(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0062617
(43) 공개일자 2022년05월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 47/34* (2017.01)
A61P 27/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7012402
(22) 출원일자(국제) 2020년09월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/050565
(87) 국제공개번호 WO 2021/051003
국제공개일자 2021년03월18일
(30) 우선권주장
62/900,060 2019년09월13일 미국(US)
63/044,288 2020년06월25일 미국(US)

(71) 출원인
알데이라 테라퓨틱스, 아이엔씨.
미국 매사추세츠 02421 렉싱톤 수트 320 하트웰 에비뉴 131
(72) 발명자
엘리엇 딘
미국 캘리포니아주 92009 칼즈배드 란초 아로바 3225
마차타 스티븐 기투
미국 메사추세츠주 01887 윌밍턴 엘리너 드라이브 27
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 **메토트렉세이트의 안과용 제형**

(57) 요 약

본 발명은, 유리체내 투여를 포함하는 안구 투여를 위한 메토트렉세이트의 제형, 및 증식성 유리체망막병증(PVR), 안내 림프종(예를 들면, PVRL) 및 안내 염증을 치료하기 위한 상기 제형의 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
사팟다 프라모드
미국 캘리포니아주 95747 로즈빌 스타리 나이트 레인 9072
스트리예프스키 토마츠
미국 메사추세츠주 02143 소머빌 보너 애브뉴 14

명 세 서

청구범위

청구항 1

유리체내 투여용 조성물로서,

상기 조성물은,

메토트렉세이트 및 밀도 향상제(density enhancing agent)를 포함하고,

점도가 적어도 1,000centistoke이고 깊이가 1cm인 실리콘 오일(SiO) 1mL 속에서의 이동 속도(transit rate)가 10분 미만인, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이동 속도가 8분 미만인, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 SiO가 폴리디메틸 실록산 5,000centistoke 오일 또는 폴리디메틸 실록산 1,000centistoke 오일인, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 메토트렉세이트가 농도가 약 2 내지 약 20mg/mL인, 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 메토트렉세이트가 농도가 약 8mg/mL인, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 밀도가 20℃에서 약 1.0 내지 약 1.20g/㎤인, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 조성물의 밀도가 20℃에서 적어도 약 1.03g/㎤인, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 밀도 향상제가 수크로스, 트레할로스, 글루코스, 카보폴, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록실에틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 글리세롤, 폴리(락타이드)(PLA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드)(PLGA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤, 폴리발레로락톤, 폴리포스파젠, 폴리오르토에스테르, 사이클로덱스트린 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 밀도 향상제가 수크로스를 포함하는, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 수크로스가 농도가 약 0.5 내지 약 20% w/v인, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 수크로스가 농도가 약 7.5% w/v인, 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 밀도 향상제가 PEG인, 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 PEG가 PEG 4000인, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 PEG 4000이 농도가 약 5 내지 10% w/v인, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 PEG 4000이 약 7.5% w/v인, 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 계면활성제가 비이온성 계면활성제를 포함하는, 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트(Tween 40), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리스테아레이트(Tween 65), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리올레에이트(Tween 85), 소르비탄 모노팔미테이트(Span 40), 소르비탄 모노스테아레이트(Span 60), 소르비탄 모노올레에이트(Span 80), 소르비탄 트리스테아레이트(Span 65) 및 소르비탄 트리올레에이트(Span 85)로부터 선택되는, 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20) 또는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(Tween 80)인, 조성물.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 0.0015 내지 약 0.05% w/v의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 완충제가 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 시트레이트, 테트라보레이트, 바이포스페이트, 트로메타민, 하이드록시에틸 모르폴린 및 THAM(트리스하이드록시메틸아미노-메탄)으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 pH가 약 5.5 내지 약 8.5인, 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 pH가 약 6.5 내지 약 7.5인, 조성물.

청구항 25

제1항에 있어서,

상기 조성물이

8mg/mL의 메토트렉세이트 및

7.5% w/v의 수크로스를 포함하는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 계면활성제가 비이온성 계면활성제인, 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트(Tween 40), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리스테아레이트(Tween 65), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리올레에이트(Tween 85), 소르비탄 모노팔미테이트(Span 40), 소르비탄 모노스테아레이트(Span 60), 소르비탄 모노올레에이트(Span 80), 소르비탄 트리스테아레이트(Span 65) 및 소르비탄 트리올레에이트(Span 85)로부터 선택되는, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 계면활성제가 Tween 20 또는 Tween 80인, 조성물.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 0.0015 내지 약 0.05% w/v의 농도로 존재하는, 조성물.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 완충제가 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 시트레이트, 테트라보레이트, 바이포스페이트, 트로메타민, 하이드록시에틸 모르폴린 및 THAM(트리스하이드록시메틸아미노-메탄)으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 완충제가 포스페이트인, 조성물.

청구항 34

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 pH가 약 5.5 내지 약 8.5인, 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 pH가 약 6.5 내지 약 7.5인, 조성물.

청구항 36

제1항에 있어서,

상기 조성물이

8mg/mL의 메토트렉세이트;

7.5% w/v의 수크로스 및

0.142 w/v의 인산나트륨 이염기성 이수화물을 포함하고,

상기 조성물이 pH가 약 6 내지 8인, 조성물.

청구항 37

제1항에 있어서,

상기 조성물이

8mg/mL의 메토트렉세이트;

7.5%의 PEG4000 및

0.142 w/v의 인산나트륨 이염기성 이수화물을 포함하고,

상기 조성물이 pH가 약 6 내지 8인, 조성물.

청구항 38

증식성 유리체망막병증(PVR)의 위험을 예방하거나 증식성 유리체망막병증(PVR)의 위험을 감소시키거나 증식성 유리체망막병증(PVR)을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 기재된 조성물을 증식성 유리체망막병증(PVR)의 위험의 예방 또는 감소 또는 증식성 유리체망막병증(PVR)의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에 유리체내로 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 대상체가 눈에 외상을 입은, 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 대상체의 눈이 망막 박리를 앓는, 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체의 눈이 망막 박리에 대해 유리체망막 수술을 받은, 방법.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 망막 박리가 1차 망막 박리인, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 1차 망막 박리가 열공 망막 박리인, 방법.

청구항 44

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 망막 박리가 2차 망막 박리인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 2차 망막 박리가 열공 망막 박리, 견인 망막 박리 또는 복합 견인-열공 망막 박리인, 방법.

청구항 46

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 눈이 후안부 내로의 실리콘 오일(SiO)의 투여에 의해 치료되거나 치료된, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 SiO가 수술 후 탐포네이드(postsurgical tamponade)로서 투여되는, 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 조성물이 유리체내 주사에 의해 상기 SiO 내로 투여되는, 방법.

청구항 49

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 조성물이 상기 SiO와 공동 투여되는, 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SiO가, 점도가 적어도 1,000centistoke인 SiO인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 SiO가, 점도가 약 1,000centistoke인 폴리디메틸 실록산인, 방법.

청구항 52

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SiO가, 점도가 약 5,000centistoke인 SiO인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 SiO가 점도가 약 5,000centistoke인 폴리디메틸 실록산인, 방법.

청구항 54

제38항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 메토트렉세이트의 용량이 각각의 투여에 대해 약 50 내지 약 600㎍인, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 투여되는 메토트렉세이트의 용량이 각각의 투여에 대해 약 400㎍인, 방법.

청구항 56

제38항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 망막 손상 후 적어도 5일 동안 하루에 적어도 1회 눈에 투여되는, 방법.

청구항 57

제38항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 망막 손상에 대한 치료 후 적어도 5일 동안 하루에 적어도 1회 눈에 투여되는, 방법.

청구항 58

제38항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 주 1회 또는 격주 1회 눈에 투여되는, 방법.

청구항 59

제38항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 적어도 1주 동안인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 치료가 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안인, 방법.

청구항 61

제38항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 PVR의 발병에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는,

방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 대상체가 만성 안구 염증, 감염성 망막염, 다발성 망막 박리, 거대 망막 파열 또는 거대 망막 인열, 다발성 망막 파열, 안구 외상, 유리체 출혈과 관련된 망막 박리, 맥락막 박리 및 이들의 조합 중 하나 이상의 과거력이 있는, 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 대상체가 유리체 또는 망막하 출혈, 과도한 냉동 요법, 내배액 동안의 색소 방출 또는 이들의 조합이 있었던, 방법.

청구항 64

안내 림프종 또는 안내 염증을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 기재된 조성물을 안내 림프종 또는 안내 염증의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에 유리체내로 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 대상체가 안내 림프종에 대해 치료되는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 안내 림프종이 원발성 유리체망막 림프종(PVRL)인, 방법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 상기 대상체가 뇌신경계 림프종(PCNSL)도 있는, 방법.

청구항 68

제65항에 있어서, 상기 림프종이 미만성 거대 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 69

제64항에 있어서, 상기 대상체가 안내 염증에 대해 치료되는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 안내 염증이 포도막염; 낭포성 황반 부종(CME); 황반 부종 또는 당뇨병성 황반 부종; 맥락막 혈관신생증 및 보철성 막병증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

제64항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 메토트렉세이트의 용량이 100 내지 800㎍ 또는 100 내지 800㎍/0.1mL인, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 투여되는 메토트렉세이트의 용량이 400㎍ 또는 400㎍/0.1mL인, 방법.

청구항 73

제64항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 4주(1개월)마다 1회, 2주마다 1회, 주 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회 투여되는, 방법.

청구항 74

제64항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 유도 단계(induction phase), 및 임의로 공고 단계(consolidation phase), 및/또는 유지 단계(maintenance phase)를 포함하는, 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 유도 단계가 주 2회 또는 최대 주 4회의 상기 조성물의 투여인, 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 상기 공고 단계는, 존재하는 경우, 주 1회 또는 2주 1회 투여를 포함하는, 방법.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지 단계는, 존재하는 경우, 2주 1회 또는 월 1회 투여를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 1. 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 발명은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2019년 9월 13일에 출원된 미국 가특허출원 제62/900,060호 및 2020년 6월 25일에 출원된 미국 가특허출원 제63/044,288호의 이익을 주장하며, 상기 출원들 각각의 내용은 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 2. 배경기술

[0004] 증식성 유리체망막병증(PVR)은 망막의 파손(예를 들면, 망막의 인열 또는 망막의 구멍) 및 이의 외과적 복구에 의해 야기되는 것과 같이, 열공 망막 박리 후에 발생하는 임상 증후군이다. PVR의 발병기전은 세포가 유리체강(망막외 세포) 내로 방출되어 망막의 내부 표면 및/또는 외부 표면에 망막주위 섬유 세포막을 복제하고 형성하여, 망막의 단축 및 망막의 견인의 생성을 포함한다. PVR은 망막내 섬유증 및 감소된 탄력성을 특징으로 하며, 이는 망막의 견인의 상승 및 후속적으로는 새로운 망막 파열 및 재발성 망막 박리로 이어진다. PVR은 망막 박리가 있는 치료되지 않은 눈에서 또는 망막 절차, 예를 들면, 망막 동결 고정술, 레이저 망막 고정술, 공압 망막 고정술, 공막 돌륭 및/또는 평면부 유리체 절제술 후에 발생할 수 있다. PVR의 유병률은 폭넓게 다양하지만, 모든 열공 망막 박리 사례의 약 5 내지 12%의 범위로 추정된다(Kwon et al., Dev Ophthalmol., 2016; 55:154-62). PVR 및 이의 관련된 망막 견인은 망막 박리의 초기 성공적인 복구의 실패(즉, 재발성 망막 박리)의 주요 원인 중 하나이며, 실패한 망막 박리 복구의 약 75%로 존재한다(Sadaka et al., Clinical Ophthalmology, 2016; 10 1811-1817).

