



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월30일

(11) 등록번호 10-1506925

(24) 등록일자 2015년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01) A61K 31/57 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7028317(분할)

(22) 출원일자(국제) 2005년09월27일

심사청구일자 2013년11월21일

(85) 번역문제출일자 2013년10월25일

(65) 공개번호 10-2013-0124415

(43) 공개일자 2013년11월13일

(62) 원출원 특허 10-2007-7009976

원출원일자(국제) 2005년09월27일

심사청구일자 2010년09월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/034822

(87) 국제공개번호 WO 2006/039336

국제공개일자 2006년04월13일

(30) 우선권주장

60/614,484 2004년10월01일 미국(US)

60/709,665 2005년08월19일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2004081196 A1

전체 청구항 수 : 총 8 항

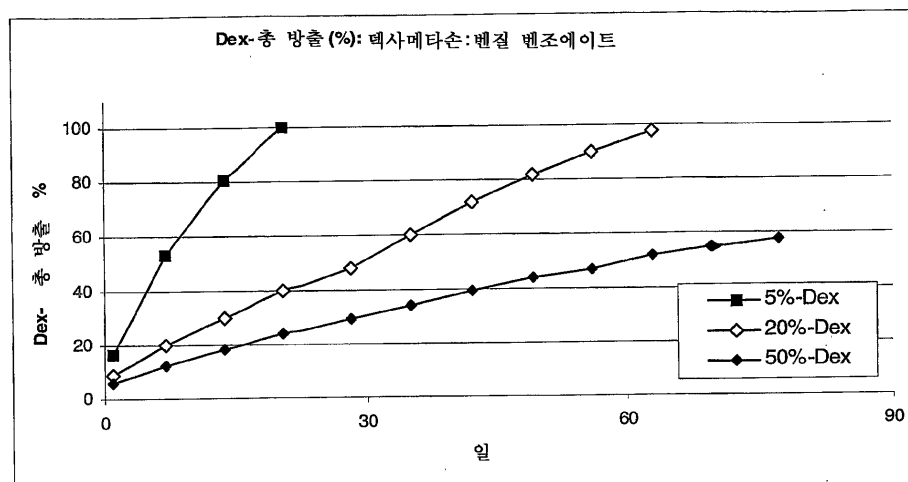
심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 편리하게 이식가능한 서방형 약물 조성물

(57) 요약

본 발명은 전신 및 국소 질환 상태의 치료에 유용한 생체적합성, 생물분해성 주사가능한 액체, 이식가능한 고체, 및 주사가능한 겔 약제학적 제형을 제공한다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

벤질 벤조에이트 부형제 중의 하나 이상의 활성 제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 중합체-비함유 약제학적 제형으로서,

당해 벤질 벤조에이트의 비율이 당해 약제학적 제형의 20 중량% 내지 99.5 중량%이며,

당해 벤질 벤조에이트에 의해 상기 활성 제제가 서방출되고,

당해 제형의 단위 용량 크기가 25  $\mu\text{l}$  내지 50  $\mu\text{l}$ 로서, 이는 초기 주사시 당해 약제학적 제형이 이것이 놓인 자리에서 원래의 완전성 (monolithic integrity)을 유지하도록 바늘을 통해 안구 내로 주사될 수 있으며,

당해 약제학적 제형으로부터 당해 활성 제제가 4일 내지 365일 동안 서방출을 나타내는,

하나 이상의 활성 제제의 서방출을 위한 안내 주사에 의한 이식용 중합체-비함유 약제학적 제형.

### 청구항 2

벤질 벤조에이트 부형제 중의 하나 이상의 활성 제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 중합체-비함유 약제학적 제형으로서,

당해 제형의 단위 용량 크기가 25  $\mu\text{l}$  내지 50  $\mu\text{l}$ 로서, 이는 초기 주사시 당해 약제학적 제형이 이것이 놓인 자리에서 원래의 완전성 (monolithic integrity)을 유지하도록 바늘을 통해 안구 내로 주사될 수 있으며,

당해 제형이, 활성 제제의 2 중량% 내지 100 중량%가 1일 내지 105일의 기간에 걸쳐 방출되는 시험관내 또는 생체내 분해 프로필을 나타내는,

활성 제제의 서방출을 위한 환자의 안내 주사용 중합체-비함유 약제학적 제형.

### 청구항 3

벤질 벤조에이트 중의 하나 이상의 활성 제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 중합체-비함유 약제학적 제형으로서,

당해 제형의 단위 용량 크기가 25  $\mu\text{l}$  내지 50  $\mu\text{l}$ 로서, 이는 초기 주사시 당해 약제학적 제형이 이것이 놓인 자리에서 원래의 완전성 (monolithic integrity)을 유지하도록 바늘을 통해 안구 내로 주사될 수 있으며,

당해 제형이, 활성 제제의 2 중량% 내지 100 중량%가 1일 내지 365일의 기간에 걸쳐 방출되는 시험관내 또는 생체내 분해 프로필을 나타내는,

활성 제제의 서방출을 위한 환자의 안내 주사용 중합체-비함유 약제학적 제형.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 활성 제제의 2 중량% 내지 60 중량%가 4일 내지 105일의 기간에 걸쳐 방출되는, 중합체-비함유 약제학적 제형.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 활성 제제를 제형의 5중량% 내지 50중량% 농도로 포함하는, 중합체-비함유 약제학적 제형.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 활성 제제를 이식물의 0.5 중량% 내지 80 중량%의 농도로 포함하고, 벤질 벤조에이트 부형제의 상응하는 농도를 20 중량% 내지 99.5 중량% 범위로 포함하는, 중합체-비함유 약제학적 제형.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 안내 감염, 면역반응 제어, 포도막염, 안구내염, 염증, 녹내장, 신

생혈관성 녹내장, 안구돌출증, 그레이브병, 종양, 백내장 수술로 인한 홍채 혈관신생, 중앙 망막 정맥 폐색 중의 황반 부종, 세포 이식, 낭성 황반 부종, 인공수정체 낭성 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 증식성 당뇨병 망막 부종, 폐결핵전 안구 히포토미(hypotomy), 증식성 유리체망막병증, 당뇨병 망막병증, 증식성 당뇨병 망막병증, 황반 변성, 광범위 삼출성 망막 박리, 당뇨병 망막 부종, 망막색소변성증, 허혈성 눈병증, 만성 국소 면역학적 및 화학적 각막 이식 반응, 혈관신생성 녹내장, 편평부 유리체절제술(pars plana vitrectomy), 교감 안구증, 중간 포도막염, 만성 포도막염, 안구내 감염, 어바인-가스 증후군, CMV 망막염, 각막염, 각막 이식 및 거부, 포도막 조직 및 안구 전방 및 유리체강내 만성 및 급성 염증성 세포로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 눈의 질환을 치료하기 위한, 피험체의 눈으로 주사에 의해 투여되는 중합체-비함유 약제학적 제형.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 제형이 적어도 4 개월 후에 반복적으로 투여되는 것인, 중합체-비함유 약제학적 제형.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

## 청구항 21

삭제

## 청구항 22

삭제

## 청구항 23

삭제

## 명세서

### 기술분야

#### 관련 출원에 관한 상호 참조

본 출원은, 베르논 지 웡(Vernon G. Wong) 및 루이스 엘 우드(Louis L. Wood)에 의해 2004년 10월 1일에 출원된 미국 임시 특허출원 제60/614,484호 [발명의 명칭: 편리하게 이식가능한 서방형 약제 조성물] 및 베르논 지 웡 및 루이스 엘 우드에 의해 2005년 8월 19일에 출원된 미국 임시 특허출원 제60/709,665호 [발명의 명칭: 편리하게 이식가능한 서방형 약제 조성물]의 35 미국 § 119(e) 하의 이익을 청구하며, 상기 미국 임시 특허출원들은 본원에 참조로서 이들의 전문이 인용된다.

본 발명은, 전신 및 국소 질환의 치료에 유용한, 생체적합성 및 생물분해성의 주사가능한 액체, 이식가능한 고체 및 주사가능한 겔 약제학적 제형을 제공한다.

### 배경기술

국부 적용, 경구 전달, 및 근육내, 정맥내 및 피하 주사와 같은 현재의 약물 전달 방식은 높거나 낮은 혈액 농도 및/또는 혈액 내에서의 반감기의 단축을 초래한다. 어떤 경우에, 이들 표준 투여를 이용하여 치료 효능을 달성하려면, 독성 부작용을 일으킬 수 있는 다량의 투약을 요구한다. 약물 방출의 조절에 관한 기술은 통상의 치료법의 위험을 피하기 위한 노력의 일환으로 시도되었다. 이의 목표는 연속적 및 서방형 방식으로 약물을 전달하는 것이다. 추가로, 국소 조절 약물 방출 적용은 부위 또는 기관 특이적이다.

이들 논점에 대한 반응으로, 저장 전달 시스템이 이용되었다. 비-생물분해성 약물 전달 시스템은, 예를 들어 간시클로비르(ganciclovir)를 안내로 전달하는 수술 이식물인 Vitrasert<sup>®</sup> (Bausch & Lomb); 류프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate)를 전달하여 진행된 전립선 암을 치료하는, 수술 이식된 삼투압 펌프인 Duros<sup>®</sup> (Durect Corp.); 및 일종의 피하 피임 이식물인 Implanon<sup>®</sup> (Organon International)을 포함한다.

생물분해성 이식물은, 예를 들어 전립선암의 치료를 위한 황체형성 호르몬-분비 호르몬 (LH-RH) 유사체의 서방형 미세캡슐 주사제인 Lupron Depot (TAP Pharmaceutical Prods., Inc.); Surodex<sup>®</sup> 텍사메타손 전방 부분 약물 전달 시스템 (Oculex Pharmaceuticals, Inc.); 및 폴리락티드-코글리콜리드 (PLG) 미소구 중에 내장된 재조합 사람 성장 호르몬의 미분된 입자인 Nutropin Depot<sup>®</sup> (Genentech)을 포함한다.

추가로, 투여 빈도를 줄이기 위한 폴리에틸렌 글리콜 접합 (페길화)이 현재 사용되고 있다. 일례로, FDA 승인이 계류중인, 습성 황반 변성을 치료하는데 사용되는 페길화 항-VEGF 압타머(aptamer)인 Macugen<sup>™</sup> (Eyetechnics Pharmaceuticals, Inc.)이 있다.

고체, 반-고체 또는 액체 제형으로, 국소 또는 전신으로 사용될 수 있는 약물 전달 시스템을 생산하고 제조하는 보다 경제적이고, 실용적이고 효과적인 방법이 요구되고 있다.

### 발명의 내용

## 해결하려는 과제

- [0009] 본 발명의 목적은 경제적이고, 실용적이고 효율적인 약물 전달 시스템을 제공하는 것이다. 본 발명에 따르면, 약물 전달 시스템은 용이하게 제조되고, 증상 부위로 용이하게 전달되며, 생체적합성이고 생물분해성이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 제형은 용이하게 제조되고 자격증이 있는 개업의사에 의해 용이하게 주사되거나 이식될 수 있는 신규 치료법을 제공한다. 당해 제형은, 원하는 연장된 기간에 걸쳐 주로 이식 부위에서 활성 제제를 치료학적 및 비-독성 수준으로 전달한다. 당해 제형은 생체적합성이자 생물분해성이고, 목적하는 부위에 활성 제제를 전달한 후 무해하게 사라진다.

## 과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명의 한가지 태양은, 생체적합성, 생물분해성 부형제 및 활성 제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 활성 제제의 서방출을 위해 환자에게 이식되는 약제학적 제형을 제공한다. 본 발명의 일 양상으로, 당해 제형은 주사로 이식될 수 있다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 태양은, 생체적합성, 생물분해성 부형제 및 활성 제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하며, 활성 제제의 약 2% 내지 약 100%가 약 1일 내지 적어도 약 365일의 기간에 걸쳐 방출되는 시험관 내 분해 프로필을 나타내는, 활성 제제의 서방출을 위해 환자에게 이식되는 약제학적 제형을 제공한다.
- [0012] 또 다른 태양은, 생체적합성, 생물분해성 부형제 및 활성 제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하며, 활성 제제의 약 2% 내지 약 60%가 약 1일 내지 약 105일의 기간에 걸쳐 방출되는, 활성 제제의 서방출을 위해 환자에게 이식되는 약제학적 제형을 제공한다. 또는 활성 제제의 약 2% 내지 약 100%가 약 25일의 기간에 걸쳐 방출될 수 있다. 또는 활성 제제의 약 2% 내지 약 85%가 약 30일 내지 약 60일의 기간에 걸쳐 방출될 수 있다. 또 다른 태양에서, 활성 제제의 약 2% 내지 약 60%가 약 80일 내지 약 100일의 기간에 걸쳐 방출된다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 양상으로, 당해 제형은 이식물의 약 5% 내지 약 50%의 농도로 활성 제제를 포함하며, 이식물의 약 5% 이상의 농도로 생물분해성, 생체적합성 부형제를 포함한다.
- [0014] 또 다른 태양으로, 생체적합성, 생물분해성 부형제는 토크페롤 이성체 및/또는 이의 에스테르; 토크트리에놀 및/또는 이의 에스테르; 벤질 알코올; 벤질 벤조에이트; 디메틸 설펜; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 직쇄 및 분지쇄 지방족 알코올과 0-아세틸시트르산과의 모노, 디 및 트리에스테릴 수 있다.
- [0015] 본 발명의 일 양상은, 직접 주사하기 위한 생물분해성 및 생체적합성 액체 매트릭스를 포함하는, 안구의 후방부에 전달하기 위한 조절된 서방형 약물 전달 시스템을 제공한다. 특히, 본 발명의 이러한 양상은 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드 및 벤질 벤조에이트를 포함하는 조성물을 제공한다. 이러한 태양의 일 양상으로, 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드는 약 60일 내지 약 90일의 기간 동안 약 20  $\mu\text{g/ml}$  내지 약 1.0  $\mu\text{g/ml}$  미만의 양으로 안구의 유리체 속에 방출된다.
- [0016] 본 발명의 일 태양에서 고려되는 활성 제제는, 진통제, 마취제, 최면제, 혈관억제성(angiostatic) 스테로이드, 소염 스테로이드, 혈관형성 억제제, 비-스테로이드계 소염제, 항감염제, 항진균제, 항말라리아제, 항결핵제, 항바이러스제, 알파 안드로겐 작용제, 베타 아드레날린 차단제, 탄산안하이드라제 억제제, 비만 세포 안정화제, 축동제(miotics), 프로스타글란딘, 항히스타민, 항미세관제, 항신생물제, 항아폴토시스제, 알도스 리덕타제 억제제, 항고혈압제, 항산화제, 성장 호르몬 작용제 및 길항제, 유리체절제제, 아데노신 수용체 길항제, 아데노신 데아미나제 억제제, 글리코실화 길항제, 항-노화 펩티드, 토포이소머라제 억제제, 항-대사물질, 알킬화제, 항-안드리겐, 항-오에스트로겐, 종양유전자 활성화 억제제, 텔로머라제 억제제, 항체 또는 이의 부분, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 융합 단백질, 황체형성 호르몬 분비 호르몬 작용제, 고나도트로핀 방출 호르몬 작용제, 티로신 키나제 억제제, 표피 성장 인자 억제제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, 세포독소, IL2 치료제, 뉴로텐신(neurotensin) 길항제, 말초 시그마 리간드, 엔도텔린 ETA/수용체 길항제, 항고혈당제, 항녹내장제, 항-염색질 변형 효소, 인슐린, 글루카곤-유사 펩티드, 비만 관리제, 빈혈 치료제, 구토 치료제, 호중구감소 치료제, 종양-유도된 고갈성혈증 치료제, 혈액 항응고제, 면역억제제, 조직 복구제, 정신치료제, 보툴리눔(botulinum) 독소 (Botox, Allergan), 및 siRNA 및 RNAi와 같은 핵산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

### 발명의 효과

[0017]

본원 발명에 의해, 활성 제제를 서방출할 수 있는, 전신 및 국소 질환 상태의 치료에 유용한 생체적합성, 생물 분해성 주사가 가능한 액체, 이식가능한 고체, 및 주사가 가능한 겔 약제학적 제형이 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 Dex/벤질 벤조에이트의 3개의 제형으로부터의 Dex의 분해 프로필을 나타낸다.

도 2는 Dex/디에틸렌 글리콜 디벤조에이트의 3개의 제형으로부터 방출된 Dex의 분해 프로필을 나타낸다.

도 3은 트리암시놀론 아세토니드/디에틸렌 글리콜 디벤조에이트의 3개의 제형으로부터 방출된 트리암시놀론 아세토니드의 분해 프로필을 나타낸다.

도 4는 Dex/d-토코페롤, 및 dl-토코페릴 아세테이트의 3개의 제형으로부터 방출된 Dex의 분해 프로필을 나타낸다.

도 5는 Dex/디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 제형으로부터 방출된 Dex의 분해 프로필을 나타낸다.

도 6은 Dex/벤질 벤조에이트 제형으로부터 방출된 Dex의 분해 프로필을 나타낸다.

도 7은 Dex/토코페릴 석시네이트 제형으로부터 방출된 Dex의 분해 프로필을 나타낸다.

도 8은 벤질 벤조에이트 중의 Dex 및 시프로플록사신(Ciprofloxacin) 성분의 1:1 제형 (패널 A) 및 벤질 벤조에이트 중의 Dex 및 시프로플록사신 성분의 3:1 제형 (패널 B)로부터의 Dex 및 시프로플록사신의 분해 프로필을 나타낸다.

도 9는 벤질 벤조에이트 중의 Dex의 2개의 제형으로부터 유리체액으로 방출된 Dex의 농도를 나타낸다.

도 10은 벤질 벤조에이트 중의 25% Dex의 제형을 후방 부분에 주사한지 30일 후 래빗(rabbit) 안구 조직의 조직 병리학적 슬라이드를 나타낸다.

도 11은 트리암시놀론 아세토니드 (TA: triamcinolone acetonide) 벤질 벤조에이트 조성물로부터 방출된 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 유리체 농도를 나타낸다.

도 12는 Dex/dl-알파 토코페롤 석시네이트 제형으로부터 수액으로 방출된 Dex의 생체내 방출을 나타낸다.

도 13은 고체 표면에 적용된 Dex/아세톤/토코페롤 석시네이트 제형으로부터의 Dex의 분해를 나타낸다.

도 14는 사이클로스포린/토코페롤 석시네이트 제형으로부터 사이클로스포린의 분해 프로필을 보여준다.

도 15는 NZW 래트의 전방에 이식된 토코페롤 석시네이트:사이클로스포린 제형으로부터의 사이클로스포린의 생체내 방출 프로필을 나타낸다.

도 16은 NZW 래트 안구의 후방 부분에 이식된 토코페롤 석시네이트:사이클로스포린 제형으로부터의 사이클로스포린의 생체내 방출 프로필을 나타낸다.

도 17은 래트의 복강 내에 이식된 토코페롤 석시네이트:사이클로스포린 제형으로부터의 사이클로스포린의 생체내 방출을 보여준다.

도 18은 토코페릴 아세테이트 중의 인슐린의 경피 제형으로 치료된 마우스 내의 생체내 혈당 수준을 그래프로 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

본 발명은 본원에 기재된 특정 방법, 프로토콜 및 시약 등으로 제한되지 않으며, 변화될 수 있음을 이해해야 한다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정 태양을 기술할 목적이지, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니며, 본 발명의 범위는 청구범위에 의해서만 한정된다.

[0020]

본 명세서 및 청구범위에 사용된, 단수형은 달리 명백한 언급이 없으면, 복수형을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 부형제를 언급하면, 하나 이상의 부형제 (당업자에게 공지된 이의 등가물을 포함)을 언급하는 것이다. 실

시에 이외에서, 또는 달리 언급되지 않으면, 본원에서 사용된 성분의 양 또는 반응 조건을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에서 용어 "약"이 수식하는 것으로 이해해야 한다. %와 관련하여 사용될 경우의 "약"은  $\pm 1\%$ 을 의미할 수 있다.

