



공개특허 10-2020-0008166



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0008166
(43) 공개일자 2020년01월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/436 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 47/22 (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/436 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7038156
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월25일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년12월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/034713
- (87) 국제공개번호 WO 2018/218182
국제공개일자 2018년11월29일
- (30) 우선권주장
62/511,797 2017년05월26일 미국(US)
62/624,528 2018년01월31일 미국(US)

- (71) 출원인
머케이터 메드시스템즈, 임크.
미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 800 포
웰 스트리트 1900
- (72) 별명자
슈어드, 커크 페트릭
미국 94114 캘리포니아주 샌프란시스코 쟈지 스트
리트 587
- (74) 대리인
양영준, 김영

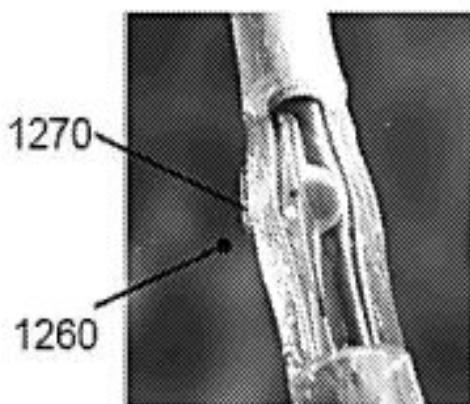
전체 청구항 수 : 총 164 항

(54) 발명의 명칭 **재협착의 치료를 위한 조합 요법**

(57) 요 약

혈관 질환을 치료하기 위해 혈관 주위의 조직으로 세포 분열 억제제 (예를 들어, 템시롤리무스 또는 파클리탁셀)와 텍사메타손의 조합물을 분포시키는 방법이 본원에 기재된다. 혈관 질환을 치료하기 위한 혈관 주위의 조직 내로의 전달을 위한 세포 분열 억제제 (예를 들어, 템시롤리무스 또는 파클리탁셀)와 텍사메타손의 주사 가능한 조성물이 또한 개시된다.

대 표 도



도 12e

(52) CPC특허분류

A61K 31/573 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

A61P 9/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

템시롤리무스 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 글루코코르티코이드가 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드의 비 (중량 기준) 또는 그 반대의 경우의 비가 10:1 내지 1:1인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 주사가능한 투여 형태인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 1.0-8.0 mg/mL인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 약 3.2 mg/mL인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 약 4.0 mg/mL인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 4.0 mg/mL 미만인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 농도가 0.01-2.0 mg/mL인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 농도가 0.05-0.5 mg/mL인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 농도가 약 0.1 mg/mL인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 농도가 약 0.4 mg/mL인 조성물.

청구항 14

템시롤리무스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 무릎 아래의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 무릎 위의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 무릎-아래 슬와 또는 경골 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 19

제14항에 있어서, 대퇴 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 20

제14항에 있어서, 관상 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 21

제14항에 있어서, 관상 동맥으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 22

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 1 μg 내지 50 mg 인 주사가능한 조성물.

청구항 23

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 10 μg 내지 20 mg 인 주사가능한 조성물.

청구항 24

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 15 mg 인 주사가능한 조성물.

청구항 25

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 5 mg 인 주사가능한 조성물.

청구항 26

제14항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 표적 이환 동맥의 종방향 길이에 의해 결정되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 27

제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.8 mg 내지 8 mg 인 주사가능한 조성물.

청구항 28

제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.05 mg 내지 10 mg 이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.005

mg 내지 5 mg인 주사가능한 조성물.

청구항 29

제14항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg인 주사가능한 조성물.

청구항 30

제14항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL인 주사가능한 조성물.

청구항 31

제14항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL인 주사가능한 조성물.

청구항 32

제14항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL인 주사가능한 조성물.

청구항 33

제14항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL인 주사가능한 조성물.

청구항 34

제14항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.4 mg/mL인 주사가능한 조성물.

청구항 35

제14항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 0.9% 염화나트륨 주사제 USP, 탈수 알콜, dl-알파 토코페롤, 무수 시트르산, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜 또는 그의 조합인 주사가능한 조성물.

청구항 36

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 질환 부위로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 37

제34항에 있어서, 조성물이 바늘을 갖는 카테터를 통해 주사되는 것인 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 조성물이 질환 부위의 원위 또는 근위에 주사되는 것인 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 질환 부위로부터 적어도 약 2 cm 떨어져 주사되는 것인 방법.

청구항 40

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 질환 부위에 또는 그에 인접하여 주사되는 것인 방법.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 내로의 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 42

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 주위의 외막 조직 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 43

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 주위의 혈관주위 조직 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 44

제36항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관이 동맥인 방법.

청구항 45

제36항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관이 정맥인 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 동맥이 관상 동맥 또는 말초 동맥인 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 동맥이 신동맥, 뇌동맥, 폐동맥 및 하지 동맥으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 동맥이 무릎 아래의 동맥인 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 혈관이 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관인 방법.

청구항 50

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 벽 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 51

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 벽 주위의 조직 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 52

제36항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 1 μg 내지 50 mg 인 방법.

청구항 53

제36항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 10 μg 내지 20 mg 인 방법.

청구항 54

제36항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 15 mg 인 방법.

청구항 55

제36항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 5 mg 인 방법.

청구항 56

제36항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.8 mg 내지 8 mg 인 방법.

청구항 57

제36항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg인 방법.

청구항 58

제36항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg인 방법.

청구항 59

제36항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL인 방법.

청구항 60

제36항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL인 방법.

청구항 61

제36항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL인 방법.

청구항 62

제36항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL인 방법.

청구항 63

제36항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.4 mg/mL인 방법.

청구항 64

제36항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL인 방법.

청구항 65

제41항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 60% 이하로 감소하는 것인 방법.

청구항 66

제41항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 50% 이하로 감소하는 것인 방법.

청구항 67

제41항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 30% 이하로 감소하는 것인 방법.

청구항 68

제36항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 69

제36항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관 질환이 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 과행 또는 중증 사지 허혈인 방법.

청구항 70

제36항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관 질환이 아테롬성동맥경화증, 우회로 이식편 부전, 이식 혈관 병증, 혈관 재협착 또는 스텐트내 재협착인 방법.

청구항 71

제36항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 템시롤리무스 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 아폽토시스의 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 72

제36항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 템시롤리무스 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 괴사의 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 73

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 74

제73항에 있어서, 무릎 아래의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 75

제73항에 있어서, 무릎 위의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 76

제74항에 있어서, 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관에서의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 77

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 제약 조성물은 템시롤리무스를 포함하고, 제2 제약 조성물은 글루코코르티코이드를 포함하고, 제1 조성물 및 제2 조성물은 각각 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 78

말초 동맥 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 템시롤리무스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카테터의 측방향으로 연장되는 주사 바늘을 통한 말초 동맥의 벽 내 질환 부위로 또는 그 근처로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 인간 대상체에서 말초 동맥 질환을 치료하는 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 조성물이 주사를 시각화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 80

인간 대상체의 혈관 질환을 치료하는데 사용하기 위한 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물이며, 여기서 조성물은 말초 동맥으로의 외막 전달에 적합하고, 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카테터로부터 측방향으로 연장되는 바늘

을 통한 말초 동맥의 벽 내 혈관 질환 부위로의 직접 주사에 적합한 것인 주사가능한 조성물.

청구항 81

제80항에 있어서, 주사를 시각화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 주사가능한 조성물.

청구항 82

세포 분열 억제제 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서, 글루코코르티코이드가 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염인 조성물.

청구항 84

제82항에 있어서, 세포 분열 억제제 대 글루코코르티코이드의 비 (중량 기준) 또는 그 반대의 경우의 비가 10:1 내지 1:1인 조성물.

청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 주사가능한 투여 형태인 조성물.

청구항 86

제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 87

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 1.0-8.0 mg/mL인 조성물.

청구항 88

제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 약 3.2 mg/mL인 조성물.

청구항 89

제82항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 약 4.0 mg/mL인 조성물.

청구항 90

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 농도가 4.0 mg/mL 미만인 조성물.

청구항 91

제82항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 농도가 0.01-2.0 mg/mL인 조성물.

청구항 92

제82항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 농도가 0.05-0.5 mg/mL인 조성물.

청구항 93

제82항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 농도가 약 0.1 mg/mL인 조성물.

청구항 94

제82항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 농도가 약 0.4 mg/mL인 조성물.

청구항 95

세포 분열 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물.

청구항 96

제95항에 있어서, 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 97

제95항에 있어서, 무릎 아래의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 98

제95항에 있어서, 무릎 위의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 99

제95항에 있어서, 무릎-아래 슬와 또는 경골 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 100

제95항에 있어서, 대퇴 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 101

제95항에 있어서, 관상 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 102

제95항에 있어서, 관상 동맥으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물.

청구항 103

제95항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 $1 \mu\text{g}$ 내지 50 mg 인 주사 가능한 조성물.

청구항 104

제95항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 $10 \mu\text{g}$ 내지 20 mg 인 주사 가능한 조성물.

청구항 105

제95항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 $100 \mu\text{g}$ 내지 15 mg 인 주사 가능한 조성물.

청구항 106

제95항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 $100 \mu\text{g}$ 내지 5 mg 인 주사 가능한 조성물.

청구항 107

제95항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이에 의해 결정되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 108

제95항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 덱사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.8 mg 내지 8 mg 인 주사가능한 조성물.

청구항 109

제95항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 덱사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.05 mg 내지 10 mg 이고, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약

0.005 mg 내지 5 mg인 주사가능한 조성물.

청구항 110

제95항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 덱사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이고, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg인 주사가능한 조성물.

청구항 111

제95항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL인 주사가능한 조성물.

청구항 112

제95항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL인 주사가능한 조성물.

청구항 113

제95항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL인 주사가능한 조성물.

청구항 114

제95항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL인 주사가능한 조성물.

청구항 115

제95항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.4 mg/mL인 주사가능한 조성물.

청구항 116

제95항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 0.9% 염화나트륨 주사제 USP, 탈수 알콜, dl-알파 토코페롤, 무수 시트르산, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜 또는 그의 조합인 주사가능한 조성물.

청구항 117

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제82항 내지 제116항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 질환 부위로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 118

제117항에 있어서, 조성물이 바늘을 갖는 카테터를 통해 주사되는 것인 방법.

청구항 119

제117항 또는 제118항에 있어서, 조성물이 질환 부위의 원위 또는 근위에 주사되는 것인 방법.

청구항 120

제117항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 질환 부위로부터 적어도 약 2 cm 떨어져 주사되는 것인 방법.

청구항 121

제117항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 질환 부위에 또는 그에 인접하여 주사되는 것인 방법.

청구항 122

제117항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 내로의 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 123

제117항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 주위의 외막 조직 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 124

제117항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 주위의 혈관주위 조직 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 125

제117항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관이 동맥인 방법.

청구항 126

제117항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관이 정맥인 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 동맥이 관상 동맥 또는 말초 동맥인 방법.

청구항 128

제126항에 있어서, 동맥이 신동맥, 뇌동맥, 폐동맥 및 하지 동맥으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 동맥이 무릎 아래의 동맥인 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 혈관이 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관인 방법.

청구항 131

제117항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 벽 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 132

제117항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 혈관 벽 주위의 조직 내로 주사되는 것인 방법.

청구항 133

제117항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 1 μg 내지 50 mg 인 방법.

청구항 134

제117항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 10 μg 내지 20 mg 인 방법.

청구항 135

제117항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 15 mg 인 방법.

청구항 136

제117항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 5 mg 인 방법.

청구항 137

제122항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.8 mg 내지 8 mg인 방법.

청구항 138

제122항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg이고, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg인 방법.

청구항 139

제122항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg인 방법.

청구항 140

제117항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL인 방법.

청구항 141

제117항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL인 방법.

청구항 142

제117항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL인 방법.

청구항 143

제117항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL인 방법.

청구항 144

제117항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.4 mg/mL인 방법.

청구항 145

제117항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL인 방법.

청구항 146

제117항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 60% 이하로 감소하는 것인 방법.

청구항 147

제117항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 50% 이하로 감소하는 것인 방법.

청구항 148

제117항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 30% 이하로 감소하는 것인 방법.

청구항 149

제117항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 150

제117항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관 질환이 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 과행 또는 중증 사지 허혈인 방법.

청구항 151

제117항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 혈관 질환이 아테롬성동맥경화증, 우회로 이식편 부전, 이식 혈관병증, 혈관 재협착 또는 스텐트내 재협착인 방법.

청구항 152

제117항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 템시롤리무스 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 아폽토시스의 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 153

제117항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 템시롤리무스 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 괴사의 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 154

제82항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 155

제154항에 있어서, 무릎 아래의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 156

제154항에 있어서, 무릎 위의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 157

제155항에 있어서, 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관에서의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물 또는 주사가능한 조성물.

청구항 158

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 제약 조성물은 세포 분열 억제제를 포함하고, 제2 제약 조성물은 글루코코르티코이드를 포함하고, 제1 조성물 및 제2 조성물은 각각 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 159

말초 동맥 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 세포 분열 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카데터의 측방향으로 연장되는 주사 바늘을 통한 말초 동맥의 벽 내 질환 부위로 또는 그 근처로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 인간 대상체에서 말초 동맥 질환을 치료하는 방법.

청구항 160

제159항에 있어서, 조성물이 주사를 시작화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 161

인간 대상체의 혈관 질환을 치료하는데 사용하기 위한 세포 분열 억제제 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물이며, 여기서 조성물은 말초 동맥으로의 외막 전달에 적합하고, 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카테터로부터 측방향으로 연장되는 바늘을 통한 말초 동맥의 벽 내 혈관 질환 부위로의 직접 주사에 적합한 것인 주사가능한 조성물.

청구항 162

제161항에 있어서, 주사를 시각화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 주사가능한 조성물.

청구항 163

제82항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 분열 억제제가 탁산인 방법.

청구항 164

제163항에 있어서, 세포 분열 억제제가 파클리탁셀인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 5월 26일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/511,797 및 2018년 1월 31일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/624,528을 우선권 주장하며, 상기 가출원은 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 개시내용은 일반적으로 의료 방법 및 장치에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 혈관 주위의 조직에 템시롤리무스를 분포시키기 위한 의료 방법 및 키트에 관한 것이다. 추가로, 본 개시내용은 혈관 주위의 조직에 템시롤리무스를 글루코코르티코이드와 조합하여 분포시키기 위한 의료 방법 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

다양한 질환 상태 하에서 혈관에 차단물이 형성될 수 있다. 아테롬성동맥경화증에서, 신체, 특히 심장, 하지, 경동맥 및 신장 해부구조 내 동맥의 협소화는 혈류의 부족으로 인한 조직 혈액을 유도할 수 있다. 기계적 재혈관화 방법, 예컨대 풍선 혈관성형술, 아테롬절제술, 스텐팅 또는 외과적 동맥내막절제술이 혈관을 개방하고 하류 조직으로의 혈류를 개선시키기 위해 사용된다. 불행하게도, 기계적 재혈관화는 혈관이 강직되도록 하고 혈관 벽이 반흔-유사 조직으로 비후되도록 하는 손상 캐스케이드를 유도할 수 있으며, 이는 혈류를 감소시키고 또 다른 재혈관화 절차를 필요로 할 수 있다. 혈관의 개존성을 유지하거나 개선시키기 위해 기계적 재혈관화 후 혈관 강직 및 비후를 감소시키는 것이 매우 요망된다.

발명의 내용

[0006]

본 개시내용은 혈관 질환을 치료하기 위해 혈관 주위의 조직 내로 세포 분열 억제제와 글루코코르티코이드의 조합물을 분포시키기 위한 방법, 장치 및 조성물을 제공한다.

[0007]

템시롤리무스 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 글루코코르티코이드가 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드의 비 (중량 기준) 또는 그 반대의 경우의 비가 10:1 내지 1:1인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 주사가능한 투여 형태인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 농도가 1.0-8.0 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 농도가 약 3.2 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 농도가 4.0 mg/mL 미만인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 농도가 0.01-2.0 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 농도가 약 0.1 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 농도가 약 0.4 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무를

아래의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 위의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관에서의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0008]

템시롤리무스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 관상 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 아래의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 위의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎-아래 슬과 또는 경골 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 대퇴 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 1 μg 내지 50 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 10 μg 내지 20 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 15 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 5 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 치료 유효량이 표적 이환 동맥의 종방향 길이에 의해 결정되는 것인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.8 mg 내지 8 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 제약상 허용되는 부형제가 0.9% 염화나트륨 주사제 USP, 탈수 알콜, dl-알파 토코페롤, 무수 시트르산, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜 또는 그의 조합인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 아래의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎-아래 슬과 혈관 또는 경골 혈관에서의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다.

[0009]

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 질환 부위로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 바늘을 갖는 카테터를 통해 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 질환 부위의 원위 또는 근위에 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 질환 부위로부터 적어도 약 2 cm 떨어져 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 질환 부위에 또는 그에 인접하여 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 내로의 주사에 의해 투여되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 주위의 외막 조직 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 주위의 혈관주위 조직 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관이 동맥인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 동맥이 관상 동맥 또는 말초 동맥인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 동맥이 신동맥, 뇌동맥, 폐동맥 및 하지 동맥으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 동맥이 무릎 아래의 동맥인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관이 무릎-아래 슬과 혈관 또는 경골 혈관인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 벽 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 벽 주위의 조직 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 1 μg 내지 50 mg인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 10 μg 내지 20 mg인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량

이 약 100 μg 내지 15 mg인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 5 mg인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.8 mg 내지 8 mg인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이고, 템시롤리무스의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물의 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물의 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 템시롤리무스의 주사 농도가 약 0.4 mg/mL인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 60% 이하로 감소하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 50% 이하로 감소하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 30% 이하로 감소하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 대상체가 인간인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관 질환이 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 과행 또는 중증 사지 허혈인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관 질환이 아테롬성동맥경화증, 우회로 이식편 부전, 이식 혈관병증, 혈관 재협착 또는 스텐트내 재협착인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 템시롤리무스 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 아폽토시스의 감소를 유발하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 템시롤리무스 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 피사의 감소를 유발하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0010]

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 제약 조성물은 템시롤리무스를 포함하고, 제2 제약 조성물은 글루코코르티코이드를 포함하고, 제1 조성물 및 제2 조성물은 각각 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0011]

말초 동맥 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 템시롤리무스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카테터의 측방향으로 연장되는 주사 바늘을 통한 말초 동맥의 벽 내 질환 부위로 또는 그 근처로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 인간 대상체에서 말초 동맥 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 주사를 시작화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 것인 방법이 본원에 제공된다.

[0012]

인간 대상체의 혈관 질환을 치료하는데 사용하기 위한 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물이며, 여기서 조성물은 말초 동맥으로의 외막 전달에 적합하고, 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카테터로부터 측방향으로 연장되는 바늘을 통한 말초 동맥의 벽 내 혈관 질환 부위로의 직접 주사에 적합한 것인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 주사를 시작화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 것인 방법이 본원에 제공된다.

[0013]

세포 분열 억제제 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 글루코코르티코이드가 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제 대 글루코코르티코이드의 비 (중량 기준) 또는 그 반대의 경우의 비가 10:1 내지 1:1인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 주사가능한 투여 형태인 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다. 추가로, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추

가로, 텍사메타손의 농도가 1.0-8.0 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 농도가 약 3.2 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 농도가 4.0 mg/mL 미만인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 농도가 0.01-2.0 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 농도가 0.05-0.5 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 농도가 약 0.1 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 농도가 약 0.4 mg/mL인 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 아래의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 위의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관에서의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제가 파클리탁셀인 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0014]

세포 분열 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 관상 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 관상 동맥으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 아래의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 위의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎-아래 슬와 또는 경골 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 대퇴 혈관으로의 외막 전달에 적합한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 1 μ g 내지 50 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 10 μ g 내지 20 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 100 μ g 내지 15 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 100 μ g 내지 5 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 치료 유효량이 표적 이환 동맥의 종방향 길이에 의해 결정되는 것인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.8 mg 내지 8 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg이고, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이고, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.4 mg/mL인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 제약상 허용되는 부형제가 0.9% 염화나트륨 주사제 USP, 탈수 알콜, dl-알파 토코페롤, 무수 시트르산, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜 또는 그의 조합인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 아래의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎 위의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관에서의 재협착을 치료하는데 사용하기 위한 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제가 파클리탁셀인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다.

[0015]

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 질환 부위로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 바늘을 갖는 카테터를 통해 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 질환 부위의 원위 또는 근위에 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 질환 부위로부터 적어도 약 2 cm 떨어져 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 질환 부위에 또는 그에 인접하여 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 내로의 주사에 의해 투여되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 주위의 외막 조직 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 주위의 혈관주위 조직 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관이 동맥인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관이 정맥인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 동맥이 관

상 동맥 또는 말초 동맥인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 동맥이 신동맥, 뇌동맥, 폐동맥 및 하지 동맥으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 동맥이 무릎 아래의 동맥인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관이 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 벽 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 혈관 벽 주위의 조직 내로 주사되는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 1 μg 내지 50 mg 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 10 μg 내지 20 mg 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 15 mg 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 약 100 μg 내지 5 mg 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.8 mg 내지 8 mg 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.05 mg 내지 10 mg 이고, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.005 mg 내지 5 mg 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 텍사메타손의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.1 mg 내지 2 mg 이고, 세포 분열 억제제의 치료 유효량이 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm 당 약 0.025 mg 내지 1 mg 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물의 주사 부피가 약 0.01 mL 내지 약 50 mL 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물의 주사 부피가 약 0.5 mL 내지 약 20 mL 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제의 주사 농도가 약 0.1 mg/mL 인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 60% 이하로 감소하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 제약 조성물의 투여 12개월 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적이 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 50% 이하로 감소하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 대상체가 인간인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관 질환이 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 과행 또는 중증 사지 허혈인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 혈관 질환이 아데로스성동맥경화증, 우회로 이식편 부전, 이식 혈관병증, 혈관 재협착 또는 스텐트내 재협착인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 세포 분열 억제제 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 아폽토시스의 감소를 유발하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 상기 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것이 세포 분열 억제제 또는 글루코코르티코이드 중 어느 하나를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료하는 것에 비해 질환 부위에서의 괴사의 감소를 유발하는 것인, 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제가 파클리탁셀인 방법이 본원에 제공된다.

[0016]

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 제약 조성물은 세포 분열 억제제를 포함하고, 제2 제약 조성물은 글루코코르티코이드를 포함하고, 제1 조성물 및 제2 조성물은 각각 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 개체에서 혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제가 파클리탁셀인 방법이 본원에 제공된다.

[0017]

말초 동맥 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 세포 분열 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카테터의 측방향으로 연장되는 주사 바늘을 통한 말초 동맥의 벽 내 질환 부위로 또는 그 근처로의 직접 주사에 의해 투여되는 것인, 상기 인간 대상체에서 말초 동맥 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 주사를 시각화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제가 파클리탁셀인 방법이 본원에 제공된다.

[0018]

인간 대상체의 혈관 질환을 치료하는데 사용하기 위한 세포 분열 억제제 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 주사가능한 조성물이며, 여기서 조성물은 말초 동맥으로

의 외막 전달에 적합하고, 조성물은 인간 대상체의 혈관계를 통해 전진된 카테터로부터 측방향으로 연장되는 바늘을 통한 말초 동맥의 벽 내 혈관 질환 부위로의 직접 주사에 적합한 것인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, 조성물이 주사를 시각화하기 위한 조영 매체를 추가로 포함하는 것인 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 세포 분열 억제제가 파클리탁셀인 주사가능한 조성물이 본원에 제공된다.

[0019] 참조로 포함

[0020] 본 명세서에서 언급된 모든 공개, 특히 및 특허 출원은, 각각의 개별 공개, 특히 또는 특허 출원이 참조로 포함되기 위해 구체적으로 및 개별적으로 나타내어진 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0021] 본 개시내용의 신규 특색은 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시되어 있다. 본 개시내용의 특색 및 이점에 대한 보다 우수한 이해는 본 개시내용의 원리를 이용하는 예시적 실시양태를 제시하고 있는 하기 상세한 설명 및 하기 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1a는 본 개시내용의 방법 및 시스템에 사용하기 적합한 내강내 주사 카테터의 개략적인 사시도이다.

도 1b는 도 1a의 선 1B-1B에 따른 단면도이다.

도 1c는 도 1a의 선 1C-1C에 따른 단면도이다.

도 2a는 배치된 주사 바늘과 함께 제시된 도 1a-1c의 카테터의 개략적인 사시도이다.

도 2b는 도 2a의 선 2B-2B에 따른 단면도이다.

도 3은 본 개시내용의 방법에 따라 치료제를 신체 내강 주위의 외막 공간 내로 주사하는 도 1a-1c의 내강내 카테터의 개략적인 사시도이다.

도 4는 본 개시내용의 방법에 유용한 내강내 주사 카테터의 또 다른 실시양태의 개략적인 사시도이다.

도 5는 환자의 신체 내강 중 하나 내로 삽입되었을 때, 본 개시내용의 방법에 유용한 내강내 주사 카테터의 또 다른 실시양태의 개략적인 사시도이다.

도 6은 본 개시내용의 방법 및 시스템에 유용한 바늘 주사 카테터의 사시도이다.

도 7은 복원된 형상의 주사 바늘과 함께 제시된 도 6 카테터의 단면도이다.

도 8은 본 개시내용에 따른 치료제 또는 진단제의 전달을 위해 내강 조직 내에 측방향으로 전진된 주사 바늘과 함께 제시된, 도 7과 유사한 단면도이다.

도 9a는 고 모듈러스 앵커, 프레임워크 또는 기재 내에 자립형 저 모듈러스 패치를 생성하는데 사용되는 예시적인 제작 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 9b는 고 모듈러스 앵커, 프레임워크 또는 기재 내에 자립형 저 모듈러스 패치를 생성하는데 사용되는 예시적인 제작 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 9c는 고 모듈러스 앵커, 프레임워크 또는 기재 내에 자립형 저 모듈러스 패치를 생성하는데 사용되는 예시적인 제작 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 9d는 고 모듈러스 앵커, 프레임워크 또는 기재 내에 자립형 저 모듈러스 패치를 생성하는데 사용되는 예시적인 제작 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 9e는 고 모듈러스 앵커, 프레임워크 또는 기재 내에 자립형 저 모듈러스 패치를 생성하는데 사용되는 예시적인 제작 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 10a는 본 개시내용의 방법에 유용한 내강내 주사 카테터의 팽창 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 10b는 본 개시내용의 방법에 유용한 내강내 주사 카테터의 팽창 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 10c는 본 개시내용의 방법에 유용한 내강내 주사 카테터의 팽창 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 10d는 본 개시내용의 방법에 유용한 내강내 주사 카테터의 팽창 과정에서의 한 단계의 단면도이다.

도 11a는 다수의 직경의 내강을 처리하는 능력을 예시하는, 본 개시내용의 방법에 유용한 팽창된 내강내 주사

카테터의 단면도이다.

도 11b는 다수의 직경의 내강을 처리하는 능력을 예시하는, 본 개시내용의 방법에 유용한 팽창된 내강내 주사 카테터의 단면도이다.

도 11c는 다수의 직경의 내강을 처리하는 능력을 예시하는, 본 개시내용의 방법에 유용한 팽창된 내강내 주사 카테터의 단면도이다.

도 12a는 카테터를 통한 바늘에 의한 주사에 의해 제약 조성물을 전달하여 아테롬성동맥경화증에 의해 이환된 혈관을 치료하는데 있어서의 한 단계의 개략도를 보여준다.

도 12b는 카테터를 통한 바늘에 의한 주사에 의해 제약 조성물을 전달하여 아테롬성동맥경화증에 의해 이환된 혈관을 치료하는데 있어서의 한 단계의 개략도를 보여준다.

도 12c는 카테터를 통한 바늘에 의한 주사에 의해 제약 조성물을 전달하여 아테롬성동맥경화증에 의해 이환된 혈관을 치료하는데 있어서의 한 단계의 개략도를 보여준다.

