



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월22일

(11) 등록번호 10-1800570

(24) 등록일자 2017년11월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/39 (2006.01) **A61K 38/16** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/39 (2013.01)
A61K 38/16 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7022920(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년04월28일
심사청구일자 2016년09월21일
- (85) 번역문제출일자 2016년08월22일
(65) 공개번호 10-2016-0103174
(43) 공개일자 2016년08월31일
(62) 원출원 특허 10-2009-7024897
원출원일자(국제) 2008년04월28일
심사청구일자 2013년04월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/061785
(87) 국제공개번호 WO 2008/134644
국제공개일자 2008년11월06일
- (30) 우선권주장
11/742,350 2007년04월30일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020060113709 A*
KR1020060121836 A*
Gene Ther. 13(3):225-34 (2006.02.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아알바인두폰트드라이브2525
- (72) 발명자
휴즈, 패트릭, 엠.
미합중국 캘리포니아 92656, 알리소 비에조, 서머
셋 드라이브 2
드브리스, 제럴드, 더블유.
미합중국 캘리포니아 92673, 샌 클레멘트, 아드리
안 비아 42
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 유성전

(54) 발명의 명칭 **안질환을 처리하기 위한 고점성 거대분자 조성물**

(57) 요약

사람 눈의 유리체에 주사하기에 적합한 항-신생혈관 조성물, 및 이러한 조성물의 사용방법이 제공된다. 이러한 조성물은 치료학적으로 효과적인 양으로 존재하는 MAAC 용액 또는 입자, 점도-유도 성분, 및 수성 캐리어 성분을 포함한다. 이 조성물은 약 25℃에서의 점도가 0.1/초의 전단 속도에서 적어도 약 10 cps 또는 약 100 cps이다. 바람직한 실시형태에서, 25℃에서의 점도는 약 80,000 cps 내지 약 300,000 cps의 범위이다.

대표도 - 도1

기대 효과 (Expected Results)

A-1: 100% (100%)
A-2: 100% (100%)
A-3: 100% (100%)
A-4: 100% (100%)
A-5: 100% (100%)
A-6: 100% (100%)
A-7: 100% (100%)
A-8: 100% (100%)
A-9: 100% (100%)
A-10: 100% (100%)
A-11: 100% (100%)
A-12: 100% (100%)
A-13: 100% (100%)
A-14: 100% (100%)
A-15: 100% (100%)
A-16: 100% (100%)
A-17: 100% (100%)
A-18: 100% (100%)
A-19: 100% (100%)
A-20: 100% (100%)
A-21: 100% (100%)
A-22: 100% (100%)
A-23: 100% (100%)
A-24: 100% (100%)
A-25: 100% (100%)
A-26: 100% (100%)
A-27: 100% (100%)
A-28: 100% (100%)
A-29: 100% (100%)
A-30: 100% (100%)
A-31: 100% (100%)
A-32: 100% (100%)
A-33: 100% (100%)
A-34: 100% (100%)
A-35: 100% (100%)
A-36: 100% (100%)
A-37: 100% (100%)
A-38: 100% (100%)
A-39: 100% (100%)
A-40: 100% (100%)
A-41: 100% (100%)
A-42: 100% (100%)
A-43: 100% (100%)
A-44: 100% (100%)
A-45: 100% (100%)
A-46: 100% (100%)
A-47: 100% (100%)
A-48: 100% (100%)
A-49: 100% (100%)
A-50: 100% (100%)
A-51: 100% (100%)
A-52: 100% (100%)
A-53: 100% (100%)
A-54: 100% (100%)
A-55: 100% (100%)
A-56: 100% (100%)
A-57: 100% (100%)
A-58: 100% (100%)
A-59: 100% (100%)
A-60: 100% (100%)
A-61: 100% (100%)
A-62: 100% (100%)
A-63: 100% (100%)
A-64: 100% (100%)
A-65: 100% (100%)
A-66: 100% (100%)
A-67: 100% (100%)
A-68: 100% (100%)
A-69: 100% (100%)
A-70: 100% (100%)
A-71: 100% (100%)
A-72: 100% (100%)
A-73: 100% (100%)
A-74: 100% (100%)
A-75: 100% (100%)
A-76: 100% (100%)
A-77: 100% (100%)
A-78: 100% (100%)
A-79: 100% (100%)
A-80: 100% (100%)
A-81: 100% (100%)
A-82: 100% (100%)
A-83: 100% (100%)
A-84: 100% (100%)
A-85: 100% (100%)
A-86: 100% (100%)
A-87: 100% (100%)
A-88: 100% (100%)
A-89: 100% (100%)
A-90: 100% (100%)
A-91: 100% (100%)
A-92: 100% (100%)
A-93: 100% (100%)
A-94: 100% (100%)
A-95: 100% (100%)
A-96: 100% (100%)
A-97: 100% (100%)
A-98: 100% (100%)
A-99: 100% (100%)
A-100: 100% (100%)

(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

(72) 발명자

라이온스, 로버트, 티.

미합중국 캘리포니아 92653, 라구나 힐스, 우드블러프 로드 27164

트로그덴, 존, 티.

미합중국 캘리포니아 92807, 애너하임, 사우스 골든 스카이 레인 511

윌킵, 스코트, 엠.

미합중국 캘리포니아 92653, 라구나 힐스, 로스트 트레일 드라이브 27591

명세서

청구범위

청구항 1

혈관 내피 성장 인자 수용체-1(VEGFR-1)에 대한 친화성을 갖는 변형된 짧은 간섭 RNA(siRNA), 페갑타닙(pegaptanib), 라니비주맵(ranibozumab) 및 베바시주맵(bevacizumab)으로부터 선택된 치료학적으로 효과적인 양의 거대분자 항-신생혈관형성 성분(MAAC)을 포함하고 평균 분자량이 130만 내지 2백만 달톤인 히알루론산인 점도 유도 성분을 또한 포함하는 조성물을 함유하는, 미리-충전된 시린지이며,

상기 조성물은 25℃ 전단 속도 0.1/초에서 70,000 mPa·s (cps) 이상의 점도를 갖는 것인, 미리-충전된 시린지.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물이 용액의 형태인 미리-충전된 시린지.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물이 젤의 형태인 미리-충전된 시린지.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물이 현탁액의 형태인 미리-충전된 시린지.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항-신생혈관형성 성분(MAAC)이 Cand5를 포함하는 것인, 미리-충전된 시린지.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항-신생혈관형성 성분(MAAC)이 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, 및 SEQ ID NO:10으로 이루어진 군으로부터 선택된 RNA 서열에 적어도 80% 상동성, 또는 적어도 90% 상동성, 또는 적어도 95% 상동성을 갖는 RNA 서열을 갖는 RNA를 적어도 하나 이상 포함하는 것인, 미리-충전된 시린지.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 점도 유도 성분이 25℃ 전단 속도 0.1/초에서 적어도 200,000 mPa·s (cps), 또는 25℃ 전단 속도 0.1/초에서 적어도 250,000 mPa·s (cps), 또는 25℃ 전단 속도 0.1/초에서 적어도 300,000 mPa·s (cps)의 점도를 갖는 것인, 미리-충전된 시린지.

청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 조성물이 안질환을 치료하는 방법에 사용되는 것인, 미리-충전된 시린지.

청구항 13

제12항에 있어서, 안질환의 치료가 상기 조성물을 27-게이지 니들을 통해서, 또는 30-게이지 니들을 통해서 후안부로 배치하여 눈의 안쪽에 투여하는 것을 포함하는, 미리-충전된 시린지.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 안질환이 후안부 질환인 미리-충전된 시린지.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 안질환이 비-삼출성 노인성 황반 변성, 삼출성 노인성 황반변성을 포함하는 황반 변성, 맥락막 혈관신생(choroidal neovascularization), 망막증, 당뇨병성 망막증, 급성 및 만성 황반성 신경망막병증(acute Macular Neuroretinopathy), 중심성 장액성 맥락망막병증(central serous chorioretinopathy), 황반 부종, 급성 다발성 판상색소 상피증(acute multifocal placoid epitheliopathy), 베체트 병, 버드샷 망막맥락막증(birdshot retinochoroidopathy), 후공막염(posterior scleritis), 사행성 맥락막염(serpiginous choroiditis), 망막하 섬유화(subretinal fibrosis), 포도막염 증후군(uveitis syndrome), 보그트-코야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome), 망막동맥폐색병(retinal arterial occlusive disease), 중심성 망막 정맥 폐색(central retinal vein occlusion), 파종성 혈관내응고증(disseminated intravascular coagulopathy), 분지성 망막 정맥 폐색(branch retinal vein occlusion), 고혈압성 안저변화(hypertensive fundus changes), 안허혈 증후군(ocular ischemic syndrome), 망막 동맥 미세혈관류(retinal arterial microaneurysms), 코우츠 병(Coat's disease), 중심오목부근 모세혈관확장증(parafoveal telangiectasis), 반측 망막정맥폐색(hemi-retinal vein occlusion), 유두정맥염(papillophlebitis), 중심성 망막 동맥 폐색(central retinal artery occlusion), 분지성 망막 동맥 폐색(branch retinal artery occlusion), 경동맥 질환(CAD), 언가지모양혈관염(frosted branch angitis), 겸상세포 망막증(sickle cell retinopathy), 혈관무늬 망막증(angioid streaks), 가족성 삼출 유리체망막증(familial exudative vitreoretinopathy), 일스 병(Eales disease), 증식성 유리체 망막증, 증식성 당뇨병성 망막증, 종양과 관련된 망막 질환, 망막 색소 상피(RPE)의 선천성 비후(congenital hypertrophy), 후부 포도막 흑색종(posterior uveal melanoma), 맥락막 혈관종(choroidal hemangioma), 맥락막 골종(choroidal osteoma), 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합 과오종(combined hamartoma of the retina and retinal pigmented epithelium), 망막아세포종, 안저의 혈관증식성 종양(vasoproliferative tumors of the ocular fundus), 망막별아교세포종(retinal astrocytoma), 안내 림프성 종양, 근시성 망막 변성 및 급성 망막 색소 상피염(retinal pigment epithelitis)로 이루어진 군으로부터 선택되는 미리-충전된 시린지.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 본 명세서에 전체가 참고로 포함되어 있는, 2007년 4월 30일 출원된 미국 출원번호 제11/742,350호의 이득을 주장한다.

배경 기술

[0002] 본 발명은 점도 유도 성분(viscosity inducing component) 및 활성 억제학적 제제를 포함하는 안과적으로 유용한 조성물에 관한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 억제학적 활성 제제는 거대분자 항-신생혈관형성(anti-angiogenesis) 성분을 포함할 수 있다. 본 발명은 또한 전안부 질환 및 후안부 질환과 같은 안질환을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 점도 유도 성분 및 거대분자 항-신생혈관형성 성분을 포함하는 안과적으로 허용가능한 겔, 현탁액, 에멀전 및 다른 액체 제형을 포함하는 연장 방출 및 지연 방출 치료학적 성분과 관련된다.

[0003] 억제학적 조성물("조성물"과 동의어)은 적어도 하나의 활성 성분(예를 들어, 거대분자 항-신생혈관형성["MAA"] 성분["MAAC"])을, 점도 향상 성분과 함께 포함하는 제형이다. 소정 실시형태에서, 조성물은 또한 하나 이상의 부형제, 완충제, 캐리어, 안정화제, 방부제, 및/또는 벌크제(bulking agent)를 포함할 수 있으며, 원하는 효과 또는 결과를 달성하기 위하여 환자에게 투여하기에 적합하다. 본 명세서에 개시된 억제학적 조성물은 예를 들

어, 사람 환자 또는 대상과 같은 다양한 종에서 진단, 치료, 미용 및/또는 연구 유용성을 가진다.

- [0004] 다양한 안질환(ocular condition)이 눈 또는 눈의 부분 또는 영역 중 하나에 영향을 주거나 관련된 질병(disease), 병(ailment), 또는 질환(condition)을 수반하며, 신생혈관형성(새로운 혈관의 형성)에 의해 크게 또는 작게 특징지어진다.
- [0005] 넓은 의미로, 눈은 안구 및 안구를 구성하는 조직과 체액, 눈주위 근육(사근 및 직근과 같은), 및 안구 내의 또는 안구에 인접한 시신경 부분을 포함한다. 전안부 질환은 수정체 피막(lens capsule)의 후벽 또는 모양체근의 앞쪽에 위치하는 눈주위 근육, 눈꺼풀 또는 안구 조직 또는 체액과 같은 전안(즉, 눈의 앞쪽) 영역 또는 부위에 영향을 주거나 관련된 질병, 병 또는 질환이다. 즉, 전안부 질환
- [0006] 은 결막, 각막, 결막, 전안방, 홍채, 후안방(망막 앞쪽이지만 수정체 피막의 후벽 뒤쪽), 수정체 또는 수정체 피막 및 전안 영역 또는 부위를 지나는 혈관 및 신경에 일차적으로 영향을 주거나 관련된다.
- [0007] 눈의 뒤쪽 부분의 질환(후안부 질환)은 후안 영역 및 부위(즉, 수정체 피막의 후벽을 관통하는 평면 뒤쪽), 예를 들어, 그에 따라 위치하는 맥락막 또는 공막, 유리체, 유리체방(vitreous chamber), 망막, 시신경(즉, 시신경 유두), 및 후안(또는 뒤쪽 부분) 영역 또는 부위를 지나는 혈관 및 신경의 부분에서 조직 또는 세포에 상당한 영향을 주거나 관련된 질병, 병 또는 질환이다.
- [0008] 따라서, 후안부 질환은 예를 들어, 황반 변성(비삼출성 노인성 황반 변성 및 삼출성 노인성 황반변성); 맥락막 혈관신생; 급성 황반성 신경망막병증; 황반부종(낭포성 황반부종 및 당뇨병성 황반부종과 같은); 베체트 병, 망막 장애, 당뇨병성 망막증(증식성 당뇨병성 망막증을 포함); 망막 동맥 폐색 질환; 중심성 망막 정맥 폐색; 포도막염(중간 및 전부 포도막염 포함); 망막 박리; 후안부 또는 위치에 영향을 주는 눈의 외상; 눈의 레이저 치료에 의해 야기되거나 영향을 받는 후안부 질환; 광역동요법에 의해 야기되거나 영향을 받는 후안부 질환; 광응고술; 방사선 망막증; 망막전막 장애; 망막 분지 정맥 폐색; 전방 국소빈혈성 시신경장애; 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능부전, 색소성망막염 및 녹내장과 같은 질병, 병 또는 질환을 포함할 수 있다. 치료 목적이 시각의 손실을 방지하거나 손상으로 인해 시력의 손실, 또는 망막 세포 또는 시신경 세포의 손실이 발생하는 것을 감소(즉, 신경보호)시키는 것이기 때문에 녹내장을 후안부 질환으로 여길 수 있다. 새로운 혈관의 침투성 성장(infiltrative growth)이 신경 조직을 붕괴 또는 파괴할 수 있으므로; 신생혈관형성의 억제제가 또한 영향을 받는 뉴런의 보호를 제공하는 것으로 생각할 수 있다.
- [0009] 황반 부종은 환자의 시력 손실의 주된 원인이며, 이에 제한되지는 않지만, 당뇨병, 중심성 망막 정맥 폐색(CRVO) 및 분지성 망막 정맥 폐색(BRVO)을 포함하는 많은 병리학적 질환에 동반될 수 있다. 당뇨병성 황반 부종(DME) 환자에서 레이저 광응고술이 추가적인 시력 손실을 감소시킬 수 있지만, 황반 부종에 의해서 신경 세포 사멸로 인해 이미 사라진 시력은 레이저 광응고술을 사용하여 크게 개선할 수 없다. 현재, CRVO와 관련된 황반 부종에 대한 FDA(미국 식품의약청) 승인되지 않은 치료가 있다. BRVO와 관련된 황반 부종에 대해서는, 그리드 레이저 광응고술이 일부 환자에서 효과적인 치료일 수 있다.
- [0010] 당뇨병성 황반 부종은 망막 모세혈관으로부터 혈관벽 공간으로의 거대분자, 예를 들어, 리포단백질(lipoprotein)의 비정상적인 누출 및 그 후 혈관벽 공간으로의 물의 삼투압 유입을 특징으로 한다. 누출은 새로운 혈관의 성장(신생혈관형성)에 의해서 야기되거나 악화될 수 있다. 망막 색소 상피(RPE)의 이상은 또한 당뇨병성 망막 부종을 야기하거나 이에 기여할 수 있다. 이러한 이상은 맥락막모세혈관(choriocapillaries)으로부터 망막으로 들어가는 유체를 증가시킬 수 있거나, 또는 망막으로부터 맥락막모세혈관으로의 유체의 정상적인 유출을 감소시킬 수 있다. 망막 모세혈관 및 망막 색소 상피 수준에서의 혈관-망막 장벽의 파괴는 또한 폐쇄막 단백질(tight junction protein)로의 변화에 동반되거나 그에 의해 야기될 수 있다. 문헌[Antcliff R., et al Marshall J., *The Pathogenesis Of Edema In Diabetic Maculopathy*, Semin Ophthalmol 1999; 14:223-232] 참조.
- [0011] 정맥 폐색성 질환으로부터의 황반 부종은 사상판(lamina cribrosa)에서의 또는 동정맥교차(arteriovenous crossing)에서의 혈전 형성에 기인할 수 있다. 이러한 변화는 망막 모세혈관 투과성 및 동반하는 망막 부종의 증가를 야기할 수 있다. 망막 모세혈관 투과성 및 그에 따른 망막 부종의 증가는 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 45 kD 당단백질에 의해 일부분 매개되는 혈관 망막 장벽의 파괴로부터 일어날 수 있다. 아마도 오클루딘(occludin) 및 조놀라 오클루덴(zonula occluden)과 같은 폐쇄막 단백질의 인산화를 증가시킴으로써; VEGF가 혈관 투과성을 증가시킬 수 있다는 것이 알려져 있다. 유사하게, 복수증(ascites)과 같은 사람의 비-안질환 상태에서, VEGF가 강력한 혈관 투과성 인자(VPF)로서의 특징을 나타내었다.

- [0012] 생물학적으로, VEGF는 신생혈관형성을 진행하는 조직에서 모세혈관의 수적 증가에 대한 주된 기여자로서 알려져 있다. VEGF에 의한 자극시 소 모세혈관 내피 세포가 증식하여 생체외(*in vitro*)에서 관 구조체(*tube structures*)의 징후를 나타낼 것이다. VEGF의 상향조절(*Upregulation*)은 운동에 대한 생리학적 반응의 주요 구성요소이며, 신생혈관생성에 있어서 그의 역할은 혈관 손상에 있어서 가능한 치치가 될 것으로 추측된다.
- [0013] VEGF는 내피 세포에서 세포내 신호전달 캐스케이드(*intracellular signaling cascade*)를 야기한다. VEGF 수용체-2(VEGFR-2)에 결합하는 VEGF는 혈관 투과성(상피 산화질소 신타아제; (eNOS), 증식/생존(bFGF; 염기성 섬유아세포 성장인자), 이동(세포간 접착 분자(ICAM); 혈관 세포 접착 분자(VCAM); 매트릭스 메탈로프로테아제(*matrix metalloproteases*)(MMP)) 및 최종적으로 성숙 혈관으로의 분화를 다양하게 자극하는 인자의 생성을 자극하는 티로신 키나아제 신호전달 캐스케이드를 개시한다. NO의 억제가 신생혈관형성 성장 인자의 효과를 상당히 감소시키기 때문에, 신생혈관형성 신호전달 캐스케이드의 일부로서, NO(산화 질소)가 신생혈관형성 반응에 주로 기여하는 것으로 널리 생각된다.
- [0014] 정상 사람 망막은 VEGF를 거의 또는 전혀 포함하지 않으나; 저산소증(*hypoxia*)은 VEGF 생성의 상향조절을 야기한다. 저산소증-유도 VEGF 상향조절을 특징으로 하는 질병 상태는 CRVO 및 BRVO를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이러한 저산소증에 의해 유도된 VEGF의 상향조절은 약리학적으로 억제될 수 있다. 문헌 [Pe'er J. et al., *Vascular Endothelial Growth Factor Upregulation In Human Central Retinal Vein Occlusion*, *Ophthalmology* 1998; 105:412-416] 참조. 항-VEGF 항체가 VEGF에 의한 모세혈관 내피 세포 증식을 억제하는 것이 입증되었다. 그러므로, VEGF의 효과를 감소시키는 것이 정맥 폐색 질환으로부터의 황반 부종의 치치를 위한 이론적 근거의 시작이다.
- [0015] 추가로, VEGF의 과발현(*overexpression*)은 신생혈관형성을 자극하는 것 외에 혈관의 투과성 증가를 야기한다. "습식" 또는 삼출성 황반 변성에서, VEGF는 망막으로의 모세혈관의 증식을 야기한다. 신생혈관형성의 증가는 또한 부종을 야기하기 때문에, 혈관 및 다른 망막 체액이 망막으로 누입되어 시력의 손실을 야기한다. 망막 변성의 신규한 치치는 MAAC, 예를 들어, VEGF 억제 아타머(*aptamer*), 또는 다른 VEGF-억제 화합물을 사용하여, 신생혈관형성을 위한 주된 신호전달 캐스케이드를 중단하여, 이러한 증상들을 방지하는 것이다.
- [0016] 유럽 특허 출원 244 178 A2 (켈러(Keller))은 텍사메타손, 스테로이드, 및 히알루론산(HA)의 수성 용액의 유리체내 주사를 개시한다. 문헌[Einhahl S. et al, *Evaluation Of A Novel Biomaterial In The Suprachoroidal Space Of The Rabbit Eye*, *Invest Ophthal & Vis Sci* 43(5); 1533-1539 (2002)]은 맥락막위 공간으로의 폴리(오르소 에스테르)의 주사를 논의하고, 문헌[Einhahl S. et al, *Therapeutic Applications Of Viscous And Injectible Poly(Ortho Esters)*, *Adv Drug Del Rev* 53 (2001) 45-73]은 플루오로우라실을 함유하는 폴리 오르소 에스테르 중합체가 유리체내 투여 5일 후에 현저하게 분해된다는 것을 개시한다. 유럽 특허 EP 0 244 178는 항생제 또는 항염증 제제를 함유하는 안내 주사용 HA 조성물을 기재한다. 델라 벨리(Della Valle) 등의 미국 특허 제5,166,331호는 안내 체액 대체물로서 및 국소 안과용 약물 캐리어로서 사용하기 위한 상이한 분획들의 HA의 정제를 개시한다.
- [0017] 안내 용도를 위한 거대분자의 제형이 알려져 있으며, 미국특허 출원 11/370,301; 11/364,687; 60/721,600; 11/116,698 및 60/567,423을 참조한다. 또한, 안과용 고점도 젤 중의 티로신 키나아제 억제제의 제형이 알려져 있다. 미국 특허 출원 11/695,527 참조. 또한, 안과용 고점도 젤 중의 스테로이드 트라이암시놀론의 용도가 알려져 있다. 미국 특허 출원 10/966,764; 11/091,977; 11/354,415; 60/519,237, 및; 60/530,062 참조. 고점도 젤 중의 티로신 키나아제 억제제의 용도에 관해서는 미국특허 출원 11/695,527을 참조한다.