- [0021] 확인된 모든 특허문헌 및 기타 문헌은, 예를 들면 이러한 문헌에 기재된 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 방법들을 기술하고 개시할 목적으로 본원에서 참조하여 인용되었으나, 본원에 제시된 것과 일치하지 않는 용어의 정의를 제공하는 것은 아니다. 이들 문헌은 본 출원의 출원일 전에 이들의 공개를 위해서만 제공된다. 이 점에서 어떤 것도, 본 발명이 종래의 발명으로 인해 또는 기타 다른 이유로 이러한 공개에 앞설 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 출원은, 베르논 지 웡(Vernon G. Wong) 및 루이스 엘 우드(Louis L. Wood)에 의해 2004년 10월 1일에 출원된 미국 임시 특허출원 제60/614,484호 [발명의 명칭: 편리하게 이식가능한 서방형 약제 조성물] 및 베르논 지 웡 및 루이스 엘 우드에 의해 2005년 8월 19일에 출원된 미국 임시 특허출원 제60/709,665호 [발명의 명칭: 편리하게 이식가능한 서방형 약제 조성물]에 관한 것이며, 이들 미국 임시 특허출원들은 본원에 참조로서 이들의 전문이 인용된다.
- [0022] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 관련된 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [0023] 본 발명은 신규한 생체적합성, 생물분해성 서방형 제형에 관한 것이다. 본 발명의 일 양상으로서, 이들 제형은 주사가능한 액체, 물리적으로 점착성인 고체, 주입가능한 겔 또는 유화된 미셀(micell) (수중유 또는 유중수)이다. 이들 액체, 고체 및 겔 제형의 바람직한 특징은, 이들이 놓인 부위에서 단일 볼러스 또는 펠릿 형태를 유지한다는 것이다. 즉, 이들은, 의도된 배치 지점에서 떨어져 나오고/오거나, 표면적이 증가됨으로 인해 의도된 약물 함량의 방출 속도를 크게 변화시키는 다량의 보다 작은 소적 또는 입자로 부서지지 않는다.
- [0024] 본 발명의 제형은 자격증이 있는 개업의에 의해 쉽게 제조되고 주사되거나 이식되는 신규한 치료법을 제공한다. 본 제형은 원하는 연장된 기간 동안 주로 이식 부위에 활성 제제를 치료학적 및 비-독성 수준으로 전달한다. 본 제형은 생체적합성이자 생물분해성이며, 목적하는 부위에 활성 제제를 전달한 후 무해하게 사라진다.
- [0025] 본 발명은 전적으로는 아니지만, 일반적으로, 활성 제제 또는 활성 제제의 배합물을 조절 서방출하기 위한, 주사가능한, 제한된 용해도, 생체적합성 및 생물분해성(LSBB)을 갖는 제형의 용도에 관한 것이다. 고체, 겔, 또는 주사가능한 조절된 서방출 시스템은 LSBB와 활성 제제를 배합하여 제조할 수 있다. 시스템은 하나 이상의 생물분해성 성분 및 하나 이상의 활성 제제를 배합할 수 있다. 이식용 고체형은 정제화, 주사 성형 또는 압출에 의해 제조될 수 있다. 겔은 와동 또는 기계적 혼합에 의해 제조될 수 있다. 주사용 제형은, 주사기 내에서의 예비-혼합 또는 투여 전 또는 투여시에 LSBB 및 활성 제제의 혼합에 의해 제조될 수 있다. 제형은, 예를 들면 스텐트를 액체 형태의 제형 속에 침지시킨 다음에 이를 건조시킴으로써, 스텐트 또는 기타 이식물에 대한 피복물로서 사용될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 일 양상으로서, 활성 제제의 서방출을 위해 사람 또는 동물의 신체 상에 또는 신체 내에 편리하게 도입되는, 신규한 생체적합성 및 생물분해성의 주사가능한 액체, 이식가능한 점착성 고체 및 주입가능한 겔 제형은, 하나 이상의 부형제, 예를 들면 벤질 알코올; 벤질 벤조에이트; 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트; 트리에틸렌 글리콜 디벤조에이트; 프로필렌 글리콜 디벤조에이트; 디프로필렌 글리콜 디벤조에이트; 트리프로필렌 글리콜 디벤조에이트; 디메틸 설펜; 토코페롤의 각종 이성체; 토코페롤 아세테이트 및 토코페롤 석시네이트, 토코트리엔올 이성체 및 이들의 에스테르, 퍼플루오로헥산, 및  $C_1-C_{10}$  직쇄 및 분지쇄 지방족 알코올과 0-아세틸시트르산과 의 모노, 디 및 트리에스테르를, 다수의 정립된 새로운 활성 제제와 혼합하여 수득한다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 양상으로서, 고체 형은 일반적으로 LSBB 약 1% 내지 약 60%를 함유하고, 겔 형은 일반적으로 LSBB 약 20% 내지 약 80%를 함유하고, 주사가능 형(이는 겔 또는 액체 형일 수 있다)은 일반적으로 LSBB 약 30% 내지 약 99.9%를 함유한다.
- [0028] 액체 및 고체 LSBB는 예를 들면 외과수술로, 투관침(trocar)에 의해 또는 바늘 삽입에 의해 이식될 수 있다. 이는 당업계에 익히 공지된 방법(통상적으로, 문헌[Cardone & Tallia, Am. Family Physician, 66(2), 283-92 (2002); 66(11), 2097-100 (2002); 67(10), 2147-52 (2003); 68(7), 1356-62 (2003); 67(4), 745-50 (2003)]에 의해 개략화된 기술을 사용함)에 의해 제강, 예를 들면 관절 속으로; 안내로 (눈의 전방 및 후방 부분과 같은 방); 전립선 종양 내로의 종양내 주사 (통상적으로, 문헌 [Jackson et al., 60(5) Cancer Res., 4146-51 (2000)]에 기재된 것과 유사한 기술을 사용); 뇌 속의 수술불능의 종양 (예: 신경아교종) 내로의 종양내 주사 (통상적으로, 문헌 [Emerich et al., 17(7) Pharm Res, 767-75 (2000)]에 기재된 것과 유사한 기술을 사용);



척추내 디스크 또는 디스크 공간 내로의 주사 또는 삽입; 복강 내로의 주사, 또는 비내, 경막내, 피하 또는 근육내 주사, 경막외, 경막하 및/또는 지주막하강 내로의 주사로 도입되거나; 또는 이는 척주관을 통해 뇌척수액으로 또는 CNS 뇌실계 내로 직접 주사되거나 삽입될 수 있다.

[0029] 추가로, 국소 활성 제제 전달을 위해, 본 발명의 시스템은 작용 부위 또는 그 부근에 외과수술로 이식될 수 있다. 이는, 예를 들어 안 질환, 원발성 종양, 류머티즘 및 관절 질환 및 만성 통증을 치료하는데 사용될 때 유용할 수 있다.

[0030] 이들 LSBB/활성 제제 조성물이 매우 다양한 서방형 치료를 제공하기 위하여, 아래의 사람 또는 동물의 신체 계, 즉, 근육계, 골격계, 신경계, 자율 신경계, 혈관계, 림프계, 소화계, 호흡계, 비뇨계, 여성 생식계, 남성 생식계, 내분비계 또는 실질내(intraparenchymal)계에 적용될 수 있지만 이에 국한되는 것은 아니다.

[0031] 이들 LSBB/활성 제제 조성물의 주사, 이식 또는 국소 적용을 위해 표적화되는 사람 또는 동물 신체의 구체적인 부위로는 심장, 뇌, 척수 신경, 척주관, 두개골, 목, 머리, 눈, 청력 및 균형의 청각 기관, 코, 인후, 피부, 비스카라(viscra), 모발, 어깨, 팔꿈치, 손, 손목, 둔부, 무릎, 발목, 발, 치아, 잇몸, 간, 신장, 췌장, 전립선, 고환, 난소, 흉선, 부신, 인두, 후두, 골, 골수, 위, 창자, 상부 및 하부 장, 방광, 폐, 유방이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 안구내의 외과수술 이식은 미국 특허 제6,699,493호; 제6,726,918호; 제6,331,313호; 제5,824,072호; 제5,766,242호; 제5,443,505호; 제5,164,188호; 제4,997,652호; 및 제4,853,224호에 기재된 바와 같이 당업계에 공지되어있다.

[0032] 예를 들어, 고체 LSBB는 뇌, 척수 또는 CNS 계의 임의의 부분과 같은 실질 조직 속에, 신장, 간, 비장, 췌장, 림프절 및 종양 속에 직접 이식될 수 있다. 겔 LSBB 시스템은 피부와 같은 표면 조직에, 또는 흡수될 실질 기관의 표면에 피복물로서 적용되거나, 또는 활성 제제를 안구의 표면에 및 안구내에 전달하기 위하여 각막, 결막 및 공막 상에 직접 적용된다. 주사가능한 LSBB는 덜 침습적이고 예를 들어 30 게이지 바늘을 통하여 안구에 전달되거나, 또는 좀 더 큰 바늘을 통하여 관절과 같은 강으로 전달될 수 있다.

[0033] 본 발명에 따른 시스템은, 적어도, 양성 원발성 종양, 만성 통증, 관절염, 류머티즘 병태, 당뇨병 및 난장이증과 같은 호르몬 결핍, 이식 거부 예방 및 치료, 및 암 치료에서와 같은 면역 반응의 변형 관련된 국소 또는 전신의 생리학적 또는 병리학적 효과를 수득하는데 효과적인 활성 제제의 조절된 서방출을 제공하는데 특정 유용성을 갖는다. 본 시스템은 또한 HIV 및 HIV 관련된 기회 감염, 예를 들어 CMV, 톡소포자충증(toxoplasmosis), 폐포자충(Pneumocystis carinii) 및 세포간 미코박테리움 아비움(Mycobacterium avium)을 치료하는데 사용하기에 적합하다. 본 시스템은 임의의 진균 감염을 치료하는데 효과적인 활성 제제를 전달하는데 사용될 수 있다. 이러한 용도를 원하는 경우에, 본 시스템은 치아 속으로의 이식에 적합한 형상을 갖도록 설계될 수 있다.

[0034] LSBB는 또한 안 질환, 예를 들어 녹내장, PVR, 당뇨병 망막병, 포도막염, 망막 부종, 정맥 폐색, 황반 변성, 어바인 가스 증후군(Irvine-Gass Syndrome) 및 CMV 망막염, 각막 질환, 예컨대 각막염 및 각막 이식 및 거부를 치료하는데 유용하다. 당해 제형은 또한 안구건조증을 위해 또는 면역 반응을 조절하기 위해 조절 방출 점안제로서 제조될 수 있다. 면역 반응 조절에 관하여, 당해 제형은 사이클로스포린, 시롤리무스(sirolimus) 또는 타크롤리무스(tacrolimus)를 함유할 수 있다. 기타 안구내 용도는 녹내장 치료제 (티몰롤을 포함하는 제형), 항생제 전달, 항응고제 전달 (예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel))을 포함한다.

[0035] 당해 제형의 다른 용도는, 예를 들어 수롤리무스(surolimus) 또는 사이클로스포린을 포함하는 제형으로 동종이식편 거부증을 중재하는 것을 포함한다. 국소 암 치료제는, 예를 들어 아드리마이신(adriamycin) 또는 작은 표피 성장 인자를 포함하는 제형 중에 사용되어, 예를 들어 신장 또는 간으로 전달될 수 있다. 전립선 암은 페나스테리드(fenasteride)를 포함하는 제형으로 치료될 수 있다. 심장 스텐트 이식물, 중추 신경계 이식물 (예: 척수 이식물), 정형외과 이식물 등이 성장 또는 분화 인자, 소염제 또는 항생제를 포함하는 제형으로 피복될 수 있다.

[0036] 본 출원의 기술은, 독성 부작용을 초래할 수 있는 다량의 투약을 요구하는 현행 투여법에서 겪는 것 처럼, 치료 효능을 달성하는 일부 경우에 보고된 난점을 극복하는데 유용하다. 이러한 문제의 중요한 예는, 안내의 혈관신생성, 부종성, 또는 염증성 질환을 치료하기 위해 미세결정성 트리암시놀론 아세트나이드 (TA)를 유리체내 주사하는 현재의 임상 실시이다 [참조 문헌: Jonas et al., 24(5) Prog Retin Eye Res. 587-611 (2005), 및 당해 문헌 내의 참조문헌]. 상기 치료는 6개월 내지 1년의 기간 및 아마도 더 긴 기간 동안 유리체 방에서 적당한 TA 농도의 용액이 존재할 것을 요구한다. TA의 치료학적 유리체 농도는 1.0 $\mu$ g/ml 이하인 것으로 보이며 (Matsuda



et al., 46 Invest Ophthalmol Vis Sci. 1062-1068 (2005)), 반면에, 해로운 합병증 (녹내장, 백내장, 세포독성)은 TA 농도가 연장된 기간 동안에 계속적으로  $10\mu\text{g/ml}$ 를 초과할 때 일어난다 [참조 문헌: Gillies et al., 122(3) Arch Ophthalmol. 336-340 (2004); Jonas et al., 15(4) Eur J Ophthalmol. 462-4 (2005); Yeung et al., 44 Invest Ophthalmol Vis Sci. 5293-5300 (2003)]. TA 투여를 연간 1회 또는 2회 주사로 제한하고자 하는 바람 (안구내염의 가능성과 연관된 명백한 환자의 위안) (참조: Bucher et al., 123(5) Arch Ophthalmol. 649-53 (2005))은 독성 농도로 벗어남이 없이 충분한 TA 결정을 공급하는 능력과 상충된다. 본 발명의 신규 조성물은, 원하는 양의 TA 결정을 주사가 가능한 생체적합성, 생물분해성 매질 중에 포함시켜, 6개월 이상의 기간 동안 유리체내 TA의 방출을 안전한 치료학적 수준으로 지속적으로 조절함으로써, 상기 문제를 해결한다.

[0037] 추가로, 안 질환에 관하여, 안구의 후방 부분에서의 대사 및 염증 질환은 치료하기가 극히 어려웠다. 증식성 유리체망막병증 (PVR), 포도막염, 낭성 황반 부종 (CME), 당뇨병, 및 황반 변성과 같은 이러한 질환은 실명의 주요 원인이다. 약물 전달의 통상의 방법, 예를 들면 국소, 안구주위, 결막하 또는 전신 투여는 주로 저조한 약물 침투 (혈액-안구 장벽으로 인한) 및 독성 부작용으로 인해 제한된 성공을 가졌다. 약물을 후방 부분에 전달하는 효율적인 방법은 이를 직접 유리체 강 속에 넣는 것이다. 유리체내 약물 주사는 동물 및 사람에서 유망한 결과를 보여주었지만, 치료학적 수준을 유지하기 위하여 반복된 빈번한 주사가 수행되어야 했다.

[0038] 예를 들면, 코르티코스테로이드, 특히 트리암시놀론 아세토니드의 직접적 주사는 선택된 습성 AMD 및 당뇨병 망막 부종에서 특히 효과적이었다. 안구 내에서의 약물의 짧은 반감기 때문에, 빈번한 주사가 요구된다. 게다가, 약물이 일시로 주어지기 때문에, 조절되지 않은 높은 농도와, 이후의 낮은 농도 수준을 마주치게 된다. 결과적으로, 감염증, 녹내장, 백내장 형성, 망막 분리 및 안내 출혈과 같은 부작용이 통상 일어나는 부작용이었다. Vitrasert<sup>®</sup> (Bausch & Lomb)은 항바이러스 간사이클로비르(gancyclovir)를 이용하여 CMV 망막염을 치료하기 위한 6 내지 8개월의 저장 시스템이다. 이는 비-생물분해성 시스템이고 외과수술로 삽입되고 제거되어야 한다. 유사하게, Posurdex<sup>®</sup> (Allergan Pharma)는, 안구 내로 외과수술로 이식되어야 하며, 후방 부분 병변의 치료를 위해 텍사메타손 및 PLGA를 함유하는 1개월의 생물분해성 전달 시스템이다.

[0039] 따라서, 본 발명의 일 태양은 안구의 후방 부분을 위한 안구내 조절된 서방출 약물 전달 시스템을 제공한다. 이는 미세분산된 약물 또는 약물의 혼합물을 함유하는 생물분해성 및 생체적합성 액체 매트릭스로 구성되며, 비교적 작은 바늘로 후방 부분에 직접 주사될 수 있다. 약물 전달의 기간은 며칠 내지 수 개월 정도로 짧거나 최대 1년 또는 그 이상일 수 있고, 매트릭스는 시간이 지남에 따라 점진적으로 안전하게 분해되므로, 이를 제거할 필요가 없다. 예시적 태양은 텍사메타손 및 벤질 벤조에이트를 포함한다. 이러한 시스템에서,  $50\mu\text{l}$ 의 25% 제형인 텍사메타손의 유리체내 수준에 의해 3개월의 기간 동안에 약  $8.0\mu\text{g/ml}$ 의 평균 유리체 수준을 전달한다. 비교하여,  $25\mu\text{l}$  주사제는 60일의 기간 동안에 약  $4.0\mu\text{g/ml}$ 의 평균 유리체 수준을 전달한다. 이러한 조성물은 생체적합성, 생물분해성, 비-독성, 제조 용이성, 전달 용이성, 및 치료 용량 및 전달 기간 면에서의 유연성을 가진다.

[0040] 매우 다양한 기타 질환 상태는 문헌[Goodman & Gilman, THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (McGraw Hill, 2001), and REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Lippincott Williams & Wilkins; 20th ed., 2000)]에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지되어있다. 본 발명이 적용될 수 있는 것은 과도한 실험 없이 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0041] 본 발명의 시스템에 사용하는데 적합한 활성 제제 부류는 이에 제한되는 것은 아니나, 아래의 것을 포함한다:

[0042] 펩티드 및 단백질, 예를 들어 사이클로스포린, 인슐린, 글루카곤-유사 펩티드, 성장 호르몬, 인슐린 관련 성장 인자, 보툴리눔 독소 (Botox, Allergan), 및 열충격단백질;

[0043] 마취제 및 진통제, 예를 들어 리도카인(lidocaine) 및 관련 화합물, 및 벤조디아제팜 및 관련 화합물;

[0044] 항암제, 예를 들어 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트 및 관련 화합물;

[0045] 소염제, 예를 들어, 6-만노스 포스페이트;

[0046] 항진균제, 예를 들어 플루코나졸 및 관련 화합물;

[0047] 항바이러스제, 예를 들어 트리나트륨 포스포모노포르메이트, 트리플루오로티미딘, 아사이클로비르(acyclovir), 시도포비르(cidofovir), 간사이클로비르(gancyclovir), DDI 및 AZT;

[0048] 세포 수송/이동 촉진제, 예를 들어 콜히친(colchicine), 빈크리스틴(vincristine), 시토칼라신 B(cytochalasin

B) 및 관련 화합물;

- [0049] 항-녹내장 약물, 예를 들어 베타-차단제; 티몰롤(timolol), 베타솔롤(betaxolol), 아테놀롤(atenolol);
- [0050] 면역학적 반응 개질제, 예를 들어 무라밀 디펩티드 및 관련 화합물;
- [0051] 스테로이드 화합물, 예를 들어 텍사메타손, 프레드니솔론 및 관련 화합물; 및
- [0052] 탄산안하이드라제 억제제.
- [0053] 상기 제제에 추가하여, 국소 또는 전신 생리학적 또는 약리학적 효과를 일으키기 위하여 특히 눈 및 이의 주변 조직에 투여하는데 적합한 기타 활성 제제가 본 발명의 시스템에 사용될 수 있다. 이러한 제제의 예로는 테트라사이클린, 클로르암페니콜, 시프로플록사신, 암피실린 등과 같은 항생제가 포함된다.
- [0054] 본 발명의 활성 제제의 임의의 약제학적으로 허용되는 형, 예를 들어 유리 염기 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 에스테르 형태는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염으로는 설페이트, 락테이트, 아세테이트, 스테아레이트, 하이드로클로라이드, 타르트레이트, 말레이트, 시트레이트, 포스페이트 등이 포함된다.
- [0055] 활성 제제는 또한 항산화제, 안정화제 및 확산 증가제와 같은 추가적 성분으로 약제학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다. 예를 들면, 활성 제제에 의한 수분 섭취를 원하지 않는 경우에, 활성 제제는 소수성 담체, 예를 들어 왁스 또는 오일 중에 제형화될 수 있으며, 이는 본 시스템으로부터 활성 제제가 충분히 확산될 수 있도록 한다. 이러한 담체는 당업계에 의해 공지되어있다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 양상으로, 저 용해도 활성 제제를 고 용해도의 생물분해성, 생체적합성 부형제와 배합하여, LSBB 제형을 획득할 수 있다. 예를 들면, 디메틸 설푼은 제한된 용해도 활성 제제의 LSBB 제형 중의 결합제로서 사용될 수 있다. 따라서, LSBB 제형에서 가용성 부형제의 용도가 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0057] 일 태양으로, 활성 제제, 예를 들어 단백질은, 활성 제제를 가수분해적 분해로부터 보호하고, 이의 저장 수명을 연장시키고, 냉 보관 필요가 없는 당류의 유리질 매트릭스 내에 제형화될 수 있다 [참조 문헌: Franks, Long-Term Stabilization of Biologicals, 12 Bio/Technology 253-56 (1994), 이의 내용은 본원에 참조로 인용된다].
- [0058] 단백질은 이의 균질 용액으로부터 물을 제거함으로써 유리 매트릭스 내에 제형화될 수 있다. 물은 용액을 증발 시키거나 또는 급랭시킴으로써 제거될 수 있다. 이러한 과정은 통상적으로 유리화로 불린다. 물이 용액으로부터 제거되기 때문에, 단백질을 함유하는 "고체화된" 액체가 획득될 때까지, 이는 점진적으로 점성이 된다. "고체화된" 액체는 일반적으로 유리로 불린다.
- [0059] 유리는 수많은 고유의 물리적 및 화학적 특성을 가지며, 이로 인해 활성 제제 제형에 이상적이다. 이들 중에서, 가장 중요한 점은 고체화된 액체가 본래 용액의 분자 무질서를 보유한다는 것이다. 이러한 무질서는 유리 내에 함유된 단백질의 결정화 및 화학 반응을 방지하여 유리의 장기간 안정성에 기여한다.
- [0060] 당류는 또한 단백질 제형을 안정화시키는 데 중요한 부분이다. 용액 중에서, 이들은 단백질의 변성 평형을 천연 상태로 이동시키는 것으로 알려졌다. 대부분의 당류, 특히 저 분자량의 탄수화물은 또한 쉽게 유리화되고, 단백질의 불활성화 반응을 지연시키는 유리질 매트릭스를 제공하는 것으로 알려졌다.
- [0061] 예시 목적으로, 본 발명에 따른 시스템에 사용되는 유리질 당류 매트릭스는, 당류가 포함된 단백질 및 완충제 및 임의로 결합제의 동결건조된 혼합물을 압착함으로써 제조될 수 있다.
- [0062] 본 발명에 따른 전달 시스템으로 제형화되어 사용되는 단백질 및 단백질성 화합물의 예로는 생물학적 활성을 갖거나, 또는 질환 또는 기타 병리 상태를 치료하는데 사용될 수 있는 단백질들이 포함된다. 이들은 성장 호르몬, 인자 VIII, 인자 IX 및 기타 응고 인자, 키모트립신, 트립시노겐, 알파-인터페론, 베타-갈락토시다제, 락테이트 데하이드로게나제, 성장 인자, 응고 인자, 효소, 면역 반응 자극제, 시토킨, 림포킨, 인터페론, 면역글로불린, 레트로바이러스, 인터루킨, 펩티드, 소마토스타틴, 소마토트로핀 유사체, 소마토메딘-C, 고나도트로핀(gonadotropin) 분비 호르몬, 여포 자극 호르몬, 황체형성 호르몬, LHRH, LHRH 유사체, 예를 들어 레우프로리드(leuprolide), 나파렐린(nafarelin) 및 게세렐린(geserelin), LHRH 작용제 및 길항제, 성장 호르몬 방출 인자, 칼시토닌, 콜히친, 고나도트로핀, 예를 들어 융모막 고나도트로핀, 옥시토신, 옥트레오티드, 소마토트로핀과 아미노산, 바소프레신, 부신피질자극 호르몬, 표피 성장 인자, 프로락틴, 소마토트로핀과 단백질, 코신티트로핀(cosyntropin), 리프레신(lypressin), 폴리펩티드, 예를 들어 티로트로핀(thyrotropin) 방출 호르몬, 갑상선 자극 호르몬, 세크레틴, 판크레오지민, 엔케팔린, 글루카곤, 및 내부에서 분비되어 혈류를 따라 분포되는 내분

