



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2020-0069261  
(43) 공개일자 2020년06월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)  
A61P 27/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/0048 (2013.01)  
A61K 31/436 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7038288
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월30일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년12월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/000693
- (87) 국제공개번호 WO 2018/220444  
국제공개일자 2018년12월06일
- (30) 우선권주장  
62/512,682 2017년05월30일 미국(US)

- (71) 출원인  
엑시모어 엘티디.  
이스라엘 예루살렘 91391 피오박스 39158 기바트  
람 캠퍼스 하이-테크 빌리지
- (72) 발명자  
아타르 이샤이  
이스라엘 30815 나흐솔림 엠피 호프 카멜  
셰렛 아이알  
이스라엘 608400 쇼암 합쇼어 스트리트 49
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **항생제 마크로라이드를 전달하는 안구건조증을 치료하기 위한 조성물 및 방법**

**(57) 요약**

일부 실시양태에서, 본 발명은 조성물을 이를 필요로 하는 포유 동물의 눈에 투여하는 단계를 포함하는 안구건조증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물은 지속 방출 조성물이며, 상기 조성물은 7일 이상의 치료 기간 동안 하루에 유효량의 활성제를 방출하도록 구성되며, 상기 활성제는 타크롤리무스인, 안구건조증을 치료하는 방법이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/02* (2013.01)

*A61K 9/0051* (2013.01)

*A61K 9/143* (2013.01)

*A61P 27/04* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

조성물을 이를 필요로 하는 포유 동물의 눈에 투여하는 단계를 포함하는 안구건조증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물은 지속 방출 조성물이며, 상기 조성물은 7일 이상의 치료 기간 동안 하루에 유효량의 활성제를 방출하도록 구성되며, 상기 활성제는 타크롤리무스인, 안구건조증을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 0.5-10 마이크로그램인 방법.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 0-60 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 5-40 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 5-20 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 10-20 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 10-17 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 10-15 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 10-13 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 13-20 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 활성제의 유효량이 15-20 중량%(w/w)인 방법.

#### 청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 치료 기간이 14일 이상인 방법.

#### 청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 치료 기간이 21일 이상인 방법.

#### 청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 치료 기간이 30일 이상인 방법.

**청구항 15**

제 1 항에 있어서, 상기 치료 기간이 60일 이상인 방법.

**청구항 16**

제 1 항에 있어서, 상기 치료 기간이 90일 이상인 방법.

**청구항 17**

제 1 항에 있어서, 상기 방출의 치료 기간이 7-90일인 방법.

**청구항 18**

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 원통형, 마개형, 동전형, 원판형, 판형, 정육면체형, 구형, 섬유형, 상자형, 다이아몬드형, 고리형, "S"형, "L"형, "T"형, 웹형, 그물형, 메쉬형, "U"형 및 "V"형으로 구성된 군으로부터 선택된 형상인 방법.

**청구항 19**

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 원통형, 마개형, 동전형, 원판형, 판형, 정육면체형, 구형, 섬유형, 상자형, 다이아몬드형, 고리형, "S"형, "L"형, "T"형, 웹형, 그물형, 메쉬형, "U"형 또는 "V"형을 포함하는 형상인 방법.

**청구항 20**

카올린을 포함하는 증량제,  
흡드 실리카를 포함하는 흡수성 물질,  
에폭시를 포함하는 결합제, 및  
타크롤리무스를 포함하는 활성제를 포함하는 조성물.

**청구항 21**

제 20 항에 있어서, 상기 조성물은 원통형, 마개형, 동전형, 원판형, 판형, 정육면체형, 구형, 섬유형, 상자형, 다이아몬드형, 고리형, "S"형, "L"형, "T"형, 웹형, 그물형, 메쉬형, "U"형 및 "V"형으로 구성된 군으로부터 선택된 형상인 조성물.

**청구항 22**

제 20 항에 있어서, 상기 조성물은 원통형, 마개형, 동전형, 원판형, 판형, 정육면체형, 구형, 섬유형, 상자형, 다이아몬드형, 고리형, "S"형, "L"형, "T"형, 웹형, 그물형, 메쉬형, "U"형 또는 "V"형을 포함하는 형상인 조성물.

**청구항 23**

흡드 실리카를 포함하는 흡수성 물질,  
에폭시를 포함하는 결합제, 및  
타크롤리무스를 포함하는 활성제를 포함하는 조성물.

**청구항 24**

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 원통형, 마개형, 동전형, 원판형, 판형, 정육면체형, 구형, 섬유형, 상자형, 다이아몬드형, 고리형, "S"형, "L"형, "T"형, 웹형, 그물형, 메쉬형, "U"형 및 "V"형으로 구성된 군으로부터 선택된 형상인 조성물.

**청구항 25**

제 23 항에 있어서, 상기 조성물은 원통형, 마개형, 동전형, 원판형, 판형, 정육면체형, 구형, 섬유형, 상자형, 다이아몬드형, 고리형, "S"형, "L"형, "T"형, 웹형, 그물형, 메쉬형, "U"형 또는 "V"형을 포함하는 형상인 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2017년 5월 30일 "무항생제 마크로라이드 전달을 위한 조성물 및 방법(COMPOSITIONS AND METHODS FOR DELIVERING NON ANTIBIOTIC MACROLIDE)"의 명칭으로 출원된 미국 가출원 제62/512,682호에 대한 우선권을 주장하며, 이 출원의 전문은 모든 목적을 위해 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0002] 일부 실시양태에서, 본 발명은 단일 또는 다수의 생리활성제를 전달하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 안구건조증으로도 알려진 건성각결막염(KCS)은 각막 앞 눈물막에서 하나 이상의 요소의 결핍으로 인한 만성 안과 질환이다. 50 세 이상 인구의 약 2 %가 KCS로 고통받고 있다. KCS의 일반적인 증상으로는 눈물 생성 감소 또는 눈물의 부적절한 분비 및 과도한 눈물 증발이 있다. KCS의 지속적인 치료가 이러한 증상을 완화시킬 수 있다.

**발명의 내용**

[0004] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 타크롤리무스(FK-506)가 상기 조성물에 첨가될 수 있는 약물 전달 장치이다. 눈물막 과긴장성으로 인한 안구 염증은 사이클로스포린 또는 타크롤리무스(FK-506)와 같은 국소 면역억제제를 사용하여 치료할 수 있다. 하나의 구체적인 실시양태에서, 눈물막 고장성(hypertonicity)으로 인한 안구 염증은 사이클로스포린 또는 타크롤리무스(FK-506)와 같은 국소 면역억제제를 사용하여 억제할 수 있다. 다른 실시양태에서, 복합체 매트릭스 상공막(episcleral) 임플란트 또는 누점 마개(punctal plug)는 타크롤리무스와 같은 약물을 지속 방출 방식으로 각막에 전달한다. 일 예에서, 본 발명의 상기 안구 임플란트는 복합체 매트릭스 --타크롤리무스로 구성된 누점 마개(punctal plug)로 KCS를 장기간 치료한다. 또 다른 실시양태에서, 타크롤리무스를 갖는 상기 복합체 매트릭스 상공막 임플란트 또는 복합체 매트릭스 마개는 독성 수준 미만으로 타크롤리무스의 지속 방출을 허용하고 전신 부작용없이 국소 요법보다 더 높은 약물의 농도를 허용한다.

[0005] 다른 실시양태에서, 상기 임플란트는 대략 900 마이크로그램의 TAC를 함유한다. 하나의 구체적인 예에서, 상기 TAC방출은 첫 달 동안 시험관 내에서 2 µg/일의 TAC로 측정되었고, 그 다음의 2-3개월 동안 1.5 µg/일의 정상 상태 방출이 뒤따랐으며, 첫 3개월 동안 평균 약 1.7 µg/일의 방출이 측정되었다. 또 다른 실시양태에서, 시험관 내 상기 방출의 추정 지속 기간은 6 개월이다.

