(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월11일
(11) 등록번호 10-1492584
(24) 등록일자 2015년02월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7002953(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년02월09일
심사청구일자 2014년02월04일
(85) 번역문제출일자 2014년02월04일
(65) 공개번호 10-2014-0020369
(43) 공개일자 2014년02월18일
(62) 원출원 특허 10-2007-7020502
원출원일자(국제) 2006년02월09일
심사청구일자 2011년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/004962
(87) 국제공개번호 WO 2006/086750
국제공개일자 2006년08월17일
(30) 우선권주장
60/651,790 2005년02월09일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004027027 A2*
US05530006 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
산텐 세이야꾸 가부시키가이샤
일본 오사카후 오사카시 히가시요도가와쿠 시모신죠3-9-19
(72) 발명자
무둠바, 스레니바수
미국 캘리포니아 94587 유니온 시티 캔터베리 코트 30731
돌, 필립, 제이.,엠.
미국 캘리포니아 95014-2672 쿠페티노 보스 애비뉴 22687
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 2 항 심사관 : 김범수

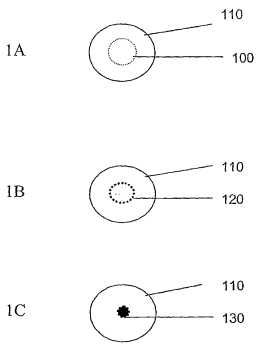
(54) 발명의 명칭 **질환 또는 상태의 치료를 위한 액체 제제**

(57) 요 약

제한은 아니지만 눈의 조직을 포함하는 신체 조직과 관련된 질환 및 상태는 이들 조직에 치료제를 투여함으로써 효과적으로 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발될 수 있다. 본원에서는, 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 다양한 치료제들을 연장된 시간 기간 동안 피험자에게 송달하는 액체 제제; 피험자의 수성 매체에

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



놓였을 때 비-분산성 덩어리를 형성하는 액체 제제; 수성 매체에서 겔 또는 겔-유사 물질을 형성하는 비-분산성 덩어리-형성 액체 제제; 치료제와 복수의 폴리머를 포함하는 액체 제제; 및 이 액체 제제들을 이용하여 연장된 시간 기간 동안 피험자에게 치료제를 송달하는 방법이 설명된다. 액체 제제는, 제한은 아니지만 안내 또는 안구 주위 투여에 의해 피험자의 수성 매체에 놓일 수 있거나, 또는 피험자의 치료될 질환 또는 상태 부위 가까이에 배치될 수 있다. 방법은 피험자에서 혈관형성, 맥락막 혈관신생, 또는 연령-관련 황반변성, 또는 연령-관련 습성 황반변성을 치료 또는 예방하기 위해 라파마이신을 투여하는데 사용될 수 있다. 액체 제제는 라파마이신 또는 그외 다른 치료제들을 포함할 수 있다.

[색인어]

액체 제제, 황반변성, 습성, 라파마이신, 치료제, 투여, 송달, 안구, 눈

(72) 발명자

니바지올리, 티에리

미국 캘리포니아 94027 애써튼 루핀 레인 99

웨버, 데이비드, 에이.

미국 캘리포니아 94506 댄빌 블랙호크 드라이브 5427

파록, 시딕, 모하메드

미국 캘리포니아 94560 뉴어크 애머릴리스 플레이스 38390

(30) 우선권주장

60/664,040 2005년03월21일 미국(US)

60/664,306 2005년03월21일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

치료제 및 용매 성분을 포함하는 유리체 내 투여용 액체 제제로서, 상기 치료제는 제제 총 중량의 0.628 내지 5.233%를 포함하고, 상기 치료제는 라파마이신이며, 상기 용매 성분은 에탄올 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물을 포함하는 것으로 제제 총 중량의 80 내지 99%를 포함하며,

상기 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 300 (PEG300) 또는 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG400)이고,

상기 액체 제제는 2%(w/w)의 라파마이신, 94%(w/w)의 폴리에틸렌 글리콜 400 및 4%(w/w)의 에탄올을 포함하는 액체 제제가 아니고,

상기 액체 제제는 대상체의 눈의 유리체에 주사되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성하는 것을 특징으로 하는 액체 제제.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 치료제는 제제 총 중량의 1 내지 5%를 포함하는 것을 특징으로 하는 액체 제제.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에게 치료제의 송달에 의한 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 야기를 위한 액체 제제가 본원에 설명되며, 이것은 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 눈에, 제한은 아니지만 라파마이신(시롤리무스)를 포함하는 치료제를 포함하는 액체 제제를 송달함에 의한, 제한은 아니지만 연령-관련 황반변성("AMD")의 치료를 포함한다. 액체 제제의 비제한적 예들은 용액, 현탁액, 및 원위치 겔화 제제를 포함한다.

[0002] **관련 출원**

[0003] 본 발명은 그 내용이 본원에 전체 참고 인용된 2005년 3월 21일자로 제출된 미국 가출원 일련번호 제60/664,040호 "질환 및 상태의 치료용 액상 제약", 2005년 3월 21일자로 제출된 미국 가출원 일련번호 제60/664,306호 "질환 또는 상태의 치료용 원위치 겔화 제약", 및 2005년 2월 9일자로 제출된 미국 가출원 일련번호 제60/651,790호 "안구 치료용 제약"에 관한 것이며 이를 우선권으로 청구하였다.

배 경 기 술

[0004] 눈의 망막은 빛을 감지하는 원추세포 및 간상세포를 포함한다. 망막의 중앙에는 지름 약 1/3 내지 1/2㎝인 황반이 위치한다. 황반부는 원추세포의 밀도가 더 높기 때문에 특히 중심(중심와)에 세밀한 영상을 제공한다. 혈관, 신경절세포, 내핵층 및 세포 그리고 외망상층(plexiform layer)은 (상기 원추세포가 위치하는 것 보다는) 모두 한쪽 면에 위치하고 있으며, 이로 인해 빛이 원추세포로 좀더 직접적인 경로를 통해 이동하게 된다.

[0005] 망막의 아래에는 섬유조직 내에 파묻힌 혈관 집합을 포함하는 맥락막 및 맥락막층을 덮고 있는 색소상피가 위치한다. 맥락막 혈관은 망막(특히 망막의 시각세포)에 영양분을 제공한다.

[0006] 망막질환에 대해서는 최근까지 치료법이 없거나 현재의 치료법도 효과적이지 않다. 포도막염(포도막계의 감염: 홍채, 모양체, 및 맥락막), 중심 망막정맥 폐쇄성 질환(CRVO), 세류 망막정맥 폐색(BRVO), 황반변성, 반상부종, 증식성 당뇨병 망막증과 같은 망막 질환들이 일반적으로 통상적인 치료법으로는 치료하기가 어려운 망막 질환이다.

[0007] 연령-관련 황반변성(AMD)은 미국에서 60세 이상 노인의 심각한 시력 손상을 일으키는 주요 원인이다. AMD는 위축성 형태 또는 드물게는 삼출성 형태로 발생한다. AMD의 위축성 형태는 "건성 AMD"라고도 하며, AMD의 삼출성 형태는 "습성 AMD"라고도 한다.

[0008] 삼출성 AMD에서, 혈관은 브루크막, 몇몇 경우에서는 잠재적인 망막 색소상피에서의 결함에 의해 맥락막 모세혈관층으로부터 자라난다. 이러한 혈관으로부터 새어나가는 중증 또는 출혈성 삼출액의 조직화는 신경망막의 부수적 변성과 함께 황반 영역의 섬유혈관 흉터 형성, 망막 색소상피의 박리 및 열상, 유리체 출혈 및 중심 시력의 영구 손실을 초래한다. 이 과정은 AMD를 가진 피험자의 심각한 시력 손실 중 80% 이상의 경우를 유발한다. 현재 이뤄지는 치료는 레이저 광선응고법, 광역학 치료, VEGF 항체 단편에 의한 치료, 폴리에틸렌글리콜화된 앱타머(aptamer)에 의한 치료, 특정 소분자 제제에 의한 치료를 포함한다.

[0009] 최근의 여러 연구에서는 AMD와 관련된 초기 또는 재발 신경혈관 병변의 치료에서 레이저 광선응고법의 사용이 설명되었다(황반 광선응고법 연구그룹 (1991), *Arch. Ophthal.* 109:1220; *Arch. Ophthal.* 109:1232; *Arch Ophthal.* 109:1242). 불행히도, 레이저 치료를 받은 중심와 아래 병변을 가진 AMD 피험자는 3개월 이내에 다소 급격한 시력 감소(평균 3 라인)를 경험한다. 더욱이, 2년간 후치료한 눈은 치료하지 않은 눈에 비해 아주 근소하게 개선된 시력을 가진다(각각 20/320 및 20/400의 평균). 이 과정의 다른 단점은 수술 후 시력이 즉시 악화된다는 것이다.

[0010] 광역학적 요법(PDT)은 일종의 광요법으로서, 빛을 사용하여 피험자에게 유리한 반응을 산출하는 모든 치료법을 포괄하는 용어이다. 최적으로, PDT는 원치 않는 조직은 파괴하면서 정상 조직에는 해를 주지 않는다. 통상, 감광제라고 하는 화합물을 피험자에게 투여한다. 보통, 감광제 단독으로는 피험자에게 효과가 거의 없다. 흔히 레이저로부터의 빛이 감광제를 함유하는 조직에 조사될 때, 감광제는 활성화되고, 표적 조직을 파괴하기 시작한다. 피험자에게 제공되는 빛이 특정한 표적 조직에 한정되기 때문에, PDT는 비정상 조직을 선택적으로 표적화하는데 사용할 수 있으며, 따라서 주변의 건강한 조직에는 해를 주지 않는다. 현재, PDT는 AMD와 같은 망막 질환을 치료하는데 사용되고 있다. 현재, PDT는 AMD를 가진 피험자에서 중심와 아래 맥락막 혈관신생에 대한 치료의 중심 역할을 한다(연령-관련 변성에서 베르테포르핀을 사용한 중심와 아래 맥락막 혈관신생에 대한 광역학적 요법(TAP 연구그룹) *Arch Ophthalmol.* 1999 117:1329-1345).

[0011] 맥락막 혈관신생(CNV)은 대부분의 경우 치료에 저항성인 것으로 입증되었다. 통상의 레이저 치료법은 CNV를 제거하고, 망막의 중심을 수반하지 않는 선택된 사례에서는 시력을 보존하는 것을 돕지만, 이는 사례의 약 10%만에 한정된다. 불행히도, 성공적인 통상의 레이저 광선응고법으로도 혈관신생은 눈의 약 50 내지 70%(3년에 걸쳐서 50%, 5년째 60% 이상)에서 재발한다(황반 광선응고법 연구그룹, *Arch. Ophthalmol.* 204:694-701 (1986)). 또한, CNV가 발병한 많은 피험자는 레이저 요법에 좋은 후보가 아닌데, 그 이유는 CNV가 레이저 치료를 하기에는 너무 크거나, 또는 그 위치를 결정할 수 없어서 외과의가 레이저를 정확히 겨냥할 수 없기 때문이다. 광역학적 요법은 중심와 아래 CNV의 새로운 사례의 50%까지 사용되지만, 자연적 병력에 비하여 단지 근소하게 유리할 뿐이며, 일반적으로 중심와 아래 병소에 의해 2차적으로 이미 감소한 시력을 개선하기보다는 시력 상실의 진행을 지연시킨다. PDT는 예방적이지 못하며 확정적이지도 못하다. 몇 가지 PDT 치료가 피험자에 따라 통상적으로 요구되며, 또한, 어떤 CNV 아종은 다른 것보다 덜 성공적이다.

[0012] 따라서, 맥락막 혈관신생을 최적으로 예방하거나, 또는 유의하게 억제하고, 습성 AMD를 예방 및 치료하는데 사용될 수 있는 방법, 조성물, 및 제제에 대한 필요성을 오랫동안 느껴왔다.

[0013] AMD에 더하여, 맥락막 혈관신생은 망막장애, 예컨대 추측성 눈 히스토플라즈마증 증후군, 근시변성, 혈관양선조, 특발성 중심장액 맥락망막병증, 망막 및 또는 맥락막의 염증상태 및 눈 외상과 관련된다. 혈관신생과 관련된 혈관형성 손상은 당뇨병성 망막병증, 정맥폐색, 낫적혈구 망막병증, 조숙 망막병증, 망막박리, 눈 허혈 및 외상을 비롯한 매우 다양한 장애에서 일어난다.

[0014] 포도막염은 기존의 요법을 사용하여 치료하기가 어려운 것으로 입증된 또 다른 망막장애이다. 포도막염은 포도막의 어떤 성분의 염증을 나타내는 일반적인 용어이다. 안구의 포도막은 홍채, 섬모체 및 맥락막으로 구성된다. 망막염이라고 불리는 망막 전반의 염증, 또는 시신경염이라고 불리는 시신경의 염증은 포도막염을 수반하거나

수반하지 않으면서 일어날 수 있다.

[0015] 통상적으로, 포도막염은 전방, 중간, 후방 또는 산재로서 해부학적으로 분류된다. 후방 포도막염은 망막염, 맥락막염 또는 시신경염의 다수의 어떤 형태를 나타낸다. 산재 포도막염은 전방, 중간 및 후방 구조를 비롯한, 안구의 모든 부분을 포함하는 염증을 나타낸다.

[0016] 포도막염의 증상 및 징후는 포착하기 어렵고, 염증의 부위 및 중증도에 따라 상당히 달라질 수 있다. 후방 포도막염에 관하여, 가장 일반적인 상태는 부유물의 존재 및 시력 감퇴를 포함한다. 유리체액내 세포, 망막 및/또는 밑에 있는 맥락막 내 백색 또는 황백색 병변, 삼출 망막박리, 망막 혈관염 및 시신경 부종도 후방 포도막염을 가진 피험자에게서 존재할 수 있다.

[0017] 특히, 포도막염의 눈 합병증은 인식하지 못했거나 잘못 치료된 경우에 심하고 돌이킬 수 없는 시력 손실을 유발할 수 있다. 후방 포도막염의 가장 흔한 합병증은 망막박리; 망막, 시신경 또는 홍채의 혈관신생; 및 맥락막 황반부종을 포함한다.

[0018] 황반부종(ME)은 배경 당뇨병성 망막병증(BDR)에서 현저한 팽윤, 누출 및 경질 삼출이 시력에 가장 중요한 망막의 중심부위 5%인 황반 내에서 일어날 경우 발생할 수 있다. 배경 당뇨병성 망막병증(BDR)은 통상 망막 미세순환 변화로부터 초래되는 망막 미세동맥류로 구성된다. 이러한 미세동맥류는 일반적으로, 작고 약화된 혈관이 부풀어져 있는 망막 안에서 산재된 홍반으로서 검안경 조사에서 발견되는 가장 초기의 초창기 가시적인 망막병증 변화이다. 배경 당뇨병성 망막병증의 안구검사 결과는 면화반, 망막내 출혈, 망막 모세관으로부터의 유체 누출 및 망막 삼출로 진행된다. 또한, 증가된 혈관 투과도는 혈관내피 성장인자 같은 고농도의 국소 성장인자와 관련된다. 황반은 신경 말단이 색을 감지하고 낮시간의 시력을 좌우하는 원추세포에 풍부하다. 증가된 망막 모세관 투과도가 황반에 영향을 주면, 중심 시야의 중앙 또는 그 측면에서 침침함이 일어나며, 마치 셀로판을 통하여 보는 것과 같다. 시력 상실은 수 개월에 걸쳐 진행될 수 있으며, 명확하게 초점을 맞출 수 없기 때문에 매우 성가실 수 있다. ME는 중증 시력 손상의 통상적인 원인이다.

[0019] CNV 및 이와 관련된 질환 및 상태뿐만 아니라 황반부종 및 만성염증과 같은 다른 상태 치료하고자 하는 시도가 많이 있었다. 예를 들면, CNV 및 습성 AMD를 억제하기 위한 라파마이신의 사용이 미국 특허출원 제10/665,203호에 설명되어 있으며, 본 명세서에서는 그 전체를 참고 인용한다. 눈의 염증성 질환을 치료하기 위한 라파마이신의 사용은 미국특허 제5,387,589호(발명의 명칭: 눈 염증 치료 방법; 발명자: Prassad Kulkarni; 유니버시티 오브 루이스빌 리서치 파운데이션에 양도됨)에 설명되어 있으며, 본 명세서에서는 그 전체를 참고 인용한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0020] 특히, 본 명세서에 설명된 것들을 비롯한 만성 질환에 대하여, AMD, 황반부종, 증식성 망막병증 및 만성염증과 같은 질환에서 CNV를 치료하기 위하여 치료제를 눈에, 예를 들어 후방 절편에 송달하기 위한 장기간 작용 방법에 대한 커다란 필요성이 있다. 치료제가 연장 송달되는 제제는 치료제의 안구 주사의 빈도가 줄어들기 때문에 피험자에게 더욱 편안한 느낌을 주며 편리하다.

[0021] 전신 투여보다는 눈에 대한 치료제의 직접 송달이 유리한데, 그 이유는 작용 부위에서의 치료제 농도가 피험자의 순환계에서의 치료제 농도에 비하여 증가하기 때문이다. 또한, 치료제는 후방 절편 질환을 치료하기 위하여 전신 송달되었을 때는 바람직하지 않은 부작용을 갖기 쉽다. 따라서, 국소화된 약물 송달은 부작용과 전신 독성을 감소시키면서 효능을 촉진할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0022] **<u>발명의 개요</u>**

[0023] 본원에 설명된 방법, 조성물, 및 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에 또는 피험자의 눈에 치료제의 송달을 허용한다. 제한은 아니지만 눈의 질환 또는 상태를 포함하는 많은 상태 또는 질환의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용될 수 있는 각종 치료제를 연장된 시간 기간 동안 송달하기 위한 방법, 조성물, 및 액체 제제가 본원에 설명된다. 액체 제제는, 제한은 없지만, 용액, 현탁액, 및 원위치 겔화 제제를 포함한다.

[0024] 습성 AMD의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 효과적인 양의 라파마이신을 사람 피험자에게 투여

하기 위한 방법, 조성물, 및 액체 제제가 본원에 설명된다.

[0025] 발명의 상세한 설명에서 상세히 설명된 바와 같이, 방법, 조성물 및 액체 제제는 또한 습성 AMD의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 치료학적 유효량의 라파마이신을, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 사람 피험자의 눈에 송달하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 습성 AMD를 치료하기 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 습성 AMD를 예방하기 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 건성 AMD에서 습성 AMD로의 이행을 예방하기 위해 사용된다. 방법, 조성물 및 액체 제제는 또한 CNV의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 치료학적 유효량의 라파마이신을, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자의 송달하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 CNV를 치료하기 위해 사용된다. 방법, 조성물 및 액체 제제는 또한 눈의 혈관형성의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 치료학적 유효량의 라파마이신을, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자의 눈에 송달하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 혈관형성을 치료하기 위해 사용된다. 라파마이신을 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 다른 질환 및 상태는 발명의 상세한 설명의 '질환 및 상태' 섹션에 설명되어 있다.

[0026] 발명의 상세한 설명에서 상세히 설명된 바와 같이, 방법, 조성물 및 액체 제제는 또한 습성 AMD의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 라파마이신 이외의 다른 치료학적 유효량의 치료제를, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자의 눈에 송달하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 습성 AMD를 치료하기 위해 사용된다. 사용할 수 있는 치료제는 '치료제' 섹션에 상세히 설명되어 있다. 이러한 치료제는 이뮤노필린(immunophilin) 결합 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 사용할 수 있는 이뮤노필린 결합 화합물은 라파마이신, SDZ-RAD, 타크롤리무스, 에베롤리무스, 피메크롤리무스, CCI-779, AP23841, ABT578, 및 이것들의 유사체, 염 및 에스테르를 비롯한 '치료제' 섹션에 설명된 리무스(limus) 과의 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 방법, 조성물 및 액체 제제는 또한 CNV의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 치료학적 유효량의 치료제를, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자의 눈에 송달하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 CNV를 치료하기 위해 사용된다. 방법, 조성물 및 액체 제제는 또한 눈의 혈관형성의 치료, 예방, 억제, 개시, 지연 또는 퇴행 유발을 위한 치료학적 유효량의 치료제를, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자의 눈에 송달하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 방법, 조성물 및 액체 제제는 혈관형성을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 라파마이신 이외의 다른 치료제를 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 다른 질환 및 상태가 발명의 상세한 설명의 '질환 및 상태' 섹션에 설명되어 있다.

[0027] 본원에 설명된 한 액체 제제는 용매 중에 용해된 치료제를 포함하는 용액을 포함한다. 일반적으로, 치료제가 용해되고, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에 또는 피험자의 눈에 투여될 수 있는 바람직한 효과를 갖는 어떤 용매가 사용될 수 있다. 일반적으로, 바람직한 효과를 갖는 어떤 치료제 농도가 사용될 수 있다. 어떤 변형에서 제제는 불포화, 포화 또는 과포화 용액인 용액이다. 용매는 순수한 용매일 수도 액체 용매 성분들의 혼합물일 수도 있다. 어떤 변형에서 형성된 용액은 원위치 겔화 제제이다. 사용될 수 있는 용매 및 용액의 종류는 이러한 약물 송달 기술 분야의 당업자에게 잘 공지되어 있다.

[0028] 본원에 설명된 액체 제제는, 제한은 아니지만 토끼 눈의 유리체를 포함하는 토끼 눈에 놓였을 때 비-분산성 덩어리를 형성할 수 있다. 어떤 변형에서 비-분산성 덩어리는 겔을 포함한다. 어떤 변형에서 액체 제제는 치료제와 복수의 폴리머를 포함한다. 어떤 변형에서 폴리머 중 하나는 폴리아크릴레이트 또는 폴리메타크릴레이트이다. 어떤 변형에서 폴리머 중 하나는 폴리비닐피롤리돈이다.

[0029] 어떤 변형에서, 비-분산성 덩어리는 축적자리를 포함한다. 어떤 변형에서, 비-분산성 덩어리는 축적자리로 구성된다.

[0030] 비-분산성 덩어리를 형성하는 액체 제제에 대해서, 비-분산성 덩어리는 일반적으로 어떤 기하구조나 모양일 수 있다. 비-분산성 덩어리-형성 액체 제제는, 예를 들면, 유리체에 놓였을 때 조밀한 구형 덩어리로서 출현할 수 있다. 어떤 변형에서 본원에 설명된 액체 제제는, 유리체에 놓였을 때, 그것이 놓인 매체에 관련하여 유백색 또는 약간 흰색의 반-연속 또는 반-고체 비-분산성 덩어리를 형성한다.

[0031] 액체 제제는 일반적으로 바람직한 효과를 갖는 어떤 부피로 투여될 수 있다. 한 방법에서 액체 제제의 부피가 유리체에 투여되며, 이 액체 제제는 유리체 부피의 1/2 미만이다.

[0032] 액체 제제를 투여하는데 사용될 수 있는 투여 경로는 (1) 제한은 아니지만 안내 또는 안구주위 주사를 포함하여, 제한은 아니지만 체내의 수성 매체를 포함하는 매체에, 주사에 의한 것을 포함하는 배치에 의한, 액체 제제의 배치, 또는 (2) 액체 제제의 경구 투여를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 액체 제제는 다음의 송달 경로를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 경로에 의해 전신 투여될 수 있다: 직장, 질, 주입, 근육내, 복막내, 동맥내, 경막내, 기관지내, 조내, 피부, 피하, 피내, 경피, 정맥내, 자궁경관내, 복강내, 두개내, 폐내, 흉곽내, 기관내, 코, 협측, 설하, 경구, 비경구, 또는 에어로졸 추진제를 사용한 분무 또는 에어로졸화. 어떤 변형에서 액체 제제는 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 액체 제제는 유리체내 투여된다.

[0033] 본원에 설명된 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 어떤 매체에 송달될 수 있으며, 이것은 제한은 아니지만 피험자의 수성 매체를 포함한다.

[0034] 본원에 설명된 한 액체 제제는 라파마이신 또는 그외 다른 치료제의 액체 제제를 포함한다. 액체 제제는 용액, 현탁액, 원위치 겔화 제제, 또는 에멀젼을 포함할 수 있다. 에멀젼의 소적은 일반적으로 어떤 크기를 가질 수 있으며, 이것은 제한은 아니지만 약 5,000nm 이하를 포함한다.

[0035] 본원에 설명된 어떤 제제에서, 액체 제제는, 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 치료제와 하나 이상의 용해제 또는 용매를 포함할 수 있다. 어떤 변형에서, 용해제 또는 용매는 글리세린, DMSO, DMA, N-메틸피롤리돈, 에탄올, 벤질알코올, 이소프로필알코올, 제한은 아니지만 PEG 300 및 PEG 400을 포함하는 다양한 분자량의 폴리에틸렌글리콜, 또는 프로필렌글리콜 또는 이것들의 하나 이상의 혼합물이다.

[0036] 본원에 설명된 어떤 제제에서, 액체 제제는 히알루론산을 포함한다.

[0037] 본원에 설명된 액체 제제는 연장된 시간 기간 동안 치료제 또는 치료제들을 송달할 수 있다. 이러한 연장방출 송달 시스템의 한 비제한적 예는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에 또는 피험자의 눈에, 연장된 시간 기간 동안 피험자에서 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 효과적인 양을 유지하는데 충분한 양의 치료제 또는 치료제들을 송달하는 액체 제제이다. 어떤 변형에서 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에서 질환 또는 상태를 치료하는데 사용된다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 적어도 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 6개월, 약 9개월, 또는 약 12개월 동안 치료제를 송달한다.

[0038] 본원에 설명된 액체 제제는 연장된 시간 기간 동안 라파마이신 또는 다른 치료제를 송달할 수 있다. 이러한 연장방출 송달 시스템의 비제한적 예는 연장된 시간 기간 동안 습성 연령-관련 황반변성을 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발하기 위한 유효량을 유지하기에 충분한 양의 라파마이신을, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자에 눈에 송달하는 액체 제제이다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 연장된 시간 기간 동안 습성 연령-관련 황반변성을 치료하기 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 연장된 시간 기간 동안 습성 연령-관련 황반변성을 예방하기 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 연장된 시간 기간 동안 건성 AMD에서 습성 AMD로의 이행을 예방하기 위해 사용된다. 한 비제한적 예에서, 적어도 약 3개월, 약 6개월, 약 9개월 또는 약 12개월 동안 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 유리체, 공막, 망막, 맥락막, 황반 또는 다른 조직에, 습성 연령관련 황반변성을 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발하기 위한 충분한 양의 라파마이신을 송달한다. 어떤 변형에서, 라파마이신의 수준은 AMD를 치료하기에 충분하다. 어떤 변형에서, 라파마이신의 수준은 습성 AMD의 개시를 예방하기에 충분하다.

[0039] 그외 다른 연장된 방출 기간은 발명의 상세한 설명에 설명되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1A 내지 1C는 눈의 유리체에 액체 제제를 주사한 후 비-분산성 덩어리의 형성을 도식적으로 나타낸 것이며, 이에 따라서 이것은 어떤 변형된 상태로 일어날 수도 있을 것으로 여겨진다.

도 2는 물, 에탄올 및 F127(루트롤) 중 라파마이신 1.256% 용액의 결막하 주사 후 20, 40, 67 및 90일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL), 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 3은 PEG 400과 에탄올 중 라파마이신 5% 용액의 결막하 주사 후 14, 35, 62 및 85일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL), 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다. 또한, 주사 후 2일째에 유리체(ng/mL)에 존재하는 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 4는 PEG 400과 에탄올 중 라파마이신 5% 용액의 결막하 주사 후 14, 35, 62 및 90일째에 토끼 눈의 유리체

(ng/mL), 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다. 또한, 주사 후 2일째에 유리체(ng/mL)에 존재하는 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 5는 PEG 400 중 라파마이신 6% 현탁액을 10㎕(도 5A), 20㎕(도 5B) 및 40㎕(도 5C)를 유리체내 주사한 후 8일째의 토끼 눈의 이미지를 나타낸다.

도 6은 에탄올, PVP K90, PEG 400 및 Eudragit RL 100 중 라파마이신 4.2% 용액의 결막하 주사 후 7, 32, 45 및 90일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL), 망막맥락막 조직(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 7은 PEG 400 중 라파마이신 3% 현탁액의 결막하 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL), 망막맥락막 조직(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 8은 PEG 400 중 라파마이신 3% 현탁액의 유리체내 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL), 망막맥락막 조직(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준과, 주사 후 63 및 91일째에 유리체에서의 수준을 나타낸다.

도 9는 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액의 결막하 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL), 망막맥락막 조직(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 10은 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액의 유리체내 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 토끼 눈의 망막맥락막 조직(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 11은 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액의 유리체내 주사 후 63 및 91일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 12는 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액 20㎕, 40㎕ 및 60㎕ 용량의 결막하 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 13은 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액 20㎕, 40㎕ 및 60㎕ 용량의 결막하 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 토끼 눈의 망막맥락막 조직(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 14는 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액 20㎕ 및 40㎕ 용량과 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 0.4% 용액 100㎕ 용량의 유리체내 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 15는 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액 20㎕ 및 40㎕ 용량과 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 0.4% 용액 100㎕ 용량의 유리체내 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 토끼 눈의 망막맥락막 조직(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 16은 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액을 100㎕ 1 용량, 60㎕ 1 용량, 30㎕ 2 용량 및 30㎕ 3 용량으로 결막하 주사한 후 5 및 14일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 17은 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액을 100㎕ 1 용량, 60㎕ 1 용량, 30㎕ 2 용량 및 30㎕ 3 용량으로 결막하 주사한 후 5 및 14일째에 토끼 눈의 망막맥락막 조직(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 18은 PEG 400 중 라파마이신 3% 현탁액을 100㎕ 1 용량, 30㎕ 1 용량 및 30㎕ 3 용량으로 결막하 주사한 후 5, 14 및 30일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mL)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 19는 PEG 400 중 라파마이신 3% 현탁액을 100㎕ 1 용량, 30㎕ 1 용량 및 30㎕ 3 용량으로 결막하 주사한 후 5, 14 및 30일째에 토끼 눈의 망막맥락막 조직 (ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 20은 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 0.2% 용액 10㎕, 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 0.6% 용액 10㎕, 및 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액 10㎕를 유리체내 주사한 후 5, 30 및 90일째에 토끼 눈의 망막맥락막 조직(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 21은 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 0.2% 용액 10㎕, 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 0.6% 용액 10㎕, 및 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액 10㎕를 유리체내 주사한 후 5, 30 및 90일째에 토끼 눈의 유리체(ng/mg)에서의 라파마이신 수준을 나타낸다.

도 22는 에탄올과 PEG 400 중 라파마이신 2% 용액 40㎕의 결막하 주사 후 1, 4, 1, 11, 14, 21, 28, 35, 54 및

56일째에 토끼 눈의 수양액(ng/mL), 각막(ng/mg) 및 망막맥락막 조직(ng/mg)에서 라파마이신 수준을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] **발명의 상세한 설명**

[0042] 본원에서는 치료제를, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자의 눈에 송달하는 것에 관한 조성물, 액체 제제 및 방법을 설명하고 있다. 이들 조성물, 액체 제제 및 방법은, 제한은 아니지만 맥락막 혈관신생; 황반변성; 습성 AMD 및 건성 AMD를 포함하는 연령-관련 황반변성; 망막 혈관형성; 만성 포도막염; 및 그외 망막증식 상태를 포함하는, 제한은 아니지만 후방 절편의 질환 및 상태를 포함하는 눈의 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발에 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 조성물, 액체 제제 및 방법은 전술한 눈의 질환 또는 상태의 치료에 사용된다.

[0043] 본원에서는 (1) 본원에 설명된 조성물, 액체 제제, 및 방법을 이용하여, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에 또는 피험자의 눈에 송달될 수 있는 치료제, (2) 치료제의 송달에 의해 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발될 수 있는 질환 및 상태, (3) 치료제를 송달하는데 사용될 수 있는 액체 제제, (4) 액체 제제의 송달을 위한 투여 경로, (5) 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 치료제의 연장된 송달, 및 (6) 설명된 조성물 및 액체 제제를 이용하여 연장된 시간 기간 동안, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에 또는 피험자의 눈에 라파마이신을 송달함에 의한 CNV 및 습성 AMD의 치료에 대한 설명이 설명된다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "약"은 실시예의 방법과 같은, 본원에 설명된 방법을 사용했을 때 얻어지는 정확성의 수준에 관한 것이다. 그러나, 제제의 성분의 어떤 양에서 "약"은 기재된 양의 90-110%를 의미한다.

[0045] **치료제**

[0046] 가장 일반적으로, 본원에 설명된 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발에 유용한 것으로 현재 알려지거나, 또는 발견되고 있는 어떤 화합물 및 조성물들이 본원에 설명된 조성물, 액체 제제 및 방법에 사용하기 위한 치료제일 수 있다.

[0047] 사용할 수 있는 치료제는 세포 단백질의 이뮤노필린 과의 결합 구성원에 의해 작용하는 화합물을 포함한다. 그러한 화합물은 "이뮤노필린 결합 화합물"로 알려져 있다. 이뮤노필린 결합 화합물은 "리무스" 부류의 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 사용할 수 있는 리무스 화합물의 예는 사이클로필린 및 시롤리무스(라파마이신) 및 그것의 수용성 유사체 SDZ-RAD(노바티스)를 포함하는 FK506-결합 단백질(FKBP), TAFA-93(이소테크니카), 타크롤리무스, 에베롤리무스, RAD-001 (노바티스), 피메크롤리무스, 템시롤리무스, CCI-779(Wyeth), AP23841(아리아드), AP23573(아리아드) 및 ABT-578(아보트 래보레토리스)를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 사용할 수 있는 리무스 화합물 유사체 및 유도체로서는, 제한은 없지만 미국특허 제5,527,907호; 제6,376,517호; 및 제6,329,386호 및 미국 특허출원 제09 /950,307호에 기재된 화합물들이 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본 명세서에서 참고 인용된다.

[0048] 용어 "라파마이신"은 용어 "시롤리무스" 및 "라파"와 호환성 있게 사용된다.

[0049] 사용할 수 있는 그외 다른 라파마이신 유도체는 제한은 없지만 다음을 포함한다: 7-에피-라파마이신, 7-티오메틸-라파마이신, 7-에피-트리메톡시페닐-라파마이신, 7-에피-티오메틸-라파마이신, 7-디메톡시-라파마이신, 32-디메톡시-라파마이신, 2-데스메틸-라파마이신, 라파마이신의 모노- 및 디-에스테르 유도체, 라파마이신의 27-옥심; 라파마이신의 42-옥소 유사체; 2환 라파마이신; 라파마이신 다이머, 라파마이신의 실릴에테르; 라파마이신 아릴술포네이트 및 술파메이트, 위치 31 및 42에서의 모노-에스테르 및 디-에스테르, 30-디메톡시 라파마이신, 및 다음 문헌들에 설명된 다른 유도체들. Vezina 등의 "라파마이신(AY 22,989), 새로운 항진균 항생제. I. 생성된 스트렙토미세트의 분류 및 활동 법칙의 분리" J. Anitibiot. (도쿄) 28:727-732(1975); Sehgal 등의 "라파마이신(AY 22,989), 새로운 항진균 항생제. II. 발효, 분리 및 특성화" J. Antibit. (도쿄) 28:28:727-732(1975); Sehgal 등의 "데메톡스라파마이신(AY 24,688), 새로운 항진균 항생제. J. Antibiot.(도쿄) 36:351-354(1983); 및 Paiva 등의 "스트렙토미세테스 히크로스코피쿠스에 의한 라파마이신에 아세테이트, 프로피오네이트, 및 메티오닌의 혼입" J. Nat. Prod. 54: 167-177(1991), WO 92/05179, EP 467606, Caufield 등의 "수소화된 라파마이신 유도체" 미국특허 제5,023,262호; Kao 등의 "2환 라파마이신" 미국특허 제5,120,725호; Kao 등의 "라파마이신 다이머" 미국특허 제5,120842호; Failli 등의 "라파마이신의 실릴에테르" 미국특허 제5,120,842호; Failli 등의 "면역억제제로 유용한 라파마이신 42S-술포네이트 및 42-(N-카르보알킬)술파메이트" 미국특허 제5,177,203호; Nichlaou 등의 "라파마이신 총 합성" J. Am. Chem. Soc. 115:4419-4420(1993); Romo 등의 "에반

스-티슈켄코 단편 커플링을 이용한 (-)라파마이신 총 합성" J. Am. Chem. Soc. 115:7906-7907(1993); 및 Hayward 등의 "신규한 티틴-매개 알돌 거대고리화 반응에 의한 라파마이신 총 합성" J. Am. Chem. Soc. 115:9345-9346, 이들 모두는 그 전체가 본 명세서에서 참고 인용된다.

[0050] 리무스 과의 화합물들은 맥락막 혈관신생을 비롯한 눈의 혈관형성 매개 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 조성물, 액체 제제 및 방법에 사용할 수 있다. 리무스 과의 화합물은 습성 또는 건성 AMD를 비롯하여 AMD의 예방, 치료, 억제 개시 지연 또는 퇴행 유발에 사용할 수 있다. 라파마이신 및 라파마이신 유도체 및 유사체는 맥락막 혈관신생을 비롯한 눈의 혈관형성 매개 질환 및 상태의 예방, 치료, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발에 사용될 수 있다. 라파마이신은 습성 AMD를 비롯한 AMD의 예방, 치료, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발에 사용할 수 있다. 어떤 변형에서, 리무스 과의 화합물들의 일원 또는 라파마이신은 맥락막 혈관신생을 포함하는 눈의 습성 AMD 또는 혈관형성-매개 질환 및 상태를 치료하는데 사용된다.

[0051] 사용할 수 있는 다른 치료제로서는 하기 특허 및 공보에 개시된 것들이 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에서 참고 인용된다: PCT 공보 WO 2004/027027호, 2004년 4월 1일 공개, 발명의 명칭: 맥락막 혈관신생의 억제 방법, 출원인: 트루티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실베니아; 미국특허 제5,387,589호, 1995년 2월 7일 특허, 발명의 명칭 눈 염증 치료 방법, 발명자: Prassad Kulkarni, 양수인: 유니버시티 오브 루이스빌 리서치 파운데이션; 미국특허 제6,376,517호, 2003년 4월 23일 특허, 발명의 명칭: 시력 및 기억 장애를 위한 피페콜산 유도체, 양수인: GPI NIL 홀딩스 인코포레이티드; PCT 공보 WO 2004/028477호, 2004년 4월 8일 공개, 발명의 명칭: 스테로이드를 포함하는 치료제의 망막하 투여 방법; 맥락막 및 망막에서의 약물동력학적 작용의 국소화 방법; 및 망막 질환의 치료 및 또는 예방을 위한 관련 방법, 양수인: 이녹스 인코포레이티드; 미국특허 제6,416,777호, 2002년 7월 9일 특허, 발명의 명칭: 안과 약물 전달 장치, 양수인: 알콘 유니버설 리미티드; 및 미국특허 제6,713,081호, 2004년 3월 30일 특허, 발명의 명칭: 눈 치료제 전달 장치 및 상기 장치의 제조 및 사용 방법, 양수인: 디파트먼트 오브 헬스 앤드 휴먼 서비시즈; 미국특허 제5,100,899호, 1992년 3월 31일에 특허, 발명의 명칭: 라파마이신 및 이의 유도체와 전구체를 사용하여 포유동물에서 이식 거부를 억제하는 방법.