비제가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

- [0063] 다른 제제, 예를 들어  $\alpha 1$  항트립신, 인슐린, 글루카곤-유사 펩티드, 및 기타 펩티드 호르몬, 보툴리눔 독소 (Botox, Allergan), 부신 피질 자극 호르몬, 갑상선 자극 호르몬, 및 다른 뇌하수체 호르몬, 인터페론, 예를 들어  $\alpha$ ,  $\beta$  및  $\delta$  인터페론, 적혈구생성소(erythropoietin), 성장 인자, 예를 들어 GCSFm GM-CSF, 인슐린-유사 성장 인자 1, 조직 플라스미노겐 활성화제, CF4, dDAVP, 중앙 피사 인자 수용체, 췌장 효소, 락타아제, 인터루킨-1 수용체 길항제, 인터루킨-2, 중앙 억제인자 단백질, 세포독성 단백질, 바이러스, 바이러스 단백질, 재조합 항체, 항체 부분, 및 항체 단편 등이 사용될 수 있다. 상기한 것의 유사체, 유도체, 길항제, 작용제 및 억제학적으로 허용되는 염이 또한 사용될 수 있다.
- [0064] 본 발명에 포함되는 다른 활성 제제는 프로드럭을 포함한다. 프로드럭은 약제의 수많은 바람직한 특질(예: 용해도, 생체이용률, 제조 등)을 강화시키는 것으로 알려졌기 때문에, 본 발명의 억제학적 투여형은 프로드럭의 형태로 화합물을 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명은 현재 청구된 활성 제제의 프로드럭, 이를 전달하는 방법, 및 이를 함유하는 조성물을 포함하고자 한다.
- [0065] 특정 화합물 또는 이의 부류의 화학적으로 변형된 형을 포함하고, 상기 화합물 또는 부류의 특징적인 억제학적 및/또는 약리학적 활성을 유지하는 화합물과 같은 유사체가 또한 본 발명에 포함된다. 유사하게, 변형이 당업자에게 일상적인 것으로 보이는 화학적으로 변형된 화합물과 같은 유도체, 예를 들어 산의 에스테르 또는 아미드, 알코올 또는 티올에 대한 벤질 그룹 및 아민에 대한 3급-부톡시카보닐 그룹과 같은 보호 그룹도 또한 본 발명에 포함된다.
- [0066] 상기 제제는 이에 제한되는 것은 아니지만, 혈우병 및 기타 혈액 질환, 성장 장애, 당뇨병, 비만, 백혈병, 간염, 신부전, HIV 감염, 유전성 질환, 예를 들어 세레브로시다제(cerebrosidase) 결핍증 및 아데노신 결핍증, 고혈압, 패혈성 쇼크, 자가면역 질환, 예를 들어 다발성 경화증, 그레이브(Graves) 질환, 전신 홍반 루프스, 및 류마티즘 관절염, 쇼크 및 쇼모병, 남성 섬유증, 락토스 불내성, 크론 병, 염증성 장 질환, 위장 및 기타 암을 포함한 각종 질환의 예방 및 치료, 및 방광, 전립선, 및 골반 바닥 질환의 관리, 및 자궁 섬유증 (점막하, 장막하, 벽내, 기생 근종, 및 과중(seedling) 근종) 관리 (예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 피르페니돈(pirfenidone), 사람 인터페론알파, GnRH 길항제, 레독시펜(Redoxifene), 에스트로겐-수용체 조절제를 사용)에 유용하다. 추가로, 본 발명의 제형은 예를 들면 피브리노겐 또는 플라스민을 도입함으로써 두개내 동맥류를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0067] 또한, 활성 제제를 함유하는 이들 LSBB의 국소 제형은, 몇가지 예를 들면 피임약, 인슐린 또는 GLP-1의 경피 투여, 탈모증 치료용 경피 적용, 아스피린 또는 다른 작은 분자, 금연제, 인슐린, 항-비만제, 항바이러스제 (헤르페스 치료제), 건선 치료제, 탈모 치료제, 여드름 치료제, 발기부전 치료제 및 항기생충제의 전달을 위해 적용하는 것을 고려할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 제형에 유용한 단백질 화합물은 염, 바람직하게는 억제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 유용한 염은 당업자에게 공지되어 있으며, 무기산, 유기산, 무기 염기 또는 유기 염기와 염이 포함된다.
- [0069] 앞서 기재된 유리질 매트릭스를 제조하는데 유용한 당류에는 글루코스, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 말토스, 라피노스(raffinose), 스타키오스(stachyose), 말토덱스트린, 사이클로덱스트린, 당류 중합체, 예를 들어 텍스트란 및 이의 유도체, 피콜(ficoll) 및 전분이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.
- [0070] 유리질 매트릭스를 제형화하는데 유용한 완충제는 MES, HEPES, 시트레이트, 락테이트, 아세테이트, 및 당업계에 공지된 아미노산 완충제가 포함되나, 이에 한정되지 않는다.
- [0071] 삭제
- [0072] 삭제
- [0073] 본 발명의 일 양상으로, 부형제는 또한 생물분해성 또는 생물부식성이다. 본원에서 사용된 용어 "생물부식성" 및 "생물분해성"은 동의어이며, 상호교환적으로 사용된다. 생물분해성 부형제는 생체내에서 분해되는 것들이며, 시간 경과에 따른 부형제의 부식이 본 발명에 따른 제제 방출 카이네틱(kinetics)을 달성하는데 요구

된다.

- [0074] 본 발명의 또 다른 양상으로, 부형제는 생체적합성이며, 이는 과도한 독성을 갖지 않거나 생리학적으로 또는 약리학적으로 해로운 효과를 일으키지 않는 것을 의미한다. 본 발명의 또 다른 양상으로, 부형제는 생물분해성이다.
- [0075] 과도한 실험 없이, 본 명세서의 견지에서 당업자에 의해 결정되는 생체적합성, 생물분해성 및/또는 생물부식성 부형제로서 유용할 수 있는 부형제의 예로는, d- $\alpha$ -토코페롤; d,l- $\alpha$ -토코페롤; d- $\beta$ -토코페롤; d,l- $\beta$ -토코페롤; d- $\eta$ -토코페롤; 및 d,l- $\eta$ -토코페롤(상기 각각의 아세테이트, 헤미석시네이트, 니코티네이트, 및 석시네이트-PEG 에스테르 형 포함); 토코트리에놀 이성체, 및 이들의 에스테르; 벤질 알코올; 벤질 벤조에이트; 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트; 트리에틸렌 글리콜 디벤조에이트; 프로필렌 글리콜 디벤조에이트; 디프로필렌 글리콜 디벤조에이트; 트리프로필렌 글리콜 디벤조에이트; 디메틸 설펜; 0-아세틸시트레이트의 트리에틸, 트리프로필, 및 트리부틸 에스테르; 시트르산의 트리에틸, 트리프로필, 트리부틸 에스테르를 포함하나 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0076] 본 발명에서 유용한 생물분해성/생물적합성 부형제의 또 다른 예로는 "토콜(tocol)"이 있다. 토콜은 토코페롤 및 토코트리에놀 및 이의 유도체의 계열을 의미하는데, 이는 토코페롤 및 토코트리에놀이 가장 단순한 토코페롤의 유도체인, 6-하이드록시-2-메틸-2-피틸크로만이기 때문이다. 토코페롤은 또한 비타민 E로 불리는 천연 또는 합성 화합물의 계열로서 알려졌다. 알파-토코페롤은 이 부류의 화합물 중 가장 풍부한 활성 형태이다. 이 부류의 다른 일원으로는  $\beta$ -,  $\gamma$ -, 및  $\delta$ -토코페롤 및  $\alpha$ -토코페롤 유도체, 예를 들어 토코페릴 아세테이트, 석시네이트, 니코티네이트, 및 리놀레이트가 포함된다. 유용한 토코트리에놀에는 d- $\delta$ -토코트리에놀, 및 d- $\beta$ -, d- $\gamma$ -토코트리에놀, 및 이들의 에스테르가 포함된다.
- [0077] 위에 기재된 부형제에 추가하여, 매우 낮은 점도를 갖는 아래의 부형제는, 그자체가 주사가 가능한 서방형(ISR)제형을 위한 약물의 담체로서 뿐만 아니라, 상기한 부형제의 점도를 낮춤으로써 주사성을 향상시키기 위한 ISR제형의 첨가제로서 가치가 있다. 이들로는 퍼플루오로데칼린; 퍼플루오로옥탄; 퍼플루오로헥실옥탄; 사이클로메티콘, 특히 옥타메틸사이클로테트라실록산; 데카메틸사이클로펜타실록산, 및 점도가 약 1000cSt 이하인 도데카메틸사이클로헥사실록산 폴리디메틸실록산; 디에틸 카보네이트; 및 디프로필카보네이트가 포함된다.
- [0078] 이들 액체 및 고체 LSBB/활성 제제 제형은 이식된 표면, 예를 들어 카테터, 스텐트(심장, CNS, 비뇨 등), 인공삽입물(prosthesis)(인공 관절, 성형 재건 등), 조직 성장 스캐폴딩 섬유조직, 또는 골 또는 치아 상의 표면에 매우 다양한 치료 성질(예를 들어, 항-감염, 항-응고, 항-염증, 개선된 유착, 개선된 조직 성장, 개선된 생체적합성 등)이나 이에 제한되지 않음)을 제공하기 위한 피복물일 수 있다는 것이 고려된다. 이들 표면은 매우 다양한 물질, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 천연 고무, 목재, 세라믹, 유리, 금속, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 폴리카보네이트, 폴리에스테르, 폴리(비닐 아세테이트), 폴리(비닐 알코올), 폴리(옥시 에틸렌), 폴리(옥시프로필렌), 셀룰로즈, 폴리캡티드, 폴리알킬레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리카보네이트 등으로 제조될 수 있다.
- [0079] 과도한 실험 없이, 본 명세서의 견지에서 당업자에 의해 결정될 수 있는, 본 발명에 유용한 활성 제제 또는 활성 성분으로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다:
- [0080] 진통제, 마취제, 최면제, 예를 들어 아세트아미노펜; 클로니딘(Duraclon Roxane) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 옥시코텐(Percolone, Endo) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 벤조디아제핀; 벤조디아제핀 길항제, 플라마제닐(Romazicon, Roche); 리도카인; 트라마돌; 카바마제핀(Tegretol, Novartis); 메페리딘(Demerol, Sanofi-Synthelabo) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 잘레플론(Sonata, Wyeth-Ayerst); 트리미프라민 말레이트(Surmontil, Wyeth-Ayerst); 부프레노르핀(Buprenex, Reckitt Benckiser); 날부핀(Nubain, Endo) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 펜타조카인 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 펜타닐 이의 시트레이트, 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 프로폭시펜 및 이의 하이드로클로라이드 및 납실레이트(napsylate) 염(Darvocet, Eli Lilly & Co.); 하이드로모르폰(Dilaudid, Abbott) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 메타돈(Dolophirre, Roxane) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 모르핀 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 레보르파놀(Levo-dromoran, ICN) 및 이의 타르테이트, 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 하이드로코돈 및 이의 바이타르테이트, 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염;



[0081]

혈관억제성 및/또는 소염 스테로이드, 예를 들면, 아네코르티브(anecortive) 아세테이트 (Alcon); 테트라하이드로코르티솔, 4,9(11)-프레그나디엔-17 $\alpha$ , 21-디올-3,20-디온 (Anecortave) 및 이의 -21-아세테이트 염; 11-에피코르티솔; 17 $\alpha$ -하이드록시프로게스테론; 테트라하이드로코르텍솔론; 코르티소나; 코르티손 아세테이트; 하이드로코르티손; 하이드로코르티손 아세테이트; 플루드로코르티손; 플루드로코르티손 아세테이트; 플루드로코르티손 포스페이트; 프레드니손; 프레드니솔론; 프레드니솔론 나트륨 포스페이트; 메틸프레드니솔론; 메틸프레드니솔론 아세테이트; 메틸프레드니솔론, 나트륨 석시네이트; 트리암시놀론; 트리암시놀론-16,21-디아세테이트; 트리암시놀론 아세토니드 및 이의 -21-아세테이트, -21-이나트륨 포스페이트, 및 -21-헬미석시네이트 형; 트리암시놀론 베네토니드; 트리암시놀론 헥사세토니드; 플루오시놀론 및 플루오시놀론 아세테이트; 텍사메타손 및 이의 21-아세테이트, -21-(3,3-디메틸부틸레이트), -21-포스페이트 이나트륨 염, -21-디에틸아미노아세테이트, -21-이소니코티네이트, -21-디프로피오네이트, 및 -21-팔미테이트 형; 베타메타손 및 이의 -21-아세테이트, -21-아다만토에이트, -17-벤조에이트, -17,21-디프로피오네이트, -17- 발레레이트, 및 -21-포스페이트 이나트륨 염; 베클로메타손; 베클로메타손 디프로피오네이트; 디플로라손; 디플로라손 디아세테이트; 모메타손 푸로에이트; 및 아세타졸아미드 (Diamox, 멀티제조업자) ;

[0082]

비-스테로이드계 소염제, 예를 들면 나프록신; 디클로페낙; 셀레콕시브; 숄린닥(sulindac); 디플루니살(diflunisal); 피록시캄(piroxicam); 인도메타신(indomethacin); 에토돌락(etodolac); 멜록시캄(meloxicam); 이부프로펜; 케토프로펜; r-플루르비프로펜(flurbiprofen) (Myriad); 메페나믹(mefenamic); 나부메톤; 톨메틴, 및 전술한 것들 각각의 나트륨 염; 케톨롤락 브로메타민(ketorolac bromethamine); 케톨롤락 브로메타민 트로메타민 (Acular<sup>R</sup>, Allergan, Inc.); 콜린 마그네슘 트리살리실레이트; 로페콕시브(rofecoxib); 발데콕시브(valdecoxib); 루미라콕시브(lumiracoxib); 에토리콕시브(eticorcoxib); 아스피린; 살리실산 및 이의 나트륨 염; 알파, 베타, 감마- 토코페롤 및 토코트리엔올의 살리실레이트 에스테르 (및 이들의 모든 d, 1, 및 라세미 이성체); 아세틸살리실산의 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 에스테르;

[0083]

혈관형성 억제제, 예를 들면 스쿠알라민(squalamine), 스쿠알라민 락테이트 (MSI-1256F, Genaeer) 및 쿠르쿠민; 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제, 예를 들어 폐갑타니브(pegaptanib) (Macugen, Eyetech/Pfizer); 베바시주마브(bevacizumab) (Avastin, Genentech/generic); 네오바스타트(Neovastat) (Aeterna); PTK 787 (Schering/Novartis); 안지오짐(Angiozyme) (RibozymeChiron); AZD 6474 (AstraZeneca); IMC-1C11 (Imclone); NM-3 (ILEX Oncology); S6668 (Sugen/Pharmacia); CEP-7055 (Cephalon); 및 CEP-5214 (Cephalon); 인테그린(Integrin) 길항제, 예를 들어 비탁신(Vitaxin) (Applied Molecular Evolution/Medimmune); S 137 (Pharmacia); S247 (Pharmacia); ST 1646 (Sigma Tau); DPC A803350 (Bristol-Myers Squibb); 및 o-구아누딘 (3D Pharmaceuticals/generic); 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 예를 들어 프리노마스타트(prinomastat) (AG 3340, Pfizer/generic), (ISV-616, InSite Vision), (TIMP-3, NIH); S3304 (Shionogi); BMS 275291 (Celltech/Bristol-Myers Squibb); SC 77964 (Pharmacia); 라니비주마브(ranibizumab) (Lucentis, Genentech); ABT 518 (Abbott); CV 247 (Ivy Medical); 상어 연골 추출물 (Neovastat, Aeterna); NX-278-L 항-VEGF 압타머(aptamer) (EyeTech); 2'-O-메르톡시에틸 안티센스 C-raf 종양유전자 억제제 (ISIS-13650); 비트로넥틴 및 오스테오펜틴 길항제 (3-D Pharm); 콤브레스타틴(combretastatin) A-4 포스페이트 (CA4P, Oxigene); fab 단편  $\alpha$ -V/ $\beta$ -1 인테그린 길항제 (Eos-200-F, Protein Design Labs);  $\alpha$ -v/ $\beta$ -3 인테그린 길항제 (Abbott); 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 단편 (A6, Angstrom Pharm.); VEGF 길항제 (AAV-PEDF, Chiron); kdr 티로신 키나제 억제제 (EG-3306, Ark Therapeutics); 사이코칼라신(cytochalasin) E (NIH); 칼리크리닌(kallikrinin)-결합 단백질 (Med. Univ. So. Carolina); 콤브레타스타틴(combretastatin) 유사체 (MV-5-40, Tulane); 색소-상피 유래된 성장 인자 (Med. Univ. SC); 색소-상피 유래된 성장 인자 (AdPEDF, GenVec/Diacrin); 플라스미노겐 크링글 (Med. Univ. SC); 라파마이신; 사이토킨 합성 억제제/p38 미토젠-활성화된 단백질 키나제 억제제 (SB-220025, GlaxoSmithKline); 혈관 내피 성장 인자 길항제 (SP-(V5.2)C, Supratek); 혈관 내피 성장 인자 길항제 (SU10944, Sugent/Pfizer); 혈관 내피 성장 인자 길항제 (VEGF-R, Johnson & Johnson/Celltech); 혈관 내피 성장 인자 길항제 (VEGF-TRAP, Regeneron); FGF1 수용체 길항제/티로신 키나제 억제제 (Pfizer/Sugen); 엔도스타틴(endostatin), 혈관 내피 성장 인자 길항제 (EntreMed); 브라디키닌 B1 수용체 길항제 (B-9858, Cortech); 살세균성/침투성-증가 단백질 (BPI, Xoma); 단백질 키나제 C 억제제 (Hypericin, Kansai Med. U.); 루복시스타우린 메실레이트(ruboxistaurin mesylate) (LY-333531, Eli Lilly & Co.); 폴리설펜산 유도체 (Fuji Photo Film); 성장 인자 길항제 (TBC-2653, TBC-3685, Texas Biotechnology); 막(tunica) 내부의 내피 세포 키나제 (Amgen);

[0084]

항-감염제, 예를 들면 항-세균제, 예를 들어 아즈트레오남(aztreonam); 세포테탄 및 이의 이나트륨 염; 로라카

르베프(loracarbef); 세폭시틴(cefroxitin) 및 이의 나트륨 염; 세파졸린(cefazolin) 및 이의 나트륨 염; 세파클로르(cefaclor); 세프티부텐(ceftibuten) 및 이의 나트륨 염; 세프티조심(ceftizoxime); 세프티조심 나트륨 염; 세프페라존 및 이의 나트륨 염; 세푸록심(cefuroxime) 및 이의 나트륨 염; 세푸록심 악세틸(cefuroxime axetil); 세프프로질(cefprozil); 세프타지딤(ceftazidime); 세포탁심(cefotaxime) 및 이의 나트륨 염; 세파드록실; 세프타지딤 및 이의 나트륨 염; 세팔렉신(cephalexin); 세파만돌 나페이트(cefamandole nafate); 세페핌(cefepime) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 및 포스페이트 염; 세프디니르(cefdinir) 및 이의 나트륨 염; 세프트리악손 및 이의 나트륨 염; 세픽심(cefixime) 및 이의 나트륨 염; 세프포독심 프록세틸(cefpodoxime proxetil); 메로페넴 및 이의 나트륨 염; 이미페넴 및 이의 나트륨 염; 실라스타틴 및 이의 나트륨 염; 아지트로마이신(azithromycin); 클라리트로마이신(clarithromycin); 디리트로마이신; 에리트로마이신 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염 에틸석시네이트, 및 스테아레이트 형; 클린다마이신(clindamycin); 클린다마이신 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 리노마이신 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 토브라마이신(tobramycin) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 스트렙토마이신 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 반코마이신 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 네오마이신 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 아세틸 설파속사졸(acetyl sulfisoxazole); 콜리스티메테이트(colistimethate) 및 이의 나트륨 염; 퀴누프리스틴; 달포프리스틴(dalfopristin); 아목시실린(amoxicillin); 암피실린(ampicillin) 및 이의 나트륨 염; 클라불란산 및 이의 나트륨 또는 칼륨 염; 페니실린 G; 페니실린 G 벤자틴, 또는 프로카인 염; 페니실린 G 나트륨 또는 칼륨 염; 카베니실린(carbenicillin) 및 이의 이나트륨 또는 인다닐 이나트륨 염; 피페라실린 및 이의 나트륨 염; 티카르실린(ticarcillin) 및 이의 이나트륨 염; 설박탐(sulbactam) 및 이의 나트륨 염; 모시플록사신(moxifloxacin); 시프로플록사신(ciprofloxacin); 오픈록사신(ofloxacin); 레보플록사신; 노르플록사신; 가티플록사신; 트로바플록사신 메실레이트; 알라트로플록사신 메실레이트; 트리메토프림(trimethoprim); 설파메톡사졸(sulfamethoxazole); 데메클로사이클린(demeclocycline) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 독시사이클린(doxycycline) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 미노사이클린(minocycline) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 테트라사이클린 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 옥시테트라사이클린 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 클로르테트라사이클린 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 메트로니다졸(metronidazole); 리팜핀(rifampin); 다프손(dapsone); 아토바쿰(atovaquone); 리파부틴(rifabutin); 리네졸리드(linezolid); 폴리미신(polymyxin) B 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 설파세타미드 및 이의 나트륨 염; 미노사이클린; 및 클라리트로마이신( clarithromycin);

