



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0006869

(43) 공개일자 2015년01월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/51 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7033577

(22) 출원일자(국제) 2013년05월03일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2014년11월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/039540

(87) 국제공개번호 WO 2013/166436

국제공개일자 2013년11월07일

(30) 우선권주장

61/642,261 2012년05월03일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

칼라 파마슈티컬스, 인크.

미국 02453 매사추세츠주 월섬 스위트 201 비버 스트리트 100

(72) 발명자

포포브, 알렉세이

미국 02453 매사추세츠주 월섬 호프 애비뉴 60

엔로우, 엘리자베스, 엠.

미국 02451 매사추세츠주 월섬 유닛 1624 블랙 베 어 드라이브 85

첸, 홍밍

미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 버치 힐 로드 16

(74) 대리인

양영준, 김영

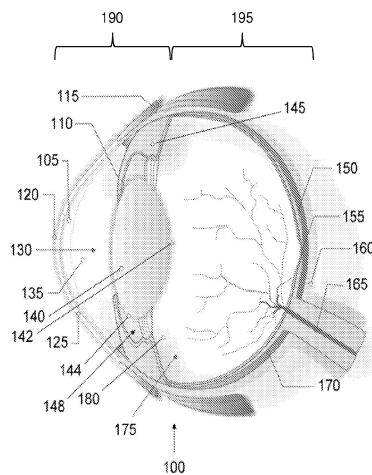
전체 청구항 수 : 총 91 항

(54) 발명의 명칭 개선된 점막 수송을 나타내는 제약 나노입자

(57) 요약

점액 중에서 입자 수송을 보조하는 입자, 조성물 및 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물 및 방법은 낮은 수용해도를 갖는 약제의 입자와 같은 입자의 표면 코팅물을 개질시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 입자를 포함하는 제약 조성물은 안과용 적용에 적절하고, 눈 앞쪽 및/또는 눈 뒤쪽에 약제를 전달하는데 사용될 수 있다.

대표도



도 15A

(30) 우선권주장

61/642,313	2012년05월03일	미국(US)
61/738,949	2012년12월18일	미국(US)
61/784,701	2013년03월14일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

로테프레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및

1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,

b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는

c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,

여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,

눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물.

청구항 2

로테프레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및

1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물 - 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 폴록사머, 폴리(비닐 알콜) 또는 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함함 -

을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및

1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,

여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,

눈에 국소 투여하기에 적합한 제약 조성물.

청구항 3

로테프레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및

1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

- a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,
 - b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는
 - c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,
- 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,
- 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,
- 여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,
- 환자의 눈에서 염증, 황반 변성, 황반 부종, 포도막염, 건성안 및/또는 다른 장애를 치료하는 방법.

청구항 4

- 로테프레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및
- 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물 - 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 폴록사머, 폴리(비닐 알콜) 또는 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함함 -
- 을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및
- 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함하며,
- 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,
- 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,
- 여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,
- 환자의 눈에서 염증, 황반 변성, 황반 부종, 포도막염, 건성안 및/또는 다른 장애를 치료하는 방법.

청구항 5

- 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자 - 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제를 포함함 -, 및
- 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물
- 을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및
- 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이며,
- 여기서 1종 이상의 표면 변경제는
- a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,
 - b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는
 - c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,
- 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,
- 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,
- 여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,
- 눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물.

청구항 6

약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자 - 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제를 포함함 -, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및

1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,

b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는

c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,

여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,

환자의 눈에서 황반 변성, 황반 부종 및/또는 또 다른 장애를 치료하는 방법.

청구항 7

약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자 - 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 브롬페낙 칼슘, 디클로페낙 유리산 또는 케토롤락 유리산을 포함함 -, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및

1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,

b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는

c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,

여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,

눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물.

청구항 8

약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자 - 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 브롬페낙 칼슘, 디클로페낙 유리산 또는 케토롤락 유리산을 포함함 -, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및

1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

- a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,
- b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는
- c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하고,

여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는 것인,

환자의 눈에서 염증, 황반 변성, 황반 부종, 포도막염, 건성안, 녹내장 및/또는 다른 장애를 치료하는 방법.

청구항 9

코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안히드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자; 및

1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

- a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성하고, 소수성 블록은 코어 입자의 표면과 회합하고, 친수성 블록은 코팅된 입자의 표면에 존재하여 코팅된 입자를 친수성이 되게 함 -,
- b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는
- c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하고,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재하는 것인,

눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물.

청구항 10

코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안히드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 조성물을 대상체의 눈에 투여하고,

대상체의 눈에서의 조직에 약제를 전달하는 것을 포함하며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

- a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성하고, 소수성 블록은 코어 입자의 표면과 회합하고, 친수성 블록은 코팅된 입자의 표면에 존재하여 코팅된 입자를 친수성이 되게 함 -, 또는
 - b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는
 - c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하는 것인,
- 대상체에서 안구 병태를 치료, 진단, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 11

코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안하이드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자, 및

코어 입자를 둘러싸는 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 조성물을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 코어 입자 상의 코팅물은, 코팅물 없이 코어 입자로서 투여시 약제의 안구 생체이용률과 비교하여, 투여시 약제의 안구 생체이용률을 향상시키기에 충분한 양으로 조성물에 존재하는 것인,

대상체에서 약제의 안구 생체이용률을 향상시키는 방법.

청구항 12

코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안하이드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자, 및

코어 입자를 둘러싸는 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 조성물을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 조직에서 약제의 농도를 향상시키는 방법이며,

여기서 조직은 망막, 황반, 공막 또는 맥락막으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 코어 입자 상의 코팅물은 투여시 조직에서의 약제의 농도를, 코팅물 없이 코어 입자로서 투여시 조직에서의 약제의 농도와 비교하여 10% 이상 증가시키기에 충분한 양으로 조성물에 존재하는 것인,

대상체의 조직에서 약제의 농도를 향상시키는 방법.

청구항 13

로테프레드놀 에타보네이트를 포함하는 제약 조성물의 2회 이상의 용량을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 연속 용량 사이의 기간은 약 4시간 이상, 약 6시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 36시간 이상 또는 약 48시간 이상이고,

여기서 눈의 조직에 전달되는 로테프레드놀 에타보네이트의 양은 대상체에서 안구 병태를 치료하는데 효과적인 것인,

제약 조성물의 반복 투여에 의해 대상체에서 안구 병태를 치료하는 방법.

청구항 14

1종 이상의 약제를 포함하는 제약 조성물의 2회 이상의 용량을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 연속 용량 사이의 기간은 약 4시간 이상, 약 6시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 36시간 이상 또는 약 48시간 이상이고,

여기서 1종 이상의 약제는 로테프레드놀 에타보네이트, 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 악시티닙, 브로페낙 칼슘, 디클로페낙 유리산, 케톨락 유리산 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되고,

여기서 눈의 조직에 전달되는 약제의 양은 대상체에서 안구 병태를 치료하는데 효과적인 것인,

제약 조성물의 반복 투여에 의해 대상체에서 안구 병태를 치료하는 방법.

청구항 15

코르티코스테로이드를 포함하는 코어 입자, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 제약 조성물이며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,

b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는

c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하고,

여기서 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖고,

여기서 코어 입자 상의 코팅물은 눈에 투여시 투여 후 30분에 각막 또는 방수로 이루어진 군으로부터 선택된 눈의 전방 부분에서의 코르티코스테로이드의 농도를, 코팅물 없이 코어 입자로서 투여시 상기 조직에서의 코르티코스테로이드의 농도와 비교하여 50% 이상 증가시키기에 충분한 양으로 존재하는 것인,

눈에 투여함으로써 전방 안구 장애를 치료하는데 적합한 제약 조성물.

청구항 16

코르티코스테로이드를 포함하는 코어 입자, 및

코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물

을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 조성물을 대상체의 눈에 투여하고,

투여 후 12시간 이상 동안 안검 결막, 안구 결막 또는 각막으로 이루어진 군으로부터 선택된 전방 안구 조직에서 안과용으로 유효한 수준의 코르티코스테로이드를 지속시키는 것을 포함하며,

여기서 1종 이상의 표면 변경제는

a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -,

b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는

c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함하는 것인,

눈에 투여함으로써 전방 안구 장애를 치료하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 폴록사머가 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖는 소수성 블록을 포함하고, 폴록사머가 폴록사머의 약 15 wt% 이상을 구성하는 친수성 블록을 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함

하는 삼블록 공중합체를 포함하고, 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성하고, 소수성 블록은 코어 입자의 표면과 회합하고, 친수성 블록은 코팅된 입자의 표면에 존재하여 코팅된 입자를 친수성이 되게 하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 눈 앞쪽의 조직에 약제를 전달하는 것을 포함하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 눈 뒤쪽의 조직에 약제를 전달하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 코어 입자에 공유적으로 부착되는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 코어 입자에 비공유적으로 흡착되는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 나노미터 제곱당 약 0.01 이상, 약 0.02 이상, 약 0.05 이상, 약 0.1 이상, 약 0.2 이상, 약 0.5 이상, 약 1 이상, 약 2 이상, 약 5 이상, 약 10 이상 또는 약 20 이상의 분자의 밀도로 코어 입자의 표면 상에 존재하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 선형 중합체를 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 삼블록 공중합체의 친수성 블록이 삼블록 중합체의 약 20 wt% 이상, 약 30 wt% 이상, 약 40 wt% 이상, 약 50 wt% 이상 또는 약 60 wt% 이상 및/또는 삼블록 공중합체의 약 80 wt% 이하를 구성하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 삼블록 공중합체의 소수성 블록 부분이 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상 또는 약 6 kDa 이상 및/또는 약 20 kDa 이하, 약 10 kDa 이하 또는 약 8 kDa 이하의 분자량을 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 삼블록 공중합체가 폴리(에틸렌 옥시드)-폴리(프로필렌 옥시드)-폴리(에틸렌 옥시드) 또는 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(프로필렌 옥시드)-폴리(에틸렌 글리콜)인 조성물 또는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 삼블록 공중합체의 친수성 블록이 폴리(에틸렌 옥시드) 또는 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 이들의 유도체를 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리(에틸렌 옥시드) 또는 폴리(에틸렌 글리콜) 블록이 약 2 kDa 이상, 약 3 kDa 이상 또는 약 4 kDa 이상의 분자량을 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 삼블록 공중합체의 소수성 블록이 폴리(프로필렌 옥사이드)인 조성물 또는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리(프로필렌 옥사이드) 블록이 약 1.8 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 2.5 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상 또는 약 5 kDa 이상의 분자량을 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제 및/또는 중합체가 약 2 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 20 kDa 이상, 약 50 kDa 이상, 약 80 kDa 이상, 약 100 kDa 이상 또는 약 120 kDa 이상의 분자량을 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체가 약 200 kDa 이하, 약 180 kDa 이하, 약 150 kDa 이하, 약 130 kDa 이하, 약 100 kDa 이하, 약 80 kDa 이하, 약 50 kDa 이하 또는 약 30 kDa 이하의 분자량을 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체가 약 40% 이상 가수분해, 약 50% 이상 가수분해, 약 60% 이상 가수분해, 약 70% 이상 가수분해, 약 80% 이상 가수분해 또는 약 90% 이상 가수분해되는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체가 약 94% 이하, 약 90% 이하, 약 85% 이하 또는 약 80% 이하 가수분해되는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 중합체가 폴리비닐 알콜인 조성물 또는 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 입자 각각이 결정질 약제 또는 그의 염을 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 입자 각각이 무정형 약제 또는 그의 염을 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 입자 각각이 고체 약제의 염을 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 입자 각각이 중합체, 지질, 단백질 또는 이들의 조합물에 캡슐화된 약제 또는 그의 염을 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 치료제 또는 진단제 중 적어도 하나인 조성물 또는 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 소분자, 펩티드, 펩티드모방체, 단백질, 핵산 또는 지질 중 적어도 하나인 조성물 또는 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 코르티코스테로이드인 조성물 또는 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 로테프레드놀 에타보네이트인 조성물 또는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 항-VEGF 작용제를 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 티로신 키나제 억제제를 포함하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 25℃에서 약 1 mg/mL 이하, 약 0.1 mg/mL 이하 또는 약 0.01 mg/mL 이하의 수용해도를 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 코어 입자의 약 50 wt% 이상, 코어 입자의 약 80 wt% 이상, 코어 입자의 약 85 wt% 이상, 코어 입자의 약 90 wt% 이상, 코어 입자의 약 95 wt% 이상 또는 코어 입자의 약 99 wt% 이상을 구성하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 입자가 약 10 nm 이상, 약 50 nm 이상 또는 약 100 nm 이상 및 약 1 μ m 이하의 평균 크기를 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅된 입자가 약 10 nm 이상, 약 50 nm 이상 또는 약 100 nm 이상 및 약 1 μ m 이하의 평균 크기를 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅된 입자가 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1.0 초과의 상대 속도를 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 조성물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 대상체의 눈에 국소 투여하기에 적합한 제약 제제.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 코어 입자 상의 코팅물이 투여시 조직에서의 약제의 농도를, 코팅

물 없이 코어 입자로서 투여시 조직에서의 약제의 농도와 비교하여 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 또는 약 100% 이상 증가시키기에 충분한 양으로 조성물에 존재하는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 안구 병태가 후방 안구 병태인 조성물 또는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 안구 병태가 망막 장애인 조성물 또는 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 안구 병태가 염증, 황반 변성, 황반 부종, 포도막염, 건성안 또는 녹내장인 조성물 또는 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 조성물 또는 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 조직이 망막, 황반, 공막 또는 맥락막인 조성물 또는 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약제의 하나 이상의 분해물을 포함하고, 각각의 또는 적어도 하나의 분해물의 농도가 약제의 중량에 대해 약 2 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.8 wt% 이하, 약 0.6 wt% 이하, 약 0.4 wt% 이하, 약 0.2 wt% 이하, 약 0.15 wt% 이하 또는 약 0.1 wt% 이하인 조성물 또는 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 다분산 지수가 약 0.5 이하, 약 0.4 이하, 약 0.3 이하, 약 0.2 이하, 약 0.15 이하, 약 0.1 이하 또는 약 0.05 이하인 조성물 또는 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 눈에 국소 투여하기에 적합한 조성물.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 눈에 직접 주사하기에 적합한 조성물.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 눈에 국소 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 눈에 직접 주사로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 안과용으로 유효한 수준이 IC50 또는 IC90 값인 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 코르티코스테로이드인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, RTK 억제제가 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 약시티닙 또는 이들의 조합물인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 시클로옥시게나제 (COX) 억제제인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제가 COX-2 억제제인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 혈관신생 억제제인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 프로스타글란딘 유사체인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 NSAID인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 베타 차단제인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 탄산 안하이드라제 억제제인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 로테프레드놀 에타보네이트인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염이 브롬페낙 칼슘인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체이고, 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성하는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체이고, 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해되는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 폴리소르베이트인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제가 폴리(비닐 알콜)인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.5 이하, 약 0.3이하 또는 약 0.2 이하의 PDI를 갖는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.1 이상 및 약 0.5 이하, 약 0.1 이상 및 약 0.3 이하 또는 약 0.1 이상 및 약 0.2 이하의 PDI를 갖는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅물이 약 100 nm 이하, 약 50 nm 이하, 약 30 nm 이하 또는 약 10 nm 이하의 두께를 갖는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에 존재하는 표면 변경제의 총량이 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.01% 내지 약 5 중량% 또는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 1종 이상의 유리 표면 변경제를 포함하고; 임의로, 용액 중 유리 표면 변경제(들) 및 입자의 표면 상의 표면 변경제가 동일한 표면 변경제(들)이고; 임의로, 용액 중 유리 표면 변경제(들) 및 입자의 표면 상의 표면 변경제가 조성물에서 서로 평형을 이루는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 약제 또는 그의 염 (A)이 본원에 확인된 바와 같은 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18 또는 A19, 또는 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18 또는 A19의 종으로부터 선택되는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 변경제 (B)가 본원에 확인된 바와 같은 B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8 또는 B9, 또는 B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8 또는 B9의 종으로부터 선택되는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제가 글리세린을 포함하는 것인 제약 조성물 또는 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 약제의 하나 이상의 분해물을 포함하고, 각각의 분해물의 농도가 약제의 중량에 대해 약 1 wt% 이하인 제약 조성물 또는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 점액 중에서 입자 수송을 보조하는 입자, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 입자, 조성물 및 방법은 안과용 및/또는 다른 적용에서 사용될 수 있다.

배경 기술

[0002] 눈, 코, 폐, 위장관 및 여성 생식 기관을 포함한 신체로의 진입의 다양한 지점에 존재하는 점액층은 자연발생적으로 점착성이며, 병원체, 알레르겐 및 이물질(debris)을 효과적으로 포착하고 점액 교체(mucus turnover)를 통해 급속히 제거함으로써 그들에 대해 신체를 보호하는 역할을 한다. 점막을 통한 치료용, 진단용 또는 영상화용 입자의 효과적인 전달을 위해, 입자는 점액층을 용이하게 관통하여 점액 부착 및 신속한 점액 클리어런스(mucus clearance)를 피해야 한다. 약제(pharmaceutical agent)를 혼입하는 입자 (마이크로입자 및 나노입자 포함)는 안과용 적용에 특히 유용하다. 그러나, 신속한 클리어런스 및/또는 다른 이유로 인해 투여된 입자가 유효한 양으로 눈 조직에 전달되는 것은 종종 곤란하다. 따라서, 눈에 약제의 투여 (예를 들어, 국소 적용 또는 직접 주사)를 위한 새로운 방법 및 조성물이 유익할 수 있을 것이다.

발명의 내용

[0003] 발명의 개요

[0004] 본 설명은 일반적으로 점액 중에서 입자 수송을 보조하는 입자, 조성물 및 방법, 특히 안과용 및/또는 다른 적용을 위한 입자, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0005] 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서 조성물은 눈의 질환 또는 병태를 치료하기 위한 코르티코스테로이드, 예컨대 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)를 포함하는 다수의 입자를 포함한다. 입자는 점액에 대한 입자의 부착을 감소시키고/거나 생리학적 점액을 통한 입자의 관통을 촉진시키는 표면 변경제(surface-altering agent)를 포함한다. 이러한 조성물은 시판 제제, 예컨대 로테맥스(Lotemax)[®] 또는 알렉스(Alrex)[®]에 비해 유리한데, 그 이유는 본원에 기재된 조성물은 안구 조직의 점액층을 더 용이하게 관통하여 점액 부착 및/또는 신속한 점액 클리어런스를 피하거나 최소화할 수 있기 때문이다. 따라서, 조성물은 표적 조직에 더 효과적으로 전달될 수 있고 더 오래 보유될 수 있다. 결과적으로, 본원에 기재된 조성물을 시판 제제보다 더 낮은 용량으로 및/또는 덜 빈번히 투여하여 유사하거나 보다 우수한 노출을 달성할 수 있다. 더욱이, 본원에 기재된 조성물의 비교적 낮은 및/또는 낮은 빈도의 투여로 인해 더 적거나 덜 심한 부작용, 더 바람직한 독성 프로파일, 및/또는 개선된 환자의 순응도(patient compliance)가 초래될 수 있다.

[0006] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 눈의 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 수용체 티로신 키나제(RTK) 억제제, 예컨대 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙 및 악시티닙을 포함하는 다수의 입자를 포함할 수 있다. 눈에 국소 투여될 수 있는 조성물을 포함한, 이러한 입자를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 이유로 인해, 이러한 조성물은 종래의 제제 (예를 들어, 이러한 약제의 수성 현탁액)에 비해 특정 이점을 가질 수 있다.

[0007] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 눈의 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 비스테로이드계 항염증제(NSAID), 예컨대 브로페낙의 2가 또는 3가 금속 염 (예를 들어, 브로페낙 칼슘), 디클로페낙 (예를 들어, 디클로페낙 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염), 또는 케토롤락 (예를 들어, 케토롤락 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염)을 포함하는 다수의 입자를 포함할 수 있다. 눈에 국소 투여될 수 있는 조성물을 포함한, 이러한 입자를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 이유로 인해, 이러한 조성물은 종래의 제제 (예를 들어, 상응하는 약제의 수용액)에 비해 이점을 가질 수 있다.

[0008] 실시양태 중 한 세트에서, 눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 로테프레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성(configuration)을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면

상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0009]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 눈에 국소 투여하기에 적합한 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 로테프 레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프 레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물 - 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 폴록사머, 폴리(비닐 알콜) 또는 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함함 -을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0010]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 일련의 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 환자의 눈에서 염증, 황반 변성, 황반 부종, 포도막염, 건성안 및/또는 다른 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 다수의 코팅된 입자를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함한다. 다수의 코팅된 입자는 로테프 레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프 레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0011]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 환자의 눈에서 염증, 황반 변성, 황반 부종, 포도막염, 건성안 및/또는 다른 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 로테프 레드놀 에타보네이트를 포함하는 코어 입자 - 여기서 로테프 레드놀 에타보네이트는 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성함 -, 및 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물 - 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 폴록사머, 폴리(비닐 알콜) 또는 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함함 -을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0012]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자를 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 약제 또는 그의 염은 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제를 포함한다. 다수의 코팅된 입자는 또한 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함하고, 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0013]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 환자의 눈에서 황반 변성, 황반 부종 및/또는 또 다른 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자 - 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제를 포함함 -, 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는

것을 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0014]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자 - 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 브롬페낙 칼슘, 디클로페낙 유리산 또는 케토틴락 유리산을 포함함 -, 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0015]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 환자의 눈에서 염증, 황반 변성, 황반 부종, 포도막염, 건성안, 녹내장 및/또는 다른 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자 - 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 구성하고, 브롬페낙 칼슘, 디클로페낙 유리산 또는 케토틴락 유리산을 포함함 -를 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 제약 조성물을 환자의 눈에 투여하는 것을 포함한다. 다수의 코팅된 입자는 또한 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함하고, 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0016]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안히드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자를 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 다수의 코팅된 입자는 또한 코어 입자를 둘러싸는 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함하고, 여기서 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성하고, 소수성 블록은 코어 입자의 표면과 회합하고, 친수성 블록은 코팅된 입자의 표면에 존재하여 코팅된 입자를 친수성이 되게 함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다.

[0017]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 대상체에서 안구 병태를 치료, 진단, 예방 또는 관리하는 방법이 제공된다. 방법은 코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안히드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자, 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을

포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 조성물을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성하고, 소수성 블록은 코어 입자의 표면과 회합하고, 친수성 블록은 코팅된 입자의 표면에 존재하여 코팅된 입자를 친수성이 되게 함 -, 또는 b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 방법은 대상체의 눈에서의 조직에 약제를 전달하는 것을 포함한다.

[0018]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 대상체에서 약제의 안구 생체이용률(ocular bioavailability)을 증진시키는 방법이 제공된다. 방법은 조성물을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조성물은 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 코팅된 입자는 코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안히드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자, 및 코어 입자를 둘러싸는 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함한다. 코어 입자 상의 코팅물은, 코팅물 없이 코어 입자로서 투여시 약제의 안구 생체이용률과 비교하여, 투여시 약제의 안구 생체이용률을 향상시키기에 충분한 양으로 조성물에 존재한다.

[0019]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 대상체의 조직에서 약제의 농도를 향상시키는 방법이 제공된다. 방법은 조성물을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조성물은 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 코팅된 입자는 코르티코스테로이드, 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, NSAID, 베타 차단제 및 탄산 안히드라제 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 약제 또는 그의 염을 포함하는 코어 입자, 및 코어 입자를 둘러싸는 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함한다. 조직은 망막, 황반, 공막 또는 맥락막으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 코어 입자 상의 코팅물은 투여시 조직에서의 약제의 농도를, 코팅물 없이 코어 입자로서 투여시 조직에서의 약제의 농도와 비교하여 10% 이상 증가시키기에 충분한 양으로 조성물에 존재한다.

[0020]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 제약 조성물의 반복 투여에 의해 대상체에서 안구 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 로테프레드놀 에타보네이트를 포함하는 제약 조성물의 2회 이상의 용량을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 연속 용량 사이의 기간은 약 4시간 이상, 약 6시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 36시간 이상 또는 약 48시간 이상이고, 여기서 눈의 조직에 전달되는 로테프레드놀 에타보네이트의 양은 대상체에서 안구 병태를 치료하는데 효과적이다.

[0021]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 제약 조성물의 반복 투여에 의해 대상체에서 안구 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 1종 이상의 약제를 포함하는 제약 조성물의 2회 이상의 용량을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 연속 용량 사이의 기간은 약 4시간 이상, 약 6시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 36시간 이상 또는 약 48시간 이상이다. 1종 이상의 약제는 로테프레드놀 에타보네이트, 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 악시티닙, 브롬페낙 칼슘, 디클로페낙 유리산, 케토롤락 유리산 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 눈의 조직에 전달되는 약제의 양은 대상체에서 안구 병태를 치료하는데 효과적이다.

[0022]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 눈에 투여함으로써 전방 안구 장애(anterior ocular disorder)를 치료하는데 적합한 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 코르티코스테로이드를 포함하는 코어 입자, 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 코어 입자 상의 코팅물은 눈에 투여시 투여 후 30분에 각막 또는 방수(aqueous humor)로 이루어진 군으로부터 선택된 눈의 전방 부분(anterior component of the eye)에서의 코르티코스테로이드의 농도를, 코팅물 없이 코어 입자로서 투여시 상기 조직에서의 코르티코스테로이드의 농도와 비교하여 50% 이상 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다.

[0023]

실시양태 중 또 다른 세트에서, 눈에 투여함으로써 전방 안구 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 조성물을 대상체의 눈에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 조성물은 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 다수의 코팅된 입자는 코르티코스테로이드를 포함하는 코어 입자, 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하

는 코팅물을 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 a) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 -, b) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -, 또는 c) 폴리소르베이트 중 적어도 하나를 포함한다. 방법은 투여 후 12시간 이상 동안 안검 결막(palpebral conjunctiva), 안구 결막(bulbar conjunctiva) 또는 각막으로 이루어진 군으로부터 선택된 전방 안구 조직에서 안과용으로 유효한 수준의 코르티코스테로이드를 지속시키는 것을 포함한다.

[0024]

본 발명의 다른 이점 및 신규 특질은 첨부한 도면과 함께 고려시 본 발명의 다양한 비제한적 실시양태의 하기 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다. 본 명세서 및 참조로 포함된 문서가 상반되고/거나 불일치되는 개시를 포함하는 경우에, 본 명세서가 지배할 것이다. 참조로 포함된 2개 이상의 문서가 서로에 대하여 상반되고/거나 불일치되는 개시를 포함한다면, 발효일이 더 늦은 문서가 지배하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0025]

본 발명의 비제한적 실시양태는, 개요적이고 일정한 비율로 확대하여 도시하고자 하는 것은 아닌, 첨부한 도면을 참조로 예로 기재될 것이다. 도면에서, 예시된 각각의 동일하거나 거의 동일한 성분은 전형적으로 단일 숫자에 의해 나타내진다. 명확성을 목적으로, 모든 성분이 모든 도면에 표시되는 것은 아니고, 당업자가 본 발명을 이해할 수 있도록 하는데 예시가 필수적이지 않은 경우 본 발명의 각각의 실시양태의 모든 성분이 표시되는 것도 아니다. 도면에서,

도 1은 실시양태 중 한 세트에 따른, 코팅물 및 코어를 갖는 점액-관통 (mucus-penetrating) 입자의 개략도이다.

도 2A는 실시양태 중 한 세트에 따른, 200 nm 카르복실화 폴리스티렌 입자 (음성 대조군), 200 nm PEG화 폴리스티렌 입자 (양성 대조군), 및 밀링에 의해 제조되고 상이한 표면 변경제로 코팅된 나노결정 입자 (샘플)에 대한 인간 자궁경질의 점액(cervicovaginal mucus: CVM)에서의 앙상블(ensemble) 평균낸 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 를 나타내는 플롯이다.

도 2B는 실시양태 중 한 세트에 따른, 밀링에 의해 제조되고 상이한 표면 변경제로 코팅된 나노결정 입자에 대한 CVM에서의 상대 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 나타내는 플롯이다.

도 3A-3D는 실시양태 중 한 세트에 따른, 상이한 표면 변경제로 코팅된 나노결정 입자의 앙상블 내에서 CVM에서의 궤도-평균 속도(trjectory-mean velocity) $V_{\text{평균}}$ 의 분포를 나타내는 히스토그램이다.

도 4는 실시양태 중 한 세트에 따른, PPO 블록의 분자량 및 PEO 중량 함량 (%)에 대해 맵핑된, 상이한 PEO-PPO-PEO 플루로닉(Pluronic)[®] 삼블록 공중합체로 코팅된 나노결정 입자에 대한 CVM에서의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 나타내는 플롯이다.

도 5는 실시양태 중 한 세트에 따른, 플루로닉[®] F127 (MPP, 점액-관통 입자) 또는 소듐 도데실 술페이트 (CP, 종래의 입자, 음성 대조군)로 코팅된 상이한 코어 물질을 갖는 고체 입자에 대한 CVM을 통한 대량 수송(mass transport)을 나타내는 플롯이다.

도 6A-6C는 실시양태 중 한 세트에 따른, 시판되는 처방 로테프레드놀 에타보네이트, 로테맥스[®], 또는 플루로닉[®] F127로 코팅된 로테프레드놀 에타보네이트의 입자의 투여 후 뉴질랜드 백색 토끼의 안검 결막 (도 6A), 안구 결막 (도 6B), 및 각막 (도 6C) 중 로테프레드놀 에타보네이트의 약물 수준을 나타낸다.

도 7A는 실시양태 중 한 세트에 따른, 다양한 폴리(비닐 알콜) (PVA)로 코팅된 PSCOO⁻ 입자에 대한 인간 자궁경질의 점액 (CVM)에서의 앙상블 평균낸 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 를 나타내는 플롯이다.

도 7B는 실시양태 중 한 세트에 따른, 다양한 PVA로 코팅된 PSCOO⁻ 입자에 대한 CVM에서의 상대 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 나타내는 플롯이다.

도 8은 실시양태 중 한 세트에 따른, PVA의 분자량 및 가수분해도에 따라 맵핑된 다양한 PVA와 함께 인큐베이션

된 PSCOO⁻ 입자에 대한 CVM에서의 상대 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 나타내는 플롯이다. 각각의 데이터 점은 특정의 PVA로 안정화된 입자에 대한 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 나타낸다.

도 9A-9B는 실시양태 중 한 세트에 따른, 다양한 PVA로 코팅된 PSCOO 나노입자의 시험관내 CVM에서의 벌크 수송(bulk transport)을 나타내는 플롯이다. 음성 대조군은 코팅되지 않은 200 nm PSCOO 입자이고; 양성 대조군은 플루로닉[®] F127로 코팅된 200 nm PSCOO 입자이다. 도 9A-9B는 2개의 상이한 CVM 샘플을 사용하여 수득된 데이터를 나타낸다.

도 10A-10B는 실시양태 중 한 세트에 따른, CVM에서 다중-입자 추적(multiple-particle tracking)에 의해 측정된 바와 같은, 다양한 PVA를 사용한 유화에 의해 제조된 폴리(락트산) (PLA) 나노입자 (샘플)에 대한 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ (도 10A) 및 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ (도 10B)를 나타내는 플롯이다.

도 11은 실시양태 중 한 세트에 따른, PVA의 분자량 및 가수분해도에 따라 맵핑된 다양한 PVA를 사용한 유화에 의해 제조된 PLA 나노입자에 대한 CVM에서의 상대 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 나타내는 플롯이다. 각각의 데이터 점은 특정의 PVA로 안정화된 입자의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 나타낸다.

도 12A-12B는 실시양태 중 한 세트에 따른, CVM에서 다중-입자 추적에 의해 측정된 바와 같은, 피렌 나노입자 (샘플) 및 대조군에 대한 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ (도 12A) 및 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ (도 12B)를 나타내는 플롯이다.

도 13A-13F는 실시양태 중 한 세트에 따른, 다양한 표면 변경제로 수득된 피렌/나노결정 (샘플 = 피렌 나노입자, 양성 = 200 nm PS-PEG5K, 음성 = 200 nm PS-COO)에 대한 대표적 CVM 속도 ($V_{\text{평균}}$) 분포 히스토그램이다.

도 14는 실시양태 중 한 세트에 따른, PVA의 분자량 및 가수분해도에 따라 맵핑된 CVM에서의 PVA로 코팅된 피렌 나노결정에 대한 상대 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 의 플롯이다.

도 15A-15B는 실시양태 중 한 세트에 따른, 눈의, 점액층 (도 15B)을 포함한, 구성 부분 (도 15A)을 나타내는 개략도이다.

도 15C는 실시양태 중 한 세트에 따른, 국소 점적 주입 후 눈의 점액층에서 MPP 및 CP를 나타내는 개략도이다. MPP는 글리코칼릭스를 향해 외부 점액층을 용이하게 관통할 수 있으며, 한편 CP는 점액의 외층에서 부동화될 수 있다. 신체의 자연 클리어런스 메커니즘에 의한 외층의 클리어런스는 CP 제거에 의해 수반될 수 있으며, 한편 MPP는 덜 신속히 클리어런스된 글리코칼릭스에 보유되고, 이는 안구 표면에 장기간 체류를 야기한다.

도 16은 실시양태 중 한 세트에 따른, 국소 적용된 약물이 눈 뒤쪽으로 이송될 수 있는 3개의 주요 경로를 예측하는 개략도이다.

도 17A-17B는 실시양태 중 한 세트에 따른, 눈의 PK 연구에서 시판 제제의 투여 후 LE의 수준보다 더 높은 LE MPP 제제의 투여 후 각막 중 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)의 수준을 나타내는 플롯이다. 등가 약물 용량을 $t = 0$ 에서 NZW 토끼의 눈에 국소 투여하였다.

도 18은 실시양태 중 한 세트에 따른, 점안액(eye drop) 점적 주입 후 30분에 생체내 안구 조직 중 MPP (플루로닉[®] F127로 코팅된 로테프레드놀 에타보네이트 나노결정)의 분포를 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μL 용량의 0.5% 로테프레드놀 에타보네이트 MPP 제제 또는 시판 점적약제, 로테맥스[®]를 제공하였다. 인간의 황반이 위치되는 망막, 맥락막, 및 공막을 샘플 추출한다. 오차 막대(Error bar)는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (SEM, $n = 6$).

도 19는 실시양태 중 한 세트에 따른, 플루티카손 프로피오네이트 및 로테프레드놀 에타보네이트 나노결정의 표면 상에 플루로닉[®] F127의 밀도를 나타내는 막대 그래프이다.

도 20은 실시양태 중 한 세트에 따른, PPO 블록의 분자량 및 PEO 중량 함량 (%)에 대하여 맵핑된, 상이한 PEO-PPO-PEO 플루로닉[®] 삼블록 공중합체의 존재하에 밀링에 의해 수득된 로테프레드놀 에타보네이트 나노입자에 대한 CVM 이동성 점수를 나타내는 플롯이다. 점수 기준은 다음과 같다: 0-0.5 부동성; 0.51-1.5 약간 이동성;

1.51-2.5 중간 정도로 이동성; 및 2.51-3.0 매우 이동성. 안정한 나노현탁액을 생성할 수 없었던 샘플은 *로 경계를 표시하고 부동성으로 간주하였다 (이동성 점수 <0.5).

도 21은 하기 제제의 점액으로의 대량 수송을 나타내는 플롯이다: 로테프레드놀 에타보네이트 및 플루로닉® F127 (LE F127)을 포함하는 점액 관통 입자, 로테프레드놀 에타보네이트 및 소듐 도데실 술페이트 (LE SDS)를 포함하는 입자, 및 시판 제제 로테맥스®. 플루로닉® F127에 대한 로테프레드놀 에타보네이트의 비는 1:1 wt%이며, 한편 SDS에 대한 로테프레드놀 에타보네이트의 비는 50:1 wt%이다. 비처리 200 nm 카르복실화 폴리스티렌 구체 및 플루로닉® F127로 처리된 200 nm 카르복실화 폴리스티렌 구체를 각각 음성 및 양성 대조군으로서 이용하였다.

도 22는 로테프레드놀 에타보네이트의 특정 분해물(degradant)의 화학 구조를 나타낸다.

도 23A-23B는 생체내 안구조직 중 LE의 약동학 (PK)을 나타내는 플롯이다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6). 도 23A: 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% LE MPP 또는 LE SDS를 제공하였다. 도 23B: 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 로테맥스® 또는 LE SDS를 제공하였다. 로테맥스®에 관한 데이터는 동일 설비에서 동일 기법을 사용하여 수행된 이전 실험으로부터 수득하였다.

도 24는 생체내 안구 조직 중 LE의 약동학을 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 로테맥스®, 로테맥스® + F127, 또는 LE MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6). 로테맥스®에 관한 데이터는 동일 설비에서 동일 기법을 사용하여 수행된 이전 실험으로부터 수득하였다.

도 25는 생체내 안구 조직 중 LE의 약동학을 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 로테맥스® 또는 0.4% LE MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6).

도 26A-26R은 생체내 안구 조직 (예를 들어, 결막, 각막, 방수, 홍채 및 모양체 (ICB), 및 중심 망막) 및 생체내 혈장에서 LE 및 그의 2개의 주요 대사산물, PJ-91 및 PJ-90의 약동학을 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 로테맥스® 또는 0.4% LE MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6).

도 27은 플루티카손이 로딩된 다양한 PEG화 MPP에 대한 시험관내 방출 프로파일을 나타내는 플롯이다. 방출 조건: 37°C, PBS와 0.5% 트윈80.

도 28A-28B는 인간 자궁경질의 점액 중 종래의 나노입자 (도 28A) 및 본원에 기재된 MPP (도 28B)의 대표적인 15초 궤도를 나타낸다. MPP는 포착을 피했고 점액을 통해 확산가능하였다.

도 29A-29B는 소라페닙의 MPP (예를 들어, MPP1 및 MPP2) 및 비-MPP 비교군(comparator) (예를 들어, 소라페닙의 수성 현탁액)의 단일 국소 점적 주입 후 뉴질랜드 백색 토끼의 각막 (도 29A) 및 망막 (도 29B) 중 소라페닙 수준을 나타내는 플롯이다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6).

도 30은 생체내 방수 중 LE의 약동학 (PK)을 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 35 μ L 용량의 0.5% 로테맥스® 겔 또는 0.4% LE MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6).

도 31A는 생체내 뉴질랜드 백색 토끼의 방수 중 LE의 약동학을 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 상이한 백분율의 LE MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6).

도 31B는 생체내 NZW 토끼의 방수 중 LE의 AUC₀₋₆을 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 상이한 백분율의 LE MPP를 제공하였다.

도 32는 이온 성분, 예컨대 염화나트륨의 존재하에 LE MPP의 안정성을 나타내는 플롯이다. 삼각형: 0.45% 염화나트륨. 정사각형: 0.9% 염화나트륨. LE MPP를 동적 광 산란 (DLS)에 의해 모니터링하였다. -1주에서의 크기는 밀링 직후 및 LE MPP를 0주에서 최종 농도로 희석하기 전 입자 크기를 나타낸다. 도 32는 염화나트륨의 존재하에 LE MPP가 안정하였음을 나타낸다.

도 33A는 LE MPP의 입자 안정성을 나타내는 플롯이다. LE MPP의 2개의 샘플을 동적 광 산란 (DLS)에 의해 모니터링하였다. 하나의 샘플은 25 kGy의 감마 조사에 노출시켰고, 다른 하나의 샘플은 감마 조사에 노출시키지 않

았다.

도 33B는 생체내 뉴질랜드 백색 토끼의 각막 중 LE의 약동학을 나타내는 플롯이다. 토끼에게 토끼의 각각의 눈에 0.4% LE를 포함하는 1회 50 μ L 용량의 LE MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6).

도 34는 MPP를 함유하는 제제 중 브로페낙 칼슘 MPP의 예시적인 입자 크기 분포를 나타내는 플롯이다. 브로페낙 칼슘을 물, 125 mM의 CaCl_2 , 또는 50 mM의 트리스 완충제에서 밀링하였다. 입자 크기를 동적 광 산란에 의해 측정하였다. 모든 3개의 제제는 약 200 nm의 Z-평균 직경 및 < 0.2의 다분산 지수를 가졌다.

도 35A-35D는 브로페낙 칼슘을 포함하는 MPP가 실온에서 보관시 장기간에 걸쳐 안정함을 나타내는 플롯이다.

도 35A: 0.09% w/v 브로페낙-Ca 및 0.09% w/v 플루로닉® F127 (F127)의 농도로 희석되고 23일 동안 실온에서 보관된 브로페낙 칼슘 (브로페낙-Ca) MPP의 입자 Z-평균 크기. 도 35B: 0.09% w/v 브로페낙-Ca 및 0.09% w/v F127의 농도로 희석되고 23일 동안 실온에서 보관된 브로페낙-Ca MPP의 다분산 지수. 도 35C: 0.09% w/v 브로페낙-Ca 및 0.5% w/v F127의 농도로 희석되고 7 또는 12일 동안 실온에서 보관된 브로페낙-Ca MPP의 입자 Z-평균 크기. 도 35D: 0.09% w/v 브로페낙-Ca 및 0.5% w/v F127의 농도로 희석되고 7 또는 12일 동안 실온에서 보관된 브로페낙-Ca MPP의 다분산 지수.

도 36A-36B는 생체내 뉴질랜드 백색 토끼의 센터-펀치 망막(center-punch retina) 중 소라페넵 및 리니파넵의 약동학을 나타내는 플롯이다. 도 36A: 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 소라페넵-MPP 또는 0.5% 소라페넵 비-MPP 대조군을 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6). 도 36B: 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 2% 리니파넵-MPP 또는 2% 리니파넵 비-MPP 대조군을 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6).

도 37A-37B는 생체내 뉴질랜드 백색 토끼의 센터-펀치 망막 중 파조파넵 및 MGCD-265의 약동학을 나타내는 플롯이다. 도 37A: 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 파조파넵-MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6). 세포 IC_{50} 을 또한 참조용으로 나타냈다. 도 37B: 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 2% MGCD-265-MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6). 세포 IC_{50} 을 또한 참조용으로 나타냈다.

도 38A-38B는 생체내 HY79b 착색된(pigmented) 토끼의 안구 조직 중 세디라넵의 약동학을 나타내는 플롯이다. 도 38A: 토끼의 맥락막에 1회 50 μ L 용량의 2% 세디라넵-MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6). 세포 IC_{50} 을 또한 참조용으로 나타냈다. 도 38B: 토끼의 망막에 1회 50 μ L 용량의 2% 세디라넵-MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6). 세포 IC_{50} 을 또한 참조용으로 나타냈다.

도 39A-39B는 생체내 더치 벨티드(Dutch belted) 토끼의 안구 조직 중 악시티넵의 약동학을 나타내는 플롯이다. 도 39A: 토끼의 맥락막에 1회 50 μ L 용량의 2% 악시티넵-MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6). 세포 IC_{50} 을 또한 참조용으로 나타냈다. 도 39B: 토끼의 망막에 1회 50 μ L 용량의 2% 악시티넵-MPP를 제공하였다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n=6). 세포 IC_{50} 을 또한 참조용으로 나타냈다.

도 40A-40C는 토끼 VEGF (혈관 내피 성장 인자 수용체)-부하 모델(challenge model)에서 악시티넵-MPP의 효능을 나타내는 영상이다. 더치 벨티드 토끼에게 1-6일 동안 4시간 마다 50 μ L의 5% 악시티넵-MPP를 투여하였다. 제3일에, 토끼에게 VEGF를 유리체내 주입(intravitreal injection)하였다. 제6일에, 토끼는 플루오레세인 혈관 조영법에 의하면 누출에 도달하였다. 비히클 (음성 대조군) 군 중 토끼에게 1-6일에 4시간 마다 비히클을 제공하였다. 아바스틴(Avastin)® (양성 대조군) 군 중 토끼에게 제1일에 아바스틴®을 1회 유리체내 주입하였다.

도 41은 인간 자궁경질의 점액내로의 디클로페낙을 함유하는 입자의 벌크 수송을 나타내는 막대 그래프이다. 어떤 표면 변경제도 함유하지 않은 폴리스티렌 입자 (PS)를 음성, 비-MPP 대조군으로서 사용하였다. 코어에 폴리스티렌 및 표면 변경제로서 플루로닉® F127을 함유하는 입자 (PS F127)를 양성, MPP 대조군으로서 사용하였다. 디클로페낙 F127은 코어에 디클로페낙 및 표면 변경제로서 플루로닉® F127을 함유하는 입자를 나타낸다. 디클로페낙 SDS는 코어에 디클로페낙 및 표면 변경제로서 소듐 도데실 술페이트 (SDS)를 함유하는 입

자를 나타낸다.

도 42는 생체내에서 뉴질랜드 백색 토끼의 각막 중 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)의 약동학을 나타내는 플롯이다. 토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량으로 3종의 LE-MPP (즉, LE-F127, LE-트윈80, 및 LE-PVA) 중 각 1종 또는 로테맥스[®]를 제공하였다. PVA는 약 2 kDa의 분자량을 갖고 약 75% 가수분해되었다. LE의 용량은 모든 경우에 0.5%이었다. 오차 막대는 평균의 표준 오차를 나타낸다 (n = 6).

도 43은 분자량 (MW (Da)) 및 소수성-친수성 균형 (HLB) 값의 함수로서 특정 표면 변경제 코팅물을 포함하는 로테프레드놀 에타보네이트 (LE) 입자의 점액 이동성을 나타내는 플롯이다. 목표 범위 내에 입자를 형성시키지 않는 샘플은 "제제화하지 않음"으로서 명시된다.

도 44는 PVA의 분자량 (MW (kDa)) 및 가수분해도 (% 가수분해)의 함수로서 다양한 PVA로 코팅된 로테프레드놀 에타보네이트 (LE) 입자의 점액 이동성을 나타내는 플롯이다. 목표 범위 내에 입자를 형성시키지 않는 샘플은 "제제화하지 않음"으로서 명시된다.

도 45는 생체내 망막 중 악시티닙의 PK를 나타내는 플롯이다. 토끼의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 악시티닙-MPP 또는 0.5% 악시티닙 비-MPP 대조군을 제공하였다. 오차 막대는 SEM (n=6)이다.

도 46은 롱 에반스(Long Evans) 착색된 래트에게 입자의 단일 국소 투여 후 종래의 입자 (CP) 및 점액-관통 입자 (MPP)의 안구 체류 시간에서의 차이를 나타내는 영상의 세트이다.

도 47은 점액 중 플루로닉[®] F127로 코팅된 폴리스티렌 입자의 상대 속도와 입자 표면 상의 플루로닉[®] F127 분자의 밀도 사이의 관계를 나타내는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

점액 중에서 입자 수송을 보조하는 입자, 조성물 및 방법이 제공된다. 조성물 및 방법은, 일부 경우에 안과용 및/또는 다른 적용에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 및 방법은, 낮은 수용해도(aqueous solubility)를 갖는 약제의 입자와 같은 입자의 표면 코팅물을 개질시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 조성물 및 방법을 사용하여 약물 전달, 영상화 및 진단용 적용을 포함한 광범위한 적용을 위해 체내에서 점액 장벽(mucus barrier)을 통해 약제의 입자의 효율적 수송을 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 입자를 포함하는 제약 조성물은 안과용 적용에 적절하고, 눈 앞쪽(front of the eye), 눈 중앙(middle), 및/또는 눈 뒤쪽(back)에 약제를 전달하기 위해 사용될 수 있다.

점액 장벽을 통한 효율적인 수송을 갖는 입자는 본원에서 점액-관통 입자 (MPP)로서 지칭될 수 있다. 이러한 입자는 종래의 입자 또는 비-MPP, 즉, 이러한 표면 변경제(들)를 포함하지 않는 입자와 비교하여, 점액에 대한 입자의 부착을 감소시키거나, 그렇지 않으면 점액 장벽을 통한 입자의 수송을 증가시키는 1종 이상의 표면 변경제로 개질되는 표면을 가질 수 있다.

일부 실시양태에서, 입자는 눈의 질환 또는 병태를 치료하기 위한 코르티코스테로이드, 예컨대 로테프레드놀 에타보네이트를 포함한다. 코르티코스테로이드는, 예를 들어 입자의 코어에 존재할 수 있다. 입자는 입자의 표면을 개질시켜 점액에 대한 입자의 부착을 감소시키고/거나 생리학적 점액을 통한 입자의 관통을 촉진시키는 표면 변경제를 포함한다. 눈에 국소 투여될 수 있는 조성물을 포함한, 이러한 입자를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 이러한 조성물은 시판 제제, 예컨대 로테맥스[®] 또는 알렉스[®]에 비해 유리한데, 그 이유는 본원에 기재된 조성물은 안구 조직의 점액층을 더 용이하게 관통하여 점액 부착 및/또는 신속한 점액 클리어런스를 피하거나 최소화할 수 있기 때문이다. 따라서, 조성물은 표적 조직에 더 효과적으로 전달될 수 있거나 더 오래 보유될 수 있다. 결과적으로, 본원에 기재된 조성물을 시판 제제보다 더 낮은 용량 및/또는 덜 빈번히 투여하여 유사하거나 보다 우수한 노출을 달성할 수 있다. 더욱이, 조성물의 비교적 낮은 및/또는 낮은 빈도의 투여로 인해 더 적거나 덜 심한 부작용, 더 바람직한 독성 프로파일, 및/또는 개선된 환자의 순응도가 초래될 수 있다. 다른 이점이 하기에 제공된다.

일부 실시양태에서, 입자는 눈의 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 1종 이상의 수용체 티로신 키나제 억제제(RTKi), 예컨대 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세티라닙, 악시티닙 또는 이들의 조합물을 포함한다. 1종 이상의 RTKi는 예를 들어, 입자의 코어에 존재할 수 있다. 눈에 국소 투여될 수 있는 조성물을 포함한, 이

러한 입자를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 이유로, 이러한 조성물은 특정 종래의 제제 (예를 들어, 각각의 RTKi의 수성 현탁액)에 비해 이점을 가질 수 있다.

[0031]

일부 실시양태에서, 입자는 눈의 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 비스테로이드계 항염증제 (NSAID), 예컨대 브로페낙의 2가 금속 염 (예를 들어, 브로페낙의 2가 금속 염, 예컨대 브로페낙 칼슘), 디클로페낙 (예를 들어, 디클로페낙 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염, 예컨대 디클로페낙의 알칼리 토금속 염), 또는 케토롤락 (예를 들어, 케토롤락 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염, 예컨대 케토롤락의 알칼리 토금속 염)을 포함한다. NSAID는 예를 들어, 입자의 코어에 존재할 수 있다. 눈에 국소 투여될 수 있는 조성물을 포함한, 이러한 입자를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 본원에 기재된 이유로, 이러한 조성물은 특정 종래의 제제 (예를 들어, 브로페낙 소듐의 수용액)에 비해 이점을 가질 수 있다.

[0032]

하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및/또는 제제를 사용하여, 눈 뒤쪽에서, 예컨대 망막, 황반, 맥락막, 공막 및/또는 포도막에서의 질환 또는 병태, 및/또는 눈 앞쪽 및/또는 중양에서, 예컨대 각막, 결막 (안검(palpebral) 및 안구(bulbar)포함), 홍채 및 모양체에서의 질환 또는 병태를 진단, 예방, 치료 또는 관리할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자, 조성물 및/또는 제제는 눈에 국소 투여되도록 설계된다. 다른 실시양태에서, 입자, 조성물 및/또는 제제는 눈에 직접 주사에 의해 투여되도록 설계된다.

[0033]

눈에 약물을 국소 전달하는 것은 각막 및 공막 (점적 주입에 노출되는 조직)의 제한된 투과성 및 눈의 자연 클리어런스 메카니즘으로 인해 도전 과제이다: 예컨대 종래의 안과용 용액 중의 약물 용액은 전형적으로, 배액 (drainage) 및 유루(lachrymation)에 의해 안구의 표면에서 매우 신속히 유실되고; 예컨대 종래의 안과용 현탁액 중의 약물 입자는 전형적으로, 눈의 신속히 클리어런스된 점액층에 의해 포착되고, 따라서 또한 신속히 클리어런스된다. 따라서, 눈 앞쪽에서의 병태를 치료하는데 현재 사용되는 종래의 안과용 용액 및 현탁액은 효능을 달성하고 지속시키기 위해 전형적으로 높은 용량 및 높은 빈도로 투여된다. 이러한 높은 용량의 빈번한 투여는 환자의 순응도를 크게 감소시키고 국소 유해 효과(adverse effect)의 위험을 증가시킨다. 눈 뒤쪽에 약물을 국소 전달하는 것은 국소 점적 주입으로의 직접 노출의 결여로 인해 및 안구의 이러한 부분과 연관된 해부학적 및 생리학적 장벽 때문에 훨씬 더 도전 과제이다. 결과적으로, (있다손 치더라도) 약물은 종래의 국소 안과용 용액 또는 현탁액으로서 투여시 눈 뒤쪽에 거의 도달하지 않는다. 따라서, 침습성 전달 기법, 예컨대 유리체내 또는 경안(perocular) 주입이 눈 뒤쪽에서의 병태를 위해 현재 사용된다.

[0034]

일부 경우에, 점액-관통인 본원에 기재된 입자, 조성물 및/또는 제제는 눈 앞쪽 (예를 들어, 투여 빈도) 및 눈 뒤쪽 (예를 들어, 충분한 전달)에 전달과 연관된 이들 문제점을 해결할 수 있는데, 그 이유는 입자가 점액에 대한 부착을 피할 수 있고/거나 안구의 표면에 걸쳐 더 고르게 확산될 수 있고, 그로 인해 눈의 자연 클리어런스 메카니즘을 피하고 안구 표면에서 그의 체류를 연장시키기 때문이다. 일부 실시양태에서, 입자는 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 생리학적 점액을 효과적으로 관통하여 하층의(underlying) 조직으로 직접 지속된 약물 방출을 촉진시킬 수 있다.

[0035]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 코어-셸 유형 배열을 갖는다. 코어는 임의의 적합한 물질, 예컨대 비교적 낮은 수용해도를 갖는 고체 약제 또는 그의 염, 중합체 담체, 지질, 및/또는 단백질질을 포함할 수 있다. 또한, 코어는 일부 실시양태에서 겔 또는 액체를 포함할 수 있다. 코어는 점액 중에서 입자의 이동성을 촉진시키는 표면 변경제를 포함하는 코팅물 또는 셸로 코팅할 수 있다. 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서 표면 변경제는 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 중합체 (예를 들어, 합성 또는 천연 중합체)를 포함할 수 있다. 중합체의 분자량 및/또는 가수분해도를 선택하여 입자에 특정 수송 특징, 예컨대 점액을 통한 증가된 수송을 부여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체를 포함할 수 있다. 블록 각각의 분자량을 선택하여 입자에 특정 수송 특징, 예컨대 점액을 통한 증가된 수송을 부여할 수 있다.

[0036]

입자의 비제한적 예가 이제 제공된다. 도 1의 예시적 실시양태에서 나타난 바와 같이, 입자 (10)는 코어 (16) (이는 본원에서 코어 입자로서 지칭된, 입자의 형태일 수 있음) 및 코어를 둘러싸는 코팅물 (20)을 포함한다. 실시양태 중 한 세트에서, 코어의 상당 부분은 특성의 유익한 및/또는 치료 효과를 야기할 수 있는 1종 이상의 고체 약제 (예를 들어, 약물, 치료제, 진단제, 영상화제)로 형성된다. 코어는, 예를 들어 약제의 나노결정 (즉, 나노결정 입자)일 수 있다. 다른 실시양태에서, 코어는 중합체 담체를, 임의로, 캡슐화되거나 그렇지 않으면 코어와 회합된 1종 이상의 약제와 함께 포함할 수 있다. 또 다른 경우에, 코어는 대상체에 전달되는 지질, 단백질, 겔, 액체, 및/또는 또 다른 적합한 물질을 포함할 수 있다. 코어는 1종 이상의 표면 변경제가

부착될 수 있는 표면 (24)을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 코어 (16)는 내부 표면 (28) 및 외부 표면 (32)을 포함하는 코팅물 (20)에 의해 둘러싸여진다. 코팅물은, 적어도 부분적으로, 코어의 표면 (24)과 회합할 수 있는, 1종 이상의 표면 변경제 (34), 예컨대 중합체 (예를 들어, 펜던트 히드록실 기를 갖는 블록 공중합체 및/또는 중합체)로 형성될 수 있다. 표면 변경제 (34)는, 예를 들어 코어 입자에 공유적으로 부착, 코어 입자에 비공유적으로 부착, 코어에 흡착, 또는 이온 상호작용, 소수성 및/또는 친수성 상호작용, 정전기 상호작용, 반 데르 발스 상호작용, 또는 그의 조합을 통해 코어에 부착됨으로써 코어의 표면 (24)과 회합될 수 있다. 실시양태 중 한 세트에서, 표면 변경제, 또는 그의 부분을 선택하여, 점막 장벽 (예를 들어, 점액 또는 점막)을 통한 입자의 수송을 촉진시킨다. 본원에 기재된 특정 실시양태에서, 1종 이상의 표면 변경제 (34)는 입자의 코팅물에 특정 구성으로 배향된다. 예를 들어, 표면 변경제가 삼블록 공중합체, 예컨대 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 갖는 삼블록 공중합체인 일부 실시양태에서, 소수성 블록은 코어의 표면을 향해 배향될 수 있고, 친수성 블록은 코어 표면으로부터 떨어져 (예를 들어, 입자의 외부를 향해) 배향될 수 있다. 친수성 블록은 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 점액 장벽을 통한 입자의 수송의 촉진시키는 특징을 가질 수 있다.

[0037] 입자 (10)는 임의로 1종 이상의 성분 (40), 예컨대 임의로 입자에 특이성을 부여할 수 있는, 표적 모이어티 (targeting moiety), 단백질, 핵산, 및 생물활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 표적 작용제 또는 분자 (예를 들어, 단백질, 핵산, 핵산 유사체, 탄수화물, 또는 소분자)는, 존재할 경우, 대상체의 신체의 특정의 위치에 입자를 지향시키는데 보조할 수 있다. 위치는, 예를 들어 조직, 특정의 세포 유형, 또는 세포내 구획일 수 있다. 1종 이상의 성분 (40)은, 존재할 경우, 코어, 코팅물, 또는 둘 다와 회합될 수 있고; 예를 들어, 이들은 코어의 표면 (24), 코팅물의 내부 표면 (28), 코팅물의 외부 표면 (32)과 회합되고/거나 코팅물에 매립될 수 있다. 1종 이상의 성분 (40)은 공유 결합, 흡수를 통해 회합되거나, 이온 상호작용, 소수성 및/또는 친수성 상호작용, 정전기 상호작용, 반 데르 발스 상호작용, 또는 그의 조합을 통해 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 성분은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 코팅된 입자의 1종 이상의 표면 변경제에 부착 (예를 들어, 공유적으로)될 수 있다.

[0038] 도 1에 나타내거나 본원에서 기재된 것 이외의 성분 및 구성이 특정 입자 및 조성물에 적합할 수 있고, 일부 실시양태에서 도 1에 나타난 성분 모두가 반드시 존재하는 것은 아님을 이해하여야 한다.

[0039] 실시양태 중 한 세트에서, 입자 (10)는, 대상체에 도입시, 대상체에서 하나 이상의 선분, 예컨대 점액, 세포, 조직, 기관, 입자, 유체 (예를 들어, 혈액), 그의 부분, 및 그의 조합과 상호작용할 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 코팅입자 (10)의 코팅물은 대상체로부터 하나 이상의 물질과 유리한 상호작용 (예를 들어, 수송, 결합, 흡착)을 가능하게 하는 특성을 갖는 표면 변경제 또는 다른 성분을 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 코팅물은 대상체에서 특정의 상호작용을 촉진시키거나 감소시키는, 특정 친수성, 소수성, 표면 전하, 관능기, 결합에 대한 특이성, 및/또는 밀도를 갖는 표면 변경제 또는 다른 성분을 포함할 수 있다. 한 구체적인 예는 입자와 대상체의 점액 사이의 물리적 및/또는 화학적 상호작용을 감소시키는 1종 이상의 표면 변경제의 특정 친수성, 소수성, 표면 전하, 관능기, 결합에 대한 특이성, 및/또는 밀도를 선택하여, 점액을 통한 입자의 이동성을 향상시키도록 하는 것을 포함한다. 다른 예는 하기에 더 상세히 기재되어 있다.

[0040] 일부 실시양태에서, 일단 입자가 대상체에서 점막 장벽 (예를 들어, 점액 또는 점막)에 걸쳐 성공적으로 수송되면, 대상체에서 입자 사이의 추가 상호작용이 일어날 수 있다. 상호작용은, 일부 경우에, 코팅물 및/또는 코어를 통해 일어날 수 있고, 예를 들어 대상체의 하나 이상의 성분에서 입자 (10)로의, 및/또는 입자 (10)에서 대상체의 하나 이상의 성분으로의 물질 (예를 들어, 약제, 치료제, 단백질, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산, 영양소)의 교환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 코어가 약제로 형성되거나 약제를 포함하는 일부 실시양태에서, 입자로부터의 약제의 분해, 방출 및/또는 수송은 대상체에서 특정의 유익한 및/또는 치료 효과를 야기할 수 있다. 그와 같이, 본원에 기재된 입자는 특정 질환 또는 신체적 병태의 진단, 예방, 치료 또는 관리에 사용될 수 있다.

[0041] 본원에 기재된 입자의 용도에 관한 구체적인 예는 대상체에서 점막 장벽 (예를 들어, 점액 또는 점막)에 투여하기에 적합하다는 맥락에서 하기에 제공된다. 본원에서 많은 실시양태가 이러한 맥락 및 점막 장벽에 걸쳐 물질의 수송과 관련된 질환 및 병태에 유익성을 제공한다는 맥락에서 기재되지만, 본 발명이 그와 같이 제한되는 것은 아니고 본원에 기재된 입자, 조성물, 키트, 및 방법을 사용하여 다른 질환 또는 신체적 병태를 예방, 치료, 또는 관리하는데 사용할 수 있음을 알아야 한다.

[0042] 점액은 눈, 코, 폐, 위장관 및 여성 생식 기관을 포함한 신체로의 진입의 다양한 지점에서 병원체, 독소 및 이 물질에 대해 보호하는 점성의 점탄성 겔이다. 많은 합성 나노입자는 강하게 점막부착성이고 신속히 클리어런스된 주변 점액층에서 효과적으로 포착되고, 이는 점막 전반에 걸쳐 그의 분포뿐만 아니라 하층의 조직을 향한 침

투를 막대하게 제한한다. 이들 포착된 입자의 체류 시간은 주변 점액층의 교체율에 의해 제한되고, 이는 기관에 따라, 수초 내지 수시간 범위이다. 점막을 통해 약제 (예를 들어, 치료, 진단, 및/또는 영상화제)를 포함하는 입자의 효과적인 전달을 보장하기 위해, 이러한 입자는 점액 장벽을 통해 용이하게 확산되어, 점액 부착을 피해야 한다. 하기에 더 상세히 기재되는 바와 같이, 눈의 점액 중 입자의 전달은 특별한 도전 과제이다.

[0043] 점액-관통 코팅물로 중합체 나노입자의 표면을 개질시키는 것은 점액에 대한 부착을 최소화시키고 따라서 점액 장벽에 걸쳐 신속한 입자 관통을 가능하게 할 수 있음이 최근에 입증되었다. 이들 개선에도 불구하고, 극히 소수의 표면 코팅물이 입자의 점액 관통을 촉진시키는 것으로 확인되어 있다. 따라서, 약제의 전달을 위한 점액-관통 입자를 포함하는 조성물 및 방법에서의 개선이 유익할 수 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 임의의 중합체 담체 없이, 또는 중합체 담체의 최소한의 사용으로 점액-관통 입자를 포함한다. 중합체-기반 점액-관통 입자는 일부 실시양태에서 하나 이상의 고유의 한계를 가질 수 있다. 특히, 약물 전달 적용을 감안하여, 이들 한계는 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: A) 낮은 약물 캡슐화 효율 및 낮은 약물 로딩: 중합체 입자로의 약물의 캡슐화는, 일반적으로 제조 동안 입자로 캡슐화된 사용된 약물의 총량의 10% 미만으로, 종종 비효율적이다. 게다가, 50% 초과 약물 로딩은 좀처럼 달성되지 않는다. B) 용법의 편의성: 약물-로딩된 중합체 입자를 기반으로 하는 제제는, 일반적으로, 전형적으로, 초기 약물 방출을 피하기 위해 건조 분말로서 보관되어야 하고, 따라서 사용 현장(point-of-use) 복원(re-constitution) 또는 고성능 투여 장치를 필요로 한다. C) 생체적합성: 반복 투여 후에 서서히 분해되는 중합체 담체의 축적 및 장기간에 걸친 그의 독성이 중합체 약물 담체에 대한 주요 우려로 존재한다. D) 화학적 및 물리적 안정성: 중합체 분해는 캡슐화된 약물의 안정성을 손상시킬 수 있다. 많은 캡슐화 공정에서, 약물은 용액 상에서 고체 상으로 전이를 겪고, 이는 신생하는 고체 상의 물리적 형태 (즉, 무정형 대 결정질 대 결정질 다형체)의 면에서 잘 제어되지 않는다. 이는 물리적 및 화학적 안정성 및 방출 속도론(release kinetics)을 포함한, 제제화 수행의 다중 측면에 대한 우려이다. E) 제조 복잡성: 약물-로딩된 중합체 MPP의 제조, 특히 확장성(scalability)은 다중 단계 및 상당량의 독성 유기 용매를 포함할 수 있는 상당히 복잡한 공정이다.

[0045] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 점막 장벽을 통한 수송을 증가시킨 입자를 제조하기 위한 특정 조성물 및 입자 제조 방법을 포함한, 조성물 및 입자 제조 방법은, 상기 기재된 우려 중 하나 이상, 또는 모두를 해결한다. 구체적으로, 일부 실시양태에서, 조성물 및 방법은 중합체 담체로의 캡슐화를 포함하지 않거나 중합체 담체의 최소한의 사용을 포함한다. 유리하게는, 약제 (예를 들어, 약물, 영상화제 또는 진단제)를 중합체 담체로 캡슐화할 필요를 피하거나 최소화함으로써, 약물 로딩, 용법의 편의성, 생체적합성, 안정성, 및/또는 제조의 복잡성에 대하여 중합체 MPP의 특정 한계가 해결될 수 있다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 점액-관통 입자 기술의 임상 개발을 촉진시킬 수 있다.

[0046] 그러나, 다른 실시양태에서, 약제는 캡슐화 또는 다른 공정을 통해 중합체 담체와 회합될 수 있음을 알아야 한다. 따라서, 본원에 제공된 설명은 이 점에 있어서 제한되지 않는다. 예를 들어, 중합체 담체를 포함하는 특정 점액-관통 입자의 상기 언급된 단점에도 불구하고, 특정 실시양태에서 이러한 입자가 바람직할 수 있다. 예를 들어, 제어된 방출 목적으로 및/또는 입자로 제제화하기 곤란한 특정 약제를 캡슐화하기 위해 중합체 담체를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 그와 같이, 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 중합체 담체를 포함하는 입자가 기재된다.

[0047] 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 조성물 및 방법은 점액 중에서 입자 수송을 보조하는 PVA의 사용을 포함한다. 조성물 및 방법은, 예를 들어 특정의 PVA의 존재하에 유화 공정에 의해 점액-관통 입자 (MPP)를 제조하는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물 및 방법은 특정의 PVA를 사용한 비공유 결합적 코팅에 의해 미리 조립된(pre-fabricated) 입자로부터 MPP를 제조하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물 및 방법은 임의의 중합체 담체 없이, 또는 중합체 담체의 최소한의 사용으로 특정의 PVA의 존재하에 MPP를 제조하는 것을 포함할 수 있다. 그러나, 다른 실시양태에서, 중합체 담체를 사용할 수 있음을 알아야 한다.

[0048] PVA는 수용성 비이온성 합성 중합체이다. 그의 표면 활성 특성으로 인해, PVA는 에멀전용 안정화제로서 및, 특히, 유화 기법에 의해 다종다양한 화합물의 캡슐화를 가능하게 하기 위해, 식품 및 의약품 산업에서 널리 사용된다. PVA는 식품 의약품국 (FDA)에 의해 "일반적으로 안전하다고 인정되는" 또는 "GRAS" 상태를 갖고, 귀의, 근육내, 안내, 유리체내, 이온영동, 안과용, 경구, 국소용, 및 경피 약물 제품 및/또는 약물 전달 시스템에서 사용되고 있다.

- [0049] 특정 이전 연구에서, 많은 것들이 PVA를 점막부착성 중합체로서 기재하였고, 이는 입자 제제화 공정에서의 PVA의 혼입은 강하게 점막부착성인 입자를 야기함을 시사하거나 보고한다. 놀랍게도 그리고 PVA가 점막부착성 중합체라는 확립된 의견과 대조적으로, 본 발명자들은 본 발명의 맥락 내에서 특정의 PVA 등급을 이용하는 조성물 및 방법이 점액 중에서 입자 수송을 보조하고 본원에 기재된 특정 적용에서 점막부착성이 아님을 밝혀냈다. 구체적으로, 점액-관통 입자는 PVA의 가수분해도 및/또는 분자량을 조정(tailoring)함으로써 제조될 수 있으며, 이는 이전에 알려지지 않았었다. 이러한 발견은 MPP를 제조하기 위해 적용가능한 기법 및 성분의 보유(arsenal)를 상당히 확대한다.
- [0050] 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 점막 장벽을 통한 수송을 증가시킨 입자를 제조하기 위한 특정 조성물 및 입자 제조 방법을 포함한, 조성물 및 입자 제조 방법은, 상기 기재된 우려 중 하나 이상, 또는 모두를 해결한다.
- [0051] 본원에서의 설명의 일부는 코팅물에서의 PVA의 사용에 관한 것일 수 있지만, 다른 실시양태에서, PVA는 사용되지 않거나 다른 중합체와 함께 사용됨을 알아야 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, PEG, 플루로닉스(Pluronic)[®], 및/또는 다른 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트(예를 들어, 트윈 80[®]))가 본원에 기재된 조성물 및 방법에(PVA 대신에 또는 그 이외에도) 포함될 수 있다. 다른 실시양태에서, 다른 중합체, 예컨대 본원에 더 상세히 기재된 것이 본원에 기재된 코팅물에서 사용될 수 있다.
- [0052] 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 조성물 및 방법은 점액 중의 입자 수송을 보조하는 폴록사머의 사용을 포함한다. 폴록사머는 전형적으로 중심에 소수성 블록(예를 들어, 폴리(프로필렌 옥사이드) 블록)과 측면에 있는 2개의 친수성 블록(예를 들어, 폴리(에틸렌 옥사이드) 블록)을 포함하는 비이온성 삼블록 중합체이다. 폴록사머는 상표명 플루로닉[®]을 갖고, 그의 예는 하기에 제공된다.
- [0053] 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 특정 실시양태에서, 조성물 및 방법은 점액 중에서 입자 수송을 보조하는 폴리소르페이트의 사용을 포함한다. 폴리소르베이트는 전형적으로, 지방산으로 에스테르화된 PEG화 소르비탄(소르비톨의 유도체)으로부터 유래된다. 폴리소르베이트의 통상의 상품명은 트윈(Tween)[®], 알케스트(Alkest)[®], 카나르셀(Canarcel)[®]을 포함한다. 폴리소르베이트의 예는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(예를 들어, 트윈 80[®]), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트(예를 들어, 트윈 60[®]), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트(예를 들어, 트윈 40[®]), 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트(예를 들어, 트윈 20[®])를 포함한다.
- [0054] 코어 입자
- [0055] 도 1을 참조로 상기 기재된 바와 같이, 입자(10)는 코어(16)를 포함할 수 있다. 코어는 임의의 적합한 물질, 예컨대 유기 물질, 무기 물질, 중합체, 지질, 단백질 또는 그의 조합물로 형성될 수 있다. 실시양태 중 한 세트에서, 코어는 고체를 포함한다. 고체는, 예를 들어 결정질 또는 무정형 고체, 예컨대 결정질 또는 무정형 고체 약제(예를 들어, 치료제, 진단제, 및/또는 영상화제), 또는 그의 염일 수 있다. 다른 실시양태에서, 코어는 겔 또는 액체(예를 들어, 수-중-유 또는 유-중-수 에멀전)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 초과 약제의 약제가 코어에 존재할 수 있다. 약제의 구체적 예는 하기에 더 상세히 제공된다.
- [0056] 약제는 임의의 적합한 양, 예를 들어 코어의 약 0.01 wt% 이상, 약 0.1 wt% 이상, 약 1 wt% 이상, 약 5 wt% 이상, 약 10 wt% 이상, 약 20 wt% 이상, 약 30 wt% 이상, 약 40 wt% 이상, 약 50 wt% 이상, 약 60 wt% 이상, 약 70 wt% 이상, 약 80 wt% 이상, 약 85 wt% 이상, 약 90 wt% 이상, 약 95 wt% 이상 또는 약 99 wt% 이상으로 코어에 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 코어는 약제 100 wt%로 형성된다. 일부 경우에, 약제는 약 100 wt% 이하, 약 90 wt% 이하, 약 80 wt% 이하, 약 70 wt% 이하, 약 60 wt% 이하, 약 50 wt% 이하, 약 40 wt% 이하, 약 30 wt% 이하, 약 20 wt% 이하, 약 10 wt% 이하, 약 5 wt% 이하, 약 2 wt% 이하 또는 약 1 중량% 이하로 코어에 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다(예를 들어, 약 80 wt% 이상 약 100 wt% 이하의 양으로 존재). 다른 범위가 또한 가능하다.
- [0057] 코어 입자가 비교적 다량의 약제(예를 들어, 코어 입자의 약 50 wt% 이상)를 포함하는 실시양태에서, 코어 입자는 일반적으로 중합체 담체에 작용제를 캡슐화함으로써 형성되는 입자와 비교하여 약제의 증가된 로딩을 갖는다. 이는 약물 전달 적용에 대한 이점인데, 그 이유는 더 다량의 약물 로딩이란 중합체 담체를 함유하는 입자의 사용과 비교하여 목적 효과를 달성하기 위해 더 적은 수의 입자가 필요할 수 있음을 의미하기 때문이다.