**도면의 간단한 설명**

[0006] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명을 상세히 설명하도록 한다. 여러 도면에 걸쳐 동일한 구조는 동일한 참조 번호로 지칭한다. 상기 도면들은 반드시 동일한 축척으로 도시되지는 않으며, 대신 일반적으로 본 발명의 원리를 설명하기 위해 강조되어 있다. 또한, 특정 구성 요소의 세부 사항을 나타내기 위해 일부 특징이 과장되어 있을 수 있다.

도 1은 본 발명의 조성물의 실시양태들을 나타내며, 화학구조를 도시한다.

도 2a 내지 2e는 본 발명의 조성물의 실시양태들을 나타내며, 다양한 마개를 도시한다.

도 3은 본 발명의 조성물을 생성하는 공정의 일 실시양태를 나타낸다.

도 4는 본 발명의 조성물의 일 실시양태를 나타내며, 방출 프로파일을 도시한다.

도 5는 본 발명의 조성물의 실시양태의 방출 프로파일의 그래프를 나타낸다.

도 6a 및 6b는 본 발명의 조성물의 실시양태들의 사진이며, 본 발명의 조성물의 배치를 도시한다.

도 6c는 본 발명의 조성물의 일 실시양태를 나타내며, 그래프를 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0007] 상기 도면들은 본 명세서의 일부를 구성하고 본 발명의 예시적인 실시양태들을 포함하고, 본 발명의 다양한 목적 및 특징을 도시한다. 또한, 상기 도면들은 반드시 일정한 축척으로 도시된 것은 아니며, 특정 구성 요소의 세부 사항을 나타내기 위해 일부 특징이 과장될 수 있다. 또한, 상기 도면들에 도시된 임의의 축척치, 사양 등은 예시적인 것이며, 제한적인 것이 아니다. 따라서, 본 명세서에 개시된 특정 구조적 및 기능적 세부 사항들은 제한적인 것으로 해석되어서는 안되며, 단지 본 발명을 통상의 기술자가 다양하게 활용할 수 있도록 교시하기 위한 대표적인 기준으로 해석해야 한다.
- [0008] 개시된 이점 및 개선점들 중, 본 발명의 다른 목적 및 장점들은 첨부 도면과 함께 후술할 관련 설명들로부터 명백해질 것이다. 본 발명의 구체적인 실시양태가 본 명세서에 개시되지만, 개시된 실시양태들은 단순히, 다양한 형태로 실시될 수 있는 본 발명을 예시한 것임을 이해하여야 한다. 또한, 본 발명의 각종 실시양태와 관련하여 기재된 각각의 예는 예시적인 것이며, 제한적인 것이 아니다.
- [0009] 본 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 아래의 용어들은 문맥이 명백히 달리 정의하지 않는 한 본 명세서와 명시적으로 연관된 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용된 문구 "일 실시양태에서" 및 "일부 실시양태에서"는 반드시 동일한 실시양태(들)을 지칭하는 것은 아니지만, 그러할 수도 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 문구 "다른 실시양태에서" 및 "일부 다른 실시양태에서"는 반드시 상이한 실시양태를 지칭하는 것은 아니지만, 그러할 수도 있다. 따라서, 아래에서 기재되는 바처럼, 본 발명의 다양한 실시양태를 본 발명의 범위 또는 사상에서 벗어나지 않는 선에서 용이하게 결합할 수 있다.
- [0010] 또한, 본 명세서에서 사용된 용어 "또는"은 포괄적인 "or" 기능어이며, 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한 용어 "및/또는"과 동등하다. 용어 "~에 기초하여"는 배타적인 것이 아니며, 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 기재되지 않은 다른 인자들에 기초하는 것을 허용한다. 또한, 본 명세서 전체에 걸쳐, 단수 표현 "a", "an" 및 "the"는 복수의 지시대상을 포함한다. "내에"라는 의미는 "내에(in)" 및 "상에(on)"를 포함한다.
- [0011] 본 발명은 일반적으로 생리활성제를 장기간에 걸쳐 투여하기 위한, 약물을 장치에 결합시킨 의학 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 눈에 치료 화합물을 지속적으로 전달하기 위한 이식형 안구 장치에 관한 것이다. 본 발명에서, 지속적인 방출은 최소한의 전신 부작용으로 특정 기간 동안 실질적으로 일정한 약물 농도를 유지하기 위해 예정된 속도로 약물을 방출하도록 설계된 투여 형태의 한 유형이다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 본 발명은 부피당 일정한 양의 약물을 함유 및 방출하도록 구성된 복합 장치이다. 일부 실시양태에서, 상기 장치는 복수의 약물(예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 2개의 약물, 3개의 약물, 4개의 약물, 5개의 약물 등)이 적재되도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 상기 약물 분자는 상기 매트릭스에 물리적으로 결합된다. 일부 실시양태에서, 비금속 코팅은 2 가지 상이한 속도로 0 차 또는 0 차에 가까운 약물 방출 동역학을 제공한다; 처음 몇 주 동안 초기에는 더 높은 속도, 이후에는 더 낮은 속도.
- [0013] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 원하는 몸체/형태로 성형된 약물 전달 장치 복합체이지만, 상기 복합체는 적어도 다음을 포함한다. 증가된 표면적과 낮은 부피 밀도를 갖는 다공성 구조를 갖는 불활성 물질의 입자. 이에 한정되는 것은 아니지만, 적합한 불활성 물질은 개방형 스폰지(open cell sponge)와 유사한 상호 연결된 모세관 네트워크를 갖는 다공성 구조를 제공하는 흙드 실리카, 실리카겔, 활성탄, 활성 알루미늄 제올라이트 제 품 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 상기 기공의 작은 직경으로 인해, 상기 액체를 상기 입자로 끌어당기는 높은 모세관력이 생성된다. 이러한 물리적 흡수 메커니즘은 상기 액체의 화학적 특성과 무관하다고 여겨진다. 따라서 비극성 액체 뿐만 아니라 극성 액체도 흡수될 수 있다. 예를 들어, 흙드 실리카의 표면적은 10-600 m<sup>2</sup>/gr이며, 실리카겔의 경우 약 800 m<sup>2</sup>/gr이다. 일 예로, 최종 흡수물은 (1) 입자의 표면 상에 또는 기공 내에 약물을 포함한 50-75%의 액체 활성제, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 마크로라이드(macrolide)가 적재된(즉, 결합된) 흙드 실리카; (2) 증량제, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 카올린; (3) 접착성 결합제, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 세라믹 접착제, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 에폭시 접착제; 및 (4) 소수성 연결 중합체, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 폴리우레탄 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 활성제를 흡수하는 물리적 메커니즘은 수동적이다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 최종 흡수물은 (1) 입자의 표면 상에 또는 기공 내에 약물을 포함한 50-75%의 액체 활성제,

예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 마크로라이드가 적재된(즉, 결합된) 흡드 실리카; (2) 접착성 결합제, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 세라믹 접착제, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 에폭시 접착제; 및 (3) 소수성 연질 중합체, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 폴리우레탄 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