[0052] 사용할 수 있는 다른 치료제로서는 피롤리딘, 디티오카르바메이트(NFκB 억제제); 스쿠알라민; TPN 470 유사체 및 푸마길린; PKC(단백질 키나제 C) 억제제; Tie-1 및 Tie-2 키나제 억제제; VEGF 수용체 키나제의 억제제; Vecade™(보르테조미브, 주사용)와 같은 프로테오솜 억제제; 라니부주마브(Lucentis™) 및 동일 표적으로 유도되는 다른 항체; 페갑타니브(Macugen™); 비트로넥틴 수용체형 인테그린의 고리 펩티드 길항물질과 같은 비트로넥틴 수용체 길항물질; α-v/β-3 인테그린 길항물질; α-v/β-1 인테그린 길항물질; 로시글리타존 또는 트로글리타존과 같은 티아졸리딘디온; ɣ-인터페론 또는 덱스트란과 금속 배위를 사용함으로써 CNV로 표적된 인터페론을 포함하는 인터페론; 색소상피 유도인자(PEDF); 엔도스타틴; 안지오스타틴; 투미스타틴; 칸스타틴; 아네코르타브 아세테이트; 아세토나이드; 트리암시놀론; 테트라티오몰리브데이트; VEGF 발현을 표적화하는 리보자임을 포함하는 혈관형성 인자의 RNA 침묵 또는 RNA 간섭(RNAi); Accutane™(13-시스 레티노산); 퀴노프릴, 캅토프릴 및 페린도즈릴을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 ACE 억제제; mTOR(라파마이신의 포유류 표적)의 억제제; 3-아미노탈리도미드; 펜톡시필린; 2-메톡시에스트라디올; 콜키신; AMG-1470; 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대 네파페낙, 로페콕시브, 디클로페낙, 로페콕시브, NS398, 셀레콕시브, 비옥스 및 (E)-2-알킬-2-(4-메탄술포닐닐페닐)-1-페닐에텐; t-RNA 신타제 조절인자; 메탈로프로테아제 13 억제제; 아세틸콜린스테라제 억제제; 칼륨 채널 차단제; 엔도레펠린; 6-티오구아닌의 푸린 유사체; 고리 퍼옥시드 ANO-2; (재조합) 아르기닌 데이미나제; 에피갈로카테킨-3-갈레이트; 세리바스타틴; 수라민의 유사체; VEGF 트랩 분자; 아폽토시스 억제제; 광역학 요법(PDT)에 사용될 수 있는 Visudyne™, snET2 및 다른 감광제; 간세포 성장인자의 억제제(성장인자 또는 그 수용체에 대한 항체, c-met 티로신 키나제, HGF의 절두 형태, 예를 들어 NK4의 소형 분자 억제제)가 있다.

[0053] 사용할 수 있는 다른 치료제는, 제한은 아니지만 비스테로이드성 항-염증제 및 스테로이드성 염증제를 포함하는 항-염증제를 포함한다. 어떤 변형에서, 액체 제제에 사용할 수 있는 활성제는 ACE 저해제, 내재성 사이토카인, 기저막에 영향을 주는 제제, 내피 세포에 영향을 주는 제제, 아드레날린성 작동물질 또는 차단제, 콜린성 작동물질 또는 차단제, 알도스 리덕타아제 저해제, 진통제, 마취제, 항알레르기제, 항과민성제, 승압제, 항원충제, 항바이러스제, 항진균제, 항-감염제, 항종양제, 항대사제 및 항혈관신생제이다.

[0054] 사용할 수 있는 스테로이드성 치료제는, 제한은 아니지만 다음을 포함한다: 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 데속시메타손, 덱사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 엔녹솔론, 플루아자코르트, 플루클로로나이드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루코시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오메톨론, 플루페롤론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴 부틸, 플

루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레노라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 할로프레돈 아세테이트, 히드로코르타메이트, 히드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모네타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카보네이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노-아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱솔코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 티암시놀론 베네토나이드, 트리암시놀론 헥사세토나이드 및 이것들의 유도체.

[0055] 어떤 변형에서, 코르티손, 덱사메타손, 플루오시놀론, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 및 트리암시놀론, 그리고 이것들의 유도체가 사용될 수 있다. 액체 제제는 둘 이상의 스테로이드성 치료제의 조합을 포함할 수 있다.

[0056] 한 비제한적 예에서, 스테로이드성 치료제는 액체 제제의 약 0.05중량% 내지 약 50중량%를 차지할 수 있다. 다른 비제한적 예에서, 스테로이드는 액체 제제의 약 0.05중량% 내지 약 10중량%, 약 10중량% 내지 약 20중량%; 약 30중량% 내지 약 40중량%; 또는 약 40중량% 내지 약 50중량%를 차지한다.

[0057] 사용할 수 있는 치료제의 다른 비제한적 예는, 제한은 아니지만 다음을 포함한다: 마취제, 진통제, 콜키신, 빈크리스틴, 사이토칼라신 B 및 관련 화합물 같은 세포이동 제제; 아세타졸아미드, 메타졸아미드, 디클로로펜아미드, 디아목스 및 니모디핀 및 관련 화합물과 같은 신경보호제와 같은 아미드탄소성 안히드라제 저해제; 테트라사이클린, 클로르테트라시아클린, 바시트라신, 네오마이신, 폴리믹신, 그라미시딘, 세팔렉신, 옥시테트라사이클린, 클로르암페니콜, 리팜피신, 시프로플록사신, 아미노사이드, 젠타마이신, 에리트로마이신 및 페니실린, 귀놀론, 세프타지딤, 반코마이신 이미페네임과 같은 항생제; 암포테리신 B, 플루코나졸, 케토코나졸 및 미코나졸과 같은 항진균제; 술폰아미드, 술파디아진, 술파세트아미드,술파메티졸 및 술피속사졸, 니트로푸라존 및 소듐 프로피오네이트와 같은 항균제; 이독수리딘, 트리플루오로티미딘, 트리플루오로우리딘, 아실클로비르, 간시클로비르, 시도포비르,인터페론, DDI, AZT, 포스카메트, 비다라빈, 이르바비린, 프로테아제 저해제 및 항-사이토메갈로바이러스제와 같은 항바이러스제; 소듐 크로모글리케이트, 안타졸린, 메타피릴린,클로로페니라민, 세티리진, 피릴아민 및 프로펜피리드아민과 같은 항알레르기제, 합성 글루코르티코이드 및 무기질코르티코이드, 및 콜레스테롤 대사로부터 유도할 수 있는 좀더 일반적인 호르몬 형태(DHEA, 프로게스테론, 에스트로겐); 살리실레이트, 인도메타신, 이부프로펜, 디클로페낙, 플루르비프로펜, 피록시캄 및 COX 저해제와 같은 비스테로이드성 항염증제; 카르무스틴, 시스플라틴, 플루오로우라실과 같은 항신생물제; 아드리아미신, 아스파라기나제, 아자시티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 부술판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로로암부실, 사이클로포스프아미드, 사이클로스포린, 시타라빈, 다카르바진, 다크티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에트레티네이트, 필그라스틴, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플루르시메스테론,플루타미드, 고세레린, 히드록시우레아, 이포스파미드, 레우프로라이드, 레바미솔, 리무스틴, 니트로겐 머스타드, 멜팔란, 머캅토푸린, 메소트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카르바진, 사르그라모스틴, 스트렙토조신, 타목시펜, 탁솔, 테니포사이드, 티오구아닌, 우라실 머스타드, 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 빈데신; 백신 및 면역 자극제와 같은 면역학적 약물; 인슐린, 칼시토닌, 파라티로이드 호르몬 및 펩티드 및 바소프레신 히포탈라무스 방출 인자; 티몰롤, 레보부놀롤 및 베탁솔롤과 같은 베타 아드레날린성 차단제; 사이토카인, 인터루킨 및 성장인자, 상피 성장인자, 섬유아세포 성장인자, 혈소판 유래 성장인지, 형질변환 성장인자 베타, 모양체 신경영양 성장인자, 신경아교세포계 신경영양 인자, NGF, EPO, PLGF, 뇌 신경 성장인자(BNGF), 혈관 내피 성장인자(VEGF) 및 이러한 성장인자에 대한 모노클로날 항체 또는 그의 단편; 히드로코르티손, 덱사메타손, 플루오시놀론, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 플루오로메톨론, 베타메타손 및 트리암시놀론과 같은 항-염증제; 페닐에피린, 나파졸린 및 테트라히드라졸린과 같은 충혈제거제; 필로카르핀, 카르바콜, 디-이소프로필 플루오로포스페이트, 포스포린 아이오다인 및 디메케이륨 브로마이드와 같은 축동제 또는 항-콜린스테라아제; 아트로핀 설페이트, 사이클로펜톨레이트, 호마트로핀, 스코폴라민, 트로피카마이드, 에우카트로핀과 같은 산동약; 에피네프린 및 혈관수축약과 같은 교감신경유사약물 및 혈관확장제, 헤파린과 같은 항응고제, 안티피브리노겐, 피브리노라이신, 항응고 엑티바제, 아세토헥사미드, 클로로프로파미드, 글리피지드, 글리부라이드, 톨라자마이드, 톨부타미드, 인슐린 및 알도스 리덕타아제를 포함하는 항당뇨병제, 호르몬, 펩티드, 핵산, 당류, 지질, 당지질, 당단백질 및 뇌하수체, 인슐린, 인슐린-관련 성장인자, 티로이드, 성장인자와 같은 내분비 호르몬을 포함하는 다른 거대분자; 열 충격 단백질; 무라밀 디펩티드, 사이클로스포린, 인터페론(α-, β-, γ-인터페론 포함), 인터루킨-2, 사이토카인, FK506(에폭시-피리도-옥사아즈시클로트리코신-테트론, 또한 타크롤리무스라고도 알려짐), 종양 괴사 인자, 펜토스타틴, 티모펜틴, 형질변환 인자 베타2, 에리트로포이에틴과 같은 면역반응 변이제; 항신생 단백질(예를 들어, 항 VEFG, 인터페론), 항체(모노클로날, 폴리클로날, 사람화 등), 또는

항체 단편, 올리고앱타머, 앱타머 및 유전자 단편(올리고누클레오티드, 플라스미드, 리보자임, 짧은 간섭 RNA(SiRNA), 핵산 단편, 펩티드), 엔독산, 탈리도미드, 타목시펜과 같은 면역조절물질; rtPA, 우로키나제, 플라스민과 같은 항혈전융제제 및 혈관확장제; 산화질소 공여체, 핵산, 덱사메타손, 사이클로스포린 A, 아자티오프린, 브레퀴나르, 구스페리무스, 6-머캅토푸린, 미조리빈, 라파마이신, 타크롤리무스(FK-506), 엽산 유사체(예를 들어, 데노프테린, 에다트렉세이트, 메토트렉세이트, 피리트렉심, 프테로프테린, Tomudex®, 트리메트렉세이트), 푸린 유사체(예를 들어, 클라드리빈, 플루다라빈, 6-머캅토푸린, 티아미프린, 티아구아닌), 피리미딘 유사체(예를 들어, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 독시플루리딘, 에미테푸르, 에노시타빈, 플록수리딘, 풀루오로우라실, 겜시타빈, 테가푸르), 플루오시놀론, 트리아미놀론, 아네코르타브, 아세테이트, 플루오로메톨론, 메드리손 및 프리드니슬론. 어떤 변형에서 면역억제제는 덱사메타손이다. 어떤 변형에서 면역억제제는 사이클로스포린 A이다.

[0058] 어떤 변형에서, 제제는 하나 이상의 치료제의 조합을 포함한다.

[0059] 본원에 설명된 제제에 사용할 수 있는 치료제의 다른 비제한적 예는 다음을 포함한다: 항균성 항생제, 아미노글루코시드(예를 들어, 아미카신, 아프라마이신, 아르베카신, 밤베르마이신, 부티로신, 디베카신, 디하이드로스트레토마이신, 포르티미신, 젠타미신, 이세파미신, 카나마이신, 마이크로노미신, 네오마이신, 네오마이신 운데실레이트, 네틸미신, 파로모마이신, 리보스타마이신, 시소미신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 트로스펙토마이신), 암페니콜(예를 들어, 아지담페니콜, 클로람페니콜, 플로르페니콜, 티아페니콜), 안사마이신(예를 들어, 리파마이드, 리팜핀, 리파마이신 sv, 리파멘틴, 리팍시민), P-락탐[예를 들어, 카르바세펨(예를 들어, 로라카르베프), 카바페넴(예를 들어, 비아페넴, 이미페넴, 메로페넴, 파니페넴), 세팔로스포린(예를 들어, 세파클로르, 세파드록실, 세파만돌, 세파트리진, 세파제돈, 세파졸린, 세프카펜 피복실, 세프클리딘, 세프디니르, 세프디토렌, 세페핌, 세페타멧, 세픽심, 세피네녹심, 세포디짐, 세포니시드, 세포페라존, 세포라니드, 세포탁심, 세포티암, 세포조프란, 세프피미졸, 세프피라미드, 세프피롬, 세프포독심 프록세틸, 세프프로질, 세프록사딘, 세프술로딘, 세프타지딤, 세프테람, 세프테졸, 세프티부텐, 세프티족심,세프트리악손, 세푸록심, 세푸조남, 세프아세트릴 소듐, 세팔렉신, 세팔로글리신, 세팔로리딘, 세팔로스포린, 세팔로틴, 세파피린 소듐, 세프라딘, 피브세팔렉신), 세파마이신(예를 들어, 세프부페라존, 세피네타졸, 세프미녹스, 세포테탄, 세폭시틴), 모노박탐(예를 들어, 아즈트레오남, 카루모남, 티게모남), 옥사세펨, 플로목세프, 목살락탐), 페니실린(예를 들어, 암디노실린, 암디노실린 피복실, 아목시실린, 암피실린, 아팔실린 아스폭시실린, 아지도실린, 아즈록실린, 바캄피실린, 벤질페니실린산, 벤질페니실린 소듐, 카르베니실린, 카린다실린, 클로메토실린, 클록사실린, 사이클라실린, 디클록사실린, 에피실린, 펜베니실린, 플록사실린, 헤타실린, 레남피실린, 메트암피실린, 메티실린 소듐, 메즐로실린, 나프실린 소듐, 옥사실린, 펜암피실린, 펜에타메이트 히드로아이오다이드, 페니실린 g 베네타민, 페니실린 g 벤자틴, 페니실린 g 벤즈하이드릴라민, 페니실린 g 칼슘, 페니실린 g 하이드라바민, 페니실린 g 포타슘, 페니실린 g 프로카인, 페니실린 n, 페니실린 o, 페니실린 v, 페니실린 v 벤자틴, 페니실린 v 하이드라바민, 페니메피사이클린, 페네티실린 포타슘, 피페라실린, 피밤피실린, 프로피실린, 퀴나실린, 술베니실린, 술타미실린, 타람피실린, 테모실린, 티카르실린), 리티페넴, 린코사미드(예를 들어, 클린다마이신, 린코마이신), 마크롤리드(예를 들어, 아지트로마이신, 카르보마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 에리트로마이신 아시스트레이트, 에리트로마이신 에스톨레이트, 에리트로마이신 글루코헵토네이트, 에리트로마이신 락토비오네이트, 에리트로마이신 프로피오네이트, 에리트로마이신 스테아레이트, 조사마이신, 레우코마이신, 미데카마이신, 이오카마이신, 올레안도마이신, 프리마이신, 로키타마이신, 로사라마이신, 록시트로마이신, 스피라마이신, 트롤레안도마이신), 폴리펩티드(예를 들어, 암포마이신, 바시트라신, 카프레오마이신, 콜리스틴, 엔두라시딘, 엔비로마이신, 푸사푼진, 그라미시딘 s, 그라미시딘, 미카마이신, 폴리막신, 프리스티나마이신, 리스토세틴, 테리코플라닌, 티오스트렙톤, 투베락티노마이신, 티로시딘, 티로트리신, 반코마이신, 비오마이신, 버지니아마이신, 아연 바시트라신), 테트라사이클린(예를 들어, 아피사이클린, 클로르테트라사이클린, 클로모사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 페님에피사이클린, 피파사이클린, 폴리테트라사이클린, 산사이클린, 테트라사이클린), 및 기타(예를 들어, 사이클로세린, 무피로신, 투베린); 합성 항균제, 2,4-디아미노피리미딘류(예를 들어, 브로디모프림, 텍트록소프림, 트리메트로프림), 니트로푸란류(예를 들어, 푸랄타돈, 푸라졸륨, 클로라이드, 니푸라덴, 니푸라텔, 니푸르폴린, 니푸르피리놀, 니푸르파라진, 니푸르토이놀, 니트로푸란토인), 퀴놀론류 및 유사체(예를 들어, 시녹사신, 시프로플록사신, 클리나플록사신, 디플록사신, 에녹사신, 플레록사신, 플루메퀸, 그레파플록사신, 로메플록사신, 밀록사신, 나디플록사신, 나리딕산, 노르플록사신, 오플록사신, 옥솔린산, 파주플록사신, 페플록사신, 피페미드산, 피로미드산, 로속사신, 루플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 토수플록사신,트로바플록사신), 술폰아미드류(예를 들어, 아세틸 술파메톡시피라진, 멘질술파미드, 클로라민-b, 클로라민-t, 디클로라민t, n2-포르밀술피소미딘, n4-β-d-글루코실술파닐아미드, 마페니드, 4'-(메

틸술파모일)술파닐아닐리드, 노프릴술파미드, 프탈릴술파세트아미드, 프탈릴술파티아졸, 살라조술파디미딘, 숙시닐술파티아졸, 술파벤자미드, 술파세트아미드, 술파클로르피리다진, 술파크리소이딘, 술파시틴, 술파디아진, 술파디크라미드, 술파디메톡신, 술파독신, 술파에티돌, 술파구아니딘, 술파구아놀, 술파렌, 술파록산, 술파메라진, 술파메테르, 술파메타진, 술파메티졸, 술파메토미딘, 술파메톡사졸, 술파메톡시피리다진, 술파메트롤, 술파미도크리소이딘, 술파목솔, 술파닐아미드, 4-술파닐아미도살리실산, n4-술파닐릴술파닐아미드, 술파닐릴우레아, n-술파닐릴-3,4-자일아미드, 술파니트란, 술파페린, 술파페나졸, 술파프록실린, 술파피리진, 술파시리딘, 술파소미졸,술파시마진, 술파티아졸, 술파티오우레아, 술파톨아미드, 술피소미딘, 술피속사졸), 술폰류(예를 들어, 아세다프손, 아세디아술폰, 아세토술폰 소듐, 다프손, 디아티모술폰, 글루코술폰 소듐, 솔라술폰, 숙시술폰, 술판산, p-술파닐릴벤질아민, 술폭손 소듐, 타아졸술폰), 기타(예를 들어, 클로폭톨, 헥세딘, 메텐아민, 메텐아민 안하이드로메틸렌-시트레이트, 메텐아민 힙푸레이트, 메탄아민 만델레이트, 메탄아민 술포살리실레이트, 니트록솔린, 타우롤리딘, 지보몰), 항진균성 항생제, 폴리엔류(예를 들어, 암포테리신 b, 칸디시딘, 더모스타틴, 필리핀, 펀지크로민, 하키마이신, 하마이신, 루센소마이신, 메파르트리신, 나타마이신, 니스타틴, 페실로신, 페리마이신), 아자세린, 그리세오풀빈, 올리고마이신, 네오마이신, 운데실레네이트, 피롤니트린, 시카닌, 투베르시딘, 비리딘, 합성 항진균제, 알릴아민류(예를 들어, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀), 이미다졸류(예를 들어, 비포나졸, 부토코나졸, 클로르단토인, 클로르미다졸, 클로코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 에닐코나졸, 펜티코나졸, 플루트리마졸, 이소코나졸, 케토코마졸, 라노코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸 니트레이트, 세르타코나졸, 술코나졸, 티오코나졸), 티오카르바메이트류(예를 들어, 톨시클레이트, 톨린데이트, 톨나프테이트), 트리아졸류(예를 들어, 플루코나졸, 이트라코나졸, 사페르코나졸, 테르코나졸), 아크리솔신, 아모롤핀, 비펜아민, 브로모살리실클로라닐리드, 부클로사미드, 칼슘 프로피오네이트, 클로르페네신, 시클로피록스, 클록시퀸, 코파라피네이트, 디암타졸 디하이드로클로라이드, 엑살라르니드, 플루사이토신, 할레타졸, 헥세티딘, 로플루카르반, 니푸라텔, 요오드화 칼륨, 프로피온산, 피리티온, 살리실아닐리드, 프로피온산나트륨, 술벤틴, 테노니트로졸, 트리아세틴, 우조티온, 운데실산, 프로피온산아연, 항신생물제, 항생제 및 유사체(예를 들어, 아클라시노마이신, 악티노마이신 f1, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카루비신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 네노가릴, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 피라루비신, 필리카마이신, 폴피로마이신, 푸로마이신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 지노스타틴, 조루비신), 항대사물질[예를 들어, 엽산 유사체(예를 들어, 데노프테린, 에다트렉세이트, 메토트렉세이트, 피리트렉심, 프테로프테린, Tomudex®, 트리메트렉세이트), 푸린 유사체(예를 들어, 클라드리빈, 플루다라빈, 6-머캅토푸린, 티아미프린, 티아구아닌), 피리미딘 유사체(예를 들어, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 시타라빈, 독시플루리딘, 에미테푸르, 에노시타빈, 플록수리딘, 풀루오로우라실, 겜시타빈, 테가푸르), 항염증제, 스테로이드성 항염증제, 아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 데속시메타손, 덱사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 엔녹솔론, 플루아자코르트, 플루클로로나이드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루코시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오메톨론, 플루페롤론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레노라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 할로프레돈 아세테이트, 히드로코르타메이트, 히드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모네타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카보네이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노-아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱솔코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 티암시놀론 베네토나이드, 트리암시놀론 헥사세토나이드, 비스테로이드성 항염증제, 아미노아실카르복시산 유도체류(예를 들어, 엔페남산, 에토페나메이트, 플루페남산, 이소닉신, 메클로페남산, 메페남산, 니플룸산, 탈니푸루메이트, 테로페나메이트, 톨페남산), 아크릴아세트산 유도체류(예를 들어, 아세클로페낙, 아세메타신, 알클로페낙, 암페낙, 암톨메틴 구아실, 브롬페낙, 부퀵사막, 신메타신, 클로피락, 디클로페낙 소듐, 에토돌락, 퀠브리낙, 펜클로즈산, 펜티아작, 글루카메타신, 이부페낙, 인도메타신, 이소페졸락, 이속세팍, 로나졸락, 메티아진산, 모페졸락, 옥사메타신, 피라졸락, 프로글루메타신, 술린닥, 티아라미드, 톨메틴, 트로페신, 조메피락), 아릴부티르산 유도체류(예를 들어, 부마디존, 부티부펜, 펜부펜, 젠부신), 아릴카르복실산(예를 들어, 클리다낙, 케토롤락, 티놀리딘), 아릴프로피온산 유도체류(예를 들어, 알미노프로펜, 베녹사프로펜, 베르모프로펜, 부클록산, 카르프로펜, 페노프로펜, 플루녹사프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 이부프록삼, 인도프로펜, 케토프로펜, 록소프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피케토프롤렌,

피르프로펜, 프라노프로펜, 프로티진산, 수프로펜, 티아프로펜산, 지모프로펜, 잘토프로펜), 피라졸류(예를 들어, 디페나미졸, 에피리졸), 피라졸론류(예를 들어, 아파존, 벤즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 모라존, 옥시펜부타존, 페닐부타존, 피페부존, 프로피페나존, 라미페나존, 숙시부존, 티아졸리노부타존), 살리실산 유도체류(예를 들어, 아세트아미노살롤, 아스피린, 베노릴레이트, 브로모살리제닌, 아세틸살리실산칼슘, 디플루니살, 에테르살레이트, 펜도살, 젠티신산, 살리실산글리콜, 살리실산이미다졸, 아세틸살리실산 라이신, 메살라민, 모르폴린 살리실레이트, 1-나프틸 살리실레이트, 올살라진, 파르살미드, 아세트살리실산페닐, 살리실산페닐, 살아세트아미드, 살리실아미드 o-아세트산, 살리실술푸르산, 살사레이트, 술파살라진), 티아지네카르복사미드(예를 들어, 암피록시캄, 드록시캄, 이속시캄, 로목시캄, 피록시캄, 테녹시캄), ε-아세트아미도카프론산, s-아데노실메티오닌, 3-아미노-4-히드록시부티르산, 아믹세트린, 벤다작, 벤지드아민, a-비사볼롤, 부콜롬, 디펜피라미드, 디타졸, 에모르파존, 페프라디놀, 구아이아줄렌, 나부메톤, 니메술리드, 옥사세프롤, 파라닐린, 페리속살, 프로퀴아존, 슈퍼옥시드 디스무타제, 테니답 및 질레우톤.

[0060] 또한, 치료제는, 제한은 없지만 혈관형성 또는 혈관신생, 특히 CNV의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발에 유용한 치료제 및 치료요법을 포함하는 그외 치료제 및 치료요법과 조합하여 사용할 수 있다. 어떤 변형에서, 추가 치료제 또는 치료요법은 혈관형성 또는 혈관신생, 특히 CNV를 치료하기 위해 사용된다. 이러한 추가 치료제 및 치료요법의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 피롤리딘, 디티오카르바메이트(NFκB 억제제); 스쿠알라민; TPN 470 유사체 및 푸마길린; PKC(단백질 키나제 C) 억제제; Tie-1 및 Tie-2 키나제 억제제; VEGF 수용체 키나제의 억제제; Vecade™(보르테조미브, 주사용)과 같은 프로테오솜 억제제; 라니부주마브(Lucentis™) 및 동일 표적 유도되는 다른 항체; 페갑타니브(Macugen™); 비트로넥틴 수용체형 인테그린의 사이클릭 펩티드 길항물질과 같은 비트로넥틴 수용체 길항물질; α-v/β-3 인테그린 길항물질; α-v/β-1 인테그린 길항물질; 로시글리타존 또는 트로글리타존과 같은 티아졸리딘디온; 인터페론, 예컨대 γ-인터페론 또는 덱스트란과 금속 배위를 사용함으로써 CNV로 표적된 인터페론; 색소상피 유도인자(PEDF); 엔도스타틴; 안지오스타틴; 투미스타틴; 칸스타틴; 아네코르타브 아세테이트; 아세토나이드; 트리암시놀론; 테트라티오몰리브데이트; VEGF 발현을 표적화하는 리보자임을 포함하는 혈관형성 인자의 RNA 침묵 또는 RNA 간섭(RNAi); Accutane™(13-시스 레티노산); 퀴노프릴, 캅토프릴 및 페린도즈릴을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 ACE 억제제; mTOR(라파마이신의 포유류 표적)의 억제제; 3-아미노탈리도미드; 펜톡시필린; 2-메톡시에스트라디올; 콜키신; AMG-1470; 네파페낙, 로페콕시브, 디클로페낙, 로페콕시브, NS398, 셀레콕시브, 비옥스 및 (E)-2-알킬-2-(4-메탄술포닐닐페닐)-1-페닐에텐과 같은 사이클로옥시게나제 억제제; t-RNA 신타제 조절인자; 메탈로프로테아제 13 억제제; 아세틸콜린스테라제 억제제; 칼륨 채널 차단제; 엔도레펠린; 6-티오구아닌의 푸린 유사체; 고리 퍼옥시드 ANO-2; (재조합) 아르기닌 데이미나제; 에피갈로카테킨-3-갈레이트; 세리바스타틴; 수라민의 유사체; VEGF 트랩 분자; 간세포 성장인자의 억제제(성장인자 또는 그 수용체에 대한 항체, c-met 티로신 키나제, HGF의 절두 형태, 예를 들어, NK4의 소형 분자 억제제); 아폽토시스 억제제; 광역학 요법(PDT)에 사용될 수 있는 Visudyne™, snET2 및 다른 광감광제; 및 레이저 광선응고법.

[0061] **<u>치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 질환 및 상태</u>**

[0062] 본원에서는 본원에 설명된 치료제 및 제제, 액체 제제 및 방법을 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 질환 및 상태에 관하여 설명하고 있다. 어떤 변형에서, 질환 또는 상태는 본원에 설명된 치료제 및 제제, 액체 제제 및 방법을 사용하여 치료된다. 문맥상 달리 나타내지 않았다면, 모든 치료 방법이 수행될 수 있는 피험자는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 것으로 생각한다.

[0063] 일반적으로, 본원에 설명된 치료제, 및 제제, 액체 제제 및 방법을 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 어떤 눈의 질환 또는 상태가 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있다. 눈의 질환 또는 상태의 예는 망막 및/또는 맥락막 혈관신생을 비롯한 혈관신생과 관련된 질환 또는 상태를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0064] 본원에 설명된 제제, 액체 제제 및 방법을 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 망막 및/또는 맥락막 혈관신생과 관련된 질환 또는 상태는 당뇨병성 망막병증, 황반변성, 습성 및 건성 AMD, 조숙 망막병증(수정체뒤 섬유증식), 망막염 또는 맥락막염을 유발하는 감염, 추정 눈 히스토플라스마증, 근시변성, 혈관양선조, 눈 외상을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 본 명세서에 설명된 제제, 액체 제제 및 방법을 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 눈의 질환 및 상태의 다른 비제한적 예는 탄력섬유 가성황색종, 정맥폐색, 동맥폐색, 경동맥 폐색 질환, 낫적혈구 빈혈, 일스병, 근시, 만성 망막박리, 과다점성 증후군, 톡소플라스마증, 외상, 결정성 맥락막 혈관병증, 레이저후 합병증, 특발성 중심장액 맥락망막병증의 합병증, 맥락막 염증상태의 합병증, 피부홍조, 피부홍조와 관련된 질환(각의 혈관신생), 혈관신생 녹내장,

포도막염 및 만성 포도막염, 황반부종, 증식성 망막병증, 및 당뇨병과의 관련 유무 하의 모든 형태의 증식성 유리체망막병증(수술후 증식성 유리체망막병증 포함)을 포함하는 섬유혈관 또는 섬유조직의 비정상 증식에 의해 유발되는 질환 또는 상태를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0065] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 눈의 질환 또는 상태가 발병할 위험성이 높은, 제한은 없지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 눈의 질환 또는 상태의 예방 또는 개시 지연을 위해 사용된다. 질환 또는 상태가 발병할 위험성이 높은 피험자는, 이 특정 피험자에서 발병할 수 있는 질환 또는 상태에 대한 하나 이상의 지표를 갖는다. 어떤 변형에서, 습성 AMD가 발병할 위험성이 높은 환자는 적어도 한쪽 눈에 건성 AMA를 갖는 환자이다. 어떤 변형에서, 다른 쪽 눈에 습성 AMD가 발병할 위험성이 높은 피험자는 나머지 한쪽 눈에 습성 AMD를 갖는 피험자이다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 또는 제약학적 제제는 한쪽 눈에 AMD를 갖는 사람 피험자를 포함하는(그러나 이에 한정되지 않음) 피험자의 다른 쪽 눈에서, 제한은 없지만, CNV를 예방하거나 개시를 지연하는 것을 포함하여, CNV가 발병할 위험성이 높은 피험자에서 CNV를 예방하거나 개시를 지연하는데 사용된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 한쪽 눈에 습성 AMD를 갖는 환자의 다른 쪽 눈에서 CNV를 예방하거나 개시를 지연하는데 사용된다. 어떤 변형에서, 제제 및 제약학적 제제는, 제한은 없지만 라파마이신을 포함하는 리무스 화합물을 포함한다. 어떤 변형에서, 제제 및 제약학적 제제는 20/40 이상의 시력을 갖는 사람 피험자에, 제한은 아니지만 결막하 경로를 포함하는 안구주위 경로로 투여된다. 어떤 변형에서, 제제 및 제약학적 제제는, 제제가 투여되는 눈의 시력이 20/40 이상인 사람 피험자의 눈에, 제한은 아니지만 결막하 경로를 포함하는 안구주위 경로로 투여된다.

[0066] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 AMD의 치료, 예방, 개시 지연을 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 건성 AMD의 치료, 예방, 개시 지연을 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 비중심적 지도모양 위축(non-central geographic atrophy)을 갖는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에게 중심 지도모양 위축을 치료, 예방 또는 개시 지연하기 위해 제제 또는 제약학적 제제가 투여될 수 있다. 어떤 변형에서, 제제 및 제약학적 제제는, 제한은 없지만 라파마이신을 비롯한 리무스 화합물을 포함한다. 어떤 변형에서, 제제 및 제약학적 제제는 20/40 이상의 시력을 갖는 사람 피험자에, 제한은 아니지만 결막하 경로를 포함하는 안구주위 경로로 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제가 투여되고, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자는 또 질환 또는 장애를 치료하기 위한 이차 치료요법으로 치료될 수 있다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제가 습성 또는 건성 AMD의 치료, 예방, 개시 지연을 위해서 사용되고, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자는 또한 본원에 설명된 제제 또는 제약학적 제제의 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 광역학 레이저 요법과 같은 레이저 요법으로 치료된다.

[0067] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 포도막염, 알러지성 결막염, 황반부종, 녹내장 또는 안구건조 중 하나 또는 그 이상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0068] 어떤 변형에서, 제제 또는 제약학적 제제는 라파마이신과 같은 리무스 화합물을 포함하며, 안구건조의 치료, 예방 또는 개시 지연을 위해 투여한다. 어떤 변형에서, 제제 또는 제약학적 제제는 라파마이신과 같은 리무스 화합물을 포함하며, 알러지성 결막염의 치료, 예방 또는 개시 지연을 위해 투여한다.

[0069] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제가 녹내장을 치료하기 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 녹내장을 치료하기 위한 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 라파마이신과 같은 리무스 화합물을 포함하며, 수술 합병증을 예방, 감소 또는 지연하기 위해서 수술 애쥬번트로서 사용된다. 어떤 변형에서, 녹내장을 치료하기 위한 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 라파마이신과 같은 리무스 화합물을 포함하며, 외과적 임플란트 성공률을 개선하거나 증가시키기 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 녹내장을 치료하기 위한 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 라파마이신과 같은 리무스 화합물을 포함하며, 아르곤 레이저 섬유주절제술 또는 다른 녹내장-관련 수술의 성공률을 개선하거나 증가시키기 위해 사용한다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 신경보호 효과를 가지며, 녹내장을 치료하는데 사용한다.

[0070] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 색소성 망막염을 치료하기 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 제제 및 제약학적 제제는 라파마이신과 같은 리무스 화합물을 포함하며, 색소성 망막염의 치료, 예방 또는 개시 지연을 위해 투여한다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 신경보호 효과를 가지며, 색소성 망막염을 치료하는데 사용한다.

[0071] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 중심 망막정맥 폐쇄성 질환(CRVO), 세류 망막정맥 폐색(BRVO), 망막 혈관성 질환 및 상태, 반상부종, 당뇨병성 반상부종, 홍채 혈관신생, 당뇨병성 망막병증 또는 각

막이식거부 중 하나 이상을 치료하는데 사용된다. 어떤 변형에서, 제제 또는 제약학적 제제는 라파마이신과 같은 리무스 화합물을 포함하며, 이들 질환 또는 상태 중 하나 이상의 치료, 예방 또는 개시 지연을 위해서 투여된다. 어떤 변형에서, 제제 및 제약학적 제제는 20/40 이상의 시력을 갖는 눈에 결막하 투여된다.

[0072] 포도막염의 치료, 예방, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위해 사용했을 때, 본원에 설명된 제제 및 제약학적 제제는 안구 또는 경구 투여를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 본 분야에 공지된 여러 경로에 의해 투여될 수 있다. 다른 투여 경로는 공지되어 있으며, 본 분야에서 일상적으로 행해진다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제는 라파마이신을 포함하며, 포도막염을 치료하기 위해 사용한다.

[0073] 본 명세서에 설명된 제제, 액체 제제 및 방법을 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 한 질환은 AMD의 습성 형태이다. 어떤 변형에서, 습성 AMD가 본원에 설명된 제제, 액체 제제 및 방법을 사용하여 치료된다. AMD의 습성 형태는 맥락막내 정상 위치에서 망막 아래의 바람직하지 않은 위치로 성장하는 혈관을 특징으로 한다. 이런 새로운 혈관으로부터의 누출 및 출혈은 시력 손상 및 가능하게는 실명을 초래한다.

[0074] 또한, 본 명세서에 설명된 제제, 액체 제제 및 방법은 AMD의 건성 형태(망막 색소상피 또는 RPE는 퇴화되고, 광수용체 세포가 사멸하고, 망막 아래에 드루젠이라고 하는 황색 침착물의 형성을 초래한다)에서 AMD의 습성 형태로의 이행을 예방하거나 늦추는데 사용될 수 있다.

[0075] "황반변성"은 황반 및 망막내 섬유상 침착물의 과도한 누적 및 망막 색소상피의 위축을 특징으로 한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 황반변성을 "앓고 있는" 눈은, 눈이 황반변성 질환과 관련된 한 가지 이상의 검출가능한 물리적 특성을 나타낸다는 것을 의미하는 것으로 이해될 수 있다. 라파마이신의 투여는 혈관형성, 예컨대 치료하지 않았을 때 일어날 수 있는 연령-관련 황반변성(AMD)에서 맥락막 혈관신생을 제한하고 퇴화시키는 것으로 보인다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "혈관형성"은 조직 또는 기관에 새로운 혈관의 발생("혈관신생")을 말한다. 눈 또는 망막의 "혈관형성-매개 질환 또는 상태"는 새로운 혈관이 눈 또는 망막에서 병리학적 방식으로 발생하여 시력 손실이나 다른 문제, 예컨대 AMD와 관련된 맥락막 혈관신생을 초래하는 것이다.

[0076] 제한은 없지만, 라파마이신-함유 제제 및 액체 제제를 포함하는 본원에 설명된 제제 및 액체 제제는 또한 숙주의 기관이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 자가면역 질환, 염증 질환, 과다증식성 혈관장애, 충실성 종양 및 진균 감염을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 다양한 면역-관련 질환 및 상태를 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 제한은 없지만 라파마이신-함유 제제 및 액체 제제를 포함하는 본원에 설명된 제제 및 액체 제제는 또한 숙주의 기관이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 자가면역 질환, 염증 질환, 과다증식성 혈관장애, 충실성 종양 및 진균 감염을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 다양한 면역-관련 질환 및 상태를 치료하기 위해 사용된다. 제한은 없지만, 라파마이신-함유 제제 및 액체 제제를 포함하는 본원에 설명된 제제 및 액체 제제는 면역억제제로서 사용될 수 있다. 제한은 없지만, 라파마이신-함유 제제 및 액체 제제를 포함하는 본원에 설명된 제제 및 액체 제제는 이식된 심장, 간, 신장, 비장, 폐, 소장, 이자 및 골수를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 이식 기관이나 조직의 거부반응의 치료, 예방, 억제 또는 개시 지연을 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제 및 액체 제제는 이식된 심장, 간, 신장, 비장, 폐, 소장, 이자 및 골수를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 이식 기관이나 조직의 거부반응의 개시의 치료를 위해 사용될 수 있다. 제한은 없지만, 이식거부를 비롯한 면역-관련 질환의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발에 사용할 때, 본원에 설명된 제제 및 액체 제제는, 제한은 없지만 경구 투여를 포함하는 본 분야의 공지된 다양한 경로로 투여될 수 있다.

[0077] 전신 투여가 액체 제제의 경구 투여에 의해 달성될 수 있다. 다른 전신 투여 경로가 본 분야에 공지되어 있으며, 일상적으로 사용된다. 이것의 몇몇 예가 발명의 상세한 설명에서 설명된다.

[0078] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료제의 투여에 의해 질환 또는 상태를 "억제"하는 것은 질환 또는 상태의 하나 이상의 검출가능한 물리적 특성 또는 상태의 진행이 치료제를 투여하지 않은 질환 또는 상태의 진행과 비교하였을 때 치료제의 투여 후 늦춰지거나 중지된 것을 의미한다.

[0079] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료제의 투여에 의해 질환 또는 상태를 "예방"하는 것은 질환 또는 상태의 검출가능한 물리적 특성 또는 증상이 치료제의 투여 후 발생하지 않는 것을 의미한다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료제의 투여에 의해 질환 또는 상태의 "개시를 지연"하는 것은 질환 또는 상태의 하나 이상의 검출가능한 물리적 특성 또는 증상이 치료제를 투여하지 않은 질환 또는 상태의 진행과 비교하였을 때 치료제의 투여 후 늦게 발생하는 것을 의미한다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료제의 투여에 의해 질환 또는 상태를 "치료"하는 것은 질환 또는 상태의

하나 이상의 검출가능한 물리적 특성 또는 증상의 진행이 치료제를 투여하지 않은 질환 또는 상태의 진행과 비교하였을 때 치료제의 투여 후 늦춰지거나, 중지되거나 또는 반전되는 것을 의미한다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료제의 투여에 의해 질환 또는 상태의 "퇴행을 유발"하는 것은 질환 또는 상태의 하나 이상의 검출가능한 물리적 특성 또는 증상이 치료제의 투여 후 어느 정도 반전되는 것을 의미한다.

