



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월14일

(11) 등록번호 10-1842732

(24) 등록일자 2018년03월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 5/06 (2006.01) **A61K 31/135** (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01) **A61K 9/70** (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7002512
(22) 출원일자(국제) 2011년07월08일
심사청구일자 2016년07월01일
(85) 번역문제출일자 2013년01월30일
(65) 공개번호 10-2013-0083436
(43) 공개일자 2013년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/061688
(87) 국제공개번호 WO 2012/004399
국제공개일자 2012년01월12일
(30) 우선권주장
10251232.4 2010년07월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2008526418 A
WO2010072419 A2

(73) 특허권자
포토큐어 에이에스에이
노르웨이, 오슬로 0275, 호프스베이엔 4
(72) 발명자
클렘, 비요른
노르웨이, 오슬로 0286, 프레드릭스보르그베이엔 50비
란지, 노르베르트
스위스, 나이온 1260, 웨민 드 발몬트 142
그로세츠, 모르텐
노르웨이, 엔-0771 오슬로, 아마게르베이엔 2디
(74) 대리인
조인제

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 최철원

(54) 발명의 명칭 **광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 건조 조성물 및 이와 같은 건조 조성물을 포함하는 기구**

(57) 요약

본 발명은 5-아미노레불린산(5-ALA) 또는 5-ALA의 전구체 또는 유도체인 활성 성분 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 건조 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료(PDT) 또는 광역동 진단(PDD)에 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 건조 조성물을 포함하는 조사기구 및 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료 또는 광역동 진단에서의 이와 같은 기구의 용도에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위(area)에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 자궁경부의 암(cancer), 전암성 상태(pre-cancerous conditions) 및 비암성 상태(non-cancerous conditions)의 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구로서,

상기 기구는 질(vagina) 안으로 완전히 삽입되도록 구성되고, 상기 질 내에 위치하는 동안 독립적으로 작동하며,

상기 기구는 상기 질 내에 완전히 삽입되고(inserted) 고정되도록(secured) 구성된 하우징(housing)을 포함하고,

상기 하우징은 LED 램프 시스템(LED lamp system) 및 상기 LED 램프 시스템에 전력을 공급하기 위한 전력원(power source)을 포함하며,

상기 하우징은 절단된 원뿔형 모양의 상부 하우징을 포함하되, 상부 하우징의 전단은 사용 중에 질부(portio) 및 자궁경부의 입구를 덮도록 만들어진 치료 표면을 형성하여 상기 부위(area)에 빛을 비출 수 있으며,

상기 치료 표면은 상기 건조 약제학적 조성물을 수용하기 위한 저장소를 형성하며,

상기 건조 약제학적 조성물은,

a) 5-아미노레불린산(5-aminolevulinic acid, 5-ALA), 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체, 및 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및

b) 필름 형성(film-forming) 특성, 겔 형성(gel-forming) 특성 또는 필름 형성 특성 및 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머를 포함하는,

광 조사 기구(irradiation device).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 c) 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 파우더(powder), 케이크(cake) 또는 필름(film)의 형태인 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 필름의 형태인 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 광 조사 기구를 생산하는 방법에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 필름 코팅 처리에 의해, 용매 증발에 의해 또는 동결건조에 의해 상기 광 조사 기구의 치료 표면 상에 증착되는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구를 생산하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 5-ALA의 유도체 또는 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 7

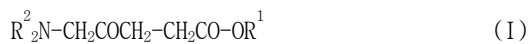
제6항에 있어서,

상기 5-ALA의 유도체는 5-ALA 에스테르인 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 하기의 일반식 I의 5-ALA 에스테르 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.



여기에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 알킬기를 나타내고,

R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 그룹 R^1 을 나타낸다.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers), 젤란 검(gellan gum), 키토산(chitosan), 키토산 유도체(chitosan derivatives), 풀루란(pullulan), 알긴산(alginate), 히아루론산(hyaluronic acid), 히아루론산 유도체(hyaluronic acid derivatives) 및 카라기난(carrageenan)으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers)인 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 상기 활성 성분과 하나 또는 그 이상의 폴리머로 이루어지는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers)인 것을 특징으로 하는 광 조사 기구.

청구항 13

제1항 내지 제4항, 제6항 내지 제12항 중 어느 한 항의 광 조사 기구를 생산하는 방법에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 동결건조에 의해 광 조사 기구의 치료표면 상에 증착되는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구를 생산하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 건조 약제학적 조성물은 상기 활성 성분 및 하나 또는 그 이상의 폴리머를 용매에 용해하거나 현탁하여 제조된 액체의 동결건조에 의해 수득되는 것을 특징으로 하는 광 조사 기구를 생산하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 용매는 물 또는 용매들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 광 조사 기구를 생산하는 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 5-아미노레블린산(5-aminolevulinic acid, 5-ALA) 또는 5-ALA의 전구체 또는 유도체인 활성 성분 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 건조 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 암(cancer), 전암성 상태(pre-cancerous conditions) 및 비암성 상태(non-cancerous conditions)의 광역동 치료(photodynamic treatment, PDT) 또는 광역동 진단(photodynamic diagnosis, PDD)에 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 건조 조성물을 포함하는 광 조사 기구(irradiation devices) 및 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료 또는 광역동 진단에서의 이와 같은 기구의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

광역동 치료(photodynamic treatment; PDT)은 전암성 병변, 암 및 비암성 질환의 진단을 위한 상대적으로 새로운 기술이다. PDT는 관심 부위에 광감작제(photosensitizer) 또는 그것의 전구체의 투여를 수반한다. 상기 광감작제 또는 그것의 전구체는 세포 내로 포획되고, 여기에서 광감작제의 전구체는 광감작제로 전환된다. 관심 부위를 빛에 노출시키면, 광감작제는 주로 바닥 일중항 상태(ground singlet state)에서 여기된 일중항 상태

(excited singlet state)로 여기된다. 그 후, 오래 머무는 여기된 삼중항 상태로의 계간 전이(intersystem crossing)를 겪게 된다. 바닥 삼중항 상태(ground triplet state)를 가지는 조직에 존재하는 몇몇의 화학 종들 중 하나는 분자상의 산소(molecular oxygen)이다. 광감작제 및 산소 분자가 근접할 때, 광감작제를 그것의 바닥 일중항 상태로 돌려 여기된 일중항 상태의 산소 분자를 형성하게 하는 에너지 전이가 일어날 수 있다. 일중항 산소(singlet oxygen)는 매우 공격적인 화학 종이며, 임의의 인접한 생체분자와 매우 빠르게 반응할 것이다. 결국, 이러한 파괴적인 반응은 세포사멸(apoptosis) 또는 괴사(necrosis)를 통하여 세포를 죽일 것이며, 그에 따라 암 세포들도 선택적으로 죽는다. 그 메커니즘은 여전히 충분히 이해되고 있지 않지만, 연구들은 임상 결과(즉, 암세포들에 대한 선택성)가 암 세포에 의한 선택적 포획(uptake) 때문이 아님을 암시한다. 오히려, 모든 세포 형태에서 유사한 수준의 포획이 있으나, 악성 세포와 일반적으로 염증이 생기거나 감염된 세포에서 전환(conversion) 및 제거(elimination)의 과정은 대사적으로 활성화된 세포와는 다르므로, 암 조직과 정상 조직 간의 농도 구배(concentration gradient)를 초래한다.

[0003] 5-아미노레불린산(5-ALA) 및 그것의 어떤 유도체, 예를 들어 5-ALA 에스테르(5-ALA esters)를 포함하는 몇몇의 광감작제들이 공지되어 있으며, 문헌에 기재되어 있다. 5-ALA 및 5-ALA 에스테르는 광감작제로 전환되는 광감작제의 전구체, 즉 프로토포르피린 IX(protoporphyrin IX, PpIX)와 같은 프로토포르피린(protoporphyrins)이다. 현재, 5-ALA 또는 그것의 에스테르를 포함하는 몇몇의 약제학적 제품들이 PDT를 위하여 임상적으로 사용되고 있다. 그것들 중 하나는 광선각화증(actinic keratosis) 및 기저 세포암(basal cell carcinoma)의 광역동 치료를 위한, 5-ALA 메틸 에스테르(Galderma, Switzerland)를 포함하는 크림 형태의 피부 제품(dermal product)인 메트빅스®(Metvix®)이다. 다른 것은 5-ALA를 포함하는 광선각화증의 광역동 치료를 위한 제품인 레불란 케라스틱®(Levulan Kerastick®)(DUSA Pharmaceuticals, Canada)이다.

[0004] 자궁 경관(cervix)의 가장 심각한 감염 중 하나는 자궁경부암(cervical cancer)으로 발전할 수 있는 인간 유두종바이러스(human papillomavirus; HPV)이다. HPV 감염은 거의 모든 자궁경부암 발생 케이스에 있어서의 공통 인자이다. HPV 감염의 유병률(prevalence)에 대한 평가는 서로 다르나, 전형적으로 모든 여성에 있어 약 30%일 수 있다. 최근, 가다실®(Gardasil®) 및 서바릭스®(Cervarix®)와 같은 HPV 백신이 개발되었다. 그러나, 자궁경부암은 여전히 생명을 위협하는 질병이다. 상기 암은 암이 말기로 진행될 때까지 증상이 없을 수 있기 때문에 불행하게도 종종 늦게 진단된다. 자궁경부암의 하나의 가능한 초기 징후는 질 출혈(vaginal bleeding)이다. 자궁경부암은 생검(biopsy) 시술에 기초하여 진단된다. 주요 치료는 수술이지만, 방사선 및 화학치료도 이 질병의 말기 단계에서 사용될 수 있다. 자궁경부암 환자의 예후는 진단 시점에서의 질병의 단계에 의존한다. HPV 감염은 또한 질(vagina)과 같은 여성의 생식계의 다른 부분에 영향을 줄 수 있으며, 이 감염은 질암(vaginal cancer)으로 발전할 수 있다. 질 및 자궁 경부(cervix)와 같은 다중 감염 부위도 가능성이 있다.

[0005] 자궁경부 이형성증(cervical dysplasia)로도 알려져 있는 자궁경부 상피 내 종양(cervical intraepithelial neoplasia; CIN)은 자궁 경부 표면상에서의 편평상피 세포(squamous cell)의 잠재적인 전암성 변형(potentially premalignant transformation) 및 비정상적 증식(abnormal growth)이다. 이에 대응하는 것으로, 질 이형성증(vaginal dysplasia)로도 알려져 있는 질 상피 내 종양(vaginal intraepithelial neoplasia; VAIN)은 질, 주로 (자궁 병변과 합쳐질 수 있는) 질 상부의 1/3에서의 편평상피 세포의 잠재적인 전암성 변형 및 비정상적 증식이다. 이와 같은 이형성증의 경우 중 대부분은 안정을 유지하거나 중재시술(intervention) 없이 신체의 면역계에 의해 제거된다. 그러나, 적은 비율의 경우들은 만약 치료되지 않고 남은 경우 암, 주로 편평상피암(squamous cell carcinoma; SCC)으로 진행된다. CIN 및 VAIN의 주요 원인은 병든 기관 또는 HPV, 특히 고 위험성 HPV 타입 16 또는 18을 가지는 조직의 만성 감염이다.

[0006] 100가지 형태가 넘는 HPV가 확인되었다. 이러한 HPV 형태 중 약 수십 개가 자궁 이형성증을 야기하는 것으로 나타났으며, 자궁경부암으로의 진행을 야기할 수 있다. CIN에 해당하는 가장 초기의 미소 변화(microscopic change)는 여성에 의해 기본적으로 감지할 수 없는 자궁 경부의 상피(epithelial) 또는 표면 내막(surface lining)의 이형성증이다. 원반세포(koilocyte)와 같은 HPV 감염과 관련된 세포 변화 또한 CIN에서 공통적으로 나타난다. CIN은 주로 선별 검사(screening test), VAIN도 진단될 수 있는 파파니콜로 도말표본(papanicolaou smear) 또는 "Pap" 도말표본에 의해 발견된다. 이러한 검사의 목적은 그것이 아직 침윤성 암(invasive carcinoma)으로 진행되지 않고 치료되기 더 쉬운 동안에 초기에 변화를 검출하기 위한 것이다. 비정상적인 파파니콜로 도말표본은 이 기관 및 조직들이 확대 하에 검사되는 동안 자궁 경부 및/또는 질의 질경 검사(colposcopy)를 권고할 수 있다. 비정상 부위의 가시화를 향상시키기 위하여 표면에 아세트산 용액 또는 요오드 용액이 사용될 수 있다. 생검(biopsy)은 임의의 이상을 나타내는 부위를 취한 후, 자궁경부 및 질의 이형성

증은 생검 샘플의 조직 검사(histological examination)에 의해 진단될 수 있다.

[0007] 상기 언급된 상피 내 종양(intraepithelial neoplasia)을 치료하는데 사용되는 방법은 변형 부위(transformational zone) 및 질을 포함하는 자궁 경부의 병든 상피 조직의 제거 또는 파괴를 필요로 한다. 이 방법은 적출(excision), 동결소작(cryocautery), 전기소작(electrocautery), 레이저소작(laser cautery), LEEP(자궁 경관 및 자궁경부 원추절제술(cervical conization))을 포함한다. 상기 모든 방법들은 (경관) 협착(cervical stenosis), 불완전한 수정(compromised conception), 조산(premature delivery) 또는 미숙아를 야기하는 자궁경부무력증(cervical insufficiency), 감염 및 출혈과 같은 부작용을 가질 수 있다. 상기 방법들은 환자들의 불안감을 야기할 수 있으므로, 이와 같은 상피 내 종양의 조직 보호적 치료 방법에 대한 의료 수요가 있으며, PDT는 치료된 환자가 우수한 반응율을 나타내는 대안으로 판명되었다.

