



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0025635
(43) 공개일자 2019년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7002239

(22) 출원일자(국제) 2017년06월29일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년01월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/039968

(87) 국제공개번호 WO 2018/005777

국제공개일자 2018년01월04일

(30) 우선권주장

62/356,613 2016년06월30일 미국(US)

62/440,658 2016년12월30일 미국(US)

(71) 출원인

듀렉트 코퍼레이션

미국 캘리포니아주 95014 쿠파티노 버브 로드
10260

산텐 세이야꾸 가부시기가이샤

일본 오사카후 오사카시 히가시요도가와쿠 시모신
쥬3-9-19

(72) 발명자

탐라즈 월마

미국 캘리포니아 95120 산호세 눈우드 코트 7002

수 웨-칭 린

미국 캘리포니아 95120 산호세 스트라다 알마텐
1138

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인와이에스장

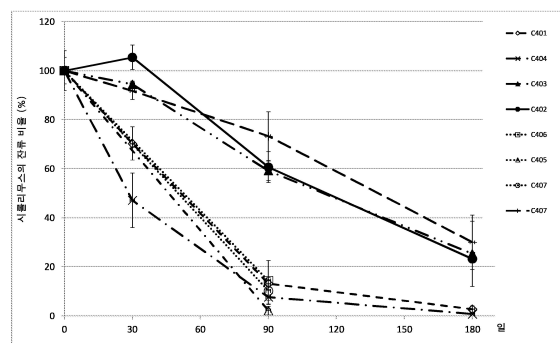
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **데포 제형**

(57) 요약

활성 약제 성분, 고점도 액체 담체 물질, 소수성 용매 및 친수성 용매를 포함하는 약제 조성물이 개시되어 있다. 또한, 조성물을 제조하고 사용하는 방법이 개시된다. 조성물은 예를 들어, 데포 제형으로서 사용하기에 적합하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)

(72) 발명자

린 웨이

미국 캘리포니아 94062 에메랄드 힐즈 캘리포니아
웨이 590

야마다 카즈히토

일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16
산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 내

마츠모토 나오키

일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16
산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 내

무덤바 스리니바수

미국 캘리포니아 94608 에메리빌 포웰 스트리트
2100 산텐 인코포레이티드 내 스위트 1600

오카베 코메이

일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16
산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

조성물로서,

활성 약제 성분;

고점도 액체 담체 물질(HVLCM);

제1 소수성 용매; 및

친수성 용매를 포함하되,

(i) 상기 활성 약제 성분은 시롤리무스를 포함하고/거나,

(ii) 상기 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 용액이고/거나 상기 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 약 1 cP 내지 약 150 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 20 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HVLCM이 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB)를 포함하는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 활성 약제 성분을 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 약제 성분이 시롤리무스를 포함하는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 10 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 소수성 용매가 메틸 벤조산, 에틸 벤조산, n-프로필 벤조산, 이소프로필 벤조산, 부틸 벤조산, 이소부틸 벤조산, 2차-부틸 벤조산, 3차-부틸 벤조산, 이소아밀 벤조산 및 벤질 벤조산 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하는 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 70 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 2 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 7 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친수성 용매가 에탄올, 트리에틸 아세틸 시트레이트(ATEC), 디메틸설폭사이드(DMSO), N-메틸피롤리돈(NMP), 프로필렌 글리콜, 디메틸 아세트아미드(DMA) 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친수성 용매가 에탄올을 포함하는 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 PEG를 포함하는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 항산화제를 포함하는 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 항산화제가 비타민 E를 포함하는 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 조성물이 SAIB를 포함하며, 상기 조성물이 약 0.5 내지 약 10 범위의 SAIB:비타민 E의 중량비율을 갖는 조성물.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;

상기 활성 약제 성분이 시롤리무스를 포함하며;

상기 HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;

상기 HVLCM이 SAIB를 포함하며;

상기 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;

상기 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;

상기 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 PEG를 포함하며;

상기 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;

상기 PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;

상기 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;

상기 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스를 포함하며;

상기 HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB)를 포함하며;

상기 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 양의 벤질 벤조산을 포함하고;

상기 친수성 용매가 (i) 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올; 및 (ii) 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양의 PEG를 포함하며;

상기 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양의 비타민 E를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 조성물이

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 SAIB;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 벤질 벤조산;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양의 PEG400; 및

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양의 비타민 E를 필수적으로 포함하는 조성물.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스를 포함하며;

상기 HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB)를 포함하며;

상기 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 벤질 벤조산을 포함하며;

상기 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올을 포함하고;

상기 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양의 비타민 E를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 조성물이

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 SAIB;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 벤질 벤조산;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올; 및

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양의 비타민 E를 필수적으로 포함하는 조성물.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 조성물이

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스;

조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 10 중량% 이하의 양의 SAIB;

벤질 벤조산;

에탄올 및 PEG400으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 용매; 및

약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양의 비타민 E를 필수적으로 포함하며,

비타민 E에 대한 SAIB의 중량비율이 약 0.5를 초과하는 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 약제학적으로 허용되는 것인 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 조성물이 주사용으로 제형화된 조성물.

청구항 36

제1항에 있어서,

상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량% 양의 시롤리무스,

상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 양의 SAIB;

상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 43.7 중량% 양의 벤질 벤조산;

상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 4.8 중량% 양의 에탄올;

상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 46.5 중량% 양의 존재하는 PEG400; 및

상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%의 양의 비타민 E를 포함하는 조성물.

청구항 37

안구 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

조성물을 이를 필요로 하는 안구에 투여하는 것을 포함하며,

상기 조성물이 유효량의 안구 질환을 치료할 수 있는 활성 약제 성분을 포함하며,

상기 조성물이 활성 약제 성분; 고점도의 액체 담체 물질(HVLCM); 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 방법.

청구항 38

안구 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 안구에 투여하는 것을 포함하며,

상기 조성물이 유효량의 안구 질환을 치료할 수 있는 활성 약제 성분을 포함하는 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 안구 질환이 포도막염(uveitis), 당뇨병성 황반부종(diabetic macular edema), 또는 습성 연령-관련 황반변성(wet age-related macular degeneration)을 포함하는 방법.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 주사를 포함하는 방법.

청구항 41

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에서 규정된 바와 같은 조성물.

청구항 42

안구 질환의 치료에서 사용하기 위한 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에서 규정된 바와 같은 조성물로서, 활성 약제 성분이 안과용 약물(ophthalmic drug)을 포함하는 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 안구 질환이 포도막염, 당뇨병성 황반부종, 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는

조성물.

청구항 44

안구 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에서 규정된 바와 같은 조성물의 용도로서, 상기 활성 약제 성분이 안과용 약물을 포함하는 용도.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 안구 질환이 포도막염, 당뇨병성 황반 부종 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 안과용 약제학적 데포 제형을 포함하는 약제학적 데포 제형 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 포도막염(uveitis), 습성 및 건성 연령-관련 황반변성(AMD), 당뇨병성 황반변성(DME), 당뇨병성 망막증(DR) 및 각막진균증(keratomycosis)과 같은, 특정 안과 질환은 장기간 치료가 요구된다. 약물 치료가 전신적으로(예를 들어, 경구로) 제공 될 수 있지만, 그러한 치료는 약물에 대해 전신을 노출시키고, 치료를 가장 필요로 하는 영역에 치료를 집중할 수 없다. 안과용 데포 제형은 약제에 대한 환자 신체의 전신 노출을 감소시키고 투여 횟수를 줄이면서, 치료를 필요로 하는 영역에 대한 치료를 집중할 수 있어야 한다.

[0003] 그러나, 안과용 데포 제형은 다른 임플란트 및 데포 제형을 개발하는 데 더욱 어렵다. 안과용 데포는 시력에 영향을 최소화하거나, 바람직하게는 완전히 회피해야 하지만 눈에는 공간이 한정되어 있으며 압력 및/또는 왜곡에 민감할 수 있다. 이에 따라, 안과용 데포 제형은, 즉, 예를 들어 체액내(intra-humorous) 또는 결막하(subconjunctival)에 관계없이, 물리적 크기, 즉 부피가 제한되어야 한다. 그러나, 데포 제형은 (예를 들어, 적용 방법이 병원 또는 임상적 셋팅에서 주사에 의해, 통상적으로 침습적이며 불편하기 때문에) 빈번한 재-적용의 필요성을 피하기 위해 충분한 활성 약제 성분(API)을 동시에 함유하여야 한다.

[0004] 체액내(예를 들어, 유리체내) 데포와 관련하여, 이러한 것이 유체 환경 내에 배치되기 때문에, 또한, 데포가 응집성을 갖는 것이 중요하다. 응집성이 없는 데포는 다수의 별도의 소구체로 분해할 수 있다. 이러한 소구체는 응집성 데포보다 더 큰 집단 표면적을 갖는데, 이는 API 방출 속도에 영향을 미칠 수 있다. 수많은 소구체도 시력에 좋지 않은 영향을 줄 가능성이 있다.

[0005] 안과용(예를 들어, 유리체내) 데포와 같은 이식 또는 주사 제형은 고도로 침습적이고, 불편하고, 의료 전문가에 의한 투여를 필요로 할 수 있다. 이에 따라, 대개 데포 제형이 약제 조성물이 환자에게 투여된 후에 조절되거나 연장된 방출을 나타내고 바람직하게, 장기간에 걸쳐 지속적인 약물 효능을 나타내는 것이 유리하다고 여겨진다.

[0006] 안과용 데포 제형을 포함하는 개선된 데포 제형, 및 안과 질환을 치료하는 방법에 대한 필요성이 오래 동안 존재하고 있다. 예를 들어, 안과 질환을 치료하기 위한 시롤리무스 데포 제형 및 이의 사용 방법에 대한 필요성이 오래 동안 존재하고 있다. 활성 성분의 지속 방출을 제공할 수 있는 안과용 데포 제형을 포함하는 데포 제형에 대한 필요성이 오래 동안 존재하고 있다. 활성 약제 성분, 고점도 액체 담체 물질(HVLCM), 소수성 용매를 필수적으로 포함하는 조성물로서, 지속 방출의 속도 또는 범위에 실질적으로 영향을 미치는 다른 부형제를 포함하지 않는 조성물을 통해 지속 방출을 달성하는 데포 제형, 바람직하게, 안과용 데포 제형에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용의 특징의 비-제한적인 양태가 하기에 제공된다:

[0008] 1. 활성 약제 성분; 고점도 액체 담체 물질(HVLCM); 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물로서,

[0009] 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 용액이고/거나, 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 약 1 cP 내지 약 150 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.

- [0010] 2. 활성 약제 성분; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하는, 고점도 액체 담체 물질(HVLCM); 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는, 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물로서,
- [0011] 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 용액이고/거나 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 약 1 cP 내지 약 150 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.
- [0012] 3. 활성 약제 성분; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하는, 고점도 액체 담체 물질(HVLCM); 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하는, 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물로서,
- [0013] 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 용액이고/거나 조성물은 25℃ 및 1 기압에서 약 1 cP 내지 약 150 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.
- [0014] 4. 활성 약제 성분으로서, 시롤리무스를 포함하는 활성 약제 성분; 고점도 액체 담체 물질(HVLCM); 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0015] 5. 활성 약제 성분으로서, 시롤리무스를 포함하는 활성 약제 성분; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하는 고점도 액체 담체 물질(HVLCM); 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0016] 6. 활성 약제 성분으로서, 시롤리무스를 포함하는 활성 약제 성분; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하는 고점도 액체 담체 물질(HVLCM); 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하는 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0017] 7. 활성 약제 성분; 제1 소수성 용매; 제1 소수성 용매와는 상이한 제2 소수성 용매로서, 제2 소수성 용매가 트리알킬 시트레이트 및 아세틸 트리알킬 시트레이트 중 적어도 하나를 포함하고, 트리알킬 시트레이트 및 아세틸 트리알킬 시트레이트 각각의 알킬 기가 동일하거나 상이하고, 3 내지 5개의 탄소 원자의 수를 갖는 제2 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0018] 8. 활성 약제 성분; 폴리알킬렌 글리콜; 제1 소수성 용매; 및 폴리알킬렌 글리콜과는 다른 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0019] 9. 활성 약제 성분으로서, 시롤리무스를 포함하는 활성 약제 성분; 약 40 중량% 내지 약 55 중량% 범위의 양으로 존재하는 폴리알킬렌 글리콜; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재하는 제1 소수성 용매; 및 폴리알킬렌 글리콜과는 다른 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0020] 10. 활성 약제 성분; 폴록사머; 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0021] 11. 활성 약제 성분; 항산화제; 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0022] 12. 활성 약제 성분; 항산화제; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0023] 13. 활성 약제 성분; 항산화제; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하는 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 조성물.
- [0024] 14. 양태 7 내지 양태 13 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 고점도 액체 담체 물질(HVLCM)을 포함하는 조성물.
- [0025] 15. 양태 1, 4 및 14 중 어느 하나에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0026] 16. 양태 1, 4 및 14 중 어느 하나에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0027] 17. 양태 1, 4 및 14 중 어느 하나에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0028] 18. 양태 15에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0029] 19. 양태 15에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 20 중량% 범위의 양으로

존재하는 조성물.

- [0030] 20. 양태 19에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 5 중량% 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0031] 21. 양태 15에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0032] 22. 양태 1 내지 6 및 14 중 어느 하나에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.8 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0033] 23. 양태 1 내지 6 및 14 중 어느 하나에 있어서, HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0034] 24. 양태 1 내지 6 및 14 내지 23 중 어느 하나에 있어서, HVLCM이 수크로오스 아세테이트 이소부틸 레이트 (SAIB)를 포함하는 조성물.
- [0035] 25. 양태 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 활성 약제 성분을 포함하는 조성물.
- [0036] 26. 양태 25에 있어서, 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 활성 약제 성분을 포함하는 조성물.
- [0037] 27. 양태 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 항생제를 포함하는 조성물.
- [0038] 28. 양태 1 내지 3, 7, 8, 10 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 시롤리무스를 포함하는 조성물.
- [0039] 29. 양태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 시롤리무스 이외의 물질을 포함하는 조성물.
- [0040] 30. 양태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 시롤리무스 이외 안과용 약물을 포함하지 않는 조성물.
- [0041] 31. 양태 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 10 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0042] 2. 양태 31에 있어서, 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0043] 33. 양태 32에 있어서, 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0044] 34. 양태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 55 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0045] 35. 양태 34에 있어서, 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0046] 36. 양태 35에 있어서, 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0047] 37. 양태 31에 있어서, 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0048] 38. 양태 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 제1 소수성 용매가 메틸 벤조산, 에틸 벤조산 하나, n-프로필 벤조산, 이소프로필 벤조산, 부틸 벤조산, 이소부틸 벤조산, 2차-부틸 벤조산, 3차-부틸 벤조산, 이소아밀 벤조산 및 벤질 벤조산 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.
- [0049] 39. 양태 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하는 조성물.
- [0050] 40. 양태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 제1 소수성 용매가 1,1,1,2-테트라플루오로에탄을 포함하지 않는 조성물.

- [0051] 41. 양태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 제1 소수성 용매가 불소화 탄화수소를 포함하지 않는 조성물.
- [0052] 42. 양태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 제1 소수성 용매가 추진체를 포함하지 않는 조성물.
- [0053] 43. 양태 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 70 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0054] 44. 양태 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 2 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0055] 45. 양태 43에 있어서, 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0056] 46. 양태 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 10 중량% 미만의 양으로 존재하는 조성물.
- [0057] 47. 양태 46에 있어서, 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 7 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0058] 48. 양태 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준 하여, 5 중량% 미만의 양으로 존재하는 조성물.
- [0059] 49. 양태 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 에탄올, 트리에틸 아세틸 시트레이트(ATEC), 디메틸 설펍사이드(DMSO), N-메틸피롤리돈(NMP), 프로필렌 글리콜, 디메틸 아세트아미드(DMA) 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.
- [0060] 50. 양태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 에탄올을 포함하는 조성물.
- [0061] 51. 양태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 ATEC를 포함하는 조성물.
- [0062] 52. 양태 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 ATEC를 포함하는 조성물.
- [0063] 53. 양태 1 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 PEG를 포함하는 조성물.
- [0064] 54. 양태 1 내지 7 및 10 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 PEG를 포함하는 조성물.
- [0065] 55. 양태 1 내지 7 및 10 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량% 내지 약 55 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0066] 56. 양태 50, 52, 54 및 55 중 어느 하나에 있어서, 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0067] 57. 양태 50, 52, 54 및 56 중 어느 하나에 있어서, 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0068] 58. 양태 53 내지 57 중 어느 하나에 있어서, PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0069] 59. 양태 58에 있어서, PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0070] 60. 양태 58에 있어서, PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 55 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0071] 61. 양태 59에 있어서, PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0072] 62. 양태 1 내지 6 및 8 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 트리알킬 시트레이트 및 아세틸 트리알킬 시트레이트를 추가로 포함하며, 트리알킬 시트레이트 및 아세틸 트리알킬 시트레이트 각각의 알킬 기가 동일하거나 상이하고, 3 내지 5의 탄소 원자의 수를 갖는 조성물.
- [0073] 63. 양태 7 또는 62에 있어서, 트리알킬 시트레이트 및/또는 아세틸 트리알킬 시트레이트가 조성물의 중량을 기

준으로 하여, 약 10 중량% 내지 약 95 중량%의 양으로 존재하는 조성물.

- [0074] 64. 양태 7 또는 62에 있어서, 트리알킬 시트레이트 및/또는 아세틸 트리알킬 시트레이트가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 65 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0075] 65. 양태 7 또는 62에 있어서, 트리알킬 시트레이트 및/또는 아세틸 트리알킬 시트레이트가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0076] 66. 양태 65에 있어서, 트리알킬 시트레이트 및/또는 아세틸 트리알킬 시트레이트가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0077] 67. 양태 7 및 62 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 트리알킬 시트레이트 및/또는 아세틸 트리알킬 시트레이트의 알킬 기의 탄소 수가 4인 조성물.
- [0078] 68. 양태 7 및 62 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 트리알킬 시트레이트가 트리-n-부틸 시트레이트이며, 아세틸 트리알킬 시트레이트가 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트인 조성물.
- [0079] 69. 양태 7 및 62 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 트리알킬 시트레이트 및/또는 아세틸 트리알킬 시트레이트가 트리-n-부틸 시트레이트를 포함하는 조성물.
- [0080] 70. 양태 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 물을 포함하는 조성물.
- [0081] 71. 양태 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 1 중량% 미만의 물을 포함하는 조성물.
- [0082] 72. 양태 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 0.5 중량% 미만의 물을 포함하는 조성물.
- [0083] 73. 양태 1 내지 7 및 11 내지 52, 55 내지 57, 및 62 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 폴리머를 선택적으로 포함하는 활성 약제 성분 이외에 폴리머-부재인 조성물.
- [0084] 74. 양태 1 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 폴리알킬렌 글리콜 및 폴록사머 중 적어도 하나를 포함하며, 조성물이 그 밖에 폴리머를 선택적으로 포함하는 활성 약제 성분 이외에 폴리머-부재인 조성물.
- [0085] 75. 양태 1 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 폴리머를 추가로 포함하는 조성물.
- [0086] 76. 양태 75에 있어서, 폴리머가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0087] 77. 양태 75 또는 76에 있어서, 폴리머가 폴리에스테르를 포함하는 조성물.
- [0088] 78. 양태 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 폴리머가 폴리(락트산)(글리콜 산), 폴리(락트산) 및 폴리카프로락톤 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.
- [0089] 79. 양태 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.
- [0090] 80. 양태 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 폴록사머, 폴리에톡실화된 캐스터 오일, 폴리옥시에틸화된 하이드록시스테아르산, 소르비탄 모노올레에이트 및 소르비탄 모노라우레이트로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 추가로 포함하는 조성물.
- [0091] 81. 양태 80에 있어서, 적어도 하나의 구성원이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0092] 82. 양태 1 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 트리에틸 시트레이트를 추가로 포함하는 조성물.
- [0093] 83. 양태 1 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 아스코르빌 팔미테이트를 추가로 포함하는 조성물.
- [0094] 84. 양태 1 내지 9, 11 내지 72 및 75 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 폴록사머를 추가로 포함하는 조성물.
- [0095] 85. 양태 10 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 폴록사머가 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0096] 86. 양태 10 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 폴록사머가 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0097] 87. 양태 10 내지 84 중 어느 하나에 있어서, 폴록사머가 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하

는 조성물.

- [0098] 88. 양태 1 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 산 전구체를 추가로 포함하는 조성물.
- [0099] 89. 양태 1 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 조성물에서 활성 약제 성분의 적어도 98%가 5℃/60% RH에서 18주 동안 2 ml 크립프 시일링된 유리 바이알에서 저장 후에 잔류하는 조성물.
- [0100] 90. 양태 1 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 조성물에서 활성 약제 성분의 적어도 90%가 25℃/60% RH에서 18주 동안 2 ml 크립프 시일링된 유리 바이알에서 저장 후에 잔류하는 조성물.
- [0101] 91. 양태 1 내지 10 및 14 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 항산화제를 추가로 포함하는 조성물.
- [0102] 92. 양태 11 내지 13 및 91 중 어느 하나에 있어서, 항산화제가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0103] 93. 양태 11 내지 13, 91, 및 92 중 어느 하나에 있어서, 항산화제가 비타민 E를 포함하는 조성물.
- [0104] 94. 양태 93에 있어서, 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0105] 95. 양태 93 또는 94에 있어서, 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 10 중량% 미만의 양으로 존재하는 조성물.
- [0106] 96. 양태 95에 있어서, 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0107] 97. 양태 11 내지 13 및 93 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 5 중량% 미만의 양으로 존재하는 조성물.
- [0108] 98. 양태 97에 있어서, 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0109] 99. 양태 93에 있어서, HVLCM 대 비타민 E의 중량비가 약 60:1 내지 약 1:2의 범위인 조성물.
- [0110] 100. 양태 93에 있어서, HVCLM 대 비타민 E의 중량비가 약 10:1 내지 약 1:1.8인 조성물.
- [0111] 101. 양태 93에 있어서, HVCLM 대 비타민 E의 중량비가 약 5:1 내지 약 1:1.5인 조성물.
- [0112] 102. 양태 93에 있어서, HVCLM 대 비타민 E의 중량비가 약 2:1 내지 약 1:1.5인 조성물.
- [0113] 103. 양태 99에 있어서, HVLCM이 SAIB를 포함하는 조성물.
- [0114] 104. 양태 100에 있어서, HVLCM이 SAIB를 포함하는 조성물.
- [0115] 105. 양태 101에 있어서, HVLCM이 SAIB를 포함하는 조성물.
- [0116] 106. 양태 102에 있어서, HVLCM이 SAIB를 포함하는 조성물.
- [0117] 107. 양태 93에 있어서, 조성물이 SAIB를 포함하며, 조성물이 약 0.5 내지 약 10 범위의 SAIB:비타민 E의 중량비를 갖는 조성물.
- [0118] 108. 양태 93 내지 107 중 어느 하나에 있어서, HVLCM 대 비타민 E의 중량비가 25℃ 및 1 기압에서 상기 중량비의 상기 HVLCM 및 상기 비타민 E로 이루어진 혼합물의 밀도가 적어도 1 g/ml인 조성물.
- [0119] 109. 양태 108에 있어서, 상기 밀도가 적어도 1.05 g/ml인 조성물.
- [0120] 110. 양태 1 내지 109 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 지질 에스테르를 추가로 포함하는 조성물.
- [0121] 111. 양태 1 내지 110 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 지방산 에스테르를 포함하는 조성물.
- [0122] 112. 양태 1 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 라우릴 락테이트 및 라우릴 글리콜 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.
- [0123] 113. 양태 1 내지 112 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 25℃ 및 1 기압에서 1.02 g/ml 내지 1.15 g/ml 범위의 밀도를 갖는 조성물.

- [0124] 114. 양태 1 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 25℃ 및 1 기압에서 약 1 cP 내지 약 150 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.
- [0125] 115. 양태 1 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 25℃ 및 1 기압에서 약 5 cP 내지 약 50 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.
- [0126] 116. 양태 1 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 25℃ 및 1 기압에서 약 10 cP 내지 약 30 cP 범위의 점도를 갖는 조성물.
- [0127] 117. 양태 1 내지 116 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 에멀전이 아닌 조성물.
- [0128] 118. 양태 1 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 조성물로부터 활성 약제 성분의 누적 방출률(%)이 5 ml의 0.1 중량% 소듐 도데실 설페이트와 함께 포스페이트 완충 염수로 이루어진 방출 매질에서 100 μ l의 조성물을 주입하여 샘플을 형성하고 37℃에서 30 rpm으로 회전하는 오비탈 셰이커(orbital shaker) 상에 샘플을 배치시킴으로써 검정될 때 T=24시에서 50% 미만인 조성물.
- [0129] 119. 양태 1 내지 양태 118 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 시롤리무스를 포함하며, 친수성 용매가 에탄올을 포함하는 조성물.
- [0130] 120. 양태 119에 있어서, HVLCM이 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트를 포함하는 조성물.
- [0131] 121. 양태 119 또는 120에 있어서, 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하는 조성물.
- [0132] 122. 양태 119 내지 121 중 어느 하나에 있어서, 비타민 E를 포함하는 조성물.
- [0133] 123. 양태 119 내지 122 중 어느 하나에 있어서, 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트를 포함하는 조성물.
- [0134] 124. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며,
- [0135] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0136] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0137] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0138] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0139] 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0140] 친수성 용매가 에탄올을 포함하며;
- [0141] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0142] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0143] 125. 양태 124에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0144] 126. 양태 125에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 7 중량% 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0145] 127. 양태 124 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 폴록사머를 추가로 포함하며, 폴록사머가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0146] 128. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0147] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 20 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0148] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0149] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0150] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;

- [0151] 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 PEG를 포함하며;
- [0152] 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0153] PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0154] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0155] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0156] 129. 양태 128에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0157] 130. 양태 129에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.25 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0158] 131. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0159] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0160] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0161] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0162] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0163] 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 PEG를 포함하며;
- [0164] 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0165] PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0166] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0167] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0168] 132. 양태 1 내지 131 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스를 포함하며;
- [0169] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB)를 포함하며;
- [0170] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 양의 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0171] 친수성 용매가 (i) 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올; 및 (ii) 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양의 PEG를 포함하며;
- [0172] 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 비타민 E를 추가로 포함하는 조성물.
- [0173] 133. 양태 1 내지 132 중 어느 하나에 있어서, 조성물이
- [0174] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스;
- [0175] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 SAIB;
- [0176] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 벤질 벤조산;
- [0177] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올;
- [0178] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양의 PEG400; 및
- [0179] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 비타민 E를 필수적으로 포함하는 조성물.

- [0180] 134. 양태 1 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 조성물이
- [0181] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스;
- [0182] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 10 중량%를 초과하지 않는 양의 SAIB;
- [0183] 벤질 벤조산;
- [0184] 에탄올 및 PEG400으로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 용매; 및
- [0185] 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양의 비타민 E를 포함하며, 비타민 E에 대한 SAIB의 중량비율이 약 0.5를 초과하는 조성물.
- [0186] 135. 양태 131 내지 134 중 어느 하나에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0187] 136. 양태 135에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.025 중량% 내지 약 2.5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0188] 137. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0189] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0190] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0191] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0192] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0193] 친수성 용매가 적어도 에탄올을 포함하며;
- [0194] 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0195] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0196] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0197] 138. 양태 137에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0198] 139. 양태 138에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.025 중량% 내지 약 2.5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0199] 140. 양태 7에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0200] 활성 약제 성분이 시롤리무스를 포함하며;
- [0201] 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 고점도 액체 담체 물질(HVLCM)을 추가로 포함하고;
- [0202] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0203] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0204] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0205] 제2 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0206] 제2 소수성 용매가 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트(ATBC)를 포함하며;
- [0207] 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0208] 친수성 용매가 에탄올을 포함하며;
- [0209] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;

- [0210] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0211] 141. 양태 140에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0212] 142. 양태 141에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.025 중량% 내지 약 2.5 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0213] 143. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0214] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0215] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0216] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0217] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0218] 친수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 7 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0219] 친수성 용매가 에탄올을 포함하며;
- [0220] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0221] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0222] 144. 양태 143에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0223] 145. 양태 144에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 10 중량% 내지 약 13 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0224] 146. 양태 143에 있어서, 활성 약제 성분의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량%이며;
- [0225] 존재하는 HVLCM의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 47.5 중량%이며;
- [0226] 존재하는 제1 소수성 용매의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 43.7 중량%이며;
- [0227] 존재하는 에탄올의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 4.8 중량%이며;
- [0228] 존재하는 비타민 E의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%인 조성물.
- [0229] 147. 양태 146에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0230] 148. 양태 147에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 12 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0231] 149. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0232] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 5 중량% 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0233] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0234] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 45 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0235] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0236] 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 PEG를 포함하며;
- [0237] 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0238] PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0239] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;

- [0240] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0241] 150. 양태 149에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0242] 151. 양태 150에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0243] 152. 양태 149에 있어서, 존재하는 활성 약제 성분의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량%이며;
- [0244] 존재하는 HVLCM의 양은 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 9.7 중량%이며;
- [0245] 존재하는 제1 소수성 용매의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 38.8 중량%이며;
- [0246] 존재하는 에탄올의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 4.8 중량%이며;
- [0247] 존재하는 PEG의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 42.7 중량%이며;
- [0248] 비타민 E의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%인 조성물.
- [0249] 153. 양태 152에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0250] 154. 양태 153에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 2.5 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0251] 155. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0252] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0253] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0254] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0255] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0256] 친수성 용매가 적어도 에탄올 및 PEG를 포함하며;
- [0257] 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0258] PEG가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0259] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0260] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0261] 156. 양태 155에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0262] 157. 양태 156에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0263] 158. 양태 155에 있어서, 존재하는 활성 약제 성분의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량%이며;
- [0264] 존재하는 HVLCM의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%이며;
- [0265] 존재하는 제1 소수성 용매의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 43.7 중량%이며;
- [0266] 존재하는 에탄올의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 4.8 중량%이며;
- [0267] 존재하는 PEG의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 46.5 중량%이며;
- [0268] 비타민 E의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%인 조성물.
- [0269] 159. 양태 158에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.