- [0058] 본원에 기재된 바와 같이, 비교적 다량의 중합체 또는 다른 물질이 코어를 형성하는 다른 실시양태에서, 더 적은 양의 약제가 코어에 존재할 수 있다.
- [0059] 코어는 다양한 수용해도 (즉, 임의로 1종 이상의 완충제와 함께, 수 중 용해도), 및/또는 고체 물질이 표면 변경제로 코팅되는 용액 중 다양한 용해도를 갖는 고체 물질로 형성될 수 있다. 예를 들어, 고체 물질은 25℃에서 약 5 mg/mL 이하, 약 2 mg/mL 이하, 약 1 mg/mL 이하, 약 0.5 mg/mL 이하, 약 0.1 mg/mL 이하, 약 0.05 mg/mL 이하, 약 0.01 mg/mL 이하, 약 1 µg/mL, 약 0.1 µg/mL 이하, 약 0.01 µg/mL 이하, 약 1 ng /mL 이하, 약 0.1 ng /mL 이하 또는 약 0.01 ng/mL 이하의 수용해도 (또는 코팅 용액 중 용해도)를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 물질은 약 1 pg/mL 이상, 약 10 pg/mL 이상, 약 0.1 ng/mL 이상, 약 1 ng/mL 이상, 약 10 ng/mL 이상, 약 0.1 µg/mL 이상, 약 1 µg/mL 이상, 약 5 µg/mL 이상, 약 0.01 mg/mL 이상, 약 0.05 mg/mL 이상, 약 0.1 mg/mL 이상, 약 0.5 mg/mL 이상, 약 1.0 mg/mL 이상, 약 2 mg/mL 이상의 수용해도 (또는 코팅 용액 중 용해도)를 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 10 pg/mL 이상, 약 1 mg/mL 또는 이하의 동일한 수용해도 또는 코팅 용액 중 용해도). 다른 범위가 또한 가능하다. 고체 물질은 pH 범위 전반에 걸쳐 (예를 들어, pH 1 내지 pH 14) 임의의 시점에서 이들 또는 다른 범위의 수용해도를 가질 수 있다.
- [0060] 일부 실시양태에서, 코어는 미국 약전 협의회(U.S. Pharmacopeia Convention)에 의해 분류되는 용해도의 범위 중 하나 이내에 물질로 형성될 수 있다: 예를 들어, 매우 잘 녹는다(very soluble): > 1,000 mg/mL; 잘 녹는다(freely soluble): 100-1,000 mg/mL; 녹는다(soluble): 33-100 mg/mL; 조금 녹는다(sparingly soluble): 10-33 mg/mL; 녹기 어렵다(slightly soluble): 1-10 mg/mL; 매우 녹기 어렵다(very slightly soluble): 0.1-1 mg/mL; 및 거의 녹지 않는다(practically insoluble): <0.1 mg/mL.
- [0061] 비록 코어가 소수성 또는 친수성이긴 하지만, 본원에 기재된 많은 실시양태에서, 코어는 실질적으로 소수성이다. "소수성" 및 "친수성"은 본 기술분야에서의 그의 통상의 의미가 주어져서, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본원에서 많은 경우에, 상대적 용어이다. 물질의 상대 소수성 및 친수성은, 예를 들어 기기, 예컨대 접촉 측각기 및 코어 물질의 패킹된 분말을 사용하여, 측정되는 물질의 평면 상에 수적(water droplet)의 접촉각을 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 물질 (예를 들어, 입자 코어를 형성하는 물질)은 약 20도 이상, 약 30도 이상, 약 40도 이상, 약 50도 이상, 약 60도 이상, 약 70도 이상, 약 80도 이상, 약 90도 이상, 약 100도 이상, 약 110도 이상, 약 120도 이상 또는 약 130도 이상의 접촉각을 갖는다. 일부 실시양태에서, 물질은 약 160도 이하, 약 150도 이하, 약 140도 이하, 약 130도 이하, 약 120도 이하, 약 110도 이하, 약 100도 이하, 약 90도 이하, 약 80도 이하 또는 약 70도 이하의 접촉각을 갖는다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 30도 이상 약 120도 이하의 접촉각). 다른 범위가 또한 가능하다.
- [0063] 접촉각 측정은 다양한 기법을 사용하여 이루어질 수 있고; 여기서 코어를 형성시키는데 사용하게 될 출발 물질의 펠릿과 물의 비드(bead of water)와의 정적 접촉각 측정이 언급된다. 코어를 형성시키는데 사용되는 물질은 미세 분말로써 제공되거나 그렇지 않으면 절구와 절구공이를 사용하여 미세 분말로 분쇄되었다. 그에 대해 측정하는 표면을 형성시키기 위해, 분말을 인터내셔널 크리스탈 랩스(International Crystal Labs)로부터의 7 mm 펠릿 다이를 사용하여 패킹하였다. 물질을 다이에 첨가하고 압력을 손으로 인가하여 분말을 펠릿내로 패킹하였고, 어떤 펠릿 프레스 또는 고압도 사용하지 않았다. 그 다음, 펠릿을 펠릿의 최상부 및 기저부 (표면수(surface water)가 첨가되고 대향 평행 표면 각각으로 정의됨)가 어떤 표면에도 접촉되지 않도록 시험용으로 현탁시켰다. 이는 다이 세트(die set)의 칼라(collar)로부터 펠릿을 완전히 제거하지는 않음으로써 행하였다. 따라서 펠릿은 측면 상에 칼라에 닿고 최상부 또는 기저부 상에는 전혀 접촉하지 않는다. 접촉각 측정을 위해, 30초에 걸쳐 정상(steady) 접촉각을 갖는 물의 비드가 수득될 때까지 펠릿의 표면에 물을 첨가하였다. 물방울로의 첨가를 위해 사용되는 피펫 또는 시린지의 끝(tip)을 침수 또는 접촉시킴으로써 물을 물의 비드에 첨가하였다. 일단 안정한 물의 비드가 수득되면, 촬영을 하고 표준 관행에 따라 접촉각을 측정하였다.
- [0064] 코어가 무기 물질 (예를 들어, 영상화제로서 사용하기 위한)을 포함하는 실시양태에서, 무기 물질은, 예를 들어 금속 (예를 들어, Ag, Au, Pt, Fe, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, 및 기타 전이 금속), 반도체 (예를 들어, 규소, 규소 화합물 및 합금, 카드뮴 셀레니드, 카드뮴 술피드, 인듐 아르세니드, 및 인듐 포스피드), 또는 절연체 (예를 들어, 세라믹, 예컨대 산화규소)를 포함할 수 있다. 무기 물질은 임의의 적합한 양, 예를 들어 약 1 wt% 이상, 약 5 wt% 이상, 약 10 wt% 이상, 약 20 wt% 이상, 약 30 wt% 이상, 약 40 wt% 이상, 약 50 wt% 이상, 약 75 wt% 이상, 약 90 wt% 이상 또는 약 99 wt% 이상으로 코어에 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 코어는 100 wt%

무기 물질로 형성된다. 일부 경우에, 무기 물질은 약 100 wt% 이하, 약 90 wt% 이하, 약 80 wt% 이하, 약 70 wt% 이하, 약 60 wt% 이하, 약 50 wt% 이하, 약 40 wt% 이하, 약 30 wt% 이하, 약 20 wt% 이하, 약 10 wt% 이하, 약 5 wt% 이하, 약 2 wt% 이하 또는 약 1 wt% 이하의 양으로 코어에 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 1 wt% 이상 약 20 wt% 이하의 양으로 존재). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0065] 코어는, 일부 경우에, 양자점, 탄소 나노튜브, 탄소 나노와이어, 또는 탄소 나노로드의 형태일 수 있다. 일부 경우에, 코어는 생체 기원이 아닌 물질을 포함하거나 그러한 물질로 형성된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 코어는 1종 이상의 유기 물질, 예컨대 합성 중합체 및/또는 천연 중합체를 포함한다. 합성 중합체의 예는 비분해성 중합체, 예컨대 폴리메타크릴레이트 및 분해성 중합체, 예컨대 폴리락트산, 폴리글리콜산 및 그의 공중합체를 포함한다. 천연 중합체의 예는 히알루론산, 키토산, 및 콜라겐을 포함한다. 코어의 부분에 적합할 수 있는 중합체의 다른 예는 하기 기재된 바와 같이, 입자 상에 코팅물을 형성시키기에 적합한 본원의 것을 포함한다. 일부 경우에, 코어에 존재하는 1종 이상의 중합체를 사용하여 1종 이상의 약제를 캡슐화 또는 흡착시킬 수 있다.

[0067] 특정 실시양태에서, 코어는 지질 및/또는 단백질을 포함하는 약제를 포함할 수 있다. 다른 물질이 또한 가능하다.

[0068] 중합체가 코어에 존재할 경우, 중합체는 임의의 적합한 양, 예를 들어 약 100 wt% 이하, 약 90 wt% 이하, 약 80 wt% 이하, 약 70 wt% 이하, 약 60 wt% 이하, 약 50 wt% 이하, 약 40 wt% 이하, 약 30 wt% 이하, 약 20 wt% 이하, 약 10 wt% 이하, 약 5 wt% 이하, 약 2 wt% 이하 또는 약 1 wt% 이하로 코어에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 중합체는 약 1 wt% 이상, 약 5 wt% 이상, 약 10 wt% 이상, 약 20 wt% 이상, 약 30 wt% 이상, 약 40 wt% 이상, 약 50 wt% 이상, 약 75 wt% 이상, 약 90 wt% 이상 또는 약 99 wt% 이상의 양으로 코어에 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 1 wt% 이상 약 20 wt% 이하의 양으로 존재). 다른 범위가 또한 가능하다. 실시양태 중 한 세트에서, 코어는 중합체 성분이 실질적으로 없이 형성된다.

[0069] 본원에 기재된 입자의 코어는 1종 초과와 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코어, 또는 코어의 적어도 일부는, 제1 중합체와 제2 중합체의 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 중합체는 본원에 기재된 중합체이다. 특정 실시양태에서, 제1 중합체는 비교적 소수성인 중합체 (예를 들어, 제2 중합체보다 높은 소수성을 갖는 중합체)이다. 특정 실시양태에서, 제1 중합체는 폴리알킬 에테르가 아니다. 특정 실시양태에서, 제1 중합체는 폴리락티드 (PLA), 예를 들어 100DL7A MW108K이다. 특정 실시양태에서, 제1 중합체는 폴리락티드-코-글리콜리드 (PLGA), 예를 들어 PLGA1A MW4K이다. 그러나, 다른 실시양태에서, 제1 중합체는 비교적 친수성인 중합체 (예를 들어, 제2 중합체보다 더 높은 친수성을 갖는 중합체)일 수 있다.

[0070] 특정 실시양태에서, 제2 중합체는 본원에 기재된 블록 공중합체 (예를 들어, 이블록 공중합체 또는 삼블록 공중합체)이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체는 비교적 친수성인 블록 (예를 들어, 폴리알킬 에테르 블록) 및 비교적 소수성인 블록 (예를 들어, 비-(폴리알킬 에테르) 블록)을 포함하는 이블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 폴리알킬 에테르 블록은 PEG (예를 들어, PEG2K 또는 PEG5K)이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비-(폴리알킬 에테르) 블록은 PLA (예를 들어, 100DL9K, 100DL30, 또는 100DL95)이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비-(폴리알킬 에테르) 블록은 PLGA (예를 들어, 8515PLGA54K, 7525PLGA15K, 또는 5050PLGA18K)이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체는 100DL9K-코-PEG2K이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체는 8515PLGA54K-코-PEG2K이다.

[0071] "제1" 및 "제2" 중합체가 기재되어 있지만, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자 또는 코어는 단지 하나의 그러한 중합체를 포함할 수 있음을 알아야 한다. 게다가, 제1 및 제2 중합체의 구체적인 예가 제공되지만, 다른 중합체, 예컨대 본원에 기재된 중합체가 제1 또는 제2 중합체로서 사용될 수 있음을 알아야 한다.

[0072] 제1 중합체 및 제2 중합체의 비교적 소수성인 블록은 동일하거나 상이한 중합체일 수 있다. 일부 경우에, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록은 제1 및 제2 중합체를 포함하는 코어의 표면에 또는 표면 상에 주로 존재한다. 예를 들어, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록은 본원에 기재된 바와 같은 표면 변경제로서 작용할 수 있다. 일부 경우에, 제2 중합체의 비교적 소수성인 블록 및 제1 중합체는 제1 및 제2 중합체를 포함하는 코어의 표면 내부에 존재한다. 추가의 세부 사항은 실시예 19에서 제공된다.

[0073] 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록 (예를 들어, 폴리알킬 에테르 블록, 예컨대 PEG 블록)은 임의의 적합한 분자량을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록의 분자량은 약 0.1 kDa 이상,

약 0.2 kDa 이상, 약 0.5 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 1.5 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 2.5 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 8 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 20 kDa 이상, 약 50 kDa 이상, 약 100 kDa 이상 또는 약 300 kDa 이상이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록의 분자량은 약 300 kDa 이하, 약 100 kDa 이하, 약 50 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 10 kDa 이하, 약 8 kDa 이하, 약 6 kDa 이상, 약 5 kDa 이하, 약 4 kDa 이하, 약 3 kDa 이하, 약 2.5 kDa 이하, 약 2 kDa 이하, 약 1.5 kDa 이하, 약 1 kDa 이하, 약 0.5 kDa 이하, 약 0.2 kDa 이하 또는 약 0.1 kDa 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0.5 kDa 이상 약 10 kDa 이하). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록의 분자량은 약 2 kDa 이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록의 분자량은 약 5 kDa이다.

[0074]

제2 중합체의 비교적 소수성인 블록 (예를 들어, 비-(폴리알킬 에테르) 블록, 예컨대 PLGA 또는 PLA 블록)은 임의의 적합한 분자량을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 소수성인 블록은 길이가 비교적 짧고/거나 분자량이 낮다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 소수성인 블록의 분자량은 약 300 kDa 이하, 약 100 kDa 이하, 약 80 kDa 이하, 약 60 kDa 이하, 약 54 kDa 이하, 약 50 kDa 이하, 약 40 kDa 이하, 약 30 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 15 kDa 이하, 약 10 kDa 이하, 약 5 kDa 이하, 약 2 kDa 이하 또는 약 1 kDa 이하이다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 PLGA 또는 PLA 블록의 분자량은 약 0.1 kDa 이상, 약 0.3 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 7 kDa 이상, 약 8 kDa 이상, 약 9 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상, 약 30 kDa 이상, 약 50 kDa 이상 또는 약 100 kDa 이상이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 20 kDa 이하 약 1 kDa 이상). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 소수성인 블록의 분자량은 약 9 kDa이다.

[0075]

제2 중합체의 비교적 친수성인 블록 (예를 들어, 폴리알킬 에테르 블록, 예컨대 PEG 블록)는 본원에 기재된 코어에 또는 표면 상에 임의의 적합한 양 또는 밀도로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 PEG 블록은 코어의 표면적의 nm^2 당 약 0.001 이상, 약 0.003 이상, 약 0.03 이상, 약 0.1 이상, 약 0.15 이상, 약 0.18 이상, 약 0.2 이상, 약 0.3 이상, 약 0.5 이상, 약 1 이상, 약 3 이상, 약 30 이상 또는 약 100 이상의 PEG 쇄로 코어에 또는 표면 상에 존재한다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 PEG 블록은 코어의 표면적의 nm^2 당 약 100 이하, 약 30 이하, 약 10 이하, 약 3 이하, 약 1 이하, 약 0.5 이하, 약 0.3 이하, 약 0.2 이하, 약 0.18 이하, 약 0.15 이하, 약 0.1 이하, 약 0.03 이하, 약 0.01 이하, 약 0.003 이하 또는 약 0.001 이하의 PEG 쇄로 코어에 또는 표면 상에 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 코어의 표면적의 nm^2 당 약 0.03 이상 약 1 이하의 PEG 쇄). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 PEG 블록은 코어의 표면적의 nm^2 당 약 0.18 이상의 PEG 쇄로 존재한다.

[0076]

제2 중합체의 비교적 친수성인 블록 (예를 들어, 폴리알킬 에테르 블록, 예컨대 PEG 블록)은 본원에 기재된 입자 또는 코어에 임의의 적합한 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록은 입자 또는 코어의 약 90 wt% 이하, 약 80 wt% 이하, 약 70 wt% 이하, 약 60 wt% 이하, 약 50 wt% 이하, 약 40 wt% 이하, 약 30 wt%, 약 20 wt% 이하, 약 10 wt% 이하, 약 5 wt% 이하, 약 4 wt% 이하, 약 3 wt% 이하, 약 2 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.5 wt% 이하, 약 0.2 wt% 이하, 약 0.1 wt% 이하, 약 0.05 wt% 이하, 약 0.02 wt% 이하 또는 약 0.01 wt% 이하로 코어에 존재한다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록은 입자 또는 코어의 약 0.01 wt% 이상, 약 0.02 wt% 이상, 약 0.05 wt% 이상, 약 0.1 wt% 이상, 약 0.2 wt% 이상, 약 0.5 wt% 이상, 약 1 wt% 이상, 약 2 wt% 이상, 약 3 wt% 이상, 약 4 wt% 이상, 약 5 wt% 이상, 약 10 wt% 이상, 약 20 wt% 이상, 약 30 wt% 이상, 약 40 wt% 이상, 약 50 wt% 이상, 약 60 wt% 이상, 약 70 wt% 이상, 약 80 wt% 이상 또는 약 90 wt% 이상으로 코어에 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 입자 또는 코어의 약 10 wt% 이하 약 0.5 wt% 이상). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 친수성인 블록은 입자 또는 코어의 약 3 wt% 이하로 존재한다.

[0077]

제2 중합체의 비교적 친수성인 블록 (예를 들어, 폴리알킬 에테르 블록, 예컨대 PEG 블록) 및 비교적 소수성인 블록 (예를 들어, 비-(폴리알킬 에테르) 블록, 예컨대 PLGA 또는 PLA 블록)은 임의의 적합한 비로 코어에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 중합체의 비교적 소수성 블록에 대한 비교적 친수성인 블록의 비는 약 1:99 이상, 약 10:90 이상, 약 20:80 이상, 약 30:70 이상, 약 40:60 이상, 약 50:50 이상, 약 60:40 이상, 약 70:30 이상, 약 80:20 이상, 약 90:10 이상 또는 약 99:1 이상의 w/w이다. 특정 실시양태에서, 비교적 소수성인 블록에 대한 비교적 친수성인 블록의 비는 약 99:1 이하, 약 90:10 이하, 약 80:20 이하, 약 70:30 이하, 약 60:40 이하, 약 50:50 이하, 약 40:60 이하, 약 30:70 이하, 약 20:80 이하, 약 10:90 이하 또는 약 1:99 이하

의 w/w이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 70:30 초과 약 90:10 이하의 w/w). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 비교적 소수성인 블록에 대한 비교적 친수성인 블록의 비는 약 20:80 w/w이다.

[0078] 제1 중합체 (예를 들어, PLA 또는 PLGA) 및 제2 중합체 (예를 들어, PLA-코-PEG 또는 PLGA-코-PEG)는 임의의 적합한 비로 입자 또는 코어에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 입자 또는 코어 중의 제2 중합체에 대한 제1 중합체의 비는 약 1:99 이상, 약 10:90 이상, 약 20:80 이상, 약 30:70 이상, 약 40:60 이상, 약 50:50 이상, 약 60:40 이상, 약 65:35 이상, 약 70:30 이상, 약 75:25 이상, 약 80:20 이상, 약 85:15 이상, 약 90:10 이상, 약 95:5 이상 또는 약 99:1 이상의 w/w이다. 특정 실시양태에서, 입자 또는 코어 중의 제2 중합체에 대한 제1 중합체의 비는 약 99:1 이하, 약 95:5 이하, 약 90:10 이하, 약 85:15 이하, 약 80:20 이하, 약 75:25 이하, 약 70:30 이하, 약 65:35 이하, 약 60:40 이하, 약 50:50 이하, 약 40:60 이하, 약 30:70 이하, 약 20:80 이하, 약 10:90 이하 또는 약 1:99 이하의 w/w이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 70:30 초과 약 90:10 이하의 w/w). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 입자 또는 코어 중의 제2 중합체에 대한 제1 중합체의 비는 약 70:30 w/w이다. 특정 실시양태에서, 입자 또는 코어 중의 제2 중합체에 대한 제1 중합체의 비는 약 80:20 w/w이다.

[0079] 본원에 기재된 제1 중합체와 제2 중합체의 혼합물을 포함하는 입자 또는 코어는 본원에 기재된 코팅물을 추가로 포함할 수 있다. 코팅물은 입자의 표면에 또는 표면 상 (예를 들어, 제1 중합체 및/또는 제2 중합체의 표면)에 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅물을 친수성 물질을 포함한다. 코팅물은 본원에 기재된 1종 이상의 표면 변경제, 예컨대 중합체, 안정화제, 및/또는 계면활성제 (예를 들어, PVA, 폴록사머, 폴리소르베이트 (예를 들어, 트윈 80[®]))를 포함할 수 있다.

[0080] 코어는 임의의 적합한 형상 및/또는 크기를 가질 수 있다. 일부 경우에, 코어는 실질적으로 구형, 비-구형, 타원형, 막대-형상, 피라미드형, 정육면체-유사, 디스크-형상, 와이어-유사, 또는 불규칙한 형상일 수 있다. 코어는, 예를 들어 약 10 μm 이하, 약 5 μm 이하, 약 1 μm 이하, 약 800 nm 이하, 약 700 nm 이하, 약 500 nm 이하, 400 nm 이하, 300 nm 이하, 약 200 nm 이하, 약 100 nm 이하, 약 75 nm 이하, 약 50 nm 이하, 약 40 nm 이하, 약 35 nm 이하, 약 30 nm 이하, 약 25 nm 이하, 약 20 nm 이하, 약 15 nm 이하 또는 약 5 nm 이하의 최대 또는 최소 단면 치수(cross-sectional dimension)를 가질 수 있다. 일부 경우에, 코어는, 예를 들어 약 5 nm 이상, 약 20 nm 이상, 약 50 nm 이상, 약 100 nm 이상, 약 200 nm 이상, 약 300 nm 이상, 약 400 nm 이상, 약 500 nm 이상, 약 1 μm 이상 또는 약 5 μm 이상의 최대 또는 최소 단면 치수를 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 50 nm 이상 약 500 nm 이하의 최대 또는 최소 단면 치수). 다른 범위가 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 형성된 코어의 크기는 가우스형(Gaussian-type) 분포를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 입자/코어 크기의 측정은 최소 단면 치수를 지칭한다.

[0081] 당업자는 입자의 크기 (예를 들어, 최소 또는 최대 단면 치수)를 측정하는 기법에 친숙하다. 적합한 기법의 예는 (DLS), 투과 전자현미경법, 주사 전자현미경법, 전기저항 카운팅(electroresistance counting) 및 레이저 회절을 포함한다. 다른 적합한 기법은 당업자 또는 숙련자에게 알려져 있다. 비록 입자의 크기를 결정하는 많은 방법이 알려져 있긴 하지만, 본원에 기재된 크기 (예를 들어, 평균 입자 크기, 두께)는 동적 광 산란에 의해 측정된 것을 지칭한다.

[0082] 코어 입자 및 코팅된 입자 형성 방법

[0083] 본원에 기재된 코어 입자는 임의의 적합한 방법에 의해 형성될 수 있다. 적합한 방법은, 예를 들어 소위 하향식(top-down) 기법, 즉 비교적 큰 입자의 더 작은 입자로의 크기 감소를 기반으로 한 기법 (예를 들어, 밀링 또는 균질화) 또는 상향식(bottom-up) 기법, 즉 더 작은 입자 또는 개별 입자로부터 입자의 성장을 기반으로 한 기법 (예를 들어, 액체로의 침전 또는 분무-동결)을 포함할 수 있다.

[0084] 일부 실시양태에서, 코어 입자를 코팅물로 코팅할 수 있다. 예를 들어, 코어 입자를 제1 단계에서 제공하거나 형성시킬 수 있고, 이어서 입자를 제2 단계에서 코팅하여 코팅된 입자를 형성시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 코어 입자를 실질적으로 동시에 형성시키고 코팅할 수 있다 (예를 들어, 단일 단계로). 이들 및 다른 방법의 예는 하기에 제공된다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 코팅된 입자는 제제화 공정, 밀링 공정, 및/또는 회석 공정을 사용하는 것을 포함하는 방법에 의해 형성된다. 특정 실시양태에서, 입자 형성 방법은 밀링 공정을, 임의로 제제화 공정 및/또는 회석 공정과 함께 포함한다. 제제화 공정을 사용하여 코어 물질, 1종 이상의 표면 변경제, 및 다른 성분,

예컨대 용매, 등장화제, 킬레이트화제, 염, 향미생물제 및/또는 완충제 (예를 들어, 시트르산나트륨 및 시트르산 완충제) (이들 각각은 본원에 기재된 바와 같음)를 포함하는 현탁액 또는 용액을 형성시킬 수 있다. 제제화 공정은 제제화 용기(vessel)를 사용하여 수행할 수 있다. 코어 물질 및 다른 성분을 동시에 또는 시차를 두고 제제화 용기에 첨가할 수 있다. 코어 물질 및/또는 1종 이상의 다른 성분의 혼합물을 용기 내에서 교반 및/또는 진탕, 또는 그렇지 않으면 휘저어 섞어 성분을 현탁 및/또는 용해시키는 것을 촉진시킨다. 또한, 코어 물질, 다른 성분, 및/또는 혼합물을 함유하는 유체의 온도 및/또는 압력을 개별적으로 증가 또는 감소시켜 현탁 및/또는 용해 공정을 촉진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 코어 물질 및 다른 성분을 불활성 대기 (예를 들어, 질소 또는 아르곤) 하에 및/또는 빛 차단된 제제화 용기에서 본원에 기재된 바와 같이 가공한다. 제제화 용기로부터 수득된 현탁액 또는 용액을 후속적으로 밀링 공정에, 뒤이어 회석 공정에 적용시킬 수 있다.

[0086]

고체 물질을 포함하는 코어와 관련된 일부 실시양태에서, 밀링 공정을 사용하여 고체 물질의 크기를 감소시켜 마이크로미터 내지 나노미터 입자 크기 범위의 입자를 형성시킬 수 있다. 밀(mill) 또는 다른 적합한 기구를 사용하여 밀링 공정을 수행할 수 있다. 건식 및 습식 밀링 공정, 예컨대 제트 밀링, 극저온-밀링(cryo-milling), 볼 밀링(ball milling), 매체 밀링(media milling), 초음파처리(sonication), 및 균질화는 공지되어 있으며 본원에 기재된 방법으로 사용될 수 있다. 일반적으로, 습식 밀링 공정에서, 코어로서 사용되는 물질의 현탁액을 부형제와 함께 또는 없이 휘저어 섞어 입자 크기를 감소시킨다. 건식 밀링은 코어로서 사용되는 물질을 부형제와 함께 또는 없이 밀링 매체와 혼합하여 입자 크기를 감소시키는 공정이다. 극저온-밀링 공정에서, 코어로서 사용되는 물질의 현탁액을 저온(cooled temperature)하에 부형제와 함께 또는 없이 밀링 매체와 혼합한다.

[0087]

코어 물질의 크기를 감소시키기 위한 밀링 또는 다른 적합한 공정 후, 회석 공정을 사용하여 현탁액으로부터 코팅된 입자를 형성 및/또는 개질시킬 수 있다. 코팅된 입자는 코어 물질, 1종 이상의 표면 변경제, 및 다른 성분, 예컨대 용매, 등장화제, 킬레이트화제, 염, 향미생물제, 및 완충제 (예를 들어, 시트르산나트륨 및 시트르산 완충제)를 포함할 수 있다. 표면 변경제 및/또는 다른 성분의 첨가와 함께 또는 없이, 밀링 단계 동안 코팅된 입자의 용액 또는 현탁액을 회석함으로써, 회석 공정을 사용하여 목표 투여 농도를 달성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 회석 공정을 사용하여 본원에 기재된 바와 같이 입자의 표면으로부터 제1 표면 변경제를 제2 표면 변경제로 교체할 수 있다.

[0088]

회석 공정을 생성물 용기 또는 임의의 다른 적합한 기구를 사용하여 수행할 수 있다. 특정 실시양태에서, 현탁액을 회석시키며, 즉, 생성물 용기에서, 회석제와 혼합하거나 그렇지 않으면 가공한다. 회석제는, 본원에 기재된 바와 같은, 용매, 표면 변경제, 등장화제, 킬레이트화제, 염, 또는 향미생물제, 또는 그의 조합물을 함유할 수 있다. 현탁액 및 회석제를 동시에 또는 시차를 두고 생성물 용기에 첨가할 수 있다. 특정 실시양태에서 현탁액을 밀링 매체를 포함하는 밀링 공정으로부터 수득하는 경우, 현탁액을 생성물 용기에 첨가하기 전에 현탁액으로부터 밀링 매체를 분리시킬 수 있다. 현탁액, 회석제, 또는 현탁액과 회석제의 혼합물을 교반 및/또는 진탕, 또는 그렇지 않으면 휘저어 섞어, 본원에 기재된 코팅된 입자를 형성시킬 수 있다. 또한, 현탁액, 회석제, 또는 혼합물의 온도 및/또는 압력을 개별적으로 증가 또는 감소시켜 코팅된 입자를 형성시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 현탁액 및 회석제를 불활성 대기 (예를 들어, 질소 또는 아르곤) 하에 및/또는 빛 차단된 생성물 용기에서 가공한다.

[0089]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 코어 입자는 1종 이상의 표면 변경제의 존재하에 고체 물질 (예를 들어, 약제)을 밀링함으로써 제조할 수 있다. 고체 물질의 작은 입자는, 일부 실시양태에서 안정화제로서 기능할 수 있는, 1종 이상의 표면 변경제의 존재를 필요로 할 수 있어, 액체 용액 중에 집적(agglomeration) 또는 응집(aggregation) 없이 입자의 현탁액을 안정화시키도록 할 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 안정화제는, 표면 변경제로서 작용하여, 입자 상에 코팅물을 형성시킬 수 있다.

[0090]

본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 코어 입자 형성 방법은 밀링에 및 입자 상에 코팅물을 형성시켜 입자를 점액 관통이 되게 하는데도 적합한 표면 변경제를 선택하는 것을 포함한다. 예를 들어, 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 특정 플루로닉스® 중합체의 존재하에 피렌을 밀링함으로써 제조된 모델 화합물 피렌의 200-500 nm 나노입자로 인해 정착된(well-established) PEG화 중합체 MPP와 동일한 속도로 생리학적 점액 샘플을 관통할 수 있는 입자가 초래되었음이 입증되었다. 흥미롭게도, 시험된 플루로닉스® 중합체의 단지 한 서브셋이, 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 밀링에 및 입자를 점액 관통이 되게 하는, 입자 상에 코팅물 형성에도 적합한 기준에 부합하는 것으로 관찰되었다.

[0091]

습식 밀링 공정에서, 1종 이상의 표면 변경제, 분쇄 매체(grinding medium), 밀링되는 고체 (예를 들어, 고체

약제), 및 용매를 함유하는 분산액 (예를 들어, 수분산액(aqueous dispersion)) 중에서 밀링을 수행할 수 있다. 임의의 적합한 양의 표면 변경제를 용매에 포함시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 0.001% (wt% 또는 부피에 대한 %중량 (w:v)) 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.1% 이상, 약 0.5% 이상, 약 1% 이상, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 10% 이상, 약 12% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 40% 이상, 약 60% 이상 또는 약 80% 이상의 양으로 용매에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 표면 변경제는 약 100% (예를 들어, 표면 변경제가 용매인 경우에)의 양으로 용매에 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 100% 이하, 약 80% 이하, 약 60% 이하, 약 40% 이하, 약 20% 이하, 약 15% 이하, 약 12% 이하, 약 10% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하 또는 약 1% 이하의 양으로 용매에 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 용매의 약 5% 이하 약 1% 이상의 양). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 0.01-2%의 양으로 용매에 존재한다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 0.2-20%의 양으로 용매에 존재한다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 0.1%의 양으로 용매에 존재한다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 0.4%의 양으로 용매에 존재한다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 1%의 양으로 용매에 존재한다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 2%의 양으로 용매에 존재한다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 5%의 양으로 용매에 존재한다. 특정 실시양태에서, 표면 변경제는 용매의 약 10%의 양으로 용매에 존재한다.

[0092] 선택된 특정의 범위는 점액을 관통하는 입자의 능력에 영향을 미칠 수 있는 인자, 예컨대 입자 표면 상의 표면 변경제의 코팅물의 안정성, 입자 상의 표면 변경제의 코팅물의 평균 두께, 입자 상의 표면 변경제의 배향, 입자 상의 표면 변경제의 밀도, 표면 변경제:약물 비, 약물 농도, 형성된 입자의 크기, 분산성, 및 다분산성, 및 형성된 입자의 형태학에 영향을 줄 수 있다.

[0093] 약제 (또는 그의 염)는 임의의 적합한 양으로 용매에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제 (또는 그의 염)는 용매의 약 0.001% (wt% 또는 부피에 대한 %중량 (w:v)) 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.1% 이상, 약 0.5% 이상, 약 1% 이상, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 10% 이상, 약 12% 이상, 약 15% 이상, 약 20% 이상, 약 40% 이상, 약 60% 이상 또는 약 80% 이상의 양으로 용매에 존재한다. 일부 경우에, 약제 (또는 그의 염)는 용매의 약 100% 이하, 약 90% 이하, 약 80% 이하, 약 60% 이하, 약 40% 이하, 약 20% 이하, 약 15% 이하, 약 12% 이하, 약 10% 이하, 약 8% 이하, 약 7% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하 또는 약 1% 이하의 양으로 용매에 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 용매의 약 20% 이하 약 1% 이상의 양). 일부 실시양태에서, 약제는 상기 범위로 그러나 w:v로 존재한다.

[0094] 용매 중 약제 (또는 그의 염)에 대한 표면 변경제의 비는 또한 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제 (또는 그의 염)에 대한 표면 변경제의 비는 0.001:1 이상 (중량비, 몰비, 또는 w:v 비), 0.01:1 이상, 0.01:1 이상, 1:1 이상, 2:1 이상, 3:1 이상, 5:1 이상, 10:1 이상, 25:1 이상, 50:1 이상, 100:1 이상, 또는 500:1 이상일 수 있다. 일부 경우에, 약제 (또는 그의 염)에 대한 안정화제/표면 변경제의 비는 1000:1 이하 (중량비 또는 몰비), 500:1 이하, 100:1 이하, 75:1 이하, 50:1 이하, 25:1 이하, 10:1 이하, 5:1 이하, 3:1 이하, 2:1 이하, 1:1 이하, 또는 0.1:1 이하일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 5:1 이상 50:1 이하). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0095] 표면 변경제의 예는 하기에 제공되고, 예를 들어 중합체, 안정화제, 및 계면활성제를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서 표면 변경제는, 예를 들어 입자의 형성 동안, 안정화제, 계면활성제, 및/또는 유화제로서 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 변경제는 점액 중에서 입자 수송을 보조할 수 있다.

[0096] 일부 실시양태에서 밀링에 사용되는 안정화제는 입자 표면 상에 코팅물을 형성시키고, 이 코팅물은 입자를 점액 관통이 되게 하지만, 다른 실시양태에서, 안정화제는 입자가 형성된 후 1종 이상의 다른 표면 변경제와 교체될 수 있음을 알아야 한다. 예를 들어, 방법 중 한 세트에서, 제1 안정화제/표면 변경제는 밀링 공정 동안 사용될 수 있고 코어 입자의 표면을 코팅할 수 있고, 이어서 제1 안정화제/표면 변경제의 전부 또는 일부를 제2 안정화제/표면 변경제와 교체하여 코어 입자 표면의 전부 또는 일부를 코팅할 수 있다. 일부 경우에, 제2 안정화제/표면 변경제는 제1 안정화제/표면 변경제보다 더 입자를 점액 관통이 되게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 갖는 코어 입자를 형성시킬 수 있다.

[0097] 임의의 적합한 분쇄 매체를 밀링에 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 세라믹 및/또는 중합체 물질 및/또는

금속을 사용할 수 있다. 적합한 물질의 예는 산화지르코늄, 탄화규소, 산화규소, 질화규소, 규산지르코늄, 산화이트륨, 유리, 알루미늄, 알파-알루미늄, 산화알루미늄, 폴리스티렌, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 티탄, 강철을 포함할 수 있다. 분쇄 매체는 임의의 적합한 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 분쇄 매체는 약 0.1 mm 이상, 약 0.2 mm 이상, 약 0.5 mm 이상, 약 0.8 mm 이상, 약 1 mm 이상, 약 2 mm 이상 또는 약 5 mm 이상의 평균 직경을 가질 수 있다. 일부 경우에, 분쇄 매체는 약 5 mm 이하, 약 2 mm 이하, 약 1 mm 이하, 약 0.8 mm 이하, 약 0.5 mm 이하 또는 약 0.2 mm 이하의 평균 직경을 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0.5 밀리미터 이상 약 1 mm 이하의 평균 직경). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0098]

임의의 적합한 용매를 밀링에 사용할 수 있다. 용매의 선택은, 다른 인자 중에서도, 밀링되는 고체 물질 (예를 들어, 약제), 사용되는 안정화제/표면 변경제의 특성의 유형 (예를 들어, 입자를 점액 관통이 되게 할 수 있는 것), 사용되는 분쇄 물질과 같은 인자에 의해 결정될 수 있다. 적합한 용매는 고체 물질 또는 분쇄 물질을 실질적으로 용해시키지 않지만, 안정화제/표면 변경제를 적합한 정도로 용해시키는 것일 수 있다. 용매의 비제한적 예는 다른 성분, 예컨대 제약 부형제, 중합체, 약제, 염, 방부제, 점도 조절제(viscosity modifier), 장성 조절제(tonicity modifier), 맛 차폐제(taste masking agent), 항산화제, pH 조절제, 및 다른 제약 부형제를 임의로 포함할 수 있는, 물, 완충 용액, 다른 수용액, 알콜 (예를 들어, 에탄올, 메탄올, 부탄올), 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 유기 용매를 사용할 수 있다. 약제는 이들 또는 다른 용매 중 임의의 적합한 용해도, 예컨대 수용해도에 대해 또는 코팅 용액 중 용해도에 대해 상기 기재된 범위 중 하나 이상에서의 용해도를 가질 수 있다.

[0099]

표면 변경제의 존재하에, 물에 비교적 불용성인 고체 물질 (예를 들어, 약물)의 밀링을 사용하여 입자 (예를 들어, 나노입자)를 제조할 수 있다. 특정 표면 변경제는, 본원에 더 상세히 기재된 바와 같이, 밀링 동안 입자 크기 감소를 보조하는 것 이외에도, 점액 구성성분과의 입자 상호작용을 최소화하고 점액 부착을 예방하고/거나 감소시키고, 따라서 입자를 점액 관통이 되게 하는 방식으로 생성 입자의 표면을 변경할 수 있다.

[0100]

다른 실시양태에서, 코어 입자를 유화 기법 (유화)에 의해 형성시킬 수 있다. 일반적으로, 유화 기법은 용매에 코어로서 사용되는 물질을 용해시키거나 분산시키는 것을 포함할 수 있고; 그 다음, 이 용액 또는 분산액을 제2 불혼화성 용매에 유화시키고, 그로 인해 물질을 포함하는 다수의 입자를 형성시킨다. 적합한 유화 기법은, 예를 들어 증발 또는 추출에 의해, 후속적 용매 제거와 함께 또는 없이, 수-중-유 에멀전, 유-중-수 에멀전, 수-유-수 에멀전, 유-수-유 에멀전, 수-중-유-중-고체 에멀전, 및 유-중-수-중-고체 에멀전 등의 형성을 포함할 수 있다. 유화 기법은 범용적이고 비교적 낮은 수용해도를 갖는 약제뿐만 아니라 비교적 높은 수용해도를 갖는 약제도 포함하는 코어 입자를 제조하기에 유용할 수 있다.

[0101]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 코어 입자를 1종 이상의 표면 변경제의 존재하에 유화에 의해 제조할 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 안정화제는 표면 변경제로서 작용하여, 입자 상에 코팅물을 형성시킬 수 있다 (즉, 유화 및 코팅 단계를 실질적으로 동시에 수행할 수 있다).

[0102]

일부 실시양태에서, 유화에 의한 코어 입자 형성 방법은 유화에 및 입자 상에 코팅물을 형성시키고 입자를 점액 관통이 되게 하는데도 적합한 안정화제를 선택하는 것을 포함한다. 예를 들어, 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 특정 PVA 중합체의 존재하에 유화에 의해 제조된 모델 중합체 PLA의 200-500 nm 나노입자로 인해 정착된 PEG화 중합체 MPP와 동일한 속도로 생리학적 점액 샘플을 관통할 수 있는 입자가 초래되었음이 입증되었다. 흥미롭게도, 시험된 PVA 중합체의 단지 한 서브세트가, 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 유화에 및 입자를 점액 관통이 되게 하는, 입자 상에 코팅물 형성에도 적합한 기준에 부합하는 것으로 관찰되었다.

[0103]

다른 실시양태에서, 입자를 우선 유화 기법을 사용하여 형성시킨 후, 입자를 표면 변경제로 코팅한다.

[0104]

임의의 적합한 용매 및 용매 조합물을 유화에 사용할 수 있다. 오일 상으로서 역할을 할 수 있는 용매의 일부 예는 유기 용매, 예컨대 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 석유 에테르 (헥산, 헵탄), 및 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 대두유, 및 실리콘유이다. 수 상으로서 역할을 할 수 있는 용매의 일부 예는 물 및 수성 완충제이다. 다른 용매가 또한 가능하다.

[0105]

다른 실시양태에서, 코어 입자를 침전 기법에 의해 형성시킬 수 있다. 침전 기법 (예를 들어, 마이크로침전 기법, 나노침전 기법, 결정화 기법, 제어된 결정화 기법)은 코어로서 사용되는 물질 (예를 들어, 약제) 및 용매를 포함하는 제1 용액을 형성시키는 것을 포함하고, 여기서 물질은 용매에 실질적으로 가용성이다. 용액을 또 다른 용매를 포함하는 제2 용액에 첨가할 수 있고, 여기서 물질은 실질적으로 불용성 (즉, 항-용매)이고, 그로 인해, 물질을 포함하는 다수의 입자를 형성시킨다. 일부 경우에, 1종 이상의 표면 변경제, 계면활성제, 물질, 및

/또는 생물활성제가 제1 및/또는 제2 용액에 존재할 수 있다. 코팅물을 코어를 침전시키는 공정 동안 형성시킬 수 있다 (예를 들어, 침전 및 코팅 단계를 실질적으로 동시에 수행할 수 있다). 다른 실시양태에서, 입자를 우선 침전 기법을 사용하여 형성시킨 후, 입자를 표면 변경제로 코팅한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 침전 기법을 사용하여 약제와 함께 또는 없이 중합체성 코어 입자를 형성시킬 수 있다. 일반적으로, 침전 기법은 용매 (존재하는 약제와 함께 또는 없이)에 코어로서 사용되는 중합체를 용해시키고, 이어서 용액을 혼화성 항-용매 (존재하는 부형제와 함께 또는 없이)에 첨가하여 코어 입자를 형성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 기법은, 예를 들어 수용액 (예를 들어, 비교적 낮은 수용해도를 갖는 작용제)에 녹기 어려운 (1-10 mg/L), 매우 녹기 어려운 (0.1-1 mg/mL) 또는 거의 녹지 않는 (<0.1 mg/mL) 약제를 포함하는 중합체성 코어 입자를 제조하는데 유용할 수 있다.

[0107] 임의의 적합한 용매를 침전에 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 침전에 적합한 용매는, 예를 들어 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, N-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 테트라히드로푸란을 포함할 수 있다. 다른 유기 용매 및 비-유기 용매를 또한 사용할 수 있다.

[0108] 밀링에 사용할 수 있는 본원에 기재된 용매를 포함한, 임의의 적합한 항-용매를 침전에 사용할 수 있다. 실시양태 중 한 세트에서, 다른 성분, 예컨대 제약 부형제, 중합체, 및 약제를 임의로 포함할 수 있는, 수용액 (예를 들어, 물, 완충 용액, 다른 수용액, 알콜 (예를 들어, 에탄올, 메탄올, 부탄올), 및 그의 혼합물)을 사용한다.

[0109] 유화 및 침전을 위한 표면 변경제는, 밀링에 사용될 수 있는 본원에 기재된 표면 변경제를 포함한, 중합체, 안정화제 또는 계면활성제일 수 있다.

[0110] 유화 또는 침전에 의해 코어의 전부 또는 일부를 형성시키는데 적합한 중합체의 비제한적 예는 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카르바메이트, 폴리우레아, 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 폴리아미드, 폴리술폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴, 폴리아릴레이트, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 및 다당류를 포함할 수 있다. 구체적 중합체의 비제한적 예는 폴리(카프로락톤) (PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 중합체 (EVA), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(L-락트산) (PLLA), 폴리(글리콜산) (PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산) (PLLGA), 폴리(D,L-락티드) (PDLA), 폴리(L-락티드) (PLLA), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤-코-글리콜리드), 폴리(D,L-락티드-코-PEO-코-D,L-락티드), 폴리(D,L-락티드-코-PPO-코-D,L-락티드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-리신 (PLL), 히드록시프로필 메타크릴레이트 (HPMA), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리-L-글루탐산, 폴리(히드록시산), 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리알킬렌 옥사이드 (PEO), 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 예컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 예컨대 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드, 예컨대 폴리(비닐 클로라이드) (PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌 (PS), 폴리우레탄, 유도체화 셀룰로스, 예컨대 알킬 셀룰로스, 히드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 아크릴산의 중합체, 예컨대 폴리(메틸(메트)아크릴레이트) (PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) (본원에서 합동으로 "폴리아크릴산"으로 지칭됨), 및 그의 공중합체 및 혼합물, 폴리디옥산 및 그의 공중합체, 폴리히드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레산), 폴리(락티드-코-카프로락톤), 및 트리메틸렌 카르보네이트, 폴리비닐피롤리돈, 소 혈청 알부민, 인간 혈청 알부민, 콜라겐, DNA, RNA, 카르복시메틸 셀룰로스, 키토산, 텍스트린을 포함한다.

[0111] 코어 및/또는 표면 변경제의 전부 또는 일부를 형성시키는데 적합한 중합체는 또한 폴리(에틸렌 글리콜)-비타민 E 접합체 (이하, "PEG-VitE 접합체")를 포함할 수 있다. PEG-VitE 접합체를 포함하는 입자, 조성물, 및/또는 제제, 및 입자, 조성물, 및/또는 제제를 제조 및 사용하는 방법은 국제 PCT 출원 공개 W02012/061703에 더 상세히 제공되며, 이 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 경우에, PEG-VitE 접합체의 PEG 부분의 분자량은 약 2 kDa 초과이다. PEG-VitE 접합체의 PEG 부분의 분자량은 본원에 기재된 바와 같이

점막 장벽에 걸쳐 입자의 형성 및/또는 수송을 보조하도록 선택할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 2 kDa 초과
의 분자량을 갖는 PEG 부분을 갖는 PEG-VitE 접합체의 사용으로 인해 약 2 kDa 미만의 분자량을 갖는 PEG 부분
을 갖는 PEG-VitE 접합체의 사용과 비교하여 점막 장벽을 통한 입자의 관통을 가능하게 할 수 있다. 게다가,
특정 실시양태에서 더 높은 분자량의 PEG 부분은 약물 캡슐화를 촉진시킬 수 있다. 계면활성제로서 작용하고
점막부착을 감소시키는 조합된 능력은 약물 캡슐화를 위해 다른 통상 사용된 계면 활성제와 비교하여 중요한 이
점을 제공한다. 일부 경우에, PEG-VitE 접합체의 PEG 부분의 분자량은 약 2 kDa 내지 약 8 kDa, 또는 약 3
kDa 내지 약 7 kDa, 또는 약 4 kDa 내지 약 6 kDa, 또는 약 4.5 kDa 내지 약 6.5 kDa, 또는 약 5 kDa이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 침전 기법을 사용하여 주로 약제로 구성된 입자 (예를 들어, 나노결정)를 형성시킬 수
있다. 일반적으로, 이러한 침전 기법은 용매에 코어로서 사용되는 중합체를 용해시키고, 이어서 이를 혼화성
항-용매에 부형제와 함께 또는 없이 첨가하여 코어 입자를 형성시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이
러한 기법은, 예를 들어 수용액 (예를 들어, 비교적 낮은 수용해도를 갖는 작용제)에 녹기 어려운 (1-10 mg/L),
매우 녹기 어려운 (0.1-1 mg/mL) 또는 거의 녹지 않는 (<0.1 mg/mL) 약제의 입자를 제조하는데 유용할 수 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 염 (또는 착물) 형성에 의한 침전을 사용하여 약제의 염의 입자 (예를 들어, 나노결정)를
형성시킬 수 있다. 일반적으로, 염 형성에 의한 침전은 용매에 코어로서 사용되는 물질을 부형제와 함께 또는
없이 용해시키고, 뒤이어, 약제와 불용성 염 또는 착물을 형성하는, 반대-이온 또는 착화제를 첨가하여 코어 입
자를 형성시키는 것을 포함한다. 이러한 기법은 수용액에 가용성인 약제 (예를 들어, 비교적 높은 수용해도를
갖는 작용제)의 입자를 제조하는데 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 하전 또는 이온화가능성
기를 갖는 약제는 반대-이온 (예를 들어, 양이온 또는 음이온)과 상호작용하여 염 착물을 형성시킬 수 있다.

[0114] 다양한 반대-이온을 사용하여 금속 (예를 들어, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 전이 금속)을 포함하는, 염 착
물을 형성시킬 수 있다. 양이온성 반대-이온의 비제한적 예는 아연, 칼슘, 알루미늄, 아연, 바륨, 및 알루미늄
을 포함한다. 음이온성 반대-이온의 비제한적 예는 인산염, 탄산염, 및 지방산을 포함한다. 반대-이온은, 예
를 들어 1가, 2가, 또는 3가일 수 있다. 다른 반대-이온은 본 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재된 실시양
태에서 사용될 수 있다. 다른 이온성 및 비이온성 착화제가 또한 가능하다.

[0115] 다양한 상이한 산을 침전 공정에서 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 산은 데칸산, 헥산산, 뮌신산,
옥탄산을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 적합한 산은 아세트산, 아디프산, L-아스코르브산, L-아스파르
트산, 카프론산 (데칸산), 탄산, 시트르산, 푸마르산, 갈락타르산, D-글루코헥손산, D-글루콘산, D-글루쿠론산,
글루탐산, 글루타르산, 글리세로포스포프산, 글리콜산, 히푸르산, 염산, DL-락트산, 라우르산, 말레산, (-)-
L-말산, 팔미트산, 포스포르산, 세바크산, 스테아르산, 숙신산, 황산, (+)-L-타르타르산, 또는 티오시안산을 포
함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 적합한 산은 알긴산, 벤젠술포산, 벤조산, (+)-캄포르산, 카프릴산
(옥탄산), 시클람산, 도데실술포르산, 에탄-1,2-디술포산, 에탄술포산, 에탄술포산, 2-히드록시-, 겐티산, 글
루타르산, 2-옥소-, 이소부티르산, 락토비온산, 말론산, 메탄술포산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 나프탈렌-2-술포
산, 2-나프토산, 1-히드록시-, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 판산, (엠포산), 프로피온산, (-)-L-피로
글루탐산, 또는 *p*-톨루엔술포산을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서 적합한 산은 아세트산, 2,2-디클로로
-, 벤조산, 4-아세트아미도-, (+)-캄포르-10-술포산, 카프로산 (헥산산), 신남산, 포름산, 브로민화수소산, DL-
만델산, 질산, 살리실산, 살리실산, 4-아미노-, 또는 운데실렌산 (운데스-10-엔산)을 포함할 수 있다. 1종 이
상의 이러한 산의 혼합물을 또한 사용할 수 있다.

[0116] 다양한 상이한 염기를 침전 공정에서 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 암모니아, L-아르기
닌, 수산화칼슘, 콜린, 글루카민, *N*-메틸-, 리신, 수산화마그네슘, 수산화칼륨, 또는 수산화나트륨을 포함한다.
다른 실시양태에서, 적합한 염기는 베네타민, 벤자틴, 베타인, 데아놀, 디에틸아민, 에탄올, 2-(디에틸아미노)-
, 히드라브아민, 모르폴린, 4-(2-히드록시에틸)-모르폴린, 피롤리딘, 1-(2-히드록시에틸)-, 또는 트로메타민을
포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 적합한 염기는 디에탄올아민 (2,2'-이미노비스(에탄올)), 에탄올아민 (2-
아미노에탄올), 에틸렌디아민, 1*H*-이미다졸, 피페라진, 트리에탄올아민 (2,2',2"-니트릴로트리스(에탄올)), 또
는 수산화아연을 포함할 수 있다. 1종 이상의 이러한 염기의 혼합물을 또한 사용할 수 있다.

[0117] 밀링에 사용될 수 있는 본원에 기재된 용매를 포함한, 임의의 적합한 용매를 염 형성에 의한 침전에 사용할 수
있다. 실시양태 중 한 세트에서, 다른 성분, 예컨대 제약 부형제, 중합체, 및 약제를 임의로 포함할 수 있는,
수용액 (예를 들어, 물, 완충 용액, 다른 수용액, 알콜 (예를 들어 에탄올, 메탄올, 부탄올)), 및 그의 혼합물
을 사용한다.

[0118] 침전 공정에서, 염은 비-염 형태의 약제보다 더 낮은 수용해도 (또는 염을 함유하는 용매 중 용해도)를 가질 수

있다. 염의 수용해도 (또는 용매 중 용해도)는, 예를 들어 25℃에서 약 5 mg/mL 이하, 약 2 mg/mL 이하, 약 1 mg/mL 이하, 약 0.5 mg/mL 이하, 약 0.1 mg/mL 이하, 약 0.05 mg/mL, 약 0.01 mg/mL 이하, 약 1 μ g/mL 이하, 약 0.1 μ g/mL 이하, 약 0.01 μ g/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하, 약 0.1 ng/mL 이하 또는 약 0.01 ng/mL 이하일 수 있다. 일부 실시양태에서, 염은 약 1 pg/mL 이상, 약 10 pg/mL 이상, 약 0.1 ng/mL 이상, 약 1 ng/mL 이상, 약 10 ng/mL 이상, 약 0.1 μ g/mL 이상, 약 1 μ g/mL 이상, 약 5 μ g/mL 이상, 약 0.01 mg/mL 이상, 약 0.05 mg/mL 이상, 약 0.1 mg/mL 이상, 약 0.5 mg/mL 이상, 약 1.0 mg/mL 이상, 약 2 mg/mL의 수용해도 (또는 용매 중 용해도)를 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 0.001 mg/mL 이상 및 약 1 mg/mL 또는 약 그 이하의 수용해도 (또는 용매 중 용해도)). 다른 범위가 또한 가능하다. 염은 pH 범위 전반에 걸쳐 (예를 들어, pH 1 내지 pH 14) 임의의 시점에서 이들 또는 다른 범위의 수용해도를 가질 수 있다.

[0119] 일부 실시양태에서, 침전에 사용되는 용매는 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 표면 변경제를 포함하고, 그것이 용액으로부터 침전됨에 따라 1종 이상의 표면 변경제의 코팅물이 입자 주위에 형성될 수 있다. 표면 변경제는 임의의 적합한 농도, 예컨대 수용액 중 약 0.001% (w/v) 이상, 약 0.005% (w/v) 이상, 약 0.01% (w/v) 이상, 약 0.05% (w/v) 이상, 약 0.1% (w/v) 이상, 약 0.5% (w/v) 이상, 약 1% (w/v) 이상 또는 약 5% (w/v) 이상의 농도로 용매에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 표면 변경제는 약 5% (w/v) 이하, 약 1% (w/v) 이하, 약 0.5% (w/v) 이하, 약 0.1% (w/v) 이하, 약 0.05% (w/v) 이하, 약 0.01% (w/v) 이하 또는 약 0.005% (w/v) 이하의 농도로 용매에 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0.01% (w/v) 이상 약 1% (w/v) 이하의 농도). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0120] 코어 입자를 형성시키는 또 다른 예시적 방법은 동결-건조 기법을 포함한다. 이 기법에서, 약제 또는 그의 염을, 임의로 표면 변경제를 함유하는 수용액에 용해시킬 수 있다. 반대-이온을 용액에 첨가할 수 있고, 용액을 즉시 급속 냉동(flash frozen)시키고 동결 건조시킬 수 있다. 건조 분말을 목적 농도에서 적합한 용매 (예를 들어, 수용액, 예컨대 물)에서 복원시킬 수 있다.

[0121] 반대-이온을 임의의 적합한 범위로 동결 건조를 위해 용매에 첨가할 수 있다. 일부 경우에, 약제 (예를 들어, 염)에 대한 반대-이온의 비는 0.1:1 (중량비 또는 몰비) 이상, 1:1 이상, 2:1 이상, 3:1 이상, 5:1 이상, 10:1 이상, 25:1 이상, 50:1 이상, 또는 100:1 이상일 수 있다. 일부 경우에, 약제 (예를 들어, 염)에 대한 반대-이온의 비는 100:1 (중량비 또는 몰비) 이하, 75:1 이하, 50:1 이하, 25:1 이하, 10:1 이하, 5:1 이하, 3:1 이하, 2:1 이하, 1:1 이하, 또는 0.1:1 이하일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 5:1 이상 50:1 이하의 비). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0122] 표면 변경제가 동결 건조 이전에 용매에 존재할 경우, 이는 임의의 적합한 농도, 예컨대 수용액 중 약 0.001% (w/v) 이상, 약 0.005% (w/v) 이상, 약 0.01% (w/v) 이상, 약 0.05% (w/v) 이상, 약 0.1% (w/v) 이상, 약 0.5% (w/v) 이상, 약 1% (w/v) 이상 또는 약 5% (w/v) 이상의 농도로 존재할 수 있다. 일부 경우에, 표면 변경제는 약 5% (w/v) 이하, 약 1% (w/v) 이하, 약 0.5% (w/v) 이하, 약 0.1% (w/v) 이하, 약 0.05% (w/v) 이하, 약 0.01% (w/v) 이하 또는 약 0.005% (w/v) 이하의 농도로 용매에 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0.01% (w/v) 이상 약 1% (w/v) 이하의 농도). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0123] 용매에 존재하는 표면 변경제의 농도는, 사용되는 특성의 표면 변경제에 따라, 표면 변경제의 임계 미셀 농도(CMC) 초과 또는 미만일 수 있다. 다른 실시양태에서, 안정한 입자는 과잉의 반대-이온을 약제를 함유하는 용액에 첨가함으로써 형성시킬 수 있다. 이어서 침전물을 원심분리와 같은 다양한 방법에 의해 세척할 수 있다. 생성 슬러리를 초음파처리할 수 있다. 1종 이상의 표면 변경제를 첨가하여 생성 입자를 안정화시킬 수 있다.

[0124] 코어 입자를 형성시키는 다른 방법이 또한 가능하다. 코어 입자 형성 기법은, 예를 들어 코아세르베이션-상 분리; 용융 분산; 계면 침착; 인 시츄(in situ) 중합; 거대 분자의 자기-조립 (예를 들어, 고분자전해질 복합체 또는 고분자전해질-계면활성제 복합체의 형성); 분무-건조 및 분무-응고(spray-congealing); 전기-분무; 공기 현탁 코팅; 팬(pan) 및 분무 코팅; 동결-건조, 공기 건조, 진공 건조, 유동층(fluidized-bed) 건조; 침전 (예를 들어, 나노침전, 마이크로침전); 임계 유체 추출; 및 리소그래피 접근법(lithographic approach) (예를 들어, 소프트 리소그래피, 스텝 앤드 플래시 임프린트(step and flash imprint) 리소그래피, 간섭 리소그래피, 포토리소그래피)를 포함할 수 있다.

[0125] 본원에 기재된 방법과 다른 방법의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 약제의 코어를 우선 침전에 의해 형성시킨 다음, 코어의 크기를 밀링 공정에 의해 추가로 감소시킨다.

[0126] 약제의 입자 형성 후, 입자와 회합하고/거나 입자를 코팅할 수 있는 (제2) 표면 변경제를 포함하는 용액에 입자

를 임의로 노출시킬 수 있다. 약제가 이미 제1 표면 변경제의 코팅물을 포함하는 실시양태에서, 제2 표면 변경제의 전부 또는 일부를 제2 안정화제/표면 변경제로 교체시켜 입자 표면의 전부 또는 일부를 코팅할 수 있다. 일부 경우에, 제2 표면 변경제는 제1 표면 변경제보다 더 입자를 점액 관통이 되게 할 수 있다. 다른 실시양태에서, 다중 표면 변경제를 포함하는 코팅물을 갖는 입자를 형성시킬 수 있다 (예를 들어, 단일층으로 또는 다중층으로). 다른 실시양태에서, 다중 코팅물을 갖는 입자 (예를 들어, 각각의 코팅물은 임의로 상이한 표면 변경제를 포함함)를 형성시킬 수 있다. 일부 경우에, 코팅물은 표면 변경제의 단일 층의 형태이다. 다른 구성이 또한 가능하다.

[0127] 본원에 기재된 방법 중 어느 한 방법에서, 약 1분 이상, 약 2분 이상, 약 5분 이상, 약 10분 이상, 약 15분 이상, 약 20분 이상, 약 30분 이상, 약 60분 이상, 또는 그 초과와 기간 동안 표면 변경제와 함께 용액에 입자를 인큐베이션함으로써 입자를 표면 변경제로 코팅할 수 있다. 일부 경우에, 약 10시간 이하, 약 5시간 이하, 또는 약 60분 이하의 기간 동안 인큐베이션을 실시할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 60분 이하 약 2분 이상의 인큐베이션 기간).

[0128] 입자 코팅물

[0129] 도 1에 예시된 실시양태에 나타난 바와 같이, 코어 (16)는 1종 이상의 표면 변경제를 포함하는 코팅물 (20)에 의해 둘러싸여질 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅물은 코어의 표면 상에 배치된 1종 이상의 표면 변경제 또는 다른 분자로 형성된다. 코팅물 및 표면 변경제(들)의 특성의 화학적 구성 및/또는 성분은 입자에 특정 기능성, 예컨대 점막 장벽을 통한 향상된 수송을 부여하도록 선택될 수 있다.

[0130] 코어를 둘러싸는 코팅물이 코어를 완전히 둘러쌀 필요는 없지만, 그러한 실시양태가 가능할 수 있음을 이해하여야 한다. 예를 들어, 코팅물은 코어의 표면적의 약 10% 이상, 약 30% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상 또는 약 99% 이상을 둘러쌀 수 있다. 일부 경우에, 코팅물은 코어를 실질적으로 둘러싼다. 다른 경우에, 코팅물을 코어를 완전히 둘러싼다. 다른 실시양태에서, 코팅물은 코어의 표면적의 약 100% 이하, 약 90% 이하, 약 80% 이하, 약 70% 이하, 약 60% 이하 또는 약 50% 이하를 둘러싼다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 코어의 표면적의 80% 초과 100% 미만을 둘러쌈).

[0131] 코팅물의 성분은 일부 경우에 코어의 표면에 걸쳐 고르게, 및 다른 경우에 고르지 않게 분포될 수 있다. 예를 들어, 코팅물은 일부 경우에 어떤 물질도 포함하지 않는 부분 (예를 들어, 중공)을 포함할 수 있다. 원하는 경우, 코팅물을 특정 분자 및 성분이 코팅물 내로 또는 외부로 관통 및/또는 수송이 가능하도록 설계할 수 있지만, 다른 분자 및 성분이 코팅물 내로 또는 외부로 관통 및/또는 수송하는 것을 예방할 수 있다. 코팅물 내로 및/또는 코팅물에 걸쳐 관통하고/거나 수송되는 특정 분자의 능력은, 예를 들어 코팅물을 형성하는 표면 변경제의 충전 밀도(packing density) 및 코팅물을 형성하는 성분의 화학적 및 물리적 특성에 의해 결정될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 코팅물은 일부 실시양태에서 물질의 하나의 층 (예를 들어, 단일층), 또는 물질의 다층을 포함할 수 있다. 표면 변경제의 단일 유형이, 또는 표면 변경제의 다중 형태가 존재할 수 있다.

[0132] 입자의 코팅물은 임의의 적합한 두께를 가질 수 있다. 예를 들어, 코팅물은 약 1 nm 이상, 약 5 nm 이상, 약 10 nm 이상, 약 30 nm 이상, 약 50 nm 이상, 약 100 nm 이상, 약 200 nm 이상, 약 500 nm 이상, 약 1 μ m 이상 또는 약 5 μ m 이상의 평균 두께를 가질 수 있다. 일부 경우에, 코팅물의 평균 두께는 약 5 μ m 이하, 약 1 μ m 이하, 약 500 nm 이하, 약 200 nm 이하, 약 100 nm 이하, 약 50 nm 이하, 약 30 nm 이하, 약 10 nm 이하 또는 약 5 nm 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 1 nm 이상 약 100 nm 이하의 평균 두께). 다른 범위가 또한 가능하다. 다중 코팅물을 갖는 입자의 경우, 각각의 코팅층은 상기 기재된 두께 중 하나를 가질 수 있다.

[0133] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 코어 표면에 대한 표면 변경 모이어티의 공유 연결의 필요 없이, 코어 입자를 친수성 표면 변경 모이어티로 코팅하는 것을 가능하게 할 수 있다. 일부 이러한 실시양태에서, 소수성 표면을 갖는 코어를 본원에 기재된 중합체로 코팅할 수 있고, 그로 인해 코어 자체의 특징을 실질적으로 변경하지 않고 다수의 표면 변경 모이어티가 코어 표면 상에 초래된다. 예를 들어, 표면 변경제를 코어 입자의 외부 표면에 흡착시킬 수 있다. 그러나, 다른 실시양태에서, 표면 변경제는 코어 입자에 공유적으로 연결된다.

[0134] 표면 변경제가 코어의 표면 상으로 흡착되는 특정 실시양태에서, 표면 변경제는, 임의로 다른 성분 (예를 들어, 조성물/제제 중)과, 용액 중 표면 변경제의 다른 분자와 평형을 이룰 수 있다. 일부 경우에, 흡착된 표면 변경제는 본원에 기재된 밀도에서 코어의 표면 상에 존재할 수 있다. 표면 변경제가 용액 중 다른 성분과 평형을

이루기 때문에 밀도는 평균 밀도일 수 있다.

[0135]

코팅물에서 사용하기에 적합할 수 있는 표면 변경제는, 예를 들어 중합체, 안정화제, 및 계면활성제를 포함한다. 특정 실시양태에서 하기에 기재된 표면 변경제는 중합체이다. 하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 표면 변경제로서 코팅물에서 사용하기에 적합한 중합체의 비제한적 예는, 폴리(비닐 알콜) (PVA, 예를 들어 PVA 2K75, PVA 13K87, PVA 31K87, PVA 31K98, PVA 85K87, PVA 85K99, PVA 95K95, 및 PVA 130K87) (여기서 "K" 전후의 숫자는 각각 kDa로 PVA의 분자량 및 %로 가수분해도를 나타낸다), 폴리비닐피롤리돈 (포비돈, 예를 들어 콜리돈(Kollidon)[®] 17PF, 콜리돈[®] 30, 및 콜리돈[®] 12PF), 알킬 아릴 폴리에테르 알콜 (예를 들어, 틸록사폴), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 (예를 들어, 브리즈(Brij)[®] 35, 브리즈[®] 98, 및 브리즈[®] S100), 폴리소르베이트 (예를 들어, 트윈 20 및 트윈 80), 및 폴록사머 (예컨대 플루로닉스[®] (예를 들어, 플루로닉[®] L31, 플루로닉[®] L35, 플루로닉[®] L44, 플루로닉[®] L81, 플루로닉[®] L101, 플루로닉[®] L121, 플루로닉[®] P65, 플루로닉[®] P103, 플루로닉[®] P105, 플루로닉[®] P123, 플루로닉[®] F38, 플루로닉[®] F68, 플루로닉[®] F87, 플루로닉[®] F108, 플루로닉[®] F127))를 포함한다. 상기 언급된 중합체의 유도체가 또한 가능하다. 상기 언급된 중합체와 본원에 기재된 다른 것과의 조합물을 또한 본 발명의 입자에서 표면 변경제로서 사용할 수 있다.

[0136]

본원에 기재된 입자의 코팅물 및/또는 표면 변경제는 예를 들어 소수성 물질, 친수성 물질, 및/또는 양친매성 물질을 포함하거나 그로 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅물은 중합체, 예컨대 합성 중합체 (즉, 자연 발생적으로 생산되지 않는 중합체)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 중합체는 천연 중합체 (예를 들어, 단백질, 다당류, 고무)이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 표면 활성 중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 비이온성 중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 선형, 합성 비이온성 중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 비이온성 블록 공중합체이다. 일부 실시양태에서, 중합체는, 예를 들어 하나의 반복 단위가 비교적 소수성이고 또 다른 반복 단위가 비교적 친수성인 공중합체일 수 있다. 공중합체는, 예를 들어 이블록, 삼블록, 교호, 또는 랜덤 공중합체일 수 있다. 중합체는 하전되거나 하전되지 않을 수 있다.

[0137]

일부 실시양태에서, 코팅물은 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리(비닐 알콜), 부분적으로 가수분해된 폴리(비닐 아세테이트) 또는 비닐 알콜과 비닐 아세테이트의 공중합체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체는 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(비닐 아세테이트)-폴리(비닐 알콜) 공중합체, 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(비닐 알콜) 공중합체, 폴리(프로필렌 옥시드)-폴리(비닐 알콜) 공중합체, 및 폴리(비닐 알콜)-폴리(아크릴 아미드) 공중합체를 포함할 수 있다. 이론에 의해 얽매는 것을 바라지 않으면서, 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체를 포함하는 코팅물을 포함하는 입자는, 적어도 부분적으로, 입자 표면 상에 다수의 히드록실 기의 표시로 인해, 대조군 입자와 비교하여 감소된 점막부착을 가질 수 있다. 감소된 점막부착에 관한 한 가능한 메카니즘은, 예를 들어 입자/점액 환경에서 물 및 다른 분자를 정렬(order)함으로써 히드록실 기가 입자의 미세환경을 변경한다는 것이다. 추가 또는 대안적 가능한 메카니즘은 히드록실 기가 뮤신 섬유의 부착성 도메인을 차폐하고, 그로 인해 입자 부착을 감소시키고 입자 수송을 신속하게 한다.

[0138]

더욱이, 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체로 코팅된 입자가 점액 관통이 되게 하는 능력은 또한, 적어도 부분적으로, 중합체의 가수분해도에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체의 소수성 부분 (예를 들어, 가수분해되지 않는 중합체의 부분)은 중합체가 코어 표면에 부착가능하도록 할 수 있고 (예를 들어, 코어 표면이 소수성인 경우에), 따라서 코어와 중합체 사이에 강력한 회합을 가능하게 한다. 놀랍게도, 표면 변경제 PVA와 관련된 일부 실시양태에서, 너무 높은 가수분해도로 인해 PVA와 코어 사이에 충분한 부착이 가능하지 않게 되고 (예를 들어, 코어가 소수성인 경우에), 따라서, 이러한 중합체로 코팅된 입자는 일반적으로 충분히 감소된 점막부착을 나타내지 않는 것으로 밝혀졌다. 일부 실시양태에서, 너무 낮은 가수분해도는, 아마도, 입자의 미세환경을 변경시키고/거나 뮤신 섬유의 부착성 도메인을 차폐하는데 이용가능한 더 적은 양의 히드록실 기로 인해, 점액 중 입자 수송을 향상시키지 않는다.

[0139]

중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체는 임의의 적합한 중합도 (및, 따라서 다양한 양의 히드록실 기)를 가질 수 있다. 가수분해의 적절한 수준은 추가 인자, 예컨대 중합체의 분자량, 코어의 조성, 코어의 소수성 등에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 합성 중합체 (예를 들어, PVA 또는 부분적으로 가수분해된 폴리(비닐 아세테이트) 또는 비닐 알콜과 비닐 아세테이트의 공중합체)는 약 30% 이상 가수분해, 약 35% 이상 가수분해, 약 40% 이상 가수분해, 약 45% 이상 가수분해, 약 50% 이상 가수분해, 약 55% 이상 가수분해, 약 60% 이상 가수분해, 약 65% 이상 가수분해, 약 70% 이상 가수분해, 약 75% 이상 가수분해, 약 80% 이상

가수분해, 약 85% 이상 가수분해, 약 87% 이상 가수분해, 약 90% 이상 가수분해, 약 95% 이상 가수분해, 또는 약 98% 이상 가수분해될 수 있다. 일부 실시양태에서, 합성 중합체는 약 100% 이하 가수분해, 약 99% 이하 가수분해, 약 98% 이하 가수분해, 약 97% 이하 가수분해, 약 96% 이하 가수분해, 약 95% 이하 가수분해, 약 94% 이하 가수분해, 약 93% 이하 가수분해, 약 92% 이하 가수분해, 약 91% 이하 가수분해, 약 90% 이하 가수분해, 약 87% 이하 가수분해, 약 85% 이하 가수분해, 약 80% 이하 가수분해, 약 75% 이하 가수분해, 약 70% 이하 가수분해, 또는 약 60% 이하 가수분해될 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 80% 이상 가수분해되고 약 95% 이하 가수분해된 중합체). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0140]

본원에 기재된 합성 중합체 (예를 들어, 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 것)의 분자량은 코어의 점막부착을 감소시키고 중합체와 코어의 충분한 회합을 보장하도록 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 합성 중합체의 분자량은 약 1 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 8 kDa 이상, 약 9 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상, 약 25 kDa 이상, 약 30 kDa 이상, 약 40 kDa 이상, 약 50 kDa 이상, 약 60 kDa 이상, 약 70 kDa 이상, 약 80 kDa 이상, 약 90 kDa 이상, 약 100 kDa 이상, 약 110 kDa 이상, 약 120 kDa 이상, 약 130 kDa 이상, 약 140 kDa 이상, 약 150 kDa 이상, 약 200 kDa 이상, 약 500 kDa 이상 또는 약 1000 kDa 이상이다. 일부 실시양태에서, 합성 중합체의 분자량은 약 1000 kDa 이하, 약 500 kDa 이하, 약 200 kDa 이하, 약 180 kDa 이하, 약 150 kDa 이하, 약 130 kDa 이하, 약 120 kDa 이하, 약 100 kDa 이하, 약 85 kDa 이하, 약 70 kDa 이하, 약 65 kDa 이하, 약 60 kDa 이하, 약 50 kDa 이하 또는 약 40 kDa 이하, 약 30 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 15 kDa 이하 또는 약 10 kDa 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 10 kDa 이상 약 30 kDa 이하의 분자량). 상기 언급된 분자량 범위를 또한 상기 언급된 가수분해 범위와 조합하여 적합한 중합체를 형성시킬 수 있다.

[0141]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 합성 중합체는 PVA이거나 PVA를 포함한다. PVA는 표면 활성 특성을 갖는 비이온성 중합체이다. 이는 폴리(비닐 아세테이트)의 가수분해를 통해 전형적으로 제조되는 합성 중합체이다. 부분적으로 가수분해된 PVA는 두 유형의 반복 단위, 비닐 알콜 단위 및 나머지 비닐 아세테이트 단위로 구성된다. 비닐 알콜 단위는 비교적 친수성이고; 비닐 아세테이트 단위는 비교적 소수성이다. 일부 경우에, 비닐 알콜 단위 및 비닐 아세테이트 단위의 연쇄 분포(sequence distribution)는 블록형(blocky)이다. 예를 들어, 일련의 비닐 알콜 단위에 뒤이어 일련의 비닐 아세테이트 단위, 및 뒤이어 비닐 알콜 단위가 더 있어서, 블록형 방식으로 분포된 단위로, 혼합된 블록-공중합체 유형 배열을 갖는 중합체를 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 반복 단위는 공중합체, 예를 들어 이블록, 삼블록, 교호, 또는 랜덤 공중합체를 형성한다. PVA 이외의 중합체가 또한 친수성 단위 및 소수성 단위의 이들 구성을 가질 수 있다.

[0142]

특정 실시양태에서, 표면 변경제는 약 98% 이하 가수분해되고 약 75 kDa 이하의 분자량을 갖는 PVA, 또는 약 95% 미만 가수분해된 PVA이다. 일부 실시양태에서, 표면 변경제는 95% 초과 가수분해도 및 31 kDa 초과 분자량의 특성 둘 다를 갖는 것은 아닌 PVA이다. 특정 실시양태에서, 이러한 표면 변경제를 사용하여 특정 약제, 예컨대 코르티코스테로이드 (예를 들어, LE) 및/또는 본원에 기재된 다른 화합물을 코팅할 수 있다.

[0143]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 합성 중합체의 친수성 단위는 입자의 외부 표면에 실질적으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 친수성 단위는 코팅물의 외부 표면의 대부분을 형성할 수 있고 입자를 함유하는 수용액에서 입자를 안정화시키는데 도움을 줄 수 있다. 소수성 단위는 코팅물의 내부에 및/또는 코어 입자의 표면에서 실질적으로 존재하여, 예를 들어 코어에 대한 코팅물의 부착을 촉진시킬 수 있다.

[0144]

합성 중합체의 비교적 친수성인 단위 및 비교적 소수성인 단위의 물 분율은 각각 코어의 점막부착을 감소시키고 중합체와 코어의 충분한 회합을 보장하도록 선택될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 중합체의 소수성 단위의 물분율은 중합체와 코어의 적당한 회합이 일어나고, 그로 인해 중합체가 코어에 부착된 채로 남아있을 가능성을 증가시키도록 선택될 수 있다. 합성 중합체의 비교적 소수성인 단위에 대한 비교적 친수성인 단위의 물분율은, 예를 들어 0.5:1 이상, 1:1 이상, 2:1 이상, 3:1 이상, 5:1 이상, 7:1 이상, 10:1 이상, 15:1 이상, 20:1 이상, 25:1 이상, 30:1 이상, 40:1 이상, 50:1 이상, 75:1 이상, 또는 100:1 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 합성 중합체의 비교적 소수성인 단위에 대한 비교적 친수성인 단위의 물분율은, 예를 들어 100:1 이하, 75:1 이하, 50:1 이하, 40:1 이하, 30:1 이하, 25:1 이하, 20:1 이하, 15:1 이하, 10:1 이하, 7:1 이하, 5:1 이하, 3:1 이하, 2:1 이상, 또는 1:1 이하일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 1:1 이상 50:1 이하의 비). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0145]

PVA 중합체의 분자량을 또한 조정하여 입자를 점액 관통이 되게 하는 중합체의 유효성을 증가시킬 수 있다. 다양한 분자량 및 가수분해도를 갖는 PVA 중합체의 예를 표 1에 나타냈다.

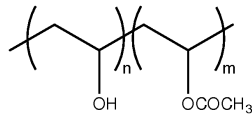
표 1

PVA의 등급 (분자량 (MW) 및 가수분해도 값은 제조업자에 의해 제공되었음)

PVA 두문자어*	MW, kDa	가수분해도, %
2K75	2	75 - 79
9K80	9 - 10	80
13K87	13 - 23	87 - 89
13K98	13 - 23	98
31K87	31 - 50	87 - 89
31K98	31 - 50	98 - 99
57K86	57 - 60	86 - 89
85K87	85 - 124	87 - 89
85K99	85 - 124	99+
95K95	95	95
105K80	104	80
130K87	130	87 - 89

*PVA 두문자어 설명: XXKYY, 여기서 XX는 PVA의 하단(lower-end) 분자량 (kDa)을 나타내고 YY는 PVA의 하단 가수분해 (%)를 나타낸다.

특정 실시양태에서, 합성 중합체는 하기 화학식에 의해 나타내진다:



상기 식에서, n은 0 내지 22730의 정수 모두이고; m은 0 내지 11630의 정수 모두이다. 특정 실시양태에서, n은 25 내지 20600의 정수 모두이다. 일부 실시양태에서, m은 5 내지 1100의 정수 모두이다. 특정 실시양태에서, m은 0 내지 400의 정수 모두 또는 1 내지 400의 정수 모두이다. n 및 m은 각각, 블록 길이라기보다는, 중합체 중 비닐 알콜 및 비닐 아세테이트 반복 단위의 총 함량을 나타낸다는 점을 주목한다.

n의 값은 다를 수 있다. 특정 실시양태에서, n은 5 이상, 10 이상, 20 이상, 30 이상, 50 이상, 100 이상, 200 이상, 300 이상, 500 이상, 800 이상, 1000 이상, 1200 이상, 1500 이상, 1800 이상, 2000 이상, 2200 이상, 2400 이상, 2600 이상, 3000 이상, 5000 이상, 10000 이상, 15000 이상, 20000 이상, 또는 25000 이상이다. 일부 경우에, n은 30000 이하, 25000 이하, 20000 이하, 25000 이하, 20000 이하, 15000 이하, 10000 이하, 5000 이하, 3000 이하, 2800 이하, 2400 이하, 2000 이하, 1800 이하, 1500 이하, 1200 이하, 1000 이하, 800 이하, 500 이하, 300 이하, 200 이하, 100 이하, 또는 50 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, n은 50 이상 2000 이하). 다른 범위가 또한 가능하다.