발명의 내용

[0018] 개요

[0019] 일 실시형태에서, 본 발명은 예를 들어, 황반 부종, 건식 및 습식 황반 변성, 특히 삼출성 황반 변성, 당뇨병성 망막증 및 신생혈관형성과 관련된 다른 장애 및 질병의 발명에서 명백할 수 있는 것과 같이, 눈의 신생혈관형성, 특히 황반을 포함하는 망막; 맥락막, 공막 및 후안부의 다른 특징부의 신생혈관형성을 치료하기 위하여 안내(유리체내(*intravitreal*), 결막하(*subconjunctival*), 및 망막하(*subretinal*))를 포함하지만 이로 한정되지 않음) 주사 또는 배치에 적합한 생체적합성 점성 캐리어 내에 하나 이상의 MAAC를 포함하는 제형을 제공한다. 바람직한 실시형태에서, 캐리어는 히알루론산 성분, 바람직하게는 정의된 평균 분자량의 적어도 하나의 폴리히알루론산 성분을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 a) 쥐의 단클론성 항 VEGF IGg1 항체(SEQ ID NO:16), b) 최적화된 VEGF 결합을 갖는 인간화된 F(ab) 단편(SEQ ID NO:17), 및 c) 사람 공통 프레임워크(SEQ ID NO:18)이 가변 영역(중쇄)뿐만아니라 d) 쥐의 단클론성 항 VEGF IGg1 항체(SEQ ID NO:19), e) 최적화된 VEGF 결합을 갖는 인간화된 F(ab) 단편(SEQ ID NO:20), 및 f) 사람 공통 프레임워크(SEQ ID NO:21)의 가변영역(경쇄)을 포함하는, 베바시주맵의 가변 영역의 아미노산 서열을 정렬 및 비교하며, 이러한 가변 영역에서 몇가지 유사한 아미노산 배열을 보여주는 차트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 정의
- [0022] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 하기에 설명된 단어 또는 용어는 하기의 정의를 갖는다.
- [0023] "약"은 이렇게 한정된 아이템, 파라미터 또는 용어가 언급된 아이템, 파라미터 또는 용어의 값의 더하기 또는 빼기 10퍼센트 위 및 아래의 범위를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0024] "투여" 또는 "투여하는"은 약제학적 조성물을 대상에 주는(즉, 제공하는) 단계를 의미한다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 "국부적으로 투여될(locally administered)" 수 있으며, 즉, 치료학적 결과 또는 성과가 요구되는 부위에 또는 그 근처에 투여한다. 예를 들어, 안질환(예를 들어, 황반 부종, 또는 황반 변성)을 치료하기 위하여 활성 제제-함유 점성 조성물과 같은 치료학적 조성물을 유리체내 주사하거나 임플란트할 수 있으며, 이것이 국부 투여의 일례이다.
- [0025] "완전히 없는(Entirely free)(즉, 용어적으로 "~으로 구성되는")은 사용되는 또는 참조되는 장비 또는 공정의 검출 범위 내에서, 물질이 검출될 수 없거나 또는 그 존재가 확정적으로 확인될 수 없음을 의미한다.
- [0026] "본질적으로 없는(Essentially free)"은 단지 혼적량의 다른 물질, 또는 참조 물질(이러한 혼적량은 적용시 실질적인 효과를 갖지 않음)이 검출될 수 있음을 의미한다.
- [0027] "거대분자" 약제학적 제제 또는 항-신생혈관형성 성분은 이러한 용어가 본 명세서에 정의된 바와 같이, 치료학적 제제가 펩티드 또는 올리고뉴클레오티드로 구성되거나, 본질적으로 구성되거나, 또는 이를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0028] "안질환"은 눈 또는 눈의 일부분 또는 한 영역에 영향을 주거나 관련된 질병, 병 또는 질환이다. 넓은 의미로, 눈은 안구 및 안구를 구성하는 조직과 체액, 눈주위 근육(사근 및 직근과 같은), 및 안구 내의 또는 안구에 인접한 시신경 부분을 포함한다.
- [0029] 전안부 질환은 수정체 피막(lens capsule)의 후벽 또는 모양체근의 앞쪽에 위치하는 눈주위 근육, 눈꺼풀 또는 안구 조직 또는 체액과 같은 전안(즉, 눈의 앞쪽) 영역 및 부위에 영향을 주거나 관련된 질병, 병 또는 질환이다. 즉, 전안부 질환은 결막, 각막, 전안방, 홍채, 후안방(홍채 뒤쪽이지만 수정체 피막의 후벽 앞쪽), 수정체 또는 수정체 피막 및 전안 영역 또는 부위를 지나는 혈관 및 신경에 일차적으로 영향을 주거나 관련된다.
- [0030] 따라서, 전안부 질환은 예를 들어, 무수정체; 가성수정체; 난시; 안검경련; 백내장; 결막 질환; 결막염; 각막 질환; 각막궤양; 안구건조증; 눈꺼풀 질병; 눈물기관 질환; 누관폐쇄(Lacrimal Duct Obstruction); 근시; 노안; 동공 질환; 굴절 장애 및 사시와 같은 질병, 병 또는 질환을 포함할 수 있다. 녹내장 치료의 임상 목표는 눈의 전안방에서 안방수(aqueous fluid)의 고압을 감소(즉, 안압의 감소)시키는 것이기 때문에, 녹내장을 또한 전안부 질환으로 여길 수 있다.
- [0031] "후안부 질환"은 맥락막 또는 공막(수정체 피막의 후벽을 관통하는 평면 뒤쪽에 위치), 유리체, 유리체방(vitreous chamber), 망막, 망막 색소 상피, 브루치 막(Bruch's membrane), 시신경(즉, 시신경 유두), 및 후안 영역 또는 부위를 지나는 혈관 및 신경과 같은 후안 영역 또는 부위에 일차적으로 영향을 주거나 관련된 질병, 병 또는 질환이다.
- [0032] 따라서, 후안부 질환은 예를 들어, 급성 황반성 신경망막병증; 베체트 병; 맥락막 혈관신생; 당뇨병성 포도막염; 히스토플라스마증; 진균 또는 바이러스-유발 감염과 같은 감염; 급성 황반변성과 같은 황반 변성; 비삼출성 노인성 황반변성 및 삼출성 노인성 황반변성; 황반부종, 낭포성 황반부종 및 당뇨병성 황반부종과 같은 부종; 다소성 맥락막염; 후안부 또는 위치에 영향을 주는 눈의 외상; 눈의 종양; 중심성 망막 정맥 폐색, 당뇨병성 망막증(증식성 당뇨병성 망막증을 포함), 증식성

- [0033] 유리체 망막증(PVR), 망막 동맥 폐색 질환, 망막 박리, 포도막 망막질환과 같은 망막장애; 교감성 안염; 보그트-고야나기-하라다(VKH) 증후군; 포도막 확산(uveal diffusion); 안 레이저 처치에 의해 야기되거나 영향을 받은 후안부 질환; 광역동
- [0034] 요법, 광응고술에 의해 야기되거나 영향을 받은 후안부 질환, 방사선 망막증, 망막전막 장애, 망막 분지 정맥 폐색, 전방 국소빈혈성 시신경장애, 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능부전, 망막색소변성증, 및 녹내장과 같은 질병, 병 또는 질환을 포함할 수 있다. 치료 목적이 시각의 손실을 방지하거나 손상으로 인해 시력의 손실, 또는 망막 세포 또는 시신경 세포의 손실이 발생하는 것을 감소(즉, 신경보호)시키는 것이기 때문에 녹내장을 후안부 질환으로 여길 수 있다.
- [0035] "약제학적 조성물"은 활성 성분(활성 제제)이 신생혈관형성의 억제제, 예를 들어, MAAC일 수 있는 제형을 의미한다. 단어 "제형(formulation)"은 약제학적 조성물 내에 활성 성분 외에 적어도 하나의 추가적인 성분이 있다는 것을 의미한다. 약제학적 조성물은 따라서 대상, 예를 들어, 사람 환자에 진단적인 또는 치료적인 투여(예를 들어, 안내 주사에 의한, 또는 저장소 또는 임플란트의 삽입에 의한)를 하기에 적합한 제형이다.
- [0036] 용어 "펩티드", "폴리펩티드", 및 단백질은 천연 및 비-천연 L-아미노산, R-아미노산, 및 펩티도미메틱(peptidomimetic)을 포함한다. 펩티도미메틱은 펩티드 기질을 위한 모델의 역할을 할 수 있는, 이에 구조적으로 기초한 펩티드-형 분자를 포함한다. 펩티도미메틱은 화학적으로 변형된 펩티드, 펩티드-형 분자 함유 비-천연 아미노산, 및 N-치환된 글리신의 올리고머 집합체로부터 야기된 펩티드-형 분자인 펩토이드(peptoid)를 포함한다(예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Goodman and Ro, Peptidomimetics for Drug Design, in "Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery" Vol. 1 (ed. M.E. Wolff; John Wiley & Sons 1995), pages 803-861] 참조).
- [0037] 예를 들어, 제한 아미노산(constrained amino acid), 펩티드 2차 구조를 모방한 비-펩티드 성분, 또는 아미드 결합 이소스테레(isostere)를 포함하는 펩티드-형 분자를 포함하는 다양한 펩티도미메틱이 해당 분야에 알려져 있다. 제한, 비-천연 아미노산을 포함하는 펩티도미메틱은 예를 들어 α -메틸화된 아미노산; α , α -다이알킬-글리신 또는 α -아미노사이클로알칸 카르복실산; Na α -C α 고리화 아미노산; Na-메틸화된 아미노산; β - 또는 γ -아미노 사이클로알칸 카르복실산; α , β -불포화 아미노산; β , β -다이메틸 또는 β -메틸 아미노산; β -치환된-2,3-메타노 아미노산; NC δ 또는 C α -C δ 고리화 아미노산; 또는 치환된 프롤린 또는 다른 아미노산 미메틱(mimetic)을 포함할 수 있다. 또한, 펩티드 2차 구조를 모방하는 펩티도미메틱은, 예를 들어, 비펩티드성 β -턴 미믹(nonpeptidic β -turn mimic); γ -턴 미믹; β -시트 구조의 미믹; 또는 나선구조체의 미믹을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 해당 분야에 잘 알려져 있다. 펩티도미메틱은 또한 예를 들어, 아미드 결합 이소스테레, 예를 들어, 레트로-인버소 변형; 감소된 아미드 결합; 메틸렌티오에테르 또는 메틸렌설폭사이드 결합; 메틸렌 에테르 결합; 에틸렌 결합; 티오아미드 결합; 트랜스-올레핀 또는 플루오로올레핀 결합; 1,5-이치환된 테트라졸 고리; 케토메틸렌 또는 플루오로케토메틸렌 결합 또는 다른 아미드 이소스테레를 포함하는 펩티드-형 분자일 수 있다. 당업자라면 이들 및 다른 펩티도미메틱이 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 용어 "펩티도미메틱"의 의미 내에 포함된다는 것을 이해한다. 달리 명확하게 언급되지 않는다면 용어 "폴리펩티드"는 펩티도미메틱을 포함할 것이다.
- [0038] "실질적으로 없는(Substantially free)"은 약제학적 조성물의 1 중량 퍼센트 미만의 수준으로 존재한다는 것을 의미한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용될 때 용어 "치치하다(treat)" 또는 "치치하는(treating)" 또는 "치치(treatment)"는 안질환, 눈의 외상 또는 손상의 감소 또는 소산(resolution) 또는 방지, 또는 외상 또는 손상된 안조직의 치유를 촉진하는 것을 일컫는다.
- [0040] 본 명세서에서 사용될 때 용어 "치료학적으로 효과적인 양"은 눈 또는 눈의 영역에 심각한 부정적인 또는 유해한 부작용을 야기하지 않고, 안질환을 치치하거나 눈의 외상 또는 손상을 감소 또는 방지하는 데 필요한 제제의 레벨 또는 양을 일컫는다.
- [0041] 본 발명에 따른 "올리고뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 포스포다이에스테르 결합에 의해, 또는 포스포다이에스테르 결합을 모방한 결합에 의해 연결된 2 이상의 천연 또는 비-천연 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드를 치료학적으로 유용한 정도로 포함할 수 있다. 본 발명에 따르면, 문맥으로부터 명백하게 다르지 않다면, 보통 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥인 것으로 여겨질 것이고, 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 추가로, 올리고뉴클레오티드 또는 핵산은 하나 이상의 변형 뉴클레오티드를 포함할 수 있으며; 이러한

변형은 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레아제 저항성을 개선하기 위해, 얻어지는 올리고뉴클레오타이드의 혼성화 능력(hybridization ability)(즉, 녹는점 또는 Tm을 증가시킴)을 개선하기 위하여, 올리고뉴클레오타이드 또는 핵산의 표적화 또는 고정에 도움이 되도록, 또는 일부 다른 목적을 위해 이루어질 수 있다.

[0042] 이러한 변형은 아데노신의 6 위치에서 아미노산을 수소로 치환하여 푸린을 얻는 것; 구아노신의 6-케토 산소를 수소로 치환하여 2-아미노 푸린을 얻는 것, 또는 황으로 치환하여 6-티오구아노신을 얻는 것, 및 티미딘의 4-케토 산소를 황 아니면 산소로 치환하여 각각 4-티오티미딘 또는 4-하이드로티미딘을 얻는 것을 포함하는 질소계 염기에서의 변형을 갖는 올리고뉴클레오타이드 유도체를 포함할 수 있다. 모든 이러한 뉴클레오타이드 유사체를 올리고뉴클레오타이드의 합성을 위한 반응물로서 사용할 수 있다. 다른 치환된 염기가 해당 분야에 알려져 있다. 본 명세서에 참고로 포함된, 발명의 명칭이 "유전자 발현을 검출 및 조절하는 뉴클레아제 저항성, 피리미딘 변형 올리고뉴클레오타이드(Nuclease Resistant, Pyrimidine Modified Oligonucleotides that Detect and Modulate Gene Expression)"인 쿡(Cook) 등의 국제특허 공보 WO 92/02258를 참조한다. 염기-변형된 뉴클레오타이드 유도체를 올리고뉴클레오타이드 합성을 위해 구입할 수 있다.

[0043] 유사하게, 리보푸라노실 또는 데옥시리보푸라노실 잔기의 변형을 갖는 많은 뉴클레오타이드 유도체가 보고되었다. 예를 들어, 쿡 등의, 발명의 명칭이 "사이클로부틸 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 이의 제조 방법 및 사용방법(Cyclobutyl Antisense Oligonucleotides, Methods of Making and Use Thereof)"인 국제특허 공보 WO 94/19023, 맥기(McGee) 등의 발명의 명칭이 "신규한 2'-O-알킬 뉴클레오시드 및 이를 제조 및 사용하기 위한 포스포라미디트 공정(Novel 2'-O-Alkyl Nucleosides and Phosphoramidites Processes for the Preparation and Uses Thereof)"인 국제특허 공보 WO 94/02501, 및 쿡 등의 발명의 명칭이 "그랩된 2'-변형된 올리고뉴클레오타이드(Gapped 2'-Modified Oligonucleotides)"인 국제특허 공보 WO 93/13121를 참조한다. 이들 공보 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0044] 이러한 변형된 염기를 포함하는 대부분의 올리고뉴클레오타이드는 증가된 세포 흡수, 뉴클레아제 저항성, 및/또는 증가된 기질 결합을 의도하여 제형되었다. 다시 말해, 이러한 올리고뉴클레오타이드는 치료학적 유전자-조절 제제로서 설명된다.

[0045] 변형된 뉴클레오타이드 잔기를 갖는 핵산이 자연에 존재한다. 즉, 타입 또는 공급원에 따라, 변형된 RNA의 변형된 염기는 메틸화된 또는 다이메틸화된 염기, 탈아미노화된 염기(deaminated bases), 카르복실화된 염기, 티올화된 염기 및 이들 변형의 다양한 변형을 갖는 염기를 포함할 수 있다. 또한, 2'-O-알킬화된 염기가 천연 핵산 중에 존재하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Adams et al., *The Biochemistry of the Nucleic Acids* (11th ed 1992)]을 참조한다.

[0046] 특별히 달리 언급되지 않는다면, 상세한 설명 또는 청구의 범위에서 점도 값은 25℃에서의 점도를 의미한다.

[0047] 값들(양, 점도, 온도 등)의 각각의 범위는 최소값과 최대값 사이의 모든 값 및 하위-범위를 구체적으로 포함하며, 이들의 완전한 기재를 포함하는 것으로 여겨질 것이다.

[0048] 본 조성물은 눈에 사용시 감소된 눈의, 예를 들어, 망막의 손상을 제공하면서 어떠한 세척 단계도 필요하지 않은, 후안부(posterior segments of eyes)로의 유리체내 투여에 고도로 적합하다. 전반적으로, 본 조성물은 용이하며 효율적으로 사람 또는 동물의 후안부로 주사가능하다. 본 발명의 제형의 이점은 MAAC가 생물학적으로 상용성이 있는, 즉, 눈의 세포에서 실질적인 유해한 효과 또는 세포독성 효과를 갖지 않는 점도 유도 성분을 포함하는 점성 캐리어 중에 존재한다는 점이다.

[0049] 본 발명의 한가지 광범위한 태양에서, 사람 또는 동물의 후안부로 주사하기에 유용한 조성물이 제공된다. 이러한 조성물은 MAAC, 점도 유도 성분, 및 수성 캐리어 성분을 포함한다. MAAC는 치료학적으로 효과적인 양으로 존재한다. MAAC는 바람직하게는 용액 중의 조성물 중에 존재하지만, 초기에는 다소 또는 부분적으로 불용성인 형태, 예를 들어, 다수의 입자로 존재할 수 있다.

[0050] 본 조성물은 MAAC를 조성물의 최대 약 25% (w/v) 또는 그 이상의 양으로 포함한다. 매우 유용한 일 실시형태에서, MAAC는 조성물의 최대 적어도 약 80 mg/ml의 양으로 존재한다. 바람직하게는, MAAC는 조성물의 약 1% 내지 약 10% 또는 약 20%(w/v)의 범위의 양으로, 또는 100 μ l 당 약 0.05 mg, 또는 100 μ l 당 약 0.1 mg, 또는 100 μ l 당 약 0.2 mg, 또는 100 μ l 당 약 0.4 mg, 또는 100 μ l 당 약 0.5 mg, 또는 100 μ l 당 약 1.0 mg 또는 100 μ l 당 약 2.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 4.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 5.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 6.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 7.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 8.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 10 mg, 또는 100 μ l 당 약 20 mg, 또는 100 μ l 당 약 40 mg, 또는 100 μ l 당 약 60 mg, 또는 100 μ l 당 약 80 mg으로, 또는 100 μ l 당 약 0.05 mg 내지

100 μ l 당 80 mg 사이의 임의의 범위 또는 농도로 존재한다.

- [0051] 특히, 본 발명의 MAAC는 신생혈관형성, 특히 눈의 신생혈관형성, 예를 들어, 황반 변성, 특히, 제한적이지는 않지만, 삼출성 황반 변성, 당뇨병성 망막증, 망막 국소빈혈 및 황반 부종과 같은 질환에 동반되는 맥락막 혈관신생(CNV)의 억제제이다.
- [0052] 혈관 상피 성장 인자(VEGF-A)는 신생혈관형성(이미 존재하는 혈관계로부터 혈관의 성장)에 관여하는 신호전달 단백질의 패밀리에 속한다. VEGF는 또한 미세혈관 투과성을 향상시킨다. 단백질의 이러한 패밀리는 단일 유전자의 선택적 접합(alternative splicing)에 기인하는 접합 변형(splice variant)을 포함한다. VEGF-B, VEGF-C 및 VEGF-D 및 PIGF를 포함하는 다른 VEGF-형 단백질이 있다.
- [0053] VEGF 패밀리의 모든 구성원은 티로신 키나아제 수용체(VEGFR)에 결합하여 세포 반응을 자극한다. 리간드 결합은 수용체의 티로신 키나아제 활성을 활성화시키는 다이머화(dimerization)를 유도한다. 이는 수용체 자가인산화(autophosphorylation) 및 세포내 신호 변환 캐스케이드의 개시를 야기하여, 티로신 키나아제와 관련된 인산전달(transphosphorylation)을 통해 수용체가 다이머화되게 하고 활성화되게 한다. VEGF 수용체는 7개의 면역글로불린-형 도메인 단일 경막 스페닝 영역(transmembrane spanning region) 및 스플릿 티로신 키나아제 도메인(split tyrosine kinase domain)을 포함하는 세포내 부분으로 구성된 세포의 부분을 갖는다.
- [0054] 신생혈관형성을 방지하기 위하여 눈에 존재하는 VEGF 자체 아니면 VEGFR을 억제하는 다양한 접근이 이루어졌다. 즉, 단클론성 항체, 예를 들어, 라니비주맙(ranibizumab)(LUCENTIS®; rhuFab V2) 또는 베바시주맙(bevacizumab) (AVASTIN®; rhuMab-VEGF); 핵산(MACUGEN®, (pegaptanib)와 같은 압타머, 페그화된(PEGylated) RNA 압타머, 및 VEGF RNA 지향 siRNA(siRNAs directed to VEGF RNA)), 및 단백질 및 소분자 티로신 키나아제 억제제 둘 모두가 후안부의 질환과 관련된 신생혈관형성의 치료를 위해 연구되었다.
- [0055] 상기한 바와 같이, 저산소증이 VEGF 발현을 상향조절하는 것으로 알려져 있으며, VEGF 발현은 국소빈혈성 망막 정맥 폐색 및 망막 혈관신생(retinal neovascularization)의 성장류 모델에서 홍채 혈관신생과 서로 관련이 있는 것으로 나타났다. 정상 성장류 눈에서 VEGF의 주사는 홍채 혈관신생, 혈관신생성 녹내장(neovascular glaucoma), 및 망막 미세혈관병증(retinal microangiopathy)을 제공한다. 용해성 VEGF 수용체로서 작용하는 키메라 단백질을 사용하여 VEGF를 억제하면 이러한 모델에서의 혈관신생이 억제된다.
- [0056] 사람 임상 연구는 또한 VEGF 발현과 병리학적인 혈관신생 사이의 관계를 확인시켜 주었다. 유리체 VEGF 레벨의 측정은 비정상적인 혈관 성장을 특징으로 하지 않는 다른 망막 장애를 갖는 환자와 비교하여 활성 증식성 당뇨병성 망막증이 있는 환자에서 상당히 더 높은 VEGF 농도를 나타내었다. 혈관신생을 특징으로 하는 다양한 질환에서 VEGF의 안방수 레벨 및 유리체 레벨 둘 모두를 분석한 다른 연구는, 환자의 눈의 체액에서 높아진 VEGF 농도와 활성 혈관신생을 서로 관련시켰다.
- [0057] 후안부에서의 신생혈관형성(및 특히 VEGFR-관련 신생혈관형성)의 억제는, 직접적으로 아니면 VEGF 자체의 억제를 통해, VEGFR의 활성화에 대항하는 활성을 갖는 임의의 많은 MAAC를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 한가지 주요 실시형태에 따르면, 본 명세서에 기재된 치료학적 성분은 하나 이상의 MAAC를 포함한다.
- [0059] 본 발명에 따른 거대분자 치료학적 제제는 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 및 핵산을 포함한다. 본 발명의 특히 바람직한 실시형태에서, 치료학적 제제는 단백질, 다클론성 또는 단클론성 항체, 항체 단편, 예를 들어, 1가 부분 항원-결합 파파인 단편(Fab) 또는 2가 부분 항원 결합 펩신 단편(F'ab₂)을 포함할 수 있다. 또한, 항체 또는 항체 단편은 천연 또는 유전공학으로 생성된 것일 수 있다. 예를 들어, 용어 "항체"는 사람 Lc 및 Hc 영역 및 다른 종으로부터, 예를 들어, 마우스 세포로부터의 Lv 및 Hv 영역을 포함하는 키메라 항체를 포함할 수 있다. 변경되지 않은 마우스 항체의 사용은 사람 항-마우스 면역글로불린의 생성 및 결과적인 클리어런스 및 효율의 감소를 유도하기 때문에, 키메라 항체는 항체에 기초한 약물의 설계에 유용하다.
- [0060] 그러나, 키메라 항체는, 설치류 항체와 비교하여 감소된 면역원성(immunogenicity)을 갖지만, 항체를 약물로서 사용하는 데 있어서 존재하는 모든 문제를 해결하지는 못한다. 예를 들어, 불변 영역에서 앨러타입 변동(allotypic variation)을 최소화하기 위하여 일반 집단(general population)에서 가장 일반적인 앨러타입을 나타내는 사람의 공통 서열(consensus sequence)을 사용할 수 있다. 상보성 결정 영역(complimentarily determining region)(CDR) 그래프팅이라고 부르는, 추가적인 정제(refinement)를 사용하였다. 이 방법에서는, 오직 3가지 항원 결합 부위(중쇄의 3개의 CDR 및 경쇄의 3개의 CDR에 의해 형성됨)가 위의 항체로부터 절제되었고, 이들 CDR을 인코딩하는 핵산 영역이 사람 항체의 프레임워크(framework)를 인코딩하는 핵산 코딩 서열로 삽

입되었다(또는"그래프팅되었다").

