(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0005937
(43) 공개일자 2023년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0078 (2013.01)
A61K 31/498 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7041996
(22) 출원일자(국제) 2021년04월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/030155
(87) 국제공개번호 WO 2021/222740
국제공개일자 2021년11월04일
(30) 우선권주장
63/018,677 2020년05월01일 미국(US)

(71) 출원인
맨카인드 코포레이션
미국 코네티컷 댄베리 캐스퍼 스트리트 1 (우: 06810)
(72) 발명자
호프만 토마스
미국 18901 펜실베이니아주 도일스타운 디케이터 스트리트 215
우퍼 스테판
미국 27601 노스 캐롤라이나주 롤리 사우스 스웨인 스트리트 41
프리먼 존 제이 주니어
미국 06812 코네티컷주 뉴 페어필드 탑스톤 로드 6
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **바이러스 감염의 치료 또는 예방을 위한 클로파지민 조성물 및 방법**

(57) 요 약

바이러스 감염의 치료 및/또는 예방 방법이 본원에 개시된다. 특히, 상기 방법은 흡입에 적합한 제제에서 용액, 현탁액의 형태로, 또는 건조 분말로서 제공되는 클로파지민의 약학적 유효 투여량의 흡입에 의한 투여를 위한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 9/008 (2013.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/14 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민 염 또는 클로파지민의 다형체, 또는 이들의 조합에서 선택되는 항바이러스제, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하고; 상기 항바이러스제는 조성물에서 1 mg 내지 20 mg wt% 투여량의 양인, 흡입 가능한 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 항바이러스제 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제가 경구 흡입용으로 제제화되는 흡입 가능한 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 항바이러스제 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제가 분무에 의한 폐 전달을 위한 현탁액으로서 제제화되고, 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제가 물, 등장성 식염수, 완충 식염수 또는 수성 전해질 용액에서 선택되는 수성 액체 담체인 흡입 가능한 조성물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 항바이러스제 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제가 경구 흡입용 건조 분말로서 제제화되는 흡입 가능한 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 항바이러스제가 클로파지민의 사방정계 결정 다형체인 흡입 가능한 조성물.

청구항 6

제 4 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제가 디케토피페라진인 흡입 가능한 조성물.

청구항 7

제 4 항에 있어서, 디케토피페라진이 (E)-4-[4-[(2S,5S)-5-[4-[[(E)-3-카르복시프로프-2-에노일]아미노]부틸]-3,6-디옥소피페라진-2-일]부틸아미노]-4-옥소부트-2-엔산인 흡입 가능한 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 바이러스 감염 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 것임을 특징으로 하는 흡입 가능한 약학 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, SARS-CoV-2 폐의 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 흡입 가능한 약학 조성물.

청구항 10

클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학 조성물의 치료적으로 유효한 경구 흡입 가능한 투여량을 건조 분말 흡입기 또는 분무화된 현탁액으로부터 에어로졸로 환자의 폐에 전달하는 것을 포함하는, 폐의 바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 치료적으로 유효한 경구 흡입 가능한 투여량이 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민 염의 약 1 mg 내지 20 mg wt% 인 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 바이러스 감염이 코로나 바이러스, 인플루엔자, 에볼라, 또는 폐에 영향을 미치는 다른 바이러스 감염, 또는 이들의 조합이고, 바이러스 감염이 하나 이상의 항바이러스제로 추가로 치료되는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 3 내지 8 mg 의 클로파지민이 폐에 전달되는 방법.

청구항 14

제 11 항에 있어서, 7 일 동안 3 mg 내지 8 mg 의 1 일 투여량의 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민 염을 환자에게 투여하여 폐에서 약물의 저장소를 생성함으로써 경시적으로 약물을 방출하고, 치료 기간은 3 주 미만인 방법.

청구항 15

제 4 항에 있어서, 상기 담체가 글루코오스, 아라비노오스, 말토오스, 사카로오스, 덱스트로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 결정질 당으로 이루어진 군에서 선택되는 흡입 가능한 건조 분말.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 담체가 0.5 내지 10 ㎛ 범위의 질량 중앙 직경 (MMD) 을 갖는 미세하게 분할된 입자의 형태인 흡입 가능한 건조 분말.

청구항 17

치료적 유효량의 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민의 염, 및 물, 등장성 식염수, 완충 식염수 및 수성 전해질 용액에서 선택되는 수성 액체 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 현탁액 중의 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민의 염의 입자를 추가로 포함하고, 클로파지민 입자가 < 5 ㎛, 바람직하게는 < 2 ㎛ 의 질량 중앙 직경을 갖는 약학 조성물.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민 염이 마이크로에멀젼 또는 나노에멀젼의 형태로 가용화되고, 에멀젼 액적이 1 ㎛ 미만의 질량 중앙 직경 (MMD) 을 갖는 약학 조성물.

청구항 20

제 17 항에 따른 약학 조성물 및 압축 공기 제트 네뷸라이저, 초음파 네뷸라이저, 진동 메쉬 네뷸라이저, 정적 메쉬 네뷸라이저 또는 기계식 소프트 미스트 흡입기에서 선택되는 네뷸라이저를 포함하고; 생성된 에어로졸 입자가 1 내지 5 ㎛ 의 질량 중앙 공기 역학적 직경 (MMAD) 을 갖는, 폐의 바이러스 감염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 흡입 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020 년 5 월 1 일 출원된 미국 가특허출원 일련번호 63/018,677 로부터 35 U.S.C. §119(e) 에 따른 이점을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] COVID-19 와 같은 코로나 바이러스 감염을 포함하는 바이러스 감염의 치료 및 예방을 위한 조성물 및 방법이 본원에 개시된다. 특히, 상기 조성물은 분무 또는 경구 흡입에 의해 투여되는 흡입용 건조 분말 또는 현탁액 중의 클로파지민을 포함한다.