[0008] CIN의 PDT에서, 5-ALA 및 5-ALA의 에스테르 모두가 사용되었다. 보드너 등은 1% EDTA(w/v)를 포함하는 0.9% NaCl 수용액에 용해시킨 5-ALA 용액(12% w/v)을 사용하였다(K. Bodner et al., Anticancer Res 2003; 23(2C): n1785-1788). 상기 5-ALA 용액은 PDT를 수행하기 바로 전에 제조하였다. 바넷 등은 사용하기 바로 전에 제조된 인트라사이트 겔[®](Intrasite Gel[®])에 용해시킨 3% 또는 5% 5-ALA 용액(w/w)을 사용하였다(A. Barnett et al., Int. J. Cancer: 103, 829-832 (2003)). 인트라사이트 겔은 습윤제 및 방부제로서 프로필렌 글리콜(20%)과 함께 2.3%의 변경된 카르복시메틸셀룰로오스(CMC) 폴리머를 포함하는 하이드로겔이다. 힐러만 등은 프로필렌 글리콜을 포함하는 20%(w/w)의 최종 농도로 멸균된 0.9%의 NaCl 수용액에 신선하게 용해되고, NaHCO₃를 사용하여 pH 5.5로 조정된 5-ALA 염산염을 사용하였다(P.Hillemanns et al., Int. J. Cancer:81, 34-38 (1999)). 소어겔 등은 써모겔 제형(thermogel formulation)으로 적용되는 5-ALA 핵실 에스테르를 사용하였다(P. Soergel et al., Lasers in Surgery and Medicine 40: 611-615, 2008). 써모겔 베이스로서, 파우더로서 제공되는 생점착성 폴록사머(bioadhesive poloxamer)인 루트롤 F-127(Lutrol F-127)이 사용되며, 상기 써모겔은 멸균된 물을 첨가함으로써 그 자리에서 제조된다. 써모겔을 포함하는 5-ALA 핵실 에스테르는 적용 전에 신선하게 제조되어야만 한다.

[0009] 상기에서 보는 바와 같이, 5-ALA 및 5-ALA 에스테르의 신선하게 제조된 제형이 CIN의 PDT를 위해 사용되어 왔으며, 이는 이 화합물들의 제한된 안정성 때문이며 결국 제한된 안정성은 그것이 존재하는 약제학적 제품의 유통기한을 제한한다.

[0010] 이러한 안정성 문제를 극복하기 위하여 많은 서로 다른 전략들이 시도되어 왔다: 강화된 안정성을 나타내는 제형이 개발되어 왔으며, 대안적으로 약제학적 제제들은 저온 상태로 운반되고 저장된다.

[0011] WO 2010/142457은 여성 생식계에서의 세포 내 종양을 치료하는데 사용하기 위한 반고체(semi-solid) 조성물을 개시하고 있다. 상기 반고체 제형(예를 들어, 연고, 페이스트, 크림 또는 겔)은 현저하게 강화된 안정성을 나타낸다. WO 2009/074811은 여성의 생식계에서의 HPV 감염과 같은 암 및 비암성 상태의 PDT에 사용하기 위한 고체 약제학적 제품을 개시하고 있다. 상기 고체 약제학적 제품은 좌약 또는 페서리(pessary)의 형태로 투여하기 위한 것일 수 있으며, 강화된 안정성을 나타낸다. 5-ALA 메틸 에스테르를 포함하는 크림 제형인 메트빅스[®](Metvix[®])는 저온 조건에 저장된다.

[0012] 이런 이유로 5-ALA 및 5-ALA 에스테르의 대안적인 제형이 요구되므로, 약제학적 제품은 암, 전암성 상태 및 비암성 상태, 바람직하게는, HPV 감염, 예를 들어 자궁 경부 및 질의 HPV 감염의 PDT에 사용하기 위한 5-ALA 및 5-ALA 에스테르를 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 우리는 현재 놀랍게도 활성 성분인 5-ALA 또는 그것의 유도체(예를 들어, ALA 에스테르)를 포함하는 건조 조성물이 암, 전암성 및 비암성 상태의 광역동 치료에 사용하기에 적합하다는 것을 발견하였다. 이와 같은 건조 조성물은 광역동 치료에 사용되는 발광 기구(light emitting device), 즉 광 조사 기구(irradiation device)에 포함된 약물을 운반하기 위한 부위를 덮는/막처럼 싸고 있는 필름 또는 얇은 코팅막을 형성하는 그러한 방식으로 제조될 수 있다. 상기 기구는 예를 들어, 기구뿐만 아니라 상기 기구 내의 건조 조성물에 포함된 약물 또한 상온에서 긴, 예를 들어 5년 이상의 유통기한을 가지도록 공기 및 수분 밀봉될 수 있다. 이러한 기구와 건조 조성물도 의료인들에 의해 쉽게 다루어질 수 있다. 용도에 있어서, 상기 기구뿐만 아니라 약물 또한 치료 부위

에 위치된다. 이러한 치료 부위는 인간 또는 비인간 동물의 신체 강(body cavity)에서의 어떤 축축한 환경, 즉 자궁 경부(cervix), 질(vagina), 직장(rectum), 항문(anus), 코(nose) 또는 귀(ear)에서의 점액성 내막 표면(mucosa lined surface)과 같은 점액성 내막 표면이다. 활성 성분을 포함하는 건조 조성물을 운반하는 상기 기구에서의 기구/부위의 접촉에 의해, 점액에 포함되어 있는 물과 유동체(fluid)는 건조 조성물과 반응하고, 그 결과 활성 성분이 방출되어 세포에 의해 포획되고, 활성 광감작제로 전환되어 프로토포포르피린(protoporphyrin, PpIX)이 만들어지는 상기 건조 조성물의 분해(disintegration)/용해(dissolution)가 일어나게 된다. 상기 기구가 활성화되고, 치료학적으로 유효한 PpIX 레벨에 도달하면 광역동 치료를 위한 빛이 방사된다. 이러한 건조 조성물을 포함하는 광 조사 기구 및 이러한 건조 조성물은 암, 전암성 상태 및 암성 상태의 광역동 진단(PDD)에도 사용될 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0014] 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에
- [0015] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0016] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성(film-forming) 특성 및/또는 우수한 겔 형성(gel-forming) 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0017] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제;
- [0018] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 포함하는, 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공한다.

발명의 효과

- [0019] 본 발명의 5-아미노레블린산(5-ALA) 또는 5-ALA의 전구체 또는 유도체인 활성 성분 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 건조 약제학적 조성물은 자궁 경부(cervix), 질(vagina), 직장(rectum), 항문(anus), 코(nose) 또는 귀(ear)의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료(PDT) 또는 광역동 진단(PDD)에 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 따라서, 본 발명의 첫 번째 양상은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하는 것이며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0021] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0022] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성(film-forming) 특성 및/또는 우수한 겔 형성(gel-forming) 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0023] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제;
- [0024] 를 포함한다.
- [0025] 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0026] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0027] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0028] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제;
- [0029] 를 포함한다.
- [0030] 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을

포함하는, 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 및 비암성 상태의 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은

- [0031] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0032] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0033] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제;
- [0034] 를 포함한다.
- [0035] 또 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하는 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는, 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0036] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0037] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0038] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제;
- [0039] 를 포함한다.
- [0040] 한편, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 임의의 용매(예를 들어, 물)를 실질적으로 포함하지 않는 것이 바람직하며, 그렇더라도 이것은 잔류 용매(residual solvent)를 포함할 수 있다. 상기 용어 "건조(dry)"는 따라서 그에 맞추어 이해되어야 한다. 바람직한 조성물은 실질적으로 용매를 포함하지 않는 것, 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 제조된 것이다. 이와 같은 방법은 임의의 잔류 용매를 더 감소 또는 제거하기 위한 임의의 후속 수단의 사용을 포함할 필요가 없다. 상기에 언급한 바와 같이, 건조 조성물의 사용은 (상기 조성물을 포함하는) 상기 기구가 긴 유통기한을 가지도록 해준다. 습기가 없는(moisture free) 환경에서의 기구의 포장 및 저장 또한 중요하다.
- [0041] 상기 용어 "전암성 상태(pre-cancerous condition)"은 만약 치료되지 않고 남아있는 경우 암, 예를 들어 이형성 증(dysplasia) 및 종양형성(neoplasia)을 야기할 수 있는 질병(disease), 증후군(syndrome) 또는 발견물(findings)을 나타낸다.
- [0042] 상기 용어 "비암성 상태(non-cancerous conditions)"는 이상증식(hyperplasia) 및 저등급 병변(low grade lesions)과 같은 악성일 가능성이 없거나 낮은 비정상 병변; 바이러스성, 세균성 또는 진균성 감염, 바람직하게는 HPV 감염과 같은 감염; 또는 염증을 포함한다.
- [0043] 상기 용어 "활성 성분(active ingredient)"은 5-ALA 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 5-ALA의 전구체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 나타낸다.
- [0044] 상기 용어 "5-ALA"는 5-아미노레불린산(5-aminolevulinic acid), 즉 5-아미노-4-옥소-펜탄산(5-amino-4-oxo-pentanoic acid)을 나타낸다.
- [0045] 상기 용어 "5-ALA의 전구체(precursor of 5-ALA)"는 대사적으로 5-ALA로 전환되므로, 그것은 본질적으로 5-ALA와 동등물이다. 따라서, 상기 용어 "5-ALA의 전구체"는 헴 생합성(haem biosynthesis)을 위한 대사 경로에서 프로토포르피린(protoporphyrin)을 위한 생물학적 전구체를 포함한다.
- [0046] 상기 용어 "5-ALA의 유도체(derivative of 5-ALA)"는 화학적으로 변경된 5-ALA, 즉 용해도(solubility) 또는 친유성(lipophilicity)과 같은 임의의 그것의 물리-화학적 특성을 변경 또는 바꾸기 위한 화학기의 치환 또는 다른 화학기의 추가와 같은 화학적 유도(chemical derivation)를 겪은 5-ALA를 나타낸다. 화학적 유도는 5-ALA의 카르복시기(carboxy group), 5-ALA의 아미노기(amino group) 또는 5-ALA의 케토기(keto group), 더욱 바람직하게는 5-ALA의 카르복시기(carboxy group) 또는 아미노기에서 수행된다. 바람직한 유도체는 5-ALA의 에스테르, 아마이드 및 에테르를 포함하며, 가장 바람직하게는 5-ALA 에스테르를 포함한다.
- [0047] 상기 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 건조 약제학적 제품에 사용되기 에 적합하며, 예를 들어 안전성(safety), 생물학적 이용가능성(bioavailability) 및 내약성(tolerability)에 관련된 요구사항들을 충족하는 염을 나타낸다(예를 들어, P.H. Stahl et al. (eds.) Handbook of

Pharmaceutical Salts, publisher Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002를 참조).

- [0048] 본 발명의 광 조사 기구는 바람직하게는 신체의 구멍(orifice)(예를 들어, 코, 질, 항문, 귀 또는 직장) 안으로 완전하고 안전하게 삽입하기 위한 기구이며, 상기 구멍 안에 위치하는 동안 독립적으로 작동한다. 바람직한 구현에서, 상기 광 조사 기구는 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위뿐 아니라, 상기 구멍 안으로 완전히 삽입되고(inserted) 고정되도록(secured) 개조된 하우징(housing), LED 램프 시스템(LED lamp system)과 상기 LED 램프 시스템에 전력을 공급하기 위한 전력원(power source)을 포함한다. 이와 같은 기구는 예를 들어, 본원에 그 전체가 통합되어 있는 문헌인 WO 2010/078929에 기재되어 있다.
- [0049] 바람직하게는, 상기 기구는 치료 표면(treatment surface), 즉 LED 램프 시스템이 광역동 치료 또는 진단을 필요로 하는 구멍 안의 특정 부위로 빛을 향하고/향하거나 빛의 초점을 맞추어 방사선(radiation)을 방사하도록 배열된 표면을 더 포함한다. 상기 건조 조성물을 운반하기 위한 부위는 바람직하게는 치료 부위 그 자체 또는 상기 기구에 포함된 건조 약제학적 조성물을 수용하기 위한 저장소(reservoir)를 포함할 수 있다.
- [0050] 예로서, 상기 기구는 질 또는 직장에서의 압, 전압성 상태 또는 비압성 상태의 PDT를 위한 것이다. 이와 같은 기구는 바람직하게는 WO 2010/078929의 도 5A 및 5B의 기구와 같은 형태이며, 즉 원추형(conical) 또는 반구형(hemispherical) 말단(end)을 가지는 길다란 하우징을 포함한다. 상기 길다란 하우징은 질/직장의 내측 벽에 빛을 조사하기 위하여 상기 질/직장의 내측 벽과 접촉하는 그것의 외부 원주방향 표면(outer circumferential surface) 주위에 치료 표면을 포함한다. 상기 치료 표면은 표면이 거칠거나 거칠지 않을 수 있고, 상기 건조 약제학적 조성물을 운반한다. 더욱 작은 크기와 형태로, 이와 같은 기구는 또한 코 또는 귀 안으로 삽입하기에 적합하다.
- [0051] 다른 예로서, 상기 기구는 자궁 경부의 압, 전압성 및 비압성 상태의 PDT를 위한 것이다. 이와 같은 기구는 바람직하게는 WO 2010/078929의 도 1-3 및 6-7의 기구와 같은 형태이며, 즉 대략 절단된 원추형이며, 기구 전단(front end)은 사용 중에 질부(portio) 및 자궁 경부의 입구(opening)를 덮도록 만들어진 치료 표면을 형성하여 상기 부분에 빛을 비추는 상부 하우징 부분(upper housing portion)을 포함한다. 상기 치료 표면은 건조 약제학적 조성물을 수용하기 위한 저장소를 형성한다.
- [0052] 일 구현에서, 상기 건조 약제학적 조성물은 파우더의 형태, 즉 건조한 다수의 매우 미세한 입자들로 이루어진 벌크 고체(bulk solid)이고, 더욱 바람직하게는 압축된 파우더 형태, 즉 흐르는 능력을 잃어버린 형태이다. 바람직한 구현에서, 상기 건조 약제학적 조성물은 필름의 형태, 즉 하나 또는 그 이상의 건조/건조된 물질의 (얇은) 막, 바람직하게는 실질적으로 전체 치료 표면을 덮는 상대적으로 균질한 필름이다. 다른 바람직한 구현에서, 이 필름은 잘 부착되며, 치료 표면에 부착되어 잘 유지된다. 즉, 이 필름은 상기 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광 조사 기구의 이동(transport) 및 수송(shipment) 동안 발생할 수 있는 기계적 스트레스에 상대적으로 안정하다.
- [0053] 상기 건조 약제학적 조성물은 그것을 운반하기 위한 부위(이하 "도포 부위(deposition area)"라고 칭함)에 상기 건조 약제학적 조성물을 도포하는 임의의 방법에 의해 얻어질 수 있으며 기구상에 도포될 수 있다.
- [0054] 일 구현에서, 상기 건조 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 필름 코팅 방법에 의해, 바람직하게는 침지 코팅(dip coating) 또는 분무 코팅(spray-coating)에 의해 필름으로서 얻어질 수 있다.
- [0055] 침지 코팅 기술은 코팅될 물질을 용액에 침지한 후, 제어된 온도 및 대기 조건하에서 잘 정의된 인상 속도(withdrawal speed)로 꺼내는 방법으로 설명될 수 있다. 코팅 두께는 주로 인상 속도에 의해, 고체 함량 및 액체의 점성에 의해 정의된다. 침지 코팅 방법에서, 본 발명에 따른 기구의 도포 부위는 액체, 즉 하나 또는 그 이상의 적당한 용매에 용해시킨 활성 성분 및 선택적으로 하나 또는 그 이상의 폴리머 및/또는 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제의 용액 또는 분산액(dispersion)에 침지된다. 상기 도포 부위는 액체로부터 꺼내어지며, 이를 통해 액체가 도포된다. 상기 인상(withdrawal)은 바람직하게는 균일한 코팅을 달성하기 위하여 일정한 속도에서 수행된다. 부수적으로, 초과된 용액은 도포 부위의 표면으로부터 흘러내린다. 용매는 용액으로부터 증발되어 필름을 형성한다. 이 공정은 열을 가함으로써 가속될 수 있다. 저급 알코올과 같은 휘발성(volatile) 용매에 대한 증발은 도포 및 배수 단계 동안에 이미 시작된다. 침지 코팅은 그것의 외주 원주방향 표면 주위에 치료 표면을 포함하는 길다란 하우징을 포함하는 기구, 예를 들어 WO 2010/078929의 도 5A 및 5B에 나타난 기구에 특히 적합하다. 이렇게 얻어진 건조 약제학적 조성물을 포함하는 기구는 공기/수분 밀폐 백에 밀봉된다. 대안적으로, 건조 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위는 수분 밀폐에서와 같이 밀봉된다.
- [0056] 분무 코팅은 액체, 즉 하나 또는 그 이상의 적절한 용매에 용해시킨 활성 성분 및 선택적으로 하나 또는 그 이

