



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0143016
(43) 공개일자 2022년10월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/727 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 51/06 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) G01N 33/60 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/727 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7026690
- (22) 출원일자(국제) 2021년02월10일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년08월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/017453
- (87) 국제공개번호 WO 2021/163190
국제공개일자 2021년08월19일
- (30) 우선권주장
62/972,224 2020년02월10일 미국(US)

- (71) 출원인
유타대학연구재단
미국 유타주 84108, 솔트레이크 시티, 스위트
310, 아라핀 드라이브 615
- (72) 발명자
글레이치, 제나드, 제이.
미국, 유타주 84112, 솔트레이크 시티, 프레지던
트스 서클 201, 씨/오 유니버시티 오브 유타
콘디, 러셀, 모리스
미국, 유타주 84112, 솔트레이크 시티, 프레지던
트스 서클 201, 씨/오 유니버시티 오브 유타 201
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
한인열

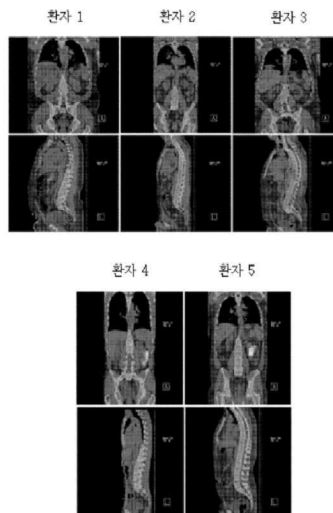
전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 **고분자량 헤파린 조성물 및 호산구 매개 염증 질환 진단, 치료 및 모니터링 방법**

(57) 요약

고분자량 헤파린을 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 조성물은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 가지며 적어도 50%의 순도를 갖는 고분자량 헤파린의 유효량, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 대상체에서 호산구 관련 염증을 치료하는 방법이 또한 본원에 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 51/06 (2013.01)

A61P 1/04 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

G01N 33/60 (2020.05)

G01N 33/6893 (2013.01)

G01N 2800/06 (2013.01)

(72) 발명자

엑커트, 데브라

미국, 유타주 84112, 솔트 레이크 시티, 프레지던트스 서클 201, 씨/오 유니버시티 오브 유타 201

레이퍼만, 크리스틴, 엠.

미국, 유타주 84112, 솔트 레이크 시티, 프레지던트스 서클 201, 씨/오 유니버시티 오브 유타

피터슨, 카트린, 에이.

미국, 유타주 84112, 솔트 레이크 시티, 프레지던트스 서클 201, 씨/오 유니버시티 오브 유타

사파리, 헤디

미국, 유타주 84112, 솔트 레이크 시티, 프레지던트스 서클 201, 씨/오 유니버시티 오브 유타

명세서

청구범위

청구항 1

약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 유효량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 유효량; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 20kDa의 평균 분자량을 포함하는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 30kDa의 평균 분자량을 포함하는, 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 40kDa의 평균 분자량을 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 60%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 70%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 헤파린의 유효량은 약 3mg인, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 헤파린의 유효량은 약 1mg인, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 헤파린의 유효량은 약 0.5mg인, 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 헤파린은 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합하도록 구성되는, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 상기 헤파린의 결합 친화도는 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 저분자량 헤파린의 결합 친화도보다 큰, 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질은 주 염기성 단백질 1(MBP-1), 주 염기성 단백질 2(MBP-2), 호산구 유래 신경독소(EDN), 호산구 양이온 단백질(ECP), 및 호산구 과산화효소(EPO) 중 하나 이상을 포함하는, 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여되도록 구성되는, 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 조성물은 호산구성 식도염을 치료하는 데 치료적으로 효과적인, 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 헤파린에 접합된 치료제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 치료제는 글루코코르티코이드인, 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 헤파린에 접합된 방사성 표지된 조영제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 18

제18항에 있어서, 상기 방사성 표지된 조영제는 99mTc인, 조성물.

청구항 19

대상체에서 호산구 관련 염증을 나타내는 조직을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 치료적 유효 투여량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 치료적 유효 투여량, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 헤파린은 상기 조직 내 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합해서 상기 호산구 관련 염증을 감소시키는, 방법.

청구항 20

조직 내 호산구 관련 염증을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 치료적 유효 투여량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 치료적 유효 투여량, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 헤파린은 상기 조직 내 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합해서 상기 호산구 관련 염증을 감소시키는, 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 20kDa의 평균 분자량을 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 30kDa의 평균 분자량을 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 40kDa의 평균 분자량을 포함하는, 방법.

청구항 24

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 60%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 70%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 방법.

청구항 26

제19항 또는 제20항에 있어서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 3mg인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 1mg인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 0.5mg인, 방법.

청구항 29

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 헤파린의 결합 친화도는 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 저분자량 헤파린의 결합 친화도보다 큰, 방법.

청구항 30

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질은 주 염기성 단백질 1(MBP-1), 주 염기성 단백질 2(MBP-2), 호산구 유래 신경독소(EDN), 호산구 양이온성 단백질(ECP), 및 호산구 과산화효소(EPO) 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 31

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여되도록 구성되는, 방법.

청구항 32

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 조성물은 호산구성 식도염을 치료하는 데 치료적으로 효과적인, 방법.

청구항 33

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 헤파린에 접합된 치료제를 더 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 치료제는 글루코코르티코이드인, 방법.

청구항 35

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 헤파린에 접합된 방사성 표지된 조영제를 더 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 방사성 표지된 조영제는 99mTc인, 방법.

청구항 37

대상체 내 기관의 의료 영상을 생성하는 방법으로서, 상기 방법은:

방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는, 조건 하에서 대상체에게 방사성 표지된 헤파린을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 기관의 점막 조직에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계, 및

상기 기관의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 상기 기관의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것은 상기 대상체 내 기관의 의료 영상을 생성하는 단계를, 포함하는, 방법.

청구항 38

대상체에서 호산구성 식도염을 진단하는 방법으로서, 상기 방법은:

방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는, 조건 하에서 대상체에게 방사성 표지된 헤파린을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 식도의 점막 조직에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계, 및

상기 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 상기 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것은 상기 대상체에서 호산구성 식도염을 진단하는 단계를, 포함하는, 방법.

청구항 39

호산구성 식도염으로 진단된 대상체에서 호산구성 식도염의 변화를 검출하는 방법으로서, 상기 방법은:

- a) 제37항의 방법에 따라 호산구성 식도염으로 진단된 대상체에서 식도의 제1 의료 영상을 생성하는 단계;
- b) 제37항의 방법에 따라, 단계 (a)의 대상체에서 식도의 제2 의료 영상을 생성하는 단계; 및
- c) 단계 (b)의 의료 영상을 단계 (a)의 의료 영상과 비교하고, 이에 의해 단계 (a)의 의료 영상과 비교하여 단계 (b)의 의료 영상의 변화를 검출하는 것은 상기 대상체에서 호산구성 식도염의 변화를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

대상체에서 호산구 탈과립을 검출하는 방법으로서, 상기 방법은:

방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는, 조건 하에서 대상체에게 방사성 표지된 헤파린을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계, 및

상기 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 상기 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것은 대상체에서 호산구 탈과립을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

질환 기관에 치료제를 전달하는 방법으로서, 상기 방법은 치료제에 접합된 헤파린을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 가지고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 방법.

청구항 43

대상체에서 호산구 관련 염증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 유효량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 유효량; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 20kDa의 평균 분자량을 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 30kDa의 평균 분자량을 포함하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 헤파린은 적어도 40kDa의 평균 분자량을 포함하는, 방법.

청구항 47

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 60%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 70%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 방법.

청구항 49

제41항 또는 제43항에 있어서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 3mg인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 1mg인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 0.5mg인, 방법.

청구항 52

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 헤파린은 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합하도록 구성되는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 상기 헤파린의 결합 친화도는 상기 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 저분자량 헤파린의 결합 친화도보다 큰, 방법.

청구항 54

대상체에서 호산구 관련 염증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료제에 접합된 헤파린을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 55

제37항 또는 제41항에 있어서, 상기 기관은 난소, 유방, 뇌, 근육, 심장, 폐, 위, 근위 대장, 원위 대장, 소장, 췌장, 갑상선, 피부, 눈, 고환, 흉선, 담낭, 자궁, 식도 또는 주요 혈액 기관인, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 주요 혈액 기관은 간, 비장, 신장, 또는 방광인, 방법.

청구항 57

제37항 내지 제40항 및 제52항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호산구 과립 단백질은 주 염기성 단백질 1(MBP-1), 주 염기성 단백질 2(MBP-2), 호산구 유래 신경독소(EDN), 호산구 양이온성 단백질(ECP), 또는 호산구 과산화효소(EPO)인, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 호산구 과립 단백질은 MBP-1인, 방법.

청구항 59

제37항 내지 제40항 및 제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사성 표지된 헤파린의 방사성 표지는 ^{99m}Tc 인, 방법.

청구항 60

제37항 내지 제40항 및 제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사성 표지된 헤파린은 대상체에게 경구 투여되는, 방법.

청구항 61

제19항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤파린 또는 상기 방사성 표지된 헤파린의 헤파린 부분은 고

분자량 헤파린, 저분자량 헤파린 또는 미분획 헤파린인, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 헤파린 또는 상기 방사성 표지된 헤파린의 헤파린 부분은 고분자량 헤파린인, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 고분자량 헤파린은 1mg 미만의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 고분자량 헤파린은 0.1mg 내지 1mg 범위의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 65

제19항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사성 표지된 헤파린의 방사성 표지는 0.3 mCi 내지 3 mCi 범위의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 66

제19항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 67

제37항 내지 제40항 및 제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 양전자 방출 단층촬영(PET) 스캔, X-선, 종래의 또는 컴퓨터 단층촬영(CT), SPECT 및 CT의 조합, 또는 자기 공명 영상화(MRI) 중 하나 이상을 사용해 검출되는, 방법.

청구항 68

제37항 내지 제40항 및 제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의료 영상은 3차원인, 방법.

청구항 69

제37항 내지 제40항 및 제55항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의료 영상은 2차원인, 방법.

청구항 70

제41항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제는 글루코코르티코이드인, 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드는 모메타손, 플루티카손, 부데소니드, 프레드니손 또는 솔루메드롤인, 방법.

청구항 72

제41항 내지 제56항 및 제70항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체를 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체는 제37항 내지 제40항, 제43항 및 제54항의 방법 중 어느 하나에 의해 식별되는, 방법.

청구항 74

제41항 내지 제56항 및 제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 경구, 정맥 내, 광학적으로 또는 국소적으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 2월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/972,224호의 출원일의 이익을 주장한다. 이전에 출원된 이 출원의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 개시는 일반적으로 고분자량 헤파린을 포함하는 조성물 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 개시된 주제는 다양한 병태의 영상화, 진단, 모니터링 및/또는 치료에 적용될 수도 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 호산구성 식도염과 같은 호산구 관련 염증 및 호산구 관련 병태를 영상화, 진단, 모니터링 및/또는 치료하는 데 사용될 수도 있다.

배경 기술

[0005] 호산구성 식도염(Eosinophilic esophagitis, EoE)은 전 세계 사람들에게 영향을 미치는 만성 식도 질환이다. 증상에는 연하곤란(액체 또는 고형 음식물 또는 둘 다를 삼키기 어려움), 음식 매복(식도에 고형 음식물이 달라붙음), 연하통(삼키기 고통스러움), 속쓰림, 흉통, 천식, 설사 및 구토가 포함된다. 성인에게 존재하지만, 이 질환은 어린이에게서도 나타날 수 있다. EoE의 증상은 식도의 아토피성 알러지 염증 병태와 유사하며, 상부 내시경 검사를 위해 내원하는 성인의 최대 10%에 영향을 미친다.

[0006] 이 질환의 근원 또는 근원들이 확실하게 식별되지는 않았지만, 연구자들은 여러가지 기여 인자를 식별했다. 적어도 부분적으로는, 일반 모집단 대비 EoE 환자의 일촌 친척에서 발생률이 증가함으로 인해, 유전적 소인이 이 질환에서 작용 중일 수도 있다. 환경적 원인도 중요할 수도 있지만, EoE는 단순히 식도에 대한 계절성 알레르기가 아니다. 현재 삼키는 에어로졸화 스테로이드를 이용한 치료에도 불구하고, 반응률은 50%보다 약간 더 양호하다.

[0007] 음식 과민반응도 성인 및 소아 EoE 모두에서 중요한 역할을 한다. 그러나, 성인에서 제거 식이요법에 대한 데이터는 어린이에서 관찰된 것보다 덜 강력한 반응을 발견하였다. EoE에서, 염증은 식도의 다양한 부분에서 발생하며; 코호트 내에서 영향을 받는 식도의 근위부, 원위부 또는 양쪽 부분에서 거의 동일한 발생률이 있지만, 이러한 침윤물은 각각의 개체에서 다양하며, 많은 개체가 근위부에 덜 강한 침윤물을 나타낸다. EoE는 식도의 내강 구조에도 영향을 미친다. 이 질환은 종종 반점(patch)으로 나타나거나 25-30 cm 길이의 성인 식도의 분절을 선택하기 때문에, 염증 구역은 영향을 받은 식도 전체에 걸쳐 균일하게 분포되지 않는다. 두드러진 고리 또는 골은 식도를 폐쇄하는 협착으로 발전하여, 연하통, 연하곤란, 음식 매복 및 응급 병원 방문을 초래할 수 있다. 따라서, EoE의 신속한 치료는 증상이 식도 내강을 악화시키고 제한하기 전에 완화시키는 데 중요하다.

[0008] EoE는 식도위십이지장내시경검사(EGD)에 의해 진단될 수 있지만, 일부의 경우는 EGD 동안 결코 “고리형-식도”로 나타나지 않을 수도 있으며, 이 방법으로 진단하기 어려울 수도 있다. EoE를 긍정적으로 식별하기 위해 임상 의가 현재 이용할 수 있는 결정적 수단은 생검 시편에서 호산구의 존재를 검출하는 것이다. 조직 시료는 EGD 동안 수집된 다음, EoE의 사례를 확인하거나 거부하기 위해 전통적인 조직학적 분석으로 검사될 수도 있다. 그러나, 이 질환의 반점형 성질은 생검을 위한 조직 시료의 수집을 복잡하게 만든다. EoE에 대한 임상적 의심이 높을 때, 점막 호산구증가증이 특히 반점형인 경우라면 합의 관행은 식도 전체에 걸쳐 4-5개의 부위에서 시료채취를 필요로 하며, 이는 여전히 EoE 진단을 받도록 할 수 있다. 따라서, 보다 접근 가능한 진단 및 모니터링 방법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] EoE의 발병률이 급격히 증가함에도 불구하고, 최신 진단 기술은 이 질환을 완전히 특성화하기에 충분하지 않다. 또한, 이용 가능한 치료는 호산구 관련 염증을 적절히 표적화하고 국소화할 수 없다. 이와 같이, EoE와 같은 호산구 관련 염증 및 병태를 영상화, 진단, 모니터링 및 치료하기 위한 비침습적이고, 정밀하고, 포괄적인 기술을 개발할 필요가 있다.

과제의 해결 수단

- [0010] 이 요약은 37 C.F.R. § 1.73을 준수하기 위해 제공된다. 본 개시의 범위 또는 의미를 해석하거나 제한하기 위해 사용되지 않을 것임을 이해하며 제출된다.
- [0011] 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 고분자량 헤파린의 유효량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 유효량; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 본원에 개시된다.
- [0012] 대상체에서 호산구 관련 염증을 나타내는 조직을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 치료적 유효 투여량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 치료적 유효 투여량, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 헤파린은 상기 조직 내 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합해서 상기 호산구 관련 염증을 감소시킨다.
- [0013] 조직 내 호산구 관련 염증을 감소시키는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 치료적 유효 투여량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 치료적 유효 투여량, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 헤파린은 상기 조직 내 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합해서 상기 호산구 관련 염증을 감소시킨다.
- [0014] 대상체 내 기관의 의료 영상을 생성하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는, 조건 하에서 대상체에게 방사성 표지된 헤파린을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 기관의 점막 조직에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계, 및 기관의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 기관의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것은 대상체 내 기관의 의료 영상을 생성하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린을 포함하고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.
- [0015] 대상체에서 호산구성 식도염을 진단하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는, 조건 하에서 대상체에게 방사성 표지된 헤파린을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체 내 식도의 점막 조직에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계, 및 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것은 대상체에서 호산구성 식도염을 진단하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린을 포함하고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.
- [0016] 대상체에서 호산구 탈과립을 검출하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는, 조건 하에서 대상체에게 방사성 표지된 헤파린을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계, 및 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것은 대상체에서 호산구 탈과립을 검출한다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린을 포함하고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.
- [0017] 질환 기관에 치료제를 전달하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 치료제에 접합된 헤파린을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 가지며, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.
- [0018] 대상체에서 호산구 관련 염증을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 유효량으로서, 여기서 상기 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는, 상기 헤파린의 유효량; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투

여하는 단계를 포함한다.

[0019] 대상체에서 호산구 관련 염증을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 치료제에 접합된 헤파린을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 가지며, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0020] 본 명세서에 포함되고 본 명세서의 일부를 구성하는, 첨부 도면들은 여러 측면들을 예시하고, 설명과 함께, 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도 1은 위식도역류질환(GERD) 환자 1 및 EoE 환자 2 내지 5에 대해 99mTc-헤파린의 경구 투여 후 1시간 차에 획득한 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영/컴퓨터 단층촬영(SPECT/CT) 스캔의 관상 및 시상 영상을 보여준다. 99mTc-헤파린 국소화는 영상에서 적색이며 뚜렷하고, 환자 3에서 시상 영상의 식도에서, 뚜렷하다(횡격막 아래 적색은 위와/또는 내장에 있음). 99mTc-헤파린의 식도 국소화는 환자 1(EoE 없음) 또는 환자 4(치료된 EoE 및 염증 없음)에서 명백하지 않았다. 식도 결합은 환자 5에서는 덜 강력하고 덜 연속적으로 존재하지만, 그럼에도, 도 2에서 명백하다.

도 2는 99mTc-헤파린의 경구 투여 후 1시간 시점에 5명의 환자에 대한 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT) 스캔의 영상을 보여준다(환자 1, 3, 4, 5 관상 뷰, 환자 2 부분 회전 뷰). 환자가 15분에 걸쳐 99mTc-헤파린을 삼킨 다음, (약하게 결합된 99mTc-헤파린을 제거하기 위한 세척으로서) 100ml의 물을 삼킨 후 영상을 얻었다. 영상은 흉골 상부 패임(환자 1, 3 및 4의 영상에서 명백하고 환자 2의 영상에서 더 희미하게 나타남), 우측 어깨(환자 5의 영상) 및 유방/유두(좌측 유방/유두 마커가 가려진 환자 2를 제외한, 다른 환자의 영상에서 명백함)을 포함하는, 해부학적 기준 마커를 포함한다. Tc99m-헤파린의 식도 국소화는 환자 2, 3 및 5의 영상에서 명백하다.

도 3a-b는 5명의 환자 각각으로부터의 근위(도 3a) 및 원위(도 3b) 식도 생검 시편의 호산구 과립 주 염기성 단백질-1(eMBP-1) 면역염색을 보여준다(200x 현미경 뷰).

도 4는 표면 플라즈몬 공명에 의한 고정된 MBP에 대한 헤파린 결합 분석을 보여준다. RU(좌표)는 MBP에 대한 헤파린 결합의 척도인 반응 단위를 지칭한다. 가장 강한 결합은, 검출 가능한 제1 분획에 가까운 피크 1에서 BioGel P60 컬럼으로부터 용리되는 헤파린에 의한 것임에 유의한다. 대조적으로, 피크 2의 헤파린은 MBP에 잘 결합하지 않았다. Co16 초기 피크 1은 부피 34mL에서 용리되었고, Co16 후기 피크 1은 93mL에서 용리되었다. 고정됨: EMBP-1 (2100-2800 RU); 및 분석물: 0.216 µg/mL 헤파린 분획.

도 5a-d는 표면 플라즈몬 공명에 의한 고정된 MBP에 대한 헤파린 결합 분석을 보여준다. RU(좌표)는 반응 단위를 지칭한다. 도 5a는 약학적 등급 헤파린(일반적으로 환자 항응고 치료에 사용됨)을 사용하는 다양한 농도의 미분획 헤파린을 보여준다. 도 5b 내지 도 5d는 BioGel P60 컬럼에서 상이한 농도의 분획의 결합을 보여준다(도 6). 고정됨: EMBP-1 (2100-2800 RU) (도 5a, 미분획 헤파린; 도 5b, Co16, 후기 피크 1; 도 5c, Co16, 초기 피크 1; 및 도 5d, 에녹사파린).

도 6은 BioGel P60(95 cm X 1.2 cm) 상에서 분획된 헤파린의 크로마토그램이다. 헤파린은 대략 100ml의 부피에서 시작하여 용리되는 보존제를 함유하였고; 대략 100ml의 부피 후의 컬럼 용리액은 헤파린을 함유하지 않았다. 최대 100ml의 용리액에만 헤파린이 함유되어 있다.

도 7은 USP 분자량 표준에 의한 겔 투과 컬럼의 보정을 도시하며, 유지 시간은 표준의 굴절률에 의해 측정된다. 표는 표준의 알려진 분자량과 계산된 분자량 사이의 관계를 나열한다.

도 8은 도 6에 도시된 BioGel P60 컬럼으로부터 헤파린 분획 12 #2의 분석을 보여준다. 이 분획을 Co16 초기 피크 1로 지칭한다. 분석은 도 7에 설명된 겔 투과 크로마토그래피에 의해 이루어진다. 이 헤파린은 도 4에 도시된 표면 플라즈몬 공명에 의해 eMBP1에 강하게 결합하였다.

도 9는 도 6에 도시된 BioGel P60 컬럼으로부터 헤파린 분획 22 #1의 분석을 보여준다. 이 분획을 Co16 후기 피크 1로 지칭한다. 분석은 도 7에 설명된 겔 투과 크로마토그래피에 의해 이루어진다. 표면 플라즈몬 공명에 의한 eMBP1에 대한 결합은 도 4를 참조한다.

도 10은 다양한 분자량의 헤파린과 표면 플라즈몬 공명에 의한 고정된 eMBP1에 대한 최대 결합 간의 관계를 보

여준다.

도 11은 고분자량 헤파린이 약 33mL 내지 약 50mL로 용리되는 분획에 함유된 크로마토그램을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 본 발명은 본 발명의 다양한 측면의 다음의 상세한 설명 및 그 안에 포함된 예들과, 도면 및 그 이전 및 다음의 설명을 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있다.
- [0022] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 개시된 방법 및 조성물이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 설명된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 개시된 방법 및 조성물의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 특히 유용한 방법, 장치, 및 재료는 설명된 바와 같다.
- [0023] 본 개시는 설명된 특정 시스템, 장치 및 방법에 한정되지 않는데, 이들이 다양할 수도 있기 때문이다. 설명에 사용된 용어는 특정 버전 또는 구현예만을 설명하기 위한 것이며, 범위를 제한하려는 것은 아니다. 본 개시의 이러한 측면은 많은 상이한 형태로 구현될 수도 있으며; 오히려, 이들 구현예는 본 개시가 철저하고 완전하며, 그 범위를 해당 분야 숙련자에게 완전히 전달하도록 제공된다.
- [0024] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 부정 관사 “a”, “an”, 및 정관사 “the” 는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 해당 분야 숙련자는 문맥 및/또는 적용예에 적절한 바와 같이 복수에서 단수로 및/또는 단수에서 복수로 번역될 수 있다. 다양한 단수/복수 순열은 명확성을 위해 본원에서 명시적으로 제시될 수도 있다. 본원에서 사용된 “또는”이라는 단어는 특정 목록 중의 어느 한 구성원을 의미하며, 또한 그 목록 중의 임의의 구성원의 조합을 포함한다.
- [0025] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 “선택적” 또는 “선택적으로”는, 후속적으로 설명되는 사건 또는 상황이 발생할 수도 있거나 발생하지 않을 수도 있고, 해당 설명은 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함하는 것을 의미한다.
- [0026] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “시료”는 대상체로부터의 조직 또는 기관; 세포 (대상체 내에 있거나, 대상체로부터 직접 취해지거나, 배양에서 또는 배양된 세포주에서 유지된 세포); 세포 용해물 (또는 용해물 분획) 또는 세포 추출물; 또는 세포 또는 세포성 물질(예를 들어, 폴리펩티드 또는 핵산)로부터 유래된 하나 이상의 분자를 함유하는 용액을 의미한다. 시료는 또한 세포 또는 세포 성분을 함유하는 임의의 체액 또는 분비물(예를 들어, 혈액, 소변, 대변, 침, 눈물, 땀을 포함하지만 이에 한정되지 않음)일 수 있다.
- [0027] 범위는 본원에서 “약” 하나의 특정 값, 및/또는 “약” 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 다른 측면은 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 선행하는 “약”의 사용에 의해, 근사치로 표현될 때, 특정 값이 다른 측면을 형성하는 것이 이해될 것이다. 범위 각각의 종료점이 다른 종료점과 관련하여, 그리고 다른 끝점과 무관하게 둘 모두에서 중요하다는 것이 추가로 이해될 것이다.
- [0028] 해당 분야 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 임의의 그리고 모든 목적을 위해, 예컨대 서면 설명을 제공하는 관점에서, 본원에 개시된 모든 범위는 그 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 중간 값과 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 값 또는 중간 값을 포괄하는 것으로 의도된다. 본원에 개시된 모든 범위는 또한 임의의 그리고 모든 가능한 하위 범위 및 그 하위 범위의 조합을 포함한다. 임의의 나열된 범위는 동일한 범위를 충분히 설명하고 최소한 동일한 절반, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10 등으로 세분화될 수 있게 하는 것으로 쉽게 인식될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본원에서 논의된 각각의 범위는 하부 1/3, 중간 1/3 및 상부 1/3 등으로 쉽게 세분화될 수 있다. 또한 해당 분야 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, “최대”, “적어도” 등과 같은 모든 언어는 인용된 수를 포함하고, 전술한 바와 같이 하위 범위로 후속하여 세분화될 수 있는 범위를 지칭한다. 마지막으로, 해당 분야 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 범위는 각각의 개별 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1 내지 3 개의 세포를 갖는 군은 1, 2 또는 3개의 세포 뿐만 아니라 1개 세포 이상 및 3개 세포 이하의 값의 범위를 갖는 군을 지칭한다. 유사하게, 1 내지 5개의 세포를 갖는 군은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 세포 뿐만 아니라 1개 세포 이상 및 5개 세포 이하, 기타 등등의 값의 범위를 갖는 군을 지칭한다.
- [0029] 또한, 구체적인 숫자가 명시적으로 인용된 경우에도, 해당 분야 숙련자라면 이러한 인용이 적어도 인용된 수를 의미하는 것으로 해석되어야 한다는 것을 인식할 것이다(예를 들어, 다른 수식어 없이, “2개의 인용”의 있는

그대로의 인용은 적어도 2개의 인용 또는 2개 이상의 인용을 의미함). 또한, “A, B 및 C, 등 중 적어도 하나”와 유사한 관례가 사용되는 경우, 일반적으로 이러한 구성은 해당 분야 숙련자가 관례를 이해할 수 있는 의미에서 의도된다(예를 들어, “A, B, 및 C 중 적어도 하나를 갖는 시스템”은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B를 함께, A 및 C를 함께, B 및 C를 함께, 및/또는 A, B, 및 C를 함께 갖는 시스템, 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다). “A, B 및 C, 등 중 적어도 하나”와 유사한 관례가 사용되는 경우, 일반적으로 이러한 구성은 해당 분야 숙련자가 관례를 이해할 수 있는 의미에서 의도된다(예를 들어, “A, B, 및 C 중 적어도 하나를 갖는 시스템”은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B를 함께, A 및 C를 함께, B 및 C를 함께, 및/또는 A, B, 및 C를 함께 갖는 시스템, 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다). 본 기술분야의 숙련자들은, 설명, 샘플 실시예, 또는 도면에 있든지 간에, 둘 이상의 대안적인 용어를 제시하는 사실상 임의의 불연속적인 단어 및/또는 문구가 용어 중 하나, 또는 용어 중 다른 하나, 또는 두 용어 모두를 포함할 가능성을 고려하는 것으로 이해되어야 한다는 것을 더 이해할 것이다. 예를 들어, 문구 “A 또는 B”는 “A” 또는 “B” 또는 “A 및 B”의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0030] 또한, 본 개시의 특징부들이 마쿠쉬 그룹의 관점에서 설명되는 경우, 해당 분야 숙련자라면 본 개시가 또한 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위 그룹의 관점에서 설명된다는 것을 인식할 것이다.

