



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0039201  
(43) 공개일자 2015년04월09일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 38/57</i> (2006.01) <i>A61K 31/7008</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/727</i> (2006.01) <i>A61K 38/55</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 39/00</i> (2006.01) <i>C07K 14/435</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 38/57</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/7008</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7002667</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년08월02일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년01월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/053365</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/022748<br/>         국제공개일자 2014년02월06일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         61/679,345 2012년08월03일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>         엘에프비 유에스에이, 인크.<br/>         미국, 메사추세츠 01702-9322, 프레이밍햄, 175<br/>         크로싱 블러바드</p> <p>(72) 발명자<br/>         프리엘링 조한<br/>         미국 01760 매사추세츠주 나티크 브레드포드 로드<br/>         42<br/>         로우리 사이먼<br/>         미국 12529 뉴욕주 힐스테일 크레리빌 로드 523</p> <p>(74) 대리인<br/>         김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **체외 막 산소공급에서의 안티트롬빈의 용도**

**(57) 요약**

한 양태에서, 본 개시 내용은 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는, 체외 막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation)을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 ATryn®이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/727** (2013.01)

**A61K 38/55** (2013.01)

**C07K 14/435** (2013.01)

**A61K 2039/545** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

체외 막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation)을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법으로서,

혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 위해 체외 막 산소공급을 받는 대상에게 치료 유효량의 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 안티트롬빈은 높은 만노오스 글리코실화 패턴을 갖는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 안티트롬빈은 높은 푸코오스 글리코실화 패턴을 갖는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 GalNac(*N*-아세틸갈락토사민)을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 형질전환으로 제조된 안티트롬빈인 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 안티트롬빈은 염소에서 형질전환으로 제조되는 것인 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 ATryn®인 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 6 단위/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 80 단위/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 295 단위/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 체외 막 산소공급의 시작시 혈액에 존재하는 안티트롬빈 활성 수준을 유지하기에 충분한 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 단회 용량으로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 안티트롬빈은 볼러스(bolus)에 이어 지속 주입에 의해 투여되는 것인 방법.

## 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 헤파린을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

이 출원은, 35 U.S.C. § 119 하에, 2012년 8월 3일에 출원된 미국 가출원 제61/679,345호를 우선권으로 주장하며, 그 전체 내용이 본원에 참고로 인용되어 있다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 개시 내용은 체외 막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005]

체외 막 산소공급(ECMO)은, 폐와 심장이 심장 기능과 호흡 기능을 수행할 수 없는 환자에게 심장 및 호흡 보조 산소를 환자에게 제공한다. ECMO는 혈류 및 항응혈의 세심한 관리를 필요로 한다. ECMO시 보다 나은 혈류의 조절, 응혈의 방지 및 항상된 지혈을 가능하게 하는 새로운 방법이 요망된다.

### 발명의 내용

[0006]

한 양태에서, 본 개시 내용은 체외 막 산소공급의 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법으로서, 혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 위해 체외 막 산소공급을 받는 대상에게 치료 유효량의 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 치료 유효량은 혈액 응고를 억제하고 출혈을 방지하기에 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 치료 유효량은 또한 소염 효과, 예컨대 전신적 염증 억제를 제공하기에 효과적이다.

[0007]

또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 높은 만노오스 글리코실화 패턴을 가진다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 높은 푸코오스 글리코실화 패턴을 가진다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 GalNac(*N*-아세틸갈락토사민)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 형질전환으로 제조된 안티트롬빈이다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 염소에서 형질전환으로 제조된다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 ATryn®이다.

[0008]

또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 6 단위/kg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 80 단위/kg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 295 단위/kg의 용량으로 투여된다.

[0009]

또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 체외 막 산소공급의 시작시 혈액에 존재하는 안티트롬빈 활성 수준(level 1)을 유지하기에 충분한 용량으로 투여된다.

[0010]

또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 단회 용량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 볼러스(bolus)에 이어 지속 주입에 의해 투여된다.

[0011]

또 다른 실시양태에서, 본 방법은 헤파린을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0012]

본 발명의 각각의 제한 항목은 본 발명의 다양한 실시양태를 포괄할 수 있다. 따라서, 임의의 한 요소 또는 요소들의 조합을 수반하는 본 발명의 각각의 제한 항목이 본 발명의 각 양태에 포함될 수 있음이 예상된다. 이 발명은, 하기의 내용에 설명되거나 도면에 도시된 요소들의 배열 및 구성의 상세 사항으로 그의 적용이 한정되지 않는다. 본 발명은, 다른 실시양태가 가능하고, 다양한 방식으로 실시 또는 수행될 수 있다. 또한, 본원에 사용된 어법 및 용어는 설명을 위한 것이며 한정하는 것으로서 여겨져서는 안 된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

한 양태에서, 본 개시 내용은, 혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 위해 체외 막 산소공급을 받는 대상에게 치료 유효량의 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 ATryn®이다.

