



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년02월21일
 (11) 등록번호 10-1951075
 (24) 등록일자 2019년02월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
 A61K 31/58 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61K 9/5026 (2013.01)
 A61K 31/56 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7030111
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월21일
 심사청구일자 2017년05월19일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월19일
- (65) 공개번호 10-2015-0141976
- (43) 공개일자 2015년12월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/031502
- (87) 국제공개번호 WO 2014/153541
 국제공개일자 2014년09월25일
- (30) 우선권주장
 61/804,185 2013년03월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2010111592 A*
 JP2006521287 A
 US20070218139 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 유프락시아 파마수티컬스 유에스에이 엘엘씨
 캐나다, 브이6케이 2케이1, 브리티시 컬럼비아,
 밴쿠버, 유닛 200, 2275 웨스트 텐스 애비뉴
- (72) 발명자
 헬리웰, 제임스, 에이.
 캐나다, 브리티시 컬럼비아 브이6알 1브이7, 밴쿠
 버, 4672 더블유 6번 애비뉴
 말론, 아만다, 엠.
 캐나다, 브리티시 컬럼비아 브이6에스 1엑스1, 밴
 쿠버, 3820 더블유 30번 애비뉴
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 손민

전체 청구항 수 : 총 50 항

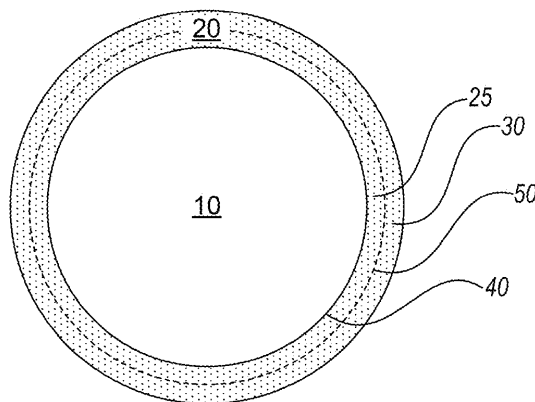
심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **주입가능한 서방성 방출 조성물 및 관절 내 염증 및 이와 관련된 통증을 치료하기 위해 이를 사용하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 주입가능한 코르티코스테로이드 담지 미립자, 이의 약학적 조성물, 및 관절, 경막의 공간, 안구의 유리체, 수술로 생성된 공간, 또는 임플란트에 인접한 공간과 같은 신체 구획 내 염증 또는 통증을 감소시키기 위한 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)

A61K 9/0024 (2013.01)

(72) 발명자

스미스, 토마스, 제이.

미국, 캘리포니아 90403, 산타 모니카, 901 5번 스트리트

바움, 마크, 엠.

미국, 캘리포니아 91107, 파사데나, 3791 블랑쉬 애비뉴

명세서

청구범위

청구항 1

복수의 미립자를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 미립자는

(1) 상기 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어로서, 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 또는 이들의 조합의 하나 이상의 결정성을 포함하는 것인, 결정성 약물 코어; 및

(2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 쉘로서, 상기 고분자 쉘은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되거나 불혼화성이고 하나 이상의 생분해성 고분자를 포함하는 것인, 고분자 쉘

을 포함하며,

상기 생분해성 고분자의 적어도 하나는 폴리비닐 알코올(PVA), 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA), 폴리(p-크실릴렌)고분자, 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(ϵ -카프로락톤)(PCL), 폴리(발레로락톤)(PVL), 폴리(ϵ -데카락톤)(PDL), 폴리(1,4-디옥산-2,3-디온), 폴리(1,3-디옥산-2-온), 폴리(파라-디옥산온)(PDS), 폴리(하이드록시부티르산)(PHB), 폴리(하이드록시발레산)(PHV), 및 폴리(β -말산)(PMLA)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 미립자는 미국 약전 타입 II 장치를 사용하여 25℃에서 70% v/v의 메탄올 및 30% v/v의 물의 용해 매질 200 밀리리터 중 미립자 3 밀리그램의 용해 조건에서 용해 시험하였을 때 12 내지 20시간의 용해 반감기를 나타내는 것인,

약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 복수의 미립자가 80 μ m 내지 150 μ m 범위의 평균 직경 및 상기 평균 직경의 50% 미만의 표준편차를 갖는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 복수의 미립자가 75 μ m 평균 직경 및 상기 평균 직경의 50% 미만의 표준편차를 갖는, 약학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 복수의 미립자가 150 μ m 평균 직경 및 상기 평균 직경의 50% 미만의 표준편차를 갖는, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 미립자의 90% 이상이 100 내지 300 μ m 범위의 직경을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 미립자의 90% 이상이 50 내지 100 μ m 범위의 직경을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 결정성 약물 코어가 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 또는 플루티카손 프로피오네이트, 또는 그의 조합을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 결정성 약물 코어가 100%의 플루티카손 프로피오네이트를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 미립자가 90 내지 98% w/w의 결정성 약물 코어 및 2 내지 10% w/w의 고분자 셸을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 고분자 셸이 210 내지 230℃의 온도 범위에서 적어도 1시간 동안 열처리된 것인, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 복수의 미립자가 현탁되는 약학적으로 허용가능한 비히클을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 13

복수의 미립자를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 미립자는

(1) 상기 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어로서, 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 또는 이들의 조합의 하나 이상의 결정성을 포함하는 것인, 결정성 약물 코어; 및

(2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸로서, 상기 고분자 셸은 상기 결정성 코어와 접촉되거나 불혼화성이고 하나 이상의 생분해성 고분자를 포함하는 것인, 고분자 셸

을 포함하며,

상기 생분해성 고분자의 적어도 하나는 폴리비닐 알코올(PVA), 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA), 폴리(p-크실릴렌)고분자, 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(ϵ -카프로락톤)(PCL), 폴리(발레로락톤)(PVL), 폴리(ϵ -데카락톤)(PDL), 폴리(1,4-디옥산-2,3-디온), 폴리(1,3-디옥산-2-온), 폴리(파라-디옥산온)(PDS), 폴리(하이드록시부티르산)(PHB), 폴리(하이드록시발레산)(PHV), 및 폴리(β -말산)(PMLA)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 미립자는 210 내지 230℃의 온도 범위에서 적어도 1시간 동안 열처리된 것인,

약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 미립자의 90% 이상이 100 내지 300 μ m 범위의 직경을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 미립자의 90% 이상이 50 내지 100 μ m 범위의 직경을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 결정성 약물 코어가 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 또는 플루티카손 프로피오네이트인, 약학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 결정성 약물 코어가 100%의 플루티카손 프로피오네이트를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

제13항에 있어서,

상기 미립자가 90 내지 98% w/w의 결정성 약물 코어 및 2 내지 10% w/w의 고분자 셸을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 20

복수의 미립자를 포함하는 신체 구획내로 주입하기 위한 코르티코스테로이드의 단위 투여 제형으로서,

상기 미립자는

- (1) 상기 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 및
- (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸

을 포함하며,

상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 및 이들의 조합으로부터 선택된 코르티코스테로이드의 하나 이상의 결정을 포함하고, 상기 고분자 셸은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되나 불혼화성이고 하나 이상의 생분해성 고분자를 포함하며,

상기 생분해성 고분자의 적어도 하나는 폴리비닐 알코올(PVA), 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA), 폴리(p-크실릴렌)고분자, 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(ϵ -카프로락톤)(PCL), 폴리(발레로락톤)(PVL), 폴리(ϵ -데카락톤)(PDL), 폴리(1,4-디옥산-2,3-디온), 폴리(1,3-디옥산-2-온), 폴리(파라-디옥산온)(PDS), 폴리(하이드록시부티르산)(PHB), 폴리(하이드록시발레산)(PHV), 및 폴리(β -말산)(PMLA)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 단위 투여 제형은 신체 구획내에서 코르티코스테로이드의 최소 치료학적 유효 농도를 유지하면서 2 내지 12개월에 걸쳐 코르티코스테로이드의 서방성 방출이 가능한 것인,

단위 투여 제형.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 신체 구획이 관절, 경막외 공간, 유리체내 공간, 수술로 생긴 공간, 또는 임플란트에 인접한 공간인, 단위

투여 제형.

청구항 22

제20항에 있어서,

2 내지 12개월의 서방성 방출 기간 이내에, 상기 코르티코스테로이드가 신체 구획내에 국소적으로 방출되고, 주입 7일 후 정량가능 한계 이하의 혈장 코르티코스테로이드를 제공하는, 단위 투여 제형.

청구항 23

제20항에 있어서,

상기 복수의 미립자가 50 μ m 내지 150 μ m 범위의 평균 직경 및 상기 평균 직경의 50% 미만의 표준편차를 갖는, 단위 투여 제형.

청구항 24

제20항에 있어서,

상기 미립자가 90 내지 98% w/w의 결정성 약물 코어 및 2 내지 10% w/w의 고분자 셸을 포함하는, 단위 투여 제형.

청구항 25

삭제

청구항 26

제20항에 있어서,

상기 고분자 셸이 210 내지 230 $^{\circ}$ C의 온도 범위에서 적어도 1시간 동안 열처리된 것인, 단위 투여 제형.

청구항 27

코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위한 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 신체 구획에 주입을 통해 인간을 제외한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요한 대상체에서 염증을 감소시키거나 통증을 관리하는 방법으로서,

상기 약학적 조성물은 복수의 미립자 및 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하고, 상기 미립자는

- (1) 상기 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 및
- (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸

을 포함하며,

상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 또는 이들의 조합의 하나 이상의 결정을 포함하며, 상기 고분자 셸은 결정성 약물 코어와 접촉되나 불혼화성이고 하나 이상의 생분해성 고분자를 포함하고,

상기 생분해성 고분자의 적어도 하나는 폴리비닐 알코올(PVA), 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA), 폴리(p-크실릴렌)고분자, 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(ϵ -카프로락톤)(PCL), 폴리(발레로락톤)(PVL), 폴리(ϵ -데카락톤)(PDL), 폴리(1,4-디옥산-2,3-디온), 폴리(1,3-디옥산-2-온), 폴리(파라-디옥산온)(PDS), 폴리(하이드록시부티르산)(PHB), 폴리(하이드록시발레산)(PHV), 및 폴리(β -말산)(PMLA)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인,

방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 미립자가 50 μ m 내지 400 μ m, 또는 50 μ m 내지 250 μ m, 또는 80 μ m 내지 150 μ m의 평균 직경을 갖는, 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서,

상기 미립자의 90% 이상이 100 μ m 내지 300 μ m 범위의 직경을 갖거나, 상기 미립자의 90% 이상이 50 μ m 내지 100 μ m 범위의 직경을 갖는, 방법.

청구항 30

제27항에 있어서,

상기 결정성 약물 코어가 플루티카손 프로피오네이트를 포함하는, 방법.

청구항 31

제27항에 있어서,

상기 약학적 조성물을 투여하는 것이 상기 대상체의 감염된 관절에 관절내로 주입하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

대상체의 염증 또는 통증이 골관절염, 류마티스성 관절염, 또는 상해 유도성 관절염 중 적어도 하나에 기인하는, 방법.

청구항 33

제27항에 있어서,

상기 약학적 조성물을 투여하는 것이 상기 약학적 조성물을 상기 대상체의 경막외 공간내에 주입하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서,

상기 대상체의 염증 또는 통증이 추간관 돌출, 경부, 흉부 또는 요추의 척추신경염증, 또는 신경근 압박으로부터의 만성 요통 중 적어도 하나에 기인하는 것인, 방법.

청구항 35

제27항에 있어서,

상기 약학적 조성물을 투여하는 것이 상기 약학적 조성물을 상기 대상체의 유리체액내에 주입하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

대상체의 염증 또는 통증이 당뇨병성 황반부종 또는 포도막염에 기인하는 것인, 방법.

청구항 37

제27항에 있어서,

상기 약학적 조성물을 투여하는 것이 상기 약학적 조성물을 반흔 조직을 갖는 임플란트에 인접한 공간내에 주입하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서,

대상체의 염증 또는 통증이 재발성 캡슐 수축 또는 켈로이드 반흔에 기인하는 것인, 방법.

청구항 39

제27항에 있어서,

상기 서방성 방출용 약학적 조성물의 결정성 약물 코어가 실질적으로 순수한 코르티코스테로이드를 포함하고 상기 미립자의 적어도 90 중량%인, 방법.

청구항 40

제27항에 있어서,

상기 고분자 셀이 폴리락트산, 폴리비닐 알코올, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 파릴렌 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

청구항 41

제27항에 있어서,

상기 미립자는 미국 약전 타입 II 장치를 사용하여 25℃에서 70% v/v의 메탄올 및 30% v/v의 물의 용해 매질 200 밀리리터 중 미립자 3 밀리그램의 용해 조건에서 용해 시험하였을 때 12 내지 20시간의 용해 반감기를 나타내는 것인, 방법.

청구항 42

제27항에 있어서,

상기 미립자가 상기 약학적 조성물로 제형화되기 전에 210 내지 230℃에서 열처리되는 것인, 방법.

청구항 43

제27항에 있어서,

상기 코르티코스테로이드의 서방성 방출이 2 내지 12개월 동안 지속되는, 방법.

청구항 44

제27항에 있어서,

상기 약학적 조성물의 미립자가 주입 직전에 비히클과 혼합되는, 방법.

청구항 45

코르티코스테로이드의 하나 이상의 결정을 포함하는 결정성 약물 코어를 제공하는 단계,

하나 이상의 생분해성 고분자 및 용매를 갖는 고분자 용액의 하나 이상의 코팅물을 코팅시켜 고분자 셀을 형성하는 단계,

상기 용매를 건조시켜 코팅된 미립자를 제공하는 단계, 및

상기 코팅된 미립자를 210 내지 230℃에서 적어도 1시간 동안 가열시키는 단계를 포함하고,

상기 코르티코스테로이드는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 또는 이들의 조합이고,

상기 생분해성 고분자의 적어도 하나는 폴리비닐 알코올(PVA), 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA), 폴리(p-크실릴렌)고분자, 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(ε-카프로락톤)(PCL), 폴리(발레로락톤)(PVL), 폴리(ε-데카락톤)(PDL), 폴리(1,4-디옥산-2,3-디온), 폴리(1,3-디옥산-2-온), 폴리(파라-디옥산온)(PDS), 폴리(하이드록시부티르산)(PHB), 폴리(하이드록시발레산)(PHV), 및 폴리(β-말산)(PMLA)로 이루어진 군으로부터 선택되는,

코팅된 미립자의 형성 방법.

청구항 46

제45항에 있어서,

상기 코팅된 미립자를 가열하는 것이 2시간 이상 연장되지 않는, 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서,

상기 결정성 약물 코어가 실질적으로 순수한 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 또는 플루티카손 프로피오네이트인 것인, 방법.

청구항 48

삭제

청구항 49

코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위한 단위 투여 제형을 신체 구획에 단일 주입을 통해 인간을 제외한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요한 대상체에서 염증을 감소시키거나 통증을 관리하는 방법으로서,

상기 단위 투여 제형은 복수의 미립자 및 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하며,

상기 미립자는 상기 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어 및 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸을 포함하고,

상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 또는 이들의 조합의 하나 이상의 결정을 포함하며, 상기 고분자 셸은 결정성 약물 코어와 접촉되나 불혼화성이고 하나 이상의 생분해성 고분자를 포함하고,

상기 생분해성 고분자의 적어도 하나는 폴리비닐 알코올(PVA), 에틸렌 비닐 아세테이트(EVA), 폴리(p-크실릴렌)고분자, 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(ϵ -카프로락톤)(PCL), 폴리(발레로락톤)(PVL), 폴리(ϵ -데카락톤)(PDL), 폴리(1,4-디옥산-2,3-디온), 폴리(1,3-디옥산-2-온), 폴리(파라-디옥산온)(PDS), 폴리(하이드록시부티르산)(PHB), 폴리(하이드록시발레산)(PHV), 및 폴리(β -말산)(PMLA)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 단일 주입 후에, 코르티코스테로이드는 신체 구획내에서 코르티코스테로이드의 최소 치료학적 유효농도를 유지하면서 2 내지 12개월에 걸쳐 방출되는 것인,

방법.

청구항 50

제49항에 있어서,

상기 신체 구획이 관절, 경막외 공간, 유리체내 공간, 수술로 생긴 공간, 또는 반흔 조직을 갖는 임플란트에 인접한 공간인, 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서,

2 내지 12개월의 서방성 방출 기간 이내에, 상기 코르티코스테로이드가 신체 구획내에 국소적으로 방출되고, 주입 7일 후 정량가능 한계 이하의 혈장 코르티코스테로이드를 제공하는, 방법.

청구항 52

제49항에 있어서,

상기 복수의 미립자가 50 μ m 내지 150 μ m 범위의 평균 직경 및 평균 직경의 50% 미만의 표준편차를 갖는, 방법.

청구항 53

삭제

청구항 54

제49항에 있어서,

상기 고분자 셀이 210 내지 230℃의 온도 범위에서 적어도 1시간 동안 열처리된 것인, 방법.

