



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0081175
(43) 공개일자 2008년09월08일

(51) Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7017606

(22) 출원일자 2008년07월18일

심사청구일자 **없음**

번역문제출일자 2008년07월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/048487

국제출원일자 2006년12월18일

(87) 국제공개번호 WO 2007/075720

국제공개일자 2007년07월05일

(30) 우선권주장

60/751,808 2005년12월19일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

코멘티스, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 수트
275 유타 에비뉴 280

(72) 별명자

창, 샤오밍

미국 캘리포니아 94087 서니베일 렘센 코트 1089
체가타란, 무랄리타란

미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 스텐포드 애비
뉴 120

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

박종혁, 김정옥, 정삼영, 송봉식

전체 청구항 수 : 총 153 항

(54) 안구 투여를 위한 국소 메카밀라민 제형 및 그것의 사용

(57) 요 약

눈의 후방 및/또는 전방 조직 및 체액의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합으로 매개되는 증식성 망막증과 관련되는 질환, 예를 들어, 당뇨병성 망막증, 노인성 황반변성, 미숙아 망막증, 황반 부종과 관련되는 망막증, 또는 겹상적혈구빈혈증과 관련되는 망막증을 포함하는, 눈에 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 국소 투여를 사용하는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법, 약학 제형 및 그것의 키트가 제공된다. 또한 약학 제형을 제조하는 방법이 제공된다.

(72) 발명자

쿡, 존, 피.

미국 캘리포니아 94306 팔로알토 벤 로몬드 4022

타크루리, 하룬

미국 캘리포니아 92660 뉴포트 비치 코르테 포르토
피노 2900

(30) 우선권주장

60/838,605 2006년08월17일 미국(US)

60/859,582 2006년11월17일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기의 단계를 포함하는 눈의 후방조직, 전방조직 또는 체액의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

a) 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형 및 눈의 국소 투여에 적합한 담체를 그 것을 필요로 하는 환자의 한 쪽 또는 양 쪽 눈에 국소적으로 적용하는 단계,

메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 눈의 후방 조직, 전방 조직 또는 체액의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 하나 이상의 눈의 후방 또는 전방 조직 또는 체액에 메카밀라민의 치료적으로 유효한 양을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다.

청구항 2

하기의 단계를 포함하는 눈의 후방조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

a) 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형 및 눈의 국소 투여에 적합한 담체를 그 것을 필요로 하는 환자의 한 쪽 또는 양 쪽 눈에 국소적으로 적용하는 단계,

메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 눈의 후방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 하나 이상의 눈의 후방 조직에 메카밀라민의 치료적으로 유효한 양을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g의 단위로 측정하는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정하는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 40:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g의 단위로 측정하는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정하는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 20:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 비는 적어도 약 80:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, 비는 적어도 약 300:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서, 비는 약 40:1 내지 약 1000: 1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제3항 또는 제4항에 있어서, 비는 약 40:1 내지 약 2000:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 비는 약 20:1 내지 약 1000:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제4항에 있어서, 비는 약 20:1 내지 약 2000:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

하기의 단계를 포함하는 눈의 전방조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

a) 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형 및 눈의 국소 투여에 적합한 담체를 그 것을 필요로 하는 환자의 한 쪽 또는 양 쪽 눈에 국소적으로 적용하는 단계,

메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 눈의 전방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 하나 이상의 눈의 전방 조직에 메카밀라민의 치료적으로 유효한 양을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다.

청구항 12

제11항에 있어서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g의 단위로 측정하는 각막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정하는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비([ng/g 메카밀라민 각막 조직]:[ng/mL 혈장])는 적어도 약 100:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 비는 적어도 약 1000:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 비는 적어도 약 1500:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 비는 약 1000:1 내지 약 4000:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 비는 약 1000:1 내지 약 3000:1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항에 있어서, 제형은 토끼 눈에 국소적으로 투여되고, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 70 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 50 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 25 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 10 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 5 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 토끼 눈에 국소적으로 투여되고, 곡선하 면적으로서 측정하는 혈장 내 메카밀라민의 전체 농도는 약 100 ng/mL-hr 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 수성 생리식염수용액을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 수성 생리식염수용액은 등장성인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 실질적으로 중합체가 없는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 추가로 점성-증강제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 황산 콘드로이친, 히알루론산, 및 수용성 전분으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 점성-증강제는 하이프로멜로오스인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제25항 또는 제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 약 0.03% 내지 약 2% (w/v)의 겔-형성 중합체 및 물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때 겔-형성 중합체는 ng/g의 단위로 측정하는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정하는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직] : [ng/mL 혈장])는 적어도 약 300:1인 것으로 선택된다.

청구항 32

제31항에 있어서, 제형은 국소 안구 투여 전에 겔인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 제형은 국소 안구 투여에서 겔 인시튜를 형성하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 겔-형성 중합체는 다당류인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 다당류는 젤란검인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제25항 또는 제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 약 0.05% 내지 약 2% (w/v) 젤란검을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 담체는 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 젤란검인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 담체는 약 0.1% 내지 약 0.6% (w/v) 젤란검인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 S-메카밀라민으로서 제형에 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 R-메카밀라민으로서 제형에 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v)의 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 제형은 약 0.001% 내지 약 5% (w/v)의 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 제형은 약 0.03% 내지 약 4% (w/v)의 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 제형은 약 0.03% 내지 약 3% (w/v)의 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 제형은 약 0.03% 내지 약 2% (w/v)의 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 제형은 약 0.1% 내지 약 1% (w/v)의 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 실질적으로 계면활성제가 없는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 추가로 하나 이상의 보존제 또는 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 보존제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 보존제는 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 클로로헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 페닐에틸 알코올, 프로필파라벤, 티메로살, 질산페닐수은, 봉산페닐수은, 및 아세트산페닐수은으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 보존제는 염화벤즈알코늄인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 추가로 하나 이상의 장성제(들)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 하나 이상의 장성제(들)은 폴리올인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 폴리올은 당 알코올, 트리히드록시 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 하나 이상의 장성제(들)은 만니톨, 글리세린 또는 그것의 조합인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 추가로 킬레이트제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 킬레이트제는 디나트륨 에데테이트(디하이드레이트)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 수성 등장성 용액을 포함하고, 제형은 킬레이트제 및 보존제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 약 0.05% 내지 약 1% (w/v) 젤란 겸 및 물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 하나 이상의 완충제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 하나 이상의 완충제(들)은 인산염 완충제, 시트르산염 완충제, 말레산염 완충제, 봉산염 완충제 및 그것의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 62

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 눈의 후방 조직의 망막 신혈관형성, 맥락막 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 하나 이상의 질환을 가지는 것으로서 확인되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 63

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 눈의 후방 조직의 망막 신혈관형성, 맥락막 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 하나 이상의 질환의 여지가 있는 것으로 확인되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 64

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 증식성 망막증을 가지고 있거나 또는 여지가 있는 것으로서 확인되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 환자는 시력감퇴의 비-신혈관형성 형태를 가지고 있거나 또는 여지가 있는 것으로서 확인되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 66

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 시력감퇴와 관련되는 망막 신혈관형성, 시력감퇴와 관련되는 맥락막 신혈관형성, 황반부종과 관련되는 망막증, 또는 겸상적 혈구빈혈증과 관련되는 망막증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 67

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 당뇨병성 망막증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 68

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 미숙아 망막증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 69

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 망막 신혈관형성 또는 시력감퇴와 관련되는 맥락막 신혈관형성인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 70

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 노인성 황반변성인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 71

제1항 내지 제9항 또는 제17항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 노인성 시력감퇴인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 노인성 시력감퇴는 신생혈관 형태의 노인성 시력감퇴인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 73

제1항 또는 제3항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 눈의 전방조직에 영향을 미치는 비정상 신생혈관과 관련되거나 또는 눈의 전방과 후방 조직 모두에 영향을 미치는 비정상 혈관신생을 포함하는 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 질환은 눈의 전방 조직에 영향을 미치는 비정상 신생혈관과 관련되는 것을 특징으로 하는 방

법.

청구항 75

제74항에 있어서, 질환은 각막 신혈관형성, 익상편, 각막 이식 후 신혈관형성, 홍채신생혈관, 또는 신생혈관 녹내장인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 76

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 유리체, 망막 또는 맥락막 신혈관형성을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 77

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 질환은 안구 종양인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 포유동물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 포유동물은 영장류, 토끼, 개, 고양이, 또는 설치류인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 포유동물은 영장류인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 영장류는 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 82

제1항 내지 제9항, 제17항 내지 제73항 또는 제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 망막에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 83

제1항 내지 제9항, 제17항 내지 제73항 또는 제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 맥락막에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 84

제1항 내지 제9항, 제17항 내지 제73항 또는 제76항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 망막 및 맥락막에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 85

제1항, 제3항 내지 제60항 또는 제67항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 각막, 홍채, 섬유주, 공막 또는 수정체에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 86

제1항, 제3항 내지 제60항 또는 제73항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 각막에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 87

제1항, 제3항 내지 제60항 또는 제73항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 수정체에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 88

제1항, 제3항 내지 제60항 또는 제73항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 홍채에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 89

제1항, 제3항 내지 제60항 또는 제73항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 공막에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 90

제1항, 제3항 내지 제60항 또는 제73항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 섬유주에 전달되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(a)는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 격일에 1회, 1주일에 1회 또는 1주일에 2회 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 약제, 추가 치료 양상 또는 그것의 조합을 환자에 투여하는 것을 포함하는 단계(b)를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 단계(b)는 단계(a) 전에 또는 동시에 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 94

제92항 또는 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 약제는 VEGF 길항제, VEGF 스캐빈저 또는 티로신 키나아제 억제제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, VEGF 길항제는 VEGF 앱타머인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, VEGF 앱타머는 폐갑타닙인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 97

제92항 또는 제93항에 있어서, 약제는 항-VEGF 항체 또는 그것의 단편인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 항-VEGF 항체는 베카시주맙, 라니비주맙 또는 그것의 조합인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 99

제92항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료 양상은 온열 레이저 광응고술 또는 광역동치료인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 100

메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 물 및 안구 국소 투여를 위해 제형으로 된 젤-형성 중합체를 포함하는 약학 제형.

겔-형성 중합체는 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 의 단위로 측정하는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL 의 단위로 측정하는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비($[\text{ng/g}]$ 메카밀라민 맥락

막+망막 조직]: [ng/mL 혈장])가 적어도 약 300:1인 것으로 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 비는 약 300: 1 내지 약 1000:1인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 102

제101항에 있어서, 비는 적어도 약 350: 1인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 103

제100항 내지 제102항에 있어서, 제형은 토끼 눈에 국소적으로 투여되고, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 70 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 104

제103항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 50 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 105

제103항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 25 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 106

제103항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 10 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 107

제103항에 있어서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 5 ng/mL 미만인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 108

제100항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 겔-형성 중합체는 약 0.03% 내지 약 2% (w/v)의 농도에서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 109

제100항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 국소 안구 투여 전에 겔인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 110

제100항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 국소 안구 투여에서 겔 인시튜를 형성하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 111

제110항에 있어서, 겔-형성 중합체는 다당류인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 112

제111항에 있어서, 다당류는 겔란검인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 113

제112항에 있어서, 겔-형성 중합체는 약 0.05% 내지 약 2% (w/v)의 농도에서 존재하는 겔란검인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 114

제113항에 있어서, 겔란검은 약 0.1% 내지 약 1% (w/v)의 농도에서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 115

제114항에 있어서, 젤란검은 약 0.1% 내지 약 0.6% (w/v)의 농도에서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 116

제100항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 담체는 하나 이상의 장성제(들)을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 117

제116항에 있어서, 하나 이상의 장성제(들)은 폴리올인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 118

제117항에 있어서, 폴리올은 당 알코올, 트리히드록시 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 119

제116항에 있어서, 하나 이상의 장성제(들)은 만니톨, 글리세린 또는 그것의 조합인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 120

제100항 내지 제119항에 있어서, 제형은 실질적으로 계면활성제가 없는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 121

제100항 내지 제119항에 있어서, 하나 이상의 보존제 또는 계면 활성제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 122

제100항 내지 제121항에 있어서 제형은 보존제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 123

제122항에 있어서, 보존제는 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 클로로헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 페닐에틸 알코올, 프로필파라벤, 티메로살, 질산페닐수은, 봉산페닐수은, 및 아세트산페닐수은으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 124

제123항에 있어서, 보존제는 염화벤즈알코늄인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 125

제100항 내지 제124항에 있어서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 약 0.001% 내지 약 6% (w/vol)의 농도에서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 126

제125항에 있어서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 약 0.001% 내지 약 5% (w/vol)의 농도에서 존재하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 127

제126항에 있어서, 제형은 약 0.03% 내지 약 4% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 128

제127항에 있어서, 제형은 약 0.03% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 129

제128항에 있어서, 제형은 약 0.03% 내지 약 2% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 130

제129항에 있어서, 제형은 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 131

제100항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 젤-형성 중합체는 약 0.05% 내지 약 1% (w/v)의 농도로 존재하는 젤란검인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 132

제100항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 메카밀라민의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 133

제132항에 있어서, 메카밀라민의 염은 메카밀라민 염산염인 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 134

제100항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 S-메카밀라민으로서 제형에 포함되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 135

제100항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 R-메카밀라민으로서 제형에 포함되는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 136

제100항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 약제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제형.

청구항 137

제100항 내지 제136항 중 어느 한 항의 제형, 사용을 위한 패키징 및 설명서를 포함하는 키트

청구항 138

제137항에 있어서, 제형은 다수용량 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 139

제137항에 있어서, 제형은 하나 이상의 단일 단위 용량 형태로 제공되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 140

제137항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 충분한 제형은 약1일, 약1주, 약2주, 약3주, 약4주, 약1개월, 약2개월, 약3개월, 약4개월, 약6개월, 약9개월 또는 약1년의 기간에 걸쳐 치료하는 동안 제공되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 141

제137항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 비-메카밀라민 니코틴 아세틸콜린 수용체 길항제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 142

제137항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 약제는 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 약학 제형으로부터 별개의 용기로 제공되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 144

제137항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 S-메카밀라민으로서 제형에 포함되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 145

제137항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 R-메카밀라민으로서 제형에 포함되는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 146

하기의 단계들을 포함하는 제93항 내지 제126항 중 어느 한 항의 제형의 제조를 위한 방법.

- (a) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 수용액에 겔-형성 중합체를 분산시키는 단계;
- (b) 단계(a)에서 형성된 혼합물을 혼합하여 용액 또는 겔을 형성하는 단계.

청구항 147

제146항에 있어서, (c) 단계(b)에서 형성된 용액 또는 겔을 평형상태로 만드는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 148

제146항 또는 제147항에 있어서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 수용액은 약제, 보존제 또는 계면활성제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 149

제146항 또는 제147항에 있어서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 수용액은 보존제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 150

제146항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 수용액은 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 151

제146항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)에서 형성된 용액은 국소 안구 투여에서 겔 인시튜를 형성하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 152

제146항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(b) 또는 단계(c)에서 형성된 용액은 국소 안구 투여 전에 겔인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 153

제146항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(b)의 혼합은 교반, 가열 또는 그것의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 관련 출원과의 상호 참조

본 출원은 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되는 2006년 11월 17일에 출원된 미국의 가출원 60/859,582호, 2006년 8월 17일에 출원된 가출원 60/838,605호, 및 2005년 12월 19일에 출원된 가출원 60/751,808호에 의거하여 우선권을 주장한다.

배경기술

<3> 노인성 황반변성(Age-related macular degeneration(AMD))은 북미 및 유럽의 노인들 사이에서 둘이킬 수 없는 심각한 시력 상실의 첫째 원인이다(*Arch Ophthalmol.* (2004), 1122: 564-72; Olejnik *et al.*, (2005) *Adv. Drug. Dev. Rev.* 57: 1991-1993; Kulkami *et al.*, (2005) *Adv. Drug. Dev. Rev.* 57: 1994-2009; Gryziewicz (2005) *Adv. Drug. Dev. Rev.* 57: 2092-2098 참조). AMD의 2가지 형태가 있다: 비-신생혈관(또한 건조 형태 또는 비-삼출성으로서 알려짐) 및 신생혈관(또한 젖은 형태 또는 삼출성으로서 알려짐). 흔하지는 않지만, 신생혈관 형태는 시각장애의 대부분의 경우를 설명한다. 신생혈관 AMD에서, 새로 만들어지는 비정상 혈액 혈관이 망막의 중심 하에서 성장하는 맥락막신생혈관으로 불리는 과정 다음에 혈관누출 및 혈관 투과성을 수반한다. 이는 왜곡된 시력 또는 중심 시력의 파괴를 야기하는 망막의 상처를 이끈다. 수개의 성장인자가 신생혈관 과정과 관련되어 있는 반면, VEGF(혈관내피 성장인자)의 동질효소는 신혈관형성, 신생혈관형성 및 혈관 누출을 이끄는 일련의 사건의 중심이다(*Ferrara et al. Recent Prog Horm Res.*, (2000), 55: 15-35, discussion 35-6 참조). 황반변성의 건조 또는 비-신생혈관 형태는 시력감퇴의 신생혈관("젖은") 형태의 진단에 앞서 종종 나타나며, 시력감퇴의 신생혈관 형태의 진행에 대한 위험 인자이다. 시력 감퇴의 신생혈관 형태의 진행에 대한 더 높은 위험에서 환자는 비-신생혈관 형태에 의하는 넓은 범위의 시력 감퇴를 갖는 것이다.

<4> 동물 연구는 VEGF 발현이 눈에서 신혈관형성을 유발하기에 충분하며(예를 들어, Tolentino *et al.*, *Arch Ophthalmol.* 1996, 1114:964-70 참조), 반면에, 그것의 길항제는 이 효과를 감소 또는 제거한다는 것(예를 들어, Adamis *et al.*, *Arch Ophthalmol.*, 1996, 1114:66-71 참조)을 보여주었다. 게다가, VEGF의 존재는 영장류 모델에서 안구 신혈관형성과 일시적 및 공간적으로 관련되어 있다(예를 들어, Miller *et al.* *Am J. Pathol.*, 1994, 145: 574-84 참조). 증식성 당뇨병성 망막증에 부작적으로 안구 신혈관형성을 갖는 환자들은 또한 VEGF의 상승된 유리체 수준을 갖는다(예를 들어, Aiello *et al.* *N Engl J Med.*, 1994, 331: 1480-7 참조).

<5> 삼출성 AMD의 치료를 위한 현재 이용가능한 양식은 온열 레이저 광응고술, 광역학치료 및 안구내 주사에 의한 VEGF 수용체 길항제 폐갑타닙(Macugen®; Pfizer)의 투여를 포함하는데, 이는 침윤성이고, 망막박리, 유리체 출혈, 안구내염, 및 수정체 손상과 같은 상당한 부작용의 원인이 될 수 있다(*Peyman et al.*, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16: 107-123).

<6> 흡연은 인간의 AMD에 대해 가장 중요한 환경적 위험 인자가 되며(*Tomany et al.*, *Ophthalmology*, 2004, 111: 1280-1287) 간접흡연은 어린이의 근시로 이어지는 것으로 나타났다(*Stone et al.*, (2001) *Investigative Ophthalmol. Vis. Sci.* 42(3):557-565; *Stone et al.*, (2001) *Investigative Ophthalmol. Vis. Sci.* 42(10):4277-4287; U.S. Pat. App. No. 2003-0096831). 실험의 동물 모델에서, 니코틴은 내피조직 세포에서 니코틴 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 활성을 통해 매개되는 효과인, 맥락막신생혈관을 증가시키는 것으로 나타났다(*Suner et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2004, 45(1): 311-317). 이러한 니코틴의 신생혈관 촉진 효과는 nAChR 길항제, 헥사메토늄에 의해 차단되는 것으로 나타났다. 이를 결과는 nAChRs의 활성이 AMD와 관련되는 병리학상의 신생혈관형성에서 중요한 역할을 함을 나타내고, 이 경로의 억제는 질병의 진행을 억제할 수도 있다.

<7> 니코틴은 내피세포증식(*Villalblanca et al.*, *J. Appl. Physiol.* 1988, 2089-2098), 시험관 내 가동화 및 튜브 형성(*Cooke et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2002, 110:527-536; U.S. Pat. Nos. 6,720,340, 6,417,205)을 유발하기 위한 내피 nAChRs를 자극하고, 이는 니코틴의 최대 효과가 흡연자에서 달성되는 것과 유사한 농도, 즉, 10-100 nM에서 일어나는 것으로 보고되었다. 또한 니코틴은 신생혈관형성에서 중요한 사건인 내피 세포 이동을 증가시킨다(미국특허 6,720,340호, 6,417,205호; WO 01/08684; WO 01/08683). 증가하는 내피 세포 이동의 이러한 니코틴 효과는 고혈압의 치료에 사용을 위한 이전에 미국식약청에 의해 승인을 받은 공지된 nAChR 길항제인 메카밀라민에 의해 차단될 수 있다. 내피 nAChR을 길항하는 메카밀라민과 같은 억제는 신혈관형성 또는 삼출성 AMD와 같은 비정상 신생혈관형성을 특징으로 하는 질병의 치료에 사용을 위한 약물의 신규 분류를 나타낼 수 있다

(WO 03/068208; 미국특허출원 No. 2003/0216314).

- <8> 증식성 망막증을 이끄는 비정상 신생혈관형성 및/또는 신혈관형성은 눈 및 시력에 영향을 주는 다른 심각한 질환을 매개하는 것으로 믿어진다. 예를 들어, 당뇨병성 망막증, 미숙아망막증(WO 03/068208; 미국특허출원 No. 2003/0216314) 및 겸상적혈구빈혈증과 관련되는 망막증을 포함하는 질환은 각각 비정상 신생혈관형성, 신혈관형성 또는 그것의 조합과 관련되는 것으로 믿어진다.
- <9> 메카밀라민은 1950년대 후반 이래로 고혈압 치료를 위해 판매되었다. 정상혈압 대상에서, 메카밀라민은 심박수의 공존하는 증가와 함께 기립성 고혈압의 원인이 될 수 있다. 전신 메카밀라민 투여와 관련되는 자주 보고된 부작용은 변비, 구강건조증, 손상된 적응으로부터의 침침한 시력, 허약, 피로, 안근마비, 동공확대(화장성 동공), 감소된 리비도(libido), 및 요폐 뿐 아니라 떨림, 졸음과다, 진정작용, 경련, 발작, 무도병 운동, 불면증, 정신 이상, 우울, 및 변형된 정신상태와 같은 CNS 장애를 포함한다.
- <10> 메카밀라민과 관련되는 이들 용량-제한 부작용을 고려하여, 특히 메카밀라민의 전신전달, 안구 조직에 메카밀라민의 표적 전달, 예를 들어, 눈 표면에서 국소 전달의 경우 매우 바람직하며, 완전히 제거하지 않는다면 신경절 봉쇄의 조직 부작용을 감소시킬 수 있다. 추가적으로, 증식성 망막증과 관련되는 질환을 치료하기 위한 안구내 주사의 사용을 피하는 치료 방법 및 제형은 치료 섭생과 함께 환자 이행을 증가시킬 뿐 아니라 국소 마취하에서 주사의 투여와 관련된 비용을 감소시키고, 주사 자체에 의해 야기되는 환자의 불편함 및 안구 내 주사와 관련되는 합병증을 감소시킬 수도 있다(Peyman *et al.*, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16: 107-123; Tojo *et al.* (2001) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 52: 17-24).
- <11> 따라서, 치료적으로 유효한 메카밀라민(또는 약학적으로 허용가능한 그것의 염)의 국소 안구 투여를 이용하는 방법 및 제형은 효능, 비용, 부작용, 합병증 및 환자의 안락함의 견지에서 많은 이점을 갖는다. 약물의 부작용 때문에 이러한 이점들은 미숙아에서 미숙아 망막증의 치료에서 훨씬 중요하며, 안구 내 주사와 관련되는 어려움 및 합병증은 아기 눈의 작은 크기, 면역 체계의 미성숙 및 이러한 주사에 의해 야기되는 외상을 포함하는 많은 인자들에 기인하여 미숙아에서 증가된다.
- <12> 가장 성공적인 국소 안구 제형 중 하나는 티몰롤의 인시튜(in situ) 젤 제형, 외상을 치료하는데 사용되는 베타-차단제였다. 젤 제형은 TIMOPTIC®로서 Merck & Co.에 의해 판매되며, 이는 티몰롤 및 GELRITE® 젤, 젤란 젤-기초 젤의 제형인데, 이는 원래는 배양 매질 및 음식 제품에서 사용을 위한 젤화제로서 개발되었다(미국 특허 4,861,760호). 다른 젤-기초 국소 안구 제형은 쟁탄검(Xanthan Gum)-기초 젤을 포함하며(미국 특허 6,174,524 호 및 6,264,935호), 이는 또한 녹내장의 치료를 위한 제형을 개시한다. 다른 안구 제형은 약물 활성을 갖는 복합체인 중합체 또는 성분과 같은 다양한 성분을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 번호 6,159,458호, 미국 특허 출원 공개번호 2005/0084534, 2005/0031697, 2005/0255144). 또한 미국 특허 6,174,524호는 티몰롤, 향-염증제, 성장인자, 면역억제제 및 다른 향-녹내장 약제와 함께 사용을 제안한다. 부분적으로, 이를 제형의 성공은 치료의 표적 영역에 기인하는 것으로 믿어지며, 녹내장은 눈의 전방 영역에 영향을 주는 질환이기 때문에, 따라서, 약물은 눈의 후방 영역에 도달하지 않고, 그 때문에 눈에서 추가 구조를 트레버싱(traversing)하며 눈 안의 클리어런스 메커니즘에 대해 더 장기간 동안 노출되는 것이 효과적이다.
- <13> 그러나, 본 분야에서 TIMOPTIC®의 성공 및 집중적인 연구에도 불구하고, 다른 약물의 국소 안구 제형의 개발, 특히, 맥락막 및 망막과 같은 후방 조직을 포함하는 눈의 후방 영역에 치료적으로 유효한 양의 약물을 전달할 수 있는 제형의 개발은 어렵고 예측할 수 없는 것으로 증명되었다.
- <14> 여러 해 동안, 연구자들은, 일반적으로 눈, 특히 눈의 후방 영역(예를 들어, 망막 및/또는 맥락막)에 전달되는 약물에 의한 다양한 메커니즘을 확인하는 것을 시도하였다. 조사 영역은 다양한 눈 조직의 장벽기능(예를 들어, 막간 유동 등) 및 체액(예를 들어, 망막 색소 상피, 각막, 망막, 맥락막, 결막, 유리체, 수액 등), 제거 경로(예를 들어, 다양한 눈 조직 및/또는 체액으로부터의 제거), 눈물 배출에 기인하는 제거, 각막앞눈물막(precorneal tear film), 조직 흡수, 혈액-안구 장벽(눈의 후면으로부터), 반사 눈물 등을 포함한다.(예를 들어, Peyman *et al.*, *ibid*; Lang *et al.*, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16: 39-43; Dey *et al* (2005) *Expert Opin. Drug Deliv.* 2(2): 201-204; Jarvinen *et al* (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16: 3-19; Pitkanen *et al.*, (2005) *Investigative Ophthalmol. Vis. Sci.* 46(2): 641-646 참조). 특정 약물이 하나 이상의 이들 장벽을 통해 흡수되고 본 방법을 통한 제거를 피할 수 있든 없든, 눈의 후방 영역에 유효한 양의 약물을 전달하기 위한 눈으로부터의 깨끗한 외생 물질은 약물 자체의 물리화학적 특성(예를 들어, 크기, 구조, 이온/전하 상태, 지질친화도, 친수성 등) 뿐 아니라 투여되는 제형 및 비-약물 성분 제형의 특징(예를 들어, 점성도, pH, 이온성 등)에서 약물과 각 성분 사이의 상호작용을 포함하는 인자들의 다양성에 의존한다.(예를 들어,

어, Lang et al, (1995) *ibid*; Dey et al. (2005) *ibid* 참조). 놀랄것도 없이, 시험관 내 모델과 정확하게 다른 인자의 다양성은, 어떤 약물들 또는 약물의 형태가 눈의 후방 영역에 국소 투여를 위해 성공적으로 개발될 수 있는가의 가이드라인 또는 예측의 진전을 방해한다. 생체 내 모델 연구에서조차도 정확하게 수행하는 것이 어려우며 모순되는 결과를 이끌 수 있다(Maurice (2002) *Survey of Ophthalmology* 47(Supp. 1): S41-S52). 따라서, 눈의 후방 조직에 영향을 주는 중식성 망막증과 관련되는 질환을 위한 치료의 국소 방법이 아직 상업적으로 이용가능하지 않다는 것은 전혀 예상치 못한 것이 아니다.

<15> 정말 예상치못하게, 국소적으로 투여되는 안구 제형의 성공적인 개발과 관련된 어려움 및 예측불능을 고려하여, 국소 투여를 위한 제형으로 될 때, 메카밀라민은 신생혈관형성에 의해 매개되는 안구 질환 및/또는 눈의 후방 조직(예를 들어, 망막, 맥락막) 내 비정상 신혈관형성, 예를 들어, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 시력감퇴에 기인하는 망막신생혈관 등을 포함하는 중식성 망막증의 치료 또는 예방에 대해 치료적으로 유효한 것으로 고려되는 양으로 눈의 후방 영역에 전달될 수 있음이 발견되며, 또한 본원에서 설명된다. 훨씬 더 놀랍게는, 국소 안구 전달을 통한 메카밀라민의 투여는, 바람직하게는 눈의 후방(예를 들어, 망막 및 맥락막)에서 표적 조직에 메카밀라민의 높은 수준을 전달하는 반면, 혈장 내(및 적혈구 세포 내) 메카밀라민의 극도로 낮은 수준을 야기 한다.

<16> 본원에 설명되는 제형 및 방법은 또한 눈 및 눈의 체액(이는 또한 신혈관형성, 비정상 신생혈관 또는 그것의 조합)에서 관심의 다른 조직에 메카밀라민을 전달하는데 사용될 수 있다. 눈을 통한 관심의 조직은 각막신생혈관, 익상편(익상편), 각막 이식 후 신혈관형성, 홍채신생혈관, 신생혈관 녹내장 등과 같은 신생혈관 질환의 영향을 받을 때 눈의 전방 조직; 뿐만 아니라 눈 체액, 노인성 황반변성 또는 당뇨병성 망막증과 같은 망막 또는 맥락막 조직에 영향을 미치는 신생혈관 장애에 의해 영향을 받을 때 눈의 후방 조직을 포함한다.

<17> 메카밀라민의 전신 투여(예를 들어, 비경구(예를 들어, 정맥주사 등) 또는 경구)와 관련되는 수많은 잘-기록된 부작용을 고려하여, 국소 안구 투여와 함께 관찰된 혈장 내 메카밀라민의 낮은 수준 및 후방 조직 및 전방 조직 내 메카밀라민의 높은 수준(본원에서 설명되는 질환이 명백한 경우)은, 전신 투여와 관련되는 부작용이 국소적으로 투여될 때 메카밀라민의 치료적 용량에서 큰 감소 또는 부재일 것임을 제안하며, 이 결과는, 하기 상세 및 실시예에서 설명되는 바와 같이 비-인간 동물 모델 및 인간에서 임상 시도로부터의 결과에 의해 지지된다. 특정 겔-형성 중합체로 제형으로 될 때, 메카밀라민의 이러한 특징은 추가로 향상될 수 있으며, 혈장 내 메카밀라민의 양을 추가로 최소화하는 반면 바람직하게는 관심의 조직에 넣은 메카밀라민의 상대적 양을 증가시키며, 일수(date)에 대한 데이터는 용액 제형(겔 형성/중합체 성분이 없음)이 인간을 포함하는 동물에서 잘 견뎌지고, 관심의 조직에 메카밀라민의 수준을 제공하는 것을 제안하지만, 본원에 설명되는 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용에 효능이 있을 것이다.