[0083] 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하여, 예방에 대한 소인을 가지거나 예방이 필요한 피험자는 당업계의 입증된 방법 및 기준에 의하여 전문의에 의해 확인될 수 있다. 또한, 전문의는 원치 않는 혈관형성 및/또는 혈관신생을 확인하기 위한 당업계에서 입증된 기준에 기초하여 억제 또는 치료가 필요한 개체를 용이하게 진단할 수 있다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 일반적으로 "피험자"는 본 명세서에 설명된 치료제의 투여에 의해 이득을 얻을 수 있는 어떤 동물이다. 어떤 변형에서, 치료제는 포유류 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 치료제는 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 치료제는 가축 피험자에게 투여될 수 있다. 어떤 변형에서, 치료제는 모델 실험 동물 피험자에게 투여될 수 있다.

[0085] 본 명세서에 설명된 방법을 사용하여 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 다른 질환 및 상태로는 하기 특허 및 공보에 개시된 것들이 있으며, 이들 각각의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에 참고 인용된다: PCT 공보 WO 2004/027027호, 2004년 4월 1일 공개, 발명의 명칭: 맥락막 혈관신생의 억제 방법, 출원인: 트루티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실베니아; 미국특허 제5,387,589호, 1995년 2월 7일 특허, 발명의 명칭: 눈 염증 치료방법, 발명자: Prassad Kulkarni, 양수인: 유니버시티 오브 루이스빌 리서치 파운데이션; 미국특허 제6,376,517호, 2003년 4월 23일 특허, 발명의 명칭: 시력 및 기억 장애를 위한 피페콜산 유도체, 양수인: GPI NIL 홀딩스 인코포레이티드; PCT 공보 WO 2004/028477호, 2004년 4월 8일 공개, 발명의 명칭: 스테로이드를 포함하는 치료제의 망막하 투여 방법; 맥락막 및 망막에서의 약물동력학적 작용의 국소화 방법; 및 망막 질환의 치료 및 또는 예방을 위한 관련 방법, 양수인: 이녹스 인코포레이티드; 미국특허 제6,416,777호, 2002년 7월 9일 특허, 발명의 명칭: 안과 약물 전달 장치, 양수인: 알콘 유니버설 리미티드; 및 미국특허 제6,713,081호, 2004년 3월 30일 특허, 발명의 명칭: 눈 치료제 전달 장치 및 상기 장치의 제조 및 사용 방법, 양수인: 디파트먼트 오브 헬스 앤드 휴먼 서비시즈; 미국특허 제5,536,729호, 1996년 7월 16일 특허, 발명의 명칭: 경구 투여용 제제, 양수인: 아메리칸 홈 프로덕트 코포레이티드, 미국특허 제60/503,840호 및 제10/945,682호.

[0086] **액체 제제**

[0087] 본원에 설명된 액체 제제는 치료제를 함유하며, 일반적으로 제한은 아니지만 용액, 현탁액, 및 에멀젼을 포함하는 어떤 액체 제제일 수 있다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 토끼 눈의 유리체에 놓였을 때, 주변 매체에 관련하여 비-분산성 덩어리를 형성한다.

[0088] 어떤 부피의 액체 제제가 투여될 때, 이 액체 제제를 투여하는데 사용될 수 있는 각종 장치의 정확성에는 어떤 부정확함이 있다는 것이 이해된다. 어떤 부피가 특정된 경우, 그것은 목표 부피임이 이해된다. 그러나, 인슐린 주사기와 같은 어떤 장치는 10% 이상까지 부정확하며, 때로는 20% 이상까지도 부정확하다. 해밀턴 HPLC 타입 주사기가 일반적으로 10% 이내로 정밀하다고 여겨지며, 10㎕ 이하의 부피를 주사하여야 할 경우 추천된다.

[0089] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는, 약 500㎕ 미만, 약 400㎕ 미만, 약 300㎕ 미만, 약 200㎕ 미만, 약 100㎕ 미만, 약 90㎕ 미만, 약 80㎕ 미만, 약 70㎕ 미만, 약 60㎕ 미만, 약 50㎕ 미만, 약 40㎕ 미만, 약 30㎕ 미만, 약 20㎕ 미만, 약 10㎕ 미만, 약 5㎕ 미만, 약 3㎕ 미만, 또는 약 1㎕ 미만이, 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈의 유리체에 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 20㎕ 미만이 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈의 유리체에 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 10㎕ 미만이 유리체에 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는, 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕, 약 50㎕ 내지 약 200㎕, 약 50㎕ 내지 약 150㎕, 약 0.1㎕ 내지 약 100㎕, 약 0.1㎕ 내지 약 50㎕, 약 1㎕ 내지 약 40㎕, 약 1㎕ 내지 약 30㎕, 약 1㎕ 내지 약 20㎕, 약 1㎕ 내지 약 10㎕, 또는 약 1㎕ 내지 약 5㎕가, 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈의 유리체에 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 1㎕ 내지 약 10㎕가 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈의 유리체에 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 1㎕ 내지 약 5㎕가 토끼 눈 또는 제한은 아니지

만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈의 유리체에 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 1㎕ 내지 약 5㎕가 토끼 눈 또는 피험자의 눈의 유리체에 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕가 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈의 유리체에 투여된다.

[0090] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 총 부피는, 약 1000㎕ 미만, 약 900㎕ 미만, 약 800㎕ 미만, 약 700㎕ 미만, 약 600㎕ 미만, 약 500㎕ 미만, 약 400㎕ 미만, 약 300㎕ 미만, 약 200㎕ 미만, 약 100㎕ 미만, 약 90㎕ 미만, 약 80㎕ 미만, 약 70㎕ 미만, 약 60㎕ 미만, 약 50㎕ 미만, 약 40㎕ 미만, 약 30㎕ 미만, 약 20㎕ 미만, 약 10㎕ 미만, 약 5㎕ 미만, 약 3㎕ 미만, 또는 약 1㎕ 미만이, 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 20㎕ 미만이 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 10㎕ 미만이 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는, 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕, 약 50㎕ 내지 약 200㎕, 약 200㎕ 내지 약 300㎕, 약 300㎕ 내지 약 400㎕, 약 400㎕ 내지 약 500㎕, 약 600㎕ 내지 약 700㎕, 약 700㎕ 내지 약 800㎕, 약 800㎕ 내지 약 900㎕, 약 900㎕ 내지 약 1000㎕, 약 50㎕ 내지 약 150㎕, 약 0.1㎕ 내지 약 100㎕, 약 0.1㎕ 내지 약 50㎕, 약 1㎕ 내지 약 40㎕, 약 1㎕ 내지 약 30㎕, 약 1㎕ 내지 약 20㎕, 약 1㎕ 내지 약 10㎕, 또는 약 1㎕ 내지 약 5㎕가, 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 1㎕ 내지 약 10㎕이 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 1㎕ 내지 약 5㎕가 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 1㎕ 내지 약 5㎕가 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여되도록 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제의 부피는 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕가 토끼 눈 또는 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 결막하 투여되도록 투여된다.

[0091] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는, 제한은 없지만 서로에 대해 1시간 이내를 포함하는 시간 기간 내에 복수의 결막하 위치에 투여된다. 이론에 결부되지는 않지만, 국소 안구 조직이 큰 부피를 흡수할 수 있는 능력에는 잠재적으로 제한이 있기 때문에, 복수의 주사와 같은 이러한 복수의 투여는 단일 용량에 비해 더 많은 총 용량을 결막하 투여할 수 있게 할 것으로 생각된다.

[0092] 본원에 설명된 한 액체 제제는 원위치 겔화 제제이다. 본원에 설명된 원위치 겔화 제제는 치료제와, 제한은 아니지만 눈의 수성 매체를 포함하는 수성 매체에 놓였을 때 겔 또는 겔-유사 물질을 형성하는 제제를 제공하는 복수의 폴리머를 포함한다.

[0093] 본원에 설명된 액체 제제의 어떤 변형에서, 치료제는 액체 매체 중의 라파마이신의 용액 또는 현탁액이다. 액체 매체는, 제한되는 것은 아니지만 용매를 포함하고, 이것은 제한되는 것은 아니지만 치료제의 용해성 섹션에 기재된 것들을 포함한다.

[0094] 본원에 설명된 액체 제제는 용해제 성분을 포함할 수 있다. 어떤 변형에서 용해제 성분은 계면활성제이다. 용매 성분과 용해제 성분은 일부 중복되며, 따라서 어떤 시스템들에서는 동일한 성분이 용매나 용해제로 사용될 수 있음을 주지한다. 치료제와 용매 또는 용해제 또는 계면활성제로 고려될 수 있는 성분을 포함하는 액체 제제에서, 이 성분이 용매의 역할을 할 경우에는 이 성분은 용매로서 간주될 것이며, 이 성분이 용매의 역할을 하지 않는다면 이 성분은 용해제나 계면활성제고 간주될 수 있다.

[0095] 액체 제제는 선택적으로 안정제, 부형제, 겔화제, 애쥬번트, 항산화제, 및/또는 본원에 설명된 그외 다른 성분들을 더 포함할 수 있다.

[0096] 어떤 변형에서, 액체 제제 중에 있는 치료제를 제외한 모든 성분은 실온에서 액체이다.

[0097] 어떤 변형에서 액체 제제는 방출변형제를 포함한다. 어떤 변형에서 방출변형제는 막-형성 폴리머 성분이다. 막-형성 폴리머 성분은 하나 이상의 막-형성 폴리머를 포함할 수 있다. 어떤 막-형성 폴리머는 부형제 성분 중에서 사용될 수 있다. 어떤 변형에서 막-형성 폴리머 성분은 수불용성 막-형성 폴리머를 포함한다. 어떤 변형에서 방출변형제는 아크릴 폴리머를 포함하며, 이것은 제한되는 것은 아니지만 폴리메타크릴레이트를 포함하고, 이것은 제한되는 것은 아니지만 Eudragit RL를 포함한다.

[0098] 치료제 섹션에서 설명된 치료제의 송달을 위한 조성물 및 액체 제제가 본원에 설명된다. 본원에 설명된 조성물

및 액체 제제를 이용한 치료제의 송달은 질환 및 상태 섹션에서 설명된 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용될 수 있다. 본원에 설명된 조성물 및 액체 제제는 치료제 섹션에 설명된 치료제 중 어느 것을 포함할 수 있으며, 이것은 제한은 아니지만 라파마이신을 포함한다. 본원에 설명된 조성물 및 액체 제제는 하나 또는 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 본원에 명백히 설명된 것들에 더하여 다른 조성물 및 액체 제제가 사용될 수도 있다.

[0099] 치료제가 라파마이신일 경우, 조성물 및 액체 제제는 습성 AMD를 치료하는데 효과적인 라파마이신 양을 유리체 내에 유지하기 위해 사용될 수 있다. 한 비제한적 예에서, 어떤 시간 기간에 걸쳐 약 10pg/mL 내지 약 2/mL의 라파마이신 농도가 유리체 내에 유지되도록 라파마이신을 송달하는 액체 제제가 습성 AMD의 치료에 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 라파마이신이 비-분산성 덩어리를 형성하는 액체 제제 중에 있을 경우, 규정된 라파마이신 농도는 비-분산성 덩어리의 형태에 단순히 존재하는 양이 아니라 눈의 질환 또는 상태를 효과적으로 치료하는 양을 표시한다. 다른 비제한적 예에서, 어떤 시간 기간에 걸쳐 약 0.01pg/mg 내지 약 10ng/mg의 라파마이신 농도가 망막맥락막 조직 내에 유지되도록 라파마이신을 송달하는 송달 시스템이 습성 AMD의 치료에 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 치료제의 다른 치료학적 유효량도 가능하며, 이것은 본원에 교시된 것으로부터 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0100] 치료제가 라파마이신일 경우, 본원에 설명된 조성물 및 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에 또는 피험자의 눈에 라파마이신 용량을 송달하는데 사용될 수 있다. 한 비제한적 예에서, 약 20㎍ 내지 약 4mg의 용량을 함유하는 액체 제제가 습성 AMD의 치료에 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

[0101] 어떤 변형에서, 액체 제제 중 치료제는 조성물 총 중량 중 약 0.01 내지 약 30%; 약 0.05 내지 약 15%; 약 0.1 내지 약 10%; 약 1 내지 약 5%; 또는 약 5 내지 약 15%; 약 8 내지 약 10%; 약 0.01 내지 약 1%; 약 0.05 내지 약 5%; 약 0.1 내지 약 0.2%; 약 0.2 내지 약 0.3%; 약 0.3 내지 약 0.4%; 약 0.4 내지 약 0.5%; 약 0.5 내지 약 0.6%; 약 0.6 내지 약 0.7%; 약 0.7 내지 약 1%; 약 1 내지 약 5%; 약 5 내지 약 10%; 약 15 내지 약 30%, 약 20 내지 약 30%; 또는 약 25 내지 약 30%를 차지한다.

[0102] 당업자는 본원의 교시에 기초하여, 예를 들어 생체내 또는 생체내 모델 시스템과 같은 질환 모델 시스템에 다양한 양 또는 농도의 치료제를 투여하고, 다양한 양 또는 농도의 라파마이신의 결과와 모델 시스템에서의 결과를 비교함으로써, 라파마이신의 양 또는 농도와 동등한 주어진 치료제의 양 또는 농도를 결정할 수 있다. 또한, 당업자는 본원의 교시에 기초하여, 라파마이신과 다른 치료제를 비교하는 실험이 수행된 과학문헌들을 고찰함으로써, 라파마이신의 양 또는 농도와 동등한 주어진 치료제의 양 또는 농도를 결정할 수 있다. 예를 들어, 상이한 질환이나 장애가 평가되거나, 상이한 종류의 제제가 사용되었을 때는, 같은 치료제라도 상이한 동등한 수준의 라파마이신을 가질 수 있음이 이해된다. 안질환에 대해 라파마이신과 다른 치료제를 비교연구한 과학문헌들의 비제한적 예들은 Ohia 등, 토끼에서 내독소-포도막염에 대한 스테로이드와 면역억제제의 효과, J. Ocul. Pharmacol. 8(4):295-307(1992); Kulkarni, 내독소-유발 포도막염에서 스테로이드계 및 비-스테로이드계 약물, J. Ocul. Pharmacol. 10(1):329-34(1994); Hafizi 등, 사람 관상동맥 평활근세포 증식 및 신호화에 대한 라파마이신, 시클로스포린 A, 및 FK506의 상이한 효과, Vascul Pharmacol. 41(4-5):167-76(2004); US 2005/0187241 이다.

[0103] 예를 들어, 습성 AMD 모델에서, 만일 어떤 치료제가 습성 AMD 치료에서 라파마이신보다 대략 10배 적은 역가 또는 효능이 있는 것으로 판명된다면, 이 치료제 10ng/mL 농도는 라파마이신 1ng/mL 농도와 동등할 것이다. 또는, 만일 어떤 치료제가 습성 AMD의 치료에서 라파마이신보다 약 10배 적은 역가 또는 효능이 있는 것으로 판명된다면, 라파마이신 양에 대하여 이 치료제의 10배 양이 투여될 것이다.

[0104] 용매 성분은, 예를 들어 조성물 총 중량 중 약 0.01 내지 약 99.9%; 약 0.1 내지 약 99%; 약 25 내지 약 55%; 약 30 내지 약 50%; 또는 약 35 내지 약 45%; 약 0.1 내지 약 10%; 약 10 내지 약 20%; 약 20 내지 약 30%; 약 30 내지 약 40%; 약 40 내지 약 45%; 약 40 내지 약 45%; 약 45 내지 약 50%; 약 50 내지 약 60%; 약 50 내지 약 70%; 약 70 내지 약 80%; 약 80 내지 약 90%; 또는 약 90 내지 약 100%를 차지할 수 있다.

[0105] 용해제 성분은, 예를 들어 조성물 총 중량 중 약 0.01 내지 약 30%; 약 0.1 내지 약 20%; 약 2.5 내지 약 15%; 약 10 내지 약 15%; 또는 약 5 내지 약 10%; 약 8 내지 약 12%; 약 10 내지 약 20%; 약 20 내지 약 30%를 차지할 수 있다.

[0106] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 40% 내지 120% 센티포이즈의 점도를 가진다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 60% 내지 80% 센티포이즈의 점도를 가진다.

[0107] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 치료제와 용매 성분을 포함한다. 용매 성분은 단일 용매 또는 용매들의 조합을 포함할 수 있다. 치료제 성분은 단일 치료제 또는 치료제들의 조합을 포함할 수 있다. 어떤 변형에서, 용매는 글리세린, 디메틸술폭시드, N-메틸피롤리돈, 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸포름아미드, 글리세롤 포르말, 에톡시디글리콜, 메틸렌글리콜디메틸에테르, 트리아세틴, 디아세틴, 옥수수유, 아세틸트리에틸시트레이트(ATC), 에틸 락테이트, 폴리글리콜화 카프릴 글리세리드, γ부티로락톤, 디메틸이소소르바이드, 벤질알코올, 에탄올, 이소프로필알코올, 제한은 아니지만 PEG 300 및 PEG 400을 포함하는 다양한 분자량의 폴리에틸렌글리콜, 또는 폴리프로필렌글리콜, 또는 이것들의 하나 이상의 혼합물이다.

[0108] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 용액이며, 치료제와 용매 성분을 포함한다. 어떤 변형에서, 용매 성분은 에탄올을 포함한다. 어떤 변형에서, 용매 성분은 에탄올과 폴리에틸렌글리콜을 포함하며, 이것은 제한은 아니지만 액체 폴리에틸렌글리콜을 포함하고, 이것은 제한은 아니지만 PEG 300 또는 PEG 400 중 하나 이상을 포함한다.

[0109] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 폴리에틸렌글리콜을 약 250㎕ 이하 함유한다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 폴리에틸렌글리콜을, 약 250㎕ 이하, 약 200㎕ 이하, 약 150㎕ 이하, 약 125㎕ 이하, 약 100㎕ 이하, 약 75㎕ 이하, 약 50㎕ 이하, 약 25㎕ 이하, 약 20㎕ 이하, 약 15㎕ 이하, 약 10㎕ 이하, 약 7.5㎕ 이하, 약 5㎕ 이하, 약 2.5㎕ 이하, 약 1.0㎕ 이하, 또는 약 0.5㎕ 이하 함유한다. 폴리에틸렌글리콜 함유 제제는, 예를 들어 PEG 300 또는 PEG 400을 포함할 수 있다.

[0110] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 현탁액이며, 치료제와 희석제 성분을 포함한다. 어떤 변형에서, 희석제 성분은 용매 또는 용해제로서 본원에 기재된 성분들 중 하나 이상을 포함하며, 이때 결과의 혼합물은 현탁액이다.

[0111] 어떤 변형에서, 액체 제제는 부분적으로는 용액이고 부분적으로는 현탁액이다.

[0112] 어떤 변형에서, 액체 제제는 원위치 겔화 제제이며, 치료제와 폴리머 성분을 포함하고, 이때 폴리머 성분은 복수의 폴리머를 포함할 수 있다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 폴리메타크릴레이트 폴리머를 포함한다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 폴리비닐피롤리돈 폴리머를 포함한다.

[0113] 액체 제제의 어떤 변형은, 제한은 아니지만 라파마이신과 같은 치료제 또는 치료제들을 전체 중량 중 약 0.01% 내지 약 20%, 용매를 전체 중량 중 약 5% 내지 약 15%, 제한은 아니지만 계면활성제를 포함하는 용해제를 전체 중량 중 약 5% 내지 약 15% 포함하며, 이때 나머지 주성분은 물이다. 어떤 변형에서, 제제는 안정제, 부형제, 애쥬번트, 또는 항산화제를 전체 중량 중 약 0 내지 약 40% 더 포함할 수 있다.

[0114] 어떤 변형에서, 액체 제제는 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 치료제를 전체 중량 중 약 5% 이하, 그리고 용매 성분을 전체 중량 중 약 99.9% 이하 포함한다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 치료제를 전체 중량 중 약 5% 이하, 그리고 희석제 성분을 약 99.9% 이하 포함한다.

[0115] 어떤 변형에서, 액체 제제는 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 치료제를 전체 중량 중 약 5% 이하, 용매를 전체 중량 중 약 10% 이하, 그리고 용해 성분을 전체 중량 중 약 85% 이하 포함할 수 있다. 어떤 변형에서, 용해 성분은 수성 계면활성제 용액이다.

[0116] 복수의 폴리머 성분은, 예를 들어 조성물 총 중량 중 약 0.01 내지 약 30%; 약 0.1 내지 약 20%; 약 2.5 내지 약 15%; 약 10 내지 약 15%; 약 3 내지 약 5%; 약 5 내지 약 10%; 약 8 내지 약 12%; 약 10 내지 약 20%; 또는 약 20 내지 약 30%를 차지할 수 있다.

[0117] 액체 제제의 어떤 변형은, 제한은 아니지만 라파마이신과 같은 치료제 또는 치료제들을 전체 중량 중 약 0.01% 내지 약 20%, 용매 성분을 전체 중량 중 약 60% 내지 약 98%, 및 복수의 폴리머를 전체 중량 중 약 0.1% 내지 약 15% 포함한다. 어떤 변형에서, 제제는 안정제, 부형제, 애쥬번트, 또는 항산화제를 전체 중량 중 약 0 내지 약 40% 더 포함할 수 있다.

[0118] 어떤 변형에서, 액체 제제는 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 치료제를 전체 중량 중 약 4%, 용매를 전체 중량 중 약 91%, 및 폴리머 성분을 전체 중량 중 약 5% 포함할 수 있다.

[0119] 본원에 설명된 어떤 예들 및 변형들이 제조되었으며 표 1에 기재되었다. 그것들의 종류에 따라서, 기재된 제제는 용액("S"), 현탁액("SP"), 에멀젼("E") 또는 원위치 겔화("ISG") 중 하나 이상으로 표시된다. 현탁액 중 일부에 대해서는 중간 입도가 기재된다. 본원에 설명된 대로, 어떤 액체 제제는, 예를 들어 눈의 유리체와 같은 수성 환경에 주사된 후 비-분산성 덩어리를 형성한다. 토끼 눈의 유리체에 주사된 제제에 대해서, 표 1의 오른

편 칼럼에, 명시된 부피가 토끼 눈의 유리체에 주사된 후 비-분산성 덩어리가 형성되었는지의 여부를 나타낸다.

[0120] 각기 그 전문이 본원에 참고자료로 포함되는 다음 참고문헌들이, 제한은 아니지만 라파마이신 제제를 포함하는 하나 이상의 제제를 제시하며, 이것들은 다양한 용량의 라파마이신의 사용과 각종 질환 또는 상태의 치료를 위한 다른 치료제를 설명하고 있다: US 60/651,790, 2/9/2005 제출, 제목: 안구 치료제, 대리인 사건번호 57796-30002.00; US 60/664,040, 2/9/2005 제출, 제목: 질환 또는 상태의 치료를 위한 액체 제제, 대리인 사건번호 57796-30004.00; US 60/664,119, 3/21/2005 제출, 대리인 사건번호 57796-30005.00, 제목: 질환 또는 상태의 치료를 위한 약물 송달 시스템; US 60/664,306, 3/21/2005 제출, 대리인 사건번호 57796-30006.00, 제목: 질환 또는 상태의 치료를 위한 원위치 겔화 제제; US __/__, 2/9/2006 제출, 제목: 안구 치료제, 대리인 사건번호 57796-20002.00; __/__, 2/9/2006 제출, 대리인 사건번호 57796-20004.00, 제목: 질환 또는 상태의 치료를 위한 액체 제제; US 2005/0187241, 및 US 2005/0064010.

[0121] **비-분산성 덩어리를 형성하는 액체 제제**

[0122] 본원에 설명된 액체 제제의 한 부류는 수성 매체에 놓였을 때 비-분산성 덩어리를 형성한다. 본원에서 사용된 "비-분산성 덩어리"는 액체 제제가 어떤 환경에 놓여졌을 때 그것이 놓인 환경과 관련하여 형성된 구조 또는 가정된 모양을 말한다. 일반적으로, 액체 제제의 비-분산성 덩어리는 주변 매체로 액체 제제의 균일한 분포 이외의 어떤 것이다. 비-분산성 덩어리는, 예를 들어 투여된 액체 제제를 육안검사하고, 주변 매체와 관련하여 그것의 외형을 특성화함으로써 나타낼 수 있다.

[0123] 어떤 변형에서 수성 매체는 물이다. 어떤 변형에서 물은 탈이온수, 증류수, 멸균수, 또는 수돗물이며, 이것은 제한은 아니지만 캘리포니아 유니온 시티에 있는 MacuSight의 사업장에서 이용할 수 있는 수돗물을 포함한다.

[0124] 어떤 변형에서 수성 매체는 피험자의 수성 매체이다. 어떤 변형에서 수성 매체는 피험자의 눈의 수성 매체이며, 이것은 제한은 아니지만 피험자의 눈의 유리체를 포함한다. 어떤 변형에서 피험자는 사람 피험자이다. 어떤 변형에서 피험자는 토끼이다.

[0125] 어떤 변형에서, 액체 제제는 어떤 온도 또는 온도 범위에 노출되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성하며, 이것은 제한은 아니지만 대략 실온, 대략 주변 온도, 약 30℃, 약 37℃, 또는 대략 피험자의 수성 매체의 온도를 포함한다.

[0126] 어떤 변형에서, 액체 제제는 어떤 pH 또는 pH 범위에 노출되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성하며, 이것은 제한은 아니지만 약 6 내지 약 8의 pH를 포함한다.

[0127] 어떤 변형에서, 비-분산성 덩어리는 겔 또는 겔-유사 물질을 포함한다.

[0128] 어떤 변형에서 비-분산성 덩어리는 폴리머 매트릭스를 포함한다. 어떤 변형에서 비-분산성 덩어리는 치료제가 분산되어 있는 폴리머 매트릭스를 포함한다.

[0129] 본원에 설명된 액체 제제는 일반적으로, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하여 피험자 또는 피험자의 눈에 투여 후 어떤 기하구조 또는 모양을 가질 수 있다. 어떤 변형에서 비-분산성 덩어리는 약 0.1 내지 약 5㎜이다. 어떤 변형에서 비-분산성 덩어리는 약 1 내지 약 3㎜이다. 비-분산성 덩어리-형성 액체 제제는, 예를 들어 유리체에 투여되었을 때 조밀한 구형 덩어리로서 출현할 수 있다. 어떤 변형에서 액체 제제는 주변 매체와 관련하여 비-분산성 덩어리로서 출현할 수 있으며, 이때 비-분산성 덩어리는 덜 뚜렷하게 한정되며, 기하구조는 구형에 비해 훨씬 무정형이다.

[0130] 본원에 설명된 비-분산성 덩어리-형성 액체 제제는 매체에 놓이자마자 곧바로 비-분산성 덩어리를 형성할 수 있거나, 또는 액체 제제가 놓이고 어떤 시간 기간 후에 비-분산성 덩어리가 형성될 수 있다. 어떤 변형에서, 비-분산성 덩어리는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 또는 약 7일의 진행 과정에 걸쳐 형성될 수 있다. 어떤 변형에서, 비-분산성 덩어리는 약 1주, 약 2주 또는 약 3주의 진행 과정에 걸쳐 형성될 수 있다.

[0131] 어떤 변형에서, 비-분산성 덩어리를 형성하는 본원에 설명된 액체 제제는 그것이 놓인 매체와 관련하여 유백색 또는 약간 흰색의 반-연속 또는 반-고체 비-분산성 덩어리로서 출현한다.

[0132] 본원에 설명된 한 액체 제제는, 이 제제가 물, 토끼 눈의 유리체, 또는 토끼 눈의 공막과 결막 사이 중 어느 것 또는 이들 전부에 주사되었을 때 고체 축적자리의 형태를 갖는 비-분산성 덩어리를 형성한다. 본원에 설명된 한 액체 제제는, 이 제제가 물, 토끼 눈의 유리체, 또는 토끼 눈의 공막과 결막 사이 중 어느 것 또는 이들 전부에 주사되었을 때 반-고체의 형태를 갖는 비-분산성 덩어리를 형성한다. 본원에 설명된 한 액체 제제는, 이

제제가 물, 토끼 눈의 유리체, 또는 토끼 눈의 공막과 결막 사이 중 어느 것 또는 이들 전부에 주사되었을 때 폴리머 매트릭스의 형태를 갖는 비-분산성 덩어리를 형성한다. 본원에 설명된 한 액체 제제는, 이 제제가 물, 토끼 눈의 유리체, 또는 토끼 눈의 공막과 결막 사이 중 어느 것 또는 이들 전부에 주사되었을 때 겔, 히드로겔, 또는 겔-유사 물질의 형태를 갖는 비-분산성 덩어리를 형성한다.

[0133] 본원에 설명된 어떤 변형에서, 액체 제제는 주변 매체와 관련하여 비-분산성 덩어리를 형성하며, 이때 주변 매체는 수성이다. "수성 매체" 또는 "수성 환경"은 물을 적어도 약 50% 함유하는 것이다. 수성 매체의 예들은, 제한은 아니지만 물, 유리체, 세포외 유체, 결막, 공막, 공막과 결막 사이, 수양액, 위액, 및 적어도 약 50%의 물로 이루어진 어떤 조직 또는 체액을 포함한다. 수성 매체는, 제한은 아니지만 겔 구조를 포함하며, 이것은 제한은 아니지만 결막 및 공막의 것들을 포함한다.

[0134] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는, 이 액체 제제의 시험 부피가 토끼 눈의 유리체에 놓였을 때 비-분산성 덩어리를 형성한다. 어떤 변형에서, 시험 부피가 토끼 눈에 투여되며, 시험 부피는, 제한은 아니지만 사람 피험자의 눈을 포함하는 피험자의 눈에 투여된 액체 제제의 부피와 동등하다.

[0135] 어떤 변형에서, 토끼 눈에 투여된 시험 부피는 피험자의 눈에 투여된 부피에 배율인자를 곱한 것과 동등하며, 이 배율인자는 토끼 눈의 평균 부피를 피험자 눈의 평균 부피로 나눈 것과 동등하다. 본원에서 사용된 눈의 "평균 부피"는 일반적으로 고려되는 종들에서 유사한 연령을 갖는 일원의 눈의 평균 부피를 말하며, 어떤 특정 개체의 눈의 평균 부피와는 반대되는 표현이다.

[0136] 어떤 변형에서 토끼 눈에 투여된 시험 부피는 약 10㎕ 내지 약 50㎕. 어떤 변형에서 토끼 눈에 투여된 시험 부피는 약 1㎕ 내지 약 30㎕이다. 어떤 변형에서 토끼 눈에 투여된 시험 부피는 약 50㎕ 내지 약 100㎕이다. 어떤 변형에서 토끼 눈에 투여된 시험 부피는 약 25㎕ 내지 약 75㎕이다. 어떤 변형에서 토끼 눈에 투여된 시험 부피는 약 30㎕이다.

[0137] 어떤 변형에서, 매체에 놓였을 때 비-분산성 덩어리를 형성하는 액체 제제는 전체 중량 중 약 0.01% 내지 약 10%의 농도를 갖는 치료제 또는 치료제들, 및 전체 중량 중 약 10% 내지 약 99%인 용매를 포함할 수 있다. 어떤 변형에서, 제제는 제한은 아니지만 계면활성제를 포함하는 용해제를 더 포함한다. 어떤 변형에서, 액체 제제는 전체 중량 중 약 0 내지 40%의 안정제, 부형제, 애쥬번트, 또는 항산화제를 더 포함한다. 어떤 변형에서, 치료제는 전체 중량 중 약 5%이고, 용매 성분은 전체 중량 중 약 95%이다.

[0138] 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자 또는 피험자의 눈에 존재할 때, 액체 제제가 주변 매체와 관련하여 비-분산성 덩어리를 나타내는지의 여부는, 예를 들어 치료제와 용매를 혼합하고, 그것을 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 눈의 유리체에 투여하고, 액체 제제와 주변 매체를 비교함으로써 결정될 수 있다.

[0139] 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용될 수 있는 한 액체 제제는 토끼 눈의 유리체에 놓였을 때 비-분산성 덩어리를 형성하는 액체 제제이다. 피험자의 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용될 때는 액체 제제가 피험자에게 투여된다. 이 액체 제제는 피험자에서 비-분산성 덩어리를 형성할 수도 있고 형성하지 않을 수도 있다. 본원에 설명된 한 액체 제제는 피험자에게 투여되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성하고, 토끼 눈에 투여되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성한다.

[0140] 이론에 결부되지는 않지만, 유리체 중에서 라파마이신의 낮은 용해성이 본원에 설명된 어떤 라파마이신-함유 액체 제제에 의한 비-분산성 덩어리의 형성에 기여하는 것으로 생각된다. 유리체는 거의 전체적으로 물(99%까지)로 이루어진 투명한 겔이다. 이론에 결부되지는 않지만, 주사된 제제 중의 라파마이신은 유리체와 접촉함에 따라서 라파마이신이 침전되는 것으로 생각된다.

[0141] 이론에 결부되지는 않지만, 비-분산성 덩어리의 형성과 그 기하구조에 영향을 미친다고 생각되는 요인들은 제제 중의 라파마이신 농도, 제제의 점도, 제제의 에탄올 함량, 및 주사 부피를 포함한다. 제제의 주사 후에 높은 라파마이신 국소 농도를 유지하는 것은 비-분산성 덩어리의 형성에 유리하다고 생각되며, 제제 주사 후에 라파마이신 국소 농도가 낮은 경우는 그 반대이다. 주어진 용량에 대한 부피가 커질수록 비-분산성 덩어리의 형성은 점점 덜 유리하게 될 수 있다. 비-분산성 덩어리의 형성은 라파마이신 농도가 증가하고 및/또는 점도가 증가할수록 더욱 유리해질 수 있다. 에탄올 함량은 제제 중 라파마이신의 용해도와 제제의 점도에 모두 영향을 미친다.

[0142] 한 비교에서, 0.4% 라파마이신, 4.0% 에탄올, 및 95.6% PEG 400의 용액 100㎕(400㎍ 용량)는 토끼 눈에 주사된

후 비-분산성 덩어리를 형성하지 않았다. 반대로, 2.00% 라파마이신, 4.0% 에탄올, 및 94% PEG 400의 용액 20 ㎕(역시 400㎍ 용량)는 토끼 눈에 주사된 후 조밀한 구형 비-분산성 덩어리를 형성했다.

[0143] 이론에 결부되지는 않지만, 후자의 예에서, 도 1A-1C에 묘사된 대로 비-분산성 덩어리의 형성이 일어나며 다음과 같이 설명된다는 가설이 세워진다. 주사 시, 액체 제제의 점도로 인해, 액체 제제는 유리체(110) 안에서 구형의 작은 방울(100)을 형성했다. 다음에, 에탄올이 이 방울의 바깥쪽으로 확산되어, 방울 안에 라파마이신의 국소적 침전(120)을 가져왔다. 마지막으로, 폴리에틸렌글리콜이 방울 바깥쪽으로 확산되어, 조밀한 비-분산성 고상 라파마이신 덩어리(130)가 남았다.

[0144] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 비-분산성 덩어리는, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 치료제 부피 중 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%로 구성된다.

[0145] 어떤 변형에서, 형성 시, 라파마이신을 포함하는 비-분산성 덩어리는, 예를 들어 연장된 시간 기간 동안 대략 일정한 속도로 계속적으로 약물을 송달한다. 이론에 결부되지는 않지만, 유리체 안의 비-분산성 덩어리로부터 라파마이신의 송달은 유리체 중에서 라파마이신의 용해에 좌우될 것으로 생각되며, 이것은 차례로 유리체에서 다른 조직으로의 약물의 소거율을 좌우한다. 이론에 결부되지는 않지만, 이 방출 과정은 유리체에서 정류-상태의 라파마이신 농도를 유지할 것으로 생각된다.

[0146] 어떤 변형에서, 비-분산성 덩어리의 형성은 비-분산성 덩어리를 형성하지 않았던 동등한 용량과 비교했을 때 주사된 액체 제제의 독성을 감소시킨다. 유리체에 주사된 액체 제제가 비-분산성 덩어리를 형성하지 않는 변형에서, 약물(예를 들어, 라파마이신)은 유리체에 분산될 것으로 생각된다. 어떤 변형에서, 이것은 시야를 방해할 수 있다.

[0147] 어떤 변형에서, 현탁액인 액체 제제는 유리체에 주사 시 비-분산성 덩어리를 형성한다. 주사된 현탁액으로부터 비-분산성 덩어리의 형성은 현탁액의 입도가 증가할수록 더욱 유리해질 수 있다.

[0148] 어떤 변형에서, 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 눈에 주사되었을 때 육안으로 관찰가능한 비-분산성 덩어리를 형성할 것으로 생각된다.

[0149] 어떤 변형에서, 액체 제제는 결막하 주사되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성할 것으로 생각된다. 어떤 변형에서, 결막하 투여되었을 때, 액체 제제는 공막 조직에 축적자리를 형성할 것으로 생각된다. 즉, 치료제는 주사 부위에서 가장 가까운 공막에 흡수되어 공막에 국소 약물 농도를 형성할 것으로 생각된다.

[0150] **원위치 겔화 제제**

[0151] 수성 매체에 놓였을 때 겔 또는 겔-유사 물질을 형성하는 비-분산성 덩어리-형성 액체 제제가 본원에 설명된다. 어떤 변형에서 비-분산성 덩어리는 겔을 포함하며, 어떤 변형에서 겔은 히드로겔이다.

[0152] 본원에서 사용된 "원위치 겔화 제제"는, 제한은 아니지만 물, 토끼 눈의 유리체, 및 토끼 눈의 공막과 결막 사이인 수성 매체들을 포함하는 수성 매체에 액체 제제가 놓였을 때 겔-유사 비-분산성 덩어리를 형성하는 액체 제제를 말한다. 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제는 수돗물에 놓였을 때 겔-유사 비-분산성 덩어리를 형성한다.

[0153] 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제는 수성 매체에 놓이기 전에는 현탁액이며, 수성 매체에 놓였을 때 겔을 원위치 형성한다. 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제는 수성 매체에 놓이기 전에는 용액이며, 수성 매체에 놓였을 때 겔을 원위치 형성한다. 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제는 수성 매체에 놓이기 전에는 에멀젼이며, 수성 매체에 놓였을 때 겔을 원위치 형성한다. 어떤 변형에서, 제한은 아니지만 물, 눈의 유리체, 또는 눈의 공막과 결막 사이 중 어느 것 또는 이들 모두를 포함하는 수성 매체에 원위치 겔화 제제가 놓인 후에 겔-유사 비-분산성 덩어리가 형성된다. 어떤 변형에서, 원위치 겔은 폴리머 매트릭스로 형성된다. 어떤 변형에서, 이 폴리머 매트릭스에 치료제가 분산된다.

[0154] 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자의 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용될 수 있는 원위치 겔화 제제가 본원에 설명된다. 피험자의 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용될 때는 원위치 겔화 제제가 피험자에게 투여된다. 본원에 설명된 한 액체 제제는 피험자에게 투여되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성하고 토끼 눈에 투여되었을 때 비-분산성 덩어리를 형성하는 원위치 겔화 제제를 포함한다.

[0155] 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제는 하나 이상의 폴리머를 포함한다. 용매 폴리머, 용해제 폴리머, 방출변형제 폴리머, 안정제 폴리머 등을 포함하는 다양한 종류의 폴리머가 본원에 설명된다. 어떤 변형에서, 폴리머들의 어떤 조합이 사용되며, 이 경우 치료제와 조합되었을 때 이 폴리머들은, 제한은 아니지만 물, 유리체, 또는 공막과 결막 사이 중 어느 것 또는 이들 모두를 포함하는 수성 매체에 놓였을 때, 비-분산성 덩어리, 겔, 히드로겔, 또는 폴리머 매트릭스 중 어느 것 또는 모두를 형성한다.

[0156] 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제는, 피험자에게 투여되었을 때 피험자에게 치료제를 연장방출 방식으로 송달한다.

[0157] 어떤 변형에서, 액체 제제는 치료제와 복수의 폴리머를 포함하며, 이때 폴리머 중 하나는 폴리메타크릴레이트이다. 폴리메타크릴레이트는 여러 명칭으로 공지되어 있으며, 각종 제조물로서 이용할 수 있는데, 이것은 제한은 아니지만 폴리머 메타크릴레이트, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체(1:1), 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체(1:1) 분산물 30퍼센트, 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체(1:1), 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체(1:2), 메타크릴산과 에틸아크릴레이트 중합 1:1, 메타크릴산과 에틸아크릴레이트 중합 1:1 분산물 30퍼센트, 메타크릴산과 메틸메타크릴레이트 중합 1:1, 메타크릴산과 메틸메타크릴레이트 중합 1:2, USPNF: 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 공중합체, 메타크릴산 공중합체 분산물을 포함한다.

