(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월14일
(11) 등록번호 10-2675246
(24) 등록일자 2024년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/6615 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/6615 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7012350
(22) 출원일자(국제) 2018년09월28일
심사청구일자 2021년09월24일
(85) 번역문제출일자 2020년04월28일
(65) 공개번호 10-2020-0106023
(43) 공개일자 2020년09월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/053451
(87) 국제공개번호 WO 2019/067919
국제공개일자 2019년04월04일
(30) 우선권주장
62/564,595 2017년09월28일 미국(US)
62/649,273 2018년03월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20090099137 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
메디콘 파마슈티컬스, 잉크.
미국 11733 뉴욕주 세터켓 블루베리 리지 로드 18
(72) 발명자
리가스 바질
미국 11733 뉴욕주 세터켓 블루베리 리지 로드 18
(74) 대리인
강명구, 이경민

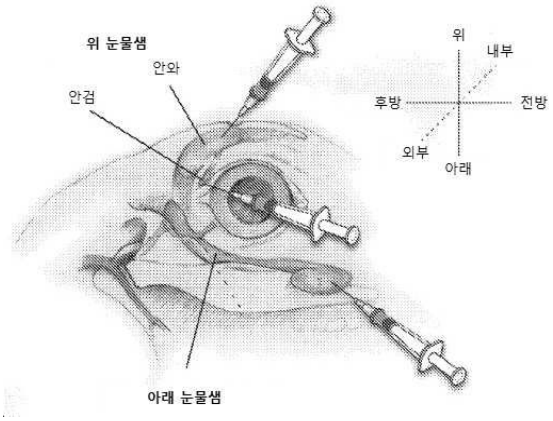
전체 청구항 수 : 총 37 항 심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **안과적 병태를 치료하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

안구 건조 질환, 망막증, 및 관련 질환의 치료를 위한 NSAID 유도체 사용을 포함하는 방법 및 조성물이 여기서 개시된다.

대 표 도 - 도1



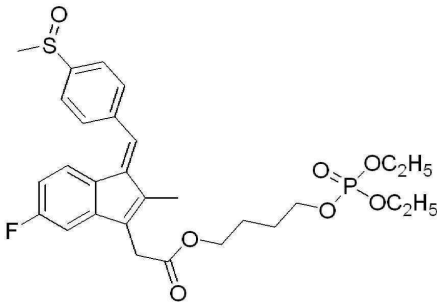
(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 9/107 (2013.01)
A61K 9/5146 (2013.01)
A61K 9/5153 (2013.01)

명 세 서

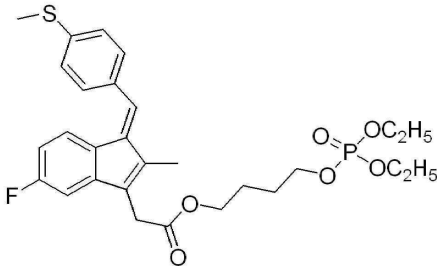
청구범위

청구항 1

안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자의 안과적 병태 치료를 위한 약제학적 조성물로서, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 당뇨병성 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 식 I 또는 식 II의 화합물:



(I), 또는



(II)

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 식 I의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 식 II의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1 내지 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 안과적 병태는 안구 건조 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1 내지 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 안과적 병태는 당뇨병성 망막증인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 식 I의 화합물을 포함하고, 안과적 병태는 안구 건조 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 식 II의 화합물을 포함하고, 안과적 병태는 안구 건조 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 식 I의 화합물을 포함하고, 안과적 병태는 당뇨병성 망막증인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 식 II의 화합물을 포함하고, 안과적 병태는 당뇨병성 망막증인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제 1 내지 3항 또는 6 내지 9항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 환자에게 국소적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 약제학적 조성물은 점안제 투여 형태로 환자에게 국소적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제 10항에 있어서, 약제학적 조성물은 환자의 눈 주변 조직, 안검 또는 눈에 국소적으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제 13항에 있어서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 부가적 활성물질을 임의로 포함하고,

여기서 부가적 활성물질은 항생제, 사이클로포스포린, 리피테그라스트, 및 그의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제 13항에 있어서, 약제학적 조성물은 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을, 중량으로, 0.5% 내지 75%, 또는 0.5% 내지 70%, 또는 0.5% 내지 65%, 또는 0.5% 내지 60%, 또는 0.5% 내지 55%, 또는 0.5% 내지 50%, 또는 0.5% 내지 45%, 또는 0.5% 내지 40%, 또는 0.5% 내지 35%, 또는 0.5% 내지 30%, 또는 0.5% 내지 25%, 또는 0.5% 내지 20%, 또는 0.5% 내지 15%, 또는 0.5% 내지 10%, 또는 0.5% 내지 9%, 또는 0.5% 내지 8%, 또는 0.5% 내지 7%, 또는 0.5% 내지 6%, 또는 0.5% 내지 5%, 또는 0.5% 내지 4%, 또는 0.5% 내지 3%, 또는 0.5% 내지 2%, 또는 0.5% 내지 1% w/v의 양으로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제 13항에 있어서, 식 I 또는 식 II의 화합물의 농도는 0.1% w/v인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제 13항에 있어서, 식 I 또는 식 II의 화합물의 농도는 0.1% 내지 1.3% (w/v)인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제 13항에 있어서, 약제학적 조성물은 가용화제, 알코올, 산, 및 보존제 중 하나 이상을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 약제학적 조성물은 가용화제 및 알코올을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제 18항에 있어서, 약제학적 조성물은 가용화제 및 보존제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제 13항에 있어서, 약제학적 조성물은 물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제 18항에 있어서, 약제학적 조성물은 중량으로 0.5% 내지 75%, 또는 1% 내지 70%, 또는 1% 내지 65%, 또는 1% 내지 60%, 또는 1% 내지 55%, 또는 1% 내지 50%, 또는 1% 내지 45%, 또는 1% 내지 40%, 또는 1% 내지 35%, 또는 1% 내지 30%, 또는 1% 내지 25%, 또는 1% 내지 20%, 또는 1% 내지 15%, 또는 1% 내지 10%, 또는 1% 내지 5% w/v의 양의 가용화제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제 18항에 있어서, 가용화제는 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트)인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제 18항에 있어서, 약제학적 조성물은 중량으로 0.5% 내지 75%, 또는 0.5% 내지 70%, 또는 0.5% 내지 65%, 또는 0.5% 내지 60%, 또는 0.5% 내지 55%, 또는 0.5% 내지 50%, 또는 0.5% 내지 45%, 또는 0.5% 내지 40%, 또는 0.5% 내지 35%, 또는 0.5% 내지 30%, 또는 0.5% 내지 25%, 또는 0.5% 내지 20%, 또는 0.5% 내지 15%, 또는 0.5% 내지 10%, 또는 0.5% 내지 9%, 또는 0.5% 내지 8%, 또는 0.5% 내지 7%, 또는 0.5% 내지 6%, 또는 0.5% 내지 5%, 또는 0.5% 내지 4%, 또는 0.5% 내지 3%, 또는 0.5% 내지 2%, 또는 0.5% 내지 1% w/v의 양의 알코올을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 25

제 18항에 있어서, 알코올은 당 알코올인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제 25항에 있어서, 당 알코올은 만니톨인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제 18항에 있어서, 약제학적 조성물은 중량으로 0.001% 내지 5%, 또는 0.001% 내지 4%, 또는 0.001% 내지 3%, 또는 0.001% 내지 2%, 또는 0.001% 내지 1%, 또는 0.001% 내지 0.5%, 또는 0.001% 내지 0.1%, 또는 0.001% 내지 0.009%, 또는 0.001% 내지 0.008%, 또는 0.007%, 또는 0.001% 내지 0.006%, 또는 0.001% 내지 0.005% w/v의 양의 보존제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제 18항에 있어서, 보존제는 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드)인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제 13항에 있어서, 약제학적 조성물은 계면활성제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제 29항에 있어서, 약제학적 조성물은 중량으로 0.01% 내지 20%, 또는 0.01% 내지 15%, 또는 0.01% 내지 10%, 또는 0.01% 내지 9%, 또는 0.01% 내지 8%, 또는 0.01% 내지 7%, 또는 0.01% 내지 6%, 또는 0.01% 내지 5%, 또는 0.01% 내지 4%, 또는 0.01% 내지 3%, 또는 0.01% 내지 2%, 또는 0.01% 내지 1%, 또는 0.01% 내지 0.5%, 또는 0.01% 내지 0.1%, 또는 0.01% 내지 0.09%, 또는 0.01% 내지 0.08%, 또는 0.07%, 또는 0.01% 내지 0.06%, 또는 0.01% 내지 0.05% w/v 또는 v/v의 양의 계면활성제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 31

제 29항에 있어서, 계면활성제는 Tween 60, Tween 80, 또는 폴리옥실 스테아레이트인, 약제학적 조성물.

청구항 32

제 13항에 있어서, 약제학적 조성물은 사이클로덱스트린을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제 32항에 있어서, 약제학적 조성물은 중량으로 0.5% 내지 95%, 또는 0.5% 내지 90%, 또는 0.5% 내지 85%, 또는 0.5% 내지 80%, 또는 0.5% 내지 75%, 또는 0.5% 내지 70%, 또는 0.5% 내지 65%, 또는 0.5% 내지 60%, 또는 0.5% 내지 55%, 또는 0.5% 내지 50%, 또는 0.5% 내지 45%, 또는 0.5% 내지 40%, 또는 0.5% 내지 35%, 또는 0.5% 내지 30%, 또는 0.5% 내지 25%, 또는 0.5% 내지 20%, 또는 0.5% 내지 15%, 또는 0.5% 내지 10%, 또는 0.5% 내지 9%, 또는 0.5% 내지 8%, 또는 0.5% 내지 7%, 또는 0.5% 내지 6%, 또는 0.5% 내지 5%, 또는 0.5% 내지 4%, 또는 0.5% 내지 3%, 또는 0.5% 내지 2%, 또는 0.5% 내지 1% w/v의 양의 사이클로덱스트린을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 34

제 32항에 있어서, 사이클로덱스트린은 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린인, 약제학적 조성물.