<18> 메카밀라민을 투여할 수 있는 것의 이점은 병리학상 또는 원치않는 신생혈관을 감소시키는데 효과적임을 보여주며(WO 03/068208; 미국특허출원 No. 2003/0216314), 국부에서(국소 안구), 치료적으로 유효한 용량에서 눈에 대해 자리-특이적 방법이 많고, 보통 메카밀라민의 안구 내 주사 및 전신(예를 들어, 경구, 정맥주사 등) 투여를 포함하는 두 가지의 현재 표준 케어에 대해 즉시 식별할 수 있다. 환자는 주어진 어떤 약물의 투여와 관련되는 것보다 적은 불편함 및 통증을 겪을 뿐 아니라, 안구 내 주사와 관련된 합병증은 없을 것이고, 메카밀라민-특이적 부작용이 최소화 또는 제거될 것이고, 합병증과 복합체 안구 내 투여와 관련된 의료 비용은 감소될 것이고, 이를 이점을 고려하여, 환자 이용은 증가할 것이다. 따라서, 본원에 기재된 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 눈의 후방 영역에 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 전달을 위한 효과적인 방법 및 제형은 매우 유익할 것이며, 현재 필요로 된다. 또한 제형은 각막신생혈관, 익상편, 각막이식후 신혈관형성, 홍채신생혈관, 신생혈관 녹내장 등과 같은 눈의 전방 조직의 신생혈관 장애를 치료하는데 효과적일 것이다.

발명의 상세한 설명

<19> 발명의 개요

<20> 본원에서 국소 안구 전달을 위해 제형으로 되는 메카밀라민의 제형이 제공되며, 약학 제형, 키트 및 제형을 제조하고 사용하는 방법을 포함한다.

<21> 한 양태에서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형 및 눈의 국소 투여에 적당한 담체를 그것을 필요로 하는 환자의 한쪽 또는 양쪽의 눈에 적용하는 것을 포함하는, 눈의 후방 조직, 전방 조직 또는 체액의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합으로 매개된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 제공되며, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 눈의 후방 조직, 전방 조직

또는 체액의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 눈의 후방 또는 전방 조직 또는 체액의 하나 이상에 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다(단계 a).

- <22> 일부 구체예에서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형 및 눈의 국소 투여에 적당한 담체를 그것을 필요로 하는 환자의 한쪽 또는 양쪽의 눈에 적용하는 것을 포함하는, 눈의 후방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합으로 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 눈의 후방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 눈의 후방의 하나 이상에 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다(단계 a). 일부 구체예에서, 질환(들)은 망막 신혈관형성으로 매개된다. 특정 구체예에서, 질환(들)은 맥락막 신혈관형성으로 매개된다. 특정 구체예에서, 질환은 증식성 망막증이다.
- <23> 특정 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 맥락막 + 망막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 40:1이다. 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 80:1이다. 다른 것에서, 비는 적어도 약 300:1이다. 특정 구체예에서, 비는 약 40:1 내지 약 1000:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 40:1 내지 약 1500:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 40:1 내지 약 2000:1이다.
- <24> 특정 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 맥락막 + 망막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 20:1이다. 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 25:1, 약 30:1 또는 약 35:1이다. 특정 구체예에서, 비는 약 20:1 내지 약 1000:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 20:1 내지 약 1500:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 20:1 내지 약 2000:1이다.
- <25> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되고, ng/g-hr 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직의 메카밀라민의 농도 대 곡선하면적(AUC)으로서 측정되고, ng/mL-hr 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도는 적어도 약 100:1이다([메카밀라민 맥락막+망막 조직(ng/g-hr)]:[메카밀라민 혈장(ng/mL-hr)]). 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 50:1이다. 일부 구체예에서, 적어도 약 80:1, 적어도 약 90:1, 또는 적어도 약 100:1이다.
- <26> 일부 구체예에서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형 및 눈의 국소 투여에 적당한 담체를 그것을 필요로 하는 환자의 한쪽 또는 양쪽의 눈에 적용하는 것을 포함하는, 눈의 전방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법이 제공되며, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 눈의 전방 조직 또는 체액의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 눈의 전방 조직의 하나 이상에 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다.
- <27> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 맥락막 조직에 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 각막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 100:1이다. 일부 구체예에서, 비는 적어도 800:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 1000:1이다. 일부 구체예에서, 1500:1이다. 일부에서, 비는 약 100:1 내지 약 4000:1이다. 특정 구체예에서, 비는 약 100:1 내지 약 3000:1이다. 일부에서, 비는 약 1000:1 내지 약 4000:1이다. 특정 구체예에서, 비는 약 1000:1 내지 약 3000:1이다.
- <28> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되고 ng/g-hr 단위로 측정되는 맥락막의 메카밀라민의 농도 대 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되고 ng/mL-hr 단위로 측정되는 메카밀라민의 농도는 적어도 약 100:1이다([메카밀라민 각막 조직(ng/g-hr)]:[메카밀라민 혈장(ng/mL-hr)]). 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 800:1이다. 일부 구체예에서, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1500:1이다.
- <29> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/mL 단위로 측정되는 수양액의 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([메카밀라민 수양액(ng/mL)]: [메카밀라민 혈장(ng/mL)])는 적어도 약 50:1이다. 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 70:1이다. 일부 구체예에서, 적어도 약 100:1 또는 적어도 약 150:1이다.

- <30> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되고 ng/mL-hr 단위로 측정되는 수양액의 메카밀라민의 농도 대 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되고(AUC) ng/mL-hr 단위로 측정되는 메카밀라민의 농도는 적어도 약 50:1이다([메카밀라민 수양액(ng/mL-hr)]:[메카밀라민 혈장(ng/mL-hr)]). 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 90:1이다. 일부 구체예에서, 적어도 약 100:1, 적어도 약 150:1이다.
- <31> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 70 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 50 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 25 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 10ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 5nm/mL 미만이다.
- <32> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 전체 농도는 약 100 ng/mL-hr 미만이다. 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 전체 농도는 약 85 ng/mL-hr 미만이다.
- <33> 일부 구체예에서, 담체는 물을 포함한다. 특정 구체예에서, 제형은 실질적으로 계면활성제가 없다. 일부 구체예에서, 제형은 추가로 하나 이항의 보존제 또는 계면활성제를 포함한다. 특정 이들 구체예에서, 제형은 보존제를 포함한다. 일부 구체예에서, 보존제는 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 페닐에틸 알코올, 프로필파라벤, 티메로살, 질산페닐수은, 봉산페닐수은, 및 아세트산페닐수은으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 보존제는 염화벤즈알코늄이다. 일부 구체예에서, 담체는 또한 하나 이상의 장성제(들)을 포함한다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 폴리올이다. 일부 구체예에서, 폴리올은 당 알코올, 트리히드록시 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 만니톨, 글리세린 또는 그것의 조합이다. 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 70 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 50 ng/mL 미만이다. 일부 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 25 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 10 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 5 ng/mL 미만이다. 일부 구체예에서, 또한 제형은 킬레이트제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 또한 제형은 킬레이트제, 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 완충제 및 하나 이상의 장성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 또한 제형은 킬레이트제, 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 장성제 및 하나 이상의 완충제를 포함하며, 중합체는 없다. 일부 구체예에서, 또한 제형은 킬레이트제, 하나 이상의 보존제 및 하나 이상의 장성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 또한 제형은 킬레이트제, 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 장성제를 포함하며, 중합체가 없다. 특정 구체예에서, 담체는 점성-증강제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 황산 콘드로이친, 히알루론산, 및 수용성 전분으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체이다. 일부 구체예에서, 점성-증강제는 하이프로멜로오스(hypromellose)이다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체가 없다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제(들)(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체 등)이 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수의 점성으로서 동일한 것에 관한 것이다. 특정의 이들 구체예에서, 제형은 등장성이다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 계면활성제가 없다. 일부 구체예에서, 제형은 추가로 킬레이트제를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 킬레이트제는 디나트륨 에데테이트(edetate disodium)(디하이드레이트)이다. 일부 구체예에서, 환자는 인간이다.
- <34> 일부 구체예에서, 제형은 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염), 킬레이트제, 및 보존제를 포함하며, 담체는 물이다. 특정 구체예에서, 보존제는 염화벤즈알코늄이고, 킬레이트제는 디나트륨 에데테이트(디하이드레이트)이다. 일부 구체예에서, 제형은 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염), 킬레이트제, 하나 이상의 완충제, 및 보존제를 포함하며, 담체는 물이다. 일부 이들 구체예에서, 보존제는 염화벤즈알코늄이고, 완충제는 모노베이직 나트륨포스페이트 일수화물(sodium phosphate monobasic monohydrate) 및 다이베이직 나트륨포스페이트 7수화물(sodium phosphate dibasic heptahydrate)이고, 킬레이트제는 디나트륨 에데테이트(디하이드레이트)이다. 일부 구체예에서, 제형은 추가적으로 염(예를 들어, NaCl을 포함한다). 일부 구체예에서, 제형은 약 0.01% 내지 약 4%의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 포함한다(w/v). 일부 구체예에서, 제형은 약 0.01 내지 약 3%의 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 포함한다(w/v). 일부 구체예에서, 제형은 약 0.03 내지 약 3%의 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 포함한다(w/v). 일부 구체예에서, 제형은 약 0.01%의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한

염)을 포함한다(w/v). 일부 구체예에서, 제형은 약 0.03%의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)이다(w/v). 일부 구체예에서, 약 0.3% 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염) (w/v)이다. 일부 구체예에서, 약 1% 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염) (w/v)이다. 특정의 이들 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체(예를 들어, 겔-형성 중합체, 점성-향상제 등)가 없다. 일부 이들 구체예에서, 제형은 점성-증강제를 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제(들) (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체 등)이 없다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 겔-형성 중합체가 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수 용액의 점도와 동일한 것이다.

<35>

일부 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 5% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.001% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 4% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 2% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.05% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

<36>

일부 구체예에서, 담체는 수성 등장성 용액이고, 제형은 추가적으로 키크레이트제 및 보존제를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 또한 제형은 하나 이상의 완충제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체가 없다(예를 들어, 겔-형성 중합체, 점성-향상제 등). 특정 구체예에서, 제형은 점성-증강제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제(들) (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등)이 없다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 겔-형성 중합체가 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 동일한 농도를 함유하는 생리식염수의 점성과 동일하다. 일부 구체예에서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 황산 콘드로이친, 히알루론산, 및 수용성 전분으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체이다. 일부 구체예에서, 점성-증강제는 하이프로멜로오스이다. 일부의 이들 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.001% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등)가 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수의 점성과 동일하다.

<37>

일부 구체예에서, 제형은 하나 이상의 완충제를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 완충제(들)은 인산염 완충제, 시트르산염 완충제, 말레산염 완충제, 붕산염 완충제 및 그것의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 완충제(들)은 인산염 완충제이다. 일부 구체예에서, 2개의 인산염 완충제의 조합이다. 특정 구체예에서, 담체는 추가적으로 점성-증강제를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 점성-증강제는 하이프로멜로오스이다. 일부 이들 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.001% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

<38>

일부 구체예에서, 담체는 수성 생리식염수 용액을 포함한다. 특정 구체예에서, 수성 생리식염수 용액은 등장성이다.

<39>

특정 구체예에서, 담체는 약 0.03% 내지 약 2% (w/v)의 겔-형성 중합체 및 물을 포함하고, 겔-형성 중합체는, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g의 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 300:1인 것으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 제형은 국소 안구 투여 전에 겔이다. 다른 구체예에서, 제형은 국소 안구 투여에서 겔 인시튜를 형성한다. 특정 구체예에서, 겔-형성 중합체는

다당류이다. 특정 구체예에서, 다당류는 젤란검이다. 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 70ng/mL 미만이다. 일부 구체예에서, 50 ng/mL 미만이다. 일부 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 25 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 5ng/mL 미만이다. 일부 구체예에서, 담체는 추가로 하나 이상의 장성제(들)을 포함한다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 폴리올이다. 일부 구체예에서, 폴리올은 당 알코올, 트리히드록시 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 만니톨, 글리세린 또는 그것의 조합이다. 일부 이들 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.001% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

- <40> 특정 구체예에서, 담체는 약 0.05% 내지 약 2% (w/v) 젤란검을 포함한다. 특정 구체예에서, 담체는 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 젤란검을 포함한다. 일부 구체예에서, 담체는 약 0.1% 내지 약 0.6% (w/v) 젤란검을 포함한다.
- <41> 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 계면활성제가 없다.
- <42> 특정 구체예에서, 제형은 추가로 하나 이상의 보존제 또는 계면활성제를 포함한다.
- <43> 특정 구체예에서, 제형은 추가로 보존제를 포함한다. 특정 구체예에서 보존제는 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 페닐에틸 알코올, 프로필파라벤, 티메로살, 질산페닐수은, 봉산페닐수은, 또는 아세트산페닐수은이다. 일부 구체예에서, 보존제는 염화벤즈알코늄이다.
- <44> 특정 구체예에서, 담체는 점성-증강제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 황산 콘드로이친, 히알루론산, 및 수용성 전분으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 점성-증강제는 수용성 셀룰로오스 유도체이다. 일부 구체예에서, 점성-증강제는 하이프로멜로오스이다.
- <45> 일부 구체예에서, 제형은 추가로 킬레이트제를 포함한다. 특정 구체예에서, 킬레이트제는 디나트륨 에데테이트 (디하이드레이트)이다.
- <46> 일부 구체예에서, 담체는 추가로 하나 이상의 장성제(들)을 포함한다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 폴리올이다. 일부 구체예에서, 폴리올은 당 알코올, 트리히드록시 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 만니톨, 글리세린 또는 그것의 조합이다.
- <47> 특정 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 5% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정의 이들 구체예에서, 담체는 약 0.05% 내지 약 1% (w/v) 젤란검 및 물을 포함한다.
- <48> 일부 구체예에서, 제형은 메카밀라민의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 메카밀라민의 염은 메카밀라민 염산염이다.
- <49> 일부 구체예에서, 환자는 눈의 후방조직의 망막 신혈관형성, 맥락막 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합으로 매개되는 하나 이상의 질환(눈의 증식성 망막증과 관련된 질환을 포함)을 갖는 것으로 확인되었다. 일부 구체예에서, 환자는 시력감퇴의 비-신생혈관을 갖는 것으로서 확인되었다. 특정 구체예에서, 환자는 눈의 후방조직의 망막 신혈관형성, 맥락막 신혈관형성, 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합으로 매개되는 하나 이상의 질병의 여지가 있는 것으로 확인되었다. 일부 구체예에서, 환자는 시력감퇴 형태의 비-신생혈관의 여지가 있는 것으로 확인되었다.
- <50> 특정 구체예에서, 질환은 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 시력감퇴에 기인하는 망막 신혈관형성, 황반부족과 관련되는 망막증, 또는 겸상적혈구 빈혈증과 관련되는 망막증이다. 특정 구체예에서, 질환은 당뇨병성 망막증이다. 다른 구체예에서, 질환은 미숙아 망막증이다. 또 다른 구체예에서, 질환은 시력감퇴에 기인하는 망막 신혈관형성이다. 다른 구체예에서, 질환은 노인성 황반변성이다. 또 다른 구체예에서, 질환은 노인성 시력감퇴이다. 특정 구체예에서, 노인성 시력감퇴는 노인성 시력감퇴의 신혈관형성이다(예를 들어, 젖은 형태).
- <51> 일부 구체예에서, 질환은 눈의 전방 조직에 영향을 주는 비정상 신생혈관에 관한 것이며 또는 눈의 전방과 후방 조직 모두에 영향을 주는 비정상 신생혈관을 포함한다. 일부 구체예에서, 질환은 눈의 전방 조직에 영향을 주는

비정상 신생혈관에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 질환은 각막 신혈관형성, 익상편, 각막 이식 후 신혈관형성, 홍채신생혈관, 또는 신생혈관 녹내장이다. 일부 구체예에서, 질환은 안구 종양이다.

<52> 특정 구체예에서, 질환은 유리체, 망막 또는 맥락막 신혈관형성을 포함한다. 일부 구체예에서, 질환은 안구 종양이다.

<53> 일부 구체예에서, 질환은 눈의 전방과 후방 조직 모두에 영향을 미치는 비정상 신생혈관과 관련된다. 일부 구체예에서, 질환은 안구 종양이다.

<54> 일부 구체예에서, 대상은 포유동물이다. 특정 구체예에서, 포유동물은 영장류, 토끼, 개, 고양이, 설치류이다. 특정 구체예에서, 포유동물은 영장류이다. 특정 구체예에서, 영장류는 인간이다. 일부 구체예에서, 대상은 안구 성장을 경험하지 않는다. 일부 구체예에서, 대상은 성인이다.

<55> 특정 구체예에서, 질환은 미숙아 망막증이고 대상은 인간이다.

<56> 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 망막에 전달된다.

<57> 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 맥락막에 전달된다.

<58> 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 망막 및 맥락막에 전달된다.

<59> 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 각막, 홍채, 섬유주, 공막 또는 수정체에 전달된다.

<60> 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 각막에 전달된다.

<61> 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 공막에 전달된다.

<62> 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 수정체로 전달된다.

<63> 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민 홍채로 전달된다.

<64> 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 섬유주로 전달된다.

<65> 특정 구체예에서, 질환은 눈의 전방 조직에 영향을 주는 비정상 신생혈관에 관한 것이고 또는 눈의 전방 또는 후방 조직에 모두 영향을 주는 비정상 신생혈관을 포함하는 질환이다. 일부 구체예에서, 질환은 안구 종양이다.

<66> 일부 구체예에서, 질환은 각막 신혈관형성, 익상편, 각막 이식 후 신혈관형성, 홍채신생혈관, 또는 신생혈관 녹내장이다.

<67> 일부 구체예에서, 적용은 1일에 1회, 1일에 2회, 1일에 3회, 1일에 4회, 2일에 1회, 1주일에 1회, 또는 2주일에 3회로 수행된다. 특정 구체예에서, 적용은 1일에 1회 또는 1일에 2회로 수행된다.

<68> 일부 구체예에서, 방법은 또한 단계 (b)를 포함하며, 단계 (b)는 유효한 양의 약제(메카밀라민 이외), 추가의 치료 양상 또는 앞서 말한 것의 조합을 대상에 투여하는 것을 포함한다. 단계 (b)는 단계 (a) 전에, 동시에 또는 후에 수행될 수 있다. 그리고, 일부 변형에서, 단계 (b)는 1회 이상 수행될 수 있다(예를 들어, 2, 3 회 등)(예를 들어, 단계 (a) 전과 후, 단계 (a)와 동시에 후 모두, 단계 (a) 전과 동시에 모두 등). 예를 들어, 특정 변형에서 단계 (b)는 단계 (a) 전에 또는 동시에 수행될 수 있다. 다른 변형에서, 단계(b)는 단계(a)와 동시에 또는 후에 수행될 수 있다. 또 다른 변형에서, 단계 (b)는 단계 (a)와 동시에 또는 후에 수행될 수 있다. 또 다른 변형에서, 단계 (b)는 단계 (a) 전에 또는 후에 수행될 수 있다. 특정 변형에서, 단계 (b)는 단계 (a)에 앞서 수행될 수 있다. 일부 변형에서, 단계 (b)는 단계 (a)와 동시에 수행될 수 있다. 특정 변형에서, 단계 (b)는 단계 (a) 다음에 수행될 수 있다. 단계 (b)가 약제와 추가 치료 방식(들)의 조합의 투여를 포함하는 경우, 각각은 단계 (a) 전에, 동시에 또는 후에 독립적으로 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 약제는 항-VEGF 항체 또는 그것의 단편이다. 일부 구체예에서, 항-VEGF 항체는 베바시주맙(bevacizumab), 라니비주맙(ranibizumab), 또는 그것의 조합이다. 일부 구체예에서, 약제는 VEGF 길항제이다. 특정 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF 앱타머(aptamer)이다. 특정의 이들 구체예에서, VEGF 앱타머는 폐갑타닙이다. 일부 구체예에서, 약제는 티로신 키나아제 억제제이다. 일부 구체예에서, 약제는 VEGF 스캐빈저(scavenger)(예를 들어, VEGF TRAP, 등)이다. 일부 구체예에서, 약제는 비스테로이드성 항염증 약물이다. 일부 구체예에서, 약제는 프로스타글란딘 수용체 길항제이다. 일부 변형에서, 약제는 VEGF 스캐빈저, VEGF 길항제 또는 티로신 키나아제 억제제이다.

<69> 특정 구체예에서, 단계 (b)는 온열 레이저 광응고술, 광역학치료를 포함한다. 특정 구체예에서, 단계 (b)는 광역학 치료를 포함한다. 일부 구체예에서, 단계 (b)는 온열 레이저 광응고술을 포함한다.

- <70> 다른 양태에서, 메카밀라민의 안구 국소 전달을 위한 약학 제형이 제공된다. 따라서, 일부 구체예에서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 물 및 안구 국소 투여를 위한 겔-형성 중합체를 포함하는 약학 제형이 제공되며, 겔-형성 중합체는, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 300:1인 것으로부터 선택된다.
- <71> 특정 구체예에서, 비는 약 300:1 내지 약 1000:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 350:1이다.
- <72> 일부 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 70 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 50 ng/mL 미만이다. 일부 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 25 ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 10ng/mL 미만이다. 특정 구체예에서, 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 5 ng/mL이다.
- <73> 일부 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 약 0.001% 내지 약 5% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.001% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 4% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 3% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 약 0.03% 내지 약 2% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.1% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특정 구체예에서, 약 0.05% 내지 약 1% (w/v) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- <74> 일부 구체예에서, 겔-형성 중합체는 약 0.03% 내지 약 2%의 농도(w/v)에서 존재한다.
- <75> 특정 구체예에서, 제형은 국소 안구 투여 전에 겔이다. 일부 이들 구체예에서, 겔-형성 중합체는 다당류이다.
- <76> 특정 구체예에서, 제형은 국소 안구 투여에서 겔 인시튜를 형성한다. 특정의 이들 구체예에서, 겔-형성 중합체는 다당류이다. 일부 구체예에서, 다당류는 젤란검이다. 특정 구체예에서, 겔-형성 중합체는 약 0.05% 내지 약 2% (w/v)의 농도에서 존재하는 젤란검이다. 나머지에서 젤란검은 약 0.1% 내지 약 1% (w/v)의 농도에서 존재한다. 또 다른, 젤란검은 약 0.1% 내지 약 0.6% (w/v)의 농도에서 존재한다.
- <77> 특정 구체예에서 제형은 실질적으로 계면활성제이다. 일부 이들 구체예에서, 제형은 보존제를 포함한다.
- <78> 특정 구체예에서 제형은 하나 이상의 보존제 또는 계면활성제를 포함한다. 특정 구체예에서, 제형은 보존제를 포함한다.
- <79> 일부 구체예에서, 담체는 추가로 하나 이상의 장성제(들)을 포함한다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 폴리올이다. 일부 구체예에서, 폴리올은 당 알코올, 트리히드록시 알코올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 구체예에서, 하나 이상의 장성제(들)은 만니톨, 글리세린 또는 그것의 조합이다.
- <80> 특정 구체예에서, 보존제가 존재하는 경우, 보존제는 하나 이상의 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 페닐에틸 알코올, 프로필파라벤, 티메로살, 질산페닐수은, 봉산페닐수은, 또는 아세트산페닐수은일 수 있다. 특정 구체예에서, 보존제는 염화벤즈알코늄이다.
- <81> 일부 구체예에서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 약 0.001% 내지 약 6% (w/vol.)의 농도에서 존재한다. 특정 구체예에서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 약 0.001% 내지 약 5% (w/vol.)의 농도에서 존재한다. 특정의 이들 구체예에서, 겔-형성 중합체는 약 0.05% 내지 약 1%의 농도(w/v)에서 존재하는 젤란검이다.
- <82> 특정 구체예에서, 제형은 메카밀라민의 약학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 특정 구체예에서, 메카밀라민의 염은 메카밀라민 염산염이다.
- <83> 일부 변형에서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 순수한 S-메카밀라민으로서 제형에 포함된다. 일부 변형에서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 순수한 R-메카밀라민으로서 제형에 포함된다.

- <84> 일부 구체예에서, 제형은 또한 본원에 기재한 바와 같은 약제를 포함한다.
- <85> 또 다른 양태에서, 본원에 기재한 바와 같은 국소 앤구 메카밀라민 제형을 포함하는 키트가 제공된다. 본원에 기재한 어떤 제형은 본 발명의 키트에 포함될 수 있는 것으로 의도된다.
- <86> 특정 구체예에서, 본원에 기재한 어떤 국소 앤구 메카밀라민 제형, 패키지 및 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트가 제동된다.
- <87> 특정 구체예에서, 제형은 다수-용량 형태로 제공된다.
- <88> 특정 구체예에서, 제형은 하나 이상의 단일 단위 용량 형태로 제공된다.
- <89> 일부 구체예에서, 충분한 제형은(단위 용량 또는 다용량 형태 중에서) 약 1일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 6개월, 약 9 개월 또는 약 1년의 기간 이상 치료를 위해 제공된다. 특정 구체예에서, 충분한 제형은 약 3개월 동안 제공된다. 다른 구체예에서, 충분한 제형은 약 1 또는 2 개월 동안 제공된다.
- <90> 일부 구체예에서, 키트는 하나 이상의 약제(비-메카밀라민 약제)를 포함한다. 특정 구체예에서, 키트는 하나 이상의 비-메카밀라민 니코틴성 아세틸콜린 수용체 길항제를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 약제는 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 약학 제형으로부터 개별 용기로 제공된다.
- <91> 본 발명의 다른 양태에서, 메카밀라민의 국소 앤구 제형을 제조하는 방법이 제공된다. 이들 방법은 일반적으로 메카밀라민과 담체 성분(겔-형성 중합체)을 각 성분의 원하는 농도로 제형을 제조하기에 충분한 양으로 혼합하는 것을 포함한다.
- <92> 특정 구체예에서 다음의 단계들을 포함하는 겔-형성 중합체를 포함하는 국소 앤구 제형의 제조를 위한 방법이 제공된다: (a) 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 수성 용액에서 겔-형성 중합체를 분산시키는 단계; (b) 단계(a)에서 형성된 혼합물을 혼합하여 용액 또는 겔을 형성하는 단계; 및 (c) 단계 (b)에서 형성된 용액 또는 겔을 평형상태로 만드는 단계. 일부 구체예에서 (a) 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 수용액에서 겔-형성 중합체를 분산시키는 단계 및 (b) 단계 (a)에서 형성된 혼합물을 혼합하여 용액 또는 겔을 형성하는 단계를 포함하는 겔-형성 중합체를 포함하는 국소 앤구 제형의 제조를 위한 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 제조 방법은 단계 (b)에서 형성된 용액 또는 겔을 평형상태로 만드는 단계 (c)를 추가로 포함한다.
- <93> 일부 구체예에서, 수성 용액의 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 약제, 보존제 또는 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 또한 수성 용액은 보존제를 포함한다. 다른 것에서, 수성 용액은 또한 계면활성제를 포함한다.
- <94> 특정 구체예에서, 단계 (c)에서 형성된 용액은 국소 앤구 투여에서 겔 인시튜를 형성한다.
- <95> 다른 구체예에서, 단계 (b) 또는 단계 (c)에서 형성된 용액은 국소 앤구 투여 전에 겔이다.
- <96> 일부 구체예에서, 단계 (b)에서 혼합은 교반을 포함한다.
- <97> 특정 구체예에서, 단계 (b)에서 혼합은 가열을 포함한다.
- <98> 달리 언급되지 않는다면, 본원에 설명하는 바와 같은 메카밀라민의 제형은 본원에 기재된 바와 같은 치료 및/또는 예방 방법의 사용으로 의도되고, 본원에 기재된 키트에 포함될 수 있다. 본원에 기재된 약학 제형은, 달리 언급되지 않는다면, 본원에 기재된 바와 같은 제조 방법으로 제조될 수 있다.
- <99> 본 발명의 추가 양태에서, 약제의 제조, 특히 본원에 기재된 바와 같은 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용을 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 메카밀라민의 제형(예를 들어, 중합체가 없는 제형, 점성-향상제를 포함하는 제형, 겔-형성 중합체를 포함하는 제형 등을 포함)의 사용이 제공된다. 추가로, 본원에서 다양하게 설명되는 그것의 제형은(예를 들어, 중합체가 없는 제형, 점성-향상제를 포함하는 제형, 겔-형성 중합체를 포함하는 제형 등을 포함) 또한 본원에 기재된 방법에 따라, 문맥에서 또는 구체적으로 언급됨으로써 달리 명확하게 지시되지 않는다면, 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용을 위한 약제의 제조에서 사용을 위해 의도된다.
- <100> 이제 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기재된 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용을 위해 설명되는 것과 같은 제형이 제공된다(예를 들어, 중합체가 없는 제형, 점성-증강제(들)를 포함하는 제형, 겔-형성 중합체를 포함하는 제형 등을 포함). 예를 들어, 본원에서 설명되는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 제형이 제공되며, 담체는

물 또는 식염수를 포함한다. 일부 구체예에서, 담체는 물일 수 있고, 제형은 추가로 NaCl을 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 등장성일 수 있다. 일부구체예에서, 제형은 저장성일 수 있다. 나머지에서, 고장성일 수 있다. 일부 변화에서, 담체는 겔-형성 중합체를 포함한다. 일부 구체예에서, 담체는 인시튜 겔-형성 중합체일 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 겔-형성 중합체가 없을 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체(예를 들어, 겔-형성 중합체, 점성-향상제 등을 포함)가 없다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등)가 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 동일한 농도를 함유하는 생리식염수의 점성과 동일하다. 일부 변형에서, 담체는 점성-향상제를 포함한다.

실시예

<271> 본 발명을 하기의 실시예와 관련하여 추가로 설명한다; 그러나, 본 실시예가 본 발명의 범주를 제한하는 것은 아니다.

물질

<273> 달리 언급되지 않는다면, 실시예를 통해 사용되는 화학물질 및 기타 시약은 시약등급으로서 제조업자로부터 획득되고 추가 정제 없이 사용된다.

<274> 메카밀라민 염산염 USP (Poli Industria Chimica, Milan, Italy), 케타민, 자일라진, GELRITE®, NaCl, NaOH, HCl, DMSO (디메틸су포시드), 나트륨EDTA (에틸렌디아민테트라아세테이트), 아세토니트릴, 포름산, 텍스트로메토르판, 디펜히드라민, 메탄올. 사용한 물은 탈이온수(DI)이었다.

