



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0109604
(43) 공개일자 2019년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 38/14 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 31/196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7027514(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년05월03일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7033036
원출원일자(국제) 2017년05월03일
심사청구일자 2018년11월14일
- (85) 번역문제출일자 2019년09월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/030772
(87) 국제공개번호 WO 2017/192675
국제공개일자 2017년11월09일
- (30) 우선권주장
15/148,574 2016년05월06일 미국(US)
15/178,812 2016년06월10일 미국(US)
- (71) 출원인
해로우 헬스 인코포레이티드
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 엘 카미노 리
얼 12264 스위트 350
- (72) 발명자
와일리 윌리엄
미국 44022 오하이오주 새그린 폴즈 노스 메인 스트리트 615
덜저 리차드
미국 07853 뉴저지주 롱 벨리 페어뷰 애비뉴 30
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 약학적 안과용 조성물 및 그의 제조 방법

(57) 요약

약학적 안과용 조성물이 기재되며, 상기 조성물은 치료적 유효량의 항균제 (예컨대 목시플록사신), 치료적 유효량의 항염증제 (예컨대 프레드니솔론), 적어도 둘의 가용화 및 현탁화제의 조합 (그 중 하나는 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체임), 및 담체로 본질적으로 이루어진다. 조성물의 제조 및 사용 방법이 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/47 (2013.01)

A61K 38/14 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

사데 데니스 일라이어스

미국 92618 캘리포니아주 어바인 리서치 드라이브
9257

리그너 제프리 티

미국 07860 뉴저지주 뉴턴 폴린스킬 레이크 로드
57

캐롤릭 존 스코트

미국 07849 뉴저지주 레이크 호팍콩 우드론 테라스
39

코발스키 버나드

미국 07869 뉴저지주 랜돌프 젠더 레인 27

피터스 켈런

미국 08822 뉴저지주 플레밍턴 올드 클린턴 로드
122

명세서

청구범위

청구항 1

하기로 이루어지는 현탁액으로서 제형화된 약학적 조성물:

(a) 치료적 유효량의 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니손, 코르티콜, 코르티손, 플루오코르티손, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론, 부데소니드 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 용매화물로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 코르티코스테로이드로 이루어지는 고체 입자로 이루어지는 분산상; 및

(b) 하기로 이루어지는 분산매:

(b1) 치료적 유효량의 플루오르화 퀴놀론 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 N-산화물로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 항균제로서, 플루오르화 퀴놀론이 목시플록사신 및 가티플록사신으로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

(b2) 치료적 유효량의 약학적으로 허용가능한 가용화 및 현탁화제의 조합으로서, 하기로 이루어지는 조합:

(b2a) 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 제 1 가용화 및 현탁화제; 및

(b2b) 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 셀룰로스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 셀룰로스의 수용성 유도체, 비-가교된 또는 부분적으로 가교된 폴리아크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 또는 그들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 제 2 가용화 및 현탁화제;

및

(b5) 약학적으로 허용가능한 담체;

상기 분산상은 분산매 내에 분산되어 있으며,

상기 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체의 함량은 0.5 질량% 내지 10.0 질량%이고, 약학적 조성물은 안구내 주사를 통한 전달에 적합한 안과용 조성물임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 분산매 중에 추가적으로 하기를 함유하는 약학적 조성물:

(b3) 치료적 유효량의 반코마이신, 테이코플라닌, 텔라반신, 데카플라닌, 라모플라닌, 젠타미신, 토브라마이신, 아미카신, 세푸록심, 폴리믹신 B 설페이트, 및 트리메토프림으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 글리코펩티드 항생제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 분산매 중에 추가적으로 하기를 함유하는 약학적 조성물:

(b4) 치료적 유효량의 브로페낙, 케토로락, 에토돌락, 술린락, 디클로페낙, 아세클로페낙, 네파페낙, 톨메틴, 인도메타신, 나부메톤, 케토프로펜, 텍스케토프로펜, 이부프로펜, 플루르바이프로펜, 텍시부프로펜, 페노프로펜, 록소프로펜, 옥사프로진, 나프록센, 아스피린, 살리실산, 디플루니살, 살살레이트, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 멜록시캄, 피록시캄, 테르록시캄, 드록시캄, 로르록시캄, 이속시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 루미라콕시브, 에토리콕시브, 피로콕시브, 니메술리드, 클로닉신, 리코켈론, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 에테르, 에스테르, 아세탈 및 케탈로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비-스테로이드 항염증성 약물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 프레드니손, 프레드니솔론 및 메틸프레드니손으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 플루오르화 퀴놀론이 목시플록사신인 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)인 약학적 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 제 2 가용화 및 현탁화제가 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레에이트인 약학적 조성물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 하기를 포함하는 약학적 조성물:

- (a) 1.0 mg/ml 의 농도의 목시플록사신;
- (b) 15.0 mg/ml 의 농도의 프레드니손; 및
- (c) 5.0 질량% 의 농도의 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 조성물이 성분 (a) 에 의해 형성되는 입자를 포함하는 현탁액이며, 모든 입자의 99% 가 5 μ M 이하의 직경을 갖는 약학적 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 입자의 80% 초과가 1 μ M 내지 4 μ M 범위 내의 크기를 갖는 약학적 조성물.

청구항 11

제 2 항에 있어서, 글리코펩티드 항생제가 반코마이신인 약학적 조성물.

청구항 12

제 3 항에 있어서, 비-스테로이드 항염증성 약물이 브로페낙인 약학적 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 치료를 필요로 하는 포유류 대상체에서 안과 질환, 병태 또는 병상을 치료하는 방법에서 사용되는 약학적 조성물로서, 상기 방법이 대상체에게 상기 조성물을 전달하여 그에 의해 안과 질환, 병태 또는 병상을 치료하는 것을 포함하며, 전달 방법이 유리체내 주사, 안구내 전방내 주사, 병소내 주사, 결막하 주사, 및 테논낭하 주사로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 치료를 필요로 하는 포유류 대상체에서 안과 질환, 병태 또는 병상을 치료하는 방법에서 사용되는 약학적 조성물로서, 상기 방법이 하기 단계를 포함하는 약학적 조성물:

- (a) 각막절삭성형 수술을 대상체에 대해 수행하는 단계; 및
- (b) 대상체에게 상기 조성물을 투여하는 단계.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 각막절삭성형 수술이 레이저-지원 원위치 수술 (LASIK), 굴절교정 레이저각막절제술 (PRK), 레이저-지원 상피하 각막절제술 (LASEK), 각막 고리 삽입술, 각막 교차결합술, 굴절 각막 인레이 및 각

막 수정체 수술로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 각막절삭성형 수술이 LASIK 수술인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 현재 계류 중인 2016 년 5 월 6 일에 제출된 미국 특허 출원 제 15/148,574 호, 및 현재 계류 중인 2016 년 6 월 10 일에 제출된 미국 특허 출원 제 15/178,812 호에 대한 우선권의 이익을 주장한다. 이들 문헌 각각의 전체 내용은 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 안과 분야 및 더욱 구체적으로는 항균 및 항염증 특성을 갖는 주사가능한 안과용 조성물, 및 그러한 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 안과 치료 및 절차, 예를 들어, 백내장 수술에서, 부정적인 수술후 합병증 예컨대 감염, 염증, 및 조직 부종을 제거 또는 완화시키기 위해서 수술전 및 수술후 점안약이 환자에 의해 빈번히 사용된다. 모든 안구 수술 환자의 8% 정도가 잠재적으로 파국적인 내안구염을 포함하는 감염, 및 다양한 부정적인 수술 후 시력 위협 부작용, 예컨대 염증성 포도막염, 각막 부종, 및 낭포 황반 부종으로 고통받을 수 있는 것으로 보고된 바 있다. 전형적으로는, 국소 수술후 약제가 백내장 수술 전에 시작하여 그 후 백내장 수술 후에 집에서의 사용을 위해 처방되고, 간병인 또는 가족 지원을 요구하지 않는 한, 전형적으로는 자가-투여된다.

