



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0136473
(43) 공개일자 2016년11월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/00 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/00 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7032461(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년03월01일
심사청구일자 2016년11월21일
- (62) 원출원 특허 10-2011-7022565
원출원일자(국제) 2010년03월01일
심사청구일자 2015년01월30일
- (85) 번역문제출일자 2016년11월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/025725
- (87) 국제공개번호 WO 2010/099522
국제공개일자 2010년09월02일
- (30) 우선권주장
61/156,129 2009년02월27일 미국(US)

- (71) 출원인
헬신 세라퓨틱스 (유.에스.) 인크.
미국, 뉴저지 08807, 브리지워터, 스위트 104,
1160 유에스 하이웨이 22
- (72) 발명자
폴비노 윌리엄 제이.
미국 뉴저지주 07724 톤톤 폴스 처칠 다운스 10
- (74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **그렐린 모사체를 기초로 한 강화된 편두통 치료방법**

(57) 요약

본 발명은 유효량의 그렐린 모사체 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물 또는 용매 화합물 및 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제 또는 진통제 또는 그의 임의의 배합물로부터 선택된 최소 하나의 편두통 치료제를 이를 필요로 하는 대상에 병용 투여를 함으로써 편두통 약물 투여의 흡수를 높이는 방법 및 그에 따른 편두통 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4164 (2013.01)

A61K 31/454 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2121/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 아나모렐린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 수마트립탄과 병용하여 투여되는, 수마트립탄의 흡수 속도를 높이기 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

관련출원

[0001]

본 출원은 35 U.S.C § 119 하에 2009년 2월 27일자로 출원된 U.S.S.N. 제 61/156,129호를 우선권으로 주장한다.

[0002]

배경 기술

[0003]

편두통(Migraine)은 일반 사람들에게 널리 퍼져있고 개인의 건강과 삶의 질에 큰 영향을 끼친다. 미국에서만, 여성의 18% 및 남성의 6%가 지난해에 최소 한 번의 편두통을 겪었다고 보도되었다(Silberstein, "Migraine", Lancet 2004; 363:381-391). 편두통은 또한 의료비용 때문에 경제적 영향력을 가질 수 있고 업무 생산성을 낮추거나 잃게 할 수 있다. 편두통은 일반적으로 주된 노동인구인 청장년층에 영향을 미친다. 예측할 수 없거나 주기적으로 오는 편두통의 특성 때문에 개인의 정상활동을 방해하는 정도가 아니라 일시적으로 업무 생산성을 잃거나 또는 나아가 업무 장애를 일으킬 수 있다.

[0004]

편두통은 일반적으로 종종 맥박 또는 고동으로 고통을 받는 사람들로 묘사되는 온건한 두통에서부터 격렬한 두통에 이르기까지 특정 종류의 혈관성 두통을 일으키고, 치료를 받지 않으면 4 내지 72시간까지 지속된다. 편두통의 통증은 종종 두부의 특정 면(즉, 일측)에 위치하지만, 통증은 두부의 양쪽 면(즉, 양측)에 위치할 수 있다. 편두통은 또한 자극(예컨대, 빛과 소리)에 대한 극단적인 민감성, 위장장애 및 시각장애 또는 전조를 포함하는 최소 하나 이상의 증상을 수반한다.

[0005]

편두통에 원인이 되는 사례들이 아직 잘 이해되지 않았기 때문에, 예방 및 촉발 방지는 일반적으로 편두통을 조절하는데 효율적이지 못하다. 아주 일반적으로는 편두통 환자는 개개인의 두통을 완화하기 위한 증상성 조절 또는 비진행성 치료에 의존한다. 편두통 치료방법에 있어서의 지속적인 진보에도 불구하고, 대부분의 기존 치료방법은 느리게 작용하고, 제한적인 효능을 가지거나 바람직하지 않은 부작용을 갖는다.

[0006]

수마트립탄(sumatriptan) 및 다른 트립탄 분자는 편두통에 대한 치료의 주된 표준을 나타낸다. 수마트립탄은 뇌 혈관 수축을 일으키는 세로토닌(5-HT_{1B/1D}) 수용체 작용제이다. 수마트립탄은 성인에게 전조가 있던지 없던지 간에 급성 편두통의 치료제로 미국 및 전세계적으로 널리 처방된다. 수마트립탄 숙신산염은 상업적으로 정제, 비강 스프레이(nasal spray) 및 주사용제 Imitrex®로 판매한다. 도에니크(Doenicke) 등, 란셋(Lancet), 1988, 1권, 1309-11; 및 페니욱(Feniuk)과 험프리(Humphrey), 의약품 개발 연구(Drug Development Research) 1992, 26, 235-40. 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제로 기능하는 다른 시판된 트립탄은 리자트립탄(rizatriptan), 엘레트립탄(eletriptan), 졸미트립탄(zolmitriptan), 나라트립탄(naratriptan), 알모트립탄(almotriptan) 및 프로바트립탄(frovatriptan)을 포함한다.

[0007]

트립탄은 편두통 재발을 포함하는 여러 단점들을 갖는 것으로 보고되었다. 특히, 수마트립탄으로 치료받은 환자에게 편두통이 초기 치료 후 8 또는 24시간 이내에 재발하는 것으로 관찰되었다. 이러한 문제점을 극복하기 위해, 미국 특허 제 6,060,499호에서 플라체카(Plachetka) 등은 수마트립탄을 나프록센(naproxen) 나트륨과 같은 지속 작용성 NSAID와 배합하는 것을 제안했다. 플라체카에 따르면, "지속 작용성 NSAID를 5-HT 작용제에 첨가하는 것은 그 원인이 무엇이더라도 효과적인 반-편두통 작용의 시간을 늘리고 재발(또는 "약물반동성(rebound) 편두통")로부터 통증 재발을 예방한다. 추가 참조: 스미스(Smith) 등, HEADACHE 2005;45:983-91 미국 특허 제 6,384,034호(Simitchieva 등).(수마트립탄 또는 리자트립탄 및 로펙콕십(reofecoxib) 또는 셀렉코집(celecoxib)과 같은 선택적 COX-2 억제제의 배합을 제안함)

