(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0065706
(43) 공개일자 2025년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
*A61K 47/02* (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
*A61K 47/26* (2017.01) *A61K 47/38* (2006.01)
*A61K 9/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 9/0048* (2013.01)
*A61K 31/44* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7012328
(22) 출원일자(국제) 2023년09월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/032835
(87) 국제공개번호 WO 2024/059241
국제공개일자 2024년03월21일
(30) 우선권주장
63/407,366 2022년09월16일 미국(US)

(71) 출원인
**아이오릭스 테라퓨틱스, 인크.**
미국, 캘리포니아 94010, 벌링게임 #904 호워드 애비뉴 1325
(72) 발명자
**그레이엄 리차드**
미국, 캘리포니아 92612, 어바인, 발사우드 5066
**제포즈 엘리자베스 더블유.**
미국, 캘리포니아 94010, 힐즈버러, 페어웨이 서클 632
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**허용록**

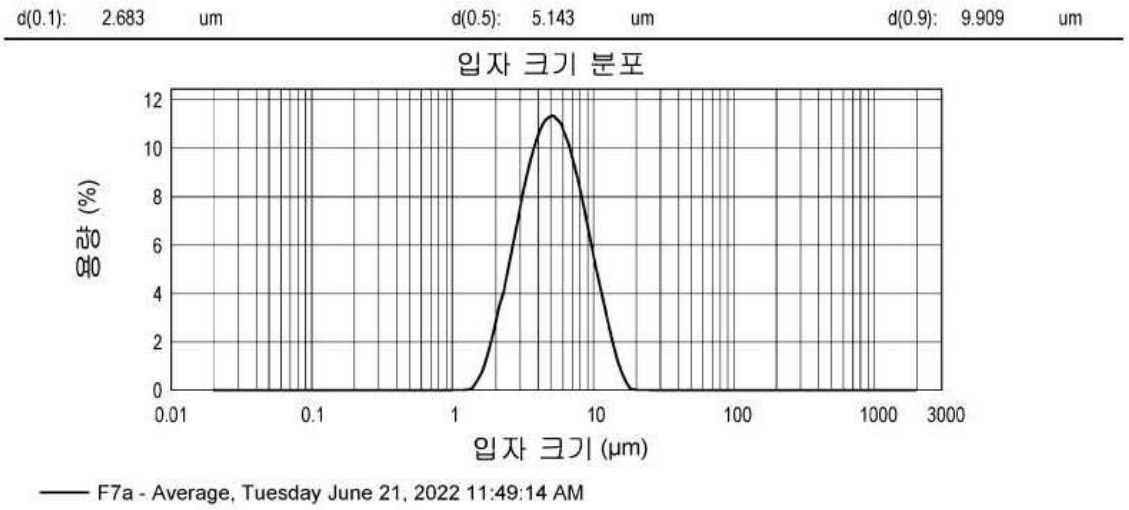
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **안과 전달용 로플루밀라스트의 고농도 약학 조성물**

## (57) 요 약

본 발명은 눈 및 안와의 내부 또는 외부의 주사 부위에 유리체내 또는 기타 안구 투여에 적합한, 포스포디에스터라제-4 저해제인 로플루밀라스트의 고농도 안과용 약학 조성물에 관한 것이다. 조성물은 약 2% 내지 약 5% w/v의 로플루밀라스트, 점도제, 강장제, 완충제, 계면활성제, 및 물을 포함할 수 있다. 약학 조성물은 불순물이 거의 없거나 또는 전혀 없이 안정적이며, 최소 힘으로 27 게이지 또는 30 게이지 주사기로부터 주입할 수 있어, 안구 표면, 전방 구획, 유리체/후방 구획, 및 눈을 둘러싼 조직 또는 챔버의 관련 조직에 치료 수준의 의약품을 야기한다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
*A61K 47/02* (2013.01)
*A61K 47/12* (2013.01)
*A61K 47/26* (2013.01)
*A61K 47/38* (2013.01)
*A61K 9/0019* (2013.01)
*A61K 9/08* (2013.01)
(72) 발명자
**구카시안 호브한네스 제이.**
미국, 캘리포니아 92869, 오렌지, 이 샌 루이스 드라이브 7824
**달 섀넌**
미국, 캘리포니아 94304, 팔로 알토, 컬럼비아 코트 1455

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

2% 내지 5% w/v의 로플루밀라스트,;

히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 점도제(viscosity agent);

염화나트륨을 포함하는 강장제(tonicity agent);

계면활성제;

완충제; 및

물을 포함하는 고농도 안과용 약학 조성물로서,

안과용 약학 조성물은 눈에 유리체내 또는 기타 주사- 또는 저장소(depot)-기반 투여에 적합한 것을 특징으로 하는, 고농도 안과용 약학 조성물.

### 청구항 2

제 1항에 있어서, 점도제는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스인 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 3

제 1항에 있어서, 완충제는 나트륨 아세테이트 및 나트륨 시트레이트인 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 4

제 1항에 있어서, 계면활성제는 폴리소르베이트인 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 5

제 1항에 있어서, 조성물의 pH는 5.5 내지 7.5인 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 6

제 1항에 있어서, 안과용 약학 제형은 임의의 보존제 또는 항균제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 7

제 1항에 있어서, 약학 조성물은 15 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 8

제 1항에 있어서, 약학 조성물은 30G 바늘로부터 3.50 N 미만의 힘으로 30G 주사기 바늘로부터 주입될 수 있는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 9

제 1항에 있어서, 약학 조성물은 3.00 N 미만의 힘으로 27G 주사기 바늘로부터 주입될 수 있는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

### 청구항 10

제 1항에 있어서, 약학 조성물은 감마선 조사 또는 건열 멸균에 의해 최종 멸균을 거쳐 0.2% 미만의 불순물을

얻는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

**청구항 11**

2% 내지 5% w/v의 로플루밀라스트;

0.2% 내지 0.8% w/v의 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스;

0.2% 내지 0.8% w/v의 염화나트륨;

0.02% 내지 0.25% w/v의 폴리소르베이트 20;

0.005% 내지 0.20% w/v의 염화칼륨;

0.005% 내지 0.20% w/v의 염화칼슘;

0.005% 내지 0.20% w/v의 염화마그네슘;

0.005% 내지 0.20% w/v의 나트륨 아세테이트;

0.005% 내지 0.20% w/v의 나트륨 시트레이트; 및

물을 포함하는 고농도 안과용 약학 조성물로서,

조성물의 pH는 5.5 내지 7.5이며,

안과용 약학 조성물은 눈에 유리체내 또는 기타 주사- 또는 저장소-기반 투여에 적합한 것을 특징으로 하는, 고농도 안과용 약학 조성물.

**청구항 12**

제 11항에 있어서, 약학 조성물은 15 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

**청구항 13**

제 11항에 있어서, 약학 조성물은 30G 바늘로부터 3.50 N 미만의 힘으로 30G 주사기 바늘로부터 주입될 수 있는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

**청구항 14**

제 11항에 있어서, 약학 조성물은 3.00 N 미만의 힘으로 27G 주사기 바늘로부터 주입될 수 있는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

**청구항 15**

제 11항에 있어서, 약학 조성물은 감마선 조사 또는 건열 멸균에 의해 최종 멸균을 거쳐 0.2% 미만의 불순물을 얻는 것을 특징으로 하는, 안과용 약학 조성물.

**청구항 16**

로플루밀라스트의 고농도 안과용 약학 조성물을 환자의 눈에 주입하는 단계를 포함하는, 환자의 눈 장애의 치료 방법으로서,

약학 조성물은 2% 내지 5% w/v의 로플루밀라스트; 점도제; 강장제; 완충제; 계면활성제; 및 물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 17**

제 16항에 있어서, 눈 장애는 전방, 후방, 범(pan) 또는 중간(intermediate) 포도막염, HLA-B27과 관련된 포도막염, 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis), 베체트병(Behcets disease), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 보그트-코야나기-하라다 질환 (VKH), 또는 자가면역 질환, 안구 이식편 대 숙주 질환(ocular graft vs host disease), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)/독성 표피 괴사용해(toxic epidermal necrolysis), 당뇨병성 망막증 (diabetic retinopathy), 당뇨병성 황반 부종(diabetic

macular edema), 망막 정맥 폐쇄증(retinal vein occlusion), 건성, 지도형 위축(geographic atrophy) 또는 삼출성(exudative) AMD를 포함한 연령-관련 황반변성(age-related macular degeneration, AMD), 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization), 망막 혈관염(retinal vasculitis) (약물 관련/의인성(iatrogenic), 비-감염성/멸균성, 또는 특발성), 갑상선 눈 질환과 관련된 맥락막 비후, 코츠병(Coats' disease), 중심 장액성 망막증(central serous retinopathy) 또는 맥락망막병증(chorioretinopathy), 멸균성 또는 감염성 내안구염(endopthalmitis), 망막염(retinitis), 맥락막염 (choroiditis), 전방 또는 후방 공막염(sclertis)/상공막염(episcleritis), 내피 각막염(endothelial keratitis) (박테리아성, 바이러스성, 진균성 또는 비-감염성), 및 눈의 전방 및 후방 조직의 기타 염증성 질환 또는 기타 염증성 또는 자가면역 질환의 안구 합병증, 유전성 망막 질환과 관련된 염증, 색소성 망막염 (retinitis pigmentosa), 스타가르트병(Stargardt disease), 레베르 선천성 흑암시 (Leber congenital amaurosis), 레베르 유전성 시신경병증(Leber hereditary optic neuropathy), 어셔 증후군(Usher syndrome), X-연관 망막분리증(X-linked retinoschisis), 맥락막혈증(choroidemia), 구역성 잠복성 외망막병증(zonal occult outer retinopathy), 근시(myopia), 유리체황반 유착(vitreomacular adhesion), 망막 박리(retinal detachment), 맥락막 박리 및 출혈(choroidal detachment and hemorrhage), 맥락막 파열(choroidal rupture), 맥락막 주름 (choroidal folds), 증식성 유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy), 특발성 허혈(idiopathic ischemia), 색맹(achromatopsia), 미숙아 망막증 (retinopathy of prematurity), 회전성 위축(gyrate atrophy), 중심 원형 맥락막 이영양증(central areolar choroidal dystrophy), 점상 내측 맥락막병증(punctate inner choroidopathy), 다초점 맥락막염(multifocal choroiditis), 맥락막염 (choroiditis), 맥락막 육아종(choroidal granuloma), 맥락막 이영양증(choroidal dystrophy), 맥락막 섬유증(choroidal fibrosis), 급성 후부 다초점 판상 색소 상피증(acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy), 뱀모양 맥락막병증(serpiginous choroidopathy), 버드샷 망막맥락막병증(birdshot retinochoroidopathy), 다발성 소실성 백색 점 증후군(multiple evanescent white dot syndrome), 망막모세포종(retinoblastoma), 맥락막 흑색종(choroidal melanoma), 망막 림프종(retinal lymphoma), 또는 의인성 후방 또는 유리체 챔버 염증(iatrogenic posterior or vitreous chamber inflammation)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 18**

제 16항에 있어서, 약학 조성물은 내약성이 우수한 전달 및 사용을 야기하는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 19**

제 16항에 있어서, 주사는 유리체내, 결막하, 망막하, 전방내, 테논하, 안구주위, 구주위, 구후, 안와후, 또는 맥락막상 주사인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 20**

제 17항에 있어서, 약학 조성물은 각막(cornea), 윤부(limbus), 결막 (conjunctiva), 눈꺼풀(eyelids), 눈물샘 및 마이봄샘(lacrimal and Meibomian glands), 수정체(lens), 동공(pupil), 홍채(iris), 전방 공막(anterior sclera), 섬모체(ciliary body), 눈물샘(lacrimal glands), 수양액(aqueous humor), 각막, 눈물샘, 림프절의 내부 또는 내피 또는 내층, 후방 공막(posterior sclera), 망막 (retina), 맥락막(choroid), 황반(macula), 와(fovea), 시신경유두(optic disc), 시신경(optic nerve), 유리체액(vitreous humor), 유리체관(hyaloid canal), 또는 안와외(extraorbital) 또는 안와주위(periorbital) 조직 및 근육/결합 조직 (muscle/connective tissues) 중 하나 이상에 치료적 수준의 로플루밀라스트를 전달하는 것을 특징으로 하는, 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 9월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 제 63/407,366호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] **발명의 기술분야**

[0004] 본 발명은 포스포디에스터라제-4 저해제인 로플루밀라스트의 고농도를 갖는 약학적으로 효과적인 안과용 조성물

에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 조성물을 투여하여 치료하는 방법을 포함한다.