[0158] 어떤 변형에서, 폴리머 중 하나는 폴리비닐피롤리돈이다. 폴리비닐피롤리돈은 여러 명칭으로 공지되어 있으며, 각종 제조물로서 이용할 수 있는데, 이것은 제한은 아니지만 포비돈, 포비도늄, 콜리돈; 플라스돈; 폴리 [1-(2-옥소-1-피롤리디닐)에틸렌]; 폴리비돈; PVP; 1-비닐-2-피롤리돈 폴리머, 및 1-에테닐-2-피롤리디논 호모폴리머를 포함한다.

[0159] 본원에 설명된 한 액체 제제는 치료제와 용매 성분을 포함한다. 용매 성분은 단일 용매 또는 용매들의 조합을 포함할 수 있다.

[0160] 어떤 변형에서, 용매는 글리세린, 디메틸술폭시드, N-메틸피롤리돈, 에탄올, 이소프로필알코올, 제한은 아니지만 PEG 300 및 PEG 400을 포함하는 다양한 분자량의 폴리에틸렌글리콜, 또는 프로필렌글리콜, 또는 이것들의 하나 이상의 혼합물이다.

[0161] 어떤 변형에서, 용매는 폴리에틸렌글리콜이다. 폴리에틸렌글리콜은 여러 명칭으로 공지되어 있으며, 각종 제조물로서 이용할 수 있는데, 이것은 제한은 아니지만 마크로겔류인 마크로겔 400, 마크로겔 1500, 마크로겔 4000, 마크로겔 6000, 마크로겔 20000, 마크로골라, 브레옥스PEG; 카르보왁스; 카르보왁스 센트리; 호닥 PEG; 리포; 리폭솔; 루트롤 E; PEG; 플루리올 E; 폴리옥시에틸렌글리콜, 및 α-히드로-ω-히드록시-폴리(옥시-1,2-에탄디일)을 포함한다.

[0162] **<u>치료제의 송달을 위한 조성물 및 액체 제제</u>**

[0163] 본원에 설명된 조성물 및 액체 제제는 질환 및 상태 섹션에 설명된 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 효과적인 치료제의 양을 송달하는데 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 조성물 및 액체 제제는 하나 이상의 치료제를 연장된 시간 시간에 걸쳐 송달한다.

[0164] 본원에 설명된 투여용 치료제에 관해서 "유효량"(이것은 또한 본원에서 "치료학적 유효량"이라고도 한다)이란, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에게 투여될 때 추구되는 치료 효과를 제공하는 치료제의 양이다. 상이한 치료 효과의 달성에는 치료제의 상이한 효과적인 양이 필요할 수 있다. 예를 들어, 질환 또는 상태의 예방에 사용된 치료제의 치료학적 유효량은 질환 또는 상태의 치료, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용된 치료학적 유효량과 다를 수 있다. 게다가, 치료학적 유효량은 다루어질 질환이나 상태에서 당업자에게 잘 공지된 대로 피험자의 연령, 체중, 및 그외 다른 건강상태에 좌우될 수 있다. 따라서, 치료학적 유효량은 치료제가 투여되는 피험자마다 동일하지 않을 수 있다.

[0165] 또한, 본원에서 특정한 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발을 위한 치료제의 유효량은 그 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 효과적인 치료제의 양으로서 언급된다.

[0166] 치료제의 수준이 질환 및 상태 섹션에서 설명된 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발을 위한 "치료학적 유효량"인지 결정하기 위해서, 액체 제제가 해당 질환 또는 상태의 동물 모델에 투여되어 효과가 관찰될 수 있다. 여기에 더하여, 치료제의 치료학적 유효량을 결정할 목적으로 용량 범위 인체 임상시험이 수행될 수 있다.

[0167] 일반적으로, 치료제는 필요한 송달 기간 동안 피험자 또는 피험자의 눈에 치료학적 유효량의 치료제를 송달할 수 있는 어떤 조성물 또는 액체 제제 중에 조제될 수 있다. 조성물은 액체 제제를 포함한다.

[0168] **치료제의 용해**

[0169] 사용가능한 한 조성물 또는 액체 제제는 치료제가 용매 성분에 용해된 조성물 또는 액체 제제이다. 일반적으로, 치료제를 용해하고 피험자에게 투여될 수 있는 바람직한 효과를 갖는 어떤 용매라도 사용될 수 있다. 어떤 변형에서 용매는 수성이다. 어떤 변형에서 용매는 비-수성이다. "수성 용매"는 적어도 약 50%의 물을 함유하는 용매이다.

[0170] 일반적으로, 바람직한 효과를 갖는 용해된 치료제의 어떤 농도가 사용될 수 있다. 용매 성분은 단일 용매일 수도 있고 용매 혼합물일 수도 있다. 용매 및 용액 종류는 약물송달 기술분야의 당업자에게 널리 알려져 있다. 예를 들어, 레밍톤: 제약과학 및 실시, Lippincott Williams & Wilkins; 20판(2000년 12월 15일; 안셀의 제약 제형 및 약물송달 시스템, 8판, Lippincott Williams & Wilkins(2004년 8월); 제약 부형제 핸드북 2003, 미국제약협회, 미국 워싱턴 DC 및 제약신문, 영국 런던; 및 경구 및 주사 제제에서 엄격한 용해 부형제, 21권, No. 2, 2004년 2월;을 참조한다.

[0171] 앞서 주지된 바와 같이, 어떤 용매는 또한 용해제로도 작용할 수 있다.

[0172] 사용가능한 용매는, 제한은 아니지만 다음을 포함한다: DMSO, 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올; 피마자유, 프로필렌글리콜, 글리세린, 폴리소르베이트 80, 벤질알코올, 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸포름아미드(DMF), 트리아세틴, 디아세틴, 옥수수유, 아세틸 트리에틸시트레이트(ATC), 락트산에틸, 글리세롤 포르말, 에톡시 글리콜(트란스쿠톨, 가테포세), 트리에틸렌 글리콜 디메틸에테르(트리글림), 디메틸 이소소르비드(DMI), γ-부티로락톤, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), PEG 300 및 PEG 400을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 분자량의 폴리에틸렌글리콜, 및 폴리에틸렌글리콜화 카프릴 글리세리드(라브라솔, 가테포세), 상기 중 하나 이상의 조합, 또는 상기 중 하나 이상의 유사체 또는 유도체.

[0173] 어떤 변형에서, 용매는 폴리에틸렌 글리콜이다. 폴리에틸렌 글리콜은 본 분야에서 다양한 이름으로 알려져 있으며, 제한은 없지만 다음을 포함하는 다양한 제조물의 형태로 입수할 수 있다: 마크로겔, 마크로겔 400, 마크로겔 1500, 마크로겔 4000, 마크로겔 6000, 마크로겔 20000, 브레옥스 PEG; 카르보왁스; 카르보왁스 센트리; 호다그 PEG; 리폭솔; 루트롤 E; PEG; 플루리올 E; 폴리에틸렌 글리콜 및 α-히드로-ω-히드록시-폴리(옥시-1,2-에탄에디일).

[0174] 어떤 변형에서, 폴리에틸렌 글리콜은 액체 PEG이며, 이것은 PEG 300이나 PET 400 중 하나 이상이다.

[0175] 다른 용매는 치료제를 용해하기에 충분한 양의 C6-C24 지방산을 포함한다.

[0176] 레시틴, 포스파티딜콜린 또는 인산의 콜린성 에스테르에 연결된 스테아르산, 팔미트산 및 올레산의 다양한 디글리세리드 혼합물; 수소화된 대두 포스파티딜콜린 (HSPC), 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG), L-α-디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), L-α-디미리스토일포스파티딜글리세롤(DMPG)과 같은 인지질 용매 또한 사용될 수 있다.

[0177] 용매의 다른 예는, 예를 들어 알코올, 프로필렌 글리콜, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 에스테르, 올레산, 스테아르산, 팔미트산, 카프르산, 리놀레산 등과 같은 지방산과 에스테르화된 프로필렌 글리콜; 중간 사슬 모노-, 디- 또는 트리글리세리드, 장쇄 지방산, 천연 오일 및 이의 혼합물과 같은 성분을 포함한다. 용매계의 오일 성분은 천연 오일뿐만 아니라 상업적으로 입수가능한 오일도 포함한다. 오일은 추가적으로 식물유 또는 광유일 수 있다. 오일은 일반적으로 친수성 친유성 균형값을 갖지 않는 비-표면 활성 오일로서 특성화될 수 있다. 중간 사슬 트리글리세리드를 포함하는 상업적으로 입수가능한 물질은 카프텍스 100, 카프텍스 300, 카프텍스 355, 미글리올 810, 미글리올 812, 미글리올 818, 미글리올 829 및 다이나세린 660을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 상업적으로 입수가능한 프로펠렌 글리콜 에스테르 조성물은 카프텍스 200 및 미글리올 840을 포함한다. 시판품인 카프물 MCM은 모노글리세리드 및 디글리세리드를 포함하는 많은 가능한 중간 사슬 혼합물 중 하나이다.

[0178] 다른 용매는 페퍼민트유 및 면실유와 같은 천연 오일을 포함한다. 천연 오일의 예는 올레산 피마자유, 홍화유, 대두유, 올리브유, 해바라기유, 참깨유 및 낙화생유를 포함한다. 대두 지방산 또한 사용할 수 있다. 완전 포화된 비-수성 용매의 예는 중간 사슬 내지 장쇄 지방산(예를 들어, 약 C6 내지 약 C24의 사슬 길이를 갖는 지방산 트리글리세리드)의 에스테르를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 또한, 수소화된 대두유 및 다른 식물유가

사용될 수 있다. 지방산의 혼합물은 천연 오일(예를 들어, 코코넛유, 팜핵유, 바바수야자유 등)로부터 분리된 것이며 정제된다. 어떤 구체예에서, 코코넛유나 팜유에서 유래된 카프릴산/카프르산 트리글리세리드와 같은 중간 사슬(약 C8 내지 약 C12) 트리글리세리드가 사용될 수 있다. 중간 사슬 모노- 및 디글리세리드 또한 사용될 수 있다. 그외 다른 완전 포화된 비-수성 용매는 Huls의 상표 Miglyol™(상표명 810, 812, 829 및 840)로 판매되는 제품을 포함하는 포화된 코코넛유(통상, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 카프르산 및 카프로산을 포함함)를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 또한, Drew Chemiclas에 의해 판매되는 NeoBee™ 제품도 가능하다. 비-수성 용매는 미리스트산이소프로필을 포함한다. 합성 오일의 예는 다음을 포함한다: 트리글리세리드 및 예를 들어, 헥사노산, 옥타노산(카프릴산), 노나노산(펠아르곤산), 데카노산(카프르산), 운데칸산, 라우르산, 트리데카노산, 테트라데카노산(미리스트산), 펜타데카노산, 헥사데카노산(팔미트산), 헵타데카노산, 옥타데카노산(스테아르산), 노나데카노산, 헵타데카노산, 에이코사노산, 헤네이코사노산, 도코사노산 및 리그노세르산 등과 같은 6 내지 24개의 탄소원자를 갖는 포화 또는 불포화 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르를 포함한다. 불포화 카르복실산의 예는 올레산, 리놀레산 및 리놀렌산 등을 포함한다. 비-수성 용매는 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세릴 에스테르, 혼합된 글리세리드 및/또는 프로필렌 글리콜 모노- 또는 디에스테르를 포함할 수 있으며, 여기에서 글리세롤의 적어도 하나의 분자는 다양한 탄소원자 길이의 지방산과 에스테르화된 것이다. 용매로서 유용한 "비-오일성" 용매의 비제한적 예는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0179] 식물유의 예는 면실유, 옥수수유, 참깨유, 대두유, 올리브유, 증류된 코코넛유, 낙화생유, 해바라기유, 홍화유, 아몬드유, 아보카도유, 팜유, 팜핵유, 바바수야자유, 너도밤나무유, 아마유, 채종유 등을 포함한다. 제한은 없지만, 옥수수유를 포함하는 식물유의 모노-, 디- 및 트리글리세리드를 또한 사용할 수 있다.

[0180] 교차결합되거나 되지 않은 폴리비닐 피롤리돈(PVP)이 용매로서 사용될 수 있다. 또한, 용매는 제한은 없지만 다음을 포함한다: C6-C24 지방산, 올레산, 임위토르 742, 카프물, F68, F68(루트롤), 플루로닉스 F108, F127 및 F68을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 플루로닉스, 폴록사머, 제파민, 테트로닉스, F127; α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, 히드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 술포부틸에테르-β-사이클로덱스트린(카프티솔)과 같은 사이클로덱스트린; CMC, 폴리소르비탄 20, 카비트론, PEG 300 및 PEG 400을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜.

[0181] 밀납 및 *d*-α-토코페롤(비타민 E)이 또한 용매로서 사용될 수 있다.

[0182] 액체 제제에 사용하기 위한 용매는, 제한은 없지만 다음을 포함하는 본 분야에 공지된 많은 방법에 의해 결정될 수 있다: (1) 표준 방정식을 사용하여 이론적으로 용해도 파라미터를 계산하고 치료제와 매치되는 것을 선택함; 및 (2) 용매에서 치료제의 포화 용해도를 실험적으로 결정하고 원하는 용해도를 나타내는 것을 선택함.

[0183] **<u>라파마이신의 용해</u>**

[0184] 치료제가 라파마이신인 경우, 라파마이신 용액 또는 현탁액의 제조에 사용될 수 있는 용매는, 제한은 아니지만 본원에 설명된 어떤 용매를 포함하며, 이것은 제한은 아니지만 다음 중 어느 하나 이상을 포함한다: DMSO, 글리세린, 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올; 피마자유, 프로필렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리소르베이트 80, 벤질알코올, 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸포름아미드(DMF), 글리세롤 포르말, 에톡시글리콜(트란스쿠톨, 가테포세), 트리에틸렌글리콜디메틸에테르(트리글림), 디메틸이소소르비드(DMI), γ-부티로락톤, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), PEG300 및 PEG400을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌글리콜화 카프릴 글리세리드(라브라솔, 가테포세).

[0185] 또한, 용매는 제한은 없지만 다음을 포함한다: C6-C24 지방산, 올레산, 임위토르 742, 카프물, F68, F68(루트롤), 플루로닉스 F108, F127 및 F68을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 플루로닉스, 폴록사머, 제파민, 테트로닉스, F127, β-사이클로덱스트린, CMC, 폴리소르비탄 20, 카비트론, 소프티젠 767, 카프티솔 및 참깨유.

[0186] 라파마이신을 용해하기 위해 사용될 수 있는 그외 방법은 '라파마이신의 용해'(P. Simamora 등의 *Int'l J. pharma.* 213 (2001) 25-29, 그 내용은 본원에서 그 전체가 참고 인용됨)에 설명되어 있다.

[0187] 비제한적 예로서, 라파마이신은 염 용액과 균형을 맞추어 5% DMSO 또는 메탄올에 용해될 수 있다. 라파마이신 용액은 라파마이신의 불포화, 포화 또는 과포화 용액일 수 있다. 라파마이신 용액은 고형 라파마이신과 접촉될 수 있다. 한 비제한적 예에서, 라파마이신은 약 400㎎/㎖까지의 농도로 용해될 수 있다. 라파마이신은 또한, 예를 들어 올레산, 스테아르산, 팔미트산, 카프르산, 리놀레산 등과 같은 지방산으로 에스테르화된 프로필렌 글리

콜에 용해될 수 있다.

[0188] 그외에 많은 용매가 사용가능하다. 당업자는 본원의 교시에 기초하여 라파마이신의 용매를 확인할 수 있을 것이다.

[0189] **용해제**

[0190] 일반적으로, 어떤 용해제 또는 용해제들의 조합이 본원에 설명된 액체 제제에 사용될 수 있다.

[0191] 어떤 변형에서 용해제는 계면활성제 또는 계면활성제들의 조합이다. 많은 계면활성제가 사용가능하다. 다양한 유형의 계면활성제의 조합을 포함하는 계면활성제의 조합 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 비이온성, 음이온성(즉, 비누, 술포네이트), 양이온성(즉, CTAB), 양쪽성 이온, 폴리머계, 또는 양친매성 계면활성제가 사용될 수 있다.

[0192] 사용될 수 있는 계면활성제는 잠정적 용매 및 잠정적 계면활성제와 해당 치료제를 혼합하고, 수성 매체에 노출시킨 후에, 제제의 특성을 관찰함으로써 결정될 수 있다.

[0193] 계면활성제의 예는, 제한은 없지만 다음을 포함한다: 지방산 에스테르 또는 아미드, 에테르 유사체, 또는 이것들의 친수성 유도체; 모노에스테르 또는 디에스테르 또는 이것들의 친수성 유도체; 또는 이것들의 혼합물; 모노글리세리드 또는 디글리세리드 또는 이것들의 친수성 유도체; 또는 이것들의 혼합물; 풍부한 모노- 또는/및 디글리세리드를 갖는 혼합물 또는 이것들의 친수성 유도체; 친수성 성분으로 부분적으로 유도된 계면활성제; 그외 알코올, 폴리올, 당류 또는 올리고당류 또는 다당류 또는 폴리머 또는 블록 폴리머의 모노에스테르 또는 디에스테르 또는 다중-에스테르 또는 이것들의 친수성 유도체 또는 이것들의 아미드 유사체; 아민류, 폴리아민류, 폴리이민류, 아미노알코올류, 아미노당류, 히드록시알킬아민류, 히드록시폴리이민류, 퀩티드, 폴리퀩티드의 지방산 유도체 또는 이것들의 그외 유사체.

[0194] 친수성 친유성 비("HLB")는 물 및 오일(또는 고려된 에멀젼 시스템의 두 상)에 대한 계면활성제의 상대적인 동시 친화성의 표현이다.

[0195] 계면활성제는 계면활성제 분자의 친수성 및 소수성 부분 간 균형에 따라 특정된다. 친수성-친유성 비(HLB)의 값은 1-40의 임의의 범위로서, 분자의 극성을 나타내며, 가장 일반적으로는 1-20의 값을 갖는 유화제가 사용된다. HLB는 친수성이 증가할수록 증가한다.

[0196] 사용될 수 있는 계면활성제는 10, 11, 12, 13 또는 14 이상의 HLB를 갖는 계면활성제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 계면활성제의 예는 다음을 포함한다: 수소화된 식물유의 폴리옥시에틸렌 제품, 폴리옥시화 피마자유 또는 폴리에톡시화 피마자유, 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체 등, 예를 들어 NIKKOL HCO-50, NIKKOL HCO-35, NIKKOL HCO-40, NIKKOL HCO-60(Nikko Chemicals Co.Ltd.에서 입수); CREMOPHOR RH40, CREMOPHOR RH60, CREMOPHOR EL과 같은 CREMOPHOR(BASF에서 입수), TWEEN 20, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81과 같은 TWEEN(ICI Chemicals에서 입수), CREMOPHOR RH410, CREMOPHOR RH455 등.

[0197] 계면활성제 성분은 적어도 약 1 내지 100개 산화에틸렌 유닛으로부터 형성된 적어도 하나의 에테르 및 적어도 약 12 내지 22개 탄소 원자로부터 형성된 적어도 하나의 지방 알코올을 갖는 화합물; 적어도 약 1 내지 100개 산화에틸렌 유닛으로부터 형성된 적어도 하나의 에스테르 및 적어도 약 12 내지 22개 탄소 원자로부터 형성된 적어도 하나의 지방산을 갖는 화합물; 적어도 약 1 내지 100개 산화에틸렌 유닛으로부터 형성된 적어도 하나의 에테르, 에스테르 또는 아미드 및 적어도 하나의 비타민 또는 비타민 유도체를 갖는 화합물; 둘 이하의 계면활성제로 구성된 이것들의 조합 중에서 선택할 수 있다.

[0198] 계면활성제의 다른 예는 다음을 포함한다: 루물스 GRH-40, TGPS, 폴리소르베이트-80(TWEEN-80), 폴리소르베이트-20(TWEEN-20), 폴리옥시에틸렌 20, 소르비탄 모노올레에이트, 글리세릴 글리콜 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 폴리글리콜화 글리세리드 등 또는 이것들의ㄹ혼합물; 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, Tagat TO, Tagat L, Tagat I, Tagat I2 및 Tagat O(Goldschmidt Chemical Co., Essen, Germany로부터 상업적으로 입수가능)과 같은 폴리옥시에틸렌 글리세롤 에스테르; 스테아르산 글리콜 및 디스테아르산 글리콜과 같은 에틸렌 글리콜 에스테르; 프로필렌 글리콜 미리스테이트와 같은 프로필렌 글리콜 에스테르; 글리세릴 스테아레이트 및 글리세릴 모노스테아레이트와 같은 지방산의 글리세릴 에스테르; 스판 및 TWEEN과 같은 소르비탄 에스테르; 폴리글리세릴 4-올레에이트와 같은 폴리글리세릴 에스테르; Brij 유형 유화제와 같은 지방 알코올 에톡실레이트; 폴록사머와 같은 에톡시화 프로폭시화 블록 코폴리머; PEG 300 리놀렌산 글리세리드 또는 라브라필 2125 CS,

PEG 300 올레산 글리세리드 또는 라브라필 M 1944 CS, PEG 400 카프릴산/카프르산 글리세리드 또는 라브라솔과 같은 지방산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르; 및 PEG 300 카프릴산/카프르산 글리세리드 또는 소프티젠 767; 크레모포어 E, 폴리옥실 40 수소화 피마자유 또는 크레모포어 EL, 크레모포어 EL-P, 크레모포어 RH 40P, 폴리옥실 40 수소화 피마자유, 크레모포어 RH40과 같은 크레모포어; 캄프물 CM10과 같은 폴리옥실 60 수소화 피마자유 또는 크레모포어 H60, 글리세롤 모노카프릴레이트/카프레이트; 폴리옥시에틸화 지방산(PEG-스테아레이트, PED-라우레이트, Brij®), 지방산의 폴리옥시화 글리세리드, 폴리옥시화 글리세롤 지방산 에스테르, 즉, 솔루톨 HS-15; PEG-에테르(Mirj®), 소르비탄 유도체(TWEEN), 소르비탄 모노올레에이트 또는 스판 20, 방향족 화합물(Tritons®), PEG-글리세리드 (PECEOL™), PEG-PPG(폴리프로필렌 글리콜) 코폴리머(PLURONICE F810, F127 및 F68을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 PLURONICS, 폴록사머, 제파민), 테트로닉스, 폴리글리세린, PEG-토코페롤, PEG-LICOL 6-올레에이트; 폴리프로필렌 글리콜 유도체, 당 및 다당류 알킬 및 아실 유도체(옥틸수크로스, 수크로스 스테아레이트, 라우로일덱스트란 등) 및/또는 이것들의 혼합물; 산화에틸렌과 공중합된 폴리알코올의 올레에이트 또는 라우레이트 에스테르를 기재로 하는 계면활성제; 라브라솔 겔루시레 44/14 폴리옥시테일렌 스테아레이트; 포화된 폴리글리코화 글리세리드; 또는 폴록사머; 상업적으로 입수할 수 있는 모든 것. 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르는 폴리소르베이트, 예를 들어 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60 및 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 폴리옥시에틸렌 스테아레이트는 폴리옥실 6 스테아레이트, 폴리옥실 8 스테아레이트, 폴리옥실 12 스테아레이트 및 폴리옥실 20 스테아레이트를 포함할 수 있다. 포화 폴리글리콜화 글리세리드는, 예를 들어 GELUCIRE™ 44/14 또는 GELUCIRE™ 50/13(가테포세, 미국 뉴저지 웨스트우드)이다. 본원에 사용된 폴록사머는 폴록사머 124 및 폴록사머 188을 포함한다.

[0199] 계면활성제는 *d*-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS), 폴리옥실 8 스테아레이트(PEG 400 모노스테아레이트), 폴리옥시 40 스테아레이트(PEG 1750 모노스테아레이트) 및 페퍼민트 오일을 포함한다.

[0200] 어떤 변형에서, 10 이하의 HLB를 갖는 계면활성제가 또 사용될 수 있다. 이러한 계면활성제는 선택적으로 공-계면활성제 등의 다른 계면활성제와 조합하여 사용될 수 있다. 10 이하의 HLB를 갖는 몇몇 계면활성제, 혼합물 또는 그외 등가 조성물의 예는 프로필렌 글리콜, 글리세릴 지방산, 글리세릴 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 글리콜 에스테르, 폴리글리콜화 글리세리드 및 폴리옥시에틸 스테아릴 에테르이다. 프로필렌 글리콜 에스테르 또는 부분 에스테르는 프로필렌글리콜 라우레이트를 포함하는 라우로글리콜 FCC와 같은 시판품의 조성물을 형성한다. 상업적으로 입수가능한 부형제인 마이신 35-1은 장쇄 지방산, 예를 들어 글리세릴 리놀레이트를 포함한다. 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르를 포함하는 아코논 E와 같은 제품 또한 사용할 수 있다. 라브라필 M 1944 CS는 조성물이 글리세릴 글리콜 에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르의 혼합물을 포함하는 계면활성제의 예이다.

[0201] **<u>라파마이신에 대한 용해제</u>**

[0202] 많은 용해제가 라파마이신에 대해 사용될 수 있으며, 제한은 아니지만 상기 '용해제' 섹션에 있는 것들을 포함한다.

[0203] 어떤 변형에서 용해제는 계면활성제이다. 라파마이신에 대해 사용할 수 있는 계면활성제의 비제한적 예는, 제한은 없지만 10, 11, 12, 13 또는 14 이상의 HLB를 갖는 계면활성제를 포함한다. 한 비제한적 예는 크레모포어 EL이다. 어떤 변형에서, 계면활성제는 폴리머계 계면활성제일 수 있으며, 제한은 아니지만 PLURONICS F108, F127, 및 F68, 및 Tetronics를 포함한다. 본원에서 주지된 대로, 어떤 용매는 또한 계면활성제로서 작용할 수 있다. 당업자는 본원에 설명된 내용을 바탕으로 라파마이신에 대해 사용할 수 있는 용해제 및 계면활성제를 확인하는 방법을 알 수 있을 것이다.

[0204] **<u>점도변형제</u>**

[0205] 본원에 설명된 액체 제제는 점도변형제와 함께 투여될 수 있거나, 또는 점도변형제를 더 포함할 수 있다.

[0206] 전형적인 점도변형제로서 히알루론산이 사용될 수 있다. 히알루론산은 글리코스아미노글리칸이다. 이것은 글루쿠론산과 글루코사민의 반복 서열로 이루어진다. 히알루론산은 신체의 많은 조직과 기관들에 존재하며, 이러한 조직 및 기관들의 점도와 점조도(consistency)에 기여한다. 히알루론산은 눈의 유리체를 포함하여 눈에 존재하고, 콜라겐과 함께 눈의 점도에 기여한다. 본원에 설명된 액체 제제는 히알루론산을 더 포함할 수도 있고, 히알루론산과 함께 투여될 수도 있다.

[0207] 점도변형제의 다른 비제한적 예들은 폴리알킬렌 옥시드, 글리세롤, 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 키토산, 덱스트란, 황산 덱스트란 및 콜라겐을 포함한다. 이들 점도변형제는 화학적으로 변형될 수 있다.

[0208] 사용될 수 있는 다른 점도변형제는, 제한은 아니지만 카라게닌, 셀룰로오스 겔, 콜로이드상 이산화규소, 젤라틴, 탄산 프로필렌, 탄산, 알긴산, 우무, 카르복시비닐 폴리머류 또는 카르보머류 및 폴리아크릴아미드류, 아카시아, 에스테르 검, 구아 검, 아라비아 검, 가티, 카라야 검, 트래거캔스, 테라, 펙틴, 타마린드 열매, 낙엽송 아라비노갈락탄, 알기네이트류, 로커스트콩, 잔탄 검, 녹말, 비검, 트래거캔스, 폴리비닐알코올, 젤란 검, 히드로콜로이드 블렌드류, 및 포비돈을 포함한다. 본 분야에 공지된 그외 다른 점도변형제들도 사용될 수 있으며, 이것은 제한은 아니지만 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴, 카라게닌류, 갈락토만난류, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 카르복시메틸키틴, 나트륨 카르복시메틸덱스트란, 나트륨 카르복시메틸 녹말, 잔탄 검, 및 제인을 포함한다.

[0209] **액체 제제의 그외 다른 성분들**

[0210] 본원에 설명된 제제는, 예를 들어 안정제와 같은 제약학적 제제에 사용하기 적합한 다양한 다른 성분들을 추가로 더 포함할 수 있다. 본원에 설명된 제제에 사용할 수 있는 안정제는 (1) 젤라틴과 같은 캡슐화 물질과 부형제의 양립성을 개선하고, (2) 라파마이신 및/또는 라파마이신 유도체와 같은 치료제의 안정성(예를 들어, 라파마이신과 같은 치료제의 결정 성장 방지)을 개선하고 및/또는 (3) 제제 안정성을 개선하는 제제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 안정제 성분 및 용매, 용해제 또는 계면활성제 성분들은 중복되며, 동일한 성분이 하나 이상의 역할을 수행할 수 있다.

[0211] 안정제는 지방산, 지방 알코올, 알코올류, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐에테르, 폴리비닐알코올, 탄화수소, 소수성 폴리머, 수분-흡수 폴리머, 및 이것들의 조합 중에서 선택될 수 있다. 상기 안정제의 아미드 유사체 또한 사용될 수 있다. 선택된 안정제는 제제의 소수성을 바꿀 수도 있고(예를 들어, 올레산, 왁스), 또는 제제 중의 다양한 성분의 혼합을 개선할 수도 있고(예를 들어, 에탄올), 제제에서의 수분 수준을 조절하고(예를 들어, PVP), 상의 이동성을 조절하고(장쇄 지방산, 알코올, 에스테르, 에테르, 아미드 등 또는 이것들의 혼합물; 왁스와 같은 실온보다 높은 용융점을 갖는 물질), 및/또는 캡슐화 물질과 제제의 양립성을 개선할 수 있다(예를 들어, 올레산 또는 왁스). 이러한 안정제의 일부는 용매/공-용매로서 사용될 수 있다(예를 들어, 에탄올). 안정제는 치료제(예를 들어, 라파마이신)의 결정화를 억제하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0212] 안정제의 예는, 제한은 없지만 다음을 포함한다: 올레산, 카프릴산, 카프르산, 카프로산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 베헨산, 리놀레산, 리놀렌산, ㅇ에이코사펜타엔산(EPA), DHA와 같은 포화, 모노엔, 폴리엔, 분지, 고리-함유, 아세틸렌, 디카르복실 및 작용기-함유 지방산; 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 세테릴 알코올과 같은 지방 알코올; 에탄올, 이소프로필 알코올, 부타놀과 같은 다른 알코올; 글리세릴 스테아레이트, 세틸 스테아레이트, 올레일에테르, 스테아릴에테르, 세틸에테르, 올레일아미드, 스테아릴아미드와 같은 장쇄 지방산 에스테르, 에테르 또는 아미드; 폴리글리세릴 지방산, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 같은 지방산의 친수성 유도체; 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, PVP, PVA, 왁스, 도코사헥사엔산 및 데히드로아비에트산 등.

[0213] 설명된 제제는 겔의 형성을 통해 최종 제제의 질감을 변경하는 겔화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0214] 라파마이신과 같은 본원에 설명된 바와 같이 사용하기 위한 치료제에는 멸균과 같은 종래의 제약학적 작업을 행할 수 있으며, 치료제를 함유하는 조성물은 또한 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 버퍼 등과 같은 종래의 애쥬번트를 함유할 수 있다. 치료제는 또한 제약학적 조성물을 제조하기 위한 임상적 사용에 알맞은 제약학적으로 허용되는 부형제와 함께 조제될 수 있다. 안구 투여용 제제는 용액, 현탁액, 고체 물질 입자, 고체 물질의 분리된 덩어리, 폴리머 매트릭스에 혼입된 것, 액체 제제 또는 안구 투여에 알맞은 어떤 다른 형태로 존재할 수 있다. 치료제는 본원에 설명된 상태 중 어느 것의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 의약을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 변형에서, 치료제는 본원에 설명된 상태들 중 어느 것을 치료하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0215] 라파마이신과 같은 치료제를 함유하는 조성물은 처방된 투여 경로에 적합한 하나 이상의 애쥬번트를 포함할 수 있다. 치료제와 혼합될 수 있는 애쥬번트는 락토스, 수크로스, 녹말 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 스테아르산, 활석, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘염, 아카시아, 젤라틴, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리딘 및/또는 폴리비닐 알코올을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 용해된 제제가 필

요할 때, 치료제는, 제한은 없지만 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 콜로이드상 용액, 메탄올, 에탄올, DMSO, 옥수수유, 낙화생유, 면실유, 참깨유, 트래거캔스검 및/또는 다양한 버퍼를 포함하는 용매 중에 있을 수 있다. 다른 애쥬번트 및 투여 방식이 제약 분야에 널리 공지되어 있으며, 본원에 설명된 방법, 조성물 및 액체 제제의 실시에 사용될 수 있다. 담체 또는 희석제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수도 있으며, 다른 물질들도 본 분야에 널리 공지되어 있다. 본원에 설명된 바와 같이 사용하기 위한 제제는 또한 겔 제제, 혼화 및 비-혼화 폴리머, 마이크로스피어 및 리포좀을 포함할 수 있다.

[0216] 사용할 수 있는 그외 다른 애쥬번트 및 부형제는 소프티젠 767, 폴리소르베이트 80, 풀루로닉스, 테트로닉스, 미글리올 및 트란스쿠톨과 같은 C8-C10 지방산 에스테르를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0217] 제약 분야에서 일반적으로 사용되는 첨가제 및 희석제가 선택적으로 본원에 설명된 제약학적 조성물 및 액체 제제에 첨가될 수 있다. 이것들은 증점제, 과립제, 분산제, 향미료, 감미료, 착색제 및 pH 안정제를 포함하는 안정제, 기타 부형제, 항산화제(예를 들어, 토코페롤, BHA, BHT, TBHQ, 토코페롤 아세테이트, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산 프로필 갈레이트 등), 보존제(예를 들어, 파라벤) 등을 포함한다. 보존제의 예는 벤질알코올, 에틸알코올, 염화벤잘코늄, 페놀, 클로로부타놀 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 몇몇 유용한 항산화제는 제제에 대한 산소 또는 과산화물 억제제를 제공하며, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 아스코르브산 팔미테이트, α-토코페롤 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 레시틴, 히드록시프로필셀룰로스, 알루미늄스테아레이트 등과 같은 증점제는 제제의 질감을 개선할 수 있다.

[0218] 어떤 변형에서 치료제는 라파마이신이고, 라파마이신은 고체 또는 액체 형태의 라파뮨으로서 조제될 수 있다. 어떤 변형에서 라파마이신은 경구 제형으로서 조제된다.

[0219] 또한, 점성 폴리머가 국소화를 돕고 배치 및 취급을 쉽게 하기 위해 제제에 첨가될 수 있다. 액체 제제의 몇몇 사용시, 공막에 주머니를 수술로 형성하여 액체 제제의 주사액을 수용하도록 할 수 있다. 공막의 히드로겔 구조는 속도-조절 막으로서 작용할 수 있다. 현탁액을 형성하기 위한 치료제 물질의 입자를, 제한은 없지만, 예를 들어 세라믹 비드를 사용한 볼 밀링을 통한 방법을 포함하는 공지된 방법에 의해 생성할 수 있다. 예를 들어, 랩밀 8000과 같은 콜 파머 볼 밀을 Tosoh 또는 Norstone Inc.에서 입수가능한 0.8mm YTZ 세라믹 비드와 함께 사용할 수 있다.

[0220] 제제는 단위 제형으로 편리하게 존재할 수 있으며, 종래의 제약 기술에 의해 제조될 수 있다. 이러한 기술은 치료제와 제약학적 담체(들) 또는 부형제(들)을 조합하는 단계를 포함한다. 제제는 액체 담체 또는 미분상 고형 담체 또는 이것들 둘 다와 활성 성분을 균일하고 친밀하게 조합한 후, 필요에 따라 생성물을 형상화함으로써 제조될 수 있다.

[0221] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제는 하나 이상의 단위 용량 형태로 제공되며, 여기서 단위 용량 형태는 투여에 의해 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 본원에 설명된 액체 제제를 함유한다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 제제는 하나 이상의 단위 용량 형태로 제공되며, 여기서 단위 용량 형태는 투여에 의해 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 본원에 설명된 액체 라파마이신 제제를 함유한다.

[0222] 한 구체예에서, 단위 용량 형태는 투여될 농도로 제조된다. 어떤 변형에서, 단위 용량 형태는 피험자에게 투여하기 전에 희석된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 피험자에게 투여하기 전에 수성 매체로 희석된다. 어떤 변형에서, 수성 매체는 등장성 매체이다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 피험자에게 투여하기 전에 비-수성 매체로 희석된다.

[0223] 추가 양태에서, 본원에 설명된 하나 이상의 단위 용량 형태를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 어떤 구체예에서, 키트는 하나 이상의 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 패키지 및 지시서를 하나 이상 포함한다. 어떤 구체예에서, 키트는 제제 또는 제약학적 제제와 물리적으로 접촉하고 있지 않은 희석제를 포함한다. 어떤 구체예에서, 키트는 하나 이상의 밀봉된 용기 안에 본원에 설명된 하나 이상의 단위 용량 형태 중 어느 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 키트는 하나 이상의 멸균된 단위 용량 형태를 포함한다.

[0224] 어떤 변형에서, 단위 용량 형태는, 제한은 없지만 멸균 밀봉 용기를 포함하는 용기 안에 들어 있다. 어떤 변형에서, 제한은 없지만, 용기는 바이알, 앰플, 또는 주사기를 포함하는 저 용량 국소장치이다. 어떤 변형에서, 저 용량 국소장치는, 제한은 없지만 연령-관련 황반변성의 치료를 위한 리무스 화합물을 포함하는 안과 질환 또는 상태의 치료를 위한 라파마이신으로 미리 충전된다. 제한은 아니지만, 라파마이신을 포함하는, 치료제를 포함하

는 제제로 미리 충전된 저 용량 국소장치가 본원에서 설명된다. 어떤 변형에서, 저 용량 국소장치는, 제한은 아니지만 라파마이신과 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는, 치료제를 포함하는 용액으로 미리 충전되며, 선택적으로 제한은 없지만 에탄올을 포함하는 하나 이상의 추가 성분을 더 포함한다. 어떤 변형에서, 미리 충전된 저 용량 국소장치는 약 2%의 라파마이신, 약 94%의 PEG-400, 약 4%의 에탄올을 포함하는 용액으로 미리 충전된다.

[0225] 하나 이상의 용기를 포함하는 키트가 본원에서 설명된다. 어떤 변형에서, 키트는 치료제를 포함하는 본원에 설명된 제제로 미리 충전되며, 제제는 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 제제, 라파마이신과 폴리에틸렌글리콜을 포함하고, 선택적으로, 제한은 아니지만 에탄올을 포함하는 하나 이상의 추가 성분을 더 포함하는 제제, 및 약 2% 라파마이신, 약 94% PEG 400, 약 4% 에탄올을 포함하는 액체 형태의 제제를 포함한다. 어떤 변형에서, 키트는, 제한은 아니지만 미리 충전된 저 용량 도포장치를 포함하는 하나 이상의 용기와 그것을 사용을 위한 지시서를 포함한다. 어떤 추가의 변형에서, 키트는 라파마이신으로 미리 충전된 하나 이상의 저 용량 도포장치와 눈의 질환 또는 상태의 치료에서 도포장치를 사용하기 위한 지시서를 포함한다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 용기는 두 번째 패키지 안에 들어 있다.

[0226] **투여 경로**

[0227] 본원에 설명된 조성물, 방법, 및 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에게 하나 이상의 치료제를 송달한다.

[0228] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 조성물, 방법, 및 액체 제제는 사람 피험자의 수성 매체에 하나 이상의 치료제를 송달한다.

[0229] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 조성물, 방법, 및 액체 제제는 질환 또는 상태가 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발될 수 있는 영역의 또는 이 영역에 가까운 수성 매체에 하나 이상의 치료제를 송달한다.

[0230] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 조성물, 방법, 및 액체 제제는 본원의 '질환 및 상태' 섹션에 설명된 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발에 효과적인 기간 동안, 효과적인 양으로 하나 이상의 치료제를 황반 및 망막맥락막 조직을 포함하는 피험자의 눈에 송달한다.

