



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

(11) 공개번호 10-2022-0058577  
(43) 공개일자 2022년05월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 38/13* (2006.01)  
*A61K 47/06* (2017.01) *A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)  
*A61P 31/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/08* (2013.01)  
*A61K 38/13* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7010689
- (22) 출원일자(국제) 2022년09월05일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년03월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/074884
- (87) 국제공개번호 WO 2021/044045  
 국제공개일자 2021년03월11일
- (30) 우선권주장  
 19195793.5 2019년09월06일  
 유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인  
**노바리크 게엠베하**  
 독일, 하이델베르크 69120, 임 노이엔하이머 펠트 515
- (72) 발명자  
**해썬 요르그**  
 독일 74936 지젤스바크 얀스트라쎄 2  
**로셔 프랑크**  
 독일 슈리에스하임 디-69198 버그베그 31  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**강명구**

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **포도막염 치료를 위한 안과용 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 포도막염의 치료에 사용하기 위한 세미플루오린화 알칸에 용해된 사이클로스포린을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/06* (2013.01)

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 9/0048* (2013.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

*A61P 31/02* (2018.01)

(72) 발명자

**레오 키아라 실바나**

독일 하이델베르크 69115 반호프스트라쎄 7

**베이어 마르커스**

독일 베인하임 디-69469 마크-오렐-베그 20

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

포도막염 또는 이와 관련된 질환 또는 병태 치료 방법에서의 사용을 위한 약제학적 조성물, 여기서 조성물은 1-피플루오로부틸-펜탄에 용해된 약 0.05 % (w/v) 내지 약 0.5% (w/v) 농도의 사이클로스포린을 포함함.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 포도막염은 전방 포도막염 또는 후방 포도막염, 바람직하게는 전방 포도막염인 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 포도막염은 홍채모양체염 또는 홍채염인 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소적으로 투여되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 사이클로스포린은 조성물의 총 부피를 기준으로 약 0.05 % (w/v) 내지 0.1% (w/v)의 농도로 포함되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 에탄올을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제 6항에 있어서, 에탄올은 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 1.0 % (w/w)의 농도로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.05 내지 약 0.1 % (w/v)의 농도의 사이클로스포린, 1-피플루오로부틸-펜탄 및 최대 1.0% (w/w) 에탄올로 구성되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 사이클로스포린은 0.05 % (w/v)의 농도로 존재하고 에탄올은 조성물의 총 중량을 기준으로 1.0 % (w/w)의 농도로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 사이클로스포린은 0.1 % (w/v)의 농도로 존재하고 에탄올은 조성물의 총 중량을 기준으로 1.0% (w/w)의 농도로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제 1 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 1-피플루오로-부틸-펜탄 중의 0.05% 내지 0.1% (w/v) 사이클로스포린으로 구성되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 눈당 약 4 내지 60  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되고, 바람직하게는 조성물은 눈당 약 4 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린

의 단일 용량으로서 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 13**

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 눈당 약 8 내지 120  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되고, 바람직하게는 조성물은 눈당 약 8 내지 24  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 14**

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 8-12  $\mu\text{l}$ 의 부피를 갖는 단일 액적으로서 투여되고, 바람직하게는 조성물은 약 10-12  $\mu\text{l}$  또는 11  $\mu\text{l}$ 의 부피를 갖는 단일 액적으로서 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 15**

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 1일 최대 4회 투여되고, 바람직하게는 조성물은 1일 2회 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 16**

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1% (w/v) 사이클로스포린, 및 임의로 최대 1% (w/w) 에탄올을 포함하거나 이들로 본질적으로 구성된 조성물이 눈당 약 20 내지 24  $\mu\text{g}$ 의 사이클로스포린의 단일 용량으로서 1일 2회 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 17**

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 0.05% (w/v) 사이클로스포린, 및 임의로 최대 1% (w/w) 에탄올을 포함하거나 이들로 본질적으로 구성된 조성물이 눈당 약 10 내지 12  $\mu\text{g}$ 의 사이클로스포린의 단일 용량으로서 1일 2회 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 18**

전술한 청구항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 키트, 여기서 키트는 약제학적 조성물을 담기 위한 용기 및 한 방울당 약 8 내지 12  $\mu\text{l}$  부피의 조성물을 투여하도록 구성된 점적 디스펜서를 포함함.

**청구항 19**

제 18항에 있어서, 용기 및/또는 점적 디스펜서는 바람직하게는 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌으로부터 선택된 열가소성 재료로 제조되는 키트.

**청구항 20**

제 19항에 있어서, 용기는 폴리프로필렌으로 제조되고 점적 디스펜서는 폴리에틸렌으로 제조되는 키트.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 발명의 배경

[0002] 포도막염은 눈의 중간층인 포도막의 염증이다. 눈의 백색 외피인 공막과 망막으로 지칭되는 눈의 안쪽 층 사이에 위치한 포도막은 홍채, 모양체 및 맥락막으로 구성된다.

**배경 기술**

[0003] 영향을 받는 눈의 부분에 따라, 포도막염은 다음과 같이 분류된다: 발적과 통증을 야기할 수 있는 눈 앞의 포도막염 (전방 포도막염); 부유물 및 흐린 시야를 야기할 수 있는 눈 중간의 포도막염 (중간 포도막염); 시력 문제를 야기할 수 있는 눈 뒤의 포도막염 (후방 포도막염). 포도막염은 때때로 눈의 앞과 뒤 모두에 영향을 미칠 수 있으며 이는 범포도막염으로 알려져 있다.

[0004] 눈 앞의 포도막염은 가장 흔한 유형의 포도막염으로, 네 건 중 약 세 건을 차지한다. 주로 눈의 전방 부분에 국

한된 전방 포도막염은 홍채염(전실 단독의 염증) 및 홍채모양체염(전실 및 전방 유리체의 염증)을 포함한다. 후방 포도막염은 일반적으로 맥락망막염을 지칭한다. 이러한 염종의 염증 산물(즉 세포, 섬유소, 과잉 단백질)은 일반적으로 눈의 유체 공간, 즉 전실, 후실 및 유리체 공간뿐만 아니라 염증 반응에 임박한 조직 침윤에서 발견된다.

[0005] 포도막염은 얼마나 오래 지속되는지에 따라서도 기재될 수 있다: 빠르게 진행되고 3 개월 이내에 호전되는 경우 급성 포도막염; 몇 개월 간격으로 분리되는 반복되는 염증 에피소드가 있는 재발성 포도막염; 염증이 더 오래 지속되고 치료 중단 후 3 개월 이내에 재발하는 만성 포도막염.

[0006] 포도막염은 병인적 기준에 따라 세 가지 주요 범주로 추가 분류된다: 감염성 (예를 들어 세균성, 바이러스성, 진균성); 비감염성 (예를 들어 알려진 전신 관련 있음, 알려진 전신 관련 없음); 가면성 (예를 들어 신생물).

