



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0102069
(43) 공개일자 2018년09월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1647 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7016638
(22) 출원일자(국제) 2016년11월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년06월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/061706
(87) 국제공개번호 WO 2017/083779
국제공개일자 2017년05월18일
(30) 우선권주장
62/254,707 2015년11월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
그레이버그 비전, 인크.
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 스위트
450 쇼어라인 드라이브 275
(72) 발명자
유, 윤
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 스위트
450 쇼어라인 드라이브 275 그레이버그 비전, 인
크. 내
케이스, 조슈아
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 스위트
450 쇼어라인 드라이브 275 그레이버그 비전, 인
크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

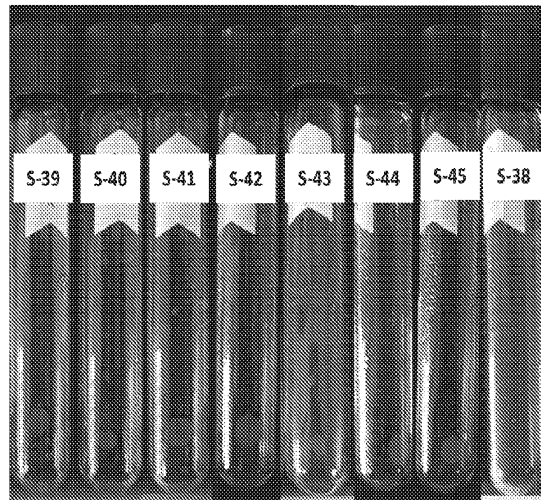
전체 청구항 수 : 총 179 항

(54) 발명의 명칭 요법을 위한 응집성 마이크로입자

(57) 요약

본 발명은 의료 요법을 위한, 생체내에서 응집되어 통합된 더 큰 입자를 형성하는 표면 처리된 약물-로딩된 고형 (예를 들어, 비-다공성) 마이크로입자이다. 한 실시양태에서, 입자는 안구 요법에 사용된다. 표면 처리된 마이크로입자를 제조하는 방법, 및 표면 처리된 마이크로입자를 포함하는 주사가 가능한 제제가 또한 제공된다. 눈에 사용되는 경우에, 장기간 지속 안내 전달이, 시각을 방해하지 않고 바람직하지 않은 염증 반응을 최소화하면서 달성될 수 있다.

대표도 - 도18



(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)

A61K 9/1623 (2013.01)

A61K 9/1635 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

(72) 발명자

양, 밍

미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 스위트
450 쇼어라인 드라이브 275 그레이버그 비전,
인크. 내

클리랜드, 제프리, 엘.

미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 스위트
450 쇼어라인 드라이브 275 그레이버그 비전,
인크. 내

(30) 우선권주장

62/257,608 2015년11월19일 미국(US)

62/276,530 2016년01월08일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

- (i) 고형 코어를 갖고;
 - (ii) 치료제를 포함하고;
 - (iii) 약 18℃ 미만의 온도에서 온화한 조건 하에 처리되어 표면 계면활성제 또는 표면 계면활성제 및 표면 중합체 둘 다가 제거된, 개질된 표면을 갖고;
 - (iv) 생체내 주사되도록 충분히 작고;
 - (v) 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 생체내 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을 생체내에서 형성하는
- 적어도 1종의 생분해성 중합체를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 2

제1항에 있어서, 주사에 적합한 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 3

제1항에 있어서, 유리체내, 기질내, 전방내, 테논낭하, 망막하, 안구후, 안구주위, 맥락막상, 결막, 결막하, 상공막, 후공막근점, 각막주위, 및 누관 주사로 이루어진 군으로부터 선택된 전달 경로에 적합한 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 4

제1항에 있어서, 비-안구 전달에 적합한 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 5

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 2개월 동안의 지속 약물 전달을 행할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 6

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 3개월 동안의 지속 약물 전달을 행할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 7

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 4개월 동안의 지속 약물 전달을 행할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 8

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 5개월 동안의 지속 약물 전달을 행할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 9

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 6개월 동안의 지속 약물 전달을 행할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 10

제1항에 있어서, 생성된 응집된 펠릿이 적어도 7개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 11

제1항에 있어서, 표면 개질이 약 14 내지 약 12의 pH에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 12

제1항에 있어서, 표면 개질이 약 12 내지 약 10의 pH에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 13

제1항에 있어서, 표면 개질이 약 10 내지 약 8의 pH에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 14

제1항에 있어서, 표면 개질이 약 6 내지 약 8의 pH에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 15

제1항에 있어서, 표면 개질이 약 6.5 내지 약 7.5의 pH에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 16

제1항에 있어서, 표면 개질이 약 1 내지 약 6의 pH에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 17

제1항에 있어서, 표면 개질이 16℃ 미만의 온도에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 18

제1항에 있어서, 표면 개질이 10℃ 미만의 온도에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 19

제1항에 있어서, 표면 개질이 8℃ 미만의 온도에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 20

제1항에 있어서, 표면 개질이 5℃ 미만의 온도에서 수행된 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 21

제1항에 있어서, 고�형 코어가, 전체 부피에 대한 공극 공간의 비율 기준으로 10 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 22

제1항에 있어서, 고�형 코어가, 8 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 23

제1항에 있어서, 고�형 코어가, 7 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 24

제1항에 있어서, 고�형 코어가, 6 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자.

청구항 25

제1항에 있어서, 고품 코어가, 5 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 26

제1항에 있어서, 고품 코어가, 4 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 27

제1항에 있어서, 고품 코어가, 3 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 28

제1항에 있어서, 고품 코어가, 2 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 것인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 29

제1항에 있어서, 치료제가 제약 약물인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 30

제1항에 있어서, 치료제가 생물학적 약물인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 31

제1항에 있어서, 치료제가 수니티닙 또는 그의 제약상 허용되는 염인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 32

제1항에 있어서, 치료제가 티로신 키나제 억제제인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 33

제1항에 있어서, 20 내지 30 μm 의 평균 직경을 갖는 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 34

제1항에 있어서, 20 내지 50 μm 의 평균 직경을 갖는 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 35

제1항에 있어서, 25 내지 35 μm 의 평균 직경을 갖는 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 36

제1항에 있어서, 20 내지 40 μm 의 평균 직경을 갖는 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 37

제1항에 있어서, 25 내지 40 μm 의 평균 직경을 갖는 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 38

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠렛이 적어도 600 μm 의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자.

청구항 39

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 700 μm 의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 40

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 1 mm의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 41

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 1.5 mm의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 42

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 2 mm의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 43

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 3 mm의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 44

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 적어도 4 mm의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 45

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이 생체내 투여 시에 적어도 5 mm의 직경을 갖는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 46

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이, 24시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 10 퍼센트 이하로 치료제를 생체내에서 방출할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 47

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이, 24시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 15 퍼센트 이하로 치료제를 생체내에서 방출할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 48

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이, 12시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 10 퍼센트 이하로 치료제를 생체내에서 방출할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 49

제1항에 있어서, 적어도 1개의 펠릿이, 12시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 15 퍼센트 이하로 치료제를 생체내에서 방출할 수 있는 것인 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 50

제1항에 있어서, 1-40 중량 퍼센트의 약물 로딩을 갖는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 51

제1항에 있어서, 5-25 중량 퍼센트의 약물 로딩을 갖는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 52

제1항에 있어서, 5-15 중량 퍼센트의 약물 로딩을 갖는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 53

제1항에 있어서, 0.1-5 중량 퍼센트의 약물 로딩을 갖는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 54

제1항에 있어서, 폴리(락티드-코-글리콜리드)를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 55

제1항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리(락티드-코-글리콜리드)를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 56

제1항에 있어서, 1종 초과와 생분해성 중합체를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 57

제1항에 있어서, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 및 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리(락티드-코-글리콜리드) 둘 다를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 58

제1항에 있어서, 폴리(락트산)을 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 59

제1항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리(락트산)을 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 60

제1항에 있어서, 폴리(락트산), 및 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리(락트산) 둘 다를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 61

제1항에 있어서, 폴리(락트산), 및 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리(락티드-코-글리콜리드) 둘 다를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 62

제1항에 있어서, 폴리카프로락톤을 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 63

제1항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리카프로락톤을 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 64

제1항에 있어서, 폴리카프로락톤, 및 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리카프로락톤 둘 다를 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 65

제1항에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 66

제1항에 있어서, 폴리비닐 알콜을 추가로 포함하는 표면-개질된 고형 응집성 마이크로입자.

청구항 67

생체내 투여를 위한 제약상 허용되는 담체 중에 제1항 내지 제66항 중 어느 한 항의 마이크로입자를 포함하는 주사가능한 물질.

청구항 68

제67항에 있어서, 주사 전 마이크로입자의 응집을 억제하는 화합물을 추가로 포함하는 주사가능한 물질.

청구항 69

제68항에 있어서, 화합물이 당인 주사가능한 물질.

청구항 70

제69항에 있어서, 당이 만니톨인 주사가능한 물질.

청구항 71

제67항에 있어서, 점도 증진제를 추가로 포함하는 주사가능한 물질.

청구항 72

제71항에 있어서, 점도 증진제가 히알루론산을 포함하는 것인 주사가능한 물질.

청구항 73

제71항에 있어서, 점도 증진제가 히알루론산나트륨을 포함하는 것인 주사가능한 물질.

청구항 74

제67항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 농도 범위가 약 100-600 mg/ml 인 주사가능한 물질.

청구항 75

제67항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 농도 범위가 약 500 mg/ml 이하인 주사가능한 물질.

청구항 76

제67항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 농도 범위가 약 300 mg/ml 이하인 주사가능한 물질.

청구항 77

제67항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 농도 범위가 약 200 mg/ml 이하인 주사가능한 물질.

청구항 78

제67항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 농도 범위가 약 150 mg/ml 이하인 주사가능한 물질.

청구항 79

(i) 1종 이상의 생분해성 중합체 및 치료제를 1종 이상의 용매 중에 용해 또는 분산시켜, 중합체 및 치료제 용액 또는 분산액을 형성하고, 상기 중합체 및 치료제 용액 또는 분산액을, 계면활성제를 함유하는 수성 상과 혼합하여, 용매-담지 마이크로입자를 생성시킨 다음, 용매(들)를 제거하여, 치료제 및 계면활성제를 함유하는 마이크로입자를 생성시킴으로써, 1종 이상의 생분해성 중합체를 포함하는 마이크로입자를 제조하는 제1 단계; 및

(ii) 단계 (i)의 마이크로입자를 약 18℃ 이하의 온도에서 약 120분 이하 동안, 표면 계면활성제 및 표면 중합체 및 올리고머를 제거하기 위해, 내부 세공을 유의하게 생성시키지 않는 방식으로 온화하게 표면만 처리하는 제2 단계; 및

(iii) 표면 처리된 마이크로입자를 단리하는 단계

를 포함하는, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 마이크로입자가 폴리(락티드-코-글리콜리드)를 포함하는 것인 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, 마이크로입자가 폴리(락트산)을 포함하는 것인 방법.

청구항 82

제79항에 있어서, 마이크로입자가 폴리카프로락톤을 포함하는 것인 방법.

청구항 83

제79항에 있어서, 계면활성제가 500 초과와 분자량을 갖는 것인 방법.

청구항 84

제79항에 있어서, 계면활성제가 친양쪽성인 방법.

청구항 85

제79항에 있어서, 계면활성제가 폴리비닐 알콜인 방법.

청구항 86

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 17℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 87

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 15℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 88

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 10℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 89

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 5℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 90

제79항에 있어서, 단계 (iii)을 25℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 91

제79항에 있어서, 단계 (iii)을 15℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 92

제79항에 있어서, 단계 (iii)을 10℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 93

제79항에 있어서, 단계 (iii)을 5℃ 미만의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 94

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 8분 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 95

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 6분 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 96

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 4분 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 97

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 3분 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 98

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가 포스페이트 완충 염수를 포함하는 것인 방법.

청구항 99

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가 물을 포함하는 것인 방법.

청구항 100

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가 NaOH를 포함하는 것인 방법.

청구항 101

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가 염기성 pH를 갖는 완충제 용액을 포함하는 것인 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 완충제 용액이 약 14 내지 12의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 103

제101항에 있어서, 완충제 용액이 약 12 내지 10의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 104

제101항에 있어서, 완충제 용액이 약 10 내지 8의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 105

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 리튬 아미드, 소듐 아미드, 탄산바륨, 수산화바륨, 수산화바륨 수화물, 탄산칼슘, 탄산세슘, 수산화세슘, 탄산리튬, 탄산마그네슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산스트론튬, 암모니아, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리에틸아민, 아닐린, 메틸아닐린, 디메틸아닐린, 피리딘, 아자줄롤리딘, 벤질아민, 메틸벤질아민, 디메틸벤질아민, DABCO, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]논-7-엔, 2,6-루티딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 프로톤-스폰지(Proton-sponge), 1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔, 트리펠렌아민, 수산화암모늄, 트리에탄올아민, 에탄올아민, 및 트리즈마(Trizma)로부터 선택된 염기를 포함하는 것인 방법.

청구항 106

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가, 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 술폰산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산, 말론산, 숙신산, 글루타르산 및 아디프산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산을 포함하는 것인 방법.

청구항 107

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가, 알콜, 에테르, 아세톤, 아세토니트릴, DMSO, DMF, THF, 디메틸아세트아미드, 이황화탄소, 클로로포름, 1,1-디클로로에탄, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE), 펜탄, 에탄올, 프로판올, 2-프로판올, 톨루엔, N-메틸 피롤리디논 (NMP), 아세트아미드, 피페라진, 트리에틸렌디아민, 디올 및 CO₂로부터 선택된 용매를 포함하

는 것인 방법.

청구항 108

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가 에탄올을 포함하는 것인 방법.

청구항 109

제79항에 있어서, 마이크로입자가, 약 50 퍼센트 초과인 마이크로입자 중 치료제의 캡슐화 효율을 갖는 것인 방법.

청구항 110

제79항에 있어서, 마이크로입자가, 약 75 퍼센트 초과인 치료제의 캡슐화 효율을 갖는 것인 방법.

청구항 111

제79항에 있어서, 마이크로입자가, 약 80 퍼센트 초과인 치료제의 캡슐화 효율을 갖는 것인 방법.

청구항 112

제79항에 있어서, 마이크로입자가, 약 90 퍼센트 초과인 치료제의 캡슐화 효율을 갖는 것인 방법.

청구항 113

제79항에 있어서, 생분해성 중합체가, 75:25의 락티드 대 글리콜리드 비를 갖는 PLGA를 포함하는 것인 방법.

청구항 114

제79항에 있어서, 약 14 미만의 pH 및 약 11 초과인 pH에서 수행하는 것인 방법.

청구항 115

제79항에 있어서, 약 11 미만의 pH 및 약 9 초과인 pH에서 수행하는 것인 방법.

청구항 116

제79항에 있어서, 약 8 미만의 pH 및 약 6 초과인 pH에서 수행하는 것인 방법.

청구항 117

제79항에 있어서, 약 7.6 미만의 pH 및 약 6.5 초과인 pH에서 수행하는 것인 방법.

청구항 118

제79항에 있어서, 약 중성 pH에서 수행하는 것인 방법.

청구항 119

제79항에 있어서, 약 1 초과인 pH 및 약 6 미만의 pH에서 수행하는 것인 방법.

청구항 120

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가 반응 조건 하에 생분해성 중합체의 분해제가 아닌 것인 방법.

청구항 121

제79항에 있어서, 계면활성제, 표면 중합체 또는 표면 올리고머를 제거하여, 마이크로입자의 친수성을 감소시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 122

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 90분 미만의 시간 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 123

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 60분 미만의 시간 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 124

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 30분 미만의 시간 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 125

제79항에 있어서, 단계 (ii)를 약 10분 미만의 시간 동안 수행하는 것인 방법.

청구항 126

안구 장애의 치료를 필요로 하는 숙주에게 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자는 눈에 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을, 상기 펠릿이 시각을 유의하게 손상시키지 않도록 실질적으로 시각적 축 외부에 유지되는 방식으로 형성하는 것인, 안구 장애를 치료하는 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자가 제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 것인 방법.

청구항 128

제126항에 있어서, 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자가 제약상 허용되는 담체를 포함하는 주사가능한 물질로 주사되는 것인 방법.

청구항 129

제126항에 있어서, 주사가능한 물질이 제67항 내지 제78항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 것인 방법.

청구항 130

제126항에 있어서, 안구 장애가 습성 또는 건성 연령-관련 황반 변성인 방법.

청구항 131

제126항에 있어서, 안구 장애가 녹내장인 방법.

청구항 132

제126항에 있어서, 안구 장애가 시토크갈로바이러스 (CMV) 감염, 맥락막 신생혈관화, 급성 황반 신경망막병증, 황반 부종 (예컨대 낭포양 황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종); 베체트병, 망막 장애, 당뇨병성 망막병증 (증식성 당뇨병성 망막병증 포함); 망막 동맥 폐쇄성 질환, 중심 망막 정맥 폐쇄, 포도막성 망막 질환, 망막 박리, 안구 외상, 안구 레이저 치료 또는 광역학 요법으로 인한 손상, 광응고, 방사선 망막병증, 망막전막 장애, 분지 망막 정맥 폐쇄, 전안부 허혈성 시신경병증, 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능장애, 안구 염증, 안구 감염, 및 색소성 망막염으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 133

제126항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 10 퍼센트 이하인 방법.

청구항 134

제126항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 7 퍼센트 이하인 방법.

청구항 135

제126항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 5 퍼센트 이하인 방법.

청구항 136

제126항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 2 퍼센트 이하인 방법.

청구항 137

제126항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 눈에서 실질적인 염증을 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 138

제126항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 눈에서 면역 반응을 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 139

제1항에 있어서, 표면 개질이 습윤 마이크로입자에 대해 수행된 것인 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자.

청구항 140

제1항에 있어서, 표면 처리된 마이크로입자가, 표면 처리되지 않은 마이크로입자에 비해 더 장기간에 걸쳐 치료제를 방출할 수 있는 것인 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자.

청구항 141

제1항에 있어서, 표면 개질 전 마이크로입자보다 더 적은 계면활성제를 함유하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자.

청구항 142

제1항에 있어서, 표면 개질 전 마이크로입자보다 더 소수성인 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자.

청구항 143

제1항에 있어서, 표면 처리되지 않은 마이크로입자보다 덜 염증성인 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자.

청구항 144

제79항에 있어서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제가, 중합체를 부분적으로 용해 또는 팽윤시키는 용매를 포함하는 것인 방법.

청구항 145

장애의 치료를 필요로 하는 숙주에게 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 숙주에게 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을 형성하는 것인, 장애를 치료하는 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, 치료제가 제약 약물 또는 생물학제인 방법.

청구항 147

제145항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 숙주에게 협측으로, 피하로, 부비동내로, 복강내로, 관절내로, 연골내로, 뇌내로; 치관내로, 치아에; 증판내로, 근육내로, 또는 종양내로 주사되는 것인 방법.

청구항 148

안구 장애의 치료를 위한, 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자의 용도이며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자는 눈에 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 직경의 적어도 1개의 펠릿을, 상기 펠릿이 시각을 유의하게 손상시키지 않도록 실질적으로 시각적 축 외부에 유지되는 방식으로 형성하는 것인 용도.

청구항 149

제148항에 있어서, 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자가 제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 것인 용도.

청구항 150

제148항에 있어서, 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자가 제약상 허용되는 담체를 포함하는 주사가능한 물질로 주사되는 것인 용도.

청구항 151

제148항에 있어서, 주사가능한 물질이 제67항 내지 제78항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 것인 용도.

청구항 152

제148항에 있어서, 안구 장애가 습성 또는 건성 연령-관련 황반 변성인 용도.

청구항 153

제148항에 있어서, 안구 장애가 녹내장인 용도.

청구항 154

제148항에 있어서, 안구 장애가 시토크갈로바이러스 (CMV) 감염, 맥락막 신생혈관화, 급성 황반 신경망막병증, 황반 부종 (예컨대 낭포양 황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종); 베체트병, 망막 장애, 당뇨병성 망막병증 (증식성 당뇨병성 망막병증 포함); 망막 동맥 폐쇄성 질환, 중심 망막 정맥 폐쇄, 포도막성 망막 질환, 망막 박리, 안구 외상, 안구 레이저 치료 또는 광역학 요법으로 인한 손상, 광응고, 방사선 망막병증, 망막전막 장애, 분지 망막 정맥 폐쇄, 전안부 허혈성 시신경병증, 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능장애, 안구 염증, 안구 감염, 및 색소성 망막염으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 155

제148항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 10 퍼센트 이하인 용도.

청구항 156

제148항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 7 퍼센트 이하인 용도.

청구항 157

제148항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 5 퍼센트 이하인 용도.

청구항 158

제148항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 2 퍼센트 이하인 용도.

청구항 159

제148항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 눈에서 실질적인 염증을 유발하지 않는 것인 용도.

청구항 160

제148항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 눈에서 면역 반응을 유발하지 않는 것인 용도.

청구항 161

장래의 치료를 위한, 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 용도이며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 숙주에게 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을 형성하는 것인 용도.

청구항 162

제161항에 있어서, 치료제가 제약 약물 또는 생물학제인 용도.

청구항 163

제161항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 숙주에게 협측으로, 피하로, 부비동내로, 복강내로, 관절내로, 연골내로, 뇌내로; 치관내로, 치아에; 증판내로, 근육내로, 또는 종양내로 주사되는 것인 용도.

청구항 164

안구 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 용도이며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 눈에 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을, 상기 펠릿이 시각을 유의하게 손상시키지 않도록 실질적으로 시각적 축 외부에 유지되는 방식으로 형성하는 것인 용도.

청구항 165

제164항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 기재된 것인 용도.

청구항 166

제164항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 제약상 허용되는 담체를 포함하는 주사가 가능한 물질로 주사되는 것인 용도.

청구항 167

제164항에 있어서, 주사가 가능한 물질이 제67항 내지 제78항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 것인 용도.

청구항 168

제164항에 있어서, 안구 장애가 습성 또는 건성 연령-관련 황반 변성인 용도.

청구항 169

제164항에 있어서, 안구 장애가 녹내장인 용도.

청구항 170

제164항에 있어서, 안구 장애가 시토크갈로바이러스 (CMV) 감염, 맥락막 신생혈관화, 급성 황반 신경망막병증, 황반 부종 (예컨대 낭포양 황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종); 베체트병, 망막 장애, 당뇨병성 망막병증 (증식성 당뇨병성 망막병증 포함); 망막 동맥 폐쇄성 질환, 중심 망막 정맥 폐쇄, 포도막성 망막 질환, 망막 박리, 안구 외상, 안구 레이저 치료 또는 광역학 요법으로 인한 손상, 광응고, 방사선 망막병증, 망막전막 장애, 분지 망막 정맥 폐쇄, 전안부 허혈성 시신경병증, 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능장애, 안구 염증, 안구 감염, 및 색소성 망막염으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 171

제164항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 10 퍼센트 이하인 용도.

청구항 172

제164항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 7 퍼센트 이하인 용도.

청구항 173

제164항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 5 퍼센트 이하인 용도.

청구항 174

제164항에 있어서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 투여된 총 중량 기준으로 약 2 퍼센트 이하인 용도.

청구항 175

제164항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 눈에서 실질적인 염증을 유발하지 않는 것인 용도.

청구항 176

제164항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가 눈에서 면역 반응을 유발하지 않는 것인 용도.

청구항 177

장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 용도이며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 숙주에게 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을 형성하는 것인 용도.

청구항 178

제177항에 있어서, 치료제가 제약 약물 또는 생물학제인 용도.

청구항 179

제177항에 있어서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자가, 숙주에게 협측으로, 피하로, 부비동내로, 복강내로, 관절내로, 연골내로, 뇌내로; 치관내로, 치아에; 충관내로, 근육내로, 또는 종양내로 주사되는 것인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호-참조

[0002]

본 출원은 2015년 11월 12일에 출원된 미국 출원 번호 62/254,707, 2015년 11월 19일에 출원된 미국 출원 번호 62/257,608, 및 2016년 1월 8일에 출원된 미국 출원 번호 62/276,530에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

본 발명은 의료 요법을 위한, 생체내에서 응집되어 통합된 더 큰 입자를 형성하는 표면 처리된 약물-로딩된 고휘 (예를 들어, 비-다공성) 마이크로입자이다. 한 실시양태에서, 입자는 안구 요법에 사용된다. 표면 처리된 마이크로입자를 제조하는 방법, 및 표면 처리된 마이크로입자를 포함하는 주사가능한 제제가 또한 제공된다. 눈에 사용되는 경우에, 시각 장애를 최소화하고 바람직하지 않은 염증 반응을 최소화하는 장기간 지속성 안내 전달이 달성될 수 있다.

배경 기술

[0004]

눈의 구조는 2개의 부분: 전안부 및 후안부로 구분될 수 있다. 전안부는 눈의 앞쪽 1/3을 차지하며, 유리체액

앞쪽의 구조물인 각막, 홍채, 모양체, 및 수정체를 포함한다. 후안부는 눈의 뒤쪽 2/3를 차지하며, 공막, 맥락막, 망막 색소 상피, 신경 망막, 시신경, 및 유리체액을 포함한다.

- [0005] 눈의 전안부에 이환되는 중요한 질환은 녹내장, 알레르기성 결막염, 전방 포도막염, 및 백내장을 포함한다. 눈의 후안부에 이환되는 질환은 건성 및 습성 연령-관련 황반 변성 (AMD), 시토크갈로바이러스 (CMV) 감염, 당뇨병성 망막병증, 맥락막 신생혈관화, 급성 황반 신경망막병증, 황반 부종 (예컨대 낭포양 황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종), 베체트병, 망막 장애, 당뇨병성 망막병증 (증식성 당뇨병성 망막병증 포함), 망막 동맥 폐쇄성 질환, 중심 망막 정맥 폐쇄, 포도막성 망막 질환, 망막 박리, 안구 외상, 안구 레이저 치료 또는 광역학 요법으로 인한 손상, 광응고, 방사선 망막병증, 망막전막 장애, 분지 망막 정맥 폐쇄, 전안부 허혈성 시신경병증, 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능장애 및 색소성 망막염을 포함한다. 녹내장 치료의 치유 목표는 망막 세포 또는 시신경 세포의 손상 또는 손실로 인한 시각 상실을 예방 또는 감소시키는 것이기 때문에, 녹내장은 때때로 또한 후방 안구 상태로 간주된다.
- [0006] 전형적인 약물 투여 경로는 국소, 전신, 유리체내, 안내, 전방내, 결막하, 태눈낭하, 안구후, 및 후공막근접을 포함한다. (Gaudana, R., et al., "Ocular Drug Delivery", The American Association of Pharmaceutical Scientist Journal, 12(3)348-360, 2010).
- [0007] 치료제를 눈에 전달하기 위해, 다수의 유형의 전달 시스템이 개발되어 왔다. 이러한 전달 시스템은 통상적인 물질 (용액, 현탁액, 에멀전, 연고, 인서트, 및 겔), 소포성 물질 (리포솜, 니오솜, 디스콰, 및 파마코솜), 침단 물질 (공막 플러그, 유전자 전달, siRNA, 및 줄기 세포), 및 제어-방출 시스템 (임플란트, 히드로겔, 텐드리머, 이온영동, 콜라겐 쉼트, 중합체 용액, 치료용 콘택트 렌즈, 시클로텍스트린 담체, 마이크로니들, 마이크로에멀전, 및 미립자 (마이크로입자 및 나노입자))을 포함한다.
- [0008] 후안부 질환의 치료는 제제 과학자의 심각한 과제로 남아있다. 눈의 후안부로 약물 전달은 전형적으로 유리체내 주사, 안구주위 경로, 임플란트를 통해, 또는 전신 투여에 의해 달성된다. 안구주위 경로에 의한 후안부로 약물 전달은, 높은 망막 및 유리체 농도를 유발하는 공막의 밀접 근접부에서의 약물 용액의 적용을 수반할 수 있다.
- [0009] 유리체내 주사는 종종 30 게이지 이하의 바늘로 수행된다. 유리체내 주사는 유리체방 및 망막에 높은 농도의 약물을 제공하며, 이들은 다양한 단기 합병증 예컨대 망막 박리, 안내염 및 유리체내 출혈과 연관되어 있을 수 있다. 경험상, 작은 입자의 주사는 시각을 방해할 수 있는 입자 (환자에 의해 "부유체" 또는 "부유물"로서 경험됨)의 빠른 분산 및 주사 부위로부터의 입자의 빠른 제거 (이는 림프 배액 시스템을 통해 또는 식세포작용에 의해 발생할 수 있음)로 이어질 수 있는 것으로 제시되어 있다. 추가로, 대식세포 및 면역계의 다른 세포 및 매개체에 의한 마이크로구체의 인식 시에는 면역원성이 발생할 수 있다.
- [0010] 안구주위 주사에서 합병증은 안내압의 상승, 백내장, 전방출혈, 사시, 및 각막 대상부전을 포함한다. 안구주위 투여로의 경공막 전달은 유리체내 주사에 대한 대안인 것으로 보인다. 그러나, 안구 장벽 예컨대 공막, 맥락막, 망막 색소 상피, 림프 흐름, 및 일반 혈류가 효능을 손상시킬 수 있다. 눈 대 전신의 부피비를 고려하면 유리하지 않은 전신 투여는, 잠재적인 전신 독성으로 이어질 수 있다.
- [0011] 다수의 회사가 안장애의 치료를 위한 마이크로입자를 개발해 왔다. 예를 들어, 앨러간(Allergan)은 안내 주사에 적합한 고점도 담체 중에 제제화된 치료제를 전달하기 위한, 또는 비-안구 장애를 치료하기 위한 생분해성 마이크로구체를 개시한 바 있다 (2003년 12월 16일의 일련의 출원에 대한 우선권을 다시 주장하는 미국 공개 2010/0074957 및 미국 공개 2015/0147406). 한 실시양태에서, '957 출원은 복수의 생분해성 마이크로구체, 치료제 및 점성 담체를 포함하며, 여기서 담체는 0.1/초의 전단 속도 하에 25°C에서 적어도 약 10 cps의 점도를 갖는 것인 생체적합성 안내 약물 전달 시스템을 기재하고 있다.
- [0012] 앨러간은 또한, 매질 중에 분산된 복수의 마이크로입자를 포함하는 환자의 눈에 주사될 수 있는 복합 약물 전달 물질이며, 여기서 마이크로입자는 약물 및 생분해성 또는 생침식성 코팅을 함유하고, 여기서 매질은 데포-형성 물질 중에 분산된 약물을 포함하고, 여기서 매질 조성물은 눈으로의 주사 시에 겔화 또는 고화될 수 있는 것인 복합 약물 전달 물질을 개시한 바 있다 (2012년 1월 23일에 대한 우선권을 주장하는 WO 2013/112434 A1). 앨러간은, 이러한 발명이 고형 지속 약물 전달 시스템을 절개 없이 눈에 이식하기 위한 데포 수단을 제공하기 위해 사용될 수 있음을 언급하고 있다. 일반적으로, 주사 시에 데포는, 주사에 의해 투여하기 어렵거나 불가능할 수 있는 점도를 갖는 물질로 변환된다.
- [0013] 추가로, 앨러간은 충혈을 유발하지 않으면서 눈의 전방(anterior chamber)에서 효과적으로 유지되는, 평균 직경

이 60 내지 150 μm 인 직경 40 내지 200 μm 의 생분해성 마이크로구체를 개시한 바 있다 (US 2014/0294986). 마이크로구체는 눈의 전방에의 투여 후 7일 초과와 방출을 갖는, 안구 상태에 유효한 약물을 포함한다. 이들 큰 입자의 투여는, 일반적으로 불량하게 허용되는 1-30 μm 입자를 주사하는 단점을 극복하도록 의도된다.