- [0014] *체외 막 산소공급 (ECMO)*
- [0015] ECMO는 폐와 심장이 심장 기능과 호흡 기능을 수행할 수 없는 환자에게 심장 및 호흡 보조 산소를 환자에게 제공하는 기술이다. ECMO 기술에서, 삽입관이 환자의 혈관 내에 배치되고 환자의 혈액이 ECMO 기계를 통해 펌핑된다. ECMO 기계에서, 혈액은 혈액으로부터 이산화탄소를 제거하고 산소를 공급하는 막형 산소공급기를 거쳐 흐른다. 혈액은 정맥계로부터 취해져 정맥계로(veno-venous ECMO) 또는 동맥계로(veno-arterial ECMO) 반환될 수 있다.
- [0016] ECMO는 통상적으로, 폐 및 심장이 바이러스 감염(예: H1N1 및 hRSV) 및 트라우마(예: 익수(near drowning))를 비롯한 다양한 원인으로 기능이 정지한 환자에게서 사용된다. ECMO는 또한 미성숙한 호흡기관을 갖는 신생아에게서 사용될 수 있다.
- [0017] 임의 체외 기술에서와 같이, ECMO의 주요 과제는 감염을 방지하는 것 및 지혈을 유지하여 혈액 응고(응혈) 및 출혈을 방지하는 것이 필요하다는 점이다. 혈액 응고 및 출혈의 방지는 일반적으로 헤파린 및/또는 다른 항응혈제의 투여에 의해 수행된다. 혈액 응고는 다양한 시점에서 혈액 샘플을 채취하여 활성화 응고 시간(일반적으로 140 내지 200초여야 함), aPTT(활성화 부분 트롬보플라스틴 시간, activated partial thromboplastin time), 또는 항인자 Xa 수준을 측정함으로써 모니터링될 수 있다. 지혈을 평가하기 위해 혈액 샘플에서 측정될 수 있는 다른 매개변수들은 응혈 캐스케이드(coagulation cascade)에 대해 작용하는 효소의 활성도 및 수준이다(예: 문헌[Niebler et al., 2011, Artificial Organs 35: 1024-1028], 및 문헌[Agati et al., 2006, ASAIO Journal 52: 513-516] 참조).
- [0018] *안티트롬빈 및 ATryn®*
- [0019] 한 양태에서, 본 개시 내용은, 혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 위해 체외 막 산소공급을 받는 대상에게 치료 유효량의 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 높은 만노오스 글리코실화 패턴을 가진다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 높은 푸코오스 글리코실화 패턴을 가진다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 GalNac(*N*-아세틸갈락토사민)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 형질전환으로 제조된 안티트롬빈이다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 염소에서 형질전환으로 제조된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 ATryn®이다.
- [0020] 관례적으로, 용어 "안티트롬빈"은 안티트롬빈 I, 안티트롬빈 II, 안티트롬빈 III 및 안티트롬빈 IV를 포함하는, 밀접하게 연관된 단백질들 일족과 관련된다. 그러나, 안티트롬빈 III은 중요한 생리 기능과 연관된 안티트롬빈 일족의 유일한 일원이며, 최근 문헌은 흔히 안티트롬빈과 안티트롬빈 III이란 용어를 서로 대체 가능하게 사용한다. 본원에서 사용된 바와 같은 안티트롬빈은, 상이하게 명시되지 않은 한, 안티트롬빈 III을 지칭한다. 그러나, 안티트롬빈 III와 유사한 활성도를 갖는 안티트롬빈 III이 아닌 안티트롬빈 일족의 일원이 또한 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0021] 일반적으로, 안티트롬빈은 분자량이 약 58 kDA인 432 아미노산의 단백질이다. 그러나, 일부 비-인간 안티트롬빈은 길이가 433 아미노산이다. 안티트롬빈은 트롬빈 및 인자 Xa를 억제하는 세린 프로테아제 억제제이다. 안티트롬빈은 인간을 비롯한 포유동물의 혈청에서 자연적으로 발견된다. 건강한 개체로부터의 인간 혈청 중 안티트롬빈의 생리학적 수준은 약 14 ~ 20 mg/dL이다.
- [0022] 안티트롬빈은 4개의 글리코실화 자리: Asn96, Asn135, Asn155 및 Asn192를 포함하는 당단백이다. 안티트롬빈은 알파형(알파-안티트롬빈) 및 베타형(베타-안티트롬빈) 둘 다로 발생하며, 알파형이 가장 일반적이다. 안티트롬빈의 베타형은 안티트롬빈의 알파형과는 구별될 수 있는데, 이는 베타형이 Asn135에서 글리코실화되지 않기 때문이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 바와 같은 안티트롬빈은 안티트롬빈의 다수 알파형 및 안티트롬빈의 소수 베타형 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 바와 같은 안티트롬빈은 알파-안티트롬빈이다. 다른 실시양태에서, 안티트롬빈은 베타-안티트롬빈이다.
- [0023] 안티트롬빈은 포유동물 종들 사이에 단지 아미노산 서열의 약간의 차이를 두고 보존되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따른 대상의 치료에서 사용되는 안티트롬빈의 종은 대상과 동일한 종이다. 따라서, 예를 들어, 인간 안티트롬빈(그의 아미노산 서열에 따름)은 인간의 치료 방법에서 사용되는 한편, 소의 안티트롬빈(그의 아미노산 서열에 따름)은 소의 치료 방법에서 사용된다. 다른 실시양태에서, 대상의 치료에서 사용되는 안티트롬빈의 종은 대상과 같이 상이한 종으로부터 유래한 것이다.