## *배 경 기 술*

[0005] 로플루밀라스트는 항-염증 및 잠재적인 항종양 활성을 지닌 강력하고 선택적인 지속성(long-acting) 포스포디에스터라제 (PDE) 유형 4의 저해제이다. 로플루밀라스트는 기관지 치료제 및 염증성 장애의 치료에 적합한 것으로 알려져 있다. 로플루밀라스트를 함유한 조성물은 인간 의학 및 수의학에서 사용되며, 염증성 및 알레르겐-유도 기도 장애 (*예를 들어*, 기관지염, 천식, COPD), 피부병 (*예를 들어*, 증식성, 염증성, 및 알레르겐 유도 피부 장애), 및 위장 부위의 전신 염증 (크론병 및 궤양성 대장염)을 포함하나 이에 한정되지 않는 질환의 치료 및 예방을 위해 제안되었다. 로플루밀라스트의 경구용 약학 조성물은 현재 상표명 Daliresp® (미국) 및 Daxas® (유럽)로 시판되고 있으며, 피부과용 로플루밀라스트 크림의 국소용 조성물은 현재 상표명 Zoryve™ (미국)로 시판되고 있다.

[0006] 로플루밀라스트 및 이의 합성은 U.S. 특허 번호 제 5,712,298호에 기재되어 있다. 포스포디에스터라제 (PDE)-4 저해 특성을 갖는 약학 화합물, 예를 들어 로플루밀라스트는 건선 및 아토피성 피부염과 같은 염증성 장애의 치료에 치료적으로 효과적이고 유용한 것으로 인식되었다. 경구용 및 피부용 약학 조성물의 치료 효과가 연구되어 왔지만, 눈의 염증성 및 면역-매개 장애의 치료, 특히 눈의 전방 및 후방 구획, 또는 눈을 둘러싼 조직 또는 챔버로 전달하기에 적합한 로플루밀라스트의 고농도 안과용 약학 조성물이 필요하다. 오늘날 항-염증성 안과용 약물 시장의 대부분은 항생제, 면역억제제 및 스테로이드에 기반을 두고 있으며, 이들 중 상당수는 장기적 염증성 질환의 임상적 요구를 충족하지 못하거나, 또는 상당한 장기적 동반질환(comorbidity) 및 안전성 문제를 나타낸다. 따라서, 눈의 안구 표면, 전방, 또는 유리체(vitreous)/후방 구획에 적합한, 편리하고 내약성 있는(tolerable) 형태의 항-염증성 로플루밀라스트 안과용 제형에 대한 미충족 요구가 높다. 눈의 전방 또는 후방(유리체 및/또는 망막이라고도 함) 구획에 전달하기에 적합한 고농도 제제 시장의 대부분은 염증 이외의 기전(예를 들어, 항-혈관신생제), 눈의 뒤쪽에 고분자 임플란트 또는 저장소(depot)의 형태로 고농도 또는 지속성 제형으로 제공되는 항-염증성 스테로이드, 또는 TNF 같은 단일 염증성 경로를 표적으로 하는 전신 생물학적 제제에 초점을 맞추고 있다. 일부 항-염증성 안과용 제제는 수술 후 또는 시술 후 환경에서 급성 사용을 위해 주사가능한 형태 또는 다른 형태로 사용될 수 있지만, 효과적이고 스테로이드 제제의 안전성 문제를 피하는 매우 제한적인 장기적 방안이 있다. 시장을 더욱 제한하는 것은, 중장기적 사용을 위해 안구 표면 또는 전방 챔버(눈의 앞쪽)에 전통적으로 사용되는 많은 항-염증성 약물요법이 안과 전달을 위해 분자량이 너무 크거나 또는 안과 조직 구획 약동학 (PK)에서 예측할 수 없어 눈의 내부, 후방, 및 유리체 구획에서 일관되게 사용할 수 없다는 것이다.

[0007] 약학 안과용 제제는 내약성, 멸균성, 안전성, 및 효능의 균형을 맞춰야 하기 때문에, 눈에 국소적으로 약물의 전달이 매우 어렵다. 물리화학적 특성을 유지하며, 눈에 내약성 있는 엄격한 pH 범위 및 비활성(inactive) 성분 내에서 유지하면서 멸균 조건 하에서 제조될 수 있으며, 눈에 유효량으로 전달될 수 있는 안정된 안과용 제형의 개발은 매우 어렵다. 안과 전달에 사용되는 부형제는 잠재적으로 안구 독성을 나타낼 수 있으며, 장애 및 치료된 장애의 관련된 증상을 더 악화시킬 수 있다. 안과 전달용 고농도 약학 조성물의 개발은 물리적 제약으로 인해 특히 어려울 수 있다. 안과 전달은 눈의 안구 표면, 전방, 또는 후방/유리체 부분에 초점을 맞춘다. 종종 하루에 1 내지 4회 (테이퍼드 스테로이드(tapered steroids)의 경우, 그 이상) 점안액(eye drop)으로 환자에 의해 전달되는 안구 표면 제형은, 가정-기반 환자 전달에서 발견되는 일반적인 작업자 오류 (멸균성 문제, 전달 용량의 변화, 환자 순응도, 및 배치의 정확도)에도 불구하고 유효량을 전달하기 위해 투여 일관성 및 유연성을 요구하는 추가적인 문제가 있다. 또한, 장기적 안구 질환이 있는 환자는 활성 및 비활성 성분, 및 보존제에 대한 민감도가 증가하여 추가적인 제형 문제를 야기한다. 전방 또는 후방/유리체 구획 내에서 내부 안과용로 사용하기 위한 대부분의 고농도 제제는 일반적으로 다양한 관련 조직 또는 챔버에 주사를 통해 전달해야 하며, 이는 안구 표면 전달과는 다른 고유한 과제를 제시한다. 안구 구획의 작은 전체 크기 때문에, 전달되는 제품의 용량은 일반적으로 50-100 μl의 바람직한 용량으로 매우 제한되어야 하며, 사전-주사 천자(pre-injection paracentesis) 없이 최대 안전한 용량은 대략 200 μL이다. 주사를 통해 눈의 내부 구획에 접근할 때, 주사 부위에 관계없이, 환자에게 감염원의 유입의 위험을 최소화하기 위해 적용 (주사) 횟수를 제한하며, 특히 만성 질병을 치료할 때 주사 부위에 대한 물리적 스트레스를 제한하는 것이 바람직하다. 또한, 주사 빈도를 최소화하기 위해, 눈의 안와(orbit)를 둘러싼 조직 및 챔버에 주사하기 위한 농축 제형에 대한 필요성이 있다.

[0008] 매우 작은 주입 용량, 및 그 작은 주입 용량 내에 주사 빈도를 제한할 만큼 충분히 높은 약물 탑재량(payload)에 대한 필요성은 많은 안과 장애에 사용하기 위한 고농도 약물에 대한 필요성을 야기한다. 또한, 주사는 의사

의 투여로 제한되어, 환자 및 의사 둘 다에 편의성 부담을 야기한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 포스포디에스터라제-4 저해제인 로플루밀라스트의 고농도 안과용 약학 조성물에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 제형은 약 2% 내지 약 5% w/v의 로플루밀라스트, 점도제(viscosity agent), 강장제(tonicity agent), 완충제, 계면활성제, 및 물을 포함한다. 안과용 약학 조성물은 눈의 표적 조직에, 또는 눈 또는 안와를 둘러싼 조직 또는 챔버에 유리체내(intravitreal) 또는 기타 주사-기반 투여에 적합하다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 점도제를 포함한다. 특정 실시예에서, 강장제는 염화나트륨 및 염화칼륨 중 하나 이상을 포함한다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 완충제, 바람직하게는 아세테이트 및 시트레이트 완충제 (예를 들어, 나트륨 아세테이트 및 나트륨 시트레이트)를 더 포함한다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 계면활성제, 바람직하게는 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20)를 더 포함한다. 특정 실시예에서, 조성물의 pH는 5.5 내지 7.5이다.

[0010] 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 약 2% 내지 약 5% w/v의 로플루밀라스트, 약 0.2% 내지 약 0.8% w/v의 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 약 0.2% 내지 약 0.8% w/v의 염화나트륨, 약 0.02% 내지 약 0.25% w/v의 폴리소르베이트 20, 약 0.005% 내지 약 0.20% w/v의 염화칼륨, 약 0.005% 내지 약 0.20% w/v의 염화칼슘, 약 0.005% 내지 약 0.20% w/v의 염화마그네슘, 약 0.005% 내지 약 0.20% w/v의 나트륨 아세테이트, 약 0.005% 내지 약 0.20% w/v의 나트륨 시트레이트, 및 물을 포함한다. 안과용 약학 조성물은 눈에, 또는 눈을 둘러싼 조직 또는 챔버에 유리체내 투여 또는 기타 주사-기반 투여에 적합하다. 특정 실시예에서, 조성물의 pH는 5.5 내지 7.5이다.

[0011] 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 20 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 가진다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 15 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 가진다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 10 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 가진다.

[0012] 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 3.00 N 미만의 힘으로 27G 주사기 바늘로부터 주입될 수 있다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 3.50 N 미만의 힘으로 30G 주사기 바늘로부터 주입될 수 있다.

[0013] 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 적은 양의 불순물을 포함하거나 또는 함유한다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 최종 멸균 (예를 들어, 감마선 조사) 후 약 0.5% 미만, 약 0.2% 미만, 또는 본질적으로 0%의 불순물을 가진다. 방사선 조사는 약물, 제형 부형제, 및 포장재의 화학적 및 물리적 구조에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 감마-선량률(gamma-dose rate), 적용된 선량, 및 시간은 다양한 방식으로 조사된 시료의 분자 구조에 영향을 미친다. 감마선 조사는 시료가 감마선에 노출되어 존재할 수 있는 미생물을 제거하는 이온화 멸균 공정이다. ISO 11137에 따르면, 방사선 멸균의 일반적인 선량은 25-40 kGy이다. 감마선 조사의 정확도 및 효과는 특히 유리체내 또는 기타 주사의 경우 멸균 과정 중에 고려하는 것이 중요하다. 의약품 시료 트레이에 여러 개의 선량계를 이용하여 선량 분포 및 불확실성을 기록하여 멸균 과정이 신뢰할 수 있으며 재현가능한지 확인해야 한다. 통계적으로 말하면, 균일한 방사선의 불확실성은 10% 미만이어야 배치 또는 시료가 균일하게 조사되었다고 결론을 내릴 수 있다.

[0014] 일반적인 선량 매핑 과정은 감마선을 생성하는 시료 챔버에서 중앙에 위치한 스탠드에 주사가능한 제품 시료가 있는 트레이를 놓는 것을 포함한다. 적어도 2개의 선량계를 시료 위에, 하나는 트레이 위 및 다른 하나는 트레이 아래에 놓는다. 일반적으로 시료 트레이 위에 배치된 별도의 모니터링 선량계 (Dmon) 이외에, 최소 선량 (Dmin) 및 최대 선량 (Dmax) 추정을 수행한다. ISO 11137-3에 따라 선량계 배치 및 측정을 반복해야 한다. Dmin, Dmax, 및 Dmon은 수행된 측정의 평균으로 계산된다.