- [0014] 레겐텍 리미티드(Regentec Limited)는 조직 스캐폴딩으로서 사용될 수 있는 다공성 입자의 제조법에 대해 일련의 특허 출원을 출원한 바 있다 (WO 2004/084968 및 미국 공개 2006/0263335 (2003년 3월 27일에 출원됨) 및 미국 공개 2008/0241248 (2005년 9월 20일에 출원됨) 및 WO 2008/041001 (2006년 10월 7일에 출원됨)). 입자의 다공성은 입자 중에 유지될 세포를 수용하기에 충분해야 한다. 세포는 매트릭스의 이식 시에 또는 그 전에, 또는 내인성 세포로부터의 계내 동원의 경우에는 그 후에 매트릭스에 첨가될 수 있다. 레겐텍은 또한 다공성 입자를 갖는 조직 스캐폴딩에 대한 논문을 발표하였다 (Qutachi et al. "Injectable and porous PLGA microspheres that form highly porous scaffolds at body temperature", *Acta Biomaterialia*, 10, 5080-5098, (2014)).
- [0015] 추가로, 레겐텍 리미티드는 또한 약물 전달에 사용될 수 있는 큰 다공성 입자의 제조법에 대해 특허 출원을 출원하였다 (WO 2010/100506 및 미국 공개 2012/0063997 (2009년 3월 5일에 출원됨)). 입자의 다공성은 치료제의 신속 전달을 가능하게 한다. 입자는 이들이 촉발인자 예컨대 온도의 변화에 의해 주사되는 공간을 채우는 스캐폴드를 형성하도록 의도된다.
- [0016] 고다공성 마이크로입자에 관한 추가의 참고문헌은 라만(Rahman) 및 김(Kim)에 의한 간행물을 포함한다. 문헌 [Rahman et al. "PLGA/PEG-hydrogel composite scaffolds with controllable mechanical properties" *J. of Biomedical Materials Research*, 101, 648-655, (2013)]은 대략 50 퍼센트 다공성의 히드로겔 및 그의 상응하는 기계적 특성을 기재하고 있다. 문헌 [Kim et al. "Biodegradable polymeric microspheres with "open/closed" pores for sustained release of human growth hormone" *J. of Controlled Release*, 112, 167-174, (2006)]은 인간 성장 호르몬의 전달을 위한 세공을 갖는 PLGA 중합체를 기재하고 있다.
- [0017] 로케이트 테라퓨틱스 리미티드(Locate Therapeutics Limited)에 의해 출원된 EP 2125048 (2007년 2월 1일에 출원됨) 뿐만 아니라 레겐텍 리미티드에 의해 출원된 WO 2008/093094, 미국 공개 2010/0063175 (2007년 2월 1일에 출원됨), 및 WO 2008/093095 (2007년 2월 1일에 출원됨)는, 반드시 다공성인 것은 아니지만, 촉발인자 (예컨대 온도)에 노출되는 경우에 숙주의 손상 또는 상실 조직의 복구에 유용한 조직 스캐폴드를 형성하는 입자의 제조법을 개시하고 있다.
- [0018] 2015년 10월 20일에 허여된 바르샤바 오르토펬딕(Warsaw Orthopedic)의 미국 특허 9,161,903 및 바르샤바 오르토펬딕 인크.에 의해 출원된 미국 공개 2016/0038407은, 표적 조직 부위에서 또는 그 근처에서 경화되는 유동성 조성물을 포함하는, 피부 아래의 표적 조직 부위에서의 주사를 위한 유동성 조성물을 개시하고 있다.
- [0019] 문헌 [Bible et al. "Attachment of stem cells to scaffold particles for intra-cerebral transplantation", *Nat. Protoc.*, 10, 1440-1453, (2009)]은 응괴화 또는 응집되지 않은 PLGA의 마이크로입자를 제조하는 상세한 방법을 기재하고 있다.
- [0020] 리퀴디아 테크놀로지스(Liquidia Technologies)에 의해 출원된 발명의 명칭 "Degradable compounds and methods of use thereof, particularly with particle replication in non-wetting templates"의 미국 특허 출원 공개 2011/0123446은, 실릴 코어를 이용하며 급속 분해 매트릭스를 형성할 수 있는 분해성 중합체를 기재하고 있다.
- [0021] 안구 전달을 위한 입자에 관한 추가의 참고문헌은 하기를 포함한다. 아알라소마야줄라, 에스.피.(Ayalasomayajula, S.P.) 및 콤펠라, 유.비.(Kompella, U.B.)는 래트에서의 셀레코시브-폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA) 마이크로입자의 결막하 투여를 개시한 바 있다 (Ayalasomayajula, S.P. and Kompella, U.B., "Subconjunctivally administered celecoxib-PLGA microparticles sustain retinal drug levels and alleviate diabetes-induced oxidative stress in a rat model", *Eur. J. Pharm.*, 511, 191-198 (2005)). 덴바이오시스스트 유케이 리미티드(Danbiosyst UK Ltd.)는 생분해성 중합체, 8,000 달톤 이상의 수용성 중합체 및 활성제의 혼합물을 포함하는 마이크로입자를 개시한 바 있다 (미국 특허 5,869,103). 폴리-메드, 인크.(Poly-Med, Inc.)는 히드로겔 매스 및 담체를 포함하며, 상기 담체 상에 생물학적 활성제가 침착되어 있는 조성물을 개시한 바 있다 (미국 특허 6,413,539). 마크로메드 인크.(MacroMed Inc.)는 마이크로입자 및 생분해성 겔을 포함하는 작용제 전달 시스템의 용도를 개시한 바 있다 (미국 특허 6,287,588 및 미국 특허 6,589,549). 노파르티스(Novartis)는 약리학상 허용되는 중합체가 폴리에틸렌의 폴리락티드-코-글리콜리드 에스테르인, 안구주위 또

는 결막하 투여를 위한 눈 데포 제제를 개시한 바 있다 (미국 공개 2004/0234611, 미국 공개 2008/0305172, 미국 공개 2012/0269894, 및 미국 공개 2013/0122064). 나바라 대학교(Universidad De Navarra)는 PEG화 생분해성 중합체를 포함하는 생물학적 활성 분자를 담지하기 위한 경구 PEG화 나노입자를 개시한 바 있다 (미국 특허 8,628,801). 서모디스, 인크.(Surmodics, Inc.)는 약물 전달을 위한 매트릭스를 함유하는 마이크로입자를 개시한 바 있다 (미국 특허 8,663,674). 미누, 엘.엘.씨.(Minu, L.L.C.)는 막힘된 수술을 용이하게 하기 위한, 나노입자 형태의 마이크로입자에서의 작용제의 용도를 개시한 바 있다. 에모리 대학교(Emory University) 및 조지아 테크 리서치 코퍼레이션(Georgia Tech Research Corporation)은 맥락막상 공간에서의 삽입 부위로부터 치료 부위로의 치료 입자의 이동을 용이하게 하는, 비-뉴턴 유체 중에 분산된 입자를 개시한 바 있다 (U.S. 2016/0310417). 화이자(Pfizer)는 주사가 가능한 데포 제제로서의 나노입자를 개시한 바 있다 (미국 공개 2008/0166411). 애보트(Abbott)는 티로신 키나제 억제제의 전달을 위한 제약상 허용되는 중합체를 포함하는 제약 투여 형태를 개시한 바 있다 (미국 공개 2009/0203709). 브리검 앤드 우먼스 호스피탈, 인크.(Brigham and Woman's Hospital, Inc.)는 치료제가 중합체에 공유 결합된, 개질된 폴리(락트산-코-글리콜산) 중합체를 개시한 바 있다 (U.S. 2012/0052041). 바인드 테라퓨틱스, 인크.(BIND Therapeutics, Inc.)는 약 50 내지 99.75 중량 퍼센트의 이블록 폴리(락트산)-폴리(에틸렌)글리콜 공중합체 또는 이블록 폴리(락트산-코-글리콜산)-폴리(에틸렌)글리콜 공중합체를 포함하며, 10 내지 약 30 중량 퍼센트의 폴리(에틸렌)글리콜을 포함하는 치료용 나노입자를 개시한 바 있다 (미국 공개 2014/0178475). 바인드 테라퓨틱스, 인크. 명의의 추가의 간행물은 미국 공개 2014/0248358 및 미국 공개 2014/0249158을 포함한다. 앨러간은 안구 상태를 치료하기 위한, 약물을 함유하는 생분해성 마이크로구체의 용도를 개시한 바 있다 (미국 공개 2010/0074957, 미국 공개 2014/0294986, 미국 공개 2015/0147406, EP 1742610, 및 WO 2013/112434). 앨러간은 또한 안구 상태, 예컨대 녹내장의 치료를 위한, 입자 형태로 존재할 수 있는 프로스타미드 성분, 및 1주 내지 6개월의 과정에 걸친 약물의 느린 방출을 가능하게 하는 생분해성 중합체를 함유하는 생체적합성 임플란트를 개시한 바 있다 (미국 출원 2015/0157562 및 미국 출원 2015/0099805). 제이드 테라퓨틱스(Jade Therapeutics)는 표적 조직에 직접 전달될 수 있거나 또는 적합한 전달 디바이스에 배치될 수 있는, 활성제 및 중합체 매트릭스를 함유하는 제제를 개시한 바 있다 (미국 공개 2014/0107025). 바이엘 헬스케어(Bayer Healthcare)는 수니티닙 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 비히클을 포함하는 국소 안과용 제약 조성물을 개시한 바 있다 (WO 2013/188283). 피시비다 유에스, 인크.(pSivida Us, Inc.)는 안내 사용을 위한, 미세다공성 또는 메소다공성 실리콘 몸체를 포함하는 생분해성 약물 용리 입자를 개시한 바 있다 (미국 특허 9,023,896). 피시비다 유에스, 인크. 명의의 추가의 특허는 미국 특허 8,871,241; 미국 특허 8,815,284; 미국 특허 8,574,659; 미국 특허 8,574,613; 미국 특허 8,252,307; 미국 특허 8,192,408 및 미국 특허 7,998,108을 포함한다. 포사이트 비전4, 인크.(ForSight Vision4, Inc.)는 눈에서의 이식을 위한 치료 디바이스를 개시한 바 있다 (미국 특허 8,808,727). 포사이트 비전4, 인크. 명의의 추가의 특허는 미국 특허 9,125,735; 미국 특허 9,107,748; 미국 특허 9,066,779; 미국 특허 9,050,765; 미국 특허 9,033,911; 미국 특허 8,939,948; 미국 특허 9,905,963; 미국 특허 8,795,712; 미국 특허 8,715,346; 미국 특허 8,623,395; 미국 특허 8,414,646; 미국 특허 8,399,006; 미국 특허 8,298,578; 미국 특허 8,277,830; 미국 특허 8,167,941; 미국 특허 7,883,520; 미국 특허 7,828,844 및 미국 특허 7,585,075를 포함한다. 나고야 인더스트리얼 사이언스 리서치 인스티튜트(Nagoya Industrial Science Research Institute)는 최근에, 약물을 눈의 후안부로 전달하기 위한, 리포솜에 대한 용도를 개시한 바 있다 (미국 특허 9,114,070).

[0022] 안구 질환 및 특히 후안부의 질환을 치료하기 위해, 약물은 효능을 달성하기에 충분한 지속기간 동안 치료 수준으로 전달되어야 한다. 이러한 간단해 보이는 목적은 실제로는 달성하기 어렵다.

[0023] 본 발명의 목적은 안구 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공하는 것이다. 또 다른 목적은 일반적으로 생체내에서의 치료 물질의 지속 투여를 위한 약물 전달 마이크로입자를 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0024] 본 발명은 생체내 주사 시에, 더 작은 입자의 원치 않는 부작용을 감소시키고 치료제의 장기간 (예를 들어, 최대 또는 대안적으로 적어도 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 7개월 또는 그 초과) 지속 전달에 적합한 방식으로 더 큰 입자 (펠릿)로 응집되는, 온화하게 표면 처리된 고�형 생분해성 마이크로입자를 제공한다. 한 실시양태에서, 온화하게 표면 처리된 고�형 생분해성 마이크로입자는 안구 주사에 적합하며, 이러한 주사 시점에 입자는 응집되어 펠릿을 형성하고, 이는 시각을 유의하게 손상시키지 않도록 시각적 축 외부에 유지된다. 입자는 1개 또는 여러 개의 펠릿으로 응집될 수 있다. 응집체의 크기는 주사된 마이크로입자 현탁액의 농도 및 부피, 및 마이크로입자를 현탁시키는 희석제에 따라 달라진다.

- [0025] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 생분해성 중합체를 포함하는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자이며, 여기서 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자는 고휘형 코어를 갖고, 치료제를 포함하고, 약 18℃ 이하의 온도에서의 온화한 조건 하에 처리되어 표면 계면활성제가 제거된, 개질된 표면을 갖고, 생체내 주사되도록 충분히 작고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 7개월 또는 그 초과 동안의 생체내 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을 생체내에서 형성할 수 있다. 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자는, 예를 들어 유리체내 주사, 안구 임플란트를 포함한 임플란트, 안구주위 전달, 또는 눈 외부로의 생체내 전달에 적합하다.
- [0026] 한 실시양태, 본원에 기재된 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자는 생체내 주사 시에, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 7개월 또는 그 초과 동안의 생체내 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을 생체내에서 형성한다.
- [0027] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 생체내 투여를 위한 제약상 허용되는 담체 중 본 발명의 마이크로입자를 포함하는 주사가능한 물질이다. 주사가능한 물질은 주사 전 마이크로입자의 응집을 억제하는 화합물 및/또는 점도 증진제 및/또는 염을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 주사가능한 물질은 약 50 내지 700 mg/ml의 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자의 농도 범위를 갖는다. 특정 예에서, 주사가능한 물질은 약 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650 또는 700 mg/ml 이하인 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자의 농도를 갖는다. 한 실시양태에서, 주사가능한 물질은 약 200-400 mg/ml, 150-450 또는 100-500 mg/ml의 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자의 농도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 주사가능한 물질은 약 150, 200, 300 또는 400 mg/ml 이하의 농도를 갖는다.
- [0028] 본 발명은
- [0029] (i) 1종 이상의 생분해성 중합체 및 치료제를 1종 이상의 용매 중에 용해 또는 분산시켜, 중합체 및 치료제 용액 또는 분산액을 형성하고, 상기 중합체 및 치료제 용액 또는 분산액을, 계면활성제를 함유하는 수성 상과 혼합하여, 용매-담지 마이크로입자를 생성시킨 다음, 용매(들)를 제거하여, 치료제, 중합체 및 계면활성제를 함유하는 중합체 마이크로입자를 생성시킴으로써, 1종 이상의 생분해성 중합체를 포함하는 마이크로입자를 제조하는 제1 단계; 및
- [0030] (ii) 단계 (i)의 마이크로입자의 표면을, 약 18, 15, 10, 8 또는 5℃ 이하의 온도에서 임의로 최대 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 100, 11, 120 또는 140분 동안, 표면 계면활성제, 표면 중합체 또는 표면 올리고머를 제거하는 작용제로, 내부 세공을 유의하게 생성시키지 않는 방식으로 온화하게 처리하는 제2 단계; 및
- [0031] (iii) 표면 처리된 마이크로입자를 단리하는 단계
- [0032] 를 포함하는 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법을 추가로 포함한다.
- [0033] 상기 방법은 연속 제조 라인으로 또는 1 단계를 통해 또는 단계적으로 달성될 수 있다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 고휘형 생분해성 마이크로입자를 제조하기 위해, 습윤 생분해성 마이크로입자는 단리되지 않고 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 고휘형 생분해성 마이크로입자는 제조 방법 동안 유의하게 응집되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리된 고휘형 생분해성 마이크로입자는 재현탁되고 시린지에 로딩되는 경우에 유의하게 응집되지 않는다. 일부 실시양태에서, 시린지는 대략 30, 29, 28, 27, 26 또는 25 게이지이며, 통상적인 또는 얇은 벽을 갖는다.
- [0034] 또 다른 실시양태에서, 안구 장애의 치료를 필요로 하는 숙주에게 유효량의 치료제를 포함하는 온화하게 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 표면-개질된 고휘형 응집성 마이크로입자는 눈에 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 대략 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개월 또는 그 초과 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을, 상기 펠릿이 시각을 유의하게 손상시키지 않도록 실질적으로 시각적 축 외부에 유지되는 방식으로 형성하는 것인, 안구 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 고휘형 생분해성 마이크로입자는 처음 24 (?)시간 기간에 걸쳐 약 1 내지 약 20 퍼센트, 약 1 내지 약 15 퍼센트, 약 1 내지 약 10 퍼센트, 또는 약 5 내지 20 퍼센트, 예를 들어 최대 약 1, 5, 10, 15 또는 20 퍼센트의 치료제를 방출한다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 고휘형 생분해성 마이크로입자는 생체내에서 최대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 심지어 최대 약 1, 2, 3, 4, 또는 5개월 기간에 걸쳐 처리되지 않은 고휘형 생분해성 마이크로입자에 비해 더 적은 치료제를 방출한다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 고휘형 생분해성 마이크로입자는 생체내에서, 치료 과정에 걸쳐 처리되지 않은 고휘형 생분해성 마이크로입자에 비해 더 적

은 염증을 유발한다.

- [0035] 본 발명은 신체의 움직임 및/또는 유리체에서의 수성액 흐름으로 인해 눈에서 분산되는 경향이 있는 작은 약물 로딩된 입자 (예를 들어, 20 내지 40 μm , 10 내지 30, 20 내지 30, 또는 25 내지 30 μm 평균 직경, 또는 예를 들어, 약 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35 또는 40 μm 이하의 평균 직경 (Dv))를 사용하는 안내 요법의 문제를 해결한다. 분산된 마이크로입자는 부유물, 염증 등으로 인해 시각 방해 및 악화를 초래할 수 있다. 본 발명의 마이크로입자는 생체내에서 응집되어, 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠렛을 형성하고 시각 방해 및 염증을 최소화한다. 또한, 표면 처리된 마이크로입자의 응집된 펠렛은 생분해성이며, 따라서 표면 처리된 마이크로입자의 응집된 펠렛은 외과적으로 제거될 필요가 없다.
- [0036] 한 실시양태에서, 표면 처리는 상기에 달리 기재된 바와 같이 마이크로입자를 수성 염기, 예를 들어 수산화나트륨, 및 용매 (예컨대 알콜, 예를 들어 에탄올 또는 메탄올 또는 유기 용매 예컨대 DMF, DMSO 또는 에틸 아세테이트)로 처리하는 것을 포함한다. 보다 일반적으로, 히드록시드 염기, 예를 들어 수산화칼륨이 사용된다. 유기 염기가 또한 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 기재된 바와 같은 표면 처리는 수성 산, 예를 들어 염산 중에서 수행된다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 마이크로입자를 포스페이트 완충 염수 및 에탄올로 처리하는 것을 포함한다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 표면 처리는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18°C 이하의 온도, 약 5 내지 약 18°C, 약 5 내지 약 16°C, 약 5 내지 약 15°C, 약 0 내지 약 10°C, 약 0 내지 약 8°C, 또는 약 1 내지 약 5°C, 약 5 내지 약 20°C, 약 1 내지 약 10°C, 약 0 내지 약 15°C, 약 0 내지 약 10°C, 약 1 내지 약 8°C, 또는 약 1 내지 약 5°C의 감온에서 수행된다. 각각의 이들 조건의 각각의 조합은, 각각의 조합이 개별적으로 열거된 것처럼 독립적으로 개시된 것으로 고려된다.
- [0038] 물론, 표면 처리의 pH는 이러한 처리가 염기성, 중성 또는 산성 조건에서 실시되는지에 기초하여 달라질 것이다. 염기에서 처리를 수행하는 경우에, pH는 약 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 이하를 포함한, 약 7.5 내지 약 14 범위일 수 있다. 산에서 처리를 수행하는 경우에, pH는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 이하를 포함한, 약 6.5 내지 약 1 범위일 수 있다. 중성 조건 하에 수행되는 경우에, pH는 전형적으로 약 6.4 또는 6.5 내지 약 7.4 또는 7.5 범위일 수 있다.
- [0039] 본 발명의 주요 측면은 염기성 조건에서 행해지든지, 중성 조건에서 행해지든지 또는 산성 조건에서 행해지든지 간에, 이러한 처리가, 세공, 구멍 또는 채널을 형성하는 방식으로 입자를 유의하게 손상시키지 않는 온화한 처리를 유발하는 시간, 온도, pH 작용제 및 용매의 조합의 선택을 포함하는 것이다. 각각의 이들 조건의 각각의 조합은, 각각의 조합이 개별적으로 열거된 것처럼 독립적으로 개시된 것으로 고려된다.
- [0040] 처리 조건은, 입자가 고품 입자로서 유지되고, 과도한 응집 또는 응괴화 없이 주사가능하고, 적어도 500 μm 의 적어도 1종의 응집체 입자를 형성하도록 하는 방식으로, 표면을 단순히 온화하게 처리해야 한다.
- [0041] 한 실시양태에서, 표면 처리는 마이크로입자를 약 1 내지 약 10°C, 약 1 내지 약 15°C, 약 5 내지 약 15°C, 또는 약 0 내지 약 5°C의 감온에서, pH = 6.6 내지 7.4 또는 7.5 및 에탄올의 수용액으로 처리하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 마이크로입자를 약 0 내지 약 10°C, 약 5 내지 약 8°C, 또는 약 0 내지 약 5°C의 감온에서, pH = 6.6 내지 7.4 또는 7.5 및 유기 용매의 수용액으로 처리하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 마이크로입자를 약 0 내지 약 10°C, 약 0 내지 약 8°C, 또는 약 0 내지 약 5°C의 감온에서, pH = 1 내지 6.6 및 에탄올의 수용액으로 처리하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 마이크로입자를 약 0 내지 약 18°C, 약 0 내지 약 16°C, 약 0 내지 약 15°C, 약 0 내지 약 10°C, 약 0 내지 약 8°C, 또는 약 0 내지 약 5°C의 감온에서, 유기 용매로 처리하는 것을 포함한다. 감소된 가공 온도 (실은 미만, 및 전형적으로 18°C 미만)은 입자가 단지 "온화하게" 표면 처리되는 것을 보장하도록 보조한다.
- [0042] 제약 및 생물학적 치료제는 본 발명을 사용하여 제어된 방식으로 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 작용제는 티로신 키나제 억제제 예컨대 수니티닙이다. 본 발명의 하나의 목적은, 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7개월 또는 그 초과 기간에 걸친 눈, 특히 눈의 후안부에 대한 제약 활성 화합물의 지속 방출을, 눈에서 적어도 치료될 장애에 유효한 약물 농도를 유지하는 방식으로 제공하기 위한 것이다. 한 실시양태에서, 약물은 실질적으로 선형인 지속 방출을 제공하는, 표면 처리된 마이크로입자로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 방출은 선형이 아니지만; 심지어 지정된 시간에 걸친 최저 방출 농도도 치료 유효 용량이거나 또는 그 초과이다.
- [0043] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 적어도 PLGA 및 PLGA-폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PLGA-PEG로 지칭됨)을 갖

는 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 폴리(락트산) (PLA)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 적어도 PLA 및 PLA-폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PLA-PEG로 지칭됨)을 갖는 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 폴리카프로락톤 (PCL)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 적어도 PCL 및 PCL-폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (PCL-PEG로 지칭됨)을 갖는 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 적어도 PLGA, PLGA-PEG 및 폴리비닐 알콜 (PVA)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 적어도 PLA, PLA-PEG 및 폴리비닐 알콜 (PVA)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 적어도 PCL, PCL-PEG 및 폴리비닐 알콜 (PVA)을 포함한다. 다른 실시양태에서, PLA, PLGA 또는 PCL의 임의의 조합은, PVA와 함께 또는 PVA 없이, PLA-PEG, PLGA-PEG 또는 PCL-PEG의 임의의 조합과 혼합될 수 있으며, 각각의 이들 조건의 각각의 조합은, 각각이 개별적으로 열거된 것처럼 독립적으로 개시된 것으로 고려된다.

[0044] 한 실시양태에서, 폴리비닐 알콜은 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트이다. 예를 들어, 폴리비닐 아세테이트는 적어도 약 78% 가수분해되어서, 폴리비닐 아세테이트가 실질적으로 가수분해된다. 한 예에서, 폴리비닐 아세테이트는 적어도 약 88% 내지 98% 가수분해되어서, 폴리비닐 아세테이트가 실질적으로 가수분해된다.

[0045] 한 실시양태에서, 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는, 약 80 퍼센트 또는 89 퍼센트 내지 약 99 퍼센트의 PLGA, 예를 들어 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99 퍼센트의 PLGA를 함유한다. 다른 실시양태에서, PLA 또는 PCL은 PLGA 대신에 사용된다. 또 다른 실시양태에서, PLA, PLGA 및/또는 PCL의 조합이 사용된다.

[0046] 특정 예에서, 표면 처리된 마이크로입자는 약 0.5 퍼센트 내지 약 10 퍼센트의 PLGA-PEG, 약 0.5 퍼센트 내지 약 5 퍼센트의 PLGA-PEG, 약 0.5 퍼센트 내지 약 4 퍼센트의 PLGA-PEG, 약 0.5 퍼센트 내지 약 3 퍼센트의 PLGA-PEG, 또는 약 0.1 퍼센트 내지 약 1, 2, 5, 또는 10 퍼센트의 PLGA-PEG를 포함한다. 다른 실시양태에서, PLA-PEG 또는 PCL-PEG는 PLGA-PEG 대신에 사용된다. 다른 실시양태에서, PLGA-PEG, PLA-PEG 또는 PCL-PEG의 임의의 조합은 PLGA, PLA 또는 PCL의 임의의 조합과의 중합체 조성물로 사용된다. 각각의 조합은 본원에 개별적으로 제시된 것처럼 구체적으로 기재된 것으로 고려된다. 한 실시양태에서, 중합체 제제는 최대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 또는 14%의 선택된 PEG화 중합체를 포함한다.

[0047] 일부 예에서, 마이크로입자는 약 0.01 퍼센트 내지 약 0.5 퍼센트의 PVA (폴리비닐 알콜), 약 0.05 퍼센트 내지 약 0.5 퍼센트의 PVA, 약 0.1 퍼센트 내지 약 0.5 퍼센트의 PVA, 또는 약 0.25 퍼센트 내지 약 0.5 퍼센트의 PVA를 함유한다. 일부 예에서, 마이크로입자는 약 0.001 퍼센트 내지 약 1 퍼센트의 PVA, 약 0.005 퍼센트 내지 약 1 퍼센트의 PVA, 약 0.075 퍼센트 내지 약 1 퍼센트의 PVA, 또는 약 0.085 퍼센트 내지 약 1 퍼센트의 PVA를 함유한다. 일부 예에서, 마이크로입자는 약 0.01 퍼센트 내지 약 5.0 퍼센트의 PVA, 약 0.05 퍼센트 내지 약 5.0 퍼센트의 PVA, 약 0.1 퍼센트 내지 약 5.0 퍼센트의 PVA, 약 0.50 퍼센트 내지 약 5.0 퍼센트의 PVA를 함유한다. 일부 예에서, 마이크로입자는 약 0.10 퍼센트 내지 약 1.0 퍼센트 또는 약 0.50 퍼센트 내지 약 1.0 퍼센트의 PVA를 함유한다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 최대 약 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.40 또는 0.5%의 PVA를 함유한다. 원하는 결과를 달성하는 임의의 분자량의 PVA가 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, PVA는 최대 약 10, 15, 20, 25, 30, 35 또는 40 kD의 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, PVA는, 최대 약 70, 75, 80, 85, 88, 90 또는 심지어 95% 가수분해된 폴리비닐 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트이다. 한 실시양태에서, PVA는 약 88% 가수분해된 폴리비닐 아세테이트이다. 한 실시양태에서, PVA 중합체는 20,000 내지 40,000 g/mol의 분자량을 갖는다. 한 실시양태에서, PVA 중합체는 24,000 내지 35,000 g/mol의 분자량을 갖는다.

[0048] 한 실시양태에서, PLGA 중합체는 30,000 내지 60,000 g/mol (또한 킬로달톤, kDa 또는 kD)의 분자량을 갖는다. 한 실시양태에서, PLGA 중합체는 40,000 내지 50,000 g/mol (예를 들어 40,000; 45,000 또는 50,000 g/mol)의 분자량을 갖는다. 한 실시양태에서, PLA 중합체는 30,000 내지 60,000 g/mol (예를 들어 40,000; 45,000 또는 50,000 g/mol)의 분자량을 갖는다. 한 실시양태에서, PCL 중합체는 PLGA 또는 PLA에 대해 기재된 바와 동일한 범위의 kDa으로 사용된다.

[0049] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 제약 활성 화합물을 포함한다. 마이크로입자 중 제약 활성 화합물의 캡슐화 효율은 구체적인 마이크로입자 형성 조건 및 치료제의 특성에 기초하여 광범위일 수 있으며, 예를 들어 약 20 퍼센트 내지 약 90 퍼센트, 약 40 퍼센트 내지 약 85 퍼센트, 약 50 퍼센트 내지 약 75 퍼센트일 수 있다. 일부 실시양태에서, 캡슐화 효율은, 예를 들어 최대 약 50, 55, 60, 65, 70, 75 또는 80 퍼센트이다.

- [0050] 표면 처리된 마이크로입자 중 제약 활성 화합물의 양은 제약 활성 화합물의 분자량, 효력 및 약동학적 특성에 의존성이다.
- [0051] 한 실시양태에서, 제약 활성 화합물은 표면 처리된 마이크로입자의 총 중량을 기준으로 하여 적어도 1.0 중량 퍼센트 내지 약 40 중량 퍼센트의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 활성 화합물은 표면 처리된 마이크로입자의 총 중량을 기준으로 하여 적어도 1.0 중량 퍼센트 내지 약 35 중량 퍼센트, 적어도 1.0 중량 퍼센트 내지 약 30 중량 퍼센트, 적어도 1.0 중량 퍼센트 내지 약 25 중량 퍼센트, 또는 적어도 1.0 중량 퍼센트 내지 약 20 중량 퍼센트의 양으로 존재한다. 마이크로입자 중 활성 물질의 중량의 비제한적 예는 적어도 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 중량%이다. 한 예에서, 마이크로입자는 약 10 중량%의 활성 화합물을 갖는다.
- [0052] 한 실시양태에서, 본 발명은
- [0053] (a) (i) PLGA 또는 PLA, (ii) PLGA-PEG 또는 PLA-PEG, (iii) 제약 활성 화합물, 및 (iv) 1종 이상의 유기 용매를 포함하는 용액 또는 현탁액 (유기 상)을 제조하는 단계;
- [0054] (b) 유기 상을 수성 폴리비닐 알콜 (PVA) 용액 (수성 상)에 첨가하고, 약 3,000 내지 약 10,000 rpm에서 약 1 내지 약 30분 동안 혼합함으로써, 상기 수성 상 중 에멀전을 제조하는 단계;
- [0055] (c) 제약 활성 화합물을 포함하는 용매-담지 마이크로입자를 포함하는 에멀전을, 용매가 실질적으로 증발될 때까지 약 실온에서 교반함으로써 경화시키는 단계;
- [0056] (d) 제약 활성 화합물을 포함하는 마이크로입자를 원심분리하는 단계;
- [0057] (e) 용매를 제거하고, 제약 활성 화합물을 포함하는 마이크로입자를 물로 세척하는 단계;
- [0058] (f) 제약 활성 화합물을 포함하는 마이크로입자를 여과하여, 원하는 크기보다 더 큰 응집체 또는 입자를 제거하는 단계;
- [0059] (g) 임의로, 제약 활성 화합물을 포함하는 마이크로입자를 동결건조시키고, 상기 마이크로입자를 건조 분말로서, 최대 약 6, 8, 10, 12, 20, 22, 또는 24개월 또는 그 초과 동안 안정성을 유지하는 방식으로 저장하는 단계
- [0060] 를 포함하는, 마이크로입자, 및 상기 마이크로입자 중에 캡슐화된 제약 활성 화합물을 포함하는 마이크로입자를 제조하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0061] 도 1은 PBS 중에 주입하고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP) (S-1 및 S-5) 및 표면 처리된 마이크로입자 (STMP) (S-3 및 S-8)의 응집을 도시한다. S-1 및 S-5인 NSTMP는 2시간 인큐베이션한 후 튜브를 반전시켰을 때 즉시 분산되기 시작한 반면에, S-3 및 S-8인 STMP는 전체 관찰 기간 (약 10분) 전반에 걸쳐 분산되지 않고 튜브의 바닥에 응집된 채로 유지되었다. 좌측에서 우측으로의 샘플은 S-1, S-3, S-5 및 S-8이다 (실시예 5).
- 도 2는 HA 중에 주입하고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 표면 처리된 마이크로입자 (STMP) (S-3 및 S-8)의 응집을 도시한다. 좌측에서 우측으로의 샘플은 S-1, S-3, S-5 및 S-8이다 (실시예 5).
- 도 3은 PBS 중에서 37℃에서 2시간 인큐베이션하고, 이어서 교반하여, 응집체를 튜브의 바닥으로부터 탈착시킨 후, 입자의 시험관내 응집 및 분산의 결과를 도시한다. 상단 열의 좌측에서 우측으로의 샘플은 S-1, S-2, S-3, S-4이고; 하단 열의 좌측에서 우측으로의 샘플은 S-5, S-6, S-7 및 S-8이다 (실시예 5).
- 도 4는 PBS 중에서 37℃에서 2시간 인큐베이션하고, 이어서 튜브를 두드리고 가볍게 침으로써 교반한 후, PBS/EtOH로 처리된 대표적인 표면 처리된 마이크로입자 (STMP) (샘플 S-21)의 시험관내 응집을 도시한다 (실시예 6).
- 도 5는 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 대표적인 배치 (S-12)의 시험관내 가속된 약물 방출 프로파일을 도시한다 (실시예 12). x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 누적 방출 퍼센트이다.
- 도 6은 37℃에서의 1% 트윈(Tween) 20 포함 PBS 중에서의 샘플 S-1, S-2 및 S-3의 시험관내 약물 방출 프로파일을 도시한다 (실시예 13). x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 누적 방출 퍼센트이다.

도 7은 37℃에서의 1% 트윈 20 포함 PBS 중에서의 S-13, S-14, S-15 및 S-16의 시험관내 약물 방출 프로파일을 도시한다 (실시에 15). x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 누적 방출 퍼센트이다.

도 8A는 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 후 (상단) 및 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 오비탈 진탕기 상에서 250 rpm에서 2분 동안 진탕시킨 후 (하단), PBS 4 mL 중에서의, 5배 희석된 프로비스크(ProVisc) 중 100 mg/mL 농도의 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 시험관내 응집을 도시한다 (실시에 17).

도 8B는 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 후 (상단) 및 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 오비탈 진탕기 상에서 250 rpm에서 2분 동안 진탕시킨 후 (하단), HA (5 mg/mL 용액) 4 mL 중에서의, 5배 희석된 프로비스크 중 100 mg/mL 농도의 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 시험관내 응집을 도시한다 (실시에 17).

도 8C는 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 오비탈 진탕기 상에서 250 rpm에서 2분 동안 진탕시킨 후 (하단), PBS 4 mL 중에서의, 5배 희석된 프로비스크 중 200 mg/mL 농도의 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 시험관내 응집을 도시한다 (실시에 17).

도 8D는 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 오비탈 진탕기 상에서 250 rpm에서 2분 동안 진탕시킨 후 (하단), HA (5 mg/mL 용액) 4 mL 중에서의, 5배 희석된 프로비스크 중 200 mg/mL 농도의 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 시험관내 응집을 도시한다 (실시에 17).