[0007] 코르티코스테로이드와 면역억제제는 포도막염의 치료 옵션으로 설명된다. 스테로이드의 국소 투여는 안압 상승, 감염에 대한 감수성, 손상된 각막 및 공막 상처 치유, 각막 상피 독성 및 결정 각막병증과 같은 부작용을 동반한다. 국소 코르티코스테로이드를 투여받는 환자는 치료에 대한 반응과 부작용의 발생을 평가하기 위해 정기적으로 모니터링되는 것이 중요하다. 일반적으로 사용 가능한 국소 코르티코스테로이드 제제는 아래 표에 보고된다.

약물	농도 (%)	제형
덱사메타손 소듐 포스페이트	0.1	용액
덱사메타손 알코올 플루오로메톨론 아세테이트	0.1	현탁액
플루오로메톨론 알코올	0.1	현탁액
로테프레드놀 베타메타손 포스페이트	0.1-0.125	현탁액
프레드니솔론 아세테이트 (LS)	0.2-0.5	현탁액
프레드니솔론	0.1-0.5	용액
프레드니솔론 소듐 포스페이트	0.12-0.125	현탁액
디플루프레드네이트 리멕솔론	1	현탁액
프레드니솔론 소듐 포스페이트	0.125-1	용액
디플루프레드네이트 리멕솔론	0.05	에멀전
리멕솔론	1	현탁액

[0008]

[0009] 면역억제제는 항대사물질, T 세포 억제제 및 알킬화제로 분류될 수 있다. 항대사물질은 메토타렉세이트, 아자티오프린 및 마이코페놀레이트 모페틸을 포함한다. T 세포 억제제는 사이클로스포린, 타크로리무스, 보클로스포린 및 시롤리무스를 포함한다. 알킬화제는 사이클로포스파미드 및 클로람부실을 포함한다. 2.5-5 mg/kg/일의 용량의 사이클로스포린(Sandimmune®, Neoral)의 전신 투여는 신장 기능장애, 떨림, 다모증, 고혈압, 치은 과증식과 관련된다. 또한, 면역억제제는 효과가 나타나기까지 몇 주가 걸릴 수 있으므로, 안구 염증의 초기 치료는 일반적으로 고용량 전신 스테로이드를 포함한다. 면역억제 요법은 중증 경우에 코르티코스테로이드와 동시에 또는 만성 포도막염의 경우에 경그 코르티코스테로이드 4-8 주 후의 감량 동안 시작될 수 있다 (K. Babu et al., *Indian J. Ophthalmol.*; 2013 Jun; 61(6):277-283).

[0010] 사이클로스포린은 염증성 병태 치료에 사용되었다. 사이클로스포린은 적어도 미국에서 안과용 (o/w) 에멀전

(Restasis®)의 형태로 승인된 의약품으로 이용 가능하다. 이 제품은 건성각결막염과 관련된 안구 염증으로 인해 눈물 생성이 억제된 것으로 추정되는 환자에서 눈물 생성을 증가시키는 것으로 나타난다.

- [0011] Prabhu SS et al., *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100:345-347은 기존 치료 중인 환자에게 국소 사이클로스포린 A에멀전 0.05%가 전방 포도막염의 치료를 위해 투여되는 연구의 결과를 설명한다.
- [0012] Dauli et al. in *Cornea*, Volume 32, Number 3, March 2013은 보존제가 없는 사이클로스포린 양이온 및 음이온 에멀전의 점적주입 후 토끼의 사이클로스포린 A(CsA)의 안구 및 전신 분포가 Restasis®와 비교되는 연구를 설명한다.
- [0013] US4649047은 올리브유의 사이클로스포린이 토끼의 눈에 투여되는 연구를 설명한다. 여러 상이한 안구 조직에서 발견되는 사이클로스포린의 수준이 설명된다.
- [0014] WO2011/073134 A1은 예컨대 건성 각결막염의 치료를 위한, 환자의 눈에 투여될 수 있는, 사이클로스포린 및 액체 비히클로서 세미플루오린화 알칸을 포함하는 용액 형태의 약제학적 조성물, 예를 들어 공용매로서 에탄올의 존재하에 세미플루오린화 알칸 1-퍼플루오로부틸-펜탄(F4H5) 중의 사이클로스포린을 포함하는 조성물을 설명한다. 그러나 WO2011/073134 A1은 포도막염의 치료를 설명하지 않는다.
- [0015] 따라서 본 발명의 목적은 스테로이드가 없는 치료를 환자에게 제공하여, 스테로이드 관련 부작용 및 상기 치료에 필요한 정기적인 모니터링을 피하는, 포도막염 및 관련 병태의 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 추가 목적은 본 발명의 하기 설명, 실시예 및 청구범위에 기초하여 명백할 것이다.

**발명의 내용**

- [0016] 발명의 요약
- [0017] 제1 양태에서, 본 발명은 포도막염의 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 조성물은 1-퍼플루오로부틸-펜탄 중의 사이클로스포린을 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 이러한 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공하고, 여기서 키트는 약제학적 조성물을 담기 위한 용기 및 한 방울당 약 8 내지 12 μl 부피의 조성물을 투여하도록 구성된 점적 디스펜서를 포함한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0018] 발명의 상세한 설명
- [0019] 본 발명은, 제1 양태에서, 포도막염 또는 이와 관련된 질환 또는 병태 치료 방법에서의 사용을 위한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 조성물은 약 0.05% (w/v) 내지 0.5% (w/v) 농도의 사이클로스포린 및 1-퍼플루오로부틸-펜탄을 포함한다.
- [0020] 포도막염은 포도막의 염증이다. 이 염증의 염증 산물은 예를 들어 전실, 후실 및 유리체 공간과 같은 눈의 유체 공간에서 일반적으로 발견된다. 포도막염은 주로 수정체, 망막, 시신경 및 유리체에 문제를 일으켜 시력을 방해한다. 포도막염은 한쪽 또는 양쪽 눈에 영향을 미칠 수 있다. 증상은 빠르게 발전할 수 있으며 다음을 포함할 수 있다: 흐릿한 시야, 어두움, 시야에 떠 있는 반점(부유물), 눈 통증, 눈의 충혈, 빛에 대한 과민성(광선기피증).
- [0021] 후방 포도막염은 주로 눈 뒤쪽에서 발생하며, 흔히 망막과 맥락막을 모두 포함한다. 이는 흔히 맥락막염 또는 맥락망막염으로 지칭된다. 전방 포도막염은 홍채의 염증(홍채염) 또는 홍채와 모양체의 염증(홍채모양체염)을 의미한다. 용어 "중간 포도막염"은 유리체가 염증의 주요 부위이고 관련 감염(예를 들어, 라임병) 또는 전신 질환(예를 들어, 사르코이드증)이 있는 경우 포도막염의 하위집합에 대해 사용된다.
- [0022] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 포도막염은 전방 포도막염 및 후방 포도막염 중에서 선택된 하나이다. 더욱 바람직한 구체예에서, 포도막염은 전방 포도막염이다.
- [0023] 사이클로스포린(동의어는 사이클로스포린 A, CsA, 또는 시클로스포린을 포함함)은 실험식 C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub> 및 1202.61의 분자량을 갖는 11 개의 아미노산을 포함하는 환형 비리보솜 펩타이드이다. 이는 환자의 면역 체계의 활동을 감소시켜 장기 거부 위험을 감소시키기 위해 동종 장기 이식 후에 널리 사용되는 면역억제제이다. 사이클로스포린은 일반적으로 무색 또는 백색 분말로 제공된다.
- [0024] 사이클로스포린은 면역억제 림프구, 특히 T-림프구의 시토졸 단백질 사이클로필린(면역필린)에 결합하는 것으로