- [0270] 160. 양태 159에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.25 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0271] 161. 양태 4에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0272] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0273] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0274] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0275] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0276] 친수성 용매가 적어도 에탄올을 포함하며;
- [0277] 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0278] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0279] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0280] 162. 양태 161에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0281] 163. 양태 162에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0282] 164. 양태 7에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0283] 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 고점도 액체 담체 물질(HVLCM)을 추가로 포함하며;
- [0284] HVLCM이 SAIB를 포함하며;
- [0285] 제1 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 35 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0286] 제1 소수성 용매가 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0287] 제2 소수성 용매가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0288] 제2 소수성 용매가 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트(ATBC)이며;
- [0289] 친수성 용매가 에탄올을 포함하며;
- [0290] 에탄올이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하며;
- [0291] 조성물이 비타민 E를 추가로 포함하며;
- [0292] 비타민 E가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0293] 165. 양태 164에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0294] 166. 양태 165에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0295] 167. 양태 164에 있어서, 존재하는 활성 약제 성분의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량%이며;
- [0296] 존재하는 HVLCM의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%이며;
- [0297] 존재하는 제1 소수성 용매의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 43.7 중량%이며;
- [0298] 존재하는 제2 친수성 용매의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 46.5 중량%이며;
- [0299] 존재하는 에탄올의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 4.8 중량%이며;

- [0300] 비타민 E의 양이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%인 조성물,
- [0301] 168. 양태 167에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0302] 169. 양태 168에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.25 중량%의 양으로 존재하는 조성물.
- [0303] 170. 양태 1 내지 169 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스를 포함하며;
- [0304] HVLCM이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB)를 포함하며;
- [0305] 제1 소수성 용매가 상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 벤질 벤조산을 포함하며;
- [0306] 친수성 용매가 상기 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 에탄올을 포함하며;
- [0307] 조성물이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 비타민 E를 추가로 포함하는 조성물.
- [0308] 171. 1 내지 170 중 어느 하나에 있어서,
- [0309] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양의 시롤리무스;
- [0310] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 SAIB;
- [0311] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 벤질 벤조산;
- [0312] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올; 및
- [0313] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 비타민 E를 필수적으로 포함하는 조성물.
- [0314] 172. 양태 170 또는 171에 있어서, SAIB가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스를 포함하는 조성물.
- [0315] 173. 양태 172에 있어서, 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 모이어티로 에스테르화된 수크로오스가 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.025 중량% 내지 약 1 중량% 범위의 양으로 존재하는 조성물.
- [0316] 174. 활성 약제 성분으로서, 시롤리무스를 포함하는 활성 약제 성분;
- [0317] 조성물이 필요로 하는 환자에게 투여될 때 약제 활성 성분의 방출 프로파일을 연장시키기 위한 수단을 포함하는 조성물.
- [0318] 175. 양태 1 내지 174 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 토끼에 안구내로 단일 용량으로서 투여될 때, 조성물이라도 13의 C908의 방출 프로파일의 $\pm 20\%$ 이내의 약제 활성 성분의 평균 방출 프로파일을 제공하는 조성물.
- [0319] 176. 양태 175에 있어서, 단일 용량이 30 μL 를 포함하는 조성물.
- [0320] 177. 양태 175 또는 176에 있어서, 활성 약제 성분이 약 0.9 mg 시롤리무스를 포함하는 조성물.
- [0321] 178. 양태 1 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 토끼에 단일 용량으로서 안구내로 투여될 때, 투여 후 1달에 조성물로부터 방출된 평균 양의 약제 활성 성분이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 1% 내지 20% 또는 2% 내지 15%의 범위인 조성물.
- [0322] 179. 양태 1 내지 178 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 토끼에 단일 용량으로서 안구내로 투여될 때, 투여 후 3달에 조성물로부터 방출된 평균 양의 약제 활성 성분이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 10% 내지 60% 또는 20% 내지 50%의 범위인 조성물.
- [0323] 180. 양태 1 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 토끼에 단일 용량으로서 안구내로 투여될 때, 투여 후 6달에 조성물로부터 방출된 평균 양의 약제 활성 성분이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 30% 내

지 100% 또는 40% 내지 90%의 범위인 조성물.

- [0324] 181. 양태 1 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 37℃에서 0.1%(w/v) 소듐 도데실 설페이트를 갖는 포스페이트 완충 염수에 배치될 때, 포스페이트 완충 염수에 배치 1일에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 양이 조성물에 약제 활성 성분의 총량의 5% 내지 50% 또는 10% 내지 40%의 범위인 조성물.
- [0325] 182. 양태 181에 있어서, 배치된 조성물이 75 μ l를 포함하는 조성물.
- [0326] 183. 양태 181 또는 182에 있어서, 활성 약제 성분이 조성물의 중량을 기준으로 하여, 3 중량%를 포함하는 조성물.
- [0327] 184. 양태 1 내지 183 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 37℃에서 0.1%(w/v) SDS를 갖는 포스페이트 완충 염수에 배치될 때, 포스페이트 완충 염수에 배치 5일에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 양이 조성물에 약제 활성 성분의 총량의 5% 내지 75% 또는 10% 내지 50%의 범위인 조성물.
- [0328] 185. 양태 1 내지 184 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 37℃에서 0.1%(w/v) SDS를 갖는 포스페이트 완충 염수에 배치될 때, 포스페이트 완충 염수에 배치 10일에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 양이 조성물에 약제 활성 성분의 총량의 5% 내지 85% 또는 15% 내지 50%의 범위인 조성물.
- [0329] 186. 양태 1 내지 185 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여될 때, 적어도 3개월의 기간 동안 치료학적 유효량의 활성 약제 성분을 유지시키기에 충분한 비율로 성분을 함유하는 조성물.
- [0330] 187. 양태 1 내지 186 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여될 때, 적어도 3개월의 기간 동안 치료학적으로 효과적인 망막-맥락막 농도의 활성 성분을 유지시키기에 충분한 비율로 성분을 함유하는 조성물.
- [0331] 188. 양태 1 내지 187 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 SAIB 및 비타민 E를 포함하며, 조성물이 약 0.5 내지 약 20 범위의 SAIB:비타민 E의 중량비율을 갖는 조성물.
- [0332] 189. 양태 1 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약제학적으로 허용되는 조성물.
- [0333] 190. 양태 1 내지 189 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 주사용으로 제형화되는 조성물.
- [0334] 191. 양태 1 내지 190 중 어느 하나에 있어서,
- [0335] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 3 중량%의 양의 시롤리무스;
- [0336] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%의 양의 SAIB;
- [0337] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 43.7 중량%의 벤질 벤조산;
- [0338] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 4.8 중량%의 양의 에탄올;
- [0339] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 46.5 중량%의 양의 PEG400; 및
- [0340] 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량%의 양의 비타민 E를 포함하는 조성물.
- [0341] 192. 안구 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 안구에 투여하는 것을 포함하며, 조성물은 안구 질환을 치료할 수 있는 유효량의 활성 약제 성분을 포함하며, 조성물은 활성 약제 성분; 고점도의 액체 담체 물질(HVLCM); 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 방법.
- [0342] 193. 안구 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 안구에 투여하는 것을 포함하며, 조성물은 안구 질환을 치료할 수 있는 유효량의 활성 약제 성분을 포함하며, 조성물은 활성 약제 성분; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 고점도의 액체 담체 물질(HVLCM); 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재하는 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 방법.
- [0343] 194. 안구 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 안구에 투여하는 것을 포함하며, 조성물은 안구 질환을 치료할 수 있는 유효량의 활성 약제 성분을 포함하며, 조성물은 활성 약제 성분; 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 고점도의 액체 담체 물질(HVLCM); 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 범위의 양으로 존재

하는 제1 소수성 용매; 및 친수성 용매를 포함하는 방법.

- [0344] 195. 안구 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 양태 1 내지 191 중 어느 하나의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 안구에 투여하는 것을 포함하며, 조성물은 안구 질환을 치료할 수 있는 유효량의 활성 약제 성분을 포함하는 방법.
- [0345] 196. 양태 192 내지 195 중 어느 하나에 있어서, 안구 질환이 포도막염, 당뇨병성 황반부종, 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는 방법.
- [0346] 197. 양태 192 내지 195 중 어느 하나에 있어서, 안구 질환이 포도막염 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는 방법.
- [0347] 198. 양태 192 내지 197 중 어느 하나에 있어서, 투여가 주사를 포함하는 방법.
- [0348] 199. 양태 198에 있어서, 50 μl 이하의 조성물이 주사되는 방법.
- [0349] 200. 양태 198에 있어서, 약 20 μl 내지 약 30 μl 의 조성물이 주사되는 방법.
- [0350] 201. 양태 192 내지 200 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 27G 내지 30G 범위의 크기를 갖는 니들로 주사되는 방법.
- [0351] 202. 양태 192 내지 201 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 1 cm 내지 약 3 cm 범위의 길이를 갖는 니들로 주사되는 방법.
- [0352] 203. 양태 192 내지 202 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 활성 약제 성분의 총량의 적어도 20%가 조성물이 대상체의 수정체에 주사되고 3개월 후에 대상체의 유리체에 잔류하는 방법.
- [0353] 204. 안구 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 양태 1 내지 191 중 어느 하나의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 유리체에 투여하는 것을 포함하며, 조성물은 안구 질환을 치료할 수 있는 유효량의 활성 약제 성분을 포함하는 방법.
- [0354] 205. 환자에게 양태 1 내지 191 중 어느 하나에서 규정된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함하며,
- [0355] 조성물이 도 13의 C908의 방출 프로파일의 $\pm 20\%$ 내의 약제 활성 성분의 평균 방출 프로파일을 제공하는 방법.
- [0356] 206. 양태 205에 있어서, 양태 192 내지 204 중 어느 하나에서 규정된 바와 같은 방법인 방법.
- [0357] 207. 양태 192 내지 206 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여되며, 투여 후 1개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 1% 내지 20% 또는 2% 내지 15%의 범위인 방법.
- [0358] 208. 양태 192 내지 207 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여되며, 투여 후 3개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 10% 내지 60% 또는 20% 내지 50%의 범위인 방법.
- [0359] 209. 양태 192 내지 208 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여되며, 투여 후 6개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 30% 내지 100% 또는 40% 내지 90%의 범위인 방법.
- [0360] 210. 양태 192 내지 209 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 0.1 mg 내지 500 mg의 약제 활성 성분을 포함하는 방법.
- [0361] 211. 양태 192 내지 210 중 어느 하나에 있어서, 약제 활성 성분의 혈장 C_{max} 가 1 ng/ml 내지 10 ng/ml 범위인 방법.
- [0362] 212. 양태 192 내지 211 중 어느 하나에 있어서, 약제 활성 성분의 혈장 C_{max} 가 10 ng/ml 미만인 방법.
- [0363] 213. 약제로서 사용하기 위한 양태 1 내지 191 중 어느 하나에서 규정된 바와 같은 조성물.
- [0364] 214. 안구 질환의 치료에서 사용하기 위한 양태 1 내지 191 중 어느 하나에서 규정된 바와 같은 조성물로서, 활성 약제 성분이 안과용 약물을 포함하는 조성물.
- [0365] 215. 양태 214에 있어서, 안구 질환이 포도막염, 당뇨병성 황반부종 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는 사

용하기 위한 조성물.

- [0366] 216. 양태 214에 있어서, 안구 질환이 포도막염 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는 사용하기 위한 조성물.
- [0367] 217. 양태 213 내지 216 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 시롤리무스를 포함하는 사용하기 위한 조성물.
- [0368] 218. 양태 213 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 사용이 조성물을 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여하는 것을 포함하며, 투여 후 1개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 1% 내지 20% 또는 2% 내지 15%의 범위인 사용하기 위한 조성물.
- [0369] 219. 양태 213 내지 218 중 어느 하나에 있어서, 사용이 조성물을 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여하는 것을 포함하며, 투여 후 3개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 10% 내지 60% 또는 20% 내지 50%의 범위인 사용하기 위한 조성물.
- [0370] 220. 양태 213 내지 219 중 어느 하나에 있어서, 사용이 조성물을 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여하는 것을 포함하며, 투여 후 6개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 30% 내지 100% 또는 40% 내지 90%의 범위인 사용하기 위한 조성물.
- [0371] 221. 양태 213 내지 220 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 0.1 mg 내지 500 mg의 약제 활성 성분을 포함하는 사용하기 위한 조성물.
- [0372] 222. 양태 213 내지 221 중 어느 하나에 있어서, 약제 활성 성분의 혈장 C_{max}가 1 ng/ml 내지 10 ng/ml 범위인 사용하기 위한 조성물.
- [0373] 223. 양태 214 내지 222 중 어느 하나에 있어서, 약제 활성 성분의 혈장 C_{max}가 10 ng/ml 미만인 사용하기 위한 조성물.
- [0374] 224. 양태 1 내지 191 중 어느 하나에서 규정된 바와 같은 조성물에 성분들의 조합의 용도 또는 안구 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 조성물의 용도로서, 활성 약제 성분이 안과용 약물을 포함하는 용도.
- [0375] 225. 양태 224에 있어서, 안구 질환이 포도막염, 당뇨병성 황반부종 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는 용도.
- [0376] 226. 양태 224에 있어서, 안구 질환이 포도막염 또는 습성 연령-관련 황반변성을 포함하는 용도.
- [0377] 227. 양태 224 내지 226 중 어느 하나에 있어서, 활성 약제 성분이 시롤리무스를 포함하는 용도.
- [0378] 228. 양태 224 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여되며, 투여 후 1개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 1% 내지 20% 또는 2% 내지 15%의 범위인 용도.
- [0379] 229. 양태 224 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여되며, 투여 후 3개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 10% 내지 60% 또는 20% 내지 50%의 범위인 용도.
- [0380] 230. 양태 224 내지 229 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 인간 환자에게 단일 용량으로서 안구내로 투여되며, 투여 후 6개월에 조성물로부터 방출된 약제 활성 성분의 평균 양이 투여 시에 조성물에서 약제 활성 성분의 총량의 30% 내지 100% 또는 40% 내지 90%의 범위인 용도.
- [0381] 231. 양태 224 내지 230 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 0.1 mg 내지 500 mg의 약제 활성 성분을 포함하는 용도.
- [0382] 232. 양태 224 내지 231 중 어느 하나에 있어서, 약제 활성 성분의 혈장 C_{max}가 1 ng/ml 내지 10 ng/ml 범위인 용도.
- [0383] 233. 양태 224 내지 232 중 어느 하나에 있어서, 약제 활성 성분의 혈장 C_{max}가 10 ng/ml 미만인 용도.
- [0384] 234. 양태 1 내지 191 중 어느 하나의 조성물을 물, 포스페이트 완충 용액, 체액 또는 모의 체액과 접촉시키는 것을 포함하는 데포를 형성하는 방법.

- [0385] 235. 양태 1 내지 191 중 어느 하나의 조성물을 대상체의 유리체액과 접촉시키는 것을 포함하는 데포를 형성하는 방법.
- [0386] 236. 양태 1 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 단위 투약 형태가 0.4 mg 내지 1 mg의 약제 활성 성분을 포함하는 단위 투약 형태.
- [0387] 237. 양태 236에 있어서, 조성물이 바이알 내에 함유된 단위 투약 형태.
- [0388] 238. 양태 236에 있어서, 조성물이 시린지 내에 함유된 단위 투약 형태.
- [0389] 239. 양태 236에 있어서, 조성물이 니들-부재 주사기 내에 함유된 단위 투약 형태.
- [0390] 240. 양태 1 내지 191 중 어느 하나의 조성물을 함유하는 용기.
- [0391] 241. 양태 1 내지 191 중 어느 하나의 조성물을 포함하는 니들-부재 주사기로서, 조성물이 약제 활성 성분을 포함하는 니들-부재 주사기.

도면의 간단한 설명

- [0392] 도 1a, 도 1b 및 도 1c는 본 개시내용의 여러 조성물로부터 시험관내 약물 방출을 도시한 것이다.
- 도 2는 0.05% 히알루론산(HA) 매질에 본 개시내용의 조성물에서 시험관내 약물 방출을 도시한 것이다.
- 도 3은 0.1% SDS를 함유하는 PBS 매질에서 시롤리무스 제형의 누적 방출 프로파일을 도시한 것이다.
- 도 4는 본 개시내용의 조성물로부터 유리체내 데포로부터 얻어진 6개월에 걸친 유리체액에 잔류하는 시롤리무스를 도시한 것이다.
- 도 5는 토끼의 망막 맥락막(RC)에서의 시롤리무스(6개월 데이터)를 도시한 것이다.
- 도 6은 하기 실시예 5에서 보다 상세하게 기술된 바와 같은 유리체액에 잔류하는 시롤리무스를 도시한 것이다.
- 도 7은 하기 실시예 5에서 보다 상세히 기술된 시간에 따른 RC에서의 시롤리무스 농도를 도시한 것이다.
- 도 8은 하기 실시예 5에서 보다 상세하게 기술된 바와 같이, 유리체내 데포의 배치 후 시롤리무스 혈액 농도를 도시한 것이다.
- 도 9는 유리체내 데포에서 잔류하는 용량을 도시한 것이다. 각 포인트는 평균 \pm SD(3 내지 4개의 안구)를 나타낸다. 시간 0은 공칭값(100%)이다.
- 도 10은 하기 실시예 9에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 유리체액에 잔류하는 시롤리무스를 도시한 것이다.
- 도 11은 하기 실시예 9에서 보다 상세히 기술된 시간에 따른 RC에서의 시롤리무스 농도를 도시한 것이다.
- 도 12는 하기 실시예 9에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 유리체내 데포의 배치 후 시롤리무스 혈액 농도를 도시한 것이다.
- 도 13은 하기 실시예 10에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 유리체액에 잔류하는 시롤리무스를 도시한 것이다.
- 도 14는 하기 실시예 10에서 보다 상세히 기술된 시간에 따른 RC에서의 시롤리무스 농도를 도시한다.
- 도 15는 하기 실시예 10에서 보다 상세하게 기술된 바와 같이 유리체내 데포의 배치 후 시롤리무스 혈액 농도를 도시한 것이다.
- 도 16은 하기 실시예 11에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 유리체액에 잔류하는 시롤리무스를 도시한 것이다.
- 도 17은 하기 실시예 11에서 보다 상세히 기술된 시간 경과에 따른 RC에서의 시롤리무스 농도를 도시한 것이다.
- 도 18은 하기 실시예 11에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 유리체내 데포의 배치 후 시롤리무스 혈액 농도를 도시한 것이다.
- 도 19는 하기 실시예 12에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 유리체액에 잔류하는 시롤리무스를 도시한 것이다.
- 도 20은 하기 실시예 12에서 보다 상세히 기술된 시간에 따른 RC에서의 시롤리무스 농도를 도시한 것이다.
- 도 21은 하기 실시예 12에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 유리체내 데포의 배치 후 시롤리무스 혈액 농도를

도시한 것이다.

도 22는 SAIB:VE의 중량비에 따른, SAIB 및 비타민 E로 이루어진 혼합물의 25℃에서의 밀도를 플롯팅한 것이다.

도 23은 활성 약제 성분으로서 플루오시놀론을 포함하는 본 발명의 조성물의 방출 프로필을 도시한 것이다.

도 24는 활성 약제 성분으로서 트리암시놀론을 포함하는 본 발명의 조성물의 방출 프로필을 도시한 것이다.

도 25는 활성 약제 성분으로서 이부프로펜을 포함하는 본 발명의 조성물의 방출 프로필을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0393] 본원에서 수량은 바람직한 상한치의 세트 및 바람직한 하한치의 세트로서 기술될 수 있다. 바람직한 범위는 바람직한 상한치 및 바람직한 하한치뿐만 아니라, 2개의 바람직한 하한치 및 2개의 바람직한 상한치로부터 형성된 임의의 범위를 포함한다. 실시예는 또한 양(예를 들어, 중량 퍼센트, 비율 등)을 개시한다. 바람직한 범위는 또한 실시예에 개시된 2개의 값으로부터 형성된 범위 및 실시예에서 개시된 하나의 값으로부터 형성된 범위와 상한치 또는 하한치의 세트로 개시된 다른 값을 포함한다. 상기 범위는 모두 본원에 명시적으로 개시된다.
- [0394] 본 발명에 따른 제형은 일반적으로 담체 조성물 중에 활성 약제 성분(API)을 포함한다. 일부 경우에, 담체 조성물은 고점도 액체 담체 물질(HVLCM), 소수성 용매, 친수성 용매 및 항산화제 중 하나 이상을 포함한다. 일부 경우에, 담체 조성물은 고점도 액체 담체 물질(HVLCM), 소수성 용매, 친수성 용매, 폴리머, 항산화제 및 다른 부형제 중 하나 이상을 포함한다.
- [0395] 데포 제형에 적합한 임의의 생물학적 활성 물질(BAS) 또는 활성 약제 성분(API) 또는 활성 화합물이 본 개시내용의 조성물에 사용될 수 있다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, BAS, API 또는 활성 화합물 중 어느 하나와 관련하여 본원에 기재된 투여, 투여량, 중량% 및 유사한 측면에 관한 설명은 다른 물질, 성분, 또는 화합물을 의미한다. API의 일부 예시적인 부류는 면역 억제제, 항염증제 및 항생제를 포함한다. 본원에 기재된 생물학적 활성 물질, API 및 활성 화합물은 또한 그의 약제학적으로 허용되는 전구 약물, 유도제, 유사체, 염, 유도제 및 에스테르를 포함한다.
- [0396] 본원에 사용된 용어 "생리 활성 물질", 약물, 펩티드, 단백질, 탄수화물(단당류, 올리고당 및 다당류를 포함함), 핵단백질, 무코단백질, 지질단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질을 포함하는 무기 또는 유기 분자, 또는 단백질, 당단백질, 스테로이드, 핵산(임의의 형태의 DNA, cDNA 또는 RNA, 또는 이들의 분절을 포함함), 뉴클레오타이드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오타이드(안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함함), 유전자, 지질, 호르몬 또는 이들의 조합에 연결된 소분자를 지칭하는 것으로서, 조류 및 인간을 포함하는 포유동물을 포함하지만 이로 제한되지 않는 동물에 생체내 투여될 때 생물학적 효과를 유발하는 화합물을 의미한다.
- [0397] 적합한 단백질은 인간 성장 호르몬, 섬유 아세포 성장 인자(FGF), 에리트로포이에틴(EPO), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 과립구 콜로니(g-CSF), 소 성장 호르몬(BST) 종양 괴사 인자(TNF), 형질 전환 성장 인자-베타(TGF-베타), 인터루킨, 인슐린 및 알파-인터페론, 베타-인터페론 등과 같은 인터페론을 포함하지만 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0398] 본원에서 사용되는 약물(또는 활성 의약 성분, API)은 질병이나 장애의 치료, 치유 또는 예방을 위한 약물로 내부적으로 또는 외부적으로 사용되는 물질을 지칭하며, 면역억제제, 마취제, 진통제, 화학치료제, 스테로이드(레티노이드 포함), 호르몬, 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 항증식제, 항히스타민제, 항응고제, 항광노화제, 멜라노트로픽 펩티드, 비스테로이드성 및 스테로이드성 항염증 화합물, 항정신병제 및 방사선 흡수제, UV 흡수제를 포함하지만 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0399] 용어 생물학적 활성 물질은 살충제, 살충제, 살균제, 쥐약, 식물 영양소 및 성장 촉진제와 같은 제제도 포함한다.
- [0400] 약제학적으로 허용되는 용어는 인간 또는 수의학적 사용, 바람직하게는 인간의 사용을 포함하는 약학적 사용에 안전하고 효과적인 수단을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 조성물은 바람직하게는 동물 또는 인간의 의학적 상태를 치료하는데 사용하기에 적합하다. 약제학적으로 허용되는 조성물은 바람직하게는 하나 이상의 활성 약제 성분 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제의 조합물을 포함하거나, 이를 필수적으로 포함하거나, 이로 이루어진다.
- [0401] 면역 억제제는 매크로라이드 락톤, 시클로스포린 등을 포함하는 데포 제형에 유용한 임의의 면역 억제제를 포함한다. 면역 억제제는 특정 제제 또는 그의 용도에서 면역 억제제로서 API가 주로 사용되지 않더라도 면역 억제

트아미노펜); 항알레르기제, 예를 들어, 안타졸린, 메타피리텐, 클로르페니라민, 피틸라민 프로펜피리다민, 하이드로코르티손, 코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 텍사메타손, 텍사메타손 21-포스페이트, 플루오시놀론, 트리암시놀론, aapemflths, 프레드니솔론, 21-소듐 숙시네이트, 및 프레드니솔론 아세테이트; 탈감작제, 예를 들어, 돼지풀 화분 항원, 화분증(hay fever) 화분 항원, 먼지 항원 및 우유 항원; 백신, 예를 들어, 수두, 콜레라, 수두, 해독제, 성홍열, 디프테리아 독소이드, 과산화 독소이드, 비둘기 독, 백일해, 인플루엔자, 광견병, 유행성 이하선염, 홍역, 폴리에틸렌 및 뉴캐슬 질병; 페니실린, 나프 졸린 및 테트라 히드라졸린과 같은 충혈 완화제; 세균성 살리실레이트, 카바콜, 디이소프로필 플루오로 포스페이트, 포스포린 요오다이드 및 데메카롬 브로마이드와 같은 미세 및 항콜린 에스테르; 호로마틴, 스코폴라민, 트로피아미드, 유카트로핀 및 하이드록시 암페타민과 같은 부교감 학제; 에피네프린과 같은 교감신경 흥분제; 올란자핀(olanzapine), 리스페리돈(risperidone)과 같은 항정신병제; 날트렉손, 날록손, 날노텐과 마약 길항제; 페오바비탈, 세코바비탈 소듐, 코데인, (α -브로모이소발레 틸) 우레아, 카보탈 등의 진정제 및 수면제; 3-(2-아미노 프로필) 인돌 아세테이트 및 3-(2-아미노 부틸) 인돌 아세테이트와 같은 정신 활력제; 리세르파인(reserpine), 클로르프로마이라인(chlorpromazine) 및 티오프로파제(thiopropazate)와 같은 진정제; 부타카인, 헥사카인, 이소부카인, 사이클로메티카인, 베녹시네이트, 디페로돈, 디부카인, 메플리카인(meibrylcaine)과 같은 마취제와 같은 마취제, 디메티코퀴놀, 프라녹신, 부탐벤, 디클로닌(텍사메타손 또는 에피네프린과 같은 증강제가 있거나 없는 것); 아미트립틸린 또는 노르트립틸린과 같은 삼환계 항우울제; 안드로겐 성 스테로이드, 예컨대 메틸 테스토스테론 및 플루레메스테론; 에스트론, 예컨대 17- 에스트라 디올, 에티닐에스트라디올 및 디에틸스테벤스트롤; 프로게스테론, 메게스트롤, 멜렌게스트롤, 클로르미논, 에티스테론, 노레티노드렐, 19-노르프로게스테론, 노레티드론, 메드록시프로게스테론, 및 17-0-하이드록시-프로게스테론과 같은 프로게스테론 제제; PGEI, PGE2 및 PGF2와 같은 프로스타글란딘과 같은 체액 성 제제; 해열제, 예컨대 아스피린, 나트륨 살리실레이트 및 살리실아미드; 아트 로핀, 메탄테린(methantheline), 파페베린(papaverine) 및 메토폴로아민브로마이드와 같은 항경련제; 4-아미노퀴놀린, 8-아미노 퀴놀린, 클로로퀸 및 피리미딘과 같은 항말라리아제; 다이펜하이드라민, 다이엔히드리네이트, 트리페날아민, 페페나진 및 클로르페나진과 같은 항히스타민제; 디벤즈히드로플루메티아지드, 플루메시아 이미드, 클로로 티아지드 및 아미노 트레이트와 같은 심장 활성제; 세르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴 및 관련 화합물과 같은 스타틴; 크로몰린(cromolyn)과 같은 항혈소판제; 비제한적 예로 알렌드로네이트, 라이센드로네이트, 졸렌드로네이트, 파미드로네이트 및 이반드로네이트를 포함하는 비스포스포네이트와 같은 골 흡수 방지제; 칼시토닌과 같은 칼슘 조절 호르몬; 천연 및 합성 생체 활성 펩티드와 같은 영양제; 및 성장 인자, 세포 부착 인자, 사이토 카인 및 생물학적 반응 변형자를 포함하는 단백질을 포함한다.

[0407] 본 발명의 일부 조성물에서, 활성 약제 성분은 안구 질환을 치료할 수 있으며, 예를 들어 안구 질환을 치료할 수 있는 물질을 포함한다. 이러한 물질은 안과용 약물로도 알려져 있다. 본 발명의 일부 조성물에서, 활성 약제 성분은 시클리무스 이외의 안약을 포함하지 않으며, 일부 양태에서 활성 약제 성분은 안과용 약물을 함유하지 않는다.

[0408] 활성 화합물은 원하는 효과를 달성하기 위해 효과적인 양의 호스트 인간 또는 동물에게 전달하기에 충분한 양으로 조성물에 포함된다. 조성물에 혼입된 약물 또는 생물학적 활성제의 양은 바람직한 방출 프로파일, 생물학적 효과를 위해 요구되는 약물의 농도 및 약물의 원하는 방출 기간에 좌우된다.

[0409] 또한, 조성물에서 활성 화합물의 농도는 흡수, 불활성화, 및 배설 속도, 약물뿐만 아니라 당업자에게 공지된 기타 요인에 의존 할 것이다 . 투약량은 또한 경감되는 증상의 중증도에 따라 달라질 것이라는 점에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상에 대하여, 특정 투여량 요법은 조성물의 투여를 투여 또는 감독하는 개인의 필요 및 전문적 판단에 따라 시간에 따라 조정되어야하고, 본원에 기재된 농도 범위는 단지 예시적인 것이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하려는 것은 아니다. 상기 조성물은 하나의 투여량으로 투여 될 수 있거나, 다양한 시간 간격으로 투여될 수 있는 더 적은 투여량으로 분할 될 수 있다.

[0410] 생물학적 활성 물질은 양의 및/또는 생물학적 활성 물질을 필요로하는 환자에게 유효량을 투여 할 수 있는 농도로 일반적으로 존재한다. 상기 양 및/또는 농도는 사용된 생물학적 활성 물질에 의존하고 또한 투여의 위치에 의존 할 수 있다. 생물학적 활성 물질의 양 및/또는 농도는 본 명세서를 참고로하여 당업자가 결정할 수 있다. 일반적으로, 보다 높은 농도가 선호되는데, 이는 보다 작은 부피의 데포의 투여를 허용할 수 있기 때문이다. 농도가 일반적으로 높아서 BAS 또는 다른 구성 요소가 성능에 영향을 줄 수 있고 (또는 생체 이용률) 다른 부작용이 있을 수 있기 때문에 침전 확률이 높아서는 안된다. 일부 안과 병원의 경우 높은 농도/낮은 부피가 바람직하지만 석회질은 시력 및/또는 BAS의 생체 이용률에 영향을 줄 수 있으므로 (예를 들어, 시클리무스) 침전을 피해야한다. 본원을 제한함이 없이, 생물학적 활성 물질은 전형적으로 조성물의 중량을 기준으로 하여 적어도 0.05

중량%, 0.1 중량%, 0.5 중량%, 1 중량% 또는 2 중량%의 양으로 본 조성물에 존재한다. 생물학적 활성 물질은 전형적으로 조성물의 중량을 기준으로 20 중량%, 10 중량%, 7 중량%, 5 중량%, 4 중량% 또는 3 중량%의 양으로 조성물 중에 존재한다. 일부의 경우에, 생물학적 활성 물질은 조성물의 중량을 기준으로 하여, 1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 존재하는 시롤리무스를 포함한다.

