



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0033213  
(43) 공개일자 2016년03월25일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)  
**A61K 31/4709** (2006.01) **A61K 31/4725**  
 (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01) **A61K 31/573** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01) **A61K 38/14** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 31/4709** (2013.01)  
**A61K 31/4725** (2013.01)
- (21) 출원번호 **10-2016-7004393**  
 (22) 출원일자(국제) **2014년03월27일**  
 심사청구일자 **없음**  
 (85) 번역문제출일자 **2016년02월19일**  
 (86) 국제출원번호 **PCT/US2014/032026**  
 (87) 국제공개번호 **WO 2015/012899**  
 국제공개일자 **2015년01월29일**
- (30) 우선권주장  
 61/958,170 2013년07월22일 미국(US)
- (71) 출원인  
**임프리미스 파마슈티컬스 인코포레이티드**  
 미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 엘 카미노 리  
 얼 12264 스위트 350
- (72) 발명자  
**리그너 제퍼리 티**  
 미국 07860 뉴저지주 뉴턴 폴린스킬 레이크 로드  
 57  
**캐롤칙 존 스코트**  
 미국 07849 뉴저지주 레이크 호팟콩 우드론 테라  
 스 30  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**특허법인코리아나**

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **항균제 및 항염증제를 포함하는 암구내 투여를 위한 약학적 조성물**

### (57) 요 약

치료적 유효량의 항균제 (예컨대 목시풀록사신), 치료적 유효량의 항염증제 (예컨대 트리암시놀론), 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로 본질적으로 이루어진, 암구내 주사를 위한 약학적 조성물이 기재되어 있다. 상기 조성물의 제작 방법 및 암구내 주사를 위한 그의 사용 방법도 또한 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류  
*A61K 31/496* (2013.01)  
*A61K 31/573* (2013.01)  
*A61K 31/58* (2013.01)  
*A61K 38/14* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 9/0048* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**코발레스키 베나드**

미국 07869 뉴저지주 웬돌프 젠더 레인 27

**딜저 리차드**

미국 07853 뉴저지주 롱 벨리 페어뷰 애비뉴 30

---

**피터스 캘런**

미국 08822 뉴저지주 플레밍턴 올드 클린턴 로드  
122

## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

하기를 포함하는, 안구내 주사를 위한 약학적 조성물:

(a) 하기로 본질적으로 이루어진 치료 성분:

(a1) 퀴놀론, 불화 퀴놀론 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 N-옥시드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치료적 유효량의 항균제; 및

(a2) 코르티코스테로이드 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 에테르, 에스테르, 아세탈 및 케탈로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치료적 유효량의 항염증제;

(b) 임의적으로는, 암구내 조사에 적합한 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제: 및

(c) 임의적으로는, 안구내 주사에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서, 항균제가 불화 퀴놀론인 약학적 조성물.

### 청구항 3

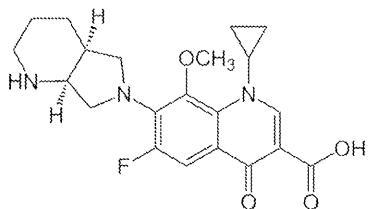
제 2 항에 있어서, 불화 퀴놀론이 목시플록사신 및 가티플록사신으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 불화 퀴놀론이 목시플록사신인 약학적 조성물.

## 청구항 5

제 1 항에 있어서, 항균제가 하기 화학 구조 (A)를 갖는 불화 퀴놀론인 약학적 조성물:



A

## 청구항 6

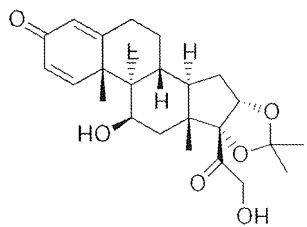
제 1 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 디아세테이트, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 푸레토니드, 트리암시놀론 헥스아세토니드, 베타메타손 아세테이트, 덱사메타손, 플루오로메톨론, 플루오시놀론 아세토니드 및 그 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

## 청구항 7

제 1 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 트리암시놀론인 약학적 조성물.

첨구학 8

제 1 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 하기 화학 구조 (B)를 갖는 약학적 조성물:



B

청구항 9

제 1 항에 있어서,

- (a) 항균제가 목시풀록사신이고; 그리고
  - (b) 코르티코스테로이드가 트리암시놀론 또는 그의 유도체인  
약학적 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 부형제가 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 가용화 및 혼탁화 제제인 약학적 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 부형제가 Poloxamer 407<sup>®</sup> 이 약학적 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 하기로 포함하는 약학적 조성물:

- (a) 약 1.0 mg/mL 농도의 목시플록사신;
  - (b) 약 15.0 mg/mL 농도의 트리암시놀론 아세토니드; 및
  - (c) 약 1.0 질량% 농도의 Poloxamer 407<sup>®</sup>

첨구학 13

제 1 항에 있어서, 밴코마이신 (vancomycin), 테이코플라닌 (teicoplanin), 텔라반신 (telavancin), 데카플라닌 (decaplanin), 라모플라닌 (ramoplanin), 젠타미신 (gentamicin), 토브라마이신 (tobramycin), 아미카신 (amikacin), 세푸록сим (cefuroxime), 폴리미신 (polymyxin) B 술페이트, 트리메토프림 (trimethoprim), 및 그 조합으로 이루어진 구으로부터 선택되는 치료적 유효량의 합생제를 추가로 포함하는 약학적 조성물

### 청구항 14

제 13 항에 있어서. 학생제가 백코마이신이 약학적 조성물.