생각된다. 이 사이클로스포린 및 사이클로필린의 복합체는, 정상적인 상황에서 인터루킨 2의 전사를 활성화시키는 역할을 하는 칼시뉴린을 억제한다. 이는 또한 림포카인 생성 및 인터루킨 방출을 억제하여, 효과기 T-세포의 기능 감소를 유발한다.

- [0025] 사이클로스포린은 안구 건조증에 대한 약리학적 치료 옵션으로, 예를 들어 미국에서 0.05 % 안과용 (o/w) 에멀전 (Restasis<sup>®</sup>) 형태로 처방 의약품으로서 이용 가능하다. 이 제품은 건성각결막염과 관련된 안구 염증으로 인해 눈물 생성이 억제된 것으로 추정되는 환자에서 눈물 생성을 증가시키는 것으로 나타난다. Restasis<sup>®</sup>는 약 12 시간 간격으로 각 눈에 1일 2회 투여된다. 이는 단일 바이알에 포장된다. (처방 정보, Restasis<sup>®</sup>).
- [0026] 바람직하게는, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 용액, 더욱 바람직하게는 투명 용액으로 제형화된다.
- [0027] 상기 언급되고 본원에서 이해되는 용어 "투명 용액"은 모든 용질이 실온 조건, 즉 15 내지 25 °C에서 완전히 용해 가능하거나 용해되는 액체 용액을 지칭한다. 투명한 용액은 미립자 또는 고체상 성분을 포함하지 않고 바람직하게는 실온에서 물의 굴절률(즉 1.333)에 근접한 굴절률을 갖는다.
- [0028] 본 발명에서, 약제학적 조성물은 화학식이  $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ 인 1-퍼플루오로부틸-펜탄을 포함한다. 이는 25 °C에서 1.284 g/cm<sup>3</sup>의 밀도 및 20 °C에서 1.3204의 굴절률을 갖는 비활성 수불용성 액체이다. 이 화합물에 대한 대안의 명명법은 F4H5를 포함하고, 여기서 F는 4 개의 탄소 원자를 포함하는 선형 퍼플루오린화 알칸 세그먼트를 나타내고 여기서 H는 5 개의 탄소 원자의 선형 및 비플루오린화 알칸 세그먼트를 나타낸다. 바람직하게는, 1-퍼플루오로부틸-펜탄에는 물이 실질적으로 없다.
- [0029] 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 95 내지 약 99% wt.-%, 더욱 바람직하게는 약 98 내지 약 99% wt.-%의 상기 기재된 1-퍼플루오로부틸-펜탄을 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 총 중량을 기준으로 약 97 % (w/w) 이상, 바람직하게는 약 98 % (w/w) 이상, 더욱 바람직하게는 약 99 % (w/w) 이상의 1-퍼플루오로부틸-펜탄을 포함할 수 있다.
- [0031] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 임의로 2-퍼플루오로부틸-펜탄을 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는 조성물은, 1-퍼플루오로부틸-펜탄 이외에, 임의로 최대 2 % (w/w), 바람직하게는 최대 1 % (w/w), 더욱 바람직하게는 최대 0.5 % (w/w)의 소량의 2-퍼플루오로부틸-펜탄을 포함할 수 있다.
- [0032] 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물 중의 사이클로스포린의 농도는 조성물의 총 부피에 대해 0.05% (w/v) 내지 약 0.5 % (w/v) 범위, 바람직하게는 약 0.05% 내지 0.3% (w/v) 범위, 더욱 바람직하게는 0.05% 내지 0.2 % (w/v) 범위에 있다. 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물 중의 사이클로스포린의 농도는 약 0.05 내지 0.1 % (w/v), 더욱 바람직하게는 약 0.05% (w/v) 또는 약 0.1 % (w/v) 범위에 있다.
- [0033] 달리 지시되지 않는 한, 용어 "% (w/v)"는 조성물의 총 부피에 대한 중량 백분율로서 조성물의 성분의 양을 나타낸다 ('w'는 중량을 나타내고 'v'는 부피를 나타냄). 예를 들어 0.05 % (w/v)는 1 mL의 조성물 중 0.5 mg의 성분에 관련된 것으로 이해될 수 있고, 0.1 % (w/v)는 1 mL의 조성물 중의 1.0 mg의 성분에 해당할 것이다. 달리 지시되지 않는 한, 용어 "% (w/w)"는 조성물의 총 중량에 대한 중량 백분율로서 조성물의 성분의 양을 나타낸다 ('w'는 중량을 나타냄).
- [0034] 본원에서 그리고 예를 들어 조성물에 용해된 사이클로스포린의 농도 또는 단일 용량의 조성물에 포함된 사이클로스포린의 양과 같은 파라미터에 관하여 사용된 용어 '약'은 정의된 정확한 값 및 당해 분야에 공지된 표준 기술 및 장비를 사용하여 이러한 파라미터를 측정하거나 결정할 때 일반적으로 관찰되는 변동성 정도 내에 속하는 임의의 값을 포함한다.
- [0035] 단일 용량의 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 8-12 μl의 부피, 바람직하게는 약 10-12 μl, 더욱 바람직하게는 11-12 μl, 가장 바람직하게는 약 11 μl의 부피로 투여될 수 있다.
- [0036] 본 발명에 따르면 본원의 구체예 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 사용을 위한 조성물의 용량은 바람직하게는 대상의 눈에 (하나의) 단일 방울 형태로 국소 투여된다. 점적제는 눈의 표면에, 바람직하게는 국소 투여 또는 점적주입에 접근 가능한 눈의 임의의 표면 영역 또는 조직에, 예를 들어 각막 또는 결막에 투여될 수 있다. 조성물의 단일 방울은 눈의 표면, 예컨대 눈의 각막 표면에 직접, 또는 대안적으로 공간, 즉 눈의 하안검을 부드

럽게 아래로 당겨 형성된 낭 또는 주머니에 점적될 수 있다.

