

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0019579

(43) 공개일자 2006년03월03일

(21) 출원번호 10-2005-7023543

(22) 출원일자 2005년12월08일

번역문 제출일자 2005년12월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/018792

(87) 국제공개번호 WO 2004/112772

국제출원일자 2004년06월14일

국제공개일자 2004년12월29일

(30) 우선권주장

60/478,227

2003년06월13일

미국(US)

60/478,252

2003년06월13일

미국(US)

(71) 출원인

알콘, 인코퍼레이티드

스위스연방 취텐베르그 시이에이취 6331 보쉬 69

(72) 발명자

빈가맨 데이빗 피.

미합중국 텍사스주 76018 포트 워쓰 메도우 힐 로드 901

(74) 대리인

최규팔

이은선

심사청구 : 없음

(54) 병적 눈 혈관형성을 치료하기 위한 비-스테로이드성항-염증제 제제

요약

병적 눈 혈관형성 및 관련된 부종, 망막 부종, PPDR 또는 NPDR를 예방 및 치료하기 위한 아네코르타브 아세테이트와 배합된 NSAIs의 사용 방법을 기술한다.

명세서

기술분야

본 출원은 2003년 6월 13일 출원된 U. S. S. N. 60/478, 227 및 2003년 6월 13일에 출원된 U. S. S. N. 60/478,252을 우선권으로서 주장한다.

본 발명은 병적 눈 혈관형성 및/또는 망막 또는 망막하 부종을 특징으로 하는, 눈 질환 예방 및 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 눈 혈관형성 및 관련된 망막 또는 망막하 부종을 치료하기 위한 비스테로이드성 항염증약물(NSAIs)만의 특정 제제 및 아네코르타브 아세테이트와 배합된 특정 제제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

새로운 혈관의 혈관 형성(혈관 형성 또는 혈관신생)을 저해하는 것으로 알려지 다수의 약제가 존재한다. 예로서, 헤파린 또는 특정 헤파린 단편의 존재하에 혈관형성을 저해하는 작용을 하는 스테로이드가 [Crum, et al., A New Class of Steroids Inhibits Angiogenesis in the Presence of Heparin or a Heparin Fragment, Science, Vol. 230: 1375-1378, December 20, 1985]에 기술되어 있다. 저자는 상기 스테로이드를 "지혈성" 스테로이드로서 언급하였다. 코르티솔 및 코르텍솔론의 디하이드로 및 테트라하이드로의 대사물질은 지혈성인 것으로 밝혀진 스테로이드의 부류에 포함된다. 스테로이드가 혈관형성을 저해하는 메커니즘에 대한 가설을 시험하는 것에 대한 추적조사에서 헤파린/지혈성 스테로이드 조성물은 부착 의존성 내피가 결합하는 기저막 스캐폴드를 분해시켜 모세혈관을 퇴화시키는 것으로 나타났다; 참조 [Ingber, et al., A Possible Mechanism for Inhibition of Angiogenesis by Angiostatic Steroids : Induction of capillary Basement Membrane Dissolution, Endocrinology, Vol. 119: 1768-1775, 1986].

혈관형성 저해에 유용한 테트라하이드로 스테로이드 그룹은 [U. S. Patent No. 4,975, 537, Aristoff, et al.]에 기술되어 있다. 상기 화합물은 두부 외상, 척수 외상, 패혈성 외상성 쇼크, 뇌졸중, 및 쇼크 치료용으로 기술되어 있다. 추가로, 상기 특허에서 배아 이식 및 암, 관절염, 및 동맥경화증 치료에서 이들 화합물의 용도에 대하여 기술하였다. Aristoff 등에 의해 U. S. Patent No. 4,771, 042에 기술된 일부의 스테로이드는 온혈 동물에서 혈관형성을 저해하기 위해 헤파린 또는 헤파린 단편과 배합되는 것으로 기술되어 있다.

각각 베타 사이클로덱스트린과 배합된 하이드로코르티손의 조성물인 "테트라하이드로코르티솔-S," 및 U-72,745G는 각 막 혈관신생을 저해하는 것으로 나타났다: [Li, et al., Angiostatic Steroids Potentiated by Sulphated Cyclodextrin Inhibit Corneal neovascularization, Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol. 32(11):289S- 290S, October, 1991]. 스테로이드 단독으로 어느 정도는 혈관신생을 완화시키지만, 단독으로 혈관신생의 퇴행시키는 데는 효능이 없다.

