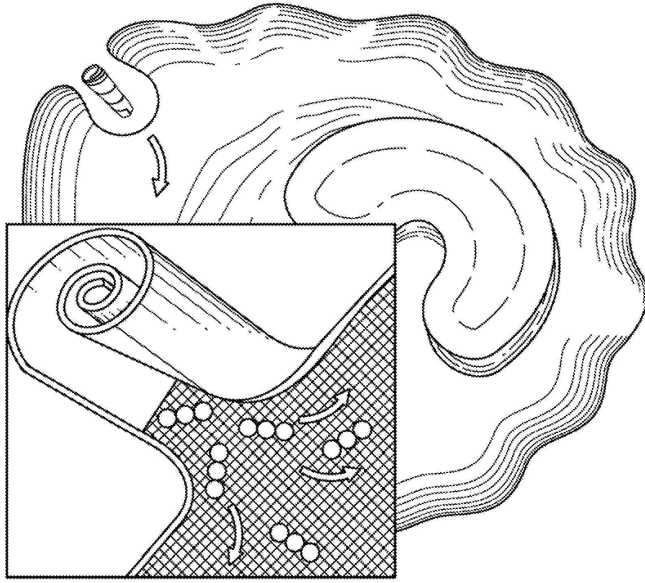
- [0224] 대안적 구현예에서, 치료 방법은 ER에서의 AMB 흡입 전에 풀모자임(Pulmozyme)과 같은 균막 용해 효소 처리 후 상기 기재된 바와 같은 활성 항진균제 및 항생제의 흡입을 포함할 수 있다.
- [0225] 대안적 구현예에서, 조합된 경구 항진균제는 또는 분무되는 AMB와 함께 또는 분무되는 AMB 없이 사용될 수 있다. 적합한 경구 항진균제는 상기 열거된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0226] 상기 치료는 낭성섬유증, 특발성 폐 섬유증, COPD, 폐렴, 만성 기관지염 및 사코이드증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 천식 이외의 호흡기 적용에 이용될 수 있다.
- [0227] 본 발명의 다수의 구현예가 기재되었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 다른 구현예는 하기 청구항의 범위 내이다.

도면

도면1



도면2



도면3