[0031] 모든 백분율, 부분 및 비율은 국소 조성물의 총 중량을 기준으로 하며, 달리 명시되지 않는 한, 모든 측정은 약 25° C에서 이루어진다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “약”은, 예를 들어, 현실 세계에서의 측정 또는 취급 절차를 통해; 이들 절차의 의도하지 않은 오차를 통해; 조성물 또는 시약의 제조, 공급원 또는 순도의 차이를 통해; 등등을 통해 발생할 수 있는 수치적 양의 변화를 지칭한다. 일반적으로, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “약”은 언급된 값의 1/10로 언급된 값 또는 값의 범위보다 크거나 작은, 예를 들어, ±10%를 의미한다. 용어 “약”은 또한 해당 분야 숙련자에 의해 균등한 것으로 인식될 변형을 지칭하는데, 이러한 변형이 선행 기술에 의해 실시되는 공지된 값을 포함하지 않는 한 그러하다. 용어 “약”이 선행하는 각각의 값 또는 값의 범위는 또한 언급된 절대 값 또는 값의 범위의 실시예를 포함하도록 의도된다. 용어 “약”에 의해 변형되든지 아니든지 간에, 본 개시에 인용된 정량적 값은 인용된 값과 균등한 것, 예를 들어, 발생할 수 있지만, 해당 분야 숙련자에 의해 균등한 것으로 인식되는 이러한 값의 수치적 수량의 변화를 포함한다. 본 개시의 문맥이 달리 나타내거나 이러한 해석과 일치하지 않는 경우, 전술한 해석은 해당 분야 숙련자에게 쉽게 명백해지는 바와 같이 수정될 수도 있다. 예를 들어, “약 49, 약 50, 약 55”와 같은 수치 값의 목록에서, “약 50”은 선행 값과 후속 값 사이의 간격(들)의 절반 미만으로 확장되는 범위, 예를 들어, 49.5 초과 내지 52.5 미만을 의미한다. 또한, 어구 “약”어느 값 “미만” 또는 “약”어느 값 “초과”는 본원에 제공된 “약”이라는 용어의 정의를 고려하여 이해되어야 한다.

[0033] 해당 분야 숙련자라면 일반적으로, 본원에서 사용되는 용어는 일반적으로 “개방형” 용어로서 의도된다는 것을 이해할 것이다(예를 들어, “포함하는”이라는 용어는 “포함하지만 이에 한정되지 않는”으로 해석되어야 하며, “갖는”이라는 용어는 “적어도 가지는”으로 해석되어야 하며, “포함한다”이라는 용어는 “포함하지만 이에 한정되지 않는다”로 해석되어야 한다, 등). 또한, “포함하는”, “함유하는” 또는 “을 특징으로 하는”과 동의어인 전환 용어 “포함하는”은 포괄적이거나 개방적이며, 추가적이고, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 다양한 조성물, 방법 및 장치는 다양한 구성요소 또는 단계를 “포함하는”(“포함하되, 이에 한정되지 않음”으로 해석됨)이라는 용어로 설명되지만, 조성물, 방법 및 장치는 또한 다양한 구성요소 및 단계로 “필수적으로 이루어지는” 또는 “이루어지는”이 될 수 있고, 이러한 용어는 필수적으로 폐쇄형 구성원 균을 정의하는 것으로 해석되어야 한다. 대조적으로, 전환 문구 “이루어지는”은 청구항에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제한다. 전환 문구 “필수적으로 이루어지는”은 청구항의 범위를 구체화된 물질 또는 단계 “및 청구된 발명의 기본 및 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것”으로 제한한다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단어 “포함하다(comprise)” 및 그 단어의 변형, 예컨대 “포함하는(comprising)” 및 “포함하다(comprises)”가, 예를 들어 다른 첨가제, 구성요소, 정수 또는 단계를 “포함하지만, 이에 제한되지 않는” 것을 의미하고, 이를 배제하려고 의도되지 않는다.

[0035] 본원에서 사용되는 바와 같이, “대상체”는 개체를 의미한다. 대상체는 영장류, 예를 들어 인간과 같은 포유동물일 수 있다. 용어 “대상체”는 가축(예를 들어, 고양이, 개 등), 가축(예를 들어, 소, 말, 돼지, 양, 염소 등), 및 실험실 동물(예를 들어, 마우스, 토끼, 랫트, 게르빌루스쥐, 기니피그, 초파리 등)을 또한 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “대상체” 및 “환자”는 상호 교환 가능하다.

- [0036] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “치료적”은 환자의 원치 않는 병태 또는 질환을 치료, 퇴치, 완화 또는 개선하는 데 사용되는 제제를 의미한다. 부분적으로, 본 발명의 실시에는 호산구 관련 염증의 치료에 관한 것이다.
- [0037] 용어 “유효량”은 대상체에게 투여될 때, 대상체 조직의 영상화, 대상체의 장애 진단, 및/또는 대상체의 증상 또는 장애의 모니터링을 포함하는 화합물의 목적을 수행하는 데 적합한 화합물의 양을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. “유효량”을 포함하는 실제 양은, 장애의 중증도, 환자의 크기 및 건강, 영상화 기법, 진단 방식, 모니터링 방식, 및 투여 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 병태에 따라 달라질 것이다. 숙련된 의료 종사자는 의학 분야에 공지된 방법을 사용하여 적절한 양을 쉽게 결정할 수 있다.
- [0038] 용어 “치료적 유효량”은 대상체에게 투여될 때, 대상체에서 장애의 증상을 감소시키거나 의도된 조직 치료 구역의 절감, 외관, 색상, 감각 또는 수화를 향상시킬 수 있는 화합물의 양을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. “치료적 유효량”을 포함하는 실제 양은, 장애의 중증도, 환자의 크기 및 건강, 및 투여 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 병태에 따라 달라질 것이다. 숙련된 의료 종사자는 의학 분야에 공지된 방법을 사용하여 적절한 양을 쉽게 결정할 수 있다.
- [0039] “약학적으로 허용 가능한” 또는 “화장품학적으로 허용 가능한”이라는 문구는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증이 없이 인간 및/또는 다른 포유동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는--건전한 의학적 판단의 범위 내에 있는-- 관심 제제/화합물, 염, 조성물, 투여 형태 등을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 일부 측면에서, 약학적으로 허용 가능한이란 연방 또는 주 정부의 규제기관에 의해 승인되었거나, 포유동물(예: 동물)에 사용하기 위해, 보다 구체적으로는 인간에 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 다른 약전에 나열된 것을 의미한다.
- [0040] 본 개시가 특정 직함 또는 역할에 의해 다양한 의료 전문가를 위한 용어 “의사” 및 추가 용어를 언급하는 경우, 본 개시의 어떠한 내용도 특정 직함 또는 기능으로 제한되도록 의도되지 않는다. 의사 또는 의료 전문가에는 임의의 의사, 간호사, 의료 전문가 또는 기술자가 포함될 수 있다. 임의의 이들 용어 또는 직함은 달리 명시적으로 구별되지 않는 한 본원에 개시된 시스템의 사용자와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 의사에 대한 언급은, 일부 실시예에서, 기술자, 간호사, 또는 다른 헬스케어 제공자에게 적용될 수도 있다.
- [0041] 용어 “조직”은 특정 기능의 수행으로 통합된 유사하게 특화된 세포들의 임의의 응집을 지칭한다.
- [0042] 용어 “장애”는 달리 명시되지 않는 한, 질환, 병태 또는 병이라는 용어를 의미하고, 이와 상호 교환적으로 사용되도록 본 개시에서 사용된다.
- [0043] 본원에서 사용되는 용어 “투여하다”, “투여하는” 또는 “투여”는 대상체에게 화합물(관심 제제라고도 함), 화합물(관심 제제)의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 조성물을 대상체에 의해 또는 헬스케어 제공자에 의해 직접 투여하는 것을 지칭한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “치료하다”, “치료한” 또는 “치료하는”은 두 가지 치료용 치료 모두를 지칭하며, 여기서 목적은 의학적 병태의 증상의, 빈도를 감소시키거나, 발생을 지연시키는 것, 또는 달리 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻는 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 다음을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다: 병태의 하나 이상의 증상의 반전, 감소, 또는 경감; 병태, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 병태, 장애 또는 질환의 상태 안정화 (즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환의 발병 지연 또는 진행 지연; 병태, 장애 또는 질환 상태의 완화; 및 관해(부분적이든지 전체적이든지) - 검출 가능하든지 검출 불가능하든지 간에-, 또는 병태, 장애 또는 질환의 향상 또는 개선. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 유도하는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 포함한다.
- [0045] 용어 “억제하다”는 증상의 발생을 방지하고, 증상을 경감시키고, 증상을 감소시키고, 질환 및/또는 그 증상의 진행을 지연시키거나 감소시키거나, 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위한 본 발명의 조성물의 투여를 포함한다.
- [0046] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 이러한 검사, 진단, 모니터링 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체와 함께 또는 대상체에서 사용될 수 있으며, 이는 또한 “이를 필요로 하는” 것으로 지칭될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, “이를 필요로 하는”라는 어구는 대상체가 특정 방법 또는 치료에 대한 필요성을 갖

는 것으로 확인되었거나 병태를 가진 것으로 확인되었고, 방법(예: 조직의 영상화, 병태의 진단, 병태의 모니터링) 또는 치료가 그러한 특정 목적을 위해 대상체와 함께 또는 대상체 상에서 이용되었음을 의미한다.

- [0047] 예를 들어, 일부 측면에서, 본 발명은 적어도 50%의 순도를 갖는 고분자량 헤파린 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물, 또는 본원에서 정의된 바와 같은 약학적 조성물의 유효량에 관한 것이다.
- [0048] 본원에 개시된 조성물은 이들이 활성인 임의의 경로에 의해 종래의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 전신, 국소, 흡입, 또는 경구 투여일 수 있다. 예를 들어, 투여는 비경구, 복강내, 경피, 경구, 구강, 또는 안구 경로, 또는 질내, 흡입, 데포 주사, 또는 이식체에 의한 것일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 측면에서, 비경구 투여 경로는 피하, 정맥 내, 피부 내 및 근육 내일 수 있다. 따라서, (단독으로 또는 다른 약제와 조합하여) 본 발명의 조성물에 대한 투여 모드는 다음과 같을 수 있지만 이에 한정되지 않는다: 설하, 주사(피하 또는 근육내 주사한 단시간 작용, 데포, 이식체 및 펠릿 형태 포함), 국소(연고 또는 크림, 예: 피부에 도포하기 위한 것 포함), 흡입(비강 스프레이 포함) 및/또는 질 크림 사용, 좌제, 페서리, 질 고리, 직장 좌제, 자궁내 장치, 및 패치 및 크림과 같은 경피 형태.
- [0049] 특정 투여 모드는 적응증 또는 목적에 따라 달라질 것이다. 최적의 임상 반응을 얻기 위해 임상체는 임상체에 알려진 방법에 따라 특정 투여 경로 및 투여 용법을 선택하거나 조정해야 한다. 투여될 화합물의 양은 효과적인 양이다. 투여될 용량은 치료되는 대상체의 특성, 예를 들어, 치료되는 특정 동물, 연령, 체중, 건강, 동시 치료 유형 (존재하는 경우), 및 치료 빈도에 따라 달라질 것이고, 해당 분야 숙련자(예를 들어, 임상의)에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 투여량 또는 투여 요법은 Ashoor TM 등의, Nebulized heparin and salbutamol versus Salbutamol alone in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation: a double blind randomised controlled trial, Korean J Anesthesiol. 2020년 2월 28일 또는 Hiremath M 등의 Heparin in the long-term management of ligneous conjunctivitis: a case report and review of literature, Blood Coagul Fibrinolysis. 2011년 10월;22(7):606-9에 설명된 투여량 또는 투여 요법일 수 있다.
- [0050] 경구 투여의 경우, 조성물은 고순도 고분자량 헤파린을 해당 분야에 주지된 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합함으로써 쉽게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는, 치료 대상 환자가 경구 섭취하기 위해, 본 발명의 화합물이 정제, 알약, 드래지, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있게 한다. 경구 사용을 위한 약학적 제제는 고형 부형제를 첨가하고, 선택적으로, 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우, 적절한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여, 정제 또는 드래지 코어를 수득함으로써 수득할 수 있다. 적절한 부형제는 락토오스, 수크로오스, 만니톨 및 소르비톨을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 당류와 같은 충전제; 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로오스 제제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 원하는 경우, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산, 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨과 같은, 붕해제가 첨가될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0051] 경구 사용될 수 있는 약학적 조성물은 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 푸쉬-핏 캡슐은, 예를 들어 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로, 안정화제와의 혼합으로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여용 모든 조성물은 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다. 일부 측면에서, 조성물은 소장에서 용해될 수 있다.
- [0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “담체”는 담체, 부형제 및 희석제를 포함하며, 이는 각질층 또는 유극층과 같은 조직층을 가로질러 약학적, 미용 또는 기타 제제를 운반하거나 수송하는 데 관여하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 화합물의 약학적 조성물은 또한 적절한 고형상 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수도 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당류, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 고분자, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, “점막 조직”은 신체 내의 다양한 공동을 둘러싸는 조직이다. 점막 조직의 예는 코, 부비동, 기관지, 폐, 결막, 구강, 혀, 식도, 위, 유문, 십이지장, 공장, 회장, 상행 결장, 맹장, 충수, 횡

행 결장, 하행 결장, 직장, 항문, 요도 및 방광을 둘러싸는 점막 조직을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 점막 조직은 상피 표면, 점액을 분비하는 샘 상피, 기저막, 및 결합 조직을 가진 점막하층을 포함한다. 따라서, 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체는 대상체에서 점막 조직의 상피 표면에서, 선상 상피 조직에서, 기저막 상 또는 내에서, 및 점막하 결합 조직에서 검출될 수 있다. 일부 측면에서, 점막 조직은 대상체의 식도 내부 또는 그로부터 유래한다.

[0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, “호산구 과립 단백질”은 호산구에서 과립을 포함하는 단백질이다. 호산구가 활성화될 때, 과립 단백질이 세포로부터 주변 조직으로 방출된다. 방출된 과립 단백질은 주변 조직, 예를 들어 식도 점막 조직에서 병리학적 염증 반응을 야기할 수 있다. 호산구 과립 단백질의 예는 주 염기성 단백질(MBP), 주 염기성 단백질 1(MBP-1), 주 염기성 단백질 2(MBP-2), 호산구 유래 신경독소(EDN), 호산구 양이온 단백질(ECP), 및 호산구 과산화효소(EPO)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 호산구 과립 단백질의 다른 예는 Kita의 *Biology of Eosinophils*, Chapter 19 of *Immunology*에 제공되어 있으며, 이는 호산구 과립 단백질의 예를 교시하기 위해 참조로서 본원에 통합된다. 일부 측면에서, 호산구 과립 단백질은 MBP-1일 수 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, “고분자량 헤파린”은 약 20kDa 이상의 분자량을 갖는 헤파린 및/또는 헤파린 염(예, 헤파린 황산염)을 지칭한다. 헤파린 고분자는 통상적으로, 헤파린 사슬의 분자량이 변하고 단일 숫자로 완전히 설명될 수 없도록 하는, 다분산 선형 고분자의 혼합물, 즉 다양한 길이의 분자 사슬을 갖는 것으로 구성된다. 따라서, 고분자량 헤파린은 약 20kDa 초과의 평균 분자량을 갖는 것으로 보다 구체적으로 설명된다. 평균 분자량은 수 평균(즉, 시료의 총 중량을 시료 내 분자의 수로 나눈 값)으로서 계산될 수도 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, “저분자량 헤파린”은 약 8kDa 미만의 분자량을 갖는 헤파린 및/또는 헤파린 염(예를 들어, 헤파린 황산염)을 지칭한다. 예를 들어, 에녹사파린(Enoxaparin)은 저분자량 헤파린 계열의 생성물이며, 약 4.5kDa의 분자량을 갖는다. 헤파린 고분자는 통상적으로, 헤파린 사슬의 분자량이 변하고 단일 숫자로 완전히 설명될 수 없도록 하는, 다분산 선형 고분자의 혼합물, 즉 다양한 길이의 분자 사슬을 갖는 것으로 구성된다. 따라서, 저분자량 헤파린은 약 8kDa 미만의 평균 분자량을 갖는 것으로 보다 구체적으로 설명된다. 평균 분자량은 수 평균(즉, 시료의 총 중량을 시료 내 분자의 수로 나눈 값)으로서 계산될 수도 있다.

[0056] 본원에서 사용되는 바와 같이, “미분획 헤파린” 또는 “헤파린”은 다양한 길이의 분자 사슬, 및 3 내지 30kDa 범위의 분자량을 갖는 헤파린 고분자를 지칭한다. “미분획 헤파린” 또는 “헤파린”은, (고분자량 헤파린 및 저분자량 헤파린의 경우와 같이) 특정 제한된 분자량 범위를 갖는 분자들의 분획을 격리시키기 위해 분획되지 않은, 다분산이다.

[0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, “방사성 표지”는 물질, 예를 들어 헤파린에 부착될 수 있는 동위원소 조성물로서, 물질이 시스템 또는 조직을 통과할 때 물질을 추적한다. 방사성 표지된 물질의 비제한적인 예는 방사성 표지된 고분자량 헤파린, 방사성 표지된 저분자량 헤파린 뿐만 아니라 방사성 표지된 미분획 헤파린을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 방사성 표지된 헤파린이다. 본원에 제공된 바와 같이, 본원에 설명된 방법은 방사성 표지된 고분자량 헤파린, 방사성 표지된 저분자량 헤파린 뿐만 아니라 방사성 표지된 미분획 헤파린을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 개시된 방사성 표지된 헤파린 중 임의의 것과 함께 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 ^{99m}Tc-헤파린일 수 있다. 다른 방사성 표지의 예는 ¹¹¹In, ¹⁴C, ³H, ¹³N, ¹⁸F, ⁵¹Cr, ¹²⁵I, ¹³³Xe, ^{81m}Kr, 및 ¹³¹I를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 물질, 예를 들어 헤파린에 부착될 수 있는 다른 방사성 표지를 표 1에서 확인할 수 있다. 방사성 표지, 예를 들어 ^{99m}Tc는 해당 분야 숙련자에게 주지된 상업적으로 이용 가능한 시약을 사용하여, 물질, 예를 들어 헤파린에 부착될 수 있다. 일부 측면에서, ^{99m}Tc-헤파린은 아래의 예 1에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

표 1

널리 사용되는 방사성 표지

[0058]

핵종	물리적 반감기
³ H	12.3년
¹¹ C	20.4분
¹³ N	10분
¹⁴ C	5730년

¹⁵ O	2분
¹⁸ F	110분
³² P	14.3일
⁵¹ Cr	27.7일
⁵² Fe	8.3시간
⁵⁷ Co	271일
⁵⁸ Co	71일
⁵⁹ Fe	45일
⁶⁰ Co	5.2년
⁶² Zn	9.3시간
⁶² Cu	9.7분
⁶⁴ Cu	12.7시간
⁶⁷ Cu	2.6일
⁶⁷ Ga	78.2시간
⁶⁸ Ga	68분
⁷⁶ Br	16시간
^{81m} Kr	-
⁸² Rb	75초
⁸² Sr	25.5일
⁸⁶ Y	14.74시간
⁸⁹ Zr	3.27일
⁸⁹ Sr	50.6일
⁹⁰ Sr	28.5년
⁹⁰ Y	2.7일
⁹⁹ Mo	66시간
^{99m} Tc	6.0시간
¹¹¹ In	2.8일
¹¹³ In	100분
¹²³ I	13.2시간
¹²⁴ I	4.2일
¹²⁵ I	60일
¹³¹ I	8.0일
¹³³ Xe	5.3일
¹³⁷ Cs	30년
¹⁵³ Sm	1.9일
¹⁸⁶ Re	3.8일
²⁰¹ Tl	73시간

[0059]

범위에 따라 또는 임의의 유사한 방식으로 청구될 수 있는, 군 내의 임의의 하위 범위 또는 하위 범위의 조합을 포함하여, 임의의 이러한 군의 임의의 개별 구성원을, 배제하거나 제외할 수 있는 권리를 본원에서 유보함으로써, 본 개시의 전체 척도보다 적은 것이 어떠한 이유로도 청구될 수 있다. 또한, 임의의 개별 치환체, 구조, 또는 이의 군, 또는 청구된 군의 임의의 구성원을 배제하거나 제외할 수 있는 권리를 본원에서 유보함으로써, 본 개시의 전체 척도보다 적은 것이 어떠한 이유로도 청구될 수 있다. 본 개시 전체에 걸쳐, 다양한 특허, 특허 출원 및 공개문헌이 참조된다. 이들 특허, 특허 출원 및 공개문헌의 개시는 본 개시일 현재 해당 분야 숙련자에게 공지된 해당 최신 기술을 보다 완전하게 설명하기 위해 그 전체가 참조로서 본 개시에 통합된다. 본 개시는 인

용된 특허, 특허 출원 및 공개문헌과 본 개시 사이에 임의의 불일치가 있는 경우에 지배할 것이다.

- [0060] 본원에 개시된 바와 같이, EoE는 일반적으로 식도의 염증으로서, 또는 식도를 수축시키거나 심지어 차단하는 보다 두드러진 고리 또는 골로서 환자에게 나타날 수도 있다. EoE는 연하곤란, 음식 매복, 연하통, 및 진단받지 않고/않거나 치료하지 않고 방치할 때 아프고 위험한 기타 증상을 유발할 수 있다. 또한, 호산구 관련 염증은 추가적인 통증성 증상 및/또는 위험한 병태를 야기하도록 다른 기관 및 조직에서 발생할 수 있다.
- [0061] 생검 시편에서 EoE를 진단하기 위한 중요한 요소는 호산구의 존재이다. 정상 식도 조직은 호산구를 함유하지 않는다. 이들 백혈구는 적색 염료 에오신에 대한 친화도로 명명되었다. 일반적으로, 호산구는 혈류, 위, 소장 및 대장, 및 림프계에 상주하지만, EoE에서 식도 내로 병리학적으로 침윤한다. 일부 임상 증거는 염증이 호산구 농도에 따라 증가함을 시사한다. 호산구의 독특한 특징은 현저하게 양이온성인 단백질을 포함하는 이의 과립이다. 과립은 전자-밀집 중심 코어 및 전자-방사성 투과성 매트릭스로 구성된다. 코어는 주로 주 염기성 단백질 1(MBP-1)로 구성되며; 매트릭스는 호산구 과산화효소(EPO) 및 호산구 유래 신경독소(EDN) 및 특히, 호산구 양이온성 단백질(ECP)로 구성된다. MBP-1은 과립 단백질의 약 52%(인간) 내지 55%(기니피그)를 차지하는 5개의 쌍을 이루지 않은 시스테인을 갖는 고도로 염기성인(11보다 큰 등전점) 13.8kDa 단백질이다(예를 들어, Abu-Ghazaleh RI 등의 Eosinophil granule proteins in peripheral blood granulocytes; J Leukoc Biol 52:611-618, 1992 참조). 이는 C형 렉틴 계열의 구성원(렉틴 결합 당류)이며, 분자 당 기준으로 호산구 과립에서 최고 농도를 갖는다. EPO는 질량 당 기준으로 과립에서 최고 농도를 갖는 반면, EDN 및 ECP는 RNAse 2 계열의 구성원이다. 탈과립 시, 호산구는 이들 단백질 각각을 주변 조직 내로 방출한다. 이들 중, MBP-1만이 히스타민 방출을 자극한다. MBP-1은 또한 기관지 상피 세포를 박리시키고 기관지 과반응성을 유발하는 반면, MBP-1 및 EPO 둘 다 일시적인 기관지 수축을 유발한다. 이들 단백질은 EoE의 생검에서 풍부하게 발견된다. 최근의 발견은 호산구 과립 양이온성 단백질에 의해 유도된 기관지폐 C-섬유의 향상된 민감도가 기도의 호산구 침윤과 연관된 기관지 과반응성 및 만성 기침의 발병기전에 기여하는 인자일 수도 있음을 추가로 시사한다.
- [0062] 이 분야의 초기 연구는, 아마도 전하에 기초한 상호작용을 나타내는 헤파린과 함께 침전되었음을 보여주었다. 후기 연구들은 MBP-1이 포유류 세포, 박테리아 및 특정 형태의 기생충에 독성이 있고, 기관 기능장애와 연관된 다수의 호산구 관련 질환에서 염증 부위에 침착되었음을 보여주었다. 헤파린은 투여량 관련 방식으로 MBP-1의 세포독성 효과를 중화시켰다. 여전히 나중에, 조사에 의하면 헤파린이 2개의 다른 현저한 양이온성 단백질, 즉 호산구 과산화효소 및 호산구 양이온성 단백질보다 MBP-1과 더 강력하게 상호작용하는 것으로 나타났다. MBP-1에 대한 헤파린의 친화도는 MBP-1의 특정 부위에 국소화하는 능력으로 인한 것일 수 있다. 따라서, MBP-1에 대한 결합은 독성 효과를 중화시키고 이와 연관된 증상을 경감시킬 것이다. 이상적으로, MBP-1은 호산구 관련 염증을 발현하는 조직에 국소화되고 MBP-1과의 결합에 의해 조직에 치료 효과를 갖는 조성물로 표적화될 수도 있다.
- [0063] 전체 식도에서 활성 EoE를 시각화하고 질환 활성을 모니터링하는 데 사용될 수 있는 방법 및 조성물이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 EoE 환자가 현재 필요로 하는 EGD 절차 및 생검의 수를 감소시킬 수도 있다. 또한, 본원에서 설명된 결과는 다른 기관의 호산구 관련 염증이 Tc99m-헤파린에 결합함으로써 검출될 수도 있다는 것을 입증하며; 따라서, 일부 측면에서, Tc99m-헤파린과 같은, 방사성 표지된 조영제가 전신의 호산구 관련 질환에 대한 진단제로서 사용될 수 있다.
- [0064] 또한, 고분자량 헤파린을 포함하는 조성물 및 (예를 들어, 식도 내) 호산구 관련 염증의 국소화 및 치료를 위해 고분자량 헤파린을 사용하는 방법이 본원에 개시된다. 미분획 헤파린 및 저분자량 헤파린이 호산구 관련 염증의 국소화를 위해 사용될 수도 있다. 일부 측면에서, 미분획 헤파린을 포함하는 개시된 조성물은 (예를 들어, 식도 내) 호산구 관련 염증의 국소화 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 조성물 및 방법의 이점은, 예를 들어, 호산구 관련 염증의 직접 표적화를 위해 하나 이상의 글루코코르티코이드와 고분자량 헤파린을 접합하는 것, 및 위장 호산구 관련 염증 및/또는 하나 이상의 호산구-연관 질환을 치료하는 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0065] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 적어도 2가지 이점을 갖는다. 첫째, 호산구 관련 염증의 국소화를 위해, 고분자량 헤파린의 사용은 저분자량 헤파린보다 호산구성 염증 부위에 더 강하게 결합할 것이다. 결과적으로, 호산구성 염증의 국소화를 위해 사용되는 헤파린(예: 고분자량 헤파린)의 양은 더 큰 백분율의 방사능이 하나 이상의 염증 부위에 국소화될 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하면, 헤파린의 양, 및 이에 따라, 호산구성 염증의 국소화에 사용되는 방사능의 양을 감소시킬 수 있고, 이에 의해 환자의 방사능 노출을 제한할 수 있다. 또한, 본원에서 설명된 조성물 및 방법은 신체(예: 호산구성 염증에

걸린 인간 신체의 임의의 기관) 내부 및 전체에 걸쳐 호산구성 염증을 식별하는데 사용될 수 있다.