청구항 55

제49항에 있어서,

상기 대상체에게 투여하는 것이 제20항 내지 제24항 및 제26항 중 어느 한 항의 단위 투여 제형을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호참조
- [0002] 본 출원은 2013년 03월 21일자 출원된 미국 가출원 제61/804,185호의 35 U.S.C. § 119(e) 하 우선권을 주장하며, 상기 출원의 전체 기술내용은 본 명세서에서 참조로 포함된다.
- [0003] 본 발명은 주입가능한 서방성 방출 조성물, 및 관절 내 염증을 감소시키고 골관절염 또는 류마티스성 관절염과 같은 염증성 질환에 의해 야기되는 통증을 포함하는 관절 내 통증을 치료하기 위해 이를 전달하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 관절염, 즉 관절 내 염증은 건염 및 윤활낭염의 비교적 경미한 형태로부터 류마티스성 관절염과 같은 심한 전신적 형태까지의 범위에 이르는 100개 이상의 상이한 증상으로 이루어진다. 이는 섬유근육통과 같은 통증 증후군과, 신체의 모든 부분에 동반되는 전신홍반루푸스와 같은 관절염-관련 장애를 포함한다.
- [0005] 일반적으로, 2가지 타입의 관절염이 있다:
- [0006] ·면역-매개 전신 염증 관절 질환인, 류마티스성 관절염 ("RA") 및 관련 질환.
- [0007] ·발병이 전형적으로 이전의 관절 손상 또는 다른 인자에 의해 매개되는, 퇴행성 관절 질환인, 골관절염 ("OA").
- [0008] RA 및 OA를 포함하는 모든 이들 관절염 증상에 대한 공통 분모는 관절 및 근 골격의 통증이다. 종종 이러한 통증은 손상에 대한 신체의 자연적인 반응인 관절 내충(joint lining)의 염증의 결과이다. 이러한 염증 및 통증은 관절의 정상적인 사용 및 기능을 막을 수 있다. 관절염, 관절 변성, 및 수술로부터의 통증 및 신체 장애는 일반적으로 염증을 감소시키기 위해 설계된 스테로이드 화합물의 경구 투약 또는 관절내 주입의 조합으로 치료된다. 또한, 히알루론산 제품과 같은 다른 조성물이 점도 보충을 제공하기 위하여 주입되어 왔다. 코르티코스테로이드 주입의 뚜렷한 이점은 특정 신체 영역 내 국소화된 염증의 완화가 아스피린과 같은 전통적인 항염증성 경구 투약으로 달성할 수 있는 것보다 더욱 빠르고 강력하다는 것이다. 단일 주입은 또한 특히 위의 자극과 같은, 다수 용량의 경구 항염증성 투약과 동반할 수 있는 특정 부작용을 회피할 수 있다. 주입은 의사의 진찰실 내에서 쉽게 투여될 수 있다. 다른 이점으로는 투약 행위의 빠른 개시를 포함한다. 불행하게도, 주입은 또한 몇몇의 전신 부작용을 가지거나 또는 장기간 동안 유효하지 않다.
- [0009] 단기 합병증은 흔치 않다. 코르티코스테로이드 주입의 장기 위험은 주입의 용량 및 빈도에 의존한다. 더욱 높은 용량 및 잦은 투여시, 잠재적인 부작용으로는 피부가 얇아지는 것, 쉽게 멍드는 것, 체중 증가, 안면의 부음, 여드름 (스테로이드 여드름), 혈압 상승, 백내장 형성, 뼈가 얇아지는 것 (골다공증), 및 드물지만 심각한 타입의 큰 관절의 뼈에 대한 손상 (무혈관괴사)을 포함한다. 더 나아가, 코르티코스테로이드-방출 인자의 분비에 대한 역할을 하는 시상 하부, 아드레노코르티코트로픽 호르몬의 분비에 대한 역할을 하는 뇌하수체, 및 코르티솔을 분비하는 부신피질 간의 상호의존적인 피드백 메커니즘이 있으며, 이를 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA) 축이라 명명한다. HPA 축은 코르티코스테로이드의 투여에 의해 억제될 수 있고, 다양한 원하지 않는 부작용으로 이어진

다.

[0010] 따라서, 투여와 관련된 전신적 부작용을 감소시키면서 코르티코스테로이드의 작용의 국소 지속기간을 연장하는 것에 대한 의료적 요구가 있다. 또한, 임상적으로 미미하거나 측정할 수 없는 HPA 축 억제를 초래하는 코르티코스테로이드를 사용한 관절 통증과 같은 통증 및 염증의 서방성 국소 치료에 대한 요구가 있다. 또한, 골관절염 또는 류머티스성 관절염으로부터 기인하는 관절 조직에 대한 손상과 같은 염증성 질환에 의해 야기되는 조직에 대한 구조적 손상을 늦추거나, 저지하거나, 역전시키거나 또는 달리 억제하는 것에 대한 의료적 요구가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) 일본 공개특허공보 특개2010-111592호(2010.05.20.)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 약학적 조성물, 주입가능한 투여 제형, 및 관절 공간, 경막의 공간, 안구의 유리체, 수술로 생긴 공간, 또는 임플란트에 인접한 공간과 같은 신체 구획 내 염증 치료 및/또는 통증 관리를 위해 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 일 실시형태는 복수의 미립자(microparticle)를 포함하는 약학적 조성물이며, 상기 미립자가 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 이때 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 하나 이상의 결정을 포함함; 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸, 이때 상기 고분자 셸은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되나 불혼화성임;을 포함하며, 여기서 상기 미립자는 미국 약전 타입 II 장치를 사용하여 용해 시험하였을 때 12 내지 20 시간의 용해 반감기를 나타내며, 여기서 상기 용해 조건은 25°C에서 70% v/v의 메탄올 및 30% v/v의 물의 용해 매질 200 밀리리터 중에 미립자 3 밀리그램인 약학적 조성물을 제공한다.

[0013] 다른 실시형태는 복수의 미립자를 포함하는 약학적 조성물이며, 상기 미립자가 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 이때 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 하나 이상의 결정을 포함함; 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸, 이때 상기 고분자 셸은 상기 결정성 코어와 접촉되나 불혼화성임;을 포함하며, 여기서 상기 미립자는 210 내지 230°C의 온도범위에서 적어도 1시간 동안 열처리하는 것인, 약학적 조성물을 제공한다.

[0014] 또 다른 실시형태는 복수의 미립자를 포함하는 신체 구획내로 주입하기 위한 코르티코스테로이드의 단위 투여 제형이며, 상기 미립자가 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸을 포함하며, 여기서 상기 결정성 약물 코어가 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트로부터 선택된 코르티코스테로이드의 하나 이상의 결정을 포함하고, 상기 고분자 셸이 상기 결정성 약물 코어와 접촉되나 불혼화성이고, 상기 단위 투여 제형이 신체 구획내에서 코르티코스테로이드의 최소 치료학적 유효 농도를 유지하면서 2 내지 12개월에 걸쳐 코르티코스테로이드의 서방성 방출이 가능한 것인, 단위 투여 제형을 제공한다.

[0015] 또 다른 실시형태는 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위한 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 신체 구획에 주입을 통해 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이의 필요한 환자에서 염증을 감소시키거나 또는 통증을 관리하는 방법이며, 여기서 상기 약학적 조성물이 복수의 미립자 및 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하며, 상기 미립자는 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸을 포함하며, 여기서 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 하나 이상의 결정을 포함하며, 그리고 상기 고분자 셸은 결정성 약물 코어와 접촉되나 불혼화성인 방법을 제공한다.

[0016] 또 다른 실시형태는 코르티코스테로이드의 하나 이상의 결정을 포함하는 결정성 약물 코어를 제공하고, 생분해

성 고분자 및 용매를 갖는 고분자 용액의 하나 이상의 코팅물을 코팅시켜 고분자 셸을 형성하고, 상기 용매를 건조시켜 코팅된 미립자를 제공하고, 상기 코팅된 미립자를 210 내지 230℃에서 적어도 1시간 동안 가열시킴을 포함하는, 코팅된 미립자의 형성 방법을 제공한다.

- [0017] 또 다른 실시형태는 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위한 단위 투여 제형을 신체 구획에 단일주입을 통해 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이의 필요한 환자에서 염증을 감소시키거나 또는 통증을 관리하는 방법이며, 여기서 단위 투여 제형이 복수의 미립자 및 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함하며,
- [0018] 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트로부터 선택된 코르티코스테로이드의 하나 이상의 결정을 포함하며, 상기 고분자 셸은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되거나 불혼화성이고, 상기 단일 주입 후에, 코르티코스테로이드는 신체 구획내에서 코르티코스테로이드의 최소 치료학적 유효농도를 유지하면서 2 내지 12개월에 걸쳐 방출되는 것인, 방법을 제공한다.
- [0019] 본 발명은 또한 내인성 코르티솔 생산에 대한 임상적으로 미미하거나 측정할 수 없는 영향을 동반한 효능을 초래하는, 서방성 방출 투여 제형 (속방 성분 함유 또는 무함유)으로서 국소적으로 투여되는 코르티코스테로이드를 제공한다.
- [0020] 본 발명은 또한 높은 약물 담지량을 허용하기에 충분히 크나 관절 내로 주입하기에 충분히 작은 크기의 약물 입자를 사용한 막 기반의 확산-유도 방출 메커니즘을 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한 환자의 염증을 감소시키고 통증을 감소시키기 위한, 복수의 코팅된 미립자를 포함하고, 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위한 약학적 조제물의 관절 내로 주입된, 치료학적 유효량의 사용이며, 여기서 상기 코팅된 미립자는 50 μm 내지 400 μm 범위의 평균 직경을 가지고, 여기서 미립자는 70 중량% 이상의 코르티코스테로이드를 포함하는 입자인, 사용을 제공한다.
- [0022] 본원에 제공된 바와 같은, 코르티코스테로이드("약물" 또는 "치료제")는 반투성 고분자 셸로 코팅되고 관절 내로 주입된다. 그 다음 물이 고분자를 통해 확산하고 약물 코어 (D)를 용해시켜 막 (C) 내부에 포화된 용액을 야기시키고 입자 (c) 외부에 본질적인 싱크(sink) 조건을 야기시킨다. 이러한 농도 구배가 포화된 용액을 유지하도록 얼마간의 약물 코어가 남아있는 한 약물 입자로부터 약물의 일정한 (제로 차수) 방출을 유도한다. 방출 기간은 고분자 코팅의 투과성을 변경함으로써 조정할 수 있다.
- [0023] 본 발명은 또한 골관절염 또는 류마티스성 관절염과 같은 염증성 질환에 의해 야기되는 통증을 포함하는, 관절 내 통증을 치료하고, 관절 내 염증을 감소시키고 예를 들어 골관절염 또는 류마티스성 관절염에 의해 야기되는 관절 및/또는 관절 주위 조직에 대한 상해와 같은, 염증성 질환에 의해 야기되는 조직에 대한 구조적 상해를 늦추거나, 저지하거나 또는 역전시키기 위한 조성물의 전달에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명의 방법을 통해, 장기간 지속하는 주입가능한 관절 내 약물 전달 조성물을 환자에게 사용하고 투여함으로써 관절염으로 인한 이환율을 감소시키는 수단이 제공된다. 관절 내 스테로이드가 많은 환자를 위해 50년 이상 동안 관절염을 위한 치료의 주요 지지물이 되어 오면서, 부대적인 위험 및 부작용에도 다수의 스테로이드 주입이 불가피하다. 본원에서는 낮은 용해도 스테로이드에 대해 개월과 같은, 초기 버스트 없이, 유사-제로 차수 방출을 제공할 수 있는, 서방성 방출 전달 방법을 통한 이들 부작용을 극복하는 플랫폼 및 방법이 제공된다. 이러한 사용을 위한 이들 특성들을 갖는 관절 내 주입가능한 제형이 문헌에 기술된 바 없다.

도면의 간단한 설명

- [0025] 하기 도면은 동일한 참조 번호가 동일한 부분을 표시하는 실시형태를 설명한다. 실시형태는 예시로서 설명되며 모든 첨부되는 도면으로서 제한으로서 설명되지 않는다.
- 도 1은 코어/셸 모폴로지의 미립자를 도식적으로 보여준다.
- 도 2는 코팅되지 않은 분말, 코팅되지 않은 결정 및 코팅된 결정으로서 플루티카손 프로피오네이트의 시험관내 방출 프로파일을 보여준다.
- 도 3A는 다양한 온도에서 열처리를 수행한 플루티카손 프로피오네이트 미립자의 방출 프로파일을 보여준다.
- 도 3B는 다양한 온도에서 열처리를 수행한 플루티카손 프로피오네이트 미립자의 방출 반감기를 보여준다.
- 도 4A 및 4B는 트리암시노론 헥사세토나이드 (TA) (케날로그™(KenaLog™))의 입자 크기 분포 대비 플루티카손

프로피오네이트 미립자의 입자 크기 분포를 보여준다.

도 5는 ¹H NMR 분석으로 미립자 내 플루티카손 프로피오네이트 및 PVA의 상대적인 양을 보여주는 그래프이다.

도 6은 본 발명의 실시형태에 따른 플루티카손 프로피오네이트 (FP)의 서방성 방출 (SR) 제형 대비 트리암시노론 헥사세토나이드 (TA)의 용해 프로파일을 보여주는 그래프이다.

도 7은 인간 대상체로부터의 트리암시노론 헥사세토나이드 (40mg)의 관절 내 약동학 대비 양의 무릎 관절 내로의 20 mg 제형의 주입 이후 혈장 플루티카손 (FP) 수준, 유허액 FP 수준을 보여주는 그래프이다.

도 8A, 8B 및 8C는 이상을 보이지 않는 양의 주입된 관절의 조직학적 조사 결과를 나타낸다.

도 9는 낮은 용량 플루티카손 프로피오네이트의 단일 주입 이후 60일의 기간 동안 개의 무릎 관절의 조직 및 유허액 내 국소 농도를 보여준다. 혈장 농도는 너무 낮아 검출되지 않았다.

도 10은 높은 용량 플루티카손 프로피오네이트의 단일 주입 이후 60일의 기간 동안, 개의 무릎 관절의 조직 및 유허액 내 국소 농도, 및 혈장 농도를 보여준다.

도 11은 개 대비 양의 무릎 관절 내 주입 이후 플루티카손 프로피오네이트의 혈장 농도를 보여준다. 각각의 주입에 대한 미립자는 주입가능한 조성물로 제형화되기 전에 상이한 열처리를 가하였다.

도 12는 단일 주입 이후 45시간의 기간에 걸쳐 개의 무릎 관절 내 플루티카손 프로피오네이트의 혈장 농도를 보여준다. 약동학적 (PK) 곡선은 초기 버스트의 부채를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명은 약학적 조성물, 주입가능한 투여 제형, 및 관절 공간, 경막의 공간, 안구의 유리체, 수술로 생긴 공간, 또는 임플란트에 인접한 공간과 같은 신체 구획 내 염증 치료 및/또는 통증 관리를 위해 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 약학적 조성물은 코어/셸 모폴로지의 복수의 미립자를 포함한다. 특히, 미립자는 코르티코스테로이드의 결정성 약물 코어 및 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸을 포함한다. 본원에서 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, 주입가능한 미립자는 높은 약물-담지량, 좁은 크기 분포, 및 신체 구획, 예를 들어 관절 내에서 2개월 내지 12개월의 기간에 걸친 유사 제로-차수 방출의 서방성 방출 프로파일을 특징으로 한다.

[0027] 몇몇의 연구는 관절 내 코르티코스테로이드의 효능은 이들의 관절 내 체류 시간과 직접적으로 관련이 있다는 점을 확인했다. Caldwell JR. Intra-articular corticosteroids. Guide to selection and indications for use. *Drugs* 52(4):507-514, 1996. 놀랍게도 약학적 조성물 또는 투여 제형의 직접적인 주입이 신체 구획, 예를 들어 관절 내 공간, 경막의 공간 또는 안구의 유리체 내로 이루어지는 경우, 최소한의 전신적인 충격과 함께 코르티코스테로이드의 예기치 않은 장기간의 서방성 방출이 있다는 점을 발견하였다.

[0028] 서방성 방출 전달 메커니즘은 용해에 기초한다. 임의의 특정 작용 메커니즘에 의해 구속되기를 희망하지 않으면서, 반투성 고분자 셸로 코팅된 결정성 코르티코스테로이드 약물 입자는 신체 구획, 예를 들어 관절 내로 주입되는 경우, 신체 구획으로부터의 물이 고분자 셸을 통해 확산하고 결정 약물 코어를 부분적으로 용해시킨다는 것을 확인하였다. 그 결과, 약물의 포화된 용액이 고분자 셸 내부에 형성된다. 미립자가 주입되고 머무르는 체액 (예를 들어, 신체 구획이 관절인 경우 활액) 내에 본질적으로 싱크 조건이 존재하기 때문에, 코르티코스테로이드 약물이 미립자 밖으로 그리고 주변 체액 내로 지속적으로 유도되는 농도 구배가 발생한다. 고분자 셸 내에 포화된 용액을 유지하도록 일부 약물 코어가 남아있는 한, 코팅된 미립자로부터 약물의 일정한 (즉, 제로 차수 또는 유사-제로 차수) 방출이 얻어진다.

[0029] 또한, 본 발명은 신체 구획으로 주입가능한 투여 제형 (예를 들어, 관절 내 주입)을 투여함으로써 염증을 감소시키거나 통증, 예를 들어 관절염에 의한 통증을 관리하는 방법에 관한 것이다. 유리하게는, 방출은 신체 구획의 국소 조직 또는 체액 매질 (예를 들어, 유허액의 유허막) 내에서 고도로 국소화되어 장기 작용하는 국소적 치료 수준을 보장하면서, 코르티코스테로이드의 낮거나 검출 불가능한 전신적 수준을 유지한다.

[0030] 정의

[0031] 단수 "하나(a, an)"는 상기 단수의 문법적 대상의 하나 또는 하나 이상 (즉, 적어도 하나)을 언급하기 위해 본원에서 사용된다. 예로서, "하나의 원소(an element)"는 하나의 원소 또는 하나 이상의 원소를 의미한다.

[0032] 용어 "복수(plurality)"는 달리 명백히 명시되지 않는한 "둘 또는 그 이상"을 의미한다. 예를 들어, "복수"는

다수의 미립자 (둘 또는 그 이상) 또는 예를 들어, 미립자의 크기 분포를 계산할 목적을 위한, 주어진 조성물 또는 투여 제형 내 미립자의 전체 집단을 단순히 언급할 수 있다.