- [0037] 본원에서 사용된 용어 '눈에 대한 투여' 또는 '눈당'은 대상의 개별 눈에 대한 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 주어진 용량, 예를 들어 단일 용량의 투여를 지칭한다. 그러나 포도막염 및 본원에 기재된 이와 관련된 질환 또는 병태의 치료법은, 대상의 한쪽 눈의 치료에 제한되지 않고, 각각, 즉 포도막염에 걸린 대상의 양쪽 눈에 대한 본 발명에 따른 조성물의 투여를 포함하는 치료법을 또한 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0038] 본 발명에서, 약제학적 조성물은 또한 임의의 추가적 성분으로서 하나 이상의 추가 부형제를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "부형제"는 물리적 또는 화학적 구성 또는 안정성 또는 치료 특성을 향상시키거나 달리 변형시키기 위해 약제학적 조성물에 첨가될 수 있는 임의의 약제학적으로 허용되는 천연 또는 합성 물질을 지칭한다. 본 약제학적 조성물은 예를 들어, 항산화제, 보존제, 지질 또는 유성 부형제, 계면활성제 또는 윤활제 또는 이들의 적어도 2 가지 부형제의 조합과 같은 하나 이상의 부형제를 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0039] 본 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 항산화제는 예를 들어: 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 삼차 부틸하이드로퀴논(TBHQ), 비타민 E, 비타민 E 유도체(즉 알파-토코페롤 아세테이트) 또는 아스코르브산을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 지질 또는 유성 부형제는 예를 들어, 트리글리세라이드 오일(즉 대두유, 올리브유, 참기름, 면실유, 피마자유, 스위트 아몬드유), 트리글리세라이드, 광물유(즉 페트롤라툼 및 액체 파라핀), 중쇄 트리글리세라이드(MCT), 유성 지방산, 이소프로필 미리스테이트, 유성 지방 알코올, 소르비톨 및 지방산의 에스테르, 유성 수크로스 에스테르, 또는 눈에 생리학적으로 허용되는 임의의 다른 유성 물질을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 윤활제는 예를 들어, 카르복시 메틸셀룰로스 및 이의 소듐 염(CMC, 카르멜로스), 폴리비닐 알코올, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC, 하이프로멜로스), 하이알루론산 및 이의 소듐 염, 또는 하이드록시프로필 구아 검을 포함한다.
- [0042] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드 및 클로르헥시딘과 같은 약제학적으로 적합한 천연 또는 합성 보존제를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 그러나, 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 보존제를 포함하지 않는다.
- [0043] 임의의 성분으로서 상기 기재된 부형제 이외에도, 본 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 추가 용매를 포함할 수 있다.
- [0044] 본원에서 사용된 용어 "추가 용매"는 1-퍼플루오로부틸-펜탄 이외의 용매 또는 둘 이상의 상이한 용매의 혼합물을 지칭한다. 적합한 추가 용매는 예를 들어, 알코올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올 또는 눈에 생리학적으로 허용되는 기타 추가 용매로부터 선택될 수 있다.
- [0045] 에탄올은 조성물(최종 투여 형태)의 총 중량을 기준으로 최대 약 1.0 wt.-%, 예를 들어 0.2 내지 1.0 wt.-% (0.2% 내지 1.0% (w/w)에 해당함) 또는 5 내지 1.0 wt.-% (0.5 내지 1.0% (w/w)에 해당함)의 양으로 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 총 중량에 대해 약 0.5 내지 1.0 wt.-% 에탄올, 더욱 바람직하게는 약 1.0 wt.-% 에탄올을 포함한다.
- [0046] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물에는 본질적으로 물이 없지만, 잔류 물은 사이클로스포린의 잠재적 잔류 수분 함량에 기인할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 '본질적으로'는 존재할 경우 본 발명의 목적과 관련하여 기술적 이점 또는 관련성을 부여하지 않는 것과 같은 미량 또는 잔량을 의미한다.
- [0047] 본원에서 사용된 바와 같이 파라미터의 맥락에서, 예컨대 현재 조성물 중의 에탄올의 양과 관련하여 사용된 용어 "약 ~까지" 또는 "~까지"는 0보다 크고 정의된 파라미터를 포함하여 이것까지의 파라미터의 임의의 값을 지칭한다. 예를 들어, "최대 약 1.0 % (w/w)의 에탄올"의 양은 0 초과 임의의 값을 포함하고 1.0 % (w/w)의 에탄올 값을 포함하여 여기까지의 범위인 것으로 이해되어야 하고, 관련 분야에 알려진 표준 기술 및 장비를 사용하여 이 파라미터를 측정하거나 결정할 때 일반적으로 관찰되는 변동성의 정도를 고려하여, 예를 들어, 0.01%, 0.05%, 0.1 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 %, 0.5 % 0.6 %, 0.7, 0.8, 0.9, 0.95 %, 0.99 % (w/w)와 같은 에탄올의 값을 포함할 것이다.
- [0048] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물에는 (본질적으로) 물이 없고/없거나 보

존재가 없다.