도 12d는 카테터를 통한 바늘에 의한 주사에 의해 제약 조성물을 전달하여 아테롬성동맥경화증에 의해 이환된 혈관을 치료하는데 있어서의 한 단계의 개략도를 보여준다.

도 12e는 카테터를 통한 바늘에 의한 주사에 의해 제약 조성물을 전달하여 아테롬성동맥경화증에 의해 이환된 혈관을 치료하는데 있어서의 한 단계의 개략도를 보여준다.

도 12f는 카테터를 통한 바늘에 의한 주사에서의 한 단계에 의해 제약 조성물을 전달하여 아테롬성동맥경화증에 의해 이환된 혈관을 치료하는 개략도를 보여준다.

도 13은 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법의 흐름도를 보여준다.

도 14a는 혈소판-유래된 성장 인자 (PDGF)의 존재 하에 인간 대동맥 혈관 평활근 세포 (VSMC)의 대사 활성을 측정하는 실험에서 시롤리무스 (SIR), 텍사메타손 (DEX) 또는 시롤리무스 + 텍사메타손 (SIR+CONST. DEX)의 존재 하에서의 대사 활성 및 증식의 퍼센트 억제를 예시한다.

도 14b는 혈소판-유래된 성장 인자 (PDGF)의 존재 하에 인간 대동맥 VSMC의 대사 활성을 측정하는 실험에서 템시롤리무스 (TEM), 텍사메타손 (DEX) 또는 템시롤리무스 + 텍사메타손 (TEM+CONST. DEX)의 존재 하에서의 대사 활성 및 증식의 퍼센트 억제를 예시한다.

도 14c는 혈소판-유래된 성장 인자 (PDGF)의 존재 하에 인간 대동맥 VSMC의 대사 활성을 측정하는 실험에서 파클리탁셀 (PACLI), 텍사메타손 (DEX) 또는 파클리탁셀 + 텍사메타손 (PACLI+CONST. DEX)의 존재 하에서의 대사 활성 및 증식의 퍼센트 억제를 도시한다.

도 15a는 인간 대동맥 VSMC의 조직 괴사 인자 α (TNF α) 생산을 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 시롤리무스, 텍사메타손 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 TNF α 생산을 도시한다.

도 15b는 인간 대동맥 VSMC의 TNF α 생산을 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 템시롤리무스, 텍사메타손 또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 TNF α 생산을 도시한다.

도 15c는 인간 대동맥 VSMC의 TNF α 생산을 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 파클리탁셀, 텍사메타손 또는 파클리탁셀 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 TNF α 생산을 도시한다.

도 16a는 인간 대동맥 VSMC의 인터류킨 6 (IL6) 시토카인 생산을 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 시롤리무스, 텍사메타손 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 IL6 생산을 도시한다.

도 16b는 인간 대동맥 VSMC의 IL6 시토카인 생산을 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 템시롤리무스, 텍사메타손 또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 IL6 생산을 도시한다.

도 16c는 인간 대동맥 VSMC의 IL6 시토카인 생산을 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 파클리탁셀 또는 파클리탁셀, 텍사메타손 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 IL6 생산을 도시한다.

도 17a는 인간 대동맥 VSMC에서의 아폽토시스를 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 시롤리무스, 텍사메타손 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 카스파제 3 활성화 측정에 의한 아폽토시스를 도시한다.

도 17b는 인간 대동맥 VSMC에서의 아폽토시스를 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 템시롤리무스, 텍사메타손

또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 카스파제 3 활성화 측정에 의한 아폽토시스를 도시한다.

도 17c는 인간 대동맥 VSMC에서의 아폽토시스를 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 파클리탁셀, 텍사메타손 또는 파클리탁셀 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 카스파제 3 활성화 측정에 의한 아폽토시스를 도시한다.

도 18a는 인간 대동맥 VSMC에서의 괴사를 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 시롤리무스, 텍사메타손 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 LDH 방출 측정에 의한 괴사를 도시한다.

도 18b는 인간 대동맥 VSMC에서의 괴사를 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 템시롤리무스, 텍사메타손 또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 LDH 방출 측정에 의한 괴사를 도시한다.

도 18c는 인간 대동맥 VSMC에서의 괴사를 측정하는 실험에서 증가하는 농도의 파클리탁셀, 텍사메타손 또는 파클리탁셀 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 LDH 방출 측정에 의한 괴사를 도시한다.

도 19a는 증가하는 농도의 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 존재 하, 및 이어서 500 나노몰 (nM) 농도의 TEM 또는 PAC를 증가하는 농도의 DEX와 조합한 경우, PDGF-유도된 VSMC 증식의 억제를 도시한다.

도 19b는 PDGF 및 증가하는 농도의 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 존재 하, 및 이어서 500 나노몰 (nM) 농도의 TEM 또는 PAC를 증가하는 농도의 DEX와 조합한 경우, 정규화된 VSMC 아폽토시스를 도시한다.

도 19c는 PDGF 및 증가하는 농도의 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 존재 하, 및 이어서 500 나노몰 (nM) 농도의 TEM 또는 PAC를 증가하는 농도의 DEX와 조합한 경우, 정규화된 VSMC 괴사를 도시한다.

도 19d는 증가하는 농도의 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 존재 하, 및 이어서 500 나노몰 (nM) 농도의 TEM 또는 PAC를 증가하는 농도의 DEX와 조합한 경우, PDGF-유도된 인터류킨-6 (IL6) 발현을 도시한다.

도 19e는 증가하는 농도의 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 존재 하, 및 이어서 500 나노몰 (nM) 농도의 TEM 또는 PAC를 증가하는 농도의 DEX와 조합한 경우, PDGF-유도된 조직 괴사 인자 α (TNF α)를 도시한다.

도 20은 감소하는 농도 (100 uM 내지 1 nM)의 템시롤리무스 (TEM), 시롤리무스 (SIR), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX), 비히클 대조군 또는 세포독성 대조군 약티노마이신 D (ACT-D)의 존재 하에서의 PDGF-유도된 세포 증식을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022]

심혈관 질환, 예컨대 재협착의 치료를 위한 방법, 장치 및 조성물이 본원에 제공된다. 방법, 장치 및 조성물의 다양한 측면은 mTOR 억제제 (예컨대 템시롤리무스) 또는 세포 분열 억제제 (예컨대 파클리탁셀) 및 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 조합물을 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 질환 부위로의 직접 주사에 의해 투여된다.

[0023]

질환 및 상태

[0024]

다양한 질환 상태 하에서 혈관에 차단물이 형성된다. 신체, 특히 심장, 하지, 경동맥 및 신장 해부구조에서의 동맥의 협소화 또는 협착을 유발하는 아테롬성동맥경화증은 혈류의 부족으로 인한 조직 허혈을 유도한다. 일부 경우에, 관상 동맥에서의 아테롬성동맥경화증은 통상적으로 심장 발작으로 지칭되는 심근경색을 유발하며, 이는 즉시 치명적일 수 있거나, 또는 생존하더라도 환자를 무력화할 수 있는 심장에 대한 손상을 유발한다. 다른 관상동맥 질환은 울혈성 심부전, 취약성 또는 불안정한 플라크, 및 심장 부정맥을 포함하며, 이는 사망 및 무력화를 유발한다. 추가로, 말초 조직에서의 동맥이 협소화되는 말초 동맥 질환 (PAD)은 가장 흔하게는 하지, 신장 및 경동맥에 이환된다. 일부 경우에, 말초 혈관계에서의 혈병 및 혈전은 말초 혈류를 폐쇄하여, 조직 및 기관 괴사를 유도한다. 일부 PAD 환자는 궤양을 초래하고 일부 경우에 최악의 경우에는 절단을 필요로 하는 증증 사지 허혈을 경험한다. 일부 경우에, 신동맥에서의 PAD는 신장혈관 고혈압을 유발하며, 경동맥에서의 혈병은 색전을 일으키고 뇌로 이동하여, 잠재적으로 허혈성 뇌졸중을 유발한다.

[0025]

하류 조직으로의 혈류를 개선시키기 위해, 다양한 재혈관화 방법이 동맥을 우회하거나 개방하는데 사용된다. 일부 경우에, 동맥 우회로 수술은 아테롬성동맥경화증 및 다른 원인으로부터 유발된 협착 또는 협소화된 동맥에 대한 효과적인 치료이지만, 고도로 침습성인 절차이고, 고가이며, 상당한 입원 및 회복 시간을 필요로 한다. 일부 경우에, 풍선 혈관성형술, 아테롬절제술, 스텐팅 또는 외과적 동맥내막절제술을 사용한 기계적 재혈관화 방법은 동맥을 개방하거나 확장시키는데 사용된다. 예를 들어, 통상적으로 풍선 혈관성형술로 치명되는 경피 경관 혈관성형술 (PTA)은 우회로 수술보다 덜 침습성이고, 덜 외상성이며, 상당히 더 적은 비용이 든다. 추가로, 풍선 혈관성형술의 효과는, 풍선 혈관성형술에 의해 치료된 동맥 내 스캐폴드 구조의 배치를 수반하는 스텐팅의 도입으로 개선되었다. 스텐트는 동맥의 급격한 재폐쇄를 억제하고, 중식증으로부터 유발된 후속 재협착을 감소시키는데 일부 이익을 갖는다. 혈관을 우회하기보다는 혈관을 샐비징함으로써, 질환의 추가의 치료에서 의사에게 이용가능한 보다 많은 옵션이 남게된다.

[0026]

불행하게도, 일부 경우에 기계적 재혈관화 절차는 동맥이 강직되는 것 및 동맥 벽이 반흔-유사 조직에 의해 비후되는 것 (신생내막 중식증으로도 알려져 있음)을 유발하는 손상 캐스케이드를 유도한다. 일부 경우에, 동맥의 내벽 (즉, 내막)은 손상 캐스케이드에 반응하여 비후되고 강직될 수 있을 뿐만 아니라, 중막 (즉, 벽의 중간 조직층) 및 외막 (즉, 벽의 외부층)이 또한 비후되고 강직될 수 있다. 비후 (또는 중식증) 및 강직 (또는 경화증)은 이환된 부위의 원위 조직으로의 혈류를 감소시킨다. 그 결과, 기계적 재혈관화 절차를 받은 환자는 일부 경우에 중식증으로부터 유발된 재협착의 높은 발생률을 겪는다. 혈관의 재협착, 또는 협착의 재발, 또는 협소화는 다시 이환된 부위에 대한 또 다른 재혈관화 절차를 필요로 할 수 있다.

[0027]

염증성 재협착 및 재폐쇄는 일부 경우에 중식증 및 경화증으로 인해 발생한다. 염증성 자극의 해소는 일부 경우에 강직성의 좁은 혈관을 유도하거나 또는 혈관운동 작용 (신체 내분비계로부터 받은 신호에 기초하여 확장 또는 수축하는 능력 포함)을 갖는 기능성 동맥을 유도한다. 장기간 혈관 개존성을 유지하기 위해, 혈관은 경화증 또는 중식증이 없이 치유되어야 한다.

[0028]

본원의 일부 실시양태는 기계적 재혈관화 후 경화증 및 중식증의 축적을 감소시키기 위한 조성물 및 방법을 기재한다.

[0029]

일부 경우에, 항증식성 약물로 코팅된 스텐트의 이식은 중식증의 발생을 감소시킨다. 예를 들어, 기계적 혈관 내 재혈관화 단독은 1년에 33-55% 및 2년에 20-50%의 개존성 (인접한 비-이환 혈관과 비교하여 직경이 전형적으로 50% 초과인 혈관 개방의 2원 척도) 비율을 유도하며, 반면에 약물-코팅된 풍선 및 외막 약물 전달은 1년에 80% 초과 및 2년에 65-70%로 개존성을 개선시키는 능력을 나타냈다.

[0030]

제약 조성물

[0031]

세포 분열 억제제

[0032]

세포 분열 억제제, 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다. 본원의 일부 실시양태는 미세관 안정화제 (예컨대 탁산 또는 그의 제약상 허용되는 염), 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 기재한다. 본원의 일부 실시양태는 mTOR 억제제 (예컨대 템시릴리무스 또는 그의 제약상 허용되는 염), 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 기재한다. 본원의 다른 실시양태는 탁산 (예컨대 파클리탁셀 또는 그의 제약상 허용되는 염), 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 기재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 기재된 질환 및 상태를 치료하는데 (예를 들어, 기계적 재혈관화 후 경화증 및 중식증의 축적을 감소시키는데) 유용하다.

[0033]

mTOR 억제제

[0034]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 mTOR 억제제, 예컨대 -리무스 약물을 포함한다. 일부 경우에, mTOR 억제제는 시루리무스, 에베롤리무스, 조타롤리무스, 데포롤리무스, 비올리무스, 템시릴리무스 또는 그의 조합이다. 본원에 개시된 제약 조성물은 일부 경우에 템시릴리무스 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제는 토리셀(Torisel)®이다.

[0035]

본원에 개시된 제약 조성물은 일부 경우에 템시릴리무스 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 0.9% 염화나트륨 주사제

USP, 탈수 알콜, dl-알파 토코페롤, 무수 시트르산, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜 또는 그의 조합을 포함하는 부형제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 나노입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 알부민을 포함한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 주사가능한 조성물에 통상적으로 사용되는 다른 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 제약 조성물의 전달의 시각화를 돋기 위한 조영제를 포함한다. 일부 경우에, 템시롤리무스를 포함하는 제약 조성물은 주사 가능하다. 일부 경우에, 제약 조성물은 액체, 혼탁액, 용액 또는 젤이다.

[0036] 탁산

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 세포 분열 억제제, 예컨대 탁산 약물을 포함한다. 일부 경우에, 세포 분열 억제제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀 또는 그의 조합이다. 본원에 개시된 제약 조성물은 일부 경우에 파클리탁셀 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포 분열 억제제는 아브락산(Abraxane)®이다.

본원에 개시된 제약 조성물은 일부 경우에 파클리탁셀 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 크레모포르 EL, 에탄올 또는 그의 조합을 포함한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 나노입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 알부민을 포함한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 주사가능한 조성물에 통상적으로 사용되는 다른 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 제약 조성물의 전달의 시각화를 돋기 위한 조영제를 포함한다. 일부 경우에, 파클리탁셀을 포함하는 제약 조성물은 주사 가능하다. 일부 경우에, 제약 조성물은 액체, 혼탁액, 용액 또는 젤이다. 일부 경우에, 제약 조성물은 항히스타민제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 가용화제, 예컨대 폴리올, 글리콜 또는 글리세롤을 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 마크로콜글리세롤 리시놀레이트를 포함한다.

[0039] 글루코코르티코이드

일부 경우에, 본원에 개시된 제약 조성물은 1종 이상의 글루코코르티코이드, 예컨대 텍사메타손, 프레니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 부데소니드, 베타메타손, 데플라자코르트, 베클로메타손, 코르티손, 또는 글루코코르티코이드 수용체 (GR)를 표적화하는 임의의 다른 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다.

본원에 개시된 제약 조성물은 일부 경우에 텍사메타손 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 경우에, 텍사메타손은 텍사메타손 인산나트륨 주사이다. 일부 경우에, 제약 조성물은 무수 시트르산, 아황산나트륨, 벤질 알콜, 시트르산나트륨, 주사용수 또는 그의 조합을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 주사가능한 조성물에 통상적으로 사용되는 다른 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 제약 조성물의 전달의 시각화를 돋기 위한 조영제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 주사 가능하다. 일부 경우에, 제약 조성물은 액체, 혼탁액, 용액 또는 젤이다.

[0042] 세포 분열 억제제와 글루코코르티코이드의 조합물

[0043] mTOR 억제제 및 글루코코르티코이드

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 세포 분열 억제제, 예컨대 mTOR 억제제 및/또는 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손)는 순수한 화학물질로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 mTOR 억제제와 글루코코르티코이드의 조합물은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기재된 바와 같은 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시를 기초로 하여 선택된 제약상 적합한 또는 허용가능한 담체 (또한 제약상 적합한 (또는 허용가능한) 부형제, 생리학상 적합한 (또는 허용가능한) 부형제, 또는 생리학상 적합한 (또는 허용가능한) 담체로서 본원에서 지정됨)와 조합된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 템시롤리무스) 및 글루코코르티코이드 (예를 들어, 텍사메타손)는 각각 개별 조성물로서 투여된다. 일부 실시양태에서, mTOR 억제제 또는 글루코코르티코이드의 개별 조성물은 적합한 또는 허용가능한 부형제와 조합된다.

일부 실시양태에서, mTOR 억제제 (예컨대 템시롤리무스) 및 글루코코르티코이드 (예를 들어, 텍사메타손)는 단일의 조합된 조성물로서 투여된다.

1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께, mTOR 억제제 및 글루코코르티코이드를 포함하는 제약 조성물이 본원

에 제공된다. 담체(들) (또는 부형제(들))는, 담체가 조성물의 다른 성분과 상용성이고 조성물의 수용자 (즉, 대상체 또는 환자)에게 유해하지 않은 경우에 허용가능하거나 적합하다.

[0047] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 mTOR 억제제 및/또는 글루코코르티코이드는, 예를 들어 합성 방법의 1개 이상의 단계에서 생성되는 다른 유기 소분자, 예컨대 미반응 중간체 또는 합성 부산물을 약 5% 미만 또는 약 1% 미만 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.

[0048] 일부 경우에, 제약 조성물은 mTOR 억제제 및 글루코코르티코이드 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 경우에, mTOR 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물은 (비제한적 예로서) 부형제, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사제 USP, 탈수 알콜, dl-알파 토코페롤, 무수 시트르산, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜, 시트르산나트륨, 아황산나트륨, 알부민 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 나노입자를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 주사가능한 조성물에 통상적으로 사용되는 다른 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 제약 조성물의 전달의 시각화를 돋기 위한 조영제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 액체, 혼탁액, 용액 또는 젤이다. 일부 경우에, mTOR 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물은 주사가능하다. 일부 경우에, 제약 조성물은 mTOR 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 가용화시키는 부형제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, mTOR 억제제 및 글루코코르티코이드를 포함하고 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물은 비경구 투여를 위한 투여 형태로 제공된다. 일부 경우에, mTOR 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물은 주사가능하다. 제약 조성물이 정맥내, 피부 또는 피하 주사용으로 제제화되는 경우, 활성 성분은 비경구로 허용가능한 수용액의 형태이고, 이는 발열원-무함유이며, 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 예를 들어 등장성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사액, 링거 주사액 또는 락테이트화 링거 주사액을 사용하여 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 보존제, 안정화제, 부형제, 완충제, 항산화제 및/또는 다른 첨가제가 포함된다.

[0049] 일부 경우에, mTOR 억제제 (예컨대 템시롤리무스) 및 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손)를 포함하는 제약 조성물은 두 약물을 포함하는 제제로서 투여된다. 일부 경우에, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 10:1 내지 1:1이다. 일부 경우에, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 7:1 내지 2:1이다. 일부 경우에, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 5:1 내지 1:1이다. 일부 경우에, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 3:1 내지 1:1이다. 일부 경우에, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 약 10:1, 또는 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1이다. 일부 경우에, 템시롤리무스 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 10:1 내지 1:1, 7:1 내지 2:1, 5:1 내지 1:1, 또는 3:1 내지 1:1이다.

[0050] 탁산 및 글루코코르티코이드

[0051] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 세포 분열 억제제 (예컨대 파클리탁셀) 및/또는 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손)의 조합물은 순수한 화학물질로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 세포 분열 억제제와 글루코코르티코이드의 조합물은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기재된 바와 같은 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시를 기초로 하여 선택된 제약상 적합한 또는 허용가능한 담체 (또한 제약상 적합한 (또는 허용가능한) 부형제, 생리학상 적합한 (또는 허용가능한) 부형제, 또는 생리학상 적합한 (또는 허용가능한) 담체로서 본원에서 지정됨)와 조합된다. 일부 실시양태에서, 세포 분열 억제제 (예컨대 파클리탁셀) 및 글루코코르티코이드 (예를 들어, 텍사메타손)는 각각 개별 조성물로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 세포 분열 억제제 또는 글루코코르티코이드의 개별 조성물은 적합한 또는 허용가능한 부형제와 조합된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 세포 분열 억제제 (예컨대 파클리탁셀) 및 글루코코르티코이드 (예를 들어, 텍사메타손)는 단일의 조합된 조성물로서 투여된다.

[0053] 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께, 세포 분열 억제제 및 글루코코르티코이드를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 담체(들) (또는 부형제(들))는, 담체가 조성물의 다른 성분과 상용성이고 조성물의 수용자 (즉, 대상체 또는 환자)에게 유해하지 않은 경우에 허용가능하거나 적합하다.

[0054] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 세포 분열 억제제 및/또는 글루코코르티코이드는, 예를 들어 합성

방법의 1개 이상의 단계에서 생성되는 다른 유기 소분자, 예컨대 미반응 중간체 또는 합성 부산물을 약 5% 미만 또는 약 1% 미만 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.

[0055] 일부 경우에, 제약 조성물은 세포 분열 억제제 및 글루코코르티코이드, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 세포 분열 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물은 (비제한적 예로서) 부형제, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사제 USP, 탈수 알콜, dl-알파 토코페롤, 무수 시트르산, 폴리소르베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, 벤질 알콜, 시트르산나트륨, 아황산나트륨, 크레모포르 EL, 알부민 또는 그의 임의의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 나노입자를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 주사가능한 조성물에 통상적으로 사용되는 다른 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 액체, 혼탁액, 용액 또는 젤을 포함한다. 일부 경우에, 세포 분열 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물은 주사가능하다. 일부 경우에, 제약 조성물은 세포 분열 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 가용화시키는 부형제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 세포 분열 억제제 및 글루코코르티코이드를 포함하고 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물은 비경구 투여를 위한 투여 형태로 제공된다. 일부 경우에, 세포 분열 억제제, 글루코코르티코이드 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물은 주사가능하다. 제약 조성물이 정맥내, 피부 또는 피하 주사용으로 제제화되는 경우, 활성 성분은 비경구로 허용가능한 수용액의 형태이고, 이는 발열원-무함유이며, 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 예를 들어 등장성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사액, 링거 주사액 또는 락테이트화 링거 주사액을 사용하여 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 보존제, 안정화제, 부형제, 완충제, 항산화제 및/또는 다른 첨가제가 포함된다.

[0056] 일부 경우에, 세포 분열 억제제 (예컨대 파클리탁셀) 및 글루코코르티코이드 (예컨대 텍사메타손)를 포함하는 제약 조성물은 두 약물을 포함하는 제제로서 투여된다. 일부 경우에, 파클리탁셀 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 10:1 내지 1:1이다. 일부 경우에, 파클리탁셀 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 7:1 내지 2:1이다. 일부 경우에, 파클리탁셀 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 5:1 내지 1:1이다. 일부 경우에, 파클리탁셀 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 3:1 내지 1:1이다. 일부 경우에, 파클리탁셀 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 약 10:1, 또는 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 또는 약 1:1이다. 일부 경우에, 파클리탁셀 대 글루코코르티코이드 중량 퍼센트 또는 그 반대의 경우는 10:1 내지 1:1, 7:1 내지 2:1, 5:1 내지 1:1, 또는 3:1 내지 1:1이다.

치료 방법

[0058] 아테롬성동맥경화증, 우회로 이식편 부전, 이식 혈관병증 및 스텐트내 재협착에서, 혈관 벽에 위치한 혈관 평활근 세포 (VSMC)의 활성화 및 증식은 이를 병리생리학적 질환에서 관찰된 염증, 아폽토시스 및 매트릭스 변경과 연관된다. 이들 상태의 치료에 대한 확립된 전략은 파클리탁셀을 사용하여 세포 증식을 억제하는 것이다. 파클리탁셀은 세포독성 효과를 갖지만, 혈관 병리상태에 대한 가장 지속적인 해결책을 제공하지는 않을 수 있다. 본원의 일부 실시양태는 항증식제, 예컨대 파클리탁셀과 비교하여 활성화된 VSMC의 조절에 대한 더 안전하고 더 우수한 접근법을 제공하기 위해 글루코코르티코이드와 조합된 mTOR 억제제의 사용을 기재한다. 본원의 다른 실시양태는 단독으로 사용되는 항증식제, 예컨대 파클리탁셀과 비교하여 활성화된 VSMC의 조절에 대한 더 안전하고 더 우수한 접근법을 제공하기 위해 글루코코르티코이드와 조합된 세포 분열 억제제, 예컨대 파클리탁셀의 사용을 기재한다.

[0059] 기계론적 라파마이신 표적 (mTOR) 억제제는 혈관 질환을 치료하기 위한 확인된 약물이었다. 포스파티딜이노시톨-3 키나제-관련 키나제 (PI3K) 패밀리의 구성원인 mTOR은 세포 성장, 증식, 세포 생존 및 혈관신생의 조절에 관여한다. 재혈관화 절차의 물리적 손상에 반응하여, 혈관 내의 평활근 및 내피 세포는 스트레스 반응 경로를 활성화시키고, 이는 세포 증식, 염증유발 매개자 및 세포외 매트릭스 성분의 분비를 유도하고, 궁극적으로 재협착을 유도한다. 일부 경우에, 스트레스 반응 경로 중 하나 이상을 차단하는데 성공적인 약물은 재협착의 정도를 감소시킨다. 특정 경우에, mTOR 억제제는 세포 증식 및 염증을 감소시키고, 인슐린, 성장 인자 및 아미노산에 반응하여 mTOR 활성화를 차단함으로써 이식편-대-숙주 질환, 기관 이식 및 일부 암에서 성공적으로 사용되어 왔다.

[0060] mTOR 억제제는 원래의 mTOR 억제제인, 라파마이신으로도 알려져 있는 시롤리무스, 및 시롤리무스의 유사체를 포함한다. 이들 유사체는 에베롤리무스, 조타롤리무스, 데포롤리무스, 비올리무스 및 템시롤리무스를 포함한다.

[0061]

템시롤리무스는 신세포 암종 (RCC)의 치료에 대해 승인되어 있으며, 혈관 재협착의 치료에 대해서는 승인되어 있지 않다. 템시롤리무스는 시롤리무스에 대한 전구약물로서 설명되어 왔다 (즉, 템시롤리무스는 활성제 시롤리무스로 대사됨). 간 (여기서 전신성 약물이 일반적으로 대사됨)과 비교하여 혈관 조직에서 더 적은 대사 반응이 존재하므로, 템시롤리무스가 혈관 및 다른 내강 벽에 직접 투여되는 경우에는 효과적인 것으로 예상되지 않을 것이다. 본원에 제공된 일부 실시양태는 mTOR을 억제하고 세포 유사분열을 과제하는데 유용한 활성제로서 템시롤리무스를 기재한다. 일부 실시양태에서, 템시롤리무스는 혈관 질환의 치료에 유용하다. 추가 또는 추가의 실시양태에서, 템시롤리무스는 혈관 또는 다른 내강 벽 내로의 직접 주사를 통한 혈관 질환의 치료에 유용하다. 추가 또는 추가의 실시양태에서, 글루코코르티코이드 (예를 들어, 텍사메타손)와 조합된 템시롤리무스는 혈관 또는 다른 내강 벽 내로의 직접 주사를 통한 혈관 질환의 치료에 유용하다.

