(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/70

(45) 공고일자 2001년03월02일
(11) 등록번호 10-0284210
(24) 등록일자 2000년12월18일

(21) 출원번호	10-1993-0006958	(65) 공개번호	특0000-0000000
(22) 출원일자	1993년04월26일	(43) 공개일자	0000년00월00일
(30) 우선권주장	7/874,895 1992년04월28일 미국(US)		
	9217630.4 1992년08월19일 영국(GB)		

(73) 특허권자 아메리칸 홈 프로닥츠 코포레이션 이건 이. 버그
미국 뉴욕주 뉴욕시 써드 아베뉴 685
(72) 발명자 로버트 뎀스터 미첼
미합중국 펜실베니아 18901 도일스타운 레네이프 레인 26
스티븐 스퀴쉬
미합중국 뉴 져지 08619 해밀톤 벤틀리 애비뉴 103
(74) 대리인 이병호

심사관 : 이태영

(54) 과증식성 혈관 질환 치료용 배합 제제

요약

본 발명은 라파마이신과 헤파린의 배합물의 증식 억제유효량을 투여함으로써 포유동물에서의 과증식성 혈관 질환을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다.

명세서

[발명의 명칭]

과증식성 혈관 질환 치료용 배합 제제

[발명의 상세한 설명]

많은 사람들이 심장에 영양분을 공급하는 혈관의 부분적 폐쇄에 의해 야기된 심장 질환으로 고통받고 있다. 이러한 사람들의 경우 혈관이 더욱 심하게 폐쇄되면 종종 고혈압, 허혈성 손상, 발작 또는 심근경색중이 일어난다. 통상적으로 혈관 폐쇄는 동맥내막 평활근 세포 비후로부터 기인된 혈관 협착을 일으킨다. 동맥내막 평활근 세포 비후의 기초가 되는 원인은 혈관 평활근 손상 및 내피 장벽의 통합성의 파괴 및 기초가 되는 세포외 매트릭스의 파괴이다. 전체 질환 진행은 이 질환 진행의 병인 때문에 과증식성 혈관 질환으로 칭할 수 있다. 정상 상태하에서, 동맥 벽의 세포는 아마도 이의 분화된 세포외 매트릭스와의 접촉 결과로 엄격한 음성 조절하에 및 휴지의 비증식 상태에 있는 것으로 간주될 수 있다. 세포를 둘러싸고 있는 세포외 매트릭스의 노출 및 이의 통합성의 파괴를 유발하는 내피의 박리는 (1) 평활근 표현형이 휴지의 수축 상태로부터 이주하는 증식 형태로 변형되게 하고[참조:Manderson, J.A., Arterio 9:(3)(1989)],(2) 그 결과 변형된 평활근 세포가 중심층으로부터 병변하부 동맥내막 층으로 이동하게 하고[참조:Clowes, A.W., Circ. Res. 56: 139(1985)], (3) 이어서 동맥내막 평활근 층이 대량 증식하여 동맥의 관강이 폐쇄된다[참조:Clowes, A.W., J. Cardiovas. Pharm. 14(Suppl 6): S12(1989)]. 동맥내막 비후의 발병학을 연구한 결과 동맥 손상 후에, 혈소판, 내피세포, 대식세포 및 평활근 세포는 파라크린 및 오토크린 성장 인자(예를 들어, 혈소판 유도된 성장 인자, 표피 성장 인자, 인슐린-형 성장 인자 및 변형 성장 인자)및 평활근 세포 증식 및 이주을 유발하는 기타 사이토킨을 방출한다는 것이 알려졌다. T-세포 및 대식 세포는 또한 신동맥내막(neointima)으로 이동한다[참조:Haudenschild, C., Lab. Invest. 41:407(1979); Clowes, A., Circ. Res. 56: 139(1985); Clowes, A., J, Cardiovas. Pharm. 14(Suppl. 6): S12(1989); Manderson, J., Arterio. 9: 289(1989); Forrester, J., J. Am. Coll.. Cardiol. 17:758(1991)]. 이러한 현상의 케스케이드는 동맥 손상으로만 제한되는 것은 아니며 정맥 및 세동맥에서의 손상후에도 일어난다.

동맥내막 비후를 일으키는 혈관 손상은 생물학적으로 또는 기계적으로 유도되므로 광범위하게 범주화시킬 수 있다. 아테롬성 동맥경화증은 협착증으로 될 수 있는 생물학적으로 매개된 혈관 손상의 가장 보편적으로 일어나는 형태중 하나이다.