[0008] 트립탄은 또한 느린 약물역학적 프로파일을 갖고, 결과적으로 지연된 치료 효과를 보인다. 건강한 성인에게 수마트립탄이 막에서 최대 농도에 도달하기 위해서는 평균적으로 약물투여 후 2 시간이 필요하다. 편두통이 오는 동안, 흡수는 훨씬 더 느려지고, 약물투여 후 2.5 시간까지는 최대 혈중 농도에 도달하지 않는다. **참조** : Imitrex® 정제에 대한 처방정보. 연구자들은 이러한 증가된 흡수 시간은 위장관의 느려짐에 의해 일어나지만 이러한 지연된 위장 유동성에 기초한 치료상의 개입은 파악하기 어려운 채로 남아있다. **참조**: 드 폰티(De Ponti) 등, *Funct Neurol*. 2000;15 Suppl 3:43-9. 이러한 지연된 작용을 극복하기 위해서, 마이클(Maichle)(WO 2007/127207) 등(WO 2007/127207)은 위장관에서 디클로페낙의 흡수를 빠르게 하는 특별하게 제제화된 투여 형태로 트립탄을 디클로페낙(diclofenac)과 배합하는 것을 제안했다. 배합은 트립탄이 효과를 나타낼 수 있기 전인, 최소한 15분 안에 디클로페낙을 통해 빠른 경감 효과를 제공한다고 한다. 제형이 약간의 유용성을 가지는 반면에, 그것은 트립탄 흡수 문제 및 트립탄에 의해 달성할 수 있는 지연된 치료 효과를 해결하지 못하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 경구 투여시 트립탄 및 다른 편두통 약물투여의 흡수율을 개선하는 것이 본 발명의 목적이다. 또 다른 목적은 편두통이 오는 동안 경구 투여시 트립탄 및 다른 편두통 약물투여의 흡수율을 개선하는 것이다.

[0010] 그 밖의 또 다른 목적은 배합된 약 복용법을 사용해서 편두통과 연관된 증상을 치료하고, 트립탄 또는 다른 편두통 약물 투여만을 사용하여 달성한 것보다 더 큰 경감 효과를 제공하는 것이다.

[0011] 또한 다른 목적은 종종 편두통과 관련된 하나 이상의 증상을 트립탄 또는 다른 편두통 약물만을 투여하는 것보다 더 빠르게 치료하는 배합된 약 복용법의 제공이고, 상술된 증상은 구역질(nausea), 수명(photophobia), 소리 공포증(phonophobia), 통증 및 약물반동성 두통에서 선택된다. 또 다른 구현예에서 배합된 약 복용법은 종종 편두통과 관련된 하나 이상의 증상을 트립탄 또는 다른 편두통 약물만을 투여하는 것보다 더 잘 치료하고, 상술된 증상은 구역질, 수명, 통증 및 약물반동성 두통에서 선택된다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 본 발명의 그렐린 모사체 및 편두통약을 병용투여하여 편두통약의 흡수 속도 및/또는 치료효과를 높임으로써 편두통이 있는 대상을 치료하는 방법 또는 편두통 병력을 갖거나 편두통 발생의 위험이 있는 대상의 편두통을 예방하는 방법에 관한 것이다. 즉, 일 구체예에서 본 발명은 편두통이 있는 대상에 유효량의 그렐린 모사체 및 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제 및 진통제로부터 선택된 제 2 분자를 투여하는 단계를 포함하여, 제 2 분자의 흡수 속도(또는 치료 효과 속도)를 높이는 방법을 제공한다.

[0013] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 유효량의 그렐린 모사체 및 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제 및 진통제로부터 선택된 제 2 분자를 그 편두통이 있는 대상에 투여하는 단계를 포함하여, 상기 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 편두통 합병증 또는 증상을 겪는 환자들에 있어서 치료 및 개선된 흡수 속도 및/또는 효과에 관한 것이다. 따라서, 또 하나의 구체예에 있어서 본 발명은 하나 이상의 편두통 합병증 또는 증상을 치료하는 방법, 및/또는 이러한 합병증 또는 증상을 겪는 환자에 있어 흡수 속도 또는 치료 효과를 향상시키는 방법을 제공하고, 상술된 합병증 또는 증상은 위정체(gastric stasis), 구역질(nausea), 구토(vomiting), 수명(photophobia), 소리공증(phonophobia), 통증 및 약물반동성 두통에서 선택되고, 이 방법은 유효량의 본 발명 그렐린 모사체와 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제 및 진통제로부터 선택된 제 2 분자를 하나 이상의 소위 합병증 또는 증상을 겪는 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0015] 본 발명은 추가로 편두통으로 인한 위장장애 및 다른 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 위장장애는 하나 이상의 위정체, 구토(emesis), 구역질(nausea), 또는 구토(vomiting)를 포함한다. 본 방법은 치료상 유효량의 그렐린 모사체 및 최소 하나의 추가적인 치료제, 예컨대 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제 및 진통제 또는 그의 임의의 배합물을 필요로 하는 대상에 약물 투여하는 것과 관련된다.

[0016] 본 발명은 추가로 본 발명의 그렐린 모사체 및 최소 하나의 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도제, 에르골린 유도제, 비스테로이드성 소염제 및 진통제 또는 그의 임의의 배합물을 포함하는 편두통 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명의 상술된 목적과 기타 목적, 특징 및 장점은 다음의 본 발명의 바람직한 실시예의 상세한 설명에서 분명하게 알 수 있을 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명은 다음의 본 발명의 바람직한 구체예의 상세한 설명 및 그 안에 포함된 실시예를 참고함으로써 더 쉽게 이해될 수 있다.

[0019] 정의

[0020] 명세서 및 청구항에서 사용된 단수 형태는 문장에서 명백히 다르게 나타내지 않는 한, 복수를 포함한다. 예컨대, 용어 약제학적 부형제는 현재 개시된 제법 및 방법에서 사용되는 하나 이상의 약제학적 부형제를 나타낼 수 있다.