[0411] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 생물학적 활성 물질(BAS), API 또는 활성 화합물을 포함할 수 있다. 2개 이상의 BAS가 사용되는 경우, 이들은 동일한 치료 클래스 또는 다른 치료 클래스에서 나올 수 있다. 예를 들어, 활성 약제 성분은 시롤리무스 및 적어도 하나의 추가의 치료제, 예를 들어, 적어도 하나의 추가 안과 용약을 포함할 수 있다. BAS의 가능한 조합에는 시롤리무스와 타크롤리무스; 시롤리무스 및 시클로 스포린; 및 시롤리무스 및 프레드니솔론가 있다.

[0412] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 고점도 액체 담체 물질(HVLCM)을 포함하며, 바람직하게는 안과용 약제에 대해 약제학적으로 허용 가능하다. HVLCM은 비폴리머성이고 비수용성이며, 37℃에서 적어도 5,000 cP(및 선택적으로 적어도 10,000; 15,000; 20,000; 25,000; 또는 50,000 cP)의 점도를 갖는다. HVLCM은 바람직하게 피험자의 주위 또는 생리적 조건 하에서 순수하게 결정화된다. 비수용성이라는 용어는 상온 또는 23℃와 같은 주위 조건 하에서 1 중량% 미만의 정도로 용해되는 물질을 지칭한다. 용어 "비폴리머성"은 에스테르 또는 에스테르의 산 부분에 본질적으로 반복 단위를 갖지 않는 혼합 된 에스테르뿐만 아니라 산 부분의 작용 단위가 적은 횟수로 반복되는 산 부분을 갖는 에스테르 또는 혼합 에스테르(즉, 올리고머)일 수 있다. 일반적으로, 에스테르의 산 부분에 5개 이상의 동일하고 인접한 반복 단위 또는 -머를 갖는 물질은 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "비폴리머성"에 의해 배제되지만, 이량체, 삼량체, 사량체 또는 오량체를 함유하는 물질은 이러한 용어의 범위 내에 포함된다.

[0413] HVLCM은 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트("SAIB")를 포함할 수 있고, 필수적으로 포함하거나, 이로 이루어질 수 있다. SAIB는 전형적인 HVLCM이다.

[0414] 용어 "SAIB"는 8개의 네가티브 하이드록실기가 각각 $-COCH_3$ (아세틸) 또는 $-COCH(CH_3)_2$ (이소부티릴) 모이어티로 에스테르화된 수크로오스의 분자를 지칭한다. SAIB는 상업적으로 입수 가능한 제품으로, 예를 들어 천연 수크로오스하이드록실기의 상이한 패턴의 아세틸 및 이소부티릴 치환을 갖는 화합물의 혼합물 형태로 판매될 수 있다(예를 들어, 아세틸 대 이소부티릴 잔기의 상이한 비율 및/또는 아세틸 및 이소부티릴 잔기의 상이한 고리 위치). 당업자는 SAIB가 전형적으로 바람직하게는 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 잔기로 명목상으로 에스테르화된 수크로오스 분자를 포함하는 다르게 치환된 "이소형"의 혼합물을 포함한다는 것을 이해할 것이다. 이에 따라, HVLCM은 천연 수크로오스 분자가 2개의 아세트산 및 6개의 이소부티르산 잔기로 에스테르화된 SAIB를 포함하거나, 필수적으로 이를 포함하거나, 이로 이루어질 수 있다(즉, 그 구조는 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제5,747,058 호 참조함).

[0415] SAIB는 구강내 독성이 없고, 식품 산업에서 에멀전을 안정화시키는 데 사용된다. 이는 점성이 매우 높은 액체이고 열을 조금씩 첨가하거나 용매를 첨가하여 점도가 급격히 변하는 특이한 성질이 있다. 그것은 많은 수의 생체 적합성 용매에 용해된다. 용액 또는 에멀전에서 SAIB는 주사 또는 에어로졸 스프레이를 통해 적용될 수 있다. SAIB는 물질 전달 속도에 영향을 줄 수 있는 셀룰로스 에스테르 및 기타 고분자와 호환된다.

[0416] HVLCM은 비폴리머성 폴리알킬렌 폴리올을 포함할 수 있고, 필수적으로 포함하거나, 이로 이루어질 수 있다. 비폴리머성 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 바람직한 폴리알킬렌 폴리올이다. HVLCM이 PEG를 포함할 때, PEG는 바람직하게 약 220 또는 200 달톤 미만의 분자량을 갖는다. 즉, 바람직하게는 $n \leq 5$ 이고, 여기서 n 은 PEG 중의 에틸렌 글리콜 단위의 평균 개수이다. PEG를 포함하는 HVLCM에 대한 n 의 바람직한 값은 $n = 5, 4, 3$ 또는 2를 포함한다.

[0417] 다른 구현예에서, HVLCM은 스테아레이트 에스테르, 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 글리세릴, 디에틸아미노에틸, 및 글리콜의 스테아레이트 에스테르, 스테아레이트 아마이드 및 다른 장쇄 지방산 아마이드, 예를 들어, N,N'-에틸렌 디스테아라미드, 스테아라미드 MEA 및 DEA, 에틸렌 비스스테아라미드, 코코아민 옥사이드, 장쇄 지방알코올, 예를 들어, 세틸 알코올 및 스테아릴 알코올, 장쇄 에스테르, 예를 들어, 미리스틸 미리스테레이트, 베헤닐 에루케이트, 및 글리세릴 포스페이트일 수 있다. HVLCM은 아세틸 화 수크로오스 디스테아레이트(Crodesta A-10)를 포함할 수 있다.

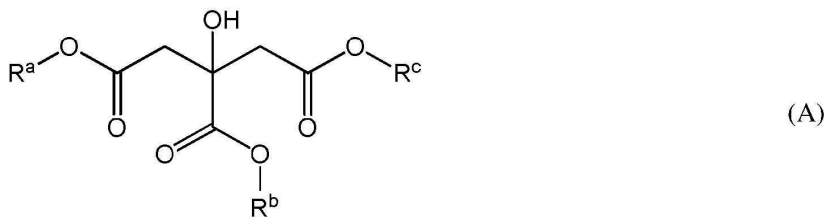
[0418] HVLCM은 원하는 특성, 예를 들어 점도 및/또는 응집력을 달성하는 임의의 양으로 조성물에 존재한다. HVLCM은 바람직하게는 약제 조성물의 중량을 기준으로 99.5 중량%, 95 중량%, 85 중량%, 60 중량% 또는 50 중량% 이하의

양으로 존재한다. HVLCM은 바람직하게 약제 조성물의 중량을 기준으로 0.1 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 10 중량%, 25 중량% 또는 40 중량% 이상의 양으로 본 발명의 약제 조성물에 존재한다. 구현예에 개시된 이들 양 또는 양의 조합으로부터 형성된 모든 범위, 예를 들어 0.5 중량% 내지 50 중량%, 25 중량% 내지 85 중량% 및 10 중량% 내지 40 중량%가 또한 바람직하다. 일부 경우에, HVLCM은 약 0.1 중량% 내지 60 중량%, 예를 들어, 약 0.5 중량% 내지 약 50 중량%, 약 30 중량% 내지 약 60 중량% 및 약 0.1 중량%의 양으로 존재하는 SAIB를 포함한다. 내지 약 10 중량%(예를 들어, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%)의 양으로 존재할 수 있다.

[0419] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 소수성 용매를 포함하며, 이는 안과용 데포에 약제학적으로 허용되는 것들을 포함한다. 유용한 소수성 용매는 물에서 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 0.1 중량% 미만의 용해도를 나타낸다. 0.05 중량% 미만의 물에 대한 용해도를 갖는 소수성 용매가 특히 바람직하다. 용해도는 25℃에서 측정된다. 소수성 용매의 일부 예로는 벤질 벤조산(BB), 이소프로필 미리 스테이트(IPM), 팔미탄산 이소프로필, 아세틸 트리 부틸 시트레이트(ATBC), 트리알킬 시트레이트(예를 들어, BB 및 IPM은 시판 제품이다. 벤질 벤조산이 바람직한 소수성 용매이다.

[0420] 다른 적합한 소수성 용매는 트리글리 세라이드(예를 들어, 카프릴릭/카프릭 트리글리 세라이드(미글리올 810)), 디메틸 프탈레이트뿐만 아니라 지방산 에스테르 에틸 올레이트 및 에틸 에테르 카프레이트를 포함한다.

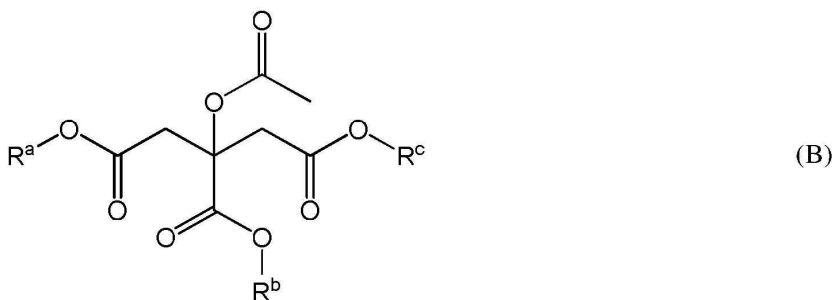
[0421] 사용시, 트리알킬 시트레이트(TAC)는하기 화학식 (A)로 나타내는 화합물을 포함하거나 또는 이를 필수적으로 포함할 수 있다. 화학식 (A)에서, R^a , R^b 및 R^c 는 동일하거나 상이한 알킬 기를 나타내며, 각각은 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬 기는 바람직하게, 선형 또는 분지형 알킬 기이고, 더욱 바람직하게, 4개의 탄소수를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 기이다. 일부 바람직한 트리알킬 시트레이트는 n-프로필 기, n-부틸 기, n-펜틸 기, 이소프로필 기, 이소부틸 기, 2차-부틸 기, 3차-부틸 기, 이소펜틸 기 등을 포함한다. 부틸 기(본원에서 트리 부틸 시트레이트 또는 TBC 라 함)가 더욱 바람직하다.



[0422]

[0423] 화학식 (A)에서, R^a , R^b 및 R^c 는 각각 동일할 수 있거나, 상이할 수 있다. 바람직하게, R^a , R^b 및 R^c 는 동일하다.

[0424] 사용시, 아세틸 트리알킬 시트레이트(ATAC)는 하기 화학식 (B)로 표시되는 화합물을 포함하거나 또는 이를 필수적으로 포함할 수 있으며, 이는 또한 트리알킬 아세틸 시트레이트 및 2-아세톡시 프로판-1,2,3-트리알킬 트리카르복실산으로 지칭된다. 화학식 (B)에서, R^a , R^b 및 R^c 는 각각 3 내지 5개의 탄소수를 갖는 알킬 기를 나타낸다. 알킬 기는 바람직하게 4의 탄소수를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 기이다. 일부 바람직한 아세틸 트리알킬 시트레이트는 n-프로필 기, n-부틸 기, n-펜틸 기, 이소프로필 기, 이소부틸 기, 2차-부틸 기, 3차-부틸 기, 이소펜틸기 등을 갖는 것들을 포함한다. 3개의 n-부틸 기를 갖는 아세틸 트리알킬 시트레이트(본 명세서에서 아세틸 트리부틸 시트레이트 또는 ATBC라 함)가 더욱 바람직하다.



[0425]

- [0426] 화학식 (B)에서, R^a , R^b 및 R^c 는 각각 동일할 수 있거나, 상이할 수 있다. 바람직하게, R^a , R^b 및 R^c 는 동일하다.
- [0427] 소수성 용매로서, TAC 또는 ATAC는 개별적으로 또는 서로 조합하여 사용할 수 있다. TAC 및/또는 ATAC는 또한 하나 이상의 다른 소수성 용매와 조합하여 사용될 수 있다. 조합하여 사용하는 경우 임의의 TAC:ATAC 비율을 사용할 수 있다. TAC:ATAC의 일부 비율(부피:부피)은 0:100, 0.1:99.9, 5:95, 10:90, 15:85, 30:70, 50:50, 70:30, 85:15, 90:10, 95:5, 99.9:0.1 및 100:0이다. 이 비율들 중 임의의 두 가지로부터 형성된 범위도 또한 바람직하다.
- [0428] 본 발명의 조성물은 조성물에 적합한 성질을 부여하기 위해 임의의 양의 소수성 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 소수성 용매를 포함하는 경우, 바람직하게는 0.1 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 10 중량%, 20 중량%, 30 중량% 및 40 중량%를 포함한다. 본 발명의 조성물은 소수성 용매를 포함하는 경우, 바람직하게는 99 중량%, 95 중량%, 90 중량%, 80 중량%, 70 중량%, 60 중량% 및 50 중량%를 포함한다. 일부 경우에, 본 발명의 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 80 중량% 내지 약 95 중량%의 소수성 용매를 함유한다. 일부 경우에, 소수성 용매는 벤질 벤조산을 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 35 중량% 내지 약 45 중량%의 양으로 포함한다. 다른 경우, 소수성 용매는 ATBC를 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 35 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 포함한다.
- [0429] 본 발명의 조성물은 바람직하게, 안과용 데포를 위해 약제학적으로 허용되는 것을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 친수성 용매를 포함한다. 친수성 용매는, 사용될 때, 바람직하게 폴리아킬렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 이외의 비폴리머성 성 폴리머이다. 친수성 용매는 바람직하게는 물에 대한 용해도가 25℃에서 측정시 1 중량%, 2 중량%, 10 중량%, 25 중량%, 50 중량% 및 물과의 혼화성을 포함한다. 소수성 용매가 사용될 때, 친수성 용매는 소수성 용매보다 큰 물에서의 용해도를 나타낸다. 일부 바람직한 친수성 용매는 에탄올, 에틸 락테이트(EL), 디메틸 아세트아미드(DMSO), N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 폴리아킬렌 폴리올, 에틸 아세테이트, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 글리세린 및 트리아세틴(TA)을 포함한다.
- [0430] 상업적으로 사용 가능한 친수성 용매에는 소량의 물이 포함될 수 있다. 본 발명의 약제 조성물에서 물을 감소시키거나 제거하고자하는 경우, 무수(또는 건조) 친수성 용매를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 친수성 용매는 무수(또는 저-함수) 형태로 상업적으로 수득될 수 있고, 및/또는 물을 함유하는 친수성 용매는 건조될 수 있다. 이러한 동일한 고려 사항은 본 발명의 조성물의 다른 성분뿐만 아니라 본 발명의 약제 조성물에 적용된다. 물과 공비 혼합물(예를 들어, 에탄올)을 형성하는 성분은 바람직하게는 무수 형태로 사용된다. 무수 에탄올은 예를 들어, 99.5% EtOH, 200 프루프(proof) 및/또는 0.005% 미만의 물을 포함하는 제품을 포함한다.
- [0431] 에탄올, 에틸 락테이트, 디메틸 술폰사이드, N-메틸-2-피롤리돈, 폴리아킬렌 폴리올 및 트리아세틴은 모두 상업적으로 널리 판매되는 제품이다. 사용시, 에탄올은 바람직하게 변성되지 않는다. 일부 경우에, 에탄올은 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재한다(예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 7 중량%, 예컨대 약 1 중량% 내지 약 5 중량%).
- [0432] 친수성 용매가 폴리아킬렌 폴리올을 포함할 때, 임의의 분자량(또는 중합도)이 사용될 수 있으며, 단, 친수성 용매로서 작용하기 위해, 폴리아킬렌 폴리올은 주변 온도, 예를 들어, 23℃에서 액체이어야 한다. 바람직한 폴리아킬렌 폴리올은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다. PEG300(n은 약 7), PEG400(n은 약 9) 및 PEG600(n은 약 13)은 23℃에서 액체이며, PEG800(n은 약 18)은 23℃에서의 페이스트이다. 바람직한 PEG는 친수성 용매는 PEG 600, PEG 400 및 PEG 300, 예를 들어 PEG 400을 포함한다.
- [0433] 사용시, 친수성 용매는 일반적으로 70 중량% 이하, 60 중량% 이하, 50 중량% 이하, 40 중량% 이하, 30 중량% 이하, 20 중량% 이하, 15 이하, 10 중량% 이하의 양으로 존재할 수 있다. 일반적으로 하한은 없지만, 친수성 용매가 사용되는 경우, 일반적으로 0.1 중량% 이상, 1 중량% 이상, 2 중량% 이상, 3 중량% 이상, 4 중량% 이상, 또는 적어도 5 중량%이다. 일부 경우에, 친수성 용매는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 양의 에탄올을 포함한다. 일부 경우에, 친수성 용매는 조성물의 중량을 기준으로 하여, 약 30 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 PEG를 포함한다. 일부 경우에 있어서, 본 발명의 조성물은 에탄올 및 PEG 둘 모두를 함유할 수 있으며, 예를 들어, 에탄올 및 PEG의 양은 각각 본 명세서에 개략된 예시적인 양 이내이다.
- [0434] 충분히 낮은 분자량의 PEG (예를 들어, $n \leq 5$)가 HVLCM과 친수성 용매의 역할을 할 수 있으며, 이 경우 총량은 2개의 성분들 중에서 분배될 수 있거나, 2개의 성분들 중 하나로만 분류될 수 있다.
- [0435] 일부 경우에, 비히클 제제는 SAIB, BB 및 에탄올을 포함한다. 일부 다른 경우, 비히클 제형은 보다 바람직한 방

출 프로파일을 갖는 제제를 제공하기 위해 SAIB, BB 및 에탄올 및 추가 성분을 포함한다. 일부 경우에, 제형은 포유 동물 대상체, 예를 들어, 인간 대상체(또는 환자)에게 단일 투여로서 안구내 투여된 조성물로부터의 시물 리무스의 재현가능한 방출을 제공한다.

- [0436] 본 발명의 조성물은 임의로 하나 이상의 폴리머를 포함한다. 폴리머를 포함하는 것은 조성물에 유익한 특성을 부여할 수 있다. 예를 들어, 폴리머의 사용은 API 방출을 늦추는 데 도움이되어 보다 지속적인 방출률을 유지하는 데 도움이 된다. 이것은 데포의 수명을 연장하는 데 도움이 될 수 있다. 방출 속도를 낮추면 약물 노출을 통제하고 안전하고 효과적인 수준의 노출을 조절하고 과다 노출을 제거하거나 줄일 수 있다.
- [0437] 일부 바람직한 폴리머는 폴록사머, 폴리알킬렌 폴리올, 폴리(락트산)(글리콜 산), 폴리(락트산)(또는 폴리락티드), 폴리카프로락톤, 글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리무수물, 폴리아민, 폴리우레탄, 폴리에스테라미드, 폴리오로쏘에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리옥시에스테르, 폴리오르쏘카보네이트, 폴리포스포젠, 숙시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로오스, 키틴, 키토산, 히알루론산, 및 이들의 코폴리머, 테르폴리머, 및 혼합물을 포함한다. 실온에서 액체이고 실온에서 개시된 조성물에서 가용성인 폴리머가 바람직하다.
- [0438] 폴록사머는 폴리옥시프로필렌(폴리(에틸렌 옥사이드))의 2개의 친수성 사슬을 갖는 폴리 옥시 프로필렌(폴리(프로필렌 옥사이드))의 중심 소수성 사슬을 포함하는 비이온성 트리블록 코폴리머이다. 폴록사머는 시판 중이며 SYNPERONICS, PLURONICS 및 KOLLIPHOR와 같은 다양한 상표명으로 판매된다. 폴록사머 P188이 바람직한 임의의 적합한 등급이 사용될 수 있다.
- [0439] 폴리머가
- [0440] 폴리알킬렌 폴리올을 포함할 때, 임의의 분자량(또는 중합도)이 사용될 수 있으며, 단, HVLCM보다 오히려 본 개시내용에서 폴리머로서 작용하기 위하여, 폴리알킬렌 폴리올은 5 초과 중합도(즉, $n > 5$)를 가져야 한다. 바람직한 폴리알킬렌 폴리올은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다. PEG 300(n 은 약 7), PEG 400(n 은 약 9), 및 PEG 800(n 은 약 18)은 그러한 폴리머로서 바람직하다.
- [0441] 적합한 분자량의 PEG가 폴리머(예를 들어, $n > 5$)와 친수성 용매(예를 들어, $n < 18$)로 작용할 수 있으며, 이 경우 총량은 두 성분 간에 배분될 수 있다. 하나의 구성 요소만으로 분류될 수 있다.
- [0442] 폴리락티드는 락트산만을 기본으로 할 수 있는 락트산 기반 폴리머이거나 락트산, 글리콜 산 및/또는 카프로 락톤을 기초로 하는 코폴리머 일 수 있다. 본 발명에 따라 달성될 수 있는 유리한 결과에 영향을 미친다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "락트산"은 L-락트산 이성체, D-락트산, DL-락트산 및 락 타이드를 포함하고, 용어 "글리콜 산"은 글리콜 라이드를 포함한다. 가장 바람직한 것은 하기 폴리머 중 하나 이상이다. 일반적으로 PLA로 지칭되는 폴리락티드 폴리머; 일반적으로 PLGA로 언급되는 폴리(락티드-코-글리콜라이드)공중합체; 및 폴리(카프로락톤-코-락트산)(PCL-co-LA)를 포함한다. 폴리머는 약 100:0 내지 약 10:90, 예를 들어 100:0 내지 15:85, 바람직하게 약 75:25 내지 약 30:70의 락트산/글리콜 산의 모노머 비를 가질 수 있고, 약 60:40 내지 약 40:60이고, 특히 유용한 코폴리머는 약 50:50의 락트산/글리콜 산의 모노머 비를 갖는다.
- [0443] 폴리(카프로락톤-코-락트산)(PCL-co-LA) 폴리머는 바람직하게는 카프로 락톤/락트산의 코모노머 비가 약 10:90 내지 약 90:10, 약 50:50; 바람직하게는 약 35:65 내지 약 65:35; 보다 바람직하게는 약 25:75 내지 약 75:25이다. 특정 양태에서, 락트산 기반 폴리머는 카프로락톤 약 0 내지 약 90%, 락트산 약 0 내지 약 100% 및 글리콜 산 약 0 내지 약 60%의 블렌드를 포함할 수 있다.
- [0444] 다른 적합한 폴리머는 PEG-PLGA, 폴리(비닐 알콜) 및 폴리(오르토 에스테르)를 포함한다.
- [0445] 폴리머는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 결정되는 바와 같이, 예를 들어, 약 1,000 내지 약 120,000, 예를 들어, 약 5,000 내지 약 50,000, 또는 약 8,000 내지 약 30,000의 평균 분자량을 가질 수 있다. 예를 들어, 겔 투과 크로마토그래피(GPC)에 의해 측정된 바와 같이, 락트산 기반 폴리머는 평균 분자량이 바람직하게는 약 1,000 내지 약 120,000, 바람직하게는 약 5,000 내지 약 50,000, 보다 바람직하게는 약 8,000 내지 약 30,000이다. 미국특허 제5,242,910호에 개시된 바와 같이, 폴리머는 미국특허 제 4,443,340호의 교시에 따라 제조될 수 있다. 대안 적으로, 락트산 기반 폴리머는 미국특허 제5,310,865호에 기재된 기술에 따라 락트산 또는 락트산과 글리콜산의 혼합물로부터 제조될 수 있다(추가적의 코-모노머와 함께 또는 없이). 이 모든 특허의 내용은 참조로 포함된다. 적합한 락트산 기반 폴리머는 상업적으로 입수 가능하다. 예를 들어, 8,000, 10,000, 30,000 및 100,000의 분자량을 갖는 50:50의 락트산 : 글리콜 산 공중 합체는 Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc.(Petersburg, VA), Medisorb Technologies International LP(Cincinnati, Ohio) 및 Lactel Absorbable

Polymers(이전의 Birmingham Polymers, Inc.)를 포함한다.

- [0446] 적합한 락타이드 폴리머의 예로는 폴리(D,L-락타이드) RESOMER L104, PLA-L104, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 RESOMER RG502, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 RESOMER RG502H, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 RESOMER RG503, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 RESOMER RG506, 폴리 L-락타이드 MW 2,000(RESOLER L 206, RESOLER L 207, RESOMER L 209, RESOLER L 214); 폴리 D,L-락타이드 (RESOMER R 104, RESOMER R 202, RESOMER R 203, RESOMER R 206, RESOMER R 207, RESOMER R 208); 폴리 L-락타이드-코-D,L-락타이드 90:10(RESOLER LR 209); 폴리 글리콜라이드(RESOMER G 205); 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 50:50(RESOMER RG 504H, RESERER RG 504, RESERER RG 505); 폴리 DL-락타이드-코-글리콜라이드 75:25(RESOMER RG 752, RESOMER RG755, RESOMER RG 756); 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 85:15(RESOMER RG 858); 및 폴리 L-락타이드-코-트리메틸렌 카보네이트 70:30(RESOLER LT 706)(Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0447] 추가의 예로는, DL 락타이드/글리콜 100:0(MEDISORB Polymer 100 DL High, MEDISORB Polymer 100 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 85/15(MEDISORB Polymer 8515 DL High, MEDISORB Polymer 8515 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 75/25(MEDISORB Polymer 7525 DL High, MEDISORB Polymer 7525 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 65/35(MEDISORB Polymer 6535 DL High, MEDISORB Polymer 6535 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 54/46(MEDISORB Polymer 5050 DL High, MEDISORB Polymer 5050 DL Low); 및 DL-락타이드/글리콜라이드 54/46(MEDISORB Polymer 5050 DL 2A (3), MEDISORB Polymer 5050 DL 3A (3), MEDISORB Polymer 5050 DL 4A (3))(Medisorb Technologies International LP, Cincinnati, Ohio); 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 50:50; 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 65:35; 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 75:25; 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 85:15; 폴리 DL-락타이드; 폴리 L-락타이드; 폴리 글리콜라이드; 폴리 ϵ -카프로 락톤; 폴리 DL-락타이드-코-카프로 락톤 25:75; 및 폴리 DL-락타이드-코-카프로 락톤 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, Ala.)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0448] 폴리머 40 중량%, 30 중량%, 20 중량% 또는 약제 조성물의 10 중량% 이하의 양으로 존재할 수 있다. 사용될 때, 폴리머는 약제 조성물의 0.1 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량% 또는 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0449] 상기 개시된 바와 같은 폴록사머는 계면활성제 특성을 갖는다. 본 발명의 조성물은 임의로 하나 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 계면활성제는 친수성 및 소수성 성분(예를 들어, 에탄올 및 SAIB 또는 소수성 용매)을 모두 갖는 조성물에 특히 유용할 수 있다. 데포 제형, 예를 들어, 안과용 제형에 사용하기 적합한 임의의 계면활성제가 사용될 수 있다. 비이온성 계면활성제는 안과용 조성물에 바람직하다. 일부 적합한 계면활성제는 예를 들어 폴록사머, 폴리에톡실화된 캐스터 오일, 폴리옥시에틸화 히드록시 스테아르산, 프로필렌 글리콜 지방 에스테르 및 소르비탄 지방 에스테르를 포함한다. 폴록사머가 바람직하다. 일부 경우에, 폴록사머는 조성물의 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재한다.
- [0450] 폴리에톡실화된 캐스터 오일은 폴리올레핀 5 캐스터 오일, 폴리옥실 9 캐스터 오일, 폴리옥실 15 캐스터 오일, 폴리올레핀 35 캐스터 오일, 폴리옥실 40 캐스터 오일, 폴리옥실 40 수소화된 캐스터 오일 및 폴리옥실 60 수소화된 캐스터 오일을 포함한다. 일부 바람직한 폴리에톡실화된 캐스터 오일은 미국 미시간 주 미들랜드 소재의 BASF Corporation에서 입수 가능한 폴리옥실 35 캐스터 오일(예를 들어, KOLLIPHOR EL), 폴리옥실 40 수소화된 캐스터 오일(예를 들어, CREMOPHOR RH40) 및 폴리옥실 60 수소화된 캐스터 오일(예를 들어, CREMOPHOR RH60)을 포함한다.
- [0451] 폴리옥시에틸화된 스테아르산은 마크로콜 스테아레이트라고도 알려진 폴리옥시에틸렌 스테아레이트를 포함하며, 스테아르산의 일련의 폴리에톡실화된 유도체를 포함한다. 이들은 일반적으로 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 디스테아레이트를 포함한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 일부 폴리에톡실화된 스테아르산은 폴리옥실 2 스테아레이트, 폴리옥실 4 스테아레이트, 폴리옥실 6 스테아레이트, 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 12 스테아레이트, 폴리옥실 20 스테아레이트, 폴리옥실 2 스테아레이트, 폴리옥실 30 스테아레이트, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥실 50 스테아레이트 스테아르산 폴리옥실 100, 스테아르산 폴리옥실 2 스테아레이트, 스테아르산 폴리옥실 150, 스테아르산 폴리옥실 4, 디스테아레이트 폴리옥실 8, 디스테아레이트 폴리옥실 12, 디스테아레이트 폴리옥실 32 및 디스테아레이트 폴리옥실 150을 포함한다. 마크로콜 스테아레이트는 MYRJ(Croda), HODAG(Calgene) KESSCO(Stapan Co.) 및 PROTAMATE(Protameen Chemicals)를 포함하는 상품명으로 여러 공급자로부터 상업적으로 입수 가능하다.