혈관 평활근의 이주 및 증식은 아테롬성동맥경화증의 발병학에서 중요한 역할을 한다. 아테롬성동맥경화증 병변에는 단핵세포/대식세포로부터 유도된 지질함유 “포말 세포” 및 평활근 세포의 거대한 집적이 포함된다. “포말 세포” 영역의 형성은 내피세포 통합성의 말단 및 기저판 파괴와 관련된다. 이러한 현상에 의해 개시된 재협착은 혈관 평활근 세포의 빠르고 선택적인 증식과 새로운 기저판(세포외 매트릭스) 형성의 증가에 의해 유발되어 궁극적으로는 동맥관로를 폐쇄시킨다[참조:Davies, P.F., Artherosclerosis Lab. Invest. 55:5(1986)].

최근까지, 이러한 증식은 일반적으로 새롭게 노출된 매트릭스 표면위에 침착된 혈소판으로부터 방출된 성장 인자로 인해 유발된다고 생각하여 왔다. 그러나, 최근의 자료는 이러한 현상이 평활근 세포 표현형 및

/또는 반응에 영향을 미치는 작용이 강한 세포외 매트릭스의 3개 이상의 성분 사이의 친밀한 상호작용의 결과로 일어남을 시사하고 있다. 이러한 성분에는 (1) 매트릭스 콜라겐 및 이의 아형, (2) 매트릭스 결합된 성장 인자, 예를 들어 섬유아세포 성장 인자(FGF) 및 변형 성장 인자-β(TGF-β) 및 (3) 매트릭스 결합된 프로테오글리칸, 주로 헤파란 설페이트 글리코사미노글리칸 쇄를 함유하는 프로테오글리칸이 포함된다.

동맥내막 비후를 일으키는 기계적 손상은 밸룬(balloon) 혈관형성술, 혈관 외과학, 이식 외과학 및 혈관 통합성을 파괴하는 기타 유사한 침입 과정에 따르는 결과이다. 사람 환자에게 밸룬 혈관형성술 후에 일어나는 동맥 재협착에 대한 모델로서 밸룬 카테테르 손상 후의 동맥내막 비후를 동물에서 연구하였다. 클로위스(Clowes), 펀즈(Ferns), 리디(Reidy) 등은 동맥을 팽창시키는 동맥내 카테테르를 사용하는 탈내피화(deendothelialization)는 중심 평활근의 가장 깊숙한 층을 손상시키고 가장 깊숙한 세포중 일부를 사멸시킬 수도 있다는 것을 밝혀냈다[참조:Schwartz, S.M., Human Pathology 18:240(1987): Fingerle, J., Arteriosclerosis 10:1082(1990)]. 손상 후에는 중심 평활근 세포가 증식하고, 이후에는 이들중 다수가 내부 탄성판내의 창을 통해 동맥 내막으로 이동하고 증식하여 신동맥내막 병변을 형성할 수 있다.

혈관 협착은 혈판조영법 또는 소노그래프적 영상 기술(sonographic imaging technique)[참조:Evans, R.G., JAMA 265:2382(1991)]을 사용하여 검출하고 평가할 수 있으며 종종 경피의 관강을 통한 관상 혈관형성술(밸룬 카테테르삽입법)로 처리한다. 그러나, 혈관형성술 실시 후 몇달 이내에, 상기한 바와 같은 혈관형성술 과정중의 기계적 혈관 손상에 대한 반응에 의해 유발된 협착의 결과로서 환자중 약 30 내지 40%에서 혈류량이 감소한다[참조: Pepine, C., Circulation 81: 1753(1990); Hardoff, R., J. Am. Coll. Cardiol. 15 1486(1990)].