배 경 기 술

[0005] 바이러스성 질환 (또는 바이러스 감염 또는 감염성 질환) 은, 병원성 바이러스가 유기체의 몸에 침입하여 감염성 바이러스 입자 (비리온) 가 감수성 있는 세포에 부착하여 유입될 때 발생한다. 바이러스는 세포 자체의 메커니즘을 사용하여 감염된 세포 내에서 복제되며, 새로운 바이러스가 세포로부터 방출된다. 바이러스는 유기체 내의 다른 세포를 감염시키고, 면역 체계가 바이러스 부하/내용을 극복할 수 없거나 바이러스 감염을 억제할 수 없으며 질환 상태가 지속될 때까지 복제를 계속한다.

[0006] 코로나 바이러스 질환 2019 (COVID-19) 는 SARS 바이러스와 밀접한 관련이 있는 바이러스인 SARS-CoV-2 에 의해 발생하는 감염성 질환이다. 이 질환은 2019-2020 코로나 바이러스 발병의 원인이다. 이것은 주로 감염된 개인이 호흡하거나 기침할 때 공기 중의 작은 비말에 의해 사람들 사이에서 전파된다. 노출 후 증상 발현까지의 시간은 일반적으로 2 일에서 14 일 사이이다. 손 씻기, 기침하는 사람과의 거리 유지, 및 얼굴 만지지 않기는 질환을 예방하기 위해 권장되며, 바이러스 양성 판정을 받은 사람에게 노출된 경우는 10-14 일간 격리하는 것이 좋다. 또한, 기침을 할 때는 팔꿈치를 구부려 코와 입을 막는 것이 좋다.

[0007] 사람들은 증상이 거의 없거나, 열, 기침 및 숨가쁨이 발생할 수 있다. 사례는 폐렴 및 다기관 부전으로 진행될 수 있다. 현재, 승인된 백신이나 특정한 항바이러스 치료는 없으며, 증상 치료, 지지 요법 및 실험적 조치를 포함하는 관리가 이루어지고 있다. 치사율은 1 % 에서 3 % 사이로 추정된다. 세계 보건 기구 (WHO) 및 미국 질병 통제 센터 (CDC) 는, 바이러스를 가지고 있다고 의심되는 사람은 수술용 마스크를 착용하고, 직접 진료소를 방문하기 보다는 의사에게 전화를 걸어 의학적 조언을 받을 것을 권고하고 있다. 또한, 감염이 의심되는 사람을 돌보는 사람들에게도 마스크를 권장한다. 실내 및 실외 활동을 위해 일반인에게 마스크가 권장되었다.

[0008] WHO 는 2019-20 년 코로나 바이러스 발병을 국제적 공중보건 비상사태 (PHEIC) 로 선언하였다. 2020 년 2 월 19 일 현재, 중국 본토만이 이 질환의 지역사회 확산이 진행중인 것으로 알려진 지역으로 등재되었다. 현재, 유럽과 미국을 포함한 전세계의 거의 모든 국가가 상당한 영향을 받고 있으며, 이 질환은 전세계적인 유행으로 분류되었다. 현재, 전세계 수백만 명의 사람들에게 백신을 접종하기 위해 개발되고 사용되는 백신이 있지만, 이 백신은 긴급시에만 사용하기 위해 규제 당국에 의해 승인되었다. 바이러스 감염 회복까지의 시간을 단축하기 위해서 렘데시비르와 같은 일부 승인된 치료법이 있지만, 바이러스를 억제하기 위해서 인간의 COVID-19 치료에 대해 특별히 정의된 승인된 치료법은 없다. 따라서, 바이러스 감염의 치료를 위한 신규의 방법 및 조성물, 및 특히 코로나 바이러스 감염의 치료 및 억제에 사용하기 위한 개선된 대안적인 방법 및 조성물이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 경구 흡입을 통해 폐로 전달되는 클로파지민을 비롯한 항생제를 포함하는 바이러스 감염의 치료를 위한 방법 및 조성물이 본원에 개시된다. 상기 방법은 현재 투여되는 상응하는 정맥내 또는 경구 투여량보다 낮은 투여량의 조성물을 바이러스 감염 환자에게 전달함으로써, 클로파지민을 사용한 표준 요법에 의해 유발되는 부작용의 발생을 감소시키는 것을 포함한다. 이 방법은 경구 정제보다 적은 투여량으로 환자 치료를 용이하게 하며, 더 적은 양으로 잠재적으로 덜 독성인 부작용으로 신속하게 작용 부위에 도달할 수 있기 때문에 유리하다.

과제의 해결 수단

[0010] 하나의 구현예에 있어서, 상기 방법은 환자의 폐로 전달되는 클로파지민 조성물의 치료적 유효 투여량을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 클로파지민 조성물은 클로파지민의 순수한 약물 또는 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민의 염의 형태로 환자에게 제공될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 클로파지민 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 특정한 구현예에 있어서, 클로파지민 조성물은 네뷸라이저, 정량 흡입기 또는 건조 분말 흡입기와 함께 사용될 수 있는 흡입용 건조 분말, 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다.

[0011] 또다른 구현예에 있어서, 폐에서 클로파지민의 느린 방출을 포함하는 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 폐의 바이러스 감염에 대한 예방 방법이 제공되며, 이는 폐에서 클로파지민의 체류 시간을 증가시키고, 폐의 바이러스 감염에 대한 보호를 제공한다.

[0012] 하나의 구현예에 있어서, 폐의 바이러스 감염을 치료하기 위한 개선된 방법이 제공되며, 상기 방법은 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민의 염의 조성물의 치료적 유효량을 에어로졸로 환자의 폐에 전달하는 것을 포함하고, 여기에서 폐에 전달되는 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민의 염의 유효량은 치료적 유효 경구 투여량보다 적다.

