



등록특허 10-2433868



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월19일
(11) 등록번호 10-2433868
(24) 등록일자 2022년08월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 33/06* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *C07D 207/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 33/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7028122
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월12일
심사청구일자 2020년03월09일
- (85) 번역문제출일자 2016년10월10일
- (65) 공개번호 10-2016-0133492
- (43) 공개일자 2016년11월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/020253
- (87) 국제공개번호 WO 2015/138776
국제공개일자 2015년09월17일
- (30) 우선권주장
61/952,505 2014년03월13일 미국(US)
14/285,488 2014년05월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2001523700 A*
US20090263341 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 박희연

(54) 발명의 명칭 연성 항콜린성 유사체를 위한 제제

(57) 요 약

연성 글리코파롤레이트를 포함하는 국소 제제는 다한증을 앓는 인간과 같은 대상의 과도한 발한 상태를 치료하는데 유용하다. 바람직하게, 하나 이상의 연성 항콜린제는 다한증과 같은 상태로부터 야기되는 과도한 발한을 억제할 수 있는 무수 제제에서 유효량 또는 유효농도로 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

C07D 207/12 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

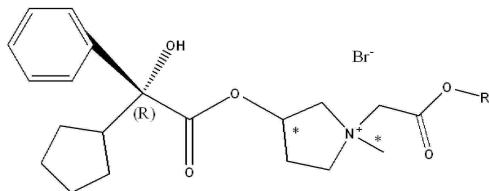
명세서

청구범위

청구항 1

(i) 1 % w/w 또는 w/v 내지 20 % w/w 또는 w/v의, 하기 화학식을 갖고, 2 및 3' 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 위치에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인 화학식 2의 화합물,

<화학식 2>



(상기 식에서, R은 에틸임),

(ii) 조성물의 적어도 70 % w/w 또는 w/v의 양의 무수 에탄올, 및

(iii) 하나 이상의 겔화 또는 점도 제어 성분

을 포함하고 무수(anhydrous)인 국소 조성물로서,

상기 화학식 2의 화합물이

(a) (2R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로민화물,

(e) (2R,1'R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로민화물, 및

(f) (2R,1'S,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로민화물

로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인,

국소 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 담체 또는 부형제를 더 포함하는 것인 국소 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 2의 화합물이 (2R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로민화물인 국소 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 2의 화합물이 (2R,1'R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로민화물인 국소 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 2의 화합물이 (2R,1'S,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로민화물인 국소 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 2의 화합물이 조성물의 2 % w/w 또는 w/v 내지 10 % w/w 또는 w/v의 농도인

국소 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 적용을 위한, 조성물의 0.5 ml 내지 1.0 ml의 투여량을 계측하는 다중 투여량 용기로 패키징된 국소 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 적용을 위한, 조성물의 0.5 ml 내지 1.0 ml의 단일 또는 단위 투여량을 전달하는 단일 또는 단위 투여량 용기로 패키징된 국소 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 젤화 또는 점도 제어 성분이 히드록시프로필 셀룰로오스인 국소 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 시트르산을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 헥실렌 글리콜을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 디메티콘올 블렌드 20(Dimethiconol Blend 20)을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 시트르산, 헥실렌 글리콜 및 디메티콘올 블렌드 20을 추가로 포함하는 국소 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체에서 다한증을 치료하기 위한, 다한증을 앓는 대상체의 수면 기간 전 1-2 시간 이내에 상기 대상체의 피부 부위에 국소적으로 투여되는 국소 조성물이며,

치료되지 않은 기준선 상태와 비교하여 적어도 여섯(6) 시간 동안 땀 생성이 25 % 이상 감소되고, 동일 농도의 글리코피롤레이트를 포함하는 조성물의 투여 후에 치료되지 않은 기준선 상태와 비교하여 땀 생성이 감소되는 양과 실질적으로 동등한 양만큼 땀 생성이 감소되도록 하는 국소 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체의 보통 휴식 또는 수면 기간 전 1-2 시간 이내에 대상체의 발병한 피부 부위에 국소적으로 투여함으로써 다한증을 치료하기 위한 국소 조성물이며,

치료되지 않은 기준선 상태와 비교하여 적어도 여섯(6) 시간 동안 땀 생성이 25 % 이상 감소되고, 동일 농도의 글리코피롤레이트를 포함하는 조성물의 투여 후에 치료되지 않은 기준선 상태와 비교하여 땀 생성이 감소되는 양과 실질적으로 동등한 양만큼 땀 생성이 감소되도록 하는데 효과적인 국소 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체의 발병한 피부 부위에 국소적으로 투여함으로써 다한증을 치료하기 위한 국소 조성물이며,

치료되지 않은 기준선 상태와 비교하여 적어도 여섯(6) 시간 동안 땀 생성이 25 % 이상 감소되고, 동일 농도의 글리코피롤레이트를 포함하는 조성물의 투여 후에 치료되지 않은 기준선 상태와 비교하여 땀 생성이 감소되는 양과 실질적으로 동등한 양만큼 땀 생성이 감소되도록 하는데 효과적인 국소 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체의 발병한 피부 부위에 1일 1 내지 4회 요법으로 국소적으로 투여되는 국소 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서,

대상체의 보통 휴식 또는 수면 기간 후에 조성물의 2차 투여량이 투여되고,

상기 2차 투여량은, 대상체의 보통 휴식 또는 수면 기간 전 1-2 시간 이내의 초기 투여 시간으로부터 6-10 시간 이내에 투여되는 것인

국소 조성물.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001]

다양한 항콜린성 화합물 및 이들 화합물에 대한 제제가 종래에 기술되었다. 글리코피롤레이트는 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하기 때문에 감소된 CNS-관련 부작용을 갖는 사차 암모늄 항콜린제이나; 글리코피롤레이트가 주로 미변화 약물 또는 활성 대사물질로 제거되기 때문에, 그의 국소 투여는 흔히 원치 않는 항콜린성 전신 부작용과 종종 관계된다. 항콜린제의 치료 지수를 증가시키기 위해, 연성 약물 접근이 다양한 선도 화합물에서 시작한 다수의 상이한 설계에 적용되었다.

[0002]

연성 항콜린성 양쪽성 이온은 US 특허 제8,568,699호 및 그의 관련 특허, US 8,071,639; 7,538,219; 및 7,417,147에 기술되었다. 연성 항콜린성 에스테르는 US 특허 제8,628,759호 및 그의 관련 특허 US 8,147,809; 7,576,210; 및 7,399,861에 기술되었다. 각각의 US 특허 제8,568,699호 및 제8,628,759호 및 이들의 관련 특허, US 8,147,809; US 8,071,639; 7,576,210; 7,538,219; 7,417,147 및 7,399,861은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

최근, 연성 항콜린성 유사체가 다한증 치료에 국소적으로 적용될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 다한증은 신체를 냉각시키는데 필요한 것을 넘어선 과도한, 통제되지 않은 발한을 특징으로 하는 특별성 질병 상태이다. 땀샘의 기능항진 및 그의 콜린성 자극의 교란이 이 상태의 가능한 원인으로 기술되었다.

[0004]

다한증은 하나 또는 여러 해부학적 부위, 특히 손, 겨드랑이, 발 또는 얼굴을 가장 흔히 수반하지만, 심지어 전신을 수반할 수 있다. 겨드랑이 다한증이 가장 흔한 형태이고, 그 다음은 손바닥 다한증이다. 알루미늄 및 다른 다가양이온성-기재 발한억제제 단독으로는 이 과도한 발한 치료에 일반적으로 효과적이지 않다. 경구용 약이 종종 유익하지만, 부작용이 있을 수 있다.

[0005]

다른 치료적 대안은 보툴리눔 독소 주사, 이온도입법 및 내시경 흉부 교감신경절제술과 같은 수술적 치치를 포함한다. 보툴리눔 독소 주사는 고통스럽고, 비싸며 원하는 효과를 얻기 위해서 6 개월마다 반복되어야 한다. 이온도입법은 한정된 효능을 갖고, 겨드랑이 부위에 사용될 수 없으며, 수술은 일부 40 % 내지 90 %의 발병한 개인에서 영구적인 효과를 나타내지만, 이는 침습적이고, 일반적인 마취를 요하며 부작용 가능성이 없지 않다. 흉부 교감신경절제술을 받은 50 %에 달하는 사람에서 몸통 또는 허벅지의 보상적이고 성가신 발달된다.