헤파린은 배지내 및 생체내에서 모두 평활근 세포 성장을 억제한다는 것이 알려졌다[참조:Tiozzo, R., Arzneim. Forsch./Drug. Res. 39:15(1989); Clowes, A.W., Circ. Res. 58(6): 839(1986): Clowes, A.W., Circ. Res. 56:139(1985)]. 일찌기 1977년도에 클로위스 및 카르노브스키(Karnovsky)[참조: Clowes, A.W., Nature 265:625(1977)]는 근동맥내막 반점을 생성시키기 위해 경동맥을 손상시킨 동물에게 시판용 헤파린을 투여하면 근동백내막 비후의 정도가 극적으로 감소한다는 것을 밝혀냈다. 상기의 저자들은 손상된 동맥벽에 대한 헤파린의 효과는 평활근 세포의 성장을 억제하는 것이고 이러한 효과는 결코 헤파린의 항-응고 활성에 관련된 것이 아니라는 것을 밝혀냈다. 헤파린은 성장 인자 결합을 촉진하는 데 있어서의 이의 필수적 역할을 통해 혈관 손상 후의 혈관 치유의 필수적인 요소인 내피 성장을 촉진시키는 것으로 또한 알려졌다[참조:Bjornsson, M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8651(1991); Klagsburn, M., Cell 67:229(1991); Klein-Soyer, C., Arterio. 9:147(1989); Lindner, V.J. Clin. Invest 85:2004(1990): Ornitz, D.M., Molecular and Cellular Biology 12:240(1992); Saksela, O., J. Cell Biol. 107:743(1988); Thornton, S.C., Science 222: 623(1983)]. 드 브리스(De Vries)는 또한 헤파린을 사용한 임상적 연구에서 재협착을 방지하는데에 유효한 결과를 보고하였으나[참조:Eur. Heart J. 12(Suppl.):336(1991)], 레만(Lehmann)은 성공적인 관상 혈관형성술 후에 헤파린(1000단위/일, 피하 투여)을 임상적으로 사용하면 재협착의 가능성이 증가하고 연구 환자중 41%에서 비정상적인 출혈이 야기됨을 보고하였다[참조: JACC 17(2):181A(1991)].

스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스(Streptomyces hygroscopicus)에 의해 생성된 거대환의 트리엔 항생제인 라파마이신(미국 특허 제3,929,992호)은 알부민 알레르기성 챌린지에 대한 반응으로 액소성(IgE-형) 항체의 형성을 방지하고[참조:Martel, R., Can. J. Physiol. Pharm. 55:48(1977)], 뮤린의 T-세포 활성을 억제하고[참조: Staruch, M., FASEB 3:3411(1989)], 조직 부적합성 설치류에서 조직이식의 생존시간을 연장시키고[참조: Morris, R., Med. Sci Res. 17:877(1989)], 포유류에서의 이식 거부를 억제[참조:미합중국 특허 제5,100,899]하는 것으로 알려졌다. 라파마이신은 또한 유사분열성 및 종속영양성 인자에 대한 반응으로 시험관내에서 및 경동맥의 밸룬 카테테르 삽입법 후에 생체내에서 혈관 평활근 세포의 증식을 억제하는 것으로 알려졌다[참조:Morris R., J. Heart Lung Transplant. 11(pt 2): 1992)].

본 발명은 과증식성 혈관 질환의 예방 또는 치료가 요구되는 포유동물에게 증식방지 유효량의 라파마이신 및 헤파린을 동시에, 별개로 또는 연속적으로 투여함으로써 상기의 동물에서 과증식성 혈관 질환을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 투여는 하나 이상의 경로, 즉, 경구로, 비경구로, 혈관내로, 비내로, 기관지내로, 경피로, 직장으로 또는 라파마이신과 헤파린의 배합물을 사용하여 함침된 혈관 스텐트(vascular stunt)를 통해 행할 수 있다.

이와 같이, 라파마이신과 헤파린의 배합물은 포유동물에서, 특히 생물학적으로 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상 후에, 또는 포유동물이 혈관 손상과 같은 상태에 처하게 될 상태하에서 동맥내막 평활근 세포 비후, 협착 및 혈관 폐쇄를 예방하거나 치료하는 데에 유용하다. 생물학적 매개된 혈관 손상에는 자기면역 장해; 동종면역 관련 장해; 내독소 및 헤르페스 바이러스(예:사이토메갈로바이러스)를 포함하는 감염성 장해; 아테롬성동맥경화증과 같은 대사장해로 기인된 손상; 및 냉각법 및 조사로부터 유발된 혈관 손상이 포함되나 이로 제한되지는 않는다. 기계적으로 매개된 혈관 손상에는 카테테르 삽입법 또는 혈관 소파법, 예를 들어 경피의 관강을 통한 관상 혈관형성술; 혈관 외과술; 이식 외과술; 레이저 치료; 및 혈관 동맥내막 또는 내피의 통합성을 파괴하는 기타의 침입 과정에 의해 유발된 혈관손상이 포함되나 이로 제한되지는 않는다.