도 9는 주사하고 나서 2시간 후, 생체와 소 눈에서의 입자 응집체의 사진을 도시한다 (실시에 18).

도 10A는 PBS 중에 현탁된 S-10인 STMP를 토끼 눈의 중심 유리체에 주사한 후, 유리체 내부 (좌측) 및 유리체 외부 (우측)의 입자 응집체의 사진이다 (실시에 19).

도 10B는 5배 희석된 프로비스크 중에 현탁된 S-10인 STMP를 토끼 눈의 중심 유리체에 주사한 후, 유리체 내부 (좌측) 및 유리체 외부 (우측)의 입자 응집체의 사진이다 (실시에 19).

도 11A는 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)가 주사된 토끼 눈의 대표적인 1-개월 조직학 영상을 도시한다 (실시에 20).

도 11B는 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)가 주사된 토끼 눈의 대표적인 1-개월 조직학 영상을 도시한다 (실시에 20).

도 12는 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 대표적인 배치 (S-12)의 크기 분포를 도시한다 (실시에 22). x-축은 마이크로미터 단위로 측정된 입자 직경을 나타내고, y-축은 부피 퍼센트를 나타낸다.

도 13A는 유색 토끼에서 0.0125 mg/눈 또는 0.00125 mg/눈의 용량으로 수니티닙 말레이트 (유리 약물)를 양측에 주사한 후, 망막에서의 수니티닙에 대한 선택적 PK 프로파일을 도시한다 (실시에 24). x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/g 단위의 수니티닙의 농도이다.

도 13B는 유색 토끼에서 0.0125 mg/눈 또는 0.00125 mg/눈의 용량으로 수니티닙 말레이트 (유리 약물)를 양측에 주사한 후, 유리체에서의 수니티닙에 대한 선택적 PK 프로파일을 도시한다 (실시에 24). x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/g 단위의 수니티닙의 농도이다.

도 13C는 유색 토끼에서 2.5 mg/눈, 0.25 mg/눈 또는 0.025 mg/눈의 용량으로 수니티닙 말레이트 (유리 약물)를 양측에 주사한 후, 혈장에서의 수니티닙에 대한 선택적 PK 프로파일을 도시한다 (실시에 24). x-축은 시간 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/g 단위의 수니티닙의 농도이다.

도 14는 투여후 7개월 동안의 수니티닙 1 mg을 함유하는 STMP 10 mg이 주사된 토끼에서의 수니티닙 수준 (ng/g)을 도시한다. 토끼를 4개월에 희생시키고, 유리체, 망막, 혈장, 및 RPE-맥락막 중에서 수니티닙 수준 (ng/g)을 결정하였다. 수니티닙 수준은 VEGFR 및 PDGFR에 대한 수니티닙의 K_i 를 초과하였다 (실시에 20). x-축은 개월 단위의 투여후 시간을 나타내고, y-축은 ng/g 단위로 측정된 수니티닙의 농도를 나타낸다.

도 15는 투여후 4개월 동안의 수니티닙 0.2 mg을 함유하는 STMP (10% w/w STMP) 2 mg이 주사된 토끼에서의 수니티닙 수준 (ng/g)을 도시한다. 토끼를 4개월에 희생시키고, 유리체, 망막, 혈장, 및 RPE-맥락막 중에서 수니티닙 수준 (ng/g)을 결정하였다. 수니티닙 수준은 RPE-맥락막 및 망막 중에서 VEGFR 및 PDGFR에 대한 수니티닙의 K_i 를 초과하였다 (실시에 20). x-축은 개월 단위의 투여후 시간을 나타내고, y-축은 ng/g 단위로 측정된 수니티닙의 농도를 나타낸다.

도 16은 수니티닙 0.2 mg을 함유하는 STMP (2% w/w STMP) 10 mg이 주사된 토끼에서의 수니티닙 수준 (ng/g)을 도시한다. 토끼를 4개월에 희생시키고, 유리체, 망막, 혈장, 및 RPE-맥락막 중에서 수니티닙 수준 (ng/g)을 결정하였다. 수니티닙 수준은 RPE-맥락막 및 망막 중에서 VEGFR 및 PDGFR에 대한 수니티닙의 K_i 를 초과하였다 (실시예 20). x-축은 개월 단위의 투여후 시간을 나타내고, y-축은 ng/g 단위로 측정된 수니티닙의 농도를 나타낸다.

도 17은 PBS 중에 주입하고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 표면 처리된 마이크로입자 (STMP) (S-28 내지 S-37 및 S-12)의 응집을 도시한다. 2시간 인큐베이션한 후, 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)인 S-27은 튜브를 오비탈 진탕기 상에 400 rpm에서 30초 동안 위치시켰을 때 분산되었으며, 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)인 S-28 내지 S-37 및 S-12는 동일한 교반 조건 하에 응집된 채로 유지되었다. 좌측에서 우측으로, 상단 열에서 하단 열로의 샘플은 S-28, S-29, S-30, S-31, S-32, S-33, S-34, S-35, S-36, S-37, S-12 및 S-27이다 (실시예 10).

도 18은 PBS 중에 주입하고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 표면 처리된 마이크로입자 (STMP) (S-39 내지 S-45)의 응집을 도시한다. 2시간 인큐베이션한 후, 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)인 S-38은 튜브를 오비탈 진탕기 상에 400 rpm에서 30초 동안 위치시켰을 때 분산되었으며, 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)인 S-39 내지 S-45는 동일한 교반 조건 하에 응집된 채로 유지되었다. 좌측에서 우측으로, 상단 열에서 하단 열로의 샘플은 S-39, S-40, S-41, S-42, S-43, S-44 및 S-45이다 (실시예 10).

도 19는 토끼에서 수니티닙 말레이트 1 mg을 함유하는 STMP를 단일 IVT 주사한 후, PK를 도시하는 그래프이다. 토끼는 10일 및 3개월에 희생시키고, 수니티닙 수준 (ng/g)을 유리체, 망막, 및 RPE-맥락막 중에서 결정하였다. 수니티닙 수준은 RPE-맥락막 및 망막 중에서 VEGFR 및 PDGFR에 대한 수니티닙의 K_i 를 초과하였다 (실시예 29). x-축은 개월 단위의 투여후 시간을 나타내고, y-축은 ng/g 단위로 측정된 수니티닙의 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 용어

구체적 용어가 본원에 사용되기는 하지만, 이들은 제한의 목적을 위한 것이 아니라, 단지 일반적이고 서술적인 의미로 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본원에 기재된 대상이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

단수 용어는 양의 제한을 나타내는 것이 아니라, 오히려 언급된 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다.

값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 상기 범위 내에 해당하는 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하기 위한 약칭 방법으로서 기능하도록 의도된 것이며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 열거된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 모든 범위의 중점이 상기 범위 내에 포함되며, 독립적으로 조합가능하다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내지 않거나 또는 달리 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 적합한 순서로 수행될 수 있다. 예 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 예시하도록 의도된 것이며, 달리 청구되지 않는 한, 본 발명의 범주에 대한 제한을 부여하지는 않는다.

용어 "담체"는 희석제, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다.

"투여 형태"는 표면 처리된 마이크로입자 및 치료 활성 화합물을 포함하는 조성물의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 예는 주사, 현탁액, 액체, 에멀전, 임플란트, 입자, 구체, 크림, 연고, 흡입가능한 형태, 경피 형태, 협착, 설하, 국소, 젤, 점막 등을 포함한다. "투여 형태"는, 예를 들어 담체 중에 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자를 또한 포함할 수 있다.

용어 "마이크로입자"는 마이크로미터 (μm) 단위로 측정된 크기를 갖는 입자를 의미한다. 전형적으로, 마이크로입자는 약 1 μm 내지 100 μm 의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로입자는 약 1 μm 내지 60 μm , 예를 들어 약 1 μm 내지 40 μm ; 약 10 μm 내지 40 μm ; 약 20 μm 내지 40 μm ; 약 25 μm 내지 40 μm ; 약 20 μm 내지 35 μm 의 평균 직경을 갖는다. 예를 들어, 마이크로입자는 20 μm 내지 40 μm 의 평균 직경을 가질 수 있다. 본원에 사용된 용어 "마이크로구체"는 실질적으로 구형인 마이크로입자를 의미한다.

- [0070] "환자" 또는 "숙주" 또는 "대상체"는 전형적으로 인간이지만, 보다 일반적으로 포유동물일 수 있다. 대안적 실시양태에서, 이는, 예를 들어 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 조류 등을 지칭할 수 있다.
- [0071] 마이크로입자의 표면 개질을 기재하기 위해 사용된 경우에 용어 "온화한" 또는 "온화하게"는, 개질(전형적으로, 입자의 내부 코어와는 대조적으로, 입자의 표면으로부터의 계면활성제의 제거)이 실온에서 수행되 다른 것은 동일한 조건 하에 수행했을 때보다 덜 심하고, 덜 현저하고, 덜 넓음을 의미한다. 일반적으로, 본 발명의 고품 마이크로입자의 표면 개질은, 마이크로입자의 생체내 분해를 상당히 가속시키는 유의한 채널 또는 큰 세공을 생성시키지 않지만, 표면을 연화시키고 그의 친수성을 감소시켜 생체내 응집을 용이하게 하도록 기능하는 방식으로 수행된다.
- [0072] 온화하게 표면 처리된 마이크로입자를 특징화하기 위해 사용된 용어 "고형"은, 생분해 시간을 바람직하지 않게 단축시키는 유의한 채널 및 큰 세공을 갖는 불균질과는 대조적으로, 입자가 물질 구조 내에서 실질적으로 연속적임을 의미한다.
- [0073] II. 온화하게 표면 처리된 응집성 마이크로입자 및 방법
- [0074] 본 발명은 생체내 주사 시에, 더 작은 입자의 원치 않는 부작용을 감소시키고, 치료제의 장기간 (예를 들어, 최대 또는 적어도 3개월, 최대 4개월, 최대 5개월, 최대 6개월, 최대 7개월 또는 더 장기간) 지속 전달에 적합한 방식으로 더 큰 입자 (펠릿)로 응집되는, 온화하게 표면 처리된 고품 생분해성 마이크로입자를 제공한다. 한 실시양태에서, 가볍게 표면 처리된 고품 생분해성 마이크로입자는 안구 주사에 적합하며, 상기 주사 시점에 입자가 응집되어 펠릿을 형성하고, 따라서 시각을 유의하게 손상시키지 않도록 시각적 축 외부에 유지된다. 입자는 1개 또는 여러 개의 펠릿으로 응집될 수 있다. 응집체의 크기는 주사된 입자의 질량 (중량)에 따라 달라진다.
- [0075] 본원에 제공된 온화하게 표면 처리된 생분해성 마이크로입자는, 세포 또는 조직 물질이 차지할 수 있는 세공을 통해 조직 재생장에 사용되는 "스캐폴드" 마이크로입자와는 구별된다. 대조적으로, 본 발명의 마이크로입자는 주로 장기간 제어 약물 전달을 위한 표면 부식에 의해 부식되는 더 큰 조합 입자를 형성하도록 응집될 수 있는, 충분히 낮은 다공성의 고품 물질이도록 설계된다.
- [0076] 본 발명의 표면 개질된 고품 응집성 마이크로입자는, 예를 들어 유리체내 주사, 임플란트, 안구주위 전달, 또는 눈 외부로의 생체내 전달에 적합하다.
- [0077] 본 발명의 표면 개질된 고품 응집성 마이크로입자는 또한, 생체내 전달에 유용한 임의의 방식으로 전신, 비경구, 막형단, 경피, 협측, 피하, 부비동내, 복강내, 관절내, 연골내, 뇌내, 치관내, 치아, 충관내, 근육내, 종양내, 국소, 또는 질 전달에 적합하다.
- [0078] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1종의 생분해성 중합체를 포함하는 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자이며, 여기서 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자는 고품 코어를 갖고, 치료제를 포함하고, 약 18°C 이하의 온도에서의 온화한 조건 하에 처리되어 표면 계면활성제가 제거된, 개질된 표면을 갖고, 생체내 주사되도록 충분히 작고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개월 또는 그 초과 동안의 생체내 지속 약물 전달을 제공하는 방식으로 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을 생체내에서 형성한다. 표면-개질된 고품 응집성 마이크로입자는, 예를 들어 유리체내 주사, 안구 임플란트를 포함한 임플란트, 안구주위 전달 또는 눈 외부로의 생체내 전달에 적합하다.
- [0079] 대안적으로, 표면 처리는 약 10°C, 8°C 또는 5°C 이하의 온도에서 수행된다.
- [0080] 표면 처리는 원하는 목적을 달성하는 임의의 pH에서 수행될 수 있다. pH의 비제한적 예는 약 6 내지 약 8, 6.5 내지 약 7.5, 약 1 내지 약 4; 약 4 내지 약 6; 및 6 내지 약 8이다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 약 8 내지 약 10의 pH에서 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 약 10.0 내지 약 13.0의 pH에서 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 약 12 내지 약 14의 pH에서 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 유기 용매를 사용하여 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 표면 처리는 에탄올을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 다양한 실시양태에서, 표면 처리는 메탄올, 에틸 아세테이트 및 에탄올로부터 선택된 용매 중에서 수행된다. 비제한적 예는 에탄올과 수성 유기 염기; 에탄올 및 수성 무기 염기; 에탄올 및 수산화나트륨; 에탄올 및 수산화칼륨; 에탄올 중 수성 산성 용액; 에탄올 중 수성 염산; 및 에탄올 중 수성 염화칼륨이다.
- [0081] 본 발명에 포함되는 고품 코어의 예는 10 퍼센트 미만의 다공성, 8 퍼센트 미만의 다공성, 7 퍼센트 미만의 다공성, 6 퍼센트 미만의 다공성, 5 퍼센트 미만의 다공성, 4 퍼센트 미만의 다공성, 3 퍼센트 미만의 다공성, 또는

는 2 퍼센트 미만의 다공성을 갖는 생분해성 중합체를 포함하는 고휘 코어를 포함한다. 본원에 사용된 다공성은 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 전체 부피에 대한 공극 공간의 비율 기준으로 정의된다.

- [0082] 본 발명의 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 적어도 1개월, 또는 적어도 2개월, 또는 적어도 3개월, 또는 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월 동안의 지속 전달을 제공한다.
- [0083] 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자에 의해 전달되는 치료제는 한 실시양태에서 제약 약물 또는 생물학적 약물이다. 비제한적 예에서, 제약 약물은 수니티닙, 또 다른 티로신 키나제 억제제, 항염증 약물, 항생제, 면역 억제제, 항-VEGF 작용제, 항-PDGF 작용제, 또는 하기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 포함한다.
- [0084] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 10 내지 60 μm , 20 내지 50 μm , 20 내지 40 μm , 20 내지 30 μm , 25 내지 40 μm , 또는 25 내지 35 μm 의 평균 직경을 갖는다.
- [0085] 추가로, 개시된 발명의 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 생체내 투여 시에 응집되어, 적어도 약 300, 400, 500 μm , 600 μm , 700 μm , 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 또는 5 mm의 직경을 갖는 적어도 1개의 펠릿을 생성시킬 수 있다.
- [0086] 한 실시양태에서, 본 발명의 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 생체내에서 1주, 또는 5, 4, 3, 2일 또는 1일 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 10 퍼센트 또는 15 퍼센트 초과 버스트(burst) 없이 치료제를 방출하는 펠릿을 생성시킨다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 장기간 제어 약물 전달은 수개월 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개월 또는 그 초과)에 걸친 응집된 마이크로입자의 표면 부식, 이어서 응집된 마이크로입자의 나머지 부분의 부식, 이어서 응집된 입자로부터의 장기간 방출의 기간에 걸친, 결합되었던 생체내 단백질로부터의 활성 물질의 느린 방출의 조합에 의해 달성된다. 또 다른 실시양태에서, 마이크로입자는 실질적으로 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 또는 그 초과 기간에 걸친 표면 부식에 의해 분해된다.
- [0088] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 1-40 퍼센트, 5-25 퍼센트, 또는 5-15 퍼센트 중량/중량의 약물 로딩을 갖는다.
- [0089] 본 발명의 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자에 포함되는 중합체 조성물의 예는 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리(락티드-코-글리콜리드), 함께 혼합된 1종 초과 생분해성 중합체 또는 공중합체, 예를 들어 폴리(락티드-코-글리콜리드) 및 폴리에틸렌 글리콜에 공유 연결된 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(락트산), 계면활성제, 예컨대 폴리비닐 알콜 (이는 가수분해된 폴리비닐 아세테이트일 수 있음)의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0090] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 생체내 투여를 위한 제약상 허용되는 담체 중 본 발명의 마이크로입자를 포함하는 주사가 가능한 물질이다. 주사가 가능한 물질은 주사 전 마이크로입자의 응집을 억제하는 화합물 및/또는 점도 증진제 및/또는 염을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 주사가 가능한 물질은 약 50-700 mg/ml, 500 mg/ml 이하, 400 mg/ml 이하, 300 mg/ml 이하, 200 mg/ml 이하, 또는 150 mg/ml 이하의 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 농도 범위를 갖는다.
- [0091] 본 발명은
- [0092] (i) 1종 이상의 생분해성 중합체 및 치료제를 1종 이상의 용매 중에 용해 또는 분산시켜, 중합체 및 치료제 용액 또는 분산액을 형성하고, 상기 중합체 및 치료제 용액 또는 분산액을, 계면활성제를 함유하는 수성 상과 혼합하여, 용매-담지 마이크로입자를 생성시킨 다음, 용매(들)를 제거하여, 치료제, 중합체 및 계면활성제를 함유하는 마이크로입자를 생성시킴으로써, 1종 이상의 생분해성 중합체를 포함하는 마이크로입자를 제조하는 제1 단계; 및
- [0093] (ii) 단계 (i)의 마이크로입자를 약 18°C 이하의 온도에서 임의로 최대 약 140, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 10, 8, 5, 4, 3, 2, 또는 1분 동안, 표면 계면활성제, 표면 중합체 또는 표면 올리고머를 제거하는 작용제로, 내부 세공을 유의하게 생성시키지 않는 방식으로 온화하게 표면만 처리하는 제2 단계; 및
- [0094] (iii) 표면 처리된 마이크로입자를 단리하는 단계
- [0095] 를 포함하는, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법을 추가로 포함한다.
- [0096] 특정 실시양태에서, 상기 단계 (ii)는 17°C, 15°C, 10°C, 또는 5°C 미만의 온도에서 수행된다. 추가로, 단계

(iii)은 임의로 25℃ 미만, 17℃ 미만, 15℃ 미만, 10℃ 미만, 8℃ 미만 또는 5℃ 미만의 온도에서 수행된다. 단계 (ii)는, 예를 들어 8분 미만, 6분 미만, 4분 미만, 3분 미만, 2분 미만, 또는 1분 미만 동안 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 단계 (ii)는 60, 50, 40, 30, 20, 또는 10분 미만 동안 수행된다.

[0097] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법은 표면 계면활성제를 제거하는 작용제를 사용하는 것을 포함한다. 비제한적 예는, 예를 들어 수성 산, 포스페이트 완충 염수, 물, 수성 NaOH, 수성 염산, 수성 염화칼륨, 알콜 또는 에탄올로부터 선택된 것들을 포함한다.

[0098] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법은, 예를 들어 알콜, 예를 들어 에탄올; 에테르, 아세톤, 아세토니트릴, DMSO, DMF, THF, 디메틸아세트아미드, 이황화탄소, 클로로포름, 1,1-디클로로에탄, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE), 펜탄, 프로판올, 2-프로판올, 톨루엔, N-메틸 피롤리딘 (NMP), 아세트아미드, 피페라진, 트리에틸렌디아민, 디올, 및 CO₂로부터 선택된 용매를 포함하는, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제를 사용하는 것을 포함한다.

[0099] 표면 계면활성제를 제거하는 작용제는 염기성 완충제 용액을 포함할 수 있다. 추가로, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제는, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 리튬 아미드, 소듐 아미드, 탄산바륨, 수산화바륨, 수산화바륨 수화물, 탄산칼슘, 탄산세슘, 수산화세슘, 탄산리튬, 탄산마그네슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산스트론튬, 암모니아, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 디프로필아민, 디이소프로필아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리아이소프로필아민, 아닐린, 메틸아닐린, 디메틸아닐린, 피리딘, 아자줄롤리딘, 벤질아민, 메틸벤질아민, 디메틸벤질아민, DABCO, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]논-7-엔, 2,6-루티딘, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 프로톤-스폰지(Proton-sponge), 1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔, 트리펜렌아민, 수산화암모늄, 트리에탄올아민, 에탄올아민, 및 트리즈마(Trizma)로부터 선택된 염기를 포함할 수 있다.

[0100] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법은 용매 예컨대 알콜, 예를 들어 에탄올, 에테르, 아세톤, 아세토니트릴, DMSO, DMF, THF, 디메틸아세트아미드, 이황화탄소, 클로로포름, 1,1-디클로로에탄, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE), 펜탄, 에탄올, 프로판올, 2-프로판올, 톨루엔, N-메틸 피롤리딘 (NMP), 아세트아미드, 피페라진, 트리에틸렌디아민, 디올, 및 CO₂의 존재 하에, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제, 예를 들어 수성 산, 포스페이트 완충 염수, 물, 또는 NaOH로부터 선택된 것들을 사용하는 것을 포함한다.

[0101] 한 실시양태에서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제는 수성 산을 포함할 수 있다. 표면 계면활성제를 제거하는 작용제는 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 무기 산; 또는 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등; 또는 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 술팜닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산, HOOC-(CH₂)_n-COOH (여기서 n은 0-4임) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 유기 산으로부터 유래한 산을 포함할 수 있다.

[0102] 한 실시양태에서, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제는 반응 조건 하에 생분해성 중합체의 분해제가 아니다. 마이크로입자의 친수성은 계면활성제를 제거함으로써 감소될 수 있다.

[0103] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법은, 알콜, 예를 들어 에탄올, 에테르, 아세톤, 아세토니트릴, DMSO, DMF, THF, 디메틸아세트아미드, 이황화탄소, 클로로포름, 1,1-디클로로에탄, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE), 펜탄, 에탄올, 프로판올, 2-프로판올, 톨루엔, N-메틸 피롤리딘 (NMP), 아세트아미드, 피페라진, 트리에틸렌디아민, 디올, 및 CO₂로부터 선택된 용매를 포함하는, 표면 계면활성제를 제거하는 작용제를 이용하는 것을 포함한다. 전형적 실시양태에서 표면 처리 공정, 에탄올을 포함한 표면 계면활성제를 제거하는 작용제를 포함한다.

[0104] 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법의 캡슐화 효율은 마이크로입자 형성 조건 및 치료제의 특성에 따라 달라진다. 특정 실시양태에서, 캡슐화 효율은 약 50 퍼센트 초과, 약 75 퍼센트 초과, 약 80 퍼센트 초과, 또는 약 90 퍼센트 초과일 수 있다.

[0105] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법은 생분해성 중합체로서 75/25 PLGA를 포함한다.

- [0106] 대안적 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 제조하는 방법은 약 14 미만의 pH 및 12 초과 pH, 12 미만의 pH 및 10 초과 pH, 약 10 미만의 pH 및 8 초과 pH, 약 8 미만의 pH 및 약 6 초과 pH, 중성 pH, 약 7 미만의 pH 및 4 초과 pH, 약 4 미만의 pH 및 약 1.0 초과 pH에서 수행된다.
- [0107] 한 실시양태에서, 상기 단계 (ii)는 약 140, 120, 110, 100, 90, 60, 40, 30, 20, 10, 3, 2, 또는 1분 미만의 시간 동안 수행된다.
- [0108] 또 다른 실시양태에서, 안구 장애의 치료를 필요로 하는 숙주에게 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 눈에 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1, 2, 또는 3, 4, 5, 6, 7개월 또는 그 초과 동안의 지속 약물 방출을 제공하는 적어도 500 μm 의 적어도 1개의 펠릿을, 상기 펠릿이 시각을 유의하게 손상시키지 않도록 실질적으로 시각적 축 외부에 유지되는 방식으로 형성하는 것인, 안구 장애를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0109] 대안적 실시양태에서, 생체내에서 더 큰 펠릿으로 응집되지 않는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자의 중량 퍼센트는 투여된 총 중량 기준으로 약 10 퍼센트 이하, 7 퍼센트 이하, 5 퍼센트 이하, 또는 2 퍼센트 이하이다.
- [0110] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 눈에서 실질적인 염증을 유발하지 않는다.
- [0111] 또 다른 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 눈에서 면역 반응을 유발하지 않는다.
- [0112] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 표면-개질된 마이크로입자는, 녹내장, 탄산 안히드라제에 의해 매개되는 장애, 안내압 (IOP)의 증가와 관련된 장애 또는 이상, 산화질소 신타제 (NOS)에 의해 매개되는 장애, 또는 신경보호 예컨대 시신경 재생/복구를 필요로 하는 장애인 의학적 장애를 치료하기 위해 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 보다 일반적으로, 치료되는 장애는 알레르기성 결막염, 전방 포도막염, 백내장, 건성 또는 습성 연령-관련 황반 변성 (AMD), 또는 당뇨병성 망막병증이다.
- [0113] 국소 또는 국부 전달로부터 이익을 얻을 수 있는 안구 또는 다른 장애를 치료하기 위해, 숙주에게 유효량의 제약 활성 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 임의로 제약상 허용되는 담체 중에 포함하는 표면 처리된 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하는 또 다른 실시양태가 제공된다. 요법은 눈의 전방 또는 후방에의 전달일 수 있다. 구체적 측면에서, 유효량의 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 각막, 결막, 방수, 홍채, 모양체, 렌즈 공막, 맥락막, 망막 색소 상피, 신경 망막, 시신경, 또는 유리체액의 장애를 치료하기 위해 투여된다.
- [0114] 기재된 조성물 중 임의의 것은 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 유리체내, 기질내, 전방내, 테논낭하, 망막하, 안구후, 안구주위, 맥락막상, 맥락막하, 결막, 결막하, 상공막, 후공막근접, 각막주위, 누관 주사에 의한 것, 또는 점액, 뮤신 또는 점막 장벽을 통한 것을 포함한 임의의 원하는 투여 형태로, 즉시 또는 제어 방출 방식으로 눈에 투여될 수 있다.
- [0115] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 장기간 예컨대 최대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개월에 걸쳐 효능을 유지하면서 표면 처리된 마이크로입자로부터 방출될 수 있는, 안구 요법을 위한 베타-아드레날린성 길항제를 제공한다.
- [0116] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 장기간 예컨대 최대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개월에 걸쳐 효능을 유지하면서 표면 처리된 마이크로입자로부터 방출될 수 있는, 안구 요법을 위한 프로스타글란딘 유사체를 제공한다.
- [0117] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 장기간 예컨대 최대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개월에 걸쳐 효능을 유지하면서 표면 처리된 마이크로입자로부터 방출될 수 있는, 안구 요법을 위한 아드레날린성 효능제를 제공한다.
- [0118] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 장기간 예컨대 최대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개월에 걸쳐 효능을 유지하면서 표면 처리된 마이크로입자로부터 방출될 수 있는, 안구 요법을 위한 탄산 안히드라제 억제제를 제공한다.
- [0119] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 장기간 예컨대 최대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개월에 걸쳐 효능을 유지하면서 표면 처리된 마이크로입자로부터 방출될 수 있는, 안구 요법을 위한 부교감신경흥분제를 제공한다.
- [0120] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 장기간 예컨대 최대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개월에 걸쳐 효능을 유지하면서 표면 처리된 마이크로입자로부터 방출될 수 있는, 안구 요법을 위한 이중 항-VEGF/항-PDGF 작용제를 제

공한다.

- [0121] 녹내장, 탄산 안히드라제에 의해 매개되는 장애, 안내압 (IOP)의 증가와 관련된 장애 또는 이상, 산화질소 신타제 (NOS)에 의해 매개되는 장애, 신경보호 예컨대 시신경 재생/복구를 필요로 하는 장애, 알레르기성 결막염, 전방 포도막염, 백내장, 건성 또는 습성 연령-관련 황반 변성 (AMD) 또는 당뇨병성 망막병증을 포함한 안구 장애의 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 숙주에게 치료 유효량의 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하는, 상기 안구 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다. 한 실시양태에서, 숙주는 인간이다.
- [0122] 또 다른 실시양태에서, 유효량의 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 녹내장으로 인한 안내압 (IOP)을 감소시키기 위해 제공된다. 대안적 실시양태에서, 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 안내압 (IOP)이 녹내장과 연관되어 있는지와 상관없이, 안내압 (IOP)을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0123] 한 실시양태에서, 장애는 녹내장 치료에 잠재적인 또는 이전의 불량한 환자 순응도로 인한 안내압 (IOP)의 증가와 연관되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 장애는 뉴런 산화질소 신타제 (NOS)를 통한 잠재적인 또는 불량한 신경보호와 연관되어 있다. 따라서, 본원에 제공된 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 녹내장의 악화 또는 억제에 필요로 하는 숙주, 전형적으로 인간에게 유효량을 적합한 방식으로 투여함으로써, 숙주에서 녹내장을 악화 또는 억제할 수 있다.
- [0124] 유효량의 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하는, 녹내장, 증가된 안내압 (IOP), 높은 안내압 (IOP) 또는 뉴런 산화질소 신타제 (NOS)로 인한 시신경 손상과 연관된 장애를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0125] 본 발명의 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 제약 활성 화합물은, 예를 들어 전달의 편의성 및/또는 지속 방출 전달을 위해, 표면 처리된 마이크로입자에 혼입된다. 마이크로미터 규모의 물질의 사용은 기본적인 물리적 특성 예컨대 용해도, 확산도 및 약물 방출 특징을 개질하는 능력을 제공한다. 이들 마이크로미터 규모의 작용제는 더 효과적이고/거나 더 편리한 투여 경로를 제공하고, 치료 독성을 저하시키고, 제품 수명 주기를 연장시키고, 궁극적으로는 건강관리 비용을 감소시킬 수 있다. 치료용 전달 시스템으로서, 표면 처리된 마이크로입자는 표적화 전달 및 지속 방출을 가능하게 할 수 있다.
- [0126] 본 발명의 또 다른 측면에서, 표면 처리된 마이크로입자는 표면 작용제로 코팅된다. 본 발명은 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자를 제조하는 방법을 추가로 포함한다. 본 발명은 환자를 치료하기 위해, 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자를 사용하는 방법을 추가로 포함한다.
- [0127] 한 실시양태에서, 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는, 예를 들어 US 8,916,196에 기재된 바와 같이 에멀전을 형성하고 비드 칼럼을 사용함으로써 수득된다.
- [0128] 한 실시양태에서, 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 진동 메쉬 또는 마이크로체를 사용함으로써 수득된다.
- [0129] 한 실시양태에서, 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 슬러리 체질을 사용함으로써 수득된다.
- [0130] 본원에 기재된 마이크로구체를 제조하는 방법은 생성된 입자의 크기 분포를 좁게 하는 제조 방법에 적용가능하다. 한 실시양태에서, 입자는 음향 여기 (진동)를 사용하여 노즐을 통해 물질을 분무하여 균일한 액적을 생성시키는 방법에 의해 제조된다. 액적 크기의 추가 제어를 가능하게 하기 위해, 노즐을 통한 캐리어 스트림이 또한 이용될 수 있다. 이러한 방법은 문헌 [Berkland, C., K. Kim, et al. (2001). "Fabrication of PLG microspheres with precisely controlled and monodisperse size distributions." J Control Release 73(1): 59-74; Berkland, C., M. King, et al. (2002). "Precise control of PLG microsphere size provides enhanced control of drug release rate." J Control Release 82(1): 137-147; Berkland, C., E. Pollauf, et al. (2004). "Uniform double-walled polymer microspheres of controllable shell thickness." J Control Release 96(1): 101-111]에 상세하게 기재되어 있다.
- [0131] 또 다른 실시양태에서, 균일한 크기의 마이크로입자는 원하는 크기의 마이크로체를 이용하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 마이크로체는 형성되는 마이크로입자의 크기에 영향을 미치기 위해 제조 동안 직접 사용될 수 있거나, 또는 대안적으로 마이크로입자를 균일한 크기로 정제하기 위해 제조 후에 사용될 수 있다. 마이크로체

는 성질상 기계적 (무기 물질) 또는 생물학적 (유기 물질 예컨대 막)일 수 있다. 하나의 이러한 방법은 미국 특허 8,100,348에서 상세하게 기재되어 있다.