[0006]

높은 땀 감소 활성, 긴 지속성 및 적은 부작용을 갖는 비-침습적이고, 편리하고 효과적인 치료가 다한증 치료를 위한 반가운 대안일 것이다. 글리코피롤레이트의 에스테르와 같이, 연성 항콜린성 유사체를 포함하는 국소 제제는 다한증 치료 용도로 제시되었지만; 규제 사항을 충족하거나 이러한 제품에 대해 상업적으로 이용가능한 저장수명을 제공할 수 있는 안정하고, 제약상 허용가능한 제제는 얻기 어려웠다. 따라서, 당업계에 필요한 것은 연성 항콜린성 유사체를 포함하는 국소적으로 투여된 조성물에 대한 안정하고, 제약상 허용가능하며, 상업적으로 이용가능한 제제이다.

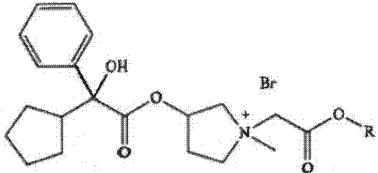
발명의 내용

[0007]

본 발명은 다한증을 앓는 인간과 같은 대상의 과도한 발한 상태를 치료하기 위한 국소 제제와 관련된다. 바람직하게, 본 발명의 조성물은 다한증과 같은 상태로부터 야기되는 과도한 발한을 억제할 수 있는 유효량 또는 유효농도로 하나 이상의 연성 항콜린제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 한 바람직한 실시양태는 하기의 화학식 (1)을 갖는 화합물 중 하나 이상을 포함하는 국소 조성물이다:

[0008]

<화학식 (1)>



[0009]

[0010]

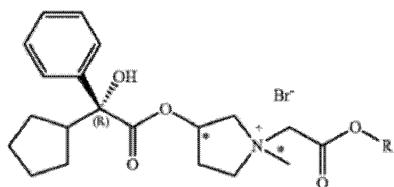
(여기서, R은 메틸 또는 에틸이고, 상기 화합물은 2 위치에서 및 1' 및 3' 위치에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 그의 혼합물이다).

[0011]

본 발명의 국소 조성물의 한 바람직한 실시양태는 하기의 입체특이성의 화학식 (2)를 갖는 화합물 중 하나 이상을 포함한다:

[0012]

<화학식 (2)>



[0013]

[0014]

(여기서, R은 메틸 또는 에틸이고, 상기 화합물은 2 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 및 3' 위치 (별표로 표시됨)에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 그의 혼합물이다).

[0015]

본 발명은 전술한 화학식의 화합물 중 하나 이상 및 하나 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 국소 제약 조성물을 더 포함한다. 본 발명의 조성물은 전술한 화학식의 화합물 중 하나 이상 및 임의적으로 발한억제제, 예컨대, 염화알루미늄과 같은 또 다른 활성제를 더 포함할 수 있다.

[0016]

본원에서 기재되는 바와 같은 국소 조성물을 사용하여, 다한증과 같은 상태를 포함하는, 과도한 발한을 치료하거나 억제하거나 완화하는 방법은 본 발명의 일부로서 또한 포함된다.

[0017]

본 발명의 조성물은 고체 또는 반-고체, 분말, 젤, 크림, 로션, 폼, 용액, 혼탁액, 에어로졸, 패치, 와이프 또는 유화액 등으로 제제화될 수 있고, 바람직하게 다한증의 치료, 예방, 또는 완화를 위한 국소 적용을 위해 제제화된다. 더 바람직하게, 본 발명의 조성물은 조성물의 우수한 안정성 또는 증가된 저장수명을 포함하여, 특정 장점뿐만 아니라, 조성물에 별도의 방부제에 대한 필요를 최소화하거나 제거하는 효과 또한 제공할 수 있는, 무수 국소 젤로 제제화된다.

[0018]

본 발명의 국소 무수 젤 조성물에 대한 추가적인 장점은 빠른 건조 시간, 피부 또는 옷 상의 한정된 잔류물 및 적용 당 제품의 일정한 양으로 투약 가능한 용이함과 같은 특성을 포함한다. 본 발명의 제제는 본원에서 기재되는 특정 화합물과 같은 일부 연성-항콜린제가 가질 수 있는 점착성을 더 감출 수 있다.

[0019]

한 바람직한 제제는 알콜, 예컨대, 에탄올, 이소프로판올, 메탄올 등과 같은 비수 용매 70-99.9 % 내 화합물 약 0.1 % 내지 약 30 %를 포함한다. 본 발명의 제제는 그 자체로 무수 또는 비수성일 수 있는, 젤화 또는 점도 제어 부형제를 포함하는, 하나 이상의 추가적인 부형제를 더 포함할 수 있다.

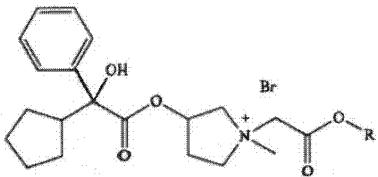
[0020]

대상의 다한증 치료, 예방, 또는 완화 방법은 하기를 포함할 수 있다:

[0021]

a) 제약상 허용가능한 비히를 및 하기의 화학식 (1)을 갖는 화합물 약 0.1 % 내지 약 30 %를 포함하는 국소, 무수 조성물을 제공하는 단계:

[0022] <화학식 (1)>



[0023]

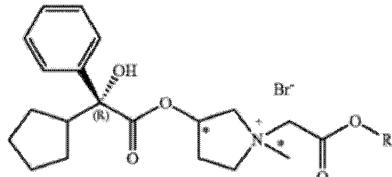
[0024] (여기서, R은 메틸 또는 에틸이다);

[0025] b) 다한증과 같은 과도한 발한을 앓는 대상에 조성물을 국소적으로 투여하는 단계.

[0026] 대상의 다한증 치료, 예방, 또는 완화 방법의 또 다른 실시양태는 하기를 포함할 수 있다:

[0027] a) 제약상 허용가능한 비히클 및 하기의 화학식 (2)를 갖는 화합물 약 0.1 % 내지 약 30 %를 포함하는 국소, 무수 조성물을 제공하는 단계:

[0028] <화학식 (2)>



[0029]

[0030] (여기서, R은 메틸 또는 에틸이고, 상기 화합물은 2 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 및 3' 위치에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 그의 혼합물이다); 및

[0031] b) 다한증과 같은 과도한 발한을 앓는 대상에 조성물을 국소적으로 투여하는 단계.

[0032] 유리하게, 방법은 약 48 시간 이하 동안 과도한 발한의 감소를 제공할 수 있다. 더욱이, 놀랍게도, 조성물의 국소 투여는 또한 기준선 상태에 비해, 동등한 농도의 글리코피롤레이트를 포함하는 조성물 투여로 야기되는 땀 생성의 감소와 실질적으로 동등한 양으로 약 여섯(6) 시간 이상 동안, 기준선 상태에 비해 땀 생성의 감소를 예상외로 제공할 수 있다. 글리코피롤레이트의 연성 에스테르 유사체는 이전에 실질적으로 동등한 활성을 제공하는 데 5-10 배까지의 농도의 글리코피롤레이트를 필요로 하는 것으로 여겨졌다.

[0033] 본 발명의 방법은 땀 감소를 필요로 하는 표재성 해부학적 부위에서 대상의 피부에 국소적으로 적용되는, 인간 대상에게 조성물을 투여함으로써 바람직하게 수행된다. 바람직하게, 조성물의 적용 또는 투여를 위한 해부학적 부위는 대상의 손바닥 부위, 발바닥 부위, 사타구니 부위, 겨드랑이 부위 및 얼굴 부위에서 선택된다.

[0034] 본 발명의 방법은 땀 생성을 약 25 % 내지 약 99 %, 바람직하게 약 30 % 내지 약 90 %, 더 바람직하게 50 % 이상 감소시킬 수 있고, 이는 다한증 치료 정후에 대한 임상적으로 의미있는 종점일 수 있다.