[0085] 항진균제, 예를 들면 암포테리신 B; 피리메타민; 플루사이토신; 카스포푼진 아세테이트; 플루코나졸; 그리세오펴빈(griseofulvin); 테르비나핀(terbinafin) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 케토코나졸; 마이크로나졸(miconazole); 클로트리마졸(clotrimazole); 에코나졸(econazole); 시클로피록스(ciclopirox); 나프티핀(naftifine); 및 이트라코나졸;

[0086] 항말라리아제, 예를 들면 클로로퀸(chloroquine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 하이드록시클로로퀸 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 메플로퀸(mefloquine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 아토바쿰(atovaquone); 프로구아닐(proguanil) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염 형;

[0087] 항결핵제, 예를 들면 에탐부톨(ethambutol) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염 형; 아미노살리실산; 이소니아지드; 피라지나미드; 에티오나미드(ethionamide);

[0088] 항바이러스제, 예를 들면 암프레나비르(amprenavir); 인터페론 알파-n3; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파콘-1; 페그인터페론(peginterferon) 알파-2b; 인터페론 알파-2a; 라미부딘; 지도부딘; 아마딘(amadine) (Symmetrel, Endo) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 인디나비르 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 간시클로비르(ganciclovir); 간시클로비르 나트륨 염; 팜시클로비르(famciclovir); 리만타딘(rimantadine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 사퀴나비르 메실레이트(saquinavir mesylate); 포스카르네트(foscarnet); 잘시타빈(zalcitabine); 리토나비르(ritonavir); 리바비린(ribavirin); 자나미비르(zanamivir); 델라비르딘 메실레이트(delavirdine mesylate); 에파비렌즈(efavirenz); 아만타딘(amantadine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 팔리비주마브(palivizumab); 오셀타미비르(oseltamivir) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 아바카비르 및 이의 하



이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 발간시클로비르(valganciclovir) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 발라사이클로비르(valacyclovir) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 디다노신(didanosine); 넬피나비르 메실레이트(nelfinavir mesylate); 네비라핀(nevirapine); 시도포비르(cidofovir); 아사이클로비르(acyclovir); 트리플루리딘(trifluridine); 펜시클로비르(penciclovir); 산화아연; 아연 살리실레이트; 토코페롤 헤미석신산의 모든 이성체의 아연 염; 직쇄, 분지쇄, 포화 및 불포화 쇠인 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>20</sub> 지방족 카복실산의 아연 염; 아연 피루베이트; 아연 락테이트; 아연 에스테르 착물; 및 아연 아세토아세토네이트 또는 아연 아세토아세트산 에스테르 착물;

[0089] 항 HIV/AIDS 제제, 예를 들면 스타부딘, 레베르세트(reverset) (Pharmasset), ACH-126443 (Achillion), MTV-310 (Boehringer Ingelheim), ZeritIR(d4tT) (Bristol-Meyers Squibb), 지아겐(Ziagen) (GlaxoSmithKline), 비로트(Viroad) (Gilead), 히비드(hivid) (Roche), 엠트리바(Emtriva) (Gilead), 델라비르딘(delavirdine) (Pfizer), AG-1549 (Pfizer), DPC-083 (Bristol-Myers Squibb), NSC-675451 (Advanced Life Sciences), IMC-125 (Tibitec), 아지디카보나미드(azidicarbonamide), GPG-NH2 (Tripep), 이무니틴(immunitin) (Colthurst), 사이톨린(cytolin) (Cytodyn), HRG-214 (Virionyx), MDX-010 (Gilead), TXU-PAP (Wayne Hughes Inst), 프롤류킨(proleukin) (Chiron), BAY 50-4798 (Bayer), BG-777 (Virocell), 크릭시반(Crixivan) (Merck), 푸제온(Fuzeon) (Hoff-La Roche), WF-10 (Oxo Chemie), Ad5 Gag 백신 (Merck), APL400-003 및 047 (Wyeth), 레무넥스(Remunex) (Immune Response Corp.), MVA-BN Nef (Bavarian Nordic), GTU MultyHIV 백신 (FTT Biotech);

[0090] 인슐린, 예를 들면 노볼로그(Novolog) (aspart), 노볼린(Novolin) R, 노볼린 N, 노볼린 L, 노볼린 70/30, 및 노볼로그 70/30 (Novo Nordisk); 후말로그(Humalog) (lispro) 후물린(Humulin) R, 후물린 N, 후물린 L, 후물린 50/50 및 70/30, 및 후말로그 Mix 75/25 및 70/30 (Eli Lilly); 울트라렌트(Ultralente) (Eli Lilly); 란투스(Lantus) (glargine, Aventis); 돼지; 및 소 인슐린;

[0091] 글루카곤-유사 펩티드-1 (Glp 1) 및 유사체 (당뇨병 치료 및 식욕 억제, 심장 보호용) (참조: Keiffer et al., 20 Endocr Rev., 876-913 (1999)); Glp1 수용체 자극제, 예를 들어 엑센딘(exendin)-4, 엑세나티드(Exenatide) 및 엑세나티드 LAR (Amylin Pharma); 리라글루티드(Liraglutide) (Novo Nordisk); ZP-10 (Zealnad Pharma); Glp-1-알부민 (Conjuchem); 및 Dpp-IV 억제제 (이는 Glp-1에 대한 효소 공격을 억제한다), 예를 들어 LAF237 (Novartis); MK-0431 (Merck); BMS-477188 (Bristol-Myers Squibb); 및 GSK23A (GlaxoSmithKline);

[0092] 알파 안드로겐성 작용제, 예를 들면 브리모니딘 타르트레이트(brimonidine tartrate); 베타 아드레날린성 차단제, 예를 들어 베타솔롤(betaxolol) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 레보베타솔롤(levobetaxolol) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 및 티몰롤 말레이트(timolol maleate);

[0093] 탄산안하이드라제 억제제, 예를 들면 브린졸아미드(brinzolamide); 도르졸아미드(dorzolamide) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 및 디클로로페나미드(dichlorophenamid);

[0094] 비만 세포 안정화제, 예를 들면 페미롤라스트(pemilolast) 및 이의 칼륨 염; 네도크로밀(nedocromil) 및 이의 나트륨염; 크로몰린(cromolyn) 및 이의 나트륨 염;

[0095] 축동제 (콜린에스테라제 억제제), 예를 들면 데메카륨 브로마이드;

[0096] 프로스타글란딘, 예를 들면 비마토프로스트(bimatoprost); 트라보프로스트(travoprost); 및 란타노프로스트(latanoprost);

[0097] 항히스타민제, 예를 들면, 올로파타딘(olopatadine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 펙소페나딘(fexofenadine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 아젤라스틴(azelastine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 디펜하이드라민(diphenhydramine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 및 프로메타진 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염;

[0098] 항미세관 제제, 예를 들면 탁소이드(Taxoid), 예를 들어 파클리탁셀(paclitaxel) (Taxol, Bristol-Myers Squibb); 빈크리스틴(vincristine) (Oncovin, Eli Lilly & Co.) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 빈블라스틴(vinblastine) (Velbe, Eli Lilly & Co.) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 비노렐빈(vinorelbine) (Novelbin, Fabre/GSK); 콜히친(colchicine); 도세탁셀(docetaxel) (Taxotere, Aventis); 109881 (Aventis); LIT 976 (Aventis); BMS 188797 (Bristol-Myers

Squibb); BMS 184476 (Bristol-Myers Squibb); DJ 927 (Daichi); DHA 파클리탁셀(paclitaxel) (Taxoprexin, Protarga); 에포틸론(Epothilone), 예를 들어 에포틸론B (EPO 906, Novartis/generic); BMS 247550 (Bristol-Myers Squibb); BMS 310705 (Bristol-Myers Squibb); 에포틸론 D (KOS 862, Kosan/generic); 및 ZK EPO (Schering AG);

- [0099] 항신생물 제제, 예를 들면, 독소루비신(doxorubicin) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 이다루비신(idarubicin) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 다우노루비신(daunorubicin) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 닥티노마이신; 에피루비신 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 다카르바진(dacarbazine); 플리카마이신(plicamycin); 미톡산트론(mitoxantrone) (Novantrone, OSI Pharmaceuticals) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 발루비신(valrubicin); 시타라빈(cytarabine); 닐루타미드(nilutamide); 비칼루타미드(bicalutamide); 플루타미드(flutamide); 아나스트로졸(anastrozole); 엑세메스탄(exemestane); 토레미펜(toremifene); 페마라(femara); 타목시펜(tamoxifen) 및 타목시펜 시트레이트; 테모졸리미드(temozolimide) (Temador); 겐시타빈(gemcitabine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 토포테칸 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 빈크리스틴 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트 또는 포스페이트 염; 리포솜 빈크리스틴 (Onco-TCS, Inex/Elan); 메토틱렉세이트 및 메토틱렉세이트 나트륨 염; 사이클로포스파미드; 에스트라무스틴 나트륨 포스페이트; 레우프롤리드 및 레우프롤리드 아세테이트; 고세렐린(goserelin) 및 고세렐린 아세테이트; 에스트라디올; 에티닐 에스트라디올; 메네스트 에스테르화 에스트로겐; 프레마린 접합된 에스트로겐; 5-플루오로우라실; 보르테자미브(bortezamib) (Velcade, Millenium Pharmaceuticals);
- [0100] 항아포토시스제, 예를 들면 데스메틸테프렌닐(desmethyldeprenyl) (DES, RetinaPharma);
- [0101] 알도스 리덕타제 억제제, 예를 들면 GP-1447 (Grelan); NZ-314 (파라반산 유도체, Nippon Zoki); SG-210 (Mitsubishi Pharma/Senju); 및 SJA-7059 (Senju);
- [0102] 항고혈압제, 예를 들면 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil) (Atacand/Biopress, Takeda/AstraZeneca/Abbott); 로사르탄(losartan) (Cozaar, Merck); 및 리시노프릴(lisinopril) (Zestril/Prinivil, Merck/AstraZeneca);
- [0103] 항산화제, 예를 들면, 벤토피아민(benfotiamine) (Albert Einstein Col. Of Med./WorWag Pharma); 아스코르브산 및 이의 에스테르; 토크페롤 이성체 및 이들의 에스테르; 및 락소펠라스트(raxofelast) (IRFI-005, Biomedica Foscama);
- [0104] 성장 호르몬 길항제, 예를 들면 옥트레오티드(octreotide) (Sandostatin, Novartis); 및 페그비소만트(pegvisomant) (Somavert, Pfizer/Genentech);
- [0105] 유리체절제술 제제, 예를 들면 하이알루로니다제(hyaluronidase) (Vitrase, ISTA Pharm./Allergan);
- [0106] 아데노신 수용체 길항제, 예를 들면 A2B 아데노신 수용체 길항제 (754, Adenosine Therapeutics);
- [0107] 아데노신 데아미나제 억제제, 예를 들면 펜토스타틴(pentostatin) (Nipent, Supergen);
- [0108] 글리코실화 길항제, 예를 들면 피리독사민(pyridoxamine) (Pyridorin, Biostratum);
- [0109] 항-노화 펩티드, 예를 들면 Ala-Glu-Asp-Gly (Epitalon, St Petersburg Inst. Bioreg. and Geron);
- [0110] 토포이소머라제 억제제, 예를 들면 독소루비신 (Adriamycin/Caelyx, Pharmacia/generics); 다우노루비신 (DaunoXome, Gilead/generics); 에토포시드(etoposide) (Vepecid/Etopophos, Bristol-Myers Squibb/generics); 이다루비신(idarubicin) (Idamycin, Pharmacia); 이리노테칸(irinotecan) (Camptosar, Pharmacia); 토포테칸(topotecan) (Hycamtin, GlaxoSmithKline); 에피루비신(epirubicin) (Ellence, Pharmacia); 및 랄티트렉세드(raltitrexed) (Tomudex, AstraZeneca);
- [0111] 항-대사물질제, 예를 들면 메토틱렉세이트 (총칭) 및 이의 나트륨 염; 5-플루오로우라실 (Aducril, ICN Pharmacia); 시타라빈(cytarabine) (Cytosar, Pharmacia/generic); 플르다라빈(fludarabine) (Fludara, Schering) 및 산과의 염과 같은 이의 형; 겐시타빈 (Gemsar, Eli Lilly& Co.); 카페시타빈(capecitabine) (Xeloda, Roche); 및 페릴릴 알코올(perillyl alcohol) (POH, Endorex);
- [0112] 알킬화제, 예를 들면 클로르암부실(chlorambucil) (Leukeran, GlaxoSmithKline); 사이클로포스파미드

(Cytoxan, Pharmacia/Bristol-Meyers Squibb); 메트클로로에타닌(methchloroethanine) (충청); 시스플라틴(cisplatin) (Platinal, Pharmacia/Bristol-Meyers Squibb); 카보플라틴(carboplatin) (Paraplatin, Bristol-Myers Squibb); 테모졸로민드(temozolomide) (Temodar) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin) (Sanofi-Synthelabs);

[0113] 항-안드로겐, 예를 들면 플루타미드(flutamide) (Eulexin, AstraZeneca); nil루타미드(nilutamide) (Anandron, Aventis); 비칼루타미드(bicalutamide) (Casodex, AstraZeneca);

[0114] 항-오에스트로겐, 예를 들면 타목시펜(tamoxifen) (Nolvadex, AstraZeneca); 토레모핀(toremofine) (Fareston, Orion/Shire); 파슬로텍스(Faslodex) (AstraZeneca); 아르족시펜(arzoxifene) (Eli Lilly & Co.); 아리미덱스(Arimidex) (AstraZeneca); 레트로졸(letrozole) (Femera, Novartis); 렌타론(Lentaron) (Novartis); 아로마신(Aromasin) (Pharmacia); 졸라덱스(Zoladex) (AstraZeneca); 라속시펜(lasoxifene) (CP-366,156, Pfizer); ERA-923 (LigandWyeth); DCP 974 (DuPont/Bristol Myers Squibb); ZK 235253 (Shering AG); ZK1911703 (Shering AG); 및 ZK 230211 (Shering AG);

[0115] 종양유전자 활성화 억제제, 예를 들면 Bcr-Abl 키나제 억제제, 예컨대 글레벡(Gleevec) (Novartis); Her2 억제제, 예컨대 트라스투주마브(trastuzumab) (Herceptin, Genentech); MDX 210 (Medarex); E1A (Targeted Genetics); ME103 (Pharmexa); 2C4 (Genentech); C1-1033 (Pfizer); PKI 166 (Novartis); GW572016 (GlaxoSmithKline) 및 ME104 (Pharmexa); EGFR 억제제, 예를 들면 에르비투스(Erbitux) (Imclone/Bristol-Myers Squibb/Merck KGaA); EGFR 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 게피티니브(gefitinib) (Iressa ZD 1839, AstraZeneca); 세툽시마브(cetuximab) (Erbitux, Imclone/BMS/Merck KGaA); 에를로티니브(erlotinib) (Tarceva, OSI Pharmaceutical/Genentech/Roche); ABX-EGF (Abgenix); C1-1033 (Pfizer); EMD 72000 (Merck KGaA); GW572016 (GlaxoSmithKline); EKB 569 (Wyeth); PKI 166 (Novartis); 및 BIBX 1382 (Boehringer Ingelheim); 파르네실(Farnesyl) 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 티피파미브(tipifamib) (Zarnestra, Johnson & Johnson); 이오나파르니브(ionafarnib) (Sarasar, Schering-Plough); BMS-214,662 (Bristol-Myers Squibb); AZ3409 (AstraZeneca); CP-609,754 (OSI Pharmaceuticals); CP-663,427 (OSI Pharmaceuticals/Pfizer); 아르글라빈(Arglabin) (NuOncology); RPR-130401 (Aventis); A 176120 (Abbott); BIM 46228 (Biomeasure); LB 42708 (LG Chem); LB 42909 (LG Chem); PD 169451 (Pfizer); 및 SCH226374 (Schering-Plough); Bcl-2 억제제, 예를 들어 BCL-X (Isis); ODN 2009 (Novartis); GX 011 (Gemin X); 및 TAS 301 (Taiho); 사이클린 의존성 키나제 억제제, 예를 들어 플라보피리돌(flavopiridol) (generic, Aventis); CYC202 (Cyciacel); BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb); BMS 239091 (Bristol-Myers Squibb); BMS 250904 (Bristol-Myers Squibb); CGP 79807 (Novartis); NP102 (Nicholas Piramal); 및 NU 6102 (AstraZeneca); 단백질 키나제 C 억제제, 예를 들어 아피니탁(Affinitac) (Isis, Eli Lilly & Co.); 미도스타우린(midostaurin) (PKC 412, Novartis/generic); 브리오스타틴(bryostatins) (NCI/GPC Biotech/generic); KW 2401 (NCI/Kyowa Hakko); LY 317615 (Eli Lilly & Co.); 페리포신(perifosine) (ASTA Medica/Baxter/generic); 및 SPC 100840 (Sphinx);

[0116] 텔로머라제 억제제, 예를 들면 GRN 163 (Geron/Kyowa Hakko) 및 G4T 405 (Aventis);

[0117] 항체 치료제, 예를 들면 헤르셉틴(Herceptin) (Genentech/Roche); MDX-H210 (Medarex); SGN-15 (Seattle Genetics); H11 (Viventia); 테렉스(Therex) (Antisoma); 리투시만(rituximan) (Rituxan, Genentech); 캄파트(Campath) (ILEX Oncology/Millennium/Shering); 미로타르그(Mylotarg) (Celltech/Wyeth); 제발린(Zevalin) (IDEC Pharmaceuticals/Schering); 토시투모마브(tositumomab) (Bexxar, Corixa/SmithKline Beecham/Coulter); 에프라투주마브(epratuzumab) (Lymphocide, Immunomedics/Amgen); 온콜림(Oncolym) (Techniclone/Schering AG); Mab Hu1D10 항체 (Protein Design Laboratories); ABX-EGF (Abgenix); 인플렉시마브(infleximab) (Remicade<sup>R</sup>, Centocor) 및 에타네르셉트(etanercept) (Enbrel, Wyeth-Ayerst);

[0118] 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 예를 들면 아피니탁(Affinitac) (Isis Pharmaceuticals/Eli Lilly & Co.); 및 게나센스(Genasence) (Genta/ Aventis);

[0119] 융합 단백질, 예를 들면 데니류킨 디프티톡스(denileukin diftitox) (Ontak, Ligand);

[0120] 황체형성 호르몬 방출 호르몬 (LHRH) 작용제, 별칭으로 고나도트로핀(Gonadotropin) 방출 호르몬 (GnRH) 작용제, 예를 들면 고세렐린(goserelin) (Zoladex, AstraZeneca); 류포렐린(leuporelin) (Lupron, Abbott/Takeda); 류포렐린 아세테이트 이식물 (Viadur, ALZA/Bayer and Atigrel/Eligard, Atrix/Sanofi-Synthelabo); 및 트립토텐린(triptorelin) (Trelstar, Pharmaceuticals);

[0121] 티로신 키나제 억제제/표피 성장 인자 수용체 억제제, 예를 들면 게피티니브(gefitinib) (Iressa, AstraZeneca,

ZD 1839); 트라스투주마브(trastuzumab) (Herceptin, Genentech); 에를로티니브(erlotinib) (Tarceva, OSI Pharmaceuticals, OSI 774); 세록시마브(cetuximab) (Erbix, Imclone Systems, IMC 225); 및 페르투주마브(pertuzumab) (Omnitarg, Genentech, 2C4);

[0122] 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제, 예를 들면 갈륨 말로레이트 (Titan);

[0123] 세포독소, 예를 들면 이로ful벤(Irofulven) (MGI 114, MGI Pharma);

[0124] IL2 치료제, 예를 들면 류벡틴(Leuvectin) (Vical);

[0125] 뉴로텐신 길항제, 예를 들면 SR 48692 (Sanofi-Synthelabo);

[0126] 말초 시그마 리간드, 예를 들면 SR 31747 (Sanofi-Synthelabo);

[0127] 내피 ETA/수용체 길항제, 예를 들면 YM-598 (Yamanouchi); 및 아트라센탄(atrasentan) (ABT-627, Abbott);

[0128] 항-고혈당제, 예를 들면 메트포르민(metformin) (Glucophage, Bristol-Myers Squibb) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염; 및 미글리톨(miglitol) (Glyset, Pharmacia/Upjohn);

[0129] 항-녹내장제, 예를 들면 도르졸라미드(dorzolamide) (Cosopt, Merck); 티몰롤(timolol); 베타솔롤(betaxolol) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염; 아테놀롤(atenolol); 및 클로르탈리돈(clorthalidone);

[0130] 항-(염색질 변형 효소), 예를 들면 서베로일라닐리드(suberoylanilide) 히록사삼산(hydroxamic acid) (Aton/Merck);

[0131] 비만 관리제, 예를 들면 글루카곤-유사 펩티드, 펜디메트라진(phendimetrazine) 및 이의 타르트레이트, 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염; 메탐페타민(methamphetamine) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염; 및 시부트라민(sibutramine) (Meridia, Abbott) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염;

[0132] 빈혈 치료제, 예를 들면 에포에틴 알파(epoetin alpha) (Epogen, Amgen); 에포에틴 알파 (Eprex/Procrit, Johnson & Johnson); 에포에틴 알파 (ESPO, Sankyo and Kirin); 및 다르베포에틴 알파(darbepoetin alpha) (Aranesp, Amgen); 에포에틴 베타 (NeoRecormon, Roche); 에포에틴 베타 (Epogen, Chugai); GA-EPO (Dynepo, TKT/Aventis); 에포에틴 오메가 (Elanex/Baxter); R 744 (Roche); 및 트롬보포에틴(thrombopoetin) (Genentech/Pharmacia);