<275> 실시예 1: 메카밀라민의 비경구 제형

표 2

<276> 비경구 제형(IV)

성분	% (wt./vol)
메카밀라민 염산염	30mL/mL
주사를 위한 멸균 염화나트륨 용액	등장성을 만들기 위한 적정량(0.9% NaCl)

<277> 메카밀라민 염산염의 비경구 제형을 대략 1g 메카밀라민 염산염 USP(흰색 분말) 및 33.33mL 0.9% 멸균 NaCl를 부피 플라스크에 용해시킴으로써 제조하였다. 혼합물을 손으로 실온에서 메카밀라민 분말이 완전히 용해되어 맑은 용액이 될 때까지 교반하였다. 용액의 pH를 NaOH 및 HCl을 사용하여 7.4로 조절하였다.

<278> 실시예 2: 정맥주사 투여에 따른 안구 생체이용성

<279> 본 연구는 전신으로 투여될 때 메카밀라민의 안구 생체이용성의 모델로 계획하였다. 토끼 눈은 안약의 생체 내 모델에 바람직한 모델이지만, 토끼는 경구 생체이용성의 모델을 위한 선택 대상은 아니다. 그러나, 메카밀라민이 빠른 흡수 및 높은 경구 생체이용성을 가지기 때문에 전신투여는 적당한 근사치까지 경구적으로 투여되는 메카밀라민과 경쟁한다. 따라서, 혈액으로부터 혈장, 유리체 및 눈의 후방 조직(망막/맥락막)에 이르기까지 메카밀라민의 침착을 결정하기 위해, 정맥 주사가 전신으로 투여되는 메카밀라민의 안구 생체이용성의 모델로 사용된다.

<280> 본 연구는 대략 2.5-3 kg의 무게가 나가는 수컷 NZW (뉴질랜드 화이트) 토끼의 2개의 균(각 N=6, 총 12마리)을 포함하였고, 이들은 Kraler Farms (Turlock, CA)으로부터 획득하였다. 실시예 1에서 기재한 바와 같은 메카밀라민 용액은 케타민/자일라진으로 안정된 토끼에게 단기 주입(1hr) 또는 느린 주입(6hr) 중의 하나로서 15mg/kg의 용량을 정맥주사를 통해 전달하였으며, 느린 주입은 메카밀라민의 제어된 전신 방출의 모델로 의도되었다.

<281> 2개의 균 모두에 대해, 유리체(≥ 0.1) 및 혈장의 샘플을 6개의 시점에서 회수하였다: 투약전, 30분, 1, 2, 4 및 6시간. 6시간에, 모든 동물을 회생시켰고 유리체 및 망막 조직을 수집하였다. 각 주입동안 투여된 메카밀라민의 총량은 동일하였으며, 개개 토끼의 중량에 기초하였다.

<282> 다양한 샘플 내 존재하는 메카밀라민의 농도를 하기 실시예 6에 기재된 바와 같이 분석하였다. 단기 주입동안 혈장(ng/mL) 및 유리체(ng/mL)에서 메카밀라민의 농도는 도 1에서 보여진다. 장기 주입동안 혈장(ng/mL) 및 유리체(ng/mL)에서 메카밀라민의 농도는 도 2에서 보여진다. 장기 주입 후 망막/맥락막 조직 내 메카밀라민 농도

양은 도 3에서 보여지며, 한편, 도 4는 장기 주입 동안 메카밀라민의 혈장, 유리체 및 망막/맥락막 수준의 비교를 보여준다.

<283> 도 1 및 도 2에서 명백한 바와 같이, 단기 또는 장기에 걸친 동일한 양의 메카밀라민의 전신 투여는 유리체와 비교하여 혈장 내 메카밀라민에 대해서 C_{max} 가 더 높았으며, 장기 주입시에는 마지막 시점에서 혈장 농도에 비해 유리체 내 농도가 증가하였다. 도 3은 전신 투여된 메카밀라민이 장기 주입에 의해 투여되었을 때 망막/맥락막에 우선적으로 침착됨을 나타내는데, 망막/맥락막에 도달한 메카밀라민의 양은 단기 주입에 비해 장기 주입시 2배 이상이다.

<284> 실시예 3: 국소 안약 제형의 제조

표 3

등장성 안약 제형

성분	%(wt./vol.)
메카밀라민 HCl	2.0g
NaCl	0.9g
탈이온수(DI water)	100mL 까지

<286> 메카밀라민 염산염 USP를 100mL의 탈이온수에 용해시켰다. 그 다음에 0.9g 중량의 염화나트륨을 첨가하고 교반하여 용액을 등장성(0.9% NaCl w/v)이 되도록 하였다. 그 후 용액을 0.2 미크론 막 필터를 통해 여과하고 멸균 상태하에서 패키징하였다.

<287> 실시예 4: 국소 인시튜 젤-형성 안약 제형의 제조

표 4

인시튜 젤-형성 안약 제형

성분	%(wt./vol.)
메카밀라민 HCl	2.0g
GELRITE®	0.6g
탈이온수	100mL

<289> 메카밀라민 HCl USP (2.0g)를 100mL 탈이온수에서 교반하면서 용해시켰다. 그 후 GELRITE® 분말(0.6 g)을 메카밀라민의 수용액에서 쉐이킹하여 분산시켰다. 그 후 분산액을 기계적 쉐이커(Vortex)를 사용하여 20분 동안 교반하였다. 교반 20분 후 GELRITE® 용액이 용해되고, 용액이 형성되었다. 그 후 용액을 실온에서 대략 16시간 동안 평형상태로 만들었다. 그 후 용액을 멸균 상태 하에서 패키징하였다.

<290> 달리 언급되지 않는다면, 젤-형성 중합체 함량(GELRITE®)은 0.6% (w/v)이었다.

<291> 실시예 5: 국소 안구 투여에 따르는 안구 생체이용성

<292> 본 연구의 목적은 눈의 표면에 국소적으로 사용될 때 등장성 용액(실시예 3에서와 같이 제조) 또는 인시튜 젤-형성 용액(실시예 4에서 제조되는 바와 같음) 중 하나로 눈의 혈장, 유리체액 및 망막에 투여된 메카밀라민의 약물 동력학을 결정하기 위함이다.

<293> 본 연구는 각각 대략 2-3 kg의 무게가 나가는 수컷 NZW의 2개의 군(N=4/군; 전체 8마리 토끼)을 포함하였고, 이들은 Krake Farms (Turlock, CA)으로부터 획득하였다. 메카밀라민 염산염을 실시예 3에서 기재한 바와 같이 제형으로 만들었고, 인시튜 젤화 용액(1군) 또는 등장성 용액(2군) 중 하나로서 각 눈의 각막에 100 μ L를 투여하였고, 전체 용량이 눈에 보유되도록 보장하기 위해서 아래 눈꺼풀을 눈의 표면으로부터 분리하여 주머니를 만들었다(연구 계획에 대한 표 5를 참조). 2개의 군에 대해, 유리체의 샘플($\geq 0.1 \text{ mL}$)을 6개의 시점에서 회수하였다(눈마다 한 번의 회수): 투약전, 30분, 1(희생), 3, 6, 12, 및 24 (희생)시간. 모든 시점에서, 토끼 눈에 대한 통증 및 손상을 최소화하기 위해 유리체액 샘플(각각은 다른 동물로부터의 다른 눈으로부터 나온다)을 두 번씩 만 수집하였다.

- <294> 혈장 용혈액 (>0.5 ml) 및 유리체 내 액 (~0.1 ml)을 각 동물로부터 각 동물에 대해 0, 30, 60 분에 수집하였고, 60분에 군당 2마리 동물을 희생시켰다. 3, 6, 및 12 시간에, 각각의 남아있는 동물로부터 혈장에 대한 혈액(~2 ml) 및 2마리의 추가 동물로부터 정맥 내 체액(~100 μ l) (각 시점에서 단지 2배의 샘플)을 수집하였다. 남아있는 동물을 모두 24시간에 희생시키고, 혈액과 유리체액을 모두 수집하였다. 혈액을 항응고제로서 나트륨EDTA를 사용하여 마이크로테이너(microtainer) 튜브에 수집하였다.
- <295> 60 분 또는 24 시간에서, 동물을 희생시켰고 유리체 및 망막(맥락막 포함)을 수집하였다. 또한 혈액을 수집하였고 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 각 시점에 대해서 각각 혈장을 적혈구 펠릿으로부터 분리하였고 2가지 모두를 -80°C에서 냉동시켰다.
- <296> 혈장, 적혈구 펠릿, 유리체(전체 유리체는 토끼 희생 시 전체 유리체를 수집하고 2개의 알리퀴트로 나누었다) 및 맥락막을 포함하는 망막 샘플을 액체 N₂에서 냉동시켰다. 혈장 및 망막 (맥락막을 포함)을 -80°C에서 저장했고, 분석을 위해 이송할 때는 드라이아이스와 함께 포장하여 샘플의 변질을 예방하였다.
- <297> 유리체 액 천취 및 혈액 수집 기간 동안, 토끼를 불안감을 최소화하고 진행을 촉진하기 위해 케타민/자일라진 혼합물로 가볍게 안정시켰다. 혈장 및 유리체액을 라벨을 붙인 Eppendorf® 튜브에 즉시 넣었고 -80°C에서 냉동시켰다. 드라이아이스와 함께 포장하여 분석을 위해 이송할 때까지 샘플을 -80°C에서 유지하였다.

표 5

- <298> 연구 계획

군	동물 번호	천자(min)	희생	동물번호	천자(hr)	희생
1	101, 102	0, 30	60분	103, 104	3, 6, 12	24시간
2	201, 202	0, 30	60분	203, 204	3, 6, 12	24시간

실시예 6: 샘플 제조

- <300> 혈장 및 유리체 샘플 제조:
- <301> DMSO 중에 메카밀라민 염산염 USP의 0.5mg/mL 스톡을 제조하였고, 상기 기재한 바와 같이 수집한 다양한 샘플에서 메카밀라민 함량의 정량을 위한 검정 표준을 산출하기 위해 분석표준시료(working standard)로서 사용하였다. 혈장에 0.5 mg/mL 표준 시료를 5 μ g/mL (5 μ l + 495 μ l)까지 1/100으로 희석한 다음(5 μ l + 495 μ l), 혈장으로 3-배 연속 희석하여 2.29 ng/mL의 메카밀라민 농도를 획득하여 측정표준을 제조하였다.
- <302> 검정표준, 품질관리(QC) 샘플, 및 혈장, 적혈구 및 유리체 연구 샘플을, 내부 표준으로서 100 ng/mL의 텍스트로 메토르판 및 50ng/mL의 디펜히드라민을 함유하는 3x 부피(150 μ l)의 냉동 아세토니트릴을 사용하여 50 μ l의 혈장을 침전시킴으로써 HPLC 주사를 위해 제조하였다. 30분 동안 6000g에서 원심분리한 다음에 40 μ l의 각 상청액을 200 μ l의 0.2% 포름산 수용액으로 희석하였다.
- <303> 망막/맥락막 샘플 제조
- <304> 수집한 각 조직 샘플의 무게를 달았다. 무게를 측정한 후, 조직 mg 당 1 μ l의 물을 첨가한 후 3x 부피 (물에 대해)의 냉동 내부표준용액(100 ng/mL의 텍스트로메토르판 및 50 ng/mL의 디펜히드라민을 함유하는 아세토니트릴)을 첨가하였다. 샘플을 전기 회전자/고정자 형 균질기(Tissue Tearor)를 사용하여 균질화하였다. 균질화 다음에, 각 균질물 200 μ l 알리퀴트를 원심분리하였고 상기 기재한 바와 같이 희석하였다. 샘플을 LC/MS/MS를 사용하여 분석하였고 상기 기재한 바와 같이 혈장으로 제조된 검정 표준을 사용하여 정량화하였다.
- <305> LC/MS/MS 조건:
- <306> HPLC: 시마즈 VP 시스템(Shimadzu VP System)
- <307> 이동상: 0.2% 포름산 수용액(A) 및 0.18% 포름산 메탄올 용액(B)
- <308> 컬럼: 2 x 10 mm Higgins Phalanx C18 가드 카트리지
- <309> 주입 부피: 100 μ l
- <310> 기울기: 0.5분 세척 후 2분 내 5-95% B

- <311> 유속: 400 $\mu\text{l}/\text{min}$
- <312> 질량 분석계: 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems)/MDS SCIEX API 3000 (Applied Biosystems Inc., Fremont, CA)
- <313> 인터페이스: 400°C에서 TurboIonSpray (ESI)
- <314> 극성: 포지티브 이온
- <315> Q1/Q3 이온: 메카밀라민에 대해 168.2/137.2
- <316> 디펜히드라민에 대해 256.2/167.2(내부 표준)
- <317> 벡스트로메토르판 272.1/215.2(내부 표준)
- <318> 투약 용액 분석:
- <319> 메카밀라민 투약 용액("A" 및 "B"로 표시) 및 0.5 mg/mL 분석표준시료(상기 기재)를 DMSO로 부피 기준으로 100 중 1로 회석하였다. 이 용액을 상기 열거된 조건을 사용하여 LC/MS/MS로 분석하였고 투여 용액 중 메카밀라민의 농도를 DMSO 중 메카밀라민 기준 물질에 관하여 계산하였다.
- <320> 결과:
- <321> 측량 표준, QC 샘플 및 혈장, 적혈구 및 유리체 연구 샘플을 HPLC 주사를 위해 제조하였고 제1일에 분석하였다. 망막 연구 샘플을 HPLC 주사를 위해 제조하였고 검정 표준 및 QC 샘플과 함께 제5일에 분석하였다. 투약 용액을 망막 샘플과 동시에 분석하였다.
- <322> 디펜히드라민을 내부 표준으로서 사용하였고 각 검정 곡선을 역 회귀법을 사용하여 피팅하였다. 5000 ng/mL 이상의 농도 값을 갖는 샘플을 본래 주사 부피의 1/10을 주사함으로써 재분석하여 비율에 따른 분석물 피크를 얻었다.
- <323> 실시예 5에 제시되고 실시예 6에 기술한 바와 같이 분석된 국소 투여 연구로부터의 데이터를 도 4A, 도 5A-B 및 6A-B에 나타낸다.
- <324> 도 4A, 4B, 및 5A의 비교로부터 전신투여를 통한 메카밀라민 HCl의 투여는 메카밀라민이 국소적으로 투여되었을 때 나타나는 상대량과 비교하였을 때, 망막/맥락막에서 나타나는 양과 비교하여 혈장에서 나타나는 메카밀라민의 상대적 양을 더 크게하였다(용액으로서 또는 인시튜 젤-형성 용액으로서). 상당히 예상외로 망막/맥락막 조직 내 존재하는 메카밀라민(ng/g) 대 혈장 내 메카밀라민 농도(ng/mL)의 비는 전신 투여와 비교하여 국소 투여에 대해 적어도 약 40배 더 크다. 따라서, 국소적으로 투여된 메카밀라민의 주어진 용량에 대해, 망막/맥락막과 비교하여 훨씬 적은 메카밀라민이 혈장에서 나타날 것이고, 따라서 메카밀라민의 투여 동안 종종 경험되는 부작용없이 치료적 용량이 이루어질 수 있다. 또한 데이터는 적혈구 및 혈장 내 존재하는 메카밀라민의 수준이 비슷함을 나타내는데, 이는 전신 순환계 중의 메카밀라민이 적혈구에서 몰리지 않았음을 나타낸다. 따라서, 안구 조직 수준에 비하여 메카밀라민의 전신 수준의 농도(혈장 또는 적혈구 중의 하나로 측정되는)는 놀라울 정도로 낮으며, 메카밀라민의 전신 투여와 관계되는 부작용(예를 들어, CNS 효과 등)은, 메카밀라민의 국소 안구 제형은 눈을 통해 국소적으로 투여하였을 때, 환자에 의해 경험되지 않을 수 없음을 시사한다.
- <325> 추가로, 메카밀라민의 제형은 국소 인시튜 젤-형성 용액일 때 망막/맥락막 조직에서 메카밀라민이 유리하게 분배되는데 대해 것에 훨씬 더 큰 효과를 가지는데, 이 때 인시튜 젤-형성 용액에 대해 망막/맥락막 조직에서 메카밀라민의 농도(ng/g) 대 혈장에서 메카밀라민의 농도의 비는 적어도 약 450:1이 된다. 다양한 제형에 대한 상대적 양 및 투여 경로는 하기 표6에 나타낸다.

표 6

<326>	제형/전달 경로	망막/맥락막 조직에서 메카밀라민의 농도(ng/g):혈장에서 메카밀라민 농도(ng/mL)의 비
	장기 정맥 주입(전신)	~1.4:1 내지 ~2.1:1
	등장성 안약액(국소)	~81.8:1 내지 ~204:1
	인시튜 젤-형성 용액(국소)	~497:1 내지 ~39900:1

<327> 실시예 7: 단일- 및 다수-용량 토키 안구 약물동력학

<328> 2.5 내지 4.5 월령이고 1.5 내지 2.5kg인 더치-벨티드(Dutch-belted) 수컷 토키(Covance, Denver, PA)에 안구 점적으로 메카밀라민 염산염(중합체가 없는 용액)의 3% 용액을 단일 용량 또는 대략 1.5 시간 간격의 6회 용량(용량마다 50마이크로리터)으로서 제공하였다. 일련의 혈액 샘플(각각 대략 0.5mL)을 투약 후 0.5시간, 투약 후 2시간에 다양한 동물 군으로부터 모서리 귀정맥(marginal ear vein)으로부터 항응고제로서 EDTA를 함유하는 혈액 수집 튜브로 직접 정맥천자에 의해 수집하였다. 안락사 전에 최종 혈액 샘플을 모든 동물로부터 획득하였다.

<329> 동물을 약물 용액 투여 후 1, 3 또는 6시간에 안락사시켰다. 안구 조직(표 7에 열거)을 안락사 후에 획득하였다.

<330> 혈장 및 안구 조직 내 메카밀라민의 농도를 실시예 6에 기재한 바와 같은 LC MS/MS를 사용하여 측정하였다. 결과를 표 7에 나타낸다.

표 7

<331> 3% 메카밀라민 HCl 용액의 안구 점적 후 토키 조직 내 메카밀라민의 농도

조직	시간 (hr)	단일 용량			다수 용량(6X/일)		
		N	평균	표준편차	N	평균	표준편차
수양액	1	6	2492	568	6	3423	1080
	3	8	820	437	ND	ND	ND
	6	8	311	200	ND	ND	ND
결막	1	6	7052	4799	6	10005	5299
	3	8	5420	3035	ND	ND	ND
	6	8	4164	2632	ND	ND	ND
각막	1	6	24817	8213	6	56517	38054
	3	8	14569	6336	ND	ND	ND
	6	8	25655	22541	ND	ND	ND
외안근	1	6	8260	6340	6	798	535
	3	8	1780	3040	ND	ND	ND
	6	8	400	706	ND	ND	ND
홍채/모양체	1	6	9952	6179	6	84383	22634
	3	8	12338	7523	ND	ND	ND
	6	8	18011	8918	ND	ND	ND
수정체	1	6	111	88	6	227	136
	3	8	28	28	ND	ND	ND
	6	8	31	32	ND	ND	ND
시신경	1	6	706	703	6	504	519
	3	8	441	360	ND	ND	ND
	6	8	178	129	ND	ND	ND
망막/맥락막	1	6	510	280	6	2572	1933
	3	8	171	101	ND	ND	ND
	6	8	420	279	ND	ND	ND
공막/전방	1	6	4738	2009	6	13372	2782
	3	8	5303	2529	ND	ND	ND
	6	8	3230	1219	ND	ND	ND
공막/후방	1	6	4457	2626	6	3378	2019
	3	8	2853	3075	ND	ND	ND
	6	8	949	1019	ND	ND	ND
유리체	1	6	251	300	6	202	163
	3	8	60	66	ND	ND	ND
	6	8	27	20	ND	ND	ND

혈장	1	3	15	6	3	43	16
	3	4	11	15	ND	ND	ND
	6	4	5	8	ND	ND	ND

다수 용량은 1시간 간격으로 하루에 6회 이다
ND = 하지 않음

<332> 메카밀라민은 토끼 눈의 전방에서 후방까지 높은 농도로 발견되었다. 수양액에서 평균 피크 수준은 대략 310 내지 920 ng/mL이고, 망막/맥락막에서는 투약 후 1시간 내지 6시간 내에 조직에서 171 내지 510 ng/g이었다. 농도는 6시간의 샘플링 내내 높았다. 상대적으로 적은 메카밀라민은 유리체에서 보여졌다. 혈장 수준은 약 50ng/mL 이하로 낮았다. 6시간 투약 후 1시간 후에 시험하였을 때, 망막/맥락막 내 메카밀라민 농도는 단일 용량의 5배였다. 수양액 및 혈액에서는 일부 축적이 보였지만, 유리체액에는 없었다. 망막/맥락막 대 혈장의 메카밀라민 농도의 비는 높았다(37-147X).

<333> 메카밀라민 제형의 국소 안구 투여는 토끼에서 잘 결여졌고, 어떤 임상적 부작용도 투여 후 관찰되지 않았다.

<334> 실시예 8: 토끼에서 단일 안구 용량 약물 분포

<335> 3% 메카밀라민 염산염을 함유하는 중합체가 없는 용액, 젤란검 제형 및 하이프로멜로오스 제형의 단일 용량을 토끼 눈에 한 방울씩 떨어뜨렸다(최소 2 월령이며 1.6 내지 1.8kg인 더치-벨티드 수컷 토끼(Covance, Denver, PA)). 2마리의 동물을 투여 후 30분, 1시간 또는 4시간에 안락사시켰다.

<336> 혈액 및 안구 조직의 샘플(앞의 실시예에서 기재한 바와 같이 획득)을 LC MS/MS 방법을 사용하여 투약 후 3시간 까지 메카밀라민 농도에 대해 분석하였다. 결과를 표 8에 요약한다.

표 8

<337> 중합체가 없는 용액 중 3% 메카밀라민 HC1의 단일 안구 투약 후 토끼의 조직/체액에서 메카밀라민의 농도(ng/mL 또는 ng/g)

조직	시간(hr)	N	평균	표준편차
수양액	0.5	4	8678	1223
	1	4	3045	706
	3	4	820	295
결막	0.5	4	18650	9089
	1	4	11498	7702
	3	4	40575	11568
각막	0.5	4	88425	24955
	1	4	36000	14745
	3	4	24675	10701
외안근	0.5	4	16825	7298
	1	4	11433	8516
	3	4	3699	4377
홍채/모양체	0.5	4	67250	41732
	1	4	78200	34631
	3	4	37700	17072
수정체	0.5	4	288	96
	1	4	229	51
	3	4	307	97
시신경	0.5	4	3357	3549
	1	4	3138	2178
	3	4	5085	7419
망막/맥락막	0.5	4	4955	4224
	1	4	6207	6960
	3	4	915	519

공막 전방	0.5 1 3	4 4 4	20360 13210 5958	13590 2955 3096
공막 후방	0.5 1 3	4 4 4	8193 5495 2888	7761 4178 2384
유리체	0.5 1 3	4 4 4	231 116 46	211 49 12
혈장	0.5 1 2 3	6 2 2 2	35 18 37 0	23 3 44 0

<338> 중합체가 없는 용액으로 투여되는 메카밀라민은 눈의 전방에서 후방으로 이동하면서 높은 농도로 발견된다. 투여 후 30분 내지 3시간에 측정되는 수양액내 평균 피크 수준은 대략 7700 내지 9100 ng/mL이고, 망막/맥락막에서는 5000 내지 11300 ng/mL이다. 농도는 샘플링하는 3시간 내내 높았다. 상대적으로 적은 메카밀라민이 수정체 및 유리체에서 보였다. 혈장 수준은 약 50 ng/mL 이하로 낮았다.

<339> 곡석체(AUC)는 모집단 약물동력학 기준(population pharmacokinetic basis)하에 사다리꼴 공식을 사용하여 계산하였다(표 9 참조). 중합체가 없는 용액으로 투여되었을 때 망막/맥락막에서 메카밀라민의 생체이용성은 ~7500 ng/g · hr이었다.

<340> 따라서, 국소 안구 제형으로서 전달되는 메카밀라민은 눈에 침투하고 눈 후방의 극(pole)에 도달하는 것으로 나타난다-아마도 공막 경로를 통함. 안구 경로로부터 전신 생체이용가능성은 낮고, 안구 대 전신 수준의 비는 높았다. 연구 과정 동안 어떤 안전 문제도 발생하지 않았다.

표 9

<341> 메카밀라민 HC1의 3% 용액(중합체가 없는, 젤란검 및 하이프로멜로오스)의 단일 안구 점액 후 토끼 조직 내 메카밀라민 AUC(ng/mL · 시간 또는 ng/g · 시간)

기질	AUC (중합체가 없음)	AUC (젤란검)	AUC (HPMC)
수양액	7501	8690	7355
결막	96224	130013	114398
각막	111563	11725	113938
외안근	21527	45501	31236
홍채-모양체	148125	159388	114813
수정체	872	1841	1064
시신경	13418	19018	11515
망막/맥락막	7410	15145	17804
공막 전방	28700	38756	32790
공막 후방	12620	29363	23638
유리체	266	552	335
모집단 값을 기준으로 사다리꼴 공식을 사용하여 계산함			

<342> 실시예 9: 정맥주사 투여 후 토끼의 안구 조직으로 메카밀라민의 분포

<343> 메카밀라민을 60분 또는 6시간에 걸쳐 15mg/kg의 용량으로(주사를 위해 멸균 0.9% NaCl에 용해됨) 수컷 뉴질랜드 화이트 토끼(대략 2.5-3kg (Kralek Farms, Turlock, CA))에 정맥주사로 투여하였다. 약물 농도를 혈장, 유리체에서는 다른 시점들에서 그리고 망막-맥락막에서는 6시간에 앞서 기재한 바와 같이 측정하였다. 두 가지 군 모두에 대해, 유리체(>0.1 mL)를 8 시점:투여전, 5분, 15분, 30분, 1, 2, 4 및 6시간에서 회수하였으며, 각 동물은 총 2회 이상 샘플링되지 않았다. 모든 시점에서, IACUC 가이드라인에 따라, 토끼 눈의 통증 및 손상을 최

소화하기 위해 단지 2개의 유리체 샘플만을 수집하였다. 또한 각 시점에서 수집되는 중복 샘플을 수집하는 것과 동시에 혈장 샘플을 동일한 8시점: 투여전, 5분, 15분, 30분, 1, 2, 4 및 6시간에 수집하였다. 6시간에서, 동물을 희생시켰고 유리체 및 망막-맥락막 조직을 모든 동물로부터 수집하였다. 임상적 관찰을 연구 내내 정기적으로 기록하였다. 이 연구에 대한 생물학적 샘플을 LC/MS/MS 법을 사용하여 분석하였으며(실시예 6 참조), 정량 하한은 0.5ng/mL였다.

<344> 혈장 내 약물 농도의 분석 결과는 하기 표 10에서 보여진다.

표 10

메카밀라민의 정맥내 주입 후 토끼의 혈장 내 메카밀라민의 농도 (ng/mL)

시간	균					
	MEC15mg/kg 정맥주사 1시간		MEC15mg/kg 정맥주사 6시간			
	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차
0	6	48.7	45	6	0.0	0
0.5	6	5330.7	8816	6	350.5	77
1	6	1818.3	603	6	470.0	63
2	6	454.7	148	6	571.5	103
4	6	227.3	101	6	717.0	91
6	6	102.5	54	6	313.0	115

<346> 예상한 바와 같이, 혈장 수준은 장기간에 비하여 단 기간에 걸친 약물의 주입시에 더 높은 피크 평균 농도를 보였다(5,331 ng/mL vs. 717 ng/mL). 최고 수준은 단기간에서는 0.5시간 이내에 보였지만, 반면, 더 긴 주입 기간에 걸쳐서는 상대적으로 일정했다.

<347> 유리체 내 약물 농도의 분석 결과는 하기 표 11에 나타낸다.

표 11

시간	균					
	MEC15mg/kg 정맥주사 1시간		MEC15mg/kg 정맥주사 6시간			
	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차
0	2	43.0	11.7	2	5.6	5.8
0.5	2	716.6	881.7	2	59.9	14.8
1	2	1109.5	212.8	2	138.1	66.4
2	2	899.5	33.2	2	223.0	84.9
4	2	429.5	7.8	2	408.0	145.7
6	12	173.8	48.9	12	457.5	115.7

주의: 군마다 다른 샘플 크기는 조직 샘플링을 반영한다.

<349> 유리체 내 메카밀라민 수준은 유리체 내 수준에 있어 혈장에서 보여진 시간 과정과 유사하였으며, 단기 주입 기간에서 평균 1110 ng/mL(1시간에서 보여짐) 그리고 장기 주입 기간에서 평균 458 ng/mL (6시간에서 보여짐)까지의 범위였다.

<350> 망막-맥락막에서 약물 농도의 분석 결과는 하기 표 12에 나타낸다.

표 12

메카밀라민의 정맥 주입 후 토끼의 망막-맥락막 내 메카밀라민의 농도(ng/mL)

시간	균					
	MEC15mg/kg 정맥주사 1시간		MEC15mg/kg 정맥주사 6시간			
	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차
6	12	260.8	80.0	12	1534.3	1926.2

출처: 보고서: CB05-5160-0-PK(2005)

<352> 망막/맥락막에서, 6시간에 희생시킬때만 샘플링을 하였고, 평균 수준은 단기간에 대해 261 ng/mL이었고, 장기간에 대해 1,534 ng/mL 이었다.

실시예 10: 국소 점적 후 2% 메카밀라민 GELRITE 용액의 안구 약물동력학의 6-시간 평가

<354> 이 연구의 목적은 뉴질랜드 화이트 래빗의 눈에 국소 점적 후 6시간 까지 2% 메카밀라민 GELRITE 용액의 안구 약물동력학을 평가하는 것이다. 최소 9주령이고 2-3kg의 무게인 9마리의 뉴질랜드 화이트 암컷 토끼를 The Rabbit Source (Ramona, CA)로부터 획득하여 연구에 사용하였다. 용량 섭생은 표 13에 나타낸다.

표 13

<355> 뉴질랜드 화이트 토끼 눈에 국소 점적 후 2% 메카밀라민 용액의 안구 약물동력학의 6-시간 평가: 용량 섭생

군	No.	안구 처리 (좌안, 국소 점적)	안구 처리 (우안, 국소 점적)	용량 부피	동공직경 및 동공 반응관찰 (투여 후 시간)	검시 (투약 후 시간)
A	3	2%	비히클 대조군	2x50 μ L	-15, 15, 30 및 45분;	1시간
B		메카밀라민			1시간	
C	2	2%	2%	2x50 μ L	-15, 15, 30 및 45분;	1시간
D		메카밀라민	메카밀라민		1시간	
	2	2%	2%	2x50 μ L	-15, 15, 30 및 45분;	3시간
		메카밀라민	메카밀라민		1, 1.5, 2, 2.5 및 3시간;	
	2	2%	2%	2x50 μ L	-15, 15, 30 및 45분;	6시간
		메카밀라민	메카밀라민		1, 1.5, 2, 2.5, 3 및 6시간;	

<356> 제1일에 2방울의 50 μ L의 메카밀라민 또는 비히클을 표13에 기재한 바와 같이 각 동물의 적당한 눈(들)에 국소적으로 투여하였다. 각 용량 투여의 시점은 기록하였다. 처리군에 어떤 양상도 없었다.

