

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0014199 (43) 공개일자 2011년02월10일
<p>(51) Int. Cl. <i>A61K 38/16</i> (2006.01) <i>A61K 38/17</i> (2006.01) <i>A61P 11/02</i> (2006.01) <i>A61P 11/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7028003</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월12일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년12월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/043613</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/140269 국제공개일자 2009년11월19일</p> <p>(30) 우선권주장 61/052,861 2008년05월13일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 클라라산스, 인크. 미국 매릴랜드 20850 록크빌 그레이트 세네카 하 이웨이 9700</p> <p>(72) 발명자 필론, 에이프릴 엘. 미국 메릴랜드 20874 게르만타운 13328 매너 스톤 드라이브</p> <p>(74) 대리인 차윤근</p>

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 비강 비염 치료용 재조합 인간 C C10 및 이의 조성물

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 재조합 인간 CC10(rhCC10)의 사용과 관련된 것이고, 비강 비염, 비강 부비동염 및 만성 비 부비동염 치료에 사용하기 위한 재조합 인간 유테로글로빈으로도 알려져 있다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 넓은 대체로 rhCC10의 결정적인 복용 범위, 투여의 비강 내 경로를 포함하는 방법을 제공하며, 이는 상기 언급된 증상을 안전하고 효과적으로 치료하도록 투여될 수 있다. 본 발명은 인간에게 rhCC10을 투여하는데 유용한 조성물을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

환자에게 rhCC10을 투여하는 단계를 포함하는, 안전하고 내약성이 좋은, 환자의 비도 내 비부비동염 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 투여된 rhCC10의 양이 하루에 약 1.5microgram(마이크로그램) 내지 약 1.5milligram(밀리그램)인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 투여된 rhCC10의 양이 하루에 약 1.1milligram 보다 적은, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 투여된 rhCC10의 양이 하루에 약 0.75microgram 내지 약 650microgram인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 투여된 rhCC10의 양이 하루에 약 0.5microgram 내지 약 370microgram인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, rhCC10 투여가 하루에 약 3회씩 반복되는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, rhCC10 투여가 약 이틀 동안 반복되는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, rhCC10이 점적물, 세정액, 스왑 도포구 또는 스프레이로 비도(nasal passage)에 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, rhCC10이 항생제, 항히스타민제제, 소염제, 점액용해제, 진통제, 국소-작용성 혈관수축제, 류코트리엔 수용체 길항제, 스테로이드, 비강 부형제, 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여되는, 방법.

청구항 10

환자에게 rhCC10을 투여하는 단계를 포함하여, 환자의 비강 내 용종증의 성장이나 재성장을 방해 또는 예방하는 안전하고 내약성이 좋은, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 약 1.5microgram 내지 약 1.5milligram의 rhCC10이 적어도 2일 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 투여된 rhCC10의 양이 하루에 1.1milligram 이하인, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, rhCC10 투여가 하루에 약 3회씩 반복되는, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, rhCC10이 점적물, 세정액, 스왑 도포구, 또는 스프레이로 비도에 투여되는, 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, rhCC10이 항생제, 항히스타민제제, 소염제, 점액용해제, 진통제, 국소-작용성 혈관수축제, 류코트리엔 수용체 길항제, 스테로이드, 비강 부형제, 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여되는, 방법.

청구항 16

환자에게 rhCC10을 투여하는 단계를 포함하여, 안전하고 내약성이 좋은, 환자의 만성 또는 재발성 박테리아 부비동 감염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 약 1.5microgram 내지 약 1.5milligram의 rhCC10이 적어도 2일 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 투여된 rhCC10의 양이 하루에 1.1milligram 이하인, 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, rhCC10의 투여가 하루에 약 3회 반복되는, 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, rhCC10이 점적물, 세정액, 스왑 도포구 또는 스프레이로 비도에 투여되는, 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, rhCC10이 항생제, 항히스타민제제, 소염제, 점액용해제, 진통제, 국소-작용성 혈관수축제, 류코트리엔 수용체 길항제, 스테로이드, 비강 부형제, 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여되는, 방법.

청구항 22

환자에게 rhCC10을 투여하는 단계를 포함하여, 안전하고 내약성이 좋은, 환자의 부비동통 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 약 1.5microgram 내지 약 1.5milligram의 rhCC10이 적어도 2일 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 투여된 rhCC10의 양이 하루에 1.1milligram 이하인, 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, rhCC10의 투여가 하루에 약 3회 반복되는, 방법.

청구항 26

제22항에 있어서, rhCC10이 점적물, 세정액, 스왑 도포구 또는 스프레이로 비도에 투여되는, 방법.

청구항 27

제22항에 있어서, rhCC10이 항생제, 항히스타민제제, 소염제, 점액용해제, 진통제, 국소-작용성 혈관수축제, 류코트리엔 수용체 길항제, 스테로이드, 비강 부형제, 또는 이들의 임의의 조합과 함께 투여되는, 방법.

청구항 28

비강 부형제와 함께 rhCC10 함유 제제를 포함하는, rhCC10의 비강 내 투여를 위한 약학 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 2milligram/milliliter을 넘지 않는 농도로 rhCC10을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 4.0-8.0의 pH에서 0.65% 염화 나트륨, 인산 이나트륨, 페닐카르비놀, 인산 일나트륨 및 염화 벤즈알코늄 내에 250microgram/milliter의 농도로 rhCC10을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 31

제1항, 제10항, 제16항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, rhCC10이 하루에 4회까지, 비공 당 20-50microgram의 투약량으로, 제29항의 약학 조성물에 투여되는, 방법.

청구항 32

제30항의 약학 조성물 및 비도 표면으로의 rhCC10 국소 도포를 가능하게 하는 압착 스프레이 병, 펌프 액션 스프레이 장치, 정량식 비강 액주에이터, 주사기형 점적 장치, 비강 스프레이 도포구 또는 "네티 팻(Neti pot)" 세정 장치를 포함하는 약물-장치 조합 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 여기서 전체적으로 참고문헌으로 첨부된 2008. 5. 13에 출원된, 미국 가출원 특허 61/052,861에 대한 우선권 및 효과를 주장하는 바이다.

[0002] 본 발명은 환자의 비도 내 기류 폐쇄(airflow obstruction)를 줄이고, 부비동 감염(sinus infection)을 회복시키며, 부비동통을 줄이는 방법과 관련된 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은 환자의 비강 비염, 부비동염(sinusitis) 및 비강 용종증(nasal polyposis)을 치료하는 방법 및 이에 유용한 조성물에 관한 것이다. 또한 더욱 구체적으로, 본 발명은 상기 사용되는 비강 내 투여된 재조합 인간 CC10을 사용하는 상기 치료 방법 및 이에 유용한 조성물에 관련된 것이다.

배경기술

[0003] 클라라 세포 "10kDa" 단백질(CC10) 또는 유테로글로빈(UG)은 몇몇 점막 상피 및 상피 기원의 다른 기관으로부터 만들어진 작은, 호모다이머(homodimeric) 분비 단백질이다(Mukherjee, 1999). CC10은 70 아미노산 잔기의 두 개의 동일한 서브유닛으로 구성되는데, 각각은 "네 개의 나선 다발" 이차 구조 모티프이며, Cys 3 및 69', 3' 및 69 사이의 두 개의 이황화 결합에 의해 역평행 배열되어 결합된 것이다(Matthews, 1994; Morize, 1997). 두 개의 이황화 결합을 포함하는 호모다이머는 일차, 세포 외 활성 형태인 것으로 나타났다. 몇몇 다른 기관들이 이 단백질을 암호화하는 더 적은 양의 mRNA를 합성하는 반면, 인간 폐는 CC10 생성의 주요 장소이다(Sinsh, 1987; Sandmoller, 1994). CC10은 다른 단백질, 수용체 및 세포형과의 다양한 관계에 대한 것을 특징으로 하는 항염증성 및 면역조절성 단백질이다(Mukherjee, 2007, Mukherjee, 1999, 및 Pilon, 2000 참고). 낮은 수준의 CC10 단백질 또는 mRNA는, 천식(Lensmar, 2000; Shijubo, 1999; Van Vyve, 1995), 폐렴(Nomori, 1995), 폐쇄성 기관지염(bronchiolitis obliterans)(Nord, 2002), 유육종증(Shijubo, 2000), 및 재발성 부비동염 및 비강 용종증을 동반한 만성 비염 환자(Liu, 2004)를 포함하는 어느 정도의 염증으로 특징되는 다수의 임상 상태의 다양한 조직 및 체액 샘플에서 발견된다. 내생 CC10의 신체 일차 급원인 폐 상피 세포는 종종 상기 상태에서 악영향을 받고, 삭제되거나 제거되기도 한다(Shijubo, 1999). 실제로 CC10은 무섭도 호흡기 상피 세포 및 관련된 구조의 특정 조합의 발달에 필요한 자가분비 및/또는 내분비성인 것으로 나타난다(Castro, 2000). 따라서 CC10 결핍이 염증 및/또는 상태의 원인 또는 결과가 되는지 여부는 알려져있지 않다.