[0021] 투여량이 약제 및 그의 염에 대한 것인 경우, 본원에서 달리 언급하지 않는 한, 계산된 양은 염 부분의 중량을 포함하지 않고, 기초 약제의 분자 중량에 기초한 것으로 이해될 수 있다. 따라서, 아나모렐린 하이드로클로라이드에서 하이드로클로라이드 부분의 중량은 계산에서 배제될 것이다.

[0022] 범위가 상한으로부터 별도로 하한을 특정한 경우, 그 범위는 수학적으로 가능한 상한 변수 중 임의의 것과 하한 변수의 임의의 것을 각각 결합한 것으로 정의될 수 있다.

[0023] 본 원에서 용어 "약"은 제조 가변성 및 시간 경과로 인한 상품 기능저하 때문에 상품 강도에서의 차이와 같은 제약 산업에서 고려되는 가변성을 보상할 것이다. 이 용어는 제약의 관행상 인용된 강도와 생물학적 동등성을 갖는다고 생각되는 것으로 평가되는 상품에 허용하는 어떠한 변화도 고려한다.

[0024] 본 원에서 사용된 "대상"은 포유동물, 영장류, 소, 양, 염소, 말, 돼지, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피그, 래트 (rat), 마우스(mouse) 또는 기타 소과, 양과, 개과, 고양이과, 설치류 또는 쥐과의 종과 같은 포유동물을 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0025] 본 원에서 사용된 "치료하는" 및 "치료"는 질병이나 장애의 발전, 진행, 상태를 감소시키거나, 축소하거나, 억제하거나, 약화시키거나, 줄이거나, 저지하거나, 안정화시키거나 제거하는 것을 나타낸다. 문맥상, 본 발명의 방법, 약제학적 조성물 및 본 발명의 키트는 임의의 대상에 있어서 편두통 또는 편두통 증상, 예컨대 위장장애, 자극 민감성을 줄이거나 제거하는데 사용될 수 있다.

[0026] 본원에서 사용된 "예방하다" 및 "예방"은 어떤 대상에 있어서 장애 발생의 감소 또는 질병이나 그와 관련된 증상을 가질 위험의 축소를 나타낸다. 문맥상, 본 발명의 방법 및 조성물은 어떤 대상에 있어서 편두통 또는 편두통과 관련된 증상을 막는데 사용될 수 있다. 예방은 완전할 수 있고, 예컨대 편두통 및/또는 그의 증상의 완전한 부재가 될 수 있다. 예방은 또한 부분적일 수도 있어서, 편두통의 재발은 본 발명으로 치료받지 않은 대상보다 덜 일어나게 될 것이다.

[0027] 논의

[0028] 본 발명은 편두통(예컨대, 일반 비전형 편두통 또는 전형 편두통)이 있는 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 편두통의 병력이 있거나 편두통의 발생 위험이 있는 대상에 있어 편두통을 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 치료상 유효량의 본 발명 그렐린 모사체 및 치료상 유효량의 최소 하나의 추가 치료제, 예컨대 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도제, 에르골린 유도제, 비스테로이드성 소염제 또는 진통제 또는 그의 임의의 조합을 이를 필요로 하는 대상에 병용투여를 하는 단계에 관한 것이다. 추가 치료제, 예컨대 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도제, 에르골린 유도제, 비스테로이드성 소염제 또는 진통제는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물 또는 용매 화합물로 투여될 수 있다.

[0029] 본 발명은 추가로 편두통으로 인한 위장 장애 및 다른 건강상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 위장장애는 하나 이상의 위정제, 구토(emesis), 구역질(nausea), 또는 구토(vomiting)를 포함한다. 본 방법은 치료상 유효량의 그렐린 모사체 및 최소 하나의 첨가 치료제, 예컨대 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도제, 에

르콜린 유도체, 비스테로이드성 소염제 또는 진통제 또는 그의 임의의 배합물을 이를 필요로 하는 대상에 투여를 하는 단계에 관한 것이다. 그렐린 모사체 및 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제 또는 진통제는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물 또는 용매 화합물로 투여될 수 있다.

[0030] 본 발명은 추가로 본 발명의 그렐린 모사체 및 최소 하나의 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제, 진통제 또는 그의 임의의 배합물을 포함하는 편두통 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 추가로 하나 이상의 진정제, 혈관수축제 또는 카페인을 포함할 수 있다. 바람직하게는 단일 약제학적 조성물로 병용 투여되지만, 그렐린 모사체 및 최소 하나의 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제, 트립타민 유도체, 에르골린 유도체, 비스테로이드성 소염제, 진통제 또는 그의 임의의 배합물은 각각 병용투여될 수 있다.

[0031] 편두통

[0032] 본 원에서 사용된 용어 "편두통"은 두통 또는 편두통 및 수반 증상이 특징인 신경장애를 나타낸다. 그러나 용어 "편두통"은 또한 예컨대, 무두통성 편두통 및 복부 편두통과 같은 두통이 없는 이러한 증상을 아우르는 신경장애를 나타낸다. 추가 종류의 두통을 본 발명의 범위 내에 포함하려 하고 본원에서 자발성 편두통, 시각유도성 편두통, 발작사이기간 편두통, 소아기 편두통, 망막 편두통 및 개인적 편두통을 포함하는 것으로 간주한다. 편두통은 일반적으로 종종 맥박 또는 고동으로 고통을 받는 사람들로 묘사되는 온건한 두통에서부터 격렬한 두통에 이르기까지 특정 종류의 혈관성 두통을 일으키고, 치료를 받지 않으면 4 내지 72시간까지 지속된다. 편두통의 고통은 종종 두부의 특정 면(즉, 일측)에 위치하지만, 고통은 두부의 양쪽 면(즉, 양측)에 위치할 수 있다. 편두통은 또한 자극(예컨대, 빛과 소리)에 대한 극단적인 민감성, 위장장애(예컨대, 구역질 및 구토) 및 시각장애 또는 전조를 포함하는 최소 하나 이상의 증상을 수반한다.

