



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0117148
(43) 공개일자 2010년11월02일

(51) Int. Cl.

A61K 38/16 (2006.01) A61K 38/17 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7022448(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년03월25일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2004-7015636

원출원일자(국제출원일자) 2003년03월25일

심사청구일자 2008년03월25일

(85) 번역문제출일자 2010년10월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/009053

(87) 국제공개번호 WO 2003/084476

국제공개일자 2003년10월16일

(30) 우선권주장

60/368,997 2002년04월01일 미국(US)

(71) 출원인

지티씨바이오제라퓨틱스, 인크.

미국 메사추세츠주 01701-9322 프래밍햄 크로싱
불바드 175

(72) 발명자

무라카미 가즈노리

미국 텍사스주 77551 갈베스톤 에이피티 3512 존
스 드라이브 7400

엔크바타르 페렌레이

미국 텍사스주 77551 갈베스톤 에이피티 931 센트
럴 시티 불바드 642

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김성기

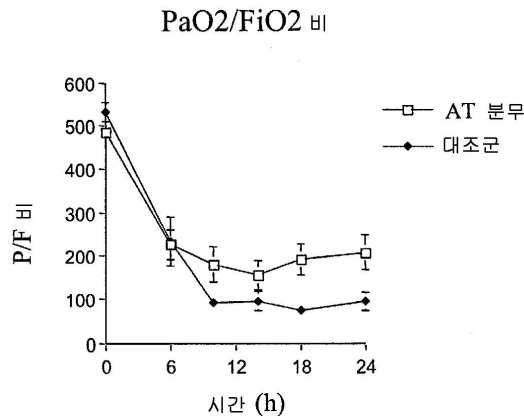
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 폐 질환의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 항트롬빈 III를 흡입에 의해 투여함으로써 폐 질환 예를 들어, 폐의 염증 및 폐손상이 발병한 피험체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

트래버 킬리언 디

미국 텍사스주 77551 갈베스톤 벨루쉬 드라이브
2414

프로우 도널드 에스

미국 텍사스주 77550 갈베스톤 애비뉴 오 2602

현든 데이빗 엔

미국 텍사스주 77551 갈베스톤 벨루쉬 드라이브
2919

트래버 다니엘 엘

미국 텍사스주 77551 갈베스톤 벨루쉬 드라이브
2414

특허청구의 범위

청구항 1

폐손상을 치료하는 치료학적 유효량의 항트롬빈 Ⅲ를 포함하는 피험체 내 급성 폐손상 치료용 에어로졸 조성물로서, 상기 조성물은 흡입 투여되는 것인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폐손상은 패혈성 급성 폐손상인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폐손상은 급성 호흡곤란증후군(ARDS)인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 폐손상은 바이러스체(viral agent)에의 노출에 대한 반응인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 폐손상은 외래 제제에 대한 반응이고, 여기서 외래 제제는 슈도모나스 뉴모니아(*Pseudomonas pneumonia*)인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 폐손상은 연기 및 석면 중 하나 이상에 대한 반응인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항트롬빈 Ⅲ는 초음파 분무기(ultrasonic nebulizer)를 사용하여 투여되는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항트롬빈 Ⅲ는 혈장 유래 항트롬빈 Ⅲ인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 항트롬빈 Ⅲ는 재조합적으로 생산된 항트롬빈 Ⅲ인 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 재조합적으로 생산된 항트롬빈 Ⅲ는 유전자도입에 의해 생산된(transgenically produced) 항트롬빈 Ⅲ인 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 피험체에는 1회분 이상의 항트롬빈 Ⅲ이 투여되는 것인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 항트롬빈 Ⅲ는 체중 1kg당 약 10~300 U의 투여량으로 투여되는 것인 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 항트롬빈 Ⅲ는 체중 1kg당 약 25~125 U의 투여량으로 투여되는 것인 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 부분적으로 에어로졸화된 항트롬빈 III(ATIII)이 폐 질환 예를 들어, 폐의 염증 및 손상을 치료하는데 유용하다는 발견을 기초로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0002] 에어로졸화된 ATIII를 낮은 투여량으로 투여하면 급성 폐혈성 폐 손상을 치료하는데 있어서 ATIII를 다량으로 정맥내 투여하였을 때보다 더 효과적이었음을 발견하였다. 그러므로, ATIII의 흡입에 의한 투여는 정맥내 투여 보다 폐 질환 예를 들어, 폐의 염증 및 손상의 치료에 더 효율적이다.