- [0024] 아미노산 서열 외에 안티트롬빈의 글리코실화도 또한 종 특이적임이 또한 이해되어야 한다. 따라서, 예를 들어, 인간 혈장으로부터 단리된 인간 안티트롬빈(혈장 유래 인간 안티트롬빈)은 염소 혈장으로부터 단리된 염소 안티트롬빈과는 상이한 글리코실화 패턴을 가진다. 그러나, 후에 설명하는 바와 같이, 예를 들어 인간 안티트롬빈은 염소에서 제조되어, 염소 안티트롬빈의 글리코실화를 모방하는 글리코실화 패턴을 갖는 인간 안티트롬빈(인간 아미노산 서열을 갖는 안티트롬빈)을 제공할 수 있다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 높은 만노오스 글리코실화 패턴을 가진다. 본원에서 사용된 바와 같은 높은 만노오스 글리코실화 패턴을 갖는 안티트롬빈은, 글리코실화 측쇄 중 하나 이상이 올리고만노오스 또는 혼성형 올리고당을 포함하는 안티트롬빈(혈장 유래 인간 안티트롬빈에서 발견되는 주요 측쇄 구조인, 2분지 복합 올리고당을 포함하는 측쇄와는 대조됨)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 높은 푸코오스 글리코실화 패턴을 가진다. 본원에서 사용된 바와 같은 높은 푸코오스 글리코실화 패턴은 복합 올리고당을 갖는 대부분의 글리코실화 자리에 그의 근위 GlcNAc 상의 푸코오스를 갖는 안티트롬빈을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 GalNAc(*N*-아세틸갈락토사민)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 높은 만노오스 패턴, 높은 푸코오스 패턴을 가지며 GalNAc을 포함한다. 염소에서 형질전환으로 제조되는 인간 안티트롬빈(인간 아미노산 서열을 갖는 안티트롬빈)은 높은 만노오스 패턴, 높은 푸코오스 패턴을 가지며, GalNAc을 포함하는 반면, 혈장 유래 인간 안티트롬빈은 일반적으로 이러한 글리코실화 패턴들을 갖지 않음이 유지되어야 한다(예: 미국 특허 제5,843,705호, 미국 특허 제6,441,145호 및 미국 특허 제7,019,193호 참조).
- [0026] 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 다양한 방법을 통해 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 혈장으로부터 단리됨으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 재조합으로 제조된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 형질전환으로 제조된다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 형질전환으로 제조된다. 일부 실시양태에서, 형질전환으로 제조된 안티트롬빈은 (비-인간) 포유동물에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 형질전환으로 제조된 안티트롬빈은 유제류에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 형질전환으로 제조된 안티트롬빈은 염소에서 제조된다. 제1 종에서 제조된 안티트롬빈이 제2 종으로부터의 안티트롬빈일 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 예를 들어, 인간 안티트롬빈은 마우스 및 염소에서 형질전환으로 제조될 수 있다. 마찬가지로, 소 안티트롬빈도 또한 마우스 및 염소에서 형질전환으로 제조될 수 있다. 추가로, 안티트롬빈은 또한 기원의 종에서 형질전환으로 제조될 수 있다. 따라서, 염소 안티트롬빈은 염소에서 형질전환으로 제조될 수 있다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 형질전환으로 제조된다. 일부 실시양태에서, 형질전환으로 제조된 안티트롬빈은 혈장 유래 안티트롬빈과는 상이한 글리코실화 패턴을 가진다. 일반적으로, 안티트롬빈의 글리코실화 패턴은 안티트롬빈이 제조되는 동물의 종에 좌우된다. 따라서, 예를 들어, 마우스에서 형질전환으로 제조된 안티트롬빈은 염소에서 제조된 안티트롬빈과는 상이한 글리코실화 패턴을 가질 것으로 예상된다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 염소에서 형질전환으로 제조된 안티트롬빈의 글리코실화 패턴을 가진다.
- [0030] 형질전환으로 제조된 안티트롬빈의 글리코실화 패턴이 또한 단백질이 생성되는 형질전환 동물의 장기, 또는 신체 부분의 성질에 따라 좌우될 수 있음이 이해되어야 한다. 따라서, 젖샘에서 생성되는 안티트롬빈의 글리코실화 패턴은, 동일한 종에서 생성되는 경우라도, 혈중에서 생성되는 안티트롬빈과는 상이할 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 비-인간 포유동물의 젖샘에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 염소의 젖샘에서 제조된다.
- [0031] 염소에서 제조되는 안티트롬빈의 글리코실화 패턴을 갖는 안티트롬빈은 또한, 예를 들어 염소 이외의 종에서 안티트롬빈을 제조 또는 수득하고, 예를 들어 다운스트림 공정에서, 글리코실화 패턴을 수식시킴으로써 제공될 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 예를 들면, 글리코실화 안티트롬빈을 마우스에서 제조할 수 있고, 마우스에서 제조된 안티트롬빈의 글리코실화 패턴을 시험관내(in vitro) 수식에 의해 변화시켜 염소 안티트롬빈의 글리코실화 패턴을 생성할 수 있다. 예를 들어, 마우스에서 제조된 안티트롬빈은 글라이코실라아제 또는 전이 효소의 작용을 통해 변화될 수 있다. 또한, 글리코실화 패턴은 비효소적(즉, 합성적) 방법에 의해 수식될 수 있다.
- [0032] 염소에서 제조된 안티트롬빈의 글리코실화 패턴을 갖는 안티트롬빈은 또한, 세포(예컨대, 곤충 세포, 세균 세포)에서 안티트롬빈을 제조하고 다운스트림 공정에서 글리코실화 패턴이 추가 또는 수식됨으로써 제공될 수