[0033] 두통의 가장 일반적인 종류 두 가지는 "비전형 편두통" 및 "전형 편두통"이다. 편두통 환자의 약 3분의 2가 비전형 편두통을 경험한다. 편두통 환자의 5분의 1 내지 3분의 1이 전형 편두통을 경험하는 것으로 평가된다. 두 편두통 종류간의 주된 차이는 전형 편두통 또는 "전조"에 앞서 나타나거나 수반되는 신경학적 징후의 출현이다. 전조는 사실상 시각, 감각 또는 운동 신경에서 나타날 것이다. 시각 전조는 사람이 섬광불빛 또는 지그재그선을 보거나 일시적으로 시야를 잃을 수 있는 경험을 하는 가장 일반적인 종류이다. 전형 편두통은 또한 언어장애, 사지 무력화, 얼굴 또는 손 저림, 및 착란을 포함할 수 있다. 본 방법, 약제학적 조성물 및 본 발명의 키트는 본 원에서 상술한 편두통류 또는 이러한 편두통 증상을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 편두통이 시각 전조로 선행되기 때문에 일부 환자들은 편두통 삽화(episode)의 시작을 예상할 수 있다. 시각 전조로 선행되는 편두통의 예방이 고려된다.

[0034] 구역질 및/또는 구토는 또한 편두통의 일반 증상이다. 위장장애가 불쾌함을 일으키는 것뿐만 아니라 손상된 위장 운동성은 또한 구역질 및/또는 구토 때문에 경구 투여를 방해할 수 있다. 게다가, 위정체는 약제가 흡수되는 장으로의 이동 속도를 느리게 함으로써 경구 투여한 약제의 효과를 감소시킬 수 있다. 본 발명은 또한 위장 장애의 증상 또는 건강 상태를 완화하는 것과 연관되고, 위장 장애는 위정체, 구역질, 구토 또는 이의 조합을 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0035] 수명 및 소리공포증과 같은 편두통의 기타 증상 및 합병증의 개선된 치료가 또한 본 발명에 의해 고려된다. 따라서, 약제만 사용하는 것보다 더 큰 규모로 편두통과 관련된 다양한 증상 및 건강 상태를 치료하는데 약제들의 배합이 사용될 수 있다. 따라서 본 발명의 방법은 다음과 같이 정의될 수 있다: 각각 또는 배합하여 필요한 환자에게 본 발명의 배합물을 투여하는 단계를 포함하여, 두통, 위정체, 구역질(nausea), 구토, 수명, 소리공포증, 통증 및 약물반동성 두통에서 선택된 하나 이상의 편두통 증상 또는 합병증을 처리하는 방법.

[0036] 또한 다양한 구체예에서 본 발명은 편두통, 두통, 위정체, 구역질, 구토, 수명, 소리공포증 및 이의 조합을 각각 치료하는데 사용되고, 다음을 포함한다.