- [0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 구체적으로 지시되지 않는 한, 단어 "또는(or)"은 "어느 하나의(either)/또는(or)"을 의미하나, "어느 하나의/또는"으로 제한되는 것은 아니다. 대신에, "또는"은 또한 "및/또는" 을 의미할 수 있다.
- [0034] 치료제 또는 약물 (예를 들어, 코르티코스테로이드"에 관해 사용되는 경우, 용어 "서방성 방출" 또는 "연장 방출"은 교환가능하게 사용된다. 서방성 방출은 단일 용량의 투여 이후 연장된 기간에 걸쳐 치료제를 계속적으로 방출하여, 방출 기간 내내 장기간의 치료 효과를 제공하는 것을 언급한다.
- [0035] "서방성 방출"은 전체 양의 활성 제제/물질이 한 번에 생물학적으로 이용가능하게 되는 볼루스 타입 투여와 대조적이다. 그럼에도 불구하고, "서방성 방출"은 초기 더욱 빠른 방출 및 이후 더욱 길고 연장된 기간의 더욱 느린 방출을 포함할 수 있다. 이하에서 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, 미립자의 구축은 약물 농도와 관계없이 거의 일정한 방출의 프로파일 (즉, 제로-차수 또는 유사 제로-차수 방출)을 달성하도록 초기 더욱 빠른 방출 (예를 들어, 버스트 방출)을 최소화하고 연장된 방출 기간을 늘리는 것이 가능하게 한다.
- [0036] 모든 비-제로 방출이 "서방성 방출"의 의미 이내에 있지 않다. 오히려, "서방성 방출"은 방출 기간 동안의 코르티코스테로이드의 적어도 최소한의 치료학적 유효량 (본원에 정의된 바와 같은)을 제공해야 한다. 코르티코스테로이드의 최소한의 치료학적 유효량은 언급되는 염증 및/또는 통증의 중증도에 의존하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0037] "서방성 방출 기간"은 코르티코스테로이드 약물의 국소 농도가 최소한의 치료학적 유효량 또는 그 이상으로 유지되는 동안의 전체 방출 기간을 언급한다. 물론, 원하는 서방성-방출 기간은 치료되는 질환 또는 증상, 코르티코스테로이드의 성질, 및 치료되는 특정 환자의 상태에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 원하는 서방성-방출 기간은 주치의에 의해 결정될 수 있다.
- [0038] "국소 농도"는 신체 구획의 조직 또는 체액 내 농도를 포함하여, 신체 구획 (본원에서 정의된 바와 같은) 내 코르티코스테로이드 약물의 농도를 언급한다.
- [0039] "혈장 농도"는 혈장 또는 혈청 내 코르티코스테로이드 약물의 농도를 언급한다. 주입가능한 미립자는 낮은 혈장 농도, 예를 들어 서방성 방출 기간 동안 HPA 축 억제제를 최소화하기에 충분히 낮은 농도를 유지하면서 장기간의 기간 동안 고도로 국소화된 방출이 가능하다. 75 pg/mL 미만의 혈장 농도가 정량가능 한계 이하 (below quantifiable limit, BQL)으로 고려되며, 30 pg/mL 미만이 검출 불가능한 것으로 고려된다.
- [0040] 본 발명의 범위 내에서, 코르티코스테로이드의 서방성 방출은, 코어/셸 모폴로지인, 미립자의 독특한 구조로 인해 달성된다. 특히, 코르티코스테로이드의 결정성 약물 코어는 각각 코르티코스테로이드에 대해 투과성인, 하나 이상의 고분자 코팅을 포함하는 고분자 셸로 캡슐화된다. 바람직한 실시형태에서, 모든 층은 동일한 고분자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 각각의 층이 증대적으로 활성 성분의 방출을 늦추고 집합적으로 원하는 서방성 방출을 제공하면서, 고분자의 2 내지 4개의 층이 코르티코스테로이드 상에 코팅된다. 또한, 코르티코스테로이드의 서방성 방출은 신체 구획 (예를 들어, 활막)의 수성 또는 싱크 환경에 이러한 전달 플랫폼을 맞춤으로써 달성된다.
- [0041] 본원에서 사용되는 바와 같은, 다양한 실시형태에 따른 방법으로 치료되기 위한 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비인간 동물, 예컨대 영장류, 포유동물 및 척추동물 중 어느 하나를 의미할 수 있다.
- [0042] 문구 "치료학적 유효량"은 본원에 정의된 바와 같은 코팅된 미립자의 형태로 신체 구획 (예를 들어, 관절 내)으로 전달되는 경우, 환자의 신체 구획 (예를 들어, 관절) 내 감소된 염증 또는 통증의 정도를 제공 (임의의 의학적 치료에 대해 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비율로)하는 치료제의 양을 언급한다. 치료제의 유효량은 치료되는 관절염의 타입 및 중증도, 이의 진전, 환자에게 가해지는 통증의 정도, 투여되는 특정 미립자, 활성 제제 및/또는 대상체의 몸집/연령/성별과 같은 인자에 의존하여 달라질 수 있다. 당업자는 당업계에 알려진 방법에 따라 특정 치료제의 유효량을 실증적으로 결정할 수 있다. 달리 명시되지 않는한, "치료적 유효량"은 신체 구획 내 국소화된 치료제의 양을 언급한다.
- [0043] "최소한의 치료적 유효량"은 치료 효과 (예를 들어, 통증 감소 또는 항-염증)를 제공할 수 있는 치료제의 최소량이다.

- [0044] "EC50"은 예를 들어 염증 또는 통증 감소에 있어서의 50%의 최대한의 효과를 제공하는 치료제의 농도이다.
- [0045] "단위 투여 제형(unit dosage form)"은 인간 대상체를 위한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위 (예를 들어, 주사기 실린더에 로딩된)를 언급하며, 여기서 각각의 단위는 약학적 허용가능한 비히클과 함께 미리 결정된 양의 치료제를 함유한다. 치료제의 양은 원하는 기간 동안 원하는 치료 효과를 제공하기 위해 계산된다.
- [0046] 용어 "치료하는(treating)"은 당업계에서 인지되어 있고(art-recognized), 비록 근원적인 병리 생리학에 영향을 주지 않을지라도, 특정 질환 또는 증상의 적어도 하나의 징후를 경감시킴으로써 질환 또는 증상을 치료하는 것을 포함한다.
- [0047] "체 구획(body compartment)"은 주입에 의해 접근가능한 척추 동물 (인간 포함)의 체 내 공간 또는 공동을 언급한다. 전형적으로, 신체 구획은 공간을 정의하는 경질 또는 연결 조직 (예를 들어, 뼈, 막, 인대성 구조)에 의해 적어도 반 둘러싸이거나 전체적으로 둘러싸인다. 연결 조직이 전형적으로 제시되며 다양한 정도의 혈관화를 가질 수 있다. 신체 구획은 전형적으로 체액, 예컨대 관절 내 윤활액, 경막외 공간 내 척수액 및 안구의 유리체 내 유리체액을 포함한다. 체액은 신체 구획 외부와 소통할 수 있거나 또는 소통할 수 없다. 더욱 구체적으로, 신체 구획은 윤활 관절, 경막외 공간 또는 안구의 유리체와 같은 해부 공간을 자연적으로 발생시킬 수 있다. 또한, 신체 구획은 수술로 생긴 공간 (예를 들어, 임플란트형 디바이스, 유방 임플란트와 같은 연조직 임플란트 등을 삽입하기 위한 포켓) 또는 주입을 통해 접근될 수 있는 임플란트 근처 임의의 공간일 수도 있다.
- [0048] 용어 "윤활 관절(synovial joint)"은 둘 또는 그 이상의 뼈의 이동가능한 분절(articulation)을 언급한다. 분절은 다량의 윤활액을 함유하는 활액 공동에 의해 정의되며, 활막으로 라이닝되어 있으며 섬유상 캡슐로 둘러싸여 있다. 반대의 뼈 표면은 연골 층으로 각각 덮여 있다. 연골 및 윤활액은 교합하는 뼈 표면 간에 마찰을 감소시키고 부드러운 움직임을 가능하게 한다. 윤활 관절은 이들의 형태로 더욱 구분될 수 있으며, 이는 이들이 허용하는 움직임을 제어한다. 예를 들어, 경첩 관절은 문의 경첩과 같이 작용하여 단지 단일 평면 상에서 굴곡 및 신장을 허용한다. 일레로는 상완골과 척골 간의 팔꿈치가 있다. 엉덩이와 같은, 절구 공이 관절은 동시에 다수 평면에서의 움직임을 허용한다. 무릎과 같은, 용기 (또는 타원) 관절은 몇몇 위치에서의 단일 평면 이상의 운동을 허용하나 다른 위치는 허용하지 않는다. 예를 들어, 쪽 뼈는 무릎에서 회전은 불가능하나 일부 회전이 무릎이 굽혀졌을 때 가능하다. 팔꿈 (요골 및 척골 간의)과 같은 중쇠 관절은 하나의 뼈가 다른 것 주변으로 회전하는 것을 허용한다. 엄지 (손바닥과 수근골 사이)와 같은, 안장 관절은 이들의 안장 형태로 인해 이롭지 않으며, 다양한 방향으로의 움직임을 허용한다. 마지막으로, 손목의 수근골과 같은, 활강 관절은 광범위한 움직임을 허용하나 큰 거리를 허용하지 않는다.
- [0049] 윤활 관절은 이에 제한되는 것은 아니나 어깨 (상완관절 및 견봉쇄골관절), 팔꿈치 (척-상완, 요소두 및 근위 요척골), 팔뚝 (요척골, 요수근, 척수근), 손목 (원위 요척골, 요-수근, 척-수근, 수근간), 손 (수근중수, 중수지, 지절간), 척추 (척추간), 엉덩이, 무릎, 발목 (정강목말, 정강중아리), 및 발 (거중골, 거주상골, 족근골간, 족근중족골, 중족지골관절, 지간)을 포함한다.
- [0050] "안구내(intra-ocular)" 및 "유리체내(intravitreal)"는 안구의 유리체 내를 의미하는 것으로 교환가능하게 본원에서 사용된다.
- [0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "미립자"는 1 mm 미만의 평균 치수를 갖는 입자를 의미한다. 비록 미립자가 몇몇 구현예에서 실질적으로 구형일지라도, 미립자는 제한없이 바늘, 타원, 원통형, 다면체 및 불규칙적 형태를 포함하여, 본 발명의 원리와 모순되지 않는 임의의 고체 기하학적 형태일 수 있다.
- [0052] 미립자는 코팅된 결정성 약물 입자이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 미립자는 도 1에 도식적으로 보여지는 "코어/셸" 모폴로지를 가지며, 여기서 약물 코어 (10)는 고분자 셸 (20)로 캡슐화되고, 고분자 셸은 동일 또는 상이한 고분자의 하나 또는 그 이상의 얇은 코팅 (2개의 코팅, 25 및 30이 도시됨)을 포함할 수 있다. 중요하게는, 고분자 셸 (20)이 약물 코어와 혼화가능하지 않는 고분자 코팅으로 형성되고, 이에 따라 약물 코어와 고분자 셸 사이의 경계면 (40)이 급격히 약물 또는 고분자의 최소량을 갖는다 (예를 들어, 약물 또는 고분자 중 어느 하나의 전체 중량 중 5% 미만, 또는 1% 미만 또는 0.5% 미만이 혼합될 것임). 약물 코어가 고도로 소수성인 코르티코스테로이드 약물을 함유하기 때문에, 고분자 셸은 적어도 하나의 친수성 고분자를 포함한다. 비록 고분자 셸이 결국 분해될 수 있을지라도, 이는 지속되는 방출 기간 내내 이의 구조적 온전함을 유지하여, 포화된 용액을 형성하기 위한 용해하는 약물 코어를 위한 환경을 유지하여야 한다.
- [0053] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "활성 약학적 성분", "치료제" 또는 약물은 하나 또는 그 이상의 코르티코

스테로이드를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 코르티코스테로이드는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 의미한다. 더욱 구체적으로, 코르티코스테로이드는 적어도 하나의 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트, 그의 유도체, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르일 수 있다.

- [0054] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "결정성 약물 코어", "코어 입자" 및 "약물 코어"는 약물의 단일 결정 또는 다수의 결정을 포함하는 미리 형성된 입자를 교환가능하게 언급한다. 약물 코어는 고분자 셸로 캡슐화된다. 코어 입자는 제한없이 결합제, 완충제, 향산화제, 부형제 및 부가적인 활성 약학적 성분을 포함하는, 다른 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 코어 입자는 단일의 큰 결정, 다수의 결정, 또는 상기의 혼합물일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 약물 코어는 실질적으로 순수한 약물 (즉, 약물 코어의 전체 중량의 적어도 90%, 또는 적어도 95% 또는 적어도 98%가 약물임)이다. 바람직한 실시형태에서, 약물 코어는 100% 결정성 약물이다.
- [0055] 본원에서 사용되는 바와 같은, "고분자 셸"은 하나 또는 그 이상의 고분자 코팅을 포함한다. "고분자 코팅"은 결정성 약물 코어를 둘러싸는 연속하는 표면을 갖는 선형, 분지쇄 또는 가교된 거대분자의 얇은 막을 의미한다. 도 1을 참고하면, 고분자 코팅들 (25 및 30)은 약물 코어 (20) 상에 순차적으로 및 동심원으로 코팅된다. 비록 약물 코어 (20) 및 바로 인접한 고분자 코팅 (25)는 불혼화성이어야 할지라도, 고분자 코팅들 (25 및 30) 그 자체는 서로 친밀하게 접촉할 수 있어, 지속되는 방출 기간 동안 구조적 온전함을 제공하는 응집성 구조의 고분자 셸 (20)을 형성하기 위하여, 인접한 코팅 간에 경계면 (50)에서의 일정한 정도의 혼화성을 허용한다. 고분자 셸은 코어 입자를 실질적으로 둘러싸거나 봉해야 한다.
- [0056] "코팅 용액"은 미리 형성된 고분자 (예를 들어, 상업적으로 입수가 가능한 고분자)의 용액을 언급하며 예를 들어, 유동층 코팅과 같은 당업계의 공지 방법에 따라 약물 코어를 코팅하기에 적합하다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "투과성(permeable)"은 확산에 의하나 체액 흐름에 의하지 않는 치료제의 분자의 통과를 허용하는 것을 의미한다.
- [0058] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "반투성(semi-permeable)"은 다른 분자에게는 아닌 일부 분자에게 투과성인 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 반투성 고분자 셸은 적어도 물과 본 발명의 코팅된 미립자 내 치료제에 대해 투과성이다.
- [0059] "용해 반감기"는 미립자의 용해 특성의 시험관내 측정이다. 구체적으로, 용해 반감기는 미립자 내 약물의 최초 담지량의 절반이 특정 세트의 용해 조건 하에서 용해 매질 내로 용해되고 방출되는데 걸리는 시간의 양이다. 비록 시험관내에서 수행되었을지라도, 용해 반감기는 그럼에도 불구하고 생체내 방출 특성을 예측하는데 고려되는 당업계-공인된 인자이고 생체내 서방성 방출 거동의 가속화된 모델을 대표할 수 있다. 특히, 용해 반감기는 다양한 제형의 용해 반감기를 비교함으로써 생체내 거동을 예측하기 위한 정성적인 틀을 제공한다. 예를 들어, 시험관내에서 더욱 긴 용해 반감기를 나타낸 제형은 생체내에서 더욱 긴 서방성 방출 기간을 나타낼 것으로 예측된다. 달리 명시되지 않는한, 미립자의 용해 반감기를 측정하기 위해 사용되는 용해 시스템은 USP 타입 II (패들)이다.
- [0060] "용해 프로파일"은 시간으로 측정된 용해 퍼센트의 그래프적인 표현이다. 시간의 함수로서 용해량을 정량적으로 제공하는 것 이외에, 프로파일의 굴곡은 초기 버스트의 정도를 정성적으로 보여준다. 예를 들어, 굴곡의 급격한 상승은 더욱 부드러운 상승과 비교하였을 때 더욱 빠른 초기 방출 (버스트)을 나타낸다.
- [0061] "비히클"은 미립자가 현탁되는 비독성의 담체, 아주반트 또는 용매를 언급한다. 비히클은 이것이 제형화되는 치료제의 약리학적 활성을 변경하거나 손상시키지 않는다. 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클은 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 생리 식염수, 히알루론산 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "생체적합성(biocompatible)"은 살아있는 조직, 특히 인간 또는 다른 포유동물 조직과 접촉하였을 때 독성, 유해 또는 면역학적 반응을 야기하지 않는 것을 특징으로 하는 것을 의미한다.
- [0062] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "생분해성(biodegradable)"은 살아있는 조직, 특히 인간 또는 다른 포유동물 조직 내에서 부분적으로 또는 완전히 용해 또는 분해할 수 있는 것을 의미한다. 생분해성 화합물은 이에 제한되는 것은 아니나, 가수분해, 촉매작용 및 효소 작용을 포함하는 임의의 메커니즘에 의해 분해될 수 있다.
- [0063] 고분자 코팅과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "실질적으로 분해된"은 고분자 코팅을 형성하는 고분자 형성 용액의 고분자로부터 초래한 화학적 결합의 대략 50%가 붕괴된 정도로 분해된 것을 의미한다.
- [0064] 본 발명의 고분자 셸과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "구조적 온전함(structural integrity)"은

반투성이고 확산을 허용하나, 체액 흐름을 허용하는 임의의 불연속을 포함하지 않는 연속적인 표면이 남아있는 것을 의미한다.