- [0016] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 a) (i) 불활성 물질의 입자로서, 상기 불활성 물질이 입자 표면에 약물과 흡착되어 있거나(예를 들어, 입자에 결합된 약물) 또는 내부 기공에 약물과 흡착되어 있는(예를 들어, 기공 내에 수용된 약물) 불활성 물질 입자; (ii) 증량제; (iii) 접착성 결합제; (iv) 소수성 연질 중합체; 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 복합체; 및 b) 몸체/코어의 전체 또는 일부 외부 표면 상의 선택적 코팅으로서, 상기 코팅은 완전/연속적이거나 천공되어 있으며, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 부트바 및/또는 파릴렌일 수 있는 선택적 코팅을 포함하는 약물 전달 장치이다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 a) (i) 불활성 물질의 입자로서, 상기 불활성 물질이 입자 표면에 약물과 흡착되어 있거나(예를 들어, 입자에 결합된 약물) 또는 내부 기공에 약물과 흡착되어 있는(예를 들어, 기공 내에 수용된 약물) 불활성 물질 입자; (ii) 접착성 결합제; (iii) 소수성 연질 중합체; 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 복합체; 및 b) 몸체/코어의 전체 또는 일부 외부 표면 상의 선택적 코팅으로서, 상기 코팅은 완전/연속적이거나 천공되어 있으며, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 부트바 및/또는 파릴렌일 수 있는 선택적 코팅을 포함하는 약물 전달 장치이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 면역억제용 약물을 포함하며, 상기 면역억제용 약물은 사이클로스포린(cyclosporine), 아자티오프린(azathioprine), 타크롤리무스와 이들의 유도체 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 면역억제용 약물을 포함하며, 상기 면역억제용 약물은 타크롤리무스, 사이클로스포린, 피메크롤리무스(pimecrolimus), 시롤리무스(sirolimus), 에베롤리무스(everolimus), 데포롤리무스(deforolimus), 템시롤리무스(temsirolimus), 조타롤리무스(zotarolimus), 아베티무스(abetimus), 구스페리무스(gusperimus), 및 마이코페놀산(mycophenolic acid)과 같은 항생제 마크로라이드이며, 이는 면역억제제 또는 면역조절제 또는 이들의 임의의 조합으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약물(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 등)이 상기 매트릭스 내로 적재되어 독립적으로 동시에 방출되는 반면, 각각의 약물은 (a) 외부 매체 내에서의 이의 자연 용해도 및 (b) 상기 소수성 중합체에 의한 장벽, 외부의 불침투성 장벽 또는 둘 모두에 따라 방출된다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 1 중량% 내지 약 60 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 30 중량% 내지 약 40 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 10 중량% 내지 약 17 중량%이다.
- [0019] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 10 중량% 내지 약 15 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 10 중량% 내지 약 13 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 5 중량% 내지 약 20 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 10 중량% 내지 약 20 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 13 중량% 내지 약 20 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 15 중량% 내지 약 20 중량%이다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 a) (i) 불활성 물질의 입자로서, 상기 불활성 물질이 입자 표면에 약물과 흡착되어 있거나(예를 들어, 입자에 결합된 약물) 또는 내부 기공에 약물과 흡착되어 있는(예를 들어, 기공 내에 수용된 약물) 불활성 물질 입자; (ii) 증량제; (iii) 접착성 결합제; 및 b) 몸체/코어의 전체 또는 일부 외부 표면 상의 선택적 코팅으로서, 상기 코팅은 완전/연속적이거나 천공되어 있으며, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 파릴렌일 수 있는 선택적 코팅을 포함하는 약물 전달 장치이다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 a) (i) 불활성 물질의 입자로서, 상기 불활성 물질이 입자 표면에 약물과 흡착되어 있거나(예를 들어, 입자에 결합된 약물) 또는 내부 기공에 약물과 흡착되어 있는(예를 들어, 기공 내에 수용된 약물) 불활성 물질 입자; 및 (ii) 접착성 결합제; 및 b) 몸체/코어의 전체 또는 일부 외부 표면 상의 선택적 코팅으로서, 상기 코팅은 완전/연속적이거나 천공되어 있으며, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 파릴렌일 수 있는 선택적 코팅을 포함하는 약물 전달 장치이다.
- [0022] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 30 중량% 내지 약 40 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 32 중량% 내지 약 38 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마크로라이드의 농도는 약 5 중량% 내지 약 40 중량%이

다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마이크로라이드의 농도는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마이크로라이드의 농도는 약 23 중량% 내지 약 40 중량%이다. 일부 실시양태에서, 상기 매트릭스 중의 상기 마이크로라이드의 농도는 약 15 중량% 내지 약 40 중량%이다.

[0023] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 0.3  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 0.3  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 0.3  $\mu\text{m}$  내지 약 5  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 0.3  $\mu\text{m}$  내지 약 3  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 0.3  $\mu\text{m}$  내지 약 1  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 3  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 파릴렌 코팅은 두께가 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다.

[0024] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 15  $\mu\text{m}$  내지 약 20  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 15  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 5  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 부트바 코팅은 두께가 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 15  $\mu\text{m}$ 이다.

[0025] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 코어/몸체는 상기 코어/몸체의 원위 단부(distal tip portion)에 부착된 소관 연장부(canalicular extension)를 추가로 포함하며, 상기 소관 연장부는 누점 입구(punctual aperture) 및 누점을 통한 삽입 및 누소관(lacrimal canaliculus) 내에 배치되도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 상기 소관 연장부는 길이 L1을 갖고 상기 몸체는 길이 L2를 가지며, 상기 길이 LI 대 상기 길이 L2의 비율은 약 2: 1 내지 약 10: 1이다. 일부 실시양태에서, 상기 길이 LI 대 상기 길이 L2의 비율은 약 2: 1 내지 약 8: 1이다. 일부 실시양태에서, 상기 길이 LI 대 상기 길이 L2의 비율은 약 2: 1 내지 약 6: 1이다. 일부 실시양태에서, 상기 길이 LI 대 상기 길이 L2의 비율은 약 2: 1 내지 약 4: 1이다. 일부 실시양태에서, 상기 길이 LI 대 상기 길이 L2의 비율은 약 4: 1 내지 약 10: 1이다. 일부 실시양태에서, 상기 길이 LI 대 상기 길이 L2의 비율은 약 6: 1 내지 약 10: 1이다. 일부 실시양태에서, 상기 길이 LI 대 상기 길이 L2의 비율은 약 8: 1 내지 약 10: 1이다.

[0026] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 소관 연장부는 누소관 및/또는 비루관 내에 배치되도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 코어/몸체는 외부 표면을 가지며, 누점 입구를 통해 삽입되어 누점 또는 누소관 내에 배치되도록 구성되며, 상기 몸체는 단일체의 캡슐(monolithic capsule) 구조 또는 원통 형상이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은, 상기 몸체의 외부 표면을 덮는 파릴렌 코팅 또는 부트바 코팅으로서 약물(예를 들어 마이크로라이드)에 대해 실질적으로 불투과성인 파릴렌 코팅 또는 부트바 코팅(이의 표면은 1.4 나노미터 두께를 초과하여 불투과성임); 및 상기 파릴렌 코팅 또는 부트바 코팅 기공 내의 하나 이상의 기공으로서, 상기 기공의 양 및/또는 크기가 상기 마이크로라이드(예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 타크롤리무스)를 치료적 유효량으로 1일 내지 360일의 기간(예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 등) 동안 방출하도록 구성된 기공을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 120일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 90일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 60일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 30일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 21일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 14일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 10일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1 내지 7일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 7 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 10 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 14 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 21 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 30 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 60 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 90 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 120 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 7 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 10 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 14 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 21 내지 180일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 30 내지 120일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 60 내지 120일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 90 내지 120일로 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 60 내지 90일로 측정된다.

[0027] 일부 실시양태에서, 박테리아 스트렙토마이세스 츠쿠바엔시스(bacterium Streptomyces tsukubaensis)로부터 유래

된 항생제 마크로라이드인 타크롤리무스(FK-506)는 인터류킨(interleukin) (IL)-2 및 IL-4 전사에 필수적인 세포질 내 단백질인 칼시뉴린(calcineurin)의 억제제를 통해 T 림프구에 의한 염증 매개체의 생성을 감소시킬 수 있는 강력한 면역조절제이다.

[0028] FK-506, FR-900506, 및 푸지마이신(Fujimycin)으로도 지칭되는 타크롤리무스(IUPAC 이름: (3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-디히드록시-3-((1*E*)-1-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-히드록시-3-메톡시사이클로헥실]프로프-1-엔-2-일)-14, 16-디메톡시-4, 10, 12, 18-테트라메틸-8-(프로프-2-엔-1-일)-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-헥사데카히드로-3*H*-15, 19-에폭시피리도[2, 1-*c*][1, 4]옥사자시클로트리코신-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-테트론; C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>)는 도 1에 나타난 화학구조를 갖는 스트렙토마이세스 슈쿠벤시스에서 단리된 마크로라이드이다.