상의 폴리머 및/또는 선택적으로 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제의 용액 또는 분산액을 스프레이 건(spray gun)에 의해 분무화(atomizing) 또는 연무화(aerosolizing)하여 본 발명에 따른 기구의 도포 부위를 코팅하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 스프레이 건은 수평으로(horizontally), 수직으로(vertically) 또는 각지게(angularly) 조정될 수 있고, 그것은 또한 회전될 수 있다. 히터(heaters)는 용매의 증발을 촉진시키기 위하여 사용될 수 있다. 분무 코팅은 그것들의 외주 원주방향 표면 또는 저장소 주위의 치료 표면을 포함하는 기구 양쪽 모두에 적합하다. 상기 기구 또는, 만약 상기 기구가 모듈(modules)로 이루어지는 경우, 이렇게 얻어진 건조 약제학적 조성물을 포함하는 모듈은 공기/수분 밀폐 백에 밀봉된다. 대안적으로, 상기 건조 약제학적 조성물을 운반하는 부위는 수분 밀폐에서와 같이 밀봉된다.

[0057] 다른 구현에서, 상기 건조 약제학적 조성물은 용매 증발에 의해 얻어진다. 용액은 하나 또는 그 이상의 적절한 용매, 바람직하게는 예를 들어, 저급 알코올, 에테르 등과 같은 낮은 끓는점을 가지는 용매에 활성 성분 및 선택적으로 하나 또는 그 이상의 폴리머 및/또는 선택적으로 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 용해시키거나 현탁시킴으로써 제조된다. 이렇게 얻어진 용액은 예를 들어, 저장소에 채워져 도포 부위에 도포된다. 기구 또는 만약 상기 기구가 모듈로 이루어지는 경우, 이렇게 얻어진 건조 약제학적 조성물을 포함하는 모듈은 공기/수분 밀폐 백에 밀봉된다. 대안적으로, 상기 건조 약제학적 조성물을 운반하는 부위는 수분 밀폐에서와 같이 밀봉된다.

[0058] 바람직한 구현에서, 상기 건조 약제학적 조성물은 동결건조(lyophilization)에 의해 얻어진다. 간단히 말하자면, 일반적으로 동결건조 공정은 세 가지 단계로 이루어진다; 동결(freezing), 1차 건조(primary drying) 및 2차 건조(secondary drying). 용액, 즉 동결건조될 화합물의 용액 또는 현탁액이 먼저 동결된다. 보통 동결 온도는 사용되는 용매에 따라 -50℃ 내지 -80℃ 사이이다. 1차 건조 단계 동안, 압력을 낮추고, 승화시키기 위한 용매, 보통 물의 동결된 액체에 충분한 열을 가한다. 2차 건조 단계에서, 동결되지 않은 용매 분자들은 제거된다. 동결건조에 의해 본 발명에 따른 건조 약제학적 조성물을 얻기 위한 액체는 적절한 용매, 보통 물에 활성 성분 및 선택적으로 하나 또는 그 이상의 폴리머 및/또는 선택적으로 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 용해시키거나 현탁시킴으로써 제조된다. 그러나, 용매의 혼합물, 예를 들어 에탄올과 같은 물과 알코올의 혼합물 또한 사용할 수 있다. 이렇게 얻어진 용액은 예를 들어, 저장소에 채워져 도포 부위에 도포된다. 상기 기구는 용액을 도포하는 동안 냉각되고/되거나 움직여질 수, 예를 들어 회전될 수 있다. 상기 기구는 또한, 만약 상기 기구가 모듈로 이루어지는 경우, 도포 부위를 포함하는 모듈은 동결, 예를 들어, 더 큰 결정의 형성을 피하기 위하여 신속하게 동결된다. 상기 기구 또는 모듈은 그 후 앞서 기재한 바와 같이 동결건조된다. 상기 건조 약제학적 조성물은 전형적으로 케이크(cake), (더 압축될 수 있는) 파우더(powder) 또는 바람직하게는 필름(film)의 형태로 얻어진다. 기구 또는 만약 상기 기구가 모듈로 이루어지는 경우, 이렇게 얻어진 건조 약제학적 조성물을 포함하는 모듈은 공기/수분 밀폐 백에 밀봉된다. 대안적으로, 상기 건조 약제학적 조성물을 운반하는 부위는 수분 밀폐에서와 같이 밀봉된다.

[0059] 침지 코팅, 분무 코팅 및 동결건조를 위한 특정 기기는 상업적으로 입수가 가능하다.

[0060] PDT 및 PDD에서의 5-ALA 및 그것의 유도체, 예를 들어 5-ALA 에스테르의 용도는 과학 및 특허 문헌에 잘 알려져 있다(예를 들어, 본원에 참조로서 통합되어 있는 WO 2006/051269, WO 2005/092838, WO 03/011265, WO 02/09690, WO 02/10120, WO 2003/041673 및 US 6,034,267을 참조). 이와 같은 5-ALA의 유도체 및 그것들의 약제학적으로 허용가능한 염 모두 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합하다.

[0061] 5-ALA의 합성은 당업계에 공지되어 있다. 게다가, 5-ALA 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)에서 상업적으로 입수가 가능하다.

[0062] 본 발명에 유용한 5-ALA 유도체는 프로토포르피린, 예를 들어 생체 내(*in vivo*) PpIX 또는 PpIX 유도체를 형성할 수 있는 임의의 5-ALA 유도체일 수 있다. 전형적으로, 이와 같은 유도체들은 헴(haem)에 대한 생합성 경로에서의 PpIX 또는 PpIX 유도체의 전구체, 예를 들어 PpIX 에스테르일 것이며, 따라서 투여를 통하여 생체 내에서 PpIX의 축적을 유도할 수 있다. 적절한 PpIX 또는 PpIX 유도체의 전구체는 PpIX의 생합성에서의 중간물질로서 생체 내에서 5-ALA를 형성할 수 있거나, 중간물질로서 5-ALA 없이 예를 들어, 효소적으로 포르피린으로 전환될 수 있는 5-ALA 전구체를 포함한다. 5-ALA 에스테르 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 기재된 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 화합물들 중 하나이다.

[0063] 따라서, 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은

- [0064] a) 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 활성 성분, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0065] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0066] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0067] 를 포함한다.
- [0068] 선택적으로 N-치환된 5-ALA의 에스테르가 본 발명에 사용하기에 바람직하다. 5-아미노기가 비치환된 화합물, 즉 5-ALA 에스테르가 특히 바람직하다. 이와 같은 화합물은 일반적으로 알려져 있으며, 문헌들에도 기재되어 있다(예를 들어, 본원에 참조로서 통합되어 있는, Photocure ASA의 WO 96/28412 및 WO 02/10120, WO 03/041673 및 N. Fotinos et al., Photochemistry and Photobiology 2006: 82, 994-1015를 참조).
- [0069] 치환되거나 비치환된 알칸올(alkanols)과 5-ALA의 반응으로부터 얻어지는 에스테르, 즉 알킬 에스테르 및 치환된 알킬 에스테르 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이 본 발명에 사용하기에 특히 바람직한 5-ALA의 유도체이다. 이와 같은 바람직한 5-ALA 에스테르의 예는 일반식 (I)의 것들과 그것들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:
- [0070]
$$R^2N-CH_2COCH_2-CH_2CO-OR^1 \quad (I)$$
- [0071] 여기에서,
- [0072] R^1 은 치환 또는 비치환된 알킬기를 나타내고,
- [0073] R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 그룹 R^1 을 나타낸다.
- [0074] 본원에 사용된 것으로서, 상기 용어 "알킬(alkyl)"은 별다른 언급이 없는 한, 임의의 장쇄(long chain) 또는 단쇄(short chain), 시클릭(cyclic), 직쇄(straight-chained) 또는 분지쇄(branched)의 포화 또는 불포화된 지방족 탄화수소기를 포함한다. 상기 불포화된 알킬기는 단일불포화(monosaturated) 또는 다불포화(polyunsaturated)될 수 있고, 알케닐기 및 알키닐기 모두를 포함한다. 별다른 언급이 없는 한, 이와 같은 알킬기는 40개 이하의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 그러나, 30개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 10개 이하, 특히 바람직하게는 8개 이하, 특별히 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬기가 바람직하다.
- [0075] 일반식 I의 화합물에서, 상기 R^1 기는 치환 또는 비치환된 알킬기이다. 만일 R^1 이 치환된 알킬기라면, 하나 또는 그 이상의 치환기가 알킬기에 첨가되고/되거나 알킬기에 끼어든다(interrupt). 알킬기에 첨가되는 적절한 치환기는 히드록시(hydroxy), 알콕시(alkoxy), 아실옥시(acyloxy), 알콕시카르보닐옥시(alkoxycarbonyloxy), 아미노(amino), 아릴(aryl), 니트로(nitro), 옥소(oxo), 플루오로(fluoro), $-SR_3$, $-NR_3^+$ 및 $-PR_3^+$ 로부터 선택되는 것들이며, 여기에서 R^3 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기이다. 알킬기를 삽입시키는 적절한 치환기는 $-O-$, $-NR_3-$, $-S-$ 또는 $-PR_3$ 로부터 선택된 것들이다.
- [0076] 바람직한 구현에서, R^1 은 하나 또는 그 이상의 아릴 치환기, 즉 아릴기로 치환된 알킬기이다. 바람직하게는, R^1 은 하나의 아릴기로 치환된 알킬기이다.
- [0077] 본원에 사용된 것으로서, 상기 용어 "아릴기(aryl group)"는 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자를 포함하거나 포함하지 않는 방향족기(aromatic group)를 나타낸다. 헤테로원자를 포함하지 않는 아릴기가 바람직하다. 바람직한 아릴기는 20개 이하의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 12개 이하의 탄소 원자, 예를 들어 10 또는 6개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴기의 바람직한 구현은 페닐(phenyl), 나프틸(naphthyl), 특히 페닐(phenyl)이다. 게다가, 상기 아릴기는 선택적으로 하나 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 하나 또는 두 개의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 바람직하게는, 상기 아릴기는 메타(meta) 또는 파라(para) 위치, 가장 바람직하게는 파라 위치에서 치환된다. 적절한 치환기는 할로 알킬(halo alkyl), 예를 들어 트리플루오로메틸(trifluoromethyl), 알콕시(alkoxy), 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 알콕시기, 할로(halo), 예를 들어 요오드(iodo), 브로모(bromo), 클로로(chloro) 또는 플루오로(fluoro), 바람직하게는 클로로 및 플루오로, 니트로 및 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 C_{1-4} 알킬을 포함한다. 바람직한 C_{1-6} 알킬기는 메틸(methyl), 이소프로필(isopropyl) 및 t-

부틸(t-butyl), 특히 메틸을 포함한다. 특히 바람직한 아릴 치환기는 클로로 및 니트로이다. 그러나, 여전히 더욱 바람직하게는 상기 아릴기는 비치환된다.

[0078] 바람직한 이와 같은 아릴로 치환된 R^1 기는 벤질(benzyl), 4-이소프로필벤질(4-isopropylbenzyl), 4-메틸벤질(4-methylbenzyl), 2-메틸벤질(2-methylbenzyl), 3-메틸벤질(3-methylbenzyl), 4-[t-부틸]벤질(4-[t-butyl]benzyl), 4-[트리플루오로메틸]벤질(4-[trifluoromethyl]benzyl), 4-메톡시벤질(4-methoxybenzyl), 3,4-[디클로로]벤질(3,4-[di-chloro]benzyl), 4-클로로벤질(4-chlorobenzyl), 4-플루오로벤질(4-fluorobenzyl), 2-플루오로벤질(2-fluorobenzyl), 3-플루오로벤질(3-fluorobenzyl), 2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl), 3-니트로벤질(3-nitrobenzyl), 4-니트로벤질(4-nitrobenzyl), 2-페닐에틸(2-phenylethyl), 4-페닐부틸(4-phenylbutyl), 3-피리디닐-메틸(3-pyridinyl-methyl), 4-디페닐-메틸(4-diphenyl-methyl) 및 벤질-5-[(1-아세틸옥시에톡시)-카르보닐](benzyl-5-[(1-acetyloxyethoxy)-carbonyl])이다. 더욱 바람직한 이와 같은 R^1 기는 벤질, 4-이소프로필벤질, 4-메틸벤질, 4-니트로벤질 및 4-클로로벤질이다. 가장 바람직한 것은 벤질이다.