- [0065] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "외부 환경"은 신체 구획 내로의 직접적인 주입 이후 본 발명의 코팅된 미립자를 둘러싸는 국소적인 영역 또는 조직 영역을 의미한다.
- [0066] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "포화된"은 주어진 온도에서 용해될 수 있는 용질 (예를 들어, 활성 약학적 성분)의 최대 농도를 포함하는 것을 의미한다.
- [0067] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "실질적으로 불용성"은 용매 1000 중량부 당 1 중량부 미만의 용질의 용해도를 갖는 것을 의미한다.
- [0068] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "소수성"은 유기 용매보다 수성 용매에 대해 더욱 낮은 친화성을 갖는 것을 의미한다.
- [0069] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "친수성"은 수성 용매보다 유기 용매에 대해 더욱 낮은 친화성을 갖는 것을 의미한다.
- [0070] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "유사-제로-차수 동력학"은 서방성-방출 기간에 걸쳐 제로-차수 (즉, 농도 독립적인) 또는 제로-차수 내지 1차-차수 (즉, 농도에 대해 비례적인) 사이 동력학인 동력학을 나타내는 활성 약학적 성분 (코르티코스테로이드)의 서방성-방출을 의미하며, 여기서 농도는 코팅된 미립자 내 함유된 활성 약학적 성분의 전체 양에 기초한다. 일부 실시형태에서, 활성 약학적 성분의 방출은 1차-차수 동력학보다 더욱 근접하게 대략 제로-차수인 동력학을 나타낸다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같은, 변수의 수치 범위의 인용은 본 발명이 이러한 범위 이내 임의의 값과 동등한 변수로 실행될 수 있음을 나타내는 것으로 의도된다. 따라서, 내재적으로 분리된 변수의 경우, 상기 변수는 범위의 말단 지점을 포함하는 수치 범위 내 임의의 정수와 동일할 수 있다. 유사하게, 내재적으로 연속하는 변수의 경우, 상기 변수는 범위의 말단 지점을 포함하는 수치 범위 내 임의의 실수와 동일할 수 있다. 예로서, 제한없이, 0 내지 2의 값을 갖는 것으로 기술된 변수는 내재적으로 분리된 변수인 경우 0, 1 또는 2의 값을 취할 수 있고 내재적으로 연속하는 변수의 경우 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, 또는 ≥ 0 이고 ≤ 2 인 임의의 다른 실수를 취할 수 있다.
- [0072] 미립자
- [0073] 본원에 기술된 코어/셸 모폴로지의 미립자는 신체 구획 내 코르티코스테로이드 약물의 고도로 국소화된, 연장된 전달을 위해 독특하게 적합한 서방성 방출 프로파일을 나타내도록 구성된다. 특히, 미립자가 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 이때 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 하나 이상의 결정을 포함함; 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸, 이때 상기 고분자 셸은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되거나 불혼화성임;을 포함한다.
- [0074] 생체내 서방성 방출 프로파일은, 결국 특히 약물 코어의 용해도, 투과성, 고분자 셸의 가교도 및 분해 속도에 의해 결정되는, 미립자의 시험관내 용해 특성과 상관관계를 보여줄 수 있다. 형성시 정밀한 열처리 단계로 인해, 본원에 기술된 미립자는 예기치 않게, 미국 약전 타입 II 장치를 사용하여 시험하였을 때 12 내지 20 시간의 긴 용해 반감기를 가지며, 여기서 상기 용해 조건은 25°C에서 70% v/v의 메탄올 및 30% v/v의 물의 용해 매질 200 밀리리터 중에 미립자 3 밀리그램이다. 이들 특징은 이하에서 더욱 상세하게 논의된다.
- [0075] 결정성 약물 코어
- [0076] 본 발명의 실시형태에 따른 결정성 약물 코어는 코르티코스테로이드 약물이다. 더욱 구체적으로, 결정성 약물 코어는 적어도 하나의 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함한다. 더욱 구체적으로, 코어는 적어도 하나의 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트를 포함한다. 가장 바람직하기로, 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트이다.
- [0077] 바람직한 시스템이 코르티코스테로이드를 제형화하기 위한 것이고, 이것이 "용해 기반 전달 시스템"이기 때문에, 비교적 낮은 용해도의 코르티코스테로이드가 바람직하다. 일반적으로 플루티카손 및 특히 플루티카손 프로피오네이트가 효능 및 높은 정도의 불용성으로 인하여 이러한 점에서 이상적이다. Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology* 101(4 Pt 2):S434-9, 1998.

- [0078] 코르티코스테로이드 약물의 결정성 형태는 동일한 약물의 비정질 형태보다 훨씬 더욱 낮은 용해도를 가지고, 이로 인해 더욱 긴 용해 반감기 및 더욱 적은 초기 버스트를 초래한다. 따라서, 약물 코어는 단일의 큰 결정 또는 다수의 작은 결정의 응집물일 수 있다. 고분자 셀로 코팅된 결정성 약물 코어는 용해 기간이 더욱 연장되고 임의의 초기 버스트를 더욱 최소화한다.
- [0079] 코르티코스테로이드의 작용의 정확한 항염증 메커니즘은 알려져 있지 않다. 그러나, 다수의 잠재적인 항염증성 작용을 가지는 스테로이드가 잘 알려져 있고, 이들은 다수의 전염증성 사이토카인의 발현 및 작용을 억제한다. Brattsand R, et al. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2:81-90, 1996. 글루코코르티코이드는 유전체 메커니즘의 복잡한 조합에 의해 사이토카인 발현을 조절하고, 활성화된 글루코코르티코이드 수용체 복합체는 핵심 전염증성 전사인자에 결합하고 이를 비활성화시킬 수 있다. 또한, 염증은 사이토카인 억제 단백질의 발현을 상향-조절하는 글루코코르티코이드 반응성 요소(glucocorticoid responsive element, GRE)를 통해 억제될 수 있다. 배양액 내 유발된 인간 혈액 단핵세포를 사용한 분석에서, 글루코코르티코이드는 초기 상 사이토카인 IL-1 베타 및 TNF 알파, 염증조절 사이토카인 IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 IL-10, IL-12 및 INF 감마, 뿐만 아니라 IL-6, IL-8 및 성장 인자 GM-CSF의 생산을 강하게 감소시켰다. Cato AC et al. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Biochemical Society Transactions* 18(5):371-378, 1996. 사이토카인의 생산을 감소시키는 것 이외에, 스테로이드는 이의 이후 작용을 또한 억제할 수 있다. 사이토카인이 연쇄반응(cascade)에서 작용하기 때문에, 이는 스테로이드 처리가 이후 사이토카인의 발현을 차단할 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 차단된 사이토카인 활성은 감소된 사이토카인 수용체 발현에 의존하지 않으나, 수용체 상향 조절과 관련이 있을 수 있다. Jusko WJ. Pharmacokinetics and receptor-mediated pharmacodynamics of corticosteroids. *Toxicology* 102(1-2):189-196, 1995.
- [0080] 치료제는 주로 사용되는 특정 제제에 널리 의존하여 변화하는, 치료적으로 유효한 양으로 사용된다. 조성물 내로 결합되는 제제의 양은 원하는 방출 프로파일, 생물학적 효과에 요구되는 제제의 농도, 생물학적으로 활성인 물질이 치료를 위해 방출되어야 하는 시간의 기간에 또한 의존한다.
- [0081] 조성물에 대해 원하는 물리적 특성을 유지하기 위한 허용가능한 용액 또는 분산액 점도를 제외하고 결합되는 치료제의 양에 대한 임계적 상한은 없다. 고분자 시스템 내로 결합되는 제제의 하한은 코르티코스테로이드의 활성 및 치료에 필요한 기간에 의존한다. 따라서, 코르티코스테로이드의 양은 원하는 생리적인 효과를 발휘하는 것을 실패할 정도로 적지 않으나 제어할 수 없는 방식으로 방출될 정도로 많지도 않아야 한다.
- [0082] 주입가능한 미립자의 핵심 장점은 이미 알려진 약물-담지된 미립자보다 훨씬 더 높은 약물 담지량이다. 다시 말해, 각각의 미립자는 고분자 셀로서 비교적 유의적으로 더욱 적은 분율을 갖고, 코르티코스테로이드 코어로서 비교적 유의적으로 더욱 큰 분율을 갖는다.
- [0083] 더욱이, 약물 코어가 단일의 큰 결정 또는 더욱 작은 결정들의 응집물 중의 어느 하나의 형태로 결정화된 약물로부터 제조되기 때문에 약물 코어는 실질적으로 순수한 약물이다. 따라서, "실질적으로 순수한"은 약물 코어의 전체 중량의 적어도 90 중량%, 또는 적어도 95 중량% 또는 적어도 98 중량%, 또는 100 중량%가 결정성 형태의 약물인 것을 의미한다.
- [0084] 따라서, 다양한 실시형태에서, 각각의 미립자 내에서, 미립자의 전체 중량의 70 중량% 내지 97 중량%가 코르티코스테로이드이고 3 중량% 내지 30 중량%가 고분자이다. 일 실시형태에서, 약물 코어는 미립자의 전체 중량의 70 중량% 이상이고 미립자의 전체 중량의 30 중량% 미만인 고분자 셀이다. 다른 실시형태에서, 약물 코어는 미립자의 전체 중량의 75 중량% 이상, 80 중량% 이상, 85중량% 이상, 90중량% 이상 또는 95중량% 이상이고, 미립자의 나머지는 고분자 셀이다.
- [0085] 고분자 셀
- [0086] 고분자 셀은 동일하거나 상이한 고분자의 하나 또는 그 이상의 동심원으로 또는 연속적으로 코팅된 고분자 코팅을 포함한다. 당업계에 알려져 있는 표준 생체적합성 및 생분해성 고분자 코팅이 원하는 서방성 방출 기간 동안 투과성 및/또는 구조적 온전함을 유지하는 것에 관한 상기 기술된 요구조건을 충족하는 정도로 사용될 수 있다. 서방성 방출 기간이 더욱 높은 약물 담지량 및 신체 구획 (예를 들어, 혈액 환경)과 본원에 기술된 용해 기반의 전달 시스템의 유리하고 예기치 않은 상호 작용을 통해 본 발명의 범위 내에서 증강되는 동시에, 이에 제한되는 것은 아니나, 하기를 포함하여 본원의 방법의 우수한 효과를 지지하는 역할의 부가적인 인자들이 있다:
- [0087] · 코르티코스테로이드의 용해도 정도

- [0088] · 활막으로부터의 코르티코스테로이드의 클리어런스 속도
- [0089] · 코어 입자의 크기 및/또는 코어 입자 내 원래 존재하는 코르티코스테로이드의 양
- [0090] · 코르티코스테로이드의 방출 속도에 영향을 미치는 코어 입자 내 다른 화합물의 존재
- [0091] · 코르티코스테로이드에 대한 고분자 코팅(들)의 투과성
- [0092] · 고분자 코팅(들)의 분해 속도 및 다른 인자들.
- [0093] 당업계에 알려져 있는 바와 같이, 고분자 코팅의 투과성 및 생분해성 모두가 고분자 물질의 선택 (예를 들어, 코르티코스테로이드 대비 소수성 또는 친수성 정도; 생리학적 조건 하에서 결합의 불안정성의 정도), 가교도 및 두께에 의해 영향을 받을 수 있다. 공중합체의 경우, 상이한 단량체의 비가 또한 투과성 및 생분해성에 영향을 주기 위해 변화될 수 있다.
- [0094] 바람직한 실시형태에서, 적합한 생체적합성 및 생분해성 고분자로는 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리(p-크실릴렌) 고분자(파릴렌®(Parylene®)으로 상표등록됨), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(ϵ -카프로락톤)(PCL), 폴리(발레로락톤)(PVL), 폴리(ϵ -데카락톤)(PDL), 폴리(1,4-디옥산-2,3-디온), 폴리(1,3-디옥산-2-온), 폴리(파라-디옥산온)(PDS), 폴리(하이드록시부티르산)(PHB), 폴리(하이드록시발레산)(PHV), 에틸렌 비닐 아세테이트 및 폴리(β -말산)(PMLA)을 포함한다.
- [0095] 투과성 및 방출 속도에 영향을 주기 위하여, 고분자 코팅은 임의로 공유 또는 이온 가교될 수 있다. 예를 들어, 단량체 간 부가적인 결합을 형성할 수 있는 화학적 기를 포함하는 단량체가 선택될 수 있거나 또는 별도의 가교제가 단량체 이외에 고분자 형성 용액에 포함될 수 있다. 일부 실시형태에서, 가교기는 열적으로 활성화되고, 이에 반해 다른 실시형태에서 이들은 가시광선 또는 자외선에 의한 광활성화를 포함하여, 광활성화된다. 가교기는 제한 없이 불포화 기, 예컨대 비닐, 알릴, 신나메이트, 아크릴레이트, 디아크릴레이트, 올리고아크릴레이트, 메타크릴레이트, 디메타크릴레이트, 및 올리고메타아크릴레이트 기를 포함한다. 많은 코르티코스테로이드가 소수성이고, 코어 및 셸 간 날카로운 경계면을 유지하기 위하여 고분자 셸 내로의 약물 코어의 용해를 감소시키거나 회피하는 것이 바람직하기 때문에, 고분자 셸은 특히 결정성 코어에 대해 가장 근접한 코팅에서 친수성 고분자를 포함하여야 한다. 친수성 고분자 코팅의 예로는 제한 없이, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(에틸옥사졸린), 또는 다당류 또는 탄수화물, 예컨대 알킬셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 히알루론산, 텍스트란, 헤파란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 헤파린, 또는 알지네이트, 또는 단백질, 예컨대 젤라틴, 콜라겐, 알부민, 오브알부민, 또는 폴리아미노산을 포함한다.
- [0096] 적합한 고분자의 부가적인 예는 하기 그룹으로부터 선택되는 단량체로부터 제조될 수 있다: 당 인산염, 알킬셀룰로스, 하이드록시알킬셀룰로스, 락트산, 글리콜산, β -프로피오락톤, β -부티로락톤, γ -부티로락톤, 피발로락톤, α -하이드록시 부티르산, α -하이드록시에틸 부티르산, α -하이드록시 이소발레르산, α -하이드록시- β -메틸 발레르산, α -하이드록시 카프로산, α -하이드록시 이소카프로산, α -하이드록시 헵탄산, α -하이드록시 옥탄산, α -하이드록시 데카노산, α -하이드록시 미리스탄, α -하이드록시 스테아르산, α -하이드록시 리그노세르산 및 β -페놀 락트산.
- [0097] 결정성 약물 코어가 미립자의 적어도 70 중량%를 구성하기 때문에, 미립자의 전체적인 크기는 결정성 약물 코어의 크기에 의해 주로 결정된다. 전형적으로, 고분자 셸은 미립자의 전체 직경의 약 12% 미만 또는 5% 미만 또는 3% 미만의 두께를 갖는다. 유사하게, 미립자의 중량은 또한 우세하게는 결정성 코어의 중량이며, 이는 높은 약물 담지량으로 이어진다. 바람직한 실시형태에서, 미립자는 90% w/w 내지 98% w/w의 결정성 약물 코어 및 2% w/w 내지 10% w/w의 고분자 셸을 포함한다.
- [0098] 다양한 실시형태에서, 미립자는 50 μm 및 800 μm 사이의 평균 직경, 또는 60 μm 및 250 μm 사이의 평균 직경, 또는 80 μm 및 150 μm 사이의 평균 직경을 갖는다.
- [0099] 바람직한 실시형태에서, 평균 직경은 평균 직경의 50% 미만의 표준 편차를 갖는 150 μm 이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 평균 직경은 평균 직경의 50% 미만의 표준 편차를 갖는 75 μm 이다.
- [0100] 미립자 형성 방법
- [0101] 입자 상에 고분자 코팅을 형성하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 표준적인 기술로는 용매 증발/추출 기술, 수중 건조 기술(예를 들어, 미국특허 제4,994,281호 참고), 유기상 분리 기술(예를 들어, 미국특허

제5,639,480호 참고), 분무건조 기술(예를 들어, 미국특허 제5,651,990호 참고), 공기 현탁액 기술, 및 딥 코팅 기술을 포함한다.

[0102] 가장 바람직한 형태에서, 미립자 형성 방법은 미국특허공개 제2007/003619호에 기술된 바와 같고, 이는 참조로서 전체로 본원에 포함된다. 결정성 약물 코어는 함께 고분자 셸을 형성하는, 하나 이상의 층의 고분자 코팅으로 코팅된다. 예를 들어, 일 양태에서, PVA 고분자 코팅이 딥 코팅 기술을 이용하여 적용될 수 있다. 간략하게는, 물 중 PVA의 1% 코팅 용액이 60°C에서 2시간 동안 물 중에 과량의 PVA를 용해시킴으로써 형성될 수 있다(예를 들어, Byron and Dalby (1987), J. Pharm. Sci. 76(1):65-67 참고). 대안적으로, 더욱 높은 농도의 PVA 용액(예를 들어, 3% 내지 4%)이 대략 90°C 내지 100°C로 가열하여 환류 하에서 제조될 수 있다. 냉각 후, 미립자를 PVA 용액에 첨가하고, 예를 들어 스웰링 또는 교반에 의해 휘저을 수 있다. 그 다음 미립자를 예를 들어, 미립자에 대해 적합한 메쉬 크기를 갖는 여과지 상에서의 여과에 의해 용액으로부터 제거한다. 임의로, 진공-여과가 건조를 돕기 위해 사용될 수 있다. 미처리된 PVA 고분자 코팅 또는 필름은 물 및 친수성 약물에 쉽게 투과성이다. 그러나, PVA의 가열은 0시간 내지 160 시간의 기간 동안 100°C 내지 250°C의 범위로 온도를 증가시킬 때 500배까지 결정화도의 증가 및 투과성의 감소를 야기한다 (Byron and Dalby (1987), supra). 따라서, 일부 실시형태에서, PVA 고분자 코팅은 1초 내지 160시간, 1분 내지 10시간, 또는 5분 내지 2시간의 기간 동안 100°C 내지 250°C, 125°C 내지 175°C, 또는 155°C 내지 170°C의 온도로 가열될 수 있다. 가장 바람직하기로, 가열은 1시간 동안 220°C에서이다. 임의로, 코팅 공정은 더욱 두꺼운 고분자 코팅을 구축하기 위해 수회 반복될 수 있다. 가장 바람직하기로, 2회 내지 5회 코팅이 5% 두께의 코팅을 얻기 위해 적용된다.

[0103] 일 실시형태에서, 미립자는 적어도 1시간 동안 210°C 내지 230°C의 범위 내 온도에서 정밀한 열 처리 단계를 실시한다. 가교 수준, 및 이로 인한 투과성이 이러한 온도 범위 내에서 미립자를 가열시킴으로써 정밀하게 제어될 수 있다는 점이 예기치않게 발견되었다. 더욱 바람직하기로는, 열 처리 단계는 1시간 동안 220°C에서 수행된다. 용해 특성 및 실시예 6과 관련하여 이하에서 더욱 상세히 논의되는 바와 같이, 특정 온도 범위(210°C 내지 230°C)에서 열 처리된 미립자가 놀랍게도 용해 반감기를 유의적으로 증강시킬 수 있는 가교도 및 투과성에 도달한다.

[0104] 시험관내 용해 특성

[0105] 미립자의 구조는 용해 기반의 고도로 국소화된 전달 시스템을 가능하게 만든다. 따라서, 시험관내 용해 특성, 예컨대 용해 반감기가 생체내 서방성 방출 기간에 상관관계를 보여줄 수 있다.

[0106] 용해 모델이 생체내 방출 대비 가속화된 용해를 제공하도록 설계된다는 점을 이해하는 것이 중요하다. 실제적인 생체내 용해를 반영한 IVIVC가 완료되는데 수개월이 걸릴 수 있었다. 그럼에도 불구하고, 가속화된 미국 약전 타입 II (USP type II) 표준 용해가 다양한 제형 중에서 정성적인 비교를 제공하고 생체내 방출 거동의 예측(predicator)을 제공하는데 유용하다.

[0107] 도 2는 용해 속도에 대한 미립자 구조의 영향을 보여준다. 더욱 구체적으로, 도 2는 비코팅된 플루티카손 프로피오네이트 분말 (비결정성 또는 매우 작은 결정), 비코팅된 플루티카손 프로피오네이트 결정 및 코팅된 플루티카손 프로피오네이트 결정의 시험관내 방출 프로파일을 보여준다. 용해 프로파일은 비결정성 약물 대비 결정성 약물에서 더욱 긴 용해 반감기 및 더욱 작은 초기 버스트의 경향을 명백히 보여준다. 상기 경향은 비코팅된 결정성 약물 대비 코팅된 결정성 약물에 대해 더욱 두드러진다. 용해 조건의 추가적인 상세 사항은 실시예 부분에서 기술한다.