[0029] 타크롤리무스는 FKBP-12 단백질에 결합하여 칼슘 의존성 단백질과 복합체를 형성함으로써, 칼시뉴린 포스파타제(calcineurin phosphatase) 활성을 억제하고 사이토카인(cytokine) 생성을 감소시킨다. 이 제제는 생체 내에서 강력한 면역억제 활성을 나타내고 항원성 또는 유사 분열 촉진성 자극에 대한 반응으로 T-림프구의 활성화를 방지한다.

[0030] 타크롤리무스는 또한 각막 이식 거부, 안구 염증, 안구 유착포창, 알레르기성 비염 및 포도막염과 같은 면역 매개 질환의 치료에 효과적이다.

[0031] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 복합체에서 상기 마크로라이드의 농도는 1 중량% 내지 50 중량 % 이고, 상기 최종 누점 마개에서 상기 마크로라이드의 농도는 20 % 내지 40 %이다.

[0032] 본 발명은 약학적 조성물 및 KCS 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 임플란트 형태의 조성물로서, 상기 임플란트는 하나 이상의 치료제의 연장된 방출 시간을 제공하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 상기 임플란트는 코어 형상이다. 일부 실시양태에서, 상기 임플란트는 마개 형상이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 마크로라이드이다. 일부 실시양태에서, 상기 마크로라이드는 타크롤리무스이다.

[0033] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 임플란트는 타크롤리무스를 포함하는 임플란트를 안구 내에 투여한 후 일정 기간, 예를 들어 1주 이상, 또는 예를 들어 약 2개월 내지 약 6개월 동안에 걸쳐 상기 약물을 방출하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1주 내지 1년이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1주 내지 9개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1주 내지 6개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1주 내지 3개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1주 내지 1개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1개월 내지 1년이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1개월 내지 9개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1개월 내지 6개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 1개월 내지 3개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 3개월 내지 1년이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 6개월 내지 1년이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 9개월 내지 1년이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 3개월 내지 9개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 3개월 내지 6개월이다. 일부 실시양태에서, 상기 기간은 6개월 내지 9개월이다.

[0034] 본 발명의 조성물의 일 실시양태에서, 조성물은 안구 내 사용을 제공하도록, 예를 들어 안구 병태를 치료하도록 구성된 약학 조성물 마개이다. 일부 실시양태에서, 상기 약학 조성물은 고체 복합체 분말을 포함하는 마개이며, 상기 고체 복합체 분말은 하나 이상의 연질 중합체에 분산된다. 일부 실시양태에서, 상기 고체 복합체 분말은 생리활성제, 불활성 담체, 결합제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 유기 입자를 포함한다. 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 유기 입자는 약물을 흡수하도록, 즉 상기 약물을 담지하도록 구성된다(즉, 약물 담체, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 흡드 실리카). 상기 유기 입자는 5 내지 1000 m<sup>2</sup>/그램의 표면적을 가질 수 있다(흡드 실리카 표면적은 10-600 m<sup>2</sup>/gr이고; 실리카 겔은 약 800 m<sup>2</sup>/gr, 탄산 칼슘 표면적은 5-24m<sup>2</sup>/gr이다).

[0035] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 생리활성제는 고체 유기 매트릭스에 용해, 분산, 유화, 결합, 흡착, 함침, 혼합 또는 다른 방법으로 배치될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 생리활성제는 상기 유기 매트릭스와 직접 혼합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 생리활성제는 상기 유기 매트릭스와 혼합될 수 있는 다른 물질, 예를 들어 입자상 및/또는 섬유상 물질에 흡착될 수 있다.

[0036] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 생리활성제는 먼저 유기 화합물(또는 예를 들어 그의 전구체) 용융물, 용액, 유화액 또는 분산액 내에 용해, 분산 또는 유화된다. 일부 실시양태에서, 상기 고체 유기 매트릭스는 중합체, 올리고머, 단량체, 왁스, 오일, 가스제 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

- [0037] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 약물(예를 들어 마크로라이드, 예를 들어 타크롤리무스)을 포함하는 상기 유기 입자는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 구연산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산; (b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아; (c) 습윤제, 예를 들어 글리세롤; (d) 붕해제, 예를 들어 한천(agar-agar), 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; (e) 용해 지연제, 예를 들어 파라핀; (f) 흡수 촉진제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물; (g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (h) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토 및 펙틴; (i) 윤활제, 예를 들어 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산나트륨 또는 이들의 임의의 조합과 혼합될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 유기 입자 및 상기 불활성 담체는 결합제로 함께 결합되어 상기 복합체 매트릭스를 생성한다. 일부 실시양태에서, 예시적인 중합체는, 이에 한정되는 것은 아니나 폴리(디메틸 실록산), 폴리우레탄, 에폭시, 메틸 메타크릴레이트 중합체, 아크릴 공중합체, 폴리에스테르, 폴리아미드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌 공중합체 및 삼원중합체, 프로필렌 공중합체 및 삼원중합체, 불소 중합체, 비닐, 스티렌, 폴리카보네이트, 아미노 수지 및 페놀 수지 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 다른 예시적인 중합체는 자외선(UV) 경화에 의해 형성된 네트워크를 포함하는 가교된 아크릴 또는 메타크릴 네트워크를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 코어(상기 약물이 흡수되거나 존재하는 위치)는 열경화성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 예시적인 왁스는, 이에 한정되는 것은 아니나 파라핀, 아미드, 에스테르, 지방산 유도체, 지방 알코올 유도체, 실리콘 및 인지질을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 생리활성제(예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 타크롤리무스)를 함유하는 상기 복합체 매트릭스는 고체 형태, 예를 들어 분말, 조각, 섬유 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 복합체는 막자 및 막자 사발과 같은 분쇄 장치, 전자 분쇄기 등을 사용하여 미세 분말의 크기 <math><100\mu\text{m}</math> 또는 <math><30\mu\text{m}</math>로 분쇄 및/또는 미분화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 미세 복합체 분말은 연질 중합체와 함께 분산 및/또는 혼합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 연질 중합체는, 예를 들어 친수성 및/또는 소수성 특징을 갖는 중합체를 포함하는 의료용 중합체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 예시적인 중합체는, 이에 한정되지는 않으나 실리콘, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 또는 2개 이상의 상기 중합체의 조합을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 장치로부터 환자에게 상기 생리활성제의 소정의 방출 속도를 달성하기 위해, 폴리우레탄을 원하는 대로 성형하거나, 또는 그의 투과성을 원하는 대로 조절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 중합체는 단일 중합체 또는 이중 중합체로 구성된 하나 이상의 중합체를 포함한다.
- [0041] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 혼합물은 (1) 중합체 및 (2) 자기 지지형 고체 형상(solid, self-supporting shape)으로 형성된 분말을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 자기 지지형 형상은 상기 조성물의 원하는 형상(즉, 고체 코어)일 수 있고, 예를 들어 트리밍 또는 절단에 의해 원하는 형상으로 추가 가공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 형상은, 이에 한정되지는 않으나 원통형, 마개형, 동전형, 원판형, 판형, 정육면체형, 구형, 섬유형, 상자형, 다이아몬드형, 고리형, "S"형, "L"형, "T"형, 웹형, 그물형, 메쉬형, "U"형 또는 "V"형 일 수 있다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 상기 누점 마개의 조성물은 하기 조성물 중 하나 이상과 적합하게 유사할 수 있다: 에볼루트(Evolute®; Mati Therapeutics, Austin, Texas), 비마토프로스트 SR(Bimatoprost SR; Allergan, Dublin, Ireland), ENV515(Envisia Therapeutics, Inc., Durham, North Carolina), OTX-TP(Ocular Therapeutics, Bedford, Massachusetts), 및 iDose™(Glaukos, San Clemente, California).
- [0043] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 외부 셀 코팅이 고체 코어의 외부에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 코팅은 치료 화합물(예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 마크로라이드, 예를 들어 타크롤리무스)에 대해 실질적으로 불투과성인 제 2 비생분해성 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 코팅은 상기 제 1 비생분해성 중합체에 대한 상기 치료 화합물의 투과성과 비교하여 적어도 더 작은 투과성(예를 들어, 1% 더 작은 투과성, 5% 더 작은 투과성, 10% 더 작은 투과성, 20% 더 작은 투과성, 30% 더 작은 투과성, 40% 더 작은 투과성, 50% 더 작은 투과성, 60% 더 작은 투과성, 70% 더 작은 투과성 등)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 외부 셀 코팅은 부트바 및/또는 파릴렌일 수 있다.
- [0044] 본 발명은 1) 입자 표면 또는 내부 기공에 약물과 흡착된 불활성 물질의 입자; 2) 불활성 중합체 매트릭스로서,