과제의 해결 수단

[0003] 그러므로, 하나의 측면에서, 본 발명은 흡입에 의하여 ATIII를 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 폐 질환 예를 들어, 폐의 염증 및/또는 손상이 발병한 피험체의 치료 방법을 특징으로 한다. 이러한 폐 질환은 급성 또는 만성 폐 질환일 수 있다. 하나의 구체예에서, 폐 질환은 급성 폐손상 예를 들어, 폐혈성 급성 폐 손상 또는 급성 호흡곤란증후군(ARDS)이다. 폐 손상 및/또는 염증은 예를 들어, 외래 제제 예컨대, 바이러스체(예. 슈도모나스 뉴모니아(*Pseudomonas pneumonia*))에의 노출, 연기 또는 석면의 노출에 따른 반응일 수 있다. 다른 구체예에서, 폐 질환은 예를 들어, 폐 또는 흉막 신생형성, 간질성 폐병 및/또는 조직성 늑막염일 수 있다.

[0004] 하나의 구체예에서, 상기 ATIII는 제트 에어로졸 또는 초음파 분무 시스템을 사용하거나, 또는 건조 분말 흡입 시스템에 의하여 투여된다. 에어로졸 투여용 시스템에 관하여는 공지되어 있다.

[0005] 하나의 구체예에서, 상기 ATIII는 인간 ATIII이다. 상기 ATIII는 자연적으로 예를 들어, 혈장에서부터 유도될 수 있거나, 또는 재조합에 의해 제조될 수 있다. 혈장 유래의 ATIII는 시판중에 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 항트롬빈 III는 유전자도입에 의해 생산되는데 예를 들어, 상기 ATIII는 유전자도입(transgenic) 낙농 동물 예를 들어, 소, 염소, 토끼 또는 마우스로부터 유래된 밀크(milk)로부터 얻어진다. 유전자도입 동물의 밀크중 ATIII를 생산하는 방법은 미국 특허 제5,843,705호(그 내용은 본원에 참고문헌으로 인용됨)에 기술되어 있다.

[0006] 바람직한 구체예에서, 피험체에는 ATIII 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 에어로졸 조성물이 투여된다. 약학적으로 허용 가능한 담체의 예들은 물과 염수를 포함한다.

[0007] 하나의 구체예에서, 피험체에는 흡입에 의해 ATIII가 주기적으로 투여되는데 예를 들어, 피험체에는 규칙적인 간격으로 ATIII가 투여된다. 예를 들어 피험체에는 폐의 염증 및/또는 손상의 개시 단계에 에어로졸 ATIII를 투여하고, 그 다음 초기 투여 이후 일정하게 정해진 간격으로 투여할 수 있다(예를 들어, ATIII는 매시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 6 시간, 하루에 두번, 하루에 세번, 하루에 네번, 하루에 다섯번 및 하루에 여섯번 흡입에 의해 투여될 수 있음). 투여 기간은 약 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 120시간, 144시간 또는 168시간일 수 있다. 다른 구체예에서, 피험체에는 필요에 따라서 흡입에 의해 ATIII가 투여되는데 예를 들어, ATIII는 폐의 염증 또는 손상의 증상이 1회 이상 연속적으로 나타나거나 또는 재발하여 나타날때 투여된다.

[0008] ATIII 예를 들어, 유전자도입에 의해 생산된 ATIII의 유효 투여량은 체중 1 kg당의 약 10~300 U, 25~125 U, 50~100 U 또는 60~75 U 사이일 수 있다. 다른 측면에서, 유효 투여량은 약 1mg/kg, 5mg/kg, 10 mg/kg 이상이되, 약 150 mg/kg, 100 mg/kg, 70 mg/kg 미만일 수 있다.

[0009] 바람직한 구체예에서, 사용된 에어로졸 ATIII의 투여량은 동일한 질환을 치료하기 위하여 예를 들어, 폐의 염증 또는 손상의 증상중 하나 이상의 증상에 대해 동일한 효과를 나타내기 위하여 정맥내 투여되는 ATIII의 투여량의 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 % 미만이다.