- [0452] 다른 적합한 계면활성제는 폴리소르베이트 80(트윈 80), 솔루톨 HS-15, D-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 속 시네이트(TPGS), 폴리옥실 8 스테아레이트(PEG 400 모노스테아레이트) 및 폴리옥실 40 스테아레이트(PEG 1750 모노 스테아레이트)를 포함한다.
- [0453] 지방산 에스테르는 적절한 계면활성제이다. 이들 중에서, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 소르비탄 지방산 에스테르가 적절한 비이온성 계면활성제이며, 모노-에스테르, 세스퀴에스테르 및 디-에스테르를 포함한다. 소르비탄 지방산 에스테르는 트리에스테르를 더 포함할 수 있다. 이들 에스테르의 지방산 부분은 일반적으로 C₁₂-C₁₈이다. 바람직한 지방산 부분은 스테아레이트, 이소스테아레이트, 라우레이트, 팔미테이트 및 올레아이트를 포함한다. 일부 바람직한 에스테르는 소르비탄 모노 올레아이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 및 소르비탄 모노라우레이트를 포함한다.
- [0454] 카복실산 지방산 에스테르(바람직하게는 C₁₂-C₁₈)도 바람직하다. 이들은 젖산, 말산, 아디프산 및 미리스산의 에스테르를 포함한다. 일부 적합한 계면활성제는 Ceraphyl 31(라우릴 락테이트 에스테르, Ashland Inc.), Labrafac PG(프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 NF, Gattefosse) 및 Lauroglycol 90(프로필렌 글리콜 모노라우레이트(II) EP/NF; Gattefosse)를 포함한다.
- [0455] 다른 적합한 계면활성제가 PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세라이드(Softigen 767), PEG 300 리놀레산 글리세라이드(Labrafil™ M-2125CS), 글리세릴 모노올레 에이트(PECEOL), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(Lauroglycol FCC)를 포함한다.
- [0456] 계면활성제를 사용하는 경우, 적당량을 사용할 수 있다. 본 발명의 약제 조성물은 50 중량% 이하의 계면활성제, 40 중량% 이하의 계면활성제, 30 중량% 이하의 계면활성제, 20 중량% 이하의 계면활성제, 10 중량% 이하의 계면활성제, 5 중량% 조성물의 중량을 기준으로 최대 4 중량%의 계면활성제, 최대 3 중량%의 계면활성제, 최대 2 중량%의 계면활성제, 최대 1.5 중량%의 계면활성제 또는 최대 1 중량%의 계면활성제를 함유할 수 있다. 계면활성제를 포함하는 본 발명의 약제 조성물은 전형적으로 0.01 중량% 이상의 계면활성제, 0.1 중량% 이상의 계면활성제, 0.2 중량% 이상의 계면활성제, 0.4 중량% 이상의 계면활성제, 0.6 중량% 이상의 계면활성제 또는 0.8 중량% 이상의 계면활성제를 포함한다. 예를 들어, 계면활성제의 양은 0.01 중량% 내지 5 중량%, 0.2 중량% 내지 3 중량%, 또는 0.6 중량% 내지 2 중량%일 수 있다.
- [0457] 이러한 부형제 중 일부는 소수성 용매 및/또는 계면활성제와 같은 여러 기능을 가지고 있다. 성분이 계면활성제 특성(예를 들어, 폴록사머, 폴리옥틸화 된 캐스터 오일 등)을 갖는 거대 분자와 같은 여러 가지 기능을 갖는 경우, 상기 성분은 계면활성제 및 폴리머 성분과 같은 기능들 중에 배분될 수 있거나, 단지 구성 성분들 중 하나로 분류될 수 있다.
- [0458] 본 발명의 조성물은 임의로 하나 이상의 항산화제, 바람직하게는 안과용 데포에 사용하기 적합한 항산화제를 포함한다. 항산화제는 투여 장소에서 산화제를 투여 할 때 특히 바람직하다. 예를 들어, 유리체 데포는 빛에 노출될 수 있으며, 따라서 자유 라디칼을 중화시킬 수 있는 항산화제를 포함하는 것이 바람직할 수 있도록 광 개시된 유리 라디칼 형성의 대상이 될 수 있다. 이러한 구현예에서, 하나 이상의 항산화제는 바람직하게는 토코페롤, 토코트리엔올, 또는 이들의 블렌드를 포함한다. 항산화제는 본 발명의 조성물에 가용성인 것이 바람직하다. 다른 적합한 항산화제는 글루타티온, 리포산, 요산, 카로틴(예를 들어, 비타민 A 및 그 유도체 및 유사체), 멜라토닌, 유비퀴놀(코엔자임 Q), 아스코르브산, 티오 황산나트륨, 시스테인, 에데 트산 나트륨, 아스코르빌(BHA), 부틸화 하이드록시 톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트, 모노 티오글리세롤, 3차-부틸 하이드로퀴논(TBHQ) 및 칼륨 메타비설파이트를 포함한다. 토코페롤 및 그의 유도체 및 유사체가 바람직하며, 그 중에서 비타민 E가 바람직하다. 비타민 E는 항산화 기능을 가진 모든 형태의 토코페롤을 포함하며 비타민 E 아세테이트, α-토코페롤 및 γ-토코페롤을 포함한다. DL-α-토코페롤과 같은 D-, L- 및 DL- 형태를 포함한다.
- [0459] 항산화제, 예를 들면, 토코페롤이 사용될 때, 그것은 적절한 시간 동안 조성물에 유용한 항산화 기능을 부여할 임의의 양으로 존재할 수 있다. 선호 기간은 제품의 유효 기간(예를 들어, 만료일까지)이다. 선호하는 기간은 3개월, 6개월, 12개월 또는 1년, 18개월 또는 1.5년, 24개월 또는 2년, 30개월 또는 2.5년, 3년 및 4년이다.
- [0460] 사용시, 항산화제는 바람직하게는 조성물의 중량을 기준으로 50 중량%, 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.1 중량% 또는 0.01 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 범위는 구현예에서 이들 값 및/또는 값으로부터 형성된 것들을 포함한다. 몇몇 경우, 비타민 E는 조성물의 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 5 중량% 범위의 양으로 존재한다.
- [0461] HVLCM, 바람직하게는 SAIB는 몇 가지 예상치 못한 유익한 특성을 갖는 것으로 보인다. HVLCM, 예를 들어 SAIB는

점포의 점도 및/또는 응집력을 조절하지만, 그것의 존재는 또한 데포의 밀도가 부동 상태가 되도록 남아있는 확장된 유리체내 방출 프로파일에 기여한다. HVLCM의 약 0.5 중량% 이상을 포함하는 것이 특히 유리할 수 있다.

[0462] 약제 조성물을 형성하는 API와 조합 될 수 있는 저 점도의 액체 담체 비히클을 형성하는 용매와 혼합 할 때 바람직한 실시예에서, HVLCM 유의 점도가 저하된다. 저점도 약제 조성물은 전형적으로 고점성 조성물보다 체내에 놓기 쉽다. 왜냐하면, 예를 들어 주사기 또는 다른 주입 수단의 안팎으로 쉽게 이동하기 때문이다. 약제 조성물은 임의의 원하는 점도를 가질 수 있다. 25℃ 및 1 기압에서 약 400 cP 미만, 보다 특히 200 cP 미만, 100 cP 미만, 50 cP 미만 또는 25 cP 미만의 약제 조성물의 점도 범위는, 일반적으로 생체내 적용에 유용하다. 보다 낮은 목표 점도는 없지만, 점도는 일반적으로 25℃ 및 1 기압에서 1 cP 이상, 2 cP 이상, 4 cP 이상, 6 cP 이상, 8 cP 이상, 10 cP 이상 또는 15 cP 이상이다.

[0463] SAIB 및 비타민 E(VE)를 포함하는 조성물에서, SAIB:VE의 임의의 중량비는 안전하고 효과적인 조성물을 제공하도록 사용될 수 있다. 본 발명의 일부 양태에서, SAIB:VE의 중량비는 조성물의 밀도(사용 전, 주입시의 밀도 및 장기간(예를 들어, 1, 2, 4, 6 또는 12개월)를 제어하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, SAIB 및 VE를 포함하는 안과용 조성물에서, SAIB:VE의 중량비는 10, 7.5, 5, 3, 2, 1, 0.8, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3 또는 0.2일 수 있다. 이 값들 각각은 SAIB:VE 비율(예를 들어, "적어도 1"또는 "1 미만")에 대한 개방 또는 폐쇄된 상한 또는 하한일 수 있다. SAIB:VE의 중량비의 적절한 범위(개방 또는 폐쇄 중단점 포함)는 이들 값의 임의의 쌍으로부터 형성된 범위를 포함한다. 예를 들어, SAIB:VE의 중량비는 0.5 내지 10, 0.5 내지 5, 0.5 내지 2 또는 1 내지 3일 수 있다. SAIB/VE 비율을 선택하는 한 가지 방법은 조성물이 유리체에 잔류할 수 있는 다른 부형제를 포함하지 않는다고 가정하는 것이다(예를 들어, 조성물이 유리체에서 부유하지 않도록).

[0464] 약제 조성물은 낮은 과산화물 함량을 가질 때까지 과산화물은 강력한 산화제를 알려져 있고, 화학적 불안정성을 초래할 수 있기 때문에 일부 경우에는 유리할 수 있다. 이러한 경우에, 과산화물 함량이 낮은 성분으로부터 약제 조성물을 제조하는 것이 유리할 수 있다. SAIB 제조 공정은 과산화물 생산으로 이어질 수 있음이 알려져있다. SAIB를 포함하는 저-과산화물 약제 조성물이 요구되거나 요구되는 경우, 저-과산화물 SAIB를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 저 과산화물 SAIB는 미국특허 공개 공보 제 2012/0330005호에 개시되어 있으며, 그 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 인용되어 있다.

[0465] 빛이 물질에 마주칠 때, 물리적으로 서로 다른 방식으로 상호 작용할 수 있다. 이러한 상호작용은 빛의 성질(파장, 주파수, 에너지 등)과 물질의 성질에 의존적이다. 빛의 파동은 일반적으로 흡수, 반사 및 투과/굴절의 조합에 의해 물체와 상호작용한다. 투명성은 빛이 비확산적으로 물질을 통과할 수 있도록 하는 물리적 특성이다. 반투명은 빛이 물질을 통해 확산적으로 통과하는 특성을 나타낸다. 불투명도는 빛이 물질을 통과하지 못하게 하는 성질을 의미한다. 광학적으로 투명한 재료는 반사되는 빛의 대부분이 확산되고 반사되거나 흡수되는 빛이 거의 없도록 한다. 빛의 투과를 허용하지 않는 물질을 불투명하다고 한다.

[0466] 유리체내 데포와 같은, 본 발명의 특정 양태에서, 약제 조성물의 광 투과성은 유익한 바람직한 속성이다. 다른 측면에서, 약제 조성물은 바람직하게는 반투명 또는 불투명하다. 광 투과성이 요구되는 경우, 본 발명의 조성물은 광의 약 75% 이상, 광 약 80%, 광 약 85%, 광의 약 90%, 광의 약 95%로 비확산적으로 투과할 수 있다. 본 발명의 조성물은 광의 100% 이하, 광의 99%, 광의 98%, 광의 97% 또는 광의 96%로 비확산적으로 투과할 수 있다. 비-확산 투과율은 특정 주파수(예를 들어, 420 내지 440 nm, 535 내지 555 nm 및/또는 565 내지 580 nm)에서 측정하거나 가시 스펙트럼에서 평균 처리될 수 있다.

[0467] 본 발명의 조성물은 무균 여과될 수 있다.

[0468] 본 발명의 조성물은 다양한 조건 하에서 저장될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 약 2℃ 내지 약 25℃, 약 4℃ 내지 약 20℃, 약 5℃ 내지 약 15℃, 또는 약 7℃ 내지 약 10℃와 같은 약 0℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도로 저장 될 수 있다. 본 발명의 조성물은 다양한 용기, 예를 들어 유리 용기에 저장 될 수 있다.

[0469] 본 발명의 조성물은 국소 조성물 또는 액체 데포으로 치료할 수 있는 임의의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 시물리무스로 치료할 수 있는 안과 질환은 미국특허 제 8,367,097호에 개시된 질환을 포함하며, 이는 본 명세서에서 그 전체가 참고로 인용된다. 본 발명의 데포 제형은 예를 들어, 연령 관련 황반변성, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막병증, 망막 정맥 폐색, 망막 동맥 폐색, 폴리 요도 맥락막 혈관병증과 같은 안구 질환에 대한 약제로서 유용할 수 있다. 망막 혈관종 증식 근시 맥락막 신생 혈관, 당뇨병성 황반부종, 눈 종양, 방사선 망막병증, 홍채, 신생혈관성 녹내장, 증식성 유리체 망막 병증(PVR), 원발성 개방 각 녹내장, 보조 개방 각 녹내장, 정상 안압 녹내장 피부 홍조, 과다 형성 녹내장, 원발 폐쇄 각 녹내장, 이차 각막 녹내장, 고열 홍채 녹내장,

복합 녹내장, 발달 녹내장, 발달 녹내장, 스테로이드 유도 녹내장, 각질 녹내장, 아밀로이드 성 녹내장, 유방 혈전 녹내장, 악성 녹내장, 수정체의 녹내장 캡슐, 고원 홍채 증후군, 향진증, 포도막염, 안구 감염, 등 당뇨병 성 망막증, 원발 개방 각 녹내장, 정상 안압 녹내장, 원발 폐쇄 각 녹내장, 안면 고혈압, 포도막염, 안구 내 감염증 등의 예방제 또는 치료제로서 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 포도막염, 습성 및 건성 노화 관련 황반변성(AMD), 당뇨병성 황반부종(DME), 당뇨병성 망막증(DR) 및 각막진균증이 포함된다.

[0470] 조성물이 특정 성분의 제공된 리스팅을 "필수적으로 포함하는" 것인 경우에, 이는 구성 성분이 지정된 구성 성분으로 이루어지거나 지정 구성 성분과 하나 이상의 지정되지 않은 구성 성분을 모두 포함한다는 것을 나타낼 수 있다. 불특정 성분이 많아지면 의도한 용도에 적합하지 않게 된다. 예를 들어, 주어진 질환을 치료하기에 적합한 주어진 활성 약제 성분을 포함하는 조성물의 경우, 하나 이상의 불특정 성분은 상기 조성물을 상기 질환의 치료에 부적절하게 하지 않는 한, 존재할 수 있다. 전형적으로, 특정 구성성분의 제공된 리스팅을 "필수적으로 포함하는" 조성물에서, 특정 성분 이외의 임의의 성분의 조성물의 중량을 기준으로 한 총 중량은 20 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하, 보다 바람직하게는 5 중량% 이하, 가장 바람직하게는 2 중량% 이하이다.

[0471] 안과용으로 사용되는 경우, 본 발명의 조성물은 유리체 및/또는 결막 데포로 적용될 수 있다.

[0472] 전형적으로, 조성물은 약제 조성물로 사전충진된 표준 피하 주사기, 카테터 또는 투관침로부터 분사된다. 주사가 안과, 피하, 근육내, 혈관내(고/저 혈류), 심내, 외막, 내시경 등에 있을 때 피검자의 불편감을 줄이기 위해 가장 작은 크기의 바늘(즉, 최소 직경) 또는 카테터를 사용하여 주사하는 것이 종종 선호된다. 종양 내 또는 대뇌 부분, 상처 부위, 긴장된 관절 공간 또는 인간 또는 동물의 체강을 포함한다. 일부의 경우, 투여는 유리체강내 주사 및/또는 결막하 주사를 포함한다. 주사 부위에 적합한 모든 바늘 또는 카테터 크기를 사용할 수 있다. 더 큰 게이지 크기가 일반적으로 선호된다(예를 들어, 통증이나 손상을 줄이기 위해). 그러나 과도하게 높은 게이지는 연장된 주입 시간 또는 모세관 작용 및/또는 점성으로 인한 주입력 증가와 같은 합병증을 초래할 수 있다. 16 게이지 이상, 20 게이지 이상, 22 게이지 이상, 24 게이지 이상, 25 게이지 이상, 26 게이지 이상, 27 게이지 이상, 28 게이지 이상, 29 게이지 이상의 범위의 바늘 또는 카테터를 통해 약제 조성물을 주입할 수 있는 것이 바람직하다. 바늘이나 카테터는 일반적으로 34 게이지 이하, 33 게이지 이하, 32 게이지 이하, 31 게이지 이하 또는 30 게이지 이하이다.

[0473] 주사기를 사용하는 경우 주사 부위에 적합한 모든 바늘 길이를 사용할 수 있다. 바늘은 팀이 효과적으로 목표 저장소 위치에 도달할 수 있도록 충분히 긴 것이 바람직하다. 바늘은 의사(예를 들어, 의사 또는 간호사)가 주사기 및/또는 주사 절차에 대한 제어를 유지하기에 충분히 짧은 것이 바람직하다. 안과 병원의 경우, 바늘은 길이가 0.5 cm, 1 cm, 1.5 cm 또는 2 cm 이상일 수 있다. 안과 병원의 경우, 바늘은 최대 4 cm, 3 cm 또는 2.5 cm 길이가 될 수 있다.

[0474] 당업자는 본 명세서를 이용하여 적절한 바늘 크기(예를 들어, 게이지 및/또는 길이)를 결정할 수 있다.

[0475] 본 발명의 데포 제형을 연속 투여하는 경우, 원하는 약물 효능을 발휘시키기 위해 충분한 간격이면 투여 간격에 특별한 제한은 없다. 그러나 3일에서 1년 간격으로 5 년에 1회 투여하는 것이 바람직할 수 있는데, 예를 들어 한 달에 한 번, 매 9개월마다 한 번, 또는 6개월마다 한 번씩, 또는 8개월마다 한 번씩 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 3일에 1회, 5일에 1회, 1주에 1회, 2주에 1회, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 4 회에 1회 간격으로 투여 될 수 있다 5개월에 1회, 6개월에 1회, 7개월에 1회, 8개월에 1회, 9개월에 1회, 1년에 1회, 2년에 1회, 3년에 1회, 4년에 1회 또는 5회 2년에 1회, 3개월에 1회, 4개월에 1회, 5개월에 1회, 6개월에 1회 또는 1년에 1회 간격으로 투여하는 것이 바람직하다. 또한, 투여 간격은 적절하게 변경 될 수 있다.

[0476] 실시예

[0477] 하기 실시예에서 인용된 물질은 여러 공급처에서 상업적으로 입수 가능하다. 일부 상업적 공급처가 본원에 개시된다. 다른 상업적 공급처는 제품을 위해 이용 가능하다. 제품의 가능한 상업적 공급처를 명명하는 것이 어떤 식으로도 본 개시를 제한하는 것은 아니다.

[0478] 폴리머(PLGA:도데카놀 개시, L/G 85/15, MW 13.9KDa), PLA:도데카놀 개시제, MW 13.9KDa 및 (폴리카프로락톤 PCL:도데카놀 개시 MW 95.3KDa)는 Durect Corporation에서 LACTEL 브랜드로 상업적으로 입수 가능하다. SAIB는 Durect Corporation으로부터 입수하였다.

[0479] 용매는 벤질 알코올(BA), 벤질 벤조산, 프로필렌 글리콜 및 탈수된 미변성된 200 프루프 에탄올, USP 등급(예를 들어, Spectrum Chemicals에서 시판)을 포함한다. N-메틸-2-피롤리돈(NMP)은 ISP로부터 시판 중이다. Super Refined PEG 400-LQ-(MH)는 CRODA로부터 상업적으로 입수할 수 있으며, 디메틸 설펝사이드(DMSO)는 Gaylord에

서 시판 중이다. 캐스터 오일은 Spectrum Chemicals에서 시판 중이다. KolliSolve®GTA(Triacetin)는 BASF에서 시판 중이며, 99% 트리에틸 시트레이트(TEC)는 Sigma Aldrich에서 시판 중이다. 고순도 아세틸 트리 부틸 시트레이트(ATBC) NF, USP Grade는 Mutchler Inc.로부터 시판 중이다.

[0480] Synperonic PE/F68-FL-CQ(Poloxamer 188)는 CRODA로부터 상업적으로 입수 가능하다. Dulbecco의 포스페이트 완충 식염수(PBS), 히알루론산(HA) 및 나트륨 도데 실 설페이트(SDS)(Sigma-Aldrich에서 시판)는 방출 매질 제조에서 사용된다.

[0481] 비타민 E(DL- α -토코페롤)는 BASF에서 시판 중이다.

[0482] 시롤리무스는 Santhen Pharmaceutical Company를 통해 Althea로 상업적으로 입수 가능하다.

[0483] 실시예 1

[0484] 하기 표 1 및 표 2를 참조하면, 시롤리무스의 용해도는 용매에 그리고 벤질 벤조산 및 에탄올의 혼합물에 실온에서 시험되었다.

[0485] 표 1

[0486] 주변 온도에서 수성 매질 및 용매에서 시롤리무스의 용해도

매질/용매	용해도, mg / mL
PBS, pH 7.4	검출되지 않음
PBS, 0.1 % SDS, pH 7.4	0.23
PEG 400	10.7
벤질 알코올 (BA)	≥ 387
N 메틸-2 피롤리돈 (NMP)	≥ 284
디메틸 술폭사이드 (DMSO)	≥ 243
프로필렌 글리콜	11.8
캐스터 오일	3.0
에탄올 (EtOH)	48.5
벤질 벤조에이트 (BB)	37.0

[0487] 표 2

[0488] 벤질 벤조산/에탄올에서 시롤리무스의 용해도

BB / EtOH 비율	용해도, mg / mL
7	162.9
9	125.2
16	90.1
18	85.6

[0489] 하기 표 4를 참조하여, 시롤리무스(SRL)을 다양한 용매에 용해시키고, 실온에서 8일 후에 농도를 시험하였다. 샘플을 광으로부터 보호하였지만, 주변 습도에는 노출되었다.

[0490] 화학적 안정성 시험:

[0491] 약 2 mL의 시롤리무스 제형을 주변 습도 하에서 각 2 mL 크립트 밀폐 유리 바이알에 배치시키고, 5℃ 및 25℃에서 빛에 노출되지 않도록 저장하였다. 샘플을 HPLC로 분석하여 시롤리무스 농도를 측정하였다. HPLC 기기 및 파라미터는 하기와 같다:

컬럼 오븐	Agilent 1100 자동 온도 조절 컬럼 분획
펌프	Agilent 1100 Vacuum Degasser 가 장착된 4 차 구배 펌프
검출기	Agilent 1100 UV 또는 다이오드 어레이 검출기
냉장 자동 샘플러	애질런트 1100
컬럼	YMC ODS-AQ, 4.6x250mm

이동상 :

A : pH 4.0 에서 20 mM 암모늄 포르메이트

B : 아세트오니트릴

구배 표

시간, 분	0	18	40	45	50 개	51	60
%B	65	65	70	90	90	65	65
유량, mL/분	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5

검출: $\lambda=276$ nm

컬럼 온도: 50 °C

[0494]

[0495]

시롤리무스 용액 제형의 제조:

[0496]

표 5에 나타난 중량비의 폴리머를 용매/용매들의 혼합물에 용해시키고, 균일하게 될 때까지 혼합하였다. 표 5에 나타난 중량비의 SAIB를 폴리머/용매 용액에 첨가하고 균일한 용액이 형성될 때까지 50°C에서 혼합하였다. 3 중량% 내지 5 중량% 농도의 시롤리무스를 각 비히클에 용해시켰다.

[0497]

시험관내 약물 방출 시험 :

[0498]

50 내지 100 μ L 시롤리무스 제형을 37°C에서 평형화된 5 mL 방출 매질(0.1% SDS 또는 0.05% HA 함유 PBS)에 주입하였다. 샘플을 30 rpm 또는 50 rpm으로 37°C에서 회전하는 오비탈 셰이커(orbital shaker) 상에 배치시켰다. 샘플링은 상이한 시점(예를 들어, 일부 제형에 대하여 1, 4, 8, 24 시간 및 최대 50일)에 37°C에서 평형화된 신선한 방출 배지 용액으로 대체하였다. 샘플링 동안 약물 데포에 접촉하지 않도록 주의하였다. 샘플을 HPLC로 분석하여 시롤리무스의 농도를 측정하였다.

[0499]

실시에 1 결과 :

[0500]

수성 매질 및 용매에서 시롤리무스의 용해도:

[0501]

0.1% SDS의 첨가는 PBS에서의 시롤리무스의 수용해도를 향상시킨다(표 1). 벤질 벤조산/에탄올의 혼합물에서 시롤리무스의 용해도가 벤질 벤조산 또는 에탄올의 용해도와 비교하여 증가하였다. 표 2에 나타난 바와 같이, 벤질 벤조산/에탄올의 비율이 7일 때 가장 높은 용해도가 관찰되었다.

[0502]

방출 시험 매질에서의 시롤리무스의 화학적 안정성 및 용매와의 상용성:

[0503]

표 3은 약물 방출 시험을 위한 방출 매질로 사용하기 위해 0.1% SDS를 함유 한 PBS에서의 안정성을 나타낸다. 용매의 시롤리무스와의 상용성을 시험하였다. 표 4는 실온에서 용매에 저장한 후의 시롤리무스 회수율을 나타낸다.

[0504]

표 3

[0505]

37°C에서 약물 방출 시험 매질에서의 시롤리무스의 화학적 안정성

완충제	시간, 일	농도, μ g / mL	잔류하는 약물(%)	모든 Deg 피크를 포함한 잔류하는 약물(%)
PBS, 0.1 % SDS	T0	5.44	-	-
	4	4.47	82.2	93.8
PBS, 0.1 % SDS, 0.01 % BHT	T0	5.72	-	-
	4	4.70	82.1	90.6

[0506]

[0507]

표 4

[0508] 용매에서의 시롤리무스의 화학적 안정성

용매	이론적 농도, mg / mL	농도 mg / mL, RT에서 8 일	이론적 농도를 기초로 한 SRL 회수율(%)
에탄올 (EtOH)	27.7	28.2	101.8
PEG 400	과량의 고체가 포함된 용해도 샘플	10.7	104.9 ¹
벤질 벤조에이트 (BB)	22.1	22.3	101.8
벤질 알코올 (BA)	43.1	42.3	98.1
N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)	32.9	30.3	92.1
디메틸 설펡사이드 (DMSO)	30.3	30.9	101.9

¹ TO 분석 값에 근거

[0509]

[0510] 프로토타입 제형의 평가:

[0511] 시롤리무스 용액 제형은 점도가 낮았다(27G 및 30G 니들을 통해 주입 가능함). 0.1% SDS에서 시험관내 약물 방출 시험은 37°C에서 50일 이상(도 1a, 1b 및 1c) 및 HA(도 2)에서 18일 이상 동안 약물 방출을 나타내었다(조성물 C115에 대해서만 시험됨). 도 1에서, 조성물 C105b는 비히클 V105를 사용하였지만, 4.5 중량%의 사이롤리무스 농도를 가졌다.

[0512] 표 6 데이터는 시롤리무스가 NMP(C107, C108 및 C110)를 함유하는 제형을 제외하고 25°C 및 5°C에서 최소 2개월 동안 주위 습도에 노출된 제형에서 안정한 것을 나타냈다. 상품의 경우 25°C 및 5°C 저장이 권장된다. 본 발명의 바람직한 조성물의 경우, 비활성 상태 및/또는 영하의 온도하에 시롤리무스 제형을 저장할 필요가 없다.

[0513] 하기 표 5 및 표 6에 열거된 비히클 및 약제 조성물이 제조되었다.

[0514] 표 5

[0515] SAIB를 포함하는 비히클

비히클 제형	비히클 조성 (중량부)
V101	SAIB / BA / PLA (10/80/10)
V102	SAIB / BA / BB / PLA (10/40/40/10)
V103	SAIB / BB / EtOH / PLGA (10/70/10/10)
V104	SAIB / BA / PLGA (10/80/10)
V105	SAIB / BA / BB / PLGA (10/40/40/10)
V106	SAIB / BA / PLA (10/70/20)
V107	SAIB / NMP / PLA (10/70/20)
V108	SAIB / PEG 400 / NMP / PLA (10/20/50/20)
V109	SAIB / PEG 400 / BA / PLA (10/20/50/20)
V110	SAIB / PG / NMP / PLA (10/20/50/20)
V111	SAIB / PG / BA / PLA (10/20/50/20)
V112	SAIB / BA / BB / PLA (10/60/10/20)
V113	SAIB / NMP / BA / PLA (10/40/30/20)
V114	SAIB / BA / PCL (10/85/5)
V115	SAIB / BB / PEG400 / EtOH / PLA (10/40/43/2/5)
V116	SAIB / BB / EtOH (50/45/5)
V117	SAIB / BB / DMSO / PLGA (10/75/10/5)
V118	SAIB / PEG400 / DMSO / PLGA (10/50/35/5)
V119	SAIB / BB / DMSO (60/35/5)
V120	SAIB / PEG400 / DMSO (46.4 / 23.0 / 30.6)
V121	SAIB / BB / PEG400 / DMSO / PLGA (9.6 / 38.4 / 41.2 / 6.0 / 4.8)
V122	SAIB / BB / PEG400 / DMSO (14.7 / 39.1 / 42.1 / 4.1)
V123	SAIB / BB / EtOH / PCL (15/78/5/2)
V124	SAIB / BB / PEG 400 / EtOH (50/25/20/5)
V125	SAIB / BB / PEG 400 / EtOH (50/33/15/2)
V126	SAIB / BB / PEG 400 / EtOH (45/35/15/5)

[0516]

[0517] 표 6

[0518] SAIB를 포함하는 약제 조성물

약제 조성물 제형	약제 조성물 (중량부)
C101	SAIB / BA / PLA / SRL (9.7 / 77.6 / 9.7 / 3)
C102	SAIB / BA / BB / PLA / SRL (9.7 / 38.8 / 38.8 / 9.7 / 3)
C103	SAIB / BB / EtOH / PLGA / SRL (9.7 / 67.9 / 9.7 / 9.7 / 3)
C104	SAIB / BA / PLGA / SRL (9.7 / 77.6 / 9.7 / 3)
C105	SAIB / BA / BB / PLGA (9.7 / 38.8 / 38.8 / 9.7 / 3)
C106	SAIB / BA / PLA / SRL (9.7 / 67.9 / 19.4 / 3)
C107	SAIB / NMP / PLA / SRL (9.7 / 67.9 / 19.4 / 3)
C108	SAIB / PEG 400 / NMP / PLA / SRL (9.7 / 19.4 / 48.5 / 19.4 / 3)
C109	SAIB / PEG 400 / BA / PLA / SRL (9.7 / 19.4 / 48.5 / 19.4 / 3)
C110	SAIB / PG / NMP / PLA / SRL (9.7 / 19.4 / 48.5 / 19.4 / 3)
C111	SAIB / PG / BA / PLA / SRL (9.7 / 19.4 / 48.5 / 19.4 / 3)
C112	SAIB / BA / BB / PLA / SRL (9.7 / 58.2 / 9.7 / 19.4 / 3)
C113	SAIB / NMP / BA / PLA / SRL (9.7 / 38.8 / 29.1 / 19.4 / 3)
C114	SAIB / BA / PCL / SRL (9.7 / 82.4 / 4.9 / 3)
C115	SAIB / BB / PEG400 / EtOH / PLA / SRL (9.7 / 38.8 / 41.7 / 1.9 / 4.9 / 3)
C116	SAIB / BB / EtOH / SRL (48.5 / 43.6 / 4.9 / 3)
C117	SAIB / BB / DMSO / PLGA / SRL (9.7 / 72.7 / 9.7 / 4.9 / 3)
C118	SAIB / PEG400 / DMSO / PLGA / SRL (9.7 / 48.5 / 33.9 / 4.9 / 3)
C119	SAIB / BB / DMSO / SRL (58.2 / 33.9 / 4.9 / 3)
C120	SAIB / PEG400 / DMSO / SRL (45 / 22.3 / 29.7 / 3)
C121	SAIB / BB / PEG400 / DMSO / PLGA / SRL (9.3 / 37.2 / 40 / 5.8 / 4.7 / 3)
C122	SAIB / BB / PEG400 / DMSO / SRL (14.3 / 37.9 / 40.8 / 4.0 / 3)
C123	SAIB / BB / EtOH / PCL / SRL (14.5 / 75.6 / 4.9 / 2 / 3)
C124	SAIB / BB / PEG 400 / EtOH / SRL (48.5 / 24.2 / 19.4 / 4.9)
C125	SAIB / BB / PEG 400 / EtOH / SRL (48.5 / 32 / 14.6 / 1.9 / 3)
C126	SAIB / BB / PEG 400 / EtOH / SRL (43.6 / 34 / 14.5 / 4.9 / 3)

[0519]

[0520]

표 7

[0521] 프로토 타입 제형의 화학 안정성

약제 조성물 제형	시간, 주	5℃에서 잔류하는 SRL %	25℃에서 잔류하는 SRL %
C101	9	-	-
C102		95.2	90.4
C103		95.8	93.7
C104		95.2	86.8
C105		95.9	90.1
C106	7	94.9	92.5
C107		78.6	15.1
C108		85.9	15.0
C109		95.5	93.9
C110		95.8	63.7
C111		96.4	93.9
C112		97.7	90.9
C113	4	97.1	96.8
C114		95.3	92.0
C115	18	98.3	90.9
C116	2	97.7	97.7
C117	2	98.0	96.0
C118	2	98.0	94.7
C119	2	97.7	98.4
C120	2	-	99.7
C121	1	-	99.6
C122	1	-	99.9
C123	-	-	-

[0522]

[0523] 실시예 2

[0524] 시롤리무스 용액 제형의 제조 :

[0525] 폴록사머 188, 벤질 벤조산, 에탄올(표 8에 나타난 중량비)을 혼합하고 균일해질 때까지 혼합물에 용해시켰다. SAIB(표 8에 나타난 중량비로)를 첨가하고 균일한 용액이 형성될 때까지 50℃에서 혼합하였다. 용액을 냉각시킨 후, 트리아세틴 또는 아세틸 트리에틸 시트레이트(표 8에 나타난 중량비)를 첨가하고 철저히 혼합하였다. 3 중량% 내지 4.5 중량%의 시롤리무스를 각 비히클에 용해시켰다.