약물-불활성 입자가 분산되어 있으며, 상기 중합체는 약물과 화학적으로 상호 작용 하지 않고 기계적 패키지를 제공하며, 입자 상의 약물 농도 및 중합체 매트릭스 내의 입자 적재가 약물 저장 용량을 조절하도록 구성된 불활성 중합체 매트릭스; 3) 상기 중합체 매트릭스를 일정 형상으로 연결하고 약물 방출에 대한 장벽을 형성하는 소수성 연결 중합체; 4) 상기 소수성 중합체가 상기 방출을 조절하기에 불충분한 경우, 천공된 외부 장벽이 상기 고체 코어에 적용되는 것을 포함하는 약물 전달 장치를 기재한다. 일부 실시양태에서, 상기 투과성, 및/또는 장벽 내 개구의 크기 및 갯수는 상기 약물(예를 들어 이에 한정되는 것은 아니지만, 타크롤리무스)의 방출 속도를 조절하도록 구성된다.

- [0045] 도 2a는 본 발명의 일 실시양태를 도시하며, 누점 마개 또는 임플란트의 사시도를 나타낸다.
- [0046] 도 2b는 본 발명의 일 실시양태를 도시하며, 누점 마개 또는 임플란트의 사시도를 나타내며, 부분 A-A는 눈물 배수(tear draining)를 위한 하나 이상의 공동을 갖는 임플란트의 상향식도이다.
- [0047] 도 2c는 본 발명의 일 실시양태를 도시하며, 누점 마개 또는 임플란트의 사시도를 나타내며, 선 A-A는 임플란트의 측면도이다.
- [0048] 도 2d 및 2e는 본 발명의 일 실시양태를 도시하며, 누점 마개 또는 임플란트의 사시도를 나타내며, 부분 B-B는 선 B-B에 대해 취한 단면도이다.
- [0049] 도 3은 본 발명의 일 실시양태를 도시하며, 누점 마개의 제조 공정의 개략도를 나타낸다. 일 실시양태에서, 상기 공정의 제1단계는 타크롤리무스, 흙드 실리카, 및 용매로 구성된 상기 입자(PS)를 제조하는 것을 포함한다. 상기 공정의 제2단계는 입자와 카올린을 결합한 다음 에폭시 접착제와 혼합하여 구성된 상기 복합체 매트릭스를 제조하는 것을 포함한다. 상기 복합체 매트릭스는 누점 마개 성형 공동을 채우는데 사용되는 페이스트형 혼합물을 형성한다. 24시간의 복합체 경화 후, 상기 마개는 최종 형상으로 주형에서 추출될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 (1) 카올린을 포함하는 증량제, (2) 흙드 실리카를 포함하는 흡수성 물질, (3) 에폭시를 포함하는 결합제, 및 (4) 5-40 중량%의 타크롤리무스를 포함하는 제 1 활성제를 포함하는 약물 전달 조성물을 포함한다.
- [0051] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 (1) 카올린을 포함하는 증량제, (2) 흙드 실리카를 포함하는 흡수성 물질, (3) 에폭시를 포함하는 결합제, 및 (4) 5-40 중량%의 타크롤리무스를 포함하는 제 1 활성제를 포함하는 약물 전달 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 누점 마개 형태이다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 본 발명은 (1) 조성물을 이를 필요로 하는 포유 동물의 눈에 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 조성물은 하루에 0.5-10 마이크로그램의 제 1 활성제를 방출하며, 상기 조성물은 (2) 카올린을 포함하는 증량제, (3) 흙드 실리카를 포함하는 흡수성 물질, (4) 에폭시를 포함하는 결합제 및 (5) 5-40 중량%의 타크롤리무스를 포함하는 상기 제 1 활성제를 포함하는 방법이다.
- [0053] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 (1) 흙드 실리카를 포함하는 흡수성 물질, (2) 에폭시를 포함하는 결합제, 및 (3) 5-40 중량%의 타크롤리무스를 포함하는 제 1 활성제를 포함하는 약물 전달 조성물을 포함한다.
- [0054] 본 발명의 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 (1) 흙드 실리카를 포함하는 흡수성 물질, (2) 에폭시를 포함하는 결합제, 및 (3) 5-40 중량%의 타크롤리무스를 포함하는 제 1 활성제를 포함하는 약물 전달 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 누점 마개 형태이다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 본 발명은 (1) 조성물을 이를 필요로 하는 포유 동물의 눈에 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 조성물은 하루에 0.5-10 마이크로그램의 제 1 활성제를 방출하며, 상기 조성물은 (2) 흙드 실리카를 포함하는 흡수성 물질, (3) 에폭시를 포함하는 결합제 및 (4) 5-40 중량%의 타크롤리무스를 포함하는 상기 제 1 활성제를 포함하는 방법이다.
- [0056] 본 발명의 방법 및 조성물의 일부 실시양태는 WO 2016/083891로 공개된 PCT/IB2015/002345에 기재된 바와 같은 방법과 조성물을 추가로 사용할 수 있으며, 본 명세서에 그 전체 내용이 참고로 포함된다.
- [0057] **실시예: 마개/고체 코어 제조**
- [0058] 본 발명의 조성물의 일 실시양태의 일 실시예에서, 타크롤리무스를 함유하는 마개 시료를 제조하였다. 섭씨 37도에서 다양한 시간 동안 시료를 인큐베이션하여 상기 시료로부터 극성 용액(PBS)으로의 타크롤리무스 방출 프로파일에 대한 시간의 효과를 측정하였다.