[0133] 구토 치료제, 예를 들면 프로메타진(promethazine) (Phenergan, Wyeth); 프로클로르페라진(prochlorperazine); 메토클로프라미드(metoclopramide) (Reglan, Wyeth); 드로페리돌(droperidol); 할로페리돌(haloperidol); 드로나비놀(dronabinol) (Roxane); 온다세트론(ondasetron) (Zofran, GlaxoSmithKline); 가니세트론(ganisetrone) (Kytril, Roche); 돌라세트론(dolasetron) (Anzemet, Aventis); 인디세트론(indisetrone) (NN-3389, Nisshin Flour/Kyorin); 아프레피탄트(aprepitant) (MK-869, Merck); 팔로노세트론(palonosetrone) (Roche/Helsinn/MGI Pharma); 레리세트론(lerisetrone) (FAES); 놀피탄튬(nolpitantium) (SR 14033, Sanofi-Synthelabo); R1124 (Roche); VML 670 (Vernalis, Eli Lilly & Co.); 및 CP 122721 (Pfizer);

[0134] 호중구감소(Neutropaenia) 치료제, 예를 들면 필그라스티움(filgrastim) (Neupogen, Amgen); 류킨(leukine) (Immunex/Schering AG); 필그라스티움-PEG (Neulasta, Amgen); PT 100 (Point Therapeutics); 및 SB 251353 (GlaxoSmithKline);

[0135] 종양-유도된 고칼슘혈증 치료제, 예를 들면 본비바(Bonviva) (GlaxoSmithKline); 이반드로네이트(ibandronate) (Bondronat, Roche); 파미드로네이트(pamidronate) (Aredia, Novartis); 졸렌드로네이트(zolendronate) (Zometa, Novartis); 클로드로네이트(clodronate) (Bonefos, generic); 인카드로네이트(incadronate) (Bisphonal, Yamanouchi); 칼시토닌(calcitonin) (Miacalcitonon, Novartis); 미노드로네이트(minodronate) (YM 529/Ono 5920, Yamanouchi/Ono); 및 항-PTHrP (CAL, Chugai);

[0136] 혈액 항응고제, 예를 들면 아르가트로반(Argathroban) (GlaxoSmithKline); 와르파린(warfarin) (Coumadin, duPont); 헤파린 (Fragmin, Pharmacia/Upjohn); 헤파린 (Wyeth-Ayerst); 티로피반(tirofiban) (Aggrastat, Merck) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염; 디피리다몰(dipyridamole) (Aggrenox, Boehringer Ingelheim); 아나그렐리드(anagrelide) (Agrylin, Shire US) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염; 에포프로스테놀(epoprostenol) (Flolan, GlaxoSmithKline) 및 이의 하이드로클로라이드,

설페이트, 포스페이트 염; 엡티피바티드(eptifibatide) (Integrilin, COR Therapeutics); 클로피도그렐(clopidogrel) (Plavix, Bristol-Myers Squibb) 및 이의 하이드로클로라이드, 설페이트, 포스페이트 염; 실로스타졸(cilostazol) (Pletal, Pharmacia/Upjohn); 아브식시마브(abciximab) (Reopro, Eli Lilly & Co.); 및 티클로피딘(ticlopidine) (Ticlid, Roche);

[0137] 면역억제제, 예를 들면 시롤리무스(sirolimus) (rapamycin, Rapamune<sup>R</sup>, Wyeth-Ayerst); 타크롤리무스(tacrolimus) (Prograf, FK506); 및 사이클로스포린;

[0138] 조직 복구제, 예를 들면 크리살린(Chrysalin) (TRAP-508, Orthologic-Chrysalis Biotechnology);

[0139] 항-건선제, 예를 들면 안트라린(anthralin); 비타민 D3; 사이클로스포린; 메토티렉세이트; 에트레티네이트(etretinate), 살리실산; 이소트레티노인(isotretinoin); 및 코르티코스테로이드;

[0140] 항-여드름제, 예를 들면, 레티노산; 벤조일 퍼옥사이드; 황-레소르시놀(resorcinol); 아젤라산(azelaic acid); 클렌다마이신(clendamyacin); 에리트로마이신(erythromycin); 이소트레티노인(isotretinoin); 테트라사이클린; 및 미노사이클린;

[0141] 항-피부 기생충제, 예를 들면 페르메트린 및 티아벤다졸;

[0142] 탈모증 치료제, 예를 들면 미녹시딜(minoxidil) 및 피나스테리드(finasteride);

[0143] 피임약, 예를 들면 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone); 노르게스티몰(norgestimol); 데소게스트렐(desogestrel); 레보노르게스트렐(levonorgestrel); 노르에틴드론(norethindrone); 노르에틴드론(norethindrone); 에티노디올(ethynodiol); 및 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol);

[0144] 금연 치료제, 예를 들면 니코틴; 부프로피온(bupropion); 및 부스피론(buspirone);

[0145] 발기부전 치료제, 예를 들면 알프로스타딜(alprostadil); 및 실테나필(Sildenafil);

[0146] DNA-알킬트랜스퍼라제 작용제, 예를 들면 테모졸로미드(temozolomide);

[0147] 메탈로프로테이나제 억제제, 예를 들면 마리마스타트(marimastat);

[0148] 주름, 방광, 전립선 및 골반 바닥 질환의 관리제, 예를 들면 보툴리눔(botulinum) 독소;

[0149] 자궁 섬유종의 관리제, 예를 들면 피르페니돈(pirfenidone), 사람 인터페론-알파, GnRH 길항제, 레독시펜(Redoxifene), 에스트로겐-수용체 조절제;

[0150] 트랜스페린 작용제, 예를 들면 TransMID (Xenova Biomedix); Tf-CRM107 (KS Biomedix);

[0151] 인터류킨-13 수용체 작용제, 예를 들면 IL-13-PE38QQR (Neopharm);

[0152] 핵산, 예를 들면 소형 간섭 RNA (siRNA) 또는 RNA 간섭 (RNAi), 특히 예를 들면 VEGF 발현을 간섭하는 siRNA; 및

[0153] 정신치료제, 예를 들면, 항-불안 약물, 예컨대 클로르디아제폭시드(chlordiazepoxide); 디아제팜(diazepam); 클로르아제페이트(chlorazepate); 플루라제팜(flurazepam); 하라제팜(halazepam); 프라제팜(prazepam); 클로르아제팜(clorazepam); 쿠아르제팜(quarzepam); 알프라졸람(alprazolam); 로라제팜 lorazepam); 오라제팜(orazepam); 테마제팜(temazepam); 및 트리아졸람(triazolam); 및 항-정신병 약물, 예컨대 클로로프로마진(chlorpromazine); 티오리다진(thioridazine); 메소리다진(mesoridazine); 트리플루오로페라진(trifluoroperazine); 플루페나진(fluphenazine); 록사핀(loxapine); 몰린돈(molindone); 티오티센(thiothixene); 할로페리돌(haloperidol); 피모지드(pimozide); 및 클로자핀(clozapine).

[0154] 당업자는 전술한 모든 활성 제제가 본 발명의 약제학적 제형 중 배합 또는 혼합되어 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 이러한 혼합물 또는 배합물은 단일 제형으로 전달될 수 있거나, 또는 목적하는 치료 결과를 얻기 위하여 동시에 또는 별개의 시점에 전달되는 상이한 제형으로서 구체화될 수 있다. 추가로, 많은 수의 전술한 제제는 하나 이상의 활성을 갖거나 하나 이상의 치료 용도를 가지므로, 본원에 기재된 특정 범주가 어떤 식으로든 제한되지 않는다. 유사하게, 다양한 생분해성, 생체적합성 부형제가, 특정 징후에 요구되는 단일 또는 다중 제형 중에 배합 또는 혼합되어 사용될 수 있다. 활성 제제 및 부형제의 이들 혼합물 및 배합물은 본 명세서의 견지에서 당업자에 의해 과도한 실험 없이 결정될 수 있다.



- [0155] 본 발명의 제형은 사용을 위해 당업자에게 공지된 방법에 의해 멸균될 수 있다. 오토클레이빙(autoclaving) 및 e-빔이 수개의 양태의 비공식적 연구에서 사용되었으나, 충분한 효과를 갖는 것으로 보이지 않는다. 유사하게, 비공식적 안정성 연구는 수개의 양태의 허용될 수 있는 안정성을 나타낸다. 추가로, 약수와 물 사이의 재현성은 매우 우수하며, 표준 편차가 5% 미만이거나 이보다 우수하다. 따라서, 표준 약제 제조 기법은 본원에 기재된 기술에 쉽게 적용된다.
- [0156] 본 발명의 예시적 태양은 활성 제제 텍사메타손 및 부형제 벤질 벤조에이트를 포함한다. 텍사메타손은 글루코코르티코이드이고, 통상적으로 아세테이트 또는 이나트륨 포스페이트 에스테르의 형태로 사용된다. 글루코코르티코이드는, 기계적, 화학적 또는 면역학적 성질을 갖는 각종 제제에 대한 염증 반응을 억제하는 부신피질 스테로이드이다. 텍사메타손의 투여는 국소, 안구주위, 전신 (경구) 및 유리체내일 수 있다. 투여량은 치료될 병태 및 개개의 환자 반응에 따라 달라진다. 안과학 측면에서, 0.1% 용액으로서, 텍사메타손 나트륨 포스페이트 (Decadron<sup>R</sup>, Merck & Co.)가 1957년 이의 도입 이래로 광범위하게 사용되었다. 안과용 용량은 치료될 병태에 따라 결정된다. 전방 염증을 조절하기 위하여, 국소 용량은 수술 후 최대 1개월까지는 하루에 4회 1 방울 (1일 당 약 0.5 mg)이 통상적이다. 후방 부분 염증을 조절을 위하여, 4 mg의 텍사메타손을 안구주위에 주사하거나 또는 0.75 mg 내지 9 mg의 텍사메타손을 분할 용량으로 매일 경구 투여하는 것이 통상적이다. 0.4 mg의 텍사메타손의 유리체내 주사제가 안구내염의 치료를 위하여 항생제와 함께 투여되었다.
- [0157] 벤질 벤조에이트 (CAS 120-51-4, FW 212.3). 과거에, 벤질 벤조에이트의 경구 투여가 장, 기관지 및 비뇨기 질환의 치료에 효험이 있는 것으로 주장되었으나, 이의 사용은 보다 효과적인 약물에 의해 필요 없게 되었다. 현재에, 이는 옴 및 이 기생충의 치료제로서 국소 적용된다 [참조: Goodman & Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 1630 (6th ed., 1980); FDA 승인, Fed Reg. 310.545(a)(25)(i)]. 벤질 벤조에이트는 항미료로서 식품에 소량이 승인되었으며 (FDA, Title 21, vol. 3, ch I, subch B, part 172(F), § 172.515), 주 사용 약물 제형의 용매 중의 성분으로서 승인되었다 (참조: 예를 들어, Faslodex<sup>R</sup> 및 Delestrogen<sup>R</sup>).
- [0158] 벤질 벤조에이트는, 눈에 국소 적용되었을 때 어떠한 손상도 일으키지 않는 비교적 비독성인 액체이다 [참조: Grant, TOXICOLOGY OF THE EYE 185 (2d ed., 1974)]. 사람에서의 이의 경구 Ld<sub>50</sub>은 0.5g/kg 내지 5.0g/kg인 것으로 추정된다 [참조: Gosselin et al., II CLIN TOX OF COMMERCIAL PROD. 137 (4th ed., 1976)]. 생체내에서, 벤질 벤조에이트는 벤조산 및 벤질 알코올로 신속하게 가수분해된다. 벤질 알코올은 후속적으로 벤조산으로 산화되며, 이는 이어서 글루쿠론산과 결합되어 벤조일글루쿠론산으로서 소변으로 배출된다. 보다 적은 정도로, 벤조산은 글리신과 결합되어 hippuric acid(hippuric acid)으로서 소변으로 배출된다 [참조: HANDBOOK OF PESTICIDE TOXICOLOGY 1506 (Hayes & Laws, eds., 1991)].
- [0159] 벤질 벤조에이트와 혼합되었을 때, 텍사메타손은 균일한 현탁액을 형성한다. 25%의 제형은 용이하게 주사가 가능하다. 당해 현탁액이 서서히 안구의 후방 부분으로 서서히 주사되면, 예를 들어, 일정한 구형 침전물 (저장소)이 유리체 내에 형성된다. 당해 저장소는 이의 완전성을 유지하며, 생체내 "과손"이 검안경상으로 관찰되지 않았다. 이 후, 텍사메타손은 후방 부분의 유리체 액 속으로 서서히 방출된다. 텍사메타손 및 벤질 벤조에이트는 최종적으로 부산물로 대사분해되고, 이는 소변으로 배출된다.
- [0160] 유사하게, 벤질 벤조에이트 중의 트리암시놀론 아세토니드 (TA)는, 생체내에서 이의 완전성을 유지하는 주사가 가능한 현탁액을 형성한다. 후술되는, TA/벤질 벤조에이트 제형의 안구내 주사에 관한 래빗 연구에서, TA의 근영차 방출(near zero-order release)이 1년 이상 동안 생체내에서 관찰되었다 (데이터는 제시 안됨). 보다 적은 용량은 보다 신속한 방출 프로필을 초래하여, TA가 6개월의 기간 동안 방출되도록 한다 (데이터는 제시안됨). Dex 및 TA 두 제형 모두 백내장 수술 또는 교체 후, 눈의 치료에 유용하다.
- [0161] 본 발명의 일 양상은 백내장 수술로 인한 홍채 혈관신생, 중앙 망막 정맥 폐색 중의 황반 부종, 세포 이식(예, 망막 색소세포 이식), 낭성 황반 부종, 인공수정체 낭성 황반 부종, 당뇨성 황반 부종, 폐결핵전 안구 히포토미(hypotomy), 증식성 유리체망막병증, 증식성 당뇨성 망막병증, 삼출성 노년기 황반 변성, 광범위 삼출성 망막 박리(코트 병), 당뇨성 망막 부종, 미만성 당뇨성 황반 부종, 허혈성 눈병증, 만성 국소 면역학적 각막 이식 반응, 혈관신생성 녹내장, 편평부 유리체절제술(pars plana vitrectomy)(증식성 당뇨성 망막병증용), 증식성 유리체망막병증을 위한 편평부 유리체절제술, 교감 안구증, 중간 포도막염, 만성 포도막염, 안구내염과 같은 안내 감염, 어바인-가스 증후군의 치료에 유용한 LSBB 부형제 및 활성 제제를 함유하는 조성물을 제공한다.
- [0162] 본 발명의 또다른 태양은 당뇨병 관리에서 인슐린을 경피 전달하는데 사용하기 위해 인슐린과 토코페롤 및/또는 토코트리엔올 및 이들의 에스테르의 제형 및 이의 용도에 관한 것이다. 토코페롤 및/또는 토코트리엔올과 이들



의 에스테르는 치료제, 특히 인슐린과 같은 중간 분자량의 단백질을 피부를 통해 체내로 운반하는 뛰어난 능력을 갖고 있다. 실제로, 토크페롤 및/또는 토크트리에놀과 이들의 에스테르를 포함하는 효과적인 경피 전달 제형에는 매우 다양한 기타 치료제(예, 스테로이드, NSAID, 항생제, 호르몬, 성장 인자, 항암제 등)가 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

[0163] 간의 효소적 전환 및 위의 소화 과정을 받게 하는(또한 위장 장애를 발생시킨다) 우회성 경구 약물 전달의 장점은 대체 방법을 모색하는 연구를 고취시켰다. 최고의 예는 당뇨병의 인슐린 요법이다. 현행 인슐린 요법에 관한 여러 설명서 및 평론지는 다음과 같다: Owens, 1 Nature Reviews/Drug Discovery 529-540(2002); Cefalu, 113(6A) Am J Med 25S-35S(2002); Nourparvar et al., 25(2) Trends Pharmacol Sci, 86-91(2004). 1일 수회의 아픈 피하 주사의 기피는 협착/설하, 직장, 비내, 폐 및 경피와 같은 대체 경로를 유도했다. 하지만, 아직도 완전하게 만족스러운 주사 대체 요법은 정립된 것이 없다. 가장 유망한 것은, 폐 시스템(Exubra, Pfizer/Aventis: AERxiDMS, Aradigm/Novo Nordisk) 및 치료제용 침투 비히클로서 토크페롤 및/또는 토크트리에놀과 이의 에스테르를 포함하는 본 명세서에 개시된 신규한 경피 전달 제형이다.

[0164] 간단하고 고통이 없는 인슐린 및 기타 치료제의 경피 전달이 바람직하기 때문에, 무수한 경피 시도(이온삼투요법(전기 전하)); 음성영동법(초음파); 광증강(펄스 레이저); 열; 트랜스퍼머(지질 소포); 및 침투제(DMSO, NMP 등))가 수년 동안 고취되었으나 결과는 불완전하였다. 경피 전달은 인슐린과 같은 대형 친수성 폴리펩티드가 피부에 비교적 불투과성이기 때문에 방해되는 것으로 사료된다. 하지만, 본 발명은 피부 위에 α-토크페릴 아세테이트와 적절한 혼합물로서 적용했을 때 혈류로 서방출 방식으로 전달되는 인슐린의 유효량을 제공한다. 마우스 모델에서, 마우스 피부 위에 α-토크페릴 아세테이트와 적절한 혼합물로서 적용했을 때 인슐린의 유효량이 마우스의 혈류로 서방출 방식으로 전달되었다.

[0165] 토크페롤은 오랫동안 썬스크린(sunscreen) 및 화장료 제형 중의 성분으로 사용되었기 때문에, 피부에 적용되는 토크페롤 및 피부를 통한 토크페롤의 이동 증거가 문헌에 다수 언급되어 있다[예컨대, Zondlo, 21(Suppl 3) Int J Toxicol, 51-116(2002)]. 이 보고서는 토크페롤이 용이하고 안전하게 피부에 침투할 수 있음을 보여주고 있지만, 피부를 통해 체내로 치료제를 침투시키는 침투 증강제 또는 담체로서의 토크페롤의 용도에 대해서는 전혀 개시하고 있는 바가 없다. 실제, 최근 경피 약물 전달을 위한 102개의 화학 침투 증강제에 관한 평론지에는 토크페롤이나 토크트리에놀에 대한 언급이 없다(Karande et al., 102(13) Proc Natl Acad Sci USA, 4688-93(2005)].

[0166] 치료제를 피부를 통해 체내로 쉽고 효과적으로 수송할 수 있게 하는 토크페롤 제형은 알파, 베타, 감마 및 델타 토크페롤의 d, l 및 dl 이성체와 이들의 에스테르(포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, C<sub>4</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄 및 분지쇄 지방족 산 에스테르, 말레에이트, 말로네이트, 푸마레이트, 석시네이트, 아스코르베이트 및 니코티네이트); 알파, 베타, 감마 및 델타 토크트리에놀의 d, l 및 dl 이성체 및 이들의 에스테르(포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, C<sub>4</sub> 내지 C<sub>20</sub> 직쇄 및 분지쇄 지방족 산 에스테르, 말레에이트, 말로네이트, 푸마레이트, 석시네이트, 아스코르베이트 및 니코티네이트)를 이용할 수 있다.

[0167] 또한, 토크페롤에 관한 본 발명의 또 다른 대안은 토크페롤 및 토크트리에놀 및 감초 추출물과 2-아세틸옥시 벤조산(2-ABA) 및 이의 지방족 에스테르와의 제형을 제공한다. 구체적으로, 이 양태는 2-ABA 및 이의 지방족 에스테르의 공지된 모든 의학적 장점을 제공하면서 2-ABA 자체의 복용과 보통 관련이 있는 위 독성을 실질적으로 피할 수 있는 2-아세틸옥시벤조산 및 이의 특정 지방족 에스테르와 토크페롤 및/또는 토크트리에놀 및/또는 감초 추출물을 이용하는 주사가능, 복용가능 또는 국소 제형을 제공한다.

[0168] 더 최근에 개발된 특정 COX-2 억제성 비-스테로이드계 소염제, 예컨대 셀레콕시브, 로페콕시브 등과 달리, 2-ABA는 수십년간의 약제학적 경험에서 그 장점과 단점이 잘 규명되어 있다는 확실성이 있다. 특정 COX-2 억제제의 완전한 장점과 문제점은 여전히 발견되는 중이다. "종래" NSAID, 예컨대 2-ABA, 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 디클로페낙, 인디메타신 등의 경우에, 위와 소장에 미치는 손상에 대한 증거가 축적되고 있다. 특정 COX-2 억제제는 2-ABA보다 하부 위장에서 문제점이 있는 것으로 입증되어 있지만, 특정 COX-2 억제제와 관련 있는 심각한 심혈관 문제점이 표면화되고 있다. 2-ABA와 관련하여, 2-ABA의 일반적인 진통성 소염성 장점은 매우 유명하며, 2-ABA의 COX-1 억제 및 COX-2 억제 화학이 보여주는 것처럼 이의 COX-1 억제와 관련 있는 심장보호 성질은 COX-2만의 억제제의 심혈관 안전성 문제와 놀라울 정도로 대조적이었다. 따라서, 2-ABA의 위장 독성의 원인은 2-ABA의 COX-1 억제 때문인 것으로 생각되었다. 실제로, 셀레콕시브, 로페콕시브 등의 낮은 수준의 위장 문제는 이들이 COX-2 만을 억제하기 때문인 것으로 보여진다. 하지만, 흥미롭게도 COX-1 녹아웃 동물의 정상적인 장의 모습은 2-ABA의 위장 독성의 더욱 미묘한 원인을 가리킨다. COX-1 및 2 효소의 동시 억제가 문제일 수

있다.