[0010] 다른 구체예에서, 본 발명은 폐 질환 치료용 키트를 제공하는 것을 특징으로 한다. 바람직하게, 상기 키트는 AT III의 에어로졸 형태를 치료학적 유효량으로 포함할 뿐만 아니라, 사용 지침도 포함한다. 바람직하게, 상기 에어로졸은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 담체의 예는 물과 염수를 포함한다.

[0011] 하나의 구체예에서, ATIII 예를 들어, 유전자도입에 의해 제조된 ATIII의 유효 투여량은 체중 1 kg당 약 10~300 U, 25~125 U, 50~100 U 또는 60~75 U 사이일 수 있다. 다른 측면에서, 유효 투여량은 약 1mg/kg, 5mg/kg, 10 mg/kg 이상이되, 약 150 mg/kg, 100 mg/kg, 70 mg/kg 미만일 수 있다.

[0012] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 키트는 급성 또는 만성 폐 질환의 치료용 키트이다. 바람직하게, 폐 질환은 급

성 폐 손상 예를 들어, 폐혈성 급성 폐 손상 또는 급성 호흡곤란증후군(ARDS)이다. 폐 손상 및/또는 염증은 예를 들어, 외래 체제 예컨대, 바이러스체(예. 슈도모나스 뉴모니아, 연기 또는 석면)에의 노출에 대한 반응일 수 있다. 다른 구체예에서, 폐 질환은 예를 들어, 폐 또는 흉막 신생형성, 간질성 폐 질환 및/또는 조직성 늑막염 일 수 있다.

[0013] 하나의 구체예에서, 본 발명의 키트는 제트 에어로졸 또는 초음파 분무기 시스템 또는 건조 분말 흡입 시스템내에 ATIII를 포함하고 있다.

[0014] 하나의 구체예에서, 본 발명의 키트는 인간 ATIII의 에어로졸 형태를 포함한다. ATIII는 천연적으로(예를 들어, 혈장으로부터) 유래될 수 있거나, 또는 재조합적으로 생산될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 항트롬빈 ATIII는 유전자도입에 의해 생산되는데 예를 들어, 유전자도입된 낙농 동물 예를 들어, 소, 염소, 토끼 또는 마우스로부터 유래된 밀크로부터 얻어진다.

[0015] 본 발명의 하나 이상의 구체예에 관한 상세한 설명은 이하 첨부된 도면과 발명의 상세한 설명에 제시하였다. 기타 본 발명의 특징, 목적 및 이점은 이하 발명의 상세한 설명, 도면 및 청구항을 통해 자명해질 것이다.

[0016] 상세한 설명

[0017] ATIII의 에어로졸 형태를 정맥내 투여되는 ATIII보다 낮은 투여량으로 사용하면 급성 폐혈성 폐 손상을 경감시키는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 ATIII를 포함하는 에어로졸 제형 뿐만 아니라, ATIII의 이와 같은 에어로졸 형태를 사용하여 폐 질환 예를 들어, 폐 손상 또는 염증을 일으킨 피험체를 치료하는 방법을 제공하는 것을 특징으로 한다.

[0018] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료법"이란 용어는, 폐 질환과 관련된 하나 이상의 증상(들)을 완화시키거나 또는 감소시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 폐손상 및/또는 염증의 증상으로서의 다음과 같은 것들을 포함한다: 1) 폐 가스 교환량의 감소; 2) 폐 단락 분률(pulmonary shunt fraction)의 감소; 3) 세포외 피브린 침착; 맥관 투과성의 증가; 5) 지단백 계면활성제 침착량의 감소; 6) 조직 변형(remodelling); 7) 응집; 및/또는 8) 폐포압의 증가. 본원에 사용된, 폐 질환의 치료에 유효한 ATIII의 에어로졸화된 형태의 양, 또는 "치료학적 유효량"이란, 피험체에 일회 투여하거나 또는 복수회 투여하였을때, 본원에 기술된 폐 질환(치료가 행하여지지 않았을때 예상되는 질환 이상의 폐질환)을 갖는 피험체를 치료, 완화, 경감 또는 개선시키는, ATIII 에어로졸의 유효량을 의미한다.