[0526] 화학적 안정성 시험:

[0527] 약 2 mL의 시롤리무스 제형을 주위 습도 하에서 각각의 2 mL 크립트 밀폐 유리 바이알에 배치시키고 5℃와 40℃에서 빛에 노출되지 않게 보관하였다.

[0528] 실시예 2 결과 :

[0529] 시험관내 시험:

[0530] 시험된 제형 조성은 표 9에 나열되어 있다.

[0531] 표 8

[0532] 폴록사머 188 함유한 비히클의 조성

비히클 제형	비히클 조성 (중량부)
V201	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 (30/64/5/1)
V202	SAIB / BB / EtOH / PEG 400 / 폴록사머 188 (40 / 40 / 5 / 15 / 0.2)
V203	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 (15 / 79 / 5 / 0.2)
V204	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 (45/49/5/1)
V205	SAIB / BB / EtOH / PEG 400 / 폴록사머 188 (30/49/5/15/1)
V206	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 (49/45/5/1)
V207	SAIB / BB / EtOH / 아세틸 트리에틸 시트레이트 ATEC / 폴록사머 188 (1/45/5/48/1)
V208	SAIB / BB / EtOH / 트리아 세틴 / 폴록사머 188 (10/40/5/44/1)
V209	SAIB / BB / EtOH / ATEC / 폴록사머 188 (10/40/5/44/1)
V210	SAIB / BB / EtOH / ATEC / 폴록사머 188 (40/40/5/14/1)
V211	SAIB / BB / EtOH / ATEC / 폴록사머 188 (1/45/5/48/1)

[0533]

[0534] 표 9

[0535] 폴록사머 188 함유한 제형의 조성

약제 조성물 제형	제형의 조성 (중량부)
C201	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 / SRL (29.1 / 62 / 4.9 / 1 / 3)
C202	SAIB / BB / EtOH / PEG400 / 폴록사머 188 / SRL (38.7 / 38.7 / 4.9 / 14.5 / 0.2 / 3)
C203	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 / SRL (14.4 / 77.5 / 4.9 / 0.2 / 3)
C204	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 / SRL (43.6 / 47.5 / 4.9 / 1 / 3)
C205	SAIB / BB / EtOH / PEG 400 / 폴록사머 188 / SRL (29.1 / 47.5 / 4.9 / 14.5 / 1 / 3)
C206	SAIB / BB / EtOH / 폴록사머 188 / SRL (47.5 / 43.6 / 4.9 / 1 / 3)
C207	SAIB / BB / EtOH / 아세틸 트리에틸 시트레이트 ATEC / 폴록사머 188 / SRL (1 / 43.6 / 4.9 / 46.5 / 1 / 3)
C208	SAIB / BB / EtOH / 트리아세틴 / 폴록사머 188 / SRL (9.7 / 38.8 / 4.9 / 42.7 / 1 / 3)
C209	SAIB / BB / EtOH / ATEC / 폴록사머 188 / SRL (9.7 / 38.8 / 4.9 / 42.7 / 1 / 3)
C210	SAIB / BB / EtOH / ATEC / 폴록사머 188 / SRL (38.8 / 38.8 / 4.9 / 13.6 / 1 / 3)
C211	SAIB / BB / EtOH / ATEC / 폴록사머 188 / SRL (1 / 43.6 / 4.9 / 46.5 / 1 / 3)

[0536]

[0537] 표 10은 폴록사머가 포함되거나 포함되지 않은 제형의 화학적 안정성 데이터의 비교를 나타낸 것이다.

[0538] 표 10

[0539] 2주 후 용액 제형에서 시롤리무스의 화학적 안정성

약제 조성물 제형	5℃에서 잔류하는 SRL %	40℃에서 잔류하는 SRL %
C116 (폴록사머 188 없음)	100.3	86.1
C204 (1 % 폴록사머 188)	101.0	94.3

[0540]

[0541] 실시예 3

[0542] 점도 시험:

[0543] 비히클 Brookfield DVIII + 프로그래밍 가능한 유량계를 이용하여 비히클의 점도를 측정하였다. 측정을 CPE-52 스펀들을 구비한 큰 및 플레이트를 이용하여 수행하였다. Brookfield TC-602D 냉동된 배쓰/프로그래밍 가능한 제어기에 의해 유지된 $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 측정되었다.

[0544] 화학 안정성 시험

[0545] 약 2mL의 시롤리무스 제형을 주위 습도 하에서 각 2mL 크림프 밀폐 유리 바이알에 배치시키고, 5℃, 25℃ 및 40℃에서 빛에 노출되지 않도록 보관하였다.

[0546] 제형의 제조

[0547] 1% 폴록사머 188, 벤질 벤조산, 에탄올의 혼합물에 용해시키고(표 13에 도시), 균일해질 때까지 혼합하였다. SAIB(표 13에 나타난 비율로)를 첨가하고 균일 한 용액이 형성될 때까지 50℃에서 혼합하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, PEG 400 또는 아세틸 트리부틸 시트레이트(표 13에 나타난 비율)를 첨가하고 철저히 혼합하였다. 비타민 E를 첨가하고 완전히 혼합했다. 시롤리무스를 3% 농도로 첨가하고 모두 용해될 때까지 교반하였다.

[0548] 표 11에 열거된 조성물은 점도, 화학적 안정성 및 수성 방출 매질의 시롤리무스 방출(최대 24 시간)을 평가하였다. 이들 조성물은 표 12에 나타난 바와 같이 낮은 점도를 갖는다.

[0549] 표 11

약제 조성물 제형	제형의 조성 (중량부)
C301	SAIB / BB / EtOH / PLXM / VE / SRL (46.5 / 43.6 / 4.9 / 1 / 1 / 3)
C302	SAIB / BB / EtOH / VE / SRL (47.5 / 43.6 / 4.9 / 1 / 3)
C303	SAIB / BB / EtOH / PEG 400 / VE / SRL (9.7 / 38.8 / 4.9 / 42.7 / 1 / 3)
C304	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (1 / 43.6 / 4.9 / 46.5 / 1 / 3)
아세틸 트리부틸 시트레이트 (ATBC) 제형 C304	
SAIB의 효과 (0, 10 %)	C305 BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (43.6 / 4.9 / 47.7 / 1 / 3)
	C306 SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (9.7 / 38.8 / 4.9 / 44.7 / 1 / 3)
PLXM의 효과 (1%)	C307 SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / PLXM / SRL (1 / 42.7 / 4.9 / 46.5 / 1 / 1 / 3)
비타민 E의 효과 (0, 10 %)	C308 SAIB / BB / EtOH / ATBC / SRL (1 / 43.6 / 4.9 / 47.9 / 3)
	C309 SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (1 / 38.8 / 4.9 / 42.7 / 9.7 / 3)

[0550]

[0551] 표 12

약제 조성물 제형	비히클 조성 (중량부)	점도, cP	
		전단률, 1 / s	점도, cP
C301	SAIB / BB / EtOH / PLXM / VE (48/45/5/1/1)	50 개	41
		362	43
C302	SAIB / BB / EtOH / VE (49/45/5/1)	46	45
		340	46
C303	SAIB / BB / EtOH / PEG 400 / VE (10/40/5/44/1)	80	29
		500	29
C304	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE (1/45/5/48/1)	200	11
		500	11
C305	BB / EtOH / ATBC / VE (45/5/49/1)	200	11
		500	12
C306	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE (10/40/5/44/1)	150	14
		500	14
C307	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / PLXM (1/44/5/48/1/1)	156	13
		500	15 명
C308	SAIB / BB / EtOH / ATBC (1/45/5/49)	200	11
		500	11
C309	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE (1/40/5/44/10)	160	14
		500	14

[0552]

[0553] 5℃, 25℃ 및 40℃에서 1주 및 2주 보관 후 시롤리무스 제형의 화학적 안정성은 표 13에 나열되어 있다.

[0554] 표 13

제형 조성물 제형	비히클 조성 (중량부)	온도 ℃	시간, 주	% SRL	잔류하는 SRL %
C301	SAIB / BB / EtOH / PLXM / VE / SRL (46.5 / 43.6 / 4.9 / 1 / 1 / 3)	없음	T0	3.08	100.0
		5	2	3.08	100.0
		25	2	3.04	98.7
		40	1	2.92	94.8
			2	2.80	90.9
C303	SAIB / BB / EtOH / PEG 400 / VE / SRL (9.7 / 38.8 / 4.9 / 42.7 / 1 / 3)	없음	T0	3.05	100.0
		5	2	3.03	99.3
		25	2	3.04	99.7
		40	1	3.03	99.3
			2	3.05	100.0
C302	SAIB / BB / EtOH / VE / SRL (47.5 / 43.6 / 4.9 / 1 / 3)	없음	T0	3.08	100.0
		5	2	3.08	100.0
		25	2	-	-
		40	1	3.09	100.3
			2	3.06	99.4
C304	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (1 / 43.6 / 4.9 / 46.5 / 1 / 3)	없음	T0	3.1	100.0
		5	2	3.08	99.4
		25	2	-	-
		40	1	3.10	100.0
			2	3.04	98.1
C305	BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (43.6 / 4.9 / 47.7 / 1 / 3)	없음	T0	3.1	100.0
		5	2	3.1	100.0
		25	2	3.07	99.0
		40	1	3.02	97.4
			2	3.01	97.1
C306	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (9.7 / 38.8 / 4.9 / 44.7 / 1 / 3)	없음	T0	3.08	100.0
		5	2	3.07	99.7
		25	2	3.05	99.0
		40	1	3.03	98.4
			2	3.01	97.7
C307	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / PLXM / SRL (1 / 42.7 / 4.9 / 46.5 / 1 / 1 / 3)	없음	T0	3.08	100.0
		5	2	3.1	100.7
		25	2	3.08	100.0
		40	1	3.05	99.0
			2	3.03	98.4
C308	SAIB / BB / EtOH / ATBC / SRL (1 / 43.6 / 4.9 / 47.9 / 3)	없음	T0	3.08	100.0
		5	2	3.07	99.7
		25	2	2.85	92.5
		40	1	2.81	91.2
			2	2.78	90.3
C309	SAIB / BB / EtOH / ATBC / VE / SRL (1 / 38.8 / 4.9 / 42.7 / 9.7 / 3)	없음	T0	3.06	100.0
		5	2	3.1	101.3
		25	2	3.05	99.7
		40	1	3.03	99.0
			2	3.01	98.4

[0555]

[0556] 40℃에서 2주 보관 후 시물리무스 제형의 화학적 안정성과 37℃에서 0.1% SDS를 함유한 PBS로 24시간 후 방출된 누적 시물리무스 제형의 화학적 안정성의 요약은 표 14 및 도 3에 나열되어 있다.

[0557] 표 14a

약제 조성물 제형	제형의 조성, (중량부)	40 ℃에서 2 주 회수율(%)	24 시간 후 방출된 누적 시물리무스 %
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL (46.5/43.6/4.9/1/1/3)	90.9	15.2
C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE/SRL (9.7/38.8/4.9/42.7/1/3)	100.0	22.5 *
C302	SAIB/BB/EtOH/VE/SRL (47.5/43.6/4.9/1/3)	99.4	47.7
C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6

[0558] * 데콧에서 침전 가능성으로 인해 값은 과소평가될 수 있음

[0559] 표 14b

ATBC 제형 C304에 대한 추가 평가			40 °C에서 2 주 회수율(%)	24 시간 후 방출된 누적 시롤리무스 %
SAIB의 효과 (0, 1 %, 10 %)	C305 (0 % SAIB)	BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (43.6/4.9/47.7/1/3)	97.1	39.3
	C304 (1 % SAIB)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6
	C306 (10 % SAIB)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (9.7/38.8/4.9/44.7/1/3)	97.7	43.6
PLXM의 효과 (1%)	C304 (0 % PLXM)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6
	C307 (1 % PLXM)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/SRL (1/42.7/4.9/46.5/1/1/3)	98.4	20.4
비타민 E의 효과 (0, 1 %, 10 %)	C308 (0 % 비타민 E)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL (1/43.6/4.9/47.9/3)	90.3	NT
	V304 (1 % 비타민 E)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6
	C309 (10 % 비타민 E)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38.8/4.9/42.7/9.7/3)	98.4	NT

VE : 비타민 E

NT : 시험되지 않음

[0560]

[0561]

HVLCM의 양이 증가함에 따라, 조성물의 점도가 일반적으로 증가한다. 예를 들어, SAIB의 양이 1%에서 49%로 증가함에 따라, 조성물의 점도는 11에서 46 cP로 증가하였다. HVLCM, 예를 들어, SAIB의 양은 시롤리무스의 화학적 안정성에 영향을 미치지 않는 것으로 보였다. SAIB와 같은 HVLCM의 양은 약물(예를 들어, 시롤리무스)의 초기 방출에 약간의 영향을 미쳤다. ATBC의 존재하에, SAIB(1 내지 10 중량%)는 화학적 안정성에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[0562]

폴리머는 예를 들어, 폴록사머는, 약물의 초기 시험관내 방출, 예를 들어, 시롤리무스의 속도를 낮추기 위해 나타났다. 폴리머, 예를 들어 1 중량%의 폴록사머는 조성물의 점도에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. ATBC를 함유하는 제형에서, 1% 폴록사머 존재 하에 1% 비타민 E는 화학적 안정성을 향상시키는 데 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

[0563]

평가 화학적 안정성 증강제 중에서도 토코페롤(예를 들어, 비타민 E)은 시롤리무스에 대한 화학적 안정성이 가장 효과적인 인핸서인 것으로 나타났다. 토코페롤은 폴록사머가 있거나 없는 ATBC의 존재하에 시롤리무스의 안정성을 향상시키는 것으로 나타났다. 비타민 E를 1 중량%에서 10 중량%로 증가시키지 않으면 화학적 안정성이 현저히 향상되는 것으로 보이지 않았다.

[0564]

실시예 4 : 생체내 PK 연구

[0565]

표 15에 기재된 성분 및 양을 갖는 약제 조성물을 제조하였다.

[0566]

수컷 백토끼를 전신 마취시키고, 이후에, 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(0.5%)의 점안액을 투여함으로써 표면 상에서 마취시켰다. 토끼는 20 또는 30 마이크로리터의 제형의 양측 유리체내 주사를 수용하였다. 토끼는 투여 후 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 안락사시켰다. 적출된 눈을 동결 상태로 해부하고, 유리체액 및 망막-맥락막을 분리하였다. 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 이용하여 측정하였다.

[0567]

표 15

[0568] 1차 토끼 PK 연구를 위한 시험 물품

제형 (API 중량%)	비히클 성분	제형의 조성 (중량부)	용량	평가 기간 (샘플링 타이밍)
C401 (3 %)	SAIB / BB / EtOH (50/45/5)	3 중량% 시롤리무스 48.5 중량% SAIB BB 43.7 % 4.8 중량% EtOH	0.6mg (20 μ L / 눈)	피: 2, 24 시간 3, 7, 14 일 1, 2, 3, 4, 5, 6 개월 (M) 유리체 / RC (망막- 맥락막) 1, 3, 6 M
C402 (3 %)	SAIB / BB / EtOH / PLXM (45/49/5/1)	3 중량% 시롤리무스 SAIB 43.7 중량% 47.5 중량% BB 4.8 중량% EtOH 1 중량% PLXM	0.6mg (20 μ L / 눈)	
C403 (3 %)	SAIB / BB / PEG400 / EtOH / PLXM (30/49/15/5/1)	3 중량% 시롤리무스 29.1 중량% SAIB 47.5 중량% BB 14.6 중량% PEG400 4.8 중량% EtOH 1 중량% PLXM	0.6mg (20 μ L / 눈)	
C404 (3 %)	SAIB / BB / PEG400 / EtOH (30/50/15/5)	3 중량% 시롤리무스 29.1 중량% SAIB 48.5 중량% BB 14.6 중량% PEG400 4.8 중량% EtOH	0.6mg (20 μ L / 눈)	
C405 (3 %)	SAIB / BB / EtOH (15/80/5)	3 중량% 시롤리무스 14.6 % SAIB 77.6 중량% BB 4.8 중량% EtOH	0.6mg (20 μ L / 눈)	혈액: 상기와 동일한 타이밍 유리체 / RC : 단지 3 M
C406 (3 %)	SAIB / BB / EtOH (1/94/5)	3 중량% 시롤리무스 1 중량% SAIB 91.2 중량% BB 4.8 중량% EtOH	0.6mg (20 μ L / 눈)	
C407 (3 %)	SAIB / BB / EtOH (50/45/5)	3 중량% 시롤리무스 48.5 중량% SAIB BB 43.7 % 4.8 중량% EtOH	0.9mg (30 μ L / 눈)	유리체 / RC : 단지 3 M
C407 (3 %)	SAIB / BB / EtOH (50/45/5)	3 중량% 시롤리무스 48.5 중량% SAIB BB 43.7 % 4.8 중량% EtOH	0.9mg (30 μ L / 눈)	유리체 / RC (망막- 맥락막) 1, 3, 6 M

[0569]

[0570] 유리체액에서 시롤리무스의 잔류 비율은 표 16에 나타났다(4 내지 6개의 안구를 기초로 함). 망막-맥락막에서 시롤리무스의 농도는 표 17에 나타났다(3 내지 6개의 안구를 기초로 함). 잔류하는 양은 평균 \pm SD로써 제공된다.

[0571] 표 16

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스의 잔류 비율 (%)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C401	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	70.3 \pm 6.8	13.2 \pm 2.9	2.8 \pm 1.3
C404	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	47.1 \pm 11.1	7.7 \pm 3.0	0.8 \pm 0.3
C403	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	94.4 \pm 1.2	59.2 \pm 3.9	25.3 \pm 13.3
C402	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	105.5 \pm 5.0	60.7 \pm 6.3	23.2 \pm 1.0
C406	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	-	14.4 \pm 8.1	-
C405	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	-	2.2 \pm 1.8	-
C407	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	-	10.3 \pm 5.4	-
C407	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	91.8 \pm 3.6	73.3 \pm 9.9	30.0 \pm 11.1

[0572]

[0573] 표 17

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도 (ng / g)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C401	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	248 \pm 92.3	156 \pm 50.1	551 \pm 218
C404	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	414 \pm 243	126 \pm 93.9	164 \pm 69.9
C403	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	281 \pm 147	320 \pm 255	3421 \pm 1980
C402	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	385 \pm 157	269 \pm 41.4	4846 \pm 1957
C406	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	-	262 \pm 269	-
C405	3	0.6 mg / 20 μ L / 눈	-	65.5 \pm 103	-
C407	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	-	107 \pm 118	-
C407	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	896 \pm 484	445 \pm 113	413 \pm 92.4

[0574]

[0575] 도 4 및 도 5는 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양, 및 유리체액에서의 시롤리무스 농도에 대한 6개월 기간에 걸친 데이터를 도시한 것이다.

[0576] C401과 C407로 언급된 제형은 동일한 경우에 그 성분과 비율이 동일하게 제조되었다. 표 16 및 표 17, 및 도 4 및 도 5에 나타난 바와 같이, SAIB, BB 및 EtOH로 구성된 비히클을 갖는 제형 C401 및 C407의 시롤리무스 방출 프로파일의 변동성이 존재하였다.

[0577] 실시예 5: 생체내 PK 연구

[0578] 표 18에 기재된 성분 및 양을 갖는 약제 조성물을 제조하였다.

[0579] 수컷 백토끼를 전신 마취시킨 후 염산 옥시 부 프로 카인 염산염 (0.5 %)을 점안하여 양안에 마취시켰다. 토끼는 20 또는 30 마이크로리터의 제형의 양측 유리체내 주사를 수용하였다. 토끼는 투여 후 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 안락사시켰다. 적출된 눈을 동결 상태로 해부하고, 유리체액 및 망막-맥락막을 분리하였다. 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

[0580] 표 18

제형 (API 중량%)	비히클 성분	제형의 조성 (중량부)	용량	목표	평가 기간 (샘플링 타이밍)
C501 (3 중량%)	SAIB / BB / EtOH / ATEC / PLXM / VE (1/45/5/47/1/1)	3 중량% 시롤리무스 1 중량% SAIB 43.6 중량% BB 4.8 중량% EtOH ATEC 45.6 중량% 1 중량% PLXM 1 % VE	0.9 mg / 눈 30 μ L	폴록사머 (PLXM)와 비타민 E (VE)의 효과를 평가	혈액: 2, 24 시간 3, 7, 14 일 1, 2, 3, 6 M 유리체 / RC : 1, 3, 6 M
C502 (3 중량%)	SAIB / BB / EtOH / ATEC / PLXM (40/40/5/14/1)	3 중량% 시롤리무스 38.8 중량% SAIB 38.8 중량% BB 4.8 중량% EtOH 13.6 중량% ATEC 1 중량% PLXM	0.9 mg / 눈 30 μ L	PLXM의 영향 평가	
C503 (4.5 중량%)	SAIB / BB / EtOH / ATEC / PLXM (1/45/5/48/1)	4.5 중량% 시롤리무스 1 중량% SAIB 43 중량%의 BB 4.7 중량%의 EtOH 45.8 중량% ATEC 1 중량% PLXM	1.35 mg / 눈 30 μ L	PLXM 및 저 SAIB의 영향 평가	
C504 (4.5 중량%)	SAIB / BB / EtOH / ATEC / VE (1/45/5/48/1)	4.5 중량% 시롤리무스 1 중량% SAIB 43 중량%의 BB 4.7 중량% EtOH ATEC 45.8 중량% 1 % VE	1.35 mg / 눈 30 μ L	VE와 낮은 SAIB의 효과 평가	
C505 (3 중량%)	SAIB / BB / EtOH / PLXM (45/49/5/1)	3 중량% 시롤리무스 43.7 중량% SAIB 47.5 중량%의 BB 4.8 중량% EtOH 1 중량% PLXM	0.9 mg / 눈 30 μ L	제어	
C506 (2 중량%)	PEG400 / EtOH (95/5)	2 중량% 시롤리무스 93.1 중량% PEG 4.9 중량% EtOH	0.44 mg / 눈 20 μ L	제어	혈액: 2, 24 시간 3, 7, 14 일 1, 2 M 유리체 / RC : 1, 2 M

[0581]

[0582] 표 19는 유리체내 데포의 시롤리무스의 잔류 비율을 나타낸다. 표 20은 망막/맥락막에서의 시롤리무스 농도를 나타낸다. 양은 평균 \pm SD(2 내지 4개의 눈 기준)로 표시된다.

[0583] 표 19

약제 구성 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스 잔류 비율(%)			
			1 개월	2 개월	3 개월	6 개월
C505	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	82.4 \pm 1.4	-	72.7 \pm 4.3	33.8
C501	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	83.3 \pm 2.8	-	61.4 \pm 4.1	55.3
C502	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	65.3 \pm 34.9	-	58.1 \pm 2.7	31.3 \pm 3.6
C503	4.5	1.35 mg / 30 μ L / 눈	64.6 \pm 6.0	-	58.8 \pm 18.3	23.0 \pm 11.3
C504	4.5	1.35 mg / 30 μ L / 눈	61.9 \pm 6.8	-	63.8 \pm 2.6	56.2 \pm 15.2
C506	2	0.44 mg / 20 μ L / 눈	18.5 \pm 13.2	9.3 \pm 6.0	-	-

[0584]

[0585] 표 20

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스 농도 (ng / g)			
			1 개월	2 개월	3 개월	6 개월
C505	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	406 \pm 338	-	549 \pm 381	201
C501	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	406 \pm 386	-	536 \pm 460	284
C502	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	302 \pm 183	-	507 \pm 238	609 \pm 733
C503	4.5	1.35 mg / 30 μ L / / 눈	1839 \pm 531	-	617 \pm 415	126 \pm 102
C504	4.5	1.35 mg / 30 μ L / / 눈	754 \pm 662	-	341 \pm 109	1060 \pm 928
C506	2	0.44 mg / 20 μ L / / 눈	719 \pm 359	644 \pm 505	-	-

[0586]

[0587] 도 6 및 도 7은 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양과 유리체액의 시롤리무스 농도에 대한 6개월 동안의 데이터를 도시한 것이다.

[0588] 시롤리무스의 혈액 수준을 30일 간격으로 측정하였다. 결과는 도 8에 도시되어 있다.

[0589] **실시예 6: 생체내 PK 연구**

[0590] 사용된 용매는 하기와 같다: SAIB 및 아세틸 트리부틸 시트레이트(예를 들어, Sigma-Aldrich로부터 시판), 벤질 벤조산, 및 에탄올(99.5)(예를 들어, Nacalai Tesque, Inc.로부터 시판), 비타민 E(예를 들어, Riken Vitamin 으로부터 시판).

[0591] 시롤리무스는 Santen Pharmaceutical Company를 포함한 많은 공급처에서 상업적으로 입수 가능하다.

[0592] 시롤리무스 용액 제형의 제조:

[0593] 표준 병에, 240 mg의 시롤리무스를 측정하고, 4.4 mL의 사전-혼합된 SD/BB/EtOH(10/40/5, v/v/v), 3.6 mL의 사전혼합된 BB/EtOH(40/5, v/v) 또는 3.68 mL의 사전-혼합된 VitE/BB/EtOH(1/40/5, v/v/v)를 첨가하여 용해하였다. 이후에, 3.6 mL, 4.4 mL 또는 4.32 mL의 아세틸 트리부틸 시트레이트를 각각 혼합하고 혼합하여, SD/BB/EtOH/ATBC(10/40/5/45, v/v/v/v), BB/EtOH/ATBC(40/5/55, v/v/v), 또는 VitE/BB/EtOH/ATBC(1/40/5/54, v/v/v/v)의 제형을 제조하였다. EtOH/PEG400/SRL(4/92/4, w/w/w)을 포함하는 대조 조성물을 또한 제조하였다. 조성 및 용량은 표 21에 나타낸다.

[0594] 표 21

약제 조성물 제형	비히클 조성 (중량부)	조성물의 중량을 기준으로 한 각 성분의 농도 (중량%)	용량
C601	EtOH / PEG400 (4/92)	4 중량% 시롤리무스 4 중량% EtOH 92 중량% PEG400	0.88 밀리그램 / 20 μ L / 눈
C602	SD * / BB / EtOH / ATBC (10/40/5/45)	2.7 중량% 시롤리무스 10.4 중량% SAIB * 40.6 중량%의 BB 3.6 중량% EtOH 42.8 중량% ATBC	0.9 밀리그램 / 30 μ L / 눈
C603	BB / EtOH / ATBC (40/5/55)	2.7 중량% 시롤리무스 40.9 중량% BB 3.6 중량% EtOH 52.8 중량%의 ATBC	0.9 밀리그램 / 30 μ L / 눈
C604	VitE / BB / EtOH / ATBC (1/40/5/54)	2.7 중량% 시롤리무스 40.9 중량% BB 3.6 중량% EtOH 51.9 중량%의 ATBC 0.9 중량% 비타민 E	0.9 밀리그램 / 30 μ L / 눈

* SD : SAIB 시약 등급

[0595]

[0596]

시롤리무스 용액 제형의 유리체내 주사 후 토끼 PK 연구 :

[0597]

수컷 백토끼를 전신 마취시키고, 이후에, 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(0.5%)의 점안액을 투여함으로써 표면 상에서 마취시켰다. 토끼는 30 마이크로리터의 시험 제형 또는 20 마이크로리터의 PEG400/EtOH(94/2) 중 4% 시롤리무스의 양측 수정체내 주사를 수용하였다. 토끼는 투여 후 4주 및 12주에 안락사시켰다. 적출된 눈을 동결 상태에서 해부하고, 유리체액을 분리하였다. 유리체내 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

[0598]

표 22는 유리체내 데포에서 용량의 잔류량을 나타낸다.

[0599]

표 22

약제 조성물 제형	용량	잔량 (용량의 %)	
		4 주	12 주
C601	0.88 밀리그램 / 20 μ L / 눈	40.3 \pm 19.9	BLQ
C602	0.9 밀리그램 / 30 μ L / 눈	59.4 \pm 8.4	25.5 \pm 12.3
C603	0.9 밀리그램 / 30 μ L / 눈	71.1 \pm 14.4	29.4 \pm 3.8
C604	0.9 밀리그램 / 30 μ L / 눈	83.7 \pm 7.7	73.8 \pm 4.3

평균 \pm SD (3-4 눈)

BLQ : 정량화의 하한선 미만

[0600]

[0601]

도 9는 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양을 12주 기간에 걸친 데이터를 도시한 것이다. 데포가 유리체액으로부터 별도로 제거될 수 없기 때문에, 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양은 본 발명에서 결합된 유리체액 및 데포에서의 시롤리무스의 양과 동일하다고 가정한다.

[0602]

실시예 7: 약제 조성물

[0603]

조성물은 표 23a 및 표 23b와 같이 제조된다. 부형제의 양은 중량부로 표시한다. 약제 조성물은 3 mg/ml의 농도로 시롤리무스를 함유한다.

[0604] 표 23a

	C701	C702	C703	C704	C705	C706	C707	C708	C709
SRL	3	3	3	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	0	1	48	45	1	10	1	48
BB	45	45	45	45	49	45	40	45	45
EtOH	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PLXM	1	1	-	1	1	1	-	-	1
PEG400	-	-	-	-	-	-	44	48	-
VE	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ATEC	47	48	48	-	-	-	-	-	-
TEC	-	-	-	-	-	47	-	-	-

[0605]

[0606] 표 23b

	C710	C711	C712	C713	C714	C715
SRL	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	10	10	1	49	1
BB	45	40	40	44.5	45	45
EtOH	5	5	5	5	5	5
PLXM	1	1	1	0.5		
VE	1	1	1	1	1	1
ATBC						48
TEC	47					
Lauroglycon 90	-	43				
Ceraphyl 30	-		43			
Labrafac PG				48		

[0607]

[0608] 실시예 8

[0609] 지속 방출성 평가 시험:

[0610] 본 발명의 데포 제형의 동물에서의 약물 지속 방출성을 평가하였다.