- [0132] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 치료 활성 화합물을 포함하고, $25 < Dv50 < 40 \mu m$, $Dv90 < 45 \mu m$ 의 입자 크기를 갖는다.
- [0133] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 치료 활성 화합물을 포함하고, $Dv10 > 10 \mu m$ 의 입자 크기를 갖는다.
- [0134] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 치료 활성 화합물을 포함하고, 단지 제약상 허용되는 잔류 용매만을 갖는다.
- [0135] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 치료 활성 화합물을 포함하고, 제14일까지 80 퍼센트 초과 총 방출을 제공한다.
- [0136] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 치료 활성제를 포함하고, 시린지의 막힘 없이 200 mg/ml의 정규 벽의 26, 27, 28, 29 또는 30 게이지 바늘로의 시린지통과성(syringeability)을 갖는다.
- [0137] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 치료 활성제를 포함하고, 시린지의 막힘 없이 200 mg/ml의 얇은 벽의 26, 27, 28, 29 또는 30 게이지 바늘로의 시린지통과성을 갖는다.
- [0138] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 $25 < Dv50 < 40 \mu m$, $Dv90 < 45 \mu m$ 의 입자 크기를 갖는다.
- [0139] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 $Dv10 > 10 \mu m$ 의 입자 크기를 갖는다.
- [0140] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 단지 제약상 허용되는 잔류 용매만을 갖는다.
- [0141] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 제14일까지 80 퍼센트 초과 총 방출을 제공한다.
- [0142] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 시린지의 막힘 없이 200 mg/ml의 정규 벽의 26, 27, 28, 29 또는 30 게이지 바늘로의 시린지통과성을 갖는다.
- [0143] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 시린지의 막힘 없이 200 mg/ml의 얇은 벽의 26, 27, 28, 29 또는 30 게이지 바늘로의 시린지통과성을 갖는다.
- [0144] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 0.02 EU/mg 미만의 내독소 수준을 갖는다.
- [0145] 한 실시양태에서, 수니티닙을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 10 CFU/g 바이오버튼 수준을 갖는다.
- [0146] 생분해성 중합체
- [0147] 표면 처리된 마이크로입자는 1종 이상의 생분해성 중합체 또는 공중합체를 포함할 수 있다. 중합체는 허용되지 않는 유해 효과 없이 환자에게 투여될 수 있다는 점에서 생체적합성이어야 한다. 생분해성 중합체는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며, 광범위한 문헌 및 특허의 대상이다. 생분해성 중합체 또는 중합체의 조합은 소수성 및 친수성 품질의 적절한 혼합, 생체내 반감기 및 분해 동역학, 전달될 치료제와의 상용성, 주사 부위에서의 적절한 거동 등을 포함한 마이크로입자의 표적 특징을 제공하도록 선택될 수 있다.
- [0148] 예를 들어, 다양한 비의 소수성, 친수성 및 생분해성 특징을 갖는 다수의 중합체로부터 마이크로입자를 제조함으로써, 마이크로입자의 특성이 표적 사용을 위해 설계될 수 있는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되어야 한다. 예시로서, 90 퍼센트의 PLGA 및 10 퍼센트의 PEG로 제조된 마이크로입자는 95 퍼센트의 PLGA 및 5 퍼센트의 PEG로 제조된 마이크로입자보다 더 친수성이다. 추가로, 더 높은 함량의 더 적은 생분해성 중합체로 제조된 마이크로입자는 일반적으로 더 천천히 분해될 것이다. 이러한 유연성은 본 발명의 마이크로입자가 원하는 수준의 용해도, 제약 작용제의 방출 속도, 및 분해 속도로 맞추어지는 것을 가능하게 한다.
- [0149] 특정 실시양태에서, 마이크로입자는 폴리(α -히드록시산)를 포함한다. 폴리(α -히드록시산)의 예는 폴리 락트산 (PLA), 폴리글리콜산 (PGA), 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)(PLGA), 및 폴리 D,L-락트산 (PDLLA), 폴리에스테르, 폴리 (ϵ -카프로락톤), 폴리 (3-히드록시-부티레이트), 폴리 (s-카프로산), 폴리 (p-디옥사논), 폴리 (프로필렌 푸마레이트), 폴리 (오르토 에스테르), 폴리올/디케텐 아세탈, 첨가 중합체, 폴리무수물, 폴리 (세바

스산 무수물) (PSA), 폴리 (카르복시비스-카르복시페녹시포스포젠) (PCPP), 폴리 [비스 (p-카르복시페녹시) 메탄] (PCPM), SA, CPP 및 CPM의 공중합체 (문헌 [Tamai and Langer in Journal of Biomaterials Science Polymer Edition, 3, 315-353, 1992 및 Domb in Chapter 8 of The Handbook of Biodegradable Polymers, Editors Domb A J and Wiseman R M, Harwood Academic Publishers]에 기재된 바와 같음), 및 폴리 (아미노산) 을 포함한다.

- [0150] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 적어도 약 90 퍼센트의 소수성 중합체 및 약 10 퍼센트 이하의 친수성 중합체를 포함한다. 소수성 중합체의 예는 폴리에스테르 예컨대 폴리 락트산 (PLA), 폴리글리콜산 (PGA), 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)(PLGA), 및 폴리 D,L-락트산 (PDLLA); 폴리카프로락톤; 폴리무수물, 예컨대 폴리세바스산 무수물, 폴리(말레산 무수물); 및 그의 공중합체를 포함한다. 친수성 중합체의 예는 폴리(알킬렌 글리콜) 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO), 및 폴리(에틸렌 글리콜) 아민; 폴리스카라이드; 폴리(비닐 알콜) (PVA); 폴리피롤리돈; 폴리아크릴아미드 (PAM); 폴리에틸렌이민 (PEI); 폴리(아크릴산); 폴리(비닐 피롤리돈) (PVP); 또는 그의 공중합체를 포함한다.
- [0151] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 적어도 약 85 퍼센트의 소수성 중합체 및 많아야 15 퍼센트의 소수성 중합체를 포함한다.
- [0152] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 적어도 약 80 퍼센트의 소수성 중합체 및 많아야 20 퍼센트의 소수성 중합체를 포함한다.
- [0153] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 PLGA를 포함한다.
- [0154] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 PLGA와 PEG의 공중합체를 포함한다.
- [0155] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 PLA와 PEG의 공중합체를 포함한다.
- [0156] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 PLGA 및 PLGA-PEG, 및 그의 조합을 포함한다.
- [0157] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 PLA 및 PLA-PEG를 포함한다.
- [0158] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 PVA를 포함한다.
- [0159] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 PLGA, PLGA-PEG, PVA, 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0160] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 생체적합성 중합체 PLA, PLA-PEG, PVA, 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0161] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 표면 처리 전에 약 25 μm 내지 약 30 μm 의 평균 크기 및 약 29 μm 내지 약 31 μm 의 중앙 크기를 갖는다.
- [0162] 한 실시양태에서, 표면 처리 후 마이크로입자는 거의 동일한 평균 크기 및 중앙 크기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리 후 마이크로입자는 중앙 크기보다 더 큰 평균 크기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 표면 처리 후 마이크로입자는 중앙 크기보다 더 작은 평균 크기를 갖는다.
- [0163] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 대략 0.0075 M NaOH/에탄올 내지 0.75 M NaOH/에탄올 (30:70, v:v)로의 표면 처리 후에 약 25 μm 내지 약 30 μm 또는 30 내지 33 μm 의 평균 크기 및 약 31 μm 내지 약 33 μm 의 중앙 크기를 갖는다.
- [0164] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 대략 0.75 M NaOH/에탄올 내지 2.5 M NaOH/에탄올 (30:70, v:v)로의 표면 처리 후에 약 25 μm 내지 약 30 μm 또는 30 내지 33 μm 의 평균 크기 및 약 31 μm 내지 약 33 μm 의 중앙 크기를 갖는다.
- [0165] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 대략 0.0075 M HCl/에탄올 내지 0.75 M NaOH/에탄올 (30:70, v:v)로의 표면 처리 후에 약 25 μm 내지 약 30 μm 또는 30 내지 33 μm 의 평균 크기 및 약 31 μm 내지 약 33 μm 의 중앙 크기를 갖는다.
- [0166] 한 실시양태에서, 마이크로입자는 대략 0.75 M NaOH/에탄올 내지 2.5 M HCl/에탄올 (30:70, v:v)로의 표면 처리 후에 약 25 μm 내지 약 30 μm 또는 30 내지 33 μm 의 평균 크기 및 약 31 μm 내지 약 33 μm 의 중앙 크기를 갖는다.
- [0167] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 습윤 마이크로입자를 사용하여 제조된다.
- [0168] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 표면 처리되지 않은 마이크로입자에 비해 더 장기간

에 걸쳐 치료제를 방출할 수 있다.

- [0169] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자는 표면 개질 전 마이크로입자보다 더 적은 계면활성제를 함유한다.
- [0170] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자는 표면 개질 전 마이크로입자보다 더 소수성이다.
- [0171] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자는 표면 처리되지 않은 마이크로입자보다 덜 염증성이다.
- [0172] 한 실시양태에서, 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자의 표면 계면활성제를 제거하는 작용제는 표면-개질된 고�형 응집성 마이크로입자를 부분적으로 용해 또는 팽윤시키는 용매를 포함한다.
- [0173] 본 발명의 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 유효량의 제약 활성 화합물은, 예를 들어 전달의 편의상 및/또는 지속 방출 전달을 위해 표면 처리된 마이크로입자에 혼입된다. 물질의 사용은 기본적인 물리적 특성 예컨대 용해도, 확산도, 및 약물 방출 특징을 개질할 수 있는 능력을 제공한다. 이들 마이크로미터 규모의 작용제는 더 효과적이고/거나 더 편리한 투여 경로를 제공하고, 치료 독성을 저하시키고, 제품 수명 주기를 연장시키고, 궁극적으로 건강관리 비용을 감소시킬 수 있다. 치료용 전달 시스템으로서, 표면 처리된 마이크로입자는 표적화 전달 및 지속 방출을 가능하게 할 수 있다.
- [0174] 계면활성제
- [0175] 한 실시양태에서, 마이크로입자의 제조는 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 예는, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴리옥시프로필렌 글리콜, 데실 글루코시드, 라우릴 글루코시드, 옥틸 글루코시드, 폴리옥시에틸렌 글리콜 옥틸페놀, 트리톤(Triton) X-100, 글리세롤 알킬 에스테르, 글리세릴 라우레이트, 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 도데실디메틸아민 옥시드, 및 폴록사머를 포함한다. 폴록사머의 예는 폴록사머 188, 237, 338 및 407을 포함한다. 이들 폴록사머는 상표명 플루로닉(Pluronic)® 하에 입수가능하며 (뉴저지주 마운트 올리브 소재의 바스프(BASF)로부터 입수가능함), 각각 플루로닉® F-68, F-87, F-108 및 F-127에 상응한다. 폴록사머 188 (플루로닉® F-68에 상응함)은 약 7,000 내지 약 10,000 Da, 또는 약 8,000 내지 약 9,000 Da, 또는 약 8,400 Da의 평균 분자 질량을 갖는 블록 공중합체이다. 폴록사머 237 (플루로닉® F-87에 상응함)은 약 6,000 내지 약 9,000 Da, 또는 약 6,500 내지 약 8,000 Da, 또는 약 7,700 Da의 평균 분자 질량을 갖는 블록 공중합체이다. 폴록사머 338 (플루로닉® F-108에 상응함)은 약 12,000 내지 약 18,000 Da, 또는 약 13,000 내지 약 15,000 Da, 또는 약 14,600 Da의 평균 분자 질량을 갖는 블록 공중합체이다. 폴록사머 407 (플루로닉® F-127에 상응함)은 약 10,000 내지 약 15,000 Da, 또는 약 12,000 내지 약 14,000 Da, 또는 약 12,000 내지 약 13,000 Da, 또는 약 12,600 Da의 평균 분자 질량을 갖는, 약 E101 P56 E101 내지 약 E106 P70 E106, 또는 약 E101 P56 E101, 또는 약 E106 P70 E106 비의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체이다.
- [0176] 본 발명에 사용될 수 있는 계면활성제의 추가의 예는 폴리비닐 알콜 (이는 가수분해된 폴리비닐 아세테이트일 수 있음), 폴리비닐 아세테이트, 비타민 E-TPGS, 폴록사머, 콜산 나트륨 염, 디옥틸 술포숙시네이트 소듐, 헥사데실트리메틸 브로민화암모늄, 사포닌, 트윈® 20, 트윈® 80, 당 에스테르, 트리톤 X 시리즈, L-α-포스파티딜콜린 (PC), 1,2-디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 올레산, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 모노-올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레에이트, 천연 레시틴, 올레일 폴리옥시에틸렌 (2) 에테르, 스테아릴 폴리옥시에틸렌 (2) 에테르, 라우릴 폴리옥시에틸렌 (4) 에테르, 옥시에틸렌 및 옥시프로필렌의 블록 공중합체, 합성 레시틴, 디에틸렌 글리콜 디올레에이트, 테트라히드로푸르푸릴 올레에이트, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노리시놀레에이트, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 올리브 오일, 글리세릴 모노라우레이트, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 해바라기씨 오일, 레시틴, 올레산, 및 소르비탄 트리올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0177] 일부 계면활성제는 마이크로입자의 제조에서 중합체로서 사용될 수 있는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되어야 한다. 또한, 일부 제조에서 마이크로입자는 원하는 바에 따른 특성의 추가 개질을 가능하게 하는 소량의 계면활성제를 보유할 수 있는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되어야 한다.
- [0178] III. 치료될 장애의 예
- [0179] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자, 및 상기 표면 처리된 마이크로입자 중에 캡슐화된 제약 활성 화합물을, 임의로 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 포함하는 표면 처리된 마이크로입자를 포

함한다. 한 실시양태에서, 조성물은 안장에 또는 안질환을 치료하기 위한 제약 조성물이다.

[0180] 조성물로 치료가능한 비제한적인 예시적 안장에 또는 안질환은 연령 관련 황반 변성, 알칼리 미란성 각결막염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 각막염, 전방 포도막염, 베체트병, 안검염, 혈액-수성 장벽 파괴, 맥락막염, 만성 포도막염, 결막염, 콘택트 렌즈-유발 각결막염, 각막 찰과상, 각막 외상, 각막 궤양, 결정질 망막병증, 낭포양 황반 부종, 누낭염, 당뇨병성 각막병증, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 안구 건조 질환, 건성 연령-관련 황반 변성, 호산구성 육아종, 상공막염, 삼출성 황반 부종, 푸크스 이영양증, 거대 세포 동맥염, 거대 유두상 결막염, 녹내장, 녹내장 수술 실패, 이식편 거부, 대상 포진, 백내장 수술 후 염증, 홍채각막 내피 증후군, 홍채염, 건성 각결막염, 각결막염 염증성 질환, 원주각막, 격자 이영양증, 무늬각막 이영양증, 괴사성 각막염, 망막, 포도막 또는 각막을 침범하는 신생혈관 질환, 예를 들어 신생혈관 녹내장, 각막 신생혈관화, 복합 유리체절제 및 수정체절제 후 유발된 신생혈관화, 시신경의 신생혈관화, 및 눈 침투 또는 좌상성 안구 상해로 인한 신생혈관화, 신경마비성 각막염, 비-감염성 포도막염 안구 포진, 안구 림프종, 안구 장미증, 안부 감염, 안부 유전포창, 시신경염, 범포도막염, 유두염, 주변부 포도막염, 지속성 황반 부종, 수정체아나필락시스, 후방 포도막염, 수술후 염증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 증식성 겸상 적혈구 망막병증, 증식성 유리체망막병증, 망막 동맥 폐쇄, 망막 박리, 망막 정맥 폐쇄, 색소성 망막염, 미숙아 망막병증, 피부홍조 홍채염, 공막염, 스티븐스-존슨 증후군, 교감신경성 안염, 측두 동맥염, 갑상선 연관 안병증, 포도막염, 춘계 결막염, 비타민 A 부족-유발 각막연화증, 유리체염, 및 습성 연령-관련 황반 변성을 포함한다.

[0181] IV. 전달될 치료 활성제

[0182] 매우 다양한 치료제가 본 발명을 사용하여 생체내에서 장기간 지속 방식으로 전달될 수 있다.

[0183] 본 발명의 제약 조성물/조합물의 "치료 유효량"은 환자에게 투여 시에, 치료 이익 예컨대 선택된 장애, 전형적으로 안구 장애의 증상의 호전을 제공하기에 유효한 양을 의미한다. 특정 측면에서, 장애는 녹내장, 탄산 안히드라제에 의해 매개되는 장애, 안내압 (IOP)의 증가와 관련된 장애 또는 이상, 산화질소 신타제 (NOS)에 의해 매개되는 장애, 신경보호 예컨대 시신경 재생/복구를 필요로 하는 장애, 알레르기성 결막염, 전방 포도막염, 백내장, 건성 또는 습성 연령-관련 황반 변성 (AMD), 또는 당뇨병성 망막병증이다.

[0184] "제약상 허용되는 염"은 치료 활성 화합물이 그의 무기 또는 유기, 비-독성, 산 또는 염기 부가염을 제조함으로써 변형되는 경우에 형성된다. 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 형태의 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대 Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 유리 염기 형태의 화합물을 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에, 비-수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 전형적이다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된, 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 및 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 통상적인 비-독성 산 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유래한 염; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (여기서 n은 0-4임) 등으로부터 제조된 염을 포함한다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)]에서 찾아볼 수 있다.

[0185] 한 실시양태에서, 본 발명의 표면 처리된 마이크로입자는 녹내장의 치료를 위한 화합물, 예를 들어 베타-아드레날린성 길항제, 프로스타글란딘 유사체, 아드레날린성 효능제, 탄산 안히드라제 억제제, 부교감신경흥분제, 이중 항-VEGF/항-PDGF 치료제 또는 이중 류신 지퍼 키나제 (DLK) 억제제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 표면 처리된 마이크로입자는 당뇨병성 망막병증의 치료를 위한 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 화합물은 안구 질환 부위에 투여될 수 있기 때문에 본 발명에 따라 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다.

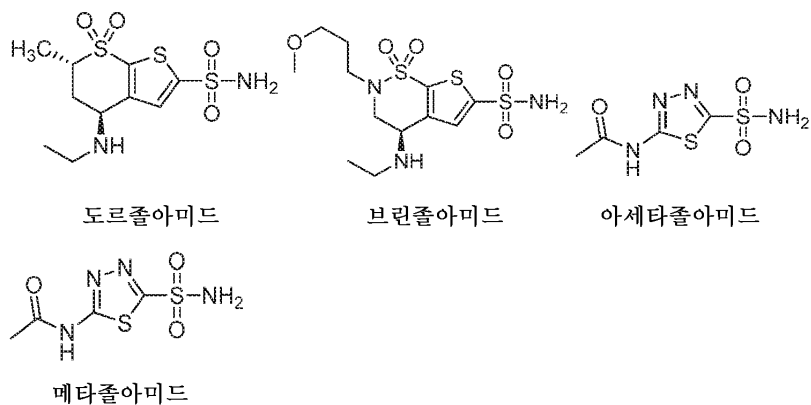
[0186] 베타-아드레날린성 길항제의 예는 티몰롤 (티몹틱(Timoptic)®), 레보부놀롤 (베타간(Betagan)®), 카르테올롤 (오큐프레스(Ocupress)®), 및 메티프라놀롤 (옵티프라놀롤(OptiPranolol)®)을 포함하나, 이에 제한되지는 않

는다.

[0187] 프로스타글란딘 유사체의 예는 라타노프로스트 (잘라탄(Xalatan®), 트라보프로스트 (트라바탄(Travatan®), 비마토프로스트 (루미간(Lumigan®) 및 타플루프로스트 (지옵탄(Zioptan)™)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0188] 아드레날린성 효능제의 예는 브리모니딘 (알파간(Alphagan®), 에피네프린, 디피베프린 (프로핀(Propine®) 및 아프라클로니딘 (로피딘(Lopidine®)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

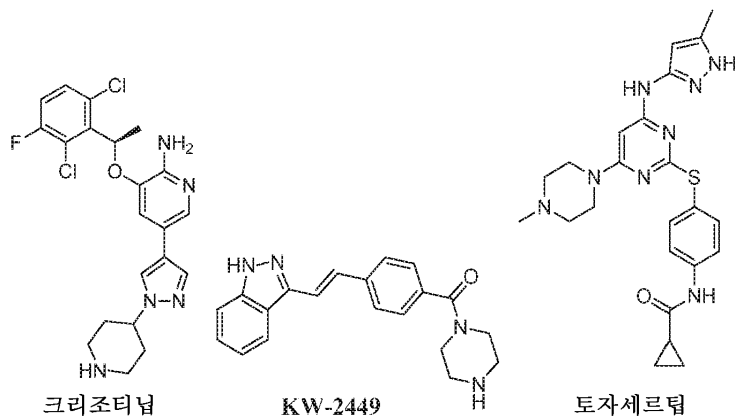
[0189] 탄산 안하이드라제 억제제의 예는 도르줄아미드 (트루옵트(Trusopt®), 브린줄아미드 (아죠프트(Azopt®), 아세타줄아미드 (디아모क्स(Diamox®) 및 메타줄아미드 (넵타잔(Neptazane®)를 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 하기 구조를 참조한다.



[0190]

[0191] 부교감신경흥분성의 예는 필로카르핀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0192] DLK 억제제는 크리조티닙, KW-2449 및 토자세르팁을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 하기 구조를 참조한다.



[0193]

[0194] 당뇨병성 망막병증을 치료하기 위해 사용되는 약물은 라니비주맙 (루센티스(Lucentis®)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0195] 한 실시양태에서, 이중 항-VEGF/항-PDGF 치료제는 수니티닙 말레이트 (수텐트(Sutent®)이다.

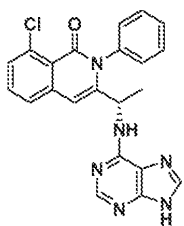
[0196] 한 실시양태에서, 화합물은 녹내장을 위한 치료제이며, 녹내장의 치료를 필요로 하는 숙주를 치료하기 위해 유효량으로 사용될 수 있다.

[0197] 또 다른 실시양태에서, 화합물은 녹내장과 연관된 메카니즘 이외의 메카니즘을 통해, 숙주, 전형적으로 인간에서 본원에 기재된 장애를 치료하도록 작용한다.

[0198] 한 실시양태에서, 치료제는 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 또는 비장 티로신 키나제 (Syk) 억제제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0199] 본 발명에 사용될 수 있는 PI3K 억제제는 널리 공지되어 있다. PI3 키나제 억제제의 예는 위트만닌, 데메톡시

비리딘, 페리포신, 이텔라리십, 픽틸리십, 팔로미드 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, 및 AEZS-136, 두벨리십, GS-9820, BKM120, GDC-0032 (타셀리십) (2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-d][1,4]벤족사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117 ((2R)-1-페녹시-2-부타닐 수소 (S)-메틸포스포네이트; 또는 메틸(옥소) {[(2R)-1-페녹시-2-부타닐]옥시}포스포늄)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)-4-피리디닐]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘디카르복시아미드), GSK2126458 (2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드) (오미팔리십), TGX-221 ((±)-7-메틸-2-(모르폴린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온), GSK2636771 (2-메틸-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-6-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 디히드로클로라이드), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모히드록시프로판-1-온), GS-1101 (5-플루오로-3-페닐-2-([S])-1-[9H-퓨린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), BAY80-6946 (2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나즈), AS 252424 (5-[1-[5-(4-플루오로-2-히드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리텐]-티아졸리딘-2,4-디온), CZ 24832 (5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-tert-부틸피리딘-3-술폰아미드), 부파를리십 (5-[2,6-디(4-모르폴리닐)-4-피리미디닐]-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딘아민), GDC-0941 (2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)-1-피페라지닐]메틸]-4-(4-모르폴리닐)티에노[3,2-d]피리미딘), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6-일)메틸)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온 (RG7422로도 공지됨)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(카르복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(히드록시메틸)-3,6,9,12,15-펜타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모르폴리노-4-옴)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384 (N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디(4-모르폴리닐)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아) (게다톨리십), LY3023414, BEZ235 (2-메틸-2-(4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐)프로판나이트릴) (닥톨리십), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-디메톡시페닐아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), 및 GSK1059615 (5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리덴디온), PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-에닐)아미노]메틸리덴]-5-히드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-디메틸-1,4,7-트리옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사히드로인데노[4,5h]이소크로멘-10-일] 아세테이트 (소놀리십으로도 공지됨)), LY294002, AZD8186, PF-4989216, 필라라리십, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CAY10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, 복스탈리십, 알펠리십, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402, 코판리십 (BAY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-MA (3-메틸아데닌), AS-252424, AS-604850, 아피톨리십 (GDC-0980; RG7422), 및 하기 화학식을 갖는 WO2014/071109에 기재된 구조체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.



화합물 292

[0200]

[0201]

본 발명에 사용하기 위한 BTK 억제제는 널리 공지되어 있다. BTK 억제제의 예는 이브루티닙 (PCI-32765로도 공지됨) (임브루비카(Imbruvica)TM) (1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시-페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온), 디아닐리노피리미딘계 억제제 예컨대 AVL-101 및 AVL-291/292 (N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드) (아빌라 테라퓨틱스(Avila Therapeutics)) (그 전문이 본원에 포함되는 미국 특허 공개 번호 2011/0117073), 다사티닙 ([N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-(6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸피리미딘-4-일아미노)티아졸-5-카르복시아미드], LFM-A13 (알파-시아노-베타-히드록시-베타-메틸-N-(2,5-디브로모페닐) 프로펜아미드), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복시아미드], CGI-560 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드, CGI-1746 4-(tert-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모르폴린-4-카르

보닐)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), CNX-774 (4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피콜린아미드), CTA056 (7-벤질-1-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴놀살린-6(5H)-온), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (오노 파마슈티칼스(Ono Pharmaceuticals)), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), QL-47 (1-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조[h][1,6]나프티리딘-2(1H)-온), 및 RN486 (6-시클로프로필-8-플루오로-2-(2-히드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일]아미노}-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), 및 BTK 활성을 억제할 수 있는 다른 분자, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59]에 개시된 BTK 억제제를 포함한다.

[0202]

본 발명에 사용하기 위한 Syk 억제제는 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 세르둘라티닙 (4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸술포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), 엔토스플레티닙 (6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민), 포스타마티닙 ([6-({5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-4-피리미디닐}아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일)메틸 디히드로젠 포스페이트), 포스타마티닙 이나트륨 염 (소듐 6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸 포스페이트), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-디메톡시페닐)-이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일아미노)-니코틴아미드 HC1), R09021 (6-[(1R,2S)-2-아미노-시클로헥실아미노]-4-(5,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-피리다진-3-카르복실산 아미드), 이마티닙 (글리벡(Gleevec); 4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-N-(4-메틸-3-{[4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)벤즈아미드), 스타우로스포린, GSK143 (2-((3R,4R)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-(p-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PP2 (1-(tert-부틸)-3-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민), PRT-060318 (2-((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)-4-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), R112 (3,3'-((5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아잔디일))디페놀), R348 (3-에틸-4-메틸피리딘), R406 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온), 피세아타놀 (3-히드록시레스베라톨), YM193306 (문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 7-아자인돌, 피세아타놀, ER-27319 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 화합물 D (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), PRT060318 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 루테올린 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 아피게닌 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 퀘르세틴 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 피세틴 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 미리세틴 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643]), 모린 (그 전문이 본원에 포함되는 문헌 [Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643])을 포함한다.

[0203]

한 실시양태에서, 치료제는 MEK 억제제이다. 본 발명에 사용하기 위한 MEK 억제제는 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 트라메티닙/GSK1120212 (N-(3-(3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일)페닐)아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복스아미드), 피마세르티닙

/AS703026/MSC 1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐)카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올), 레파메티닙/BAY869766/RDEA1 19 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로필]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복스아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2-(메틸술폰아미노)아미노]-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2-일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복스아미드), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, 코비메티닙, PD98059, BIX 02189, BIX 02188, 비니메티닙, SL-327, TAK-733, PD318088, 및 하기 기재된 바와 같은 추가의 MEK 억제제를 포함한다.

[0204]

한 실시양태에서, 치료제는 Raf 억제제이다. 본 발명에 사용하기 위한 Raf 억제제는 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 베무라페닙 (N-[3-[[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카르보닐]-2,4-디플루오로페닐]-1-프로판술폰아미드), 소라페닙 토실레이트 (4-[4-[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일아미노]페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드; 4-메틸벤젠술폰네이트), AZ628 (3-(2-시아노프로판-2-일)-N-(4-메틸-3-(3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일아미노)페닐)벤즈아미드), NVP-BHG712 (4-메틸-3-(1-메틸-6-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드), RAF-265 (1-메틸-5-[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]피리딘-4-일]옥시-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈이미다졸-2-아민), 2-브로모알디신 (2-브로모-6,7-디히드로-1H,5H-피롤로[2,3-c]아제핀-4,8-디온), Raf 키나제 억제제 IV (2-클로로-5-(2-페닐-5-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)페놀), 소라페닙 N-옥시드 (4-[4-[[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드 1-옥시드), PLX-4720, 다브라페닙 (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120, 및 GX818 (엔코라페닙)을 포함한다.

[0205]

한 실시양태에서, 치료제는 프로그램화된 사멸 단백질 1 (PD-1) 억제제, 프로그램화된 사멸 단백질 리간드 1 (PDL1) 억제제, 또는 프로그램화된 사멸 단백질 리간드 2 (PDL2) 억제제이다. PD-1, PDL1, 및 PDL2 억제제는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 니볼루맵 (BMS), 펌브롤리주맵 (머크(Merck)), 피딜리주맵 (큐어테크(CureTech)/테바(Teva)), AMP-244 (암플리뮴(Amplimmune)/GSK), BMS-936559 (BMS), 및 MEDI4736 (로슈(Roche)/제넨테크(Genentech)), 및 MPDL3280A (제넨테크)를 포함한다.

[0206]

한 실시양태에서, 치료제는 지속 방식으로 투여될 수 있다.

[0207]

한 실시양태에서, 치료제는 모노클로날 항체 (MAb)이다. 일부 MAb는 암 세포를 파괴하는 면역 반응을 자극한다. B 세포에 의해 자연적으로 생산되는 항체와 유사하게, 이들 MAb는 암 세포 표면을 "코팅"하여, 면역계에 의한 그의 파괴를 촉발시킨다. 예를 들어, 베바시주맵은 중앙 혈관의 발생을 촉진하는 중앙의 미세환경에서 중앙 세포 및 다른 세포에 의해 분비되는 단백질인 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 표적화한다. 베바시주맵과 결합 시에, VEGF는 그의 세포 수용체와 상호작용할 수 없어서, 새로운 혈관의 성장으로 이어지는 신호전달을 막는다. 유사하게, 세툽시맵 및 파니투무맵은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 표적화하고, 트라스투주맵은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER-2)를 표적화한다. 세포 표면 성장 인자 수용체와 결합하는 MAb는 표적화된 수용체가 그의 정상적인 성장-촉진 신호를 보내는 것을 막는다. 이들은 또한 아폽토시스를 촉발시키고, 면역계를 활성화시켜, 중앙 세포를 파괴할 수 있다.

[0208]

다른 작용제는 타목시펜, 미다졸람, 레트로졸, 보르테조밋, 아나스트로졸, 고세렐린, mTOR 억제제, 상기 기재된 바와 같은 PI3 키나제 억제제, 이중 mTOR-PI3K 억제제, MEK 억제제, RAS 억제제, ALK 억제제, HSP 억제제 (예를 들어, HSP70 및 HSP 90 억제제, 또는 그의 조합), 상기 기재된 바와 같은 BCL-2 억제제, 아폽토시스 유도 화합물, MK-2206, GSK690693, 페리포신, (KRX-0401), GDC-0068, 트리시리빈, AZD5363, 호노키올, PF-04691502, 및 밀테포신을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 AKT 억제제, 니볼루맵, CT-011, MK-3475, BMS936558, 및 AMP-514를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 상기 기재된 바와 같은 PD-1 억제제, 또는 P406, 도비티닙, 퀴자르티닙 (AC220), 아무바티닙 (MP-470), 탄두티닙 (MLN518), ENMD-2076, 및 KW-2449를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. mTOR 억제제의 예는

라파마이신 및 그의 유사체, 에베롤리무스 (아피니토르), 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 및 데포롤리무스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. MEK 억제제의 예는 트라메티닙/GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일)페닐)아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복스아미드), 피마세르틴/AS703026/MS1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-((3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올) (코비메티닙), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6 카르복스아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2-(메틸술폰아미노)아미노]-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시프로판-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2 일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복스아미드)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. RAS 억제제의 예는 레올리신 및 siG12D LODER을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. ALK 억제제의 예는 크리조티닙, 세리티닙 (지카디아), AP26113, 및 LDK378을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. HSP 억제제는 겔다나마이신 또는 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 및 라디시콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0209] 특정 측면에서, 치료제는 항염증제, 화학요법제, 방사선요법제, 추가의 치료제, 또는 면역억제제이다.

[0210] 한 실시양태에서, 화학요법제는 이마티닙 메실레이트 (글리벡®), 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®), 닐로티닙 (타시그나(Tasigna)®), 보수티닙 (보솔리프(Bosulif)®), 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)®), 트라스투주맙-DM1, 페르투주맙 (페르제타(Perjeta)™), 라파티닙 (타이커브(Tykerb)®), 게피티닙 (이레사(Iressa)®), 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)®), 세톡시맙 (에르비투스(Erbix)®), 파니투무맙 (벡티빅스(Vectibix)®), 반데타닙 (카프렐사(Caprelsa)®), 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)®), 브리노스타트 (졸린자(Zolanza)®), 로미덱신 (이스토닥스(Istodax)®), 백사로텐 (타그레틴(Tagretin)®), 알리트레티노인 (판레틴(Panretin)®), 트레티노인 (베사노이드(Vesanoid)®), 카르필조밋 (키프롤리스(Kyprolis)™), 프랄라트렉세이트 (폴로틴(Folotylin)®), 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)®), 지브-아플리베르셉트 (잘트랩(Zaltrap)®), 소라페닙 (넥사바르(Nexavar)®), 수니티닙 (수텐트®), 파조파닙 (보트리엔트(Votrient)®), 레고라페닙 (스티바르가(Stivarga)®) 및 카보잔티닙 (코메트리크(Cometriq)™)으로부터 선택된다.