[0062]

또한, 일부 실시양태에서 -리무스 유사체 (예컨대 템시롤리무스)와 코르티코스테로이드 (예컨대 텍사메타손)의 조합물의 경우 증식증 및 경화증을 유발하는 신호를 감소시키고 증식증 및 경화증을 분명하게 유발하는 세포 활성을 추가로 감소시키는 그의 능력에 대해 상승작용적 효과가 관찰되는 것인 방법, 장치 및 조성물이 본원에 기재된다. 추가로, 치유 과정에 영향을 주기 위한 시도로, 각각 코르티코스테로이드 (예컨대 글루코코르티코이드) 및 mTOR 억제제의 카테고리로부터 선택된 예시적인 작용제인 텍사메타손과 템시롤리무스의 조합물이 질환 과정을 표적화하는 것인 방법이 본원에 기재된다. 본원에 기재된 다른 방법에서, 각각 코르티코스테로이드 (예컨대 글루코코르티코이드) 및 세포 분열 억제제의 카테고리로부터 선택된 예시적인 작용제인 텍사메타손과 파클리탁셀의 조합물은 질환 과정을 표적화한다. 본원에 기재된 다른 방법에서, 각각 코르티코스테로이드 (예컨대 글루코코르티코이드) 및 세포 분열 억제제의 카테고리로부터 선택된 예시적인 작용제인 텍사메타손과 파클리탁셀의 조합물은 치유 과정에 영향을 준다. 일부 실시양태에서, 약물의 배치 또는 전달은 약물-코팅된 풍선 또는 가압 카테터를 통해 내강측으로부터, 또는 동맥의 내부에서 외부로 바늘을 배치하는 바늘 주사 카테터의 사용으로 혈관 벽 내 (중막, 외막 또는 혈관주위 조직)로부터 일어난다. 일부 실시양태에서, 약물 전달은 조합 약물로 표적 조직을 씻기 위해 피부 및 주위 조직을 통한 혈관주위 영역으로의 바늘의 초음파 안내 및 침투를 사용하여 달성된다.

[0063]

본원에 개시된 방법에 의해 치료된 대상체는 혈관 질환을 나타낼 수 있다. 한 예에서, 혈관 질환은 심장, 하지, 경동맥 또는 신장 혈관에서의 아테롬성동맥경화증이다. 또 다른 예에서, 혈관 질환은 말초 동맥 질환 (PAD)이다. 또 다른 예에서, 혈관 질환은 협심증, 심근경색, 울혈성 심부전, 심장 부정맥, 말초 동맥 질환, 과행 또는 중증 사지 허혈이다. 또 다른 예에서, 혈관 질환은 아테롬성동맥경화증, 우회로 이식편 부전, 이식 혈관병증, 스텐트내 재협착 또는 재협착이다. 한 예에서, 혈관 질환은 혈병, 혈전, 또는 말초 혈류를 폐쇄하여 조직 및 기관 괴사를 유도할 수 있는 혈관 내의 다른 차단물이다. 한 예에서, 혈관 질환은 신동맥 또는 경동맥에서의 PAD이다. 일부 경우에, 재협착을 갖는 대상체는 혈관의 개존성 또는 이전 재혈관화 절차를 개선시키기 위한 절차를 가졌다. 일부 경우에, 혈관 질환은 재협착이다.

[0064]

일부 경우에, 혈관 질환의 질환 부위는 혈관 및 혈관 주위의 조직을 포함한다. 대상체의 혈관계는 순환계를 지칭하고, 일부 경우에는 동맥계, 정맥계 또는 동맥계 및 정맥계 둘 다 및 이들 계 내의 혈관을 포함한다. 일부 예에서, 혈관은 동맥계의 동맥, 세동맥 또는 다른 혈관이다. 일부 예에서, 혈관은 정맥계의 정맥, 세정맥 또는 다른 혈관이다. 한 예에서, 동맥은 관상 동맥 또는 말초 동맥이다. 한 예에서, 동맥은 무릎 아래의 동맥이다. 또 다른 예에서, 동맥은 무릎 위의 하지 동맥이다. 또 다른 예에서, 혈관은 무릎-아래 슬와 혈관 또는 경골 혈관이다. 일부 예에서, 혈관은 대퇴 혈관이다. 일부 경우에, 동맥은 신동맥, 경동맥, 뇌동맥, 폐동맥 또는 하지 동맥이다. 일부 예에서, 동맥은 대퇴 동맥이다.

[0065]

재협착은 신체 내 다양한 조직 및 혈관에 존재한다. 일부 경우에, 재협착은 관상 혈관에 존재한다. 일부 경우에, 재협착은 관상 동맥에 존재한다. 일부 경우에, 재협착은 말초 동맥에 존재한다. 일부 경우에, 재협착은 하지에 존재한다. 다른 경우에, 재협착은 무릎 아래 또는 무릎 위의 하지에 존재한다. 일부 경우에, 재협착은 무릎-아래 슬과 혈관 또는 경골 혈관에 존재한다. 일부 경우에, 재협착은 대퇴 혈관에 존재한다. 다른 경우에, 재협착은 대퇴 동맥에 존재한다.

[0066]

일부 경우에, 혈관 주위의 조직은 단면에서 볼 때 혈관의 내강으로부터 방사상으로 떨어진 혈관의 내피 세포 벽 밖의 임의의 조직을 지칭하고, 플라크 및 석회화를 포함한다. 일부 경우에, 혈관 주위의 조직은 외막 조직, 혈관주위 조직, 또는 혈관의 내피 벽 주위의 임의의 조직을 포함한다. 일부 경우에, 외막 조직은 또한 외막 또는 혈관 외막 또는 혈관 바깥막으로 알려져 있다. 일부 경우에, 외막 조직은 외부 탄성 막 밖의 조직이다. 일부 경우에, 혈관 주위의 조직은 혈관의 내막 밖의 조직이다. 일부 경우에, 혈관 주위의 조직은 혈관의 중막 밖의 조직이다. 일부 경우에, 혈관 주위의 조직은 내부 탄성 막 밖의 조직이다. 일부 경우에, 조직은 결합 조직이

다. 일부 경우에, 조직은 이환된 조직, 예컨대 플라크, 섬유증, 석회화, 또는 이환된 조직 및 건강한 조직의 조합이다.

[0067] 일부 경우에, "개존성"은 혈관 개방을 지칭한다. 일부 경우에, 질환 부위에서의 개존성은 질환 부위에서의 혈관의 개존성 또는 혈관 개방을 지칭한다. 일부 경우에, 질환 부위에서의 혈관 단면적은 질환 부위에서의 혈관의 개존성을 지칭한다. 일부 경우에, 혈관 단면적은 혈관조영에 의해 결정된다. 일부 경우에, 혈관조영은 정량적 혈관 혈관조영 (QVA)이다. 다른 경우에, 혈관 단면적은 혈관내 초음파 (IVUS)에 의해 결정된다. 일부 경우에, 개존성은 개방되고 폐쇄되지 않은 혈관의 내강의 직경의 퍼센트로 기재된다. 일부 경우에, 개존성은 개방되고 폐쇄되지 않은 혈관의 내강의 단면적 또는 혈관 단면적의 퍼센트로 기재된다. 다른 경우에, 개존성은 개방되고 폐쇄되지 않은 혈관의 내강 부피의 퍼센트이다. 일부 경우에, 개존성은 혈관의 내피 벽의 경계의 결정을 필요로 한다. 일부 경우에, 완전히 개방되고 폐쇄되지 않은 혈관은 100% 개존성을 가지며; 즉, 혈관은 신체의 동일한 부분에서의 정상적인 건강한 혈관에 전형적인 건강한 단면적을 갖는다. 일부 경우에, 완전히 차단되고 폐쇄된 혈관은 0% 개존성을 갖는다. 일부 경우에, 개존성은 인접한 비-이환 혈관과 비교하여 직경이 50% 초과인 개방의 2원 척도이다. 일부 경우에, 개존성은 인접한 비-이환 혈관과 비교하여 단면적이 50% 초과인 개방의 2원 척도이다. 일부 경우에, 개존성은 인접한 비-이환 혈관과 비교하여 내강 부피가 50% 초과인 개방의 2원 척도이다.

[0068] 투여량/투여

[0069] 일부 경우에, "치료 유효량"은 질환 부위에서의 혈관 단면적을 증가시키는 약물 (예를 들어, 템시롤리무스 또는 엑사메타손)의 양을 지칭한다. 일부 경우에, 치료상 유효한은 제약 조성물의 투여 후 질환 부위에서 혈관 단면적을 증가시키는 것을 지칭한다. 일부 경우에, 치료상 유효한은 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 투여 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적을 최소로 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 경우에, 치료상 유효한은 질환 부위에서의 혈관 단면적을 증가시키는 것을 지칭한다. 일부 경우에, 치료상 유효한은 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 투여 후에 질환 부위에서의 혈관 단면적을 최소로 증가시키는 것을 지칭한다. 일부 경우에, 치료상 유효한은 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적을 감소시키는 것을 지칭하며; 다시 말해서, 개존성은 투여 시에 질환 부위에서의 개존성과 비교할 때 30%, 20%, 10% 이하 또는 0%로 질환 부위에서의 혈관 단면적을 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 경우에, 질환 부위에서의 혈관 단면적은 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 이하로 감소한다. 일부 경우에, 질환 부위에서의 혈관 단면적은 투여 시에 질환 부위에서의 혈관 단면적과 비교할 때 적어도 60%, 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10%로 증가한다.

[0070] 일부 경우에, 제약 조성물은 질환 부위 또는 그 근처 다양한 위치에 주사된다. 일부 경우에, 질환 부위는 혈관 질환에 의해 이환된 혈관을 지칭한다. 일부 경우에, 질환 부위는 내강의 부분적 또는 완전한 차단물을 갖는 혈관을 지칭한다. 일부 경우에, 질환 부위는 혈관 벽으로부터 결정시 폐쇄되지 않은 혈관의 혈관 단면적의 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 미만 또는 0%의 혈관 단면적을 갖는 혈관을 지칭한다. 일부 경우에, 제약 조성물은 질환 부위의 원위 또는 근위에 주사된다. 일부 경우에, 제약 조성물은 질환 부위로부터 적어도 약 2 cm 떨어져 주사된다. 일부 경우에, 제약 조성물은 질환 부위에 또는 그에 인접하여 주사된다. 일부 경우에, 제약 조성물은 혈관 내로 주사된다. 일부 경우에, 제약 조성물은 혈관 주위의 외막 조직 내로 주사된다. 일부 경우에, 제약 조성물은 혈관 주위의 혈관주위 조직 내로 주사된다.

[0071] 글루코코르티코이드와의 조합 요법의 일부로서 투여되는 템시롤리무스는 일부 경우에 혈관 질환을 치료하기 위한 치료상 유효한 용량의 범위를 갖는다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 약 1 μ g 내지 50 mg, 약 10 μ g 내지 20 mg, 약 25 μ g 내지 10 mg, 약 1 μ g 내지 2 mg, 약 10 μ g 내지 500 μ g, 약 100 μ g 내지 2 mg, 또는 약 100 μ g 내지 500 μ g이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 약 100 μ g 내지 5 mg이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 약 100 μ g 내지 15 mg이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 약 10 μ g, 약 25 μ g, 약 50 μ g, 약 100 μ g, 약 500 μ g, 약 1.0 mg, 약 5.0 mg, 약 10.0 mg, 또는 약 15.0 mg이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효 부피는 약 0.01 ml 내지 약 50 ml, 약 0.5 ml 내지 약 20 ml, 약 0.5 ml 내지 약 25 ml, 약 0.5 ml 내지 약 5 ml, 또는 약 1 ml 내지 약 5 ml이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 또는 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1.0 mg/ml, 약 1.5 mg/ml, 약 2.0 mg/ml, 약 2.5 mg/ml, 또는 3.0 mg/ml이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg, 혈관 내 질환

부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 2 mg, 또는 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 1 mg이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 혈관의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg이다. 병변의 종방향 길이로도 알려져 있는, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이는 약 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 또는 50 cm이다.

[0072] 글루코코르티코이드와의 조합 요법의 일부로서 투여되는 파클리탁셀은 일부 경우에 혈관 질환을 치료하기 위한 치료상 유효한 용량의 범위를 갖는다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 약 1 μ g 내지 50 mg, 약 10 μ g 내지 20 mg, 약 25 μ g 내지 10 mg, 약 1 μ g 내지 2 mg, 약 10 μ g 내지 500 μ g, 약 100 μ g 내지 2 mg, 또는 약 100 μ g 내지 500 μ g이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 약 10 μ g, 약 25 μ g, 약 50 μ g, 약 100 μ g, 약 500 μ g, 약 1.0 mg, 약 5.0 mg, 약 10.0 mg, 또는 약 15.0 mg이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효 부피는 약 0.01 mL 내지 약 50 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 5 mL이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 또는 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1.0 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2.0 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 또는 3.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 2 mg, 또는 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 1 mg이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 혈관의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg이다. 병변의 종방향 길이로도 알려져 있는, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이는 약 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 또는 50 cm이다.

[0073] 템시롤리무스와 조합되어 투여된 글루코코르티코이드는 혈관 질환을 치료하기 위한 치료상 유효한 투여량의 범위를 포함한다. 일부 경우에, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 약 1 μ g 내지 50 mg, 약 10 μ g 내지 20 mg, 약 25 μ g 내지 10 mg, 약 1 μ g 내지 2 mg, 약 10 μ g 내지 500 μ g, 약 100 μ g 내지 50 mg, 약 100 μ g 내지 20 mg, 약 100 μ g 내지 10 mg, 약 100 μ g 내지 1 mg, 또는 약 100 μ g 내지 500 μ g이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 약 10 μ g, 약 25 μ g, 약 50 μ g, 약 100 μ g, 약 500 μ g, 약 1.0 mg, 약 5.0 mg, 약 10.0 mg, 약 20.0 mg, 약 30.0 mg, 약 40.0 mg, 또는 약 50.0 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 부피는 약 0.01 mL 내지 약 50 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 1 mL 내지 10 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 5 mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL, 또는 약 1.0 mg/mL 내지 약 10.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1.0 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2.0 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 약 3.0 mg/mL, 약 4.0 mg/mL, 약 6.0 mg/mL, 약 8.0 mg/mL 또는 약 10.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 7 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 4 mg, 또는 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.8 mg 내지 8 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이다. 병변의 종방향 길이로도 알려져 있는, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이는 약 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 또는 50 cm이다.

[0074] 파클리탁셀과 조합되어 투여된 글루코코르티코이드는 혈관 질환을 치료하기 위한 치료상 유효한 투여량의 범위를 포함한다. 일부 경우에, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 약 1 μ g 내지 50 mg, 약 10 μ g 내지 20 mg, 약 25 μ g 내지 10 mg, 약 1 μ g 내지 2 mg, 약 10 μ g 내지 500 μ g, 약 100 μ g 내지 50 mg, 약 100 μ g 내지 20 mg, 약 100 μ g 내지 10 mg, 약 100 μ g 내지 1 mg, 또는 약 100 μ g 내지 500 μ g이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 약 10 μ g, 약 25 μ g, 약 50 μ g, 약 100 μ g, 약 500 μ g, 약 1.0 mg, 약 5.0 mg, 약 10.0 mg, 약 20.0 mg, 약 30.0 mg, 약 40.0 mg, 또는 약 50.0 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 부피는 약 0.01 mL 내지 약 50 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 1 mL 내지 10 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 5 mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL, 또는 약 1.0 mg/mL 내지 약 10.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1.0 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2.0 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 약 3.0 mg/mL, 약 4.0 mg/mL, 약 6.0 mg/mL, 약 8.0 mg/mL 또는 약

10.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 7 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 4 mg, 또는 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.8 mg 내지 8 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이다. 병변의 종방향 길이로도 알려져 있는, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이는 약 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 또는 50 cm이다.

[0075] 글루코코르티코이드와 조합되어 투여된 템시롤리무스의 제약 조성물은 혈관 질환을 치료하기 위한 치료상 유효한 투여량의 범위를 포함한다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 약 1 µg 내지 50 mg, 약 10 µg 내지 20 mg, 약 25 µg 내지 10 mg, 약 1 µg 내지 2 mg, 약 10 µg 내지 500 µg, 약 100 µg 내지 약 2 mg, 또는 약 100 µg 내지 500 µg이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 약 10 µg, 약 25 µg, 약 50 µg, 약 100 µg, 약 500 µg, 약 1.0 mg, 약 5.0 mg, 약 10.0 mg, 또는 약 15.0 mg이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효 부피는 약 0.01 mL 내지 약 50 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 5 mL이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 또는 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1.0 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2.0 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 또는 3.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 2 mg, 또는 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 1 mg이다. 일부 경우에, 템시롤리무스의 치료 유효량은 혈관의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg이다. 병변의 종방향 길이로도 알려져 있는, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이는 약 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 또는 50 cm이다.

[0076] 대안적으로, 글루코코르티코이드와 조합되어 투여된 파클리탁셀의 제약 조성물은 혈관 질환을 치료하기 위한 치료상 유효한 투여량의 범위를 포함한다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 약 1 µg 내지 50 mg, 약 10 µg 내지 20 mg, 약 25 µg 내지 10 mg, 약 1 µg 내지 2 mg, 약 10 µg 내지 500 µg, 약 100 µg 내지 약 2 mg, 또는 약 100 µg 내지 500 µg이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 약 10 µg, 약 25 µg, 약 50 µg, 약 100 µg, 약 500 µg, 약 1.0 mg, 약 5.0 mg, 약 10.0 mg, 또는 약 15.0 mg이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효 부피는 약 0.01 mL 내지 약 50 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 5 mL이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 또는 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1.0 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2.0 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 또는 3.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.005 mg 내지 5 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 2 mg, 또는 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 1 mg이다. 일부 경우에, 파클리탁셀의 치료 유효량은 혈관의 종방향 길이 cm당 약 0.025 mg 내지 1 mg이다. 병변의 종방향 길이로도 알려져 있는, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이는 약 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 또는 50 cm이다.

[0077] 템시롤리무스와 조합되어 투여된 글루코코르티코이드의 제약 조성물은 혈관 질환을 치료하기 위한 치료상 유효한 투여량의 범위를 포함한다. 일부 경우에, 글루코코르티코이드는 텍사메타손이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 약 1 µg 내지 50 mg, 약 10 µg 내지 20 mg, 약 25 µg 내지 10 mg, 약 1 µg 내지 2 mg, 약 10 µg 내지 500 µg, 약 100 µg 내지 50 mg, 약 100 µg 내지 20 mg, 약 100 µg 내지 10 mg, 약 100 µg 내지 1 mg, 또는 약 100 µg 내지 500 µg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 약 10 µg, 약 25 µg, 약 50 µg, 약 100 µg, 약 500 µg, 약 1.0 mg, 약 5.0 mg, 약 10.0 mg, 약 20.0 mg, 약 30.0 mg, 약 40.0 mg, 또는 약 50.0 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 부피는 약 0.01 mL 내지 약 50 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 1 mL 내지 10 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 5 mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 약 0.01 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL, 또는 약 1.0 mg/mL 내지 약 10.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1.0 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2.0 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 약 3.0 mg/mL, 약 4.0 mg/mL, 약 6.0 mg/mL, 약 8.0 mg/mL 또는 약 10.0 mg/mL이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의

종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 10 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.05 mg 내지 7 mg, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 4 mg, 또는 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이다. 일부 경우에, 텍사메타손의 치료 유효량은 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이 cm당 약 0.1 mg 내지 2 mg이다. 병변의 종방향 길이로도 알려져 있는, 혈관 내 질환 부위의 종방향 길이는 약 1 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm, 30 cm, 40 cm, 또는 50 cm이다.

- [0078] 본원에 기재된 바와 같은 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드를 포함하는 조성물의 용량은 환자의 상태, 즉 질환의 병기, 일반 건강 상태, 연령 및 다른 인자에 따라 상이하다.
- [0079] 본원에 기재된 바와 같은 파클리탁셀 및 글루코코르티코이드를 포함하는 조성물의 용량은 환자의 상태, 즉 질환의 병기, 일반 건강 상태, 연령 및 다른 인자에 따라 상이하다.
- [0080] 본원에 기재된 제약 조성물은 치료될 (또는 예방될) 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 투여의 적절한 용량 및 적합한 지속기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정한 형태, 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 조성물(들)을 치료적 및/또는 예방적 이익 (예를 들어, 개선된 임상 결과)을 제공하기에 또는 증상 중증도의 경감을 제공하기에 충분한 양으로 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적 용량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액 부피에 좌우된다.
- [0081] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제약 조성물은 개시된 화합물 중 어느 하나의 투여로부터 이익을 얻을 포유동물에서의 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 파클리탁셀 및 글루코코르티코이드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제약 조성물은 개시된 화합물 중 어느 하나의 투여로부터 이익을 얻을 포유동물에서의 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 본원에 기재된 임의의 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 이러한 질환 또는 상태를 치료하는 방법은 상기 포유동물에게 치료 유효량으로 본원에 기재된 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 활성 대사물, 전구약물 또는 제약상 허용되는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0082] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 파클리탁셀 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 앓는 환자에게 질환 또는 상태의 증상 중 적어도 1종을 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에 유효한 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 좌우된다. 치료 유효량은 용량 증량 및/또는 용량 범위설정 임상 시험을 포함하나 이에 제한되지는 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.
- [0083] 예방 용도에서, 본원에 기재된 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 달리 그의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 예방 용도에서, 본원에 기재된 파클리탁셀 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 달리 그의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 예방 유효 용량"인 것으로 정의된다. 이러한 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 환자에서 사용될 때, 이러한 사용을 위한 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 좌우될 것이다. 한 측면에서, 예방적 치료는 질환 또는 상태의 증상의 복귀를 예방하기 위해, 치료될 질환의 적어도 1종의 증상을 이전에 경험하고 현재 완화 상태에 있는 포유동물에게 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0084] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서는, 의사의 판단에 따라, 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물의 투여가 만성적으로, 즉, 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어하거나 또는 제한하기 위해 환자의 생애의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여된다. 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서는, 의사의 판단에 따라, 파클리탁셀 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물의 투여가 만성적으로, 즉, 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어하거나 또는 제한하기 위해 환자의 생애의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여된다.
- [0085] 환자의 상태의 개선이 이루어지면, 필요에 따라 유지 주사가 투여된다. 후속적으로, 구체적 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도 또는 둘 다는, 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소

된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발시 장기간에 걸친 간헐적 치료를 필요로 한다.

[0086] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD50 및 ED50의 결정을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해 결정된다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이며, LD50과 ED50 사이의 비로 표현된다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간을 포함한 포유동물에서 사용하기 위한 치료상 유효한 1일 투여량 범위 및/또는 치료상 유효한 단위 투여량을 제제화하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 투여량은 최소의 독성을 갖는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라진다.

[0087] 임의의 상기 언급된 측면에서 본원에 기재된 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가 실시양태가 존재하며, 조성물이 1개월 1회, 1개월 2회, 1개월 3회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여되는 추가 실시양태를 포함한다.

[0088] 임의의 상기 언급된 측면에서 본원에 기재된 파클리탁셀 및 글루코코르티코이드의 제약 조성물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가 실시양태가 존재하며, 조성물이 1개월 1회, 1개월 2회, 1개월 3회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회 또는 6개월마다 1회 투여되는 추가 실시양태를 포함한다.

[0089] 환자의 상태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여될 약물의 용량은 특정 길이의 시간 (예를 들어, "휴약기") 동안 일시적으로 감소되거나 또는 일시적으로 중지된다. 구체적 실시양태에서, 휴약기의 길이는 1개월 내지 5년, 단지 예로서, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 5년 초과이다. 휴약기 동안의 용량 감소는, 단지 예로서, 10%-100%, 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%이다. 추가 또는 대안적 실시양태에서, 방법은 휴약기를 포함하고, 여기서 화합물의 투여가 일시적으로 중지되거나 투여될 화합물의 용량이 일시적으로 감소되고; 휴약기의 종료시에, 화합물의 투여가 재개된다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 6개월 내지 2년으로 달라진다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 1년이다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2년이다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 3년이다.

[0090] 투여 장치

[0091] 제약 조성물의 투여를 위한 장치 및 방법이 본원에 기재된다. 스텐트-기반 내강 약물 전달에 대한 대안으로서, 혈관 및 다른 내강 벽 내로의 약물의 직접 전달은 일부 경우에 표적화된 조직에서 제약 작용제의 치료 농도를 증진시킨다. 예를 들어, 일부 경우에 표적화된 조직 영역 내에 작용제의 치료 투여량 수준을 제공하기 위해 주사 부위(들)로부터의 종방향 및 방사상 확산을 둘 다 포함한, 전달된 제약 작용제의 확장된 부피 분포를 제공하는 것이 특히 바람직하다. 일부 경우에, 장치는 약물을 표적화된 조직 내로 효율적으로 전달하고 약물의 내강 혈류 내로의 손실을 제한하거나 피한다. 일부 경우에, 조직 내 제약 작용제의 이러한 치료 농도의 지속성은 또한, 혈관 벽 주위의 외막 조직을 포함하여, 특히 혈관 벽으로부터 떨어진 표적화된 조직에서 증가되었다. 일부 경우에, 혈관 주위의 외막 및 다른 조직의 면, 확장된 및 분포된 영역에 걸친 제약 작용제 전달의 균일성 및 정도는 증가된다. 일부 경우에, 제약 작용제는 혈관 내 비-이환 부위에서의 혈관 벽을 통해 전달되며, 여기서 작용제는 이어서 외막 또는 다른 조직을 통해 질환 부위(들)로 이동한다. 일부 경우에, 제약 작용제의 혈관내 전달은 혈관계와 직접 관련된 질환 및 상태 이외에 조직 및 기관의 질환 및 상태를 치료한다.

[0092] 일부 경우에, 약물 주사 또는 주입 카테터 및 장치는 재협착을 치료하기 위해 제약 조성물을 혈관 내로 주사하기 위해 본원에 기재된 방법과 함께 사용하기에 적합하다. 장치의 예는 캘리포니아주 에머리빌 소재의 머케이터 메드시스템즈(Mercator MedSystems)로부터 입수가능한 머케이터 불프로그(Bullfrog)® 마이크로-주입 장치를 포함한다. 다른 예는 미국 특허 출원 번호 14/605,865 및 15/691,138 (이의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 장치를 포함한다. 적합한 장치 및 그의 사용 예는 하기와 같이 기재된다. 일부 경우에, 주사는 바늘 또는 미세바늘을 사용하여 수행된다.

[0093] 일부 경우에, 혈관 질환을 치료하기 위한 제약 조성물은 약물 주사 또는 주입 카테터를 사용하여 혈관 주위의 조직으로 전달된다. 도 1a-2b에 나타낸 바와 같은 약물 주사 또는 주입 카테터의 한 예에서, 미세제작된 내강 내 카테터(10)는 작동기 본체(12a) 및 중앙 종방향 축(12b)을 갖는 작동기(12)를 포함한다. 작동기 본체는 거의 실질적으로 그의 길이를 따라 연장되어 있는 개구부 또는 슬릿(12d)을 갖는 C-형상 윤곽을 형성한다. 하기 예 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 작동기가 비작동 조건 하에 있는 경우 (접혀진 상태) 미세바늘(14)은 작동기 본체 내에 위치한다 (도 1b). 작동기가 가동되어 작동 조건 하에 있는 경우 (펼쳐진 상태) 미세바늘은 작동

기 본체 밖으로 이동한다 (도 2b). 일부 경우에, 작동기는 그의 근위 단부(12e) 및 원위 단부(12f)에서 각각 치료 카테터(20)의 리드 단부(16) 및 텁 단부(18)에 의해 캡핑된다. 카테터 텁 단부는 방사선 불투과 코팅 또는 마커를 사용하여 신체 내강 내부의 작동기를 위치파악하는 수단으로서의 역할을 한다. 카테터 텁은 또한 작동기의 원위 단부(12f)에서 밀봉부를 형성한다. 카테터의 리드 단부는 작동기의 근위 단부(12e)에서 필요한 상호연결부 (유체적, 기계적, 전기적 또는 광학적)를 제공한다.

[0094] 보유 링(22a) 및 (22b)은 각각 작동기의 원위 및 근위 단부에 위치한다. 카테터 텁은 보유 링(22a)에 연결되고, 카테터 리드는 보유 링(22b)에 연결된다. 보유 링은 얇은, 대략 10 내지 100 마이크로미터 (μm)인, 실질적으로 가요성이지만 비교적 비-팽창성인 물질, 예컨대 파릴렌 (유형 C, D 또는 N), 또는 금속, 예를 들어 알루미늄, 스테인레스강, 금, 티타늄 또는 텉스텐으로 제조된다. 보유 링은 작동기의 각 단부에서 가요성이지만 비교적 비-팽창성인 실질적으로 "C"-형상의 구조를 형성한다. 일부 경우에, 카테터는, 예를 들어 버트-용접, 초음파 용접, 필수 중합체 캡슐화 또는 접착제, 예컨대 에폭시에 의해 보유 링에 연결된다.