[0006] 이들 안과용 점적약제는 항염증 및 항생 물질을 포함하며 고도로 유효하지만, 치료 섭생법에 대한 엄격한 준수를 요구하는데, 이는 종종 많은 환자 (눈꺼풀 건드림 및 조작에 대해 물리적 제약 또는 혐오감을 갖는 환자) 에게 어렵고 빈번히 비싸서 (절차 당 \$200 훨씬 초과), 환자의 불만족을 야기한다. 그러한 수술후 약제의 사용의 필요를 회피하는 것을 허용하여 관련되는 수술후 문제 및 비용을 면하게 하는 대안적 절차를 갖는 것이 바람직하다.

[0007] 하나의 그러한 대안적 절차는 준수 및 약제 투여 정확도의 문제를 없애는, 현재의 가정용 점안약 섭생법 만큼 양호하거나, 그보다 더 양호한 환자 결과를 달성할 수 있는 비외상성 소대경유 (transzonular) 경로에 의한 수술중 유리체내 주사를 포함한다. 이 특허 명세서에서는 그러한 긍정적 환자 결과를 달성할 수 있는 수술중 안구 주사에 적합한 약학적 조성물, 및 이의 제조 및 투여 방법을 공개한다.

발명의 내용

[0009] 본 발명의 하나의 실시양태에 따르면, 안과용 약학적 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 치료적 유효량의 항균제 및 치료적 유효량의 항염증제로 본질적으로 이루어지는 치료적 성분, 적어도 둘의 약학적으로 허용가능한 부형제의 조합, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하며, 상기 조성물은 안구내 주사를 통한 또는 점안약을 통한 전달에 적합하다.

[0010] 본 발명의 또다른 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 항균제는 퀴놀론 (플루오르화 퀴놀론을 포함함), 예를 들어, 목시플록사신, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 N-산화물의 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다.

[0011] 본 발명의 또다른 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 항염증제는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 트리암시놀론, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 에테르, 에스테르, 아세탈 및 케탈일 수 있다.

[0012] 본 발명의 또다른 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 약학적 조성물은 적어도 둘의 가용화 및 현탁화제를 추가

로 포함하며, 이 중 하나는 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 중 임의의 것, 예를 들어, Poloxamer 407[®] 이고, 다른 하나는 셀룰로스의 수용성 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 또는 히드록시프로필 셀룰로스), 비-가교된 또는 부분적으로 가교된 폴리아크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 또는 그들의 조합 중 임의의 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 약학적 조성물은 안구내 수술과 관련되는 여러 가지 안과 질환, 병태 또는 병상, 예컨대 백내장, 망막 및 녹내장 질환의 치료 과정의 일부로서 포유류 대상체 내로 유리체 내 소대경유 주사될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 상세한 설명

[0015] A. 용어 및 정의

[0016] 구체적인 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 및 무기 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 실험실 절차 및 기술은 당업계에 알려진 것이다. 표준 화학 기호는 그러한 기호로 표시되는 전체 이름과 상호교환적으로 사용된다. 따라서, 예를 들어, 용어 "수소" 및 "H" 는 동일 의미로 이해된다. 표준 기술은 화학적 합성, 화학적 분석, 조성물 제형화 및 그의 시험에 사용될 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로는 당업계에 잘 알려진 종래의 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0017] 상기 일반적 설명 및 그 후의 상세한 설명 모두 단지 예시적 및 설명적이며 청구된 발명을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 단수형의 사용은 다르게 구체적으로 언급되지 않는 한 복수형을 포함한다. 본원에 사용된 문단의 제목은 오직 구성 목적을 위한 것이며, 기재된 주제를 제한하는 것으로 여겨지면 안된다.

[0018] 본원에서 사용되는 바와 같은, "또는" 은 다르게 언급되지 않는 한 "및/또는" 을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 "포함하다" 및 "포함되다" 와 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.

[0019] "약" 으로서 지칭된 수치는 언급된 수치 플러스 또는 마이너스 언급된 수치의 1-10% 를 포함한다. 예를 들어, "약" 100 도는, 문맥에 따라, 95-105 도 또는 99-101 도 정도를 의미할 수 있다. 본원에서 나타날 때마다, "1 내지 20" 과 같은 수치 범위는 제시된 범위 내의 각각의 정수를 지칭한다; 즉, 오직 1, 오직 2, 오직 3, 등 내지 오직 20 이하를 의미한다.

[0020] 용어 "약학적 조성물" 은, 질환 또는 병상의 의료적 진단, 치유, 치료 또는 예방에서의 사용이 의도되는, 화학적 또는 생물학적 화합물 또는 물질, 또는 둘 이상의 그러한 화합물 또는 물질의 혼합물 또는 조합물로서 정의된다.

[0021] 용어 "안구내 주사" 는 환자의 안구에 들어감으로써 투여되는 주사를 지칭한다. 용어 "안구주위 주사" 는 눈 뒤에 그러나 눈벽 외부에 투여되는 주사를 지칭한다. 용어 "소대경유" 는 눈의 모양체와 렌즈를 연결하는 일련의 섬유인 모양체 소대 (zonule) 를 통해 투여되는 주사를 지칭한다.

[0022] 용어 "유리체내" 는 환자의 눈을 통해, 눈의 내부 공간 내로 직접, 투여되는 주사를 지칭한다.

[0023] 용어 "수술 중" 은 수술 동안, 또는 수술 과정에서 일어나거나 또는 수행되는 활동으로서 정의된다.

[0024] 용어 "현탁액" 은 본 출원의 목적을 위해 제 1 상 및 제 2 상을 갖는 2-상 분산계로서 정의된다. 추가로 구체적으로 규정하자면, 3, 4 또는 그보다 많은 상을 갖는 분산계는 본 출원의 목적을 위해 "현탁액" 의 의미에 속하지 않는다.

[0025] 게다가, 위에서 언급된 현탁액의 제 1 상은 다수의 고체 입자로 이루어지고 "분산상" 으로서 명명 및 정의되고, 위에서 언급된 현탁액의 제 2 상은 액체이고 "분산매", 또는, 상호교환가능하게 및 동의어로, "연속상" 으로서 명명 및 정의된다.