[0019] 상기 ATIII는 건조 분말 제형으로서 단독 투여될 수 있거나, 또는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 투여될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 예를 들어, 멸균수, 염수 및 알콜을 포함한다. 약학적 ATIII 에어로졸 조성물은 추가로 기타 치료제(예를 들어, 폐의 염증 또는 손상을 완화시키거나 또는 경감시키는 기타 체제), 또는 기타 약학적 보조제, 희석제 등을 추가로 포함할 수 있다. 상기 ATIII는 예를 들어, 리포솜과의 복합체로서, 또는 리포솜내에 캡슐화되어 투여될 수 있다.

[0020] 흡입에 의한 투여에 있어서, 화합물은 적당한 추진제 예를 들어, 가스 예컨대, 이산화탄소를 담고 있는 가압 용기 또는 분배기, 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로써 전달될 수 있다. 본원에 사용된 "에어로졸"이란 용어는, 입자 크기가 상대적 풍매 안정성을 갖기에 충분한 만큼 미세하여 침강 속도가 느린, 고체 또는 액체 입자의 공기중 분산물을 의미한다[Knight V., Viral and Mycoplasmal Infections of the Respiratory Tract, 1973, Lea and Febiger, Phila. Pa., pp.2].

[0021] ATIII의 분무는 기압 또는 초음파에 의하여 수행될 수 있다. 일반적으로 말해서, 분무기(nebulizer)는 에어로졸을 투여할 수 있는 장치이다. 이러한 분무기는 임의의 형태를 가질 수 있으며, 이의 구조는 당업자에게 공지되어 있고, 이러한 장치는 시판중에 있다. 본 발명의 에어로졸은 용액을 포함하는 ATIII를 공지의 다양한 분무 기법을 사용하여 분무화시킴으로써 제조될 수 있다. 하나의 분무 시스템은 액체 추진제중 활성 성분의 용액 또는 현탁액으로 이루어진 "wo-상" 시스템이다. 액체상 및 증기상 모두는 가압 용기내에 존재하며, 용기상의 밸브가 개방되면, 이 용액 또는 현탁액을 함유하는 액체 추진제가 방출된다. 그 결과, 미세한 에어로졸 연무 또는 에어로졸 습윤 스프레이가 생성된다.

[0022] 소용량 분무기를 비롯하여 에어로졸을 생성하는데 사용될 수 있는 분무기는 다수 존재한다. 압축기 구동 분무기는 제트 기술을 이용한 것으로서 에어로졸을 생성시키는데 압축 공기 또는 의료용 산소를 사용한다. Healthdyne Technologies Inc.; Invacare Inc.; Mountain Medical Equipment Inc.; Pari Respiratory Inc.; Mada Mediacal Inc.; Puritan-Bennet; Schuco Inc.; Omron Healthcare Inc.;DeVilbiss Health Care Inc; 및 Hospitak Inc로부터 이러한 장치들이 시판되고 있다. 초음파 분무기 예를 들어, 고주파수에서 진동하는 수정 결

정이 장착된 초음파형 분무기도 또한 ATⅢ를 전달하는데 사용될 수 있다.

[0023] 이러한 ATⅢ 에어로졸의 독성 및 치료 효능은 세포 배양액 또는 실험용 동물에서 표준적인 약학 방법에 의하여 측정될 수 있다[예를 들어, LD50(군집의 50%에 치명적인 투여량) 및 ED50(군집의 50%에서 치료학적으로 유효한 투여량)의 측정]. 독성 효과 및 치료 효과 사이의 투여량 비를 치료 지수(therapeutic index)라고 하며, 이는 LD50/ED50으로 표현될 수 있다. 치료지수가 높은 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 감염되지 않은 세포에 대한 잠재적인 손상을 최소화하여 부작용을 줄이기 위해서는 발병된 조직의 부위에 이러한 화합물을 표적화시키는 운반 시스템을 디자인하는데 주의를 기울여야 한다.