[Folkman, et al., Angiostatic Steroids, Ann. Surg., Vol. 206(3), 1987]에는 테트라하이드로코르티솔(THF)이 지혈성 스테로이드로서 기술되어 있고, 당뇨병망막병증, 신생혈관막내장, 및 수정체위상유증식을 포함하는 비정상적인 혈관신생에 지배되는 질환에 대하여 지혈성 스테로이드가 효능이 있는 것으로 제시되어 있다.

삼출 또는 습성 연령관련황반변성(AMD) 및 증식당뇨 망막병증(PDR)은 병적 눈 혈관형성을 특징으로 하고, 선진국에서는 후천적시각상실의 가장 보편화된 병인이 된다. 삼출 AMD에서 비정상적인 신생 혈관 증식은 망막 색소상피(RPE) 및 감각 신경 망막의 맥락막모세혈관층으로부터 유래한다. 신생 혈관 형성은 맥락막 혈관신생 또는 CNV로 언급된다. 이러한 혈관형성은 브루크막(Bruch's membrane)을 통해 증식되고, RPE 및 광수용체 사이의 잠복강(potential space)으로 들어갈 수 있다. 주로 유약 CNV는 혈액 성분인 체액을 누출하고, 완전 출혈을 유도할 수 있다. 따라서, CNV동안의 체액 축적은 망막하로 명명된다. 대조적으로, PDR에서의 비정상적인 신생 혈관 증식은 망막 모세혈관으로부터 발생하고(emminate) 내부 망막으로부터 유리체액, 즉 망막앞 NV로부터 증식된다. 삼출 AMD에서와 같이 이들 병적 혈관은 체액을 누출시키고 망막내 및 유리체 출혈을 유도할 수 있다. 또한, 당뇨병 환자는 정상적인 망막 모세혈관으로부터 혈관투과를 증진시켜 반상 부종으로 명명되는 증상을 유발할 수 있다.

당뇨병은 다양한 장기의 미세혈관내의 가역성 및 비가역성의 병적 변화를 일으키는 지속적 고혈당증을 특징으로 한다. 따라서, 당뇨 망막병증(DR)은 경증도를 증가시키고 시력을 악화시키는 일련의 단계로서 입증된 망막 미세혈관 질환이다. 당뇨 망막병증을 발생시키는 것으로 보고된 일부의 주요 위험 인자는 당뇨 지속기간, 당뇨병 관리, 및 전신 고혈압의 존재를 포함한다. DR은 주로 2개의 주된 임상적 단계로 분류된다: 비증식성 당뇨 망막병증(NPDR) 및 증식성 당뇨 망막병증(PDR)(여기에서, "증식성"은 망막앞 혈관신생(NV)의 존재를 언급한다). NPDR은 즉시 망막앞 NV로 진행되는 증식성 DR을 거쳐 초기 "배경" DR(망막내 작은 다초점 변화가 관찰된다)을 포함하는 임상적 하위범주 범위를 포함한다(예: 미세동맥류, 점적("dot-blot") 출혈, 및 신경섬유층 경색증). NPDR 또는 PDR동안 당뇨 반상 부종을 관찰할 수 있지만, 주로 NPDR 후기에 관찰되고, 가장 중증 단계인 PDR 발생의 진행에 대한 예후지표이다. 반상 부종은 당뇨 환자의 시력상실의 주된 병인이 되는 반면, 망막앞 혈관신생(PDR)은 법적시각상실의 주된 병인이 된다. NPDR 및 이후 반상 부종은 부분적으로 지속성 고혈당증에 의해 유도된 망막 미세혈관병적으로 초래되는 망막 허혈과 관련된다. 동물 모델로부터 수득한 데이터 및 실험상의 인간 연구를 통해 망막 허혈은 주로 프로염증성 및/또는 프로혈관형성인자 및 사이토카인, 예로서 프로스타글란딘 E₂, 혈관내피성장인자(VEGF), 인슐린 유사 성장인자-1(IGF-1) 등의 국소적인 수준과 관련된다고 보고되었다. 이들 분자는 망막 미세혈관을 변형시킬 수 있고, 예로서 모세혈관 세포외기질 재형성, 부종을 일으키는 망막 혈관 누출, 및 혈관형성과 같은 병적 변화를 유발한다.