예방에는 민감한 포유동물에서의 과증식성 혈관 질환의 예방적 방지가 포함되고, 치료에는 민감한 포유동물에서 과증식성 혈관 질환의 진전을 막고 진행을 지연시킴이 포함된다.

투여는 또한 혼합된 투여 경로를 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 라파마이신은 경구로 투여할 수 있고, 헤파린은 비경구로 투여할 수 있다. 혈관 스텐트에 라파마이신 또는 헤파린을 함침시킬 수 있고, 배합물의 기타 성분을 경구로 또는 비경구로 투여할 수 있다. 혼합된 투여 양식의 기타의 변형은 본 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

과증식 혈관 질환에 대한 라파마이신과 헤파린의 배합 효과는 동맥내막 평활근 증식이 일어나고 이로 인해 재협착이 진행되고 있는 포유동물에서 관찰된 과증식성 효과를 평가하는 표준 약리학적 시험 방법으로 입증된다. 사용된 방법 및 수득된 결과를 하기에 기술한다.

경로 2 내지 10으로부터의 제1 래트 대동맥 평활근 세포 배양물을 배지 199(MI99; Gibco 320 1150AJ)와 10% 태아 소 혈청(FBS, Gibco 240 6000AG) 중에서 100mm 배양 접시(Falcon, 1029)에서 전면 배양 상태로 성장시킨다. 세포를 칼슘, 마그네숨 비함유 델베코(Delbecco) 인산염 완충 염수(-D-PBS; Gibco, 310-4190AJ)로 세척하고 5분 동안 트립신처리한다(Gibco 제조원, 610-5050AG). 세포를 배양접시로부터 고무 폴리세만(rubber policeman)을 사용하여 굵고 효소를 원심분리(10분 × 1000g)로 제거한다. 세포를 MI99와 10% FBS 함유 [^{3}H]-티미딘(0.5μCi/mL)에 8 내지 15,000 세포/mL로 재현탁시키고, 24(Falcon, 3047)또는 96(Costar 9102) 웰 플레이트(well plate)에 둔다(24 웰 플레이트에 1mL 및 96 웰 플레이트에 200μL). 약물을 각 웰에 가하고(24 웰 플레이트에 20μL 및 96 웰 플레이트에 4μL; 50배 희석)이 플레이트를 37℃; 5% CO_2에서 24시간 동안 항온처리한다. 이 플레이트를 얼음 위에 두고 빙냉 데벨코(DeBelco)인산염 완충 염수(D-PBS; Gibco 310-4040AJ)로 3회 세척한 후 빙냉 10% 트리클로로아세트산(TCA)에서 30분 동안 항온처리하여 산 가용성 단백질을 제거한다(세포 상층구조 및 DNA만을 남긴다). 이 플레이트를 TCA로 3회 세척한 후 흡인 건조시킨다. 96-웰 플레이트를 잡고 신틸레이션 바이알에 두고, 신틸레이션(10mL/바이알)시켜 계수한다. 24-웰 플레이트를 0.4N NaOH(250μL/웰)로 3 내지 4시간 동안 처리하여 세포를 용해시킨다. 이 용액을 0.4N HCl(250μL/바이알; NaOH를 중화시키기 위해)을 함유하는 신틸레이션 바이알에 옮기고 각 웰을 총 용적 1mL/바이알에 대해 물(250μL)로 2회 세정한다. 바이알을 신틸레이션(10mL/바이알)시키고 계수한다.

하기의 표는 래트 대동맥 평활근 세포 증식에 있어 라파마이신과 헤파린의 배합물에 대해 수득한 결과를 나타낸다.