[0035] 이미 기재한 바와 같이, 방법은 고체 또는 반-고체, 분말, 젤, 크림, 로션, 폼, 용액, 혼탁액, 에어로졸, 패치, 와이프 또는 유화액 등으로 제제화된 조성물을 이용할 수 있고 바람직하게 약 0.1 % 내지 약 30 % 농도의 화합물, 더 바람직하게 약 1 % 내지 약 20 % 농도의 화합물 및 가장 바람직하게 약 2 % 내지 약 10 % 농도의 화합물을 포함한다.

[0036] 본 발명에 따른 방법은 필요로 하는 대상(prn)에 본 발명의 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 투여는 바람직하게 주 당 일 회 이상, 더 바람직하게 주 당 삼 내지 사 회 이상(예컨대, 격일)하거나, 1일 1회 (QD), 예컨대, 취침 시간 전에 (전형적으로, 밤에) 또는 대상이 깨 후 (전형적으로 아침에 및 바람직하게 목욕 또는 샤워 후에); 1일 2회 (BID), 예컨대, 매 10-12 시간마다; 1일 3회 (TID), 예컨대, 매 6-9 시간마다; 1일 4회 (QID), 예컨대, 매 3-5 시간마다 같이, 1일 당 약 6-8 투여량 또는 적용의 바람직한 상한선으로 더 자주 투여될 수 있다.

[0037] 놀랍게도, 단일 또는 다중 적용 후, 본 발명의 방법은 약 4 시간 내지 약 24 시간의 기간 동안 및 바람직하게는 약 6 시간 내지 약 12 시간의 기간 동안 땀 생성을 감소시킬 수 있다.

- [0038] 본 발명의 바람직한 조성물은 하기를 포함한다:
- [0039] 유효 성분으로서 하나 이상의 연성 글리코파롤레이트 유사체; 및
- [0040] 하나 이상의 비수 용매.
- [0041] 본원에서 기재된 바와 같이, 본 발명의 제제는 바람직하게 젤이다. 따라서 더 바람직한 조성물은 하기를 포함한다:
- [0042] 유효 성분으로서 하나 이상의 연성 글리코파롤레이트 유사체;
- [0043] 하나 이상의 비수, 제약상 허용가능한 용매; 및
- [0044] 하나 이상의 젤화 또는 점도 제어제.
- [0045] 바람직하게, 연성 글리코파롤레이트 유사체는 연성 항콜린성 에스테르이다. 바람직한 비수 용매는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 저분자량 알콜일 수 있다.
- [0046] 유리하게, 알콜 용매는 방부제 첨가 없이 조성물에 미생물 안정성을 제공할 수 있는, 자기 보존 조성물을 제공할 수 있다.
- [0047] 알콜 및 다른 성분은 또한 세균 성장을 억제하고 조성물에 탈취제 특성을 제공할 수 있다.
- [0048] 본 발명에 따른 조성물의 추가의 장점은 대상에 국소적으로 적용될 때, 급속으로 견조하는 조성물을 제공하도록, 특히 체온에 의해 생성된 국부적인 온도에서, 휘발성인 비수 용매에 의해 제공될 수 있다.
- [0049] 바람직한 젤화 또는 점도 제어제는 바람직하게 약 100 내지 약 10,000 cps의 조성물 점도를 제공할 수 있는, 개질된 셀룰로오스, 예컨대, 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 예를 들어 시판되는 클루셀(Klucel)[®]일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0050] 이 명세서에 걸쳐, 다음의 정의, 일반 전술 및 예시가 적용된다:
- [0051] 본원에 참조되는 특허, 공개 출원, 및 과학 문헌은 당업자의 지식을 확립하고, 각각이 참조로 포함되도록 구체적으로 및 개별적으로 나타난 것과 같은 동일한 정도로 그 전문이 참조로 포함된다. 본원에 인용된 임의의 참조문헌과 이 명세서의 특정 교시 사이의 임의의 상충은 후자에 의해 해결될 것이다. 유사하게, 단어 또는 문구의 기술 분야에서 이해되는 정의와 이 명세서에서 특별히 교시되는 단어 또는 문구의 정의 사이의 임의의 상충은 후자에 의해 해결될 것이다.
- [0052] 청구항의 전환부에서 또는 본문에서, 본원에서 사용되는 용어 "포함하다" 및 "포함하는"은 개방형 의미를 갖는 것으로 해석될 것이다. 즉, 용어는 문구 "적어도 ~를 갖는" 또는 "적어도 ~를 포함하는"과 같은 뜻으로 해석될 것이다. 방법의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 방법이 적어도 언급된 단계를 포함하지만, 추가적인 단계를 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 조성물의 맥락에서 사용될 때, 용어 "포함하는"은 조성물이 적어도 언급된 특징 또는 구성요소를 포함하지만, 추가적인 특징 또는 구성요소를 또한 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0053] 용어 "~로 본질적으로 이루어지다" 또는 "~로 본질적으로 이루어지는"은 부분 폐쇄형 의미를 갖고, 즉, 이들은 방법 또는 조성물의 본질적인 특징을 실질적으로 변화시킬 수 있는 단계 또는 특징 또는 구성요소; 예를 들어, 본원에서 기술하는 화합물 또는 조성물의 바람직한 특성을 현저하게 방해할 수 있는 단계 또는 특징 또는 구성요소의 포함을 허용하지 않으며, 즉, 방법 또는 조성물은 명시된 단계 또는 물질 및 본 발명의 기본적이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들로 제한된다.
- [0054] 용어 "~로 구성되다" 및 "구성되다"는 폐쇄된 용어이고 언급된 단계 또는 특징 또는 구성요소의 포함만을 허용한다.
- [0055] 본원에서 사용되는 단수형 "한", "하나의" 및 "그"는, 문맥이 명백하게 달리 언급하지 않는 한, 이들이 가리키는 복수형의 용어를 명시적으로 또한 포괄한다.
- [0056] 용어 "약"은 대략, ~정도, 거의, 또는 쯤을 의미하도록 본원에서 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용될 때, 이는 경계를 주어진 수치 값 위 및 아래로 확장함으로써 그 범위를 수식한다. 일반적으로, 용어 "약" 또는 "대략"은 20 %의 변동성으로 언급된 값의 위 및 아래로 수치 값을 수정하도록 본원에서 사용된다.

[0057] 본원에서 사용되는 변수의 수치 범위의 언급은 그 변수가 그 범위 내의 임의의 값과 같을 수 있다는 것을 의미하도록 의도된다. 따라서, 내재적인 이산 변수의 경우, 변수는 범위의 종점을 포함한, 수치 범위 내의 임의의 정수 값과 같을 수 있다. 유사하게, 내재적인 연속 변수의 경우, 변수는 범위의 종점을 포함한, 수치 범위 내의 임의의 실수 값과 같을 수 있다. 예로, 0 내지 2의 값을 갖는 것으로 기술된 변수는 내재적인 이산 변수의 경우 0, 1 또는 2일 수 있고, 내재적인 연속 변수의 경우 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, 또는 임의의 다른 실수 값일 수 있다.

[0058] 명세서 및 청구항에서, 단수형은 문맥이 명확히 달리 언급하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 명시적으로 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 "이것 또는 저것"의 "배타적" 개념이 아닌 "및(또는)"의 "포함적" 의미로 사용된다.

[0059] 본원에서 사용되는 기술적 및 과학적 용어는, 달리 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 당업자에게 공지된 다양한 방법론 및 물질이 본원에서 참조된다. 약학의 일반적 원리를 기술하는 표준 참고서는 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)]을 포함한다.

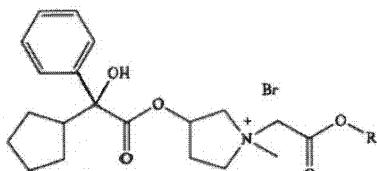
[0060] 본원에서 사용되는 "치료"는 화합물 또는 조성물이 투여되지 않은 개인의 증상에 비해, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 투여된 개인의 증상의 발전을 감소, 저해 또는 억제하는 것, 증상을 통제, 억제, 완화 및(또는) 반전시키는 것을 의미한다. 실무자는 본원에서 기재하는 조합, 조성물, 제형 및 방법이 후속 치료를 결정하기 위한 숙련된 실무자(의사 또는 수의사)에 의한 계속적인 임상적 평가를 수반하여 사용될 것임을 이해할 것이다. 이러한 평가는 특정 치료 투여를 증가, 감소 또는 계속할 것인지, 및(또는) 투여 방식을 변경할 것인지를 평가하는데에 도움 및 정보를 줄 것이다.