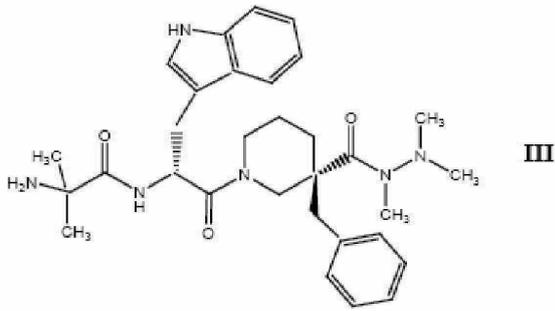
[0037] ● 편두통 + 위정체

[0038] ● 편두통 + 두통 + 구역질 + 수명 + 소리공포증

[0039] ● 두통 + 구역질 + 수명 + 소리공포증

[0040] ● 두통 + 구역질 + 수명

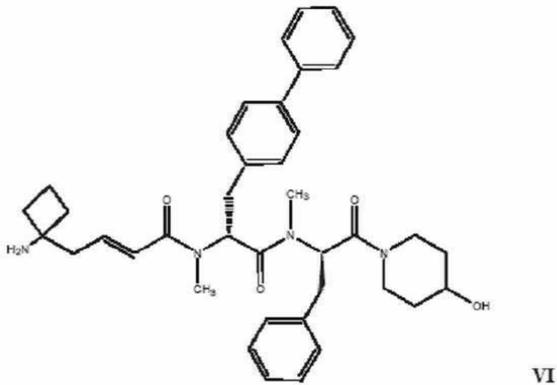
- [0041] ● 두통 + 구역질 + 소리공포증
- [0042] ● 두통 + 구역질
- [0043] ● 두통 + 수명
- [0044] ● 두통 + 소리공포증
- [0045] 위마비 연관 위장애
- [0046] 위마비 또는 위정체는 기계적인 막힘없이 위배출이 지연되는 장애이다. 그것은 이른 포만감, 더부룩함, 역겨움, 식욕부진, 구토, 복부통 및 체중감소 등의 일련의 주로 비특이적 증상을 통해 임상적으로 나타난다.
- [0047] 위마비가 또 다른 질병, 장애, 건강상태의 치료를 합병증화하는 경우, 위정체는 점점 더 문제가 된다. 위마비로 인한 합병증의 예는 경구 투여된 약제의 효능 감소이다. 위 운동성이 느려지는 경우, 경구 투여된 약제가 장에서 흡수되는 속도는 이러한 질병, 장애, 건강상태의 합병증을 초래하는 것을 줄여준다.
- [0048] 많은 질병, 장애, 건강상태를 갖는 대상은 위마비 증상을 특징으로 보여준다. 비만, 예컨대 위공피증 등의 공피증, 예컨대 우울증 등의 정신병, 식사장애(식욕부진, 폭식증), 위식도역류병, 위축위염, 암, 예컨대 갑상선기능저하증, 부갑상선기능항진증 등의 내분비 장애와 대사장애, 당뇨병, 절제후당뇨, 경화증 및 문맥고혈압이 있는 대상들이 그 예이다. 위마비는 또한 음주, 흡연 및 마리화나 사용과 관계가 있다.
- [0049] 따라서, 본 발명은 위마비를 일으키는 질병, 건강상태, 장애가 있는 대상을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본원에서 상술한 것처럼, 본 발명은 위 운동성을 증가시키기 위해 병용 투여된 약제의 흡수 속도를 증가시키는 것을 감안하여, 이러한 그렐린 모사체를 병용 투여하기 위한 그렐린 모사체 및 방법을 제공한다.
- [0050] 성장호르몬 분비촉진제/그렐린 모사체
- [0051] 본 원에서 사용된 본 발명 "그렐린 모사체"는 그렐린 수용체(GRLN 수용체, aka 성장호르몬 분비촉진제 수용체(GHS-R_{1a} 수용체))의 특징을 갖는 최소 하나의 기능을 증진시키는(유도시키거나 향상시키는) 물질(예컨대 분자, 화합물)을 나타낸다. 전형적인 "그렐린 모사체"는 성장호르몬 분비촉진제 같은 그렐린 작용제이다. 하나의 구현 예에서, 그렐린 모사체 화합물 또는 그렐린 작용제는 GHS-R_{1a} 수용체 또는 그렐린 수용체(즉, 그렐린 또는 GHS 수용체 작용제)에 결합되고 성장 호르몬의 분비를 유도한다. 예컨대, GHS 수용체 작용제 활성화(예컨대 GHS 수용체 또는 그렐린 수용체 작용제)를 갖는 화합물은 동정될 수 있고, 그 활성화는 임의의 적합한 방법으로 평가될 수 있다. 예컨대 GHS 수용체 작용제의 GHS 수용체에 대한 결합 친화력(binding affinity)은 수용체 결합 어셈블리(receptor binding assay)를 이용하여 결정될 수 있고, 성장 호르몬 자극은 본원에서 참조문헌으로 포함된 미국 특허 제 6,919,315호에서 설명한 것처럼 평가될 수 있다.
- [0052] 그렐린 수용체 및 GHS 수용체는 시상하부, 뇌하수체 및 이자 기타 다른 조직 사이에서 발견된다. 뇌하수체에서 이러한 수용체의 활성화는 성장호르몬 분비를 유도한다. 성장호르몬의 분비를 유도하는 것뿐만 아니라, 최근의 연구는 성장호르몬 분비촉진제 및 그렐린 모사체가 식욕 및 체중을 증가시킬 수 있다는 것을 보여주었다. 일반적인 투여에 있어서, 그렐린 모사체는 또한 IGF-1의 분비를 유도하는 것으로 알려졌다. 우수한 그렐린 모사체 화합물은 미국 특허 제 6,303,620, 6,576,648, 5,977,178, 6,566,337, 6,083,908, 6,274,584, 및 6,919,315 및 5,767,085호에 설명된 것들이고, 이들 모든 내용 전체는 본원에 참조로 포함된다.
- [0053] 우수한 그렐린 모사체는 아나모렐린, 이파모렐린 또는 본 원에서 정의된 1141 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 수화물 또는 용매 화합물에서 선택된다. 아나모렐린은 화학적으로 3-피페리딘카복실산, 1-(2-메틸알라닐-D-트립토판)-3-(페닐메틸)-, 트라이메틸하이드라자이드, (3R)-, 또는 (3R)-1-((2R)-2-[(2-아미노-2-메틸프로판노일)아미노]-3-(인돌-3-일)프로판노일}-3-벤질-N,N',N'-트라이메틸피페리딘-3-카보하이드라자이드로 나타내고, 하기 화학 구조로 표현된다:



[0054]

[0055]

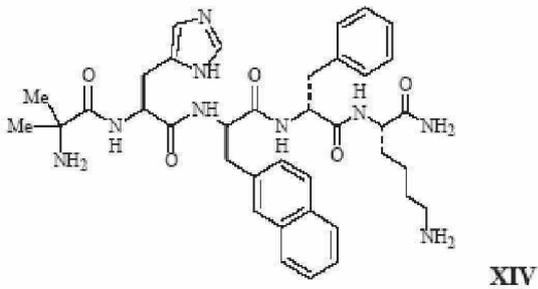
1141 화합물은 화학적으로 (2E)-4-(1-아미노사이클로부틸)부-2-텐산 N-((1R)-1-{N-[(1R)-1-벤질-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-옥소에틸]-N-메틸카바모일}-2-(바이페닐-4-일)에틸)-N-메틸아마이드로 나타내고, 하기 화학 구조로 표현된다:



[0056]

[0057]

이파모렐린은 화학적으로 메틸알라닌-L-히스티딘-D-β-(2-나프틸)-알라닌-D-페닐알라닌-L-라이신아마이드 또는 H-Aib-His-β-(2-나프틸)-D-Ala-D-Phe-Lys-NH₂ 로 나타내고, 하기 화학 구조로 표현된다:



[0058]

[0059]

세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제

[0060]

본 원에서 사용된 "세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제"는 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체를 활성화하는 약제를 나타낸다. 이러한 화합물이 신경전달물질인 세로토닌의 효과를 모방하고, 편두통 및 편두통 증상을 치료하는데 효과적이라는 것을 보여주었다. 어떠한 특정 이론에도 얽매임 없이, 이러한 작용제는 뇌혈관(협착을 일으킴)에 있는 세로토닌 5-HT_{1B} 및 5-HT_{1D} 수용체를 활성화하고 이후 염증후 신경펩타이드 방출을 억제시킴으로써, 편두통을 완화하는 기능을 한다. 이러한 약제들은 혈관뿐만 아니라 신경말단에서도 세로토닌 수용체에 작용하기 때문에, 약제들이 또한 효과적일 수 있다. 본 발명의 용도에 적합한 우수한 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제는 트립탄 및 일부 에르골린 유도체, 예컨대 에르고타민을 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0061]

트립타민 유도체

[0062]

본 원에서 사용된 "트립타민 유도체" 및 "트립탄"은 인돌 고리 구조를 포함하는 모노아민 알칼로이드(즉, 트립타민)에서 유래된 약제이고, 화학적으로 아미노산 트립타민과 관련된다. 트립타민은 포유동물의 뇌에서 흔적량

으로 발견되고 신경조절물질 또는 신경전달물질의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 트립타민 유도체는 신경전달물질 및 환각제와 같은 생물학적 활성을 가진 화합물을 포함한다.