- [0049] 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 조성물은 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 약 0.05 % 내지 0.1 % (w/v) 사이클로스포린, 및 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1.0 % (w/w)의 에탄올을 포함할 수 있다.
- [0050] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 약 0.05% 내지 0.1 % (w/v) 사이클로스포린으로 본질적으로 구성된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 약 0.05% 내지 0.1 % (w/v) 사이클로스포린 및 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1.0% (w/w) 에탄올로 본질적으로 구성된다.
- [0051] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본원에 기재된 사용을 위한 조성물은 바람직하게는 다음을 포함하거나 다음으로 구성될 수 있다:
- [0052] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.05 내지 0.1 % (w/v)의 사이클로스포린 및 0.5 % (w/w) 에탄올, 또는
- [0053] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.05 내지 0.1 % (w/v)의 사이클로스포린 및 1.0 % (w/w) 에탄올, 또는
- [0054] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.05 % (w/v) 사이클로스포린 및 0.5 % (w/w) 에탄올, 또는
- [0055] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린 및 0.5 % (w/w) 에탄올, 또는
- [0056] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린 및 1.0 % (w/w) 에탄올, 또는
- [0057] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.05 % (w/v) 사이클로스포린 및 1.0 % (w/w) 에탄올, 또는
- [0058] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.05 내지 0.1 % (w/v)의 사이클로스포린, 또는
- [0059] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린, 또는
- [0060] 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.05 % (w/v) 사이클로스포린, 또는
- [0061] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.05 내지 0.5% (w/v) 사이클로스포린 및 1.0% (w/w) 에탄올, 또는
- [0062] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.05 내지 0.5% (w/v) 사이클로스포린, 또는
- [0063] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 내지 0.5% (w/v) 사이클로스포린 및 1.0% (w/w) 에탄올, 또는
- [0064] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 내지 0.5% (w/v) 사이클로스포린, 또는
- [0065] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 내지 0.3% (w/v) 사이클로스포린 및 1.0% (w/w) 에탄올, 또는
- [0066] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 내지 0.3% (w/v) 사이클로스포린, 또는
- [0067] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.05 내지 0.5% (w/v) 사이클로스포린 및 0.5% (w/w) 에탄올, 또는
- [0068] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 내지 0.5% (w/v) 사이클로스포린 및 0.5% (w/w) 에탄올, 또는
- [0069] 1-퍼플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 내지 0.3% (w/v) 사이클로스포린 및 0.5% (w/w) 에탄올.
- [0070] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 약 0.05 % (w/v) 내지 0.5 % (w/v), 바람직하게는 약 0.05% (w/v) 내지 0.3% (w/v), 더욱 바람직하게는 약 0.05% (w/v) 내지 0.2 % (w/v), 가장 바람직하게는 0.05% (w/v) 내지 0.1% (w/v)의 농도의 사이클로스포린 및 최대 약 1% (w/w) 에탄올을 포함하는 투명한 용액이다 (실온 조건, 즉 15 내지 25 °C에서). 바람직한 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 멸균 형태로 제공된다.
- [0071] 바람직하게는, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물에는 실질적으로 물이 없고, 실질적으로 보존제가 없고 미생물 성장 억제에 효과적이다.
- [0072] 바람직하게는, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 점적 디스펜서로부터 투여될 때 약 8-12  $\mu$ l, 더욱 바람직하게는 약 10-12  $\mu$ l, 더욱더 바람직하게는 약 11-12  $\mu$ l, 가장 바람직하게는 약 11  $\mu$ l 범위의 작은 액적(방울)을 형성한다. 이는 본 발명의 조성물을 약 28.5  $\mu$ l의 액적 크기를 특징으로 하는 0.05 % 사이클로스포린 수성 (o/w) 에멀전과 구별한다.
- [0073] 바람직한 구체예에서, 사용을 위한 조성물은 약 8-12  $\mu$ l, 더욱 바람직하게는 약 10-12  $\mu$ l, 더욱더 바람직하게는 약 11-12  $\mu$ l의 부피를 갖는 단일 액적, 가장 바람직하게는 약 11  $\mu$ l의 부피를 갖는 액적으로서 포도막염,

예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상에게 국소 투여된다.

- [0074] 바람직하게는, 약제학적 조성물은 눈당 4 내지 240  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 바람직하게는 눈당 4 내지 60  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 눈당 16 내지 240  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 가장 바람직하게는 눈당 8 내지 120  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.
- [0075] 추가의 바람직한 구체예에서, 약제학적 조성물은 눈당 4 내지 48  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 바람직하게는 눈당 4 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 눈당 16 내지 48  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 가장 바람직하게는 눈당 8 내지 24  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.
- [0076] 바람직하게는, 약제학적 조성물은 눈당 4 내지 32  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 바람직하게는 눈당 4 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 눈당 16 내지 32  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 가장 바람직하게는 눈당 8 내지 16  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.
- [0077] 바람직하게는, 약제학적 조성물은 눈당 8 내지 48  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 바람직하게는 눈당 8 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 눈당 32 내지 48  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 가장 바람직하게는 눈당 16 내지 24  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.
- [0078] 추가의 바람직한 구체예에서, 약제학적 조성물은 눈당 5 내지 24  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 바람직하게는 눈당 5 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 눈당 20 내지 24  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 가장 바람직하게는 눈당 10 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.
- [0079] 바람직하게는, 약제학적 조성물은 눈당 10 내지 48  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 바람직하게는 눈당 10 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 눈당 40 내지 48  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서, 가장 바람직하게는 눈당 20 내지 24  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 일일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.
- [0080] 사용을 위한 약제학적 조성물은 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 최대 1일 4회 국소 투여되는 것이 또한 바람직하고, 바람직하게는 조성물은 1일 3회 투여되고, 더욱더 바람직하게는 조성물은 1일 2회 국소 투여되거나 조성물은 1일 1회 국소 투여된다.
- [0081] 바람직하게는, 사용을 위한 약제학적 조성물은 눈당 4 내지 60  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 바람직하게는 눈당 4 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 눈당 4 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱더 바람직하게는 눈당 8 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 가장 바람직하게는 5 내지 6  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서, 또는 10 내지 12  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.
- [0082] 사용을 위한 약제학적 조성물은 1일 1회 눈당 4 내지 60  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 바람직하게는 1일 1회 눈당 4 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 1일 1회 눈당 4 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱더 바람직하게는 1일 1회 눈당 8 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 가장 바람직하게는 1일 1회 5 내지 6  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서, 또는 1일 1회 10 내지 12  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 또한 바람직하다. 대안적으로 사용을 위한 약제학적 조성물은 1일 2회 눈당 4 내지 60  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 바람직하게는 1일 2회 눈당 4 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 1일 2회 눈당 4 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱더 바람직하게는 1일 2회 눈당 8 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 가장 바람직하게는 1일 2회 5 내지 6  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서, 또는 1일 2회 10 내지 12  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다. 더욱 바람직하게는, 사용을 위한 약제학적 조성물은 1일 4회 눈당 4 내지 60  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 바람직하게는 1일 4회 눈당 4 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱 바람직하게는 1일 4회 눈당 4 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 더욱더 바람직하게는 1일 4회 눈당 8 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서, 가장 바람직하게는 1일 4회 5 내지 6  $\mu\text{g}$ 의 단

일 용량으로서, 또는 1일 4회 10 내지 12  $\mu\text{g}$ 의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여된다.