[0061] 본 발명의 화합물 또는 조성물은, 화합물 또는 조성물이 투여되지 않은 개인의 증상에 비해, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 투여된 개인의 증상을 예방하거나, 증상의 발생을 예방할 수 있다.

[0062] 본원에서 기술하는 방법은 그의 이점을 누릴 수 있는 임의의 대상/환자에게 사용되도록 의도된다. 따라서, 용어 "대상"뿐만 아니라 "환자," "개인" 및 "온혈 동물"은 인간뿐만 아니라 과도한 발한을 겪을 수 있는 동물과 같은 비-인간 대상도 포함한다.

[0063] 본 발명의 조성물에 유용한 화합물은 하기의 화학식 (1)의 화합물을 포함한다:

[0064] <화학식 (1)>



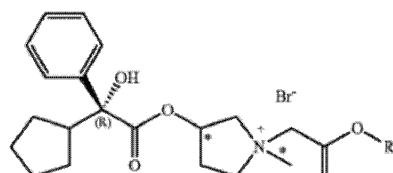
[0065]

[0066] (여기서, R은 메틸 또는 에틸이다).

[0067] 화합물은 2 위치에서 및 1' 및 3' 위치에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 그의 혼합물일 수 있다.

[0068] 키랄 중심 2에 대하여 R 배위를 갖는 본 발명의 화합물이 특히 관심 있는 것이다. 예를 들어, 본 발명의 조성물에 유용한 바람직한 화합물은 입체특이성의 화학식 (2)를 갖는다:

[0069] <화학식 (2)>



[0070]

- [0071] (여기서, R은 메틸 또는 에틸이고, 상기 화합물은 2 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 및 3' 위치 (별 표로 표시됨)에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 그의 혼합물이다).
- [0072] 본 발명의 조성물에서의 사용에 특히 관심 있는 것은 하기 화합물이다:
- (i) 3-[2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (ii) 3-[2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (iii) 3-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (iv) 3-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (v) 3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (vi) 3'(S)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (vii) 3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (viii) 3'(S)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (ix) 1'(R)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (x) 1'(R)-3'(S)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (xi) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (xii) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (xiii) 1'(R)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (xiv) 1'(R)-3'(S)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (xv) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물; 및
- (xvi) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물.
- [0089] 상기 화합물은 미국 특히 가출원 제61/952,505호에서 정확하지만 상이한 명명법으로 최초로 공개된 것들과 동일하다는 것이 주목된다. 화합물은 하기와 같이 이전에 및 각각 공개되었다:
- (i) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (ii) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (iii) (2R) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (iv) (2R) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (v) (2R,3'R) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (vi) (2R,3'S) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (vii) 3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (viii) (2R,3'S) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;
- (ix) (2R,1'R,3'S) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;

화물;

[0099] (x) (2R,1'S,3'S) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;

[0100] (xi) (2R,1'R,3'R) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;

[0101] (xii) (2R,1'S,3'R) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;

[0102] (xiii) (2R,1'R,3'S) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;

[0103] (xiv) (2R,1'S,3'S) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물;

[0104] (xv) (2R,1'R,3'R) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물; 및

[0105] (xvi) (2R,1'S,3'R) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-메톡시카르보닐메틸-피롤리디늄 브로민화물.

[0106] 상기 화합물 (i)-(xvi)은 단독으로 사용될 수 있거나 상기 화합물 중 두 개 이상은 단일 조성물 내 조합으로 사용될 수 있다. 본 화합물의 다양한 제조 방법이 당업계에 기술된다.

[0107] 이러한 약제의 항콜린적 유효량은 신경효과기 위치에서 무스카린성 콜린 수용체에의 결합을 차단함으로써 아세틸콜린의 효과를 억제한다. 항콜린성 반응을 유발하는 방법을 필요로 하는 대상은 과도한 발한 또는 다한증을 앓는 대상을 포함한 항콜린제를 사용한 치료에 반응하는 상태를 앓는 이들이다.

[0108] 본 발명의 조성물에 포함된 화합물은 그 자체로 또는 본 발명에 따른 다른 비활성 또는 활성 물질과 병행하여 사용될 수 있다. 이들은, 특히, 염화 알루미늄, 알루미늄 염소수화물 등과 같은 발한억제제 활성 물질을 포함한다.

[0109] 본 발명의 화합물이 다른 활성 물질과 병행하여 사용되는 그렇지 않든, 이는 전형적으로 항콜린성 유효량의 화합물 및 그를 위한 비-독성 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여된다. 제약상 허용가능한 담체, 또는 희석제는 기술 분야에서 공지되어 있다. 담체는 투여에 적합한, 임의의 불활성 유기 또는 무기 물질, 분말, 액체, 또는 기체 예를 들면: 알콜, 젤라틴, 아라비아 검, 젖당, 미정질 셀룰로오스, 녹말, 녹말 글리콜산 나트륨, 인산 수소 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 콜로이드 이산화 규소 등일 수 있다.

[0110] 놀랍게도, 물 또는 수성 담체가 제제에 첨가되지 않을 때 유리한 특성을 갖는 바람직한 제제가 얻어진다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 바람직한 조성물은 무수 제제이다. 용어 "무수"는 물 또는 수성 부형제가 제제에 첨가되지 않는다는 것을 의미한다. 하나 이상의 활성 화합물 또는 하나 이상의 부형제의 흡습성, 제제 내 하나 이상의 성분의 수화물 형태의 존재, 또는 다른 내재하는 물의 존재 때문에 최종 제제의 분석은 물의 존재를 확인할 수 있다. 그러나, 따로 첨가된 물 또는 수성 부형제, 담체, 또는 다른 성분이 없기 때문에, 본 발명의 제제는 "무수"로 고려되고 이해된다.

[0111] 따라서, 비록 발한억제제로 사용된 알루미늄 염소수화물과 같은 성분의 수화물 형태가 이러한 무수 제제에 포함될 수 있지만, 자유 또는 비결합 물을 첨가함 없는, 본 발명의 조성물은 이에 따라 "실질적으로 물이 없고," 실질적으로 수성 부형제가 없다.

[0112] 이러한 조성물은 위에서 언급한 다른 제약적 활성 약제, 및(또는) 용매, 안정제, 습윤제, 유화제, 완충제, 결합체, 봉해제, 향료, 윤활제, 활주제, 항유착제, 추진제 등과 같은 통상적인 첨가제를 또한 함유할 수 있다.

[0113] 담체, 예를 들어, 비-활성 성분은 화합물이 가용성 또는 적어도 약간 가용성인, 용매, 예컨대, 에탄올, 이소프로판올 등과 같은 알콜이거나 이를 포함할 수 있다. 본 조성물의 겉보기 pH가 산성 (즉 겉보기 pH <7)인 것이 바람직하다. 화합물이 약간, 보통, 또는 매우 수불용성인 경우, 비-독성, 제약상 허용가능한 유기 용매 또는 공용매가 사용될 수 있다. 예를 들어, 이소프로필 알콜, 에탄올 등과 같은 알콜이 단독으로 또는 또 다른 비수용매와 함께 공용매로 사용될 수 있다.