[0063] 트립탄은 수마트립탄 또는 1-[3-(2-다이메틸아미노에틸)-1H-인돌-5-일-N-메틸-메탄설폰아마이드, 리자트립탄, 또는 N,N-다이메틸-2-[5-(1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-1H-인돌-3-일]에탄아민, 나라트립탄 또는 N-메틸-2-[3-(1-메틸-4-피페리딘)-1H-인돌-5-일]-에탄설폰아마이드, 줄미트립탄 또는 (4S)-4-[[3-(2-다이메틸아미노에틸)-1H-인돌-5-일]메틸]-1,3-옥사졸리딘-2-온, 엘레트립탄 또는 3-[[2R]-1-메틸피롤리딘-2-일]메틸]-5-(2-페닐설폰닐에틸)-1H-인돌, 알모트립탄 또는 N,N-다이메틸-2-[5-(피롤리딘-1-일설폰닐메틸)-1H-인돌-3-일]-에탄아민 및 프로바트립탄 또는 6-메틸아미노-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-카바졸-3-카복사마이드를 포함하나 이에 한하는 것은 아니다. 어떤 특정 이론에도 얽매임 없이, 트립탄의 작용은 트립탄이 뇌혈관(협착을 일으킴)에 있는 세로토닌 5-HT_{1B} 및 5-HT_{1D} 수용체에 결합하는 것과 염증후 신경펩타이드를 방출하는 것을 억제하기 때문이다. 이러한 약제가 그들이 혈관 뿐 아니라 신경말단에 있는 세로토닌 수용체에 작용을 하기 때문에 효과적이라는 것을 나타내는 증거가 있다. 본 발명의 용도에 적합한 우수한 트립탄은 수마트립탄, 리자트립탄, 나라트립탄, 줄미트립탄, 엘레트립탄, 알모트립탄, 프로바트립탄을 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0064] 경구 투여시 수마트립탄의 바람직한 투여량은 약 25 내지 약 200mg, 약 2 내지 8 mg 또는 비경구투여시(특히 피하) 4 mg 및 비강내 투여시 5 내지 20mg의 범위이다. 첨가 투여량은 엘레트립탄에 대해서는 10 내지 60mg 또는 20 내지 40mg, 리자트립탄에 대해서는 2.5 내지 20mg 또는 5 내지 10mg, 줄미트립탄에 대해서는 1.5 내지 7.5mg 또는 2.5 내지 5.0mg, 나라트립탄에 대해서는 0.5 내지 5.0mg 또는 1.0 내지 2.5mg, 알모트립탄에 대해서는 2.5 내지 15.0mg 또는 6.25 내지 12.5mg 및 프로바트립탄에 대해서는 1.0 내지 5.0 mg의 범위이다.

[0065] 에르골린 유도체

[0066] 본 원에서 사용된 "에르골린 유도체"는 에르골린 알칼로이드에서 유래된 약제를 나타내고, 이것은 곰팡이 및 식물에서 발견된다. 에르골린 유도체는 편두통 치료에서 사용되고(종종 카페인과 배합함) 혈관수축 목적으로 임상적으로 5-HT₁ 작용제로서 사용된다. 에르골린 유도체는 과량투여시 유독하고, 일부는 환각 효과를 보이지만, 사용조절을 하고/하거나 소량투여시 에르골린 유도체는 편두통을 치료하는데 사용될 수 있다. 에르골린 유도체는 리세르그산(예컨대 에르긴, 에르고메트린, 메틸에르고메트린, 메틸세르기드, 리세르기드), 에르고렙틴(예컨대 에르고타민, 에르고크리стин, 에르고코닌, 에르고크립틴, 브로모크립틴, 에르고발린), 클라빈(아그로클라빈, 엘리모클라빈), 페르골리드 및 리슈라이드를 포함한다. 본 발명의 용도에 적합한 우수한 에르골린 유도체는 에르고타민, 에르긴, 에르고메트린, 메틸에르고메트린, 메틸세르기드, 리세르기드, 에르고크리стин, 에르고코닌, 에르고크립틴, 브로모크립틴, 에르고발린, 아그로클라빈, 엘리모클라빈, 리세르골, 페르골리드 및 리슈라이드를 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0067] 비스테로이드성 소염제 및 진통제

[0068] 본 원에서 사용된 "진통제"는 고통을 경감시키는데 사용되는 다양한 종류의 약제 중 임의의 구성요소를 나타낸다. 진통제는 다양한 방식으로 말초신경계 및 중추신경계에 작용한다. 진통제는 아세트아미노펜, 살리실산염 등의 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), COX-2 선택적 억제제, 몰핀 등의 마약, 트라마돌 등의 마약 특성을 갖는 합성약제 및 다양한 기타 약제를 포함한다. 본 발명의 용도에 적합한 우수한 진통제는 아세트 아세트아미노펜, 비스테로이드성 소염제를 포함하나, 이에 한하지 않는다. 아세트아미노펜 및 특정 NSAIDs는 일반적으로 값이 싸고 처방 없이 이용가능하다.

[0069] 본 원에서 사용된 "비스테로이드성 소염제" 또는 "NSAIDs"는 진통제, 해열제 및 소염제의 효과, 즉 고통, 열, 염증을 줄일 수 있는 효과를 갖는 약제를 나타낸다. 용어 "비스테로이드성"은 스테로이드를 스테로이드로부터 얻은 이러한 약제와 구별하는데 사용되고, 스테로이드는 유사한 소염제 기능을 갖지만, 또한 넓은 범위의 기타 효과를 갖는다. 진통제로서, NSAIDs는 비마약류인 점에서 비범하다.