[0005] 망막 박리 수술은 공막 돌륭술, 공압 망막 고정술 및 평면부 유리체 절제술(PPV)을 포함할 수 있다. 공압 망막 고정술은 가스를 유리체강 내에 주입함을 포함하는 반면, 망막 박리를 위한 PPV는 유리체의 제거 및 이의 실리콘 오일 또는 가스와 같은 탐포네이드(tamponade) 제제로의 대체를 포함한다. 탐포네이드 제제는 망막 파열을 가로지르는 표면 장력을 제공하여, 망막 고정술(광응고 또는 동결 고정술)이 영구적인 밀봉을 제공할 때까지 망막하 공간 내로의 추가의 유체 유동을 방지한다. PVR을 포함하는 복잡한 박리의 경우 실리콘 오일이 종종 사용된다. 일반적으로 사용되는 실리콘 오일 점도는 1,000centistoke 및 5,000centistoke를 포함한다. 실리콘 오일은 유리체(1.005 내지 1.008g/mL)보다 비중(0.97g/mL)이 낮아 유리체강에 부유한다. 유사하게는, 가스는 이의 매우 낮은 비중(~0.001g/mL)으로 인해 유리체강에 부유하며, 실리콘 오일보다 훨씬 더 큰 부력을 갖는다. 중질 실리콘 오일(HSO) 및 과불화탄소 액체는, 경질 실리콘 오일 및 가스가 이러한 위치의 망막 손상에 대해 덜 효과적인 탐포네이드일 수 있기 때문에, 하부 망막 손상에 사용되어 왔다. 망막 박리 및 망막 박리 수술 후 PVR의 유행을 감안할 때, PVR을 제어하고 PPV의 실패율을 줄이기 위해 항염증제 및 면역억제제가 투여되었다. 항염증제 또는 면역억제제의 사용은 PVR의 위험이 더 높은 대상체에게 유익할 수 있다.

[0006] 메토트렉세이트(MTX)는 면역억제 성질을 갖는 항신생물 항대사물이며, DNA 복제에 필요한 뉴클레오타이드 생합성에 관여하는 효소를 포함하여 보조인자로서 엽산을 필요로 하는 효소를 억제한다. MTX는 만성 염증성 병태 및 섬유성 병태를 치료하는 데 사용되어 왔다. 안과에서 MTX는 포도막염, 유사천포창, 공막염 및 상공막염 및 1차 안내 림프종을 치료하는 데 사용되어 왔다. 망막 재부착 수술 후의 유리체내로의 MTX 투여에 대한 연구는 수술 후 망막 박리 발생률을 감소시키는 가능성을 보여준다(Benner et al., BMJ Open Ophth., 2019;

4:e000293; Sadaka et al., Clinical Ophthalmology, 2016; 10:1811-1817). 망막 박리 후 PVR을 치료하기 위한 MTX 제형이 바람직하며, 특히 실리콘 오일이 바람직한 탐포네이드제로서 사용되는 경우 및 MTX로 치료할 수 있는 기타 안구 장애, 예를 들면 안내 림프종 및 안내 염증성 병태를 치료하기 위한 것이다.

발명의 내용

[0007] 3. 발명의 내용

[0008] 본 발명은 메토트렉세이트(MTX) 및 밀도 향상제(density enhancing agent)를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 깊이가 1cm인 실리콘 오일(SiO)을 통과하는 이동 시간이 10분 미만임을 특징으로 한다. 일부 양태에서, SiO는 망막 박리의 치료에 사용되는 SiO이다. 일부 양태에서, SiO는 점도가 적어도 1,000centistoke인 SiO, 예를 들면 점도가 1,000centistoke인 폴리디메틸 실록산이다. 일부 양태에서, SiO는 점도가 약 5,000centistoke인 SiO이다. 일부 양태에서, SiO는 점도가 약 5,000centistoke인 폴리디메틸 실록산이다.

[0009] 일부 양태에서, 밀도 향상제는 수크로스, 트레할로스, 글루코스, 카보폴, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록실에틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 글리세롤, 폴리(락타이드)(PLA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드)(PLGA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤, 폴리발레로락톤, 폴리포스파젠, 폴리오르토에스테르, 사이클로덱스트린 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 양태에서, 밀도 향상제는 원하는 밀도를 제공하기에 적절한 양으로 사용된다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 1.01g/㎤ 이상이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 약 1.01 내지 약 1.08g/㎤이다.

[0010] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제이다. 일부 양태에서, 계면활성제는 MTX의 수성상에서의 분산을 향상시킬 수 있다. 일부 양태에서, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트(Tween 40), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리스테아레이트(Tween 65), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리올레에이트(Tween 85), 소르비탄 트리올레에이트(Span 85), 소르비탄 트리팔미테이트(Span 40), 소르비탄 모노스테아레이트(Span 60), 소르비탄 모노올레이트(Span 80) 및 소르비탄 트리스테아레이트(Span 65)로부터 선택된다. 일부 양태에서, 계면활성제는 Tween 20(폴리소르베이트 20) 또는 Tween 80(폴리소르베이트 80)이다. 일부 양태에서, 계면활성제는 약 0.001 내지 약 0.05% w/v로 존재한다.

[0011] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 완충제를 포함한다. 일부 양태에서, 완충제는 특히 유리체내 투여를 위한 약제학적으로 허용되는 완충제이다. 일부 양태에서, 완충제는 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 시트레이트, 테트라보레이트, 바이포스페이트, 트로메타민, 하이드록시에틸 모르폴린 또는 THAM(트리스하이드록시메틸아미노-메탄)이다.

[0012] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 pH가 약 6 내지 8이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 pH가 약 6.5 내지 약 7.5이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 유리체내 투여에 적절한 pH를 갖는다.

[0013] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 2 내지 약 20mg/mL의 농도의 MTX 또는 이의 약제학적 염을 갖는다. 일부 양태에서, MTX 또는 이의 약제학적 염은 농도가 약 5 내지 약 15mg/mL이다.

[0014] 또 다른 측면에서, MTX 조성물은 증식성 유리체망막병증(PVR)의 위험을 예방하거나 증식성 유리체망막병증(PVR)의 위험을 감소시키거나 증식성 유리체망막병증(PVR)를 치료하는데 사용된다. 일부 양태에서, PVR의 위험을 예방하거나 PVR의 위험을 감소시키거나 PVR을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 조성물을 PVR의 위험의 예방 또는 감소 또는 PVR의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에 투여함을 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 유리체내로 투여된다.

[0015] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물로 치료하기 위한 대상체는 눈에 외상을 입었다. 일부 양태에서, 상기 대상체는 망막 박리를 앓았다. 일부 양태에서, 치료를 위한 대상체의 눈은 망막 박리에 대한 유리체망막 수술로 치료되었다. 일부 양태에서, 망막 박리는 1차 망막 박리 또는 2차 망막 박리이다. 일부 양태에서, 망막 박리는 열공 망막 박리이다.

[0016] 일부 양태에서, 치료를 위한 대상체의 눈은 후안부 내로의 실리콘 오일(SiO), 예를 들면, 망막 박리를 위한 탐포네이드의 투여에 의해 치료되거나 치료된 적이 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 유리체내 주사

에 의해 유리체강 내의 SiO 내로 투여된다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 망막 박리를 치료하기 위해 투여되는 SiO와 공동 투여된다. 일부 양태에서, SiO의 점도는 적어도 1,000centistoke이다. 일부 양태에서, SiO의 점도는 약 1,000centistoke 또는 약 5,000centistoke이다.

[0017] 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 PVR의 위험을 예방하거나 PVR의 위험을 감소시키거나 PVR을 치료하기 위한 빈도 및 기간에서의 치료 유효량이다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 50 내지 약 600㎍이다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 400㎍이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 1일 1회, 주 2회 또는 주 1회 투여된다.

[0018] 일부 양태에서, 대상체는 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월 또는 1년 동안 본 발명의 조성물로 치료된다. 대상체가 탐포네이드로서 가스 또는 SiO로 치료된 일부 양태에서, 상기 대상체는 눈에서 가스로 치료하는 기간 동안 또는 SiO가 제거될 때까지 본 발명의 조성물로 치료된다.

[0019] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물로 치료하기 위한 대상체는 PVR의 발병에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는다. 일부 양태에서, 치료를 위한 대상체는 다음 병태들 중 하나 이상의 과거력을 갖는다: 만성 안구 염증, 감염성 망막염, 다발성 망막 박리, 거대 망막 파열 또는 거대 망막 인열, 다발성 망막 파열, 안구 외상, 유리체 출혈과 관련된 망막 박리, 맥락막 박리 및 이들의 조합. 일부 양태에서, 치료 대상체는 유리체 또는 망막하 출혈, 과도한 냉동 요법, 내배액 동안의 색소 방출 또는 이들의 조합을 앓았다.

[0020] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 또한 메토트렉세이트의 유리체내 투여로부터 이익을 얻는 다른 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용하다.

[0021] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 안내 림프종을 치료하는데 사용된다. 일부 양태에서, 안내 림프종을 치료하는 방법은 치료 유효량의, 본원에 개시된 예시적인 제형을 포함하는 본원에 개시된 조성물을 안내 림프종이 있는 대상체의 눈에 유리체내로 투여함을 포함한다.

[0022] 일부 양태에서, 치료되는 안내 림프종은 원발성 유리체망막 림프종(PVRL)이다. 일부 양태에서, 안내 림프종(예를 들면, PVRL)은 뇌 신경계 림프종(PCNSL)을 동반한다. 일부 양태에서, 안내 림프종은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.

[0023] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 안내 염증을 치료하는데 사용된다. 일부 양태에서, 안내 염증을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 조성물을 안내 염증이 있는 대상체에게 유리체내로 투여함을 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 염증성 질환, 장애 또는 병태는 무엇보다도 포도막염, 예를 들면 범포도막염, 중간 포도막염 및 후방 포도막염, 특히 비-감염성 후방 포도막염; 낭포성 황반 부종(CME); 예를 들면 포도막염 또는 당뇨병성 황반 부종을 수반하는 황반 부종; 맥락막 혈관신생증 및 보철성 막병증을 포함한다.