- [0114] 본 발명의 새로운 조성물은 분말, 용액, 로션, 크림, 젤, 반-고체 막대, 폼, 스프레이, 에어로졸, 용액, 혼탁액 또는 유화액, 페치, 와이프 등과 같은 고체, 반-고체, 또는 액체 형태로 제제화될 수 있고, 바람직하게 국소 투여를 위해 제제화된다. 단지 설명의 방식으로, 다한증 치료를 위해 무수 별한억제제 스틱, 젤, 스프레이, 크림, 용액, 폼, 유화액 등으로 제제화된 국소 제제가 바람직할 수 있다.
- [0115] 다르게는, 본 발명의 조성물은 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다층 소포와 같은 리포솜 또는 미셀 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.
- [0116] 제제 제조 시, 다른 성분과 조합 전에 적절한 입자 크기를 제공하도록 활성 화합물을 밀링할 필요가 있을 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성이면, 보통 200 메쉬 미만의 입자 크기로 밀링된다.
- [0117] 적합한 국소적 부형제의 일부 예는 알콜, 알로에 베라 젤, 헥실렌 클리콜, 프로필렌 클리콜, 디메티콘, PGE, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 미네랄 오일, PPG2, 프로피온산 미리스틸, 젖당, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 녹말, 아카시아 검, 인산 칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다.
- [0118] 제제는 하기를 추가적으로 포함할 수 있다: 탈크, 스테아르산 마그네슘, 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 혼탁제; 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 방부제; 감미제; 및 향미제. 본 발명의 조성물은 당업계에서 공지된 절차를 사용함으로써 대상에게 투여 및(또는) 적용한 후 활성 성분의 빠른, 변형된, 지속된 또는 지연된 방출 또는 활성을 제공하도록 제제화될 수 있다.
- [0119] 조성물은 색료, 향료 등과 같은 하나 이상의 임의적인 첨가제를 추가로 함유할 수 있다. 실제로, 이를 임의적인 첨가제 각각은 활성 화합물과 적합성이어야 한다. 적합성 첨가제는 본원에서 기술된 방식으로의 화합물의 사용을 저해하거나 분해를 야기하지 않는 것들이다.
- [0120] 본 발명에서의 사용에 적합한 다른 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]와 같은 간행물에서 찾을 수 있다.
- [0121] 예시 목적으로, 액체 제제 투여형은 달리 언급되지 않는 한 퍼센트 용액(g/100ml) 또는 퍼센트 농도(w/v)에 기초하여 표시된다. 고체 제제 투여형의 경우, 퍼센트 농도는 달리 언급되지 않는 한 mg/mg, 또는 w/w 농도로 표시될 수 있다. 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 기술되는 제제 종류의 맥락에서 퍼센트 농도를 용이하게 이해할 수 있을 것이다.
- [0122] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 치료적 유효량 또는 항콜린적 유효량은 약 0.1 % 용액(1 mg/ml) 내지 약 100 % 용액(1,000 mg/ml)이다. 바람직하게, 국소 조성물 투여량은 약 0.1 % 농도 내지 약 30 % 농도이고, 치료 부위 당 약 3 % 내지 약 6 %, 예컨대, 약 5 %의 화합물을 포함하는 대략 0.5 내지 약 1.0 ml의 조성물의 투여량 적용 부피를 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0123] 본 발명의 화합물의 정확한 투여량은 그의 효능, 투여 방식, 적용 부위, 대상의 나이 및 중량 및 치료될 상태의 심각성에 따라 달라질 수 있다. 일일 투여량은 일일 1 내지 4 회 이상 단일로 또는 복수로 투여될 수 있다.
- [0124] 취침 시간 이전 투여는 밤 또는 하루 중의 특정 시 또는 때를 의미하는 것이 아니라; 오히려, 취침 시간 전 또는 이전은 조성물이 바람직하게, 일반적으로 사람의 보통 휴식 또는 수면(전형적으로 4 내지 10-시간) 주기 약 1-2 시간 이전 이내에 투여되는 것을 의미한다. 취침 시간 전 투여 시간은 본 발명의 활성 화합물의 바람직한 반응 또는 활성을 제공할 수 있다.
- [0125] 동일한 농도의 글리코피롤레이트를 함유하는 조성물의 투여와 비교할 때, 본 발명의 조성물의 투여가 대상에 실질적으로 동일하거나 유사한 임상적 반응(땀 감소)을 제공할 수 있다. 따라서, 이 발견의 결과는, 조성물 내의 본 화합물이 유사하거나 실질적으로 동일한 임상 반응을 나타내는 글리코피롤레이트 조성물 농도의 5 배 내지 10 배 농도로 존재할 것이 요구된다고 시사한 종래의 공개된 산동 연구를 고려할 때 놀랍다.
- [0126] 또한, 초기의 투여 후 약 6-10 시간 이내의 제2 투여량의 투여가 또한 바람직한 투여 방법 또는 투여 요법일 수 있다.
- [0127] 다한증 치료용 국소 조성물은 액체 용액, 반-고체, 또는 고체일 수 있다. 용액은, 예를 들어 부형제의 첨가와 함께, 일반적인 방식으로 제조되고, 임의적으로 유화제 및(또는) 분산제를 사용하여 p-히드록시벤조에이트와 같은 방부제, 또는 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속염과 같은 안정제를 포함할 수 있고, 유기 용매가

임의적으로 용매화제 또는 용해 보조제로 사용될 수 있고, 바이알, 앰플, 병, 튜브, 주사기 등에 옮겨진다.

[0128] 그러나, 본 발명의 무수 조성물은 추가적인 방부제가 제제에 포함될 필요를 최소화하거나, 제거하는 장점을 가질 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물의 한 바람직한 실시양태는 실질적으로 "방부제가 없는" 조성물이다. "방부제가 없는"은 일부 보존 특성을 제공할 수 있는 알콜 또는 다른 유기 용매를 함유할지라도, 이의 보존 특성을 위해 따로 첨가되는 추가적인 방부제 성분이 조성물에 첨가되지 않는 조성물을 의미한다.

[0129] 추가적인 부형제는 예를 들어, 제약상 허용가능한 유기 용매, 예를 들면 파라핀 (예를 들어 석유 분획), 식물 오일(예를 들어 땅콩 또는 참깨기름), 단- 또는 다관능성 알콜(예를 들어 에탄올 또는 글리세롤), 담체, 예를 들면 천연 미네랄 분말 (예를 들어 고령토, 점토, 탈크, 백악), 합성 미네랄 분말(예를 들어 고분산 규산 및 규산염), 당(예를 들어 자당, 젖당 및 포도당), 유화제(예를 들어 리그닌, 폐 아황산염 용액, 메틸셀룰로오스, 녹말 및 폴리비닐페롤리돈) 및 윤활제(예를 들어 스테아르산 마그네슘, 탈크, 스테아르산 및 라우릴 황산 나트륨)을 포함하여, 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다.

[0130] 본 발명의 조성물은 공지된 기술로 제제화될 수 있고, 필요시 방부제를 포함한, 흔히 공지된 부형제와 함께 제제화되는 것이 일반적으로 허용된다. 예를 들어, 특히 문헌은 연성 글리코피롤레이트 화합물이 수용성, 또는 적어도 부분적으로 수용성인 것을 기재한다. 따라서, 연성 항콜린성 유사체 (예컨대, 에스테르)와 같은 연성 글리코피롤레이트 화합물은 완충 (수성 또는 물-기재) 용액 내 제제화될 수 있는 것으로 앞서 기재되었다. 그러나, 이 발명은 제제에 첨가된 수성 성분이 조성물에서 발견되는 불순물을 증가시킬 수 있고, 활성 화합물의 안정성을 감소시킬 수 있으며, 그 결과 활성 성분으로 연성 항콜린성 유사체를 포함하는 무수 제제에 비해 제품의 저장수명을 감소시킬 수 있다는 발견과 관련된다.

[0131] 더욱이, 수성 또는 물-기재 조성물 내 제제화된 연성 항콜린성 유사체에 발견되는 감소된 안정성 및 증가된 불순물은 조성물에 포함될 첨가된 방부제를 시사하거나 짐작이 이를 필요로 한다.

[0132] 치료되는 대상에 의한 방부제 화학약품에의 노출을 감소시킬 일반적인 선호 또는 필요에 추가로, 특정 방부제, 예를 들어 산화방지제, 아스코르브산은 수성 제제에 국소적으로 적용될 때 추가적인 단점을 가질 수 있다. 예를 들어, 아스코르브산을 포함하는 수성 제제는 제제에의 노출 후의 어느 정도 내지 몇몇 시간 후 개체의 피부상에 핑크색 잔류물을 생성하는 것으로 밝혀졌다.