청구항 15

제 1 항의 성분 (a), (b) 및 (c)를 조합하여, 그에 의해 약학적 조성물을 수득하는 것을 포함하는, 안구내 주사물 위약 약학적 조성물의 제조 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서. 항규제가 불화 쿠놀루이 방법.

첨구항 17

제 16 항에 있어서, 불화 퀴놀론이 목시플록사신인 방법.

#### 청구항 18

제 15 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 트리암시놀론인 방법.

#### 청구항 19

제 14 항에 있어서,

- (a) 항균제가 목시플록사신이고; 그리고
- (b) 코르티코스테로이드가 트리암시놀론 또는 그의 유도체인 방법.

#### 청구항 20

제 14 항에 있어서, 부형제가 비이온성 폴리(옥시에틸렌-코-옥시프로필렌)을 포함하는 군으로부터 선택되는 가용화 및 혼탁화 제제인 방법.

#### 청구항 21

제 20 항에 있어서, 부형제가 Poloxamer 407<sup>®</sup> 인 방법.

#### 청구항 22

제 20 항에 있어서, 치료적 유효량의 밴코마이신을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 23

제 15 항에 있어서, 항균제, 항염증제, 부형제 및 담체가 1-배치 제형화법으로 조합되는 방법.

#### 청구항 24

제 1 항의 조성물을 대상체에 전달하여, 그에 의해 안과적 질환, 징후 또는 병태를 치료하는 것을 포함하는, 이와 같은 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에서의 안과적 질환, 징후 또는 병태의 치료 방법으로서, 상기 전달 방법이 유리체내 주사, 안구내 전방내 (intracameral) 주사, 병소내 주사, 관절내 주사, 결막하 주사, 견하 (sub-tenon) 주사, 점안액을 통한 전달, 분무를 통한 전달 및 소관내 (intra-canicular) 전달로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 25

제 24 항에 있어서, 유리체내 주사가 소대경유 (transzonular) 주사 및 비-소대경유 주사로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 26

제 24 항에 있어서, 포유동물 대상체가 인간, 고양이, 개, 기타 애완 동물, 야생 동물 및 농장 동물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 27

제 9 항의 조성물을 이용해 대상체에 유리체내 소대경유로 주사하여, 그에 의해 안과적 질환, 징후 또는 병태를 치료하는 것을 포함하는, 이와 같은 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에서의 안과적 질환, 징후 또는 병태의 치료 방법.

#### 청구항 28

- (a) 치료적 유효량의 목시플록사신;
- (b) 치료적 유효량의 트리암시놀론 아세토니드; 및

(c) 다량의 Poloxamer 407<sup>®</sup>

를 포함하는 조성물을 이용해 대상체에 안구내 주사하여, 그에 의해 안과적 질환, 징후 또는 병태를 치료하는 것을 포함하는, 이와 같은 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에서의 안과적 질환, 징후 또는 병태의 치료 방법.

**청구항 29**

제 12 항의 조성물을 이용해 대상체에 유리체내 소대경유로 주사하여, 안과적 질환, 징후 또는 병태를 치료하는 것을 포함하는, 이와 같은 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에서의 안과적 질환, 징후 또는 병태의 치료 방법.

**청구항 30**

제 29 항에 있어서, 주사가 유리체내 및 소대경유의 것인 방법.

**청구항 31**

제 29 항에 있어서, 주사가 수술 중의 것인 방법.

**청구항 32**

제 1 항의 약학적 조성물을 함유하는 밀봉 용기, 및 그 용기에 동봉되어 있는 조성물의 사용에 관한 지시사항을 포함하는 약학적 키트.

**청구항 33**

(a) 제 1 항의 항균제를 이용해 대상체에 유리체내 소대경유로 주사하여; 그리고

(b) 제 1 항의 항염증제를 이용하여 대상체에 유리체내 소대경유로 주사하여,

안과적 질환, 징후 또는 병태를 치료하는 것을 포함하는, 이와 같은 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에서의 안과적 질환, 징후 또는 병태의 치료 방법.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001] 본 발명은 안과학 분야, 보다 구체적으로는 항균 및 항염증 특성을 갖는 주사가능 안과적 조성물, 및 이러한 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 안과적 치료 및 처치, 예를 들어, 백내장 수술에서, 수술전 및 수술후 점안액은 감염, 염증, 및 조직 부종과 같은 부정적인 수술 후 합병증을 제거 또는 완화시키기 위해 환자에 의해 빈번히 사용된다. 모든 안구 수술 환자의 8% 정도는 잠재적으로 치명적인 안내염을 비롯한 감염, 및 염증성 포도막염, 각막 부종 및 낭포 황반 부종 등의 수술 후 여러가지 부정적인 시각 위협 부작용으로 고생할 수 있다고 보고된 바 있다. 통상, 국소적인 수술후 약물은 백내장 수술 이전부터 시작하여 그 다음 수술 후에 가정에서의 사용을 위해 처방되고, 간병인 또는 가족의 지원을 필요로 하지 않는 한, 통상 자가-투여된다.