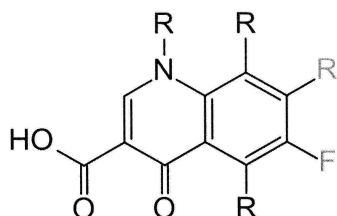
[0026] 게다가, 위에서 언급된 분산상은 위에서 언급된 분산매에 분산되어 있고, 용어 "분산된" 은 분산상이 현탁액의 전체 부피에 걸쳐 통계적으로 균일하게 분포되어 있으며, 현탁액의 상이한 부분에서 분산상의 농도에 통계적으로 유의미한 편차가 존재하지 않음을 의미하는 것으로서 정의된다.

[0027] 용어 "각막절삭성형" 은 각막의 굴절 상태가 개선되게 하는 수술 절차를 지칭한다. 이 절차는 또한 "LASIK" 으로서 알려져 있는 레이저-지원 원위치 수술로서 수행될 수 있다. 용어 "각막절삭성형" 에 포괄되는 기타 각막 굴절 수술 절차는 굴절교정 레이저각막절제술 (photorefractive keratectomy) (PRK), 레이저-지원 상피하 각막절제술 (laser-assisted sub-epithelial keratectomy) (LASEK), 각막 고리 삽입술 (corneal ring segments), 각막 교차결합술 (corneal cross linking), 굴절 각막 인레이 (refractive corneal inlays) (예를 들어, "레인드롭 (raindrop)", "Kamra") 및 각막 수정체 수술 (corneal lenticular surgery) ("SMILE") 을, 제한 없이, 포함한다.

[0028] 용어 "항균제" 및 "항생제" 는 용어 "항미생물제" 에 넓게 포괄되고, 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 임의의 메카니즘 또는 경로를 통해 세균 및/또는 바이러스를 파괴 및/또는 그것의 성장을 저해하는 물질 또는 화합물을 지칭한다.

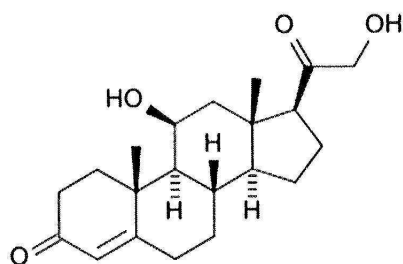
[0029] 용어 "항염증제" 는 임의의 메카니즘 또는 경로를 통해 염증에 대항 또는 억제하는 물질 또는 화합물을 지칭한다.

[0030] 본 출원의 목적을 위해 용어 "퀴놀론" 은 벤조피리딘의 유도체인 항균 화합물의 속을 지칭하며, 일부 실시양태에서는 하기 구조 ("플루오로퀴놀론") 에서와 같이 불소 원자를 포함한다:



[0031]

[0032] 용어 "코르티코스테로이드" 및 밀접하게 관련된 "글루코코르티코이드" 는 코르티코스테론의 유도체인 스테로이드의 아속 속하는 화합물로서 정의되며, 후자는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0033]

[0034] 용어 "염" 은 산과 염기의 중화 반응의 산물인 이온성 화합물을 지칭한다.

[0035] 용어 "용매화물" 및 "수화물" 은 본원에서 화합물 또는 물질이 "용매화물" 을 위한 용매, 예컨대 물 ("수화물" 의 경우) 과 물리적으로 또는 화학적으로 회합되어 있는 것을 나타내는데 사용된다.

[0036] 용어 "에테르" 는 2 개의 유기 단편 R 및 R₁ 이 산소를 통해 연결되어 있는 구조 R-O-R₁ 를 함유하는 화학적 화합물을 지칭한다.

[0037] 용어 "에스테르" 는 2 개의 유기 단편 R 및 R₁ 을 연결시키는, 에스테르기 R-O-C(O)-R₁ 를 함유하는 화학적 화합물을 지칭한다.

[0038] 용어 "아세탈" 및 "케탈" 은 관능기 R-C(R₁)(OR₂)₂ 를 함유하는 화학적 화합물을 지칭하며, 여기서 R 및 R₂ 는 유기 단편이고 R₁ 은 수소 원자이며 (아세탈의 경우), 상기 용어에는 하나의 R₂ (다른 하나는 아님) 가 수소원자이거나; 또는 R, R₁ 및 R₂ 중 어느 것도 수소 원자가 아니고 각각이 유기 단편인 (케탈의 경우) "헤미아세탈" 이 포함된다.

[0039] 용어 "비-스테로이드 항염증성 약물 (non-steroid anti-inflammatory drug)" 또는 "NSAID" 는 스테로이드 부분이 없고 진통, 해열 및/또는 항염증 효과를 제공하는 물질 또는 화합물을 지칭한다.

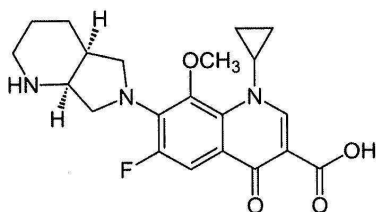
[0040] 용어 "담체" 는 약학적 조성물의 전달 효율 및 효과를 개선하기 위한 비히클로서의 역할을 하는 물질을 지칭한

다.

- [0041] 용어 "부형제" 는 약학적 조성물의 약리학적 활성 성분과의 조합으로 제형화되는 약리학적 불활성 물질을 지칭하고, 증량제 (bulking agent), 충전제, 희석제, 및 약물 흡수 또는 용해성을 촉진하기 위해 또는 기타 약동학적 고려사항을 위해 사용되는 제품이 포함된다.
- [0042] 용어 "가용화제" 는 본 출원의 목적을 위해 피가용화물 (즉, 본원에 기재된 활성 성분) 을 미셀 내로 통합시키는 과정을 개선하는 화학적 화합물을 광범위하게 지칭한다; 다시 말하면, 가용화제가 부재하는 조성물과 비교할 때 가용화제의 존재는 가용화의 과정을 더 빠르게, 더 쉽게, 및/또는 더 완전하게 만든다.
- [0043] 용어 "현탁화제" 는 본 출원의 목적을 위해 활성 약학적 구성요소가 제형에 현탁된 상태로 유지되는 것을 돕고 본원에 기재된 2-상 분산계의 상 분리를 방지 및/또는 감소시키는 화학적 화합물을 광범위하게 지칭한다.
- [0044] 용어 "치료적 유효량" 은 연구자, 의사 또는 기타 임상학자가 추구하는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 응답을 유발하는 화합물 또는 약학적 조성물의 양으로서 정의된다.
- [0045] 용어 "약학적으로 허용가능한" 은 제형의 다른 구성요소와 상용가능하고 그의 수용자에게 유해하지 않는 담체이며, 희석제이든 또는 부형제이든 상관없다.
- [0046] 용어 "조성물의 투여" 또는 "조성물을 투여한다" 는 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 행위를 포함하는 것으로서 정의된다.