[0095] 작동기 본체는 보유 링(22a) 및 (22b) 사이에 위치한 중앙의 확장가능한 섹션(24)을 추가로 포함한다. 확장가능한 섹션(24)은 활성화 유체가 내부 개방 구역(26)에 공급되는 경우에 신속한 확장을 위해 그러한 구역을 포함한다. 중앙 섹션(24)은 얇은, 반-가요성이지만 비교적 비-팽창성이거나 또는 가요성이지만 비교적 비-팽창성인 확장가능한 물질, 예컨대 중합체, 예를 들어 파릴렌 (유형 C, D 또는 N), 실리콘, 폴리우레탄 또는 폴리이미드로 제조된다. 중앙 섹션(24)은 작동시 풍선-장치와 다소 유사하게 확장가능하다.

[0096] 중앙 섹션은 개방 구역(26)으로의 활성화 유체의 적용시 약 200 psi까지의 압력을 견딜 수 있다. 중앙 섹션을 구성하는 물질은, 활성화 유체가 개방 구역(26)으로부터 제거되는 경우에 중앙 섹션이 실질적으로 그의 원래의 형상 및 배향 (비작동 조건)으로 복귀한다는 점에서, 가요성이지만 비교적 비-팽창성이거나 또는 반-가요성이지만 비교적 비-팽창성이다. 따라서 이런 의미에서, 중앙 섹션은 본래 안정한 구조를 갖지 않는 풍선과는 매우 많이 상이하다.

[0097] 작동기의 개방 구역(26)은 카테터의 리드 단부로부터 작동기의 근위 단부까지 연장되어 있는 전달 도관, 튜브 또는 유체 경로(28)에 연결된다. 활성화 유체는 전달 튜브를 통해 개방 구역으로 공급된다. 전달 튜브는 종종 텤플론(Teflon)[®] 또는 다른 불활성 가소성물질로 구성된다. 활성화 유체는 종종 염수 용액 또는 방사선-불투과 염료이다.

[0098] 일부 경우에, 미세바늘(14)은 중앙 섹션(24)의 대략 중간에 위치한다. 그러나, 하기와 논의되는 바와 같이, 이는 특히 다수의 미세바늘이 사용되는 경우에는 반드시 그러한 것은 아니다. 미세바늘은 중앙 섹션의 외부 표면(24a)에 부착된다. 미세바늘은 접착제, 예컨대 시아노아크릴레이트에 의해 표면(24a)에 부착된다. 대안적으로, 미세바늘은 종종 금속 또는 중합체 메쉬-유사 구조(30)에 의해 표면(24a)에 연결되며 (도 4 참조), 이는 그 자체가 접착제에 의해 표면(24a)에 부착된다. 메쉬-유사 구조는 종종, 예를 들어 강철 또는 나일론으로 제조된다.

[0099] 미세바늘은 예리한 텁(14a) 및 샤프트(14b)를 포함한다. 미세바늘 텁은 삽입 예지 또는 지점을 제공할 수 있다. 샤프트(14b)는 중공일 수 있고, 텁은 출구 포트(14c)를 가질 수 있어, 환자 내로의 약제 또는 약물의 주사를 가능하게 한다. 그러나, 미세바늘은 다른 과제를 달성하기 위해 신경 프로브와 유사하게 종종 구성되기 때문에 중공일 필요는 없다.

[0100] 제시된 바와 같이, 미세바늘은 표면(24a)으로부터 대략 수직으로 연장되어 있다. 따라서 기재된 바와 같이, 미세바늘은 그것이 삽입되는 내강의 축에 대해 실질적으로 수직으로 이동하여 신체 내강 벽의 직접 천공 또는 파괴를 가능하게 할 것이다.

[0101] 미세바늘은 카테터 리드 단부에서 적절한 유체 상호연결부와 유체 소통하는 미세바늘이 놓이는 약제 또는 약물 공급 도관, 튜브 또는 유체 경로(14d)를 추가로 포함한다. 이러한 공급 튜브는 종종 샤프트(14b)와 일체형으로 형성되거나, 또는 종종, 예를 들어 접착제, 예컨대 에폭시에 의해 나중에 샤프트에 연결되는 별도의 조각으로서 형성된다.

[0102] 일부 경우에, 바늘(14)은 30-게이지 또는 그 보다 작은 강철 바늘이다. 대안적으로, 미세바늘은 중합체, 다른 금속, 금속 합금 또는 반도체 물질로부터 미세제작된다. 바늘은, 예를 들어 파릴렌, 규소 또는 유리로 제조된다. 미세바늘 및 제작 방법은, 본 출원의 양수인에게 양도된, 2001년 6월 8일에 출원된 발명의 명칭 "미세제작된 외과용 장치"의 미국 출원 일련 번호 09/877,653 (이의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어

있다.

- [0103] 사용되는 카테터(20)는 신체 내 개구부를 통해 (예를 들어 기관지 또는 부비동 치료의 경우) 또는 경피 천공 부위를 통해 (예를 들어 동맥 또는 정맥 치료의 경우) 삽입되고, 특정 표적화된 영역(34)에 도달할 때까지 환자의 신체 통로(32) 내에서 이동된다 (도 3 참조). 표적화된 영역(34)은 조직 손상 부위이거나, 또는 보다 통상적으로는 상기 부위에 인접하여 (전형적으로 100 mm 이하 내) 치료제 또는 진단제의 이동을 가능하게 할 것이다. 카테터-기반 개입 절차에서 널리 공지된 바와 같이, 카테터(20)는 이전에 환자 내로 삽입된 가이드 와이어(36)를 뒤따른다. 임의로, 카테터(20)는 또한 가이드 와이어를 포괄하는 이전에-삽입된 가이드 카테터 (제시되지 않음)의 경로를 뒤따른다.
- [0104] 카테터(20)의 기동 동안, 널리 공지된 형광주시 또는 자기 공명 영상 (MRI) 방법을 사용하여 카테터를 영상화하고, 표적 영역에서의 작동기(12) 및 미세바늘(14)의 위치설정을 보조할 수 있다. 카테터가 환자의 신체 내부로 안내될 때, 미세바늘은 신체 내강 벽에 외상이 야기되지 않도록 펼쳐진 채 유지되거나 또는 작동기 본체 내부에 보유된다.
- [0105] 표적 영역(34)에 위치된 후, 카테터의 이동은 종결되고, 활성화 유체가 작동기의 개방 구역(26)으로 공급되어, 확장가능한 섹션(24)이 신속하게 펼쳐지고, 미세바늘(14)이 작동기 본체(12a)의 종방향 중앙 축(12b)에 대해 실질적으로 수직 방향으로 이동하여 신체 내강 벽(32a)을 천공한다. 일부 경우에, 미세바늘이 접혀진 상태에서 펼쳐진 상태로 이동하는데 단지 대략 100밀리초 내지 5초만이 소요된다.
- [0106] 보유 링(22a) 및 (22b)에서 작동기의 단부는 카테터(20)에 고정된 채 남아있다. 따라서, 이들은 작동 동안 변형되지 않는다. 작동기는 접혀진 구조로서 시작되기 때문에, 그의 소위 수태 형상이 불안정한 버클링 모드로서 존재한다. 이러한 불안정성은, 작동시, 일부 경우에 작동기 본체의 중앙 축에 대해 대략 수직인 미세바늘의 대규모 운동을 일으켜, 큰 운동량 전달 없이 신체 내강 벽의 신속한 천공을 유발할 수 있다. 그 결과, 마이크로스케일 개구부가 주위 조직에 대한 매우 극미한 손상과 함께 생성된다. 또한, 운동량 전달이 비교적 작기 때문에, 작동 및 천공 동안 카테터 및 작동기를 적소에 유지하는데 단지 무시할만한 정도의 바이어스 힘만이 필요하다.
- [0107] 미세바늘 개구는, 사실상, 그것이 신체 내강 조직(32b) 뿐만 아니라 신체 내강 주위의 외막, 중막 또는 내막으로 진입할 수 있는 정도의 힘으로 이동한다. 추가적으로, 작동기는 작동 전에 "파킹" 또는 정지되어 있기 때문에, 신체 내강 벽의 침투에 걸쳐 보다 정확한 배치 및 제어가 달성된다.
- [0108] 미세바늘의 작동 및 미세바늘을 통한 표적 영역으로의 작용제의 전달 후, 활성화 유체가 작동기의 개방 구역(26)으로부터 배출되어, 확장가능한 섹션(24)이 그의 원래의 접혀진 상태로 복귀되도록 한다. 이는 또한 미세바늘이 신체 내강 벽으로부터 회수되도록 한다. 회수된 미세바늘은 다시 한번 작동기에 의해 피복된다.
- [0109] 유동의 계량, 생물학적 조직 샘플의 포획 및 pH의 측정을 위해 바늘, 작동기 및 카테터 내로 다양한 미세제작된 장치가 통합될 수 있다. 장치(10)는, 예를 들어 미세바늘을 통과하는 유동 뿐만 아니라 배치되는 약제의 pH를 측정하기 위한 전기 센서를 포함할 수 있다. 장치(10)는 또한 혈관 벽의 위치파악을 위한 혈관내 초음파 센서 (IVUS), 및 표적 영역을 보기 위한 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 섬유 광학장치를 포함할 수 있다. 이러한 완전한 시스템의 경우, 높은 완전성의 전기적, 기계적 및 유체 연결부가 제공되어 전력, 에너지 및 약제 또는 생물학적 작용제를 신뢰성 있게 전달한다.
- [0110] 예로서, 미세바늘은 약 200 내지 3,000 마이크로미터 (μm)의 전체 길이를 갖는다. 샤프트(14b) 및 공급 튜브 (14d)의 내부 단면 치수는 종종 대략 20 내지 250 μm 이고, 튜브 및 샤프트의 외부 단면 치수는 종종 약 100 내지 500 μm 이다. 작동기 본체의 전체 길이는 종종 약 5 내지 50 밀리미터 (mm)이고, 작동기 본체의 외부 및 내부 단면 치수는 각각 약 0.4 내지 4 mm 및 0.5 내지 5 mm일 수 있다. 작동기의 중앙 섹션이 펼쳐지는 간격 또는 슬릿은 일부 경우에 약 4-40 mm의 길이 및 약 50-500 μm 의 단면 치수를 갖는다. 활성화 유체를 위한 전달 튜브의 직경은 종종 약 100 μm 이다. 카테터 크기는 종종 1.5 내지 15 프렌치 (Fr)이다.
- [0111] 본 개시내용의 변형은 활성화 유체를 위한 단일 공급 튜브를 갖는 다중-버클링 작동기를 포함한다. 다중-버클링 작동기는 상이한 위치 또는 시간에서의 주사를 제공하기 위해 내강 벽 내로 또는 그를 관통하여 삽입될 수 있는 다수의 바늘을 포함한다.
- [0112] 예를 들어, 도 4에 나타낸 바와 같이, 작동기(120)는 중앙의 확장가능한 섹션(240)의 길이 또는 종방향 치수를 따라 상이한 지점에 위치한 미세바늘(140) 및 (142)을 포함한다. 활성화 유체의 가동 압력은 미세바늘이 동시에 이동하도록 선택된다. 대안적으로, 활성화 유체의 압력은 미세바늘(140)이 미세바늘(142)보다 먼저 이동하

도록 선택된다.

- [0113] 구체적으로, 미세바늘(140)은, 동일한 활성화 유체 압력에 대해 미세바늘(142)이 위치한 확장가능한 섹션 부분 (보다 높은 활성화 압력)보다 먼저 바깥쪽으로 베클링되는 확장가능한 섹션(240) 부분 (보다 낮은 활성화 압력)에 위치한다. 따라서, 예를 들어, 확장가능한 섹션(240)의 개방 구역 내 활성화 유체의 가동 압력이 2 파운드/제곱 인치 (psi)인 경우, 미세바늘(140)은 미세바늘(142)보다 먼저 이동할 것이다. 예를 들어 단지 가동 압력이 4 psi로 증가하는 경우에만 미세바늘(142)이 이동할 것이다. 따라서, 이러한 가동 모드는 시간 t_1 및 압력 p_1 에서 이동하는 미세바늘(140) 및 시간 t_2 및 p_2 에서 이동하는 미세바늘(142)에 의한 단계형 베클링을 제공하며, 여기서 t_1 및 p_1 은 각각 t_2 및 p_2 미만이다.
- [0114] 이러한 종류의 단계적 베클링에는 또한 중앙 섹션(240)의 상이한 부분의 상이한 공압 또는 유압 연결부가 제공될 수 있으며, 여기서 각각의 부분은 개별 미세바늘을 포함한다.
- [0115] 또한, 도 5에 나타낸 바와 같이, 작동기(220)는 그의 바늘(222 및 224A)이 상이한 방향으로 이동하도록 구성될 수 있다. 나타낸 바와 같이, 작동시, 바늘은 서로에 대해 대략 90° 의 각도로 이동하여, 내강 벽의 상이한 부분을 천공한다. 바늘(224B) (점선으로 나타냄)은 대안적으로 바늘(224A)에 대해 약 180° 의 각도로 이동하도록 배열될 수 있다.
- [0116] 이제 도 6을 참조하면, 본 개시내용의 원리에 따라 구성된 바늘 주사 카테터(310)는 원위 단부(314) 및 근위(316)를 갖는 카테터 본체(312)를 포함한다. 비록 가이드 와이어 배치를 필요로 하지 않는 실시양태 및 오버-더-와이어가 또한 본 개시내용의 범주 내에 있을 것이다, 통상적으로, 카테터의 원위 노즈(352)에 가이드 와이어 내강(313)이 제공될 것이다. 2-포트 허브(320)가 카테터 본체(312)의 근위 단부(316)에 부착되고, 이는 예를 들어 시린지(324)를 사용하는 유압 유체의 전달을 위한 제1 포트(322), 및 예를 들어 시린지(328)를 사용하는 제약 작용제의 전달을 위한 제2 포트(326)를 포함한다. 왕복가능하고 편향가능한 바늘(330)이 카테터 본체(312)의 원위 단부 근처에 탑재되고, 이는 도 6에 그의 측방향으로 전진된 형상으로 나타나 있다.
- [0117] 이제 도 7을 참조하면, 카테터 본체(312)의 근위 단부(314)는 바늘(330), 왕복가능한 피스톤(338) 및 유압 유체 전달 튜브(340)를 보유하는 주요 내강(336)을 갖는다. 피스톤(338)은 레일(342) 상에서 활주하도록 탑재되고, 바늘(330)에 확고하게 부착된다. 따라서, 가압 유압 유체를 내강(341) 튜브(340)를 통해 벨로우즈 구조(344)로 전달함으로써, 피스톤(338)은 바늘이 카테터 노즈(352)에 형성된 편향 경로(350)를 통과하도록 원위 텁 쪽으로 촉을 따라 전진한다.
- [0118] 도 8에서 볼 수 있는 바와 같이, 카테터(310)는 종종 통상적인 방식으로 가이드 와이어(GW)에 걸쳐 관상 혈관(BV)에 위치된다. 피스톤(338)의 원위 전진부는 혈관에 존재하는 경우 바늘(330)을 카테터에 인접한 내강 조직(T)으로 전진시킨다. 이어서, 도 8에 예시된 바와 같이, 작용제의 플룸(P)을 심장 조직에 도입하기 위해 시린지(328)를 사용하여 포트(326)를 통해 치료제 또는 진단제가 종종 도입된다. 플룸(P)은 상기 기재된 바와 같이 조직 손상 영역 내에 또는 그에 인접하여 존재할 것이다.
- [0119] 바늘(330)은 일부 경우에 카테터 본체(312)의 전체 길이에 연장되거나, 또는 보다 통상적으로는 튜브(340) 내 치료제 또는 진단제 전달 내강(337)으로 단지 부분적으로 연장될 것이다. 바늘의 근위 단부는 내강(337)을 갖는 활주 밀봉부를 형성하여 바늘을 통한 작용제의 가압 전달을 가능하게 할 수 있다.
- [0120] 바늘(330)은 탄성 물질, 전형적으로 탄성 또는 초탄성 금속, 전형적으로 니티눌 또는 다른 초탄성 금속으로 구성될 것이다. 대안적으로, 바늘(330)은 편향 경로를 통과할 때 형상화되는 비-탄성의 변형가능한 또는 가단성 금속으로부터 형성될 수 있다. 그러나, 비-탄성의 변형가능한 금속을 사용하는 것은 덜 바람직한데, 이는 이러한 금속은 일반적으로 이들이 편향 경로를 통과한 후 그의 직선화된 형상을 유지하지 않을 것이기 때문이다.
- [0121] 일부 경우에, 벨로우즈 구조(344)는 맨드렐 상에 파릴렌 또는 또 다른 등각 중합체 층을 침착시킨 다음 중합체 웰 구조 내에서부터 맨드렐을 용해시킴으로써 제조된다. 대안적으로, 벨로우즈(344)는 풍선 구조를 형성하는 엘라스토머 물질로부터 제조될 수 있다. 다른 추가의 대안으로, 벨로우즈를 그 안의 가압 유압 유체의 부재 하에 폐쇄된 위치로 유도하기 위해, 벨로우즈 내에, 그 상에 또는 그 위에 스프링 구조를 이용할 수 있다.
- [0122] 치료 물질이 바늘(330)을 통해 전달된 후, 도 8에 나타낸 바와 같이, 바늘이 복원되고, 카테터가 추가의 작용제 전달을 위해 재위치되거나 또는 회수된다. 일부 실시양태에서, 바늘은 벨로우즈(344)로부터 유압 유체를 흡인 함으로써 간단히 복원될 것이다. 다른 실시양태에서, 바늘 복원은, 예를 들어 피스톤(338)의 원위면과 원위 텁(352) (나타내지 않음)의 근위 벽 사이에 감금된 복귀 스프링에 의해 및/또는 피스톤에 부착되고 내강(341)을

통해 뻗어있는 풀 와이어에 의해 보조된다.

[0123] 도 9a-9e는 본 개시내용의 원리에 따른 이중 모듈러스 풍선 구조 또는 앵커링된 막 구조의 제작에 대한 예시적인 과정을 예시한다. 제작 과정의 제1 단계는 도 9a에 나타나 있으며, 여기서 저 모듈러스 "폐치" 또는 막 물질(400)은 제거가능한 (예를 들어 용해가능한) 기재(401) 및 (402) 사이에 적층된다. 기재(401)는 폐치(400)의 하나의 전체 면을 덮고, 기재(402)는 반대 면의 단지 일부분을 덮어, 주변부의 둘레를 따라 노출된 에지 또는 경계 영역이 남는다.

[0124] 도 9b에서는, "가요성이지만 비교적 비-팽창성인" 물질(403)의 층이 도 9a로부터의 샌드위치 구조의 한쪽 측면 상에 침착되어, 저 모듈러스 폐치가 부착된 프레임이 제공된다. 상기 물질은, 비록 많은 다른 중합체 또는 금속 중 하나일 수 있으나, 예를 들어 파릴렌 N, C 또는 D이다. 가요성이지만 비교적 비-팽창성인 물질이 파릴렌이고 폐치 물질이 실리콘 또는 실록산 중합체인 경우, 층 사이에 화학기계적 결합이 형성되어, 두 물질 사이에 강한 무누출 연결부가 생성된다. 두 물질 사이에 형성된 연결부는 통상적으로 적어도 0.05 N/mm^2 , 전형적으로 적어도 0.1 N/mm^2 , 및 종종 적어도 0.2 N/mm^2 의 박리 강도 또는 계면 강도를 갖는다.

[0125] 도 9c에서는, "가요성이지만 비교적 비-팽창성인" 프레임 또는 앵커 물질(403)이 제거될 수 있도록 트리밍 또는 예칭되어 기재 물질(402)이 노출되었다. 물질(401) 및 (402)은 많은 화학적 용매 중 하나에 의해 제거될 수 있는 용해가능한 중합체이다. 도 9d에서는, 물질(401) 및 (402)이 용해에 의해 제거되어, 에지-대-에지로 연결된 물질(400) 및 (403)이 남아, 일반적으로 가요성이지만 비교적 비-팽창성인 물질(403)의 프레임 내에 저 모듈러스 또는 엘라스토머 폐치(400)가 형성되었다.

[0126] 도 9e에 나타낸 바와 같이, 구조의 한쪽 측면(405)에 양압 $+\Delta P$ 가 가해지는 경우, 비-팽창성 프레임(403)은 단지 약간 변형되는 반면, 엘라스토머 폐치(400)는 훨씬 더 많이 변형된다. 저 모듈러스 물질은 일부 경우에 고 모듈러스 물질의 경우보다 항상 더 낮고 전형적으로 0.1 내지 1,000 MPa의 범위, 보다 전형적으로 1 내지 250 MPa의 범위인 물질 모듈러스를 갖는다. 고 모듈러스 물질은 일부 경우에 1 내지 50,000 MPa의 범위, 보다 전형적으로 10 내지 10,000 MPa의 범위의 물질 모듈러스를 갖는다. 물질 두께는 종종 두 경우에서 의도된 생성물의 궁극적 크기에 따라 대략 1 마이크로미터 내지 수 밀리미터 범위이다. 대부분의 신체 내강의 치료의 경우, 두 물질 층(402) 및 (403)의 두께는 10 마이크로미터 내지 2 mm의 범위이다.

[0127] 도 10a-10d를 참조하면, 도 9a-9d의 엘라스토머 폐치가 도 1-5의 내강내 카테터로 내로 통합된다. 도 10a-d에서, 이러한 구조의 접진적 가압이 압력 증가 순으로 표시되어 있다. 도 10a에서, 풍선이 신체 내강(L) 내에 배치된다. 내강 벽(W)은 특정한 내강의 해부구조에 따라 주위내강 조직(T) 또는 외막(A*)으로부터 내강을 분할한다. 압력은 중성이고, 비-팽창성 구조는 바늘(14)이 피복되어 있는 도 1에서의 경우와 유사한 U-형상의 인볼루트형 풍선(12)을 형성한다. 본 다이어그램에 바늘이 표시되어 있으나, 다른 작동 요소, 예컨대 절단 블레이드, 레이저 또는 섬유 광학 팁, 고주파 송신기 또는 다른 구조가 상기 바늘을 대체할 수 있다. 그러나, 모든 이러한 구조의 경우, 엘라스토머 폐치(400)는 통상적으로 바늘(14)로부터 반대쪽 인볼루트형 풍선(12) 측면 상에 배치될 것이다.

[0128] 풍선(12)의 작동은 양압에 의해 발생한다. 도 10b에서, 압력 $(+\Delta P_1)$ 이 가해져, 가요성이지만 비교적 비-팽창성인 구조를 변형시키기 시작하여, 풍선 인볼루션의 등근 압력 혈관의 보다 낮은 에너지 상태를 향해 반전되기 시작하도록 한다. 도 10c에서 보다 높은 압력 $+\Delta P_2$ 에서, 가요성이지만 비교적 비-팽창성인 풍선 물질은 그의 등근 형상에 도달하였고, 엘라스토머 폐치는 신전되기 시작하였다. 마지막으로, 도 10d에서 보다 높은 압력 $+\Delta P_3$ 에서, 엘라스토머 폐치는 전체 내강 직경을 수용하기 위해 신전되어, 바늘 팁에 대한 반대 힘을 제공하고, 바늘을 내강 벽을 통해 외막 내로 활주시킨다. 본 도면에서 고려되는 신체 내강의 전형적인 치수는 0.1 mm 내지 50 mm, 보다 종종 0.5 mm 내지 20 mm, 가장 종종 1 mm 내지 10 mm이다. 내강과 외막 사이의 조직의 두께는 전형적으로 0.001 mm 내지 5 mm, 보다 종종 0.01 mm 내지 2 mm, 가장 종종 0.05 mm 내지 1 mm이다. 풍선의 작동을 유발하는데 유용한 압력 $+\Delta P$ 는 전형적으로 0.1 기압 내지 20 기압의 범위, 보다 전형적으로 0.5 내지 20 기압의 범위, 종종 1 내지 10 기압의 범위이다.

[0129] 도 11a-11c에 예시된 바와 같이, 본원에 형성된 이중 모듈러스 구조는 작동 요소, 예컨대 내강 벽과 또는 그를 관통하여 접촉하는 바늘을 배치하는 내강내 의료 장치의 저압 (즉, 신체 조직을 손상시킬 수 있는 압력 미만) 작동을 제공한다. 일정 압력의 팽창에 의해, 엘라스토머 물질은 내강 직경에 순응하여 완전한 병치를 제공할 것이다. 도 11a, 11b 및 11c에서 3개의 상이한 내강 직경에서 이중 모듈러스 풍선(12)을 압력 $+\Delta P_3$ 으로 팽창

시킨다. 패치 (400)의 점진적으로 더 큰 팽창은 직경에 상관없이 혈관 벽을 통한 바늘의 최적 병치를 제공한다. 따라서, 가변 직경 시스템이 생성되고, 여기서 소정 범위의 직경 이내인, 신체 전반에 걸친 내강에 동일한 카테터가 종종 사용된다. 이는 대부분의 의료 제품이 내강에 사용될 수 있는 매우 엄밀한 제약 (전형적으로 0.5 mm 이내)으로 제한되기 때문에 유용하다. 본 개시내용에 기재된 바와 같은 시스템은 일부 경우에 이들이 유용한 내강 직경에 있어서 수 밀리미터의 가변성을 수용한다.

[0130] 도 12a-12f는 대상체에서의 혈관 질환의 예시적인 치료의 개략도를 보여준다. 도 12a는 아테롬성동맥경화증에 의해 이환되는 하지 내 혈관(1210) 또는 혈관의 내강의 플라크(1220)를 보여준다. 도 12b는 재혈관화 절차, 예컨대 혈관성형술 또는 아테롬절제술 후 이환된 혈관(1210)이 혈관의 직경을 증가시키는 것을 보여준다. 이환된 혈관 주위의 조직의 표적 영역은 일부 경우에 이전에 재혈관화 절차를 가졌다. 도 12c는 대상체의 혈관계를 통한 표적 영역 내로의 치료 카테터(10)의 전달을 보여준다. 도 12d는 치료 카테터의 바늘(14)과 함께 혈관 주위의 표적 조직(1260) 내로의 천공을 위한 치료 카테터의 확장가능한 요소(12)의 확장을 보여준다. 확장가능한 요소(12)는 또한 작동기로 종종 알려져 있다. 도 12e는 템시롤리무스, 텍사메타손, 파클리탁셀 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물(1270)의 혈관 주위의 표적 조직(1260) 내로의 전달을 보여준다. 도 12f는 확장가능한 요소(12)의 붕괴 후 치료 카테터(10)의 회수 및 혈관 주위의 표적 조직(1260)으로부터 바늘(14)의 회수를 보여준다.