[0611] 시험 물품의 제조:

[0612] 표준 병에서, 240 mg의 시롤리무스를 계량하고, 0.8 mL의 디메틸 설펍사이드, 7.2 mL의 아세틸 트리에틸 시트레이트를 첨가하여 용해시키고, 혼합하고, 이후에, 0.20 μ m의 공극 크기의 필터로 여과 멸균을 수행하여, 비교 조성물 C801의 제형을 제조하였다.

[0613] 표준 병에서, 240 mg의 시롤리무스를 계량하고, 사전에 혼합된 3.6 mL의 벤질 벤조산/에탄올(40:5 부피비) 또는 3.68 mL의 비타민 E/벤질 벤조산/에탄올(1:40:5 부피비)를 첨가하여 용해시키고, 이후에, 4.4 mL 또는 4.32 mL의 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트를 첨가 및 혼합한 후, 0.20 μ m 공극 크기의 필터로 여과 멸균을 수행하여 제형 C802 및 C803을 제조하였다.

[0614] 토끼 약동학 평가 :

[0615] 30G 니들이 장착된 해밀턴 시린지를 이용하여, 흰둥이 토끼의 눈 당 C801(비교), C802 및 C803의 데포 제형 0.03 mL를 유리체내 투여하였다. 투여 4주 후 및 12주 후, 펜토바르비탈 소독의 정맥내 투여에 의해 마취제로 안락사를 수행하고, 안구를 적출하였다. 적출된 안구는 즉시 동결되고 유리체를 데포 제형을 함유한 상태로 수집하였다. LC-MS/MS를 이용하여 각 수집 시점의 유리체내 시롤리무스 농도를 측정하고, 투여 후 약물 잔류량을 평가하였다.

[0616] 시험 결과 및 고려 사항 :

[0617] 시험 결과를 표 24에 나타낸다.

표 24

공식		C801	C802	C803
시롤리무스		240 mg	240 mg	240 mg
아세틸 트리-n-부틸 시트레이트		-	4.4 mL	4.32 mL
아세틸 트리에틸 시트레이트		7.2 mL	-	-
벤질 벤조에이트		-	3.2 mL	3.2 mL
디메틸 술폰사이드		0.8 mL		
에탄올		-	0.4 mL	0.4 mL
비타민 E		-	-	0.08 mL
시롤리무스 잔류 율 (%)	4 주 후	10.0	71.1	83.7
	12 주 후에	0.2	29.4	73.8

표 24에 나타낸 바와 같이, 시롤리무스의 투여량의 단지 10.0%가, 비교 제형 C801 투여 후 4주에 잔류하였으며, 반면에 제형 C802에 대한 투여량의 71.1%가 잔류하였으며, 제형 C803에 대한 투여량의 83.7%가 잔류하였다.

상기 결과에 의하면, 지속-방출성이 본 데포 제형에 의해 개선된다는 것이 확인되었다.

실시예 9 : 약제 조성물 및 생체내 PK 연구

조성물을 표 25에서와 같이 제조하였다. 부형제의 양은 중량부로 표시한다. 약제 조성물은 30 mg/g의 농도로 시롤리무스를 함유하였다.

표 25

	C901	C902	C903	C904	C905
SRL	3	3	3	3	3
SAIB	1	0	1	46.5	43.7
BB	43.6	43.7	43.7	43.7	47.5
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
PLXM	1	1	-	1	1
VE	1	1	1	1	-
ATEC	45.6	46.5	46.5	-	-

시롤리무스 용액 제형의 유리체 강내 주사 후 토끼 PK 연구 :

수컷 백토끼를 전신 마취시키고, 이후에, 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(0.5%)의 점안액을 투여함으로써 표면 상에서 마취시켰다. 토끼는 20 또는 30 마이크로리터의 제형의 단일 양측 유리체내 주사를 수용하였다. 토끼는 투여 후 4주 및 12주에 안락사시켰다. 적출된 눈을 동결 상태에서 해부하였고 유리체액을 분리하였다. 유리체내 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

표 26은 유리체내 데포에서의 투여량의 잔류량을 나타낸다. 도 10은 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양에 대한 제형 C901 내지 C905가 포함된 6개월 기간에 걸친 데이터를 나타낸다. 상기에서 주지된 바와 같이, 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양은 본 발명에서 결합된 유리체액 및 데포의 시롤리무스의 양과 동등한 것으로 가정된다.

표 26(유리체액에서 시롤리무스의 잔류 비율)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량 설정 (설정값 : 시롤리무스 투여량)	초기 투여된 시롤리무스에 대한 시롤리무스의 잔류 비율 (%)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C901	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	88.8 \pm 6.4	65.8 \pm 8.9	26.9 \pm 5.9
C902	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	88.2 \pm 10.6	73.1 \pm 7.5	21.2 \pm 9.6
C903	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	93.3 \pm 5.6	79.3	54.8 \pm 19.8
C904	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	107.2 \pm 3.9	92.0 \pm 15.7	38.6 \pm 2.1
C905	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	114.4 \pm 6.4	94.8 \pm 9.1	34.2 \pm 1.3

표 27 및 도 11은 망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도에 대한 제형 C901 내지 C905를 포함하는 6개월 기간에 걸친 데이터를 나타낸다.

표 27(망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스 농도 (ng / g)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C901	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	1033 \pm 421	1721 \pm 1360	273 \pm 52.0
C902	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	1418 \pm 975	1424 \pm 1612	486 \pm 424
C903	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	3339 \pm 3016	804	772 \pm 851
C904	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	510 \pm 185	1130 \pm 414	456 \pm 154
C905	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	584 \pm 381	1280 \pm 930	513 \pm 421

제형 C901 내지 C905에 대해 30일 간격으로 시롤리무스의 혈중 농도를 측정하였다. 결과는 도 12에 도시되어 있다.

실시예 10 : 약제 조성물 및 생체내 PK 연구

조성물은 표 28에서와 같이 제조되었다. 부형제의 양은 중량부로 표시한다. 약제 조성물은 30 mg/g의 농도로 시롤리무스를 함유하였다.

표 28

	C906	C907	C908	C909
SRL	3	3	3	3
SAIB	1	9.7	1	46.5
BB	43.7	38.8	43.7	43.7
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8
PLXM	1	-	-	1
PEG400	-	42.7	46.5	-
VE	1	1	1	1
TEC	45.6	-	-	-

시롤리무스 용액 제형의 유리체 강내 주사 후 토끼 PK 연구 :

수컷 백토끼를 전신 마취시키고, 이후에, 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(0.5%)의 점안액을 투여함으로써 표면 상에서 마취시켰다. 토끼는 30 마이크로리터의 제형의 단일 양측 유리체내 주사를 수용하였다. 토끼는 투여 후 4주 및 12주에 안락사시켰다. 적출된 눈은 동결 상태에서 해부되었고 유리체액은 분리되었다. 유리체내 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

[0641] 표 29는 유리체내 데포에서의 투여량의 잔류량을 나타낸다. 도 13은 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양에 대한 제형 C906 내지 C909가 포함된 6개월 동안의 데이터를 나타낸다. 상기 언급한 바와 같이, 데포에 잔류하는 시롤리무스의 양은 본 발명에서 결합된 유리체액 및 데포의 시롤리무스의 양과 동등한 것으로 가정된다.

[0642] 표 29(유리체액에서 시롤리무스의 잔류 비율)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량 설정 (설정값 : 시롤리무스 투여량)	초기 투여된 시롤리무스에 대한 시롤리무스의 잔류 비율 (%)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C906	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	82.8 \pm 9.9	67.7 \pm 12.0	30.0 \pm 30.7
C907	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	92.8 \pm 5.5	74.1 \pm 9.8	26.0 \pm 7.0
C908	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	94.4 \pm 8.4	75.8 \pm 21.9	25.9 \pm 14.0
C909	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	95.7 \pm 1.6	82.2 \pm 18.3	37.9 \pm 2.8

[0643]

[0644] 표 30 및 도 14는 망막-맥락막에서 시롤리무스 농도에 대한 제형 C906 내지 C909를 포함하는 6개월 동안의 데이터를 나타낸다.

[0645] 표 30(망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스 농도 (ng / g)		
			1M	3M	6M
C906	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	1614 \pm 1406	708 \pm 1008	905 \pm 616
C907	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	905 \pm 679	417 \pm 237	442 \pm 244
C908	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	1080 \pm 334	466 \pm 227	261 \pm 229
C909	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	1381 \pm 639	467 \pm 331	444 \pm 281

[0646]

[0647] 제형 C906 내지 C909에 대해 30일 간격으로 시롤리무스의 혈중 농도를 측정하였다. 결과는 도 15와 같다.

[0648] 실시예 11 : 약제 조성물 및 생체 내 PK 연구

[0649] 조성물을 표 31에서와 같이 제조하였다. 부형제의 양은 중량부로 표시한다. 약제 조성물은 30 mg/g의 농도로 시롤리무스를 함유하였다.

[0650] 표 31

	C907	C908	C914	C915	C909
SRL	3	3	3	3	3
SAIB	9.7	1	47.5	1	46.5
BB	38.8	43.7	43.7	43.7	43.7
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
PLXM	-	-	-	-	1
PEG400	42.7	46.5	-	-	-
VE	1	1	1	1	1
ATBC	-	-	-	46.5	-

[0651]

[0652] 시롤리무스 용액 제형의 유리체 강내 주사 후 토끼 PK 연구 :

[0653] 수컷 백토끼를 전신 마취시키고, 이후에, 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(0.5%)의 점안액을 투여함으로써 표면 상에서 마취시켰다. 토끼는 30 마이크로리터의 시험 제형의 단일 양측 유리체내 주사를 수용하였다. 토끼는 투여 후 4주 및 12주에 안락사시켰다. 적출된 눈은 동결 상태에서 해부되었고 유리체액은 분리되었다. 유리체내 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

[0654] 표 32 및 도 16은 유리체액에 남아있는 시롤리무스의 양에 대한 제형 C907 내지 C909, C914 및 C915를 포함하는 6개월 동안의 데이터를 나타낸다.

[0655] 표 32(유리체액에서 시롤리무스의 잔류 비율)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량 설정 (설정값 :시롤리무스 투여량)	초기 투여된 시롤리무스에 대한 시롤리무스의 잔류 비율 (%)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C907	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	82.8 \pm 3.0	56.3	24.5 \pm 7.6
C908	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	86.9 \pm 1.8	63.4 \pm 18.0	34.4 \pm 5.3
C914	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	91.4 \pm 2.8	72.1 \pm 4.9	31.6 \pm 5.2
C915	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	82.7 \pm 14.3	73.7 \pm 6.0	36.3 \pm 24.6
C909	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	94.2 \pm 2.3	76.8 \pm 2.5	32.8 \pm 4.0

[0656]

[0657] 표 33 및 도 17은 망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도에 대한 제형 C907 내지 C909, C914 및 C915를 포함하는 6개월 동안의 데이터를 나타낸다.

[0658] 표 33 (망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스 농도 (ng / g)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C907	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	780 \pm 889	709	196 \pm 97.5
C908	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	263 \pm 198	441 \pm 73.7	276 \pm 55.1
C914	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	1693 \pm 1653	1015 \pm 411	420 \pm 590
C915	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	2877 \pm 2668	769 \pm 160	393
C909	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	974 \pm 343	744 \pm 270	164 \pm 40.0

[0659]

[0660] 시롤리무스의 혈중 농도는 제형 C907에서 C909, C914 및 C915에 대해 30일 간격으로 측정되었다. 결과는 도 18에 도시되어 있다.

[0661] 실시예 12: 약제 조성물 및 생체 내 PK 연구

[0662] 조성물을 하기 표 34에서와 같이 제조하였다. 부형제의 양은 중량부로 표시한다. 약제 조성물은 30 mg/g의 농도로 시롤리무스를 함유하였다.

[0663] 표 34

	C914
SRL	3
SAIB	47.5
BB	43.7
EtOH	4.8
VE	1

[0664]

[0665] 시롤리무스 용액 제형의 유리체 강내 주사 후 토끼 PK 연구:

[0666] 수컷 백토끼를 전신 마취시키고, 이후에, 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(0.5%)의 점안액을 투여함으로써 표면 상에서 마취시켰다. 토끼는 30 마이크로리터의 제형의 단일 양측 유리체내 주사를 수용하였다 토끼는 투여 후 4주 및 12주에 안락사시켰다. 적출된 눈은 동결 상태에서 해부되었고 유리체액은 분리되었다. 유리체내 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

[0667] 표 35 및 도 19는 유리체액에 남아있는 시롤리무스의 양에 대한 제형 C914를 포함하는 3 개월 동안의 데이터를

나타낸다.

표 35 (유리체액에서 시롤리무스의 잔류 비율)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량 설정 (설정값 : 시롤리무스 투여량)	초기 투여된 시롤리무스에 대한 시롤리무스의 잔류 비율 (%)		
			1M	3M	6M
C914	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	124.2	74.8 \pm 1.1	아직 획득하지 못함

표 36 및 도 20은 망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도에 대한 제형 C914를 포함하는 3 개월 동안의 데이터를 나타낸다.

표 36 (망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스 농도 (ng / g)		
			1 개월	3 개월	6 개월
C914	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	705	1135 \pm 573	아직 획득하지 못함

C914 제형의 경우 30일 간격으로 시롤리무스의 혈중 농도를 측정하였다. 결과는 도 21에 도시되어 있다.

실시예 13

조성물은 표 37에 나열되어 있다. 부형제의 양은 중량부로 표시한다. 약제 조성물은 10 내지 35 mg/g 농도의 시롤리무스를 함유하였다.

시험 물품의 제조:

벤질 벤조산, 에탄올 및 아세틸 트리-n-부틸 시트레이트를 병에 계량하고, 잘 혼합하였다. 비타민 E를 첨가하고 혼합하였다. 표 37에 열거된 농도의 시롤리무스를 첨가하고, 용액을 모두 용해될 때까지 교반하였다. 생성된 용액은 0.2 μ m 공극 크기 멸균 필터를 이용하여 멸균 여과하였다.

표 37

제형	C1001	C1002	C1003	C1004	C1005	C1006
SRL	3	3	3	3	3.5	1
BB	38.8	39.7	35 세	81.5	38.6	39.6
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9
아세틸 트리-n-부틸 시트레이트	52.4	52.4	52.4	9.7	52.1	53.5
VE	1	0.1	4.8	1	1	1

시롤리무스 용액 제형의 유리체 강내 주사 후 토끼 PK 연구 :

수컷 백토끼를 전신 마취시키고, 이후에, 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(0.4%)의 점안액을 투여함으로써 표면 상에서 마취시켰다. 토끼는 30 또는 50 마이크로리터의 시험 제형의 양측 유리체내 주사를 수용하였다. 혈액은 청각 동맥을 통해 수집되었다. 토끼는 투여 4주 후에 안락사시켰다. 적출된 눈은 동결 상태로 해부되었고 유리체액과 망막-맥락막이 분리되었다. 유리체액, 망막-맥락막 및 전혈에서 시롤리무스의 양은 탠덤 질량 분석과 결합된 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.

표 38은 유리체액에 잔류하는 시롤리무스의 양에 대한 제형 C1001 내지 C1006을 포함하는 1개월 동안의 데이터를 나타낸다.

[0683] 표 38 (유리체액에서 시롤리무스의 잔류 비율)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	초기 투여된 시롤리무스에 대한 시롤리무스의 잔류 비율 (%)		
			1M	3M	6M
C1001	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	79.1 \pm 9.6	아직 획득하지 못함	
C1002	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	78.9 \pm 10.8	아직 획득하지 못함	
C1003	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	73.6 \pm 7.9	아직 획득하지 못함	
C1005	3.5	1.05 mg / 30 μ L / 눈	82.4 \pm 9.4	아직 획득하지 못함	
C1006	1	0.3 mg / 30 μ L / 눈	78.4 \pm 8.5	아직 획득하지 못함	
C1001	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	83.4 \pm 3.2	아직 획득하지 못함	
C1001	3	1.5 mg / 50 μ L / 눈	90.5 \pm 10.0	아직 획득하지 못함	
C1004	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	88.3 \pm 30.3	아직 획득하지 못함	

[0684]

[0685] 표 39는 망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도에 대한 제형 C1001 내지 C1006을 포함하는 1개월 동안의 데이터를 나타낸다.

[0686] 표 39 (망막-맥락막에서의 시롤리무스 농도)

약제 조성물 제형	시롤리무스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리무스의 농도 (μ g / g)		
			1M	3M	6M
C1001	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	0.792 \pm 0.979	아직 획득하지 못함	
C1002	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	1.42	아직 획득하지 못함	
C1003	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	3.77 \pm 2.89	아직 획득하지 못함	
C1005	3.5	1.05 mg / 30 μ L / 눈	1.54 \pm 1.74	아직 획득하지 못함	
C1006	1	0.3 mg / 30 μ L / 눈	1.88 \pm 1.55	아직 획득하지 못함	
C1001	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	2.33 \pm 1.47	아직 획득하지 못함	
C1001	3	1.5 mg / 50 μ L / 눈	2.52 \pm 1.70	아직 획득하지 못함	
C1004	3	0.9 mg / 30 μ L / 눈	6.16	아직 획득하지 못함	

[0687]

[0688] 제형 C1001 내지 C1006에 대한 시롤리무스의 혈중 농도를 측정하였다. 그 결과를 표 40에 나타낸다.

[0689] 표 40 (전혈에서의 시롤리무스 농도(ng/mL))

제형	시롤리푸스의 농도 (% W/W)	용량	시롤리푸스 농도 (ng / mL)						
			0.083 일	1 일	3 일	7 일	14 일	28 일	57 일
C1001	3	0.9 mg / 30 μL / 눈	0.487 ± 0.083	0.905 ± 0.597	0.437 ± 0.488	0.366 ± 0.185	0.228 ± 0.052	0.389 ± 0.191	0.752 ± 0.129
C1002	3	0.9 mg / 30 μL / 눈	0.713 ± 0.292	1.18 ± 0.70	0.491 ± 0.077	0.423 ± 0.150	0.231 ± 0.237	0.456 ± 0.157	0.680 ± 0.440
C1003	3	0.9 mg / 30 μL / 눈	0.731 ± 0.430	0.910 ± 0.432	0.691 ± 0.281	0.391 ± 0.201	0.383 ± 0.210	0.548 ± 0.151	0.728 ± 0.224
C1005	3.5	1.05 mg / 30 μL / 눈	0.873 ± 0.248	0.994 ± 0.856	0.526 ± 0.273	0.402 ± 0.161	0.461 ± 0.137	0.530 ± 0.136	0.776 ± 0.332
C1006	1	0.3 mg / 30 μL / 눈	0.367 ± 0.314	0.491 ± 0.186	0.239 ± 0.067	0.271 ± 0.057	0.168 ± 0.031	0.142 ± 0.096	0.255 ± 0.084
C1001	3	0.9 mg / 30 μL / 눈	0.991 ± 0.107	1.10 ± 0.02	0.541 ± 0.116	0.539 ± 0.046	0.403 ± 0.047	0.563 ± 0.098	0.799 ± 0.101 ^b
C1001	3	1.5 mg / 50 μL / 눈	0.933 ± 0.652	2.60 ± 0.46	1.19 ± 0.14	0.964 ± 0.483	0.658 ± 0.404 ^a	0.760 ± 0.339	1.02 ± 0.58 ^b
C1004	3	0.9 mg / 30 μL / 눈	1.02 ± 0.25	2.02 ± 0.37	0.689 ± 0.308	0.520 ± 0.145	0.321 ± 0.067 ^a	0.389 ± 0.102	0.559 ± 0.024 ^B

a : 15 일
b : 56 일

a : 15 일
b : 56 일

실시예 14 : 약제 조성물

조성물은 표 41에서와 같이 제조된다. 부형제의 양은 중량부로 표시한다. 약제 조성물은 30 mg/g의 농도로 시롤리푸스를 함유한다.

표 41

	C1101	C1102	C1103
SRL	3	3	3
SAIB	3	3	3
BB	3	3	3
EtOH	4.8	4.8	4.8
PLXM	1	1	0.5
VE	1	1	1
Lauroglycon 90	41.7	-	-
Ceraphyl 30	-	41.7	-
Labrafac PG	-	-	46.5

실시예 15 : SAIB/비타민 E 혼합물

SAIB/비타민 E 혼합물의 제조:

[0697] SAIB를 비타민 E(표 42에 나타난 중량비)에 용해시키고, 혼합물을 균일해질 때까지 혼합하였다.

[0698] 밀도 시험:

[0699] 약 2 mL의 혼합물을 농도계에 주입하여 25℃에서 혼합물의 밀도를 측정하였다.

[0700] 표 42에서 알 수 있듯이 밀도는 SAIB:비타민 E의 중량비에 따라 증가하였다. 또한, 도 22와 같이 SAIB:비타민 E의 중량비와 25℃에서의 밀도의 선형 상관 관계가 있다. 선형 근사 방정식에 따르면,

[0701] 밀도 (25℃에서) = $0.0016 \times (\text{SAIB:비타민 E의 비}) + 0.9445$,

[0702] 밀도가 1일 때 SAIB:비타민 E의 중량 비율은 약 34.7%이다. 따라서 SAIB:비타민 E의 중량 비율이 약 34.7% 미만인 경우 혼합물은 물에 부유할 수 있다.

[0703] 유리체액은 물(약 1.0053 g/mL)보다 약간 높은 밀도를 가지고 있으며 일반적으로 체온이 37℃(25℃가 아님)이다. SAIB 및 비타민 E를 포함한 현재의 데포 형태는 유리체액으로 주입되어 방출된다. API 및 다른 부형제를 포함한다. 방출 시간이 종료될 때, 거의 모든 다른 부형제가 방출되었기 때문에 데포는 주로 SAIB, 비타민 E 및 API로 이루어진다. 데포 제형에서 SAIB:비타민 E의 중량 비율이 약 38% 미만인 경우, 데포가 유리체액에 부유하여 환자에게 불편함을 줄 수 있다.

[0704] 표 42

혼합물 샘플 번호	SAIB: 비타민 E의 중량 비율(%)	비타민 E: SAIB의 중량 비율 (%)	합계 (%)	밀도 25 °C (g/cm ²)
1	0	100	100	0.9462
2	10	90	100	0.9588
3	25	75	100	0.9859
4	40	60	100	1.0049
5	50	50	100	1.0283

[0705]

[0706] **실시예 16 : 플루코시놀론 아세토나이드 제형**

[0707] 표 43에 나열된 조성물은 비히클에 3% w/w 플루코시놀론을 첨가함으로써 제조하였다. 생성된 제형은 일부 과량의 고체를 갖는 용액이다. 표 43의 부형제의 양은 중량부로 나타낸다.

[0708] 표 43. 비히클에서 플루코시놀론 아세토나이드의 제형

	C1721	C1722	C1723
플루코시놀론	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

[0709]

[0710] 플루코시놀론 제형의 시험관내 방출 시험:

[0711] 50 μ L 제형을 23G 바늘을 1mL의 EXEL 주사기를 이용하여 5 mL 방출 매질(37℃에서 평형화된 0.2% SDS를 함유한 PBS)에 주입하였다. 샘플을 37℃에서 50 rpm으로 회전하는 오비탈 셰이커에 배치시켰다. 각 시점에서 4.5 mL 배지를 뽑아 내고 새로운 4.5 mL로 교체하였다. 샘플링 중에 약물 데포에 닿지 않도록 주의를 기울였다. 샘플 플루코시놀론의 농도를 측정하는 HPLC로 분석하였다. 샘플을 3회로 제조하였다. 플루코시놀론 제형의 방출 특성을 도 23에 도시되어 있다.

[0712] **실시예 17 : 트리암시놀론 제형**

[0713] 표 44에 나열된 조성물은 비히클에 3% w/w의 트리암시놀론을 첨가하여 제조 하였다. 생성된 제형은 약간 과량의 고체를 함유하는 용액이었다. 표 44의 부형제의 양은 중량부로 나타낸다.

표 44. 비히클에서 트리암시놀론의 제형

	C1724	C1725	C1726
트리암시놀론	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

트리암시놀론 제형의 시험관내 방출 시험:

50 μ l 제형을 23G 바늘을 1mL의 EXEL 주사기를 이용하여 5 ml 방출 매질(37℃에서 평형화된 0.2% SDS를 함유한 PBS)에 주입하였다. 샘플을 37℃에서 50 rpm으로 회전하는 오비탈 셰이커에 배치시켰다. 각 시점에서 4.5 mL 배지를 뽑아 내고 새로운 4.5 mL로 교체하였다. 샘플링 중에 약물 데포에 닿지 않도록 주의를 기울였다. 샘플 트리암시놀론의 농도를 측정하는 HPLC로 분석하였다. 샘플을 3회로 제조하였다. 트리암시놀론 제형의 방출 특성을 도 24에 도시되어 있다.

실시예 18 : 이부프로펜 제형

표 45에 나열된 조성물은 비히클에 3% w/w 이부프로펜을 첨가하여 제조하였다. 생성된 제형은 투명한 용액이었다. 표 45의 부형제의 양은 중량부로 나타낸다.

표 45. 비히클에서 이부프로펜의 제형

	C1727	C1728	C1729
이부프로펜	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

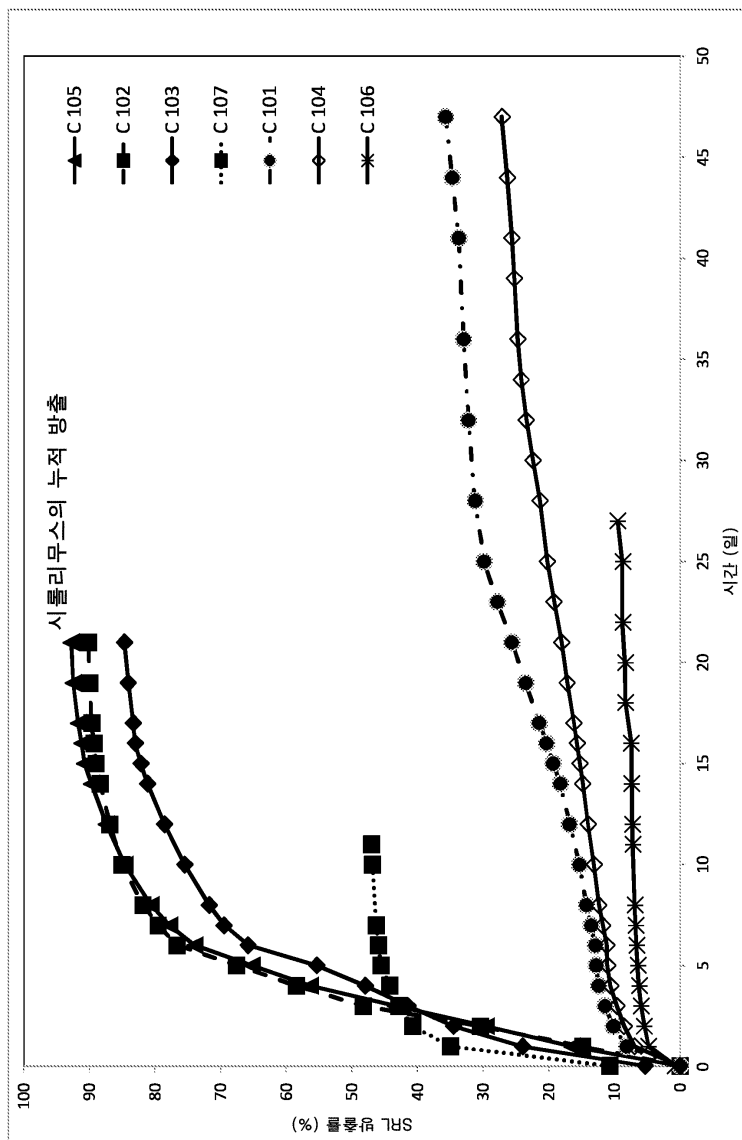
이부프로펜 제형의 시험관내 방출 시험 :

50 μ l 제형을 23G 바늘을 1mL의 EXEL 주사기를 이용하여 5 ml 방출 매질(37℃에서 평형화된 0.2% SDS를 함유한 PBS)에 주입하였다. 샘플을 37℃에서 50 rpm으로 회전하는 오비탈 셰이커에 배치시켰다. 각 시점에서 4.5 mL 배지를 뽑아 내고 새로운 4.5 mL로 교체하였다. 샘플링 중에 약물 데포에 닿지 않도록 주의를 기울였다. 샘플 이부프로펜의 농도를 측정하는 HPLC로 분석하였다. 샘플을 3회로 제조하였다. 이부프로펜 제형의 방출 특성을 도 25에 도시되어 있다.

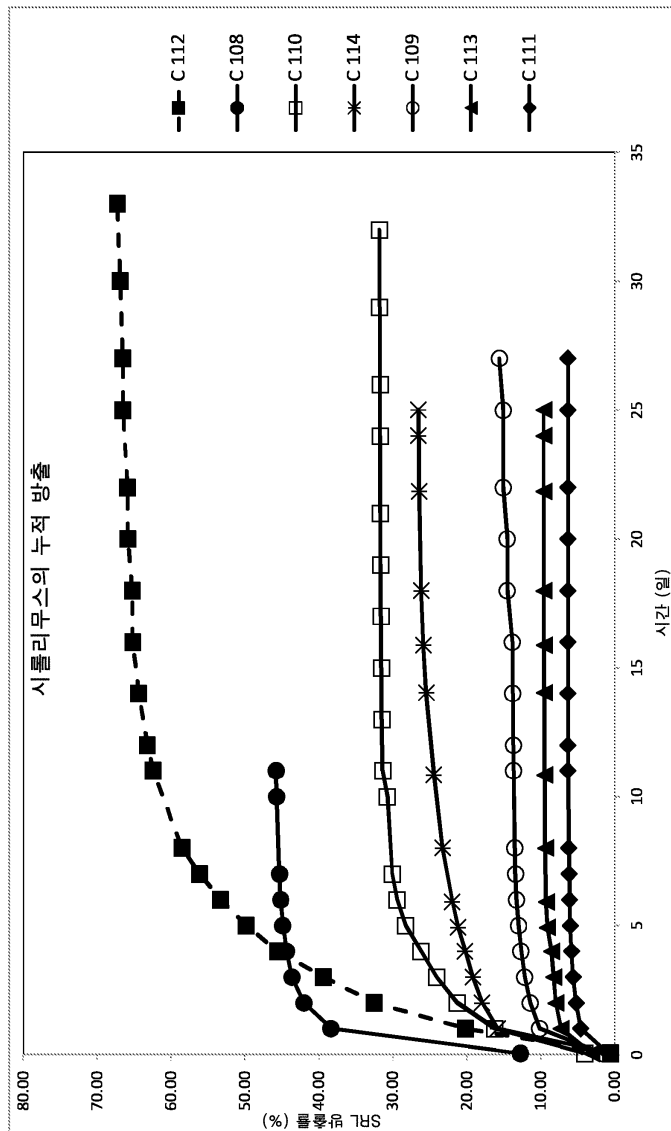
이전의 실시예에 개시되고 본원에 개시된 모든 조성물(약제 및 비히클)은 시험관내 연구, 동물 연구 및/또는 임상 연구를 포함하는 전임상 및/또는 임상 연구에 사용될 수 있으며, 이들 중 임의의 것 (예를 들어, 약물 방출 속도), 약물 동력학, 약리학, 독성학, 안전성 및/또는 유효성과 관련되어 있다. 조성물은 인간(임상 용도) 또는 동물(수의학적 용도), 치료를 필요로 하는 인간 또는 동물에서 치료 목적으로 사용될 수 있다.