[0079] 만일 R^1 이 치환된 알킬기라면, 하나 또는 그 이상의 옥소 치환기가 바람직하다. 바람직하게는, 이와 같은 기는 하나 또는 그 이상의 옥소기, 바람직하게는 하나 내지 다섯 개의 옥소기에 의해 치환된 직쇄의 C_{4-12} 알킬기이다. 상기 옥소 기는 바람직하게는 교대(alternating order)로 치환된 알킬기로 존재하며, 즉 짧은 폴리에틸렌 글리콜 치환기를 형성한다. 이와 같은 기의 바람직한 예는 3,6-디옥사-1-옥틸(3,6-dioxa-1-octyl) 및 3,6,9-트리옥사-1-데실(3,6,9-trioxa-1-decyl)을 포함한다. 다른 바람직한 구현에서, R^1 은 하나 또는 그 이상의 산소 원자에 의해 중단된 알킬기(에테르 또는 폴리에테르 기)이고, 바람직하게는 직쇄의 C_{4-12} 알킬기이고, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 산소 원자에 의해 중단된 직쇄의 C_{6-10} 알킬기이고, 더욱 바람직하게는 1 내지 5의 정수인 n을 가지는 직쇄의 폴리에틸렌 글리콜 기 $-(CH_2)_2-O-$ 이다.

[0080] 만일 R^1 이 비치환된 알킬기라면, 포화된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기인 R^1 기가 바람직하다. 만일 R^1 이 포화된 직쇄 알킬기라면, C_{1-10} 직쇄 알킬기가 바람직하다. 적절한 직쇄 알킬기의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 및 n-옥틸을 포함한다. 특히 바람직한 것은 C_{1-6} 직쇄 알킬기이며, 가장 특히 바람직한 것은 메틸 및 n-헥실이다. 만일 R^1 이 포화된 분지쇄 알킬기라면, 이와 같은 분지쇄 알킬기는 하나 또는 그 이상의 C_{1-6} 알킬기, 바람직하게는 C_{1-2} 알킬기에 의해 분지된 4 내지 8개의 가지(stem), 바람직하게는 5 내지 8개의 직쇄 탄소 원자로 이루어지는 것이 바람직하다. 이와 같은 포화된 분지쇄 알킬기의 예는 2-메틸펜틸(2-methylpentyl), 4-메틸펜틸(4-methylpentyl), 1-에틸부틸(1-ethylbutyl) 및 3,3-디메틸-1-부틸(3,3-dimethyl-1-butyl)을 포함한다.

[0081] 일반식 I의 화합물에서, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 원자 또는 R^1 기를 나타낸다. 본 발명에서 사용하기에 특히 바람직한 것은 적어도 하나의 R^2 가 수소 원자를 나타내는 일반식 I의 화합물이다. 특히 바람직한 화합물에서, 각각의 R^2 는 수소 원자를 나타낸다.

[0082] 바람직하게는, 일반식 I의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 건조 약제학적 조성물에 활성 성분으로서 사용되며, 여기에서 R^1 은 메틸 또는 헥실, 더욱 바람직하게는 n-헥실이고, 양쪽 다 R^2 는 수소를 나타내고, 즉 5-ALA 메틸 에스테르, 5-ALA 헥실 에스테르 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 HCl 염이다. 본 발명의 건조 약제학적 조성물에 활성 성분으로서 사용하기에 바람직한 화합물은 5-ALA 헥실 에스테르 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 바람직하게는 HCl 염 또는 황산염(sulfonic acid salts) 또는 황산 유도체 염이다.

[0083] 본 발명에 사용하기 위한 5-ALA 에스테르 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용할 수 있는 임의의 기존의 방법, 예를 들어 본원에 참고 문헌으로 인용되어 있는 WO 96/28412, WO 02/10120, WO 03/041673 및 N. Fotinos 등(N. Fotinos et al., Photochemistry and Photobiology 2006: 82, 994-1015)에 기재된 것과 같은 방법에 의해 제조될 수 있다. 간단히 말하자면, 5-ALA 에스테르는 촉매, 예를 들어 산의 존재하에서 적절한 알코올과 5-ALA의 반응에 의해 제조될 수 있다. 5-ALA 에스테르의 약제학적으로 허용가능한 염은 적절한 알코올과 약제학적으로 허용가능한 5-ALA 염, 예를 들어 5-ALA 염산염의 반응에 의해 앞서 언급한 바와 같이 제조

될 수 있다. 대안적으로, 5-ALA 메틸 에스테르 또는 5-ALA 헥실 에스테르와 같은 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 예를 들어, 포토큐어 ASA사로부터(Photocure ASA, Norway) 상업적으로 입수가능할 수 있다.

[0084] 본 발명에 사용하기 위한 5-ALA 에스테르는 유리 아민의 형태, 예를 들어 $-NH_2$, $-NHR^2$ 또는 NR^2R^2 일 수 있거나, 바람직하게는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 이와 같은 염은 바람직하게는 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산을 가지는 산부가 염(acid addition salts)이다. 적절한 산은 예를 들어, 염산(hydrochloric acid), 질산(nitric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 인산(phosphoric acid), 황산(sulfuric acid), 술폰산(sulfonic acid) 및 술폰산 유도체를 포함하며, ALA-에스테르의 염 및 후자의 산들은 전문이 본원에 참조로서 통합되어 있는 포토큐어 ASA사의 WO 2005/092838에 기재되어 있다. 바람직한 산은 염산(HCl)이다. 다른 바람직한 산은 술폰산 및 술폰산 유도체이다. 염 형성을 위한 방법은 당업계에 일반적인 것이며, 예를 들어 WO 2005/092838에 기재되어 있는 것이다.

[0085] 따라서, 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은

[0086] a) 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;

[0087] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및

[0088] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제;

[0089] 을 포함한다.

[0090] 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은

[0091] a) 일반식 I의 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염:



[0093] 여기에서,

[0094] R^1 은 치환 또는 비치환된 알킬기를 나타내고,

[0095] R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 그룹 R^1 을 나타내고;

[0096] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및

[0097] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제

[0098] 를 포함한다.

[0099] 다른 바람직한 구현에서, 일반식 (I)의 R^1 은 비치환된 알킬기, 바람직하게는 비치환된 포화된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 더욱 바람직하게는 비치환된 포화된 직쇄 C_{1-10} 알킬기를 나타낸다. 가장 바람직하게는, 상기 5-ALA 에스테르는 5-ALA 헥실 에스테르이고, 다른 바람직한 구현에서, 상기 5-ALA 헥실 에스테르의 약제학적으로 허용가능한 염은 HCl 염 또는 술폰산 염 또는 메실레이트(mesylate), 토실레이트(tosylate) 또는 나프실레이트(napsylate)와 같은 술폰산 유도체 염이다.

[0100] 가장 기본적인 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기에 적절한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된 활성 성분으로 이루어진다.

[0101] 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 더욱 바람직하게는 일반식 I의 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로

로 이루어진다.

- [0102] 활성 성분을 필수적으로 포함하는(예를 들어, 활성 성분만을 포함하는) 이와 같은 건조 약제학적 조성물은 바람직하게는 적절한 용매, 바람직하게는 물에 용해시킨 활성 성분의 액체(용액 또는 현탁액)를 동결건조시킴으로써 얻어진다. 보통, 케이크 또는 파우더가 얻어지며, 후자는 압축될 수 있다.
- [0103] 상기 활성 성분은 습기가 있는 환경(moist environment), 즉 각막(cornea) 및 결막(conjunctiva), 구강의 내막(lining of the mouth), 인두(pharynx), 식도(esophagus), 위(stomach), 장(intestines) 및 장 부속기관(intestinal appendages), 직장(rectum) 및 항문(anus), 비강 내막(lining of the nasal cavity), 부비강(nasal sinus), 인두(nasopharynx), 기도(trachea), 기관지(bronchi) 및 세기관지(bronchioles), 자궁 내막(lining of the uterus), 질(vagina) 및 자궁 경부(cervix), 요관 내막(lining of ureters), 방광(urinary bladder) 및 요도(urethra) 및 이도 내막(lining of the ear canal)과 같은 점액성 내막 표면(mucosa lined surface)과 접촉하는 환경에서 건조 약제학적 조성물로부터 방출된다. 바람직한 점액성 내막 표면은 자궁 경부 및 질의 내막, 직장 및 항문의 내막, 비강의 내막 및 이도의 내막을 포함한다.
- [0104] 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하는 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는, 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진다.
- [0105] 바람직한 구현에서, 하나 또는 그 이상의 폴리머 및 선택적으로 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 건조 약제학적 조성물에 존재한다. 바람직한 하나 또는 그 이상의 폴리머는 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 폴리머이다. 바람직한 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 하나 또는 그 이상의 하기 화합물로부터 선택된다: 가소제(plasticizer), 착색제(coloring agent) 및 증점 안정제(thickening agent). 상기 건조 약제학적 조성물에 존재할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 붕괴제(disintegrant), 점액 점착제(mucoadhesive agent), 표면침투 강화제(surface penetration enhancing agent) 및 킬레이트제(chelating agents)이다.
- [0106] 만일 하나 또는 그 이상의 폴리머 및/또는 약제학적으로 허용가능한 첨가제가 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 활성 성분은 상기 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 0.25 내지 50 중량%, 예를 들어 0.5 내지 15 중량% 또는 1 내지 10 중량% 또는 1 내지 7 중량%와 같은 0.5 내지 30 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 대안적으로, 만일 하나 또는 그 이상의 폴리머만이 건조 약제학적 조성물에 추가적으로 존재한다면, 활성 성분은 상기 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 50 내지 99 중량%, 예를 들어 60 내지 91 중량% 또는 75 내지 90 중량%로 존재할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 폴리머의 양과 비교하여 고용량의 활성 성분을 가짐으로써, 조성물을 도포하는데 사용되는 용액은 덜 끈적이기 때문에 더욱 다루고 처리하기 쉽다. 다른 구현에서, 만일 하나 또는 그 이상의 폴리머 및 가소제로부터 선택된 약제학적으로 허용가능한 첨가제가 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 활성 성분은 상기 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 15 내지 85 중량%, 예를 들어 25 내지 78 중량% 또는 26 내지 60 중량%와 같은 20 내지 80 중량%로 존재한다.
- [0107] 하나 또는 그 이상의 폴리머 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 모두 무독성(non toxic)이고, 저자극성(non irritant)이며 여과가능한 불순물이 전혀 없어야만 한다. 그것들은 활성 성분에 대하여 비활성, 즉 그것의 분해를 촉진하지 않아야 한다. 하나 또는 그 이상의 각각의 약제학적으로 허용가능한 첨가제 화합물, 예를 들어 하나 또는 그 이상의 가소제, 하나 또는 그 이상의 착색제 등이 사용될 수 있다.
- [0108] 건조 약제학적 조성물에 사용하기 위한 하나 또는 그 이상의 폴리머는 천연(natural), 반자연적(semi-natural), 즉 화학 반응에 의해 얻어진 천연 폴리머의 유도체, 또는 합성 폴리머일 수 있고, 그것들은 호모폴리머(homopolymer) 또는 코폴리머(copolymer)일 수 있다.
- [0109] 바람직하게는, 폴리머는 우수한 필름 형성 특성을 가지는 것, 즉 기구에서 약제학적 조성물을 운반하도록 의도된 부위에 도포될 때 활성 성분과 함께 필름을 형성하는 것이 사용된다. 이와 같은 폴리머의 바람직한 군은 전분(starch), 셀룰로오스(cellulose) 및 전분 및 셀룰로오스의 유도체이다. 바람직한 전분 유도체는 바람직하게는 적어도 18 중량%의 아밀로오스 함량(amylose content)을 가지는, 아세트산 전분(starch acetate) 및 카르복실메틸 전분(carboxymethyl starch)이다. 하나의 바람직한 셀룰로오스는 미세결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)이다. 다른 하나의 바람직한 셀룰로오스 유도체는 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 하이드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose), 하

하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose), 하이드록시프로필에틸셀룰로오스(hydroxypropylethylcellulose) 및 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose)와 같은 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers)이다. 이와 같은 폴리머는 다른 폴리머와 함께, 예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 에틸셀룰로오스로 사용될 수 있다. 다른 바람직한 셀룰로오스 유도체는 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate) 및 니트로셀룰로오스(nitrocellulose)이다. 또한 바람직한 폴리머는 로진(rosin) 또는 로진 에스테르이다. 다른 바람직한 폴리머의 군은 (메트) 아크릴레이트 폴리머 및 코폴리머이다. 괄호 안의 접두사로서 "메트(meth)"의 사용은 일반적인 관행에 따라 폴리머 분자가 아크릴산(acrylic acid) 및 메타크릴산(methacrylic acid) 중 하나 또는 양쪽 모두의 탄소 원자 골격을 가지는 모노머(monomer)로부터 유래됨을 나타낸다. 이와 같은 폴리머 및 코폴리머는 예를 들어, 메틸메타크릴레이트(methylmethacrylate), 에틸아크릴레이트(ethylacrylate), 메타크릴산(methacrylic acid) 및 트리메틸암모니오에틸메타크릴레이트 클로라이드(trimethylammonioethylmethacrylate chloride), 예를 들어 메타크릴산의 음이온성(anionic) 및 양이온성(cationic) 폴리머, 메타크릴레이트의 코폴리머, 아크릴레이트 및 메타크릴레이트의 코폴리머, 에틸아크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트의 코폴리머에 기초한다. 다른 바람직한 폴리머는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate)이다. 더욱 바람직한 구현에서, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체, 특히 셀룰로오스 에테르는 본 발명에 따른 건조 약제학적 조성물에서 하나 또는 그 이상의 폴리머로서 사용된다.

[0110] 다른 구현에서, 우수한 겔 형성 특성을 가지는 폴리머는 즉, 활성 성분과 함께 물과 점액성 내막 표면의 체액(fluid)이 접촉하여 겔을 형성하는 것이 사용된다. 바람직한 이와 같은 폴리머는 검(gums), 바람직하게는 젤란검(gellan gum), 잔탄검(xanthan gum) 및 카라기난(carrageenan)이다. 다른 바람직한 폴리머는 키틴(chitin), 키토산(chitosan) 및 키토산 염(염산, 젖산, 아스파르트산, 글루탐산)과 같은 키토산 유도체 및 N-아세틸화된 키토산(N-acetylated chitosan) 또는 N-알킬화된 키토산(N-alkylated chitosan)이다. 또 다른 바람직한 폴리머는 펙틴(pectin), 알긴산(alginates), 예를 들어 알긴산 나트륨(sodium alginate), 풀루란(pullulan), 히아루론산(hyaluronic acid) 및 그것들의 유도체이다.

[0111] 바람직하게는, 또 다른 구현에서, 우수한 필름 형성 특성 및 우수한 겔 형성 특성을 가지는 폴리머는 예를 들어, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 에테르, 젤란검, 키토산 및 키토산 유도체, 풀루란, 알긴산, 히아루론산, 히아루론산의 유도체 또는 카라기난이 사용된다. 바람직한 이와 같은 폴리머는 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필에틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 에테르 및 키토산 및 키토산 유도체이다.