- [0061] 추가적인 정제는 "재성형(reshaping)", "베니어링(veneering)" 및 "하이퍼키메라화(hyperchimerization)"라고 하는 것을 포함한다. 재성형에서는, 설치류의 가변 영역을 이것이 속한 단백질 서열 서브그룹의 공통 서열과 비교하고, 마찬가지로 사람의 프레임워크를 이것이 속한 항체 패밀리에 대한 프레임워크 서열의 공통부와 비교한다. 이러한 분석은 친화도 성숙 공정(affinity maturation process) 중의 돌연변이의 결과일 수 있는 아미노산 잔기를 확인할 수 있다; 이러한 잔기는 "이디오신크라틱(idiosyncratic)"이라고 부른다. 이러한 위치에서 더욱 일반적인 사람의 잔기를 포함함으로써, 이디오신크라틱 잔기로부터 야기되는 면역원성 문제가 최소화될 수 있다.
- [0062] 하이퍼키메라화에 의한 인간화(Humanization)는 사람과 쥐의 비-CDR 가변 영역 서열의 비교를 포함하며, 가장 높은 상동성(homology)을 갖는 것이 억셉터(acceptor) 프레임워크로서 선택된다. 다시, 이디오신크라틱 잔기를 더욱 고도로 보존된 사람의 것으로 대체한다. CDR 잔기와 상호작용할 수 있는 이러한 비-CDR 잔기를 확인하고 프레임워크 서열 내로 삽입한다.
- [0063] 베니어링은 인간화된 쥐의 항체의 3차원 구조를 결정하는 것 및 노출된 표면 아미노산을 사람 항체에서 보통 발견되는 것으로 대체하는 것을 포함한다. 첫번째 단계에서, 가장 일치하는 사람 가변 영역을 선택하고 상응하는 마우스 가변 영역과 비교한다. 두번째 단계에서, 사람 프레임워크와 상이한 마우스 프레임워크 잔기를 사람 잔기로 대체한다; 항체의 표면에서 완전히 또는 부분적으로 노출된 잔기만 오직 변경된다.
- [0064] 항체의 인간화는 쥐 또는 키메라 항체를 단독으로 사용할 때 얻을 수 없는 치료학적 이점을 제공하지만, 원하는 표적에 강하게 결합하여 표적의 정상적인 활성을 상쇄(antagonizing)하는 새로운 클래스의 펩티드 및 핵산 제제가 공학적으로 제조되었다.
- [0065] 예를 들어, 피브로넥틴 및 피브로넥틴-관련 분자(이하, 합하여 "비브로넥틴"이라고 칭함)는 혈장에서 용해성 형태로, 및 성긴 결합 조직(loose connective tissue) 및 기저막에서 불용성 형태로 발견되는 다중-도메인 당단백질이다. 이들은 세포 표면 상의 헤파린, 콜라겐, DNA, 액틴, 피브린 및 피브로넥틴 수용체를 포함하는 다양한 물질에 결합하는, 3 반복 영역(타입 I, II, 및 III)의 다중 카피를 포함한다. 피브로넥틴은 다수의 중요한 기능과 관련된다: 예컨대, 상처 치유; 세포 접착; 혈액 응고; 세포 분화 및 이동; 세포의 세포골격(cytoskeleton)의 유지; 및 종양 전이. 세포 분화에 있어서 피브리노겐의 역할은 신생물 형질전환(neoplastic transformation)이 일어나는 경우 이의 유전자 발명의 현저한 감소에 의해서 입증된다. 관련 서열이 또한 세포 접착 활성을 나타낼 수 있으나, 세포 부착은 테트라펩티드 RGD가 세포 표면의 인테그린에 결합하여 매개되는 것으로 나타났다.
- [0066] 혈장 피브로넥틴은 C-말단 근처에서 2개의 다이설파이트 결합에 의해서 함께 연결된, 2개의 상이한 서브단위의 다이머로서 생성된다. 두 사슬의 차이는 타입 III 반복 영역에서 나타나며 1개의 유전자로부터 mRNA의 선택적 접합에 의해 야기된다.
- [0067] 피브리노겐 타입 III(FnIII) 반복 단위는 대략 100개의 아미노산 도메인, DNA, 헤파린 및 세포 표면에 대한 결합 부위를 포함하는 상이한 탠덤 반복(tandem repeats)이다. FnIII 반복을 포함하는 것으로 여겨지는 서열의 수 퍼패밀리는, 대부분이 어떠한 방식으로 세포 표면 결합과 관련되거나, 또는 수용체 단백질 티로신 키나아제 또는 시토킨 수용체인, 45개의 상이한 패밀리를 나타낸다.
- [0068] 피브로넥틴의 공통 특징이 세포간 결합에 관여한다는 것이기 때문에, 그리고, 피브로넥틴 분자의 공통적인 비계 구조(scaffolding structure) 때문에, 이러한 분자는 항체 미믹로서 작용할 수 있는 선택적인 결합 분자를 제조 및 생성하는 데 있어서 매우 유용한 템플릿이다. 이러한 항체 미믹은 흔히 표적 "항원" 분자 또는 잔기와 결합 파트너, 예컨대, 선택적인 또는 특이적인 수용체와의 상호작용을 방지하는 데 있어 인터페론을 제공할 것이다. 따라서, 이러한 선택적으로 결합하는 피브로넥틴 분자는, 예를 들어, 수용체 길항제(antagonist)를 제조하기 위한 이상적인 템플릿을 포함한다.
- [0069] FnIII 루프는 유용한 치료학적 도구를 개발하기 위하여 무작위 돌연변이(random mutation)를 당할 수 있고, 표적 결합, 선택 및 추가적인 돌연변이의 반복되는 순환의 진화 계획(evolutionary schemes)이 지시될 수 있는 영역을 포함한다. 피브로넥틴에 기초한 "어드레스가능한(addressable)" 치료학적 결합 분자(이하, "FATBIM")은 소정의 안과적으로 유해한 리간드 또는 수용체, 예를 들어, VEGF의 억제에 유용할 수 있다. FATBIM은 Adnexus (구, Compound Therapeutics, Inc.)의 ADNECTINS™이라고 하는 피브로넥틴-계 결합 분자의 종을 포함한다.
- [0070] 핵산이든 천연 폴리펩티드이든, 거대분자 치료학적 성분은 안내 약물 송달 시스템 제조시 특이한 챌린지(specific challenge)를 제공한다. 약물 제형은 무엇보다도 안내 조직에 대해 실질적으로 무-독성이어야만 한

다. 이러한 제형이 액체 캐리어를 포함하는 경우, 치료학적 조성물을 안내 조직에 투여, 예를 들어, 주사 후 초점 변화에 의한 것과 같은 환자의 시력에 실질적으로 유해한 영향을 미치지 않도록, 캐리어 성분은 안방수(aqueous humor) 또는 유리체액(vitreous humor)(제형이 도입되는 부분에 따라)과 실질적으로 유사한 굴절률을 가지는 것이 매우 유리하다. 예를 들어, 물의 굴절률(약 1.33, 광의 파장에 따라)을 갖는 제형은 주사후 주사된 제형과 유리체액의 경계에서 충분한 굴절률 차이를 생성하여 투여후의 기간 동안 환자의 시력에 유해한 영향을 미칠 수 있다.

[0071] 또한, 단백질에 생물학적 활성을 부여하는 데 필수적인 컴플렉스 폴딩(complex folding)을 고려하면, 소정 pH, 예를 들어, 약 6.5 내지 약 8.0에서, 비교적 높은 농도의 소정 점도 향상 성분, 예를 들어, 2% 히알루론산을 포함하는 용액은, 거대분자 MAAC, 예를 들어, 단백질 또는 폴리펩티드가 생물학적으로 활성인 구조를 변형없이 유지하도록 해줄 것이라는 것은 놀랍다. 3차 구조가 없거나 3차원 구조에 대한 활성의 의존도가 낮은 "작은" 분자와는 반대로, 단백질은 가열, 냉각, 높은 염농도, 카오토프(chaotrope)(분자 구조가 파괴되게 하는 제제; 특히, 수소결합, 반 데르 발스 상호작용, 및 소수성 효과와 같은 비결합 힘에 의해서 형성된 구조)의 존재를 포함하는 환경의 임의의 다양한 변화에 의해서 변형될 수 있다.

[0072] 유사하게, 소정 핵산은, 요구되는 MAAC 활성을 유지하기 위하여, 소정의 3차원 구조를 유지할 필요가 있다. 생물학적 활성, 예를 들어, 효소 활성 또는 이의 활성에 대한 수용체 억제 활성에 의존적인 소정 핵산 압타머에서 특히 그러하다. 리보자임과 같은 효소 핵산이 또한 그러하다. 다시 말해, 약물 제형 내의 고농도의 점도 향상 성분이 핵산의 3차 구조의 폴딩폴립(unfolding) 및 변형에 의한 활성의 손실을 야기하지 않는다는 것은 놀랍다.

[0073] 소정 실시형태에서, 본 발명의 제형은 치료학적 성분을 포함하는 입자 또는 크리스탈의 현탁액을 포함할 수 있거나, 또는 그 안에 또는 표면에 대부분의 치료학적 성분이 저장 또는 포함되는 생분해성 중합체를 포함하여 이루어질 수 있다. 예를 들어, 입자는 생분해성 미세입자, 예를 들어, 마이크로스피어 또는 나노스피어를 포함하며, 포유류 눈의 전안부 또는 후안부에 주사되거나 수술적으로 배치될 수 있다.

[0074] 바람직한 실시형태에서, MAA 성분은 불용성이며 입자 또는 크리스탈의 현탁액의 형태이다. 올리고뉴클레오타이드와 같이 매우 수-용해성인 MAA 성분의 경우에, 이러한 입자를 생성하기 위하여 전하 착물화(charge complexation)를 사용할 수 있다. 예를 들어, 폴리리신 또는 프로타민과 같은 다양이온(polycation)을 사용하여 올리고뉴클레오타이드와 같은 다음이온(polyanion)과 불용성 착물을 형성할 수 있다. 현탁액 중의 거대분자 약물은 수용액에서보다 장기간 동안 화학적으로 안정하게 유지되기 더 쉽다.

[0075] 일 실시형태에서, 안내 약물 송달 제형은 비-신경독 거대분자 치료학적 제제 및 점도 향상 성분을 포함하는 치료학적 성분을 포함한다. 소정 실시형태에서, 제형은 또한 약물 송달 시스템을 눈 안에 배치한 후 적어도 약 1주일 동안 치료학적 성분이 개개인의 눈의 안으로 방출될 수 있도록 치료학적 성분과 연합된 중합체 성분을 포함할 수 있다.

[0076] 본 발명에 따라, 본 시스템의 치료학적 성분은, 신경보호 제제를 포함하는 항-신생혈관형성 제제 또는 이들의 조합을 포함하거나, 본질적으로 구성되거나, 또는 전적으로 구성될 수 있다. 치료학적 성분은 또한 하나 이상의 하기의 보조 치료학적 제제를 포함할 수 있다: 항균제, 성장 인자, 성장 인자 억제제, 시토킨, 안압강하제, 안출혈 치료제, 및 이들의 조합. 특히 바람직한 실시형태에서, 치료학적 성분은 펩티드, 단백질, 항체, 항체 단편 및 핵산으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료학적 제제를 포함하거나, 본질적으로 구성되거나, 또는 전적으로 구성될 수 있다. 더욱 구체적으로, 본 제형은 짧은 간섭 리보핵산(short interfering ribonucleic acids, siRNA, Sirna라고도함), 올리고뉴클레오타이드 압타머, 또는 VEGF 또는 유로키나아제 억제제를 포함할 수 있다. 일부 구체적인 예에는 다음 중 하나 이상이 포함된다: 비트라제(Vitrise)(안출혈 처치 조성물)와 같은 히알루로니다아제, 라니비주맵(ranibizumab)(LUCENTIS®으로 시판), 베바시주맵(AVASTIN®으로 시판), 마쿠젠(MACUGEN®)(VEGF 또는 VEGFR 억제제)과 같은 폐갑타닙(pegaptanib), 라파마이신 및 시클로스포린. 유사하게, 임플란트가 눈에 배치되었을 때 치료학적 제제는 생물학적으로 활성인 형태로 이용가능하다.

[0077] 일 실시형태에서, 본 조성물 및 방법은, 예외 없이, 단백질, 펩티드, (변형 단백질 또는 펩티드 및/또는 펩티도미메틱 포함) 또는 핵산 또는 변형 핵산, 예를 들어, 변형 뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 잔기를 포함하는 것, 또는 펩티드 핵산 또는 다른 핵산 미메틱을 포함하는 거대분자를 포함하는 MAAC를 포함할 수 있다. 또한, MAAC는 거대분자 이외의 유기 분자를 포함할 수 있다; 이러한 유기, 비-거대분자 MAAC을 본 명세서에서는 "소분자 성분"이라고 부를 것이다.

[0078] 본 발명의 점도-유도 성분은 조성물의 점도를 증가시키기에 효과적인 양으로 존재하며, 보통 수성 조성물, 바람

직하게는 유체 또는 젤 형태이다. 또한, 점도-유도 성분은 실질적으로 MAAC의 거대분자 성분의 3차 구조를 변형시키거나 폴딩을 풀지 않는다. 점도-유도 성분은 매우 바람직하게는 실질적으로 또는 완벽히 투명하다. 이러한 지침을 지키기 위해서, 임의의 적합한, 안과적으로 허용가능한, 점도-유도 성분을 본 발명에 따라 사용할 수 있다. 점도 유도 성분은 눈의 처치를 위한 안과 조성물에 제안되었으며, 알려져 있고, 및/또는 사용되고 있다. 유리하게, 점도 유도 성분은 조성물의 약 0.5% 내지 약 20% (w/v)의 범위의 양으로 존재한다. 특히 유용한 일 실시형태에서, 점도 유도 성분은 히알루론산 중합체 성분, 예를 들어, 소듐 히알루로네이트이다.

[0079] 특히 바람직한 실시형태에서, 점도 유도 성분은 용액 내에서 실질적으로 투명하며, 환자에 조성물을 투여한 후 (예를 들어, 안내 송달) 시력에 대한 유해한 변화를 방지하기 위하여, 얻어지는 MAAC-함유 조성물의 굴절률이 유리체액과 실질적으로 유사하도록 하는 양으로 존재한다. 조성물이 후안부로 주사되는 경우라면 특히 바람직하다. 이러한 경우에, 바람직하게는 얻어지는 MAAC-함유 조성물의 굴절률이 유리체액과 실질적으로 일치한다. 그러나, 조성물이 다른 방식으로, 예를 들어, 결막하 또는 망막하 송달에 의해 투여되는 경우에는 이러한 파라미터가 별로 중요하지 않다.

[0080] 일 실시형태에서, 본 조성물은 25°C 0.1/초의 전단 속도에서, 적어도 약 10 cps 또는 적어도 약 100 cps, 바람직하게는 적어도 약 1,000 cps, 더 바람직하게는, 적어도 약 10,000 cps, 더더욱 바람직하게는 적어도 약 70,000 cps, 예를 들어, 최대 약 250,000 cps, 또는 약 300,000 cps의 점도를 갖는다. 바람직하게는, 본 조성물은 효과적으로, 예를 들어, 손으로, 바람직하게는 27 게이지 니들을 통해, 더 바람직하게는 29 또는 30 게이지 니들을 통해, 사람 또는 동물의 후안부로 주사되도록 구조화 및 제형된다.

[0081] 본 발명을 임의의 특정 작동 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 비교적 높은 점도의 조성물을 사용하는 것이 효과적인, 바람직하게는 실질적으로 장기간의 MAAC의 송달을 제공하는 한편, 동시에, 통상적으로, 또는 통상적으로 사용되는 니들 또는 그보다 훨씬 더 작은 니들을 통해 후안부로 주사 가능한 것으로 여겨진다. MAAC가 가장자리에서 또는 천천히 용해하는 입자로서 일부분 송달되는 실시형태에서, 대량으로 또는 대부분이 단순히 후안부의 바닥 표면에 배치되는 것과 비교하여, 점도-유도 성분은 또한 입자를 현탁액 중에 유지하는 데 도움을 주기에 효과적이다.

[0082] 본 발명의 일 실시형태에서, MAAC는 조성물 중에 실질적으로 균일하게 현탁된 다수의 입자로 존재하며, 적어도 약 1주, 바람직하게는 적어도 약 2주 또는 적어도 약 1 개월, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 약 6개월 또는 적어도 약 1년 또는 적어도 약 2년 동안, 재현탁 과정이 필요없이, 즉, 조성물 중에 실질적으로 균일하게 현탁된 MAAC 입자를 유지하기 위하여 흔들거나 또는 달리 휘저을 필요 없이, 조성물 중에 실질적으로 균일하게 현탁된 채로 유지된다.

[0083] MAAC 입자의 이러한 실질적으로 균일한 현탁액을 갖는 조성물은, 눈에 투여시 일정하고 정확한 투여량을 제공할 수 있도록, 종래 기술과 비교하여 실질적인 이점을 제공한다. 특히, 본 조성물은 상당한 기간동안 조성물의 나머지로부터 MAAC 입자가 침전하지 않은 채로 제조, 선적 및 저장할 수 있다. MAAC 입자가 조성물 중에 실질적으로 균일하게 현탁된 채로 유지되면, MAAC 입자를 현탁할 어떠한 필요도 없이, 조성물이 투여되는 유닛 투여량마다 장기간의 투여 일관성(dosing consistency) 및 정확성을 제공할 수 있다.

[0084] 수성 캐리어 성분은 유리하게 안과적으로 허용가능하며 안과 조성물에 유용한 하나 이상의 통상적인 부형제를 포함할 수 있다. 바람직한 및 유용한 일 실시형태에서, 본 조성물은 첨가된 방부제 성분을 전혀 포함하지 않는다. 이러한 특징은 방부제 성분, 특히 통상적인 방부제, 예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드(BAC 또는 BAK로 알려짐), 및 4차 암모늄 방부제의 존재에 의해 야기될 수 있는 또는 그와 연계될 수 있는 눈에서 유해한 반응, 예를 들어, 세포독성을 감소시키거나 최소화하거나 심지어 실질적으로 제거한다. 다른 실시형태에서는, 그러나, 필요하다면, 캐리어 성분이 효과적인 양의 적어도 하나의 방부제 성분, 장성 성분(tonicity component), 및/또는 완충 성분을 포함할 수 있다.

[0085] 사람 또는 동물의 후안부를 치료하는 방법이 또한 개시되며, 본 발명의 범주에 포함된다. 일반적으로, 이러한 방법은 MAAC-함유 조성물, 예를 들어, 본 발명에 따른 조성물을 사람 또는 동물의 후안부에, 예를 들어, 상기 눈의 유리체액으로 투여하는 것, 예를 들어, 주사하는 것을 포함한다. 이러한 투여 단계는 후안부의 조직에 원하는 치료학적 효과를 제공하는 데 효과적이다. 투여 단계는 바람직하게는 유리체내 주사 또는 배치, 결막하 주사 또는 배치, 테넨하(sub-tenon) 주사 또는 배치, 안구뒤(retrobulbar) 주사 또는 배치, 맥락막위(suprachoroidal) 주사 또는 배치 등에서 적어도 하나를 포함한다.

[0086] 본 발명은 하기에 용어 정의된 후안부 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 포함한다. 조성물은 MAAC, 조

성물의 점도를 증가시키기에 효과적인 양의 점도 유도 성분, 및; 수성 캐리어 성분을 포함할 수 있다. 조성물은 약 0.1/초의 전단 속도에서 적어도 약 10cps의 점도를 가질 수 있으며, 예를 들어, 27 게이지 니들을 통해 사람의 유리체 안으로 주사가능하다. 본 제형의 점도를 감소시킴으로써, 28, 29 또는 30 게이지 니들을 통해 유리체 안으로 주사할 수 있다.