[0004] 비도 내(nasal passage) 기류 폐쇄 뿐 아니라 부비동통 및 압력은 알레르기성 비염, 비알레르기성 비염, 부비동염 및 비강 용종증이 있는 사람에게 현저한 사망률의 결과가 된다고 알려져있다. 비강 비염은 비강 인두(nasopharyngeal cavity)에서의 비도 및 부비동의 염증이다. 비염에는 두가지 종류가 있는데, 알레르기성 및 비알레르기성이다. 알레르기성 비염이 흡입한 알러젠으로 인한 것인 반면, 비알레르기성 비염은 바이러스성, 박테리아성 또는 다른 감염으로 인한 것이고, 흡입한 화학물질 또는 다른 자극제에 대한 노출로 인한 것이며, 또는 특발성일 수도 있다. 알레르기성 비염은 나무 또는 풀 꽃가루에 대한 알레르기과 같이 계절성일 수 있고; 또는 먼지 진드기 및 흔한 물체에 대한 알레르기과 같이 사철성일 수 있다. 비염은 정도에 있어 몇 시간, 몇 일 또는 몇 주 동안 가려움, 재채기 및 콧물로 인한 약한 장애부터, 재발성 박테리아 감염과 종종 관련된 고통스럽고 힘들게 하는 만성 부비동 감염까지 범위로 존재한다. 박테리아성 감염의 존재 하의 만성 부비동 감염은 만성 비부비동염("CRS", chronic rhinosinusitis)으로 불리운다. CRS는 기류 상피 및 부비동 조직

의 비가역성 재조형(remodeling) 및 상처를 초래하게 된다. 비강 조직으로의 상기 영구적인 변화가 바이러스 성 및 박테리아성인 면역작용 능력에 줄어드는 악순환을 초래할 뿐 아니라, 흡입한 알러젠 및 자극제를 치료하는 능력의 감소는 더욱 악화된 염증반응, 더욱 심화된 재조형 및 섬유증, 및 더욱 심각하거나 지속적인 감염을 초래한다. 이론적으로, 염증은 감염이 없는 경우 가역적이고, 자극제, 병원체, 또는 알러젠이 국소 조직에서 치료되자마자 사라져야한다. 따라서 계절성 또는 약한 비염에서 CRS으로의 전이는, 원래 비부비동염(알러젠 또는 자극제)가 떠난 후에도 지속시키기 위해 감염을 남기면서, 염증이 생긴 비강 및 부비동 조직의 사철성 알러젠 및/또는 재발성 박테리아 감염에의 만성 노출에 크게 기여할 수 있다. 실제로, 만성 비염의 결과가 되는 사철성 알레르기를 앓는 환자는 종종 재발성 박테리아 감염(부비동염)을 경험하는데, 이는 감염 반응이 알러젠-자극 반응으로부터 감염-자극 반응으로의 전이에 반응하기 때문이다. 이들은 심각한 지속적 비부비동염 CRS 질병 및 가장 높은 사망률을 갖는 환자이다. 알레르기성이든 비알레르기성이든 만성 비염은, 호흡을 악화시키고, 수면을 방해하며, 반복된 박테리아성 부비동 감염에 걸리기 쉬운 비도에서의 과도한 점액 생산, 및 여기서의 팽창의 결과가 된다. 부비동통 및 압력은 상기 질병에 있어 현저한 사망률을 일으킨다. 박테리아성 감염은, 급성이든 만성이든 상기 증상을 악화시킨다. 대부분의 심각한 경우에, 비강 용종은 비강 기류에서 성장하고 천천히 이들을 차단시킨다. 상기 용종은, 부비동 절개 수술에 의해서만 제거될 수 있는 부비동 조직의 비악성 과생물이다. 용종이 각 제거 후에 다시 성장하기 때문에 비강 용종이 있는 환자는 주기적으로 부비동 절개를 해야한다.

[0005] 다만, 비강 비염, 특히 비강 용종증이 있는 없든, 만성 비염 및 비부비동염을 앓고 있는 환자 및 만성 또는 재발성 박테리아 부비동 감염된 환자에 있어서 rhCC10이 염증을 완화시킬 수 있는지 여부 및, 정량이 무엇인지 결정하는 것은 쉽지 않다. 실제로, 아래서 볼 수 있듯 최근 작업은 기존에 알려지고 흔하게 사용되는 처방량에서 rhCC10이비효율적이라는 것을 나타낸다:

[0006] 계절성 알레르기인 비강 염증 및 비염을 억제하기 위한 비강 내 rhCC10의 효율성을 평가한 최근 제2 임상 실험에서, rhCC10 치료는 위약과 비교하여 6개 중 하나의 유효 결과 수치에서 증상이 현저하게 악화되는 결과를 낳았다(Widegren 등, 2009). 모두가 위약의 성향으로 기울었음에도 불구하고, 남아있는 다섯 가지 유효 결과 수치는 rhCC10과 위약 사이에 차이점이 없음을 보였다. rhCC10은 최대 비강 흡기 유량의 향상(증가) 및 공기 알러젠의 투여로 인한 비루를 완화시키는 데 있어 위약 보다 낮다. 표1은 각 치료 기간의 마지막 3일 동안 측정한(5-7일차) rhCC10을 받는 동안 환자의 결과 대 위약을 받는 동안 같은 환자의 결과를 비교한 것을 보여준다.

표 1

[0007] 다섯개의 임상 결과 수치에 있어 rhCC10 및 위약 사이의 통계적 차이의 P값

유효 변수	rhCC10	위약	P-값
오전 TNSS	1.64(0.21)	1.50(0.25)	.57
오전 PNIF	136(7)	136(8)	.78
오후 TNSS	1.37(0.28)	1.54(0.27)	.53
오후 PNIF	145(8)	147(8)	.93
TNSS-유발 후 10분	5.67(0.27)	5.17(0.32)	.09
PNIF-유발 후 10분	93(6)	102(7)	.04*

[0008] *0.05보다 작은 P-값은 유의한 차이로 본다

[0009] 0.05보다 높은 P-값은 통계적으로 유의한 것으로 보지 않는다

[0010] TNSS: 총 비강 증상 점수(Total nasal symptoms score)

[0011] PNIF: 최대 비강 흡기량(Peak nasal inspiratory flow)

[0012] 상기 개념 증명 시험은 계절성 알레르기성 비염의 비강 알러젠 유발 모델에 있어 7일 동안 하루에 한번씩 주어진 rhCC10 전체 유효성을 설명하지는 못한다. 비강 내에 하루에 200 μ m 내 1.1mg씩 주어진 rhCC10은, 위약과 비교하여 알러젠-유도된 오전, 유발 후 또는 오후 증상에 유리한 영향을 주지는 못했다. 더 높은 PNIF는 더 큰 기류를 반영하는 것이고, 더 낮은 PNIF는 제한된 기류를 나타내는 것이다. 오전 뿐 아니라 오후 PNIF는 rhCC10에 의한 영향을 받지 않았으나, 유발 후 PNIF는, 통계적 유의값에 도달한 위약과 비교하여 rhCC10 치료로

서 온건하게 감소되었다. 위약군에서 도달한 증상 점수 및 PNIF-수준은 상기 모델에서 역사적으로 기록된 것과 매우 유사했다. 이와 같이, 일정 수준의 호산구 양이온 단백질, 미엘로퍼옥시다아제, 및 알파2-마크로글로불린 및 rhCC10을 포함하는 비강 세정액 내 감염의 마커는, 위약과 비교하여 상기 마커를 감소시키는데 어떤 조절제역할도 하지 않았다. 상기 모델에서, 코르티코스테로이드가 오전, 유발 후 뿐 아니라 오후 증상과 비강 세정액 내의 염증의 마커를 막는다는 것을 설명해왔고(Ahlstrom-Emanuelsson 등, 2002&2007), 여기서 항히스타민제는 후-유발 증상만을 감소시킨다(Korsgren 등, 2007). 따라서, 비강 내 투여의 상기 투약량, 복용 방법, 부피 및 스프레이 방법을 사용하는 것으로서는, rhCC10은 모든 4개의 임상 결과 수치 또는 비강 세정에서 모든 세 개의 염증 마커에 있어 항-알레르기, 항-염증 효과를 설명하지는 않았다.

[0013] 최근 들어, 대부분의 비강 비염 및 비부비동염은 항-히스타민제, 소염제, 비스테로이드 소염제("NSAIDS") 및 다양한 비약학적 비강 스프레이와 세정액과 같은 다양한 일반의약품 및 처방 의약품으로 치료된다. 크롬 비강액, 경구 항-히스타민제 및 류코트리엔 수용체 길항제는 증상을 치료하지만 몇시간 정도의 안정감만을 제공한다. 비강 옥시메타졸린(oxymetazoline) 액은 비도를 여는데 매우 효과적이지만, 남용시 "리바운드 효과" 및 증상 악화로 유효성의 빠른 손실을 야기한다. 상기 종류 약의 부작용은 특히 인후통, 비강 조직의 탈수 및 변비이다.

[0014] 이와 더불어 부비동염은 전형적으로 경구 항생제와 처방된다. 항생제는 부작용에 있어, 낮은 수준부터 위험한 수준의 범위에 이르며 변비 및 다른 소화 장애, 두통, 어지러움증, 발진, 간, 신장 및 방광 독성, 근육 및 관절통 등을 포함할 수 있다. 항생제는 또한 특히 반복적으로 항생제를 먹어야 하는 재발성 부비동염 환자에게 과민성 반응을 일으킬 수 있고 결과적으로 이에 알레르기성이 될 수 있다. 항생제에 대한 과민성 반응은 알레르기의 경고나 전 신호 없이도 일어날 수 있고, 갑자기 치사할 수 있다.

[0015] 심각하고/심각하거나 만성인 비부비동염 병에 있어, 최근 의사는 염증을 줄이지만 수 주 또는 수 개월의 연속적 치료 후에 종종 유효성을 잃는 비강 코르티코스테로이드를 처방한다. 경구성 코르티코스테로이드 역시 효과가 있으나 오랜 기간동안 사용될 때 원하지 않는 부작용이 있을 수 있다. 예를 들어, 성인에 있어, 고혈압 및 뇌졸중을 포함한 심장성 질환은 코르티코스테로이드 사용의 주요 부작용이다. 아이들에 있어, 코르티코스테로이드는 정상 성장 및 발달을 저해시킨다. 모든 환자에 있어 코르티코스테로이드는 환자의 면역 기능을 줄이고 모든 종류의 감염원(박테리아, 바이러스, 곰팡이 등)에 감염가능하게 한다. 따라서, 비강 비염, 특히 만성 비부비동염, 비강 용종증, 만성 또는 재발성 박테리아 부비동염을 치료, 예방 또는 치유하는데 사용되는 약물 및 약물 조합의 선택, 관련된 사망률 및 다른 비슷한 환경에 있어 안정성이 주요 고려사항이다.