[0015] 특정 실시예에서, 환자의 눈 장애의 치료 방법이 제공된다. 방법은 로플루밀라스트의 고농도 안과용 약학 조성물을 환자의 눈에 주입하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 본 명세서에 기재된 조성물 중 하나이며, 약 2% 내지 약 5% w/v의 로플루밀라스트를 포함한다. 특정 실시예에서, 눈 장애는 전방, 후방, 범(pan) 또는 중간(intermediate) 포도막염; 또는 HLA-B27과 관련된 포도막염, 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis), 베체트병(Behcets disease), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 보그트-코야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, VKH), 또는 자가면역 질환; 안구 이식편 대 숙주 질환

(ocular graft vs host disease), 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)/독성 표피 괴사용해(toxic epidermal necrolysis) (TENS), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 당뇨병성 황반 부종(diabetic macular edema), 망막 정맥 폐쇄증(retinal vein occlusion), 건성, 지도형 위축(geographic atrophy) 또는 삼출성(exudative) AMD를 포함한 연령-관련 황반변성(age-related macular degeneration, AMD), 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization), 망막 혈관염(retinal vasculitis) (약물 관련/의인성(iatrogenic), 비-감염성/멸균성, 또는 특발성), 갑상선 눈 질환과 관련된 맥락막 비후, 코츠병(Coats' disease), 중심 장액성 망막증(central serous retinopathy) 또는 맥락망막병증(chorioretinopathy), 멸균성 또는 감염성 내안구염(endopthalmitis), 망막염(retinitis), 맥락막염 (choroiditis), 전방 또는 후방 공막염(sclertis)/상공막염(episcleritis), 내피 각막염(endothelial keratitis) (박테리아성, 바이러스성, 진균성 또는 비-감염성), 및 눈의 전방 및 후방 조직의 기타 염증성 질환 또는 기타 염증성 또는 자가면역 질환의 안구 합병증, 유전성 망막 질환과 관련된 염증, 색소성 망막염 (retinitis pigmentosa), 스타가르트병(Stargardt disease), 레베르 선천성 흑암시 (Leber congenital amaurosis), 레베르 유전성 시신경병증(Leber hereditary optic neuropathy), 어셔 증후군(Usher syndrome), X-연관 망막분리증(X-linked retinoschisis), 맥락막혈증(choroidemia), 구역성 잠복성 외망막병증(zonal occult outer retinopathy), 근시(myopia), 유리체황반 유착(vitreomacular adhesion), 망막 박리(retinal detachment), 맥락막 박리 및 출혈(choroidal detachment and hemorrhage), 맥락막 파열(choroidal rupture), 맥락막 주름 (choroidal folds), 증식성 유리체망막병증(proliferative vitreoretinopathy), 특발성 허혈(idiopathic ischemia), 색맹(achromatopsia), 미숙아 망막증 (retinopathy of prematurity), 회전성 위축(gyrate atrophy), 중심 원형 맥락막 이영양증(central areolar choroidal dystrophy), 점상 내측 맥락막병증(punctate inner choroidopathy), 다초점 맥락막염(multifocal choroiditis), 맥락막염 (choroiditis), 맥락막 육아종(choroidal granuloma), 맥락막 이영양증(choroidal dystrophy), 맥락막 섬유증(choroidal fibrosis), 급성 후부 다초점 판상 색소 상피증(acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy), 뱀모양 맥락막병증(serpiginous choroidopathy), 버드샷 망막맥락막병증(birdshot retinochoroidopathy), 다발성 소실성 백색 점 증후군(multiple evanescent white dot syndrome), 망막모세포종(retinoblastoma), 맥락막 흑색종(choroidal melanoma), 망막 림프종(retinal lymphoma), 및 의인성 후방 또는 유리체 챔버 염증(iatrogenic posterior or vitreous chamber inflammation)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 각막(cornea), 윤부(limbus), 결막(conjunctiva), 눈꺼풀(eyelids), 눈물샘 및 마이봄샘(lacrimal and Meibomian glands), 수정체(lens), 동공(pupil), 홍채(iris), 전방 공막(anterior sclera), 섬모체(ciliary body), 눈물샘(lacrimal glands), 수양액(aqueous humor), 각막, 눈물샘, 림프절의 내부 또는 내피 또는 내층, 후방 공막(posterior sclera), 망막(retina), 맥락막(choroid), 황반(macula), 와(fovea), 시신경유두(optic disc), 시신경(optic nerve), 유리체액(vitreous humor), 또는 유리체관(hyaloid canal) 중 하나 이상에 치료적 수준의 로플루밀라스트를 전달한다.

## *과제의 해결 수단*

[0016] 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 방법론, 프로토콜, 및 시약이 다양할 수 있으므로, 이에 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 전문용어는 단지 특정 실시예를 기재하기 위한 목적일 뿐이며, 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니라는 점을 이해하여야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 과학 기술 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0017] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 달리 명시되지 않는 한 전체 참조로 본 명세서에 포함된다. 간행물, 특허, 또는 특허 출원 및 참조로 본 명세서에 포함된 본 발명에서 동일한 용어가 정의되는 경우, 본 발명의 정의는 제어 정의를 나타낸다. 특정 유형의 화합물, 화학 등을 기재하기 위해 참조된 간행물, 특허 및 특허 출원의 경우, 이러한 화합물, 화학 등과 관련된 부분은 참조로 본 명세서에 포함된 문헌의 부분이다.

[0018] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다는 점에 유의하라. 따라서, 예를 들어, "활성 성분"은 단일 성분 및 2 이상의 상이한 성분을 포함한다.

[0019] 수치(numerical value)와 관련하여 사용되는 용어 "약"은 표시된 수치보다 5% 더 작은 하한을 가지며 표시된 수치보다 5% 더 큰 상한을 갖는 범위 내의 수치를 포함하는 것을 의미한다.

[0020] 용어 "안구 표면"은 각막, 결막, 또는 눈물막(tear film)을 포함한, 눈의 표면에서 또는 그 근처의 조직을 나타낸다. 용어 "전방 챔버" 또는 "전방 챔버 안구 질환"은 홍채, 섬모체 및 수정체, 전방 공막, 수양액, 및 각막의

내피 또는 가장 내부(internal-most) 층을 통해 눈의 전방 또는 앞(front) 챔버와 관련된 조직, 및 이에 영향을 미치는 질환을 나타낸다. 전방 안구 질환은 유리체 챔버, 후방 조직, 또는 안구 질환, 예를 들어 망막에 영향을 미치는 안구 질환과 대조되며, 안구 표면 또는 각막 결막 조직 또는 안구 표면 및 눈물막과 같은 외부 환경을 마주하는 조직에 직접 영향을 미치는 조직과 구별된다. 용어 "유리체 챔버" 또는 "유리체 챔버 안구 질환"은 수정체 후방부터 망막 및 맥락막, 유리체액, 후방 공막을 거쳐 시신경까지 위치한 유리체 챔버와 관련된 조직, 및 이에 영향을 미치는 질환을 나타낸다. 용어 "안와외(extraorbital)" 또는 "눈을 둘러싼 조직 또는 챔버"는 눈의 외부 표면 또는 눈꺼풀과 주변 조직, 또는 눈 또는 안와 주변의 근육, 또는 눈 뒤의 공간과 관련된 조직, 또는 이러한 조직 및 챔버와 관련된 질환을 나타낸다.

[0021] 용어 "눈 장애", "눈 질병" 또는 "안구 장애"는 시력을 위협하여 눈 불편함 또는 장애를 야기할 수 있으며, 전신 건강 문제를 나타낼 수 있는 눈(들)의 질환/질병을 나타낸다. 안구 표면은 각막 (특히 각막 상피(corneal epithelium) 및 간질 (stroma) 포함), 윤부, 결막, 눈꺼풀, 눈물샘 및 마이봄샘, 및 상호연결 표면 신경(interconnecting surface nerves)으로 구성된다. 전방 챔버는 수정체, 동공, 홍채, 전방 공막, 섬모체, 눈물샘, 수양액, 및 각막, 눈물샘 및 림프절의 내부 또는 내피 또는 내층으로 구성된다. 유리체 챔버는 후방 공막, 망막, 맥락막, 황반, 와, 시신경유두, 시신경, 유리체액, 및 유리체관으로 구성된다. 눈은 전체적으로 다양한 눈 내(in-eye) 및 안와외 근육과 인대에 의해 지지되며, 이는 안와외 공간을 구성한다.

[0022] 용어 "유효량"은 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 증상-없는 기간의 빈도 및 기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 야기하기에 충분한 양의 화합물, 제제, 물질, 제형 또는 조성물의 양을 나타낸다. 양은 단독으로 또는 다른 화합물, 제제 또는 물질과 조합하여, 단일 용량으로 또는 다중 용량 요법에 따른 것일 수 있다. 통상의 기술자는 피험자의 크기, 피험자의 증상의 중증도, 및 선택된 특정 조성물 또는 투여 경로와 같은 요인에 기초하여 이러한 양을 결정할 수 있을 것이다.

[0023] "약학적으로 허용가능한"은 인간 또는 동물에게 투여하기에 일반적으로 안전함을 의미한다. 바람직하게는, 약학적으로 허용가능한 성분은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나 또는 United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md.에 의해 발행된 미국 약전, 또는 동물, 특히 인간에서 사용하기 위해 기타 일반적으로 인정되는 약전에 등재된 것이다.

[0024] 본 발명에 따른 "약학 조성물"은 다양한 활성 성분 및 희석제 및/또는 담체가 서로 혼합된 조성물의 형태로 존재할 수 있거나, 또는 활성 성분이 부분적으로 또는 완전히 별개의 형태로 존재하는 조합 제제의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조합물 또는 조합 제제의 예는 부품 키트(kit-of-parts)이다.

[0025] 본 출원에 사용된 용어 "로플루밀라스트"는 달리 명시되지 않거나 또는 문맥상 로플루밀라스트 자체에 대한 언급이 명확하지 않는 한, 로플루밀라스트, 이의 물리적 형태, 이의 염, 로플루밀라스트 N-옥사이드를 포함하는 로플루밀라스트의 대사산물, 및 이의 염을 나타낸다.

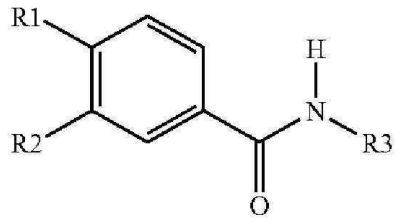
[0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "피험자" 또는 "환자"는 가장 바람직하게는 인간을 나타낸다. 용어 "피험자" 또는 "환자"는 본 명세서에 기재된 화합물로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 포유류를 포함할 수 있다.

[0027] "치료량" 또는 "치료적 유효량"은 의도된 목적을 달성하기에 충분한 치료제의 양이다. 주어진 치료제의 유효량은 치료제의 성질, 투여 경로, 치료제를 투여받을 피험자의 크기, 및 투여 목적과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 각 개별 사례에서의 유효량은 당해 기술분야에서 확립된 방법에 따라 통상의 기술자에 의해 경험적으로 결정될 수 있다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 질환 또는 장애의 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 하기 중 하나 이상을 달성하는 것을 의미한다: (a) 장애의 중증도 및/또는 기간의 감소; (b) 치료되는 장애(들)의 특징적인 증상의 발생의 제한 또는 예방; (c) 치료되는 장애(들)의 특징적인 증상의 악화의 저해; (d) 이전에 장애(들)를 앓았던 환자에서 장애(들)의 재발의 제한 또는 예방; 및 (e) 이전에 장애(들)에 대한 증상이 있었던 환자에서 증상의 재발의 제한 또는 예방.

[0029] 본 발명은 포스포디에스터라제-4 저해제인 로플루밀라스트의 안정된 안과용 약학 조성물에 관한 것이다. 로플루밀라스트는 화학식 (I)의 화합물이다:

[0030] **[화학식 I]**




[0031]

[0032] 여기서, R1은 디플루오로메톡시이며, R2는 시클로프로필메톡시이고, R3는 3,5-디클로로피리딘-4-일이다.