[0087] 본 약제학적 조성물의 MAAC는 용해가능하거나, 아니면 조성물 중에 실질적으로 균일하게 현탁된 적어도 하나의 거대분자를 포함하며, 점도 유도 성분은 중합체 히알루로네이트이다.

[0088] 본 발명의 범주 내의 상세한 실시형태는, MAAC; 그 안에 MAAC가 존재하는 중합체 히알루로네이트; 소듐 클로라이드; 소듐 포스페이트, 및 물을 포함하는, 후안부 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물이다. 약제학적 조성물은 약 0.1/초의 전단 속도에서 약 80,000 cps 내지 약 300,000 cps 사이, 바람직하게는 약 100,000 cps 내지 약 300,000 cps, 및 가장 바람직하게는 약 180,000 cps 내지 약 225,000 cps의 점도를 가질 수 있다. 약제학적 조성물이 약 0.1/초의 전단 속도에서 약 80,000 cps 내지 약 300,000 cps 사이의 점도를 가질 수 있으며, 약제학적 조성물이 약 0.1/초의 전단 속도에서 약 100,000 cps 내지 약 150,000 cps의 점도를 가지는 경우, 27, 28, 29, 또는 30 게이지 니들을 통해 유리체 안으로 주사할 수 있다. 심지어 300,000 cps인 경우에도, 제형이 시린지에서 이동할 때 전단 묽어짐(shear thinning)으로 인해 본 제형은 30 게이지 니들을 통해 주사할 수 있는 것으로 여겨진다. 약제학적 조성물 중에 존재하는 소듐 포스페이트는 1염기 소듐 포스페이트 및 2염기 소듐포스페이트를 둘 모두 포함할 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 효과적인 투여량의 MAAC, 약 2% w/v 히알루로네이트 내지 약 3% w/v 히알루로네이트, 약 0.6% w/v 소듐 클로라이드 및 약 0.03% w/v 소듐 포스페이트 및 약 0.04% w/v 소듐 포스페이트를 포함할 수 있다. 대안적으로, 청구범위 제5항의 약제학적 조성물은 약 0.5% w/v 히알루로네이트 내지 약 6% w/v 히알루로네이트를 포함할 수 있다. 필요하다면 히알루로네이트를 가열하여(실시예 15 참조) 조성물 중에서의 이의 분자량(따라서 점도)을 감소시킬 수 있다.

[0089] 약제학적 조성물은 또한 약 0.6% w/v 소듐 클로라이드 내지 약 0.9% w/v 소듐클로라이드를 포함할 수 있다. 일반적으로, 더 적은 포스페이트를 제형에 사용되면 더 많은 소듐 클로라이드를 제형에 사용한다, 예를 들어, 포스페이트가 조성물 중에 전혀 존재하지 않는다면 9% 소듐 클로라이드를 사용할 수 있다, 이러한 식으로, 제형의 장성을 조절하여 생리학적 체액과의 원하는 등장성을 얻을 수 있다. 약제학적 조성물은 약 0.0% 소듐 포스페이트 내지 0.1% w/v 소듐 포스페이트를 포함할 수 있다. 논의된 바와 같이, 원하는 pH 7.4 완충 효과를 얻도록, 더 적은 소듐 클로라이드가 제형에 존재하면 더 많은 포스페이트가 제형에 사용된다.

[0090] 수-불용성(또는 조금 용해성) 스테로이드 또는 다른 화합물을 함유하는 히알루로네이트 용액이 유리체내 주사(및 특히 스테로이드의 입자 특성으로 인한 제어 송달 투여)를 위해 제안되었지만, 유리체내로 투여된 히알루로네이트 용액이 일반적으로 MAAC을 위해, 또는 또는 특이적으로 임의 특정 MAAC 제제를 위해 유용한지는 전혀 명백하지 않았다. 이는 유리체내 주사가 가능한 최대 주사 부피(약 100 μ l)(이는 가능한 최대 투여량을 제한함)에, 그리고, 다양한 MAAC의 다양한 용해도, 화학, 및 특이적인 활성에 일부분 기인한다. 따라서, 예를 들어, 1) 임의의 특정 MAAC(펩티드 및/또는 핵산 MAAC(압타머 포함) 포함)이 HA 중에 용해가능한지, 2) 수용해성 MAAC에서, 캐리어로서의 HA의 이점이 용해성 분자에 알맞는지, 3) 임의의 특정 MAAC가 MAAC-HA 제형을 의학적으로 유리하게 만드는 필수적인 특이적인 활성을 갖는 과립 또는 입자의 형태로 제형될 수 있는 정도로 HA에 불용성인지, 4) 펩티드 또는 압타머 MAAC가 HA 중에서 유리하게 제형될 수 있는지, 및 5) 특이적인 MAAC 화합물과 관련하여, 이러한 특정 화합물과 조합된 HA 제형이 치료학적으로 효과적이어서 유리체내 투여에 대해 충분히 높은 특이적인 활성을 갖는지 명백하지 않다.

[0091] 본 발명의 범주에 속하는 더욱 상세한 실시형태는 후안부 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물이며, 약제학적 조성물은 MAAC, 중합체 히알루로네이트(중합체 히알루로네이트 중에 MAAC가 용해가능함), 소듐 클로라이드, 소듐 포스페이트 및 물로 본질적으로 구성된다. 약제학적 조성물은 전단 속도 0.1/초에서 약 128,000 cps 내지 약 225,000 cps 사이의 점도를 가질 수 있고, 소듐 포스페이트는 1염기 소듐 포스페이트 및 2염기 소듐 포스페이트 둘 모두로서 약제학적 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0092] 본 발명의 추가적인 실시형태는 MAAC, 중합체 히알루로네이트, 소듐 클로라이드, 2염기 소듐 포스페이트 헵타하이드레이트, 1염기 소듐 포스페이트 모노하이드레이트, 및 물로 구성된, 후안부 질환을 치료하기 위한 MAAC 제형이며, 여기서, 조성물은 전단 속도 0.1/초에서 약 128,000 cps 내지 약 225,000 cps 사이의 점도를 가진다.

[0093] 본 발명은 또한 청구범위 제1항의 약제학적 조성물을 사람 또는 동물의 유리체로 투여(주사로)하여 후안부 질환을 치료하는, 후안부 질환을 치료하기 위한 방법을 포함한다. 즉, 본 발명자들은 사람 눈의 유리체에 MAAC, 및 히알루로네이트를 포함하는 약제학적 조성물- 여기서, 약제학적 조성물은 전단 속도 0.1/초에서 약 128,000

cps 내지 약 225,000 cps 사이의 점도를 가짐-을 부여하여, 황반 부종, 황반 변성, 당뇨병성 망막증, 및 다른 안내 질환들을 치료하기 위한 방법을 발명하였다.

[0094] 후안부 질환을 치료하기 위한 본 발명의 범주 내의 약제학적 조성물은, 소정 실시형태에서, 다수의 입자로서 치료학적으로 효과적인 양으로 존재하는 MAAC, 조성물의 점도를 증가시키기에 효과적인 양의 점도 유도 성분, 및 수성 캐리어 성분을 포함하며, 여기서, 조성물은 점도가 전단 속도 0.1/초에서 적어도 약 10 cps이고, 사람 눈의 유리체 안으로 주사가 가능하며, 여기서, 약제학적 조성물은 유리체내 주사후 최대 약 45 일의 기간에 걸쳐 MAAC를 천천히 방출한다. 이러한 약제학적 조성물에서는 약제학적 조성물의 유리체내 주사시에 유리체내 염증의 발생이 감소되고, 플럼 효과(plume effect)가 전혀 나타나지 않고(MAAC가 유리체내 주사되자마자 MAAC가 유리체 안으로 넓게 분산되지 않음), 응집(MAAC 젤 제형을 유리체내 주사후 30 주 또는 그 이상 동안 MAAC 젤 형태를 유지하는 것으로 관찰됨)이 나타난다.

[0095] 본 발명은 후안부를 치료하는 방법을 포함하며, 이 방법은 약제학적으로 효과적인 양으로 존재하는 MAAC, 조성물의 점도를 증가시키기에 효과적인 양의 점도 유도 성분, 및 수성 캐리어 성분을 포함하는 지연 방출 약제학적 조성물 임플란트를 유리체내 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 조성물은 점도가 전단 속도 0.1/초에서 적어도 약 10 cps이고, 사람 눈의 유리체 안으로 주사가 가능하며, 후안부 질환은 본 제형의 MAAC에 의해서 최대 약 30 주 동안 치료된다. 이러한 방법에서, 약제학적 조성물은 MAAC, 중합체 히알루로네이트, 소듐 클로라이드, 소듐 포스페이트, 및 물을 포함할 수 있다. 또한, 유리체내 투여는 27 게이지 니들을 통해 사람 눈의 유리체 내로 주사할 수 있다.

[0096] 본 발명은 또한, MAAC가 수성 캐리어에 완전히 용해되지 않는 경우에, (a) MAAC의 입자를 소듐 클로라이드 결정, 약 35% 내지 약 40%의 총 부피의 제형을 제조하는 데 사용되는 물(주사용 물)과 혼합하고; (b) MAAC 및 소듐 클로라이드 혼합물을 약 20℃ 내지 약 35℃ 사이의 온도로 가열하여 제1 파트를 제조하고; (c) 소듐포스페이트와 물을 혼합하여 제2 파트를 제조하고; (d) 분자량이 약 1.0 백만 달톤 내지 약 190 만 달톤인 소듐 히알루로네이트를 다른 약 35% 내지 약 40%의 총 부피의 제형을 제조하는 데 사용되는 물 중에 용해한 다음 용해후 후 멸균 여과하고; (e) 용해된 소듐 히알루로네이트를 동결건조(lyophilization)하고; (f) 동결건조된, 멸균 소듐 히알루로네이트를 재구성(reconstitution)하여 제3 파트를 제조하고; 및 (g) 제1, 제2 및 제3 부를 무균적으로 합하여, 안질환을 치료하기 위하여 유리체내 주사하기에 적합한 불투명한 백색 젤 현탁액인, 멸균의, 균일한 MAAC 약제학적 조성물을 제조하여, 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 포함한다. 물은 원하는 젤 현탁액을 제조하는 데 필요한 만큼(q.s.) 첨가되며, 80 중량% 내지 약 90 중량% 물이다.

[0097] 상세한 설명

[0098] 본 발명은 다양한 안 질환, 예를 들어, 황반 부종을 치료하기 위해 안내, 예를 들어, 유리체내 주사 또는 투여를 이해 특별히 설계된, 본 발명자들의 MAAC-함유 제형의 발견에 기초하였다. 본 발명의 MAAC 제형은 다음을 포함하는 많은 탁월한 특성 및 이점을 가진다: (1) 본 제형은 방부제 및 재현탁 보조제, 예를 들어, 벤질 알콜 및/또는 폴리소르베이트 없이 제조할 수 있다; (2) 부수적으로, 본 제형은 훨씬 감소된 망막 및 광수용체 독성을 가진다; (3) 멸균이며 선택적으로 보존제가 없을 뿐만 아니라, 본 발명의 MAAC 제형은 제형의 점도 및 제형으로부터 MAAC의 비교적 느린 분산으로 인해 연장된 치료학적 효과를 제공할 수 있으며, 입자의 현탁액으로 제형하는 경우, 이러한 제형의 유리체내 주사시 치료학적 양의 MAAC를, 예를 들어, 수개월의 기간에 걸쳐 지연 방출하는 것을 제공할 수 있다. 따라서, 본 발명의 점성 MAAC 제형은 지연 방출 임플란트로서의 특징을 가질 수 있다; (4) 본 발명의 MAAC 제형의 유리체내 투여는 실질적으로 높아진 안압, 녹내장, 백내장 및/또는 안내 염증과 같은 유해한 사건(adverse events) 발생의 증가와 실질적으로 관련이 없다; (5) 본 발명의 MAAC 제형의 유리체내 투여는, 현재 사용되는 또는 공지된 안내(예컨대, 유리체내) 사용 MAAC 제형과 비교하여, 높아진 안압, 녹내장, 백내장 및/또는 안내 염증과 같은 유해한 사건 발생의 증가와 관련이 없다; (6) 소정 실시형태에서, 본 발명의 제형은 비교적 이산된 단일 위치로부터 MAAC 입자 또는 결정이 천천히 방출되게 하여(후안방의 점성 체액 중에 용해가능하게 됨), 유리체내 투여시 덜 점성인 수성 제형의 플럼 효과(신속한 분산) 특성을 방지한다; (7) 유리체내 투여시 플럼 형성 또는 신속한 분산의 방지는 시야 차단을 유리하게 감소시킨다.

[0099] 상기 이점 (3)은 이온 페어링(ion pairing) 또는 역상 연합(reverse phase association)의 형성에 의한 MAAC의 지연 방출을 가능하게 하는 하나 이상의 특정 고분자량 중합체 중의 MAAC의 현탁과 같은 본 제형의 특별한 특징에 의해서 제공될 수 있다. 따라서, MAAC는 젤과의 연합으로부터 천천히 방출된다.

[0100] 일반적으로, 본 발명은 사람 또는 동물의 후안부로 바람직하게는 주사에 의해, 배치하기에 유용한 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 후안부, 예를 들어, 유리체에서, 하나 이상의 후안부 질환 및/또는 질병, 및/또는 이

러한 후안부 질환 및/또는 질병의 하나 이상의 증상에 대해 치료학적으로 효과적이다.

- [0101] 바람직하게는 본 명세서에 개시된 조성물을 후안부 질환을 치료하기 위하여 바람직하게는 유리체내 주사에 의해서 투여하지만, 본 조성물은 또한 안질환을 효과적으로 치료하기 위하여, 예를 들어, 결막하, 테넨하, 눈주위(periorcular), 안구뒤, 맥락막위, 및/또는 공막내와 같은 다른 경로를 통해 투여(주사에 의한 것과 같이)할 수 있다는 것에 주의하는 것이 중요하다. 또한, 봉합된 또는 리필가능한 돔(sutured or refillable dome)을 투여부위 위에 배치하여 바람직하지 않은 방향으로 활성 제제가 "씻겨나가거나(wash out)", 스며들거나 및/또는 확산되는 것을 방지하거나 감소시킬 수 있다.
- [0102] 본 발명 범주 내의 조성물은 MAAC; 점도 유도 성분; 및 수성 캐리어 성분을 포함할 수 있다. 본 조성물은 유리하게 안과적으로 허용가능하다. 본 조성물의 중요한 이점 중의 하나는 후안부로 유리체내 주사용으로 이전에 제안된 치료학적 조성물, 예를 들어, 상표명 KENALOG®-40으로 시판되는, 스테로이드 트리암시놀론을 포함하는 조성물에 비하여, 후안부 조직, 예를 들어, 눈의 망막에 대해 더욱 상용성이 있거나 또는 자극 또는 독성이 적다는 것이다. 특히, 소정 실시형태에서, 본 조성물은 유리하게 첨가된 방부제 성분이 실질적으로 없거나, 또는 방부제로서 KENALOG®-40 조성물에 포함되는 벤질 알콜에 비하여 후안부 조직, 예를 들어, 눈의 망막에 대해 더욱 상용성이 있거나 또는 자극 또는 독성이 적은 효과적인 방부제 성분을 포함한다.
- [0103] 상기한 바와 같이, 본 조성물은 MAAC를 포함한다. 이러한 MAAC는 조성물 중에 치료학적으로 효과적인 양으로 존재하며, 이는 조성물이 배치된 눈에 원하는 치료학적 효과를 제공하기에 효과적인 양이다. MAAC는 수성 제형 중에 용해가능하거나, 아니면 소정 실시형태에서, 다수의 입자로 조성물 중에 존재한다. 임의의 적합한 MAAC가 본 발명에 따라 사용될 수 있으며, 적어도 유리체액에 충분히 용해가능하다면, 안 조직에 치료학적으로 효과적인 투여량을 투여할 수 있다.
- [0104] MAAC가 제형 중에 완전히 용해되지 않는 실시형태(입자의 현탁액으로서 존재)에서, 소정 파라미터가 도움이 되게 관찰된다. 이러한 실시형태의 MAAC는 유리하게 예를 들어, 25℃의 물에서 제한된 용해도를 갖는다. 예를 들어, MAAC는 바람직하게는 25℃의 물에서 10 mg/ml 미만의 용해도를 갖는다. 물론, MAAC는 안과적으로 허용가능하여야 하며, 즉, 눈 구조 또는 조직에서 심각한 또는 부당한 유해한 효과가 실질적으로 없어야만 한다; 물론 이는 투여 계획(dosage regimen) 및 후안부 조직의 연속 노출 기간에 의존적일 것이다. 현재 유용한 MAAC의 한 가지 특히 유용한 특징은 이러한 성분이 조성물이 배치되는 후안부에서 후안부의 하나 이상의 질병 및/또는 질환의 결과로 야기된 신생혈관형성, 특히, VEGF-관련 신생혈관형성의 정도를 감소시킬 수 있다는 점이다.
- [0105] MAAC는 유리하게 조성물의 적어도 약 10 mg/ml의 양으로 존재한다. MAAC의 용해도에 따라, MAAC는 조성물의 약 1% 미만 내지 약 5% 또는 약 10% 또는 약 20% 또는 약 30% 또는 그 이상(w/v), 또는 약 0.2 mg/100 μ l 또는 약 0.4 mg/100 μ l, 또는 약 0.5 mg/100 μ l, 또는 약 1.0 mg/100 μ l, 또는 약 2.0 mg/100 μ l, 또는 약 4.0 mg/100 μ l, 또는 약 5.0 mg/100 μ l, 또는 약 6.0 mg/100 μ l, 또는 약 7.0 mg/100 μ l, 또는 약 8.0 mg/100 μ l, 또는 약 10 mg/100 μ l, 또는 약 20 mg/100 μ l, 또는 약 40 mg/100 μ l, 또는 약 60 mg/100 μ l, 또는 약 80 mg/100 μ l의 양으로 본 조성물 중에 존재한다. 비교적 고농도 또는 많은 양의 MAAC를 본 조성물에 제공하는 것은, 약 4%(w/v) 미만의 MAAC를 포함하는 조성물과 비교하여 동일량 또는 그 이상의 MAAC를 후안부에 제공하기 위하여, 조성물 투여의 부피 및 빈도의 감소가 후안부로 배치 또는 주사하는 데 필요할 수 있는 경우에 유리하다. 즉, 매우 유용한 일 실시형태에서, 본 조성물은 약 4%(w/v) 이상, 예를 들어, 적어도 약 5%(w/v) 내지 약 10% (w/v) 또는 약 20%(w/v) 또는 약 30%(w/v)의 MAAC를 포함한다. 유체의 100 μ l 이상을 유리체내로 주사하면 과량의 유리체내의 유체가 안압을 증가시킬 수 있고 유체의 유리체로부터의 누출이 잠재적으로 발생할 수 있다.
- [0106] 점도 유도 성분은 조성물의 점도를 증가시키는, 유리하게는 실질적으로 증가시키는 효과적인 양으로 존재한다. 본 발명을 임의의 특정 작동이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 물의 점도를 상당히 초과하는 수치, 예를 들어, 전단 속도 0.1/초에서 적어도 약 100 cps로 조성물의 점도를 증가시키면, 사람 또는 동물의 후안부로 배치, 예를 들어, 주사하기에 고도로 효과적인 조성물이 얻어지는 것으로 여겨진다. 본 조성물을 후안부로 유리하게 배치 또는 주사가능한 것과 함께, 본 조성물의 비교적 높은 점도는 본 조성물이 유리체내 주사 또는 배치 후에 MAAC를 후안부 내에서 장기간동안 국한(localized)된 채로 유지하는 능력을 향상시키는 것으로 여겨진다. 조성물이 MAAC의 입자 또는 결정체를 포함하는 경우에, 조성물의 점도는 실질적으로 균일한 현탁액 중의 입자를 장기간 동안, 예를 들어, 1 내지 2년 동안, 재현탁 공정이 필요없이 유지하므로, 조성물의 유효 저장 수명이 증가한다. q본 조성물의 비교적 높은 점도는 또한, 본 명세서의 다른 부분에서 논의한 바와 같이, 조성물이 증가된 양 또는 농도의 MAAC를 갖는 능력을 갖는 것을 적어도 도와주는 추가적인 이점을 가질 수 있다.
- [0107] 유리하게, 본 조성물은 0.1/초의 전단 속도에서, 적어도 약 10 cps 또는 적어도 약 100 cps 또는 적어도 약

1000 cps, 더 바람직하게는 적어도 약 10,000 cps 및 훨씬 더 바람직하게는 적어도 약 70,000 또는 그 이상, 예를 들어, 약 200,000 cps 또는 약 250,000 cps, 또는 약 300,000 cps 또는 그 이상의 점도를 갖는다. 본 조성물은 상기한 바와 같이 비교적 높은 점도를 가질 뿐만아니라 바람직하게는 27 게이지 니들, 또는 심지어 30 게이지 니들을 통해, 사람 또는 동물의 후안부로 효과적으로 배치할 수 있는, 예를 들어, 주사할 수 있는 능력을 가지거나 구성되거나 조제된다.

[0108] 현재 유용한 점도 유도 성분은 바람직하게는 전단 묽어짐 성분이며, 이러한 전단 묽어짐 점도 유도 성분을 포함하는 본 조성물은 고전단 조건 하에서 예를 들어, 27 게이지 니들과 같은 좁은 공간을 통해, 후안부로 통과 또는 주사되므로, 이러한 통과동안 조성물의 점도는 실질적으로 감소된다. 이러한 통과 후에, 조성물은 실질적으로 주사전 점도를 회복한다.

[0109] 임의의 적합한 점도 유도 성분, 예를 들어, 안과적으로 허용가능한 점도 유도 성분을 본 발명에 따라 사용할 수 있다. 많은 이러한 점도 유도 성분이 눈 위에 또는 안내에 사용되는 안과 조성물에 제안 및/또는 사용되고 있다. 점도 유도 성분은 조성물에 원하는 점도를 제공하는 데 효과적인 양으로 존재한다. 바람직하게, (성질 및 평균 분자량에 따라) 점도 유도 성분은 조성물의 약 0.5% 또는 약 1.0% 내지 약 5% 또는 약 10% 또는 약 20%(w/v) 범위의 양으로 존재한다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 사용되는 특정 점도 유도 성분, 사용되는 점도 유도 성분의 분자량, 제공 및/또는 사용되는 본 조성물에 요구되는 점도 등, 예를 들어, 조성물의 전단 묽어짐, 생체적합성 및 가능한 생분해성을 포함하는 많은 인자들에 따라 사용되는 점도 유도 성분의 특정 양이 결정된다.

[0110] 점도 유도 성분은 바람직하게는 안과적 외과 수술에 유용한 물질과 같은, 중합체 성분 및/또는 적어도 하나의 점탄성제를 포함한다.