[0024] 세포 배양액 분석법 및 동물 연구를 통하여 얻어진 데이터를 사용하여 인간에 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화할 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 독성이 거의 없거나 또는 아예 없는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위내인 것이 바람직하다. 투여량은 사용된 투여형 및 투여 경로에 따라 이 범위에서 다양할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용된 임의의 화합물에 대하여, 치료학적 유효량은 세포 배양 분석법으로부터 최초로 측정될 수 있다. 세포 배양액내에서 측정된 바와 같이, IC50(즉, 증상을 최대 절반으로 억제하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환성 혈장 농도를 얻기 위하여 투여량을 동물 모델에서 공식화할 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유효한 투여량을 보다 정확하게 결정하기 위해 사용될 수 있다. 혈장내 농도는 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의하여 측정될 수 있다.

[0025] ATⅢ의 투여량을 결정하는 기타 방법은 ATⅢ로 치료하기 이전에 피험체의 순환성 ATⅢ 수치를 측정하는 것을 포함할 것이다. 순환성 ATⅢ 수치를 바탕으로 하여, ATⅢ의 투여량은 처음의 순환성 수치보다 50%, 100%, 150%, 250%, 300% 높게 조정할 수 있다.

[0026] 투여된 에어로졸 제제의 양은 통상적으로 체중1 kg당 약 10~약 250 U, 바람직하게는 체중1 kg당 약 25~약 175 U의 범위일 것이다.

[0027] 당업자는 질병 또는 질환의 중증도, 이전의 치료, 피험체의 전반적인 건강 상태 및/또는 연령, 그리고 기타 존재하는 질병을 비롯한(이에 한정되는 것은 아님) 특정 요소가 피험체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있다는 사실을 이해할 것이다. 뿐만 아니라, 치료학적 유효량의 단백질, 폴리펩티드 또는 항체로 피험체를 치료하는 방법은 단일 치료법을 포함할 수 있거나, 또는 바람직하게는 연속적인 치료법을 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 폐 가스 교환(PaO_2/FiO_2 비)에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 2는 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 폐 단락 분율에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 3은 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 평균 동맥압에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 4는 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 좌심방압에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 5는 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 폐동맥압에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 6은 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 심기능지수에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 7은 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 좌심실 일회심박출지수(LVSWI)에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 8은 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 체온에 대한 ATⅢ 분무 투여의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 9는 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 혈장중 NO_x 농도(좌측)에 대한 ATⅢ 분무 투여의

효과를 나타내는 그래프이다.

도 10은 연기 흡입으로 인한 패혈증을 일으킨 양 모델에 있어서 ATIII 활성의 변화를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[실시예]

재조합적으로 제조된 ATIII를 염수에 용해시켰다(42 mg/ml). 암컷 메리노 양 10 마리를 연구를 위하여 준비하였다. 5~7일 경과후, 상기 동물들에 기관절개술을 실시하고 면을 연소시킨 연기를 48회 들이마시게 하였다(< 40 °C). 뉴모니아 에어루기노사(*Pneumonia aeruginosa*)를 30 ml의 염수에 현탁($2 \sim 5 \times 10^{11}$ cfu 함유)시키고, 기관지경을 사용하여 이를 기도에 주입하였다. 박테리아를 접종한후, 기계를 사용하여 100% O₂를 통기시켰다. 염수를 대조군으로 사용하였다. 감염후 1 시간 경과시 초음파 분무기를 사용하여 염수(n=5) 또는 ATIII(n=5)를 분무화시키고(매회 10 ml씩), 그후 24 시간에 걸쳐 매 4 시간 마다 분무화시켰다.

이하 표 1에 나타낸 바와 같이, ATIII 분무화에 의해서 폐 가스 교환(PaO₂/FiO₂ 비), 단락 분률 및 폐 습윤/건조 중량비가 상당히 감소하였다.

표 1

처리	염수	항트롬빈 III
PaO ₂ /FiO ₂	94 ±22	206 ±41*
단락 분률(%)	45 ±5	23 ±4*
MAP(mmHg)	71.3 ±9.0	84.6 ±12.0
폐 습윤/건조 비	6.4 ±0.3	5.4 ±0.1*