- [0066] 둘째, 고분자량 헤파린을 포함하는 조성물은 저분자량 헤파린과 비교하여 eMBP-1의 독성 효과를 중화시키는 데 더 효과적일 수도 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린은 호산구성 염증의 하나 이상의 부위에 적용되거나 전달에 의해 약물로서 기능하는 능력을 가질 것이다. 예를 들어, 일부 측면에서, 고분자량 헤파린을 포함하는 조성물은 호산구성 염증을 중화시키기 위해 고분자량 헤파린의 경구 투여에 의해, 호산구 관련 위장관 질환, 예를 들어, 호산구성 식도염을 치료하기 위해 사용될 수도 있다. 또한, 고분자량 헤파린이 호산구 관련 염증을 표적화하는 데 사용될 수 있고, 플루티카손 또는 부데소니드와 같은 글루코코르티코이드가 고분자량 헤파린에 접합될 수 있기 때문에, 일부 측면에서, 고분자량 헤파린은 호산구 관련 염증을 치료하기 위해 하나 이상의 글루코코르티코이드 이전에, 이후에 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0067] 고분자량 헤파린은 호산구 관련 염증 부위에 국소화하고 eMBP-1의 독성 효과를 중화시키는 데 효과적일 수 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린은 호산구성 염증의 하나 이상의 부위에 적용되거나 전달에 의해 약물(예: 치료제)로서 기능할 수 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린이 호산구 관련 염증을 표적화하는 데 사용될 수 있기 때문에, 추적자(예: 방사성 표지된 조영제) 및/또는 치료제는 고분자량 헤파린에 접합되어 호산구 관련 염증에 대한 표적화된 전달을 제공할 수 있다.
- [0068] 역사적으로, 고분자량 헤파린은 저분자량 헤파린 대신에 회피되어 왔다. 일반적으로, 헤파린은 고분자 사슬 길이 및 이에 따른 분자량의 측면에서 고유한 이질성을 갖는다. 일반적으로, 흔한 투여 경로에 의해(즉, 정맥 내 또는 피하로) 상당량의 고분자량 헤파린 사슬을 투여하는 것은, 헤파린에 대한 노출로 인해 초래되고 사지 및 생명을 위협하는 혈전 합병증을 가질 수 있는 합병증인, 헤파린 유도성 혈소판감소증(HIT)의 발생을 증가시키는 것으로 여겨진다. HIT에서, 면역 체계는 혈소판 인자 4(PF4)에 결합될 때 헤파린에 대한 항체를 형성한다. 그런 다음, 항체는 헤파린/PF4와 복합체를 형성하고, 혈소판에 결합하여 활성화시키고, 그 결과 혈전 형성 및 혈소판 수 감소를 초래한다. HIT는 정맥 혈전색전증을 초래할 수 있고, 일부 경우에는 동맥 혈전증(HITT로 알려짐)을 초래할 수 있다. 고분자량 헤파린 사슬과 관련이 있는 것으로 의심되는 HIT의 위협으로 인해, 임상 적용을 위한 의료 분야에서 저분자량 헤파린이 선호되었다. 그러나, 헤파린이 정맥 내 및/또는 피하로 투여되는 것과 반대로 경구 투여, 흡입 또는 국소 투여되는 경우 HIT의 위험이 크게 감소될 수도 있다.
- [0069] 또한, 사슬 길이의 균일성 결여는 헤파린의 특정 분자량을 분리하는 데 주요한 어려움을 만들어낸다. 일부 기술이 표적화된 평균 분자량을 갖는 조성물을 성공적으로 생산하지만, 그럼에도 불구하고 분자량이 크게 변하므로, 조성물은 고 순도(즉, 표적화된 범위의 분자량을 갖는 조성물의 높은 분율)를 갖지 않는다. 저분자량 헤파린에 초점을 두고, 저분자량 헤파린을 정제하는 방법을 탐색하였지만, 고분자량 헤파린을 정제하는 방법을 개발함에 있어서 유사한 진전은 없었다.
- [0070] 호산구 과립 주 염기성 단백질-1. 호산구 과립 주 염기성 단백질-1(eMBP1-)은 대략 14kDa의 분자량을 갖는 현저한 양이온성 분자이며, 과립의 코어까지 호산구 과립 내에 국소화된다. 이 분자의 초기 연구는, 아마도 전하에 기초한 상호작용을 나타내는 헤파린과 함께 침전되었음을 보여주었다. 후기 연구들은 eMBP-1이 포유류 세포, 박테리아 및 특정 형태의 기생충에 독성이 있고, 기관 기능장애와 연관된 다수의 호산구 관련 질환에서 염증 부위에 침착되었음을 보여주었다. 헤파린은 투여량 관련 방식으로 eMBP-1의 세포독성 효과를 중화시켰다. 여전히 나중에, 조사에 의하면 헤파린이 2개의 다른 현저한 양이온성 단백질, 즉 호산구 과산화효소 및 호산구 양이온성 단백질보다 eMBP-1과 더 강력하게 상호작용하는 것으로 나타났다. eMBP-1에 대한 헤파린의 친화도는 eMBP-1의 특정 부위에 국소화하는 능력으로 인한 것일 수 있다. 따라서, eMBP-1에 대한 결합은 독성 효과를 중화시키고 이와 연관된 증상을 경감시킬 것이다. 본원에 개시된 바와 같이, eMBP-1은 호산구 관련 염증을 발현하는 조직에 국소화되고 eMBP-1과 결합함으로써 조직에 치료 효과를 갖는 조성물로 표적화될 수도 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, “eMBP-1” 및 “MBP-1”은 동일한 단백질을 지칭하며, 동일한 것을 의미하고, 상호 교환적으로 사용된다.
- [0071] 고분자량 헤파린 또는 미분획 헤파린을 포함하는 조성물
- [0072] 환자에게 투여되도록 구성된 헤파린을 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 조성물은 고분자량 헤파린(HMWH) 또는 이의 염(예: 헤파린 나트륨) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. HMWH는 고 순도를 가질 수 있는데, 즉, 헤파린 사슬의 상당한 분획이 고분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 조성물은 미분획 헤파린(UFH) 또는 이의 염(예: 헤파린 나트륨) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.
- [0073] 일부 측면에서, HMWH는 약 20kDa 이상의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH는 20kDa, 21kDa,

22kDa, 23kDa, 24kDa, 25kDa, 26kDa, 27kDa, 28kDa, 29kDa, 30kDa, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위의 평균 분자량을 포함할 수 있다. 추가적으로 HMWH는 30kDa 초과와 평균 분자량을 가질 수도 있는 것으로 고려된다. 일부 측면에서, HMWH는 약 35kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH는 약 40kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH는 40kDa 초과와 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH의 평균 분자량은 본원에 개시된 값 사이의 개별 값 또는 본원에 개시된 값 사이의 범위이다.

[0074] HMWH의 평균 분자량은 호산구성 염증을 발현하는 부위에 대한 결합을 최적화하도록 선택될 수도 있다. HMWH는 저분자량 헤파린(LMWH) 또는 미분획 헤파린(UFH)보다 eMBP-1에 대해 더 높은 친화도를 나타내기 때문에, HMWH는 LMWH 또는 UFH보다 더 강하게 호산구성 염증 부위에 결합할 것이다. 일부 측면에서, 비교적 높은 평균 분자량(예: 30kDa)을 갖는 HMWH는 비교적 낮은 평균 분자량(예: 20kDa)을 갖는 HMWH보다 더 강하게 결합할 수도 있다. 일부 측면에서, HMWH의 결합 친화도는 HMWH의 평균 분자량에 따라 선형으로 증가한다. 따라서, HMWH의 평균 분자량이 증가함에 따라, 호산구성 염증을 국소화에 필요한 헤파린의 양은, 더 큰 백분율의 투여된 헤파린이 염증 부위에 국소화될 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다.

[0075] HMWH의 순도는 소정의 임계값을 초과하는 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 양에 의해 정의될 수 있다. 예를 들어, 소정의 임계값은 20kDa일 수도 있고, 따라서 HMWH의 순도는, 20kDa 미만의 분자량을 갖는 것과 비교하여 20kDa 이상의 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 분획, 백분율, 또는 비율에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 측면에서, HMWH 내의 헤파린 사슬의 적어도 약 50%는 20kDa 이상의 분자량을 가질 수 있으며, 이는 또한 50%의 순도(즉, “고순도”)로 지칭될 수도 있다. 일부 측면에서, 20kDa 이상의 분자량을 갖는 HMWH에서 헤파린 사슬의 총 백분율은 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 95% 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다. 따라서, HMWH의 조성물은 60% 순도, 70% 순도, 80% 순도, 90% 순도, 95% 순도, 95% 초과 순도, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위를 갖는 것으로 기술될 수도 있다. 일부 측면에서, HMWH는 또한 분자량이 소정의 임계값 아래인 분자 사슬의 최대량에 의해 정의될 수 있다. 예를 들어, HMWH는 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 5% 미만, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위에서 20kDa 미만의 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 백분율을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, HMWH는 저분자량 사슬(예: 8kDa)을 정의하는 컷오프 아래의 분자량을 갖는 분자 사슬의 최대량에 의해 정의될 수도 있다. 예를 들어, HMWH는 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 실질적으로 0% 또는 그 아래, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위에서 8kDa 아래의 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 백분율을 포함할 수 있다.

[0076] 일부 측면에서, 비교적 높은 순도(예를 들어, 80%)를 갖는 HMWH는 더 낮은 순도(예를 들어, 50%)를 갖는 HMWH보다 호산구 관련 염증 부위에 대한 더 큰 국소화를 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, HMWH의 국소화율은 HMWH의 순도가 증가함에 따라 증가한다. 따라서, HMWH의 순도가 증가함에 따라, 호산구성 염증을 적절한 국소화에 필요한 헤파린의 양은 더 큰 백분율의 투여된 헤파린이 염증 부위에 국소화될 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다.

[0077] 일부 측면에서, HMWH의 “순도”를 정의하기 위해 사용되는 분자량에 대한 소정의 임계값은 20kDa 이외의 값일 수 있다. 소정의 임계값은 HMWH 조성물에 대한 최소 희망 평균 분자량에 기초하여 설정될 수 있다. 예를 들어, HMWH의 순도를 평가하기 위한 소정의 임계값은 20kDa, 21kDa, 22kDa, 23kDa, 24kDa, 25kDa, 26kDa, 27kDa, 28kDa, 29kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 40kDa 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수 있다. 유사하게, 저분자량 사슬의 컷오프는 8kDa 이외의 값일 수 있다. 예를 들어, 컷오프는 5kDa, 6kDa, 7kDa, 8kDa, 9kDa, 10kDa, 11kDa, 12kDa, 12kDa 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다.

[0078] 고 순도가 비교적 높은 임계값(예: 30kDa)에 의해 정의되는 경우, HMWH는 고 순도가 비교적 낮은 임계값(예: 20kDa)에 의해 정의되는 경우보다 호산구 관련 염증 부위에 대한 더 큰 국소화를 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, HMWH의 국소화율은 순도 임계값이 증가함에 따라 증가한다. 따라서, HMWH의 순도 임계값이 증가함에 따라, 호산구성 염증을 적절한 국소화에 필요한 헤파린의 양은 더 큰 백분율의 투여된 헤파린이 염증 부위에 국소화될 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다.

[0079] 본원에 개시된 조성물은 명시된 양의 HMWH 헤파린을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 명시된 양의 HMWH는 호산구 관련 염증 부위에 도달하거나 국소화하도록 구성된 HMWH의 투여량일 수 있다. 일부 측면에서, 명시된 양의 HMWH는 HMWH의 치료적 유효량일 수 있다. 일부 측면에서, 명시된 양의 HMWH는 호산구 관련 염증 부위에 국소화하고 이의 영상화 및/또는 진단을 용이하게 하도록 구성된 HMWH의 투여량일 수 있다. 예를 들어, 호산구 관련 염증 부위가 식도 또는 식도의 일부분인 경우, 조성물은 약 15000 단위, 약 10000 단위, 약 5000 단위, 약 4000 단위, 약 3000 단위, 약 2000 단위, 약 1000 단위, 약 500 단위, 약 250 단위, 약 250 미만 단위, 또는 이들

사이의 개별 값 또는 범위로부터 선택된 HMWH의 양을 포함할 수 있다. HMWH의 양은 약 100mg, 약 90mg, 약 80mg, 약 70mg, 약 60mg, 약 50mg, 약 40mg, 약 30mg, 약 20mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 4mg, 약 3mg, 약 2mg, 약 1mg, 약 0.5mg, 약 0.5mg 미만, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다. 일부 측면에서, 헤파린의 양은 (예를 들어, 멸균 식염수로) 희석되어 약 15mL, 14mL, 13mL, 12mL, 11mL, 10mL, 약 9mL, 약 8mL, 약 7mL, 약 6mL, 약 5mL, 약 4mL, 약 3mL, 약 2mL, 약 1mL, 약 0.9mL, 약 0.8mL, 약 0.7mL, 약 0.6mL, 약 0.5mL, 약 0.4mL, 약 0.3mL, 약 0.2mL, 약 0.1mL, 약 0.1mL 미만, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위의 최종 부피를 제공할 수 있다. HMWH의 투여량은 표적화된 호산구 관련 염증 부위의 크기에 기초하여 달라질 수도 있다. 더 큰 부위 및/또는 기관을 표적화하기 위해서는 더 많은 양의 HMWH가 필요할 수 있다. 본원에 추가로 설명된 바와 같이 호산구 관련 염증 부위가 식도와는 다른 부위 또는 기관인 경우, HMWH의 양은 본원에서 설명된 값일 수 있거나, 해당 분야 숙련자에게 명백한 바와 같이 호산구 관련 염증 부위를 적절히 표적화하는 데 필요한 더 크거나 작은 값일 수 있다.

[0080] 본원에서 설명된 바와 같이, 조성물은 일반적으로 비교적 적은 양의 HMWH 헤파린 또는 이의 염을 포함하는데, 이는 조성물의 eMBP-1에 대한 높은 친화도 및 높은 순도가 LMWH 또는 UFH에 비해 더 낮은 투여량이 필요해지기 때문이다. 일부 측면에서, 개시된 조성물 및 방법에서 HMWH의 양은 동일한 결과에 필요한 LMWH 또는 UFH의 양보다 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10%일 수 있다. 따라서, 투여된 헤파린의 총량이 일반적으로 허용 가능한 LMWH 또는 UFH의 투여량과 비교하여 낮기 때문에, 소량의 HMWH는 HIT의 비교적 낮은 위험을 제기한다. 또한, 심지어 LMWH 및 UFH도 일반적으로 저 순도(즉, 고 다중분산성)로 인해 고분자량 사슬의 양을 포함한다. 따라서, 일부 경우에, 조성물 내의 고분자량 사슬의 총량은 일반적으로 허용 가능한 LMWH 또는 UFH의 투여량에서 발견되는 고분자량 사슬의 총량과 실질적으로 유사할 수 있으며, 따라서 HIT의 실질적으로 더 큰 위험을 제기하지 않는다. 또한, HMWH가 본원에서 설명된 바와 같이 경구 투여될 때, HIT의 위험은 일반적으로 헤파린의 정맥 내 및/또는 피하 투여와 연관되는 위험의 정도에 비해 크게 감소될 수 있다.

[0081] 일부 측면에서, 조성물은 미분획 헤파린을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 미분획 헤파린은 헤파린 나트륨일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린 나트륨은 1000 USP 단위, 5000 USP 단위, 10,000 UPS 단위 또는 그 사이의 임의의 양일 수 있다.

[0082] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 투여량 또는 투여 요법은 Ashoor TM 등의, Nebulized heparin and salbutamol versus Salbutamol alone in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation: a double blind randomised controlled trial, Korean J Anesthesiol. 2020년 2월 28일 또는 Hiremath M 등의 Heparin in the long-term management of ligneous conjunctivitis: a case report and review of literature, Blood Coagul Fibrinolysis. 2011년 10월;22(7):606-9에 설명된 투여량 또는 투여 요법일 수 있다.

[0083] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 경구 투여된다. 예를 들어, 조성물은 대상체에 의해 경구로 삼켜질 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 주사기, 점적기, 또는 다른 장치와 함께 경구 투여될 수 있다.

[0084] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 경구 또는 국소 용액으로서 경구 투여되거나 국소 투여될 수 있다. 예를 들어, UFH 또는 HMWH를 포함하는 조성물은, EoE 및 호산구성 위장염을 포함하되 이에 한정되지 않는, 호산구성 GI 장애(EGID); 및 케양성 대장염 및 크론병을 포함하되 이에 한정되지 않는, 염증성 장 질환을 치료하기 위한 경구 용액 또는 국소 용액으로서 제형화될 수 있다.

[0085] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 비강 분무로서 흡입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, UFH 또는 HMWH를 포함하는 조성물은 호산구성 만성 부비동염 또는 비강 폴립을 치료하기 위한 비강 분무로서 제형화될 수 있다.

[0086] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 국소 투여될 수 있다(예를 들어, 점안액). 예를 들어, UFH 또는 HMWH를 포함하는 조성물은 호산구성 결막염, 계절성 및/또는 통년성 알레르기 결막염, 흉골 결막염, 아토피성 각결막염, 거대 유두 결막염 또는 접촉성 피부결막염을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 알레르기성 병태생리학적 성분을 갖는 안구 질환을 치료하기 위한 국소 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0087] 본원에 개시된 조성물은 추가 투여 경로를 위해 구성되거나 제형화될 수 있다. 예를 들어, 조성물이 EoE보다 다른 호산구 관련 병태 및 질환을 치료하기 위해 투여되는 경우, 상이한 투여 경로가 필요하거나 바람직할 수도 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 위장 호산구 연관 질환을 치료하기 위해 정맥내 투여, 국소 투여, 흡입 및/또는 경구 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 경구(또는 국소) 투여에 의해 치료될 수 있는

위장 호산구 연관 질환은 EoE, 호산구성 위염 및/또는 호산구성 위장염을 포함한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 코, 부비동 및 폐의 염증을 치료하기 위해 흡입에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 결장을 치료하기 위해 관장에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 방광 내 호산구 관련 염증을 치료하기 위해 카테터에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 알레르기 병태생리학적 성분을 갖는 안구 호산구 관련 염증 또는 질환을 치료하기 위해 점안액에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 피부의 호산구 관련 염증 및/또는 질환을 치료하기 위해 크림 또는 연고로서 국소 투여되도록 구성된다.

[0088] 조성물이 식도로의 투여와 관련하여 실질적으로 기술되지만, 조성물은 추가 조직 또는 기관에 투여되도록 구성될 수도 있다. 일부 측면에서, 표적화된 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 위장관(예를 들어, 입, 식도, 위, 소장, 대장, 또는 결장), 폐, 코, 눈, 피부, 하나 이상의 관절, 하나 이상의 근육, 하나 이상의 신경, 심장, 신장, 방광, 자궁, 전립선, 유방, 림프 또는 혈액에 특이적일 수도 있다.

[0089] 일부 측면에서, 조성물은 하나 이상의 추가 제제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 HMWH에 접합된 방사성 표지된 조영제와 같은 추적자를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 방사성 표지된 조영제는 ^{99m}Tc일 수 있다. 그러나, 양전자 방출 단층촬영에 사용되는 추적자와 같은, 다른 추적자가 또한 호산구성 염증 부위에 대한 고분자량 헤파린의 결합을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 추적자는 표 1의 임의의 추적자 또는 표지일 수 있다. 따라서, 조성물이 본원에서 설명된 바와 같이 투여될 때, 종래의 영상화 기법(예: X-선)을 사용하여 호산구 관련 염증 및/또는 질환을 시각화할 수도 있다. 예를 들어, EoE의 경우에, 조성물은 전체 식도의 시각화를 용이하게 하기 위해 투여될 수 있다.

[0090] 일부 측면에서, 추적자를 사용해서 호산구 관련 염증 및/또는 질환을 진단할 수 있다. 예를 들어, 추적자(즉, 진단제)를 포함하는 조성물은 본원에서 설명된 바와 같이 투여될 수도 있고, 종래의 영상화 기법(예: X-선)은 환자의 하나 이상의 영상을 캡처하는 데 사용될 수도 있다. HMWH의 국소화는 하나 이상의 영상에서 검출된 추적자의 위치 및 농도에 기초하여 평가될 수 있다. 따라서, 환자는 하나 이상의 영상에 기초하여 호산구 관련 염증 및/또는 질환으로 진단될 수도 있다. 일부 측면에서, 환자의 적어도 하나의 제1 영상은 제1 시점에서 획득되고, 환자의 적어도 하나의 제2 영상은 제2 시점에서 획득된다. 제1 영상 및 제2 영상을 비교하여 염증 및/또는 질환 활성의 진행을 모니터링하고 평가할 수 있다. 일부 측면에서, 환자를 계속 모니터링하고 평가하기 위해 추가 영상이 추가 시간에 획득될 수도 있다. 일부 측면에서, 조성물의 별도의 투여는 제1 영상, 제2 영상, 및 임의의 추가 영상 각각을 획득하기 전에 발생할 수 있다. 그러나, 일부 측면에서, 조성물의 단일 투여는 하나 초과 영상 세트에 대한 적절한 방사성 표지를 제공할 수 있다. 조성물을 사용해서 치료와 관련하여 본원에서 설명된 호산구 관련 병태 및 질환 중 어느 하나를 모니터링하고 평가할 수 있다.

[0091] 일부 측면에서, 조성물은 HMWH에 접합된 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 환자에게 투여하기 위한 치료적 유효량의 치료제를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 치료제는 호산구 관련 염증 및/또는 질환에 치료 효과를 갖도록 구성(또는 제형화)된다. 본원에 개시된 바와 같이, 치료제를 HMWH에 접합시킴으로써, 치료제가 염증 구역(들)에 직접 표적화될 수 있는데, 조직에 대해 HMWH이 eMBP-1에 강하게 결합했기 때문이다. 따라서, 치료제(예: HMWH/치료제 복합체)에 접합된 HMWH를 하나 이상의 호산구 관련 염증 부위에 직접 표적화하면 치료에 필요한 치료제의 양(또는 투여량)을 감소시킬 수 있고, 따라서 치료제의 투여와 연관되는 임의의 부작용을 제한하거나 최소화할 수 있다. 따라서, 치료제의 치료적 유효량은 일반적으로 HMWH 또는 다른 표적화된 메커니즘의 부재 시의 치료제의 투여와 연관되는 치료적 유효량보다 작을 수 있다. 일부 측면에서, 치료제는 호산구 관련 질환에 대한 효과적인 치료제인, 글루코코르티코이드이다. 일부 측면에서, 글루코코르티코이드는 모메타손, 플루티카손, 부데소니드 및 메틸프레드니솔론 중 하나 이상이다. 호산구 관련 염증 또는 질환에 대한 추가 치료제는 해당 분야 숙련자에게 명백한 바와 같이 고려된다.

[0092] 본원에 개시된 조성물은 해당 분야 숙련자에게 공지된 바와 같이 다양한 추가 성분 또는 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 염화주석을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 조성물은 안정화제를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 조성물은 맛 차단제를 추가로 포함한다.

[0093] 방사성 표지된 조영제를 포함하는 조성물

[0094] 방사성 표지된 조영제를 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제는 헤파린을 포함한다. 일부 측면에서, 헤파린은 고분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 저분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지는 ^{99m}Tc일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 약 20kDa 내

지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린을 포함하고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.