[0112] 우수한 필름 형성 특성을 가지는 폴리머는 바람직하게는 만일 건조 약제학적 조성물이 필름을 형성하여야만 할 때 사용된다.

[0113] 폴리머는 수용성이거나 물에 불용성일 수 있다. 바람직한 구현에서, 수용성 폴리머가 사용된다.

[0114] 따라서, 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은

[0115] a) 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;

[0116] b) 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머, 여기에서 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 셀룰로오스 에테르, 젤란검, 키토산, 키토산 유도체, 풀루란, 알긴산, 히아루론산, 히아루론산의 유도체 및 카라기난으로부터 선택되고; 그리고

[0117] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제

[0118] 를 포함한다.

[0119] 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은

[0120] a) 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학

적으로 허용가능한 염;

- [0121] b) 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머, 여기에서 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되고;
- [0122] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0123] 를 포함한다.
- [0124] 만일 상기 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 알맞게는 상기 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 50 내지 99.75 중량%, 예를 들어 70 내지 99.5 중량%, 예를 들어 85 내지 99.5 중량% 또는 90 내지 99 중량% 또는 93 내지 99 중량%의 농도 범위로 제공될 수 있다. 대안적으로, 만일 하나 또는 그 이상의 폴리머 만이 상기 건조 약제학적 조성물에 추가적으로 존재한다면, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 상기 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 1 내지 50 중량%, 예를 들어 9 내지 40 중량% 또는 10 내지 25 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 폴리머의 양과 비교하여 고용량의 활성 성분을 가짐으로써, 조성물의 도포에 사용되는 액체는 덜 끈적이므로 보다 다루고 처리하기 쉽다. 다른 구현에서, 만일 하나 또는 그 이상의 폴리머 및 가소제로부터 선택되는 약제학적으로 허용가능한 첨가제가 상기 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 상기 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 20 내지 65 중량%, 예를 들어 30 내지 55 중량% 또는 40 내지 54 중량%와 같은 25 내지 62 중량의 범위로 존재할 수 있다.
- [0125] 다른 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0126] a) 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0127] b) 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0128] c) 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 바람직하게는 상기 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 가소제, 착색제, 증점 안정제, 붕괴제, 점액 점착제, 표면점투 강화제 및/또는 킬레이트제로부터 선택되는 것,
- [0129] 을 포함한다.
- [0130] 건조 약제학적 조성물에 존재할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 가소제이다. 일반적인 그것들의 용도는 폴리머를 보다 신축성 있고(elastic) 변형가능(deformable), 즉 유연하게(flexible) 만들어주는 폴리머의 유리 전이 온도(glass transition temperature)를 감소시키는 것이다. 그러므로, 그것들은 만일 하나 또는 그 이상의 폴리머가 존재한다면, 바람직하게는 만일 하나 또는 그 이상의 필름 형성 폴리머가 존재한다면, 건조 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 가소제는 바람직하게는 주어진 폴리머와 잘 작용하는 그런 식으로 선택된다. 일 구현에서, 적절한 가소제는 논의하고 있는 폴리머에 대한 우수한 용매로서 작용한다. 다른 구현에서, 만일 수용성 폴리머가 사용된다면, 상기 가소제는 바람직하게는 물에 섞일 수 있는(water miscible) 화합물이다. 적절한 가소제는 낮은 분자량의 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycols); 디메틸(dimethyl), 디에틸(diethyl) 및 디부틸 프탈레이트(dibutyl phthalate)와 같은 프탈레이트 유도체; 트리에틸(triethyl), 트리부틸(tributyl) 및 아세틸 시트레이트(acetyl citrate)와 같은 시트레이트 에스테르(citrate esters); 디부틸 세바케이트(dibutyl sebacate); 캄퍼(camphor); 트리아세틴(triacetin); 피마자유(castor oil), 아세틸화된 모노글리세리드(acetylated monoglycerides) 및 분별 코코넛 오일(fractionated coconut oil)과 같은 오일 및 글리세리드(glycerides)이다. 글리세롤 및 프로필렌 글리콜 또한 흔한 가소제이지만, 그것들은 만일 건조 약제학적 조성물이 활성 성분 C₁-C₈-알킬 ALA 에스테르와 같은 저급 알킬 ALA 에스테르 또는 그것의 염으로서 포함되는 경우, 이와 같은 활성 성분의 분해를 촉진할 수 있기 때문에 사용되어서는 안된다.
- [0131] 만일 상기 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 상기 가소제는 알맞게는 폴리머 총 중량의 1 내지 30 중량%, 예를 들어 5 내지 20 중량% 또는 7 내지 15 중량%의 농도 범위로 제공될 수 있다. 대안적으로, 상기 가소제는 더 높은 농도 범위, 예를 들어 폴리머 총 중량의 10 내지 175 중량% 또는 35 내지 150 중량% 또는 37 내지 80 중량%의 농도 범위로 제공될 수 있다.
- [0132] 건조 약제학적 조성물에 존재할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 합성 안료(synthetic dyes) 또는 색소(pigments), 예를 들어 티타늄 디옥사이드(titanium dioxide) 또는 황색 산화철(yellow iron oxide)과 같은 착색제이다. 색소는 주로 수증기(water vapor) 및 산소에 대한 건조 약제학적 조성물의 투과성을 감소시

키므로, 그것의 유통 기한을 증가시킬 수 있다. 게다가, 그것들은 그것의 점도에 현저하게 기여하지 않고, 건조 약제학적 조성물을 얻는데 사용된 액체의 총 고형물(total solid)에 기여한다. 따라서, 더욱 빠른 건조에 의한 더욱 빠른 처리 시간이 가능하며, 분무 코팅에 사용된 수성(aqueous based) 액체에 대하여 특히 현저하다.

[0133] 만일 상기 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 착색제는 알맞게는 총 건조 약제학적 조성물의 0.1 내지 20 중량%, 예를 들어 0.5 내지 10 중량% 또는 1 내지 5 중량%의 농도 범위로 제공될 수 있다.

[0134] 상기 건조 약제학적 조성물에 존재할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 증점 안정제이다. 이와 같은 물질은 액체를 흡수하기 때문에 팽창하므로, 건조 약제학적 조성물을 얻는데 사용되는 액체의 점도(viscosity) 및 농도(consistency)를 개선하기 위하여 사용될 수 있다. 바람직하게는, 증점 안정제는 침지 코팅에 사용되는 액체에 사용된다. 증점 안정제의 선택은 상기 액체가 수성(aqueous or aqueous based) 액체인지 아닌지 또는 액체를 만드는데 비수성 용매가 사용되었는지 아닌지에 의존한다. 몇몇의 앞서 언급한 폴리머들은 증점 특성을 가지며, 예를 들어 구아검과 같은 검, 카르복시메틸셀룰로오스 및 (메트)아크릴레이트와 같은 셀룰로오스 유도체이다. 다른 적절한 증점 안정제는 폴리아크릴산(polyacrylic acid)(카보머(carbomer)) 또는 왁스(wax) 또는 왁스형 고체(waxy solids), 예를 들어 고형 지방산 알코올(solid fatty alcohols) 또는 고형 지방산(solid fatty acids)이다.

[0135] 만일 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 상기 증점 안정제는 알맞게는 상기 기재된 바람직한 점도의 액체가 얻어지도록 제공될 수 있다. 실제 양은 하나 또는 그 이상의 용매에 의존할 것이며, 상기 액체는 증점 안정제의 특성을 포함한다.

[0136] 건조 약제학적 조성물에 존재할 수 있는 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 붕괴제이다. 일반적으로, 붕괴제는 건조 약제학적 조성물이 수분 환경에 들어갈 때 그것의 분해에 도움을 준다. 몇몇의 앞서 언급된 폴리머들은 붕괴제 특성을 나타내며, 예를 들어 어떤 셀룰로오스, 전분 및 그것의 유도체이다. 만일 이 폴리머들이 존재하면, 임의의 또 다른 붕괴제를 추가할 필요가 없을 것이다. 더욱 효과적인 붕괴제는 초붕괴제(superdisintegrant)로서 칭해진다. 그것들은 예를 들어, 알긴산(alginic acid), 크로스카멜로오스(croscarmellose), 크로스포비돈(crospovidone) 및 소듐 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate)를 포함한다. 이와 같은 화합물은 유동체와 접촉하였을 때 팽창하지만, 그것들의 붕괴 특성을 감소시키는 겔을 형성하지는 않는다.

[0137] 만일 건조 약제학적 조성물에 존재한다면, 상기 붕괴제는 알맞게는 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 0.1 내지 10 중량%, 예를 들어 0.25 내지 5 중량% 또는 0.5 내지 4 중량%의 농도 범위로 제공될 수 있다.

[0138] 상기 건조 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 점액 점착제를 더 포함할 수 있다. 상기 용어 "점액 점착제(mucoadhesive agent)"는 점액성 표면에 대한 친화력을 나타내는, 즉 결합이 점액(mucous) 세포 및/또는 기저(underlying) 세포와의 상호작용을 통하여 발생하는지의 여부에 상관없이, 일반적으로 자연상태에서 비공유적인 결합의 형성을 통하여 그 표면에 부착하는 화합물을 의미한다.

[0139] 점액 점착제는 바람직하게는 점액으로 덮여있는 표면(mucosa lined surface)의 pH 또는 세균성 환경, 즉 질 및 자궁 경부에 존재하는 젖산(lactic acid) 또는 세균성 및 비세균성 효소 또는 직장에 존재하는 세균의 존재에 의한 질 내의 산성 환경에 의해 분해되지 않는 화합물이다.

[0140] 적절한 점액 점착제는 천연 또는 합성 화합물, 다음이온성(polyanionic), 다양이온성(polycationic) 또는 중성(neutral), 수용성(water-soluble) 또는 불용성(water-insoluble)일 수 있지만, 바람직하게는 크고, 예를 들어 500 kDa 내지 3000 kDa의 분자량, 예를 들어 1000 kDa 내지 2000 kDa의 분자량을 가지고, 불용성 가교결합된(water-insoluble cross-linked), 예를 들어 임의의 수화(hydration) 이전에 총 폴리머의 0.05 내지 2 중량%의 가교제를 포함하는, 수소 결합을 형성할 수 있는 수팽창성(water-swelling) 폴리머이다. 바람직하게는, 이와 같은 점액 점착제는 스마트 등에 기재된 방법에 따라 측정된 것으로서 시험관 내(in vitro)에서 표준물질에 대한 백분율로서 나타낸, 100보다 큰, 더욱 바람직하게는 120보다 큰, 특히 바람직하게는 150보다 큰 점착성(mucoadhesive force)을 가진다(Smart et al., 1984, J. Pharm. Pharmacol., 36, pp 295-299).

[0141] 앞서 언급된 폴리머들 중 몇몇은 점액점착 특성을 나타내며, 예를 들어 구아검과 같은 검, 키토산 및 키토산 유도체, 폴루란, 소듐 알기네이트 또는 히아루론산이 있다. 만일 이 폴리머들이 존재한다면, 임의의 점액 점착제를 더 추가할 필요가 없을 것이다.

[0142] 적절한 점액 점착제는 다당류(polysaccharides), 바람직하게는 덱스트란(dextran), 펙틴(pectin), 아밀로펙틴(amylopectin) 또는 아가(agar); 검(gums), 바람직하게는 구아 검(guar gum) 또는 로커스트 콩 검(locust bean

gum); 알긴산(alginic acid)의 염, 예를 들어 알긴산 마그네슘(magnesium alginate); 폴리(아크릴산)(poly(acrylic acid))의 가교결합 또는 비가교결합된 코폴리머 및 염과 예를 들어, 카보머(carbomer)(카보폴)과 같은 에스테르와 같은 폴리(아크릴산)의 유도체로부터 선택된다.

- [0143] 존재한다면, 상기 점액 점착제는 알맞게는 상기 건조 약제학적 조성물 총 중량의 0.05 내지 30 중량%, 예를 들어 약 1 내지 25 중량%의 농도 범위로 제공될 수 있다.
- [0144] 상기 건조 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 표면 침투 강화제(surface penetration enhancing agents)를 더 포함할 수 있다. 이와 같은 물질은 건조 약제학적 조성물에 존재하는 활성 성분, 즉 5-ALA, 5-ALA의 유도체 또는 5-ALA의 전구체의 광감작 효과(photosensitizing effect)를 강화시키는데 유리한 효과를 가질 것이다.
- [0145] 바람직한 표면 침투 강화제는 킬레이터(chelators)(예를 들어, EDTA); 계면활성제(surfactant)(예를 들어, 소듐 도데실 설페이트(sodium dodecyl sulfate)); 비계면활성제; 담즙산염(bile salts)(소듐 디옥시콜레이트(sodium deoxycholate)); 지방산 알코올(fatty alcohols), 예를 들어 올레일 알코올(oleylalcohol); 지방산(fatty acids), 예를 들어 올레인산(oleic acid) 및 지방산과 알코올의 에스테르, 예를 들어 이소프로필미리스테이트(isopropylmyristate)이다.
- [0146] 존재한다면, 상기 점액 점착제는 알맞게는 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 0.2 내지 20 중량%, 예를 들어 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 약 1 내지 15 중량% 또는 0.5 내지 10 중량%의 농도 범위로 제공될 수 있다.
- [0147] 상기 건조 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 킬레이트제(chelating agents)를 더 포함할 수 있다. 이와 같은 약물 또한 본 발명의 약제학적 조성물에 존재하는 5-ALA, 5-ALA의 유도체 또는 5-ALA의 전구체의 광감작 효과를 강화시키는데 유리한 효과를 가질 것이다.
- [0148] 킬레이트제는 예를 들어, 킬레이트제에 의한 철의 킬레이트화는 효소 페로케라타아제(ferrochelataase)의 작용에 의해 헴(haem)을 형성하기 위하여 PpIX 내부로의 그것의 통합을 전균질화시키고 그것에 의해 PpIX가 점점 많아지게 되기 때문에, PpIX의 축적을 강화시키기 위하여 포함될 수 있다. 따라서, 광감작 효과가 강화된다.
- [0149] 적절한 킬레이트제는 아미노폴리카르복실산(aminopolycarboxylic acid) 및 중금속 해독 작용(metal detoxification) 또는 자기공명영상 조영제(magnetic resonance imaging contrast agents)에서 상자성(paramagnetic) 금속 이온의 킬레이트화에 대한 문헌에 기재된 임의의 킬레이트제이다. 특별히 언급하자면, EDTA, 시클로헥산 트리아민 테트라아세트산(cyclohexane triamine tetraacetic acid; CDTA), DTPA 및 DOTA 및 그것들의 잘 알려진 유도체 및 유사체로 만들어진 것일 수 있다. EDTA 및 DTPA가 특히 바람직하다. 다른 적절한 킬레이트제는 데스페리옥사민(desferrioxamine) 및 시테로포어(siderophores)이며, 그것들은 단독 혹은 EDTA와 같은 아미노폴리카르복실산 킬레이트제와 함께 사용될 수 있다.
- [0150] 상기 언급된 킬레이트제들 중 몇몇, 예를 들어 EDTA는 또한 표면 침투 보조제 특성을 나타낸다.
- [0151] 존재한다면, 상기 킬레이트제는 알맞게는 건조 약제학적 조성물의 총 중량의 0.01 내지 12 중량%, 예를 들어 0.1 내지 5 중량%의 농도로 사용될 수 있다.
- [0152] 상기 건조 약제학적 조성물은 앞서 언급된 첨가제와는 다른 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다. 이와 같은 첨가제는 예를 들어, 계면활성제(surfactants), 유화제(emulsifiers), 바람직하게는 비이온성 또는 양이온성 유화제, 충전제(fillers), 결합제(binders), 도포제(spreading agents), 안정화제(stabilizing agents) 또는 방부제(preservatives)이다. 당업자들은 그들의 목적에 기초하여 적절한 첨가제를 선택할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 약제학적 제품들에 사용될 수 있는 통상적인 첨가제들은 다양한 안내서들에 열거되어 있다(예를 들어, D.E. Bugay and W.P.Findlay (Eds) Pharmaceutical excipients (Marcel Dekker, New York, 1999), E-M Hoepfner, A. Reng and P.C. Schmidt (Eds) Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas (Edition Cantor, Munich, 2002) 및 H.P.Fielder (Ed) Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (Edition Cantor Aulendorf, 1989)).
- [0153] 상기 언급된 약제학적으로 허용가능한 첨가제들 모두 당업계에 잘 알려져 있으며, 다양한 제조자들로부터 상업적으로 입수 가능하다.
- [0154] 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염과 상기 언급된 하나 또는 그 이상의 폴리머 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 첨가제의 조합은 본 발명의 다른 양상을 형성하는 신