[0211] 추가의 화학요법제는 방사성 분자, 세포의 생존율에 유해한 임의의 작용제를 포함하는, 세포독소 또는 세포독성 제로도 지칭되는 독소, 및 화학요법 화합물을 함유하는 리포솜 또는 다른 소포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적인 항암 제약 작용제는 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®) 또는 리포솜 빈크리스틴 (마르퀴보(Marqibo)®), 다우노루비신 (다우노마이신 또는 세루비딘(Cerubidine)®) 또는 독소루비신 (아드리아마이신(Adriamycin)®), 시타라빈 (시토신 아라비노시드, ara-C, 또는 시토사르(Cytosar)®), L-아스파라기나아제 (엘스파르(Elspar)®) 또는 PEG-L-아스파라기나아제 (페가스파르가제 또는 온카스파르(Oncaspar)®), 에토포시드 (VP-16), 테니포시드 (부몬(Vumon)®), 6-메르캅토피린 (6-MP 또는 퓨린톨(Purinethol)®), 메토타렉세이트, 시클로포스파미드 (시톡산(Cytosan)®), 프레드니손, 텍사메타손 (데카드론), 이마티닙 (글리벡®), 다사티닙 (스프리셀®), 닐로티닙 (타시그나®), 보수티닙 (보솔리프®), 및 포나티닙 (이클루식(Iclusig)™)을 포함한다. 추가의 적합한 화학요법제의 예는 1-데히드로테스토스테론, 5-플루오로우라실 데카르바진, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 악티노마이신 D, 아드리아마이신, 알데스류킨, 알킬화제, 알로퓨리놀 소듐, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 안트라마이신 (AMC), 항유사분열제, 시스-디클로로디아민 백금(II) (DDP) 시스플라틴), 디아미노 디클로로 백금, 안트라시클린, 항생제, 항대사물, 아스파라기나아제, BCG 생백신 (방광내), 베타메타손 인산나트륨 및 베타메타손 아세테이트, 비칼루타미드, 블레오마이신 술페이트, 부술판, 칼슘 류코보린, 칼리케아미신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 로무스틴 (CCNU), 카르무스틴 (BSNU), 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 콜키신, 결합형 에스트로젠, 시클로포스파미드, 시클로포스파미드, 시타라빈, 시타라빈, 시토칼라신 B, 시톡산, 다카르바진, 닥티노마이신, 닥티노마이신 (이전 악티노마이신), 다우노루비신 HCL, 다우노루비신 시트레이트, 테니류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 디브로모만니톨, 디히드록시 안트라신 디온, 도세탁셀, 돌라세트론 메실레이트, 독소루비신 HCL, 드로나비놀, 이. 콜라이(*E. coli*) L-아스파라기나아제, 에메틴, 에포에틴-α, 에르

위니아(*Erwinia*) L-아스파라기나제, 에스테르화된 에스트로겐, 에스트라디올, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 브로민화에티딘, 에티닐 에스트라디올, 에티드로네이트, 에토포시드 시트로보롬 인자, 에토포시드 포스페이트, 필그라스티م, 플록수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루타미드, 폴린산, 겐시타빈 HCL, 글루코코르티코이드, 고세렐린 아세테이트, 그라미시딘 D, 그라니세트론 HCL, 히드록시우레아, 이다루비신 HCL, 이포스파미드, 인터페론 α -2b, 이리노테칸 HCL, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔 HCL, 리도카인, 로무스틴, 메이탄시노이드, 메클로레타민 HCL, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란 HCL, 메르캅토프린, 메스나, 메토크세이트, 메틸테스토스테론, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드 아세테이트, 온단세트론 HCL, 파클리탁셀, 파미드로네이트 디소듐, 펜토스타틴, 필로카르핀 HCL, 폴리마이신, 폴리페프로산 20과 카르무스틴 임플란트, 포르피머 소듐, 프로카인, 프로카르바진 HCL, 프로프라놀롤, 리톡시맙, 사르그라모스탐, 스트렙토조토신, 타목시펜, 탁솔, 테니포시드, 테노포시드, 테스토락톤, 테트라카인, 티오에파 클로람부실, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸 HCL, 토레미펜 시트레이트, 트라스투주맙, 트레티노인, 발루비신, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈 타르트레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0212] 추가의 치료제는 베바시주맙, 수니티닙, 소라페닙, 2-메톡시에스트라디올 또는 2ME2, 피나수네이트, 바탈라닙, 반데타닙, 아플리베르셉트, 볼로식시맙, 에타라시주맙 (MEDI-522), 실렌기티드, 예를로티닙, 세톡시맙, 파니투무맙, 게피티닙, 트라스투주맙, 도비티닙, 피기투무맙, 아타시셉트, 리톡시맙, 알렘투주맙, 알테스류킨, 아틀리주맙, 토실리주맙, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 루카투무맙, 다세투주맙, HLL1, huN901-DM1, 아티프리모드, 나탈리주맙, 보르테조밂, 카르필조밂, 마리조밂, 타네스피마이신, 사퀴나비르 메실레이트, 리토나비르, 넬피나비르 메실레이트, 인디나비르 술페이트, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 마파투무맙, 렉사투무맙, 둘라네르민, ABT-737, 오블리메르센, 플리티렘신, 탈마피모드, P276-00, 엔자스타우린, 티피파르닙, 페리포신, 이마티닙, 다사티닙, 레날리도미드, 탈리도미드, 심바스타틴, 셀레코시브, 바제독시펜, AZD4547, 릴로투무맙, 옥살리플라틴 (엘록사틴), PD0332991 (팔보시클립), 리보시클립 (LEE011), 아베마시클립 (LY2835219), HDM201, 폴베스트란트 (파슬로텍스), 엑세메스탄 (아로마신), PIM447, 룩솔리티닙 (INC424), BGJ398, 네시투무맙, 페메트렉세드 (알림타), 및 라무시루맙 (IMC-1121B)을 포함할 수 있다.

[0213] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 시클로스포린 A (네오랄(NEORAL)®), FK506 (타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 시롤리무스 (라파문(RAPAMUNE)®), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)®), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 리다포롤리무스, 아자티오프린, 캄파트 1H, S1P 수용체 조정제, 예를 들어 핑골리모드 또는 그의 유사체, 항-IL-8 항체, 미코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨 염, 또는 그의 전구약물, 예를 들어 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CELLCEPT)®), OKT3 (오르토클론(ORTHOCLONE) OKT3®), 프레드니손, 아트감(ATGAM)®, 티모글로불린(THYMOGLOBULIN)®, 브레퀴나르 소듐, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시스페르구알린, 트레스페리무스, 레플루노미드 아라바(ARAVA)®, CTLAI-Ig, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맙 (시물렉트(SIMULECT)®), 다클리주맙 (제나팍스(ZENAPAX)®), 미조르빈, 메토크세이트, 텍사메타손, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (피메크롤리무스, 엘리델(Elidel)®), CTLA4lg (아바타셉트), 벨라타셉트, LFA3lg, 에타네르셉트 (이뮤넥스(Immunex)에 의해 엔브렐(Enbrel)®로서 판매됨), 아달리무맙 (휴미라(Humira)®), 인플릭시맙 (레미케이드(Remicade)®), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맙 (안테그렌(Antegren)®), 엔리모맙, 가빌리모맙, 항흉선세포 이뮤노글로불린, 시플리주맙, 알레파셉트 에팔리주맙, 펜타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노릴레이트, 펜부펜, 나프로신, 디클로페낙, 에토돌락 및 인도메타신, 아스피린 및 이부프로펜으로 이루어진 군으로부터 선택된 면역억제제가 사용된다.

[0214] 사용될 수 있는 치료제의 유형의 예는 항염증 약물, 항미생물제, 항혈관신생제, 면역억제제, 항체, 스테로이드, 안구 항고혈압 약물 및 그의 조합을 포함한다. 치료제의 예는 아미카신, 아네코르타브 아세테이트, 안트라센디온, 안트라시클린, 아졸, 암포테리신 B, 베바시주맙, 캄프토테신, 세푸록심, 클로람페니콜, 클로르헥시딘, 클로르헥시딘 디글루코네이트, 클로르트리마졸, 클로트리마졸 세팔로스포린, 코르티코스테로이드, 텍사메타손, 데사메타존, 에코나졸, 에프타지딤, 에피도도필로톡신, 플루코나졸, 플루시토신, 플루오로피리미딘, 플루오로퀴놀론, 가티플록사신, 당펩티드, 이미다졸, 이트라코나졸, 이베르멕틴, 케토코나졸, 레보플록사신, 마크롤리드, 미코나졸, 미코나졸 니트레이트, 목시플록사신, 나타마이신, 네오마이신, 니스타틴, 오플록사신, 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 폐갑타닙, 백금 유사체, 폴리믹신 B, 프로파미딘 이세티오네이트, 피리미딘 뉴클레오시드, 라니비주맙, 스쿠알라민 락테이트, 술폰아미드, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리아졸, 반코마이신, 항-혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 작용제, VEGF 항체, VEGF 항체 단편, 빈카 알칼로이드, 티몰롤, 베타술롤, 트라보프로스트, 라타노프로스트, 비마토프로스트, 브리모니딘,

도르졸아미드, 아세타졸아미드, 필로카르핀, 시프로플록사신, 아지트로마이신, 젠타마이신, 토브라마이신, 세파줄린, 보리코나졸, 간시클로비르, 시도포비르, 포스카르넛, 디클로페낙, 네파페낙, 케토롤락, 이부프로펜, 인도메타신, 플루오로메탈론, 리벡솔론, 아네코르타브, 시클로스포린, 메토티렉세이트, 타크롤리무스 및 그의 조합을 포함한다.

[0215] 면역억제제의 예는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 시클로스포린 A (네오랄®), FK506 (타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 시롤리무스 (라파문®), 에베롤리무스 (세르티칸®), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 리다포롤리무스, 아자티오프린, 캅파트 1H, S1P 수용체 조정제, 예를 들어 팅글리모드 또는 그의 유사체, 항 IL-8 항체, 미코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨 염, 또는 그의 전구약물, 예를 들어 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트®), OKT3 (오르토클론 OKT3®), 프레드니손, 아트감®, 티모글로블린®, 브레퀴나르 소듐, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시스페르구알린, 트레스페리무스, 레플루노미드 아라바®, CTLA1-Ig, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맙 (시플렉트®), 다클리주맙 (제나팍스®), 미조르빈, 메토티렉세이트, 텍사메타손, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (피메크롤리무스, 엘리델®), CTLA41g (아바타셉트), 벨라타셉트, LFA31g, 에타네르셉트 (이뮤넥스에 의해 엔브렐®로서 판매됨), 아달리주맙 (휴미라®), 인플릭시맙 (레미케이드®), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맙 (안테그렌®), 엔리모맙, 가빌리모맙, 항홍선세포 이뮤노글로블린, 시플리주맙, 알레파셉트 에팔리주맙, 펜타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노릴레이트, 펜부펜, 나프로신, 디클로페낙, 에토돌락 및 인도메타신, 아스피린 및 이부프로펜이다.

[0216] 본 발명의 한 측면은 장애의 치료를 필요로 하는 숙주에게 유효량의 치료제를 포함하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료제를 함유하는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는 신체에 주사되고, 생체내에서 응집되어, 적어도 1개월 동안의 지속 약물 전달을 제공하는 적어도 500 μ m의 적어도 1개의 펄스를 형성하는 것인, 장애를 치료하는 방법이다.

[0217] V. 제약상 허용되는 담체

[0218] 임의의 적합한 제약상 허용되는 담체, 예를 들어 안과용으로 허용되는 점성 담체가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 담체는 약물 전달 시스템에 원하는 점도를 제공하기에 유효한 양으로 존재한다. 유리하게는, 점성 담체는 약물 전달 입자의 약 0.5 중량 퍼센트 내지 약 95 중량 퍼센트 범위의 양으로 존재한다. 사용되는 점성 담체의 구체적 양은 수많은 인자, 예를 들어 비제한적으로 사용되는 구체적 점성 담체, 사용되는 점성 담체의 분자량, 제조 및/또는 사용되는 본 약물 전달 시스템의 요구 점도, 및 기타 인자에 따라 달라진다. 유용한 점성 담체의 예는 히알루론산, 히알루론산나트륨, 카르보머, 폴리아크릴산, 셀룰로스 유도체, 폴리카르보필, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 텍스트린, 폴리사카라이드, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐 알콜 (이는 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트일 수 있음), 폴리비닐 아세테이트, 그의 유도체 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0219] 담체는 또한 수성 담체일 수 있다. 수성 담체의 예는 수용액 또는 현탁액, 예컨대 염수, 혈장, 골수 흡인물, 완충제, 예컨대 행크(Hank) 완충 염 용액 (HBSS), HEPES (4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄술포산), 링거(Ringer) 완충제, 프로비스크®, 희석된 프로비스크®, PBS로 희석된 프로비스크®, 크렙스(Krebs) 완충제, 돌베코(Dulbecco) PBS, 통상적 PBS; 히알루론산나트륨 용액 (HA, PBS 중 5 mg/mL), 인공 체액, 혈장 혈소판 농축물 및 조직 배양 배지, 또는 유기 용매를 포함하는 수용액 또는 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0220] 한 실시양태에서, 담체는 PBS이다.

[0221] 한 실시양태에서, 담체는 PBS 중 5 mg/ml인 HA이다.

[0222] 한 실시양태에서, 담체는 물로 희석된 프로비스크®이다.

[0223] 한 실시양태에서, 담체는 PBS 중 프로비스크® 희석물이다.

[0224] 한 실시양태에서, 담체는 물로 5배 희석된 프로비스크®이다.

[0225] 한 실시양태에서, 담체는 PBS 중 프로비스크® 5배 희석물이다.

[0226] 한 실시양태에서, 담체는 물로 10배 희석된 프로비스크®이다.

[0227] 한 실시양태에서, 담체는 PBS 중 프로비스크® 10배 희석물이다.

[0228] 한 실시양태에서, 담체는 물로의 프로비스크® 20배 희석물이다.

- [0229] 한 실시양태에서, 담체는 PBS 중 프로비스크® 20배 희석물이다.
- [0230] 한 실시양태에서, 담체는 중성 pH를 갖는 등장성 완충제 용액 중 1.25 mg/ml인 HA이다.
- [0231] 담체는 1종 이상의 현탁화제를 임의로 함유할 수 있다. 현탁화제는 카르복시 메틸셀룰로스 (CMC), 만니톨, 폴리소르베이트, 폴리 프로필렌 글리콜, 폴리 에틸렌 글리콜, 젤라틴, 알부민, 알기네이트, 히드록실 프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 히드록실 에틸 메틸 셀룰로스 (HEMC), 벤토나이트, 트라가칸트, 텍스트린, 참깨 오일, 아몬드 오일, 수크로스, 아카시아 검 및 크산탄 검 및 그의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0232] 담체는 1종 이상의 가소제를 임의로 함유할 수 있다. 따라서, 담체는 또한 가소제를 포함할 수 있다. 가소제는, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리(락트산) 또는 폴리(글리콜산) 또는 그의 공중합체, 폴리카프로락톤, 및 이들 중합체의 낮은 분자 중량 올리고머, 또는 통상적인 가소제, 예컨대 아디페이트, 포스페이트, 프탈레이트, 세바케이트, 아젤레이트 및 시트레이트일 수 있다. 작용제의 안정성을 개선시키기 위해, 담체는 다른 공지된 제약 부형제를 또한 포함할 수 있다.
- [0233] 한 실시양태에서, 방출 속도에 추가로 영향을 미치기 위해, 1종 이상의 추가의 부형제 또는 전달 증진제, 예를 들어 계면활성제 및/또는 히드로겔이 또한 포함될 수 있다.
- [0234] VI. 제약 활성 화합물의 지속 방출
- [0235] 제약 활성 화합물의 방출 속도는 표면 처리된 마이크로입자 중에 용해된 제약 활성 화합물의 농도와 관련되어 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자의 중합체 조성물은 제약 활성 화합물의 원하는 용해도를 제공하도록 선택되는 비-치료제를 포함한다. 중합체 조성물의 선택은 표면 처리된 마이크로입자 중 제약 활성 화합물의 원하는 용해도를 제공하도록 이루어질 수 있으며, 예를 들어 히드로겔은 친수성 물질의 용해도를 촉진할 수 있다. 일부 실시양태에서, 관능기는 표면 처리된 마이크로입자 중 제약 활성 화합물의 원하는 용해도를 증가시키기 위해 중합체에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 첨가제는 제약 활성 화합물의 방출 동역학을 제어하기 위해 사용될 수 있으며, 예를 들어 첨가제는 중합체 중 제약 활성 화합물의 용해도를 증가 또는 감소시켜 제약 활성 화합물의 방출 동역학을 제어함으로써 제약 활성 화합물의 농도를 제어하기 위해 사용될 수 있다. 용해도는 표면 처리된 마이크로입자 중 용해된 형태의 제약 활성 화합물의 용해도를 증가 및/또는 감소시키는 적절한 분자 및/또는 물질을 포함함으로써 제어될 수 있다. 제약 활성 화합물의 용해도는 표면 처리된 마이크로입자 및 제약 활성 화합물의 소수성 및/또는 친수성 특성과 관련되어 있을 수 있다. 오일 및 소수성 분자가, 표면 처리된 마이크로입자 중 제약 활성 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 중합체(들)에 첨가될 수 있다.
- [0236] 표면 처리된 마이크로입자 중에 용해된 제약 활성 화합물의 농도에 기초하여 이동 속도를 제어하는 것 대신에 또는 그에 추가로, 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자로부터의 원하는 약물 이동 속도에 도달하기 위해, 중합체 조성물의 표면적이 제어될 수 있다. 예를 들어, 더 큰 노출 표면적은 제약 활성 화합물의 표면으로의 이동 속도를 증가시킬 것이고, 더 작은 노출 표면적은 제약 활성 화합물의 표면으로의 이동 속도를 감소시킬 것이다. 노출 표면적은 임의의 수의 방식으로, 예를 들어 노출된 표면의 축소, 인열부 또는 인열 필름에 연결된 노출된 채널을 갖는 다공성 표면, 노출된 표면의 함몰, 또는 노출된 표면의 돌출 중 임의의 것에 의해 증가될 수 있다. 노출된 표면은, 용해되는 염의 첨가에 의해 다공성이 될 수 있으며, 염이 용해되면 다공성 공동이 남게 된다. 본 발명에서, 이러한 경향은 더 신속한 방출에 대한 이들 경로를 회피함으로써, 중합체 조성물로부터의 활성 물질의 방출 속도를 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 표면적이 최소화될 수 있거나, 또는 채널이 회피될 수 있다.
- [0237] 1종 초과 유형의 중합체가 사용되는 경우에, 각각의 표면 처리된 마이크로입자는 상이한 고화 또는 경화 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 표면 처리된 마이크로입자는 유사한 중합체로부터 제조될 수 있지만, 상이한 겔화 pH 또는 상이한 용융 온도 또는 유리 전이점을 가질 수 있다.
- [0238] 표면 처리된 마이크로입자가 통합된 응집체를 형성하기 위해서는, 입자 주위의 온도는, 예를 들어 조성물이 투여되는 인간 또는 비-인간 동물에서, 중합체 입자의 유리 전이 온도 (T_g)와 대략 동일하거나 또는 그 초과이다. 이러한 온도에서, 중합체 입자는 1개 이상의 다른 중합체 입자와 가교되어 통합된 응집체를 형성할 것이다. 가교는, 인접 중합체 입자들이 함께 합해지는 것을 의미한다. 예를 들어, 입자들은 1개의 입자의 표면에서의 중합체 쇄와, 또 다른 입자의 표면에서의 중합체 쇄의 얽힘으로 인해 가교될 수 있다. 인접 입자 간에는 접착, 응집 또는 융합이 존재할 수 있다.

- [0239] 전형적으로, 중합체 또는 중합체 블렌드로 형성되는 주사가능한 표면 처리된 마이크로입자는, 체온에 근접하거나 또는 그보다 약간 높은 유리 전이 온도 (T_g) (예컨대 약 30℃ 내지 45℃, 예를 들어 약 35℃ 내지 40℃, 예를 들어 약 37℃ 내지 40℃)를 갖는다. 따라서, 실온에서는 표면 처리된 마이크로입자는 그의 T_g 아래에 있어, 별개 입자처럼 거동하지만, 신체 내에서 표면 처리된 마이크로입자는 연화되고, 그 자체로 상호작용/점착된다. 전형적으로, 응집은 실온으로부터 체온으로 온도 상승 시에 20초 내지 약 15분 내에 개시된다.
- [0240] 표면 처리된 마이크로입자는 약 35℃ 내지 40℃, 예를 들어 약 37℃ 내지 40℃의 T_g 를 갖는 중합체로부터 형성될 수 있으며, 여기서 중합체는 폴리(α -히드록시산) (예컨대 PLA, PGA, PLGA, 또는 PDLLA 또는 그의 조합), 또는 그와 PLGA-PEG의 블렌드이다. 전형적으로, 이들 입자는 체온에서 응집될 것이다. 주사가능한 표면 처리된 마이크로입자는 단지 폴리(α -히드록시산) 입자만을 포함할 수 있거나, 또는 다른 입자 유형이 포함될 수 있다. 마이크로입자는 체온 또는 그 초과와 T_g 를 갖는 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드)(PLGA), PLGA-PEG 및 PVA의 블렌드로부터 형성될 수 있다. 한 실시양태에서, 체온에서, 표면 처리된 마이크로입자는 상호작용하여 통합된 응집체를 형성할 것이다. 주사가능한 마이크로입자는 단지 PLGA/PLGA-PEG/PVA 표면 처리된 마이크로입자만을 포함할 수 있거나, 또는 다른 입자 유형이 포함될 수 있다.
- [0241] 조성물은 온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자 및 비-온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자의 혼합물을 포함할 수 있다. 비-온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자는, 조성물이 사용되도록 의도된 온도를 초과하는 유리 전이 온도를 갖는 입자이다. 전형적으로, 온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자 및 비-온도 감수성 입자의 혼합물을 포함하는 조성물 중에서, 온도 감수성 대 비-온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자의 비는 약 3:1 이하, 예를 들어 4:3이다. 온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자는 유리하게는, 조성물의 온도가 이들 마이크로입자의 유리 전이 온도로 또는 그 초과로 상승되는 경우에 서로 가교될 수 있다. 온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자 대 비-온도 감수성 표면 처리된 마이크로입자의 비를 제어함으로써, 생성된 통합된 응집체의 다공성을 조작하는 것이 가능할 수 있다. 표면 처리된 마이크로입자는 고흥일 수 있으며, 즉 고흥 외부 표면을 가질 수 있거나, 또는 다공성일 수 있다. 입자는 형상이 불규칙하거나 또는 실질적으로 구형일 수 있다.
- [0242] 표면 처리된 마이크로입자는 그의 최장 치수, 또는 실질적으로 구형인 경우에는 그의 직경에 있어서 약 100 μm 미만 및 약 1 μm 초과 크기를 가질 수 있다. 표면 처리된 마이크로입자는 그의 최장 치수 또는 그의 직경에 있어서 약 100 μm 미만의 크기를 가질 수 있다. 표면 처리된 마이크로입자는 그의 최장 치수 또는 그의 직경에 있어서 약 1 μm 내지 약 40 μm , 보다 전형적으로 약 20 μm 내지 약 40 μm 의 크기를 가질 수 있다. 원하는 크기의 중합체 입자는 약 40 μm 의 세공 크기를 갖는 체 또는 필터를 통과할 것이다.
- [0243] 인간 또는 비-인간 동물에게 투여되면, 조성물로부터의 통합된 응집체의 형성에는, 전형적으로 약 20초 내지 약 24시간, 예를 들어 약 1분 내지 약 5시간, 약 1분 내지 약 1시간, 약 30분 미만, 약 20분 미만이 소요된다. 전형적으로, 고화는 투여하고 나서 약 1분 내지 약 20분 내에 일어난다.
- [0244] 전형적으로, 조성물은 약 20 퍼센트 내지 약 80 퍼센트의 주사가능한 표면 처리된 마이크로입자 물질 및 약 20 퍼센트 내지 약 80 퍼센트의 담체; 약 30 퍼센트 내지 약 70 퍼센트의 주사가능한 표면 처리된 마이크로입자 물질 및 약 30 퍼센트 내지 약 70 퍼센트의 담체를 포함하며; 예를 들어, 조성물은 약 40 퍼센트 내지 약 60 퍼센트의 주사가능한 표면 처리된 마이크로입자 물질 및 약 40 퍼센트 내지 약 60 퍼센트의 담체를 포함할 수 있고; 조성물은 약 50 퍼센트의 주사가능한 표면 처리된 마이크로입자 물질 및 약 50 퍼센트의 담체를 포함할 수 있다. 상기 언급된 백분율은 모두 중량 백분율을 지칭한다.
- [0245] 표면 처리된 마이크로입자에는, 예를 들어 표면 처리된 마이크로입자 중에 또는 표면 처리된 마이크로입자 상의 코팅으로서, 제약 활성 화합물이 로딩된다.
- [0246] 본 발명의 시스템은 제약 활성 화합물 방출이 약간의 시간 동안 지속되는 것을 가능하게 할 수 있으며, 예를 들어 방출은 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 48시간, 적어도 1주, 1주 초과, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월 동안 지속될 수 있다.
- [0247] 한 실시양태에서, 생체내에서 펄스를 생성시키는 표면-개질된 고흥 응집성 마이크로입자는, 24시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 1 퍼센트 내지 약 5 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.
- [0248] 한 실시양태에서, 생체내에서 펄스를 생성시키는 표면-개질된 고흥 응집성 마이크로입자는, 24시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 10 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.

- [0249] 한 실시양태에서, 생체내에서 펠릿을 생성시키는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는, 24시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 15 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.
- [0250] 한 실시양태에서, 생체내에서 펠릿을 생성시키는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는, 24시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 20 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.
- [0251] 한 실시양태에서, 생체내에서 펠릿을 생성시키는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는, 12시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 1 퍼센트 내지 약 5 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.
- [0252] 한 실시양태에서, 생체내에서 펠릿을 생성시키는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는, 12시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 10 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.
- [0253] 한 실시양태에서, 생체내에서 펠릿을 생성시키는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는, 12시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 15 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.
- [0254] 한 실시양태에서, 생체내에서 펠릿을 생성시키는 표면-개질된 고휘 응집성 마이크로입자는, 12시간 기간에 걸쳐 전체 페이로드의 약 15 퍼센트 초과 버스트 없이 치료제를 방출한다.
- [0255] 한 실시양태에서, 제약 활성 화합물은 원하는 국부 또는 전신 생리학적 또는 약리학적 효과를 갖기에 유효한 양으로 방출된다.
- [0256] 한 실시양태에서, 제약 활성 화합물의 전달은 제약 활성 화합물이 통합된 응집체로부터 통합된 응집체 주위의 환경, 예를 들어 유리체액으로 방출되는 것을 의미한다.
- [0257] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 활성 화합물을 포함하는 표면 처리된 마이크로입자는 통합된 응집체가 형성되면, 통합된 응집체로부터 제약 활성 화합물의 실질적으로 0차 또는 1차 방출 속도를 가능하게 한다. 0차 방출 속도는 정의된 시간에 걸친 제약 활성 화합물의 일정한 방출이며; 이러한 방출은 공지된 전달 방법을 사용하여 달성하기 어렵다.
- [0258] VII. 표면 처리된 마이크로입자의 제조
- [0259] 마이크로입자 형성
- [0260] 마이크로입자는 관련 기술분야에 공지된 중합체 마이크로입자의 형성을 위한 임의의 적합한 방법을 사용하여 형성될 수 있다. 입자 형성을 위해 사용되는 방법은 약물 또는 중합체 매트릭스에 존재하는 중합체의 특징, 뿐만 아니라 원하는 입자 크기 및 크기 분포를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 일부 약물은 특정 용매의 존재 하에, 특정 온도 범위에서, 및/또는 특정 pH 범위에서 불안정하기 때문에, 마이크로입자에 혼입되는 약물(들)의 유형이 또한 하나의 인자일 수 있다.
- [0261] 1 마이크로미터 내지 100 마이크로미터의 평균 입자 크기를 갖는 입자가 본원에 기재된 조성물에 유용하다. 전형적 실시양태에서, 입자는 1 마이크로미터 내지 40 마이크로미터, 보다 전형적으로 약 10 마이크로미터 내지 약 40 마이크로미터, 보다 전형적으로 약 20 마이크로미터 내지 약 40 마이크로미터의 평균 입자 크기를 갖는다. 입자는 임의의 형상을 가질 수 있지만, 일반적으로 형상이 구형이다.
- [0262] 입자의 단분산 집단을 원하는 상황에서, 입자는 마이크로입자의 단분산 집단을 생성시키는 방법을 사용하여 형성될 수 있다. 대안적으로, 다분산 마이크로입자 분포를 생성시키는 방법이 사용될 수 있으며, 입자는 원하는 평균 입자 크기 및 입자 크기 분포를 갖는 입자의 집단을 제공하기 위해 입자 형성 후, 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 체질을 사용하여 분리될 수 있다.
- [0263] 마이크로입자를 제조하기 위한 통상의 기술은 용매 증발, 핫 멜트 입자 형성, 용매 제거, 분무 건조, 상 반전, 코아세르베이션, 및 저온 캐스팅을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 입자 제제화 방법은 하기에 간략하게 기재된다. 임의로, pH 개질제, 붕해제, 보존제 및 항산화제를 포함한 제약상 허용되는 부형제가 입자 형성 동안 입자에 혼입될 수 있다.
- [0264] 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 연속적 화학 제조 방법을 사용하여 제조된다. 한 실시양태에서, 표면 처리된 마이크로입자는 단계적 제조 방법을 사용하여 제조된다.
- [0265] 한 실시양태에서, 치료제를 함유하는 마이크로입자는 PCT/US2015/065894에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 마이크로입자는

- [0266] (i) 치료제 또는 그의 염을 유기 용매 중에, 임의로 알칼리성 작용제와 함께 용해 또는 분산시키는 단계;
- [0267] (ii) 단계 (i)의 용액/분산액을, 적어도 약 300 cPs (또는 아마도 적어도 약 350, 400, 500, 600, 700 또는 800 cPs 또는 그 초과)의 점도를 갖는 중합체 용액과 혼합하는 단계;
- [0268] (iii) 단계 (ii)의 치료제 중합체 용액/분산액을, 수성 비-산성 또는 알칼리성 용액 (예를 들어 적어도 대략 7, 8, 또는 9 및 전형적으로 약 10 이하의 pH)과, 임의로 계면활성제 또는 유화제와 함께 혼합하여, 용매-담지 치료제 캡슐화 마이크로입자를 형성하는 단계,
- [0269] (iv) 마이크로입자를 분리하는 단계
- [0270] 에 의해 제조된다.
- [0271] 한 실시양태에서, 치료제는 수니티닙이다.
- [0272] 알칼리성 작용제를 유기 용매 중에 포함시키는 것이 유용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나, PCT/US2015/065894에 기재된 바로는, 유기 용매에 산을 첨가하는 것이 마이크로입자의 약물 로딩을 개선시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 실시예는 폴리에스테르 예컨대 PLGA, PEG-PLGA(PLA) 및 PEG-PLGA/PLGA 블렌드 마이크로입자가 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염의 지속 방출을 나타냄을 입증한다. 치료제가 로딩된 PLGA 및 PLGA (M_w 45 kDa)에 공유 접합된 PEG (PLGA45k-PEG5k)로 구성된 중합체 마이크로입자는 단일 에멀전 용매 증발 방법을 사용하여 제조되었다. 로딩 개선은 용액 중 치료제의 알칼리도를, PEG-PLGA를 사용하여 16.1%까지 증가 시킴으로써 달성되었으며, 이는 알칼리를 첨가하지 않은 경우의 단지 1%에 비해, DMF를 첨가함으로써 추가로 증가될 수 있다. 치료제 로딩은 수용액 뿐만 아니라 중합체 용액의 pH를 증가시킴으로써 추가로 증가되었다. 마이크로입자 중 치료제 로딩의 더욱 현저한 증가는 중합체 농도 또는 점도를 증가시킴으로써 달성되었다. 한 실시양태에서, 치료제는 수니티닙이다.
- [0273] 용매 증발
- [0274] 이러한 방법에서는 약물 (또는 중합체 매트릭스 및 약물)을 휘발성 유기 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 아세토니트릴, 2-부탄올, 2-부타논, t-부틸 알콜, 벤젠, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디에틸 에테르, 에탄올, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에테르, 펜탄, 석유 에테르, 이소-프로판올, n-프로판올, 테트라히드로푸란, 또는 그의 혼합물 중에 용해시킨다. 이어서, 약물을 함유하는 유기 용액을, 표면 활성제 예컨대 폴리(비닐 알콜)을 함유하는 수용액 중에 현탁시킨다. 생성된 에멀전을 대부분의 유기 용매가 증발될 때까지 교반하여, 고형 마이크로입자를 남게 한다. 생성된 마이크로입자를 물로 세척하고, 동결건조기에서 밤새 건조시킨다. 상이한 크기 및 형태를 마이크로입자가 이러한 방법에 의해 획득될 수 있다.
- [0275] 불안정성 중합체, 예컨대 특정 폴리무수물을 함유하는 마이크로입자는, 물의 존재로 인해 제조 공정 동안 분해될 수 있다. 이들 중합체에 대해서는, 완전 무수 유기 용매 중에서 수행하는 하기 2종의 방법이 사용될 수 있다.
- [0276] 유중유 에멀전 기술
- [0277] 용매 제거가 또한 가수분해에 불안정한 약물로부터 입자를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법에서는, 약물 (또는 중합체 매트릭스 및 약물)을 휘발성 유기 용매 예컨대 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 아세토니트릴, 벤젠, 2-부탄올, 2-부타논, t-부틸 알콜, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디에틸 에테르, 에탄올, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에테르, 펜탄, 석유 에테르, 이소-프로판올, n-프로판올, 테트라히드로푸란, 또는 그의 혼합물 중에 분산 또는 용해시킨다. 이어서, 상기 혼합물을 유기 오일 (예컨대 실리콘 오일, 피마자 오일, 파라핀 오일 또는 미네랄 오일) 중에서 교반함으로써 현탁시켜, 에멀전을 형성한다. 에멀전으로부터 고형 입자가 형성되며, 이를 후속적으로 상청액으로부터 분리할 수 있다. 이러한 기술로 제조된 구체의 외부 형태는 약물의 특성(identity)에 고도로 의존적이다.
- [0278] 수중유 에멀전 기술
- [0279] 이러한 방법에서는, 약물 (또는 중합체 매트릭스 및 약물)을 휘발성 유기 용매 예컨대 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 아세토니트릴, 벤젠, 2-부탄올, 2-부타논, t-부틸 알콜, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디에틸 에테르, 에탄올, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에테르, 펜탄, 석유 에테르, 이소-프로판올, n-프로판올, 테트라히드로푸란, 또는 그의 혼합물 중에 분산 또는 용해시킨다. 이어서, 상기 혼합물을 표면 활성제, 예컨대 폴리(비닐 알콜)의 수용액 중에서 교반함으로써 현탁시켜, 에멀전을 형성한다. 에멀전

으로부터 고휘 입자가 형성되며, 이를 후속적으로 상청액으로부터 분리할 수 있다. 이러한 기술로 제조된 구체의 외부 형태는 약물의 특성에 고도로 의존적이다.