[0016] 비염, 부비동염 및 비부비동염을 치료하기 위해 비강 내 약이 투여되는 몇 가지 제제, 도구 및 방법이 있다. 비도 및 부비동염에 지협적인 비강 내 투약량의 약물을 투여하는 한가지 방법은, 작은 구멍으로 강압시켜 에어로졸로 전환시키고, 각 비공의 앞 부분에 스프레이되는 스프레이 병 또는 스프레이 펌프 장치에서 액상 약물 제제를 사용하는 것이다.

[0017] 상기 언급된 장치에서 만들어진 입자 크기는 5-10micron 범위로, 비강 인두에 따라 있는 비강 점막에서 약물의 운반 및 침착을 최대화한다. 비강 점막은 일반적으로 비강 인두의 비도 및 부비동에서 습한 상피를 감싸고 있는 점액의 얇은 층을 포함한다. 비공에 분사된 대부분의 5-10micron 입자는 비강 인두의 앞쪽 부분에서 무섬모 상피에 영향을 줄 것이다. 비강 점막에서의 매복 지점에 침착되면, 약물은 점막 전반에 분포될 것이고, 약물 및 점액이 삼켜지는 인두로 밀어내는 비강 인두의 삼분의 이 뒷부분에 위치한 섬모 및 섬모성 상피 세포의 활동 전반에 다양한 속도로 세척될 수 있다. 비강 내에 침착된 약물의 지협적인 활동은 운반된 입자 크기, 제제, 및 세척 속도에 의존한다. 상기 요소는 지협적 운반의 효율성 및 비인두 점막 및 상피가 세척되기 전에 약물에 노출되는 시간의 길이에 영향을 미친다.

[0018] 비강 내 투여된 약물의 지협적인 활동 역시 운반 시에 비강 점막 및 조직의 환경에 의존한다. 예를 들어, 비도가 두꺼운 점액으로 막혔을 때, 불가능하지 않은 한, 약물의 국소 전달은 어렵다.

[0019] 따라서 심각한 부작용 없이, 기류 장애, 부비동통 및 장애를 완화시키는 약품, 및 정확한 투약량을 찾는 것이 중요한 문제이다. 따라서 특히 만성 질환이 있는 환자에 있어, 더욱 효과적이거나 지속적인 약품 및 이들의 제제, 및 이들의 투여 및 투여 방법이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0020] 다음은 본 발명에 의해 달성되는 목적의 비-제한적인 열거이다:
- [0021] 본 발명의 제 1 목적은 rhCC10을 사용하는 환자에 있어, 비강 용종증이 존재하든 하지 않든, 비강 비염, 부비동염, 특히 만성 비염 및 비부비동염을 치료, 치유, 또는 예방하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 목적은 rhCC10을 사용하면서, 만성 비염, 부비동염, 및 비부비동염과 관련된 통증 및 부비동압력을 완화시키는 것이다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 목적은 rhCC10을 사용하면서, 비강 비염이나 부비동염 환자가 수면을 더욱 잘 취할 수 있도록 하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 목적은 비강 내 점적, 비강 세척, 또는 스프레이 장치를 사용하여 비강 내 에어로졸로 환자에게 투여하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 목적을 달성하는 안전하고, 내약성이 있으며, 효과적인 투여 범위를 제공하는 것이고 면역 반응을 현저하게 막거나 이상 반응의 빈도나 강도를 증가시키지는 않는다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 목적은 rhCC10이 에어로졸, 겔, 또는 액상으로 비강 인두에 효과적으로 투입되는 약물-장치 조합을 제공하는 것이다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 목적은 단일 스왑(swap) 도포구를 사용하여 지혈적인 도포와 장기적인 방출을 위한 겔이나 크림으로의 사용에 있어 특정 약학적 허용가능한 비강 부형제에서 rhCC10 제제를 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 목적은 스프레이 펌프나 압착 병을 사용한 국지적 투여 및 침착에서 5-10micron 범위의 입자 크기인 에어로졸로의 사용을 위한 특정 약학적 허용가능한 비강 부형제 내 rhCC10 제제를 제공하는 것이다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 목적은 다용도 스프레이 펌프 디스펜서, 정량식 흡입기(MDI) 또는 압착 병 장치를 사용한 국지적 투여 및 침착에서 5-10micron 범위의 입자 크기인 에어로졸로의 사용을 위한 특정 약학적 허용가능한 비강 부형제 내 rhCC10의 제제를 제공하는 것이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 목적은 단일 또는 다용도 스프레이 펌프 디스펜서, 정량식 흡입기(MDI) 또는 압착 병 장치를 사용한 폐 투여 및 침착에서 1-5micron 범위의 입자 크기인 에어로졸로의 사용을 위한 특정 약학적 허용가능한 비강 부형제 내 rhCC10의 제제를 제공하는 것이다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 목적은 단일 또는 다용량 주사기 도구에서 점적물로서의 사용을 위한 특정 약학적 허용가능한 비강 부형제 내 rhCC10의 제제를 제공하는 것이다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 목적은 "네티 팻(neti pot)"이나 비슷한 중력류 세척 도구를 사용한 비강 세척액에서 점적물로서의 사용을 위한 특정 약학적 허용가능한 비강 부형제 내 rhCC10의 제제를 제공하는 것이다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 목적은 비강 인두에서 다른 약물의 투여 지점에서 국지적인 염증 반응으로 인한 통증, 과민증, 및 불편함의 완화를 위한 약학적 허용가능한 비강 부형제로서 rhCC10 자체를 제공하는 것이다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 목적은 비강 인두로, 또는 비강 인두를 통해 투여된 다른 약물의 생체이용율을 증진시키기 위해 약학적 허용가능한 비강 부형제로서 rhCC10 자체를 제공하는 것이다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 목적은 비강 내 투여를 위한 다른 약물과 활성 성분의 결합 제제로서 rhCC10을 제공하는 것이다.
- [0036] "약학적 수용가능하다"는 표현은 해로운 효과를 일으키지 않거나, 잘 알려진 규제 당국에 의해 허용될 수 있는, 또는 허용된, 해로운 효과를 일으키는 부형제의 제형 또는 조합을 특징으로 하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0037] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 장점들을 얻기 위해, 비강 용종증이 있든 없든, 비강 비염, 부비동염, 비부비동염 및 CRS를 치료, 치유 또는 예방하기 위해, 적절한 간격을 두고 주어진 복용 범위에서, 또는 1회의 복용으로 rhCC10을 투여한다. 이와 더불어, 만성 비염 환자를 위해, rhCC10은 적절한 간격을 둔 복용 범위에서, 또는 1회의 복용으로 주어졌을 때, 만성 비염의 치료, 치유 또는 예방에 있어 더욱 훌륭한 이점을 제공한다. 따라서 비강 염증, 비염, 비강 비염, 만성 비염, 부비동염 및 비부비동염을 치유, 치료 또는 예방하는 데 있어 비효율적인 것으로 생각되었던 rhCC10이, 실제로는 본 발명에 의하여 사용될 때 효과가 있다는 것이 놀라게 밝혀졌다.