[0024] 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 안내 림프종의 위험을 예방하거나 안내 림프종의 위험을 감소시키거나 안내 림프종을 치료하거나, 안내 염증의 위험을 예방하거나 안내 염증의 위험을 감소시키거나 안내 염증을 치료하기 위한 빈도 및 기간에서의 치료 유효량이다.

[0025] 안내 림프종 또는 안내 염증을 치료하기 위한 일부 양태에서, 안내 림프종 또는 안내 염증을 치료하기 위해, MTX 조성물은 4주(1개월)마다 1회, 2주마다 1회, 주 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회 투여된다.

[0026] 안내 림프종 또는 안내 염증을 치료하기 위한 일부 양태에서, 치료 레지멘은 유도 단계(induction phase), 및 임의로 공고 단계(consolidation phase), 및/또는 유지 단계(maintenance phase)를 포함한다.

[0027] 일부 양태에서, 유도 단계는 주 2회, 주 3회 또는 최대 주 4회의 MTX 조성물의 투여이다.

[0028] 일부 양태에서, 공고 단계는, 존재하는 경우, 주 1회 또는 주 2회의 투여를 포함한다.

[0029] 일부 양태에서, 유지 단계는, 존재하는 경우, 2주마다 1회, 3주마다 1회 또는 월 1회의 투여를 포함한다.

[0030] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 MTX 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명의 키트의 일부 양태에서, MTX 조성물은 다중-용량 바이알 또는 단일 용량 바이알로서 제공될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 건조 형태일 수 있으며, 이는 투여용 조성물을 제조하기 위한 적절한 용매로 재구성된다.

도면의 간단한 설명

[0031] 4. 도면의 간단한 설명

도 1은 폴리디메틸 실록산 5,000centistoke 오일을 통과하여 이동하여, 비혼화성 실리콘 오일/완충제 혼합물의, 실리콘 오일 층의 저부, 즉 오일-완충제 계면에 도달할 때의 제형 F1, F2 및 F3의 성질들을 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 5. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 5.1. 메토트렉세이트 조성물

[0034] 본 발명은 증식성 유리체망막병증(PVR), 안내 림프종 또는 안내 염증의 위험을 예방하거나 증식성 유리체망막병증(PVR), 안내 림프종 또는 안내 염증의 위험을 감소시키거나, 증식성 유리체망막병증(PVR), 안내 림프종 또는 안내 염증을 치료하기 위한 메토트렉세이트(MTX) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 조성물을 제공한다.

[0035] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX의 조성물은 예를 들면 망막 박리 수술 후의 PVR에 대한 예방으로서 사용된다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 PVR의 위험을 예방하거나 PVR의 위험을 감소시키거나 PVR을 치료하기 위한 치료 유효량의 MTX를 전달하기 위해 망막 박리 수술에 사용되는 실리콘 오일(SiO)을 통과하는 충분한 이동 속도를 제공한다.

[0036] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX의 조성물은 안내 림프종, 예를 들면, 원발성 유리체망막 림프종(PVRL)을 치료하는 데 사용된다.

[0037] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX의 조성물은 안내 염증, 예를 들면, 포도막염; 낭포성 황반 부종(CME) 또는 당뇨병성 황반 부종; 맥락막 혈관신생증 또는 보철성 막병증을 치료하는데 사용된다.

[0038] 본원 및 이하의 상세한 설명을 참조하여, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면 "화합물(a compound)"에 대한 언급은 하나 이상의 화합물을 의미한다.

[0039] 또한, "또는"의 사용은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 유사하게는, "포함하다(comprise)", "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "포함하다(include)", "포함하다(includes)" 및 "포함하는(including)"은 상호 교환 가능하며, 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0040] 다양한 양태들의 설명이 용어 "포함하는(comprising)"을 사용하는 경우, 당업자는 일부 특정 예에서, 양태가 언어 "본질적으로 ~로 구성되는" 또는 "~로 구성되는"을 사용하여 다르게 설명될 수 있는 것으로 추가로 이해된다.

[0041] 본원에서 사용되는 용어 질환, 장애 또는 증후군을 "치료하는(treating)" 또는 이의 "치료(treatment)"는 (i) 상기 질환, 장애 또는 증후군이 대상체에서의 발생의 예방, 즉, 상기 질환, 장애 또는 증후군에 노출될 수 있거나 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 상기 질환, 장애 또는 증후군의 증상을 경험하거나 나타내지 않은 동물에서, 상기 질환, 장애 또는 증후군의 임상 증상을 발생하지 않게 함; (ii) 상기 질환, 장애 또는 증후군의 억제, 즉 상기 질환, 장애 또는 증후군의 발병의 저지 및 (iii) 상기 질환, 장애 또는 증후군의 완화, 즉 상기 질환, 장애 또는 증후군의 퇴행 유발을 포함한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 전신 대 국부 전달, 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 약물 상호작용 및 병태의 중증도에 대한 조정이 필요할 수 있으며, 이는 당업자에 의해 확인 가능하다.

[0042] 본원에서 사용되는 용어 "예방적 치료"는 질환, 병리 또는 의학적 장애의 발병 위험을 저감, 예방 또는 감소시킬 목적으로, 상기 질환, 병리 또는 의학적 장애의 징후 또는 증상을 나타내지 않거나 상기 질환, 병리 또는 장애의 초기 징후 또는 초기 증상만을 나타내는 대상체에게 투여되는 치료를 나타낸다. 예방적 치료는 질환 또는 장애에 대한 예방적 치료로서 기능한다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 질환 또는 장애의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 개선, 질환 또는 장애의 진행 속도의 감소를 초래하는 임의의 양을 의미하고, 정상적인 생리학적 기능을 향상시키는 데 효과적인 양도 포함한다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극성 알레르기 반응 및 기타 문제 합병증 없이 합리적인 이익/위험비에 상응하여 대상체, 예를 들면, 포유동물 또는 인간에 대한 투여에 적합한 화합물, 생물학적 제제, 재료, 조성물 및/또는 투여 형태를 나타낸다.

[0045] 일 측면에서, 본 발명은 MTX 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 밀도 향상제를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 양태에서, 밀도 향상제는 1mL의 실리콘 오일(SiO) 속에서 10분 미만의 이동 속도를 제공하기에 효과적인 양으로 존재한다. 본원에서 사용되는 "이동 속도"는 MTX 조성물을, 비혼화성 수성 층, 바람직하게는 포스페이트 완충 식염수(PBS)로부터 분리된 SiO 층에 도포시, SiO와 수성 층의 계면에 도달하는 시간을 나타낸다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도가 SiO의 밀도보다 더 높은 경우, 이동 속도는 "침강 속도(sink rate)"로 나타낼 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 이동 또는 침강 속도는, 깊이가 1cm인 1mL의 SiO 속에서 10분 미만, 8분 미만, 7분 미만, 6분 미만 또는 5분 미만이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 이동 속도 또는 침강 속도는 망막 박리를 치료하기 위한 탐포네이드로서 사용되는 SiO에서 계측된다.

[0046] 일부 양태에서, SiO의 밀도는 물보다 낮다. 이러한 SiO에서, SiO 층은 수성 층 위에 뜨고, MTX 조성물은 SiO에서 SiO와 수성 층의 계면으로 침강된다.

[0047] 일부 양태에서, 이동 속도 또는 침강 속도는 점도가 적어도 1,000centistoke인 SiO 속에서의 속도이다. 일부 양태에서, SiO의 점도는 약 1,000centistoke이다. 일부 양태에서, 점도가 1,000centistoke인 SiO는 폴리디메틸 실록산 1,000centistoke 오일이다.

[0048] 일부 양태에서, 이동 속도 또는 침강 속도는 점도가 약 5,000centistoke인 SiO 속에서의 속도이다. 일부 양태에서, 점도가 5,000centistoke인 SiO는 폴리디메틸 실록산 5,000centistoke 오일이다.

[0049] 일부 양태에서, MTX 조성물의 밀도는 SiO의 밀도보다 더 높아 적절한 이동 속도 또는 침강 속도를 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 20℃에서 적어도 약 1.01g/㎤, 적어도 약 1.02g/㎤, 적어도 약 1.03g/㎤, 적어도 약 1.04g/㎤, 적어도 약 1.05g/㎤, 적어도 약 1.06g/㎤, 적어도 약 1.07g/㎤, 적어도 약 1.08g/㎤, 적어도 약 1.09g/㎤, 적어도 약 1.10g/㎤, 적어도 약 1.11g/㎤, 적어도 약 1.12g/㎤, 적어도 약 1.13g/㎤, 적어도 약 1.14g/㎤, 적어도 약 1.15g/㎤, 적어도 약 1.20g/㎤ 또는 적어도 약 1.25g/㎤이다.

[0050] 일부 양태에서, MTX 조성물의 밀도는 20℃에서 약 1.01 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.02 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.03 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.04 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.05 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.06 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.07 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.08 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.09 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.10 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.11 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.12 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.13 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.14 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.15 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.16 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.17 내지 약 1.2g/㎤, 약 1.18 내지 약 1.2g/㎤ 또는 약 1.19 내지 약 1.2g/㎤이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 20℃에서 약 1.01 내지 약 1.08g/㎤이다.

[0051] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 20℃에서 약 1.01 내지 약 1.25g/㎤이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 20℃에서 약 1.02 내지 약 1.2g/㎤이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 20℃에서 약 1.03 내지 약 1.15g/㎤이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 20℃에서 약 1.04 내지 약 1.1g/㎤이다.

[0052] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 20℃에서 약 1.01g/mL, 약 1.02g/㎤, 약 1.03g/㎤, 약 1.04g/㎤, 약 1.05g/㎤, 약 1.06g/㎤, 약 1.07g/㎤, 약 1.08g/㎤, 약 1.09g/㎤, 약 1.10g/㎤, 약 1.11g/㎤, 약 1.12g/㎤, 약 1.13g/㎤, 약 1.14g/㎤, 약 1.15g/㎤, 약 1.16g/㎤, 약 1.17g/㎤, 약 1.18g/㎤, 약 1.19g/mL, 약 1.2g/㎤, 약 1.21g/㎤, 약 1.22g/㎤, 약 1.23g/㎤, 약 1.24g/㎤ 또는 약 1.25g/㎤이다.