[0280] PCT/US2015/065894에 기재된 바와 같이, 치료제를 갖는 마이크로입자는 수중유 에멀전 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 한 예에서는, 수니티닙 마이크로입자를, 100 mg PEG-PLGA (5K, 45)를 1 mL 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 20 mg 수니티닙 말레이트를 0.5 mL DMSO 및 트리에틸아민 중에 용해시킴으로써 제조하였다. 이어서, 용액들을 함께 혼합하고, 5000 rpm에서 1분 동안 1% 폴리비닐 알콜 (PVA)을 함유하는 수용액 중에 균질화시키고, 2시간 동안 교반하였다. 입자를 수집하고, 이중 증류수로 세척하고, 동결 건조시켰다. 또 다른 예에서는, 수니티닙 마이크로입자를 또한 PCT/US2015/065894에 따라, 200 mg PLGA (2A, 알케르머스(Alkermers))를 3 mL 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 40 mg 수니티닙 말레이트를 0.5 mL DMSO 및 트리에틸아민 중에 용해시킴으로써 제조하였다. 이어서, 용액들을 함께 혼합하고, 5000 rpm에서 1분 동안 1% PVA 중에 균질화시키고, 2시간 동안 교반하였다. 입자를 수집하고, 이중 증류수로 세척하고, 동결 건조시켰다.

[0281] 분무 건조

[0282] 이러한 방법에서는, 약물 (또는 중합체 매트릭스 및 약물)을 유기 용매 예컨대 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 아세토니트릴, 2-부탄올, 2-부타논, t-부틸 알콜, 벤젠, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디에틸 에테르, 에탄올, 에틸 아세테이트, 헵탄, 헥산, 메탄올, 메틸 tert-부틸 에테르, 펜탄, 석유 에테르, 이소-프로판올, n-프로판올, 테트라히드로푸란, 또는 그의 혼합물 중에 용해시킨다. 용액을 압축 기체의 유동에 의해 구동되는 마이크로화 노즐을 통해 펌핑하고, 생성된 에어로졸을 공기의 가열된 사이클론 중에 현탁시켜, 용매가 마이크로액적으로부터 증발되도록 하여, 입자를 형성한다. 이러한 방법을 사용하여, 0.1-10 마이크로미터의 입자가 수득될 수 있다.

[0283] 상 반전

[0284] 입자는 상 반전 방법을 사용하여 약물로부터 형성될 수 있다. 이러한 방법에서는, 약물 (또는 중합체 매트릭스 및 약물)을 용매 중에 용해시키고, 용액을 약물에 대한 강한 비용매에 부어서, 유리한 조건 하에, 마이크로입자 또는 나노입자가 자발적으로 생성되도록 한다. 이러한 방법은, 전형적으로 좁은 입자 크기 분포를 보유하는, 예를 들어 약 100 나노미터 내지 약 10 마이크로미터를 포함한 광범위한 크기의 나노입자를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0285] 코아세르베이션

[0286] 코아세르베이션을 사용하는 입자 형성 기술은 관련 기술분야, 예를 들어 GB-B-929 406; GB-B-929 40 1; 및 미국 특허 번호 3,266,987, 4,794,000, 및 4,460,563에 공지되어 있다. 코아세르베이션은 약물 (또는 중합체 매트릭스 및 약물) 용액을 2개의 불혼화성 액체 상으로 분리하는 것을 수반한다. 1개의 상은 높은 농도의 약물을 함유하는 치밀 코아세르베이트 상인 반면에, 제2 상은 낮은 농도의 약물을 함유한다. 치밀 코아세르베이트 상 내에서, 약물은 나노규모 또는 마이크로규모의 액적을 형성하며, 이는 입자로 경화된다. 코아세르베이션은 온도 변화, 비-용매의 첨가 또는 마이크로-염의 첨가에 의해 유도되거나 (단순 코아세르베이션), 또는 또 다른 중합체를 첨가하여 혼성중합체 복합체를 형성하는 것에 의해 유도될 수 있다 (복합 코아세르베이션).

[0287] 저온 캐스팅

[0288] 제어 방출 마이크로구체의 초저온 캐스팅 방법은 고펜츠(Gombotz) 등의 미국 특허 번호 5,019,400에 기재되어 있다. 이러한 방법에서는, 약물 (또는 중합체 매트릭스 및 수니티닙)을 용매 중에 용해시킨다. 이어서, 혼합물을 약물 용액의 동결점 미만의 온도에서 액체 비-용매를 함유하는 용기 내로 분무화하며, 이는 약물 액적을 동결시킨다. 약물에 대한 액적 및 비-용매를 가온함에 따라, 액적 중 용매가 해동되고, 비-용매 내로 추출되어, 마이크로구체가 경화된다.

[0289] 규모 확대

[0290] 실시예에 기재된 마이크로입자를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 규모 확대에 적용가능하다. 이러한 방법의 예는 미국 특허 4,822,534; 미국 특허 5,271,961; 미국 특허 5,945,126; 미국 특허 6,270,802; 미국 특허 6,361,798; 미국 특허 8,708,159; 및 미국 공개 2010/0143479를 포함한다. 미국 특허 4,822,534는 분산액의 사용을 수반하는, 고휘 마이크로구체를 제공하는 제조 방법을 기재하고 있다. 이들 분산액은 공업적으로 제조될 수 있고, 규모 확대가 가능할 수 있다. 미국 특허 5,271,961은 통상적으로 45°C 미만인 낮은 온도의 사용을 수반하는, 단백질 마이크로구체의 제조를 개시하였다. 미국 특허 5,945,126은 실험실

규모에서 관찰된 크기 균일성을 유지하면서 마이크로입자를 실제 제조 규모로 제조하는 제조 방법을 기재하고 있다. 미국 특허 6,270,802 및 미국 특허 6,361,798은 멸균 필드를 유지하면서의 중합체 마이크로입자의 대규모 제조 방법을 기재하고 있다. 미국 특허 8,708,159는 마이크로입자를, 히드로사이클론 장치를 사용하는 규모로 가공하는 것을 기재하고 있다. 미국 공개 2010/0143479는 구체적으로 느린 방출 마이크로입자를 위한, 마이크로입자의 대규모 제조 방법을 기재하고 있다.

[0291] 엑스스프레이(XSpray)는 크기가 10 μm 미만인 입자를 제조하기 위한 디바이스 및 초임계 유체의 사용을 개시한 바 있다 (미국 특허 8,167,279). 엑스스프레이의 추가의 특허는 미국 특허 8,585,942 및 미국 특허 8,585,943을 포함한다. 선 파마슈티칼스(Sun Pharmaceuticals)는 본원에 참조로 포함되는 WO 2006/123359에서 마이크로구체 또는 마이크로캡슐의 제조 방법을 개시한 바 있다. 예로서, 방법 A는 1) 치료 활성 성분, 생분해성 중합체 및 유기 용매를 포함하는 제1 분산 상을 제조하고, 2) 제1 분산 상을 수성 상과 혼합하여 에멀전을 형성하고, 3) 에멀전을, 유기 용매를 제거하기 위해 구비된 용기 내로 분무하고, 4) 생성된 마이크로구체 또는 마이크로캡슐을 제1 및 제2 스크린에 통과시켜, 분획화된 크기의 마이크로구체 또는 마이크로캡슐을 수집하고, 5) 마이크로구체 또는 마이크로캡슐을 건조시키는 것을 포함하는 5개의 단계를 수반한다.

[0292] 수, 큐.(Xu, Q.) 등은 마이크로유체 유동-포커싱 디바이스를 사용하는 단분산 생분해성 중합체 마이크로입자의 제조를 개시한 바 있다 (Xu, Q., et al. "Preparation of Monodispersed Biodegradable Polymer Microparticles Using a Microfluidic Flow-Focusing Device for Controlled Drug Delivery", Small, Vol 5(13): 1575-1581, 2009).

[0293] 던칸슨, 더블유.제이.(Duncanson, W.J.) 등은 마이크로구체를 생성시키기 위한 마이크로유체 디바이스의 사용을 개시한 바 있다 (Duncanson, W.J. et al. "Microfluidic Synthesis of Monodisperse Porous Microspheres with Size-tunable Pores", Soft Matter, Vol 8, 10636-10640, 2012).

[0294] 에보닉(Evonik)의 미국 특허 번호 8,916,196은 본 발명과 함께 사용될 수 있는 에멀전 기반 마이크로입자의 제조를 위한 장치 및 방법을 기재하고 있다.

[0295] VIII. 표면 처리된 마이크로입자의 제조 방법

[0296]

약어

DCM, CH ₂ Cl ₂	디클로로메탄
DL	약물 로딩
DMSO	디메틸 술폭시드
EtOH	에탄올
HA	히알루론산나트륨
hr, h	시간
min	분
NaOH	수산화나트륨
NSTMP	표면 처리되지 않은 마이크로입자
PBS	둘베코 포스페이트-완충 염수
PCL	폴리카프로락톤
PEG	폴리에틸렌 글리콜
PLA	폴리(락트산)
PLGA	폴리(락트산-코-글리콜산)
PVA	폴리비닐 알콜
Rpm	분당 회전수
RT, r.t.	실온
SD	표준 편차
STMP	표면 처리된 마이크로입자
UV	자외선

[0297]

[0298]

일반적 방법

[0299]

모든 비-수성 반응은 무수 용매를 사용하여 건조 아르곤 또는 질소 기체의 분위기 하에 수행되었다. 출발 물질, 중간체 및 최종 생성물의 구조는 NMR 분광분석법 및 질량 분광측정법을 포함한 표준 분석 기술에 의해 확인되었다.

[0300]

물질

[0301]

수산화나트륨 (NaOH, 카탈로그 #: S318-1, 피셔 케미칼(Fisher Chemical)), 에탄올 (EtOH, 카탈로그 #: A405-20, 피셔 케미칼), 둘베코 포스페이트-완충 염수 (PBS, 카탈로그 #: SH3085003, 지이 헬스케어(GE Healthcare) 하이클론(HyClone)TM), 히알루론산나트륨 (HA, 카탈로그 #: AC251770010, 아크로스 오가닉스(Acros Organics)) 및 트윈 20 (카탈로그 #: BP337-100, 피셔 바이오리 에이전츠(Fisher BioReagents))은 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)으로부터 구매하였다. 폴리비닐 알콜 (PVA) (88 퍼센트 가수분해됨, MW 대략 25kD) (카탈로그#: 02975)는 폴리사이언시스, 인크.(Polysciences, Inc.)로부터 구매하였다. 수니티넵 말레이트는 LC 래보러토리즈(LC Laboratories)로부터 구매하였다 (카탈로그 #: S-8803). 프로비스크® (10 mg/mL, 0.85 mL, 카탈로그#: 21989, 알콘(Alcon))는 베세 메디칼(Besse Medical)로부터 구매하였다. 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA) 중합체, 폴리(락트산-산) (PLA) 중합체, 및 PLGA와 폴리에틸렌 글리콜 (PLGA-PEG)의 이블록 공중합체는 에보닉 코 포레이션(Evonik Corporation)으로부터 구매하였다 (레소머 셀렉트(RESOMER Select) 5050 DLG mPEG 5000 (10 중량 퍼센트의 PEG)). 동결건조를 위해, 프리존(FreeZone) 4.5 리터 벤치탑 동결 건조 시스템을 사용하였다.

- [0302] 프로비스크® OVD (안과적 점탄물사용수술 디바이스)는 생리학적 염화나트륨 포스페이트 완충제 중에 용해된 히알루론산나트륨의 멸균, 비-발열성, 고분자량, 비-염증성 고정제 분획이다. 이는 FDA 승인되었으며, 안과적 수술 조제로서의 용도에 지시된다. 히알루론산나트륨은 임상 용도를 위한 히알루로난의 유도체이다. 히알루론산으로도 공지된 히알루로난은, 신체 전반에 걸쳐, 예컨대 눈의 방수 및 유리체액 중에서 발견되는 자연 발생 글리코사미노글리칸이다.
- [0303] 실시예 1. PLGA를 함유하는 생분해성 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)의 제조
- [0304] 수니티닙 말레이트와 함께 또는 수니티닙 말레이트 없이 PLGA 및 PLGA와 PEG의 이블록 공중합체를 포함하는 중합체 마이크로입자를, 단일 에멀전 용매 증발 방법을 사용하여 제조하였다. 간략하게, PLGA (560 mg) 및 PLGA-PEG (5.6 mg)를 디클로로메탄 (DCM) (4 mL) 중에 공-용해시켰다. 수니티닙 말레이트 (90 mg)를 디메틸 술폰 (DMSO) (2 mL) 중에 용해시켰다. 중합체 용액 및 약물 용액을 혼합하여 균질 용액 (유기 상)을 형성하였다. 비어있는 NSTMP의 경우, 약물이 없는 DMSO (2 mL)를 사용하였다. 약물-로딩된 NSTMP의 경우, 유기 상을 PBS 중 수성 1% PVA 용액 (200 mL)에 첨가하고, L5M-A 실험실 혼합기 (매사추세츠주 이스트 룡메도우 소재의 실버슨 머신스 인크.(Silverson Machines Inc.))를 사용하여 5,000 rpm에서 1분 동안 균질화하여, 에멀전을 수득하였다. 비어있는 NSTMP의 경우, 물 중 1 퍼센트 PVA 용액 (200 mL)을 사용하였다.
- [0305] 이어서, 실온에서 2시간 초과 동안 교반하여 DCM이 증발되도록 함으로써, 에멀전 (용매-담지 마이크로입자)를 경화시켰다. 마이크로입자를 침강 및 원심분리에 의해 수집하고, 물로 3회 세척하고, 40- μ m 멸균 팔콘 (Falcon)® 세포 스트레이너 (뉴욕주 코닝 소재의 코닝 인크.(Corning Inc.))를 통해 여과하였다. 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)를 표면 처리 공정에 직접 사용하거나, 또는 동결건조에 의해 건조시키고, 사용될 때까지 건조 분말로서 -20°C에서 저장하였다.
- [0306] 실시예 2. NaOH(수성)/EtOH를 사용하는 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)의 표면 처리
- [0307] 0.25 M NaOH (수성) 및 에탄올을 미리 결정된 비로 함유하는 예냉된 용액을, 빙조 내에서 대략 4°C에서 교반 하에 유리 바이알 내 마이크로입자에 첨가하여, 100 mg/mL의 현탁액을 형성하였다. 이어서, 현탁액을 얼음 상에서 미리 결정된 시간 (예를 들어, 3, 6 또는 10분) 동안 교반하고, 예냉된 여과 장치에 부어, NaOH (수성)/EtOH 용액을 제거하였다. 마이크로입자를 예냉된 물로 추가로 행구고, 50-mL 원심분리 튜브로 옮겼다. 이어서, 입자를 예냉된 물 중에 현탁시키고, 냉장고 내에서 30분 동안 유지하여, 입자가 침강되도록 하였다. 상청액을 제거한 후, 입자를 재현탁시키고, 40- μ m 세포 스트레이너를 통해 여과하여, 큰 응집체를 제거하였다. 후속적으로, 입자를 실온에서 물로 2회 세척하고, 밤새 동결건조시켰다. NaOH(수성)/EtOH 표면 처리 실험의 상세한 배합 정보 및 조건은 표 1에 열거되어 있다.

[0308] 표 1. NaOH(수성)/EtOH 표면 처리된 마이크로입자에 대한 상세한 배치 정보

표면 처리 전 마이크로입자	배치 크기 (mg)	0.25 M NaOH (수성) 대 EtOH의 비 (v/v)	처리 시간 (분)	STMP ID
S-1 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=18.0%	200	30/70	3	S-2
	200		6	S-3
	200		10	S-4
S-5 (90% PLGA 7525 4A, 10% PLGA-PEG) DL=18.9%	200	50/50	3	S-6
	200		6	S-7
	200	30/70	6	S-8
S-9 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=18.3%	1000	30/70	3	S-10
S-11 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=11.1%	2300	30/70	3	S-12
S-13 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=11.9%	3600	30/70	3	S-14
S-15 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=2.15%	2000	30/70	3	S-16
S-17 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL=2.21%	2000	30/70	3	S-18

[0309]

[0310] DL = 약물 로딩.

[0311]

실시예 3. 입자 응집능의 시험관내 평가

[0312]

표면 처리된 마이크로입자 (STMP)를 포스페이트 완충 염수 (PBS) 중에 200 mg/mL의 농도로 현탁시켰다. 현탁액 30 또는 50 마이크로리터를, 영구 27-게이지 바늘을 갖춘 0.5 mL 인슐린 시린지 (테루모(Terumo) 또는 이지 터치(Easy Touch) 브랜드)를 사용하여 2 mL 마이크로원심분리 튜브 내에서 37°C로 미리-가온된 PBS 또는 히알루론산나트륨 용액 (HA, PBS 중 5 mg/mL) 1.5-2.0 mL 중에 주입하였다. 이어서, 마이크로원심분리 튜브를 수조 내에서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 마이크로입자의 응집능을, 마이크로입자를 함유하는 튜브를 반전 시키고/거나 두드리고 가볍게 침으로써 완만한 교반 하에 시각적 관찰 및/또는 영상화에 의해 평가하였다. 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)를 대조군으로서 사용하였다.

[0313]

성공적인 표면 처리 공정은 우수한 현탁성, 시린지통과성 및 주사성을 유지하는 STMP를 생성시킬 것으로 예상된다. 가장 중요하게는, PBS 또는 히알루론산나트륨 중에 주입하고, 37°C에서 2시간 인큐베이션한 후, STMP는 완만한 교반 하에 더 작은 응집체 또는 자유 부유 입자로 해체되지 않는 통합된 응집체(들)을 형성할 것으로 예상된다. 이는 STMP와, 낮은 응집능을 갖는 NSTMP 및 STMP를 구별하는 주요 특색이다.

[0314]

실시예 4. 마이크로입자 특성에 대한 표면 처리 동안의 온도의 영향

[0315] 표면 처리에 대한 온도의 영향은 실온에서 처리된 입자 vs. 4℃에서 처리된 입자를 비교함으로써 연구하였다. 실온에서의 표면 처리 절차는 4℃ 대신에 실온에서 수행한 것을 제외하고는 실시예 2에 기재된 절차와 동일하였다.

[0316] 표면 처리 공정을 0.25 M NaOH 및 EtOH (v/v: 30/70 또는 70/30)의 혼합물 중에서 실온에서 수행한 경우에, 입자는 표면 처리 동안 신속하게 비가역적으로 응집되었다. 대조적으로, 동일한 부피비의 NaOH/EtOH의 혼합물 중에서 4℃에서 처리된 입자는 표면 처리 공정 동안 응집되지 않았고, 재구성 시에 우수한 현탁성 및 주사성을 유지하였다. EtOH가 없는 0.25 M NaOH 중 실온에서의 표면 처리의 경우, 입자는 1시간 표면 처리 동안 응집되지 않았다. 추가로, NaOH 중에서 처리된 STMP는 37℃에서 인큐베이션한 후 응집하는데 실패하였다. 대조적으로, 대략 4℃에서 처리된 STMP는 표면 처리 동안 응집되지 않았지만, 37℃에서 인큐베이션한 후 응집되었다. 동결 건조하고, 입자 희석제 중에 재구성한 후, STMP는 27 게이지 바늘을 통해 시린지에 용이하게 로딩되고, 바늘 막힘 없이 주사되었다.

[0317] 실시예 5. 표면 처리된 마이크로입자의 응집능에 대한 PEG 함량의 영향

[0318] 표 2. 상이한 백분율의 PLGA:PLGA-PEG를 함유하는 NSTMP 및 STMP

제제 #	PLGA (wt %)	PLGA-PEG (wt %)	표면 처리 조건
S-1	99%	1%	없음
S-3	99%	1%	0.25 M NaOH/EtOH (30/70, v/v), 6분
S-5	90%	10%	없음
S-8	90%	10%	0.25 M NaOH/EtOH (30/70, v/v), 6분

[0319]

[0320] 상이한 중량 백분율의 PLGA/PLGA-PEG를 함유하는 NSTMP의 2개의 배치 (S-1 및 S-5) 및 STMP의 2개의 배치 (S-3 및 S-8)를, 하기 기재된 절차에 따라 표면 처리하고, PBS 및 HA 겔 둘 다 중에서 그의 응집능을 평가하였다.

[0321] 상기 표 2에 열거된 바와 같이, 제제 S-3은 1% PLGA-PEG를 함유하고, S-8은 10%의 PLGA-PEG를 함유하였다. 샘플 S-3 및 S-8을 개별적으로 부피비 30/70의 0.25M NaOH 및 EtOH의 혼합물 중에서 4℃에서 6분 동안 처리하였다. PBS 중에 주입하고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 마이크로원심분리 튜브를 반전시키고, 입자의 응집능을 시각적 검사에 의해 평가하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, S-1 및 S-5인 NSTMP는 튜브를 반전시킨 직후에 분산되기 시작한 반면에, S-3 및 S-8인 STMP는 전체 관찰 기간 (약 10분) 전반에 걸쳐 분산되지 않고 튜브의 바닥에 응집된 채로 유지되었다.

[0322] 유사한 제2 실험을, 동일한 입자 현탁액을 HA 용액 중에 주입하고, 샘플을 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션함으로써 수행하였다. 튜브를 반전시킨 직후에, NSTMP를 포함한 입자 중 어떠한 것도 분산되지 않았으며; 도 2를 참조한다. 이는, 입자가 겔 용액 중에 급속하게 확산하는 것을 막는 HA의 더 높은 점도로 인한 것일 가능성이 있다. 실험 전반에 걸쳐 응집된 채로 유지되었던 S-1와는 달리, S-5는 튜브를 반전시키고 나서 2분 후에 HA 중에 분산되기 시작하였다. 어떠한 하나의 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 이는 입자 간 및 입자 표면과 HA 사이의 상호작용에 영향을 미치는 S-1에서의 더 높은 PEG 함량과 관련되어 있을 수 있으며, 따라서 HA 중에서의 S-5의 확산은 S-1의 확산보다 덜 방해받았다. S-8은 PBS 중에 주입 및 인큐베이션한 후 응집된 채로 유지되기는 하였지만, 이는 HA 용액 중에서 더 분산성인 것으로 보였다. 대조적으로, S-8보다 더 적은 PEG를 함유하는 S-3은 PBS 및 HA 용액 둘 다 중에서 응집될 수 있었다. 이들 데이터는 STMP의 응집 및 분산이 입자 조성 및 STMP가 주입되는 매질의 특성 둘 다에 의해 영향을 받을 수 있음을 나타낸다.

[0323] 제3 실험에서는, S-1, S-2, S-3, S-4, S-5, S-6, S-7 및 S-8을 함유하는 샘플을 PBS 중에서 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 튜브를 반전시킴으로써 응집능을 평가한 후, 벤치 상의 튜브를 두드림으로써 더 강한 교반을 적용하였으며, 이는 입자 응집체가 튜브의 바닥으로부터 탈착되도록 하였다. 이어서, 응집체의 완전성을 상이한 제제 중에서 검사 및 비교하였다. 도 3에 제시된 바와 같이, S-3 (1 퍼센트의 PLGA-PEG)은 튜브의 바닥으로부터 탈착된 후, 통합된 단일 응집체로서 유지되었다. 이에 비해, S-8 (10% PLGA-PEG) 중 대부분의 입자는

큰 응집체로서 유지되기는 하였지만, 다수의 분산된 작은 응집체 또는 입자가 튜브 내에서 가시적이었다. 더 강한 교반을 사용한 검정은 상이한 입자 제제의 응집능의 추가 구별을 가능하게 하였다. 종합하면, 데이터는 더 낮은 PEG 함량을 갖는 STMP가 일반적으로 더 높은 PEG 함량을 갖는 STMP보다 더 강하고 더 많은 통합된 응집체를 형성함을 시사한다.

실시예 6. 마이크로입자에 대한 PBS/EtOH로의 표면 처리의 영향

NaOH는 중합체의 부분 분해를 유발하여 입자의 표면 특성의 빠른 개선으로 이어질 수 있는 강염기이기 때문에, pH 7.4의 중성 포스페이트 완충 염수 (PBS) 용액을 NaOH에 대한 대체물로서 평가하였으며, 마이크로입자에 대한 PBS/EtOH를 사용하는 표면 처리의 영향을 연구하였다. 표면 처리 절차는 NaOH 용액을 PBS (pH 7.4)로 대체한 것을 제외하고는 실시예 2에 기재된 절차와 동일하였다. 실험은 빙조 내에서 대략 4°C에서 수행되었다. 상세한 제제 조성 및 표면 처리 조건은 표 3에 열거되어 있다. 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 응집능은 실시예 3에 기재된 절차에 따라 시험되었다.

표 3. 제제 조성 및 PBS/EtOH로의 표면 처리 조건

처리 전 입자 ID	조성	약물 로딩	배치 크기 (mg)	PBS/EtOH (v/v)	처리 시간 (분)	STMP ID
S-11	99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG	11.1%	200	30/70	3	S-21
S-19		11.8%	500			S-22
			500			S-23
			500		6	S-24
S-20		0%	200		6	S-25
			200		12	S-26

응집능 시험의 결과는 NaOH/EtOH로의 표면 처리와 유사하게, PBS/EtOH로 처리된 모든 STMP는 PBS 중에 주입하고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 응집체를 형성할 수 있었음을 입증하였다. 응집체는 완전한 교반에 대해 안정하고 저항적인 것으로 보였으며; S-21의 사진인 도 4를 참조한다. 이들 STMP와, NaOH/EtOH의 처리에 의해 생성된 STMP 사이에는, 시험관내 응집 검정 (절차는 실시예 3에 기재된 바와 같이 수행되었음) 하의 입자 응집능에 있어서 뚜렷한 차이가 없었다. 약물-로딩된 STMP 및 비어있는 STMP 둘 다는 PBS 중에서 응집될 수 있었으며, 이는 표면 처리 공정이 약물을 포함하거나 포함하지 않는 다양한 입자 제제와 우수한 상용성을 가질 가능성이 있음을 시사한다.

실시예 7. NaOH(수성)/EtOH를 사용하는 표면 처리 조건의 변형

NaOH(수성)/EtOH로의 표면 처리 조건을 추가로 최적화하기 위해, 표면 처리에 대한 다양한 파라미터, 예컨대 NaOH 농도, 수성/EtOH 비, 및 처리 시간의 영향을 연구하였다 (표 4). 본 실시예에서는, 수용액 대 EtOH의 비와 독립적인 변수로서, 실시예 2에서와 같이 단지 수성 상 중 NaOH의 물농도를 사용하는 것 대신에, 전체 수성/EtOH 혼합물 중 NaOH의 전체 몰 농도가 사용되었음은 주목할만하다. 예를 들어, 실시예 2에서의 0.25M NaOH (수성)/EtOH (v/v: 30/70)는 수성/EtOH (v/v: 30/70) 혼합물 중 0.075M의 NaOH와 동가이다. 따라서, 수성 대 EtOH의 부피비를, 혼합물 중 NaOH의 동일한 총량으로, 30/70으로부터 50/50 및 70/30으로 변형시켰다. 추가로, 수용액 대 EtOH의 비를 변경시키지 않으면서 NaOH의 양을 10배 또는 100배 감소시켰다. 비슷한 표면 처리 유효성이 달성되도록 상이한 처리 시간을 선택하였다. 마이크로입자에 대한 표면 처리 절차는 실시예 2와 동일하였다.

표 4. 변형된 NaOH(수성)/EtOH STMP에 대한 상세한 배치 정보

표면 처리 전 마이크로입자	배치 크기 (mg)	H ₂ O/EtOH 혼합물 중 NaOH 농도 (M)	H ₂ O/EtOH 비 (v/v)	처리 시간 (분)	STMP ID
S-27 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL = 11.3%	200	0.075	50/50	10	S-28
	200		50/50	20	S-29
	200		70/30	15	S-30
	200		70/30	30	S-31
	200	0.0075	30/70	3	S-32
	200		30/70	10	S-33
	200	0.00075	30/70	3	S-34
	200		30/70	10	S-35

실시예 8. 마이크로입자에 대한 HCl/EtOH를 사용하는 표면 처리의 영향

상기 시험된 염기성 pH (실시예 2 및 실시예 7) 또는 중성 pH (실시예 6)의 수용액을 사용하여 표면 처리하여, 산성 pH의 수용액의 영향을 실시예 8에서 평가하였다. HCl을 대표적인 산으로서 선택하였다. 표 5에 제시된 바와 같이, 마이크로입자를 H₂O/EtOH (v/v: 30/70) 혼합물 중 0.075 M 또는 0.0075 M의 HCl 각각 중에서 3분 동안 처리하였다. HCl/EtOH 표면 처리 절차는 HCl (수성)을 사용하여 NaOH (수성)를 대체한 것을 제외하고는 실시예 2에서와 동일하였다.

표 5. HCl/EtOH 처리된 STMP의 상세한 배치 정보

표면 처리 전 마이크로입자	배치 크기 (mg)	H ₂ O/EtOH 혼합물 중 HCl 농도 (M)	H ₂ O/EtOH 비 (v/v)	처리 시간 (분)	최종 표면 처리된 입자
S-27 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL = 11.3 %	200	0.075	30/70	3	S-36
	200	0.0075	30/70	3	S-37

실시예 9. 습윤 마이크로입자에 대한 표면 처리

먼저 NSTMP 건조 분말을 상기 실시예에 예시된 바와 같은 수용액 중에 재현탁시킴으로써 NSTMP에 대해 표면 처리를 수행하는 것 이외에도, 건조 전의 NSTMP (즉, "습윤" 마이크로입자)에 대한 표면 처리 가능성을 또한 평가하였다. "습윤" NSTMP를 사용하는 표면 처리 단계를 STMP의 규모 확대 제조의 전체 공정에 통합하는 것이, NSTMP의 건조 분말을 사용하는 단계보다 더 용이할 것으로 예상된다. 실시예 1에 제시된 바와 같이 동결건조 전의 "습윤" NSTMP를 수득한 후, 현탁액의 분취물을 동결건조시켜, 부피당 입자 질량을 결정하였다. 이어서, 입자 현탁액을 농축 또는 희석하여, 그에 따라 원하는 농도에 도달하도록 하고, 원하는 온도로 냉각시켰다. 이어서, 표면 처리에 필요한 다른 시약을 현탁액에 첨가하여, 표 6에 기재된 바와 같은 원하는 조건 (예를 들어, 각각의 화학 시약의 농도)에 도달하도록 하여, 표면 처리 공정을 시작하였다. 표면 처리 공정의 나머지는 건조 입자에 대해 실시예 2에 기재된 바와 같았다. 상세한 배치 정보 및 실험 조건은 표 6에 열거되어 있다.

[0339] 표 6. "습윤" 마이크로입자에 대한 표면 처리의 상세한 배치 정보 및 실험 조건

표면 처리 전 마이크로입자	배치 크기 (mg)	최종 표면 처리 용매			처리 시간 (분)	STMP ID
		용질 (염기, 산 또는 염)	H ₂ O/EtOH 혼합물 중 용질 농도 (M)	H ₂ O/EtOH 비 (v/v)		
S-38 (99% PLGA 7525 4A, 1% PLGA-PEG) DL = 11.6 %	450	NaOH	0.075	30/70	3	S-39
	450		0.0075	30/70	10	S-40
	450		0.075	70/30	15	S-41
	450		0.00075	70/30	30	S-42
	450	HCl	0.0075	30/70	3	S-43
	450	KCl	0.075	30/70	20	S-44
	450		0.35	30/70	20	S-45

[0340]

[0341] 실시예 10. 시험관내 입자 응집능의 최적화된 평가 방법

[0342] 시험관내 입자 응집능의 평가 방법을 개선시키기 위해, 오비탈 진탕기를 사용하여 실시예 3에 사용된 수동 교반을 대체하였다.

[0343] PBS 중 200 mg/mL의 STMP 현탁액 50 마이크로리터를, 영구 27-게이지 바늘을 갖춘 1 mL 인슐린 시린지 (테루모 또는 이지 터치 브랜드)를 사용하여 16-mm 둥근 바닥 유리 시험 튜브 내에서 37°C로 미리-가온된 PBS 2 mL 중에 주입하였다. 이어서, 시험 튜브를 수조 내에서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 마이크로입자의 응집능을, 오비탈 진탕기 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific)TM 멀티-플랫폼 진탕기: 카탈로그 번호 13-687-700) 상에서 400 rpm에서 30초 동안 진탕한 후에 시각적 검사 및/또는 영상화에 의해 평가하였다. 이어서, 입자/응집체를 함유하는 시험 튜브를 입자 응집능의 시각적 평가를 위해 수평으로 회전시켰다. NSTMP를 대조군으로서 사용하였다.