[0003] 이들 안과 점적약에는 항염증제 및 항생제가 포함되어 있어 매우 효과적이지만, 치료 처방을 염수하는 것이 요구되어, 다수의 환자에게는 (눈꺼풀 터칭 및 조작에 대한 물리적 한계 또는 혐오에 의해) 종종 어려운 일이고, 자주 비싸서 (처치 당 \$200 을 넘음), 환자의 불만을 야기하곤 한다. 연관된 수술후 문제 및 비용을 절약하기 위해 이와 같은 수술후 약물 사용의 필요성을 회피할 수 있는 다른 처치를 갖는 것이 요망된다.

[0004] 한 가지 이러한 대안적 처치로서는, 캠플라이언스 및 약물 투여 정확성의 문제를 없앤, 현재 가정내 점안 요법과 같이 양호하거나 그보다 나은 환자 결과를 달성할 수 있는 비외상성 소대경유 (transzonular) 경로에 의한 수술 중 유리체내 주사를 들 수 있다. 본 특허 명세서는 이와 같은 궁정적인 환자 결과를 달성할 수 있는 수술 중 안구 주사에 적합한 약학적 조성물, 및 그의 제작 및 투여 방법을 개시한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

#### 개요

본 발명의 한 구현예에 따르면, 안구내 주사를 위한 약학적 조성물로서, 치료적 유효량의 항균제 및 치료적 유효량의 항염증제, 및 안구내 주사에 적합한 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 약학적으로 허용가능한 담체로 본질적으로 이루어진 치료 성분을 포함하는 조성물이 제공된다.

본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 본원에 기재된 항균제는 퀴놀론(불화 퀴놀론을 포함), 예컨대 목시플록신, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 N-옥시드의 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

본 발명의 또한 또 다른 구현예에 따르면, 본원에 기재된 항염증제는 코르티코스테로이드, 예컨대 트리암시놀론, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 에테르, 에스테르, 아세탈 및 케탈일 수 있다.

본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 본원에 기재된 약학적 조성물은 추가로 가용화 및 혼탁화 제제, 예컨대 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 예컨대 Poloxamer 407<sup>®</sup> 을 포함할 수 있다.

본 발명의 다른 구현예에 따르면, 본원에 기재된 약학적 조성물은, 백내장, 망막 및 녹내장 질환 등, 안구내 수술과 관련된 각종 안과적 질환, 징후 또는 병태의 치료 과정의 일부로서 포유동물 대상체에 유리체내 소대경유로 주입될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### A. 용어 및 정의

달리 특정한 정의가 제시되지 않는 한, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 및 무기 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 실험실 과정 및 기법은 당업계에 공지된 것이다. 표준 화학 기호는 이러한 기호로 나타내어지는 전체 이름과 상호교환적으로 사용된다. 즉, 예를 들어, 용어 "수소" 및 "H"는 동일 의미로 이해된다. 표준 기법은 화학적 합성, 화학적 분석, 제형화 조성물 및 그의 시험에 사용될 수 있다. 상기 기법 및 절차는 통상 당업계에 익히 공지된 종래의 방법에 따라 수행될 수 있다.

상기 개괄적 설명 및 이후의 상세한 설명 모두 단지 예시 및 설명을 위한 것이며 청구된 발명을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수형의 사용은 달리 특별히 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다. 본원에 사용된 문단의 제목은 체계 목적을 위한 것이며, 기재된 청구물을 제한하는 것으로 간주되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "또는" 이란 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 "포함하다" 및 "포함되다" 등과 같이 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.

"약"으로서 지칭된 수치는 열거된 수치 플러스 또는 마이너스 열거된 수치의 1 내지 10%를 포함한다. 예를 들어, "약" 100 도란, 문맥에 따라, 100 ~ 95 도 또는 99 ~ 101 도 정도만을 의미할 수 있다. 본원에서 언제 출현하든지 상관없이, "1 내지 20"과 같은 수치 범위는 제시된 범위 내 각각의 정수를 지칭하며; 즉, 오직 1, 오직 2, 오직 3, 등에서 오직 20 까지 포함함을 의미한다.

용어 "약학적 조성물"은, 질병 또는 병태의 의료적 진단, 치유, 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화학적 또는 생물학적 화합물 또는 물질, 또는 상기 화합물 또는 물질의 2 종 이상의 혼합물 또는 조합물로서 정의된다.

용어 "안구내 주사"란 환자의 안구에 넣어 투여되는 주사를 지칭한다.

용어 "소대경유"란 눈의 모양체와 렌즈를 연결하는 일련의 섬유인 모양체 소대(zonule)를 통해 투여되는 주사를 지칭한다.

용어 "유리체내"란 눈의 내부 공간 안에 직접, 환자의 눈을 통해 투여된 주사를 지칭한다.

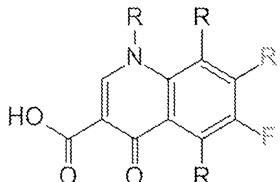
용어 "수술 중"이란 수술 도중, 또는 수술 과정에서 발생 또는 수반된 활동으로 정의된다.