현재, 어떤 약리학적 요법도 DR 및/또는 반상 부종의 치료를 위해 승인되어 있지 않다. 현재 표준요법은 레이저광응고로서, 이는 반상 부종을 안정화시키거나 치유하거나 망막앞 NV로의 진행을 퇴행시키기 위해 사용된다. 레이저광응고는 건

강한 조직을 파괴시켜 대사 요구량을 감소시켜 망막 허혈을 완화시킬 수 있다; 또한, 다양한 사이토카인 및 영양인자의 발현 및 생산을 조절할 수 있다. 불행하게도, 레이저광응고는 세포파괴성 방법이고, 치료하는 눈의 시야는 비가역적으로 손상된다. 당뇨 반상 부종외에, 다른 다양한 안구뒤부분 질환, 예로서 후방포도막염, 망막정맥분지폐쇄, 외과수술로 유도된 염증, 안구내염(스테로이드 및 비스테로이드성), 공막염, 및 상공막염 등에서 관찰할 수 있다.

글루코코르티코이드는 안구뒤부분의 특정 질환을 치료하기 위하여 의료 사회에서 사용될 수 있고, 특히: Kenalog(트리암시놀론 아세토나이드), Celestone Soluspan(베타메타손 인산나트륨), Depo-Medrol(메틸프레드니솔론 아세테이트), Decadron(데사메타손 인산나트륨), Decadron L. A.(데사메타손 아세테이트), 및 Aristocort(트리암시놀론 디아세테이트)이 사용될 수 있다. 이들 제품은 염증성 질환의 치료를 위해 눈 주위에 주사하여 통상 투여된다. 본 요법은 효능 및 안전성이 부족하기 때문에 유리체내 투여에 의해 예를 들면, 망막 부종 및 연령관련황반변성(AMD)을 치료하기 위하여 글루코코르티코이드를 사용하는 것에 대한 관심의 증가되었다. Bausch & Lomb 및 Control Delivery Systems은 반상 부종의 치료를 위한 유리체내 임플란트에 의해 전달되는 플루오시놀론 아세토나이드를 평가하고 있다. Oculex Pharmaceuticals는 지속성 반상 부종을 위한 유리체내 텍사메타손 임플란트로서 연구중에 있다. 또한, 안과외는 난치성 당뇨병 당뇨 반상 부종 및 삼출 AMD 치료를 위해 Kenalog를 유리체내 주사하는 것을 실험하고 있다.

다수의 눈 이상을 치료함에 글루코코르티코이드가 매우 효능이 있지만, 이용가능한 제품과 관련하는 현저한 부작용이 존재한다. 부작용은 안구내염, 백내장, 및 안구내압 상승(IOP)을 포함한다. 일부 부작용은 글루코코르티코이드, 그 자체에 의해 기인하지만, 일부는 전달 방법 및 제제내 부형제에 의해 과장되거나 그로부터 초래될 수 있다.

NSAIs의 안과용의 국소적 사용은 수술시 동공확대 유지, 백내장적출(술) 및 이후 아르곤레이저 섬유주성형(술)후의 염증 조절을 포함한다. 이는 또한, 비외과적으로 유도된 눈 염증성 질환, 예로서, 방사상각막절개(술) 또는 엑시머레이저술 후의 동통 및 알레르기성 결막염에 사용된다. 수개의 국소용의 안과용 제제를 사용할 수 있다: 플르비프로펜

(Ocufen[®], Allergan), 디클로페낙(Voltaren[®], Ciba Vision), 및 Ketorolac(Acular[®], Allergan)[참조 Ophthalmic Drug Facts, 1999, pp.82-83 및 90-93].

부작용을 유발하지 않거나, 부작용을 악화시키지 않으면서 특히, 안구뒤부분내의 병적 눈 혈관신생을 치료함에 유효한 NSAI 제제가 요구되고 있다. 추가로, 눈 부종 및/또는 NPDR에 걸린 사람을 치료하기 위해 개발된 NSAIs는 없다. 본 발명의 제제가 상기 요구를 충족시키고 있다.

발명의 요약

본 발명은 NSAIs만의 특정 제제 및 아네코르타브 아세테이트와 배합된 특정 제제를 사용하여 병적 눈 혈관형성을 포함하는 눈 질환 및 눈 질병의 예방 및 치료에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 발명의 특정 일면을 추가로 증명하기 위하여 포함된다. 본 발명은 본 명세서에 제시된 특정 일면의 상세한 설명과 함께 본 도면을 참고로 하여 이해될 수 있다.