유사하게, m의 값은 다를 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, m은 5 이상, 10 이상, 20 이상, 30 이상, 50 이상, 70 이상, 100 이상, 150 이상, 200 이상, 250 이상, 300 이상, 350 이상, 400 이상, 500 이상, 800 이상, 1000 이상, 1200 이상, 1500 이상, 1800 이상, 2000 이상, 2200 이상, 2400 이상, 2600 이상, 3000 이상, 5000 이상, 10000 이상, 또는 15000 이상이다. 일부 경우에, m은 15000 이하, 10000 이하, 5000 이하, 3000 이하, 2800 이하, 2400 이하, 2000 이하, 1800 이하, 1500 이하, 1200 이하, 1000 이하, 800 이하, 500 이하, 400 이하, 350 이하, 300 이하, 250 이하, 200 이하, 150 이하, 100 이하, 70 이하, 50 이하, 30 이하, 20 이하, 또는 10 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, m은 5 이상 200 이하임). 다른 범위가 또한 가능하다.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 비교적 친수성인 블록 및 비교적 소수성인 블록을 갖는 블록 공중합체를 포함하는 코팅물을 포함한다. 일부 경우에, 친수성 블록은 입자의 외부 표면에 실질적으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 친수성 블록은 코팅물의 외부 표면의 대부분을 형성할 수 있고 입자를 함유하는 수용액에서 입자를 안정화시키는데 도움을 줄 수 있다. 소수성 블록은 코팅물의 내부에 및/또는 코어 입자의 표면에서 실질적으로 존재하여, 예를 들어 코어에 대한 코팅물의 부착을 촉진시킬 수 있다. 일부 경우에, 코팅물은 삼블록 공중합체를 포함하는 표면 변경제를 포함하고, 여기서 삼블록 공중합체는 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함한다. 친수성 블록-소수성 블록 구성을 갖는 이블록 공중합체가 또한 가능하다. 블록 공중합체와 코팅물로서 사용하기에 적합한 다른 중합체의 조합이 또한 가능하다. 비선형 블록 구성, 예컨대 콤(comb), 브러시(brush), 또는 스타(star) 공중합체가 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 비교적 친수성인 블록은 중합체

의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들어, PVA)를 포함한다.

[0153] 블록 공중합체의 친수성 블록 및 소수성 블록의 분자량은 각각 코어의 점막부착을 감소시키고 블록 공중합체와 코어의 충분한 회합을 보장하도록 선택될 수 있다. 블록 공중합체의 소수성 블록의 분자량은 블록 공중합체와 코어의 적당한 회합이 일어나고, 그로 인해 블록 공중합체가 코어에 부착된 채로 남아있을 가능성을 증가시키도록 선택될 수 있다.

[0154] 특정 실시양태에서, 블록 공중합체의 (1개 이상의) 비교적 소수성인 블록 또는 반복 단위의 합해진 분자량은 약 0.5 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상 또는 약 50 kDa 이상, 약 60 kDa 이상, 약 70 kDa 이상, 약 80 kDa 이상, 약 90 kDa 이상, 약 100 kDa 이상, 약 110 kDa 이상, 약 120 kDa 이상, 약 130 kDa 이상, 약 140 kDa 이상, 약 150 kDa 이상, 약 200 kDa 이상, 약 500 kDa 이상 또는 약 1000 kDa 이상이다. 일부 실시양태에서, (1개 이상의) 비교적 소수성인 블록 또는 반복 단위의 합해진 분자량은 약 1000 kDa 이하, 약 500 kDa 이하, 약 200 kDa 이하, 약 150 kDa 이하, 약 140 kDa 이하, 약 130 kDa 이하, 약 120 kDa 이하, 약 110 kDa 이하, 약 100 kDa 이하, 약 90 kDa 이하, 약 80 kDa 이하, 약 50 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 15 kDa 이하, 약 13 kDa 이하, 약 12 kDa 이하, 약 10 kDa 이하, 약 8 kDa 이하 또는 약 6 kDa 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 3 kDa 이상 약 15 kDa 이하). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0155] 일부 실시양태에서, 블록 공중합체의 합해진 (1개 이상의) 비교적 친수성인 블록 또는 반복 단위는 블록 공중합체의 약 15 wt% 이상, 약 20 wt% 이상, 약 25 wt% 이상, 약 30 wt% 이상, 약 35 wt% 이상, 약 40 wt% 이상, 약 45 wt% 이상, 약 50 wt% 이상, 약 55 wt% 이상, 약 60 wt% 이상, 약 65 wt% 이상 또는 약 70 wt% 이상을 구성한다. 일부 실시양태에서, 블록 공중합체의 합해진 (1개 이상의) 비교적 친수성인 블록 또는 반복 단위는 블록 공중합체의 약 90 wt% 이하, 약 80 wt% 이하, 약 60 wt% 이하, 약 50 wt% 이하 또는 약 40 wt% 이하를 구성한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 30 wt% 이상 약 80 wt% 이하). 다른 범위가 또한 가능하다.

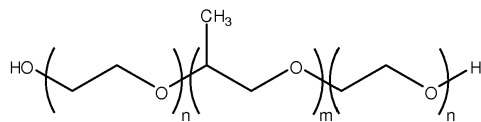
[0156] 일부 실시양태에서, 블록 공중합체의 (1개 이상의) 비교적 친수성인 블록 또는 반복 단위의 합해진 분자량은 약 0.5 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상 또는 약 50 kDa 이상, 약 60 kDa 이상, 약 70 kDa 이상, 약 80 kDa 이상, 약 90 kDa 이상, 약 100 kDa 이상, 약 110 kDa 이상, 약 120 kDa 이상, 약 130 kDa 이상, 약 140 kDa 이상, 약 150 kDa 이상, 약 200 kDa 이상, 약 500 kDa 이상 또는 약 1000 kDa 이상일 수 있다. 특정 실시양태에서, (1개 이상의) 비교적 친수성인 블록 또는 반복 단위의 합해진 분자량은 약 1000 kDa 이하, 약 500 kDa 이하, 약 200 kDa 이하, 약 150 kDa 이하, 약 140 kDa 이하, 약 130 kDa 이하, 약 120 kDa 이하, 약 110 kDa 이하, 약 100 kDa 이하, 약 90 kDa 이하, 약 80 kDa 이하, 약 50 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 15 kDa 이하, 약 13 kDa 이하, 약 12 kDa 이하, 약 10 kDa 이하, 약 8 kDa 이하, 약 6 kDa 이하, 약 5 kDa 이하, 약 3 kDa 이하, 약 2 kDa 이하 또는 약 1 kDa 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0.5 kDa 이상 약 3 kDa 이하). 다른 범위가 또한 가능하다. 2개의 친수성 블록이 소수성 블록의 측면에 있는 실시양태에서, 2개의 친수성 블록의 분자량은 실질적으로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0157] 특정 실시양태에서, 표면 변경제의 중합체는 폴리에테르 부분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬에테르 부분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 테일(tail)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리프로필렌 글리콜 중심부를 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리부틸렌 글리콜을 중심부로서 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리펜틸렌 글리콜을 중심부로서 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리헥실렌 글리콜을 중심부로서 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 본원에 기재된 중합체 중 하나의 이블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 본원에 기재된 중합체 중 하나의 삼블록 공중합체이다. 본원에 개시된 바와 같이, PEG의 임의의 설명은 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO)로 대체될 수 있고, PEO의 임의의 설명은 PEG로 대체될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이블록 또는 삼블록 공중합체는 블록 (본원에 기재된 바와 같은 다양한 가수분해도 및 다양한 분자량을 가짐) 중 1개 이상으로서 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들어, PVA)를 포함한다. 합성 중합체 블록은 블록 공중합체의 중심부 또는 말단부를 형성할 수 있다.

[0158] 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬 에테르 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜) 및 또 다른 중합체 (예를 들어, 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들어, PVA))의 삼블

록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬 에테르 및 또 다른 폴리알킬 에테르의 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 및 또 다른 폴리알킬 에테르의 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리프로필렌 글리콜 및 또 다른 폴리알킬 에테르의 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬 에테르의 1개 이상의 단위를 갖는 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 2개의 상이한 폴리알킬 에테르의 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함하는 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 2개 이상의 친수성 단위가 측면에 있는 더 소수성 단위의 삼블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 친수성 단위는 중합체의 동일한 유형이다. 일부 실시양태에서, 친수성 단위는 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들어, PVA)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 2개 이상의 친수성 단위가 측면에 있는 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 더 소수성 단위를 측면에 두는 2개의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 중합체는 2개의 폴리에틸렌 글리콜 단위가 측면에 있는 폴리프로필렌 글리콜 단위를 갖는 삼블록 공중합체이다. 중심 블록을 측면에 두는 2개의 블록의 분자량은 실질적으로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0159] 특정 실시양태에서, 중합체는 하기 화학식이다:



[0160]

[0161] 상기 식에서, n 은 2 내지 1140의 정수 모두이고; m 은 2 내지 1730의 정수 모두이다. 특정 실시양태에서, n 은 10 내지 170의 정수 모두이다. 특정 실시양태에서, m 은 5 내지 70의 정수 모두이다. 특정 실시양태에서, n 은 m 의 적어도 2배, m 의 적어도 3배, 또는 m 의 적어도 4배이다.

[0162]

특정 실시양태에서, 코팅물은 코팅물 단독에 또는 또 다른 중합체, 예컨대 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들어, PVA)와 조합하여 존재하는, (폴리(에틸렌 글리콜))-(폴리(프로필렌 옥사이드))-(폴리(에틸렌 글리콜)) 삼블록 공중합체 (이하, "PEG-PPO-PEG 삼블록 공중합체")를 포함하는 표면 변경제를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, PEG 블록은 일부 실시양태에서 PEO 블록으로 상호교체될 수 있다. PEG-PPO-PEG 삼블록 공중합체의 PEG (또는 PEO) 및 PPO 세그먼트의 분자량은, 본원에 기재된 바와 같이, 입자의 점착부착을 감소시키도록 선택될 수 있다. 이론에 의해 얽매는 것을 바라지 않으면서, PEG-PPO-PEG 삼블록 공중합체를 포함하는 코팅물을 갖는 입자는, 적어도 부분적으로, 입자 표면 상에 다수의 PEG (또는 PEO) 세그먼트의 표시로 인해, 대조군 입자와 비교하여 감소된 점착부착을 가질 수 있다. PPO 세그먼트는 코어 표면 (예를 들어, 코어 표면이 소수성인 경우에)에 부착될 수 있고, 따라서 코어와 중합체 사이에 강력한 회합을 가능하게 한다. 일부 경우에, PEG-PPO-PEG 삼블록 공중합체는 비공유 상호작용을 통해 코어와 회합된다. 비교를 목적으로, 대조군 입자는, 예를 들어 해당 코팅된 입자와 유사한 크기의 카르복실레이트-개질된 폴리스티렌 입자일 수 있다.

[0163]

특정 실시양태에서, 표면 변경제는 상표명 플루로닉[®]을 갖는 폴록사머를 포함하는 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 실시양태에서 유용할 수 있는 플루로닉[®] 중합체는 F127, F38, F108, F68, F77, F87, F88, F98, L101, L121, L31, L35, L43, L44, L61, L62, L64, L81, L92, N3, P103, P104, P105, P123, P65, P84, 및 P85를 포함하지만, 그에 제한되지는 않는다.

[0164]

특정 플루로닉[®] 분자의 분자량의 예를 표 2에 나타냈다.

표 2

플루로닉® 분자의 분자량

플루로닉®	평균 MW	MW PPO	PEO wt %	MW PEO
L31	1000	900	10	100
L44	2000	1200	40	800
L81	2667	2400	10	267
L101	3333	3000	10	333
P65	3600	1800	50	1800
L121	4000	3600	10	400
P103	4286	3000	30	1286
F38	4500	900	80	3600
P123	5143	3600	30	1543
P105	6000	3000	50	3000
F87	8000	2400	70	5600
F68	9000	1800	80	7200
F127	12000	3600	70	8400
P123	5750	4030	30	1730

[0165]

[0166]

비록 본원에 기재된 특정 실시양태에서 다른 범위가 가능하고 유용할 수 있긴 하지만, 일부 실시양태에서, PEG-PPO-PEG 삼블록 공중합체의 소수성 블록은 상기 기재된 분자량 중 하나를 갖고 (예를 들어, 약 3 kDa 이상 약 15 kDa 이하), 합해진 친수성 블록은 상기 기재된 범위 중 하나에서 중합체에 대하여 중량 백분율을 갖는다 (예를 들어, 약 15 wt% 이상, 약 20 wt% 이상, 약 25 wt% 이상 또는 약 30 wt% 이상, 및 약 80 wt% 이하). 이들 기준에 속하는 특정 플루로닉® 중합체는, 예를 들어 F127, F108, P105 및 P103을 포함한다. 놀랍게도, 그리고 실시예에 더 상세히 기재된 바와 같이, 이들 특정의 플루로닉® 중합체가 이러한 기준에 속하지 않는 다른 플루로닉® 중합체보다 더 특정 입자를 점액 관통이 되게 한 것으로 밝혀졌다. 게다가, 입자를 점액 관통이 되게 하지 않은 다른 작용제 (일부 특정 입자 코어에 대해)는 특정 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (PVP/폴리돈), 폴리비닐 알콜-폴리에틸렌 글리콜 그래프트-공중합체 (콜리코트(Kollicoat) IR), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (메토셀(Methocel)); 솔루톨(Solutol) HS 15, 트리톤(Triton) X100, 킬록사폴, 크레모포르 RH 40; 소분자, 예컨대 스펠(Span) 20, 스펠 80, 옥틸 글루코사이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 (CTAB), 소듐 도데실 술페이트 (SDS)를 포함했다.

[0167]

입자 또는 코어를 점액 관통이 되게 하는 표면 변경제의 능력은 적어도 부분적으로, 코어에 부착하는 표면 변경제의 능력 및/또는 코어/입자 표면 상의 표면 변경제의 밀도를 포함한, 특정의 코어/표면 변경제 조합에 의해 결정될 수 있음을 알아야 한다. 그와 같이, 일부 실시양태에서 특정의 표면 변경제는 한 유형의 입자 또는 코어의 이동성을 향상시킬 수 있지만 또 다른 유형의 입자 또는 코어의 이동성을 향상시킬 수는 없다.

[0168]

비록 본원에서의 많은 설명이 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성 (예를 들어, PEG-PPO-PEG 삼블록 공중합체)을 포함하는 코팅물 또는 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체를 포함하는 코팅물과 관련될 수 있긴 하지만, 코팅물은 이들 구성 및 물질에 제한되지는 않고 다른 구성 및 물질이 가능함을 알아야 한다.

[0169]

더욱이, 비록 본원에 기재된 실시양태 중 많은 것이 단일 코팅물과 관련되긴 하지만, 다른 실시양태에서, 입자는 1개 초과 코팅물 (예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 그 초과 코팅물)을 포함할 수 있고, 각각의 코팅물은 점액 관통 물질로 형성되거나 그를 포함할 필요가 없다. 일부 경우에, 중간 코팅물 (즉, 코어 표면과 외부 코팅물 사이에 코팅물)은 코어 표면에 대한 외부 코팅물의 부착을 촉진시키는 중합체를 포함할 수 있다. 많은 실시양태에서, 입자의 외부 코팅물은 점액을 통한 입자의 수송을 촉진시키는 물질을 포함하는 중합체를 포함한다.

[0170]

그와 같이, 코팅물 (예를 들어, 내부 코팅물, 중간 코팅물, 및/또는 외부 코팅물)은 임의의 적합한 중합체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 중합체는 생체적합성 및/또는 생체분해성일 수 있다. 일부 경우에, 중합체 물질은 1개 초과 유형의 중합체 (예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 그 초과 중합체)를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 중합체는 본원에 기재된 바와 같이 랜덤 공중합체 또는 블록 공중합체 (예를 들어, 이블록 공중합체, 삼블록 공중합체)일 수 있다.

[0171]

적합한 중합체의 비제한적 예는 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카르바메이트, 폴리우레아, 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리술폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴, 및 폴리아릴레이트를 포함할 수 있다. 구체적 중합체의 비제한적 예는 폴리(카프로락톤) (PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 중합체 (EVA), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(L-락트산) (PLLA), 폴리(글리콜산) (PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산) (PLLGA), 폴리(D,L-락티드) (PDLA), 폴리(L-락티드) (PLLA), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤-코-글리콜리드), 폴리(D,L-락티드-코-PEO-코-D,L-락티드), 폴리(D,L-락티드-코-PPG-코-D,L-락티드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-리신 (PLL), 히드록시프로필 메타크릴레이트 (HPMA), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리-L-글루탐산, 폴리(히드록시산), 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리에스테르 에테르, 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리알킬렌 옥사이드 (PEO), 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 예컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 예컨대 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드, 예컨대 폴리(비닐 클로라이드) (PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌 (PS), 폴리우레탄, 유도체화 셀룰로스, 예컨대 알킬 셀룰로스, 히드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 아크릴산의 중합체, 예컨대 폴리(메틸(메트)아크릴레이트) (PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) (본원에서 합동으로 "폴리아크릴산"으로 지칭됨), 및 그의 공중합체 및 혼합물, 폴리디옥산 및 그의 공중합체, 폴리히드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레산), 폴리(락티드-코-카프로락톤), 및 트리메틸렌 카르보네이트, 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0172]

중합체의 분자량은 다를 수 있다. 일부 실시양태에서, 분자량은 약 0.5 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 8 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상, 약 30 kDa 이상, 약 40 kDa 이상 또는 약 50 kDa 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 분자량은 약 50 kDa 이하, 약 40 kDa 이하, 약 30 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 12 kDa 이하, 약 10 kDa 이하, 약 8 kDa 이하, 약 6 kDa 이하, 약 5 kDa 이하 또는 약 4 kDa 이하일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 2 kDa 이상 약 15 kDa 이하의 분자량). 다른 범위가 또한 가능하다. 분자량은 임의의 공지된 기법, 예컨대 광-산란 및 겔 투과 크로마토그래피를 사용하여 측정할 수 있다. 다른 방법이 본 기술분야에 공지되어 있다.

[0173]

특정 실시양태에서, 중합체는 생체적합성이고, 즉, 중합체는 전형적으로 생체에 삽입 또는 주입시 유해 반응(adverse response)을 유도하지 않고; 예를 들어, 이는 상당한 염증 및/또는, 예를 들어 T-세포-매개 반응을 통해, 면역계에 의해 중합체의 급성 거부반응을 포함하지 않는다. 물론, "생체적합성"은 상대적 용어이고, 일부 면역 반응의 정도는 심지어 생체 조직과 매우 적합성인 중합체에 대해 예상된다는 점을 인식할 것이다. 그러나, 본원에서 사용된 바와 같이, "생체적합성"은 면역계의 적어도 일부에 의한 물질의 급성 거부반응을 지칭하며, 즉, 대상체에 이식된 비-생체적합성 물질은 대상체에서 면역 반응을 유발하며 이는 면역계에 의한 물질이 거부 반응이 적당하게 제어될 수 없을 정도로 충분히 심하며, 종종 대상체로부터 물질을 제거해야 하는 정도이다. 생체적합성을 측정하는 한 간단한 시험은 중합체를 시험관내에서 세포에 노출시키는 것이고; 생체적합성 중합체는 중정도의 농도에서, 예를 들어 약 50 마이크로그램/10⁶ 세포의 농도에서 전형적으로 그다지 세포사를 초래하지 않는 중합체이다. 예를 들어, 생체적합성 중합체는 섬유모세포 또는 상피 세포와 같은 세포에 노출시, 비록 그러한 세포에 의해 식균되거나 그렇지 않으면 취입되지 않더라도, 약 20% 미만의 세포사를 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 물질은, 시험관 내에서 세포로의 그의 첨가가 20% 이하의 세포사를 초래하고, 생체내에서 그의 투여가 원치않는 염증 또는 다른 이러한 부작용을 유도하지 않는다면 "생체적합성"이다.

[0174]

특정 실시양태에서, 생체적합성 중합체는 생체분해성일 수 있고, 즉, 중합체는 생리 환경 내에서, 예컨대 체내에서 또는 세포에 도입시, 화학적으로 및/또는 생물학적으로 (예를 들어, 세포 기구(cellular machinery)에 의해 또는 가수분해에 의해) 분해가능하다. 예를 들어, 중합체는 물 (예를 들어, 대상체 내에서)에 노출시 자발적으로 가수분해되는 것일 수 있고/거나, 중합체는 열 (예를 들어, 약 37℃의 온도에서)에 노출시 분해될 수 있다. 중합체의 분해는 사용되는 중합체 또는 공중합체에 따라, 다양한 속도로 일어날 수 있다. 예를 들어, 중

합체의 반감기 (50%의 중합체가 단량체 및/또는 다른 비중합체(nonpolymeric) 모이어티로 분해되는 시간)는 중합체에 따라, 대략 수일, 수주, 수개월, 또는 수년일 수 있다. 중합체는, 일부 경우에, 예를 들어 리소자임 (예를 들어, 비교적 낮은 pH를 갖는)에 노출을 통해, 예를 들어 효소 활성 또는 세포 기구에 의해, 생물학적으로 분해될 수 있다. 일부 경우에, 중합체는 세포가 세포에 대해 상당한 독성 효과 없이 (즉, 성분을 시험관내에서 세포에 첨가시 약 20% 미만의 세포가 사멸) 재사용하거나 처리할 수 있는 단량체 및/또는 다른 비중합체 모이어티로 분해될 수 있다. 예를 들어, 폴리락티드가 가수분해되어 락트산을 형성할 수 있고, 폴리글리콜리드가 가수분해되어 글리콜산을 형성할 수 있는 등이다.

[0175]

생체분해성 중합체의 예는 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(프로필렌 옥사이드)-폴리(에틸렌 글리콜) 삼블록 공중합체, 폴리(락티드) (또는 폴리(락트산)), 폴리(글리콜리드) (또는 폴리(글리콜산)), 폴리(오르토에스테르), 폴리(카프로락톤), 폴리리신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(아크릴산), 폴리(우레탄), 폴리(무수물), 폴리에스테르), 폴리(트리메틸렌 카르보네이트), 폴리(에틸렌이민), 폴리(아크릴산), 폴리(우레탄), 폴리(베타 아미노 에스테르) 등, 및 이들 및/또는 다른 중합체의 공중합체 또는 유도체, 예를 들어 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA)를 포함하지만, 그에 제한되지는 않는다.

[0176]

특정 실시양태에서, 중합체는 목적하는 적용에 허용되는 기간 내에 생체분해될 수 있다. 특정 실시양태에서, 예컨대 생체내 요법에서, 그러한 분해는 대개 25 내지 37℃의 온도에서 6 내지 8의 pH를 갖는 생리 용액에 노출 시 약 5년, 1년, 6개월, 3개월, 1개월, 15일, 5일, 3일 미만, 또는 심지어 1일 또는 그 미만 (예를 들어, 1-4 시간, 4-8 시간, 4-24 시간, 1-24 시간)의 기간에 일어난다. 다른 실시양태에서, 중합체는 목적하는 적용에 따라, 약 1시간 내지 수주의 기간에 분해된다.

[0177]

비록 본원에 기재된 코팅물 및 입자가 중합체를 포함할 수 있긴 하지만, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 중합체가 아니고 (예를 들어, 비중합체) 약제가 아닌 소수성 물질을 포함한다. 예를 들어, 입자의 전부 또는 일부는 일부 실시양태에서 부동태화 층으로 코팅될 수 있다. 비중합체 물질의 비제한적 예는 특정 금속, 왁스, 및 유기 물질 (예를 들어, 유기 실란, 퍼플루오린화 또는 플루오린화 유기 물질)을 포함할 수 있다.

[0178]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 표면 변경제는 계면활성제이다. 계면활성제는 비교적 소수성인 상 및 비교적 친수성인 상 사이의 계면에서 흡착될 수 있고 미셀을 형성할 수 있다. 표면 변경제로서 코팅물에서 사용하기에 적합한 계면활성제의 비제한적 예는 인지질 (예를 들어, L- α -포스파티딜콜린 (PC), 1,2-디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC)), DSPC, DMPC, PEG의 다양한 분자량, 예컨대 본원에 기재된 분자량을 갖는 PEG화 인지질 (예를 들어, DSPE-PEG(2000) 아민), 올레산, 소르비탄 트리올레이트, 소르비탄 모노-올레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥실렌 소르비탄 지방산 에스테르 (트윈®)/ 폴리소르베이트, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (예를 들어, 트윈 80®), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트 (예를 들어, 트윈 60®), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트 (예를 들어, 트윈 40®), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (예를 들어, 트윈 20®), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 스펠® (예를 들어, 스펠® 20 및 스펠® 85), 옥틸페놀 에톡실레이트 계면활성제 (예를 들어, 트리톤® X-100), 이온성 계면활성제 (예를 들어, SDS), 폴리옥시에틸렌 15 히드록시스테아레이트 (예를 들어, 솔루톨® HS 15), 폴리(에틸렌 글리콜) 숙시네이트 (예를 들어, 토코페릴 폴리(에틸렌 글리콜) 숙시네이트(TPGS, 예를 들어 비타민 E TPGS)), 천연 레시틴, 올레일 폴리옥시에틸렌 에테르, 스테아릴 폴리옥시에틸렌 에테르, 라우릴 폴리옥시에틸렌 에테르, 폴리옥실렌 알킬 에테르, 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 블록 공중합체, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 피마자유 및 그의 유도체 (예를 들어, 크레모포르® EL 및 크레모포르® RH 40), 비타민-PEG 및 그의 유도체, 합성 레시틴, 디에틸렌 글리콜 디올레이트, 테트라히드로푸르푸릴 올레이트, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노리시놀레이트, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리(에틸렌 글리콜), 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 올리브유, 글리세릴 모노라우레이트, 옥수수유, 면실유, 및 해바라기씨유를 포함한다. 상기 언급된 화합물의 유도체가 또한 가능하다. 상기 언급된 화합물과 본원에 기재된 다른 것의 조합물이 또한 본 발명의 입자에서 표면 변경제로서 사용될 수 있다.

[0179]

표면 변경제, 예컨대 계면활성제는 친수기-친유기 평형 지수 (HLB)를 특징으로 할 수 있다. HLB 값은 방정식 2로 나타낸 바와 같이, 그리핀(Griffin) 접근법 (문헌 [Griffin WC: "Classification of Surface-Active Agents by 'HLB,' " *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1 (1949): 311]; [Griffin WC: "Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants, " *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 5 (1954): 249])을 사

용하여 계산될 수 있다:

[0180] <방정식 2>

$$HLB = \frac{\text{분자의 친수기 중량\%}}{5}$$

[0182] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 계면활성제의 HLB 값은 약 1 이상, 약 2 이상, 약 3 이상, 약 5 이하, 약 7 이상, 약 8 이상, 약 9 이상, 약 10 이상, 약 11 이상, 약 12 이상, 약 13 이상, 약 14 이상, 약 15 이상, 약 16 이상, 약 17 이상, 약 18 이상, 약 19 이상 또는 약 20 이상이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 계면활성제의 HLB 값은 약 20 이하, 약 19 이하, 약 18 이하, 약 17 이하, 약 16 이하, 약 15 이하, 약 14 이하, 약 13 이하, 약 12 이하, 약 11 이하, 약 10 이하, 약 9 이하, 약 8 이하, 약 7 이하, 약 5 이하, 약 3 이하, 약 2 이하, 또는 약 1 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 8 이상 약 19 이하의 HLB 값). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0183] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 표면 변경제는 안정화제 (즉, 안정화 작용제(stabilizing agent))이다. 안정화제는 전형적으로 중합체이고, 어떤 구별되는 소수성-친수성 도메인도 갖지 않을 수 있다. 안정화제는 표면 및 계면 상으로 비공유적으로 흡착될 수 있다. 예를 들어, PVA, 수용성 비이온성 합성 중합체는 안정화제로서 식품 및 의약품 산업에서 널리 사용된다. PVA의 친수성 정도는, PVA의 화학 구조 및 합성 경로로 인해, 그의 가수분해도를 변화시킴으로써 변경될 수 있다. 표면 변경제로서 코팅물에서 사용하기에 적합한 안정화제의 다른 비제한적 예는 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 본원에 기재된 것들)을 포함한다. 상기 언급된 안정화제의 유도체가 또한 가능하다. 상기 언급된 안정화제와 본원에 기재된 다른 것의 조합물이 또한 본 발명의 입자에서 표면 변경제로서 사용될 수 있다. 상기 언급된 중합체, 계면활성제, 및 본원에 기재된 안정화제의 조합물이 또한 표면 변경제로서 사용될 수 있다.

[0184] 감소된 점막부착을 갖는 입자

[0185] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 방법은 그의 점막부착성을 감소시키는 것이 바람직한 입자와 같은 물질을 확인하는 것을 포함한다. 점액을 통해 증가된 확산도를 필요로 하는 물질은, 예를 들어 소수성일 수 있고, 많은 수소 결합 공여체 또는 수용체를 가질 수 있고/거나, 고도로 하전될 수 있다. 일부 경우에, 물질은 결정질 또는 무정형 고체 물질을 포함할 수 있다. 코어로서 역할을 할 수 있는 물질은, 본원에 기재된 적합한 중합체로 코팅될 수 있고, 그로 인해 표면 상에 다수의 표면 변경제를 갖는 입자를 형성시키고, 감소된 점막부착을 초래한다. 감소된 점막부착을 갖는 것으로 본원에 기재된 입자는 대안으로 점액을 통한 증가된 수송을 갖거나, 점액 중에서 이동성이거나, 점액-관통인 것을 특징으로 하며 (즉, 점액-관통 입자), 이는 입자가 (음성) 대조군 입자보다 신속하게 점액을 통해 수송됨을 의미한다. (음성) 대조군 입자는 점막부착성인 것으로 공지된 입자, 예를 들어 비개질 입자이거나 본원에 기재된 코팅물로 코팅되지 않은 코어, 예컨대 200 nm 카복실화 폴리스티렌 입자일 수 있다.

[0186] 특정 실시양태에서, 본원에서 방법은, 예를 들어 대상체의 점액 또는 점막 표면에 전달 (예를 들어, 국소 전달)하기에 적합화된 제제로, 개질된 물질의 제약 조성물 또는 제제를 제조하는 것을 포함한다. 표면 변경 모이 어티를 갖는 제약 조성물은, 예를 들어 감소된 점막부착으로 인해, 대상체의 점막 표면에 전달될 수 있고, 대상체에서 점막 장벽을 통과할 수 있고/거나, 체류가 연장될 수 있고/거나, 점막 표면에서 입자의 균일 분포가 증가될 수 있다. 당업자가 알게 되는 바와 같이, 점액은 대부분의 외인성 입자를 포착하는 점탄성이고 부착성인 물질이다. 포착된 입자는 하층의 상피에 이를 수 없고/거나 점액 클리어런스 메카니즘에 의해 급속히 제거된다. 입자가 하층의 상피에 이르고/거나 입자가 점막 조직에서의 체류를 연장하기 위해, 입자는 점액 분비에 급속히 관통하고/거나 점액 클리어런스 메카니즘을 피해야 한다. 입자가 점액에 실질적으로 부착되지 않는 경우, 입자는 뮤신 섬유 사이에 간질액에 확산되고 하층의 상피에 이르는 것이 가능할 수 있고/거나 점액 클리어런스 메카니즘에 의해 제거되지 않을 수 있다. 따라서, 점막부착 물질 (예를 들어, 소수성인 약제)을 입자의 점막부착을 감소시키는 물질로 개질시키는 것은 하층의 상피로의 입자의 효율적 전달 및/또는 점막 표면에서의 장기간 체류를 가능하게 할 수 있다.

[0187] 더욱이, 일부 실시양태에서, 감소된 점막부착을 갖는 본원에 기재된 입자는 더 점막부착성인 입자와 비교하여, 조직 표면에서 입자의 더 양호한 분포를 촉진시키고/거나, 조직 표면에 장기간 존재를 갖는다. 예를 들어, 일부 경우에 위장관과 같은 내강 공간(luminal space)은 점액-코팅된 표면으로 둘러싸여진다. 이러한 공간에 전달된 점막부착성 입자는 전형적으로 체내 자연 클리어런스 메카니즘에 의해 내강 공간으로부터 및 점액-코팅된 표면으로부터 제거된다. 감소된 점막부착을 갖는 본원에 기재된 입자는 점막부착성 입자와 비교하여 비교적 더

긴 기간 동안 내강 공간에 남을 수 있다. 이러한 장기간 존재는 입자의 클리어런스를 방지 또는 감소시키고/거나, 조직 표면 상에서 입자의 더 양호한 분포를 가능하게 할 수 있다. 장기간 존재는 또한 내강 공간을 통한 입자 수송에 영향을 미칠 수 있고, 예를 들어 입자가 점액층 내로 분포되고 하층의 상피에 이를 수 있다.

[0188] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체로 코팅된 물질 (예를 들어, 코어)은 대상체에서 점액 또는 점막 장벽을 통과하고/거나, 장기간 체류를 나타내고/거나, 점막 표면에서 입자의 균일한 분포를 증가시킬 수 있고, 예를 들어 이러한 물질은 (음성) 대조군 입자와 비교하여 대상체의 신체로부터 더 서서히 (예를 들어, 적어도 2배, 5배, 10배, 또는 심지어 적어도 20배 더 서서히) 클리어런스된다. (음성) 대조군 입자는 점막부착성인 것으로 공지된 입자, 예를 들어 비개질 입자이거나 본원에 기재된 코팅물로 코팅되지 않은 코어, 예컨대 200 nm 카르복실화 폴리스티렌 입자일 수 있다.

[0189] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 다음과 같이 정의되는 특정 상대 속도, $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 갖는다:

[0190] <방정식 1>

$$\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}} = \frac{\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{샘플}} - \langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{음성 대조군}}}{\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{양성 대조군}} - \langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{음성 대조군}}}$$

[0191] 상기 식에서, $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 은 앙상블 평균 궤도-평균 속도(ensemble average trajectory-mean velocity)이고, $V_{\text{평균}}$ 은 그의 궤도에 대해 평균낸 개별 입자이고, 샘플은 관심 입자이고, 음성 대조군은 200 nm 카르복실화 폴리스티렌 입자이고, 양성 대조군은 2 kDa - 5 kDa PEG로 치밀하게 PEG화 200 nm 폴리스티렌 입자이다.

[0193] 상대 속도를 사용하여 시험 샘플의 속도를 양성 대조군 및 음성 대조군 둘 다의 것과 비교할 수 있다. 따라서 이는 상이한 공여자로부터 점액 샘플 중의 자연 가변성에 대하여 속도 데이터를 정규화하고 점액 중의 입자의 이동성을 규정하는 엄밀한 방법으로 여겨진다. 상대 속도는 다중 입자 추적 기법에 의해 측정할 수 있다. 예를 들어, CCD 카메라가 장착된 형광 현미경을 사용하여, 입자의 각각의 유형, 즉 샘플, 음성 대조군, 및 양성 대조군에 대한 각 샘플 내에 몇몇 영역으로부터 100x 배율하에 66.7 ms (15개 프레임/s)의 시간 해상도(temporal resolution)에서 15 s 무비(movie)를 캡처할 수 있다. 샘플, 음성 및 양성 대조군은 추적을 관찰하는 형광 입자일 수 있다. 대안으로 비-형광 입자를 형광 분자, 형광 태깅된 표면 작용제 또는 형광 태깅된 중합체로 코팅할 수 있다. 첨단 영상 처리 소프트웨어 (예를 들어, 이미지 프로(Image Pro) 또는 메타모르프(MetaMorph))를 사용하여 3.335 s (50개 프레임) 이상의 시간 척도(time-scale)에 걸쳐 다중 입자의 개별 궤도를 측정할 수 있다.

[0194] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 점액에서 약 0.3 이상, 약 0.4 이상, 약 0.5 이상, 약 0.6 이상, 약 0.7 이상, 약 0.8 이상, 약 0.9 이상, 약 1.0 이상, 약 1.1 이상, 약 1.2 이상, 약 1.3 이상, 약 1.4 이상, 약 1.5 이상, 약 1.6 이상, 약 1.7 이상, 약 1.8 이상, 약 1.9 이상 또는 약 2.0 이상의 상대 속도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 점액에서 약 10.0 이하, 약 8.0 이하, 약 6.0 이하, 약 4.0 이하, 약 3.0 이하, 약 2.0 이하, 약 1.9 이하, 약 1.8 이하, 약 1.7 이하, 약 1.6 이하, 약 1.5 이하, 약 1.4 이하, 약 1.3 이하, 약 1.2 이하, 약 1.1 이하, 약 1.0 이하, 약 0.9 이하, 약 0.8 이하 또는 약 1.7 이하의 상대 속도를 갖는다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 0.5 이상 약 6.0 이하의 상대 속도). 다른 범위가 또한 가능하다. 점액은, 예를 들어 인간 자궁경질의 점액일 수 있다.

[0195] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 대조군 입자 또는 상응하는 입자 (예를 들어, 비개질되고/거나 본원에 기재된 코팅물로 코팅되지 않은 상응하는 입자)보다 더 큰 속도 또는 확산도로 점액 또는 점막 장벽을 통해 확산할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 입자는 대조군 입자 또는 상응하는 입자보다, 적어도 약 10배, 20배, 30배, 50배, 100배, 200배, 500배, 1000배, 2000배, 5000배, 10000배, 또는 그 초과로 더 높은 확산 속도로 점액 또는 점막 장벽을 통과할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 입자는 대조군 입자 또는 상응하는 입자보다 약 10000배 이하로 높은, 약 5000배 이하로 높은, 약 2000배 이하로 높은, 약 1000배 이하로 높은, 약 500배 이하로 높은, 약 200배 이하로 높은, 약 100배 이하로 높은, 약 50배 이하로 높은, 약 30배 이하로 높은, 약 20배 이하로 높은, 또는 약 10배 이하로 높은 확산 속도로 점액 또는 점막 장벽을 통과할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 대조군 입자 또는 상응하는 입자보다 약 10배 이상 약 1000배 이하로 높음). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0196] 본원에 기재된 비교를 목적으로, 상응하는 입자는 시험 입자와 대략 동일 크기, 형상, 및/또는 밀도일 수 있지만, 점액 중 시험 입자가 이동성이 되도록 하는 코팅물은 결여되어 있다. 일부 경우에, 측정은 약 1초, 또는

약 0.5초, 또는 약 2초, 또는 약 5초, 또는 약 10초의 시간 척도를 기반으로 한다. 당업자는 기하 평균 제곱 변위 및 확산 속도를 측정하는 방법을 알 것이다.

[0197]

게다가, 본원에 기재된 입자는 상응하는 입자 또는 대조군 입자보다 적어도 약 10배, 20배, 30배, 50배, 100배, 200배, 500배, 1000배, 2000배, 5000배, 10000배, 또는 그 초과로 높은 기하 평균 제곱 변위로 점액 또는 점막 장벽을 통과할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 입자는 대조군 입자 또는 상응하는 입자보다 약 10000배 이하로 높은, 약 5000배 이하로 높은, 약 2000배 이하로 높은, 약 1000배 이하로 높은, 약 500배 이하로 높은, 약 200배 이하로 높은, 약 100배 이하로 높은, 약 50배 이하로 높은, 약 30배 이하로 높은, 약 20배 이하로 높은, 또는 약 10배 이하로 높은 기하 평균 제곱 변위로 점액 또는 점막 장벽을 통과할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 대조군 입자 또는 상응하는 입자보다 약 10배 이상 약 1000배 이하로 높음). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0198]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 상기 입자가 물을 통해 확산할 수 있는 속도 또는 확산도에 근접하는 속도로 점막 장벽을 통해 확산한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 입자는 입자가 동일한 조건하에 물을 통해 확산하는 확산도의 약 1/100 이하, 약 1/200 이하, 약 1/300 이하, 약 1/400 이하, 약 1/500 이하, 약 1/600 이하, 약 1/700 이하, 약 1/800 이하, 약 1/900 이하, 약 1/1000 이하, 약 1/2000 이하, 약 1/5000 이하, 약 1/10,000 이하인 속도 또는 확산도로 점막 장벽을 통과할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 입자는 입자가 동일한 조건하에 물을 통해 확산하는 확산도의 약 1/10,000 이상, 약 1/5000 이상, 약 1/2000 이상, 약 1/1000 이상, 약 1/900 이상, 약 1/800 이상, 약 1/700 이상, 약 1/600 이상, 약 1/500 이상, 약 1/400 이상, 약 1/300 이상, 약 1/200 이상, 약 1/100 이상인 속도 또는 확산도로 점막 장벽을 통과할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 입자가 동일한 조건하에 물을 통해 확산하는 확산도의 약 1/5000 이상 1/500 미만). 다른 범위가 또한 가능하다. 측정은 약 1초, 또는 약 0.5초, 또는 약 2초, 또는 약 5초, 또는 약 10초의 시간 척도를 기반으로 할 수 있다.

[0199]

특정의 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 입자가 물을 통해 확산하는 확산도의 약 1/500 미만인 확산도로 인간 자궁경질의 점액을 통해 확산할 수 있다. 일부 경우에, 측정은 약 1초, 또는 약 0.5초, 또는 약 2초, 또는 약 5초, 또는 약 10초의 시간 척도를 기반으로 한다.

[0200]

특정 실시양태에서, 본 발명은 특정의 절대 확산도로 점액, 예컨대 인간 자궁경질의 점액을 통해 이동하는 입자를 제공한다. 예를 들어, 본원에 기재된 입자는 적어도 약 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $4 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $6 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $8 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, $1 \mu\text{m/s}$, 또는 $2 \mu\text{m/s}$ 의 확산도로 이동할 수 있다. 일부 경우에, 입자는 약 $2 \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $1 \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $5 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $2 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $8 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $6 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $5 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $4 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $2 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $5 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $2 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $5 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 이하, 약 $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 이하 또는 약 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 이하의 확산도로 이동할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 이상 약 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 이하). 다른 범위가 또한 가능하다. 일부 경우에, 측정은 약 1초, 또는 약 0.5초, 또는 약 2초, 또는 약 5초, 또는 약 10초의 시간 척도를 기반으로 한다.

[0201]

여기서 기재된 많은 이동성 (예를 들어, 상대 속도, 확산도)이 인간 자궁경질의 점액에서 측정될 수 있지만, 이들은 마찬가지로 다른 유형의 점액에서 측정될 수 있음을 알아야 한다.

[0202]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 소정의 밀도에서 표면 변경 모이어티를 포함한다. 표면 변경 모이어티는, 예를 들어 입자를 함유하는 용매에 노출되는, 표면 변경제의 부분일 수 있다. 예로서, PVA의 가수분해된 단위/블록이 표면 변경제 PVA의 표면 변경 모이어티일 수 있다. 또 다른 예로, PEG 세그먼트는 표면 변경제 PEG-PPO-PEG의 표면 변경 모이어티일 수 있다. 일부 경우에, 표면 변경 모이어티 및/또는 표면 변경제는 nm^2 당 약 0.001 이상의 단위 또는 분자, nm^2 당 약 0.002 이상, 약 0.005 이상, 약 0.01 이상, 약 0.02 이상, 약 0.05 이상, 약 0.1 이상, 약 0.2 이상, 약 0.5 이상, 약 1 이상, 약 2 이상, 약 5 이상, 약 10 이상, 약 20 이상, 약 50 이상, 약 100 이상의 단위 또는 분자, 또는 nm^2 당 그 초과 단위 또는 분자의 밀도로 존재한다. 일부 경우에, 표면 변경 모이어티 및/또는 표면 변경제는 nm^2 당 약 100 이하의 단위 또는 분자, nm^2 당 약 50

이하, 약 20 이하, 약 10 이하, 약 5 이하, 약 2 이하, 약 1 이하, 약 0.5 이하, 약 0.2 이하, 약 0.1 이하, 약 0.05 이하, 약 0.02 이하 또는 약 0.01 이하의 단위 또는 분자의 밀도로 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, nm³ 당 약 0.01 이상 약 1 이하 단위 또는 분자의 밀도). 다른 범위가 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 표면 변경제가 용액 중 다른 성분과 평형을 이루기 때문에 상기 기재된 밀도 값은 평균 밀도일 수 있다.

[0203]

당업자는 표면 변경 모이어티의 평균 밀도를 추정하는 방법을 알 것이다 (예를 들어, 문헌 [S.J. Budijono et al., Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 360 (2010) 105-110] 및 [Joshi, et al., Anal. Chim. Acta 104 (1979) 153-160] 참조, 이들 각각은 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, 표면 변경 모이어티의 평균 밀도는 HPLC 정량화 및 DLS 분석을 사용하여 결정할 수 있다. 표면 밀도 결정을 위한 관심 입자의 현탁액을 우선 DLS를 사용하여 사이징한다: 작은 부피를 적절한 농도 (예를 들어, ~100 µg/mL)로 희석하고, z-평균 직경을 입자 크기의 대표적 측정으로서 취한다. 그 다음 나머지 현탁액을 2개의 분취액으로 나눈다. HPLC를 사용하여, 제1 분취액을 코어 물질의 총 농도 및 표면 변경 모이어티의 총 농도에 대해 검정한다. 다시 HPLC를 사용하여 제2 분취액을 유리(free) 또는 미결합된 표면 변경 모이어티의 농도에 대해 검정한다. 제2 분취액으로부터 유리 또는 미결합된 표면 변경 모이어티만을 얻기 위해, 입자, 및 따라서 임의의 결합된 표면 변경 모이어티를 초원심분리에 의해 제거한다. 표면 변경 모이어티의 총 농도로부터 미결합된 표면 변경 모이어티의 농도를 감함으로써, 결합된 표면 변경 모이어티의 농도를 결정할 수 있다. 또한, 코어 물질의 총 농도를 제1 분취액으로부터 결정했기 때문에, 코어 물질과 표면 변경 모이어티와의 질량비를 결정할 수 있다. 표면 변경 모이어티의 분자량을 사용하여, 코어 물질의 질량에 대한 표면 변경 모이어티의 수를 계산할 수 있다. 이 수를 표면 밀도 측정으로 변환시키기 위해, 코어 물질의 질량당 표면적을 계산할 필요가 있다. 입자의 부피는 DLS로부터 획득된 직경을 갖는 구체의 부피로서 근사치로 계산하여 코어 물질의 질량당 표면적을 계산할 수 있게 된다. 이러한 방식으로 표면적당 표면 변경 모이어티의 수를 결정할 수 있다.

[0204]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자는 입자의 제타 전위에 영향을 미치는 표면 변경 모이어티 및/또는 표면 변경제를 포함할 수 있다. 코팅된 입자의 제타 전위는, 예를 들어 약 -100 mV 이상, 약 -75 mV 이상, 약 -50 mV 이상, 약 -40 mV 이상, 약 -30 mV 이상, 약 -20 mV 이상, 약 -10 mV 이상, 약 -5 mV 이상, 약 5 mV 이상, 약 10 mV 이상, 약 20 mV 이상, 약 30 mV 이상, 약 40 mV 이상, 약 50 mV 이상, 약 75 mV 이상 또는 약 100 mV 이상일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 -50 mV 이상 약 50 mV 이하의 제타 전위). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0205]

본원에 기재된 코팅된 입자는 임의의 적합한 형상 및/또는 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅된 입자는 코어의 형상과 실질적으로 유사한 형상을 갖는다. 일부 경우에, 본원에 기재된 코팅된 입자는 나노입자일 수 있고, 즉, 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 특징적 치수를 갖고, 여기서 입자의 특징적 치수는 입자와 동일한 부피를 갖는 완전 구체의 직경이다. 다른 실시양태에서, 더 큰 크기가 가능하다 (예를 들어, 약 1 - 10 마이크로미터). 다수의 입자는 또한, 일부 실시양태에서, 평균 크기 (예를 들어, 다수의 입자에 대한 평균 최대 단면 치수, 또는 평균 최소 단면 치수)를 특징으로 할 수 있다. 다수의 입자는 예를 들어, 약 10 µm 이하, 약 5 µm 이하, 약 1 µm 이하, 약 800 nm 이하, 약 700 nm 이하, 약 500 nm 이하, 400 nm 이하, 300 nm 이하, 약 200 nm 이하, 약 100 nm 이하, 약 75 nm 이하, 약 50 nm 이하, 약 40 nm 이하, 약 35 nm 이하, 약 30 nm 이하, 약 25 nm 이하, 약 20 nm 이하, 약 15 nm 이하 또는 약 5 nm 이하의 평균 크기를 가질 수 있다. 일부 경우에, 다수의 입자는 예를 들어, 약 5 nm 이상, 약 20 nm 이상, 약 50 nm 이상, 약 100 nm 이상, 약 200 nm 이상, 약 300 nm 이상, 약 400 nm 이상, 약 500 nm 이상, 약 1 µm 이상, 약 5 µm 이상의 평균 크기를 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 50 nm 이상 약 500 nm 이하의 평균 크기). 다른 범위가 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 형성된 코어의 크기는 가우스형 분포를 갖는다.

[0206]

약제

[0207]

일부 실시양태에서, 코팅된 입자는 1종 이상의 약제를 포함한다. 약제는 입자의 코어에 존재하고/거나 입자의 코팅물에 존재할 수 있다 (예를 들어, 코어 및/또는 코팅물 전반에 걸쳐 분산됨). 일부 경우에, 약제는 입자의 표면 상에 배치될 수 있다 (예를 들어, 코팅물의 외부 표면, 코팅물의 내부 표면 상에, 코어의 표면 상에). 약제는 흔히 공지된 기법 (예를 들어, 코팅, 흡착, 공유 연결, 캡슐화, 또는 다른 공정)을 사용하여 입자 내에 함유되고/거나 입자의 일부 층에 배치될 수 있다. 일부 경우에, 약제는 입자의 코팅 이전에 또는 동안에 입자의 코어에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 약제는 본원에 기재된 바와 같이, 입자의 코어의 형성 동안 존재한다.

- [0208] 약제의 비제한적 예는 영상화제, 진단제, 치료제, 검출가능한 표지를 갖는 작용제, 핵산, 핵산 유사체, 소분자, 펩티도모방제, 단백질, 펩티드, 지질, 백신, 바이러스 벡터, 바이러스, 및 계면활성제를 포함한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 함유된 약제는 표적이 되는 점막 조직에서 치료, 진단, 또는 영상화 효과를 갖는다. 점막 조직의 비제한적 예는 구강 (예를 들어, 협측 및 식도 막 및 편도 표면 포함), 눈, 위장관 (예를 들어, 위, 소장, 대장, 결장, 직장 포함), 비강, 호흡기 (예를 들어, 비강, 인두, 기관 및 기관지 막 포함), 및 생식기 (예를 들어, 질, 자궁경부 및 요도 막) 조직을 포함한다.
- [0210] 약제의 임의의 적합한 수가 본원에 기재된 입자에 존재할 수 있다. 예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 또는 그 초과지만, 일반적으로 10개 미만의 약제가 본원에 기재된 입자에 존재할 수 있다.
- [0211] 점막부착성인 약물의 수는 본 기술분야에 공지되어 있고 본원에 기재된 입자 중 약제로서 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Khanvilkar K, Donovan MD, Flanagan DR, Drug transfer through mucus, Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 173-193]; [Bhat PG, Flanagan DR, Donovan MD. Drug diffusion through cystic fibrotic mucus: steady-state permeation, rheologic properties, and glycoprotein morphology, J Pharm Sci, 1996 Jun;85(6):624-30]). 약제의 추가의 비제한적 예는 영상화제 및 진단제 (예컨대 방사선불투과제, 표지된 항체, 표지된 핵산 프로브, 염료, 예컨대 착색된 또는 형광 염료 등) 및 아주반트 (방사선증감제, 형질감염 향상제, 주화제 및 화학유인물질, 세포 부착 및/또는 세포 이동성을 조절하는 펩티드, 세포 투과제, 백신 증강제 (vaccine potentiator), 다제(multidrug) 내성 및/또는 유출 펌프(efflux pump)의 억제제 등)를 포함한다.
- [0212] 약제의 추가의 비제한적 예는 파조파닙, 소라페닙, 라파티닙, 플루오시놀론 아세토니드, 세막사닙, 악시티닙, 티보자닙, 세디라닙, 리니파닙, 레고라페닙, 텔라티닙, 바탈라닙, MGCD-265, OSI-930, KRN-633, 비마토프로스트, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 알록시프린, 아우라노핀, 아자프로파존, 베로렐레이트, 디플루니살, 에토돌락, 펜부렌, 페노프로펜 칼슘, 플루르비프로펜, 푸로세미드, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 로테프레드놀 에타보네이트, 브롬페낙 베릴륨, 브롬페낙 마그네슘, 브롬페낙 칼슘, 브롬페낙 스트론튬, 브롬페낙 바륨, 브롬페낙 아연, 브롬페낙 구리(II), 디클로페낙 유리산, 디클로페낙 베릴륨, 디클로페낙 마그네슘, 디클로페낙 칼슘, 디클로페낙 스트론튬, 디클로페낙 바륨, 디클로페낙 아연, 디클로페낙 구리(II), 케톨락 유리산, 케톨락 베릴륨, 케톨락 마그네슘, 케톨락 칼슘, 케톨락 스트론튬, 케톨락 바륨, 케톨락 아연, 케톨락 구리(II), 메클로페남산, 메페남산, 나부메톤, 나프록센, 옥시펜부타존, 페닐부타존, 피록시칸, 숄린달, 알벤다졸, 베페늄 히드록시나프토에이트, 캄벤다졸, 디클로로펜, 이베르멕틴, 메벤다졸, 옥삼니퀸, 옥스펜다졸, 옥산텔 엠보네이트, 프라지판텔, 피란텔 엠보네이트, 티아벤다졸, 아미오다론 HCl, 디소피라미드, 플레카이니드 아세테이트, 퀴니딘 술페이트. 항박테리아제: 베네타민 페니실린, 시녹사신, 시프로플록사신 HCl, 클라리트로마이신, 클로파지민, 클록사실린, 데메클로시클린, 독시시클린, 에리트로마이신, 에티온아미드, 이미페넴, 날리딕산, 니트로푸란토인, 리팜피신, 스피라마이신, 술파벤자미드, 술파독신, 술파메라진, 술파세타미드, 술파디아진, 술파푸라졸, 술파메톡사졸, 술파피리딘, 테트라시클린, 트리메토프림, 디쿠마롤, 디피리다몰, 니쿠말론, 페닌디온, 아목사핀, 마프로틸린 HCl, 미안세린 HCL, 노르트립틸린 HCl, 트라조돈 HCL, 트리미프라민 말레에이트, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리피지드, 톨라자미드, 톨부타미드, 베클라미드, 카르바마제핀, 클로나제팜, 에토도인, 메토인, 메트숙시비드, 메틸페노바르비톤, 옥스카르바제핀, 파라메타돈, 페나세미드, 페노바르비톤, 페니토인, 펜숙시비드, 프리미돈, 숄티암, 발프로산, 암포테리신, 부토코나졸 니트레이트, 클로트리마졸, 에코나졸 니트레이트, 플루코나졸, 플루시토신, 그리세오폴빈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 나타마이신, 니스타틴, 숄코나졸 니트레이트, 테르비나핀 HCl, 테코코나졸, 티오코나졸, 운테센산, 알로푸리놀, 프로페네시드, 숄핀-피라존, 암로디핀, 베니디핀, 다로디핀, 딜리타젬 HCl, 디아족시드, 펠로디핀, 구아나벤즈 아세테이트, 이스라디핀, 미녹시딜, 니카르디핀 HCl, 니페디핀, 니모디핀, 페녹시벤즈아민 HCl, 프라조신 HCL, 레세르핀, 테라조신 HCL, 아모디아퀸, 클로로퀸, 클로르프로구아닐 HCl, 할로판트린 HCl, 메플로퀸 HCl, 로구아닐 HCl, 피리메타민, 퀴닌 술페이트, 디히드로에르고타민 메실레이트, 에르고타민 타르트레이트, 메티세르기드 말레에이트, 피조티펜 말레에이트, 수마트립탄 숙시네이트, 아트로핀, 벤즈헥솔 HCl, 비페리덴, 에토프로파진 HCl, 히오시아민, 메펜졸레이트 브로마이드, 옥시펜시클리민 HCl, 트로피카미드, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아자티오프린, 부술판, 클로르암부실, 시클로스포린, 다카르바진, 에스트라무스틴, 에토포시드, 로무스틴, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토판, 미토잔트론, 프로카르바진 HCl, 타목시펜 시트레이트, 테스토락톤, 벤즈니다졸, 클리오퀴놀, 데코퀴네이트, 디아이오도히드록시퀴놀린, 디록산니드 푸로에이트, 디니톨미드, 푸르줄리돈, 메트로니다졸, 니모라졸, 니트로푸라존, 오르니다졸, 티니다졸, 카르비마졸, 프로필티오우라실, 알프라졸람, 아

밀로바르비톤, 바르비톤, 벤타제팜, 브로마제팜, 브롬페리돌, 브로티줄람, 부토바르비톤, 카르브로말, 클로르디아제폭시드, 클로르메티아졸, 클로르프로마진, 클로바잠, 클로티아제팜, 클로자핀, 디아제팜, 드로페리돌, 에티나메이트, 플루아니손, 플루니트라제팜, 플루오프라마진, 플루펜틱솔 데카노에이트, 플루페나진 데카노에이트, 플루라제팜, 할로페리돌, 로라제팜, 로르메타제팜, 메다제팜, 메프로바메이트, 메타칼론, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 펜토바르비톤, 페르페나진 피모지드, 프로클로르페라진, 술폰리드, 테마제팜, 티오리다진, 트리아졸람, 조피클론, 아세부톨롤, 알프레놀롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로파놀롤, 암리논, 디기톡신, 디곡신, 에녹시몬, 라나토시드 C, 메디곡신, 베클로메타손, 베타메타손, 부테소니드, 코르티손 아세테이트, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 플루니솔리드, 플루코르톨론, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 트라암시놀론, 아세타졸라미드, 아밀로리드, 벤드로플루아지드, 부메타니드, 클로로티아지드, 클로르탈리돈, 에타크린산, 프루세미드, 메톨라존, 스피로노락톤, 트리암테렌, 브로모크립틴 메실레이트, 리수리드 말레이트, 비사코딜, 시메티딘, 시사프리드, 디페녹실레이트 HCl, 돔페리돈, 파모티딘, 로페르아미드, 메살라진, 니자티딘, 오메프라졸, 온단세트론 HCL, 라니티딘 HCl, 술폰살라진, 아크리바스틴, 아스테미졸, 신나리진, 시클리진, 시프로헵타디엔 HCl, 디멘히드레네이트, 플루나리진 HCl, 로라타딘, 메클로진 HCl, 옥사토미드, 테르페나딘, 베자피브레이트, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 겐피브로질, 프로부콜, 아밀 니트레이트, 글리세틸 트리니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 베타카로텐, 비타민 A, 비타민 B2, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디아모르핀, 디히드로코데인, 펩타지놀, 메타돈, 모르핀, 날부핀, 펜타조신, 클로미펜 시트레이트, 다나졸, 에티닐 에스트라디올, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메스트라놀, 메틸테스토스테론, 노르에티스테론, 노르게스트렐, 에스트라디올, 접합된 에스트로겐, 프로게스테론, 스타노졸롤, 스티베스트롤, 테스토스테론, 티볼론, 암페타민, 텍스암페타민, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 및 마진들을 포함한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 코르티코스테로이드, 비스테로이드계 항염증제 (NSAID), 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 혈관신생 억제제, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 프로스타글란딘 유사체, β -차단제, 탄산 안하이드라제 억제제, 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR) 억제제, 칼시뉴린 억제제, 로 키나제(Rho kinase) 억제제, 비타민, 무기질, 항히스타민제, 비만 세포 안정화제, 면역억제제, 면역조절제, α -차단제, 항박테리아제, 항바이러스제, 항진균제, 콜린성 효능제, 항콜린 에스테라제 작용제, 무스카린성 길항제, 교감신경 흥분제, 및 그의 조합물일 수 있다.

[0214] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 코르티코스테로이드이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 코르티코스테로이드는 로테프레드놀 에타보네이트, 히드로코르티손, 코르티손, 텍스코르톨, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트리아미놀론, 모메타손, 암시노니드, 부테소니드, 데소니드, 플루오시노니드, 플루오시놀론, 할시노니드, 베타메타손, 텍사메타손, 플루오코르톨론, 히드로코르티손, 아클로메타손, 프레드니카르베이트, 클로베타손, 클로베타솔, 플루프레드니텐, 글루코코르티코이드, 미네랄로코르티코이드, 알도스테론, 데옥시코르티코스테론, 플루드로코르티손, 할로베타솔, 디플로라손, 데스옥시메타손, 플루티카손, 플루란트레놀리드, 알클로메타손, 디플루코르톨론, 플루니솔리드, 베클로메타손, 디플루프레드네이트, 프레드니솔론 아세테이트리맥솔론, 텍사메타손, 플루오로메톨론, 또는 그의 조합물로부터 선택된다.

[0215] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 NSAID이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 NSAID는 브로페낙, 디클로페낙, 케토롤락, 플루르비프로펜, 네파페낙, 수프로펜, 그의 염 (예를 들어, 그의 알칼리 토금속 염), 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0216] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 RTK 억제제는 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 약시티닙, TAK-285 (다케다(Takeda)), TAK-593 (다케다), AGN-199659 (앨러간(Allergan)), 레스타우르티닙, 티만티닙, 라파티닙, 파니투무맙, 이마티닙, 닐로티닙, 아파티닙, 베박시주맙, 레고라페닙, 반데타닙, 수니티닙, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0217] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 시클로옥시게나제 (COX) 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 COX 억제제 브로페낙, 셀레콕싯, 로페콕싯, 발데콕싯, 파레콕싯, 루미라콕싯, 에토리콕싯, 피로콕싯, 수프로펜, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0218] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 혈관신생 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 혈관신생 억제제는 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265 (메틸진(MethylGene)), 파조파닙, 세

디라넵, 악시티넵, 스쿠알라민, 스쿠알라민 락테이트, 티보자넵, 세막사넵, 라파티넵, 레고라페넵, 텔라티넵, 바탈라넵, OSI-930 (아스텔라스(Astellas)), KRN-633 (기린 맥주(Kirin Brewery)), NRP-1, 안지오프로이엔틴 2, TSP-1, TSP-2, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 바소스타틴, 칼레티쿨린, 혈소판 인자-4, TIMP, CDAI, Meth-1, Meth-2, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL10, IL-4, IL-12, IL-18, 프로트롬빈, 항트롬빈 III 단편, 프로락틴, VEGI, SPARC, 오스테오펜톤, 마스핀, 칸스타틴, 프롤리페린-관련 단백질, 레스틴, TAK-285 (다케다), TAK-593 (다케다), AGN-199659 (엘리간), 아이소넵(iSONEP) (엘페스(Lpath)), MC-1101 (맥큐클리어(MacuCLEAR)), ESBA1008 (알콘(Alcon)), X-82 및 라니비주맵, 베박시주맵, 반데타넵, 라니비주맵, 애플리버셉트, 폐갑타넵, 세톡시맵, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0219] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 글루코코르티코이드 수용체 효능제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 글루코코르티코이드 수용체 효능제는 마프라코라트, 리벡솔론, 프레드니손, 텍사메타손, 플루오로메톨론, 메드리손, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0220] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 프로스타글란딘 유사체이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 프로스타글란딘 유사체는 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 비마토프로스트, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0221] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 β -차단제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 β -차단제는 알프레놀롤, 부신돌롤, 카르테올롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤, 티몰롤 말레이트, 두충(eucommia bark), 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 부타사민, ICI-118,551 (임페리얼 케미컬 인더스트리즈(Imperial Chemical Industries)), SR 59230A (사노피 리세르세이(Sanofi Recherche)), 레보부놀롤, 메티프라놀롤, 카르테올롤, 베타솔롤, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0222] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 탄산 안히드라제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 탄산 안히드라제 억제제는 아세타졸아미드, 브린졸라미드, 도르졸라미드, 도르졸라미드 및 티몰롤, 메타졸라미드, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0223] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR) 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 mTOR 억제제는 타크롤리무스, 시롤리무스, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0224] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 칼시뉴린 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 칼시뉴린 억제제는 보클로스포린, 시클로스포린, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0225] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 로 키나제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 로 키나제 억제제는 SNJ-1656 (센주 파마슈티칼즈(Senju Pharmaceuticals)), AR-12286 (에어리 파마슈티칼즈(Aerie Pharmaceuticals)), AR-13324 (에어리 파마슈티칼즈), 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0226] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 비타민이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 비타민은 비타민 A, 비타민 B₁, 비타민 B₂ (리보플라빈), 비타민 B₆, 비타민 B₁₂, 비타민 C, 비타민 E, 엽산, 비타민 K, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0227] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 무기질이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 무기질은 아연이다.

[0228] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 항히스타민제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 항히스타민제는 에메다스틴 디푸마레이트, 레보카바스틴 히드로클로라이드, 크로몰린 소듐, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0229] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 비만 세포 안정화제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 비만 세포 안정화제는 로독사미드 트로메타민, 페미로라스트, 네도크로밀, 올로파타딘 히드로클로라이드, 케토티펜 푸마레이트, 아젤라스틴, 에피나스틴, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

[0230] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 면역억제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 면역억제제는 플루오로우라실, 미토마이신, 및 그의 조합물로부터 선택된다.

- [0231] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 면역조절제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 시클로스포린이다.
- [0232] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 α -차단제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 α -차단제는 다피프라졸이다.
- [0233] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 항박테리아제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 항박테리아제는 박시트라신 아연, 클로르암페니콜, 시프로플록사신 히드로클로라이드, 에리트로마이신, 가티플록사신, 젠타마이신 술페이트, 레보플록사신, 목시플록사신, 오픈록사신, 술파세타미드 소듐, 폴리믹신 B 조합물, 토브라마이신 술페이트, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0234] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 항바이러스제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 항바이러스제는 트리플루리딘, 비다라빈, 아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 포스카르네트, 간시클로비어, 포르미비르센, 시도포비어, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0235] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 항진균제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 항진균제는 암포테리신 B, 나타마이신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0236] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 콜린성 효능제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 콜린성 효능제는 아세틸콜린, 카르바콜, 필로카르핀, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0237] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 항콜린에스테라제 작용제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 항콜린에스테라제 작용제는 피소스티그민, 에코티오페이트, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0238] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 무스카린성 길항제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 무스카린성 길항제는아트로핀, 스코폴라민, 호마트로핀, 시클로펜톨레이트, 트로피카미드, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0239] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 교감신경 흥분제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 교감신경 흥분제는 디피베프린, 에피네프린, 페닐에프린, 아프리카클로니딘, 브리모니딘, 코카인, 히드록시암페타민, 나파졸린, 테트라히드로졸린, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0240] 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 또한 본원에 기재되거나 본 기술분야에 공지된 다른 화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자에 존재하는 약제는 마이크로플라즈민 또는 CLG561 (알콘)이다.
- [0241] 용도 및 제약 조성물
- [0242] 본원에 기재된 입자는 임의의 적합한 적용에 사용될 수 있다. 일부 경우에, 입자는 제약 조성물의 일부 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음), 예를 들어 점액 또는 점막 표면을 통해 또는 그에 약제 (예를 들어, 약물, 치료제, 진단제, 영상화제)를 전달하는데 사용되는 것이다. 제약 조성물은 본원에 기재된 1종 이상의 입자 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다. 조성물은 대상체에서 병태를 치료, 예방, 및/또는 진단하는데 사용할 수 있고, 여기서 방법은 대상체에게 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 기재된 물품 및 방법에 의해 치료되는 대상체 또는 환자는 인간 또는 인간 이외의 동물, 예컨대 영장류, 포유동물, 및 척추동물을 의미할 수 있다.
- [0243] 대상체를 치료하는 것과 관련된 방법은 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 병에 걸린 것으로는 진단되지 않은 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 예방하는 것; 질환, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어 그의 진행을 지연시키는 것; 및 질환, 장애, 또는 병태를 완화시키는 것, 예를 들어 질환, 장애 및/또는 병태의 퇴행을 유발시키는 것을 포함한다. 질환 또는 병태를 치료하는 것은, 비록 근본적인 병리생리학이 영향을 받지 않더라도, 특성의 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선시키는 것을 포함한다 (예를 들어, 비록 진통제가 통증의 원인을 치료하지는 않더라도 그러한 진통제를 투여하여 대상체의 통증의 그러한 치료).
- [0244] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은, 예를 들어 감소된 점막부착으로 인해, 대상체의 점막 표면에 전달되고 대상체에서 점막 장벽 (예를 들어, 점액)을 통과할 수 있고/거나, 점막 표면에서 입자의 장기간 체류 및/또는 증가된 균일 분포를 나타낼 수 있다. 점막 조직의 비제한적 예는 구강 (예를 들어, 혀 및 턱 및 편도 표면 포함), 눈, 위장관 (예를 들어, 위, 소장, 대장, 결장, 직장 포함), 비강, 호흡기 (예를 들어, 비

강, 인두, 기관 및 기관지 막 포함), 생식기 (예를 들어, 질, 자궁경부 및 요도 막)를 포함한다.

[0245] 본원에 기재되고 본원에 기재된 물품 및 방법에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 부형제 또는 제약상 허용되는 담체는 임의의 적합한 유형의 무독성, 불활성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제제화 조제를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 담체로서 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 당류, 예컨대 락토스, 글루코스, 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 세정제, 예컨대 트윈 80; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열물질-무함유(pyrogen-free) 물; 등장식염수; 링거액; 에틸 알콜; 및 인산염 완충액뿐만 아니라, 다른 무독성 상용성 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방부제, 방부제 및 항산화제를 또한 제제화업자의 판단에 따라 조성물에 존재시킬 수 있다. 당업자에 의해 알 수 있게 되는 바와 같이, 부형제는 하기에 기재된 바와 같이 투여의 경로, 전달되는 약제, 작용제의 전달의 시간적 경과 등을 기반으로 선택될 수 있다.

[0246] 본원에 기재된 입자를 함유하는 제약 조성물은 본 기술분야에 공지된 임의의 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 이들은 경구, 설하, 비강, 피내, 피하, 근육내, 직장, 질, 정맥내, 동맥내, 수조내, 복강내, 유리체내, 눈 주위, 국소 (분말, 크림, 연고, 또는 점적약제로서), 혈측 및 흡입 투여를 포함하지만, 그에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 주사 (정맥내, 근육내, 또는 피하), 점적 주입(drop infusion) 제제, 또는 좌약으로서 비경구 투여될 수 있다. 당업자에 의해 알 수 있게 되는 바와 같이, 목적하는 생물학적 효과를 달성하는 투여 경로 및 유효 투여량은 투여되는 작용제, 표적 기관, 투여되는 제제, 투여의 시간적 경과, 치료되는 질환, 의도된 용도 등에 의해 결정될 수 있다.

[0247] 예로서, 입자를 제약 조성물이 코의 점액층에 걸쳐 전달되도록, 비강용 스프레이제로서 제제화되는 제약 조성물에 포함시킬 수 있다. 또 다른 예로서, 입자를 제약 조성물이 폐의 점액층에 걸쳐 전달되도록, 흡입기로서 제제화되는 제약 조성물에 포함시킬 수 있다. 또 다른 예로서, 조성물을 경구 투여하는 경우, 이는 정제, 캡슐, 과립, 분말, 또는 시럽으로서 제제화될 수 있다. 유사하게, 입자를 눈, 위장관, 비강, 호흡기, 직장, 요도 및/질 조직을 통해 전달되는 제약 조성물에 포함시킬 수 있다.

[0248] 안과용 점막 경로에 의한 적용의 경우, 대상 조성물은 점안액 또는 안연고로서 제제화될 수 있다. 이들 제제는 종래의 방식으로 제조될 수 있고, 원하는 경우, 대상 조성물을 임의의 종래의 첨가제, 예컨대 완충제 또는 pH-조정제, 장성 조정제, 점도 조절제, 현탁 안정화제, 방부제, 및 다른 제약 부형제와 혼합할 수 있다. 게다가, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 대상 조성물을 동결건조시키거나 또 다른 적절한 건조 기법, 예컨대 분무 건조에 적용시킬 수 있다.

[0249] 일부 실시양태에서, 흡입제 또는 에어로졸 제제로 투여될 수 있는 본원에 기재된 입자는 흡입 요법에서 유용한 1종 이상의 약제, 예컨대 아주반트, 진단제, 영상화제, 또는 치료제를 포함한다. 미립 의약의 입자 크기는 실질적으로 모든 의약이 에어로졸 제제의 투여시 폐 내로 흡입될 수 있을 정도이어야 하며, 예를 들어 약 20 마이크로미터 미만, 예를 들어 약 1 내지 약 10 마이크로미터, 예를 들어 약 1 내지 약 5 마이크로미터의 범위일 수 있지만, 다른 범위가 또한 가능하다. 의약의 입자 크기는, 예를 들어 밀링 또는 마이크로화(micronisation)에 의해 종래의 방식으로 감소시킬 수 있다. 대안으로, 미립 의약은 현탁액의 분무에 의해 폐에 투여될 수 있다. 최종 에어로졸 제제는, 예를 들어 제제 총량에 대해 의약 0.005-90% w/w, 0.005-50%, 0.005-10%, 약 0.005-5% w/w, 또는 0.01-1.0% w/w를 함유할 수 있다. 다른 범위가 또한 가능하다.

[0250] 결코 필요한 것은 아니지만, 본원에 기재된 제제가 성충권 오존의 분해를 유발할 수 있는 어떤 성분도 함유하지 않는 것이 바람직하다. 특히, 일부 실시양태에서, 클로로플루오로카본, 예컨대 CCl_3F , CCl_2F_2 , 및 CF_3CCl_3 을 함유하지 않거나 그로 본질적으로 이루어지지 않은 추진제(propellant)가 선택된다.

[0251] 에어로졸은 추진제를 포함할 수 있다. 추진제는 추진제보다 더 높은 극성 및/또는 더 높은 비점을 갖는 아주반트를 임의로 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 극성 아주반트 (예를 들어, C_{2-6}) 지방족 알콜 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 및 프로필렌 글리콜, 바람직하게는 에탄올을 포함한다. 일반적으로, 분산액의 안정성을 개선시키기 위해 단지 소량의 극성 아주반트 (예를 들어, 0.05-3.0% w/w)가 필요할 수 있고 - 5% w/w 초과 양의 사용은 의약을 용해시키는 경향이 있을 수 있다. 본원에 기재된 실시양태에 따른 제제는 극성 아주반

트의 1% w/w 미만, 예를 들어 약 0.1% w/w를 함유할 수 있다. 그러나, 본원에 기재된 제제는 극성 아주반트, 특히 에탄올이 실질적으로 없을 수 있다. 적합한 휘발성 아주반트는 포화 탄화수소, 예컨대 프로판, n-부탄, 이소부탄, 펜탄 및 이소펜탄 및 알킬 에테르, 예컨대 디메틸 에테르를 포함한다. 일반적으로, 추진제의 50% w/w 이하는 휘발성 아주반트, 예를 들어 휘발성 포화 C₁-C₆ 탄화수소의 30% w/w 이하를 포함할 수 있다.

임의로, 본 발명에 따른 에어로졸 제제는 1종 이상의 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다. 계면활성제는 흡입에 의해 투여시 생리학상 허용될 수 있다. 이러한 범주 내에 계면활성제, 예컨대 L-α-포스포티딜콜린(PC), 1,2-디팔미토일포스포티딜콜린(DPPC), 올레산, 소르비탄 트리올레이트, 소르비탄 모노-올레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 천연 레시틴, 올레일 폴리옥시에틸렌 에테르, 스테아릴 폴리옥시에틸렌 에테르, 라우릴 폴리옥시에틸렌 에테르, 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 블록 공중합체, 합성 레시틴, 디에틸렌 글리콜 디올레이트, 테트라히드로푸르푸릴 올레이트, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노리시놀레이트, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 400, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 올리브유, 글리세릴 모노라우레이트, 옥수수유, 면실유, 및 해바라기씨유가 포함된다.

[0252]

본원에 기재된 제제는, 예를 들어 초음파처리를 활용하여, 적절한 용기에서 선택된 추진제 및/또는 공-추진제 중 입자의 분산에 의해 제조될 수 있다. 입자는 공-추진제에 현탁되고 적합한 용기에 충전될 수 있다. 그 다음 용기의 밸브는 소정의 장소에 밀폐되고 종래의 방식으로 밸브를 통해 압력 충전에 의해 추진제가 도입된다. 따라서 입자는 액화 추진제에 현탁되거나 용해되고, 계측 밸브(metering valve)를 갖춘 용기에 밀폐되고 액추에이터(actuator)에 들어맞게 될 수 있다. 이러한 계측된 용량 흡입기는 본 기술분야에 주지되어 있다. 계측 밸브는 10 내지 500 μL, 바람직하게는 25 내지 150 μL를 계량할 수 있다. 특정 실시양태에서, 분산은 입자 (건조 분말로서 남은)에 대한 건조 분말 흡입기 (예를 들어, 스프인할러(spinhaler))를 사용하여 달성될 수 있다. 다른 실시양태에서, 나노스피어(nanosphere)는, 수성 유체(aqueous fluid)에 현탁되고 미세 액적으로 분무되어 폐로 에어로졸화될 수 있다.

[0253]

초음파 분무기는 입자의 분해를 초래할 수 있는, 작용제가 전단에 노출되는 것을 최소화하기 때문에 이를 사용할 수 있다. 보통, 수성 에어로졸은 입자의 수용액 또는 현탁액을 종래의 제약상 허용되는 담체 및 안정화제와 함께 제제화함으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정의 조성물의 요건에 따라 달라지지만, 전형적으로 비이온성 계면활성제 (트윈, 플루로닉[®], 또는 폴리에틸렌 글리콜), 무해한 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 아미노산, 예컨대 글리신, 완충제, 염, 당류, 또는 당 알콜을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장액으로부터 제조된다.

[0254]

경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 액리시르를 포함한다. 활성 성분 (즉, 마이크로입자, 나노입자, 리포솜, 미셀, 폴리뉴클레오타이드/지질 복합체)이외에도, 액체 투여 형태는 본 기술분야에서 통상 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물 등을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0255]

주사용 제제, 예를 들어 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한, 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사용 용액, 현탁액, 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액으로서 일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 게다가, 멸균, 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 블랜드(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 게다가, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에서 사용된다. 특정 실시양태에서, 입자는 1% (w/v) 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 및 0.1% (v/v) 트윈 80을 포함하는 담체 유체에 현탁된다.

[0256]

주사용 제제는, 예를 들어 사용 이전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼합함으로써, 또는 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해 멸균될 수 있다.

[0257]

직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 입자를 적합한 무자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 좌약 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌약일 수 있으며 이는 주위 온도에서는 고체이지만

체온에서는 액체이고 따라서 직장 또는 질 강에서 녹아 입자를 방출한다.