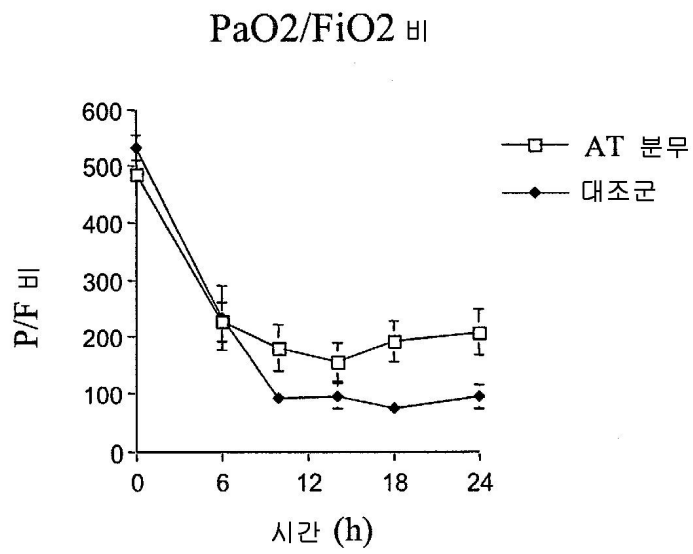
* : 염수 대비 p < 0.04

ATIII의 총 투여량이 예전에 정맥내 연구에서 투여된 양의 절반에 해당하였음에도 불구하고(Murakami (2001) Am. J. Resp. Crit. Care Med. 163: A553 참조), 그 결과는 정맥내 투여의 경우보다 더욱 효과적이었다. 부작용도 관찰되지 않았다. 그러므로, 에어로졸화된 ATIII는 양에서의 연기 흡입 및 폐렴 이후의 패혈성 급성 폐손상에 유용하였다.

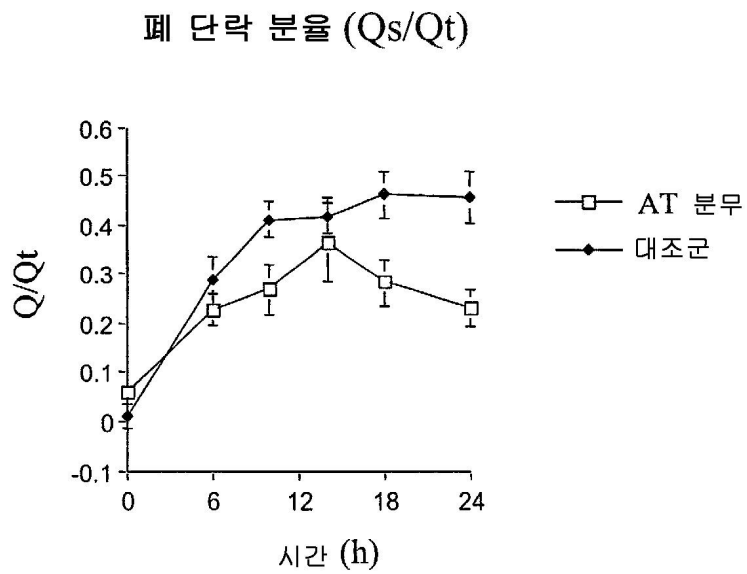
지금까지 본 발명의 다수의 구체예에 대하여 기술하였다. 하지만, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형예가 실시될 수도 있음을 이해할 것이다. 따라서, 다른 구체예도 이하 청구의 범위내에 포함된다.