[배양된 래트 대동맥 평활근 세포 증식에 대한 헤파린 및 라파마이신의 효과]

(대조군 ± 표준 편차의 %로 표시한 값)

라파마이신 (nM)	헤파린(μg/ml)						
	0	0.1	1.0	10	25	50	200
0	100±1.3	101.7±5.1	67.2±6.5	53.2±2.2	38.1±1.9	31.5±0.5	25.1±1.9
0.01	100.6±3.1	102.4±4.4	65.1±2.8	47.5±2.0	36.5±0.8	29.1±1.4	26.0±1.7
0.1	97.8±2.7	104.6±7.0	61.0±5.2	43.9±3.3	29.7±2.5	23.8±0.7	20.1±1.0
1.0	70.1±1.7	75.7±4.3	45.6±5.9	24.4±0.4	13.7±0.3	12.0±0.3	9.7±0.6
10.0	56.0±2.9	53.7±2.3	28.7±2.4	17.9±0.7	11.1±0.5	4.4±1.4	3.8±1.1
100.0	50.5±3.0	50.0±2.3	29.0±2.2	17.2±1.1	10.1±0.2	4.4±1.2	3.8±0.8

이 표준 시험 방법의 결과는 라파마이신과 헤파린의 배합 제제가 혈관 평활근 세포 증식을 방지하므로, 과증식성 혈관 질환을 예방하고 치료하는데 유용하다는 것을 나타낸다. 특히, 라파마이신과 헤파린의 배합 제제는 포유동물에서, 특히 생물학적으로 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상 후에, 또는 포유동물이 이러한 혈관 손상을 일으킬 상태하에서 동맥내막 평활근 세포 비후, 재협착 및 혈관 폐쇄를 예방하거나 치료하는데 유용하다.

이 결과는 또한 라파마이신 및 헤파린 각각이 별개로 혈관 평활근 세포 증식을 방지하는 데에 효율적이며 라파마이신과 헤파린의 배합이 각 제제의 부정적인면을 최소화시키면서 각 제제의 이로운 면을 취하는 배합 제제로서 단일요법에 비해 현저하게 이롭다는 것을 나타낸다. 라파마이신은 내피 세포 성장 뿐만 아니라 동맥내막 평활근 세포 증식 둘다 억제하는 비교적 비선택성인 강력한 증식억제제이다. 내피 재성장은 치료 중지후의 재협착의 발생을 방지하기 위해 필요하므로, 라파마이신의 비선택적인 증식억제 특성은 내피 치유를 위해 긴 치료 기간을 요할 것으로 예상된다. 반대로, 헤파린은 비교적 선택적인 증식억제 특성을 지닌다. 헤파린은 평활근 세포 성장을 방지하면서 내피 세포 성장을 촉진하고, 이로 인해 동맥내막 협소화를 억제하고 혈관 내피 치유를 촉진하는 것으로 알려졌다[참조:Bjornsson, M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 8651(1991); Klagsburn, M., Cell 67: 229(1991); Klein-Soyer, C., Arterio. 9: 147(1989); Lindner, V. J. Clin. Invest. 85: 2004(1990); Ornitz, D.M., Molecular and Cellular Biology 12:240(1992); Saksela, O., J.Cell Biol. 107:743(1988); Thornton, S.C., Science 222: 623(1983)]. 혈관 손상 후의 내피 층의 재형성시에, 동맥내막 평활근 증식은 억제되고, 이로 인해 재협착이 방지된다는 것이 알려졌다[참조: Reidy, M., Lab. invest. 59:36(1988); Chevru, A., Surg. Gynecol. Obstet. 171:443(1990); Fishman, J., Lab. Invest. 32:339(1975); Haudenschild, C., Lab. Invest. 41:407(1979)]. 그러므로, 헤파린 치료법은 동맥내막 평활근 세포 증식을 억제하면서 내피 치유를 촉진하는 유익한 치료학적 프로필을 제공한다. 그러나, 헤파린을 사용한 치료는 부작용이 없지는 않다. 증식 억제제로서 작용하는 것 이외에, 헤파린은 또한 강력한 항응고제이고, 출혈을 일으킬 수 있다[참조: Ellis, S., Am. Heart J. 117:777(1989)]. 헤파린에 대한 항체는 또한 만성적인 헤파린 투여시에 생성되어 혈소판에 결합하여 혈소판감소증을 일으킨다.