[0095] 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제 또는 방사성 표지된 조영제, 예를 들어, ^{99m}Tc-헤파린을 포함하는 본원에 개시된 임의의 조성물은 경구 투여되거나 정맥내 주사에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에서 설명된 방법 중 어느 하나에서, 방사성 표지된 조영제, 예를 들어, ^{99m}Tc-헤파린을 대상체에게 투여하는 방법은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 식도의 일상적인 바름 연구와 유사한 섭취를 수반할 수 있다. 방사성 표지된 조영제는 증점된 혼합물(즉, 수크랄로스)에 현탁될 수 있다. 증점제의 예는, 이에 제한되지 않지만, 한천, 알긴산염, 카라기난, 카시아 검, 셀룰로오스 검, 겔란 검, 구아 검, 하이드록시프로필셀룰로오스, 곤약 검, 로커스트 빈 검, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 펙틴 및 잔탄 검과 같은 식이성 전분을 포함한다. 다른 점도 조절제로는 꿀, 아가베 넥타, 대추 꿀, 칩 또는 칩 뿌리, 화살 뿌리, 옥수수 시럽, 진한 주스, 메이플 시럽, 코코넛 오일, 및 팜유를 포함한다.

[0096] 방사성 표지된 헤파린(예: Tc-99m-헤파린)을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 흐르는 의료 등급 질소 하에 멸균수에서 20mg/mL의 염화주석 이수화물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 0.22 마이크로 필터를 통해 0.3mL 용액을 여과하고 1-150mg의 저분자량 헤파린 나트륨과 혼합하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 0.22 마이크로 필터를 통해 0.3mL 용액을 여과하고 1-150mg의 고분자량 헤파린 나트륨과 혼합하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린은 활상 당일에 준비될 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 Tc-99m을 보정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m은 환자 투여 시간 동안 보정될 수 있다. 일부 측면에서, 보정 단계는 Tc-99m 발생기를 사용하여 0.4mL로 Tc-99m을 용리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 상기 보정된 Tc-99m에 헤파린 용액을 첨가하는 단계 및 상기 Tc-99m-헤파린 용액(예를 들어, 방사성 표지된 용액)을 인큐베이션하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 인큐베이션 단계는 20° C에서 약 5분일 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린 용액(예: 방사성 표지된 용액)은 경구 투여를 위해 제조될 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린 용액(예를 들어, 방사성 표지된 용액)은 멸균 식염수에 희석될 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린 용액(예: 방사성 표지된 용액)은 1, 5, 10 또는 15mL의 최종 부피를 위해 멸균 식염수에 희석될 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린 용액(예: 방사성 표지된 용액)은 15mL의 최종 부피를 위해 멸균 식염수에 희석될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린을 포함하고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.

[0097] 일부 측면에서, 헤파린은 저분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 고분자량 헤파린일 수 있다. 이와 같이, 방사성 표지된 헤파린은 방사성 표지된 고분자량 헤파린 또는 방사성 표지된 저분자량 헤파린을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린을 포함하고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.

[0098] 본원에 개시된 방사성 표지된 헤파린은 다양한 투여량으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 방사성 표지된 헤파린은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 또는 10.0 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린의 투여량은 0.3 mCi 내지 약 1 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린의 투여량은 1.0 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린의 투여량은 10 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 Tc-99m-헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린의 투여량은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 또는 10.0 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린의 투여량은 0.3 mCi 내지 약 1 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린의 투여량은 1.0 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, Tc-99m-헤파린의 투여량은 10 mCi일 수 있다. 일부 측면에서, 1-100mg의 USP 헤파린이 0.1 내지 30 mCi의 방사성 표지(예: Tc-99m)로 표지될 수 있다. 일부 측면에서, 약 88mg의 USP 헤파린이 방사성 표지(예: Tc-99m)의 약 30 mCi로 표지될 수 있다. 일부 측면에서, 약 0.1 내지 약 1mg의 헤파린이 방사성 표지(예: Tc-99m)로 표지하는 데 사용될 수 있다.

[0099] 일부 측면에서, Tc-99m에 결합하는 데 사용되는 헤파린의 투여량은 헤파린의 형태 또는 유형에 따라 변화하거나 다양할 수 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린을 사용하면, 예를 들어, 미분획 헤파린에 비해, 식도 조직에서 더 높은 흡수율을 초래하기 때문에 더 적은 양 또는 투여량의 방사성 표지를 사용하게 한다. 일부 측면에서, 미분획(또는 저분자량) 헤파린 1mg 내지 88mg은 0.3 내지 30 mCi Tc-99m으로 표지될 수 있다.

- [0100] 일부 측면에서, 사용된 헤파린이 고분자량 헤파린인 경우, 고분자량 헤파린의 투여량 또는 양은 필요하거나, 사용되거나, 요구되는 미분획 헤파린의 양에 비해, 더 적을 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지로 표지하기 위한 고분자량 헤파린의 양은 0.1 내지 약 1mg, 1mg 내지 2mg, 또는 2mg 내지 3mg일 수 있다. 일부 측면에서, 1mg의 고분자량 헤파린이 방사성 표지로 표지하고 3mg의 미분획 헤파린보다 더 양호하게 결합하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 0.1mg 내지 88mg의 고분자량 헤파린은 0.3 내지 30 mCi Tc-99m으로 표지될 수 있다.
- [0101] 일부 측면에서, UFH 또는 LMWH에 비해 조직에서 eMBP1에 결합하는 데 더 낮은 양의 HMWH가 사용될 수 있다. 예를 들어, 1mg의 HMWH를 사용하면 3mg의 UFH보다 더 양호한 영상을 생성할 수 있다. 3mg의 UFH와 3 mCi를 사용하여 결합하면, 작은 분획의 헤파린이 표지된다(18,000 헤파린 분자 당 1 Tc). 헤파린(예: HMWH)을 1mg으로 감소 시킴으로써, 방사성 표지에 대한 헤파린의 비율은 6000 헤파린 분자 당 약 1 Tc 이하로 증가될 것이다. 따라서, eMBP1에 결합하기 위해 덜 차가운 헤파린이 뜨거운 헤파린과 경쟁하기 때문에 더 높은 특이적 활성을 갖는 헤파린이 더 양호한 영상을 생성할 것이다.
- [0102] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 위장 호산구 관련 질환을 식별하기 위해 정맥 내, 국소 및/또는 경구(예를 들어, 본원에 개시된 조성물을 삼킴으로써) 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 경구 투여 후 검출될 수 있는 위장 호산구 관련 질환은 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 과호산구 증후군, 및 호산구성 위장염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물의 흡입에 의한 투여는 코, 부비동 및 폐의 염증을 식별하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물의 정맥 내 투여는 심장 내 염증을 식별하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물의 관장에 의한 투여는 결장을 조사하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물의 카테터에 의한 투여는 방광에서 호산구 관련 염증을 식별하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물의 점안액에 의한 투여는 안구 호산구 관련 염증을 식별하는 데 사용될 수 있다.
- [0103] 방사성 표지된 헤파린을 대상체에게 부분적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린을 포함하고, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 대상체에게 경구 투여된다. 일부 측면에서, 식도에서 방사성 표지된 헤파린의 체류 시간은 조영제의 점도를 변화시키고 그리고/또는 삼킴 사이의 시간 간격을 늘림으로써 제어될 수 있고, 이에 의해 조영제가 호산구 과립 단백질과 접촉하여 결합하는 데 더 많은 시간을 제공할 수 있다. 또한, 대상체가 머리를 발 아래에 두게 해서, 식도 내에 약간의 환류가 있도록 하면, 대상체에서 식도의 점막 조직과 조영제 간의 접촉을 연장시킬 수 있다.
- [0104] 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제(예: ^{99m}Tc-헤파린과 같은 방사성 표지된 헤파린)는 15분에 걸쳐 경구 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제(예: ^{99m}Tc-헤파린과 같은 방사성 표지된 헤파린)는 1ml 분취량(예: 1ml/분)으로 15분에 걸쳐 경구 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 15ml의 방사성 표지된 조영제가 투여될 수 있다(예를 들어, 대상체가 경구로 삼킴). 일부 측면에서, 대상체는 방사성 표지된 조영제 1ml의 15회 삼킴을 수행할 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제의 삼킴 횟수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제(예: ^{99m}Tc-헤파린)의 1ml 분취량이, 대상체가 누운 자세로 있는 동안 주사기로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30분 또는 그 사이 임의의 숫자 동안 누운 자세로 유지될 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 누운 자세로 유지된 후에 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100ml, 또는 이들 사이의 임의의 양을 삼킬 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 적어도 15분 동안 누운 자세로 유지된 후 100ml의 물을 삼킬 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 조영제의 투여 후 물을 투여하여 약하게 결합된 헤파린을 제거하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 물은 방사성 표지된 조영제의 각각의 투여 후 또는 방사성 표지된 조영제의 전부가 대상체에게 투여된 후에 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 방사성 표지된 조영제의 각각의 투여 후 또는 방사성 표지된 조영제의 모든 투여 후 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100ml, 또는 이들 사이의 임의의 양을 삼킬 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 대략 7ml의 물을 15회 삼켜서 100ml의 물을 삼킬 수 있다. 일부 측면에서, 물의 첫번째 삼킴은 방사성 표지된 조영제의 마지막 삼킴 후 약 15 내지 30분 시점에 발생할 수 있다.
- [0105] 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제는 0.5mL 내지 1,000mL 사이의 모든 부피를 포함하여, 약 0.5mL 내지 약 1,000mL의 부피로 대상체에게 투여될 수 있다. 해당 분야 숙련자는 대상체의 연령, 성별, 체중 및 전체적인 병태에 기초하여 대상체에게 투여될 방사성 표지된 조영제의 부피를 해당 분야에 주지된 방법에 의해 결정할 수

있다. 예를 들어, 일부 측면에서, 대상체에게 투여되는 방사성 표지된 조영제의 부피는 약 0.5mL 내지 약 5mL일 수 있다. 일부 측면에서, 대상체에게 투여되는 방사성 표지된 조영제의 부피는 약 5mL 내지 약 250mL일 수 있다. 일부 측면에서, 대상체에게 투여되는 방사성 표지된 조영제의 부피는 약 10mL 내지 약 125mL일 수 있다. 일부 측면에서, 대상체에게 투여되는 방사성 표지된 조영제의 부피는 약 15mL 내지 약 100mL일 수 있다. 따라서, 대상체에게 투여될 수 있는 방사성 표지된 조영제의 부피는 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100mL, 이들 사이의 모든 부피일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제는 ^{99m}Tc-헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 방사성 표지된 미분획 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 방사성 표지된 고분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 방사성 표지된 저분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린을 포함하는 조성물은 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린을 포함하는 조성물은 eMBP-1을 검출하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린을 포함하는 조성물은 eMBP-1에 결합하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법에서 방사성 표지된 헤파린은 고분자량 헤파린일 수 있다.

[0106] **고분자량 헤파린.** 헤파린은 장쇄 글리코사미노글리칸으로 구성되며, 다양한 수의 황산화된 반복 이당류 단위로 이루어진 다양한 분자량을 가질 수 있다. 고분자량 헤파린(예를 들어, 20-30kDa로 추정됨)을 포함하는 조성물이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린을 포함하는 조성물은 미분획 헤파린보다 호산구 관련 염증의 국소화를 위한 보다 효과적인 시약일 수도 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린을 포함하는 조성물은 호산구 관련 염증을 치료하는 데 사용될 수 있고, 미분획 헤파린보다 더 효과적일 수도 있다.

[0107] 20-30kDa로 추정되는, 고분자량 헤파린이 다른 저분자량 형태의 헤파린보다 호산구 과립 eMBP-1에 놀랍게도 더 강하게 결합한다는 발견이 본원에서 설명된다. 고분자량 헤파린을 포함하는 조성물이 다른 저분자량 형태의 헤파린보다 eMBP-1에 대해 더 높은 친화도로 결합하는 능력은 호산구성 염증의 국소화를 위해 이전에 사용된 것보다 더 적은 헤파린을 사용할 수 있게 하고, 고분자량 헤파린을 포함하는 상기 조성물이 하나 이상의 호산구 연관 질환을 치료하는 데 사용될 수 있게 한다. 본원에 개시된 연구는 헤파린을 테크네튬-99m으로 표지하지만, 양전자 방출 단층촬영에 사용되는 추적자와 같은, 다른 추적자 또한 호산구성 염증 부위에 대한 고분자량 헤파린의 결합을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 추적자는 표 1의 임의의 추적자 또는 표지일 수 있다.

[0108] 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 조직-특이적 또는 기관-특이적일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 위장관, 폐, 코, 눈, 피부, 하나 이상의 관절, 하나 이상의 근육, 하나 이상의 신경, 심장, 신장, 방광, 자궁, 전립선, 유방, 림프 또는 혈액에 특이적일 수 있다.

[0109] 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 위장 장애일 수 있다. 호산구성 위장 장애의 예는 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 호산구성 위장염, 호산구성 장염, 호산구성 담낭염, 및 호산구성 대장염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 호산구 관련 염증은 궤양성 대장염 또는 크론병을 포함하는 염증성 장 질환일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 췌장염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 간염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 복수일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 폐 호산구성 증후군일 수 있다. 폐 호산구 증후군의 예는 호산구성 천식, 호산구성 기관지염, 호산구성 폐렴, 및 호산구성 흉막염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 심근염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 관상 동맥염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 부비동염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 비강 폴립증일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 안구 장애일 수 있다. 호산구성 안구 장애의 예는 알레르기성 결막염(예를 들어, 계절성 및 통년성), 거대 유두 결막염, 및 각결막염(아토피성 및 불철)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 결막염, 흉골 결막염 또는 접촉성 피부결막염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 신염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 방광염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 전립선염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성

자궁내막염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 자궁근염(자궁)일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 유방염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구 관련 신경병증일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 윤활막염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 근염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 지방층염일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구성 근막염(술만 증후군)일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 만성 부비동염 또는 비강 폴립일 수 있다.

- [0110] 일부 측면에서, 호산구성 질환은 호산구성 방광염, 호산구성 근막염, 호산구성 대장염, 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 호산구성 위장염, 다발혈관염을 동반한 호산구성 육아종증, 호산구성 폐렴, 호산성 증후군, 흉골 결막염, 거대 유두 결막염, 아토피성 피부염, 만성 부비동염 또는 이식 거부 반응일 수 있다.
- [0111] 일부 측면에서, 호산구 관련 염증은 기생충 질환; 알레르기 반응; 천식; 자가면역 질환; 약물 반응; 환경 노출; 국소 접촉; 유전 질환; 이식 거부 반응, 혈액 또는 림프구 질환, 또는 호산구 분화, 화학유인, 활성화 인자 또는 이들의 조합의 발현을 동반하는 염증 또는 면역학적 반응에 의해 야기될 수 있다. 기생충 질환의 예는 연충성 감염 및 세포외기생충을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 약물 반응의 예는 약물 과민 반응(예: 장기간의 후유증을 동반 가능성이 있는 호산구 증가증 및 전신 증상 동반 약물 반응(DRESS))을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 측면에서, 호산구 관련 염증은 고형 종양(예: 악성 종양), 림프종 또는 백혈병에 의해 야기될 수 있다. 일부 측면에서, 활성화 인자는 암에 대한 마커일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구는 위장암을 나타낼 수 있다.
- [0112] 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구 관련 증후군일 수 있다.
- [0113] 일부 측면에서, 호산구 관련 증후군은 호산구증가증 근육통 증후군(EMS) 및 독성 오일 증후군(TOS)을 포함할 수 있다. 호산구증가증 근육통 증후군 및 독성 오일 증후군은 종종 신경학적 증상 및 피부 변화를 동반하는, 중증 근육통 + 과다호산구증가증(말초 혈액 및/또는 조직) 또는 호산구증가증을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. EMS의 유행성 사례는 오염된 L-트립토판 노출에 기인했다. TOS의 유행성 사례는 아닐린으로 변성된 유채유에 기인했다.
- [0114] 일부 측면에서, 호산구 관련 증후군은 다발혈관염을 동반한 호산구성 육아종증(Churg-Strauss 증후군)을 포함할 수 있다. 다발혈관염을 동반한 호산구성 육아종증(Churg-Strauss 증후군)의 증상에는 과다호산구증가증을 동반한 괴사성 혈관염; 항호중구 세포질 항체(예: ANCA1 및 ANCA2 아변종); 천식, 호산구증가증, 알레르기 병력, 비고정 폐 침윤물, 부비동 이상, 혈관의 호산구를 포함한 6가지 기준 중 4가지가 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0115] 일부 측면에서, 호산구 관련 증후군은 호산구증가증(Gleich 증후군)을 동반한 에피소드성 혈관 부종을 포함할 수 있다. 호산구증가증(Gleich 증후군)을 동반한 에피소드성 혈관 부종은 이차/반응성 과다호산구 증후군의 몇 가지 가능한 임상 발현 중 하나인, 종종 클론성 T 세포와 함께, 주기적 재발성 혈관 부종, 과다호산구증가증, 및 IgM 수준 증가를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 과다호산구 증후군은 말초 혈액 과다호산구증가증, 과다호산구증가증 관련 기관 손상을 포함할 수 있다.
- [0116] 일부 측면에서, 호산구 관련 증후군은 과다-IgE 증후군을 포함할 수 있다. 과다-IgE 증후군은, 종종 습진 및 안면 이상을 동반하는, 과다호산구증가증 및 IgE 수준 증가를 동반하는 유전적 면역결핍 증후군; 및 알려진 유전자 돌연변이: 상염색체 우성 과다-IgE 증후군, 신호 변환기 및 전사 활성화 인자 3(STAT3) 돌연변이 및 상염색체 열성 과다-IgE 증후군, DOCK8(dedicator of cytokinesis 8) 돌연변이를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0117] 일부 측면에서, 호산구 관련 증후군은 IgG4-관련 질환을 포함할 수 있다. IgG4-관련 질환은 주요 소견으로서 섬유증을 갖는 장애의 범주, 조직 및 기관의 종양-유사 팽윤, 조직 호산구증가증, 및 IgG4의 증가를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0118] 일부 측면에서, 호산구 관련 증후군은 오멘 증후군을 포함할 수 있다. 오멘 증후군은 종종 흉피증, 간비장비대, 림프절병증을 동반하는, 과다호산구증가증 및 상염색체 열성 유전 질환(재조합 활성화 유전자(예를 들어, RAG1 또는 RAG2)의 재발성 돌연변이)을 동반하는, 중증 복합 면역결핍을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0119] 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 호산구 관련 피부병일 수 있다. 다양한 질환과 연관된 상이하고 중첩되는 구획이 본원에 개시되며, 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 표피(예를 들어, 호산구성 해면화증); 진피, 결합 조직(예를 들어, 호산성 봉와직염); 진피, 혈관(예를 들어, 호산구성 혈관염; 모낭(예를

들어, 호산구성 모낭염); 피하 지방(예를 들어, 호산구성 지방층염); 근막(예를 들어, 호산구성 근막염); 근육(예를 들어, 호산구성 근염); 및 신경(예를 들어, 호산구성 신경염).

[0120] 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 알레르기성 접촉성 피부염; 호산구증가증을 동반한 혈관림프구 증식증; 유아기의 환형 홍반; 아토피성 피부염; 수포성 유사천포창 및 유사천포창 변이체; 콕시디오오데스진균증; 약물 발진; 호산구성 근막염; 방사선치료와 관련된 호산구성, 다형성, 및 소양증성 발진; 호산구성 농포성 모낭염; 모든 변이체; 신생아 중독성 홍반; 구강 점막의 호산구성 궤양; 호산구성 혈관염; 안면 욱아증; 감염(기생충/체외기생충, 옴, 빈대, 및 피부 유충 이행증 포함); 색소성 실금증; 키무라병; 랑게르한스 세포 조직구증; 균상 식육종 및 세자리 증후군/피부 림프종; 후피 호산구성 피부염; 유사천포창 변이체, 수포성 유사천포창 및 임신 유사천포창 포함; 천포창 변이체; 임신 관련 피부병; 거짓림프종; 두드러기/혈관 부종; 혈관염; 또는 웰스 증후군 (호산성 봉와직염을 동반한 다양한 질환)일 수 있다. Starr J 등의 Mayo Clin Proc 75:755-759, 2000 참조; 본원에 참조로서 통합됨.

[0121] 의료 영상 생성 방법

[0122] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 호산구 관련 염증의 영상화를 위해 구성될 수 있다. 예를 들어, 개시된 조성물은 방사성 표지된 헤파린을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 조성물은 HMWH에 접합된 방사성 표지된 조영제와 같은 추적자를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제는 ^{99m}Tc일 수도 있다.

[0123] 방사성 표지된 헤파린을 사용하여 조직, 기관 또는 신체 부위 또는 이들의 조합의 의료 영상을 생성하는 방법이 본원에 개시된다. 조직, 기관 또는 신체 부위 또는 이들의 조합 중 하나 이상의 의료 영상을 생성하는 방법이 본원에 개시된다. 또한, 대상체에서 호산구 관련 염증을 진단하는 방법이 본원에 개시된다. 대상체에서 호산구 탈과립을 검출하는 방법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린은 HMWH에 접합된 방사성 표지된 조영제와 같은 추적자를 포함한다.

[0124] 또한 대상체에서 기관의 의료 영상을 생성하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 방법은 대상체에서 기관의 점막 조직에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린(예: 방사성 표지된 고분자량 헤파린)을 방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는 조건 하에서 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 기관의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 기관의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하면 대상체 내 기관의 의료 영상을 생성할 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 가지며, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다.

[0125] 대상체에서 호산구 관련 염증을 나타내는 조직을 영상화하는 방법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 고분자량 헤파린(또는 이의 염)의 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 고분자량 헤파린은 조직 내의 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합한다. 상기 방법은 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하여 조직의 의료 영상을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하는 것은 호산구 과립 단백질에 결합하는 방사성 표지된 헤파린으로부터 복합체를 검출하는 것을 포함한다. 고분자량 헤파린은 고순도를 가질 수 있는데, 즉, 헤파린 사슬의 상당한 분획이 고분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 헤파린은 본원에서 설명된 바와 같은 ^{99m}Tc 또는 다른 방사성 표지된 조영제 또는 추적자로 표지된다. 일부 측면에서, 의료 영상은 식도(즉, EoE의 증상)를 따라 꿀, 고리, 및/또는 협착을 포함한다.

[0126] 일부 측면에서, 방법은 하나 이상의 방사성 표지된 조영제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 하나 이상의 방사성 표지된 조영제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여해서 대상체의 조직, 기관 또는 신체 부위의 점막 조직에서 호산구 과립 단백질의 검출을 향상시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 본원에 개시된 조성물 중 어느 하나, 예를 들어 방사성 표지된 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 방사성 표지된 조영제를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 ^{99m}Tc-헤파린, ¹¹¹In-헤파린, 또는 ¹⁴C-헤파린, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제는 ^{99m}Tc-헤파린일 수 있다. 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체의 예는 ^{99m}Tc-헤파린/MBP-1, ^{99m}Tc-헤파린/MBP, ^{99m}Tc-헤파린/MBP-2, ^{99m}Tc-헤파린/EDN, ^{99m}Tc-헤파린/ECP, 및 ^{99m}Tc-헤파린/EPO를

포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0127] 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제, 예를 들어 ^{99m}Tc-헤파린을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여한 후, 상기 방법은 하나 이상의 기술 및/또는 공정을 사용해서 대상체에서 조직, 기관 또는 신체 부위(예를 들어, 식도의 점막 조직)에서 방사성 표지된 조영제/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 가지며, 여기서 상기 헤파린 중 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 하나 이상의 호산구는 탈과립화되었을 수도 있으며 하나 이상의 염증 반점을 유발하여, 염증의 분포 및/또는 호산구 과립 단백질의 침착을 맵핑하기 위한 의료 영상을 생성할 수 있다. 이 영상을 사용해서 호산구성 식도염의 해부학 및/또는 병태생리학을 검출 및/또는 연구할 수 있다. 의료 영상을 생성하는 데 사용될 수 있는 기술의 예는, 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 양전자 방출(PET) 스캔, X-선, 종래의 또는 컴퓨터 단층촬영(CT), SPECT와 CT의 조합, 또는 자기 공명 영상화(MRI)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 측면에서, 예를 들어, SPECT는 선택적으로, MRI 및/또는 CT 스캔과 조합되어 호산구성 식도염 반점을 갖는 식도의 의료 영상을 생성할 수 있다. 대상체의 피부상의 기준 마커를 사용해서 대상체가 매일 촬영될 수 있도록 대상체를 위치시킬 수도 있다. 예를 들어, 레이저를 사용해서 대상체를 재현 가능하게 위치시킬 수 있다. 이는 다수의 스캔을 정밀하게 비교할 수 있게 한다. 일부 측면에서, 의료 영상은 3차원일 수 있다. 일부 측면에서, 의료 영상은 2차원일 수 있다.

[0128] 일부 측면에서, 조성물이 본원에서 설명된 바와 같이 투여될 때, 종래의 영상 기법(예: X-선)을 사용하여 호산구 관련 염증 및/또는 질환을 시각화할 수도 있다. 예를 들어, EoE의 경우에, 조성물은 전체 식도의 시각화를 용이하게 하기 위해 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 추적자를 사용해서 호산구 관련 염증 및/또는 질환을 진단할 수 있다. 예를 들어, 추적자(즉, 진단제)를 포함하는 조성물은 본원에서 설명된 바와 같이 투여될 수 있고, 종래의 영상 기법(예: X-선)을 사용해서 환자의 하나 이상의 영상을 캡처할 수도 있다. HMWH의 국소화는 하나 이상의 영상에서 검출된 추적자의 위치 및 농도에 기초하여 평가될 수 있다. 따라서, 환자는 하나 이상의 영상에 기초하여 호산구 관련 염증 및/또는 질환에 대해 진단될 수 있다. 일부 측면에서, 환자의 적어도 하나의 제1 영상은 제1 시점에서 획득되고, 환자의 적어도 하나의 제2 영상은 제2 시점에서 획득된다. 제1 영상 및 제2 영상을 비교하여 염증 및/또는 질환 활성의 진행을 모니터링하고 평가할 수 있다. 일부 측면에서, 환자를 계속 모니터링하고 평가하기 위해 추가의 시간에 추가의 영상을 획득할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물의 별도의 투여는 제1 영상, 제2 영상 및 추가 영상 각각을 획득하기 전에 일어난다. 그러나, 일부 측면에서, 조성물의 단일 투여는 하나 초과 영상 세트에 대한 적절한 방사성 표지를 제공할 수 있다. 조성물을 사용해서 치료와 관련하여 본원에서 설명된 호산구 관련 병태 및 질환 중 어느 하나를 모니터링하고 평가할 수 있다.

[0129] 일부 측면에서, 하나 이상의 의료 영상은 방사성 표지된 조영제의 투여 개시 후 24시간 이내에 생성될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제의 투여(또는 섭취) 개시 후 24시간 이내에 제1 의료 영상이 생성될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 조영제의 투여(또는 섭취) 동안 언제든지 제1 의료 영상이 생성될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법 중 어느 하나는 저-투여량 평면 X-선을 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 저-투여량 평면 X-선은 방사성 표지된 조영제의 경구 투여 후 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및/또는 24시간에 수행될 수 있다.