[0053] 일부 양태에서, SiO는 물의 밀도보다 밀도가 더 높은 SiO를 나타내는 중질 실리콘 오일(HSO)이다. 이러한 양태에서, 수성 층은 HSO 층의 상부에 부유한다. 일부 양태에서, MTX 조성물은 HSO의 밀도보다 낮은 밀도를 갖도록 제형화되어, 상기 MTX 조성물이 SiO로부터 SiO와 수성 층의 계면으로 부유하게 한다. 일부 양태에서, MTX 조성물의 이동 속도는 깊이가 1cm인 1mL의 HSO에서 10분 미만이다. 일부 양태에서, MTX 조성물의 이동 속도는 깊이가 1cm인 1mL의 HSO에서 8분 미만, 7분 미만, 6분 미만 또는 5분 미만이다. 일부 양태에서, MTX 조성물은 HSO와 수성 층의 계면으로부터 1cm 떨어진 SiO 층의 저부에 적용되어 이동 속도가 평가된다.

[0054] 일부 양태에서, HSO는 Oxane HD(5700-centistoke SiO 및 RMN-3, 부분 불소화 올레핀의 혼합물; 25℃에서 밀도 1.02g/㎤ 및 점도 3,300 내지 3,500mPas), Densiron 68(퍼플루오로헥실옥탄(F6H8) 및 5,000-centistoke 실리콘 오일의 혼합물; 25℃에서 밀도 1.06g/㎤, 점도 1,400mPas) 또는 HSV-45 3000이다. 일부 양태에서, HSO는 과불화탄소 액체(PFCL) 또는 반불화 알칸, 예를 들면, 퍼플루오로헥실옥탄(F6H8; 밀도 1.331g/㎤)이다. PFCL에는 퍼플루오로-n-옥탄(C8F18; 밀도 1.759g/㎤) 및 퍼플루오로데칼린(C10F18)이 포함된다. 이러한 SiO의 비중은 1.7g/mL 내지 2.0g/mL 초과의 범위일 수 있다.

[0055] HSO가 사용되는 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물의 밀도는 HSO의 밀도보다 낮다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 약 2.0g/㎤ 미만, 약 1.8g/㎤ 미만, 약 1.6g/㎤ 미만, 약 1.5g/㎤ 미만, 약 1.4g/㎤ 미만, 약 1.3g/㎤ 미만, 약 1.2g/㎤ 미만, 약 1.19g/㎤ 미만, 약 1.18g/㎤ 미만, 약 1.17g/㎤ 미만, 약 1.16g/㎤ 미만, 약 1.15g/㎤ 미만, 약 1.14g/㎤ 미만, 약 1.13g/㎤ 미만, 약 1.12g/㎤ 미만, 약 1.11g/㎤ 미만, 약 1.10g/㎤ 미만, 약 1.09g/㎤ 미만, 약 1.08g/㎤ 미만, 약 1.07g/㎤ 미만, 약 1.06g/㎤ 미만, 약 1.05g/㎤ 미만, 약 1.04g/㎤ 미만, 약 1.03g/㎤ 미만 또는 약 1.02g/㎤ 미만이다.

[0056] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 밀도는 약 2.0 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.8 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.6 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.5 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.4 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.3 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.2 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.19 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.18 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.17 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.16 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.15 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.14 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.13 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.12 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.11 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.10 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.09 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.08 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.07 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.06 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.05 내지 약 1.01g/㎤, 약 1.04 내지 약 1.01g/㎤ 또는 약 1.03 내지 약 1.01g/㎤이다.

[0057] 일부 양태에서, 물보다 밀도가 낮은 오일 및 물보다 밀도가 높은 오일의 조합이 탐포네이드로서 사용되는 경우, MTX 조성물은 물보다 밀도가 낮은 오일보다 밀도가 크고, 물보다 밀도가 높은 오일보다 밀도가 낮다. 적절한 밀도를 갖는 MTX 조성물은 본원에 제공된 지침에 기초하여 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 적용 가능한 범위의 적절한 밀도를 갖는 조성물이 사용될 수 있다.

[0058] 특정 양태에서, 본 발명의 조성물은 밀도 향상제를 포함하여 원하는 이동 속도 또는 침강 속도를 부여하는 적절한 밀도를 제공한다. 일부 양태에서, 밀도 향상제는 수크로스, 트레할로스, 글루코스, 카보폴, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록실에틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 글리세롤, 폴리(락타이드)(PLA), 폴리(락타이드-co-글리콜라이드)(PLGA), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤, 폴리발레로락톤, 폴리포스파젠, 폴리오르토에스테르, 사이클로덱스트린 또는 이들의 혼합물이다. 일부 양태에서, 바람직한 밀도 향상제는 수크로스 또는 PEG 4000이다.

[0059] 일부 양태에서, 밀도 향상제는 수크로스를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 0.5 내지 약 20% w/v, 약 1 내지 약 20% w/v, 2 내지 약 20% w/v, 약 3 내지 약 20% w/v, 약 4 내지 약 20% w/v, 약 5 내지 약 20% w/v, 약 6 내지 약 20% w/v, 약 7 내지 약 20% w/v, 약 8 내지 약 20% w/v, 약 9 내지 약 20% w/v, 약 10 내지 약 20% w/v, 약 11 내지 약 20% w/v, 약 12 내지 약 20% w/v, 약 13% w/v 내지 약 20%, 약 14% w/v 내지 약 20%, 약 15% w/v 내지 약 20% 또는 약 16% w/v 내지 약 20%의 농도의 수크로스를 포함한다.

[0060] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 0.5 내지 약 18% w/v, 약 1 내지 약 17% w/v, 2 내지 약 16% w/v, 약 3 내지 약 15% w/v, 약 4 내지 약 14% w/v, 약 5 내지 약 1% w/v, 약 6 내지 약 13% w/v, 약 7% 내지 약 12% w/v 또는 약 8% 내지 약 11% w/v의 농도의 수크로스를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 7 내지 약 9% w/v, 바람직하게는 약 7.7% w/v의 농도의 수크로스를 포함한다.

[0061] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 0.5% w/v, 약 0.6% w/v, 약 0.7% w/v, 약 0.8% w/v, 약 0.9% w/v, 약 1% w/v, 약 2% w/v, 약 3% w/v, 약 4% w/v, 약 5% w/v, 약 6% w/v, 약 7% w/v, 약 8% w/v, 약 9% w/v, 약 10% w/v, 약 11% w/v, 약 12% w/v, 약 13% w/v, 약 14% w/v, 약 15% w/v, 약 16% w/v, 약 17% w/v, 약 18% w/v, 약 19% w/v 또는 약 20% w/v의 농도의 수크로스를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 7.5% w/v, 8.5% w/v 또는 약 9.5% w/v의 농도의 수크로스를 갖는다.

[0062] 일부 양태에서, 밀도 향상제는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 일부 양태에서, PEG는 PEG 400 내지 PEG 20000이다. 일부 양태에서, PEG는 PEG 400, PEG 500, PEG 600, PEG 700, PEG 800, PEG 900, PEG 1000, PEG 1100, PEG 1200, PEG 1300, PEG 1400, PEG 1450, PEG 1500, PEG 1600, PEG 1700, PEG 1800, PEG 1900, PEG 2000, PEG 2100, PEG 2200, PEG 2300, PEG 2400, PEG 2500, PEG 2600, PEG 2700, PEG 2800, PEG 2900, PEG 3000, PEG 3250, PEG 3350, PEG 3500, PEG 3750, PEG 4000, PEG 4250, PEG 4500, PEG 4750, PEG 5000, PEG 5500, PEG 6000, PEG 6500, PEG 7000, PEG 7500, PEG 8000 또는 이들의 혼합물이다. 일부 양태에서, PEG는 PEG 9000, PEG 10000, PEG 11000, PEG 12000, PEG 13000, PEG 14000, PEG 15000, PEG 16000, PEG 17000, PEG 18000, PEG 19000, PEG 20000 또는 이들의 혼합물이다. 바람직한 양태에서, PEG는 PEG 4000이다.

[0063] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은, 상기 조성물이 본원에 기재된 이동 속도 또는 침강 속도를 갖기에 충분한

밀도를 제공하는 농도로 PEG를 포함한다. 상이한 분자량의 PEG 용액들의 밀도가 당업계에서 사용 가능하다(예를 들면, Gonzalez-Tello et al., J Chem Eng Data, 1994; 39:611-614; Regupahti et al., J. Chem. Eng. Data, 2009; 54(3):1100-1106, 상기 간행물들은 인용에 의해 본원에 포함됨). 예를 들면, 수 중 50% w/v의 PEG 4000은 밀도가 20℃에서 약 1.13g/㎤이다.

[0064] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 1 내지 약 60% w/v, 약 1 내지 약 60% w/v, 약 2 내지 약 60% w/v, 약 3 내지 약 60% w/v, 약 4 내지 약 60% w/v, 약 5 내지 약 60% w/v, 약 6 내지 약 60% w/v, 약 7 내지 약 60% w/v, 약 8 내지 약 60% w/v, 약 9 내지 약 60% w/v, 약 10 내지 약 60% w/v, 약 15 내지 약 60% w/v, 약 20 내지 약 60% w/v, 약 25 내지 약 60% w/v, 약 30 내지 약 60% w/v, 약 35 내지 약 60% w/v, 약 40 내지 약 60% w/v, 약 45% w/v 내지 약 60%, 약 50 내지 약 60% w/v 또는 약 55 내지 약 60% w/v의 농도의 PEG 4000을 포함한다.

[0065] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 1 내지 약 60% w/v, 약 1 내지 약 55% w/v, 약 2 내지 약 50% w/v, 약 3 내지 약 45% w/v, 약 4 내지 약 40% w/v, 약 5 내지 약 35% w/v, 약 6 내지 약 30% w/v, 약 7 내지 약 28% w/v, 약 8 내지 약 26% w/v, 약 9 내지 약 24% w/v, 약 10 내지 약 22% w/v 또는 약 15 내지 약 20% w/v의 농도의 PEG 4000을 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 1 내지 약 15% w/v, 12 내지 약 14% w/v, 3 내지 약 13% w/v, 4 내지 약 12% w/v, 5 내지 약 11% w/v, 6 내지 약 10% w/v 또는 7 내지 약 9% w/v의 농도의 PEG 4000을 포함한다.

[0066] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 1% w/v, 약 2% w/v, 약 3% w/v, 약 4% w/v, 약 5% w/v, 약 6% w/v, 약 7% w/v, 약 8% w/v, 약 9% w/v, 약 10% w/v, 약 11% w/v, 약 12% w/v, 약 13% w/v, 약 14% w/v, 약 15% w/v, 약 16% w/v, 약 17% w/v, 약 18% w/v, 약 19% w/v, 약 20% w/v, 약 25% w/v, 약 30% w/v, 약 35% w/v, 약 40% w/v, 약 45% w/v, 약 50% w/v, 약 55% w/v 또는 약 60% w/v의 농도의 PEG 4000을 포함한다.

[0067] 본원의 MTX 조성물에 대한 설명은 예시적인 밀도 향상제로서 수크로스 또는 PEG 4000을 사용하지만, 원하는 이동 속도 또는 침강 속도 및/또는 원하는 밀도를 달성하기 위한 적절한 농도의 다른 밀도 향상제가 본원에 기술된 다양한 밀도 향상제에 대한 밀도 분야의 지식을 고려하여 사용될 수 있다.