[0013] 일부 구현예에 있어서, 클로파지민 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 조성물의 치료량을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 개시되며, 여기에서 바이러스 감염은 코로나바이러스, 인플루엔자, 에볼라, 또는 폐에 영향을 미치는 다른 바이러스 감염, 또는 이의 조합이다.

[0014] 특정한 구현예에 있어서, 상기 방법은 바이러스 복제를 억제하기 위해서 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체, 클로파지민의 다형체 또는 클로파지민의 염, 예컨대 클로파지민의 염산염, 예를 들어 클로파지민 아세테이트, 클로파지민 시트레이트, 클로파지민 포스페이트, 클로파지민 옥살레이트, 클로파지민 술페이트, 또는 이들의 조합, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하는 클로파지민 조성물의 치료적 유효량을 양성 SARS-CoV-2 감염으로 진단된 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 또다른 구현예에 있어서, 바이러스 복제 및 바이러스성 질환을 억제하기 위해서 클로파지민, 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 염, 또는 이들의 조합, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하는 클로파지민 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 COVID-19 질환의 치료 방법이 개시된다.

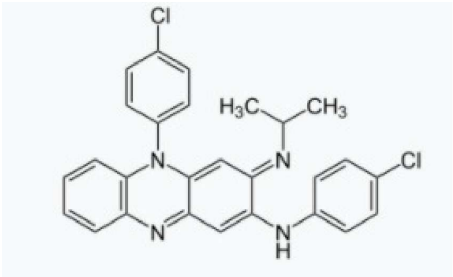
[0016] 하나의 구현예에 있어서, 상기 치료 방법은 클로파지민 조성물의 치료적 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 클로파지민, 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 염은 폐로 전달될 조성물에서의 투여량당 약 1 mg 내지 약 30 mg; 약 1 mg 내지 20 mg; 1 mg 내지 10 mg; 약 3 mg 내지 8 mg; 또는 약 2 mg 내지 약 6 mg 의 양의 클로파지민, 이의 유도체 또는 염이다. 하나의 구현예에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 흡입용 분말의 총량은 건조 분말 흡입기를 사용하여 1 회 또는 1 회 초과의 흡입으로, 또는 네뷸라이저를 사용하여 분무화된 현탁액으로 1 회 초과의 호흡으로 폐에 전달되고 투여될 투여량 당 최대 50 mg 을 구성할 수 있다. 이러한 및 다른 구현예에 있어서, 건조 분말 클로파지민 조성물은 정량 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 사용하여 에어로졸 형태의 카트리지 또는 캡슐로부터 단위 투여량으로서 전달되며, 매일 투여될 수 있다.

[0017] 일부 구현예에 있어서, 클로파지민은 네뷸라이저로부터 분무에 의해 전달되며, 식염수 용액 또는 현탁액을 포함하는 현탁액을 포함할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본원에 개시된 구현예에 있어서, 코로나 바이러스, 및 특히 COVID-19 질환을 유발하는 SARS-CoV-2 에 대한 대책으로서 클로파지민 흡입 현탁액 (CIS) 또는 흡입 가능한 건조 분말의 사용을 포함하는 바이러스 감염의 치료 방법이 제공된다. 상기 조성물에서의 클로파지민은 바이러스 감염을 억제할 것이며, 클로파지민 현탁액으로 또는 건조 분말 형태로 폐에 직접 투여된다. CIS 는 현재 비결핵 항산균 폐 질환 및 결핵 모두의 치료를 위해 전임상 개발 중이며, 현재 인간 최초의 GLP 독물학 연구가 진행되고 있다.

[0019] 예시적인 구현예에 있어서, 하기 화학식을 갖는 항생제 화합물:

[0020] 

[0021] 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 하나의 구현예에 있어서, 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 염은 또한 제제에서, 특히 바이러스성 폐 질환의 치료에서의 폐 흡입용 조성물에서 단독으로 또는 상기 화합물과 조합으로 사용된다. 하나의 구현예에 있어서, 상기 화합물은 클로파지민, 클로파즈이민, N,5-비스(4-클로로페닐)-3-프로판-2-일이미노페나진-2-아민, 클로파지민, 클로파지미눔, 3-(p-클로르아닐리노)-10-(p-클로르페닐)-2,10-디히드로-2-(이소프로필이미노)-페나진, 또는 클로파지민의 다형체 형태 또는 다형체, 예를 들어 삼사정계 (F I) 다형체, 단사정계 (F II) 다형체, 사방정계 결정 다형체 (F III) 및 고온 다형체 (F IV) 이다.

클로파지민 염은, 예를 들어 클로파지민의 염산염, 클로파지민 아세테이트, 클로파지민 시트레이트, 클로파지민 포르메이트, 클로파지민 포스페이트, 클로파지민 옥살레이트, 클로파지민 술페이트 등을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 클로파지민은 유도체, 염 또는 다형체가 구체적으로 언급되지 않는 한, 조성물에서 단독으로 또는 다른 것과의 조합으로 사용될 때, 임의의 형태의 클로파지민을 지칭할 수 있다.

[0022] 또다른 예시적인 구현예에 있어서, 상기 항생제 화합물을 포함하는 조성물은 디케토피페라진을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 조합되어 경구 흡입용 건조 분말을 형성하며, 여기에서 디케토피페라진은 입자의 형태로 제공된다. 이러한 구현예에 있어서, 디케토피페라진은 질량 중앙 직경이 < 10 ㎛ 인 결정질 복합 입자를 형성한다.