규한 건조 약제학적 조성물을 제공한다.

[0155] 그러므로, 본 발명의 다른 양상은

[0156] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및

[0157] b) 하나 또는 그 이상의 폴리머

[0158] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물이다.

[0159] 다른 구현에서, 본 발명은

[0160] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및

[0161] b) 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머

[0162] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 제공한다.

[0163] 바람직한 구현에서, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 바람직하게는 적어도 18 중량%의 아밀로오스 함량을 가지는, 셀룰로오스 또는 그것의 유도체; 또는 전분 아세테이트(starch acetate) 및 카르복시메틸전분(carboxymethyl starches)과 같은 전분 또는 그것의 유도체이다. 바람직한 셀룰로오스 유도체는 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 하이드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose), 하이드록시프로필에틸셀룰로오스(hydroxypropylethylcellulose) 및 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose)와 같은 셀룰로오스 에테르(cellulose ethers), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate) 및 니트로셀룰로오스(nitrocellulose)이다. 다른 구현에서, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 (메트)아크릴레이트 폴리머 및 코폴리머이다. 또 다른 구현에서, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 검, 바람직하게는 젤란검, 잔탄검 및 카라기난이다. 또 다른 구현에서, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 키토산, 키토산 및 키토산 염(염산, 젖산, 아스파르트산, 글루탐산)과 같은 키토산 유도체 및 N-아세틸화된 키토산 또는 N-알킬화된 키토산, 더욱 바람직하게는 키토산 및 키토산 유도체이다. 또 다른 폴리머는 펙틴, 알긴산, 예를 들어 알긴산 나트륨, 폴루란, 히아루론산 및 그것의 유도체이다.

[0164] 바람직한 구현에서, 본 발명은

[0165] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및

[0166] b) 셀룰로오스 에테르, 젤란 검, 키토산, 키토산 유도체, 폴루란, 알긴산, 히아루론산, 히아루론산 유도체 및 카라기난으로부터 선택되는 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머, 바람직하게는 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머

[0167] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 제공한다.

[0168] 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 선택적으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 만일 상기 건조 약제학적 조성물이 필름의 형태라면, 가소제가 존재할 수 있다.

[0169] 상기 건조 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 적절한 용매에 용해시킨 활성 성분 및 하나 또는 그 이상의 폴리머의 액체(용액 또는 현탁액)로부터 얻어진다. 바람직한 구현에서, 상기 하나 또는 그 이상의 폴리머는 수용성 폴리머이며, 적절한 용매는 물 또는 물과 비수성의 극성 용매(non-aqueous water miscible solvent), 예를 들어 에탄올 또는 메탄올과 같은 알코올의 혼합물이다.

[0170] 바람직한 구현에서, 본 발명에 따른 건조 약제학적 조성물은 상기 기재된 액체로부터 파우더, 필름 또는 케이크의 형태로 동결건조에 의해 얻어진다. 다른 바람직한 구현에서, 본 발명에 따른 건조 약제학적 조성물은 상기 기재된 액체로부터 필름의 형태로 침지 코팅 또는 분무 코팅에 의해 얻어진다. 또 다른 구현에서, 본 발명에 따른 건조 약제학적 조성물은 상기 기재된 액체로부터 필름 또는 케이크의 형태로 용매 증발에 의해 얻어진다.

[0171] 앞서 언급한 바와 같이, 상기 활성 성분은 습윤 환경에서, 즉 점액으로 뒤덮인 표면과 접촉하여 건조 약제학적 조성물로부터 방출된다. 바람직한 점액으로 뒤덮인 표면은 자궁 경부 및 질의 내막, 직장 및 항문의 내막, 비

강의 내막 및 컷구멍의 내막을 포함한다.

- [0172] 바람직한 구현에서, 본 발명은 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 PDT에 사용하기 위한 건조 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은
- [0173] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및
- [0174] b) 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0175] 를 포함한다.
- [0176] 활성 성분의 완전한 방출(full release)을 달성하기 위하여, 하나 또는 그 이상의 폴리머 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제는 그것들이 점액으로 뒤덮인 표면과 접촉하여 용해되거나 적어도 활성 성분의 방출이 가능하도록 붕괴되는 그러한 것으로 선택될 필요가 있다. 첨가제, 특별히는 임의의 폴리머는 따라서 상기 점액으로 뒤덮인 표면상의 주어진 pH에서 용해되거나 붕괴될 필요가 있다. 질의 내부 및 자궁 경부 표면상의 pH는 약 3.8-4.5인 반면, 직장에서의 pH는 약 7.9이다. 비장에서의 pH는 약 6.3-6.4이다.
- [0177] 치료될 필요가 있는 부위에서 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 방출 프로파일(즉시/빠르게, 지속되고 지연된 방출) 및 체류 시간은 폴리머의 선택에 의해서도 영향을 받을 수 있다. 활성 성분의 빠른 방출은 치료 부위에 비교적 높은 농도의 활성 성분이 요구되는 경우에 바람직할 수 있다. 활성 성분의 지연 방출은 치료 부위에 비교적 낮은 농도의 활성 성분이 요구되는 경우에 바람직할 수 있다. 축적된 약제학적 조성물은 긴 체류 시간을 보장하는 형태, 즉 용해된 액체 형태보다는 겔의 형태인 것이 바람직하다.
- [0178] 방출 프로파일 및 체류 시간이 어떻게 영향을 받을 수 있는지를 폴리머 키토산으로 설명한다: 키토산은 약 6.2-7.0의 pKa 값을 가지는 약염기(weak base)이므로, 그것은 중성 및 알칼리성 pH 값에서 용해되지 않는다. 그러므로, 폴리머로서 키토산을 포함하는 건조 약제학적 조성물은 산성 환경, 예를 들어 질 및 자궁 경부에서 활성 성분의 빠른 방출을 달성하는데 유용할 수 있다. 한편, 폴리머로서 키토산을 포함하는 건조 약제학적 조성물은 약 7의 pH를 가지는 환경, 예를 들어 직장에서 활성 성분의 지속되고/지연된 방출을 달성하는데 유용할 수 있다: 키토산은 직장의 점액과 접촉하여 팽창성(swelling ability)을 나타내고, 활성 성분은 느리게 방출된다. 키토산의 용해도는 유도체화(derivatization)에 의해 영향을 받을 수 있다: 중성 pH 부근에서의 그것의 용해도는 카르복시메틸(carboxymethyl)과 같은 친수성 작용기(hydrophilic functional group)를 도입하거나 선택적 N-아세틸화(N-acetylation)에 의해 향상될 수 있다.
- [0179] 키토산은 점액 점착제이지만, 질 점막에서의 그것의 체류 시간은 활성 성분의 방출을 더욱 지연시키는 티올기(thiol groups)의 도입에 의해 강화됨을 나타내었다(C.E. Kast, J Control Release 2002, vol. 81, 354-374를 참조). 방출 프로파일/체류 시간은 또한 사용된 키토산/키토산 유도체의 분자량, 건조 약제학적 조성물을 제조하는데 사용된 액체에서의 키토산의 양 및 활성 성분과 키토산 간의 비율에 의해 영향을 받는다. 적은 양의 키토산을 사용한 액체로부터 얻어진 건조 약제학적 조성물은 보통 그것의 낮은 농도(consistency)/낮은 조밀도(compactness)로 인하여 활성 성분의 더욱 빠른 방출을 나타낸다. 친수성 활성 성분, 예를 들어 단쇄 알킬(short alkyl) 5-ALA 에스테르를 사용한 건조 약제학적 조성물에서, 키토산 분자와 활성 성분 분자 모두 물 분자와 경쟁한다.
- [0180] 바람직한 구현에서, 본 발명은
- [0181] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및
- [0182] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0183] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0184] 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은
- [0185] a) 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 및
- [0186] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0187] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0188] 또 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은
- [0189] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체로부터 선택되는 활성 성분, 바람직하게는 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 및
- [0190] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0191] 로 이루어지는 건조 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0192] 상기 건조 약제학적 조성물을 바람직하게는 액체, 바람직하게는 활성 성분 및 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머를 포함하는 수성 액체의 동결건조에 의해 얻어진다.
- [0193] 또 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0194] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및
- [0195] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0196] 를 포함한다.
- [0197] 더욱 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0198] a) 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 및
- [0199] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0200] 를 포함한다.
- [0201] 또 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0202] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체로부터 선택되는 활성 성분, 바람직하게는 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0203] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0204] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0205] 로 이루어진다.
- [0206] 또 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0207] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체로부터 선택되는 활성 성분, 바람직하게는 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0208] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0209] c) 하나 또는 그 이상의 가소제
- [0210] 로 이루어진다.
- [0211] 또 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는, 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은

- [0212] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분; 및
- [0213] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0214] 를 포함한다.
- [0215] 또 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는, 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 압, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0216] a) 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염; 및
- [0217] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머
- [0218] 를 포함한다.
- [0219] 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는, 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 압, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0220] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0221] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0222] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0223] 로 이루어진다.
- [0224] 다른 바람직한 구현에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 건조 약제학적 조성물을 포함하는, 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 압, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구를 제공하며, 여기에서 상기 건조 약제학적 조성물은
- [0225] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체로부터 선택되는 활성 성분, 바람직하게는 5-ALA의 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 5-ALA 에스테르 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0226] b) 키토산, 키토산 유도체 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0227] c) 하나 또는 그 이상의 가소제
- [0228] 로 이루어진다.
- [0229] 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체로부터 선택되는 활성 성분 및 키토산 또는 키토산 유도체로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머를 포함하는 상기 건조 약제학적 조성물은 바람직하게는 하기와 같이 얻어진다:
- [0230] 비수용성 키토산을 건조를 위해 증발시킨 염산(0.1 M)에 용해시킨다. 키토산의 잔류물 또는 대안적으로 수용성 유도체를 물에 용해시킨다. 용해된 키토산/키토산 유도체 및 활성 성분을 포함하는 액체를 만들기 위하여, 키토산 용액에 활성 성분을 첨가하여 용해시킨다.
- [0231] 5-ALA, 5-ALA 전구체 또는 5-ALA의 유도체로부터 선택되는 활성 성분 및 셀룰로오스 에테르로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 폴리머를 포함하는 건조 약제학적 조성물은 바람직하게는 하기와 같이 얻어진다:
- [0232] 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시메틸프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 에테르 및 활성 성분을 용매, 바람직하게는 물 또는 물과 유기 용매, 바람직하게는 에탄올과 같은 알코올의 혼합물에 첨가한다. 이렇게 얻어진 액체를 하기에 설명한 바와 같이 처리한다.
- [0233] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 바람직하게는 앞서 기재한 바와 같은 동결건조, 용매 증발 또는 분무 코팅에 의해 상기 기재된 액체로부터 얻어진다.