<357> 동공 크기: 본 연구 과정동안 2% 메카밀라민 처리된 눈에서 동공 직경(가로 또는 세로)에서 명확한 차이점이 관찰되지 않았다. 동공 직경의 완만한 감소는 2% 메카밀라민-처리된 눈에서 15분(투여전) 시점과 비교할 때 15분 시점에서 보였지만, 감소는 순차적 또는 지속적이지 않았다. 동공 반응은 모든 관찰 시점에서 모든 눈에 대해 정상이었다.

<358> 메카밀라민의 안구 분산에 대하여, 안구 조직에 대한 평균 값은 표 14에 나타낸다. 맥락막에서, 한쪽에 투약하고 한 시간 후에 메카밀라민의 농도는 ~2800 ng/g이었다. 이 군의 동물에서 한 쪽의 미처리된 눈은 ~700 ng/g인 메카밀라민의 평균 농도를 가진다(한 쪽 눈에 약물의 전달이 있음을 시사). 양쪽에 투약 한 시간 후, 메카밀라민의 농도는 ~14,000 ng/g. 3시간 후 ~500 ng/g, 6시간 후 ~260 ng/g이었다. 망막 내 메카밀라민의 수준은 맥락막에서 보여지는 것과 유사하였다. 또한 메카밀라민은 각막, 수액에서 상대적으로 높은 농도를 보였지만, 유리체에서는 그렇지 않다. 혈장 및 충전 세포 내 평균 수준은 대략 5 내지 38 ng/mL이었고, 양쪽 투여로 투여한 시간 후 가장 높았다. 혈장 내 메카밀라민의 수준은 유사하였고, 따라서, 적혈구에서 격리(sequestration)의 증거가 없다.(표 15)

표 14

안구 조직 내 메카밀라민 농도 (ng/g)

기질/시간	MEC OS 1 hr			MEC OU 1 hr			MEC OU 3 hr			MEC OU 6 hr			MEC fellow		
	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차
수양액															
1	3	2513.3	705.7	4	3907.5	2855.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	9.7	2.1
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
액액막															
1	3	2806.7	176.2	4	14170.0	12230.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	705.7	248.2
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
각막															
1	3	9600.0	2656.1	4	17892.5	10586.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	652.3	335.0
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
방막															
1	3	4160.0	1103.2	4	14710.0	12889.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	781.3	373.1
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
유리액															
1	3	37.8	6.4	4	130.6	80.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3	10.4	1.0
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

표 15

혈액 내 메카밀라민 농도(ng/mL)

기질 /Hour	MEC OS 1 hr			MEC OU 1 hr			MEC OU 3 hr			MEC OU 6 hr		
	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차	N	평균	표준편차
세포분체												
전후	3	0.0	0	2	0.0	0	2	0.0	0	3	0.0	0
전후	9	15.0	1	6	33.1	26	6	7.0	6	9	1.2	0
혈장												
전후	3	0.0	0	2	0.0	0	2	0.0	0	1	0.0	0
전후	9	16.3	2	6	37.8	31	6	8.3	7	3	0.3	0

<359> 실시예 11: 메카밀라민 HCl을 함유하는 생리식염수의 국소 안구 점액의 안전성

<360> <361> "1상, 이중맹검, 무작위, 1-일 및 14-일 단계적 확대 용량 연구, 메카밀라민 안약액의 안구 및 전신 안전성 평가"로 표제를 붙인 1상 연구를 미국 내 건강한 성인에서 개시하였다. 이 연구의 안전성 목적은 1일(2회 투여) 및 14일 (BID) 투여 후 4가지 농도의 메카밀라민 안약액의 안구 및 전신 안전성을 평가하는 것이다. 평가되는 메카밀라민 안약의 용량 수준은 0.03%, 0.1%, 0.3%, 및 1%이었다. 메카밀라민 안약액 및 위약 제형의 조성물의 개요는 하기 표 7에 나타낸다.

<362> 연구의 제1일에, 각 군의 10명의 피험자에게 2번씩 한쪽 눈에 투약하였으며, 투약 사이의 간격은 6시간 이었다. 각 군에서 8명의 피험자는 메카밀라민 안약액을 받았고 2명의 피험자는 단지 비히클(위약)만을 받았다. 14일에 부분에 대해서는, 10명의 피험자가 1일 2회 12시간 간격으로 양쪽 눈에 14일 연속으로 투약하였다. 피험자를 안구 증상, 안구의 편안함, 최상의-보정된 시력, 플루오레세인 염색을 사용한 생체 현미경, 골드만압평안압계에 의한 안압(IOP)의 측정, 검안, 동공 크기 및 쉬르머검사(Schirmer's test)의 평가에 기초하여 국소(안구) 안전성 및 내약성(tolerability)을 평가하였다. 또한 신체검사, 12-리드 ECG, 생체지수, 이상반응(adverse event), 혈액학, 임상 화학 및, 소변검사에 기초하여 전신 안전성에 대해 평가하였다.

<363> 2006년 10월 26일 현재, 전체 80명의 계획된 피험자 중 70명이 치료되었다. 10명의 피험자의 최종 투약 군에 대해 현재 투여가 진행중이다(ATG003 1% BID x 14 일). 현재까지의 결과는 안구 또는 전신 독성에 대한 어떤 치료-관련 징후도 없음을 나타내었다. 구체적으로:

<364> ● 모든 투여 군의 모든 피험자에서 연구 약물 투여 후 "매우 편안함" 또는 "편안함" 중의 하나로 편안함의 수준을 평가하였다. 투여 군 중 어떤 피험자에서도 "불편함" 또는 "참을 수 없음" 증상을 언제라도 경험하지 않았다.

<365> ● 어떤 피험자에서도 최상의-보정된 시력의 어떤 중요한 변화는 없었다.

<366> ● 화장 및 플루오레세인 염색을 사용한 생체미시적(biomicroscopic)(세극등)시험에 기초하여 어떤 피험자에서도 임상적으로 관련된 치료-유발성 효과가 언급되지 않았다. 특히, 어떤 피험자에서도 각막 미란 또는 케양, 전안방기형, 결막 자극 또는 충혈, 또는 어떤 수정체 또는 망막 기형의 관찰이 없었다.

- <368> ● 어떤 피험자에서도 안압을 증가시키는 어떤 비정상 또는 임상적으로 관련된 긴급한 치료의(treatment-emergent)증가가 기록되지 않았다.
- <369> ● 어떤 피험자에서도 동공 크기의 어떤 변화도 기록되지 않았다.
- <370> ● 어떤 피험자에서도 눈물 생성의 어떤 긴급한 치료의 변화가 기록되지 않았다.
- <371> ● 어떤 피험자에서도 맥박 또는 혈압(자세변화를 포함)의 어떤 임상적으로 관련된 변화가 기록되지 않았다.
- <372> ● 어떤 피험자에서도 어떤 심각한 또는 중증의 이상 반응이 보고되지 않았다. 현재까지 보고된 모든 이상작용은 경증의 중증도 및 일시적인 성질을 가진다. 어떤 대상도 이상 반응의 결과로서 약제 연구를 중단하지 않았다. 중요하게, 전신성 신경절차단(예로씨, 변비, 요폐, 기립성 저혈압, 또는 구강 건조증)으로부터 야기되는 부작용을 증가시키는 약물관련의 어떤 증거도 없다.
- <373> ● 어떤 임상적으로 관련된 변화도 어떤 피험자에서도 ECG 파라미터에 언급되지 않았다.
- <374> ● 어떤 임상적으로 관련된 변화도 어떤 실험값에 언급되지 않았다(혈액학, 임상 화학 및 소변검사):

표 16

메카밀라민 안약액 및 위약의 조성:

			활성 강도에 의한 시험 제품(w/v)			
성분	기능	위약	0.03%	0.10%	0.30%	1.00%
메카밀라민 염산염	활성 성분	약제	NA	0.03	0.10	0.30
모노베이직 포스페이트 일수화물	나트륨	완충제	0.097	0.097	0.097	0.097
다이베이직 포스페이트	나트륨 7수화물	완충제	0.322	0.322	0.322	0.322
염화 나트륨	장성 조절제	0.80	0.080	0.77	0.71	0.50
염화벤즈알코늄	보존제	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
디나트륨 에데테이트 디하이드레이트	금속 키클레이터	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
HCl 용액/수산화나트륨 용액(pH 7.2로 조절)	pH 조절제	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
정제수	비히클	적당량 내지 100%	적당량 내지 100%	적당량 내지 100%	적당량 내지 100%	적당량 내지 100%

<376> 실시예 12: 메카밀라민 HCl 안약액의 안구 투여 후 인간 피험자의 혈장 내 메카밀라민의 수준의 결정.

<377> 1 상, 이중-맹검, 위약 통제된 무작위 계획에서, 건강한 지원자들은 0.03%, 0.1%, 0.3%, 및 1% 농도의 메카밀라민 HCl 안약액을 받았다. 이 연구의 제1 부분에서, 피험자들은 한 쪽 눈에 두 방울의 메카밀라민 안약액을 그리고 다른 눈에는 위약을 받았다. 투약은 투약 사이에 6시간 간격으로 국소 안약으로서 하루에 투여하였다. 연구의 제2 부분에서, 피험자들은 날마다 양쪽 눈에 할당된 치료제의 2회 용량을 14일 연속 받았다. 본 연구의 부분인 제1의 하루 투약에서는 약물 분석에 대한 어떤 혈액샘플도 취하지 않았다. 본 연구의 부분인 제2의 14일 투약에서, 혈액 샘플을 투약의 제1일, 제7일, 및 제14일에 피험자로부터 취하였다(투약전, 제1 투약후 1.5 및 3시간 후). 제1 샘플은 최종 투약 후 72시간에 취하였다. 혈액샘플을 LC-MS/MS 법을 사용하여 분석하였고 메카밀라민의 농도를 결정하였다.

<378> 실시예 13: 메카밀라민의 안구 투여를 위한 14-일 개 독물학 연구

<379> 3% 메카밀라민 염산염(HCl)을 함유하는 안약 생리식염수 제형을 건강한 비글견에서 독물학 효과 및 약물동력학에 대해 평가하였다. 약물 용액 또는 대응하는 비히클 대조군을 비글견의 양쪽 눈에 14 또는 15 연속일 동안 매일 2, 4, 및 8회 투여하였다.

<380> 5-7월령 및 6.0-8-5 킬로그램인 32마리의 실험적으로 나이브(naive)한 비글견(수컷 16마리 및 암컷 16마리)을

하기 표 17에서 나타내는 것과 같이 실험군으로 할당하였다.

표 17

GLP-14일 개 안구 독성: 실험군

군	실험*	투여마다 용량 수준 (mg/눈/용량)	농도 (mg/ml)	투여 당 용량 부피 (ml/눈/용량)	하루 당 용량 수준 (mg/눈/일)	동물의 수	
						M	F
1	비히클 대조군 (6 용량/일)	0 (단지 오른쪽 눈만)	0 (단지 오른쪽 눈만)	0.050 (단지 오른쪽 눈만)	0 (단지 오른쪽 눈만)	4	4
2	MEC 3% (2 용량/눈/일)	1.5	30	0.050	3	4	4
3	MEC 3% (4 용량/눈/일)	1.5	30	0.050	6	4	4
4	MEC 3% (6 용량/눈/일)	1.5	30	0.050	9	4	4
용량은 다음과 같다: 14 일 (수컷)/15 일 (암컷)의 최소량을 위해 2/일 = 적정량 ~ 4시간, 4/일 = 적정량 ~ 2 시간, 및 6/일 = 적정량 ~ 1.5 시간							

<382> 동물들을 수컷에 대해 14 연속일 또는 암컷에 대해 15 연속일 동안 하루에 2, 4 또는 6회 투약하였다. 용량(50 마이크로리터)을 각 투약의 경우에 안구에 투여하였다. 사망률 및 임상적 관찰을 매일 2회 평가하였다. 안구 관찰을 드레이즈 스코어링 시스템(Draize scoring system)에 따라 매일 2회 평가하였다(Draize et al, (1944) J. Pharm. Exp. Ther. 82: 377-390, 본원에 참고로서 인용됨). 모든 동물로부터 모든 눈은 간접 검안경을 사용하는 안과 시험을 가지며, 제7일 및 제14일에 군 1 및 4의 최종 투약 후 처리 시작 및 1-2 시간 전에 McDonald 및 Shadduck (McDonald & Shadduck (1977) Advances in Modern Toxicology 4: 162 (New York, Wiley), 본원에 참고로써 인용됨)에 따라 평가된다. 대략의 동공 크기는 연구 개시에 앞서, 제1일 및 제8일에 최종 투약 후 적어도 30분 및 제15일/제16일에서 최종 희생에 앞서 각 동물에 대해 측정되었다. 망막전도(ERG)를 실험 개시 전 및 제14일에 모든 동물로부터 획득하였다. 혈액학, 응고 및 임상 화학 변수의 평가를 위한 혈액 샘플을 실험 개시 전 및 제15일/제16일의 최종 희생에 앞서 수집하였다. 선택한 조직을 부검에서 채취하였고, 선택한 기관의 무게를 달고 모든 동물로부터 선택 조직을 현미경으로 평가하였다.

<383> 연구하는 동안 예정 밖의 사망은 없었다. 추가로, 체중, 음식 소비, 혈액학 변수, 응고 변수, 기관 무게, 안암 또는 동공 크기에 영향을 미치는 관련된 시험 제품도 없었다. 임상화학 변수에 영향을 미치는 관련된 반대 시험 제품도 없었다.

<384> 대부분의 투약일에, 제2일 및 제11일을 제외하고, 6용량 후 ~30분에 좌 및/또는 우안이 사시가 되는 것으로 기록된 동물이 4군에 적어도 1마리 있었다. 우안에 동일한 수의 용량의 비히클 용량을 받은 1군 동물들에서는 어떤 날에서도 유사한 관찰이 기록되지 않았기 때문에, 이 발견은 메카밀라민 HCl 3% 안약액의 매일 6회 투여와 관련되는 것으로 생각되었다.

<385> 드레이즈 평가에 의한 가장 흔한 안구 관찰은 1의 충혈 스코어(스코어 3 중)였는데, 이는 결막 혈관의 명확한 충혈이다. 이 발견은 3 및/또는 4군의 동물에서 투약 1-2시간 후에 더욱 흔히 관찰되었으며, 2군 동물에서는 덜 빈번하고 1군 동물에서는 거의 관찰되지 않는다. 이 징후는 일반적으로 매일 투약 전의 드레이즈 평가에서는 더 적은 눈에서 관찰되었다.

<386> 제7일에 McDonald 및 Shadduck 스코어링 및 간접 검안경 및 세극등생체현미경검사에 의한 시험 제품 관련 효과는 보이지 않았다. 제14일에, 안구 시험의 결과는 ERG 과정으로인한 눈 조작에 의해, 또는 가능한 직접적 결과에 대해 복잡한 양상을 띠었다. 결과는 1마리의 1군 수컷, 3마리의 2군 동물, 2마리의 3군 동물의 적어도 한 쪽 눈에서 결막 충혈이 관찰되었고, 4군 동물의 8마리 중 5마리는 양측성 결막 충혈을 가지는 것으로 나타났다. 그러나, 각각 미란은 2마리의 4군 동물에 제한되었고, 시험 제품 효과를 암시하였다.

<387> 모든 망막 전위도 검사(electroretinographic) 데이터는, 정성과 정량 모두 시험 화합물 또는 비히클에 기인하는 망막 변성 또는 다른 생리적 비정상을 뒷받침하는 어떤 증거도 제공하지 않았다.

<388> 육안검시에서 시험 제품 관련된 발견은 없었고, 시험 제품 관련 병변은 제15일 및 제16일 희생된 모든 동물에 대한 안구(globe)(망막, 맥락막, 공막, 수정체, 각막, 홍채/모양체 및 시신경을 포함하는 부분), 눈꺼풀(존재할 때), 결막, 외안근 및 눈물샘(존재할 때)의 조직 병리학적 평가로부터 보이지 않았다. 14일에 플루오레세인 염색에 대해 양성이었던 2마리의 4군 동물에 대하여 약 5mm의 중심 절편을 포함한 눈 절편은 평가시 어떤 검출가능한 각막 미란도 나타내지 않았는데, 이는 이들 병소의 양호한 소실을 시사한다.

<389> 최대의 관찰 농도(Cmax)는 매우 변하기 쉽고, 2군의 제1 용량에 대해 가장 두드러진다. Cmax는 일반적으로 3 및 4군(44 및 64 ng/mL의 평균)에 대해 선형적으로 용량에 비례하지만, 2군은 선형적으로 용량에 비례하는 것을 약간 웃돌고(49 ng/mL의 평균) 가장 적게 투여됨에도 불구하고 가장 높은 전체적인 값을 가진다. 2군에 대해, 제1일 값은 제13일보다 더 변하기 쉽고(상대적으로); 3군 및 4군에 대해, 제1일 값은 제13일 값보다 상대적으로 덜 가변적이다. 높은 용량 군(4군)은 제13일 투약 전에 작지만 측정가능한 메카밀라민 값을 가진다. 2군에 대해 언급한 것을 제외하고, 제1과 제13일 사이에 독성동태학에서 어떤 주목할만한 차이점도 발견되지 않았다. 축적률은 최대 1.14이었고, 안과적 투약의 13일 후 어떤 군에 대해 어떤 중요한 축적도 나타나지 않았다. 또한 약물의 대사의 유의한 유발 또는 억제의 표시도 없었다.

<390> 결론적으로, 비글견에 대해 14(수컷) 또는 15(암컷) 연속일 동안 3% 메카밀라민 염산염, 3% 안약액은 1일 2회 투약(투약 사이에 ~4시간, 전체 3 mg/눈/일) 또는 1일 4회 투약(투약 사이에 ~2시간, 전체 6mg/눈/일)에서 어떤 명확한 부작용과 관련이 없었다. 메카밀라민 HCl이 1일 6회 투약(투약 사이에 ~1.5 시간, 전체 9 mg/눈/일), 3% 점안용액으로 투여되는 비글견은 수일 동안 사시의 임상적 징후를 가졌고, 비록 약하지만 가장 일관된 드레이즈 스코어 및 8마리의 개 중 2마리에서 제14일에 각막 미란의 외형은 시험 제품 효과를 암시하였다. 따라서, 15 연속일 동안 전체 6 mg/눈/일이 되도록 하루 4회 투약(투약 사이에 ~2시간)하는 것은 국소 메카밀라민 HCl, 3% 점안용액의 어떤 관찰가능한 부작용 수준(NOAEL)도 나타내지 않는다고 생각된다.

실시예 14: 4주 회복으로 개에서 메카밀라민 염산염 안약액의 39주 안구 독성 연구

<392> 본 연구의 목적은 건강한 비글견에 투여할 때 시험 제품의 일반적인 및 안구 독성 및 독성동력학을 특성화하는 것이며, 39주 동안 1일 2회 국소 안구 투여 후 4주 회복 기간이 있고 13주간의 희생을 포함한다.

<393> 비설치류 종에서 만성 독성 연구의 관리는 장기간 인간 사용에 앞서 요구된다. 비글견은 실질적 양의 공개된 이력 데이터의 실질적 양을 기초로 독물학 연구에 사용되는 표준 비설치류이다. 본 연구에 사용되는 동물의 수는 그것의 독성 및 가역성 및 장기간 반복하여 투약되는 시험 제품의 독성동력학을 정의하는데 요구된다.

<394> 3개 실험군을 하기 표에서 기재하는 바와 같이 본 연구에 포함하였다.

표 18

군 할당 및 용량 수준

군	투여마다 용량 수준 (mg/눈/용량)	투여마다 용량 부피 (ml/눈)	농도 (mg/ml)	하루 당 용량 수준 (mg/눈/일)	동물의 수	
					수컷	암컷
1. 위약 용액	0	0.050	0	0	10	10
2. 1% 메카밀라민	0.5	0.050	10	1	7	7
3. 3% 메카밀라민	1.5	0.050	30	3	10	10

<396> 연구 약물은 매일 2회 안구점적으로 투여하였다(투약 사이에 대략 6시간). 인체에서 의도되는 투여 경로와 마찬가지로 안구 경로를 선택하였다.

<397> 투약 13주 후, 군 1, 2 및 3의 3마리 동물/성별을 바르비투레이트 과잉투여로 안락사시키고 부검을 실시할 것이다. 투약 후 39주에, 4 동물/성별/군을 바비 투레이트 과잉투여로 안락사시키고 부검을 실시할 것이다. 처리 단계 후, 1군 및 3군에서 3 마리 동물/성별은 미처리로 연구에 남을 것이고, 4주 회복 기간 후 바르비투레이트 과잉투여로 안락사시키고 부검을 실시할 것이다.

<398> 연구 동안 동물들을 사망률 및 임상적 관찰에 대해 적어도 1일 1회 관찰한다. 드레이즈에 따라 안구 관찰은 제1일에 일어나는 처음 기록된 관찰과 함께 1주일에 2회 기록한다. 관찰은 특정일에 처음 투약 전에 그리고 동일한 날의 두 번째 투약 후 대략 1-2시간에 기록한다. 안구 스코어링은 투약의 13주 및 39주 후 및 4주의 회복 기간

후 계획한 희생에 앞서 한 번 기록한다.

<399> 약물 투여의 대략 1개월 후 시험 제품의 가능한 독물학과 관련되는 임상적으로 중요한 관찰이 없었다.

도면의 간단한 설명

<101> 도 1은 15 mg/kg의 전체 용량/토끼에서 토끼에게 1시간의 주입 기간에 걸쳐 메카밀라민 염산염의 수성 비경구 용액의 정맥주사 투여 후 혈장(■) 및 유리체(▲)에서의 메카밀라민의 농도(ng/mL)를 보여준다.

<102> 도 2는 15 mg/kg의 전체 용량/토끼에서 토끼에게 6시간의 주사 시간에 걸쳐 메카밀라민 염산염의 수성 비경구 용액의 정맥주사 투여 후 혈장(■) 및 유리체(▲)에서의 메카밀라민의 농도(ng/mL)를 보여준다.

<103> 도 3은 15 mg/kg의 전체 용량/토끼에서 메카밀라민 염산염의 수성 비경구 용액의 1시간(S) 또는 6시간(L) 정맥 주사 후 토끼 눈의 망막/맥락막 조직의 메카밀라민의 농도(ng/g)을 보여준다.

<104> 도 4는 (A) 15 mg/kg의 전체 용량/토끼에서 메카밀라민 염산염의 수성 비경구 용액의 6시간에 걸친 정맥 주입으로서 및 (B) ~1mg/kg/눈의 용량에서 2% 메카밀라민 염산염의 인시튜 젤-형성 용액을 토끼 눈 국소 투여를 통해 투여되는 토끼에 대한 혈장(ng/mL), 유리체(ng/mL) 및 망막/맥락막 조직(ng/g)에서의 메카밀라민의 농도를 보여준다.

<105> 도 5는 (A) ~1mg/kg/눈의 용량에서 2% 메카밀라민 염산염의 수성 등장성 안약 및 (B) ~1mg/kg/눈의 용량에서 2% 메카밀라민의 인시튜 젤-형성 용액이 국소적으로 투여되는 토끼에 대한 혈장(ng/mL), 유리체(ng/mL) 및 망막/맥락막 조직(ng/g) 내 메카밀라민의 농도를 보여준다.

<106> 도 6은 (A) 유리체 (▲), 혈장 (■) 및 적혈구(▼) 내 ~1mg/kg/눈의 용량에서 2% 메카밀라민 염산염의 수성 등장성 안약, 및 (B) 유리체 (▼), 혈장 (◆) 및 적혈구(■) 내 ~1 mg/kg/눈의 용량에서 2% 메카밀라민의 인시튜 젤-형성 용액의 토끼에 국소 투여 후 시간(t= 0 내지 t=24 시간)에 걸쳐 메카밀라민의 농도(ng/mL)를 보여준다.

발명의 상세한 설명

<108> 본원에서 눈에 국소 전달을 위해 제형으로 되는 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 제형 뿐 아니라, 이러한 제형을 사용하는 눈의 전방 조직, 후방 조직 및 체액의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환(증식성 망막증, 각막 신혈관형성, 익상편, 홍채신생혈관, 각막 이식 후 신혈관형성, 유리체 신혈관형성, 신생혈관 녹내장, 등을 포함)의 치료 및/또는 예방을 위한 방법, 이들 제형을 포함하는 키트 및 제형을 제조하는 방법이 제공된다.

<109> 또한, 유사하게 본원에는 눈에 국소 전달을 위해 제형으로 되는 메카밀라민, 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 제형 뿐 아니라, 이러한 제형을 사용하는 눈의 후방 조직의 망막 또는 맥락막 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법, 이러한 제형을 포함하는 키트 및 제형을 제조하는 방법이 제공된다. 게다가, 또한 이러한 제형을 사용하는 눈의 전방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 치료 및/또는 예방을 위한 방법, 이들 제형을 포함하는 키트 및 제형을 제조하는 방법이 제공된다.

<110> 눈의 후방조직의 신혈관형성 (망막 및/또는 맥락막), 비정상 신생혈관, 혈관 투과성 (또는 두 개 이상의 앞서 언급한 것의 조합)에 의해 매개되는 안구 질환, 예를 들어, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 겹상적혈구빈혈증에 기인하는 망막증, 황반부종과 관련되는 망막증, 및 시력감퇴에 기인하는 망막 신혈관형성을 포함하는 증식성 망막증 뿐만 아니라 본원에 설명되는 추가 질환은 미국 및 전세계에서 수백만의 사람들에게 영향을 주는 심각한 질환이고, 이는 보통 상당한 시력상실 및 심지어 시각 장애를 이끈다. 게다가, 노인성 시력감퇴는 노인에서 주된 시각장애의 원인 중 하나이고, 미숙아 망막증은 미숙아로 태아난 영아에게 평생 정도의 시각 장애로 변하게 할 수 있다. 시각 장애, 부분 또는 전체적 시각 또는 시력 상실은, 환자 삶의 질, 종종 이동성, 생산성 및 영향 받는 대상의 독립성을 제한하여 불리한 영향을 미친다.

<111> 미숙아 망막증 (ROP)은 미숙아에서 발생하는 망막의 병리학적 신혈관형성이다. 이 질병의 중요성은 이들 아동의 45-65%에서 나쁜 시력 또는 시각장애를 이끈다는 점이다("Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: 15-year outcomes following threshold Retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for Retinopathy of Prematurity" (2005) *Arch Ophthalmol.* 123: 311-318).

<112> 체중이 ≤1250 그램인 신생아에 대해 ROP의 유병률은 흔하다. 미숙아 망막증의 초기 치료(ETROP) 시도에서, ≤

1250 그램인 미숙아의 68%는 ROP가 진행되었다(Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: The incidence and course of Retinopathy of Prematurity: findings from the early treatment for 망막증 of Prematurity study. *Pediatrics* (2005) 116: 15-23). 불행하게도 초기 자연사 연구가 거의 20년 전에 수행되었기 때문에(Palmer et al "Incidence and early course of Retinopathy of Prematurity" (1991) *Ophthalmology* 98:1628-1640), ROP의 발생, 개시 시간, 진행 속도 및 문턱 전단계 질병의 개시는 거의 변하지 않았다. 따라서, 이 질병에 대해 새로운 통찰을 얻고 새로운 치료적 접근을 개발할 필요가 있다.

<113>

눈의 전방조직에 영향을 주는 신생혈관 장애는 각막 윤부 혈관총으로부터 각막으로 혈관의 병리학적 내성장(ingrowth)에 기인하는 각막을 포함하는 비정상 신생혈관을 포함한다. 이 비정상 혈관 성장은 감염, 콘택트 렌즈 착용, 외상, 화학적 화상, 면역 질병, 포도막염, 녹내장 및 안구위축과 같은 면역 또는 안구내 사건에 기인할 수 있다. 전형적인 치료는 각막 레이저 광응고술과 조합될 수 있는 국소 코르티코스테로이드를 갖는다. 익상편은 결막의 상승된, 쇄기 모양의(wedge-shaped) 성장이다. 이는 열대 기후에서 거주하거나 햇볕에서 많은 시간을 보내는 사람에게서 가장 흔하다. 증상은 염증, 충혈 및 눈물흘림을 포함할 수 있다. 익상편은 조직으로 혈액을 공급하는 작은 모세관에 의해 조성된다. 일부 경우에, 이 비정상 섬유혈관 조직은 중심 각막에 걸쳐 성장하고 시력에 영향을 준다. 전형적인 치료법은 인공눈물, 코르티코스테로이드 또는 외과적 수술을 포함한다. 홍채 신생혈관은 보통 당뇨병의 합병증이고, 홍채 및 모양체에서 비정상 혈관의 성장을 포함하는데, 녹내장에 이를 수 있다. 치료법은 광응고술 및 냉동응고술을 포함한다.

<114>

앞서 언급한 바와 같이, 국소 안구 제형의 개발은 매우 예측할 수 없고(Lang et al, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16:39-43; Dey et al. (2005) *Expert Opin. Drug Deliv.* 2(2): 201-204; Jarvinen et al (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16: 3-19; Maurice (2002) *Survey of Ophthalmology* 47(Supp. 1): S41-S52; Paulsson, M., (2001) "Controlled Release Gel Formulations for Mucosal Drug Delivery" *Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy* 259. 52 pp. Uppsala. ISBN 91-554-5173 -X.) 인자의 다양성에 의존한다. 따라서, 놀랄것도 없이, 오늘날까지, 중요한 부작용 및/또는 합병증을 유발함이 없이 이를 질환을 저지 또는 완화할 수 있는 효과적이고 비-침투적인 약물 치료가 성공적으로 진행되지 않았다. 대부분의 중식성 망막증에 대한 현재 약물 치료는 보통 안구 내 주사(Peyman et al, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16: 107-123; Tojo et al. (2001) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 52: 17-24), 예를 들어, 결막하 또는 유리체 내 주사의 사용을 포함하며, 눈의 후방 영역에 전달되는 약물의 양을 증가시키는 것을 목적으로 한다. 그러나 이 과정은 반복되는 주사의 필요를 포함하는 수많은 불이익을 갖고, 각각은 망막 박리, 유리체 출혈, 안구내염, 및 수정체 손상과 같은 합병증의 위험을 수반한다. 추가적으로, 또한 유리체 내 주사는 일반적으로 투여자에게 특별한 훈련을 요구하고, 국소마취법의 사용을 요구하며(Peyman et al, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* 16: 107-123), 따라서 실질적으로 치료 비용을 상승시킨다.

<115>

덜 침투적인, 예를 들어, 국소인 전달 경로의 개발은 눈의 복잡성 및 상기 설명된 메커니즘과 같은 외인성 물질을 배제하기 위한 그것의 수많은 메커니즘에 의해 방해되었다. 게다가, 사용된 약물의 5% 미만의 눈물의 적용에서 각막을 통과하여 안구 내 조직에 도달하는 것으로 판단되었다(Jarvinen et al, (1995) *ibid*). 눈의 후방 영역에 전달을 위한 약물 및 그것의 제형의 전달을 위한 보고된 데이터는 극도로 제한되며, 이는 종종 결함이 생기는 것으로 나타나고(Maurice (2002) *ibid*), 따라서, 국소 안구 전달을 위한 특정 약물의 성공 가능성 및 적합성에 관한 개념은 과학적으로 합리적이지 않고, 한편 이를 전달을 가능하게 하거나 또는 항상시키는 특정 제형의 개발을 위한 가이드라인은 현재 이용가능하지 않다.