도 1은 산소-유도된 망막병증의 래트 모델에서 아네코르타브 아세테이트의 국소 투여가 망막앞 혈관신생을 저해하였다(신생혈관 점수).

발명의 상세한 설명

안구뒤부분(Posterior segment) 혈관신생(NV)은 선진국에서 후천적시각상실의 2개의 가장 보편화된 병인을 원인으로 하는 시력을 위협하는 병이 된다. 삼출 AMD에서 비정상적인 병상이다. : 삼출 연령관련황반변성(AMD) 및 증식성 당뇨 망막병증(PDR). 현재, 삼출 AMD시 발생하는 안구뒤부분에 대하여 유일하게 승인된 치료법은 레이저광응고 또는

Visudyne[®]을 사용하는 광선역학요법이고; 양 요법 모두 망막에 국소화된 레이저-유도성 손상을 일으키는 손상된 혈관구조의 폐색을 포함한다. PDR을 앓는 환자를 위해 유리체절제술에 의한 외과적 중재 및 망막앞 막의 제거가 현재 이용할 수 있는 유일한 옵션이다. 제한하지 않고, 약물학적 요법이 예를 들면, 아네코르타브 아세테이트(Alcon Research, Ltd.), EYE 001(Eyetech), 및 AMD용의 rhuFabV2(Genentech), 및 삼출 AMD 및/또는 당뇨 반상 부종의 LY333531(Lilly) 및 Fluocinolone(Bausch & Lomb)를 포함하는 수개의 상이한 화합물이 현재 임상적으로 평가되고 있지만, 안구뒤부분 NV에 대하여 사용할 수 있다고 승인되어 있다.

안구뒤부분 NV를 포함하는 병적 눈 혈관형성은 개시 자극으로부터 비정상적인 신생 모세혈관의 형성으로 진행되는 일련의 이벤트로 발생한다. 삼출 AMD 및 PDR 둘모두의 유발 원인은 여전히 알려져 있지 않지만, 프로혈관형성 인자의 생성이 공통된 자극인 것으로 나타났다. 가용성 성장 인자, 예로서 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 염기성 섬유모세포 성장 인자(bFGF 또는 FGF-2), 인슐린 유사성 성장 인자 1(IGF-1) 등이 병적 눈 혈관형성을 앓는 환자로부터 제거된 조직 및 체액에서 발견되었다. 혈관형성 캐스케이드 개시 후, 모세혈관 기저막 및 세포외기질은 분해되고 모세혈관 내피 세포는 증식하고 유주하게 된다. 내피 발아(sprout)는 문합되어(anastomose) 이후 모 루멘 형성과 튜브를 형성한다. 신생 모세혈관은 통상 미성숙 막 작용에 기인하여 혈관 투과성 또는 누출을 증가시켜 조직 부종을 일으킬 수 있다. AMD에서, 고투과성 맥락모세혈관 및 CNV로부터의 체액 축적은 망막내 및/또는 망막하에 부종, 즉 망막하 부종을 유도하고, DR에서 망막 모세혈관의 혈관 투과성 증가는 망막내 부종을 일으킨다. 연속성기저막 및 다른 내피 세포 및 주변세포 사이의 정상적인 내피 세포 연결의 존재가 성숙한 모세혈관으로의 분화의 징후가 되지만, 이러한 분화 과정은 병적 이상시 주로 손상된다.

병적 눈 혈관형성 및 관련 부종을 위한 유효한 약물학적 요법은 환자에게 실질적으로 효능을 제공하므로써, 침습적 외과술 또는 유해한 레이저술을 피할 수 있을 것이다. 병적 눈 혈관형성 및 부종의 유효한 치료법으로 사회내의 환자의 삶의 질 및 생산성을 개선시킬 것이다. 또한, 맹인에게 보조 및 건강관리를 제공하는 것과 관련된 사회 비용도 현저시 감소시킬 수 있다.

본 발명의 방법에 따라, 국소 투여용의 약제학적으로 허용가능한 담체중 NSAI만을 포함하거나, 아네코르타브 아세테이트와 배합된 NSAI를 포함하는 조성물을 그를 필요로 하는 포유 동물에 투여한다. 원하는 특정 투여 경로를 위해 본 분야에 공지된 방법에 따라 조성물을 제조한다.