있다. 대안적으로, 염소에서 제조된 안티트롬빈의 글리코실화 패턴을 갖는 안티트롬빈은, 염소 이외의 종의 혈장(또는 아마도 염소의 상이한 조직)으로부터 단리함으로써 제공될 수 있으며, 이후 글리코실화 패턴은 다운스트림 공정에서 수식될 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용되는 안티트롬빈은 ATryn®이다. ATryn®은 염소 젖샘에서 생성되는 형질전환 인간 알파 안티트롬빈이다(예: 미국 특허 제5,843,705호, 미국 특허 제6,441,145호 및 미국 특허 제7,019,193호 참조). ATryn®은 유전성 안티트롬빈 결핍 환자에서 수술 전후 및 분만 전후 혈전색전증의 예방에 대해 FDA에 의해 승인되어 있다. 유럽에서는, ATryn®은 선천성 안티트롬빈 결핍이 있는 수술 환자에게, 임상적으로 위급한 상황에서 심부 정맥 혈전증 및 혈전색전증의 예방을 위해 사용하도록 승인되어 있다.

[0034] 염소에서 제조된 (인간) 안티트롬빈 ATryn®의 글리코실화 패턴은 혈장 유래 인간 안티트롬빈의 글리코실화 패턴과 상이하다. 글리코실화 패턴이 상이하기 때문에, ATryn®은 혈장 유래 인간 안티트롬빈과 상이한 몇 가지 생리적 특성을 가진다. 예를 들어, ATryn®의 제거율(clearance rate)은 혈장 단리된 안티트롬빈의 제거율보다 높다(예: US 7,019,193 참조).

[0035] 대상

[0036] 한 양태에서, 본 개시 내용은, 혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 위해 체외 막 산소공급을 받는 대상에게 치료 유효량의 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같은 "대상"은 인간이거나, 또는 마우스, 래트, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 염소 또는 인간의 영장류를 포함하나 이로 한정되지 않는 기타 척추동물 포유류이다. 일부 실시양태에서, 대상은 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상은 어린이이다.

[0037] 헤파린 및 추가 치료법

[0038] 한 양태에서, 본 개시 내용은, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법으로서, 혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 위해 체외 막 산소공급을 받는 대상에게 치료 유효량의 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 헤파린과의 조합으로 투여된다. 헤파린은 안티트롬빈에 결합하여 안티트롬빈의 프로테아제 억제제 활성도를 증가시킨다. 안티트롬빈이 헤파린과의 조합으로 투여된 본 개시 내용의 실시양태에서, 안티트롬빈 및 헤파린 투여의 임의 조합 요법이 포괄된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 헤파린은 안티트롬빈과 동시에 투여(예: 동시에 주입)된다. 일부 실시양태에서, 헤파린은 안티트롬빈의 투여 이전에 또는 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈 및 헤파린은 부분 중첩 투여 요법(예: 일정 기간 동안 안티트롬빈만 투여하는 것에 이어 안티트롬빈 및 헤파린의 조합을 투여함)을 포함한다.

[0039] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 헤파린이 투여되지 않는다.

[0040] 일부 실시양태에서, 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법은, 추가 치료법과 커풀링된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료법은 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 감소시키기 위해 사용될 수 있는 치료법이다. 이러한 추가 치료법은 (안티트롬빈 또는 헤파린과 안티트롬빈 이외에도) 항응혈제의 투여를 포함한다. 항응혈제는 당업계에 공지되어 있고 쿠마딘, 와파린, 아세노쿠메랄(acenocoumeral), 펜프로쿰몬, 아트로멘틴, 브로디파코움, 페닌디온, 폰다파리눅스, 이드라파리눅스, 리마록사반, 아픽사반, 히루딘, 레피루딘, 비발리루드(bivalirud), 아가트로반, 다비가트란, 자이멜레가트란(ximelegatran), 바트록소빈 및 헨텐을 포함한다.

[0041] 일부 실시양태에서, 안티트롬빈(예: ATryn®)은 또한 ECMO시 기타 결핍을 보조하는 다른 혈액제제, 예컨대 전혈, 충전 적혈구, FFP(신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 함께 제공될 수 있다.

[0042] 치료 유효량

[0043] 한 양태에서, 본 개시 내용은, 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 체외 막 산소공급에서 혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 위한 치료 유효량으로 투여된다. 서로 대체 가능하게 사용되는 용어 "치료 유효량" 및 "유효량"은, 원하는 치료 효과(들), 예를 들어 혈액 응고 억제 및/또는 출혈 방지를 실현하기에 필요하거나 충분한 양을 의미한다. 본원에 제공된 교시 내용과 조합하여, 다양한 활성 화합물 및 가중 요인(weighting factor), 예컨대 효능, 상대적인 생물학적 이용 가능성, 대상의 체중, 유해한 부작용의 중증도 및 선호하는 투여 방식 중에서 선택함으로써, 실질적인 독성을 일으키기 않으면서도 특정 대상의 치료에 유효한, 효

과적인 예방 또는 치료 요법이 선택될 수 있다.