- [0258] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 입자는 1종 이상의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제(extender), 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아 등, c) 습윤제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제(solution retarding agent), 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트 등, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0259] 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐중 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0260] 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 투여 형태는 제약 제제화 분야에 주지된 장용 코팅물 및 다른 코팅물과 같은 코팅물 및 셀을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고 또한 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매(embedding) 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0261] 유사한 유형의 고체 조성물이 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐중 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0262] 본 발명의 제약 조성물의 국소 또는 경피 투여용 투여 형태는 연고, 페이스트제, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이제, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 입자는 멸균 조건하에 제약상 허용되는 담체 및 필요할 수 있는 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제, 및 점안액이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0263] 연고, 페이스트, 크림, 및 젤은, 본원에 기재된 입자 이외에도, 부형제, 예컨대 동물 및 식물 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0264] 분말 및 스프레이제는, 본원에 기재된 입자 이외에도, 부형제, 예컨대 락토스, 탈크, 규산, 산화알루미늄, 칼슘 실리케이트, 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이제는 게다가 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소를 함유할 수 있다.
- [0265] 경피 패치는 신체에 화합물의 제어된 전달을 제공한다는 부가된 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 마이크로 입자 또는 나노입자를 적당한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 흡수 증진제를 또한 사용하여 피부에 걸쳐 화합물의 유통을 증가시킬 수 있다. 속도 제어막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 젤 중 입자를 분산시킴으로써 속도를 제어할 수 있다.
- [0266] 약제를 포함하는 본원에 기재된 입자를 대상체에게 진단용, 예방용, 또는 치료용 처치의 부분으로서 치료 유효량의 혼입된 약제를 전달하기에 충분한 양으로 전달되도록 대상체에게 투여할 수 있다. 일반적으로, 약제 또는 성분의 유효량은 목적하는 생물학적 반응을 도출하는데 필요한 양을 지칭한다. 입자 중 약제의 목적하는 농도는 약물의 흡수, 불활성화, 및 배출 속도뿐만 아니라 대상 조성물로부터 화합물의 전달 속도, 목적하는 생물학적 종점, 전달되는 작용제, 표적 조직 등을 포함하지만 그에 제한되지는 않는 수많은 인자에 의해 결정될 것이다. 투여값은 또한 완화될 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다는 점을 주목해야 한다. 임의의 특정의 대상체의 경우에, 특정 투여 요법이 개별 필요 및 조성물의 투여를 감독하거나 투여하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간이 흐르면서 조정되어야 함을 추가로 이해하여야 한다. 전형적으로, 투여는 당업자에게 공지된 기법을 사용하여 결정될 것이다.
- [0267] 대상체에게 투여되는 임의의 약제의 농도 및/또는 양은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 공지된 방법이 또한 치료 제제의 투여 전후 국소 조직 농도, 입자로부터의 확산 속도 및 국소 혈류를 검정하는데 이용가능하다.
- [0268] 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 임의의 적합한 오스몰농도(osmolality)를 가질 수 있다. 일부 실시양태

에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 약 0 mOsm/L 이상, 약 5 mOsm/L 이상, 약 25 mOsm/L 이상, 약 50 mOsm/L 이상, 약 75 mOsm/L 이상, 약 100 mOsm/L 이상, 약 150 mOsm/L 이상, 약 200 mOsm/L 이상, 약 250 mOsm/L 이상 또는 약 310 mOsm/L 이상의 오스몰농도를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 약 310 mOsm/L 이하, 약 250 mOsm/L 이하, 약 200 mOsm/L 이하, 약 150 mOsm/L 이하, 약 100 mOsm/L 이하, 약 75 mOsm/L 이하, 약 50 mOsm/L 이하, 약 25 mOsm/L 이하 또는 약 5 mOsm/L 이하의 오스몰농도를 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0 mOsm/L 이상 약 50 mOsm/L 이하의 오스몰농도). 다른 범위가 또한 가능하다. 조성물 및/또는 제제의 오스몰농도는 예를 들어, 조성물 및/또는 제제의 용매에 존재하는 염의 농도를 변화시킴으로써 달리할 수 있다.

[0269]

실시양태 중 한 세트에서, 조성물 및/또는 제제는 약물, 예컨대 로테프레드놀 에타보네이트, 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 악시티닙, 브롬페낙 칼슘, 디클로페낙 (예를 들어, 디클로페낙 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염), 케토폴락 (예를 들어, 케토폴락 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염), 또는 본원에 기재된 다른 적합한 약물을 포함하는 코어 물질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제에 존재하는 1종 이상의 표면 변경제 (예를 들어, 플루로닉® F127)의 중량에 대한 약물의 중량의 비는 약 1:100 이상, 약 1:30 이상, 약 1:10 이상, 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 약 3:1 이상, 약 10:1 이상, 약 30:1 이상 또는 약 100:1 이상이다. 일부 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제에 존재하는 1종 이상의 표면 변경제의 중량에 대한 약물의 중량의 비는 약 100:1 이하, 약 30:1 이하, 약 10:1 이하, 약 3:1 이하, 약 1:1 이하, 약 1:3 이하, 약 1:10 이하, 약 1:30 이하 또는 약 1:100 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 1:1 이상 약 10:1 이하의 비). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 비는 약 1:1이다. 특정 실시양태에서, 비는 약 2:1이다. 특정 실시양태에서, 비는 약 10:1이다.

[0270]

일부 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제는 본원에 기재된 형성 공정 및/또는 회석 공정 동안 1종 이상의 표면 변경제의 중량에 대한 약물의 중량의 비에 대해 상기 언급된 범위를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제는 최종 생성물 중 1종 이상의 표면 변경제의 중량에 대한 약물의 중량의 비에 대해 상기 언급된 범위를 포함할 수 있다.

[0271]

약제는 임의의 적합한 양, 예를 들어 조성물 및/또는 제제의 약 0.01 wt% 이상, 약 0.1 wt% 이상, 약 1 wt% 이상, 약 5 wt% 이상, 약 10 wt% 이상, 약 20 wt% 이상으로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 약제는 약 30 wt% 이하, 약 20 wt% 이하, 약 10 wt% 이하, 약 5 wt% 이하, 약 2 wt% 이하 또는 약 1 wt% 이하로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0.1 wt% 이상 약 10 wt% 이하의 양으로 존재). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 0.1-2 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 2-20 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 0.2 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 0.4 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 1 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 2 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 5 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약제는 조성물 및/또는 제제의 약 10 wt%이다.

[0272]

실시양태 중 한 세트에서, 조성물 및/또는 제제는 1종 이상의 킬레이트화제를 포함한다. 본원에 사용된 킬레이트화제는 금속 이온과 반응하여 1종 이상의 결합을 통해 착물을 형성하는 능력을 갖는 화학적 화합물을 지칭한다. 1종 이상의 결합은 전형적으로 이온 또는 배위 결합이다. 킬레이트화제는 무기 또는 유기 화합물일 수 있다. 특정 화학 반응 (예를 들어, 산화 반응)을 촉매할 수 있는 금속 이온은 금속 이온이 킬레이트화제에 결합하여 착물을 형성하는 경우 그의 촉매 활성을 상실할 수 있다. 따라서, 킬레이트화제는 그것이 금속 이온에 결합하는 경우 보존 특성을 나타낼 수 있다. 보존 특성을 갖는 임의의 적합한 킬레이트화제, 예컨대 포스포산, 아미노카르복실산, 히드록시카르복실산, 폴리아민, 아미노알콜, 및 중합체 킬레이트화제가 사용될 수 있다. 킬레이트화제의 구체적 예는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 니트릴로트리아세트산 (NTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), *N*-히드록시에틸에틸렌 디아민트리아세트산 (HEDTA), 테트라보레이트, 트리에틸아민 디아민, 및 그의 염 및 유도체를 포함하지만, 그에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제는 EDTA이다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제는 EDTA의 염이다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제는 디소듐 EDTA이다.

[0273]

킬레이트화제는 본원에 기재된 코팅된 입자를 포함하는 조성물 및/또는 제제에 적합한 농도로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제의 농도는 약 0.0003 wt% 이상, 약 0.001 wt% 이상, 약 0.003 wt% 이상, 약 0.01 wt% 이상, 약 0.03 wt% 이상, 약 0.05 wt% 이상, 약 0.1 wt% 이상, 약 0.3 wt% 이상, 약 1 wt% 이상 또는

약 3 wt% 이상이다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제의 농도는 약 3 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.3 wt% 이하, 약 0.1 wt% 이하, 약 0.05 wt% 이하, 약 0.03 wt% 이하, 약 0.01 wt% 이하, 약 0.003 wt% 이하, 약 0.001 wt% 이하 또는 약 0.0003 wt% 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 0.01 wt% 이상 약 0.3 wt% 이하의 농도). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제의 농도는 약 0.001-0.1 wt%이다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제의 농도는 약 0.005 wt%이다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제의 농도는 약 0.01 wt%이다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제의 농도는 약 0.05 wt%이다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제의 농도는 약 0.1 wt%이다.

[0274] 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 본원에 기재된 형성 공정 및/또는 회석 공정 동안 상기 언급된 범위 중 하나 이상으로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 킬레이트화제는 최종 생성물에 상기 언급된 범위 중 하나 이상으로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다.

[0275] 일부 실시양태에서, 향미생물제를 본원에 기재된 코팅된 입자를 포함하는 조성물 및/또는 제제에 포함시킬 수 있다. 본원에 사용된 향미생물제는 일반적으로 감염과 관련된, 미생물, 예컨대 박테리아, 미생물, 진균, 바이러스, 포자, 효모, 곰팡이 등을 억제, 예방, 또는 그에 대해 보호하는데 유효한 생물활성제를 지칭한다. 향미생물제의 예는 세팔로스포린, 클린다마이신, 클로람페니콜, 카르바페넴, 미노시클린, 림파핀, 페니실린, 모노박탐, 퀴놀론, 테트라시클린, 마크롤리드, 술폰 항생제, 트리메토프림, 푸시드산, 아미노글리코사이드, 암포테리신 B, 아졸, 플루시토신, 실로폴진, 살박테리아 니트로푸란 화합물, 금속은 또는 약 2.5 wt% 구리를 함유하는 은 합금의 나노입자, 시트르산은, 아세트산은, 벤조산은, 비스무스 피리딘은, 아연 피리딘은, 과탄산아연, 과붕산아연, 비스무스 염, 파라벤 (예를 들어, 메틸-, 에틸-, 프로필-, 부틸-, 및 옥틸-벤조산 에스테르), 시트르산, 벤즈알코늄 클로라이드 (BAC), 림파마이신, 및 과탄산나트륨을 포함한다.

[0276] 향미생물제는 본원에 기재된 코팅된 입자를 포함하는 조성물 및/제제에 적합한 농도로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 0.0003 wt% 이상, 약 0.001 wt% 이상, 약 0.003 wt% 이상, 약 0.01 wt% 이상, 약 0.03 wt% 이상, 약 0.1 wt% 이상, 약 0.3 wt% 이상, 약 1 wt% 이상 또는 약 3 wt% 이상일 수 있다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 3 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.3 wt% 이하, 약 0.1 wt% 이하, 약 0.03 wt% 이하, 약 0.01 wt% 이하, 약 0.003 wt% 이하, 약 0.001 wt% 이하 또는 약 0.0003 wt% 이하일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 0.001 wt% 이상 약 0.1 wt% 이하의 농도). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 0.001-0.05 wt%이다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 0.002 wt%이다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 0.005 wt%이다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 0.01 wt%이다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 0.02 wt%이다. 특정 실시양태에서, 향미생물제의 농도는 약 0.05 wt%이다.

[0277] 일부 실시양태에서, 향미생물제는 본원에 기재된 형성 공정 및/또는 회석 공정 동안 상기 언급된 범위 중 하나 이상으로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 향미생물제는 최종 생성물에 상기 언급된 범위 중 하나 이상으로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다.

[0278] 일부 실시양태에서, 등장화제를 본원에 기재된 코팅된 입자를 포함하는 조성물 및/또는 제제에 포함시킬 수 있다. 본원에 사용된 등장화제는 제제의 조성을 목적하는 오스몰농도 범위로 조정하기 위해 사용될 수 있는 화합물 또는 물질을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 목적하는 오스몰농도 범위는 혈액과 적합성인 등장성 범위이다. 특정 실시양태에서, 목적하는 오스몰농도 범위는 저장성이다. 특정 실시양태에서, 목적하는 오스몰농도 범위는 고장성이다. 등장화제의 예는 글리세린, 락토스, 만니톨, 텍스트로스, 염화나트륨, 황산나트륨, 소르비톨, 식염-시트르산나트륨(SSC) 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 등장화제의 조합을 사용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 등장화제는 글리세린이다. 특정 실시양태에서, 등장화제는 염화나트륨이다.

[0279] 등장화제 (예컨대 본원에 기재된 것)는 본원에 기재된 코팅된 입자를 포함하는 조성물 및/또는 제제에 적합한 농도로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 0.003 wt% 이상, 약 0.01 wt% 이상, 약 0.03 wt% 이상, 약 0.1 wt% 이상, 약 0.3 wt% 이상, 약 1 wt% 이상, 약 3 wt% 이상, 약 10 wt% 이상, 약 20 wt% 이상 또는 약 30 wt% 이상이다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 30 wt% 이하, 약 10 wt% 이하, 약 3 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.3 wt% 이하, 약 0.1 wt% 이하, 약 0.03 wt% 이하, 약 0.01 wt% 이하 또는 약 0.003 wt% 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 0.1 wt% 이상 약 10 wt% 이하의 농도). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 0.1-1%이다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 0.5-3%이다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 0.25 wt%이다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 0.45 wt%이다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 0.9 wt%이다. 특정

실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 1.2 wt%이다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 2.4 wt%이다. 특정 실시양태에서, 등장화제의 농도는 약 5 wt%이다.

[0280] 일부 실시양태에서, 등장화제는 본원에 기재된 형성 공정 및/또는 회석 공정 동안 상기 언급된 범위 중 하나 이상으로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 등장화제는 최종 생성물에 상기 언급된 범위 중 하나 이상으로 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있다.

[0281] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 약 0 mOsm/L 이상, 약 5 mOsm/L 이상, 약 25 mOsm/L 이상, 약 50 mOsm/L 이상, 약 75 mOsm/L 이상, 약 100 mOsm/L 이상, 약 150 mOsm/L 이상, 약 200 mOsm/L 이상, 약 250 mOsm/L 이상, 약 310 mOsm/L 이상 또는 약 450 mOsm/L 이상의 오스몰농도를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 약 450 mOsm/L 이하, 약 310 mOsm/L 이하, 약 250 mOsm/L 이하, 약 200 mOsm/L 이하, 약 150 mOsm/L 이하, 약 100 mOsm/L 이하, 약 75 mOsm/L 이하, 약 50 mOsm/L 이하, 약 25 mOsm/L, 또는 약 5 mOsm/L 이하의 오스몰농도를 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0 mOsm/L 이상 약 50 mOsm/L 이하의 오스몰농도). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0282] 본 기술분야에서 입자를 포함하는 제제의 이온 강도가 입자의 다분산성에 영향을 미칠 수 있음은 인식된다. 다분산성은 제제 중 입자 크기의 불균일성의 척도이다. 입자 크기의 불균일성은 제제 중 개별 입자 크기의 차이 및/또는 응집의 존재로 인할 것일 수 있다. 입자가 본질적으로 동일 크기, 형상, 및/또는 질량을 갖는 경우 입자를 포함하는 제제는 실질적으로 균일인 것으로 또는 "단분산성인" 것으로 간주된다. 다양한 크기, 형상, 및/또는 질량의 입자를 포함하는 제제는 불균일인 것으로 또는 "다분산성인" 것으로 여겨진다.

[0283] 입자를 포함하는 제제의 이온 강도는 또한 입자의 콜로이드 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 제제의 비교적 높은 이온 강도는 제제의 입자의 응고를 초래할 수 있고 따라서 제제를 불안정하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자를 포함하는 제제는 입자간 반발력에 의해 안정화된다. 예를 들어, 입자는 전기적으로 또는 정전기적으로 하전된다. 2개의 하전 입자는 서로 반발할 수 있고, 충돌 및 응집을 예방한다. 입자간 반발력이 약해지거나 인력으로 되는 경우, 입자는 응집하기 시작할 수 있다. 예를 들어, 제제의 이온 강도가 특정 수준으로 증가되는 경우, 입자의 전하 (예를 들어, 음 전하)가 제제에 존재하는 반대로 하전된 이온 (예를 들어, 용액 중 Na^+ 이온)에 의해 중성화될 수 있다. 결과적으로, 입자가 서로 충돌하고 결합하여 더 큰 크기의 응집체 (예를 들어, 클러스터(cluster) 또는 플록(floc))를 형성할 수 있다. 입자의 형성된 응집체는 또한 크기가 차이가 날 수 있고, 따라서 제제의 다분산성이 증가할 수 있다. 예를 들어, 제제의 이온 강도가 특정 수준을 초과하여 증가되는 경우, 유사한 크기의 입자를 포함하는 제제는 다양한 크기를 갖는 입자를 포함하는 제제가 될 수 있다 (예를 들어, 응집으로 인해). 응집의 과정에서, 응집체는 크기가 성장하여 결국 용기의 바닥에 가라앉을 수 있고, 제제는 콜로이드상 불안정한 것으로 간주된다. 일단 제제 중 입자가 응집체를 형성하면, 응집체를 개별 입자로 분쇄하기가 통상 곤란하다.

[0284] 본원에 기재된 특정 제제는, 그 중에서도, 특정 농도로 제제 중의 1종 이상의 이온 등장화제 (예를 들어, 염, 예컨대 NaCl)의 존재가 제제에 존재하는 입자의 응집 정도를 실제로 감소시키거나 유지하고/거나, 응집을 그다지 증가시키지 않는다는 점에서 예기치 않은 특성을 나타낸다. 예를 들어, 실시예 14 참조. 특정 실시양태에서, 제제의 다분산성은 1종 이상의 이온 등장화제의 제제로의 첨가시 비교적 일정하거나, 적절한 양에 의해 변화하지 않는다

[0285] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 첨가된 이온 강도의 존재하에 및/또는 조성물 및/또는 제제의 첨가된 이온 강도가 비교적 일정하게 유지되거나 증가되는 경우 (예를 들어, 형성 및/또는 회석 공정 동안) 조성물 및/또는 제제의 다분산성은 비교적 일정하다. 특정 실시양태에서, 이온 강도가 50% 이상으로 증가하는 경우, 다분산성은 약 200% 이하, 약 150% 이하, 약 100% 이하, 약 75% 이하, 약 50% 이하, 약 30% 이하, 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 3% 이하 또는 약 1% 이하로 증가한다. 특정 실시양태에서, 이온 강도가 50% 이상으로 증가되는 경우, 다분산성은 약 1% 이상, 약 3% 이상, 약 10% 이상, 약 30% 이상 또는 약 100% 이상으로 증가한다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 50% 이하 1% 이상의 다분산성의 증가). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0286] 다양한 수단, 예컨대 1종 이상의 이온 등장화제 (예를 들어, 염, 예컨대 NaCl)를 제제에 첨가하는 것에 의해 본원에 기재된 제제의 이온 강도는 제어 (예를 들어, 증가)될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제의 이온 강도는 약 0.0005 M 이상, 약 0.001 M 이상, 약 0.003 M 이상, 약 0.01 M 이상, 약 0.03 M 이상, 약 0.1 M 이상, 약 0.3 M 이상, 약 1 M 이상, 약 3 M 이상 또는 약 10 M 이상이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제의 이온 강도는 약 10 M 이하, 약 3 M 이하, 약 1 M 이하, 약 0.3 M 이하, 약 0.1 M 이하, 약 0.03 M 이하, 약 0.01 M 이하, 약 0.003 M 이하, 약 0.001 M 이하 또는 약 0.0005 M 이하이다. 상기 언급된 범위의

조합이 가능하다 (예를 들어, 약 0.01 M 이상 약 1 M 이하의 이온 강도). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제의 이온 강도는 약 0.1 M이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제의 이온 강도는 약 0.15 M이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제의 이온 강도는 약 0.3 M이다.

[0287] 특정 실시양태에서, 1종 이상의 이온 등장화제의 제제로의 첨가시 제제의 다분산성은 변화하지 않는다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 이온 등장화제의 제제로의 첨가시 다분산성은 상당히 증가하지 않는다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 이온 등장화제의 제제로의 첨가시 다분산성은 본원에 기재된 수준으로 증가한다.

[0288] 본원에 기재된 제제의 다분산성은 다분산 지수 (PDI)에 의해 측정될 수 있다. PDI는 입자 크기 분포의 폭을 기술하기 위해 사용되며 동적 광 산란 (DLS) 측정된 강도 자기상관(intensity autocorrelation) 함수의 누적 분석(cumulants analysis)으로부터 종종 계산된다. 이들 파라미터의 계산은 기준 ISO 13321: 1996 E 및 ISO 22412:2008에 규정되어 있다. PDI는 무차원이고, DLS에 의해 측정시, 0.05 미만의 값은 고도 단분산성 샘플을 나타내며, 한편 0.7 초과 값은 매우 넓은 크기 분포를 나타내도록 규격화된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제 및/또는 조성물의 PDI는 약 1 이하, 약 0.9 이하, 약 0.8 이하, 약 0.7 이하, 약 0.6 이하, 약 0.5 이하, 약 0.4 이하, 약 0.3 이하, 약 0.2 이하, 약 0.15 이하, 약 0.1 이하, 약 0.05 이하, 약 0.01 이하 또는 약 0.005 이하이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제 및/또는 조성물의 PDI는 약 0.005 이상, 약 0.01 이상, 약 0.05 이상, 약 0.1 이상, 약 0.15 이상, 약 0.2 이상, 약 0.3 이상, 약 0.4 이상, 약 0.5 이상, 약 0.6 이상, 약 0.7 이상, 약 0.8 이상, 약 0.9 이상 또는 약 1 이상이다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 0.1 이상 및 약 0.5 이하의 PDI). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 제제의 PDI는 약 0.1이다. 특정 실시양태에서, 제제의 PDI는 약 0.15이다. 특정 실시양태에서, 제제의 PDI는 약 0.2이다.

[0289] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 고도 분산성일 수 있고 응집체를 형성하는 경향이 없다. 심지어 입자가 응집체를 형성하는 경우에도, 조성물 및/또는 제제를 엄밀히 휘저어 섞지 않고도 응집체는 용이하게 개별 입자로 분해될 수 있다.

[0290] 일반적으로, 대상체에게 투여 전에 또는 투여시 제제가 멸균 상태인 것이 바람직하다. 멸균 제제는 일반적으로 감염과 관련된, 병원성 미생물, 예컨대 박테리아, 미생물, 진균, 바이러스, 포자, 효모, 곰팡이 등이 본질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 코팅된 입자를 포함하는 조성물 및/또는 제제를 무균 공정 및/또는 다른 멸균 공정에 적용시킬 수 있다. 무균 공정은 전형적으로 공정, 예컨대 가열, 감마 조사, 에틸렌 옥시드, 또는 여과를 통해 제제, 최종 제제의 성분, 및/또는 약물 제품의 용기 밀봉체(closure)를 멸균하고 멸균 환경 중에서 조합하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 무균 공정이 바람직하다. 다른 실시양태에서, 종말 멸균(terminal sterilization)이 바람직하다.

[0291] 다른 멸균 방법의 예는 방사선 멸균 (예를 들어, 감마, 전자, 또는 x-선 방사선), 가열 멸균, 멸균 여과, 및 에틸렌 옥시드 멸균을 포함한다. 용어 "방사선"과 "조사"는 본원에서 상호교체가능하게 사용된다. 다른 멸균 방법과 달리, 방사선 멸균은 일부 경우에 온도, 압력, 진공, 또는 습도를 제어할 필요 없이, 높은 투과능 및 즉효성의 이점을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 코팅된 입자를 멸균하는데 사용된 방사선은 감마 방사선이다. 감마 방사선은 코팅된 입자 내에 또는 입자 상에 균의 대부분 또는 실질적으로 모두를 사멸시키기에 충분한 양으로 적용할 수 있다. 본원에 기재된 코팅된 입자의 온도 및 방사선율(rate of radiation)은 전체 감마 방사선 기간 동안 비교적 일정할 수 있다. 감마 조사는 임의의 적합한 온도 (예를 들어, 주위 온도, 약 40 °C, 약 30 내지 약 50°C)에서 수행할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 감마 조사의 측정은 약 40°C에서 수행된 것을 지칭한다.

[0292] 멸균 공정을 사용하는 실시양태에서, 공정이, (1) 본원에 기재된 코팅된 입자의 입자 크기를 그다지 변화시키지 않는 것; (2) 본원에 기재된 코팅된 입자의 활성 성분 (예컨대 약물)의 완전성(integrity)을 그다지 변화시키지 않는 것; 및 (3) 공정 동안 또는 공정 후 허용되지 않는 농도의 불순물을 발생시키지 않는 것이 바람직할 수 있다. 특정 실시양태에서, 공정 동안 또는 공정 후 발생된 불순물은 본원에 기재된 코팅된 입자의 활성 성분의 분해물이다. 예를 들어, 활성 성분이 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)인 경우, LE의 분해물은 도 22에 나타낸 바와 같이, 11β, 17α-디히드록시-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17-카르복실산 (PJ-90), 17α-[(에톡시카르보닐)옥시]-11β-히드록시-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17β-카르복실산 (PJ-91), 17α-[(에톡시카르보닐)옥시]-11β-히드록시-3-옥소안드로스타-4-엔-17-카르복실산 클로로메틸 에스테르 (테트라데카), 및/또는 17α-[(에톡시카르보닐)옥시]-3,11-디옥소안드로스타-1,4-디엔-17-카르복실산 클로로메틸 에스테르 (11-케토)이다.

[0293] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제를 멸균하는데 사용된 공정의 결과로 약 10 wt% (미분해

약물의 중량에 대해) 이하, 약 3 wt% 이하, 약 2 wt% 이하, 약 1.5 wt% 이하, 약 1 wt% 이하, 약 0.9 wt% 이하, 약 0.8 wt% 이하, 약 0.7 wt% 이하, 약 0.6 wt% 이하, 약 0.5 wt% 이하, 약 0.4 wt% 이하, 약 0.3 wt%, 약 0.2 wt% 이하, 약 0.15 wt% 이하, 약 0.1 wt% 이하, 약 0.03 wt% 이하, 약 0.01 wt% 이하, 약 0.003 wt% 이하 또는 약 0.001 wt% 이하로 제제 중 하나 이상의 분해물의 존재가 초래된다. 일부 실시양태에서, 공정의 결과로 약 0.001 wt% 이상, 약 0.003 wt% 이상, 약 0.01 wt% 이상, 약 0.03 wt% 이상, 약 0.1 wt% 이상, 약 0.3 wt% 이상, 약 1 wt% 이상, 약 3 wt% 이상 또는 약 10 wt% 이상으로 제제 중 분해물이 초래된다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 1 wt% 미만 약 0.01 wt% 이상). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0294]

일부 실시양태에서, 감마 조사에 적용된 조성물 및/또는 제제는 상기 언급된 범위 중 하나 이상의 농도를 갖는 분해물을 포함한다. 실시양태 중 한 세트에서, 약물은 로테프레드놀 에타보네이트이고 분해물은 PJ-90, PJ-91, 테트라데카, 및/또는 11-케토이다. 특정 실시양태에서, 분해물 중 하나 이상, 또는 각각이 상기 언급된 범위 중 하나 이상으로 (예를 들어, 약 1 wt% 이하, 약 0.9 wt% 이하, 약 0.8 wt% 이하, 약 0.7 wt% 이하, 약 0.6 wt% 이하, 약 0.5 wt% 이하, 약 0.4 wt% 이하, 약 0.3 wt% 이하, 약 0.2 wt% 이하 또는 약 0.1 wt% 이하) 조성물 및/또는 제제에 존재한다. 다른 범위가 또한 가능하다.

[0295]

일부 실시양태에서, 1종 이상의 첨가제를 조성물 및/또는 제제에 포함시켜 비교적 적은 양의 하나 이상의 분해물을 달성하는데 도움을 준다. 예를 들어, 실시예 13에 기재된 바와 같이, 로테프레드놀 에타보네이트 제제 중 글리세린의 존재의 결과, 글리세린을 포함하지 않은 로테프레드놀 에타보네이트 제제와 비교하여, 제제를 감마 조사로 멸균시킨 후 비교적 적은 양의 분해물 테트라데카가 생성되었다.

[0296]

감마 조사를 멸균 공정에서 사용하는 경우, 사용된 감마 조사의 누적 양은 다를 수 있다. 특정 실시양태에서, 감마 조사의 누적 양은 약 0.1 kGy 이상, 약 0.3 kGy 이상, 약 1 kGy 이상, 약 3 kGy 이상, 약 10 kGy 이상, 약 30 kGy 이상, 약 100 kGy 이상 또는 약 300 kGy 이상이다. 특정 실시양태에서, 감마 조사의 누적 양은 약 0.1 kGy 이하, 약 0.3 kGy 이하, 약 1 kGy 이하, 약 3 kGy 이하, 약 10 kGy 이하, 약 30 kGy 이하, 약 100 kGy 이하 또는 약 300 kGy 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 1 kGy 이상 약 30 kGy 이하). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 방사선의 다수회 투여(multiple dose)를 이용하여 목적하는 누적 방사선량을 달성한다.

[0297]

본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 임의의 적합한 pH 값을 가질 수 있다. 용어 "pH"는, 달리 제공되지 않는 한, 주위 온도 (예를 들어, 약 20℃, 약 23℃, 또는 약 25℃)에서 측정된 pH를 지칭한다. 조성물 및/또는 제제는, 예를 들어 산성 pH, 중성 pH, 또는 염기성 pH를 갖고, 예를 들어 조성물 및/또는 제제가 체내에 전달되는 곳에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제는 생리적 pH를 갖는다. 특정 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제의 pH 값은 약 1 이상, 약 2 이상, 약 3 이상, 약 4 이상, 약 5 이상, 약 6 이상, 약 6.2 이상, 약 6.4 이상, 약 6.6 이상, 약 6.8 이상, 약 7 이상, 약 7.2 이상, 약 7.4 이상, 약 7.6 이상, 약 7.8 이상, 약 8 이상, 약 8.2 이상, 약 8.4 이상, 약 8.6 이상, 약 8.8 이상, 약 9 이상, 약 10 이상, 약 11 이상 또는 약 12 이상이다. 특정 실시양태에서, 조성물 및/또는 제제의 pH 값은 약 12 이하, 약 11 이하, 약 10 이하, 약 9 이하, 약 8.8 이하, 약 8.6 이하, 약 8.4 이하, 약 8.2 이하, 약 8 이하, 약 7.8 이하, 약 7.6 이하, 약 7.4 이하, 약 7.2 이하, 약 7 이하, 약 6.8 이하, 약 6.6 이하, 약 6.4 이하, 약 6.2 이하, 약 6 이하, 약 5 이하, 약 4 이하, 약 3 이하, 약 2 이하 또는 약 1 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 5 이상 약 8.2 이하의 pH 값). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제의 pH 값은 약 5 이상 약 8 이하이다.

[0298]

안구 병태를 치료하기 위한 방법, 조성물 및 제제

[0299]

포유동물의 눈은 공막 (안구의 외부의 질긴 흰자위 부분) 및 각막 (동공 및 홍채를 덮는 투명한 외측부)을 포함하는 외막을 포함하는 복잡한 기관이다. 눈의 예시적 개략도를 도 15A에 나타냈다. 내측 단면으로 도 15A에 예시적으로 나타낸 바와 같이, 앞쪽에서 뒤쪽으로, 눈 (100)은 제한 없이, 각막 (105), 홍채 (110) (주변광에 반응하여 열고 닫힐 수 있는 커튼-유사 특질), 결막 (115) (드문(rare) 중층 원주 상피로 이루어지고, 공막을 덮고, 눈꺼풀의 내부를 싸고 있음), 누액층(tear film) (120) (유층, 수층, 및 점액층 (여기서 점액층(들)은 누액층의 고정 기구(anchor)로서 역할을 하고 이것이 눈에 부착하는 것에 도움을 주는 것과 같은 몇몇 기능을 갖는다)을 포함할 수 있음), 각막 상피 (125) (장벽으로서 작용하여 각막을 보호하고, 눈물로부터 유체의 자유 유동(free flow)을 막고, 박테리아가 들어오지 못하게 하는 각막의 앞쪽을 덮는 수개의 세포의 층), 전방 (anterior chamber) (130) (방수 (135)로 채워지고 앞쪽의 각막 및 홍채에 의해 결합되어 있는 물기가 많은 투명한 유체로 채워진 중공 특질), 수정체 (140) (각막을 따라, 망막 상에 초점이 맞춰지는 빛을 굴절시키는 것을

도와주는, 투명한, 양면이 불록한 구조), 모양체 (145) (모양체근 및 모양체 돌기로 이루어진 원주 조직), 모양체 소대 (146) (모양체를 수정체와 연결하는 섬유성 사상체의 고리), 후방(posterior chamber) (148) (앞쪽에 홍채에 의해 및 뒤쪽에 모양체 소대 및 모양체에 의해 결합되어 있고 또한 방수를 함유하는 좁은 공간), 망막 (150), 황반 (155), 공막 (160), 시신경 (165) (뇌신경으로서도 알려지고, 망막에서 뇌로 시각 정보를 전달), 맥락막 (170), 및 유리체방 (175) (유리체액 (180)으로 채워지는 점성 유체로 채워짐)를 포함하는 특질을 포함한다. 유리체방은 눈의 내부 부피의 대략 2/3를 포함하며, 한편 전방 및 후방은 눈의 내부 부피의 약 1/3을 포함한다.

[0300]

도 15B에 예시적으로 나타낸 바와 같이, 눈에는, 안구 결막 (116) (공막 위에서, 하층의 공막에 단단히 결합되어 있는 안구를 덮고, 안구 움직임과 함께 움직임), 안검 결막 (117) (눈꺼풀을 싸고 있음), 원개 결막 (118) (안구 결막과 안검 결막 사이의 결합부를 형성하고 눈꺼풀과 안구의 자유로운 움직임을 가능하게 하는 느슨하고 유연한 조직), 및 각막에 존재하는, 다수의 점액층이 있다. 이들 점액층은 국소 투여된 의약이 접촉하는 완전한 표면을 형성한다. 따라서, 국소 투여된 의약은 전형적으로 이들 점액층을 관통하여 다양한 눈 조직 하부에 이르도록 해야 한다.

[0301]

도 15A에 예시적으로 나타낸 바와 같이, 팔호 (190)에 의해 묘사된, 안구의 앞쪽, 또는 안구의 전방 또는 전안부(anterior segment of the eye)는 일반적으로 수정체낭(lens capsule) (144) (탄성이고 수정체를 일정한 긴장(tension)하에 유지시키는, 투명한, 막-유사 구조) 또는 모양체근의 전방 내지 후방 벽 (142)에 위치되는 조직 또는 유체를 포함한다. 눈 앞쪽은, 예를 들어 결막, 각막, 홍채, 누액층, 전방, 후방, 수정체 및 수정체낭뿐만 아니라, 전방 안구 영역 또는 부위에 혈관이 통하게 하고, 이를 유지하거나, 신경을 분포시키는, 혈관, 림프관 및 신경을 포함한다.

[0302]

도 15A에 예시적으로 나타낸 바와 같이, 팔호 (195)에 의해 묘사된, 눈 뒤쪽, 또는 안구의 후방 또는 후안부(posterior segment of the eye)는 일반적으로 수정체낭 또는 모양체근의 후방 내지 후방 벽에 위치되는 조직 또는 유체를 포함한다. 눈 뒤쪽은, 예를 들어 맥락막, 공막 (수정체낭의 후방 벽을 통해 평면에 대해 뒤에 위치된), 유리체액, 유리체방, 망막, 황반, 시신경, 및 후방 안구 영역 또는 부위에 혈관이 통하게 하거나 신경을 분포시키는 혈관 및 신경을 포함한다.

[0303]

하기에 더 상세히 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및/또는 제제를 사용하여 눈 뒤쪽, 예컨대 망막, 황반, 맥락막, 공막 및/또는 포도막에서의 질환 또는 병태를 진단, 예방, 치료 또는 관리할 수 있다.

[0304]

망막은 외부 물체의 상을 받고 시신경을 통해 뇌로 시각 임펄스(visual impulse)를 전달하는, 시신경과 연관되어 있는, 안구의 10개 층의, 연약한 (delicate) 신경 조직막이다. 망막은 연질이고 반투명이며, 로돕신을 함유한다. 이는 색소성 외층과 9개 층의 고유 망막(retina proper)으로 이루어진다. 이들 9개의 층은, 대부분 내부로 출발하여, 내경계막, 망막 신경섬유층, 신경절 세포층, 내망상층, 내핵층, 외망상층, 외핵층, 외경계막, 및 간상체 및 추상체의 층이다. 망막의 외부 표면은 맥락막과 접촉되어 있고; 내부 표면은 유리체와 접촉되어 있다. 망막은 앞쪽에서 더 얇고, 여기서 거의 모양체만큼 멀리 연장되며, 초점이 가장 잘 잡히는 후방 표면의 정확한 중심에서의 얇은 스폿(thin spot)을 제외하고는, 뒤쪽에서 더 두껍다. 광수용체는 모양체에서 톱니모양의 거상연(ora serrata) 앞에서 종결되지만, 망막의 막은 모양체 돌기 및 홍채의 뒤쪽에 걸쳐 연장된다. 망막은 직접 일광에 노출되면 흐리고 불투명해진다.

[0305]

황반 또는 망막 황반은 타원형의 고도로 색소성인 인간 눈의 망막의 중심 부근의 황색 스폿이다. 이는 약 5 mm의 직경을 갖고 종종 신경절 세포의 2개 이상의 층을 갖는 것으로 조직학적으로 정의된다. 그의 중심 부근에, 안구의 추상체 세포의 최대 농도를 함유하고 중심의 높은 해상도 시각(high resolution vision)의 원인이 되는 작은 피트(small pit)인 중심와가 있다. 황반은 또한 중심와부근 및 중심와주위를 함유한다. 황반이 황색이기 때문에 이는 안구에 들어온 과잉의 청색 및 자외선을 흡수하고, 망막의 이 영역에 대해 천연 일광차단제 (선글래스와 유사)로서 작용을 한다. 황색은 루테인 및 제아크산틴의 그의 함량으로부터 기원하고, 이는 음식물에서 유래된 황색 크산토피 카로티노이드이다. 제아크산틴은 황반에서 지배적이며, 한편 루테인은 망막 중 어느 곳에서나 지배적이다. 이들 카로티노이드가 색소성 영역을 황반 변성의 일정 유형으로부터 보호한다는 일부 증거가 있다. 황반에서의 구조는 고도의 명료도 시각(high acuity vision)에 대해 특수화된다. 황반 내에는 중심와 및 소와가 있으며, 이는 높은 밀도의 추상체 (고도의 명료도를 갖는 광수용체)를 함유한다.

[0306]

맥락막(choroid) (choroidea 또는 choroid coat로도 알려짐)은 안구의 혈관층이고, 결합 조직을 함유하고, 망막과 공막 사이에 놓여 있다. 인간의 맥락막은 안구의 멀리 맨 뒤쪽에서 가장 두꺼우며 (0.2 mm에서), 한편 중심

에서 멀리 떨어진 영역(outlying areas)에서 이는 0.1 mm로 좁다. 맥락막은 망막의 외층에 산소와 영양분을 제공한다. 모양체 및 홍채와 함께, 맥락막은 포도막(uveal tract)을 형성한다.

[0307] 공막은 안구(eyeball)의 후방의 6분의 5를 덮는 질긴 탄성이 없는 불투명한 막을 지칭한다. 이는 안구의 크기 및 형태를 유지하고 안구를 움직이는 근육에 부착되어 있다. 뒤쪽으로 이는 시신경에 의해 뚫려 있고, 투명한 각막과 함께, 안구를 덮는 3개의 막(tunic)의 최외층을 구성한다.

[0308] 포도막은 안구의 홍채, 모양체, 및 맥락막을 포함하는 공막 아래에 섬유상 막을 지칭한다.

[0309] 안과 치료는 안구의 외면에 조성물, 예컨대 점안액을 국소 투여함으로써 수행할 수 있다. 점안액 투여는 그의 편의성, 비침습성, 국소 작용, 및 상대적 환자 안락함으로 인해 눈에 약물 전달의 가장 바람직한 경로이다. 그러나, 용액으로서 눈에 국소 투여된 약물 (예를 들어, 안과용 용액)은 배액 및 유루에 의해 안구의 표면으로 신속히 클리어런스될 수 있다. 입자로서 눈에 국소 투여되는 약물 (예를 들어, 안과용 현탁액)은 전형적으로 눈의 점막층 또는 누액층에 의해 포착된다. 눈의 자연 클리어런스 메카니즘은 이러한 층에 포착된 성분을 제거하고, 따라서 이러한 층에 포착된 약물은 또한 신속히 클리어런스된다. 결과적으로, 국소 투여 경로에 의해, 안구에서, 특히, 안구의 후방 부분, 예컨대 후방 공막, 포도막 (홍채, 모양체, 및 맥락막을 구성하는, 안구의 혈관 중간 층에 위치됨), 유리체, 맥락막, 망막, 및 시신경 두부 (ONH), 또는 심지어 각막의 내측 부분에서 목적하는 약물 수준을 달성하는 것은 종종 곤란하다.

[0310] 예를 들어, 각막 및 결막은 점액의 3-40 μm 층에 의해 자연발생적으로 덮여 있다. 도 15C에 예시적으로 나타낸 바와 같이, 외층은 분비된 뮤신 (310) (뮤신 교체 및 갭막임에 의해 신속히 클리어런스됨)으로 구성되고, 그의 주된 역할은 안구의 수성층 (305)으로부터 알레르겐, 병원체, 및 이물질 (약물 입자 포함)을 포착하고 제거하는 것이다. 내층 (500 nm 이하의 두께)은 상피 (315) (글리코칼릭스)에 구속된 뮤신에 의해 형성되며, 이는 연막 응력으로부터 하층의 조직을 보호하고 덜 신속히 클리어런스된다. 이론에 의해 구속되는 것을 바라지 않으면서, 종래의 입자 (CP; 즉, 비-MPP)는 외층의 점액층에 포착되고 안구 표면으로부터 용이하게 클리어런스되는 것으로 여겨진다. 따라서, 종래의 입자는 안구의 다른 부분에 (예를 들어, 확산 또는 다른 기전에 의해) 입자 중에 함유된 약물이 수송될 수 있기 전에 클리어런스될 수 있다. 그에 반해서, 본원에 기재된 입자 (예를 들어, MPP)는 분리된 뮤신에 부착을 피할 수 있고, 따라서 주변 점액층을 관통하고 서서히-클리어런스되는 글리코칼릭스에 이를 수 있고, 그로 인해 입자 보유를 연장시키고 약물 방출을 지속시킨다 (도 15C). 이는 본원에 기재된 입자가 외층의 점액 층에 포착된 CP보다 하층의 조직 (각막, 결막 등)에 훨씬 더 효율적으로 약물을 전달할 수 있음을 시사한다. 더욱이, 본원에 기재된 제제는 안구의 전체 표면에 걸쳐 입자 및/또는 약제의 고른 커버리지를 창출할 수 있고, 여기서 본원에 기재된 코팅물이 없는 종래의 제제는 점액 중 그의 부동화로 인해 고르게 확산될 수 없다. 따라서, 본원에 기재된 제제는 더 균일한 커버리지에 의해 효능을 향상시킬 수 있다. 이는 결국, 더 높은 용도와 함께, 점액을 통한 관통을 향상시킬 수 있다.

[0311] 더욱이, 국소 투여를 위한 본원에 기재된 입자의 사용은 눈으로의 다른 방식의 전달, 예컨대 주입법 및 국소 겔 또는 삽입물의 사용과 연관된 도전 과제 of 일부를 해결할 수 있다. 주입법은 안구의 후방 부분에 약물을 전달하는데 효과적일 수 있지만, 이러한 방법은 침습적이고 바람직하지 않을 수 있다. 눈에 약물을 전달하는데 도움을 줄 수 있는 전달의 다른 방법, 예컨대 국소 겔 및/또는 다양한 삽입물은 환자의 안락함 관점에서 덜 바람직하다.

[0312] 눈으로의 국소 투여와 연관된 다른 도전 과제가 있다. 눈 안으로의 약제의 흡수는 눈의 적당한 기능성을 보장하는 일부 보호 기전에 의해, 및 다른 수반되는 인자, 예를 들어 점적 주입된 용액의 배액; 유루 및 눈물 교체; 대사; 눈물 증발; 비생산적 흡수/흡착; 제한된 각막 영역 및 불량한 각막 투과성; 및 눈물 단백질(lacrimal protein)에 의한 결합에 의해 심하게 제한된다. 따라서, 안구의 표면에서 연장된 지속기간 동안 약제의 높은 농도를 달성하고 유지할 수 있는 점안액이 바람직할 것이다.

[0313] 예를 들어, 안구 중의 유체의 부피가 7 내지 10 마이크로리터의 정상 눈물 부피를 초과하는 경우 비루관 시스템을 통해 비인강 및 위장관에 투여된 용량이 배액이 일어난다. 따라서, 눈꺼풀 틈새로부터의 유출에 의해 제거되지 않는 점적 주입된 용량의 분량 (50-100 마이크로리터에 상응하는 1 내지 2 방울)은 신속히 배출되고 흡수 표면 (각막 및 공막)과 용량의 접촉 시간이, 예를 들어 최대 2분으로 감소될 수 있다.

[0314] 유루 및 생리학적 눈물 교체 (예를 들어, 정상 조건에 있는 인간에서 분당16%)는 심지어 약하게 자극성인 용액의 점적 주입에 의해서도 자극되고 증가될 수 있다. 최종 결과는 적용된 의학의 희석 및 약제의 손실의 가속화이다.

- [0315] 국소 투여된 약물-로딩된 마이크로- 및 나노입자는 다른 지속 방출 제제, 예컨대 겔, 연고, 및 삽입물과 연관된 불편함을 유발시키지 않고 안구 체류를 연장시키고 약물의 국소 생체이용률을 증가시키는 가능성을 갖는다. 그러나, 그러한 입자에 대한 주된 장벽은 안구 표면 (예를 들어, 안검 결막, 안구 결막, 및 각막; 도 15B)에서의 점액층이다. 본연의 역할이 이물질, 알레르겐을 클리어런스하는 것인 이러한 점액은, 안구 표면으로부터, 약물-로딩된 나노입자를 포함한 사실상 모든 외인성 입자를 효과적으로 포착하고 신속히 제거하는 것이다. 안구 표면에서 약물 체류를 연장시키고 하층의 조직으로 더 가깝게 약물을 전달하기 위해, 약물 담체 / 입자는 신속히-클리어런스되는 점액에 대한 부착을 피할 필요가 있다. 따라서, 점액에 대한 부착을 피하거나 감소된 부착을 가질 수 있는 약물 담체 / 입자가 바람직할 것이다.
- [0316] 안구 내로 전달되는 약제의 유효량에 관해서는, 높은 용량 및/또는 빈번한 투여가 사용될 수 있다. 그러나 높은 용량의 약제는 국소 및 전신 부작용의 위험성을 증가시킨다. 더욱이, 빈번한 투여는 환자에게 유발되는 그의 불편함으로, 종종 불량의 순응도를 초래하기 때문에 바람직하지 않다. 따라서, 본원에 기재된 것과 같은, 적절한 제제를 사용함으로써 약제의 점액 관통을 개선시키는 것이 높은 용량 및/또는 빈번한 용량을 사용할 필요 없이 안구 중의 약제의 유효한 농도가 달성될 수 있기 때문에 유리하게 된다.
- [0317] 더욱이, 이론에 의해 구속되는 것을 바라지 않으면서, 국소 투여된 약제는 세가지 주요 경로 중 하나 이상을 통해 눈 뒤쪽으로 수송될 수 있는 것으로 여겨진다: 1) 유리체를 통한(trans-vitreous) 각막을 통한(trans corneal) 확산에 의하여 유리체로의 진입 및 안구 조직으로의 후속적인 분포 (도 16, 경로 (205)); 2) 포도막-공막 경로, 즉 각막을 통한 확산, 전방 통과, 및 방수를 통한 후방 조직을 향한 포도막-공막 조직으로의 배액 (도 16, 경로 (210)); 및 3) 눈 주위 경로, 즉, 힘줄(tenon)의 눈 주위 유체에 접근하기 위한 결막을 통한 침투, 공막 주위에 확산에 의하여 공막, 맥락막, 및 망막에 걸친 확산 (도 16, 경로 (215)) (문헌 [Uday B. Kompella and Henry F. Edelhauser; *Drug Product Development for the Back of the Eye*, 1st Ed.; Springer; 2011]). 해부학적 막 장벽 (즉 각막, 결막 및 공막) 및 누액의 배액으로 인해, 국소 약물 투여 후 안구의 후방 부분 중의 치료 약물 수준을 획득하는 것은 매우 도전 과제일 수 있다. 안구의 후방 부분에 이르는 것은 안구의 이러한 부분과 연관된 해부학적 및 생리학적 장벽 때문에 훨씬 더 도전 과제이다. 그러한 장벽은 비침습성 방법으로는 변경할 수 없기 때문에, 안구 생체이용률을 증가시키고 눈으로의 국소 투여의 다른 도전 과제를 해결하게 될 안과용 조성물 및 제제가 유익할 것이다.
- [0318] 이러한 제제 개발의 시급성은 시력 손상 및 실명의 주된 원인은 후안부와 결부된 병태라는 사실로부터 추론될 수 있다. 이들 병태는, 연령-관련 눈의 퇴행성 질환, 예컨대 연령-관련 황반 변성 (AMD), 증식성 유리체망막병증 (PVR), 망막 안구 병태, 망막 손상, 황반 부종 (예를 들어, 포낭 황반 부종 (CME) 또는 (당뇨병성 황반 부종 (DME)), 및 안내염을 포함할 수 있지만 그에 제한되지는 않는다. 종종 방수의 흐름 (및 따라서, 안압 (IOP))에 영향을 미치는 전방의 병태로서 생각되는 녹내장은 또한 후안부 성분을 갖는다. 사실상, 녹내장의 특정 형태는 높은 IOP를 특징으로 하지 않고, 주로 망막 변성 단독을 특징으로 한다.
- [0319] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 점액-관통 입자, 조성물 및 제제를 사용하여 이들 및 다른 병태를 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 예를 들어, 점액-관통 입자를 함유하는 점안액의 국소 투여를 사용하여 눈 뒤쪽에 항-AMD 약물을 효과적으로 전달하고 환자에게 유리체내 주입과 같은 침습성 시술을 적용함이 없이 AMD를 치료할 수 있다. 예를 들어, 항염증성 약물 (예를 들어 코르티코스테로이드 또는 NSIAD)이 로딩된 점액-관통 입자를 함유하는 점안액의 국소 투여를 감소된 투여 빈도로 눈의 염증을 치료하는데 사용할 수 있다.
- [0320] 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 적어도 부분적으로 입자의 점액-관통 특성으로 인해 안구의 전방 및/또는 후방에 약제의 전달과 연관된 본원에 기재된 도전 과제를 해결할 수 있다. 이론에 의해 구속되는 것을 바라지 않으면서, 점액-관통 특성을 갖는 본원에 기재된 입자는 눈을 코팅하는 점액에 대한 부착을 피하고, 이를 효과적으로 관통할 수 있는 것으로 여겨진다. 입자가 눈 조직 (예를 들어, 안검 결막, 안구 결막, 각막, 또는 누액층)의 점액층을 관통하기 때문에, 이들은 신체의 자연 클리어런스 메커니즘에 의한 신속한 클리어런스를 피하고 눈 앞쪽에서 장기간 체류를 달성한다. 그 다음, 입자는 용해될 수 있고/거나 입자로서 약제를 방출할 수 있고/거나 약제는, 예를 들어 도 16에 기재된 메커니즘 중의 하나에 의해 눈 뒤쪽을 향해 수송된다. 그에 반해서, 점액 관통이 아닌 입자 또는 약물은 점액에 부착할 수 있고, 신체의 자연 클리어런스 메커니즘에 의해 신속히 클리어런스될 수 있어, 투여 직후 눈 앞쪽에서 입자 또는 약물의 불충분한 양이 남게 된다. 따라서, 눈 뒤쪽에서의 수송을 위해 (예를 들어, 확산 또는 다른 메커니즘에 의해) 비교적 적은 양의 입자 또는 약물이 이용가능할 수 있다. 예를 들어, 실시예 3 및 8에 더 상세히 기재된 바와 같이, 시판 안과용 현탁액 로테맥스® (이는 점액을 효과적으로 관통하지 않는 약제 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)의 입자를 포함한다)는 플루로닉®

F127의 코팅물을 갖는 LE 입자와 비교되었다. 이 약물은 전형적으로 눈 앞쪽에서 조직의 염증을 치료하는데 사용된다. 놀랍게도, 약제 LE의 입자를 이들을 점액-관통이 되게 하는, 플루로닉® F127, 트윈 80®, 또는 특정 PVA로 코팅한 경우, 눈 앞쪽에서의 안구 표면 (예를 들어, 각막, 홍채/모양체, 방수)으로의 전달이 실시예 3 및 34에 기재된 바와 같이 현저히 향상되었을 뿐만 아니라, 안구의 중앙 및 뒤쪽 (예를 들어, 망막, 맥락막, 및 공막)으로의 전달도 또한 실시예 8에 기재된 바와 같이 향상되었다. 이들 결과는 예기치 못한 것인데, 특히 LE는 이전에 점안액으로서 국소 투여시 눈 뒤쪽에 관통하는 것으로 확인되지 않았기 때문이다. 더욱이, 종래의 지식은 플루로닉® F127로 코팅된 LE 입자는 유루에 의해 안구 표면에서 신속히 유실될 것으로 시사했을 것인데, 그 이유는 이전에 나노크기의 약물 입자는 이들이 함유되는 용액에 매우 가용성이고, 따라서 지속 방출을 할 수 없는 종래의 용액과 더 유사하게 거동할 것으로 예측되기 때문이다. 본원에 기재된 많은 설명이 안구의 후방 부분 또는 눈 뒤쪽의 조직을 치료, 진단, 예방 또는 관리하는 것을 언급하지만, 본원에 기재된 방법, 조성물 및 제제는 그렇게 제한되지는 않고, 안구의 다른 부분이 본원에 기재된 방법, 조성물 및 제제로부터 이익을 얻는다는 것을 알아야 한다.

[0321] 게다가, 실시예 21 및 29-33에는 RTK 억제제 (예를 들어, 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 및 악시티닙)를 포함하는 입자 및 조성물이 기재되어 있고, 이는 눈 뒤쪽에서 RTK 억제제의 향상된 노출을 입증한다.

[0322] 본원에 기재된 방법, 조성물, 및 제제에 의해 표적화되거나 치료될 수 있는 눈의 부분은 이제 더 상세히 기재된다.

[0323] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체의 결막을 표적화 및/또는 치료할 수 있다. 결막은 눈꺼풀의 내면 및 공막의 전방 부분을 싸고 있는 점막을 지칭한다. 안검 결막은 눈꺼풀의 내면을 싸고 있고 두껍고, 불투명하고, 혈관이 매우 많다. 안구 결막은 느슨하게 연결되어 있고, 얇고, 투명하며, 공막 또는 안구의 전방의 세번째를 덮고 있다.

[0324] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여, 대상체의 각막의 전부 또는 일부를 표적화 및/또는 치료할 수 있다. 각막은 안구의 불록하고, 투명한 전방 부분이고, 안구의 최외측 막의 6분의 1을 구성한다. 이는 빛이 이를 통과하여 수정체로 가도록 하게 한다. 각막은 5개의 층, 결막의 것과 연관되어 있는 전방 각막 상피; 전방 경계막 (보우만 막(Bowman's membrane)); 고유질(substantial propria); 후방 경계막 (데스메 막(Descemet's membrane)); 및 전방의 내피 (각피층)를 갖는 섬유상 구조이다. 이는 치밀하고, 두께가 균일하고, 무혈관이고, 눈의 최외측 막의 다른 6분의 5를 형성하는, 공막 위에 돔(dome)과 같이 돌출되고 있다. 각막 곡률의 정도는 상이한 개체 중에서 및 상이한 연령의 동일인에서 달라지고; 곡률은 고령보다는 젊을 때 두드러진다.

[0325] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여, 대상체의 안구의 후방 부분 또는 뒤쪽 내에 부분, 예컨대 망막, 맥락막, 및/또는 공막을 표적화 및/또는 치료할 수 있다. 안구의 내부로부터 출발하여 뒤쪽을 향해, 눈 뒤쪽에서의 3개의 주된 층은 신경을 함유하는 망막; 혈액 공급을 함유하는 맥락막; 및 눈의 흰자위인 공막이다.

[0326] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여, 안구 병태, 즉, 눈 또는 하나 이상의 눈의 부분 또는 영역에 발병하거나 관련되는 질환, 병, 또는 병태를 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 넓게 말하자면, 눈은 안구 및 안구를 구성하는 조직 및 유체, 눈 주위 근육 (예컨대 경사근 및 직근) 및 안구 내에 또는 안구에 인접한 시신경의 부분을 포함한다.

[0327] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체의 눈 앞쪽에서의 안구 병태를 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 일반적으로, 눈 앞쪽 (전방 또는 전안부) 안구 병태는 본원에서 기재된 바와 같이, 눈 앞쪽의 조직 또는 유체에 발병하거나 관련된 질환, 병 또는 병태이다. 눈 앞쪽 안구 병태는 질환, 병 또는 병태, 예를 들어 수술후 염증; 포도막염; 감염; 무수정체증; 가성 수정체증; 난시; 안검 연축; 백내장; 결막 질환; 결막염; 각막 질환; 각막 궤양; 안구건조증; 눈꺼풀 질환; 눈물 기관 질환; 눈물관 폐쇄(lacrimal duct obstruction); 근시; 노안; 동공 장애; 각막 신생혈관형성; 굴절 장애 및 사시증 등을 포함한다. 녹내장은 일부 실시양태에서 안구 앞쪽 안구 병태로 간주될 수 있는데, 그 이유는 녹내장 치료의 임상 목표가 안구의 전방 중의 수성 유체의 고혈압을 감소 (즉, 안압 감소)시키는 것일 수 있기 때문이다.

[0328] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체의 눈 뒤쪽에서의 안구 병태를 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 일반적으로, 눈 뒤쪽 또는 후방 안구 병태는, 본원에 기재된

마와 같이, 눈 뒤쪽의 조직 또는 유체에 주로 발병하거나 관련되는 질환, 병, 또는 병태이다. 후방 안구 병태는 질환, 병, 또는 병태, 예컨대 안내 흑색증; 급성 황반 신경망막병증; 베체트병; 맥락막 신생혈관형성; 포도막염; 당뇨병성 포도막염; 히스토플라스마증; 감염, 예컨대 진균 또는 바이러스로 인한 감염; 황반 변성, 예컨대 급성 황반 변성, 비-삼출성 연령 관련 황반 변성 및 삼출성 연령 관련 황반 변성; 부종, 예컨대 황반 부종 (예를 들어, 포낭 황반 부종 (CME) 및 당뇨병성 황반 부종 (DME)); 다초점 맥락막염; 후방 안구 부위 또는 위치에 발병하는 안구 외상; 안종양; 망막 장애, 예컨대 중심 망막 정맥 폐색, 당뇨병성 망막병증 (증식성 당뇨병성 망막병증 포함), 증식성 유리체망막병증 (PVR), 망막 동맥 폐색성 질환, 망막 박리, 포도막성 망막 질환; 교감성 안염; 보그트 코야나기-하라다(Vogt Koyanagi-Harada: VKH) 증후군; 포도막 확산; 안구의 레이저 치료에 의해 기인하거나 영향을 받은 후방 안구 병태; 광역학요법, 광응고술에 의해 기인하거나 영향을 받은 후방 안구 병태, 방사선 망막병증, 망막상막 장애(epiretinal membrane disorder), 망막 정맥 분지 폐색증, 전방 허혈성 시신경증, 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능부전, 망막 색소 변성증, 망막모세포종, 및 녹내장을 포함할 수 있다. 녹내장은 일부 실시양태에서 후방 안구 병태로서 간주될 수 있는데, 그 이유는 치료 목표가 망막 세포 또는 시신경 세포의 손상 또는 상실로 인한 시력 상실을 예방하거나 시력 상실의 발생을 감소시키는 것 (즉, 신경 보호)이기 때문이다.

[0329]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체에서 건성안을 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 건성안은 눈을 윤활시키고 영양분을 공급하는 눈물이 불충분한 병태이다. 눈물은 눈의 전면의 건강을 유지하고 명확한 시야를 제공하는데 필수적이다. 건성안을 갖는 사람들은 충분한 눈물을 생성하지 못하거나 눈물의 불량한 질을 갖는다. 건성안은, 특히고령자에게 흔하고 만성적인 문제이다. 눈꺼풀을 깜박임으로써, 눈물은, 각막으로서 알려진, 눈의 전면에 걸쳐 확산된다. 눈물은 윤활을 제공하고, 눈 감염의 위험을 감소시키고, 눈에 외인성 물질을 유실시키며, 안구의 표면을 평활하고 맑게 유지시킨다. 눈의 과잉의 눈물은 눈꺼풀의 안쪽 구석에서 작은 배액관(drainage duct)으로 흐르고, 이는 코의 뒤쪽으로 배액된다. 눈물은 눈꺼풀 내에 및 주위에 몇몇 선(gland) (예를 들어, 누선)에 의해 생성된다. 눈물 생성은 나이가 들거나, 다양한 병상으로 인해, 또는 특정 의약의 부작용으로서 감소하는 경향이 있다. 바람 및 건조 기후와 같은 환경적 조건이 또한 눈물 증발을 증가시킴으로써 눈물 부피에 영향을 미칠 수 있다. 눈물 생성의 정상적인 양이 감소하거나 눈물이 눈에서 너무 신속하게 증발하여, 건성안의 증상이 발생할 수 있다.

[0330]

건성안의 가장 흔한 형태는 눈물의 수층의 부적당한 양으로 기인한다. 건성각막결막염 (KCS)으로 칭해지는 이러한 병태는 또한 안구건조증으로서 칭해진다.

[0331]

건성안 치료는 정상적인 양의 눈물을 눈에 재저장하거나 유지하여 건조 및 관련된 불편함을 최소화하고 눈 건강을 유지하는 것을 목표로 한다. 이들 목표는 상이한 경로, 예컨대 누선의 눈물 생성을 증가시키고, 결막의 뮤신 생성을 조절하고, 눈 조직의 염증을 억제하는 것을 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 레스타시스(Restasis)[®] (0.05% 시클로스포린)는 결막 및 누선에서 T 세포의 활성을 저하시키는 면역억제제이다. 건성안의 새로운 치료를 개발하는 도전 과제는 기초 질환 및 원인, 결과가 밝혀지는 시간의 길이 (3-6 개월), 및 치료가 건성안 집단의 10-15%에서만 효과가 있다는 사실을 확인하는 것을 포함한다. 약물 전달은 또한 도전 과제일 수 있다. 비록 건성안의 치료에 표적이 되는 눈 조직이 눈 앞쪽에 있긴 하지만, 국소 투여된 약제의 분획이 결막, 누액층, 및 각막 중의 점액에 의해 여전히 부동화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 제제, 및 조성물은, 적합한 조직으로의 약제의 효과적인 전달을 촉진시키고, 안구 표면에 걸쳐 입자의 더 고른 및/또는 널리 퍼진(wide-spread) 커버리지를 촉진시키고/거나, 입자/약제의 클리어런스를 피하거나 최소화함으로써 이들 문제를 해결할 수 있다.

[0332]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체의 눈에서 염증을 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 염증은 다양한 눈의 장애와 연관된다. 염증은 또한 백내장 수술을 포함한 다수의 안과 수술 절차로 생길 수 있다. 코르티코스테로이드는 종종 눈의 항염증제로서 사용되지만, 전형적으로 빈번한 투여를 필요로 한다.

[0333]

수술후 염증을 예방하기 위해, 스테로이드 또는 NSAID (비스테로이드계 항염증제)를 예방적으로 제공할 수 있다. 수술후 염증의 현재의 치료는 스테로이드 (예를 들어, 로테맥스[®] (0.5% 로테프레드놀 에타보네이트), 듀레졸(Durezol)[®] (0.05% 디플루프레드네이트), 프레드 마일드(Pred Mild)[®] (0.12% 프레드니솔론 아세테이트), 및 옴니프레드(Omnipred)[®] (1% 프레드니솔론 아세테이트)) 및 NSAID (예를 들어, 브롬데이(Bromday)[®] (0.09% 브롬페낙), 네바낙(Nevanac)[®] (0.1% 네파페낙), 아쿨라(Acular) LS[®] (0.4% 케토롤락 트로메타민), 아큐베일

(Acuvail)[®] (0.45% 케토롤락 트로메타민)), 톨라돌(Toradol)[®] (케토롤락 트로메타민), 스프릭스(Sprix)[®] (케토롤락 트로메타민), 볼타렌(Voltaren)[®] (0.1% 디클로페낙), 아클로낙(Aclonac)[®] (디클로페낙), 및 카타플람(Cataflam)[®] (디클로페낙)을 포함한다. 수술후 염증의 치료를 위한 가장 큰 도전 과제 중의 하나는, 안구의 표면으로부터 점안액의 신속한 클리어런스로 인해, 대부분의 현재 시판되는 스테로이드 또는 NSAID 점안액은 치료 효과를 달성하고 지속시키기 위해 하루에 다수회를 투여해야만 한다는 점을 고려하면, 약제복약준수이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 이들 스테로이드성 약제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 실시예에서 더 상세히 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 특정 중합체 코팅물을 포함한 로테프레드놀 에타보네이트 (로테맥스[®]의 성분)의 입자는, 적합한 중합체 코팅물을 포함하지 않은 시판 제제의 등가 용량과 비교하여, 뉴질랜드 백색 토끼에서의 다양한 안구 조직에서 현저하게 더 높은 약물 수준을 초래하였다. 이러한 데이터는 코팅된 입자는 시판 제제와 비교하여 하루에 더 적은 횟수로 투여되고 치료 효과를 지속시킬 수 있음을 시사한다.

[0334] 다수의 국소 NSAID 제제 (예를 들어, 브롬페이[®] (0.09% 브롬페낙))가 시판되고 있다. 표 17은 이들 제제, 그들의 각각의 상표명, 활성 약제 성분 (API), 투여 농도, 및 투여 빈도의 목록을 제공한다. 이들 제제 (즉, 브롬페이[®], 플루르비프로펜[®], 아클라[®], 및 볼타렌[®])의 대다수는 활성 성분이 완전히 용해된 용액으로서 공급된다.

[0335] 브롬페낙은 락탐 형성을 통해, 특히 중성 pH 미만의 용액에서 분해하기 쉬운 것으로 밝혀졌다 (표 18). 표 18에서의 데이터는 브롬페낙 소듐을 함유하는 수용액의 pH가 저하된 경우 (예를 들어, pH 7.8 내지 5.8) 브롬페낙의 더 많은 분해물이 관찰된 것을 나타낸다.

[0336] 브롬페낙의 국소 전달을 향상시키기 위해 (이는 결국 안구의 중앙 및 뒤쪽에서의 병태에 대해 개선된 안전성 또는 향상된 치료를 위한 더 적은 용량으로 이해될 수 있다), 브롬페낙 코어를 포함하는 MPP의 현탁액으로서 브롬페낙을 제제화하는 것이 바람직할 수 있다. 게다가, MPP의 현탁액으로서 브롬페낙을 제제화하는 것으로, (예를 들어, 브롬페낙의 수용액과 비교하여), 분해물의 농도를 실질적으로 증가시키지 않고 제제 중의 브롬페낙의 농도를 증가시키는 것이 가능하게 될 수 있다. 그러나, 비교적 높은 수용해도로 인해, 브롬페낙 소듐을 고체 또는 결정질 입자로서 제제화하는 것은 곤란하다. 브롬페낙 유리산 (브롬페낙 FA)은 또한 일부 실시양태에서, 예를 들어 수성 플루로닉[®] F127의 존재하에 브롬페낙 FA의 상당한 분해로 인해 (표 19), 일부 실시양태에서 자기-안정성 MPP 현탁액 제제로 개발하는 것은 곤란할 수 있다.

표 17

국소-전달된 NSAID를 특징으로 하는 현재 입수가 가능한 제품

상표명	제조사	API	API 의 농도 (% w/v)	처리 빈도 (1일 당 점적)	투여 형태
브롬페이 [®]	바슈 앤 롬 (Bausch & Lomb)	브롬페낙 소듐	0.09	1	용액
오큐펜 [®] (Ocufen)	엘러간	플루르비프로펜	0.03	4	용액
아클라 [®] , 아클라 LS [®] , 아큐메일 [®]	엘러간	케토롤락 트로메타민	0.4-0.5	2-4	용액
볼타렌 [®]	노파르티스	디클로페낙 소듐	0.1	4	용액
네바낙 [®]	알콘	네파페낙	0.1	3	현탁액

수술전 2 hr 내에 투여되는 오큐펜[®]을 제외하고는, 열거된 제품은 수술후 투여용으로 처방된다.

[0337]

[0338] 수술전 2 hr 내에 투여되는 오큐펜[®]을 제외하고는, 열거된 제품은 수술후 투여용으로 처방된다.

표 18

다양한 pH에서 브로페낙 소듐의 화학적 분해*

pH	% 피크 면적
5.8	3.16
6.8	0.05
7.8	0

*브로페낙 소듐의 화학 안정성은 브로페낙 소듐의 0.02% 수용액을 실온에서 5일 동안 보관한 후 브로페낙의 락탐 분해물에 대한 % 크로마토그래프 피크 면적으로서 결정되었다.

[0339]

표 19

플루로닉® F127의 존재하에 미완충 수성 현탁액 중 브로페낙 유리산의 화학적 분해*

플루로닉® F127의 농도 (% w/v)	브로페낙 FA의 농도 (% w/v)	% 피크 면적
0.50	0.5	12.0 (제14일)
5	5	10.2 (제5일)

*브로페낙 유리산의 화학 안정성은 브로페낙 유리산의 수성 현탁액을 실온에서 5 또는 14일 동안 보관한 후 브로페낙의 락탐 분해물에 대한 % 크로마토그래프 피크 면적으로서 결정되었다.

[0340]

[0341]

본원에 기재된 바와 같이, 눈에 국소 투여하기에 적합한 pH에서 안정한 NSAID (예를 들어, 브로페낙, 디클로페낙, 케토롤락, 또는 그의 염)를 포함하는 조성물을 개발하는 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, 이러한 조성물은 점액을 효과적으로 관통하는, 브로페낙, 디클로페낙, 케토롤락, 또는 그의 염의 고체 또는 결정질 입자를 포함한다. 입자는 입자의 점막부착을 감소시킬 수 있는 본원에 기재된 1종 이상의 표면 변경제 (예를 들어, 폴록사머, 폴리소르베이트 (예를 들어, 트윈 80®), PVA)를 포함할 수 있다.

[0342]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 브로페낙의 2가 금속 염, 예컨대 브로페낙의 2가 금속 염을 포함한다. 예를 들어, 브로페낙의 2가 금속 염은 비교적 수불용성일 수 있고, 예를 들어 브로페낙 베릴륨, 브로페낙 마그네슘, 브로페낙 칼슘, 브로페낙 스트론튬, 브로페낙 바륨, 브로페낙 아연, 또는 브로페낙 구리(II)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 브로페낙의 2가 금속 염을 포함하는 입자는 본원에 기재된 범위로 수용해도 (예를 들어, 약 0.001 mg/mL 이상 약 1 mg/mL 이하)를 가질 수 있다.

[0343]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 디클로페낙 FA를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 브로페낙의 금속 염, 예컨대 디클로페낙의 알칼리 토금속 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 케토롤락 FA를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 케토롤락의 금속염, 예컨대 케토롤락의 알칼리 토금속 염을 포함한다. 이러한 화합물의 3가 금속 염이 또한 가능하다.

[0344]

본원에 기재된 브로페낙의 2가 금속 염 (예를 들어, 브로페낙 칼슘)은 브로페낙 소듐 및/또는 브로페낙의 다른 1가 염보다 덜 수용성이고 더 소수성이다. 예를 들어, 25°C에서 브로페낙 칼슘의 수용해도는 약 0.15 mg/mL이다. 더 수용성이고 친수성인 브로페낙 소듐과 비교하여, 브로페낙의 2가 금속 염이 본원에 기재된 방법을 사용하여 MPP로 가공 (예를 들어, 밀링 및/또는 침전)하는데 더 적합할 수 있다. 브로페낙의 2가 금속 염은 주로 고체 (예를 들어, 결정질) 형태로 MPP에 존재하고, 따라서, 분해되는 경향이 더 적고 더 화학적으로 안정하다. 게다가, 브로페낙의 2가 금속 염의 MPP를 포함하는 조성물 및/또는 제제 중의 브로페낙의 2가 금속 염의 비교적 높은 농도는 브로페낙의 2가 금속 염의 수용해도 및/또는 분해물의 형성에 의해 제한되지 않는다. 따라서, 브로페낙의 2가 금속 염을 포함하는 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제로 인해 용액에 용해된 유리산 형태와 비교하여 조성물 또는 제제 중의 브로페낙의 더 높은 농도가 가능하게 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 입자, 조성물, 및/또는 제제로 인해 눈에 투여 후 안구 조직 중의 브로페낙의 더 높은 농도가 가능하게 된다.

[0345]

브로페낙 칼슘 및 브로페낙의 유리산 형태에 대하여 본원에서 기재된 유사한 이유로 인해, 덜 수용성이고 친수

성인 디클로페낙 FA 및 그의 금속 염 (예를 들어, 2가 또는 3가 금속 염)은 디클로페낙 소듐 및/또는 디클로페낙의 다른 1가 염과 비교하여 점액 관통인 입자, 조성물, 및/또는 제제로 가공하는데 더 적합할 수 있다. 유사하게, 케톨락 트로메타민 및/또는 케톨락의 다른 1가 염보다 덜 수용성이고 친수성인 케톨락 FA 및 그의 금속 염 (예를 들어, 2가 또는 3가 금속 염)은 점액 관통 입자, 조성물, 및/또는 제제로 형성시킬 수 있다. 더욱이, 디클로페낙 FA 또는 케톨락 FA, 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염은, 그의 수용해도에 의해 제한되지 않기 때문에, 이들 화합물은 디클로페낙 소듐 또는 케톨락 트로메타민 각각의 수성 제제와 비교하여, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제에 더 높은 농도로 존재할 수 있다.

[0346]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약제 (예를 들어, NSAID, 예컨대 브로페낙의 2가 금속 염 (예를 들어, 브로페낙 칼슘), 디클로페낙 FA, 브로페낙의 금속 염 (예를 들어, 2가 또는 3가 금속 염), 케톨락 FA, 또는 케톨락의 금속 염 (예를 들어, 2가 또는 3가 금속 염); 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제, 예컨대 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 및 악시티닙; 또는 코르티코스테로이드, 예컨대 LE)는 약 0.001% 이상, 약 0.003% 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.02% 이상, 약 0.05% 이상, 약 0.1% 이상, 약 0.2% 이상, 약 0.3% 이상, 약 0.4% 이상, 약 0.5% 이상, 약 0.6% 이상, 약 0.8% 이상, 약 1% 이상, 약 1.5% 이상, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 8% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상 또는 약 50% 이상 (w/v)으로 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제에 존재한다. 특정 실시양태에서, 약제는 약 50% 이하, 약 40% 이하, 약 30% 이하, 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 8% 이하, 약 6% 이하, 약 5% 이하, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1.5% 이하, 약 1% 이하, 약 0.8% 이하, 약 0.6% 이하, 약 0.5% 이하, 약 0.4% 이하, 약 0.3% 이하, 약 0.2% 이하, 약 0.1% 이하, 약 0.05% 이하, 약 0.02% 이하, 약 0.01% 이하, 약 0.003% 이하 또는 약 0.001% 이하 (w/v)로 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제에 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 0.5% w/v 이상 5% w/v 이하). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0347]

특정 실시양태에서, 브로페낙의 2가 금속 염 (예를 들어, 브로페낙 칼슘)은 약 0.09% w/v 이상으로 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제에 존재한다. 특정 실시양태에서, 브로페낙의 2가 금속 염 (예를 들어, 브로페낙 칼슘)은 약 0.5% w/v 이상으로 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제에 존재한다. 특정 실시양태에서, 디클로페낙 FA 또는 케톨락 FA, 또는 그의 금속 염 (예를 들어, 2가 또는 3가 금속 염)은 약 0.5% w/v 이상으로 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제에 존재한다.

[0348]

일부 실시양태에서, 브로페낙의 2가 금속 염 또는 본원에 기재된 다른 약제의 MPP를 포함하는 조성물 및/또는 제제는 눈에 자극적이지 않은 pH, 예컨대 약 염기성 pH (예를 들어, pH 8), 생리적 pH (즉, 약 pH 7.4), 실질적으로 중성인 pH (예를 들어, 약 pH 7), 약 산성 pH (예를 들어, 약 pH 5-6), 또는 그의 범위 (예를 들어, 약 pH 5-7, 또는 6-7)를 가질 수 있다. 이들 pH에서, MPP, 조성물, 및/또는 제제는 화학적으로 및 콜로이드적으로 안정할 수 있고 특정 시판 제제와 비교하여 안구 조직에서 더 긴 지속기간 동안 치료적으로 및/또는 예방적으로 유효한 약물 수준을 달성할 수 있다. 본원에 기재된 유익성은 추가로 특정 시판 제제와 비교하여 이러한 치료의 개선된 안전성에 대해 더 낮은 필요한 용량 및/또는 안구의 중앙 및 뒤쪽에서의 병태를 치료하기 위한 향상된 국소 전달을 야기할 수 있다.