망막 부종, PPDR, 및 NPDR를 치료하기 위한 바람직한 NSAIs는 안과용으로서 적절한 비상업적 및 상업적으로 이용가능한 모든 NSAIs를 포함하고, 제한하는 것은 아니지만, 암페나크, 네파페나크, 및 공동 소유의 U. S. Patent No. 5,475, 034 및 U. S. Patent No. 4,910, 225(참고문헌으로서 인용된다)에 기술된 관련 화합물, 케토로라크, 디클로페나트, 및 플루리비프로펜을 포함한다.

제제는 유리체내, 뒤(posterior) 공막옆(juxtasclear), 또는 결막밑 주사, 및 하기에 추가로 기술하는 삽입 장치에 의해 국소적으로 눈에 투여되어 전달될 수 있다. 모든 인용된 특허 및 공개문헌은 참고문헌으로서 인용된다.

특히 바람직한 삽입되는 장치는 다양한 고체 및 반-고체 약물 전달 임플란트, 예로서, 비부식성이고 비분해성인 임플란트, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세테이트를 사용하여 제조된 것, 및 부식성이고 분해성인 임플란트, 예를 들면, 폴리안하이드라이드 또는 폴리락티드를 사용하여 제조된 것을 포함한다. 약물 전달 임플란트, 특히, 안과용 약물 전달 임플란트는 일반적으로 적어도 하나의 폴리머 성분을 특징으로 한다. 다수의 경우, 약물 전달 임플란트는 하나 이상의 폴리머 성분을 포함한다.

예를 들면, U. S. Patent No. 5,773, 019에는 삽입형 장치가 용해도가 낮은 약물에 투과성인 비-생체분해성 폴리머 코팅층으로 커버링된 용해도가 낮은 약물을 유효량으로 포함하는 내부 코어를 갖는, 눈으로 약물을 전달하기 위한 삽입형의 방출 조절형 장치가 기술되어 있다

U. S. Patent No. 5,378, 475에는 약물, 약물 통과에 본질적으로 비투과성인 제 1 코팅층, 및 약물에 투과성인 제 2 코팅층을 포함하는 내부 코어 또는 저장소를 갖는 지효성 약물 전달 장치가 기술되어 있다. 제 1 코팅층은 내부 코어중 적어도 일부를 커버하지만, 내부 코어중 적어도 작은 부위는 제 1 코팅층으로 코팅되지 않는다. 본질적으로 제 2 코팅층은 제 1 코팅층 및 내부 코어중 코팅되지 않은 부위를 완전하게 커버링한다.

U. S. Patent No. 4,853, 224에는 안전방 및/또는 안후방으로 삽입하기 위한 미세피막(microencapsulated) 약물을 포함하는 생체분해성 눈 임플란트가 기술되어 있다. 폴리머 캡슐화제 또는 리피드 캡슐화제가 캡슐의 제 1 요소이다.

U. S. Patent No. 5,164, 188에는 눈의 맥락막상강에서의 생체분해성 임플란트의 용도가 기술되어 있다. 통상, 임플란트를 피막화한다. 대체로 캡슐은 폴리머 캡슐화제이다. 이동없이 맥락막상강의 지정 부위에 위치할 수 있는 물질, 예로서, "옥시셀, 젤라틴, 실리콘 등"을 사용할 수 있다.

U. S. Patent No. 6,120, 789에는 다른 용도중 동물에서의 동소(in situ) 고체 매트릭스 형성을 위한 비-폴리머성 조성물의 용도, 및 의료 장치로서, 또는 생물학적 활성제를 위한 지효성 전달 시스템으로서의 조성물의 용도가 기술되어 있다. 조성물은 생체적합성의, 비-폴리머 물질 및 약제학적으로 허용가능한, 유기 용매로 구성되어 있다. 비-폴리머 조성물은 생

체분해성 및/또는 생체부식성이고, 실질적으로 수성 액체 또는 체액중에서는 불용성이다. 유기 용매는 비-폴리머 물질을 용해시키고, 혼화 내지 분산 범위로 물 또는 다른 수성 매질중 가용성을 갖는다. 비-폴리머 조성물을 동물의 삽입 부위에 위치시켰을 때, 최종적으로 비-폴리머 조성물은 고체 구조로서 형질변환된다. 생성된 임플란트는 약제학적으로 유용한 활성제를 동물에게 전달하는 시스템을 제공한다. '789 특허에 따라, 적절한 유기 용매는 생체적합성이고 약제학적으로 허용 가능한 것이며, 이는 적어도 부분적으로 비-폴리머 물질을 용해시킨다. 유기 용매는 혼화 내지 분산 범위로 물에서의 가용성을 갖는다. 용매는 동소에서 조성물로부터 혈청, 림프, 뇌척수액(CSF), 타액 등과 같은 삽입 부위의 수성 조직액으로 확산, 분산 또는 누출될 수 있다. '789 특허에 따라, 용매는 바람직하게 약 9-13(cal/cm³) 내지 1/2의 Hildebrand(HLB) 용해도 비를 갖고, 바람직하게 용매의 극성도는 물중 적어도 약 5%의 용해도를 제공하는 것이 효과적이다.