[0023] 하나의 구현예에 있어서, 상기 조성물에서의 클로파지민 화합물은 SARS-CoV-2 에 대한 항바이러스 활성을 가지며, 바이러스 복제를 억제하고 바이러스성 질환을 제거하거나 바이러스성 질환의 증상을 제거하는 잠재력을 가진다. 생체외 연구에서, 클로파지민은 2.5 μM (또는 ~1.2 ㎍ 클로파지민/ml) 의 농도에서 바이러스 복제를 40 % 까지 감소시키거나 제거할 수 있다. 클로파지민은 박테리아 감염을 치료하는데 사용되고, 예를 들어 나병 및 폐의 박테리아 감염의 치료에서 경구 캡슐로서 제공되며, 이는 그 내용이 관련되는 바와 같이 참고로 포함되는 WO 2020/040818 에 개시되어 있다.

[0024] 예시적인 구현예에 있어서, CIS 및 건조 분말 제제를 포함하는 클로파지민 조성물은 일반적으로 바이러스 감염, 및 특히 폐에 영향을 미치는 감염의 치료에 사용된다. 이들은 코로나 바이러스, 인플루엔자, 호흡기 세포융합 바이러스, 지카, 뎅기열 등에 의한 감염이다. 이러한 구현예에 있어서, SARS-CoV-2 에 대한 치료적 치료를 위한 클로파지민을 포함하는 바이러스 감염 치료용 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 바이러스 검사에서 양성이거나 또는 바이러스로 진단된 환자에게 투여하기 위한 클로파지민, 클로파지민의 유도체 또는 클로파지민의 염, 또는 이들의 조합, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함한다. 이러한 하나의 구현예에 있어서, 클로파지민 조성물은 단독으로, 또는 리바비린, 아시클로비르, 렘데시비르, 인터페론-베타 1b, 로피나비르-리토나비르 등을 포함하는 다른 항바이러스 요법과 조합으로 투여된다. 이들 조합 구현예에 있어서, 클로파지민 조성물은 흡입에 의해 단독으로 투여되며, 2차 및/또는 3차 요법은 흡입 가능한 현탁액, 용액 또는 건조 분말로서, 또는 경구 정제, 경구 캡슐제, 주사제, 정맥 주사 등과 같은 다른 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 클로파지민을 포함하는 CIS 및 건조 분말 조성물은 처방된 투여 경로 및 투여량에 의해 히드록시클로로퀸 및 이버멕틴을 포함하는 다른 약물과 조합으로 투여된다.

[0025] 일부 구현예에 있어서, CIS 및 건조 분말을 포함하는 클로파지민 흡입 가능한 조성물은 다른 질환의 치료, 예를 들어 나병 및 다른 박테리아 감염의 치료, 예컨대 비결핵 항산균 질환의 치료에 사용될 수 있다. 클로파지민 캡슐을 사용한 박테리아 감염의 치료에서, 약물은 비교적 충분한 내성을 가지며, 환자의 절반 이상이 황색 피부 변색 및 위장관 문제를 포함한 주요 부작용을 나타낸다.

[0026] 분무 형태를 통한 흡입 투여를 위한 클로파지민 흡입 현탁액은 비결핵 항산균 폐 질환 (NTM-PD) 및 결핵 (TB) 에서 클로파지민 치료를 최적화한다. 기도에 약물을 직접 전달함으로써, CIS 는 치료 효능에 영향을 미치지 않으면서 치료적 폐 수준을 달성하고, 주요 부작용 (상기에서 나열함) 의 발생을 감소시킬 것으로 예상된다.

전임상 연구에서 NTM-PD 및 TB 의 치료를 위해 CIS 를 평가하였고, 일련의 독물학적 연구를 수행하였으며, 이는 CIS 가 최대 ~3.0 mg/kg (~10 ㎍ 클로파지민/g 의 폐 수준에 도달) 의 투여량에서 안전하고 충분히 내성이 있다는 것을 나타냈다. 클로파지민 흡입 현탁액을 사용한 이용 가능한 약동학 (PK) 및 약력학 (PD) 연구는 COVID-19 질환의 치료를 위한 치료적 폐 농도가 1 또는 2 일에 걸쳐 흡입 부하 투여량을 통해 도달될 수 있으며, 최대 2 주 동안 유지될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0027] 흡입 클로파지민 조성물의 이점 및 장점은 많으며, 높은 전신 클로파지민 수준의 부작용을 회피하기 위한 표적 폐 투여 (경구 투여량의 일부); 폐 표면 및 호흡기 세포 내막 상의 바이러스에 의한 폐 감염의 보호/예방; 자택 및 감염증의 병원 환경에서 벗어난 장소에서 흡입 요법을 전달하는 능력; 수 일/수 회 투여량에 걸친 국소 "폐

부하", 및 폐에서 클로파지민의 긴 반감기로 인한 장기간 활성을 포함한다.

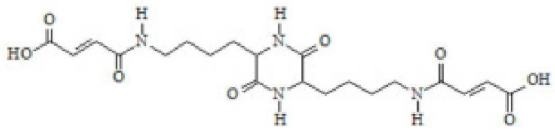
[0028] 현탁액으로 제조된 클로파지민 조성물은 집중 치료하에서 뿐만 아니라, 자택 또는 검역 환경에서 전달되는 흡입 요법으로서 COVID-19 질환의 임상 증상이 있는 환자에게 투여되어야 한다. 클로파지민 조성물은 VERO-6 세포와 같은 생체외 전임상 감염 모델에서 SARS-CoV-2 에 대해 유의한 항바이러스 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0029] 특정한 구현예에 있어서, 폐의 바이러스 감염의 치료 방법은 많은 투여량의 클로파지민, 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 염을 에어로졸로 폐에 전달하여 폐에서 약물의 저장소를 생성함으로써 경시적으로 약물을 방출하는 것을 포함하며, 따라서 치료 기간은 3 주 미만이다. 상기 방법의 하나의 양태에 있어서, 조성물은 네뷸라이저에 의해 투여되는 현탁액 또는 건조 분말을 포함한다. 건조 분말의 구현예에 있어서, 입자 크기는 직경이 약 1 ㎛ 내지 약 100 ㎛, 약 1 ㎛ 내지 약 50 ㎛, 약 2.5 ㎛ 내지 약 25 ㎛, 또는 1 ㎛ 내지 약 10 ㎛ 일 수 있다.