<116>

그러나, 놀랍게도 그리고 이를 어려움에도 불구하고, 본 발명은 본원에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같은 눈의 후방 조직의 망막 및/또는 맥락막 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합 (예를 들어, combinations of two or more of the foregoing)에 의해 매개되는 질환의 치료를 위해 참을 수 있는, 게다가, 최소한의 부작용을 갖는 눈에 국소 투여를 위한 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 제형을 사용하는 약학 제형 및 방법에 관한 것이다. 이를 제형 및 방법은 더 낮은 위험의 합병증 및 부작용 뿐 아니라 감소된 투여 비용을 갖는 치료를 제공하는 추가 이점과 함께 수백만명의 환자의 삶의 질 및 외관을 상당히 향상시켜야 하며, 또한 한편 현재 이용가능한 약물 치료와 비교되는 감소된 비용 및 감소된 불편함에 기인하여 치료과정의 환자의 수용 및 성공적인 완치를 증가시킬 수 있어야 한다.

<117>

실시예에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이, 주어진 용량의 메카틸라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은, 주어진 양의 전신으로 투여되는 메카밀라민(예를 들어, 정맥주사 등)과 비교되는, 혈장에서 나타나는 메카밀라민의 농도에 비례하여, 눈에서 사용에 적합한 제형으로 국소적으로 투여될 때, 눈의 후방 조직(예를

들어, 망막 및 맥락막)에서 더 큰 농도의 메카밀라민을 바람직하게 전달한다. 또한 각막 및 다른 전방 조직(및 체액(예를 들어, 수양액))에서 메카밀라민의 국소 앙구 투여 후, 메카밀라민의 높은 농도가 존재하는 것으로 관찰되었다.

<118> 또한 이 놀라운 결과는 전신으로 투여되는 메카밀라민과 눈을 통해 국소적으로 투여되는 메카밀라민 모두에 대해 망막/맥락막 조직 내 메카밀라민의 농도 (ng/g): 혈장 내 메카밀라민의 농도(ng/mL)에 대한 비의 비교에 의해 전달될 수 있다. 이 비율의 비교는 실시예 6, 표 6에서 설명된다. 표 6의 뒷받침이 되는 표시된 데이터는 도 1-6에서 그래프로 표시된 결과와 함께, 실시예 2, 5 및 6에서 설명된다.

<119> 특히, 도 4A 및 4B/5A의 비교 및 표 6의 재검토는 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)이 국소적으로 투여될 때 망막/맥락막 조직이(적어도 약 80:1의 비)(등장 용액) 메카밀라민이 전신으로 투여될 때(각각, 단기 주입에서 약 1.4:1 및 장기 주입에서 약 2.1:1의 비)에 비하여, 바람직하게 표적으로 됨을 명확하게 보여준다. 망막/맥락막 조직에서 메카밀라민의 이러한 분할은 본 분야의 작업을 고려하여 기대되지 않으며, 국소 앙구 제형의 성공적인 개발에 관해 알려진 어려움을 극복한다. 즉, 눈으로부터 제거되지 않거나 또는 많은 양이 전신으로 흡수되는 동안(예를 들어, 혈장 내 높은 농도로 검출가능), 눈에 적당한 제형으로 국소적으로 적용될 때, 메카밀라민은 눈의 후방 조직에 충분히 높은 농도로 전달될 수 있다.

<120> 추가적으로, 메카밀라민이 겔-형성 중합체(예를 들어, GELRITE® (겔란겔))와 함께 제형으로 될 때, 망막/맥락막:혈장에서 메카밀라민의 농도 비는 추가로 증가될 수 있고, 따라서, 추가적으로 관심의 영역(즉, 눈의 후방 영역(예를 들어, 망막 및/또는 맥락막))에 메카밀라민의 바람직한 전달을 향상시키며, 본원에 설명되는 질환이 나타나면, 한편, 혈장 내 매우 낮은 수준의 메카밀라민을 유지한다(예를 들어, 부작용의 최소화 및/또는 제거를 유지). 비율에서 이 증가는, 표 6에서 보여지는 바와 같은 국소 투여를 위한 등장 용액과 비교할 때, 겔-형성 중합체 담체에 대해 훨씬 더 예상외로 크다. 메카밀라민 염산염의 국소적으로 적용된 등장 용액이 적어도 약 80:1 내지 약 204:1의 메카밀라민 조직:원형질 농도의 놀라울 정도로 큰 비를 나타내는 반면, 동일 용량에서 메카밀라민 염산염의 인시튜 겔-형성제 GELRITE® (겔란 겔) 용액은 적어도 약 497:1의 비를 나타내었다.

<121> 참고로, Tan 등(*J. Glaucoma* (2002) 11: 134-142)이 눈에 티몰롤의 단일 용량으로 국소적으로 투여되는 래트의 망막 및 혈장에서 티몰롤의 소인을 조사하였을 때, 대략 3:1의 망막:혈장 내 티몰롤의 농도 비(도 2, 대략 1시간 시점 참조)가 관찰되었다. 이 비는 국소적으로 투여되는 메카밀라민 등장 용액에 대해 현재 관찰되는 것보다 적어도 대략 25-배 적고, 국소적으로 투여되는 메카밀라민 인시튜 겔-형성 용액에 대해 적어도 약 165-배 적다. 따라서, 특히, 다른 활성 약제에 대해 이전에 이용가능한 데이터에 비추어서, 메카밀라민에 대해 획득된 데이터는 매우 놀라우며 예상외이다. 앞서 언급한 바와 같이, 망막 및 혈장 내 국소적으로 사용된 약물의 상대 농도를 보여주는 데이터는 종종 보고되어야 하는 것으로 나타나지 않는다.

<122> 눈의 전방 조직(예를 들어, 각막)에 대해서, 메카밀라민은 또한, 혈장 내 메카밀라민의 농도와 비교하여 높은 농도에서 이를 조직 내에 존재되고, 또한 이 차이점은, 예를 들어, 각막 조직 내 메카밀라민의 농도(ng/g) : 혈장 내 메카밀라민의 농도(ng/mL)로서 표현될 수 있다. 일반적으로, 각막 조직 내 메카밀라민의 농도는 혈장 내 농도보다 적어도 약 1000배 크다(즉, [메카밀라민 각막 (ng/g)]: [메카밀라민 혈장 (ng/mL)]은 적어도 1000:1이다). 유사하게, 수양액 내 메카밀라민의 농도 대 혈장 내 메카밀라민의 농도는 또한 높으며, 적어도 약 50:1이다(즉, [메카밀라민 수양액 (ng/mL)]: [메카밀라민 혈장 (ng/mL)]은 적어도 50:1이다). 메카밀라민 염산염의 3% (w/v) 용액에 대한 대표적인 데이터는 실시예에서 제공되는 추가 상세와 함께, 하기의 표 A 및 표 B에서 제공된다.

표 A

메카밀라민의 국소 안구 점적 후 혈장과 비교되는 각막 내 메카밀라민 분포			
시험 제품	1시간에 조직/혈장 내 메카밀라민의 농도 (평균 값 ng/g 또는 ng/mL)		
	각막	혈장	비
30분에 3% 메카밀라민 단일 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	88,425	35	2,526:1
1시간에 3% 메카밀라민 단일 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	36,000	18	2,000:1
투약 1시간 후 3% 메카밀라민 단일 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	24,817	15	1,654:1
제1일에 최종 투약 1시간 후 3% 메카밀라민 6회 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	56,517	43	1,314:1

<123>

표 B

메카밀라민의 국소 안구 점적 후 혈장과 비교되는 수양액 내 메카밀라민의 분포				
연구	시험 제품	1시간에 수양액 내 메카밀라민의 농도 (평균값 ng/mL)		
		수양액	혈장	비
30분에 3% 메카밀라민 단일 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	8,678	35	248:1	
1시간에 3% 메카밀라민 단일 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	3,045	18	169:1	
1시간 후 3% 메카밀라민 단일 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	2,492	15	166:1	
제1일에 최종 투약 1시간 후 3% 메카밀라민 6회 용량을 갖는 중합체가 없는 용액	3,423	43	79:1	

<124>

<125>

혈장 내 존재하는 메카밀라민과 비교하여 눈의 조직/체액으로의 메카밀라민의 바람직한 흡수를 예시하는 이들 놀라운 결과는 또한, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)이 눈에 투여될 때(예를 들어, 눈의 후방 조직에 영향을 주는 질환에 대해(예를 들어, 당뇨병성 망막증, ROP, AMD 등), 눈의 전방 조직에 영향을 주는 질환에 대해(예를 들어, 익상편, 각막 신혈관형성, 홍채신생혈관, 등)) 혈장 내 존재하는 메카밀라민의 평균 최대 농도를 단순히 측정하는 것에 의해 전달될 수 있다. 예를 들어, 도 6A 및 6B는 메카밀라민 염산염이 무중합체 수성 용액으로서(도 6A) 또는 인시튜 젤-형성 제형(도 6B)으로서 국소적으로 투여될 때, 혈장에서 검출되는 메카밀라민의 평균 최대 농도는 놀랍게도 각 경우에 50 ng/mL 미만으로 낮음을 명확하게 보여준다. 국소 안구 투여에 대한 메카밀라민의 평균 최대 농도와 메카밀라민 염산염의 단시간(도 1) 및 장시간(도 2)의 정맥주사 투여에 대한 메카밀라민 평균 최대 농도의 비교는 특히 놀랍다. 단시간 투여에 대해(도 1), 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 과량의 1500ng/mL에서 이며, 한편 장시간 주입에 대해서(도 2) 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도는 500 ng/mL 이상이다.

<126>

앞서 언급한 바와 같이, 메카밀라민의 전신 투여에 대한 부작용은 동공확대(확장성 동공) 및 시력장애를 포함한다. 눈에서 나타나는 이들 부작용에서와 같이, 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 국소 안구 적용은 이러한 특정 부작용의 징후를 이끌 수도 있는 것으로 기대된다. 그러나, 토끼에 메카밀라민 염산염의 국소 안구 적용은 동공 직경에서 중요한 변화 또는 빛에 대한 동공 직경 반응을 야기하지 않고, 이는 토끼 눈에 메카밀라민 염산염의 국소 안구 적용이 상당히 놀라운 결과인 검출가능한 수준의 동공확대를 유발하지 않음을 제안한다. 따라서, 국소 안구 투여는 또한 시력 장애의 부작용을 피할 수도 있다. 게다가, 인간에서 최초의 임상적 시도는, 동공 직경의 증가를 보여주는 시험 대상 중 어느 것도(동공확대의 외관이 없음) 및 시력 장애를 보고하는 시험 대상 중 어느 것(예를 들어, 가장 보정된 시력에서 변화가 없음)도 동물 연구 결과를 지지하지 않는다. 추가로, 실시예 11 및 12에서 설명되는 것으로부터의 결과인 인간에서 최초의 임상적 시도는 메카밀라민의 전신 투여(예를 들어, 순환계에서 존재하는 메카밀라민의 평가할 수 있는 양을 야기하는 경구 또는 경피 투여), 예를 들어, 변비, 요폐, 체위절혈압, 구강건조증, 맥박 변화, 혈압 변화, ECG 변수 변화 등과 관련되는

본원에 기재되는 부작용을 피하거나 또는 줄이는 것을 확인하고, 또한 국소 안구 제형으로서 극도로 우수한 내성이 있는데(예를 들어, 눈물 생성에서 변화 없음, 불편의 보고 없음, 안압에서 변화 없음, 각막미란의 양상 없음, 궤양 없음, 전안방 기형 없음, 결막 자극/충혈 없음, 수정체 및/또는 망막 이상 없음 등), 이는 대다수 약물에서는 그렇지 않다. 따라서 인간 및 비-인간 동물 시험(예를 들어, 토끼, 개)에서 임상적 조사는 국소 안구 메카밀라민 제형이 본원에 설명되는 질환의 치료에 적합함을 제안하며, 한편, 현재의 표준 치료와 관련되는 통증, 불안 및 비용이 감소된다(따라서, 환자 이용이 증가된다)

<127> 추가적으로, 시험관 내 연구는 메카밀라민이 VEGF-유발 내피 튜브 형성을 억제함을 증명한다.

메카밀라민의 약학 제형

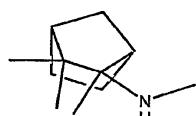
<129> 본원에서 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 약학 제형이 제공되며, 제형은 눈에 국소 전달을 위해 제형으로 된다.

<130> 안구 약물 전달의 분야의 당업자들에게, 용어 "눈에 국소 전달을 위한 제형", "안구 국소 투여를 위한 제형", "눈에 국소 투여에 적합함" 및 그것의 유사어는 그것들이 눈을 통해 투여되는 대상에 의해 견뎌질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 특정 구체예에서, 이렇게 제형으로 된 제형은 치료적으로 유효한 양에서 후방 또는 전방 조직에 전달되는 메카밀라민의 양을 감소시킬 수 있는 과도한 눈물을 야기하지 않는다. 토끼 및 개의 생체 내 연구에서, 메카밀라민 및 그것의 HCl 염은 잘 견뎌지고, 과도한 염증을 야기하지 않는다. 일반적으로, 제형은 또한 멸균 및 병원균, 염증, 또는 다른 오염이 없어야 하고, 인간에 투여를 위해 의도될 경우, 모든 GMP(Good Manufacturing Process) 및 규정조건을 만족시켜야 한다. 일부 경우에, 국소 안구 제형은 등장성일 것이지만, 이는 눈에서 잘 견뎌지고 규정 조건을 만족시키는 제형에 대한 요구사항은 아니다.

<131> 특정 구체예에서, 약학 제형은 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 및 담체를 포함할 수 있다.

<132> 또한 메카밀라민은 N-2,3,3-테트라메틸비시클로[2.2.1]헵탄-2-아민으로 알려져있으며, INVERSINE®로서 판매되며(고혈압의 치료를 위해 지시됨) 하기에서 보여지는 구조식을 갖는다. 메카밀라민의 pK_a 는 대략 pH 11.2이다.

메카밀라민의 합성 및 특성을 설명하는 초기 참고문헌은 미국 특허 2,831,027호 Stone et al, (1962) J. Med. & Pharm. Chem. 5(4):665-690 및 Stein et al, (1956). J. Am. Chem. Soc. 78:1514를 포함한다.



N-2,3,3-테트라메틸비시클로[2.2.1]헵탄-2-아민

<133>

<134> 특정 구체예에서, 메카밀라민은, R- 또는 S-이성질체, 예를 들어, 실질적으로 순수한 R-메카밀라민(예를 들어, S-메카밀라민이 없거나 실질적으로 없음) 또는 실질적으로 순수한 S-메카밀라민(예를 들어, R-메카밀라민이 없거나 실질적으로 없음)으로서 제형으로 포함될 수 있다. 실질적으로 순수한 S-메카밀라민 및 R-메카밀라민의 제조는 본원에서 설명되었고, 개개의 이성질체의 다양한 특성이 또한 연구되었다. 예를 들어, 그것 전체가 본원에 참고로써 인용되는, Papke et al., (2001) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 297: 646-656; Pfister et al, (1962) J. Med. Pharm. Chem. 5(4): 665-690; 미국 특허 출원 2002/0016371, 2002/0016370, 2004/004408, 및 미국특허 7,101,916호 참조. 일부 구체예에서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 R-메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)이다. 다른 구체예에서, 메카밀라민은 실질적으로 순수한 S-메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)이다.

<135> 일부 구체예에서, 메카밀라민은 약학적으로 허용가능한 염으로서 제형으로 포함될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업자에게 알려져 있다. 일반적으로 약학적으로 허용가능한 염은 실질적으로 하나 이상의 메카밀라민의 원하는 약학적 활성을 보유하는 염이며, 이는 인간에 투여하기에 적합하다. 약학적으로 허용가능한 염은 무기산 또는 유기산과 함께 형성되는 산 부가 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성하는데 적합한 무기산은, 예로써 및 제한 없이, 히드로할로젠산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등), 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성하는데 적당한 유기산은, 예로써 및 제한 없이, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 피루브산, 락트산, 말론산, 속신산, 말산, 말데산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 팔미트산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 알킬술폰산(예를 들어, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산,

2-히드록시에탄술폰산, 등, 아릴술폰산(예를 들어, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산 등), 4-메틸비시클로(2.2.2)-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵تون산, 3-페닐프로파온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프تون산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등을 포함한다.

<136> 특정 구체예에서, 메카밀라민이 약학적으로 허용가능한 염으로서 포함되는 경우, 염은 메카밀라민의 염산염이다. 예를 들어, 메카밀라민 염산염은 Poli Industria Chimica, Milan, Italy로부터 구입가능하다. 특정 구체예에서, 담체는 물을 포함한다. 일부 구체예에서, 담체는 염분의 수용액, 예를 들어, 생리적 pH에서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 염소의 생리적 농도를 포함하는 물일 수 있다. 일부 구체예에서, 담체는 물 일 수 있고, 제형은 추가로 NaCl을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 등장성일 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 저장성일 수 있다. 나머지에서, 고장성일 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체가 없다(예를 들어, 젤-형성 중합체, 중합체 점성-향상제 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제가 없다(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 젤-형성 중합체이다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수 용액의 점성과 동일하다.

<137> 당업자에게 이해되는 바와 같이, 특정 제형에서 담체가 젤-형성 중합체를 포함하는 경우 제형에 대해, 특히 생리식염수용액에서 염의 포함은 금기를 나타내는데, 왜냐하면, 염의 포함은 특정 인시튜 젤-형성 중합체(예를 들어, 젤란겔)와 같이 국소 안구 투여 전에 젤에 용액을 야기하고 또는 염의 포함은 젤-형성 중합체의 젤화 특성을 억제할 수 있기 때문이다. 당업자는 제형의 원하는 특정 및 당업계에서 공지된 젤-형성 중합체의 특징에 기초한 적절한 조합을 선택할 수 있다.

<138> 눈에 사용을 위한 적절한 수성 식염수는 당업자에 의해 이해될 것이고, 예를 들어, 약 pH 4.5 내지 약 pH 8.0의 pH에서 용액을 포함할 수 있다. 수성 용액의 추가 변형에서(물이 담체에 포함되는 경우), 제형의 pH는 약 6 내지 약 8.0; 약 6 내지 약 7.5; 약 6 내지 약 7.0; 약 6.2 내지 약 8; 약 6.2 내지 약 7.5; 약 7 내지 약 8; 약 6.2 내지 약 7.2; 약 5.0 내지 약 8.0; 약 5 내지 약 7.5; 약 5.5 내지 약 8.0; 약 6.1 내지 약 7.7; 약 6.2 내지 약 7.6; 약 7.3 내지 약 7.4; 약 6.0; 약 7.1; 약 6.2; 약 7.3; 약 6.4; 약 6.5; 약 6.6; 약 6.7; 약 6.8; 약 6.9; 약 7.0; 약 7.1; 약 7.2; 약 7.3; 약 7.4; 약 7.5; 약 7.6; 또는 약 8.0 중 어떤 것이다. 일부 변형에서, 국소 안구 메카밀라민 제형은 약 6.0 내지 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 변형에서 제형은 약 7.4의 pH를 갖는다. 특정 변형에서, 제형은 약 6.2 내지 약 7.5의 pH를 갖는다.

<139> 특정 구체예에서, 염(예를 들어, NaCl)의 농도는, 예를 들어, 약 0% 내지 약 9%(w/v)일 것이다. 예를 들어, 염의 농도는 약 0.01 내지 약 0.9%, 약 0.02% 내지 약 0.9%, 약 0.03% 내지 약 9%, 약 0.05% 내지 약 0.9% 약 0.07% 내지 약 0.9%, 약 0.09% 내지 약 0.9%, 약 0.1% 내지 약 0.9% 약 0.2% 내지 약 0.9%, 약 0.3% 내지 약 0.9%, 약 0.4% 내지 약 0.9% 약 0.5% 내지 약 0.9%, 약 0.6% 내지 약 0.9%, 약 0.7% 내지 약 0.9%, 약 0.8% 내지 약 0.9%, 약 0.9%, 약 0%, 약 0.05%, 약 0.01%, 약 0.09%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 또는 약 0.8%일 수 있다. 특정 구체예에서, 수성 생리식염수 용액은 등장성일 것이다(예를 들어, 약 0.9% NaCl (w/v)의 NaCl 농도). 특정 구체예에서, 수용액은 약 0.5%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.85, 또는 약 0.75%의 NaCl 농도를 함유할 것이다. 당업자에게 인정되는 바와 같이, 다른 성분의 농도에 의존하여, 예를 들어, 메카밀라민 염산염 또는 메카밀라민의 다른 염이 사용되는 경우, 눈의 투여에 적당한 제형을 획득하는데 필요로 되는 NaCl 또는 다른 염의 농도는 변할수 있다.

<140> 일부 구체예에서, 담체가 물을 포함하는 경우, 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때 ng/g의 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]:[ng/mL 혈장])는 적어도 약 20:1, 적어도 약 25:1, 적어도 약 30:1, 적어도 약 35:1, 적어도 약 40:1, 적어도 약 45:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 55:1, 적어도 약 60:1, 적어도 약 70:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 150:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 250:1, 적어도 약 300:1, 적어도 약 350:1, 적어도 약 375:1, 적어도 약 400:1, 적어도 약 425:1, 적어도 약 450:1, 적어도 약 475:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 550:1, 적어도 약 600:1, 적어도 약 650:1, 적어도 약 700:1, 적어도 약 750:1, 적어도 약 800:1, 적어도 약 850:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 950:1, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1025:1, 적어도 약 1050:1, 적어도 약 1100:1, 적어도 약 1200:1, 적어도 약 1300:1, 적어도 약 1500:1, 적어도 약 1700:1, 적어도 약 2000:1 또는 적어도 2500:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 20:1 내지 약 2500:1, 약 20:1 내지 약 2000:1, 약 20:1 내지 약 1500:1, 약 20:1 내지 약 1000:1, 약 20:1 내지 약 1500:1, 약 20:1 내지 약 2000:1, 약 20:1 내지 약 800:1, 약 20:1 내지 약 500:1, 약 20:1 내지 약 300:1, 약 20:1 내지 약

200:1, 약 20:1 내지 약 100:1, 약 30:1 내지 약 2500:1, 약 30:1 내지 약 3000:1, 약 30:1 내지 약 1500:1, 약 30:1 내지 약 1000:1, 약 30:1 내지 약 800:1, 약 30:1 내지 약 500:1, 약 30:1 내지 약 300:1, 약 30:1 내지 약 300:1, 약 30:1 내지 약 100:1, 약 40:1 내지 약 2500:1, 약 40:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 40:1 내지 약 2500:1, 약 40:1 내지 약 1500:1, 약 40:1 내지 약 1000:1, 약 40:1 내지 약 2000:1, 약 40:1 내지 약 800:1, 약 40:1 내지 약 500:1, 약 40:1 내지 약 300:1, 약 40:1 내지 약 400:1, 약 40:1 내지 약 100:1, 약 300:1 내지 약 2500:1, 약 300:1 내지 약 2000:1, 약 300:1 내지 약 1500:1, 약 300:1 내지 약 800:1, 약 350:1 내지 약 2500:1, 약 350:1 내지 약 2000:1, 약 350:1 내지 약 1500:1, 약 350:1 내지 약 1000:1, 약 350:1 내지 약 800:1, 약 400:1 내지 약 2500:1, 약 400:1 내지 약 2000:1, 약 400:1 내지 약 1500:1, 약 400:1 내지 약 1000:1, 약 400:1 내지 약 800:1, 약 450:1 내지 약 2500:1, 약 450:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1500:1, 약 450:1 내지 약 1000:1, 약 450:1 내지 약 800:1, 약 500:1 내지 약 2500:1, 약 500:1 내지 약 2000:1, 약 500:1 내지 약 1500:1, 약 500:1 내지 약 1000:1, 또는 약 500:1 내지 약 800:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 300:1, 적어도 약 350:1, 적어도 약 450:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 1200:1, 약 300:1 내지 약 1000:1, 약 300:1 내지 약 2000:1, 약 350:1 내지 약 1000:1, 약 350:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1000:1, 약 450:1 내지 약 800:1, 약 400:1 내지 약 2500:1, 약 400:1 내지 약 2000:1, 약 400:1 내지 약 1500:1, 약 400:1 내지 약 1000:1, 약 400:1 내지 약 800:1, 약 450:1 내지 약 2500:1, 약 450:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1500:1, 약 450:1 내지 약 1000:1, 약 450:1 내지 약 800:1, 약 500:1 내지 약 2500:1, 약 500:1 내지 약 2000:1, 약 500:1 내지 약 1500:1, 약 500:1 내지 약 1000:1, 또는 약 500:1 내지 약 800:1이다. 일부 이들 구체예에서, 제형은 추가로 점성-증강제(예를 들어, 하이프로멜로오스 등)를 포함한다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체가 없다(예를 들어, 겔-형성 폴리머, 중합체 점성-향상제 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제가 없다(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 겔-형성 중합체가 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수용액의 점상과 동일하다.

<141>

일부 구체예에서, 담체는 물을 포함하며, 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때 ng/g 단위로 측정되는 각막 조직 내 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비([ng/g 메카밀라민 각막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 1000:1이다. 일부 구체예에서, 농도 비는 적어도 약 100:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 300:1, 적어도 약 400:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 600:1, 적어도 약 700:1, 적어도 약 800:1, 적어도 약 850:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 950:1, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1025:1, 적어도 약 1050:1, 적어도 약 1100:1, 적어도 약 1200:1, 적어도 약 1300:1, 적어도 약 1500:1, 적어도 약 1700:1, 적어도 약 2000:1 또는 적어도 2500:1이다. 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 100:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 100:1 내지 약 3000:1, 적어도 약 100:1 내지 약 2500:1, 적어도 약 800:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 800:1 내지 약 3000:1, 적어도 약 800:1 내지 약 2500:1, 적어도 약 900:1 내지 약 4000:1, 적어도 900:1 내지 약 3000:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 3000:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 2500:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 2000:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 850:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1200:1이다. 일부 이들 구체예에서, 제형은 추가로 점성-증강제(예를 들어, 하이프로멜로오스 등)를 포함한다. 다른 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체가 없다(예를 들어, 겔-형성 중합체, 점성-향상제 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제가 없다(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 겔-형성 중합체가 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수용액의 점상과 동일하다.

<142>

일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제가 없고, 제형은 실질적으로, 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음이온성 중합체, 수용성 셀룰로오스 유도체(예를 들어, 하이프로멜로오스(또한 HPMC, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 및 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 등으로서 알려짐), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 황산 콘드로이친, 히알루론산, 수용성 전분, 등과 같은 점성-증강제가 없다. 일부 변형에서, 제형은 히드로겔 또는 다른 보유제(예를 들어, 미국특허 공개번호 2005/0255144에서 개시되는 것 (본원에 그것 전체가 참고로써 인용됨))를 포함하지 않으며, 예를 들어, 히드로겔은, 단일중합체를 포함하는 히드로겔; 공중합체(예를 들어, 히드록시메틸메트아크릴레이트의 테트라폴리머, 에틸렌 글리콜, 디메틸메트아클릴레이트, 및 메크아크릴산), 트리메틸렌 카르보네이트 및 폴리글라이콜산의 공중합체, 폴리글락틴 910, 글리코네이트, 폴리-p-디옥사논, 폴리글리콜산, 폴리글리콜산 펠트, 폴리-4-히드록시부티레이트, 폴리(L-락ти드) 및 폴리(L-락ти드-코-글리콜리드)의 조합, 글리콜 메트아크릴레이트, 폴리-(DL-락티드 또는 프립아크릴); 산화된 재생 셀룰로오스의 합성물, 폴리프로필렌, 및 폴리디옥사논 또는 폴리프로필렌 및 폴리겔카프론(polygelcaprone)의 합성물; 등을 포함할 수 있다. 일부 변형에서, 제형은 하나 이상의 폴리비닐 알코올, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 400 피마자 오일 에멀젼, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨,

프로필렌 글리콜, 구아르 히드록시프로필, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 흰 바셀린 연고(white petrolatum), 미네랄 오일, 텍스트란 70, 글리세린, 하이프로멜로오스, 아마오일, 어유, 오메가 3 및 오메가 6 지방산, 루테인, 또는 달맞이꽃 종자유를 포함하지 않는다. 일부 변형에서, 제형은 미국 특허 4,888,354호에 기재된 하나 이상의 담체 (그것 자체가 본원에 참고로써 인용됨), 예를 들어, 하나 이상의 올레산, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤 모노올레이트, 글리세롤 디올레이트, 메틸 라우레이트, 프로필렌 글리콜, 프로판올 또는 디메틸 술폴시드를 포함하지 않는다. 일부 변형에서, 제형은 글리세롤 디올레이트 및 이소프로판올이 실질적으로 없다.

<143> 일부 구체예에서, 담체가 물을 포함하는 경우, 토끼의 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/mL 단위로 측정되는 수양액 내 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/mL 메카밀라민 수양액]:[ng/mL 혈장])는 적어도 약 40:1, 적어도 약 45:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 55:1, 적어도 약 60:1, 적어도 약 70:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 150:1, 적어도 약 200:1, 또는 적어도 약 250:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 40:1 내지 약 2500:1, 약 40:1 내지 약 4000:1, 약 40:1 내지 약 2000:1, 약 40:1 내지 약 1500:1, 약 40:1 내지 약 1000:1, 약 40:1 내지 약 800:1, 약 40:1 내지 약 500:1, 약 40:1 내지 약 300:1, 약 40:1 내지 약 400:1, 또는 약 40:1 내지 약 100:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 50:1이다. 일부의 이를 구체예에서, 제형은 추가로 점성-증강제(예를 들어, 하이프로멜로오스 등)를 포함한다. 다른 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체가 없다(예를 들어, 겔-형성 중합체, 점성-향상제 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제가 없다(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 겔-형성 중합체가 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수의 점성과 동일하다.

<144> 앞서 언급한 바와 같이, 상당히 놀랍게도 눈(전방 또는 후방) 조직의 비정상 신생혈관 및/또는 신혈관형성을 감소시키는데 효과적인 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 국소 안구 투여량은 혈장 내 메카밀라민의 극도로 낮은 수준을 야기한다. 예를 들어, 검출된 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 70 ng/mL 미만이다. 이 메카밀라민의 낮은 최대 농도는 국소 안구 형태에서 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)이 투여되는 토끼에 대한 단일-용량과 다수-용량(예를 들어, 1일 당 다수 용량 또는 수일에 걸쳐 다수 용량) 연구 모두로 관찰된다. 따라서, 예를 들어, 검출되는 메카밀라민의 평균 최대 농도는 약 65 ng/mL 미만, 약 60 ng/mL 미만, 약 55 ng/mL 미만, 약 50 ng/mL 미만, 약 45 ng/mL 미만, 약 40 ng/mL 미만, 약 20 ng/mL 미만, 약 15 ng/mL 미만, 약 10 ng/mL 미만, 약 5 ng/mL 미만일 것이다. 특정 구체예에서, 메카밀라민은 날마다 단일 용량으로 투여된다. 혈장의 평균 최대 농도는 약 25 ng/mL일 수 있다. 예를 들어, 약 20 ng/mL 미만, 약 15 ng/mL 미만, 약 10 ng/mL 미만, 또는 약 5 ng/mL 미만이다.