본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "항균" 및 "항생"이란, 임의의 메카니즘 또는 경로를 통해 세균을 파

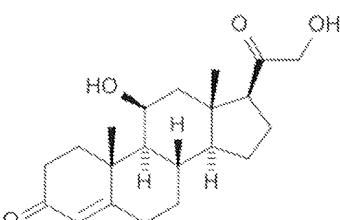
괴하고/하거나 그 성장을 저해시키는 물질 또는 화합물을 지칭한다.

[0022] 용어 "항염증" 이란 임의의 메카니즘 또는 경로를 통해 염증에 대항하거나 억제하는 물질 또는 화합물을 지칭한다.

[0023] 본 출원의 목적을 위한 용어 "퀴놀론"은 벤조페리딘의 유도체인 항균 화합물의 속을 지칭하며, 일부 구현예에서는 하기 구조에서와 같이 불소 원자를 포함한다 ("플루오로퀴놀론").



[0024] [0025] 용어 "코르티코스테로이드"는 코르티코스테론의 유도체인 스테로이드의 아속 (sub-genus)에 속하는 화합물로 정의되며, 코르티코스테론은 하기의 화학 구조를 가진다.



[0026] [0027] 용어 "염" 이란 산과 염기의 중화 반응의 산물인 이온성 화합물을 지칭한다.

[0028] 용어 "용매화물" 및 "수화물"은 화합물 또는 물질이 "용매화물"을 위한 용매, 예컨대 물 ("수화물"의 경우)과 물리적으로 또는 화학적으로 회합되어 있는 것을 나타내는데 사용된다.

[0029] 용어 "에테르"란 2개의 유기 단편 R 및 R<sub>1</sub>이 산소를 통해 연결되어 있는 구조 R-O-R<sub>1</sub>을 함유하는 화학적 화합물을 지칭한다.

[0030] 용어 "에스테르"란 2개의 유기 단편 R 및 R<sub>1</sub>을 연결시키는, 에스테르기 R-O-C(O)-R<sub>1</sub>을 함유하는 화학적 화합물을 지칭한다.

[0031] 용어 "아세탈" 및 "케탈"은 관능기 R-C(R<sub>1</sub>)(OR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>를 함유하는 화학적 화합물을 지칭하는 것으로, 여기서 R 및 R<sub>2</sub>는 유기 단편이고 R<sub>1</sub>은 수소 원자이며 (아세탈의 경우), 상기 용어에는 하나의 R<sub>2</sub> (다른 하나는 아님)가 수소원자이거나; 또는 R, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중 어느 것도 수소 원자가 아니고 각각이 유기 단편인 (케탈의 경우) "헤미아세탈"이 포함된다.

[0032] 용어 "담체"란 약학적 조성물의 전달 효율 및 효능을 향상시키는 비히클로서 작용하는 물질을 지칭한다.

[0033] 용어 "부형제"란 약학적 조성물의 약리학적 활성 성분과 조합하여 제형화되는 약리학적 불활성 물질을 지칭하며 증량제 (bulking agent), 충전제, 희석제, 및 약물 흡수 또는 용해성을 촉진시키기 위해 또는 기타 약동학적 고려사항을 위해 사용된 제품이 포함된다.

[0034] 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 의사 또는 기타 임상학자가 추구하는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 화합물 또는 약학적 조성물의 양으로서 정의된다.

[0035] 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 제형물의 다른 성분과 상용가능하고 그의 수용자에게 유해하지 않는 담체이며, 희석제이든 또는 부형제이든 상관없다.

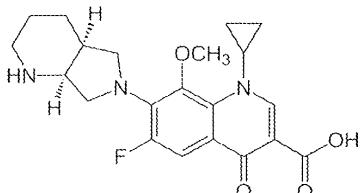
[0036] 용어 "조성물의 투여" 또는 "조성물을 투여한다"란 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 제공하는 행동을 포함하는 것으로 정의된다.

## B. 본 발명의 구현예

[0038] 본 발명의 구현예에 따르면, 감염 및/또는 염증을 예방 및/또는 치료하기 위한 약학적 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 치료적 유효량의 항균제(즉, 항생제) 및 치료적 유효량의 항염증제(예, 코르티코스테로이드)를 포함하는, 그로 본질적으로 이루어지는, 또는 이루어지는 활성 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 안구내 주사에 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 관절내 또는 병소내 사용을 위해 사용될 수 있다. 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제(들) 및 1개 또는 수개의 약학적으로 허용가능한 담체(들)을 추가로 포함한다.

[0039] 약학적 조성물 중의 항균제의 농도는 약 0.01 mg/mL 내지 약 50.0 mg/mL, 예컨대 약 0.5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 예를 들어 약 1.0 mg/mL 일 수 있다. 약학적 조성물 중의 항염증제의 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 100.0 mg/mL, 예컨대 약 5.0 mg/mL 내지 약 50.0 mg/mL, 예를 들어 약 15.0 mg/mL 일 수 있다.