부식성 또는 생체분해성 임플란트내 폴리머 성분은 눈 조직을 통해 수송되고 제거되어야 하기 때문에 분식되고 분해되어야 한다. 4000 미만을 포함하는 저분자는 눈 조직을 통해 수송될 수 있고, 생체분해 또는 부식을 요하지 않고 제거될 수 있다.

본 발명의 제제를 전달하기 위하여 사용될 수 있는 또다른 삽입형 장치는 U. S. Patent No. 5,869, 079에 기술되어 있는 생체분해성 임플란트이다.

본 발명의 제제의 뒤(posterior) 공막옆(juxtasceral) 전달을 위한 바람직한 장치(캐놀라)는 공동 소유의 U. S. Patent 6,413, 245 B1에 기술되어 있다. 다른 바람직한 전달용 장치(공막 외피상의 삽입용 장치)는 다른 공동 소유 특허 및 특허 출원: U. S. 6,416, 777 B1 및 6,413, 540 B1에 기술되어 있다.

본 발명의 목적을 달성시키기 위한 NSAI 제제의 예를 하기 실시예 1-3에 구체적으로 제시한다. 제제는 앞서 기술한 바와 같이 전달될 수 있다. 본 발명의 제제는 예를 들면, Tweens, pluronics, 및 Spans로서 공지된 바와 같은 폴리소르베이트와 같은 비-이온성 계면활성제, 약 0.0011 내지 4, 바람직하게, 0.01 내지 0.5 농도의 NSAI를 포함할 수 있다. 이온성 계면활성제, 예로서, 소듐 라우릴 설페이트 또는 음이온성 담즙산염이 사용될 수 있다. 양성 계면활성제, 예로서, 렉시틴 및 수소화된 렉시틴을 사용할 수 있다. pH는 5.0-8.4로 다양할 수 있지만, 약 6.8-7.8이 바람직하다. 다른 적절한 완충제, 예로서, 시트레이트 또는 보레이트를 본 제제에 사용할 수 있다. 상이한 삼투압 조절제, 예로서, 염화칼륨, 염화칼슘, 글리세린, 텍스트로스, 또는 만닛톨을 사용할 수 있다. 특징의 NSAIS, 특히 네파페나크, 그러나 모든 NSAIS가 망막 부종, 증식전당뇨망막병증(PPDR) 및/또는 비증식전당뇨망막병증(NPDR) 치료를 위해 국소 투여될 수 있는 것은 아니다.

하기 실시예는 본 발명의 바람직한 일례를 설명하기 위하여 포함된다. 하기 실시예에 기술된 기술은 본 발명자에 의해 본 발명의 실시에서 잘 작용한다고 밝혀진 기술을 나타내고, 따라서, 그 실시를 위한 바람직한 모드를 구성하는 것으로 본 분야의 기술자에 의해 이해되어야 한다. 그러나, 본 분야와 관련하여 본 분야의 기술자는 기술된 특정 일례는 본 발명의 정신 및 범주내에서 다수 변형될 수 있고 유사하거나 동일한 결과를 수득할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

실시예

실시예 1

네파페나크	0.01 - 0.5%
폴리소르베이트 80	0.01%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01% + 10% 과량
디소듐 EDTA	0.1%
단일상 인산나트륨	0.03%
이중상 인산나트륨	0.1%
염화나트륨	q. s. 290-300 mOsm/Kg
NaOH 및 HCl로 pH 조절	pH 4.2-7.4
물	q. s. 100%

실시예 2

네파페나크	0.01 - 0.5%
하이드록시프로필 메틸셀룰로오스	0.5%
폴리소르베이트 80	0.01%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01% + 5% 과량