- [0059] 입자 제조
- [0060] 먼저, 생리활성제를 흡드 실리카(FS) 상에 흡착하거나 적재하였다. 상기 생리활성제는 타크롤리무스(TAC)였다. FS 0.331g을 1 THF: 1 에탄올(w/w) 용매 10g에 용해된 TAC 0.222g과 혼합하였다. 극성 용매의 추가적인 예로는 메탄올, 이소프로판올, 아세톤, 및/또는 에틸 아세테이트를 들 수 있다. 상기 TAC/FS 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 건조시켰다.
- [0061] 복합체 매트릭스 제조 및 성형
- [0062] 유형 A: 복합체 매트릭스
- [0063] 복합체 매트릭스 생성의 일 실시예에서, 카올린 분말 0.046g 및 FS 입자 0.123g 및 의료용 에폭시(EPO-TEK 301, 미국에 소재한 Epo-Tek사 제조) 0.076g을 혼합하였다. 상기 혼합물을 페이스트가 형성될 때까지 혼합하였다. 상기 페이스트를 주형 내부에서 24시간 동안 주위 온도에서 경화시켰다. 생성된 조성물은 고체 복합체 마개의 특성을 가졌다. 도 3은 복합체 매트릭스 누점 마개의 제조 및 생산을 나타내는 개략도이다.
- [0064] 유형 B: 에폭시 매트릭스
- [0065] 증량제(즉, 카올린 분말)의 사용이 없는 에폭시 매트릭스 생성의 일 실시예에서, FS 입자 0.123g 및 의료용 에폭시(EPO-TEK 301, 미국에 소재한 Epo-Tek사 제조) 0.123g을 혼합하였다. 상기 혼합물을 페이스트가 형성될 때까지 혼합하였다. 상기 페이스트를 주형 내부에서 24시간 동안 주위 온도에서 경화시켰다. 생성된 조성물은 고체 복합체 마개의 특성을 가졌다.
- [0066] 용액 제조-방출 매체 완충액
- [0067] 상기 용액은 0.01M PBS, 0.005% BAK 및 0.1% 트리톤 X-100(TRITON X-100)을 포함하였다.
- [0068] 마개 코팅 공정
- [0069] 상기 마개의 외층 코팅은 (1) 용매로서의 테트라하이드로퓨란(THF) 내의 부트바 5% (W/V) 또는 (2) 파릴렌 코팅일 수 있다 - 폴리우레탄 마개는 기상 증착 공정을 사용하여 2-5 μm의 파릴렌으로 코팅하였다. 상기 마개를 코팅하기 위해 상기 마개를 진공 증착 챔버(Simtal Coating Ltd.)에 넣고 상기 챔버를 약 0.1 torr로 진공 배기하였다. 약 150 °C에서 파릴렌 이량체(디-파라-자일릴렌)를 증발시켰다. 그런 다음, 단량체 (파라-자일릴렌)의 열분해는 약 680 °C, 0.5 torr에서 작용했다 (예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니지만, 디클로로[2.2]파라시클로판 내의 아릴-염소 결합은 680 °C(표준 열분해 온도)에서 분해된다). 그런 다음 상기 단량체를 대략적인 실온(약 25 °C)의 상기 증착 챔버에 넣은 후 상기 폴리우레탄 마개에 흡착 및 중합시켰다.
- [0070] 최종 마개 시료 특성:
- [0071] 30% 타크롤리무스를 포함하는 복합체 증량 3mg. 상세내용은 표 1 참조.

표 1

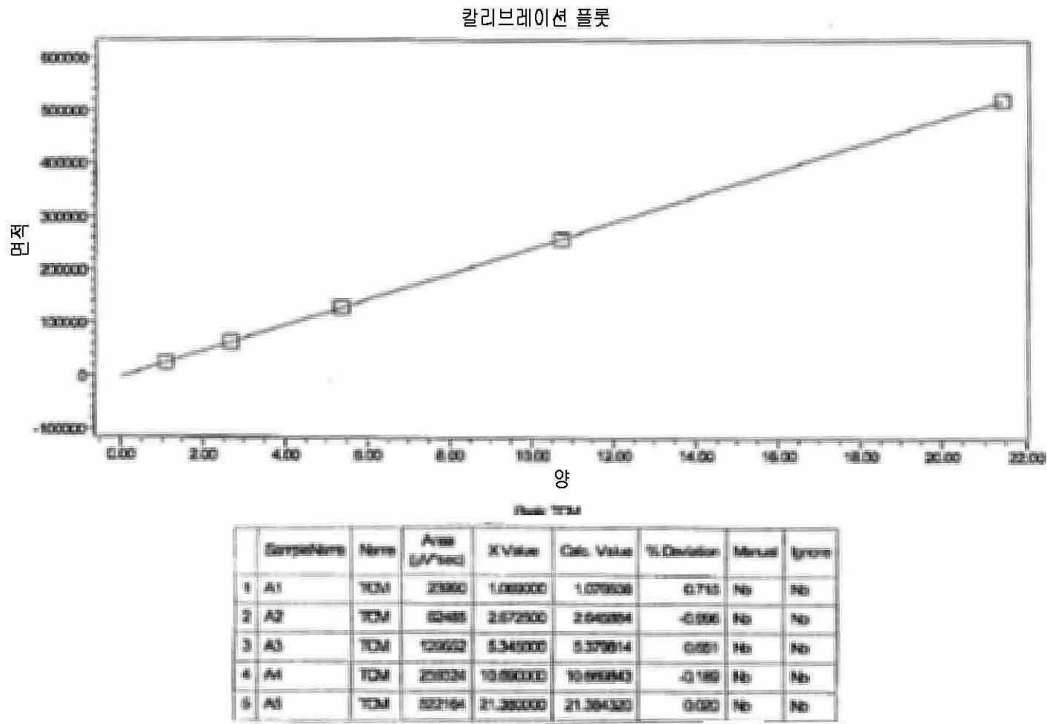
	37도에서 일수	복합체 중량	PBS+BAK(0.005%)+트리톤(0.1%)	
	PBS+BAK+트리톤 내	3 mg	0.5 g	
19-1	1	3.90	0.526	A 1= 복합체
19-2	3	3.90	0.525	타크롤리무스
19-3	5	3.90	0.534	
19-4	9	3.90	0.524	
19-5	20	3.90	0.527	
19-6	30	3.90	0.529	
19-7	60	3.90	0.531	
19-8	90	3.90	0.530	
19-9	1	3.93	0.527	A 2 = 복합체
19-10	3	3.93	0.525	타크롤리무스
19-11	5	3.93	0.524	
19-12	9	3.93	0.534	
19-13	20	3.93	0.523	
19-14	30	3.93	0.525	
19-15	60	3.93	0.521	
19-16	90	3.93	0.545	
19-17	1	1.84	0.523	B1 = 에폭시
19-18	3	1.84	0.524	타크롤리무스
19-19	5	1.84	0.531	
19-20	9	1.84	0.527	
19-21	20	1.84	0.528	
19-22	30	1.84	0.530	
19-23	60	1.84	0.524	
19-24	90	1.84	0.546	
19-25	1	1.90	0.531	B2 = 에폭시
19-26	3	1.90	0.530	타크롤리무스
19-27	5	1.90	0.534	
19-28	9	1.90	0.530	
19-29	20	1.90	0.533	
19-30	30	1.90	0.527	
19-31	60	1.90	0.525	
19-32	90	1.90	0.525	

[0072]

[0073] 실시예

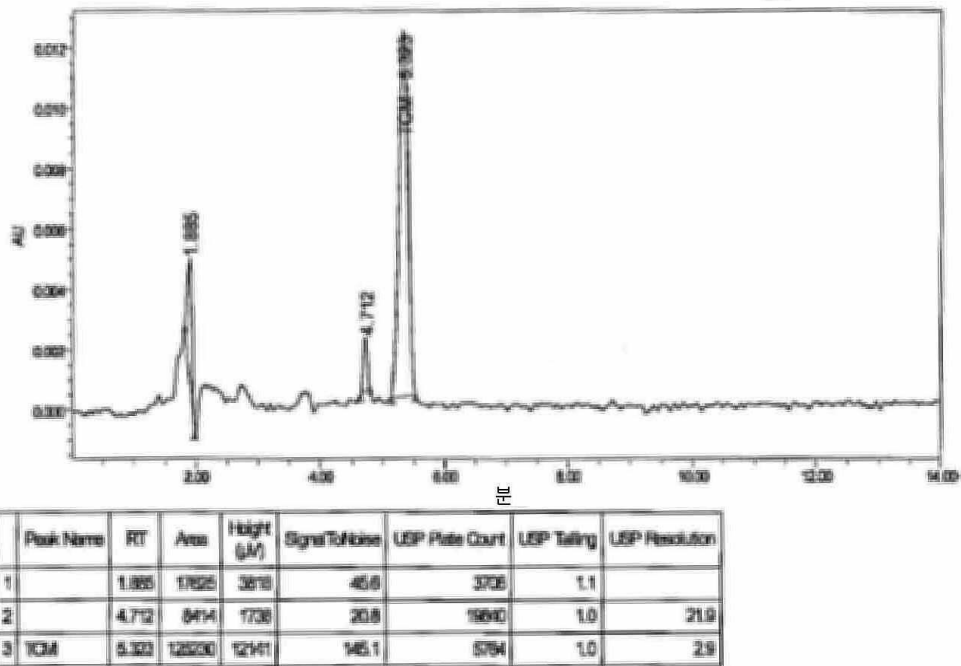
[0074] 타크롤리무스(TCM)에 대한 HPLC-MS-MS 방법의 개발