[0130] 대상체에서 호산구성 식도염을 진단하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 대상체 내 식도의 점막 조직에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합할 수 있는 조건 하에서 방사성 표지된 헤파린(예: 방사성 표지된 고분자량 헤파린)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것이 대상체에서 호산구성 식도염을 진단하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는 조건 하에서 방사성 표지된 헤파린을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 식도의 점막 조직에서 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것은 대상체에서 호산구성 식도염을 진단할 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체는 ^{99m}Tc-헤파린/MBP-1일 수 있다.

[0131] 대상체에서 호산구성 질환 또는 호산구 관련 염증을 진단하는 방법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 유효량의 방사성 표지된 고분자량 헤파린 또는 이의 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함

하는 구성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 고분자량 헤파린은 조직에서 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합한다. 상기 방법은 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하는 단계를 더 포함하고, 조직에서 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하는 것은 대상체에서 호산구성 질환 또는 호산구 관련 염증을 진단한다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하는 것은 호산구 과립 단백질에 결합하는 방사성 표지된 헤파린으로부터 복합체를 검출하는 것을 포함한다. 고분자량 헤파린은 고 순도를 가질 수 있는데, 즉, 헤파린 사슬의 상당한 분획이 고분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하는 단계는 식도(즉, EoE의 증상)를 따라 꿀, 고리, 및/또는 협착을 검출하는 단계를 포함한다.

[0132] 호산구성 식도염으로 진단된 대상체에서 호산구성 식도염의 변화를 검출하는 방법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은: (a) 개시된 방법에 따라 호산구성 식도염으로 진단된 대상체에서 식도의 제1 의료 영상을 생성하는 단계, (b) 개시된 방법에 따라 단계 (a)의 대상체에서 식도의 제2 의료 영상을 생성하는 단계, 및 (c) 단계 (b)의 의료 영상을 단계 (a)의 의료 영상과 비교하고, 이에 의해 단계 (a)의 의료 영상과 비교하여 단계 (b)의 의료 영상의 변화를 검출하여 대상체에서 호산구성 식도염의 변화를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 의료 영상은 3차원일 수 있다. 일부 측면에서, 의료 영상은 2차원일 수 있다.

[0133] 또한, 대상체에서 호산구 관련 염증을 나타내는 조직을 모니터링하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 유효량의 방사성 표지된 고분자량 헤파린 또는 이의 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 구성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 고분자량 헤파린은 조직에서 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합한다. 상기 방법은 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하여 조직의 제1 의료 영상을 생성하는 단계 및 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하여 조직의 제2 의료 영상을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 고분자량 헤파린을 검출하는 것은 호산구 과립 단백질에 결합하는 방사성 표지된 헤파린으로부터 복합체를 검출하는 것을 포함한다. 상기 방법은 제2 의료 영상을 제1 의료 영상과 비교하는 단계를 더 포함하며, 이에 의해 제2 영상과 제1 영상 사이의 변화를 검출하는 것은 조직의 호산구 관련 염증의 변화를 검출하는 것을 포함한다. 고분자량 헤파린은 고 순도를 가질 수 있는데, 즉, 헤파린 사슬의 상당한 분획이 고분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 헤파린은 본원에서 설명된 바와 같은 ^{99m}Tc 또는 다른 방사성 표지된 조영제 또는 추적자로 표지된다. 일부 측면에서, 제1 영상 및 제2 영상은 식도(즉, EoE의 증상)를 따라 꿀, 고리, 및/또는 협착을 포함한다.

[0134] 일부 측면에서, EoE로 진단된 대상체에서 식도의 제1 의료 영상이 생성되어 대상체에서 나중에 생성된 식도의 의료 영상과 향후 또는 후속 비교를 위한 기준선으로서 기능할 수 있다. 일부 측면에서, 2개의 상이한 시점에 촬영된 2개의 또는 의료 영상을 사용해서 EoE의 변화 또는 진행을 결정할 수 있다. 일부 측면에서, 제1 의료 영상을 사용해서 EoE의 치료가 대상체에서 효과적인지(또는 효과적이지 않은지) 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어, 대상체에서 EoE의 치료 개시 후 제2 의료 영상이 생성되고, 치료 개시 전에 생성된 제1 의료 영상과 비교했을 때 제2 의료 영상이 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체(즉, 염증)의 더 적은 구역을 보여주는 경우, 대상체에서 EoE의 치료가 효과적임을 나타낼 수 있다. 역으로, 대상체에서 EoE의 치료 개시 후 제2 의료 영상이 생성되고, 치료 개시 전에 생성된 제1 의료 영상과 비교했을 때 제2 의료 영상이 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체(즉, 염증)의 동일하거나 더 많은 구역을 보여주는 경우, 대상체에서 EoE의 치료가 효과적이지 않음을 나타낼 수 있다.

[0135] 일부 측면에서, 대상체에서 호산구 탈과립을 검출하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 대상체에서 호산구 과립 단백질을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 조영제가 호산구 과립 단백질에 결합할 수 있는 조건 하에서 방사성 표지된 헤파린을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 조영제/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하고, 이에 의해 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 것이 대상체에서 탈과립을 검출한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린이 호산구 과립 단백질에 결합하여 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 형성하는 조건 하에서 방사성 표지된 헤파린을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린/호산구 과립 단백질 복합체를 검출하면 대상체에서 호산구 탈과립을 검출할 수 있다.

[0136] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 기관은 난소, 유방, 뇌, 근육, 심장, 폐, 위, 근위 대장, 원위 대장, 소장, 췌장, 갑상선, 피부, 눈, 고환, 흉선, 담낭, 자궁, 식도 또는 주요 혈액 기관일 수 있다. 일부 측면에서, 주요 혈액 기관은 간, 비장, 신장 또는 방광일 수 있다.

- [0137] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 호산구 과립 단백질은 주 염기성 단백질 1(MBP-1), 주 염기성 단백질 2(MBP-2), 호산구 유래 신경독소(EDN), 호산구 양이온성 단백질(ECP), 또는 호산구 과산화효소(EPO)일 수 있다. 일부 측면에서, 호산구 과립 단백질은 MBP-1일 수 있다.
- [0138] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 방사성 표지는 ^{99m}Tc 일 수 있다.
- [0139] 양전자 방출 단층촬영에 사용되는 추적자와 같은, 추가 추적자가 또한 호산구성 염증 부위에 대한 HMWH의 결합을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 추적자는 표 1의 임의의 추적자 또는 표지일 수 있다.
- [0140] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 방사성 표지된 헤파린은 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 대상체는 한 번 이상의 삼키기를 통해 방사성 표지된 헤파린을 삼킬 수 있다. 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 방사성 표지된 헤파린은 15분에 걸쳐 1ml 분취물로 대상체에게 경구 투여될 수 있다.
- [0141] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 상기 방법은 세척 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 세척 단계는 방사성 표지된 헤파린의 한 번 이상의 삼키기 후에 대상체가 액체를 삼키는 것을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 액체는 물일 수 있다. 일부 측면에서, 세척 단계는 의료 영양의 생성 전, 생성 중 또는 생성 후에 수행될 수 있다. 일부 측면에서, 액체의 투여는 한 번 이상의 삼키기를 통해 대상체가 액체를 삼키는 것을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 액체는 1 내지 100ml의 부피로 투여될 수 있다.
- [0142] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 헤파린 또는 방사성 표지된 헤파린의 헤파린 부분은 고분자량 헤파린, 저분자량 헤파린 또는 미분획 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린 또는 방사성 표지된 헤파린의 헤파린 부분은 고분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린은 1mg 미만의 양으로 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린은 0.1mg 내지 1mg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 방사성 표지된 헤파린의 방사성 표지는 0.3 mCi 내지 3 mCi 범위의 양으로 투여될 수 있다.
- [0143] 일부 측면에서, HMWH는 약 20kDa 이상의 평균 분자량을 포함한다. 예를 들어, HMWH는 20kDa, 21kDa, 22kDa, 23kDa, 24kDa, 25kDa, 26kDa, 27kDa, 28kDa, 29kDa, 30kDa, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위의 평균 분자량을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, HMWH는 30kDa 초과와 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 측면에서, HMWH는 약 35kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH는 약 40kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH는 40kDa 초과와 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH의 평균 분자량은 본원에 개시된 값 사이의 개별 값 또는 본원에 개시된 값 사이의 범위이다.
- [0144] 일부 측면에서, HMWH의 “순도”를 정의하기 위해 사용되는 분자량에 대한 소정의 임계값은 20kDa 이외의 값일 수 있다. 소정의 임계값은 HMWH 조성물에 대한 최소 희망 평균 분자량에 기초하여 설정될 수 있다. 예를 들어, HMWH의 순도를 평가하기 위한 소정의 임계값은 20kDa, 21kDa, 22kDa, 23kDa, 24kDa, 25kDa, 26kDa, 27kDa, 28kDa, 29kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 40kDa 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수 있다. 유사하게, 저분자량 사슬의 컷오프는 8kDa 이외의 값일 수 있다. 예를 들어, 컷오프는 5kDa, 6kDa, 7kDa, 8kDa, 9kDa, 10kDa, 11kDa, 12kDa, 12kDa 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다.
- [0145] 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 대상체는 인간일 수 있다.
- [0146] *치료 방법*
- [0147] 현재, 헤파린은 호산구 관련 질환 또는 호산구 관련 염증의 치료에 사용되지 않고 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 헤파린은 eMBP-1의 독성을 중화시킬 수 있다. 따라서, eMBP-1에 대한 고분자량 헤파린의 결합이 강할수록, 호산구 단백질을 중화시키기 위한 보다 효과적인 분자, 예를 들어, eMBP-1, 및 이에 따라 호산구 관련 질환 및 호산구 관련 염증에 대한 보다 효과적인 치료제를 유도할 수 있다.
- [0148] 대상체에서 호산구 관련 염증을 나타내는 조직을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 또한, 조직에서 호산구 관련 염증을 감소시키는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 유효량의 고분자량 헤파린 또는 이의 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린 또는 이의 염은 조직 내의 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합한다. 고분자량 헤파린 또는 이의 염은 고 순도를 가질 수도 있으며, 즉, 헤파린 사슬의 상당한 분획은 고분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 상기 방법은 미분획 헤파린 또는 이의 염의 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 미분획 헤파린 또는 이의 염은 조직 내의 하나

이상의 호산구 과립 단백질에 결합한다.

- [0149] 대상체에서 호산구 관련 염증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 상기 방법은 약 20kDa 내지 약 40kDa의 평균 분자량을 갖는 헤파린의 유효량을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 50%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 상기 방법은 미분획 헤파린의 유효량을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 헤파린은 적어도 20kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, 헤파린은 적어도 30kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, 헤파린은 적어도 40kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, 헤파린 중의 헤파린 사슬의 적어도 60%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 헤파린 내의 헤파린 사슬의 적어도 70%는 적어도 20kDa의 분자량을 갖는다. 일부 측면에서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 3mg이다. 일부 측면에서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 1mg이다. 일부 측면에서, 헤파린의 치료적 유효 투여량은 약 0.5mg이다. 일부 측면에서, 헤파린은 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 결합하도록 구성된다. 일부 측면에서, 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 헤파린의 결합 친화도는 하나 이상의 호산구 과립 단백질에 대한 저분자량 헤파린의 결합 친화도보다 크다.
- [0150] 질환 조직, 기관 또는 신체 부위에 치료제를 전달하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 질환 기관에 치료제를 전달하는 단계를 포함한다. 대상체에서 하나 이상의 호산구성 질환 또는 호산구 연관 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 치료제에 접합된 헤파린을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 고분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 미분획 헤파린일 수 있다.
- [0151] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 HMWH에 접합된 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 미분획 헤파린에 접합된 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 환자에게 투여하기 위한 치료적 유효량의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 치료제는 호산구 관련 염증 및/또는 질환에 치료 효과를 갖도록 구성된다. 따라서, 일부 측면에서, 고분자량 헤파린의 치료 효과 및 치료제의 치료 효과는 호산구 관련 염증 및/또는 질환의 부위에서 조합하여 사용될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 치료제를 HMWH에 접합시킴으로써, 치료제가 염증 구역(들)에 직접 표적화될 수 있는데, 조직에 대해 HMWH이 eMBP-1에 강하게 결합했기 때문이다. 따라서, HMWH/치료제 복합체를 하나 이상의 호산구 관련 염증 부위에 직접 표적화하면 치료에 필요한 치료제의 양(또는 투여량)을 감소시킬 수 있고, 따라서 치료제의 투여와 관련된 임의의 부작용을 제한할 수 있다. 따라서, 치료제의 치료적 유효량은 일반적으로 HMWH 또는 다른 표적화된 메커니즘의 부재 시의 치료제의 투여와 연관되는 치료적 유효량보다 작을 수 있다. 일부 측면에서, 미분획 헤파린의 치료 효과 및 치료제의 치료 효과는 호산구 관련 염증 및/또는 질환의 부위에서 조합하여 사용될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이, 치료제를 미분획 헤파린에 접합시킴으로써, 치료제는 염증 구역(들)에 직접 표적화될 수 있는데, 조직에 대해 HMWH이 eMBP-1에 강하게 결합했기 때문이다. 따라서, 치료제의 치료적 유효량은 일반적으로 미분획 헤파린 또는 다른 표적화된 메커니즘의 부재 시의 치료제의 투여와 연관되는 치료적 유효량보다 작을 수 있다. 일부 측면에서, 치료제는 호산구 관련 질환에 대한 효과적인 치료제인, 글루코코르티코이드이다. 일부 측면에서, 글루코코르티코이드는 모메타손, 플루티카손, 부데소니드 및 메틸프레드니솔론 중 하나 이상이다. 호산구 관련 염증 또는 질환에 대한 추가 치료제는 해당 분야 숙련자에게 명백한 바와 같이 고려된다.
- [0152] 대상체에서 호산구 관련 염증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 치료제에 접합된 헤파린을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 고분자량 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 미분획 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 경구, 정맥 내, 흡입에 의해, 광학적으로 또는 국소적으로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0153] 일부 측면에서, HMWH는 약 20kDa 이상의 평균 분자량을 포함한다. 예를 들어, HMWH는 20kDa, 21kDa, 22kDa, 23kDa, 24kDa, 25kDa, 26kDa, 27kDa, 28kDa, 29kDa, 30kDa, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위의 평균 분자량을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, HMWH는 30kDa 초과와 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 측면에서, HMWH는 약 35kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH는 약 40kDa의 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH는 40kDa 초과와 평균 분자량을 포함한다. 일부 측면에서, HMWH의 평균 분자량은 본원에 개시된 값 사이의 개별 값 또는 본원에 개시된 값 사이의 범위이다.
- [0154] HMWH의 평균 분자량은 호산구성 염증을 발현하는 부위에 대한 결합을 최적화하기 위해 선택될 수 있다. HMWH는 저분자량 헤파린(LMWH) 또는 미분획 헤파린(UFH)보다 MBP-1에 대해 더 높은 친화도를 나타내기 때문에, HMWH는 LMWH 또는 미분획 헤파린 UFH보다 호산성 염증 부위에 더 강하게 결합할 것이다. 일부 측면에서, 비교적 높은

평균 분자량(예: 30kDa)을 갖는 HMWH는 비교적 낮은 평균 분자량(예: 20kDa)을 갖는 HMWH보다 더 강하게 결합할 수 있다. 일부 측면에서, HMWH의 결합 친화도는 HMWH의 평균 분자량에 따라 선형으로 증가한다. 따라서, HMWH의 평균 분자량이 증가함에 따라, 호산구성 염증의 국소화에 필요한 헤파린의 양은, 더 큰 백분율의 투여된 헤파린이 염증 부위에 국소화되고 독성 양이온성 호산구 단백질을 중화시킬 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다.

[0155] HMWH의 순도는 소정의 임계값을 초과하는 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 양에 의해 정의될 수도 있다. 예를 들어, 소정의 임계값은 20kDa일 수도 있고, 따라서 HMWH의 순도는, 20kDa 미만의 분자량을 갖는 것과 비교하여 20kDa 이상의 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 분획, 백분율, 또는 비율에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 측면에서, HMWH 내의 헤파린 사슬의 적어도 약 50%는 20kDa 이상의 분자량을 가질 수도 있으며, 이는 또한 50%의 순도(즉, “고순도”)로 지칭될 수도 있다. 일부 측면에서, 20kDa 이상의 분자량을 갖는 HMWH에서 헤파린 사슬의 총 백분율은 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 95% 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다. 따라서, HMWH의 조성물은 60% 순도, 70% 순도, 80% 순도, 90% 순도, 95% 순도, 95% 초과 순도, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위를 갖는 것으로 설명될 수 있다. 일부 측면에서, HMWH는 또한 분자량이 소정의 임계값 아래인 분자 사슬의 최대량에 의해 정의될 수 있다. 예를 들어, HMWH는 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 5% 미만, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위에서 20kDa 미만의 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 백분율을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, HMWH는 저분자량 사슬(예: 8kDa)을 정의하는 컷오프 아래의 분자량을 갖는 분자 사슬의 최대량에 의해 추가로 정의될 수 있다. 예를 들어, HMWH는 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 5% 미만, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위에서 8kDa 미만의 분자량을 갖는 헤파린 사슬의 백분율을 포함할 수 있다.

[0156] 일부 측면에서, 비교적 높은 순도(예를 들어, 80%)를 갖는 HMWH는 더 낮은 순도(예를 들어, 50%)를 갖는 HMWH보다 호산구 관련 염증 부위에 대한 더 큰 국소화를 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, HMWH의 국소화율은 HMWH의 순도가 증가함에 따라 증가한다. 따라서, HMWH의 순도가 증가함에 따라, 호산구성 염증의 적절한 국소화에 필요한 헤파린의 양은 더 큰 백분율의 투여된 헤파린이 염증 부위에 국소화될 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다.

[0157] 또한, 일부 측면에서, HMWH의 “순도”를 정의하는 데 사용되는 분자량에 대한 소정의 임계값은 20kDa 이외의 값일 수 있다. 소정의 임계값은 HMWH 조성물에 대한 최소 희망 평균 분자량에 기초하여 설정될 수 있다. 예를 들어, HMWH의 순도를 평가하기 위한 소정의 임계값은 20kDa, 21kDa, 22kDa, 23kDa, 24kDa, 25kDa, 26kDa, 27kDa, 28kDa, 29kDa, 30kDa, 35kDa, 40kDa, 40kDa 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다. 유사하게, 저분자량 사슬의 컷오프는 8kDa 이외의 값일 수 있다. 예를 들어, 컷오프는 5kDa, 6kDa, 7kDa, 8kDa, 9kDa, 10kDa, 11kDa, 12kDa, 12kDa 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다.

[0158] 고 순도가 비교적 높은 임계값(예: 30kDa)에 의해 정의되는 경우, HMWH는 고 순도가 비교적 낮은 임계값(예: 20kDa)에 의해 정의되는 경우보다 호산구 관련 염증 부위에 대한 더 큰 국소화를 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, HMWH의 국소화율은 순도 임계값이 증가함에 따라 증가한다. 따라서, HMWH의 순도 임계값이 증가함에 따라, 호산구성 염증의 적절한 국소화에 필요한 헤파린의 양은 더 큰 백분율의 투여된 헤파린이 염증 부위에 국소화될 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다.

[0159] 고 순도가 비교적 높은 임계값(예: 30kDa)에 의해 정의되는 경우, HMWH는 고 순도가 비교적 낮은 임계값(예: 20kDa)에 의해 정의되는 경우보다 호산구 관련 염증 부위에 대한 더 큰 국소화를 나타낼 수 있다. 일부 측면에서, HMWH의 국소화율은 순도 임계값이 증가함에 따라 증가한다. 따라서, HMWH의 순도 임계값이 증가함에 따라, 호산구성 염증의 치료 또는 감소에 필요한 헤파린의 양은 더 큰 백분율의 투여된 헤파린이 염증 부위에 국소화될 것이라는 기대에 따라 감소될 수 있다.

[0160] 본원에서 설명된 조성물은 명시된 양의 HMWH 헤파린을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 명시된 양의 HMWH는 호산구 관련 염증 부위를 치료(또는 도달)하도록 구성된 HMWH의 투여량일 수 있다. 일부 측면에서, 명시된 양의 HMWH는 HMWH의 치료적 유효량일 수 있다. 일부 측면에서, 명시된 양의 HMWH는 호산구 관련 염증 부위에 국소화하고 이의 영상화 및/또는 진단을 용이하게 하도록 구성된 HMWH의 투여량일 수 있다. 예를 들어, 호산구 관련 염증 부위가 식도인 경우, 조성물은 약 15000 단위, 약 10000 단위, 약 5000 단위, 약 4000 단위, 약 3000 단위, 약 2000 단위, 약 1000 단위, 약 500 단위, 약 250 단위, 약 250 미만 단위, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위로부터 선택된 HMWH의 양을 포함할 수 있다. HMWH의 양은 약 100mg, 약 90mg, 약 80mg, 약 70mg, 약 60mg, 약 50mg, 약 40mg, 약 30mg, 약 20mg, 약 10mg, 약 5mg, 약 4mg, 약 3mg, 약 2mg, 약 1mg, 약 0.5mg, 약 0.5mg 미만, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위일 수도 있다. 일부 실시예에서, 헤파린의 양은 약 10mL, 약 9mL, 약 8mL, 약 7mL, 약 6mL, 약 5mL, 약 4mL, 약 3mL, 약 2mL, 약 1mL, 약 0.9mL, 약 0.8mL, 약 0.7mL, 약

0.6mL, 약 0.5mL, 약 0.4mL, 약 0.3mL, 약 0.2mL, 약 0.1mL, 0.1mL 미만, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위의 최종 부피를 제공하도록 (예를 들어, 멸균 식염수로) 희석될 수도 있다. HMWH의 투여량은 표적화된 호산구 관련 염증 부위의 크기에 기초하여 달라질 수 있다. 더 큰 부위 및/또는 기관을 표적화하기 위해 더 많은 양의 HMWH가 필요할 수도 있다. 본원에 추가로 설명된 바와 같이 호산구 관련 염증 부위가 식도와는 다른 부위 또는 기관인 경우, HMWH의 양은 본원에서 설명된 값일 수 있거나, 해당 분야 숙련자에게 명백한 바와 같이 호산구 관련 염증 부위를 적절히 표적화하는 데 필요한 더 크거나 작은 값일 수 있다.

[0161] 일부 측면에서, 조성물은 미분획 헤파린을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 미분획 헤파린은 헤파린 나트륨일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린 나트륨은 1000 USP 단위, 5000 USP 단위, 10,000 UPS 단위 또는 그 사이의 임의의 양일 수 있다.

[0162] 본원에서 설명된 바와 같이, 조성물은 일반적으로 상대적으로 적은 양의 HMWH 헤파린을 포함하는데, 이는 MBP-1에 대한 높은 친화도 및 조성물의 고 순도가 LMWH 또는 UFH와 비교하여 더 낮은 필요한 투여량을 초래하기 때문이다. 따라서, 투여된 헤파린의 총량이 일반적으로 허용 가능한 LMWH 또는 UFH의 투여량과 비교하여 낮기 때문에, 소량의 HMWH는 HIT의 비교적 낮은 위험을 제기한다. 또한, 심지어 LMWH 및 UFH도 일반적으로 저 순도(즉, 고 다중분산성)로 인해 고분자량 사슬의 양을 포함한다. 따라서, 일부 경우에, 조성물 내의 고분자량 사슬의 총량은 일반적으로 허용 가능한 LMWH 또는 UFH의 투여량에서 발견되는 고분자량 사슬의 총량과 실질적으로 유사할 수 있으며, 따라서 HIT의 실질적으로 더 큰 위험을 제기하지 않는다. 또한, HMWH가 경구 투여되거나, 흡입에 의해, 또는 본원에서 설명된 바와 같이 국소적으로 투여될 때, HIT 위험은, HMWH의 경구 및 국소 투여가 모두 흡수되지 않고 이에 따라 항응고를 야기하지 않기 때문에, 헤파린의 정맥 내 및/또는 피하 투여와 일반적으로 연관된 위험의 정도에 비해 크게 감소될 수도 있다.

[0163] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 경구 또는 국소 용액으로서 경구 투여되거나 국소 투여될 수 있다. 예를 들어, UFH 또는 HMWH를 포함하는 조성물은, EoE 및 호산구성 위장염을 포함하되 이에 한정되지 않는, 호산구성 GI 장애(EGID); 및 궤양성 대장염 및 크론병을 포함하되 이에 한정되지 않는, 염증성 장 질환을 치료하기 위한 경구 용액 또는 국소 용액으로서 제형화될 수 있다.

[0164] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 비강 분무로서 흡입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, UFH 또는 HMWH를 포함하는 조성물은 호산구성 만성 부비동염 또는 비강 폴립을 치료하기 위한 비강 분무로서 제형화될 수 있다.