도면

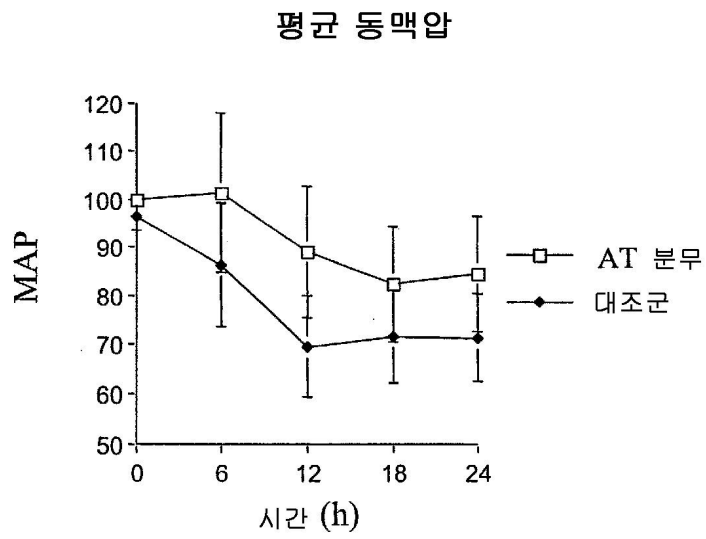
도면1



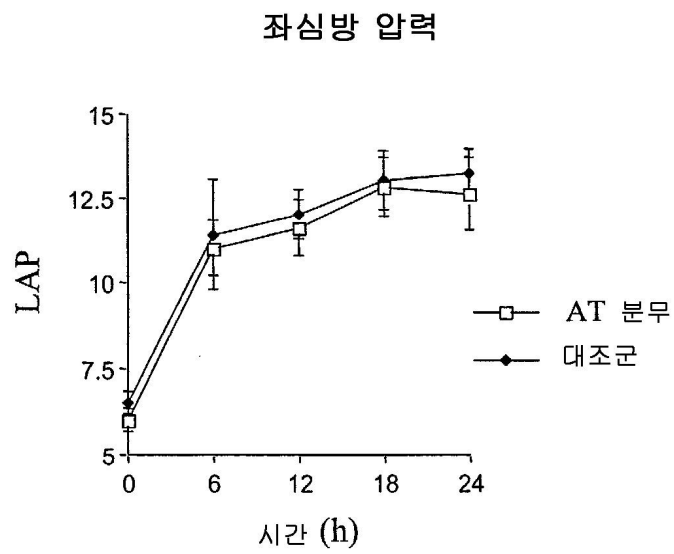
도면2



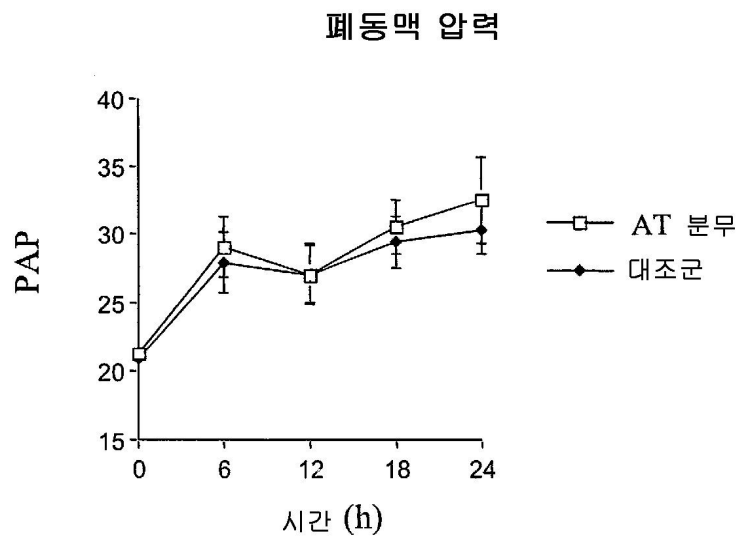
도면3



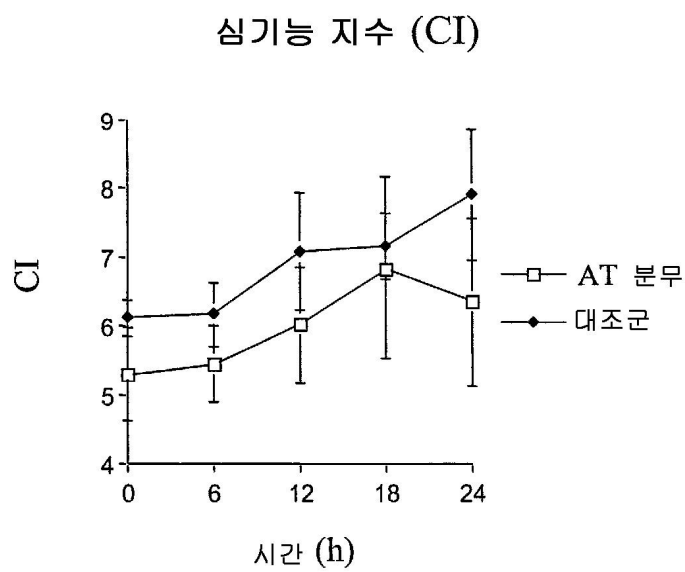