디소듐 EDTA	0.01%
이중상 인산나트륨	0.2%
염화나트륨	q. s. 290-300 mOsm/Kg
NaOH 및 HCl로 pH 조절	pH 4.2-7.4
물	q. s. 100%

본 발명은 지혈제, 아네코르타브 아세테이트, 또는 다른 지혈제와 배합된 NSAIs의 용도에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용되는 바, 아네코르타브 아세테이트는 4,9(11)-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20-디온-21-아세테이트 및 그의 상응하는 알코올(4,9(11)-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20-디온)을 언급한다. AMD를 수반하는 황반하 맥락막혈관신생에 걸린 환자에서 사용하기 위하여 아네코르타브 아세테이트에 대한 임상적 시험이 수행되고 있다. 아네코르타브 아세테이트는 예를 들면, 3-30 mg의 아네코르타브 아세테이트, 바람직하게 15 mg의 아네코르타브 아세테이트를 포함하는 데포로 공막역 주사를 통해 전달될 수 있다. 0.1%-6% 범위의 농도로 국부 또는 국소적으로 전달될 수 있다. NSAIs 단독으로, 또는 아네코르타브 아세테이트와 배합된 NSAIs는 망막 부종, PPDR 및/또는 NPDR에 걸린 환자를 치료함에 유용하다. NSAIs 및 아네코르타브 아세테이트는 함께 제조화되고 투여될 수 있거나, 따로 분리하여 제조화되고 투여될 수 있다. 하기 실시예는 바람직하게 공막역으로 투여된다.

실시예 3

성분	농도 w/v%
아네코르타브 아세테이트	3%
단일상 인산나트륨 딜티드레이트	0.051%
이중상 인산나트륨 도데카하이드레이트	0.5%
티록사폴	0.05-0.4%
염화나트륨	0.76%
NaOH/HCl	5.0-8.4로 pH 조절
주사용수	q. s. 100%

실시예 4

미국아망막병증을 앓는 래트 퍼프 모델에서 아네코르타브 아세테이트의 지혈성 효능을 시험하였다(Penn, et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, "The Effect of an Angiostatic Steroid on Neovascularization in a Rat Model of Retinopathy of Prematurity," Vol. 42(1) : 283-290, January 2001). 새로 태어난 래트 퍼프를 산소 함량이 다양한 대기하에 놓았다. 실내 대기(14일째) 또는 그 2일 후(16일째) 돌려놓을 때 래트에 비히클 또는 아네코르타브 아세테이트(500 μ g)를 단일 유리체내주사하여 투여하였다. 비히클 주사를 투여받은 래트에서 현저한 망막 혈관신생이 나타났다. 아네코르타브 아세테이트는 14일 및 16일째(각각) 66% 및 50%까지 망막 혈관신생을 현저하게 저해시켰다. 참조, 도 1.

모든 본 명세서에 기술된 조성물 및/또는 방법은 본 발명과 관련하여 부적절한 실험없이도 제조되고 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 일례로서 기술된 반면, 본 발명의 개념, 정신 및 범주를 벗어나지 않으면서 조성물 및/또는 방법, 및 본 발명에 기술되어 있는 방법의 단계 또는 단계의 순서는 변형될 수 있다는 것을 본 기술자는 이해하여야 한다. 더욱 특히, 유사한 기술을 얻기 위하여 물리화학적으로 관련된 특정 약제를 사용하여 본 명세서에 기술된 약제를 대체할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 분야의 기술자에게 자명한 모든 치환 및 변형은 이하 첨부되는 청구범위에서 정의된 바와 같은 정신, 범주 및 개념내의 것이라고 간주된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유효량의 비-스테로이드성 항-염증제 및 지혈제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 병적 눈 혈관형성 및 관련된 부종을 치료 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 지혈제가 아네코르타브 아세테이트인 방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 비-스테로이드성 항-염증제가 네파펜나크인 방법.

청구항 4.

유효량의 비-스테로이드성 항-염증제를 투여하는 것을 포함하는, 망막 부종 또는 비증식당뇨망막병증에 걸린 환자를 치료하는 방법.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 추가로 유효량의 지혈제를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 지혈제가 아네코르타브 아세테이트인 방법.

청구항 7.

제 4항에 있어서, 비-스테로이드성 항-염증제가 네파펜나크인 방법.

도면

도면1

산소-유도된 망막병증의 래트 모델에서 아네코르타브 아세테이트의
국소 투여가 망막 앞 혈관신생을 저해한다