도면

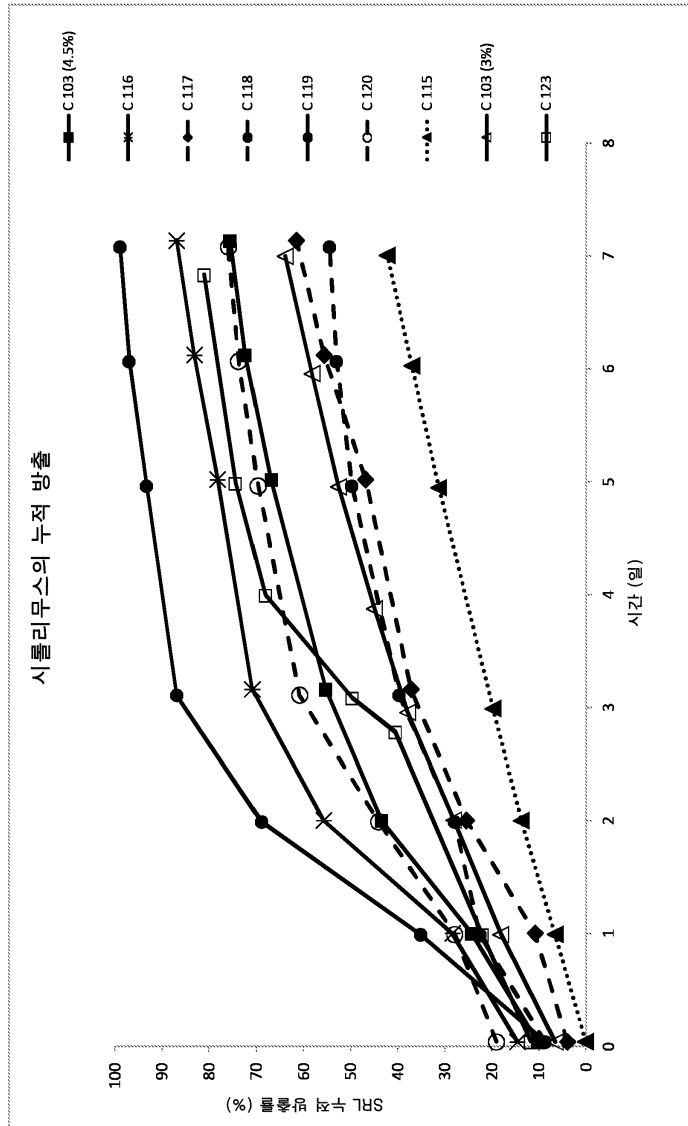
도면1a



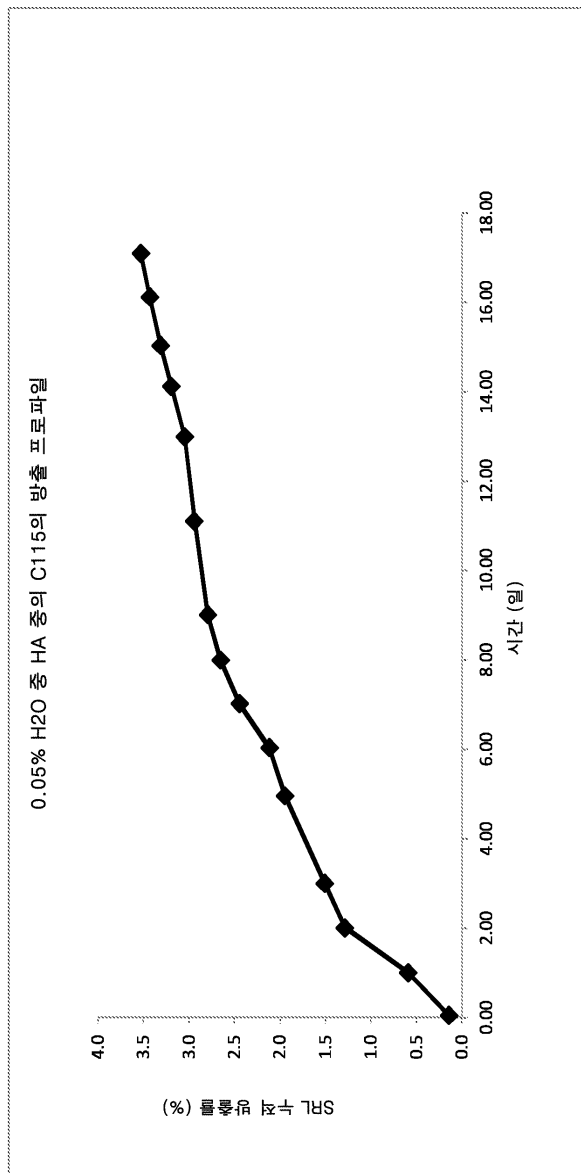
도면1b



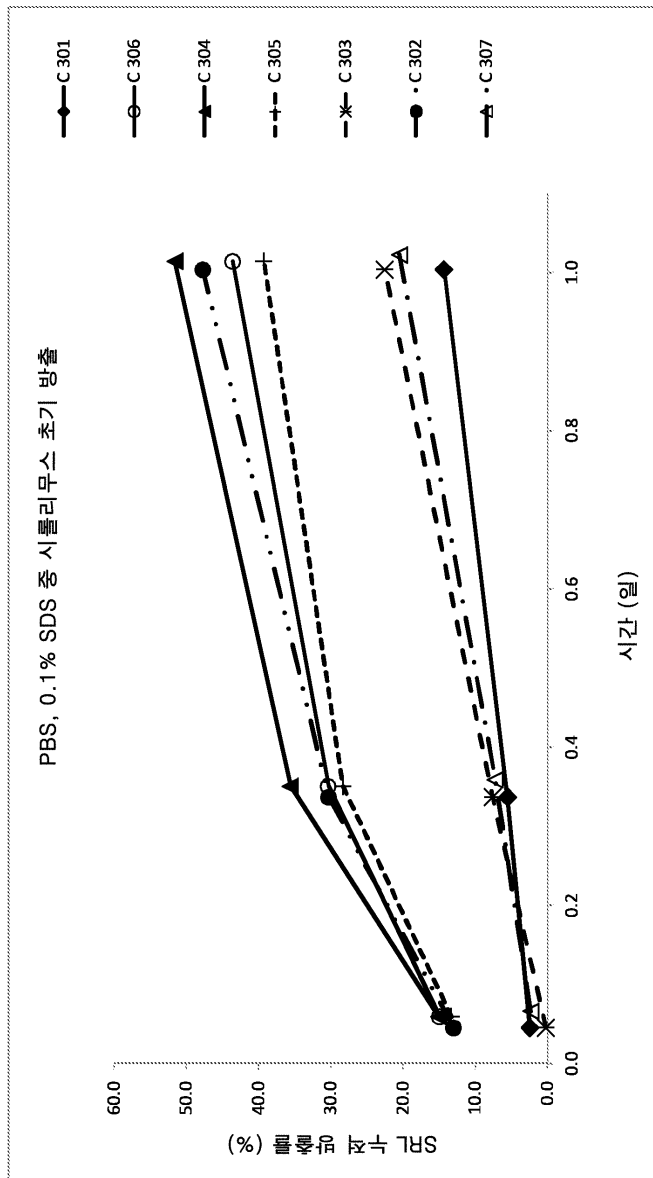
도면1c



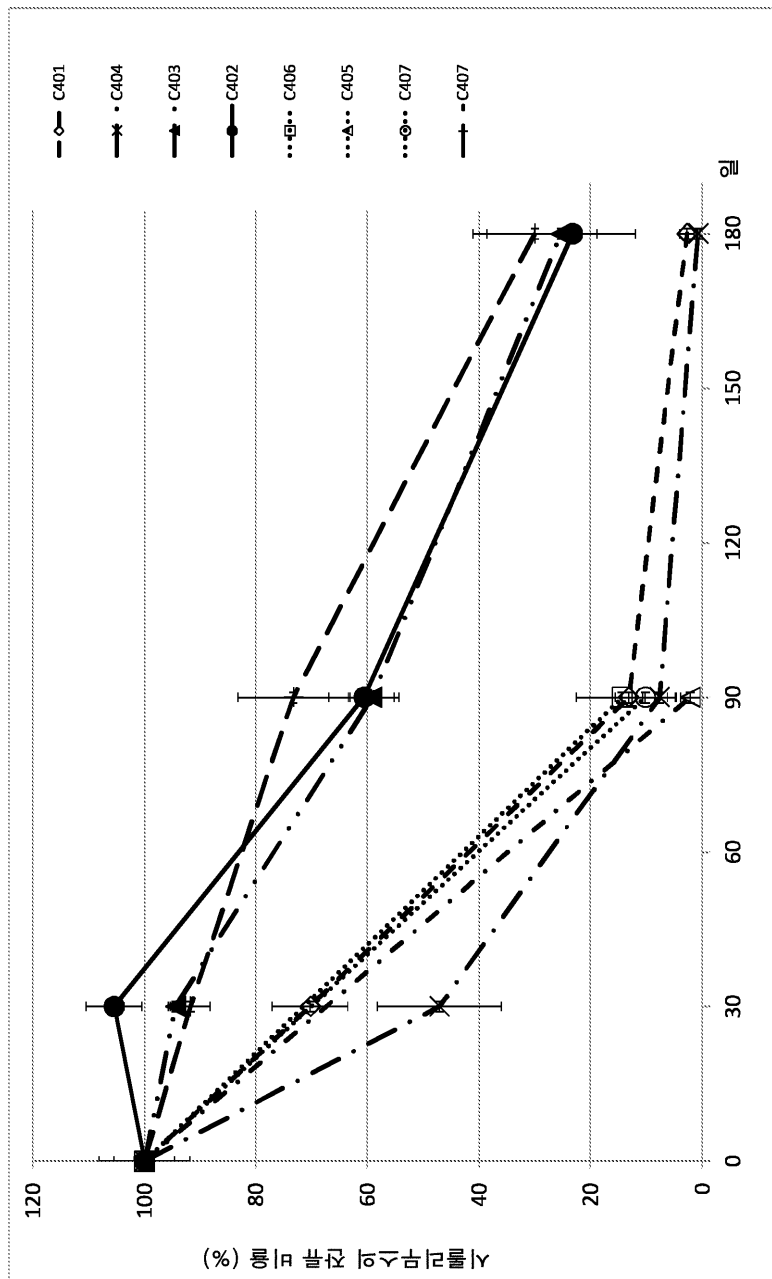
도면2



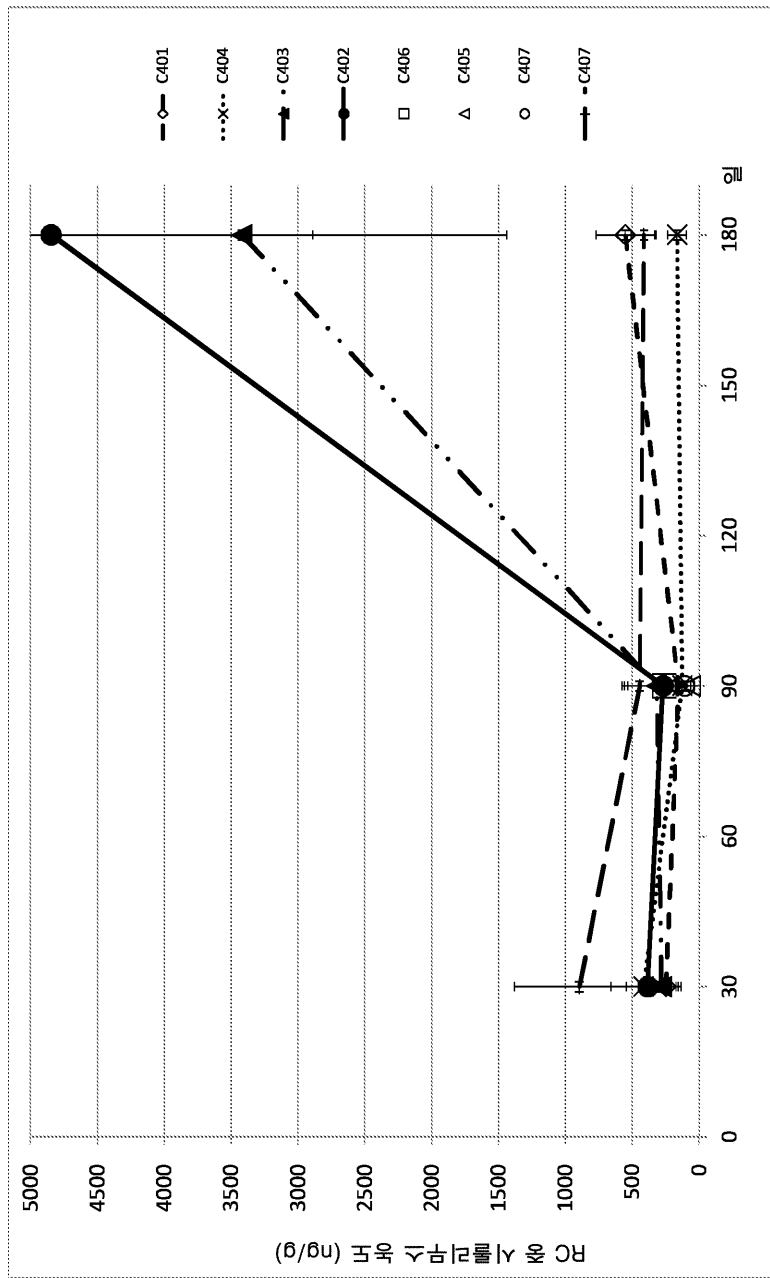
도면3



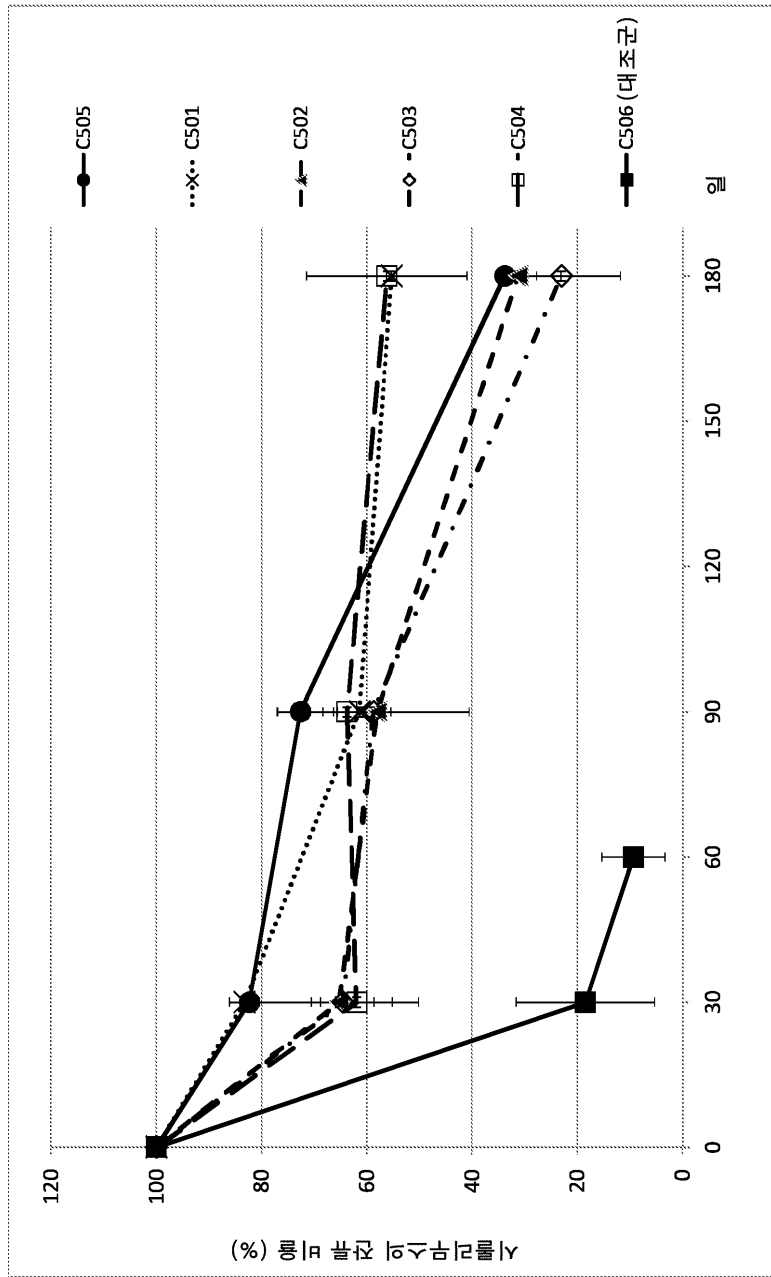
도면4



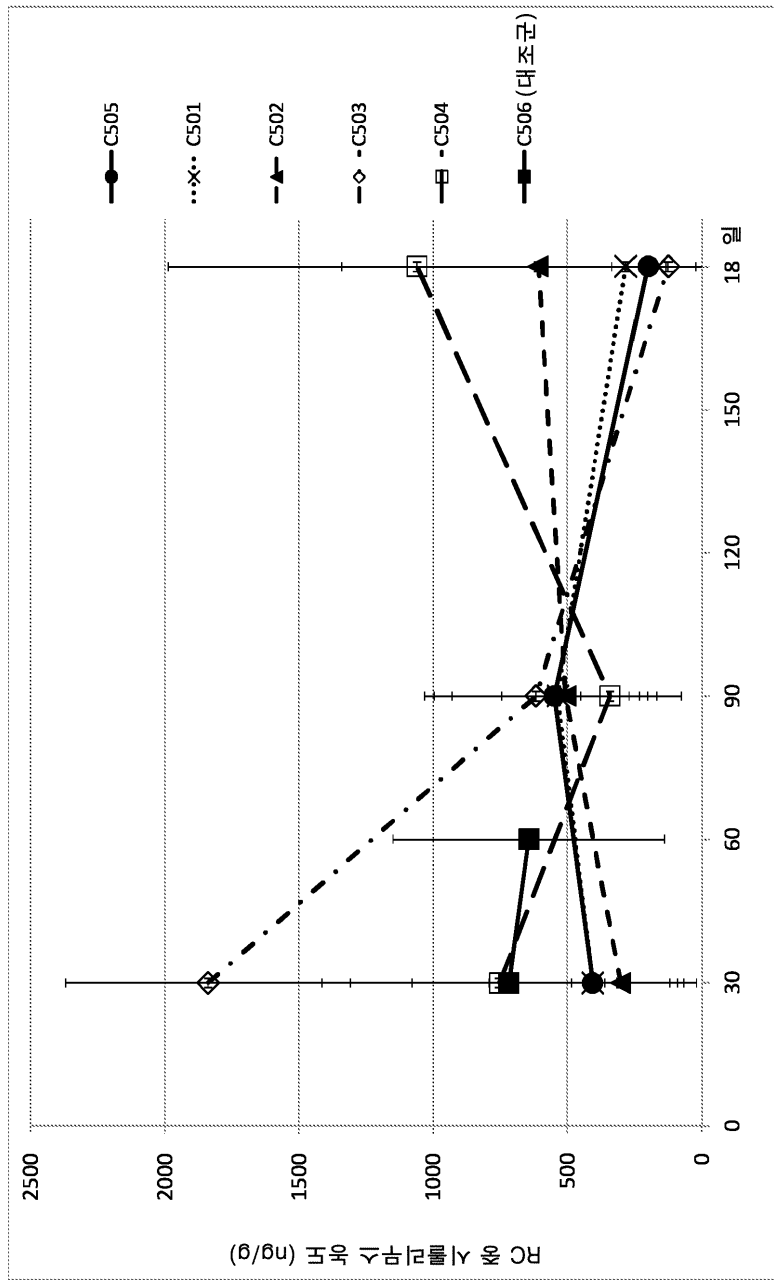
도면5



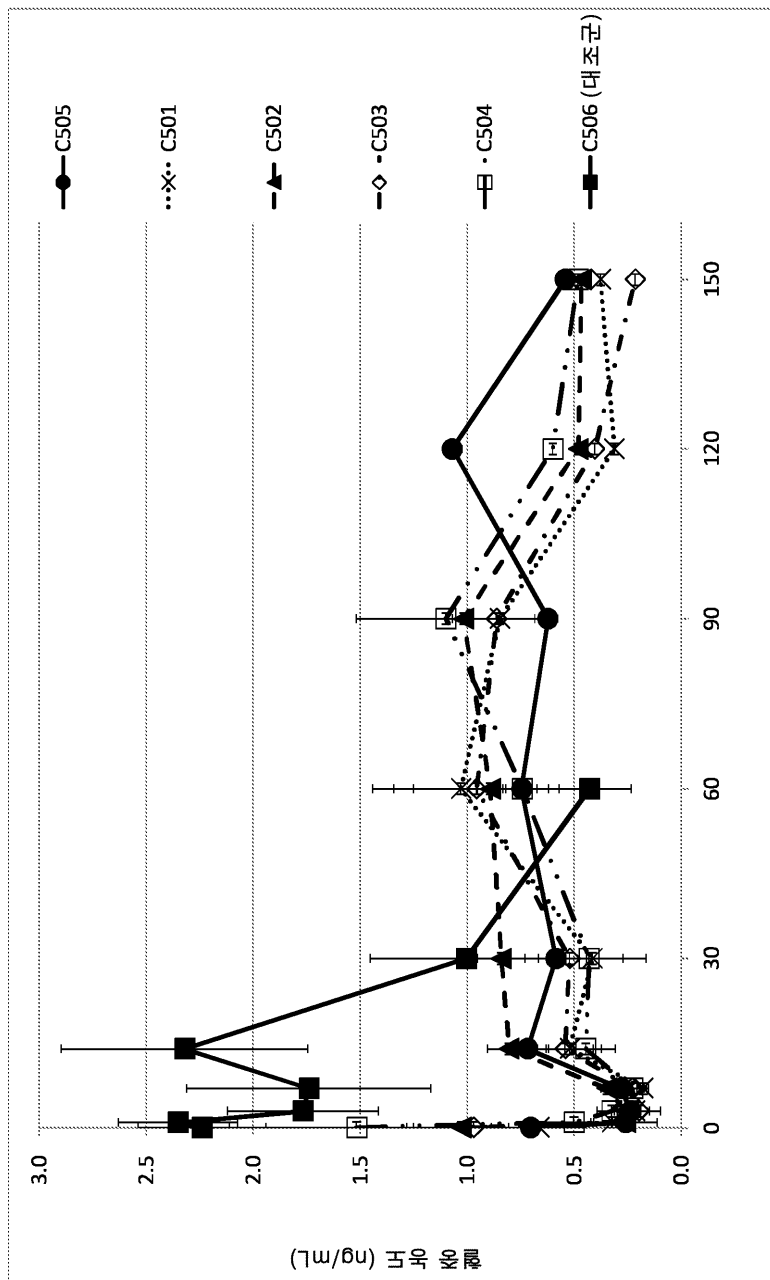
도면6



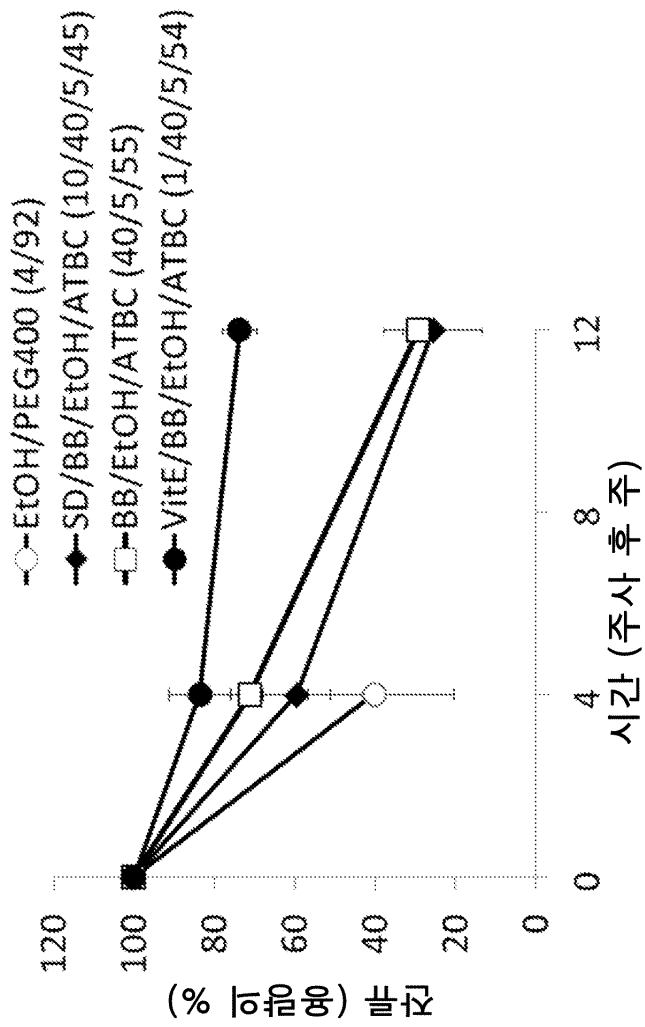
도면7



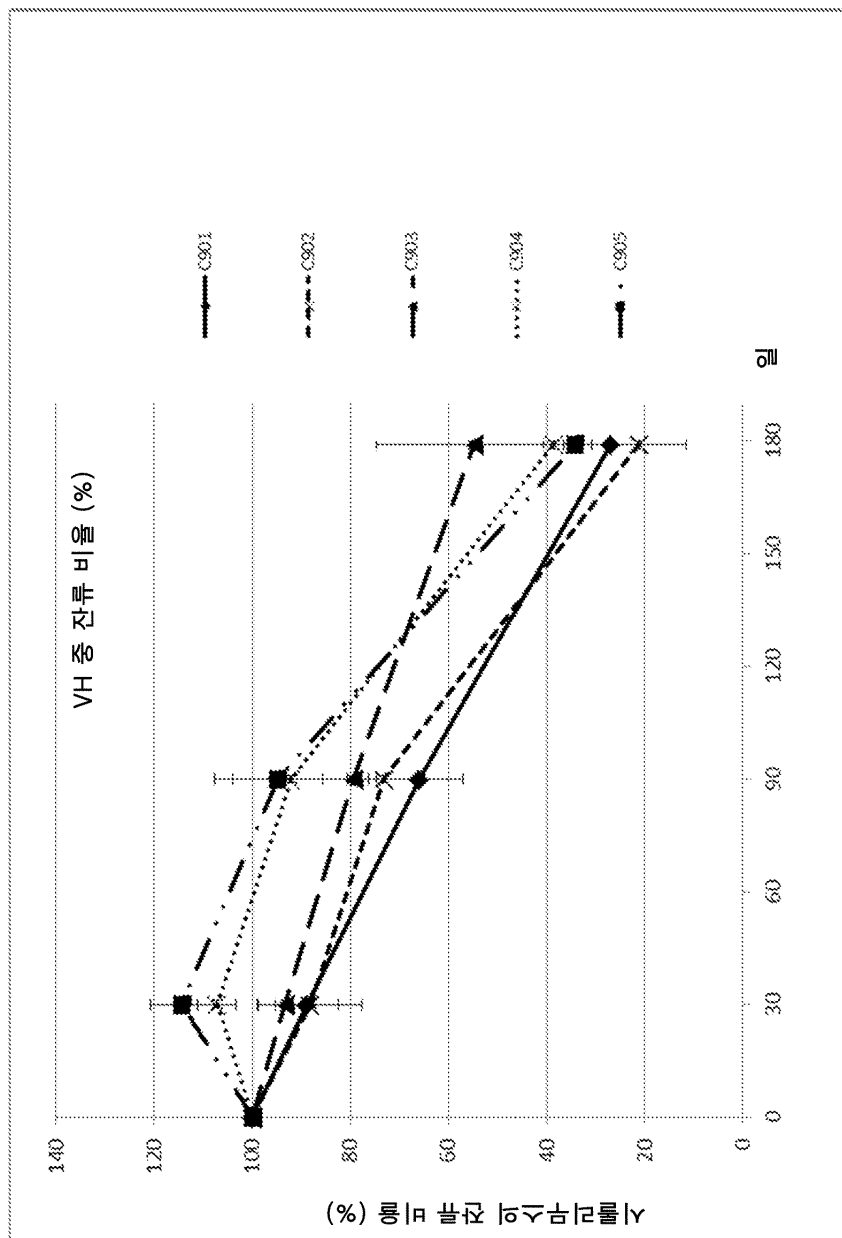
도면8



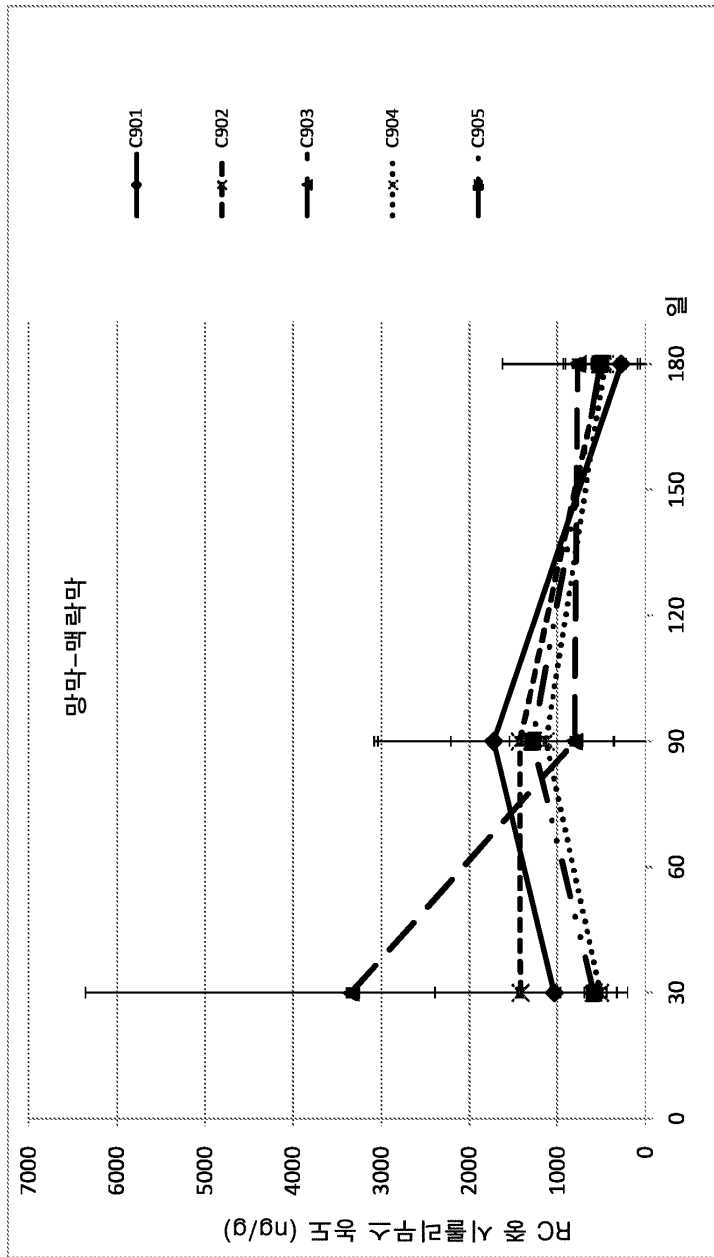
도면9



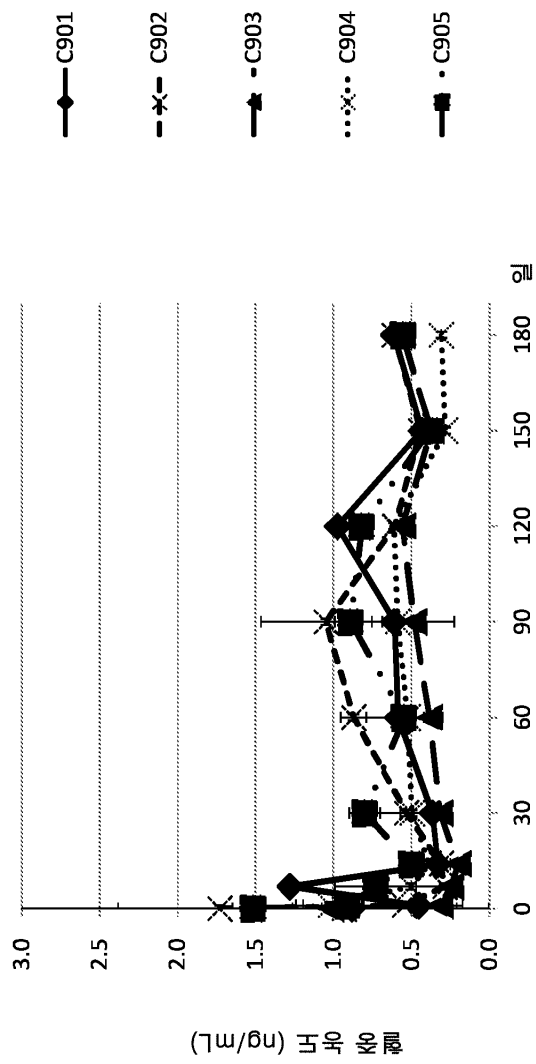
도면10