[0131] 도 13은 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법(1300)의 흐름도를 보여준다. 단계(1305)에서, 혈관 질환을 치료하는데 적합한 대상체가 확인된다. 혈관 질환은 일부 경우에 상기 및 본원에 기재된 임의의 혈관 질환이다. 예시적인 실시양태에서, 혈관 질환은 혈관성형술후 재협착이다. 단계(1310)에서, 치료를 위해 표적이 되는 대상체 내 혈관 또는 혈관들이 종종 확인된다. 일부 경우에, 혈관은 상기 및 본원에 기재된 임의의 혈관, 예컨대 대퇴 동맥이다. 단계(1315)에서, 템시롤리무스 및 텍사메타손을 포함하는 제약 조성물을 사용하여 치료 카테터가 종종 제조되지만, 템시롤리무스, 텍사메타손, 파클리탁셀, 조영 매체 또는 그의 조합이 선택 치료제로서 사용될 수도 있다. 대안적인 제약 조성물이 또한 종종 사용되고; 치료 카테터는 종종 본원 및 상기에 기재된 임의의 약물 주사 및 주입 장치를 포함한다. 단계(1320)에서, 카테터는 종종 대상체의 혈관계를 통해 표적 영역(들), 예컨대 플라크가 혈관성형술에 의해 압축된 혈관 내의 표적 영역(들)로 전진된다. 단계(1325)에서, 카테터는 종종 혈관의 표적 영역(들)에 또는 그 근처에 위치된다. 단계(1330)에서, 카테터의 확장가능한 요소는 종종 확장되어 풍선 상의 바늘로 표적 영역을 천공한다. 확장가능한 요소는 종종 치료 카테터의 확장가능한 절편, 확장가능한 섹션 또는 풍선이다. 바늘은 종종 미세바늘이다. 단계(1335)에서, 치료 카테터의 바늘은 종종 혈관 주위의 조직 내에 위치되어 바늘의 개구가 종종 표적 조직에 위치되도록 한다. 단계(1340)에서, 템시롤리무스 및 텍사메타손 (또는 상기 기재된 바와 같은 작용제의 다른 조합물)을 포함하는 제약 조성물의 치료량이 종종 혈관 주위의 표적 조직 내로 주사된다. 표적 조직은 종종 혈관 주위의 외막 조직, 혈관주위 조직 또는 결합 조직이다. 단계(1345)에서, 바늘은 종종 조직으로부터 회수되고, 확장가능한 요소는 종종 붕괴된다. 단계(1350)에서, 치료 카테터는 붕괴된 확장가능한 요소 및 바늘과 함께 종종 대상체의 혈관계로부터 제거된다.

[0132] 상기 단계는 실시양태에 따라 도 12, 및 도 13에서의 혈관 질환을 치료하는 방법(1300)을 나타내지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 교시내용에 기초한 많은 변형을 인식할 것이다. 단계는 일부 경우에 상이한 순서로 완료된다. 단계는 종종 추가 또는 생략된다. 단계 중 일부는 일부 경우에 하위-단계를 포함한다. 단계 중 다수는 종종 치료에 유익한 한 종종 반복된다.

[0133] 실시예

[0134] 시험관내 프로토콜 및 방법

[0135] 시험관내 PDGF-자극된 대동맥 평활근 세포에서의 세포 활성화, 염증유발 시토카인 생산 및 세포독성에 대한 소정 범위의 약물 또는 약물 조합물의 능력 및 그의 효과를 평가하기 위해 조사하였다. 소정 범위의 농도의 mTOR 억제제인 시롤리무스 및 템시롤리무스 및 글루코코르티코이드인 텍사메타손을 그의 조합물 이외에, 유사분열 억제제인 파클리탁셀과 비교하여 스크리닝하였다.

[0136] 실시예 1: 선택된 약물의 존재 하에서의 VSMC의 대사 활성.

[0137] 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝(Corning)) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 밤새 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크(Peprotech))로 자극하였다. 성장 인자 PDGF에 의해 매개되는 VSMC 자극에 대한 확립된 프로토콜을 이용하여, 약물을 12 또는 48시간 동안 50 nM 텍사메타손의 존재 또는 부재 하에 0, 1, 10, 100, 500 나노몰 (nM)의 농도 범위에서 인큐베이션하였다. 세포 대사 활성, 염증유발 시토카인 생산 및 세

포독성에 대한 약물-특이적 효과를 조사하였다. 대사 활성의 파괴에 대한 세포독성 대조군으로서, 본 발명자들은 약티노마이신 D (100 ng/mL 또는 398 nM)를 사용하였다. 음성 대조군으로서, 비히클 (염수 중 5% (v/v) 멜균 DMSO)을 사용하였다. 약물 및 자극제 (PDGF)의 존재 하에 8시간 인큐베이션한 후에, MTT 기질을 첨가하고, 추가로 4시간 동안 인큐베이션한 후에 측정하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸(Tecan))를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 데이터는 평균 흡광도 판독치를 나타낸다. 오차 막대는 반복실험 사이의 표준 편차를 나타낸다. 도 14a는 시롤리무스 또는 시롤리무스 + 텍사메타손의 존재 하에서의 대사 활성 및 증식의 퍼센트 억제를 보여준다. 도 14b는 템시롤리무스 또는 템시롤리무스 + 텍사메타손의 존재 하에서의 대사 활성 및 증식의 퍼센트 억제를 보여준다. 도 14c는 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 + 텍사메타손의 존재 하에서의 대사 활성 및 증식의 퍼센트 억제를 보여준다. 데이터는 조건당 9회 반복실험 웰의 평균을 나타내고, 오차 막대는 9회 반복실험의 표준 편차를 나타낸다.

[0138]

PDGF의 존재 하에, MTT 기질의 비색 생성물로의 전환은 배지 대조군과 비교하여 유의하게 더 높은 정도로 일어날 것이다. 실제로, 도 14a에서 10 ng/mL PDGF로 자극된 VSMC는 비히클 대조군 (염수 중 5% DMSO (v/v)) 및 세포독성 대조군 (100 ng/mL의 전사 억제제 약티노마이신 D)과 비교하여 증가된 대사를 측정을 나타냈다. 더 높은 농도의 약물, 구체적으로 템시롤리무스, 시롤리무스 및 파클리탁셀은 MTT 검정에서 억제 활성을 가졌다 (도 14a-c).

[0139]

추가의 실험 (도 19a)에서, 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 단일 약물 적정물 (0, 10, 50, 500 nM)을 투여하거나, 또는 고정 고용량 파클리탁셀 또는 템시롤리무스를 텍사메타손 적정물 (10, 50, 500 nM)과 조합하여 투여하였다. 8시간 인큐베이션한 후, MTT 기질을 첨가하고, 추가로 4시간 동안 인큐베이션한 후에 측정하였다 (T=12시간). 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 데이터는 평균 흡광도 판독치를 나타낸다. 오차 막대는 반복실험 사이의 표준 편차를 나타낸다. 본 연구에서 항증식 농도의 템시롤리무스, 파클리탁셀 및 텍사메타손을 소정 용량 (용량 범위 1, 10, 50, 500 nM)에서 PDGF-매개된 증식을 제거하는 그의 능력에 대해 추가로 분석하였다. 도 19a는 단일 또는 조합 약물의 존재 하에 확인된 억제 퍼센트를 제시한다. 개별적으로 투여된 저용량의 모든 약물은 고용량의 각각의 약물과 비교하여 최소 억제 특성을 가졌다. 고용량 파클리탁셀 또는 템시롤리무스에 텍사메타손을 첨가하는 것은 각각의 경우에 항증식 효과를 증가시켰다.

[0140]

실시예 2: 선택된 약물의 존재 하에서의 VSMC TNF α 시토카인 생산.

[0141]

배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 밤새 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 음성 대조군 (0 nM 약물)으로서, 비히클 (염수 중 5% (v/v) 멜균 DMSO)을 사용하였다. 약물 및 자극제 (PDGF)의 존재 하에 48시간 인큐베이션한 후에, 각각의 웰로부터의 상청액 50 μ L를 수집하고, ELISA를 수행하여 TNF α 수준을 측정하였다. 효소-연결 면역검정 (ELISA; 페프로테크 #900-T16, #900-T25)에 의해 48시간 후 세포 상청액 중 TNF α 수준을 측정함으로써 이들 조건 하에 염증유발 시토카인 발현을 조사하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 도 15a는 증가하는 농도의 시롤리무스 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 TNF α 생산을 보여준다. 도 15b는 증가하는 농도의 템시롤리무스 또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 TNF α 생산을 보여준다. 도 15c는 증가하는 농도의 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 TNF α 생산을 보여준다. 데이터는 조건당 9회 반복실험 웰의 평균을 나타내고, 오차 막대는 9회 반복실험의 표준 편차를 나타낸다. mTOR 억제제는 더 높은 용량에서 TNF α 생산을 감소시켰고, 텍사메타손의 존재는 mTOR 억제제와 조합되었을 때 TNF α 생산을 감소시켰다. 텍사메타손 단독은 용량-의존성 방식으로 TNF α 생산을 강하게 감소시켰다. 반대로, 파클리탁셀은 염증유발 시토카인 발현을 활성화시켰고, 이는 50 nM 텍사메타손의 첨가에 의해 개선되었다.

[0142]

추가의 실험 (도 19e)에서, 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 단일 약물 적정물 (0, 10, 50, 500 nM)을 투여하거나, 또는 고정 고용량 파클리탁셀 또는 템시롤리무스를 텍사메타손 적정물 (10, 50, 500 nM)과 조합하여 투여하였다. 세포를 48시간 동안 인큐베이션하고, ELISA (페프로테크)에 의해 TNF α 수준을 측정하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 데이터는 평균 흡광도 판독치를 나타낸다. 오차 막대는 삼중 플레이트의 삼중 웰 사이의 표준 편차를 나타낸다. 본 실험에서, 파클리탁셀은 염증유발 시토카인 TNF α 의 용량-의존성 상향조

절을 유도한 반면, 개별적으로 투여된 템시롤리무스 및 텍사메타손은 동일한 시토카인의 용량-의존성 감소를 유도하였다. 텍사메타손은 본 연구에서 항염증 효과를 유사하게 입증하였다. 추가로, 고용량 (500 nM) 파클리탁셀에서, TNF α 발현 수준이 최고이고; 임의의 용량 (10, 50, 500 nM)에서의 텍사메타손의 첨가는 파클리탁셀의 염증유발 시토카인 생산을 유의하게 감소시켰다.

[0143] 실시예 3: 선택된 약물의 존재 하에서의 VSMC IL6 시토카인 생산.

[0144] 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 밤새 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 음성 대조군 (0 nM 약물)으로서, 비히클 (염수 중 5% (v/v) 멸균 DMSO)을 사용하였다. 약물 및 자극제 (PDGF)의 존재 하에 48시간 인큐베이션한 후에, 각각의 웰로부터의 상청액 50 μ L를 수집하고, ELISA를 수행하여 IL6 수준을 측정하였다. 효소-연결 면역검정 (ELISA; 페프로테크 #900-T16, #900-T25)에 의해 48시간 후 세포 상청액 중 IL6 수준을 측정함으로써 이를 조건 하에 염증유발 시토카인 발현을 조사하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 도 16a는 증가하는 농도의 시롤리무스 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 IL6 생산을 보여준다. 도 16b는 증가하는 농도의 템시롤리무스 또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 IL6 생산을 보여준다. 도 16c는 증가하는 농도의 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 IL6 생산을 보여준다. 데이터는 조건당 9회 반복실험 웰의 평균을 나타내고, 오차 막대는 9회 반복실험의 표준 편차를 나타낸다. 파클리탁셀을 제외하고, mTOR 억제제 및 글루코코르티코이드는 용량-의존성 방식으로 IL6 생산을 억제하였다 (도 16a-c).

[0145] 비히클 대조군 수준 (기준선으로서 설정됨)과 비교하여 TNF α 및 IL6 수준의 퍼센트 변화를 또한 분석하였고, 이는 각각 도 15a-c 및 도 16a-c에 제시된다. mTOR 억제제는 각각 50-500 nM로 존재하였을 때 TNF α 수준을 감소시켰다. 파클리탁셀은 시험된 모든 용량에서 SMC에 의한 IL6 및 TNF α 생산을 유도하였다. 또한, TNF α 수준은 파클리탁셀 농도가 증가함에 따라 꾸준히 증가하였으며, 50 내지 500 nM 약물에서 IL6 수준의 유의한 변화는 없었다. 텍사메타손은 VSMC에서 파클리탁셀-유도된 TNF α 및 IL6 생산을 개선하였다. 또한, mTOR 억제제 단독이 텍사메타손과 유사하게 용량-의존성 방식으로 IL6 생산을 감소시켰다는 예상외의 발견이 매우 주목할 만하였다. mTOR 억제제 + 텍사메타손은 VSMC에 의한 증진된 IL6 생산 억제 능력을 나타냈다.

[0146] 추가의 실험에서 (도 19d), 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 단일 약물 적정물 (0, 10, 50, 500 nM)을 투여하거나, 또는 고정 고용량 파클리탁셀 또는 템시롤리무스를 텍사메타손 적정물 (10, 50, 500 nM)과 조합하여 투여하였다. 세포를 48시간 동안 인큐베이션하고, IL6 수준을 ELISA (페프로테크)에 의해 측정하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 데이터는 평균 흡광도 판독치를 나타낸다. 오차 막대는 삼중 플레이트의 삼중 웰 사이의 표준 편차를 나타낸다. 본 실험에서, 파클리탁셀은 염증유발 시토카인 IL6의 용량-의존성 상향조절을 유도한 반면, 개별적으로 투여된 템시롤리무스 및 텍사메타손은 동일한 시토카인의 용량-의존성 감소를 유도하였다. 텍사메타손은 본 연구에서 항염증 효과를 유사하게 입증하였다. 추가로, 고용량 (500 nM) 파클리탁셀에서, IL6 발현 수준이 최고이고; 임의의 용량 (10, 50, 500 nM)에서의 텍사메타손의 첨가는 파클리탁셀의 염증유발 시토카인 생산을 유의하게 감소시켰다.

[0147] 실시예 4: 약물-처리된 VSMC에서의 아폽토시스.

[0148] 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 약물 (시롤리무스; 템시롤리무스; 파클리탁셀; 텍사메타손) 또는 비히클 대조군을 12시간 동안 인큐베이션하였다. 수거시, 세포를 서서히 용해시키고, 카스파제 3 ELISA를 수행하였다 (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), Cat #7190). 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 도 17a는 증가하는 농도의 시롤리무스 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 카스파제 3 활성화를 보여준다. 도 17b는 증가하는 농도의 템시롤리무스 또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 카스파제 3 활성화를 보여준다. 도 17c는 증가하는 농도의 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 카스파제 3 활성화를 보여준다. 데이터는 조건당 9회 반복실험 웰의 평균을 나타내고, 오차 막대는 9회 반복실험의 표준 편차를 나타낸다. 비히클 대조군을 사용하여 VSMC 아폽토시스의 기준선 수준을 수득하고, 값을 0으로 설정하였다. 약물의 존재 하에서의 아폽토시스의 퍼센트 변화를 기준선으로부터 결정하였다 (도 17a-c). 아폽토시스는 모든 mTOR 억제제 및 파클리탁셀에 대

해 용량-의존성 방식으로 유도되는 것으로 관찰되었고, 파클리탁셀은 시험 조건 하에 평균 최대 173%까지의 아폽토시스 증가를 유도하였다. 흥미롭게도, 텍사메타손은 유의한 아폽토시스를 유도하지 않았다. 또한, 데이터는 저용량 텍사메타손이 mTOR 억제제-유도된 효과를 감소시켰다는 것을 나타냈다.

[0149] 또 다른 실험 (도 19b)에서, 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 단일 약물 적정물 (0, 10, 50, 500 nM)을 투여하거나, 또는 고정 고용량 파클리탁셀 또는 템시롤리무스를 텍사메타손 적정물 (10, 50, 500 nM)과 조합하여 투여하였다. 이어서, 세포를 12시간 동안 인큐베이션하였다. 수거시에, 플레이트를 임상 원심분리기에서 800 rpm으로 원심분리하고, 상청액을 조심스럽게 분리해내었다. 이어서, 세포를 고정시키고, 투과화시키고, 제조업체의 지침 (셀 시그널링 테크놀로지스)에 따라 ELISA에 의해 세포질 카스파제 3 수준에 대해 검정하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 데이터는 평균 흡광도 판독치를 나타낸다. 오차 막대는 반복실험 사이의 표준 편차를 나타낸다. 본 실험을 통해, 본 발명자들은 다양한 처리 조건 하에 존재하는 활성화된 카스파제 3 효소의 양을 측정함으로써 파클리탁셀, 템시롤리무스 또는 텍사메타손이 보다 낮은 용량 (1, 10, 50, 500 nM)에서 아폽토시스 메카니즘을 통해 세포독성을 유도할 수 있는지 여부를 재고하였다. 도 19b는 비히를 대조군과 비교하여 억제된 아폽토시스의 양을 제시한다. 간략하게, 파클리탁셀은 시험된 모든 용량에서 아폽토시스를 촉진하는 것으로 나타났고 (억제의 결여), 이는 텍사메타손의 첨가에 의해 구제되었다. 고용량 템시롤리무스와 함께 사용되었을 때 증가하는 농도에서의 텍사메타손의 동일한 구제 효과가 또한 관찰되었다.

[0150] 실시예 5: 약물-처리된 VSMC에서의 괴사성 LDH 측정.

[0151] 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 약물 (시롤리무스; 템시롤리무스; 파클리탁셀; 텍사메타손) 또는 비히를 대조군을 12시간 동안 인큐베이션하였다. 수거시에, 플레이트를 임상 원심분리기에서 800 rpm으로 원심분리하고, 상청액을 조심스럽게 분리해내고, 제조업체의 지침에 따라 ELISA에 의해 배양 배지 내로 방출된 LDH를 측정함으로써 용해된 세포에 대해 검정하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 템시롤리무스, 시롤리무스, 파클리탁셀 및 텍사메타손 또한 LDH 방출 검정을 사용하여 독성에 대해 평가함으로써 PDGF-처리된 VSMC에서의 괴사 및 세포용해를 측정하였다 (도 18a-c). 도 18a에서의 데이터는 증가하는 농도의 시롤리무스 또는 시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 LDH 방출을 나타낸다. 도 18b는 증가하는 농도의 템시롤리무스 또는 템시롤리무스 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 LDH 방출을 보여준다. 도 18c는 증가하는 농도의 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 + 50 nM 텍사메타손의 존재 하에서의 LDH 방출을 보여준다. 데이터는 조건당 9회 반복실험 웰의 평균을 나타내고, 오차 막대는 9회 반복실험의 표준 편차를 나타낸다. mTOR 억제제 및 파클리탁셀에서 용량-의존성 관계가 관찰되었다. 텍사메타손은 어떠한 용량에서도 LDH 방출을 유도하지 않았고 비히를과 비교하여 LDH 방출을 억제하였다. 50 nM 농도의 텍사메타손 또한 이들 연구에서 mTOR 및 파클리탁셀-매개된 LDH 방출을 감소시켰다.

[0152] 추가의 실험 (도 19c)에서, 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 (코닝) 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 템시롤리무스 (TEM), 파클리탁셀 (PAC) 또는 텍사메타손 (DEX)의 단일 약물 적정물 (0, 10, 50, 500 nM)을 투여하거나, 또는 고정 고용량 파클리탁셀 또는 템시롤리무스를 텍사메타손 적정물 (10, 50, 500 nM)과 조합하여 투여하였다. 이어서, 처리된 세포를 12시간 동안 인큐베이션하였다. 수거시에, 플레이트를 임상 원심분리기에서 800 rpm으로 원심분리하고, 상청액을 조심스럽게 분리해내고, 제조업체의 지침에 따라 ELISA에 의해 LDH에 대해 검정하였다. 마이크로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 데이터는 평균 흡광도 판독치를 나타낸다. 오차 막대는 반복실험 사이의 표준 편차를 나타낸다. 파클리탁셀의 독성은, 괴사 메카니즘을 통해, 본 발명자들의 이전 연구에서 나타난 바 있다. 본 연구에서 본 발명자들은 VSMC에 의해 더 안전하고 더 잘 허용되는 약물 범위를 확인할 수 있을지 알아보기 위해 보다 낮은 농도의 약물 1, 10, 50, 500 nM를 평가하였다. 도 19c는 시험된 모든 농도의 파클리탁셀이 괴사 세포독성을 나타냈다는 것을 보여주는 데이터를 제시한다. 추가적으로, 파클리탁셀을 함유하는 약물 조합물은 유사하게 괴사 활성을 나타냈지만, 텍사메타손의 존재가 이러한 활성을 구제하였다. 대조적으로, 괴사성 성질의 독성은 시험된 어떠한 농도의 텍사메타손에 대해서도 관찰되지 않았다.

[0153] 실시예 6: 대퇴 혈관 손상의 꽈지 모델

[0154] 대퇴 동맥 손상의 꽈지 모델에서, 소정 용량의 템시롤리무스, 텍사메타손 또는 그의 조합물을, 바늘을 갖는 카

테터를 통해 손상된 동맥 주위의 조직 내로 직접 투여한다. 돼지 혈관 해부구조는 인간 해부구조와 유사하여, 인간에서의 사용을 위해 의도된 의료 장비의 연구를 가능하게 한다. 돼지 혈관 병리상태는 인간에서의 사용을 위해 의도된 항-협착 또는 항-재협착 요법의 연구를 위한 협착 동맥의 개발을 가능하게 한다.

[0155] 24마리의 요크셔 돼지에서, 각각의 다리 (뒷다리) 내 대퇴 동맥을 혈관성형술 과신전에 의해 손상시키고, 양측 손상 및 주사를 위해 템시롤리무스, 텍사메타손, 두 약물의 조합물, 또는 대조군 염수 주사를 수행한다. 혈관 성형술 풍선을 손상될 동맥의 참조 직경보다 40-60% 더 큰 것이도록 선택하고, 카테터에 의해 경동맥 접근에 의해 표적 손상 부위로 전달한다. 혈관성형술 풍선을 표적 손상 부위에서 각각 30초 팽창 동안 10-20 기압의 압력으로 3회 팽창시킨다. 풍선을 제거한 후, 머케이터 메드시스템즈 불프로그® 마이크로-주입 장치 미세바늘 카테터를 사용하여, 각각의 표적 손상 부위의 중앙에서 손상된 동맥 주위의 외막 및 혈관주위 조직 내로의 주사에 의해 템시롤리무스, 텍사메타손, 두 약물의 조합물, 또는 대조군 염수를 전달한다. 주사를 형광투시 하에 투여하고 그에 의해 검증한다. 동물을 절차 전, 동안 및 후에 모니터링하며, 모든 동물이 희생될 때까지 유해 사건 없이 생존하도록 보장한다.

[0156] 템시롤리무스 제조. 25 mg/mL의 토리셀® (템시롤리무스)을 공급된 희석제로 10 mg/mL로 희석하고, 0.9% 염화나트륨 용액 중에 1.0 mg/mL로 추가로 희석한다. 이어서, 1.0 mg/mL 템시롤리무스를 4부 템시롤리무스 대 2부 조영 매체 이소류(IsoVUE) 370 및 4부 0.9% 염화나트륨 용액의 비로 희석하여 400 μ g/mL의 최종 템시롤리무스 농도를 만든다. 이러한 템시롤리무스 제제를 후속적으로 템시롤리무스-처리군 돼지에 투여한다. 유사하게, 0.9% 염화나트륨 용액을 조영 매체 이소류-370과 4:1 비로 혼합하여 대조군 용액을 제조한다. 이러한 대조군 용액을 대조군 돼지에 투여한다.

[0157] 텍사메타손 제조. 10 mg/mL 텍사메타손 용액을 0.9% 염화나트륨 용액 중에 5 mg/mL로 희석한다. 이어서, 5 mg/mL 텍사메타손을 조영 매체 이소류-370과 4:1 비로 혼합하여 4 mg/mL의 최종 텍사메타손 농도를 만든다. 이러한 텍사메타손 제제를 후속적으로 텍사메타손-처리군 돼지에 투여한다.

[0158] 템시롤리무스/텍사메타손 조합 제제. 1.0 mg/mL 템시롤리무스 및 10 mg/mL 텍사메타손 용액을 조영 매체 이소류-370과 2:2:1 비로 혼합하여 0.4 mg/mL의 최종 템시롤리무스 농도 및 4.0 mg/mL의 최종 텍사메타손 농도를 만든다. 이러한 템시롤리무스/텍사메타손 제제를 후속적으로 템시롤리무스/텍사메타손-처리군 돼지에 투여한다.

[0159] 템시롤리무스-처리군. 6마리의 돼지에게 각각 3-cm 손상된 대퇴 동맥 절편 주위의 조직에 단일 용량의 템시롤리무스 (1.5 mL의 400 μ g/mL 템시롤리무스)를 동물당 총 2회 용량으로 투여한다. 각각의 경우에, 모든 템시롤리무스 처리된 동물에게 대퇴 동맥 외막 내로 혈관주위 주입을 실시한다. 절차 후 3일, 7일 및 28일의 각각의 시점에서 2마리의 돼지를 희생시키고, 각각의 돼지를 조직병리학, 약동학 및 안전성 평가에 대해 분석한다.

[0160] 텍사메타손-처리군. 6마리의 돼지에게 각각 손상된 대퇴 동맥 주위의 조직에 단일 용량의 텍사메타손 (1.5 mL의 4.0 mg/mL 텍사메타손)을 동물당 총 2회 용량으로 투여한다. 각각의 경우에, 모든 텍사메타손 처리된 동물에게 대퇴 동맥 외막 내로 혈관주위 주입을 실시한다. 절차 후 3일, 7일 및 28일의 각각의 시점에서 2마리의 돼지를 희생시키고, 각각의 돼지를 조직병리학, 약동학 및 안전성 평가에 대해 분석한다.

[0161] 템시롤리무스/텍사메타손 조합물-처리군. 6마리의 돼지에게 각각 손상된 대퇴 동맥 주위의 조직에 단일 용량의 템시롤리무스/텍사메타손 조성물 (1.5 mL의 400 μ g/mL 템시롤리무스/4.0 mg/mL 텍사메타손)을 동물당 총 2회 용량으로 투여한다. 각각의 경우에, 모든 템시롤리무스 처리된 동물에게 대퇴 동맥 외막 내로 혈관주위 주입을 실시한다. 절차 후 3일, 7일 및 28일의 각각의 시점에서 2마리의 돼지를 희생시키고, 각각의 돼지를 조직병리학, 약동학 및 안전성 평가에 대해 분석한다.

[0162] 대조군. 6마리의 돼지가 대조군 동물로서의 역할을 한다. 각각의 돼지에게 대퇴 동맥에 2개의 손상 부위를 만들어, 6마리의 돼지에서 총 12개의 손상 부위를 얻는다. 각각의 손상 부위에 조영 매체 (이소류-370)를 사용하여 4:1 비로 희석된 0.9% 염화나트륨 (염수) 1.5 mL를 투여한다. 절차 후 3일, 7일 및 28일의 각각의 시점에서 2마리의 돼지를 희생시키고, 각각의 돼지를 조직병리학, 약동학 및 안전성 평가에 대해 분석한다.

[0163] 모든 처리군 및 대조군 동물은 대퇴 동맥의 외막 및 혈관주위 조직에 직접 투여되는 각각의 주사를 성공적으로 받을 것이다. 2개의 대조군 부위를 제외한 모든 주사 부위는 주사에 의한 표적 부위의 완전한 또는 부분적 원주방향 및 종방향 커버리지를 가질 것이다.

[0164] 안전성 평가. 생존 기간 동안 임상 관찰 및 임상 병리상태에 의해 또는 사후 조직의 분석에 의해 국소 및 전신 독성을 평가한다.