청구항 35

제 16 또는 17항에 있어서, 0% 내지 20% (v/v) Tween 80을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 36

제 16 또는 17항에 있어서, 0% 내지 1.4% (w/v) 폴리비닐 알코올 (PVA) (13000 - 23000 분자량)을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 37

제 16 또는 17항에 있어서, 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1)를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본출원은 2017년 9월 28일에 출원된 미국 가특허출원 제 62/564,595호, 및 2018년 8월 28일에 출원된 미국 가특허출원 제 62/649,273호에 대해 우선권을 주장하고, 이들은 그 전체가 참고문헌으로서 여기에 포함된다.

[0003] 본발명은 일반적으로 눈의 병태를 치료하기 위한 화합물 및 이를 사용하는 방법 및 특히 비제한적으로, 안구 건조, 망막증, 및 관련 장애의 치료를 위한 포스포술린닥의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 눈은 안구와 그것의 부속물로 구성되는데, 안구 외부의 구조 (안와, 눈 근육, 안검, 속눈썹, 결막 및 눈물샘)를 포함한다. 눈 및 그 다양한 구조는 다양한 염증성, 자가 면역 및 대사성 상태를 비롯한 다수의 병리학적 상태에 의해 영향을 받을 수 있다.

본발명에 대한 선행문헌은 아래와 같다:

US 2009/0099137,

US 2013/0225529,

US 2007/02991243,

US 5,886,030A,

WO2018/064354A1

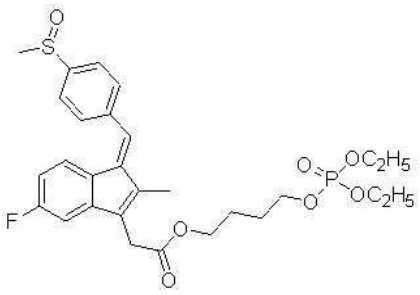
Honkanen Robert A 'Phosphosulindac is efficacious in an improved concanavalin A-based rabbit model of chronic dry eye disease'; Translational Research, Vol:198,Page(s):58 - 72

발명의 내용

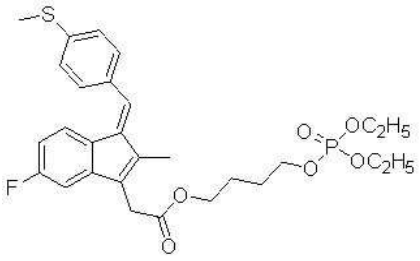
[0005] 발명의 요약

[0006] 본 분야에서의 필요성을 해결하기 위해, 본발명은 눈 및 그의 관련 구조의 다양한 병태 (즉, 안과적 병태)을 치료하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 화합물, 조성물, 및/또는 키트에 의해 치료되는 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 망막증은 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, VEGF 망막증, 노화 관련 황반변성, 망막 정맥폐색증, 및/또는 고혈압성 망막증의 질환을 포함할 수 있다. 특정의 구체예에서, 망막증은 당뇨병성 망막증일 수 있다.

[0007] 일부 구체예에서, 본발명은 여기서 기술된 바와 같은 NSAID 유도체를 포함 또는 사용하는 조성물, 방법, 또는 키트를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, NSAID 유도체는 식 I 또는 식 II의 화합물:



[0008] (I), 또는

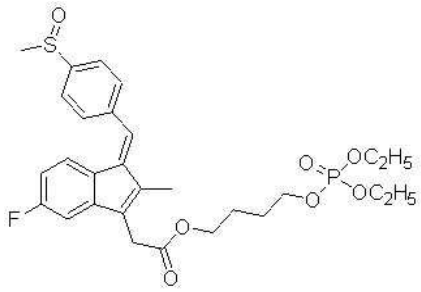


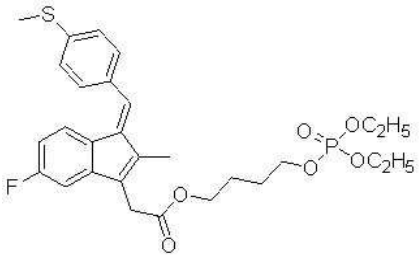
[0009] (II),

[0010] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 식 I의 화합물은 포스포술린닥 (PS)으로 지칭될 수 있다. PS를 포함한다고 여기서 기술된 조성물 및 제제는 PS, PS-II, 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 식 II의 화합물은 포스포술린닥 II (PS-II)로 지칭될 수 있다. 식 I 및 II의 화합물은 미국 특허 제 8,236,820 호에 기술되어 있고, 그 전체가 여기에 참고로서 포함된다.

[0011] 한 구체예에서, 본발명은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 안구 건조 질환의 치료를 위한 조성물을 포함한다.

[0012] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 식 I 또는 식 II의 화합물:

[0013]  (I),

[0014]  (II),

[0015] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 에멀전을 포함한다. 일부 구체예에서, 에멀전은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 포함한다. 일부 구체예에서, 안과적 병태는 안구 건조 질환이다. 일부 구체예에서, 안과적 병태는 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, VEGF 망막증, 노화 관련 황반변성, 망막 정맥폐색증, 및 고혈압성 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 안과적 병태는 당뇨병성 망막증이다. 일부 구체예에서, 에멀전은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 에멀전은 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 에멀전은 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 에멀전은 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 에멀전은 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)을 추가로 포함한다.

[0016] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜; 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일; 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상; 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0017] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5%의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜; 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일; 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상; 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0018] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% 프로필렌 글리콜; 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일; 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상; 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0019] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜; 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 또는 약 15% 미네랄 오일; 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상; 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로

필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0020] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜; 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일; 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% Tween 60; 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0021] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜; 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일; 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% Tween 80; 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0022] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜; 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일; 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% Tween 60; 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 또는 약 10% Tween 80; 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0023] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜; 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일; 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상; 및 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 또는 약 15% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0024] 하나의 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물에 관한 것이고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 약 2%의 식 I 또는 식 II의 화합물; 약 5% 프로필렌 글리콜; 약 10% 미네랄 오일; 약 4% Tween 60; 약 4% Tween 80; 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)를 포함하는 에멀전을 포함한다.

[0025] 한 구체예에서, 본발명은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 부가적 활성물질의 치료적으로 유효한 양, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 안구 건조 질환의 치료를 위한 조성물을 포함한다. 일부 구체예에서, 부가적 활성물질은 항생제, 사이클로스포린, 및 리피테그라스트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0026] 일부 구체예에서, 본발명은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 안구 건조 질환의 치료를 위한 조성물을 포함한다.

[0027] 한 구체예에서, 본발명은 안구 건조 질환 치료를 필요로 하는 환자에서 안구 건조 질환을 치료하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 환자에게 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0028] 한 구체예에서, 본발명은 안구 건조 질환 치료를 필요로 하는 환자에서 안구 건조 질환을 치료하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 환자에게 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 부가적 활성물질의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 부가적 활성물질은 항생제, 사이클로스포린, 및 리피테그라스트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0029] 일부 구체예에서, 본발명은 안구 건조 질환 치료를 필요로 하는 환자에서 안구 건조 질환을 치료하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 환자에게 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다.

[0030] 한 구체예에서, 본발명은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가

능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 망막증의 치료를 위한 조성물을 포함한다.

[0031] 한 구체예에서, 본발명은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 부가적 활성물질의 치료적으로 유효한 양, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 망막증의 치료를 위한 조성물을 포함한다. 일부 구체예에서, 부가적 활성물질은 항생제, 사이클로스포린, 및 리피테그라스트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0032] 일부 구체예에서, 항생제는 테트라사이클린, 토브라마이신, 클로르테트라사이클린, 바시트라신, 네오마이신, 폴리믹신, 그라미시딘, 옥시테트라사이클린, 클로람페니콜, 젠타마이신 및 에리스로마이신 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다른 항생 물질, 아미노 글리코시드, 앰피실린, 카르 베니실린, 세파졸린, 세팔로스포린, 클로람페니콜, 클린다마이신, 에베르니노마이신, 겐타마이신, 카나마이신, 리포펩타이드, 메티린, 나프실린, 노보비오시아, 옥사졸리디논, 페니실린, 퀴놀론, 리팜핀, 스트렙토그라민스, 스트렙토마이신, 설파메톡사졸, 설폰아미드, 트리메토프림 및 반코마이신을 포함할 수 있다.

[0033] 일부 구체예에서, 본발명은 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 망막증의 치료를 위한 조성물을 포함한다.

[0034] 한 구체예에서, 본발명은 망막증 치료를 필요로 하는 환자에서 망막증을 치료하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 환자에게 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0035] 한 구체예에서, 본발명은 망막증 치료를 필요로 하는 환자에서 망막증을 치료하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 환자에게 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 부가적 활성물질의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 부가적 활성물질은 항생제, 사이클로스포린, 및 리피테그라스트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0036] 일부 구체예에서, 본발명은 망막증 치료를 필요로 하는 환자에서 망막증을 치료하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 환자에게 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하는 방법을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 방법은 환자에게 각막 융해의 위험이 감소된 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다.

[0038] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 각막 융해의 위험이 감소된 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체의 치료적으로 유효한 양을 포함한다.

[0039] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 그룹 조성물은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 가용화제 (예를 들어, 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트)), 당 알콜 (예를 들어, 만니톨), 산 (예를 들어, 붕산), 및 보존제 (예를 들어, 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드)) 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을, 눈에의 외용 투여 이후 망막으로 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0040] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 0% 내지 약 25% 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 약 0% 내지 약 10% 만니톨, 약 0% 내지 약 10% 붕산, 및 약 0% 내지 약 1% 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드) 중 하나 이상을 포함한다.