[0068] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하나 이상의 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제이다. 일부 양태에서, 계면활성제는 유리체내 투여에 적합하다. 일부 양태에서, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트(Tween 40), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리스테아레이트(Tween 65), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리올레에이트(Tween 85), 소르비탄 트리올레에이트(Span 85), 소르비탄 모노팔미테이트(Span 40), 소르비탄 모노스테아레이트(Span 60), 소르비탄 모노올레에이트(Span 80), 소르비탄 트리스테아레이트(Span 65) 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 계면활성제는 Tween 20(폴리소르베이트 20) 또는 Tween 80(폴리소르베이트 80)이다.

[0069] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 0.001 내지 약 0.5% w/v, 약 0.002 내지 약 0.5% w/v, 약 0.004 내지 약 0.5% w/v, 약 0.006 내지 약 0.5% w/v, 약 0.008 내지 약 0.5% w/v, 약 0.010 내지 약 0.5% w/v, 약 0.012 내지 약 0.5% w/v, 약 0.014 내지 약 0.5% w/v, 약 0.016 내지 약 0.5% w/v, 약 0.018 내지 약 0.5% w/v, 약 0.02 내지 약 0.5% w/v, 약 0.03 내지 약 0.5% w/v, 약 0.04 내지 약 0.5% w/v, 약 0.05 내지 약 0.5% w/v, 약 0.06 내지 약 0.5% w/v, 약 0.07 내지 약 0.5% w/v, 약 0.08 내지 약 0.5% w/v, 약 0.1 내지 약 0.5% w/v, 약 0.12 내지 약 0.5% w/v, 약 0.14 내지 약 0.5% w/v, 약 0.16 내지 약 0.5% w/v, 약 0.18 내지 약 0.5% w/v, 약 0.2 내지 약 0.5% w/v, 약 0.3 내지 약 0.5% w/v 또는 약 0.4 내지 약 0.5% w/v의 계면활성제를 포함한다. 일부 양태에서, 계면활성제는 0.0015 내지 약 0.05% w/v로 존재한다. 일부 양태에서, 계면활성제는 0.01 내지 0.05% w/v로 존재한다. 일부 양태에서, 계면활성제는 0.015 내지 약 0.03% w/v로 존재한다.

[0070] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 0.001% w/v, 약 0.002% w/v, 약 0.004% w/v, 약 0.006% w/v, 약 0.008% w/v, 약 0.010% w/v, 약 0.012% w/v, 약 0.014% w/v, 약 0.016% w/v, 약 0.018% w/v, 약 0.02% w/v, 약 0.03% w/v, 약 0.04% w/v, 약 0.05% w/v, 약 0.06% w/v, 약 0.07% w/v, 약 0.08% w/v, 약 0.1% w/v, 약 0.12% w/v, 약 0.14% w/v, 약 0.16% w/v, 약 0.18% w/v, 약 0.2% w/v, 약 0.22% w/v, 약 0.24% w/v, 약 0.26% w/v, 약 0.28% w/v, 약 0.3% w/v, 약 0.32% w/v, 약 0.34% w/v, 약 0.36% w/v, 약 0.38% w/v, 약 0.4% w/v, 약 0.42% w/v, 약 0.44% w/v, 약 0.46% w/v, 약 0.48% w/v 또는 약 0.5% w/v의 계면활성제를 갖는다.

[0071] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 보존제, 특히 유리체내 주사를 위한 약제학적으로 허용되는 보존제를 포함한다. 일부 양태에서, 보존제는 벤질 알코올이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 보존제를 포함하지 않는다.

[0072] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 완충제는 약제학적으로 허용되는 완충제, 특히 유리체내 투여에 적합한 완충제이다. 일부 양태에서, 완충제는 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 시트레이트, 테트라보레이트, 바이포스페이트, 트로메타민, 하이드록시에틸 모르폴린 또는 THAM(트리스하이드록시메틸아미노-메탄)이다. 일부 양태에서, 완충제는 포스페이트이다.

[0073] 일부 양태에서, 완충제는 본 발명의 조성물에 완충 용량을 제공하기에 충분한 양으로 존재한다. 일부 양태에서, 완충제는 약 0.005 내지 약 5mM, 약 0.01 내지 약 4mM, 약 0.02 내지 약 3mM, 약 0.03 내지 약 2mM, 약 0.04 내지 약 1.5mM, 약 0.05 내지 약 1mM 또는 약 0.1 내지 약 0.8mM의 농도로 존재한다.

[0074] 일부 양태에서, 완충제는 필요에 따라 약 0.005mM, 0.01mM, 0.02mM, 0.03mM, 0.04mM, 0.05mM, 0.1mM, 0.2mM, 0.3mM, 0.4mM, 0.5mM, 0.6mM, 0.7mM, 0.8mM, 0.9mM, 1mM, 2mM, 3mM, 4mM, 5mM 또는 그 이상의 농도로 존재한다.

[0075] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 pH가 약 5.5 내지 약 8.5이다. 일부 양태에서, pH는 약 6 내지 약 8 또는 약 6.5 내지 약 7.5이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 pH가 약 5.5, 약 6.0, 약 6.5, 약 7, 약 7.5 또는 약 8이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물의 pH는 대략 눈의 유리체의 pH이다.

[0076] 일부 양태에서, MTX는 투여시 본원에 개시된 질환, 장애 또는 병태의 위험을 예방하거나 상기 질환, 장애 또는 병태의 위험을 감소시키거나 상기 질환, 장애 또는 병태를 치료하기에 충분한 농도로 조성물에 존재한다. 일부 양태에서, MTX는 PVR의 위험을 예방하거나 PVR의 위험을 감소시키거나 PVR을 치료하기에 충분한 농도로 조성물에 존재한다. 일부 양태에서, MTX는 안내 림프종의 위험을 예방하거나 안내 림프종의 위험을 감소시키거나 안내 림프종를 치료하기에 충분한 농도로 조성물에 존재한다. 일부 양태에서, MTX는 안내 염증의 위험을 예방하거나 안내 염증의 위험을 감소시키거나 안내 염증를 치료하기에 충분한 농도로 조성물에 존재한다. 메토트렉세이트는 화학명 N-[4-[[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산 및 4-아미노-10-메틸폴산으로도 알려져 있다. 일부 양태에서, 조성물 중 MTX는 유리체내 투여가 예방적인 유효 용량을 포함하는 치료 유효 용량을 제공하게 하는 양으로 존재한다.

[0077] 일부 양태에서, MTX 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 내지 약 20mg/mL로 존재한다. 일부 양태에서, MTX 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 3 내지 약 20mg/mL, 약 4 내지 약 20mg/mL, 약 5 내지 약 20mg/mL, 약 6 내지 약 20mg/mL, 약 7 내지 약 20mg/mL, 약 8 내지 약 20mg/mL, 약 9 내지 약 20mg/mL, 약 10 내지 약 20mg/mL, 약 11 내지 약 20mg/mL, 약 12 내지 약 20mg/mL, 약 13 내지 약 20mg/mL, 약 14 내지 약 20mg/mL, 약 15 내지 약 20mg/mL, 약 16 내지 약 20mg/mL 또는 약 18 내지 약 20mg/mL으로 존재한다.

[0078] 일부 양태에서, MTX 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2 내지 약 19mg/mL, 약 3 내지 약 18mg/mL, 약 4 내지 약 18mg/mL, 약 5 내지 약 17mg/mL, 약 6 내지 약 16mg/mL, 약 7 내지 약 15mg/mL, 약 8 내지 약 14mg/mL, 약 9 내지 약 13mg/mL, 약 10 내지 약 12mg/mL로 존재한다. 일부 양태에서, MTX 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 5 내지 약 12mg/mL, 6 내지 약 11mg/mL 또는 약 7 내지 약 10mg/mL으로 존재한다.

[0079] 일부 양태에서, MTX 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 2mg/mL, 약 3mg/mL, 약 4mg/mL, 약 5mg/mL, 약 6mg/mL, 약 7mg/mL, 약 8mg/mL, 약 9mg/mL, 약 10mg/mL, 약 11mg/mL, 약 12mg/mL, 약 13mg/mL, 약 14mg/mL, 약 15mg/mL, 약 16mg/mL, 약 18mg/mL 또는 약 20mg/mL으로 존재한다. 바람직하게는, MTX는 약 8mg/mL로 존재한다.

[0080] 일부 양태에서, MTX는 MTX의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르로서 본 발명의 조성물에 존재한다. 약제학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들면, 나트륨 또는 칼륨, 알칼리 토류 염 또는 암모늄 염(이들 모두는 약제학적으로 허용되는 염으로 본원에 나타됨)으로부터 선택될 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 양태에서, 메토트렉세이트는 메토트렉세이트 이나트륨을 나타낸다. 메토트렉세이트는 아세틸화 형태, 벤즈하이드릴-설피닐아세트산 형태, 설폰 형태, 하이드록실화 형태, 다형체 형태, 유사체, 유도체, 동족체, 프로드럭, 대사산 및 이들의 혼합물에 의해 제조된 화합물도 포함한다. 일부 양태에서, 메토트렉세이트는 개별 거울상 이성질체 또는 메토트렉세이트의 라세미 혼합물도 포함한다.

[0081] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 본원에 개시된 질환, 장애 또는 병태의 치료에서의 용도와 상용되는 삼투압

농도를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 삼투압 농도는 유리체내 사용과 상용된다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물의 삼투압 농도는 약 200 내지 약 1,000mOsm/L 또는 약 200 내지 약 500mOsm/L, 또는 상기 범위 내의 임의의 특정 값, 예를 들면 200mOsm/L, 210mOsm/L, 220mOsm/L, 230mOsm/L, 240mOsm/L, 250mOsm/L, 260mOsm/L, 270mOsm/L, 280mOsm/L, 290mOsm/L, 300mOsm/L, 310mOsm/L, 320mOsm/L, 330mOsm/L, 340mOsm/L, 350mOsm/L, 360mOsm/L, 370mOsm/L, 380mOsm/L, 390mOsm/L 또는 400mOsm/L이다. 특정 양태에서, 본 발명의 안과용 제형은 약 250 내지 약 450mOsm/L 또는 약 300 내지 약 400mOsm/L의 범위의 삼투압 농도로 긴장제(tonicity agent)로 조정된다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물의 삼투압 농도는 약 350±50mOsm/L이다.

[0082] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 상기 조성물의 긴장도를, 예를 들면 유리체내 사용에 적합한 긴장도로 조정하는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 긴장제를 가질 수 있다. 적합한 긴장제는 예를 들면 비제한적으로 덱스트란(예를 들면, 덱스트란 40 또는 70), 덱스트로스, 글리세린, 염화칼륨, 프로필렌 글리콜 및 염화나트륨을 포함한다. 양이온, 예를 들면, 칼륨, 암모늄; 및 음이온, 예를 들면 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 설페이트, 티오설페이트, 바이설페이트; 염인 중황산나트륨 및 황산암모늄으로 구성된 등량의 하나 이상의 염도 사용할 수 있다. 긴장제의 양은 첨가되는 구체적인 제제에 따라 달라질 수 있다.