[0111] 유용한 점도 유도 성분의 예에는 이에 제한되는 것은 아니지만, 히알루론산(예컨대, 중합체 히알루론산), 카르보머, 폴리아크릴산, 셀룰로오스 유도체, 폴리카르보필, 폴리비닐피롤리딘, 젤라틴, 텍스트린, 폴리사카라이드, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐알콜, 폴리비닐아세테이트, 이들의 유도체 및 이들의 혼합물 및 공중합체가 포함된다. 특히 바람직한 실시형태에서 조성물은 히알루론산 성분, 예를 들어, 가교결합된 중합체 히알루론산을 포함하는, 중합체 히알루론산 성분을 포함한다.

[0112] 현재 유용한 점도 유도 성분의 평균 분자량은 약 10,000 달톤 이하 내지 약 2 백만 달톤 이상의 범위일 수 있다. 유용한 일 특정 실시형태에서, 점도 유도 성분의 분자량은 약 100,000 달톤 또는 약 200,000 달톤 내지 약 1 백만 달톤 또는 약 150만 달톤의 범위이다. 또한, 본 발명에 유용한 점도 유도 성분의 분자량은 사용되는 점도 유도 성분의 타입, 및 본 조성물의 원하는 최종 점도 및 하나 이상의 다른 가능한 인자들에 기초한 실질적인 범위에 걸쳐 달라질 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물의 전단 묽어짐 특성을 증가시키기 위하여 둘 이상의 개별 분자량 범위의 점도 유도 성분을 사용할 수 있다.

[0113] 매우 유용한 일 실시형태에서, 점도 유도 성분은 중합체 히알루로네이트 성분, 예를 들어, 금속 히알루로네이트 성분이며, 알칼리 금속 히알루로네이트, 알칼리토금속 히알루로네이트 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것이 바람직하며, 소듐 또는 포타슘 히알루로네이트 및 이들의 혼합물로부터 선택하는 것이 더욱 바람직하다. 이러한 히알루로네이트 성분(즉, 중합체 히알루론산)의 분자량은 약 50,000 달톤 또는 약 100,000 달톤 내지 약 130만 달톤 또는 약 2백만 달톤의 범위가 바람직하다. 일 실시형태에서, 본 조성물은 중합체 히알루로네이트 조성물을 약 0.05% 내지 약 0.5%(w/v) 범위의 양으로 포함한다. 더욱 유용한 실시형태에서, 히알루로네이트 성분은 약 1% 내지 약 4%(w/v) 범위의 양으로 존재한다. 후자의 경우, 매우 높은 중합체 점도로 인해 젤이 형성되어, 눈에 주사시 입자 침전 및 용해된 용질의 확산이 느려진다. 벌크 용기로부터 니들 및 시린지(syringe)에 의해 젤을 꺼내기가 쉽지 않으므로, 이러한 조성물은 시린지에 미리 충전된 상태로 판매할 수 있다. 미리-충전된 시린지는 취급 및 실수 또는 오염의 기회가 감소하므로 주사하는 사람이 편리하고 안전하다는 이점을 갖는다.

[0114] 수성 캐리어 성분은 안과적으로 허용가능한 것이 바람직하며, 안과 조성물에 유용한 하나 이상의 종래의 부형제(excipient)를 포함할 수 있다. 본 조성물은 다량의 액체 물을 포함하는 것이 바람직하다. 본 조성물은 예를 들어, 눈에 사용하기 전에 멸균하는 것이 바람직하다.

[0115] 본 조성물은 적어도 하나의 완충 성분을 조성물의 pH를 조절 및/또는 유지하는 데 유효한 양으로 포함하거나, 및/또는 적어도 하나의 장성 성분을 조성물의 장성 또는 삼투성을 조절하는 데 유효한 양으로 포함하는 것이 바람직하다; 바람직하게는 장성 및/또는 삼투성은 유리체액과 실질적으로 등장성일 것이다. 더욱 바람직하게는, 본 조성물은 완충 성분 및 장성 성분을 둘 모두 포함한다.

- [0116] 완충 성분 및 장성 성분은 안과 기술분야에서 종래에 공지된 것들 중에서 선택할 수 있다. 이러한 완충 성분의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 보레이트 완충제 등 및 이들의 혼합물이 포함된다. 포스페이트 완충제가 특히 유용하다. 유용한 장성 성분으로는, 이에 제한되지는 않지만, 염, 특히 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 만니톨 및 다른 당 알코올, 및 다른 적합한 안과적으로 허용가능한 장성 성분 및 이들의 혼합물이 포함된다.
- [0117] 사용되는 완충 성분의 양은 조성물의 pH를 약 6 내지 약 8의 범위로 유지하기에 충분한 것이 바람직하며, 약 7 내지 약 7.5가 더욱 바람직하다. 사용되는 장성 성분의 양은 본 조성물에 약 200 mOsmol/kg 내지 약 400 mOsmol/kg 범위의 삼투성을 제공하기에 충분한 것이 바람직하며, 약 250 mOsmol/kg 내지 약 350 mOsmol/kg이 더욱 바람직하다. 용리하게는 본 조성물은 실질적으로 등장성(isotonic)이다.
- [0118] 본 조성물은 하나 이상의 다른 성분들을 본 조성물에 하나 이상의 유용한 성질 및/또는 이점을 제공하기에 유효한 양으로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 조성물은 추가적인 방부제 성분이 실질적으로 없을 수 있으며, 다른 실시형태에서는, 본 조성물은 효과적인 양의 방부제 성분을 포함하며, 바람직하게 이러한 성분은 조성물이 위치하는 후안부의 조직에 대해 벤질 알콜보다 더 상용성이 있다. 이러한 방부제 성분의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로르헥시딘, PHMB(폴리헥사메틸렌 비구아나이드), 메틸 및 에틸 파라벤, 헥세티딘, 멸균된 클로린 디옥사이드, 메틸 클로라이드 등과 같은 클로라이드 성분, 다른 안과적으로 허용가능한 방부제 등 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본 조성물 중의 방부제 성분의 농도는, 존재하는 경우, 본 조성물을 보존하기에 유효한 농도이며, 종종 조성물의 약 0.00001% 내지 약 0.05% 또는 약 0.1%(w/v)의 범위이다.
- [0119] 또한, 본 조성물 중에 MAAC가 현탁액으로 존재하는 경우, 본 조성물은 본 조성물중에 MAAC를 현탁 또는 재현탁하는 것을 용이하게 하는 데 효과적인 유효량의 재현탁 성분을 포함할 수 있다. 상기한 바와 같이, 소정 실시형태에서, 본 조성물은 추가되는 재현탁 성분이 없다. 본 조성물의 다른 실시형태에서, 예를 들어, MAAC 입자를 원하는 대로 현탁액으로 유지하는 것을 더욱 확실히 하기 위하여, 및/또는 재현탁이 필요할 때 본 조성물을 비교적 쉽게 재현탁할 수 있도록 유효량의 재현탁 성분을 사용한다. 유리하게, 본 발명에 따라 사용되는 재현탁 성분은, 존재하는 경우, 조성물이 배치되는 후안부의 조직에 대해 폴리소르베이트 80보다 더 상용성이 있는 것을 선택한다.
- [0120] 임의의 적합한 재현탁 성분을 본 발명에 따라 사용할 수 있다. 이러한 재현탁 성분의 예로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 상표명 Pluronic®으로 판매되는, 폴록산(poloxanes)과 같은 계면활성제; 티록사폴(tyloxapol); 사르코시네이트(sarcosinates); 폴리에톡실레이티드 피마자유, 다른 계면활성제 등 및 이들의 혼합물이 포함된다.
- [0121] 매우 유용한 부류의 재현탁 성분 중의 하나는 비타민 유도체로부터 선택된 것들이다. 이러한 물질들은 안과 조성물에 계면활성제로서 사용되는 것이 이미 제안되었지만, 본 조성물에는 재현탁 성분으로서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 유용한 비타민 유도체의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 비타민 E 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트와 같은 비타민 E 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트(비타민 E TPGS)가 포함된다. 다른 유용한 비타민 유도체로는, 역시 이에 제한되는
- [0122] 것은 아니지만, 폴리에틸렌 글리콜과 숙신산 사이의 에스테르 결합이 아마이드 그룹으로 치환된, 비타민 E 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신아미드와 같은 비타민 E 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙신아미드(비타민 E TPGSA)가 포함된다.
- [0123] 현재 유용한 재현탁 성분들은, 존재하는 경우, 예를 들어, 조성물을 제조하는 동안 또는 그 이후에 본 조성물의 입자를 현탁하는 것을 용이하게 하기에 효과적인 양으로 본 발명에 따른 조성물 중에 존재한다. 사용되는 재현탁 조성물의 특정한 양은 예를 들어, 사용되는 특정 재현탁 성분, 재현탁 조성물이 사용되는 특정한 조성물 등의 인자들에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 본 조성물 중의
- [0124] 재현탁 성분의 적합한 농도는, 존재하는 경우, 종종 조성물의 약 0.01% 내지 약 0.5%, 예를 들어, 약 0.02% 또는 약 0.05% 내지 약 0.1%(w/v)이다.
- [0125] MAAC의 용해도는 MAAC 자체의 효력(potency) 및 효능(efficacy)과 마찬가지로 본 MAAC-함유 조성물의 효과에 있어 확실히 중요하다. 매우 용해성인 MAAC가 더욱 쉽고 즉각적으로 안내 조직에 이용가능하지만, 따라서 더 적은 양의 MAAC를 투여하여(및 더욱 자주 투여하여) 유효 투여량을 초과하는 것을 실질적으로 방지할 필요가 있을 수 있다. 본 조성물의 점도는 심지어 이러한 매우 용해성인 MAAC의 확산을, 어느 정도, 느리게 할 수 있으나, 장기

간 동안의 송달 및 그에 따른 효능을 효과적으로 제공하지는 않는다, 예를 들어, 본 발명의 MAAC 조성물에서 MAAC가 분리되거나(sequestered) 다소 불용성인 경우(즉, in situ에서 장기간에 걸쳐 용해됨)에 그러하다. 안내 조직에 대한 최소한으로 용해성인 MAAC의 이용가능성은 이들 물질의 용해 속도에 의해 제한될 수 있다. 쉽게 용해되는 MAAC와 마찬가지로, 느린 용해는 환자에게는 좋기도 하고 나쁘기도 하다. 다른 한편, 본 발명의 1회 안내 주사 후에, 바람직하게 MAAC의 평균 제거 반감기는 상당히 길다. 다른 한편, 눈의 유리체 부분에서의 치료학적 약물 레벨은 MAAC 입자의 느린 용해 속도로 인해 어느 정도의 시간(예를 들어, 약 1 내지 약 3일) 동안 달성되지 않을 수 있다.

[0126] 본 발명의 일 실시형태에서, 예를 들어, MAAC가 매우 용해성인 경우, 그리고 특히 MAAC가 매우 용해성이지도 않고 비교적 높은 효력 및/또는 효능을 갖는 경우, 최소량, 즉, 50% 미만, 예를 들어 1% 또는 약 5% 내지 약 10% 또는 약 20% 범위의 MAAC를 용해하도록 조성물에 유효량의 용해화 성분(solubilizing component)이 제공된다. 예를 들어, β -시클로덱스트린, 술폰-부틸에테르 β -시클로덱스트린(SBE), 다른 시클로덱스트린 및 이들의 혼합물과 같은 시클로덱스트린 성분을 약 0.5 내지 약 5.0%(w/v)로 포함하면, 약 1 내지 약 10%의 MAAC의 초기 투여량을 용해시킬 수 있다. 이렇게 미리용해된 분획은 쉽게 생체이용가능한 부하 투여량/loading dose)을 제공하므로, 치료학적 효과가 지체되는 시간을 피하거나 최소화할 수 있다.

[0127] 이러한 용해화 성분을 사용하면, 치료학적 효과를 위해 눈으로, 달리 크게 불용성인 MAAC의 임의의 비교적 신속한 "폭발(burst)" 방출을 제공할 수 있어 유리하다. 이러한 용해화 성분은, 물론, 안전적으로 허용가능해야 하며, 또는 적어도 조성물이 배치되는 후안부와 충분히 상용성이 있어서 이러한 후안부의 조직에 부적합한 손상을 주지 않는 것이어야 한다.

[0128] 유리체내 투여 후, MAAC의 약물동력학은 약물 용해 속도 및 전방 경로(anterior route)를 통한 약물 유출 속도(the rate of drug efflux)와 모두 관련될 수 있다. 환자는 전형적으로 예를 들어, 약 2개월 또는 3개월 마다, 또는 이와달리 필요할 때마다 반복 투여가 필요하다.

[0129] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 조성물은 지연 방출 성분(sustained release components), 예를 들어, 폴리(D,L-락타이드) 또는 폴리(D,L-락타이드 코-글리콜리드)와 같은 중합체를 국부적인 확산 속도 및/또는 MAAC 입자 용해 속

[0130] 도를 감소시키기에 유효한 양으로 더욱 포함할 수 있다. 그 결과, 더 낮은 Cmax 및 더 연장된 치료학적 윈도우를 가지는 더 평평한 제거 속도 프로파일이 나타나므로, 많은 환자에서 필요로 되는 주사 사이의 기간을 연장시킬 수 있다.

[0131] 임의의 적합한 바람직하게 통상적으로 허용가능한 지연 방출 성분을 사용할 수 있다. 유용한 예를 상기에 기술하였다. 지연 방출 성분은 눈에서 생분해가능하거나 생흡수가능(bioabsorbable)하여, 잔여물이 오래 남지 않는 것이 바람직하다. 포함되는 지연 방출 성분의 양은 예를 들어, 사용되는 특정 지연 방출 성분, 원하는 특정 방출 프로파일 등의 인자에 따라 비교적 광범위하게 매우 다양하다. 본 조성물 중에서 지연 방출 성분의 전형적인 양은, 존재한다면, 조성물의 약 0.05 또는 0.1 내지 약 0.5 또는 약 1 %이상(w/v)(조성물의 총 부피 중의 성분의 중량)의 범위이다.

[0132] 본 조성물은 적합한 블렌딩/공정 기술(들), 예를 들어, 하나 이상의 종래의 블렌딩 기술들을 사용하여 제조할 수 있다. 제조 공정은 본 조성물을 사람 또는 동물의 후안부에 배치 또는 주사하기에 유용한 형태로 제공하도록 선택하여야 한다. 용해성 MAAC를 단순히 히알루론산 용액과 혼합할 수 있다. 다소 불용성인 MAAC를 사용하는 유용한 일 실시형태에서, MAAC를 물과 혼합하고, 부형제(점도 유도 성분 제외)를 최종 조성물에 포함시켜서 MAAC 분산물을 만든다. 구성성분들을 혼합하여 MAAC를 분산시킨 다음, 고압멸균(autoclave)한다. 이와 달리, 멸균 캐리어에 첨가하기 전에 MAAC 입자를 γ -선 조사할 수 있다. 점도 유도 성분은 멸균된 제품들

[0133] 구입하거나, 예를 들어, 희석용액을 여과하고 동결건조하여 멸균 파우더를 얻는 통상의 방법으로 멸균할 수 있다. 멸균 점도 유도 성분을 물과 혼합하여 수성 농축액을 만든다. 무균 조건 하에서, 농축된 MAAC 분산물을 블렌딩 또는 혼합하고 슬러리 상태로 점도 유도 성분에 첨가하거나 합한다. 물을 원하는 조성물을 제공하기에 충분한 양(q.s.)으로 가하고, 조성물이 균질해질 때까지 혼합한다.

[0134] 본 조성물을 사용하는 방법이 제공되며, 본 발명의 범주에 포함된다. 일반적으로, 이러한 방법은 본 발명에 따라 사람 또는 동물의 후안부에 조성물을 투여하여 원하는 치료학적 효과를 얻는 것, 예를 들어, 전안부 또는 후안부의 소정 질환을 치료하는 것을 포함하여 이루어진다. 바람직하게, 투여 단계는 유리체내 주사, 결막하 주사, 테논하(sub-tenon) 주사, 안구뒤(retrobulbar) 주사, 맥락막상 주사 등 중 적어도 하나를 포함한다. 바람

직한 크기의 니들, 예를 들어, 27 게이지 니들 또는 30 게이지 니들을 포함하는 시린지 장치를 사람 또는 동물의 후안부에 조성물을 주사하는 데 효과적으로 사용할 수 있다.

- [0135] 본 발명에 따라 처치 또는 다루어질 수 있는 안질환으로는, 이에 제한되지는 않지만, 다음이 포함된다:
- [0136] 황반병증(maculopathy)/망막 변성: 비-삼출성 노인성 황반 변성, 삼출성 노인성 황반변성과 같은 노인성 황반 변성(ARMD)을 포함하는 황반 변성, 맥락막 혈관
- [0137] 신생(choroidal neovascularization), 당뇨병성 망막증을 포함하는 망막증, 급성 및 만성 황반성 신경망막병증(acute Macular Neuroretino pathy), 중심성 장액성 맥락망막병증(central serous chorioretinopathy), 낭포성 황반부종, 및 당뇨병성 황반부종을 포함하는 황반 부종. 포도막염/망막염/맥락막염: 급성 다발성 관상색소 상피증(acute multifocal placoid epitheliopathy), 베체트 병, 버드샷
- [0138] 망막맥락막증(birdshot retinochoroidopathy), 전염병 (매독, 라임병, 결핵, 톡소플라스마증), 중간포도막염(평면부염) 및 전부 포도막염을 포함하는 포도막염, 다소성 맥락막염(multifocal choroiditis), 다발성 소실성 백반증후군(multiple evanescent white dot syndrome;MEWDS), 눈의 사르코이드증(ocular sarcoidosis), 후공막염(posterior scleritis), 사행성 맥락막염(serpiginous
- [0139] choroiditis), 망막하 섬유화(subretinal fibrosis) 및 포도막염 증후군(uveitis syndrome), 및 보그트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome). 혈관 질환/삼출성 질환: 망막동맥폐색병(retinal arterial occlusive disease), 중심성 망막 정맥 폐색(central retinal vein
- [0140] occlusion), 파종성 혈관내응고증 (disseminated intravascular coagulopathy), 분지성 망막 정맥 폐색(branch retinal vein occlusion), 고혈압성 안저변화(hypertensive fundus changes), 안허혈 증후군(ocular ischemic syndrome), 망막 동맥 미세혈관류(retinal arterial microaneurysms), 코우츠 병(Coat's disease), 중심오목부근 모세혈관확장증(parafoveal
- [0141] telangiectasis), 반측 망막정맥폐색(hemi-retinal vein occlusion), 유두정맥염(papillophlebitis), 중심성 망막 동맥 폐색(central retinal artery occlusion), 분지성 망막 동맥 폐색(branch retinal artery occlusion), 경동맥 질환(CAD), 언가지모양혈관염(frosted branch angitis), 겸상세포 망막증(sickle cell retinopathy) 및 다른 혈색소병증(hemoglobinopathie), 혈관무늬 망막증(angioid streaks), 가족성 삼출 유리체망막증(familial exudative vitreoretinopathy), 일스 병(Eales disease). 외상성/수술성: 교감성안염(sympathetic ophthalmia), 포도막 망막 질환, 망막 박리, 외상, 레이저, PDT, 광응고술(photocoagulation), 수술 중 저관류(hypoperfusion), 방사선 망막증(radiation retinopathy), 골수 이식 망막증. 증식성 질환: 증식성 유리체 망막증 및 망막전막(epiretinal membranes), 증식성 당뇨병성 망막증. 감염성 질환: 안 히스토플라스마증, 안 톡소카라증, 추정 안 히스토플라스마증 증후군(presumed ocular histoplasmosis syndrome, POHS), 내안구염(endophthalmitis), 톡소플라스마증, HIV 감염과 관련된 망막 질환, HIV 감염과 관련된 맥락막 질환, HIV 감염과 관련된 포도막 질환, 바이러스성 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외부 망막괴사, 진균성 망막 질환, 안 매독, 안 결핵, 광범위 일측 아급성 신경망막염(diffuse unilateral subacute neuroretinitis), 구더기증(myiasis). 유전성 질환: 색소성 망막염, 망막 이영양증(retinal dystrophies)과 관련된 전신질환, 선천성 정지형 야맹증(congenital stationary night blindness), 추체 이영양증(cone dystrophies), 스타르가르트병(Stargardt's disease) 및 노란점 안저(fundus flavimaculatus), 베체트 병, 망막 색소 상피의 패턴 이영양증(pattern dystrophy of the retinal pigmented epithelium), X-염색체관련 망막층간분리(X-linked retinoschisis), 소르스비 안저 이영양증(Sorsby's fundus dystrophy), 양성 동심성 황반병증(benign concentric maculopathy), 비에티 결정 이영양증(Bietti's crystalline dystrophy), 탄성섬유 가성 황색종(pseudoxanthoma elasticum). 망막 열공/원공(retinal tears/holes): 망막 박리, 황반 원공, 거대 망막 열공. 종양: 종양과 관련된 망막 질환, 망막 색소 상피(RPE)의 선천성 비후(congenital hypertrophy), 후부 포도막 흑색종(posterior
- [0142] uveal melanoma), 맥락막 혈관종(choroidal hemangioma), 맥락막 골종(choroidal osteoma), 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합 과오종(combined hamartoma of the retina and retinal pigmented epithelium), 망막아세포종, 안저의 혈관증식성 종양(vasoproliferative tumors of the ocular fundus), 망막별아교세포종(retinal astrocytoma), 안내 림프성 종양. 다양한 다른 질환: 점상내층맥락막병증(punctate inner choroidopathy), 급성 후부 다발성 관상색소 상피증(acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy), 근시성 망막 변성, 및 급성 망막 색소 상피염(retinal pigment epithelitis) 등.