- [0038] 또한 본 발명의 다른 목적, 특징 및 장점들을 얻기 위해, 다음 중 하나의 증상을 보이는 환자에게 적절한 간격을 두고 주어진 복용 범위에서, 또는 1회의 복용으로 rhCC10을 투여한다: 부비동통 및 압력, 부비동 장애, 만성 비염, 비부비동염 및 비강 용종의 성장이나 재성장으로 인한 숙면 불능.
- [0039] 또한 본 발명의 다른 목적, 특징 및 장점들을 얻기 위해, 혈소판 응집을 방해하지 않거나, 일반적인 감기나 독감과 같은 경우에 면역 반응을 억제하거나, 또는 다른 이상 반응의 빈도나 심각도를 증진시키도록 rhCC10을 투여한다.
- [0040] 본 발명의 일 측면에서, rhCC10은 비강 내에서, 하루에 1.5microgram 내지 1.1milligram의 범위에서 각 비공 사이에 동등하게 나눈 단일 복용량으로, 또는 심한 비강 비염, 비강 부비동염, 특히, 만성 비부비동염 및/또는 비강 용종증을 치료, 치유 또는 예방하기 위해, 상기 복용 범위를 얻도록 매일 함께 복용하는 다용량으로 투여된다. 다른 양상에서, 비강 내 rhCC10 투약량 또는 비강 내에서, 하루에 1.5microgram 내지 1.1milligram의 범위에서 각 비공 사이에 동등하게 나눈 투약량은 심한 비강 비염, 비강 부비동염, 재발 부비동염을 동반한 만성 비염, 특히 부비동염 및/또는 비강 용종증을 치료, 치유 또는 예방하기 위해 적절한 간격을 두고 반복할 수 있다. 본 발명의 또 다른 양상에서, rhCC10은 7일, 10일, 14일 또는 21일 동안 연속적으로 매일 비강 내 투여될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 또 다른 양상에서, rhCC10은 하루에 0.5 내지 370microgram의 범위에서 각 비공 사이에 동등하게 나눈 비강 내 투약량으로 약 8시간 간격을 두고 하루에 3회 투여된다. 본 발명의 또 다른 양상에서, rhCC10은 하루에 0.75 내지 650microgram의 범위에서 각 비공 사이에 동등하게 나눈 비강 내 투약량으로 약 12시간 간격을 두고 하루에 2회 투여된다.
- [0042] 본 발명의 또 다른 양상에서, rhCC10은 점점 적어지는 방식으로 투여되는데, 3일 동안 하루에 0.5 내지 370microgram의 범위에서 각 비공 사이에 동등하게 나눈 비강 내 투약량으로 약 8시간 간격을 두고 하루 3회로 시작하여, 그 후 하루에 0.5 내지 370microgram의 범위에서 각 비공 사이에 동등하게 나눈 비강 내 투약량으로 약 12시간 간격을 두고 하루에 2회로, 그 후 하루에 0.5 내지 370microgram의 범위에서 각 비공 사이에 동등하게 나눈 비강 내 투약량으로 하루 한번씩 투여한다. 본 발명의 또 다른 양상에서, 상기 양상에 따라 비강 내 투여되지만, 약 15nanogram 내지 약 10milligram까지를 추가한 투약량으로 투여한다.
- [0043] 비강 내 투여되든 아니든, rhCC10은 단독으로, 비강 내 또는 전신 코르티코스테로이드, NSAID(아스피린, COX-2 저해제 포함), 진통제, 항생제, 항바이러스제, 항곰팡이제, 소염제, 항히스타민제, 크롬 용액, 비강 세척제, 염류성 비강 세척제, 및 동종 치료법을 포함한 다른 일반적인 비염 및 부비동염 치료와 결합하여, 이전 또는 그 이후에 수행될 수 있다.
- [0044] 또 다른 양상으로, rhCC10은 부형제 및/또는 국소 항염증제, 및/또는 국소 면역억제제로서 사용되어 국소 비강 전달 또는 다른 약물의 비강 조직으로의 국소 전달이나 전신 흡수를 위한 사용을 촉진시키는데, 이는 적용 부위에서 염증을 일으키거나 일으키지 않을 수 있고, 또는 바람직하지 않은 국소 과민증을 일으키거나 일으키지 않을 수 있다. 따라서 rhCC10은 비강 전달과 관련된 장애를 완화시키거나 피하기 위해 다른 약물의 부형제로 사용될 수 있다.
- [0045] 또 다른 양상으로, rhCC10은 국소 또는 전신 전달에 있어 다른 약물의 비강 내 투여로 인한 과민증을 완화시키기 위해 부형제로 사용될 수 있다.
- [0046] 이와 더불어, rhCC10은 비강에서의 사용을 위한 적절한 점도 및 비강 인두 내 국소 분포 양상을 얻기 위해, 수용성 용액, (비강 계면활성제 부형제를 포함하는)현탁액, 또는 겔(예를 들어 하이드로메틸셀룰로오스와 같은 하이드로겔 도포)로 제조될 수 있다. 이와 같이 rhCC10은 항생제나 다른 항균제, 염류성 비강 세척제, 소염제, 점액용해제, LTRA, 베타-에고니스트(β -agonist), 기관지 확장제 등과 같은 다른 활성 성분과 결합하여 제조될 수 있다.
- [0047] 다른 양상으로서, rhCC10은 비강 스프레이 압착 병, 정량식 흡입기, 또는 스프레이 펌프 장치에 충전된 수용성 용액으로 제조된다. 또 다른 양상으로, rhCC10은 비강 주사형 도포 장치, 정량식 흡입기 또는 다른 비강 도포 장치에 충전된 계면활성제 내에서 현탁액으로 제조된다. 또한, 또 다른 양상에서 rhCC10은 하이드로겔, 또는 인공 점액의 다른 형태로 제조되고, 단일 투약량은 비강 내 사용을 위한 일회성 비강 스왑 장치에 존재한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0048] 본 발명은 인간의 비강 비염 및 부비동염, 특히 재발성 부비동염을 동반한 만성 비강 비염, 만성 비부비동염, 및 비강 용종증을 치료, 치유 또는 예방하기 위해 rhCC10을 투여하는 결정적인 투약량 및 시간과 관련된 것이다. rhCC10은 바람직하게는 전체적으로 참고문헌, 각각 Ex. A & B에 첨부된 미국 특허 출원 공개 번호 US 2003-0109429 및 US 2003-0207795에 기재된 방법 또는 약학적 수준(FDA 요구에 맞는) rhCC10을 만드는 다른 방법들 통해 얻는다. 본 발명의 실시예에서 rhCC10은 다른 비강 내, 폐의, 또는 전신 치료와 함께, 없이, 이전, 또는 그 이후에 투여될 수 있다.
- [0049] 투약량
- [0050] 바람직하게는, 비강 비염, 부비동염, 만성 비부비동염 및 비강 용종증에서 rhCC10은 7-14일 동안, 또한 그 후 14일 동안 하루 걸러, 그리고 그 후 필요한 만큼, 하루에 1-3회 각 비공에 비강 내 투여된다. 더욱 바람직하게는, rhCC10은 환자가 부비동통 및 압력을 겪자마자 투여된다.
- [0051] 아래 추가로 설명될 바람직한 결과를 달성하기 위해, 다음의 실시예에 기술된 투여법에 대한 참고자료를 만들었다:
- [0052] 일 실시예에서, 약 1.5microgram 내지 약 1.5milligram 범위의 투약량을 동일하게 하는 rhCC10의 1회 투약량 및 다수 투약량이 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에서 rhCC10은 매일 투약량 범위로 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에서 rhCC10은 적어도 7일 동안 연속적으로 매일 투약량 범위로 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에서 rhCC10은 적어도 14일 동안 연속적으로 매일 투약량 범위로 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에서 rhCC10은 적어도 30일 동안 연속적으로 하루 걸러 투약량 범위로 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에서 rhCC10은 연속적인 10일 동안 점점 감소시켜 투여될 수 있고, 상기 점점 적어진 양의 투약량은 처음 3일 동안 각 투여 시에 높은 투약량, 두번째 3일 동안 각 투여 시 중간 투약량, 및 마지막 4일 동안은 각 투여시 낮은 투약량을 포함한다. 또 다른 실시예에서, rhCC10은 약 8시간 마다 하루에 세번씩 복용량 범위로 또는 점차 복용량을 감소시켜 투여될 수 있다.
- [0053] 또 다른 실시예에서, rhCC10의 상기 투약량은 환자에게 비강 내 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에서, rhCC10의 상기 투약량은 비강 내 점적 또는 비도에서 젤이나 크림의 침착으로써, 에어로졸로 환자에 투여할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 언급된 방법에 따르면 rhCC10은 경구 또는 비강 내 소염제, 항히스타민제제, 코르티코스테로이드, 점액 용해제, 거담약, 점액 억제제, 계면활성제, 기관지 확장제, 혈관수축 신경제, 부비동통 진통제 또는 다른 전형적인 치료 중, 그에 앞서, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 언급된 방법에 따르면 rhCC10은 환자의 비강 비염, 비강 부비동염, 만성 비부비동염, 또는 비강 용종증을 치료 또는 예방하기 위해 투여될 수 있다.
- [0054] 상기 언급된 rhCC10의 투약량 및 사용방법은 치료될 질병의 심각도, 환자의 전체적인 건강 및 급성 또는 만성 상태인지에 의존하여, 매일, 하루 한번보다 많게, 하루 세번, 하루 걸러 한병 또는 점차 줄이는 방법으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 질병의 상태가 심각할 수록, 질병을 효과적으로 치료하기 위해 더 많은 양의 rhCC10이 필요할 것이다. 만성 질환 치료의 유지, 예를 들어 비강 비염, 비강 부비동염, 또는 비강 용종증의 악화를 막기 위해, 더 낮은 투약량이 사용될 것이다. 환자의 증상과 치료법에 대한 반응을 바탕으로, 본 발명의 실시예에서 서술된 범위 및 투약량 범위 내에서 필요한 경우, 의사가 투약량, 제제, 및 사용 방법을 관찰하고 조절할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0055] 제제(formulation)
- [0056] rhCC10은 국소 비강 상피에 직접 도포, 예를 들어 스프레이 병, 스프레이 펌프 또는 세척에서 액상 제제의 사용될 때, 가장 효율적이다. 따라서, 속효성 국소 점액 용해제, 항히스타민제제, 및/또는 소염제를 사용할 뿐 아니라 물리적인 방법(예, 따뜻하고 습한 공기의 흡입, 얼굴에 도포된 뜨거운 압박대, 및 rhCC가 비강 상피에 효과적으로 적용되기 전에 비도를 열기 위한 염수 비강 세척액)을 사용하는 것이 어느정도 필요하다.
- [0057] 비강 내 점적은 액상 또는 젤상 제제로 rhCC10을 사용하여 얻을 수 있는 또다른 rhCC10 투여법이다. 훨씬 짧은 국소 노출 및 더 적은 국소 투약량을 초래하는 보통의 비강 배액으로 인해 이후의 점적에 뒤이어 액상 투약량을 부분적으로 삼킬 수 있는 반면, 젤 복용 제제는, 더 오래 스왑되는 국소 비강 구역에서 rhCC10 투약량을 유지함으로써 오랜 기간 동안 더 좋은 국소 복용된다는 이점을 제공한다. 다만, "네티 팻"형 장치를 사용한 비강 세척제에 의한 액상 투약량 형태의 비강 내 점적은, 국소 도포된 젤형 제제보다 상기 투약량이 비강 조직

및 부비동 내에서 더 넓은 표면적 전반에 더욱 빠르게 분산된다는 장점을 부여한다.

[0058] rhCC10은 비강 내 전달을 위해 몇몇 비강 부형제와 함께 제조될 수 있다. 이는 약물의 pH를 맞추기 위해, 약물을 완충시켜 용해도를 유지하기 위해, 방부제로 작용하거나 미생물 성장 및/또는 이동을 막기 위한 방부제를 강화시키기 위해, 약물의 강건성, 용해도 또는 점도를 조절하기 위해, 약물의 침투 및 삼투를 위해(전신 전달), 약물의 국소 생체이용률 및 반감기를 조절하기 위해(점도 증가), 독성을 줄이기 위해, 불용성 약물을 부유시키기 위해, 및 제제의 맛을 바꾸기 위해 부형제를 포함한다. 표2는 예시적인 부형제 및 rhCC10의 비강 내 제제에서 이들의 기능을 비 제한적으로 포함하고 있다. 단일 부형제 또는 부형제 조합 어느 것도 비강 내 투여를 위한 rhCC10 제조에 사용될 수 있다.