[0165] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 국소 투여될 수 있다(예를 들어, 점안액). 예를 들어, UFH 또는 HMWH를 포함하는 조성물은 호산구성 결막염, 계절성 및/또는 통년성 알레르기 결막염, 흉골 결막염, 아토피성 각결막염, 거대 유두 결막염 또는 접촉성 피부결막염을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 알레르기성 병태생리학적 성분을 갖는 안구 질환을 치료하기 위한 국소 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0166] 일부 측면에서, 조성물은 경구 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 대상체에 의해 경구로 삼켜질 수 있다. 또 다른 예에서, 조성물은 주사기, 드롭퍼, 또는 다른 장치와 함께 경구 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 일정 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 조성물은 5분에 걸쳐 투여된다. 그러나, 조성물은 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 6분, 약 7분, 약 8분, 약 9분, 약 10분, 약 10분 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위에 걸쳐 투여될 수도 있다. 일부 측면에서, 조성물은 이산 부분 또는 분취량으로 기간에 걸쳐 투여된다. 예를 들어, 조성물은 약 5분에 걸쳐 약 1ml 분취량(예를 들어, 약 1ml/분)으로 대상체에 의해 경구 투여되거나 삼킬 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 약 1ml의 조성물을 5회 삼킬 수 있다. 그러나, 조성물의 삼키기 수는 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15회, 15회 초과, 또는 이들 사이의 범위일 수 있다. 일부 실시예에서, 분취물 또는 삼키기는 약 1mL, 약 2mL, 약 3mL, 약 4mL, 약 5mL, 약 5mL 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위를 포함할 수도 있다. 일부 측면에서, 조성물은 대상체가 누운 자세로 있는 동안 대상체에게 투여된다. 일부 측면에서, 대상체는 약 1분, 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위 동안 누운 자세로 유지된다. 일부 측면에서, 대상체는 투여 후 명시된 기간 동안 먹거나 마시지 않는다. 일부 측면에서, 대상체는 약 1분, 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위 동안 먹거나 마시지 않는다. 일부 실시예에서, 대상체는 투여 후 또는 일정 기간 동안 누운 자세로 유지된 후 물을 삼킨다. 일부 측면에서, 대상체는 적어도 약 15분 동안 누운 자세로 유지된 후 약 100ml의 물을 삼킨다. 그러나, 대상체는 약 1mL, 약 5mL, 약 10mL, 약 15mL, 약 20mL, 약 25mL, 약 30mL, 약 35mL, 약 40mL, 약 45mL, 약 50mL, 약 55mL, 약 60mL, 약 65mL, 약 70mL, 약 75mL, 약 80mL, 약 85mL, 약 90mL, 약 95mL, 약 100mL, 약 100mL 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위의 물을 삼킬 수

있다. 일부 측면에서, 대상체는 약 6-7ml의 조성물을 15회 삼킬 수 있다. 그러나, 조성물의 삼키기 수는 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15회, 15회 초과, 또는 이들 사이의 범위일 수 있다. 일부 측면에서, 삼키기는 약 1mL, 약 2mL, 약 3mL, 약 4mL, 약 5mL, 약 6mL, 약 7mL, 약 8mL, 약 9mL, 약 10mL, 약 10mL 초과, 또는 이들 사이의 개별 값 또는 범위를 포함할 수도 있다. 일부 측면에서, 환자는 조성물의 각각의 삼킴 또는 분취 후에 물을 삼킨다. 일부 측면에서, 환자는 조성물의 각각의 삼킴 또는 분취 사이에서 전술한 바와 같은 명시된 기간을 대기한다. 일부 측면에서, 조성물이 호산구성 염증을 치료하기 위한 목적으로 투여될 때, 대상체는 투여 후에 물을 삼킬 필요가 없다. 일부 측면에서, 헤파라인(예: HMWH)은 호산구성 염증을 치료하거나 감소시키기 위해 방사성 표지에 접합되지 않고 경구 투여될 수 있고, 상기 투여되는 것은 투여 후 임의의 양의 물을 삼키는 단계를 포함하지 않는다. 통상적인 수준의 기술을 가진 사람에게 명백한 바와 같이, 추가적인 투여 방식 또는 절차가 고려된다.

[0167] 일부 측면에서, 조성물은 다른 경로에 의해 투여된다. 예를 들어, 호산구성 식도염 이외의 다른 호산구 관련 병태 및 질환을 치료하기 위해 조성물이 투여되는 경우, 상이한 투여 경로가 필요하거나 바람직할 수도 있다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 조성물은 위장관 호산구 연관 질환을 치료하기 위해 정맥 내 투여, 국소 투여, 흡입 투여 및/또는 경구 투여되도록 구성된다. 일부 실시예에서, 경구(또는 국소) 투여에 의해 치료될 수 있는 위장관 호산구 연관 질환은 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 및/또는 호산구성 위장염을 포함한다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 조성물은 코, 부비동 및 폐의 염증을 치료하기 위해 흡입에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 결장을 치료하기 위해 관장에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 실시예에서, 본원에 개시된 조성물은 방광 내 호산구 관련 염증을 치료하기 위해 카테터에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 알레르기 병태생리학적 성분을 갖는 안구 호산구 관련 염증 또는 질환을 치료하기 위해 점안액에 의해 투여되도록 구성된다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조성물은 피부의 호산구 관련 염증 및/또는 질환을 치료하기 위해 크림 또는 연고로서 국소 투여되도록 구성된다.

[0168] 조성물은 식도에 대한 투여와 관련하여 실질적으로 기술되지만, 조성물은 추가 조직 또는 기관에 투여되도록 구성(또는 제형화)될 수 있다. 일부 측면에서, 표적화된 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 위장관(예를 들어, 구강, 식도, 위, 소장, 대장, 또는 결장) 폐, 코, 눈, 피부, 하나 이상의 관절, 하나 이상의 근육, 하나 이상의 신경, 심장, 신장, 방광, 자궁, 전립선, 유방, 림프 또는 혈액에 특이적일 수도 있다.

[0169] 일부 측면에서, 호산구 관련 염증 또는 호산구성 질환은 본원에 개시된 질환 또는 장애 또는 증후군 중 어느 하나일 수 있다. 추가적인 호산구 관련 염증 및 호산구성 질환은 해당 분야 숙련자에게 명백한 바와 같이 본원에서 고려된다.

[0170] 일부 측면에서, 치료제는 글루코코르티코이드일 수 있다. 일부 측면에서, 글루코코르티코이드는 모메타손, 플루티카손, 부테소니드, 프레드니손 또는 솔루메드롤일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 하나 이상의 글루코코르티코이드와 접합될 수 있다. 글루코코르티코이드는 호산구 관련 질환에 대한 효과적인 치료제이다. 본원에 개시된 바와 같이, 글루코코르티코이드를 헤파린에 접합시킴으로써, 치료제는 염증 구역(들)에 직접 표적화될 수 있는데, 조직에 대해 헤파린-글루코코르티코이드 복합체(예: 글루코코르티코이드에 접합된 헤파린)가 eMBP-1에 강하게 결합했기 때문이다. 또한, 호산구 관련 염증의 하나 이상의 부위에 직접 헤파린-글루코코르티코이드 복합체를 더 효율적으로(및 선택적으로) 표적화하는 것은 치료에 필요한 글루코코르티코이드의 양(또는 투여량)을 감소시킬 수도 있고, 따라서 글루코코르티코이드의 투여와 관련된 임의의 부작용을 제한할 수 있다.

[0171] 일부 측면에서, 질환 조직, 기관 또는 신체 부위는 본원에 개시된 임의의 조직, 기관 또는 신체 부위일 수 있다. 일부 측면에서, 질환 조직 또는 기관 또는 신체 부위는 피하 지방, 근막, 근육, 내배엽, 섬유 조직, 장간막, 난소, 유방, 뇌, 근육, 심장, 폐, 위, 근위 대장, 원위 대장, 소장, 췌장, 갑상선, 피부, 점막, 눈, 고환, 흉선, 담낭, 자궁, 간, 비장, 신장, 식도, 방광, 담관, 혈관, 부비강, 후두, 기관, 흉선, 신경, 척수, 신경절, 횡격막 또는 주요 혈액 기관일 수 있다. 일부 측면에서, 질환 조직, 기관 또는 신체 부위는 비장 및/또는 부비동 점막일 수 있다. 일부 측면에서, 주요 혈액 기관은 간, 비장, 신장, 또는 방광일 수 있다.

[0172] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에서, 이를 필요로 하는 대상체를 식별하는 것을 포함하는 단계가 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 방법 중 어느 하나에 의해 식별될 수 있다. 일부 측면에서, 대상체는 인간일 수 있다.

[0173] *본원에서 설명된 조성물의 제조 방법*

[0174] 고분자량 헤파린 조성물을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 측면에서, 상기 방법은 겔 투과 크로마토그

래피를 사용해서 분자량을 측정하고, HMWH 헤파린을 정제하고 분리하는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린 조성물을 제조하는 방법은 상이한 분자량의 분자들을 분리하기 위해 해당 분야 숙련자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0175] 일부 측면에서, 상기 방법은 헤파린을 동결건조시키는 단계, 동결건조된 헤파린을 물에 재현탁하는 단계, 및 재현탁된 헤파린을 크로마토그래피 컬럼에 적용하는 단계를 포함할 수 있다. 동결건조된 헤파린을 사용함으로써, 크로마토그래피 컬럼에 적용된 (재현탁된) 헤파린은 더 많은 양의 헤파린이 컬럼에 적용될 수 있도록 하는 농도일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 크로마토그래피 컬럼에 적용되기 전에 동결건조되지 않고 재현탁되지 않는다. 일부 측면에서, 헤파린은 보존제가 없는 헤파린 또는 의약 등급 헤파린일 수 있다. 본원에 개시된 방법에 사용된 헤파린의 농도는 선택된 컬럼의 용량에 따라 달라질 수 있다. 일부 측면에서, 컬럼은 겔 투과 컬럼일 수 있다. 일부 측면에서, 컬럼은 폴리아크릴아미드 겔(예: Bio-Gel P-60) 컬럼일 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 폴리아크릴아미드 겔(예: Bio-Gel P-60)의 컬럼 상에서 분획될 수 있다. 일부 측면에서, 임의의 컬럼이 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 해당 분야 숙련자에게 공지된 임의의 컬럼이 상이한 분자량의 분자들을 분리하기 위해 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 보존제가 없는 헤파린 또는 의약 등급 헤파린일 수 있다. 일부 측면에서, 의약 등급 헤파린, USP, 60ml, ml당 2000 단위는, 동결건조될 수 있고(분말 0.9 gm의 중량), 분말은 물에 재현탁될 수 있고, 약 2.0mL 내지 약 3.0mL(예를 들어, 2.4mL)의 재현탁된 헤파린이 컬럼에 적용될 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 약 232 nm의 흡광도에 의해 검출될 수 있다. 일부 측면에서, 청색 텍스트란(약 2,000kDa의 분자량) 및 비타민 B12(1356 Da의 분자량)가 컬럼을 보정하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 청색 텍스트란은 약 33mL에서 용리될 수 있고, 비타민 B12는 약 100mL에서 용리될 수 있다. 일부 측면에서, 헤파린은 약 33mL 내지 80mL로 용리되는 분획에 함유될 수 있다. 일부 측면에서, 고분자량 헤파린은 약 33mL 내지 약 50mL로 용리되는 분획에 함유되었다.

[0176] 본 발명은 본 발명의 소정의 바람직한 실시예를 참조하여 상당히 상세하게 설명되었지만, 다른 버전이 가능하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 사상 및 범위는 본 명세서 내에 포함된 설명 및 바람직한 버전으로 한정되지 않아야 한다. 본 발명의 다양한 측면은 다음의 비제한적인 예를 참조하여 예시될 것이다:

[0177] 예

[0178] 예 1호산구성 식도염 환자에서 ^{99m}테크네튬(Technetium)-표지 헤파린의 경구 투여

[0179] 호산구성 식도염(EoE)은 만성 식도염의 두 번째로 흔한 원인을 구성하는 식도의 염증성 질환이며, 첫 번째는 위-식도 역류 질환(gastro-esophageal reflux disease, GERD)이다(Hiremath G 외 Dig Dis Sci 2018; 및 Hiremath GS 외 Dig Dis Sci 2015;60:3181-93). 상당한 증거에 따르면 일반적으로 소아, 청소년 및 젊은 성인에게 영향을 미치는 EoE는 유병률이 증가하고 있다(Noel RJ 외 N Engl J Med 2004;351:940-1; Prasad GA 외 Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1055-61; 및 Dellon ES 외 Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:589-96 e1). 이 질환은 흔히 삼키기 어려움(연하곤란)을 동반하며, 때때로 음식이 식도에 들러붙어 삼키는 것을 방해하고 응급 병원 방문으로 이어진다(Liacouras CA 외 J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20 e6; quiz 21-2). 발병은 서서히 일어날 수 있고, 이러한 이유 및 다른 이유로, 종종 돌이킬 수 없는 후유증의 발생 가능성으로 진단이 지연된다(Schoepfer AM 외 Gastroenterology 2013;145:1230-6 e1-2).

[0180] EoE의 진단은 환자의 병력의 특징적 특징과 다발성 식도 생검을 이용한 식도 위 십이지장 내시경(EGD) 소견에 기초하여 이루어진다(Furuta GT, Katzka DA. N Engl J Med 2015;373:1640-8). 이 질환은 불규칙하고, “홍반” 방식으로 식도에 영향을 미치기 때문에, 적어도 5개, 그리고 바람직하게는 더 많은 수의 생검을 얻어야 한다(Gonsalves N, Kahrilas PJ. Neurogastroenterol Motil 2009;21:1017-26). 고배율 전계(HPF)당 15개 이상의 호산구를 보여주는 조직 시편은 EoE에 대한 진단 기준을 충족시킨다. 현재 실무에서 질환의 평가 및 관리는 다음과 같이 도전 과제이다: 첫째, 질환이 평가될 때마다 의식이 있는(중등도) 진정제를 사용하는 내시경을 실시해야 할 필요가 있다; 둘째, 의식이 있는(중등도) 진정제는 하루 동안 환자를 무력화시킨다; 셋째, 생검 상의 호산구 수를 이용한 조직병리학 검사 결과는 수일 내지 1주일 동안 이용할 수 없다; 넷째, 식도의 호산구성 염증은 불규칙하고, “홍반성” 이기 때문에, 심지어 다수의 생검을 수행하더라도 환자가 경험하는 증상을 포함하여, 질병 활성을 정확하게 또는 완전히 반영하는 결과를 산출하지 못할 수도 있다; 그리고 마지막으로, 내시경 검사 및 생검 평가는 고가이다(Saffari H 외 J Allergy Clin Immunol 2012;130:798-800; 및 Salek J 외 Aliment Pharmacol Ther 2015;41:1288-95).

[0181] 이전의 연구들은 호산구가 호산구 주 염기성 단백질-1(eMBP-1)을 포함하는 독특한, 현저한 양이온성 과립 단백질을, 영향을 받은 식도의 조직 내로 방출한다는 것을 보여주었다. 이러한 침착은 호산구 수보다 질환 활성의

더 나은 지표일 수도 있다(Kephart GM 외 Am J Gastroenterol 2010;105:298-307; Peterson KA 외 Dig Dis Sci 2015;60:2646-53; 및 Saffari H 외 Am J Gastroenterol 2016;111:933-9). 전자현미경 검사에 의한 식도 시편의 검사 결과, 조직 내 호산구의 약 81%가 막을 파괴시키는 것으로 나타났으며(Saffari H 외 J Allergy Clin Immunol 2014;133:1728-34 e1) 면역 염색에 의한 검사 결과 세포 외부에 침착된 과립 단백질로 조직이 착색된다는 것을 보여주었다(Salek J 외 Aliment Pharmacol Ther 2015;41:1288-95; 및 Kephart GM 외 Am J Gastroenterol 2010;105:298-307). (Protheroe 외 Clin Gastroenterol Hepatol 2009, 7:749-755). EoE에서 염증이 생긴 식도에 현저하게 염기성인 호산구 과립 단백질이 침착된다는 것을 인식하여, ^{99m}테크네튬 표지 헤파린 (Tc99m-헤파린)을 사용해 염증을 국소화할 수 있는지 여부를 시험하였다. 헤파린은 방사선 검출을 위해 표지될 수 있는 정상적으로 신체에 존재하는 현저하게 산성인 분자이며, 결정학적 복합체를 형성하는 eMBP-1에 강하게 결합한다(Swaminathan GJ 외 Biochemistry 2005;44:14152-8; Swaminathan GJ 외 J Biol Chem 2001;276:26197-203; Gleich GJ 외 Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:3146-50; 및 Gleich GJ 외 J Exp Med 1974;140:313-32). 이전의 연구에 의하면 Tc99m-헤파린이 EoE 환자의 생체 외 생검 시료에서 염증을 식별하고, EoE에 영향을 받지 않은 환자에서는 염증을 식별하지 않음을 보여주었으며, 이는 EoE를 촬영하는 데 Tc99m-헤파린을 사용하는 것의 가능성을 나타낸다(Saffari H 외 J Allergy Clin Immunol 2013).

[0182] 본원에서 설명된 바와 같이, 5명의 환자에서 Tc99m-헤파린 경구 투여의 타당성, 생체분포 및 방사선 선량측정을 결정하였다.

[0183] 환자. EoE가 없는 대조군 환자 1명과 EoE가 있는 환자 4명을 포함하여, 5명의 환자를 시험대상자 동의서 서명 후 연구하였다. 환자 1은 34세 남성으로, 이전 EGD를 받지 않은 GERD와 일치하는 간헐적 역류 증상을 보였다. 역류 증상은 H2-수용체 차단 항히스타민 요법에 반응성이 있으며, 간헐적으로 복용하였다. 환자 2는 EoE, 장기 연하곤란 및 유의한 범-식도 협착증을 가진 38세 남성으로, 이전에 최고 호산구 수가 22/HPF이고, 내시경 점수가 E1R2E0F1S1이었다(EREFS 점수: E= 부종, R= 고리, E= 삼출액, F= 골, S= 협착 및 점수 범위) (Dellon ES 외 Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:31-9). 환자 3은 40mg 오메프라졸로 치료한 중증 삼킴 통증(식도통)이 있는 EoE 진단을 받은 53세 남성으로, 최고 호산구 수가 70/HPF이고, 내시경 점수가 E1R2E2F1S1이었다. 환자 4는 29세 남성으로, EoE 및 최고 호산구 수는 40/HPF였다. 8주의 오메프라졸, 하루에 40mg 치료 후, 내시경 검사를 반복하였으며 E1R0E0F1S0 점수 및 최고 호산구 수 35/HPF였다. 그는 적어도 주 2회 발생하는, 지속적인 에피소드성 연하곤란을 호소하였다. 환자 5는 34세 남성으로 위 궤양(위장관 출혈) 및 연하곤란을 동반한 EoE의 병력이 있었다. 그의 이전 내시경검사는 E1R0E0F1S0의 내시경검사 점수로 45/HPF의 최고 호산구 수를 나타냈으며, 고 투여량 양성자 펌프 억제제 요법에서 2개월 넘는 동안 증상을 유지하였다.

[0184] 아래에 제시된 후속 분석에 의하면 환자 1 및 4는 영상 평가 시점에 활성 호산구 관련 염증의 증거를 갖지 않았으며; 환자 4는 추가로 치료되었고, 염증은 존재하지 않았음을 밝혀냈다. 대조적으로, 환자 2, 3 및 5는 시험 시점에 나타난 활성 호산구 관련 염증의 증거를 가졌다.

[0185] Tc99m-헤파린 표지화. 영상화 당일, 멸균수 중 20mg/mL의 염화 제1주석 이수화물(Sigma-Aldrich, MO; 제품 번호 31669)을 의료용 등급 질소가 흐르는 상태에서 제조하고, 0.3mL 용액을 0.22 마이크로 필터를 통해 여과하고, 88mg(1.5mL, 5000 단위/0.5mL)의 헤파린 나트륨 주사제(즉, 미분획; APP Pharmaceuticals LLC, Barceloneta, PR; NDC 63323-543-02)와 혼합하였다. Tc-99m, 30 mCi를 환자 투여 시간 동안 보정하고, Tc-99m 생성기(Lantheus Medical Imaging, 매사추세츠주 빌레리카)로부터 0.4mL로 용리하였다. 그런 다음, 헤파린 용액에 첨가하고 20° C에서 약 5분 동안 인큐베이션하였다. 제조사의 지침에 따라, 아세톤 중의 박층 크로마토그래피(Whatman 번호 31, 크로마토그래피 스트립 번호 150-001, Biodex Medical Systems, 뉴욕주 셸리)에 의해 품질 제어를 수행하였다. 환자에게 경구 투여하기 위해, 방사성 표지된 용액을 멸균 식염수에 희석하여, 최종 부피를 15mL로 만들었다.

[0186] 영상화 프로토콜. 환자들은 시험 전에 밤새 금식하였다. 기준 마커인, 20 μCi Tc-99m을 6개 부위에 위치시켰다: 흉골 패임(sternal notch), 양쪽 유방 유두, 배꼽, 및 양쪽 장골능선(iliac crest). 약 30 mCi의 Tc99m-헤파린을 15분(1mL/분)에 걸쳐 경구 투여하였고, 환자는 등을 대고 누워 주사기로 투여된 1mL 분취량을 삼켰다. Tc99m-헤파린 섭취 동안, 흉부 및 상복부에 걸쳐 이중 헤드 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT/CT) 카메라(Symbia Intevo, Siemens Healthineers, 일리노이주 호프만 에스테이즈)를 사용하여 동적 영상 촬영(60 프레임/분, 15분, 900 프레임)을 수행하였다. 그런 다음, 환자는 15분 동안 평평한 자세로 누워 휴식을 취하였고, 30분 표지 지점에서 100ml의 물을 섭취한 후 “눈에서 대퇴부까지” SPECT/CT 영상촬영을 수행하였다. 누워서 평평한 자세로 30분 더 경과한 후, 약 60분 표지 지점에서 전신 전방 및 후방 평면 영상을 수행하였다. 그런

다음, 각 환자는 영상촬영 구역을 떠나도록 허용되었지만, 경구 투여 후 약 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 24 시간 차에 5회의 추가 전방 및 후방 전신 평면 영상촬영 세션을 위해 내원하였다. Tc99m-헤파린 국소화를 돕기 위해 이들 시점 각각에서 흉부, 복부, 골반 및 근위 하지의 저선량 평면 x-선(토포그램)을 수행하였다.

- [0187] 전신, 복부 기관 및 식도 방사능 수를 각 시점에서 전방 및 후방 평면 영상으로부터 모두 기록하였다. 관심 영역을 Siemens 소프트웨어(Symbia.Net Siemens Healthineers, 일리노이주 호프만 에스테이즈)를 사용하여 평면 영상에 수동으로 정의하고, 기하학적 평균을 계산하고 기록하였다. SPECT/CT 및 평면 영상을 OsiriX DICOM(의료용 디지털 영상 및 통신 표준) 뷰어 소프트웨어(Pixmeo SARL, Bernex, 스위스)를 사용하여 추가로 분석하였다.
- [0188] 시각적 평가. 3명의 관찰자가 0에서 4의 시각적 아날로그 척도로 근위, 중위 및 원위 식도에 대한 Tc99m-헤파린 결합의 시각적 강도 점수를 등급화하고 기록하였다(0 = 흡수 없음, 1 = 미미한 흡수, 2 = 경미한 흡수, 3 = 중등도 흡수이지만 장 내 강도 미만, 4 = 장과 유사한 흡수).
- [0189] 내시경 검사, 조직병리학 및 면역 염색. 환자들은 영상촬영 절차 완료 후 1일차에 EGD를 받았다. 생검 시편을 근위, 중간 및 원위 식도(환자당 총 약 9개)로부터 수집하고, 조직병리학적 검사 및 eMBP-1 과립 단백질 염색을 위해 제출하였다. HPF당 최대 호산구 수는 각 개체에 대해 현재 실무에서와 같이, 포르말린 고정 시편의 헤마톡실린 및 에오신 염색 절편에 대한 조직병리학으로 결정하였다. 면역 염색을 위해, 생검 시편을 Michel 배지에 이송하고, 세척하고, 동결 포매하여 각 부위로부터 한 블록에 넣었다. 시편 블록을 동결 절편화하였다. 연속 절편을 간접 면역형광에 의해 eMBP-1에 대한 다클론 항체로 염색하고, 형광 현미경으로 검사하여 온전한 호산구 및 세포의 호산구 과립 단백질 침착을 확인하였다. 항체로 염색된 절편을 정상 토끼 IgG로 염색된 연속 절편(음성 대조군으로서)과 비교하고, 음성(검출 가능한 eMBP-1 없음)에서 3+까지의 참조 영상을 사용하여 시각적 아날로그 척도로 등급을 매겼다 (Talley NJ 외 Gastroenterology 1992;103:137-45). 또한, 헤마톡실린 및 에오신 염색 절편을 비교하여 형태학적 특징 및 배향에 대해 조사하였다.
- [0190] 선량측정. 다양한 시점에서 식도의 전방 및 후방 계수를 주입된 방사능의 백분율로 변환하였다. 시간 경과에 따른 기관당 주입된 활성 백분율 값은 시뮬레이션, 분석 및 모델링 소프트웨어 II(SAAM II), 소프트웨어(Epsilon Group, 버지니아주 샬롯스빌)를 사용하여 맞춰졌다. 활성의 시간 적분은 성인 남성 모델을 사용하여, 기관 수준 내부 용량 평가/지수 모델링(OLINDA/EXM) 2.0@dyna(OLINDA/EXM) 2.0 소프트웨어에 입력하였다 (Stabin MG, Siegel JA. J Nucl Med 2018;59:154-160). 삼킨 Tc99m-헤파린은 국제방사선보호위원회(ICRP) 인체 소화관(HAT) 모델의 표준 동역학을 따르는 것으로 가정하였다 (ICRP 2006).
- [0191] 통계적 분석. Spearman 순위 상관 계수는 Tc99m-헤파린 결합 강도의 시각적 등급 점수와 최대 호산구 수/HPF, eMBP-1 면역염색 등급, 및 식도 질환의 내시경 점수 간의 관계, 및 평면 영상의 기하학적 평균 계수와 eMBP-1 면역염색 등급 간의 관계에 대해 IBM SPSS 통계 V25를 사용해 계산하였다.
- [0192] 새롭게 제조된 Tc99m-헤파린을 분석한 결과 Tc-99m의 95% 이상이 헤파린에 결합되었음을 보여주었다. Tc99m-헤파린 투여는 환자에서 내약성이 양호했으며 위장관을 통해 눈에 띄게 흡수되지 않았다. 어떤 환자도 이상반응을 보고하지 않았다. 대부분의 방사능은 24시간 후에 붕괴되었고, 이는 평면 영상에 의해 확인되었다.
- [0193] Tc99m-헤파린의 전신 생체분포를 환자에서 결정하였다. 또한, 주사 후 최대 약 24시간까지 식도 조직에서 보다 상세한 생체분포 및 추적자 동역학을 측정하였다. 표 5는 개별 기관 및 전신에 대한 방사선 선량 추정치를 요약한 것이다.

표 2

[0194] 성인 남성 모델에 기초한 인간 방사선 선량 추정치 (mGy/MBq 투여).