[0108] 미립자 형성 공정은 또한 용해 특성에 지대한 영향을 준다. 특히, 좁은 온도 범위(예를 들어, 210°C 내지 230°C) 내 정밀한 열 처리가 이러한 범위 밖의 온도에서 열처리를 수행한 미립자와 비교했을 때 예기치 않게 유의적으로 증강된 용해 반감기를 제공한다. 용해 조건이 25°C에서 70% v/v의 메탄올 및 30% v/v의 물의 용해 매질 200 밀리리터 중에 미립자 3 밀리그램인, 미국 약전 타입 II 장치를 사용한 용해 시험시, 160°C, 190°C, 220°C 및 250°C에서 열 처리를 수행한 미립자의 용해 프로파일이 도 3A에 보여진다. 220°C에서 열 처리된 미립자가 220°C 이상 또는 미만의 온도에서 처리된 미립자 대비, 가장 느리고 가장 부드러운 초기 방출을 갖는다. 도 3B는 도 3A의 미립자의 용해 반감기를 보여준다. 보여지는 바와 같이, 220°C에서 열 처리된 미립자가 다른 미립자(모두 8시간 미만)보다 유의적으로 더욱 긴 용해 반감기(12시간 내지 20시간)를 갖는다.

[0109] 상기 결과는 정밀한 열적 가공(즉, 특정 기간 동안 좁은 범위의 온도 내에서 가열)이 용해 반감기, 나아가 서방성 방출 기간을 증강시킴에 있어 가장 효과적인 일정한 구조적 특징(예를 들어, 가교도, 결정화도, 다공성 및/또는 투과성 포함)을 제공한다는 점을 나타낸다.

- [0110] 생체내 방출 특성
- [0111] 예비적인 동물 분석은 본원에 기술된 코르티코스테로이드 미립자가 단일 주입 이후 2개월 내지 12개월, 더욱 전형적으로 단일 주입 이후 2개월 내지 9개월, 또는 3개월 내지 6개월 동안 신체 구획(예를 들어, 관절 내 공간) 내로 코르티코스테로이드의 고도로 국소화된 서방성 방출이 가능함을 나타낸다. 상기 결과는 실시예 10-13에서 더욱 상세히 논의된다.
- [0112] 국소 농도가 코르티코스테로이드의 EC50을 초과할지라도, 코르티코스테로이드 약물의 혈장 농도는 예기치 않게 서방성 방출 기간 도중 임의의 주어진 시간에서 국소 농도보다 훨씬 더 낮게 유지되고 7일 이후 정량가능 한계 이하일 수 있다. 낮은 혈장 농도는 임의의 임상적으로 유의적인 HPA 축 억제를 최소화한다.
- [0113] 또한, 코르티코스테로이드 미립자는 알려진 약물 담지된 미립자와 달리, 임의의 유의적인 초기 버스트(국소적으로 또는 전신적으로)를 나타내지 않는다.
- [0114] 생체내 방출 특성은, 코르티코스테로이드 약물이 원래의 약물 담지량과 관계없이, 포화된 용액이 고분자 셀 내에 유지될 수 있는 한 (예를 들어, 60일 이상 동안, 또는 90일 이상 동안, 또는 180일 이상 동안) 거의 일정한 속도로 방출되는, 유사-제로 차수의 방출 메커니즘을 입증한다. 또한 실시예 10 내지 13을 참고한다.
- [0115] 또한, 생체내 방출 거동은 시험관내 용출 거동과 상관관계를 보여줄 수 있다. 특히, 상이한 온도(220℃ 대 130℃)에서 열처리를 수행한 미립자가 이들의 시험관내 용해와 일치하는 생체내 방출 거동을 나타내었다. 또한 실시예 8 및 11을 참고한다.
- [0116] 약학적 조성물
- [0117] 일 실시형태는 복수의 미립자를 포함하는 약학적 조성물이며, 상기 미립자가 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 이때 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 하나 이상의 결정을 포함함; 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셀, 이때 상기 고분자 셀은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되거나 불혼화성임;을 포함하며, 여기서 상기 조성물은 미국 약전 타입 II 장치를 사용하여 용해 시험하였을 때 12 내지 20 시간의 용해 반감기를 나타내며, 여기서 상기 용해 조건은 25℃에서 70% 메탄올 및 30% 물의 용해 매질 200 밀리리터 중에 미립자 3 밀리그램인 약학적 조성물을 제공한다.
- [0118] 바람직한 실시형태에서, 결정성 약물 코어는 적어도 하나의 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트를 포함한다.
- [0119] 일정한 실시형태에서, 미립자는 210℃ 내지 230℃의 온도 범위 내에서 열 처리 단계를 수행한다.
- [0120] 다양한 실시형태에서, 미립자의 평균 직경은 50 μm 및 800 μm 사이의 범위, 또는 60 μm 및 250 μm 사이의 범위, 또는 80 μm 및 150 μm 사이의 범위 내이다.
- [0121] 다른 실시형태에서, 결정성 약물 코어는 미립자의 전체 중량의 75 중량% 이상, 80 중량% 이상, 85 중량% 이상, 90 중량% 이상 또는 95 중량% 이상이고, 미립자의 나머지는 고분자 셀이다.
- [0122] 다양한 실시형태에서, 약물 코어의 전체 중량의 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 98 중량%, 또는 100 중량%가 결정성 형태의 약물이다.
- [0123] 바람직한 실시형태에서, 주어진 약학적 조성물 내 미립자의 직경은 투여의 특정 경로에 맞도록 조정되거나 선택될 수 있다. 따라서, 일 실시형태는 미립자의 90% 이상이 100μm 내지 300μm 범위의 직경을 갖고, 경막의 주입에 특별히 적합한, 주입가능한 조성물을 제공한다. 또 다른 실시형태는 미립자의 90% 이상이 50μm 내지 100μm 범위의 직경을 갖는 미립자를 포함하고, 관절내 또는 안구내 주입에 특별히 적합한, 주입가능한 조성물을 제공한다.
- [0124] 결정성 약물의 용해 속도가 결정의 크기와 관련이 있기 때문에, 즉 결정이 더욱 작을수록 초기 버스트 속도가 더욱 높기 때문에 (도 2 참고), 약학적 조성물 내 미립자의 집단이 좁은 크기 분포를 갖는 것이 바람직하다. 따라서, 일 실시형태에서, 약학적 조성물 내 복수의 미립자는 50 μm 내지 300 μm 범위의 평균 직경 및 평균 직경의 50% 미만의 표준 편차를 갖는다.
- [0125] 바람직한 실시형태에서, 평균 직경은 평균 직경의 50% 미만의 표준 편차를 갖는 150 μm이다 (예를 들어, 경막의 주입의 경우). 다른 바람직한 실시형태에서, 평균 직경은 평균 직경의 50% 미만의 표준 편차를 갖는 75 μm이다 (예를 들어, 관절내 또는 안구내 주입의 경우).
- [0126] 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 복수의 미립자가 현탁되어지는 약학적으로 허용가능한 비히클을 추가로 포

함한다. 코르티코스테로이드의 미립자는 주입 직전에 비히클과 혼합되어서, 코르티코스테로이드가 비히클 내로 용해될 시간이 없고, 주입 전에 약물의 초기 버스트가 없거나 실질적으로 없는 것이 바람직하다.

[0127] 단위 투여 제형

[0128] 단위 투여 제형은 단일 주입 이후에, 명시된 기간 동안 코르티코스테로이드의 지속 방출을 제공하는 미리 결정된 양의 코르티코스테로이드 미립자를 갖는 약학적 조성물(상기 기술된 바와 같은 모든 실시형태 포함)이다. 단위 투여 내 코르티코스테로이드 미립자의 양은 투여 경로(관절내, 경막외내, 또는 안구내), 환자의 체중 및 연령, 염증 또는 통증의 중증도, 또는 치료되는 사람의 전반적인 건강 상태를 고려한 잠재적인 부작용의 위험을 포함하는 몇몇의 인자에 의존할 것이다.

[0129] 유리하게는, 본원에 기술된 코르티코스테로이드 미립자가 초기 버스트가 거의 없는 거의 제로-차수 방출이 가능하기 때문에, 단위 투여 제형 내 약물의 초기 담지량은 원하는 서방성 방출 기간에 따라 합리적으로 설계될 수 있다.

[0130] 따라서, 일 실시형태는 신체 구획내로 주입하기 위한 코르티코스테로이드의 단위 투여 제형이며, 상기 단위 투여 제형이 복수의 미립자를 포함하고, 상기 미립자가 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸을 포함하며, 여기서 상기 결정성 약물 코어가 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트로부터 선택된 코르티코스테로이드의 하나 이상의 결정을 포함하고, 상기 고분자 셸이 상기 결정성 약물 코어와 접촉되거나 불혼화성이고, 상기 단위 투여 제형이 신체 구획내에서 코르티코스테로이드의 최소 치료학적 유효 농도를 유지하면서 2-20개월에 걸쳐 코르티코스테로이드의 서방성 방출이 가능한 것인, 단위 투여 제형을 제공한다.

[0131] 다른 실시형태에서, 서방성 방출 기간은 2개월 내지 9개월이다.

[0132] 다른 실시형태에서, 서방성 방출 기간은 3개월 내지 6개월이다.

[0133] 다른 실시형태에서, 코르티코스테로이드의 혈장 농도는 7일 후에 정상 가능한 수준 미만이다.

[0134] 다양한 실시형태에서, 단위 투여 제형은 0.5mg 내지 20mg의 코르티코스테로이드를 포함한다. 다른 실시형태에서, 단위 투여 제형은 3mg 내지 20 mg의 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0135] 다양한 실시형태에서, 단위 투여 제형은 약학적으로 허용가능한 비히클을 추가로 포함한다. 바람직하기로, 비히클은 약물의 비히클 내로의 용해를 피하기 위하여 주입 직전에 코르티코스테로이드 미립자와 화합된다. 유리하게는, 초기 버스트의 부재때문에, 주입을 위한 조제시 보통의 취급 시간 동안 비히클 내로의 코르티코스테로이드의 임의의 용해가 미미하다. 반대로, 많은 알려진 약물 담지된 서방성 방출 제형들은 초기 버스트로 인하여 취급 시간 동안 비히클을 포화시킬 수 있다.

[0136] 사용 방법 및 투여 경로

[0137] 본원에 기술된 약학적 조성물 및 투여 제형은 코르티코스테로이드의 고도로 국소화된 서방성 방출을 위하여 신체 구획 내로 주입되도록 설계된다. 신체 구획은 전형적으로 봉입 또는 반-봉입 내 연결 조직 및/또는 체액을 포함한다. 주입은 코르티코스테로이드 미립자가 방출되는, 연결 조직 또는 체액으로 향해진다. 필요한 경우, 주입은 초음파 또는 X-선 장치와 같은 이미징 시스템에 의해 가이드될 수 있다.

[0138] 일 실시형태에서, 주입은 윤활막 또는 윤활액 내 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위해 관절 내로 투여된다.

[0139] 다른 실시형태에서, 주입은 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위해 경막외 공간 내로 투여된다.

[0140] 다른 실시형태에서, 주입은 유리체액 내 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위해 안구내, 또는 유리체 내로 투여된다.

[0141] 다른 실시형태에서, 주입은 캡슐 협착 (예를 들어 이식 이후) 또는 켈로이드 반흔 형성과 관련된 통증 및/또는 염증을 감소시키기 위하여 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위한 수술로 생긴 포켓 또는 이식 근처의 자연적인 공간 내로 투여된다.

[0142] 본 발명의 제형을 사용하여 치료될 수 있는 질환

[0143] 다양한 실시형태가 염증 및/또는 통증을 감소시키기 위한 장기 작용 치료 또는 요법을 제공한다. 비록 이들 실시형태가 골관절염, 류마티스성 관절염 및 다른 관절 장애와 관련된 관절 통증을 치료하는 것과 관련하여 예시

될지라도, 본 발명이 이들 용도만을 위한 것이라고 추측되어서는 안된다. 이보다는, 본 발명의 실시형태가 관절 및 관절 주위 공간, 경막의 공간, 안구의 유리체액, 반흔 조직 형성을 갖는 임플란트에 인접한 공간 내로 투여됨으로써 통증 및/또는 염증의 다른 형태를 치료하는데 유용할 것으로 고려된다.

- [0144] 따라서, 본원에 기술된 약학적 조성물 및 단위 투여 제형의 관절내 주입에 의해 치료될 수 있는 질환 및 증상은 제한없이, 골관절염, 류마티스성 관절염, 또는 상해 유도성 관절염, 루프스, 외상관절염, 류마티스성 다발성 근육통, 수술후 관절 통증, 후관절 질환/염증, 건초염, 윤활낭염, 근막염, 강직척추염을 포함한다.
- [0145] 다른 실시형태에서, 경막의 공간으로의 주입에 의해 치료될 수 있는 질환 및 증상은 제한 없이, 추간관 돌출, 경부, 흉부 또는 요추의 척추신경염증, 신경근 압박으로부터 만성 요통을 포함한다.
- [0146] 다른 실시형태에서, 안구내 또는 유리체내 주입에 의해 치료될 수 있는 질환 및 증상은 제한 없이, 당뇨병성 황반부종 및 포도막염을 포함한다.
- [0147] 다른 실시형태에서, 통증 및 염증을 해소하기 위해 반흔 조직 형성을 갖는 임플란트에 인접한 공간내 주입에 의해 치료될 수 있는 질환 및 증상은 재발성 캡슐 수축(예를 들어, 유방 임플란트) 또는 켈로이드 반흔 제어에 관련된다.
- [0148] 따라서, 일 실시형태는 복수의 미립자를 갖는 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 신체 구획에 주입하는 것을 포함하는, 필요한 환자의 신체 구획 내 염증을 치료하거나 통증을 관리하는 방법이며, 여기서 상기 미립자는 (1) 미립자의 70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 이때 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 하나 이상의 결정을 포함함; 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 쉘, 이때 상기 고분자 쉘은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되거나 불혼화성임;을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0149] 바람직한 실시형태에서, 결정성 약물 코어는 적어도 하나의 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트를 포함한다.
- [0150] 다양한 실시형태에서, 미립자는 210°C 내지 230°C의 온도 범위 내에서 열 처리 단계를 수행한다.
- [0151] 다양한 실시형태에서, 미립자의 평균 직경은 50 μm 및 800 μm 사이의 범위, 또는 60 μm 및 250 μm 사이의 범위, 또는 80 μm 및 150 μm 사이의 범위이다.
- [0152] 바람직한 실시형태에서, 주어진 약학적 조성물 내 미립자의 직경은 투여의 특정 경로에 맞도록 조정되거나 선택될 수 있다. 따라서, 일 실시형태는 미립자의 90% 이상이 100 μm 내지 300 μm 범위의 직경을 갖고, 경막의 주입에 특별히 적합한, 주입가능한 조성물을 제공한다. 또 다른 실시형태는 미립자의 90% 이상이 50 μm 내지 100 μm 범위의 직경을 갖는 미립자를 포함하고, 관절내 또는 안구내 주입에 특별히 적합한, 주입가능한 조성물을 제공한다.
- [0153] 다른 실시형태에서, 결정성 약물 코어는 미립자의 전체 중량의 75 중량% 이상, 80 중량% 이상, 85중량% 이상, 90중량% 이상 또는 95중량% 이상을 구성하고, 미립자의 나머지는 고분자 쉘이다.
- [0154] 다양한 실시형태에서, 약물 코어의 전체 중량의 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100%가 결정성 형태의 약물이다.
- [0155] 일정한 실시형태에서, 상기 조성물은 미국 약전 타입 II 장치를 사용하여 시험하였을 때 12시간 내지 20시간의 용해 반감기를 나타내며, 여기서 상기 용해 조건은 25°C에서 70% 메탄올 및 30% 물의 용해 매질 200 밀리리터 중에 미립자 3 밀리그램이다.
- [0156] 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 미국 약전 타입 II 장치를 사용하여 시험하였을 때 12시간 내지 20시간의 용해 반감기를 나타내며, 여기서 상기 용해 조건은 25°C에서 70% 메탄올 및 30% 물의 용해 매질 200 밀리리터 중에 미립자 3 밀리그램이다.
- [0157] 구체적인 실시형태는 다수의 코팅된 미립자를 포함하는 코르티코스테로이드의 서방성 방출을 위한 약학적 조제물의 치료학적 유효량을, 관절내 주입을 통해, 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 염증 및 통증을 감소시키는 방법이며, 상기 코팅된 미립자가 50 μm 내지 350 μm 의 평균직경을 갖고, 여기서 미립자가 70 중량% 이상의 코르티코스테로이드로 구성되는 입자인, 방법을 추가로 제공한다.
- [0158] 다른 실시형태는 복수의 미립자를 갖는 단위 투여 제형의 단일 주입을 신체 구획에 주입하는 것을 포함하는, 필요한 환자의 신체 구획 내 염증을 감소시키거나 또는 통증을 관리하는 방법이며, 상기 미립자는 (1) 미립자의

70 중량% 이상의 결정성 약물 코어, 및 (2) 상기 결정성 약물 코어를 캡슐화하는 고분자 셸을 포함하며, 여기서 상기 결정성 약물 코어는 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트로부터 선택된 코르티코스테로이드의 하나 이상의 결정을 포함하며, 고분자 셸은 상기 결정성 약물 코어와 접촉되나 불혼화성이고, 여기서 주입가능한 투여 제형은 신체 구획 내 코르티코스테로이드의 최소한의 치료학적 유효 농도를 유지하면서 2-12개월의 기간 동안 코르티코스테로이드의 서방성 방출이 가능한, 방법을 제공한다.