<145> 또 다르게는, 혈장 내 나타나는 메카밀라민의 양은 투여 후 메카밀라민의 농도에 대한 곡선하 면적(AUC)으로서 측정되는 바와 같이 메카밀라민의 전체 농도로서 측정될 수 있다. 혈장 내 메카밀라민의 다른 측정에서와 같이, 대상의 주어진 개체군에서 혈장 내 메카밀라민의 평균 전체 농도는 놀랍게도 낮다. 예를 들어, 약 85 ng/mL-hr 미만이다. 일부 구체예에서, 본 방법에서 측정되는 바와 같은 메카밀라민의 양은 약 100 ng/mL-hr 미만, 약 90 ng/mL-hr 미만, 약 80 ng/mL-hr 미만, 약 75 ng/mL-hr 미만, 약 70 ng/mL-hr 미만, 약 65 ng/mL-hr 미만, 약 60 ng/mL-hr 미만, 약 50 ng/mL-hr 미만 또는 약 45 ng/mL-hr 미만이다.

<146> 각각의 눈에 단일 50 μ l 용량으로 투여되는 메카밀라민 염산염의 3% (w/v) 제형의 메카밀라민 AUC 농도에 대한 대표적인 값은 하기에 나타낸다. 조직 및 혈장에 대한 AUC에 대해 계산된 값은 또한 하기 표 C에서 보여지는 바와 같이 혈장에 대한 각막, 맥락막/망막 및 수양액 사이의 비를 계산하는데 사용될 수 있다. 테이타는 실시예 8에서 설명한 바와 같이 획득된다.

표 C

	겔란 제형	용액	HPMC
혈장 AUC (ng/mL*hr)	41	83	61
망막/맥락막 AUC (ng/mg*hr)	15145	7410	17804
망막/맥락막:혈장 비	369:1	89:1	291:1
각막 AUC (ng/mg*hr)	111,725	111,563	113,938
각막:혈장 비	2,725:1	1,344:1	1,868:1

수양액 AUC (ng/mL*hr)	8,690	7,501	7,355
수양액:혈장 비	212	90	120

<148> AUC 값이 비로서 관찰될 때, 망막/맥락막의 AUC : 혈장 AUC의 비는 적어도 약 50:1, 적어도 약 60:1, 적어도 약 70:1, 적어도 약 75:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 90:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 150:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 250:1, 적어도 약 300:1, 또는 적어도 약 350:1이다. 일부 구체예에서, 망막/맥락막의 AUC : 혈장 AUC의 비는 적어도 약 100:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 600:1, 800:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1500:1, 적어도 약 2000:1, 또는 적어도 약 2500:1 이다. 특정 구체예에서, 각막의 AUC: 혈장의 AUC는 적어도 약 1000:1이다. AUC 값이 비로서 관찰될 때, 수양액의 AUC:혈장의 AUC 비는 적어도 약 50:1, 적어도 약 60:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 90:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 150:1, 또는 적어도 약 200:1이다. 일부 구체예에서, 수양액의 AUC: 혈장 AUC의 비는 적어도 약 90:1이다.

<149> 특정 구체예에서, 약학 조성물은 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 물 및 겔-형성 중합체를 포함할 수 있고, 겔-형성 중합체는, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]: [ng/mL 혈장]) 비 가 적어도 약 300:1임을 특징으로 한다.

<150> 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "토끼의 눈에 국소적으로 투여되는" 및 그것의 유사어는, 특히, 메카밀라민의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 메카밀라민 제형의, 각 눈의 각막에 100 μ l(각각 50 μ l씩 두 방울)의 메카밀라민 제형을 적용하는 것에 의한 투여를 말하며, 눈과 접촉하여 보유되는 전체 용량을 보장하기 위해, 적용시간에 아래 눈꺼풀은 눈의 표면으로부터 분리되도록 하여 주머니를 만든다. 혈장 및 망막/맥락막 조직 내 메카밀라민의 농도가 망막/맥락막 내 메카밀라민 농도 대 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비의 계산과 관련하여 측정될 때, 각각의 농도는 제형의 적용 1시간 후에 결정된다. 혈장 및 망막/맥락막에 존재하는 메카밀라민의 양은 내부 표준의 텍스트로메토르판 및 디펜하이드라민 및 표준의 공지된 농도의 메카밀라민을 사용하여 LC/MS/MS 법에 의해 측정된다. 메카밀라민의 국소 제형 투여의 대표적인 방법은 실시예 5에서 제공된다. 본원에 설명되는 비를 결정하기 위한 대표적인 LC/MS/MS 법은 실시예 6에서 상세하게 주어진다. 혈장 내 메카밀라민의 평균 최대 농도가 결정될 때, 농도는 상기 및 실시예 6에서 설명되는 바와 같이 다시 결정된다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "메카밀라민의 평균 최대 농도" 및 그것의 유사어는, 제형의 투여 후 6시간에 걸쳐 모니터링 될 때 혈장 내 측정되는 메카밀라민의 평균 최대 농도를 말한다. 혈장 내 메카밀라민의 평균 전체 농도가 결정될 때, 농도는 상기 및 실시예 6에서 설명되는 바와 같이 결정된다. 용어 "곡선 하 면적(AUC)으로서 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 전체 농도" 및 그것의 유사어는 국소 투여 후 1, 3 및 6 시간을 포함하는 약물 혈장 시간 지점을 갖는 단순 사다리꼴 방법을 사용하는 시간에 대한 약물 혈장의 플롯 하 면적의 합을 말한다. 각막 조직, 망막/맥락막 조직 및 수양액에 대한 AUC의 결정은 단순하게 결정된다. 혈장 및 각막 조직 내 메카밀라민의 농도는 각막(또는 수양액) 내 메카밀라민 농도 대 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비의 계산과 관련하여 측정되고, 각 농도는 50 μ l 제형의 적용 1시간 후에 결정된다. 혈장 및 각막(또는 수양액) 내 존재하는 메카밀라민의 양은 텍스트로메토르판 및 디펜하이드라민의 내부 표준 및 메카밀라민의 표준의 공지된 농도를 사용하여 LC/MS/MS로 측정된다. 메카밀라민의 국소 제형 투여를 위한 대표적인 방법은 실시예 5에서 제공된다. 본원에 기재된 비를 결정하기 위한 대표적인 LC/MS/MS 법은 실시예 6에서 상세하게 주어진다.

<151> 일부 구체예에서, 제형은 국소 안구 투여 전의 겔이다.

<152> 다른 구체예에서, 제형은 국소 안구 투여에서 겔 인시튜를 형성한다. 인시튜 겔-형성 제형의 예는 긴장성에서 변화에 대하여 겔을 형성하는 제형이다(예를 들어, GELRITE® (겔란검), 온도, 염 농도 등). 겔-형성 중합체를 포함하는 제형의 예는, 예를 들어, 미국 특허 6,174,524호; 4,861,760호에서 설명된다.

<153> 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "국소 안구 투여" 또는 "국소적으로 투여되는" 및 이 용어의 유사어는 눈의 표면을 제형으로 접촉하는 것을 말한다. 접촉은 당업자에게 공지된 방법에 의해 수행될 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니지만, 눈 드롭, 겔 제형 연고, 겔 연고, 필름 연고 등을 포함한다.

<154> 특정 구체예에서, 겔-형성 중합체는, 예를 들어, 다당류일 수 있다. 특정 구체예에서, 다당류는 겔란검이다. 겔란검은, 명칭 "겔란검"이 본 분야에서 더욱 흔하게 사용된다 할지라도, 박테리아 슈도모나스 엘로데아 (*Pseudomonas elodea*)에 의해 상세하게 되는 헤테로다당류를 말한다. 겔란검, 특히 제형 GELRITE®는 미국 특허

4,861,760 (본원에 그것 전체가 참고로써 인용됨), 특히 티몰룰의 제형에서 그것의 사용에서 상세하게 설명된다. 젤란검의 낮은 아세틸 청징화 등급인 GELRITE®는 Merck & Co (Rahway, NJ)로부터 구입가능하고, 젤란검은 다른 CPKelco (Atlanta, GA)에서 구입가능하다. 젤란검과 같은 다당류의 제조는, 예를 들어, 본원에 그것 전체가 참고로서 인용되는 미국 특히 4,326,053 및 4,326,052에서 설명된다.

<155> 특정 구체예에서, 젤-형성 중합체는 약 0.03% 내지 약 2% (w/v)의 농도에서 존재한다. 일부 구체예에서, 젤-형성 중합체는 약 0.03% 내지 약 1.75%; 약 0.03% 내지 약 1.5%, 약 0.03% 내지 약 1.25%, 약 0.03% 내지 약 1%, 약 0.03% 내지 약 0.9%, 약 0.03% 내지 약 0.8%, 약 0.03% 내지 약 0.7%, 약 0.03% 내지 약 0.6%, 약 0.03% 내지 약 0.5%, 약 0.05% 내지 약 2%, 약 0.05% 내지 약 1.75%; 약 0.05% 내지 약 1.5%, 약 0.05% 내지 약 1.25%, 약 0.05% 내지 약 1%, 약 0.05% 내지 약 0.9%, 약 0.05% 내지 약 0.8%, 약 0.05% 내지 약 0.7%, 약 0.05% 내지 약 0.6%, 약 0.05% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 내지 약 2%, 약 0.1% 내지 약 1.75%; 약 0.1% 내지 약 1.5%, 약 0.1% 내지 약 1.25%, 약 0.1% 내지 약 1.25%, 약 0.1% 내지 약 1%, 약 0.1% 내지 약 0.9%, 약 0.1% 내지 약 0.8%, 약 0.1% 내지 약 0.7%, 약 0.1% 내지 약 0.6%, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 내지 약 0.4%, 약 0.1% 내지 약 0.3%, 약 0.1% 내지 약 0.2%, 약 0.1% 내지 약 0.1%, 약 0.1% 내지 약 0.05%, 약 0.2% 내지 약 2%, 약 0.2% 내지 약 1.75%; 약 0.2% 내지 약 1.5%, 약 0.2% 내지 약 1.25%, 약 0.2% 내지 약 1.25%, 약 0.2% 내지 약 1%, 약 0.2% 내지 약 0.9%, 약 0.2% 내지 약 0.8%, 약 0.2% 내지 약 0.7%, 약 0.2% 내지 약 0.6%, 약 0.2% 내지 약 0.5%, 약 0.2% 내지 약 0.4%, 약 0.2% 내지 약 0.3%, 약 0.2% 내지 약 0.2%, 약 0.2% 내지 약 0.1%, 약 0.2% 내지 약 0.05%, 또는 약 0.5% 내지 약 1.5%의 농도에서 존재한다. 일부 구체예에서, 젤-형성 중합체의 농도는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.4%, 약 0.6%, 약 0.8%, 약 1%이다.

<156> 특정 구체예에서, 젤-형성 중합체는 약 0.05% 내지 약 2% (w/v), 약 0.1% 내지 약 2% (w/v), 약 0.1% 내지 약 1% (w/v), 약 0.05% 내지 약 1% (w/v) 또는 약 0.1% 내지 약 0.6% (w/v)의 농도에서 젤란검이다. 일부 구체예에서, 젤란검의 농도는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.4%, 약 0.6%, 약 0.8%, 약 1%이다.

<157> 일부 구체예에서, 젤-형성 중합체가 제형에서 존재하는 경우, 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]:[ng/mL 혈장])는 적어도 약 350:1, 적어도 약 375:1, 적어도 약 400:1, 적어도 약 425:1, 적어도 약 450:1, 적어도 약 475:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 550:1, 적어도 약 600:1, 적어도 약 650:1, 적어도 약 700:1, 적어도 약 750:1, 적어도 약 800:1, 적어도 약 850:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 950:1, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1025:1, 적어도 약 1050:1, 적어도 약 1100:1, 적어도 약 1200:1, 적어도 약 1300:1, 적어도 약 1500:1, 적어도 약 1700:1, 적어도 약 2000:1 또는 적어도 2500:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 300:1 내지 약 2500:1, 약 300:1 내지 약 2000:1, 약 300:1 내지 약 1500:1, 약 300:1 내지 약 1000:1, 약 300:1 내지 약 800:1, 약 350:1 내지 약 2500:1, 약 350:1 내지 약 2000:1, 약 350:1 내지 약 1500:1, 약 350:1 내지 약 1000:1, 약 350:1 내지 약 800:1, 약 400:1 내지 약 2500:1, 약 400:1 내지 약 2000:1, 약 400:1 내지 약 1500:1, 약 400:1 내지 약 1000:1, 약 400:1 내지 약 800:1, 약 450:1 내지 약 2500:1, 약 450:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1500:1, 약 450:1 내지 약 1000:1, 약 450:1 내지 약 800:1, 약 500:1 내지 약 2500:1, 약 500:1 내지 약 2000:1, 약 500:1 내지 약 1500:1, 약 500:1 내지 약 1000:1, 또는 약 500:1 내지 약 800:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 300:1, 적어도 약 350:1, 적어도 약 450:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 1200:1, 약 300:1 내지 약 1000:1, 약 300:1 내지 약 2000:1, 약 350:1 내지 약 1000:1, 약 350:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1000:1, 약 450:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1200:1, 약 450:1 내지 약 1500:1, 약 450:1 내지 약 1800:1, 약 450:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 2500:1, 약 450:1 내지 약 3000:1, 약 450:1 내지 약 3500:1, 약 450:1 내지 약 4000:1, 약 450:1 내지 약 4500:1, 약 450:1 내지 약 5000:1, 약 450:1 내지 약 5500:1, 약 450:1 내지 약 6000:1, 약 450:1 내지 약 6500:1, 약 450:1 내지 약 7000:1, 약 450:1 내지 약 7500:1, 약 450:1 내지 약 8000:1, 약 450:1 내지 약 8500:1, 약 450:1 내지 약 9000:1, 약 450:1 내지 약 9500:1, 약 450:1 내지 약 10000:1, 또는 약 450:1 내지 약 10500:1이다.

<158> 일부 구체예에서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 약 0.001% 내지 약 6% (w/v)의 농도에서 존재할 수 있다. 특정 구체예에서, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 약 0.001% 내지 약 5%, 약 0.005% 내지 약 6%, 약 0.005% 내지 약 5%, 약 0.01% 내지 약 6%, 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.01% 내지 약 4%, 약 0.01% 내지 약 3%, 약 0.01% 내지 약 2%, 약 0.01% 내지 약 1%, 약 0.001% 내지 약 4%, 약 0.001% 내지 약 3%, 약 0.001% 내지 약 2%, 약 0.001% 내지 약 1%, 약 0.03% 내지 약 4%; 약 0.03% 내지 약 3%, 약 0.03% 내지 약 2%, 약 0.03% 내지 약 1%, 약 0.03% 내지 약 0.5%, 약 0.03% 내지 약 0.2%, 약 0.03% 내지 약 0.1%, 약 0.1% 내지 약 6%, 약 0.1% 내지 약 5%, 약 0.1% 내지 약 4%, 약 0.1% 내지 약 3%, 약 0.1% 내지 약 2%, 약 0.1% 내지 약 1%, 약 0.3% 내지 약 6%, 약 0.3% 내지 약 5%, 약 0.3% 내지 약 4%, 약 0.3% 내지 약 3%, 약 0.3% 내지 약 2%, 약 0.3% 내지 약 1%, 약 0.5% 내지 약 6%, 약 0.5% 내지 약 5%, 약 0.5% 내지 약 4%, 약 0.5% 내지 약 3%, 약 0.5% 내지 약 2%, 약 0.5% 내지 약 1%, 약 1% 내지 약 6%, 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 4%, 약 1% 내지 약 3%, 또는 약 1% 내지 약 2%의 농도(w/v)에서 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.08%, 약

0.9%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.8%, 약 1%, 약 1.2%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 5%, 약 6% (w/v)의 농도에서 존재할 수 있다.

<159> 특정 구체예에서, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어, 약 0.001% 내지 약 6%, 약 0.001% 내지 약 5%, 약 0.02% 내지 약 2%, 약 0.02% 내지 약 1%, 약 0.05% 내지 약 2%, 약 0.05% 내지 약 1%, 약 0.1 내지 약 5%, 또는 약 0.1 내지 약 3%의 농도(w/v)에서 존재하고, 젤-형성 중합체는 약 0.05% 내지 약 2% (w/v), 약 0.1% 내지 약 2% (w/v), 약 0.1% 내지 약 1% (w/v), 약 0.05% 내지 약 1% (w/v) 또는 약 0.1% 내지 약 0.6% (w/v)의 농도에서 젤란검이다. 특정 구체예에서, 메카밀라민은 약학적으로 허용가능한 염으로서 존재한다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 메카밀라민 염산염이다.

<160> 추가 성분

<161> 제형의 일부 구체예에서, 제형은 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 계면활성제, 또는 하나 이상의 약제와 같은 추가 성분을 포함할 수 있다.

<162> 특정 구체예에서, 제형은 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 장성제, 하나 이상의 완충제, 하나 이상의 키클레이트제, 하나 이상의 점성-증강제, 하나 이상의 염, 또는 하나 이상의 약제와 같은 추가 성분을 포함할 수 있다. 특정 이들 구체예에서, 제형은 (메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염) 및 담체에 더하여): 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 완충제 (예를 들어, 한 개, 두 개, 세 개, 등), 하나 이상의 키클레이트제, 및 하나 이상의 염을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 제형은 (메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염) 및 담체에 더하여): 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 장성제, 하나 이상의 완충제, 하나 이상의 키클레이트제, 및 하나 이상의 점성-증강제를 포함할 수 있다.

<163> 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "약제" 또는 "추가 약제" 및 이 용어의 유사어는 메카밀라민 이외의 약제 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 치료적 효과를 유발하기 위해 투여되는 약물을 말하는 것으로 의도된다. 약제(들)은 질환과 관련되는 치료적 효과에 관한 것일 수 있고, 메카밀라민 제형은 예를 들어, 눈의 후방조직의 신혈관형성 (예를 들어, 망막 신혈관형성, 맥락막 신혈관형성), 비정상 신생혈관, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환(예를 들어, 증식성 망막증); 눈의 전방조직의 신혈관형성 (예를 들어, 각막 신혈관형성, 각막 이식 후 신혈관형성, 등), 비정상 신생혈관, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환(예를 들어, 익상편, 홍채신생혈관, 신생혈관 녹내장, 등)을 치료 또는 예방하는 것으로 의도되며, 또는, 비록 이것들이 대상에서 발생할 가능성이 거의 없다고 해도, 약제는 잠재적인 질환의 증상을 치료하거나 또는 메카밀라민 투여와 관련되는 부작용의 외형 또는 중증도를 더욱 감소시키는 것으로 의도될 수 있다.

<164> 일부 구체예에서, 약제(들)은 nAChR 길항제, 항염제(예를 들어, NSAID, 등), VEGF 길항제, VEGF, (예를 들어, VEGF TRAP, 등), 티로신 키나아제 억제제, 프로스타글란딘 수용체 길항제, 녹내장의 치료에 사용되는 약제, 또는 저안압에 대한 약제일 수 있다. 제형에 사용에 적합한 약제의 선택 및 본원에 설명되는 방법은 당업자에 의해 평가되는 바와 같은 치료되어야 하는 질환에 의존할 것이다. 대표적인 약제는 하기에서 더욱 상세하게 설명된다.

<165> 특정 구체예에서, 약제는 니코틴 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 길항제일 수 있다. 당업계에서 알려진 nAChR 작용제의 예는, 예를 들어, 헥사메토늄, 디히드로-베타-에리트로이딘, d-튜보쿠라린, 펜피딘, 클로리손다민, 에리소딘, 트라이메타판캄실레이트, 펜톨리늄(pentolinium), 봉가로톡신, 숙시닐콜린, 테트라에틸암모늄, 트리메티판, 클로리손다민, 트리메티디늄, 등을 포함한다. 예를 들어, Suner et al, (2004) *ibid* 참조. 일부 구체예에서, nAChR 길항제는 헥사메토늄이다.

<166> 일부 구체예에서, 약제(들)은 본원에 설명되는 질환의 치료에 효과적인 것으로 보여지는 하나 이상의 약제를 포함할 수 있다. 예를 들어, VEGF 길항제(예를 들어, 항-VEGF (혈관내피성장인자) 항체 또는 그것의 단편, VEGF 앱타머(예를 들어, 폐갑타닙나트륨). 특정 구체예에서, 항-VEGF 항체는 단일클론 항체이다. 대표적인 항-VEGF 항체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 베바시주맙 및 라니비주맙(각각, Genentech, Inc., South San Francisco, CA에 의한 개발 하의 상표명 AVASTIN® 및 LUCENTIS®)을 포함한다. 또한 약제는 혈관내피성장인자 (VEGF) 수용체 길항제 폐갑타닙(앤타머)(MACUGEN®; Pfizer)을 포함한다.

<167> 일부 구체예에서, 약제(들)은 티로신 키나아제 억제제일 수 있다.

<168> 일부 구체예에서, 약제는 VEGF 스캐빈저이다. 일부 구체예에서, VEGF 스캐빈저는 VEGF TRAP이다.

<169> 일부 변형에서, 약제는 VEGF 스캐빈저, VEGF 길항제, 또는 티로신 키나아제 억제제이다.

- <170> 일부 구체예에서, 약제(들)은 녹내장의 치료를 위한 약제 (예를 들어, 디클로로펜아미드, 카르보콜, 테마카륨 브로마이드(demacarium bromide) 등) 또는 안압을 낮추는 약제(예를 들어, 스테로이드)일 수 있다.
- <171> 일부 구체예에서, 약제(들)은 비-스테로이드성 항염제(NSAID)일 수 있다. 수많은 NSAID가 당업자에게 공지되어 있고, 치료되어야 하는 질환 뿐 아니라 치료되어야 하는 대상의 일반적인 건강에 기초하여 선택될 수 있다. NSAID의 대표적인 종류는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 살리실산염(예를 들어, 아스피린, 메틸 살리실산염 등), 아릴알칸산(예를 들어, 디클로페낙, 술린타 등), 2-아릴프로피온산(프로펜(예를 들어, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센 등), N-아릴안트라닐산(페남산)(예를 들어, 메페남산 등), 옥시캄(예를 들어, 피록시캄, 멜록시캄 등), 선택적 COX-2 억제제(예를 들어, 콕시브(예를 들어, 셀레콕시브, 파레콕시브 등), 술폰아닐리드(예를 들어, 니메술리드 등) 및 선택적 COX-3 억제제를 포함한다.
- <172> 일부 구체예에서, 약제는 프로스타글란딘 수용체 길항제일 수 있다.
- <173> 특정 구체예에서, 담체는 물이고, 제형은 실질적으로 중합체가 없다(예를 들어, 중합체 점성-증강제, 겔-형성 중합체 등을 함유하지 않음). 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 점성-증강제(들)(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등)이 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수 용액의 점성과 동일하다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 겔-형성 중합체가 없다. 특정 구체예에서, 담체가 물인 경우, 제형은 추가적으로 하나 이상의 키크레이트제(예를 들어, 디나트륨 에데테이트(EDTA), 하나 이상의 보존제(예를 들어, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 페닐에틸 알코올, 프로필파라벤, 티메로살, 질산페닐수은, 봉산페닐수은, 아세트산페닐수은, 또는 앞서 언급한 것의 두 개 이상의 조합), 염(예를 들어, NaCl) 및 하나 이상의 완충제 (예를 들어, 하나 이상의 인산염 완충제 (예를 들어, 다이베이직 나트륨 포스페이트, 모노베이직 나트륨 포스페이트, 그것의 조합 등), 시트르산염 완충제, 말레산염 완충제, 봉산염 완충제, 및 앞서 언급한 것의 두 개 이상의 조합)을 포함한다.
- <174> 특정 구체예에서, 키크레이트제는 디나트륨 에데테이트이고, 보존제는 염화벤즈알코늄이고, 염은 NaCl이고, 완충제는 다이베이직 나트륨포스페이트 및 모노베이직 나트륨포스페이트이다. 특정 이들 구체예에서, 제형은 실질적으로 중합체가 없다. 일부 구체예에서, 제형은 실질적으로 표 16에서 기재된 바와 같다. 제형은 실질적으로 점성-증강제(들) (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 다음이온성 중합체, 등)이 없다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 동일한 농도의 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 함유하는 생리식염수 용액의 점성과 동일하다. 일부 이들 구체예에서, 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 농도는 약 0.02% 내지 약 3%, 약 0.02% 내지 약 2%, 약 0.02% 내지 약 1% (w/v)이다. 특정 구체예에서, 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 농도는, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.05%, 약 0.07%, 약 0.1%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.8% 또는 약 1% (w/v)이다.
- <175> 특정 구체예에서, 담체가 물을 포함하는 경우, 점성-증강제는 또한 제형에 포함될 수 있다. 당업자는 눈에 사용하기에 적합한 점성-증강제에 정통할 것이다 (예를 들어, 수용성 셀룰로오스 유도체 (예를 들어, 하이프로멜로오스 (또한 HPMC, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 및 히드록시프로필 셀룰로오스로서 알려짐), 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 등), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 황산 콘드로이친, 히알루론산, 및 수용성 전분). 점성-증강제가 사용될 때, 제형이 투여 전 또는 후 겔을 형성하는 것과 같은 충분히 높은 농도(예를 들어, 점성-증강제의 농도는 겔 형성을 유발하기에 충분하지 않다)로 포함되지 않는 것으로 의도된다.
- <176> 점성-증강제의 정확한 농도가 제형 내 다른 성분의 선택 및 농도 뿐 아니라 선택되는 특정 점성-증강제(들)에 의존하는 반면, 일반적으로, 점성-증강제는 결과 용액의 점성이 약 1000 센티포아즈(centipoise) 미만인 농도에서 존재할 수 있다. 특정 구체예에서, 제형의 점성은 900 미만, 약 800미만, 약 700 미만, 약 600 미만, 약 500 미만, 약 400 미만, 약 300미만, 약 200 미만, 약 150 미만, 약 100 미만, 약 50 센티포아즈 미만이다. 일부 구체예에서, 제형의 점성은 약 200, 약 150, 약 100, 약 50 센티포아즈이다. 특정 구체예에서, 점성은 약 200 센티포아즈 미만이다. 나머지에서, 약 120 미만 센티포아즈 또는 약 100 미만 센티포아즈이다. 일부 구체예에서, 점성은 약 100 센티포아즈이다. 다른것에서 약 50 센티포아즈이다. 또 다른 구체예에서, 점성은 약 200 센티포아즈이다. 점성을 측정하기 위한 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, *United States Pharmacopoeia* 29 (Chapter 911) Viscosity, page 2785(본원에 그것 전체가 참고로써 인용됨)에서 설명되는 바와 같다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 흔히 "겔"로 생각되는 제형은 1000 센티포아즈 보다 상당히 큰, 예를 들어, 약 2000 센티포아즈 이상, 약 5000 센티포아즈 이상의 점성을 가질 것이다.
- <177> 일부 구체예에서, 염의 사용이 상기 설명한 바와 같은 금기를 포함하면(제한되지 않음), 제형은 추가로 하나 이

상의 장성제를 포함할 수 있다.

<178> 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "장성제" 및 그것의 유사어는 염이 아닌(예를 들어, NaCl은 아님) 제형의 장성제를 조절하는 약제를 말하고, 이는 본원에 제공되는 기술에 비추어 당업자에게 인식될 것이며, 특정 젤-형성 중합체 또는 점성-증강제의 존재에 기인하여 일부 제형에 대해 금기를 나타낼 것이다. 이들 약제는 눈에 적합한 제형을 제조하기 위해 사용될 수 있고 등장성 또는 거의 등장성이다(예를 들어, 다소 고- 또는 저-등장성; 예를 들어, 등장성의 약 \pm 20%, 약 \pm 15%, 약 \pm 10%, 약 \pm 5%). 또한 장성제(들)은 염의 사용이 금기를 나타내지 않는 제형에서 사용될 수 있다.

<179> 장성제는 본원에 설명되는 제형의 긴장도를 조절하는데 사용될 수 있고, 이는, 당업자에게 공지된, 눈의 투여에 적당한 것이고, 본원에 제공되는 기술에 기초하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 장성제는 폴리올(예를 들어, 당알코올(예를 들어, 만니톨, 등), 트리히드록시 알코올(예를 들어, 글리세린, 등), 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 등) 또는 두 개 이상의 폴리올의 조합을 포함한다. 마찬가지로, 장성제(들)의 농도는 제형 내 다른 성분의 동일성 및 농도에 의존할 것이고, 이는 본원에 제공되는 교시에 비추어 당업자들에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

<180> 특정 구체예에서, 장성제는 글리세린 또는 만니톨이다. 일부 구체예에서, 장성제는 글리세린이다. 다른 것에서, 만니톨이다. 또 다른 것에서, 만니톨 및 글리세린의 조합이 사용될 수 있다.

<181> 장성제의 대표적인 농도는, 예를 들어, 약 0.001 내지 약 3%를 포함한다. 일부 구체예에서, 장성제의 농도는(예를 들어, 만니톨 또는 글리세린), 예를 들어, 약 0.001 % 내지 약 2.7%, 약 0.001% 내지 약 2.5%, 약 0.001% 내지 약 2%, 약 0.001% 내지 약 1.5%, 약 0.001% 내지 약 1%, 약 0.01 % 내지 약 3%, 약 0.01 % 내지 약 2.7%, 약 0.01% 내지 약 2.5%, 약 0.01% 내지 약 2%, 약 0.01% 내지 약 1.5%, 약 0.01% 내지 약 1%, 약 0.1 % 내지 약 3%, 약 0.1 % 내지 약 2.7%, 약 0.1% 내지 약 2.5%, 약 0.1% 내지 약 2%, 약 0.1% 내지 약 1.5%, 약 0.1% 내지 약 1%, 약 0.01% 약 1% 내지 약 3%; 약 1% 내지 약 2.5%; 약 1% 내지 약 2%; 약 1% 내지 약 1.8%; 약 1% 내지 약 1.5%; 또는 약 0.001%, 약 0.01%, 약 0.05%, 약 0.08%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.5%, 약 0.8%, 약 1%, 약 1.5%, 약 1.8%, 약 2%, 약 2.2%, 약 2.5%, 약 2.8%, 또는 약 3% (w/v)이다.

<182> 특정 구체예에서, 장성제는 만니톨이다. 일부 이들 구체예에서, 담체는 젤-형성제를 포함한다 (예를 들어, 젤란검).

<183> 일부 구체예에서, 장성제는 만니톨이다. 특정의 이들 구체예에서, 담체는 점성-증강제 (예를 들어, 수용성 셀룰로오스 유도체 (예를 들어, 하이프로멜로오스), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 황산 콘드로이친, 히알루론산, 또는 수용성 전분)을 포함한다.

<184> 일부 구체예에서, 제형은 추가적으로 보존제 (예를 들어, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 페닐에틸 알코올, 프로필파라벤, 티메로살, 질산페닐수은, 붕산페닐수은, 또는 아세트산페닐수은, 과산화물), 또는 두 개 이상의 앞서 언급한 보조제의 조합을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 보존제는 염화벤즈알코늄이다.