[0083] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0084] 메토트렉세이트: 2 내지 약 20mg/mL 및

[0085] 수크로스: 0.5 내지 약 20% w/v.

[0086] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0087] 메토트렉세이트: 5 내지 약 15mg/mL 및

[0088] 수크로스: 4 내지 약 15% w/v.

[0089] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0090] 메토트렉세이트: 2 내지 약 20mg/mL 및

[0091] PEG 4000: 1 내지 약 60% w/v.

[0092] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0093] 메토트렉세이트: 5 내지 약 15mg/mL 및

[0094] PEG 4000: 4 내지 약 15% w/v.

[0095] 일부 양태에서, 상기 조성물들 각각은 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 임의의 계면활성제가 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(Tween 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트(Tween 40), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리스테아레이트(Tween 65), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트리올레이트(Tween 85) 및 소르비탄 트리올레에이트(Span 85), 소르비탄 모노팔미테이트(Span 40), 소르비탄 모노스테아레이트(Span 60), 소르비탄 모노올레에이트(Span 80) 또는 소르비탄 트리스테아레이트(Span 65)이다. 일부 양태에서, 계면활성제는 Tween 20 또는 Tween 80이다.

[0096] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0097] 메토트렉세이트: 2 내지 약 20mg/mL;

[0098] 수크로스: 0.5 내지 약 20% w/v 및

[0099] 계면활성제: 0.001 내지 약 0.5% w/v.

[0100] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0101] 메토트렉세이트: 5 내지 약 15mg/mL;

[0102] 수크로스: 4 내지 약 15% w/v;

[0103] 계면활성제: 0.01 내지 약 0.05% w/v.

[0104] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0105] 메토트렉세이트: 2 내지 약 20mg/mL 및

[0106] PEG 4000: 1 내지 약 60% w/v 및

[0107] 계면활성제: 0.001 내지 약 0.5% w/v.

[0108] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 다음을 포함한다:

[0109] 메토트렉세이트: 5 내지 약 15mg/mL;

[0110] PEG 4000: 4 내지 약 15% w/v 및

[0111] 계면활성제: 0.01 내지 약 0.05% w/v.

[0112] 일부 양태에서, 상기 양태들에서의 계면활성제는 폴리소르베이트 20으로도 나타내는 Tween 20이다. 일부 양태에서, 상기 양태들에서의 계면활성제는 폴리소르베이트 80으로도 나타내는 Tween 80이다.

[0113] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F1)을 갖는다.

[0114]

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
수크로스	8% w/v
인산나트륨 이염기성 이수화물	0.142% w/v
1 M NaOH/HCl	Ph 를 7.4±0.2 로 조정
최종 용적	1 mL

[0115] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F2)을 갖는다.

[0116]

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
폴리에틸렌 글리콜 4000	7.5% w/v
인산나트륨 이염기성 이수화물	0.142% w/v
1 M NaOH/HCl	pH 를 7.4±0.2 로 조정
최종 용적	1 mL

[0117] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F3)을 갖는다.

[0118]

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
NaCl	0.9% w/v
최종 용적	1 mL

[0119] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F4)을 갖는다.

[0120]

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
수크로스	8% w/v
Tween 20	0.015% w/v
인산나트륨 이염기성 이수화물	0.142% w/v
1 M NaOH/HCl	pH 를 7.4±0.2 로 조정
최종 용적	1 mL

[0121] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F5)을 갖는다.

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
수크로스	8% w/v
Tween 20	0.03% w/v
인산나트륨 이염기성 이수화물	0.142% w/v
1 M NaOH/HCl	pH 를 7.4±0.2 로 조정
최종 용적	1 mL

[0122]

[0123] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F6)을 갖는다.

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
수크로스	8% w/v
Tween 80	0.015% w/v
인산나트륨 이염기성 이수화물	0.142% w/v
1 M NaOH/HCl	pH 를 7.4±0.2 로 조정
최종 용적	1 mL

[0124]

[0125] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F7)을 갖는다.

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
수크로스	7.5% w/v
인산나트륨 이염기성 이수화물	0.142% w/v
1 M NaOH/HCl	pH 를 7.4±0.2 로 조정
최종 용적	1 mL

[0126]

[0127] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 하기 제형(F8)을 갖는다.

성분	농도
메토트렉세이트	8 mg/mL
수크로스	75 mg/mL
인산나트륨 이염기성 이수화물	0.113 mg/mL
1 M NaOH/HCl	필요한 만큼
최종 용적	QS 에 대해 필요한 만큼

[0128]

[0129] 상기 특정 양태들의 변형은 본원에 제공된 지침에 따라 제조될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0130] 5.2. 용도 및 방법

[0131] 또 다른 측면에서, 본 발명은 PVR, 안내 림프종 또는 안내 염증의 위험을 예방하거나 PVR, 안내 림프종 또는 안내 염증의 위험을 감소시키거나, PVR, 안내 림프종 또는 안내 염증을 치료하기 위한 MTX 조성물의 용도를 제공한다.

[0132] 일부 양태에서, 본 발명은 PVR의 위험을 예방하거나 PVR의 위험을 감소시키거나 PVR을 치료하기 위한 MTX 조성물의 용도를 제공한다. 일부 양태에서, PVR의 위험을 예방하거나 PVR의 위험을 감소시키거나 PVR을 치료하는 방법은, 치료 유효량의 본원에 기재된 MTX 조성물을 PVR의 위험의 예방 또는 감소 또는 PVR의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함한다. 일부 양태에서, MTX 조성물은 유리체내 투여된다.

[0133] 일부 양태에서, 본 발명은 PVR, 안내 림프종 또는 안내 염증을 치료하기 위한 의약의 제조에서 MTX의 용도를 제공하며, 상기 의약은 상기 기재된 모든 조성물을 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 의약은 본원에 기재된 MTX 및 밀도 향상제를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 의약은 본원에 기재된 MTX, 밀도 향상제 및 계면활

성제를 포함한다.

[0134] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 손상, 예를 들면 망막에 인열 또는 구멍이 있지만 망막 박리를 일으키지 않은 망막 손상이 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 인열 또는 구멍에 대한 치료를 위해 레이저 수술(예를 들면, 광응고술)을 받았다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 인열 또는 구멍을 치료하기 위해 냉동 고정술을 받았다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 인열 또는 구멍에 대한 치료를 받았고, 하기에 추가로 논의되는 바와 같이 PVR에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명의 방법은 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물을, 망막 인열 또는 구멍을 치료하기 위해 레이저 수술(예를 들면, 레이저 망막 고정술) 또는 냉동 고정술을 받은 대상체의 눈에 투여함을 포함한다.

[0135] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 손상을 겪었으며, 상기 망막 손상은 망막 박리이다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물로 치료하기 위한 대상체는 1차 망막 박리를 앓았다. 일부 양태에서, 치료 대상체는 1차 망막 박리가 있으며, 상기 1차 망막 박리는 열공 망막 박리이다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 2차 망막 박리를 앓았다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 열공 망막 박리, 견인 망막 박리 또는 복합 견인-열공 망막 박리를 앓았다.

[0136] 일부 양태에서, 망막 박리는 국소 망막 박리이고, 일부 양태에서 망막 박리는 완전 망막 박리이다. 일부 양태에서, 본 발명의 방법은 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물을 망막 박리를 앓고 있는 대상체의 눈에 투여함을 포함한다.

[0137] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 박리에 대한 치료를 받았다. 일부 양태에서, 본 발명의 방법은 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물을 망막 박리에 대해 치료되는 대상체의 눈에 투여함을 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 박리와 관련된 망막 인열 또는 구멍을 치료하기 위해 레이저 수술(예를 들면, 광응고술, 레이저 망막 고정술 등)을 받았다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 박리와 관련된 망막 인열 또는 구멍을 치료하기 위해 냉동 고정술을 받았다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 박리를 치료하기 위해 공압 망막 고정술을 받았다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 박리를 치료하기 위해 공막 돌륭술을 받았다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 망막 박리를 치료하기 위해 유리체 절제술, 예를 들면 가스 또는 실리콘 오일과 같은 안내 탐포네이드를 사용하는 평면 유리체 절제술(PPV)을 받았다.

[0138] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 이환된 눈에 SiO, 예를 들면, 망막 박리를 치료하기 위한 탐포네이드가 유리체내 투여되거나 투여된 적이 있다. 일부 양태에서, 투여되는 SiO는 점도가 적어도 1,000centistoke인 SiO이다. 일부 양태에서, 투여되는 SiO는 점도가 약 1,000 내지 약 5,000centistoke이다. 일부 양태에서, 투여되는 SiO는 1,000centistoke 오일, 특히 폴리디메틸 실록산 1,000centistoke 오일이다. 일부 양태에서, 투여되는 SiO는 5,000centistoke 오일, 특히 폴리디메틸 실록산 5,000centistoke 오일이다.

[0139] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 중질 실리콘 오일(HSO), 예를 들면 하부 망막 손상을 치료하기 위한 탐포네이드가 유리체내 투여되거나 투여된 적이 있다. 일부 양태에서, HSO는 Oxane HD, Densiron 68 또는 HSV-45 3000이다. 일부 양태에서, 치료하기 위한 대상체의 눈은 퍼플루오로카본 액체(PFCL) 또는 반불화 알칸, 예를 들면, 퍼플루오로헥실옥탄(F6H8)이 유리체내 투여되거나 투여된 적이 있다. PFCL에는 퍼플루오로-n-옥탄(C8F18) 및 퍼플루오로데칼린(C10F18)이 포함된다.

[0140] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은, 유리체내 주사에 의해 유리체내 SiO로 치료된 대상체의 SiO 내로 투여된다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 SiO 및 MTX 조성물로 치료된 눈에 투여되는 SiO와 공동 투여된다. 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 SiO가 후안부에 투여될 때 SiO에 존재한다.

[0141] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 열공 망막 박리에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 다음 중 하나 이상의 과거력을 갖는다: 만성 안구 염증, 감염성 망막염, 다발성 망막 박리, 거대 망막 파열 또는 거대 망막 인열, 다발성 망막 파열, 안구 외상, 유리체 출혈과 관련된 망막 박리, 맥락막 박리 및 이들의 조합.

[0142] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물로 치료하기 위한 대상체는 유리체 또는 망막하 출혈, 과도한 냉동 요법, 내배액 동안의 색소 방출 또는 이들의 조합을 특징으로 한다.

[0143] 일부 양태에서, 본원에 기재된 조성물을 사용하여 메토트렉세이트로의 치료로 이익을 얻는 다른 눈 질환, 장애 또는 병태를 치료할 수 있다.