- [0159] 추가적인 구체적인 실시형태는 다음을 포함한다:
- [0160] · 상기 미립자는 50 μm 및 800 μm 사이의 평균직경을 갖는다.
- [0161] · 상기 미립자는 60 μm 및 250 μm 사이의 평균직경을 갖는다.
- [0162] · 상기 미립자는 80 μm 및 150 μm 사이의 평균직경을 갖는다.
- [0163] · 코르티코스테로이드는 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0164] · 코르티코스테로이드는 플루티카손의 약학적으로 허용가능한 에스테르 전구약물(플루티카손 프로피오네이트)이다.
- [0165] · 상기 조제물은 상기 코르티코스테로이드와 상기 환자의 영향을 받는 관절 간의 직접적인 상호작용을 허용하는 부위에 투여된다.
- [0166] · 서방성 방출은 적어도 3개월을 언급한다.
- [0167] · 여기에서, 염증 및 통증은 관절염 통증이다.
- [0168] · 여기에서, 상기 서방성 방출을 위한 약학적 조제물은 적어도 하나의 생체적합성 또는 생-침식가능한 고분자로 코팅된 실질적으로 순수한 코르티코스테로이드의 큰 입자를 포함한다.
- [0169] · 여기에서, 초기 코르티코스테로이드 약물 버스트를 감소 또는 제거한다.
- [0170] · 고분자는 폴리락트산, 폴리비닐 알코올 및 파릴렌™ 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0171] · 본원에 기술된 방법에서 투여되는 플루티카손의 전신적인 수준은 임상적으로 유의적인 HPA 축 억제를 발생시키지 않는다.
- [0172] · 환자의 염증 및 통증은 골관절염, 류마티스성 관절염, 또는 상해 유도성 관절염의 적어도 하나에 기인한다.
- [0173] · 코르티코스테로이드의 일정한 또는 거의 일정한, 서방성 방출이 있다.
- [0174] · 질환 진행이 관절 공간 내 스테로이드의 일정한 낮은 수준을 유지함으로써 인해 늦춰지거나 중단된다.
- [0175] · 코르티코스테로이드의 입자는 주입 직전에 비히클과 혼합되어, 코르티코스테로이드가 비히클 내로 용해될 시간이 없고 약물의 초기 버스트가 없거나 실질적으로 없다.
- [0176] · 본 방법은 다른 치료법보다 더욱 적은 전신적인 부작용을 갖는다.
- [0177] 본 발명의 범위 내에서, 코르티코스테로이드는 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 및 플루티카손 프로피오네이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 더욱 바람직하기로:
 - [0178] · 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트이다.
 - [0179] · 상기 제1 고분자 코팅을 가로지르는 상기 코르티코스테로이드의 확산은 상기 서방성 방출 기간 동안 유사-제로-차수 동력학을 나타낸다.
 - [0180] · 상기 제1 고분자 코팅은 서방성 방출 기간 이후까지 분해되지 않는다(이것이 다른 서방성 방출 제형과 비교할 때의 차이점이다).
 - [0181] · 상기 제1 고분자 코팅은 상기 서방성 방출 기간 동안 구조적 온전함을 유지한다.
 - [0182] · 상기 미립자는 50 μm 및 250 μm 사이의 최대 치수를 갖는다.
 - [0183] · 상기 미립자는 50 μm 및 150 μm 사이의 최대 치수를 갖는다.
 - [0184] · 상기 코르티코스테로이드는 상기 코팅 용액 내에서 실질적으로 불용성이다.

- [0185] · 상기 코르티코스테로이드는 소수성이고 상기 제1 고분자 코팅 용액은 친수성이다.
- [0186] · 고분자 셀은 동일하거나 상이한 하나 이상의 고분자 코팅을 포함하고, 당 인산염, 알킬셀룰로스, 하이드록시 알킬셀룰로스, 락트산, 글리콜산, β -프로피오락톤, β -부티로락톤, γ -부티로락톤, 피발로락톤, α -하이드록시 부티르산, α -하이드록시에틸 부티르산, α -하이드록시 이소발레르산, α -하이드록시- β -메틸 발레르산, α -하이드록시 카프로산, α -하이드록시 이소카프로산, α -하이드록시 헵탄산, α -하이드록시 옥탄산, α -하이드록시 데카노산, α -하이드록시 미리스트산, α -하이드록시 스테아르산, α -하이드록시 리그노세르산, β -페놀 락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 및 비닐 알코올로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 단량체를 포함하는 고분자 또는 공중합체를 포함할 수 있다.
- [0187] · 고분자 코팅은 에어 현탁액 기술로 상기 코어 입자에 적용된다.
- [0188] · 상기 고분자 코팅은 딥 코팅 기술로 상기 코어 입자에 적용된다.
- [0189] 이들 및 다른 변경이 상기 기술에 비추어 본 시스템, 방법 및 물품에 가해질 수 있다. 일반적으로, 하기 특허청구범위에서, 사용되는 용어는 명세서 및 특허청구범위 내에 개시된 구체적인 실시형태로 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안되나, 이러한 특허청구범위에게 부여되는 등가물의 전체 범위에 따라 모든 가능한 실시형태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 본 발명은 본 개시에 의해 제한되지 않으나, 대신에 이의 범위는 하기 특허청구범위에 의해 전적으로 결정된다.
- [0190] 실시예:
- [0191] 실시예 1
- [0192] 결정성 약물 코어를 제조하기 위한 일반적인 과정
- [0193] 플루티카손 프로피오네이트 (FP) 분말 (1 g)에 메탄올 (100 mL)을 첨가하고 현탁액을 맑은 용액이 얻어질 때까지 교반하면서 가열한다. 플라스크를 하룻밤 동안 상온에 방치하여 니들-형태의 결정을 형성시킨다. 결정을 부호너 깔대기를 이용하여 수집하고 2시간 동안 40°C 내지 50°C에서 완전히 오븐 건조시킨다. 건조 FP 입자를 단일층의 유리 비드와 함께 80 μ m 내지 170 μ m 메쉬 체에 첨가한다. 30 μ m 내지 60 μ m 메쉬 체를 FP 입자와 비드를 함유하는 체 아래에 부가하고, 이후 3분 내지 4분 동안 셰이킹한다. 80 μ m 내지 170 μ m 메쉬 체를 깨끗한 80 μ m 내지 170 μ m 메쉬 체로 대체하고, 2000 μ m 메쉬 체를 상부 (선택적)에 부가한 후, 체 스택을 부호너 깔대기에 부착시킨다. FP 입자 및 비드를 함유하는 80 μ m 내지 170 μ m 메쉬 체의 내용물을 2000 μ m 메쉬 체 내로 부드럽게 부어 유리 비드를 수집하고 석션 하에 탈이온수 (DI-H₂O)로 세척한다. 2000 μ m 메쉬 체를 제거하고 80 μ m 내지 150 μ m 메쉬 체의 내용물을 석션 하에 DI-H₂O로 세척한다. 전체 200mL 내지 300 mL의 DI-H₂O가 전형적으로 사용된다. 대안적으로, 체의 내용물을 물로 세척하기 전에 트윈-80 (0.1% w/v)으로 세척할 수 있거나 또는 유리 비드는 212 μ m 메쉬 체 내 유리 로드를 이용하여 부드럽게 분쇄하는 것으로 대체된다. 80 μ m 내지 170 μ m 및 30 μ m 내지 60 μ m 메쉬 체의 내용물을 별도로 40°C에서 건조시키고 건조 물질을 고분자 코팅을 위하여 화합한다.
- [0194] 실시예 2
- [0195] 결정성 약물 코어의 크기 분배
- [0196] 1 그램의 플루티카손 프로피오네이트 (FP) 분말 (CAS 80474-14-2)을 핫 플레이트 상에서 100mL의 ACS-등급 메탄올 중에 용해시켰다. 최종 용액은 맑았다. 상기 용액을 냉각시키고 상온에서 24시간 동안 방치하였다. 생성된 결정을 여과하고, 체질한 후 180 μ m 스크린 아래 (-180 μ m)에서 수집한 뒤, 0.1% 트윈-80 수용액으로 씻어내고 증류수로 2회 세척한 후 3시간 동안 40°C에서 건조시켰다. 940 mg의 플루티카손 프로피오네이트 결정 (94% 수율)을 이러한 과정을 이용하여 얻었다. 도 4A 및 4B는 얻어진 평균 입자 크기 및 크기 분포를 보여준다.
- [0197] 도 4A는 대략 110 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 플루티카손 프로피오네이트 단분산 분포의 입자 크기 분포를 나타내는 그래프이고 표준 편차는 대략 41 μ m이다. 이들 크기의 입자들은 23g 주사 (내부 직경 320 μ m)를 통해 쉽게 주입될 수 있다.
- [0198] 비교로서, 도 4B는 트리암시노론 헥사세토나이드 (KenaLog™)의 입자 크기 분포를 나타내는 그래프이다. 평균 입자 크기는 대략 20 μ m이다. 대략 1 μ m에서 2번째 피크를 갖는 비교적 넓은 분포가 있다. 표준 편차는 약 13 μ m이다. 이들 작은 입자들은 종래 기술에서 일반적인 이러한 타입의 제형에서 보여지는 버스트 효과에 기여한다. 또한 도 6을 참고한다.

- [0199] 실시예 3
- [0200] 결정성 약물 코어를 코팅하는 일반적인 과정
- [0201] 실시예 1에 따라 제조된 건조 FP 결정을 하기 범위의 파라미터를 이용하여 모텔 VFC-LAB 마이크로 벤치탑 유동층 코터 시스템 (Vector Corporation) 내에서 폴리비닐 알코올 (PVA, DI-H₂O 중 25% v/v 이소프로필 알코올 중 2% w/v)로 코팅한다:
- [0202] 공기 흐름, 50 L min⁻¹ 내지 60 L min⁻¹;
- [0203] 노즐 공기, 5.0 psi 내지 25 psi;
- [0204] 펌프 속도, 10 rpm 내지 35 rpm;
- [0205] 주입구 온도, 99°C;
- [0206] 배기 온도, 35°C 내지 40°C;
- [0207] 스프레이 온/오프 사이클: 0.1/0.3 분.
- [0208] PVA 함량은 보정 표준물질로부터의 해당하는 신호에 대해 약물 생성물 내 FP 및 PVA 공명의 상대적인 신호 세기를 비교함으로써 정량적인 ¹H 핵자기 공명 (NMR) 분광법으로 주기적으로 측정한다 (실시예 3 참조). 약물 생성물 내 목적 최종 PVA 농도는 0.1% w/w 내지 20% w/w, 바람직하기로는 2% w/w 내지 10% w/w의 범위이다. 입자의 코팅은 원하는 양의 PVA를 달성할 때까지 계속한다. 그 다음 코팅된 입자를 1시간 동안 40°C에서 오븐 건조시킨다. 건조, 코팅된 입자를 150 μm 메쉬 및 53 μm 메쉬 체로 정의된 체 스택 내에서 체질한다.
- [0209] 실시예 4
- [0210] 미립자 내 약물 함량을 측정하기 위한 NMR 분석
- [0211] NMR 분석을 사용하여 순수한 약물의 알려진 양의 샘플로 보정함으로써 미립자 내 약물 코어 및 고분자 쉘의 양을 측정한다.
- [0212] NMR 시스템은 Bruker Spectrospin 300 MHz 자석, Bruker B-ACS 120 오토샘플러, Bruker Avance II 300 콘솔, 및 Z 구배 프로브를 구비한 Bruker BBO 300 MHz S1 5mm를 포함한다. 보정 곡선은 알려진 플루티카손 프로피오네이트의 5개의 샘플을 이용하여 준비하였으며, PVA 농도는 NMR 등급 d6-DMSO 중에서 만들었다. 프로톤 (1H) NMR을 다음 2개 샘플에 대해 실행하였다: 단지 순수한 플루티카손 프로피오네이트를 함유하는 첫번째 및 PVA-코팅된 플루티카손을 함유한 두번째. 각각의 샘플을 자석 내부로 손으로 로딩하고 20 Hz에서 스핀시켰다. 프로브를 프로톤 (1H) NMR에 대해 튜닝하고 매칭시켰다. 자석은 자석 내에 첫번째 샘플을 손으로 박아 매워졌다. 각각의 샘플을 1024 스캔으로 1.5시간 동안 적분하였다(integrated). 플루티카손 피크를 5.5 ppm으로부터 6.35 ppm까지 적분하였고, PVA 피크를 4.15 ppm으로부터 4.7 ppm까지 적분하였다 (도 5 참조). 이러한 방법을 이용하여, 완성된 코팅된 플루티카손 입자가 코팅된 입자의 전체 중량 중 2.1% PVA를 함유하는 것으로 측정되었다. 구형 입자 형태 및 100 μm의 평균 입자 직경을 가정하였을 때, 이는 대략 7 μm의 코팅 두께를 나타낸다.
- [0213] 실시예 5
- [0214] 시험관내 용해 분석
- [0215] USP 타입 II 용해 시스템의 각각의 용기 (1000 mL 용량)에 용해 매질과 3 mg의 PVA-코팅된 FP 입자를 첨가한다. 용해 매질은 전형적으로 5% v/v 내지 90% v/v의 알코올-물 혼합물로 이루어지고, 여기서 알코올은 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올일 수 있다. 사용된 용해 매질의 부피는 50mL 내지 750mL 범위 내이다. 용해 매질의 온도는 상온 또는 5°C 내지 45°C 범위의 온도 중 어느 하나에서 유지시킨다. 앨리퀀트를 규칙적인 미리 결정된 시점에 용해 매질로부터 제거하고 샘플을 후속 분석, 예컨대 UV-가시광선 흡광 분광법 또는 고성능 액체 크로마토그래피를 위해 보관한다.
- [0216] 용해 조건의 구체적인 세트는 다음과 같다:
- [0217] 용해를 위한 약물: 3 mg PVA-코팅된 FP 입자;
- [0218] 용해 매질: 70% v/v 에탄올 및 30% v/v 물의 200 ml;

- [0219] 용해 온도: 25℃
- [0220] 실시예 6
- [0221] 열적 가공 및 용해에 대한 영향
- [0222] 실시예 2에 따라 제조된 코팅된 미립자를 특정 시간 동안 열적 가공, 즉 열처리하였다. 구체적으로, 보로실리케이트 페트리 접시의 내부를 알루미늄 포일로 라이닝하고 단일층의 PVA-코팅된 FP 입자를 스프레딩시켰다. 접시를 퍼포레이티드 알루미늄 포일로 포장하였다. 오븐을 원하는 세트-포인트로 예열하고 샘플을 미리 결정된 시간 동안 열처리하였다. 온도 세트-포인트는 160℃, 190℃, 220℃ 및 250℃이었다.
- [0223] 도 3A는 상기 온도에서 열처리를 수행한 미립자의 용해 프로파일을 보여준다. 용해 조건은 하기와 같다: 3 mg의 PVA-코팅된 FP 미립자를 25℃에서 70% v/v 에탄올 및 30% v/v 물의 200 ml의 용해 매질 중에서 용해시켰다. 생성된 농도-시간 데이터를 분석하여 (예를 들어, 하나의 상 붕괴 모델(one phase decay model)) 용해 반감기를 얻는다 (도 3B에 도시됨).
- [0224] 도 3A에서 보여주는 바와 같이, 220℃에서 열처리된 미립자는 220℃ 이상 또는 그 미만의 온도에서 처리된 미립자와 비교하여 가장 느리고 가장 부드러운 초기 방출을 갖는다.
- [0225] 도 3B는 도 3A의 미립자의 용해 반감기를 보여준다. 보여지는 바와 같이, 220℃에서 열처리된 미립자는 다른 미립자 (모두 8시간 미만)보다 유의적으로 더욱 긴 용해 반감기 (12-20 시간)를 갖는다.
- [0226] 실시예 7
- [0227] 동물 분석 (양)을 위한 서방성 방출 (SR) 제형
- [0228] 건조 FP 결정을 실시예 1에 따라 제조하고 하기 범위의 파라미터를 이용하여 모델 VFC-LAB 마이크로 벤치탑 유동층 코터 시스템 (Vector Corporation) 내에서 폴리비닐 알코올 (PVA, DI-H₂O 중 25% v/v 이소프로필 알코올 중 2% w/v)로 코팅하였다: 공기 흐름, 50 L/min 내지 60 L/min; 노즐 공기, 23 psi; 펌프 속도, 15 rpm; 주입구 온도, 99℃; 배기 온도, 35℃ 내지 40℃; 스프레이 온/오프 사이클: 0.1/0.3 분.
- [0229] 그 다음 생성된 미립자를 3시간 동안 130℃에서 열처리하였다.
- [0230] 미립자는 60 μ m 내지 150 μ m 범위의 평균 직경을 갖는다. 생성된 미립자의 PVA 함량은 실시예 4에 기술된 방법에 따른 NMR 분석에 의해 분석되었을 때 2.4%이었다.
- [0231] 실시예 8
- [0232] 동물 분석 (개)을 위한 서방성 방출 (SR) 제형
- [0233] 건조 FP 결정을 상기 과정에 따라 제조하고 하기 범위의 파라미터를 이용하여 모델 VFC-LAB 마이크로 벤치탑 유동층 코터 시스템 (Vector Corporation) 내에서 폴리비닐 알코올 (PVA, DI-H₂O 중 25% v/v 이소프로필 알코올 중 2% w/v)로 코팅하였다: 공기 흐름, 50 L/min 내지 60 L/min; 노즐 공기, 8.0 psi; 펌프 속도, 25 rpm; 주입구 온도, 99℃; 배기 온도, 35℃ 내지 40℃; 스프레이 온/오프 사이클: 0.1/0.3 분.
- [0234] 그 다음 생성된 미립자를 1.5시간 동안 220℃에서 열처리하였다.
- [0235] 미립자는 60 μ m 내지 150 μ m 범위의 평균 직경을 갖는다. 생성된 미립자의 PVA 함량은 실시예 4에 기술된 방법에 따른 NMR 분석에 의해 분석되었을 때 4.6%이었다.
- [0236] 도 6은 실시예 7에 의해 제조된 미립자 대비 실시예 8에 의해 제조된 미립자의 용해 프로파일을 보여준다. 또한, 도 6은 또 다른 코르티코스테로이드 (트리암시노론 아세트나이드) 및 플루티카손 프로피오네이트 분말 (비코팅, 비-결정성 또는 매우 작은, 10 μ m 미만의 결정)의 용해 프로파일을 추가로 보여준다. 둘 모두의 코팅된 FP 미립자 (실시예 7 및 8)는 FP 분말 및 트리암시노론 아세트나이드보다 훨씬 더욱 긴 용해 반감기 및 더욱 작은 초기 버스트를 나타낸다. 또한, 220℃에서 열처리된 미립자는 유사하게 제조되었으나 130℃에서 열처리된 미립자 (실시예 7)보다 더욱 긴 용해 반감기를 가지는 것으로 보여진다.
- [0237] 용해 조건은 다음과 같았다:
- [0238] 용해를 위한 약물: 3 mg PVA-코팅된 FP 입자