<185> 당업자에게 인식되는 바와 같이, 보존제는 약 0.001% 내지 약 0.7% (w/v)의 농도로 존재할 수 있다. 특정 구체예에서, 보존제(들)은 약 0.001% 내지 약 0.5% (w/v); 약 0.001% 내지 약 0.05% (w/v), 약 0.001% 내지 약 0.02% (w/v), 약 0.001% 내지 약 0.015% (w/v), 약 0.001% 내지 약 0.005% (w/v), 약 0.01% 내지 약 0.02%, 약 0.002% 내지 약 0.01%, 약 0.015% 내지 약 0.05%, 약 0.5% 미만, 약 0.005% 내지 약 0.01%, 약 0.001% 내지 약 0.15%, 약 0.002% 내지 약 0.004%, 약 0.001% 내지 약 0.002%의 농도로 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 보존제의 농도는, 예를 들어, 약 0.001%, 약 0.005%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.5%, 또는 약 0.7% (w/v)일 수 있다.

<186> 다양한 흔히 사용되는 보존제에 대한 전형적인 농도(w/v)는 하기 표 1에서 열거된다.

표 1

보존제	대략의 농도 범위(w/v)
염화 벤즈알코늄	0.01-0.02%
염화 벤즈에토늄	0.01-0.02%
클로르헥시딘	0.002-0.01%

클로로부탄올	<0.5%
메틸파라벤	0.015-0.05%
페닐에틸 알코올	<0.5%
프로필파라벤	0.005-0.01%
티메로살	0.001-0.15%
질산페닐수은	0.002-0.004%
봉산페닐수은	0.002-0.004
아세트산페닐수은	0.001-0.002

<188> 특정 구체예에서, 제형은 추가적으로 계면활성제, 또는 2개 이상의 계면활성제의 조합을 포함한다.

<189> 특정 구체예에서, 제형은 실질적으로 계면활성제가 없다.

<190> 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "실질적으로 없는"은 통상의 검출 방법 및 당업자에게 알려진 프로토콜을 사용하여 검출할 수 없는 특정 성분의 수준을 말하는 것을 의도된다. 예를 들어, HPLC (키랄 HPLC, 키랄 HPLC/MS, LC/MS/MS 등을 포함), 맑은 막 크로마토그래피, 질량 분석법, 편광측정법, 기체-크로마토그래피-질량 분석법 또는 기타.

<191> 특정 구체예에서, 제형은 킬레이트제 (예를 들어, 디나트륨 에데테이트 (EDTA) (예를 들어, 디나트륨 에데테이트 (디하이드레이트), 등) 시트레이트 등)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 킬레이트제의 조합이 존재할 수 있다. 당업자에게 인식되는 바와 같이, 킬레이트제는 제형 성분의 분해를 방해하는데 사용될 수 있고, 따라서 안구 제형의 저장 수명을 증가시킨다. 당업자에게 인식되는 바와 같이, 젤란검 제형과 조합되는 EDTA의 사용은 젤란검 제형의 투여에 앞서 젤 형성을 야기할 수 있는 EDTA로서 금기로 될 수 있다.

<192> 킬레이트제의 전형적인 농도는 약 0.005% 내지 0.1% (w/v)이다. 예를 들어, 약 0.005% 내지 약 0.09%, 약 0.005% 내지 약 0.08%, 약 0.005% 내지 약 0.07%, 약 0.005%, 내지 약 0.06%, 약 0.005% 내지 약 0.05%, 약 0.005 내지 약 0.04%, 약 0.005% 내지 약 0.03%, 약 0.01% 내지 약 0.1%, 약 0.01% 내지 약 0.09%, 약 0.01% 내지 약 0.08%, 약 0.01% 내지 약 0.07%, 약 0.01% 내지 약 0.06%, 약 0.01% 내지 약 0.05%, 약 0.01% 내지 약 0.04%, 등이다. 특정 구체예에서, 킬레이트제의 농도는 약 0.005%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09%, 또는 약 0.1% 이다.

<193> 특정 구체예에서, 킬레이트제는 디나트륨 에데테이트이다. 특정 구체예에서, 킬레이트제는 디나트륨 에데테이트 (디하이드레이트)이다. 일부 이들 구체예에서, 디나트륨 에데테이트 디하이드레이트는 약 0.01% (w/v)의 농도에서 존재한다.

<194> 일부 구체예에서, 제형은 추가적으로 하나 이상의 완충제 (예를 들어, 인산염 완충제(들) (예를 들어, 인산나트륨 완충제 (예를 들어, 다이베이직 나트륨포스페이트, 2염기성 인산 나트륨, 모노베이직 나트륨포스페이트 등), 시트르산염 완충제, 말레산염 완충제, 봉산염 완충제, 등)을 포함할 수 있다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 하나 이상의 완충제(들)은 눈에서 사용에 적당한 pH를 이루는 주어진 제형의 다른 성분과의 조합으로 선택되어야 한다(예를 들어, 약 4.5 내지 약 8의 pH).

<195> 특정 구체예에서, 완충제는 인산염 완충제 또는 2개 이상의 인산염 완충제의 조합이다. 특정 구체예에서, 완충제는 다이베이직 나트륨포스페이트 및 모노베이직 나트륨포스페이트이다.

<196> 전형적인 완충제(들), 예를 들어, 인산염 완충제(들)의 농도는 약 0.005 몰 내지 0.1 몰일 수 있다. 일부 구체예에서, 완충제(들)은 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.08, 약 0.01 내지 약 0.05, 약 0.01 내지 약 0.04, 약 0.02 내지 약 0.1, 약 0.02 내지 약 0.08, 약 0.02 내지 약 0.06, 약 0.02 내지 약 0.05, 약 0.02 내지 약 0.04 몰 등의 농도에 있을 수 있다. 특정 구체예에서, 두 개의 완충제가 있다. 대표적인 완충제는 다이베이직 나트륨포스페이트(예를 들어, 다이베이직 나트륨포스페이트.7H₂O) 및 모노베이직 나트륨포스페이트 (예를 들어, 모노베이직 나트륨포스페이트 무수물)의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 완충제(들)의 농도는 약 0.005 몰, 약 0.01 몰, 약 0.02 몰, 약 0.03 몰, 약 0.04 몰, 약 0.05 몰, 약 0.06 몰, 약 0.07 몰, 또는 약 0.1 몰이다.

<197> 본 발명의 추가 양태에서, 약제의 제조에서 본원에 기재된 바와 같은 제형의 사용을 포함한다. 특히, 본원에 설명되는 바와 같은 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용을 포함한다. 추가로, 본원에서 다양하게 설명되는

제형은, 또한 달리 언급되지 않는다면, 본원에서 설명된 방법에 따르는 질환의 치료 및/또는 예방에서 사용을 위한 약제의 제조에서 사용을 위한 것으로 의도된다.

<198> 제조 방법

본원에 설명되는 약학 제형은 실시예, 특히 실시예 1, 3, 4 및 6에서 상세히 설명되는 바와 같이 및 하기에 일반적으로 설명되고 당업자에게 공지된 바와 같이 제조되고 평가될 수 있다. 추가적으로, 본원에 제공되는 기술 및 제조되는 특정 제형에 기초하여 당업자는 또한 본원에 설명되고, 부적당한 실험 없이 당업계에 공지된 제조 방법을 변형시킬 수 있다.

<200> 일반적으로, 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형 및 수성 식염수 담체는 충분한 양의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염) 및 염(예를 들어, 존재하는 NaCl)을 충분한 부피의 DI(탈이온수)에 용해시킴으로써(예를 들어, 순차적(어떤 순서로) 또는 동시에) 원하는 농도의 메카밀라민 및 염을 얻는 것으로 통상적으로 제조될 수 있다. 이를 성분의 범위는 본 명세서의 어디에서나 상세하게 설명되었다.

<201> 용해는 2개 이상의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하는 교반, 스월링(swirling), 가열 등에 의해 촉진될 수 있다. 필요하다면, 눈에 국소 투여를 위해 적당한 통상적인 방법이 용액의 pH를 조절하는데 사용될 수 있다. 메카밀라민의 용액이 제조된 후, 일반적으로 투여 전 용액을 여과하여 어떤 미립자를 제거하는 것이 권장된다. 상기 프로토콜은 멸균 조건에서 GMP 및 GLP(Good Laboratory Practice) 표준에 따라 시작되어야 하고, 또한 인간에게 투여가 의도될 때, 당업자에게 인식되는 바와 같이, 규제 가이드라인에 맞게 해야한다.

<202> 생리식염수 용액에 존재하는 메카밀라민의 농도의 확인을 포함하는 분석은 공지된 및 당업자에게 이용가능한 기술에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, LC/MS/MS(예를 들어, 실시예 6에 기재되는 바와 같음), 질량 분석법(예를 들어, 실시예 6에 기재되는 바와 같음), 등. 당업자는 이를 기술 및 본원에 제공되는 기술에 기초한 다른 통상적인 기술 및 본 분야에서 이용가능한 정보를 추가로 변형시킬 수 있고, 따라서, 특정 검출 기술에 대한 최적의 검출이 선택되고, 도구가 이용된다.

<203> 본원에 설명되는 바와 같은 추가 성분은 (순차적으로(어떤 순서로) 또는 동시에) 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염) 및 염(존재하는 경우)이 첨가될 수 있다.

<204> 제형이 본원에서 설명하는 바와 같은 젤-형성 중합체를 포함하는 경우, 제형은 실시예 4에서 상세하게 설명되는 바와 같이 제조될 수 있고, 당업자들은 본원의 기술에 비추어 과도한 실험 없이 당업계에서 공지된 방법에 따르는 제조를 변형할 수 있다. 또한 젤-형성 중합체를 포함하는 제형은, 특히 실시예 6에 관하여 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 수성 생리식염수 용액에 대해 상기 기재한 바와 같이 분석될 수 있다. 추가적으로, 메카밀라민의 수성 식염수 또는 메카밀라민의 다른 용액(예를 들어, 담체로서 물을 갖는 무중합체 용액 제형, 점성-증강제를 갖는 용액(예를 들어, 하이프로멜로오스 등))에 대해 상기 설명한 바와 같이, 프로토콜은 멸균 조건에서 GMP 및 GLP(Good Laboratory Practice) 표준에 따라 시작되어야 하고, 또한 인간에게 투여가 의도될 때, 당업자에게 인식되는 바와 같이, 규제 가이드라인에 맞게 해야한다.

<205> 일반적으로, 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의 약학 제형 및 젤-형성 중합체(최종 제형이 국소 안구 투여에 앞서 젤이거나 또는 국소 안구 투여에서 젤 인시튜를 형성하는 경우)는 실시예 5에서 설명되는 바와 같이, 더 일반적으로는, 주어진 양의 물에서 특정 양의 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)을 용해시킴으로써 제조될 수 있고, 그 후에 메카밀라민-함유 용액에서 젤-형성 중합체를 분산시킨다. 물, 메카밀라민(또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염) 및 젤-형성 중합체의 양은 제조되는 특정 제형에 대한 젤-형성 중합체 및 메카밀라민의 최종 농도에 의해 지시된다.

<206> 일반적으로, 젤-형성 중합체의 첨가 다음에 용액은 충분한 시간동안 혼합되어(예를 들어, 두 개 이상의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하는 교반, 스월링, 휘저음, 가열, 또는 다른 통상적인 방법에 의함) 완전히 분산되고, 메카밀라민 함유 용액에서 젤-형성 중합체를 용해시킨다. 예를 들어, 혼합은 약 10 내지 약 60분, 약 15 내지 약 60 분, 약 15 내지 45분, 약 15 내지 약 40 분, 약 15 내지 약 30분, 약 15 내지 약 25분, 적어도 약 10분, 적어도 약 15분, 적어도 약 20분, 적어도 약 30분, 적어도 약 40분, 적어도 약 60분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 60분 동안 진행될 수 있다.

<207> 성분의 완전한 혼합은 당업자에게 공지된 바와 같은 시각적 검사, 광산란 등에 의해 결정될 수 있다.

<208> 본원에 설명되는 바와 같은, 추가 성분은 젤-형성 중합체의 추가 전, 동시, 또는 후에 메카밀라민-함유 용액에 첨가될 수 있다. 유사하게, 추가 성분은 또 다르게는, 메카밀라민 (또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염)의

첨가 전, 동시 또는 후에 물에 첨가될 수 있다. 특정 구체예에서, 추가 성분은 메카밀라민의 첨가 전 또는 동시에 물에 첨가된다.

<209> 성분이 완전히 용해된 후(선택적으로 본원에서 설명되는 바와 같은 어떤 추가 성분을 포함), 메카밀라민(또는 그것의 약학 염)을 함유하는 용액, 겔-형성 중합체, 물 및 선택적으로 추가 성분을 함유하는 결과 용액은 실온에서 평형상태일 수 있다. 메카밀라민의 모든 제형이 평형상태를 필요로 하지는 않는다.

<210> 용액은 적어도 약 8 시간, 적어도 약 10 시간, 적어도 약 12 시간, 적어도 약 16 시간, 적어도 약 18 시간, 적어도 약 24 시간, 약 8 내지 약 24 시간, 약 10 내지 약 24 시간, 약 10 내지 약 18 시간, 약 12 내지 약 18 시간, 약 8 시간 동안, 약 10 시간동안, 약 12 시간 동안, 약 14 시간 동안, 약 16 시간 동안, 약 18 시간 동안, 약 20 시간, 또는 약 24 시간 동안 평형상태 이어야한다.

<211> 특정 구체예에서, 용액은 약 16시간 동안 평형상태이다. 다른 구체예에서, 용액은 적어도 약 16시간 동안 평형상태이다. 또 다른 구체예에서, 용액은 약 16 내지 약 24 시간 동안 평형상태이다.

<212> 본원에 기재된 바와 같이 획득된 용액 및 혼합물은 또한 여과되어 어떤 미립자를 제거할 수 있다. 여과는 바람직하게는 멸균 상태에서 시작되어야 한다. 당업자에게 공지된 통상적인 방법이 용액을 여과에 사용될 수 있고 (예를 들어, 진공 하, 중력에 의해 등), 용액의 점성에 기초한 적절한 크기의 여과가 선택되어야 한다(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 0.2 미크론 막 여과의 사용이 전형적이다).

<213> 또한, 눈 투여에서 겔 인시튜를 형성하는 국소 앙구 제형을 제조하기 위한 특정 방법은, 예를 들어, 본원에 그것 전체가 참고로써 인용되는, 미국 특허 6,174,524 및 4,861,760에서 설명된다.

제형의 사용

투여

<216> 앞서 언급한 바와 같이, 한 양태에서 본원에 설명되는 바와 같은 약학 제형을 사용하여 본원에 설명되는 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법이 제공된다. 문맥에 의해 달리 명확히 지시되지 않는다면, 본원에서 설명되는 제형은 본원에 설명되는 방법에서 제한 없이 사용될 수 있다.

<217> 방법은 본원에 설명되는 질환의 치료 및/또는 예방에 대한 치료적 접근으로서 실행될 수 있다. 따라서, 특정 구체예에서, 약학 제형은 인간을 포함하는, 그것이 필요한 대상에서 본원에 설명되는 질환을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. 본원에 설명되는 바와 같이, 방법은 일반적으로, 본원에서 상세하게 설명한 바와 같이, 질환을 치료 및/또는 예방하는데 효과적인 제형의 양을 대상의 한 쪽 또는 양 쪽 눈에 국소적으로 투여되는 것을 포함한다.

<218> 특정 구체예에서, 방법은 a) 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 눈의 국소 투여에 적합한 담체를 포함하는 제형을 그것을 필요로 하는 대상의 한 쪽 또는 양 쪽 눈에 국소적으로 적용하며, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은, 눈의 후방 조직의 망막 신혈관형성, 맥락막 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 눈의 하나 이상의 후방 조직에 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다. 일부 구체예에서, 질환은 눈의 전방 조직에 영향을 주는 비정상 신생혈관 또는 그것과 관련되는 질환이다.

<219> 일부 구체예에서, 방법은 a) 메카밀라민, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 눈의 국소적 투여에 적합한 담체를 포함하는 제형을 그것을 필요로 하는 대상의 한 쪽 또는 양 쪽 눈에 국소적으로 적용하며, 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염은, 눈의 전방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 눈의 하나 이상의 전방 조직에 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민을 전달하기에 충분한 양의 제형으로 존재한다. 일부 구체예에서, 질환은 눈의 전방 조직에 영향을 주는 비정상 신생혈관 또는 그것과 관련되는 질환을 포함한다.

<220> 특정 구체예에서, 제형이 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 맥락막 및 망막 조직에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비([ng/g 메카밀라민 맥락막+망막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 40:1이다. 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 20:1, 적어도 약 25:1, 적어도 약 30:1, 또는 적어도 약 35:1이다.

<221> 일부 구체예에서, 망막 및 맥락막 조직 내 메카밀라민의 농도 (ng/g): 혈장 내 메카밀라민의 농도(ng/mL)의 비는, 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 적어도 약 20:1, 적어도 약 25:1, 적어도 약 30:1; 적어도 약 35:1 적어

도 약 45:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 60:1, 적어도 약 70:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 150:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 300:1, 적어도 약 350:1, 적어도 약 375:1, 적어도 약 400:1, 적어도 약 425:1, 적어도 약 450:1, 적어도 약 475:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 550:1, 적어도 약 600:1, 적어도 약 650:1, 적어도 약 700:1, 적어도 약 750:1, 적어도 약 800:1, 적어도 약 850:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 950:1, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1025:1, 적어도 약 1050:1, 적어도 약 1100:1, 적어도 약 1200:1, 적어도 약 1300:1, 적어도 약 1500:1, 적어도 약 1700:1, 적어도 약 2000:1 또는 적어도 2500:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 300:1 내지 약 2500:1, 약 300:1 내지 약 2000:1, 약 300:1 내지 약 1500:1, 약 300:1 내지 약 1000:1, 약 300:1 내지 약 800:1, 약 350:1 내지 약 2500:1, 약 350:1 내지 약 2000:1, 약 350:1 내지 약 1500:1, 약 350:1 내지 약 1000:1, 약 350:1 내지 약 800:1, 약 400:1 내지 약 2500:1, 약 400:1 내지 약 2000:1, 약 400:1 내지 약 1500:1, 약 400:1 내지 약 1000:1, 약 400:1 내지 약 800:1, 약 450:1 내지 약 2500:1, 약 450:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1500:1, 약 450:1 내지 약 1000:1, 약 450:1 내지 약 800:1, 약 500:1 내지 약 2500:1, 약 500:1 내지 약 2000:1, 약 500:1 내지 약 1500:1, 약 500:1 내지 약 1000:1, 또는 약 500:1 내지 약 800:1이다.

<222> 특정 구체예에서, 망막 및 맥락막 조직 내 메카밀라민의 농도(ng/g):혈장 내 메카밀라민의 농도(ng/mL) 비는, 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, 적어도 약 20:1, 적어도 약 25:1, 적어도 약 30:1, 적어도 약 35:1, 적어도 약 40:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 300:1, 적어도 약 40:1 내지 약 1000:1, 약 40:1 내지 약 1500:1, 적어도 약 40:1 내지 약 2000:1, 적어도 약 40:1 내지 약 2500:1, 적어도 약 50:1 내지 약 250:1, 적어도 약 80:1 내지 약 1000:1, 적어도 약 80:1 내지 약 2000, 적어도 약 100:1 내지 약 1000:1, 적어도 약 100:1 내지 약 2000:1, 적어도 약 200:1 내지 약 1000:1, 또는 적어도 약 200:1 내지 약 2000:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 300:1, 적어도 약 350:1, 적어도 약 450:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 1200:1, 약 300:1 내지 약 1000:1, 약 300:1 내지 약 2000:1, 약 350:1 내지 약 1000:1, 약 350:1 내지 약 2000:1, 약 450:1 내지 약 1000:1, 약 450:1 내지 약 1100:1, 약 450:1 내지 약 1200:1, 약 500:1 내지 약 1000:1, 약 500:1 내지 약 1200:1, 또는 약 500:1 내지 약 2000:1이다.

<223> 일부 구체예에서, 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/g 단위로 측정되는 각막 조직 내 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도의 비([ng/g 메카밀라민 각막 조직]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 1000:1이다. 일부 구체예에서, 농도 비는 적어도 약 100:1, 적어도 약 200:1, 적어도 약 300:1, 적어도 약 400:1, 적어도 약 500:1, 적어도 약 600:1, 적어도 약 700:1, 약 800:1, 적어도 약 850:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 950:1, 적어도 약 1000:1, 적어도 약 1025:1, 적어도 약 1050:1, 적어도 약 1100:1, 적어도 약 1200:1, 적어도 약 1300:1, 적어도 약 1500:1, 적어도 약 1700:1, 적어도 약 2000:1 또는 적어도 2500:1이다. 일부 구체예에서, 비는 적어도 약 800:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 800:1 내지 약 3000:1, 적어도 약 800:1 내지 약 2500:1, 적어도 약 900:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 900:1 내지 약 3000:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 3000:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 2500:1, 적어도 약 1000:1 내지 약 2000:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 850:1, 적어도 약 900:1, 적어도 약 1000:1 적어도 약 1200:1이다.

<224> 일부 구체예에서, 토끼 눈에 국소적으로 투여될 때, ng/mL 단위로 측정되는 수양액에서 존재하는 메카밀라민의 농도 대 ng/mL의 단위로 측정되는 혈장 내 메카밀라민의 농도 비([ng/mL 메카밀라민 수양액]: [ng/mL 혈장])는 적어도 약 40:1, 적어도 약 45:1, 적어도 약 50:1, 적어도 약 55:1, 적어도 약 60:1, 적어도 약 70:1, 적어도 약 80:1, 적어도 약 100:1, 적어도 약 150:1, 적어도 약 200:1, 또는 적어도 약 250:1이다. 일부 구체예에서, 비는 약 40:1 내지 약 2500:1, 약 40:1 내지 약 4000:1, 적어도 약 40:1 내지 약 2500:1, 약 40:1 내지 약 1500:1, 약 40:1 내지 약 1000:1, 약 40:1 내지 약 800:1, 약 40:1 내지 약 500:1, 약 40:1 내지 약 300:1, 약 40:1 내지 약 400:1, 또는 약 40:1 내지 약 100:1이다. 특정 구체예에서, 비는 적어도 약 50:1이다.

<225> 일부 구체예에서, 대상은 포유동물이며, 이에 제한되는 것은 아니지만, 소, 말, 고양이, 토끼, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함한다. 특정 구체예에서, 포유 동물은 영장류이다. 특정 구체예에서, 영장류는 인간이다. 특정 구체예에서, 대사은 성인, 어린이 및 미숙아를 포함하는 인간이다. 일부 구체예에서, 대상은 안구 성장을 경험하지 않는다. 일부 구체예에서, 대상은 성인이다.

<226> 특정 구체예에서 대상은 본원에 기재된 하나 이상의 질환을 갖는 것으로 확인되었다. 숙련된 의사에 의한 본원에 기재된 바와 같은 질환의 확인은 당업계에서 통상적이며 또한 시각 또는 시력의 상실에 기인하여 환자에 의해 의심될 수도 있다(예를 들어, 시각 범위의 감소, 경계 흐려짐 현상(Blurriness) 등)

- <227> 일부 구체예에서, 환자는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 질환의 여지가 있는 것으로 확인되었다. 환자의 감수성(susceptibility)은 수많은 위험 인자 중 어떤 하나 이상 및/또는 당업자에 의해 평가되는 진단적 접근에 기초할 수 있고, 이는 이에 제한 되는 것은 아니지만, 유전적 프로파일링, 가족력, 건강력(예를 들어, 관련 질환의 외형(예를 들어, "비-신생혈관"에 대한 진단 또는 감수성/"건조" 형태의 시력 감퇴 등)), 생활 양식 또는 습관(예를 들어, 앞서 기술된 바와 같이 흡연은 시력감퇴(예를 들어, 노인성 시력감퇴 등)에 기인하는 망막 신혈관형성에 대한 주된 위험 인자 중 하나이다)을 포함한다. 특정 환자는 망막증의 위험에 있다. 더 나이가 있고, 특히 흡연자인 환자는 노인성 시력감퇴, 및 증식성 망막증과 관련되는 위험에 있다. 진성 당뇨병의 환자는 증식성 망막증을 진행시킬 수도 있다. 미숙아도 위험에 있으며 미숙아 망막증의 진행에 대해 통상적으로 스크리닝된다. 시력감퇴의 비-신생혈관을 갖는 환자는 특히 시력감퇴의 신생혈관 형태의 진행에 대한 위험에 있다.
- <228> 질환은 본원에 기재된 제형 및 방법을 사용하여 치료되고 및/또는 예방될 수 있고, 눈의 후방 조직 뿐 아니라 전방조직 또는 눈 체액에 영향을 미치는 질환을 포함한다. 이를 질환은 하기에서 더욱 상세하게 설명된다. 일부 경우에서, 질환은, 예를 들어, 안구 종양의 경우에서와 같이 하나 이상의 전방 조직 및 이상의 후방 조직에 영향을 미칠 수 있다. 일반적으로 질환은 신혈관형성(또한 종종 신생혈관으로 언급됨), 특히 비정상 신생혈관으로 매개된다.
- <229> 본원에 기술되는 제형 및 방법을 사용하는 치료 및/또는 예방을 받을 여지가 있는 질환은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 증식성 망막증을 포함하는, 눈의 후방 조직의 망막 및/또는 맥락막 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 매개되는 질환을 포함한다. 특히, 증식성 망막증은 눈, 다시말해서, 망막 및 맥락막의 후방조직의 비정상 또는 증가된 신생혈관 및/또는 신혈관형성에 의해 매개된다. 비정상 또는 증가된 신생혈관 및/또는 신혈관형성은 숙련된 의사에 의해 용이하게 인식되고 당업계에서 공지된 통상의 방법을 사용하여 진단된다(예를 들어, 그것 전체가 본원에 참고로써 인용되는 *Ophthalmology: Clinical Signs and Differential Diagnosis*, Jack J. Kanski and K.K. Nischall, Elsevier 1998 참고). 예를 들어, 신생혈관 및/또는 신혈관형성으로부터 기인하는 혈관은 혈관으로부터 누출 혈액 또는 체액에 대한 성향을 특징으로 하기 때문에, 플루오레세인의 정맥 투여 및 자외선으로 순차 발광은 신생혈관 및/또는 신혈관형성의 존재를 확인하는 하나의 수단이다. 이 누출은 플루오레세인을 사용하여 가시화될 수 있다. 비정상 또는 증가된 신생혈관 및/또는 신혈관형성으로부터 기인하는 새로운 혈관은 또한 건강한 대상(예를 들어, 시각 상실 및/또는 시력의 손상으로부터 고통받지 않는 대상)에서 관찰되는 전형적인 혈관보다 더 큰 분지의 정도를 특징으로 하고, 특정 조직형에서 보통 발견되는 혈관보다 직경이 작은 경향이 있고 또한 특정 조직형 또는 위치에 대해 기대되는 것 보다 더 많은 수/밀도로 나타나는 경향이 있다.
- <230> 신생혈관에 의해 매개되는 증식성 망막증은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 시력감퇴에 기인하는 망막 신혈관형성(예를 들어, 젖은 형태(예를 들어, 신혈관형성 형태), 노인성 황반변성, 노인성 시력감퇴 ("AMD") (예를 들어, 젖은 형태), 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증(또한 보통 수정체후방섬유증식증으로서 언급됨), 겸상적혈구 빈혈증에 기인하는 망막증 등을 포함한다(예를 들어, 본원에 그것 전체가 참고로써 인용되는 *Ophthalmology: Clinical Signs and Differential Diagnosis*, Jack J. Kanski and K.K. Nischall, Elsevier 1998). "건조" 또는 "비-신생혈관" 형태의 시력감퇴는 종종 환자가 시력감퇴의 "신혈관형성" 또는 "젖은 형태"의 여지가 있거나 또는 진행할 수 있는 초기 징후이다(Bressler *et al.*, (1990) *Arch. Ophthalmol.* 108(10):1442-7 "Relationship of drusen and abnormalities of the 망막 pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group." 참고). 따라서, 신혈관형성의 치료는 이를 환자에 대해 보장될 수 있다. 심지어 신혈관형성의 확인에 앞서 이러한 초기 치료는 신혈관형성에 기인하는 검출가능한 시력감퇴의 경우를 예방할 수 있다. 따라서, "건조" 또는 "비-신혈관형성" 형태의 시력감퇴는 또한 본원에 기술된 방법 및 제형을 사용하여 치료되는 것으로 의도된다.
- <231> 특정 구체예에서, 질환은 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 시력감퇴에 기인하는 망막 신혈관형성, 또는 겸상적혈구 빈혈증에 기인하는 망막증이다. 특정 구체예에서, 질환은 당뇨병성 망막증이다. 다른 구체예에서, 질환은 미숙아 망막증이다. 또 다른 구체예에서, 질환은 시력감퇴에 기인하는 망막 신혈관형성이다. 특정 구체예에서, 질환은 겸상적혈구 빈혈증에 기인하는 망막증이다.
- <232> 특정 구체예에서, 질환은 시력감퇴에 기인하는 망막 신혈관형성이며, 질환은 노인성 시력감퇴(AMD)일 수 있다. 특정 구체예에서, AMD는 "젖은" 형태의 AMD(예를 들어, 신혈관형성)일 수 있다. 다른 구체예에서, AMD는 "건조" 형태의 AMD일 수 있다(예를 들어, 비-신혈관형성 형태). AMD의 다양한 형태의 특징이 연구되며 당업자에게 공지

되어 있다.

<233> 일부 구체예에서, 치료 및/또는 예방되어야 하는 질환은 황반부종에 관한 것일 수 있다.

<234> 눈의 전방 조직의 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, (또는 그것의 조합)과 관련되는 질환은 각막 신혈관형성, 익상편, 이식 후 신혈관형성, 홍채신생혈관, 신생혈관 녹내장, 안구 종양 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 질환은 각막 신혈관형성이다. 다른 경우에, 질환은 익상편이다. 특정 구체예에서, 질환은 홍채신생혈관이다.

<235> 일부 구체예에서, 신혈관형성, 비정상 신생혈관, 혈관 투과성, 또는 그것의 조합에 의해 영향을 받는 눈의 후방 조직은, 각막, 수정체, 홍채, 공막, 또는 섬유주(trabecular meshwork)이다. 특정 구체예에서, 영향받는 조직은 각막이다. 다른것에서, 수정체이다. 특정 구체예에서, 수정체, 각막 또는 홍채가 영향을 받는다.

<236> 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약학적으로 유효한 양" 또는 "치료적으로 유효한 양" 및 이들 용어의 유사어는 구체화된 건강상태(예를 들어, 질병, 장애 등) 또는 하나 이상의 그것의 증상을 치료하는데 및/또는 질환의 발생을 예방하는데 충분한 제형의 양을 말한다. 신혈관형성 및/또는 비정상 신생혈관(예를 들어, 증식성 망막증 등)에 의해 매개되는 안구 질환에 대하여, 약학적으로 또는 치료적으로 유효한 양은 다른 것들 사이에서, 새로 형성된 혈관의 존재하에서 감소 또는 신생혈관 및/또는 신혈관형성 속도의 감소를 야기하고 및/또는 체액의 누출 및/또는 이들 혈관으로부터 출혈을 감소시키는데 충분한 양을 포함한다. 특정 구체예에서, 약학적으로 유효한 양은 예방적으로 환자에 투여됨으로서 질환을 예방하는데 충분하다. 예를 들어, 비-신생혈관을 갖는 환자에 본원에 기술된 제형의 투여는 시력감퇴의 신생혈관의 발생을 예방한다. 다른 예로서, 시력을 방해를 예방하기 위한 예방조치로서, 제형은 아직 시력을 방해하지 않는 익상편이 진행된 환자에 투여되어, 익상편의 추가 성장을 예방할 수 있다.