표 1에 나타난 바와 같이, 헤파린과 라파마이신을 배합하여 사용하면 동일한 효과를 나타내기 위한 각 제제의 투여량보다 투여량이 극적으로 감소한다. 예를 들어, 0.1nM 라파마이신과 10μg/mL 헤파린의 배합 투여량에서, 평활근 세포 증식의 발생은 76%(대조군을 24% 수준)만큼 억제되나, 이 정도의 억제율을 달성하기 위해서 헤파린 단독은 200μg/mL의 투여량이 필요하다. 100nM 라파마이신의 투여량으로는 상기한 정도로 평활근 세포 증식을 방지할 수 없다. 이러한 각각 제제의 더욱 낮은 투여량으로 유효한 결과를 얻음으로써 이러한 각각의 제제의 부정적인 면이 줄어들 수 있다. 이와 같이, 라파마이신과 헤파린을 배합하여 사용하면 사용되는 라파마이신의 투여량을 최소화시키고, 내피 세포 성장에 대한 증식 억제 효과는 내피에 대한 헤파린의 증식 효과에 의해 소멸된다고 예측된다. 또한, 헤파린의 더욱 낮은 투여량을 사용함

으로써, 헤파린과 관련된 투여량 의존적 부작용을 피할 수 있다.

이러한 발견을 기본으로 하여, 과증식성 혈관 장해를 예방하고 치료하기 위해 라파마이신을 헤파린과 배합하여 사용할 때의 기타의 잇점은 본 분야의 숙련가에게는 명백할 것이다.

과증식성 혈관 질환의 예방 또는 치료시에 라파마이신을 헤파린과 배합하여 사용할 경우, 라파마이신은 순수하게 또는 약제학적 담체와 함께 제형화되어 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여할 수 있다. 약제학적 담체는 고체 또는 액체일 수 있다.

고체 담체에는 풍미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활주제, 압착 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제로서 또한 작용할 수 있는 1개 이상의 물질이 포함될 수 있고; 이는 또한 봉입 물질일 수 있다. 산제에서, 담체는 미분된 고체이고 이는 미분된 활성 성분과 혼합된다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 압착 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 목적한 형태 및 크기로 압착된다. 산제 및 정제는 바람직하게는 활성 성분 99% 이하를 함유한다. 적합한 고체 담체에는, 예를 들어, 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토오즈, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리딘, 저 융점 왁스 및 이온 교환 수지가 포함된다.

액체 담체는 액제, 현탁제, 유제, 시럽제, 엘릭서제 및 압착 조성물을 제조할 때 사용된다. 활성 성분은 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들어, 물, 유기 용매, 이들의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 액체 담체는 기타 적합한 약제학적 첨가제, 예를 들어, 가용화제, 유화제, 완충액, 방부제, 감미제, 풍미제, 현탁제, 증점제, 염료, 점도조절제, 안정화제 또는 삼투압-조절제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여용으로 적합한 액체 담체의 예에는 물(부분적으로 상기한 바와 같은 첨가제, 예를 들어, 셀룰로오즈 유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈 용액을 함유하는), 알콜[일가 알콜 및 다가 알콜(예:글리콜)을 포함하여] 및 이의 유도체, 및 오일(예를 들어, 분획화된 코코넛 오일 및 낙화생유)이 포함된다. 비경구 투여용으로, 담체는 또한 오일상 에스테르, 예를 들어, 에틸 올리에이트 및 이소프로필미리스테이트일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여를 위한 멸균 액체 형태 조성물에 유용하다. 압착 조성물용 액체 담체는 수소화된 탄화수소 또는 기타 약제학적으로 허용되는 포사약일 수 있다.

멸균 액제 또는 현탁제인 액체 약제학적 조성물은 예를 들어, 근육내, 복강내 또는 피하 주사로 이용될 수 있다. 멸균 액제는 또한 정맥내 투여할 수 있다. 화합물은 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구 투여할 수 있다.

헤파린과 배합된 라파마이신은 통상의 좌제 형태로 직장 투여할 수 있다. 비내 또는 기관지내 흡입 또는 통기법에 의한 투여를 위해 본 발명의 화합물을 수성 또는 부분적으로 수성인 용액으로 제형화시킨 후, 이어서 이를 에어로졸 형태로 이용할 수 있다. 헤파린과 배합된 라파마이신은 또한 활성 화합물 및 활성 화합물에 대하여 불활성이고, 피부에 무독성이고 약제의 체계적 흡수를 위해 약제를 피부를 통해 혈류로 운반시킬 수 있는 담체를 함유하는 경피 패치를 사용함으로써 경피로 투여할 수 있다. 담체는, 예를 들어, 크림 및 연고, 페이스트, 겔 및 폐쇄 장치와 같은 다수의 형태를 취할 수 있다. 크림 및 연고는 점성 액체 또는 수중유 또는 유중수 유형의 반고체 유제일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에 분산된 흡수성 분말로 이루어진 페이스트가 또한 적합할 수 있다. 활성 성분을 담체와 함께 함유하거나 담체없이 함유하는 저장기 또는 활성 성분을 함유하는 매트릭스를 덮고 있는 반투과성 막과 같은 다양한 폐쇄 장치를 사용하여 활성 성분을 혈류로 방출시킬 수 있다. 기타의 폐쇄 장치는 문헌에 공지되어 있다.