[0144] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 안내 림프종을 치료하는데 사용된다. 일부 양태에서, 안내 림프종을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 예시적인 제형을 포함하는 본원에 개시된 조성물을 안내 림프종이 있는 대상체의 눈에 유리체내로 투여함을 포함한다.

[0145] 일부 양태에서, 치료되는 안내 림프종은 원발성 유리체망막 림프종(PVRL)이다. 따라서, 대상체는 PVRL을 앓고 있거나 PVRL로 진단된다. 일부 양태에서, 안내 림프종(예를 들면, PVRL)은 뇌 신경계 림프종(PCNSL)을 동반한다. 일부 양태에서, 안내 림프종은 미만성 거대 B 세포 림프종이다.

[0146] 안내 림프종을 치료하기 위한 투여 및 투여량은 본원에서 보다 상세히 제공된다.

[0147] 장애 또는 PVR 및 안내 림프종 이외에, 본원에 개시된 MTX 조성물은 눈의 염증성 질환, 장애 또는 병태, 특히 안내 염증을 치료하는데 사용될 수도 있다. 일부 양태에서, 안내 염증을 치료하는 방법은 치료 유효량의 본원에 개시된 예시적인 제형을 포함하는 본원에 개시된 조성물을 안내 염증이 있는 대상체의 눈에 유리체내로 투여함을 포함한다.

[0148] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물을 사용하는 치료를 위한 염증성 질환, 장애 또는 병태는 무엇보다도 포도막염, 예를 들면 범포도막염, 중간 포도막염 및 후방 포도막염, 특히 비-감염성 후방 포도막염; 낭포성 황반 부종(CME); 예를 들면 포도막염 또는 당뇨병성 황반 부종을 수반하는 황반 부종; 맥락막 혈관신생증 및 보철성 막병증을 포함한다.

[0149] 안내 염증의 치료를 위한 투여 및 투여량은 본원에서 보다 상세하게 제공된다.

[0150] 5.3. 투여 및 투여량

[0151] 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 용도는 본원에 기재된 MTX 조성물의 "치료 유효량"의 사용을 포함한다. "치료 유효량"은 유익하거나 원하는 결과에 대해 영향을 미치기에 충분한 양을 의미한다.

[0152] 일부 양태에서, PVR의 발병 위험의 예방 또는 감소를 필요로 하는 대상체의 눈에는 PVR의 발병 위험을 예방 또는 감소시키는, 예방적 유효량을 포함하는 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물이 투여된다. 일부 양태에서, PVR의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에는 PVR을 치료하기 위해 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물이 투여된다.

[0153] 일부 양태에서, 안내 림프종의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에는 안내 림프종을 치료하기 위해 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물이 투여된다. 일부 양태에서, PVRL의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에는 PVRL을 치료하기 위해 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물이 투여된다.

[0154] 일부 양태에서, 안내 염증의 위험의 예방 또는 감소 또는 안내 염증의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에는, 안내 염증의 위험을 예방하거나 안내 염증의 위험을 감소시키거나 안내 염증을 치료하기 위해 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물이 투여된다. 일부 양태에서, 안내 염증의 치료를 필요로 하는 대상체의 눈에는 안내 염증을 치료하기 위해 치료 유효량의 본 발명의 MTX 조성물이 투여된다.

[0155] 투여되는 MTX의 양은 무엇보다도 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 유형(예를 들면, 눈에 대한 손상의 성질 또는 위치, 안내 림프종의 정도 또는 안내 염증의 유형), 대상체의 연령 및 성별, 위험 인자의 존재 및 눈을 치료하기 위해 대상체에게 제공되는 치료 유형을 고려할 수 있다.

[0156] 치료 유효량은 하나 이상의 투여물, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체의 눈에는 약 25 내지 약 600㎍의 용량으로 MTX를 전달하기에 충분한 본원에 기재된 MTX 조성물이 투여된다. 일부 양태에서, 대상체의 눈에는 약 30 내지 약 580㎍, 약 35 내지 약 560㎍, 약 40 내지 약 540㎍, 약 45 내지 약 520㎍, 약 50 내지 약 500㎍, 약 60 내지 약 480㎍, 약 70 내지 약 460㎍, 약 80 내지 약 440㎍, 약 90 내지 약 430㎍, 약 100 내지 약 420㎍, 약 120 내지 약 400㎍, 약 140 내지 약 380㎍, 약 160 내지 약 360㎍, 약 180 내지 약 340㎍ 또는 약 200 내지 약 320㎍의 MTX 용량이 투여된다. 일부 양태에서, MTX의 용량은 약 200 내지 약 600㎍ 또는 약 300 내지 약 500㎍이다.

[0157] 일부 양태에서, 대상체의 눈에는 약 25㎍, 약 30㎍, 약 35㎍, 약 40㎍, 약 45㎍, 약 50㎍, 약 60㎍, 약 65㎍, 약 70㎍, 약 75㎍, 약 80㎍, 약 85㎍, 약 90㎍, 약 95㎍, 약 100㎍, 약 110㎍, 약 120㎍, 약 130㎍, 약 140㎍, 약 150㎍, 약 160㎍, 약 170㎍, 약 180㎍, 약 190㎍, 약 200㎍, 약 210㎍, 약 220㎍, 230㎍, 240㎍, 250㎍,

260㎍, 270㎍, 280㎍, 290㎍, 약 300㎍, 약 320㎍, 약 340㎍, 약 360㎍, 약 300㎍, 약 350㎍, 약 400㎍, 약 450㎍, 약 500㎍, 약 550㎍ 또는 약 600㎍의 MTX 용량이 투여된다. 바람직하게는, MTX의 용량은 약 200㎍, 300㎍, 400㎍ 또는 약 500㎍이다.

[0158] 유리체내 투여를 위한 일부 양태에서, 투여되는 조성물의 용적은 유리체내 투여에 적합하다. 비제한적인 예로서, 투여가 가스 또는 SiO로 충전된 눈 내로 유리체내로 투여되는 경우, 용적이 조정될 수 있다. 일부 양태에서, 투여되는 조성물의 용적은 약 20 내지 약 300㎕, 약 25 내지 약 200㎕, 약 30 내지 약 190㎕, 약 35 내지 약 180㎕, 약 40 내지 약 170㎕, 약 45 내지 약 150㎕, 약 50 내지 약 140㎕, 약 55 내지 약 130㎕, 약 60 내지 약 120㎕, 약 70 내지 약 110㎕ 또는 약 80 내지 약 100㎕이다.

[0159] 유리체내 투여를 위한 일부 양태에서, 투여되는 조성물의 용적은 약 25㎕, 약 30㎕, 약 35㎕, 약 40㎕, 약 45㎕, 약 50㎕, 약 60㎕, 약 70㎕, 약 80㎕, 약 90㎕, 약 100㎕, 약 120㎕, 약 140㎕, 약 160㎕, 약 180㎕, 약 200㎕, 약 220㎕, 약 240㎕, 약 260㎕, 약 280㎕ 또는 약 300㎕이다. 유리체내 투여의 예시적인 용적은 100㎕이다.

[0160] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 이환된 눈에서 본원에 개시된 질환, 장애 또는 병태에 대한 예방 효과를 제공하거나 상기 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 빈도 및 기간으로 투여된다.

[0161] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 PVR에 대한 예방 효과를 제공하거나 PVR을 치료하기 위한 빈도 및 기간으로 투여된다.

[0162] PVR을 치료하기 위한 일부 양태에서, 용량, 빈도 및 기간은 무엇보다도 망막 손상의 정도, 망막 손상 위치, 눈 손상을 치료하는 데 사용되는 수술 유형, 대상체의 연령 및 성별, 가스 또는 SiO에 필요한 탐포네이드 기간, PVR에 대한 하나 이상의 위험 요소의 존재와 같은 인자들을 고려하여 조정될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 1일 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회 또는 7일마다 1회 투여된다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회 또는 월 1회 투여된다.

[0163] 일부 양태에서, 다음이 PVR을 치료하는 데 사용된다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 1일 1회 초과, 예를 들면 1일 2회 또는 1일 3회 투여된다. 일부 양태에서, 대상체는 수술 후, 예를 들면 수술이 완료된 날 및/또는 수술 치료 후 1일, 2일, 3일 또는 4일에 1일 2회 또는 3회 투여된다.

[0164] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 초기 망막 손상 후 그리고/또는 수술 후 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일 동안 하루에 적어도 1회 투여될 수 있으며, 이후에 투여 빈도가 더 낮아질 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 적어도 2주 동안 하루에 적어도 1회 투여된 후 더 낮은 빈도로 투여된다.

[0165] 일부 양태에서, 치료 기간은 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월(즉, 1년)이다. 일부 양태에서, 치료가 예를 들면 탐포네이드로서 가스 또는 SiO를 포함하는 경우, 치료 기간은 가스를 사용한 처리 또는 SiO의 제거 각각이 완료될 때까지이다. 일부 양태에서, 예를 들면 대상체가 PVR에 대한 하나 이상의 위험 인자를 갖는 경우, 본 발명의 MTX 조성물을 사용한 치료는 가스를 사용한 치료 또는 SiO의 제거의 완료 후에 계속된다.

[0166] 일부 양태에서, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 MTX 조성물의 유리체내 투여는 당업계에서 사용되는 표준 방법에 따라 수행된다. 일부 양태에서, 유리체내 투여는 마취제 및 보존제, 예를 들면 5% 포비돈 요오드를 결막낭에 국소 도포한 후 무균 수행된다. 일부 양태에서, 대상체의 눈에는 예를 들면 30-게이지 니들을 사용하여 MTX 조성물의 유리체내 주사가 투여된다.

[0167] PVR을 치료하기 위한 일부 양태에서, MTX 조성물이 눈에서 SiO 내로 유리체내 투여되는 경우, 대상체는, SiO의 투여 후, MTX 조성물이 SiO를 통과하여 이동하기 위해, 적절한 위치(예를 들면 정면으로 누움)로 유지되고, 일부 양태에서는, SiO를 통과하여 이동하기에 충분한 시간, 및 망막 조직 내로의, 특히 후극 위로의 흡착을 위한 MTX 조성물의, 수성상 내로의 분산을 위해 위치 유지된다. 일부 양태에서, 환자는, 메토트렉세이트를 특정 영역으로 향하게 하기 위해 다른 위치(예를 들면, 측면으로 누움)로 위치될 수 있다. 일부 양태에서, 대상체는 본 발명의 MTX 조성물을 SiO 내로 투여한 후 적어도 30분, 적어도 25분, 적어도 20분, 적어도 15분, 적어도 10분 또는 적어도 5분 동안 적절하게 위치된다.

[0168] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 안내 림프종, 예를 들면 PVRL을 치료하기에 효과적인 빈도 및 기간으로

투여된다.