- [0165] 결과. 돼지 모델에서 재협착에 대한 조합 요법의 효과를 확인하기 위해 Ki-67 발현, BrdU 발현, 조직병리학, 약동학 및 안전성 평가에 의해 측정된 세포 증식을 처리군 및 대조군에 대해 비교할 것이다.
- [0166] 실시예 8: 순차적 조합 요법을 사용한 대퇴 혈관 손상의 돼지 모델
- [0167] 실시예 7의 일반적 방법에 따르되, 연구자가 두 약물을 사용한 순차적 처리의 효과를 연구하기를 원하는 대로 변형을 가한다. 템시롤리무스/텍사메타손 조합물-처리군을 제거하고, 템시롤리무스 군에 처리 24시간 후 텍사 메타손 주사를 투여하고, 텍사메타손 군에 처리 24시간 후에 템시롤리무스 주사를 투여한다. 결과를 유사한 방식으로 평가하고, 순차적 처리의 효과를 확인한다.
- [0168] 실시예 9: 파클리탁셀을 사용한 대퇴 혈관 손상의 돼지 모델
- [0169] 실시예 7의 일반적 방법에 따르되, 연구자가 템시롤리무스를 본원에 기재된 투여량으로의 파클리탁셀로 대체하는 변형을 가한다. 결과를 유사한 방식으로 평가한다.
- [0170] 실시예 10: 순차적 파클리탁셀 조합 요법을 사용한 대퇴 혈관 손상의 돼지 모델
- [0171] 실시예 8의 일반적 방법에 따르되, 연구자가 템시롤리무스를 본원에 기재된 투여량으로의 파클리탁셀로 대체하는 변형을 가한다. 결과를 유사한 방식으로 평가하고, 순차적 처리의 효과를 확인한다.
- [0172] 실시예 11: 시험관내 세포독성 연구
- [0173] 시험관내 PDGF-자극된 대동맥 평활근 및 내피 세포에서 세포독성을 유도하는 소정 범위의 약물 또는 약물 조합물의 능력을 평가하기 위해 연구를 수행하였다. 배양된 인간 대동맥 VSMC (4×10^5 개 세포/mL)를 96 웰 플레이트 내 완전 DMEM에서 성장시키고, 10 ng/mL의 PDGF (페프로테크)로 자극하였다. 소정 범위의 농도의 약물 (SIR, 시롤리무스; TEM, 템시롤리무스; PAC, 파클리탁셀; DEX, 텍사메타손) 및 비히클 대조군 또는 세포독성 대조군 (ACT D, 악티노마이신 D)을 스크리닝하였다 (도 20). 성장 인자 PDGF에 의해 매개되는 EC 및 VSMC 자극을 위한 프로토콜을 이용하여, 세포를 0, 1, 10, 100 nM, 1, 10, 100 μ M의 농도 범위의 약물에서 12시간 동안 인큐베이션한 후에 세포 활성화 및 세포독성을 평가하였다. 수거 전에, DNA 흔입을 위해 BrdU를 각각의 웰에 6시간 동안 첨가하였다. 마이크로로타이터 플레이트 판독기 (테칸)를 사용하여 흡광도 판독치를 취하였다. 데이터는 평균 흡광도 판독치를 나타낸다. 오차 막대는 반복실험 사이의 표준 편차를 나타낸다. 세포 활성화를 대사 활성 및 세포 증식에 의해 모니터링하였다. 대사 활성은 효소-의존성 대사를 생산을 모니터링하기 위해 MTT 검정을 사용하여 측정한 반면, 증식은 DNA 합성을 모니터링하기 위해 5-브로모-2'-데옥시우리딘 (BrdU) ELISA를 사용하여 측정하였다.
- [0174] 충분한 영양소 및 PDGF와 같은 성장 인자의 존재 하에서, PDGF 수용체를 발현하는 세포, 예컨대 VSMC 및 EC는 그의 세포 대사를 상향조절하여 성장 및 증식을 자지한다. 10 ng/mL PDGF로 자극된 VSMC는 배지 대조군 및 세포독성 대조군 (100 ng/mL의 전자 억제제 악티노마이신 D)과 비교하여 증가된 대사를 측정을 나타냈다. 비히클 대조군 (염수 중 5% DMSO (v/v))은 대사 활성을 방해하지 않았다. 더 높은 농도의 템시롤리무스, 시롤리무스 및 파클리탁셀은 MTT 검정에서 억제 활성을 가졌다. PDGF의 존재 하에서의 세포 증식은 비히클 대조군과 비교하여 BrdU 흔입의 용량-의존성 억제를 나타냈고, 악티노마이신 D의 억제 정도에 근접한 템시롤리무스, 시롤리무스 및 파클리탁셀의 농도를 확인하였다.
- [0175] 실시예 12: 템시롤리무스의 돼지 연구
- [0176] 개관. 제1 연구의 목적은 머케이터 메드시스템즈 불프로그® 마이크로-주입 장치를 통해 대퇴 동맥의 외막 및 혈관주위 조직에 직접 투여된 템시롤리무스의 약동학적 프로파일을 평가하는 것이었다. 구체적인 조직병리학 및 조직형태측정법 종점을 사용하여 템시롤리무스 요법의 효능을 결정하였다.
- [0177] 설계.
- [0178] 연구 설계는 총 11마리의 동물을 포함하였고; 이 중 8마리는 혈관성형술 과신전을 실시하고, 이어서 양측 표재성 대퇴 동맥에 단일 용량의 시험 물품을 1시간 (n=2), 3일 (n=2), 7일 (n=2) 및 28일 (n=2)의 총 생애 기간 동안 투여하고, 대조군으로서의 역할을 하는 3마리 추가의 동물은 혈관성형술 과신전을 실시하고, 이어서 3일 (n=1), 7일 (n=1) 및 28일 (n=1) 동안 생존할 때 염수를 주입하였다. 모든 중재적 절차에 경동맥 접근을 이용하였다. 각각의 경우에, 모든 템시롤리무스-처리된 동물에게 대퇴 동맥 외막 내로 혈관주위 주입을 실시하였다. 동물은 상세한 조직병리학 및 안전성 평가를 위해 1시간 (n=2), 3일 (n=2), 7일 (n=2) 및 28일 (n=2)까지 생존하였다. 지정된 종점까지 생존한 후, 동물을 혈액 수집한 다음, 안락사시키고, 부검하고, 이어

서 조직학적 검사하였다.

[0179] 외막 전달된 연구 약물 (토리셀®)의 단일 용량 (1.5 ml 중 357 μ g)의 전향적 연구를 수행하였다. 모든 용량은 분포 추적을 위해 50% 조영 매체를 함유하였다. 각각의 돼지에게 중간 대퇴 영역에 양쪽 주사를 투여하였다. 총 8마리의 돼지에 대해 1시간, 3일, 7일 및 28일에 각각 2마리의 돼지를 희생시켰다. 이것을 다음 2개의 단계로 수행하였다: 제1 단계는 템시롤리무스 및 시롤리무스의 존재 및 농도를 확인하기 위해 사용하고, 1시간, 3일 및 7일에 각각 1마리씩 3마리의 동물을 이용하였다. 제2 단계는, 제1 단계에서의 약물 농도의 확인 후, 나머지 5마리의 돼지를 포함하였다 (1시간, 3일 및 7일에 각각 1마리씩, 및 28일에 2마리). 3마리의 돼지를 대조군으로서 사용하였으며, 처리 부위를 과신전 손상에 적용하고, 이어서 머케이터 불프로그® 카테터를 통해 염수를 주입하고, 3일, 7일 또는 28일에 (각각의 시점에 1마리의 돼지) 희생시켰다.

[0180] 손상 모델은 혈관성형술 과신전 40-60%, 적어도 10 atm, 각각 30초의 3회 팽창 및 30초 유동이었다. 과신전 손상 직후에 외막 전달을 수행하였다. 각각의 주입 후 5분, 20분, 1시간 및 이어서 24시간에 및 희생시에 전혈 샘플을 취하였다. 전혈 샘플을 순환 템시롤리무스 및 시롤리무스 농도에 대해 분석하였다. 동맥을 락테이트화 링거 용액 (LRS)으로 관류시키고, 추출하고, 연속 5 mm 절편으로 절단하고, 모든 다른 절편을 면역조직화학 분석을 위해 포르말린 중에 고정시키고 (관류물은 고정시키지 않음), 모든 다른 절편을 템시롤리무스 및 시롤리무스 수준 둘 다의 LC/MS/MS 분석을 위해 동결시켰다. 조직병리학 및 조직형태측정법 종점을 사용하여 라파마이신 요법의 효능을 결정하였다.

[0181] 결과. 모든 동물에게 성공적으로 표재성 대퇴 동맥에 과신전 손상을 실시하고, 이어서 시험 물품 또는 대조군을 투여하였다. 시험군 및 대조군 둘 다의 모든 동물에게 성공적으로 어떠한 합병증도 없이 머케이터 메드시스템즈 템스 불프로그® 마이크로-주입 장치를 통해 시험 물품 또는 대조군 물품을 투여하였으며, 이들은 지정된 종점 까지 생존하였다. 생존 기간에 임의의 시험 물품/장치 또는 절차 관련 사건은 없었다. 혼합물 (50% 템시롤리무스 및 50% 이소류-370으로 구성됨) 중 템시롤리무스의 농도는 1.5 mL당 357 μ g (238 μ g/mL)이었으며, 이는 처리 동물이 투여받은 농도를 나타낸다. 모든 처리 동물에게 양쪽 대퇴 동맥 내로 투여량을 투여하였으므로, 각각의 처리 동물에게 제공된 총 용량은 714 μ g이었다. 평균 전혈 기준선 템시롤리무스 수준은 투여 전 모든 돼지에서 정량화 한계 (시롤리무스에 대해 0.200 ng/ml 및 템시롤리무스에 대해 0.500 ng/ml) 미만이었다. 투여 후, 평균 템시롤리무스 수준은 제1 주사 1시간 후에 최고였고 (32.1 ± 11.0 ng/mL), 24시간 이내에 2.4 ± 1.0 ng/mL로 감소하였다. 농도는 제3일 및 제7일까지 쭉 거의 검출가능하지 않은 수준으로 계속 감소하였고, 시롤리무스 및 템시롤리무스에 대해 분석된 모든 혈액은 정량화 한계 미만인 것으로 확인되었다.

[0182] 국부 혈관 조직 내 시롤리무스 농도에서 유사한 경향이 관찰되었지만, 그 조직 내에서 템시롤리무스의 존재가 훨씬 더 지속적이었고 투여 후 28일까지 측정되었다. 생존 기간의 경과에 걸친 임상 병리상태는 혈액에서 시험 장치/약물-관련 효과가 없는 것으로 밝혀졌다. 임상 화학에서 관찰된 변화는 생물학적 및/또는 절차-관련 변동에 대한 예상 범위 내에서 고려되었다. 머케이터 메드시스템즈 마이크로-주입 장치를 사용한 토리셀® 주사시 처리된 혈관에 대한 국부 독성의 증거는 없었고 국부 혈관 자극의 증거도 없었다. 머케이터 메드시스템즈 불프로그® 마이크로-주입 장치를 사용한 토리셀®의 전체 주사는 이러한 모델에서 안전한 것으로 보였다. 주사 절차는 현미경으로 검출가능할 수 있는 벽성 손상을 일으키지 않았다. 0, 3 및 7일에 과신전 혈관성형술 절차에 기인한 구조적 손상은 없거나 소수였다. 배지 및/또는 배지 저세포상태에서 단일 세포 괴사 형태의 압축 손상의 증거가 일부 존재하였다. 혈전증 또는 협착의 증거는 없었다. 28일에, 2개의 처리된 혈관은 최적의 2차 치유로 가시적인 풍선 과신전 손상을 나타냈다. 벽성 염증은 모든 기간에서 부재하거나 매우 최소였으며, 이는 상기 언급된 약간의 벽성 압축 또는 과신전 손상과 연관되었다.

[0183] 처리된 혈관은 이르게는 제7일에 완전히 또는 거의 완전히 치유되어, 일반적으로 정상 벽을 나타내고 경우에 따라 최소 내지 경도의 혈관주위 또는 외막 섬유증을 나타냈고, 낮은 중증도의 비특이적 및 국재화된 벽성 염증은 병리학적 유의성이 없는 것으로 간주되었다. 완전한 또는 거의 완전한 재내피화가 존재하였고, 약한 및 비-협착성 신생내막 형성은 없거나 최소였다. Ki67 염색은 제7일에 최고로 대조군 혈관 벽에서의 세포 증식을 나타냈다. Ki67 양성 핵의 정량적 분석은 제3일, 제7일 및 제28일에 평균 증식 값의 처리-관련 감소를 나타냈다. 감소는 상당하였고 혈관 길이를 따라 일관되었다. 평활근 액틴 (SMA)에 대한 염색은 제3일에 외막에서 SMA 양성 세포를 나타내고 제7일 및 제28일까지 약간 증가하였으며, 이는 근섬유모세포와 주로 연관되고 신생혈관화와는 더 적은 정도로 연관되었다. 이러한 변동은 혈관 손상에 대한 외막 치유 반응을 반영하였다.

[0184] 결론. 머케이터 메드시스템즈 불프로그® 마이크로-주입 장치를 통한 템시롤리무스 투여 후, 전혈 중 평균 템시롤리무스 인산나트륨 수준은 투여 후 1시간에 최고이고 투여 후 24시간에 감소하였다. 투여 후 3일까지, 전

혈 템시롤리무스 농도는 거의 검출가능하지 않은 수준으로 떨어졌다. 투여 7 및 28일 후에, 전혈 템시롤리무스 수준은 정량화 한계 미만이었다. 연구 제28일에 부검 시에, 처리된 돼지에서 국부 혈관 조직에 지속적인 검출 가능한 수준의 템시롤리무스가 존재하였다.

[0185] 마이크로-주입 카테터 (머케이터 메드시스템즈)를 사용하여 말초 대퇴 동맥의 외막에 토리셀® 처리 또는 대조군을 투여하고 제0일 (처리 1시간 후), 처리 후 제3일, 제7일 및 제28일에 안락사시킨 11마리 돼지로부터의 조직의 평가는 처리된 혈관에서 유해하거나 독성학적으로 의미있는 변화를 나타내지 않았다. 경도의 절차적 손상은 없거나 최소였으며, 이는 연구 종료 시 (제28일)에 치유되었고, 처리된 혈관의 개존성 또는 치유에 대해 어떠한 유해한 결과도 가져오지 않았다. 세포 증식은 혈관 벽 및 외막에서 제3일에 증가하였고, 제7일에 최고였고, 이 후 약간 감소하였다. 주목할 만하게, 각각의 대조군과 비교하여 모든 기간 (제3일, 제7일 및 제28일)에서 혈관 벽 전체에 걸쳐 토리셀®-처리된 혈관에서의 증식 지수의 중간 내지 현저한 감소가 있었다. 이러한 감소는 처리-관련된 것으로 간주되었다.

[0186] 현행 연구로부터의 데이터는 머케이터 메드시스템즈 불프로그® 마이크로-주입 장치를 통해 돼지의 대퇴 동맥의 외막 내로 직접 토리셀®을 주입하는 것이 생존 기간 동안 임상 관찰 및 임상 병리상태에 의해 또는 사후 조직 분석에서 조직병리학에 의해 평가된 국부 또는 전신 독성의 증거를 가져오지 않는다는 것을 나타낸다.

[0187] 실시예 13: 템시롤리무스의 돼지 연구

[0188] 개관. 제2 전임상 연구의 목적은 다음 2가지였다: (1) 염수와 비교하여, 52 mg 이하의 토리셀® (템시롤리무스) (말초 동맥당 10 mg x 4개 동맥 및 관상 동맥당 4 mg x 3개 동맥) 및 5.2 mg 토리셀® (말초 동맥당 1 mg x 4개 동맥 및 관상 동맥당 0.4 mg x 3개 동맥)의 안전성을 확인하는 것 (모든 작용제는 20% 조영 매체를 함유하고, 관상 동맥 및 말초 동맥 주위의 혈관주위 조직에 전달됨), 및 (2) 토리셀® (템시롤리무스)을 풍선 과신전 동맥 재협착의 돼지 모델에서 대퇴 및 관상 동맥 주위의 외막 및 혈관주위 조직으로 전달한 후 조직 및 혈액 샘플에서 템시롤리무스 및 시롤리무스의 약동학적 프로파일을 결정하는 것.

[0189] 방법. 12마리의 동물을 조직 안전성 및 약동학적 혈액 및 조직 프로파일에 대해 평가하였다. 동물에게 풍선을 오버사이징함으로써 ~20-30% 과신전으로 유도된 혈관 손상을 실시하고, 이어서 후속하여 관상 동맥 및 대퇴 동맥 주위의 외막 및 혈관주위 조직 내로 4 mg/mL 토리셀® 또는 염수 위약 대조군을 불프로그® 카테터를 통해 전달하였다. 약동학적 분석을 위한 혈액 샘플을 5분, 30분, 1시간, 24시간, 72시간, 7일, 28일 및 종결시에 취하였다. 동물을 제90일에 종결시켰다. 모든 처리된 조직 및 주위 구조의 육안 검사를 수행하였다. 약동학적 분석을 위해 각각의 동물로부터 1개의 관상 동맥 및 1개의 대퇴 동맥 및 주위 조직을 일괄적으로 수집하고 급속 동결시켰다 (주: 1마리 동물은 관상 혈관을 수거하지 않음). 모든 다른 수집된 동맥 조직에 대해 조직학적 분석을 수행하였다.

[0190] 결과.

[0191] 종점 1: 전체 동물 건강. 모든 동물은 일반적으로 건강하고 연구 지속기간 동안 체중이 증가하였다. 유해한 처리 관련 임상 관찰은 나타나지 않았다. 모든 신체 검사는 연구 지속기간 전반에 걸쳐 정상이었다.

[0192] 종점 2: 약물에 대한 조직 반응. 부검시 처리된 동맥에서 사망률 또는 유의한 이상은 주목되지 않았다. 조직 학적으로, 모든 동맥은 개존 상태였고, 시험군에서 조사된 절편 중 어느 것에도 내강 혈전 또는 폐쇄가 존재하지 않았다. 시험군과 대조군 사이에 처리된 혈관에서 어느 처리 위치에서도 모든 등급화된 파라미터의 조직학상 현저한 차이는 존재하지 않았다. 대조군 및 시험군에서 처리된 관상 동맥 및 대퇴 동맥에 얇은 신생내막 형성, 중막 SMC 손실 및 중막 섬유증이 존재하였으며, 이는 본 동물 모델에서 풍선 과신전 손상에 의해 야기되었을 가능성이 가장 크다. 형태측정법으로 측정되고 계산된 파라미터는 대조군과 시험군 사이에 대등하였다. 처리는 저 및 고 시험군에서 어떠한 임상적으로 유의한 소견도 생성하지 않았고, 따라서 본 동물 모델에서 안전성 우려를 제기하지 않았다. 종합하면, 이들 소견은 90-일 시점에 본 동물 모델에서 사용된 처리의 안전성을 시사한다.

[0193] 종점 3: 전혈 템시롤리무스 및 시롤리무스 수준. 모든 처리된 동물에 대한 혈액 수준은 초기 시점에 최고이고, 제7일까지 시간 경과에 따라 감소하고, 28일 및 종결시에 LLOQ 미만이었다. 일반적으로, 관찰된 농도는 용량에 비례하였다.

[0194] 종점 4: 균질화된 혈관 조직 템시롤리무스 및 시롤리무스 수준. 모든 동물에 대한 조직 수준은 모두 LLOQ 미만이었다.

- [0195] 결론. 모든 동물은 처리 절차에서 관련 결핍 없이 90일까지 생존하였다. 조직병리학적 분석으로 평가된 바와 같이, 염수와 비교하여 토리셀®의 혈관 독성을 관찰되지 않았다.
- [0196] 실시예 14: 템시롤리무스와 텍사메타손 조합의 돼지 연구
- [0197] 개관: 본 연구의 목적은 풍선 과신전 동맥 협착증의 돼지 모델에서 말초 혈관계에 과도한 용량으로 전달된 경우의 토리셀® 및 텍사메타손의 안전성 및 약동학적 프로파일을 평가하는 것이었다.
- [0198] 방법: 4마리의 어린 돼지 대상체를 본 연구에서 사용하여 조직 안전성 및 약동학적 프로파일을 평가하였다. 동물에게 풍선을 오버사이징하여 (~20-30% 과신전) 유도된 대퇴 동맥 손상을 실시하였다. 후속하여 3마리의 동물에게 말초 동맥 주위의 외막 및 혈관주위 조직 내로 토리셀® (2 mg/mL)과 텍사메타손 (6 mg/mL) 및 조영 매체 (20%)를 불프로그® 카테터를 통해 처리하였다. 후속하여 제4 동물에게는 말초 동맥 주위의 외막 및 혈관주위 조직 내로 염수 및 조영 매체 (20%)를 불프로그® 카테터를 통해 처리하였다. 약동학적 평가를 위해, 기준선에서 및 이식후 20분, 1시간, 4시간, 24시간, 3일, 7일 및 종결 직전에 혈액 샘플을 취하였다. 1마리의 동물은 이식후 제4일에 조기 사망하였다. 다른 3마리의 동물은 14일 동안 생존하였다. 제14일에, 혈액을 수집하고, 동물을 안락사시키고, 부검을 수행하였다.
- [0199] 결과.
- [0200] 종점 1: 전체 동물 건강. 4마리의 동물 중 3마리는 연구 지속기간 동안 생존하였고, 전반에 걸쳐 일반적으로 건강하였다. 제4 동물은 사망한 것으로 발견되었다. 모든 생존 동물은 연구 과정에 걸쳐 양의 체중 증가를 나타냈다. 사망한 동물은 제1일에 기면상태였다. 기면은 동물이 제4일에 사망한 것으로 발견될 때까지 계속되었다. 제2일에, 분석을 위해 혈액 샘플을 채취하였지만, 어떠한 결정적인 결과도 얻지 않았다. 제3일에 열 및 빈맥을 기록한 후 제4일에 동물이 사망한 것으로 발견되었다. 생전 진단은 이루어지지 않았다. 임상 병리상태에서의 유의한 소견은 주목되지 않았다.
- [0201] 종점 2: 장치에 대한 조직 반응. 시험군 및 대조군 동물 둘 다 혈관 벽에서의 변화를 나타내지 않거나 중간 정도의 변화를 나타낸다. 또한, 혈관주위 및 골격근 변화는 시험 동물 및 대조군 동물 둘 다에서 부재 내지 중간 정도의 범위였다. 조사된 대조군 동물 조직에서 무기질화는 주목되지 않았다. 그러나, 무기질화가 이전에 4 mg/mL 투여량의 템시롤리무스에서 관찰되지 않았으므로, 이는 이러한 용량의 용액 중 높은 에탄올 농도에 기인하였을 가능성이 있는 것으로 간주된다.
- [0202] 종점 3: 혈액 템시롤리무스 및 텍사메타손 수준 (pK 평가). 모든 시험 동물에 대한 혈액 중 템시롤리무스 수준은 초기 시점에서 최고이고, 7일까지 시간 경과에 따라 감소하고, 종결시 정량화 하한치 (LLOQ) 미만이었다. 혈장 중 텍사메타손 수준은 또한 초기 시점에서 최고이고, 24시간 시점 및 이후에 LLOQ 미만이었다. 14일에, 텍사메타손 조직 수준은 모두 <LLOQ이고, 낮은 수준의 템시롤리무스가 두 시험 동물에서 발견되었다.
- [0203] 종점 4: 균질화된 혈관 조직 템시롤리무스 및 텍사메타손 수준. 시험 용액으로 처리된 2마리 동물에 대해 종결 시 혈관 조직에서 템시롤리무스의 수준 (50.3 및 97.5 ng/g, 각각 48.8 nM 및 94.7 nM과 등가임)이 발견되었고; 대조군 동물 혈관에서는 템시롤리무스가 발견되지 않았다. 모든 동물에 대해 종결시 혈관 조직에서 텍사메타손 수준은 <LLOQ였다 (10.0 ng/mL 균질물, 조직 내 100 ng/g 또는 255 nM과 등가임).
- [0204] 실시예 15: 템시롤리무스과 텍사메타손 조합의 토끼 연구
- [0205] 개관. 토끼 연구를 수행하여, 풍선 과신전 동맥 협착증의 와타나베 유전성 고지혈 (WHHL) 토끼 모델에서 말초 혈관계로 조합 또는 단독 전달된 경우의 토리셀® (Tem) 및 텍사메타손 (Dex)의 조직 효과를 평가하였다. 각각의 동물에게 2개의 외장골 동맥 각각에 풍선 혈관성형술 및 처리를 실시하였다. 4마리의 대상체를 다음 3개의 군 각각에 배정하였다: 토리셀®, 텍사메타손 또는 조합물. 3마리의 대상체를 다음 2개의 군 각각에 배정하였다: 대조군 (비히클 전달) 또는 오직 풍선. 2마리의 뉴질랜드 백색 토끼를 1개의 장골에서만 풍선을 사용한 처리에 배정하고, 다른 장골에서는 어떠한 처리도 하지 않았다.
- [0206] 방법. 20마리의 동물을 시험 및 대조군 물품의 혈관주위 주사의 조직 효과에 대해 평가하였다. 본 연구에서 22마리의 동물이 절차를 받았으나, 2마리의 동물은 조기에 사망하고 대체되었다. 동물에게 풍선을 오버사이징하여 (~20-30% 과신전) 유도된 혈관 손상을 실시하였다. 동물을 다양한 풍선 손상 표적 및 다양한 시험 및 대조군 물품 조합을 갖는 6개의 군으로 나누었다. 불프로그® 카테터를 사용하여 시험 및 대조군 물품을 혈관주위 조직 내로 주사하였다. 동물은 회복되었고 ~28일 동안 생존하였다. ~28일에, 동물을 희생시키고, 육안 병리상태를 조사하고, 조직병리학 분석을 위해 조직을 수거하였다.

[0207]

결과.

[0208]

종점 1: 전체 동물 건강 (빈사율). 본 연구에 총 22마리의 동물을 이용하였다. 2마리의 동물은 사망하였거나 초기에 안락사시켰다. 이들 동물에서의 사망 또는 안락사의 이유는 마취 및 외과적 개입에 기인하였을 가능성 이 있지만, 시험/대조군 물품과는 관련되지 않았다. 일부 경우 식욕부진이 존재하였지만, 어떠한 동물도 임상적으로 유의한 체중 감소를 경험한 것으로 나타나지는 않았다. 다수의 토끼가 고혈당 및 고지혈인 것으로 나타났지만, 이것은 WHHL 토끼의 유전 모델로부터 예상되는 바와 일치한다. 연구 과정 전반에 걸쳐 어떠한 다른 유의한 건강 문제도 확인되지 않았다.

[0209]

종점 2: 장치에 대한 조직 반응. 조합 요법 (Tem+Dex) 군은 템시롤리무스, 텍사메타손 및 비히클 군에 비해 더 적은 신생내막 두께 ($47.40 \pm 14.84\mu\text{m}$) 및 면적 ($0.19 \pm 0.06\text{mm}^2$)을 나타냈다. 혈관 평활근 세포 생존률 마커로서의 %HIF-35 양성 내막/중막 면적은 텍사메타손 단독 또는 비히클 군에 비해 조합 요법 또는 템시롤리무스 단독에서 더 작았다. 내막 및 중막을 포함한 BrdU 및 TUNEL 양성 세포의 수는 이들 군 사이에서 통계적 차이를 나타내지 않았다.

[0210]

22마리의 동물 중 20마리는 28-일 기간까지 생존하였고, 20마리의 동물 중 1마리는 제28일에 급성 허탈로 인해 수의사 지시하에 안락사시켰다. 조기 사망 동물의 경우, 사망은 시험/대조군 물품이 아닌, 마취 및 외과적 개입과 관련이 있었다. 모든 다른 동물은 수행된 동물 모델 및 절차에 기초하여 정상적인 생애 경험을 가졌다. 어떠한 샘플에 대해서도 조직병리학에 의해 혈관 독성이 관찰되지 않았다.

[0211]

조합 요법 (Tem+Dex) 군은 템시롤리무스, 텍사메타손 및 비히클 군에 비해 더 적은 신생내막 두께 ($47.40 \pm 14.84\mu\text{m}$) 및 면적 ($0.19 \pm 0.06\text{mm}^2$)을 나타냈다. 혈관 평활근 세포 생존률 마커로서의 % HIF-35 양성 내막/중막 면적은 텍사메타손 단독 또는 비히클 군에 비해 조합 요법 또는 템시롤리무스 단독에서 더 작았다. 내막 및 중막을 포함한 BrdU 및 TUNEL 양성 세포의 수는 이들 군 사이에서 통계적 차이를 나타내지 않았다. 그러나, 풍선-단독 군은 유의한 신생내막 또는 협착증을 나타내지 않았고, 따라서 어떠한 요법도 풍선-단독 군에 비해 특정 이점을 나타내지 않았다. 풍선-단독 군 또한 어떠한 다른 군에 대해서도 유사한 증식 마커를 나타내지 않았으며, 이는 상기 토끼 군에서의 증식 손상 유도의 결여 또는 상이한 질환 병기를 시사한다.