- [0044] 임의 특정 용도의 유효량은, 치료할 질병 또는 질환, 투여될 특정 치료제(들), 대상의 크기, 또는 질병이나 장애의 중증도와 같은 요인들에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 과도한 실험을 필요로 하지 않으면서 안티트롬빈의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다. 일반적으로는 최대 용량, 즉, 다소의 의학적 판단에 따른 가장 높은 안전 용량으로 사용되는 것이 바람직하다. 안티트롬빈의 적절한 전신내 수준을 달성하기 위해서 1일, 1주 또는 1개월마다 다회 투여가 고려될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전신내 수준은 ECMO시 안티트롬빈(예: 재조합 인간 안티트롬빈, ATryn® 등)의 볼러스에 이은 지속 주입에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 투여는 간헐적인 볼러스 단독에 의해 제공되는 안티트롬빈에 의한 것보다 큰 항응혈의 제어 및 정확성을 제공할 수 있다. 볼러스는 예를 들어 정맥 내로 또는 근육내, 척수강내, 또는 피하 주사에 의해 제공될 수 있다. 적절한 전신내 수준은, 예를 들어 환자의 안티트롬빈의 최고점 또는 지속 혈장 수준을 측정함으로써 구할 수 있다. 임의 투여 방법은 필요에 따라 안티트롬빈 수준 및/또는 활성도의 모니터링 및 용량 조절을 포함할 수 있다.
- [0045] 투여되는 안티트롬빈(예: ATryn®)의 용량은 일반적으로 mg/kg, 안티트롬빈 단위/kg, 또는 안티트롬빈 단위/일로 나타낸다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 1 단위/kg 이상, 2 단위/kg 이상, 5 단위/kg 이상, 10 단위/kg 이상, 20 단위/kg 이상, 30 단위/kg 이상, 40 단위/kg 이상, 50 단위/kg 이상, 100 단위/kg 이상, 150 단위/kg 이상, 200 단위/kg 이상, 250 단위/kg 이상, 300 단위/kg 이상, 350 단위/kg 이상, 400 단위/kg 이상, 450 단위/kg 이상, 500 단위/kg 이상, 600 단위/kg 이상, 700 단위/kg 이상, 800 단위/kg 이상, 900 단위/kg 이상, 또는 1000 단위/kg 이상의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 6 단위/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 80 단위/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 295 단위/kg의 용량으로 투여된다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 10 단위/일 이상, 50 단위/일 이상, 100 단위/일 이상, 200 단위/일 이상, 500 단위/일 이상, 1000 단위/일 이상, 1500 단위/일 이상, 2000 단위/일 이상, 2500 단위/일 이상, 3000 단위/일 이상, 3500 단위/일 이상, 4000 단위/일 이상, 4500 단위/일 이상, 5000 단위/일 이상, 5500 단위/일 이상, 6000 단위/일 이상, 7000 단위/일 이상, 8000 단위/일 이상, 9000 단위/일 이상, 10,000 단위/일 이상, 15,000 단위/일 이상, 또는 20,000 단위/일 이상의 용량으로 투여된다.
- [0047] 본원에 개시된 방법에서 투여되는 안티트롬빈(예: ATryn®)의 용량은 원하는 치료 목표에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 체외 막 산소공급의 시작시 혈액에 존재하는 안티트롬빈 활성 수준을 유지하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 체외 막 산소공급의 시작시 혈액에 존재하는 안티트롬빈 활성 수준을 초과하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 체외 막 산소공급의 시작시 혈액에 존재하는 안티트롬빈 활성도의 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 110% 이상, 120% 이상, 130% 이상, 140% 이상, 200% 이상, 300% 이상 또는 그 초과를 얻기에 충분한 용량으로 투여된다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 다회 투여로 투여된다. 투여량은, 투여 방식에 따라, 국소 또는 전신에서 원하는 안티트롬빈 수준을 달성하기 위해서 적절히 조절될 수 있다. 그러한 용량으로 대상에서 반응이 불충분한 경우에는, 보다 높은 용량(또는 상이하고, 보다 국소적인 전달 경로에 의한 보다 높은 유효 용량)이 대상 수용력이 허용하는 정도까지 이용될 수 있다. 화합물의 적절한 전신내 수준을 달성하기 위해 1일당 다회 투여를 고려할 수 있다.
- [0049] 투여
- [0050] 한 양태에서, 본 개시 내용은, 안티트롬빈을 투여하는 것을 포함하는, 체외 막 산소공급을 받는 대상에서 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 지속 주입을 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 단회 용량으로 투여된다.
- [0051] 안티트롬빈은, 약학적으로 허용 가능한 농도의 염, 완충제, 방부제, 상용성 담체, 보조제, 및 임의로 기타 치료 성분을 통상적으로 함유할 수 있는 약학 조성물로서 대상에게 투여되는 것이 일반적이다. 약학 조성물의 약학적 담체 및 다른 성분의 성질은 투여 방식에 좌우될 것이다.
- [0052] 본 개시 내용의 약학 조성물은, 본원에 기술된 치료 방법의 수행시에, 당업자에게 공지된 임의 수단 및 경로에 의해서 투여될 수 있다. 바람직한 투여 경로는 경구, 정맥내, 피하, 비경구, 종양내, 근육내, 비강내, 두개내, 설하, 기관내, 흡입, 안구, 질, 및 직장을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0053] 안티트롬빈은, 전신에 전달하는 것이 바람직한 경우, 주사, 예를 들어 볼러스 주사 또는 지속 주입에 의한 비경



구 투여용으로 제제화(formulated)될 수 있다. 주사용 제제는 방부제를 첨가한 단위 제형, 예를 들면 앰플 또는 다중 용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 비경구 투여용 약학 제제는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성의 주사 현탁액으로서 조제될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방유, 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 고농축 용액의 조제를 가능하게 하는, 적합한 안정화제 또는 화합물의 가용성을 증가시키는 작용제(agent)를 또한 함유할 수 있다.