[0231] 본원에서 사용된 바와 같은, "망막맥락막" 및 "망막맥락막 조직"은 동의어이며, 망막과 맥락막 조직을 합쳐서 말하는 것이다.

[0232] 비제한적 예로서, 본원에 설명된 조성물, 액체 제제, 및 방법은 유리체, 수양액, 공막, 결막, 공막 및 결막 사이, 망막맥락막 조직, 황반 또는 피험자의 눈의 다른 부위나 가까운 부위에, 이들 조직에의 직접 투여 또는 안구주위 경로에 의해, CNV 및 습성 AMD의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 효과적인 기간 동안 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 효과적인 양 및 기간은 CNV 및 습성 AMD의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발의 각기에 대해서 상이할 수 있으며, 송달 부위가 다르면 다를 수 있다.

[0233] 유리체내 투여는 안과 과정의 어떤 다른 유형보다 좀 더 침습성이다. 부작용의 잠재적 위험 때문에, 유리체내 투여는 상대적으로 건강한 눈의 치료에는 최적이 아닐 수 있다. 이와는 반대로, 결막하 투여와 같은 안구주위 투여는 유리체내 투여보다 훨씬 덜 침습성이다. 치료제가 안구주위 경로로 송달될 때는, 유리체내 투여를 사용하여 치료될 수 있는 것보다 좀 더 건강한 눈을 갖는 피험자를 치료하는 것이 가능할 수 있다. 어떤 변형에서, 결막하 주사는 시력이 20/40 이상인 피험자의 눈의 질환 또는 상태를 예방 또는 개시 지연하기 위해 사용된다.

[0234] 본원에서 사용된 바와 같은, "결막하" 배치 또는 주사는 공막과 결막 사이에 배치하거나 주사하는 것을 말한다. 결막하는 본원에서 이따금 "결막-하" 투여로서 언급된다.

[0235] 액체 제제를 투여하기 위해 사용할 수 있는 투여 경로는, 제한은 아니지만, 예를 들어 주사에 의해 피험자의 수성 매체에 액체 제제를 배치하는 것을 포함하며, 이것은 제한은 아니지만 피험자의 눈에, 주사에 의한 것을 포함하여, 배치하는 것을 포함하고, 피험자는 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함한다. 액체 제제는 다음 송달 경로에 따라 전신 투여될 수 있지만, 하기 송달 경로에 한정되지는 않는다: 직장, 질, 주입, 근육내, 복막내, 동맥내, 경막내, 기관지내, 조내, 피부, 피하, 피내, 경피, 정맥내, 자궁경관내, 복강내, 두개내, 안내, 폐내, 흉곽내, 기관내, 코, 협측, 설하, 경구, 비경구, 또는 에어로졸 추진제를 사용한 분무 또는 에어로졸화.

[0236] 치료제를 포함하는 조성물 및 액체 제제는 다음의 과정을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 다양한 과정을 사용하여 눈에 직접 투여될 수 있다: (1) 주사기 및 피하 주사바늘을 사용한 주사에 의한 치료제의 투여, (2) 치료제를 주사하기 위해 특별히 고안된 장치의 사용, (3) 치료제를 주사하기 전에 치료제 또는 치료제 조성물을 위한 저장소로서 작용하는 주머니를 공막내에 수술로 형성. 예를 들어, 한 투여 과정에서, 외과의는 눈의 공막

내에 주머니를 형성한 후, 치료제를 포함하는 용액 또는 액체 제제를 주머니 안에 주사할 수 있다.

[0237] 그외 투여 과정은 다음과 같은 과정을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: (1) 눈의 일부분에 직접 치료제를 배치할 수 있도록 특별히 고안된 곡선형 캐뉼라를 통해 치료제 제제를 주사, (2) 압착된 형태의 치료제를 눈의 일부분에 직접 배치, (3) 특별히 고안된 주입장치 또는 삽입장치에 의해서 공막내에 치료제의 삽입, (4) 치료제를 포함하는 액체 제제를 폴리머에 혼입, (5) 의사가 작은 결막 절제를 만들고, 이것을 통해 봉합선과 어떤 치료제 송달 구조를 통과시켜, 이 구조를 공막에 인접하여 고정시키는 것, (6) 눈의 유리체 또는 설명된 어떤 다른 부위 내에 직접 주사할 수 있는 바늘의 사용.

[0238] 본원에 설명된 액체 제제는 점안제 또는 경질 또는 연질 젤라틴이나 녹말 캡슐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 국소 투여를 위한 엘리시르로서, 예를 들어 주사에 의해 직접 사용될 수 있다. 캡슐에는 누출을 방지하기 위해 밴드가 대어질 수 있다.

[0239] **주사에 의한 송달**

[0240] 본원에 설명된 조성물 및 액체 제제를 송달하기 위해 사용할 수 있는 한 방법은 주사에 의해 송달하는 것이다. 이러한 방법에서, 조성물 및 액체 제제는, 제한은 아니지만 사람 피험자를 포함하는 피험자에, 또는 피험자에의 송달을 위해 피험자의 눈의 어떤 위치 또는 눈에서 가까운 위치에, 또는 피험자의 눈에 주사될 수 있다. 피험자의 눈에 있는 어떤 위치 또는 눈에 가까운 위치의 비제한적 예들이 하기에 설명된다.

[0241] 유리체에 치료제의 주사는 유리체 및 망막 내에 치료제의 높은 국소 농도를 제공할 수 있다. 게다가, 유리체에서는 약물의 청소율 반감기가 분자량에 따라 증가함이 판명되었다.

[0242] 전방내 주사 또는 눈의 전실에의 주사 또한 사용될 수 있다. 한 예에서, 약 100㎕까지 전방내에 주사될 수 있다.

[0243] 송달을 위한 안구주위 경로는 유리체내 송달이 갖는 어떤 위험 없이 망막에 치료제를 송달할 수 있다. 안구주위 경로는 결막하, 테논낭하(subtenon), 연수후, 연수주위 및 후방공막옆(juxtascleral) 송달을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 투여의 "안구주위" 경로는 눈 근처 또는 주변에의 배치를 의미한다. 망막 약물 송달을 위한 전형적인 안구주위 경로의 자세한 설명은 그 전체가 참고 인용된 "망막 약물 송달을 위한 안구주위 경로", Raghava 등(2004) Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114를 참조한다.

[0244] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 안내 투여된다. 안내 투여는 유리체를 포함하는 눈 안에의 배치 및 주사를 포함한다.

[0245] 결막하 주사는 결막 아래 또는 공막과 결막 사이에 치료제를 주사하여 이뤄질 수 있다. 한 예에서 약 500㎕까지 결막하 주사될 수 있다. 한 비제한적 예로서, 약 25- 내지 약 30-게이지 이하 및 약 30㎜ 길이 이하의 주사바늘을 사용할 수 있다. 치료제 투여에 있어서 결막하 부위에 대한 국소 압력은 국소 맥락막 혈류를 감소시킴으로써 후방 절편으로의 치료제의 송달을 상승시킬 수 있다.

[0246] 테논낭하 주사는 눈 위쪽 부분 주위의 테논낭과 상측외안근의 "벨리(belly)" 안에 치료제를 주사하여 이루어진다. 한 예에서, 테논낭하로 약 4㎕까지 주사될 수 있다. 한 비제한적 예로서, 약 2.5㎝ 길이의 끝이 무딘 캐뉼라를 사용할 수 있다.

[0247] 연수후 주사는 4개의 직근의 원추형 구간과 이것들의 근육내 격막에 안구 뒤에서 주사하는 것을 말한다. 한 예에서, 안구후로 약 5㎕까지 주사될 수 있다. 한 비제한적 예로서, 약 25- 또는 약 27-게이지의 무딘 주사바늘을 사용할 수 있다.

[0248] 연수주위 주입은 4개의 직근 영역과 이것들의 근육내 격막의 바깥쪽 장소에, 즉 근육 원추부의 외부에서 주사하는 것을 말한다. 예를 들어, 연수주위로 약 10㎖까지의 부피가 주사될 수 있다. 한 비제한적 예로서, 약 1.25인치 길이 및 약 25-게이지의 끝이 무딘 캐뉼라를 사용할 수 있다.

[0249] 후방공막옆 송달은 안구에 구멍을 뚫지 않고 각막의 외부 표면과 직접 접촉하여 황반 주위 또는 황반 위에 치료제를 배치하는 것을 말한다. 한 예에서 약 500㎖까지 후방공막옆에 주사될 수 있다. 한 비제한적 예로서, 각막의 절개 부위에 치료제를 배치하는데는 56° 로 특별히 고안된 끝이 무딘 곡선형 캐뉼라를 사용할 수 있다.

[0250] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 안내 주사된다. 안내 주사는 눈 안에 주사하는 것을 포함한다.

[0251] 조성물 및 액체 제제를 투여할 수 있는 부위는, 피험자의 유리체, 수양액, 공막, 결막, 각막과 결막 사이, 망막

맥락막 조직, 황반 또는 눈의 다른 부분 또는 눈 주위를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 조성물 및 액체 제제의 배치를 위해 사용할 수 있는 방법은 주사를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0252] 사용될 수 있는 한 방법에서, 치료제는 용매 또는 용매 혼합물에 용해된 다음, 상기 언급된 과정 중 어느 것에 따라서, 피험자의 눈의 유리체, 수양액, 공막, 결막, 공막과 결막 사이, 망막맥락막 조직, 반상에 또는 그 가까이에, 피험자의 눈의 그외 다른 영역 또는 그 가까이에, 또는 피험자의 그외 다른 매체에 주사된다. 사용될 수 있는 한 이러한 방법에서 치료제는 액체 제제 중의 라파마이신이다.

[0253] 치료제가 라파마이신일 경우, 조성물 및 액체 제제는, 제한은 없지만 망막, 맥락막, 또는 유리체를 포함하는 눈의 조직에 라파마이신 양을 송달 또는 유지하는데 사용될 수 있으며, 상기 양은 AMD를 치료하는데 효과적인 양이다. 한 비제한적 예에서, 유리체에 약 0.1pg/mL 내지 약 2㎍/mL의 라파마이신 농도를 제공할 수 있는 양으로 라파마이신을 송달하는 액체 제제가 습성 AMD의 치료에 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 어떤 비제한적 예들에서, 망막맥락막 조직에 약 0.1pg/mg 내지 약 1㎍/mg의 라파마이신 농도를 송달하는 액체 제제가 습성 AMD의 치료에 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 다른 효과적인 농도들도 본원에 설명된 교시에 기초하여 당업자에 의해 쉽게 확인된다.

[0254] **액체 제제의 제조방법**

[0255] 제한은 아니지만 라파마이신을 포함하는 액체 제제를 포함하는 본원에 설명된 액체 제제의 제조에 사용될 수 있는 한 비제한적 방법은 실온이나 약간 높인 온도에서 용액 또는 현탁액이 얻어질 때까지 용매와 치료제를 함께 혼합한 다음, 이 제제를 냉각하는 것이며, 이때 선택적으로 초음파처리기를 사용할 수 있다. 다음에, 제한은 아니지만 상기 설명된 것들을 포함하는 다른 성분들이 이 제제와 혼합될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 제조방법들이 실시예를 포함하여 본원에 설명되며, 당업자는 본원의 교시에 기초하여 다른 제조방법을 선택할 수 있을 것이다.

[0256] **치료제의 연장된 송달**

[0257] 다음 특징들 중 하나 이상을 갖는 생체내 송달 또는 소거 프로파일을 나타내는 조성물 및 액체 제제가 본원에 설명된다. 송달 또는 소거 프로파일은, 조성물 또는 액체 제제를 결막하 주사한 후나 토끼 눈의 유리체에 주사한 후 생체내에서의 치료제의 소거에 대한 것이다. 어떤 변형에서, 송달 또는 소거 프로파일은 조성물 또는 액체 제제를 결막하 주사한 후나 토끼 눈의 유리체에 주사한 후 생체내에서의 라파마이신의 소거에 대한 것이다. 토끼 유리체의 부피는 사람 유리체 부피의 약 30-40%이다. 치료제의 양은 실시예 2에 설명된 기술과, 제한은 없지만 실시예 2에 설명된 제제 및 치료제를 이용하여 측정된다.

[0258] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 생체내 송달 또는 소거 프로파일을 갖는 치료제는, 제한은 아니지만 치료제 섹션에 설명된 것들을 포함한다. 어떤 변형에서 치료제는 라파마이신이다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 라파마이신과 동등한 농도로 치료제를 송달하는데 사용된다. 본원에 설명된 액체 제제는, 제한은 아니지만 치료제 섹션에 있는 것들을 포함하는 어떤 치료제를 라파마이신과 동등한 농도로 포함할 수 있으며, 이것은 제한은 아니지만 실시예를 포함하여 본원에 설명된 농도들을 포함한다.

[0259] "생체내 평균 백분율" 수준은, 치료제의 평균 농도가 주어진 시간 지점에서 많은 토끼의 눈으로부터 얻어지고, 한 시간 지점에서의 치료제의 평균 농도를 다른 시간 시점에서의 치료제의 평균 농도로 나눈 것을 말한다. 생체내 평균 백분율 수준의 어떤 변형에서, 치료제는 라파마이신이다.

[0260] 치료제를 함유하는 제제의 투여 후, 주어진 시간에서 토끼 눈의 조직에서의 치료제의 평균 농도를 하기 방법에 따라 측정할 수 있다. 10㎕ 이하의 부피가 주사될 경우, 해밀턴 주사기가 사용된다.

[0261] 액체 제제는 사용하기 전에 약 2-8℃에서 보관한다.

[0262] 실험 동물은 특이 병원체가 없는(SPF) 뉴질랜드 흰 토끼이다. 약 50% 수컷, 약 50% 암컷의 혼합된 개체군을 사용하였다. 각 토끼는 투약 시점에서 적어도 12주령, 일반적으로 적어도 14주령이다. 각 토끼는 투약 시점에서 적어도 2.2kg, 적어도 2.5kg이다. 연구를 시작하기 전에, 동물을 적어도 일주일 격리시키고 일반 건강 파라미터에 대하여 시험하였다. 건강하지 못한 동물은 실험에 사용하지 않았다. 적어도 6개의 눈을 주어진 시간 지점에서 측정하고 평균을 내었다.

[0263] 사육장과 위생상태는 산업계에서 사용되는 표준 과정에 따라 수행하였다. 동물들에게 Teklad Certified Hi-Fer 토끼사료를 매일 약 150g 공급하였고 임의로 수돗물을 공급하였다. 물에 존재하는 오염물은 없었으며 지역 식수

구역에 의해 제공되는 추가 분석도 없었다. 환경 조건을 모니터하였다.

[0264] 각 동물은 광범위한 보증된 여러 검안기에 의해 수행되는 전처리 안구검사(세극등 및 검안경검사)를 받았다. 안구검사 결과는 "피부독성학", F. N. Marzulli 및 H. I. Maibach, 1977 "눈 자극", T. O. Mcdonald 및 J. A. Shadduck(578-582페이지)에 설명된 바와 같은 맥도날드 및 샤덕 스코어링 시스템에 따라 점수를 매겼다. 표준 데이타 콜렉션 시트를 사용하여 관찰하였다. 연구 배치에 대한 허용 기준은 다음과 같다: 결막 응집물 및 부종에 대해 1 이하의 스코어; 가변적인 다른 관찰에 대해 0의 스코어.

[0265] 투약에 앞서, 투약일(1일)과 투약 후(2일)에 하루에 두 번 젠타마이신 점안액을 각 동물의 두 눈에 투여한다. 투여는 한 세트의 동물을 포함하는 제1상 및 그외 다른 동물들을 포함하는 제2상의 두 상으로 실행된다. 동물을 변형된 라틴 방격에 따라 각 상의 투약에 앞서 은폐된 처리군으로 개별적으로 무작위화하였다. 동물들은 주사 전 적어도 8시간 동안 금식시켰다. 금식 시작 시각 및 주사 시각을 기록하였다.

[0266] 동물의 무게를 잰 후 0.1-0.2mL/kg 부피의 케타민/자일라진 칵테일(87mg/mL 케타민, 13mg/mL 자일라진)을 정맥내 주사하여 마취시켰다. 각 동물의 두 눈을 다음과 같이 주사를 위해 준비하였다: 주사하기 약 5분 전에 안구용 베타딘 용액으로 눈에 수분을 공급하였다. 5분 후에, 눈에서 식염수로 베타민을 씻어냈다. 0.5% 프로파라카인 히드로클로라이드(1-2방울)를 각 눈에 공급하였다. 유리체내 주사될 눈에는 1% 트로피카미드(1방울)을 각 눈에 공급하였다.

[0267] 1일에 각 동물의 두 눈에 실험 또는 대조 약물을 주사한다. 선택된 군의 동물에게 90±1일에 2차 투약한다. 투약은 결막하 또는 유리체내 경로로 행한다. 실제 처리, 주사 부위 및 투여 용량은 은폐하고, 실험 종료시에 공개한다.

[0268] 결막하 주사는 인슐린 주사기 및 30 게이지 x 1/2 인치 주사바늘을 사용하여 이루어진다. 배측두 사분면(dorsotemporal quadrant)의 안구 결막을 핀셋으로 들어올린다. 시험 약물을 결막하 공간 내로 주사한다.

[0269] 유리체내 주사는 인슐린 주사기 및 30 게이지 x 1/2 인치 주사바늘을 사용하여 이루어진다. 수정체를 피하기 위해서 주사바늘이 직접 하향 및 후방으로 사면을 이루도록 눈의 배부-비측 사분면을 통해, 각막윤부 후방의 대략 2-3㎜에 주사바늘을 찔러넣는다. 시험 약물을 망막 근처의 유리체에 단일 농축괴 형태로 주사한다.

[0270] 동물은 하루에 두 번 사망률/질병률을 관찰한다. 빈사상태의 동물은 시판되는 안락사술 용액을 정맥내 주사하여 안락사시킨다. 두 눈을 분리한 후 가능한 추가 검사를 위해 -70℃에 냉동 보관한다. 사후강직이 시작되기 전에 죽음을 발견하였다면, 두 눈을 분리한 후 가능한 추가 검사를 위해 -70℃에 냉동 보관한다. 사후강직이 시작된 후 발견된 동물은 부검한다.

[0271] 투여 전 1일 및 안락사 전에 무작위로 동물의 체중을 잰다.

[0272] 어떤 변형에서, 안구 검사(세극등 및 검안경검사)를 5±1, 30±1, 60±1, 90±1 및 그 이후 일에 모든 동물에게 실시한다. 검사는 광범위한 보증된 여러 검안기에 의해 수행된다. 90±1일에 투약될 동물에서 안구 검사는 투약 전에 실시한다. 안구 검사는 "피부독성학", F. N. Marzulli 및 H. I. Maibach, 1977 "눈 자극", T. O. Mcdonald 및 J. A. Shadduck(578-582페이지)에 설명된 바와 같은 맥도날드 및 샤덕 스코어링 시스템에 따라 스코어를 매기고, 표준 데이타 콜렉션 시트를 사용하여 관찰하고 기록한다.

[0273] 부검하기 전에 각 동물로부터 EDTA를 함유하는 진공채혈관을 사용하여 전혈 샘플(샘플 당 1-3mL)을 채혈한다. 각 채혈관은 적어도 2/3를 채운 후 적어도 30초간 완전히 혼합한다. 채혈관을 드라이아이스에 냉동보관한다.

[0274] 동물을 시판 안락사술 용액을 정맥내 주사하여 안락사시킨다. 안락사술은 산업계에서 사용되는 표준 과정에 따라 진행한다.

[0275] 위약을 유리체내 또는 결막하 투약한 처리군에 대하여, 각 동물로부터 모든 눈을 분리하여 다비드슨 용액 안에 대략 24시간 동안 넣어둔다. 24시간 후에, 눈들을 70% 에탄올로 옮기고, 이 안구들에 광범위한 보증된 여러 검안기를 사용하여 은폐된 조직병리학적 검사를 실행한다. 눈을 다비드슨 용액에 넣은 시간 및 꺼낸 시간을 기록한다.

[0276] 시험 약물을 유리체내 또는 결막하 투약한 처리군에 대하여, 각 군에서의 일부 눈을 -70℃에서 냉동하고 약동력학적 분석을 실시한다. 각 군에서의 남아 있는 눈을 다비드슨 용액 안에 대략 24시간 동안 넣어둔다. 24시간 후에, 눈들을 70% 에탄올로 옮기고, 이 안구들에 광범위한 보증된 여러 검안기를 사용하여 은폐된 조직병리학적 검사를 실행한다. 눈을 다비드슨 용액에 넣은 시간 및 꺼낸 시간을 기록한다.

[0277] 약동력학적 분석을 실시한 동결된 샘플을 일회용 기구로 절개한다. 한 세트의 기구는 하나의 눈에 사용한 후 처분한다. 샘플을 조직 주위의 결빙을 제거하기 위해 1 내지 2분간 실온에서 해동한다. 공막을 4개의 사분면으로 절개하고 유리체를 분리한다. 비-산재 종괴(NDM)가 유리체에서 확연하게 보이지 않을 경우, 유리체를 두 부분으로 분리한다. NDM을 갖는 부분은 대략 유리체의 2/3이다. NDM이 없는 부분은 유리체의 일부로서, 대부분 NDM으로부터 떨어져 있다. 수양액, 수정체, 홍채 및 각막을 분리한다. 망막맥락막 조직을 핀셋을 사용하여 분리하고 분석을 위해 수집한다. 결막을 공막으로부터 분리한다.

[0278] 다양한 조직 유형을 미리 무게를 잰 각각의 바이알에 수집한 후 뚜껑을 닫고 무게를 측정한다. 조직 바이알은 분석될 때까지 -80℃에 보관한다.

[0279] 망막맥락막, 공막, 유리체액 및 전체 항-응고 혈액의 시롤리무스 함량을 내부 표준으로서 32-O-데스메톡시라파마이신을 사용하는 고압 액상 크로마토그래피/직렬 질량분광기(HPLC/MS/MS)에 의해 검출한다. NDM이 유리체에서 발견되면, NDM을 함유하는 유리체 부분과 NDM을 함유하지 않는 유리체 부분을 분리하여 분석한다.

[0280] 어떤 시간 기간에 걸친 치료제의 평균 농도는, 어떤 시간 기간에 걸친 대표적인 시간 지점에 있어서 각 시간 지점에서의 평균 농도를 의미하는 것이다. 예를 들어, 기간이 30일일 경우, 평균 농도는 5일 간격으로 측정될 수 있다: 5일의 평균 농도는 5일에 측정한 농도 값의 평균을 계산한 것이다; 10일의 평균 농도는 10일에 측정한 농도 값의 평균을 계산한 것이다.

[0281] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 유리체에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다. 유리체에 대한 생체내 송달 프로파일의 한 비제한적 변형이 도 2에 묘사된다.

[0282] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 70% 내지 약 100%이며, 더 일반적으로는 약 80% 내지 약 90%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 70% 이상이며, 더 일반적으로는 약 80% 이상일 수 있다.

[0283] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 75% 내지 약 115%이며, 더 일반적으로는 약 85% 내지 약 105%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 75% 이상이며, 더 일반적으로는 약 85% 이상일 수 있다.

[0284] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 20% 내지 약 50%이며, 더 일반적으로는 약 30% 내지 약 40%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 20% 이상이며, 더 일반적으로 약 30% 이상일 수 있다.

[0285] 어떤 변형에서, 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음의 특징을 가지는데, 주사 후 40일째에는 약 100% 미만이고, 주사 후 67일째에는 약 115% 미만이고, 주사 후 90일째에는 약 50% 미만이다.

[0286] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.01ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0287] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 망막맥락막에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다.

[0288] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 350% 내지 약 410%이며, 더 일반적으로는 약 360% 내지 약 400%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과

비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 350% 이상이며, 더 일반적으로는 약 360% 이상일 수 있다.

[0289] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 125% 내지 약 165%이며, 더 일반적으로는 약 135% 내지 약 155%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 125% 이상이며, 더 일반적으로는 약 135% 이상일 수 있다.

[0290] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 10% 내지 약 50%이며, 더 일반적으로는 약 20% 내지 약 40%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 10% 이상이며, 더 일반적으로는 약 20% 이상일 수 있다.

[0291] 어떤 변형에서, 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음 특징을 가지는데, 주사 후 40일째에는 약 410% 미만이고, 주사 후 67일째에는 약 165% 미만이고, 주사 후 90일째에는 약 50% 미만이다.

[0292] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.001 ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.01ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0293] 어떤 변형에서, 망막맥락막에 존재하는 치료제의 수준은 처음에 증가하여 최고치에 이른 다음 감소한다. 최고치는, 예를 들어 주사 후 약 40일째에 발생할 수 있다.

[0294] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 공막에서의 생체내 소거 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 소거 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 소거에 대한 것이다. 공막과 결막 사이에 주사된 경우, 공막 수준은 주사된 액체 제제를 포함할 것으로 생각된다.

[0295] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 150% 내지 약 230%이며, 더 일반적으로 약 170% 내지 약 210%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 150% 이상이며, 더 일반적으로 약 170% 이상일 수 있다.

[0296] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 30% 내지 약 70%이며, 더 일반적으로 약 40% 내지 약 60%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 30% 이상이며, 더 일반적으로 약 40% 이상일 수 있다.

[0297] 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 110% 내지 약 160%이며, 더 일반적으로 약 125% 내지 약 145%일 수 있다. 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 110% 이상이며, 더 일반적으로 약 125% 이상일 수 있다.

[0298] 어떤 변형에서, 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 20일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음 특징을 가지는데, 주사 후 40일째에는 약 230% 미만이고, 주사 후 67일째에는 약 70% 미만이고, 주사 후 90일째에는 약 160% 미만이다.

[0299] 어떤 변형에서, 공막에 존재하는 치료제의 수준은 처음에 증가하여 최고치에 이른 다음 감소한다. 최고치는, 예를 들어 주사 후 약 40일째에 발생할 수 있다.

[0300] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징으로 갖는 유리체에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다.

[0301] 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 14일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1350% 내지 약 1650%이며, 더 일반적으로 약 1450% 내지 약 1550%일 수 있다. 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 14일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1350% 이상이며, 더 일반적으로 약 1450% 이상일 수 있다.

[0302] 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 200% 내지 약 300%이며, 더 일반적으로 약 225% 내지 약 275%일 수 있다. 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 200% 이상이며, 더 일반적으로 약 225% 이상일 수 있다.

[0303] 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 100% 내지 약 160%이며, 더 일반적으로 약 115% 내지 약 145%일 수 있다. 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 100% 이상이며, 더 일반적으로 약 115% 이상일 수 있다.

[0304] 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 85일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 5% 내지 약 30%이며, 더 일반적으로 약 10% 내지 약 25%일 수 있다. 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 85일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 5% 이상이며, 더 일반적으로 약 10% 이상일 수 있다.

[0305] 어떤 변형에서, 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 2일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음의 특징을 가지는데, 주사 후 14일째에는 약 1600% 미만이고, 주사 후 35일째에는 약 300% 미만이고, 주사 후 62일째에는 약 160% 미만이고, 주사 후 85일째에는 약 30% 미만이다.

[0306] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 85일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.01ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 85일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 85일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0307] 어떤 변형에서, 유리체에 존재하는 치료제의 수준은 처음에 증가하여 최고치에 이른 다음 감소한다. 최고치는, 예를 들어 주사 후 약 14일째에 발생할 수 있다.

[0308] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 망막맥락막에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다.

[0309] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 320% 내지 약 400%이며, 더 일반적으로는 약 340% 내지 약 380%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 320% 이상이며, 더 일반적으로는 약 340% 이상일 수 있다.

[0310] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 3% 내지 약 25%이며, 더 일반적으로는 약 6% 내지 약 20%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 3% 이상이며, 더 일반적으로는 약 6% 이상일 수 있다.

[0311] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 85일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 내지 약 6%이며, 더 일반적으로 약 0.5% 내지 약 4%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 85일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 이상이며, 더 일반적으로는 약 0.5% 이상일 수 있다.

[0312] 어떤 변형에서, 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음 특징을 가지는데, 주사 후 35일째에 약 400% 미만이고, 주사 후 62일째에 약 25% 미만이고, 주사 후 85일째에 약

6% 미만이다.

[0313] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 85일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.001 ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 85일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.01ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0314] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 공막에서의 생체내 소거 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 소거 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 소거에 대한 것이다. 공막과 결막 사이에 주사된 경우, 공막 수준은 주사된 액체 제제를 포함할 것으로 생각된다.

[0315] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 내지 약 0.7%이며, 더 일반적으로 약 0.2% 내지 약 0.6%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 이상이며, 더 일반적으로 약 0.2% 이상일 수 있다.

[0316] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.05% 내지 약 0.35%이며, 더 일반적으로 약 0.07% 내지 약 0.3%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.05% 이상이며, 더 일반적으로 약 0.07% 이상일 수 있다.

[0317] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 85일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 내지 약 0.9%이며, 더 일반적으로 약 0.3% 내지 약 0.7%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 85일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 이상이며, 더 일반적으로 약 0.3% 이상일 수 있다.

[0318] 어떤 변형에서, 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음 특징을 가지는데, 주사 후 35일째에는 약 0.7% 미만이고, 주사 후 62일째에는 약 0.35% 미만이고, 주사 후 85일째에는 약 0.9% 미만이다.

[0319] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 유리체에서의 생체내 소거 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 소거 프로파일은 토끼 눈의 유리체에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 소거에 대한 것이다. 유리체에 주사된 경우, 측정된 유리체 수준은 주사된 제제를 포함할 것으로 생각된다.

[0320] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1% 내지 약 40%이며, 더 일반적으로 약 1% 내지 약 10%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1% 이상이다.

[0321] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1% 내지 약 40%이며, 더 일반적으로 약 5% 내지 약 25%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1% 이상이며, 더 일반적으로 약 5% 이상일 수 있다.

[0322] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1% 내지 약 40%이며, 더 일반적으로 약 10% 내지 약 30%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 1% 이상이며, 더 일반적으로 약 10% 이상일 수 있다.

[0323] 어떤 변형에서, 유리체에 존재하는 치료제의 수준은 처음에 증가하여 최고치에 이른 다음 감소한다. 최고치는, 예를 들어 주사 후 약 14일째에 발생할 수 있다.

[0324] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 망막맥락막에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 유리체에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다.

[0325] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 3400% 내지 약 5100%이며, 더욱 일반적으로는 약 3750% 내지 약 4750%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 3400% 이상이며, 더욱 일반적으로는 약 3750% 이상일 수 있다.

[0326] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 내지 약 5%이며, 더 일반적으로 약 1% 내지 약 3%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 0.1% 이상이며, 더 일반적으로 약 1% 이상일 수 있다.

[0327] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 10% 내지 약 50%이며, 더 일반적으로 약 20% 내지 약 40%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 약 10% 이상이며, 더 일반적으로는 약 20% 이상일 수 있다.

[0328] 어떤 변형에서, 생체내 망막맥락막 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음 특징을 가지는데, 주사 후 35일째에 약 5100% 미만이고, 주사 후 62일째에 약 5% 미만이고, 주사 후 90일째에 약 50% 미만이다.

[0329] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 공막에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 유리체에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다.

[0330] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 1700% 내지 약 2600%이며, 더 일반적으로는 약 1900% 내지 약 2400%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 35일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 1700% 이상이며, 더 일반적으로는 약 1900% 이상일 수 있다.

[0331] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 120% 내지 약 180%이며, 더 일반적으로 약 140% 내지 약 160%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 62일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 120% 이상이며, 더 일반적으로 약 140% 이상일 수 있다.

[0332] 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 공막수준의 평균 퍼센트는 약 95% 내지 약 155%이며, 더 일반적으로는 약 115% 내지 약 135%일 수 있다. 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 약 95% 이상이며, 더 일반적으로는 약 115% 이상일 수 있다.

[0333] 어떤 변형에서, 생체내 공막 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 14일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음 특징을 가지는데, 주사 후 35일째에 약 2600% 미만이고, 주사 후 62일째에 약 180% 미만이고, 주사 후 90일째에 약 155% 미만이다.

[0334] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 공막에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.001ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 공막에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.01ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 공막에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0335] 어떤 변형에서, 유리체에 존재하는 치료제의 수준은 처음에 증가하여 최고치에 이른 다음 감소한다. 최고치는, 예를 들어 주사 후 약 35일째에 발생할 수 있다.

[0336] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 원위치 겔화 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 유리체에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다.

[0337] 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 32일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 25%

내지 약 85%이며, 더 일반적으로는 약 45% 내지 약 65%일 수 있다. 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 25% 이상이며, 더 일반적으로는 약 45% 이상일 수 있다.

[0338] 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 45일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 2% 내지 약 50%이며, 더 일반적으로는 약 8% 내지 약 20%일 수 있다. 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 2% 이상이며, 더 일반적으로는 약 5% 이상일 수 있다.

[0339] 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 40% 내지 약 10%이며, 더 일반적으로는 약 60% 내지 약 80%일 수 있다. 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 약 40% 이상이며, 더 일반적으로 약 60% 이상일 수 있다.

[0340] 어떤 변형에서, 생체내 유리체내 수준의 평균 퍼센트는 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음의 특징을 가지는데, 주사 후 32일째에 약 80% 미만이고, 주사 후 45일째에 약 30% 미만이고, 주사 후 90일째에 약 100% 미만이다.

[0341] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.1pg/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.01ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 10ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0342] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.001ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.01ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.1ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.5ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0343] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mL 내지 10.0 ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mL 내지 10ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 0.1ng/mL 내지 10ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0344] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 0.5ng/mL 내지 10.0 ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0345] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 100 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 50 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 10 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 5 미만이 되도록 치료제를 송달한다.

[0346] 본원에서 사용된 "대략 일정한"은, 연장된 시간 기간 동안 평균 수준이 1 배수 이상의 크기까지 변하지 않는다는 의미인데, 즉 관련된 시간 기간 내의 시점들에서 최대와 최소의 차이가 10배 차이 미만이라는 말이다.

[0347] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 용액의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mL 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mL 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 0.1ng/mL 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 1.0ng/mL의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다.

[0348] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.001 ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.005ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.01ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0349] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 내지 1.0ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 내지 0.50ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 내지 0.15ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 내지 0.1ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0350] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.005ng/mg 내지 1.0ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.005ng/mg 내지 0.50ng/mg이 되도록 치

료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.005ng/mg 내지 0.15ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.005ng/mg 내지 0.1ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0351] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mg 내지 1.0ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mg 내지 0.50ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mg 내지 0.15ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mg 내지 0.1ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0352] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 100 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 50 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 10 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 5 미만이 되도록 치료제를 송달한다.

[0353] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.005ng/mg 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/ mg 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다.

[0354] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 100ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 1000ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 10,000ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0355] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 100ng/mL 내지 100,000ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는,

토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 100ng/mL 내지 50,000ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0356] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 1000ng/mL 내지 100,000ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 1000ng/mL 내지 50,000ng/mL가 되도록 치료제를 송달한다.

[0357] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 100 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 50 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 10 미만이 되도록 치료제를 송달한다.

[0358] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 100ng/mL 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 1000ng/mL 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 10,000ng/mL 이상의 값에서 대략 일정하도록 치료제를 송달한다.

[0359] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.001ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.01ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.05ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 0.10ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0360] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 내지 10.00 ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 내지 5.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.001ng/mg 내지 1.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0361] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mg 내지 10.00 ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mg 내지 5.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일,

적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.01ng/mg 내지 1.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0362] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.05ng/mg 내지 10.00 ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.05ng/mg 내지 5.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.05ng/mg 내지 1.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0363] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.10ng/mg 내지 10.00 ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.10ng/mg 내지 5.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 0.10ng/mg 내지 1.00ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0364] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 100 미만이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 유리체에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 30일 내지 적어도 60일, 적어도 90일, 또는 적어도 120일 동안, 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최대 평균 농도 대 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 최소 평균 농도의 비가 50 미만이 되도록 치료제를 송달한다.

[0365] 어떤 변형에서, 본원에 설명된 원위치 겔화 액체 제제는 다음에 설명된 특징을 갖는 망막맥락막 조직에 대한 생체내 송달 프로파일을 가질 수 있으며, 이 경우 송달 프로파일은 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 액체 제제의 주사 후 치료제의 생체내 송달에 대한 것이다.

[0366] 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 32일째에 생체내 유리체내 수준 퍼센트는 약 20% 내지 약 80%이며, 더 일반적으로는 약 40% 내지 약 60%일 수 있다. 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 40일째에 생체내 유리체내 수준 퍼센트는 약 20% 이상이며, 더 일반적으로 약 40% 이상일 수 있다.

[0367] 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 45일째에 생체내 유리체내 수준 퍼센트는 약 15% 내지 약 55%이며, 더 일반적으로는 약 25% 내지 약 45%일 수 있다. 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 67일째에 생체내 유리체내 수준 퍼센트는 약 15% 이상이며, 더 일반적으로 약 25% 이상일 수 있다.

[0368] 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준 퍼센트는 약 60% 내지 약 100%이며, 더 일반적으로 약 70% 내지 약 90%일 수 있다. 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여, 주사 후 90일째에 생체내 유리체내 수준 퍼센트는 약 60% 이상이며, 더 일반적으로 약 70% 이상일 수 있다.

[0369] 어떤 변형에서, 생체내 유리체내 수준 퍼센트는 주사 후 7일째에 존재하는 수준과 비교하여 다음 특징을 가지는데, 주사 후 32일째에는 약 80% 미만이고, 주사 후 45일째에는 약 60% 미만이고, 주사 후 90일째에는 약 100% 미만이다.

[0370] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.1pg/ mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.01ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 0.1ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 액체 제

제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 토끼 눈의 유리체에서 치료제의 평균 농도가 적어도 약 1ng/mg이 되도록 치료제를 송달한다.

[0371] 어떤 변형에서, 망막맥락막 조직, 공막, 및 유리체 중 둘 이상에서 치료제의 평균 수준들의 기본 10 로그의 비는 원위치 겔화 제제가 눈에 또는 눈 가까이에 놓인 후에, 연장된 시간 기간에 걸쳐 대략 일정하다. 어떤 변형에서, 망막맥락막 조직, 공막, 및 유리체 중 둘 이상에서 치료제의 평균 수준들의 기본 10 로그의 비는 원위치 겔화 제제가 눈의 공막과 결막 사이에 놓인 후에, 연장된 시간 기간에 걸쳐 대략 일정하다. 어떤 변형에서, 유리체와 공막에서 치료제의 평균 수준들의 기본 10 로그의 비는 원위치 겔화 제제가 눈의 공막과 결막 사이에 놓인 후에, 연장된 시간 기간에 걸쳐 대략 일정하다.

[0372] 어떤 변형에서, 유리체와 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 수준들의 기본 10 로그의 비는 연장된 시간 기간에 걸쳐 대략 일정하다. 다른 방식으로 보자면, 유리체에서 치료제 수준이 상승할수록, 망막맥락막 조직의 치료제 수준도 로그함수를 고려했을 때 유사한 정도로 상승하며, 그 반대로도 가능하다.

[0373] 어떤 변형에서, 유리체 대 망막맥락막 조직의 치료제의 평균 수준들의 기본 10 로그의 비는 약 7일, 약 30일, 약 60일, 또는 약 90일간의 연장된 시간 기간에 걸쳐 대략 일정하다. 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제가 눈의 공막과 결막 사이에 놓인 후에, 망막맥락막 조직 치료제 수준에 대한 유리체의 치료제 평균 수준의 비는 7일째에 약 37:1, 32일째에 약 40:1, 45일째에 약 10:1, 그리고 90일째에 약 34:1로 일정하다.

[0374] 어떤 변형에서, 망막맥락막 조직 치료제 수준에 대한 유리체의 치료제 평균 수준의 비는 약 7일, 약 32일, 약 45일, 또는 약 90일에 걸쳐 약 40:1로 일정하다.

[0375] 어떤 변형에서, 망막맥락막 조직, 공막, 및 유리체 중 어느 것 또는 이들 전부에서 치료제의 평균 수준은 원위치 겔화 제제가 눈에 또는 눈 가까이에 놓인 후에 연장된 시간 기간에 걸쳐 대략 일정하다.

[0376] 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제가 공막과 결막 사이에 놓인 후, 유리체에서 치료제 평균 수준은 약 8.1ng/mL로 대략 일정하다. 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제가 공막과 결막 사이에 놓인 후, 망막맥락막 조직에서 치료제 평균 수준은 약 0.25ng/mg으로 대략 일정하다. 어떤 변형에서, 원위치 겔화 제제가 공막과 결막 사이에 놓인 후, 공막에서 치료제 평균 수준은 약 1930ng/mg로 대략 일정하다.