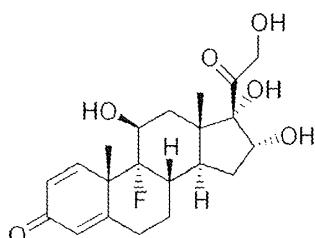
[0040] 추가의 구현예에 따르면, 조성물의 활성 성분에 이용되는 항균제는 플루오로퀴놀론을 비롯한 퀴놀론, 및 그의 적합한 유도체, 예컨대 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 군에서 선택될 수 있다. 한 구현예에서, 이렇게 이용될 수 있는 플루오로퀴놀론은 목시플록사신(화학명, 1-시클로프로필-7-[(1S,6S)-2,8-디아자바이시클로-[4.3.0] ян-8-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-퀴놀린-3-카르복실산)이며, 예컨대 뉴저지 웨인 소재의 Bayer Healthcare Corp. 사로부터 상품명 Avelox<sup>®</sup>으로, 및 Alcon Corp. 및 Bristol-Myers Squibb Co. 등의 기타 공급업체로부터 기타 상품명으로 입수가능하며 하기의 화학 구조를 가진다:



[0041] 목시플록사신 대신에 또는 그와 조합하여 사용될 수 있는 플루오로퀴놀론 항생제의 가능한 대안의 비제한적 예로는 가티플록사신이 있다. 일부 구현예에서, 한 개 또는 수개의 글리코펩티드 항생제(들), 또는 그들 중 일부 또는 모두의 조합이, 목시플록사신과 조합하여, 항균제의 일부로서 임의적으로 사용될 수 있다. 이와 같은 허용가능한 추가의 글리코펩티드 항생제의 일례는 약 1 mg/mL 내지 약 100.0 mg/mL, 예컨대 약 5.0 mg/mL 내지 약 50.0 mg/mL, 예를 들어 약 10.0 mg/mL의 농도로 약학적 조성물에 도입될 수 있는 밴코마이신이다.

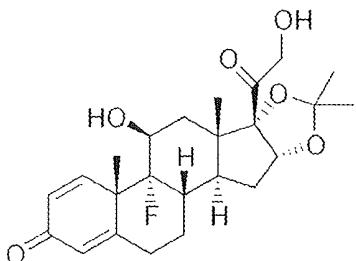
밴코마이신은 인도 인디아나폴리스 소재의 Eli Lilly & Co.로부터 상품명 Vancocin<sup>®</sup>로 입수 가능하다. 사용될 수 있는 다른 허용가능한 추가의 글리코펩티드 항생제는 테이코플라닌(teicoplanin), 텔라반신(telavancin), 테카플라닌(decaplanin), 라모플라닌(ramoplanin), 젠타미신(gentamicin), 토브라마이신(tobramycin), 아미카신(amikacin), 세푸록сим(cefuroxime), 폴리미신(polymyxin) B 솔페이트, 및 트리메토프림(trimethoprim)을 들 수 있다.

[0043] 추가의 구현예에 따르면, 조성물의 활성 성분에 이용되는 항염증제는 코르티코스테로이드, 예컨대 코르티코스테론의 유도체, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 에테르, 에스테르, 아세탈 및 케탈의 군으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테론의 분자 내 임의의 수소 및/또는 히드록실기의 화학적으로 합당한 치환의 결과로서 얻어지는 생성물이 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 이렇게 활용될 수 있는 코르티코스테로이드는 하기 화학식을 갖는 트리암시놀론(화학명, (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-플루오로-11,16,17,21-테트라하드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온)이다.



[0044] 또 다른 구현예에서, 이렇게 활용될 수 있는 코르티코스테로이드는, 예컨대 뉴저지 프린스톤 소재의 Bristol-Myers Squibb Co.로부터의 상품명 Kenalog<sup>®</sup>로 및 다른 공급업체로부터의 다른 상품명으로 입수 가능하고 하기

화학식을 갖는 트리암시놀론의 캐탈 유도체인, 트리암시놀론 아세토니드 (화학명, (4aS, 4bR, 5S, 6aS, 6bS, 9aR, 10aS, 10bS)-4b-플루오로-6b-글리콜로일-5-히드록시-4a, 6a, 8, 8-테트라메틸-4a, 4b, 5, 6, 6a, 6b, 9a, 10, 10a, 10b, 11, 12-도데카히드로-2H-나프토[2', 1':4, 5]인데노[1, 2-d][1, 3]디옥솔-2-온) 이다.



[0046]

[0047] 다른 코르티코스테로이드, 또는 그의 일부 또는 전부의 조합물이, 트리암시놀론의 전부 또는 일부 및/또는 트리암시놀론 아세토니드의 전부 또는 일부 대신 사용될 수 있다. 이와 같은 허용가능한 다른 코르티코스테로이드의 일부 비제한적 예시로는 트리암시놀론 디아세테이트, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 푸레토니드, 트리암시놀론 헥스아세토니드, 베타메타손 아세테이트, 텍사메타손, 플루오로메톨론 및 플루오시놀론 아세토니드를 들 수 있다.