[0054]

경구 투여를 위해, 안티트롬빈은, 그 화합물을 당업계에 주지된 약학적 허용 담체와 조합함으로써 용이하게 제제화될 수 있다. 이러한 담체는, 치료 대상의 경구 섭취를 위해 본 개시 내용의 화합물을 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액상, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제제화되게 할 수 있다. 경구용 약학 조제물은, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 필요할 경우, 정제 또는 당의정 코어를 얻기 위해 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 가공함으로써, 고체 부형제로서 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 충전제, 예컨대 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 조제물, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP) 등이다. 필요할 경우, 가교형 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨과 같은 붕해제를 첨가할 수 있다. 임의로, 경구 제제는 또한, 식염수 또는 버퍼, 예를 들어 내부 산성 상태를 중화시키기 위한 EDTA 중에 제제화될 수 있거나, 어떠한 담체도 없이 투여될 수 있다.

[0055]

경구 전달에 있어서, 방출 위치는 위, 소장(십이지장, 공장 또는 회장), 또는 대장일 수 있다. 당업자는, 위에서 용해되지 않으나 장내에서는 십이지장이나 다른 위치에서 물질을 방출할, 입수 가능한 제제를 가진다. 장용성 코팅으로서 사용되는 보다 일반적인 불활성 성분의 예는, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(CAT), 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), Eudragit L, Eudragit S, 및 Shellac이다. 이들 코팅은 혼합된 필름으로서 사용될 수 있다. 코팅, 또는 코팅의 혼합물은 또한, 위에 대한 보호를 의도하지 않은 정제에서도 사용될 수 있다. 이는 당 코팅, 또는 정제를 보다 삼키기 쉽도록 해주는 코팅을 포함할 수 있다. 캡슐은 건조한 치료용 분말의 전달을 위한 경피(예컨대, 젤라틴)로 이루어질 수 있고; 액체 형태를 위해서는, 연질의 젤라틴피가 사용될 수 있다. 사세의 외피 재료는 고점도 전분 또는 다른 식용 종이일 수 있다. 알약, 로젠지, 주형정 또는 습제 정제를 위해서는, 습식 매싱 기법(moist massing technique)이 이용될 수 있다.

[0056]

안티트롬빈은 과립 또는 펠렛의 형태인 미세 다중 입자로서 제제에 포함될 수 있다. 캡슐 투여를 위한 물질의 제제는 또한 분말, 경미하게 압축된 플러그, 또는 심지어 정제의 형태일 수 있다. 약학 조성물은 압축에 의해 조제될 수 있다. 약학 조성물은 불활성 물질을 사용하여 희석되거나 그의 부피가 증가될 수 있다. 이러한 희석제는 탄수화물, 특히 만니톨, α-락토오스, 무수 락토오스, 셀룰로오스, 수크로오스, 변형 덱스트란 및 전분을 포함할 수 있다. 특정한 무기 염은 또한 삼인산칼슘, 탄산마그네슘 및 염화나트륨을 포함하는 충전제로서 사용될 수 있다. 일부 시판 희석제로는 Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress 및 Avicell이 있다.

[0057]

붕괴제는 약학 조성물의 제제, 예컨대 고체 제제에 포함될 수 있다. 붕괴제로서 사용되는 물질은, 전분을 주성분으로 하는 시판 붕괴제인 Explotab를 비롯한 전분을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 나트륨 전분 글리콜레이트, Amberlite, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 울트라밀로펙틴, 알긴산나트륨, 젤라틴, 오렌지 겔질, 산성 카르복시메틸 셀룰로오스, 천연 해면 및 벤토나이트가 또한 사용될 수 있다. 결합제는 치료제를 함께 구속시켜 경질의 정제를 형성하는 데에 사용될 수 있으며, 천연물, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 전분 및 젤라틴 유래의 물질을 포함할 수 있다. 제제화 공정시의 점착을 방지하기 위해 감마제가 치료 제제에 포함될 수 있다. 윤활제는 치료제와 다이(die) 벽 사이의 층으로서 이용될 수 있으며, 이들은 스테아르산과 이의 마그네슘 및 칼슘 염, 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 액체 파라핀, 식물 오일 및 왁스를 포함할 수 있으나 이들로 한정되는 것은 아니다. 제제화시 약물의 유동성을 향상시킬 수 있고, 압축시 재배열을 보조하는 활제가 첨가될 수 있다. 활제는 전분, 탈크, 소성 실리카 및 함수 실리코알루미네이트를 포함할 수 있다.

[0058]

흡입에 의한 투여를 위해, 안티트롬빈은, 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 이용하여, 압축팩 또는 분무기로부

터의 에어로졸 스프레이 제공의 형태로 편리하게 전달될 수 있다.