헤파린과 배합된 라파마이신은 밸룬 카테테르 삽입중에, 혈관내로 또는 헤파린과 배합된 라파마이신이 함침된 혈관 스텐트를 통해 투여되어 손상 후에 즉시 국소 효과를 제공할 수 있다.

헤파린과 배합된 라파마이신은 활성 화합물 0.1 내지 5%, 바람직하게는 2%를 약제학적으로 허용되는 비히클과 함께 함유하는 제형에 의해 액제, 크림제 또는 로숀제로서 국소 투여할 수 있다.

투여량 요구도는 사용되는 특정 조성물, 투여 경로, 발현된 중상의 중증도 및 치료할 특정 대상에 따라 다양하다. 표준 약리학적 시험 방법에서 수득된 결과를 기본으로 하여, 제안된 라파마이신의 1일 투여량은 헤파린과 배합하여 투여할 경우 0.005 내지 50㎎/kg 및 바람직하게는 0.05 내지 10㎎/kg이 될 것이다. 비-항응고성 헤파린 및 항응고성 헤파린이 동등하게 유효하므로, 헤파린의 투여량은 ㎎/kg 기준으로, 바람직하게는 1 내지 100㎎/kg이어야 하며, 헤파린의 농도가 더 높은 배합에서는, 비-항응고성 형태가 출혈 부작용을 방지하기 위해 바람직하다는 것을 주의해야 한다.

치료는 일반적으로 화합물의 최적 투여량 미만의 적은 투여량을 사용하여 시작될 것이다. 이후에 이 상황하에서 최적 효과가 나타날 때까지 투여량을 증가시키고; 경구, 비경구, 혈관내, 비내, 기관지내, 경피 또는 직장 투여를 위한 정확한 투여량은 치료할 개개 대상에 대한 경험을 근거로 한 주치의의 도움으로 결정될 것이다. 일반적으로, 라파마이신과 헤파린과의 배합물은, 가장 바람직하게는 유해하거나 나쁜 부작용을 일으키지 않으면서 유효한 결과를 제공하는 농도로 투여하며, 단일 단위 용량으로서 투여하거나, 경우에 따라, 이 투여량을 하루에 걸쳐 적합한 횟수로 투여되는 편리한 소단위로 세분할 수 있다.

상기한 바에 따라, 본 발명은 라파마이신과 헤파린을 함유하는, 포유동물에서 과증식성 혈관 질환의 예방 또는 치료를 위한 동시, 별개 또는 연속 투여용 배합 제제를 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

라파마이신 및 헤파린을 함유하는, 과증식성 혈관 질환의 예방 또는 치료를 위한 동시, 별개 또는 연속 투여용 배합 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 과증식성 혈관 질환이 동맥내막 평활근 세포비후, 재협착(restenosis) 및 혈관 폐쇄로부터 선택되는 배합 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 라파마이신 및 헤파린이 별개 단위 투여형 또는 혼합 단위 투여 형인 배합 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 라파마이신이 0.005 내지 50mg/kg의 1일 투여량을 제공하기에 충분한 양인 배합 제제.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 헤파린이 1 내지 100mg/kg의 1일 투여량을 제공하기에 충분한 양인 배합 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 헤파린이 비-항응고제 형태인 배합 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 경피의, 관강을 통한 관상 혈관형성술시 동시 투여되는 배합 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 과증식성 혈관 질환이 재협착인 배합 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 경피의 관강을 통한 관상 혈관형성술을 받은 후에 투여되는 배합 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 생물학적으로 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상을 입는 동시에 투여되는 배합 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 생물학적으로 또는 기계적으로 매개된 혈관 손상을 입은 후에 투여되는 배합 제제.

청구항 12

제1항에 있어서, 라파마이신과 헤파린이 경구, 비경구, 혈관내, 비내, 기관지내, 경피 또는 직장내로부터 선택된 경로에 의해 각각 투여되거나, 이들이 함침된 혈관 스테드를 통해 둘다 투여되는 배합 제제.