[0030] 하나의 구현예에 있어서, 치료 방법은 클로파지민 조성물을 1 주 내지 14 일의 기간 동안 매일 약 1 mg 내지 10 mg 의 클로파지민의 투여량으로 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 구현예에 있어서, 치료 방법은 클로파지민 조성물을 포함하며, 여기에서 클로파지민, 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 염은 조성물에서 약 3 mg 내지 8 mg 의 활성제의 단일 투여량으로 전달된다. 특정한 구현예에 있어서, 클로파지민 조성물은 상승적인 항바이러스 활성을 생성하기 위해서, 리바비린, 아시클로비르, 렘데시비르, 로피니비르-리토나비르 및 인터페론-베타 1b 를 포함하는 하나 이상의 항바이러스제와 조합으로 투여된다. 하나의 구현예에 있어서, 흡입 가능한 클로파지민 조성물은 매일 경구용 마크롤리드, 흡입용 아미카신으로 이루어진 군에서 선택되는 다른 항생제, 및 아미카신, 아지스로마이신, 클라리스로마이신, 티게사이클린, 세폭시틴, 이미페넴, 피라진아미드, 리팜핀, 목시플록사신, 레보플록사신 및 파라-아미노 살리실레이트, 베다퀼린을 포함한 다른 경구 항생제를 포함하는 하나 이상의 다른 약물과 함께 투여되며, 이들의 일부는 정맥내로 또는 주사에 의해 투여된다. 2 이상의 조합 항생제가 사용되는 경우, 이것은 처방된 투여량 및 투여 경로에 의해, 동시에, 후속적으로, 순차적으로, 또는 흡입 가능한 투여량의 투여 후 소정의 기간 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 약물은 동시 투여를 위해 흡입 가능한 클로파지민 조성물과 조합될 수 있다.

[0031] 또다른 구현예에 있어서, 클로파지민 또는 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 염의 유효량을 에어로졸로 환자의 폐에 전달하고, 폐에서 약물의 저장소를 생성하여 경시적으로 약물을 방출하고, 폐의 바이러스 감염을 방지하는 것을 포함하는 폐의 바이러스 감염의 예방적 치료 방법이 제공된다. 보다 적은 치료량의 클로파지민이 환자에게 투여됨에 따라, 즉각적인 치료는 경구 클로파지민 요법에서 직면하게 되는 여러 부작용을 회피하거나 줄이는 결과를 가져온다. 30 일에서 수 년까지 연장될 수 있는 기간 동안 클로파지민의 100 mg 내지 약 300 mg 의 캡슐을 1 일 경구 투여한 경우의 부작용은 위장관의 내막의 부종, 복통, 설사, 가려움증, 피부 건조, 피부색의 변화, 혈당의 증가, 피부 과민증 및 간 독성을 포함한다.

[0032] 또다른 구현예에 있어서, 코로나 바이러스, 인플루엔자, 에볼라, 또는 폐 질환을 유발하는 다른 바이러스 감염을 포함하는 바이러스 감염을 갖는 대상을 치료하는 치료 방법이 제공되며, 이는 클로파지민, 클로파지민 유도체 또는 클로파지민의 염의 입자 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 건조 분말 조성물을 포함하는 약학 조성물의 투여량을 건조 분말 흡입기를 사용하여 대상에게 흡입시키는 것을 포함한다. 이러한 및 다른 구현예에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제는 하기 화학식을 갖는 화합물:



[0033]

[0034] 또는 (E)-4-[4-[(2S,5S)-5-[4-[[(E)-3-카르복시프로프-2-에노일]아미노]부틸]-3,6-디옥소피페라진-2-일]부틸아미노]-4-옥소부트-2-엔산, 3,6-비스(N-푸마릴-N(n-부틸)아미노)-2,5-디케토피페라진, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 에어로졸을 위한 제제는 결정질, 결정질 복합체 또는 무정형 건조 분말, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0035] 예시적인 구현예에 있어서, 클로파지민 흡입 가능한 조성물은 클로파지민, 클로파지민의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 조합 및 디케토피페라진을 포함하는 마이크로입자를 포함하며, 여기에서 클로파지민, 이의 유도체 또는 염은 조성물에서 약 1 mg 내지 약 10 mg wt.% 의 양이다.

[0036] 하나의 구현예에 있어서, 흡입 가능한 건조 분말 조성물은 하나 이상의 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 담체 또는 부형제는 글루코오스, 아라비노오스, 말토오스, 사카로오스, 덱스트로오스 및 락토오스로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 결정질 당으로 이루어진 군에서 선택된다. 특정한 구현예에 있어서, 담체 또는 부형제는 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 80; 인지질, 예를 들어 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 중합체, 및 지방족 아미노산, 예를 들어 글리신, 류신, 이소류신 및 히스티딘에서 선택되는 하나 이상의 작용제를 포함할 수 있다.

[0037] 특정한 구현예에 있어서, 흡입 가능한 건조 분말 조성물은 담체 또는 부형제를 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 담체 또는 부형제는 0.5 내지 10 ㎛, 또는 0.5 내지 6 ㎛ 범위의 질량 중앙 직경 (MMD) 을 갖는 미세하게 분할된 입자의 형태이다. 일부 구현예에 있어서, 흡입 가능한 건조 분말 조성물은 질량 직경이 50-500 ㎛ 인 거친 입자 형태의 담체를 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 클로파지민을 포함하는 흡입 가능한 건조 분말 조성물은 질량 중앙 공기 역학적 직경이 5 ㎛ 미만인 입자를 포함한다.