[0041] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은,

중량으로, 0.5% 초과의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 5 % 초과 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 0.5 % 초과 만니톨, 0.5% 초과 붕산, 및 0.001 % 초과 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드) 중 하나 이상을 포함한다.

[0042] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 10% 미만의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 25% 미만 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 10% 미만 만니톨, 10% 미만 붕산, 및 1% 미만 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드) 중 하나 이상을 포함한다.

[0043] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 3.5%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 16% 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 약 3.18% 만니톨, 약 1.2% 붕산, 및 약 0.005% 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드) 중 하나 이상을 포함한다.

[0044] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 겔화 부형제 (예를 들어, 젤란 검 또는 소듐 알기네이트), Poloxamer, 가용화제 (예를 들어, 비타민 E TPGS), 계면활성제, 폴리에테르, 및 사이클로덱스트린 (예를 들어, (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린) 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는, 외용 투여 이후 눈의 전방 세그먼트로의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 전달을 허용할 수 있다.

[0045] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 젤란 검, 비타민 E TPGS, 및 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0046] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 0% 내지 약 5% 젤란 검, 약 0% 내지 약 20% 비타민 E TPGS, 및 약 0% 내지 약 20% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0047] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 0.5% 초과의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 0.1% 초과 젤란 검, 1% 초과 비타민 E TPGS, 및 5% 초과 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0048] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 20% 미만의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 5% 미만 젤란 검, 20% 미만 비타민 E TPGS, 20% 미만 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0049] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 2.4% 내지 약 3%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 0.5% 젤란 검, 약 5% 비타민 E TPGS, 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0050] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은,

중량으로, 약 2.4% 내지 약 3%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 0.4% 젤란 검, 약 10% 비타민 E TPGS, 약 5% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0051] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 소듐 알기네이트, 비타민 E TPGS, (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린, Tween (예를 들어, Tween 80), 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) (예를 들어, PEG 400), 및 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함한다.

[0052] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 0% 내지 약 5% 소듐 알기네이트, 약 0% 내지 약 20% 비타민 E TPGS, 및 약 0% 내지 약 20% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0053] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 0.5% 초과의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 0.1% 초과 소듐 알기네이트, 1% 초과 비타민 E TPGS, 및 5% 초과 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0054] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 10% 미만의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 5% 미만 소듐 알기네이트, 20% 미만 비타민 E TPGS, 20% 미만 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0055] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 3%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 1.5% 소듐 알기네이트, 약 5% 비타민 E TPGS, 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함한다.

[0056] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 0% 내지 약 5% 소듐 알기네이트, 약 0% 내지 약 25% Tween 80, 약 0% 내지 약 20% (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 약 0% 내지 약 20% PEG 400, 및 약 0% 내지 약 10% 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함한다.

[0057] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 0.5% 초과의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 1% 초과 소듐 알기네이트, 1% 초과 Tween 80, 1% 초과 (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 1% 초과 PEG 400, 및 1% 초과 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함한다.

[0058] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 10% 미만의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 5% 미만 소듐 알기네이트, 25% 미만 Tween 80, 20% 미만 (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 20% 미만 PEG 400, 및 10% 미만 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함한다.

[0059] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은,

중량으로, 3%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 1.5% 소듐 알기네이트, 약 15% Tween 80, 약 10% (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 약 10% PEG 400, 및 약 5% 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함한다.

[0060] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 50% 내지 약 90% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 약 0.05% 내지 약 1% 크레모포어 EL (F1), 및 약 0.5% 내지 약 5% Tween 80 (F2) 중 하나 이상을 포함한다.

[0061] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 50% 내지 약 90% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 0.05% 내지 약 1% 크레모포어 EL 중 하나 이상을 포함한다.

[0062] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 50% 내지 약 90% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 0.5% 내지 약 5% Tween 80 (F2) 중 하나 이상을 포함한다.

[0063] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 3% 내지 약 4%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 80% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 0.1% 크레모포어 EL 중 하나 이상을 포함한다.

[0064] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 3% 내지 약 4%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 80% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% Tween 80 (F2) 중 하나 이상을 포함한다.

[0065] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 10%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 1% 내지 약 40% Poloxamer 407 및 약 1% 내지 약 20% 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함한다.

[0066] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 1% 초과의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 1% 초과 Poloxamer 407 및 1% 초과 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함한다.

[0067] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 10% 미만의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 40% 미만 Poloxamer 407 및 20% 미만 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함한다.

[0068] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 5.4%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 20% Poloxamer 407 및 약 12% 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함한다.

[0069] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은

식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 나노입자 제제를 포함한다. 일부 구체예에서, 나노입자 제제는 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) 나노입자를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 나노입자 제제는 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(락티드) (mPEG-PLA) 나노입자를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는 외용 투여 이후 눈의 전방 세그먼트로의 PS의 전달을 허용할 수 있다.

[0070] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5% 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 90% 내지 약 98% mPEG-PLA를 포함하는 나노입자 제제를 포함한다.

[0071] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은, 중량으로, 약 3% 내지 약 3.5% 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 약 96.5% 내지 약 97% mPEG-PLA를 포함하는 나노입자 제제를 포함한다.

[0072] 일부 구체예에서, 식 I 및/또는 식 II의 화합물은 진통제이다.

[0073] 한 구체예에서, 본발명은 약 0.1% 내지 약 1% 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 약 10% 내지 약 30% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 및 약 0.1% 내지 약 10% Tween 80를 포함하는 진통제 조성물을 포함한다.

[0074] 한 구체예에서, 본발명은 약 0.1% 내지 약 1% 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 약 10% 내지 약 30% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 및 약 0.1% 내지 약 10% Tween 80를 포함하는 마취제 조성물을 포함한다.

[0075] 일부 구체예에서, 식 I 및/또는 식 II의 화합물은 항염증제이다.

[0076] 일부 구체예에서, 식 I 및/또는 식 II의 화합물은 각막 융해의 위험이 감소되거나 또는 눈에의 투여에 의해 각막 융해를 유발하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0077] 도 1은 토끼 눈에 대한 주사 부위를 도시한다. 토끼의 오른쪽 눈과 두 개의 눈물샘이 Con A가 투여되는 부위와 함께 도시되어 있다. ILG의 일부는 접합 골 아래에 있다. 오른쪽 상단: 방향 좌표.

도 2는 Con A의 주입 전후의 ILG 헤드의 초음파 사진을 도시한다. 주입 후 이미지에서 보여지는 특징적인 저 에코 공간은 주입의 성공을 확인한다.

도 3은 Con A가 눈물샘에서 염증을 유도한다는 것을 도시한다. 나이브 토끼 및 H & E로 염색된 Con A-주입된 토끼로부터의 ILG 헤드의 마이크로톰 섹션.

도 4는 PS가 토끼에서 안구 건조증을 억제함을 도시한다. DED는 비히클 또는 PS로 3 주 동안 처리되고 대조군 나이브 그룹 (n = 8-10 눈/그룹)과 비교된 두 그룹의 토끼에서의 방법에서와 같이 3 세트의 Con A 주사에 의해 유도되었다. PS는 비히클과 대조적으로 TBUT, 삼투압 및 눈물 락토페린 수준을 표준화하였다. STT는 PS에 의해 개선되었지만 비히클과의 차이는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다. 값 = 평균 ± SEM.

도 5는 두 안과 NSAID에 대한, PS의 토끼 내 DED에 대한 영향을 비교한 것이다. Con A에 의해 유도된 DED를 갖는 4 개의 토끼 그룹을, 상기 방법에서와 같이 1 주일 동안 매일 비히클 또는 PS 또는 케토롤락 또는 디클로페낙으로 처리하였다. 나이브 그룹을 대조군으로 사용하였다. TBUT, 삼투질 농도 및 STT의 값은 기준선에서 필적하였다. 히스토그램은 5 일에 이들 3 가지 파라미터에 대한 결과를 도시한다. 3 가지 시험 약물의 결과를 비히클 그룹의 결과와 비교하였다; 세 가지 통계적으로 유의한 차이가 표시된다; 다른 나머지는 유의하지 않았다. 비히클 그룹 값은 나이브 그룹 (미도시)과 유의하게 상이하였다. 값 = 평균 ± SEM.

도 6a 및 6b는 PS가 NF-κB 및 MAPK의 활성화를 억제함을 도시한다. 도 6a에서, NF-κB 활성화는 TNFα (상부)로 자극된, 배양된 인간 결막 세포 내에서, 및 Con A-유도 DED를 갖고 비히클 또는 PS (하부)로 1 주일 동안 처리된 토끼의 ILG에서 EMSA에 의해 결정되었다. 도 6b에 나타낸 바와 같이, 3.5h 동안 표시된 농도에서 PS로 처리된 배양된 인간 결막 세포에서의 인산화에 의해 MAPK의 활성화를 검출하는 면역 블롯. 로딩제어: β-액틴.

도 7a 및 7b는, PS가 배양된 결막 세포 및 DED를 갖는 토끼의 ILG에서 사이토카인 수준을 억제함을 도시한다. 도 7a에 도시된 바와 같이, 인간 결막 세포를 1xIC_{50}에서 PS로 24 시간 동안 처리하였다 (PS 후 TNF-α를 2 시간 동안 10ng/ml의 농도로 배양 배지에 첨가함). 사이토카인 수준은 ELISA에 의해 결정되었고 3 개의 샘플의 평균을 나타낸다. 도 7b에서, IL-1β 및 IL-8 수준은 이전과 같이 1 주일 동안 비히클 또는 PS로 처리된 Con A-유도 DED를 갖는 토끼의 눈물샘에서 ELISA에 의해 결정되었다. 눈물샘 조직을 균질화하고 전체 조직용 해물에 대해 ELISA를 수행하였다. n = 8 샘/그룹. 값 = 평균 ± SEM.