[0070] NSAIDs는 살리실산염(예컨대 아스피린, 아목시프린, 베노릴레이트, 콜린 마그네슘 살리실산염, 디플러니살, 파이슬아민, 메틸 살리실산염, 마그네슘 살리실산염, 살리실 살리실산염(salsalate), 아크릴알칸산(예컨대 디클로페낙, 아세클로페낙, 아세메탁틴, 브로모페낙, 에토돌락, 인도메탁틴, 나부메톤, 설린닥, 톨메틴), 2-아크릴프로판산(프로펜)(예컨대 이부프로펜, 카프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플러비프로펜, 케토프로펜, 케톨락, 록소프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 티아프로펜산 및 수프로펜), N-아크릴란트라닐릭산(N-Arylanthranilic acids)(메페남산 및 메클페남산), 피라졸리딘 유도체(페닐부타존, 아자프로파존, 메타미졸, 옥시펜부타존, 설핀피라존), 옥시캄(예컨대 피록시캄, 로록시캄, 멜록시캄 및 테녹시캄), COX-2 선택적 작용제(레록시

(celecoxib), 에토리콕시(eticoxib), 루미라콕시(lumiracoxib), 파레콕시(parecoxib), 로페콕시(rofecoxib), 발데콕시(valdecoxib), 설폰아닐라이드(예컨대 니메술라이드(nimesulide)), 리코펠론(Licofelone) 및 오메가-3 지방산을 포함하나 이에 한하지 않는다. 이러한 종류의 약제 중 혼한 구성요소는 값이 싸고 처방 없이 쉽게 이용가능하기 때문에 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센이다. 본 발명의 용도에 적합한 NSAIDs는 아스피린, 이부프로펜 및 나프록센을 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0071] 본 원에서 사용된 "치료상 유효량"은 바람직한 생물학적 반응을 이끌어내는데 충분한 양을 나타낸다. 본 발명에서, 바람직한 생물학적 반응은 편두통을 치료 또는 예방하는 것이다.

[0072] 치료상 유효량 또는 투여량은 환자의 연령, 성별 및 체중과 현재 환자의 의학적 건강상태에 의해 결정된다. 당업자는 바람직한 생물학적 반응을 이루기 위해 여러 요소에 의존하는 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 트립탄 등의 일차 투약량은 일반적으로 약제가 각각 투여되는 경우에 사용되는 양과 동일할 것이다.

[0073] 일반적으로 일차 투약과 똑같은 빈도가 주어진다면, 그렐린 모사체의 적절한 투여량은 약 0.1mg 내지 약 2000mg 또는 1mg 내지 1000mg의 범위가 될 수 있다. 아나모렐린 하이드로클로라이드가 일반적으로 경구 투여되는 경우, 바람직한 일일 투여량은 10mg 내지 300mg, 20mg 내지 200 mg 또는 25mg 내지 100mg의 범위 내이다. 이파모렐린 디아세테이트가 일반적으로 비경구 투여되는 경우, 바람직한 일일 투여량은 0.5mg 내지 40mg, 1.0 내지 25 mg, 2.0 내지 15 mg의 범위 내이다.

[0074] 배합 투여(Combination Administration)

[0075] 그렐린 모사체의 약물투여는 예컨대, 본원에서 개시한 것들을 포함하는, 편두통 치료를 위한 하나 이상의 첨가 치료제 등의 첨가 치료제로 치료할 때 전-후 또는 동시에 실시할 수 있다. 본 원에서 사용된 것처럼, "배합 투여(combination administration)" 또는 "병용 투여(co-administration)"는 주어진 기간 내에 최소 두 가지 치료제를 투여하는 것을 나타낸다. 치료제는 대략적으로 동시에 투여될 수 있거나 동일한 약제학적 조성물에 존재하기 때문에 동시에 투여될 수 있다.

[0076] 약제학적 조성물 및 약물투여 방법

[0077] 본 발명의 그렐린 모사체는 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 조성물들은 일반적으로 그렐린 모사체 및 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 포함한다. 본 원에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 용매, 분산매, 코팅, 항박테리아제 및 항곰팡이제, 등장화제, 흡수지연제 등의 약제학적 투여시 혼합사용이 가능한 것들을 포함한다. 추가 활성 화합물은 또한 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 추가 활성 화합물은 진정제, 혈관수축제 및 카페인을 포함하나, 이에 한하지 않는다.

[0078] 약제학적 조성물은 컨테이너, 팩 또는 디스펜서 내에 투약설명에 따라 포함될 수 있다.

[0079] 약제학적 조성물은 의도한 투여 경로에 적합하게 제제화된다. 투여 경로의 예들은 비경구, 경구, 점막관통 및 직장 투여를 포함한다. 본 발명의 방법의 용도에 적합한 화합물은 경구 또는 비경구, 예컨대 점막관통(예컨대 설하(sublingual), 혀, 비경구, 볼(관통)), 비강, 진피(관통) 및 직장(관통) 투여 등의 임의의 적합한 경로에 따라 투여 경로를 위해 제제화될 수 있다.

[0080] 적절한 조성물 및 제형물은 정제, 캡슐, 알약, 젤 캡슐, 트로키제, 분산물, 현탁물, 용액, 시럽, 과립, 비드, 젤, 파우더, 펠렛, 마그마, 로젠지, 디스크, 좌약, 액상 스프레이 또는 건조 제분을 포함한다.

[0081] 화합물은 경구 투여가 바람직하다. 적절한 경구 투여 형태는 결합제(예컨대 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스), 필러(예컨대, 락토오스, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 또는 인산칼슘), 윤활제(예컨대 마그네슘 스테아레이트, 툴크 또는 실리카), 분해제(예컨대 녹말 글리콜레이트 나트륨) 또는 습윤제(예컨대 로릴 황산 나트륨) 등의 약제학적으로 허용되는 부형제로 종래의 방법에 의해 제조된 예컨대, 정제, 캡슐 또는 캡플릿(caplet)을 포함한다. 필요에 따라, 정제는 예컨대 적절한 방법을 사용해서 삼키기 쉽게 제공되기 위해서 또는 활성이 늦게 방출되도록 하기 위해 정제는 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제법은 용액, 시럽 또는 분산물의 형태로 될 수 있다. 액상 제법(예컨대 용액, 분산물 또는 시럽)은 또한 경구 투여에 적합하고 예컨대 현탁화제(예컨대 소비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스 또는 수소화된 식용 지방), 유체화제(예컨대, 락시틴 또는 아카시아), 비수성 비히클(vehicle)(예컨대 아몬드 오일, 오일 에스터 또는 에틸 알콜) 및 방부제(예컨대 메틸 또는 프로필 p-하이드록시 벤조산염 또는 소르빅산) 등의 약제학적으로 허용되는 첨가제를 가지고 종래의 방법으로 제조될 수 있다.