[0038] 예시적인 구현예에 있어서, 치료적 유효량의 클로파지민, 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 클로파지민의 염, 및 물, 등장성 식염수, 완충 식염수 및 수성 전해질 용액에서 선택되는 수성 액체 담체를 포함하는 흡입용 약학 조성물이 제공된다. 이러한 구현예에 있어서, 약학 조성물은 클로파지민 현탁액을 포함하며, 여기에서 클로파지민 입자는 < 5 ㎛, 바람직하게는 < 2 ㎛ 의 질량 중앙 직경을 가진다. 하나의 구현예에 있어서, 클로파지민을 포함하는 약학 조성물은 마이크로에멀젼 또는 나노에멀젼의 형태로 가용화되며, 여기에서 에멀젼 액적은 1 ㎛ 미만의 질량 중앙 직경 (MMD) 을 가진다. 이러한 구현예에 있어서, 폐의 바이러스 감염에 대한 예방의 제공 또는 치료에 사용하기 위한 분무 시스템을 위한 약학 조성물이 제공되며, 여기에서 시스템은 약학 조성물 및 네뷸라이저를 포함하고, 네뷸라이저는 압축 공기 제트 네뷸라이저, 초음파 네뷸라이저, 진동 메쉬 네뷸라이저, 정적 메쉬 네뷸라이저 또는 기계식 소프트 미스트 흡입기로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 여기에서 사용시 형성되는 에어로졸 입자는 1 내지 5 ㎛ 의 질량 중앙 공기 역학적 직경 (MMAD) 을 가진다. 하나의 구현예에 있어서, 분무 시스템은 전기적 또는 기계적 프로세스에 의해 환자의 흡입 유속을 추가로 제어하며, 환자가 흡입할 때만 에어로졸을 생성한다.

[0039] 하나의 구현예에 있어서, 클로파지민을 비롯한 항바이러스제를 포함하는 국소용 약학 조성물의 치료적 유효량을 바이러스 감염 이외의 박테리아 폐 감염을 앓고 있는 환자에게 투여하고, 상기 조성물을 병원균이 제제에서의 각각의 항바이러스제에 민감한 바이러스 감염에 의해 영향을 받는 신체 표면에 적용하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다.

[0040] 본 발명의 항바이러스 조성물은 또한 다양한 바이러스 감염을 치료하는데 사용될 수 있으며, 예를 들어 클로파지민을 포함하는 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제와 함께, 경구, 비강, 안과, 폐, 비경구, 국소 또는 점막 적용을 위한 다양한 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0041] **실시예**

[0042] 하기의 실시예는 상기 방법에서 사용하기 위한 개시된 입자 및 조성물의 구현예를 입증하기 위해서 포함된다. 하기의 실시예에 개시된 기술은 본 발명의 실시에서 충분히 기능하는 것으로 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내며, 따라서 이의 실시를 위한 바람직한 방식을 구성하는 것으로 간주될 수 있다는 것을 당업자는 이해해야 한다. 그러나, 당업자는 본 발명의 관점에서, 개시된 특정한 구현예에서 많은 변경이 이루어질 수 있으며, 본 발명의 범위를 벗어나지 않고서 유사하거나 비슷한 결과를 여전히 수득할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0043] **실시예 1**

[0044] **건조 분말 흡입기 (DPI) 를 위한 클로파지민 흡입 가능한 조성물:** 에어로졸화기 DPI, 건조 분말 흡입기는 클로파지민 약물이 캡슐에 저장되어 제공된다. 클로파지민은 제트 밀을 통해 마이크론화되어 MMD 가 < 2 ㎛ 인 입자를 생성하고, 이어서 보다 큰 락토오스 입자 (MMD > 50 ㎛) 와 배합되어 클로파지민 제제를 형성한다. 제제는 ~10 중량% 클로파지민이다. 대략 250 mg 의 제제 (25 mg 클로파지민) 를 캡슐에 충전한다. 에어로졸화기 DPI 를 통한 흡입 시, 투여량의 13 % 내지 28 % 가 폐에 침착된다 (Meyer et al, J Aerosol Med, 2004, 17(1):43-49). 이러한 흡입기 시스템을 사용하여, 캡슐은 3.25 mg 내지 7 mg 의 클로파지민을 폐에 전달한다. 당업자는 설명이 약간 다르지만, 단일 캡슐 투여량으로부터 일관되게 폐에 3 mg 내지 8 mg 의 클로파지민을 전달하는 동일한 치료 효과를 여전히 갖는 많은 구현예를 구상할 수 있다. 클로파지민 흡입 분

말의 대안적인 형태는 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 클로파지민의 염으로 제조될 수 있다.

[0045] 흡입 가능한 제제를 전달하기 위한 대안적인 흡입기의 사용은, 다른 캡슐 기반 장치, 블리스터 스트립 흡입기, 저장소 흡입기 (정량), 일회용 흡입기 및 재사용 가능한 흡입기를 포함하는 임의의 건조 분말 흡입기와 함께 사용하는데 적합하도록 제공되는 제제를 제조함으로써 달성된다. US 8,636,001 및 US 8,485,180 에 개시된 것을 포함하는 모든 건조 분말 흡입기가 참고로 포함되며, 이의 내용은 관련되는 바와 같이 그 전체가 본원에 포함된다.