도 8a 및 8b는 PS가 MMP의 수준 및 활성을 억제함을 도시한다. 도 8a에 도시된 바와 같이, 인간 결막 세포는 1xIC_{50}에서 PS로 처리되었다 (PS 후 TNF-α는 2 시간에 10 ng/ml의 농도로 배양 배지에 첨가되었다. 배양 배지에서 MMP-1의 수준은 방법 (n=3)에서와 같이 ELISA에 의해 결정되었다. 값 = 평균 ± SEM. 도 8b에서, Con A-유도 DED를 갖는 두 그룹의 토끼를 상기 방법에서와 같이 1 주일 동안 비히클 또는 PS로 처리하였다. 나이브 토끼는 대조군으로서 작용하였다. ILG (상부)와 수양액 (중간)의 MMP-9 수준은 ELISA에 의해 결정되었다. MMP 활성은 이전과 같이 Con A-유도 DED를 갖는, 나이브 및 PS- 또는 케토롤락-처리된 토끼의 각막에서 결정되었다. n = 8 눈/그룹. 값 = 평균 ± SEM.

도 9a 및 9b는 PS가 눈물 및 각막에서 PGE_2의 수준을 보존한다는 것을 도시한다. 도 9a에 나타낸 바와 같이, PGE_2 수준은 비히클 또는 PS로 1 주일 동안 처리된 Con A-유도 DED를 갖는 토끼 및 나이브 토끼로부터 수집된 눈물에서 ELISA에 의해 결정되었다. 도 9b에서, PGE_2 수준을 추가로 조사하였다. 상부 패널: 나이브 토끼 및 상기 방법에서와 같이 PS 또는 케토롤락으로 1 시간 동안 처리된 Con A-유도 DED를 갖는 토끼의 눈물에서의 PGE_2 수준. 하부 패널: 비히클 또는 PS 또는 케토롤락 또는 디클로페낙으로 1 주일 동안 처리된 Con A-유도 DED를 갖는 나이브 토끼 및 토끼의 각막 조직에서의 PGE_2 수준. n = 8 눈/그룹. 값 = 평균 ± SEM.

도 10a 및 10b는 PS의 안구 진통 효과를 예시한다. 도 10a: PS 0.5 %, 비히클 또는 리도카인 한 방울을 토끼의 한쪽 눈 (n = 4/그룹)에 적용하고 각막 접촉 역치 (CTT)을 에시시오미터 (Eshesiometer)를 사용하여 측정하였다. 비히클은 CTT에 영향을 미치지 않았다 (표시되지 않음; 0 값 수평선과 겹침). 값 = 평균 ± SEM. 도 10b: 표시된 바와 같이 pH가 상이한 제제에서 PS 0.5 %는 토끼에서 상이한 진통 반응을 생성하였다. 도면에서 알 수 있듯이 이러한 반응을 정량화하는 각 곡선 아래의 면적 (AUC)은 > 5 배만큼 다양하다. 값은 평균 2이다.

도 11a 및 11b은 각막 접촉 역치 (CTT) 분석에 의해 결정된 각막 감도에 대한 다양한 농도의 PS의 효과를 도시한다. CTT 점수는 필라멘트 길이로 표시된다. 점안액으로서 PS의 단일 적용 후 지시된 시점에서 측정을 수행하였다. 정상 또는 건조한 눈을 가진 토끼를 연구하였다 (그룹당 n = 6 눈). 본문에 기술된 바와 같이 콘카나발린 A 주사에 의해 안구 건조가 유도되었다. 각 연구에서 % PS 함량이 표시된다. 괄호 안의 숫자는 곡선 아래 영역의 해당 값을 나타낸다. 값 = 평균 ± SEM.

도 12a 및 12b은 본원에 기술된 각막 접촉 역치 (CTT) 분석에 의해 결정된 각막 감도에 대한 다양한 약물의 효과를 도시한다. 각 약물은 상업적으로 이용 가능한 형태로 사용되었다; 각각 하나의 점안액이 적용되었다. 괄호 안의 숫자는 곡선 아래 영역의 해당 값을 나타낸다. 값 = 평균 ± SEM.

도 13a - 13d은 PS가 융모 막막 (CAM)에서 새로운 혈관 형성을 현저하게 감소시킨 다양한 조건 하에서 융모 막막 (CAM)의 이미지를 도시한다.

도 14a - 14c은 DED를 갖는 토끼의 눈물샘에서 혈관 형성의 억제를 도시한다.

도 15a 및 15b은 PS가 토끼의 안구 염증을 억제함을 도시한다. 처리 개시 24 시간 후에 사진을 얻었다. 도 15a: 비히클로 처리된 토끼는 현저한 염증 반응을 나타내며, 안검 부종으로 인해 눈을 여는 것이 어렵다. 도 15b: PS-처리된 토끼는 염증 반응이 최소이거나 전혀 없어서 눈을 완전히 열 수 있다.

도 16a 및 16b은 PS가 토끼에서 염증 세포의 수를 억제함을 나타낸다. 도 16a 및 16b 상부 패널: 백내장 수술 + LPS에 의해 토끼에서 유도된 현저한 염증 반응은 비히클-처리된 토끼에서 AH의 염증 세포의 수의 급격한 증가를 가져 왔으며, 이는 PS에 의해 방지되었다. 데이터는 도 15에 도시된 4 개의 토끼로부터 나온 것이다. 개별 값은 각 토끼의 두 눈의 평균이다. 도 16a 및 16b 하부 패널: 5 일째에 제거된 2 개의 이식된 렌즈의 대표적인 사진. 비히클-처리된 토끼로부터의 것은 부착된 세포의 풍부함을 나타낸다. PS-처리된 토끼로부터의 렌즈에서 매우 적은 세포가 보일 수 있다.

도 17은 *S. 아우레우스* 성장에 적용된 감수성 디스크를 갖는 한천 플레이트를 예시한다. 성장 억제 구역이 명백하다. 시험된 항생제는 레보플록사신이었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본발명이 속하는 기술 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 공보는 그 전체가 참고로 포함된다.

[0079] 정의

[0080] 여기서 사용된, 용어 "투여하다", "투여" 또는 "투여하는"은 (1) 보건 의료인 또는 그의 허가된 대리인에 의해 또는 자신의 지시에 따라 제공, 부여, 투여 및/또는 처방하는 것; 및/또는 (2) 본 개시 내용에 따라 포유 동물에 넣거나, 섭취하거나 또는 소비하는 단계를 지칭한다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "공-투여", "공-투여하는", "와 병용으로 투여된", "와 병용으로 투여하는", "동시" 및 "동시"는 활성 제약 성분 및/또는 이들의 대사 산물이 동시에 대상에 존재하도록 대상에 둘 이상의 활성 제약 성분의 투여를 포함한다. 공-투여는 별개의 조성물로 동시 투여, 별개의 조성물로 상이한 시간에 투여, 또는 둘 이상의 활성 약제학적 성분이 존재하는 조성물로의 투여를 포함한다. 별도의 조성물로의 동시 투여 및 두 제제가 모두 존재하는 조성물로의 투여가 바람직하다.

[0082] 용어 "각막 융해의 위험이 감소된 화합물"은 각막 융해를 유발하는 것으로 알려진 NSAID와 비교할 때 치료중인 환자에서 각막 융해를 유발할 가능성이 적은 화합물을 지칭한다 (예를 들어, 디클로페낙 (예를 들어, Julianne, C. et al., "Corneal Melting Associated with Use of Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs after Ocular Surger" (2000) 118: 1129-1132) 참조). 식 (I) 및 식 (II)의 화합물은 각막 융해 위험이 감소된 화합물이다.

[0083] 용어 "활성 약제학적 성분" 및 "약물"은 여기서 기술된 화합물 및, 특히, 식 (I) 또는 식 (II)에 의해 기술된 화합물을 포함한다.

[0084] 용어 "생체 내"는 대상의 신체에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0085] 용어 "시험관 내"는 대상의 신체 외부에서 발생하는 사건을 지칭한다. 시험 관내 분석은 살아있는 세포 또는 죽은 세포가 사용되는 세포-기초 분석을 포함하고, 온전한 세포가 사용되지 않는 무세포 분석을 포함할 수도 있다.

[0086] 용어 "유효한 양" 또는 "치료적으로 유효한 양"은 질환 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의도된 적용에 영향을 주기에 충분한 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 화합물의 조합의 양을 지칭한다. 치료적으로 유효한 양은 의도된 용도 (시험 관내 또는 생체 내), 또는 치료되는 대상 및 질병 상태 (예를 들어, 대상의 체중, 연령 및 성별), 질병 상태의 중증도, 투여 방식에 따라 달라질 수 있고, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 상기 용어는 또한 표적 세포에서 특정 반응 (예를 들어, 혈소판 부착 및/또는 세포 이동)을 유도할 투여량에 적용된다. 특정 투여량은 선택된 특정 화합물, 따라야 할 투여 요법, 화합물이 다른 화합물과 함께 투여되는지 여부, 투여시기, 투여되는 조직, 및 화합물이 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0087] 그 용어가 여기서 사용된 "치료 효과"는 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함한다. 예방 효과는 질병 또는 병태의 출현 지연 또는 제거, 질병 또는 병태의 증상의 발병 지연 또는 제거, 질병 또는 병태의 진행을 늦추거나 중단시키거나 역전시키는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0088] 용어 "QD," "qd," 또는 "q.d."는 *quaque die*, 하루에 한 번을 의미한다. 용어 "BID," "bid," 또는 "b.i.d."는 *bis in die*, 하루에 두 번을 의미한다. 용어 "TID," "tid," 또는 "t.i.d."는 *ter in die*, 하루에 세 번을 의미한다. 용어 "QID," "qid," 또는 "q.i.d."는 *quater in die*, 하루에 네 번을 의미한다.