[0047] B. 본 발명의 실시양태

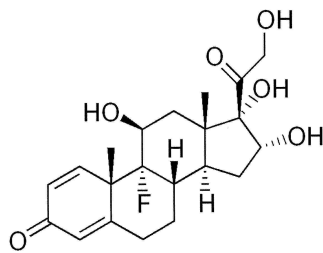
- [0048] 본 발명의 실시양태에 따르면, 염증 및/또는 감염을 예방 및/또는 치료하기 위한 약학적 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 치료적 유효량의 항균제 (즉, 항생제) 및 치료적 유효량의 항염증제 (예를 들어, 코르티코스테로이드) 를 포함하는, 그로 본질적으로 이루어지는, 또는 이루어지는 활성 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 안구내 주사에 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 관절내 또는 병소내 사용에 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 점안약을 통한 전달에 사용될 수 있다. 조성물은 하나 또는 여럿의 약학적으로 허용가능한 부형제(들) 및 하나 또는 여럿의 약학적으로 허용가능한 담체(들)을 추가로 포함한다.
- [0049] 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.
- [0050] 추가의 실시양태에 따르면, 조성물의 활성 성분에 이용되는 항균제는 플루오로퀴놀론을 포함하는 퀴놀론, 및 그의 적합한 유도체, 예컨대 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 군에서 선택될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 이렇게 이용될 수 있는 플루오로퀴놀론은 목시플록사신 (화학명, 1-시클로프로필-7-[(1S,6S)-2,8-디아자바이시클로-[4.3.0]논-8-일]-6-플루오로-8-메톡시-4-옥소-퀴놀린-3-카르복시산) 이며, 이는 예를 들어 뉴저지 웨인 소재의 Bayer Healthcare Corp. 사로부터 상품명 Avelox[®] 으로, 및 Alcon Corp. 및 Bristol-Myers Squibb Co. 와 같은 기타 공급업체로부터 기타 상품명으로 입수가 가능하고, 하기 화학 구조를 갖는다:



- [0051]
- [0052] 목시플록사신 대신에 또는 그와의 조합으로 사용될 수 있는 가능한 대안적 플루오로퀴놀론 항생제의 비제한적 예는 가티플록사신이다.
- [0053] 일부 추가의 실시양태에서, 하나 또는 여럿의 글리코펩티드 항생제(들), 또는 그들 중 일부 또는 전부의 조합이, 목시플록사신과의 조합으로 (즉, 그에 더하여), 항균제의 일부로서 임의로 사용될 수 있다. 그러한 허용가능한 추가의 글리코펩티드 항생제의 하나의 예는 반코마이신이며, 이는 약 1.0 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/ml 의 농도로 약학적 조성물 내로 도입될

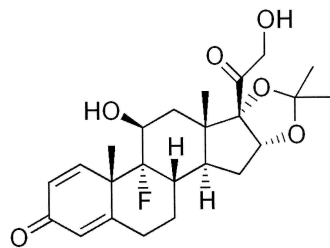
수 있다. 반코마이신은 인도 인디아나폴리스 소재의 Eli Lilly & Co.로부터 상품명 Vancocin[®]으로 입수 가능하다. 임의로 사용될 수 있는 다른 허용가능한 추가의 글리코펩티드 항생제는 테이코플라닌 (teicoplanin), 텔라반신 (telavancin), 데카플라닌 (decaplanin), 라모플라닌 (ramoplanin), 겐타미신 (gentamicin), 토브라마이신 (tobramycin), 아미카신 (amikacin), 세푸록심 (cefuroxime), 폴리믹신 (polymyxin) B 설레이트, 및 트리메토프림 (trimethoprim) 을 포함한다.

[0054] 추가의 실시양태에 따르면, 조성물의 활성 성분에는 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 내의 임의의 수소 및/또는 히드록실기의 화학적으로 합당한 치환의 결과로서 얻어지는 생성물이 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 이렇게 활용될 수 있는 코르티코스테로이드는 하기 화학식을 갖는 트리암시놀론 (화학명, (11 β ,16 α)-9-플루오로-11,16,17,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온) 이다:



[0055]

[0056] 또다른 실시양태에서, 이렇게 활용될 수 있는 코르티코스테로이드는, 예를 들어 뉴저지 프린스턴 소재의 Bristol-Myers Squibb Co.로부터 상품명 Kenalog[®]로 및 다른 공급업체로부터의 다른 상품명으로 입수가능하고 하기 화학식을 갖는 트리암시놀론의 케탈 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]인덴노[1,2-d][1,3]디옥솔-2-온) 이다:



[0057]

[0058] 다른 코르티코스테로이드, 또는 그의 일부 또는 전부의 조합이, 트리암시놀론의 전부 또는 일부 및/또는 트리암시놀론 아세토니드의 전부 또는 일부 대신 사용될 수 있다. 그러한 허용가능한 다른 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코이드의 일부 비제한적 예는 트리암시놀론 디아세테이트, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 푸레토니드, 트리암시놀론 헥사아세토니드, 베타메타손 아세테이트, 덱사메타손, 플루오로메톨론 및 플루오시놀론 아세토니드, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니손, 코르티콜, 코르티손, 플루오로코르티손, 테옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론, 부데소니드 및 그의 유도체, 유사체 또는 조합을 포함한다.

[0059] 이들 코르티코스테로이드 중 일부, 예를 들어, 제한 없이, 프레드니손, 프레드니솔론, 덱사메타손, 또는 메틸프레드니손은 아래에서 더욱 상세히 기재되는 각막절삭성형 또는 각막 굴절 수술 (예를 들어, LASIK 수술) 을 수행하는 방법에서 특히 적합한 것으로 여겨진다. 안과학 또는 약학 기술분야의 통상의 기술자는 수행될 구체적인 수술 절차에서 어떤 코르티코스테로이드가 사용될지를 결정할 것이다.

[0060] 다른 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양의 하나 또는 여럿의 비-스테로이드 항염증성 약물(들) 또는 NSAID(들)을 추가로 임의로 포함할 수 있다. 사용되는 경우에, 약학적 조성물 중의 NSAID(들)의 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.

[0061] 본원에 공개된 약학적 조성물이 NSAID(들)을 포함하는 경우에, 일부 조성물에는 특정 NSAID, 브롬페낙이 없는 것이 고려된다. 그러나, 다른 실시양태에서, 브롬페낙은 NSAID(들) 예컨대 케토로락, 에토돌락, 숀린락, 디

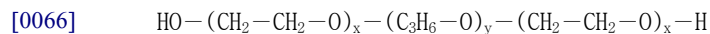
클로페낙, 아세클로페낙, 네파페낙, 톨메틴, 인도메타신, 나부메톤, 케토프로펜, 텍스케토프로펜, 이부프로펜, 플루르바이프로펜, 텍시부프로펜, 페노프로펜, 록소프로펜, 옥사프로진, 나프록센, 아스피린, 살리실산, 디플루니살, 살살레이트, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 멜록시캄, 피록시캄, 테르녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 이속시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 루미라콕시브, 에토리콕시브, 피로콕시브, 니메술리드, 클로닉신, 리코펜론, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 에테르, 에스테르, 아세탈 및 케탈 중 임의의 것에 더하여 사용될 수 있다.