[0133] 따라서 아스코르브산이 없는 조성물과 같이, 방부제 없는 조성물은 적용 후 및 대상의 피부 상에 체류 동안 무색의 제제를 유지하는 추가의 장점을 제공할 수 있다. 시트르산을 포함하는 조성물은 피부에 조성물의 적용 후 핑크색 잔류물을 야기하지 않았고; 따라서 본 발명의 조성물은 산화방지제로 시트르산을 포함할 수 있다.

[0134] 하기 실험 데이터는 수성 또는 물-기재 조성물이 조성물에서 확인된 증가된 불순물 및 조성물을 포함하는 제품의 감소된 저장수명에 이르게 할 수 있는, 조성물의 감소된 안정성의 존재를 야기한다는 것을 입증한다. 적절한 저장수명은 국소 겔 조성물에 대한 규제 승인뿐만 아니라, 상업적 성공에 대한 유리한 요인이 될 수 있다.

[0135] 하기에 나타난 실험 데이터는 본 발명에 따른 무수 국소 겔을 포함하는 제품의 확인된 불순물의 감소 및 증가된 안정성을 또한 입증한다.

실시예 1 - 수성 제제

[0137] 수성, 또는 물-기재, 국소 제제는 물과 상호 작용하여 히드로겔을 형성하는 겔-형성 성분의 유효성을 고려하면 가장 흔하다. 참조의 편의를 위해 "BBI-4000"으로 표시된 화합물, 3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸-파롤리디늄 브로민화물 (상기 목록에서 화합물 (vii))을 사용하여 하기 실시예를 수행하였다.

[0138] 하기 표 1은 BBI-4000, 연성 항콜린성 에스테르를 포함하는 수성 제제에 포함, 제조되고, 불순물 및 안정성시험에 좋여진 성분을 보여준다:

[0139]

<표 1>

재료	로트 번호 (% w/w)				
	BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
히드록시에틸 셀룰로오스	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
헥실렌 글리콜	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
벤질 알콜	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
에탄올 95%	26.31	26.32	26.32	26.32	26.32
폴리소르베이트 80	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
디메티콘올 블렌드 20	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
이가산 인산 나트륨, 건조		0.09	0.09	0.09	
일가산 인산 나트륨, 무수		0.53	0.53	0.53	
시트르산, 무수					0.20
시트르산 삼나트륨 이수화물					1.16
물	61.19	60.56	60.56	60.56	59.83
2N HCL	pH 5로	pH 5로	pH 5로	pH 5.5로	pH 5로
2N NaOH	pH 5로	pH 5로	pH 5로	pH 5.5로	pH 5로

[0140]

HPLC 방법은 연성 항콜린성 유사체 및 관련 물질 (불순물)을 분석하기 위해 상업적 연구소에서 개발되었다:

[0141]

장치:

[0142]

- 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 시스템 크로마토그래피 데이터 시스템

[0143]

- 엑스브리지 쉴드(XBridge Shield) RP18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm HPLC 컬럼

[0144]

- 0.00001 g 까지 칭량할 수 있는 분석용 전자 저울(analytical balance)

[0145]

- 초음파조

[0146]

- 부피플라스크, 1, 5 mL

[0147]

- 주사기 필터(Syringe Filter): 25 mm, 0.45 μm , HPF 밀렉스(Millex)-HV, 밀리포어(Millipore) 또는 적합한 대안

[0148]

시약, 물품, 배지 및 용액:

[0149]

- BBI-4000 표준

[0150]

- 물, HPLC-용

[0151]

- 아세토니트릴 (캔(can)), 옵티마(Optima)-용

[0152]

- 트리플루로아세트산(Trifluroacetic acid) (TFA), 피셔(Fisher)

[0153]

- 이동상 "A": 물에서 0.1 % TFA

[0154]

- 이동상 "B": 아세토니트릴에서 0.1 % TFA

[0155]

- 오토 샘플러 플러시(Auto Sampler Flush): 1:1 물:아세토니트릴

[0156]

- 회석제: 아세토니트릴

[0157]

BBI-4000 표준 제조 (회석제에서 2 mg/mL):

[0158]

BBI-4000 2.0 ± 0.1 mg을 1 mL 부피플라스크로 칭량하여 표준을 2별 제조하였다. 용해하였고 아세토니트릴로 부피에 대해 회석하였으며 반전으로 혼합하였다.

[0160] 샘플 제조 (BBI-4000 젤):

[0161] 5-mL 부피플라스크에 2 mg/mL의 표적 농도에서 젤 샘플을 2벌 제조하였다. 1.5 mL H₂O를 첨가하였고 혼합하여 샘플을 분산시켰다. 아세토니트릴로 부피에 대해 희석하였고 주사기 필터를 통하여 분취액을 여과하였다.

[0162] HPLC 조건:

[0163] 액체 크로마토그래피 시스템을 하기와 같이 설정하였다:

[0164] HPLC 컬럼: 엑스브리지 실드 RP18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm

[0165] 컬럼 온도: 25 ± 1 °C

[0166] 샘플 온도: 상온

[0167] 유속: 1.5 mL/min

[0168] 주입 용량: 10 μl

[0169] UV 검출: 220 nm

[0170] 실행 시간: 20 분

[0171] 다른 pH 값에서 제제에 대해 분석을 실행하였고, 결과는 "영점 시간(Time-Zero)" 및 40 °C에서 7 일에 대해, 하기 표 2에 나타나 있다:

[0172] <표 2: 영점 시간에서의 HPLC에 의한 HPLC 분석 및 불순물>

샘플 설명	완충되지 않음	인산염 pH 4.5	인산염 pH 5.0	인산염 pH 5.5	시트로산염 pH 5.0
로트 번호	BB-61-I	BB-62-I	BB-63-I	BB-64-I	BB-65-I
BBI-4000	분석 (중량 %)	1.68%	2.08%	1.84%	2.13%
	TAN %	59.27%	80.36%	73.48%	84.68%
불순물 (면적 %)	RRT 0.15	13.22%	13.35%	13.71%	13.67%
	RRT 0.16	-	-	-	2.98%
	RRT 0.76	16.41%	2.27%	7.09%	0.11%
	RRT 0.81	9.11%	2.28%	4.43%	0.74%
	RRT 1.05	0.12%	-	-	0.34%
	RRT 1.08	0.32%	0.77%	0.49%	0.71%
	RRT 1.26	0.19%	0.21%	0.14%	-
	RRT 1.27	1.11%	0.12%	0.59%	-
	RRT 1.45	-	0.57%	-	-
	RRT 1.51	0.06%	0.07%	0.07%	0.09%
	RRT 1.87	0.19%	-	-	-
	총 불순물	40.73%	19.64%	26.52%	15.32%
[0173]					17.76%

[0174] <표 2: 7-일에서의 HPLC에 의한 HPLC 분석 및 불순물>

샘플 설명	완충되지 않음	인산염 pH 4.5	인산염 pH 5.0	인산염 pH 5.5	시트로산염 pH 5.0
로트 번호	BB-61-I	BB-62-I	BB-63-I	BB-64-I	BB-65-I
BBI-4000	분석 (중량 %)	1.44%	1.90%	1.70%	1.91%
	TAN %	63.52%	84.14%	75.51%	85.60%
불순물 (면적 %)	RRT 0.13	4.78%	4.91%	5.00%	4.90%
	RRT 0.80	18.93%	5.78%	11.14%	4.65%
	RRT 0.84	10.70%	4.30%	6.98%	4.00%
	RRT 1.05	0.16%	-	0.08%	0.05%
	RRT 1.08	0.13%	0.11%	0.10%	0.08%
	RRT 1.13	0.05%	0.03%	0.04%	0.06%
	RRT 1.17	0.05%	0.03%	0.03%	0.06%
	RRT 1.19	0.06%	0.06%	0.06%	0.05%
	RRT 1.21	0.04%	-	0.02%	-
	RRT 1.23	0.18%	0.08%	0.12%	0.11%
	RRT 1.25	1.24%	0.34%	0.73%	0.18%
	RRT 1.27	0.02%	0.02%	0.02%	0.03%
[0175]	RRT 1.30	0.05%	0.05%	0.05%	0.06%
	RRT 1.38	0.09%	0.13%	0.12%	0.16%
[0176]	RRT 1.40	-	-	-	0.02%
	총 불순물	36.48%	15.86%	24.49%	14.40%
					15.39%

[0176] 따라서, 안정성 시험의 "영점 시간"으로부터, 관련 물질 (불순물 및 분해물)의 상당한 수를 확인하였다. 7 일

에는, 분석 숫자가 감소하였고, 이는 BBI-4000의 분해와 일부 분해물이 현저히 증가되었다는 것 (RRT 0.84 및 RRT 0.80)을 나타내고, 이 제제 시스템의 안정성 결여를 나타냈다. pH의 조절 그 자체로는, 비록 완충된 제제에 더 낮은 퍼센트 분해를 제공하였지만, 문제를 해결하지는 않았다.