[0089] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염" 당업계에 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유래된 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 바람직한 무기산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 바람직한 유기산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무

기 염기는 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 1 차, 2 차 및 3 차아민, 자연 발생 치환 아민을 포함하는 치환아민, 사이 클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한다. 구체적인 예는 이소 프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필 아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택된다. 용어 "공결정"은 당업계에 공지된 다수의 공결정 형성제로부터 유래된 분자 복합체를 지칭한다. 염과 달리, 공결정은 전형적으로 공결정과 약물 사이의 수소 전달을 포함하지 않으며, 대신 결정 구조에서 공결정 형성 제와 약물 사이의 수소 결합, 방향족 고리 적층 또는 분산력과 같은 분자간 상호 작용을 포함한다.

[0090] "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균 및 항진균제, 등장화제 및 흡수지연제 및 불활성 성분을 포함하도록 의도된다. 활성 제약 성분에 대한 이러한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 약제학적으로 허용가능한 부형제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 약제학적으로 허용가능한 부형제가 활성 제약 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 본발명의 치료 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 본원에 개시된 다른 약물과 같은 추가의 활성 제약 성분이 기재된 조성물 및 방법에 포함될 수도 있다.

[0091] 여기서 사용된, 용어 "치료하다," "치료," 및/또는 "치료하는"은 질환, 장애, 병리학적 상태 또는 증상을 치료, 개선, 안정화 및/또는 제어하려는 의도로 질환, 장애 또는 병리학적 상태 또는 그의 증상의 관리를 지칭할 수 있다. 질환, 장애 또는 병리학적 상태의 제어에 대해 보다 구체적으로, "제어"는 본원에 언급된 방법에 대한 반응에 의해 평가되는 상태 진행의 부재를 포함할 수 있으며, 여기서 그러한 반응은 완료될 수 있거나 (예를 들어, 질환을 완화시킴) 또는 부분적일 수 있다 (예를 들어, 병태와 관련된 증상을 완화 또는 경감).

[0092] 여기서 사용된, 용어 "조절하다" 및 "조절"은 생물학적 분자 (예를 들어, 단백질, 유전자, 펩티드, 항체 등)에 대한 생물학적 활성의 변화를 지칭하며, 이러한 변화는 생물학적 분자에 대한 생물학적 활성 증가 (예를 들어, 증가된 활성, 작용, 활성화, 발현, 상향 조절 및/또는 발현 증가) 또는 생물학적 활성의 감소 (예를 들어, 감소된 활성, 길항 작용, 억제, 비활성화, 하향 조절 및/또는 감소된 발현)와 관련될 수 있다.

[0093] 여기서 사용된, 용어 "프로드럭"은 본원에 기술된 화합물의 유도체를 지칭하며, 이의 약리학적 작용은 생체 내에서 화학적 또는 대사 과정에 의해 활성 화합물로의 전환으로부터 야기된다. 프로드럭은 아미노산 잔기, 또는 2 개 이상의 (예를 들어, 2 개, 3 개 또는 4 개의) 아미노산 잔기의 폴리펩티드 사슬이 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 유리 아미노, 히드록실 또는 카르 복실산기에 공유 결합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 1 개 또는 3 개의 문자 기호로 통상적으로 지정된 20 개의 천연 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 예를 들어 4-하이드록시프롤린, 하이드록시리신, 데스모신, 이소데스모신, 3-메틸히스티딘, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 포함한다. 추가 유형의 프로드럭도 포함한다. 예를 들어, 유리 카르복실 기는 아미드 또는 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르 및 아세톡시 메틸 에스테르)로 유도체화될 수 있다. 본원에 사용된 프로드럭 에스테르는 본발명의 방법의 화합물의 하나 이상의 하이드록실을 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 아세테이트, 피발레이트, 메틸 카보네이트, 벤조에이트 등을 생성하는 알킬, 알콕시 또는 아릴 치환된 아실화제와 반응시켜 형성된 에스테르 및 카보네이트를 포함한다. 추가의 예로서, 유리 하이드록실 그룹은 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115에 요약된 바와 같이 헤미숙시네이트, 포스페이트에스테르, 디메틸아미노 아세테이트 및 포스포릴 옥시메틸 옥시카보닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는 그룹을 사용하여 유도체화될 수 있다. 하이드록실 및 아미노 그룹의 카바메이트 프로드럭도 또한 카보네이트 프로드럭, 설포네이트 프로드럭, 설포네이트 에스테르 및 하이드록실기의 설페이트 에스테르가 포함된다. 유리 아민은 또한 아미드, 설폰아미드 또는 포스폰아미드로 유도체화될 수 있다. 언급된 프로드럭 모이어티는 모두 에테르, 아민 및 카복실산 작용기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기를 포함할 수 있다. 또한, 생체 내에서 전환되어 생물활성제 (예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물)를 제공할 수 있는 임의의 화합물은 본발명의 범위 내에서 프로드럭이다. 다양한 형태의 프로드럭이 당업계에 잘 알려져 있다. 프로 약물 및 프로드럭 유도체에 대한 포괄적인 설명은 다음에 기술되어 있다: (a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., (Academic Press, 1996); (b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); (c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds., (Harwood Academic Publishers, 1991). 일반적으로, 프로드럭은 개선된 약물 흡수를 얻기 위해, 생물학적 막을 가로 질러 약물의 침투를 개선하기 위해, 약물의 작용 지속 시간 연장하기 위해 (프로드럭으로부터 모 약물의 느린 방출, 감소된 초회통과 대사의 감소), 약물을 표적화하거나 작용 (예를 들어, 기관 또는 종양-표적화, 림프구 표적화), 약물 (예를 들어, IV 제제 및 점

안제)의 수용성을 수정 또는 개선하기 위해, 국소 약물 전달 (예: 피부 및 안구 약물)을 개선하기 위해, 약물의 화학적/효소 안정성을 개선시키거나, 표적 외 약물 효과를 감소시키기 위해, 및 보다 일반적으로는 본발명에서 사용되는 화합물의 치료 효능을 향상시키기 위해 설계될 수 있다.

[0094] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 화학 구조는 하나 이상의 동위 원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중 수소로 대체되거나 하나 이상의 탄소 원자가 ^{13}C- 또는 ^{14}C-풍부 탄소로 대체된 화합물은 본발명의 범위 내에 있다.

[0095] 예를 들어, 분자량 또는 화학식과 같은 물리적 또는 화학적 특성을 설명하기 위해 범위가 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위 조합 및 그 안의 특정 구체예가 포함되는 것으로 의도된다. 숫자 또는 숫자 범위를 언급할 때 "약"이라는 용어를 사용한다는 것은 언급된 숫자 또는 숫자 범위가 실험 변동 내 (또는 통계적 실험 오류 내)의 근사치이므로 숫자 또는 숫자 범위가 달라질 수 있음을 의미한다. 변동은 전형적으로 언급된 수 또는 수치 범위의 0 % 내지 15 %, 바람직하게는 0 % 내지 10 %, 더욱 바람직하게는 0 % 내지 5 %이다. 용어 "포함하는"(및 "포함한다" 또는 "포함한다"또는 "갖는" 또는 "포함하는"과 같은 관련 용어)은 예를 들어, 기술된 특징으로 "구성되는" 또는 "이로 본질적으로 구성되는" 물질의 임의의 조성물, 방법 또는 공정의 구체예와 같은 구체예를 포함한다.

[0096] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. "입체 이성질체"는 원자가 공간에서 배열되는 방식만이 다른, 즉 상이한 입체 화학적 구성을 갖는 이성질체이다. "거울상 이성질체"는 서로 중첩될 수 없는 거울상인 한 쌍의 입체 이성질체이다. 한 쌍의 거울상 이성질체의 1: 1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 용어 "(±)"는 적절한 경우 라세미 혼합물을 나타내는 데 사용된다. "부분입체 이성질체"는 2 개 이상의 비대칭 원자를 가지지만 서로 거울상이 아닌 입체 이성질체이다. 절대 입체 화학은 Cahn-Ingold-Prelog R-S 시스템에 따라 지정된다. 화합물이 순수한 거울상 이성질체인 경우, 각 키랄 탄소에서의 입체 화학은 (R) 또는 (S)에 의해 특정될 수 있다. 절대 배열이 알려지지 않은 분해된 화합물은 나트륨 D 라인의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정할 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하므로 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 (R) 또는 (S)와 같은 절대 입체 화학의 관점에서 정의될 수 있는 다른 입체 이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본발명의 화학 물질, 약제학적 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)-및 (S)-이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나 통상적인 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유할 때, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다.

[0097] 여기서 사용된 "거울상 이성질체 순도"는 다른 거울상 이성질체에 대한 특정 거울상 이성질체의 존재의 상대적인 양 (백분율로 표시)을 지칭한다. 예를 들어, 잠재적으로 (R)-또는 (S)-이성질체 형태를 가질 수 있는 화합물이 라세미 혼합물로 존재하는 경우, 거울상 이성질체 순도는 (R)-또는 (S)-이성질체에 대해 50%이다. 그 화합물이 다른 하나보다 우세한 하나의 이성질체 형태, 예를 들어 80 % (S)-이성질체 및 20 % (R)-이성질체를 갖는 경우, (S)-이성질체 형태에 대한 화합물의 거울상 이성질체 순도는 80 %이다. 화합물의 거울상 이성질체 순도는 키랄 지지체를 이용한 크로마토 그래피, 편광의 회전의 편광 측정, 키랄 착물 또는 Pirkle 시약을 함유하는 란타나이드을 포함하지만 이에 제한되지 않는 키랄 쉬프트 시약을 사용한 핵 자기 공명 분광법, 또는 모셔 (Mosher) 산과 같은 키랄 화합물을 사용한 화합물의 유도체화에 이어서 크로마토그래피 또는 핵 자기 공명 분광법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 다수의 방식으로 결정될 수 있다.

[0098] 바람직한 구체예에서, 거울상 이성질체가 풍부한 조성물은 그 조성물의 라세미 혼합물보다 단위 질량 당 치료적 유용성이 더 큰 효능을 갖는다. 거울상 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토 그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하여 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있다; 또는 바람직한 거울상 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques, *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions, Wiley Interscience, New York (1981); E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill, New York (1962); and E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience, New York (1994) 참조.