[0062] 위에서 언급한 바와 같이, 본 출원의 주제인 약학적 조성물은 하나 또는 여럿의 약학적으로 허용가능한 부형제(들)를 추가로 임의로 포함할 수 있다. 당업계의 통상의 기술자는 적합한 부형제(들)를 선택할 수 있을 것이다. 목시플록사신이 약학적 제형에서 사용될 때, 동일한 제형에 존재하고 안정적 현탁액 형태일 필요가 있는 또다른 제품 (예를 들어, 코르티코스테로이드, 예컨대 트리암시놀론 아세토니드) 의 안정적 현탁액을 얻는 것은 종종 곤란하다고 말할 만하다. 어떠한 특별한 과학적 이론에 구속됨 없이, 그러한 안정적 현탁액을 얻는 것의 곤란함은, 많은 현탁화제를 불활성화시켜 용납할 수 없는 응고 (coagulation), 군집화 (clumping) 및 응집 (flocculation) 을 초래하는 목시플록사신의 경향에 의해 야기되는 것으로 여겨진다. 그 결과, 전형적인 27-29 게이지 캐놀라를 통한 통상적인 전달이 종종 곤란하거나 또는 심지어는 불가능하다.

[0063] 그러므로, 목시플록사신의 존재 하에 안정적이고, 그러므로 동일 제형에 목시플록사신이 또한 존재할 때에도 코르티코스테로이드 예컨대 트리암시놀론이 안정적 현탁액을 안전하게 형성하는 것을 보장하는 가용화 및 현탁화제로서 사용될 수 있는 부형제를 선택하는 것이 요망된다. 안구내 주사에 적합한 안정적 목시플록사신/트리암시놀론 아세토니드 약학적 조성물을 생산하려는 다른 이들에 의한 수많은 시도는 성공적이지 않았다.

[0064] 현재 공개된 실시양태는 적어도 둘의 가용화 및 현탁화제의 조합이, 즉, 제 1 가용화 및 현탁화제 및 제 2 가용화 및 현탁화제가, 본 발명의 조성물에서 사용될 부형제를 배합하는데 사용될 수 있다는 것을 교시한다. 본 발명의 실시양태에 따르면, 적어도 하나의 제 1 가용화 및 현탁화제 및 적어도 하나의 제 2 가용화 및 현탁화제가 조성물에 존재한다.

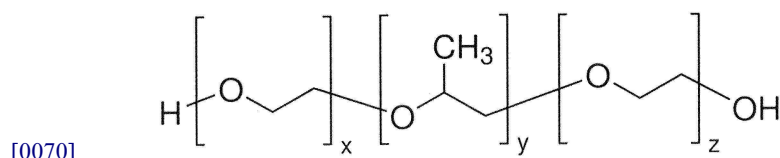
[0065] 일부 실시양태에서, 위에 기재된 곤란함을 극복하고, 그에 따라 코르티코스테로이드 예컨대 트리암시놀론 아세토니드 또는 프레드니솔론의 안정적 현탁액을 수득하는 제 1 가용화 및 안정화제로서 사용될 수 있는 부형제는 하기 일반 구조를 갖는 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체일 수 있다:



[0067] 식에서, x 는 적어도 8 의 값을 갖는 정수이고, y 는 적어도 38 의 값을 갖는 정수임.

[0068] 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체가 본 발명의 약학적 조성물에서 제 1 가용화 및 안정화제로서 사용될 때, 전체 조성물 중의 그것의 함량은 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.

[0069] 본 발명의 약학적 조성물에서 제 1 가용화 및 안정화제로서 사용될 수 있는 구체적 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체의 하나의 비제한적 예는 미주리주 루이스가 소재의 Sigma-Aldrich Corp.로부터 입수가능한 상품명 Poloxamer 407[®] (폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜)) 으로 알려진 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 갖는다:



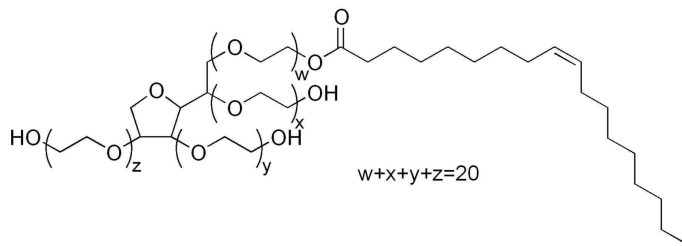
[0071] 제 2 가용화 및 안정화제로서 사용될 수 있는 부형제는 셀룰로스의 수용성 유도체, 수용성, 임의로 부분적으로 가교된 폴리아크릴레이트, 및 폴리소르베이트 패밀리의 제품, 또는 그들의 조합일 수 있다.

[0072] 사용될 수 있는 적합한 셀룰로스의 수용성 유도체는 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 및, 다른 공급업체 중에서, Midland, Michigan 의 The Dow Chemical Company 로부터 입수가능한 히드록시프로필 셀룰로스를, 제한 없이, 포함한다. 사용될 수 있는 허용가능한 수용성, 부분적으로 가교된, 폴리아크릴레이트의 예는 Wickliffe, Ohio 의 The Lubrizol Corporation 으로부터 입수가능한 Carbopol[®] 패밀리의

그러한 중합체를, 제한 없이, 포함한다. 전형적으로는, 그러한 폴리아크릴레이트를 가교하는데 사용될 수 있는 가교제는 알릴 수크로스 또는 알릴 펜타에리트리톨이다.

[0073] 사용될 수 있는 폴리소르베이트 패밀리 (즉, 지방산으로 에스테르화된 에톡시화된 소르비탄) 의 적합한 제품은 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레레이트를, 제한 없이, 포함하며, 이들 중 일부는 또한 Tween[®] 제품으로서 알려져 있으며, 예컨대 폴리소르베이트 80[®] 이 제 2 가용화 및 안정화제로서 사용될 수 있다. 그러한 제품은, 이들 제품을 입수가 가능하게 만드는 기타 공급업체 중에서, Wilmington, Delaware 의 Croda Americas, L.L.C. 로부터 또는 Sigma-Aldrich Corp. 로부터 입수가 가능하다.

[0074] 사용될 수 있는 후자의 패밀리의 하나의 전형적 제품은 폴리소르베이트 80[®] (화학명, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레레이트, 또한 소르비탄 모노-9-옥타데세노에이트 폴리(옥시-1,2-에탄디일) 로서 알려져 있는 것, 즉, 폴리에톡시화된 소르비탄 및 에틸렌 글리콜에서 유래하는 20 개의 단위를 갖는 올레산의 중축합 산물), 하기 구조를 갖는 비이온성 계면활성제 및 유화제이다:



[0075]

[0076] 본 발명의 약학적 조성물의 제조에 사용될 수 있는 일부 기타 부형제 및 담체의 비제한적 예는 에테데이트 칼슘 디소듐 (EDTA, 킬레이트화제), 염산 (pH 조정제) 및 멸균수를 포함한다.

[0077] 본 출원의 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 약학적 조성물은, 위에서 정의된 바와 같은, 안정적 2-상 현탁액으로서 제형화된다. 더욱 구체적으로, 이들 실시양태에 따르면, 논의 중인 현탁액은 2 개의 상, 즉, 분산매 내에 분산되어 있는 분산상으로 이루어진다. 분산상은 치료적 유효량의 코르티코스테로이드로 이루어지는 고체 입자로 이루어진다. 위에 기재된 코르티코스테로이드 이외의 화합물은 분산상을 형성하는 고체 입자 내에 존재하지 않는다.