[0033] 로플루밀라스트는 화학명 N-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시벤즈아미드를 가진다. 로플루밀라스트의 N-옥사이드는 화학명 3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-N-(3,5-디클로로피리딘-4-일 1-옥사이드)벤즈아미드를 가진다. 로플루밀라스트 및 이의 합성, 포스포디에스터라제 (PDE) 4 저해제로서 로플루밀라스트의 용도, 및 로플루밀라스트 제형은, U.S. 특허 번호 제 5,712,298호에 기재되었으며, 이는 참조로 본 명세서에 포함된다. 안과용 약학 조성물은 유리 염기 또는 약학적으로 허용가능한 염으로서 로플루밀라스트를 포함할 수 있다. 로플루밀라스트의 예시적인 염은 U.S. 특허 출원 공개 번호 US 2006/0084684의 단락 [0012] 및 [0013]에 기재된 염이며, 이의 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 활성 성분으로 로플루밀라스트의 피리딘 잔기의 N-옥사이드를 포함하는 로플루밀라스트의 대사산물 또는 이의 염을 포함한다.

[0034] 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 약 2.0% w/v 내지 약 6.5% w/v, 또는 약 2.0% w/v 내지 약 5.5% w/v, 또는 약 2.0% 내지 약 5.0% w/v 범위의 로플루밀라스트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 안과용 약학 조성물은 하기의 w/v 퍼센트 중 어느 하나의 로플루밀라스트를 포함한다: 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 5.1%, 5.2%, 5.3%, 5.4%, 5.5%, 5.6%, 5.7%, 5.8%, 5.9%, 6.0%, 6.1%, 6.2%, 6.3%, 6.4%, 6.5%, 등.

[0035] 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 현탁액, 용액, 에멀젼, 점안액, 안연고, 크림, 겔, 스프레이, 주사가능한 제형 (유리체내, 결막하(sub-conjunctival), 맥락막상, 테논하(subtenon), 안구주위(periocular), 구주위(peribulbar), 구후(retrobulbar), 안와후(retro-orbital), 또는 기타 주사), 저장소 제형 (단독으로 또는 저장소 제제 또는 장치와 함께), 이식가능한 흡수성 고분자 장치 또는 흡착성 콘택트 렌즈일 수 있다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 유리체내, 결막하, 망막하, 전방내(intracameral), 테논하, 안구주위, 구주위, 구후, 안와후, 맥락막상 주사, 포트 또는 약물-용출 물질을 통한 전달, 캐뉼라 전달, 바늘 전달, 또는 기타 주사 부위 및 전달 방법이다.

[0036] 안와에 유리체내 또는 기타 내부 주사로 사용하기 위해 제형화된 스테로이드 또는 기타 제제와 같은 고농도 안과용 약학 조성물이 주변 조직에 외부 주사를 통해 투여될 수도 있음이 문헌을 통해 밝혀졌다. T. Ciuella et al., Microinjection via the Suprachoroidal Space: A Review of a Novel Mode of Administration. Am. J. Manag. Care, 28(13 Suppl.):S242-252 (2022); L. Naftali Ben Haim et al., Drug Delivery to the Suprachoroidal Space for the Treatment of Retinal Diseases, Pharmaceutics 13(7):967 (2021); A. Hadayer, Delivery of Steroids into the Eye for the Treatment of Macular Edema, Expert Opn. Drug Deliv., 13(8):1083-1091 (2016); T. Yasukawa et al., Recent Advances in Intraocular Drug Delivery Systems, Recent Pat. Drug. Deliv. Formul., 5(1)-1-10 (2011). 주변 조직에 대한 외부 투여는 본 명세서에 개시된 것과 동일한 전달 장치, 예를 들어 27-게이지 또는 30-게이지 바늘을 이용하여 수행될 수 있다. *참조* Tomas Ortiz-Basso, et al., Triamcinolone for the Treatment of Ophthalmopathy Tested with Short Tau Inversion Recovery Magnetic Resonance, Ophtal. Plast. Reconstr. Surg., Vol. 35, No. 1 (2019); Ayman Alkawas et al., Orbital Steroid Injection Versus Oral Steroid Therapy in Management of Thyroid-Related Ophthalmopathy, Clinical and Experimental Ophthalmology, 38:692-697 (2010).

[0037] 특정 실시예에서, 약학 조성물은 유리체내 임플란트, 경공막(transscleral) 임플란트, 지속 방출 임플란트 (extended release implants), 생분해성 또는 비생분해성 임플란트 물질, 생체접착성 고분자, 하이드로겔, 나노입자, 바이러스 벡터, 접착성 구체(adhesive spheres), 미셀, 미소구체(microspheres), 써모겔 (thermogels), 리포좀, 나노리포좀, 지질 나노입자, 세포외 소포체(extracellular vesicles), 엑소좀, 점막접착성 겔, 결정,

마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 에멀젼, 덴드리머, 폴리비닐 알콜 (PVA), 에틸렌-비닐 아세테이트 (EVA), 실리콘, 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 가교 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리(락틱-코-글리콜산) (PLGA), 폴리글리콜산 (PGA), 폴리(카프로락톤) (PCL), 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET), 폴리이미드, 항체, 콜라겐, 히알루론산, 세포외 기질(extracellular matrix), 실리카 또는 실리콘 기질, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 임플란트 형태일 수 있다. 바람직한 실시예에서, 약학 조성물은 유리체내, 맥락막상, 또는 테논하 투여에 적합한 현탁액이며, 여기서 활성 성분 (즉, 로플루밀라스트)은 약학적 담체 및/또는 부형제에 현탁된다. 특정 실시예에서, 로플루밀라스트는 유리체내 투여 또는 기타 주사에 적합한 자유-흐름 재현탁성 현탁액(free-flowing re-suspendable suspension)이다.

[0038] 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 점도제, 강장제, 완충제, 및 물을 포함한다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 계면활성제를 더 포함한다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 예를 들어, 안정화제, 보존제, 습윤제, 희석제, pH 조절제, 또는 흡수 증진제를 포함하는 하나 이상의 추가 부형제를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 저장소, 임의의 안과 또는 주변 조직 배치를 위한 이식가능한 흡착성 고분자 장치, 제자리(in situ) 형성 겔, 또는 약물/장치 조합으로서 주사 (유리체내, 맥락막상, 또는 기타)의 형태로 전방 또는 유리체/후방 안과 상황에 사용될 수도 있으며, 여기서 활성 성분 (즉, 로플루밀라스트)은 장치 또는 불활성 저장소 화합물과 함께 또는 없이, 상기 부형제 중 하나 이상, 예를 들어 점도제, 고분자 (즉, PLGA), 계면활성제, 또는 완충제로 현탁된다.

[0039] 특정 실시예에서, 점도제는 셀룰로오스 유도체이다. 특정 실시예에서, 점도제는 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC), 히드록시에틸셀룰로오스 (HEC), 카복시메틸 셀룰로오스 (CMC), 또는 메틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다. 특정 실시예에서, 점도제는 폴리비닐 피롤리디온 또는 포비돈 (PVP), 히프로멜로오스 (HPMC), 또는 폴리비닐 알콜 (PVA)이다. 특정 실시예에서, 점도제는 덱스트란 또는 젤라틴이다. 또한, 점도제는 특정 실시예에서 카보머, 예를 들어 카보머 공중합체 유형 A 또는 카보머 공중합체 유형 B (Lubrizol®에 의해 상표명 Carbopol®로 시판되는 것을 포함)를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 제형은 약 0.1% w/v 내지 약 5.0% w/v, 또는 약 0.1% w/v 내지 약 4.0% w/v, 또는 약 0.1% w/v 내지 약 3.0% w/v, 또는 약 0.1% w/v 내지 약 2.0% w/v, 또는 약 0.1% 내지 약 1.0% w/v, 또는 약 0.1% 내지 약 0.8% w/v, 또는 약 0.2% 내지 약 1.0% w/v, 또는 약 0.2% 내지 약 0.8% w/v 범위의 점도제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 안과용 약학 제형은 하기의 w/v 퍼센트 중 어느 하나의 점도제를 포함한다: 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 7%, 1.8%, 1.9%, 1.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 등.

[0040] 특정 실시예에서, 강장제는 염화나트륨, 염화칼륨, 글리세린, 및 덱스트로오스로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다. 바람직한 실시예에서, 강장제는 염화나트륨 및 염화칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 제형은 약 0.05% w/v 내지 약 3.0% w/v, 또는 약 0.05% w/v 내지 약 2.0% w/v, 또는 약 0.05% 내지 약 1.0% w/v, 또는 약 0.1% 내지 약 0.8% w/v, 또는 약 0.1% 내지 약 0.5% w/v, 또는 약 0.2% 내지 약 0.8% w/v, 또는 약 0.2% 내지 약 0.5% w/v 범위의 강장제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 안과용 약학 제형은 하기의 w/v 퍼센트 중 어느 하나의 강장제를 포함한다: 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 7%, 1.8%, 1.9%, 1.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 등.

[0041] 특정 실시예에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 (폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 및 폴리소르베이트 80 포함) 및 틸록사폴 (tyloxapol)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 제형은 약 0.02% w/v 내지 약 3.0% w/v, 또는 약 0.02% w/v 내지 약 2.5% w/v, 또는 약 0.02% w/v 내지 약 2.0% w/v, 또는 약 0.02% 내지 약 1.0% w/v, 또는 약 0.02% 내지 약 0.5% w/v, 또는 약 0.02% 내지 약 0.25% w/v 범위의 계면활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 안과용 약학 제형은 하기의 w/v 퍼센트 중 어느 하나의 계면활성제를 포함한다: 0.02%, 0.05%, 0.075%, 0.1%, 0.15%, 0.2%, 0.25%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 7%, 1.8%, 1.9%, 1.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 등.

[0042] 특정 실시예에서, 완충제는 시트레이트, 포스페이트, Tris-HCl (Tris), 아세테이트, 및 보레이트 완충제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 제형은 약 0.5% w/v 내지 약 7.5% w/v, 또는 약 0.5% w/v 내지 약 5.0% w/v, 또는 약 0.5% 내지 약 3.0% w/v, 또는 약 0.5% w/v 내지 약 2.0% w/v, 또는 약 0.5% 내지 약 1.0% w/v 범위의 완충제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 안과용 약학 제형은 하기의

w/v 퍼센트 중 어느 하나의 완충제를 포함한다: 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 7%, 1.8%, 1.9%, 1.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9%, 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 등.

[0043] 특정 실시예에서, 대부분의 안과용 보존제 및 항균제(anti-microbial agents)는 환자에게 불편함, 작열감(burning), 따끔거림(stinging), 또는 자극 (irritation)을 야기하는 것으로 알려져 있으므로, 안과용 약학 제형은 임의의 보존제 또는 항균제를 포함하지 않는다.

[0044] 로플루밀라스트는 특정 안과용 약학 조성물 및 특정 표준 멸균 제조 공정에서 가수분해될 수 있다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물의 pH를 조절하여 로플루밀라스트의 가수분해 속도를 감소시킨다.

[0045] 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물의 삼투압 농도는 약 250 mOsm/kg 내지 330 mOsm/kg, 더 바람직하게는 약 270 mOsm/kg 내지 약 300 mOsm/kg, 더욱 더 바람직하게는 270 mOsm/kg 내지 280 mOsm/kg이다.

[0046] 본 발명의 안과용 약학 조성물은 안정하며, 안과 전달에 적합한 입자 크기 분포를 나타낸다. 레이저 회절 방법을 이용하여 현탁액용 안과용 약학 조성물의 입자 크기를 평가할 수 있다. 레이저 회절은 ISO 및 ASTM을 포함한 표준 및 지침 기관에서 인정되며, 입자 크기 분포를 결정하는데 널리 사용된다. 평가 수행 시, 시료는 레이저 빔을 통과하며, 이는 다양한 각도로 산란된 레이저 빛을 야기한다. 고정된 각도로 배치된 검출기는 그 위치에서 산란된 빛의 강도를 측정한다. 그 다음, 수학적 모델을 적용하여 입자 크기 분포를 생성한다.