[0377] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 유리체에서 치료제의 평균 수준을 약 0.1pg/mL로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 유리체에서 치료제의 평균 수준을 약 0.001ng/mL로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일 또는 적어도 약 90일 동안 유리체에서 치료제의 평균 수준을 약 0.01ng/mL로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 유리체에서 치료제의 평균 수준을 약 0.1ng/mL로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 유리체에서 치료제의 평균 수준을 약 1ng/mL로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 유리체에서 치료제의 평균 수준을 약 10ng/mL로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 유리체에서 치료제의 평균 수준을 약 100ng/mL로 대략 일정하게 유지한다.

[0378] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 수준을 약 0.1pg/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 수준을 약 0.001ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일 또는 적어도 약 90일 동안 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 수준을 약 0.01ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에

액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 수준을 약 0.1ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 수준을 약 1ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 망막맥락막 조직에서 치료제의 평균 수준을 약 10ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다.

[0379] 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 0.1pg/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 0.001ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 0.01ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 0.1ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 1ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 10 ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 100ng/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 1㎍/mg으로 대략 일정하게 유지한다. 어떤 변형에서, 토끼 눈의 공막과 결막 사이에 주사되었을 때 원위치 겔화 제제는, 토끼 눈에 액체 제제의 투여 후 적어도 약 30일, 적어도 약 60일, 또는 적어도 약 90일 동안 공막에서 치료제의 평균 수준을 약 10㎍/mg으로 대략 일정하게 유지한다.

[0380] 어떤 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발을 위하여, 연장된 시간 기간 동안 치료제의 치료학적 유효량의 송달을 유지하는 것이 바람직할 수 있다. 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발될 질환 또는 상태에 따라서, 이 연장된 시간 기간은 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 또는 적어도 약 1년일 수 있다. 그러나, 일반적으로 어떤 연장된 송달 기간이라도 가능할 수 있다. 치료제의 치료학적 유효량은, 연장된 기간 동안 피험자 또는 피험자의 눈에서 연장된 시간 동안 치료제의 치료학적 유효량을 송달하는데 충분한 치료제 농도를 유지하는 액체 제제 또는 조성물에 의해 연장된 기간 동안 송달될 수 있다.

[0381] 연장된 기간 동안 치료제의 치료학적 유효량의 송달은 한 조성물 또는 액체 제제의 배치에 의해 달성될 수도 있고, 또는 2 용량 이상의 조성물 또는 액체 제제의 도포에 의해 달성될 수도 있다. 이러한 복수 도포의 비제한적 예로서는, 습성 AMD의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 알맞은 3개월간의 라파마이신의 치료학적 양의 유지가, 3개월 동안 치료학적 양을 송달하는 한 액체 제제 또는 조성물의 도포에 의해, 또는 복수의 액체 제제 또는 조성물의 연속 도포에 의해 달성될 수 있다. 최적 투약량 섭생은 송달될 필요가 있는 치료제의 치료학적 양, 및 그것이 송달될 필요가 있는 기간에 좌우될 것이다. 당업자는 이러한 연장된 치료제 송달 투약에 있어서, 본원에 제공된 교시에 기초하여 사용될 수 있는 투약 섭생을 어떻게 확인하는지 이해할 것이다.

[0382] 어떤 치료제를 사용할 때, 또는 어떤 질환의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 있어서, 눈 영역에 액체 제제 또는 조성물을 배치하지마자 즉시 개시되지 않고, 어떤 지연 후에 개시되는 치료제의 송달이 바람직할 수 있다. 제한은 아니지만 예를 들자면, 이러한 지연방출은 치료제가 상처치유를 억제 또는 지연하는 경우와 지연방출로 인해 액체 제제 또는 조성물의 배치 시 발생한 어떤 상처가 치유되는 것이 바람직한 경우에 유용할 수 있다. 송달될 치료제 및/또는 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 및 퇴행 유발될 질환 및 상태에 따라서, 치료제의 송달이 개시되기 전의 지연 기간은 약 1시간, 약 6시간, 약 12시간, 약 18시간, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 21

일, 약 28일, 약 35일, 또는 약 42일일 수 있다. 다른 지연 기간도 가능할 수 있다. 사용될 수 있는 지연방출 제제는 본 기술분야의 당업자에게 공지되어 있다.

[0383] **AMD의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위한 라파마이신의 유**리체내 및 결막하 송달

[0384] 본원에 설명된 한 방법에서, 라파마이신을 포함하는 액체 제제는, 제한은 없지만, 예를 들어 AMD에서 발견되는 CNV의 치료를 포함하여, 눈의 혈관형성을 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발하기 위해, 눈에 결막하 또는 유리체내 송달된다. 어떤 변형에서, 액체 제제는, 제한은 없지만, 예를 들어 AMD에서 발견되는 CNV의 치료를 포함하는 눈의 혈관형성을 치료하기 위해 사용한다. 라파마이신은 그 전체가 본원에 참고 인용된 미국출원 제10/665,203호에 설명된 바와 같이 래트 및 마우스 모델에서 CNV를 억제하는 것으로 나타났다. 라파마이신이 전신 및 망막하 경로로 투여되었을 때 Matrigel™ 및 레이저-유도 CNV를 억제하는 것이 발견되었다. 또한, 라파마이신의 안구주위 주사는 레이저-유도 CNV를 억제한다.

[0385] 눈의 혈관형성(예컨대, CNV)의 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발을 위하여, 눈에, 특히 눈의 유리체에 송달될 수 있는 다른 치료제는, 제한은 없지만 에베롤리무스 및 타크롤리무스(FK-506)를 비롯한 라파마이신 이외의 리무스 과의 화합물의 일원이다.

[0386] 본 명세서에 설명된 바와 같이, 치료제의 투약량은, 다루고자 하는 상태, 상태가 치료, 예방, 억제, 개시 지연 또는 퇴행 유발되어야 하는지의 여부, 특정 치료제 및 다른 임상요인들, 예컨대 피험자의 체중 및 상태, 그리고 치료제의 투여 경로에 따른다. 본 명세서에 설명된 방법, 액체 제제 및 조성물은 인체 및 수의과적 용도에 모두 적용될 뿐만 아니라, 다른 가능한 동물들에서도 사용될 수 있다. 본원에 설명된 바와 같이, 부피 당 질량의 단위로 표현된 치료제의 조직 농도는 일반적으로, 예를 들어 유리체와 같은 주로 수성인 조직에 관한 것이다. 질량 당 질량의 단위로 표현된 치료제의 조직 농도는 일반적으로, 예를 들어 각막 또는 망막맥락막 조직과 같은 그외의 조직에 관한 것이다.

[0387] 본원에 설명된 방법에서 사용될 수 있는 라파마이신의 한 농도는 조직 수준에서 약 0.01pg/mL 또는 pg/mg 이상의 라파마이신을 제공하는 것이다. 사용될 수 있는 다른 농도는 조직 수준에서 약 0.1pg/mL 또는 ng/mg 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 1pg/mL 또는 ng/mg 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 0.01ng/mL 또는 ng/mg 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 0.1ng/mL 또는 ng/mg 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 0.5ng/mL 또는 ng/mg 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 1ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 2ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 3ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 5ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 10ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 15ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 20ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 30ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 사용가능한 다른 농도는 조직 수준에서 약 50ng/mL 이상을 제공하는 것이다. 당업자는 본원의 교시로부터 이용된 투여 경로 및 기간에 따라서 적합한 농도에 어떻게 도달하는지 알 수 있을 것이다.

[0388] 일반적으로, 액체 제제 중에서 투여된 라파마이신의 양은 필요한 양의 시간 동안 눈의 질환 또는 상태를 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발하는데 충분한 양이다. 어떤 변형에서, 액체 제제 중에서 투여된 라파마이신의 양은 필요한 양의 시간 동안 눈의 질환 또는 상태를 치료하는데 충분한 양이다.

[0389] 어떤 변형에서 약 5mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 5.0mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 4.5mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 4.0mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 3.5mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 3.0mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 2.5mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 2mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 1.2mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 1.0mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 0.8mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 0.6mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서 약 0.4mg 미만의 라파마이신 총량이 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 라파마이신 양을 함유하는 제제의 부피가 투여된다.

[0390] 어떤 변형에서, 전체 중량 중 약 0.5% 내지 약 6%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 전체 중

량 중 약 0.5% 내지 약 4%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 50㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 전체 중량 중 약 1.5% 내지 약 3.5%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 15㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 전체 중량 중 약 2%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 15㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다.

[0391] 어떤 변형에서, 약 0.2㎍ 내지 약 4mg의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 2mg의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 100㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 1mg의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 50㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 500㎍의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 25㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 300㎍의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 15㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 결막하 투여된다.

[0392] 어떤 변형에서 약 200㎍ 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 200㎍ 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 300㎍ 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 400㎍ 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 500㎍ 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 600㎍ 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 800㎍ 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 1mg 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 2mg 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 2.5mg 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 3mg 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 3.5mg 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서 약 4mg 미만의 라파마이신 총량이 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 본원에 설명된 라파마이신 양을 함유하는 제제의 부피가 투여된다.

[0393] 어떤 변형에서, 전체 중량 중 약 0.5% 내지 약 6%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 전체 중량 중 약 0.5% 내지 약 4%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 50㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 전체 중량 중 약 1.5% 내지 약 3.5%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 15㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 전체 중량 중 약 2%의 라파마이신 농도를 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 15㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다.

[0394] 어떤 변형에서, 약 0.2㎍ 내지 약 4mg의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 0.1㎕ 내지 약 200㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 2mg의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 100㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 1mg의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 50㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 500㎍의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 25㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 300㎍의 라파마이신 양을 함유하는 액체 제제가 본원에 설명된 액체 제제를 약 1㎕ 내지 약 15㎕를 투여함으로써 사람 피험자에게 유리체내 투여된다.

[0395] 어떤 변형에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 4mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 1.2mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 10㎍ 내지 약 0.5mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 10㎍ 내지 약 90㎍의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 60㎍ 내지 약 120㎍의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 100㎍ 내지 약 400㎍의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람

피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 400㎍ 내지 약 1mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 1mg 내지 약 5mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 3mg 내지 약 7mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 5mg 내지 약 10mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다.

[0396] 어떤 변형에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 4mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 1.2mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 10㎍ 내지 약 0.5mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 10㎍ 내지 약 90㎍의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 60㎍ 내지 약 120㎍의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 100㎍ 내지 약 400㎍의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 400㎍ 내지 약 1mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 1mg 내지 약 5mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 3mg 내지 약 7mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 5mg 내지 약 10mg의 라파마이신 양이 습성 AMD를 예방하기 위해 사람 피험자에게 투여된다.

[0397] 어떤 변형에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 4mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 1.2mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 10㎍ 내지 약 0.5mg의 라파마이신 양이 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 10㎍ 내지 약 90㎍의 라파마이신 양이 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 60㎍ 내지 약 120㎍의 라파마이신 양이 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 100㎍ 내지 약 400㎍의 라파마이신 양이 습성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 400㎍ 내지 약 1mg의 라파마이신 양이 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 1mg 내지 약 5mg의 라파마이신 양이 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 3mg 내지 약 7mg의 라파마이신 양이 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 5mg 내지 약 10mg의 라파마이신 양이 건성 AMD를 치료하기 위해 사람 피험자에게 투여된다.

[0398] 어떤 변형에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양을 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가, 제한은 아니지만 맥락막 혈관신생을 포함하는 혈관형성의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 4mg이 사람 피험자에게 투여되고; 약 20㎍ 내지 약 1.2mg; 약 10㎍ 내지 약 0.5mg이 습성 AMD의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여되고, 약 10㎍ 내지 90㎍, 약 60㎍ 내지 120㎍이 사람 피험자에게 투여되고; 약 100㎍ 내지 400㎍, 약 400㎍ 내지 1mg이 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 1mg 내지 5mg의 라파마이신 양이 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 3mg 내지 7mg의 양이 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 5mg 내지 10mg의 라파마이신 양이, 제한은 아니지만 맥락막 혈관신생을 포함하는 혈관형성의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여된다.

[0399] 한 방법에서, 본원에 설명된 액체 제제는 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제를 함유한다.

[0400] 한 방법에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제를 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양과 동등한 치료제의 양이 사람 피험자에게 투여되고; 약 20㎍ 내지 약 1.2mg; 약 10㎍ 내지 약 0.5mg이 습성 AMD의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여되고, 약 10㎍ 내지 90㎍, 약 60㎍ 내지 120㎍이 사람 피험자에게 투여되고; 약 100㎍ 내지 400㎍, 약 400㎍ 내지 약 1mg이 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 1mg 내지 5mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 3mg 내지 7mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 5mg 내지 10mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여된다.

[0401] 어떤 변형에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제를 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 건성 AMD의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 4mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 약 20㎍ 내지 약 1.2mg; 약 10㎍ 내지 약 0.5mg이 습성 AMD의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여되고, 약 10㎍ 내지 90㎍, 약 60㎍ 내지 120㎍이 사람 피험자에게 투여되고; 약 100㎍ 내지 400㎍, 약 400㎍ 내지 1mg이 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 400㎍ 내지 1mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 1mg 내지 5mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 3mg 내지 7mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 5mg 내지 10mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 건성 AMD의 치료를 위해 사람 피험자에게 투여된다.

[0402] 어떤 변형에서, 약 1㎍ 내지 약 5mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제를 함유하는 본원에 설명된 액체 제제가 습성 AMD의 예방을 위해 사람 피험자에게 투여된다. 어떤 변형에서, 약 20㎍ 내지 약 4mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 약 20㎍ 내지 약 1.2mg; 약 10㎍ 내지 약 0.5mg가 습성 AMD의 예방을 위해 사람 피험자에게 투여되고, 약 10㎍ 내지 90㎍, 약 60㎍ 내지 120㎍ 사람 피험자에게 투여되고; 약 100㎍ 내지 400㎍, 약 400㎍ 내지 1mg이 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 400㎍ 내지 1mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 1mg 내지 5mg의 라파마이신 양과 동등한 치료제의 양이 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 3mg 내지 7mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 사람 피험자에게 투여되고; 어떤 변형에서 약 5mg 내지 10mg의 라파마이신 양과 동등한 양의 치료제가 습성 AMD의 예방을 위해 사람 피험자에게 투여된다.

[0403] 어떤 변형에서, 맥락막 혈관신생, 습성 AMD, 건성 AMD 중 하나 이상의 치료, 습성 AMD의 예방, 또는 건성 AMD에서 습성 AMD로의 진행 예방을 위해 본원에 설명된 제제들 중 어느 하나 이상이 3개월 이상마다, 6개월 이상마다, 9개월 이상마다, 또는 12개월 이상마다 또는 그 이상마다 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 맥락막 혈관신생, 습성 AMD, 건성 AMD 중 하나 이상의 치료 또는 습성 AMD의 예방을 위해 본원에 설명된 제제들 중 어느 하나 이상이 3개월 이상마다, 6개월 이상마다, 9개월 이상마다, 또는 12개월 이상마다 또는 그 이상마다 결막하 투여된다.

[0404] 어떤 변형에서, 맥락막 혈관신생, 습성 AMD, 건성 AMD 중 하나 이상의 치료, 습성 AMD의 예방, 또는 건성 AMD에서 습성 AMD로의 진행 예방을 위해 본원에 설명된 라파마이신 제제들 중 어느 하나 이상이 3개월 이상마다, 6개월 이상마다, 9개월 이상마다, 또는 12개월 이상마다 또는 그 이상마다 유리체내 투여된다. 어떤 변형에서, 맥락막 혈관신생, 습성 AMD, 건성 AMD 중 하나 이상의 치료 또는 습성 AMD의 예방을 위해 본원에 설명된 라파마이신 제제들 중 어느 하나 이상이 3개월 이상마다, 6개월 이상마다, 9개월 이상마다 또는 12개월 이상마다 또는 그 이상마다 결막하 투여된다. 어떤 변형에서, 라파마이신 효과는 그것이 안구 조직에 존재하는 기간 이상 지속된다.

[0405] 본원에 설명된 치료제의 송달은, 예를 들어 투여 경로 및 기간에 따라서 약 1ng/일 내지 약 100㎍/일의 투약량 범위, 또는 이 범위보다 높거나 낮은 투약량으로 송달될 수 있다. 본원에 설명된 방법에서 사용된 액체 제제 또는 조성물의 어떤 변형에서, 치료제는 약 0.1㎍/일 내지 약 10㎍/일의 투약량 범위로 송달된다. 본원에 설명된 방법에 사용된 액체 제제 또는 조성물의 어떤 변형에서, 치료제는 약 1㎍/일 내지 약 5㎍/일의 투약량 범위로 송달된다. 본원에 설명된 다양한 질환 및 상태의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발을 위한 다양한 치료제의 투약량이 임상시험을 이용하여 상세히 정해질 수 있다.

[0406] 본원에 설명된, 제한은 아니지만 용액, 현탁액, 에멀젼 및 원위치 겔화 제제를 포함하는 액체 제제 및 조성물이 눈으로의 송달에 사용될 수 있으며, 한 비제한적 예로서, 연장된 시간 기간 동안 라파마이신의 치료학적 유효량의 안구 또는 안구주위 투여에 의해 CNV의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발이 가능하며, 따라서 습성 AMD, 또는 건성 AMD에서 습성 AMD로의 이행의 치료, 예방, 억제, 개시 지연, 또는 퇴행 유발에 사용될 수 있다. 제한은 아니지만 액체 제제의 성분을 포함하는 본원에 설명된 액체 제제의 어떤 특징, 제한은 없지만 결막하 또는 유리체내 배치를 포함하는 액체 제제가 송달될 눈의 위치를 변화시킴으로써, 액체 제제는, 약 1주 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 1개월 이상, 약 3개월 이상, 약 6 개월 이상, 약 9개월 이상, 약 1년 이상 동안의 치료학적 양의 송달을 포함하여,다양한 연장된 시간 기간 동안 라파마이신의 치료학적 유효량을 눈에 송달하는데 사용될 수 있다고 생각된다.

[0407] 라파마이신의 치료학적 유효량이 습성 AMD를 앓는 피험자에게 송달된 경우, 라파마이신은 습성 AMD를 치료, 억제, 또는 퇴행 유발을 할 수 있다. 치료, 억제, 또는 퇴행 유발에는 상이한 치료학적 유효량이 필요할 수

있다. 습성 AMD를 앓는 피험자는 CNV 병소를 가질 수 있고, 라파마이신의 치료학적 유효량의 투여는, 제한은 아니지만 CNV 병소의 퇴행 유발, CNV 병소의 안정화, 및 활성 CNV 병소의 진행 예방을 포함하는 여러 효과를 가질 수 있다고 생각된다.

[0408] 라파마이신의 치료학적 유효량이 건성 AMD를 앓는 피험자에게 투여된 경우, 라파마이신은 건성 AMD에서 습성 AMD로의 진행을 예방하거나 늦출 수 있다고 생각된다.

[0409] **[실시예]**

[0410] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 차트의 오차 막대는 하나의 표준편차를 나타낸다. 에탄올은 캘리포니아 헤이워드 소재 골드 쉴드 디스트리뷰터스의 200 프루프(proof) 에탄올이 사용된다. 라파마이신(Rapamycin)은 매사츄세츠 우번 소재 엘씨 래버러터리스나 중화민국 대만 타이페이 시엔 소재 중화 화학합성 생물기술 유한회사(CCSB)로부터 입수하여 사용한다. PEG 400은 코네티컷 뉴 밀포드 소재 다우 케미컬 컴퍼니로부터 입수하여 사용한다. 어떤 그래프는 "uL" 또는 "ug"라는 표현을 사용하는데, 이것은 각각 ㎕ 또는 ㎍을 말한다. 10㎕ 이하의 부피가 투여될 경우에는 해밀턴 HPLC 주사기가 사용되었다.

[0411] 실시예 1

[0412] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0413] 1.256% 라파마이신(전체 중량 중 퍼센트)을 9.676% 에탄올(전체 중량 중 퍼센트)에 용해했다. 15% F127(루트롤) 멸균 수용액을 계속 교반하면서 서서히 가했다. 최종 농도는 약 78.57% 멸균수(전체 중량 중 퍼센트) 및 약 10.50% F127(루트롤)(전체 중량 중 퍼센트)이었다. 이 용액은 표 1에서 32번 제제이다. 이 용액을 사용할 때까지 2℃에 보관했다.

[0414] 실시예 2

[0415] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0416] 실시예 1에 설명된 용액 50㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다.

[0417] 도 2는 주사 후 20, 40, 67 및 90일째에 유리체(ng/mL), 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에 존재하는 라파마이신의 평균 농도를 대수함수로 나타낸다.

[0418] 분석에는 내부표준을 사용하는 액체 크로마토그래피 질량분광기(LCMS)를 사용했다.

[0419] 각 시간 지점에서, 라파마이신의 평균 농도를, 각 토끼의 각 눈에서 얻어진 라파마이신의 농도를 더하고, 그 합계를 분석된 눈의 수로 나누어서 계산했다. 이 실험에서, 각 시간 지점은 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈의 평균(이 시간 지점에서 4개 눈) 또는 한 마리 토끼에서 양쪽 눈의 평균(이 시간 지점에서 2개 눈)을 표시한다.

[0420] 유리체 전체를 균질화하여 분석했다. 유리체의 평균 농도를, 측정된 라파마이신 질량을 분석된 유리체 부피로 나누어서 계산했다. 이 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 용액에 의해 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다.

[0421] 결막하 주사 후 20, 40, 67, 및 90일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 4.425, 3.800, 4.100, 및 1.500ng/mL였다.

[0422] 망막맥락막 전체를 균질화하여 분석했다. 망막맥락막의 평균 농도를, 측정된 라파마이신 질량을 분석된 망막맥락막 질량으로 나누어서 계산했다. 이 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 용액에 의해 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다.

[0423] 결막하 주사 후 20, 40, 67, 및 90일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.055, 0.209, 0.080, 및 0.017ng/mg였다.

[0424] 망막맥락막과 동일한 방식으로 공막을 분석했다. 공막 샘플은 주사 부위를 포함했으며, 따라서 이 측정치는 공막에서 라파마이신의 소거율을 나타낸다.

[0425] 결막하 주사 후 20, 40, 67, 및 90일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.141, 0.271, 0.067, 및 0.192ng/mg였다.

[0426] 실시예 3

[0427] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0428] 5.233% 라파마이신(모든 성분이 첨가된 후 전체 제제의 중량 당)을 0.4177g EtOH에 용해했다. 강제로 증발(가열)시켜 EtOH의 양을 0.1296g(6.344%, w/w)으로 감소시켰다. 계속 교반하면서 PEG 400을 가했다. 최종 농도는 전체 중량 중 퍼센트로서 대략 라파마이신 5.233%, 에탄올 6.344% 및 PEG 400 88.424%이었다. 유리체와 접촉했을 때, 이 제제는 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 이 용액은 표 1에서 34번 제제이다.

[0429] 실시예 4

[0430] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0431] 실시예 3에 설명된 용액 25㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다.

[0432] 도 3은 주사 후 14, 35, 62 및 85일째에 유리체(ng/mL), 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에 존재하는 라파마이신의 수준을 대수함수로 나타낸다. 또한, 주사 후 2일째에 유리체에 존재하는 라파마이신의 수준(ng/mL)을 나타낸다.

[0433] 실시예 2에 설명된 대로 유리체를 균질화하여 분석했으며, 2일째에는 세 마리 토끼에서 각각의 한쪽 눈을 분석했고, 14일째에는 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 분석했고, 35일째에는 한 마리 토끼에서 양쪽 눈을 분석했고, 62일째에는 한 마리 토끼에서 양쪽 눈을 분석했고, 85일째에는 한 토끼에서 한쪽 눈과 두 번째 토끼에서 양쪽 눈을 분석했다.

[0434] 유리체 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 용액에 의해 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다.

[0435] 결막하 주사 후 2, 14, 35, 62, 및 85일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 3.57, 53.65, 9.00, 4.700, 및 0.600ng/mL였다.

[0436] 실시예 2에 설명된 대로 망막맥락막을 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 것과 같은 날들에 취하였다. 2일째에는 분석하지 않았다. 망막맥락막 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 용액에 의해 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 14, 35, 62 및 80일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.4815, 1.725, 0.057, 및 0.009ng/mg였다.

[0437] 실시예 2에 설명된 대로 공막 샘플을 분석했으며, 샘플은 망막맥락막에 대해 상기 설명된 것과 같은 날들에 취하였다. 공막 샘플은 주사 부위를 포함했으며, 따라서 이 측정치는 공막에서 라파마이신의 소거율을 나타낸다. 결막하 주사 후 14, 35, 62, 및 85일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 34.5815, 0.135, 0.042, 및 0.163666667ng/mg였다.

[0438] 실시예 5

[0439] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0440] 실시예 3에 설명된 용액 25㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 도 4는 주사 후 14, 35, 62 및 90일째에 유리체(ng/mL), 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에 존재하는 라파마이신의 수준을 대수함수로 나타낸다. 또한, 주사 후 2일째에 유리체에 존재하는 라파마이신의 수준(ng/mL)을 나타낸다.

[0441] 실시예 2에 설명된 대로 유리체를 균질화하여 분석했으며, 2일째에는 세 마리 토끼에서 각각의 한쪽 눈을 약 1㎕ 분석했고, 14일째에는 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 분석했고, 35일째에는 한 마리 토끼에서 양쪽 눈을 분석했고, 62일째에는 한 마리 토끼에서 양쪽 눈을 분석했고, 90일째에는 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 분석했다.

[0442] 2일째의 샘플을 제외하고, 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했다. 가능하다면 투여된 용액은 피하려고 노력했다. 그러나, 측정된 라파마이신 수준의 정확도는 투여된 용액이 의도하지 않게 포함됨으로 인한 샘플링 오차에 잠재적으로 영향을 받았다.

[0443] 유리체내 주사 후 2, 14, 35, 62, 및 90일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 11.4, 136538, 2850.3, 21820.35, 및 27142.75ng/mL였다.

[0444] 실시예 2에 설명된 대로 망막맥락막을 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 것과 같은 날

들에 취하였다. 2일째에는 분석하지 않았다. 망막맥락막 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 용액에 의해 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 14, 35, 62, 및 90일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 5.78975, 244.485, 0.105, 및 1.782ng/mg였다.

[0445] 실시예 2에 설명된 대로 공막 샘플을 분석했으며, 샘플은 망막맥락막에 대해 상기 설명된 것과 같은 날들에 취하였다. 공막 샘플에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 공막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 14, 35, 62 및 90일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.5695, 12.34, 0.8505, 및 0.71175ng/mg였다.

[0446] 실시예 6

[0447] 라파마이신-함유 현탁액의 제조 및 특성화

[0448] 6% 라파마이신(전체 중량 중 퍼센트)을 94% PEG 400(전체 중량 중 퍼센트)에 분산시켰다. 이 현탁액은 표 1에서 55번 제제이다.

[0449] 실시예 7

[0450] 라파마이신-함유 현탁액의 유리체내 주사

[0451] 실시예 6에서 제조된 용액을 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체내 주사했다. 도 5는 6% 라파마이신 PEG 400 현탁액을 10㎕(도 5A), 20㎕(도 5B) 및 40㎕(도 5C)를 유리체내 주사한 후의 토끼 눈의 이미지들을 나타낸다. 이것은 약 0.6, 약 1.2 및 약 2.4mg의 용량을 주사한 것과 같다. 이미지들은 투여된 현탁액에 초점을 맞추었다. 이들 이미지는 현탁액이 주변 유리체 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성한 것을 나타낸다.

[0452] 실시예 8

[0453] 라파마이신-함유 원위치 겔화 제제의 제조 및 특성화

[0454] 4.2% 라파마이신(매사츄세츠 우번 소재 엘씨 래버러터리스 및 대만 소재 중화 화학합성 생물기술 유한회사(CCSB)로부터 입수), 4.3% 에탄올(캘리포니아 헤이워드 소재 골드 쉴드 디스트리뷰터스로부터 입수), 2.2% PVP K90(BASF로부터 입수), 87.1% PEG 400(다우 케미컬로부터 입수), 및 2.2% Eudragit RL 100(롬 파마 폴리머즈로부터 입수)의 액체 제제로서, 모든 퍼센트는 전체 중량을 기준한다.

[0455] Eudragit RL 100을 에탄올에 용해했다. 이 단계에서 초음파 처리 및 가열이 필요할 수 있다. 에탄올-Eudragit을 PEG 400에 가했다. PVP를 Eudragit-에탄올-PEG 용액에 서서히 가하고, 균일하게 혼합된 용액을 얻었다. 이 단계에서 강한 혼합이 필요할 수 있다.

[0456] Eudragit-에탄올-PEG-PVP 혼합물에 라파마이신을 가하고 용해했다. 가열 및 초음파 처리가 사용될 수 있다. 이 제제를 골고루 혼합하여(보어텍스 또는 믹서를 사용하여) 균일성을 달성했다. 이 제제는 표 1에서 37번 제제이다.

[0457] 탈이온수나 수돗물 중에 두었을 때, 이 액체 제제는 분산되지 않는 덩어리를 형성했다. 이 비분산성 덩어리는 겔 모양 물질로서 나타났다.

[0458] 실시예 9

[0459] 라파마이신-함유 비-분산성 덩어리-형성 제제의 결막하 주사

[0460] 실시예 8에 설명된 용액 50㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다.

[0461] 도 6은 원위치 겔화 제제의 주사 후 7, 32, 45 및 90일째에 유리체(ng/mL), 망막맥락막 조직(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에 존재하는 라파마이신의 평균 농도를 대수함수로 나타낸다.

[0462] 분석은 LCMS(액체 크로마토그래피 - 질량분광기)로 행했다.

[0463] 한쪽 눈 이상을 분석했을 경우, 라파마이신의 평균 농도를, 각 토끼의 각 눈에서 얻어진 라파마이신의 농도를 더하고, 그 합계를 분석된 눈의 수로 나눔으로써 계산했다. 이 실험에서, 평균 수준에 대립하는 것으로서 7일째 시간 지점의 유리체와 7, 32 및 45일째 시간 지점의 공막은 한쪽 눈에 대한 것을 나타낸다. 나머지 7, 32 및 45일째 시간 지점은 한 토끼의 양쪽 눈의 평균을 표시하고, 90일째 시간 지점은 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈의 평균을 표시한다(총 4개 눈).

[0464] 유리체 전체를 균질화하여 분석했다. 유리체의 평균 농도를, 측정된 라파마이신 질량을 분석된 유리체 부피로 나누어 계산했다. 이 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았고, 따라서 이 측정치는 원위치 겔화 제제에 의해 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다.

[0465] 결막하 주사 후 7, 32, 45, 및 90일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 13.9, 약 7.4, 약 1.35, 및 약 9.9ng/mL였다.

[0466] 망막맥락막 조직 전체를 균질화하여 분석했다. 망막맥락막 조직의 평균 농도를, 측정된 라파마이신 질량을 분석된 망막맥락막 조직의 질량으로 나누어 계산했다. 이 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았고, 따라서 이 측정치는 원위치 겔화 제제에 의해 망막맥락막 조직에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다.

[0467] 결막하 주사 후 7, 32, 45, 및 90일째에 망막맥락막 조직에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.376, 약 0.1875, 약 0.136, 및 약 0.29ng/mg였다.

[0468] 망막맥락막 조직과 동일한 방식으로 공막을 분석했다. 공막 샘플은 주사된 액체 제제를 포함했을 수 있고, 따라서 이 측정치는 공막에서 라파마이신의 소거율을 나타낸다.

[0469] 결막하 주사 후 7, 32, 45, 및 90일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 2033, 약 1653, 약 3626, 및 약 420.5ng/mg였다.

[0470] 실시예 10

[0471] 라파마이신-함유 현탁액의 제조 및 특성화

[0472] PET 400 4860.3mg(96.996중량%) 중에 라파마이신 150.0mg(3.004중량%)을 분산시켜 라파마이신 함유 현탁액을 형성했다. 이 제제는 표 1에서 49번 제제이다. 라파마이신 150.5mg(3.004중량%)과 PEG 400 4860.3mg(96.996중량%)을 호박색 바이알에 넣었다. 직경 3mm의 고 내마모성 지르코니아 분쇄 매체(비드)를 전체 부피의 3/4 이하로 첨가했다. 바이알을 밀봉하여 48시간 동안 Cole-Parmer 밀링 장치에 두었다. 라파마이신의 입도 중간값은 2.8386mm였고, 평균은 3.1275mm였다. 이 제제를 사용할 때까지 4℃에 보관했다. 20㎕ 및 40㎕ 부피는 각각 토끼 눈의 유리체에 놓였을 때 분산되지 않고 덩어리를 형성했다.

[0473] 실시예 11

[0474] 라파마이신-함유 현탁액의 결막하 주사

[0475] 실시예 10에 설명된 현탁액 40㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다. 도 7은 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 유리체(ng/mL), 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서 라파마이신의 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0476] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 두 마리 투끼에서 각각의 양쪽 눈을 각 시간 지점에서 분석했으며, 다만 91일째에는 한 마리 토끼에서 양쪽 눈을 분석했다. 유리체 샘플에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 4.031, 23.11, 53.27, 및 13.94ng/mL였다.

[0477] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막은 투여 부위를 포함하지 않았고, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.1577, 4.965, 0.385, 및 0.05ng/mg였다.

[0478] 공막 샘플을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 공막 샘플은 주사 부위를 포함했다. 결막하 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1283, 476.3, 854.2, 및 168.5ng/mg였다.

[0479] 실시예 12

[0480] 라파마이신-함유 현탁액의 유리체내 주사

[0481] 실시예 10에 설명된 현탁액 20㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 현탁액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 도 8은 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서 그리고 주사 후 63 및 91일째에 유리체(ng/mL)에서 라파마이신의 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0482] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 각 시간 지점에서 분석했다. 유리체 샘플은 주사 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 63 및 91일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 381,600 및 150,400ng/mL였다.

[0483] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 각 시간 지점에서 분석했다. 망막맥락막은 투여 부위를 포함하지 않았고, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 농도는 각기 약 2.588, 4.249, 21.42, 및 0.922ng/mg였다.

[0484] 공막 샘플을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 망막맥락막에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 공막 샘플은 주사 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 공막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.7327, 6.053, 1.373, 및 17.49ng/mg였다.

[0485] 실시예 13

[0486] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0487] 에탄올 중에 라마파이신 116.6mg을 넣고 이 혼합물을 6시간 동안 4℃에 보관하여 라파마이신-함유 용액을 형성했다. 그 다음, 이 용액을 PEG 400 4647.5mg과 혼합하여 라파마이신 2.29중량%, 에탄올 6.05중량%, 및 PEG 400 91.66중량%의 최종 농도를 갖는 용액을 얻었다. 이 용액은 표 1에서 51번 제제이다. 30㎕ 부피는 토끼 눈의 유리체에 놓였을 때 분산되지 않고 덩어리를 형성했다.

[0488] 실시예 14

[0489] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0490] 실시예 13에 설명된 용액 40㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다. 도 9는 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 유리체(ng/mL), 망막맥락막 (ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서 라파마이신의 수준을 선형 스케일로 나타낸다.

[0491] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 각 시간 지점에서 분석했으며, 다만 91일째에는 한 마리 토끼에서 양쪽 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 주사 부위를 포함하지 않았고, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.804, 1.854, 1.785, 및 1.255ng/mL였다.

[0492] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막은 투여 부위를 포함하지 않았고, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 의해 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.221, 4.697, 0.1075, 및 0.02ng/mg였다.

[0493] 공막 샘플을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 공막 샘플은 주사 부위를 포함했다. 결막하 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.987, 1.884, 0.56, 및 10.84ng/mg였다.

[0494] 실시예 15

[0495] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0496] 실시예 13에 설명된 용액 30㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 도 10은 주사 후 14, 42, 63 및 91일째에 망막맥락막(ng/mg) 및 공막(ng/mg)에서 라파마이신의 수준을 선형 스케일로 나타낸다.

[0497] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 각 시간 지점에서 분석했다. 망막맥락막은 투여 부위를 포함하지 않았고, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 5.515, 5.388, 0.3833, 및 11.52ng/mg였다.

[0498] 공막 샘플을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 망막맥락막에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 공막 샘플은 주사 부위를 포함하지 않았고, 따라서 이 측정치는 공막에 송달된 라파마이신의 수준을 나

타낸다. 유리체내 주사 후 14, 42, 63, 및 91일째에 공막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.077, 0.9239, 0.0975, 및 2.0825ng/mg였다.

[0499] 도 11은 주사 후 63, 91일째에 유리체(ng/mL)에서 라파마이신의 수준을 선형 스케일로 나타낸다. 유리체는 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 두 마리 토끼에서 각각의 양쪽 눈을 각 시간 지점에서 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 63 및 91일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 299,900 및 196,600ng/mL였다.

[0500] 실시예 16

[0501] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0502] 에탄올 약 320g에 약 10분간 질소를 살포한 다음, 시롤리무스(sirolimus) 약 40g을 에탄올에 가했다. 이 혼합물을 약 10분간 초음파 처리했으며, 처리가 끝날 즈음 시롤리무스는 모두 용액으로 되어 시롤리무스 스톡 용액이 형성되었다. PET 400 약 1880g을 약 60분간 초음파 처리하여 희석 용액을 제조한 다음에, 이 용매에 질소를 약 10분간 살포했다.

[0503] 다음에, 시롤리무스 스톡 용액과 PEG 400을 회전 증발기에 넣고 실온에서 약 10분간 회전시켜 스톡 용액과 희석 용매를 혼합했다. 혼합 후, 용액에 약 10분간 질소를 살포하고 약 5분간 질소로 덮어 두었다. 이 용액에 질소를 살포하여 질소로 충진한 후에, 연장된 시간 기간 동안 40℃를 초과하지 않는 온도를 유지하면서 용액 온도를 증가시키고, 약 2.5시간 동안 용액을 계속 회전시켜 용액에서 과잉 에탄올 약 240g을 증발시켰다.

[0504] 결과의 용액은 시롤리무스 약 40g(약 2중량%), 에탄올 약 80g(약 4중량%) 및 PEG 400 약 1880g(약 94중량%)를 포함했다. 이 용액에 약 10분간 질소를 살포하고 약 5분간 질소로 덮어 두었다. 다음에, 이 용액을 0.2 마이크론 필터를 통해 여과했다. 각 용기에 약 400㎕의 상층공간을 남긴 채 여과된 용액을 각 2mL씩 HPLC 바이알에 넣었다. 이 상층공간을 질소 기체로 충진한 다음 뚜껑을 덮었다.

[0505] 실시예 17

[0506] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0507] 약 2.00중량% 라파마이신, 약 4.00중량% 에탄올 및 약 94.00중량% PEG 400의 최종 농도가 얻어지도록 라파마이신, 에탄올 및 PEG 400을 용기에 넣었다. 이 혼합물을 뚜껑을 덮은 다음 1-2시간 초음파 처리했다. 초음파가 열을 발생시켜 온도가 약 40 또는 50℃까지 되었다. 이 용액은 표 1에서 100번 제제이다. 1㎕, 3㎕, 20㎕ 및 40㎕ 부피는 토끼 눈의 유리체에서 분산되지 않고 덩어리를 형성했다.

[0508] 실시예 18

[0509] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0510] 실시예 17에 설명된 용액 20㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다. 도 12는 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 유리체의 라파마이신의 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 13은 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 비교를 위해, 도 12와 도 13은 하기 실시예 19와 실시예 20에 설명된 40㎕ 및 60㎕를 가지고 수행한 유사한 연구의 결과를 또한 나타낸다.

[0511] 이번 실시예와 다음번 실시예들을 논의한 도 12-15에서 일부 범위 외 값들은 생략되었다. 동일한 연구의 동일한 시간 지점에 있는 각 데이터 지점들을 서로 비교하였다. 데이터 지점들의 산술평균이 표준편차보다 더 낮은 경우, 어느 정도의 크기까지 더 높거나 낮은 데이터 지점들을 범위 외 값으로 간주했다.

[0512] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 2 내지 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 투여 후 5, 30, 60, 90, 및 120일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.81, 0.45, 0.39, 1.85, 및 1.49ng/mL였다.

[0513] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.14, 0.03, 0.02, 0.02, 및 0.01ng/mg였다.

[0514] 실시예 19

[0515] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0516] 실시예 17에 설명된 용액 40㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다. 도 12는 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 13은 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0517] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 2 내지 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 30, 60, 90, 및 120일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 2.39, 0.65, 0.54, 2.07, 및 1.92ng/mL였다.