- [0083] 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린을 포함하는 사용을 위한 약제학적 조성물이 1일 2회 눈당 8 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 바람직하다. 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린을 포함하는 사용을 위한 약제학적 조성물이 1일 2회 눈당 10 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 또한 바람직하다.
- [0084] 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 0.05 % (w/v) 사이클로스포린을 포함하는 사용을 위한 약제학적 조성물이 1일 2회 눈당 4 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 바람직하다. 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린을 포함하는 사용을 위한 약제학적 조성물이 1일 2회 눈당 5 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0085] 1-피플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린, 및 임의로 약 1.0 % (w/w)의 에탄올을 포함하거나 이들로 본질적으로 구성된 사용을 위한 약제학적 조성물은 1일 2회 눈당 8 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 바람직하다. 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 1 % (w/v) 사이클로스포린, 및 임의로 약 1.0 % (w/w)의 에탄올을 포함하거나 이들로 본질적으로 구성된 사용을 위한 약제학적 조성물은 1일 2회 눈당 10 내지 12  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 또한 바람직하다.
- [0086] 1-피플루오로부틸-펜탄에 용해된 0.05 % (w/v) 사이클로스포린, 및 임의로 약 1.0 % (w/w)의 에탄올을 포함하거나 이들로 본질적으로 구성된 사용을 위한 약제학적 조성물은 1일 2회 눈당 4 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 바람직하다. 1-피플루오로부틸펜탄에 용해된 0.1 % (w/v) 사이클로스포린, 및 임의로 약 1.0 % (w/w)의 에탄올을 포함하거나 이들로 본질적으로 구성된 사용을 위한 약제학적 조성물은 1일 2회 눈당 5 내지 6  $\mu\text{g}$  사이클로스포린의 단일 용량으로서 포도막염, 예컨대 전방 포도막염 또는 후방 포도막염을 앓고 있는 대상의 눈에 국소 투여되는 것이 또한 바람직하다.
- [0087] 본원에서 사용된 용어 "구성된다(consists)" 및 관련 용어 "구성되는(consisting)" 또는 "구성된다(consist)"는 용어에 의해 시작되는 것들 이외의 다른 특징이 존재하지 않음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 약제학적 조성물의 맥락에서, 임의의 다른 성분 또는 구성요소가 이러한 용어에 의해 시작되는 것 이외에 조성물에 존재하는 경우, 본 발명의 목적에 관해 기술적 이점이나 관련성을 부여하지 않는 것과 같은 미량 또는 잔류량으로만 존재하고, 예컨대 이러한 용어(예를 들어 '본질적으로 구성되는(essentially consisting of)')와 함께 사용되는 용어 '본질적으로(essentially)' 또는 "실질적으로(substantially)"에 의해 추가로 이해될 수 있다.
- [0088] 본원에 기재된 바람직한 포도막염 상태 중 어느 하나와 관련하여 이를 필요로 하는 대상의 치료를 위한 약제 또는 의약품의 생산 또는 제조에서의 상기 구체에 중 어느 하나에 기재된 약제학적 조성물의 사용이 또한 본 발명의 맥락에서 제공된다.
- [0089] 본 발명의 맥락 내에서, 또한 본원에 기재된 상기 포도막염 병태로 진단되고/진단되거나 이를 앓고 있는 대상을 치료하는 방법이 추가로 제공되고, 여기서 상기 방법은 바람직하게는 기재된 용량 또는 양 중 어느 하나로, 및/또는 정의된 치료 기간 중 어느 하나에 걸쳐, 정의된 조성물 중 어느 하나의 예컨대 눈에 대한 직접 국소 점적 주입에 의한 국소 투여를 포함할 수 있다.
- [0090] 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물과 관련하여 상기 기재된 모든 바람직한 구체에는 포도막염을 앓고 있는 대상의 치료를 위한 약제 또는 의약품의 생산 또는 제조를 위한 약제학적 조성물의 사용에 적용된다.
- [0091] 치료 용도를 위한 상기 치료 방법 및 조성물은 또한 바람직하게는 포도막염으로 진단되고/진단되거나 이를 앓고 있는 인간 대상을 표적으로 한다.
- [0092] 또 다른 양태에서, 본 발명은 발명 및 상기 기재된 구체에 중 어느 하나에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 또한 제공하고, 여기서 키트는 약제학적 조성물을 담기 위한 용기 및 한 방울당 약 8 내지 12

$\mu\text{l}$  부피의 조성물을 투여하도록 구성된 점적 디스펜서를 포함한다.

- [0093] 추가의 구체예에서, 점적 디스펜서는 한 방울당 약 10-12  $\mu\text{l}$ 의 조성물, 바람직하게는 한 방울당 11-12  $\mu\text{l}$ 의 조성물, 더욱 바람직하게는 한 방울당 11  $\mu\text{l}$ 의 조성물을 투여하도록 구성될 수 있다.
- [0094] 본원에서 이해되는 바와 같이, 점적 디스펜서는 약제학적 조성물을 보유하기 위한 용기에 장착, 고정 또는 연결될 수 있는 디스펜서 또는 어플리케이터 수단일 수 있다. 바람직하게는, 점적 디스펜서는 조성물의 단일 액적 형태로 단일 용량을 분배하도록 구성된다. 더욱 바람직하게는, 점적 디스펜서는 8- to 12- $\mu\text{l}$  부피, 바람직하게는 10 내지 12  $\mu\text{l}$ , 더욱더 바람직하게는 11 내지 12  $\mu\text{l}$ 의 단일 용량, 가장 바람직하게는 약 11- $\mu\text{l}$  부피의 단일 용량을 분배하도록 구성된다.
- [0095] 본원에서 이해되는 바와 같은 약제학적 조성물을 담기 위한 용기는 바람직하게는 단일 용량을 담을 수 있는 부피의 용기지만, 더욱 바람직하게는 다중 또는 복수 용량의 조성물을 담을 수 있는 부피의 용기이다. 본 발명의 구체예에서, 키트의 용기는 최대 160 회 용량의 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물을 보유할 수 있다.
- [0096] 용기 및/또는 점적 디스펜서는 바람직하게는 열가소성 재료 또는 고분자로 제조될 수 있다. 한 구체예에서, 용기 및/또는 점적 디스펜서는 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌으로부터 선택된 열가소성 재료로 제조된다.
- [0097] 한 특정 구체예에서, 점적 디스펜서는 바람직하게는 저밀도 폴리에틸렌 및 고밀도 폴리에틸렌으로부터 선택된 폴리에틸렌 재료로 제조되고, 더욱 바람직하게는 고밀도 폴리에틸렌으로 제조된다. 또 다른 구체예에서, 용기는 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌 재료로 제조되고, 더욱 바람직하게는 폴리프로필렌으로 제조된다.
- [0098] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이고, 키트는 약제학적 조성물을 담기 위한 용기 및 한 방울당 약 8 내지 12  $\mu\text{l}$ , 바람직하게는 10-12  $\mu\text{l}$ , 더욱 바람직하게는 11-12  $\mu\text{l}$ 을 투여하도록 구성된 점적 디스펜서를 포함하고, 여기서 용기는 폴리프로필렌으로 제조되고 점적 디스펜서는 저밀도 폴리에틸렌 및 고밀도 폴리에틸렌, 바람직하게는 고밀도 폴리에틸렌으로부터 선택된 폴리에틸렌으로 제조된다.
- [0099] 바람직하게는, 용기는 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물로 적어도 부분적으로 채워진 용적 또는 내부 공간을 갖는다. 추가의 구체예에서, 용기 중의 약제학적 조성물의 부피 대 용기의 총 부피의 비율은 0.4 내지 0.7이다. 본원에서 이해되는 바와 같이 용기의 총 부피는 용기의 내부 치수에 의해 형성된 총 내부 부피를 지칭한다. 용기 중의 약제학적 조성물의 부피는 충전 부피, 즉 용기에 보유된 약제학적 조성물의 부피를 지칭한다. 예를 들어, 3.0 mL의 총 부피를 갖는 용기를 포함하는 키트에서, 용기가 2.0 mL의 부피의 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 보유하는 것이 바람직하다. 여기서, 용기 중의 약제학적 조성물의 부피 대 용기의 총 부피의 비율은 약 0.7일 것이다.
- [0100] 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 특히 바람직하고, 여기서 키트는 한 방울당 약 8 내지 12  $\mu\text{l}$ 을 투여하도록 구성된 점적 디스펜서 이외에, 다음 중 어느 하나를 포함한다:
- [0101] 3.0 mL 부피 용기에 채워진 약 2.0 mL의 약제학적 조성물 (즉 각각의 비율이 약 0.7임); 또는
- [0102] 5.0 mL 부피 용기에 채워진 약 2.0 mL의 약제학적 조성물 (즉 각각의 비율이 약 0.4임); 또는
- [0103] 5.0 mL 부피 용기에 채워진 약 2.5 mL의 약제학적 조성물 (즉 각각의 비율이 약 0.5임).
- [0104] 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 또한 바람직하고, 여기서 키트는 약제학적 조성물을 담기 위한 용기 및 한 방울당 약 8 내지 12  $\mu\text{l}$ 을 투여하도록 구성된 점적 디스펜서를 포함하고 여기서 용기의 헤드 스페이스의 부피 대 약제학적 조성물의 부피의 비율은 0.5 내지 1.5이다. 본원에서 이해되는 바와 같이, 용기 내의 헤드 스페이스의 부피 (또는 헤드 스페이스 부피)는 액체 약제학적 조성물에 의해 채워지거나 점유되지 않지만 대기 또는 불활성 가스를 포함할 수 있는 용기의 내부 치수에 의해 형성된 용기의 내부 부피를 지칭한다.
- [0105] 예를 들어, 2.5 mL의 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물의 충전 부피를 보유하는 용기를 포함하는 키트에서, 용기에서 이용 가능한 헤드 스페이스 부피가 약 2.5 mL인 것이 바람직하고, 여기서 헤드 스페이스 대 약제학적 조성물 충전 부피의 비율은 약 1.0이다.
- [0106] 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트가 특히 바람직하고, 여기서 키트는 한 방울당 약 8 내지 12  $\mu\text{l}$ , 바람직하게는 한 방울당 약 10-12  $\mu\text{l}$ , 더욱 바람직하게는 11-12  $\mu\text{l}$ , 가장 바람직하게는 11  $\mu\text{l}$