[0169]

2-ABA 위장 독성의 기작이 어떠한 간에, 다른 신체 영역에서 상당히 입증되어 있는 2-ABA의 장점은 분자가 손상 없이 장을 통과하게 하는 방법에 대한 연구에 동기가 되고 있다. 물론, 주사 또는 국소 적용은 장을 피하지만, 주요 투여 방식은 복용이다. 복용한 2-ABA의 장 자극을 낮추는 3가지 다른 고유 방법이 보고되어 있다. 가장 성공적인 첫 번째 방법은 레인스포드와 화이트하우스(1980, 10(5) Agents and Actions, 451-56)가 래트와 돼지를 이용한 연구로 보고한, 2-ABA의 메틸, 에틸 및 페닐 에스테르가 위 궤양유발 활성을 거의 유발하지 않으면서 2-ABA의 소염성은 거의 전부 보유한다는 발견에 의한 것이다. 하지만, 놀랍게도 2-ABA 에스테르의 경구 투여에 대한 연구는 추가로 수행되지 않았다. 여드름 제어, 햇빛차단 및 곤충 물림 진정을 위한 2-ABA 에스테르의 국소 투여에 대해서는 보고된 바 있다[미국 특허 4,244,948, 4,454,122, 3,119,739 참조]. 2-ABA 위 고통을 감소시키는 두 번째 방법은 토크페롤 및/또는 토크트리에놀이 풍부한 식단을 권하는 것으로서, 병소 형성이 약 30 내지 40% 감소되었고, 이는 2-ABA 에스테르에 의해 나타나는 것만큼 광범위하지 않았다[Jaarin et al., 13(Suppl) Asia Pac J Clin Nutr, 5170 (2004); Nafeeza et al., 11(4) Asia Pac J Clin Nutr 309-13 (2002); Sugimoto et al., 45(3) Dig Dis Sci, 599-605 (2000); Stickel et al, 66(5) Am J Clin Nutr 1218-23 (1997) 참조]. 위 스트레스를 감소시키는 세 번째 방법은 2-ABA와 감초 추출물(글리시리진)을 동시에 경구 투여하는 방법이다[Rainsford & Whitehouse, 21 Life Sciences 371-78 (1977); Dehpour et al., 46 J Pharm Pharmacol 148-49 (1994)]. 이 방법은 2-ABA 단독 투여에 비해 66% 내지 80%의 궤양 감소를 제공했다. 하지만, 2-ABA 또는 이의 에스테르, 토크페롤(또는 이의 아세테이트) 및/또는 토크트리에놀(또는 이의 아세테이트) 및 감초 추출물을 모두 함께 배합한 제형은 시도되지 않았다.

[0170]

안구 또는 관절의 염증 병태를 직접 주사로 치료하는 방법은 복용 경로의 비효율적 전신 노출 및 위 고통을 피할 수 있다. 사람은 2-ABA의 통상 처방되는 투여량(0.650 내지 1.3g)을 복용하면 혈장 내에 총 2-ABA/2-하이드록시 벤조산(2-HBA) 수준이 약 20 내지 100 $\mu$ g/ml가 된다[Kralinger et al., 35 Ophthalmic Res 107 (2003)]. 래빗 눈에서의 연구는 이러한 혈장 수준일 때 유리체 중의 2-ABA/2-HBA 농도가 5 내지 10 $\mu$ g/ml 범위인 것을 보여주고 있다. 혈장에서 30분 안에 2-ABA의 약 97%는 2-HBA로 가수분해되기 때문에 2-ABA 수준은 2-HBA보다 훨씬 낮다. 남은 2-ABA가 유리체에 도달하자마자, 그 가수분해 속도는 유리체 환경에서 크게 감소된다. 여기서의 초기 수준인 4 $\mu$ g/ml가 1.5 내지 2시간이 지나서 절반이 된다. 2-HBA의 반감기는 그 초기 농도가 2-ABA의 2-HBA로의 전환으로 인해 증가하기 때문에 분명히 정의되지는 않지만, 반감기는 2-ABA의 2배 정도일 것이다[Valeri et al., 6(3) Lens & Eye Toxicity Res 465-75 (1989)]. 이것은 경구(전신) 투여에 비해 직접 주사의 또 다른 장점, 즉 주사는, 표적에 도달하기 전에 2-ABA 가수분해 중의 아세틸 그룹의 상당한 유실을 방지하는 것을 두드러지게 한다. 2-ABA의 소염 작용의 주된 방법은 2-ABA의 아세틸 그룹을 COX1 및 2 효소에 비가역적으로 삽입하여 그 효소를 불활성화시키는 능력에 의한 것으로 밝혀졌다[문헌: Roth & Majerus, 56 J Clin Invest 624-32 (1975)]. 눈에서의 당해 반응에 대한 ID50은 0.9 내지 9.0 $\mu$ g/ml의 범위인 것으로 측정되었다[문헌: Higgs et al, 6(Suppl) Agents & Actions 167-75 (1979). Kahler et al., 262(3) Eur J Pharmacol 261-269 (1994)].

[0171]

눈에 주사할 수 있는 서방출형(ISR) 2-ABA 제형의 일 예는 1.67mg을 함유하는 실리콘유 1.0ml 탐폰을 래빗 눈 유리체방에 주사하는 것이다. 이 연구에서는 2-HBA만을 측정했는데, 6시간 내에는 640 $\mu$ g/ml의 초기 방출량을 나타냈다. 2-HBA는 20시간 후 20 $\mu$ g/ml로 감소했고, 120시간 후에는 5 $\mu$ g/ml로 감소했다[Kralinger et al., 21 (5) Retina 513-20 (2001)]. ISR 제형에 2-ABA 에틸 에스테르의 사용은 당해 에스테르가 2-ABA보다 소수성이기 때문에 2-ABA보다 더 긴 반감기(보다 긴 지속 전달)를 제공할 것이다. 또한, 2-ABA 에스테르 또는 2-ABA를 토크페롤(또는 이의 아세테이트) 또는 토크트리에놀(또는 이의 아세테이트)과 같은 소수성 부형제에 혼입시키면 더 긴 지속 전달이 유도될 것이다.

[0172]

2-ABA 650mg 용량을 복용한 후 혈액 및 윤활액(사람 무릎) 중에 2-ABA 및 2-HBA 분포에 대한 연구는 최대 혈장 수준이 7.7분 후 2-ABA 3.3 $\mu$ g/ml이었고 10.9분 후 2-HBA 23 $\mu$ g/ml인 것을 나타내었다. 최대 윤활액 수준은 19.4분 후 2-ABA 2.5 $\mu$ g/ml이었고, 21.9분 후 2-HBA 14.5 $\mu$ g/ml였다[Soren, 6(1) Scand J Rheumatol 17-22 (1977)]. 2-ABA는 75분 후 혈액에서 사라졌고, 윤활액에서는 2.3 내지 2.4시간 후에 사라졌다. 성인 무릎의 윤활액 33ml 중에 2-ABA 20 $\mu$ g/ml을 함유한 관절내 주사액에 대한 연구에서도 합친 2-ABA/2-HBA의 평균 반감기가 2.4시간인 것으로 확인되었다[Owen et al., 38 Br J clin Pharmacol 347-55 (1994); Wallis et al., 28 Arthritis Rheum 441-49 (1985)].

[0173]

2-ABA 에스테르 제형의 국소 적용을 수반하는 소염 요법에 관한 앞에서 언급한 참고문헌들 외에도, 피부 자극 및 상처 치유용 진통제로서 2-ABA 에스테르를 언급하는 문헌[미국 특허 제3,119,739호, 미국 출원 공개번호 제2002-0013300호] 또는 2-ABA를 언급하는 문헌[미국 특허 제4,126,681호]이 있다. 하지만 다른 보고서에서는 2-

ABA 국소 적용 시, 곤충 물림으로 인한 통증(Balit et al., 41(6) Toxicol Clin Toxicol 801-08(2003)) 또는 알러지 반응(Thomsen et al., 82 Acta Derm Venereal 30-35(2002))을 경감시키는 결과가 불량한 것으로 나타난다. 보다 양호한 결과는 급성 헤르페스 신경통의 통증을 경감시키기 위한 2-ABA 클로로포름 용액(Kochar et al., 47(4) J Assoc Physicians India 337-40(1999)) 또는 시중 피부 보습제 중의 2-ABA 슬러리(Balakrishnan et al., 40(8) Int J Dermatol 535-38(2002))의 피부 적용시 발견되었다. 중요한 것은 이와 같이 보고된 제형의 대부분이 물을 함유한다는 점을 주목해야 한다는 점이다. 즉, 이러한 제형들이 제조 후 즉시 사용되지 않았다면, 2-ABA 또는 아세틸 그룹을 제거한 이의 에스테르의 유의적인 가수분해가 효능이 저하된 2-HBA 유도체를 제공할 가능성이 매우 크다. 따라서, 국소 2-ABA 및 2-ABA 에스테르 제형에는 유용한 저장기간을 위해 비수성 또는 비알콜성 침투성 부형제가 절실히 필요하다.

[0174] 이에, 본 발명의 일 태양에서 제형에 사용되는 성분은 다음과 같은 두 그룹 중에서 선택되는 것이다:

[0175] 그룹 I: 2-아세틸옥시 벤조산, 메틸 2-아세틸옥시 벤조에이트, 에틸 2-아세틸옥시 벤조에이트, n-프로필 2-아세틸옥시 벤조에이트, 이소프로필 2-아세틸옥시 벤조에이트, n-부틸 2-아세틸옥시 벤조에이트, 이소부틸 2-아세틸옥시 벤조에이트.

[0176] 그룹 II: d, l 및 dl 이성체인 알파, 베타, 감마 및 델타 토크페롤 및 이의 아세테이트 에스테르; d, l 및 dl 이성체인 알파, 베타, 감마 및 델타 코트리에놀 및 이의 아세테이트 에스테르; 이들 모두와 감초 추출물 또는 글리시리르제거된(deglycyrrhized) 감초 추출물.

[0177] 따라서, 본 발명의 일 양상은 2-ABA의 본래 모든 유익한 치료적 성질은 유지하지만 2-ABA와 관련된 위 스트레스가 훨씬 적거나 전혀 없는 경구 투여용 제형을 제공하는, 그룹 I 중에서 선택되는 화합물과 그룹 II 중에서 선택되는 화합물의 신규 혼합물을 수반한다. 이러한 신규 복용 제형은 40 내지 400pts/wt 토크페롤 또는 이의 아세테이트 + 35 내지 110pts/wt 토크트리에놀 또는 이의 아세테이트 + 400 내지 1400pts/wt 감초 추출물 또는 글리시리르제거된 감초 추출물과 혼합된 350 pts/wt 2-ABA 또는 400 내지 500 pts/wt 2-ABA 에스테르의 일반적인 조성물을 갖는다. 토크페롤과 토크트리에놀의 혼합물을 함유하는 편리한 공급원은 야자씨유 추출물(많은 업체 중에 Carotech Inc.) 또는 미강유 추출물(많은 업체 중에 Eastman Chemicals)이다. 야자씨 공급원이 델타 토크트리에놀 함량이 더 많기 때문에 바람직하다는 일부 증거도 있다[Therriault et al., 32(5) Clin Biochem 309-19(1999); Yap et al., 53(1) J Pharm Pharmacol 67-71(2001)].

[0178] 일 예로서, 비제한적으로 다음과 같은 제형이 있다: 2-ABA 350mg(또는 에틸 2-ABA 400mg); 토크페롤/토크트리에놀(야자씨유 추출물) 200mg; 및 감초 추출물 125mg. 이러한 제형은 사람이나 동물 신체 전반에 염증 병태를 경감시킬 필요가 있을 때 복용하는 1 내지 8개 캡슐/일인 젤 캡슐에 편리하게 포함될 수 있다.

[0179] 본 발명의 다른 양상은 동물이나 사람의 눈이나 관절에 나타나는 염증 증상의 치료법으로서 안내 또는 관절내 주사하기 위한 토크페롤 또는 토크페롤 아세테이트와 2-ABA 또는 2-ABA 에스테르의 신규 서방출형 혼합물을 수반한다. 이 성분들이 제형에 함유되는 일반적인 함량 범위는 2-ABA 에스테르 또는 미분된 2-ABA 5 내지 95pts/wt 및 토크페롤 또는 이의 아세테이트 95 내지 5pts/wt 범위이다. 일 예로서, 비제한적으로 다음과 같은 제형이 있을 수 있다: 에틸 2-ABA 또는 미분된 2-ABA 250pts/wt; α-dl 또는 d-토크페롤 아세테이트 400pts/wt. 이 제형은 10일 내지 1년의 기간 동안 치료적 수준의 2-ABA 또는 이의 에스테르를 서방출하기 위해 10mg 내지 100mg 분취량으로 눈의 유리체방으로 20 게이지 내지 30게이지 바늘을 통해 주사할 수 있다. 이와 마찬가지로, 상기 제형 10mg 내지 3000mg은 10일 내지 1년의 기간 동안 소염 치료를 위해 사람이나 동물 관절의 윤활방으로 주사할 수 있다.

[0180] 본 발명의 또 다른 양상은 피부 또는 관절의 염증 및 통증을 경감시키기 위해 사람이나 동물의 피부로 침투시키는 국소 용도의 2-ABA 또는 이의 에스테르 5pts/wt 내지 95pts/wt와 토크페롤, 토크페롤 아세테이트 및/또는 토크트리에놀, 토크트리에놀 아세테이트 95pts/wt 내지 5pts/wt의 신규 제형에 관한 것이다. 역시 토크페롤 및 토크트리에놀 모두의 편리한 공급원은 야자씨유 또는 미강유 추출물일 수 있다. 구체적인 비제한적 제형은 다음과 같은 것일 수 있다: 60pts/wt 에틸 2-ABA 또는 미분된 2-ABA; 40pts-wt 야자씨유 추출물.

[0181] 이상 설명한 장점을 보유하는 당업계의 숙련된 자는 추가 노력 없이도 최대한 본 발명을 활용할 수 있다. 다음 실시예는 예시하는 것뿐이며 명세서의 나머지를 어떠한 방식으로든지 제한하지 않는다.

- [0182] 삭제
- [0183] 삭제
- [0184] 삭제
- [0185] 삭제
- [0186] 삭제
- [0187] 삭제
- [0188] 삭제
- [0189] 삭제
- [0190] 삭제
- [0191] **실시에 1. 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드의 서방출형 제형(SRF)로부터 상기 성분들의 방출 프로필을 측정하는 분석 절차**
- [0192] 방출 연구를 위해 바이알을 표지하고, 각 바이알의 중량을 기록했다. 각 바이알에 0.9% 염수 용액 3 내지 4g을 첨가하고, 중량을 기록했다. 다음, SRF를 바이알 기저에 주사하거나 투입했다. SRF 중량을 기록했다. 염수가 총 10g이 되도록 추가량의 0.9% 염수 용액을 첨가했다. 수득되는 바이알을 37℃의 인큐베이터 또는 수조에 유지하였다. 샘플을 주기적으로 채취하여 HPLC 기구를 이용해 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드의 방출 프로필을 측정했다. 샘플링 프로토콜은 다음과 같은 절차에 따라 수행했다: 일회용 피펫을 이용하여 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드를 함유하는 염수 용액 8g을 각 바이알로부터 조심스럽게 채취했다. 0.9% 염수 용액 8g을 각 바이알에 첨가했다. 당해 바이알을 샘플링 후 37℃에서 유지시켰다.
- [0193] HPLC 분석은 오토샘플러를 구비한 베크만 골드 인스트루먼트(Beckman Gold Instrument)를 이용하여 수행했다. 3가지 다른 농도의 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드 수용액을 포함한 보정제를 제조했다. 보정제와 샘플을 가드 컬럼(guard column)(C18, 4.6mm x 1cm)을 함유한 C18 컬럼(Rainin, 250 x 4.6mm) 위에 주입하고 각각 분석했다. 당해 컬럼의 용출에는 45%(또는 50%) 아세토니트릴/물의 이동상을 유속 1.0ml/min 하에, 주위 온도에서 진행 시간 7분 또는 6분으로 이용했다. 검출기 파장은 238nm를 사용했다. 각 샘플의 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드(채취 시간 6-4분) 농도는 베크만 골드 인스트루먼트의 소프트웨어를 이용한 표준 곡선으로부터 계산했다.
- [0194] HPLC 컬럼을 청소하는 세척 프로그램은 HPLC 진행 중에 설정했다. 매 3회 또는 4회 주입 후마다, 아세토니트릴 20 $\mu$ l를 함유한 샘플을 컬럼 위에 주입하고, 이 컬럼을 99% 아세토니트릴/물의 이동상으로 유속 1ml/min, 진행 시간 7분 동안 용출시켰다. 그 다음, 컬럼을 아세토니트릴 20 $\mu$ l를 주입하고 45%(또는 50%) 아세토니트릴/물로 유속 1ml/min, 진행 시간 7분 동안 용출시켜 본래의 이동상으로 다시 평형시켰다.
- [0195] 샘플링 시간과 HPLC로부터 측정된 활성 성분(예컨대, 텍사메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드) 농도를 기록하고 표로 정리했다. 약물 방출% 및 약물의 방출량은 각각 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어 프로그램으로부터 각각 계산했다.

[0196] 삭제

[0197] 삭제

[0198] 삭제

[0199] 삭제

[0200] 삭제

[0201] 삭제

[0202] 삭제

[0203] 삭제

[0204] 삭제

[0205] 삭제

[0206] 삭제

[0207] 삭제

[0208] 삭제

[0209] **실시예 2. 벤질 벤조에이트 중에 텍사메타손 혼합물의 제조 및 이의 방출 프로필**

[0210] 벤질 벤조에이트 중의 20% 텍사메타손 제조를 위해, 텍사메타손 2중량부를 벤질 벤조에이트 8중량부와 혼합했다. 수득되는 현탁액을 균질 혼합물이 형성될 때까지 주위 온도에서 교반했다. 이후, 이 혼합물을 일정량 취하여, 방출 프로필을 분석했고, 이는 도 1에 제시한 바와 같다.

[0211] 벤질 벤조에이트 중에 5% 및 50% 텍사메타손을 함유하는 제형은, 텍사메타손/벤질 벤조에이트의 중량비를 제외하고는, 20% 제형과 유사한 조건 하에서 제조했다. 벤질 벤조에이트 중의 5% 및 50% 텍사메타손 혼합물을 제조하고, 수득되는 혼합물을 나누어, 소량을 방출 프로필에 대해 분석했고, 이는 도 1에 제시한 바와 같다.

[0212] 벤질 벤조에이트 중의 텍사메타손은 균일한 현탁액을 형성한다. 25% 제형은 용이하게 주사할 수 있는 것이다. 이 현탁액이 눈의 후방 부분으로 천천히 주사될 때, 유리체 내에는 균일한 구형 침전물(저장소)이 형성된다. 이후, 텍사메타손은 후방 부분의 유리체액으로 서서히 방출된다. 텍사메타손과 벤질 벤조에이트는 결과적으로 소변으로 배출되는 부산물로 대사된다.



- [0213] 실시예 3. 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 중의 텍사메타손 혼합물의 제조 및 이의 방출 프로파일
- [0214] 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 중의 10% 텍사메타손은 텍사메타손(Dex) 1중량부를 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 9중량부와 혼합하여 제조했다. 수득되는 현탁액을 균질 혼합물이 형성되었을 때까지 주위 온도에서 교반했다. 그 다음, 이 혼합물을 일정량 취하여 방출 프로필을 분석했고, 이는 도 2에 제시한 바와 같다.
- [0215] 중량비를 제외하고는 10% Dex/디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 제조 조건과 유사한 조건을 사용하여, 5% 및 25% Dex/디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 제형을 제조했다. 수득되는 혼합물을 나누고 소량을 전술한 바와 같이 방출 프로필에 대해 분석했다. 수득되는 방출 프로필은 도 2에 제시했다.
- [0216] 실시예 4. 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 중의 트리암시놀론 아세토니드 혼합물의 제조 및 이의 방출 프로파일
- [0217] 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 중의 5%, 10% 및 25% 트리암시놀론 아세토니드 제조물은 다음과 같이 제조했다: 트리암시놀론 아세토니드 0.5, 1.0 또는 2.5중량부를 각각 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트 9.5, 9.0 또는 7.5중량부와 혼합했다. 수득되는 현탁액은 균질 혼합물이 형성될 때까지 주위 온도에서 교반했다. 이후, 이 혼합물을 일정량 취하여 전술한 바와 같이 방출 프로필을 분석했다. 수득되는 방출 프로필은 도 3에 제시한 바와 같다.
- [0218] 실시예 5. d-토코페롤 또는 d,l-토코페롤 아세테이트 중의 텍사메타손 혼합물의 제조 및 이의 방출 프로파일
- [0219] d-토코페롤 중의 10% Dex를 제조하기 위하여, Dex 1중량부를 d-토코페롤 9중량부와 혼합했다. 수득되는 현탁액은 균질 혼합물이 형성될 때까지 주위 온도에서 교반했다. 이후, 이 혼합물을 일정량 취하여 방출 프로필을 분석했고, 이는 도 4에 제시한 바와 같다.
- [0220] d-토코페롤 중의 20% Dex를 제조하기 위하여, Dex 2중량부를 d-토코페롤 8중량부와 혼합했다. 수득되는 현탁액은 균질 혼합물이 형성될 때까지 주위 온도에서 교반했다. 이후, 이 혼합물을 일정량 취하여 방출 프로필을 분석했고, 이는 도 4에 제시한 바와 같다.
- [0221] dl-토코페롤 아세테이트 중의 50% Dex를 제조하기 위하여, Dex 5중량부를 dl-토코페롤 아세테이트 5중량부와 혼합했다. 수득되는 현탁액은 균질 혼합물이 형성될 때까지 주위 온도에서 교반했다. 이후, 이 혼합물을 일정량 취하여 방출 프로필을 분석했고, 이는 도 4에 제시한 바와 같다.
- [0222] 실시예 6. 텍사메타손과 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트를 함유한 고형 약물 전달 시스템의 제조 및 이의 방출 프로파일
- [0223] 중량 단위의 텍사메타손 분말과 디에틸렌 글리콜 디벤조에이트를 막자사발에서 막자로 철저히 혼합했다. 이 혼합물을 2mm 직경의 파 펠릿 프레스(Parr pellet press)에 넣고 25℃에서 이식물에 적합한 고형 펠릿을 만들었다. 이와 같이 새로 만든 펠릿을 미량천칭으로 칭량한 후 시험관내 카이네틱 검사를 실시했고, 이는 도 5에 제시한 바와 같다.
- [0224] 실시예 7. 텍사메타손 및 벤질 벤조에이트를 함유한 고형 약물 전달 시스템의 제조 및 이의 방출 프로파일
- [0225] 중량 단위의 텍사메타손 분말과 벤질 벤조에이트를 막자사발에서 막자로 철저히 혼합했다. 이 혼합물을 2mm 직경의 파 펠릿 프레스(Parr pellet press)에 넣고 25℃에서 이식물에 적합한 펠릿을 만들었다. 당해 형성된 펠릿을 미량천칭으로 칭량하여 기록한 후 시험관내 카이네틱 검사를 실시했고, 이는 도 6에 제시한 바와 같다.
- [0226] 실시예 8. 텍사메타손 및 토코페릴 석시네이트를 함유한 고형 약물 전달 시스템의 제조 및 이의 방출 프로파일
- [0227] 텍사메타손 분말과 토코페릴 석시네이트 분말을 50/50 중량비로 철저히 혼합했다. 충분히 혼합된 분말을 단일 통형 압출기에 충전하고 65℃에서 1시간 동안 가열한 다음 1mm 오리피스를 통해 압출시켰다. 압출된 필라멘트를 절단하여 이식물에 적합한 다양한 크기의 마이크로펠릿을 수득하고, 시험관내 카이네틱 검사했으며, 이는 도 7



에 제시한 바와 같다.