[0212]

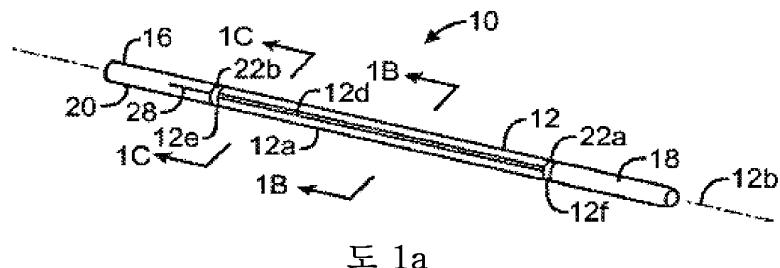
결론. 풍선 과신전 동맥 협착증의 와타나베 유전성 고지혈 (WHHL) 토끼 모델에서 말초 혈관계로의 토리셀® 및 텍사메타손 전달은 안전하고 효과적인 것으로 밝혀졌다. 동물은 시험 물품과 관련된 유의한 결핍 없이 ~28일의 연구 지속기간 동안 생존하였다. 다양한 군의 조직병리학적 평가는 토리셀 단독, 텍사메타손 단독 및 비히클 군과 비교하였을 때 토리셀 및 텍사메타손으로 처리된 동물에서 더 적은 신생내막 두께 및 면적을 나타냈다.

[0213]

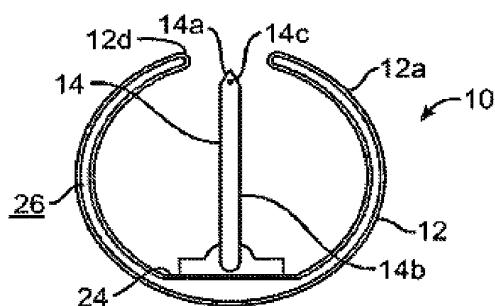
본 개시내용의 바람직한 실시양태가 본원에 제시 및 기재되어 있으나, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공되는 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 개시내용에서 벗어나지 않는 다수의 변형, 변화 및 치환이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 이제 떠오를 것이다. 본원에 기재된 본 개시내용의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 개시내용의 실시에 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 한정하고, 이들 청구범위의 범주 내의 방법 및 구조 및 이의 등가물은 그에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

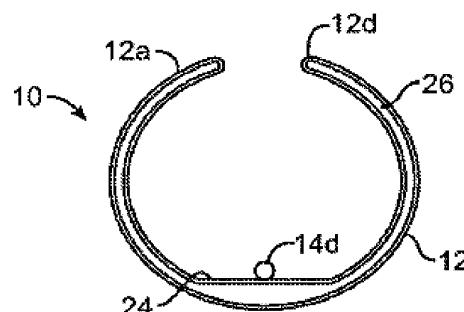
도면1



도 1a

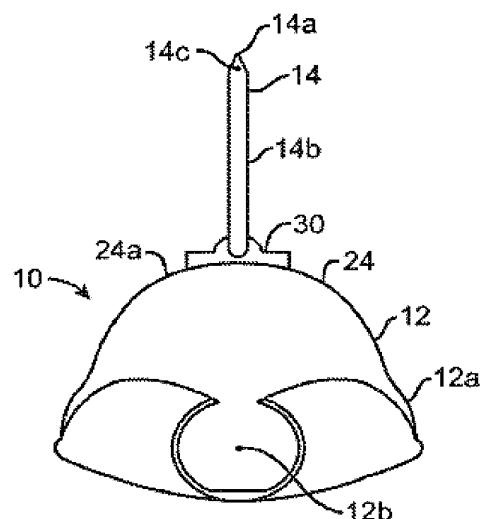
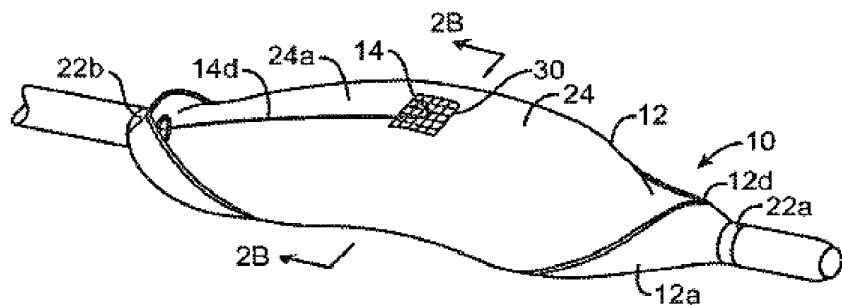