[0046] 대안적인 입자 크기: 각각의 흡입기는 기류에 대해 상이한 저항을 가지며, 저항이 더 높은 흡입기는 흡입 유속이 더 낮다. 더 높은 저항 (더 낮은 흡입 유속) 을 갖는 흡입기의 선택은 효과적인 폐 전달을 위해 더 큰 입자 크기 (최대 10 ㎛) 의 사용을 가능하게 한다. 대안적인 제제 성분: 다양한 등급의 락토오스는 크기 및 형태가 다양한 흡입 제제에서 사용하는데 이용 가능하다. 작은 락토오스 입자는 또한 분산을 돕기 위해서 사전 배합될 수 있다. 락토오스는 생리학적으로 허용 가능한 약리학적 불활성 고형 담체로 대체될 수 있다. 인지질, 염, 계면활성제 또는 중합체와 같은 추가의 부형제는 에어로졸 분산을 돕기 위해서 첨가될 수 있다. 대안적인 제제 형태: 대안적으로, 클로파지민 및 부형제는 용매에 용해될 수 있으며, 분무 건조될 수 있다.

[0047] **실시예 2**

[0048] **현탁액을 전달하는 PARI eFlow® 네뷸라이저:** 클로파지민의 치료적 투여량을 폐에 전달하기 위한 대안적인 전략은 네뷸라이저를 사용한다. 클로파지민의 낮은 용해도로 인해, 클로파지민 입자는 제트 밀링을 통해 < 2 ㎛ 로 마이크론화되고, 등장성 식염수와 혼합되어, 생성된 제제는 9 내지 20 mg/ml 클로파지민을 함유한다. PEG 400 또는 폴리소르베이트 80 이 현탁액을 안정화시키기 위해서 첨가될 수 있다. 본 실시예에서는, 대략 2 mL 의 제제가 PARI eFlow® 네뷸라이저에 배치된다. PARI eFlow® 로부터의 폐 투여량은 대략 25 % 이며, 따라서 이 구현예는 환자의 폐에 대략 4.5 mg 의 클로파지민이 침착되도록 한다.

[0049] 건조 분말 흡입기와 마찬가지로, 당업자는 설명이 약간 변하지만, 3 mg 내지 80 mg 의 클로파지민을 폐에 전달하는 동일한 치료 효과를 여전히 갖는 많은 구현예를 구상할 수 있다. 상이한 네뷸라이저가 조성물을 전달하는데 사용될 수 있다. 필요한 효과적인 치료적 투여량을 전달할 수 있는 네뷸라이저는 압축 공기 제트 네뷸라이저, 초음파 네뷸라이저, 진동 메쉬 네뷸라이저, 정적 메쉬 네뷸라이저 또는 기계식 소프트 미스트 흡입기를 포함한다. 네뷸라이저와 함께 사용하기 위한 클로파지민 조성물의 대안적인 형태는 클로파지민의 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 클로파지민의 염으로 제조된 분말을 포함한다. 투여되는 투여량에 따라 제제에서의 클로파지민의 상이한 농도가 사용될 수 있으며, 예를 들어 클로파지민의 농도는 환자의 요건에 따라 증가하거나 감소할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 계면활성제와 같은 상이한 부형제가 PEG 400 을 대체하는데 사용될 수 있거나, 또는 PEG 400 과 조합으로 사용될 수 있다. 분무용 조성물은 또한 상이한 삼투질 농도로 제조될 수 있으며, 예를 들어 제제는 고장성 또는 저장성 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있다.

[0050] 흡입 가능한 조성물에서 입자의 흡입 유속을 제어하기 위해서, 투여량 당 더 큰 입자를 갖는 조성물이 제조되며, 이는 폐에 침착되는 투여량의 투여 후에 약 3 mg 내지 8 mg 의 클로파지민의 폐에서의 동일한 총 약물량을 초래한다.

[0051] 상기에서 언급한 바와 같이, 폐에의 약물 전달은 많은 이점을 제공한다. 그러나, 균일한 부피와 중량의 약물에서 자연의 물리적 장벽을 넘어 약물을 수득하려는 시도에는 문제가 있기 때문에, 약물을 폐에 전달하는 것은 어렵다.

[0052] **실시예 3**

[0053] **결정질 복합 클로파지민 건조 분말의 제조**

[0054] 클로파지민 (0.20 g) 을 75 % 아세트산 용액 (1.13 g) (아세트산 용액의 농도는 75 % 내지 100 % 아세트산의 범위일 수 있다) 에 첨가하여, 15 % 클로파지민 용액을 제조하였다 (이 용액에서의 클로파지민의 농도는 1 % 클로파지민 내지 15 % 클로파지민의 범위일 수 있다). 클로파지민 용액을 푸마릴 디케토피페라진의 미세결정질 입자 (XC) (1.31 % 고체, 175.57 g) 현탁액에 첨가하였다 (XC 현탁액의 고체 함량은 0.5 % 내지 5 % 의 범위일 수 있다). 클로파지민 XC 현탁액을 표 1 에 나타낸 조건으로 Buchi B-290 분무 건조기를 사용하여 분무 건조시켜 8 % 클로파지민 XC 분말을 생성하였다.

[0055] **결정질 클로파지민 건조 분말의 제조**

[0056] 클로파지민 (0.20 g) 을 75 % 아세트산 용액 (1.13 g) (아세트산 용액의 농도는 75 % 내지 100 % 아세트산의 범위일 수 있다) 에 첨가하여, 15 % 클로파지민 용액을 제조하였다 (이 용액에서의 클로파지민의 농도는 1 % 클로파지민 내지 15 % 클로파지민의 범위일 수 있다). 클로파지민 용액을 미리 형성된 3,6-비스(N-푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진 입자의 현탁액에 첨가하였다 (T 현탁액; 11.04 % 고체, 20.83 g) (T 현탁액의 고체 함량은 0.5 % 내지 20 % 의 범위일 수 있다). 이어서, 클로파지민 T 현탁액을 분무 건조에 의해 건조시켜 8 % 클로파지민 T 분말을 생성하였다. 분말을 표 1 에 나타낸 조건으로 Buchi B-290 분무 건조기를 사용하여 분무 건조시켰다.