[0177] 냉장된 상태에서, 25 °C (RT) 및 40 °C에서, 7 일 동안, 안정성에 대해 시험된, 수성 완충액 시스템에서 연성 글리코피롤레이트 에스테르 (SGE) 2 %를 포함하는 제제를 사용하여 제2 실험을 수행하였고, 동일한 경향 또는 유사한 결과를 보였다.

[0178] 따라서, pH와 독립적으로, 물 또는 수성 완충액이 존재할 때, SGE는 상대적으로 급속하게 분해되고 한 주 내로 실질적으로 감소되었다.

0179] 실시예 2 - 무수 제제

[0180] 무수 제제의 제조에 대해, 물 또는 수성 용액을 제제에 첨가하지 않는다는 것이 주목된다. 원료, 부형제 등이 건조되거나 임의의 건조 방법에 놓이지 않기 때문에, 일부 물은 잔류 수분으로 존재할 수 있다.

[0181] 무수 제제는 하기를 기재로 한다: 다양한 양 또는 비로, 에탄올 (용매), 헥실렌 글리콜 (보습제) 및 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC, 겔화제). 각각의 제제는 하기 번호와 같이 식별 번호가 주어진다:

[0182] 69-1 = 산화방지제 없음

[0183] 73-2 = 산화방지제가 없으나 폴리소르베이트 80이 있음

[0184] 72-2 = 프로필렌 글리콜 및 폴리소르베이트 80을 첨가함

[0185] 78-1 및 78-2 = HPC의 상이한 양

[0186] 79-1 = 산화방지제/산성화제로서 아스코르브산

[0187] 79-2 = 산화방지제로서 비타민 E

[0188] 84-1 = 산화방지제/산성화제로서 시트르산

[0189] 표 3에서 보이는 제제를 갖는 제제 84-1은 좋은 안정성을 보였고 생체내 시험되었다.

[0190] <표 3>

성분	A 84-1 % (w/w)
BBI-4000	10
클루셀 MF	1.25
헥실렌 글리콜	10
디메티콘올 블렌드 20	2.5
시트르산, 무수	0.1
에탄올(200 프루프(proof))	76.15

[0191]

0192] 14 일까지의 반복-투여량 연구

[0193] 상기 제제 79-1 및 84-1에 기초하지만 관용성을 시험하기 위한 상대적으로 높은 농도의 활성 약물을 갖는 제제를 사용하여 고텅겐 미니피그(Goettingen Minipig)의 14-일의 피부 및 전신 독성 및 독성동태학 연구를 실행하였고 이를 완료하였다. 구체적으로, 본 연구에 사용된 제제의 조성물은 활성 성분으로 BBI-4000 (비히클만 있는 대조군은 제외), 겔화제로 히드록시프로필 셀룰로오스, 유연제로 헥실렌 글리콜, 산화방지제/ pH 조절로서 아스코르브산 또는 시트르산 및 무수 비히클로서 에탄올을 포함하였다.

[0194] 주요 연구에 한 수컷 및 한 암컷 동물의 세 그룹을 포함하였고, 그룹 1은 비히클을 받았고, 그룹 2는 10 % 농도로 BBI-4000 겔을 받았으며 그룹 3은 20 % 농도로 BBI-4000 겔을 받았다. 모든 그룹은 연이은 14 일 동안, 하루에 한 번, 이들의 등의 대략 10 %의 체표면적에 적용된 겔 제제 2 mL를 받았다.

[0195] 연구는 적용 부위의 일일 관찰과 홍반 및 부종 (만약 존재한다면)의 기록을 포함하였고, 1, 2, 3, 5, 7, 10 및 14 일차의 심박수뿐만 아니라 동공 크기 평가도 포함하는 일반적인 일일 검사를 포함하였다. 심박수 및 동공 크기의 빈번한 관찰은 임의의 가능성 있는 전신 항콜린성 효과를 확인하도록 의도되었다. 주요 기관을 부검

동안 평가하였고 조직병리학 평가를 치료된 및 치료되지 않은 피부에 대하여 완료하였다. 화학 및 혈액학 분석을 위한 혈액 샘플뿐만 아니라 PK 샘플도 수집하였다.

[0196] 결과는 조성물이 잘 수용된다는 것을 나타냈고, 임의의 동물의 치료된 피부에서 홍반 또는 부종의 흔적은 없었다. 일일 관찰은 심박수 또는 임의의 다른 파라미터에서 어떠한 이상도 보고하지 않았다. 동공 크기 평가는 모든 동물의 모든 시간에서 정상으로 보고되었다. 혈액 화학 및 혈액학 파라미터는 정상 범위 내로 보고되었다. 부검은 임의의 동물에서 어떠한 이상도 드러내지 않았다.

[0197] BBI-4000을 포함하는 무수 조성물로 치료된 피부에 대한 조직병리학 분석은 특별할 것 없었고 치료되지 않은 및 비히를 치료된 피부와 동일하였다. 상이한 그룹으로부터의 모든 피부 샘플은 치료와 관련된 것으로 보이지 않는 작은 비특이적 변경과 유사하였다. 모든 그룹의 및 치료되지 않은 부위의, 대부분 피부 샘플의 진피에서 보고된 경미한, 표재성 염증은 이 발견이 약물 또는 조성물 관련이 아닌, 동물의 케이징(caging)과 관련된다는 것을 시사한다.

[0198] 이 연구에서 피부에 적용되었던 측정된 BBI-4000 투여량은 그룹 3에 대해 40 mg/kg/일이었고 그룹 2에 대해 20 mg/kg/일이었다.

[0199] PK 분석은 가변적인, 투여량과 관련된 BBI-4000의 전신 노출을 드러냈다. 가장 높은 농도는 20 % BBI-4000 농도를 받은 미니피크에서 14-일 투여 후 2 시간에서 관찰되었다. 카르복실산 대사물질에 대한 대부분의 PK 값은 이 대사물질의 짧은 반감기와 일치하는, 정량화의 가장 낮은 한계 (이 분석법에 대해 LLOQ = 4.75 ng/mL) 미만이었다. 그룹 1 (비히클)은 예상대로, LLOQ 초과의 어떠한 값도 보고하지 않았다.

[0200] 연구 동안 불그스름한 제제 잔류물이 아스코르브산-함유 제제를 받은 모든 동물의 피부에서 관찰되었다는 것이 주목되었다. 비록 잔류물을 피부로부터 닦아내어 제거할 수 있더라도, 이 유형의 잔류물은 인간 대상에 허용되지 않을 것이며; 따라서, 추가적인 제제를 평가하였다. 아스코르브산을 제거하고, 시트르산 및 디메티콘을 블렌드 20을 첨가한 새로운 제제로 2 마리의 새로운 돼지와 새로운 실험을 수행하였다. 시트르산-함유 제제의 시험은 또한 잘 수용되었고 불그스름한 또는 핑크색 잔류물이 관찰되지 않았다.