표 2

[0059] 비강 내 제제의 부형제 예시

부형제	기능
산(염산, 아세트산, 시트르산)	pH 조절, 완충
수산화 나트륨	pH 조절
나트륨 & 칼륨 염(아세트산 나트륨, 시트르산 나트륨, 인산 나트륨, 인산 칼륨)	완충
에데트산 이나트륨	방부제 강화, 금속 킬레이트제
염화 벤즈알코늄	방부제
염화 벤즈에토늄	방부제
벤질 알콜(별칭 페닐카르비놀 등)	방부제
클로로부탄올	방부제
메틸파라벤	방부제
페닐에틸 알콜	방부제
아세트산 페닐수은	방부제
프로필파라벤	방부제
티메로살	방부제
염화 나트륨 또는 칼륨	강장성 조절(등장액 제조)
미세결정 셀룰로오스	점도 조절
나트륨 카복시메틸셀룰로오스	점도 조절
하이드록시에틸셀룰로오스	점도 조절
에탄올	용매
글리세롤	용매/강장성 조절
글리신	용매/강장성 조절
텍스트로오스	강장성 조절
폴리에틸렌 글리콜(PEG)	용매
프로필렌 글리콜	용매
글리세린 디올리에이트	용매
글리세릴 모놀리에이트	계면활성제/유화제 (친유성 약물을 부유시킴)
레시틴	계면활성제/유화제 (친유성 약물을 부유시킴)
폴리소르베이트 20 & 80 (별칭, Tween 20 & 80)	계면활성제/유화제 (친유성 약물을 부유시킴)
트리글리세라이드	다기능
멘톨	풍미 조절
사카린 나트륨	풍미 조절
소르비톨	풍미 조절
키토산	삼투 증진제
사이클로덱스트린	삼투 증진제
담즙산염	삼투 증진제
리포솜	삼투 증진제
전분 마이크로스피어	삼투 증진제
글리세리진	삼투 증진제

- [0060] rhCC10은 비강 내 투여를 위한 다른 약물, 인공 점액 또는 다른 활성 성분과 함께 제조될 수도 있다. 비강 내 투여를 위해 제조될 수 있는 rhCC10인 약물은 국소 또는 전신 항균제(항바이러스제, 항박테리아제, 항곰팡이제), 소염제, 항히스타민제, 점액용해제, 거담약, 류코트리엔 수용체 길항제, 기관지 확장제, 베타2-아드레날린성 수용체 길항제, 국소-활성 혈관 수축 신경제(예, 옥시메타졸린), 항염증제, 및 진통제를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 국소 또는 전신 효과를 위한 비강 내 투여 용으로 제조될 수 있는 rhCC10인 또 다른 약물은 항염증제, 베타2-아드레날린성 수용체 길항제, 항암제, 신생혈관 저해제, 항섬유화제제(anto-fibrotic agent), 마취제, 우울증 및 다른 정신과 질환(정신 건강)용 제제, 중독 저해제(anti-addiction agent), 동종 요법, 허브 제제, 비타민, 및 미네랄 등을 포함한다.
- [0061] rhCC10은 친수성과 소수성 화합물질, 핵산과 핵산 유사체, 단백질과 펩타이드, 탄수화물, 지질 및 인지질 등을 포함하는 대부분의 비활성 화합물질 및 약품과 양립가능하다. 상피 세포에서 물질의 이동에 관여하는 분비혈 색소로서, rhCC10은 비도를 통해 다른 약물의 전달을 강화시키는데 이상적으로 적합하다. 또한 rhCC10은 다른 약물, 예를 들어 투여시 "작열감(burning sensation)"을 나타내는 화학요법제 및 약물의 투여 지점에서 고통스러운 국소 비강 반응을 억제하기 위해 부형제로 사용될 수 있는 국소 항-염증제로 작용할 수도 있다.
- [0062] 비강 내 투여된 rhCC10과 관련된 약물 유효성과 관련된 주요 요인은 rhCC10 자체의 농도이다. rhCC10 농도가 너무 높은(즉, 2mg/ml이상) 제제는, 배경 기술에 서술된 임상적 결과에 의해 명백하듯이, 무효이거나 심지어 유해한 효과를 설명한다. rhCC10 제제는 5.6mg/ml이었고 환자의 비공에 직접 적용시켰다(Widgren 등, 2009). 반대로, rhCC10 농도가 250-262microgram/ml인 실시예 4에서, 임상 유용성(clinical benefit)이 주어졌다. 이와 관련없는 실험에서, 조산 양(preterm lamb)에 rhCC10 제제 5.5mg/ml를 사용하여 체중의 5mg/kg로 치료했고, 경기관지 점적으로 투여했으며, 심한 저산소증을 겪고, 약물 투여 4시간 이내에 호흡 곤란으로 3/4 동물이 죽은 반면, 4마리 위약 치료한 동물은 죽지 않았다(비공개; Ikegami, M., Cincinnati 대학). 이와 반대로, rhCC10의 같은 제제가 2mg/ml에 희석되고 관 삽입한 조산 양에 경기관지 점적을 통해 투여하였을 때, 동물은 위약에 비해 약물을 받음으로써 다양한 유용성을 보였다(Miller, 2005a, 2005b, 2007; Shashikant, 2005). 특정 이론에 국한되지 않고, 상기 현상은 rhCC10의 매우 높은 수화구(sphere of hydration)과 관련된 것일 수 있는데, 즉 CC10으로 결합된 물분자의 수가 평균 단백질 보다 높다. 점막 및 다른 체액으로 높은 농도의 CC10의 투여는 국소 액체로부터 물의 "절감" 또는 손실을 야기하여, 국소 탈수 및 국소적 생물 환경에서 물질 간 평형에 불리한 분열을 일으킬 수 있어. 대안적으로, 또는 앞서 언급한 것과 관련하여, CC10의 단시간의 국소적 과량은, 약학적 효과를 증가시키기 보다는 약물의 능력을 효과적으로 감소시키면서, CC10의 존재에 대한 세포 및 조직의 탈민감성을 야기할 수 있다. 일부 경우에, 특정 대사 산물 또는 매개 물질을 수반하는 경로 또는 일 군의 경로의 피드백 저해는, 더 낮은 투약량의 대사 산물 또는 매개 물질에서 관찰될 수 있는 것에 비해 반대 효과를 실제로 가져올 수 있다(활성 대 억제 및 그 반대). 비강 내, 경기관지 또는 다른 국소/국부 투여법으로 비강 및 다른 점막 표면에 투여될 rhCC10 제제의 차단제는 2mg/ml이고, 상기 rhCC10은 효과적이지 않을 수 있고 오히려 불리할 수도 있다.
- [0063] 다음의 자세한 예는 실시예의 설명이다. 이로써 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니라는 것이 명백하게 해야 할 것이다.
- [0064] 실시예1
- [0065] 알레르기성 비염 환자에 rhCC10의 비강 내 투여
- [0066] rhCC10은 E.coli 박테리아에서 만들어졌고 전반적으로 참고문헌으로 첨부되어 있는 미국 출원 공개 번호 US 2003-0109429 및 US 2003-0207795에 기술된 방법(Claragen, Inc., College Park, MD)으로 정제했다. 연구를 위한 단백질은 재조합 인간 CC10 호모다имер의 >98% 순수 용액으로서 공급되었다. 각 배치의 생물학적 활성도는, 참고문헌으로 첨부되어 있는 미국 출원 공개 번호 US 2002-0169108에 기재된 독점 분비성 PLA₂ 저해법(proprietary secretory PLA₂ inhibition assay)을 사용하여 비교하였다.
- [0067] 비강 알러겐 유발 모델에서, 잘 알려진 알러겐에 대한 알려진 계절성 알레르기 환자를, 7일 연속으로, 비강 인두에 알러겐 용액의 점적 받았다. 안전성 리스크를 최소화하기 위해, 각 환자에 있어 점적된 알러겐의 양을 조심스럽게 조절하여, 7일의 유발 기간 동안 4개의 주요 결과 요소를 사용하여 정량한 온건한 국소 알레르기 반응을 이끌어 냈다. 상기 요소는 다음을 포함한다; 1) 총 비강 증상 점수, 2) 최대 비강 흡기량, 3) 비강 세척액 내에 바이오마커의 정량, 및 4) 히스타민제 유발에 대한 반응.
- [0068] 스웨덴 Lund의 Lund University Hospital에서 총 35명의 나무 꽃가루에 대한 계절성 알레르기 환자가 rhCC10

대 위약의 위약-대조, 임의 추출, 블라인드, 교차 비강 알러젠 유발 연구를 마쳤다. 본 연구의 목적은 알레르기성 비염과 관련하여 재조합 인간 Clara Cell 10 kDa(rhCC10) 단백질의 비강 내 투여 시 안전성, 내약성 및 유효성을 결정하는 것이었다. rhCC10의 비강 내 투여물이 이동할 수 있었는지 조사하기 위하여 비강 알러젠으로 인한 비강 비염 증상을 유발한다.

[0069] rhCC10 없이 비강 알러젠 유발에 대한 환자의 반응이 먼저 측정 되었고 기초 자료를 기록했다. 총 39명의 환자를 연구에서 통합하여 관찰했다. 모든 환자는 남성 대상이었고, 18-50세의, 체질량 지수가 18 내지 28kg/m² 이고, 적어도 이전 2년동안 자작나무(birch) 및/또는 티모시(timothy) 꽃가루-유도된 계절성 알레르기 비염 병력이 있거나 건강한 사람이었다. 각 환자는 상승한 특정 IgE 또는 적어도 하나의 공기 알러겐(예, 티모시 또는 자작나무 꽃가루)에 대한 적어도 하나의 양성 피부 단자 시험(SPT)을 했고, 각 환자는 해당하는 상승한 특정 IgE 또는 양성 SPT와 알러겐에 의해 자극된 증상을 나타냈다. 고양이와 개에 노출되지 않은 조건에서의 고양이 및/또는 개 민감성을 제외하고 사철성 알레르기(예, 만성 비염)를 갖는 대상은 연구에서 제외시켰다. 다른 비강 질환(예, 코의 구조적 기형, 비부비동염 또는 비강 용종증)을 갖는 대상은 제외시켰고, 연구 시작 2주 전 기간 동안 상기도염이 있는 대상은 비강 내, 흡입성, 또는 전신 글루코르티코스테로이드, β 2-아드레날린성 수용체 길항제 또는 다른 항염증제와 4주 이내의 기간동안 최근 치료를 받고 있었거나 치료 받았고, 또는 등록 전 지난 1개월 이내에 박테리아나 곰팡이 감염이 있었다. 환자 특성 및 기초자료의 요약이 표2에 주어졌다.