[0349]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체에서 녹내장을 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 녹내장은 시시경이 특정 패턴으로 손생되는 안 질환이다. 이는 발병된 눈의 시력을 영구적으로 손상시키고 치료하지 않고 방치할 경우 실명을 야기할 수 있다. 이는 통상 안구 내의 증가된 유체 (방수) 압력과 연관된다. 용어 고안압은 임의의 연관된 시신경 손상 없이 일관하여 상승된 IOP를 갖는 사람들에게 대해 사용된다. 역으로, 용어 정상 안압 또는 저 안압 녹내장은 시신경 손상 및 연관된 시야 상실이지만 정상 또는 낮은 IOP를 갖는 이들에 대해 사용된다.

[0350]

신경 손상은 특징적 패턴으로 망막 신경절 세포의 상실을 포함한다. 많은 상이한 서브타입의 녹내장이 있지만, 이들은 모두 시신경병증의 유형으로 간주될 수 있다. 상승된 안압 (예를 들어, 21 mmHg 또는 2.8 kPa 초과)이 녹내장에 가장 중요하며 단지 변경할 수 있는 위험 인자이다. 그러나, 어떤 사람들은 수년 동안 높은 안압을 갖고 결코 손상을 일으키지 않을 수 있으며, 한편 다른 사람들은 비교적 저압에서 신경 손상을 일으킬 수 있다. 미치료 녹내장은 시신경의 영구적 손상 및 그에 따른 시야 상실을 야기할 수 있고, 이는 시간이 지남에 따라 실명으로 진행될 수 있다.

[0351]

녹내장의 현재 치료는 방수 유출(outflow)을 증가시키는 프로스타글란딘 유사체 (예를 들어, 크살라탄(Xalatan)[®] (0.005% 라타노프로스트), 루미간(Lumigan)[®] (0.03% 및 0.01% 비마토프로스트), 및 트라바탄(Travatan) Z[®] (0.004% 트라보프로스트)); 방수 생성을 감소시키는 베타-차단제 (예를 들어, 티모틱(Timoptic)[®] (0.5% 및

0.25% 티몰롤)); 방수 생성을 감소시키고 유출도 증가시키는 알파 효능제 (예를 들어, 알파간(Alphagan)[®] (0.1% 및 0.15% 브리모니딘 타르트레이트)); 방수 생성을 감소시키는 탄산 안히드라제 억제제 (예를 들어, 트루슈프트(Trusopt)[®] (2% 도르줄라미드)); 및 통상의 유출을 증가시키는 콜린작용제 (동공축소제) (예를 들어, 이소프로토(Isoproto)[®] (1%, 2%, 및 4% 필로카르핀))의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 제제, 및 조성물은 적절한 조직에 약제의 효과적인 전달을 촉진시키고 약제의 클리어런스를 피하거나 최소화함으로써 상기 기재된 문제점을 해결할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 이들 또는 다른 프로스타글란딘 유사체, 베타-차단제, 알파 효능제, 탄산 안히드라제 억제제 및 콜린작용제 중 하나 이상을 포함할 수 있고, 본원에 기재된 코팅물을 포함하여 점액을 통한 입자의 관통을 촉진시키고 약제의 효과적인 전달을 가능하게 할 수 있다.

[0352]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체에서 포도막염을 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. 포도막염은 포도막, 즉 망막과 눈의 흰자위 (공막) 사이에 개재된 눈의 혈관층의 염증이다. 포도막은 눈 앞쪽을 향해 연장되며 홍채, 맥락막 층 및 모양체로 이루어진다. 포도막염의 가장 흔한 유형은 홍채염 (전방 포도막염)으로 칭해지는 홍채의 염증이다. 포도막염은 또한 후안부에서 (예를 들어, 맥락막에서) 일어날 수 있다. 포도막의 염증은 재발성일 수 있고 치료하지 않고 방치할 경우 심각한 문제, 예컨대 실명을 초래할 수 있다 (전세계적으로 실명의 10% 차지). 조기 진단 및 치료는 포도막염의 합병증을 예방하는데 중요하다.

[0353]

포도막염의 현재 치료는 점안액 (예를 들어, 토브라텍스(TobraDex)[®] (0.1% 텍사메타손 / 0.3% 토브라마이신) 및 질레트(Zylet)[®] (0.5% 로테프레드놀 에타보네이트 / 0.3% 토브라마이신)); 히알루론산나트륨 중 "겔 현탁액"의 유리체내 주입 (예를 들어, 트리바리스(Trivaris)[®] (8% 트리암시놀론 아세토니드)); 카르복시메틸셀룰로스 및 트윈 80 중 "수성 현탁액"의 유리체내 주입 (예를 들어, 트리에센스(Triesence)[®] (4% 트리암시놀론 아세토니드)); 및 이식물 (예를 들어, 레티세르트(Retisert)[®] (0.59 mg 플루오시놀론 아세토니드) 및 오즈루텍스(Ozurdex)[®] (0.7 mg 텍사메타손))을 포함한다. 경구 스테로이드 및 NSAIDS가 또한 사용된다. 포도막염의 새로운 치료를 개발하는데 있어서 도전 과제는 후방 포도막염에 대한 비침습성 전달, 포도막의 높은 혈관화로 인한 클리어런스, 장기간 스테로이드 사용의 부작용, 예컨대 증가된 IOP 및 백내장을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 대상체에게 국소 투여될 수 있는 이들 약물 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0354]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체에서 연령-관련 황반변성 (AMD)을 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. AMD는 대개 고령자에게 발병하며 망막에 대한 손상 때문에, 시야의 중심 (황반)에서 시력의 상실을 초래하는 병상이다. 이는 "건성" 및 "습성" 형태로 발생한다. 이는 고령자 (> 50세)에서 실명 및 시력 손상의 주된 원인이다. 황반 변성은 얼굴을 알아보거나 인식하는 것을 곤란하게 하거나 불가능하게 할 수 있지만, 충분한 주변 시력은 남아 일상 생활의 다른 활동은 가능하다. 황반은 망막의 중심 영역이고, 이는 가장 세밀한 중심 시력을 제공한다. 건성 (비삼출성) 형태에서, 두루젠(drusen)으로 칭해지는 세포 이물질이 망막과 맥락막 사이에 축적되고, 망막이 박리될 수 있다. 습성 (삼출성) 형태 (이는 더 심각하다)에서, 망막 뒤에서 맥락막에서부터 혈관이 성장하고, 망막이 또한 박리될 수 있다. 이는 혈관의 성장을 중지시키고 때때로 역전시키는 레이저 응고로, 및 의약으로 치료할 수 있다. 비록 더 어린 사람들에게 발병하는 일부 황반 이상증을 때때로 황반 변성으로 지칭하긴 하지만, 이 용어는 일반적으로 연령-관련 황반 변성 (AMD 또는 ARMD)을 지칭한다.

[0355]

연령-관련 황반 변성은 망막 색소 상피와 하층의 맥락막 사이의 황반에서 특징적인 황색 침착물 (두루젠)로 시작된다. 이들 초기 변화를 갖는 대부분의 사람들 (연령-관련 황반병증로서도 지칭됨)은 양호한 시력을 갖는다. 두루젠을 갖는 사람들은 진행 AMD를 계속해서 발증할 수 있다. 두루젠이 크고 수 많고 황반 아래 색소성 세포층에서의 장애(disturbance)와 연관되는 경우 위험은 상당히 더 높아진다. 최근 연구는 크고 연질의 두루젠은 상승된 콜레스테롤 침착물과 관련되고 콜레스테롤-저하에 반응할 수 있음을 시사한다.

[0356]

AMD의 잠재적 치료는 약제, 예컨대 베르테포르핀 (예를 들어, 클로린(Chlorin)[®], 비쥬딘(Visudyne)[®]), 탈리도미드 (예를 들어, 암비오드라이(Ambiodry)[®], 시노비어(Synovir)[®], 탈로미드(Thalomid)[®]), 탈라포르핀 소듐 (예

를 들어, 압토신(Aptocine)[®], 레이저피린(Laserphyrin)[®], 리투스(Litx)[®], 라니비주맵 (예를 들어, 루센티스(Lucentis)[®]), 폐갑타닙 옥타소듐 (예를 들어, 매크젠(Macugen)[®], 매크버스(Macuverse)[®]), 이소프로필 우노프로스톤 (예를 들어, 오큐세바(Ocuseva)[®], 레스쿨라(Rescula)[®]), 인터페론 베타 (예를 들어, 페론(Feron)[®]), 플루오시놀론 아세토니드 (예를 들어, 엔비전(Envision) TD[®], 레티세르트[®]), 에베콜리무스 (예를 들어, 아프이니터(Afinitor)[®], 세르티칸(Certican)[®], 보투비아(Votubia)[®], 조르트레스(Zortress)[®]), 에쿨리주맵 (예를 들어, 솔라리스(Solaris)[®], 솔리리스(Soliris)[®]), 텍사메타손 (예를 들어, 오수르텍스(Osurdex)[®], 오주르텍스[®], 포수르텍스(Posurdex)[®], 수로텍스(Surodex)[®]), 카나키누맵 (예를 들어, 일라리스(Ilaris)[®]), 브롬페낙 (브롬데이[®]), 안과용제(ophthalmic) (예를 들어, 브로낙(Bronac)[®], 브로누크(Bronuck)[®], 크시브롬(Xibrom)[®], 예로우(Yellox)[®]), 브리모니딘 (예를 들어, 알과칸[®], 브로목시딘(Bromoxidine)[®], 에니딘(Enidin)[®]), 아네코르바베 아세테이트 (예를 들어, 레타아네(Retaane)[®], 에덱스(Edex)[®], 프로스타바신(Prostavasin)[®], 리기두어(Rigidur)[®], 바소프로스트(Vasoprost)[®], 비리달(Viridal)[®]), 애플리버셉트 안과용 용액 (예를 들어, 아이레아(Eylea)[®], 일레아(Eylea)[®], VEGF-트랩-아이(VEGF-Trap-Eye)[®]), 오크리플라스틴 (예를 들어, 일루비엔(Iluvien)[®], 메디두어(Medidur)[®], 메디두어 FA[®]), 시롤리무스 (예를 들어, 페르세이바(Perceiva)[®]), NT-501, KH-902, 포스브레타볼린 트로메타민 (예를 들어, 지브레스타트(Zybrestat)[®]), AL-8309, 아가니르센 (예를 들어, 노르베스(Norvess)[®]), 블록시시맵 (예를 들어, 옵토테크(Ophotech)[®]), 트리암시놀론 (예를 들어, 아이콘 바이오사이언스(Icon Bioscience)), TRC-105, 부릭사포르 (예를 들어, TG-0054), TB-403 (예를 들어, R-7334), 스쿠알라민 (예를 들어, 에비존(Evizon)[®]), SB-623, S-646240, RTP-801i-14 (예를 들어, PF-4523655), RG-7417 (예를 들어, FCFD-4514S), AL-78898A (예를 들어, POT-4), PG-11047 (예를 들어, CGC-11047), 파조파닙 히드로 클로라이드, 소넵시주맵 (예를 들어, 아소넵(Asonep)[®], 스펅고맵(Sphingomab)[®]), 파델리포르핀 (예를 들어, 스타켈(Stakel)[®]), OT-551, 온텍시주맵, NOX-A12, hCNS-SC, Neu-2000, NAFB001, MA09-hRPE, LFG-316, iCo-007 (예를 들어, ISIS-13650), hI-con1, GSK-933776A, GS-6624 (예를 들어, AB-0024), ESBA-1008, 에피탈론, E-10030 (예를 들어, ARC-127), 달란테르셉트, MP-0112, CNTO-2476, CERE-120, AAV-NTN, CCX-168, 브리모니딘-DDS, 베바시라닙 소듐 (예를 들어, Cand5), 베르틸리무맵, AVA-101, ALG-1001, AL-39324, AGN-150998, ACU-4429, A6 (예를 들어, 파라리트(Paralit)[®]), TT-30, sFLT-01 유전자 치료, 레티노스타트(RetinoStat)[®], PRS-050 (예를 들어, 안지오칼(Angiocal)[®]), PF-4382923, 팔로미드-529, MC-1101, GW-824575, Dz13 (예를 들어, TRC-093), D93, CDX-1135 (예를 들어, TP10), ATL-1103, ARC-1905, XV-615, 습성-AMD 항생제 (예를 들어, 피시비다(pSivida)), VEGF/rGel, VAR-10200, VAL-566-620-MULTI, TKI, TK-001, STP-601, 건성 AMD 줄기 세포 치료 (예를 들어, 아이사이트(EyeCyte)), 오프레겐(OpRegen), SMT-D004, SAR-397769, RTU-007, RST-001, RGNX-004, RFE-007-CAI, 망막 변성 프로그램 (예를 들어, 오르파겐(Orphagen)), 망막 세포 (예를 들어, ISCO), ReN003, PRM-167, 프로덱스(ProDex), 포토스위치(Photoswitch) (예를 들어, 포토스위치 바이오사이언시즈(Photoswitch Biosciences)), 파킨슨 치료(Parkinson's therapy), OMS-721, OC-10X, NV, AT.08, NT-503, NAFB002, NADPH 옥시다제 억제제 (예를 들어, 알리메라 사이언시즈(Alimera Sciences)), MC-2002, 리슈 항-혈관신생(Lycium anti-angiogenic) 프로테오글리칸, IXSVEGF, 인테그린 억제제, GW-771806, GBS-007, Eos-013, EC-400, 건성-AMD 치료 (예를 들어, 뉴론 시스템즈(Neuron Systems)), CGEN-25017, CERE-140, AP-202, AMD 치료 (예를 들어, 발렌즈 테라퓨틱스(Valens Therapeutics)), AMD 치료 (예를 들어, 아마르나 테라퓨틱스(Amarna Therapeutics)), AMD RNAi 치료 (예를 들어, RXi), ALK-001, AMD 치료 (예를 들어, 악시온트(Aciont)), AC-301, 4-IPP, 아연-모노시스테인 착물 (예를 들어, 아데오나(Adeona)), 바탈라닙, TG-100-344, 프리노마스타트, PMX-53, 네오바스타트, 메카밀라민, JSM-6427, JPE-1375, CereCRIB, BA-285, ATX-S10, AG-13958, 베르테포르핀/알파vβ3 접합체, VEGF/rGel, VEGF-사포르, VEGF-R2 길항제 (예를 들어, 알로스테라(Allostera)), VEGF 억제제 (예를 들어, 산텐(Santen)), VEGF 길항제 (예를 들어, Ark), 방기오룩스(Vangiolutux)[®], 트리페닐메탄 (예를 들어, 알리메라), TG-100-801, TG-100-572, TA-106, T2-TrpRS, SU-0879, 줄기 세포 치료 (예를 들어, 화이저(Pfizer) 및 UCL), SOD 모방체 (예를 들어, 이노텍(Inotek)), SHEF-1, 로스타포르핀(rostoporfin) (예를 들어, 포트렉스(Photrex)[®], 푸르리틴(Purlytin)[®], SnET2), RNA 간섭 (예를 들어, 이데라(Idera) 및 머크

(Merck)), rhCFHp (예를 들어, 옵테리온(Optherion)), 레티노-NPY, 망막 색소 변성증 치료 (예를 들어, 미메토젠(Mimetogen)), AMD 유전자 치료 (예를 들어, 노파르티스), 망막 유전자 치료 (예를 들어, 젠자임(Genzyme)), AMD 유전자 치료 (예를 들어, 코페르니쿠스(Copernicus)), 망막 이영양증(retinal dystrophy) 치료 (예를 들어, 포베아(Fovea) 및 젠자임), 라모트(Ramot) 프로젝트 번호 K-734B, PRS-055, 돼지 RPE 세포 (예를 들어, 젠벡(GenVec)), PMI-002, PLG-101 (예를 들어, 비센센티스(BiCentis)[®]), PJ-34, PI3K 접합체 (예를 들어, 세마포레(Semafore)), 포토포인트(PhotoPoint), 파마(Pharma)프로젝트 번호 6526, 폐감타닙 소듐 (예를 들어, 서모덱스(SurModics)[®]), PEDF ZFP TF, PEDF 유전자 치료 (예를 들어, 젠벡), PDS-1.0, PAN-90806, Opt-21, OPK-HVB-010, OPK-HVB-004, 안과용약(Ophthalmological) (예를 들어, 셀 네트워알엑스(Cell NetwoRx)), 안과용 화합물 (예를 들어, 아스트라젠카(AstraZenca) 및 알콘), 오큐크산(OcuXan), NTC-200, NT-502, NOVA-21012, 뉴로솔브(Neurosolve)[®], 신경보호제(neuroprotective) (예를 들어, BDSI), MEDI-548, MCT-355, 맥아이(McEye)[®], 렌티뷰(LentiVue)[®], LYN-002, LX-213, 루테튬 텍사피린 (예를 들어, 안트린(Antrin)[®]), LG-339 억제제 (예를 들어, 렉시콘(Lexicon)), KDR 키나제 억제제 (예를 들어, 머크), ISV-616, INDUS-815C, ICAM-1 앵타머 (예를 들어, 아이테크(Eyetech)), 헤지호그(hedgehog) 길항제 (예를 들어, 옵탈모(Ophthalmo)), GTx-822, GS-102, 그란자임(Granzyme) B/VEGF[®], 유전자 치료 (예를 들어, 아이게이트(EyeGate)), GCS-100 유사체 프로그램, FOV-RD-27, 섬유모세포 성장 인자 (예를 들어, 라모트), 펜레티니드, F-200 (예를 들어, Eos-200-F), 판젼(Panzem) SR[®], ETX-6991, ETX-6201, EG-3306, Dz-13, 디솔피람 (예를 들어, ORA-102), 디클로페낙 (예를 들어, 옵탈로파르마(Ophthalmopharma)), ACU-02, CLT-010, CLT-009, CLT-008, CLT-007, CLT-006, CLT-005, CLT-004, CLT-003 (예를 들어, 치로비스(Chirovis)[®]), CLT-001, 세트린(Cethrin)[®] (예를 들어, BA-210), 셀레코싯, CD91 길항제 (예를 들어, 옵탈로모파르(Ophthalmophar)), CB-42, BNC-4, 베스트로핀, 바티마스타트, BA-1049, AVT-2, AVT-1, atu012, Ape1 프로그램 (예를 들어, ApeX-2), 항-VEGF 작용제 (예를 들어, 그리폰(Gryphon), AMD ZFP (예를 들어, 툴젠(ToolGen)), AMD 치료 (예를 들어, 옵테리온), AMD 치료 (예를 들어, 이테르엑스(ItherX), 건성 AMD 치료 (예를 들어, 옴코(Opko)), AMD 치료 (예를 들어, CSL), AMD 치료 (예를 들어, 파르마코페이아(Pharmacopeia) 및 앨리간), AMD 치료용 단백질 (예를 들어, 이테르엑스), AMD RNAi 치료 (예를 들어, 바이오몰레큘라 테라퓨틱스(BioMolecular Therapeutics)), AM-1101, ALN-VEG01, AK-1003, AGN-211745, ACU-XSP-001 (예를 들어, 엑셀라이어(Excellair)[®]), ACU-HTR-028, ACU-HHY-011, ACT-MD (예를 들어, 뉴뉴랄(NewNeural)), ABCA4 조절제 (예를 들어, 액티브 패스(Active Pass)), A36 (예를 들어, 옹그스트롬(Angstrom)), 267268 (예를 들어, SB-267268), 베박시주맵 (예를 들어, 아바스틴[®]), 애플리버셉트 (예를 들어, 일레아[®]), 131-I-TM-601, 반테타닙 (예를 들어, 카프렐사(Caprelsa)[®], 작티마(Zactima)[®], 지크티파(Zictifa)[®]), 수니티닙 말레이트 (예를 들어, 수텐(Sutene)[®], 수텐트(Sutent)[®]), 소라페닙 (예를 들어, 넥사바르(Nexavar)[®]), 파조파닙 (예를 들어, 아르말라(Armala)[®], 파토르마(Patorma)[®], 보트리엔트(Votrient)[®]), 악시티닙 (예를 들어, 인리타(Inlyta)[®]), 티보자닙, XL-647, RAF-265, 페그네타닙 (예를 들어, 안지오셉트(Angiocept)[®]), 파조파닙, MGCD-265, 이크루쿠맵, 포레티닙, ENMD-2076, BMS-690514, 레고라페닙, 라무시루맵, 플리리텔신 (예를 들어, 아플리딘(Aplidin)[®]), 오란티닙, 닌테다닙 (예를 들어, 바르가테프(Vargatef)[®]), 모테사닙, 미도스타우린, 리니파닙, 텔라티닙, 렌바티닙, 엘파모티드, 도비티닙, 세디라닙 (예를 들어, 레센틴(Recentin)[®]), JI-101, 카보잔티닙, 브리반닙, 아파티닙, 안지오짐(Angiozyme)[®], X-82, SSR-106462, 레바스티닙, PF-337210, IMC-3C5, CYC116, AL-3818, VEGFR2 억제제 (예를 들어, AB 사이언스(Science)), VEGF/rGel (예를 들어, 클레이튼 바이오테크놀로지즈(Clayton Biotechnologies)), TLK-60596, TLK-60404, R84 항체 (예를 들어, 페레그린(Peregrine)), MG-516, FLT4 키나제 억제제 (예를 들어, 사레움(Sareum)), flt-4 키나제 억제제, 사레움, DCC-2618, CH-330331, XL-999, XL-820, 바탈라닙, SU-14813, 세막사닙, KRN-633, CEP-7055, CEP-5214, ZK-CDK, ZK-261991, YM-359445, YM-231146, VEGFR2 키나제 억제제 (예를 들어, 다케다), VEGFR-2 키나제 억제제 (예를 들어, 한미(Hanmi)), VEGFR-2 길항제 (예를 들어, 아피맥스(Affymax)), VEGF/rGel (예를 들어, 타르가(Targa)), VEGF-TK 억제제 (예를 들어, 아스트라제네카(AstraZeneca)), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 애보트(Abbott)), 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 애보트), Tie-2 키나제 억제제 (예를 들어, GSK), SU-0879, SP-5.2, 소라페닙 비드(bead) (예를 들어, 넥사바르[®] 비드), SAR-131675, Ro-4383596, R-1530, 파르마프로젝트 번호 6059, OSI-930, OSI-817, OSI-632, MED-A300, L-000021649, KM-2550, 키나제 억제제 (예를 들어, 메틸진), 키나제 억제제 (예를 들어

어, 암젠(Amgen)), Ki-8751, KDR 키나제 억제제 (예를 들어, 셀테크(Celltech)), KDR 키나제 억제제 (예를 들어, 머크), KDR 키나제 억제제 (예를 들어, 암젠), KDR 억제제 (예를 들어, 애보트), KDR 억제제 (예를 들어, LGLS), JNJ-17029259, IMC-1C11, Flt 3/4 항암제 (예를 들어, 센티넬(Sentinel)), EG-3306, DP-2514, DCC-2157, CDP-791, CB-173, c-kit 억제제 (예를 들어, 데시페라(Deciphera)), BIW-8556, 항암제 (예를 들어, 브라코(Bracco) 및 디악스(Dyax)), 항-Flt-1 MAb (예를 들어, 임클론(ImClone)), AGN-211745, AEE-788, 및 AB-434의 사용을 포함한다.

[0357] 레이저 치료가 또한 습성 AMD에 이용가능하다. 소분자 항-VEGF 치료가 조사되지만, 어떤 것도 현재 승인되지 않았다. AMD의 새로운 치료를 개발하는데 있어서 도전 과제는 유리체내 주입으로, 치료, 황반으로의 전달, 부작용 및 환자의 순응도를 확인하는 것을 포함한다.

[0358] 본원에 기재된 다른 신체의 병태 이외에도, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법, 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 대상체에서 황반 부종 (예를 들어, 포낭 황반 부종 (CME) 또는 (당뇨병성 황반 부종 (DME))을 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다. CME는 눈의 중심 망막 또는 황반에 발병하는 장애이다. 이러한 병태가 존재하는 경우, 유체의 다수의 낭포(cyst)-유사 (포낭) 영역이 황반에 나타나고 망막 팽윤 또는 부종을 초래한다. CME는 다양한 질환, 예컨대 망막 정맥 폐색, 포도막염, 및/또는 당뇨병을 수반할 수 있다. CME는 백내장 수술 후 흔히 일어난다.

[0359] 현재 CME의 치료는 NSAID (예컨대 브로페낙 (예를 들어, 브로페낙®))의 투여를 포함한다. NSAID는 코르티코스테로이드와 국소 또는 유리체내로 동시 투여될 수 있다. CME의 중증 및 난치성 사례는 대개 코르티코스테로이드의 유리체내 주입으로 치료되지만, 이는 침습성이고 비용이 많이 드는 절차이다.

[0360] 당뇨병을 갖는 환자의 망막 중 혈관이, 세밀한 중심 시력의 원인이 되는 눈의 부분인 황반 내로 누출되기 시작하는 경우 DME가 일어난다. 이러한 누출로 인해 황반이 두껍워지고 팽윤되며, 계속해서, 명민한 시력(acute vision)을 왜곡하게 된다. 팽윤이 실명을 야기할 수는 없지만, 그 효과로 중심 시력에 심한 상실이 초래될 수 있다.

[0361] 현재 DME의 치료는 불편하고 침습적인 루센티스® (라니비주맵) 주입을 포함한다. DME의 또 다른 치료는 레이저 광응고술이다. 레이저 광응고술은 레이저를 사용하여 누출된 혈관을 지지거나 화상(burns)의 패턴을 적용하여 부종을 감소시키는 망막 시술이다. 이러한 시술은 주변 시력 및 야간 시력의 부분적 상실을 포함한 바람직하지 않은 부작용을 갖는다.

[0362] 상기 기재된 단점으로 인해, 황반 부종 (예를 들어, CME 또는 DME)의 치료 및/또는 예방을 위한 개선된 제제에 대한 필요성이 있다. NSAID (예를 들어, 브로페낙 칼슘)를 포함한 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 눈에 국소 투여하기에 적합한 pH에서 안정하고 황반 부종에 대한 현재의 치료 방법에 대하여 상기 기재된 문제점을 해결할 수 있다 (예를 들어, 실시예 27-28 참조).

[0363] 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는, 임의의 허용되는 형태 (예를 들어, 정제, 액체, 캡슐, 분말 등)로 경구; 임의의 허용되는 형태 (예를 들어, 패치, 점안액, 크림, 젤, 분무, 누점 마개, 약물 용리 콘택트(drug eluting contact), 이온도입치료, 및 연고)로 국소로; 임의의 허용되는 형태 (예를 들어, 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 비경구, 및 경막외)로 주사에 의해; 및 이식물 또는 저장소(reservoir) (예를 들어, 피하 펌프, 경막내(intrathecal) 펌프, 좌약, 생체분해성 전달 시스템, 비-생체분해성 전달 시스템 및 다른 이식된 연장 또는 서방출 장치 또는 제제)의 사용에 의한 것을 포함한 다양한 경로에 의해 눈에 전달할 수 있다.

[0364] 부분적으로는 주사에 의해 눈에 입자, 조성물, 및/또는 제제의 투여는 침습성 (환자에게 불편함을 초래하고 또한 처리되는 질환보다 훨씬 더 심각한 합병증을 야기할 수 있다)이고 경구 용량은 종종 눈 안으로의 입자, 조성물, 및/또는 제제의 낮은 분포를 야기할 수 있기 때문에, 일부 실시양태에서 국소 전달이 바람직할 수 있다. 국소 전달의 주요 유익성은 비침습성 특징, 감소된 전신 노출로 국소화된 작용, 상대적 환자 안락함, 및 투여의 용이성을 포함한다.

[0365] 순응도는 환자가 점안액을 넣는 것을 기억하기 어렵다는 점에서부터, 점안액을 신체에 투여하는데 곤란을 겪는다는 점, 불쾌한 부작용에 이르기까지 다종 다양한 인자로부터 유래되는 문제점이다. 다른 문제점은 약물의 신속한 클리어런스 및 전신 노출을 포함한다.

[0366] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 입자, 조성물, 및/또는 제제는 환자의 눈에 국소 투여될 수 있고, 약제는 안구의 후방 부분에 (예를 들어 망막, 맥락막, 유리체, 및 시신경에) 전달될 수 있다. 입자, 조

성물, 및/또는 제제를 사용하여 장애, 예컨대 연령-관련 황반 변성, 당뇨병성 망막병증, 망막 정맥 폐색, 망막 동맥 폐색, 황반 부종, 수술후 염증, 포도막염, 망막염, 증식성 유리체망막병증 및 녹내장을 치료, 진단, 예방 또는 관리할 수 있다.

[0367] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 눈을 영상화하는데 유용하다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 안구 병태의 진단에 유용하다.

[0368] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 안과용 전달(ophthalmic delivery)은 안구 표면에, 누선 또는 눈물 배액 시스템에, 눈꺼풀에, 전안부에, 후안부에, 및/또는 눈 주위 공간에의 전달을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 각막, 홍채/모양체, 방수, 유리체액, 망막, 맥락막 및/또는 공막에 전달될 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물을 전달하는 치료 효과는 점액 관통으로서 본원에서 확인되지 않은 입자의 전달의 효과와 비교하여 개선될 수 있다.

[0369] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 방법에 의해 눈에 전달되는 약제는 코르티코스테로이드일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제는 로테프레드놀 에타보네이트이다. 특정 실시양태에서, 약제는 히드로코르티손, 코르티손, 텍소코르톨, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 모메타손, 암시노니드, 부테소니드, 데소니드, 플루오시노니드, 플루오시놀론, 할시노니드, 베타메타손, 텍사메타손, 플루오코르톨론, 히드로코르티손, 아클로메타손, 프레드니카르베이트, 클로베타손, 클로베타솔, 플루프레드니텐, 글루코코르티코이드, 미네랄로코르티코이드, 알도스테론, 데옥시코르티코스테론, 플루드로코르티손, 할로베타솔, 디플로라손, 테스옥시메타손, 플루티카손, 플루란드레놀리드, 알클로메타손, 디플루코르톨론, 플루니솔리드, 및 베클로메타손 중 하나 이상을 포함한다.

[0370] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 눈의 염증 치료를 위해 눈으로 코르티코스테로이드, 예컨대 상기 기재된 것을 전달하는데 유용하다. 특정 실시양태에서, 입자, 조성물 및 방법은 황반 변성, 황반 부종, 다른 망막 장애, 또는 본원에 기재된 다른 병태의 치료를 위해 눈으로 코르티코스테로이드를 전달하는데 유용하다.

[0371] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법에 의해 눈으로 전달되는 약제는 비스테로이드계 항염증제 (NSAID)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제는 브로페낙의 2가 금속 염 (예를 들어, 브로페낙 칼슘)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 디클로페낙 (예를 들어, 디클로페낙 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 케토롤락 (예를 들어, 케토롤락 유리산 또는 그의 2가 또는 3가 금속 염)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 살리실레이트 (예를 들어, 아스피린 (아세틸살리실산), 디플루니살, 또는 살사레이트)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 프로피온산 유도체 (예를 들어, 이부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 텍세케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 및 록소프로펜)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 아세트산 유도체 (예를 들어, 인도메타신, 숀린다, 에토돌락, 케토롤락, 디클로페낙, 및 나부메톤)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 에놀산 (옥시캄) 유도체 (예를 들어, 피록시캄, 멜록시캄, 데녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 및 이속시캄)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 페남산 유도체 (페나메이트) (예를 들어, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 및 톨페남산)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 시클로옥시게나제 (cox) 억제제, 예컨대 cox-1 또는 cox-2 억제제 (예를 들어, 브로페낙 칼슘)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 선택적 cox-2 억제제 (콕싹) (예를 들어, 셀레콕싹, 로페콕싹, 발데콕싹, 파레콕싹, 루미라콕싹, 에토리콕싹, 및 피로콕싹)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 술폰아닐리드 (예를 들어, 니메술리드)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 리코펠론이다.

[0372] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 눈의 염증 또는 본원에 기재된 다른 병태의 치료를 위해 눈으로 NSAID, 예컨대 상기 기재된 것을 전달하는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법에 의해 눈으로 전달되는 약제는 혈관신생 억제제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제는 내인성 혈관신생 억제제 (예를 들어, VEGFR-1 (예를 들어, 파조파닙 (보트리엔트[®]), 세디라닙 (레센틴[®]), 티보자닙 (AV-951), 악시티닙 (인리타[®]), 세막사닙), HER2 (라파티닙 (티케르브(Tykerb)[®], 티베르브(Tyverb)[®]), 리니파닙 (ABT-869), MGCD-265, 및 KRN-633), VEGFR-2 (예를 들어, 레고라페닙 (BAY 73-4506), 텔라티닙 (BAY 57-9352), 바탈라닙 (PTK787, PTK/ZK), MGCD-265, OSI-930, 및 KRN-633), NRP-1, 안지오프이에틴 2, TSP-1, TSP-2, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 바소스타틴, 칼레티쿨린, 혈소판 인자-4, TIMP, CDAI, Meth-1, Meth-2, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL10, IL-4, IL-12, IL-18, 프로트롬빈 (크링글 영역-2), 항트롬빈 III 단편, 프로락틴, VEGI, SPARC, 오스테오펀틴, 마스핀, 칸스타틴, 프롤리페린-관련 단백질, 소라페닙 (넥사바르[®])), 및 레스틴)이

다. 특정 실시양태에서, 약제는 외인성 혈관신생 억제제 (예를 들어, 베박시주맵, 이트라코나졸, 카르복시아미도트리아졸, TNP-470, CM101, IFN- α , IL-12, 혈소판 인자-4, 수라민, SU5416, 트롬보스폰딘, VEGFR 길항제, 혈관신생억제제(angiostatic) 스테로이드 + 헤파린, 연골-유래 혈관신생 억제 인자, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 안지오스타틴, 엔도스타틴, 2-메톡시에스트라디올, 테코갈란, 테트라티오몰리브데이트, 탈리도미드, 트롬보스폰딘, 프로락틴, $\alpha_v\beta_3$ 억제제, 리노미드, 및 테스퀴니모드)이다.

[0373] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 본원에 기재된 황반 변성, 다른 망막 장애, 또는 다른 병태의 치료를 위해 눈으로 혈관신생 억제제, 예컨대 상기 기재된 것들을 전달하는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법에 의해 눈으로 전달되는 약제는 프로스타글란딘 유사체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제는 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 또는 비마토프로스트이다.

[0374] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약제, 조성물 및/또는 제제 중의 약제는 RTK 억제제이다. 특정 실시양태에서, 약제는 소라페닙이다. 예를 들어, 실시예 21, 25, 및 29에 더 상세히 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 특정 표면 변경제를 포함한 소라페닙의 입자의 투여는, 적합한 표면 변경제를 포함하지 않는 소라페닙의 등가 용량과 비교하여, 토끼에서의 다양한 안구 조직 (예를 들어, 눈 뒤쪽의 조직)에서 현저하게 더 높은 소라페닙 수준을 초래하였다.

[0375] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약제, 조성물 및/또는 제제 중의 약제는 리니파닙이다. 예를 들어, 실시예 29에 더 상세히 기재된 바와 같이, 리니파닙을 함유하는 MPP의 투여는 토끼의 눈 뒤쪽에서 리니파닙의 노출을 향상시켰다.

[0376] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약제, 조성물 및/또는 제제 중의 약제는 MGCD-265이다. 예를 들어, 실시예 30에 더 상세히 기재된 바와 같이, MGCD-265을 함유하는 MPP의 투여는 토끼의 눈 뒤쪽에서 MGCD-265의 치료-관련 수준을 초래하였다.

[0377] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약제, 조성물 및/또는 제제 중의 약제는 파조파닙이다. 예를 들어, 실시예 30에 더 상세히 기재된 바와 같이, 파조파닙을 함유하는 MPP의 투여는 토끼의 눈 뒤쪽에서 파조파닙의 치료 관련 수준을 생성시켰다.

[0378] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약제, 조성물 및/또는 제제 중의 약제는 세디라닙이다. 예를 들어, 실시예 31에 더 상세히 기재된 바와 같이, 세디라닙-MPP의 단일 국소 투여는 24시간 동안 토끼의 눈 뒤쪽에서 치료 관련 세디라닙 수준을 초래하였다.

[0379] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약제, 조성물 및/또는 제제 중의 약제는 악시티닙이다. 예를 들어, 실시예 32 및 33에 더 상세히 기재된 바와 같이, 악시티닙-MPP의 단일 국소 투여는 24시간 동안 토끼의 눈 뒤쪽에서 치료 관련 악시티닙 수준을 초래하였고, 악시티닙-MPP는 토끼 VEGF (혈관 내피 성장 인자 수용체)-부하 모델에서 혈관 누출을 감소시켰다.

[0380] 상기 기재되고 그리고 본원에서의 결과는 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는, 눈에 주입하여야만 하는 것과 같은 특정 시판 제제와 비교하여, 국소 투여되어 AMD, 다른 망막 장애, 또는 본원에 기재된 다른 병태를 치료하는데 치료 효과를 달성하고 지속시킬 수 있음을 시사한다.

[0381] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 녹내장 또는 본원에 기재된 다른 병태의 치료를 위해 눈으로 프로스타글란딘 유사체, 예컨대 상기 기재된 것을 전달하는데 유용하다.

[0382] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법에 의해 눈으로 전달되는 약제는 베타 차단제이다. 특정 실시양태에서, 약제는 비선택적 베타 차단제 (예를 들어, 알프레놀롤, 부신돌롤, 카르테올롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤, 및 두충)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 β_1 -선택적 차단제 (예를 들어, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메토프롤롤, 및 네비볼롤)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 β_2 -선택적 차단제 (예를 들어, 부탁사민 및 ICI-118,551)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 β_3 -선택적 차단제 (예를 들어, SR 59230A)이다.

[0383] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 녹내장 또는 본원에 기재된 다른 병태의 치료를 위해 눈으로 베타 차단제, 예컨대 상기 기재된 것을 투여하는데 유용하다.

[0384] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법에 의해 눈으로 전달되는 약제는 탄산 안히드라제 억제제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제는 아세타졸아미드, 브린졸라미드, 도르졸라미드, 도르졸라미드 및 티

물, 또는 메타졸라미드이다.

- [0385] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물 및 방법은 녹내장 또는 본원에 기재된 다른 병태의 치료를 위해 눈으로 탄산 안하이드라제 억제제, 예컨대 상기 기재된 것을 전달하는데 유용하다. 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 특정의 기존 입자, 조성물, 및/또는 제제와 비교하여 대상체의 눈에 국소 투여되는 약제의 투여 후 시간에 대해 관심 안구 조직 중의 약물 농도의 곡선하 면적 (AUC)으로서 정의된 안구 생체이용률을 향상 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 약제의 안구 생체이용률은 해당 코팅된 입자와 유사한 크기이지만, 코팅물을 포함하지 않는 약제의 입자와 비교하여, 적어도 부분적으로, 입자를 점액 관통이 되게 하는 약제를 포함하는 코어 입자 상에 코팅물로 인해 증가될 수 있다.
- [0386] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 50배 이상, 약 100배 이상, 약 500배, 또는 약 1000배 이상으로 약제의 안구 생체이용률을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 약 1000배 이하, 약 500배 이하, 약 100배 이하, 약 50배 이하, 약 20배 이하, 약 10배 이하, 약 5배 이하, 약 200% 이하, 약 150% 이하, 약 100% 이하, 약 90% 이하, 약 80% 이하, 약 70% 이하, 약 60% 이하, 약 50% 이하, 약 40% 이하, 약 30% 이하, 약 20% 이하 또는 약 10% 이하로 약제의 안구 생체이용률을 증가시킨다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 10% 이상 약 10배 이하의 증가). 다른 범위가 또한 가능하다. 일부 경우에, 약제의 AUC는 눈 앞쪽의 조직 및/또는 유체에서 증가한다. 다른 경우에, 약제의 AUC는 눈 뒤쪽의 조직 및/또는 유체에서 증가한다.
- [0387] 일반적으로, 안구 생체이용률의 증가는 시험 조성물과 대조군 조성물의 것 사이의 관심 안구 조직에서 (예를 들어, 방수에서) 측정된 AUC의 차이를 취하고, 그 차이를 대조군 조성물의 생체이용률로 나눔으로써 계산될 수 있다. 시험 조성물은 약제를 포함하는 입자를 포함할 수 있고, 입자는 점액 관통인 것 (예를 들어, 약 0.5 초과의 점액 중 상대 속도, 또는 본원에 기재된 또 다른 다른 상대 속도를 갖는 것)을 특징으로 할 수 있다. 대조군 조성물은 시험 조성물에 존재하는 것과 동일한 약제를 포함하는 입자를 포함할 수 있고, 여기서 입자는 시험 조성물의 것과 실질적으로 유사한 크기를 갖지만, 점액 관통이 아닌 것 (예를 들어, 약 0.5 이하의 점액 중 상대 속도, 또는 본원에 기재된 또 다른 다른 상대 속도를 갖는 것)이다.
- [0388] 약제의 안구 생체이용률은 적절한 동물 모델에서 (예를 들어 뉴질랜드 백색 토끼 모델)에서 측정될 수 있다. 적절한 안구 조직 또는 유체 중의, 약제의 농도 및, 적절한 경우, 그의 대사산물(들)을 투여 후 시간의 함수로서 측정한다.
- [0389] 약제의 안구 생체이용률을 측정하는 다른 방법이 가능하다.
- [0390] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 안구 조직 및/또는 유체 중의 약제의 농도는, 동일한 약제를 함유하는 특정의 기존 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 약제가 전달되는 경우와 비교하여 (또는 해당 코팅된 입자와 동일한 약제 (예를 들어, 동일한 크기의)이지만, 코팅물을 포함하지 않는 약제의 전달과 비교하여), 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제를 사용하여 약제가 전달되는 경우 (예를 들어, 눈에 국소 투여를 통해) 증가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 입자, 조성물, 및/또는 제제의 용량이 투여되고, 뒤이어 눈의 조직 및/또는 유체 중 약제의 농도를 측정한다. 비교를 목적으로, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제의 투여된 용량에 포함된 약제의 양은 기존의 입자, 조성물, 및/또는 제제의 투여된 용량에 포함된 약제의 양과 유사하거나 실질적으로 동일할 수 있다. 특정 실시양태에서, 눈의 조직 및/또는 유체 중 약제의 농도는 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제 또는 기존 입자, 조성물, 및/또는 제제의 용량의 투여 후에 특정 시간 ("투여 후 시간(time post-dose)")에서 측정한다. 특정 실시양태에서, 농도가 측정되는 시간은 투여 후, 약 1 min, 약 10 min, 약 30 min, 약 1 h, 약 2 h, 약 3 h, 약 4 h, 약 5 h, 약 6 h, 약 7 h, 약 8 h, 약 9 h, 약 10 h, 약 11 h, 약 12 h, 약 18 h, 약 24 h, 약 36 h, 또는 약 48 h이다.
- [0391] 일부 실시양태에서, 조직 및/또는 유체 중 약제의 농도는 해당 코팅된 입자와 동일한 약제 (예를 들어, 유사한 크기의)이지만, 코팅물을 포함하지 않는 약제의 입자와 비교하여, 적어도 부분적으로, 입자를 점액 관통이 되게 하는 약제를 포함하는 코어 입자 상에 코팅물로 인해 증가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 200% 이상, 약 300% 이상, 약 400% 이상, 약 500% 이상 또는 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 50배 이상, 약 100배 이상, 약 1000배 이상, 약 10⁴배 이상,

약 10^5 배 이상 또는 약 10^6 배 이상으로 조직 및/또는 유체 중 약제의 농도를 증가시킨다. 일부 경우에, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 약 10^6 배 이하, 약 10^5 배 이하, 약 10^4 배 이하, 1000배 이하, 약 100배 이하, 약 10배 이하, 약 500% 이하, 약 400% 이하, 약 300% 이하, 약 200% 이하, 약 100% 이하, 약 90% 이하, 약 80% 이하, 약 70% 이하, 약 60% 이하, 약 50% 이하, 약 40% 이하, 약 30% 이하, 약 20% 이하 또는 약 10% 이하로 조직 및/또는 유체 중 약제의 농도를 증가시킨다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 10% 이상 약 90% 이하의 증가). 다른 범위가 또한 가능하다. 일부 경우에, 약제의 농도는 눈 앞쪽의 조직 및/또는 유체에서 증가한다. 다른 경우에, 약제의 농도는 눈 뒤쪽의 조직 및/또는 유체에서 증가한다.

[0392] 생체내에서 적절한 동물 모델을 사용하여 적절한 안구 유체 또는 조직 중의, 약제, 및, 적절한 경우, 그의 대사 산물(들)의 안내 농도를 시간의 함수로서 측정될 수 있다. 약제의 안내 농도를 결정하는 한 방법은 (예를 들어, 대상체에 필적하는 동물 모델에서) 눈을 절개하여 관심 조직을 단리하는 것을 포함한다. 그 다음, 관심 조직 중의 약제의 농도를 HPLC 또는 LC/MS 분석에 의해 결정한다.

[0393] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자의 투여와 농도 또는 AUC의 측정을 위해 샘플을 수득하는 것 사이의 기간은 약 1시간 미만, 약 2시간 이하, 약 3시간 이하, 약 4시간 이하, 약 6시간 이하, 약 12시간 이하, 약 36시간 이하 또는 약 48시간 이하이다. 특정 실시양태에서, 기간은 약 1시간 이상, 약 2시간 이상, 약 3시간 이상, 약 4시간 이상, 약 6시간 이상, 약 8시간 이상, 약 12시간 이상, 약 36시간 이상 또는 약 48시간 이상이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 3시간 이상 약 12시간 이하의 연속 용량 사이의 기간). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0394] 대상체 또는 동물 모델의 눈에서 약제의 농도를 측정하는 다른 방법이 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 약제의 농도는 (예를 들어, 대상체의 눈으로부터, 유체의 샘플, 예컨대 유리체액을 취하여) 대상체의 눈에서 직접 또는 간접적으로 측정할 수 있다.

[0395] 일반적으로, 안구 부위 중의 약제의 농도의 증가는 시험 조성물과 대조군 조성물의 것 사이에서 측정된 농도에서의 차이를 취하고, 그 차이를 대조군 조성물의 농도로 나눈으로써 계산될 수 있다. 시험 조성물은 약제를 포함하는 입자를 포함할 수 있고, 입자는 점액 관통인 것 (예를 들어, 약 0.5 초과의 상대 속도, 또는 본원에 기재된 또 다른 다른 상대 속도를 갖는 것)을 특징으로 할 수 있다. 대조군 조성물은 시험 조성물에 존재하는 것과 동일한 약제를 포함하는 입자를 포함할 수 있고, 여기서 입자는 시험 조성물의 것과 실질적으로 유사한 크기를 갖지만, 점액 관통이 아닌 것 (예를 들어, 약 0.5 미만의 상대 속도, 또는 본원에 기재된 또 다른 다른 상대 속도를 갖는 것)이다.

[0396] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제, 또는 그의 성분은, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제, 또는 그의 성분의 부재하에 안구 조직에 투여된 약제와 비교하여, 안구 조직 중의 약제의 생체이용률 및/또는 농도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다.

[0397] 안구 조직은 본원에 기재된 안구 조직, 예컨대 전방 안구 조직 (예를 들어, 안검 결막, 안구 결막 또는 각막)일 수 있다. 약제는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 작용제, 예컨대 코르티코스테로이드 (예를 들어, 로테프레드놀 에타보네이트), RTK 억제제 (예를 들어, 소라페닙, 리니파닙, MGCD-265, 파조파닙, 세디라닙, 및 악시티닙), NSAID (예를 들어, 브로페낙 칼슘), 또는 cox 억제제 (예를 들어, 브로페낙 칼슘)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제를 포함하는 제제의 코어 입자는 안구 조직 중의 약제의 생체이용률 및/또는 농도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 약제를 포함하는 제제의 코어 입자 상의 코팅물은 안구 조직에서의 약제의 농도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 약제를 포함하는 제제의 코어 입자 상의 코팅물은 안구 조직에 제제의 투여 후 10분 이상, 20분 이상, 30분 이상, 1시간 이상, 2시간 이상, 3시간 이상, 4시간 이상, 6시간 이상, 9시간 이상, 12시간 이상, 18시간 이상, 또는 24시간 이상 후 안구 조직에서의 약제의 농도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 약제를 포함하는 제제의 코어 입자 상의 코팅물은 안구 조직에 제제의 투여 후 24시간 이하, 18시간 이하, 12시간 이하, 9시간 이하, 6시간 이하, 4시간 이하, 3시간 이하, 2시간 이하, 1시간 이하, 30분 이하, 20분 이하, 또는 10분 이하 후 안구 조직에서의 약제의 농도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약제의 농도는 10분 이상 2시간 이하 후 증가한다). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 약제를 포함하는 제제의 코어 입자 상의 코팅물은 안구 조직에 제제의 투여 후 약 30분 후 안구 조직에서의 약제의 농도를 증가시키기에 충분한 양으로 존재한다.

[0398] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 다양한 형태의 용

량으로 대상체의 눈에 국소 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 단일 단위 용량으로 투여되거나 다수의 단일 단위 용량으로 반복 투여될 수 있다. 단위 용량은 예정된 양의 약제를 포함하는 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제의 구별되는 양이다. 일부 실시양태에서, 점액-관통 코팅물을 갖는 본원에 기재된 입자를 사용하여, 이러한 코팅물을 갖지 않은 입자와 비교하여 더 적은 수의 용량 (예를 들어, 용량 수의 1/2, 1/3, 또는 1/4)가 필요하다.

[0399]

치료 또는 예방 유효량을 달성하는데 필요한 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제의 정확한 양은 대상체마다, 예를 들어 종, 연령, 및 대상체의 전신상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정 화합물의 동일성, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 연속 용량 사이의 기간이 있는 반복 투여를 사용하여 전달될 수 있다. 반복 투여가 유리할 수 있는데, 그 이유는 반복 투여로 눈이 치료, 예방 또는 관리되는 안구 병태에 충분히 오랜 기간 동안 치료 또는 예방 유효량의 약제에 노출되는 것이 가능할 수 있기 때문이다. 특정 실시양태에서, 연속 용량 사이의 기간은 약 1시간 이하, 약 2시간 이하, 약 3시간 이하, 약 4시간 이하, 약 6시간 이하, 약 12시간 이하, 약 36시간 이하 또는 약 48시간 이하이다. 특정 실시양태에서, 연속 용량 사이의 기간은 약 1시간 이상, 약 2시간 이상, 약 3시간 이상, 약 4시간 이상, 약 6시간 이상, 약 12시간 이상, 약 36시간 이상 또는 약 48시간 이상이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 3시간 이상 약 12시간 이하의 연속 용량 사이의 기간). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0400]

안구 조직으로의 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제의 전달은 투여 (예를 들어, 국소 투여 또는 직접 주사에 의한 투여)후 장기간 동안 안구 조직 중의 안과용으로 유효한 약물 수준을 초래할 수 있다. 약물의 안과용으로 유효한 수준은 안구 조직의 목적하는 생물학적 반응, 즉, 안 질환을 치료하는 것을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 알게 되는 바와 같이, 약물의 안과용으로 유효한 수준은 목적하는 생물학적 종점, 약물의 약동학, 치료되는 안 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 약물의 안과용으로 유효한 수준은 단독, 또는 다른 치료제와 조합된 약물의 양이고, 이는 안구 병태의 치료에서 치료상 유익성을 제공한다. 약물의 안과용으로 유효한 수준은 전반적인 치료를 개선시키고, 안구 병태의 증상 또는 원인을 감소 또는 피하거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 수준을 포함할 수 있다.

[0401]

일부 실시양태에서, 안과용으로 유효한 약물 수준은, 적어도 부분적으로, 투여후 안구 조직 중의 약제의 최대 농도 ($C_{\text{최대}}$)에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우에, 안구 조직에 본원에 기재된 바와 같은 약제를 포함하는 입자, 조성물, 및/또는 제제의 전달로 인해, 유사한 용량에서 시판 입자, 조성물, 및 제제와 비교하여, 안구 조직 중의 눈의 더 높은 약제의 $C_{\text{최대}}$ 를 초래할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제의 투여로부터 수득된 $C_{\text{최대}}$ 는 시판 입자, 조성물, 및/또는 제제의 투여로부터 수득된 $C_{\text{최대}}$ 보다 약 3% 이상, 약 10% 이상, 약 30% 이상, 약 100% 이상, 약 200% 이상, 약 300% 이상, 약 400% 이상, 약 500% 이상, 약 1000% 이상 또는 약 3000% 이상 더 높다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제의 투여로부터 수득된 $C_{\text{최대}}$ 는 시판 입자, 조성물, 및/또는 제제의 투여로부터 수득된 $C_{\text{최대}}$ 보다 약 3000% 이하, 약 1000% 이하, 약 500% 이하, 약 400% 이하, 약 300% 이하, 약 200% 이하, 약 100% 이하, 약 30% 이하, 약 10% 이하 또는 약 3% 이하 더 높다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 30% 이상 약 500% 이하의 $C_{\text{최대}}$ 의 증가). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0402]

일부 실시양태에서, 안과용으로 유효한 약물 수준은, 적어도 부분적으로, 약물의 최소 유효 농도, 예를 들어 본 분야에 공지된 바와 같은 IC_{50} 또는 IC_{90} 에 의해 측정된다.

[0403]

안과용으로 유효한 약물 수준 (또는 $C_{\text{최대}}$, IC_{50} , 또는 IC_{90})이 투여후 장기간 동안 안구 조직에 존재하는 특정 실시양태에서, 투여후 장기간은 수시간 내지 수일 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여후 장기간은 1시간 이상, 2시간 이상, 4시간 이상, 6시간 이상, 9시간 이상, 12시간 이상, 1일 이상, 2일 이상, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 또는 1주 이상이다. 특정 실시양태에서, 투여후 장기간은 1주 이하, 6일 이하, 5일 이하, 4일 이하, 3일 이하, 2일 이하, 1일 이하, 12시간 이하, 9시간 이하, 6시간 이하, 4시간 이하, 2시간 이하, 1시간 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 약 4시간 이상 1주 이하의 장기간). 다른 범위가 또한 가능하다.

[0404]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 목적하는 치료 또는 예방 효과를 수득하기 위해 대상체의 눈에 유효량의 약제를 전달하기에 충분한 투여 수준일 수 있다. 특정 실시양태에서, 적절한 눈 조

직에 전달되는 약제의 유효량은 조직 중량의 약 10^{-3} ng/g 이상, 약 10^{-2} ng/g 이상, 약 10^{-1} ng/g 이상, 약 1 ng/g 이상, 약 10^1 ng/g 이상, 약 10^2 ng/g 이상, 약 10^3 ng/g 이상, 약 10^4 ng/g 이상, 약 10^5 ng/g, 또는 약 10^6 ng/g 이상이다. 특정 실시양태에서, 눈에 전달되는 약제의 유효량은 조직 중량의 약 10^6 ng/g 이하, 약 10^5 ng/g 이하, 약 10^4 ng/g 이하, 약 10^3 ng/g 이하, 약 10^2 ng/g 이하, 약 10^1 ng/g 이하, 약 1 ng/g 이하, 약 10^{-1} ng/g 이하, 약 10^{-2} ng/g 이하 또는, 약 10^{-3} ng/g 이하이다. 상기 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다 (예를 들어, 조직 중량의 약 10^{-2} ng/g 이상 약 10^3 ng/g 이하의 약제의 유효량). 다른 범위가 또한 가능하다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 목적하는 치료 또는 예방 효과를 수득하기 위해 대상체의 눈 뒤쪽에 유효량의 약제를 전달하기에 충분한 투여 수준일 수 있다.

[0405] 본원에 기재된 바와 같은 용량 범위는 제공된 입자, 조성물, 및/또는 제제를 성인에게 투여하기 위한 지침을 제공함을 알 것이다. 예를 들어, 아동 또는 청소년에게 투여되는 양은, 의사 또는 의료 전문가에 의해 결정될 수 있고 성인에게 투여되는 것보다 낮거나 그와 동일할 수 있다.

[0406] 본원에 기재된 입자, 조성물, 및/또는 제제는 예를 들어, 점적약제, 분말, 연고, 또는 크림과 같은, 임의의 방법에 의해 국소 투여될 수 있다. 다른 국소 투여 접근법 또는 형태가 또한 가능하다.

[0407] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 즉시 사용가능한 상온 보존가능한 현탁액으로서 포장된다. 점안 제제(eye drop formulation)는 통상적으로 (액체의 표준 적하 부피를 분배하는) 점적기 병(dropper bottle)에 또는 (방부제 무함유 점적약제에 전형적으로 사용되는; 1회 사용되고 폐기되는) 개별 사용 점적기에 포장될 수 있는 액체 제제 (용액 또는 현탁액)이다. 이들 제제는 즉시 사용하고 자기-투여될 수 있다. 일부 경우에 제제의 균질성을 보장하기 위해 사용 전에 흔들어야 하지만, 어떤 다른 제제도 필요하지 않을 수 있다. 이는 안과용 전달의 가장 간단하고 편리한 방법이다. 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 통상적인 점안 제제와 동일한 방식으로 포장될 수 있다. 이는 현탁액으로 보관될 수 있고 입자가 점액에 부착하지 못하도록 하는 특징을 보유할 수 있다.

[0408] 약제는 본원에 기재된 그러한 약제 중 하나일 수 있다. 특정 실시양태에서, 약제는 NSAID, RTK 억제제, cox 억제제, 코르티코스테로이드, 혈관신생 억제제, 프로스타글란딘 유사체, 베타 차단제, 또는 탄산 안히드라제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 약제는 로테프레드놀 에타보네이트이다. 특정 실시양태에서, 약제는 소라페닙이다. 특정 실시양태에서, 약제는 리니파닙이다. 특정 실시양태에서, 약제는 MGCD-265이다. 특정 실시양태에서, 약제는 파조파닙이다. 특정 실시양태에서, 약제는 세디라닙이다. 특정 실시양태에서, 약제는 악시티닙이다. 특정 실시양태에서, 약제는 브롬페낙의 2가 금속 염 (예를 들어, 브롬페낙 칼슘)이다. 특정 실시양태에서, 약제는 브롬페낙 베릴륨, 브롬페낙 마그네슘, 브롬페낙 스트론튬, 브롬페낙 바륨, 브롬페낙 아연, 또는 브롬페낙 구리(II)이다. 다른 약제가 또한 가능하다.

[0409] 실시양태 중 한 세트에서, 눈에 투여하기에 적합한 제약 조성물이 제공된다. 제약 조성물은 A) 약제 또는 그의 염을 포함하거나 그로 형성된 코어 입자 (여기서 A) 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상을 포함한다), 및 코어 입자를 둘러싸는 1종 이상의 B) 표면 변경제를 포함하거나 그로 형성된 코팅물을 포함하는 다수의 코팅된 입자를 포함한다. 1종 이상의 표면 변경제는 C) 0.01 분자/nm² 이상의 밀도로 코어 입자의 외부 표면에 존재한다. 1종 이상의 표면 변경제는 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 제약 조성물에 존재한다. 다수의 코팅된 입자는 약 1 마이크로미터 미만의 평균 최소 단면 치수를 갖는다. 제약 조성물은 또한 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함한다. 눈에 이러한 제약 조성물의 사용 및 투여가 또한 제공된다.

[0410] 일부 실시양태에서, A) 제약 또는 그의 염은, A1) 코르티코스테로이드, A2) 글루코코르티코이드 수용체 효능제 (SEGRA), A3) RTK 억제제, A4) NSAID, A5) mTOR 억제제, A6) 칼시뉴린 억제제, A7) 프로스타노이드, A8) 로 키나제 억제제, A9) 리보플라빈, A10) Cox-2 억제제, A11) 혈관신생 억제제, A12) 프로스타글란딘 유사체, A13) 베타 차단제, A14) 탄산 안히드라제 억제제, A15) 항히스타민제, A16) 비만 세포 안정화제, A17) 면역억제제, A18) 알파-차단제, A19) 항생제, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0411] 일부 실시양태에서, B) 표면 변경제는, B1) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성함 - (예를 들어, 특정 폴록사머), B2) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백본 상에 펜던트 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 - (예

를 들어, 폴리(비닐 알콜), 부분적으로 가수분해된 폴리(비닐 아세테이트) 또는 비닐 알콜과 비닐 아세테이트의 공중합체), B3) 폴리소르베이트, B4) 옥틸페놀 에톡실레이트 계면활성제, B5) 폴리옥시에틸렌 히드록시스테아레이트, B6) 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, B7) 알킬 아릴 폴리에테르 알콜, B8) 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, B9) 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0412] 특정 실시양태에서, A1) 코르티코스테로이드는, A1a) 로테프레드놀 에타보네이트, A1b) 텍사메타손, A1c) 트리암시놀론, A1d) 플루시놀리드, A1e) 프레드니솔론, A1f) 플루오르메탈론, A1g) 디플루프레드네이트, A1h) 플루티카손, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0413] 특정 실시양태에서, A2) 글루코코르티코이드 수용체 효능제는, A2a) 마프라코라트, A2b) 리벵솔론, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0414] 특정 실시양태에서, A3) RTK 억제제는, A3a) 소라페닙, A3b) 리니파닙, A3c) MGCD-265 (메틸진), A3d) 파조파닙, A3e) 세디라닙, A3f) 악시티닙, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0415] 특정 실시양태에서, A4) NSAID는, A4a) 네파파낙, A4b) 브로페낙 (예를 들어, 브로페낙 칼슘), A4c) 디클로페낙 (예를 들어, 디클로페낙 유리산), A4d) 케토폴락 (예를 들어, 케토폴락 유리산), 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0416] 특정 실시양태에서, A5) mTOR 억제제는, A5a) 타크롤리무스, A5b) 시롤리무스, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0417] 특정 실시양태에서, A6) 칼시뉴린 억제제는, A6a) 시클로스포린, A6b) 보클로스포린, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0418] 특정 실시양태에서, A7) 프로스타노이드는, A7a) 라타노프로스트, A7b) 비마토프로스트, A7c) 트라보프로스트, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0419] 특정 실시양태에서, A8) 로 키나제 억제제는, A8a) SNJ-1656, A8b) AR-12286, A8c) AR-13324, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0420] 특정 실시양태에서, A10) Cox-2 억제제는, A10a) 셀레콕싹, A10b) 발데콕싹, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0421] 특정 실시양태에서, B1) 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체 - 여기서 소수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록 공중합체의 약 15 wt% 이상을 구성한다)는, B1a) 폴록사머, B1b) 플루로닉 F127, B1c) 플루로닉 P123, B1d) 플루로닉 P103, B1e) 플루로닉 P105, B1f) 플루로닉 F108, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0422] 특정 실시양태에서, B2) 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하의 분자량을 가지며 백분 상에 펜던트 히드록실기를 갖는 합성 중합체 - 여기서 중합체는 약 30% 이상 및 약 95% 미만 가수분해됨 -는, B2a) 폴리비닐 알콜, B2b) PVA 13K87, B2c) PVA 31K98, B2d) PVA 31K87, B2e) PVA 9K80, B2f) PVA 2K75, B2g) PVA 57K87, B2h) PVA 85K87, B2i) PVA105K80, B2j) PVA130K87, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0423] 특정 실시양태에서, B3) 폴리소르베이트는, B3a) 트윈 20, B3b) 트윈 80, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0424] 특정 실시양태에서, B4) 옥틸페놀 에톡실레이트 계면활성제는 B4a) 트리톤 X100일 수 있다.

[0425] 특정 실시양태에서, B5) 폴리옥시에틸렌 히드록시스테아레이트는, B5a) 솔루톨 HS 15일 수 있다.

[0426] 특정 실시양태에서, B6) 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체는, B6a) 크레모포르 EL, B6b) 크레모포르 RH 40, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0427] 특정 실시양태에서, B7) 알킬 아릴 폴리에테르 알콜은 B7a) 킬록사폴일 수 있다.

[0428] 특정 실시양태에서, B8) 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트는 B8a) 비타민 E-TPGS일 수 있다.

[0429] 특정 실시양태에서, B9) 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르는 B9a) Brij 35, B9b) Brij 98, B9c) Brij S100, 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0430] 특정 실시양태에서, C) 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하는 1종 이상의 표면 변경제의 밀도는 C1) 0.01 분자

/nm² 이상의 밀도, C2) 0.05 분자/nm² 이상의 밀도, C3) 0.1 분자/nm² 이상의 밀도, C4) 0.15 분자/nm² 이상의 밀도, 또는 C5) 0.2 분자/nm² 이상의 밀도로부터 선택될 수 있다.

[0431]

본원에 개시된 A) 약제 또는 그의 염 (예를 들어, 본원에서 확인된 A1-A19 및 그의 종류), B) 표면 변경제 (예를 들어, 본원에서 확인된 B1-B9 및 그의 종류), 및/또는 C) 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하는 1종 이상의 표면 변경제 (예를 들어, C1-C5)의 임의의 조합물이, 본원에 개시된 조성물 및/또는 제제에 존재할 수 있음을 알아야 한다. 게다가, 이러한 조합물은 본원에 기재된 파라미터, 예컨대 표면 변경제의 wt%의 특성의 범위 또는 값, 코팅된 입자의 평균 크기 또는 최소 단면 치수, pH, 코팅물의 두께, PDI, 담체 및 희석제의 유형 등과 함께 존재할 수 있다.

[0432]

일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 A) 약제 또는 그의 염과 B) 표면 변경제의 조합물은, A1, B1 (즉, A1 및 B1); A1, B2; A1, B3; A1, B4; A1, B5; A1, B6; A1, B7; A1, B8; A1, B9; A2, B1; A2, B2; A2, B3; A2, B4; A2, B5; A2, B6; A2, B7; A2, B8; A2, B9; A3, B1; A3, B2; A3, B3; A3, B4; A3, B5; A3, B6; A3, B7; A3, B8; A3, B9; A4, B1; A4, B2; A4, B3; A4, B4; A4, B5; A4, B6; A4, B7; A4, B8; A4, B9; A5, B1; A5, B2; A5, B3; A5, B4; A5, B5; A5, B6; A5, B7; A5, B8; A5, B9; A6, B1; A6, B2; A6, B3; A6, B4; A6, B5; A6, B6; A6, B7; A6, B8; A6, B9; A7, B1; A7, B2; A7, B3; A7, B4; A7, B5; A7, B6; A7, B7; A7, B8; A7, B9; A8, B1; A8, B2; A8, B3; A8, B4; A8, B5; A8, B6; A8, B7; A8, B8; A8, B9; A9, B1; A9, B2; A9, B3; A9, B4; A9, B5; A9, B6; A9, B7; A9, B8; A9, B9; A10, B1; A10, B2; A10, B3; A10, B4; A10, B5; A10, B6; A10, B7; A10, B8; A10, B9; A11, B1; A11, B2; A11, B3; A11, B4; A11, B5; A11, B6; A11, B7; A11, B8; A11, B9; A12, B1; A12, B2; A12, B3; A12, B4; A12, B5; A12, B6; A12, B7; A12, B8; A12, B9; A13, B1; A13, B2; A13, B3; A13, B4; A13, B5; A13, B6; A13, B7; A13, B8; A13, B9; A14, B1; A14, B2; A14, B3; A14, B4; A14, B5; A14, B6; A14, B7; A14, B8; A14, B9; A15, B1; A15, B2; A15, B3; A15, B4; A15, B5; A15, B6; A15, B7; A15, B8; A15, B9; A16, B1; A16, B2; A16, B3; A16, B4; A16, B5; A16, B6; A16, B7; A16, B8; A16, B9; A17, B1; A17, B2; A17, B3; A17, B4; A17, B5; A17, B6; A17, B7; A17, B8; A17, B9; A18, B1; A18, B2; A18, B3; A18, B4; A18, B5; A18, B6; A18, B7; A18, B8; A18, B9; A19, B1; A19, B2; A19, B3; A19, B4; A19, B5; A19, B6; A19, B7; A19, B8; A19, B9; 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0433]

일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 A) 약제 또는 그의 염과 B) 표면 변경제의 조합물은, A1, B1a; A1, B1b; A1, B1c; A1, B1d; A1, B1e; A1, B1f; A1, B2a; A1, B2b; A1, B2c; A1, B2d; A1, B2e; A1, B2f; A1, B2g; A1, B2h; A1, B2i; A1, B2j; A1, B3a; A1, B3b; A1, B4a; A1, B5a; A1, B6a; A1, B6b; A1, B7a; A1, B8a; A1, B9a; A1, B9b; A1, B9c; A2, B1a; A2, B1b; A2, B1c; A2, B1d; A2, B1e; A2, B1f; A2, B2a; A2, B2b; A2, B2c; A2, B2d; A2, B2e; A2, B2f; A2, B2g; A2, B2h; A2, B2i; A2, B2j; A2, B3a; A2, B3b; A2, B4a; A2, B5a; A2, B6a; A2, B6b; A2, B7a; A2, B8a; A2, B9a; A2, B9b; A2, B9c; A3, B1a; A3, B1b; A3, B1c; A3, B1d; A3, B1e; A3, B1f; A3, B2a; A3, B2b; A3, B2c; A3, B2d; A3, B2e; A3, B2f; A3, B2g; A3, B2h; A3, B2i; A3, B2j; A3, B3a; A3, B3b; A3, B4a; A3, B5a; A3, B6a; A3, B6b; A3, B7a; A3, B8a; A3, B9a; A3, B9b; A3, B9c; A4, B1a; A4, B1b; A4, B1c; A4, B1d; A4, B1e; A4, B1f; A4, B2a; A4, B2b; A4, B2c; A4, B2d; A4, B2e; A4, B2f; A4, B2g; A4, B2h; A4, B2i; A4, B2j; A4, B3a; A4, B3b; A4, B4a; A4, B5a; A4, B6a; A4, B6b; A4, B7a; A4, B8a; A4, B9a; A4, B9b; A4, B9c; A5, B1a; A5, B1b; A5, B1c; A5, B1d; A5, B1e; A5, B1f; A5, B2a; A5, B2b; A5, B2c; A5, B2d; A5, B2e; A5, B2f; A5, B2g; A5, B2h; A5, B2i; A5, B2j; A5, B3a; A5, B3b; A5, B4a; A5, B5a; A5, B6a; A5, B6b; A5, B7a; A5, B8a; A5, B9a; A5, B9b; A5, B9c; A6, B1a; A6, B1b; A6, B1c; A6, B1d; A6, B1e; A6, B1f; A6, B2a; A6, B2b; A6, B2c; A6, B2d; A6, B2e; A6, B2f; A6, B2g; A6, B2h; A6, B2i; A6, B2j; A6, B3a; A6, B3b; A6, B4a; A6, B5a; A6, B6a; A6, B6b; A6, B7a; A6, B8a; A6, B9a; A6, B9b; A6, B9c; A7, B1a; A7, B1b; A7, B1c; A7, B1d; A7, B1e; A7, B1f; A7, B2a; A7, B2b; A7, B2c; A7, B2d; A7, B2e; A7, B2f; A7, B2g; A7, B2h; A7, B2i; A7, B2j; A7, B3a; A7, B3b; A7, B4a; A7, B5a; A7, B6a; A7, B6b; A7, B7a; A7, B8a; A7, B9a; A7, B9b; A7, B9c; A8, B1a; A8, B1b; A8, B1c; A8, B1d; A8, B1e; A8, B1f; A8, B2a; A8, B2b; A8, B2c; A8, B2d; A8, B2e; A8, B2f; A8, B2g; A8, B2h; A8, B2i; A8, B2j; A8, B3a; A8, B3b; A8, B4a; A8, B5a; A8, B6a; A8, B6b; A8, B7a; A8, B8a; A8, B9a; A8, B9b; A8, B9c; A9, B1a; A9, B1b; A9, B1c; A9, B1d; A9, B1e; A9, B1f; A9, B2a; A9, B2b; A9, B2c; A9, B2d; A9, B2e; A9, B2f; A9, B2g; A9, B2h; A9, B2i; A9, B2j; A9, B3a; A9, B3b; A9, B4a; A9, B5a; A9, B6a; A9, B6b; A9, B7a; A9, B8a; A9, B9a; A9, B9b; A9, B9c; A10, B1a; A10, B1b; A10, B1c; A10, B1d; A10, B1e; A10, B1f; A10, B2a; A10, B2b; A10, B2c; A10, B2d; A10, B2e; A10, B2f; A10, B2g; A10, B2h; A10, B2i; A10, B2j; A10, B3a; A10, B3b; A10, B4a; A10, B5a; A10, B6a; A10, B6b; A10, B7a; A10, B8a; A10, B9a; A10, B9b; A10, B9c; A11, B1a; A11, B1b; A11, B1c; A11, B1d; A11, B1e; A11,

B1f; A11, B2a; A11, B2b; A11, B2c; A11, B2d; A11, B2e; A11, B2f; A11, B2g; A11, B2h; A11, B2i; A11, B2j; A11, B3a; A11, B3b; A11, B4a; A11, B5a; A11, B6a; A11, B6b; A11, B7a; A11, B8a; A11, B9a; A11, B9b; A11, B9c; A12, B1a; A12, B1b; A12, B1c; A12, B1d; A12, B1e; A12, B1f; A12, B2a; A12, B2b; A12, B2c; A12, B2d; A12, B2e; A12, B2f; A12, B2g; A12, B2h; A12, B2i; A12, B2j; A12, B3a; A12, B3b; A12, B4a; A12, B5a; A12, B6a; A12, B6b; A12, B7a; A12, B8a; A12, B9a; A12, B9b; A12, B9c; A13, B1a; A13, B1b; A13, B1c; A13, B1d; A13, B1e; A13, B1f; A13, B2a; A13, B2b; A13, B2c; A13, B2d; A13, B2e; A13, B2f; A13, B2g; A13, B2h; A13, B2i; A13, B2j; A13, B3a; A13, B3b; A13, B4a; A13, B5a; A13, B6a; A13, B6b; A13, B7a; A13, B8a; A13, B9a; A13, B9b; A13, B9c; A14, B1a; A14, B1b; A14, B1c; A14, B1d; A14, B1e; A14, B1f; A14, B2a; A14, B2b; A14, B2c; A14, B2d; A14, B2e; A14, B2f; A14, B2g; A14, B2h; A14, B2i; A14, B2j; A14, B3a; A14, B3b; A14, B4a; A14, B5a; A14, B6a; A14, B6b; A14, B7a; A14, B8a; A14, B9a; A14, B9b; A14, B9c; A15, B1a; A15, B1b; A15, B1c; A15, B1d; A15, B1e; A15, B1f; A15, B2a; A15, B2b; A15, B2c; A15, B2d; A15, B2e; A15, B2f; A15, B2g; A15, B2h; A15, B2i; A15, B2j; A15, B3a; A15, B3b; A15, B4a; A15, B5a; A15, B6a; A15, B6b; A15, B7a; A15, B8a; A15, B9a; A15, B9b; A15, B9c; A16, B1a; A16, B1b; A16, B1c; A16, B1d; A16, B1e; A16, B1f; A16, B2a; A16, B2b; A16, B2c; A16, B2d; A16, B2e; A16, B2f; A16, B2g; A16, B2h; A16, B2i; A16, B2j; A16, B3a; A16, B3b; A16, B4a; A16, B5a; A16, B6a; A16, B6b; A16, B7a; A16, B8a; A16, B9a; A16, B9b; A16, B9c; A17, B1a; A17, B1b; A17, B1c; A17, B1d; A17, B1e; A17, B1f; A17, B2a; A17, B2b; A17, B2c; A17, B2d; A17, B2e; A17, B2f; A17, B2g; A17, B2h; A17, B2i; A17, B2j; A17, B3a; A17, B3b; A17, B4a; A17, B5a; A17, B6a; A17, B6b; A17, B7a; A17, B8a; A17, B9a; A17, B9b; A17, B9c; A18, B1a; A18, B1b; A18, B1c; A18, B1d; A18, B1e; A18, B1f; A18, B2a; A18, B2b; A18, B2c; A18, B2d; A18, B2e; A18, B2f; A18, B2g; A18, B2h; A18, B2i; A18, B2j; A18, B3a; A18, B3b; A18, B4a; A18, B5a; A18, B6a; A18, B6b; A18, B7a; A18, B8a; A18, B9a; A18, B9b; A18, B9c; A19, B1a; A19, B1b; A19, B1c; A19, B1d; A19, B1e; A19, B1f; A19, B2a; A19, B2b; A19, B2c; A19, B2d; A19, B2e; A19, B2f; A19, B2g; A19, B2h; A19, B2i; A19, B2j; A19, B3a; A19, B3b; A19, B4a; A19, B5a; A19, B6a; A19, B6b; A19, B7a; A19, B8a; A19, B9a; A19, B9b; A19, B9c; 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0434]