- [0239] 용해 매질: 70% v/v 에탄올 및 30% v/v 물의 200 ml;
- [0240] 용해 온도: 25℃.
- [0241] 실시예 9
- [0242] 현탁액의 제형/주입가능성.
- [0243] 코팅된 입자의 최적화된 현탁액 제형을 반복 공정을 이용하여 얻었으며, 이에 의하여 다양한 농도에서의 상이한 현탁액을 현탁액 내 코팅된 입자를 유지하는 이들의 능력에 대해 평가하였다. 그 다음 가장 균질하게 분산된 제형을 18 내지 25 게이지의 범위의 주사 크기를 통해 주입하였다. 입자 전달 효율을 HPLC로 측정하였다. 1% CMC 용액이 최대 현탁액을 제공하였으며 23 게이지 주사가 적당한 주입 효율을 제공하였다.
- [0244] 무균 상태. 고분자-코팅된 플루티카손 입자를 앰버 바이알 내에서 스팀 살균 (122℃, 16 psi, 30 분)하였다. 살균 공정은 1H NMR 분광법 및 HPLC 분석에 따라 제형의 화학적 조성에 영향을 미치지 않았다. 도 5를 참조한다. 500 mL USP 타입 II 시스템 내 시험관 분석은 살균 물질이 오토클레이빙 이전의 동일한 물질과 동일한 플루티카손 방출 프로파일을 갖는다는 것을 확인해주었다.
- [0245] 실시예 10
- [0246] 생체 내 약동학 (PK) 분석 (양)
- [0247] 비-GLP 예비적 분석에서, 투베르쿨린 주사기의 23G 바늘을 이용하여 좌측 네발무릎관절 내로 단일 관절 내 주입 후 양 (n=4)에서 3개월 동안 국소 독성 및 약물 농도 수준이 평가되었다. 주입가능한 투여 제형은 실시예 7에 따라 제조된 0.5mL의 20 mg 연장 방출 플루티카손 프로피오네이트 (EP-104)이었다.
- [0248] 임상적 관찰을 분석 내내 수행하였으며, 조직병리를 국소 독성을 평가하기 위하여 분석 종료시 수행하였다. 처리된 무릎 내 플루티카손 프로피오네이트 농도 수준을 평가하기 위하여, 윤활액 샘플을 설계된 시점에 수집하였다. 혈액을 분석 내내 수집하여 혈장 농도 수준을 측정하였다. 혈장 플루티카손 수준을 HPLC-MS로 측정하였다. Mistry N, et al. Characterisation of impurities in bulk drug batches of fluticasone propionate using directly coupled HPLC-NMR spectroscopy and HPLC-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 16(4):697-705, 1997. 사망률, 이환률, 및 체중을 또한 평가하였다.
- [0249] 임상적 관찰 동안 변화가 없었으며, 3개월 이후 무릎 어디에도 조직병리학적 변화가 발생하지 않았다. 사망률 또는 이환률이 없었으며, 양은 분석 내내 체중이 증가하였다.
- [0250] 플루티카손 프로피오네이트 농도는 3개월에 윤활액 내에서 검출하였다 (n=4; 11.51, 9.39, 13.22, 및 18.89 ng/mL). 혈장 농도 수준은 윤활액보다 더욱 낮고 더욱 큰 비율로 하락하였다. 혈장 내 플루티카손 프로피오네이트 농도는 시작 70일 째에 0 또는 0.3 ng/mL 미만으로 정량가능 한계 이하(BQL) 이었다. 분석 내내 혈장 및 윤활액 농도는 도 7에 제공된다.
- [0251] 중요한 것은 버스트의 부재 및 실험의 기간 동안 달성된 서방성 국소 농도이다. 플루티카손 프로피오네이트의 보고된 EC50은 7 -30 pg/ml이다. Mollmann H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration, *European journal of clinical pharmacology* Feb; 53(6):459-67, 1998. 현저하게, 90일 이후, 윤활액 내 FP의 국소 농도는 상당량 (n=4; 11.51, 9.39, 13.22, 및 18.89 ng/mL) 및 EC50 수준 이상으로 잔류한 반면, 혈장 농도는 더 이상 검출 불가하였다 (혈장 농도는 70일째에 BQL이 되었다).
- [0252] 비교로서, 인간 대상체로부터의 트리암시노론 헥사세토나이드 (40mg)의 방출이 또한 도 7에 플롯팅된다. Derendorf H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* Mar; 39(3):313-7 (1986). 보여지는 바와 같이, 트리암시노론 헥사세토나이드 방출은 상당한 초기 버스트를 보이고 이후 급속한 감소를 보인다. 방출 지속기간이 훨씬 더 높은 초기 용량을 가짐에도 불구하고 본원에 기술된 코팅된 FP 미립자보다 유의적으로 더욱 짧다.
- [0253] 코르티코스테로이드 미립자의 PK 곡선의 형태는 트리암시노론 헥사세토나이드와 실질적으로 상이하다. 60일의 기간에 걸친 느린 상승 및 거의 일정한 방출은 유사-제로 차수의 방출 메커니즘을 확인해주며, 이로 인하여 코르티코스테로이드 약물이 원래의 약물 담지량에 관계없이, 포화된 용액이 고분자 쉘 내에 유지될 수 있는 한

(예를 들어, 60일 동안) 거의 일정한 속도로 방출된다.

- [0254] 동물은 90일에 안락사시켰으며 관절을 절개하고 조직학을 위해 보내졌다. 임상적인 조사시 주목된 안전성 또는 독성 문제가 없었다. 주입된 관절의 조직학적 조사는 이상이 없음을 보여주었다 (도 8A, 8B, 및 8C).
- [0255] 실시예 11
- [0256] 생체내 약동학적 (PK) 분석 (개)
- [0257] 연장 방출 플루티카손 프로피오네이트 제형 (EP 104IAR)을 실시예 8에 따라 제조하였다. 생체내 방출 특징을 60일 분석 동안 비글 개 (n=32)의 무릎 내에서 평가하였다. 2 그룹의 16마리 수컷 및 암컷 개를 평가하였다. 그룹 1 (n=8 수컷 및 8마리 암컷)에 관절내 주입으로 0.6 mg EP-104IAR의 목적 용량을 투여하였다 (저용량 그룹). 그룹 2에 관절내 주입으로 12 mg EP-104IAR의 목적 용량을 투여하였다 (고용량 그룹).
- [0258] 윤활액 및 혈장을 주입 이후 7, 29, 46, 및 60일에 수집하고, 연골 조직 약물 농도 및 현미경적 변화를 또한 이들 시점에 평가하였다. 사망률 체크, 임상적 관찰, 및 체중 측정을 수행하였다. 투여 전, 및 3, 5, 및 7일째; 그 후 부검까지 매주 2회 (부검 일 포함) 모든 살아있는 동물로부터 혈장 생분석을 위하여 혈액을 수집하였다. 각각의 그룹으로부터 2마리 동물/성을 7, 29, 46 또는 60일째에 안락사시켰다. 부검 전에, 윤활액을 생분석을 위하여 수집하였다.
- [0259] 결과:
- [0260] 저용량 그룹에서, 임의의 샘플링 시점에서 혈장 내 유리 플루티카손 프로피오네이트의 농도가 측정가능하지 않았으며, 이는 약물이 관절 내에 남아 있음을 나타낸다. 도 9를 참고한다.
- [0261] 고용량 그룹에서, 주입 후 3일째에 측정가능하나 낮은 혈장 농도가 발생하였으며 0.2 내지 0.5 ng/mL의 범위에 있었다. 다른 한편으로, 윤활액 및 조직 내 약물의 국소 농도는 분석의 전체 기간에 걸쳐 유의적으로 더욱 높았다. 도 10을 참고한다.
- [0262] 윤활액 내 플루티카손 프로피오네이트의 가장 높은 농도는 일반적으로 두 용량 그룹 모두에서 7일째에 발생하였으며 저용량 그룹에서는 3 내지 25 ng/mL의 범위에었고 (도 9) 고용량 그룹에서는 179 내지 855 ng/mL의 범위에 있었다 (도 10). 저용량 그룹에서, 윤활액 내 측정가능한 플루티카손 프로피오네이트 농도는 60일째에 검출되었으나, 농도는 이러한 수집 시점에서 정량한계 (1.0 ng/mL) 이하이었다. 60일째 고용량 동물의 윤활액 내 플루티카손 프로피오네이트 농도는 97 내지 209 ng/mL이었다.
- [0263] 실시예 12
- [0264] 비교 결과 - 양 대 개 분석
- [0265] 도 6은 미립자 형성 동안 열적 가공 단계에 의한 용해 특성에 대한 영향을 나타낸다. 특히, 정밀한 열적 가공 단계 (1.5시간 동안 220°C)를 수행한 미립자는 훨씬 더 낮은 온도 (3시간 동안 130°C)에서 열적 가공 단계를 수행한 미립자보다 유의적으로 더욱 긴 용해 반감기를 나타내었다. 상기 결과는 220°C에서의 정밀한 열적 가공 단계가 결국 이의 투과 특성을 변경하는 고분자 쉘 내 특정한 구조적 변화를 야기하였음을 나타낸다.
- [0266] 상이한 열적 가공 단계를 수행한 미립자가 양 분석 (130°C에서 열처리된) 및 개 분석 (220°C에서 열처리된)에 사용되었으며 이들의 생체내 서방성 방출 거동이 각각 실시예 9 및 10에 논의되어 있다.
- [0267] 도 11은 개 분석 대비 양 분석에서 측정된 혈장 농도를 보여준다. 보여지는 바와 같이, 양 분석에서의 혈장 농도는, 양이 개보다 (1.2mg/kg) 실질적으로 더욱 낮은 용량 (0.25mg/kg)을 제공받았다는 사실에도 불구하고, 개 분석과 비교하였을 때 3일 이후 훨씬 더 높은 농도를 나타내었다. 더욱이, 개에서의 혈장 농도는 이들이 검출가능하지 않아지기 전에 대부분 일정하였다. 반대로, 양에서의 혈장 농도는 방출 기간에 걸쳐 더한 변동을 나타내었다. 상기 결과는 미립자 형성 동안의 열적 가공 단계가 시험관내 용출 거동만큼, 생체내 방출 거동에 유의적으로 영향을 준다는 점을 나타낸다 (실시예 8 참고).
- [0268] 실시예 13
- [0269] 초기 버스트의 부재
- [0270] 플루티카손 프로피오네이트 미립자를 실시예 8에 따라 제조하였다. 50 μ m 내지 100 μ m 범위의 평균 직경을 갖는 미립자가 주입 이후 처음 2일에 혈장 약동학 (PK)을 분석하기 위하여 사용되었다. 개의 2 그룹 (그룹 당 n=3)에

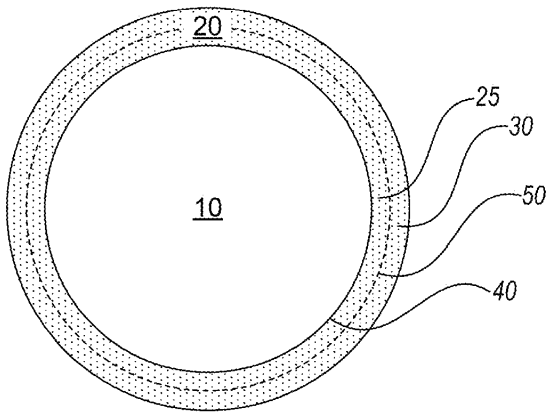
게 각각 2mg 용량 (저용량) 및 60mg 용량 (고용량)을 주입하였다.

[0271] 대부분의 서방성 방출 제형이 투여 이후 처음 48시간 이내에 혈장 내에서 초기 버스트 또는 피크를 나타낼 것으로 예측된다. 그러나, 예기치 않게, 본 발명의 실시형태에 따른 FP 서방성 방출 형성물은 초기 버스트를 보이지 않는다. 도 12는 고용량 그룹에서 처음 2일 내 초기 버스트 또는 피크의 완벽한 부재를 보여주며 모든 샘플은 정량가능 한계 이하(비록 측정가능하지만)이었다. 저용량 그룹에서, 단지 단일의 샘플만이 검출가능하였으나, 정량화 미만이었다. 따라서, 본원에 기술된 서방성 방출 제형은 코르티코스테로이드 (예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트)의 고도로 국소화된 전달이 가능하면서 임의의 임상적으로 유의적인 HPA 축 억제를 초래할 수 있는 수준 미만으로 전신적인 코르티코스테로이드를 유지할 수 있다. 유의적으로, 고용량 그룹에서조차 초기 버스트의 완벽한 부재는 생체내 방출이 제로-차수 또는 유사-제로 차수 패턴을 따른다는 것을 나타낸다.

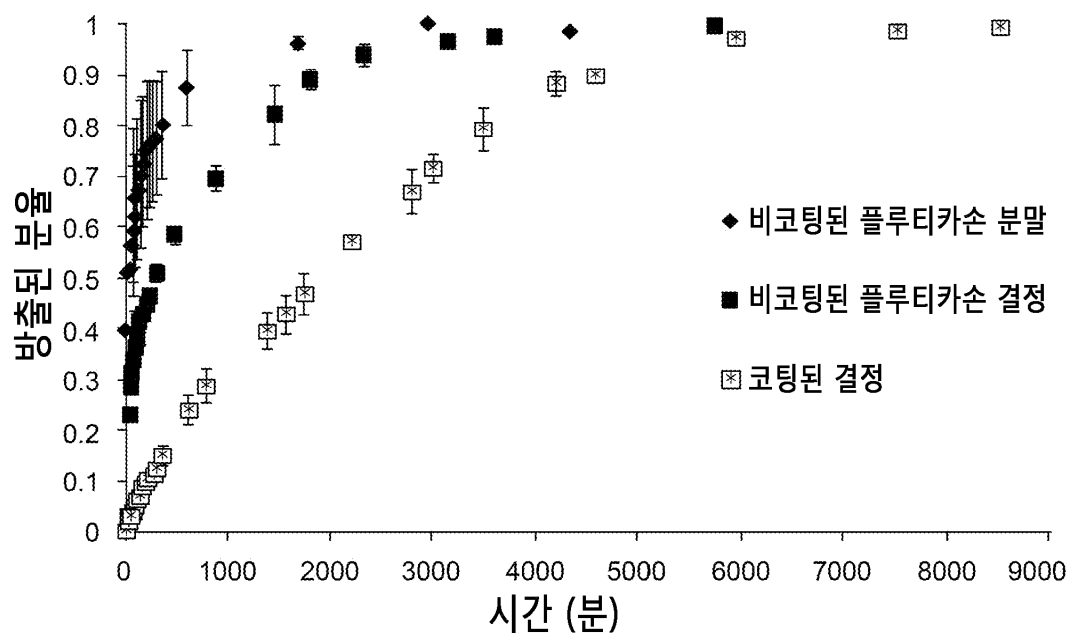
[0272] 모든 상기 본 명세서에서 언급되어지고 및/또는 출원 데이터 시트에 열거된 미국 특허, 미국 특허출원 공개, 미국 특허출원, 외국 특허, 외국 특허출원 및 비특허 문헌은 이들 전체로 참조로서 본원에 포함된다.

도면

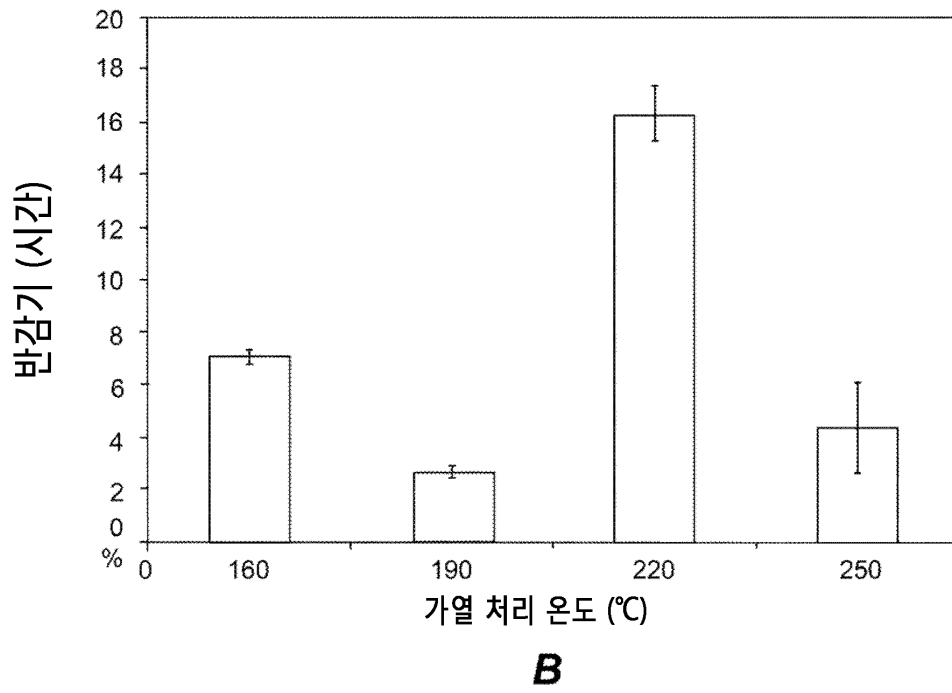
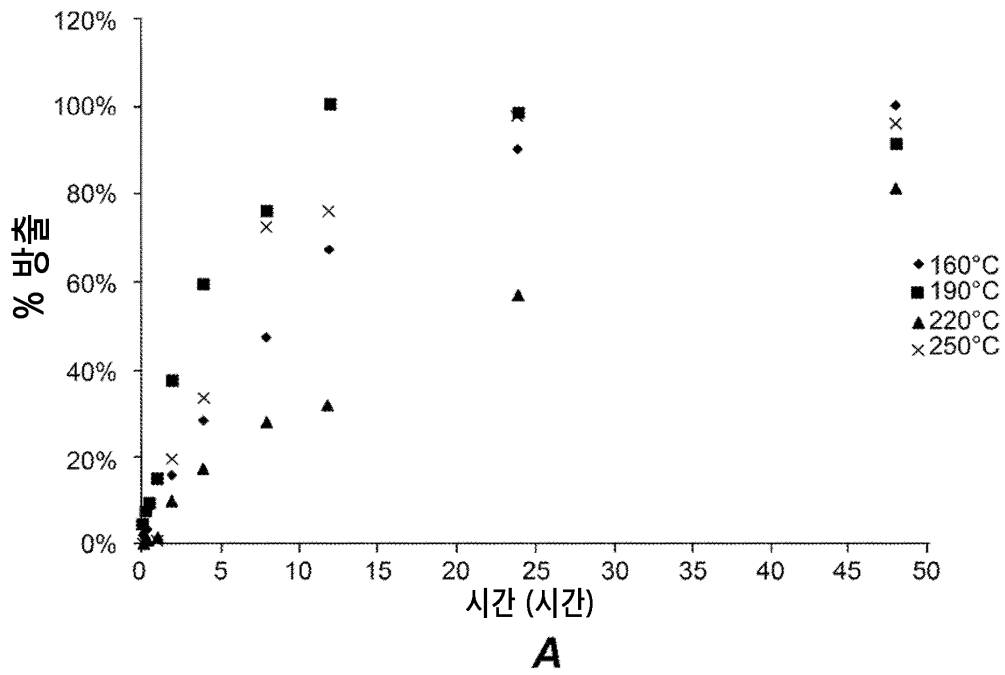
도면1