【표 2】

인구통계학적 및 기초적 자료의 요약

나이(년)	평균(SD)	26.1(5.5)
	범위	19-48
인종	백인	39
성별	남성	39
체중(kg)	평균(SD)	81.1(10.3)
신장(cm)	평균(SD)	182.6(7.2)
체질량지수(BMI)	평균(SD)	24.3(2.53)
수축기 혈압	평균(SD)	121.4(9.2)
확장기 혈압	평균(SD)	77.4(5.9)
맥박	평균(SD)	68.8(8.2)
이비인후	정상	38
	비정상	1
심장혈관	정상	39
호흡기	정상	39

[0070] 초기에 환자의 나무 꽃가루 알러겐에 대한 반응을 검토하여 개별 환자 반응에 기초하여 조절된 유발 기간 중에, 알러젠 투여의 양을 결정하였다. 이비인후 검사 및 활력 증상(vital sign)을 포함한 신체검사를 수행했다. 그 후 비강 알러젠 유발을 하여, 적어도 5 재채기 및/또는 코막힘 또는 비루(rhinorrea) 증상에 대한 증상 점수로서 0-3 범위에서 적어도 2점이 되게 했다. 비루는 비강 점막으로부터의 배출물로 정의되고 전형적으로는 물과 같다. 모든 알러젠 투여는 병원 직원에 의해 병원에서 수행되었다. 각 개인에 대한 증상-생산성, 내약성, 및 반복적인 비강 유발 시리즈의 알러젠 투약량을 평가하기 위하여, 모든 대상에서 적정 절차를 수행했다. 피부단자 시험에서 대부분의 심각한 두드러기 반응을 유도하는 알러젠(자작나무 또는 티모시 꽃가루)를 비강 적정을 위해 선택했다. 알러젠(덴마크, ALK, Alutard®)의 증가된 투약량을 비강 스프레이 장치를 사용하여 10분 간격으로 투여했다. 스프레이 장치는 작동 당 100 μ l을 내보냈고, 한번의 퍼프(puff)는 각 비공으로 스프레이 되어 비강 당 100, 300, 1000 및 3000SQ-단위의 효과적인 복용량을 야기시켰다. 환자가 적어도 5 재채기 및/또는 코막힘 또는 비루 증상에 대한 증상 점수로서 0-3 범위에서 적어도 2점으로 격렬하게 반응할 때까지 상기 설계를 따랐다. 첫번째 및 두번째 치료 기간(예, 코호트(cohort)) 중 매일의 알러젠 유발 시리즈를 위해 상기 효과를 만든 알러젠 투약량을 선택했다. 각 환자에 투여된 알러겐의 종류 및 양은 표3에 주어졌다.

표 3

대상 당 알러젠 적정에서 알러젠 선택 및 재채기 수

대상	알러젠 선택 (히스타민제/ 주목나무)	100 SQ-단위	300 SQ-단위	1000 SQ-단위	3000 SQ-단위
1	티모시	6	-	-	-
2	티모시	3	-	-	-
3	티모시	0	0	0	0
4	티모시	1	1	4	6
5	티모시	0	2	-	-
6	티모시	0	0	0	-
7	티모시	1	5	-	-
8	티모시	3	4	0	-
9	주목나무	0	4	-	-
10	티모시	10	-	-	-
11	티모시	0	-	-	-
12	티모시	0	3	-	-
13	티모시	0	0	-	-
14	주목나무	3	7	-	-
15	티모시	0	1	-	-
16	티모시	1	-	-	-
17	티모시	2	5	-	-
18	티모시	3	0	-	-
19	주목나무	0	0	0	-
20	티모시	0	0	4	-
21	티모시	4	4	-	-
22	티모시	3	-	-	-
23	주목나무	1	10	-	-
24	주목나무	3	-	-	-
25	주목나무	4	4	-	-
26	주목나무	0	-	-	-
27	티모시	4	2	-	-
28	티모시	0	0	0	-
29	주목나무	0	0	0	1
30	티모시	9	-	-	-
31	티모시	11	-	-	-
32	티모시	1	1	2	-
33	주목나무	0	0	2	-
34	티모시	2	2	-	-
35	티모시	6	-	-	-
36	티모시	1	7	-	-
37	티모시	0	3	-	-
38	주목나무	0	5	-	-
39	티모시	0	0	3	-

상기 연구는 꽃가루가 없는 겨울 계절 중에 수행했다. 상기 연구는 의사 및 환자가 rhCC10 및 위약을 받는지 모르는 블라인드 및 위약-대조 연구였다. 상기 연구는 환자가 rhCC10 또는 위약 치료 군에 무작위로 배정되었다는 점에서 무작위화 되었다. 상기 연구는 각 환자가 3-5주의 세정기간(washout period)으로 나누어진 두개의 7일 코호트에 치료되었다는 점에서 교차 연구이다. 각 환자는 rhCC10을 받은 코호트 및 위약을 받은 것을 마쳤다. 환자는 필요한 경우, 여러 종류의 비스테로이드계 약물을 섭취하여 치료 기간 동안 비강 및 부비동 장애를 완화시켰다. 진통제(이부프로펜이 아닌 아스피린 포함) 및 항생제는 허용되었고, Clarityn®(Claritin™) 10mg은 심각한 알레르기 증상이 있는 경우 허용되었으며, 병원에서 공급되었다.

실험 약품, 위약 및 rhCC10을 10ml 유리병에 넣었으며, 이는 병원의 의사나 환자들이 그들 사이에서 구별할 수

없도록 번호 표기를 했다. 열쇠는 병원 약국에서 보관했고, 의사가 환자를 치료하기 위한 정보가 필요한 이상 반응의 경우에만 각 병의 정체를 의사에게 알려줬다. Valois Pharm(프랑스)에서 제조된 일회성 의료용 비강 스프레이 장치는 투여 직전에 병원에서 10mL 병에 연결시켰다. 상기 장치는 펌프(VP7/100S 18PH), 액추에이터(actuator)(PR147) 및 뚜껑(B25/A)로 구성되었다. 위약은 살균한, 비완충 0.9% 염화나트륨으로 구성되었다. 위약 및 rhCC10 모두 거의 구별할 수 없는 맑고, 무색, 무취인 액체인 것으로 나타났다. 총 100microliter의 위약 또는 rhCC10은 각 치료 기간에서 총 7일의 연속적인 치료 기간에서 각 날짜에 각 환자의 각 비공에 투여했다. 모든 알러젠 및 실험 약품 투여는 병원 직원에 의해 병원에서 수행했다. rhCC10의 매일의 총 투여량은 일 당 1.1milligram이었고 각 비공에 100microliter 부피, 또는 비공 당 0.56milligram으로 분사된 에어로졸로서, 단일 투약량으로 투여되었다. rhCC10은 알러젠 투여에 앞서 15'-30' 투여했다.

[0075] 결과는 다음과 같이 측정되었다:

[0076] 1. 비강 증상의 총 점수(TNSS:Total Nasal Symptom Score)

[0077] 오전에 연구 약품을 투여하기 전에, 코막힘, 비루 및 재채기/코 간지러움을 포함한 비강 증상을 환자에 의해 점수를 매겼고 환자의 일지에 기록했다(직전 12h 동안 증상 평가, 단 연구 약품 후 처음 15분에 가능한 증상은 고려하지 않음). TNSS는 각 알러젠 유발 후에 15분 동안 기록되었다. 이와 더불어, 오후에 증상을 평가했다(복용 직후 증상을 제외하고, 이전 12h 증상을 다시 반영). 증상은 다음에 따라 각각 평가되었다: 0= 증상 없음, 1=약한 증상, 2=중간 정도의 증상, 3=심한 증상. 상기 점수는 0 내지 9 범위의 시간 위치(time point) 당 총 점수를 구성하도록 추가되었다. 각 알러젠 유발 기간의 마지막 3일의 오전 기록, 알러젠 유발 후 10분 기록 및 저녁 기록 각각의 평균 비강 증상 점수를 통계적 분석에서 사용했다.

[0078] 2. 최대 비강 흡기량(PNIF:Peak Nasal Inspiratory Flow)

[0079] PNIF는 오전, 알러젠 유발 후 10분, 및 오후에 약물 섭취 이전에 환자에 의해 측정되었다. 안면 마스크로 된 PIF-미터(영국, Harlow, Clements-Clarke)를 사용하여 측정했다. 환자는 절차 중에 기립해 있었고, 양손을 얼굴에 편안하게 마스크를 놓았으며, 입을 다물고, 코로 호흡했다. 이들은 값을 기록하고 30으로 임의도록 장치를 복귀시킨 후 2회 더 절차를 반복했다. 3회 측정에서 가장 높은 값을 매일 기록했다. 비강 증상 점수와 비슷한, 각 알러젠 유발 기간의 마지막 3일의 시간 위치 당 PNIF 기록을 통계적 분석을 위해 사용했다.

[0080] 실시예2:

[0081] 약물의 공동-투여

[0082] 위약 및 rhCC10의 총 10명의 환자군은, 프로토콜 중에 장애 및 알레르기 증상을 치료하기 위해 구조 약품을 필요로 했다. 표5에서 볼 수 있듯, 비강 내 증상의 완화를 위한 다양한 국소 및 전신 약품을 섭취했는데, 여기에는 항염증제, 알레르기 약품, 항히스타민제, 코르티코스테로이드(플루타이드, Flutide), 및 옥시메타졸린을 포함한다.