[0099] 여기서 사용된, 용어 "거울상 이성질체 풍부" 및 "비-라세미"는 하나의 거울상 이성질체의 중량 %가 라세미 조성물의 대조 혼합물 중 하나의 거울상 이성질체의 양보다 큰 조성물을 지칭한다 (예를 들어, 중량 기준으로 1: 1보다 큼). 예를 들어, (S)-거울상 이성질체의 거울상 이성질체 풍부 제제는 (R)-거울상 이성질체에 대해 (S)-거울상 이성질체에 대해 50 중량 % 초과, 예를 들어 중량 기준으로 75 % 이상 또는 예를 들어 80 중량 % 이상을

갖는 화합물의 제제를 의미한다. 일부 구체예에서, 농축은 80 중량 %보다 상당히 클 수 있으며, "실질적으로 거울상 이성질체 풍부" 또는 "실질적으로 비-라세미" 제제를 제공하는데, 이는 다른 거울상 이성질체에 비해 85 중량 % 이상, 예를 들어 90 중량 % 이상, 또는 95 중량 % 이상의 하나의 거울상 이성질체를 갖는 조성물의 제제를 지칭한다. "거울상 이성질체적으로 순수한" 또는 "실질적으로 거울상 이성질체적으로 순수한"이라는 용어는 98 % 이상의 단일 거울상 이성질체 및 2 % 미만의 반대 거울상 이성질체를 포함하는 조성물을 지칭한다.

[0100] "모이어티"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 지칭한다. 화학 모이어 티는 종종 분자에 내장되거나 분자에 부착된 화학 물질로 인식된다.

[0101] "호변이성질체"는 호변이성질체에 의해 상호 전환되는 구조적으로 별개의 이성질체이다. "호변이성질체화"는 이성질체화의 형태이며, 산-염기 화학의 하위 세트로 간주되는 프로토트로픽 또는 양성자-이동 호변이성질체화를 포함한다. "프로토트로픽 호변이성질체화" 또는 "프로톤-이동 호변이성질체화"는 결합 순서의 변화, 종종 단일 결합과 인접한 이중 결합의 교환과 함께 양성자의 이동을 포함한다. 호변이성질체화가 가능한 경우 (예를 들어, 용액에서) 호변이성질체의 화학적 평형에 도달할 수 있다. 호변이성질체의 예는 케토-에놀 호변이성질체이다. 케토-에놀 호변이성질체의 구체적인 예는 펜탄-2,4-디온 및 4-하이드록시 펜트-3-엔-2-온 호변이성질체의 상호 전환이다. 호변이성질체의 다른 예는 페놀-케토 호변이성질체이다. 페놀-케토 호변이성질체의 구체적인 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4 (1H)-일 호변이성질체의 상호 전환이다.

[0102] "보호기"는 다작용성 화합물에서 하나 이상의 반응성 부위를 선택적으로 차단하여 보호되지 않은 또다른 반응성 부위에서 화학 반응을 선택적으로 수행할 수 있고, 이후 선택적 반응이 완료된 후에 용이하게 제거 또는 탈보호될 수 있는 기를 의미하는 의도이다. 다양한 보호기가 예를 들어, T. H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)에 개시되어 있다.

[0103] "용매화물"은 제약제학적적으로 허용되는 용매의 하나 이상의 분자와 물리적으로 관련된 화합물을 지칭한다.

[0104] 본발명의 화합물은 또한 예를 들어, 다형체, 유사 다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체 (무수물 포함), 형태적 다형체 및 비정질 형태의 화합물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하는 화합물의 결정질 및 비정질 형태를 포함한다. "결정형 형태" 및 "다형체"는, 예를 들어, 다형체, 유사 다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화된 다형체 (무수물 포함), 입체형태적 다형체 및 비정질 형태를 비롯한 화합물의 모든 결정질 및 비정질 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 특정 결정질 또는 비정질 형태가 언급되지 않는 한, 이들의 혼합물로서의 혼합물을 포함한다.

[0105] 의심의 여지를 피하기 위해, 본발명의 특정 양태, 구체예 또는 실시예와 관련하여 기술된 특정 특징 (예를 들어, 정수, 특성, 값, 용도, 질병, 식, 화합물 또는 기)은 비적합하지 않는 한, 본 명세서에 기술된 임의의 다른 양태, 구체예 또는 실시예에 적용 가능하다고 이해하도록 의도된다. 따라서, 그러한 특징들은 본 명세서에서 정의된 정의, 청구 범위 또는 구체예들 중 어느 하나와 관련하여 적절하게 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 모든 특징들 (임의의 청구 범위, 요약 및 도면을 포함함) 및/또는 이렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계들은 특징 및/또는 단계의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고는 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본발명은 개시된 구체예의 임의의 세부 사항으로 제한되지 않는다. 본발명은 본 명세서에 개시된 특징들 중 임의의 신규한 것, 또는 신규한 조합, (어느 정도의 청구 범위, 요약 및 도면을 포함하여), 또는 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계의 임의의 신규한 것 또는 임의의 새로운 조합까지 확장된다.

[0106] 또한, 본원에 사용된 용어 "약"은 치수, 크기, 제제, 파라미터, 형상 및 다른 양 및 특성이 정확하지 않을 수 있고, 정확할 필요는 없지만, 필요에 따라 공차, 변환 계수, 반올림, 측정 오차 등, 및 당업자에게 공지된 다른 요소를 반영하여, 근사 및/또는 더 크거나 작을 수 있음을 의미한다. 일반적으로, 치수, 크기, 제제, 파라미터, 형상 또는 다른 양 또는 특성은 명시적으로 언급되어 있는지 여부에 관계없이 "약" 또는 "대략"이다. 매우 다른 크기, 형상 및 치수의 구체예는 설명된 구성을 이용할 수 있음에 유의한다.

[0107] 또한, 첨부된 청구 범위에 사용될 때, "포함하는", "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"이라는 연결 용어는 원래의 및 수정된 형태로, 청구되지 않은 추가 청구 범위 요소 또는 단계가 청구 범위에서 제외되는지에 대해 청구 범위를 정의한다. "포함하는"이라는 용어는 포괄적이거나 개방적인 것으로 의도되며, 언급되지 않은 추가 요소, 방법, 단계 또는 재료를 배제하지 않는다. 용어 "~로 구성되는"은 청구항에서 특정된 것 이외의 임의의 원소, 단계 또는 재료, 및 후자의 경우, 특정된 재료 (들)과 관련된 일반적인 불순물을 배제한다. 용어 "본질적으로 구성되는"은 청구 범위를 특정 요소, 단계 또는 재료 (들) 및 청구된 발명의 기본 및 신규 특성 (들)에 실질

적으로 영향을 미치지 않는 것으로 제한한다. 대안적으로, 본발명의 모든 구체예는 "포함하는", "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"과 같은 임의의 연결 용어에 의해 보다 구체적으로 정의될 수 있다.

[0108] 눈의 질환 및 병태를 치료하는 방법

[0109] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 눈의 질환을 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물, 조성물, 방법 및 키트에 의해 치료되는 눈의 질환은 안구 건조증 및 망막증을 포함한다. 일부 구체예에서, 망막증은 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, VEGF 망막증, 연령 관련 황반 변성, 망막 정맥 폐색 및/또는 고혈압 망막증을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 망막증은 당뇨병성 망막증일 수 있다.

[0110] 안구 건조증 (DED)은 눈물 막의 항상성을 상실하고 안구 증상을 동반하는 것을 특징으로 하는 안구 표면의 다인성 질환이다. DED의 눈물 막은 다음 세 가지 이유 중 하나로 인해 비정상적이다; 눈물 생성이 감소; 눈물 증발이 증가; 또는 눈물의 점액이나 지질이 비정상적. DED의 임상 증상은 경증에서 중등도까지 다양할 수 있으며, 읽기 및 운전과 같은 시각적 주의가 필요한 활동 수행 능력이 저하되어 환자의 삶의 질에 심각한 영향을 줄 수 있다. 전세계적으로 분포되어 있고 단일 확정 테스트가 없거나 진단 기준에 대한 합의가 없기 때문에 DED의 유병률은 다양하다. 유병률의 가장 좋은 추정치는 15 % (여성의 경우 17.9 %, 남성의 경우 10.5 %)이다; 일부 저자는 15 %조차도 과소 평가라고 생각한다.

[0111] DED는 병인이 광범위하게 연구되고 있는 염증성 질환이다. 예를 들어, 눈물샘의 기능 장애, 만성 자극성 스트레스 또는 전신자가 면역 질환은 안구 염증을 유발할 수 있다. 결과적으로 염증은 눈물 분비를 담당하는 세포의 기능 장애 또는 사망을 유발하여 악순환을 일으켜 반응의 시작과 상관없이 안구 표면 질환을 유발한다. DED에서 염증 과정에 중요한 기여자는 다음과 같다: (1) 전-염증성 사이토카인의 활성화; MAPK를 통해 염증 매개체를 자극하는 눈물 고 삼투압; (2) 각막 상피 기저막의 성분 및 단단한 접합 단백질을 용해시키는 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP); (3) 근처 반응 세포를 모집하는 케모카인; 및 (4) 예를 들어 쇼그렌 증후군에서 염증성 세포를 끌어당김으로써 캐스케이드를 증폭시킬 수 있는 T 세포.

[0112] DED의 치료는 그의 임상적 중증도에 의존한다. 매우 가벼운 질병의 증상은 종종 인공 눈물로 치료되며, 이는 부분적인 완화를 제공하지만 염증을 억제하지는 않는다. 진행성 질환은 면역 억제제 사이클로스포린, 최근 승인된 인테그린 길항제 리피테그라스트, 누점 마개 또는 드물게 코르티코스테로이드로 관리된다. 비-스테로이드성 항염증제 (NSAID)는 DES에서 아무런 역할을 하지 않는다.