<237> 본원에 기술된 눈의 후방조직에 영향을 미치는 질환에 대하여, 치료적으로 유효하게 되는 치료를 위해 충분한 양의 메카밀라민이 눈의 후방 영역에 전달되어야 한다. 예를 들어, 본원에 기재된 질환에서 눈의 후방영역 내 조직인 망막 및/또는 맥락막이 우선 표시된다. 후에, 이러한 혈관은 유리체 구획으로 확장될 수 있다. 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 망막 및 맥락막으로 전달된다. 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 맥락막으로 전달된다. 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 공막으로 전달된다. 공막이 영향을 받는 경우, 유효한 양의 메카밀라민이 공막의 적절한 부분으로 전달되어야 한다(예를 들어, 전방 부분, 후방 부분 또는 두 가지 모두). 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 공막으로 전달된다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민은 공막의 후방 부분으로 전달된다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 공막의 전방과 후방 부분 모두에 전달된다.

<238> 본원에 기재된 눈의 전방 조직에 영향을 미치는 질환에 관하여, 치료적으로 유효하게 되는 치료를 위해, 충분한 양의 메카밀라민이 눈의 전방 영역으로 전달되어야 한다. 예를 들어, 눈의 전방 영역 내 조직인 각막, 수정체, 섬유주, 또는 홍채가 표시된다. 공막이 영향을 받는 경우, 유효한 양의 메카밀라민이 공막의 적절한 부분으로 전달되어야 한다(예를 들어, 전방 부분, 후방 부분 중 하나 또는 모두). 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 각막 및 수정체로 전달된다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 각막으로 전달된다. 특정 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 수정체에 전달된다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 공막에 전달된다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 공막의 전방 부분에 전달된다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 메카밀라민이 공막의 전방과 후방 부분 모두에 전달된다.

<239> 본원에 기술되는 제형 및 방법은 단독으로 또는 다른 방식의 치료(예를 들어, 치료되는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용되는 첨가제를 갖는 보조 치료 및/또는 추가 치료 양상의 투여, 또는 그것의 조합)와 함께(예를 들어, 전, 동시 또는 후)하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같고 당업자에게 공지된 하나 이상의 첨가(비-메카밀라민) 약제(또한 치료제로서 언급됨) 및/또는 온열 레이저 광응고술 또는 광역동치료를 포함하는 현재 이용가능한 치료 양상의 조합. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "추가의 치료 양상"은 약제의 사용이 없는 본원이 기재된 질환의 치료를 말한다(예를 들어, 온열 레이저 광응고술, 광역동치료, 등). 약제 및/또는 추가 치료 양상(들)이 사용되는 경우, 그것들은 독립적으로 메카밀라민의 국소 안구 제형의 투여 전, 동시 또는 후에 투여될 수 있다.

<240> 당업자에게 인식되는 바와 같이, 특정 질환에 대해, 다른 약제(들) 및/또는 추가 치료 양상(들)이 지시될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 치료와 조합하여, 홍채신생혈관의 치료는 또한 관련된 녹내장의 치료를 포함할

수 있다(예를 들어, 약제의 사용(예를 들어, 디클로로펜아미드, 카르보콜(carbochol), 브롬화데마카롭(demacarium bromide) 등). 질환이 신생혈관 녹내장(종종 당뇨병성 망막증과 관련됨)일 때, 첨가제는 저안압에 대한 약제(예를 들어, 스테로이드)일 수 있고; 추가 치료 양상은 레이저 광응고술을 포함한다. 이상편이 질환일 때, 하나 이상의 약제(들)(예를 들어, 인공눈물, 항염제 등)은 예를 들어, 레이저 또는 외과적 절제와 같은 보장되고, 가능한, 추가 치료 양상일 수 있다.

<241> 일부 구체예에서, 약제(들)은 nAChR 길항제, 항염제(예를 들어, NSAID, 등), VEGF 길항제, VEGF 스캐빈저(예를 들어, VEGF TRAP, 등), 티로신 키나아제 억제제, 프로스타글란딘 수용체 길항제, 녹내장의 치료에 사용되는 약제, 또는 앞서 기술된 바와 같은 저안압에 대한 약제일 수 있다. 본원에 제공되는 교시의 관점에서 당업자에 의해 결정될 수 있는 바와 같이 앞서 언급한 것의 두 개 이상의 조합이 또한 투여될 수 있다.

<242> 특정 구체예에서, 약제(들)은 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 하나 이상의 nAChR 길항제(예를 들어, 메카밀라민의 제형에 대해 상기 기술한 바와 같음)일 수 있다. 일부 구체예에서, 약제(들)은 항염제(예를 들어, NSAID)일 수 있다. 특정 구체예에서, 약제(들)은 티로신 키나아제 억제제일 수 있다. 특정 구체예에서, 약제(들)은 프로스타글란딘 수용체 길항제일 수 있다. 일부 구체예에서, 약제(들)은 녹내장의 치료에 사용되는 약제일 수 있다. 일부 구체예에서, 약제(들)은 저안압에 대한 약제일 수 있다.

<243> 일부 구체예에서, 약제(들)은 본원에 기재된 질환의 치료에서 유효한 것으로 보이는 하나 이상의 약제를 포함할 수 있다. 예를 들어, VEGF 길항제(예를 들어, 항-VEGF (혈관내피세포증식인자) 항체 또는 그것의 단편, VEGF 앱타머(예를 들어, 페갑타닙나트륨(pegaptanib sodium)). 특정 구체예에서, 항-VEGF 항체는 단일클론 항체이다. 대표적인 항-VEGF 항체는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 베바시주맙(bevacizumab), 라니비주맙(ranibizumab) (각각, Genentech, Inc., South San Francisco, CA에 의한 개발 하에서 상표명 AVASTIN® 및 LUCENTIS®)이다. 또한 약제는 혈관내피세포증식인자(VEGF) 수용체 길항제 페가타닙(앱타머)(MACUGEN®; Pfizer)을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 약제는 VEGF 스캐빈저(예를 들어, VEGF TRAP 등)이다. 일부 변형에서, 약제는 VEGF 스캐빈저, VEGF 길항제, 또는 티로신 키나아제 억제제이다.

<244> 본원에 기술된 제형은 본원에 기술된 바와 같은 및 당업계에서 공지된 바와 같은 부작용(유해 반응을 포함)의 발생 및/또는 중증도 및/또는 그것의 임상적 징후를 추가로 감소시키기 위한 하나 이상의 약제(예를 들어, 동공산대를 억제하는 약제), 또는 온열 레이저 광응고술 또는 광역동치료와 함께(예를 들어, 전, 동시, 또는 후) 투여될 수 있다. 그러나, 앞서 언급한 바와 같이, 현재의 임상적 데이터 및 비-인간 생체 내 동물 실험에 기초하여, 부작용은 발생 및 중증도에 제한되지 않는 것으로 나타났고 따라서 많은 환자들이 이 효과를 감소 및/또는 예방하기 위한 추가의 조제 시약의 투여를 필요로 하지 않을 것이다. 본원에 기재된 바와 같은 제형은 본원에 기재된 하나 이상의 약제의 투여 전, 동시 또는 후에 투여될 수 있다. 본원에 기재된 제형은 또한 질환 또는 치료 섭생 중의 하나와 관련되는 증상을 완화하기 위한 약제와 함께(예를 들어, 전, 동시 또는 후) 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 변화에서, 온열 레이저 광응고술 또는 광역동치료는 메카밀라민의 투여에 앞서 환자에게 투여될 수 있다. 일부 변형에서 온열 레이저 광응고술 또는 광역동치료는 메카밀라민의 투여 후 환자에 투여될 수 있다. 특정 변형에서, 온열 레이저 광응고술 또는 광역동치료는 메카밀라민을 가지는 치료 과정을 통해 환자에 투여될 수 있다.

<245> 약제가 본원에 기재된 메카밀라민 제형과 함께 투여되는 경우, 첨가제는 비경구적 또는 경구로 투여될 수 있다. 예를 들어, 주사를 통해 정맥 내, 생분해가능한 이식물 등을 통해 경구, 국소적으로 등. 국소 안구 전달을 위해 약물을 확인하고 제형으로 하는 것의 주어진 어려움은 대부분이 아니라면, 다수의 약제가 국소 안구 전달을 위해 제형으로 되지 않지만, 대신에 특정 약제에 대한 확립된 프로토콜에 따라서 투여될 것이다.

<246> 본원에 기재된 제형의 투여와 함께 하나 이상의 외과적 수술 및/또는 다른 추가 치료 양상 및/또는 추가 약제의 최적 조합은 환자에 기초한 주치의에 의해 그리고 본원에 기재된 것을 포함하는 특정 환자에 효력을 나타내는 다양한 인자들을 참작하여 결정될 수 있다.

제형 및 투약

<248> 앞서 언급한 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 약학 제형은 본원에 기재된 방법과 함께 본원에 기재된 바와 같은 질환의 치료 또는 예방을 위해 그것을 필요로 하는 환자의 한 쪽 또는 양 쪽 눈에 국소적으로 투여될 수 있다.

<249> 본원에 기재되는 제형은 일반적으로 의도된 결과를 이루는데 효과적인 양, 예를 들어, 특정 치료되어야 하는 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 양으로 사용될 것이다. 제형은 치료적으로 치료적 이점을 이루도록 투여될

수 있다. 치료적 이점은 환자가 여전히 근본적인 질환으로 고생할 수 있음에도 불구하고, 환자가 감정 또는 상태의 개선을 보고하는 것과 같은, 치료되어야하는 근본적인 질환의 박멸 또는 완화 및/또는 하나 이상의 증상의 박멸 또는 완화를 의미한다. 또한 치료적 이점은 개선의 실현에도 불구하고, 질환의 진행을 멈추게 하거나 더디게 하는 것을 포함한다.

<250> 일부 구체예에서, 치료되어야 하는 질환은 중식성 망막증이며, 유효한 양은 망막 및/또는 맥락막(예를 들어, (예를 들어, 치료 전 및/또는 후 시력의 평가(예를 들어, 스넬렌 차트(Snellen chart)에 의함), 망막 부종 (예를 들어, 광학적 간섭성 단층촬영(Optical Coherence Tomography)에 의함) 또는 혈관 투과성 (예를 들어, 플루오레세인 혈관촬영법에 의함)을 측정)의 신생혈관 및/또는 신혈관형성의 속도를 감소시키는데 충분한 양이다. 특정 구체예에서, 유효한 양은 존재하는 신혈관 형성 을 감소시키는데 충분한 양이다(예를 들어, 치료 후 상기 열거된 임상 시험 중 하나 이상의 결과가 치료 전의 동일한 임상 시험(또는 시험의 조합)과 비교하여 감소됨). 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 추가의 진단 방법은 눈의 전방 조직에 영향을 미치는 질환에 대한 치료처치를 모니터링하는데 사용될 수 있다.

<251> 유효한 양의 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하기 위해 투여되는 제형의 양은 예를 들어, 치료되어야 하는 특정 질환, 투여 빈도, 투여되어야 하는 특정 제형, 치료되어야 하는 질환의 중증도 및 연령, 환자의 체중 및 일반적 건강상태, 치료되어야 하는 환자에 의해 경험되는 부작용 등을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다. 효과적인 투여를 위한 결정은 본원에 제공된 교시를 고려하여 당업자의 능력 내에 있다.

<252> 특정 구체예에서, 특정 시간에 투여되는 메카밀라민의 단일 용량은 시력의 평가(예를 들어, 치료 전 및/또는 후 임상 시험(예를 들어, 스넬렌 차트(Snellen chart)에 의함), 망막 부종 (예를 들어, 광학적 간섭성 단층촬영(Optical Coherence Tomography)에 의함) 또는 혈관 투과성 (예를 들어, 플루오레세인 혈관촬영법에 의함)을 측정)에 의해 결정될 것이다. 특정 구체예에서, 유효한 양은 존재하는 신혈관형성을 감소시키는데 충분한 양이다(예를 들어, 치료 후 수행되는 하나 이상의 상기 열거된 임상 시험의 결과는 치료 전 수행되는 동일한 하나 이상의 임상 시험과 비교하여 감소된다).

<253> 특정 구체예에서, 특정 시간에 투여되는 메카밀라민의 단일 용량은 약 0.01 mg/눈 내지 약 15 mg/눈일 것이다. 예를 들어, 약 0.01 mg/눈 내지 약 7.5 mg/눈이다. 일부 구체예에서, 투여되는 용량은 약 0.01 mg/눈 내지 약 10 mg/눈, 약 0.01 mg/눈 내지 약 5 mg/눈, 약 0.01 mg/눈 내지 약 3 mg/눈, 약 0.01 mg/눈 내지 약 1 mg/눈, 약 0.01 mg/눈 내지 약 2 mg/눈, 0.03 mg/눈 내지 약 10 mg/눈, 약 0.05 mg/눈 내지 약 5 mg/눈, 약 0.05 mg/눈 내지 약 3 mg/눈, 약 0.05 mg/눈 내지 약 1 mg/눈, 약 0.05 mg/눈 내지 약 2 mg/눈, 0.1 mg/눈 내지 약 10 mg/눈, 약 0.5 mg/눈 내지 약 5 mg/눈, 약 0.5 mg/눈 내지 약 3 mg/눈, 약 0.5 mg/눈 내지 약 2 mg/눈, 약 0.5 mg/눈 내지 약 1 mg/눈; 약 1 mg/눈 내지 약 10 mg/눈, 약 1 mg/눈 내지 약 7 mg/눈, 약 1 mg/눈 내지 약 5 mg/눈, 약 1 mg/눈 내지 약 3 mg/눈, or 약 1 mg/눈 내지 약 2 mg/눈; 약 0.1 mg/눈, 약 0.3 mg/눈, 약 0.5 mg/눈, 약 0.7 mg/눈, 약 0.9 mg/눈, 약 1 mg/눈, 약 1.2 mg/눈, 약 1.5 mg/눈, 약 1.7 mg/눈, 약 2 mg/눈, 약 2.2 mg/눈, 약 2.5 mg/눈, 약 2.7 mg/눈, 약 3 mg/눈, 약 3.2 mg/눈, 약 3.5 mg/눈, 약 3.7 mg/눈, 약 4 mg/눈, 약 4.5 mg/눈, 약 5 mg/눈, 약 5.5 mg/눈, 약 6 mg/눈, 약 6.5 mg/눈, 약 7 mg/눈, 약 7.5 mg/눈, 약 8 mg/눈, 약 8.5 mg/눈, 약 9 mg/눈, 약 9.5 mg/눈, 약 10 mg/눈, 약 10.5 mg/눈, 약 11 mg/눈, 약 12 mg/눈, 약 13 mg/눈, 약 14 mg/눈 또는 약 15 mg/눈일 것이다. 특정 구체예에서, 특정 투여에서 용량은 0.05 mg/눈 내지 약 1 mg/눈이다.

<254> 특정 구체예에서, 총 하루의 용량은 하루 당 약 0.01 mg/눈 내지 약 7.5 mg/눈이다. 예를 들어, 약 0.005 mg/눈 내지 약 3.75 mg/눈 용량의 하루 2회 투여. 다른 것에서, 예를 들어, 약 0.05 mg/눈 내지 약 0.5 mg/눈 용량의 하루 2회 투여. 일부 구체예에서, 총 하루 용량은 일일 당 약 0.1 mg/눈 내지 약 3 mg/눈이다. 다른 구체예에서, 총 하루 용량은 약 0.1 mg/눈 내지 약 0.7 mg/눈, 약 0.1 mg/눈 내지 약 0.5 mg/눈, 또는 약 0.1 mg/눈 내지 약 0.3 mg/눈이다. 특정 구체예에서, 총 하루 용량은 약 0.1 mg/눈 내지 약 1 mg/눈이다.

<255> 또한 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 주어진 시간에 투여되는 용량 및 메카밀라민 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 농도의 선택은 환자의 눈에 의해 수용될 수 있는 제형의 부피를 고려해야 한다. 예를 들어, 투약 스케줄은 메카밀라민이 미숙아 망막증의 치료를 위해 미숙아에 투여될 때 변형되는 것이 필요할 수 있는데, 왜냐하면 체중 및 일반적 건강 상태에 기인하여 지시되는 낮은 투여량에 더하여, 또한 영아의 눈은 낮은 부피의 제형을 수용할 것이기 때문이다. 그러나, 이러한 변형 및 조절은 본원에서 제공되는 교시에 대한 부적당한 실험 없이 주치의인 당업자에서 능숙하게 수행될 수 있다.

<256> 일부 구체예에서, 눈 마다 투여되는 제형의 부피는 약 50 μ l 내지 약 1 mL일 수 있다. 특정 구체예에서, 눈마다

투여되는 제형의 부피는 약 10 μl 내지 약 500 μl 일 수 있다. 특정 구체예에서, 눈마다 투여되는 제형의 부피는 약 10 μl 내지 약 1 mL일 수 있다. 예를 들어, 약 10 μl 내지 약 400 μl , 약 10 μl 내지 약 300 μl , 약 10 μl 내지 약 200 μl , 약 10 μl 내지 약 100 μl , 약 10 μl 내지 약 50 μl , 약 30 μl 내지 약 500 μl , 약 30 μl 내지 약 400 μl , 약 30 μl 내지 약 300 μl , 약 30 μl 내지 약 200 μl , 약 30 μl 내지 약 100 μl , 약 30 μl 내지 약 100 μl , 약 50 μl 내지 약 100 μl , 약 50 μl 내지 약 90 μl , 약 50 μl 내지 약 80 μl , 약 50 μl 내지 약 70 μl , 약 50 μl 내지 약 60 μl , 약 60 μl 내지 약 100 μl , 약 70 μl 내지 약 100 μl , 약 80 μl 내지 약 100 μl , 약 90 μl 내지 약 100 μl , 약 110 μl , 약 100 μl , 약 90 μl , 약 80 μl , 약 70 μl , 약 60 μl , 약 50 μl , 90 μl 내지 약 100 μl , 약 90 μl 내지 약 200 μl , 약 90 μl 내지 약 300 μl , 약 90 μl 내지 약 400 μl , 약 90 μl 내지 약 500 μl , 약 90 μl 내지 약 600 μl , 약 90 μl 내지 약 700 μl , 약 90 μl 내지 약 800 μl , 약 90 μl 내지 약 900 μl , 약 1mL, 약 900 μl , 약 800 μl , 약 700 μl , 약 600 μl , 약 500 μl , 약 400 μl , 약 450 μl , 약 350 μl , 약 300 μl , 약 250 μl , 약 200 μl , 약 100 μl , 약 90 μl , 약 80 μl , 약 70 μl , 약 60 μl , 또는 약 50 μl 일 수 있다.

<257> 투여되는 용량은 다른 인자 중에서, 특히 사용되는 제형, 부작용에 대한 환자의 내성, 투여 빈도 및 상기 논의된 다양한 인자에 의존하여 본원에 기재되는 용량 범위보다 더 높을 수도 또는 더 낮을 수도 있다. 투약량 및 간격은 처방 의사의 판단에 따라 치료적 효과를 유지하는데 충분한 메카밀라민의 망막/맥락막 조직 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다. 당업자는 본원에 제공되는 교시를 고려하여 부적당한 실험없이 효과적인 국소 투약을 최적화할 수 있을 것이다.

<258> 또한 투약은 생체 내 동물 모델을 사용하여 측정될 수 있다.

<259> 또한 본원에 기재된 바와 같은 제형의 다용량은 시간, 일, 주, 또는 월의 과정에 걸쳐 그것을 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니지만, 매일, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 격일, 격주, 격달 등. 특정 구체예에서, 제형은 1일, 1일 2회, 1일 3회로 투여된다. 특정 구체예에서, 제형은 1일 2회 또는 1일 1회로 투여된다. 일부 구체예에서, 제형은 1일 1회로 투여된다. 다른 것에서, 1일 2회이다.

260> 키트

<261> 또한 본원에 기재된 제형의 국소 안구 투여를 위한 키트가 제공된다.

<262> 특정 구체예에서, 키트는 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 약학 제형의 투약량을 포함할 수 있다. 키트는 제형의 사용을 위한 적당한 패키지 및/또는 설명서를 포함할 수 있다. 또한 키트는, 본원에 기재된 바와 같은 용액 및 인시튜 겔-형성 용액의 투여를 위한 점안기와 같은 그것의 약학 제형의 전달을 위한 수단 또는 본원에 기재된 바와 같은 및 당업자에게 공지된 다른 장치, 특히 제형이 투과 전 겔의 형태일 때 제형의 투여에 도움을 주는 것을 포함할 수 있다.

<263> 키트는 본원에 기재된 메카밀라민 제형과 함께 사용을 위한 다른 약제를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 약제(들)은 하나 이상의 다른 nAChR 길항제(들)일 수 있다. 이를 약제는 본 발명의 화합물과 분리된 형태, 또는 혼합된 형태로 제공될 수 있고, 이러한 혼합은 본원에 기재된 약제 또는 제형의 유효성을 감소시키지 않는 것으로 제공되며 눈의 국소 투여와 양립가능하다. 유사하게 키트는 부속 치료를 위한 추가 약제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 메카밀라민 또는 본원에 기재된 질환의 치료에 유효한 당업자에게 공지된 다른 약제의 부작용을 감소시키기 위한 약제.

<264> 키트는 제형의 제조 및 투여, 제형의 부작용 및 다른 관련 정보에 대한 적절한 설명서를 포함할 것이다. 설명서는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 인쇄물, 비디오테이프, 컴퓨터 관독가능한 디스크, 광학 디스크를 포함하는 어떤 적당한 형태일 수 있다.

<265> 본 발명의 다른 양태에서, 본원에 기재되는 질환을 겪고 있거나 여지가 있는 환자를 치료하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 제형의 투약량을 포함하는 제1 용기 및 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 용기는 당업계에 공지되고 정맥주사 제형을 위한 저장 및 전달에 적합한 어떤 것일 수 있다. 특정 구체예에서, 키트는 추가로 환자에 투여되는 조성물의 제조를 위한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 보조제 등을 포함하는 제2 용기를 포함한다.

<266> 또한 키트는 연장 기간, 예로써 1-3 일, 1-5 일, 1주, 2 주, 3 주, 4 주, 6 주, 8 주, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월 이상 동안 환자에 대해 유효한 치료를 제공하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 제형의 충분한 투약을 함유하는 것으로 제공될 수 있다.

<267> 또한 키트는 사용을 위한 다용량의 제형 및 설명서 포함하며, 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 혼합조제 약국에

서 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

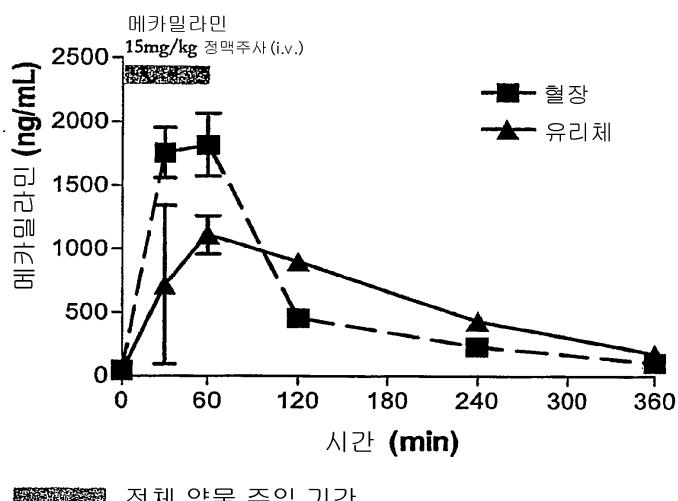
<268> 키트는 단일 투약 형태 또는 다수 사용 형태 중의 하나로 포장되는 본원에 기재된 바와 같은 제형을 포함할 수 있다. 또한 키트는 단일 용량 형태의 다수 단위를 포함할 수 있다.

<269> 특정 구체예에서, 본원에 기재되는 제형은 단일 용량 형태로 제공된다. 다른 구체예에서, 제형은 다수-용량 형태로 제공될 수 있다(예를 들어, 용액의 조제 드롭을 위한 용기).

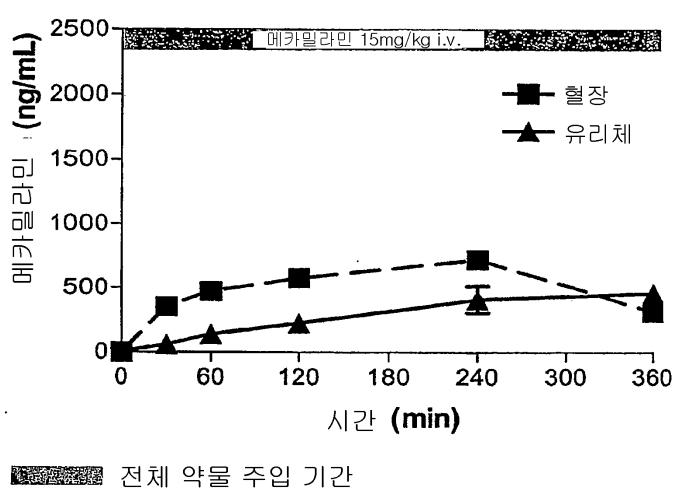
<270> 본원에 언급되는 모든 특허, 특히 출원 및 공개는 그것 전체가 본원에 참고로써 인용된다.

도면1

도면1

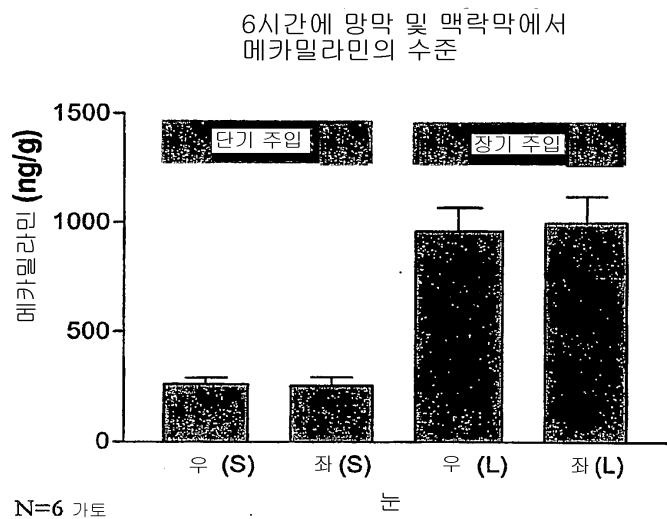


도면2

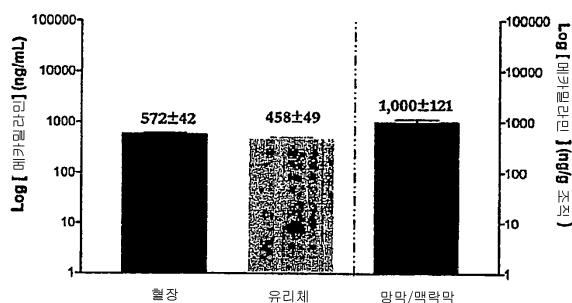


N=6 토끼

도면3

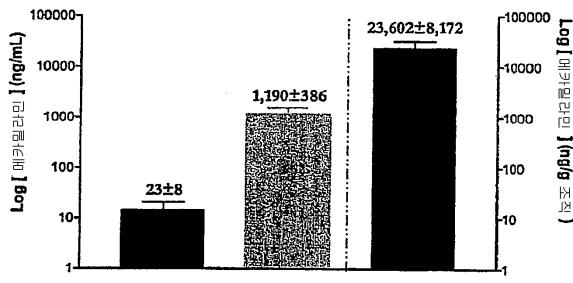


도면4



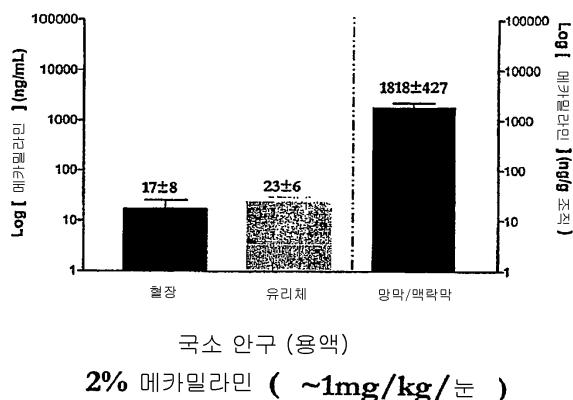
주의: 이것들은 평가되는 시점에서 보여지는 최대값이다. (N=4-6)

도 4A

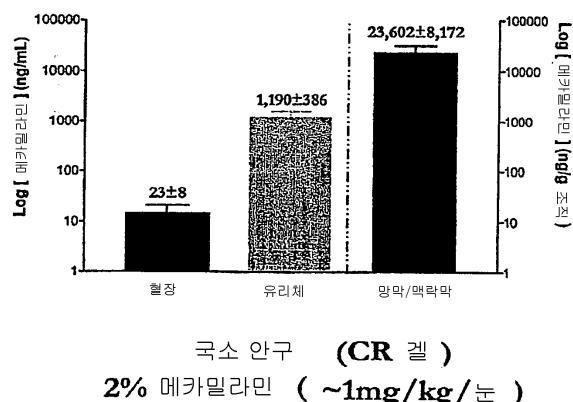


도 4B

도면5

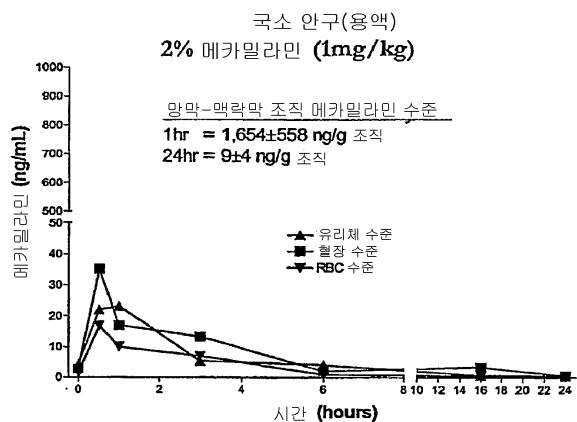


도 5A

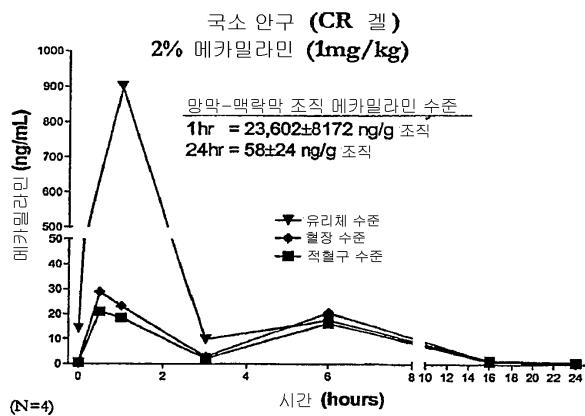


도 5B

도면6



도 6A



도 6B