도 1b

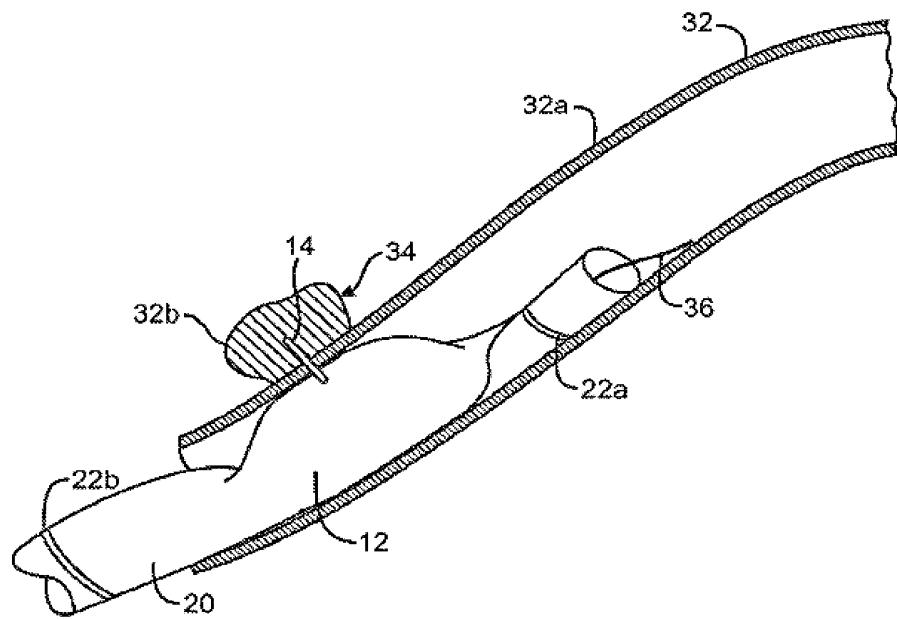


도 1c

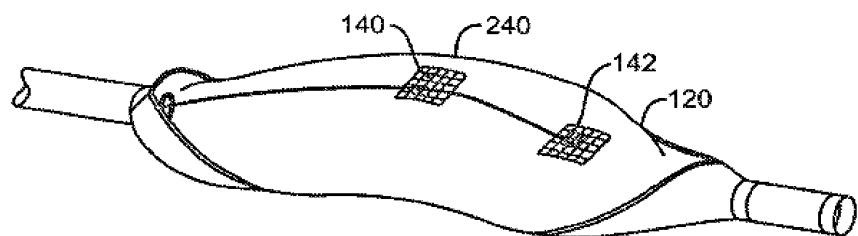
도면2



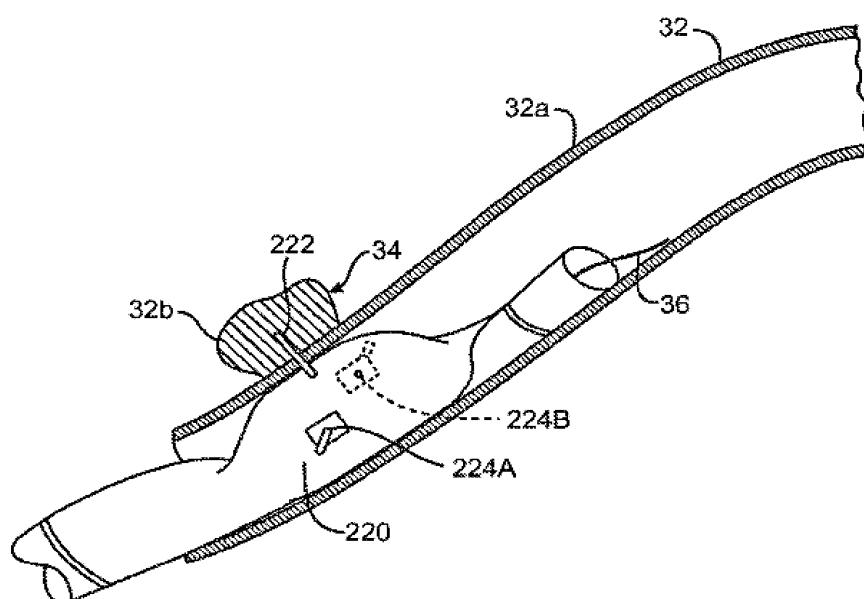
도면3



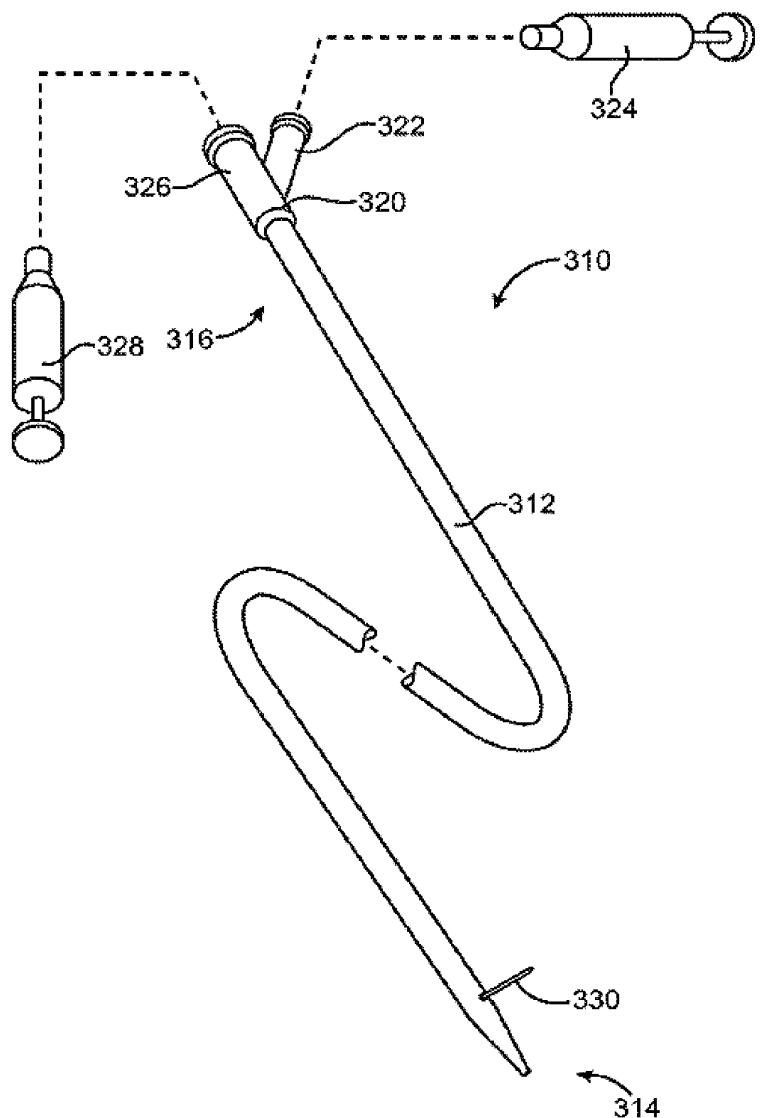
도면4



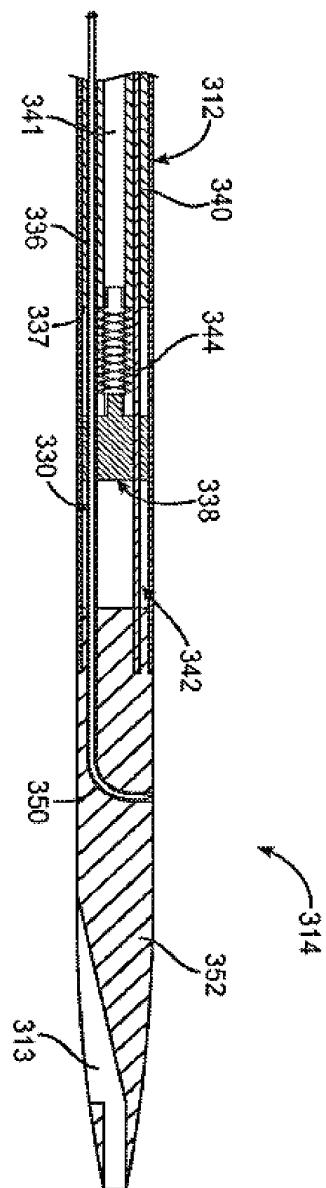
도면5



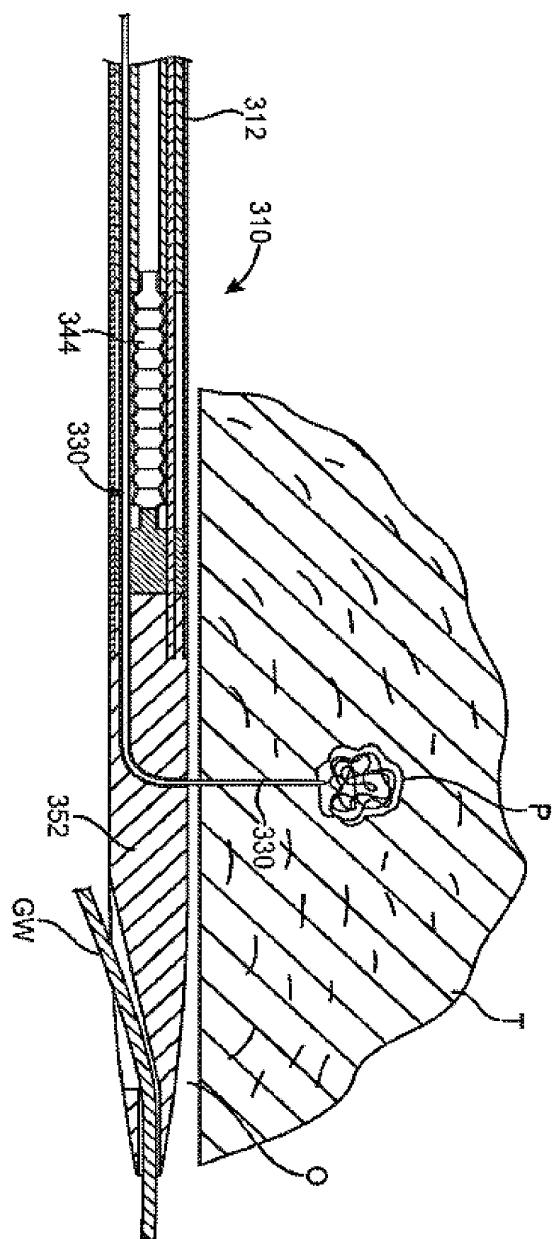
도면6



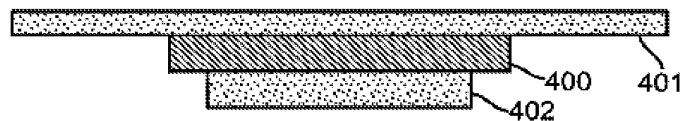
도면7



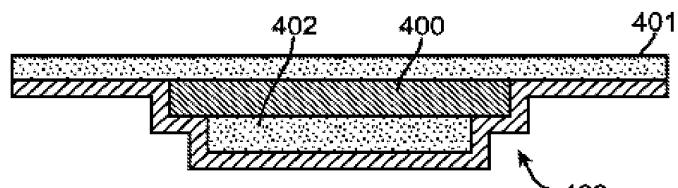
도면8



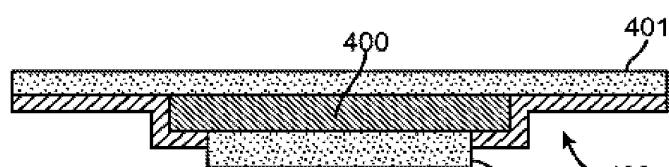
도면9



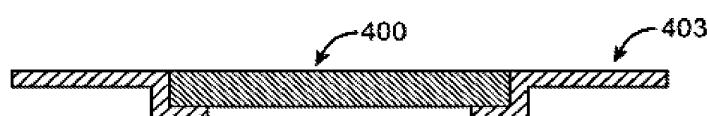
도 9a



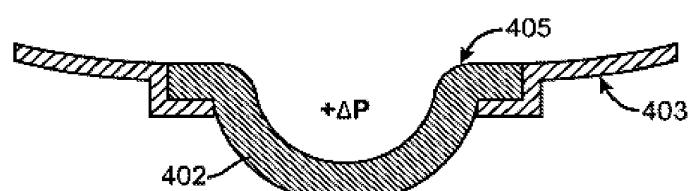
도 9b



도 9c

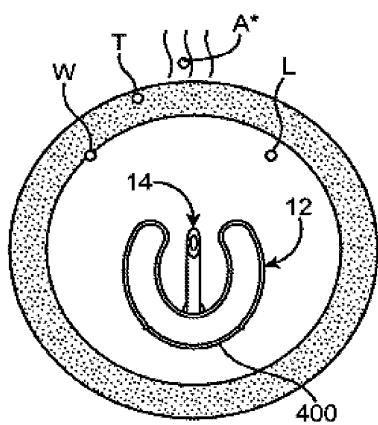


도 9d

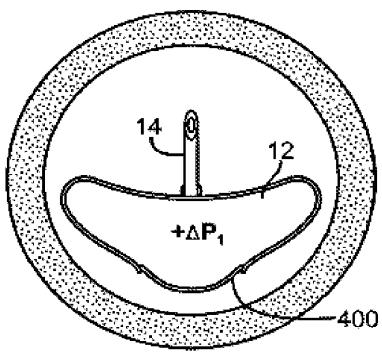


도 9e

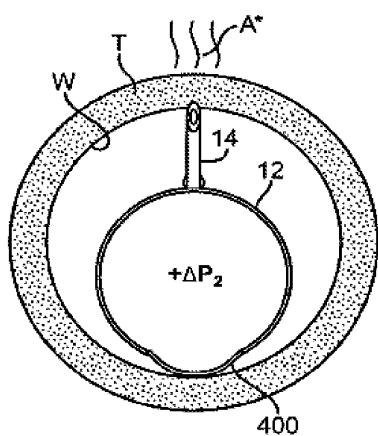
도면10



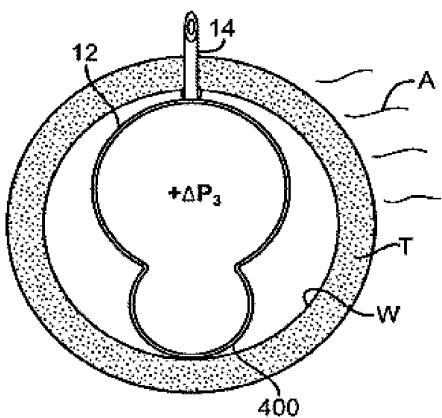
도 10a



도 10b

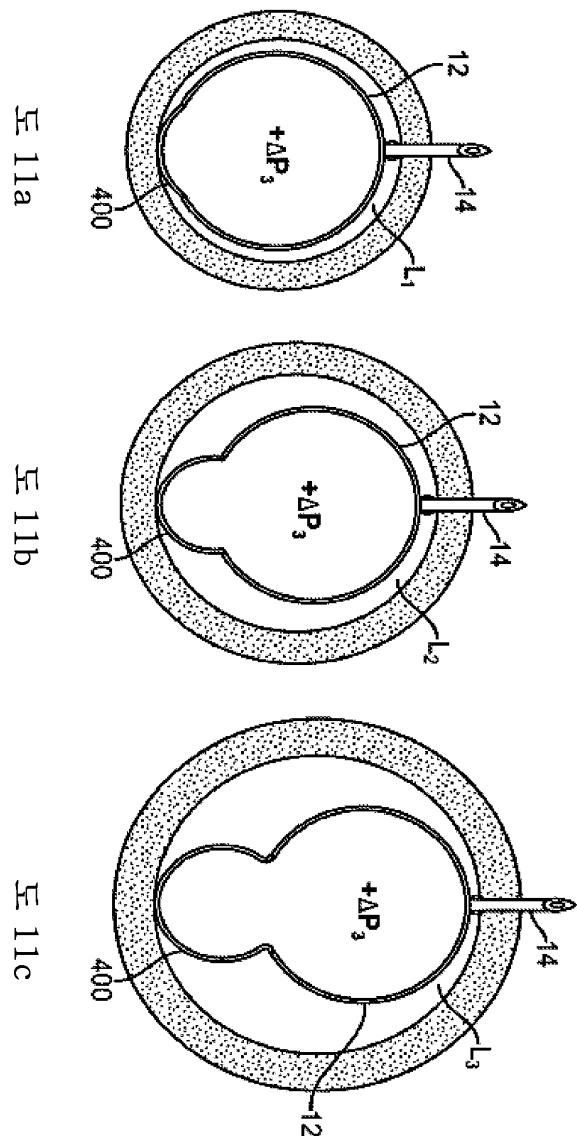


도 10c

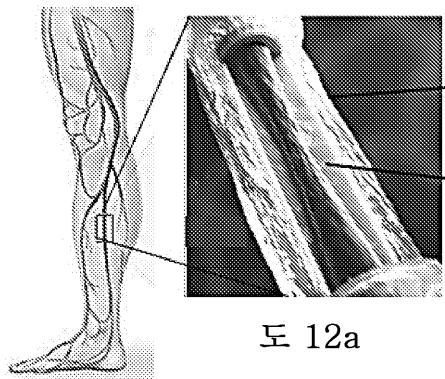


도 10d

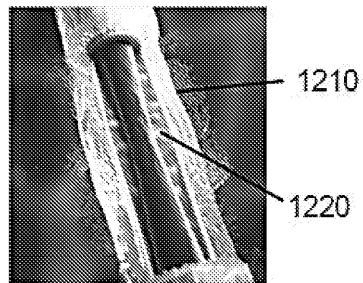
도면11



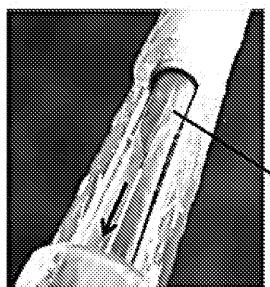
도면12



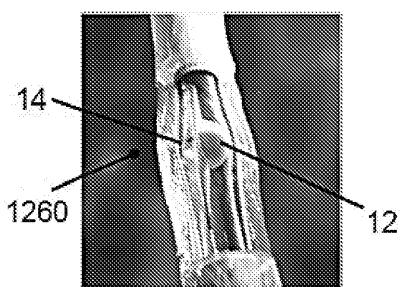
도 12a



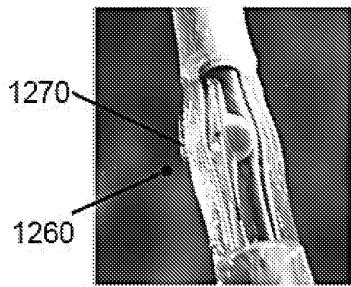
도 12b



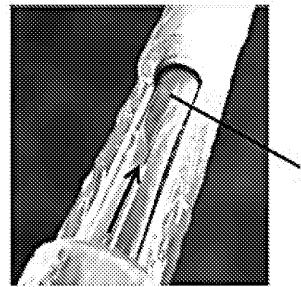
도 12c



도 12d

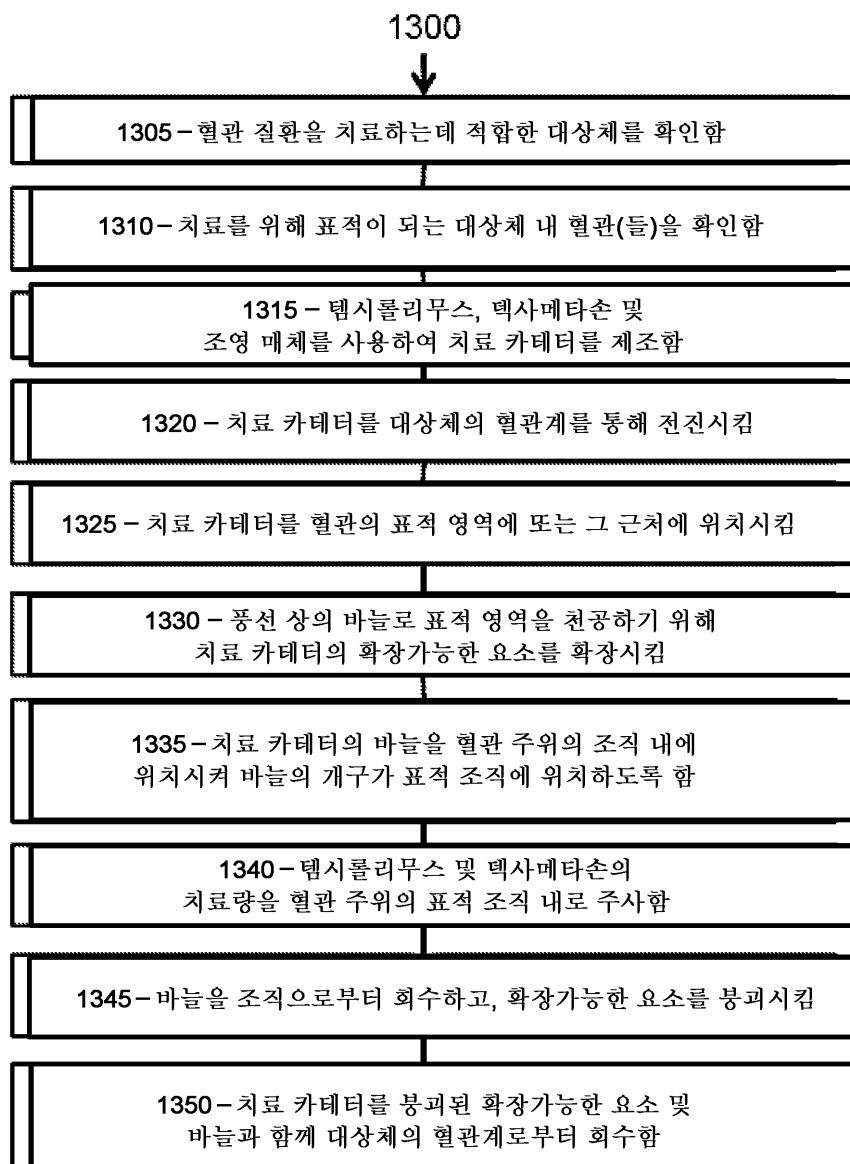


도 12e

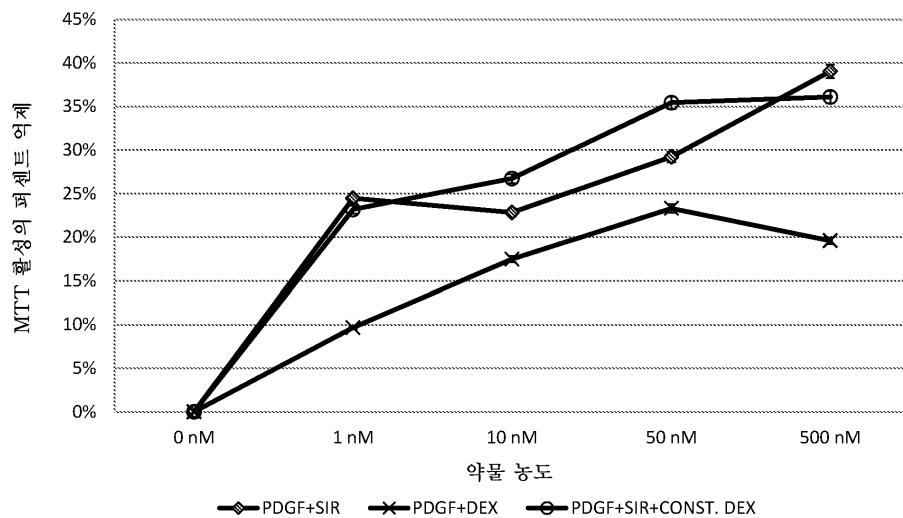


도 12f

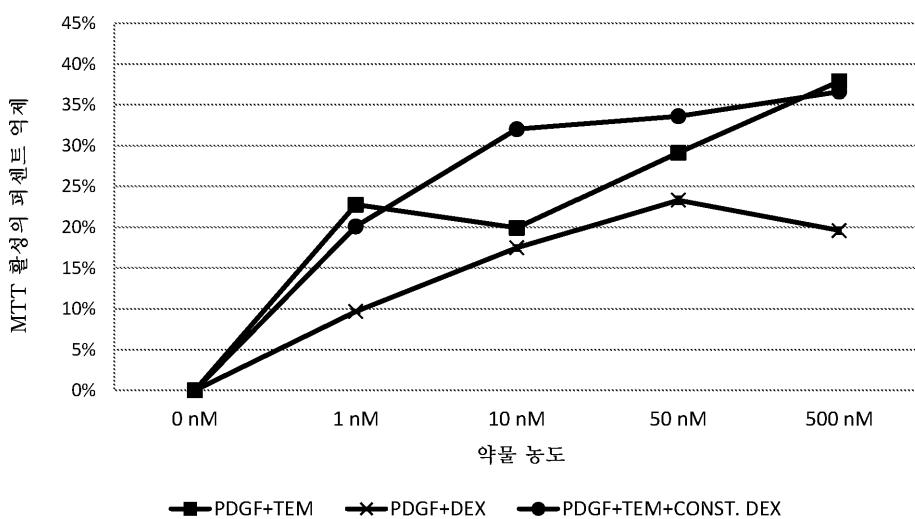
도면13



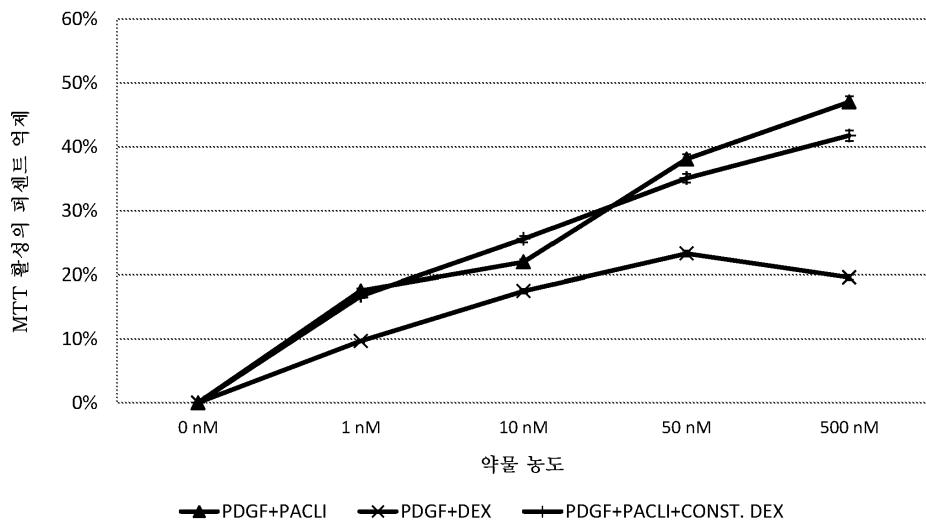
도면14a



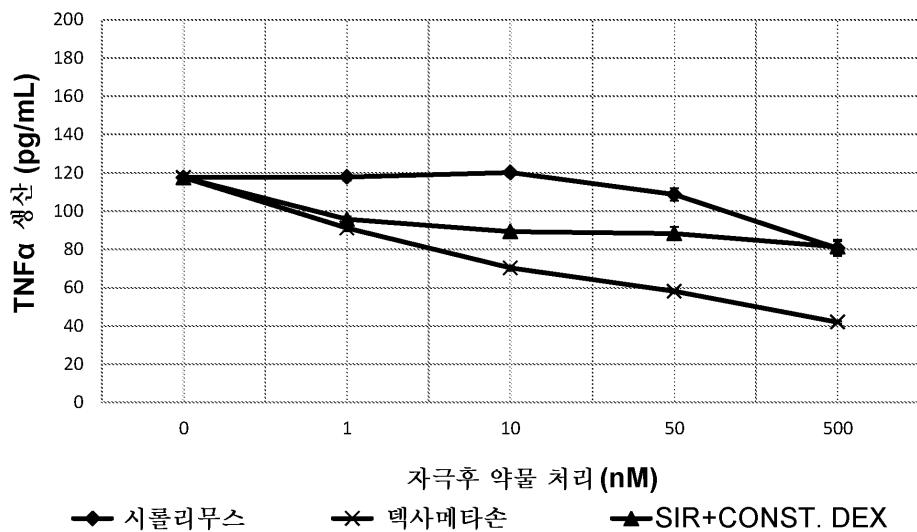
도면14b



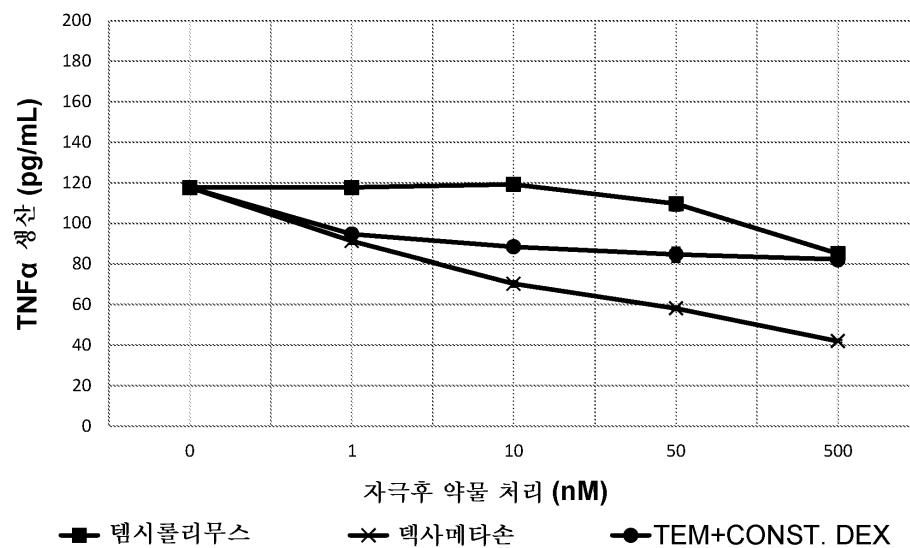
도면14c



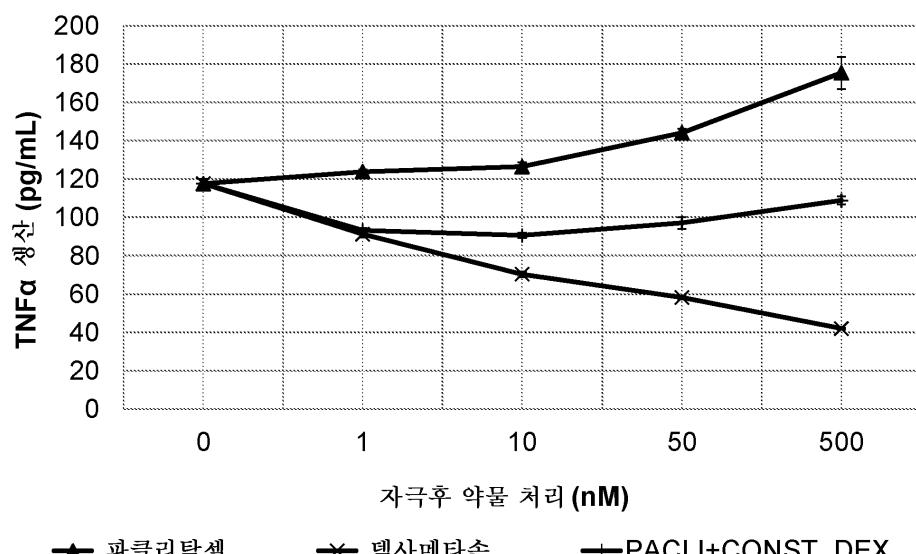
도면15a



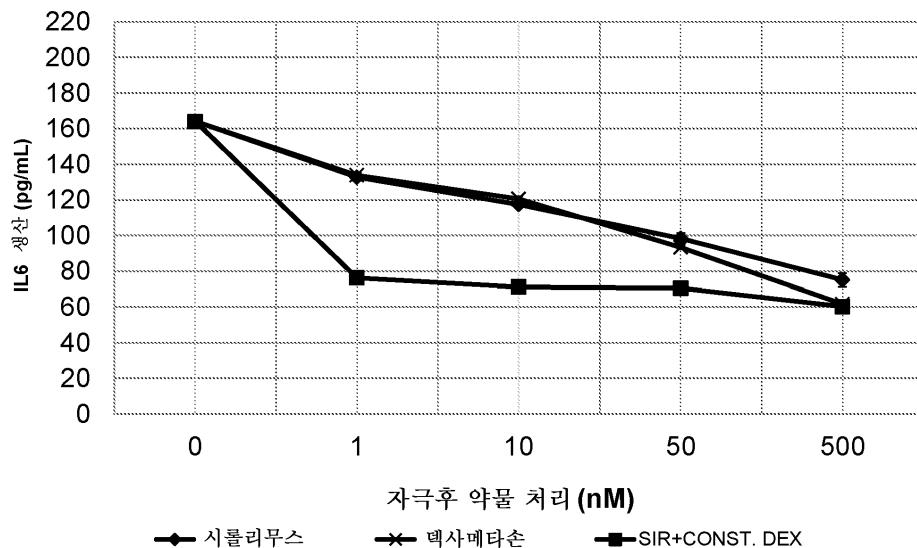
도면15b



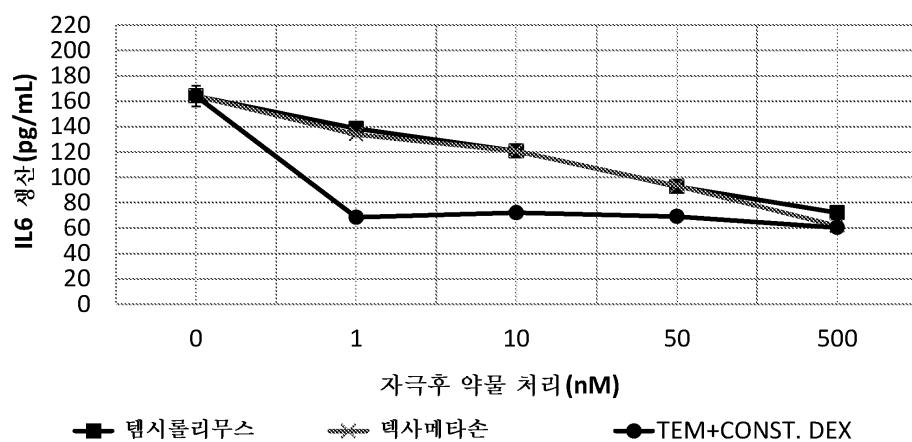
도면15c



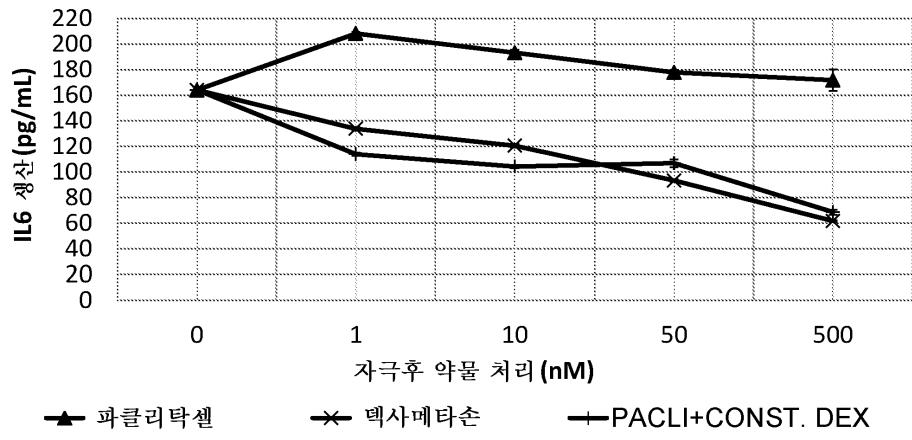
도면16a



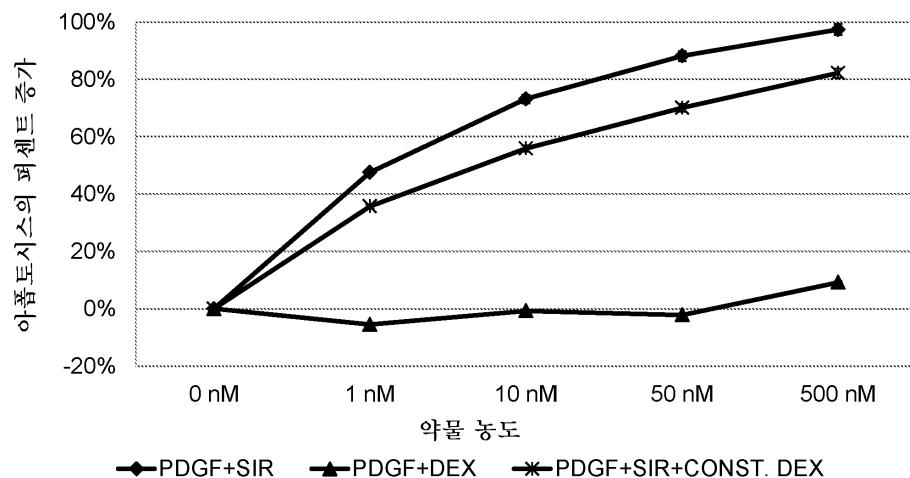
도면16b



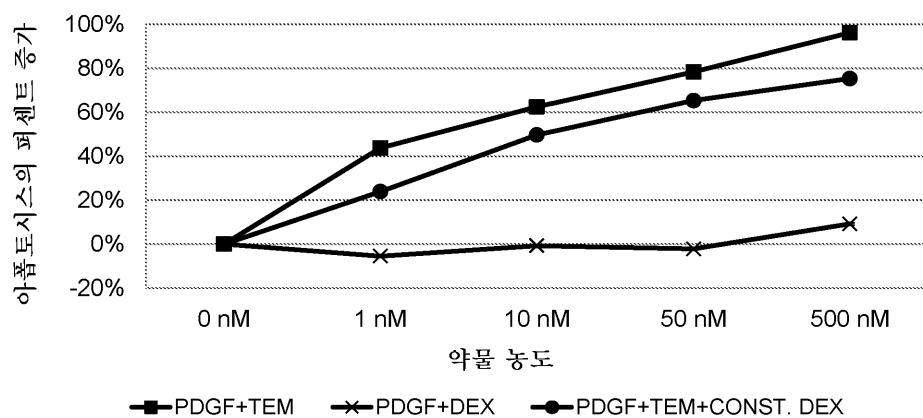
도면16c



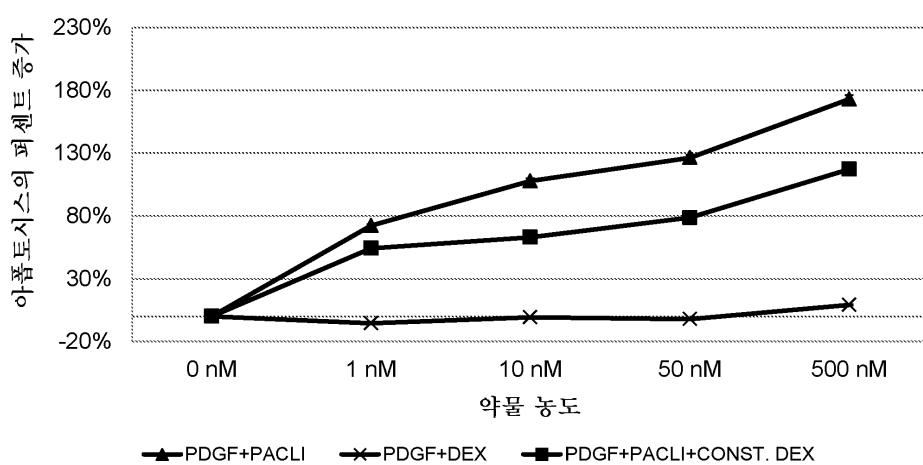
도면17a



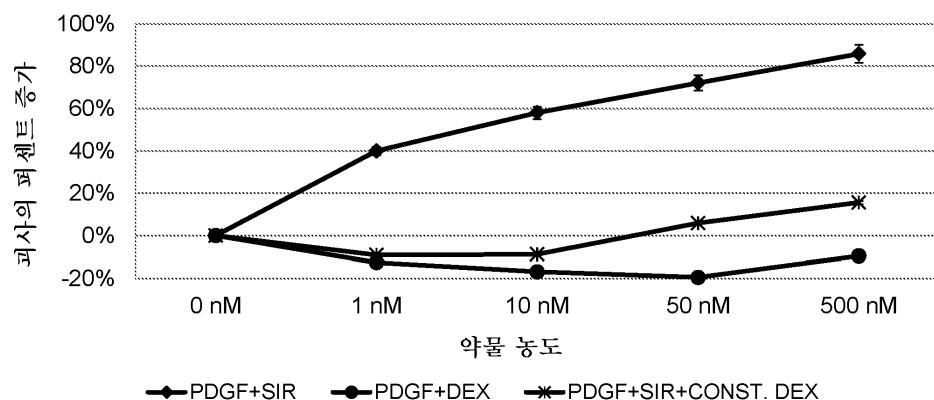
도면17b



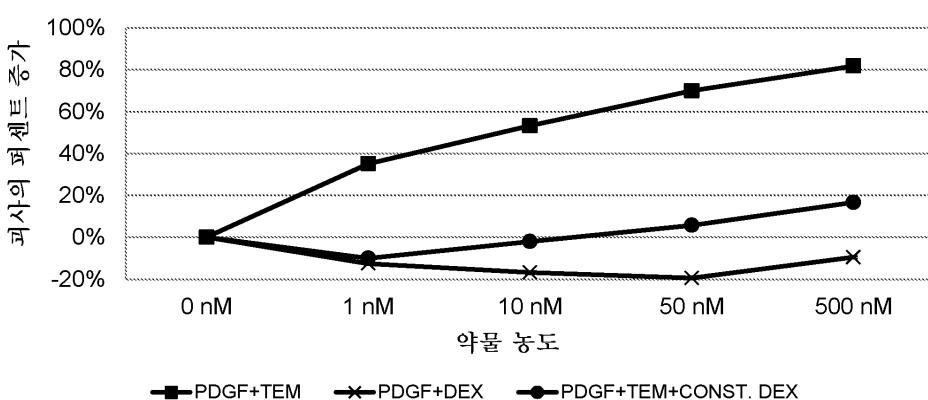
도면17c



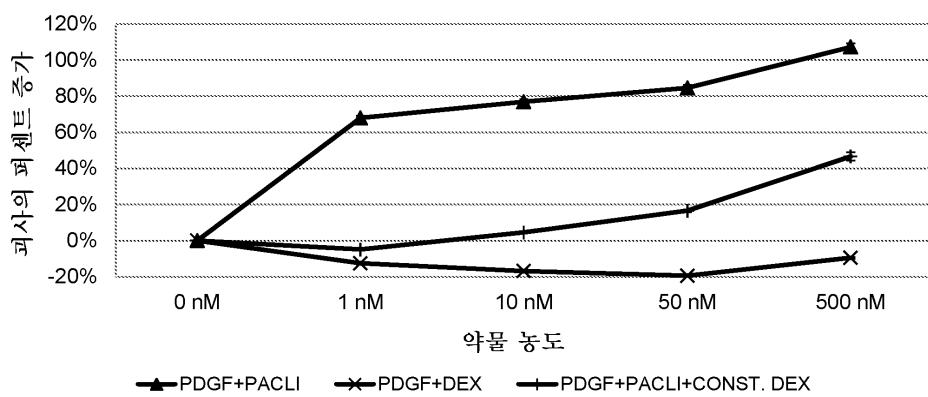
도면18a



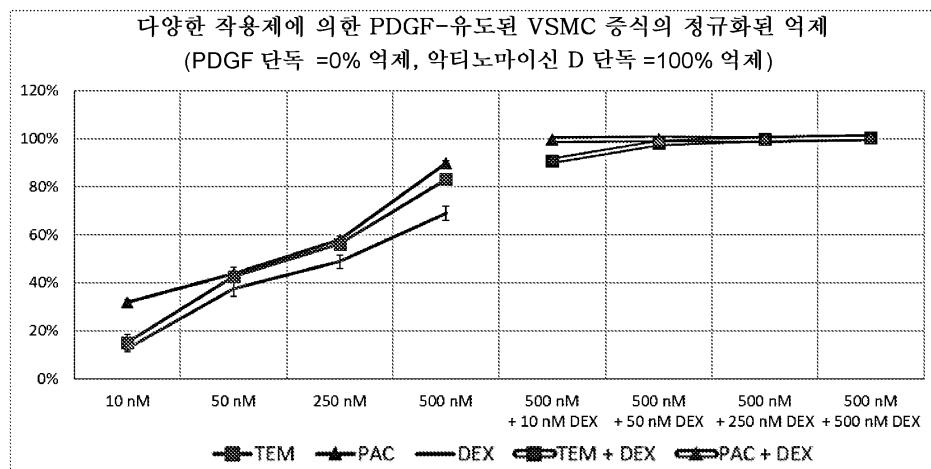
도면18b



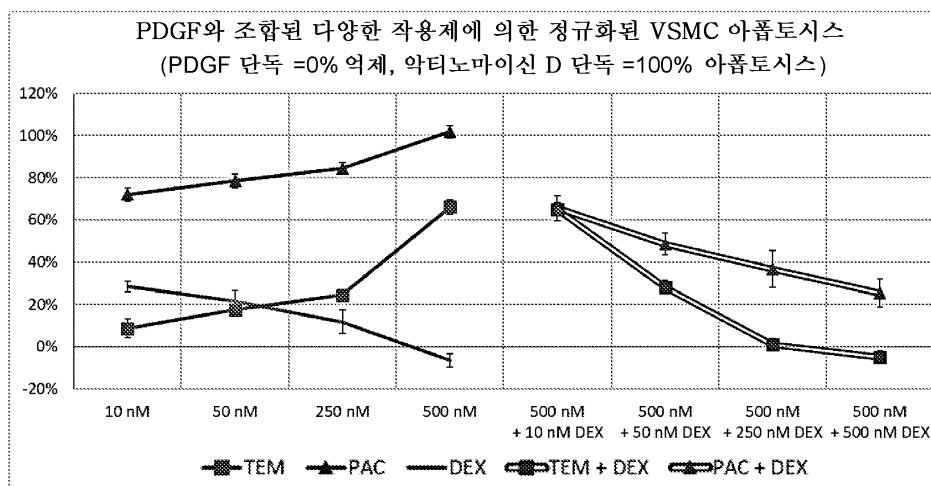
도면18c



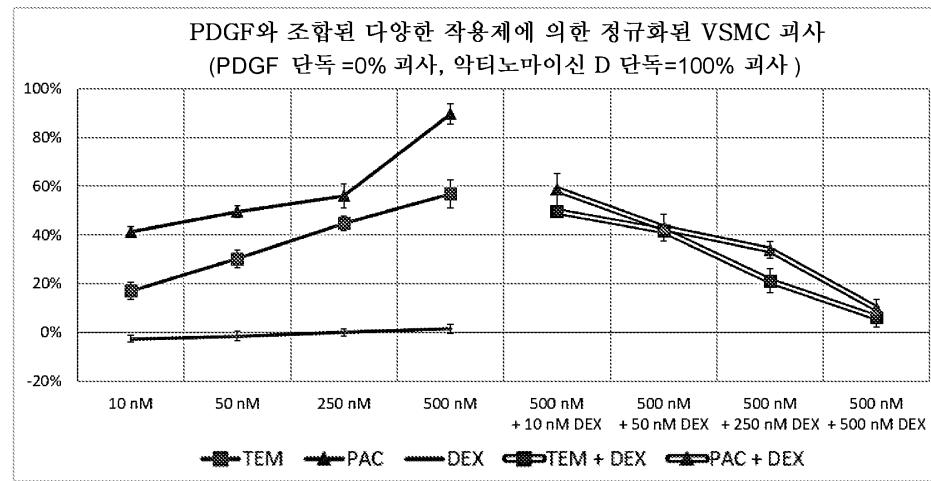
도면19a



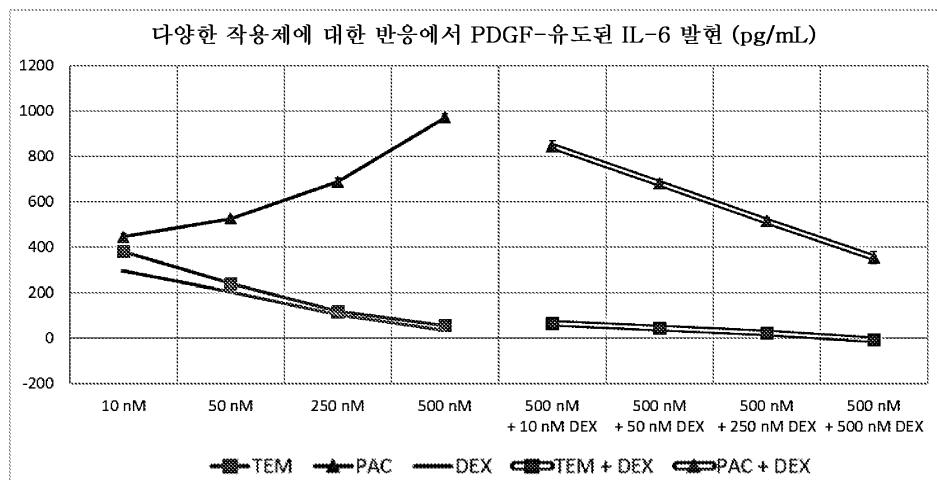
도면19b



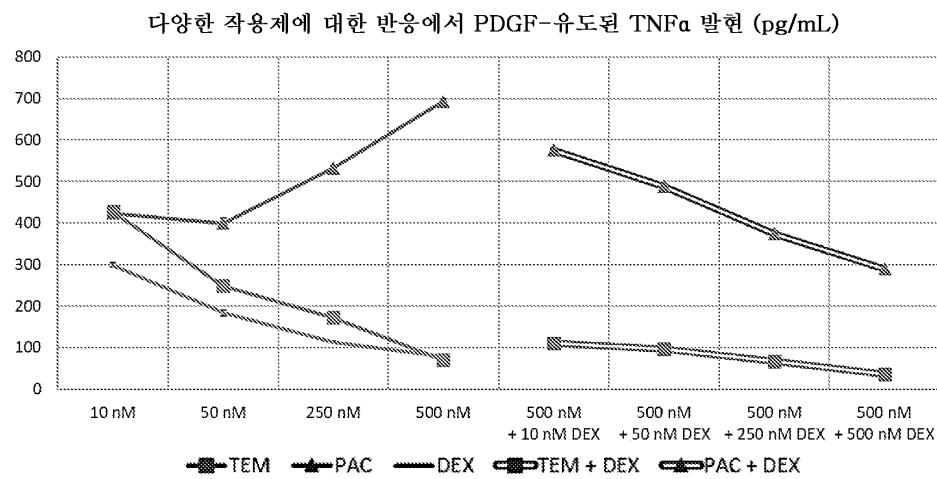
도면19c



도면19d



도면19e



도면20