- [0059] 또한 본원에서는 안티트롬빈의 폐 전달도 고려된다. 안티트롬빈은 국소 전달 또는 전신 전달을 위해 포유동물의 폐에 전달될 수 있다. 흡입형 분자의 다른 보고는 문헌[Adjei et al., 1990, Pharmaceutical Research, 7:565-569; Adjei et al., 1990, International Journal of Pharmaceutics, 63:135-144(아세트산류프롤라이드); Braquet et al., 1989, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 13(suppl. 5):143-146(엔도텔린-1); Hubbard et al., 1989, Annals of Internal Medicine, Vol. III, pp. 206-212(a1-항트립신); Smith et al., 1989, J. Clin. Invest. 84:1145-1146(a-1-프로테이나아제); Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (재조합 인간 성장 호르몬); Debs et al., 1988, J. Immunol. 140:3482-3488(인터페론-g 및 중양 피사 인자 알파) 및 Platz et al., 미국 특허 제5,284,656호(과립구 집락 자극 인자)]를 포함한다. 전신 효과를 위한 약물의 폐 전달을 위한 방법 및 조성물은, Wong 등의, 1995년 9월 19일 등록된 미국 특허 제5,451,569호에 기술되어 있다.
- [0060] 안티트롬빈을 포함하는 약학 조성물의 비강 전달이 또한 고려된다. 비강 전달은, 폐에 생성물이 침착될 필요 없이, 코에 조성물을 투여한 직후, 혈류에 약학 조성물이 흐르게 한다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 국소적으로 투여된다. 국소 투여법은 당업계에 공지되어 있으며, 목표 지점 또는 목표 장기에 따라 좌우될 것이다. 국소 투여 경로는, 점안(결막 상), 점이(ear drop), 비강내 경로, 및 질에 의해, 흡입, 직장내 의해(예: 관장제 또는 좌약에 의해), 표준 국부 투여법, 예컨대 에피큐타네우스(epicutaneous)(피부 상에 적용)을 이용하는 것을 포함한다.
- [0062] 안티트롬빈은 또한, 예를 들어 통상적인 좌약 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는, 좌약 또는 정제 관장제와 같은 직장 또는 질 조성물로 제제화될 수도 있다. 전술한 제제 이외에, 화합물은 또한 데포제로서 제제화될 수 있다. 이러한 지효성 제제는 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예컨대, 허용 가능한 오일 중 에멀션으로) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 동족체, 예를 들어 난용성 염으로 제제화될 수 있다.
- [0063] 약학 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 동족체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 고분자를 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0064] 적합한 액체 또는 고체 약학 조제 형태는, 예를 들어, 흡입용 수용액 또는 식염수 용액, 마이크로캡슐화된 것, 달팽이 껍질화된 것(encochleated), 미세 금 입자 상에 코팅된 것, 리포솜에 함유된 것, 분무되는 것, 에어로졸, 피부 내로의 주입을 위한 펠릿, 또는 피부 내로 스캐칭하는 날카로운 물체 상에 건조된 것이다. 약학 조성물은 또한 활성 화합물이 지연 방출되는, 과립, 분말, 정제, 코팅된 정제, (마이크로)캡슐, 좌약, 시럽, 에멀션, 현탁액, 크림, 점적약 또는 조제물을 포함하며, 이의 조제시 전술한 바와 같이 부형제 및 첨가제 및/또는 하나 이상의 보조제, 예컨대 붕괴제, 결합제, 코팅제, 팽창제, 운환제, 향미제, 감미료 또는 가용화제가 통상적으로 사용된다. 약학 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용하기에 적합하다. 약물 전달 방법의 간단한 설명에 대해서는, 본원에 참고로 인용된 문헌[Langer, 1990, Science 249, 1527-1533]을 참조할 수 있다.
- [0065] 본원에 기술된 작용제 및 조성물은 그 자체로서(순수) 또는 약학적 허용 염의 형태로 투여될 수 있다. 약제에서 사용될 경우, 그 염은 약학적으로 허용 가능해야 하나, 비-약학적 허용 염도 편리하게 이용하여 그의 약학적 허용 염을 조제할 수 있다. 그러한 염은 하기의 산: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, p-톨루엔 술폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄 술폰산, 포름산, 말론산, 숙신산, 나프탈렌-2-술폰산, 및 벤젠 술폰산으로부터 조제되는 것들을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 이러한 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 염, 예컨대 카르복실산 그룹의 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염으로서 조제될 수 있다.
- [0066] 본 개시 내용의 약학 조성물은 약학적 허용 담체에 포함된 유효량의 안티트롬빈을 함유한다. 용어 '약학적 허용 담체'는 인간 또는 다른 척추동물에게 투여하기에 적합한, 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 용어 '담체'는, 적용을 용이하게 하기 위해 활성 성분과 배합되는, 유기 또는 무기 성분, 천연 또는 합성 성분을 나타낸다. 약학 조성물의 성분은 또한 원하는 약학적 효능을 실질적으로 저해하는 상호 작용이 없는 방식으로 본 개시 내용의 조성물과, 그리고 서로 혼합될 수 있다.
- [0067] 비-생분해성 및 생분해성 고분자 물질 둘 모두가, 본 개시 내용의 조성물을 전달하기 위한 입자의 제조에서 사용될 수 있다. 이러한 고분자는 천연 또는 합성 고분자일 수 있다. 고분자는 방출이 요구되는 시간에 근거하여 선택된다. 특별히 주목받는 생체 부착성 고분자는 그 교시 내용이 본원에 인용되어 있는 문헌[Sawhney et al., 1993, Macromolecules 26, 581-587]에 의해 기술된 생체 분해 가능한 히드로겔을 포함한다. 이들은 폴리히알루

론산, 카세인, 젤라틴, 글루틴, 폴리안하이드라이드, 폴리아크릴산, 알긴산염, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함한다.