[0228]

#### 실시예 9. 배합 제형

[0229]

2종 이상의 약물을 벤질 벤조에이트와 같은 부형제로 적당히 제형화된 배합물은 활성 제제의 조절 서방출을 제공한다. 성분의 부피, 농도 및 백분율의 변수는 방출되는 약물의 지속 기간 및 치료 농도에 영향을 미치는 인자이다. 일 예로서, 벤질 벤조에이트 중의 1:1 텍사메타손:시프로플록사신의 20%(wt) 제형에서 두 약물의 방출 프로파일은 유사하고 지속 기간은 약 28일 내지 35일이다. 두 약물의 방출 프로파일은 도 8A에 제시했다.

[0230]

또 다른 유용한 조성물은 텍사메타손:시프로플록신 3:1 비로 텍사메타손과 시프로플록신을 함유하는 것이다. 각 약물의 방출 지속 기간은 상당히 연장되어, 텍사메타손은 약 60일까지, 시프로플록신은 그 이상까지 연장되었으며, 이는 도 8B에 제시한 바와 같다.

[0231]

#### 실시예 10. Dex를 포함하는 주사형 제형의 약물동력학 및 대사

[0232]

생체내에서 텍사메타손의 생체내 방출을 조사하기 위하여, 벤질 벤조에이트 중에 텍사메타손(DB) 25중량%의 함유하는 조성물을 사용했다: 25 $\mu$ l(저용량)는 텍사메타손 6mg을 함유했고, 50 $\mu$ l(고용량)는 텍사메타손 12mg을 함유했다. 벤질 벤조에이트(BB)는 위약으로서 공급했다.

[0233]

DB 조성물의 생체내 방출은 24마리의 래빗에서 조사했다. 25% DB 25 $\mu$ l를 12마리 동물의 한쪽 눈의 후방 부분으로 주사하고, 반대쪽 눈에는 위약을 주사했다. 또다른 12마리 동물에게는 한쪽 눈에 DB 50 $\mu$ l를 주사하고, 다른 쪽 눈에 BB 위약 50 $\mu$ l를 주사했다. 적당한 시점에서 동물을 안락사시키고, 유리체액 샘플을 외과적으로 분리했다. 텍사메타손 농도는 실시예 1에 기술된 바와 같이 고압 액체크로마토그래피(HPLC)로 측정했다.

[0234]

고용량에서, 방출된 텍사메타손의 농도는 주입 후 1주 동안 최고였고, 7일에서 90일까지 평균 5.56 $\mu$ g/ml였으며, 90일이 지나면서 평균 수준이 1.85 $\mu$ g/ml로 감소했다. 저용량인 경우에는 텍사메타손의 평균 수준이 7일에서 60일까지 2.8 $\mu$ g/ml였고, 평균 수준은 0.8 $\mu$ g/ml로 감소했다. 도 9. 모든 대조군 눈에서는 텍사메타손이 검출되지 않았다.

[0235]

임상적으로, 위약 또는 DB 저용량 또는 고용량을 투여받은 24마리의 동물은 전체 연구 기간 동안 염증이나 감염의 증거를 전혀 나타내지 않았다. 동물 검사는 세극등 검안경검사 및 안저부검사를 통해 주당 2회씩 실시했다. 백내장, 유리체 또는 망막 이상의 증거는 전혀 관찰되지 않았다.

[0236]

조직병리학 검사로서, 3마리 동물에게 한쪽 눈에 DB 25 $\mu$ l, 반대쪽 눈에 위약(BB) 25 $\mu$ l를 주사했다. 다른 3마리 동물에게는 한쪽 눈에 DB 50 $\mu$ l 및 다른쪽 눈에 BB 50 $\mu$ l를 주사했다. 그 다음, 주 단위로 임상 검사를 실시하고, 저용량 동물은 30일째, 고용량 동물은 90일째 조직병리학 검사를 위해 살처분했다. 눈을 10% 완충 포르말린에 고정시키고, H&E 염색 후 조사했다. 각막, 전방, 홍채, 모양체 및 수정체를 포함하는 전방 부분은 정상이었다. 색소상피, 브루크(Bruch)막 및 맥락막은 모두 정상 범위에 속했다. 도 10을 참조한다. 치료받은 눈과 대조군 눈 사이에는 어떠한 분명한 조직병리학적 차이도 관찰되지 않았다.

[0237]

DB의 생체내 소염 효과를 더 조사하기 위해, 체중이 3kg 내지 3.5kg 사이인 3마리 뉴질랜드 화이트(NZW) 래빗의 한쪽 눈의 유리체 내로 25% DB 25 $\mu$ l를 주사했다. 24시간 후, 소혈청 알부민(BSA) 2.5mg을 양쪽 눈에 주사했다. 동물을 검안경검사로 매일 조사했다. 10 내지 14일 사이에 DB로 보호되지 않은 눈에는 심한 섬유소 반응이 있는 포도막염이 관찰되었다. DB를 주사한 눈에서는 조사시 염증이 거의 또는 전혀 검출되지 않았다. 조직병리학 검사시, 보호되지 않은 눈은 포도막 조직 뿐만 아니라 전방 및 유리체강에서 만성 및 급성 염증 세포를 보였다. 보호된 눈에서는 맥락막에 원형 세포 침윤이 거의 없는 최소의 염증 증거만을 보였다. 각막, 홍채, 망막 및 맥락막은 조직학적으로 손상되지 않았다. 이하 표 1을 참조한다.

표 1

NZW에서의 염증		
NZW	0일	14일
1		
OD	BSA/DB*	3+
OS	BSA	0-1+
2		
OD	BSA	3-4+
OS	BSA/DB	미량
3		
OD	BSA/DB	0
OS	BSA	4+

[0238]

[0239] BSA: 소 혈청 알부민; DB: 25% 텍사메타손/벤질벤조에이트

[0240] OD: 우측 눈, OS: 좌측 눈;

[0241] 0-4: 후방 부분의 염증 병도, 4+가 최대

[0242] 또다른 3마리 NZW 래빗에는 BSA 10mg을 정맥내(IV) 주사하여 면역화시켰다. 21일 후, 0.5mg BSA/0.1ml 식염수를 피내 주사한 후, 모든 동물은 강한(+4) 아르투스(Arthus) 반응을 보였는데, 이는 동물이 BSA에 대해 전신 면역화되었음을 시사한다. 30일째, 각 동물의 한쪽 눈에는 25% DB 조성물 25 $\mu$ l를 유리체내 주사하고, 24시간 후 0.5mg BSA/0.1ml 일반 식염수를 양쪽 눈에 주사했다. 보호되지 않은 눈에서는 심각한 포도막염이 발생했고, 이후 7일 내지 10일 동안 지속된 반면, 보호된 눈은 정상인 것으로 판단되었다. 60일째, 피부 반복 검사는 (+4) 아르투스 반응이 그대로 유지되고, 0.5mg BSA/0.1ml 일반 식염수 재주사시 30일째 관찰된 바와 유사한 보호반응이 관찰되었다. 이 연구는 DB가 실험 눈에서 즉각적이고 지속적인 보호 효과를 나타낸다는 것을 암시한다. 이 동물에게 다시 90일째 0.5mg BSA/0.1ml 일반 식염수를 투여했을 때, 모든 눈에서는 포도막염이 발생했으나, 보호된(DB) 눈의 염증은 덜 심한 것으로 나타났다. 표 2를 참조한다. DB 25 $\mu$ l를 이용한 염증 대비 보호 효과는 60일 동안 지속되었다. 90일째, 눈에는 텍사메타손이 불충분한 치료 수준일 가능성이 있다.

표 2

보호된 NZW 눈 및 보호되지 않은 NZW 눈에서의 염증

NZW	0일	14일	30일	60일	90일
1					
OD	BSA		3-4+	3-4+	3-4+
OS	BSA/DB*		0	0	2-3+
2					
OD	BSA		4+	3-4+	3+
OS	BSA/DB		미량	0+	2-3+
3					
OD	BSA		4+	4+	4+
OS	BSA/DB		0-1+	0	2-4+

[0243]

[0244] BSA: 소 혈청 알부민; DB: 25% 텍사메타손/벤질벤조에이트

[0245] OD: 우측 눈, OS: 좌측 눈;

[0246] 0-4: 후방 부분의 염증 병도, 4+가 최대

[0247] 또다른 3마리 NZW 래빗도 마찬가지로 10mg BSA를 IV내 주사하여 면역화시켰다. 24시간 후, 각 동물의 한쪽 눈에 25% DB 50 $\mu$ l를 주사했다. 3개월(90일)째, 피내 피부 검사에서는 +4 반응이 발생했다. 1주 후, 0.5mg BSA/0.1ml 일반 식염수를 각 동물의 양쪽 눈에 주사했다. 보호된 눈(25% DB를 50 $\mu$ l 주사한 눈)은 반대쪽의 보호되지 않은 눈과 비교했을 때 임상적 포도막염을 거의 또는 전혀 나타내지 않았다. 이것은 텍사메타손의 지속기간의 서방출이 BSA를 국소 투여했을 때 눈을 3개월까지 보호할 수 있었음을 보여준다. 이하 표 3을 참조한다.

표 3

보호된 NZW 눈에서의 지속적 보호

NZW	0일			90일
1				
OD	BSA/DB*			0-1+
OS	BSA			4+
2				
OD	BSA/DB			0+
OS	BSA			3-4+
3				
OD	BSA/DB			0-1+
OS	BSA			4+

[0248]

[0249] BSA: 소 혈청 알부민; DB: 25% 텍사메타손/벤질벤조에이트

[0250] OD: 우측 눈, OS: 좌측 눈;

[0251] 0-4: 후방 부분의 염증 정도, 4가 최대

# [0252] 실시예 11: TA를 함유하는 주사형 제형의 약물동력학 및 대사

[0253] 벤질 벤조에이트 중에 TA(트리암시놀론 아세토니드)를 25중량% 함유하는 조성물(TA/B)을 사용했다: 25 $\mu$ l는 TA 7.0mg을 함유하고, 50 $\mu$ l는 TA 14mg을 함유한다. 벤질 벤조에이트(BB)는 위약으로서 사용했다.

[0254] TA의 생체내 방출은 27마리의 래빗에서 조사했다. 조성물 25 $\mu$ l를 12마리 동물의 한쪽 눈의 후방 부분으로 주사하고, 반대쪽 눈에는 BB 25 $\mu$ l를 주사했다. 또다른 12마리 동물에게는 한쪽 눈의 후방 부분에 동일한 조성물 50 $\mu$ l를 주사하고, 다른쪽 눈에 BB 50 $\mu$ l를 주사했다. 적당한 시점에서 동물을 안락사시키고(각 시점마다 n=3), 외과적 처리로 유리체액 샘플을 분리하여, TA 농도를 실시예 1에 기술된 바와 같이 고압액체크로마토그래피(HPLC)로 분석했다. 50 $\mu$ l TA/B 투여시 유리체의 평균 TA 농도는 24시간째 3.25 $\mu$ g/ml; 1개월째 2.45 $\mu$ g/ml; 3개월째 1.45 $\mu$ g/ml; 6개월째 1.56 $\mu$ g/ml였다. 6개월 동안에 유리체의 평균 TA 수준은 2.17 $\mu$ g/ml였다. 25 $\mu$ l TA/B 동물의 유리체의 평균 TA 농도는 24시간째 1.78 $\mu$ g/ml; 1주째 1.31 $\mu$ g/ml; 1개월째 0.81 $\mu$ g/ml; 3개월째 0.4 $\mu$ g/ml; 6개월째 0.36 $\mu$ g/ml였고, 6개월 동안에 평균은 0.93 $\mu$ g/ml였다. TA는 어떠한 대조군 눈에서도 검출되지 않았다. 도 11를 참조한다. 25 $\mu$ l 용량 투여시, 근영차 방출(near zero-order release)은 270일 동안 생체내에서 관찰되었다(데이터는 미제시). 50 $\mu$ l 용량 투여시, 근영차 방출은 365일 동안 생체내에서 관찰되었다(데이터는 미제시).

[0255] 임상적으로, BB 위약이 투여된 27마리 동물에서는 전체 연구 기간 동안 염증이거나 감염의 증거를 전혀 나타내지 않았다. 동물 검사는 세극등 검안경검사 및 안저부검사를 통해 주당 2회씩 실시했다. 백내장, 유리체 또는 망막 이상의 증거는 전혀 관찰되지 않았다.

[0256] 조직병리학 검사로서, 6마리 동물에게 우측 눈에 25% TA/B 50 $\mu$ l, 좌측 눈에 BB 50 $\mu$ l를 주사했다. 그 다음, 주단위로 임상 검사를 실시하고, 180일째 조직병리학 검사를 위해 살처분했다. 눈을 10% 완충 포르말린에 고정시키고, H&E 염색 후 조사했다. 각막, 전방, 홍채, 모양체 및 수정체를 함유하는 전방 부분은 정상이었다. 후방 부분(유리체, 망막, 광수용체 세포, 색소상피, 브루크막 및 맥락막 포함)의 조직병리 검사 결과는 모두 정상 범위에 속했다. 치료받은 눈과 대조군 눈 사이에 분명한 조직병리학적 차이는 관찰되지 않았다.

# [0257] 실시예 12. Dex를 포함하는 고형 이식물

[0258] 고형 이식물에서 방출되는 텍사메타손의 수준은 NZW 래빗의 전방에서 조사했다. 50:50 텍사메타손(Upjohn) 및 dl-알파 토크페롤 석시네이트(Sigma)의 혼합물을 25 $^{\circ}$ C에서 790 $\mu$ M mm 구멍을 통해 압출시켰다. 이와 같이 압출된 혼합물 1mg을 4kg NZW 암컷 래빗의 우측 전방에 외과적 처리로 배치했다. HPLC 텍사메타손 분석을 위해, 이러한 전방(AC)으로부터의 수정 체액의 샘플링은 상기 실시예에서와 같이 수행했다. 서방출되는 치료적 수준의 텍사메타손이 관찰되었다. 도 12를 참조한다. 임상적으로, 동물의 눈은 완전히 무활동성이었고, 조성물이 생체 적합성인 것으로 판단되었다.

- [0259] 실시예 13. 스테인리스강 표면과 심장 스텐트의 텍사메타손/dl-알파 토크페롤 석시네이트 피복의 서방출
- [0260] 2:8:1(wt)의 텍사메타손:아세트:토크페롤 석시네이트 피복 혼합물을 2개의 스테인리스강 관의 표면과 2개의 시판 심장 스텐트에 도포했다. 피복은 침지 및 오븐 건조로 수행했다. HPLC 분석을 위한 텍사메타손의 용출은 20ml 증류수 바이알에서 수행하고, 분석 기간을 통해 총 부피의 75%의 교환이 일어났다. 도 13을 참조한다. 토크페롤 석시네이트는 조절 약물 방출에 효과적인, 강철 표면 위의 피복 매질인 것으로 증명되었다. 이 방법의 응용은 다양한 재료와 표면, 예컨대 목재, 유리, 다양한 금속, 고무, 합성 표면, 예컨대 테플론, 플라스틱, 폴리에틸렌 관 등에도 확대될 수 있다.
- [0261] 실시예 14. 토크페롤 석시네이트에 사이클로스포린을 함유하는 제형
- [0262] 25:75 dl-알파 토크페롤:사이클로스포린 A의 시험관내 방출을 조사하기 위해, 사이클로스포린을 토크페롤 석시네이트와 혼합하고 790  $\mu$ M 구멍을 통해 25°C에서 압출시켰다. 이 물질 1mg을 10ml 증류수 바이알에 넣고 일정량을 전술한 바와 같이 용해에 대해 채취했다. 도 14를 참조한다. 선형 방식의 장기간의 서방출이 약 272일 동안 관찰되었다.
- [0263] 생체내 방출 프로필을 조사하기 위해, 25:75 토크페롤 석시네이트:사이클로스포린 0.75mg을 4.0kg NZW 암컷 래빗의 우측 전방(AC)에 외과적 처치로 이식했다. 수성 체액 중의 CsA를 HPLC 측정하기 위한 상기 시점에 AC를 태핑(tapping)했다. 도 15를 참조한다. 또한, 25:75 토크페롤 석시네이트:사이클로스포린 5.0mg을 4.0kg NZW 암컷 래빗 눈의 좌측 후방 부분(PS)에 외과적 처치로 이식했다. CsA의 HPLC 분석을 위해 상기 시점에서 PS 중의 유리 체액을 취하였다. 도 16을 참조한다.
- [0264] 또다른 생체내 방출 조사로서, 25:75 토크페롤 석시네이트: 사이클로스포린 제형 30mg(3x10mg)을 1mm 구멍을 통해 압출시켰다. 분질을 국소 0.5% 리도카인 침윤 후 3mm 절제부를 통해 투관침을 이용하여 성숙 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트의 복강에 이식했다. 혈액 CsA LCMSMS 분석을 위해 심장 천공을 수행했다. 도 17을 참조한다.
- [0265] 사이클로스포린:토크페롤 석시네이트 이식물은 사이클로스포린 분포를 측정하기 위해 스프라그-돌리 래트의 다양한 기관에 투관침으로 주사했다. 더욱 구체적으로, 다양한 중량의 압출된 20:80 토크페롤 석시네이트:사이클로스포린을 이식했다. 살처분하여 조직을 수거한 후, 모든 조직을 조직 농축기에서 48시간 동안 건조하고, 분쇄한 뒤 10ng/ml CsD를 함유하는 MeOH 1ml에 침지시켰다. MS-LC로 분석했다. CsA는 이하 표 4 및 표 5에 제시한 바와 같이 관찰되었다. 약어: ant, 전; post, 후; hem, 반구.

표 4

랫트 간 및 뇌 중의 사이클로스포린 분포

간 #1 상부엽, 5일째 살처분, 토코페롤 석시데이트 중의 80% CsA 2mg을 우측 3번째 중간엽에 이식했다. *			
상부엽	조직건조물 mg	ng/ml CsA	ng/mg CsA
우측 3번째	71.4 mg	2540	35.6
중간 3번째	119.4	191	1.6
좌측 3번째	88.4	184	2.1
중간엽			
우측 3번째*	83.3	2360	28.3
좌측 3번째	88	878	10
좌측 3번째	49.2	2620	53.2
혈액	na	0	na
관찰: CsA 분포는 임플란트가 중간엽에 이식되었을 때 상부엽 및 중간엽 모두에서 검출되었다. *			
간 #2 하부엽, 24시간째 살처분, 임플란트 주사량 2mg			
우측 5번째	99.3	254	2.6
우측 중간 5번째	59.6	144	2.4
임플란트*		138.8	2420
좌측 중간 5번째	77.5	1710	22
좌측 5번째	53.5	278	5.2
관찰: 24시간째 살처분시, 임플란트를 함유한 간의 구역에서 훨씬 높은 농도가 관찰되었다.			
뇌 #1, 24시간째 살처분, 제형 1mg을 이식했다.			
좌측 전반기	47.2	72.1	15.3
좌측 후반기	79.3	180	2.3
우측 전반기 *	52.7	1190	22.6
우측 후반기	60.8	385	6.3
혈액	na	0	na
관찰: CsA 분포는 임플란트가 우측 전반기에 이식되었더라도 양쪽 반구에서 관찰되었다. *			
뇌 #2, 제형 1mg을 우측 전반기에 이식했다. *			
좌측 전반기	42.2	478	11.3
좌측 후반기	68.6	127	1.9
우측 전반기 *	73.9	401	5.4
우측 후반기	113.7	96	0.8
혈액	na	0.29	na
관찰: 뇌 #1과 유사하게, 좌측 전반기의 농도가 훨씬 높았다			

\* 이식 부위.

[0266]

표 5

랫트 비장 및 신장에서의 사이클로스포린 분포

비장, 우측에서 좌측으로의 구역들, 구역 #7에 임플란트 1mg *	조직 건조물 mg	ng/ml CsA	ng/mg CsA
구역 #1	10.3	217	21.1
구역 #2	16.2	72.5	4.5
구역 #3	12.9	17.7	1.4
구역 #4	24.9	62	2.5
구역 #5	22.5	72.9	3.2
구역 #6	26.8	101	3.8
구역 #7*	29	1800	62
혈액	na	0	na
관찰: 분포가 비장의 대항 극에서 더 높은 것으로 나타난다.			
신장, 하부 3번째에 075mg 임플란트.			
상부 3번째	156.8	314	2
중간	85.5	333	3.9
하부 3번째 *	106.1	165	1.6
관찰: 신장 전체에 걸친 CsA 분포			

\* 이식 부위

[0267]

[0268]

실시예 15. 인슐린의 경피 전달

[0269]

인슐린의 여러 제형의 주사 전달 대 경피 전달을 마우스 모델에서 비교 조사했다. 돼지 인슐린 1mg을 마우스에게 IP(복강내) 주사했다. 글루코스 수준의 급격한 저하가 30분내에 발견되었고, 1시간 후 저혈당증으로 발전했다. 저혈당증은 인지할 수 있는 수준 이하로 지속되었고, 다시 회복되지 않았다. 돼지 인슐린 1mg을 토코페롤

아세트레이트 0.1ml와 혼합하고 IP 주사한 경우, 글루코스 수준의 인지할 수 있는 저하가 3시간까지 관찰되었고, 저혈당증이 지속되었고 회복되지 않았다. IP 글루코스 주입은 저혈당증을 회복시키지 못했다. 토코페롤 아세트레이트 0.1ml와 혼합한 돼지 인슐린 1mg을 마우스의 면도된 피부에 국소 적용했다. 글루코스 수준의 느린 감소가 관찰되었고, 5.5시간에서 최저 수준이었다. 처리된 수준으로의 복귀는 24시간 및 48시간에서 관찰되었다. 토코페롤 IP는 인슐린의 저혈당 효과를 지연시킬 수 있었다. 토코페롤 Ac를 보유한 경피형 인슐린은 글루코스 수준을 감소시켰고, 24 내지 48시간 후 전처리 수준으로 느리게 회복되었다. 경피 투여된 인슐린의 서방출이 관찰되었다(데이터는 미제시).