[0078] 그러한 실시양태에 따르면, 분산매는 본 출원에 기재된 약학적 조성물에 존재하는 모든 기타 화합물을 포함하는 액체이다. 본 출원은 코르티코스테로이드가 분산상 외부에서 예컨대 분산매에서 사용될 수 있는 실시양태는 고려하지 않는다. 구체적으로, 분산매는 하기 성분 (a)-(e) 을 포함한다:

[0079] (a) 적어도 하나의, 퀴놀론 기의 항균제 (즉, 퀴놀론, 플루오르화 퀴놀론 및 기재된 바와 같은 유도제);

[0080] (b) 적어도 둘의 가용화 및 현탁화제 (즉, 비이온성 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 + 폴리소르베이트);

[0081] (c) 적어도 하나의 글리코펩티드 항생제 (즉, 반코마이신, 또는 위에 기재된 기타 항생제(들)), 분산매에서의 이 성분의 사용은 임의적임;

[0082] (d) 또한 임의로, 적어도 하나의 비-스테로이드 항염증성 약물 예컨대 브로페낙 또는 위에 기재된 기타 NSAID; 및

[0083] (e) 담체.

[0084] 추가의 실시양태에 따르면, 상기 기재된 약학적 조성물을 제조하는 방법이 제공된다. 약학적 제형의 성분들이 단일 용기에서 조합될 수 있는, 1-배치 제형화 방법이 사용될 수 있다; 성분들은 동시에 또는 연속하여 용기에 첨가될 수 있다.

[0085] 하나의 예시적, 비-제한적 절차에서, 상기 본원에 기재된 약학적 조성물의 제조 방법은 수성 분산매를 형성함으로써 시작할 수 있다. 수성 분산매를 형성하기 위해서, 일정량의 항균제 예컨대 목시플록사신을 혼합 용기에 넣은 후, 일정량의 멸균수 및 염산을 첨가하여 약산성 혼합물 (예를 들어, 약 6.5 의 pH 를 가짐) 을 수득하고, 이를 맑은 용액이 얻어질 때까지 교반할 수 있다. 목시플록사신/HCl 시스템의 경우에, 용액이 안정적이

므로, 제형이 폐쇄계로 유지되어 오염 및 멸균성 손실이 방지되는 것이 가능하다.

- [0086] 그러한 맑은 안정적 용액이 형성된 후에, 최종 현탁액의 분산매가 될 용액에 더 많은 성분이 첨가될 수 있으며, 즉, 일정량의 Poloxamer 407[®] 및/또는 일정량의 폴리소르베이트 80, 일정량의 에데테이트 칼슘 디소듐, 임의로 일정량의 항생제 (예를 들어, 반코마이신), 및 임의로 일정량의 NSAID (예를 들어, 브로페낙) 가 모두, 이미 제조된 목시플록사신/HCl 용액을 함유하는 동일한 용기에 첨가될 수 있다.
- [0087] 동시에, 일정량의 코르티코스테로이드 예컨대 미분화된 트리암시놀론 아세토니드가 위에 기재된 용액에 첨가될 수 있으며, 그 후에 균일한 현탁액이 얻어질 때까지 일정 시간, 예를 들어, 약 6 시간 동안 모두 함께 교반된다 (예를 들어, 스피닝에 의해). 그러므로 결과적인 현탁액에서 2 개의 상이 형성된다: 코르티코스테로이드의 분산상 및 분산매 (위에 기재된 수성 용액이 이제 분산매로 변환되었음).
- [0088] 결과적인 현탁액을 그 후 일회 투여량 바이알 내로 옮기고, 뚜껑을 닫고, 실링하고, 오토클레이브처리하고, 냉각될 때까지 진탕할 수 있다. 마지막으로, 멸균성 및 엔도톡신의 존재에 관한 완전한 시험이 상기 생성물에 대해서 당업자에게 알려져 있는 통상적으로 사용되는 방법에 따라 수행될 수 있다.
- [0089] 상기 기재된 바와 같이 제조된 약학적 조성물은 안과적 외과 수술 및 처치 그 후 생길 수 있는 합병증을 예방하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 제형은 안구내 수술, 예컨대 백내장 수술, 계획된 유리체 절제술 또는 녹내장 처치 동안, 환자가 수술전 또는 수술후 국소 점안약을 사용하지 않고, 수술후 합병증 예컨대 내안구염 또는 낭포 황반 부종 (CME) 의 발증을 예방하거나 또는 적어도 그 위험을 실질적으로 감소시키는데 사용될 수 있다. 이전의 수술적 처치 또는 외상성 안구 침투로부터의 안내염 징후가 있는 개체는 이들 제형의 동시 주사로부터, 감염을 멸균하고 손상성 염증을 감소시키는 유익을 얻을 것이다.
- [0090] 본원에 기재된 약학적 제형은 소대경유이거나, 또는, 원하는 경우에 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, 다중 개별 약제의 긴급한 조제 또는 눈 안으로의 다중 개별 주사를 요구하지 않으면서, 강력한 광범위 항생제를 화농성 조직 내로 직접 전달한다.
- [0091] 전형적으로, 위에 기재된 약학적 조성물은 응급, 긴급 또는 계획된 안과적 수술 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체 (예, 인간, 고양이, 개, 기타 애완동물, 국내, 야생 또는 농장 동물) 에 안구내 투여될 것이다. 위에 기재된 약학적 조성물의 이와 같은 사용에 의해 달성된 효과는 4 주까지 지속될 수 있다. 상기 조성물은 안과학 분야의 숙련자에게 알려진 방법 및 기술을 이용하여 유리체내 및 소대 경유로 주입되어진다. 일부 실시양태에서, 주사는 수술 중의 것일 수 있다.
- [0092] 전형적으로, 전형적 27 게이지 캐놀라를 통한 전달이 1 ml TB 시린지를 활용하여 이용될 수 있으며, 주사 직전에 잠간의 휘두르기 및 흔들기를 이용하여 제형을 재현탁시키는 것에 주의를 기울인다. 이러한 제형에 요구되는 의학적 부피 (즉, 투여량) 는 안구내 처치의 유형, 유도 또는 예상되는 수술후 염증의 정도, 수술후 감염에 관한 위험성 평가, 및 폐쇄된 안구내 공간에 첨가되는 주사에 이용가능한 부피에 대한 해부학적 고려에 따라 달라진다.
- [0093] 전방내 (즉, 전안방) 주사가 본 발명의 범위에 속하지만, 후안방 (유리체내) 주사 대신에 이러한 주사는 일부 경우에는 현탁액이 섬유주대를 막고 안구내 배수를 악화시켜, 수술후 안구내 압력 상승을 초래하므로 만족스럽지 않을 수 있다고 말할 만하다. 이것은, 제형 성분을 유리체의 단백질 매트릭스 내에 더 긴 시간 동안 유지하는 것 이외에도, 유리체내 주사에 의해 회피될 수 있다. 전안방 위치 아웃은 수 시간 (용액 중의 항생제) 및 수 일 (현탁액 중의 스테로이드) 에 걸쳐 일어나는 한편, 유리체내 주사는 수주간 유지된다.
- [0094] 대안적인 실시양태에서, 목적 또는 필요에 따라 상기 제형은 또한, 점안약 또는 눈 스프레이 형태로, 뿐만 아니라, 특히 이에 제한되는 것은 아니나 국소 안구 염증 및 안구의 감염이 억제될 필요가 있을 때 추가 약제를 전달할 필요가 있는 일부 경우에, 결막하 주사, 안구내 전방내 주사, 테논낭하 (sub-tenon) 주사, 관절내 주사 또는 병소내 주사를 통해 전달될 수 있다. 스테로이드의 유리체내 전달은 과거에 임상적으로 유의미한 낭포 황반 부종 (CME) 을 치료하는데 사용되어 왔다; 일상적인 안구내 처치 동안 유리체 내로의 상기 제형의 적용은 CME 발생에 대항하여 더욱 공격적인 예방을 제공한다. 또한, 상기 제형의 현탁액은 계획된 및 미계획된 유리체 절제술 동안 유리체를 염색하고, 이러한 그렇지 않은 경우에는 투명한 안구내 조직의 시각화를 개선하고, 유리체 절제술 결과를 개선하고, 부적절 또는 견인 (tractional) 유리체 제거로부터 초래되는 합병증을 감소시키는데 유용하다. 또한 추가의 실시양태에서, 소관내 (intra-canalicular) 전달, 즉 누소관 임플란트를 통한 전달이 또한 고려된다. 또다른 실시양태에서, 제형은 또한 약제의 전방 주사 또는 수정체낭 배치를 통해