[0068] 안티트롬빈은 제어 방출 시스템에 함유될 수 있다. 용어 "제어 방출"은, 본원에 기술된 임의의 작용제 및 조성물을 함유하는 제제로서, 그 제제로부터 방출되는 본원에 기술된 작용제 및 조성물의 방식 및 프로필이 조절되는 것인 제제를 지칭하려는 것이다. 이는 비-즉시 방출 제제뿐만 아니라 즉시 방출 제제를 지칭하며, 비-즉시 방출 제제는 지속 방출 및 지연 방출 제제를 포함하나 이들로 한정되는 것은 아니다. 용어 "지속 방출"(또한 "장기 방출"로 지칭됨)은 장기간에 걸쳐 화합물의 점진적 방출을 제공하여, 바람직하게는, 반드시 그런 것은 아니지만, 장기간에 걸쳐 약물의 실질적으로 일정한 혈액 수준을 유도하는 조제법을 지칭하는 이의 통상적인 의미로 사용된다. 용어 "지연 방출"은 그의 통상적인 의미로서 사용되어 제제의 투여와 그로부터의 화합물의 방출 사이에 시간 지연이 있는 조제법을 지칭한다. "지연 방출"은 장기간에 걸친 화합물의 점진적 방출을 수반하거나 하지 않을 수 있으며, 따라서 "지속 방출"일 수도, 아닐 수도 있다. 장기 지속 방출 주입물의 사용은 만성 질환의 치료에 특히 적합할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 "장기" 방출은, 치료 수준의 활성 성분을 7일 이상, 바람직하게는 30~60일간 전달하도록 주입물이 구성 및 조성되는 것을 의미한다. 장기 지속 방출 주입물은 당업자에게 주지되어 있으며, 전술한 방출 시스템의 일부를 포함한다.

[0069] **키트**

[0070] 한 양태에서, 본 개시 내용은 안티트롬빈(예: ATryn®)을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 안티트롬빈은 살균 용기(들)에 있거나, 또는 키트는 살균 용기(들)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 약학적 담체 및 키트 성분의 투여를 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 약학 조제 바이알, 약학 조제 회석제 바이알, 및 안티트롬빈을 포함한다. 회석제 바이알은, 본 개시 내용의 조성물의 농축 용액 또는 동결건조 분말일 수 있는 것을 회석하기 위한 생리 식염수와 같은 회석제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 설명서는 특정량의 회석제를 특정량의 농축된 약학 조성물과 혼합함으로써 주사 또는 주입용 최종 제제를 조제하는 설명을 포함한다. 일부 실시양태에서, 설명서는 주사기 또는 다른 투여 장치에서 사용하기 위한 설명을 포함한다. 일부 실시양태에서, 설명서는 유효량의 본 개시 내용의 조성물로 환자를 치료하는 설명을 포함한다. 또한, 조제물을 함유하거나 함유하지 않는, 키트 내에 포함된 용기(용기는 병, 격막이 있는 바이알, 격막이 있는 앰플, 주입 백 등임)가, 조제물이 가압멸균 또는 살균된 경우에 색상을 변화시키는 통상적인 표식과 같은 표시물을 함유할 수 있음이 이해될 것이다.

[0071] 본 발명은 하기의 실시예들에 의해 추가로 예시되나, 이는 어떤 방식으로든 추가로 한정하는 것으로 이해되어서는 안된다. 이 출원 전체에서 인용된 모든 참고 자료(참조 문헌, 등록된 특허, 공개된 특허 출원, 및 공동 계류 중인 특허 출원을 포함함)의 전체 내용은, 특히 상기 언급한 교시 내용에 대해, 이로써 참조로 명확하게 인용되어 있다. 그러나, 임의의 참고 자료의 인용은, 그 참고 자료가 선행 기술이라고 인정하려는 의도는 아니다.

[0072] **실시예**

[0073] *실시예 1: 체외 막 산소공급시 ATryn® 투여*

[0074] ECMO시 환자에게 ATryn®를 투여하여 항응혈을 관리하고 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하였다. 헤파린은 원하는 활성화 응고 시간(일반적으로 140-200 초)을 유지하기에 충분한 용량으로 투여하였다. ECMO 개시 후 24시간 내에 ATryn®를 볼러스 용량으로 투여하였다. 투여된 ATryn®의 용량은 2-300 단위/kg의 범위였다.

[0075] 혈액 중 안티트롬빈 활성 수준을 측정하여 ATryn®의 효과를 평가하였다(문헌[Niebler et al., 2011, Artificial Organs 35: 1024-1028] 참조).

[0076] *실시예 2: 소아 집단에서 체외 막 산소공급시 ATryn® 투여*

[0077] ECMO시 소아 환자에게 ATryn®를 투여하여 항응혈을 관리하고 혈액 응고를 억제하고/하거나 출혈을 방지하였다. ECMO의 개시 시점에 ATryn®의 지속 투여를 시작하였다. 혈액 중 안티트롬빈 활성 수준을 체크하고 ATryn®의 양을 (초기 수준에 비해) 100% 이상의 안티트롬빈 활성도를 유지하기에 충분한 용량으로 투여하였다. 헤파린은 150초 이상의 원하는 활성화 응고 시간을 유지하기에 충분한 용량으로 투여하였다(문헌[Agati et al., 2006, ASAIO Journal 52: 513-516] 참조).

[0078]

균등 범위

[0079]

상기 기재된 구체적인 내용은, 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 하기에 충분한 것으로 여겨진다. 상기 실시예들은 본 발명의 특정한 양태 및 실시양태를 예시하려는 것이므로, 본 발명이 제공된 실시예들에 의한 범위로 한정되는 것은 아니다. 다른 기능적으로 상당하는 실시양태는 본 발명의 범위에 속한다. 본원에 제시되고 기술된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형은, 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이며 첨부된 특허청구 범위에 속할 것이다. 본 발명의 효과 및 목적을, 본 발명의 각 실시양태가 필수적으로 포괄하는 것은 아니다.