- [0143] 본 약물 송달 시스템의 치료학적 성분은 하나 이상의 거대분자 치료학적제제를 포함한다. 즉, 치료학적 성분은 MAAC를 포함하는 것으로 이해할 수 있다. 적합한 거대분자 치료학적 제제의 예는 펩티드, 단백질, 핵산, 항체, 및 항체 단편을 포함한다. 예를 들어, 본 약물 송달 시스템의 치료학적 구성성분은 항-신생혈관형성 화합물, 안출혈 처치 화합물, 거대분자 비-스테로이드성 항염제, 성장인자 억제제(예를 들어, VEGF 억제제), 성장인자, 시토킨, 항체, 올리고뉴클레오타이드 압타머, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 짧은 간섭 리보핵산(siRNA) 분자 및 항생제로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 치료학적 제제를 포함하거나(제한없이), 본질적으로 구성되거나, 전적으로 구성될 수 있다. 본 시스템은 치료학적으로 효과적인 투여량의 제제 또는 제제들을 안영역(region of the eye)에 직접 제공하여 하나 이상의 바람직하지 않은 안질환의 하나 이상의 증상을 처치, 예방 및/또는 감소 시키기에 효과적이다. 즉, 각각의 투여로, 치료학적 제제가 이들이 필요한 부위에서 이용가능하게 될 것이며, 환자에 더 빈번하게 주사하는 것이 없이, 또는 자가-접안하는 경우, 활성 제제 또는 제제들이 단지 제한적으로 폭발적으로 노출되는 비효과적인 처치가 없이, 또는 전신투여하는 경우, 전신이 더 높은 농도로 노출되고 부작용이 수반되는 것 없이, 또는 비-지속 방출 투여의 경우, 펄스형의 비-지속적인 방출 투여와 관련된 잠재적으로 독성인 일시적으로 높은 조직의 농도가 없이, 치료학적 제제가 연장된 기간동안 효과적인 농도로 유지된다.
- [0144] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 치료학적 성분은 폴리펩티드 항체, 항체 단편, 예를 들어, F(ab) 및 F(ab)' 항체 단편, 재조합 항체 유도체, 및 항체 미믹을 포함할 수 있다.
- [0145] 앞서 논의된 피브로넥틴-계 인조 항체와 마찬가지로, 항체 미믹은 항체 가변 영역과 유사한 "어드레스 가능한" 영역을 포함할 수 있다. 치료학적으로 효과적인 투여량의 제제를 눈의 영역으로 직접 효과적으로 제공하여 하나 이상의 바람직하지 않은 안질환의 하나 이상의 증상을 처치, 예방 및/또는 감소시키기 위하여, 바람직하게는 면역 반응을 자극하는 능력이 감소될 수 있는 것과 같은 항체 미믹을 본 시스템과 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 항체 미믹은, 항체 미믹의 결합 및 그에 따른 리간드의 활성의 중화를 야기하는 방식으로, 예를 들어, VEGF 또는 VEGFR 수용체와 같은 리간드를 지향할 수 있다. VEGF의 경우에, 항체 미믹은 VEGF 및/또는 VEGFR, 예를 들어, VEGFR-1, 또는 VEGF-2의 신생혈관형성 활성을 억제하거나 감소시킬 수 있다.
- [0146] 항체 미믹, 및 항체 미믹을 구성하는 방법의 예가, 미국 특허 6,818,418; 6,951,725; 미국 특허출원 공보 2005/0074865 및 2004/0259155에 제공된다. 컴파운드 테라퓨틱스, 인크(Compound Therapeutics, Inc.) 사는 일정 부류의 소정 피브로넥틴계 "어드레스 가능한" 치료학적 결합 분자를 제조하여 기재하였고 "ADNECTINS®"라고 하였다. 항-VEGFR-2 ADNECTINS® 화합물은 CT-322, C7S100, 및 C7C100를 포함하고, 이들은 모두 시험관 내(in vitro)에서 및 동물 모델에서 VEGFR-2 억제 활성을 나타내며, 이중 첫번째 것은 2006년 사람 임상 시험에 들어갈 계획이다. 또한, 예를 들어, 문헌[Mamluk et al., J. Clin. Oncol. 23:3150 (suppl. June 1, 2005)]을 참조한다. 바람직한 실시형태에서, 항체 미믹은 페그화(PEGylate)하여 반감기를 증가시키고 단백질의 효소 소화를 감소시킬 수 있다.
- [0147] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 항-신생혈관형성 성분 및 점도-유도 성분을 포함하는 치료학적 성분을 포함하는 안내 약물 송달 시스템을 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, 본 발명은 사람 VEGF 활성을 억제하는 능력을 가진 천연 또는 합성 항체 또는 항체 미믹의 적어도 일부분을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 부분은 A.4.6.1, F(ab)-12, 및 humIII로 이루어진 군으로부터 선택된 도 3의 가변 중쇄 서열에 포함된 적어도 10, 또는 적어도 15, 또는 적어도 20, 또는 적어도 25, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 개의 아미노산의 연속 서열(contiguous sequence)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 항체 부분은 A.4.6.1, F(ab)-12, 및 humk1으로 이루어진 군으로부터 선택된 도 4의 가변 경쇄 서열에 포함된 적어도 10, 또는 적어도 15, 또는 적어도 20, 또는 적어도 25, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 개의 아미노산의 연속 서열을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0148] 일 특정 실시형태에서, 치료학적 성분은 인간화된 항-VEGF 항체, 또는 Fab 단편을 포함하는, 이의 단편을 포함한다.
- [0149] 다른 특정 실시형태에서, 치료학적 성분은 재조합 인간화된 항-VEGF Fab 단편 라니비주맵(LUCENTIS®)의 적어도 10, 또는 적어도 15, 또는 적어도 20, 또는 적어도 25, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 개의 아미노산의 연속 서열을 포함한다. 다른 특정 실시형태에서, 치료학적 성분은 재조합 인간화된 항-VEGF IgG1 합성 항체 베바시주맵(AVASTIN®)의 적어도 10, 또는 적어도 15, 또는 적어도 20, 또는 적어도 25, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 개의 아미노산의 연속 서열을 포함한다. 다른 특정 실시형태에서, 치료학적 성분은 라니비주맵의 아미노산 서열의 적어도 10, 또는 적어도 15, 또는 적어도 20, 또는 적어도 25, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 개의 인접 아미노산, 및 베바시주맵의 아미노산 서열의 적어도 10,

또는 적어도 15, 또는 적어도 20, 또는 적어도 25, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 개의 인접 아미노산을 별도로 포함한다.

- [0150] 소정 실시형태에서, 본 제형의 치료학적 성분은 짧은 또는 작은 간접 리보핵산(siRNA) 또는 올리고뉴클레오타이드 압타머를 포함하거나, 이로부터 본질적으로 구성되거나, 구성된다. 예를 들어, 몇몇 바람직한 실시형태에서, siRNA는 혈관 내피 성장인자(VEGF) 또는 VEGF 수용체의 세포 생성을 억제하는 데 효과적인 뉴클레오타이드 서열을 가진다.
- [0151] VEGF는 내피 세포 미토젠 (Connolly D.T., et al., Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. J. Clin. Invest. 84: 1470- 1478 (1989))이며, 그의 수용체, VEGFR와 결합하여, 혈관 내피세포의 성장 및 유지와 새로운 혈관 및 림프관의 발생에 중요한 역할을 한다 (Aiello LP. , et al., Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders, New Engl. J. Med.331: 1480- 1487 (1994)).
- [0152] 현재, VEGF 수용체 패밀리는 3가지 형태의 수용체, VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(KDR/Flk-1) 및 VEGFR-3(Flt-4)로 구성되는 것으로 여겨지며, 이들 모두는 수용체 타입 티로신 키나아제 수퍼패밀리에 속한다(Mustonen T. et al., Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis, J. Cell Biol. 129: 895- 898 (1995)). 이들 수용체 중에서, VEGFR-1가 VEGF에 가장 강하게 결합하는 것으로 보이며, VEGFR-2는 VEGFR-1보다는 더 약하게 결합하는 것으로 보이고, VEGFR-3는 VEGF 패밀리의 다른 구성원에는 결합하지만 VEGF에는 본질적으로 결합하지 않는 것으로 보인다. VEGFR-1의 티로신 키나아제 도메인은, VEGFR-2에서보다는 훨씬 더 약하지만, 내피 세포에 대한 신호를 전달(transduce)한다. 즉, VEGF는 새로운 혈관의 성장을 자극하는 물질이다. 눈에서 새로운 혈관의 발현, 혈관신생(neovascularization) 또는 신생혈관형성은 습성 황반 변성, 및 부종을 포함하는 다른 안질환에서 시각의 손실을 야기하는 것으로 여겨진다.
- [0153] 일 실시형태에서, 활성 siRNA 분자를 포함하는 본 조성물은 리보뉴클레아제 복합체(RISC)와 연합된 활성 siRNA 분자를 표적 세포에서 VEGF 또는 VEGF 수용체와 같은 표적 단백질의 생성을 억제하기에 효과적인 양으로 방출할 수 있다. 본 시스템의 siRNA는 이중-가닥 또는 단일 가닥 RNA 분자일 수 있으며, 약 50 뉴클레오타이드 이하의 길이일 수 있다. 특정 실시형태에서, 시스템은 헤어핀 구조를 가지는 siRNA를 포함할 수 있으며, 따라서, InvivoGen(San Diego, CA)에서 입수 가능한 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)인 것으로 이해될 수 있다.
- [0154] 본 시스템에서 사용되는 일부 siRNA는 다른 세포성 단백질과 비교하여 VEGF 또는 VEGF 수용체의 생성을 바람직하게 억제한다. 특정 실시형태에서, siRNA는 VEGF 또는 VEGFR의 생성을 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60%, 더욱 바람직하게는 약 70% 이상까지 억제할 수 있다. 즉, 이러한 siRNA는 이러한 원하는 범위의 억제를 제공하기에 효과적인 뉴클레오타이드 서열을 가진다.
- [0156] 특히 바람직한 실시형태에서, RNAi 분자는 siRNA 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 바람직한 실시형태에서, siRNA는 표적 세포에서 VEGFR-2 수용체의 발현을 침묵(silence)시킬 수 있다. 항VEGF-2 siRNA는 예를 들어 하기 뉴클레오타이드 서열 및 이들의 상보적인 올리고뉴클레오타이드 서열, 바람직하게는 이들의 정확한 상보체(complement)를 포함할 수 있다.
- [0157] VEGF-2 수용체에 대항하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 예는 siRNA Z, SIRAN Therapeutics, Inc. 에 의해 개발된, VEGFR-1 및/또는 VEGFR-2에 대한 침묵하는 활성(silencing activity)을 갖는 siRNA 치료학적 제제를 포함할 수 있다.
- [0158] iB C U G A G U U U A A A A G G C A C C C TT iB
- [0159]
- [0160] SEQ ID NO: 22
- [0161]
- [0162] TsT G A C U C A A A U U U U C C G U G G G

- [0163] SEQ ID NO: 23
- [0164] 여기서, iB는 반전된 염기(inverted base)이고, TsT는 포스포로티오에이트 연결(phosphorothioate linkage)에 의해서 다이티미딘 다이뉴클레오티드 단편이다. 이들 변형 각각이 올리고뉴클레오티드의 뉴클라아제 저항성을 추가하는 것으로 여겨진다. 이러한 및 다른 관련 siRNA 분자가, 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된, 미국 특허 공보 2005/0233344에 개시되어 있다.
- [0165] 본질적으로, siRNA Z는 혈관 내피 성장 인자 수용체-1(VEGFR-1)에 대한 친화성을 갖는 변형된 짧은 간섭 RNA(siRNA)이다. VEGFR-1은 혈관 내피 세포 상에 주로 위치하며, VEGF 및 태반 성장 인자(placental growth factor)(PIGF)를 둘 모두 자극하여, 그 결과로 새로운 혈관이 생성된다. VEGFR-1를 표적화함으로써, siRNA Z가 VEGF 및/또는 PIGF에 의해 영향을 받는 바람직하지 않은 눈의 신생혈관형성의 활성화를 잠재적으로 하향조절할 수 있다. 기능성 RNAi를 제조하는 일반적인 방법, 및 특정 siRNA의 예가, 예를 들어, 문헌들[Kim et al., Am. J. Pathology 165:2177-2185 (2004); Tkaei et al., Cancer Res. 64:3365-3370 (May 15, 2004); Huh et al., Oncogene 24:790-800 (January 27, 2005)] 및 WO 2003/070910; WO 2005/028649; WO 2005/044981; WO 2005/019453; WO 2005/0078097; WO 2003/070918; WO 2003/074654; WO 2001/75164; WO 2002/096927; 미국 특허 6,506,559; 및 6,469,158에 포함되며, 이들은 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0166] 추가로, 본 발명은 또한 단백질 및 핵산 치료학적 제제, 예를 들어, PDGF(혈소판-유도 성장인자; platelet-derived growth factor)의 활성을 억제할 수 있는 항체, 항체 미믹, 및 siRNA 분자의 사용을 포함한다. PDGF mRNA에 대항하는 siRNA가 미국 특허 공보 2005/0233344에 개시되어 있으며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0167] siRNA를 통한 유전자 침묵 기술의 상태는 컴퓨터 알고리즘이 주어진 mRNA 또는 cDNA 서열을 분석하고 이러한 서열에 기초한 올리고뉴클레오티드의 구성을 위한 유효 siRNA 뉴클레오티드 서열을 결정할 수 있는 정도까지 발전하였다. 예를 들어, Invitrogen Corp. 사는 BLOCK-IT™ RNAi Designer라고 불리는 무료 웹-기반 툴을 제공하며, 여기서 표적 mRNA를 넣으면 10개의 고품질 siRNA 서열을 얻을 수 있다. BLOCK-IT™ RNAi Designer에 기초한 사람 VEGF-2의 10개의 가장 높은 품질의 억제제의 리스트가 하기 SEQ ID NO:1 - SEQ ID NO:10이다. 이들 올리고뉴클레오티드의 각각은 바람직하게는 이들의 상보적인, 바람직하게는 정확하게 상보적인 서열과 함께 사용될 것이다.
- [0168] gcgauggccucucuguaa
- [0169] SEQ ID NO: 1
- [0170] ccaugucucggguccauuu
- [0171] SEQ ID NO: 2
- [0172] gcuuuacauucccagcua
- [0173] SEQ ID NO: 3
- [0174] gggaauacccuucucgaa
- [0175] SEQ ID NO: 4

- [0176] gcaucagcauaagaacuu
- [0177] SEQ ID NO: 5
- [0178] gcugacauguacggucuu
- [0179] SEQ ID NO: 6
- [0180] ggaaugacaagacagcaa
- [0181] SEQ ID NO: 7
- [0182] ccacuuaccugaggagcaa
- [0183] SEQ ID NO: 8
- [0184] gcuccugaagaucuguaua
- [0185] SEQ ID NO: 9
- [0186] gcacgaaauauccucuau
- [0187] SEQ ID NO: 10
- [0188] 사람 VEGF 아이소형(isoform), VEGF 165의 뉴클레오티드 서열은 하기 SEQ ID NO: 11로 확인된다. 이 뉴클레오티드 서열은 유전자은행 등록번호(GenBank Accession Number) AB021221를 갖는다.
- [0189] atgaactttctgctgtcttgggtgcattggagccttgccttgcctgctctacctccaccatgccaaagtgggtcccaggctgcacccatggcagaaggaggagggcagaatcatcacgaagtggtaggttcatggatgtctatcagcgcagctactgccatccaatcgagaccctggtagacatcttccaggagtacctgatgagatcgagtacatcttcaagccatcctgtgtgcccctgatgcgatgcgggggctgctgcaatgacgagggcctggagtgtgtgccactgaggagtccaacatcccatgcagattatgcggatcaaacctaccaaggccagcacataggagagatgagcttctacagcacaacaatgtgaatgcagaccaagaagaatagagcaagacaagaaaatccctgtgggccttgcctcagagcggagaaagcattgtttgtacaagatccgcagacgtgtaaatgttcttgcataaacacagactcgctgtgcaaggcgaggcagcttgagttaaacaagcgtacttgcagatgtgacaagccgaggcggtga (SEQ ID NO:11)
- [0190] 사람 VEGFR2의 뉴클레오티드 서열은 하기 SEQ ID NO: 12로 확인된다. 이 뉴클레오티드 서열은 유전자은행 등록번호 AF063658를 갖는다.
- [0191] cacagggaacctggcggcacgaaatatcctcttatcgagaagaacgtggttaaaatctgtgactttggcttggccccgggatattataaagatccagattatgtcagaaaaggagatgctgcctcccttgaatggatggccccagaaacaattttgacagagtgtacacaatccagagtgcagctctggtcttttggtgttttgcctgtgggaaatatttcttaggtgcttctccatattcctggggtaaagattgatgaagaattttgtaggcgattgaaagaagggaactagaatgagggccctgattatactacaccagaaatgtaccagaccatgctggactgctggcacggggagcccagtcagagaccacgttttcagagttggtggaacatttgggaatctcttgcaagctaatgctcagcaggatggcaaagactacattgttcttccgatatcagagactttgagcatggaagaggattctggactctctctgcct

acctcacctgtttcctgtatggaggaggaggaagtatgtgaccccaattccattatgacaacacagcaggaatcagtcagtatctgcagaacagtaagcga
aagagccggcctgtgagtgtaaaacatttgaagatatcccgttagaagaaccagaagtaaaagtaatccagatgacaaccagacggacagtggtatggtt
cttgctcagaagagctgaaactttggaagacagaaccaattatctccatcttttgggtggaatggtgccagcaaaagcagggagtctgtggcatctgaa
ggctcaaaccagacaagcggctaccagtcgggatcactccgatgacacagacaccacgtgtactccagtgaggaagcagaacttttaagctgatagag
attggagtgtcaaacccgttagcacagcccagattctccagcctgactcgggaccacactgagctctcctcctgtttaa

- [0192] 유용한 siRNA의 특정한 일례가 Acuity Pharmaceuticals (Pennsylvania)로부터 또는 명칭 Cand5으로 Avecia Biotechnology로부터 입수가능하다. Cand5는 VEGF를 생성하는 유전자를 본질적으로 침묵시킨 치료학적 제제이다. 즉, VEGF에 선택적인 siRNA를 포함하는 약물 송달 시스템은 이를 필요로 하는 환자에서 VEGF 생성을 방지 또는 감소시킬 수 있다. Cand5의 뉴클레오티드 서열은 다음과 같다.
- [0193] Cand5의 센스 가닥(sense strand)의 5'로부터 3'의 뉴클레오티드 서열은 하기 SEQ ID NO: 13으로 확인된다.
- [0194] ACCUCACCAAGGCCAGCACdTdT (SEQ ID NO:13)
- [0195] Cand5의 안티센스 가닥(anti-sense strand)의 5'로부터 3'의 뉴클레오티드 서열은 하기 SEQ ID NO: 14로 확인된다.
- [0196] GUGCUGGCCUUGGUGAGGUdTdT (SEQ ID NO:14)
- [0197] 상기한 바와 같이, 유용한 siRNA의 다른 예는 Sirna Therapeutics (콜로라도)로부터 명칭 siRNA Z으로 입수가능하다. siRNA Z는 혈관 내피 성장 인자 수용체-1(VEGFR-1)을 표적으로 하는 화학적으로 변형된 짧은 간섭 RNA(siRNA)이다. 동혈관 내피 성장 인자의 하나 이상의 수용체를 인코딩하는 NA의 합성, 발현 및/또는 안정화를 조절하는 핵산 분자의 일부 추가적인 예가 미국특허 6,818,447 (Pavco)에 개시되어 있으며, 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.
- [0198] 즉, 본 약물 송달 시스템은 상기에 확인된 Cand5 또는 siRNA Z의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 siRNA를 포함하는 MAAC를 포함할 수 있다. 예를 들어, siRNA의 뉴클레오티드 서열은 Cand5 또는 siRNA Z siRNA의 뉴클레오티드 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 상동성(homology)을 가질 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 siRNA는 Cand5 또는 siRNA Z siRNA에 대해 적어도 약 90%, 더 바람직하게는 적어도 약 95%의 뉴클레오티드 서열 상동성을 갖는다. 다른 실시형태에서, siRNA는 VEGF mRNA 또는 VEGFR mRNA 아이소폼(들)에 대해 상동성을 가져, 그 결과로 표적 조직에서 VEGF 또는 VEGFR 합성의 억제 또는 감소를 가져올 수 있다. 항-VEGFR 올리고뉴클레오티드의 예는 본 명세서의 SEQ ID NO:1-10 및 13 및 14에 기재된 것들을 포함한다.
- [0199] 본 점성 MAAC-함유 제형의 다른 실시형태에서, 치료학적 성분은 엔도스타틴(endostatin)(예컨대, NCBI 인증번호 AAK50626), 안지오스타틴(angiostatin)(예컨대, NCBI 인증번호 P00747), 톨스타틴(tumstatin)(예컨대, NCBI 인증번호 AAF72632), 색소 상피 유래 인자 (예컨대, NCBI 인증번호 AAA84914), 및 VEGF TRAP (Regeneron Pharmaceuticals, 미국 뉴욕주)로 이루어진 군으로부터 선택된 항-신생혈관형성 단백질을 포함한다. VEGF 트랩(VEGF TRAP)은 사람 항체의 Fc 영역(C-말단)에 연결된 2가지 상이한 VEGF 수용체의 세포의 도메인의 부분을 포함하는 융합 단백질이다. VEGF 트랩의 제조가 미국 특허 5,844,099에 기재되어 있다.
- [0200] 본 시스템의 다른 실시형태는 항-VEGF 항체, 항-VEGF 수용체 항체, 항-인테그린 항체, 이들의 치료학적으로 효과적인 단편 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체를 포함할 수 있다.
- [0201] 본 시스템에 유용한 항체는 Fab', F(ab)2, Fabc, 및 Fv 단편과 같은 항체 단편을 포함한다. 항체 단편은 전체 항체를 변형하여 제조하거나 재조합 DNA 방법론을 사용하여 새로 합성할 수 있으며, 또한 종래 기술을 사용하여 제조된 "인간화된" 항체를 포함한다.
- [0202] 단백질과의 결합 반응시 항체가 기능할 때, 항체는 단백질에 "특이적으로 결합하거나" 또는 단백질과 "면역반응을 한다". 항체가 단백질에 결합하면 단백질과 이의 리간드 또는 수용체 사이를 방해할 수 있으므로, 단백질/수용체 상호작용에 의해 매개되는 기능이 억제 또는 감소될 수 있다. 단백질 또는 펩티드가 항체와 면역반응을 하는지 아닌지를 결정하는 몇가지 방법들이 해당 기술분야에 공지되어 있다. 면역 화학형광 측정법(ICMA), 효소결합 면역흡수법(ELISA) 및 방사성면역측정법(RIA)을 예로 들 수 있다.
- [0203] 소정 실시형태에서, 본 제형은 VEGF와 상호작용하는(예를 들어, VEGF에 결합하거나 이의 활성을 감소시키거나 억제하는) 단클론성 항체, 이의 단편, 또는 항체 가변영역으로부터 유래된 재조합 폴리펩티드, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 치료학적 성분을 포함할 수 있다. 본 안약물 송달 시스템에 유용한 단클론성 항체는 해당 기술

분야의 당업자에게 공지된 일상적인 방법을 사용하여 얻을 수 있다. 간단히, 마우스와 같은 동물에 VEGF 또는 VEGFR과 같은 원하는 표적 단백질을 또는 이의 일부분을 주사한다. 표적 단백질은 캐리어 단백질과 커플링된 것이 바람직하다. 동물을 한번 이상의 표적 단백질 주사로 부스팅(boost)하고, 융합 3일 전에 정맥내(IV) 부스터로 과면역화(hyperimmunize)시킨다. 마우스에서 얻은 비장 세포를 분리하고 표준 방법으로 골수종 세포와 융합한다. 표준 방법에 따라 표준 하이포크산틴/아미노프테린/티민(HAT) 배지 중에서 히브리도마를 선택할 수 있다. 표준 면역학 기술을 사용하여 표적 단백질을 인식하는 항체를 분리하는 히브리도마를 확인하고, 배양하고, 서브클론하였고, 예를 들어, 친화 크로마토그래피로 항체를 정제하였다. 본 시스템의 특정 실시형태에서, 항-VEGF 또는 항-VEGFR 단클론성 항체는 ImClone Systems, Inc. (NY, NY)로부터 입수가 가능하다. 예를 들어, 본 제형은 상품명 IMC-18F1으로 ImClone Systems로부터 입수가 가능한 항체 또는 상품명 IMC-1121 Fab의 항체를 포함할 수 있다. 본 약물 송달 제형에 사용할 수 있는 또다른 항-VEGF 항체 단편이 상표명 LUCENTIS®(라니비주맵)로 Genentech and Novartis에 의해 공급된다. LUCENTIS®는 대장암의 치료에 승인되었고 AVASTIN®으로서 시판되는 진테크(Genentech) 항-VEGF 항체 베바시주맵의 유도체이다.