전달될 수 있다. 용액은 또한 병, 배관 등이 수술 동안 "멸균되는" 것을 허용할 수 있는 백내장 수술 동안 사용되는 관류 용액에 첨가될 수 있다. 약제를 보유할 수 있는 레이저 생성된 각막 채널을 통한 각막내 전달이 또한, 원하는 경우에, 사용될 수 있다.

[0095] 일부 추가의 대안적인 실시양태에서, 항균제 및 항염증제를 모두 포함하는 위에 기재된 조성물을 전달하는 것 대신에, 원하는 경우에, 연속 주사가 대신 사용될 수 있다. 예를 들어, 트리암시놀론 또는 프레드니솔론을 먼저 주사한 후, 즉시 목시플록사신을 주사하거나 또는 그 반대로 할 수 있다.

[0096] 추가의 실시양태에서, 위에 기재된 약학적 적응은 각막 굴절 수술 또는 각막절삭성형 수술 예컨대 LASIK 수술 전에 또는 후에 사용될 수 있다. 설명하자면, 이들 목적에 사용될 약학적 조성물은 숙련된 의사에 의해 선택되는 임의의 코르티코스테로이드 및 위에 기재된 임의의 항균제를 포함할 수 있다. 추가로 예시하자면, 그러나 지나치게 제한하지 않으면서, 프레드니손, 프레드니솔론 또는 메틸프레드니손이 전자로서 그리고 목시플록사신이 후자로서 선택될 수 있다. 추가의 비-제한적 예시로서, 각막절삭성형 수술과 함께 사용되는 제형은 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 의 항균제 예컨대 목시플록사신의 농도; 및 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 의 코르티코스테로이드 예컨대 프레드니손의 농도를 가질 수 있다.

[0097] 당업자는, 구체적 투여량 수준 및 투여 빈도가, 이용되는 구체적 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전신 건강, 성별, 식습관, 및 치료되는 특정 안과 병태의 중증도를 포함하는 여러 가지 인자에 따라 달라질 수 있고 그에 좌우될 것임을 이해할 것이다.

[0098] 추가적인 실시양태에서, 약학적 키트가 제공된다. 상기 키트는 약학적 조성물의 저장에 대해 승인된 밀봉 용기를 포함하고, 상기 용기는 위에 기재된 약학적 조성물 중 하나를 함유한다. 조성물의 사용에 관한 지침 및 조성물에 관한 정보가 키트에 포함될 것이다.

[0099] 하기 실시예는 본 발명의 이점 및 특색을 추가로 설명하기 위해 제공되지만, 본 발명의 범위를 제한하는 것이 의도되지 않는다. 실시예는 오직 예시 목적을 위한 것이다. USP 의약품 등급 제품이 이하에 기재된 제형을 제조하는데 사용되었다.

[0100] C. 실시예

[0101] 실시예 1. 약학적 조성물의 제조

[0102] 약학적 조성물을 아래 기재된 바와 같이 제조했다. 하기 성분을 명시된 양 및 농도로 사용했다:

[0103] (a) 약 15.0 mg/ml 의 농도의, 약 1.5 g 의 트리암시놀론 아세트나이드;

[0104] (b) 약 1.0 mg/ml 의 농도의, 약 0.1 g 의 목시플록사신 염산염;

[0105] (c) 약 1.0 질량% 의 농도의, 약 1 ml 의 폴리소르베이트 80;

[0106] (d) 약 0.2 질량% 의 농도의, 약 0.2 g 의 에데테이트 칼슘 디소듐;

[0107] (e) 약 1.0 질량% 의 농도의, 약 1 g 의 Poloxamer 407[®];

[0108] (f) pH 를 약 6.5 로 조절하기 위한 염산; 및

[0109] (g) 약 100.0 ml 의 주사용 멸균수.

[0110] 목시플록사신 염산염을 스핀 바가 있는 파이로젠 제거된 (de-pyrogenated) 비커 내에 넣었다. 주사용 멸균수를 비커 부피의 약 1/3 까지 첨가했다. 스피닝하면서, 약 6.5 의 최종 pH 를 갖는 맑은 용액이 얻어질 때까지 염산을 첨가하여 목시플록사신을 용해시켰다.

[0111] 상기 용액을 미분화된 트리암시놀론 아세트나이드, Poloxamer 407[®], 에데테이트 칼슘 디소듐 및 폴리소르베이트 80 과 조합하고, 수화된 균일한 현탁액이 얻어질 때까지 약 6 시간 동안 스피닝했다.

[0112] 현탁액을 파이로젠 제거된 일회 투여량 바이알 (2 ml 크기) 내로 옮기고, 뚜껑을 닫고 실링한 후, 바이알을 오토클레이브처리하고 냉각될 때까지 진탕시켰다. 안전성을 확보하기 위해서 외부 실험실에 의해 완전 멸균성 및 엔도톡신 시험이 수행되었다.

[0113] 위에 기재된 바와 같이 제조된 제형을 입자 크기 및 그들의 분포에 관해 시험했다. 결과는 매우 미세한 입

자가 얻어졌고 크기 분포가 꽤 균일했음을 보여줬다. 구체적으로, 모든 입자의 약 99% 는 5 μM 이하의 직경을 가졌으며, 약 1 μM 내지 4 μM 범위 내의 크기가 지배적이었으며 모든 입자의 약 82% 를 이루었다. 모든 입자 중 단지 0.1 내지 0.2 % 가 직경이 약 10 μM 를 초과했다.

[0114] 위에 기재된 바와 같이 제조한 제형을 6 개월의 저장 후에 안정성에 관해 시험했다. 이러한 저장 기간 후에, 효능의 손실이 관찰되지 않았다 (HPLC 에 의해 측정됨); 상기 제형은 실온에서 시각적으로 안정적이었고, 조심스러운 진탕에 의해 용이하게 재현탁되었으며 입자 크기의 증가 또는 응집이 없었다.