[0047] 입자 크기 측정에서, 중앙값은 집단의 절반이 이 지점 위에 있으며, 나머지 절반은 이 지점 아래에 있는 값으로 정의된다. 입자 크기 분포의 경우, 중앙값을 D50이라고 한다. D50은 분포를 이 직경 위 절반과 아래 절반으로 나누는 크기이다. 분포 폭은 x-축에 1개, 2개 또는 3개의 값 (일반적으로 D10, D50, 및 D90의 일부 조합)을 인용하여 특징지울 수도 있다. 상기 논의된 바와 같이, D50 (또는 중앙값)은 집단의 절반이 이 값 아래에 있는 직경을 나타낸다. 마찬가지로, 분포의 90%는 D90 아래에 있으며, 집단의 10%는 D10 아래에 있다.

[0048] 본 발명의 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 우선적 처리 (preferential processing) 전에 약 50 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 나타낸다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 약 5 μm 내지 약 25 μm의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 나타낸다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 5 μm 내지 약 15 μm의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 나타낸다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 20 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 나타낸다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 15 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 나타낸다. 바람직한 실시예에서, 약학 조성물은 10 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 나타낸다.

[0049] 본 발명의 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 안정하며, 불순물이 없거나 또는 불순물이 제한되어 있다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 최종 멸균 (예를 들어, 감마선 조사 또는 건열 멸균) 후 약 1.0% 미만, 또는 약 0.5% 미만, 또는 약 0.2% 미만, 또는 본질적으로 0%의 불순물을 가진다. 불순물의 양은 HPLC 분석을 이용하여 평가할 수 있다.

[0050] 안과용 약학 조성물은 유리체내 투여용 주사기 바늘을 통해 투여될 수 있다. 특정 실시예에서, 안과용 약학 조성물은 최소 힘으로 주사기 바늘로부터 쉽게 주입된다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 3.00 N 미만의 힘으로 0.41 mm 외경(outer diameter)을 갖는 27 게이지 (G) 주사기 바늘로부터 주입될 수 있다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 약 3.50 N 미만의 힘으로 0.31 mm 외경을 갖는 30 게이지 (G) 주사기 바늘로부터 주입될 수 있다. 27 및 30 게이지 둘 다에서 최소 힘으로 주입의 용이성을 감안하면, 더 작은 게이지 바늘 (30 내지 33 게이지) 또는 더 큰 게이지 바늘 (25 내지 27 게이지) 둘 다 사용에 적합할 것으로 예상하는 것이 합리적이다.

[0051] 본 출원의 발명자들은 여러 점도제와 조합한 로플루밀라스트가 제형을 멸균하도록 설계된 특정 열 전달 안과용 약학 제형의 제조 공정에서 입자 크기 성장 및 응집을 겪는다는 것을 확인하였다. 본 출원의 발명자들은 부형제, 계면활성제 등을 포함하는 비활성 성분과 동일한 용기에서 로플루밀라스트의 멸균 처리 동안 열 전달을 야기하는 이러한 응집체를 방지하는 특정 방법을 발견하였으며, 이는 생성물 효능을 유지하면서 입자 크기 성장 및 응집 속도를 줄일 수 있다. 멸균 API와 멸균 비활성 성분의 혼합은 입자 응집을 야기할 수 있는 가압멸균과 같은 추가 에너지 입력의 필요성이 줄어들어 입자 응집을 감소시킨다. 특정 실시예에서, 로플루밀라스트의 녹는점 미만의 온도에서 느린 건열 멸균, 감마선 조사, 또는 API의 다른 멸균 방법을 사용하여 로플루밀라스트를 멸균할 수 있으며, 눈에 사용하기에 이상적인 효능, 순도, 및 입자 크기가 최적화된 안과용 약학 조성물에 대한 최종 혼합 제형을 생성하기 전에 표준 가압멸균을 사용하여 비활성 성분을 멸균할 수 있다.

[0052] 본 발명의 특정 실시예에서, 최종 멸균 후 멸균성 시험을 통해 제품의 멸균성 및 안전성을 보장할 수 있다. 본 명세서에 열거된 약학 조성물에 대해, 건열 또는 감마선 또는 X-선 조사는 멸균성의 보장을 제공한 다음, 멸균성 시험을 수행할 수 있다. 감마선 조사의 정확도 및 범위는 감마 챔버의 모든 사분면에서 경험한 총 방사선의 선량계 기록을 통해 검증된다. 또한, 멸균 후 표준 2주 스크리닝을 통해 멸균성을 시험할 수 있다. 발명자들은 이러한 방식으로 비-임상 및 임상 배치를 둘 다 평가하여, 적당한 최종 멸균을 검증하고 미생물 성장 없이 2주 멸균성 시험을 통과하였다. 또한, 주사가능한 제품은 엔도톡신에 대해 제어될 수 있다. 특정 실시예에서, 최종 주사가능한 제품은 밀리리터당 1 엔도톡신 단위 미만 (즉, <1 EU/ml)을 가질 수 있다.

[0053] 최종 멸균은 주사에 의해 약학 조성물에 사용될 수 있는데, 이는 조성물이 안구 글로브(ocular globe) 또는 주변 조직 또는 챔버 (결막하, 유리체내, 맥락막상, 구주위, 또는 기타 부위)에 직접 주입되기 때문이다. 최종 멸균은 제품 및 바이알 둘 다 멸균되었음을 보장한다. 사전-멸균된 바늘 및 주사기는 이러한 약학 조성물 및 제품 구성과 함께 사용하기에 쉽게 구할 수 있다. 특정 실시예에서, 주사용 제품은 사전-충전된 주사기로 제공될 수도 있다. 특정 실시예에서, 크림프-캡 바이알(crimp-capped vial) 내 재현탁성 멸균 현탁액을 별도의 사전-멸균된 바늘과 함께 사용하여 전체 공정의 멸균성을 보장한다. 약학 조성물을 볼텍싱, 흔들기, 또는 혼합하여 재현탁시켜 현탁액을 재현탁시킨 다음, 주사 전에 사전-멸균된 바늘을 통해 제품을 뽑아낸다. 현탁액을 뽑기 위한 사전-멸균된 바늘은 더 낮은 게이지 바늘일 수 있으며, 그 다음 주사를 위해 더 높은 게이지 주사 바늘로 대체하거나 (주사는 일반적으로 27 내지 30 게이지 바늘로 수행됨), 또는 멸균 조건이 유지되는 한 동일한 바늘을 뽑아서 주사에 사용할 수 있다.

[0054] 본 발명의 특정 실시예에서, 로플루밀라스트의 안과용 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다. 약학 조성물은 상기 기재된 약학 조성물을 포함할 수 있다. 방법은 느린 건열 또는 낮은-수준 방사선 멸균의 형태를 이용하여 로플루밀라스트를 멸균하는 단계를 포함할 수 있다. 멸균은 로플루밀라스트의 녹는점 (대략 159.7℃) 미만의 온도에서 느린 건열 멸균, 최종 감마선 조사, 또는 기타 멸균 방법에 의해 달성될 수 있다. 방법은 표준 가압멸균을 이용하여 점도제, 강장제, 계면활성제, 및 완충제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 비활성 성분을 멸균하는 단계를 더 포함할 수 있다. 방법은 멸균된 로플루밀라스트와 멸균된 비활성 성분을 혼합하여 로플루밀라스트의 안정된 안과용 약학 조성물을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 제조되는 약학 조성물은 현탁액이다.

[0055] 특정 실시예에서, 방법은 로플루밀라스트의 안정된 안과용 약학 조성물을 투명 여과(clarity filtration)에 적용하여 입자 크기 응집을 더 완화하고 최적의 현탁액을 생성하는 단계를 더 포함할 수 있다. 투명 여과를 사용하여 로플루밀라스트의 안정된 안과용 약학 조성물을 생성할 수 있으며, 여기서 약학 조성물은 10 μm 이하의 d90 값을 특징으로 하는 입자 크기 분포를 갖고, 특히 기존 안과용 제제에 민감도를 가질 수 있는 환자의 눈에 사용하기 위해 더 차별화된다. 일부 제형에서 응집체의 생성의 차이로 인해, 상이한 제형은 여과 공정에 다르게 반응할 수 있다.

[0056] 본 발명의 안과용 약학 조성물은 유리체내 주사 또는 눈 내 다른 부위 또는 주변 조직 또는 챔버로의 주사를 통해 투여될 수 있다. 로플루밀라스트의 약학 조성물은 눈 장애 또는 눈 질병을 가진 환자의 눈에 투여될 수 있다. 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 약학 조성물을 주사로 투여하여 전방, 후방, 범(pan) 또는 중간 포도막염; 또는 HLA-B27과 관련된 포도막염, 소아 특발성 관절염, 베체트병, 강직성 척추염, VKH, 또는 자가면역 질환; 안구 이식편 대 숙주 질환, 스티븐스-존슨 증후군/TENS, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄증, 건성, 지도형 위축 또는 삼출성 AMD를 포함한 연령-관련 황반변성(AMD), 맥락막 신생혈관, 망막 혈관염 (약물 관련/의인성, 비-감염성/멸균성, 또는 특발성), 갑상선 눈 질환과 관련된 맥락막 비후, 코츠병, 중심 장액성 망막증 또는 맥락망막병증, 멸균성 또는 감염성 내안구염, 망막염, 맥락막염, 전방 또는 후방 공막염/상공막염, 내피 각막염 (박테리아성, 바이러스성, 진균성 또는 비-감염성), 및 눈의 전방 및 후방 조직의 기타 염증성 질환 또는 기타 염증성 또는 자가면역 질환의 안구 합병증, 유전성 망막 질환과 관련된 염증, 색소성 망막염, 스타가르트병, 레베르 선천성 흑암시, 레베르 유전성 시신경병증, 어셔 증후군, X-연관 망막분리증, 맥락막혈증, 구역성 잠복성 외망막병증, 근시, 유리체황반 유착, 망막 박리, 맥락막 박리 및 출혈, 맥락막 파열, 맥락막 주름, 증식성 유리체망막병증, 특발성 허혈, 색맹, 미숙아 망막증, 회전성 위축, 중심 원형 맥락막 이영양증, 점상 내측 맥락막병증, 다초점 맥락막염, 맥락막염, 맥락막 육아종, 맥락막 이영양증, 맥락막 섬유증, 급성 후부 다초점 판상 색소 상피증, 뱀모양 맥락막병증, 버드샷 망막맥락막병증, 다발성 소실성 백색 점 증후군, 망막모세포종, 맥락막 흑색종, 망막 림프종, 및 의인성 후방 또는 유리체 챔버 염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 눈 장애를 치료한다.

[0057] 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 안과용 약학 조성물은 국소, 안와, 구주위, 또는 기타 주사를 통해 안와-

주위 공간에 주사로 투여된다. 특정 실시예에서, 본 명세서에 개시된 안과용 약학 조성물은 외상, 자가면역 질환, 미생물 감염, 또는 기타 전신 질환으로 인한 눈꺼풀 또는 안와-외 또는 안와-주위 통증 및 염증; 갑상선 눈 질환, 마이봄샘 장애, 안검염 안구 반흔성 천포창(blepharitis ocular ciccatricial pemphigus), 점막 천포창(mucous membrane pemphigus), 안와 염증성 가성종양(orbital inflammatory pseudotumor), 특발성 또는 비특이적 안와 염증; 다발혈관염 동반 육아종증(granulomatosis with polyangiitis, GPA), 베게너 육아종증(Wegeners granulomatosis), 안와 (눈물샘 포함) 사르코이드증(sarcoidosis), 산립종(chalazion), 맥립종(hordeolum), 눈꺼풀의 아토피성 피부염, 안구 주사비 (ocular rosacea), 시신경 척수염(neuro-myelitis optica), 조직구성 안와 병변 (histiocytic orbital lesions), 안와주위 모세혈관종(periorbital capillary hemangiomas), 또는 전신 경화증(systemic sclerosis), 경피증(scleroderma) 또는 기타 자가면역 질환의 안와-외 안구 합병증, 및 안와-주위 공간의 기타 질환을 치료하기 위해 설계된다.