[0048]

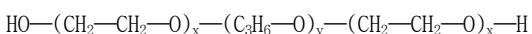
상기 언급한 바와 같이, 본 출원의 청구물인 약학적 조성물은 추가로 임의적으로는 하나 또는 수 개의 약학적으로 허용가능한 부형제(들)를 포함할 수 있다. 당업계의 숙련자들은 적합한 부형제(들)을 선택할 수 있을 것이다. 목시플록사신이 약학적 제형에 사용되는 경우, 동일 제형에 존재하며 안정한 혼탁액 형태일 필요가 있는 또 다른 제품 (예를 들어, 코르티코스테로이드, 예컨대 트리암시놀론 아세토니드)의 안정한 혼탁액을 수득하는 것은 종종 곤란하다고 말할 만하다. 어떠한 특별한 과학적 이론에 구속됨 없이, 안정한 혼탁액을 수득하는데 있어 이와 같은 어려움은, 수많은 혼탁화제를 불활성화시켜 허용되지 않는 응고 (coagulation), 군집화 (clumping) 및 응집 (flocculation)을 야기하는 목시플록사신의 경향에 의해 야기되는 것으로 여겨진다. 그 결과, 전형적인 27-29 게이지 캐뉼라를 통한 통상적인 전달이 종종 곤란하거나 또는 심지어 불가능하다.

[0049]

따라서, 목시플록사신의 존재시 안정적이며, 따라서 동일 제형에 목시플록사신도 또한 존재할 경우에도 트리암시놀론 등의 코르티코스테로이드가 안정한 혼탁액을 안전하게 형성하는 것을 보장하는 가용화 및 혼탁화 제제로서 사용될 수 있는 부형제를 선택하는 것이 요망된다. 기타, 안구내 주사에 적합한 안정한 목시플록사신/트리암시놀론 아세토니드 약학적 조성물을 제조하는 수많은 시도는 성공적이지 않았다.

[0050]

일부 구현예에서, 상기 기재한 어려움을 극복하여 트리암시놀론 아세토니드 등의 코르티코스테로이드의 안정한 혼탁액을 수득하는 가용화 및 혼탁화 제제로서 사용될 수 있는 부형제는 하기 일반 구조를 갖는 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체일 수 있다:

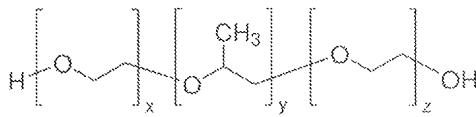


(식 중, x 는 8 이상의 값을 갖는 정수이고, y 는 38 이상의 값을 갖는 정수임).

[0053] 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체는 본 발명의 약학적 조성물 중의 가용화 및 혼탁화 제제로서 사용되는 경우, 전체 조성물 중의 그 함량이 약 0.01 질량% 내지 약 10.0 질량%, 예컨대 약 1.0 질량% 내지 약 8 질량%, 예를 들어 약 5.0 질량% 일 수 있다.

[0054]

본 발명의 약학적 조성물 중의 가용화 및 혼탁화 제제로서 사용될 수 있는 특정한 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체의 하나의 비제한적 예시는 상품명 Poloxamer 407<sup>®</sup> (폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜))으로 알려진 미주리주 루이스가 소재의 Sigma-Aldrich Corp.로부터 입수가능한 제품이며, 이는 폴리옥시프로필렌 부분의 분자량이 약 4,000 달톤, 폴리옥시에틸렌 함량이 약 70%, 전체 분자량이 약 9,840 달톤 내지 약 14,600 달톤이고, 하기 화학 구조를 가진다.



[0055]

본 발명의 약학적 조성물에서 제조에 사용될 수 있는 일부 다른 부형제 및 탐체의 비제한적 예시는 폴리소르베이트 (유화제), 에데테이트 칼슘 디소듐 (EDTA, 칼레이트화제), 염산 (pH 조정제) 및 멸균수를 포함한다.

[0057]

추가의 구현예에 따르면, 상기 기재된 약학적 조성물을 제작하는 방법이 제공된다. 약학적 제형의 성분을 단일 용기에서 조합할 수 있는 경우, 1-배치 제형화법이 사용될 수 있으며; 성분들은 동시에 또는 연속하여 용기에 첨가될 수 있다.

[0058]

하나의 예시적인 비제한적 절차에 있어서, 다량의 목시플록사신 등의 항균제를 혼합 용기에 넣은 후, 다량의 멸균수 및 염산을 첨가하여 약산성 혼합물 (예컨대, 약 6.5의 pH를 가짐)을 수득하고, 이를 투명 용액이 얻어질 때까지 교반한다. 목시플록사신/HCl 시스템의 경우, 용액이 안정적이어서, 제형이 폐쇄계를 유지하여 오염 및 멸균성 손실의 방지가 가능해진다.

[0059]

다음으로, 다량의 미분화 트리암시놀론 아세토니드 등의 코르티코스테로이드, 다량의 Poloxamer 407<sup>®</sup>, 다량의 에데테이트 칼슘 디소듐 및 다량의 폴리소르베이트 80 을, 이미 준비된 목시플록사신/HCl 용액이 들어 있는 동일 용기에서 합쳐지도록 모두 첨가하여 균일한 혼탁액에 얻어질 때까지 예컨대 약 6시간의 기간 동안 함께 (예컨대, 회전시킴으로써) 교반했다. 수득한 혼탁액을 이후 1회 투여량 바이알에 넣고, 뚜껑을 닫고, 밀봉하고, 오토클레이브처리하고, 식을 때까지 진탕할 수 있다. 마지막으로, 멸균성 및 엔도톡신의 존재에 관한 완전한 시험을 상기 생성물에 대해서 당업자에게 공지되어 있는 통용되는 방법에 따라 수행할 수 있다.