[0518] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.47, 0.04, 0.01, 0.05, 및 0.0ng/mg였다.

[0519] 실시예 20

[0520] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0521] 실시예 17에 설명된 용액 60㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다. 도 12는 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 13은 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0522] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 2 내지 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 30, 60, 90, 및 120일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 8.65, 0.29, 0.18, 2.00, 및 1.41ng/mL였다.

[0523] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.63, 0.02, 0.02, 0.06, 및 0.01ng/mg였다.

[0524] 실시예 21

[0525] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0526] 실시예 17에 설명된 용액 20㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 도 14는 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 15는 동일한 시간 지점에서 망막맥락막에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 14와 도 15는 하기 실시예 22와 실시예 24에 설명된 다른 연구의 결과도 또한 나타낸다.

[0527] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 2 내지 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 5, 30, 60, 90, 및 120일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 162,100, 18,780, 57,830, 94,040, 및 13,150ng/mL였다.

[0528] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 5, 30, 60, 90, 및 120일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 2.84, 2.26, 0.17, 0.22, 및 0.05ng/mg였다.

[0529] 실시예 22

[0530] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0531] 실시예 17에 설명된 용액 40㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 도 14는 주사 후 5, 30, 60, 90 및 120일째에 유리체의 라파마이신 수준을

대수함수로 나타낸다. 도 15는 동일한 시간 지점에서 망막맥락막에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 14와 도 15는 하기 실시예 22와 실시예 24에 설명된 다른 연구의 결과도 또한 나타낸다.

[0532] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 2 내지 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 5, 30, 60, 90, 및 120일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 415,600, 4,830, 74,510, 301,300, 및 7,854ng/mL였다.

[0533] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 5, 30, 60, 90, 및 120일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 5.36, 0.23, 1.27, 1.08, 및 0.08ng/mg였다.

[0534] 실시예 23

[0535] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0536] 약 0.4중량% 라파마이신, 4.0중량% 에탄올 및 95.6중량% PEG 400의 최종 농도가 얻어지도록 라파마이신, 에탄올 및 PEG 400을 용기에 넣었다. 혼합물을 1-2시간 초음파 처리했다. 초음파 처리에 의해 온도가 약 40 내지 50 ℃까지 상승하였다. 이 용액은 표 1에서 99번 제제이다.

[0537] 실시예 24

[0538] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0539] 실시예 23에 설명된 용액 100㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되고 덩어리를 형성하지 않았다. 도 14는 주사 후 5, 30, 60 및 90일째에 유리체에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 15는 동일한 시간 지점에서 망막맥락막에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0540] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 2 내지 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 5, 30, 60 및 90일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 151,000, 14,890, 4,743, 및 1620ng/mL였다.

[0541] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 5, 30, 60 및 90일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.21, 1.84, 0.04 및 0.71ng/mg였다.

[0542] 실시예 25

[0543] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0544] 에탄올에 102.4mg의 라파마이신을 넣고 PEG 400 4719.3mg을 가한 다음 휘저어 라파마이신-함유 용액을 형성했다. 결과의 용액의 최종 농도는 2.036중량% 라파마이신, 4.154중량% 에탄올 및 93.81중량% PEG 400였다. 이 용액은 표 1에서 139번 제제이다.

[0545] 실시예 26

[0546] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0547] 실시예 25에 설명된 용액 10㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 단일 용량 주사했다. 도 16은 주사 후 5 및 14일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 17은 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 비교를 위해, 도 16과 도 17은 하기 실시예 27-29에 설명된 다른 연구의 결과도 또한 나타낸다.

[0548] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 2.45 및 20.13ng/mL였다.

[0549] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였

다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.13 및 0.19ng/mg였다.

[0550] 실시예 27

[0551] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0552] 실시예 25에 설명된 용액 60㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 단일 용량 주사했다. 도 16은 주사 후 5 및 14일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 17은 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0553] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 17.98 및 87.03ng/mL였다.

[0554] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.27 및 0.21ng/mg였다.

[0555] 실시예 28

[0556] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0557] 실시예 25에 설명된 용액 60㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이의 두 부위에 각각 30㎕ 용량씩 주사했다. 도 16은 주사 후 5 및 14일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 17은 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0558] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 502.2 및 31.80ng/mL였다.

[0559] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.80 및 0.15ng/mg였다.

[0560] 실시예 29

[0561] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0562] 실시예 25에 설명된 용액 90㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이의 세 부위에 각각 30㎕ 용량씩 주사했다. 도 16은 주사 후 5 및 14일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 17은 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0563] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 39.05 및 13.63ng/mL였다.

[0564] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5 및 14일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.83 및 0.10ng/mg였다.

[0565] 실시예 30

[0566] 라파마이신-함유 현탁액의 제조 및 특성화

[0567] PEG 400 6518.8mg(97.000중량%)에 라파마이신 201.6mg(3.000중량%)을 넣은 다음 휘저어 라파마이신-함유 현탁액을 형성했다. 결과의 입도는 측정되지 않았지만, 그것은 컸으며 약 10㎛로 추정되었다. 이 현탁액은 표 1에서 147번 제제이다.

[0568] 실시예 31

[0569] 라파마이신-함유 현탁액의 결막하 주사

[0570] 실시예 30에 설명된 용액 10㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 단일 용량 주사했다. 도 18은 주사 후 5, 14 및 30일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 19는 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 비교를 위해, 도 18과 도 19는 하기 실시예 32와 실시예 33에 설명된 다른 연구의 결과도 또한 나타낸다.

[0571] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 14, 및 30일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 2.68, 0.90, 및 5.43ng/mL였다.

[0572] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 14, 및 30일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.21, 0.06, 및 1.23ng/mg였다.

[0573] 실시예 32

[0574] 라파마이신-함유 현탁액의 결막하 주사

[0575] 실시예 30에 설명된 용액 30㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 단일 용량 주사했다. 도 18은 주사 후 5, 14 및 30일째에 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 19는 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0576] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 14, 및 30일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 84.55, 11.23, 및 66.35ng/mL였다.

[0577] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 14, 및 30일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.09, 0.19, 및 1.02ng/mg였다.

[0578] 실시예 33

[0579] 라파마이신-함유 현탁액의 결막하 주사

[0580] 실시예 30에 설명된 용액 90㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이의 세 부위에 각각 30㎕ 용량씩 주사했다. 도 18은 주사 후 5, 14 및 30일째에 유리체에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 19는 동일한 시간 지점에서 망막맥락막의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0581] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함하지 않았으며, 따라서 이 측정치는 유리체에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 14, 및 30일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 29.95, 15.30, 및 49.20ng/mL였다.

[0582] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의

수준을 나타낸다. 결막하 주사 후 5, 14, 및 30일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.55, 1.31, 및 5.74ng/mg였다.

[0583] 실시예 34

[0584] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0585] 라파마이신 10.3mg을 에탄올에 넣고 PEG 400 4995.8mg을 넣은 다음 혼합물을 휘저어, 최종 농도 0.205중량% 라파마이신, 0.544중량% 에탄올 및 99.251중량% PEG 400의 용액을 얻었다. 이 용액은 표 1에서 140번 제제이다. 이 용액 10㎕ 부피는 토끼 눈의 유리체에 놓였을 때 분산되지 않고 덩어리를 형성했다.

[0586] 실시예 35

[0587] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0588] 실시예 34에 설명된 용액 10㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 도 20은 주사 후 5 및 30일째에 망막맥락막에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 21은 동일한 시간 지점에서 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 비교를 위해, 도 20과 도 21은 하기 실시예 37과 실시예 39에 설명된 다른 연구의 결과도 또한 나타낸다.

[0589] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 5 및 30일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 12.02 및 0.92ng/mL였다.

[0590] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 5 및 30일째에 망막맥락막의 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.08 및 0.02ng/mg였다.

[0591] 실시예 36

[0592] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0593] 에탄올에 라파마이신 31.5mg을 넣고 PEG 400 4918.9mg을 가한 다음, 이 용액을 휘저었다. 최종 농도는 0.628중량% 라파마이신, 1.337중량% 에탄올 및 98.035중량% PEG 400이었다. 이 용액은 표 1에서 142번 제제이다. 이 제제는 사용할 때까지 4℃에 보관했다. 이 용액의 10㎕ 부피는 토끼 눈의 유리체에 놓였을 때 분산되지 않고 덩어리를 형성했다.

[0594] 실시예 37

[0595] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0596] 실시예 36에 설명된 용액 10㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 도 20은 주사 후 5 및 30일째에 망막맥락막에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 21은 동일한 시간 지점에서 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 비교를 위해, 도 20과 도 21은 하기 실시예 37과 실시예 39에 설명된 다른 연구의 결과도 또한 나타낸다.

[0597] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 5개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 5 및 30일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 87.46 및 44.34ng/mL였다.

[0598] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 5 및 30일째에 망막맥락막의 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 1.40 및 0.01ng/mg였다.

[0599] 실시예 38

[0600] 라파마이신-함유 용액의 제조 및 특성화

[0601] 에탄올에 라파마이신 103.5mg을 넣고 PEG 400 4720.8mg을 가한 다음 이 혼합물을 휘저어, 최종 농도가 2.057중량% 라파마이신, 4.116중량% 에탄올 및 93.827중량% PEG 400인 용액을 얻었다. 이 용액은 표 1에서 144번 제제이다. 이 용액의 10㎕ 부피는 토끼 눈의 유리체에서 분산되지 않고 덩어리를 형성했다.

[0602] 실시예 39

[0603] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0604] 실시예 38에 설명된 용액 10㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 도 20은 주사 후 5, 30 및 90일째에 망막맥락막에서 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 21은 동일한 시간 지점에서 유리체의 라파마이신 수준을 대수함수로 나타낸다.

[0605] 유리체를 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 유리체 샘플은 투여 부위를 포함했을 수 있다. 유리체내 주사 후 5, 30, 및 90일째에 유리체에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 120,500, 55,160, 및 0.55ng/mL였다.

[0606] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였고, 다만 5개의 토끼 눈을 5 및 30일째 시간 지점에서 분석했다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 유리체내 주사 후 5, 30 및 90일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 4.75, 0.17, 및 0.01ng/mg였다.

[0607] 실시예 40

[0608] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0609] 실시예 17에 설명된 용액 40㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다. 도 22는 주사 후 1, 4, 7, 11, 14, 21, 28, 35, 54 및 56일째에 수양액(ng/mL)에서 라파마이신의 수준과 주사 후 4, 14, 21 및 35일째에 각막(ng/mg) 및 망막맥락막(ng/mg)에서 라파마이신의 수준을 대수함수로 나타낸다. 도 22에서 망막맥락막 수준은 "R/Choroid"로 표시한다.

[0610] 수양액을 균질화한 다음 액체 크로마토그래피와 질량분광기로 분석했다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼 눈을 분석했다. 수양액에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 수양액에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 주사 후 1, 4, 7, 11, 14, 21, 28, 35, 54, 및 56일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.875, 1.0, 7.0, 0.725, 0.5, 0.525, 0.0, 0.125, 0.014, 및 0.0485ng/mL였다.

[0611] 각막을 균질화한 다음, 액체 크로마토그래피와 질량분광기로 분석했다. 각막에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 각막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 각 시간 지점에서 4개의 토끼의 눈을 분석했다. 주사 후 4, 14, 21, 및 35일째에 각막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 0.3225, 0.1, 0.0275, 및 0.0125ng/mg였다.

[0612] 망막맥락막을 실시예 2에 설명된 대로 균질화하여 분석했으며, 샘플은 유리체에 대해 상기 설명된 대로 취하였다. 망막맥락막에는 투여 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 망막맥락막에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 주사 후 4, 14, 21, 및 35일째에 망막맥락막에서 라파마이신의 평균 수준은 각기 약 11.61, 0.2, 0.0275, 및 2.655ng/mg였다.

[0613] 실시예 41

[0614] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0615] 실시예 17에 설명된 용액 1.0㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 주사 후 1일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준을 표 2에 기록한다. 비교를 위해, 표 2에는 또한 하기 실시예 42-45에 설명된 연구의 결과를 기록한다.

[0616] 수양액을 실시예 40에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 2개의 토끼 눈을 분석했다. 수양액에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 수양액에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 주사 후 1일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준은 약 0.438ng/mL였고, 표준편차는 약 0.141ng/mL였다.

[0617] 실시예 42

[0618] 라파마이신-함유 용액의 유리체내 주사

[0619] 실시예 17에 설명된 용액 3.0㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 유리체 안에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 주사 후 1일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준을 표 2에 기록한다.

[0620] 수양액을 실시예 40에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 2개의 토끼 눈을 분석했다. 수양액에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 수양액에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 주사 후 1일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준은 약 0.355ng/mL였고, 표준편차는 약 0.234ng/mL였다.

[0621] 실시예 43

[0622] 라파마이신-함유 용액의 결막하 주사

[0623] 실시예 17에 설명된 용액 3.0㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 공막과 결막 사이에 주사했다. 주사된 용액은 주변 매체로 분산되지 않고 덩어리를 형성했다. 주사 후 1일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준을 표 2에 기록한다.

[0624] 수양액을 실시예 40에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 2개의 토끼 눈을 분석했다. 수양액에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 수양액에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 주사 후 1일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준은 약 0.338ng/mL였고, 표준편차는 약 0.122ng/mL였다.

[0625] 실시예 44

[0626] 라파마이신-함유 용액의 전실 투여

[0627] 실시예 17에 설명된 용액 5.0㎕를 눈 앞쪽 끝에서 주사하여 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 전실에 주사했다. 주사기를 사용하여 수양액을 뽑았다. 주사 후 14일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준을 표 2에 기록한다.

[0628] 수양액을 실시예 40에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 2개의 토끼의 눈을 분석했다. 수양액에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 수양액에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 주사 후 14일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준은 약 0.166ng/mL였고, 표준편차는 약 0.183ng/mL였다.

[0629] 실시예 45

[0630] 라파마이신-함유 용액의 전실 투여

[0631] 실시예 17에 설명된 용액 10㎕를 뉴질랜드 흰 토끼의 눈에 전실에 주사했다. 주사 후 14일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준을 표 2에 기록한다.

[0632] 수양액을 실시예 40에 설명된 대로 균질화하여 분석했다. 2개의 토끼의 눈을 분석했다. 수양액에는 주사 부위가 포함되지 않았으며, 따라서 이 측정치는 수양액에 송달된 라파마이신의 수준을 나타낸다. 주사 후 14일째에 수양액에서 라파마이신의 평균 수준은 약 0.004ng/mL였고, 표준편차는 약 0.006ng/mL였다.

[0633] 특허, 특허출원 및 간행물을 포함하는 본원에 인용된 모든 참고문헌들은 앞에서 구체적으로 포함되었든 아니든 그 전문이 참고자료로서 본원에 포함된다.

[0634] [표 1a]

액체 제제

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
1	DMSO = 2000mg (20%) 물 = 8000mg (80%)	S		
2	F68 = 1000mg (10%) 물 = 9000mg (90%)	S		
3	F68 = 3000mg (30%) 물 = 7000mg (70%)	S		
4	F127 = 1000mg (10%) 물 = 9000mg (90%)	S		
5	F127 = 1500mg (15%) 물 = 8500mg (85%)	S		
6	베타-시클로덱스트린 = 250mg (2.5%) 물 = 9750mg (97.5%)	S		
7	Rapa (라파마이신) = 10.2mg (0.101%) Pluronic, F68 = 1010mg (9.99%) 물 = 9090mg (89.909%)	S		없음, 50 μL
8	Rapa = 10.2mg (0.102%) Pluronic, F68 = 3000mg (29.969%) 물 = 7000mg (69.929%)	S		없음, 50 μL
9	Rapa = 10.5mg (0.104%) Pluronic, F127 = 1010mg (9.99%) 물 = 9090mg (89.907%)	S		없음, 50 μL
10	Rapa = 10.5mg (0.105%) Pluronic, F127 = 1500mg (14.984%) 물 = 8925mg (84.9%)	S		없음, 50 μL

[0635]

[0636] [표 1b]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
11	Rapa = 10.7mg (0.105%) 베타-시클로덱스트린 = **255mg (2.497%)** 물 = 9945mg (97.398%)	S		없음, 50 μL
12	Rapa = 6.4mg (0.0999%) CMC = 48mg (0.7493%) 폴리소르비탄 **20** = 2.56mg (0.04%) 물 = 6349.44mg (99.111%)	SP		
13	Rapa = 6.5mg (0.0999%) DMSO = 325mg (4.995%) 물 = 6175mg (94.905%)	S		
14	Rapa = 13.5mg (0.0999%) CMC = 101.25mg (0.7493%) 폴리소르비탄 **20** = 5.4mg (0.04%) 물 = 13393.35mg (99.112%)	SP		
15	Rapa = 11.0mg (0.2%) EtOH = 5500mg (99.8%)	S		
16	Rapa = 6.6mg (0.1%) EtOH = 1054.6mg (15.933%) F127 = 833.64mg (12.595%) 물 = 4723.96mg (71.372%)	S		
17	Rapa = 5 mg (0.1%) **Cavitron** = 0.25 g (5%) 에탄올, **95%** = 57 mg (1.1%) 멸균수 = 4.753 g (93.8%)	S		
18	Rapa = 5 mg (0.1%) 에탄올, **95%** =150 mg (2.9%) PEG400 = 1.0 g (19.4%) 멸균수 = 4.01 g (77.6%)	S		
19	Rapa = 5 mg (0.1%) 에탄올, **95%** =152 mg (3.2%) PEG400 = 1.5227 g (30.2%) 멸균수 = 3.3592 g (66.67%)	S		있음, 50 μL
20	Rapa = 6.6mg (0.1%) EtOH = 505.1mg (7.618%) F127 = 917.8mg (13.843%) 물 = 5200.6mg (78.44%)	S		
21	Rapa = 6.6mg (0.1%) EtOH = 536mg (7.5%) Pluronic, F127 = 983.75mg (14.0%) 물 = 5574.56mg (78.4%)	S		없음, 50 μL
22	Rapa = 5.2mg (0.1023%) EtOH = 56.6mg (1.127%) **Captisol** = 2008.9mg (39.5%) 물 = 3013.3mg (59.3%)	S		
23	Rapa = 6.9mg (0.201%) EtOH = 3418.0mg (99.799%)	S		
24	Rapa = 9.1mg (0.491%) EtOH = 90.9mg (4.908%) F127 = 262.8mg (14.191%) 물 = 1489.1mg (80.409%)	S		
25	Rapa = 0mg (0%) EtOH = 310.2mg (5.144%) F127 = 858.1mg (14.228%) 물 = 4862.6mg (80.628%)	S		
26	Rapa = 0mg (0%) EtOH = 613.1mg (10.19%) F127 = 810.6mg (13.471%) 물 = 4593.6mg (76.339%)	S		

[0637]

[0638] [표 1c]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
27	Rapa = 53.5mg (1.095%) EtOH = 414.8mg (8.488%) F127 = 662.8mg (13.563%) 물 = 3755.7mg (76.854%)	S		있음, 50 μL
28	Rapa = 0.3 g (10%) PVP K90 = 0.35 g (12%) Eudragit RS30D = 2.35 g (78%)	ISG, SP		
29	Rapa = 0.2154 g (7.31%) PVP K90 = 0.25 g (8.5%) Eudragit RS30D = 2.48 g (84.19%)	ISG, SP		
30	Rapa = 53.9mg (1.103%) EtOH = 413.6mg (8.463%) 멸균수 = 3843.5mg (78.647%) F127 (Lutrol) = 576.0mg (11.786%)	S		없음, 50 μL
31	Rapa = 0mg (0%) EtOH = 411.9mg (8.513%) 멸균수 = 3849.3mg (79.554%) F127 (Lutrol)= 577.4mg (11.933%)	S		
32	Rapa = 54.1mg (1.256%) EtOH = 416.8mg (9.676%) 멸균수 = 3836.3mg (78.569%) F127 (Lutrol)= 577.5mg (10.499%)	S		
33	Rapa = 80.7g (1.964%) EtOH = 65.0mg (0.158%) PEG400 = 4021.8mg (97.878%)	S		
34	Rapa = 106.9g (5.233%) EtOH = 129.6mg (6.344%) PEG400 = 1806.5mg (88.424%)	S		있음, 25 μL
35	Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0.204 g (2.3%) 에탄올, 100% = 0.4 g (4.5%) Eudragit RL100 =0.201g (2.3%) PEG 400 = 8.00 g (90.9%)	ISG, SP		
36	Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0.2 g (2.2%) 에탄올, 100% = 0.4 g (4.4%) PVAP = 0.4 g (4.4%) PEG 400 = 8.00 g (88.9%)	ISG, SP		
37	Rapa = 106.1 mg (4.2%) PVP K90 = 55.2 mg (2.2%) 에탄올, 100% = 108 mg (4.3%) Eudragit RL100 = 55 mg (2.2%) PEG 400 = 2.2 g (87.1%)	ISG, SP		
38	Rapa = 399.6mg (9.965%) F68 (Lutrol)= 40.6mg (1.012%) 멸균수 = 3569.7mg (89.022%)	S		있음, 20 μL
39	Rapa = 53.8mg (1.1%) EtOH = 415.2mg (8.489%) 멸균수 = 3844.2mg (78.594%) F127 = 578.0mg (11.817%)	S		
40	Rapa = 208.1mg (3.148%) PEG400 = 6403.4mg (96.852%)	S		있음, 20 μL
41	Rapa = 200.4mg (5.148%) F68 (Lutrol)= 20.8mg (0.534%) PEG400 = 3569.3mg (91.697%) EtOH (95%) = 102mg (2.62%)	SP		

[0639]

[0640] [표 1d]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
42	Rapa = 200.4g (5.259%) PEG400 = 3561.4mg (93.46%) Tween 80 = 48.8mg(1.281%)	SP		
43	Rapa = 30.9 mg (1.03%) PEG 400 = 2.9624 g (98.97%)	S		없음, 50 μL
44	Rapa = 61 mg (1.96%) 에탄올, **100%** = 0.1860 g (6%) PEG 400 = 2.8588 g (92.04%)	S		있음, 50 μL
45	Rapa = 90.7 mg (3.02%) 에탄올, **100%** = 0.2722 g (9.06%) PEG 400 = 2.6423 g (87.94%)	S		있음, 50 μL
46	Rapa = 101.6mg (4.997%) EtOH = 331.6mg (16.308%) PEG400 = 1600.1mg (78.695%)	S		
47	Rapa = 120.9g (3.189%) F68 (Lutrol)= 42.4mg (1.118%) 멸균수 = 3627.7mg (95.692%)	SP		
48	Rapa = 100.1g (1.999%) EtOH = 305.1mg (6.092%) PEG400 = 4602.9mg (91.909%)	S		
49	Rapa = 150.5mg (3.004%) PEG400 = 4860.3mg (96.996%)	SP		있음, 20 μL, 40 μL
50	Rapa = 153.4mg (3.055%) F68(Pluronic)= 50.6mg (1.008%) 멸균수 = 4816.6mg (95.937%)	SP		없음, 20 μL
51	Rapa = 116.6mg (2.29%) EtOH = 306.6mg (6.05%) PEG400 = 4647.5mg (91.66%)	S		있음, 30 μL
52	Rapa = 150.4 mg (2.994%) F68 Lutrol = 15.4 mg (0.306%) 멸균수 = 4859.1 mg (96.7%)	SP		
53	Rapa = 306.5 mg (6.088%) PEG 400 = 4727.7 mg (93.912%)	SP		
54	Rapa = 309.3 mg (6.146%) PEG 400 = 4723.3 mg (93.854%)	SP		
55	Rapa = 303.3 mg (6.061%) PEG 400 = 4700.6 mg (93.939%)	SP		
56	Rapa = 305.4 mg (6.088%) PEG 400 = 4711.0 mg (93.912%)	SP		
57	Rapa = 306.9 mg (6.098%) PEG 400 = 4725.5 mg (93.902%)	SP		
58	Rapa = 302.5 mg (6.021%) PEG 400 = 4721.6 mg (93.979%)	SP		
59	Rapa = 304.5 mg (6.053%) PEG 400 = 4726.4 mg (93.947%)	SP		
60	덱사메타손 = 251.4 mg (5.011%) PEG 400 = 4765.2 mg (94.989%)	SP		
61	덱사메타손 = 252.4 mg (5%) PEG 400 = 4600 mg (92%) EtOH = 150 mg (3%)	SP		
62	Rapa = 32.2 mg (0.641%) PEG 400 = 4677.9 mg (93.096%) EtOH = 314.7 mg (6.263%)	S		
63	Rapa = 32.3 mg (0.6%) PEG 400 = 5516.3 mg (93.1%) EtOH = 314.7 mg (6.263%)	S		

[0641]

[0642] [표 1e]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
64	Rapa = 54.4 mg (1.007%) PEG 400 = 4638.9 mg (92.702%) EtOH = 314.8 mg (6.291%)	S		
65	Rapa = 50.8 mg (1.013%) PEG 400 = 4963.2 mg (98.987%)	S		
66	Rapa = 52.1 mg (1.035%) PEG 400 = 4868.6 mg (96.718%) EtOH = 113.1 mg (2.247%)	S		
67	Rapa = 50.5 mg (1.009%) PEG 400 = 4752.8 mg (94.953%) EtOH = 202.1 mg (4.038%)	S		있음, 20 μL 없음, 40 μL, 100 μL
68	Rapa = 101.8 mg (2.030%) PEG 400 = 4712.4 mg (93.970%) EtOH = 200.6 mg (4.000%)	S		
69	Rapa = 102.1 mg (2.036%) PEG 400 = 4605.5mg (91.847%) EtOH = 306.7 mg (6.117%)	S		
70	Rapa = 101.6 mg (2.025%) PEG 400 = 4510.6 mg (89.892%) EtOH = 405.6 mg (8.083%)	S		
71	Rapa = 75.9 mg (3.019%) PEG 400 = 2438.4 mg (96.981%)	SP		
72	Rapa = 50.9 mg (2.034%) PEG 400 = 2350.1 mg (93.914%) EtOH = 101.4mg (4.052%)	S		
73	Rapa = 12.5 mg (0.620%) PEG 400 = 2004.8 mg (99.380%)	SP		
74	Rapa = 1.20949 g (2.0152%) EtOH = 2.401 g (4.000%) PEG 400 = 56.407 g (93.9848%)	S		
75	Rapa = 16.0 mg g (0.795%) EtOH = 80.0 mg (3.976%) PEG 400 = 1916.0 mg (95.2298%)	S		없음, 50 μL
76	Rapa = 8.1 mg (0.400%) PEG 400 = 2014.5 mg (99.600%)	SP		
77	Rapa = 8.6 mg (0.428%) PEG 400 = 2002.5 mg (99.572%)	S		
78	Rapa = 8.2 mg (0.410%) PEG 400 = 1992.0 mg (99.590%)	S		
79	Rapa = 8.7 mg (0.433%) PEG 400 = 1998.8 mg (99.567%)	S		
80	Rapa = 8.6 mg (0.427%) PEG 400 = 2003.2 mg (99.573%)	S		
81	Rapa = 8.6 mg (0.428%) PEG 400 = 1999.3 mg (99.572%)	S		
82	Rapa = 9.0 mg (0.448%) PEG 400 = 2000.8 mg (99.552%)	S		
83	Rapa = 8.0 mg (0.397%) PEG 400 = 2008.8 mg (99.603%)	S		
84	Rapa = 8.5 mg (0.422%) PEG 400 = 2006.8 mg (99.578%)	S		
85	Rapa = 8.0 mg (0.399%) PEG 400 = 1998.2 mg (99.601%)	S		
86	Rapa = 8.5 mg (0.422%) PEG 400 = 2004.3 mg (99.578%)	S		
87	Rapa = 8.6 mg (0.428%) PEG 400 = 2002.5 mg (99.572%)	S		

[0643]

[0644] [표 1f]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
88	Rapa = 0.7 g (1.983%) EtOH = 1.4 g (3.966%) PEG 400 = 33.2 g (94.051%)	S		
89	Rapa = 0 g (0%) EtOH = 0.574 g (1.995%) PEG 400 = 28.2 g (98.005%)	S		
90	Rapa = 1.95 g (1.950%) EtOH = 4.05 g (4.050%) PEG 400 = 94.00 g (94000.%)	S		
91	Rapa = 0.0107 g (0.534%) EtOH = 0.0805 g (4.019%) PEG 400 = 1.912 g (95.447%)	S		없음, 80 μL
92	Rapa = 0.0081 g (0.403%) EtOH = 0.0804 g (4.003%) PEG 400 = 1.920 g (95.594%)	S		없음,100 μL
93	Rapa = 1.992 g (2%) EtOH = 3.9419 (4%) PEG 400 = 93.95 g (94%)	S		
94	Rapa = 0.405 g (0.4%) EtOH = 4.24 g (4%) PEG 400 = 95.6 (95.6%)	S		
95	PEG 400 = 96 g (96%) EtOH = 3.9027 (4%)	S		
96	Rapa = 0.4020 g (0.402%) EtOH = 3.970 g (3.971%) PEG 400 = 95.600 g (95.627%)	S		
97	Rapa = 2.000 g (1.990%) EtOH = 4.000 g (3.980%) PEG 400 = 94.500 g (94.030%)	S		
98	PEG 400 = 96 g (96%) EtOH = 3.92 g (4%)	S		
99	Rapa = 0.4036 g (0.4%) EtOH = 3.9054 g (4%) PEG 400 = 95.6 (95.6%)	S		없음, 100 μL
100	Rapa = 2.0025 g (2%) EtOH = 3.98 g (4%) PEG 400 = 94.00 g (94%)	S		있음, 1 μL, 3 μL, 20 μL, 40 μL
101	Rapa = 9.5 mg (0.472%) EtOH = 90.3 mg (4.485%) PEG 600 = 1913.5 mg (95.043%)	S		
102	Rapa = 44.6 mg (2.21%) EtOH = 86.1.0 mg (4.26%) PEG 600 = 1891.1 mg (93.53%)	S		
103	Rapa = 1.97 g (2%) EtOH = 4.10 g (4%) PEG 400 = 94.15 g (94%)	S		
104	Rapa = 1.95 g (2%) EtOH = 4.00 g (4%) PEG 400 = 94.0 g (94%)	S		
105	Rapa = 8.00 g (2%) PEG 400 = 376.0 g EtOH = 16.0 g (4%)	S		
106	Rapa = 6.00 g (2%) PEG 400 = 282.0 g (94%) EtOH = 12.0 g (4%)	S		
107	Rapa = 8.9 mg (0.4434%) EtOH = 80.3 mg (4.0006%) PEG 300 = 1918.0 mg (95.556%)	S		

[0645]

[0646] [표 1g]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
108	Rapa = 40.8 mg (2.00886%) EtOH = 110.0mg (5.41605%) PEG 300 = 1880.2 mg (92.57509%)	S		
109	Rapa = 9.9 mg (0.488%) EtOH = 86.7mg (4.277%) PEG 400/300(50/50) = 1930.3 mg (95.235%)	S		
110	덱사메타손 = 142.5 mg (4.994%) PEG 400 = 2710.7 mg (95.006%)	SP	0.3305 μm	있음, 30 μL
111	덱사메타손 = 134.3 mg (4.891%) PEG 400 = 2611.4 mg (95.109%)	SP	>10 μm	
112	트리암시놀론 = 139.2 mg (5.087%) PEG 400 = 2597.4 mg (94.913%)	SP	3.98 μm	있음, 30 μL
113	트리암시놀론 = 135.3 mg (5.089%) PEG 400 = 2523.5 mg (94.911%)	SP	>10 μm	
114	EtOH = 206.4 mg (4.121%) PEG 400 = 4801.6 mg (95.879%)	S		없음, 30 μL
115	Rapa = 43.0 mg (2.144%) PEG 400 = 1962.3mg (97.8567%)	SP	61.4390 μm	
116	Rapa = 40.0 mg (2.001%) PEG 400 = 1959.1mg (97.999%)	SP	3.7128 μm	
117	Rapa = 42.9 mg (2.142%) PEG 400 = 1959.7mg (97.858%)	SP	2.7313 μm	
118	Rapa = 100.8 mg (2.013%) PEG 400 = 4906.0 mg (97.987%)	SP	4.1063 μm	
119	Rapa = 20.9 mg (0.42%) EtOH = 209.1mg (4.17%) PEG 400 = 4784.9 mg (95.41%)	S		
120	Rapa = 20.6 mg (0.41%) EtOH = 211.5mg (4.22%) Benz. Chl = 19.1 mg (0.38%) PEG 400 = 4762.0 mg (94.99%)	S		
121	Rapa = 20.1 mg (0.40%) EtOH = 211.5mg (4.22%) Benz. Chl = 2.3 mg (0.05%) PEG 400 = 4782.3 mg (95.34%)	S		
122	Rapa = 8.0 g (2%) EtOH = 16.0 g (4%) PEG 400 = 376.0 g (94%)	S		
123	Rapa = 351.3 mg (2.006%) EtOH = 2353.1mg (4.093%) PEG 400 = 16448.2 mg (93.901%)	S		
124	Rapa = 2.2035 g (2%) EtOH = 4.45 g (4%) PEG 400 = 103.7 g (94%(	S		
125	Rapa = 515.5 mg (2.021%) PEG 400 = 24,993.8 mg (97.979%)	SP	18.1453 μm	
126	Rapa = 0.3 g (2%) EtOH = 0.6 g (4%) PEG 400 = 14.1 g (94%) BHT = 0.0002 (0.002%)	S		
127	Rapa = 0.3 g (2%) EtOH = 0.6 g (4%) PEG 400 = 14.1 g (94%) BHT = 0.00037 (0.004%)	S		

[0647]

[0648] [표 1h]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
128	Rapa = 0.3 g (2%) EtOH = 0.6 g (4%) PEG 400 = 14.1 g (94%) BHT = 0.0081 (0.05%)	S		
129	Rapa = 243.2 mg (1.869%) EtOH = 4.88.4 mg (3.753%) PEG 400 = 12283.3 mg (94.378%)	S		
130	Rapa = 0.404 g (2%) EtOH = 0.8 g (4%) PEG 400 = 18.8 g (94%) BHT = 0.00051 (0.002%)	S		
131	Rapa = 0.6024 g (2%) EtOH = 1.2 g (4%) PEG 400 = 28.25 g (94%)	S		
132	Rapa = 2.001 g (2%) EtOH = 4.05 g (4%) PEG 400 = 94.45 g (94%)	S		
133	Rapa = 0.5155 g (2.057%) EtOH = 1.0198 g (4.070%) PEG 400 = 23.5225 g (93.873%)	S		
134	PEG 400 = 9.6 g (96%) EtOH = 0.4 g (4%)	S		
135	Rapa = 0.610 g (2%) EtOH = 1.2 g (4%) PEG 400 = 28.2 g (94%)	S		
136	Rapa = 24.6 mg (1.193%) EtOH = 91.1mg (4.418%) 탈록사폼 = 219.6 mg (10.649%) BSS = 1726.8 mg (83.740%)	S		
137	Rapa = 100.0 mg (1.993%) PEG 400 = 4916.9 mg (98.007%)	SP		
138	Rapa = 201.6 mg (4.005%) PEG 400 = 4831.5 mg (95.995%)	SP		
139	Rapa = 102.4 mg (2.036%) EtOH = 209.0 mg (4.154%) PEG 400 = 4719.3 mg (93.810%)	S		
140	Rapa = 10.3 mg (0.205%) EtOH = 27.4 mg (0.544%) PEG 400 = 4995.8 mg (99.251%)	S		있음, 10 μL
141	Rapa = 10.6 mg (0.211%) EtOH = 208.4 mg (4.150%) PEG 400 = 4802.3 mg (95.639%)	S		없음, 10 μL
142	Rapa = 31.5 mg (0.628%) EtOH = 67.1 mg (1.337%) PEG 400 = 4918.9mg (98.035%)	S		있음, 10 μL
143	Rapa = 30.8 mg (0.613%) EtOH = 204.5 mg (4.073%) PEG 400 = 4786.1 mg (95.314%)	S		없음, 10 μL, 100 μL
144	Rapa = 103.5 mg (2.057%) EtOH = 207.1 mg (4.116%) PEG 400 = 4720.8 mg (93.827%)	S		있음, 10 μL
145	Rapa = 283.0 mg (2.020%) EtOH = 566.1 mg (4.041%) PEG 400 = 13,160.8 mg (93.939%)	S		
146	Rapa = 280.1 mg (1.998%) EtOH = 565.2 mg (4.033%) PEG 400 = 13,171.7 mg (93.969%)	S		

[0649]

[0650] [표 1i]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
147	Rapa = 201.6 mg (3.000%) PEG 400 = 6518.8 mg (97.000%)	SP		
148	Rapa = 31.9 mg (1.019%) 벤질알코올 = 1021.9 mg (20.070%) 참깨유 = 4017.9 mg (78.911%)	S		
149	Rapa = 51.5 mg (1.03%) 벤질알코올 = 259.9 mg (5.19%) 참깨유 = 4694.3 mg (93.78%)	S		
150	Rapa = 5.96 g (2%) EtOH = 12.0 g (4%) PEG 400 = 282.0 g (94%)	S		
151	Rapa = 54.5 mg (1.07%) 벤질알코올 = 1014.3 mg (19.95%) 올리브유 = 4014.8 mg (78.98%)	S		
152	Rapa =0 mg (0.00%) 벤질알코올 = 269.4 mg (5.421%) 탈록사폴 = 608.2 mg (12.238%) 참깨유 = 4092.2 mg (82.341%)	S		
153	Rapa = 76.3 mg (1.75%) 벤질알코올 = 307.0 mg (7.06%) 탈록사폴 = 607.8 mg (13.97%) 참깨유 = 3000.5 mg (68.97%) Span 80 = 63.1 mg (1.45%) EtOH = 295.5 mg (6.79%)	S		
154	**150**번 제제 = 200 g (99.998) BHT = 0.004 g (0.002%)	S		
155	Rapa = 51.0 mg (0.87%) EtOH = 642.3 mg (10.93%) 벤질알코올 = 431.8 mg (7.34%) 참깨유 = 4753.7 mg (80.86%)	S		
156	Rapa = 51.4 mg (1.03%) 벤질알코올 = 518.4 mg (10.34%) 올리브유 = 4444.7 mg (88.64%)	S		
157	Rapa = 8.1 g (2%) EtOH = 16.0 g (4%) PEG 400 = 376.0 g (94%)	S		
158	**157**번 제제 = 225.00 g (99.998%) BHT = 0.0045 g (0.002%)	S		
159	Rapa = 8.1 g (2%) EtOH = 16.0 g (4%) PEG 400 = 376 g (94%)	S		
160	**159**번 제제 = 112.0 g (99.998%) BHT = 0.00224 g (0.002%)	S		
161	**159**번 제제 = 112.0 g (99.998%) BHT = 0.0019 g (0.002%)	S		
162	Rapa = 55.4 mg (1.10%) EtOH = 112.7 mg (2.25%) 벤질알코올 = 157.8 mg (3.15%) 면실유 = 4688.0 mg (93.50%)	S		
163	Rapa = 5.005 g (1%) EtOH = 10.0 g (2%) PEG 400 = 485.5 g (97%)	S		
164	PEG 400 = 9.82 g (98%) EtOH = 0.235 g (2%)	S		
165	**163**번 제제 = 100.25 g (99.998%) BHT = 0.0026g (0.002%)	S		

[0651]