표 5

[0083] 위약 또는 rhCC10을 받은 환자에 있어 구조 약품의 공동-투여

대상	치료	일 수	약품(상표/INN)
3	rhCC10	2	Claritin®(Claritin™)/로라타딘(loratadin)
		6	Claritin®(Claritin™)/로라타딘
		7	Neseril/옥시메타졸린
3	위약	4	Claritin®(Claritin™)/로라타딘
5	rhCC10	5	Lorrtadin/로라타딘
6	위약	2	Alvedon/파라세타몰
12	위약	3	Lorrtadin/로라타딘
13	위약	3	Lorrtadin/로라타딘
15	위약	3	Lorrtadin/로라타딘
18	위약	5	Claritin®(Claritin™)/로라타딘
		6	Lorrtadin/로라타딘

25	rhCC10	1 5 7	Alvedon/파라세타몰(paracetamol) Lorrtadin×2/로라타딘 Flutide Nasal/플루티카손 (flutikason)
25	위약	7	오후 PNIF 후 항염증제 섭취
26	rhCC10	5 6	Lorrtadin/로라타딘 Lorrtadin/로라타딘
38	rhCC10	5 7	Clarityn®(Claritin™)/로라타딘 Kestine/에바스틴 (ebastin)

[0084] 로라타딘은 비진정성 항히스타민제이고, 파라세타몰은 진통제 및 해열제이며, 플루티카손은 코르티코스테로이드 항염증제이고, 옥시메타졸린은 선택적 알파-1 길항제, 부분적 알파-2 길항제 코막힘 제거제이며, 에바스틴은 비진정성 H1 항히스타민제이다. 상기 환자들은 rhCC10와 동시에 상기 다른 약제의 공동-투여 결과로, 현저한 AE를 겪지는 않았기 때문에, 상기 약물과 rhCC10의 조합은 안전하고 약학적으로 허용가능한 것이라 할 수 있다.

[0085] 실시예3

[0086] rhCC10 비강 내 투여의 안정성 및 내약성

[0087] 이 개념의 증명을 위한 안정성 평가로서, 사람 이상 반응(AE) 및 중대 이상반응(SAE)에 있어 rhCC10의 비강 내 투여를 관찰, 기록 및 보고했다. 임상 시험자는 검출 및 AE 또는 SAE의 기준 및 정의에 맞는 반응에 관한 자료에 대해 책임졌다. AE는 반응이 약물과 일반적인 관계를 갖는 것으로 여겨지는지 여부와 상관없이, 시험적 약물의 사용과 일시적으로 관련된 대상 또는 임상 시험에서의 부적절한 의학적 현상이다. 상기 실험에서, 기존병력(즉, 전치료 병력/신체검사 기록지 상에 개시되고 기록된 AE 보고 기간 이전에 존재하는 장애)은 AE 보고 기간 동안 상태가 나빠지거나 에피소드 빈도가 증가하지 않는 한 AE로 기록되지는 않았다. 중대 이상 반응은 부적절한 의학적 현상으로 정의되는데, 이는; 1) 사망을 야기하고, 2) 생명을 위협하며, 3) 입원 또는 기존 입원 연장이 필요하고, 4) 장애/무력의 결과가 되며; 5) 선천적 이형/선천적 결손이고; 6) 중요한 다른 의학적 반응(OME, Other Medical Event)이며; 7) 모두 4개 실험실 검사 수치이상인 투약량이다. AE 보고 기간은 신약의 첫번째 투약량을 받을 때 시작되었고 신약 조치(후속 조치)의 정지 후 2주 차이 끝났다.

[0088] 연구 중에 SAE는 나타나지 않았다. 전반적으로, 위약 및 rhCC10 치료 군 모두의 대상에서 총 15건의 이상반응이 보고되었다. 모든 AE는 심각도에 있어 약한 것으로 평가되었다. 각 군의 15 AE 중 4가 연구 약물과 관련되지 않은 것으로 평가된 반면, 각 군에서 15 AE 중 11은 연구 약물과 관련하여 허용 불가능한 것으로 평가되었다. 위약을 받은 각 환자의 AE에 대한 요약이 표6에 주어지고, AE 기간에 rhCC10을 받은 환자는 표7에 주어지고 있다.

표 6

[0089] 위약을 받은 환자의 이상 반응 목록

환자 번호	처방	최대 강도	중대한 것으로 보고되었는지 여부	실험 약물과의 관계
6	두통	1=약함	0=없음	1=거의 없음
12	위 인플루엔자	1=약함	0=없음	4=평가 불능
12	위 인플루엔자	1=약함	0=없음	4=평가 불능
15	귀 통증	1=약함	0=없음	1=거의 없음
15	두통	1=약함	0=없음	4=평가 불능
15	피로	1=약함	0=없음	4=평가 불능
15	귀 통증	1=약함	0=없음	4=평가 불능
20	인후통	1=약함	0=없음	4=평가 불능
20	감기	1=약함	0=없음	4=평가 불능
25	두통	1=약함	0=없음	1=거의 없음
26	인후통	1=약함	0=없음	4=평가 불능
27	위통	1=약함	0=없음	1=거의 없음
29	감기	1=약함	0=없음	4=평가 불능

31	열	1=약함	0=없음	4=평가 불능
38	두드러기	1=약함	0=없음	4=평가 불능

표 7

환자 번호	치방	최대 강도	증대한 것으로 보고되었는지 여부	실험 약물과의 관계
1	감기	1=약함	0=없음	4=평가 불능
2	감기	1=약함	0=없음	1=거의 없음
2	감기	1=약함	0=없음	1=거의 없음
7	인후통	1=약함	0=없음	1=거의 없음
16	피로	1=약함	0=없음	4=평가 불능
16	피로	1=약함	0=없음	4=평가 불능
23	두통	1=약함	0=없음	4=평가 불능
23	감기	1=약함	0=없음	4=평가 불능
26	감기	1=약함	0=없음	4=평가 불능
28	피로	1=약함	0=없음	4=평가 불능
28	피로	1=약함	0=없음	4=평가 불능
28	두통	1=약함	0=없음	4=평가 불능
32	두통	1=약함	0=없음	4=평가 불능
38	오한	1=약함	0=없음	4=평가 불능
39	약한 감기	1=약함	0=없음	1=거의 없음

[0090]

[0091] 따라서, 비강 내 rhCC10 투여는 7일동안 연속적으로, 비공 당 1.1milligram, 0.56milligram의 나누어진 투약량으로 에어로졸로서, 하루에 한번씩 주어졌을 때, 사람에게 안전하고 내약성이 좋은 것으로 밝혀졌다.

[0092]

실시예4

[0093]

만성 비염 및 재발성 부비동염(별칭, 만성 비부비동염) 환자에 rhCC10의 비강 내 투여

[0094]

11mg(2ml) 등분한 rhCC10를, rhCC10 용액을 250microgram/ml 만들면서, 인산 이나트륨 및 일나트륨, 및 페닐카르비놀(방부제)와 함께 염화 벤질코늄(방부제), 또는 0.1% 티머소졸(방부제)을 포함하는 살균한 0.65% 염수 42ml을 함유하는 부드러운 플라스틱 분출병에 가했다. 병의 도포부 말단을 코에 넣어, 약물을 도포하는 구멍이 비공 내에서 위치하고, 동시에 짜거나 흡입할 수 있도록 함으로써, 환자는 rhCC10을 자가 투여했다. 단순 에어로졸은 병이 급속히 눌러질 때, 비강 도포부 말단의 꼭대기에서 작은 구멍을 통해 액체를 밀어내면서 만들어진다. 전달된 부피 및 투약량은 압착 및 가한 힘의 민첩성에 의존한다. rhCC10 6.6-131microgram에 상응하는 25-500microliter 범위의 부피는 전형적으로 투여된다. 압착이 더 세질 때, 더 큰 부피가 전달되고, 비도는 세척되며, 투약량의 일부는 수 분의 기간 동안 삼키거나 기관으로 흐를 수 있다.

[0095]

이 실시예에서 rhCC10은, 재발성 박테리아 부비동 감염과 사철성 알레르기를 제어하면서, 만성 비부비동염으로 인한 일시적 및/또는 만성 부비동통 환자에게 투여되었다. 환자의 병력은 다음을 포함한다; 1) 과거 6년 동안 부비동 감염으로 일년 당 2 내지 12 회 처방받은 항생제, 2) 과거 6년 동안 필요한 경우 처방받거나 복용한 비강 내 코르티코스테로이드, 및 3) 부비동통, 비강 및 가슴 충혈을 완화시키고 밤중에 환자가 잘 수 있도록 하기 위해 매일 복용한 소염제 및 항히스타민제. rhCC10은 다음의 투약량, 복용 방법, 제제, 및 약물 장치 조합에 있어 환자를 위한 유용한 대용품 및 보조요법이다.

[0096]

첫번째 복용 방법에서, 환자는 3일 동안 하루에 3회, 비공 당 두번 분출하여, 분출병으로부터 rhCC10 자가 투여를 하기에 앞서 3일 동안 심한 박테리아 부비동 감염을 겪었다. 상기 방법을 사용하는 총 일일 섭취 복용량은 평균 70kg인 환자에서 하루 당 1.1microgram/kg-22.5microgram/kg 체중량에 상응하는 총 78.6-1,572microgram(비공 당39.3-786microgram) 범위였다. 그 후 환자는, 이틀 동안 하루에 두번씩으로 (평균 70kg인 환자에서 하루에 749nanogram/kg-14.6microgram/kg에 상응하는 매일 총 52.4-1,024microgram(비공 당 26.2-512microgram)), 그 후 이틀 동안 하루에 한번씩으로 (평균 70kg인 환자에서 하루에 374nanogram/kg-7.5microgram/kg에 상응하는, 매일 총 26.2-524microgram)투약량을 점점 낮췄다. 일주일 동안 비강 내 rhCC10과 점차 감소시킨 복용 방법을 사용한 후에, 환자는 사용을 중지했다. 환자의 부비동통, 비염 및 기관지염 증상(비강 충혈, 재채기, 기침, 기류 수축 및 가슴 충혈) 및 불면은 치료 시작 24시간 이내에 사라졌고

rhCC10의 마지막 투약량 이후에 적어도 6주 동안 돌아오지 않았다. 비강 점막의 건조가 일부 관찰되었지만, 비강 내 rhCC10은 환자에게 안전하고 내약성이 훌륭했다.