[0169] 안내 림프종을 치료하기 위한 일부 양태에서, 용량, 빈도 및 기간은 무엇보다도 안내 림프종의 중증도 또는 병기 및 기타 병태, 예를 들면 수반되는 PCNSL의 존재 또는 부재와 같은 것들을 고려하여 조정될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 안내 림프종을 치료하기 위해 4주(월)마다 1회, 2주마다 1회, 주 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회 투여된다.

[0170] 안내 림프종을 치료하기 위한 일부 양태에서, 치료 레지멘은 유도 단계, 및 임의로 공고 단계, 및/또는 유지 단계를 포함한다.

[0171] 일부 양태에서, 유도 단계는 주 2회, 최대 주 4회의 본 발명의 MTX 조성물의 투여이다.

[0172] 일부 양태에서, 공고 단계는, 존재하는 경우, 주 1회 또는 주 2회 투여를 포함한다.

[0173] 일부 양태에서, 유지 단계는, 존재하는 경우, 2주마다 1회 또는 월 1회의 투여를 포함한다.

[0174] 안내 림프종을 치료하기 위한 일부 양태에서, 투여되는 용량은 치료 효과를 제공하기에 충분하다. 일부 양태에서, 상기 개시된 모든 용량은 안내 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 100 내지 800㎍, 약 200 내지 600㎍ 또는 약 300 내지 500㎍이다.

[0175] 일부 양태에서, 안내 림프종을 치료하기 위해 투여되는 MTX의 용량은 약 100㎍, 약 200㎍, 약 300㎍, 약 400㎍, 약 500㎍, 약 600㎍, 약 700㎍ 또는 약 800㎍이다. 바람직한 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 200㎍, 약 300㎍, 약 400㎍ 또는 약 500㎍이다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 400㎍이다.

[0176] 안내 림프종을 치료하기 위한 일부 양태에서, 투여되는 용량은 치료 효과를 제공하기에 충분하다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 100 내지 800㎍/0.1mL, 약 200 내지 600㎍/0.1mL 또는 약 300 내지 500㎍/0.1mL이다.

[0177] 일부 양태에서, 안내 림프종을 치료하기 위해 투여되는 MTX의 용량은 약 100㎍/0.1mL, 약 200㎍/0.1mL, 약 300㎍/0.1mL, 약 400㎍/0.1mL, 약 500㎍/0.1mL, 약 600㎍/0.1mL, 약 700㎍/0.1mL 또는 약 800㎍/0.1mL이다. 바람직한 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 200㎍/0.1mL, 약 300㎍/0.1mL, 약 400㎍/0.1mL 또는 약 500㎍/0.1mL이다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 400㎍/0.1mL이다.

[0178] 안내 림프종을 치료하기 위한 일부 양태에서, MTX를 사용하는 치료는 림프종의 치료에 효과적인 2차 치료제와 병용된다. 일부 양태에서, MTX와 병용하여 투여되는 2차 치료제는 항-CD20 항체이다. 일부 양태에서, 항-CD20 항체는 리툭시맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 오비누투주맙 및 오파투무맙으로부터 선택된다.

[0179] 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 안내 염증을 치료하기에 효과적인 빈도 및 기간으로 투여된다. 일부 양태에서, 치료하기 위한 안내 염증은 포도막염, 예를 들면 범포도막염, 중간 포도막염 또는 후방 포도막염, 특히 비-감염성 후방 포도막염; 낭포성 황반 부종(CME); 예를 들면 포도막염 또는 당뇨병성 황반 부종을 동반하는 황반 부종; 맥락막 혈관신생증 및 보철성 막병증이다.

[0180] 안내 염증을 치료하기 위한 일부 양태에서, 용량, 빈도 및 기간은 무엇보다도 안내 염증의 유형 및 안내 염증의 중증도 또는 단계와 같은 인자들을 고려하여 조정될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 안내 염증을 치료하기 위해 4주(월)마다 1회, 2주마다 1회, 주 1회, 주 2회, 주 3회 또는 주 4회 투여된다.

[0181] 안내 염증을 치료하기 위한 일부 양태에서, 치료 레지멘은 유도 단계, 및 임의로 공고 단계, 및/또는 유지 단계를 포함한다.

[0182] 일부 양태에서, 유도 단계는 주 2회, 최대 주 4회의 본 발명의 MTX 조성물의 투여이다.

[0183] 일부 양태에서, 공고 단계는, 존재하는 경우, 주 1회 또는 주 2회 투여를 포함한다.

[0184] 일부 양태에서, 유지 단계는, 존재하는 경우, 2주마다 1회 또는 월 1회 투여를 포함한다.

[0185] 안내 염증을 치료하기 위한 일부 양태에서, 투여되는 용량은 치료 효과를 제공하기에 충분하다. 일부 양태에서, 상기 개시된 모든 용량은 안내 염증을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 100 내지 800㎍, 약 200 내지 600㎍ 또는 약 300 내지 500㎍이다.

[0186] 일부 양태에서, 안내 염증을 치료하기 위해 투여되는 MTX의 용량은 약 100㎍, 약 200㎍, 약 300㎍, 약 400㎍, 약 500㎍, 약 600㎍, 약 700㎍ 또는 약 800㎍이다. 바람직한 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 200㎍, 약

300㎍, 약 400㎍ 또는 약 500㎍이다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 400㎍이다.

[0187] 안내 염증을 치료하기 위한 일부 양태에서, 투여되는 용량은 치료 효과를 제공하기에 충분하다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 100 내지 800㎍/0.1mL, 약 200 내지 600㎍/0.1mL 또는 약 300 내지 500㎍/0.1mL이다.

[0188] 일부 양태에서, 안내 염증을 치료하기 위해 투여되는 MTX의 용량은 약 100㎍/0.1mL, 약 200㎍/0.1mL, 약 300㎍/0.1mL, 약 400㎍/0.1mL, 약 500㎍/0.1mL, 약 600㎍/0.1mL, 약 700㎍/0.1mL 또는 약 800㎍/0.1mL이다. 바람직한 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 200㎍/0.1mL, 약 300㎍/0.1mL, 약 400㎍/0.1mL 또는 약 500㎍/0.1mL이다. 일부 양태에서, 투여되는 MTX의 용량은 약 400㎍/0.1mL이다.

[0189] 5.4. 키트

[0190] 또 다른 측면에서, 본 발명의 MTX 조성물은 키트 형태로 제공된다. 일부 양태에서, 본 발명의 키트의 MTX 조성물은 다중-용량 바이알에 제공된다. 일부 양태에서, 본 발명의 키트의 MTX 조성물은 단일 사용 바이알로서 제공된다. 일부 양태에서, 본 발명의 키트는 하나 이상의 MTX 조성물의 단일 사용 바이알을 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 적절한 용매로 재구성하기 위한 건조 조성물, 예를 들면, 발열원이 없는 멸균수 또는 완충제의 형태로 제공된다. 일부 양태에서, 본 발명의 키트는, 건조 조성물로 제공되는 경우 주사를 위한 MTX 용액의 재구성을 위한 용매 바이알을 포함한다.

[0191] 일부 양태에서, 본 발명의 키트는 MTX 조성물을 주사하기 위한 시린지를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 키트는 MTX 조성물을 주사하기 위한 하나 이상의 시린지를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 MTX 조성물은 대상체의 눈 내로 투여하기 위한 미리 충전된 시린지로 제공된다.

[0192] 특정 양태에서, 본 발명의 키트는 본 발명의 조성물을 적절히 사용하기 위한 처방 정보도 포함한다. 상기 정보는 인쇄된 자료 형태일 수 있거나 컴퓨터 판독 가능 매체 상에 있을 수 있다.

[0193] 하기 실시예들은 본 발명의 양태들을 추가로 예시하기 위해 제공된다. 설명되는 실시예들은 단지 예시일 뿐이며 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하지 아니한다.

[0194] 6. 실시예

[0195] 실시예 1: 조성물의 제조 및 실리콘 오일을 통과하는 이동의 평가

[0196] 물을 적합한 용기에 넣고, 제형에 적합한 각각의 성분, 예를 들면 계면활성제, 완충제, 밀도 증강제, 메토트렉세이트 등을 한번에 하나씩 용액에 첨가하고 용해시킨다. 1M 수산화나트륨 또는 HCl을 첨가하여 pH를 7.4±0.2로 조정하였다. 원하는 최종 용적이 되도록 물을 첨가한다.

[0197] 다양한 점도 및 양의 실리콘 층을 통과하는 메토트렉세이트의 이동 시간(travel time)에 대한 제형 조성물의 영향을 2가지 등급의 실리콘 오일을 사용하여 조사하였다: 폴리디메틸 실록산 1,000cps(Sigma Aldrich, UK) 및 5,000cps(Mistral Industrial Chemicals, UK).

[0198] 1. 두 가지 높이의 실리콘 오일을 시험했다: 0.5cm 또는 1cm의 오일을 2mL PBS 버퍼 위에 배치하여 사용하기에 가장 좋은 높이를 확인했다.

[0199] 2. 한 소적의 제형(~50mg)을 실리콘 층의 상부에 배치했다.

[0200] API(제형 소적, 색상이 황색)가 이동하는 데 걸리는 시간을 모니터링하고(cm/min), 제형 상의 실리콘 상을 통과하여 이동한 후 수성 상 내로의 분포에 대한 육안 관찰, 예를 들면 자발성, 느림 등.

[0201] 조사된 여러 상이한 제형들의 이동 시간이 도 1에 제공된다.

[0202] 제형들 중 몇몇은 제형이 2시간의 기간 내에 오일 계면을 통과하는 횟수에 대해 평가되었다. 각각의 제형은 최대 2시간 동안 계측되었으며, 결과는 평가되는 시간 기간 동안 제형이 실리콘 오일-PBS 완충 경계면을 가로질러 통과한 횟수를 나타낸다. 높이 둘 다 및 점도 둘 다에서의 (9회의 시험 중) 총 횟수 및 %는 아래 표에 나타낸다.

표 1

제형	실리콘 오일				계면을 통과한 횟수 (%)
	1000 centistoke		5000 centistoke		
	0.5 mL	1 mL	0.5 mL	1 mL	
F1	1	0	1	1	12 회 중 3 회 (25%)
F4	1	2	2	2	12 회 중 7 회 (58%)
F5	1	2	3	3	12 회 중 9 회 (75%)
F6	2	2	3	2	12 회 중 9 회(75%)

[0203]

[0204] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허출원 및 기타 문서는, 각각의 개별 간행물, 특허, 특허출원 또는 기타 문서가 모든 목적을 위해 인용에 의해 포함되는 것으로 개별적으로 나타낸 것과 동일한 정도로, 이들의 전문이 모든 목적을 위해 인용에 의해 포함된다.

[0205] 다양한 특정 양태들이 예시되고 설명되었지만, 본 발명(들)의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면

도면1