[0060]

상기 기재된 바와 같이 제조된 약학적 조성물은 안과적 외과 수술 및 처치 이후 생길 수 있는 합병증을 예방하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 제형은 안구내 수술, 예컨대 백내장 수술, 계획된 유리체 절제술 또는 녹내장 처치시, 환자가 수술전 또는 수술후 국소 점안액을 사용하지 않고, 내안구염 또는 낭포 황반 부종 (CME)의 발증 등의 수술후 합병증을 예방하거나 적어도 그 위험성을 실질적으로 감소시키는데 사용될 수 있다.

이전의 수술적 처치 또는 외상성 안구 침투로부터의 안내염 정후가 있는 개체는, 감염 멸균 및 손상성 염증 저하를 위해 이들 제형을 동시에 주사하는 것으로부터 유익함을 얻을 것이다.

[0061]

본원에 기재된 약학적 제형은 소대경유일 수 있거나 또는 경우에 따라서는 소대경유가 아닐 수 있는 안구내 유리체내 주사를 통해 전달될 수 있다. 이러한 제형의 안구내 유리체내 주사는, 소대경유를 통해 또는 직접 부분 플라타 (pars plana) (공막경유) 주사를 통해 행해지든지 간에, 개별 의약 또는 다중 개별 주사를 급하게 컴파운딩할 필요 없이 유력한 광범위 항생제를 화농성 조직 내로 눈 안에 직접 전달한다.

[0062]

통상, 상기 기재한 약학적 조성물은 응급, 긴급 또는 계획된 안과적 수술 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체 (예, 인간, 고양이, 개, 기타 애완 동물, 국내, 야생 또는 농장 동물)에 안구내 투여될 것이다. 상기 기재한 약학적 조성물의 이와 같은 사용에 의해 달성된 효과는 4주까지 지속될 수 있다. 상기 조성물은 안과학 분야의 숙련자에게 공지된 방법 및 기법을 이용하여 유리체내 및 소대경유로 주입되어진다. 일부 구현예에서, 주사는 수술 중의 것일 수 있다.

[0063]

통상, 전형적인 27 게이지 캐뉼라를 통한 전달이 1mL TB 시린지를 활용하여 이용될 수 있으며, 주사 직전 잠깐의 튕김 및 흔들기를 이용해 제형물을 재현탁화시키는 것에 주의한다. 안구내 처치의 유형에 따라 이러한 제형이 필요로 하는 의학적 부피 (즉, 투여량)는, 유발되거나 예상되는 수술후 염증 정도, 수술후 감염에 대한 위험성 평가, 및 폐쇄된 안구내 공간에 첨가되는 이용가능한 주사량과 관련한 해부학적 고려사항에 따라 변동된다.

[0064]

전방내 (즉, 전안방) 주사가 본 발명의 범위 내에 있지만, 후안방 (유리체내) 주사 대신, 이러한 주사는 혼탁액이 섬유주대를 막고 안구내 배수를 악화시켜, 수술후 안구내 압력을 상승을 유발함에 따라 일부 경우에는 만족스럽지 않을 수 있다고 말할 만하다. 이것은, 장시간 동안 유리같은 단백질 매트릭스 내에 제형 성분을 유지하는 것 이외에도, 유리체내 주사에 의해 회피된다. 전안방 위시 아웃은 수 시간 (용액 중의 항생제) 및 수 일 (혼탁액 중의 스테로이드)에 걸쳐 일어나는 한편, 유리체내 주사는 수주간 유지된다.

[0065]

대안적인 구현예에서, 목적 또는 필요에 따라 상기 제형은 또한, 점안액 또는 눈 스프레이 형태로, 뿐만 아니라, 특히 국소 안구 염증 및 안구외 주사가 억제될 필요가 있을 때 추가 약을 전달할 필요가 있는 일부의

경우 (이에 제한되지는 않음)에 있어서는, 결막하 주사, 안구내 전방내 주사, 전하 (sub-tenon) 주사, 관절내 주사 또는 병소내 주사 형태로 전달될 수 있다. 스테로이드의 유리체내 전달은 역사적으로 임상상 심각한 낭포 황반 부종 (CME) 을 치료하는데 이용되어 왔으며; 관례적인 안구내 처치시 유리체에 상기 제형을 적용함으로써 CME 발생에 대항한 보다 공격적인 예방이 얻어진다. 또한, 상기 제형의 혼탁액은 계획된 및 미계획된 유리체 절제술 도중 유리체를 염색하고, 이와 같이 달리 투명한 안구내 조직의 가시화를 향상시키고, 유리체 절제술 성과를 향상시키고, 부적절 또는 견인적 (tractional) 유리체 제거의 결과 유발되는 합병증을 저감시키는데 있어 유용하다. 또한 추가의 구현예에서, 또한, 소관내 (intra-canicular) 전달, 즉 누소관 임플란트를 통한 전달이 고려된다.