[0075] 타크롤리무스(TCM) 검정 곡선:



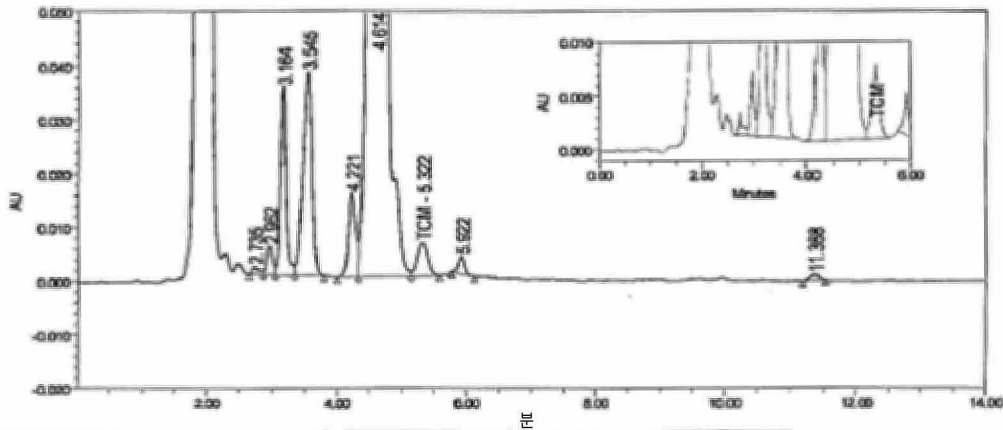
[0076]

[0077] 표준 용액 크로마토그램(PBS):



[0078]

[0079] 시료 용액의 대표적인 크로마토그램:



Peak Name	RT	Area	Height (AU)	Signal/Noise	USP Plate Count	USP Tailing	USP Resolution
1	2.736	9662	1370	14.7	3627		
2	2.982	31368	5282	56.0	5431		0.6
3	3.164	204400	34885	375.4	7544	1.4	1.3
4	3.545	370737	36038	409.6	2978	0.9	1.6
5	4.221	123242	15732	169.4	5001		2.5
6	4.614	1805866	164680	19073.7	4870	0.8	1.5
7 TCM	5.322	66720	6228	67.1	6360		2.5
8	5.622	22737	3177	34.2	1702	1.1	2.5
9	11.368	9547	1061	11.3	34766	1.0	24.9

[0080]

[0081] 결과:

[0082] 표 2는 각각 도 4 및 5에 도시된 지속 방출 프로파일 및 누적 지속 방출 프로파일에 사용된 시료의 목록을 제공한다. 시료 19-1내지 19-8은 유형 A, COM TAC 1이다. 시료 19-9내지 19-16은 유형 A, COM TAC 2이다. 시료 19-17 내지 19-24는 유형 B, EPO TAC 1이다. 시료 19-25 내지 19-32는 유형 B, EPO TAC 2이다. 상세 내용은 표 2 참조.

표 2

	37도에서 일수	복합체 중량	PBS+BAK(0.005%)+트리톤 (0.1%)	타크롤리무스의 양 ( $\mu\text{g/mL}$ )
	PBS+BAK+트리톤 내		0.5 g	
19-1	1	3.90	0.526	10.07
19-2	3	3.90	0.525	10.16
19-3	5	3.90	0.534	10.79
19-4	9	3.90	0.524	14.55
19-5	20	3.90	0.527	20.6
19-6	30	3.90	0.529	15.65
19-7	60	3.90	0.531	14.110
19-8	90	3.90	0.530	13.840
19-9	1	3.93	0.527	10.97
19-10	3	3.93	0.525	11.18
19-11	5	3.93	0.524	12.23
19-12	9	3.93	0.534	15.85
19-13	20	3.93	0.523	19.22
19-14	30	3.93	0.525	17.41
19-15	60	3.93	0.521	12.520
19-16	90	3.93	0.545	14.910
19-17	1	1.84	0.523	9.07
19-18	3	1.84	0.524	5.58
19-19	5	1.84	0.531	5.81
19-20	9	1.84	0.527	10.87
19-21	20	1.84	0.528	13.47
19-22	30	1.84	0.530	14.1
19-23	60	1.84	0.524	11.190
19-24	90	1.84	0.546	12.490
19-25	1	1.90	0.531	9.030
19-26	3	1.90	0.530	9.21
19-27	5	1.90	0.534	7.83
19-28	9	1.90	0.530	13.74
19-29	20	1.90	0.533	15.09
19-30	30	1.90	0.527	12.7
19-31	60	1.90	0.525	12.070
19-32	90	1.90	0.525	10.610

[0083]

[0084] 도 4는 3개월 동안의 복합체 매트릭스 타크롤리무스 마개 및 에폭시 매트릭스 타크롤리무스 마개의 지속 방출 프로파일을 나타낸다.

[0085] 도 5는 복합체 매트릭스 타크롤리무스 마개 및 에폭시 매트릭스 타크롤리무스 마개의 3개월 동안의 누적 지속 방출 프로파일을 나타낸다.

[0086] 생체 내 실험:

[0087] 개 모델에서 EXP-DE 누점 마개 효능 및 타당성을 평가하기 위한 연구. 모델: 중증 임상 KCS, 쉬르머 눈물 검사 (Schirmer 's Tear Test) = 0 mm/min, 눈물 생성이 없는 페키니즈(Pekingese) 개. 개에게서 정상적인 눈물 생성의 기준 범위는 15 내지 20 mm/min이다. 시술: 각 눈에 타크롤리무스를 갖는 누점 마개의 마취 하에 결막하 이식.

[0088] 도 6a 및 6b는 개 모델에서 누점 마개의 결막하 이식을 나타낸다.

[0089] 누점 마개는 표 3에 도시된 바와 같이 원통 형상 및 각각의 길이 및 직경을 갖는다.

표 3

시료	길이(cm)	직경(mm)	제조법	중량 mg(총량)	타크롤리무스(mg)	OD 우	OS 좌
1.2-2	1.4	1.2	에폭시	21.3	6.39	X	
1.0-2	1.2	1	카올린	17.3	5.19		X
1.0-9	1.2	1	카올린	17.3	5.19	X	

[0090]

[0091] 적목, 안구 분비물 및 쉬르머 눈물 검사(STT)를 수행하기 위한 수술 후 2, 4, 8 및 16 주 후에 추적 관찰.

[0092] 결과:

[0093] · 이식: OD,OS STT=0

[0094] · 수술 후 2주: OD,OS STT=10 mm/min.

[0095] · 수술 후 4주: OD,OS STT>20 mm/min.