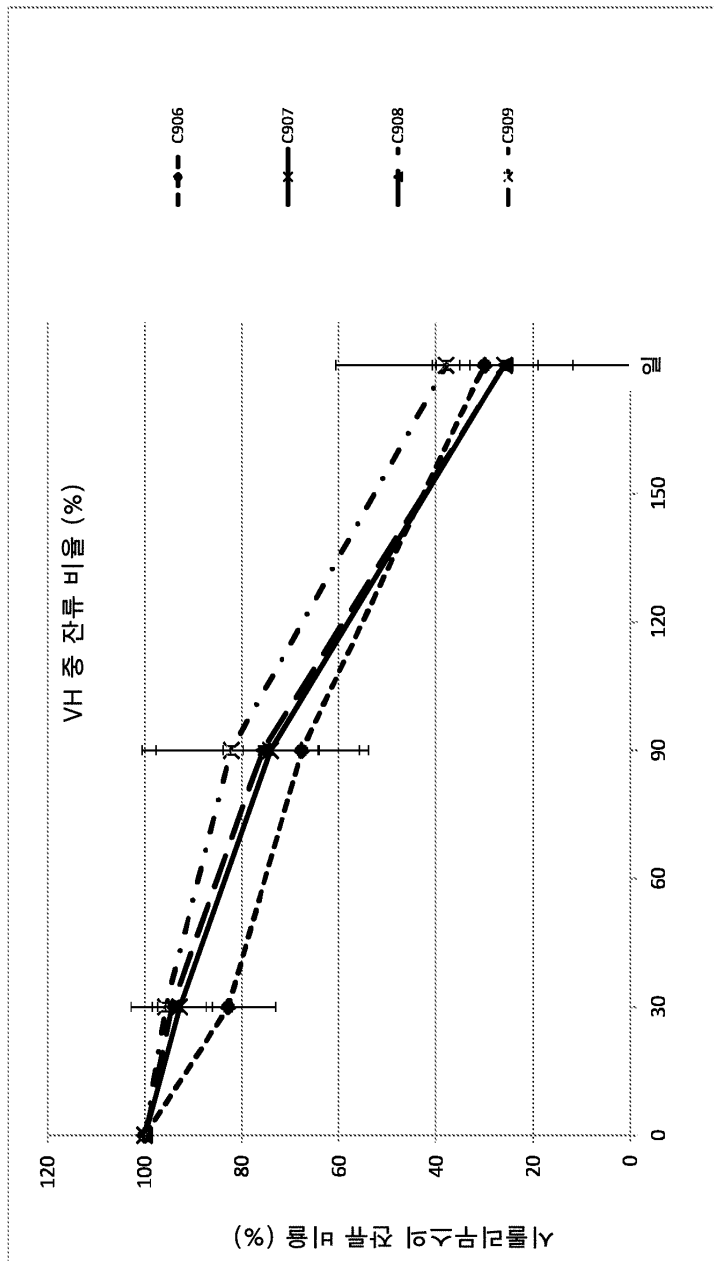
도면11



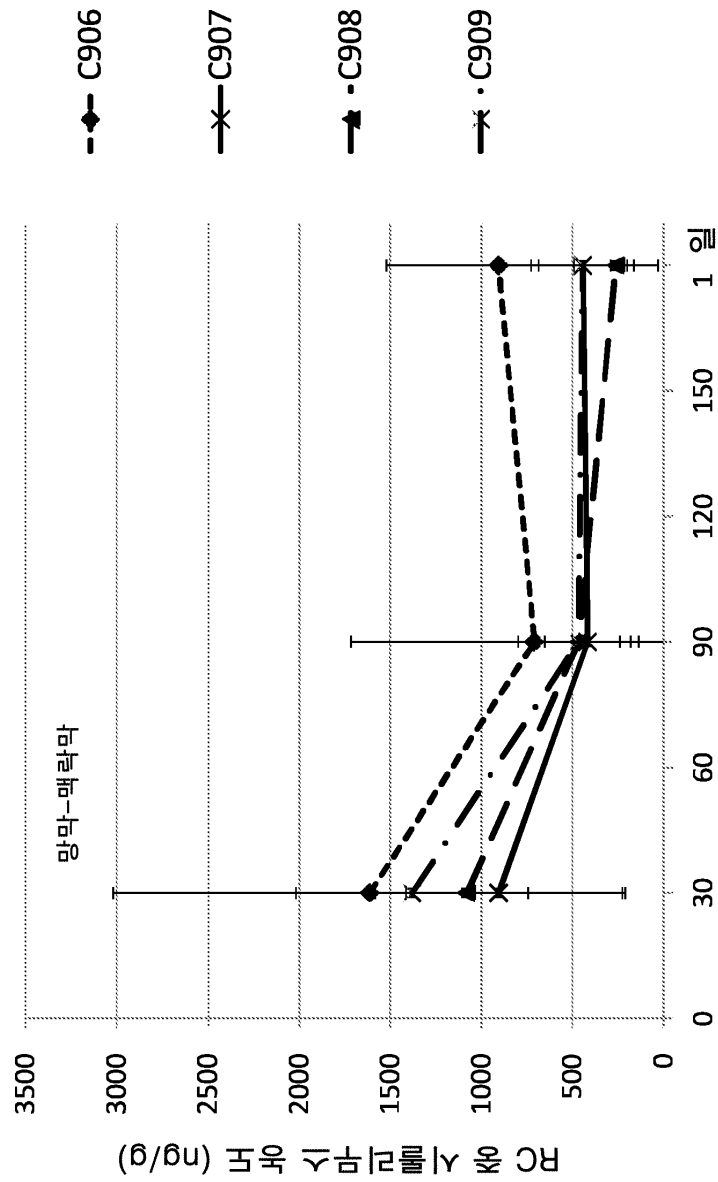
도면12



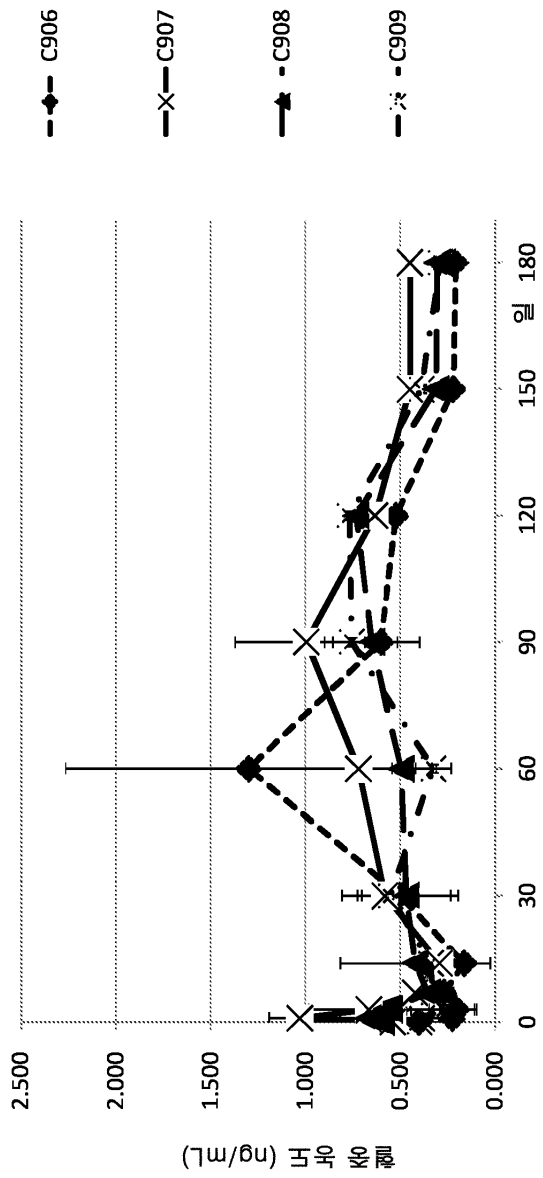
도면13



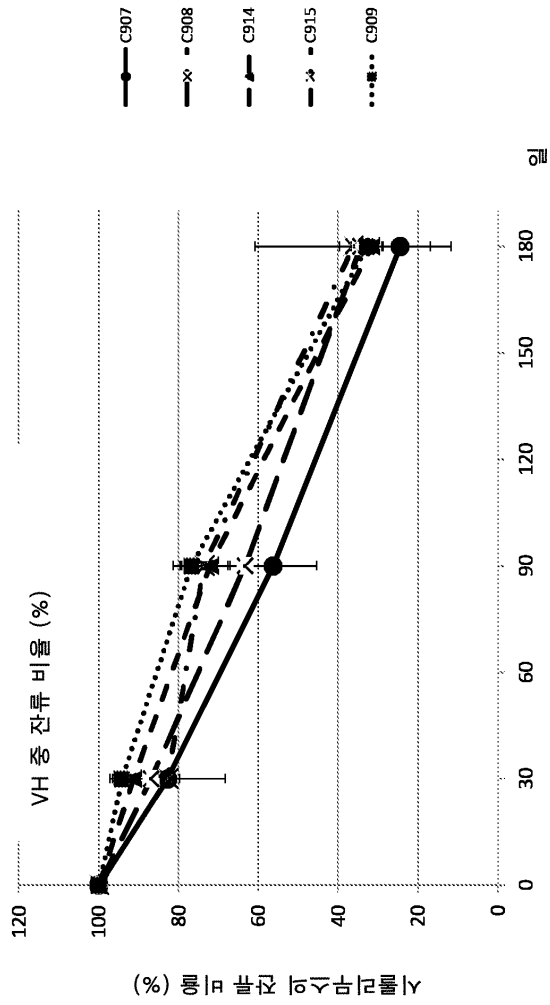
도면14



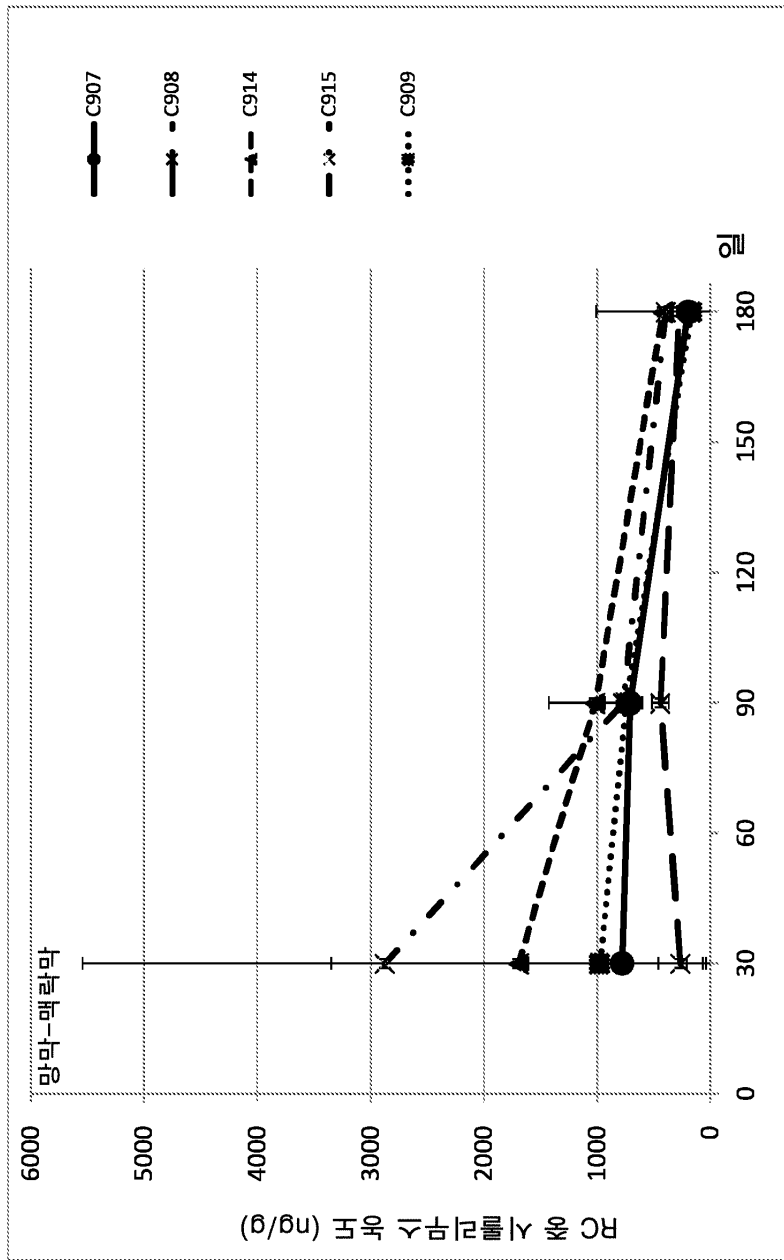
도면15



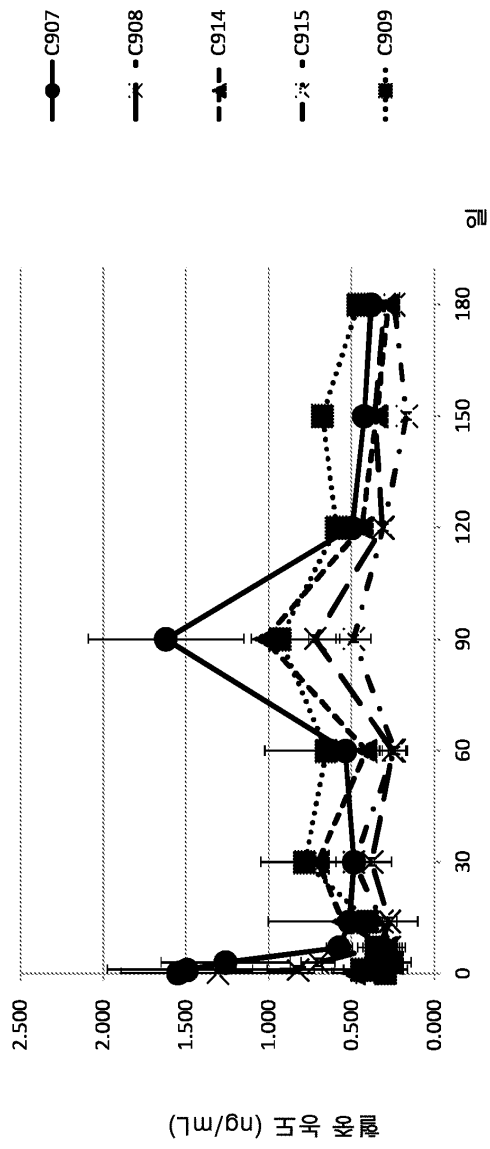
도면16



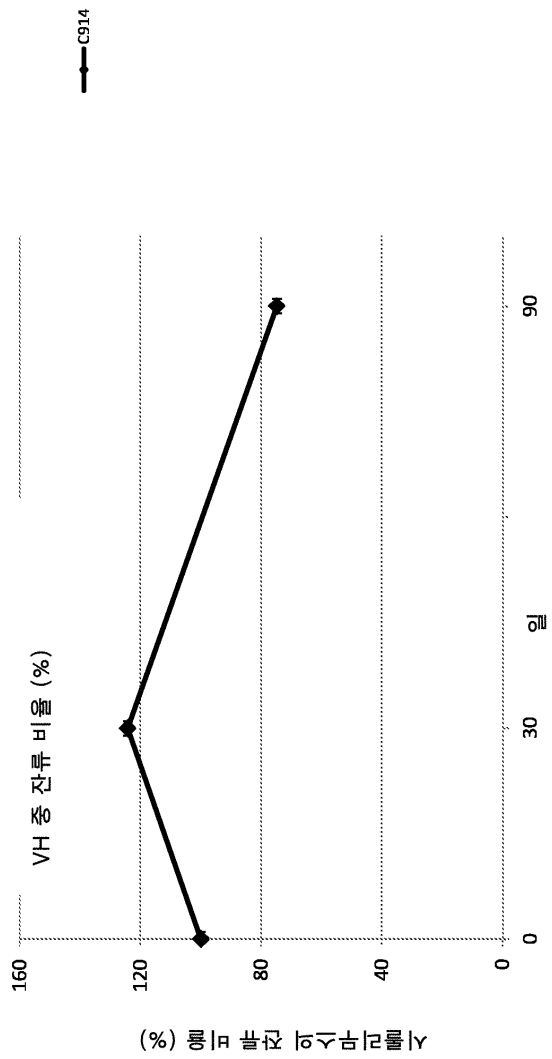
도면17



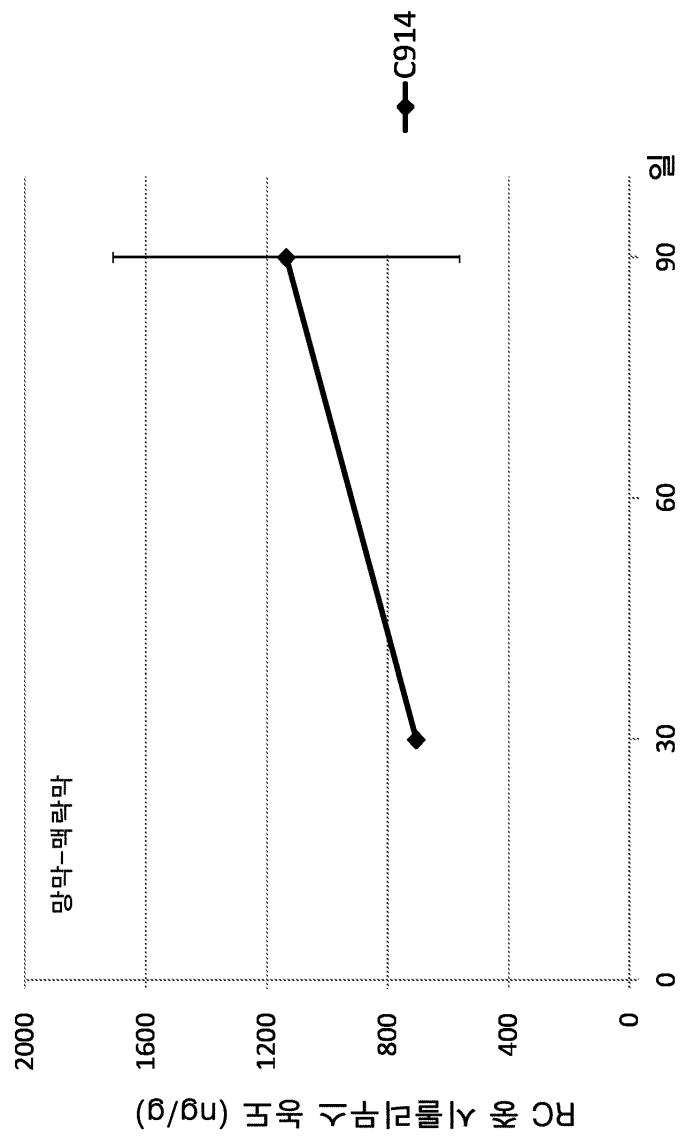
도면18



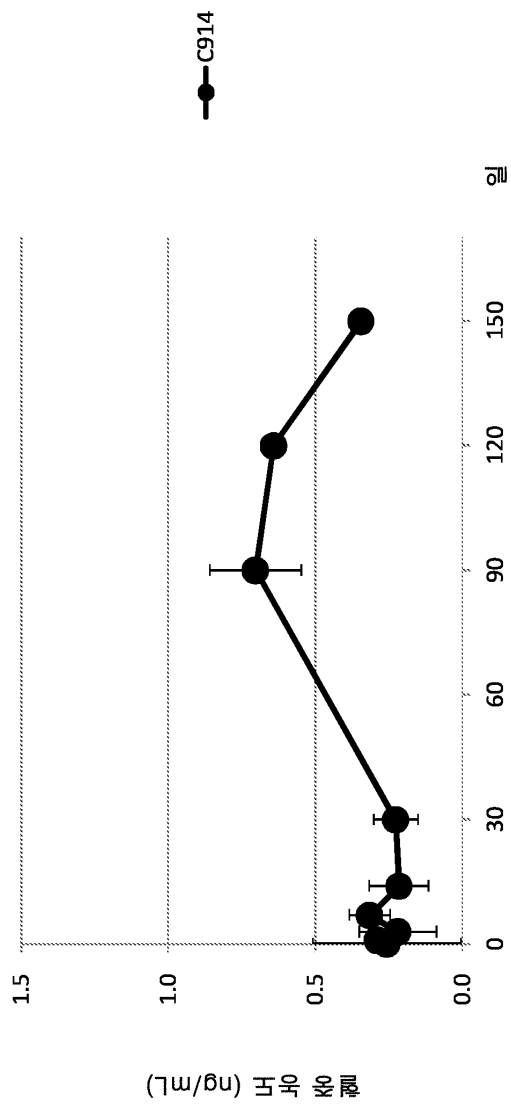
도면19



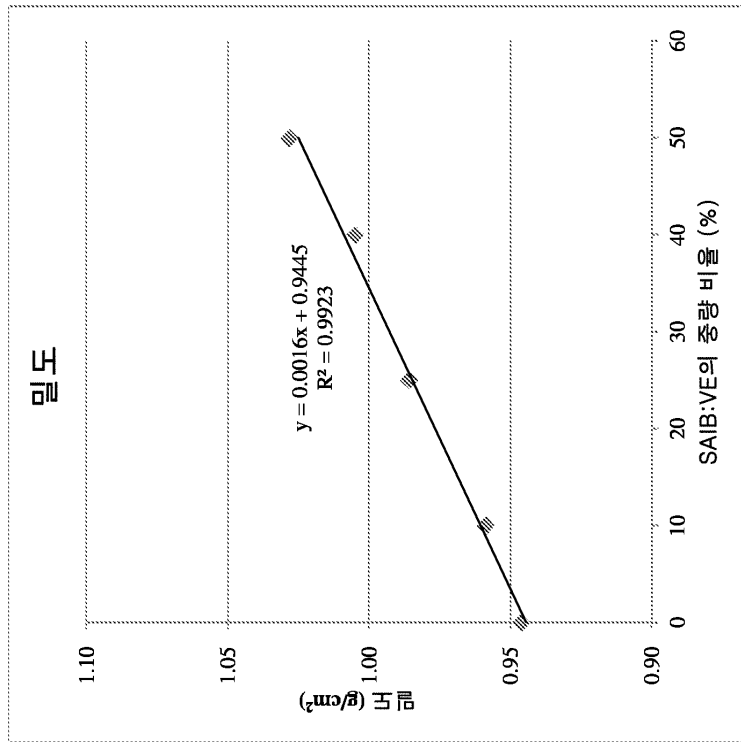
도면20



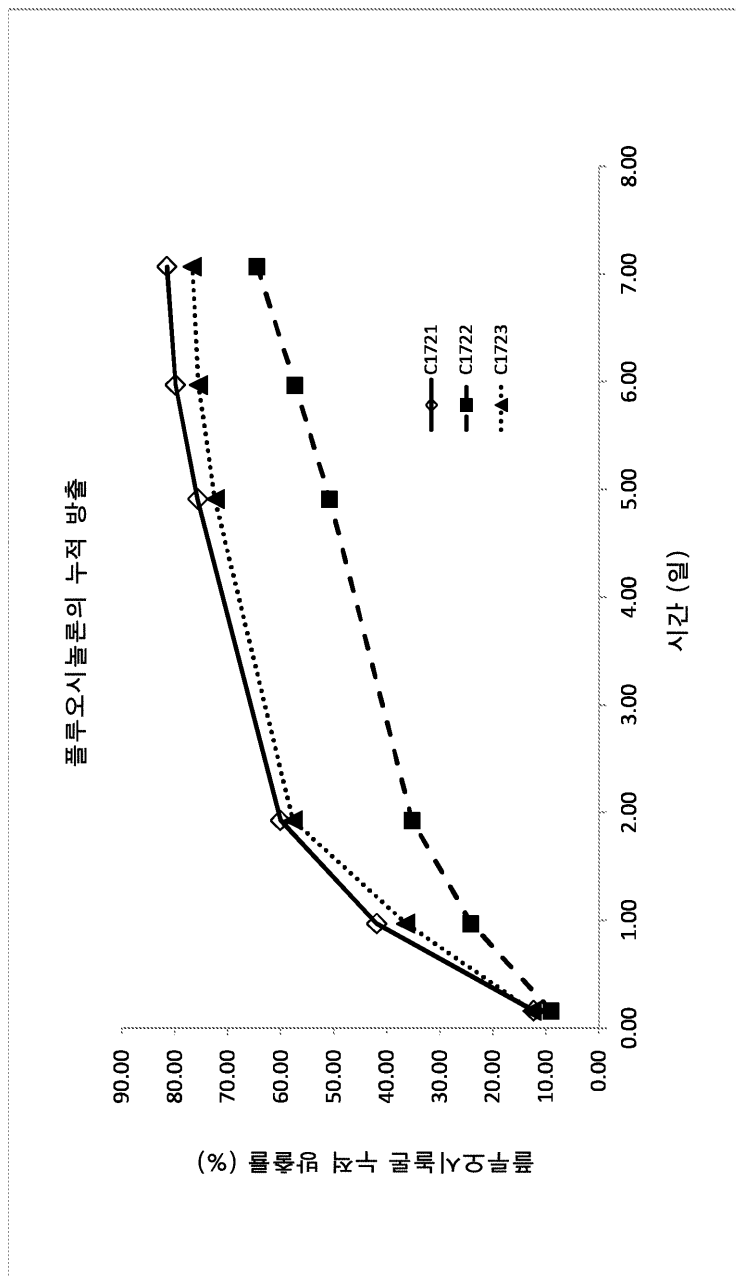
도면21



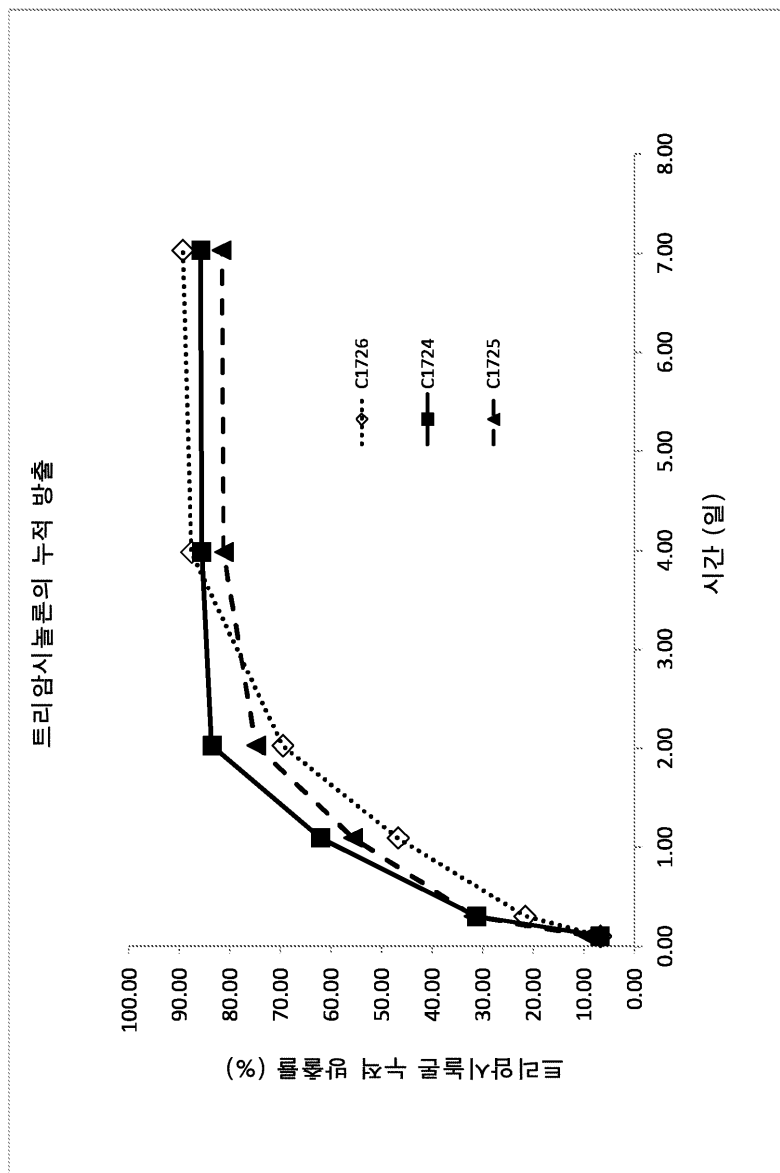
도면22



도면23



도면24



도면25