[0270]

돼지 인슐린(20mg)을 199mg/ml 토코페릴 아세트레이트 중에 혼합하여 페이스트(또는 젤)을 만든 후, 알비노 마우스의 면도한 등에 다음과 같이 적용했다: 마우스 #1은 인슐린/토코페롤 아세트레이트 페이스트 39.8mg(인슐린 3.6mg과 동일)으로 처리하고, 마우스 #2는 인슐린/토코페롤 아세트레이트 페이스트 75.2mg(인슐린 6.9mg과 동일)으로 처리했다. 꼬리 혈당 수준을 도 18에 제시한 바와 같은 간격마다 Home Diagnostics, Inc. True Track 스마트 시스템으로 측정했다. 혈당 수준의 저하는 경피 적용 후 30분 정도로 초기에 관찰되었고, 그 다음 15시간까지 억제된 수준이 지속되었다. 24시간 후, 글루코스는 전처리 수준으로 회복되었고, 다음 24시간 동안 고혈당 농도로 되돌아가지 않았다. 경피 투여된 인슐린의 서방출이 입증되었다.

[0271]

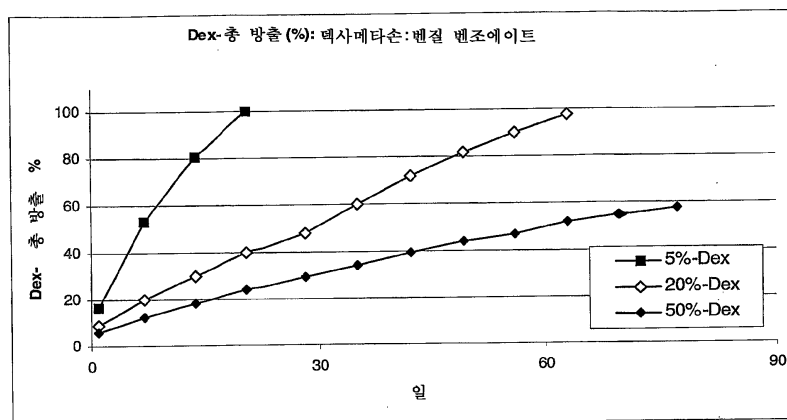
이러한 기준에 따라 전달될 수 있는 약제에는 진통제, 마취제, 최면제, 혈관생성억제성 스테로이드, 소염 스테로이드, 혈관형성 억제제, 비-스테로이드계 소염제, 항감염제, 항진균제, 항말라리아제, 항결핵제, 항바이러스제, 알파 안드로겐성 작용제, 베타 아드레날린성 차단제, 탄산안하이드라제 억제제, 비만세포 안정화제, 축동제, 프로스타글란딘, 항히스타민제, 항미세관제, 항신생물제, 항아포토시스제, 알도스 리덕타제 억제제, 항고혈압제, 항산화제, 성장호르몬 길항제, 유리체절제제, 안데노신 수용체 길항제, 아테노신 델라미네이트 억제제, 글리코실화 길항제, 항노화 펩티드, 토포이소머라제 억제제, 항대사물질, 알킬화제, 항안드리겐, 항오에스트로겐, 종양유전자 활성화 억제제, 텔로머라제 억제제, 항체 또는 이의 부분, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 융합 단백질, 황체형성호르몬 분비 호르몬 작용제, 고나도트로핀 분비 호르몬 작용제, 티로신 키나제 억제제, 표피 성장 인자 억제제, 리보뉴클레오타이드 리덕타제 억제제, 세포독소, IL2 치료제, 뉴로텐신 길항제, 말초 시그마 리간드, 엔도텔린 ETA/수용체 길항제, 항고혈당제, 항녹내장제, 항염색질 변형 효소, 비만 관리제, 빈혈 치료제, 구토 치료제, 호중구감소증 치료제, 종양-유도된 고칼슘혈증 치료제, 혈액 항응고제, 항증식제, 면역억제제, 조직 복구제 및 정신치료제가 포함된다. 압타머(Eyetech), 및 루센티스(Genetech) 및 RNA 억제제, 인슐린, 사람 인슐린, GLP-1, 바이에타(Byetta)(엑세나타이드, Amylin).

[0272]

외과, 약학 또는 관련 기술 분야의 당업자에게 명백한 것인 전술한 본 발명의 수행하는 방식의 변형은 이하 청구의 범위에 속하는 것으로 간주되어야 한다.

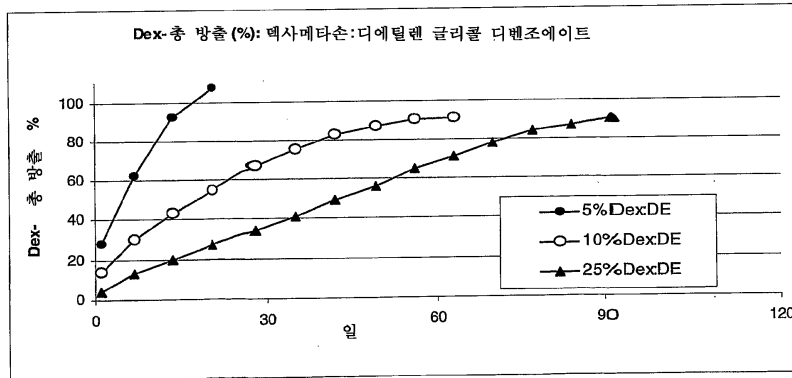
## 도면

### 도면1

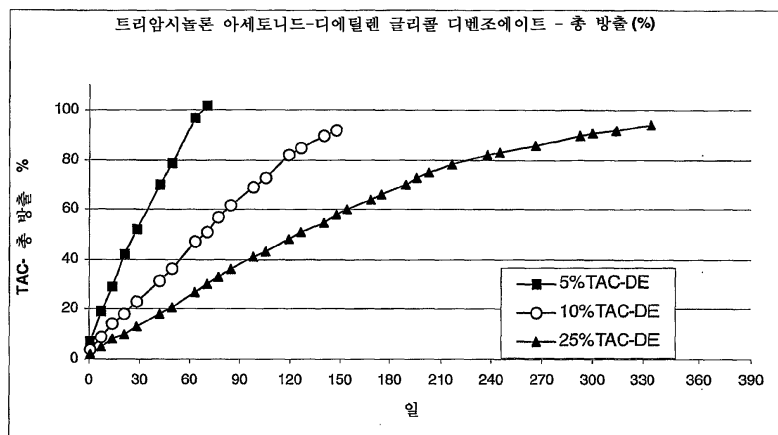




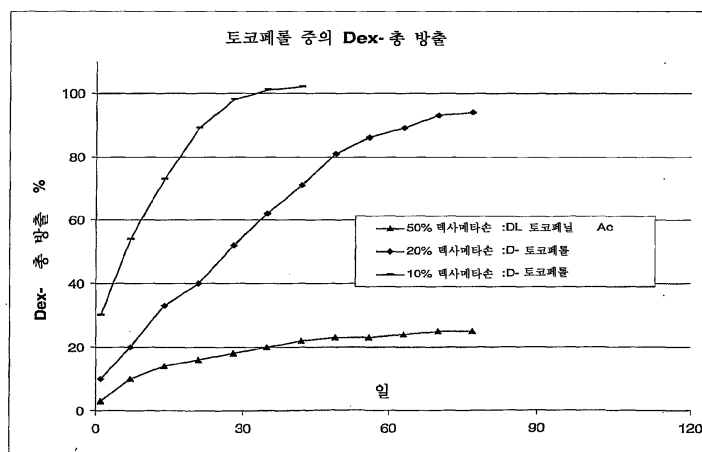
도면2



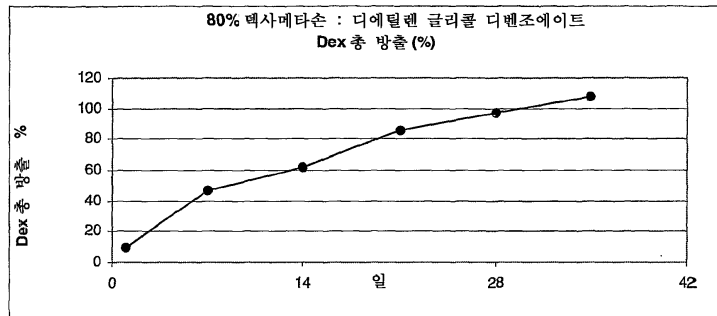
도면3



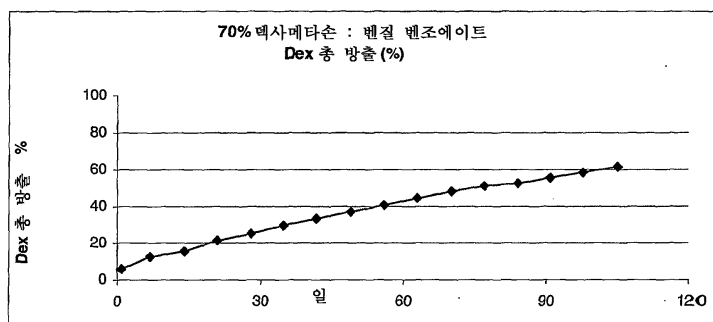
도면4



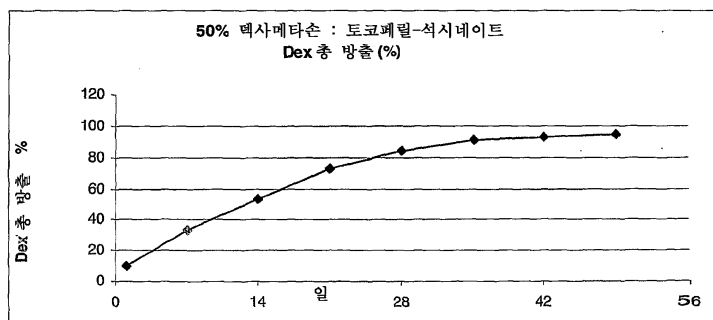
도면5



도면6



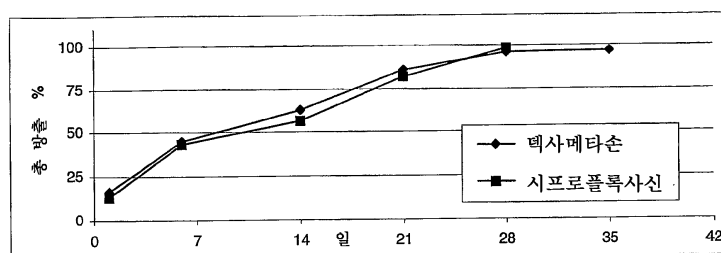
도면7



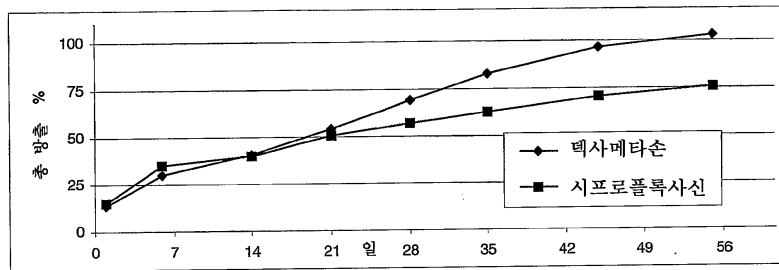
도면8

삭제

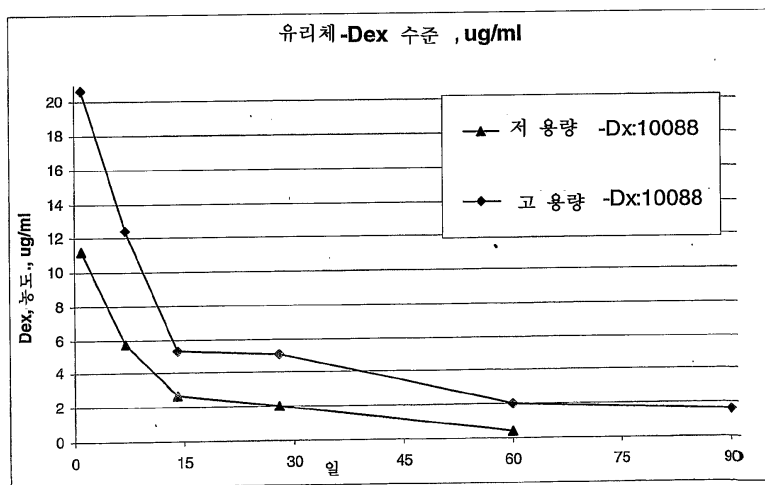
도면8a



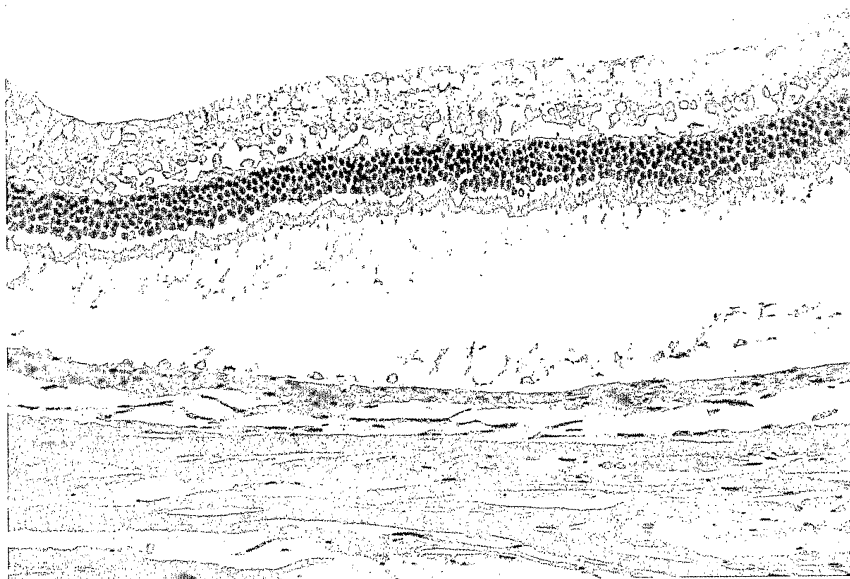
도면8b



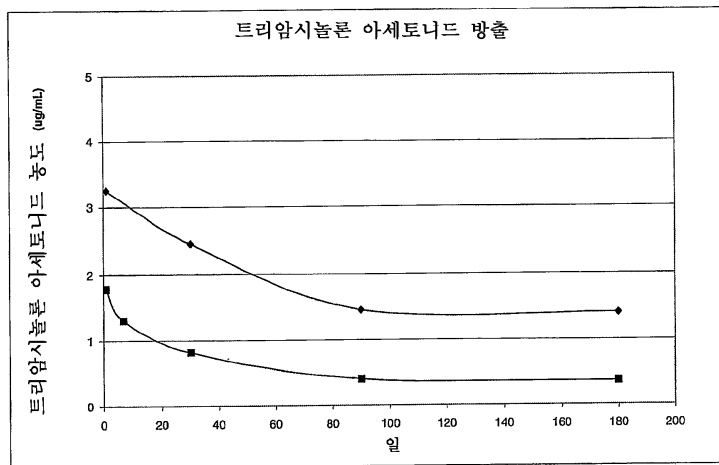
도면9



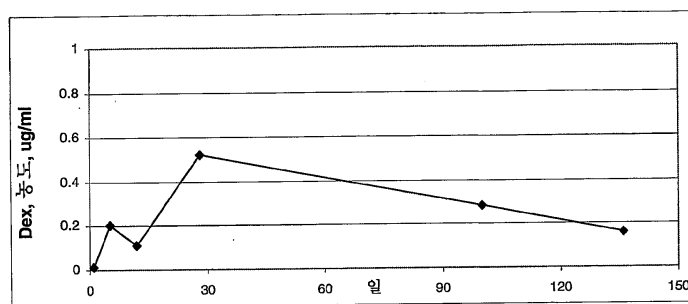
도면10



도면11



도면12



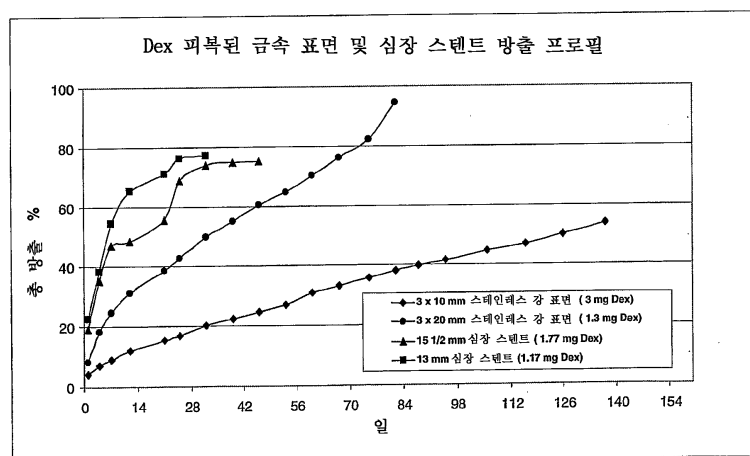
도면12a

삭제

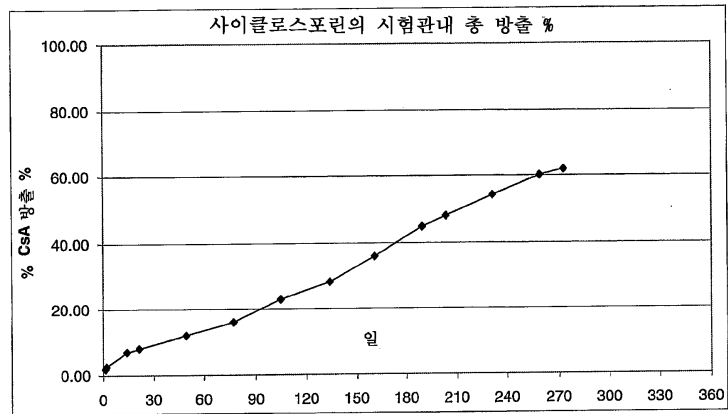
도면12b

삭제

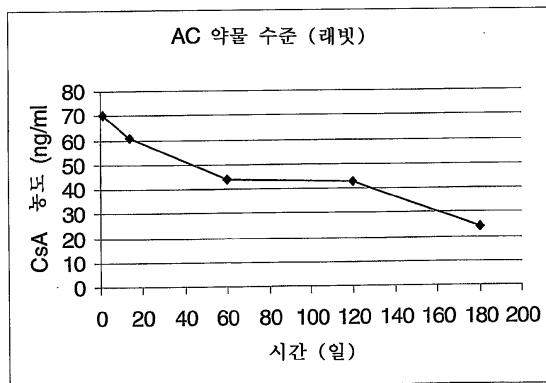
도면13



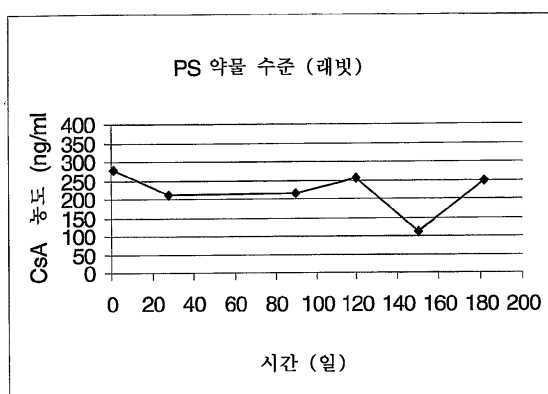
도면14



도면15

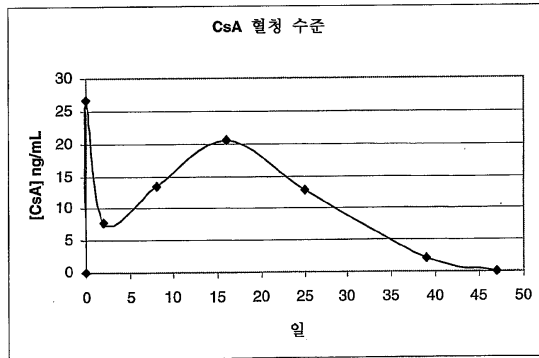


도면16

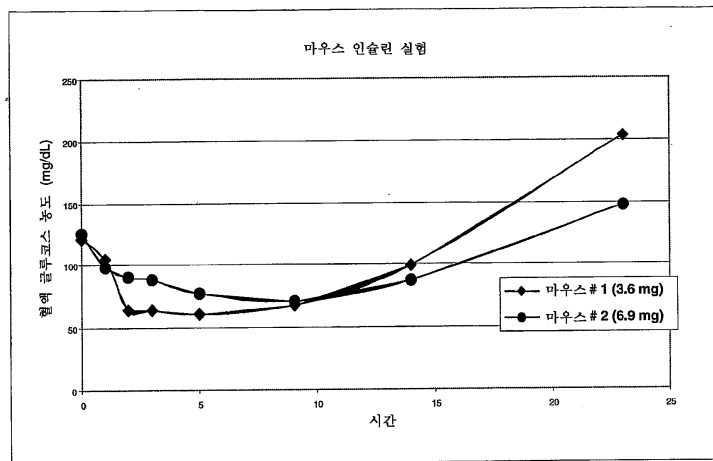




도면17



도면18



도면19

삭제

도면20

삭제

도면21

삭제

도면22

삭제