[0097] 실시예5

[0098] 재발 부비동염을 막기 위해 환자에 rhCC10 비강 내 투여

[0099] 두번째 복용 방법에서, 환자는 처음 부비동통을 감지한 12시간 이내에 시작하여 오전 및 오후에 하루 2회씩 실시예 4의 제제 및 스프레이 병에 rhCC10을 받았다. 부비동통은, 통증이 완화되는 시간 동안 강력한 넓은 범위의 항생제(예, Levaquin)와 14일 동안 치료한 박테리아성 부비동염의 재발과 관련되어 있으나 항생제를 끝낸 4일 이후에 재발하였다. 항생제와 관련된 잘 알려진 부작용이 환자에게 일어났는데, 여기에는 변비와 과민성 대장, 흉통, 어지러움, 말단에서의 일시적 마비(transient numbness)와 저림, 극심한 햇볕화상과 타박상에 대한 민감성의 증가를 포함한다. 그 결과, 의사는 환자가 항생제를 추가적으로 사용하지 않도록 조언했다. 그 후 환자는 재발성 부비동 감염과 관련된 증상을 치료하기 위해 처방제 없이 살 수 있는 소염제와 rhCC10을 사용했다. 첫번째 복용의 24시간 이내에, 비강 통증 및 충혈이 사라졌다. 환자는 일주일 동안 하루 두번씩 rhCC10을 계속 투여했고, 그 후 일주일 동안 하루 한번씩으로 감소했으며, 그 후에 치료를 중단했다. 박테리아 감염은 비강 내 rhCC10 치료 이후 적어도 6주 동안 재발되지 않았다.

[0100] 실시예 6

[0101] 유지를 위한 rhCC10의 비강 내 투여

[0102] 종종 계절성 또는 사철성 알레르기 및 호흡기 알러젠에 대한 노출로부터 발생하는 부비동통 및 감염을 막기 위한 rhCC10로의 유지 치료 역시 가능하다. 두달 반 동안 374nanogram/kg-7.5microgram/kg에 상응하는, 비공 당 한번 또는 여러번의 작동으로서, 총 26.2-524microgram의 투약량으로, 500microgram/ml이 넘지 않는(바람직 하계는 250microgram/ml이 넘지 않는) 농도의 제제로, 매일 rhCC10을 비강 내 투여하는 것은, 만성 비염 증상, 부비동통, 비강 및 가슴의 충혈, 부비동 감염과 부비동통, 및 불면을 안전하게 조정할 것이고, 항생제, 진통제(아스피린, 이부프로펜과 같은 NSAIDS), 소염제, 항히스타미제, 및 수면제의 필요성을 막을 것이다.

[0103] 상기 방법, 제제, 투약량, 복용 방법 및 약물 장치 조합을 사용함으로써, rhCC10은, 만성 비염 및 박테리아성 부비동 감염(별칭, 만성 비부비동염)과 관련된 증상을 완화시키는데 효과적이다. rhCC10이 통증 및 증상을 완화시킨 반면, 중대 또는 재발성 부비동 감염의 또 다른 예로서, 다른 심각한 항생제(Amoxicillin, Zithromax, Biaxin 등)는 박테리아의 성장을 유지하는데 사용되었다. 심각한 고통스러운 감염을 막기 위한 약한 감염용 rhCC10은 항생제 없이 사용되었고, 따라서 환자가 항생제와 관련된 음성 부작용을 겪지 않게 했다. rhCC10, 소염제, 항히스타민제제 및 항생제 사이의 잠재적인 상호관계와 관련된 이상반응은 없었다. 따라서, 처방제 없이 살 수 있는 소염제와 항히스타민제제 및 비강 부비동염에 대해 일반적으로 처방받는 항생제는 전체적으로 사용하지 않거나 rhCC10과 결합하여 안전하게 사용하여, 심각한 비강 증상을 완화시켰다.

[0104] 실시예7

[0105] 코르티코스테로이드-내화물질, 항생제 저항, 급성 부비동 감염의 치료를 위한 rhCC10의 비강 내 투여

[0106] 환자는 통증, 압력, 불면, 기상 시 혈압 감소, 및 보행 불능으로 특징되는 심각한 진행성 부비동 감염을 겪었다. 환자는 공기성 알러젠(계절성 또는 사철성)에 대한 알레르기가 없었고, 감염은 계절성 알러젠이 나타나지 않는 1월에 일어났다. 부비동 감염의 진단 및 심각성은 CT스캔으로 밝혔다. rhCC10을 받기 전에, 환자는 5주 동안 항생제를 받았고(Amoxillin: 500mg/일; 10일; 그 후 Augmentin, 3주 동안 4gram/일), 10일 동안 비강 내 코르티코이드 치료를 받았다(플루티카손 프로피오네이트, fluticasone propionate). 상기 치료에 불구하고, 환자는 부비동 전반의 압력 및 안면 부종(부음)을 동반한 지속적인 통증 계속 겪었다. rhCC10을 받자마자, 비중격의 양쪽 부부이 충혈되었고 쉽게 볼 수 있는 팽창된 혈관을 함유했으며 이는 심각한 국소 염증의 존재를 의미한다. 인산 이나트륨 및 일나트륨, 페닐카르비놀(방부제) 및 염화 벤질코늄(방부제)을 포함하는 0.65% 염수 내 250microgram/ml의 rhCC10 용액은 그 후 비공 당 약 20-50microgram의 투약량으로 각 비공에 스프레이로 단일 비강 내 투약량을 투여했다. rhCC10의 단일 비강 내 투여량을 받은 후 약 12시간 후에, 환자의 비중격은 가시적인 팽창된 모세혈관 없이 보통의 어두운 회보라색이었고 이는 심각한 국소 항염증 효과를 의미한다. 환자는 7일 동안 하루에 두번씩 rhCC10동안 지속했고 이는 감소된 부비동통 및 압력 증상을 의미한다. rhCC10의 복용 방법은 3일동안 하루에 두번씩 비공 당 두번의 압착 부터, 3일 동안 하루에 두번씩 비공 당 한번의 압착으로, 3일 동안 하루에 한번씩 한번의 압착으로 점차 감소되었다. 환자는 상기 방법을 4일 동안 지속시켰다. 다만, 환자는 비강 스프레이로는 접근이 불가능한 사골동(ethmoid sinus)의 강한 통증을 계속 겪었

다. 따라서, rhCC10은 rhCC10의 접근을 증가시키기 위해 세정술로서 같은 일정으로 사골동 부분의 표면으로 투여되었다. 세정법에서, 총 250microgram 투약량의 rhCC10(즉, 250microgram/ml 용액의 1ml)을 일반적으로 상업적으로 구입 가능한 비강 세정 용액 118ml(1/2컵; 액량 온스)에 가했다. 환자는 머리를 뒤로 젖히고 앙와위(supine position)으로 세정을 받았고, 이는 rhCC10 제제가 3-5분 동안 부비동에 머무르게 했다. 환자는 그 후 앉아서 세정액이 흘러 나가고 코를 풀어 나가도록 했다. 세정액은 이틀 동안 하루에 두번씩 투여되었고 그 후 3일 동안 하루 한번씩, 그 후 중단했다. rhCC10의 초기 투약량 이후에 21일 동안의 CT스캔은 상처, 상피 비후 또는 다른 남아있는 막힘의 징후 없이 부비동 감염을 완벽히 없앴다는 것을 나타냈다. rhCC10 제제는, 알레르기가 아닌 박테리아성 감염에 의해 야기된, 강력한 항염증 반응을 매개했다. rhCC10은 또한, 비강 내 코르티코스테로이드의 형태인 표준 항염증 치료법이 실패했을 때, 항염증 반응을 매개했다. rhCC10은 또한 추가적인 항생제 사용 없이 해결된 박테리아성 감염의 제거를 촉진했다. 마지막으로, rhCC10은 비강 상피의 완벽한 회복을 매개했고, 이때 전형적으로 그러한 심각한 감염에 동반되는 상처, 섬유증 및 상피 비후를 막았다.

실시예8

rhCC10의 비강 내 제제

rhCC10의 비강 내 전달은 예를 들어, 사철성 알레르기, 감염 또는 급성이나 만성 상기도 질환으로 인한 상기도(비강 및 부비동 및 상부 기도)염증 및 섬유증을 치료할 때 유용하다. rhCC10은 넓은 범위의 수용성 용액, 넓은 범위의 pH 값, 예를 들어 3.9-8.5에서, 넓은 범위의 염 농도(예, 0.1%-4%) 뿐 아니라 다양한 알코올/물 혼합물(예, 0.1%-90% 에탄올)에서 용해될 수 있다. 따라서 rhCC10은 넓은 범위의 비강 내 투여 장치로 사용될 수 있는 용해성 및 안정성을 갖고, 여기에는 예를 들어 액상 에어로졸의 자가 투여를 위한 용적 투약량이 조절되지 않는 단순 압착 병, 펌프-액션(pump action) 또는 액상 에어로졸의 자가 투여를 위한 기밀구조의 캐니스터 정량식 장치(pressurized canister metered dose device), 자가 투여를 위한 추진성-구동형의 건조 분말 또는 액상 에어로졸 정량식 장치, 비도로의 국소 전달을 위한 젤-충전된 비강 스왑 및 더 깊은 국소 투여 및 비강 세정을 위한, 의식 또는 무의식 환자에게 자발적 또는 비자발적 투여를 위한 약물-충전된 주사기를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

상기 언급된 것을 기초로, 비강 비염, 특히 비알레르기성 비염, 비강 부비동염, 만성 비부비동염, 및 비강 용종증의 안전한 치료, 치유 및 예방에 효과적인 rhCC10 투약량의 결정적인 범위를 발견했다. 이에 따라 본 발명은, 안전하고 내약성이 좋은 비강 내 rhCC10을 기반으로 한 비강 비염, 특히 비알레르기성 비염, 비강 부비동염, 만성 비부비동염 및 비강 용종증의 증상을 치료하는데 효과적인 치료법을 제공하고, 따라서 위험한 부작용을 일으키지 않으면서 상기 증상을 겪는 아동 및 성인 환자에 있어 심각한 사망률을 줄인다.