[0204] 소정 실시형태에서, 본 제형은 또한 VEGF(VEGF 165)의 165-아미노산 형태를 결합하는 올리고뉴클레오타이드 aptamer를 포함할 수 있다. 유용한 항-VEGF aptamer(aptamer)의 일례가 상품명 MACUGEN®(폐갑타닙 소듐)으로 Eyetech Pharmaceuticals 및 Pfizer에 의해서 공급되고 있다. MACUGEN®은 소듐 클로라이드, 1염기 및 2염기 소듐 포스페이트, 및 물 중의 0.3 mg 폐갑타닙 소듐의 3.47 mg/ml 용액을 포함하는 주사가 가능한 액체 용액으로서 시판된다. VEGFR, 예를 들어, VEGFR-2에 대한 억제 효과를 갖는 aptamer가 또한 제형될 수 있다.

[0205] 본 발명의 제형 및 방법에 유용한 다른 부류의 치료학적 제제는 VEGFR 억제 항체 미믹, 예를 들어, Control Therapeutics, Inc.에서 제조된 VEGFR-2 억제제 CT322, C7S100 및 C7C100을 포함한다. 이들 항체 미믹은 항체의 가변 영역과 유사한 방식으로 소정 리간드에 선택적으로 결합하는 "어드레스 가능한" 영역을 또한 갖는 피브로넥틴 비계를 사용하여 만들어진 인조 항체를 포함한다. 이러한 인조 항체는 항체보다 덜 면역원성이 되도록 설계할 수 있다는 추가적인 이점을 갖는다.

[0206] 추가로 또는 이와 달리, 본 시스템은 유로키나제를 억제하는 펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 펩티드는 8개의 아미노산을 가질 수 있으며, 유로키나제 플라스미노겐 활성화 물질, uPA를 억제하는 데 효과적이다. 유로키나제 플라스미노겐 활성화 물질은 종종 많은 형태의 사람 암에서 과발현(overexpressed)되는 것으로 관찰된다. 즉, 유로키나제 억제제를 포함하는 본 시스템은 암 및 전이를 효과적으로 치료할 뿐 아니라 안종양 성장과 같은 종양 성장을 감소시킬 수 있다. 유로키나제 펩티드 억제제의 일례가 uPA의 비수용체 결합 영역으로부터 유도되며 uPA의 아미노산 136-143을 포함하는 A6로서 공지되어 있다.

[0207] A6의 서열은 Ac-KPSSPPEE-아미드 (SEQ ID NO:15)이다.

[0208] 소정의 본 시스템은 A6와 시스플라틴(cisplatin)의 조합을 포함하여 눈에서의 혈관신생을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 부가적인 펩티드는 펩티드가 A6와 유사한 억제 활성을 가지도록 유사한 아미노산 서열을 가질 수 있다. 예를 들어, 펩티드는 보존성 아미노산 치환(conservative amino acid substitutions)을 가질 수 있다. A6에 대해 적어도 80% 상동성, 바람직하게는 적어도 약 90%의 상동성을 가지는 펩티드가 uPA의 원하는 억제를 제공할 수 있다.

[0209] 본 시스템은 또한 라파마이신(sirolimus)을 포함할 수 있다. 라파마이신은 항생제, 면역억제제, 및 항-신생혈관형성제로서 작용하는 펩티드이다. 라파마이신은 A.G. Scientific, Inc. (San Diego, Calif.)로부터 입수가 가능하다. 안내 투여를 위한 점도-유도 성분을 포함하는 라파마이신 제형을 사용하면 상승적인 치료학적 효과를 달성할 수 있다. 라파마이신은 면역억제제, 항-신생혈관형성제, 세포독성제(cytotoxic agent), 또는 이들의 조합인 것으로 이해될 수 있다. 라파마이신의 화학식은 $C_{51}H_{79}NO_{13}$ 이며, 분자량은 914.18이다. 라파마이신은 CAS 등록번호 53123-8-9로 등록되어 있다. 라파마이신-함유 약물 송달 제형은 T-세포 매개 면역 반응을 방해하거나 및/또는 눈의 특정 세포 집단에서 아포토시스(apoptosis)를 야기함으로써 하나 이상의 안질환의 효과적인 치료를 제공할 수 있다. 즉, 라파마이신-함유 약물 제형은 포도막염, 노인성황반변성을 포함하는 황반 변성, 및 다른 후안부 질환과 같은 하나 이상의 안질환의 효과적인 치료를 제공할 수 있다. 라파마이신과 같은 펩티드를 본 제형에 병합함으로써, 비점성 액체 제형의 유리체내 주사 및 경공막 송달(trans-scleral delivery)을 포함하는 다른 형태의 송달에서 나타날 수 있는 부작용을 감소시키면서 치료학적으로 효과적인 양의 라파마이신을 눈 안쪽에 제공할 수 있다는 것을 알아내었다. 예를 들어, 본 제형은 다음이 하나 이상 감소되는 것과 같이 하나 이상의 부작용이 감소될 수 있다: 증가된 지질 및 콜레스테롤 레벨, 고혈압, 빈혈, 설사, 발진, 여드름, 혈소판감소증, 및 혈소판 및 헤모글로빈의 감소. 이러한 부작용은 라파마이신의 전신 투여에서는 보통 관찰되지만, 하나 이상

의 이러한 부작용이 안 투여시에도 또한 관찰될 수 있다. 미국 특허 공개 2005/0064010(Cooper et al.)는 안조직에 치료학적 제제를 경공막 송달(transcleral delivery)하는 것을 개시하였다.

- [0210] 또한, 라파마이신-함유 점성 항-신생혈관형성 제형은 또한 스테로이드성 및 비-스테로이드성 항염제, 다른 항-신생혈관형성제, 및 다른 면역억제제를 포함하는 다른 항염제와 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 조합 요법은 하나 이상의 형태의 치료학적 제제를 본 안 제형 중에 제공하고, 둘 이상의 형태의 치료학적 제제를 포함하는 둘 이상의 점성 약물 송달 제형을 투여하거나, 라파마이신-함유 점성 제형을 하나 이상의 다른 치료학적 제제를 포함하는 안과 조성물과 함께 투여하여 달성할 수
- [0211] 있다. 조합 요법 접근법은 라파마이신과 트리암시놀론 아세토나이드를 포함하는 점성 제형을 눈의 유리체 내에 주사하는 것을 포함하는 약물 송달 시스템의 배치를 포함할 수 있다. 다른 접근법은 라파마이신과 타크롤리무스(tacrolimus), 라파마이신과 메토틱렉세이트, 및 다른 항염제를 포함하는 본 점성 항-신생혈관형성 제형을 안 내 투여하는 것을 포함할 수 있다. 상기에 더하여, 본 약물 송달 시스템은 시클로핀류(cyclophins) 및 FK506-결합 단백질, 에버로리무스(everolimus), 피메크로리무스(pimecrolimus), CCI-779(Wyeth), AP23841(Ariad) 및 ABT-578(Abbott Laboratories)와 같은 다른 리무스(limus) 화합물을 포함할 수 있다. 본 임플란트에 유용한 추가적인 리무스 화합물 유사체 및 유도체로는 미국 특허 5,527,907; 6,376,517; 및 6,329,386; 및 미국 특허 공개 20020123505에 기재된 것이 포함된다
- [0212] 간단히, 본 점성 안내 조성물의 MAAC는 신생혈관형성을 조정, 조절 및/또는 억제할 수 있는 유기 분자를 포함할 수 있다.
- [0213] 본 화합물은 또한 MAAC의 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산부가염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 설페이트 또는 바이설페이트, 포스페이트 또는 산포스페이트, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 사카레이트 및 p-톨루엔 술포네이트 염과 같이 약제학적으로 허용가능한 음이온을 포함하는 비-독성 부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것들이다.
- [0214] 따라서, 본 발명의 제형은 MAAC, 이의 염, 및 이들의 혼합물을 포함하거나, 본질적으로 구성되거나, 구성될 수 있는 MAAC를 포함할 수 있다.
- [0215] 해당 분야의 당업자에게 알려진, 일상적인 화학 합성 및 재조합 DNA, 폴리머라아제 사슬 반응, 및 단백질 발현 방법과 같은 통상적인 방법을 사용하여 추가적인 MAAC를 얻거나 합성할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된, 문헌[Sambrook & Russell, **Molecular Cloning: A Laboratory Manual** (3d ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press 2001)]을 참조한다. 치료학적으로 효과적인 MAAC는 본 명세서에 기재된 MAAC에 사용되는 통상적인 스크리닝 기술을 사용하여 스크리닝 및 동정될 수 있다.
- [0216] MAAC는 용해가능한 형태일 수 있거나, 또는 본 제형의 현탁액 중의 입자 또는 분말 형태일 수 있다.
- [0217] 본 제형의 MAAC는 바람직하게는 조성물의 약 10 중량% 내지 90 중량%이다. 더욱 바람직하게는, MAAC는 조성물의 약 20 중량% 내지 약 80 중량%이다. 바람직한 실시형태에서, MAAC는 조성물의 약 40 중량%를 구성한다(예컨대, 30%-50%). 다른 실시형태에서, MAAC는 조성물의 약 60 중량%를 구성한다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, MAAC는 100 μ l 당 약 0.2 mg, 또는 100 μ l 당 약 0.4 mg, 또는 100 μ l 당 약 0.5 mg, 또는 100 μ l 당 약 1.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 2.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 4.0 mg 또는 100 μ l 당 약 5.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 6.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 7.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 8.0 mg, 또는 100 μ l 당 약 10 mg, 또는 100 μ l 당 약 20 mg, 또는 100 μ l 당 약 40 mg, 또는 100 μ l 당 약 60 mg, 또는 100 μ l 당 약 80 mg이다.
- [0218] 특정 아미노산 서열을 갖는 펩티드 또는 본 발명의 뉴클레오티드 서열을 갖는 핵산을 참조하는 경우, 상기 단백질 및 핵산은 상기 서열에 대해 적어도 80% 일치성, 또는 상기 서열에 대해 적어도 85% 일치성, 또는 상기 서열에 대해 적어도 90% 일치성, 또는 상기 서열에 대해 적어도 95% 일치성, 또는 상기 서열에 대해 적어도 98% 일치성, 또는 상기 서열에 대해 적어도 100% 일치성을 갖는 영역을 포함할 수 있는 것으로 이해할 수 있다.
- [0219] 본 안내 제형에 포함된 MAAC(들) 외에, 안내 제형은 또한 하나 이상의 추가적인 안과적으로 허용가능한 치료학적 제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 항히스타민제, 하나 이상의 항생제, 하나 이상의 베타 차단제, 하나 이상의 알파 2 아드레날린성 수용체 작용제, 하나 이상의 스테로이드, 하나 이상의 항신생물제(antineoplastic agents), 하나 이상의 면역 억제제, 하나 이상의 항바이러스제, 하나 이상의 항산화제 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

- [0220] 항히스타민제의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 로라다틴, 히드록시진, 디펜히드라민, 클로로페니라민, 브로모페니라민, 시프로헵타딘, 테르페나딘, 클레마스틴, 트리프롤리딘, 카르비녹사민, 디페닐피랄린, 페니다민, 아자타딘, 트리펠렌나민, 텍스클로르페니라민, 텍스브롬페니라민, 메스딜라진(methdilazine) 및 트림프라진 독실라민, 페니라민, 피릴아민, 키오르시클리진(chiorcyclizine), 톤질아민(thonzylamine) 및 이들의 유도체가 포함된다.
- [0221] 항생제의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 세파졸린, 세프라딘, 세파클로르, 세파피린, 세프트리독심, 세포페라존, 세포테탄, 세푸톡심(cefutoxime), 세포탁심, 세파드록실, 세프타지딤, 세팔렉신, 세팔로틴, 세파만돌, 세폭시틴, 세포니시드, 세포라니드, 세프트리악손, 세파드록실, 세프라딘, 세푸록심, 시클로스포린, 암피실린, 아목시실린, 시클라실린, 암피실린, 페니실린 G, 페니실린 V 포타슘, 피페라실린, 옥사실린, 바캄피실린, 크록사실린, 티카르실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 메티실린, 나프실린, 에리스로마이신, 테트라시클린, 독시시클린, 미노시클린, 아스트레오남, 클로람페니콜, 시프로플록사신 하이드로클로라이드, 클린다마이신, 메트로니다졸, 젠타마이신, 린코마이신, 토브라마이신, 반코마이신, 폴리마이신 B 설페이트, 콜리스티메테이트, 콜리스틴, 아지스로마이신, 오구멘틴, 숄파메톡사졸, 트리메토프림, 가티플록사신, 오픈록사신, 및 이들의 유도체가 포함된다.
- [0222] 베타 차단제의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 아세부톨롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 메토프로롤, 프로프라놀롤, 티몰롤 및 이의 유도체가 포함된다.
- [0223] 알파 2 아드레날린성 수용체 작용제의 예로는, 이에 제한되지는 않지만, 브리모니딘 및 클로니딘이 포함된다.
- [0224] 스테로이드의 예로는, 코르티손, 프레드니솔론, 플루오로메테론, 텍사메타손, 메드리손, 로테프레드놀, 플루아자코르트, 하이드로코르티손, 프레드니손, 베타메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 리암시놀론, 헥사카
- [0225] 토나이드(riamcinolone hexacetonide), 파라메타손 아세테이트, 디플로라손, 플루오시노나이드, 플루오시놀론, 트리암시놀론, 트리암시놀론과 같은 코르티코스테로이드, 이들의 유도체 및 이의 혼합물이 포함된다.
- [0226] 항신생물제의 예로는, 아드리아마이신, 시클로포스파미드, 액티노마이신, 블레오마이신, 두아노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신, 메토티렉세이트, 플루오로우라실, 카르보플라틴, 카르무스틴(BCNU), 메틸-CCNU, 시스플라틴, 에토포시드, 인터페론, 캄프토테신 및 이들의 유도체, 페네스테린, 탁솔 및 이들이 유도체, 탁스테레 및 이의 유도체, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 타목시펜, 에토포시드, 피포술판, 시클로포스파미드 및 플루타미드, 및 이들의 유도체가 포함된다.
- [0227] 면역억제제의 예로는, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크로리무스, 및 이들의 유도체가 포함된다.
- [0228] 항바이러스제의 예로는, 인터페론 감마, 지도부딘, 아만타딘 하이드로클로라이드, 리바비린, 아시클로비르, 발시클로비르, 디데옥시시티딘, 포스포노포름산, 간시클로비르 및 이들의 유도체가 포함된다.
- [0229] 항산화제의 예로는, 아스코르베이트, 알파-토코페롤, 만니톨, 환원 글루타티온, 다양한 카로테노이드류, 시스테인, 요산, 타우린, 티로신, 수퍼옥사이드 디스무타아제, 루테인, 제악산틴, 크리오트프산틴(cryptoxanthin), 아스타잔틴, 라이코펜, N-아세틸-시스테인, 카르노신, 감마-글루타밀시스테인, 퀘르시틴, 락토페린, 디하이드로리포산, 시트레이트, 은행나무(Ginkgo Biloba) 추출물, 차 카테킨, 빌베리 추출물, 비타민 E 또는 비타민 E의 에스테르, 레티닐 팔미테이트, 및 이들의 유도체가 포함된다.
- [0230] 다른 치료학적 제제로는 스쿠알라민, 카보닉 안하이드라아제 억제제, 알파 아고니스트, 프로스타마이드, 프로스타글란딘, 구충제, 항진균제 및 이들의 유도체가 포함된다.
- [0231] 개별적으로 또는 조합하여 임플란트에 사용되는 활성 제제 또는 제제들의 양은 필요한 유효 투여량 및 임플란트로부터의 원하는 방출속도에 따라 광범위하게 달라질 것이다. 본 명세서에 나타난 바와 같이, 제제는 임플란트의 적어도 약 1 중량%, 더욱 통상적으로는 적어도 약 10 중량%이고, 보통 조성물의 약 80 중량%, 더욱 통상적으로 약 40 중량%를 넘지 않는다.
- [0232] 본 임플란트는 안질환의 증상을 처치 또는 감소시키기에 효과적인 양의 MAAC(들)을 방출하도록 구성된다.
- [0233] 본 명세서에 개시된 점성 제형은 또한 다음과 같은 질병 또는 질환을 방지하기 위하여, 상기한 바와 같이, 항흥분동성(antiexcitotoxic) 제제(들) 또는 추가적인 치료학적 제제를 방출하도록 구성될 수 있다:
- [0234] 녹내장, 황반병증(maculopathy)/망막 변성: 비-삼출성 노인성 황반 변성, 삼출성 노인성 황반변성과 같은 노인성 황반 변성(ARMD)을 포함하는 황반 변성, 맥락막 혈관신생(choroidal neovascularization), 당뇨병성 망막

증을 포함하는 망막증, 급성 및 만성 황반성 신경망막병증 (acute Macular Neuroretino pathy), 중심성 장액성 맥락망막병증(central serous chorioretinopathy), 낭포성 황반부종, 및 당뇨병성 황반부종을 포함하는 황반 부종.

[0235] 포도막염/망막염/맥락막염: 급성 다발성 판상색소 상피증(acute multifocal placoid epitheliopathy), 베체트 병, 버드샷 망막맥락막증(birdshot retinochoroidopathy), 전염병 (매독, 라임병, 결핵, 톡소플라즈마증), 중간포도막염(평면부염) 및 전부 포도막염을 포함하는 포도막염, 다소성 맥락막염(multifocal choroiditis), 다발성 소실성 백반증후군(multiple evanescent white dot syndrome;MEWDS), 눈의 사르코이드증(ocular sarcoidosis), 후공막염(posterior scleritis), 사행성 맥락막염(serpiginous choroiditis), 망막하 섬유화(subretinal fibrosis) 및 포도막염 증후군(uveitis syndrome), 및 보그트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome).

[0236] 혈관 질환/삼출성 질환: 망막동맥폐색병(retinal arterial occlusive disease), 중심성 망막 정맥 폐색(central retinal vein occlusion), 파종성 혈관내응고증 (disseminated intravascular coagulopathy), 분지성 망막 정맥 폐색(branch retinal vein occlusion), 고혈압성 안저변화(hypertensive fundus changes), 안허혈 증후군(ocular ischemic syndrome), 망막 동맥 미세혈관류(retinal arterial microaneurysms), 코우즈 병(Coat's disease), 중심오목부근 모세혈관확장증(parafoveal telangiectasis), 반측 망막정맥폐색(hemi-retinal vein occlusion), 유두정맥염(papillophlebitis), 중심성 망막 동맥 폐색(central retinal artery occlusion), 분지성 망막 동맥 폐색(branch retinal artery occlusion), 경동맥 질환(CAD), 언가지모양혈관염(frosted branch angitis), 겸상세포 망막증(sickle cell retinopathy) 및 다른 혈액색소병증(hemoglobinopathies), 혈관무늬 망막증(angiod streaks), 가족성 삼출 유리체망막증(familial exudative vitreoretinopathy), 일스 병(Eales disease).

[0237] 외상성/수술성: 교감성안염(sympathetic ophthalmia), 포도막 망막 질환, 망막 박리, 외상, 레이저, PDT, 광응고술(photocoagulation), 수술 중 저관류(hypoperfusion), 방사선 망막증(radiation retinopathy), 골수 이식 망막증.

[0238] 증식성 질환: 증식성 유리체 망막증 및 망막전막(epiretinal membranes), 증식성 당뇨병성 망막증.

[0239] 감염성 질환: 안 히스토플라즈마증, 안 톡소카라증, 추정 안 히스토플라즈마증 증후군(presumed ocular histoplasmosis syndrome, POHS), 내안구염(endophthalmitis), 톡소플라즈마증, HIV 감염과 관련된 망막 질환, HIV 감염과 관련된 맥락막 질환, HIV 감염과 관련된 포도막 질환, 바이러스성 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외부 망막괴사, 진균성 망막 질환, 안 매독, 안 결핵, 광범위 일측 아급성 신경망막염(diffuse unilateral subacute neuroretinitis), 구더기증(myiasis).

[0240] 유전성 질환: 색소성 망막염, 망막 이영양증(retinal dystrophies)과 관련된 전신질환, 선천성 정지형 야맹증(congenital stationary night blindness), 추체 이영양증(cone dystrophies), 스타르가르트병(Stargardt's disease) 및 노란점 안저(fundus flavimaculatus), 베체트 병, 망막 색소 상피의 패턴 이영양증(pattern dystrophy of the retinal pigmented epithelium), X-염색체관련 망막중간분리(X-linked retinoschisis), 소르스비 안저 이영양증(Sorsby's fundus dystrophy), 양성 동심성 황반병증(benign concentric maculopathy), 비에티 결정 이영양증(Bietti's crystalline dystrophy), 탄성섬유 가성 황색종(pseudoxanthoma elasticum).

[0241] 망막 열공/원공(retinal tears/holes): 망막 박리, 황반 원공, 거대 망막 열공.

[0242] 종양: 종양과 관련된 망막 질환, 망막 색소 상피(RPE)의 선천성 비후(congenital hypertrophy), 후부 포도막 흑색종(posterior uveal melanoma), 맥락막 혈관종(choroidal hemangioma), 맥락막 골종(choroidal osteoma), 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합 과오종(combined hamartoma of the retina and retinal pigmented epithelium), 망막아세포종, 안저의 혈관증식성 종양(vasoproliferative tumors of the ocular fundus), 망막 별아교세포종(retinal astrocytoma), 안내 림프성 종양.