일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 A) 약제 또는 그의 염과 B) 표면 변경제의 조합물은, A1a, B1; A1b, B1; A1c, B1; A1d, B1; A1e, B1; A1f, B1; A1g, B1; A1h, B1; A2a, B1; A2b, B1; A3a, B1; A3b, B1; A3c, B1; A3d, B1; A3e, B1; A3f, B1; A4a, B1; A4b, B1; A4c, B1; A4d, B1; A5a, B1; A5b, B1; A6a, B1; A6b, B1; A7a, B1; A7b, B1; A7c, B1; A8a, B1; A8b, B1; A8c, B1; A10a, B1; A10b, B1; A1a, B2; A1b, B2; A1c, B2; A1d, B2; A1e, B2; A1f, B2; A1g, B2; A1h, B2; A2a, B2; A2b, B2; A3a, B2; A3b, B2; A3c, B2; A3d, B2; A3e, B2; A3f, B2; A4a, B2; A4b, B2; A4c, B2; A4d, B2; A5a, B2; A5b, B2; A6a, B2; A6b, B2; A7a, B2; A7b, B2; A7c, B2; A8a, B2; A8b, B2; A8c, B2; A10a, B2; A10b, B2; A1a, B3; A1b, B3; A1c, B3; A1d, B3; A1e, B3; A1f, B3; A1g, B3; A1h, B3; A2a, B3; A2b, B3; A3a, B3; A3b, B3; A3c, B3; A3d, B3; A3e, B3; A3f, B3; A4a, B3; A4b, B3; A4c, B3; A4d, B3; A5a, B3; A5b, B3; A6a, B3; A6b, B3; A7a, B3; A7b, B3; A7c, B3; A8a, B3; A8b, B3; A8c, B3; A10a, B3; A10b, B3; A1a, B4; A1b, B4; A1c, B4; A1d, B4; A1e, B4; A1f, B4; A1g, B4; A1h, B4; A2a, B4; A2b, B4; A3a, B4; A3b, B4; A3c, B4; A3d, B4; A3e, B4; A3f, B4; A4a, B4; A4b, B4; A4c, B4; A4d, B4; A5a, B4; A5b, B4; A6a, B4; A6b, B4; A7a, B4; A7b, B4; A7c, B4; A8a, B4; A8b, B4; A8c, B4; A10a, B4; A10b, B4; A1a, B5; A1b, B5; A1c, B5; A1d, B5; A1e, B5; A1f, B5; A1g, B5; A1h, B5; A2a, B5; A2b, B5; A3a, B5; A3b, B5; A3c, B5; A3d, B5; A3e, B5; A3f, B5; A4a, B5; A4b, B5; A4c, B5; A4d, B5; A5a, B5; A5b, B5; A6a, B5; A6b, B5; A7a, B5; A7b, B5; A7c, B5; A8a, B5; A8b, B5; A8c, B5; A10a, B5; A10b, B5; A1a, B6; A1b, B6; A1c, B6; A1d, B6; A1e, B6; A1f, B6; A1g, B6; A1h, B6; A2a, B6; A2b, B6; A3a, B6; A3b, B6; A3c, B6; A3d, B6; A3e, B6; A3f, B6; A4a, B6; A4b, B6; A4c, B6; A4d, B6; A5a, B6; A5b, B6; A6a, B6; A6b, B6; A7a, B6; A7b, B6; A7c, B6; A8a, B6; A8b, B6; A8c, B6; A10a, B6; A10b, B6; A1a, B7; A1b, B7; A1c, B7; A1d, B7; A1e, B7; A1f, B7; A1g, B7; A1h, B7; A2a, B7; A2b, B7; A3a, B7; A3b, B7; A3c, B7; A3d, B7; A3e, B7; A3f, B7; A4a, B7; A4b, B7; A4c, B7; A4d, B7; A5a, B7; A5b, B7; A6a, B7; A6b, B7; A7a, B7; A7b, B7; A7c, B7; A8a, B7; A8b, B7; A8c, B7; A10a, B7; A10b, B7; A1a, B8; A1b, B8; A1c, B8; A1d, B8; A1e, B8; A1f, B8; A1g, B8; A1h, B8; A2a, B8; A2b, B8; A3a, B8; A3b, B8; A3c, B8; A3d, B8; A3e, B8; A3f, B8; A4a, B8; A4b, B8; A4c, B8; A4d, B8; A5a, B8; A5b, B8; A6a, B8; A6b, B8; A7a, B8; A7b, B8; A7c, B8; A8a, B8; A8b, B8; A8c, B8; A10a, B8; A10b, B8; A1a, B9; A1b, B9; A1c, B9; A1d, B9; A1e, B9; A1f, B9; A1g, B9; A1h, B9; A2a, B9; A2b, B9;

A3a, B9; A3b, B9; A3c, B9; A3d, B9; A3e, B9, A3f, B9; A4a, B9; A4b, B9; A4c, B9; A4d, B9; A5a, B9; A5b, B9; A6a, B9; A6b, B9; A7a, B9; A7b, B9; A7c, B9; A8a, B9; A8b, B9; A8c, B9; A10a, B9; A10b, B9; 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0435]

일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 A) 약제 또는 그의 염과 B) 표면 변경제의 조합물은, A1a, B1a; A1a, B1b; A1a, B1c; A1a, B1d; A1a, B1e; A1a, B1f; A1a, B2a; A1a, B2b; A1a, B2c; A1a, B2d; A1a, B2e; A1a, B2f; A1a, B2g; A1a, B2h; A1a, B2i; A1a, B2j; A1a, B3a; A1a, B3b; A1a, B4a; A1a, B5a; A1a, B6a; A1a, B6b; A1a, B7a; A1a, B8a; A1a, B9a; A1a, B9b; A1a, B9c; A1b, B1a; A1b, B1b; A1b, B1c; A1b, B1d; A1b, B1e; A1b, B1f; A1b, B2a; A1b, B2b; A1b, B2c; A1b, B2d; A1b, B2e; A1b, B2f; A1b, B2g; A1b, B2h; A1b, B2i; A1b, B2j; A1b, B3a; A1b, B3b; A1b, B4a; A1b, B5a; A1b, B6a; A1b, B6b; A1b, B7a; A1b, B8a; A1b, B9a; A1b, B9b; A1b, B9c; A1c, B1a; A1c, B1b; A1c, B1c; A1c, B1d; A1c, B1e; A1c, B1f; A1c, B2a; A1c, B2b; A1c, B2c; A1c, B2d; A1c, B2e; A1c, B2f; A1c, B2g; A1c, B2h; A1c, B2i; A1c, B2j; A1c, B3a; A1c, B3b; A1c, B4a; A1c, B5a; A1c, B6a; A1c, B6b; A1c, B7a; A1c, B8a; A1c, B9a; A1c, B9b; A1c, B9c; A1d, B1a; A1d, B1b; A1d, B1c; A1d, B1d; A1d, B1e; A1d, B1f; A1d, B2a; A1d, B2b; A1d, B2c; A1d, B2d; A1d, B2e; A1d, B2f; A1d, B2g; A1d, B2h; A1d, B2i; A1d, B2j; A1d, B3a; A1d, B3b; A1d, B4a; A1d, B5a; A1d, B6a; A1d, B6b; A1d, B7a; A1d, B8a; A1d, B9a; A1d, B9b; A1d, B9c; A1e, B1a; A1e, B1b; A1e, B1c; A1e, B1d; A1e, B1e; A1e, B1f; A1e, B2a; A1e, B2b; A1e, B2c; A1e, B2d; A1e, B2e; A1e, B2f; A1e, B2g; A1e, B2h; A1e, B2i; A1e, B2j; A1e, B3a; A1e, B3b; A1e, B4a; A1e, B5a; A1e, B6a; A1e, B6b; A1e, B7a; A1e, B8a; A1e, B9a; A1e, B9b; A1e, B9c; A1f, B1a; A1f, B1b; A1f, B1c; A1f, B1d; A1f, B1e; A1f, B1f; A1f, B2a; A1f, B2b; A1f, B2c; A1f, B2d; A1f, B2e; A1f, B2f; A1f, B2g; A1f, B2h; A1f, B2i; A1f, B2j; A1f, B3a; A1f, B3b; A1f, B4a; A1f, B5a; A1f, B6a; A1f, B6b; A1f, B7a; A1f, B8a; A1f, B9a; A1f, B9b; A1f, B9c; A1g, B1a; A1g, B1b; A1g, B1c; A1g, B1d; A1g, B1e; A1g, B1f; A1g, B2a; A1g, B2b; A1g, B2c; A1g, B2d; A1g, B2e; A1g, B2f; A1g, B2g; A1g, B2h; A1g, B2i; A1g, B2j; A1g, B3a; A1g, B3b; A1g, B4a; A1g, B5a; A1g, B6a; A1g, B6b; A1g, B7a; A1g, B8a; A1g, B9a; A1g, B9b; A1g, B9c; A1h, B1a; A1h, B1b; A1h, B1c; A1h, B1d; A1h, B1e; A1h, B1f; A1h, B2a; A1h, B2b; A1h, B2c; A1h, B2d; A1h, B2e; A1h, B2f; A1h, B2g; A1h, B2h; A1h, B2i; A1h, B2j; A1h, B3a; A1h, B3b; A1h, B4a; A1h, B5a; A1h, B6a; A1h, B6b; A1h, B7a; A1h, B8a; A1h, B9a; A1h, B9b; A1h, B9c; A2a, B1a; A2a, B1b; A2a, B1c; A2a, B1d; A2a, B1e; A2a, B1f; A2a, B2a; A2a, B2b; A2a, B2c; A2a, B2d; A2a, B2e; A2a, B2f; A2a, B2g; A2a, B2h; A2a, B2i; A2a, B2j; A2a, B3a; A2a, B3b; A2a, B4a; A2a, B5a; A2a, B6a; A2a, B6b; A2a, B7a; A2a, B8a; A2a, B9a; A2a, B9b; A2a, B9c; A2b, B1a; A2b, B1b; A2b, B1c; A2b, B1d; A2b, B1e; A2b, B1f; A2b, B2a; A2b, B2b; A2b, B2c; A2b, B2d; A2b, B2e; A2b, B2f; A2b, B2g; A2b, B2h; A2b, B2i; A2b, B2j; A2b, B3a; A2b, B3b; A2b, B4a; A2b, B5a; A2b, B6a; A2b, B6b; A2b, B7a; A2b, B8a; A2b, B9a; A2b, B9b; A2b, B9c; A3a, B1a; A3a, B1b; A3a, B1c; A3a, B1d; A3a, B1e; A3a, B1f; A3a, B2a; A3a, B2b; A3a, B2c; A3a, B2d; A3a, B2e; A3a, B2f; A3a, B2g; A3a, B2h; A3a, B2i; A3a, B2j; A3a, B3a; A3a, B3b; A3a, B4a; A3a, B5a; A3a, B6a; A3a, B6b; A3a, B7a; A3a, B8a; A3a, B9a; A3a, B9b; A3a, B9c; A3b, B1a; A3b, B1b; A3b, B1c; A3b, B1d; A3b, B1e; A3b, B1f; A3b, B2a; A3b, B2b; A3b, B2c; A3b, B2d; A3b, B2e; A3b, B2f; A3b, B2g; A3b, B2h; A3b, B2i; A3b, B2j; A3b, B3a; A3b, B3b; A3b, B4a; A3b, B5a; A3b, B6a; A3b, B6b; A3b, B7a; A3b, B8a; A3b, B9a; A3b, B9b; A3b, B9c; A3c, B1a; A3c, B1b; A3c, B1c; A3c, B1d; A3c, B1e; A3c, B1f; A3c, B2a; A3c, B2b; A3c, B2c; A3c, B2d; A3c, B2e; A3c, B2f; A3c, B2g; A3c, B2h; A3c, B2i; A3c, B2j; A3c, B3a; A3c, B3b; A3c, B4a; A3c, B5a; A3c, B6a; A3c, B6b; A3c, B7a; A3c, B8a; A3c, B9a; A3c, B9b; A3c, B9c; A3d, B1a; A3d, B1b; A3d, B1c; A3d, B1d; A3d, B1e; A3d, B1f; A3d, B2a; A3d, B2b; A3d, B2c; A3d, B2d; A3d, B2e; A3d, B2f; A3d, B2g; A3d, B2h; A3d, B2i; A3d, B2j; A3d, B3a; A3d, B3b; A3d, B4a; A3d, B5a; A3d, B6a; A3d, B6b; A3d, B7a; A3d, B8a; A3d, B9a; A3d, B9b; A3d, B9c; A3e, B1a; A3e, B1b; A3e, B1c; A3e, B1d; A3e, B1e; A3e, B1f; A3e, B2a; A3e, B2b; A3e, B2c; A3e, B2d; A3e, B2e; A3e, B2f; A3e, B2g; A3e, B2h; A3e, B2i; A3e, B2j; A3e, B3a; A3e, B3b; A3e, B4a; A3e, B5a; A3e, B6a; A3e, B6b; A3e, B7a; A3e, B8a; A3e, B9a; A3e, B9b; A3e, B9c; A3f, B1a; A3f, B1b; A3f, B1c; A3f, B1d; A3f, B1e; A3f, B1f; A3f, B2a; A3f, B2b; A3f, B2c; A3f, B2d; A3f, B2e; A3f, B2f; A3f, B2g; A3f, B2h; A3f, B2i; A3f, B2j; A3f, B3a; A3f, B3b; A3f, B4a; A3f, B5a; A3f, B6a; A3f, B6b; A3f, B7a; A3f, B8a; A3f, B9a; A3f, B9b; A3f, B9c; A4a, B1a; A4a, B1b; A4a, B1c; A4a, B1d; A4a, B1e; A4a, B1f; A4a, B2a; A4a, B2b; A4a, B2c; A4a, B2d; A4a, B2e; A4a, B2f; A4a, B2g; A4a, B2h; A4a, B2i; A4a, B2j; A4a, B3a; A4a, B3b; A4a, B4a; A4a, B5a; A4a, B6a; A4a, B6b; A4a, B7a; A4a, B8a; A4a, B9a; A4a, B9b; A4a, B9c; A4b, B1a; A4b, B1b; A4b, B1c;

A4b, B1d; A4b, B1e; A4b, B1f; A4b, B2a; A4b, B2b; A4b, B2c; A4b, B2d; A4b, B2e; A4b, B2f; A4b, B2g; A4b, B2h; A4b, B2i; A4b, B2j; A4b, B3a; A4b, B3b; A4b, B4a; A4b, B5a; A4b, B6a; A4b, B6b; A4b, B7a; A4b, B8a; A4b, B9a; A4b, B9b; A4b, B9c; A4c, B1a; A4c, B1b; A4c, B1c; A4c, B1d; A4c, B1e; A4c, B1f; A4c, B2a; A4c, B2b; A4c, B2c; A4c, B2d; A4c, B2e; A4c, B2f; A4c, B2g; A4c, B2h; A4c, B2i; A4c, B2j; A4c, B3a; A4c, B3b; A4c, B4a; A4c, B5a; A4c, B6a; A4c, B6b; A4c, B7a; A4c, B8a; A4c, B9a; A4c, B9b; A4c, B9c; A4d, B1a; A4d, B1b; A4d, B1c; A4d, B1d; A4d, B1e; A4d, B1f; A4d, B2a; A4d, B2b; A4d, B2c; A4d, B2d; A4d, B2e; A4d, B2f; A4d, B2g; A4d, B2h; A4d, B2i; A4d, B2j; A4d, B3a; A4d, B3b; A4d, B4a; A4d, B5a; A4d, B6a; A4d, B6b; A4d, B7a; A4d, B8a; A4d, B9a; A4d, B9b; A4d, B9c; A5a, B1a; A5a, B1b; A5a, B1c; A5a, B1d; A5a, B1e; A5a, B1f; A5a, B2a; A5a, B2b; A5a, B2c; A5a, B2d; A5a, B2e; A5a, B2f; A5a, B2g; A5a, B2h; A5a, B2i; A5a, B2j; A5a, B3a; A5a, B3b; A5a, B4a; A5a, B5a; A5a, B6a; A5a, B6b; A5a, B7a; A5a, B8a; A5a, B9a; A5a, B9b; A5a, B9c; A5b, B1a; A5b, B1b; A5b, B1c; A5b, B1d; A5b, B1e; A5b, B1f; A5b, B2a; A5b, B2b; A5b, B2c; A5b, B2d; A5b, B2e; A5b, B2f; A5b, B2g; A5b, B2h; A5b, B2i; A5b, B2j; A5b, B3a; A5b, B3b; A5b, B4a; A5b, B5a; A5b, B6a; A5b, B6b; A5b, B7a; A5b, B8a; A5b, B9a; A5b, B9b; A5b, B9c; A6a, B1a; A6a, B1b; A6a, B1c; A6a, B1d; A6a, B1e; A6a, B1f; A6a, B2a; A6a, B2b; A6a, B2c; A6a, B2d; A6a, B2e; A6a, B2f; A6a, B2g; A6a, B2h; A6a, B2i; A6a, B2j; A6a, B3a; A6a, B3b; A6a, B4a; A6a, B5a; A6a, B6a; A6a, B6b; A6a, B7a; A6a, B8a; A6a, B9a; A6a, B9b; A6a, B9c; A6b, B1a; A6b, B1b; A6b, B1c; A6b, B1d; A6b, B1e; A6b, B1f; A6b, B2a; A6b, B2b; A6b, B2c; A6b, B2d; A6b, B2e; A6b, B2f; A6b, B2g; A6b, B2h; A6b, B2i; A6b, B2j; A6b, B3a; A6b, B3b; A6b, B4a; A6b, B5a; A6b, B6a; A6b, B6b; A6b, B7a; A6b, B8a; A6b, B9a; A6b, B9b; A6b, B9c; A7a, B1a; A7a, B1b; A7a, B1c; A7a, B1d; A7a, B1e; A7a, B1f; A7a, B2a; A7a, B2b; A7a, B2c; A7a, B2d; A7a, B2e; A7a, B2f; A7a, B2g; A7a, B2h; A7a, B2i; A7a, B2j; A7a, B3a; A7a, B3b; A7a, B4a; A7a, B5a; A7a, B6a; A7a, B6b; A7a, B7a; A7a, B8a; A7a, B9a; A7a, B9b; A7a, B9c; A7b, B1a; A7b, B1b; A7b, B1c; A7b, B1d; A7b, B1e; A7b, B1f; A7b, B2a; A7b, B2b; A7b, B2c; A7b, B2d; A7b, B2e; A7b, B2f; A7b, B2g; A7b, B2h; A7b, B2i; A7b, B2j; A7b, B3a; A7b, B3b; A7b, B4a; A7b, B5a; A7b, B6a; A7b, B6b; A7b, B7a; A7b, B8a; A7b, B9a; A7b, B9b; A7b, B9c; A7c, B1a; A7c, B1b; A7c, B1c; A7c, B1d; A7c, B1e; A7c, B1f; A7c, B2a; A7c, B2b; A7c, B2c; A7c, B2d; A7c, B2e; A7c, B2f; A7c, B2g; A7c, B2h; A7c, B2i; A7c, B2j; A7c, B3a; A7c, B3b; A7c, B4a; A7c, B5a; A7c, B6a; A7c, B6b; A7c, B7a; A7c, B8a; A7c, B9a; A7c, B9b; A7c, B9c; A8a, B1a; A8a, B1b; A8a, B1c; A8a, B1d; A8a, B1e; A8a, B1f; A8a, B2a; A8a, B2b; A8a, B2c; A8a, B2d; A8a, B2e; A8a, B2f; A8a, B2g; A8a, B2h; A8a, B2i; A8a, B2j; A8a, B3a; A8a, B3b; A8a, B4a; A8a, B5a; A8a, B6a; A8a, B6b; A8a, B7a; A8a, B8a; A8a, B9a; A8a, B9b; A8a, B9c; A8b, B1a; A8b, B1b; A8b, B1c; A8b, B1d; A8b, B1e; A8b, B1f; A8b, B2a; A8b, B2b; A8b, B2c; A8b, B2d; A8b, B2e; A8b, B2f; A8b, B2g; A8b, B2h; A8b, B2i; A8b, B2j; A8b, B3a; A8b, B3b; A8b, B4a; A8b, B5a; A8b, B6a; A8b, B6b; A8b, B7a; A8b, B8a; A8b, B9a; A8b, B9b; A8b, B9c; A8c, B1a; A8c, B1b; A8c, B1c; A8c, B1d; A8c, B1e; A8c, B1f; A8c, B2a; A8c, B2b; A8c, B2c; A8c, B2d; A8c, B2e; A8c, B2f; A8c, B2g; A8c, B2h; A8c, B2i; A8c, B2j; A8c, B3a; A8c, B3b; A8c, B4a; A8c, B5a; A8c, B6a; A8c, B6b; A8c, B7a; A8c, B8a; A8c, B9a; A8c, B9b; A8c, B9c; A10a, B1a; A10a, B1b; A10a, B1c; A10a, B1d; A10a, B1e; A10a, B1f; A10a, B2a; A10a, B2b; A10a, B2c; A10a, B2d; A10a, B2e; A10a, B2f; A10a, B2g; A10a, B2h; A10a, B2i; A10a, B2j; A10a, B3a; A10a, B3b; A10a, B4a; A10a, B5a; A10a, B6a; A10a, B6b; A10a, B7a; A10a, B8a; A10a, B9a; A10a, B9b; A10a, B9c; A10b, B1a; A10b, B1b; A10b, B1c; A10b, B1d; A10b, B1e; A10b, B1f; A10b, B2a; A10b, B2b; A10b, B2c; A10b, B2d; A10b, B2e; A10b, B2f; A10b, B2g; A10b, B2h; A10b, B2i; A10b, B2j; A10b, B3a; A10b, B3b; A10b, B4a; A10b, B5a; A10b, B6a; A10b, B6b; A10b, B7a; A10b, B8a; A10b, B9a; A10b, B9b; A10b, B9c; 및 그의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0436]

일부 실시양태에서, 제약 조성물 중 A) 약제 또는 그의 염, B) 표면 변경제, 및 C) 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하는 1종 이상의 표면 변경제의 밀도의 조합물은, A1, B1, C1; A1, B1, C2; A1, B1, C3; A1, B1, C4; A1, B1, C5; A1, B2, C1; A1, B2, C2; A1, B2, C3; A1, B2, C4; A1, B2, C5; A1, B3, C1; A1, B3, C2; A1, B3, C3; A1, B3, C4; A1, B3, C5; A1, B4, C1; A1, B4, C2; A1, B4, C3; A1, B4, C4; A1, B4, C5; A1, B5, C1; A1, B5, C2; A1, B5, C3; A1, B5, C4; A1, B5, C5; A1, B6, C1; A1, B6, C2; A1, B6, C3; A1, B6, C4; A1, B6, C5; A1, B7, C1; A1, B7, C2; A1, B7, C3; A1, B7, C4; A1, B7, C5; A1, B8, C1; A1, B8, C2; A1, B8, C3; A1, B8, C4; A1, B8, C5; A1, B9, C1; A1, B9, C2; A1, B9, C3; A1, B9, C4; A1, B9, C5; A2, B1, C1; A2, B1, C2; A2, B1, C3; A2, B1, C4; A2, B1, C5; A2, B2, C1; A2, B2, C2; A2, B2, C3; A2, B2, C4; A2,

[illegible]

[illegible]

- [0437] 특질 A) (예를 들어, 본원에서 확인된 A1-A19 및 종류)가, B) (예를 들어, 본원에서 확인된 B1-B9 및 종류) 및 C) (예를 들어, C1-C5)와 조합된 적합한 조합물을 갖는 다수의 코팅된 입자를 포함하는 상기 기재된 제약 조성물에서, 일부 실시양태에서 코팅된 입자는 고체 약제 또는 그의 염을 포함하거나 그로 형성된 코어 입자를 포함하고, 여기서 약제 또는 염은 pH 범위 전반에 걸쳐 임의의 시점에서 25℃에서 약 1 mg/mL 이하 (예를 들어, 25℃에서 약 0.1 mg/mL 이하)의 수용해도를 갖고, 여기서 약제 또는 그의 염은 코어 입자의 약 80 wt% 이상 (예를 들어, 약 90 wt% 이상, 약 95 wt% 이상, 약 99 wt% 이상)을 구성한다. 표면 변경제는 코어 입자의 표면에 흡착될 수 있다. 코팅된 입자는 점액 중 0.5 초과의 상대 속도를 가질 수 있다. 코팅된 입자는 약 20 nm 이상 약 1 μ m 이하 (예를 들어, 약 500 nm 이하)의 평균 크기를 가질 수 있다. 코팅물의 두께는, 예를 들어 약 50 nm 이하 (예를 들어, 약 50 nm 이하, 약 30 nm 이하, 약 10 nm 이하)일 수 있다. 제약 조성물은 1종 이상의 제약 상 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제를 포함할 수 있다. 임의로, 1종 이상의 안과용으로 허용되는 담체, 첨가제 및/또는 희석제는 글리세린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다수의 코팅된 입자는 조성물 중 1종 이상의 유리 표면 변경제와 함께 용액 (예를 들어, 수용액)에 있다. 용액 중 유리 표면 변경제(들)와 입자의 표면 상의 표면 변경제 B)는 동일한 표면 변경제(들)일 수 있고 조성물에서 서로 평형을 이룰 수 있다. 조성물에 존재하는 표면 변경제의 총량은, 예를 들어 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량% (예를 들어, 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 PDI는 약 0.5 이하 (예를 들어, 약 0.3 이하 또는 약 0.2 이하), 및 임의로, 약 0.1 이상이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약제의 하나 이상의 분해물을 포함하고, 조성물 중 각각의 분해물의 농도는 약제의 중량에 대해 약 1 wt% 미만이다. 환자 또는 대상체로의 (예를 들어, 눈, 점액 또는 점막으로의) 이러한 조성물의 사용 및/또는 전달 방법이 또한 제공된다.
- [0438] 상기 기재된 제약 조성물과 관련된 실시양태 중 한 특징의 세트에서, 표면 변경제 B)는 친수성 블록-소수성 블록-친수성 블록 구성을 포함하는 삼블록 공중합체이거나 그를 포함하고, 여기서 소수성 블록은 약 3 kDa 이상의 분자량을 갖고, 친수성 블록은 삼블록의 약 30 wt% 이상을 구성하고, 여기서 친수성 블록은 약 2 kDa 이상의 분자량을 갖는 폴리(에틸렌 옥사이드)이거나 그를 포함하거나, 여기서 소수성 블록은 코어 입자의 표면과 회합하고 (예를 들어, 흡착에 의해), 여기서 친수성 블록은 코팅된 입자의 표면에 존재하여 코팅된 입자를 친수성이 되게 한다.
- [0439] B) 표면 변경제가 폴록사머인, 상기 기재된 실시양태 중 일부에서, 폴록사머는 플루로닉® P123, 플루로닉® P103, 플루로닉® P105, 플루로닉® F127, 및 그의 조합물로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 폴록사머는 플루로닉® F68 또는 플루로닉® F108이 아니다.
- [0440] 상기 기재된 제약 조성물과 관련된 실시양태 중 또 다른 특징의 세트에서, 표면 변경제 B)는 중합체의 백본 상에 펜던트 히드록실을 갖는 합성 중합체이거나 그를 포함한다. 중합체는 약 1 kDa 이상 및 약 1000 kDa 이하 (예를 들어, 약 200 kDa 이하)의 분자량을 갖고 약 30% 이상 가수분해 (예를 들어, 약 70% 이상 가수분해)되고 약 98% 이하 가수분해 (예를 들어, 약 95% 미만 가수분해)될 수 있다. 합성 중합체는 예를 들어, 폴리(비닐 알콜), 부분적으로 가수분해된 폴리(비닐 아세테이트) 또는 비닐 알콜과 비닐 아세테이트의 공중합체일 수 있다. (특정 실시양태에서, 중합체는 약 98% 이하 가수분해되고 약 75 kDa 미만의 분자량을 갖는 PVA, 또는 약 95% 미만 가수분해된 PVA이다). 표면 변경제는 코어 입자의 표면에 흡착될 수 있다.
- [0441] B) 표면 변경제가 PVA인, 상기 기재된 실시양태 중 일부에서, PVA는 PVA 13K87, PVA 31K98, PVA 31K87, PVA 9K80, PVA 2K75, PVA 57K87, PVA 85K87, PVA 105K80, PVA 130K87, 및 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0442] 본원에 기재된 바와 같이, 상기 기재된 이러한 제약 조성물은 임의의 적합한 약제 A) 및 표면 변경제의 밀도 C)를 포함할 수 있다.
- [0443] 본 발명의 이들 및 다른 측면은 하기 실시예를 고려시 추가로 인식될 것이고, 이는 본 발명의 특정 특징의 실시양태를 예시하는 것으로 의도되지만, 특허청구범위에 의해 규정된 바와 같이, 그의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0444] 실시예
- [0445] 실시예 1
- [0446] 다음은 비중합체 고체 입자를 점액-관통 입자로 형성시키는 방법의 비제한적 예를 기재한다. 피렌, 소수성의 자연 형광성 화합물을 코어 입자로서 사용하고 다양한 표면 변경제의 존재하에 밀링 공정에 의해 제조하였다. 표면 변경제는 코어 입자 주위에 코팅물을 형성하였다. 상이한 표면 변경제를 평가하여 점액을 관통하는데 이

어 코팅된 입자의 유효성을 결정하였다.

[0447]

피렌을 다양한 표면 변경제의 존재하에 수분산액에서 밀링하여 특정 표면 변경제가, 1) 수백 나노미터로의 입자 크기 감소에 보조할 수 있는지 및 2) 점액 구성성분과의 입자 상호작용을 최소화하고 점액 부착을 방지할 것인 점막불활성(mucoinert) 코팅물로 생성된 나노입자의 표면을 물리적으로 (비공유적으로) 코팅할 수 있는지를 결정하였다. 이들 실험에서, 표면 변경제는 코어 입자 주위에 코팅물로서 작용을 하였고, 생성 입자를 점액 중 그의 이동성에 대해 시험하였지만, 다른 실시양태에서, 표면 변경제를 점액 중 입자의 이동성을 증가시킬 수 있는 다른 표면 변경제로 교체할 수 있다. 시험된 표면 변경제는 제약상 관련 부형제, 예컨대 폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리(프로필렌 옥사이드)-폴리(에틸렌 옥사이드) 블록 공중합체 (플루로닉스®), 폴리비닐피롤리돈 (콜리돈), 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (메토셀) 등을 포함한, 표 2에 열거된 다양한 다른 중합체, 올리고머 및 소분자를 포함하였다.

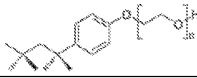
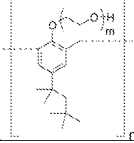
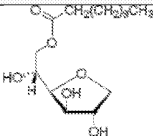
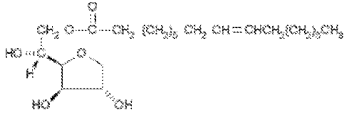
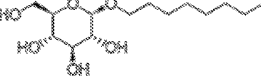
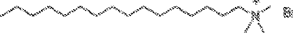
[0448]

<표 2'>

모델 화합물로서 피렌을 사용하여 시험된 표면 변경제

중합체 표면 변경제			
안정화제	두문자어 또는 상표명	등급 또는 분자량	화학 구조
폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리(프로필렌 옥사이드)-폴리(에틸렌 옥사이드) 블록 공중합체	플루로닉®	F127, F108, F68, F87, F38, P123, P105, P103, P65, L121, L101, L81, L44, L31	
폴리비닐피롤리돈	PVP	콜리돈 17 (9K), 콜리돈 25 (26K), 콜리돈 30 (43K)	
PVA-폴리(에틸렌 글리콜) 그래프트-공중합체		콜리코트 IR	
히드록시프로필 메틸셀룰로스	HPMC	메토셀 E50, 메토셀 K100	
올리고머 표면 변경제			
트윈 20			
트윈 80			
습물 HS 15			

[0449]

트리톤 X100	
틸록사플	
크레모포르 RH 40	
소분자 표면 변경제	
스판 20	
스판 80	
옥틸 글루코시드	
세틸트리메틸암모늄 브로마이드 (CTAB)	
소듐 도데실 술페이트 (SDS)	

[0450]

[0451]

피렌 및 상기 열거된 표면 변경제 중 하나를 함유하는 수분산액을 입자 크기가 500 nm 미만으로 감소될 때까지 밀링 매체와 함께 밀링하였다. 표 3은 다양한 표면 변경제의 존재하에 밀링에 의해 수득된 피렌 입자의 입자 크기 특징을 열거한다. 동적 광 산란에 의해 입자 크기를 측정하였다. 플루로닉스® L101, L81, L44, L31, 스팸 20, 스팸 80, 또는 옥틸 글루코시드를 표면 변경제로서 사용한 경우, 안정한 나노현탁액을 수득할 수 없었다. 따라서, 입자 크기 감소를 효과적으로 보조하지 못함으로 인해 이들 표면 변경제를 추가 조사에서 제외시켰다.

표 3

다양한 표면 변형제를 사용하여 피렌의 밀링에 의해 수득된 나노현탁액 중 DLS에 의해 측정된 입자 크기

안정화제	N-Ave. D (nm)
플루로닉® F127	239
플루로닉® F108	267
플루로닉® P105	303
플루로닉® P103	319
플루로닉® P123	348
플루로닉® L121	418
플루로닉® F68	353
플루로닉® P65	329
플루로닉® F87	342
플루로닉® F38	298
플루로닉® L101	측정 불가능 *
플루로닉® L81	측정 불가능 *
플루로닉® L44	측정 불가능 *
플루로닉® L31	측정 불가능 *
PVA 13K	314
PVA 31K	220
PVA 85K	236
콜리코트 IR	192
콜리돈 17 (PVP 9K)	163
콜리돈 25 (PVP 26K)	210
콜리돈 30 (PVP 43K)	185
메토셀 E50	160
메토셀 K100	216
트윈 20	381
트윈 80	322
솔루톨 HS	378
트리톤 X100	305
틸록사폴	234
크레모포르 RH40	373
SDS	377
CTAB	354
스펜 20	측정 불가능 *
스펜 80	측정 불가능 *
옥틸 글루코사이드	측정 불가능 *

* 플루로닉스® L101, L81, L44, L31, 스펜 20, 스펜 80, 옥틸 글루코사이드를 사용한 밀링은 피렌 입자 크기를 효과적으로 감소시키고 안정한 나노현탁액을 생성시킬 수 없었다.

[0452]

[0453]

인간 자궁경질의 점액 (CVM) 중 제조된 나노현탁액으로부터의 피렌 나노입자의 이동성 및 분포를 형광 현미경 검사 및 다중 입자 추적 소프트웨어를 사용하여 특성화하였다. 전형적인 실험에서, ≤ 0.5 μL 의 나노현탁액 (필요한 경우, ~ 1 %의 계면활성제 농도로 희석)을 대조군과 함께 20 μL 의 새로운 CVM에 첨가하였다. 종래의 나노입자 (200 nm 황록색 형광 카복실레이트-개질된 폴리스티렌 마이크로스피어(microsphere), 인비트로젠 (Invitrogen)으로부터 입수)를 음성 대조군으로서 사용하여 CVM 샘플의 차단 특성을 확인하였다. PEG 5 kDa로 공유적으로 코팅된 적색 형광 폴리스티렌 나노입자를 정작된 MPP 거동을 갖는 양성 대조군으로서 사용하였다. CCD 카메라가 장착된 형광 현미경을 사용하여, 입자의 각각의 유형, 즉 샘플 (피렌), 음성 대조군, 및 양성 대조군 (대조군으로부터 별개로 피렌 나노입자의 관찰을 가능하게 한 피렌의 네추럴 블루 형광)에 대한 각 샘플 내에 몇몇 영역으로부터 100x 배율하에 66.7 ms (15개 프레임/s)의 시간 해상도에서 15 s 무비를 캡처하였다. 그 다음, 첨단 영상 처리 소프트웨어를 사용하여, 3.335 s (50개 프레임) 이상의 시간 척도에 걸쳐 다중 입자의 개별 궤도를 측정하였다. 생성 수송 데이터를 궤도-평균 속도 $V_{\text{평균}}$, 즉, 그의 궤도에 대해 평균낸 개별 입자의 속도, 및 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$, 즉, 입자의 앙상블에 대해 평균낸 $V_{\text{평균}}$ 의 형태로 여기에 제시하였다. 상이한 샘플 간의 용이한 비교를 가능하게 하고 CVM 샘플의 관통성의 자연 가변성에 대하여 속도 데이터를 규정화하기 위해, 방정식 1에 나타난 식에 따라 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 결정하였다.

[0454]

제조된 나노입자의 이동성을 정량화하기 전에, 점액 샘플 중의 그의 공간 분포를 낮은 배율 (10x, 40x)로 현미

경 검사에 의해 평가하였다. 피렌/메토셀 나노현탁액은 CVM 중에서 균일 분포를 달성하지 않았고 점액 메쉬(mesh) 크기보다 훨씬 큰 도메인으로 강력하게 응집된 것으로 밝혀졌다 (테이터는 나타나지 않음). 이러한 응집은 점막부착 거동의 징표가 되며 점액 관통을 효과적으로 방지한다. 따라서, 입자 이동성의 추가의 정량적 분석은 불필요한 것으로 여겨졌다. 양성 대조군과 유사하게, 모든 다른 시험된 피렌/안정화제 시스템은 CVM 중에서 상당히 균일한 분포를 달성하였다. 다중 입자 추적에 의하면, 양성 대조군에 대한 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 이 음성 대조군에 대한 것보다 상당히 크다는 것에 의해 입증된 바와 같이, 모든 시험된 샘플에서 음성 대조군은 매우 제약을 받았으며, 한편 양성 대조군은 매우 이동성인 것으로 확인되었다 (표 4).

표 4

CVM 중 피렌/안정화제 나노입자 (샘플) 및 대조군에 대한 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ (um/s) 및 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$

안정화제	음성 대조군		양성 대조군		샘플		샘플 (상대)	
	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$	SD
플루로닉 F127	0.58	0.18	5.97	0.54	6.25	0.72	1.05	0.18
플루로닉 F108	0.43	0.64	5.04	1.88	4.99	1.47	0.99	0.55
플루로닉 P105	0.56	0.52	4.38	1.36	4.47	2.11	1.02	0.69
플루로닉 P103	0.58	0.77	4.5	2.01	4.24	1.95	0.93	0.74
플루로닉 P123	0.56	0.44	4.56	1.44	3.99	1.66	0.86	0.54
플루로닉 L121	0.42	0.3	4.27	2.04	0.81	0.51	0.10	0.16
플루로닉 F68	0.56	0.52	4.38	1.36	0.81	0.7	0.07	0.23
플루로닉 P65	0.26	0.25	4.52	2.15	0.53	0.56	0.06	0.15
플루로닉 F87	0.95	1.6	5.06	1.34	0.74	0.78	-0.05	-0.43
플루로닉 F38	0.26	0.1	5.73	0.84	0.54	0.29	0.05	0.06
폴리코트 IR	0.62	0.62	5.39	0.55	0.92	0.81	0.06	0.22
콜리돈 17	1.69	1.8	5.43	0.98	0.82	0.59	-0.23	-0.52
콜리돈 25	0.41	0.34	5.04	0.64	1.29	1.09	0.19	0.25
콜리돈 30	0.4	0.2	4.28	0.57	0.35	0.11	-0.01	0.06
메토셀 E50**								
메토셀 K100**								
트윈 20	0.77	0.93	5.35	1.76	1.58	2.02	0.18	0.49
트윈 80	0.46	0.34	3.35	1.89	0.94	0.5	0.17	0.24
솔루블 HS	0.42	0.13	3.49	0.5	0.8	0.6	0.12	0.20
트리톤 X100	0.26	0.13	4.06	1.11	0.61	0.19	0.09	0.07
틸록사폴	0.5	0.5	3.94	0.58	0.42	0.23	-0.02	-0.16
크레모포르 RH40	0.48	0.21	3.2	0.97	0.49	0.24	0.00	0.12
SDS	0.3	0.12	5.99	0.84	0.34	0.15	0.01	0.03
CTAB	0.39	0.09	4.75	1.79	0.32	0.31	-0.02	-0.07

* 안정한 나노현탁액을 생성시키지 않았고, 따라서 점액-관통이 아님 (CVM 중 속도는 측정되지 않음)

** CVM 중에서 응집되었고, 따라서 점액-관통이 아님 (CVM 중 속도는 측정되지 않음)

특정 (그러나, 중요하게도, 모두는 아님) 표면변경제의 존재하에 수득된 나노입자는 양성 대조군과 동일 속도로 또는 거의 동일 속도로 CVM을 통해 이동하는 것으로 밝혀졌다. 구체적으로, 플루로닉스® F127, F108, P123, P105, 및 P103으로 안정화된 피렌 나노입자는, 표 4 및 도 2A에 나타난 바와 같이, 음성 대조군의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 대략 10배까지 초과하고, 실험 오차 내에서 양성 대조군의 것과 구분이 안 되는 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 나타냈다. 이들 샘플에 대해, $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값은 도 2B에 나타난 바와 같이, 0.5를 초과하였다.

다른 한편으로는, 다른 표면 변경제를 사용하여 수득된 피렌 나노입자는 0.4 이하의 각각의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값에 의해 입증되는 바와 같이 대부분 또는 완전히 부동화되었고, 대부분의 표면 변경제를 사용한 경우는 0.1 이하이었다 (표 4 및 도 2B). 게다가, 도 3A-3D는 입자의 앙상블 내에서 $V_{\text{평균}}$ 의 분포를 나타내는 히스토그램이다. 이들 히스토그램은 플루로닉스® 87 및 콜리돈 25 (대표적인 점막부착성 샘플로서 선택됨)로 안정화된 샘플의 점막부착 거동과는 대조적으로 플루로닉스® F127 및 플루로닉스® F108로 안정화된 샘플의 점액-확산(muco-diffusive) 거동 (플루로닉스® P123, P105, 및 P103으로 안정화된 샘플에 대해 유사한 히스토그램이 수득되었지만, 여기에 나타나지 않음)을 예시한다.

[0458]

피렌 나노결정을 점액 관통이 되게 하는 플루로닉스®의 특징을 확인하기 위해, 피렌/플루로닉스® 나노결정의 <V_평 >상대를 사용된 플루로닉스®의 PPO 블록의 분자량 및 PEO 중량 함량 (%)에 대하여 맵핑하였다 (도 4). 적어도, 3kDa 이상의 PPO 블록 및 약 30 wt% 이상의 PEO 함량을 갖는 그러한 플루로닉스®가 나노결정을 점액-관통이 되게 한 것으로 결론지었다. 어떤 이론에 의해서도 구속되는 것을 바라지 않으면서, 소수성 PPO 블록은 그 블록의 분자량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 약 3 kDa 이상) 코어 입자의 표면과 효과적인 회합을 제공할 수 있으며; 한편 친수성 PEO 블록은 코팅된 입자의 표면에서 존재하고 플루로닉스®의 PEO 함량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 30 wt% 이상) 뭉친 섬유와의 부착 상호작용으로부터 코팅된 입자를 차폐할 수 있는 것으로 여겨진다. 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서 표면 변경제의 PEO 함량은, 10 wt% PEO 분량은 입자를 점막부착성이 되게 하였기 때문에, 약 10 wt% 이상 (예를 들어, 약 15 wt% 이상 또는 약 20 wt% 이상)이 되도록 선택할 수 있다.

[0459]

실시예 2

[0460]

본 실시예에는 다양한 비중합체 고체 입자를 사용한 점액-관통 입자의 형성을 기재한다.

[0461]

실시예 1에 기재된 기법을 다른 비중합체 고체 입자에 적용하여 접근법의 범용성을 확인하였다. F127을 코어 입자로서 사용된 다양한 활성 약제를 코팅하는 표면 변경제로서 사용하였다. 소듐 도데실 술페이트 (SDS)를 음성 대조군으로서 선택하여 각각의 약물을 동일 화합물의 유사한 크기의 나노입자와 비교하였다. 약제 및 플루로닉스® F127 또는 SDS를 함유하는 수분산액을 입자 크기가 300 nm 미만으로 감소될 때까지 밀링 매체와 함께 밀링하였다. 표 5는 이 방법을 사용하여 밀링된 약물의 대표적 선택에 관한 입자 크기를 열거한다.

표 5

SDS 및 F127의 존재하에 밀링된 약물의 대표적 선택에 관한 입자 크기

약물	안정화제	Z-Ave D (nm)	PDI
플루티카손 프로피오네이트	F127	203	0.114
	SDS	202	0.193
푸로세מיד	F127	217	0.119
	SDS	200	0.146
이트라코나졸	F127	155	0.158
	SDS	168	0.163
프레드니솔론	F127	273	0.090
	SDS	245	0.120
로테프레드놀 에타보네이트	F127	241	0.123
	SDS	241	0.130
부테소니드	F127	173	0.112
	SDS	194	0.135
인도메타신	F127	225	0.123
	SDS	216	0.154

[0462]

[0463]

점액을 관통하는 약물 나노입자의 능력을 측정하기 위해 점액 샘플로의 나노 입자의 대량 수송을 측정하는 새로운 검정을 개발하였다. 대부분의 약물은 자연발생적으로 형광성은 아니고 따라서 입자 추적 현미경 검사 기법으로 측정하는 것은 곤란하다. 새로이 개발된 벌크 수송 검정은 분석된 입자가 형광성이거나 염료로 표지되는 것을 필요로 하지 않는다. 이 방법에서, 20 µL의 CVM을 모세관에 수집하고 한쪽 말단을 점토로 밀봉하였다. 그 다음, 모세관의 개방 말단을 20 µL의 입자의 수성 현탁액 (이는 0.5% w/v 약물임)에 잠기게 하였다. 목적하는 시간, 전형적으로 18시간 후, 현탁액으로부터 모세관을 제거하고 외부를 청결히 닦았다. 점액 샘플을 함유하는 모세관을 초원심분리관에 위치시켰다. 추출 매질을 관에 첨가하고 혼합하면서 1시간 동안 인큐베이션하였으며, 이는 모세관으로부터 점액을 제거하고 점액으로부터 약물을 추출하는 것이었다. 그 다음, 샘플을 스피닝하여 뭉친 및 다른 불용성 성분을 제거하였다. 그 다음, 추출된 샘플 중 약물의 양을 HPLC를 사용하여 정량화할 수 있었다. 이들 실험의 결과는 현미경 검사법의 것과 아주 일치하며, 이는 점액 관통 입자와 종래의 입자와의 수송에서의 분명한 차별화를 나타낸다. 약물의 대표적 선택에 대한 수송 결과를 도 5에 나타냈다. 이들 결과는 피렌을 사용한 현미경 검사 / 입자 추적에 대한 조사 결과들을 확증하고 통상의 활성 제약 화합물로

의 확장; F127로 비중합체 고체 나노입자를 코팅하는 것이 점액 관통을 향상시킨다는 것을 입증한다.

[0464]

실시에 1-2, 4-6, 및 10에서, 자궁경질의 점액 (CVM) 샘플을 18세 이상의 건강한 여성 지원자로부터 얻었다. 30초 내지 2분 동안 상품 팜플렛(product literature)에 의해 기재된 바와 같이 소프트컵(Softcup)[®] 월경 수집 컵(menstrual collection cup)을 질관(vaginal tract)에 삽입함으로써 CVM을 수집하였다. 제거 후 그 다음, 50 mL 원심분리관에서 ~30xG 내지 ~120xG에서의 온화한 원심분리에 의해 소프트컵[®]으로부터 CVM을 수집하였다. 실시에 1에서, CVM은 회석되지 않고 새로운 것 (냉장 조건하에 7일 이하 동안 보관됨)이 사용되었다. 실시에 1에서 사용된 모든 CVM 샘플의 장벽 및 수송을 음성 (200 nm 카르복실화 폴리스티렌 입자) 및 양성 (PEG 5K로 개질된 200 nm 폴리스티렌 입자) 대조군과 함께 입증하였다. 실시에 2에서, CVM을 동결건조시키고 복원시켰다. 실시에 2에서, 점액을 -50 °C에서 동결시킨 다음 건조할 때까지 동결건조시켰다. 그 다음, 샘플을 -50°C에서 보관하였다. 사용 전에, 고체를 절구와 절구공이를 사용하여 미세 분말로 분쇄한 다음 원래 부피 내지 원래 부피의 2배에 해당하는 최종 부피까지 물을 첨가하여 점액을 복원시켰다. 그 다음, 복원된 점액을 12시간 동안 4 °C에서 인큐베이션하고 실시에 2에 기재된 바와 같이 사용하였다. 실시에 2에서 사용된 모든 CVM 샘플의 장벽 및 수송을 음성 (200 nm 카르복실화 폴리스티렌 입자) 및 양성 (F127 코팅된 200 nm 폴리스티렌 입자) 대조군과 함께 입증하였다.

[0465]

실시에 3

[0466]

본 실시예는 약물 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)를 포함하는 코어를 사용한 점액-관통 입자의 형성을 기재한다.

[0467]

비중합체 고체 입자의 전달에서 향상된 점액 관통의 값을 입증하기 위해, 로테프레드놀 에타보네이트의 MPP 제제 (LE MPP; 실시에 2에 기재된 방법에 의해 제조된 플루로닉[®] F127로 코팅된 LE 입자)를 현재 시판되는 제제, 로테맥스[®]와 비교하였다. 로테맥스[®]는 안구 표면 염증의 치료를 위해 승인된 스테로이드 점안액이다. 종래의 입자, 예컨대 로테맥스[®] 중의 것은 눈 속에서 주변의 신속히 클리어런스된 점액층에 의해 널리 포착되고, 따라서 또한 신속히 클리어런스된다. LE MPP는 점액에 부착하는 것을 피하고, 점액을 효과적으로 관통할 수 있어, 하층의 조직으로 직접 지속된 약물 방출을 촉진시킨다. 표적 부위에서 약물 노출을 향상시키는 것으로 전체 용량이 감소가능하게 될 것이고, 이는 환자의 순응도 및 안전성을 증가시킨다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 LE MPP의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 로테맥스[®]의 등가 용량과 비교하여 안검 결막, 안구 결막, 및 각막에서 상당히 더 높은 약물 수준이 초래되었다 (도 6A-6C). 2시간에서 MPP로부터의 LE 수준은 로테맥스[®]로부터 보다 6, 3, 및 8배가 더 높았다 (안검, 안구, 및 각막, 각각). 특히, MPP로부터의 LE 수준은 30분에서 로테맥스[®]로부터의 수준보다 2시간에서 대략 2배 더 높다. 이들 결과는 시판 제제에 비해 MPP 기술로 인해 향상된 노출이 달성가능하다는 것을 입증한다.

[0468]

실시에 4

[0469]

다음은 특정 폴리(비닐 알콜) 중합체 (PVA)의 물리적 흡착에 의해 미리 조립된 중합체 입자로부터 점액-관통 입자를 형성시키는 방법의 비제한적 예를 기재한다. 카르복실화 폴리스티렌 나노입자 (PSCOO)를 정착된 강력한 점막부착 거동을 갖는, 미리 조립된 입자 / 코어 입자로서 사용하였다. PVA는 코어 입자 주위에 코팅물을 형성하는 표면 변경제로서 작용하였다. 다양한 분자량 (MW) 및 가수분해도의 PVA를 평가하여 점액을 관통하는데 있어 코팅된 입자의 유효성을 결정하였다.

[0470]

PSCOO 입자를 다양한 PVA 중합체의 존재하에 수용액에서 인큐베이션하여, 점액 구성성분과의 입자 상호작용을 최소화하여 점액 중 신속한 입자 관통을 야기할 것인 점막불활성 코팅물로 특정 PVA가 코어 입자를 물리적으로 (비공유적으로) 코팅할 수 있는지를 결정하였다. 이들 실험에서, PVA는 코어 입자 주위에 코팅물로서 작용을 하였고, 생성 입자를 점액 중 그의 이동성에 대해 시험하였지만, 다른 실시양태에서, PVA는 점액 중 입자의 이동성을 증가시킬 수 있는 다른 표면 변경제와 교체될 수 있다. 시험된 PVA는 2 kDa 내지 130 kDa의 평균 분자량 및 75% 내지 99%의 평균 가수분해도 범위이었다. 시험된 PVA는, 상기에 나타낸 표 1에 열거되어 있다.

[0471]

입자 개질 공정은 다음과 같았다: 200 nm 카르복실화-개질된 적색 형광 폴리스티렌 나노입자 (PSCOO)를 인비트로젠으로부터 구매하였다. PSCOO 입자 (0.4 - 0.5 wt%)를 실온에서 1시간 이상 동안 PVA 수용액 (0.4 - 0.5 wt%)에서 인큐베이션하였다.

[0472]

인간 자궁경질의 점액 (CVM) 중 개질된 나노입자의 이동성 및 분포를 형광 현미경 검사 및 다중 입자 추적 소프트웨어를 사용하여 특성화하였다. 전형적인 실험에서, $\leq 0.5 \mu\text{L}$ 의 인큐베이션된 나노현탁액 (상응하는 PVA의 0.5 wt% 수용액으로 $\sim 10\times$ 희석)을 대조군과 함께 $20 \mu\text{L}$ 의 새로운 CVM에 첨가하였다. 종래의 나노입자 (200 nm 청색 형광 카르복실레이트-개질된 폴리스티렌 마이크로스피어, 인비트로젠으로부터 입수)를 음성 대조군으로서 사용하여 CVM 샘플의 차단 특성(barrier property)을 확인하였다. PEG 2 kDa로 공유적으로 코팅된 황록색 형광 폴리스티렌 나노입자를 정착된 MPP 거동을 갖는 양성 대조군으로서 사용하였다. CCD 카메라가 장착된 형광 현미경을 사용하여, 입자의 각각의 유형, 즉 샘플 (텍사스 레드(Texas Red) 필터 세트를 통해 관찰), 음성 대조군 (DAPI 필터 세트를 통해 관찰), 및 양성 대조군 (FITC 필터 세트를 통해 관찰)에 대한 각 샘플 내에 몇몇 영역으로부터 $100\times$ 배율하에 66.7 ms (15 개 프레임/s)의 시간 해상도에서 15 s 무비를 캡처하였다. 그 다음, 첨단 영상 처리 소프트웨어를 사용하여, 3.335 s (50 개 프레임) 이상의 시간 척도에 걸쳐 다중 입자의 개별 궤도를 측정하였다. 생성 수송 데이터를 궤도-평균 속도 $V_{\text{평균}}$, 즉, 그의 궤도에 대해 평균낸 개별 입자의 속도, 및 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$, 즉, 입자의 앙상블에 대해 평균낸 $V_{\text{평균}}$ 의 형태로 여기에 제시하였다. 상이한 샘플 간의 용이한 비교를 가능하게 하고 CVM 샘플의 관통성의 자연 가변성에 대하여 속도 데이터를 규정화하기 위해, 방정식 1에 나타난 식에 따라 그 다음, 앙상블-평균 (절대) 속도를 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 로 전환시켰다. 다중 입자 추적에 의하면 양성 및 음성 대조군에 대한 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 의 차이에 의해 입증된 바와 같이, 모든 시험된 CVM 샘플에서 음성 대조군은 제약을 받았으며, 한편 양성 대조군은 이동성인 것으로 확인되었다 (표 6).

표 6

CVM 중 다양한 PVA (샘플) 및 대조군을 사용하여 인큐베이션된 나노입자의 수송: 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$) 및 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$

안정화제	음성 대조군		양성 대조군		샘플		샘플 (상대)	
	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$	SD
PVA2K75	1.39	0.33	3.3	0.68	3.44	0.7	1.07	0.59
PVA9K80	0.4	0.08	5.13	1.16	4.88	1.74	0.95	0.44
PVA13K87	0.56	0.61	5.23	1.24	4.92	1.77	0.93	0.49
PVA31K87	0.53	0.63	4.48	1.38	3.69	1.94	0.80	0.60
PVA57K86	0.5	0.25	5.74	1.11	4.76	0.91	0.81	0.25
PVA85K87	0.29	0.28	4.25	0.97	4.01	0.71	0.94	0.31
PVA105K80	0.98	0.52	5.44	0.86	4.93	0.66	0.89	0.27
PVA130K87	1.41	0.56	3.75	0.82	3.57	0.6	0.92	0.53
PVA95K95	0.51	0.36	3.19	0.68	0.45	0.19	-0.02	-0.15
PVA13K98	0.43	0.17	3.42	1.65	0.5	0.76	0.02	0.26
PVA31K98	0.41	0.23	6.03	1.19	0.26	0.14	-0.03	-0.05
PVA85K99	0.28	0.1	4.7	0.82	0.53	0.77	0.06	0.18

[0473]

[0474]

특정 (그러나, 흥미롭게도, 모두는 아님) PVA의 존재하에 인큐베이션된 나노입자는 양성 대조군과 동일 속도로 또는 거의 동일 속도로 CVM을 통해 수송된 것으로 밝혀졌다. 구체적으로, PVA2K75, PVA9K80, PVA13K87, PVA31K87, PVA57K86, PVA85K87, PVA105K80, 및 PVA130K87로 안정화된 입자는 음성 대조군의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 상당히 초과하고, 실험 오차 내에서 양성 대조군의 것과 구분이 안 되는 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 나타냈다. 결과를 표 6 및 도 7A에 나타냈다. 이들 샘플에 대해, $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값은 도 7B에 나타난 바와 같이, 0.5를 초과하였다.

[0475]

다른 한편으로는, PVA95K95, PVA13K98, PVA31K98, 및 PVA85K99와 함께 인큐베이션된 나노입자는 0.1 이하의 각각의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값에 의해 입증되는 바와 같이 (표 6 및 도 7B) 대부분 또는 완전히 부동화되었다.

[0476]

입자를 점액 관통이 되게 하는 PVA의 특징을 확인하기 위해, 다양한 PVA와 함께 인큐베이션에 의해 제조된 나노입자의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 사용된 PVA의 MW 및 가수분해도에 대하여 맵핑하였다 (도 8). 적어도, 95% 미만의 가수분해도를 갖는 그러한 PVA가 나노결정을 점액-관통이 되게 한 것으로 결론지었다. 어떤 이론에 의해서도 구속되는 것을 바라지 않으면서, PVA의 가수분해되지 않은 (비닐 아세테이트) 단위는 PVA 중 이들 세그먼트의 함량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 5% 초과) 코어 입자의 표면과 효과적인 소수성 회합을 제공할 수 있으며; 한편 코팅된 입자의 표면에서 존재하는 PVA의 친수성 (비닐 알콜) 단위는 이들을 친수성이 되게 하고 점액과의 부착 상호작용으로부터 코팅된 입자를 차폐할 수 있는 것으로 여겨진다.

- [0477] 물리적 흡착에 의해 점막부착성 입자를 점액-관통 입자로 전환시키는 구체적 PVA 등급의 능력을 추가로 확인하기 위해, 다양한 PVA와 함께 인큐베이션된 PSCOO 나노입자를 벌크 수송 검정을 사용하여 시험하였다. 이 방법에서, 20 μ L의 CVM을 모세관에 수집하고 한쪽 말단을 점토로 밀봉하였다. 그 다음, 모세관의 개방 말단을 20 μ L의 입자의 수성 현탁액 (이는 0.5% w/v 약물임)에 잠기게 하였다. 목적하는 시간, 전형적으로 18시간 후, 현탁액으로부터 모세관을 제거하고 외부를 청결히 닦았다. 점액 샘플을 함유하는 모세관을 초원심분리관에 위치시켰다. 추출 매질을 관에 첨가하고 혼합하면서 1시간 동안 인큐베이션하였으며, 이는 모세관으로부터 점액을 제거하고 점액으로부터 약물을 추출하는 것이었다. 그 다음, 샘플을 스피닝하여 뮤신 및 다른 불용성 성분을 제거하였다. 그 다음, 추출된 샘플 중 약물의 양을 HPLC를 사용하여 정량화할 수 있었다. 이들 실험의 결과는 현미경 검사법의 것과 아주 일치하며, 이는 양성 (점액-관통 입자)와 음성 대조군 (종래의 입자)와의 수송에서의 분명한 차별화를 나타낸다. 다양한 PVA와 함께 인큐베이션된 PSCOO 나노입자에 대한 벌크 수송 결과들도 9에 나타났다. 이들 결과는 다양한 PVA와 함께 인큐베이션된 PSCOO 나노입자를 사용한 현미경 검사 / 입자 추적에 대한 조사 결과들을 확증하고 부분적으로 가수분해된 PVA와 함께 나노입자를 인큐베이션하는 것이 점액 관통을 향상시킨다는 것을 입증한다.
- [0478] 실시예 5
- [0479] 다음은 특정 폴리(비닐 알콜) 중합체 (PVA)의 존재하에 유화 공정에 의해 점액-관통 입자를 형성시키는 방법의 비제한적 예를 기재한다. 폴리락티드 (PLA), 생체분해성 제약상 관련 중합체를 수-중-유 유화 공정을 통해 코어 입자를 형성하는 물질로서 사용하였다. PVA는 제조된 코어 입자 주위에 코팅물을 형성하는 표면 변경제 및 에멀전 안정화제로서 작용을 하였다. 다양한 분자량 (MW) 및 가수분해도의 PVA를 평가하여 점액을 관통하는데 있어 형성된 입자의 유효성을 결정하였다.
- [0480] 디클로로메탄 중 PLA 용액을 다양한 PVA 중합체의 존재하에 수용액에서 유화하여, 점액 중 신속한 입자 관통을 야기할 것인 코팅물로 특정 PVA가 생성된 나노입자의 표면을 물리적으로 (비공유적으로) 코팅할 수 있는지를 결정하였다. 이들 실험에서, PVA는 고화시, 코어 입자를 형성하는 유화된 유기 상의 액적 주위에 안정화 코팅물을 형성하는 계면활성제로서 작용을 하였다. 생성 입자를 점액 중 그의 이동성에 대해 시험하였지만, 다른 실시양태에서, PVA는 점액 중 입자의 이동성을 증가시킬 수 있는 다른 표면 변경제와 교체될 수 있다. 시험된 PVA는 2 kDa 내지 130 kDa의 평균 분자량 및 75% 내지 99%의 평균 가수분해도 범위이었다. 시험된 PVA는, 상기에 나타난 표 1에 열거되어 있다.
- [0481] 유화-용매 증발 공정은 다음과 같았다: 디클로로메탄 중 대략 0.5 mL의, 20-40 mg/ml PLA의 용액 (폴리락티드 등급 100DL7A, 서모텍으로부터 구매)을 초음파처리에 의해 대략 4 mL의 PVA 수용액 (0.5 - 2 wt%)에서 유화시켜 <500 nm의 목표 수-평균 입자 크기를 갖는 안정한 에멀전을 획득하였다. 획득된 에멀전을 즉시 실온에서 감압하에 철저한 회전 증발에 적용시켜 유기 용매를 제거하였다. 획득된 현탁액을 1 마이크로미터 유리 섬유 필터를 통해 여과하여 임의의 집적체를 제거하였다. 표 7은 다양한 PVA를 사용하여 이러한 유화 절차에 의해 획득된 나노현탁액의 입자 크기 특징을 열거한다. 모든 경우에, 형광 유기 염료 나일 레드(Nile Red)를 유화된 유기 상에 첨가하여 생성 입자를 형광 표지하였다.

표 7

다양한 PVA를 사용한 유화 공정에 의해 수득된 나노현탁액 중 DLS에 의해 측정된 입자 크기

PVA 등급	Z-Ave D (nm)	N-Ave D (nm)
PVA2K75	186	156
PVA10K80	208	173
PVA13K98	245	205
PVA31K87	266	214
PVA31K98	245	228
PVA85K87	356	301
PVA85K99	446	277
PVA95K95	354	301
PVA105K80	361	300
PVA130K87	293	243

[0482]

[0483]

인간 자궁경질의 점액 (CVM) 중 제조된 나노입자의 이동성 및 분포를 형광 현미경 검사 및 다중 입자 추적 소프트웨어를 사용하여 특성화하였다. 전형적인 실험에서, $\leq 0.5 \mu\text{L}$ 의 나노현탁액 (필요한 경우, $\sim 0.5 \text{ wt\%}$ 의 PVA 농도로 희석)을 대조군과 함께 $20 \mu\text{L}$ 의 새로운 CVM에 첨가하였다. 종래의 나노입자 (200 nm 청색 형광 카르복실레이트-개질된 폴리스티렌 마이크로스피어, 인비트로젠으로부터 입수)를 음성 대조군으로서 사용하여 CVM 샘플의 차단 특성을 확인하였다. PEG 2 kDa로 공유적으로 코팅된 황록색 형광 폴리스티렌 나노입자를 정착된 MPP 거동을 갖는 양성 대조군으로서 사용하였다. CCD 카메라가 장착된 형광 현미경을 사용하여, 입자의 각각의 유형, 즉 샘플 (캡슐화된 나일 레드로 인해 텍사스 레드 필터 세트를 통해 관찰), 음성 대조군 (DAPI 필터 세트를 통해 관찰), 및 양성 대조군 (FITC 필터 세트를 통해 관찰)에 대한 각 샘플 내에 몇몇 영역으로부터 $100\times$ 배율 하에 66.7 ms (15 개 프레임/s)의 시간 해상도에서 15 s 무비를 캡처하였다. 그 다음, 첨단 영상 처리 소프트웨어를 사용하여, 3.335 s (50 개 프레임) 이상의 시간 척도에 걸쳐 다중 입자의 개별 궤도를 측정하였다. 생성 수송 데이터를 궤도-평균 속도 $V_{\text{평균}}$, 즉, 그의 궤도에 대해 평균낸 개별 입자의 속도, 및 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$, 즉, 입자의 앙상블에 대해 평균낸 $V_{\text{평균}}$ 의 형태로 여기에 제시하였다. 상이한 샘플 간의 용이한 비교를 가능하게 하고 CVM 샘플의 관통성의 자연 가변성에 대하여 속도 데이터를 규정화하기 위해, 방정식 1에 나타난 식에 따라 그 다음, 앙상블-평균 (절대) 속도를 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 로 전환시켰다. 다중 입자 추적에 의하면 양성 및 음성 대조군에 대한 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 의 차이에 의해 입증된 바와 같이, 모든 시험된 CVM 샘플에서 음성 대조군은 제약을 받았으며, 한편 양성 대조군은 이동성인 것으로 확인되었다 (표 8).

표 8

CVM 중 다양한 PVA (샘플) 및 대조군을 사용하여 유화 공정에 의해 수득된 PVA 나노입자의 수송: 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$) 및 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$

안정화제	음성 대조군		양성 대조군		샘플		샘플 (상대)	
	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$	SD
PVA2K75	0.95	0.64	5.5	0.92	5.51	1.2	1.00	0.39
PVA9K80	0.72	0.47	5.61	0.79	4.6	1.5	0.79	0.35
PVA31K87	0.63	0.60	4.94	1.50	3.36	1.84	0.63	0.51
PVA85K87	0.57	0.4	4.49	1.21	2.9	1.56	0.59	0.45
PVA105K80	0.69	0.56	4.85	1.54	3.55	1.26	0.69	0.43
PVA130K87	0.95	0.54	4.98	1.25	3.46	1.23	0.62	0.39
PVA95K95	1.39	1.28	5.72	1.57	1.63	1.5	0.06	0.46
PVA13K98	1.02	0.49	5.09	0.99	2.61	1.54	0.39	0.41
PVA31K98	1.09	0.6	5.09	0.9	2.6	1.13	0.38	0.34
PVA85K99	0.47	0.33	5.04	2.2	0.81	0.77	0.07	0.19

[0484]

[0485] 특정 (그러나, 흥미롭게도, 모두는 아님) PVA의 존재하에 제조된 나노입자는 양성 대조군과 동일 속도로 또는 거의 동일 속도로 CVM을 통해 수송된 것으로 밝혀졌다. 구체적으로, PVA2K75, PVA9K80, PVA13K87, PVA31K87, PVA85K87, PVA105K80, 및 PVA130K87로 안정화된 입자는, 표 8 및 도 10A에 나타난 바와 같이, 음성 대조군의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 상당히 초과하고, 실험 오차 내에서 양성 대조군의 것과 구분이 안 되는 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 나타냈다. 이들 샘플에 대해, $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값은 도 10B에 나타난 바와 같이, 0.5를 초과하였다.

[0486] 다른 한편으로는, PVA95K95, PVA13K98, PVA31K98, 및 PVA85K99를 사용하여 수득된 피렌 나노입자는 0.4 이하의 각각의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값에 의해 입증되는 바와 같이 (표 8 및 도 10B) 대부분 또는 완전히 부동화되었다. 입자를 점액 관통이 되게 하는 PVA의 특징을 확인하기 위해, 다양한 PVA를 사용하여 제조된 나노입자의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 를 사용된 PVA의 MW 및 가수분해도에 대하여 맵핑하였다 (표 6 및 도 7B). 적어도, 95% 미만의 가수분해도를 갖는 그러한 PVA가 나노결정을 점액-관통이 되게 한 것으로 결론지었다. 어떤 이론에 의해서도 구축되는 것을 바라지 않으면서, PVA의 가수분해되지 않은 (비닐 아세테이트) 단위는 PVA 중 이들 세그먼트의 함량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 5% 초과) 코어 입자의 표면과 효과적인 소수성 회합을 제공할 수 있으며; 한편 코팅된 입자의 표면에서 존재하는 PVA의 친수성 (비닐 알콜) 단위는 이들을 친수성이 되게 하고 점액과의 부착 상호작용으로부터 코팅된 입자를 차폐할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0487] 실시예 6

[0488] 다음은 특정 폴리(비닐 알콜) 중합체 (PVA)의 존재하에 밀링에 의해 점액-관통 비중합체 고체 입자를 형성시키는 방법의 비제한적 예를 기재한다. 피렌, 소수성 모델 화합물을 밀링에 의해 가공된 코어 입자로서 사용하였다. PVA는 코어 입자 주위에 코팅물을 형성하는 표면 변경제 및 코어 입자의 입자 크기 감소를 촉진시키는 밀링 조제로서 작용을 하였다. 다양한 분자량 (MW) 및 가수분해도의 PVA를 평가하여 점액을 관통하는데 있어 밀링된 입자의 유효성을 결정하였다.

[0489] 피렌을 다양한 PVA의 존재하에 수반산액에서 밀링하여 특정 MW 및 가수분해도의 PVA가, 1) 수백 나노미터로의 입자 크기 감소에 보조할 수 있는지 및 2) 점액 구성성분과의 입자 상호작용을 최소화하고 점액 부착을 방지할 것인 점막불활성 코팅물로 생성된 나노입자의 표면을 물리적으로 (비공유적으로) 코팅할 수 있는지를 결정하였다. 이들 실험에서, PVA는 코어 입자 주위에 코팅물로서 작용을 하였고, 생성 입자를 점액 중 그의 이동성에 대해 시험하였다. 시험된 PVA는 2 kDa 내지 130 kDa의 평균 분자량 및 75% 내지 99%의 평균 가수분해도 범위이었다. 시험된 PVA는, 상기에 나타난 표 1에 열거되어 있다. 제약상 관련 부형제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (폴리돈), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (메토셀), 트윈, 스팬 등을 포함한, 표 2에 열거된 다양한 다른 중합체, 올리고머, 및 소분자를 유사한 방식으로 시험하였다.

표 9

모델 화합물로서 피렌을 사용하여 시험된 다른 표면 변경제

화합물	등급
폴리비닐피롤리돈 (PVP)	콜리돈 17 콜리돈 25 콜리돈 30
PVA-폴리(에틸렌 글리콜) 그래프트-공중합체	콜리코트 IR
히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)	메토셀 E50 메토셀 K100
비이온성 폴리옥시에틸렌 계면활성제	솔루볼 HS 15 스펜 20 스펜 80 트리톤 X100 트윈 20 트윈 80 틸록사폴
비이온성 소분자 계면활성제	옥틸 글루코사이드
이온성 소분자 계면활성제	세틸트리메틸암모늄 브로마이드 (CTAB) 소듐 도데실 술페이트 (SDS)

[0490]

[0491]

피렌 및 상기 열거된 표면 변경제 중 하나를 함유하는 수분산액을 입자 크기가 (동적 광 산란에 의해 측정된 바) 500 nm 미만으로 감소될 때까지 밀링 매체와 함께 교반하였다. 표 10은 다양한 표면 변경제의 존재하에 밀링에 의해 수득된 피렌 입자의 입자 크기 특징을 열거한다. 스핀 20, 스핀 80, 또는 옥틸 글루코시드를 표면 변경제로서 사용한 경우, 안정한 나노현탁액을 수득할 수 없었다. 따라서, 입자 크기 감소를 효과적으로 보조하지 못함으로 인해 이들 표면 변경제를 추가 조사에서 제외시켰다.

표 10

다양한 표면 변경제를 사용하여 피렌의 밀링에 의해 수득된 나노현탁액 중 DLS에 의해 측정된 입자 크기

안정화제	Z-Ave D (nm)	N-Ave D (nm)
PVA2K75	340	301
PVA9K80	380	337
PVA13K87	375	326
PVA13K98	396	314
PVA31K87	430	373
PVA31K98	344	220
PVA85K87	543	434
PVA85K99	381	236
PVA95K95	534	392
PVA130K87	496	450
콜리돈 17	237	163
콜리돈 25	307	210
콜리돈 30	255	185
콜리코트 IR	364	192
메토셀 E50	244	160
메토셀 K100	375	216
트윈 20	567	381
트윈 80	553	322
솔루볼 HS	576	378
트리톤 X100	410	305
틸록사폴	334	234
크레모포르 RH40	404	373
스핀 20	측정 불가능*	
스핀 80	측정 불가능*	
옥틸 글루코시드	측정 불가능*	
SDS	603	377
CTAB	432	354

* 스핀 20, 스핀 80, 옥틸 글루코시드를 사용한 밀링은 피렌 입자 크기를 효과적으로 감소시키고 안정한 나노현탁액을 생성시킬 수 없었다.

[0492]

[0493]

인간 자궁경질의 점액 (CVM) 중 제조된 피렌 나노입자의 이동성 및 분포를 형광 현미경 검사 및 다중 입자 추적 소프트웨어를 사용하여 특성화하였다. 전형적인 실험에서, ≤ 0.5 μ L의 나노현탁액 (필요한 경우, ~1 %의 계면활성제 농도로 희석)을 대조군과 함께 20 μ L의 새로운 CVM에 첨가하였다. 종래의 나노입자 (200 nm 황록색 형광 카르복실레이트-개질된 폴리스티렌 마이크로스피어, 인비트로젠으로부터 입수)를 음성 대조군으로서 사용하여 CVM 샘플의 차단 특성을 확인하였다. PEG 5 kDa로 공유적으로 코팅된 적색 형광 폴리스티렌 나노입자를 정착된 MPP 거동을 갖는 양성 대조군으로서 사용하였다. CCD 카메라가 장착된 형광 현미경을 사용하여, 입자의 각각의 유형, 즉 샘플 (피렌), 음성 대조군, 및 양성 대조군 (대조군으로부터 별개로 피렌 나노입자의 관찰을 가능하게 한 피렌의 네추럴 블루 형광)에 대한 각 샘플 내에 몇몇 영역으로부터 100x 배율하에 66.7 ms (15개 프레임/s)의 시간 해상도에서 15 s 무비를 캡처하였다. 그 다음, 첨단 영상 처리 소프트웨어를 사용하여, 3.335 s (50개 프레임) 이상의 시간 척도에 걸쳐 다중 입자의 개별 궤도를 측정하였다. 생성 수송 데이터를 케

도-평균 속도 $V_{\text{평균}}$, 즉, 그의 궤도에 대해 평균낸 개별 입자의 속도, 및 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$, 즉, 입자의 앙상블에 대해 평균낸 $V_{\text{평균}}$ 의 형태로 여기에 제시하였다. 상이한 샘플 간의 용이한 비교를 가능하게 하고 CVM 샘플의 관통성의 자연 가변성에 대하여 속도 데이터를 규정화 하기 위해, 방정식 1에 나타난 식에 따라 그 다음, 앙상블-평균 (절대) 속도를 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 로 전환시켰다.

[0494]

피렌 입자의 이동성을 정량화하기 전에, 점액 샘플 중의 그의 공간 분포를 육안으로 평가하였다. 피렌/메토셀 나노현탁액은 CVM 중에서 균일 분포를 달성하지 않았고 점액 메시 크기보다 훨씬 큰 도메인으로 강력하게 응집된 것으로 밝혀졌다 (데이터는 나타내지 않음). 이러한 응집은 점막부착 거동의 징표가 되며 점액 관통을 효과적으로 방지한다. 따라서, 입자 이동성의 추가의 정량적 분석은 불필요한 것으로 여겨졌다. 양성 대조군과 유사하게, 모든 다른 시험된 피렌/안정화제 시스템은 CVM 중에서 상당히 균일한 분포를 달성하였다. 다중 입자 추적에 의하면 양성 및 음성 대조군에 대해 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 에서의 차이에 의해 입증된 바와 같이, 모든 시험된 CVM 샘플에서 음성 대조군은 제약을 받았으며, 한편 양성 대조군은 이동성인 것으로 확인되었다 (표 11).

표 11

CVM 중 다양한 표면 변경제 및 대조군을 사용하여 수득된 피렌 나노입자 (샘플)의 수송: 앙상블-평균 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$) 및 상대 샘플 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$

안정화제	음성 대조군		양성 대조군		샘플		샘플 (상대)	
	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$	SD
PVA2K75	0.4	0.24	5.73	0.73	4.73	1.08	0.81	0.24
PVA9K80	0.36	0.20	6.00	0.70	6.19	1.13	1.03	0.24
PVA13K87	1.01	1.21	5.09	0.98	4.54	1.03	0.87	0.51
PVA31K87	1.28	1.14	4.88	0.6	4.57	1.123	0.91	0.55
PVA85K87	1.05	0.9	4.1	0.57	3.3	0.98	0.74	0.51
PVA130K87	0.51	0.82	5.29	0.73	4.12	1.49	0.76	0.40
PVA95K95	0.4	0.27	4.53	1.03	0.67	0.6	0.07	0.16
PVA13K98	0.61	0.42	2.13	0.99	1.29	0.57	0.45	0.56
PVA31K98	0.68	0.87	5.77	1.24	2.69	2.02	0.39	0.45
PVA85K99	0.43	0.23	5.42	0.97	2.23	1.60	0.36	0.33
콜리코트 IR	0.62	0.62	5.39	0.55	0.92	0.81	0.06	0.22
콜리돈 17	1.69	1.8	5.43	0.98	0.82	0.59	-0.23	-0.52
콜리돈 25	0.41	0.34	5.04	0.64	1.29	1.09	0.19	0.25
콜리돈 30	0.4	0.2	4.28	0.57	0.35	0.11	-0.01	0.06
메토셀 E50*								
메토셀 K100*								
트윈 20	0.77	0.93	5.35	1.76	1.58	2.02	0.18	0.49
트윈 80	0.46	0.34	3.35	1.89	0.94	0.5	0.17	0.24
솔루블 HS	0.42	0.13	3.49	0.5	0.8	0.6	0.12	0.20
트리톤 X100	0.26	0.13	4.06	1.11	0.61	0.19	0.09	0.07
틸록사폴	0.5	0.5	3.94	0.58	0.42	0.23	-0.02	-0.16
크레모포르 RH40	0.48	0.21	3.2	0.97	0.49	0.24	0.00	0.12
SDS	0.3	0.12	5.99	0.84	0.34	0.15	0.01	0.03
CTAB	0.39	0.09	4.75	1.79	0.32	0.31	-0.02	-0.07

* CVM 중에서 응집되었고, 따라서 점액-관통이 아님 (CVM 중 속도는 측정되지 않음)

[0495]

특정 (그러나, 흥미롭게도, 모두는 아님) PVA의 존재하에 수득된 나노입자는 양성 대조군과 동일 속도로 또는 거의 동일 속도로 CVM을 통해 수송된 것으로 밝혀졌다. 구체적으로, PVA2K75, PVA9K80, PVA13K87, PVA31K87, PVA85K87, 및 PVA130K87로 안정화된 피렌 나노입자는, 표 11 및 도 12A에 나타난 바와 같이, 음성 대조군의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 상당히 초과하고, 실험 오차 내에서 양성 대조군의 것과 구분이 안 되는 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 을 나타냈다. 이들 샘플에 대해, $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값은 도 12B에 나타난 바와 같이, 0.5를 초과하였다.