[0082] 본 원에서 사용된 용어는 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기산, 유기산, 용매화물, 수화물 또는 이의 클래쓰레

이트(clathrate)를 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 투여될 수 있는 화합물의 염을 나타낸다. 이러한 무기산의 예는 염산, 하이드로브롬산, 하이드로요오드산, 질산, 황산, 인산이다. 적절한 유기산은 예컨대 지방족, 방향족, 카르복실 및 설폰산 류의 유기산; 예컨대 포름산, 아세트산, 프로판산, 숙신산, 캄포설폰산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 이세티온산, 젖산, 말산, 점액산, 타르트르산, p-톨루엔설폰산, 글리콜산, 글루쿠론산, 말레산, 푸르산(furoic), 글루탐산, 벤조산, 안쓰라닐산(anthranilic acid), 살리실산, 페닐아세트산, 만델릭산, 엠본산(embonic)(파모익산(pamoic)), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산(besylate), 스테아르산, 설파닐산, 알긴산, 갈락투론산 등에서 선택될 수 있다.

[0083] 개시된 그렐린 모사체는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있지만, 염산염이 아나모렐린에 대해 바람직하고, 다이아세테이트염은 이파모렐린에 대해 바람직하다. 트립탄 같은 일차 활성 요소가 또한 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 방식으로, 활성 요소가 헤미하이드레이트, 모노하이드레이트, 다이하이드레이트, 트라이하이드레이트, 테트라하이드레이트와 같은 그의 수화물 및 용매 화합물로 존재할 수 있다.

[0085] **실시예**

[0086] 약물동력학적 연구를 수마트립탄 숙신산염(25mg/투여량)으로 수행했고, 동시 투여시, 경구 투여된 본 발명의 그렐린 모사체인 아나모렐린 염산(염 중량을 기초로 100mg/투여량)의 경구 투여된 수마트립탄의 생체이용률에 대한 효과를 평가했다. 두 기간 교차 시험(two period crossover study)은 22명의 건강한 남성 및 여성, 연령 18-45세에 대해 오픈 라벨 포맷으로 실시했다. 수마트립탄을 하나의 경구 정제로 투여했고, 아나모렐린을 4개의 25mg의 경구 캡슐로 투여했고, 모든 약물투여는 200mL의 물로 실시했다. 대상은 기간 중에 밤에는 굶고, 7일의 위시 아웃 기간을 가졌다. 플라즈마 PK 샘플은 투약 10분 전, 투약 15분 후, 30분 후, 45분 후, 1시간 후, 1.25시간 후, 1.5시간 후, 2시간 후, 2.5시간 후, 3시간 후, 3.5시간 후 및 4시간 후에 취했다. 모든 샘플은 유효한 생체분석방법(LC-MS-MS)를 사용해서 측정되었다. 실험결과들을 하기 표 1 및 표 2에 나타내었다:

표 1

파라미터	통계량	아나모렐린 HCl + 수마트립탄 (N=22)		p-값	Trt Diff 에 대한 90% CI
		수마트립탄 (N=22)	수마트립탄 (N=22)		
Cmax (ng/mL)	N	22	22	0.8021	
	평균	20.25	20.26	0.2472	
	표준편차	5.114	6.238	0.9039	-2.11, 1.83
	% CV	25.3	30.8		
	중간값	21.25	20.45		
	범위	9.84, 28.80	7.59, 31.70		
Tmax (분) [2]	N	22	22		
	평균	49.82	67.09		
	표준편차	19.839	31.915	0.0213	-20.00, 0.00
	% CV	39.8	47.6		
	중간값	45.00	53.00		
	범위	30.00, 90.00	45.00, 180.00		

[0087]

표 2

표라미터	통계	아나모글린 HCl + 수마트립탄 (N=22)	수마트립탄 (N=22)	p-값	Trt Diff 에 대한 90% CI
AUC 0-30 (ng*h/mL)	N	22	22	0.1881	
	평균	2.88	2.53	0.7432	
	표준편차	1.178	1.295	0.0908	0.01 , 0.68
	% CV	40.9	51.3		
	중간값	2.99	2.56		
AUC last (ng*h/mL)	범위	0.91, 5.78	0.53, 5.03		
	N	22	22	0.8421	
	평균	42.27	45.56	0.0391	
	표준편차	12.044	14.148	0.0666	-5.63 , -0.33
	% CV	28.5	31.1		
	중간값	45.39	45.44		
	범위	20.02, 67.32	15.57, 68.07		

[0088]

[0089] 기타 구현예

[0090] 상술한 내용으로 볼 때, 본 원에서 설명된 발명에 변화 및 수정이 다양한 용법 및 조건으로 행해질 수 있다는 것은 자명할 것이다. 이러한 구현예는 또한 다음의 청구범위 내에 포함된다.

[0091] 본 원에서 임의의 변수 정의에 기술된 요소들의 설명은 열거된 요소 중에서 임의의 단일 요소 또는 조합(또는 하위조합)으로서 그 변수의 정의를 포함한다. 본 원에서 구현예의 설명은 임의의 단일 구현예 또는 임의의 다른 구현예 또는 그의 일부분과의 조합으로의 구현예를 포함한다.

[0092] 각각이 참조문헌에 의해 추가로 포함되든지 아니든지 간에, 특허, 특허출원 및 특허공개를 포함하는 본 원에 인용된 모든 참조문헌은 그 전체가 참고로 포함된다.