[0344] 도 17에 제시된 바와 같이, 실시예 7 및 8에서의 모든 STMP는 2시간 인큐베이션한 후에 응집체를 형성하였으며, 응집체가 오비탈 진탕기 상에서 30초 진탕시킨 후에 대부분 무손상인 채로 유지되었다. 대조적으로, S-27에서의 NSTMP는 동일한 교반 후에 완전히 분산되었다. 실시예 2에 기재된 S-12는 상이한 조건 하에 처리된 마이크로입자의 응집능을 비교하기 위해 본 평가에 포함되었다. 이러한 결과는, 실시예 7 및 8에서의 모든 변형된 표면 처리 조건이 S-12의 응집능과 유사한 응집능을 갖는 STMP를 생성시켰음을 시사한다.

[0345] 도 18에 제시된 바와 같이, 실시예 9에서의 모든 STMP (S-39, S-40, S-41, S-42, S-43, S-44, S-45)는 2시간 인큐베이션한 후에 응집체를 형성하였으며, 응집체가 오비탈 진탕기 상에서 30초 진탕시킨 후에 대부분 무손상인 채로 유지된 반면에, NSTMP (S-38)는 동일한 교반 후에 완전히 분산되었다. S-42, S-44 및 S-45는 도 18에서의 다른 STMP 샘플 뿐만 아니라 도 17에서의 건조 입자에 대한 표면 처리보다 더 잘 응집되는 것으로 보였다. 이러한 결과는, 습윤 마이크로입자에 대한 표면 처리의 성공 및 가능성을 입증한다.

[0346] 실시예 11. 약물 로딩의 결정

[0347] 약물 로딩을 UV-Vis 분광광도측정법에 의해 결정하였다. 수니티닙 (10 mg 총 중량)을 함유하는 마이크로입자를 무수 DMSO (1 mL) 중에 용해시키고, 약물의 농도가 약물의 UV 흡광도의 표준 곡선의 선형 범위 내일 때까지 추가로 희석하였다. 약물의 농도는 UV 흡광도를 표준 곡선과 비교함으로써 결정되었다. 약물 로딩은 마이크로입자에 대한 약물의 중량비로서 정의된다.

[0348] 실시예 12. 시험관내 약물 방출 연구

[0349] 수니티닙 (10 mg 총 중량)을 함유하는 마이크로입자를 6-mL 유리 바이알 내에서 1% 트윈 20을 함유하는 PBS (4 mL) 중에 현탁시키고, 150 rpm에서 진탕 하에 37°C에서 인큐베이션하였다. 미리 결정된 시점에, 상청액 3 mL를 입자가 바이알의 바닥에 침강된 후에 회수하고, 새로운 방출 매질의 3 mL로 대체하였다. 상청액 중 약물 함량

을 UV-Vis 분광광도측정법 또는 HPLC에 의해 결정하였다. 대안적으로, 도 5에 제시된 바와 같이 가속된 시험관 내 약물 방출 속도를 결정하기 위해, 상기 절차를 50℃에서 실행할 수 있다.

[0350] 실시예 13. 마이크로입자에 대한 표면 처리의 영향에 관한 연구

[0351] 응집능 이외에도, 표면 처리의 가능성을 완전히 평가하기 위해 마이크로입자의 다른 특성에 대한 표면 처리의 영향을 또한 연구하였다. 표 7에 제시된 바와 같이, 일반적으로, 더 장기간 동안 처리된 STMP (실시예 2에서)의 수율 및 약물 로딩은 더 단기간 동안 처리된 것들보다 약간 더 낮았으며, 이는 0.25M NaOH/EtOH (v/v: 3:7)에서, STMP를 높은 수율 및 로딩으로 제조하기 위해서는 시간 윈도우가 좁음 (몇 분 정도)을 시사한다. 그러나, 실시예 7에 제시된 변형된 조건 하에, 처리 시간은 DL 및 수율 (표 7) 뿐만 아니라 응집능을 감소시키지 않으면서, 수집분으로 추가로 연장될 수 있다 (실시예 10). 실시예 8에서 HCl(수성)/EtOH으로 처리된 STMP (S-36 및 S-37)는 비교적 높은 수율을 가지면서, 표면 처리 전 DL을 유지하였다. 또한, 실시예 9에서 습윤 마이크로입자에 대한 표면 처리에 의해 제조된 STMP (S-42, S-44 및 S-45)는 실시예 7 및 8에서 건조 입자에 대한 표면 처리에 의해 제조된 STMP와 비슷한 수율을 가지면서, 표면 처리 전 DL을 또한 유지하였다.

[0352] 표 7. STMP의 수율 및 약물 로딩

샘플	수율	표면 처리 전 약물 로딩 (DL)	표면 처리 후 약물 로딩
S-2	51%	18.0%	14.2%
S-3	50%	18.0%	15.3%
S-4	36%	18.0%	6.3%
S-6	30%	18.9%	15.0%
S-7	35%	18.9%	14.7%
S-8	28%	18.9%	11.6%
S-10	67%	18.3%	18.6%
S-12	68%	11.1%	11.6%
S-14	70%	11.9%	12.0%
S-16	56%	2.15%	2.11%
S-28	43%	11.3%	11.8%
S-29	49%	11.3%	11.0%
S-30	60%	11.3%	10.1%
S-31	61%	11.3%	10.6%
S-32	44%	11.3%	12.0%
S-33	48%	11.3%	11.5%
S-34	49%	11.3%	11.5%
S-35	58%	11.3%	12.0%
S-36	61%	11.3%	10.3%
S-37	69%	11.3%	11.6%
S-42	44%	11.6%	11.2%
S-44	50%	11.6%	12.0%
S-45	43%	11.6%	12.1%

[0353]

[0354] 도 6은 NSTMP (S-1) 및 동일한 배치의 NSTMP로부터 생성된 STMP (S-2 및 S-3)의 대표적인 시험관내 약물 방출 프로파일을 도시한다. 종합하면, 표면 처리 전후의 마이크로입자에 대한 방출 프로파일은, STMP의 초기 방출 속도가 NSTMP의 초기 방출 속도보다 더 낮은 것을 제외하고는 유사하였다. 이는 표면 처리 조건 하에, 마이크

로입자 표면에 또는 그 근처에 결합된 약물 분자가 표면 처리 공정 동안 제거되었을 수 있음을 시사한다.

[0355] 실시예 14. 표면 처리된 마이크로입자의 습윤성

[0356] STMP 및 NSTMP의 대표적인 배치의 습윤성은 워시번(Washburn) 방법을 사용하여 특징화되었다. 간략하게, 필터 베이스를 갖춘 2개의 유리 모세관에 개별적으로 동등한 질량의 STMP 및 NSTMP 건조 분말을 채웠다. 이어서, 모세관의 바닥을 물이 있는 비커 내로 삽입하였으며, 물은 모세관 작용으로 인해 시간 경과에 따라 튜브 내로 흡인되었다. 튜브의 질량 및 물의 높이의 증가를 튜브 내에서 시간의 함수로서 결정하였다. 수분 흡수 속도는 NSTMP를 함유하는 튜브 내에서 비교적 빨랐지만, STMP의 경우에는 비교적 느렸다. 유사하게, 시험 종료 시에, 튜브의 질량 증가는 NSTMP의 경우에 STMP의 경우보다 훨씬 더 높았으며, 이는 표면 개질이 입자 표면으로부터의 계면활성제 또는 계면활성제 및 중합체 둘 다의 제거로 인해 마이크로입자의 습윤성의 감소로 이어짐을 나타낸다.

[0357] 실시예 15. 샘플 S-10, S-12, S-14, S-16 및 S-18의 제조, 및 그의 약물 방출 프로파일의 연구

[0358] 샘플 S-10 내지 S-16 및 S-18을 1 내지 3.6 그램의 더 큰 규모로 제조하였다. 이들 배치의 수율 및 약물 로딩은 상기 표 6에 제시되어 있다. 약물 로딩이 표면 처리에 의해 유의하게 변하지 않았음은 주목할만하다. 이들 STMP 샘플의 평균 입자 크기는 표면 처리 전의 상응하는 NSTMP의 평균 입자 크기와 유사하였다 (데이터는 제시되지 않음). 도 7에 제시된 바와 같이, 더 큰 규모로 제조된 STMP (S-14 및 S-16)의 방출 프로파일은 상응하는 NSTMP와 유사하였으며, 이는 표면 처리 공정이 전체 약물 방출에 대해 최소의 영향을 미침을 나타낸다.

[0359] 실시예 16. 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 주사성 및 용량 일관성

[0360] STMP (ST-1-5, 대략 10 퍼센트 약물 로딩)의 대략 200 mg/mL의 현탁액을, 2 mg/mL의 HA를 함유하는 5배 희석된 프로비스크® 용액 중에 마이크로입자를 현탁시킴으로써 제조하였다. 실온에서 2시간의 인큐베이션 기간 후, STMP 현탁액 10 μ L를 27-게이지 바늘이 부착된 50 μ L 해밀턴(Hamilton) 시린지에 로딩하였다. STMP를 잠시 볼텍싱하여 완전히 현탁시킨 후, 시린지를 수평으로 2분 동안 유지하고, 수직으로 2분 동안 유지한 후에, 마이크로원심분리 튜브에 주사하였다. 주사를 3개의 상이한 시린지를 사용하여 반복하고, 각각의 시린지를 3회 시험하였다. 이어서, 각각의 튜브 내의 STMP를 DMSO 중에 용해시키고, 약물의 용량을 UV-Vis 분광광도측정법에 의해 결정하였다. 표 8에 제시된 바와 같이, 동일한 시린지를 사용하는 주사들 사이에서 및 상이한 시린지들 사이에서 탁월한 용량 일관성이 관찰되었으며, 이는 프로비스크® 중에 희석된 STMP 현탁액이 실온에서 충분한 양의 시간 동안 안정하게 유지되어, 비교적 작은 부피의 주사 (예를 들어, 10 μ L)의 일관된 용량을 가능하게 하였음을 시사한다.

표 8. STMP의 주사성 및 용량 일관성

샘플 명칭	UV 판독치	용량 (mg)	시린지당 평균 용량 n=3 (mg)	표준 편차 (mg)	표준 편차 (%)	평균 용량 n=9 (mg)	표준 편차 (mg)	표준 편차 (%)
시린지 1-a	1.019	.1966	.1974	.0140	7.0942			
시린지 1-b	.953	.1838						
시린지 1-c	1.098	.2118						
시린지 2-a	1.136	.2191	.2058	.0122	5.9332	.2031	.0129	6.3345
시린지 2-b	1.052	.2029						
시린지 2-c	1.012	.1952						
시린지 3-a	1.052	.2029	.2062	.0156	7.5633			
시린지 3-b	1.157	.2232						
시린지 3-c	.998	.1925						

실시예 17. 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 응집에 대한 마이크로입자 농도 및 입자 희석제의 영향

STMP의 응집에 대한 입자 농도 및 희석제의 영향을 연구하기 위해, 5배 희석된 프로비스크® 중 2종의 상이한 마이크로입자 농도 (100 mg/mL 및 200 mg/mL)의 STMP 현탁액 (50 μ L)을 PBS 또는 HA 용액 4 mL 중에 주입하고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.

도 8C 및 도 3D의 상단 패널에 도시된 바와 같이, 희석된 프로비스크® 중 200 mg/mL의 STMP는 37°C에서 2시간 인큐베이션한 후에 PBS 및 HA 둘 다 중에서 통합된 응집체를 형성할 수 있었다. PBS 중에 현탁된 200 mg/mL의 STMP에 비해, 희석된 프로비스크® 중 200 mg/mL의 STMP의 응집이 더 느리게 보였지만, 응집체는 시간 경과에 따라 더 통합되었으며, 이는 입자 희석제 중 HA 분자가 STMP 간의 접촉을 방해하여, 응집 과정을 저속화시킬 수 있음을 시사한다. 다른 한편으로는, 그의 점탄성 특성으로 인해, HA는 입자가 국제화된 채로 유지되도록 하여, STMP가 응집체를 형성하기에 충분한 시간을 허용할 수 있다. HA 중에서 형성된 입자 응집체는 또한 PBS 중에서 형성된 입자 응집체보다 더 구형인 형태를 갖는 것으로 보였으며, 이는 점탄성 용액이 입자 희석제로서 사용되는 경우에, STMP 응집의 전반적 성능을 개선하기 위해 희석제 농도의 최적 범위가 확인될 필요가 있음을 시사한다.

2시간 인큐베이션한 후, 응집체의 강도를, 시험 튜브를 오비탈 진탕기 상에서 250 rpm에서 진탕시킴으로써 시험하였다. 도 8C 및 도 8D의 하단 패널에 도시된 바와 같이, 응집체는 마이크로입자를 분산시키지 않으면서 또는 제한적으로 분산시키면서, 진탕에 의해 생성된 전단 응력을 견딜 수 있었다.

이에 비해, 100 mg/mL의 STMP는 PBS 중에서 응집체를 형성하는 것 (상단 패널, 도 8A)으로 보이기는 하였지만, 상기 응집체는 PBS 중 200 mg/mL의 STMP의 응집체 (상단 패널, 도 8C)보다 덜 치밀한 것으로 보였으며, 교반 하에 개별 마이크로입자로 해체되는 경향이 있었다 (하단 패널, 도 8A). 추가로, 100 mg/mL의 STMP는 2시간 인큐베이션 기간의 종료 시에 HA 중에서 1개의 통합된 응집체를 형성할 수 없었으며 (상단 패널, 도 8B), 다수의 STMP는 250 rpm에서 진탕 시에 HA 중에 분산되었다 (하단 패널, 도 8B). 입자 희석제 중 HA 분자와 유사하게, 시험 매질 중 HA 분자는 입자-입자 접촉을 추가로 감소시켜, 통합된 응집체가 형성될 기회를 감소시킬 수 있다. 이러한 결과는, 아마도 증가된 평균 입자-입자 거리 및 입자 간 직접 접촉의 감소된 기회로 인해, 더 낮은 마이크로입자 농도에서 STMP의 응집능이 감소됨을 시사한다. 응집은 또한 시험 매질 중 다른 분자, 예컨대 HA에 의

해 추가로 방해받을 수 있다.

- [0368] 요약하면, STMP의 응집은 입자 농도, 입자 회석제, 및 입자가 전달되는 환경에 의해 영향을 받을 수 있다. 종합하면, 데이터는 적절한 조건 하에, STMP가 다양한 입자 회석제 및 시험 매질에서 우수한 응집능을 가짐을 입증한다.
- [0369] 실시예 18. 소 눈에서의 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 생체의 응집
- [0370] 유리체내 주사 후 STMP의 생체의 응집능을 평가하기 위해, 적출된 소 눈 (메릴랜드주 카톤스빌 소재의 제이.더블유. 트루스 앤드 손즈(J.W. Treuth & Sons))을 사용하였다. 눈은 사용 전에 얼음 상에서 유지되었다. 간략하게, 5배 회석된 프로비스크® 중에 현탁된 200 mg/mL의 S-10인 STMP 30 μ L를, 27-게이지 바늘을 갖춘 0.5 mL 인슐린 시린지 (테루모)를 사용하여 소 눈의 중심 유리체에 주사하고, 3회의 주사를 각각의 소 눈 내에서 상이한 위치에서 수행하였다. 37°C에서 2시간 인큐베이션한 후, 눈을 절개하고, STMP의 응집체를 해부 현미경을 사용하여 검사하였다. 도 9에 제시된 바와 같이, 주사된 STMP는 소 유리체 내에서 통합된 응집체를 형성하였으며, 뚜렷한 입자 분산은 관찰되지 않았다.
- [0371] 실시예 19. 토끼 눈에서의 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 생체내 응집
- [0372] 토끼 눈에서의 표면 처리된 마이크로입자의 생체내 응집을 연구하기 위해, PBS (도 10A) 또는 5배 회석된 프로비스크® (도 10B) 중에 현탁된 200 mg/mL의 S-10인 STMP 50 μ L를, 27 게이지 바늘을 갖춘 0.5 mL 인슐린 시린지 (테루모)를 사용하여 더치 벨티드 토끼 눈의 중심 유리체에 주사하였다. 투여하고 나서 4일 후, 토끼를 희생시키고, 눈을 적출하고, 즉시 동결시켰다. 동결된 눈을 절반으로 자르고, 눈의 뒤쪽 절반을 실온에서 3분 동안 해동시켜, 도 10A 및 도 10B의 좌측 사진에 제시된 바와 같이 안배로부터 유리체가 분리되도록 하였다. 입자를 함유하는 동결된 유리체를 카세트에 넣어, 유리체가 완전히 해동되도록 하였다. 유리체 내의 STMP의 응집체는 검자를 사용하여 유리체로부터 용이하게 분리될 수 있었으며, 토끼 눈에서 통합된 STMP 응집체의 형성을 제공하였다.
- [0373] 실시예 20. 토끼에서의 유리체내 (IVT) 주사 후, 수니티닙-캡슐화 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 분포, 내약성 및 약동학
- [0374] STMP 및 NSTMP의 분포 및 내약성을 마이크로입자의 유리체내 주사 후의 유색 뉴질랜드 토끼 (F1)에서 연구하였다. 프로비스크®를 PBS 중에 5배 회석하고, 이를 회석제로서 사용하여, 주사를 위한 약 200 mg/mL의 입자 현탁액을 제조하였다. 상세한 연구군 및 조건은 표 9에 제시되어 있다.
- [0375] 안구 표면 형태, 전안부 및 후안부 염증, 백내장 형성 및 망막 변화를 평가하기 위해, 투여 후 최대 7개월 동안 슬릿 램프 생체현미경 및 간접 검안경을 사용하여 완전 안구 검사를 수행하였다. 망막 렌즈를 사용하여 유리체 내의 마이크로구체의 위치, 형태 및 분포를 시험하였다. 적출되고 고정된 눈에 대해 조직학적 분석을 또한 최대 7개월 동안 수행하였다. 최대 7개월 동안 미리 결정된 시점에, 다양한 안구 조직 (예를 들어 유리체, 망막, 및 RPE/맥락막) 및 혈장 중 수니티닙의 약물 수준 (ng/g)을 또한 분석하였다. 도 11A는 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)를 주사한 후의 대표적인 1-개월 조직학 영상을 도시하고, 도 11B는 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)를 주사한 후의 대표적인 1-개월 조직학 영상을 도시한다.

[0376] 표 9. 토끼 연구군 및 투여 조건에 대한 상세한 정보

마이크로구체 유형		군 #	마이크로구체 질량	*SM 용량	마이크로구체 약물 로딩	주사 부피
표면 처리됨	약물- 로딩됨	#1	2 mg	0.2 mg	10%	10 uL
		#2	10 mg	1.0 mg	10%	50 uL
		#3	10 mg	0.2 mg	2%	50 uL
	비어있음	#7	2 및 10 mg	없음	없음	10 uL (좌안) 50 uL (우안)
표면 처리되지 않음	약물- 로딩됨	#4	2 mg	0.2 mg	10%	10 uL
		#5	10 mg	1.0 mg	10%	50 uL
		#6	10 mg	0.2 mg	2%	50 uL
	비어있음	#8	2 및 10 mg	없음	없음	10 uL (좌안) 50 uL (우안)

[0377]

[0378] *SM = 수니티닙 말레이트 용량

[0379] 투여 직후에, 마이크로구체는 모든 주사에 대해, 데포로서의 유리체 내의 주사 부위에 국재화된 채로 유지되었다. 1 및 2개월에서, 망막 렌즈를 사용하는 안저 검사는, STMP가 주사된 눈에서, 대부분의 입자 주사가 유리체 내에서 분산되지 않고 통합된 채로 유지되며, 시각 장애 또는 교란이 관찰되지 않았음을 나타내었다. 대조적으로, 입자 분산은 NSTMP가 주사된 눈에서 더 흔하게 관찰되었다.

[0380] 최대 7개월 동안의 조직학적 분석은, 전반적으로 주사가 안구 염증 또는 독성의 최소 증거를 가져서 내약성이 우수하였음을 나타내었다. 망막 독성의 증거 (얇아짐 및 변성 등)는 어떠한 처리를 사용하여도 관찰되지 않았다. STMP를 사용하면, 염증이 관찰된 유일한 눈은 주사-관련 수정체 외상/백내장 및 연관된 속발성 수정체-유발 포도막염을 갖는 것들이었으며, 이는 STMP가 아니라 주사 절차와 연관된 것으로 여겨지고; 표면 처리된 마이크로구체가 투여된 눈에서의 염증의 다른 증거는 관찰되지 않았다 (도 11, 좌측). NSTMP가 투여된 눈 중 일부에서, 매우 경증이지만 존재하는, NSTMP와 연관된 것일 수 있는 유리체 내의 염증이 관찰되었다 (도 11, 우측). 이러한 결과는, 표면 처리가 시각 장애 또는 교란을 유발할 수 있는 유리체 내에서 입자 분산의 기회를 감소시킬 뿐만 아니라, 또한 마이크로구체와 연관된 잠재적인 안내 염증을 감소시켜 처리의 전반적 안전성을 개선시킬 수 있음을 시사한다.

[0381] 도 14, 15 및 16에 제시된 바와 같이, 수니티닙 말레이트 1 또는 0.2 mg을 함유하는 STMP를 투여받은 토끼의 망막 또는 RPE/맥락막 중 수니티닙 수준은 각각 1, 2 및 4개월에서 VEGFR 및 PDGFR에 대한 수니티닙의 K_i 를 초과하였다. 혈장 중 수니티닙의 낮은 수준은 단지 1 및 2개월에서만 검출되었다.

[0382] 실시예 21. 입자 중 약물 순도 및 불순물의 결정

[0383] 샘플 S-12 (10.5 mg)를 호박색 바이알에 측정해 넣었다. N,N-디메틸아세트아미드 (0.3 mL) 및 아세토니트릴 (0.6 mL)을 첨가하여 입자를 용해시켰다. 물 (2.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 완전히 혼합하였다. N,N-디메틸아세트아미드/아세토니트릴/물 (v/v 1:2:7) 혼합물 중 입자의 최종 농도는 3.5 mg/mL이었다. STMP S-12 중 활성 화합물의 순도를 HPLC에 의해 결정하였으며, 이는 표 10에 보고되어 있다. 이러한 결과는, 표면 처리가 캡슐화된 약물의 순도에 영향을 미치지 않았음을 시사한다.

[0384] 표 10. STMP 중 약물 순도의 HPLC 분석

피크 번호	체류 시간	면적 (%)
1	0.24	0.157
2	0.78	0.283
3	0.82	0.044
4	1.00	99.39
5	1.12	0.046
6	1.41	0.084

[0385]

[0386] 실시예 22. 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 평균 크기 및 크기 분포의 측정

[0387] S-12 수 밀리그램을 물 중에 현탁시켰다. 평균 입자 크기 및 분포를, 쿨터 멀티사이저(Coulter Multisizer) IV (캘리포니아주 브레아 소재의 벙크만 쿨터, 인크.(Beckman Coulter, Inc.))를 사용하여 결정하였다. 도 12에 제시된 분포는 하기 통계를 갖는다: D10 20.98 μm , D50 32.32 μm , D90 41.50 μm , 평균 31.84 μm , 및 표준 편차 8.07 μm .

[0388]

실시예 23. 입자 현탁액 중 내독소 수준의 결정

[0389] 마이크로입자 (5-10 mg, S-12)를 생물안전 캐비닛 내에서 멸균 바이알에 첨가하였다. 입자를 내독소-무함유 PBS 중에 현탁시켰다. 독신센서(ToxinSensor)TM 발생원성 LAL 내독소 검정 키트 (뉴저지주 피스카타웨이 소재의 겐스크립트 유에스에이 인크.(GenScript USA Inc.)) 및 제조업체에 의해 제공된 지침서를 사용하여, 샘플의 총 내독소 수준을 측정하였다. S-12는 10 $\mu\text{EU/mg}$ 미만의 낮은 내독소 수준을 가졌다.

[0390]

실시예 24. 독성 연구

[0391] 단일 IVT 주사 후 최대 7일 동안 수니티닙 말레이트 (유리 약물)의 안구 내약성 및 독성을 평가하기 위해, 급성 비-GLP IVT 연구를 수행하였다. 수니티닙 말레이트를 포스페이트 완충 염수 중에 제제화하고, 눈당 0.125 또는 1.25 mg로 양측에 주사하였다 (0.1 mL). 1.25 mg/눈 용량에서, 수니티닙과 관련된 조직학적으로 유의한 소견은 잔류 시험 물품, 수정체 공포/변성, 유리체에서의 경증 내지 최소의 염증 세포 침윤, 망막 변성, 박리, 및 괴사를 포함하였다. 독성학적으로 유의한 소견은, 무관찰 부작용 수준 (NOAEL) 용량으로 여겨지는 0.125 mg/눈 용량에서 관찰되지 않았다.

[0392]

도 13A, 도 13B 및 도 13C는 각각 유색 토끼로부터의 망막, 유리체 및 혈장 중 수니티닙 말레이트에 대한 선택적 PK 프로파일을 도시한다.

[0393]

실시예 25. 수니티닙 마이크로입자 (표면 처리되지 않음)의 제조

[0394] PLGA (555 mg) 및 PLGA-PEG5K (5.6 mg)를 DCM (4 mL) 중에 용해시켰다. 수니티닙 말레이트 (90 mg)를 DMSO (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 중합체 및 약물 용액을 혼합하였다. 생성된 반응 혼합물을 0.22 μm PTFE 시린지 필터를 통해 여과하였다. 생성된 반응 혼합물을 250 mL 비커 내에서 PBS 중 1% PVA (200 mL)로 희석한 다음, 5,000 rpm에서 1분 동안 균질화시켰다. (중합체/약물 용액을 균질화 조건을 사용하여 수성 상에 붓고, 5,000 rpm에서 1분 동안 균질화시켰음.) 이어서, 반응물을 생물안전 캐비닛 내에서 실온에서 3시간 동안 800 rpm으로 교반하였다. 입자를 비커 내에서 30분 동안 침강되도록 하고, 상청액 대략 150 mL를 가만히 따라내었다. 마이크로입자 현탁액을 56 X g에서 4.5분 동안 원심분리하고, 용매를 제거한 다음, 마이크로입자를 물로 3회 세척하였다. 마이크로입자 크기 및 크기 분포를 동결건조 전에 쿨터 멀티사이저 IV를 사용하여 결정하였다. 마이크로입자를 프리존 4.5 리터 벤치탑 동결건조기를 사용하여 동결건조시켰다. 광 노출은 전체 공정 전반에 걸쳐 회피되었다.

[0395]

실시예 26. 표면 처리된 수니티닙 마이크로입자의 제조를 위한 일반적 절차

[0396]

마이크로입자 건조 분말을 칭량하고, 작은 비커에 넣고, 교반 막대를 첨가하였다. 비커를 빙조에 넣고, 약 4°C로 냉각시켰다. 물 중 NaOH (0.25M)를 EtOH와 3:7 (v/v)로 혼합하고, 약 4°C로 냉각시킴으로써, NaOH/EtOH 용액을 제조하였다. 차가운 NaOH/EtOH 용액을 교반하면서 마이크로입자를 함유하는 비커에 첨가하여, 100 mg/mL의 입자 현탁액을 제공하였다. 현탁액을 약 4°C에서 3분 동안 교반하고, 여과 장치에 부어, NaOH/EtOH 용액을

신속하게 제거하였다. (여과 장치는 사용 전에 -20℃ 동결기 내에서 예냉될 필요가 있었음.) 여과한 후, 마이크로입자를 여과 장치 내에서 빙냉 탈이온수로 행구고, 50 mL 원심분리 튜브로 옮겼다. 각각의 50 mL 원심분리 튜브에 냉수를 채워, 5-10 mg/mL 농도의 입자 현탁액 40 mL을 제공하였다. 원심분리 튜브를 재생기에 넣고, 입자를 30분 동안 침강되도록 하였다. 이어서, 상청액을 가만히 따라내었다. 입자를 냉수 중에 재현탁시키고, 40 µm 세포 스트레이너를 통해 여과하여, 임의의 큰 응집체를 제거하였다. 입자를 원심분리 (56 X g, 4.5분 동안)에 의해 수집하고, 물로 2회 세척하였다. 생성물을 프리존 4.5 리터 벤치탑 동결건조기를 사용하여 동결 건조시켰다. 표면 처리 공정은 대략 4℃에서 수행되었고 광 노출은 전체 공정 전반에 걸쳐 회피되었다.

[0397] 실시예 27. 50℃에서의 시험관내 약물 방출의 가속화를 결정하는 방법

[0398] 마이크로입자 (10 mg)를 유리 심광 바이알에 첨가하였다. 방출 매질 (1x PBS 중 1% 트윈 20, pH 7.4) 4 밀리리터를 바이알에 첨가하고, 혼합물을 볼텍싱하였다. 바이알을 50℃에서의 피셔 다목적 인큐베이터 내에서 오비탈 진탕기 상에서 150 rpm에서 진탕하였다. 미리 결정된 시점에, 적절한 바이알은 냉각되었고 입자는 10분을 승낙 하도록 허용되었다. 이어서, 바이알의 상단으로부터 방출 매질 (3 mL)를 조심스럽게 제거하고, 새로운 방출 매질 (3 mL)로 대체하였다. 이어서, 바이알을 오비탈 진탕기로 반환하고, 방출 매질 중 약물의 양을 UV 분광분석법에 의해 측정하였다. 약물의 농도는 약물에 대한 표준 곡선과 비교함으로써 결정되었다.

[0399] 실시예 28. PLA를 포함하는 생분해성 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 제조

[0400] 먼저, NSTMP를 실시예 1에 기재된 바와 유사하게 제조하였다. 간략하게, PLA 및 PLGA-PEG를 디클로로메탄 (DCM) 중에 공-용해시키고, 수니티닙 말레이트를 디메틸 술폰 (DMSO) 중에 용해시켰다. 중합체 용액 및 약물 용액을 혼합하여 균질 용액 (유기 상)을 형성하였다. 비어있는 마이크로입자의 경우, 약물이 없는 DMSO를 사용하였다. 유기 상을 수성 1% PVA 용액에 첨가하고, L5M-A 실험실 혼합기 (매사추세츠주 이스트 롱메도우 소재의 실버슨 머신스 인크.)를 사용하여 5,000 rpm에서 1분 동안 균질화시켜 에멀전을 수득하였다. 이어서, 에멀전 (용매-담지 마이크로입자)을 실온에서 2시간 초과 동안 교반함으로써 DCM이 증발되도록 함으로써 경화시켰다. 마이크로입자를 침강 및 원심분리에 의해 수집하고, 물로 3회 세척하고, 40-µm 멸균 팔콘® 세포 스트레이너 (뉴욕주 코닝 소재의 코닝 인크.)를 통해 여과하였다. 표면 처리되지 않은 마이크로입자 (NSTMP)를 표면 처리 공정에 직접 사용하거나, 또는 동결건조에 의해 건조시키고, 사용될 때까지 건조 분말로서 -20℃에서 저장하였다.

[0401] NaOH 및 에탄올을 함유하는 예냉된 용액을, 빙조 내에서 대략 4℃에서 교반 하에 유리 바이알 내 마이크로입자에 첨가하여, 현탁액을 형성하였다. 이어서, 현탁액을 얼음 상에서 미리 결정된 시간 동안 교반하고, 예냉된 여과 장치에 부어, NaOH (수성)/EtOH 용액을 제거하였다. 마이크로입자를 예냉된 물로 추가로 행구고, 50-mL 원심분리 튜브로 옮겼다. 이어서, STMP를 예냉된 물 중에 현탁시키고, 냉장고 내에서 30분 동안 유지하여, 입자가 침강되도록 하였다. 상청액을 제거한 후, 입자를 재현탁시키고, 40-µm 세포 스트레이너를 통해 여과하여, 큰 응집체를 제거하였다. 후속적으로, 입자를 실온에서 물로 2회 세척하고, 밤새 동결건조시켰다.