[0057] 표 1. 클로파지민 분말 분무 건조 조건

분무 건조기 매개변수	설정점
입구 온도	180 ℃
흡인기 펌프 속도	90 %
공급 펌프 속도	25 %
질소 흐름	60 mm

[0058]

[0059] **분말 시험**

[0060] ACI (Andersen Cascade Impactor) 를 사용하여 공기 역학적 입자 크기 분포에 대해 분말을 평가하였다. Gen 2C cartridges 로부터의 ACI (10 mg 카트리지 충전) 를 통해 4 kPa 로 분말을 배출하였다. 지금까지 제조된 클로파지민 분말에 대한 데이터를 표 2 에 나타낸다.

[0061] 표 2. 클로파지민 분말 데이터

분말 설명	건조 기술	수율 (%)	ACI 데이터	
			Avg. CE (%)	RF (%)
8 % 클로파지민 XC 분말	분무 건조	54.4	90.9	49.6
8 % 클로파지민 T 분말	분무 건조됨	79.6	83.2	38.4

[0062]

[0063] 표 2 에서 볼 수 있는 바와 같이, CE (Cartridge Emptying) 측정으로 평가했을 때, 공정 제품 수율은 분무된 건조된 건조 분말 모두에 대해 50 % 초과였으며, 전달 시스템으로부터 전달된 평균 분말은 80 % 초과였다.

[0064] 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분의 양, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건 등을 표시하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약" 에 의해 변경되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 하기의 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 매개변수는 본 발명에 의해 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 최소한, 그리고 청구범위에 균등론의 적용을 제한하려는 시도가 아니라, 각각의 수치 매개변수는 적어도 보고된 유효 숫자의 수를 고려하여, 그리고 통상적인 반올림 기법을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 넓은 범위를 설명하는 수치 범위 및 매개변수가 근사치임에도 불구하고, 특정한 실시예에서 설명된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 값은 각각의 시험 측정에서 발견된 표준 편차로 인해 필연적으로 발생하는 특정한 오류를 본질적으로 포함한다.

[0065] 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 본 발명을 설명하는 맥락에서 (특히 하기의 청구범위의 맥락에서) 사용되는 용어 "부정관사" 및 "정관사", 및 유사한 지시 대상은 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위에 대한 언급은 단지 범위 내에 속하는 각각의 별도의 값을 개별적으로 언급하는 속기 방법으로 사용하기 위한 것이다. 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 각각의 개별 값은 본원에서 개별적으로 인용되는 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 본원에서 기술한 모든 방법은 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 및 모든 실시예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "와 같은") 의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 것이며, 달리 청구된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 명세서에서의 어떤 언어도 본

발명의 실시에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0066] 명시적으로 대안 만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적이지 않는 한, 청구범위에서 용어 "또는" 의 사용은 "및/또는" 을 의미하는데 사용되지만, 본 발명은 대안 및 "및/또는" 만을 지칭하는 정의를 지지한다.

[0067] 본원에 개시된 본 발명의 대안적인 요소 또는 구현예의 그룹화는 제한으로 해석되어서는 안된다. 각 그룹 구성원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성원 또는 여기에서 발견된 다른 요소와의 임의의 조합으로 지칭 및 청구될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성을 이유로, 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나 그룹으로부터 삭제될 수 있는 것으로 예상된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 발생하는 경우, 본원에서 명세서는 수정된 그룹을 포함하는 것으로 간주되며, 따라서 첨부된 청구범위에서 사용된 모든 마쿠쉬 그룹의 서면 설명을 충족한다.

[0068] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최상의 방식을 포함하여, 본 발명의 바람직한 구현예가 본원에서 설명된다. 물론, 이들 바람직한 구현예에 대한 변형은 상기 설명을 읽을 때 당업자에게 명백할 것이다. 발명자는 숙련된 기술자가 이러한 변형을 적절하게 채용할 것으로 기대하며, 발명자는 본 발명이 본원에서 구체적으로 기술된 것과는 달리 실시되기를 의도한다. 따라서, 본 발명은 해당 법률이 허용하는 바에 따라 여기에 첨부된 청구범위에서 인용된 요지의 모든 수정 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 상기에서 기술한 요소의 모든 가능한 변형의 임의의 조합은 본 발명에 포함된다.

[0069] 본원에 개시된 특정한 구현예는 "이루어지는" 또는 "본질적으로 이루어지는" 의 언어를 사용하여 청구범위에서 추가로 제한될 수 있다. 출원되거나 보정에 따라 추가되었는지의 여부에 관계없이 청구범위에서 사용될 때, 전환 용어 "이루어지는" 은 청구범위에서 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 제외한다. 전환 용어 "본질적으로 이루어지는" 은 청구범위를 지정된 물질 또는 단계, 및 기본 및 신규 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것으로 제한한다. 이렇게 청구된 본 발명의 구현예는 본원에서 본질적으로 또는 명시적으로 설명되며 가능하게 된다.

[0070] 또한, 본 명세서 전반에 걸쳐 특허 및 인쇄된 간행물에 대한 수많은 참조가 이루어졌다. 상기 인용된 참고문헌 및 인쇄된 간행물의 각각은 본원에서 그 전체가 참고로 개별적으로 포함된다.

[0071] 또한, 본원에 개시된 본 발명의 구현예는 본 발명의 원리를 예시하는 것임을 이해해야 한다. 채용될 수 있는 다른 변형은 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 제한이 아닌 예로서, 본 발명의 대안적인 구성이 본원에서 교시에 따라서 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 정확히 나타내고 설명된 것에 한정되지 않는다.