[0113] 한 구체예에서, 본발명은 치료적 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 안구 건조증을 치료할 필요가 있는 환자에서 치료하는 방법을 포함한다.

[0114] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0115] 일부 구체예에서, 안구 건조증의 치료 방법은 치료 유효량의 추가의 활성제의 투여를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 추가의 활성제는 항생제, 시클로스포린 및 리피테그라스트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0116] **당뇨병성 망막증**은 당뇨병 환자에서 발생하는 망막 변화를 의미한다. 이러한 변화는 망막의 작은 혈관에 영향을 미치며 여러 경로를 통해 시력 상실로 이어질 수 있다. 황반 관련 망막 비후 및 부종으로 정의된 황반 부종은 당뇨병성 망막증의 모든 단계에서 발생할 수 있다. 당뇨병성 망막증은 시력 상실의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)는 허혈성 망막에 의해 분비된다. VEGF는 (a) 혈관 투과성을 증가시켜 망막 부종/부종 및 (b) 혈관 신생 새로운 혈관 형성을 초래한다. VEGF를 억제하는 물질은 당뇨병성 망막증을 조절할 수 있다.

[0117] 당뇨병성 망막증에 더하여, 몇몇 다른 안질환은 VEGF에 주로 의존하는 비정상 혈관 현상을 특징으로한다. 이들 장애에서 VEGF의 역할을 고려할 때, VEGF를 제어하는 것은 예방 및 치료에 대한 접근법이다. 그중에서 눈에 띄는 것은 **노화와 관련된 황반 변성** (AMD)이며, 주로 중심 시력의 손실을 초래하는 망막의 중앙 부분 (황반)의 퇴행성 질환이다. 운전, 독서, 텔레비전 시청 및 일상 생활 활동과 같은 활동에는 중심 시각이 필요하다. AMD는 임상 목적 상 건조 (위축성) 또는 습식 (신생 혈관 또는 삼출성)으로 분류된다. 맥락막 혈관 신생이라고도 하는 습성 AMD는 망막 순환에서 및 망막 순환에서 덜 빈번한 망막 하 공간으로의 비정상 혈관의 성장을 특징으로 한다. 이 비정상적인 혈관이 누출되어 망막하에 망막 하액 및/또는 혈액이 모이게 된다.

[0118] **망막 정맥 폐색** (RVO)은 전세계 노인들 사이에서 시력 손실의 중요한 원인이다. 이 개체에 대한 치료 표적이기도 한 RVO의 중요한 구성 요소는 황반 부종, 망막 신생 혈관 형성 및 전방 세그먼트 신생 혈관 형성을 포함하여

시력에 영향을 미치는 이차 합병증이다. VEGF는 이러한 시력 결정 합병증에서 중요한 역할을 한다. 중증 (허혈성) 중앙 망막 정맥 폐색이 있는 환자는 진단 초기 1 개월 이내에 신생 혈관 녹내장의 위험이 특히 높으며 이 기간 동안 전방 세그먼트 신생 혈관 형성이 발생하는 경우 월별 관찰해야 한다. 실제로, 중증 (허혈성) 중앙 망막 정맥 폐색이 있는 환자는 특히 신생 혈관 녹내장의 위험이 높으며, 전방 세그먼트 신생 혈관 형성의 발달에 대해 밀접하게 관찰된다. RVO 환자에서 VEGF 억제제는 황반 부종을 제한하고 혈관 투과성을 감소시켜 시력을 향상시키도록 가정된다.

[0119] 한 구체예에서, 본발명은 당뇨병성 망막증 치료를 필요로 하는 환자에서 당뇨병성 망막증을 치료하기 위한 방법을 포함하고, 상기 방법은 환자에게 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0120] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하는 방법을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 방법은 환자에게 각막 융해의 위험이 감소된 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다.

[0121] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 각막 융해의 위험이 감소된 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0122] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0123] 일부 구체예에서, 상기 당뇨병성 망막증의 치료를 위한 방법은 부가적 활성물질의 치료적으로 유효한 양의 투여를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 부가적 활성물질은 항생제, 사이클로스포린, 및 리피테그라스트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0124] 일부 구체예에서, 항생제는 테트라사이클린, 토브라마이신, 클로르테트라사이클린, 바시트라신, 네오마이신, 폴리믹신, 그라미시딘, 옥시테트라사이클린, 클로람페니콜, 겐타마이신, 및 에리스로마이신 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다른 항생제는 아미노글리코시드, 암피실린, 카베니실린, 세파졸린, 세팔로스포린, 클로람페니콜, 클린다마이신, 에베르니노마이신, 겐타마이신, 카나마이신, 리포펩티드, 메티실린, 나프실린, 노보바이오시아, 옥사졸리디논, 페니실린, 퀴놀론, 리팜핀, 스트렙토 그램, 스트렙토마이신, 설파메톡사졸, 설폰아미드, 트리메토프림 및 반코마이신을 포함한다.

[0125] 일부 구체예에서, 항생제는 네오마이신 설페이트 또는 폴리믹신 B 설페이트를 포함할 수 있다.

[0126] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 방법은 안과적 병태를 치료하기 위한 부가적 화합물의 투여를 포함할 수 있고, 부가적 화합물은 미국 특허 8,236,820 및/또는 미국 특허 출원 번호 2009/0099137, 2013/0225529, 및 2014/0315834에 개시된 화합물 중 하나 이상을 포함할 수 있고, 이들은 참고로서 여기에 포함된다.

[0127] 지시된 질병 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 관리함에 있어서의 본 명세서에 기재된 방법, 화합물 및 화합물의 조합의 효능은 당업계에 공지된 다양한 동물 모델을 사용하여 시험될 수 있다.

[0128] 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 유도체 화합물

[0129] 한 구체예에서, 여기서 기술된 화합물은 NSAID 유도체 화합물일 수 있다.

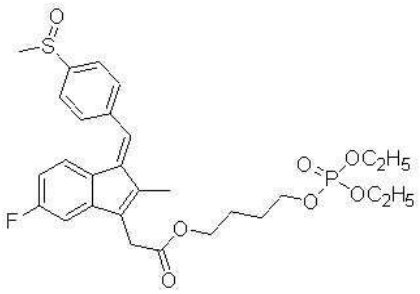
[0130] NSAID는 두 가지 이유로 DED 치료에 사용되지 않는다. 첫째, NSAID가 효과적일 것이라는 증거는 없다. 둘째, NSAID는 현저한 안구 부작용, 특히 각막 융해와 관련이 있다. 실제로 NSAID는 DED 환자에게 금기이다.

[0131] 국소 안과 NSAID의 가장 위험한 합병증은 각막 융해이다. 각막 융해는 각막 상피가 심하게 손상되거나 상실되는 상태이며, 주로 콜라겐으로 구성된 각막 기질이 얇아지는 것을 동반한다. 간질이 점진적으로 얇아지면 눈의 천공이 발생하여 주요 굴절 오류를 통한 시력 상실 또는 감염과 같은 후속 합병증으로 인한 눈 자체의 상실로 이어질 수 있다. 각막 융해는 전형적으로 안구 수술 후 및 염증 또는 각막 표면에 대한 다른 상해의 설정에서 발생한다. 그러나 각막 융해는 염증이나 다른 상해가 없을 때도 발생할 수 있다.

[0132] 일반적으로 오피니언 리더들은 안과에서 NSAID를 사용할 때는 각별한 주의를 기울일 것을 권장하고, 각막이 이미 DED에 의해 손상되어 각막 융해의 위험이 증가하기 때문에 DED에서의 사용을 권장하지 않는다.

[0133] 한 구체예에서, 여기서 기술된 화합물은 식 I 및 식 II의 NSAID 유도체 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

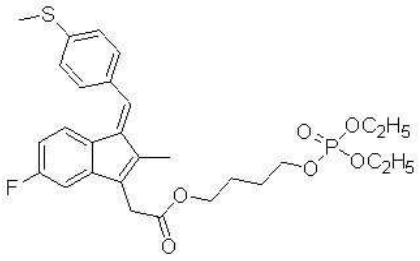
[0134] 한 구체예에서, 본발명의 화합물은 식 I의 화합물:



[0135] (I),

[0136] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0137] 한 구체예에서, 본발명의 화합물은 식 II의 화합물:



[0138] (II),

[0139] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0140] 식 I 및 II의 화합물은 미국 특허 제 8,236,820 호에 기술되어 있고, 그 전체가 여기에 참고로서 포함된다.

[0141] 예를 들어, 식 I 화합물 (PS)은 NSAID 술린닥의 유도체이다. 따라서, 따라서, DED의 치료에 효과가 없거나 금기일 것으로 예상할 수 있다.

[0142] 일부 구체예에서, 화학식 I 및 화학식 II의 화합물은 망막에 접촉하기 위해 각막, 공막 및 결막 중 하나 이상을 관통할 수 있다.

[0143] 그러나, PS는 DED의 치료에서 효과적이고 안전하다. 특히, PS는 DED를 치료하는데 효과적인 용량 및 시간에 걸쳐 투여될 때 각막 융해를 유발하지 않는다.

[0144] PS는 또한 눈 통증에 대한 진통제로서 효과적이고 안전하다. PS는 통상적인 NSAID로서 행동하지 않기 때문에, PS는 케토롤락 및 기타와 같은 안과용 NSAID에 의해 나타나는 유리한 진통 특성을 잃을 것으로 예상할 수 있다. 그러나, PS는 안구 조직에서 강한 진통 효과를 나타낸다.

[0145] 약제학적 조성물

[0146] 한 구체예에서, 본발명은 여기서 기술된 질환 및 병태의 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0147] 상기 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 여기서 기술된 바와 같은 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물의 치료적으로 유효한 양을 제공하도록 전형적으로 제제화된다.

[0148] 일부 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 여기서 기술된 바와 같은 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물의 치료적으로 유효한 양을 제공할 수 있는 에멀전으로서 제제화된다.