도면4



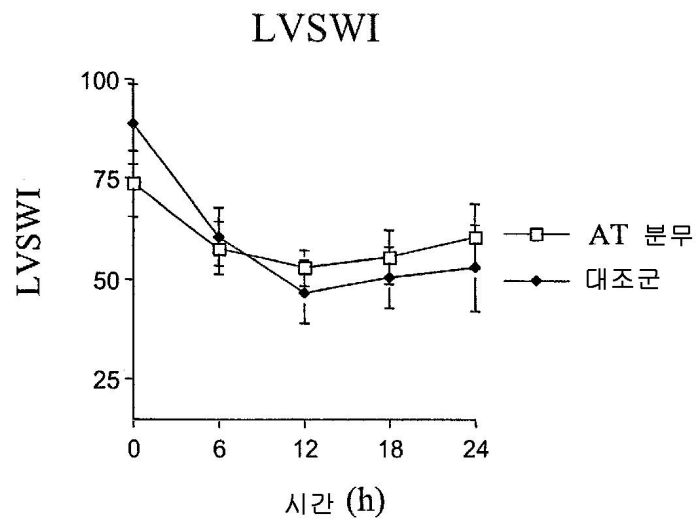
도면5



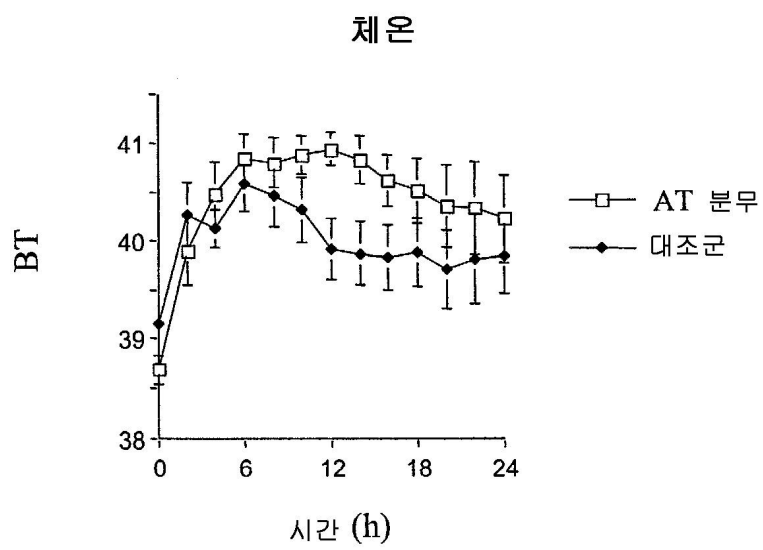
도면6



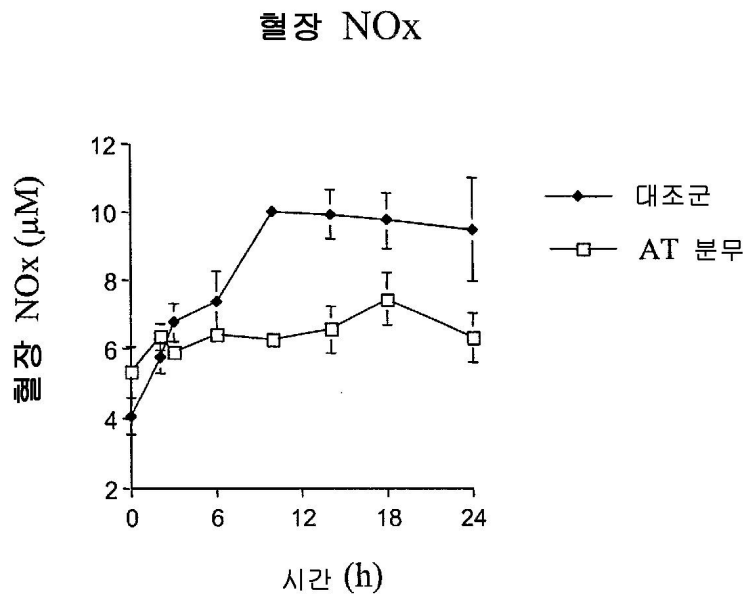
도면7



도면8



도면9



도면10