[0497]

다른 한편으로는, PVA95K95, PVA13K98, PVA31K98, 및 PVA85K99를 포함한, 다른 표면 변경제를 사용하여 수득된 피렌 나노입자는 0.5 이하의 각각의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{상대}}$ 값에 의해 입증되는 바와 같이 대부분 또는 완전히 부동화되었고, 대부분의 표면 변경제를 사용한 경우는 0.4 이하이었다 (표 11 및 도 12B). 게다가, 도 13A-13F는 입자의 앙상블 내에서 $V_{\text{평균}}$ 의 분포를 나타내는 히스토그램이다. 이들 히스토그램은 PVA31K98, PVA85K99, 콜리돈 25, 및 콜리코트 IR (대표적인 점막부착성 샘플로서 선택됨)로 안정화된 샘플의 점막부착 거동과는 대조적으로 PVA2K75

및 PVA9K80으로 안정화된 샘플의 점액-확산 거동 (PVA13K87, PVA31K87, PVA85K87, 및 PVA130K87로 안정화된 샘플에 대해 유사한 히스토그램이 획득되었지만, 여기에 나타내지 않음)을 예시한다.

[0498]

피렌 나노결정을 점액 관통이 되게 하는 PVA의 특징을 확인하기 위해, 다양한 PVA를 사용하여 안정화된 피렌 나노결정의 $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 상대를 사용된 PVA의 MW 및 가수분해도에 대하여 맵핑하였다 (도 14). 적어도, 95% 미만의 가수분해도를 갖는 그러한 PVA가 나노결정을 점액-관통이 되게 한 것으로 결론지었다. 어떤 이론에 의해서도 구속되는 것을 바라지 않으면서, PVA의 가수분해되지 않은 (비닐 아세테이트) 세그먼트는 PVA 중 이들 세그먼트의 함량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 5% 초과) 코어 입자의 표면과 효과적인 소수성 회합을 제공할 수 있으며; 한편 코팅된 입자의 표면에서 존재하는 PVA의 친수성 (비닐 알콜) 세그먼트는 이들을 친수성이 되게 하고 점액과의 부착 상호작용으로부터 코팅된 입자를 차폐할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0499]

실시예 7

[0500]

본 실시예는 약제를 캡슐화하는 중합체 코어로 구성된 점액-관통 입자 및 중합체 담체 없이 약물 코어로 구성된 점액-관통 입자로부터의 약제의 개선된 안과용 전달을 나타낸다.

[0501]

눈에 약제의 전달에서 향상된 점액 관통의 값을 입증하기 위해, 뉴질랜드 백색 토끼의 각막 중의 로테프레드놀 에타보네이트의 농도를 단일 등가 용량의 로테맥스[®] (로테프레드놀 에타보네이트 (LE)의 현재 시판되는 안과용 현탁액, 안구 염증의 치료용으로 명시된 연질 스테로이드), MPP1 (LE를 캡슐화하는 중합체 코어로 구성된 점액-관통 입자), 및 MPP2 (LE 코어로 구성된 점액-관통 입자)에 따라 측정하였다. MPP1 입자는 아세톤 중의 용액으로부터 수용액으로 폴리(락티드) (100DL2A 서모디스크로부터)를 사용한 로테프레드놀 에타보네이트의 나노침전에 의해 제조하였다. MPP2 입자는 실시예 2에 기재된 방법에 의해 제조하였다. MPP1 및 MPP2 입자 둘 다 플루로닉[®] F127로 코팅하였다. 도 17A 및 도 17B에 나타난 바와 같이, MPP1 및 MPP2 제제는, MPP 제제의 것과 입자의 동일한 농도를 갖는 시판 점적 약제로부터의 것과 비교하여 각막 중의 더 높은 약물 수준을 초래하였다. 어떤 이론에 의해서도 구속되는 것을 바라지 않으면서, 종래의 입자, 예컨대 로테맥스[®] 중의 것은 눈 속에서 주변의 신속히 클리어런스된 점액층에 의해 널리 포착되고, 따라서 신속히 클리어런스되며; 한편 MPP 입자는 점액에 부착하는 것을 피하고, 따라서, 안구 표면에서 장기간 체류를 달성하고 하층의 조직으로 직접 지속된 약물 방출을 촉진시키는 것이 가능한 것으로 여겨진다.

[0502]

실시예 8

[0503]

본 실시예는, 종래의 입자로는 나타나지 않은, 망막, 맥락막 및 공막을 포함한 눈 뒤쪽에 플루로닉[®] F127로 코팅된 점액-관통 입자로부터의 약제의 개선된 전달을 나타낸다. 각막 및 홍채로의 전달이 또한 종래의 입자와 비교하여 플루로닉[®] F127로 코팅된 입자로 인해 개선되었다.

[0504]

비중합체 고체 입자의 전달에서 향상된 점액 관통의 값을 입증하기 위해, 로테프레드놀 에타보네이트의 MPP 제제 (LE MPP; 실시예 2에 기재된 방법에 의해 제조된 플루로닉[®] F127로 코팅된 LE 입자)를 현재 시판되는 제제, 로테맥스[®]와 비교하였다. 로테맥스[®]는 안구 표면 염증의 치료를 위해 승인된 스테로이드 점안액이다. 종래의 입자, 예컨대 로테맥스[®] 중의 것은 눈 속에서 주변의 신속히 클리어런스된 점액층에 의해 널리 포착되고, 따라서 또한 신속히 클리어런스된다. LE MPP는 점액에 부착하는 것을 피하고, 점액을 효과적으로 관통할 수 있어, 하층의 조직으로 직접 지속된 약물 방출을 촉진시킨다. 실시예 3에 기재된 바와 같이 안구 표면으로의 전달이 향상될 뿐만 아니라, 안구의 중앙 및 뒤쪽으로의 전달도 향상되었다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 LE MPP의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 로테맥스[®]의 등가 용량과 비교하여 각막, 홍채/모양체, 방수, 망막, 맥락막, 및 공막에서 상당히 더 높은 약물 수준이 초래되었다 (도 18). 현재 시판되는 점안액은 전방 안구 장애의 치료에서 사용되나, 약물이 눈 뒤쪽에는 이르지 않기 때문에, 후방 장애를 치료하는데 효과적이지 않다. 여기서 8 mm 펀치를 사용하여 인간의 황반이 위치되는 망막, 맥락막 및 공막을 샘플 추출하였다. 눈 뒤쪽에서 LE 수준은 로테맥스[®]에 대한 검출의 한계 미만이었으며, 한편 LE MPP은 망막, 맥락막, 및 공막에 대해 LE의 검출가능한 수준을 전달하였다. 이들 결과는 통상의 접근법에 비해 비중합체 고체 MPP 접근법의 유용성을 입증한다.

[0505]

실시예 9

- [0506] 본 실시예는 약제의 나노결정 코어를 포함하는 입자의 표면 상에 플루로닉® F127의 밀도의 측정을 기재한다.
- [0507] 약제 및 플루로닉® F127을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 300 nm 미만으로 감소될 때까지 밀링 매체와 함께 밀링하였다. 밀링된 현탁액으로부터 작은 부피를 적절한 농도 (예를 들어, ~100 µg/mL)로 희석하고, z-평균 직경을 입자 크기의 대표적 측정으로서 취하였다. 그 다음 나머지 현탁액을 2개의 분취액으로 나누었다. HPLC를 사용하여, 제1 분취액을 약물 (여기서, 로테프레드놀 에타보네이트 또는 플루티카손 프로피오네이트)의 총 농도 및 표면 변경 모이어티 (여기서, 플루로닉® F127)의 총 농도에 대해 검정하였다. 다시 HPLC를 사용하여 제2 분취액을 유리 또는 미결합된 표면 변경 모이어티의 농도에 대해 검정하였다. 제2 분취액으로부터 유리 또는 미결합된 표면 변경 모이어티만을 얻기 위해, 입자, 및 따라서 입자의 결합된 표면 변경 모이어티를 초원심 분리에 의해 제거하였다. 표면 변경 모이어티의 총 농도로부터 미결합된 표면 변경 모이어티의 농도를 감함으로써, 결합된 표면 변경 모이어티의 농도를 결정할 수 있다. 또한, 약물의 총 농도를 제1 분취액으로부터 결정했기 때문에, 코어 물질과 표면 변경 모이어티와의 질량비를 결정할 수 있다. 표면 변경 모이어티의 분자량을 사용하여, 코어 물질의 질량에 대한 표면 변경 모이어티의 수를 계산할 수 있다. 이 수를 표면 밀도 측정으로 변환시키기 위해, 코어 물질의 질량당 표면적을 계산할 필요가 있다. 입자의 부피는 DLS로부터 수득된 직경을 갖는 구체의 부피로서 근사치로 계산하여 코어 물질의 질량당 표면적을 계산할 수 있게 된다. 이러한 방식으로 표면적당 표면 변경 모이어티의 수를 결정할 수 있다. 도 19는 로테프레드놀 에타보네이트 및 플루티카손 프로피오네이트에 대한 표면-모이어티 밀도의 결과를 나타낸다.
- [0508] 실시예 10
- [0509] 다음은 다양한 플루로닉® 표면 변경제의 존재하에 밀링함으로써 약물 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)를 포함하는 코어를 사용한 점액-관통 입자의 형성 방법의 비제한적 예를 기재한다.
- [0510] LE를 밀링 매체 및 안정화제의 존재하에 수분산액으로서 밀링하였다. 다양한 등급의 플루로닉 (표 12에 열거됨)을 표면 변경제로서 시험하여 특정 플루로닉 등급이, 1) 1 마이크로미터 미만(submicron) 범위의 LE의 입자 크기 감소에 보조할 수 있는지 및 2) 점액 구성성분과의 입자 상호작용을 최소화하고 점액 부착을 방지할 것인 점막불활성 코팅물로 생성된 LE 나노입자의 표면을 물리적으로 (비공유적으로) 코팅할 수 있는지를 결정하였다. 이들 실험에서, 플루로닉은 코어 입자 주위에 코팅물로서 작용을 하였고, 생성 입자를 점액 중 그의 이동성에 대해 시험하였지만, 다른 실시양태에서, 표면 변경제를 점액 중 입자의 이동성을 증가시킬 수 있는 다른 표면 변경제로 교체할 수 있다.
- [0511] LE 입자가 작고 다분산성이 낮아질 때까지 (즉, 동적 광 산란에 의해 측정된 바와 같이 z-평균 입자 직경 500 nm 미만 및 다분산 지수 <0.20) 밀링 공정을 수행하였다. 표 12는 다양한 플루로닉스®의 존재하에 밀링에 의해 수득된 LE 입자의 입자 크기 특성을 열거한다. 동적 광 산란에 의해 입자 크기를 측정하였다. 플루로닉® L31, L35, L44 또는 L81의 존재하에 LE의 밀링으로는 안정한 나노현탁액을 생성시킬 수 없었다. 따라서, 입자 크기 감소를 효과적으로 보조하지 못함으로 인해 이들 플루로닉을 추가 조사에서 제외시켰다.
- [0512] 새로운 희석되지 않은 자광경질의 점액 (CVM) 중의 제조된 나노현탁액으로부터의 LE 나노입자의 이동성은 형광 및 비-형광 나노크기의 물체의 가시화를 가능하게 하는 시토비바(CytoViva)® 고 해상도 조명 시스템(High Resolution Illumination System)을 사용하여 암계 현미경 검사에 의해 특성화하였다. 전형적인 실험에서, 현미경 슬라이드 상에 20 µL 웰에 미리 배치한(pre-deposited) 20 µL의 희석되지 않은 CVM에 0.5 µL의 나노현탁액을 첨가하였다. CCD 카메라를 사용하여, 각각의 샘플 내에서 몇몇의 무작위로 선택된 영역으로부터 100 × 배율하에 66.7 ms (15개 프레임/s)의 시간 해상도에서 15 s 무비를 캡처하였다. 독립된 관찰자에 의해 단일 맹검 실험(single-blind experiment)으로, 이동성을 증가시키는 순서로 0 내지 3의 등급으로 무비에서의 입자의 이동성을 점수를 매겼다. 점수 기준은 다음과 같다: 0-0.5 부동성; 0.51-1.5 약간 이동성; 1.51-2.5 중간 정도로 이동성; 및 2.51-3.0 매우 이동성.
- [0513] 각각의 LE/플루로닉 샘플에 대한 평균 이동성 점수를 플루로닉® 중합체의 PPO 성분의 분자량 (MW PPO) 및 PEO 성분의 중량 백분율 (%PEO)의 함수로서 도 20에 플로팅하였다. 플루로닉® F87, F108, 및 F127의 존재하에 밀링된 LE로 인해 CVM에 매우 이동성 (이동성 점수 >2.51)인 입자가 생성된 것으로 밝혀졌다. 이는 MW PPO ≥ 2.3 kDa 및 %PEO ≥ 70%의 물리적 특성을 갖는 플루로닉® 중합체에 상응한다. 플루로닉® P103, P105, 및 P123 중

에서 밀링된 LE 나노결정은 중간 정도로 이동성 (이동성 점수 1.51.-2.50)이었다. 이러한 플루로닉® 부류의 상응하는 물리적 특징은 MW PPO ≥ 3.3 kDa 및 $30\% \leq \%PEO \leq 70\%$ 이다. 플루로닉® L121, P65, F38, 및 F68은 이동성이 아닌 (이동성 점수 <0.50) LE 나노 결정을 생성시켰다. 이러한 군의 플루로닉® 중합체는 MW PPO ≤ 1.9 kDa 및 $\%PEO \leq 10\%$ 을 갖는 것을 구성한다. 그의 물리적 특성이 또한 앞서 언급된 MW PPO and $\%PEO$ 범주에 속하는 플루로닉® L31, L35, L44, 또는 L81은 작고 모노분산 입자를 생성시키지 못했고 분석에서 부동성 (이동성 점수 <0.50)인 것으로 간주되었다.

[0514]

어떤 이론에 의해서도 구속되는 것을 바라지 않으면서, 소수성 PPO 블록은 블록의 분자량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 약 2.3 kDa 이상) 코어 LE 입자의 표면과 효과적인 회합을 제공할 수 있으며; 한편 친수성 PEO 블록은 코팅된 LE 입자의 표면에서 존재하고 플루로닉®의 PEO 함량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 30 wt% 이상) 뮤신 섬유와의 부착 상호작용으로부터 코팅된 LE 입자를 차폐할 수 있는 것으로 여겨진다. 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서 표면 변경제의 PEO 함량은, 10 wt% PEO 분량은 입자를 점막부착성이 되게 하였기 때문에, 약 10 wt% 이상 (예를 들어, 약 15 wt% 이상 또는 약 20 wt% 이상)이 되도록 선택할 수 있다.

[0515]

흥미롭게도, 피렌을 코어로서 사용한 경우에 3 kDa인 것과 비교하여, LE를 코어로서 사용한 경우 높은 이동성 (이동성 점수 >2.51)을 제공하는데 필요한 PPO 블록의 분자량은 약 2.3 kDa 이상이었다. 이러한 데이터는 표면 변경제 (예를 들어, PPO 블록의 분자량)를 코팅될 코어에 따라 달리하여, 입자의 이동성을 조절할 수 있음을 시사한다.

표 12

다양한 플루로닉® 표면 변경제를 사용하여 LE의 밀링에 의해 수득된 나노현탁액 중 동적 광 산란 (DLS)에 의해 측정된 입자 크기

플루로닉® 등급	Z-평균 직경 (nm)	다분산 지수
L31 *	측정 불가능 *	측정 불가능 *
L35 *	측정 불가능 *	측정 불가능 *
L44 *	측정 불가능 *	측정 불가능 *
L81 *	측정 불가능 *	측정 불가능 *
L101 *	측정 불가능 *	측정 불가능 *
L121	343	0.18
P65	224	0.06
P103	251	0.08
P105	356	0.19
P123	281	0.12
F38	233	0.10
F68	404	0.13
F87	316	0.07
F108	294	0.12
F127	404	0.13

* 는 LE 입자 크기를 효과적으로 감소시키고 안정한 나노현탁액을 생성시킬 수 없었던 샘플을 나타낸다. 이들 샘플에 대해, Z-평균 직경은 적어도 1 μ m보다 컸고 DLS로는 측정불가능하였다.

[0516]

[0517]

실시예 11

[0518]

다음은 다른 성분, 예컨대 플루로닉®, 글리세린, 염화나트륨 (NaCl), 디소듐 에틸렌디아민테트라아세트산 (Na_2EDTA), 및 벤즈알코늄 클로라이드 (BAC)의 존재하에 약물 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)를 포함하는 코어를 사용한 점액-관통 입자 (MPP)의 형성 방법의 비제한적 예를 기재한다.

[0519]

로테프레드놀 에타보네이트 점액-관통 입자 (LE MPP)의 형성 방법은 두 연속 단계, 밀링 및 회석을 포함하였다. 밀링 단계에서, 약 2-20% 로테프레드놀 에타보네이트 (조악한 또는 미세화된 결정), 약 0.2-20% 플루로닉® F127, 약 0.5-3% 글리세린, 약 0.1-1% 염화나트륨, 및 약 0.001-0.1% EDTA를 함유하는 조악한 수성 현탁액을 밀링 매체에 존재하여 밀링하여 200 - 300 nm 범위 크기의 로테프레드놀 에타보네이트 입자의 나노현탁액을 생

성시켰다.

[0520] 후속 회석 단계에서, 밀링 매체로부터 분리된 수득된 나노결정 현탁액을 약 0.5-3% 글리세린, 약 0.1-1% 염화나트륨, 약 0.001-0.1% EDTA, 및 약 0.001-0.05% BAC를 함유하는 밀링후(post-milling) 회석제와 생성물 용기에 혼합하였다. 이러한 방식으로 약 0.1-2% 로테프레드놀 에타보네이트, 약 0.01-2% 플루로닉® F127, 약 0.5-3% 글리세린, 약 0.1-1% 염화나트륨, 약 0.001-0.1% EDTA, 및 약 0.001-0.05% BAC를 포함하는 조성물이 생성되었다.

[0521] 실시예 12

[0522] 다음은 플루로닉® F127이 제제의 점막 관통 특성에 미치는 영향의 비제한적 예를 기재한다.

[0523] 실시예 10에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제제를 형성시켰다. 도 21은 하기 제제의 점액으로의 대량 수송을 나타내는 플롯이다: 로테프레드놀 에타보네이트 및 플루로닉® F127을 포함하는 입자 (LE F127), 로테프레드놀 에타보네이트 및 소듐 도데실 황페이트를 포함하지만 플루로닉® F127은 포함하지 않는 입자 (LE SDS), 및 시판 제제 로테맥스®. 플루로닉® F127에 대한 로테프레드놀 에타보네이트의 비는 1:1 wt%이며, 한편 SDS에 대한 로테프레드놀 에타보네이트의 비는 50:1 wt%이다. 실시예 2에 기재된 절차에 따라 대량 수송을 측정하였다. 도 21에 나타난 결과는 LE F127의 점액 관통 특성이 LE SDS와 비교하여 대략 20배이고 로테맥스®와 비교하여 대략 40배이었음을 나타낸다. 로테프레드놀 에타보네이트 코어 및 F127의 코팅물을 포함하는 약물의 안과용 제제는 약물의 눈 노출을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

[0524] 실시예 13

[0525] 본 비제한적 실시예는 로테프레드놀 에타보네이트 (LE) MPP를 LE MPP의 입자 안정성, 화학 안정성, 및 약동학에 유해한 영향을 미치지 않고 종말 멸균에 의해 감마-조사할 수 있고 글리세린은 감마 조사에 대해 LE MPP에게 화학적 보호를 제공함을 나타낸다.

[0526] 제제의 감마 조사는 화학적 분해 및 유리 라디칼 발생을 유발할 수 있고 특히 수성 제제에서 우려되는 일이다. LE는 PJ-91 및 PJ-90으로 2개의 에스테르 결합의 가수분해 또는 효소적 절단을 통해 대사되도록 설계된 연결 스테로이드이다. LE가 감마 조사에 노출되는 경우, 17 α -[(에톡시카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-3-옥소안드로스타-4-엔-17-카르복실산 클로로메틸 에스테르 (테트라데카) 및 17 α -[(에톡시카르보닐)옥시]-3,11-디옥소안드로스타-1,4-디엔-17-카르복실산 클로로메틸 에스테르 (11-케토)가 형성된다. LE가 감마-조사되는 경우, 11-케토는 소량으로 나타나며, 한편 테트라데카의 양은 1% 초과로 신속히 증가한다.

[0527] LE 및 상이한 농도의 글리세린을 포함하는 제제를 실시예 10-11에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 형성시켰다. 표 13은 제제를 감마 방사선에 노출시킨 후 LE의 특정 분해물의 농도를 나타낸다. 25 kGy의 용량으로 코발트 60 감마 조사 공급원을 사용하여 감마 조사에 적용 후에 즉시 ("감마 조사 초기") 및 감마 조사에 적용 후에 4주 ("감마 조사 4주 후")에 분해물의 농도를 측정하였다. 글리세린을 전혀 사용하지 않은 LE MPP에서, 테트라데카의 양은 LE MPP의 감마 조사후 18배로 증가되었다. 그에 반해서, 감마 조사 후 1.2% 또는 2.4% 글리세린을 사용한 LE MPP에서는 테트라데카가 거의 형성되지 않았다. 놀랍게도, PJ-91 및 PJ-90의 수준은 모든 경우에 감소되었다. 비록 11-케토가 감마 조사 후에 관찰되었기 하지만, 11-케토의 수준은 0.2%를 초과하지 않았다. 결과는 글리세린이 제제에 존재하는 경우 감마 방사시 테트라데카가 훨씬 덜 생성됨을 나타내는 것이다. 상이한 농도의 글리세린을 사용하였고 (예를 들어, 1.2 wt% 및 2.4 wt%), 생성 제제는 감마 방사선에 노출 후 유사한 수준의 테트라데카를 발생시켰다. 이들 결과는 예기치 못한 것이고 등장화제로서 통상 사용되는 글리세린은 감마 방사 동안 제제에 화학적 보호할 수 있음을 시사한다.

표 13

25 kGy의 감마 방사선에 LE 제제를 노출시킨 후 LE의 농도 및 LE의 특정 분해물*

제제 조성	감마 방사선 시간	농도 (wt%)				
		PJ-90	PJ-91	LE	테트라테카	11-케토
LE, F127, NaCl, EDTA, BAC	조사되지 않음	0.48	0.97	97.22	0.08	0.04
	감마 조사 초기	0.07	0.45	96.51	1.45	0.13
	감마 조사 4주 후	0.07	0.46	96.55	1.49	0.16
LE, F127, 2.4% 글리세린, EDTA, BAC	조사되지 않음	0.48	0.87	97.21	0.08	0.05
	감마 조사 초기	0.31	0.70	97.28	0.10	0.15
	감마 조사 4주 후	0.36	0.81	97.24	0.11	0.16
LE, F127, 1.2% 글리세린, NaCl, EDTA, BAC	조사되지 않음	0.38	0.78	97.93	0.06	0.09
	감마 조사 초기	0.29	0.48	98.04	0.09	0.16
	감마 조사 2주 후	0.28	0.50	97.80	0.15	0.20

* 본 실시예에서 사용된 LE MPP는 실험실 규모 배치(lab scale batch)였고 본원에 기재된 다른 실시예에서 사용된 배치보다 덜 순수할 수 있다.

[0528]

[0529]

입자 제제의 화학 안정성 이외에도, 제제의 물리적 안정성이 또한 매우 중요하다. 도 33A에 나타난 바와 같이, 염화나트륨 및 글리세린을 함유하는 LE MPP 제제는 25 kGy의 감마 조사에 노출 후 1개월에 걸쳐 입자 크기에 어떤 변화도 나타내지 않았다.

[0530]

감마 조사가 LE MPP의 약동학 (PK)에 미치는 영향을 또한 연구하여 LE MPP의 성능이 감마 조사에 의해 영향을 받지 않았는지의 여부를 조사하였다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 25 kGy로 감마 조사된 LE MPP (제제 1 감마, 제제 2 감마)의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 감마 조사에 노출되지 않은 LE MPP (제제 1, 제제 2; 도 33B)와 동일한 토끼의 각막 중의 LE 수준이 조래되었다. 도 33B에서, 제제 1 (및 제제 1 감마)은 제제 2 (및 제제 2 감마)보다 높은 수준의 플루로닉® F127을 포함하였다. 이들 결과는 LE MPP가 LE MPP의 입자 안정성, API (활성 약제 성분) 화학 안정성, 또는 PK에 대해 유해 효과 없이 감마 조사에 의해 종말적으로 멸균될 수 있음을 입증한다.

[0531]

실시예 14

[0532]

본 비제한적 실시예는 NaCl가 제제를 물로 희석하는 동안 본원에 기재된 LE MPP 제제의 안정성에 유익함을 나타낸다.

[0533]

실시예 10-11에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 LE 및 1종 이상의 등장화제 (예를 들어, NaCl, 킬록사폴, 글리세린, 및 SSC (약 1% NaCl 및 시트르산나트륨의 수용액))를 포함하는 제제를 형성시켰다. 표 14는 제제를 물로 10배 희석한 전후 동적 광 산란 (DLS)에 의해 측정된 LE 제제의 입자 크기 및 다분산 지수 (PDI)를 나타낸다. 제제가 NaCl을 포함하지 않는 항목 1, 4, 및 5에서, 입자 크기 (직경에 의해 측정됨)는, 필 시 입자의 응집으로 인해, 제제를 물로 희석시 약 2-3배로 증가하였다. 항목 4 및 5에서, PDI는 또한 약 2-3배로 증가하였다. 그에 반해서, 제제가 NaCl을 포함한 항목 2, 3, 6, 및 7에서, 제제를 물로 희석시 입자는 비교적 일정한 상태로 남았다. 항목 2, 3, 및 7에서, 또한 PDI의 어떤 유의한 증가도 없었다. 입자 제제에 NaCl (등장화제)의 첨가가 제제의 이온 강도를 증가시키고, 입자의 응집을 유발시킴으로써 입자 제제를 불안정하게 만드는 것으로 일반적으로 알려져 있기 때문에, 이들 결과는 예기치 못한 것이었다. 반대의 효과가 여기서 관찰되었다.

표 14

물로 10배 희석 전후에 동적 광 산란 (DLS)에 의해 측정된 LE 제제의 입자 크기 및 다분산 지수 (PDI)

항목	제제 조성	희석 전		희석 후	
		직경 (nm)	PDI	직경 (nm)	PDI
1	1-5% LE, 1-5% F127	208	0.148	395	0.156
2	1-5% LE, 1-5% F127, 0.9% NaCl, 0.05% EDTA, 0.01% BAC	188	0.102	187	0.122
3	1-5% LE, 1-5% F127, 0.9% NaCl, 0.1% 킬복사폴, 0.05% EDTA, 0.01% BAC	190	0.128	193	0.139
4	1-5% LE, 1-5% F127, 2.4% 글리세린, 0.05% EDTA, 0.01% BAC	197	0.133	514	0.409
5	1-5% LE, 1-5% F127, 2.4% 글리세린, 0.1% 킬복사폴, 0.05% EDTA, 0.01% BAC	191	0.116	389	0.337
6	1-5% LE, 1-5% F127, SSC, 0.05% EDTA, 0.01% BAC	212	0.096	244	0.176
7	1-5% LE, 1-5% F127, SSC, 0.1% 킬복사폴, 0.05% EDTA, 0.01% BAC	212	0.100	246	0.095

[0534]

[0535]

실시예 15

[0536]

본 비제한적 실시예는 LE MPP가 유사한 크기의 비-MPP와 비교하여, 눈에 국소 투여시 노출의 증가를 초래하였음을 나타낸다.

[0537]

LE MPP를 유사한 크기의 비-MPP인 LE SDS 입자와 비교하였다 (표 15). 입자를 소듐 도데실 술페이트 (SDS)로 코팅시키는 것을 제외하고, 실시예 10-11에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 LE SDS 입자를 제조하였다. 종래의 입자, 예컨대 SDS 중에 코팅된 것은, 눈 속에서 주변의 신속히 클리어런스된 점액층에 의해 널리 포착되고, 신속히 클리어런스된다. LE MPP는 점액에 부착하는 것을 피하고, 점액을 효과적으로 관통할 수 있어, 하층의 조직으로 직접 지속된 약물 방출을 촉진시킨다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 LE MPP의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 둘 다 유사한 크기의 나노입자임에도 불구하고, LE SDS의 등가 용량과 비교하여, 각막 중의 LE 농도의 AUC에서의 4.4배 향상이 초래되었다 (도 23A). 게다가, LE SDS와 로테맥스® (이는 시판되는 마이크로입자임)의 상이한 입자 크기에도 불구하고, LE SDS가 투여된 토끼로부터 수득된 LE의 농도는 로테맥스®가 투여된 토끼로부터 수득된 LE의 농도와 통계상 동등하였다 (도 23B). 이들 결과는 MPP로 제제화된 약물의, 눈에서의 노출을 향상시키는 MPP의 능력이 단지 MPP의 작은 입자 크기로 인한 것은 아님을 입증한다.

표 15

동적 광 산란 (DLS)에 의해 측정된 LE SDS 및 LE MPP의 입자 크기 및 다분산 지수 (PDI)

샘플	직경 (nm)	PDI
LE SDS	240	0.143
LE MPP	241	0.096

[0538]

[0539]

실시예 16

[0540]

본 비제한적 실시예는 LE MPP가 플루로닉® F127로 코팅된 로테맥스®와 비교하여, 눈에 국소 투여시 노출의 증가를 초래하였음을 나타낸다.

[0541]

LE MPP를 F127 (0.5 wt%)가 로테맥스®에 첨가된 제제인 로테맥스® + F127과 비교하였다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 LE MPP의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 로테맥스® 또는 로테맥스®+F127의 등가 용량과 비교하

여, 각막 중의 LE의 상당히 더 높은 노출이 초래되었다 (도 24). LE MPP는 로테맥스[®] 및 로테맥스[®]+F127 각각에 비해, 각막 중의 LE 농도의 AUC에서 4.4배 및 2.3배 향상을 초래하였다. 로테맥스[®]+F127은 로테맥스[®] 단독과 비교하여 각막 중의 LE 농도의 AUC에서 2배 증가를 초래하지만, 이들 결과는 MPP로 제제화된 약물의, 눈에서의 노출을 향상시키는 MPP의 능력이 단지 제제 중의 플루로닉[®] F127의 존재로 인한 것은 아님을 입증한다.

[0542] 실시예 17

[0543] 본 비제한적 실시예는 LE MPP를 포함하는 제제가 로테맥스[®]와 비교하여 안구의 전방에서 LE의 노출을 향상시키는 것을 나타낸다.

[0544] LE MPP로부터의 LE의 향상된 노출이 안구의 표면으로 변환될 뿐만 아니라, 안구(ocular globe) 내에 침투함을 입증하기 위해, LE MPP 및 로테맥스[®] 제제로부터 수득된 방수 중의 LE의 수준을 비교하였다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 LE MPP의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 로테맥스[®] 용량이 20% 더 많다는 사실에도 불구하고 로테맥스[®]의 용량과 비교하여 방수 중의 상당히 더 높은 LE 수준이 초래되었다 (도 25). LE MPP (0.4% LE 함유)는 로테맥스[®] (0.5% LE 함유)에 비해 3배의 AUC_{0-3 hr} 향상을 초래하였다. 이들 결과는 MPP 기술로 인해 달성 가능한 향상된 노출은 안구의 표면에 제한되는 것이 아니라 전방 내로 연장됨을 입증한다. 게다가, LE의 용량은 LE MPP 제제로 인해 20%로 저하될 수 있으며 로테맥스[®]와 비교하여 여전히 향상된 노출을 달성할 수 있다.

[0545] 실시예 18

[0546] 본 비제한적 실시예는 20% 더 적은 LE를 함유하는 LE MPP를 포함하는 제제가 로테맥스[®]와 비교하여 토끼 눈 및 혈장에서 개선된 노출을 나타냈음을 입증한다.

[0547] 현재 시판 제제, 예컨대 로테맥스[®]보다 더 낮은 용량에서 LE MPP로부터 향상된 노출이 지속될 수 있음을 입증하기 위해, LE MPP를 로테맥스[®]보다 20% 더 낮은 용량에서 제공하였다. LE MPP 및 로테맥스[®]로부터, LE 및 그 주요 대사산물 중 2개, PJ-91 및 PJ-90의 수준을 결정하였다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 0.4 wt% LE를 함유하는 LE MPP의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 로테맥스[®] 용량이 LE MPP 용량보다 20% 많다는 사실에도 불구하고, 0.5 wt% LE를 함유하는 로테맥스[®] 용량과 비교하여, 시험된 모든 조직/유체 (예를 들어, 결막, 각막, 방수, 홍채 및 모양체 (ICB), 중심 망막, 및 혈장) 중의 LE의 상당히 더 높은 수준이 초래되었다 (도 26A-26R). 약동학적 파라미터를 표 16에 열거하였다. 이들 결과는 LE의 용량은 LE MPP 제제로 인해 20%로 저하될 수 있으며 로테맥스[®]에 비해 여전히 향상된 노출을 달성할 수 있음을 입증한다.

표 16

생체내에서 안구 조직 중 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)의 약동학적 파라미터.
토끼의 각각의 눈에 1회 50 μ L 용량의 0.5% 로테맥스® 또는 0.4% LE MPP를 제공하였다.

		혈장	방수	결막	각막	홍채 모양체 (ICB)	망막 (센터-핀치)
로테맥스®	$T_{최대}$ (h)	0.25	0.50	0.083	0.083	0.50	0.50
	$C_{최대}$ (nM)	0.704	14.0	2430	1330	105	4.47
	$t_{1/2}$ 제거 (h)	1.88	2.31	4.26	3.75	3.04	9.18
	$AUC_{0-마지막}$ (nM·h)	1.62	30.0	3450	2420	194	14.8
	$AUC_{0-무한대}$ (nM·h)	1.69	30.5	4070	2710	200	22.4
LE MPP	$T_{최대}$ (h)	0.50	0.50	0.083	0.083	0.25	0.50
	$C_{최대}$ (nM)	2.55	43.7	6280	4850	293	14.5
	$t_{1/2}$ 제거 (h)	1.71	1.57	1.92	1.89	1.49	1.55
	$AUC_{0-마지막}$ (nM·h)	4.55	66.0	3450	3570	442	31.5
	$AUC_{0-무한대}$ (nM·h)	4.71	66.4	3490	3610	445	31.9

[0548]

[0549]

실시예 19

[0550]

본 비제한적 실시예는 PEG화 공중합체 및 PEG화되지 않은 코어-형성 중합체를 함유하는 플루티카손-로딩된 MPP의 플루티카손 방출 프로파일을 입증한다.

[0551]

주요 중합체로서 PLA7A (서모덱스 100DLA7A, MW = 108 KDa) 및 보조적 중합체로서 PEG화 공중합체 (예를 들어, 100DL9K-PEG2K 또는 8515PLGA54K-PEG2K)와 함께 플루티카손을 동시 침전시킴으로써 본원에 기재된 것과 유사한 방법 (예를 들어 실시예 21에 기재된 방법)에 따라 플루티카손-로딩된 MPP를 제조하였다. 시험된 중합체 성분의 비는 10/90, 20/80, 및 30/70이었다 (여기서 PLA7A는 모든 경우에 주 성분임). 다양한 PEG화 공중합체를 시험하여 블록 조성물 (즉, PEG 블록의 MW 대 소수성 블록의 MW)이 생성 입자의 특성에 미치는 영향을 탐구하였다. 특히, 점액을 관통하고, 약물 방출을 제어하고, 제제화 공정 전반에 걸쳐 콜로이드 안정성을 유지하는 생성 입자의 능력을 평가하였다.

[0552]

많은 조성물이 만족스러운 약물 방출 및 점액-관통을 야기하였지만, 양호한 콜로이드 안정성은 대부분의 경우에 달성될 수 없는 것으로 밝혀졌다 (도 27 참조). 콜로이드 안정성은 특히 중요한데, 그 이유는 현재 제제화 공정은 원심분리 및 재현탁에 의해 MPP의 단리 및 정제를 포함하기 때문이다. 원심분리 단계 후 수득된 생성물을 재현탁하지 못함으로써 많은 조성물의 불량한 콜로이드 안정성이 부분적으로 드러났다. 약물 방출에 걸쳐 양호한 콜로이드 안정성뿐만 아니라 양호한 제어를 갖는 MPP를 초래하는 조성물 (예를 들어, 본 실시예에서와 같이 시험관내에서 24시간에 걸친 연속 방출)은 입자 중 비교적 낮은 전체 PEG 함량 (예를 들어, 전체 중합체 함량의 약 3 wt% 미만)에서 입자에 대한 PEG의 비교적 높은 표면 커버리지 (예를 들어, nm^2 당 약 0.18 이상의 PEG 쇄)를 갖는 것으로 나타난다. 환언하면, 비교적 짧은 소수성 블록을 갖는 PEG-공중합체와 PLA7A의 조합 (예를 들어, 100DL9K-PEG2K)은 비교적 긴 소수성 블록을 갖는 PEG-공중합체의 유사한 조합 (예를 들어, 8515PLGA54K-PEG2K)보다 콜로이드적으로 더 안정한 MPP를 초래한다 (도 27).

[0553]

실시예 20

[0554]

본 비제한적 실시예는 소라페닙을 포함하는 MPP는 인간 자궁경질의 점액 중에서 포착을 피했고 점액을 통해 확산가능했음을 입증한다.

[0555]

본원에 기재된 방법 (예를 들어, 실시예 21 및 29에 기재된 방법)에 따라 소라페닙을 포함하는 MPP를 제조하였다. 인간 자궁경질의 점액 중에서 종래의 나노입자 및 MPP의 이동성을 각각 실시예 2 및 10에 기재된 바와 같이 벌크 수송 및/또는 현미경 검사에 의해 특성화하였다. 결과는 도 28A-28B에 나타났다. 종래의 나노입자는

인간 자궁경질의 점액에 포착되었으며, 한편 본원에 기재된 MPP는 포착을 피했고 점액을 통해 확산가능하였다.

[0556] 실시예 21

[0557] 본 비제한적 실시예는 MPP로서 제제화된 소라페닙 (소분자 수용체 티로신 키나제 (RTK) 억제제)의 국소 전달이 눈의 망막 및 맥락막 중의 소라페닙 수준을 크게 향상시킴을 입증한다. 본 실시예는 또한 전안부 조직 중의 소라페닙 수준은 MPP 방출 속도에 의해 결정되고 눈 뒤쪽에서 소라페닙 수준에 그다지 영향을 미치지 않고 감소될 수 있음을 나타낸다.

[0558] 소라페닙-로딩된 비교적 빠른 약물 방출을 갖는 MPP (MPP1)를 밀링 절차에 의해 제조하였다: 약물 및 플루로닉 F127 (F127)을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체로서 산화지르코늄 비드와 함께 교반하였다. 이 방법은 안과용 제품에서 사용하기 위한 FDA에 의해 승인된 부형제를 이용하며 MPP의 안정한 수성 나노현탁액을 생성시켰다.

[0559] 소라페닙을 본원에 기재된 코팅물로 데코레이션된 생체분해성 중합체 나노입자에 캡슐화함으로써 소라페닙-로딩된 비교적 느린 약물 방출 속도론을 갖는 MPP (MPP2)를 제조하였다. 예를 들어, 테트라히드로푸란 중 소라페닙 유리 염기 (엘씨 랩스(LC Labs)), PLA (폴리락티드, 100DL7A, 서모덱스), 및 PLA-PEG (폴리(에틸렌 글리콜)-코-폴리락티드, 100DL-mPEG2K, 서모덱스)를 함유하는 용액을 제어된 속도로 과량의 플루로닉® F127의 수용액에 교반하면서 첨가하였다. 생성된 입자를 실온에서 교반하여 휘발성 물질을 증발시키고 캡슐화되지 않은 소라페닙을 결정화시켰다. 캡슐화되지 않은 소라페닙의 결정을 적합한 크기의 유리 섬유 필터를 통해 여과에 의해 제거하였다. 나노입자를 원심분리에 의해 여액으로부터 분리하고 수성 플루로닉® F127로 1회 세척하였다. 나노입자의 최종 생성물을 플루로닉® F127에 재현탁시켰다.

[0560] MPP 제제 중의 소라페닙의 농도를 HPLC에 의해 확인하였다. 제타사이저 나노(Zetasizer Nano) ZS90 (맬번 인스트루먼트(Malvern Instruments))를 사용하여, 동적 광 산란에 의해 MPP의 크기를 측정하였다. 시험관내 약물 방출을 0.5% 트윈 80의 존재하에 50 mM 인산염 완충제 (pH 7.4) 중 37°C에서 평가하여, 싱크(sink) 조건, 예컨대 포화 용해도보다 훨씬 아래인 실험 조건을 보장하였다.

[0561] MPP 또는 비-MPP 비교군의 단일 국소 투여에 뒤이어 소라페닙의 약동학을 개발업무 수탁기관(contract research organization)에서 뉴질랜드 백색 토끼 (NZW)에서 평가하였다. 소라페닙의 수성 현탁액을 비-MPP 비교군으로서 사용하였다. 각각의 동물의 양쪽 눈 (n = 6)에 5 mg/mL 소라페닙을 함유하는 50 µL 국소 점적 주입을 제공하였다. 각막 및 눈 뒤쪽으로부터 8 mm 펀치의 맥락막 및 망막을 포함하는 안구 조직을 다양한 시점에서 채취하였다. 펀치를 사용하여 인간 황반이 있는 눈 뒤쪽에서의 영역을 표적으로 하였고 이는 AMD 치료의 표적이기 때문이다. 소라페닙 수준을 LC/MS에 의해 결정하였다.

[0562] 상기 기재된 바와 같이 제제화된 MPP1 및 MPP2는 각각 187 nm (PDI=0.172) 및 222 nm (PDI=0.058)의 Z-평균 직경을 갖는 안정한 나노현탁액을 형성하였다. MPP1은 본질적으로 순수한 약물 소라페닙의 현탁액이기 때문에, 약물 방출은 비교적 신속한 약물 용해에 의해 주로 추진되었다. MPP2의 경우에, 약물 소라페닙을 PLA 중합체에 캡슐화하였고, 약물 로딩은 20%이었다. PLA의 분자량, PLA-PEG에 대한 PLA의 비, 및 PLA-PEG의 조성을 포함한, MPP2의 중합체 조성을 체계적으로 달리하여 MPP1과 고도로-차별화된(well-differentiated) 방출 속도를 달성하도록 하였다. MPP2 제제는 시험관 내에서 약 24시간에 걸쳐 연속 약물 방출을 나타냈다.

[0563] 각막 중에서, 신속-방출 MPP1 제제의 단일 용량은 비교군으로부터의 것보다 18배 이하로 더 높은 소라페닙 수준을 초래하였고 6시간 이상 동안 비교군에 비해 7배 이상의 향상을 지속하였다. 그에 반해서, 서방출 MPP2 제제는 6시간의 과정에 걸쳐 서서히 지속된 비교군에 비해 단지 대략 3배 향상을 초래하였다. 그러나, 후안부 조직 (예를 들어, 망막 및 맥락막)에서, MPP1 및 MPP2 둘 다 비교군을 훨씬 능가하는(well-outperforming) 유사하게 높은 소라페닙 수준을 초래하였다 (도 29A-29B). 사실상, MPP 제제에 의해 초래된 망막 중의 소라페닙의 수준은, 비교적 낮은 효능의 제1 세대 RTK 억제제인 소라페닙에 관해 VEGFR-2 (37 ng/g) 및 PDGFR-β (14 ng/g)에 대해 보고된 세포 IC₅₀ 값에 근접하거나 초과하였다. 더욱이, MPP 제제 둘 다는 드레이즈 스코어링(Draize scoring)에 의해 평가된 바와 같이 인용성이 양호(well tolerated)하였다.

[0564] 이들 결과는 본원에 기재된 MPP, 및 그의 조성물이 국소 투여를 통해 눈 뒤쪽에 약제의 전달을 크게 향상시킨다는 개념 실증(proof-of-concept)을 입증할 뿐만 아니라 MPP로서 제제화된 소분자 RTK 억제제의 국소 전달이 광범위한 안 질환, 예컨대 AMD의 치료에 가능성을 가질 수 있다는 것도 시사한다.

- [0565] 실시예 22
- [0566] 본 비제한적 실시예는 LE MPP를 포함하는 제제가 로테맥스[®] 겔과 비교하여 토끼 눈의 방수 중의 LE의 노출을 개선시켰음을 입증한다.
- [0567] LE MPP로부터 LE의 향상된 노출이 시판 현탁액 제제뿐만 아니라, 시판 겔 제제와도 비교하여 더 낮은 용량에서 지속될 수 있음을 입증하기 위해, LE MPP (0.4% LE에서 투여) 및 로테맥스[®] 겔 (0.5% LE에서 투여)을 사용한 경우 LE의 수준을 결정하였다. 점성 매트릭스에 LE를 전달함으로써 눈에서의 노출을 증가시키는 시도에서 겔 및 연고 제제가 통용된다. 겔 및 연고 제제는 종종 시야를 흐릿하게 만들고 액체 점안액보다 덜 편안하고 정착 시키기가 더 곤란하다.
- [0568] LE MPP를 생성시키기 위해, 본원에 기재된 방법에 따라 밀링 절차를 이용하였다. 예를 들어, LE 및 플루로닉[®] F127 (F127)을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다.
- [0569] 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 LE MPP (KPI-121)의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 로테맥스[®] 겔 용량이 점성 매트릭스 중에서 20% 더 많다는 사실에도 불구하고 로테맥스[®] 겔의 용량과 비교하여 방수 중의 더 높은 LE 수준이 초래되었다 (도 30). LE MPP의 AUC₀₋₃는 로테맥스[®] 겔보다 1.5배 더 높다. LE MPP의 C_{최대}는 로테맥스[®] 겔의 것보다 2.4 배 더 높다. 이들 결과는 본원에 기재된 MPP가 로테맥스[®] 겔에 사용된 점성 매트릭스를 능가하고 LE의 용량은 LE MPP 제제로 인해 20%로 저하될 수 있으며 로테맥스[®] 겔과 비교하여 여전히 유사하거나 향상된 노출을 달성할 수 있음을 나타낸다.
- [0570] 실시예 23
- [0571] 본 비제한적 실시예는 LE MPP가 뉴질랜드 백색 토끼의 방수 중 용량-의존성 노출을 나타냄을 입증한다.
- [0572] LE MPP 제제로부터 LE의 노출이 용량 의존성임을 입증하기 위해, 용량 범위 연구를 수행하였다. LE MPP를 생성시키기 위해, 본원에 기재된 방법에 따라 밀링 공정을 이용하였다. 예를 들어, 약물 및 플루로닉[®] F127 (F127)을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다. 희석을 수행하여 0.4%, 0.5%, 0.6%, 또는 1% LE를 포함하는 LE MPP 현탁액을 수득하였다. 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 LE MPP의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 제공된 용량에 의존적인, 토끼의 방수 중 LE 수준이 초래되었다 (도 31A-31B). 이들 결과는 LE MPP가 용량-의존성 약동학 (PK)을 나타냄을 입증한다.
- [0573] 실시예 24
- [0574] 본 비제한적 실시예는 LE MPP가 1종 이상의 이온 성분, 예컨대 염화나트륨의 조건하에 안정하게 제제화될 수 있음을 입증한다.
- [0575] LE MPP가 이온 성분, 예컨대 이온성 염을 사용하여 제제화될 수 있고, 이러한 제제에 물리적으로 안정하게 남을 수 있다는 것을 입증하기 위해, 인간에서 주지된 안전성 프로파일을 갖는 등장화제인 염화나트륨을 LE MPP에 도입하였다. 이온 성분이 입자 현탁액을 불안정하게 만드는 경향이 있기 때문에 이온 성분을 입자 현탁액에 첨가해서는 안 되는 것으로 본 기술분야에 통상적으로 알려져 있다. 놀랍게도, 이것은 LE MPP의 경우는 그렇지 않다.
- [0576] 약 300 mOsm/kg의 오스몰농도의 제제를 달성하기 위해, 제제 중 염화나트륨의 농도는 전형적으로 약 0.9%이다. 1.2% 글리세린과 0.45% 염화나트륨의 조합은 일반적으로 또한 등장액을 산출하고 상이한 수준의 염화나트륨을 비교하기 위해 시험되었다.
- [0577] 나노입자를 생성시키기 위해, 본원에 기재된 방법에 따라 밀링 공정을 이용하였다. 예를 들어, LE 및 플루로닉[®] F127 (F127)을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 동적 광 산란 (DLS)을 사용하여 제제 중의 입자 크기를 모니터링함으로써

서 생성된 등장 제제의 물리적 안정성을 시험하였다. 두가지 상이한 농도의 염화나트륨을 함유하는 제제 중의 입자는 도 32에 나타난 바와 같이 매우 안정한 것으로 밝혀졌다. 도 32에서 삼각형 표시로 도시된 데이터는 원형 표시로 도시된 데이터보다 제제 중의 NaCl의 더 높은 백분율을 가졌다. 이들 결과는 LE MPP를 이온 성분, 예컨대 염화나트륨의 존재하에 안정한 조성물로 제제화할 수 있음을 입증한다.

[0578] 실시예 25

[0579] 본 비제한적 실시예는 플루로닉® F127과 디클로페낙 또는 케토폴락을 함유하는 입자가 점액 관통일 수 있음을 입증한다.

[0580] NSAID를 함유하는 코어 및 표면 변경제 (예를 들어, 플루로닉® F127)를 포함하는 입자가 점액 관통일 수 있음을 입증하기 위해, 2종의 NSAID, 즉, 디클로페낙 및 케토폴락을 연구하였다.

[0581] 디클로페낙 또는 케토폴락을 함유하는 입자를 형성하기 위해, 본원에 기재된 방법에 따라 밀링 절차를 이용하였다. 실험 중 한 세트에서, 플루로닉® F127과 케토폴락 유리산 및 디클로페낙 유리산 중 하나를 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 유사한 크기의 비-MPP 비교군을 생성시키기 위해, 플루로닉® F127 대신에 SDS를 표면 변경제로서 사용한 것을 제외하고는 유사한 밀링 절차를 이용하였다. 생성된 입자의 점액 이동성을 이전에 기재된 현미경 검사를 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다. 디클로페낙의 경우에, 게다가 점액 이동성을 이전에 기재된 벌크 수송 방법에 의해 특성화하였다. 결과를 도 41에 나타냈다. 플루로닉® F127과 케토폴락 및 디클로페낙 중 하나를 함유하는 입자는 점액 관통이며, 한편 SDS 및 케토폴락 및 디클로페낙 중 하나를 함유하는 입자는 점액 관통이 아니었음을 입증한다.

[0582] 실시예 26

[0583] 본 비제한적 실시예는 브롬페낙 칼슘을 포함하는 MPP, 및 그의 조성물 및/또는 제제의 형성 방법을 입증한다.

[0584] 브롬페낙 칼슘을 코어 입자로서 및 플루로닉® F127 (F127)을 점액-불활성 표면 변경제로서 포함하는 MPP, 및 이들 MPP를 포함하는 조성물 및/또는 제제를 실시예 2에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 실험 중 한 세트에서, 브롬페낙 칼슘 및 플루로닉® F127을 함유하는 수분산액 중에서 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체로서 산화지르코늄 비드를 사용하여 브롬페낙 칼슘을 나노밀링하였다. 생성된 나노밀링된 현탁액을 목적하는 경우 더 낮은 농도로 희석할 수 있다. 일부 실험 중에서, 브롬페낙 칼슘을 물, 125 mM의 CaCl₂, 또는 50 mM의 트리스 완충제 중에서 밀링하여 3종의 제제를 수득하였다. 3종의 제제 중의 수득된 MPP의 입자 크기를 동적 광 산란에 의해 측정하고, 결과를 도 34에 나타냈다. 모든 3종의 제제는 약 200 nm의 Z-평균 직경 및 다분산 지수 < 0.2를 가졌다. 이들 데이터는 브롬페낙 칼슘 MPP는 크기가 작고 균일하고 따라서 안구용 적용에 적합함을 입증한다.

[0585] 실시예 27

[0586] 본 비제한적 실시예는 브롬페낙 칼슘을 포함하는 MPP, 및 그의 조성물 및/또는 제제가 실온에서 보관시 안정함을 입증한다.

[0587] 브롬페낙 칼슘을 포함하는 MPP, 및 그의 조성물 및/또는 제제를 실시예 26에 따라 제조하였다. MPP, 조성물, 및/또는 제제를 수일 동안 실온에서 보관하고, MPP의 입자 Z-평균 크기 및 다분산 지수를 동적 광 산란에 의해 결정하였다. 결과를 도 35A-35D에 나타냈다. 이들 데이터는 브롬페낙 칼슘 MPP가 실온에서 보관시 장기간에 걸쳐 양호한 입자 크기 안정성을 유지하였음을 입증한다.

[0588] 인간 자궁경질의 점액 중 브롬페낙 칼슘 MPP의 향상된 점액 이동성을 형광 현미경 검사 및 고 해상도 압계 현미경 검사 (데이터는 나타내지 않음)에 의해 확인하였다.

[0589] 실시예 28

[0590] 본 비제한적 실시예는 브롬페낙 칼슘 MPP를 함유하는 조성물 및/또는 제제 중 부형제가 브롬페낙 칼슘 MPP의 화학 안정성을 개선시킬 수 있음을 입증한다.

[0591] MPP 중 브롬페낙 칼슘의 화학 안정성을 개선시키기 위해, 밀링 단계 및 최종 제제의 경우 (1) 브롬페낙의 용해

도를 저하시키거나 (2) 브롬페낙이 가장 안정한 pH 범위를 유지하는, 상이한 부형제 조성물을 탐구하였다. 표 20은 2종의 완충제 (125 mM CaCl₂ 및 50 mM 트리스) 중, 및 비교용으로 미완충(unbuffered) 물 중의 브롬페낙 칼슘 MPP의 pH 및 안정성을 나타낸다. 125 mM CaCl₂ (약물 용해도를 감소시킴) 중, 및 50 mM 트리스 (용액의 pH를 약 8로 유지시킴) 중 브롬페낙 칼슘 MPP의 화학 안정성은, 물 중에서의 것과 비교하여 현저히 향상되었다.

표 20

실온에서 다양한 부형제 조성물의 존재하에 0.09% w/v 브롬페낙을 함유하는 브롬페낙 칼슘 MPP 현탁액의 pH, 용해도, 및 화학 안정성*

제제: 브롬페낙 칼슘 현탁액 (0.09% w/v 브롬페낙)				
비히클		제제 특성		
완충제	플루로닉® F127의 농도 (% w/v)	pH	용해도 (mg/mL)	% 피크 면적*
없음 (물)	0.5	6.87	0.21	0.13 (제7일)
	0.09	6.75	0.20	0.09 (제23일)
125 mM CaCl ₂	0.5	6.48	0.03	0 (제7일)
	0.09	6.60	0.07	0 (제23일)
50mM 트리스 완충제	0.5	8.03	0.25	0 (제7일)
	0.09	7.98	0.27	0 (제23일)

* 브롬페낙 칼슘의 화학 안정성을 브롬페낙의 락탐 분해물에 대한 % 크로마토그래프 피크 면적으로서 결정하였다.

실시예 29

본 비제한적 실시예는 소라페닙 또는 리니파닙을 함유하는 MPP가 토끼의 눈 뒤쪽에서 소라페닙 또는 리니파닙의 노출을 향상시켰음을 입증한다.

향상된 점액 관통은 눈 앞쪽에서 유용할 뿐만 아니라, 눈 뒤쪽에서도 마찬가지로 향상된 노출을 야기할 수 있을을 입증하기 위해, 2종의 수용체 티로신 키나제 억제제인 소라페닙 및 리니파닙을 MPP로서 제제화하였다. 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 상에서 작용하는 소분자 RTK 억제제는 연령-관련 황반 변성 (AMD)에 대한 치료제로서 가능성을 갖는다. RTK 억제제의 국소 전달이 눈 뒤쪽에서 RTK 억제제의 충분한 수준을 제공할 수 있다면, 현재 치료법에서 사용되는 반복 유리체내 주입을 피할 수 있을 것이다. 눈 뒤쪽에서의 RTK 억제제의 전달은 또한 후안부 조직에 발병하는 다수의 다른 질환에 유익할 것이다.

RTK 억제제 (예를 들어, 소라페닙 및 리니파닙)를 함유하는 MPP를 생성시키기 위해, 로테프레드놀 에타보네이트에 대해 사용된 것과 유사한 밀링 절차를 이용하였다: RTK 억제제와 F127 또는 소듐 도데실 술페이트 (SDS)를 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다. 소라페닙 및 리니파닙을 F127과 함께 밀링시 MPP로 가공하고 SDS와 함께 밀링시 비-MPP로 가공하였다.

생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 0.5% 소라페닙-MPP의 단일 50 µL 국소 점적 주입으로 인해, 2시간에서 비-MPP 대조군으로부터의 소라페닙 수준보다 45배 더 높고 세포 IC₅₀에 비해 96배인 토끼의 망막 중의 소라페닙 수준이 초래되었다 (도 36A). 인간 황반이 있는 망막으로부터 직경 8 mm의 중앙 편치를 망막으로부터 취하여, AMD 치료의 표적이 되는 눈 뒤쪽에서 소라페닙 수준을 측정하도록 하였다. 소라페닙-MPP는 통계상 유의한 양으로 소라페닙 비-MPP를 증가한다.

생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 2% 리니파닙-MPP의 단일 50 µL 국소 점적 주입으로 인해, 시험된 전체 4시간에 걸쳐 비-MPP 대조군으로부터의 리니파닙 수준보다 대략 2배 더 높고 4시간에서 세포 IC₅₀에 비해 777배인 센터 편치 망막 중의 리니파닙 수준이 초래되었다 (도 36B). 다시 MPP와 비-MPP 사이의 차이는 통계상 유의하였다.

- [0599] 이들 결과는 향상된 점액 관통으로 눈 뒤쪽에서 더 높은 약물 노출이 가능하게 될 수 있음을 입증한다. 이러한 기술의 적용을 사용하여 안구 표면이든 눈 뒤쪽이든, 눈의 임의의 조직 중의 약물 노출을 개선시킬 수 있다.
- [0600] 실시예 30
- [0601] 본 비제한적 실시예는 MGCD-265 또는 파조파닙을 함유하는 MPP가 토끼의 눈 뒤쪽에서 MGCD-265 또는 파조파닙의 치료 관련 수준을 생성시켰음을 입증한다.
- [0602] 눈 뒤쪽에 대한 치료 관련 (예를 들어 치료 유효) 수준으로 소분자 RTK 억제제의 전달에 대한 MPP 기술의 넓은 적용성을 입증하기 위해, 2종의 추가 화합물, MGCD-265 및 파조파닙을 연구하였다.
- [0603] MPP를 생성시키기 위해, 로테프레드놀 에타보네이트에 대해 사용된 것과 유사한 밀링 절차를 이용하였다: MGCD-265 또는 파조파닙 및 F127을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다. MGCD-265 및 파조파닙 둘 다를 F127과 함께 밀링시 MPP로 가공하였다.
- [0604] 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 0.5% 파조파닙-MPP의 단일 50 μ L 국소 점적 주입으로 인해, 4시간에서 세포 IC₅₀에 비해 9배 더 높은 센터 펀치 망막 중의 파조파닙 수준이 초래되었다 (도 37A).
- [0605] 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 2% MGCD-265-MPP의 단일 50 μ L 국소 점적 주입으로 인해, 30분에서 세포 IC₅₀에 비해 37배 더 높고 4시간에서 세포 IC₅₀에 비해 116배 더 높은 망막 중의 MGCD-265 수준이 초래되었다 (도 37B).
- [0606] 이들 결과는, 실시예 29와 함께, 다양한 RTK 억제제를 MPP로서 제제화할 수 있고 국소 투여로 인해 눈 뒤쪽에서 달성된 RTK 억제제의 수준은 RTK 억제제의 활성 농도 (세포 IC₅₀)와 관련됨을 입증한다.
- [0607] 실시예 31
- [0608] 본 비제한적 실시예는 세디라닙-MPP의 단일 국소 투여로 인해 24시간 동안 토끼의 눈 뒤쪽에서 치료 관련 약물 수준이 초래되었음을 입증한다.
- [0609] 24시간 기간에 걸쳐 토끼의 눈 뒤쪽에서 치료 관련 약물 수준을 지속시키는 약물을 함유하는 MPP의 가능성을 입증하기 위해, RTK 억제제인 세디라닙을 MPP로서 제제화하였다. 약물의 국소 전달이 눈 뒤쪽에서 약물의 치료 관련 수준을 제공할 수 있다면, 현재 AMD 치료에 의해 사용되는 반복 유리체내 주입을 피할 수 있을 것이다. 이상적으로는, 이러한 국소 치료는 눈 뒤쪽에서 약물 수준을 지속시켜 덜 빈번한 투여를 제공할 것이다.
- [0610] MPP를 생성시키기 위해, 로테프레드놀 에타보네이트에 대해 사용된 것과 유사한 밀링 절차를 이용하였다: 세디라닙 및 플루로닉® F127을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다. 세디라닙을 F127과 함께 밀링시 MPP로 가공하였다.
- [0611] 생체내에서, HY79b 착색된 토끼에 2% 세디라닙-MPP의 단일 50 μ L 국소 점적 주입으로 인해, 24시간에서 세포 IC₅₀에 비해 4,800배인 토끼의 맥락막 중 세디라닙 수준 (도 38A) 및 24시간에서 세포 IC₅₀에 비해 1,000배인 토끼의 망막 중 세디라닙 수준 (도 38B)이 초래되었다. 이들 결과는 MPP 기술로 인해 눈 뒤쪽에서 달성가능한 노출이 치료 관련 범위일 수 있고 관련 약물 노출이 장기간에 걸쳐 유지될 수 있음을 입증한다 (예를 들어, 24시간 이상).
- [0612] 실시예 32
- [0613] 본 비제한적 실시예는 악시티닙-MPP의 단일 국소 투여로 인해 24시간 동안 더치 벨티드 토끼의 눈 뒤쪽에서 치료 관련 악시티닙 수준이 초래되었음을 입증한다.
- [0614] 24시간 기간에 걸쳐 토끼의 눈 뒤쪽에서 치료 관련 약물 수준을 지속시키는 MPP의 가능성을 입증하기 위해, RTK 억제제인 악시티닙을 MPP로서 제제화하였다. 약물의 국소 전달이 눈 뒤쪽에서 약물의 치료 관련 수준을 제공할 수 있다면, 현재 AMD 치료에 의해 사용되는 반복 유리체내 주입을 피할 수 있을 것이다. 이상적으로는 이러한 국소 치료는 눈 뒤쪽에서 약물 수준을 지속시켜 덜 빈번한 투여를 제공할 것이다.
- [0615] 나노입자를 생성시키기 위해, 로테프레드놀 에타보네이트에 대해 사용된 것과 유사한 밀링 절차를 이용하였다:

악시티닙 및 F127을 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다. 악시티닙을 F127과 함께 밀링시 MPP로 가공하였다.

[0616] 생체내에서, 더치 벨티드 토끼에 2% 악시티닙-MPP의 단일 50 μ L 국소 점적 주입으로 인해, 24시간에서 세포 IC₅₀에 비해 1,100배인 토끼의 맥락막 중 치료 관련 약물 수준 (도 39A) 및 24시간에서 세포 IC₅₀에 비해 37배인 토끼의 망막 중 수준 (도 39B)이 초래되었다. 이들 결과는 MPP 기술로 인해 눈 뒤쪽에서 달성가능한 노출이 치료 관련 범위일 수 있고 관련 약물 노출이 장기간에 걸쳐 유지될 수 있음을 입증한다 (예를 들어, 24시간 이상).

[0617] 실시예 33

[0618] 본 비제한적 실시예에는 악시티닙-MPP가 토끼 VEGF (혈관 내피 성장 인자 수용체)-부하 모델에서 혈관 누출을 감소시켰음을 입증한다.

[0619] 눈 뒤쪽의 눈 질환의 치료에서 MPP 기술의 치료 가능성을 입증하기 위해, 악시티닙-MPP를 급성 VEGF-부하 모델에서 연구하였다. 이 모델에서, 더치 벨티드 토끼에게 VEGF의 유리체내 주입을 제공하여 혈관 성장을 자극하였다. 플루오레세인 혈관조영법을 사용하여 토끼가 비정상 혈관 및 누출이 생기 정도를 결정하였다. 비히클, 악시티닙-MPP, 또는 아바스틴[®]으로 처리한 후의 플루오레세인 혈관조영법으로부터의 대표적 영상을 도 40A-40C에 나타냈다. 비히클이 투여된 토끼는 대량의 혈관 성장, 비틀림, 및 누출을 나타냈다. 인간에서 AMD를 치료하기 위해 통상 사용되는 오프라벨(off-label)인 아바스틴[®]으로 및 악시티닙과 다른 상이한 메카니즘 작용으로 처리된 토끼는, 망막 혈관구조에 어떤 변화도 나타내지 않았다. 악시티닙-MPP로 처리된 토끼는 일부 혈관 성장을 나타냈으나 비히클 군보다 누출을 상당히 덜 나타냈다. 이들 결과는 MPP 기술을 사용한 눈 뒤쪽에서 달성 가능한 노출은 급성 부하 모델에서 혈관 누출을 상당히 감소시키기에 충분하고 AMD 및 안구의 다른 뒤쪽 질환에서 효과적인 치료로서의 가능성을 가짐을 입증한다.

[0620] 실시예 34

[0621] 이러한 비제한적 실시양태는 표면 변경제로서 플루로닉[®] F 127, 트윈 80[®], 또는 PVA를 함유하는 LE MPP는 로테맥스[®]와 비교하여 토끼에서 LE의 개선된 노출을 나타낸 것을 입증한다.

[0622] LE의 노출을 향상시키는 LE MPP의 능력이 LE MPP에서 표면 변경제로서 F127의 포함에 제한되지 않음을 입증하기 위해, 2종의 추가 표면 변경제, 트윈 80[®] 및 폴리비닐 알콜 (PVA)을 연구하였다. 트윈 80[®]은 헤드(head) 기를 형성하는 PEG화 소르비탄 및 알킬 테일로 이루어진 FDA 승인된 표면 변경제이다. 트윈 80[®]은, 그 중에서도, 이것이 올리고머성이고 따라서 분자량이 상당히 더 낮다는 점에서 다른 표면 변경제 (예를 들어, F127 및 PVA)의 범위와 상이하다. PVA는, 예를 들어 폴리비닐 아세테이트를 부분적으로 가수분해시켜, 폴리비닐 아세테이트와 폴리비닐 알콜의 랜덤 공중합체를 창출함으로써, 제조된 FDA 승인된 중합체이다. PVA는, 그 중에서도, 이것이 어떤 PEG도 함유하지 않는다는 점에서 다른 표면 변경제 (예를 들어, F127 및 트윈 80[®])의 범위와 상이하다. 실시예 4-6에서, 일부 PVA는 점액 관통을 가능하게 하며, 한편 다른 PVA는 그렇지 않은 것으로 나타났다. 이러한 차별화된 점액 관통 거동은 PVA의 분자량 및 가수분해도에 의해 제어될 수 있다. 이들 실시예로부터의 결과를 기반으로, 약 2 kDa의 분자량을 갖고 약 75% 가수분해된 PVA를 LE MPP의 점액 관통 특성의 연구를 위해 선택하였다.

[0623] LE MPP를 형성시키기 위해, 밀링 절차를 본원에 기재된 바와 같이 사용하였다. 실시양태 중 한 세트에서, LE와 F127, 트윈 80[®], 및 PVA (2 kDa, 75% 가수분해됨)로부터 선택된 하나의 표면 변경제를 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광 산란에 의해 측정된 바 약 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액에서 특성화하였다. 모든 3종의 LE MPP (즉, LE-F127, LE-트윈80, 및 LE-PVA)는 점액 관통 특성을 나타냈다 (도 42).

[0624] 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 3종의 LE MPP 중 각각의 하나의 단일 국소 점적 주입으로 인해, 유사하게 투여된 용량의 로테맥스[®]로부터의 LE 수준보다 상당히 더 높은 토끼의 각막에서의 LE 수준이 초래되었다 (도 42). 이들 결과는 약물을 함유하는 MPP, 조성물, 및/또는 제제가 입자의 점액 관통 특성을 기반으로 약물의 노출을

향상시킴을 입증한다.

[0625] 실시예 35

[0626] 하기 비제한적 실시예는 코어 물질로서 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)를 포함하는 점액-관통 입자를 제조하는데 있어서 상이한 표면 변경제의 평가를 기재한다.

[0627] 이 실시예에서, 비교적 소수성인 약제인 LE를 다양한 계면활성제 또는 안정화제의 존재하에 밀링 매체와 함께 수성 현탁액으로서 밀링하였다. 분자량 (MW), HLB 값 (계면활성제에 대한) 및 가수분해도 (PVA에 대한)를 포함한, 시험된 계면활성제 및 안정화제의 특징을 표 21에 열거하였다. LE 입자가 균일하게 작아질 때까지 (즉, 동적 광 산란 (DLS)에 의해 측정된 바와 같이 Z-평균 직경 (D) ≤ 500 nm 및 다분산 지수 (PDI) < 0.20) 밀링 공정을 수행하였다. 또한, DLS에 의해 측정된 바와 같이 LE 나노입자의 생성 입자 크기 및 다분산 지수는 표 21에 열거하였다.

[0628] 모든 표면 변경제가 밀링 동안 입자 크기 감소를 효과적으로 보조하고 LE의 안정 나노현탁액을 제조할 수 있는 것은 아니었다. 스펜[®] 20, 스펜[®] 80, 콜리돈[®] 12PF, 콜리돈[®] 17PF를 표면 변경제로서 사용한 경우, LE의 안정한 나노현탁액을 수득할 수 없었다.

표 21

시험된 표면변경제의 특징 (분자량 (MW), HLB 값 (계면활성제에 대한 것), 가수분해도 (PVA에 대한 것)), 및 표면 변경제와 함께 로테프레드놀 에타보네이트 (LE)를 밀링함으로써 수득된 나노현탁액 중 DLS에 의해 측정된 입자 크기 (D) 및 PDI)

표면 변경제		MW (Da)	HLB	D (nm)	PDI
계면활성제	브리즈 [®] 35	1200	16.9 ¹	332	0.155
	브리즈 [®] 98	1150	15 ⁺	324	0.148
	브리즈 [®] S100	4670	18.8 ⁺	404	0.103
	크레모포르 [®] EL	2650	13 ¹	200	0.099
	크레모포르 [®] RH 40	3,090	15 ¹	301	0.102
	비타민 E-TPGS	1513	13 ⁺	252	0.151
	트리톤 [®] X-100	647	13.5 ⁺	203	0.126
	SDS	288	8.3 [#]	266	0.073
	트윈 [®] 20	1228	16.7 ¹	228	0.119
	트윈 [®] 80	1310	15 ¹	206	0.129
	스팬 [®] 20	346	8.6 ¹	>1000	>0.2
	스팬 [®] 85	957	1.8 ¹	>1000	NM
	솔루볼 [®] HS 15	345	15 ⁺	284	0.131
	DPPC	734	8.5 [#]	248	0.148
	DPPC + PEG2K-PE	734 (DPPC) 2804 (PEG2K-DSPE)	9.85 [#]	188	0.092
안정화제	틸록사폴	280	13 ²	271	0.087
	콜리돈 [®] 12PF	2500	NA	>1000	>0.2
	콜리돈 [®] 17PF	9000	NA	>1000	>0.2
	콜리돈 [®] 30	50000	NA	211	0.104
	PVA	MW (kDa)	% 가수분해	D (nm)	PDI
	PVA 2K75	2	75 - 79	172	0.105
	PVA 13K87	13 - 23	87 - 89	333	0.112
	PVA 31K87	31 - 50	87 - 89	253	0.085
	PVA 31K98	31 - 50	98 - 99	281	0.105
	PVA 85K87	85 - 124	87 - 89	323	0.136
PVA 85K99	85 - 124	≥99	>500	>0.2	
PVA 95K95	95	95	366	0.136	
PVA 130K87	130	87 - 89	388	0.131	

NA는 적용가능하지 않음을 나타내고; NM은 측정가능하지 않음을 나타낸다.

⁺는 공급처로부터 수득된 바와 같은 HLB 값을 나타낸다.

[#]는 방정식 2에 나타낸 바와 같이, 그리핀 접근법을 사용하여 계산된 HLB 값을 나타낸다.

¹ 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition, Rowe, Sheskey, and Weller, Pharmaceutical Press, 2003].

² 문헌 [Pharmaceutical Suspensions, Kulshreshtha, Singh, Wall, Springer, 2010]

[0629]

[0630] 제조된 나노현탁액으로부터의 LE 나노입자의 점액-관통 능력은 고 해상도 암계 현미경 검사에 의해 복원된 자궁 경질의 점액 (CVM) (실시예 2에 기재된 바와 같음) 중에서 특성화하였다. 전형적인 샘플 제제에서, 20 μ L의 재수화된 CVM 및 5% w/v LE의 나노입자 농도에서 0.5 μ L의 나노현탁액을 현미경 슬라이드 상에 배치하였다.

DPPC 또는 DPPC+2PEG-PE에서 밀링된 LE의 경우에, 1% w/v LE의 농도에서 1 μ L의 나노현탁액을 사용하였다. 15s 길이 및 66.7 ms (15개 프레임/s)의 시간 해상도에서의 비디오를 고배율 (100 $\times$)에서 암계 현미경 검사하여 점액 샘플 내에서 무작위화된 영역에 대해 획득하였다. 정착된 양성 대조군 (플루로닉[®] F127로 밀링된 LE 나노입자, "이동성" 또는 "점액-관통") 및 음성 대조군 (SDS로 밀링된 LE 나노입자, "이동성 아님" 또는 "점액-관통 아님")에 대해 기록된 비디오에서 입자의 이동 정도 (즉, 전체 입자의 속도 및 이동성으로 보이는 입자의 양)를 비교함으로써 비디오에서의 LE 나노입자의 이동성을 육안으로 결정하고, 각각 "이동성" 및 "이동성 아님"으로 분류하였다.

[0631] 결과는 하기 표면 변경제가 LE 나노입자를 점액-관통이 되게 하는 것임을 시사한다: 브리즈[®] 35, 브리즈[®] 98, 브리즈[®] S100, 크레모포르[®] EL, 크레모포르[®] RH 40, TPGS, 트리톤[®] X-100, 트윈[®] 20, 트윈[®] 80, 솔루톨[®] HS, 킬록사폴, PVA 2K75, PVA 13K87, PVA 31K87, PVA 31K98, PVA 85K87, 및 PVA 130K87.

[0632] LE 나노결정을 점액 관통이 되게 하는 계면활성제의 특징을 확인하기 위해, 다양한 계면활성제를 사용하여 밀링함으로써 수득된 LE 나노입자에 대한 이동성을 사용된 계면활성제의 MW 및 HLB 값에 대하여 맵핑하였다 (도 43). 어떤 이론에 의해서도 구속되는 것을 바라지 않으면서, 결과는 HLB > 10을 갖는 계면활성제는 CMV에서 이동성인 LE 나노결정을 생성시킬 수 있으며, 한편 10 미만의 HLB를 갖는 계면활성제는 CVM에 부동성인 나노결정 (예를 들어, SDS, DPPC, DPPC+PEG2K-PE)을 생성시키거나 안정한 나노결정 현탁액 (예를 들어, 스펠[®] 20 및 스펠[®] 85)을 형성시키는 능력을 갖지 않음을 시사한다.

[0633] LE 나노결정을 점액 관통이 되게 하는 PVA의 특징을 확인하기 위해, 다양한 PVA를 사용하여 밀링함으로써 수득된 LE 나노입자에 대한 이동성을 사용된 PVA의 MW 및 가수분해도에 대하여 맵핑하였다 (도 44). 가수분해도 > 95% 및 분자량 > 31 kDa의 특성 둘 다를 갖는 그러한 PVA는 안정한 나노결정 또는 점액-관통인 것을 생성시키지 못한 것으로 관찰되었다. 어떤 이론에 의해서도 구속되는 것을 바라지 않으면서, PVA의 가수분해되지 않은 (비닐 아세테이트) 세그먼트는 PVA 중 이들 세그먼트의 함량이 충분한 경우 (예를 들어, 일부 실시양태에서 2% 이상) 코어 입자의 표면과 효과적인 소수성 회합을 제공할 수 있으며; 한편 코팅된 입자의 표면에서 존재하는 PVA의 친수성 (비닐 알콜) 세그먼트는 코팅된 입자를 친수성이 되게 하고 점액과의 부착 상호작용으로부터 코팅된 입자를 차폐할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0634] 실시예 36

[0635] 향상된 점액 관통은 눈 앞쪽에서 유용할 뿐만 아니라, 눈 뒤쪽에서도 마찬가지로 향상된 노출을 야기할 수 있음을 입증하기 위해, 수용체 티로신 키나제 억제제 (RTKi)인 악시티닙을 MPP로서 제제화하였다. 혈관 내피 성장인자 수용체 (VEGFR) 상에서 작용하는 소분자 RTKi 억제제는 연령-관련 황반 변성 (AMD)에 대한 치료제로서 가능성을 갖는다. 국소 전달이 눈 뒤쪽에서 약물의 충분한 수준을 제공할 수 있다면, 현재 치료법에 의해 사용되는 반복 유리체내 주입을 피할 수 있다. 눈 뒤쪽에서의 전달은 또한 후안부 조직에 발병하는 다수의 다른 질환에 유익할 것이다.