[0096] · 새 이식: OD

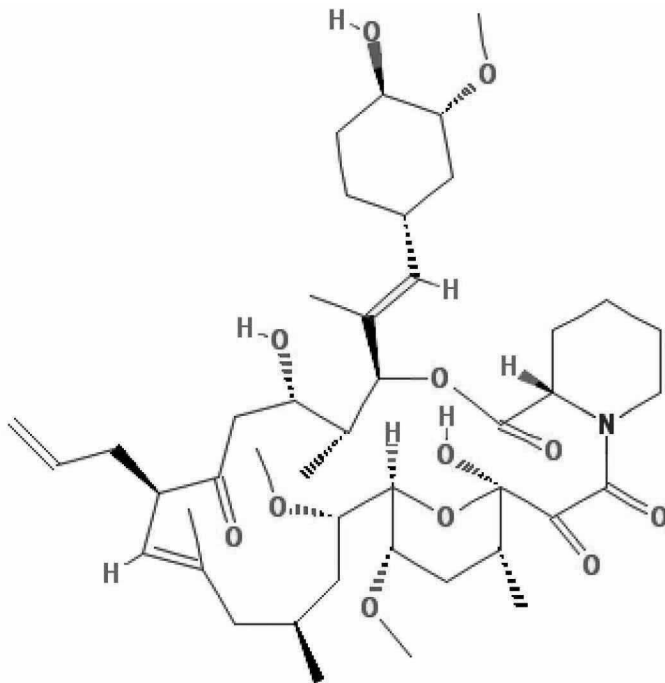
[0097] · 수술 후 8주: OD=12 mm/min OS=7 mm/min.

[0098] · 수술 후 13주: OD=15 mm/min OS=10 mm/min.

[0099] 도 6c는 타크롤리무스를 갖는 결막하 누점 마개 임플란트의 개 모델의 눈물 생성에 대한 영향을 나타내며, SST 결과를 도시한다.

**도면**

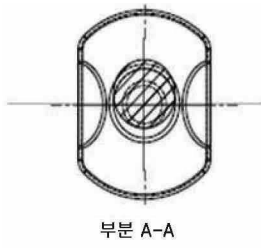
**도면1**



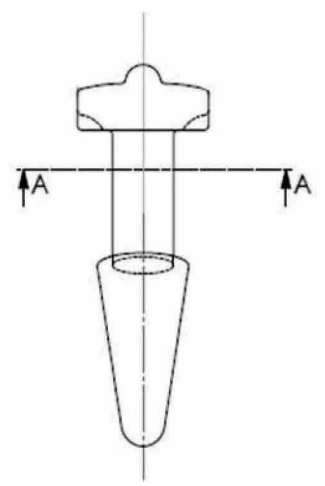
**도면2a**



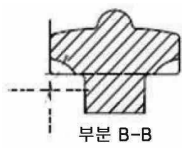
도면2b



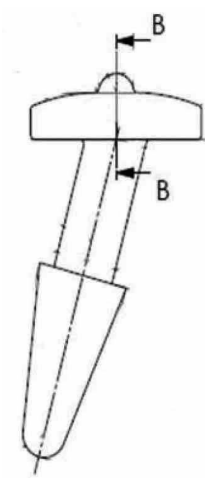
도면2c



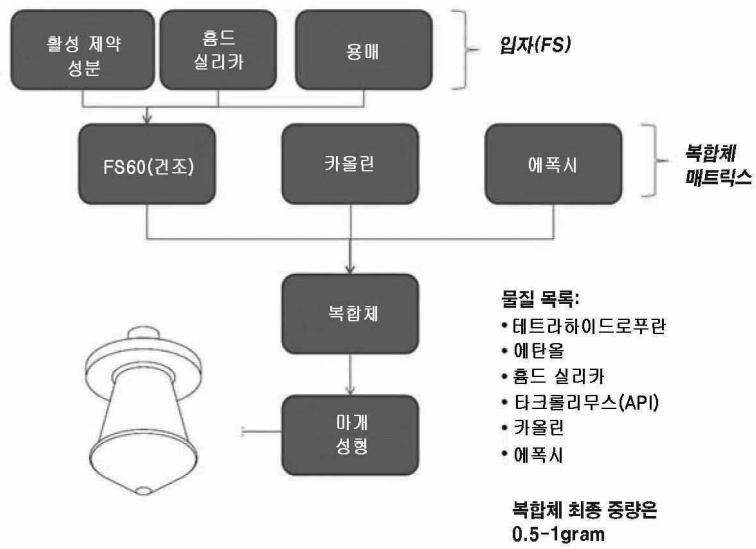
도면2d



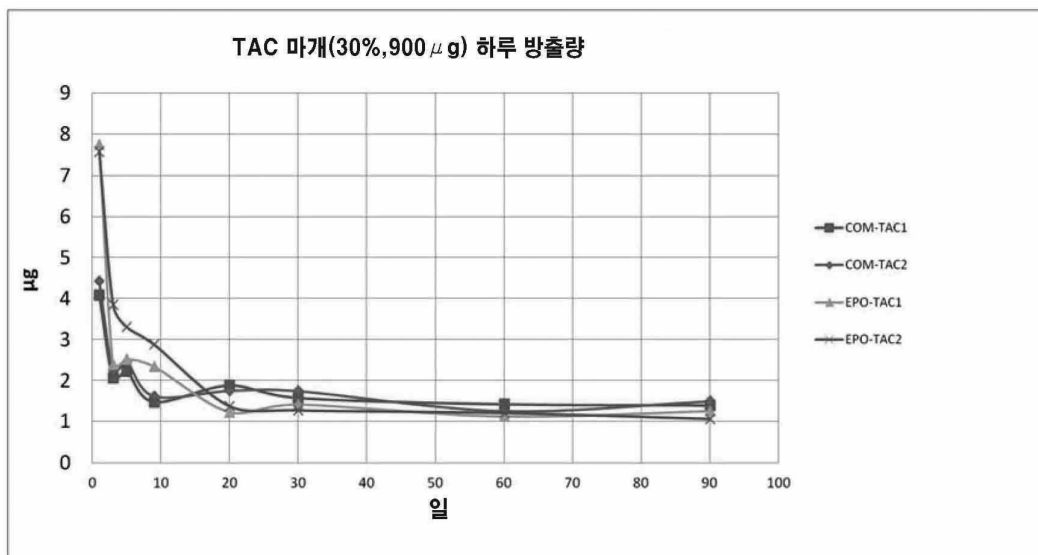
도면2e



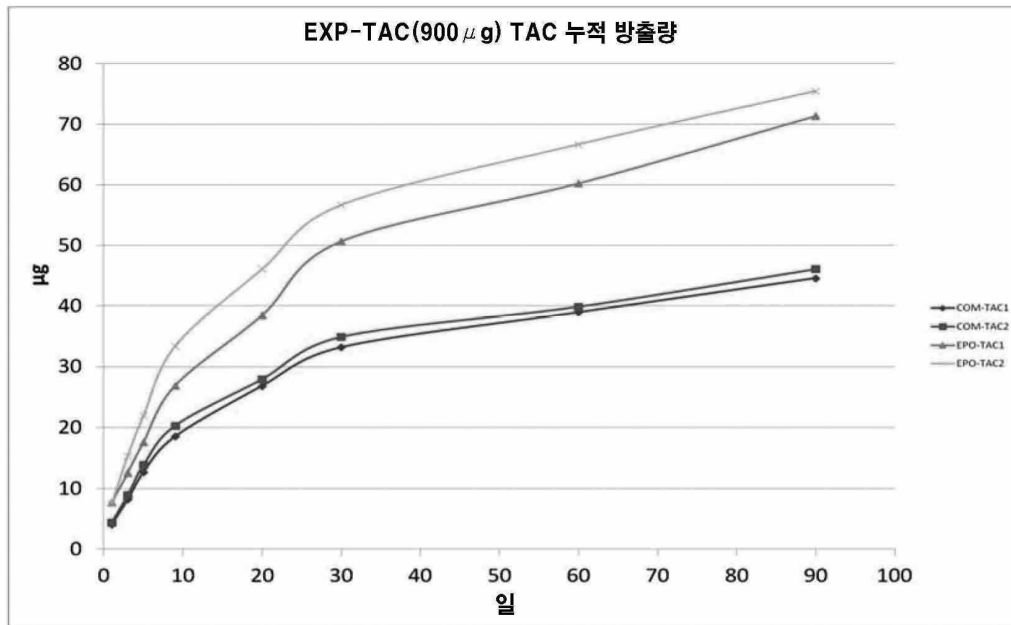
도면3



도면4



도면5



도면6a



도면6b



도면6c