1을 투여하도록 구성된 점적 디스펜서 이외에, 다음 중 어느 하나를 포함한다:

- [0107] 약 2.0 mL의 약제학적 조성물을 보유하는 용기, 여기서 용기는 약 1.0 mL 부피의 헤드 스페이스를 가짐 (즉 약 0.5의 헤드 스페이스 대 충전 부피 비율); 또는
- [0108] 약 2.0 mL의 약제학적 조성물을 보유하는 용기, 여기서 용기는 약 3.0 mL 부피의 헤드 스페이스를 가짐 (즉 약 1.5의 헤드 스페이스 대 충전 부피 비율); 또는
- [0109] 약 2.4 mL의 약제학적 조성물을 보유하는 용기, 여기서 용기는 약 2.6 mL 부피의 헤드 스페이스를 가짐 (즉 약 1.1의 헤드 스페이스 대 충전 부피 비율).
- [0110] 이러한 구체예에 따라 제공되는 이러한 키트는 약제학적 조성물의 저장 및 분배성(즉, 분배의 용이성 및 일관성)을 개선할 수 있다.
- [0111] 또한, 본 발명은 포도막염 치료 방법에 관한 하기 항목 1 내지 10을 포함한다:
- [0112] 1. 포도막염 치료 방법으로서, 포도막염 또는 이와 관련된 질환 또는 병태를 앓고 있는 인간의 눈에 1-피플루오로부틸-펜탄에 용해된 약 0.05 내지 0.5% (w/v) 사이클로스포린을 포함하는 조성물을 국소 투여하는 방법, 여기서 상기 방법은 상기 인간의 포도막염 또는 이와 관련된 질환 또는 병태 치료에 치료적으로 유효함.
- [0113] 2. 항목 1에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 포도막염은 전방 포도막염 또는 후방 포도막염, 바람직하게는 전방 포도막염이다.
- [0114] 3. 전술한 임의의 항목에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 사이클로스포린은 약 0.1 % (w/v) 내지 0.5% (w/v)의 농도로 존재한다.
- [0115] 4. 전술한 임의의 항목에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 사이클로스포린은 약 0.1 % (w/v) 내지 0.3% (w/v)의 농도로 존재한다.
- [0116] 5. 전술한 임의의 항목에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 사이클로스포린은 약 0.05 % (w/v) 내지 0.1% (w/v)의 농도로 존재한다.
- [0117] 6. 전술한 항목 중 어느 하나에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 조성물은 에탄올을 포함한다.
- [0118] 7. 항목 6에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 에탄올은 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 약 1.0% (w/w)의 농도로 존재한다.
- [0119] 8. 전술한 항목 중 어느 하나에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 상기 조성물은 약 99% (w/w) 1-피플루오로부틸-펜탄 및 약 1.0% (w/w) 에탄올의 용액에 용해된 0.05% 내지 0.5 % (w/v) 사이클로스포린으로 구성된다.
- [0120] 9. 전술한 항목 중 어느 하나에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 상기 조성물은 약 최소 99% (w/w) 1-피플루오로부틸-펜탄 및 최대 약 1% (w/w) 에탄올의 용액에 용해된 0.05% 내지 0.5 % (w/v) 사이클로스포린으로 구성된다.
- [0121] 10. 항목 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 상기 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 최대 약 0.5 % (w/w) 에탄올을 추가로 포함한다.
- [0122] 11. 항목 10에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 상기 조성물은 약 99.5 % (w/w) 1-피플루오로부틸-펜탄 및 약 0.5 % (w/w) 에탄올의 용액에 용해된 0.05% 내지 0.5 % (w/v) 사이클로스포린으로 구성된다.
- [0123] 12. 항목 10에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 상기 조성물은 최소 약 99.5 % (w/w) 1-피플루오로부틸-펜탄 및 최대 약 0.5 % (w/w) 에탄올의 용액에 용해된 0.05% 내지 0.5 % (w/v) 사이클로스포린으로 구성된다.
- [0124] 13. 전술한 항목 중 어느 하나에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 상기 조성물은 약 99% (w/w) 1-피플루오로부틸-펜탄 및 약 1.0% (w/w) 에탄올의 용액에 용해된 0.1% 내지 0.5 % (w/v) 사이클로스포린으로 구성된다.
- [0125] 14. 전술한 항목 중 어느 하나에 따른 포도막염 치료 방법, 여기서 상기 조성물은 약 99% (w/w) 1-피플루오로부틸-펜탄 및 약 1.0% (w/w) 에탄올의 용액에 용해된 0.1% 내지 0.3 % (w/v) 사이클로스포린으로 구성된다.
- [0126] 실시예
- [0127] 실시예 1
- [0128] 안구 조직에서 사이클로스포린의 분포를 관찰하고 제형이 사이클로스포린의 분포에 미치는 영향을 비교하기 위

해 (Ikervis® 대 에탄올 유무에서 F4H5 중의 사이클로스포린) 돼지 눈을 사용한 생체의 연구를 수행했다. 연구는 다음과 같이 수행되었다.