[0058] 주사는 백내장(cataract), LASIK, PRK, PTK, 전체 또는 부분 두께 각막절개술(keratotomy) 또는 각막이식술(keratoplasty), 녹내장(glaucoma)-관련 수술 과정, 유전자 또는 세포 요법 점적주입(instillation)과 관련된 염증, 또는 염증이 우려되고 주사가능한 치료적 개입이 적당한 기타 수술 조건 및 과정의 통증 및 염증을 치료하기 위해 수술 후에 사용될 수도 있다. 본 명세서에 기재된 방법으로 치료할 수 있는 눈 장애는 급성 또는 만성일 수 있다. 특정 실시예에서, 방법은 눈의 염증성 또는 면역 장애를 갖는 환자를 치료하는데 사용된다. 특정 실시예에서, 염증성 또는 면역 장애는 상기-확인된 장애 중 하나일 수 있다.

[0059] 바람직한 실시예에서, 눈 장애는 후방, 범 또는 중간 포도막염; 또는 HLA-B27과 관련된 포도막염, 소아 특발성 관절염, 베체트병, 강직성 척추염, VKH, 또는 자가면역 질환; 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 황반 부종, 낭포성 황반 부종(cystoid macular edema), 망막 정맥 폐쇄증, 건성, 지도형 위축 또는 삼출성 AMD를 포함한 연령-관련 황반변성, 및 맥락막 신생혈관, 갑상선 눈 질환, 멸균성 또는 감염성 내안구염, 및 유리체 또는 후방 챔버 의인성 염증이다.

[0060] 특정 실시예에서, 약학 조성물은 예를 들어 일정 간격으로, 요법으로 투여된다. 예를 들어, 약학 조성물은 필요에 따라 (PRN) 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 주 4회, 매월 점안액 또는 연고로 안구 표면에 직접 투여될 수 있거나, 또는 치료 및 연장 방식으로 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 약학 조성물은 유지 용량 또는 적정 용량 요법의 일부로 투여될 수 있다. 약학 조성물은 처방 기간 동안 투여될 수 있다. 예를 들어, 약학 조성물은 약 2일 내지 적어도 약 6주의 기간 동안, 또는 눈 질병 또는 질환의 개선이 관찰될 때까지 투여될 수 있다. 치료 요법에 대한 예시적인 기간은 1주, 2주, 1개월, 6주, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 1년을 포함한다. 예를 들어, 약학 조성물은 주사로 또는 이식가능한 장치로 투여될 수 있으며, 저장소 또는 흡착가능한 장치는 필요에 따라 (PRN), 의사의 지시에 따라, 또는 치료 및 연장과 같은 일부 임상 기준 또는 기타 기준에 따라, 주 1회, 월 1회, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16주에 1회, 분기당 1회(once per quarter), 6개월에 1회 투여될 수 있다. 약학 조성물은 끝없이 지속적인 치료로서 투여될 수 있다.

## *도면의 간단한 설명*

[0061] 본 명세서에 포함되고 발명의 일부를 형성하는 첨부 도면은 본 발명의 다양한 실시예를 예시하는데 도움이 되며, 설명과 함께, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 명세서에 개시된 실시예를 만들고 사용할 수 있도록 본 발명을 설명하는 역할도 한다. 도면에서 오차 막대는 표준편차 값이다.

도 1은 감마선 조사 전 예시적인 약학 조성물의 안과용 약학 조성물에 대한 입자 크기 분포 플롯 (시간 대 입자 크기 (μm))이다.

도 2는 감마선 조사 후 예시적인 약학 조성물의 안과용 약학 조성물에 대한 입자 크기 분포 플롯 (시간 대 입자 크기 (μm))이다.

도 3은 27G 바늘의 안과용 약학 조성물에 대한 힘 (N)으로 나타낸 주입력 (injection force)의 플롯이다.

도 4는 30G 바늘의 안과용 약학 조성물에 대한 힘 (N)으로 나타낸 주입력의 플롯이다.

도 5는 예시적인 약학 조성물의 안과용 약학 조성물에 대한 HPLC 분석이다.

도 6은 예시적인 약학 조성물의 안과용 약학 조성물에 대한 HPLC 분석이다.

도 7a-d는 각각 유리체액 및 맥락막상 공간(suprachoroidal space)에 유리체내 주사 또는 맥락막상 주사를 통해

3% 약학 조성물의 단회 투여 (50uL) 후, 주요 망막/후방 또는 유리체 조직에 대해 15일 및 30일에 로플루밀라스트 및 로플루밀라스트 n-옥사이드의 조직 잔류(tissue residence)의 플롯이다.

도 8은 네덜란드 벨티드 토끼(Dutch Belted Rabbits)에서 비히클, 2% 및 5%의 안과용 약학 조성물의 양측 유리체내 주사를 포함하는 용량-범위 실험의 안구 내약성 점수에 대한 플롯이며, 여기서 제품의 자기-응집 저장소(self-aggregating depot)는 60일까지 유리체에서 관찰되었다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0062] 하기 실시예는 제한 없이 본 발명의 특정 실시예를 예시한다.

[0063] **실시예**

[0064] 다양한 실시예가 본 명세서에 기재되었지만, 이는 단지 예로서 제시된 것이며 제한이 아닌 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명의 폭과 범위는 기재된 예시적인 실시예 중 어느 것에 의해 제한되어서는 안 된다. 또한, 상기-기재된 요소들의 모든 가능한 변화에서 상기-기재된 요소들의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 명시되지 않거나 또는 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

[0065] **실시예 1**

[0066] 표 1에 제시된 조성을 갖는 안과용 약학 조성물을 제조하였다. 100 mL 유리병에서 비히클을 제조하였다. 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스의 무게를 재고 첨가하였다. 90 mL의 주사용수를 유리병에 첨가하였다. 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스가 용해될 때까지 생성된 혼합물을 교반하였다. 잔여의 부형제 (로플루밀라스트 제외)를 첨가하고, 부형제가 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. 물을 100 mL까지 적당량(QS) 첨가하였다. (이전에 제트-분쇄된(jet-milled)) 로플루밀라스트를 20 mL 유리 바이알에 첨가하고 10 mL의 비히클을 첨가하였다. 고전단 혼합기(high-shear mixer) (Polyton Model PT 10/35)를 이용하여 현탁액을 균질화하여 균일한 현탁액을 형성하였다. 혼합 시간은 제어된 실온에서 30세트에 대해 8000의 전단 속도에서 2분이었다.

*표 1*

[0067] **로플루밀라스트의 안과용 약학 조성물**

| 성분 | % w/v |
|---|---|
| 로플루밀라스트 | 5.0% |
| 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스 | 0.50% |
| 염화나트륨 | 0.60% |
| 폴리소르베이트 20 | 0.15% |
| 염화칼륨 | 0.05% |
| 염화칼슘 (이수화물) | 0.05% |
| 염화마그네슘 (육수화물) | 0.05% |
| 나트륨 아세테이트 (삼수화물) | 0.10% |
| 나트륨 시트레이트 (이수화물) | 0.10% |
| 1N HCl | pH ~6.5로 조절 |
| 주사용수 | 10.0 mL까지 적당량 |

[0068] **실시예 2**

[0069] 실시예 1의 안과용 약학 조성물의 입자 크기 분포를 평가하였다. 액체 비히클에 현탁된 입자의 크기는 Horiba LA-950V2 입자 크기 분석기를 이용하여 레이저 광 산란을 통해 평가되었다. 입자 크기 분포는 감마선 조사 전 및 감마선 조사 후에 평가되었다. 입자 크기 분포 플롯은 도 1 (감마선 조사 전) 및 도 2 (감마선 조사 후)에 제시되어 있다. 결과는 표 2에 제시되어 있다.

*표 2*

[0070] **입자 크기 평가**

| 시료 | Dv10 (μm) | Dv50 (μm) | Dv90 (μm) |
|---|---|---|---|
| **감마선 조사 전** | 2.683 | 5.143 | 9.909 |
| **감마선 조사 후** | 2.308 | 4.315 | 7.898 |

[0071] **실시예 3**

[0072] 27 게이지 x ½인치 및 30 게이지 x ¼인치 주사기 바늘로부터 실시예 1의 약학 조성물을 주입하는데 필요한 주입력을 평가하였다. 1 ml의 재현탁된 제형을 1 ml BD 주사기 및 30 G x 1/2" BD (또는 27 G x 1/4" NIPRO) 바늘에 각각 주입하였다. 바늘을 하기의 매개변수 (내경 (ID) = 4.54 mm, 속도 = 2ml/min의 1ml 주사기)를 사용하여 Kd Scientific Hz 50/60 Force Meter에 연결하고 물질의 배출을 시작하였다. 약학 조성물의 내용물을 완전히 배출하는데 필요한 주입력은 힘계(force meter)로 측정된다.

[0073] 주입력 플롯은 도 3 (27 게이지 주사기 바늘) 및 도 4 (30 게이지 주사기 바늘)에 제시되어 있다. 결과는 표 3에 제시되어 있다. 약학 조성물은 최소 힘으로 27 게이지 주사기 바늘 및 30 게이지 주사기 바늘에서 주사할 수 있었으며, 이는 약학 조성물이 유리체내 주사에 적합하다는 것을 나타낸다.

*표 3*

[0074] **주입력 평가**

| 시료 | 바늘 직경 | 힘 (N) | 힘 (lbs) |
|---|---|---|---|
| **30 게이지 바늘** | 4.54 | 3.00 | 0.674 |
| **27 게이지 바늘** | 4.54 | 2.90 | 0.652 |

[0075] **실시예 4**

[0076] HPLC 크로마토그래피를 이용하여 약학 조성물 내 불순물을 평가하였다. 약학 조성물을 감마선 조사 전 및 감마선 조사 후에 평가하였다. 표 4에 제시된 조건을 이용하여 HPLC 분석을 수행하였다.

*표 4*

[0077] **HPLC 조건**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 시스템 | HP Agilent 1100; system 25 | | | |
| 컬럼 | Accucore XL C18 150mmx4.6mm, 4 μm (ThermoFisher) (LPI #678) | | | |
| 이동상 A | 탈이온수(DI Water) | | | |
| 이동상 B | 10mM 암모늄 아세테이트 완충제 (6.5): 아세토니트릴=45:55 | | | |
| 기울기 | 시간 (분) | % 이동상 A | % 이동상 B | 흐름 속도 (mL/min) |
| | 0 | 10 | 90 | 1 |
| | 10 | 10 | 90 | 1 |
| 실행 시간(Run Time) | 10 분 | | | |
| 자동샘플러 온도 | 5℃ | | | |
| 컬럼 온도 | 30±.8 ℃ | | | |
| 검출 | UV 215 nm | | | |
| 주입 용량 | 5 μL | | | |
| 표준 농도 (Standard Conc.) | 0.08 mg/mL | | | |
| 희석제 | 탈이온수:ACN=1:1 | | | |

[0078] HPLC 크로마토그램은 도 5 (감마선 조사 전) 및 도 6 (감마선 조사 후)에 제시되어 있다. HPLC 크로마토그램은 감마선 조사 후 시료에서 유의하고 검출가능한 (LLOQ) 불순물이 관찰되지 않았음을 나타낸다.