[0201] 표 4에 보이는 하기 제제를 안정성에 대해 시험하였다:

[0202] <표 4>

성분	A 84-1 % (w/w)	B 84-2 % (w/w)	C 84-3 % (w/w)
BBI-4000	10	10	10
클루셀 MF	1.25	1.25	1.25
헥실렌 글리콜	10	10	10
디메티콘올 블렌드 20	2.5	2.5	2.5
BHT	--	0.1	--
갈산프로필	--	--	0.05
시트르산, 무수	0.1	0.1	0.1
에탄올(200 프루프)	76.15	76.05	76.1

[0203]

[0204] "영점" 시간에 측정된 불순물 수준은 하기 표 5에서 보여진다:

[0205]

<표 5>

0 일차 결과		BB-84-1	BB-84-2	BB-84-3
BBI-4000	분석 (중량 %)	9.81%	9.89%	9.72%
	TAN %	98.19	95.15%	92.17%
불순물		RRT 면적% RRT 0.80 0.67% RRT 0.96 0.10% RRT 1.09 0.86% RRT 1.48 0.19%	RRT 면적% 면적 RRT 0.80 0.62% RRT 0.96 0.07% RRT 1.09 0.79% RRT 1.49 0.16% RRT 2.05 0.90% RRT 2.07 2.31% 39245.56 100774.43	RRT 면적% 면적 RRT 0.64 6.07% 39617.03 RRT 0.80 0.69% RRT 0.96 0.09% RRT 1.09 0.81% RRT 1.49 0.17%
총 불순물		1.82%	4.85%	7.83%

[0206]

촉진된 조건, 40 °C하에서 7 일에 측정된 불순물 수준은 하기 표 6에서 보여진다:

[0208]

<표 6>

7 일차 결과		BB-84-1	BB-84-2	BB-84-3
BBI-4000	분석 (중량 %)	10.32%	10.18%	10.08%
	TAN %	97.89%	94.75%	93.84%
불순물		RRT 면적% RRT 0.80 0.59% RRT 0.82 0.03% RRT 0.91 0.17% RRT 0.96 0.29% RRT 1.08 0.04% RRT 1.09 0.80% RRT 1.49 0.19% RRT 1.50 0.01%	RRT 면적% 면적 RRT 0.80 0.42% RRT 0.91 0.16% RRT 0.96 0.15% RRT 1.09 0.96% RRT 1.49 0.18% RRT 1.50 0.02% RRT 2.05 0.88% 44108.37 RRT 2.07 2.49% 125413.63	RRT 면적% RRT 0.64 4.28% 212713.37 RRT 0.80 0.58% RRT 0.96 0.20% RRT 1.09 0.90% RRT 1.49 0.18% RRT 1.50 0.02%
총 불순물		2.11%	5.25%	6.16%

[0209]

모든 제제는 좋은 안정성을 보였으나, 산화방지제 갈산프로필 또는 BTH가 제제에 없는 제제에서 보다 적은 불순물이 확인되었다.

[0210]

제제 84-1호를 사용하여, 촉진된 (40 °C), 실온 (25 °C) 및 냉장 (약 4 °C)의 세 온도에서 시험한 추가의 안정성 시험을 3-개월의 기간 동안 완료하였다. 하기 제조 지시를 사용하여 제제 84-1호를 구체적으로 제조하였다:

[0212]

a) 적합한 용기에 헥실렌 글리콜 및 에탄올을 합하고 혼합한다.

[0213]

b) 시트르산을 첨가하고 교반하여 용해시킨다.

[0214]

c) 활성 (BBI-4000)을 첨가하고 교반하여 용해시킨다.

[0215]

d) 클루셀 MF를 첨가하고 교반하여 용해시켜, 생성물의 점성을 증가시킨다.

[0216]

e) 마지막으로, 디메티콘을 블렌드 20을 첨가하고 잠시 분산시킨다.

[0217]

f) 단계 a) 내지 e)의 혼합물을 균질화한다. 작은 배치에서, 미세-유화 바늘 (micro-emulsifying needle)에 연결된 2 개의 주사기 사이를 통과함/혼합함에 의해 균질화를 수행할 수 있다. 더 큰 배치에서는, 상부 위쪽 또는 인라인 (inline) 균질화기가 필요할 수 있다.

[0218]

3-개월의 안정성 연구 결과는 하기 표 7에 제공된다:

[0219]

<표 7>

일	0	7D-40C	14D-40C	30D-40C	30D-5C	90D-5C	30D-25C	90D-25C
분석	9.81	10.32	10.21	10.25	9.32	10.50	10.26	10.63
총 불순물	1.82	2.12	2.12	3.48	2.77	2.35	3.29	3.87

[0220]

실시예 3 - 임상 연구

[0221] 이 제제를 시험하기 위한 임상 연구가 계획되었고, 하기를 포함할 수 있다:

[0222] 이 연구의 목적은:

[0223] - 다한증이 있는 대상에서의 BBI-4000의 안전성을 평가하고,

[0224] - 겨드랑이 다한증이 있는 대상에 국소적으로 적용될 때 BBI-4000의 중량 측정으로 평가된 땀 생성 및 다한증 질환 심각성 척도(Hyperhidrosis Disease Severity Scale) (HDSS)에서의 치료 효과를 평가하는 것이다.

[0225] 겨드랑이 다한증이 있는 대상에서 단일-센터, 랜덤화, 이중맹검, 비히클-대조, 분할체(split-body) 연구가 수행된다. 연구는 하기와 같은 2 개 이하의 연속적인 코호트로 구성된다:

[0226] 코호트 1은 분할체 설계(즉 한 겨드랑이는 BBI-4000 5 % 젤을 받고 다른 겨드랑이는 비히클을 받음)를 따르는 6-12 대상에서 BBI-4000 5 % 젤 대 비히클을 비교한다.

[0227] 코호트 2는 좋은 관용성 및 코호트 1로부터 중요한 투여량 제한의 유해 사례가 없다는 것을 확실히 한 후 개시되고 평행 설계(parallel design)를 따르는 18 대상에서 BBI-4000 10 % 젤 대, BBI-4000 5 % 젤 대 비히클을 비교한다.

[0228] 모든 코호트에서, 연구 약물은 연이은 14 일 동안 하루에 한 번씩 적용된다. 각각의 코호트에 대한 방문(visit)이 스크리닝 (-3 내지 -7 일차) 기준선 (1 일차), 3 일차, 8 일차, 15 일차 및 16 일차에 계획되어 있다.

[0229] 대상은 반드시 연구 참여 자격이 있기 위한 모든 하기의 기준을 충족시켜야 한다:

[0230] - 좋은 일반적인 건강 상태의 18 내지 45 세의 남성 또는 여성 대상.

[0231] - 하기의 기준을 충족하는 원발성 겨드랑이 다한증의 진단:

[0232] 3 또는 4의 HDSS 스코어

[0233] 5 분 (실온, 25 °C) 내로, 휴지시 각각의 겨드랑이에 의해 50 mg 이상의 땀 생성을 나타내는 기준선에서의 중량 측정 시험

[0234] 양쪽 및 대칭

[0235] 6 개월 이상의 지속

[0236] 치료 전에 반드시 얻어야 하는, 서면 동의서 양식을 이해하고 서명할 수 있는 능력.

[0237] 대상 개인의 식별 가능한 건강 정보의 사용 및 공개를 허용할 미국 의료정보보호법 (Health Insurance Portability and Accountability Act) (HIPAA) 승인 양식을 이해하고 서명할 수 있는 능력.

[0238] 연구 약물 투여를 포함하여 모든 연구 관련 절차를 이해하고 따를 수 있는 능력.

[0239] BBI-4000를 포함하거나 비히클만을 포함하는 조성물은 저녁에 (취침 바로 전) 하루에 한 번 적용된다. 대상은 랜덤화 계획에 따라, 전체 겨드랑이를 뒤덮게 대응하는 연구 제품 0.5 mL를 적용한다. 대상은 연구 약물 투여 6 시간 내에 샤워, 목욕을 하거나, 겨드랑이 부위에 어떠한 다른 제품도 적용해서는 안된다.

[0240] 기준선부터 치료의 종결까지 중량 측정으로 측정 땀 생성의 변화 및 기준선부터 치료의 종결까지 HDSS의 변화를 측정하여 효능이 평가된다. 국부 관용성 평가 (스케일링, 건조, 홍반, 작열감 및 가려움)도 수행된다.

[0241] 본 발명의 특정 바람직한 및 대안적인 실시양태가 본 발명을 개시하는 목적으로 기재되었지만, 개시된 실시양태의 변경이 당업자에게 일어날 수 있다. 따라서, 이 명세서는 본 발명의 모든 실시양태 및 본 발명의 본질 및

범주를 벗어나지 않는 그의 변경을 포함하도록 의도된다.