[0066] 일부 추가의 대안적인 구현예에서, 항균제 및 항염증제를 모두 포함하는 상기 기재한 조성물을 전달하는 것 대신, 경우에 따라서는, 연속 주사가 대신 사용될 수 있다. 예를 들어, 트리암시놀론을 먼저 주사하고, 바로 이어서 목시플록사신을 주사할 수 있거나, 또는 그 반대일 수 있다.

[0067] 당업자는, 특정 투여량 수준 및 투여 빈도가, 이용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전신 건강, 성별, 식습관, 및 치료할 특정 안과적 징후의 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0068] 추가적인 구현예에서, 약학적 키트가 제공된다. 상기 키트는 약학적 조성물의 보관에 대해 승인된 밀봉 용기를 포함하고, 상기 용기는 상기 기재한 약학적 조성물 중 하나를 포함한다. 조성물의 사용에 관한 지시사항 및 조성물에 관한 정보는 키트에 포함되어 있을 것이다.

[0069] 하기 실시예는 본 발명의 이점 및 특징을 추가로 설명하기 위해 제공되지만, 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 실시예는 오직 예시만을 위한 것이다. USP 약학 등급 제품이 이하에 기재된 제형을 제조하는데 사용되었다.

### C. 실시예

#### 실시예 1. 약학적 조성물의 제조

[0072] 약학적 조성물을 하기 기재된 바와 같이 제조하였다. 하기 제품은 명시된 양 및 농도로 사용되었다.

[0073] (a) 약 15.0 mg/mL 의 농도의, 약 1.5 g 의 트리암시놀론 아세토니드;

[0074] (b) 약 1.0 mg/mL 의 농도의, 약 0.1 g 의 목시플록사신 염산염;

[0075] (c) 약 1.0 질량% 의 농도의, 약 1 mL 의 폴리소르베이트 80;

[0076] (d) 약 0.2 질량% 의 농도의, 약 0.2 g 의 에데테이트 칼슘 디소듐;

[0077] (e) 약 1.0 질량% 의 농도의, 약 1 g 의 Poloxamer 407<sup>®</sup>;

[0078] (f) pH 를 약 6.5 로 조절하기 위한 염산; 및

[0079] (g) 약 100.0 mL 의 주사용 멸균수.

[0080] 목시플록사신 염산염을 회전 바가 든 피로젠 (pyrogen) 제거된 비이커에 넣었다. 주사용 멸균수를 비이커 부피의 약 1/3 까지 첨가했다. 회전시키면서, 약 6.5 의 최종 pH 를 갖는 투명 용액이 수득될 때까지 염산을 첨가하여 목시플록사신을 용해하였다.

[0081] 상기 용액을 미분화 트리암시놀론 아세토니드, Poloxamer 407<sup>®</sup>, 에데테이트 칼슘 디소듐 및 폴리소르베이트 80 과 조합하고, 수화된 균일 혼탁액이 수득될 때까지 약 6 시간 동안 회전시켰다.

[0082] 혼탁액을 피로젠 제거된 1 회 투여량 바이알 (2 mL 크기) 에 옮기고, 뚜껑을 덮고, 밀봉한 후, 바이알을 오토클레이브처리하고 식을 때까지 진탕시켰다. 완전 멸균성 및 엔도톡신 시험은 안전성 확보를 위해 외부 실험실에 의해 수행되었다.

[0083] 상기 기재한 바와 같이 제조한 제형을 보관 6 개월 후 안정성에 관해 시험하였다. 이러한 보관 기간 후에, 효능 손실이 없는 것으로 관측되었으며 (HPLC 에 의해 측정); 상기 제형은 실온에서 시작적으로 안정적이었으며, 입자 크기의 증가 또는 응집 없이 온화한 진탕에 의해 용이하게 재현탁되었다.

#### 실시예 2: 벤코마이신을 함유하는 약학적 조성물의 제조

[0085]

약학적 조성물을 앞서 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다. 상기 조성물을 오토클레이브처리하고, 약 60 분 동안 초음파처리하고, 약 96 mL의 조성물을 약 250 mg/mL의 농도의 약 4 mL의 밴코마이신과 조합하였다. 혼합물의 pH를 염산을 이용해 약 6.0 내지 6.5로 조절하였다. 이후, 생성물을 바이알로 읊기고 (바이알 1개 당 약 1 mL + 5 방울), 동결시켰다. 생성물은 그의 안정성 및 효능을 적어도 6개월 동안 유지하였다.

[0086]

### 실시예 3: 약학적 조성물의 이용

[0087]

앞서 실시예 1에 기재된 바와 같이 제작한 약학적 조성물을, 약 1,600 명의 환자에게 투여하였다. 각각에 대해, 유리체내 소대경유 주사를 이용해 도입하였다. 상기 주사는 수술 중의 것이었다. 4,000 명 중 약 오직 1 명의 비율로, 오직 약간 명의 환자에게서만, 감염이 발증하였거나 또는 추가 치료를 요하는 기타 부작용을 앓았으며, 이는 주사를 수여받지 않았던 환자에 대한 종래 비율 약 8%에 비해 상당한 개선이다.

[0088]

본 발명을 상기 실시예를 참조하여 설명하였지만, 수정 및 변경은 본 발명의 정신 및 범주 내에서 포함되는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 이하의 청구범위에 의해서만 한정된다.