- [0234] 바람직한 구현에서, 상기 액체는 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구를 이루는 약제학적 조성물을 운반하는 부위에 도포되거나 예를 들어, WO 2010/078929의 도 1-3 및 6-7에 기재된 것과 같은 자궁 경부의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료에 사용하기 위한 광 조사 기구상의 저장소에 채워지거나 도포된다. 상기 기구 또는 그것의 모듈(예를 들어, 단지 저장소)과 액체는 동결건조되거나, 저장소에 있는 건조 약제학적 조성물의 침전물(deposit)은 용매 증발에 의해 얻어진다. 다른 바람직한 구현에서, 상기 액체는 PDT에 사용하기 위한 광 조사 기구, 예를 들어 WO 2010/078929의 도 1 내지 7에 기재된 것과 같은 기구를 이루는 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 분무 코팅에 의해 도포된다.
- [0235] 바람직한 구현에서, 건조 약제학적 조성물 및 상기 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광 조사 기구는 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 PDT에 사용, 바람직하게는 자궁 경부, 질 및 직장의 전암성 상태 및 비암성 상태의 PDT에 사용하기 위한 것이다. 상기 광 조사 기구는 PDT를 사용하여 이와 같은 상태를 치료하기 위한 유효량(즉, 투여량)의 건조 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0236] 대안적으로, 본 발명에 따른 건조 약제학적 조성물 및 상기 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광 조사 기구는 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 PDD에 사용, 바람직하게는 자궁 경부, 질 및 직장의 전암성 상태 및 비암성 상태의 PDD에 사용하기 위한 것이다. 상기 광 조사 기구는 PDD를 사용하여 이와 같은 상태를 진단하기 위한 유효량(즉, 투여량)의 건조 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0237] 상기 기구는 의사 또는 간호사에 의해 꺼내지고, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀에 삽입되며, 건조 약제학적 조성물이 붕괴/분해, 인큐베이션(incubation)(즉, 포르피린의 축적) 및 광역학 치료 또는 진단하는 동안 그것이 머무르기를 원하는 부위(예를 들어, 질 또는 자궁 경부)에 위치된다. 만일 상기 기구가 모듈로 이루어져 있다면, 건조 약제학적 조성물을 포함하는 상기 모듈(예를 들어, 저장소와 같은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위)은 꺼내지고, 기구를 완전히 작동시키기 위하여 기구의 다른 모듈과 결합된다. 타이머는 기구가 삽입되기 전에 활성화된 후, 바람직한 붕괴/용해/인큐베이션 기간 후에 광 조사가 시작되고, 정해진 광 치료기간 및 진단 절차 동안 유지되는 것을 보장하는 상기 바람직한 기구의 일부분일 수 있다. 더욱 바람직한 구현에서, 상기 PDT 기구는 일회용(disposable)이며, 의사를 다시 방문할 필요 없이 환자에 의해 제거되도록 개조된다.
- [0238] 인큐베이션 후, 치료될 부위는 원하는 광활성화 및 광역동 치료 또는 진단을 달성하기 위하여 빛에 노출된다. 투여와 빛에 대한 노출 사이의 시간(붕괴/용해/인큐베이션 시간)의 길이는 활성 성분의 특성 및 건조 약제학적 조성물의 특성에 의존할 것이다. 일반적으로, 상기 약제학적 조성물 내의 활성 성분은 치료될 조직의 세포에 의해 포획되어 충분히 방출되고, 광감작제로 전환되어 광활성화 전 치료 부위에서 효과적인 조직 농도를 달성한다. PDT를 위한 인큐베이션 시간은 약 30분 내지 10시간, 바람직하게는 1시간 내지 7시간, 예를 들어 3시간 내지 5시간이다.
- [0239] 광 조사(irradiation)는 일반적으로 높은 빛의 세기, 즉 높은 플루언스율(fluence rate)을 이용하여 단시간 동안 또는 낮은 빛의 세기, 즉 낮은 플루언스율을 이용하여 장시간 동안 적용될 것이다. 후자는 PDT 방법에 바람직하며, 여기에서 건조 약제학적 조성물은 WO 2010/078929에 기재된 것과 같은 기구에 포함된다. 이와 같은 기구를 사용하는 광 치료(light treatment)는 긴 시간에 걸쳐 낮은 플루언스율로, 예를 들어 여러 시간에 걸쳐 $1 - 10 \text{ mW/cm}^2$ 의 플루언스율로 수행될 수 있다. 이것은 환자의 불편함을 감소시키는 면과 치료의 효율 면의 모두에 있어서 유익하다.
- [0240] 광 조사에 사용되는 빛의 파장은 효과적인 광역동 효과를 달성하기 위하여 선택될 수 있다. 300-800nm 사이의 파장, 예를 들어 400-700nm 범위의 파장을 가지는 빛이 특히 효과적인 것으로 밝혀져 있다. PDT에 대하여, 630 및 690nm의 파장을 포함하는 것이 특히 중요할 수 있다. 600-670nm에서의 빛이 조직 내로 잘 침투하는 것으로 알려져 있기 때문에, 붉은 빛(600-670nm)이 특히 바람직하다. 따라서, 바람직하게는 광 조사 기구는 사용하고 있는 중에 630-690nm 사이의 파장을 가지는 빛, 더욱 바람직하게는 예를 들어, 약 630nm의 특정 파장의 빛을 방출한다.
- [0241] PDT를 위하여, 단일 광 조사(single irradiation)가 사용될 수 있거나 혹은 대안적으로 빛은 예를 들면 광 조사 사이에 몇 분 동안에 걸쳐 다수의 분획으로 분할되고 운반될 수 있다. 다중 광 조사 또한 적용될 수 있으나 바람직하지 않다. 환자의 치료는 바람직하게는 건조 약제학적 조성물의 1회 용량을 사용하여 수행한다. 그러나, 만약 치료가 완전하지 않다면, 치료는 반복될 수 있다.
- [0242] 상기 기재된 약제학적 조성물, 이와 같은 조성물을 포함하는 광 조사 기구 및 광역동 치료를 위한 방법은 다른 치료 방법, 예를 들어 다른 치료 약물의 투여와 조합될 수 있다. 이 치료 약물들은 건조 약제학적 조성물의 투

여 전, 투여와 함께 또는 동시에 환자에게 투여될 수 있다. 투여의 다른 경로는 경구(oral), 정맥(intravascular) 또는 피부(dermal)이다. 전형적인 이와 같은 약물은 호르몬(hormones), 항균제(antibacterial agents), 항진균제(antifungal agents), 항바이러스제(antiviral agents), 항암제(anticancer agents) 또는 이와 같은 약물의 조합을 포함한다.

- [0243] 다른 양상에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료 또는 광역동 진단에 사용하기 위한 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광 조사 기구의 제조에 있어서,
- [0244] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0245] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0246] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0247] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0248] 다른 양상에서, 본 발명은 약제학적 조성물을 운반하기 위한 부위에 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료에 사용하기 위한 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광 조사 기구의 제조에 있어서,
- [0249] a) 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0250] b) 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0251] c) 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0252] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0253] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 치료의 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0254] a) 약제학적 조성물을 운반하는 부위에
- [0255] i. 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0256] ii. 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및
- [0257] iii. 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0258] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광 조사 기구를 인간 또는 비인간 피험자의 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 치료 부위에 위치시키는 단계;
- [0259] b) 상기 건조 약제학적 조성물 내의 활성 성분이 광감작제로 전환되고 원하는 부위에 효과적인 치료학적 조직 농도를 달성하는데 필요한 시간 동안 기다리는 단계; 및
- [0260] c) 상기 기구로부터 나온 빛에 노출시킴으로써 광감작제를 광활성화시키는 단계
- [0261] 를 포함한다.
- [0262] 여전히 다른 양상에서, 본 발명은 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 암, 전암성 상태 및 비암성 상태의 광역동 진단의 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0263] a) 약제학적 조성물을 운반하는 부위에
- [0264] i. 5-ALA, 5-ALA의 전구체 또는 5-ALA의 유도체 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 활성 성분;
- [0265] ii. 선택적으로, 우수한 필름 형성 특성 및/또는 우수한 겔 형성 특성을 가지는 하나 또는 그 이상의 폴리머; 및

- [0266] iii. 선택적으로, 다른 약제학적으로 허용가능한 첨가제
- [0267] 를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 포함하는 광 조사 기구를 인간 또는 비인간 피험자의 자궁 경부, 질, 직장, 항문, 코 또는 귀의 진단 부위에 위치시키는 단계;
- [0268] b) 상기 건조 약제학적 조성물 내의 활성 성분이 광감작제로 전환되고 원하는 부위에 효과적인 진단학적 조직 농도를 달성하는데 필요한 시간 동안 기다리는 단계; 및
- [0269] c) 상기 기구로부터 나온 빛에 노출시킴으로써 광감작제를 광활성화시키는 단계
- [0270] 를 포함한다.
- [0271] 본 발명은 하기의 비 제한적인 실시예들에 의하여 설명된다:

[0272] **실시예**

- [0273] WO 96/28412에 기재되어 있는 것과 같이 5-ALA 헥실 에스테르 하이드로클로라이드(HAL HCl)를 제조하고, WO 02/10120에 기재되어 있는 것과 같이 5-ALA 벤질 에스테르 하이드로클로라이드(BAL HCl)를 제조하였다. WO 2005/092838에 기재되어 있는 은염(silver salt) 방법에 의해 (WO 96/28412에 기재되어 있는 것과 같이 제조된) 5-ALA 메틸 하이드로클로라이드로부터 5-ALA 메틸 니트레이트(MAL nitrate)를 제조하였다. WO 2005/092838에 기재되어 있는 은염(silver salt) 방법에 의해 (WO 96/28412에 기재되어 있는 것과 같이 제조된) 5-ALA 헥실 에스테르 하이드로클로라이드로부터 5-ALA 헥실 에스테르 메실레이트 염(HAL Mes)을 제조하였다.

[0274] **실시예 1**

- [0275] 75 부피의 디에틸 에테르와 25 부피의 에탄올에 4 중량의 니트로셀룰로오스를 용해시켜 탄성 콜로디온(flexible collodion)을 제조하였다. 2 중량%의 캠퍼와 3 중량%의 피마자유(가소제)를 첨가하고, 상기 혼합물을 균일한 옅은 노란색이 될 때까지 교반하여 시럽 같은 액체를 얻었다. 500mg의 5-ALA 헥실 에스테르 하이드로클로라이드 염(HAL HCl)을 10g의 탄성 콜로디온에 첨가하고, 그 혼합물을 균일한액체가 얻어질 때까지 교반하였다.
- [0276] WO 2010/078929의 도 5에 따른 기구를 상기 액체로 침지 코팅하였다. 필름을 형성시키기 위하여 상기 기구의 표면(치료 표면) 상의 액체를 건조시켰다.
- [0277] 대안적으로, WO 2010/078929의 도 1-3 및 6-7에 따른 기구의 저장소를 2g의 상기에서 얻어진 액체로 채웠다. 상기 액체는 상기 저장소에서 균일하게 분포되어 있으며, 필름을 형성시키기 위하여 용매 증발에 의해 건조시켰다.

[0278] **실시예 2**

- [0279] 교반하에서 8.67g의 증류수에 0.75g의 메틸셀룰로오스와 0.08g의 PEG 400을 용해시켜 액체를 제조하였다. 500mg의 HAL HCl을 첨가하고, 그 혼합물을 균일한 액체가 얻어질 때까지 교반하였다.
- [0280] WO 2010/078929의 도 5에 따른 기구를 2g의 상기 액체로 분무 코팅하였다. 필름을 형성시키기 위하여 상기 기구의 표면(치료 표면) 상에서 액체를 건조시켰다.

[0281] **실시예 3**

- [0282] 교반하에서 8.15g의 증류수에 0.75g의 메틸셀룰로오스와 0.16g의 PEG 400을 용해시켜 액체를 제조하였다. 500mg의 5-ALA 헥실 에스테르 메실레이트 염(HAL Mes)을 첨가하고, 그 혼합물을 균일한 액체가 얻어질 때까지 교반하였다.
- [0283] WO 2010/078929의 도 5에 따른 기구를 2g의 상기 액체로 분무 코팅하였다. 필름을 형성시키기 위하여 상기 기구의 표면(치료 표면) 상에서 액체를 건조시켰다.

[0284] **실시예 4**

[0285] 500mg의 HAL HCl, 4.5g의 키토산 글루타메이트 및 5g의 증류수를 혼합하여 액체를 제조하였다. 상기 혼합물이 균일하게 용해될 때까지 교반하였다.

[0286] WO 2010/078929의 도 1-3 및 6-7에 따른 기구의 저장소 부분을 상기에서 얻어진 2g의 액체로 채웠다. 상기 저장소 부분을 액체 질소로 얼리고, 동결건조하였다. 상기 건조 약제학적 조성물의 10 중량%의 HAL HCl과 90 중량%의 키토산 글루타메이트를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 저장소에서 얻었다. 상기 저장소를 기구의 나머지 부분에 연결하였다. 상기 건조 약제학적 조성물을 포함하는 기구는 자궁 경부의 암, 전암성 상태 또는 비암성 상태의 광역동 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0287] **실시예 5**

[0288] 500mg의 HAL Mes, 4.5g의 키토산 락테이트 및 5g의 증류수를 혼합하여 액체를 제조하였다. 상기 혼합물이 균일하게 용해될 때까지 교반하였다.

[0289] WO 2010/078929의 도 1-3 및 6-7에 따른 기구의 저장소 부분을 상기에서 얻어진 2g의 액체로 채웠다. 상기 저장소 부분을 액체 질소로 얼리고, 동결건조하였다. 상기 건조 약제학적 조성물의 10 중량%의 HAL Mes와 90 중량%의 키토산 락테이트를 포함하는 건조 약제학적 조성물을 저장소에서 얻었다. 상기 저장소를 기구의 나머지 부분에 연결하였다. 상기 기구와 약물은 건조 약제학적 조성물을 포함하는 기구는 자궁 경부의 암, 전암성 상태 또는 비암성 상태의 광역동 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0290] **실시예 6**

[0291] 5.5 중량% 유드라짓(Eudragit) RL30D(30% w/w의 분산으로), 1.1 중량%의 시트로플렉스 2(Citroflex 2)(가소제) 및 5 중량%의 HAL HCl을 함유하도록 수성 액체를 제조하였다.

[0292] WO 2010/078929의 도 5에 따른 기구를 2g의 상기 액체로 분무 코팅하였다. 필름을 형성시키기 위하여 상기 기구의 표면(치료 표면) 상에서 액체를 건조시켰다.

[0293] **실시예 7**

[0294] 20 중량%의 폴루란 및 1 중량%의 알긴산 나트륨을 함유하도록 9.5g의 수성 액체를 제조하였다. 상기 액체를 밤새 정치하였다. 0.5g의 HAL HCl을 첨가하고, 상기 액체를 균일해질 때까지 세게 교반하여 상대적으로 낮은 점도의 액체를 얻었다.

[0295] WO 2010/078929의 도 5에 따른 기구를 2g의 상기 액체로 분무 코팅하였다. 필름을 형성시키기 위하여 상기 기구의 표면(치료 표면) 상에서 액체를 건조시켰다.

[0296] **실시예 8**

[0297] 20 중량%의 폴루란 및 1 중량%의 알긴산 나트륨을 함유하는 9.5g의 수성 액체를 제조하였다. 상기 액체를 밤새 정치하였다. 상기 액체의 pH를 희석된 염산을 사용하여 3.5로 조정하였다. 0.5g의 HAL HCl을 첨가하고, 그 액체를 균일해질 때까지 세게 교반하여 상대적으로 높은 점도의 액체를 얻었다.

[0298] WO 2010/078929의 도 5에 따른 기구를 2g의 상기 액체로 분무 코팅하였다. 필름을 형성시키기 위하여 상기 기구의 표면(치료 표면) 상에서 액체를 건조시켰다.

[0299] **실시예 9**

[0300] 10 중량%의 키토산과 1%(vol/vol)의 아세트산을 포함하는 9.5g의 수성 액체를 제조하였다. 0.5g의 HAL HCl을

첨가하고, 그 혼합물을 균일해질 때까지 교반하였다.