[0115] **실시예 2: 반코마이신을 함유하는 약학적 조성물의 제조**

[0116] 약학적 조성물을 상기 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제조했다. 상기 조성물을 오토클레이브처리하고, 약 60 분 동안 초음파처리하고, 약 96 ml 의 조성물을 약 250 mg/ml 의 농도의 약 4 ml 의 반코마이신과 조합했다. 혼합물의 pH 를 염산을 사용하여 약 6.0 내지 6.5 로 조절했다. 그 후, 생성물을 바이알 내로 옮기고 (바이알 1 개 당 약 1 ml + 5 방울), 동결시켰다. 생성물은 그의 안정성 및 효능을 적어도 6 개월 동안 유지했다.

[0117] **실시예 3. 약학적 조성물의 이용**

[0118] 상기 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제조한 약학적 조성물을 약 1,600 명의 환자에게 투여했다. 각각에게, 유리체내 소대경유 주사를 사용하여 도입했다. 상기 주사는 수술 중에 행했다. 단지 몇 명의 환자만, 4,000 명 중 오직 1 명 정도의 비율로, 감염이 발생하였거나 또는 추가의 치료를 요구하는 기타 부작용을 겪었으며, 이는 주사를 받지 않은 환자에 관한 전형적 비율 약 8% 에 비해 실질적 개선이다.

[0119] **실시예 4. 프레드니솔론을 함유하는 약학적 조성물의 제조**

[0120] 약학적 조성물을 아래 기재된 바와 같이 제조했다. 하기 성분을 명시된 양으로 사용했다:

[0121] (a) 약 1.5 g 의 미분화된 프레드니솔론 아세테이트;

[0122] (b) 약 0.1 g 의 목시플록사신 염산염;

[0123] (c) 약 1.0 질량% 의 농도의, 약 1 ml 의 폴리소르베이트 80 의 수성 용액;

[0124] (d) 약 0.2 g 의 에데테이트 칼슘 디소듐;

[0126] (e) 약 1.2 g 의 Poloxamer 407[®];

[0127] (f) pH 를 약 6.5 로 조절하기 위한 염산; 및

[0128] (g) 약 100.0 ml 의 주사용 멸균수.

[0129] 목시플록사신 염산염을 스핀 바가 있는 파이로젠 제거된 비커 내에 넣었다. 주사용 멸균수를 비커 부피의 약 1/3 까지 첨가했다. 스피닝하면서, 약 6.0 내지 6.5 의 최종 pH 를 갖는 맑은 용액이 얻어질 때까지 염산을 첨가하여 목시플록사신을 용해시켰다.

[0130] 상기 용액을 미분화된 프레드니솔론 아세테이트, Poloxamer 407[®], 에데테이트 칼슘 디소듐 및 폴리소르베이트 80 과 조합하고, 수화된 균일한 생성물이 얻어질 때까지 스피닝했다. 입자 크기 및 그들의 분포가 상기 실시예 1 에서 기재된 바와 유사할 것으로 예상된다. 그 후 생성물을 파이로젠 제거된, 일회 투여량 바이알 내로 옮기고 (3 ml 크기 바이알에 약 1 ml 의 생성물), 뚜껑을 닫고 실링한 후, 바이알을 오토클레이브처리하고, 약 1 시간 동안 진탕 및 초음파처리했다.

[0131] 두번째 실험에서, 또다른 프레드니솔론-기반 조성물을, 미분화된 프레드니솔론 아세테이트의 양을 약 1.0 g (약 1.5 g 대신에) 으로 하고 목시플록사신 염산염의 양을 약 0.5 g (0.1 g 대신에) 으로 한 점만 다르게 하여, 정확히 동일한 방식으로 제조했다.

[0132] 이 실시예에서 기재된 바와 같이 얻어진 프레드니솔론 기반 조성물은 그 후 환자에게 통상의 기술을 가진 안과 의사에 의해 점안약으로서 각막절삭성형 수술 예컨대 LASIK 수술을 수행한 후에, 예를 들어, 후속 관리로서 투여될 수 있다.

- [0133] 실시예 5. NSAID 브로페낙을 함유하는 약학적 조성물의 제조
- [0134] 약학적 조성물을 아래 기재된 바와 같이 제조했다. 하기 성분을 명시된 양으로 사용했다:
- [0135] (a) 약 10.0 g 의 미분화된 프레드니솔론 아세테이트;
- [0136] (b) 약 5.454 g 의 목시플록사신 염산염 일수화물;
- [0137] (c) 약 1.035 g 의 브로페낙 소듐 분말;
- [0138] (d) 약 1.0 질량% 의 농도의, 약 10.0 ml 의 폴리소르베이트 80 의 수성 용액;
- [0139] (e) 약 4.0 g 의 붕산 분말;
- [0140] (f) 약 14.0 g 의 Poloxamer 407[®];
- [0141] (g) 약 3.17 g 의 소듐 클로라이드 과립;
- [0142] (h) pH 를 조절하기 위한 수산화나트륨의 20% 용액; 및
- [0143] (i) 약 1.0 L 의 주사용 멸균수.
- [0144] 목시플록사신 염산염을 스핀 바가 있는 파이로젠 제거된 비커 내에 넣었다. 주사용 멸균수, 약 60% 의 총 부피의 물을 첨가했다. 스피닝하면서, pH 를 약 7.4 내지 7.8 로 조절하기 위해 수산화나트륨을 첨가하여 목시플록사신을 용해시킨 후, 맑은 용액이 얻어질 때까지 약 5 분 동안 추가로 교반했다. 그 후 브로페낙을 첨가하면서, 완전히 용해될 때까지 (이는 용액이 시각적으로 맑은 것에 의해 지시됨), 계속 교반했다. 그 후 pH 를 다시 조절하여 pH 를 7.4 내지 7.8 의 범위에서 유지했다.
- [0145] 상기 용액을 폴리소르베이트 80, Poloxamer 407 및 붕산과 조합하면서, 계속 교반했으며, 그 후 미분화된 프레드니솔론 아세테이트, 나머지 물을 서서히 첨가하면서, 수화된 균일한 생성물일 얻어질 때까지, 약 20 분 동안 계속 스피닝했다.
- [0146] 그 후 생성물을 미리 멸균된 파이로젠 제거된, 100 ml 바이알 내로 옮기고, 뚜껑을 닫고 실링한 후, 바이알을 오토클레이브처리하고 (약 121℃ 및 약 15.0 psi 의 압력에서 약 30 분 동안) 약 30 분 동안 진탕 및 초음파처리했다.
- [0147] 이 실시예에서 기재된 바와 같이 얻어진 조성물은 그 후 환자에게 통상의 기술을 가진 안과 의사에 의해 점안약으로서 각막절삭성형 수술 예컨대 LASIK 수술을 수행한 후에, 예를 들어, 후속 관리로서 투여될 수 있다.
- [0148] 본 발명이 상기 실시예를 참조하여 설명되었지만, 수정 및 변화가 본 발명의 주제 및 범위 내에서 포함되는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 오직 하기 청구범위에 의해서만 한정된다.