[0079] 치료 수준에서 조직 잔류를 제공하는 능력을 시험하였으며, 결과는 도 7a-d에 나타내었다. 실험에서, 군당 10마리의 네덜란드 벨티드 토끼에게 1일에 실시예 1에 기재된 안과용 약학 조성물을 양측 유리체내 (IVT) 또는 맥락막상 (SCS) 주사로 단회 투여하였다. 수양액, 결막, 공막, 각막, 홍채/섬모체, 수정체, 유리체액, 망막, 망막색소 상피 (retinal pigmented epithelium, RPE)/맥락막, 및 혈장을 포함한 안구 조직을 투여 후 3개월까지 미리-정해진 시점에서 수집하였다. 도 7a 및 7b는 각각 IVT 주사 후 로플루밀라스트 및 로플루밀라스트 N-옥사이드의 조직 잔류를 제공한다. 도 7c 및 7d는 각각 SCS 주입 후 로플루밀라스트 및 로플루밀라스트 N-옥사이드의 조직 잔류를 제공한다. 조직 농도 결과는 IVT 주사 후 혈장 노출이 최소화되며, 용해되지 않고 응집된 약물이

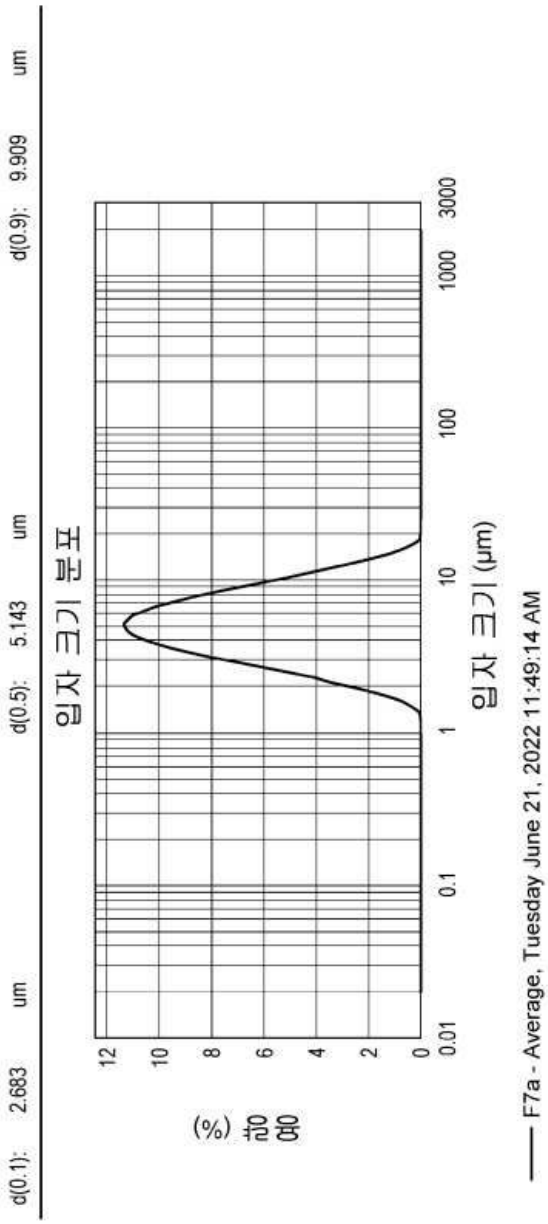
투여 후 30일에 유리체에 여전히 존재하며, 의약품의 치료적 관련 농도가 투여 후 최대 30일에 유리체, 홍채/섬모체, 망막, 및 망막 색소 상피 (RPE)/맥락막에 존재한다는 것을 나타낸다. SCS 주사 후, 혈장 농도는 IVT보다 높았으며, 치료적 관련 농도는 15일에 홍채/섬모체 및 RPE/맥락막에서 관찰되었고, 30일에 유리체 및 홍채/섬모체에서 관찰되었다.

[0080] 도 8은 실시예 1에 기재된 제형, 즉 비히클/0%, 2% 또는 5% 안과용 약학 조성물 (로플루밀라스트의 변형된 농도를 이용한 실시예 1)을 단일 양측 유리체내 투여하고 28일 동안 관찰한 군당 3마리의 네덜란드 벨티드 토끼의 안구 내약성 점수를 나타낸다. 안구 내약성 용량 범위 연구는 제품이 주사 부위 문제 또는 일반적인 염증이 없고, 유리체에 스노우글로브(snowglobe) 효과 또는 수정체의 응집 없이 일반적으로 내약성이 있는 것을 나타낸다. 제품은 시력에 중요한, 유리체 전체에 입자가 관찰되지 않거나 또는 수정체에 응집이 없는, 자가-응집 저장소를 만들었다. 5% 조성물은 유리체 세포의 약간 더 높은 발생률/중증도를 야기하였으나, 2% 조성물은 일반적으로 내약성이 우수한 것으로 나타났다.

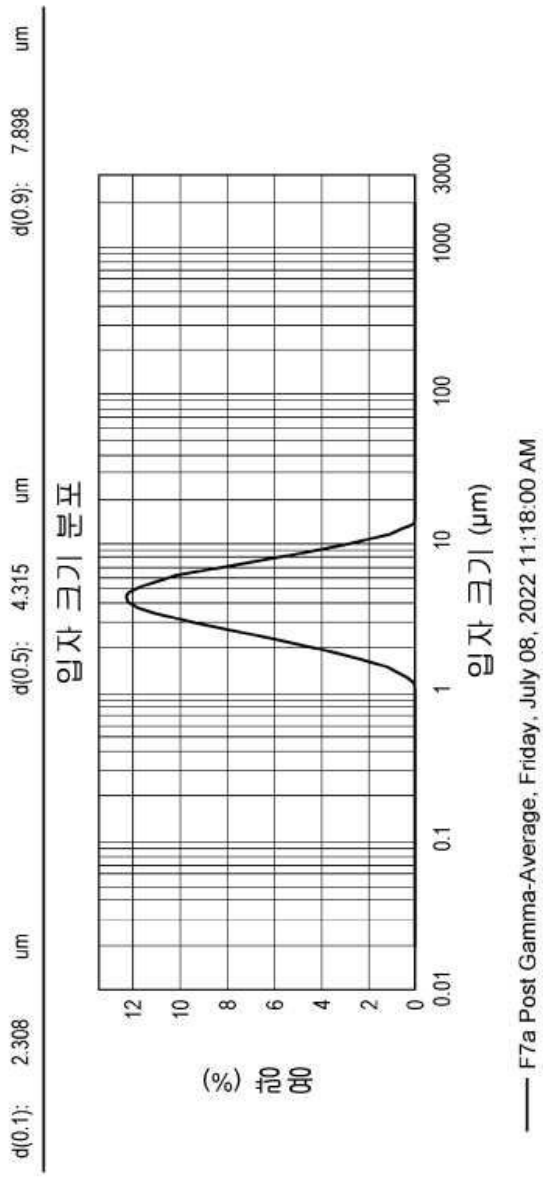
[0081] 전술한 설명은 예시 및 설명의 목적으로 제시되었다. 본 설명은 개시된 정확한 형태로 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다. 통상의 기술자는 기본 발명의 설명의 변형 및 대체가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면

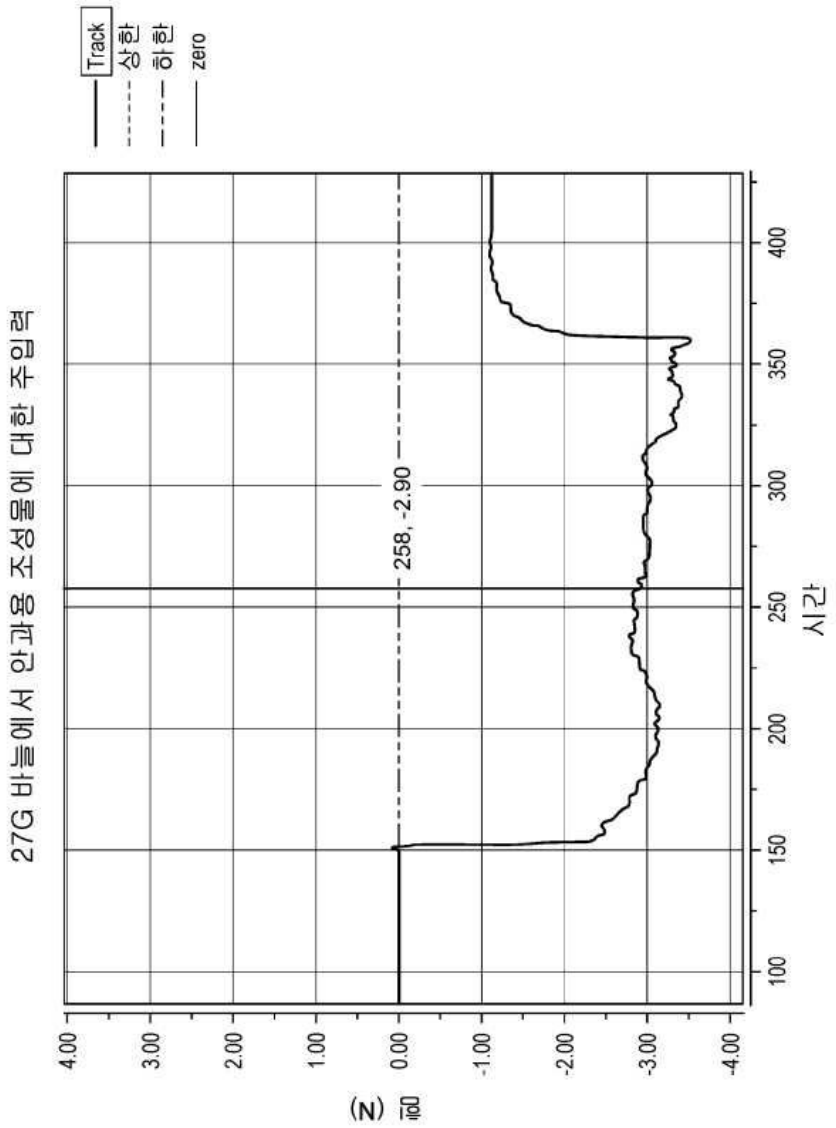
도면1


d(0.1): 2.683 um
d(0.5): 5.143 um
d(0.9): 9.909 um
입자 크기 분포
빈도 (%)
12
10
8
6
4
2
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
입자 크기 (μm)
F7a - Average, Tuesday June 21, 2022 11:49:14 AM

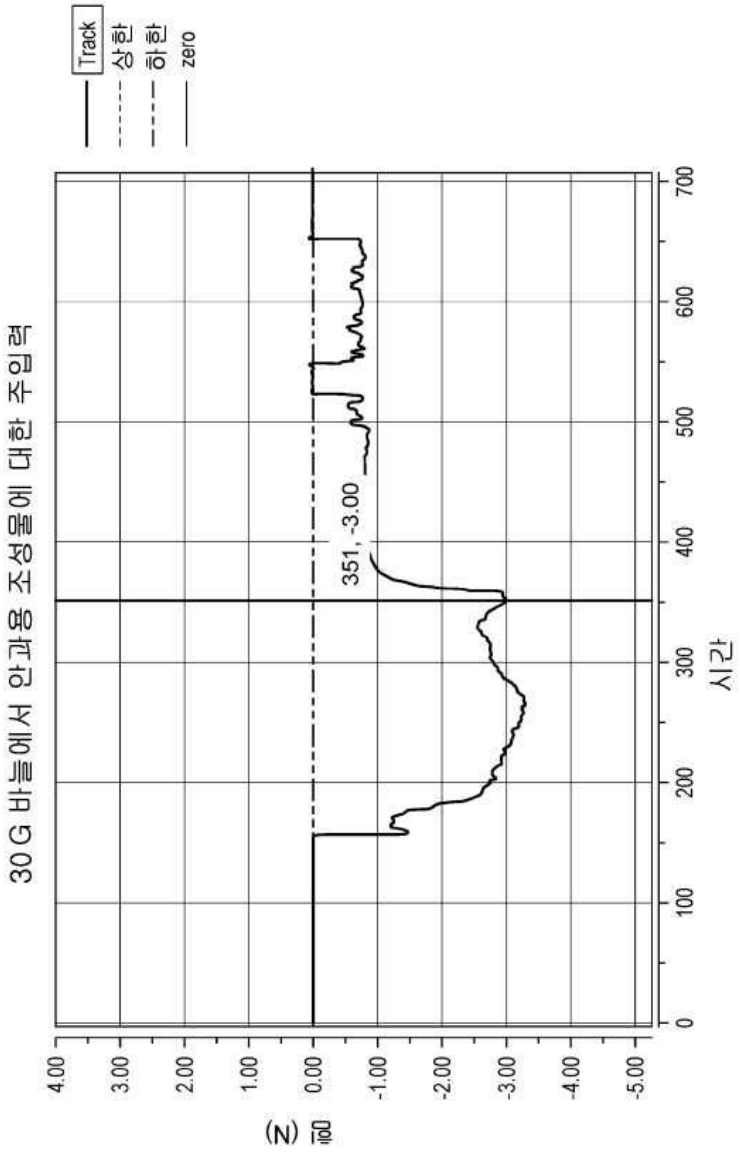
도면2


d(0.1): 2.308 um
d(0.5): 4.315 um
d(0.9): 7.898 um
입자 크기 분포
빈도 (%)
12
10
8
6
4
2
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
3000
입자 크기 (μm)
F7a Post Gamma-Average, Friday, July 08, 2022 11:18:00 AM