	환자 1	환자 2	환자 3	환자 4	환자 5	평균
부신	1.15E-02	1.15E-02	1.09E-02	1.15E-02	1.15E-02	1.14E-02
뇌	2.50E-05	2.59E-05	3.20E-05	2.47E-05	2.49E-05	2.65E-05
식도	5.78E-03	8.00E-03	2.47E-02	4.91E-03	5.53E-03	9.78E-03
눈	2.36E-05	2.44E-05	2.93E-05	2.34E-05	2.35E-05	2.48E-05
담낭 벽	2.05E-02	2.05E-02	1.94E-02	2.06E-02	2.05E-02	2.03E-02
좌측 결장	1.15E-01	1.15E-01	1.09E-01	1.16E-01	1.15E-01	1.14E-01
소장	6.59E-02	6.57E-02	6.22E-02	6.61E-02	6.58E-02	6.51E-02
위벽	4.28E-02	4.27E-02	4.06E-02	4.29E-02	4.27E-02	4.23E-02
우측 결장	1.58E-01	1.58E-01	1.50E-01	1.59E-01	1.58E-01	1.57E-01
직장	5.31E-02	5.29E-02	5.02E-02	5.33E-02	5.31E-02	5.25E-02

십장 벽	5.33E-03	5.33E-03	5.23E-03	5.33E-03	5.32E-03	5.31E-03
신장	8.75E-03	8.72E-03	8.29E-03	8.77E-03	8.74E-03	8.65E-03
간	6.97E-03	6.95E-03	6.65E-03	6.98E-03	6.96E-03	6.90E-03
폐	2.93E-03	2.93E-03	2.90E-03	2.93E-03	2.92E-03	2.92E-03
췌장	2.65E-02	2.64E-02	2.51E-02	2.66E-02	2.64E-02	2.62E-02
전립선	7.79E-03	7.76E-03	7.36E-03	7.81E-03	7.78E-03	7.70E-03
침샘	7.20E-05	7.62E-05	1.06E-04	7.05E-05	7.15E-05	7.92E-05
적색 골수	2.69E-03	2.69E-03	2.59E-03	2.69E-03	2.69E-03	2.67E-03
골형성 세포	4.37E-03	4.37E-03	4.20E-03	4.38E-03	4.37E-03	4.34E-03
비장	8.01E-03	7.99E-03	7.62E-03	8.03E-03	8.00E-03	7.93E-03
고환	5.56E-04	5.55E-04	5.26E-04	5.58E-04	5.56E-04	5.50E-04
흉선	1.30E-03	1.31E-03	1.35E-03	1.30E-03	1.30E-03	1.31E-03
갑상선	4.35E-04	4.76E-04	7.75E-04	4.20E-04	4.30E-04	5.07E-04
방광 벽	4.75E-03	4.74E-03	4.49E-03	4.77E-03	4.75E-03	4.70E-03
전신	3.54E-03	3.53E-03	3.37E-03	3.55E-03	3.54E-03	3.51E-03
유효 선량 (mSv/MBq)	2.25E-02	2.25E-02	2.21E-02	2.25E-02	2.25E-02	2.24E-02

[0195] 도 1은 Tc99m-헤파린의 경구 투여 후 약 1시간 시점에 획득한 GERD가 있는 환자 1 및 4명의 EoE 환자(환자 2-5)의 SPECT/CT 스캔의 관상 및 시상 영상에서의 생체분포를 보여준다. 방사능은 적색으로 나타나 있으며; 특히 환자 1 및 4는 식도에 대한 결합을 나타내지 않았다. 환자 2는 근위 및 원위 식도(중간 식도 아님) 모두에서 방사능을 나타냈다. 중증 EoE를 가진, 환자 3은 식도 전체에 걸쳐 현저한 방사능 결합을 나타냈다. 환자 5는 상부 식도에서 결합된 방사능을 나타냈다. 따라서, 방사능 침착은 EoE가 있는 3명의 환자에서 명백하며, 관상 및 시상 영상 모두에서 환자 3에서 두드러졌다. 도 10 및 도 11에 보이는 결과는 삼키고 약 1시간 후 및 아침 8:00 경에 수득되었으며; Tc99m-헤파린의 식도로의 결합은 환자가 음식을 먹은 후 오전 10:00 경에는 검출되지 않았다.

[0196] 도 2는 OsiriX DICOM 뷰어 소프트웨어를 사용하여, 도 1에 포함된 CT 구성요소 없이, SPECT 분석에 의해 약 1시간에서 개별 환자에서의 식도 생체분포를 보여준다. 도 1에서와 같이, 환자가 15분에 걸쳐 Tc99m-헤파린을삼킨 후 (약하게 결합된 Tc99m-헤파린을 제거하기 위한 세척으로서) 100ml의 물을 삼킨 후 영상을 얻었다. 영상을 표시하여 흉골 상부 폐임(환자 1, 2, 3 및 4), 우측 어깨(환자 5) 및 유방/유두(환자 1, 3, 4 및 5의 경우 영상에서 분명한 반면, 환자 2의 경우, 좌측 유방/유두 마커가 가려짐)을 포함하는 마커를 식별한다. Tc99m-헤파린의 식도 결합은 환자 2, 3 및 5에서 명확하게 관찰되며, 국소화는 위, 유방/유두 마커 아래 식도의 말단, 및 장에서도 관찰된다. 이 SPECT 영상들은 환자 간의 차이를 더욱 명확하게 보여주며; 환자 1 및 4는 식도에서 방사능 결합의 증거를 나타내지 않는 반면 환자 2, 3 및 5는 결합을 보여준다.

[0197] 표 3은 근위, 중간 및 원위 식도 분절에서 Tc99m-헤파린 결합의 시각적 등급, 각 분절에 대해 합계가 매겨진 내시경검사의 EREFS 점수, 각 분절의 생검의 조직병리학적 분석에 대한 HPF당 최대 호산구 수, 근위 및 원위 식도 분절의 생검 시편에 대한 결합된 방사능 및 eMBP-1 면역염색 점수의 측정치(eMBP-1 면역염색을 위해 중간 식도의 생검 시편은 수득하지 않았음)를 포함하는 환자의 결과를 요약한 것이다. 도 3a-b는 개별 환자로부터의 근위 (a) 및 원위 (b) 식도 생검에서 eMBP-1 면역염색의 대표적인 형광 현미경 사진 영상을 보여준다.

[0198] 시각적Tc99m-헤파린 결합 점수와 관련하여, 각각 다른 사람의 등급 분류에 대한 지식 없이 독립적으로 평가를 수행한, 3명의 평가자 사이에 강도 등급 분류에 대한 합의가 있었다. GERD 환자 1은 호산구 침윤의 증거가 없었고 eMBP-1의 침착도 없었다(표 3 및 도 3). 환자 2는 EoE를 가지고 있었으며, 특히 원위 식도가 42/HPF의 최대 호산구 수를 나타냈다. 호산구 수가 근위에서 증가하지는 않았지만, 면역염색은 EoE의 비교적 현저한 내시경 소견과 함께 eMBP-1 침착의 증거를 나타냈는데, 이는 질환 활성이 근위에서 존재함을 나타낸다(표 3 및 도 3). 환자 3은 중증 EoE를 앓았으며, 3개의 영역에서 75/HPF 초과의 최대 호산구 수(15/HPF 초과의 최대 호산구 수는 EoE를 나타냄), 및 최대 등급 3+ eMBP-1 면역염색을 가졌다(표 3 및 도 3). 환자 4는 EoE로 진단받았고 영상촬영 시점에 치료 중이었고; 추적된 다양한 매개변수에 걸친 발견은 환자가 연구 시점에 염증이 없음을 나타냈다(0의 EREFS 점수, 최대 호산구 수 증가 없음, 생검 시편에서 eMBP-1 염색 증거 없음, 표 3 및 도 3). 환자 5는 근위 식도 및 중간 식도에서 EoE(최대 호산구 수가 근위 식도 생검 시편에서 91/HPF 및 중간 식도 생검 시편에서 32/HPF) 및 0.5+ eMBP-1 면역염색을 가졌다(표 3 및 도 3).

[0199] 전방 및 후방 전신 영상의 기하학적 평균 방사능 수치 또한 표 3에 제시되어 있다. 조직병리학적으로 호산구가

없는 환자 1 및 4는 각각 6625 및 5010의 방사능 수를 가진 반면, 3개의 분절에서 호산구 수가 높은 환자 3은 식도에서 가장 큰 방사능 수를 나타냈고, 66,323 수의 기하학적 판독을 나타냈으며; 환자 1 및 4보다 10배 보다 더 높았다.

표 3

[0200] 질환 상태, Tc99m-헤파린 결합의 시각적 점수, 내시경 점수, 평면 영상의 방사능 수 및 eMBP-1 면역염색 점수를 포함하는, 5명의 개별 환자에서의 식도 조건 요약.

환자번호	질환상태	시각적 Tc99m-헤파린 결합 (P, M, D)*	EREFS 요약 내시경 점수 (P, M, D)#	최대 호산구 수 (P, M, D)	평면 식도 영상의 기하학적 계수**	eMBP-1점수 (P, D)##
1	비-EoE (GERD)	(0,0,0)	(0, 0, 0)	(0, 0, 0)	6,626	(0, 0)
2	EoE	(2,1,3)	(4, 4, 5)	(0, 5, 42)	18,363	(0.5+, 2-3+)
3	EoE	(4,4,2)	(4, 4, 4)	(80, 125, 143)	66,323	(3+, 3+)
4	EoE	(0,0,0)	(0, 0, 0)	(0, 0, 0)	5,010	(0, 0)
5	EoE	(2,1,0)	(4, 3, 2)	(91, 32, 0)	16,010	(0.5+, 0.5+)

[0201] * P= 근위, M= 중간 및 D=원위 식도 분절.

[0202] # 내시경 검사에서의 EREFS 점수 합계: E: 부종, R: 고리, E: 삼출물, F: 골, S: 협착. 예를 들어, 환자 3의 점수는 (근위, 중간 및 원위 식도 분절에 대해 E1ROE2F1S0, E1ROE2F1S0, E1ROE2F1S0)이었고, 이 점수들은 기록된 숫자(4, 4, 4)를 도출하기 위해 각 분절에 대해 합산된다.

[0203] ** 경구 투여 후 2시간 시점에 전방 및 후방 평면 영상으로부터의 기하학적 평균 계수.

[0204] ## 면역형광 국소화에 의한 eMBP-1 점수

[0205] Tc99m-헤파린 결합과 염증 마커 간의 연관성을 시험하는 상관관계 분석은 다음과 같은 유의한 관계를 보여주었다: (1) 최대 호산구/HPF와 Tc99m-헤파린 결합 강도의 시각적 등급 점수 사이, $r_s=+0.84$ $p=0.001$; (2) Tc99m-헤파린 결합 강도의 시각적 등급 점수와 eMBP-1 면역염색 등급 사이, $r_s=+0.87$ $p=0.001$; (3) 대략 유사한 관심 영역에서 평면 영상의 기하학적 평균 방사능 수와 eMBP-1 면역염색 등급 사이, $r_s=+0.98$ $p=0.005$; 및 (4) EREFS 합산 내시경 점수 및 Tc99m-헤파린 결합 등급의 시각적 등급 점수 사이, $r_s=+0.91$ $p<0.001$.

[0206] 본원에서 설명된 실험은 EoE 환자 및 EoE가 없는 환자에서 Tc99m-헤파린의 분포 및 선량측정을 연구하기 위해 수행되었다. 결과는, 삼킨 Tc99m-헤파린이 호산구 침윤 및 조직 생검 시편 내 eMBP-1의 침착에 의해 나타낸 바와 같이, 호산구 관련 염증을 겪고 있는 활성 EoE 환자의 식도에 일시적으로 결합함을 나타낸다. 대조적으로, 호산구 관련 식도 염증의 증거가 없었던 2명의 환자에서는 이러한 결합이 검출되지 않았다. 시험된 환자에서, 삼킨 Tc99m-헤파린은 위장관을 통과하였고 거의 흡수되지 않았다. 따라서, 선량측정은 대부분 위장관을 통한 통과 속도에 의해 결정되고, 우측 및 좌측 결장이 가장 큰 방사능 노출을 받았다. 방사선 선량측정은 위 배출을 평가하기 위해 핵의학에서 매일 사용되는 다른 경구 투여 Tc99m 제제와 유사하다.

[0207] 표 3 및 도 1 내지 도 3에 나타낸 결과는 Tc99m-헤파린결합의 생체분포가 EoE 환자에서 호산구 관련 염증의 마커와 상관 관계가 있음을 나타낸다. 가장 현저한 Tc99m-헤파린결합을 나타내는 식도 영역은 또한 생검에서 호산구 침윤 및 eMBP-1의 미만성 조직 침착을 나타냈다. 또한, 조직병리학에 의해 평가된 호산구 관련 염증의 발생과 조직 내 eMBP-1 면역염색 및 Tc99m-헤파린의 결합 사이에 유의한 연관성이 있었다.

[0208] 도 1 및 도 2의 비교는 해부학적 마커와 함께 SPECT 영상이 식도의 배향, 식별 및 검사에 충분하다는 것을 나타낸다; 따라서, CT의 수행은 필요하지 않을 수도 있으며 식도 Tc99m-헤파린 결합을 식별하고, 중요하게는, 전체 방사선 노출을 감소시키기 위해 최소한의 방사선 노출로 수행될 수 있다. Tc99m-헤파린은 초기 연구에서 심근 손상을 식별하기 위해(Kulkarni PV 외 J Nucl Med 1978;19:810-5; 및 Duska F 외 Nuklearmedizin 1985;24:111-4) 및 혈전을 국소화하기 위해; (Utne HE 외 Application of 99mTc-labelled heparin. Eur J Nucl Med

1981;6:237-40; 및 Kitschke B 의 Int J Nucl Med Biol 1984;11:235-41)에서 사용되어 왔지만, 이는 EoE에서 호산구 관련 염증을 검출하기 위해 삼킨 Tc99m-헤파린을 처음 사용하는 것이다.

[0209] 본 연구는 Tc99m-헤파린의 전반적인 생체분포, 위장관을 통한 이의 통과, 및 식도 염증 부위에서 이의 eMBP-1에 대한 결합을 보여준다. 또한, 본 연구에 사용된 Tc99m-헤파린, 88mg 헤파린 및 30 mCi 테크네튬99m은 표지되지 않은 “콜드(cold)” 헤파린을 과도하게 생성하였으며; Tc99m-표지된 헤파린 및 콜드 헤파린의 몰비 계산은 1/100,000 헤파린 분자가 방사성 표지되었음을 나타낸다. 따라서, 제형에서 헤파린의 비율을 감소시키는 것은 시험관 내 연구에 의해 확인된 바와 같이, 조직에서 Tc99m-표지된 헤파린이 eMBP-1에 더 양호하게 결합된다.

[0210] 본원에서 설명된 바와 같이, 환자 연구에 사용된 헤파린은 30mCi 테크네튬^{99m} (명확한 신호를 최대화하기 위한) 및 88mg 헤파린 (이전 연구들은 이것이 환자에게 내약성이 양호함을 시사하였음)으로 표지하였다 (Saffari H 의 J Allergy Clin Immunol 2014;133:1728-34 e1). 그러나, 이 양의 헤파린은 필요한 양을 초과할 가능성이 있다. 예를 들어, 테크네튬^{99m}-표지 헤파린과 비표지 헤파린의 몰비를 계산하면 100,000개의 분자마다 약 1개의 헤파린 분자가 방사성 표지를 가지고 있음을 알 수 있다. 즉, (eMBP-1에 결합함으로써 양의 반응을 제공할 수 있는) 방사성 표지된 (“핫(hot)”) 모든 헤파린 분자에 대해, eMBP-1 상의 결합 부위에 대해 경쟁하는 (및 eMBP-1에 대한 결합을 감소시키는) 99,999개의 비표지 (“콜드”) 헤파린 분자가 있다. 따라서, 덜 표지된 헤파린을 사용하여 생산된 ^{99m}Tc-헤파린을 사용하면 eMBP-1에 대한 결합의 “콜드” 억제를 줄여야 한다. 즉, 1mg의 HMWH를 사용하면 표지되지 않은 헤파린에 의한 “콜드” 억제를 감소시키고 신호를 개선시킬 것이다. 표 4는 eMBP-1에 결합하기 위해 30 mCi 테크네튬^{99m}로 표지된 88mg 헤파린을 30 mCi 테크네튬^{99m}로 표지된 8mg 헤파린과 비교한 결과를 보여준다. 이 결과는 88mg 헤파린 및 30mCi 테크네튬^{99m}을 사용하여 생산된 ^{99m}Tc-헤파린이 플레이트에서 eMBP-1에 결합함에 있어서 8mg 헤파린 및 30mCi 테크네튬^{99m}를 사용하여 생산된 ^{99m}Tc-헤파린보다 열등함을 보여준다. 이들 실험을 위해, 웰을 인산염 식염수 완충액 중 0.27mg/mL eMBP-1로 밤새 코팅하였고; 코팅되지 않은 웰을 비교를 위해 사용하였다(배경). 99mTc-헤파린 표지된, 88mg 및 8mg의 양은 상단에 열거되어 있고, 표지에 사용된 mCi 테크네튬99, 30 mCi가 좌측에 열거되어 있다. 웰을 세척하고 계수하고, 결과를 μCi 결합으로 열거한다. 비율은 코팅되지 않은 웰에 결합된 배경(BKG) 수로 나눈 평균 수를 나타낸다.

표 4

[0211] eMBP-1(MBP)로 헤파린-Tcm99의 96 웰 플레이트에 대한 결합.

Tc/헤파린		88mg			8mg		
		활성 (μCi)	평균	비율	활성 (μCi)	평균	비율
30 mCi	MBP	6.56	5.44	1.33	17.96	15.84	11.56
	MBP	7.35			14.39		
	MBP	2.41			15.16		
	BKG	3.8	4.1		1.45	1.37	
	BKG	3.4			1.19		
	BKG	5.1			1.47		

[0212] 현재, 식도 내 호산구 관련 염증의 식별은 다수의 식도 생검 후에, 호산구 계수를 이용한 조직병리학적 조직 검사를 필요로 한다. 이전 연구에 따르면, ^{99m}테크네튬(Tc99m)으로 표지된 헤파린이 호산구성 식도염(EoE) 환자의 병든 식도에서 유래된 조직 표본에 결합하는 것으로 나타났다. 따라서, Tc99m-헤파린이 EoE 환자에서 호산구 관련 염증을 검출하기 위한 이미징 프로브로서 기능할 수 있는지 여부를 시험하였다.

[0213] 식도의 명시적 모델링을 이용한 새로운 영상 기반 선량측정 모델을 사용하여 EoE가 있는 환자와 없는 환자에서 경구 투여되는, Tc99m-헤파린의 생체분포 및 방사선 선량측정을 시험하였다.

[0214] 새롭게 제조한 Tc99m-헤파린을 5명의 환자에게 경구 투여하였다. 투여 후 24시간 동안 전신 섬광조영술에 의해 식도 및 다른 복부 기관에서 방사능을 측정하였다. 영상화 절차에 이어서, 생검 시편의 내시경 검사 및 분석을 수행하였다. 식도 방사능의 생체분포를 생검 조직의 조직병리학적 검사에 의해 획득된 호산구 수와, 그리고 호산구 과립 주 염기성 단백질-1(eMBP-1)에 대한 면역염색과 비교하였다. 시뮬레이션, 분석 및 모델링 소프트웨어

II(Simulation, Analysis, and Modeling Software II, SAAM II)를 사용하여 기관당 주입된 투여량의 백분율로서 방사능 값을 적합화하였고, 방사능의 시간 적분을 성인 남성 모델을 사용하여 기관 수준 내부 투여량 평가/표적 모델링(Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling, OLINDA/EXM) 2.0®다이나 소프트웨어에 입력하였다.

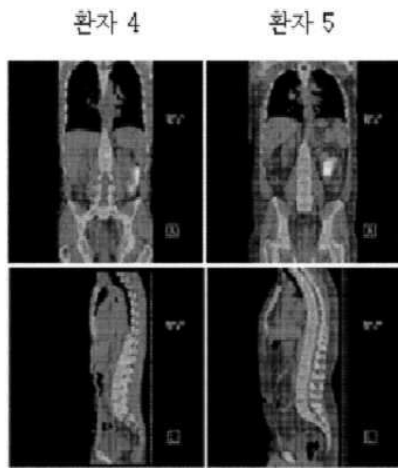
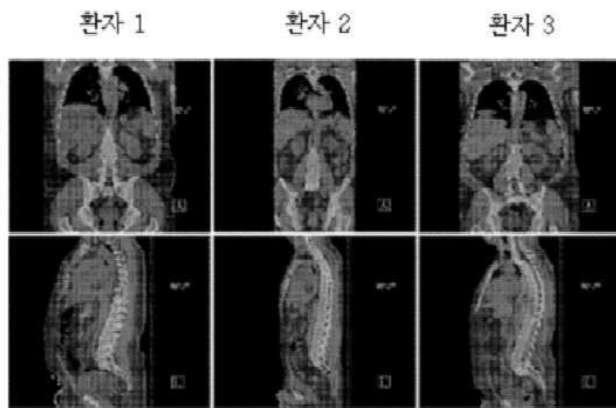
- [0215] Tc99m-헤파린의 경구 투여는 5명의 환자 모두에서 내약성이 양호하였다. 방사능의 90% 이상은 식도에 결합하지 않았고 위장관을 통과하였다. 전체 식도는 경구 투여 중에 동적으로 시각화될 수 있고, 정적 영상을 캡처하였다. 식도에 결합된 방사능은 활성 EoE 환자에서, 활성 질환이 없는 환자에서보다 더 높았으며, 고배율 시야(HPF)당 호산구 수 및 면역염색에 의한 eMBP-1의 세포 및 세포외 국소화를 포함하는, 호산구 관련 염증의 마커와 연관이 있었다.
- [0216] 본 예시에서 나타난 바와 같이, Tc99m-헤파린의 경구 투여는 내약성이 양호하였고, 경구 투여된 Tc99m-헤파린의 생체분포는 거의 전적으로 위장관에 국한된다. 방사선 노출은 하부 위장관에서 가장 높았으며, 다른 경구 투여한 진단 방사성의약품과 비슷하였다. 이는 Tc99m-헤파린 심광조영술이 식도 내 호산구 관련 염증을 평가하는 데 유용할 수 있음을 보여준다.
- [0217] **예 2표면 플라스몬 공명(SPR)을 통한 eMBP-1에 결합하는헤파린 SEC 분석**
- [0218] 상이한 형태의 헤파린을 시험하여 eMBP-1에 대한 이들의 결합을 결정하였다. 분획된 헤파린을 크기 배제 크로마토그래피로 평가하였다.
- [0219] **표면 플라스몬 공명. SPR 분석은 Xantec Bioanalytics(독일, 뒤셀도르프)의 저전하 밀도 폴리카르복실레이트 하이드로겔 표면(HLC200M)을 사용하여 HBS(HEPES 완충 식염수) 실행 완충액(10 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl)에서 Bruker Scientific(매사추세츠주 빌레리카) MASS-1 기기에서 수행되었다. eMBP-1의 약 1500 - 3000개 반응 단위(RU)를 티올 커플링을 통해 표면에 고정시켰다. 구체적으로, 카르복실레이트 표면을 먼저 75 mM 설포-NHS 및 100 mM 1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드 염산염(EDC)(10 μL/분에서 4분)에 이어서, 30 mM 붕산나트륨 pH 8.0(10 μL/분에서 6분) 중 50 mM 2-(2-피리디닐디티오)에탄아민(PDEA)으로 활성화시켰다. 그런 다음 eMBP-1(10mM 아세트산 나트륨 pH 5.25 중 0.6 μM)을 고정화(10 μL/분에서 6분)시킨 후 1M NaCl 및 0.1M NaAc, pH 4.0(10M1/분에서 4분) 중 50mM 시스테인으로 캡핑하였다. 각 채널의 'A' 및 'B' 지점 둘 다에서 상기 단계들을 수행하였는데, 단, eMBP-1 고정, 'B' 지점에 수행하고, 'A' 지점은 인라인 대조군으로 남겨두었다. eMBP-1 리간드의 결합(분획된 및 미분획된 헤파린 및 에녹사파린)을 8분 회합 및 30분 해리 단계와 함께 25 μL/분에서 동일한 질량/부피 비율(~0.2 μg/mL 내지 12 μg/mL 범위)로 3회 시험하였다. 리간드 주입 사이에, 6M 구아니딘-HCl(50 μL/분)의 2번의 5초 펄스로 표면 재생을 수행하였다. 인라인 블랭크 표면(B - A)을 빼서 데이터를 수정하고, 각각의 리간드 주입 전에 수행된 실행 완충액 주사를 사용해 이중 참조했다.**
- [0220] 도 4 내지 도 5는 표면 플라스몬 공명에 의한 고정된 MBP에 대한 헤파린 결합 분석을 보여준다. 보다 구체적으로, 도 4는 피크 1에서 BioGel P60 컬럼으로부터 용리되는 헤파린에 의해 가장 강한 결합이 있음을 보여준다. 대조적으로, 피크 2의 헤파린은 MBP에 잘 결합하지 않았다. 도 5a는 (일반적으로 환자 치료에 사용되는) 약학적 등급 헤파린을 사용하는 다양한 농도의 미분획 헤파린을 보여준다. 도 5b 내지 도 5d는 BioGel P60 컬럼에서 상이한 농도의 분획의 결합을 나타낸다. 도 6은 겔 투과 크로마토그래피에 의한 헤파린의 분획을 보여준다.
- [0221] 이들 연구의 일부로서, 저분자량 헤파린(약 5kDa)을 포함하는 다양한 분자를 프로브하였다. 그러나, 미분획 헤파린(예: 미분획 USP 약학적 등급 헤파린)은 eMBP-1에 더 잘 결합하였고, 그 다음 저분자량 헤파린을 사용하였다. 다른 형태의 헤파린에 대한 추가 연구를 수행하였다. 이들 연구는 일련의 헤파린 분자를 생성하였고, 표면 플라스몬 공명에 의한 분석 결과, 고분자량 헤파린(추정 20kDa)이 다양한 저분자량 헤파린보다 eMBP-1에 더 강하게 결합하였음을 보여준다.?
- [0222] 이러한 발견은 호산구 관련 질환에서 호산구성 염증의 국소화를 위해 테크네튬-99M으로 표지된 고분자량 헤파린의 유용성을 입증한다. 또한, 헤파린이 eMBP-1의 독성 효과를 중화할 수 있다는 지식과 eMBP-1 조직 침착과 기관 기능 장애의 알려진 연관성으로 인해, 이러한 발견은 헤파린의 고분자량 형태가 eMBP-1 중화를 위한 선호되는 제제일 수도 있고, 따라서 호산구성 질환을 위한 치료제일 수 있음을 입증한다. 고분자량 형태는, 이들의 현저한 친화도 및 eMBP-1을 중화시키는 것으로 추정되는 능력에 기초하여, 호산구성 염증의 국소화 및 MBP의 독성 효과의 중화 및 따라서 호산구 관련 질환의 치료를 위해 바람직한 시약일 수 있다.
- [0223] 현재 환자 치료에 사용되는 미분획된 USP 헤파린은 호산구성 염증의 국소화를 위해 테크네튬-99M으로 표지된다. 본원에서 설명된 데이터는 호산구성 식도염에서의 염증을 식별하기 위한 이 기술의 활용을 보여준다. 초기 연구

는 30 mCi의 테크네튬-99M으로 표지된 88mg의 USP 헤파린을 시험하였다. 보다 최근의 연구에서는 2.8mg의 헤파린과 3 mCi의 테크네튬-99M을 사용하였다. 고분자량 헤파린이 eMBP-1에 대해 이러한 현저하게 강한 결합성을 갖는다는 관찰은, 1mg 이하의 고분자량 헤파린이 테크네튬99M으로 표지하는 데 사용될 수 있음을 시사한다. 이 개념을 뒷받침하기 위해, 저분자량 헤파린 또는 미분획 헤파린의 경우와 비교했을 때 조직 내 더 큰 백분율의 고분자량 헤파린이 eMBP-1에 결합하고, 이에 따라 더 높은 백분율의 방사능이 이들 부위에 국소화될 것으로 가정되었다. 테크네튬-99M 결합 헤파린의 결합이 클수록, 더 높은 비율이 염증 구역에 결합할 것이라는 가정 하에 전반적으로 더 적은 방사능을 사용할 수 있어야 한다.