[0129] 제형

[0130] 연구에서, 다음 제형이 테스트되었다: 1) 참조 제형: Ikervis®; 2) 테스트 제형 1: F4H5 중의 0.1% 사이클로스포린 A; 3) 테스트 제형 2: F4H5 중의 0.1% 사이클로스포린 A +1% w/w 에탄올.

[0131] Ikervis®는 Novasorb® 기술에 기반한 수중유 에멀전이다.

[0132] 표 1:

항목	설명
이름	MCT 에 용해된 사이클로스포린 A, 1 mg/ml
CAS	59865-13-3
MW	1202.61 g/mol
배치	5E16
농도	0.1% 수중유 에멀전
제조업체	Santen GmbH
공급업체	현지 약국을 통해 Novaliq GmbH 에 의해
보관 기간	12/2018

[0133]

[0134] 사이클로스포린 A(CAS 59865-13-3; Euticals GmbH)를 F4H5 및 F4H5와 에탄올 1.0% w/w에 각각 용해시켜 테스트 제형 1 및 테스트 제형 2를 제조했다.

[0135] 연구 설계

[0136] 연구 집단(study arm) 및 병행: 각 제형은 인큐베이션 시점(0.5h, 1h, 2h 및 4h)마다 네 번의 병행으로 (n=4) 테스트되어 상이한 눈에 대한 전체 48 회의 단일 실험이 이루어졌다.

[0137] 눈당 용량: 50 µL의 각 제형을 피펫으로 각막에 도포했다.

[0138] 온도: 32°C (34°C의 각막 표면 온도로부터 벗어남)

[0139] 연구 평가: 다른 시점에서, 조직 각막(치료된 영역), 방수, 유리체액 및 망막을 수집했다. 모든 조직 샘플을 출하까지 -80°C에서 동결 보관했다. 조직은 RRLC-MS/MS를 통해 분석되었다. 중수소화된 내부 표준 CsA (TRC Canada)가 사용되었다. 각 샘플에, 20 ml의 IS(10ng/20 ml)를 스파이킹(spiking)했다. 개별 조직 샘플의 질량을 기록하고 추가 계산에 사용했다.

[0140] 절차

[0141] 생체의 실험을 위한 돼지 눈을 도축업자(Odenwald- Schlachthof)로부터 받았다. 눈은 몇 시간 이내에 사용되었다. 구체적으로, 동물로부터 꺼낸 후 3 시간 이내에, 실험을 시작했다. 눈을 제거한 돼지를 뜨거운 물로 처리하지 않았는데, 이는 각막을 손상시킬 수 있기 때문이다.

[0142] 눈을 냉각된 (4°C) 헝크 균형 염 용액(Hanks' Balanced Salt Solution) (HBSS; VWR 공급업체; 배치 S15113L0612; 칼슘, 마그네슘, 소듐 비카르보네이트 함유 조성물, 페놀 레드 없음, 멸균 여과됨)에 옮겼다. 실험실에 도착한 후, 완충액에서 꺼낸 눈 주위의 결합 조직을 제거했다. 또한, 시신경을 가위로 조심스럽게 제거하여 돼지 눈을 6-웰 플레이트의 공동에 평평하게 놓았다. 이후 눈을 약 4 ml HBSS로 습윤시키고 수분 손실을 방지하기 위해 페트리 디쉬(35 x 10 mm)로 덮었다. 눈이 놓인 플레이트를 약 5 분 동안 예열된 오븐에 넣었다 (34°C의 각막 표면 온도로부터 벗어난 32°C, 및 일정한 포화 수분을 보장하기 위한 내부의 한 그릇의 물). 오븐에서 꺼낸 후, 이들을 4 mL HBSS로 습윤시키고 폴리카보네이트 각막 슬리브를 각각의 각막에 배치하고 테이프로 고정하여 테스트 용액이 정확히 도포되도록 했다. 50 µl의 테스트 또는 참조 제형 각각을 피펫으로 각막 슬리브 개구부에 도포하고 페트리 디쉬로 다시 덮었다.

[0143] 각 제형의 50 µl의 용량을 피펫으로 3.14 cm<sup>2</sup> 각막 표면에 도포했다. 도포된 HBSS는 언급된 영역에 매우 불규

칙하게 분포되었고 피펫으로 규칙적으로 분포되어야 했다. 대조적으로 Ikervis®는 각막에 더 규칙적으로 분포되었다. 현탁액의 첫 번째 방울은 각막의 전체 영역을 덮지 못했지만 큰 부분을 덮었다. 전체 부피를 도포한 후, 현탁액이 각막 슬리브의 가장자리에 분포되었다. SFA의 퍼짐 거동으로 인해, 두 가지 사이클로스포린 테스트 제형 모두 전체 사용 가능 영역에 규칙적으로 분포되었다.

- [0144] 규정된 인큐베이션 시간 (0.5h; 1h; 2h; 4h) 후 눈을 HBSS 완충액으로 헹구어 침투를 중단시키고 HBSS로 채워진 새 공동에 넣었다.
- [0145] 1) 각 시점에서, 22.5 게이지 바늘로 방수를 수집하고 바이알에 넣었다. 각막 표면에 병행 주입을 적용했다. 최대 150  $\mu$ l 샘플을 회수했다.
- [0146] 2) 용액과 접촉한 각막 부분을 가위로 절제하고, HBSS 완충액으로 헹구고, 닦아 건조시킨 후 에펜도르프 바이알에 넣었다.
- [0147] 3) 전체 유리체액(약 2 ml)을 페트리 디쉬(35 x 10 mm)에 수집했다. 일회용 주사기로 균질화한 후 약 1 ml의 유리체액을 용기로 옮겼다.
- [0148] 4) 미리 칭량한 바이알에 전체 망막을 핀셋으로 수집했다.
- [0149] 모든 조직을 미리 칭량한 바이알에 넣었다. 정해진 시간에 돼지 눈의 언급된 부분을 제거한 후, 바이알을 다시 칭량하고, 무게를 기록했다. 추가로, 매트릭스당 60 개의 처리되지 않은 눈의 해당 부분은 생분석을 위한 블랭크 매트릭스로서 제거되었다. 마지막으로, 모든 샘플을 출하까지 -80°C에서 동결했다.
- [0150] 육안 관찰
- [0151] 사이클로스포린 A는 유리체액 및 망막에서 검출되었다. 후자에서, 각 인큐베이션 시점에서 테스트 제형 1 및 2 모두에 대해 100 ng/g 초과인 사이클로스포린 A의 양을 발견했다.
- [0152] 다음 연구에서, 테스트 제형으로부터 유도된 사이클로스포린 A가 홍채 및 모양체에서 검출되었다.