[0636] 나노입자를 생성시키기 위해, 로테프레드놀 에타보네이트에 대해 사용된 것과 유사한 밀링 절차를 이용하였다: 약물 및 플루로닉 F127 (F127) 또는 소듐 도데실 황페이트 (SDS)를 함유하는 수분산액을 입자 크기가 동적 광산란에 의해 측정된 바 300 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체와 함께 밀링하였다. 점액 이동성을 이전에 기재된 특성화 방법을 기반으로 인간 자궁경질의 점액 중에서 특성화하였다. 악시티닙은 F127과 함께 밀링시 점액 관통 (즉, MPP를 생성)으로서, 및 SDS와 함께 밀링시 비-점액 관통인 것으로 특성화하였다.

[0637] 생체내에서, 뉴질랜드 백색 토끼에 0.5% 악시티닙-MPP의 단일 50 μ L 국소 점적 주입으로 인해, 세포 IC₅₀에 비해 100배인 망막 중의 치료 관련 약물 수준 (도 45)이 초래되었다. 이들 결과는 MPP 기술로 인해 눈 뒤쪽에서 향상된 노출이 달성가능하고 치료 관련 범위에 이른다는 것을 입증한다.

[0638] 실시예 37

[0639] 본 비제한적 실시예는 롱 에반스 착색된 래트에 입자의 단일 국소 투여 후 종래의 입자 (CP) 및 점액-관통 입자 (MPP)의 안구 체류 시간의 차이를 예시하는 생체내 영상화 데이터를 나타낸다.

[0640] CP (근적외선 형광 (780 nm/820 nm) 카르복실화 폴리스티렌 입자, 직경 200 nm)를 포스포렉스 인크 (Phosphorex, Inc.)로부터 구매하고, 추가 개질 없이 사용하였다 (DI 수에서 0.9 % w/w 입자 농도로의 희석 제

외). CP를 플루로닉® F127과 조합하여 0.9% w/w 입자 농도 및 0.9% w/w 플루로닉® F127 농도를 생성시킴으로써 MPP를 상기 언급된 CP로부터 제조하였다. 생체내 영상화 연구에서, 롱 에반스 착색된 래트 (n = 8)에게 왼쪽 귀에는 5 µL 용량의 CP를 제공하고 오른쪽 귀에는 MPP를 등가 입자 농도로 제공하였다. 영상을 균일한 영상 증폭을 제공하는 고정된 민감도에서 하이델베르크(Heidelberg) 카메라를 사용하여 2, 4, 및 6시간 투여 후 용량에서 캡처하였다 (n = 2/시점).

[0641] 훨씬 더 고른 분포와 더 많은 각막 착색(staining)이 MPP를 제공받은 눈에서 관찰되었고 (도 46), 이는 MPP가 안구 표면에서 더 장기간의 체류를 제공함을 확인해준다. 비록 크진 않지만, 결막의 착색과 차이가 또한 분명했다 (데이터는 나타나지 않음).

[0642] 실시예 38

[0643] 본 비제한적 실시예는 점액 중의 플루로닉® F127로 코팅된 폴리스티렌 (PS) 입자의 상대 속도와 입자 표면 상의 플루로닉® F127의 밀도와와의 관계를 나타낸다.

[0644] 실험 중 한 세트에서, 카르복실화 PS 나노입자의 수분산액 (200 nm, 0.5% w/v)을 24시간 이상 동안 실온에서 다양한 농도의 플루로닉® F127의 존재하에 평형시켰다. 수득된 PS/플루로닉® F127 나노입자의 표면 상의 플루로닉® F127의 밀도를 다음과 같이 정량화하였다. PS/플루로닉® F127 혼합물을 입자의 완전한 침강으로 초원심분리하였다. 결과적으로, PS에 결합된 플루로닉® F127이 입자와 함께 침강되었고; PS에 결합하지 않은 플루로닉® F127은 상청액에 남았다. 수득된 상청액 중 플루로닉® F127의 농도 ($C_{F127, \text{유리}}$)를 겔 투과 크로마토그래피 (GPC)에 의해 측정하였다. 이 실험에서, G1362A 굴절률 검출기를 갖춘 애질런트(Agilent) 1100 HPLC 시스템 및 분석용 애질런트 PLgel 5 µm 혼합-C 칼럼을 이용하였다. 결합된 플루로닉® F127 ($C_{F127, \text{결합}}$)의 농도를 계산하였다:

[0645] $C_{F127, \text{결합}} = C_{F127} - C_{F127, \text{유리}}$

[0646] 상기 식에서, C_{F127} 은 혼합물에 존재하는 플루로닉® F127의 총 농도이다. 그 다음, PS 표면적당 플루로닉® F127 분자의 수 ($F127/nm^2$)를 다음과 같이 계산하였다:

[0647]
$$F127/nm^2 = \frac{N_A \times C_{F127, \text{결합}}}{SA \times C_{PS}}$$

[0648] 상기 식에서 N_A 는 아보가드로 수이고, $C_{F127, \text{결합}}$ 은 결합된 플루로닉® F127의 몰 농도 (몰/L로)이고, SA 는 제조업자 (인비트로젠) 시방서로부터 계산된 PS 입자의 비표면적 (nm^2/g 으로)이고, C_{PS} 는 혼합물 중의 PS의 질량 농도 (g/L로)이다. 제조업자 (바스프(BASF))에 의해 명시된 플루로닉® F127의 수평균 분자량을 계산에서 사용하였다.

[0649] 점액을 관통하는 PS/플루로닉® F127 입자의 능력을 실시예 1 및 4-6에 기재된 바와 같이 형광 현미경 검사 및 다중 입자 추적 소프트웨어를 사용하여 인간 자궁경질의 점액 중 상대 속도로서 측정하였다. 특히, 샘플은 관심 입자였고, 음성 대조군은 중합체 코팅물 없이 200 nm 형광 카르복실레이트-개질된 폴리스티렌 입자였고, 양성 대조군은 2 또는 5 kDa PEG의 치밀 코팅물을 갖는 200 nm 형광 폴리스티렌 입자 (이는 정착된 감소된 점막 부착 거동을 가짐)이었다. 샘플, 음성 대조군, 및 양성 대조군은 그의 형광색에 의해 서로 차별화되었다. 전형적인 실험에서, ≤ 0.5 µL의 입자 현탁액을 양성 및 음성 대조군과 함께 20 µL의 새로운 자궁경질의 점액에 첨가하였다. CCD 카메라가 장착된 형광 현미경을 사용하여, 입자의 각각의 유형, 즉 샘플, 음성 대조군, 및 양성 대조군에 대한 각 샘플 내에 몇몇 영역으로부터 $100\times$ 배율하에 66.7 밀리초 (15개 프레임/s)의 시간 해상도에서 15 초(s) 무비를 캡처하였다. 그 다음, 첨단 영상 처리 소프트웨어를 사용하여, 3.335 s (50개 프레임) 이상의 시간 척도에 걸쳐 다중 입자의 개별 궤도를 측정하였다.

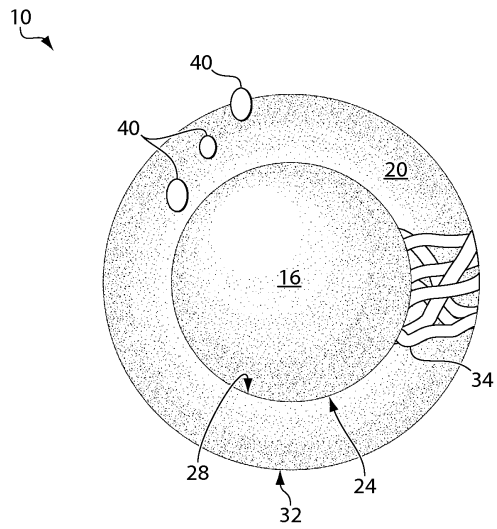
[0650] 도 47에 나타난 결과는, 점액 중의 플루로닉® F127로 코팅된 PS 입자의 상대 속도가 입자 표면 상에 플루로닉® F127 분자의 밀도가 증가될 경우 증가됨을 나타냈다.

[0651] 다른 실시양태

- [0652] 본 발명의 몇몇 실시양태가 본원에 기재되고 예시되었지만, 당업자는 기능을 수행하고/거나 결과 및/또는 본원에 기재된 이점 중 하나 이상을 수득하기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 용이하게 구상할 것이고, 이러한 변화 및/또는 수정은 각각 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 여겨진다. 더 일반적으로, 당업자는 본원에 기재된 모든 파라미터, 치수, 물질, 및 구성이 예시적인 것을 의미하는 것이고, 실제 파라미터, 치수, 물질, 및/또는 구성은 본 발명의 교시가 사용되는 구체적인 적용 또는 적용들에 의해 결정될 것임을 용이하게 알 것이다. 당업자는 불과 통상의 실험을 사용하여, 본원에 기재된 발명의 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나, 알아낼 수 있을 것이다. 따라서, 전술한 실시양태는 단지 예로 제시되는 것이고, 첨부된 특허청구범위 및 그에 대한 등가물의 범위 내에서, 구체적으로 기재되고 청구된 바와 달리 본 발명이 실시될 수 있음을 이해하여야 한다. 본 발명은 본원에 기재된 각각의 개별 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및 /또는 방법에 관한 것이다. 게다가, 이러한 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및 /또는 방법 중 2개 이상의 임의의 조합은, 이러한 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및 /또는 방법이 상호 일치하지 않는 것이 아니라면, 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0653] 명세서 및 특허청구범위에서 본원에서 사용된 바와 같은, 부정 관사 "a" 및 "an"는, 달리 분명히 명시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0654] 명세서 및 특허청구범위에서 본원에서 사용된 바와 같은, 어구 "및/또는"은, 그렇게 결합된 요소 중 "하나 또는 둘 다", 즉, 일부 경우에 결합하여 존재하고 다른 경우에 분리적으로 존재하는 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 달리 분명히 명시되지 않는 한 구체적으로 확인된 그러한 요소에 관련되든 관련되지 않든, "및/또는" 절에 의해 구체적으로 확인되는 요소 이외에 다른 요소가 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적 예로서, "A 및/또는 B"에 대한 언급은, "포함하는"과 같이 개방형 표현(open-ended language)과 함께 사용되는 경우, 한 실시양태에서, B 없이 A (임의로 B 이외에 요소를 포함)를; 또 다른 실시양태에서, A 없이 B를 (임의로 A 이외에 요소를 포함)를; 또 다른 실시양태에서, A 및 B 둘 다 (임의로 다른 요소를 포함) 등을 지칭할 수 있다.
- [0655] 명세서 및 특허청구범위에서 본원에서 사용된 바와 같은, "또는"은 상기 정의된 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리하는 경우, "또는" 또는 "및/또는"는 모든 것을 포함한 것으로서, 즉, 요소의 수 또는 목록 중 적어도 하나를 포함하나, 또한 하나 초과, 및 임의로, 추가의 열거되지 않는 항목을 포함하는 것으로서 해석되어야 한다. 달리 분명히 명시되는 유일한 용어, 예컨대 "중 단지 하나" 또는 "중 정확히 하나" 또는, 특허청구범위에서 사용되는 경우, "로 이루어진"은 요소의 수 또는 목록 중 정확히 하나의 요소를 포함하는 것을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "또는"은, 배타성의 용어, 예컨대 "둘 중 어느 하나", "중 하나", "중 단지 하나", 또는 "중 정확히 하나"가 선행되는 경우 배타적 대안 (즉 "하나 또는 다른 하나이지만 둘 다는 아님")을 나타내는 것으로서 단지 이해되어야 한다. "로 본질적으로 이루어진"은 특허청구범위에서 사용되는 경우, 특허법 분야에서 사용되는 바와 같은 그의 통상의 의미를 가져야 한다.
- [0656] 명세서 및 특허청구범위에서 본원에서 사용된 바와 같은, 어구 "적어도 하나"는, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여, 요소의 목록에서 요소 중 어느 하나 이상의 요소로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각 및 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니고 요소의 목록에서 요소의 임의의 조합을 배제하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 이러한 정의는 또한 구체적으로 확인된 그러한 요소에 관련되든 관련되지 않든, 어구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에 구체적으로 확인된 요소 이외에 요소가 임의로 존재할 수 있도록 한다. 따라서, 비제한적 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나" (또는, 동등하게, "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는, 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 한 실시양태에서, 어떤 B도 존재하지 않고, 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 A (및 임의로 B 이외에 요소를 포함)를; 또 다른 실시양태에서, 어떤 A도 존재하지 않고, 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 B (및 임의로 A 이외에 요소를 포함)를; 또 다른 실시양태에서, 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 A, 및 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 B (및 임의로 다른 요소를 포함) 등을 지칭할 수 있다.
- [0657] 특허청구범위에서만 아니라, 상기 명세서에서, 모든 이행 어구, 예컨대 "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "지닌", "갖는", "함유하는", "포함하는(involving)", "보유하는" 등은 개방형으로서, 즉, 포함하지만 그에 한정되지 않음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 단지 이행 어구 "로 이루어진" 및 "로 본질적으로 이루어진"은 각각 미국 특허청의 특허 심사 절차의 매뉴얼 섹션 2111.03에 명기된 폐쇄형 또는 반폐쇄형 이행 어구이어야 한다.

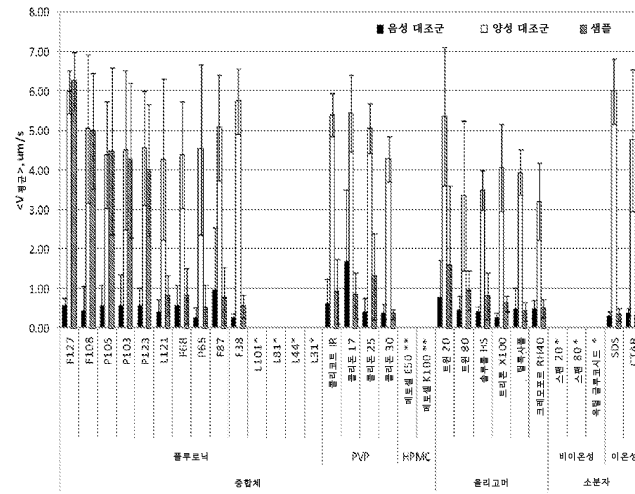
도면

도면1

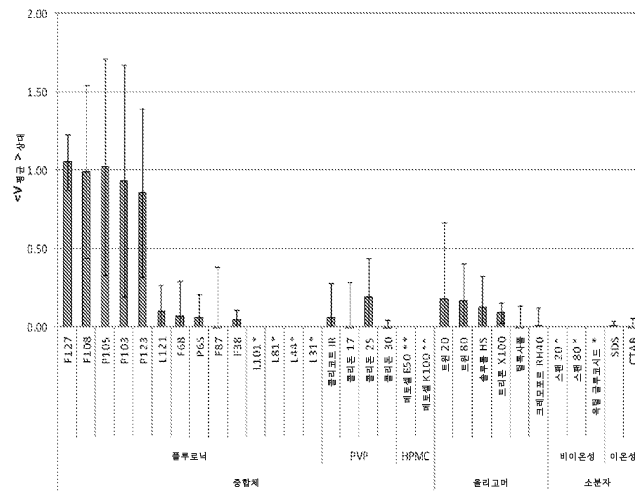


도면2

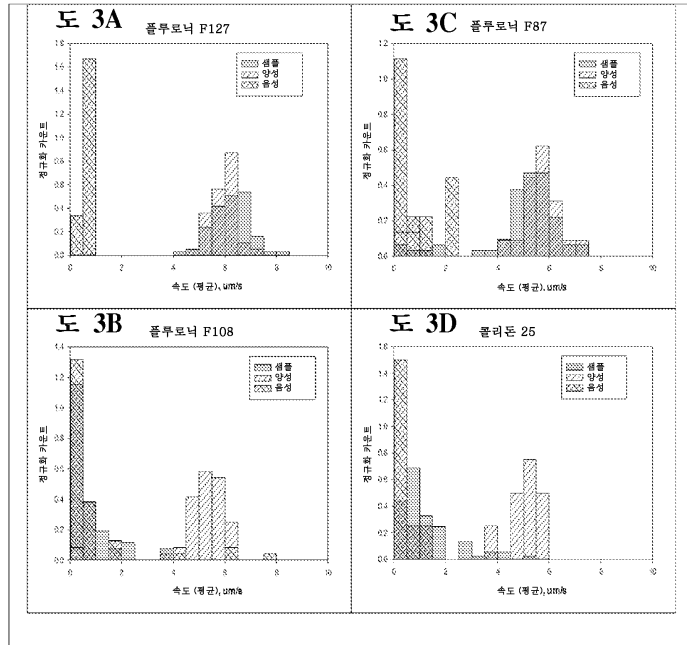
도 2A



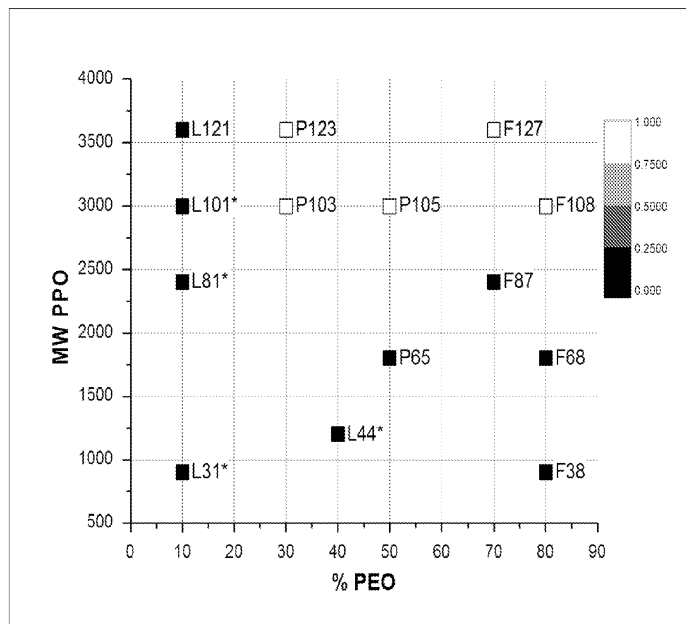
도 2B



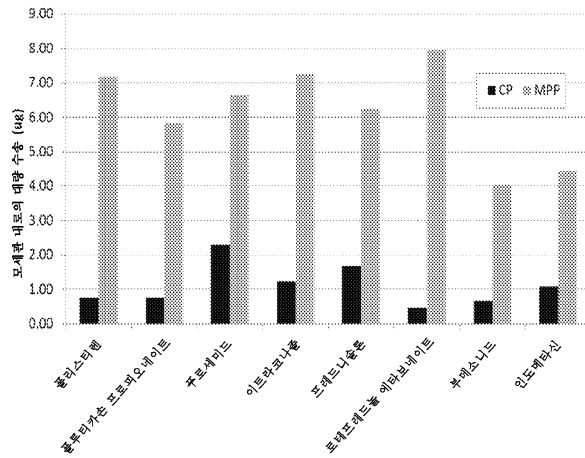
도면3



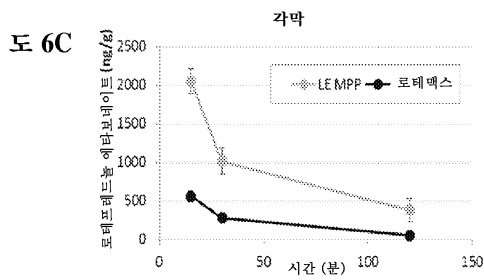
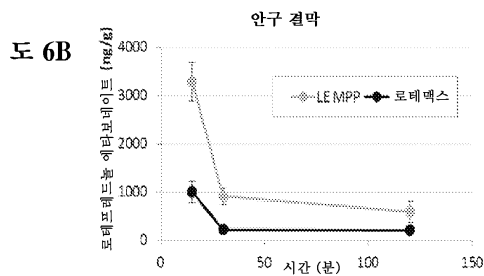
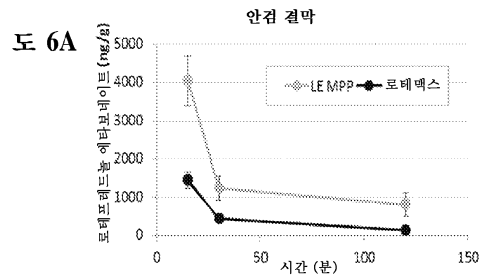
도면4



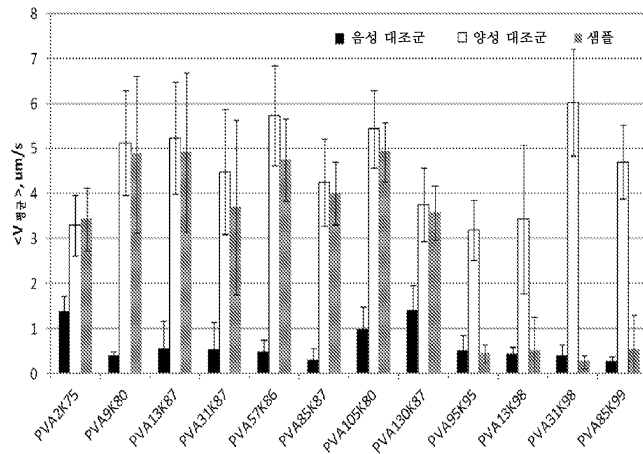
도면5



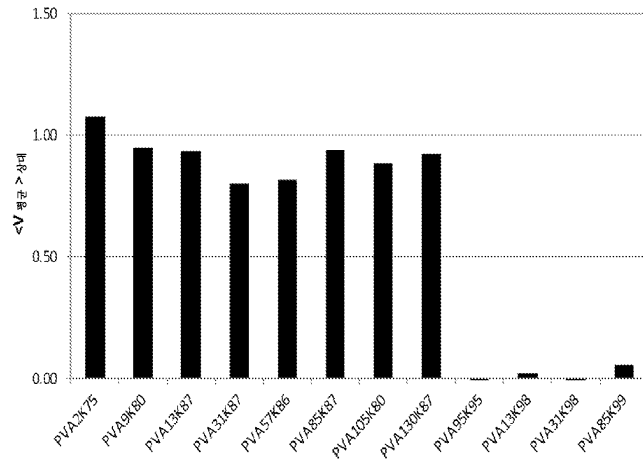
도면6



도면7

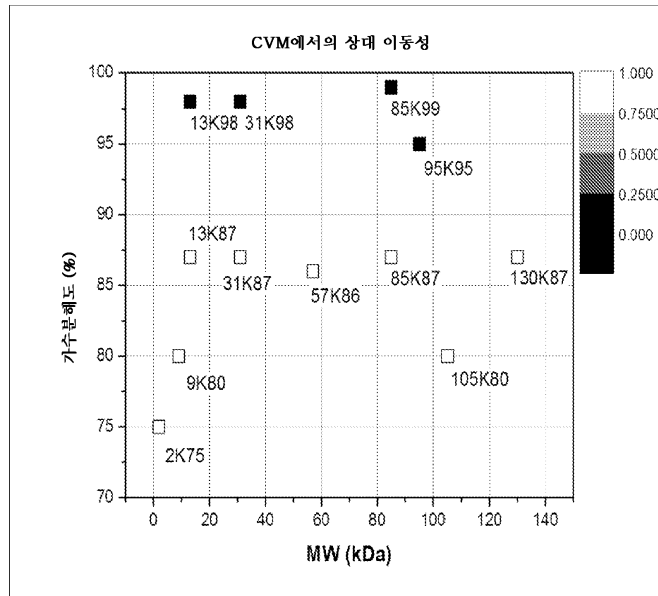


도 7A

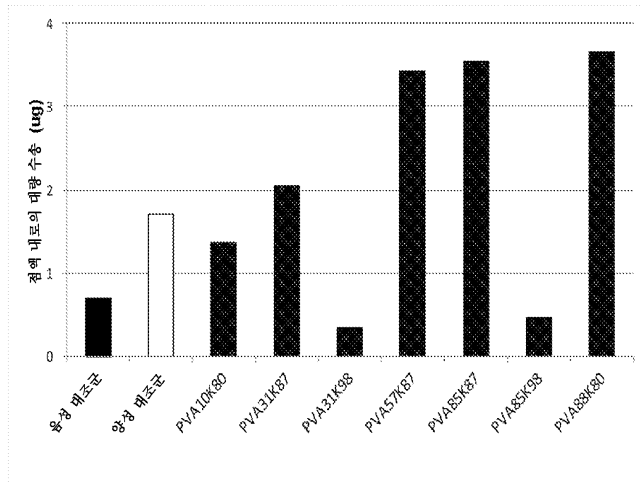


도 7B

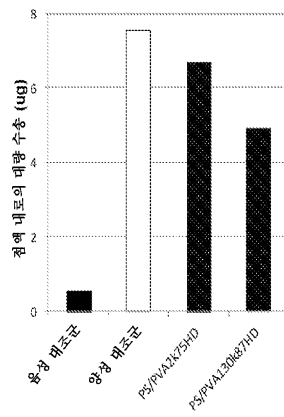
도면8



도면9

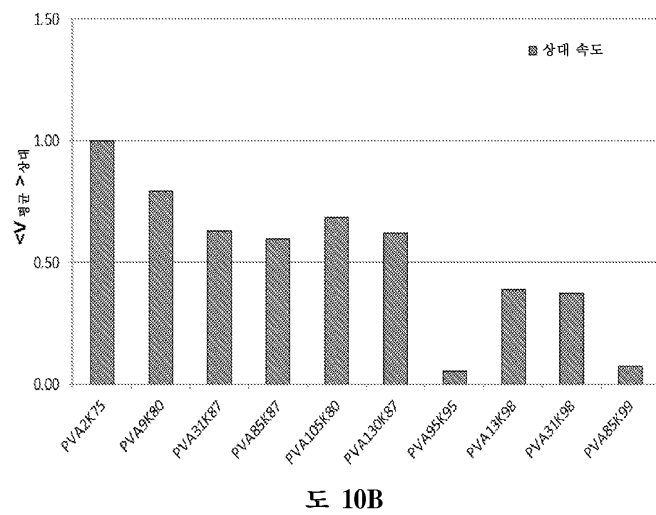
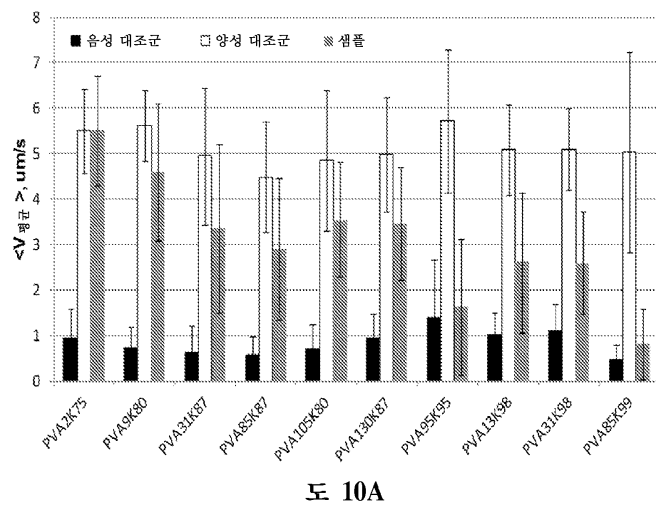


도 9A

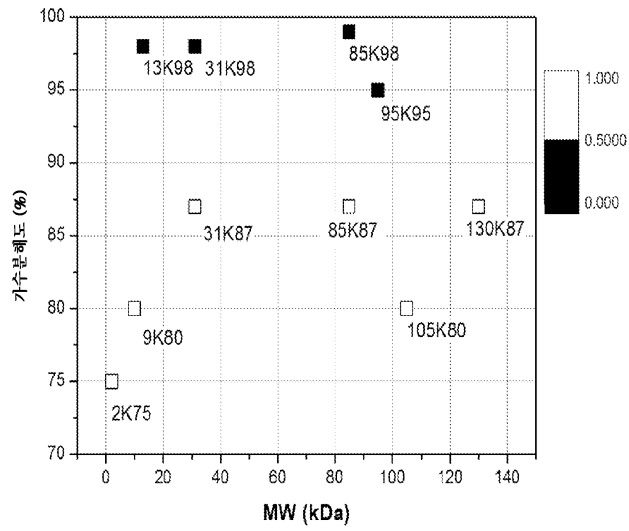


도 9B

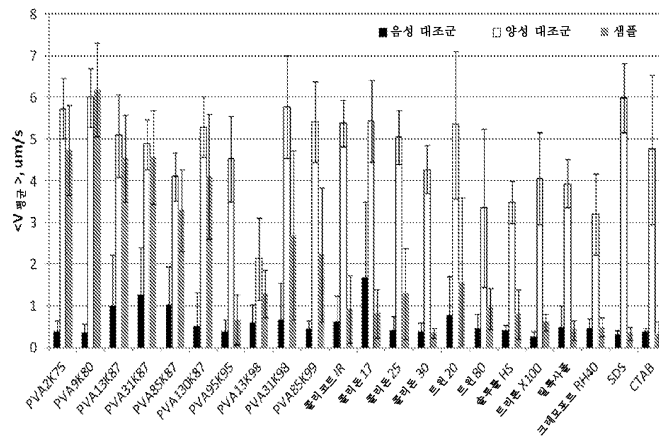
도면10



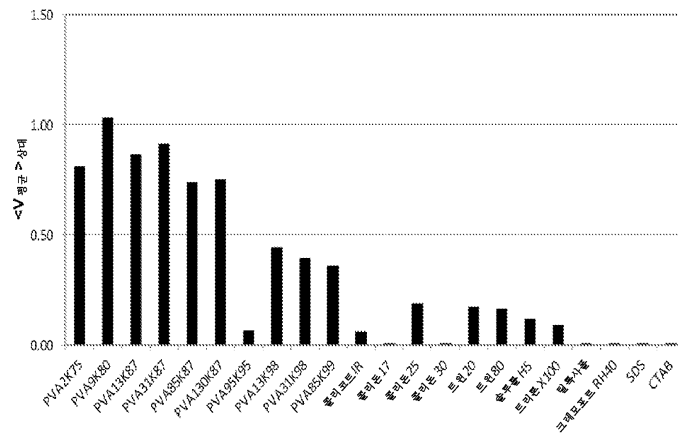
도면11



도면12

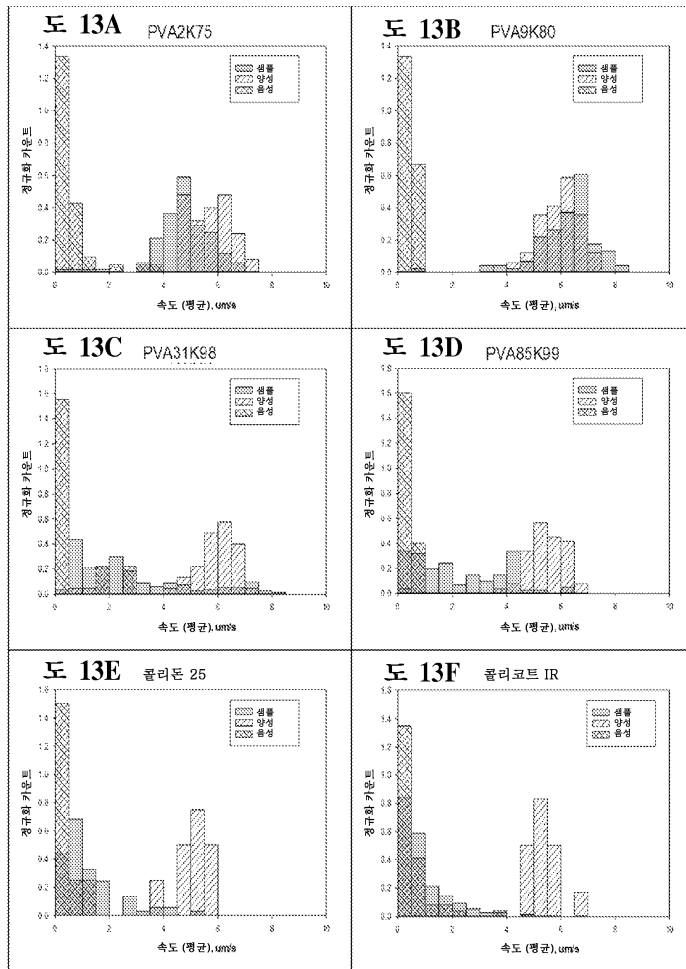


도 12A

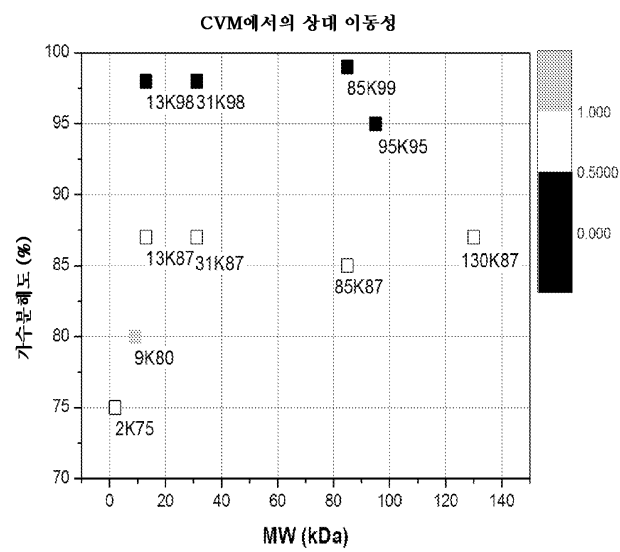


도 12B

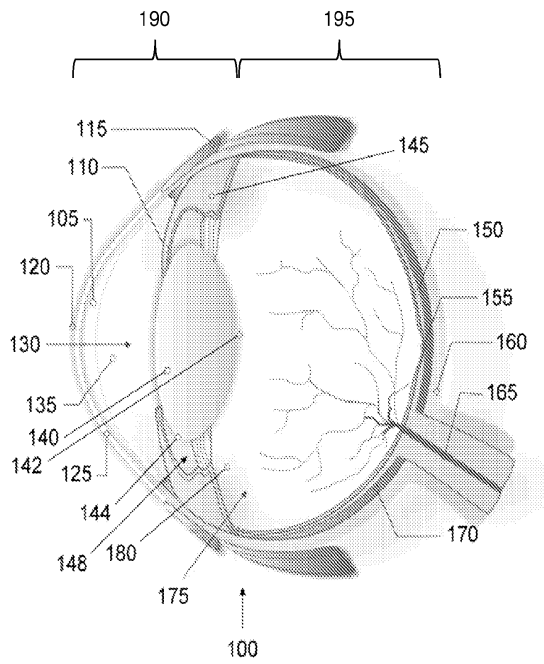
도면13



도면14

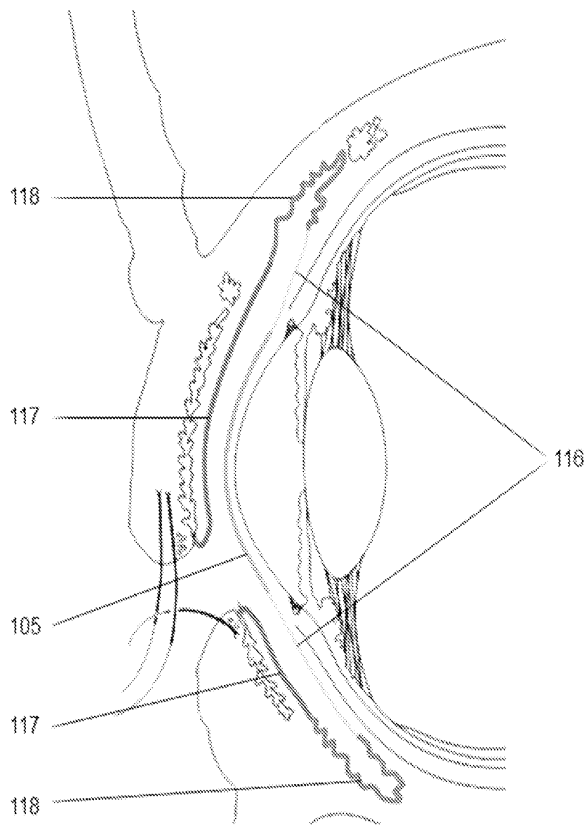


도면15a



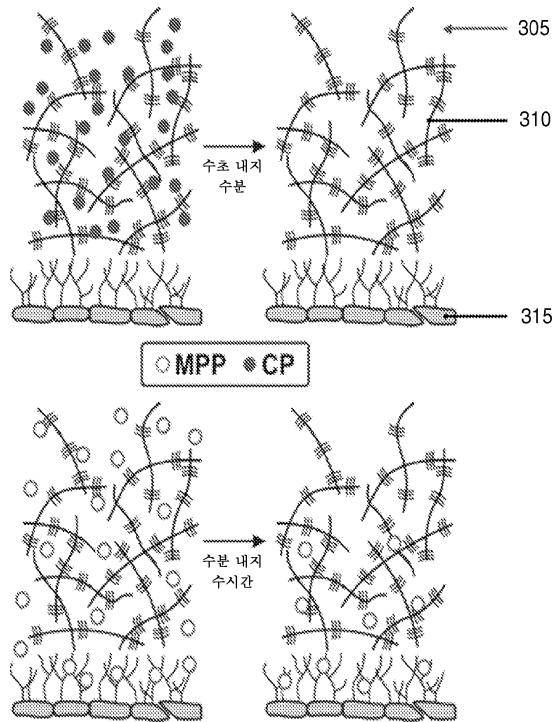
도 15A

도면15b



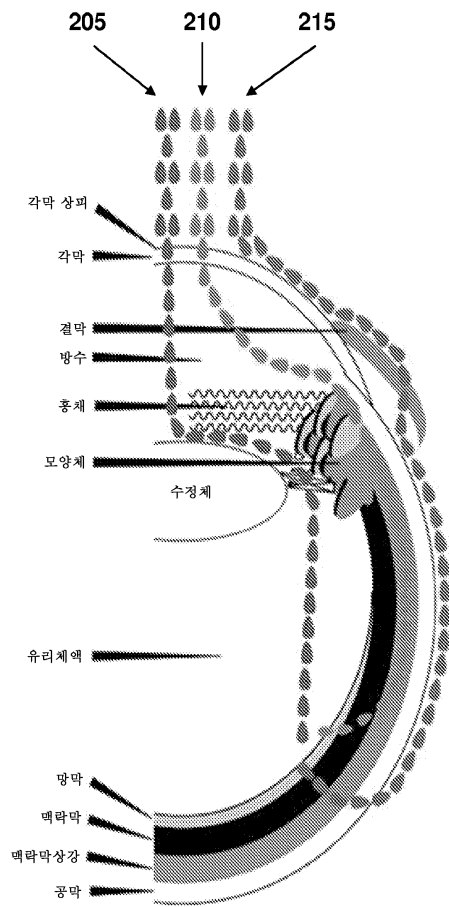
도 15B

도면15c

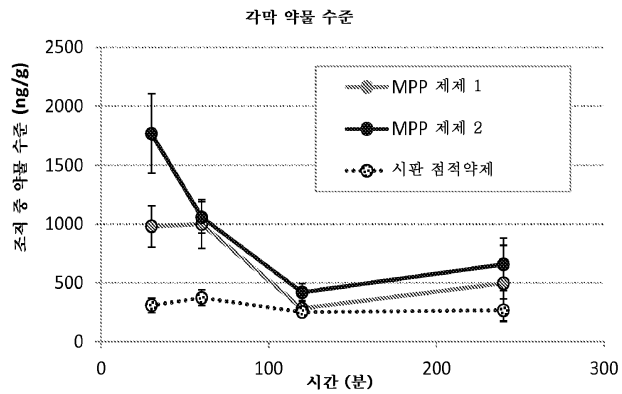


도 15C

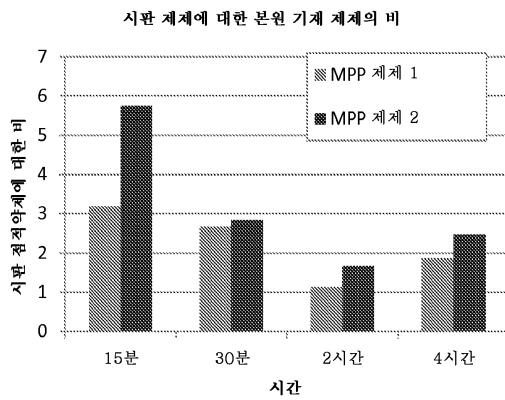
도면16



도면17

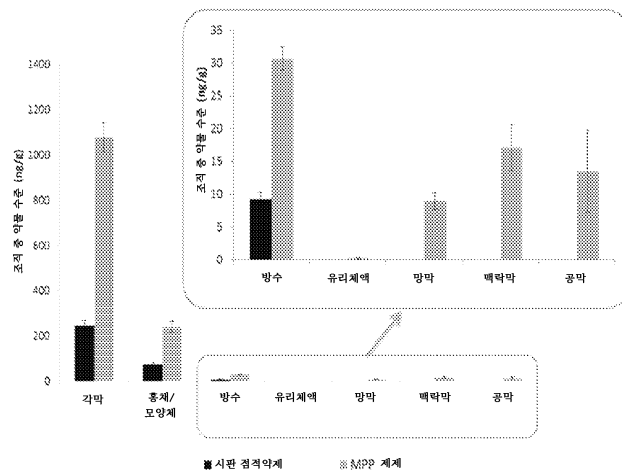


도 17A

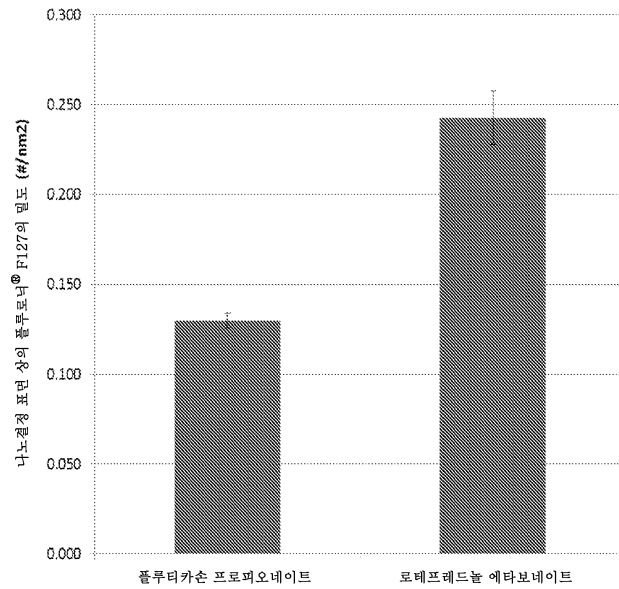


도 17B

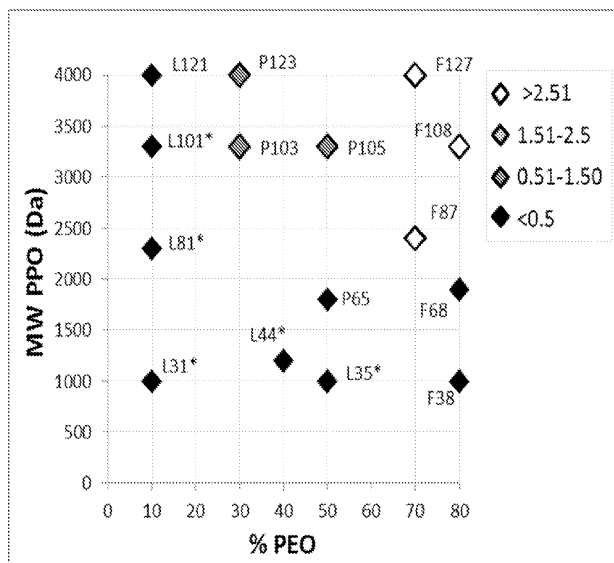
도면18



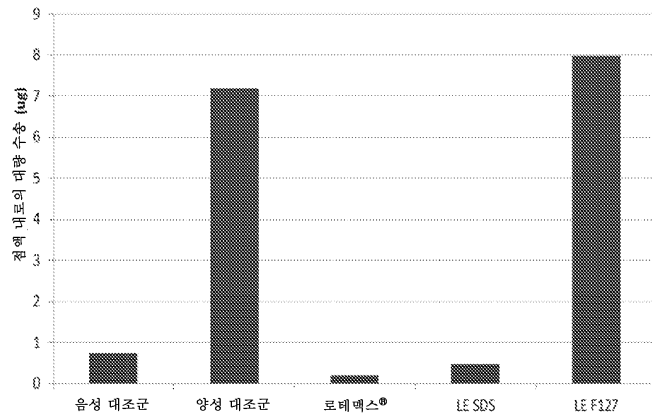
도면19



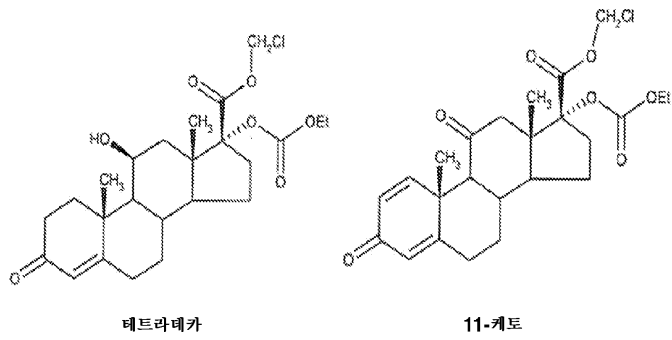
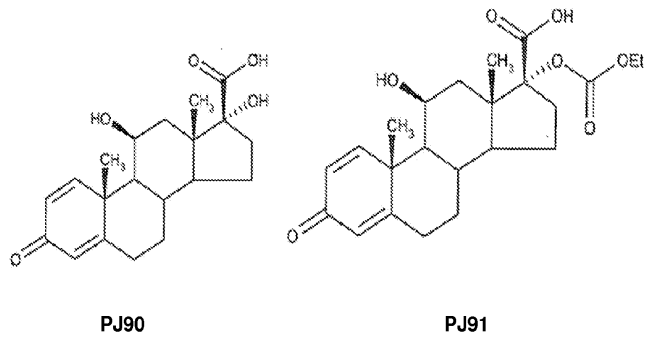
도면20



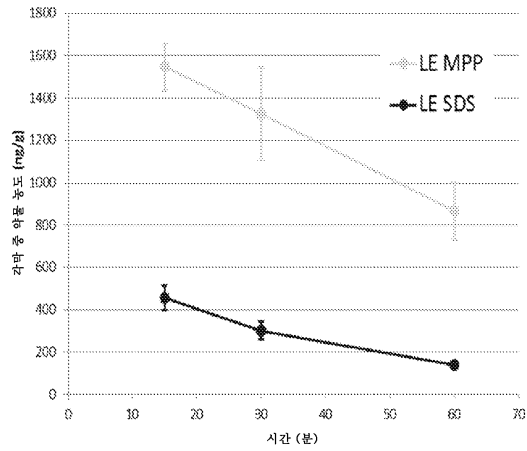
도면21



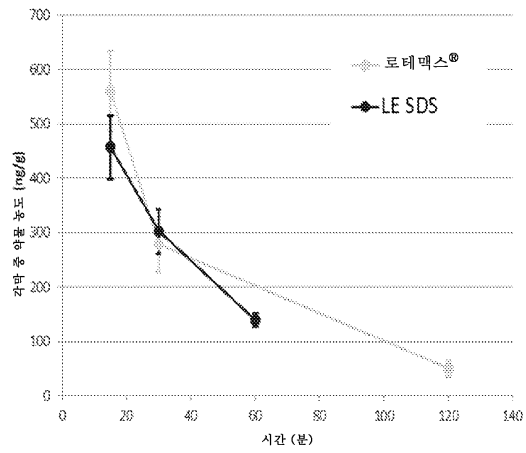
도면22



도면23

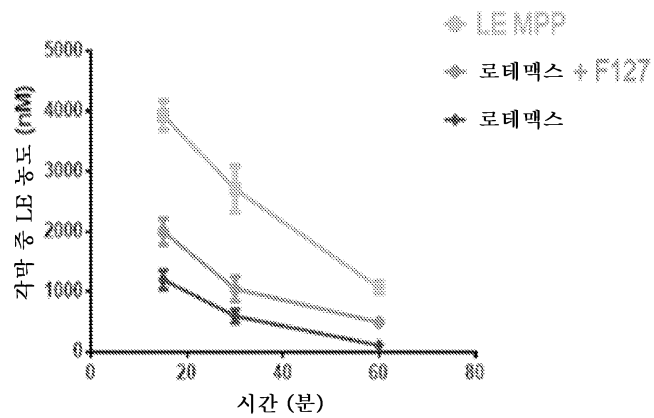


도 23A

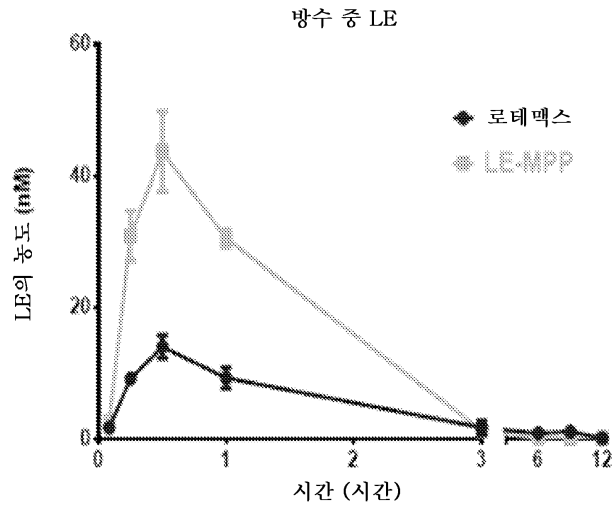


도 23B

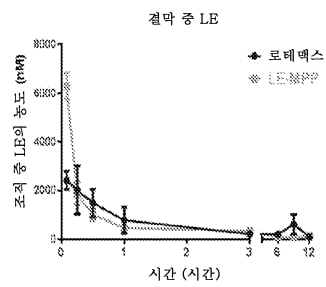
도면24



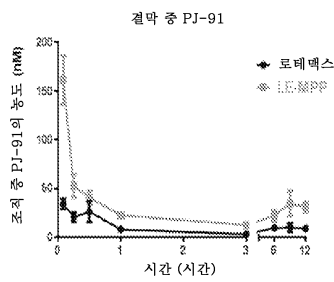
도면25



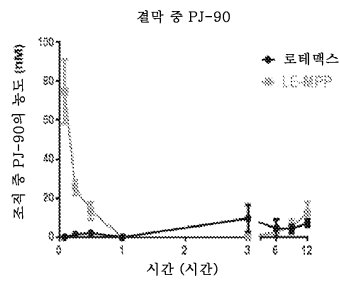
도면26abc



도 26A

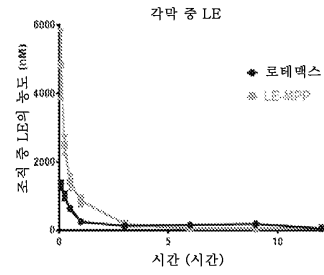


도 26B

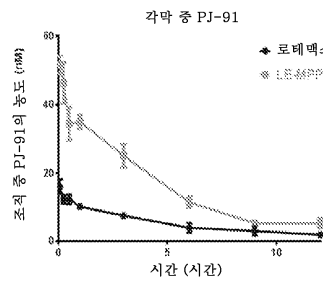


도 26C

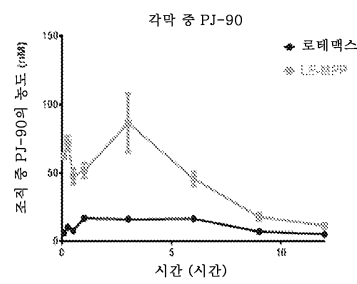
도면26def



도 26D

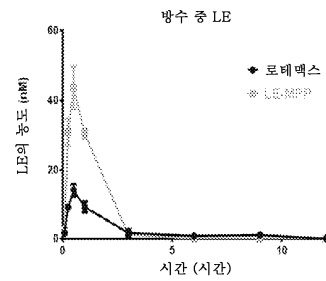


도 26E

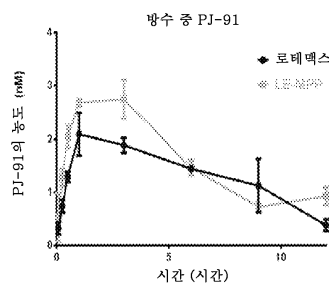


도 26F

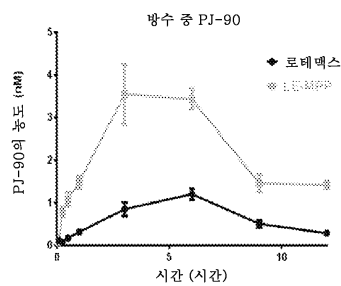
도면26ghi



도 26G

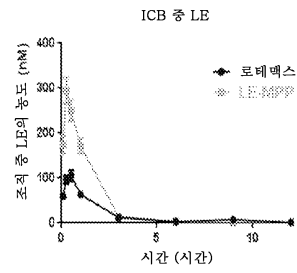


도 26H

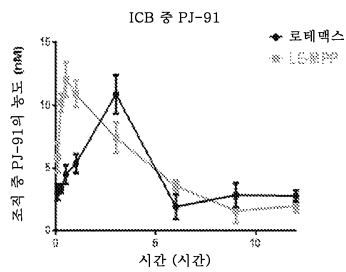


도 26I

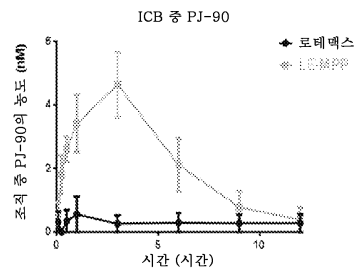
도면26jk1



도 26J

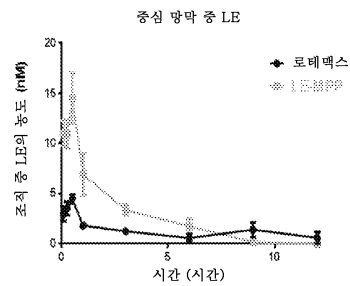


도 26K

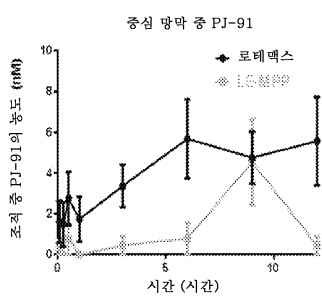


도 26L

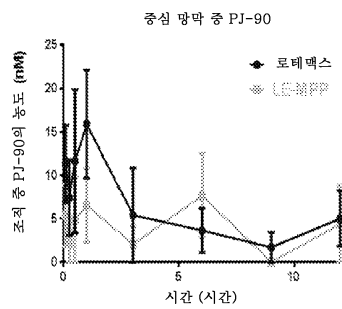
도면26mno



도 26M

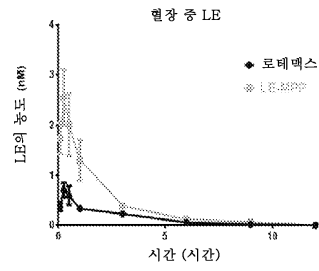


도 26N

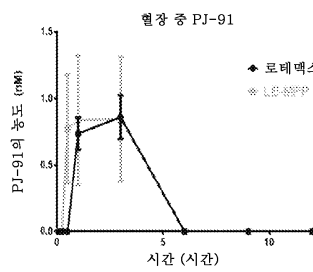


도 26O

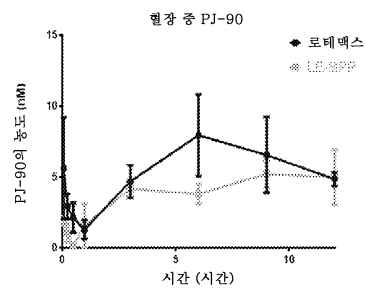
도면26pqr



도 26P

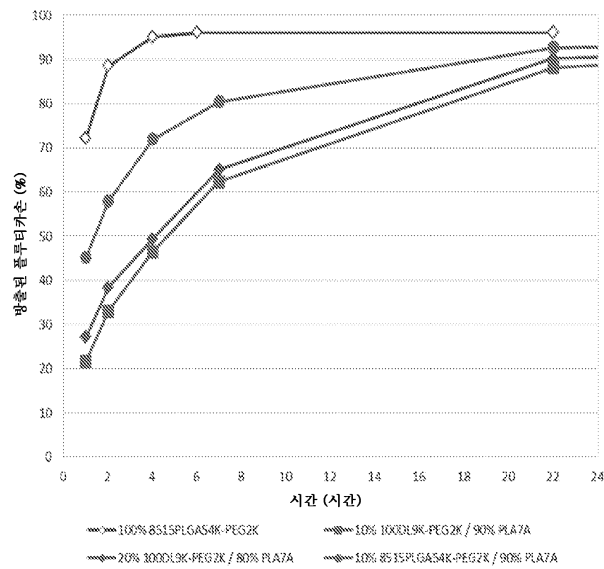


도 26Q

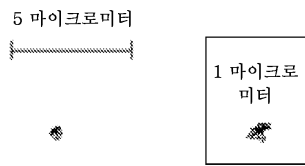


도 26R

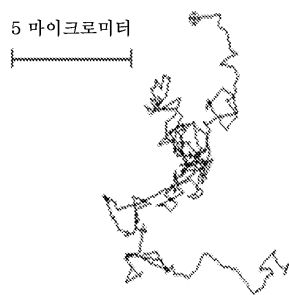
도면27



도면28

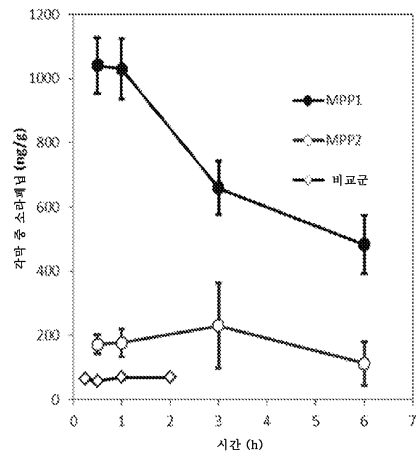


도 28A

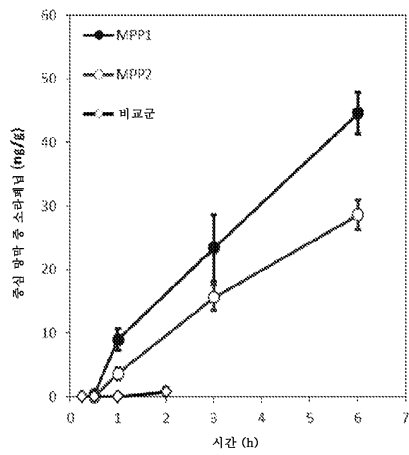


도 28B

도면29

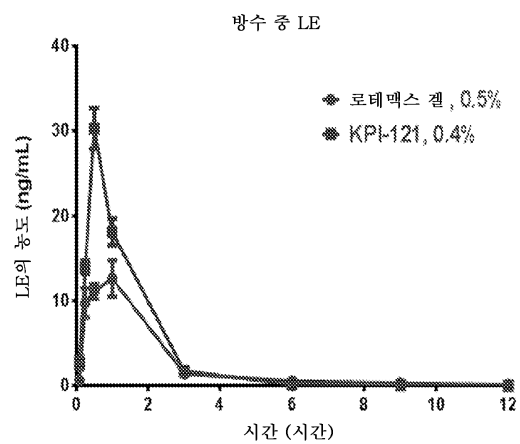


도 29A

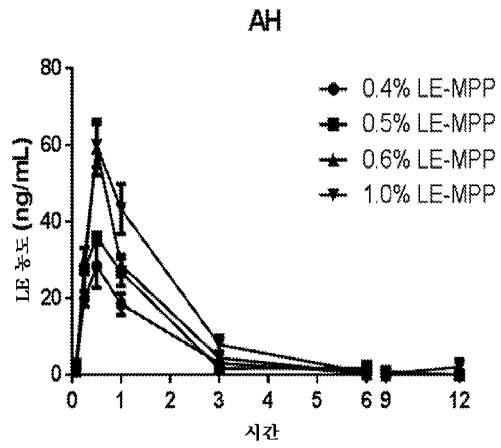


도 29B

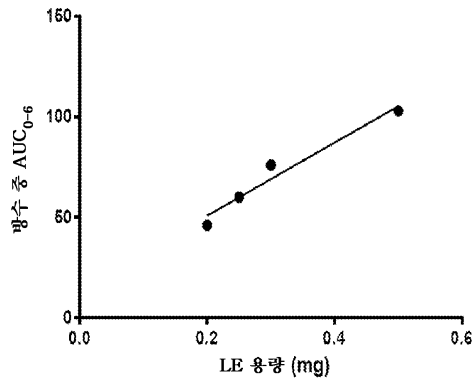
도면30



도면31

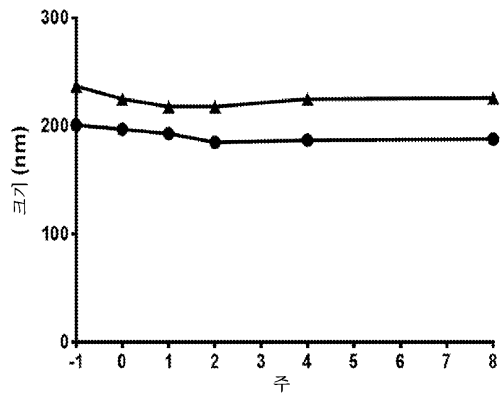


도 31A

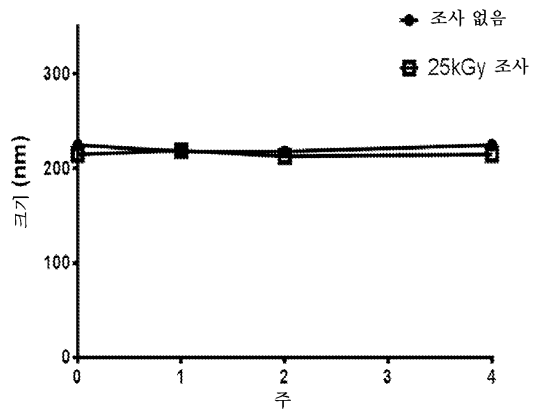


도 31B

도면32

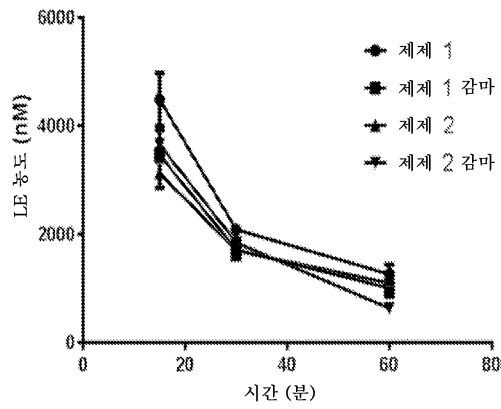


도면33



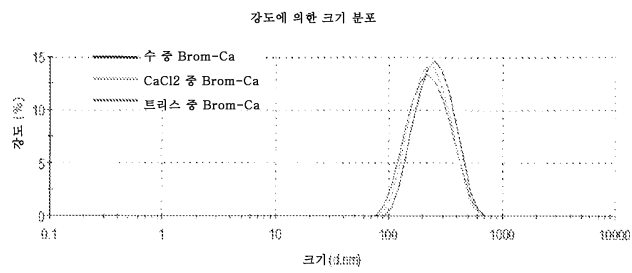
도 33A

각막

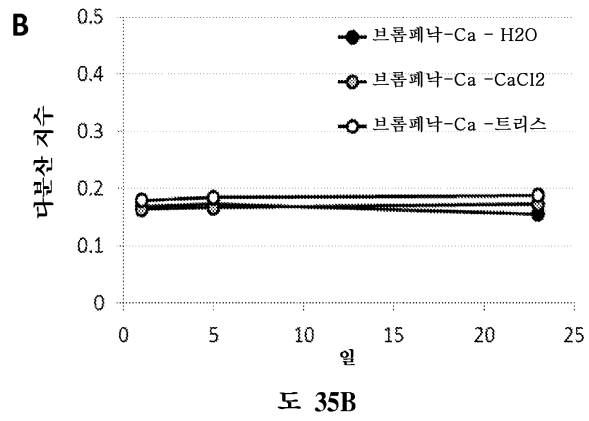
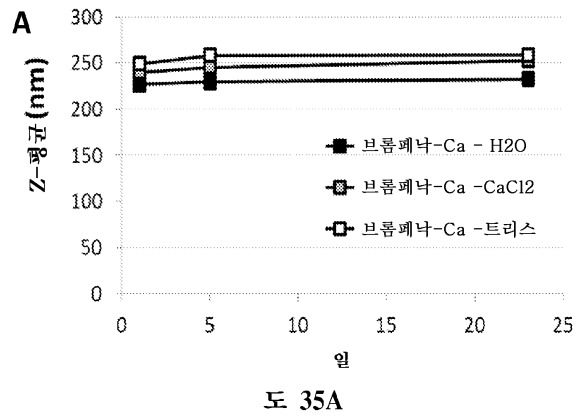


도 33B

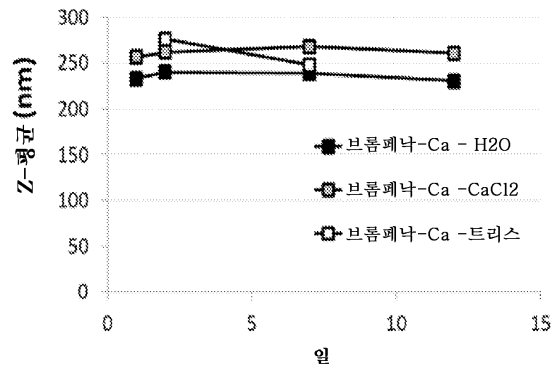
도면34



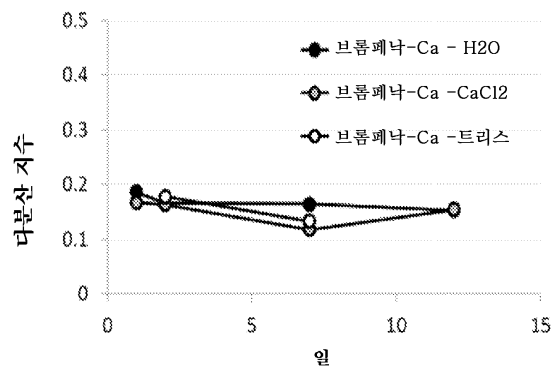
도면35ab



도면35cd

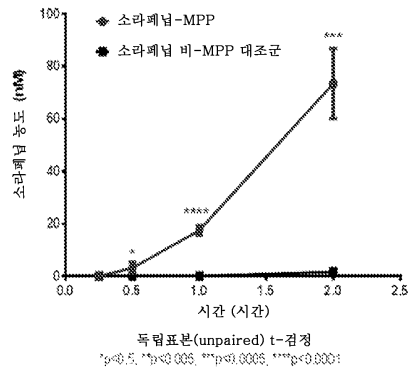


도 35C

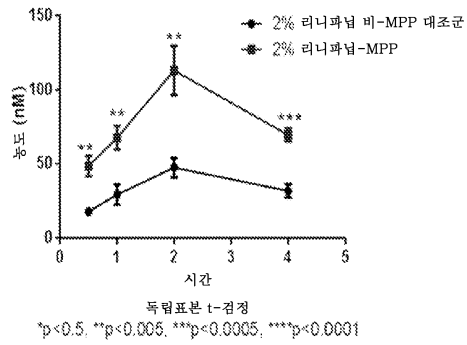


도 35D

도면36

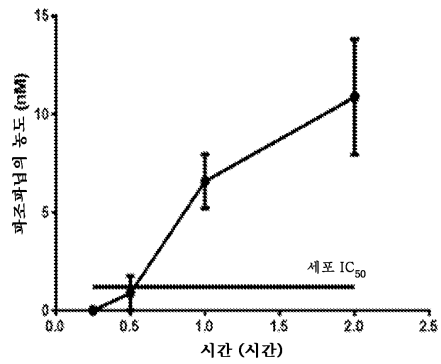


도 36A

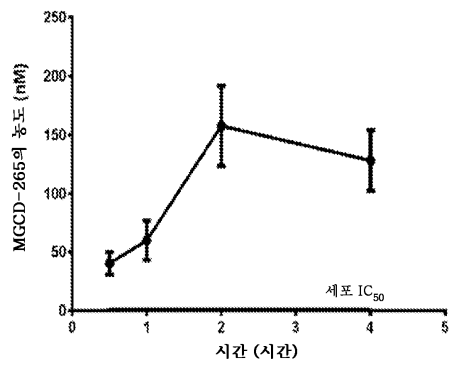


도 36B

도면37

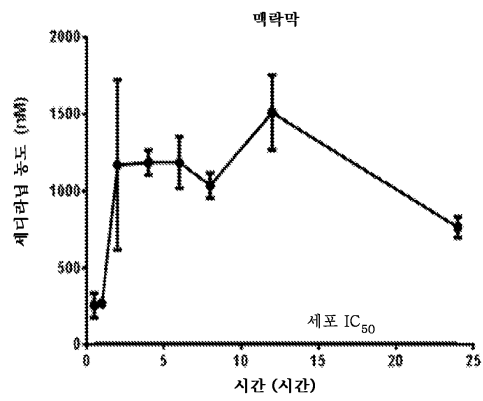


도 37A

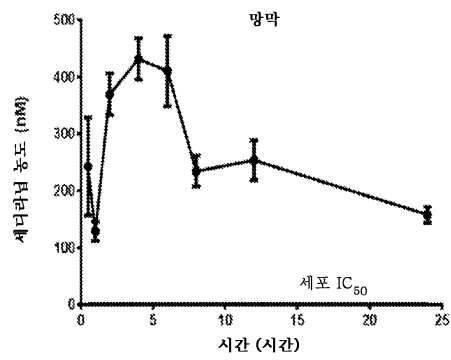


도 37B

도면38

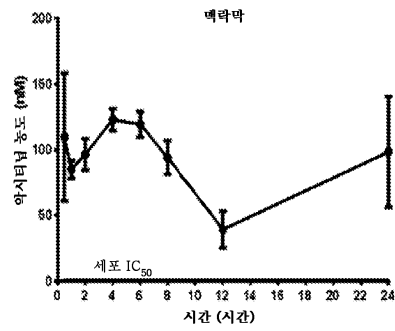


도 38A

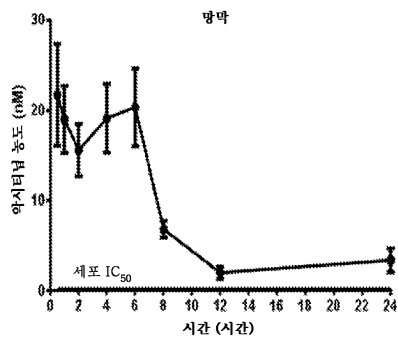


도 38B

도면39

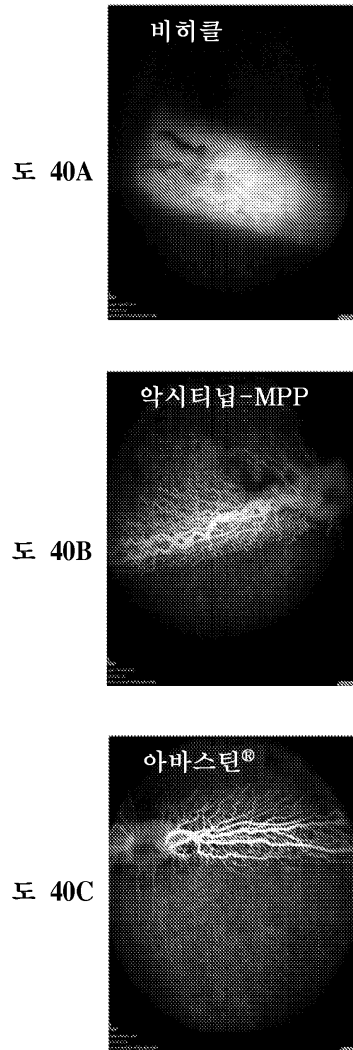


도 39A

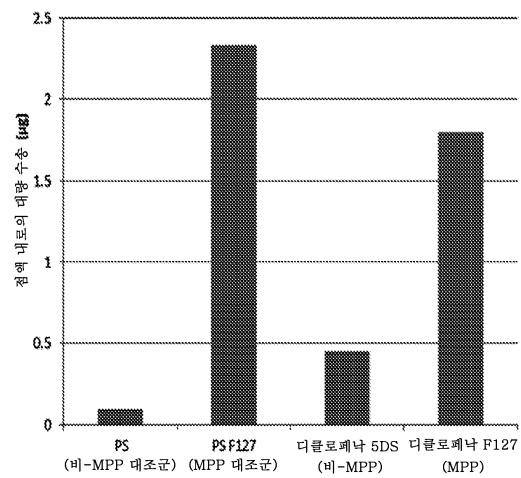


도 39B

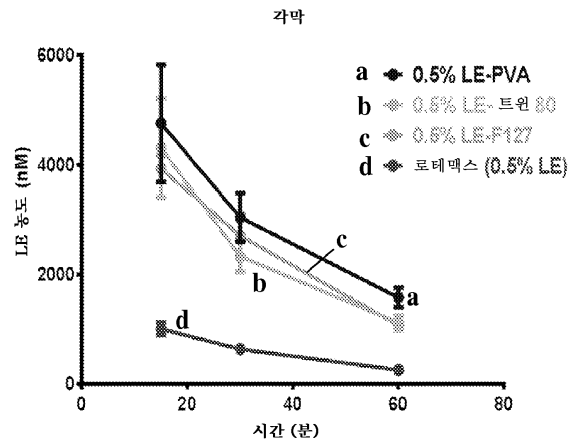
도면40



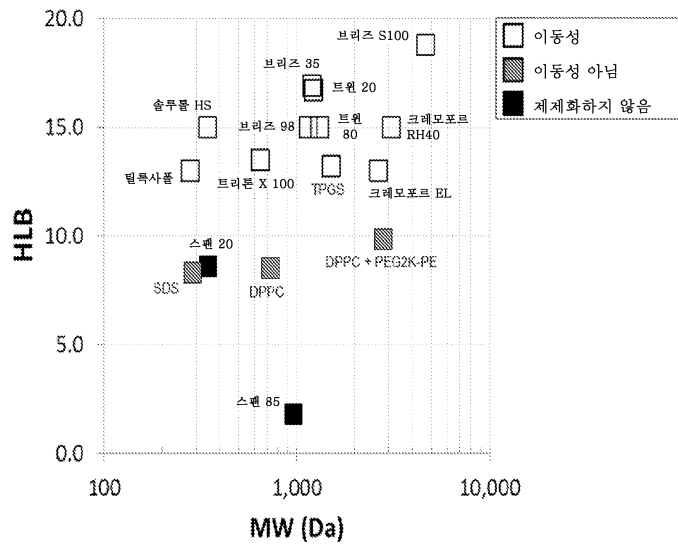
도면41



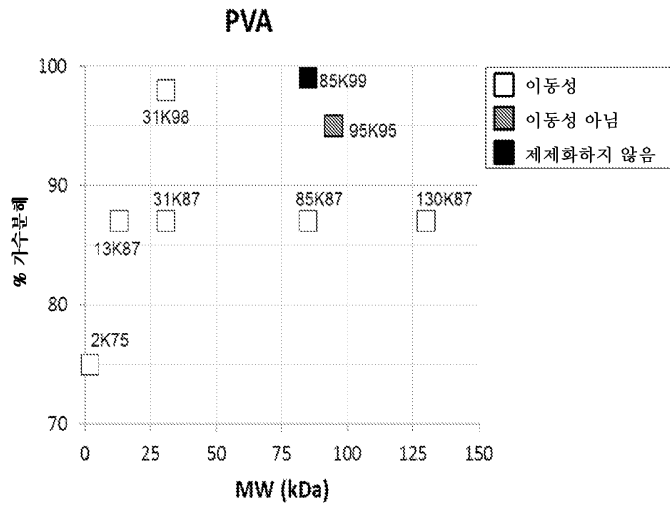
도면42



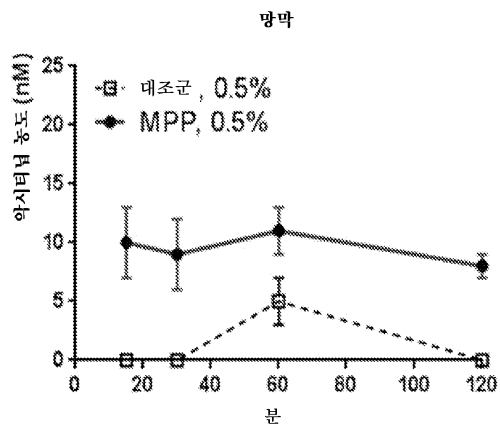
도면43



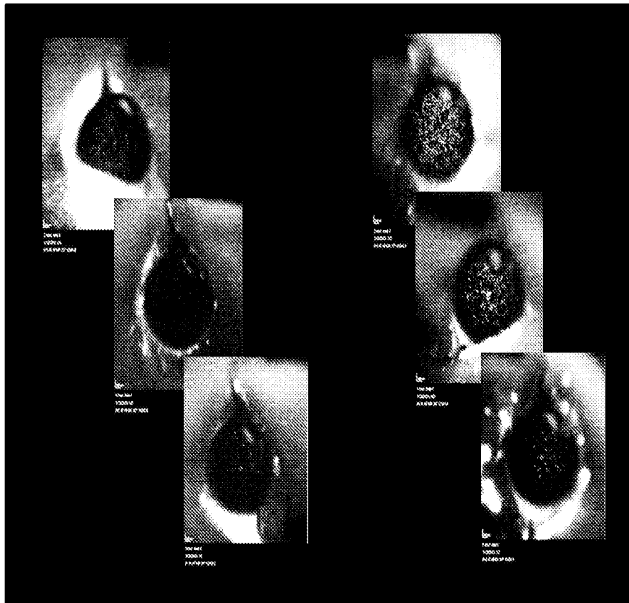
도면44



도면45



도면46



도면47