[0402] 표 11. PLA를 포함하는 STMP의 상세한 배합 정보

STMP ID	NSTMP				표면 처리		
	중합체	약물	수성 상	혼합	용액	입자 농도	처리 시간
S-46	4 mL DCM 중 800 mg PLA 100 4A 및 8 mg PLGA-PEG	1 mL DMSO 중 100 mg 수니티닙 말레이트	PBS 중 1% PVA 200 mL	5000 rpm 1분	0.075 M NaOH 및 50% EtOH	200 mg/mL	3분
S-47	4 mL DCM 중 800 mg PLA 100 4A 및 8 mg PLGA-PEG	1 mL DMSO	물 중 1% PVA 200 mL	5000 rpm 1분	0.075 M NaOH 및 50% EtOH	200 mg/mL	3분
S-48	4 mL DCM 중 640 mg PLA 100 4A 및 6.4 mg PLGA-PEG	2 mL DMSO	물 중 1% PVA 200 mL	5000 rpm 1분	0.075 M NaOH 및 50% EtOH	200 mg/mL	3분

[0403]

- [0404] STMP의 시험관내 응집능을, 실시예 3에 기재된 바와 유사하게 특징화하였다. 간략하게, STMP를 PBS 중에 200 mg/mL로 현탁시키고, 현탁액 30-50 μ L를 37°C로 미리-가온된 PBS 1.5-2.0 mL 중에 주입하였다. 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 마이크로입자의 응집능을 완전한 기계적 교반 후에 시각적 관찰 및/또는 영상화에 의해 평가하였다. 종합하면, 표 11에 기재된 모든 STMP는 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션 시에 응집될 수 있었다.
- [0405] 실시예 29. 토끼에서의 유리체내 (IVT) 주사 후, PLA를 포함하는 수니티닙-캡슐화 STMP의 분포, 내약성 및 약동학
- [0406] PLA를 포함하는 수니티닙-캡슐화 STMP를, PBS 중에 5배 희석된 프로비스크® 중에 현탁시켜, 50 μ L 입자 현탁액 중 1 mg 수니티닙 말레이트의 표적 용량이 달성되도록 하였다. 내약성 및 약동학을 STMP 현탁액의 유리체내 주사 후의 유색 뉴질랜드 토끼 (F1)에서 연구하였다. 투여 후 미리 결정된 시점에, 완전 안구 검사를 수행하고, 다양한 안구 조직 (예를 들어 유리체, 망막, 및 RPE/맥락막) 중 수니티닙의 약물 수준 (ng/g)을 또한 분석하였다 (도 19).
- [0407] 최대 6개월 동안의 안구 검사는, STMP가 토끼 눈에서 내약성이 우수하고, 유리체 내에서 분산되지 않고 통합된 채로 유지되고, 시각 장애 또는 교란이 관찰되지 않았음을 나타내었다. 도 19에 제시된 바와 같이, 수니티닙 말레이트 1 mg을 포함하는 STMP를 투여받은 토끼의 망막 또는 RPE/맥락막 중 수니티닙 수준은 10일 및 3개월에서 VEGFR 및 PDGFR에 대한 수니티닙의 K_i 를 초과하였다.
- [0408] 실시예 30. 표면 처리된 마이크로입자 (STMP)의 더 큰 규모 (100 g 이상)로의 제조
- [0409] NSTMP를 연속 유동, 수중유 유화 방법을 사용하여 제조하였다. 파일릿 배치의 규모는 100-200 g이었다. 먼저, 분산 상 (DP) 및 연속 상 (CP)을 제조하였다. 위약 마이크로입자의 경우, DP는 PLGA 및 PLGA-PEG 중합체를 DCM 중에 공-용해시킴으로써 제조되었다. CP는 물 중 0.25% PVA 용액이었다. 약물-로딩된 마이크로입자의 경우, DP는 수니티닙 말레이트를 DMSO 중에 용해시키고, DCM 중 중합체 용액과 혼합함으로써 제조되었다. CP는 PBS 중 0.25% PVA 용액 (pH 대략 7)이었다. 상세한 배합 파라미터는 표 12에 열거되어 있다. 고전단 인라인 혼합기를 사용하여 DP 및 CP를 혼합함으로써, 에멀전을 제조하였다. DP 중 용매를 CP에 의해 희석하여, 에멀전 액적이 고화되고 중합체 마이크로입자가 되도록 하였다. 이어서, 마이크로입자를 새로운 물의 첨가 및 중공 섬유 필터를 사용한 용매-함유 물의 제거와 함께 부피 교환 원리를 사용하여 물로 세척하였다. 후속적으로, 세척된 마이크로입자를, NSTMP의 표면 개질을 위해 NaOH 및 에탄올을 함유하는 용액 중에 현탁시켰다. 상기 단계는 재킷화된 용기 내에서 수행되었으며, 현탁액의 온도는 대략 8°C로 유지되었다. 여러 표면 처리 조건을 표 12에 제시된 바와 같이 시험하였다. 물로 추가로 세척하고, 공정-내 샘플의 마이크로입자 및 약물 농도를 분석한 후, STMP 현탁액을 유리 바이알에 채우기 전에 표적 농도로 조정하였다. 일부 배치에서는, 만니톨을 최종 현탁액에 첨가하였다. 이어서, 바이알을 동결건조시키고, 밀봉하였다. 제조 방법은 무균으로 완료될 수 있으며, 바이알 내 최종 생성물은 또한 E-빔 또는 감마선 조사에 의해 마지막에 멸균될 수 있다.

[0410] 표 12. 더 큰 규모로 제조된 STMP의 배합 및 공정 파라미터

NSTMP						표면 처리			부형제
DP					혼합 속도 (rpm)				
PLGA 7525 4A (g)	PLGA- PEG5k (g)	DCM (g)	수니티닙 말레이트 (g)	DMSO (g)		시간 (분)	EtOH	NaOH (mM)	
86	0.86	640	16.5	260	4000	30	30%	0.53	
86	0.86	640	16.5	260	4000	60	30%	75	
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.075	
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
86	0.86	640			3600	30	50%	0.75	
86	0.86	640			3600	30	40%	0.75	
86	0.86	640		260	3300	30	50%	0.75	
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
86	0.86	640			3600	30	60%	0.75	
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	40%	0.75	
86	0.86	640			3600	30	70%	0.75	
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	50%	0.75	만니톨
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	60%	0.75	만니톨
86	0.86	640	15.3	260	4000	30	70%	0.75	만니톨
172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	70%	0.75	만니톨
172	1.72	1280			3600	30	70%	0.75	
172	1.72	1280			3600	25	70%	0.75	
172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	만니톨
172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	만니톨
172	1.72	1280			3600	25	70%	0.75	만니톨
172	1.72	1280	30.6	520	3800	30	60%	0.75	만니톨
172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	
172	1.72	1280	30.6	520	4000	30	60%	0.75	

[0411]

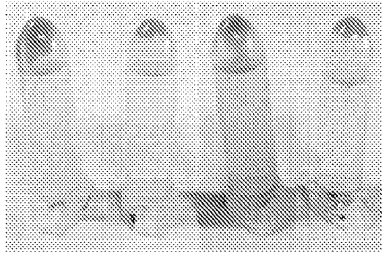
[0412] STMP의 시험관내 응집능을 실시예 3에서의 방법과 유사한 방법에 의해 특징화하였다. 간략하게, STMP를 PBS 중에 200 mg/mL로 현탁시키고, 현탁액 30-50 μ L를 37°C로 미리-가온된 PBS 1.5-2.0 mL 중에 주입하였다. 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 마이크로입자의 응집능을 완전한 기계적 교반 후에 시각적 관찰 및/또는 영상화에 의해 평가하였다. 일반적으로, 40% 이상의 0.75 mM NaOH 및 EtOH를 함유하는 용액으로 처리된 모든 STMP는 37°C에서 인큐베이션 시에 응집될 수 있었다. 히알루로네이트 용액 중에 현탁시키고, PBS 중에 주입한 후, 더 높은 농도의 EtOH로 처리된 STMP는 PBS 중에서 더 많이 부유되는 경향을 나타내었으며, 이는 표면 처리의 결과로서의 감소된 습윤성 및 증가된 표면 소수성을 시사한다.

[0413]

본 명세서는 본 발명의 실시양태와 관련하여 기재되었다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 다양한 변형 및 변경이 본원에 제시된 바와 같은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있음을 인지한다. 따라서, 본 명세서는 제한적 관점이 아니라 예시적인 관점으로 고려되어야 하며, 모든 이러한 변형은 본 발명의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

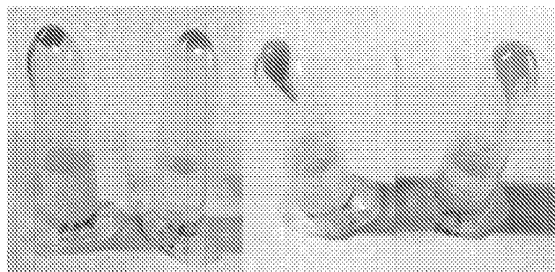
도면

도면1



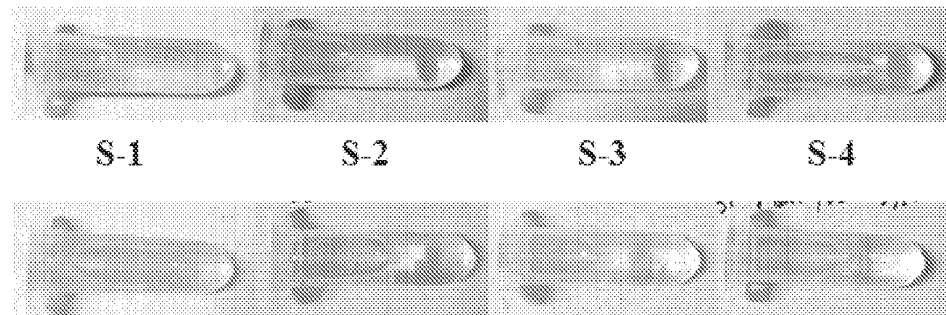
S-1 S-3 S-5 S-8

도면2



S-1 S-3 S-5 S-8

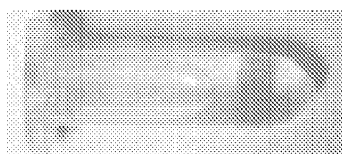
도면3



S-1 S-2 S-3 S-4

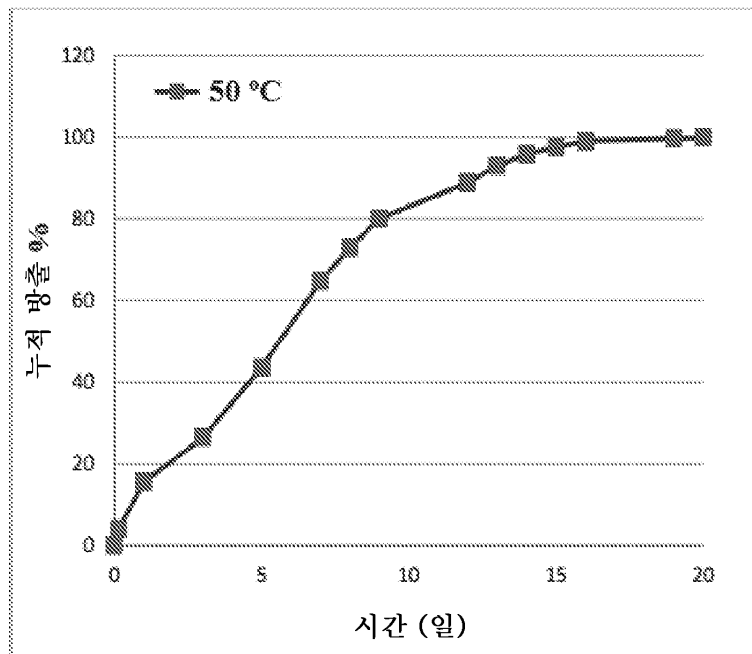
S-5 S-6 S-7 S-8

도면4

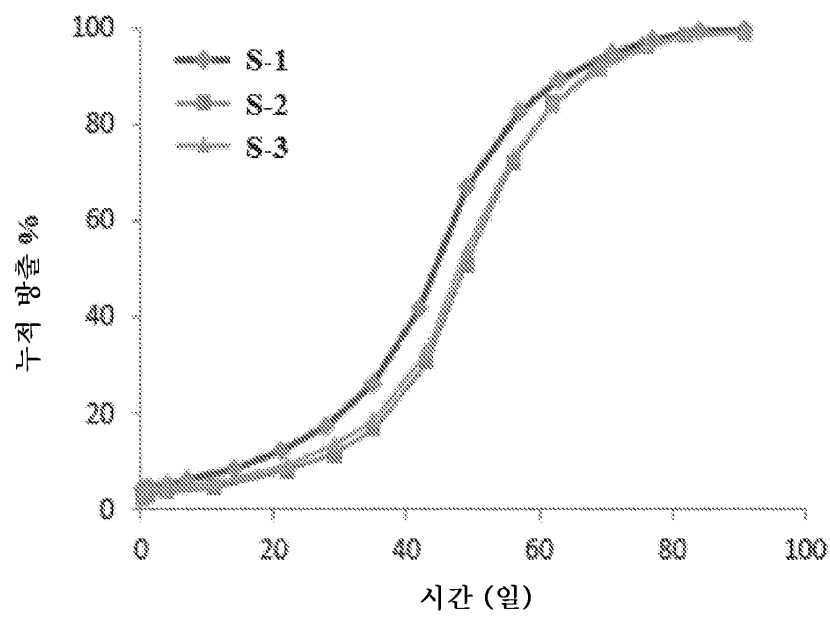


S-21

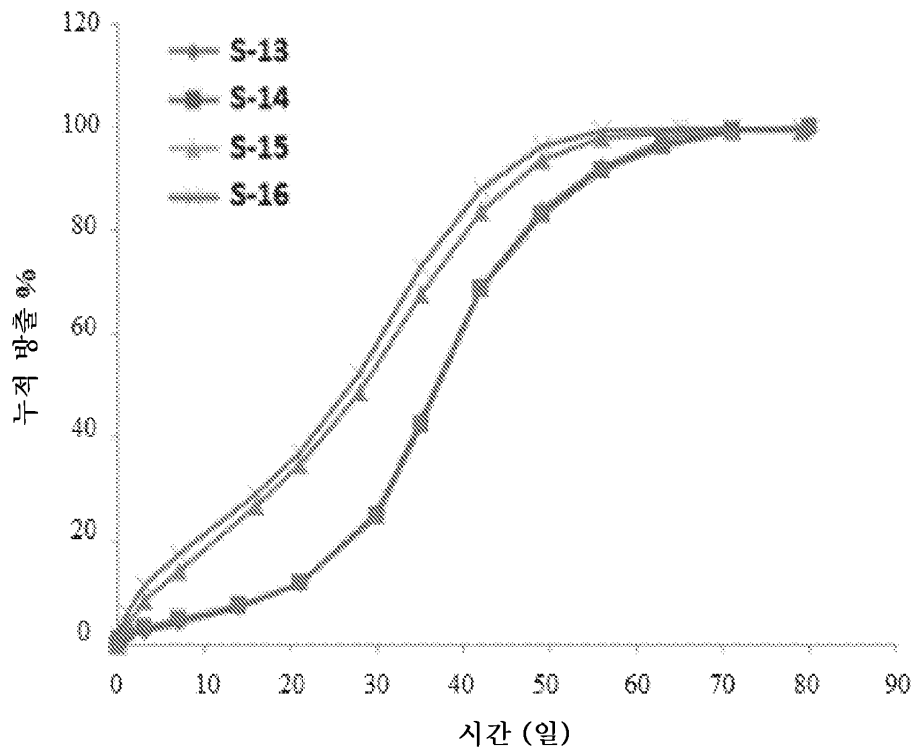
도면5



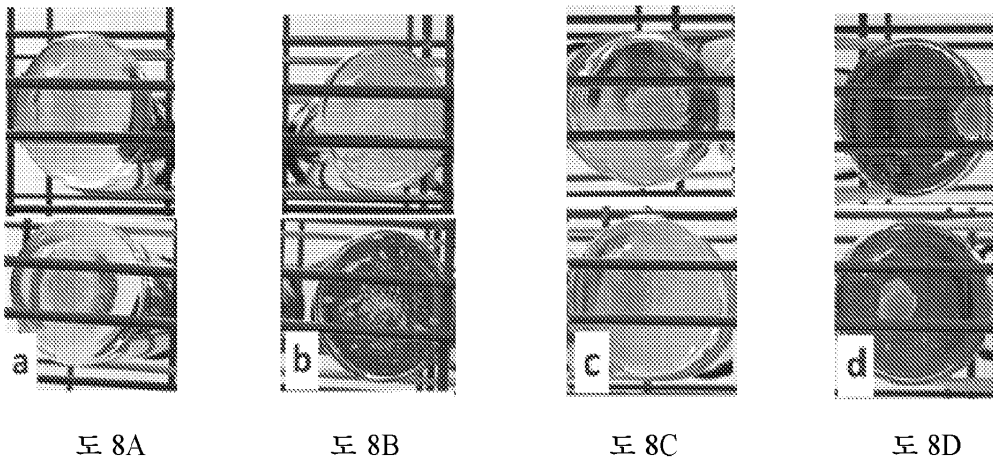
도면6



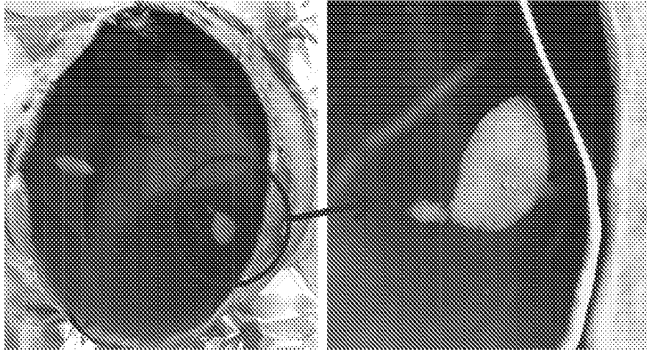
도면7



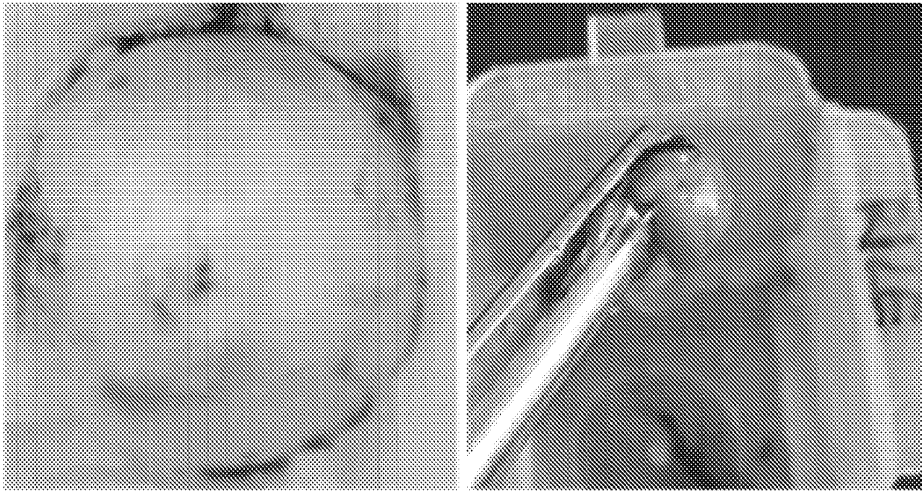
도면8



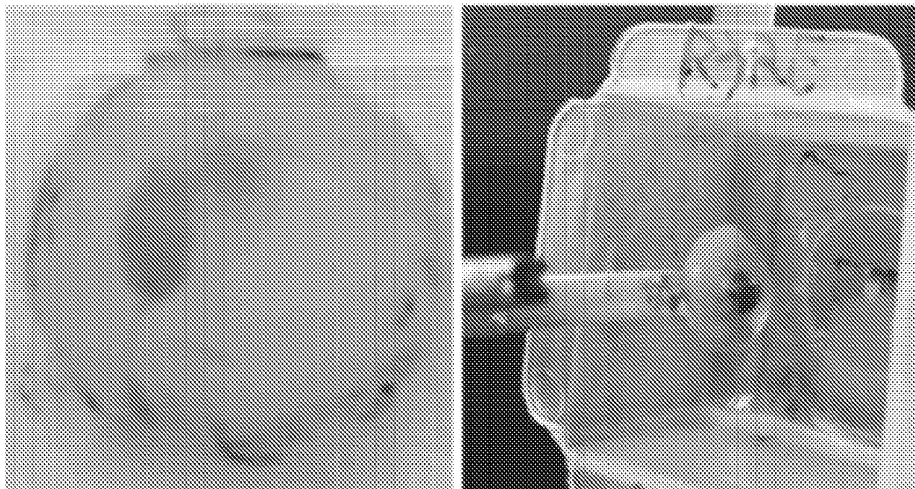
도면9



도면10

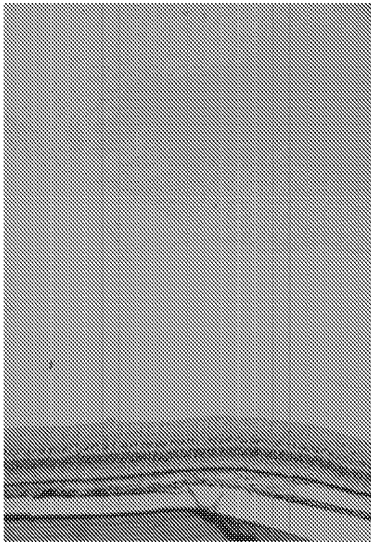


도 10A

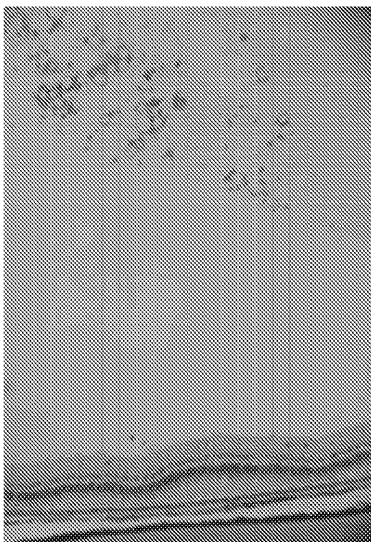


도 10B

도면11

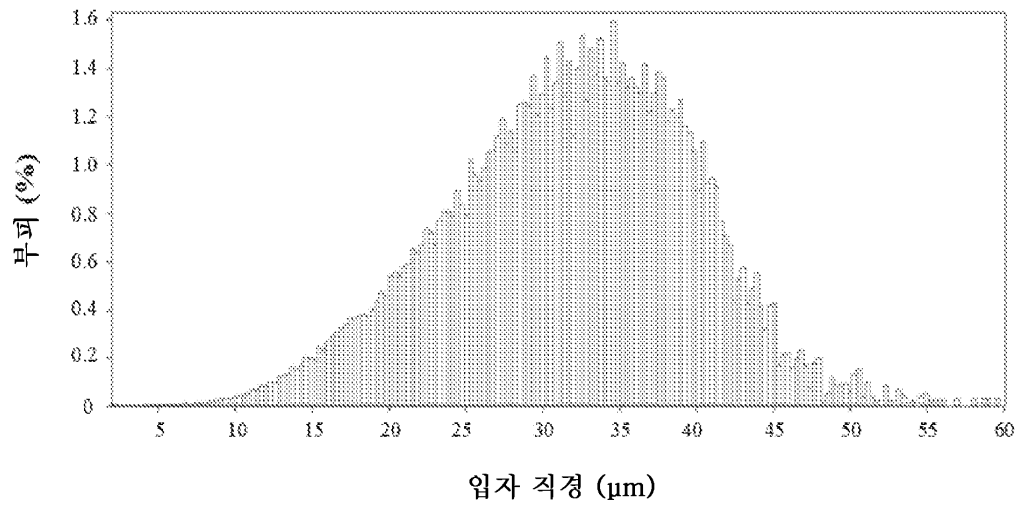


도 11A

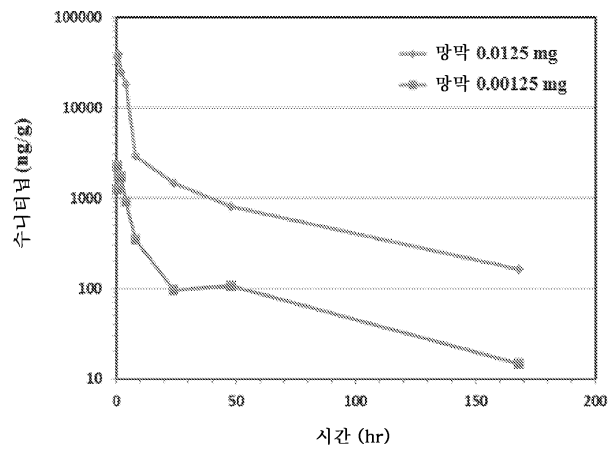


도 11B

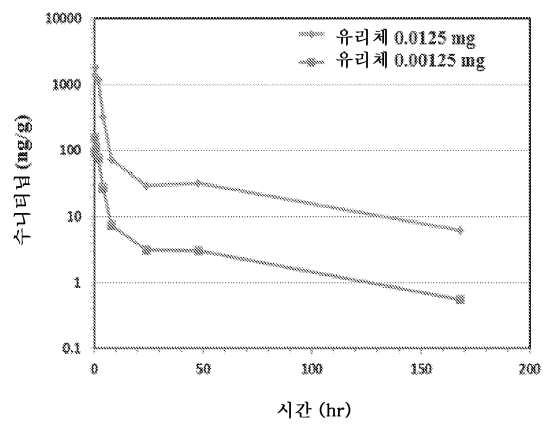
도면12



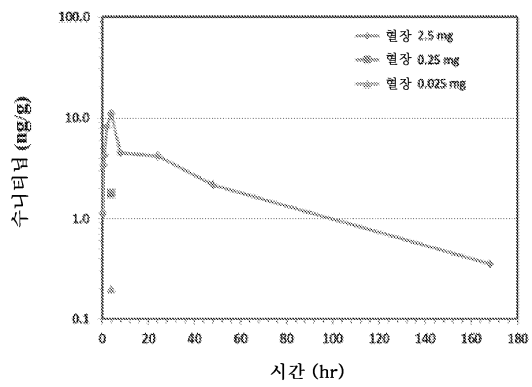
도면13



도 13A

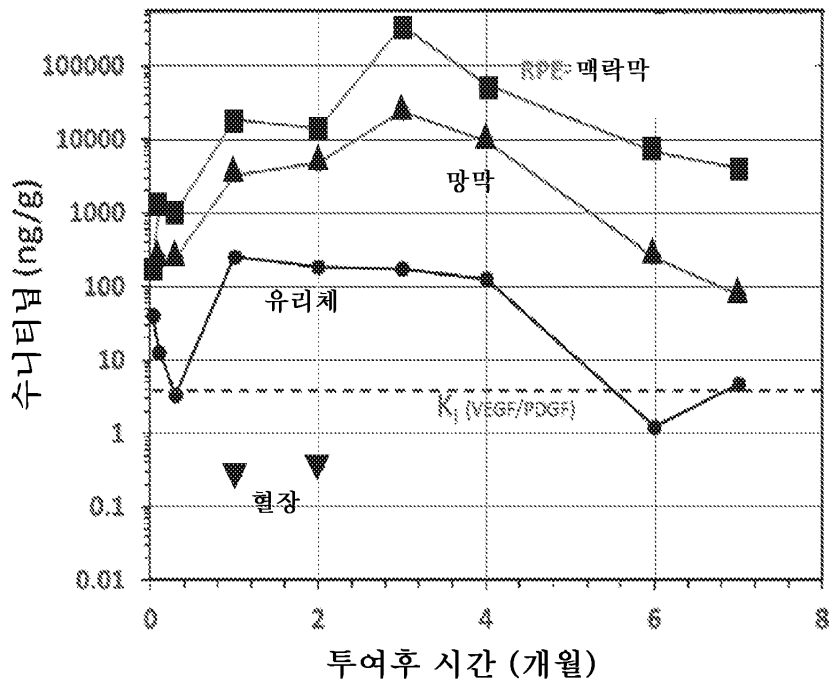


도 13B

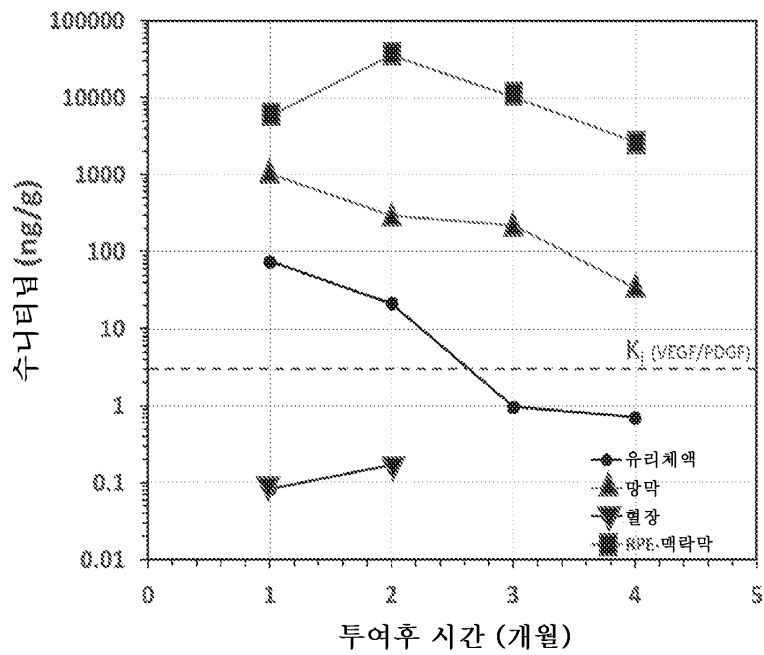


도 13C

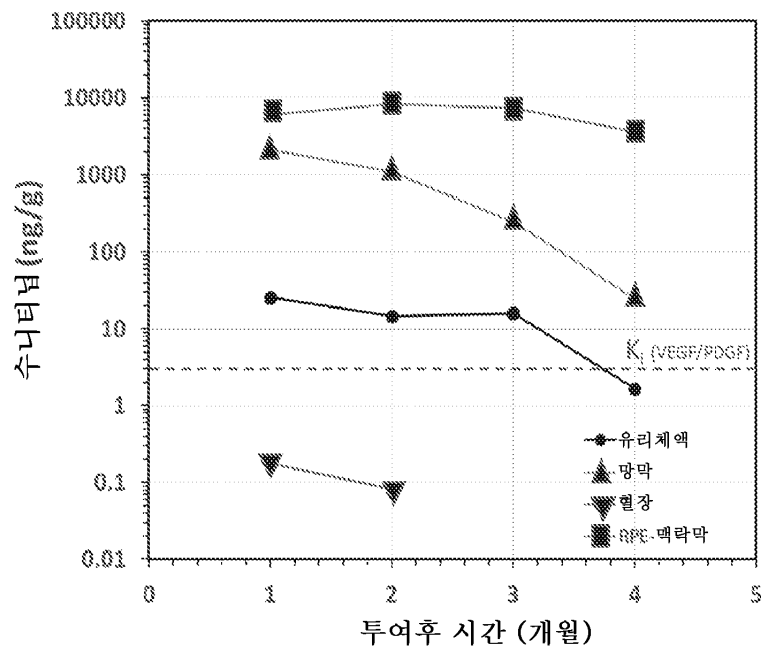
도면14



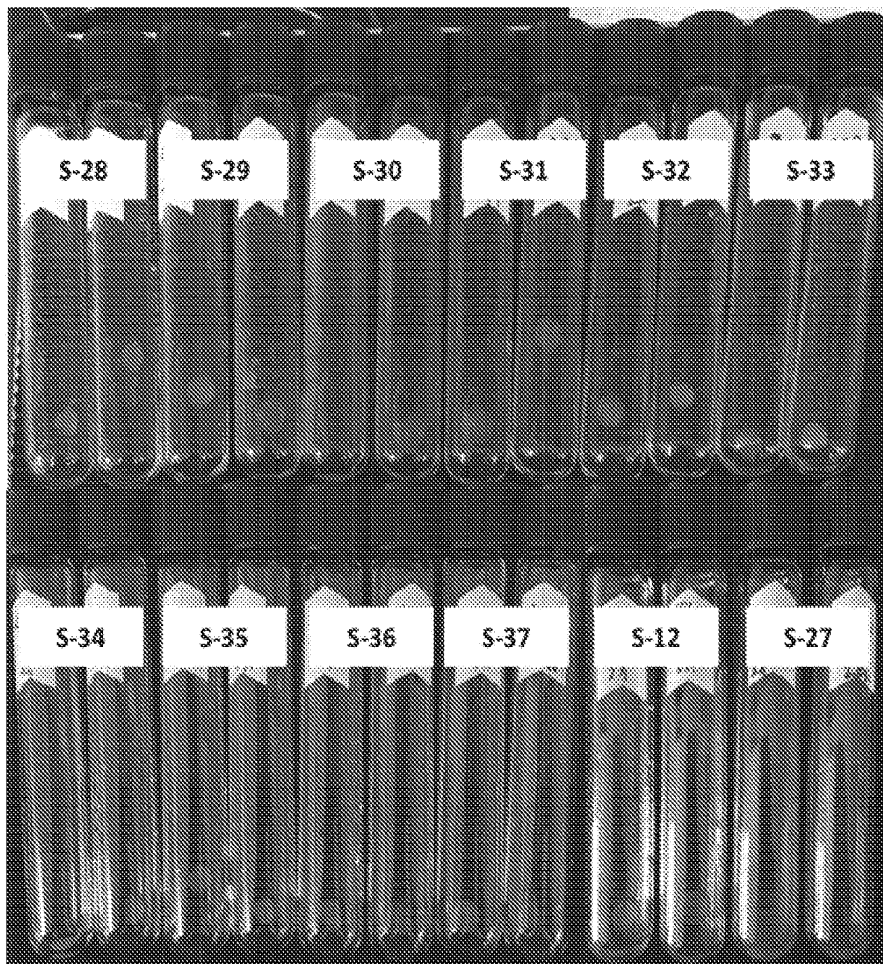
도면15



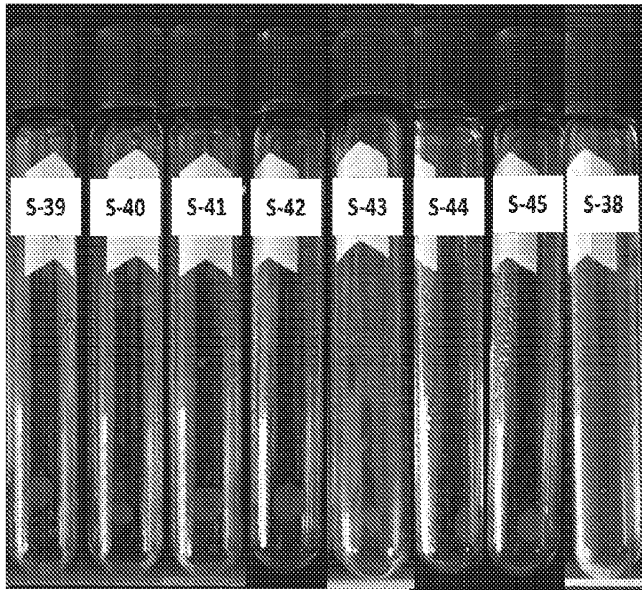
도면16



도면17



도면18



도면19