[0243] 다양한 다른 질환: 점상내층맥락막병증(punctate inner choroidopathy), 급성 후부 다발성 판상색소 상피증(acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy), 근시성 망막 변성, 및 급성 망막 색소 상피염(retinal pigment epithelitis) 등.

[0244] 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 제형과 같은, MAAC를 포함하는 점성 제형을 사람 또는 동물 환자, 바람직하게는 살아있는 사람 또는 동물의 후안부로 투여한다. 적어도 하나의 실시형태에서, 본 발명의 점성 MAAC-함유 제형은 눈의 망막하 공간으로 투여(예를 들어, 주사)된다. 다른 실시형태에서, 환자를 치료하는 방법은 본 발

명의 MAAC 함유 조성물을 직접 후안방에 넣는 것을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 환자를 치료하는 방법은 적어도 한번의 유리체내 주사, 결막하 주사, 테논하(sub-tenon) 주사, 안구뒤 (retrobulbar) 주사 및 맥락막상 주사에 의하여 조성물을 환자에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0245] 적어도 하나의 실시형태에서, 환자에서 시력을 개선하거나 시력을 유지하는 방법은 하나 이상의 MAAC를 포함하는 조성물을 본 명세서에 설명한 바와 같이 적어도 하나의 유리체내 주사, 결막하 주사, 테논하(subtenon) 주사, 안구뒤(retrobulbar) 주사 및 맥락막상 주사에 의해 환자에 투여하는 것을 포함한다. 사람 또는 동물의 후안부에 조성물을 주사하기 위해서 적절한 크기의 니들, 예를 들어, 22 게이지 니들, 27 게이지 니들 또는 30 게이지 니들을 포함하는 시린지 장치를 효과적으로 사용할 수 있다.

[0246] 또다른 본 발명의 실시형태에서는, a) 점성 캐리어 중에 MAAC를 포함하는 치료학적 성분을 포함하는 연장 방출 조성물을 포함하는 컨테이너; 및 b) 사용 설명서를 포함하는, 눈의 안질환을 치료하기 위한 키트가 제공된다. 이러한 키트는 주사용으로 준비된 미리 로딩된 시린지를 포함할 수 있다.

[0247] <실시예>

[0248] 하기의 제한적이지 않은 실시예는 본 발명의 예시적인 태양을 제공한다.

[0249] 실시예 1

[0250] 유체 조성물에서 MAAC의 유리체내 약물동력학

[0251] 암컷 알비노 래빗 눈으로 1회 유리체내 주사 후에 라니비주맵(Lucentis®; rhuFab V2e) (화합물 A); 베바시주맵(Avastin®; rhuMab-VEGF) (화합물 B); 페갑타닙 (MACUGEN®)(화합물 C); 및 siRNA Z (VEGF-1 또는 VEGF-2 수용체 중 어느 하나 또는 둘 모두에 대항하는 짧은 간섭 RNA (siRNA)) (화합물 D)의 눈의 약물동력학을 결정하였다.

[0252] 동물에 각 화합물 10 μ g을 100 μ l 유리체내 수성 염수 주사로 투여하였다. 투여후 0.5, 1, 2, 4, 8, 및 12 시간에 유리체액 샘플(시점 마다 n=4개의 눈)을 수집하였다. 유리체액 내의 각 MAAC의 농도를 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분광법(LC-MS/MS)으로 결정하였다.

[0253] 시험된 모든 화합물이 래빗 눈으로부터 상당히 신속히 제거되었고, 후안방에서 핵산 siRNA Z보다 폴리펩티드 MAAC가 더 긴 반감기를 가졌다. 이 연구에서 얻어진 데이터에 기초하여 각각의 MAAC의 국부 지연 송달이 실현 가능한 것으로 결정되었다. 이 연구에서 결정된 유리체 클리어런스(clearance)에 기초하여, 그리고 안정상태 유효농도(steady state efficacious concentration)를 EC₅₀ 값(시험관내 수용체 결합 및 세포내 Ca²⁺ 에세이에 의해 결정될 수 있음)의 2배로 가정하여, 이러한 화합물들을 안내 송달을 위해 성공적으로 제형할 수 있었다.

[0254] 실시예 2 내지 8

[0255] 8개의 조성물은 다음과 같았다:

표 1

성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
화합물 A	0.5 mg	1 mg		
소듐 히알루로네이트(평균 분자량 0.6x10 ⁶ 달톤)	0.05% (w/v)	0.5% (w/v)	0.05% (w/v)	0.5% (w/v)
소듐 포스페이트	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)
비타민 E-TPGS	0.5% (w/v)	0.5% (w/v)	0.0	0.0
화합물 B			0.5 mg	1 mg
주사용 물	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
전단 속도 0.1/초에서의 점도(25 °C에서)	20 cps	500 cps	20 cps	500 cps

표 4

성분	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8
화합물 C	0.5 mg	1 mg		

소듐 히알루로네이트(평균 분자량 0.6×10^6 달톤)	0.05% (w/v)	0.5% (w/v)	0.05% (w/v)	0.5% (w/v)
소듐 포스페이트	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)
비타민 E-TPGS	0.5% (w/v)	0.5% (w/v)	0.0	0.0
화합물 D			0.5 mg	1 mg
주사용 물	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
전단 속도 0.1/초에서의 점도(25 °C에서)	20 cps	500 cps	20 cps	500 cps

[0258] 각각의 이들 조성물은 다음과 같이 제조하였다.

[0259] MAAC를 물 및 비타민 E-TPGS와 합하여, 각각의 MAAC의 진한 용액을 제조하였다. 이들 성분을 혼합한 다음 여과 멸균하였다. 소듐 히알루로네이트는 멸균 분말로서 구입할 수 있거나, 묽은 용액을 여과하여 멸균한 후 동결건조하여 멸균 분말을 얻을 수 있다. 멸균 소듐 히알루로네이트를 물에 용해하여 원하는 최종 농도의 적어도 2배 인 수성 농축액을 제조하였다. 각각의 진한 MAAC 용액을 교반하면서 소듐 히알루로네이트 농축액에 혼합 및 첨가하였다. 물을 q.s(*quantum sufficit*, 필요한 만큼, 이 경우에는 용액, 젤 또는 현탁액의 농도를 준비하는 데 필요한 만큼) 첨가한 다음, 균질해질 때까지 혼합물을 혼합하였다.

[0260] 이들 조성물은 작은 부피의 약제학적 등급 유리병 또는 플라스틱 시린지에 넣어 시판할 수 있으며, 사람의 눈에 유리체 내로 주사시 노인성 황반 변성 및 당뇨병성 망막증을 포함하는 후안부의 질환을 치료하기 위한 치료학적 제제로서 치료학적으로 효과적인 것으로 나타났다.

[0261] 실시예 9 내지 11

[0262] 3개의 조성물은 다음과 같았다:

표 5

성분	실시예 9	실시예 10	실시예 11
화합물 A	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg
소듐 히알루로네이트	3.0% (w/v)	2.5% (w/v)	2.0% (w/v)
소듐 포스페이트	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)	0.4% (w/v)
주사용 물	q.s.	q.s.	q.s.
전단 속도 0.1/초에서의 점도(25 °C에서)	300,000 cps	180,000 cps	100,000 cps

[0264] 이들 조성물은 실시예 2에 설명된 것과 실질적으로 유사한 방법으로 제조하였다.

[0265] 조성물의 높은 점도는 유리체내 주사에 의한 것과 같이 눈으로 투여시 MAAC의 확산 속도를 실질적으로 늦춘다. 이들 조성물은 니들 및 시린지에 의해 용기로부터 쉽게 꺼낼 수 없기 때문에, 미리충전된 시린지로 시판될 수 있다. 그러나, 미리충전된 시린지 내의 조성물을 사용하여, 27 게이지 또는 30 게이지 니들을 사용하여 조성물을 사람의 후안부로 효과적으로 주사하여 사람 눈에서 원하는 치료학적 효과를 제공할 수 있다.

[0266] 실시예 9 내지 11의 조성물은 사람의 눈으로 유리체내 주사시 젤라틴성 플러그 또는 약물 저장소를 형성하도록, 충분한 농도의 고분자량 소듐 히알루로네이트를 사용 또는 포함하였다.

[0267] 실시예 12 및 13

[0268] 2개의 조성물은 다음과 같았다:

표 3

성분	실시예 12	실시예 13
화합물 D	0.5 mg	1 mg
소듐 히알루로네이트 (중합체)	2.5% (w/v)	2.3% (w/v)
소듐 클로라이드	0.63% (w/v)	0.63% (w/v)
2염기 소듐 포스페이트, 헵타하이드레이트	0.30% (w/v)	0.30% (w/v)

1염기 소듐 포스페이트, 모노하이드레이트	0.04% (w/v)	0.04% (w/v)
주사용 물	q.s.	q.s.
전단 속도 0.1/초에서의 점도(25℃에서)	170,000 ± 25% cps	200,000 ± 25% cps

- [0270] 이들 조성물은 실시예 2에 설명된 것과 실질적으로 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0271] 이들 조성물은 니들 및 시린지에 의해 용기로부터 쉽게 꺼낼 수 없기 때문에, 미리충전된 시린지로 시판될 수 있다. 그러나, 미리충전된 시린지 내의 조성물을 사용하여, 27 게이지 또는 30 게이지 니들을 사용하여 조성물을 사람의 후안부로 효과적으로 주사하여 사람 눈에서 원하는 치료학적 효과를 제공할 수 있다.
- [0272] 이들 조성물에 사용된 소듐 히알루로네이트 분말(본 명세서의 실시예에서 확인된 다른 조성물에서도 역시)은 물 함량이 약 4 중량% 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 4 중량% 내지 약 8 중량%의 범위이다. 사용된 히알루로네이트의 평균 분자량의 차이는 본 발명에 따른 조성물의 점도의 변화를 가져올 수 있으므로, 조성물들이 동일한 명목상의 화학적 메이크-업(nominal chemical make-up)을 가질 수 있다. 따라서, 본 명세서에 언급된 점도는 표적 점도인 것으로 이해되어야만 하며, 조성물의 실제 점도가 표적 점도의 더하기 또는 빼기 (±) 약 25% 또는 약 30% 또는 약 35%인 경우의 조성물을 사용하는 것이 허용가능하다.
- [0273] 실시예에 설명된 각각의 조성물은 약 1 gm/ml의 밀도를 갖기 때문에, 부피당 중량(w/v)을 기준으로 한 것과 같은 본 명세서에 설명된 퍼센트는 또한 중량당 중량(w/w)을 기준으로 한 것으로 생각할 수 있다.
- [0274] 사람의 눈으로 유리체내 주사시 젤라틴성 플러그 또는 약물 저장소를 형성하도록, 실시예 1-13의 조성물은 충분한 농도의 고분자량(즉, 중합체) 소듐 히알루로네이트를 사용 또는 포함하였다. 바람직하게는, 사용된 히알루로네이트의 평균 분자량은 약 2 백만 미만이고, 더 바람직하게는 사용된 히알루로네이트의 평균 분자량은 약 130만 내지 160만 사이이다. 소듐 히알루로네이트 용액은 극적인 전단 묽어짐을 겪기 때문에, 이들 제형은 27 게이지 또는 심지어 30 게이지 니들을 통해 쉽게 주사되었다.
- [0275] 실시예 1-13 제형은, 예를 들어, 삼출성 황반 변성, 당뇨병성 망막증, 황반 부종, 중심성 망막 정맥 폐색, 및 분지성 망막 정맥 폐색을 치료하는 데 사용할 수 있다. 중요한 이들 제형은 오직 안과적으로 허용가능한; 즉, 눈, 특히 망막에 상용성이 있는(즉, 비독성) 부형제만을 사용하여 제조하였다.
- [0276] 실시예 14
- [0277] 유리체내 MAAC 조성물을 사용한 황반 부종의 치료
- [0278] 당뇨병의 증상이 있는 64세의 뚱뚱한 여성 환자에서 중심성 망막 정맥 폐색 및/또는 분지성 망막 정맥 폐색과 함께 황반 부종으로 인한 시력 손실이 나타났다. 이 여성에게 실시예 13 제형과 같은 화합물 D를 함유하는 1 mg의 고점도 MAAC (중합체 히알루로네이트 기반) 용액을 유리체내 주사하였다. 동등한 주사를 4개월 마다 실시하였다.
- [0279] 처음 주사후 12 개월 후에, 환자는 당뇨병 망막증의 초기 치료 연구(Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; ETDRS) 시력 차트를 사용하여 결정할 때, 기준선으로부터 15 레터(letter) 이상의 개선된 최대교정시력(best corrected visual acuity)을 나타내었다.
- [0280] 실시예 15
- [0281] 유리체내 라니비주맵 고점도 조성물을 사용한 후안부 질환의 치료
- [0282] 후안부 질환(예를 들어, 황반 부종, 포도막염, 또는 황반 변성)이 있는 환자들을 실시예 12 또는 13 제형에서와 실질적으로 유사한 화합물 A를 함유하는, 고점도 젤(중합체 히알루로네이트 기반) 중의 1 mg 또는 2 mg의 MAAC의 유리체내 주사에 의해 치료할 수 있다. 대안적으로, 제형을 결막하 주사에 의해 투여하여 후안부 질환을 치료할 수 있다. 환자들은 당뇨병 망막증의 초기 치료 연구(ETDRS) 시력 차트를 사용하여 결정할 때, 기준선으로부터 15 레터 이상의 개선된 최대교정시력(best corrected visual acuity)을 주사후 3개월 이상 나타내었다.
- [0283] 실시예 16
- [0284] 고점도 젤 중의 유리체내 베바시주맵(AVASTIN®)을 사용한 황반 변성의 치료
- [0285] 79세 남성이 심각한 시각 왜곡(visual distortion) 및 시력 손실을 나타내었다; 망막 검사에서 양측 눈의 황반

영역의 삼출성 맥락막 혈관신생이 밝혀졌다. 환자에게 안압강하제(ocular hypotensive agent)를 국소 투여한 다음, 실시예 15에 사용된 조성물과 유사한 방식으로 제조된 제조된(활성 성분 제외), 2% 폴리히알루론산 중의 1 mg 베바시주맙의 점성 조성물을 좌측 눈에 유리체내 주사하였다. 우측 눈은 처치하지 않았다. 동일한 방식으로 6주 마다 25 주의 기간동안 후속(Follow-up) 주사를 실시하였다.

[0286] 처치 기간이 종료되었을 때, 환자의 시력 손실 속도는 처치된 눈에서 1주당 약 0.125 레터인 반면, 처치되지 않은 눈에서는 1주당 약 0.5 레터였다.

[0287] 실시예 17

[0288] 고점도 ADNECTIN®을 사용한 당뇨병성 망막증의 치료

[0289] 만성, 알콜-악화된 당뇨병성 망막증을 겪는 50세 남자에게 실질적으로 실시예 15에 언급된 대로 제조된, 2% (w/v) 소듐 히알루로네이트를 함유하는 2 mg의 페그화된 ADNECTIN® CT-322 제제를 포함하는 고점도 조성물을 유리체내 주사로 투여하였다. 투여 전에, 시력 손실은 각각의 눈에서 1주당 0.4 레터의 속도로 진행되었다. 처치를 6주마다 52주 동안 반복하였다. 환자를 처치를 개시한지 56주 후에 시험하였다. 시력 손실은 56주 동안 8 레터 미만이었다.

[0290] 본 발명을 다양한 특정 실시예 및 실시형태에 대하여 설명하였으나, 본 발명이 이에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0291] 상기에 설명된 참조문헌, 기사, 인증번호에 의해 참조된 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열, 공보, 특허 및 특허 출원 각각 및 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

도면1

가변 중쇄 (Variable Heavy)

A.4.6.1. EIQLVQSGPELKQPGETVRISCKASGYTETNYGMNWVKQAPGKGLKWMG
 * * * * *
 F(ab)-12 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVG
 * * * * *
 humIII EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVKQAPGKGLEWVS
 1 10 20 30 40

A.4.6.1. WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLETSAAYLQISNLKNDTATYFCAK
 * * * * *
 F(ab)-12 WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
 * * * * *
 humIII VISGDGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
 50 a 60 70 80 abc 90

A.4.6.1. YPHYYGSSHWFYFDVWGAGITVTVSS
 * *
 F(ab)-12 YPHYYGSSHWFYFDVWGQGLVTVSS
 * *
 humIII G-----FDYWGQGLVTVSS
 110

가변 경쇄 (Variable Light)

A.4.6.1. DIQMTQTSSLSASLGDRVIISCASODISNYLNWYQKPDGTVKVLIY
 * * * * *
 F(ab)-12 DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCSASODISNYLNWYQKPGCAPKVLII
 * * * * *
 humKI DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQISNYLAWYQKPGCAPKLLTY
 1 10 20 30 40

A.4.6.1. FTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPDATYYCQYSTVPWTF
 * * * * *
 F(ab)-12 FTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTYPWTF
 * * * * *
 humKI AASSLESVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYNSLPWTF
 50 60 70 80 90

A.4.6.1. GGGTKLEIKR
 * *
 F(ab)-12 GQGTKVEIKR
 humKI GQGTKVBIKR
 100

muMAb VEGF A.4.6.1 (각각 SEQ ID NO: 16 및 19), 최적 VEGF 결합을 갖는 인간화된 F(ab)
 [F(ab)-12](각각 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 20) 및 사람 공통 프레임워크 (*humIII*, heavy
 subgroup III; *humKI*, light k subgroup I)(SEQ ID NO: 18 및 SEQ ID NO: 21)의 가변 중쇄 및 경쇄의
 아미노산 도메인. 별표는, 인간화된 F(ab)-12 및 쥐의 MAb 사이의 상이성 또는 F(ab)-12 와 사람
 프레임워크 사이의 상이성. CDR는 밑줄로 표시함

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Hughes, Patrick M.
 DeVries, Gerald W.
 Lyons, Robert T.
 Trogden, John T.
 Whitcup, Scott M.

<120> High Viscosity Macromolecular Compositions
for Treating Ocular Conditions

<130> 18197 (OCU)

<160> 23

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 1

gcgauggccu cuucuguuaa 19

<210> 2

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 2

ccaugucucg gguccauuu 19

<210> 3

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 3

gcuuuacuau ucccagcua 19

<210> 4

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 4

gggaauaccc uucuucgaa 19

<210> 5

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 5

gcaucagcau aagaaacuu

19

<210> 6

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 6

gcugacaugu acggucuau

19

<210> 7

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 7

ggaaugaca agacagcaa

19

<210> 8

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 8

ccacuuaccu gaggagcaa

19

<210> 9

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 9	
gcuccugaag aucuguaua	19
<210> 10	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> siRNA	
<400> 10	
gcacgaaaua uccucuaua	19
<210> 11	
<211> 576	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 11	
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgcct tgctgctcta cctccaccat	60
gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg	120
gtgaagtcca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac	180
atcttcagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgccctg	240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcttgaggt gtgtgccac tgaggagtcc	300
aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg	360
agcttcctac agcacaaca atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa	420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg	480
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac	540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggatga	576
<210> 12	
<211> 4071	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 12	
atggagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccgggccgcc	60
tctgtgggtt tgcctagtgt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcatata aaaagacata	120
cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac	180

tggttttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggaggtgac tgagtgcagc	240
gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc	300
tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcgggtca tttatgtcta tgttcaagat	360
tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cattactgag	420
aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctcggttcca tttcaaatct caacgtgtca	480
ctttgtgcaa gataccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcctgggac	540
agcaagaagg gcittactat tcccagctac atgacagct atgctggcat ggtcttctgt	600
gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagtgtt cgttgtaggg	660
tataggattt atgatgtggt tctgagtcg tctcatggaa ttgaactatc tgttgagaa	720
aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaatg tggggattga cttcaactgg	780
gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag	840
tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aacccggagt	900
gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca	960
tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg	1020
gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttggtta cccaccccca	1080
gaaataaaat ggtataaaaa tggaataccc cttgagtcca atcacacaat taaagcgggg	1140
catgtactga cgattatgga agtgagtgaag agagacacag gaaattacac tgtcatcctt	1200
accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca	1260
ccccagattg gtgagaaatc tctaattctt cctgtggatt cctaccagta cggcaccact	1320
caaacgtga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtattgg	1380
cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtac aaaccatac	1440
ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccaggag gaaataaaat tgaagttaat	1500
aaaaatcaat ttgtctaat tgaaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatcaa	1560
gcggcaaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcgggtca acaaagtcgg gagaggagag	1620
agggtgatct cttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag	1680
cccactgagc aggagagcgt gtctttgttg tgactgcag acagatctac gtttgagaac	1740
ctcataggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgccaca	1800
cctgtttgca agaacttga tactcttttg aaattgaatg ccaccatgtt ctctaatagc	1860
acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcatcct tgcaggacca aggagactat	1920
gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtcag gcagctcaca	1980
gtcctagagc gtgtggcacc cagatcaca ggaacactgg agaatacagac gacaagtatt	2040

ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100
 tttaaagata atgagaccct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160
 aacctcacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
 agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaaggtgc ccaggaaaag 2280

 acgaacttgg aaatcattat tctagtaggc acggcgggtga ttgccatgtt cttctggcta 2340
 cttcttgta tcactctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400
 tacttgcca tcgtcatgga tccagatgaa ctccattgg atgaacattg tgaacactg 2460
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
 ggccgtgggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580
 acttgcagga cagtagcagt caaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattggtc accatctcaa tgtggtcaac 2700

 cttctagggtg ccgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtcctca gtgatgtag agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttctc ggagaagaac 3120

 gtggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgctt ccttttgaat tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacaaa tccagatgta cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttagt ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540

 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggtcaaac 3900

cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960

agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020

cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 13

accucaccaa ggccagcact t 21

<210> 14

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 14

gugcuggccu uggugaggut t 21

<210> 15

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> VEGF inhibitor

<400> 15

Lys Pro Ser Ser Pro Pro Glu Glu

1 5

<210> 16

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> anti-VEGF murine monoclonal antibody (variable region of heavy chain)

<400> 16

Glu Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Gln Pro Gly Glu

1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asn Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Ile Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 17

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> humanized anti-VEGF F(ab) (variable region of heavy chain)

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
 50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
<210> 18
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> human consensus framework (variable region of heavy chain)
<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser
<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> anti-VEGF murine mAb (variable region of light chain)
<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ile Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Val Leu Ile

 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Phe Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 20

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> amanized anti-VEGF F(ab) (variable region of light chain)

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> human consensus framework (variable region of light chain)

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 22

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 22

cugaguuuuaa aaggcacct t

21

<210> 23

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> siRNA

<400> 23

ttgacucaaa uuuuccgugg g 21

??

??

??

??

D-3157 CIP2 1 PATENT

18197 PCT OCU

Page 2 of 13

18197 PCT OCU