[0301] WO 2010/078929의 도 1-3 및 6-7에 따른 기구의 저장소 부분을 2g의 상기에서 얻어진 액체로 채웠다. 상기 저장소 부분을 액체 질소로 얼리고 동결건조하였다. 34.5%의 HAL HCl 및 65.5%의 키토산 락테이트를 포함하는 건조 약제학적 조성물이 저장소 안에서 얻어졌다. 상기 저장소를 기구의 나머지 부분에 연결하였다. 상기 기구와 약물은 자궁 경부의 암, 전암성 상태 또는 비암성 상태의 광역동 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0302] 하기 실험에서, WO 2010/078929의 도 1-3 및 6-7에 따른 기구의 저장소의 오목하고/절단된 원뿔형의 표면 형태를 모방하기 위하여 둥근 바닥 유리 플라스크를 사용하였다. 이와 같은 둥근 바닥 유리 플라스크는 상기 저장소의 형태를 만드는데 적절하지만, 그것은 그러나 서로 다른 물질, 즉 고무(rubber), 라텍스(latex), 실리콘(silicone) 또는 다른 폴리머 및 코폴리머와 같은 의료용 기구에 보통 사용되는 탄력 있는 물질 대 유리이기 때문에 다른 표면 특성을 가진다.

[0303] 실시예 10

[0304] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)과 96% 에탄올(10ml)의 혼합물에 100mg의 HAL HCl 및 10mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 기계적으로 안정한 균일한 필름을 얻었다.

[0305] 실시예 11

[0306] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)과 96% 에탄올(10ml)의 혼합물에 100mg의 HAL HCl 및 25mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 유리 표면에 완전히 부착되지 않은 균일한 필름을 얻었다.

[0307] 실시예 12

[0308] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)과 96% 에탄올(10ml)의 혼합물에 100mg의 HAL HCl 및 50mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 유리 표면에 완전히 부착되지 않은 균일한 필름을 얻었다.

[0309] 실시예 13

[0310] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 HAL HCl 및 10mg의 에틸셀룰로오스(Sigma Aldrich #200646)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 솜털같은 케이크(fluffy cake)를 얻었다.

[0311] 실시예 14

[0312] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 HAL HCl 및 10mg의 하이드록시에틸셀룰로오스 250HX Pharm(Fagron GmbH & Co KG, Barsbüttel, Germany)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 유리 바닥에 완전히 부착되지 않은 약간 불균일한 필름을 얻었다.

[0313] 실시예 15

[0314] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 HAL HCl 및 10mg의 키토산(Sigma Aldrich #44887)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 유리 바닥에 완전히 부착되지 않은 약간 불균일한 망상(net-like)의 필름을 얻었다.

[0315] 실시예 16

- [0316] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 HAL HCl 및 10mg의 카르복시메틸셀룰로오스 소듐 염(Sigma Aldrich # C5678)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 유리 바닥에 완전히 부착되지 않은 약간 불균일한 망상의 필름을 얻었다.
- [0317] **실시예 17**
- [0318] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 5-ALA 벤질 에스테르 하이드로클로라이드 염(BAL HCl) 및 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 메틸셀룰로오스의 양은 각각 10mg, 25mg 및 50mg이었다. 동결건조 후, 유리 표면에 완전히 부착되지 않은 약간 불균일한 망상의 필름을 얻었다.
- [0319] **실시예 18**
- [0320] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 HAL HCl, 25mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway) 및 3mg의 트리에틸 시트레이트(Merck Chemicals, Northern Europe)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 상대적으로 균일하고 기계적으로 안정한 부드러운 필름을 얻었다.
- [0321] **실시예 19**
- [0322] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 HAL HCl 및 25mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 상대적으로 균일하고 기계적으로 안정한 부드러운 필름을 얻었다.
- [0323] **실시예 20**
- [0324] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 BAL HCl, 25mg의 하이드록시메틸프로필셀룰로오스 및 3mg의 트리에틸 시트레이트(Merck Chemicals, Northern Europe)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 상대적으로 균일하고 기계적으로 안정한 부드러운 필름을 얻었다.
- [0325] **실시예 21**
- [0326] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 BAL HCl 및 25mg의 하이드록시메틸프로필셀룰로오스를 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 상대적으로 균일하고 기계적으로 안정한 부드러운 필름을 얻었다.
- [0327] **실시예 22**
- [0328] 둥근 바닥 유리 플라스크에서 물(10ml)에 100mg의 HAL HCl, 티타늄 디옥사이드 안료(titanium dioxide pigment)를 포함하는 폴리비닐 알코올-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 폴리머인 200mg의 Kollicoat IR White(BASF, Ludwigshafen, Germany), 및 티타늄 디옥사이드와 산화철 안료를 포함하는 폴리비닐 알코올-폴리에틸렌 글리콜 그래프트 폴리머인 50mg의 Kollicoat IR Yellow(BASF, Ludwigshafen, Germany)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 동결건조 후, 상대적으로 균일하고 기계적으로 안정한 노란색 필름을 얻었다.
- [0329] 하기의 실험에서, WO 2010/078929의 도 6에 따른 광 조사 기구를 사용하였다. 상기 기구의 저장소(도 6에서 63)는 실리콘으로 만들어졌다.
- [0330] **실시예 23**
- [0331] 2ml의 물에 100mg의 HAL HCl, 25mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway) 및 3mg의 트리

에틸 시트레이트(Merck Chemicals, Northern Europe)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 균일하고 부드러운 기계적으로 안정한 필름을 얻었다.

[0332] 실시예 24

[0333] 2ml의 물에 100mg의 HAL HCl 및 25mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apoteckproduksjon AS, Oslo, Norway)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 이용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 실시예 23에서 얻어진 필름보다 기계적으로 덜 안정한, 균일하고, 부드럽고, 약간 부서지기 쉬운 필름을 얻었다.

[0334] 실시예 25

[0335] 2ml의 물에 100mg의 BAL HCl, 25mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apoteckproduksjon AS, Oslo, Norway) 및 3mg의 트리에틸 시트레이트(Merck Chemicals, Northern Europe)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 실시예 23에서 얻어진 필름보다 기계적으로 덜 안정한, 균일하고, 부드럽고, 약간 부서지기 쉬운 필름을 얻었다.

[0336] 실시예 26

[0337] 2ml의 물에 100mg의 BAL HCl 및 25mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apoteckproduksjon AS, Oslo, Norway)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 실시예 23에서 얻어진 필름보다 기계적으로 덜 안정한, 균일하고, 부드럽고, 약간 부서지기 쉬운 필름을 얻었다.

[0338] 실시예 27

[0339] 2ml의 물에 100mg의 HAL HCl 및 25mg의 하이드록시메틸프로필셀룰로오스를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 실시예 23에서 얻어진 필름보다 기계적으로 덜 안정한, 균일하고, 부드럽고, 약간 부서지기 쉬운 필름을 얻었다.

[0340] 실시예 28

[0341] 2ml의 물에 100mg의 BAL HCl 및 25mg의 하이드록시메틸프로필셀룰로오스를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 기계적으로 안정한 케이크를 얻었다.

[0342] 실시예 29

[0343] 2ml의 물에 100mg의 BAL HCl, 25mg의 하이드록시메틸프로필셀룰로오스 및 3mg의 트리에틸 시트레이트(Merck Chemicals, Northern Europe)를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 기계적으로 안정한 케이크를 얻었다.

[0344] 하기 실험에서, 수용액에 대한 실리콘 물질의 젖는 특성(wetting properties)을 향상시키기 위하여 실시예 23 내지 29에서 사용된 광 조사 기구를 미리 처리하였다: 12N 염산(aq)을 상기 기구의 저장소에 채우고, 30분간 놔 두었다. 상기 저장소를 비우고, 물로 여러 번 세척하였다. 실리콘 물질에서 어떠한 외관상 변화도 관찰할 수 없었다.

- [0345] **실시예 30**
- [0346] 2ml의 물에 100mg의 HAL HCl 및 10mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 기구를 코팅하기 전에 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 균일하고, 중간 정도로 부드럽고, 기계적으로 안정한 필름을 얻었다.
- [0347] **실시예 31**
- [0348] 2ml의 물에 100mg의 BAL HCl 및 10mg의 메틸셀룰로오스 1500(Apotekproduksjon AS, Oslo, Norway)을 용해시켜 액체를 제조하였다. 기구를 코팅하기 전 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 균일하고, 중간 정도로 부드럽고, 기계적으로 안정한 필름을 얻었다.
- [0349] **실시예 32**
- [0350] 5ml의 물에 100mg의 HAL HCl 및 12.5mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 용해시켜 액체를 제조하였다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 스텔 같은 케이크를 얻었다.
- [0351] **실시예 33**
- [0352] 2ml의 물에 100mg의 HAL HCl 및 10mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 용해시켜 액체를 제조하였다. 기구를 코팅하기 전 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 균일하고, 중간 정도로 부드럽고, 기계적으로 안정한 필름을 얻었다.
- [0353] **실시예 34**
- [0354] 2ml의 물에 100mg의 BAL HCl 및 10mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 용해시켜 액체를 제조하였다. 기구를 코팅하기 전 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 균일하고, 중간 정도로 부드럽고, 기계적으로 안정한 필름을 얻었다.
- [0355] **실시예 35**
- [0356] 2ml의 물에 하기의 화합물을 용해시켜 액체를 제조하였다:
- [0357] 35a: 20mg의 HAL HCl 및 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스
- [0358] 35b: 20mg의 HAL HCl, 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 5mg의 PEG 600
- [0359] 35c: 20mg의 HAL HCl, 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 15mg의 PEG 600
- [0360] 35d: 20mg의 HAL HCl, 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 60mg의 PEG 600
- [0361] 기구를 코팅하기 전 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다.
- [0362] 동결건조 후, 하기와 같은 필름을 얻었다:
- [0363] 35a: 중간 정도로 부드럽고, 약간 불균일한 필름. 기계적으로 안정함
- [0364] 35b: 상대적으로 단단하고, 균일한 필름. 기계적으로 안정함

- [0365] 35c: 상대적으로 단단하고, 균일한 필름. 기계적으로 안정함
- [0366] 35d: 단단하고, 균일한 필름. 기계적으로 안정함
- [0367] **실시예 36**
- [0368] 2ml의 물에 하기의 화합물을 용해시켜 액체를 제조하였다:
- [0369] 36a: 20mg의 메틸 5-ALA 니트레이트(MAL nitrate), 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 30mg의 PEG 600
- [0370] 36b: 20mg의 MAL 니트레이트, 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 14mg의 PEG 200
- [0371] 기구를 코팅하기 전 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 하기와 같은 필름을 얻었다:
- [0372] 36a: 단단하고 균일한 필름. 기계적으로 안정함
- [0373] 36b: 단단하고 균일한 필름. 기계적으로 안정함
- [0374] **실시예 37**
- [0375] 4ml의 물에 100mg의 HAL HCl, 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 30mg의 PEG 600을 용해시켜 액체를 제조하였다. 기구를 코팅하기 전 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 균일하고, 부드럽고, 기계적으로 안정한 필름을 얻었다.
- [0376] **실시예 38**
- [0377] 2ml의 물에 100mg의 HAL HCl, 40mg의 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 30mg의 PEG 950-1050을 용해시켜 액체를 제조하였다. 기구를 코팅하기 전 15분간 드라이 아이스 상에 놓아두었다. 광 조사 기구의 저장소를 브러쉬를 사용하여 상기 용액으로 코팅하고, 상기 기구를 동결건조하였다. 동결건조 후, 균일하고, 단단하고, 기계적으로 안정한 필름을 얻었다.
- [0378] **실시예 39**
- [0379] 본 발명에 따른 어떤 건조 조성물의 안정성을 하기와 같이 평가하였다: 둥근 바닥 유리 플라스크에서 상기 건조 조성물을 제조한 후, 상기 조성물을 37℃에서 4주 이상 동안 유리 플라스크에 놓아두었다. 상기 건조 조성물에 5ml의 물을 첨가하여 상기 조성물을 용해하였다. 1ml의 샘플을 버리고, 0.45 μ m의 시린지 필터를 통하여 여과하였다. 25 μ l의 여과된 샘플을 4.4 \times 250mm ZORBAX extend C18 column(Agilent)과 용리액으로서 메탄올/물(70:30 v/v)을 사용하여 HPLC(Agilent 1100, pump rate 1ml/min)에 의해 분석하였다. UV 검출은 210nm에서 수행하였다. 샘플 내에서의 ALA 에스테르의 %를 측정하기 위하여, 표준 물질에 대한 피크 면적(peak area)을 계산하였다. 하기의 건조 조성물 모두 매우 우수한 안정성을 나타내었다. 즉, 안정성이 유지된 ALA-에스테르: 25 및 27일 후 실시예 20 및 21, 및 8일 후 실시예 18 및 19.
- [0380] **실시예 40**
- [0381] 물과 광 조사 기구의 저장소의 접촉에서 어떤 건조 조성물로부터의 ALA-에스테르의 방출을 하기와 같이 평가하였다:
- [0382] 광 조사 기구의 저장소를 5ml의 물(37℃)로 채우고, 상기 기구를 약 30분간 부드럽게 흔들어 주었다. 상기 기구로부터 액체를 제거하고, 0.45 μ m의 시린지 필터를 통하여 여과하였다. 여과된 액체를 실시예 39에 기재된 것과 같이 분석하였다. 100%의 방출은 ALA-에스테르의 완전 방출에 해당한다. 하기에 사용된 약어들은 다음과 같다:

[0383] MC: 메틸셀룰로오스, HPMC: 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, TC: 트리에틸 시트레이트

표 1

[0384]

실시예 #	ALA-에스테르	폴리머	가소제	방출 [%]
23	HAL HCl 100 mg	MC 25 mg	TC 3 mg	97
24	HAL HCl 100 mg	MC 25 mg	none	72
25	BAL HCl 100 mg	MC 25 mg	TC 3 mg	64
26	BAL HCl 100 mg	MC 25 mg	none	72
27	HAL HCl 100 mg	HPMC 25 mg	none	85
28	BAL HCl 100 mg	HPMC 25 mg	none	56
29	BAL HCl 100 mg	HPMC 25 mg	TC 3 mg	83
32	HAL HCl 100 mg	HPMC 12.5 mg	none	70

[0385] 건조 조성물들은 모두 물과 접촉된 30분 내에 충분한 속도로 활성 성분(ALA-에스테르)을 방출하였다.

[0386]

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 제1항

【변경전】

완전하고 확실하게 삽입되도록

【변경후】

완전히 삽입되도록