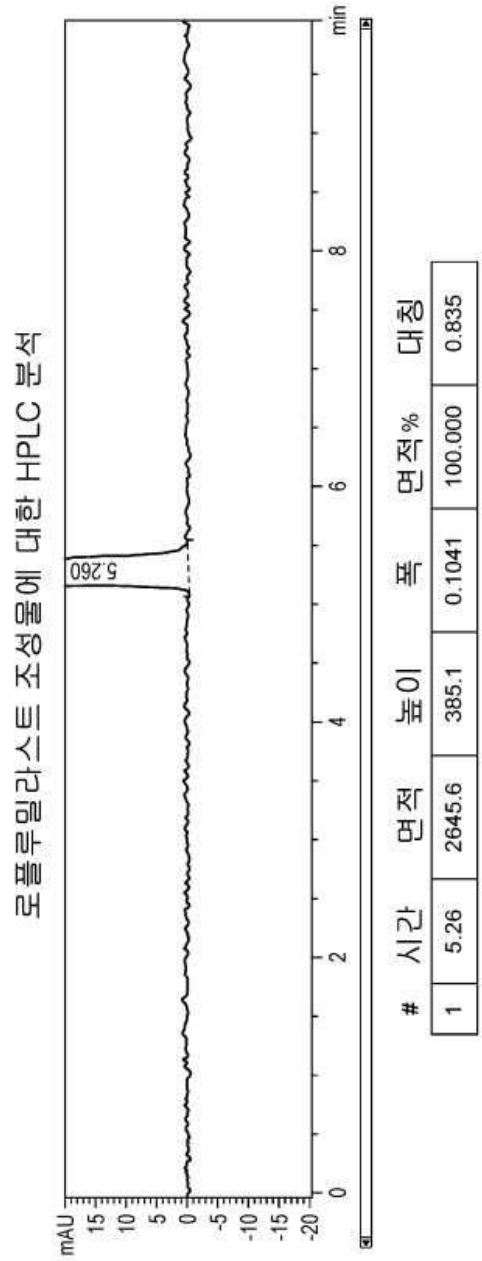
도면3


27G 바늘에서 안과용 조성물에 대한 주입력
Track
상한
하한
zero
258, -2.90
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
-3.00
-4.00
100
150
200
250
300
350
400
시간
(N)

도면4

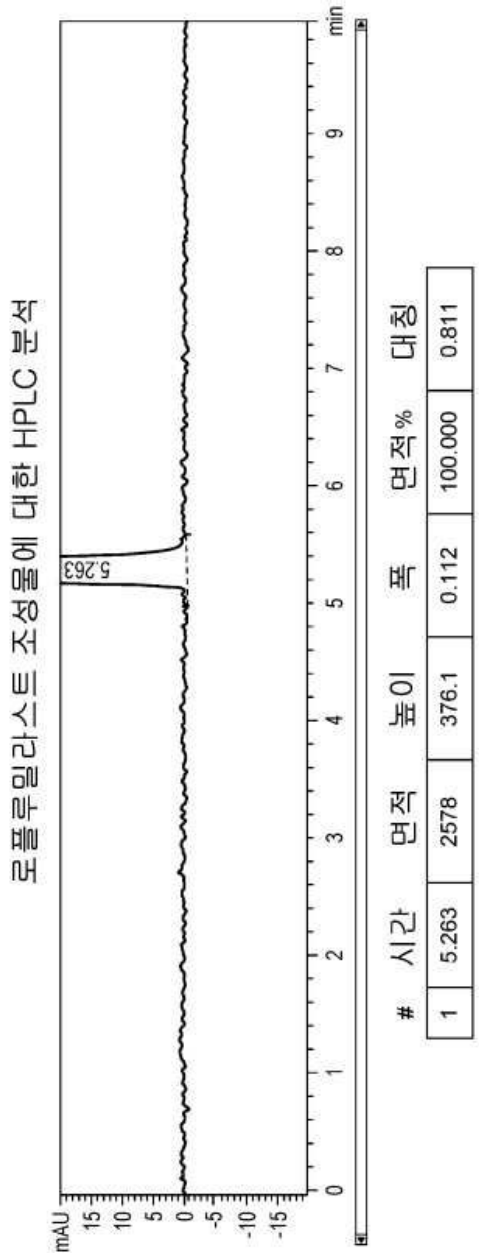

Track
상한
하한
zero
30 G 바늘에서 안과용 조성물에 대한 주입력
351, -3.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
-3.00
-4.00
-5.00
0
100
200
300
400
500
600
700
시간

도면5



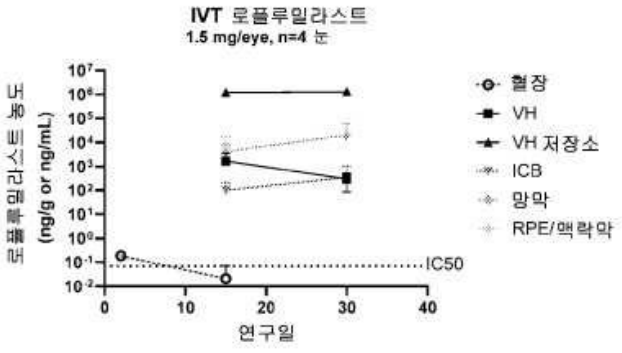

| # | 시간 | 면적 | 높이 | 폭 | 면적% | 대칭 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5.26 | 2645.6 | 385.1 | 0.1041 | 100.000 | 0.835 |

도면6

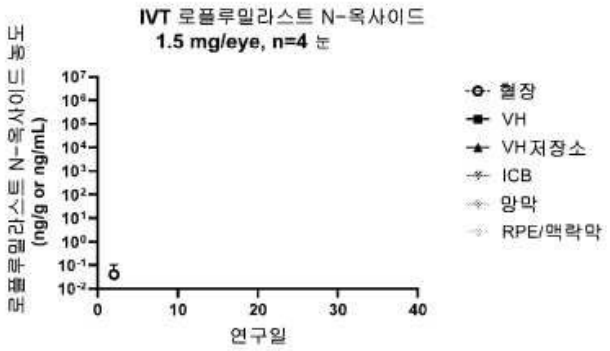



| # | 시간 | 면적 | 높이 | 폭 | 면적 % | 대칭 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5.263 | 2578 | 376.1 | 0.112 | 100.000 | 0.811 |

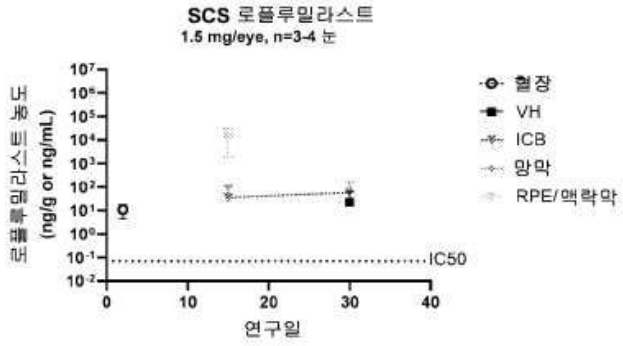
도면7a



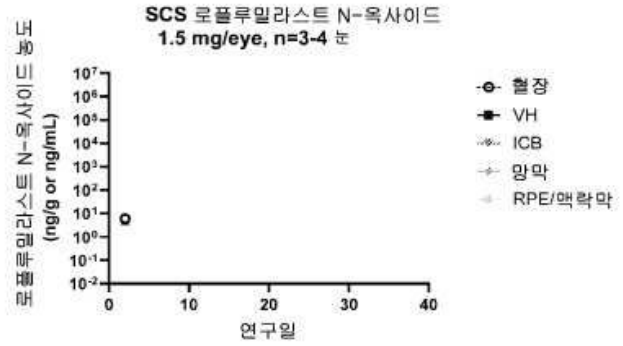
도면7b



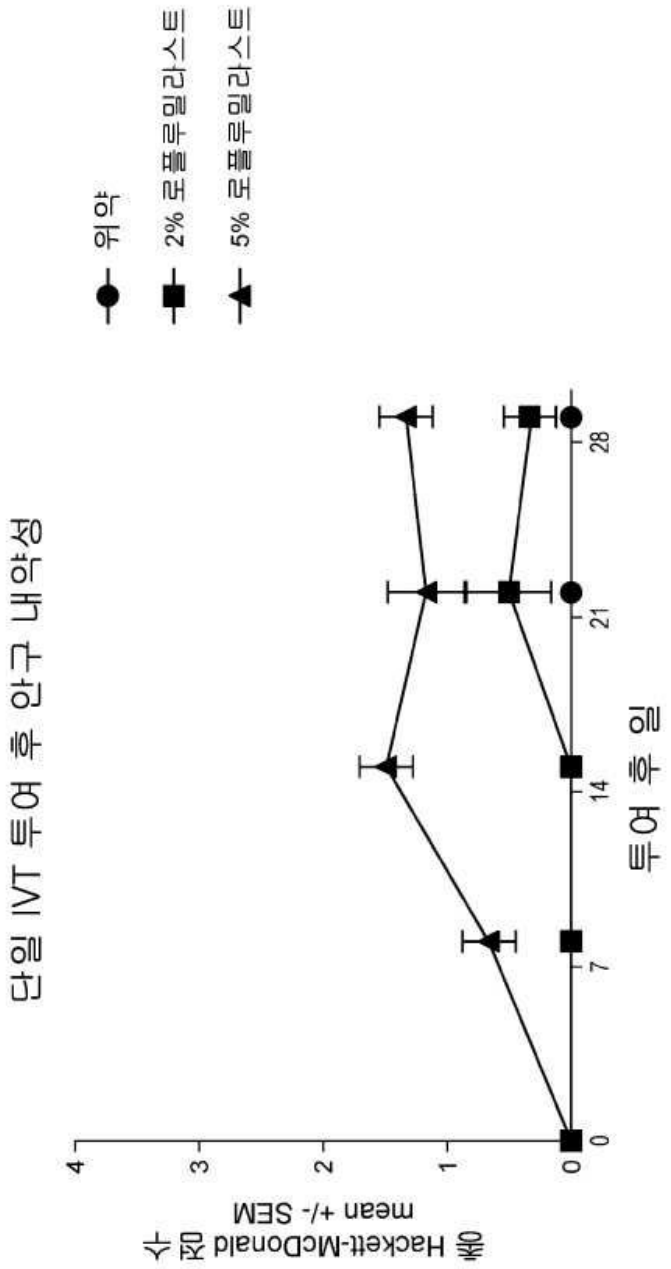

도면7c




도면7d



도면8


단일 IVT 투여 후 안구 내약성
위약
2% 로플루밀라스트
5% 로플루밀라스트
안 Hackett-McDonald 점수
mean +/- SEM
0
1
2
3
4
0
7
14
21
28
투여 후 일