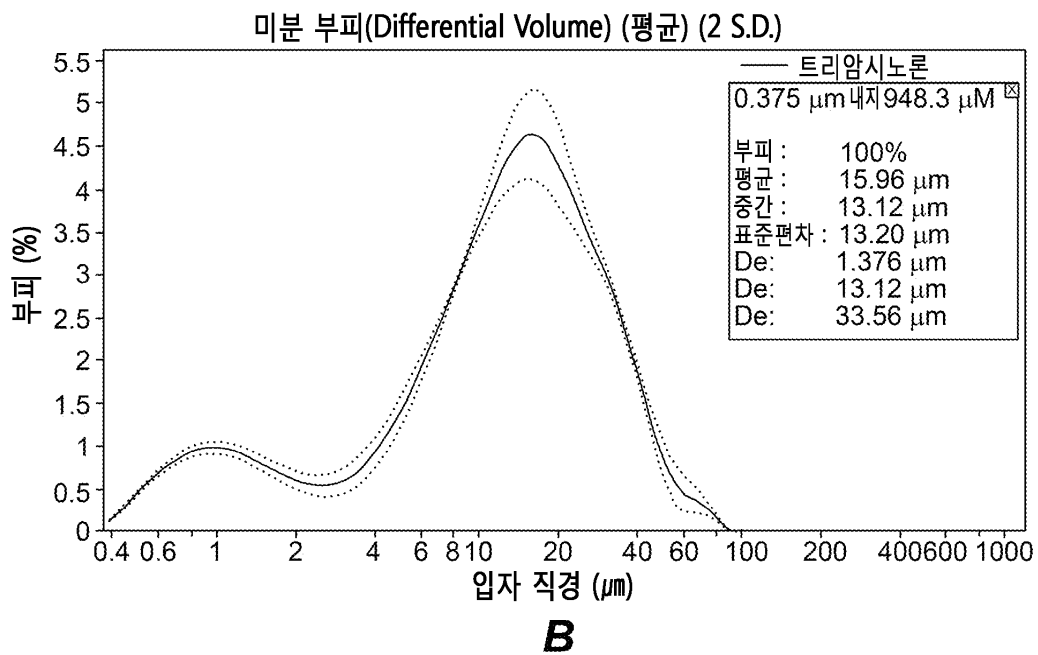
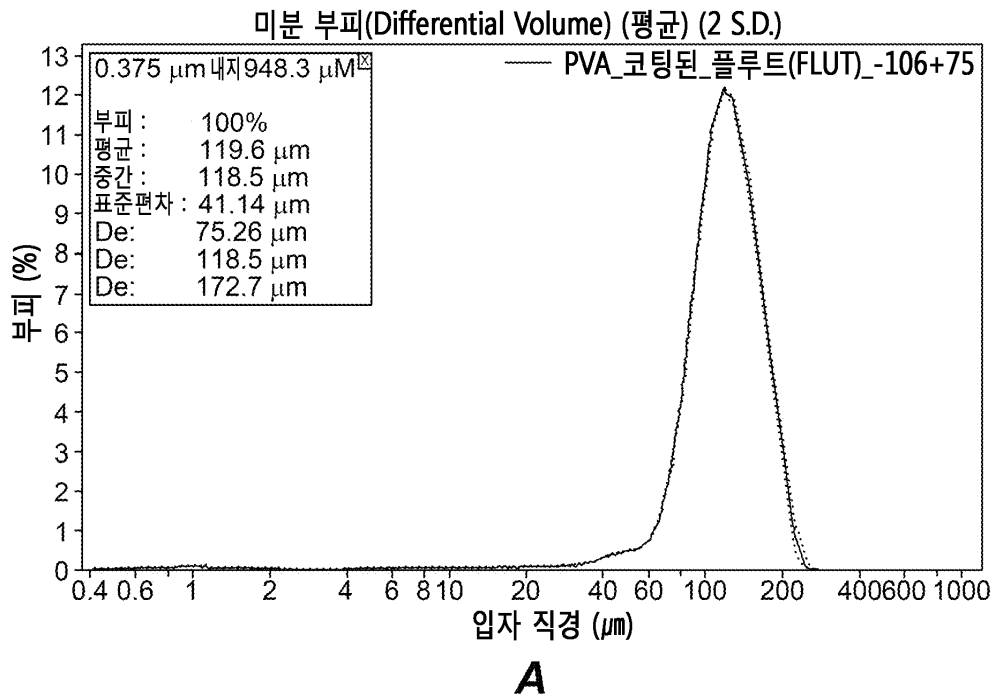
도면2



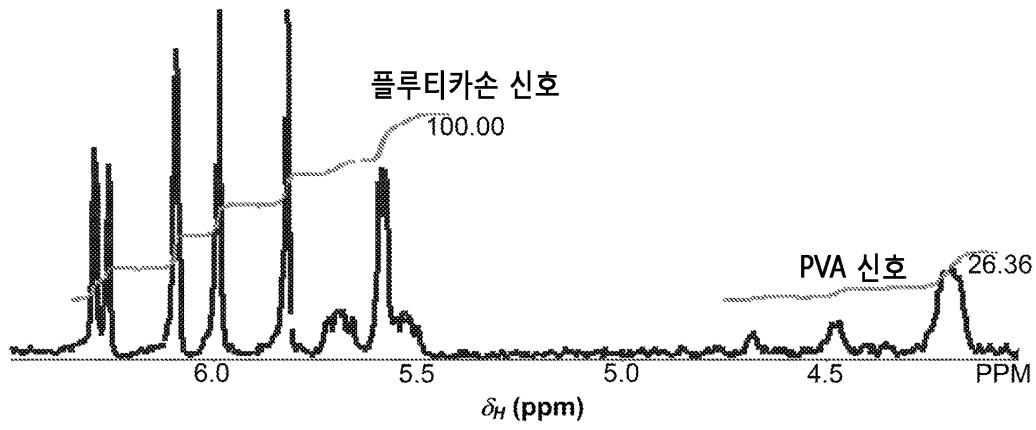
도면3



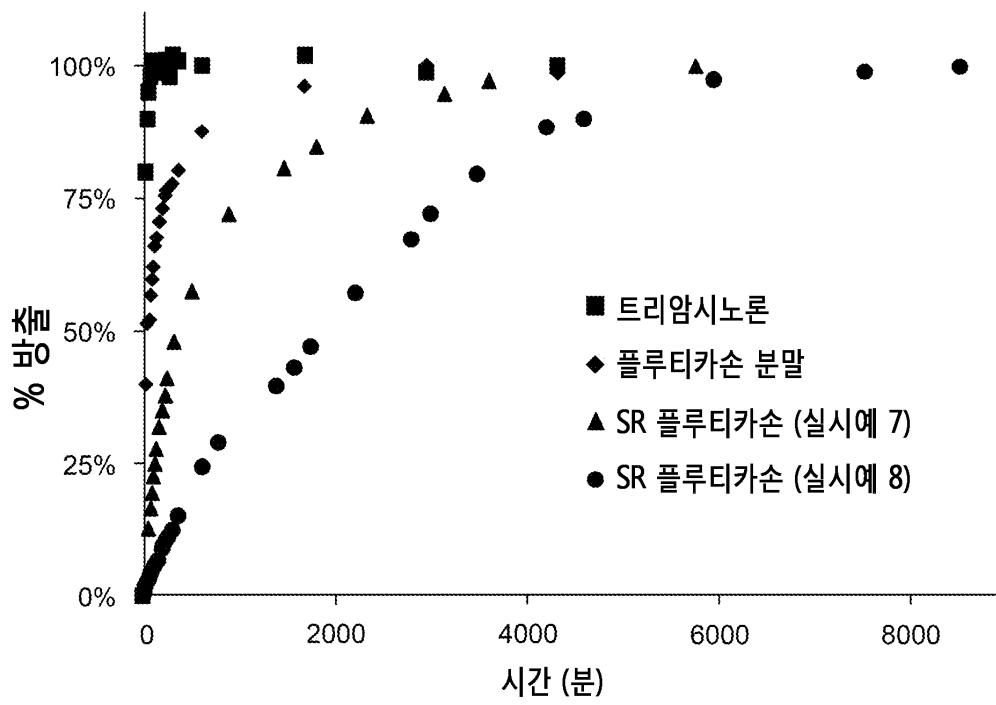
도면4



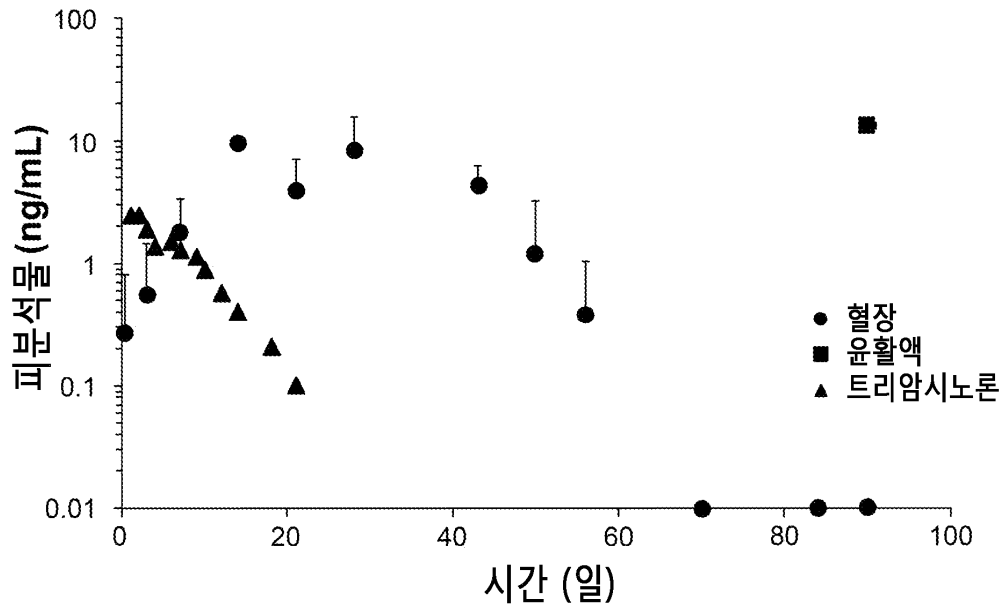
도면5



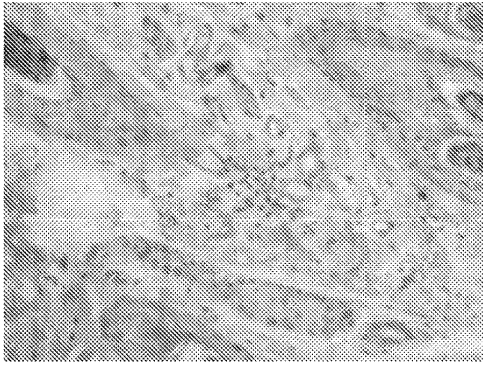
도면6



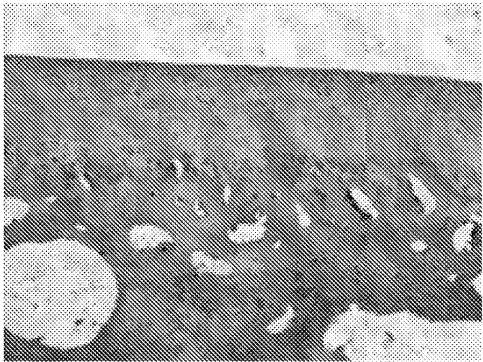
도면7



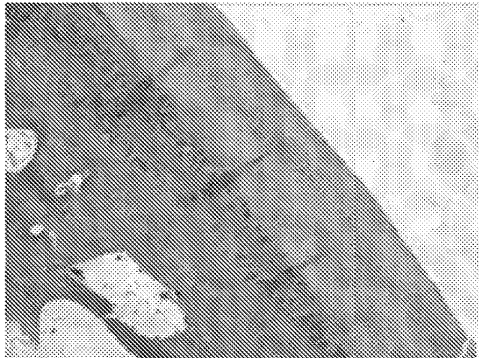
도면8



A

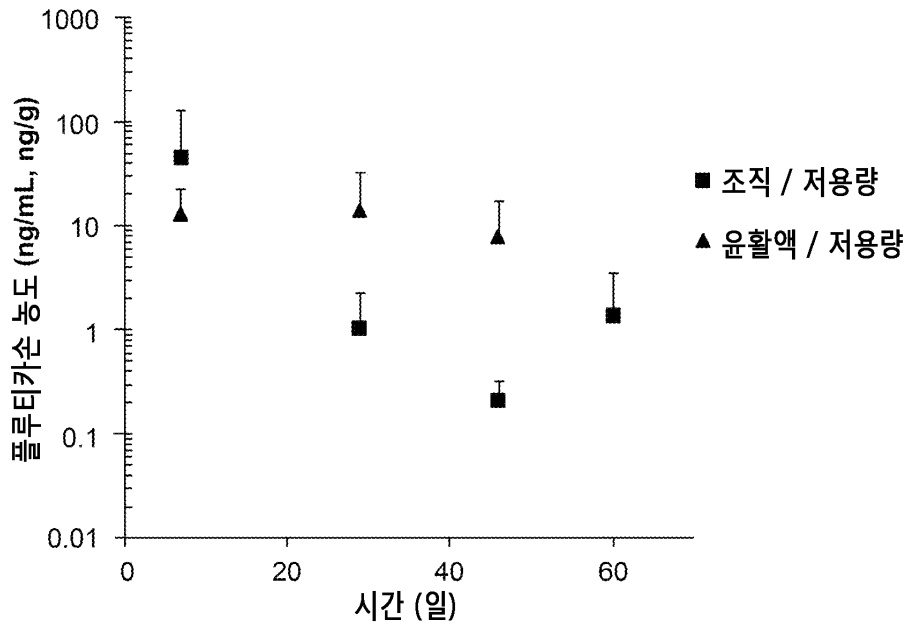


B

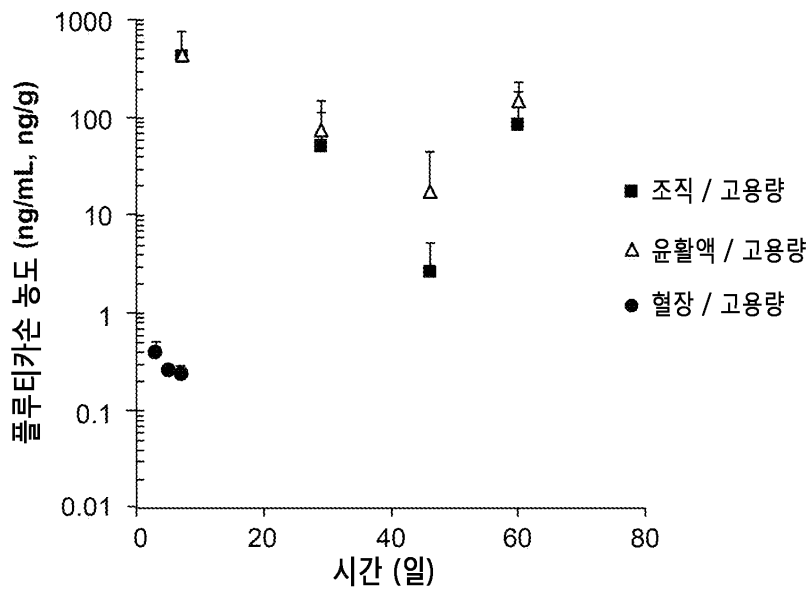


C

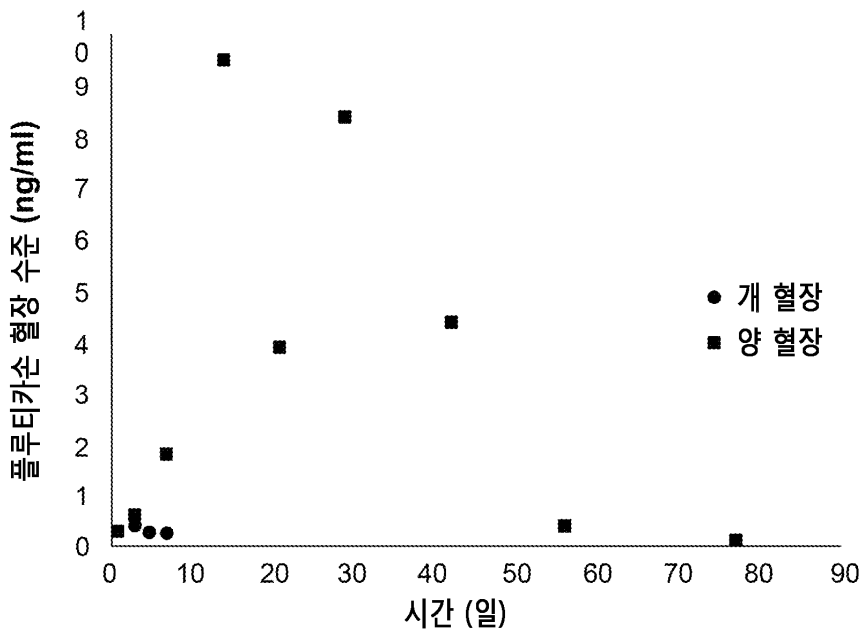
도면9



도면10



도면11



도면12