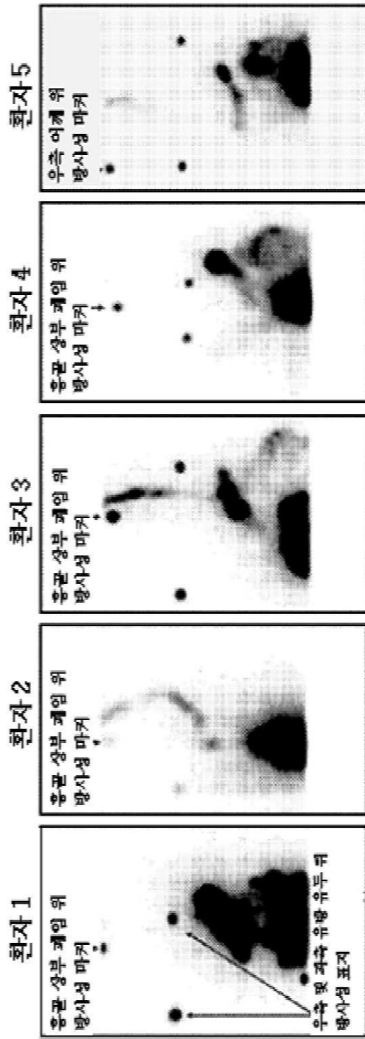
- [0224] 예 3 겔 여과에 의한 고분자량 헤파린 정제
- [0225] 방부제-무함유, 의약 등급 헤파린을 20° C에서 0.5M NH₄HCO₃ 중 1.2 cm x 95 cm의 BioGel P-60 (Bio-Rad Laboratories) 컬럼에서 분획하였다. 결과가 도 11에 도시되어 있다. 컬럼을 청색 텍스트란(분자량 ~ 2,000kDa) 및 비타민 B12(분자량 1356 Da)로 보정하였고; 청색 텍스트란을 33ml(컬럼의 공극 부피)로 용리시키고, 비타민 B12를 100ml로 용리시켰다. 도 11에 나타난 결과를 우수한 일치도로 반복하였다.
- [0226] *BioGel P-60에서 의료 등급 헤파린의 크로마토그래피.* 의료 등급 헤파린, USP, 60ml, ml당 2000 단위를, 동결건조시키고(분말 중량 0.9 gm), 분말을 물에 녹이고, 총 2.4ml를 컬럼에 가하였다. 헤파린은 232 nm에서의 흡광도에 의해 검출하였다. 청색 텍스트란을 33ml에서 용리시키고 비타민 B12를 100ml에서 용리시켰다. 헤파린은 33ml 내지 80ml에서 용리되는 분획에 함유되었다. ~ 100ml 후의 흡광도는 특성화되지 않은 저분자량 성분 때문이었다. 고분자량 헤파린은 공극 부피 33ml에서 대략 50ml까지 용리되는 분획에 함유되었다.
- [0227] 본 발명의 범주 또는 사상을 벗어나지 않고 다양한 수정 및 변형이 본 발명에 이루어질 수 있다는 것은 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0228] 본 발명의 다른 측면들은 본원에 개시된 명세서 및 본 발명의 실시를 고려함으로써 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 명세서 및 예가 단지 예시적인 것으로 간주되며, 본 발명의 진정한 범주 및 사상에 의해 나타나도록 의도된다.

도면

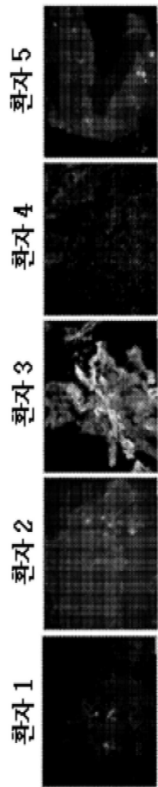
도면1



도면2



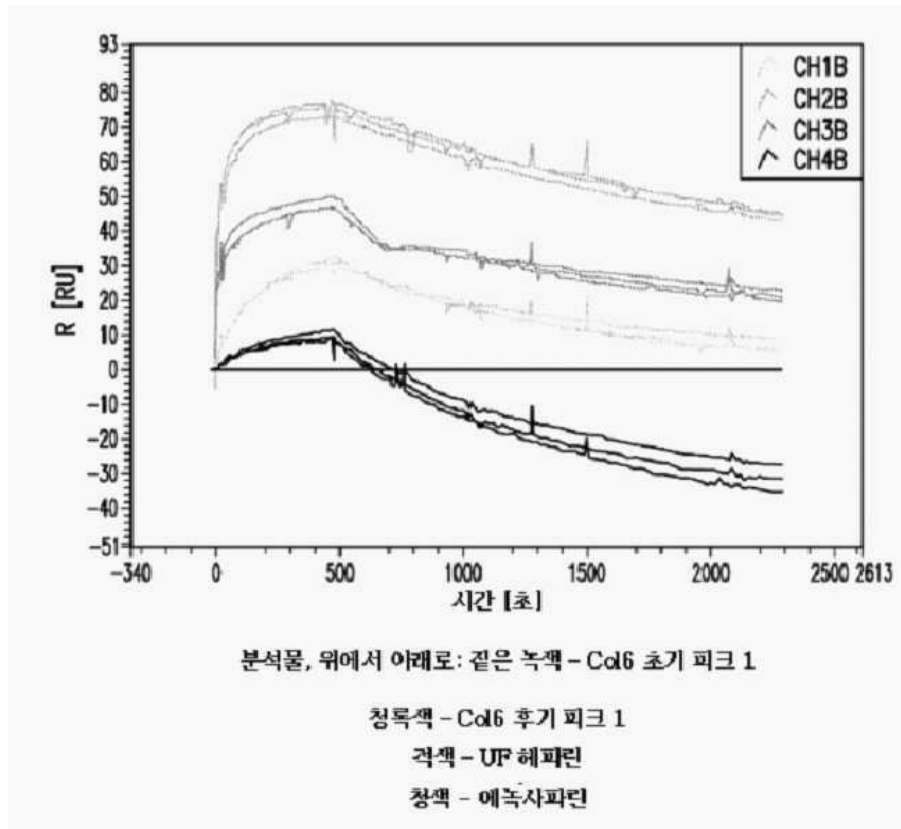
도면3a



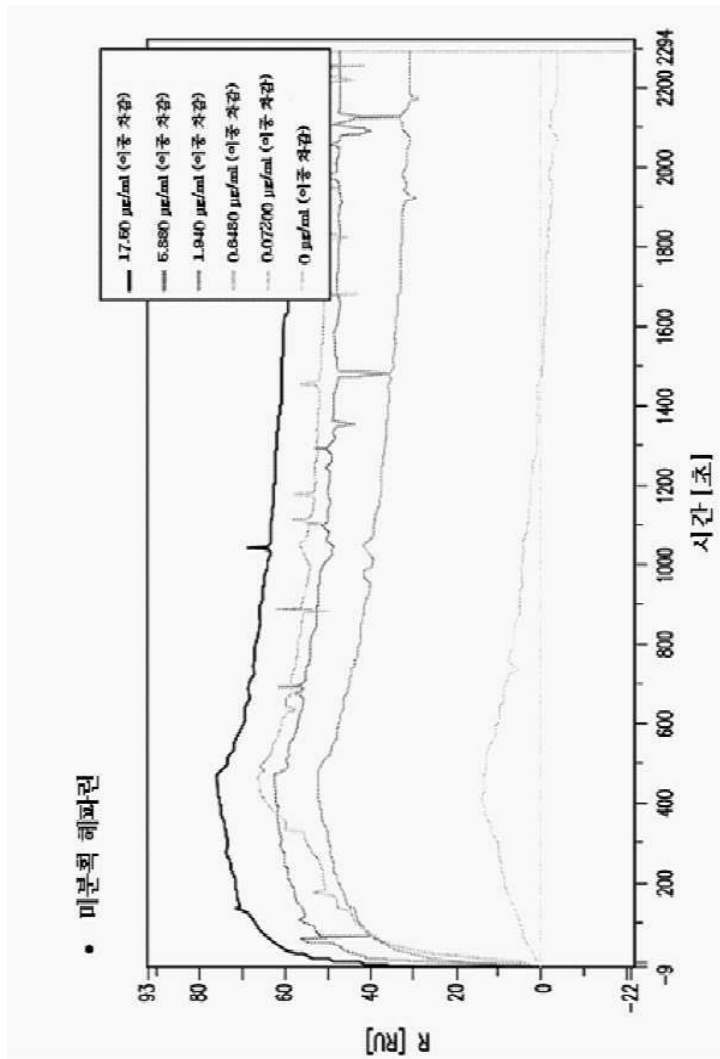
도면3b



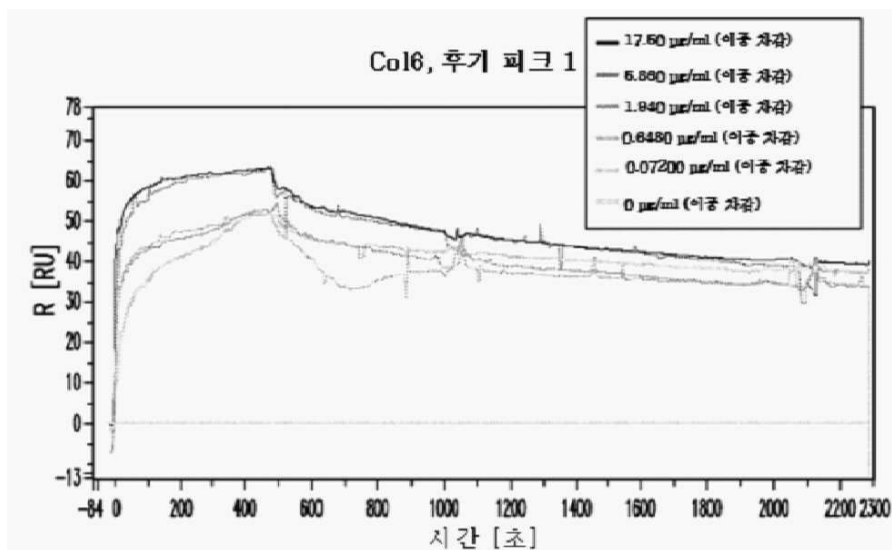
도면4



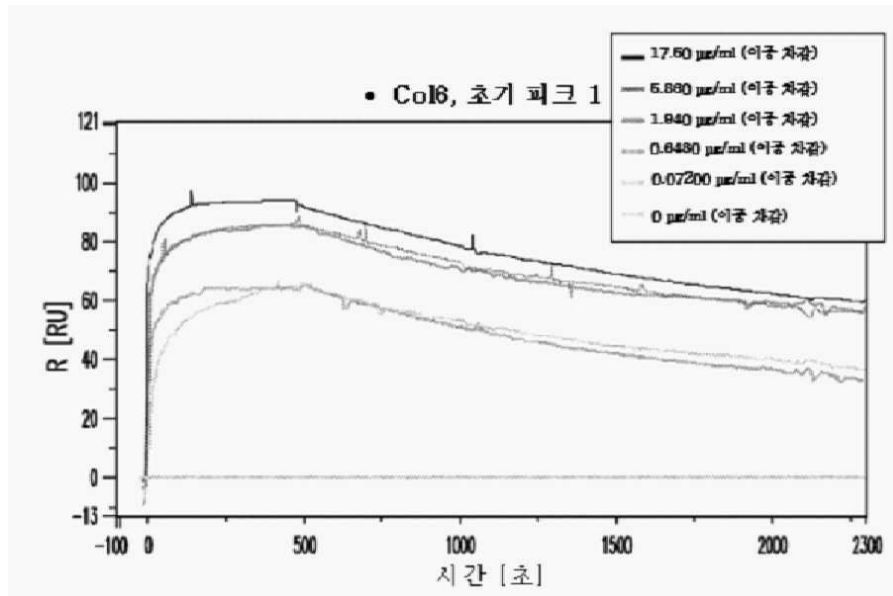
도면5a



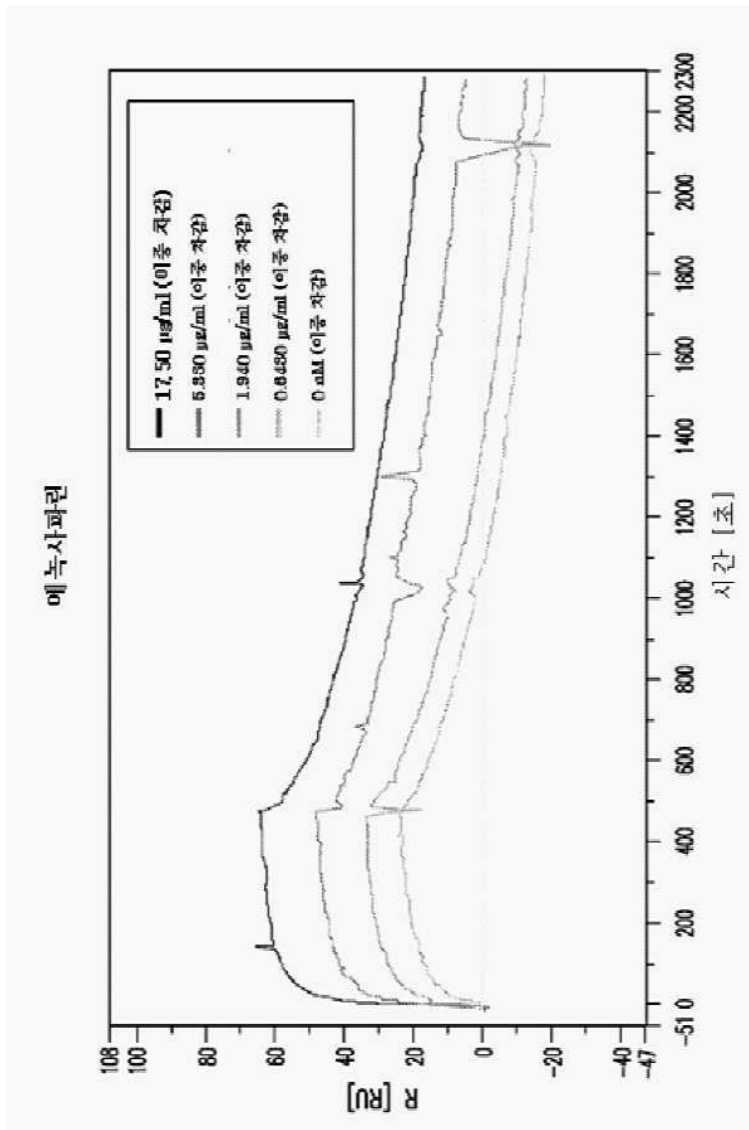
도면5b



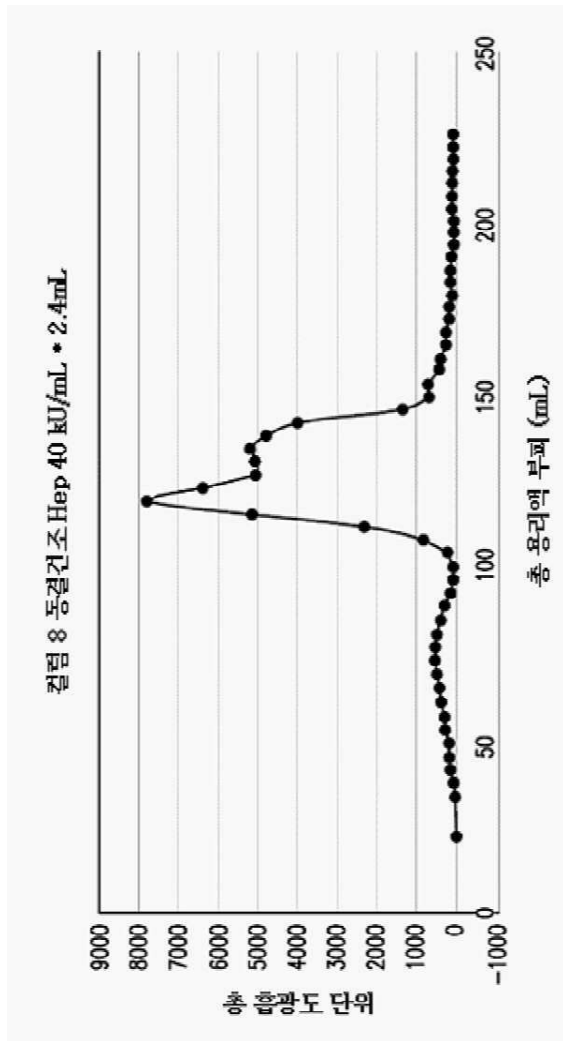
도면5c



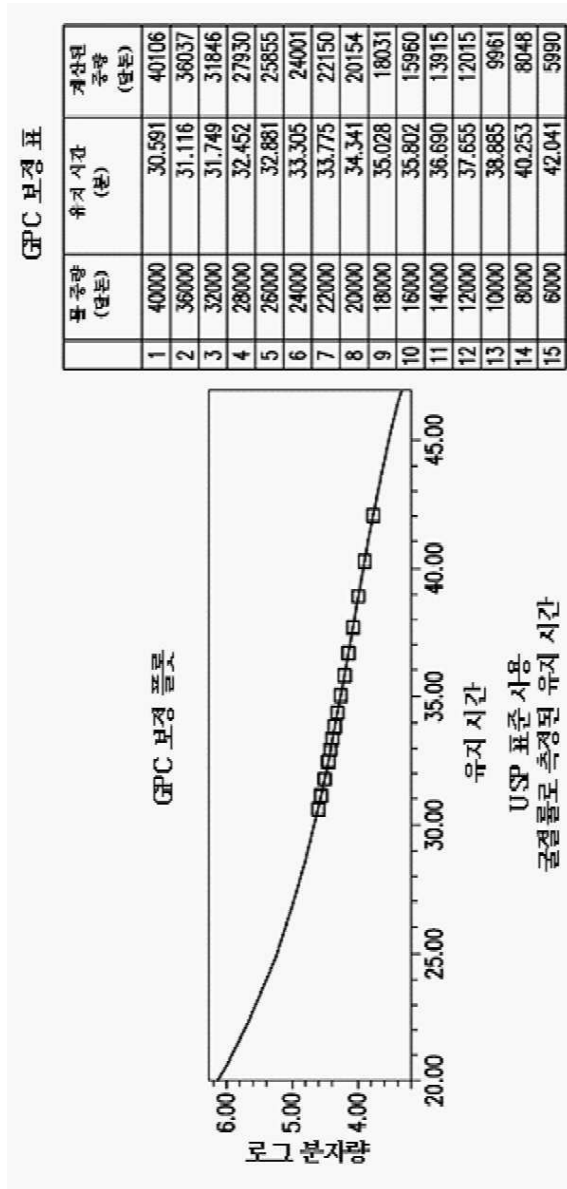
도면5d



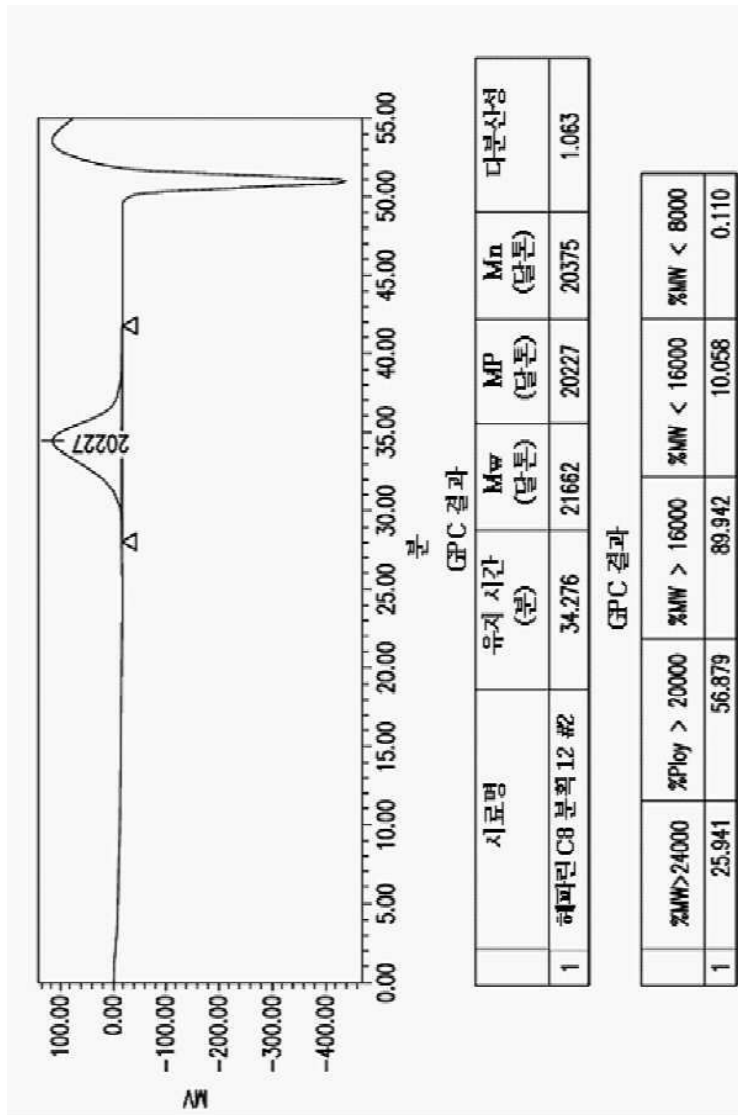
도면6



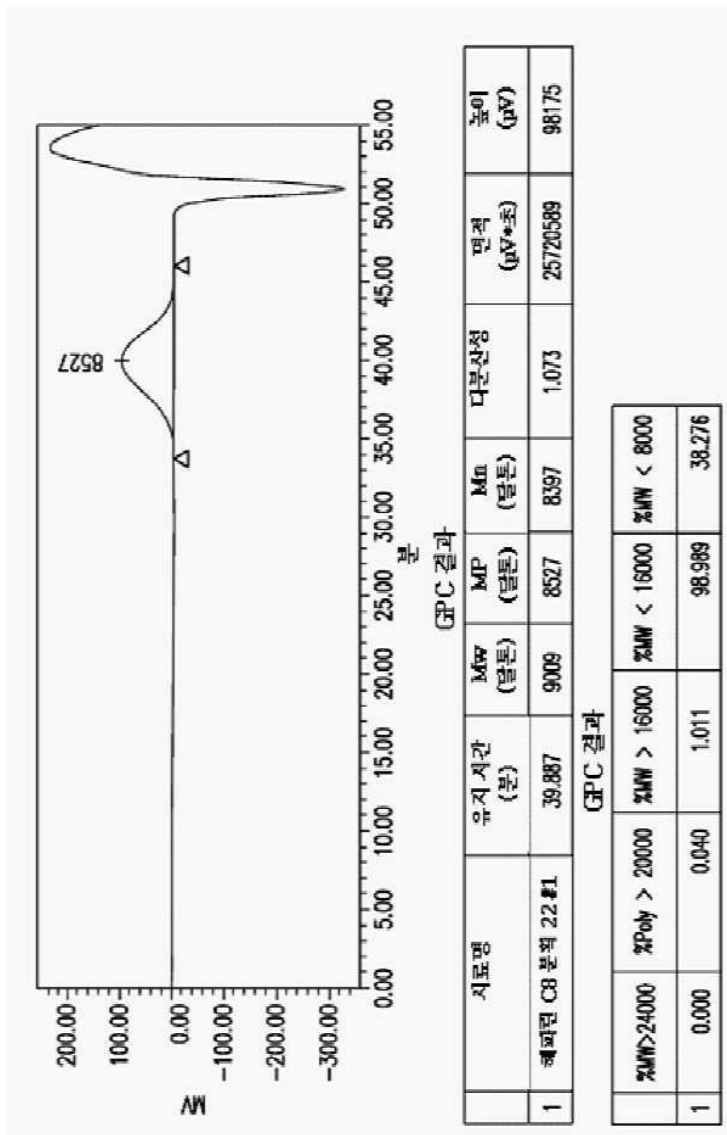
도면7



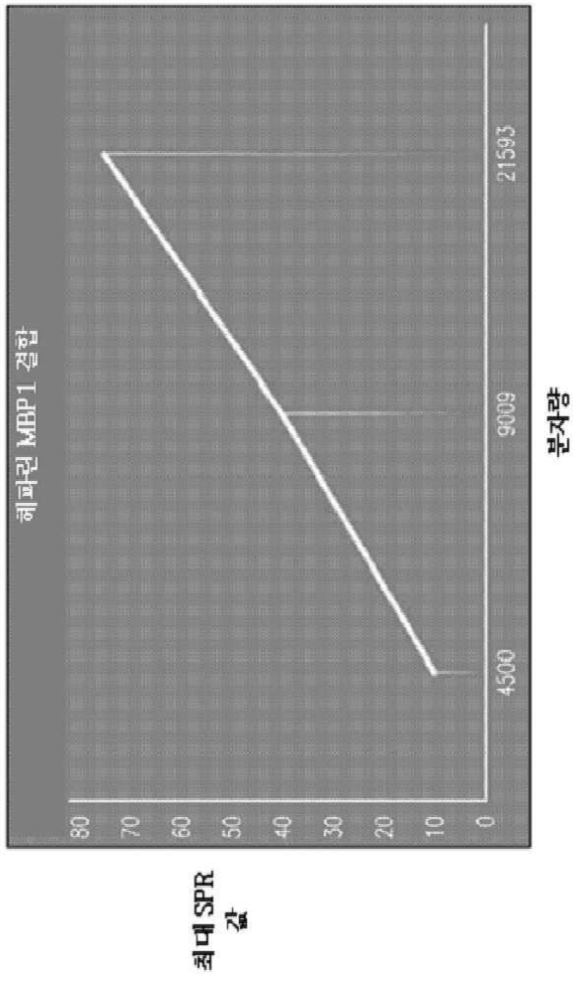
도면8



도면9



도면10



도면11