[0652] [표 1j]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
166	Rapa = 203.1 mg (2.025%) F68 = 30.3 mg (0.303%) 멸균수 = 9792.6 mg (97.672%)	SP	2.8651 μm	
167	Rapa = 201.4 mg (2.0005%) Tween 20 = 43.9 mg (0.436%) 멸균수 = 9822.8 mg (97.564%)	SP	1.0984 μm	
168	EtOH = 0.8301 g (4.144%) PEG 400 = 19.2014 g (95.856%)	S		
169	**168**번 제제 = 300 μl	S		
170	**168**번 제제 = 250 μl **154**번 제제 = 50 μl	S		
171	**168**번 제제 = 200 μl **154**번 제제 = 100 μl	S		
172	**168**번 제제 = 150 μl **154**번 제제 = 150 μl	S		
173	**154**번 제제 = 300 μl	S		
174	Rapa = 102.2 mg (2.041%) F68 = 16.0 mg (0.32%) 멸균수 = 4889.0 mg (97.639%)	SP	0.4165 μm	
175	Rapa = 101.1 mg (2.010%) Tween 20 = 27.7 mg (0.551%) 멸균수 = 4901.0 mg (97.439%)	SP	0.5294 μm	
176	BSS+ = 0 μl 멸균수 = 0 μl **154**번 제제 = 1000 μl	S		
177	BSS+ = 200 μl 멸균수 = 0 μl **154**번 제제 = 800 μl	SP		
178	BSS+ = 400 μl **154**번 제제 = 600 μl	SP		
179	BSS+ = 500 μl **154**번 제제 = 500 μl	SP		
180	BSS+ = 600 μl **154**번 제제 = 400 μl	SP		
181	BSS+ = 800 μl **154**번 제제 = 200 μl	SP		
182	멸균수 = 200 μl **154**번 제제 = 800 μl	SP		
183	멸균수 = 400 μl **154**번 제제 = 600 μl	SP		
184	멸균수 = 500 μl **154**번 제제 = 500 μl	SP		
185	멸균수 = 600 μl **154**번 제제 = 400 μl	SP		
186	멸균수 = 800 μl **154**번 제제 = 200 μl	SP		
187	BSS+ = 2536.9 mg (49.98%) **154**번 제제 = 2538.7 mg (50.02%)	SP	60.2075 μm	
188	멸균수 = 2515.6 mg (49.84%) **154**번 제제 = 2532.2 mg (50.16%)	SP	617.5157 μm	
189	F68 = 12.6 mg (0.25%) 멸균수 = 2524.7 mg (49.79%) **154**번 제제 = 2533.1 mg (49.96%)	SP	70.6089 μm	

[0653]

[0654] [표 1k]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
190	Rapa = 2.0225 g (2%) EtOH = 3.65 g (4%) PEG 400 = 94.0 g (94%) BHT = 0.002 g (0.002%)	S		
191	F68 = 12.1 mg 멸균수 = 2558.9 mg 154번 제제 = 2556.4 mg	SP		
192	F68 = 19.8 mg 멸균수 = 2564.1 mg 154번 제제 = 25557.5 mg	SP		
193	F68 = 25.3 mg 멸균수 = 2575.1 mg 154번 제제 = 2572.9 mg	SP		
194	F68 = 32.4 mg 멸균수 = 2572.1 mg 154번 제제 = 2562.1 mg	SP		
195	F68 = 38.3 mg 멸균수 = 2563.2 mg 154번 제제 = 2573.5 mg	SP		
196	F68 = 43.6 mg 멸균수 = 2541.1 mg 154번 제제 = 2556.0 mg	SP		
197	F68 = 51.2 mg 멸균수 = 2594.5 mg 154번 제제 = 2594.1 mg	SP		
198	PEG 400 = 1920 g (96%) EtOH = 80 g (4%)	S		
199	168번 제제 = 1000 μl	S		
200	168번 제제 =20 0 μl 154번 제제 = 800 μl	S		
201	168번 제제 = 400 μl 154번 제제 = 600 μl	S		
202	168번 제제 = 500 μl 154번 제제 = 500 μl	S		
203	168번 제제 = 600 μl 154번 제제 = 400 μl	S		
204	168번 제제 = 800 μl 154번 제제 = 200 μl	S		
205	PEG 400 = 200 μl 154번 제제 = 800 μl	S		
206	PEG 400 = 400 μl 154번 제제 = 600 μl	S		
207	PEG 400 = 500 μl 154번 제제 = 500 μl	S		
208	PEG 400 = 600 μl 154번 제제 = 400 μl	S		
209	PEG 400 = 800 μl 154번 제제 = 200 μl	S		
210	Phosal 50PG = 6735.0 mg (99.002%) Tween 80 = 67.9 mg (0.998%)	S		
211	Rapa = 2.0047 g (2%) EtOH = 4.00 g (4%) PEG 400 = 94.05 g (94%)	S		
212	Phosal 50PG = 20.0662 g (98.999%) Tween 80 = 0.2029 g (1.001%)	S		

[0655]

[0656] [표 11]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
213	154번 제제 = 100 μl 168번 제제 = 900 μl	S		
214	154번 제제 = 100 μl 168번 제제 = 900 μl	S		
215	154번 제제 = 100 μl 168번 제제 = 900 μl	S		
216	154번 제제 = 100 μl PEG 400 = 900 μl	S		
217	154번 제제 = 100 μl PEG 400 = 900 μl	S		
218	154번 제제 = 100 μl PEG 400 = 900 μl	S		
219	154번 제제 = 100 μl BSS+ = 900 μl	SP		
220	154번 제제 = 100 μl BSS+ = 900 μl	SP		
221	154번 제제 = 100 μl BSS+ = 900 μl	SP		
222	154번 제제 = 1000 μl	S		
223	154번 제제 = 1000 μl	S		
224	154번 제제 = 100 μl 168번 제제 = 900 μl	S		
225	154번 제제 = 100 μl 168번 제제 = 900 μl	S		
226	154번 제제 = 100 μl 168번 제제 = 900 μl	S		
227	154번 제제 = 100 μl PEG 400 = 900 μl	S		
228	154번 제제 = 100 μl PEG 400 = 900 μl	S		
229	154번 제제 = 100 μl PEG 400 = 900 μl	S		
230	154번 제제 = 100 μl BSS+ = 900 μl	SP		
231	154번 제제 = 100 μl BSS+ = 900 μl	SP		
232	154번 제제 = 100 μl BSS+ = 900 μl	SP		
233	154번 제제 = 200 μl 168번 제제 = 800 μl	S		
234	154번 제제 = 200 μl 168번 제제 = 800 μl	S		
235	154번 제제 = 200 μl 168번 제제 = 800 μl	S		
236	154번 제제 = 200 μl 168번 제제 = 800 μl	S		
237	154번 제제 = 200 μl PEG 400 = 800 μl	S		
238	154번 제제 = 200 μl PEG 400 = 800 μl	S		
239	154번 제제 = 200 μl BSS+ = 800 μl	SP		
240	154번 제제 = 200 μl BSS+ = 800 μl	SP		

[0657]

[0658] [표 1m]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
241	154번 제제 = 200 μl BSS+ = 800 μl	SP		
242	154번 제제 = 100 μl 168번 제제 = 900 μl	S		없음, 10 μL
243	154번 제제 = 100 μl PEG 400 = 900 μl	S		있음, 10 μL
244	154번 제제 = 100 μl BSS+ = 900 μl	SP		있음, 10 μL
245	154번 제제 = 100 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
246	154번 제제 = 400 μl 168번 제제 = 900 μl	S		없음, 10 μL
247	154번 제제 = 400 μl PEG 400 = 900 μl	S		있음, 10 μL
248	154번 제제 = 400 μl BSS+ = 900 μl	SP		있음, 10 μL
249	154번 제제 = 400 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
250	154번 제제 = 100 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
251	154번 제제 = 100 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
252	154번 제제 = 100 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
253	154번 제제 = 200 μl BSS+/CMC(0.5%)= 800 μl	SP		
254	154번 제제 = 200 μl BSS+/CMC(0.5%)= 800 μl	SP		
255	154번 제제 = 200 μl BSS+/CMC(0.5%)= 800 μl	SP		
256	154번 제제 = 400 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
257	154번 제제 = 400 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
258	154번 제제 = 400 μl BSS+/CMC(0.5%)= 900 μl	SP		
259	EtOH = 17.1 mg (0.57%) PEG 400 = 2997.3 mg (99.43%)	S		
260	EtOH = 40.8 mg (1.35%) PEG 400 = 2980.2 mg (98.65%)	S		
261	EtOH = 47.1 mg (1.57%) PEG 400 = 2950.1 mg (98.43%)	S		
262	Rapa = 2.0032 g (2%) EtOH = 3.92 g (4%) PEG 400 = 94.00 g (94%)	S		
263	트리암시놀론 아세토마이드 = 80.8 mg (4.04%) PEG 400 = 1920.8 mg (95.96%)	SP		
264	글러브 박스에 채운 NFF-0007	S		
265	PEG 400 = 9.598 g (96%) EtOH = 0.4052 (4%)	S		
266	트리암시놀론 아세토마이드 = 42.2 mg (4.123%) PEG 400 = 981.3 mg (95.877%)	SP		

[0659]

[0660] [표 1n]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
267	Phosal 50PG = 20.0783 g (99.00835%) Tween 80 = 0.2011 g (0.99165%)	S		
268	PEG 400 = 96.1 g (96%) EtOH = 4.00 g (4%)	S		
269	Rapa = 0.4001 g (2%) EtOH = 0.80 g (4%) PEG 400 = 18.8 g (94%)	S		
270	멸균수 = 9955.8 mg (99.27%) CMC 고점도 = 47.8 mg (0.48%) Tween 80 = 25.4 mg (0.25%)	S		
271	멸균수 = 9947.5 mg (99.00%) CMC 중간점도 = 75 mg (0.75%) Tween 80 = 25.1 mg (0.25%)	S		
272	Rapa = 41 mg (2.01%) 270번 제제 = 2000 mg (97.99%)	SP		
273	Rapa = 40.2 mg (1.97%) MSF-03-172-07E = 2000 mg (98.03%)	SP		
274	NMP (Pharmasolve®) = 1280.5 mg (65.89%) PLGA 75/25 = 662.9 mg (34.11%)	S		
275	NMP (Pharmasolve®) = 1573.3 mg (80.50%) PLGA 75/25 = 381.0 mg (19.50%)	S		
276	NMP (Pharmasolve®) = 1009.7 mg 49.8%) PLGA 75/25 = 1001.6 mg (50.20%)	S		있음, 10 μL
277	멸균수 = 14934.0 mg (99.25%) CMC 중간점도 = 112.4 mg (0.75%)	S		
278	프로필렌글리콜 = 1893.7 mg (93.85%) EtOH = 83.8 mg (4.16%) Rapa = 40.2 mg (1.99%)	S		있음,10 μL
279	프로필렌글리콜 = 1946.2 mg (95.68%) 벤질알코올 = 47.1 mg (2.31%) Rapa = 40.8 mg (2.01%)	S		있음,10 μL
280	PEG 300 = 1894.1 mg (93.74%) EtOH = 40.1 mg (1.98%) Rapa = 86.4 mg (4.28%)	S		있음,10 μL
281	PEG 300 = 1925.5 mg (95.88%) EtOH = 39.8 mg (1.98%) Rapa = 43.0 mg (2.14%)	S		있음,10 μL, 30 μL
282	Rapa = 100.6 mg (2.01%) MSF-03-176-02 = 4910.8 mg (97.99%)	SP		있음,10 μL, 30 μL
283	Rapa = 11.5 mg (0.57%) PEG 300 = 2012.5 mg (99.43%)	S		
284	Rapa = 10.3 mg (0.51%) PEG 400 = 2017.2 mg (99.49%)	S		
285	Rapa = 9.8 mg (0.486%) PEG 600 = 2005.9 mg (99.51%)	S		
286	타크롤리무스= 42.7 mg (2.11%) EtOH = 46.0 mg (2.27%) PG = 1938.7 mg (95.62%)	S		

[0661]

[0662] [표 1o]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
287	타크롤리무스= 40.7 mg (2.01%) EtOH = 43.0 mg (2.12%) PEG 300 = 1942.1 mg (95.87%)	S		
288	타크롤리무스= 40.3 mg (1.99%) EtOH = 43.8 mg (2.16%) PEG 400 = 1942.3 mg (95.85%)	S		
289	타크롤리무스= 40.8 mg (2.03%) EtOH = 44.5 mg (2.21%) PEG 600 = 1924.0mg (95.76%)	S		
290	Rapa = 61.0 mg (3.17%) NMP = 1226.54 mg (63.80%) PLGA 75/25 = 634.96 mg (33.03%)	S		
291	Rapa = 100.2 mg (5.13%) NMP = 1492.95 mg mg (76.37%) PLGA 75/25 = 361.65 mg (18.50%)	S		
292	Rapa = 62.9 mg (3.04%) NMP = 1103.8g mg (53.40%) PLGA 75/25 = 900.2 mg (43.56%)	S		
293	Rapa = 62.4 mg (3.00%) NMP = 1205.1 mg mg (58.11%) PLGA 75/25 = 806.4 mg (38.89%)	S		
294	멸균수 +1% CMC 중간점도 = 4909.1 mg (97.99%) Rapa = 100.5 mg (2.01%)	SP		
295	멸균수+1% CMC 고점도 = 4903.8 mg (97.96%) Rapa = 101.9 mg (2.04%)	SP		
296	Rapa = 40.5 mg (2.03%) NMP = 1958.7 mg (97.97%)	S		
297	Rapa = 20.5mg (2.0%) DMA = 41.4mg (4.0%) PVP = 35.0mg (3.4%) H2O = 934.7mg (90.6%)	SP		
298	Rapa = 10.6mg (2.0%) DMA = 10.6mg (2.0%) PEG 400 = 506.1mg (96%)	S		
299	Rapa = 5.2mg (2.0%) PEG 400중 1% DMA = 257.4 mg (98%)	SP		
300	Rapa = 20.0mg (2.0%) DMA = 7.8mg (0.8%) PEG 400 = 974mg (97.2%)	S		
301	Rapa = 20.1mg (1.3%) DMA = 19.5mg (1.3%) PEG 400 = 1449.6mg (97.3%)	S		
302	Rapa = 20.0mg (2.0%) PVP = 10.8mg (1.1%) PEG 400 = 994.5mg (97.0%)	SP		
303	Rapa = 20.4mg (2.0%) PVP = 24.5mg (2.4%) PEG 400 = 990.7mg (95.7%)	SP		
304	Rapa = 25.5mg (2.4%) PVP = 51.9mg (4.8%) PEG 400 = 1000.6mg (92.8%)	SP		
305	Rapa = 22.5mg (2.3%) BA = 27.5mg (2.7%) PEG 400 = 950.7mg (95.0%)	S		

[0663]

[0664] [표 1p]

제제 번호	조성 (mg), % (w/w)	제제 유형	중간 입도	NDM 형성, 주사 부피
306	Rapa = 30.2mg (2.3%) PVP = 240.9mg (18.6%) PEG 400 = 1021.2mg (79.0%)	SP		
307	Rapa = 8.7mg (3.1%) **1% PVP** 수용액 = 273 mg (96.9%)	SP		
308	Rapa = 12.6mg (2.53%) **5% PVP** 수용액 = 501.6 mg (97.5%)	SP		
309	Rapa = 20.3mg (3.8%) **10% PVP** 수용액 = 513.9 mg (96.2%)	SP		
310	Rapa = 100.5mg (2.0%) DMA = 67.8mg (1.4%) PEG 400 = 4838.3mg (96.6%)	S		있음,10 μL
311	Rapa = 96.8mg (1.9%) BA = 157.5mg (3.2%) PEG 400 = 4748.7mg (94.9%)	S		있음,10 μL
312	Rapa = 105.8mg (2.1%) DMA = 5.63mg (0.1%) PEG 400 = 4888.9mg (97.8%)	S		
313	Rapa = 20.2mg (2.0%) PVP = 99.2mg (9.9%) H2O = 882.3mg (88.1%)	SP		
314	Rapa = 100.3mg (2.0%) PVP = 251.4mg (5.0%) H2O = 4662.8mg (93.0%)	SP		
315	Rapa = 20.3mg (2.0%) DMA = 983.9mg (98%)	S		
316	트리암시놀론 = 22.8mg (2.0%) DMA = 12.0mg (1.1%) PEG 400 = 1104.5mg (96.9%)	S		있음,10 μL
317	트리암시놀론 = 1.0mg (0.1%) EtOH = 49.30mg (4.0%) PEG 400 = 1191.9mg (96.0%)	S		
318	트리암시놀론 = 18.7mg (0.9%) PEG 400 = 959.8mg (99.1%)	S		
319	트리암시놀론 = 25.5mg (1.3%) EtOH = 83.0mg (4.1%) PEG 400 = 1905.6mg (94.6%)	S		
320	덱사메타손 = 20.4mg (1.2%) EtOH = 71.7mg (4.1%) PEG 400 = 1737.6mg (98.8%)	S		
321	덱사메타손 = 27.5mg (2.0%) DMA = 5.6mg (0.4%) PEG 400 = 1347.3mg (97.6%)	S		있음,10 μL
322	Rapa = 9.1mg (0.152%) EtOH = 90.9mg (1.514%) F127 = 262.8mg (4.378%) 물 = 1489.1mg (24.804%) 참깨유 = 4151.5mg (69.152%)	E		
323	Rapa = 24.4mg (0.625%) Phosal 50PG = 203.1mg (5.201%) EtOH = 166.8mg (4.272%) Labrafac CC = 1502.8mg (38.486%) 참깨유 = 2007.7mg (51.416%)	E		
324	**174**번 제제, **2mm** 비드 첨가	SP	0.4929 μm	
325	**175**번 제제, **2mm** 비드 첨가	SP	0.4804 μm	

[0665]

[0666] [표 2]

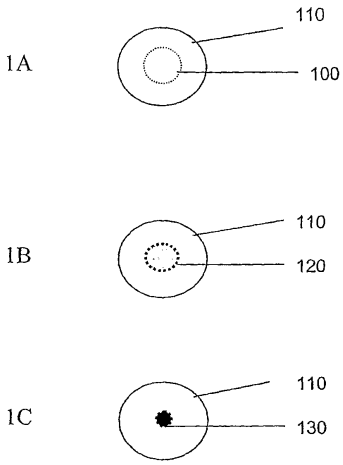
수양액 라파마이신 농도

2% 라파마이신-**PEG-EtOH** 용액 주사	평균 라파마이신 농도 (ng/mL)	표준편차 (ng/mL)
1.0 μL 유리체내	0.438 (주사 후 **1**일째)	0.141
3.0 μL 유리체내	0.355 (주사 후 **1**일째)	0.234
3.0 μL 결막하	0.338 (주사 후 **1**일째)	0.122
5.0 μL 전실에	0.167 (주사 후 **14**일째)	0.183
10.0 μL 전실에	0.004 (주사 후 **14**일째)	0.006

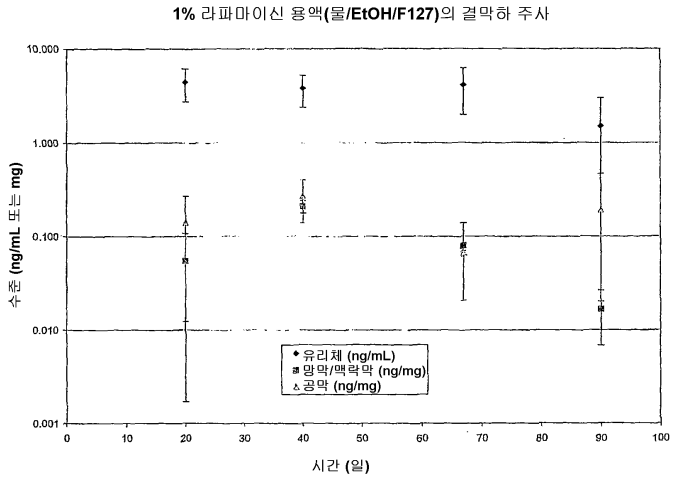
[0667]

도면

도면1

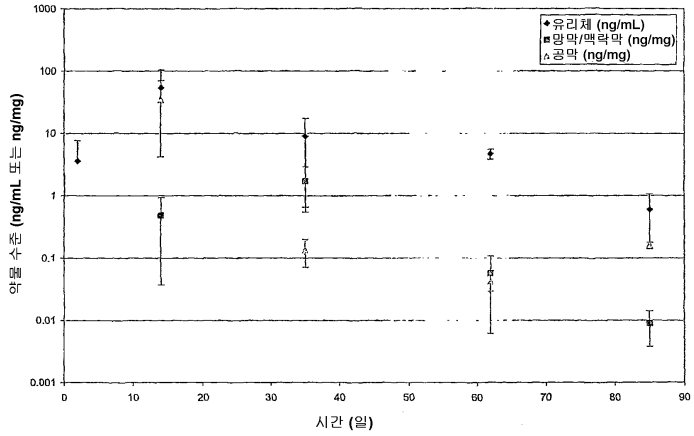

1A
110
100
1B
110
120
1C
110
130

도면2


1% 라파마이신 용액(물/EtOH/F127)의 결막하 주사
수준 (ng/mL 또는 mg)
10.000
1.000
0.100
0.010
0.001
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
시간 (일)
유리체 (ng/mL)
망막/맥락막 (ng/mg)
공막 (ng/mg)

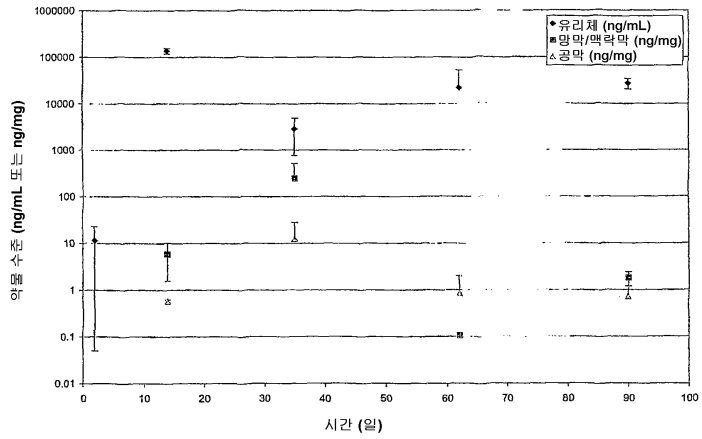
도면3

5% 라파마이신 용액**(PEG/EtOH)**의 결막하 주사

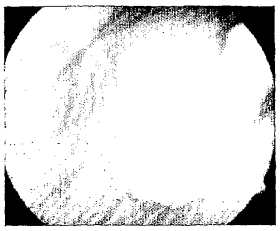


도면4

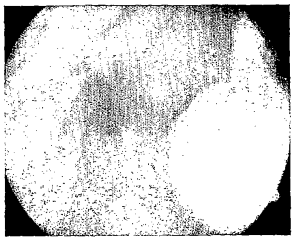
5% 라파마이신 용액**(PEG/EtOH)**의 유리체내 주사



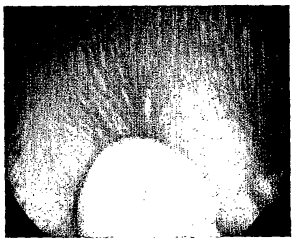
도면5



A.

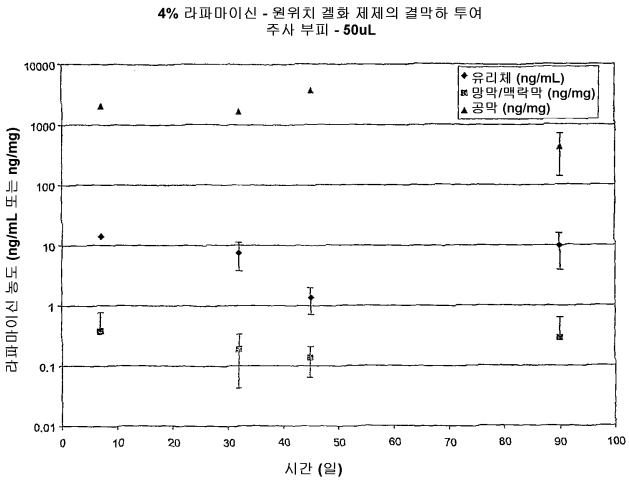


B.

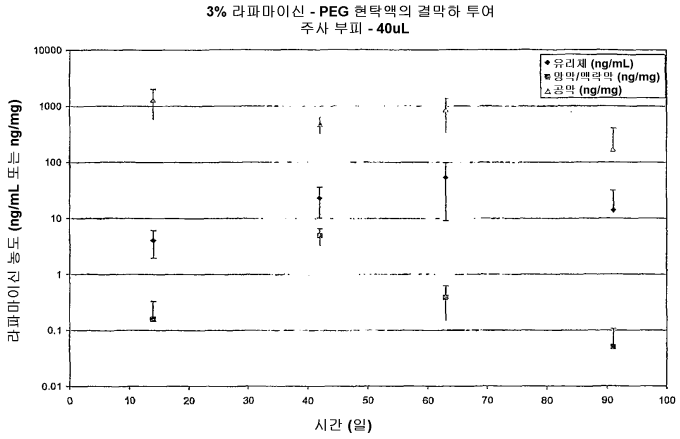


C.

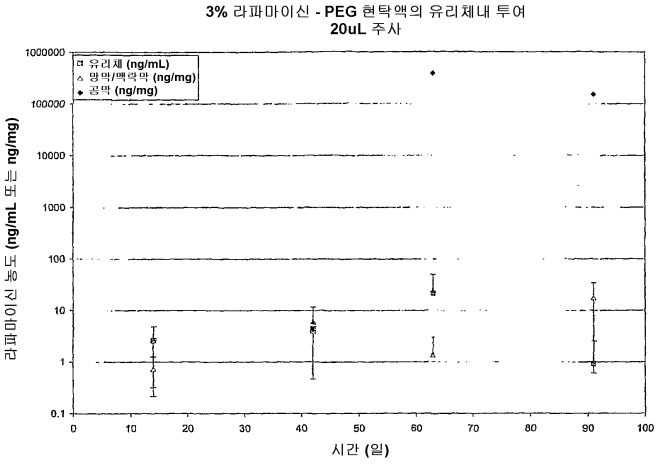
도면6


4% 라파마이신 - 원위치 겔화 제제의 결막하 투여
주사 부피 - 50uL
유리체 (ng/mL)
망막/맥락막 (ng/mg)
공막 (ng/mg)
라파마이신 농도 (ng/mL 또는 ng/mg)
10000
1000
100
10
1
0.1
0.01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
시간 (일)

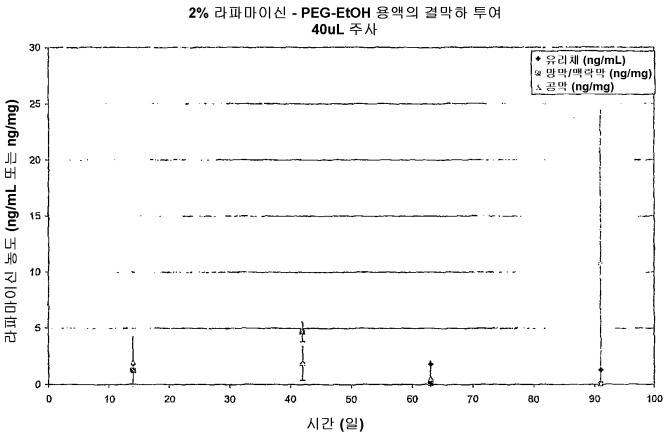
도면7


3% 라파마이신 - PEG 현탁액의 결막하 투여
주사 부피 - 40uL
유리체 (ng/mL)
맹막/맥락막 (ng/mg)
공막 (ng/mg)
라파마이신 농도 (ng/mL 또는 ng/mg)
시간 (일)

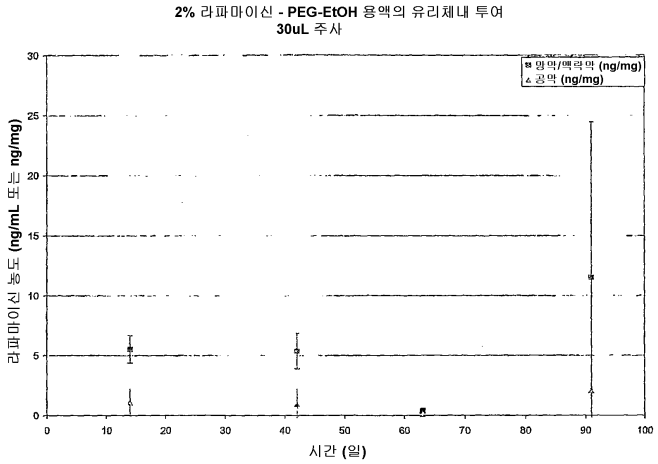
도면8


3% 라파마이신 - PEG 현탁액의 유리체내 투여
20uL 주사
유리체 (ng/mL)
맹막/맥락막 (ng/mg)
공막 (ng/mg)
라파마이신 농도 (ng/mL 또는 ng/mg)
시간 (일)

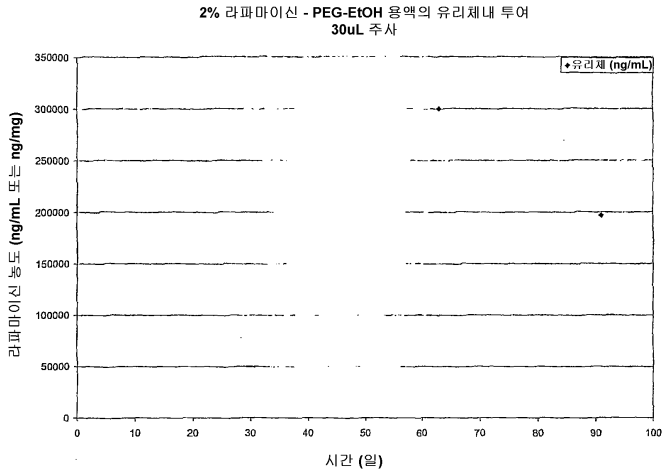
도면9


2% 라파마이신 - PEG-EtOH 용액의 결막하 투여
40uL 주사
유리체 (ng/mL)
맹막/맥락막 (ng/mg)
공막 (ng/mg)
라파마이신 농도 (ng/mL 또는 ng/mg)
시간 (일)

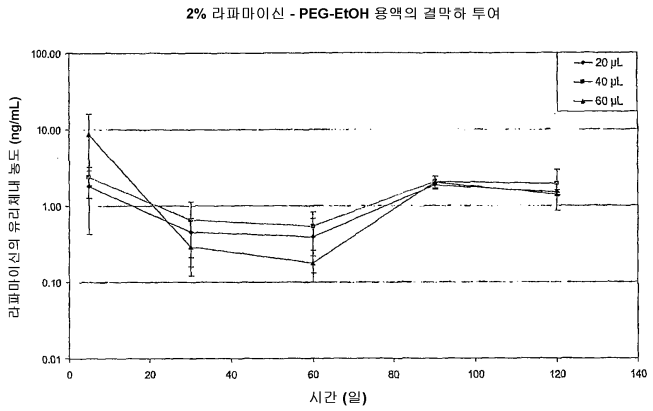
도면10



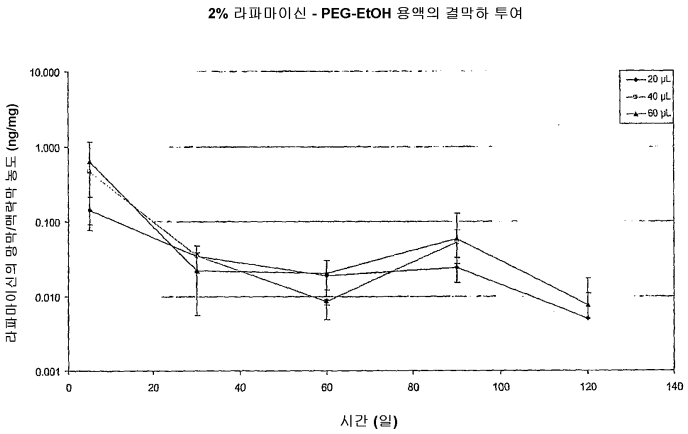
도면11



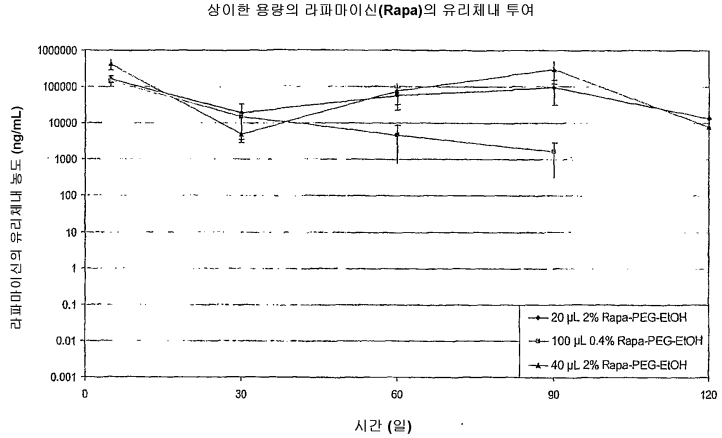
도면12



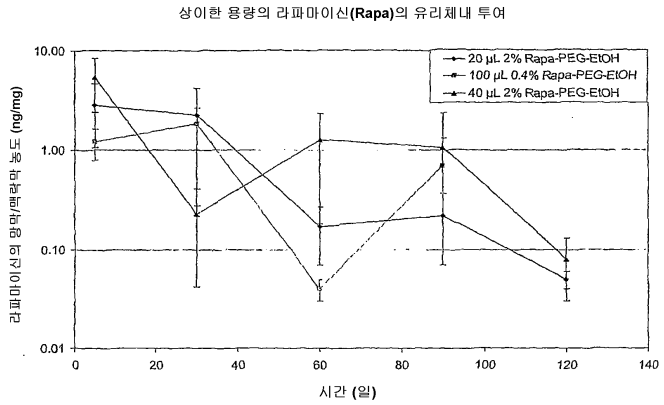
도면13



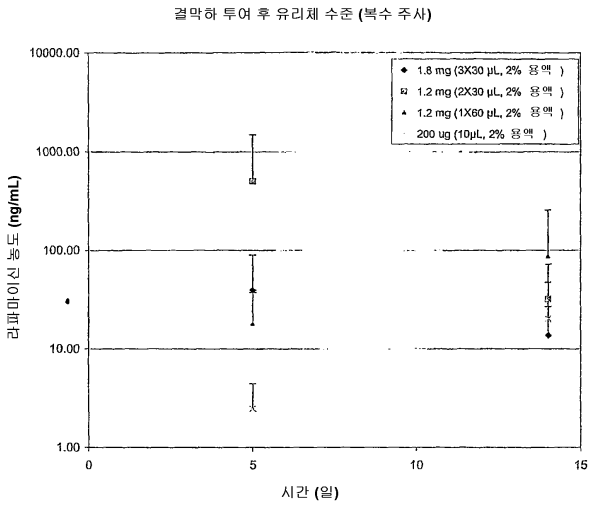
도면14



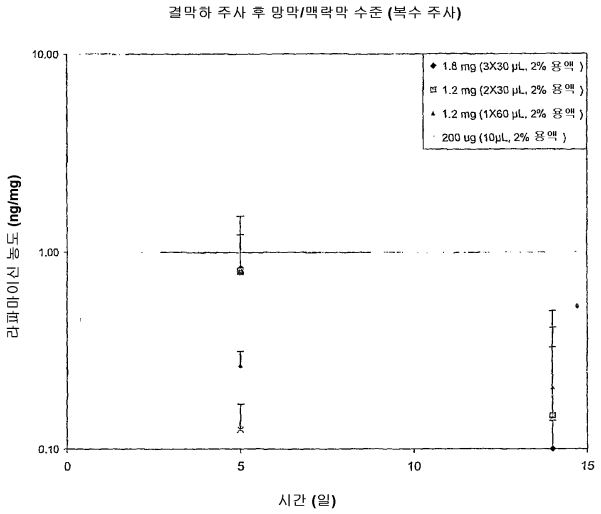
도면15



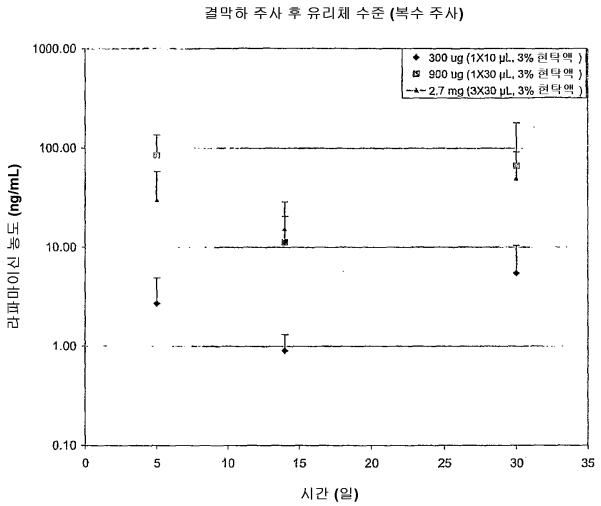
도면16



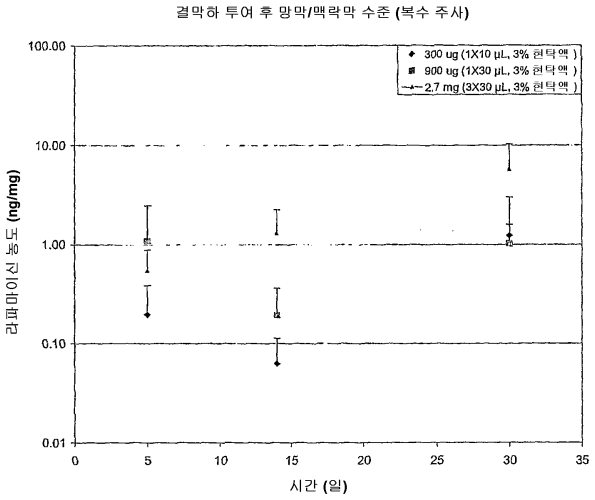
도면17



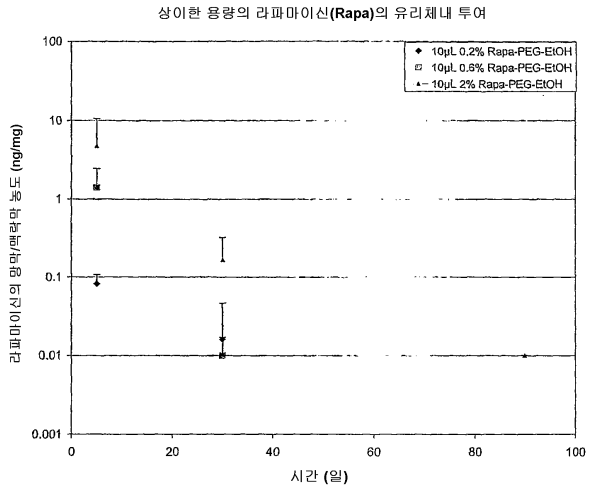
도면18



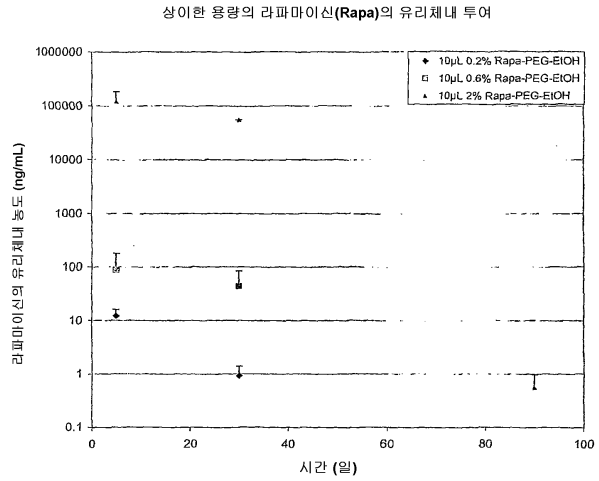
도면19



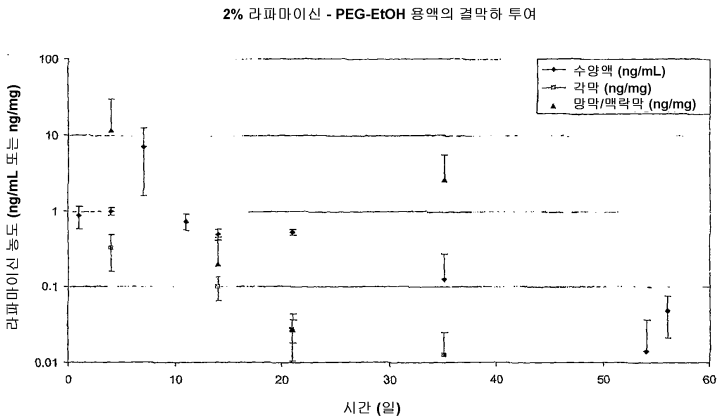
도면20



도면21



도면22


2% 라파마이신 - PEG-EtOH 용액의 결막하 투여
수양액 (ng/mL)
각막 (ng/mg)
망막/맥락막 (ng/mg)
라파마이신 농도 (ng/mL 또는 ng/mg)
100
10
1
0.1
0.01
0
10
20
30
40
50
60
시간 (일)