[0149] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 약제학적 조성물은 부가적 활성물질을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 부가적 활성물질은 항생제, 사이클로스포린, 및 리피테그라스트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0150] 전형적으로, 상기 약제학적 조성물은 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 불활성 고체 희석제 및 충전제를 포함하는 담체, 멸균 수성 용액 및 다양한 유기 용매를 포함하는 희석제, 투과 촉진제, 가용화제

및 보조제를 포함한다.

[0151] 상기한 약제학적 조성물은 바람직하게는 안과적 병태 또는 질환, 가령 안구 건조 질환 또는 당뇨병성 망막증의 치료에서의 사용을 위한 것이다.

[0152] 일부 구체예에서, 본발명의 약제학적 조성물 내에 제공된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 농도는, 예를 들어, 상기 약제학적 조성물의 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.

[0153] 일부 구체예에서, 본발명의 약제학적 조성물 내에 제공된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 농도는 독립적으로 상기 약제학적 조성물의 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25% 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25% 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25% 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25% 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25% 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25% 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25% 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25% 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25% 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25% 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25% 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25% 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25% 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25% 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25% 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 125%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.

[0154] 일부 구체예에서, 본발명의 약제학적 조성물 내에 제공된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 농도는 상기 약제학적 조성물의 약 0.0001% 내지 약 50%, 약 0.001% 내지 약 40%, 약 0.01% 내지 약 30%, 약 0.02% 내지 약 29%, 약 0.03% 내지 약 28%, 약 0.04% 내지 약 27%, 약 0.05% 내지 약 26%, 약 0.06% 내지 약 25%, 약 0.07% 내지 약 24%, 약 0.08% 내지 약 23%, 약 0.09% 내지 약 22%, 약 0.1% 내지 약 21%, 약 0.2% 내지 약 20%, 약 0.3% 내지 약 19%, 약 0.4% 내지 약 18%, 약 0.5% 내지 약 17%, 약 0.6% 내지 약 16%, 약 0.7% 내지 약 15%, 약 0.8% 내지 약 14%, 약 0.9% 내지 약 12% 또는 약 1% 내지 약 10% w/w, w/v 또는 v/v 범위 내이다.

[0155] 일부 구체예에서, 본발명의 약제학적 조성물 내에 제공된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 농도는 상기 약제학적 조성물의 약 0.001% 내지 약 10%, 약 0.01% 내지 약 5%, 약 0.02% 내지 약 4.5%, 약 0.03% 내지 약 4%, 약 0.04% 내지 약 3.5%, 약 0.05% 내지 약 3%, 약 0.06% 내지 약 2.5%, 약 0.07% 내지 약 2%, 약 0.08% 내지 약 1.5%, 약 0.09% 내지 약 1%, 약 0.1% 내지 약 0.9% w/w, w/v 또는 v/v 범위 내이다.

[0156] 일부 구체예에서, 본발명의 약제학적 조성물 내에 제공된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, 또는 0.0001 g 이하이다.

[0157] 일부 구체예에서, 본발명의 약제학적 조성물 내에 제공된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 양은 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5 g, 3 g, 3.5 g, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5 g, 7 g, 7.5 g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, 또는 10 g 초과이다.

[0158] 본발명에 따라 제공된 각각의 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 1 일 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 1 일 5 내지 40 mg의 독립적인 범위의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료할 피험

자의 성별 및 연령, 치료할 피험자의 체중 및 주치의의 선호 및 경험에 따라 달라질 것이다.

[0159] 비제한적 약제학적 조성물 및 그의 제조 방법이 하기에 기재되어 있다.

[0160] 외용 전달을 위한 약제학적 조성물

[0161] 바람직한 구체예에서, 본발명은 여기서 기술된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물, 및 외용 전달에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는, 외용 전달을 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

[0162] 본발명의 조성물은 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 거품, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌약, 스프레이, 유제, 식염수 용액, 디메틸 설폭 사이드 (DMSO)-기초 용액 과 같은 국소 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반고체 또는 액체 형태의 제제로 제제화될 수 있다. 일반적으로, 밀도가 높은 담체는 활성 성분에 장기간 노출되는 영역을 제공할 수 있다. 대조적으로, 용액 제제는 활성 성분을 선택된 영역에 보다 즉각적으로 노출시킬 수 있다.

[0163] 본원에 기재된 조성물은 눈 및 주변 조직, 특히 눈의 내부 표면 및 안검의 내부 표면 (예를 들어, 각막, 결막 및 공막 포함)에 국소적으로 투여되도록 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어, 주입 투여, 결막낭 내 투여 및 결막 투여를 위해 제제화될 수 있다. 특히, 본원에 기재된 조성물은 점안제로서 제제화될 수 있다. 이러한 점안제에는 안구 투여에 적합한 액체 또는 반고체 약제학적 조성물이 포함될 수 있다. 점안제 조성물의 전형적인 예는 안구에 점안제로 투여되는 안과용 용액이다. 일부 구체예에서, 점안제 조성물은 눈에 점적 투여되는 안과용 에멀전이다.

[0164] 특정의 구체예에서, 본발명의 조성물은 점안제의 형태이다. 일부 구체예에서, 액적 크기는 약 10 및 약 100 μL 사이이다. 액적 크기는 약 10 μL 초과, 약 20 μL 초과, 약 30 μL 초과, 약 40 μL 초과, 약 50 μL 초과, 약 60 μL 초과, 약 70 μL 초과, 약 80 μL 초과, 약 90 μL 초과, 또는 약 100 μL 초과일 수 있다. 액적 크기는 약 10 μL 미만, 약 20 μL 미만, 약 30 μL 미만, 약 40 μL 미만, 약 50 μL 미만, 약 60 μL 미만, 약 70 μL 미만, 약 80 μL 미만, 약 90 μL 미만, 또는 약 100 μL 미만일 수 있다.

[0165] 약제학적 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있으며, 이는 각막, 결막 및 공막을 포함하지만 이에 제한되지 않는 눈의 막을 가로 질러 치료 분자의 침투를 증가시키거나 전달을 돕는 화합물이다. 국소 제제 분야의 숙련된 사람들에게 공지된 이들 침투-증강 분자가 많이 있다. 이러한 담체 및 부형제의 예는 보습제 (예를 들어, 요소), 글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알코올 (예를 들어, 에탄올), 지방산 (예를 들어, 올레산), 계면활성제 (예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭사이드, 테르펜 (예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당류, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리머 가령 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0166] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 액체 제제, 반고체 제제 및 다중 구획 제제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 에멀젼을 포함할 수 있다.

[0167] 일 구현예에서, 본원에 기술된 조성물은 PS의 안과용 용액 및/또는 PS의 마이크로 에멀젼을 포함할 수 있는 액체 제제일 수 있다. 마이크로 에멀젼이 개발된 활성 제약 성분 (API)은 사이클로스포린 A 및 플루비프로펜 악세틸을 포함한다. 액체 투여 형태의 안구 조직과의 접촉 시간을 연장시키고 API의 조직 흡수를 증가시키는 성공적인 접근법은 점도를 증가시키거나 침투를 향상시키는 부형제 또는 사이클로덱스트린의 사용을 포함한다. 시클로덱스트린은 소수성 API의 수용성 및 생체 이용률을 증가시키는 API와의 포접 착물을 형성하는 시클릭 올리고당이다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 β-시클로덱스트린 및 치료 유효량의 PS를 포함할 수 있다.

[0168] 한 구체예에서, 본발명은 안과적 병태 치료를 필요로 하는 환자에서 안과적 병태를 치료하기 위한 조성물을 포함하고, 여기서 안과적 병태는 안구 건조 질환 및 망막증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 조성물은 식 I 또는 식 II의 화합물의 치료적으로 유효한 양, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 가용화제, 알콜, 산, 및 보존제 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 물을 포함한다.

[0169] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 가용화제 및 알콜을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 가용화제 및 산을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 가용화제 및 보존제를 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 가용화제, 알콜, 및 산을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된

조성물은 가용화제, 알콜, 산, 및 보존제를 포함한다.

[0170] 일부 구체예에서, 본발명의 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 75%, 또는 약 0.5% 내지 약 70%, 또는 약 0.5% 내지 약 65%, 또는 약 0.5% 내지 약 60%, 또는 약 0.5% 내지 약 55%, 또는 약 0.5% 내지 약 50%, 또는 약 0.5% 내지 약 45%, 또는 약 0.5% 내지 약 40%, 또는 약 0.5% 내지 약 35%, 또는 약 0.5% 내지 약 30%, 또는 약 0.5% 내지 약 25%, 또는 약 0.5% 내지 약 20%, 또는 약 0.5% 내지 약 15%, 또는 약 0.5% 내지 약 10%, 또는 약 0.5% 내지 약 9%, 또는 약 0.5% 내지 약 8%, 또는 약 0.5% 내지 약 7%, 또는 약 0.5% 내지 약 6%, 또는 약 0.5% 내지 약 5%, 또는 약 0.5% 내지 약 4%, 또는 약 0.5% 내지 약 3%, 또는 약 0.5% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 1%의 양으로 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0171] 일부 구체예에서, 가용화제는 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트)이다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 중량으로, 약 0.5% 내지 약 75%, 또는 약 1% 내지 약 70%, 또는 약 1% 내지 약 65%, 또는 약 1% 내지 약 60%, 또는 약 1% 내지 약 55%, 또는 약 1% 내지 약 50%, 또는 약 1% 내지 약 45%, 또는 약 1% 내지 약 40%, 또는 약 1% 내지 약 35%, 또는 약 1% 내지 약 30%, 또는 약 1% 내지 약 25%, 또는 약 1% 내지 약 20%, 또는 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 1% 내지 약 10%, 또는 약 1% 내지 약 5%의 양으로 가용화제를 포함한다.

[0172] 일부 구체예에서, 알콜은 당 알콜, 가령 만니톨이다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 중량으로 약 0.5% 내지 약 75%, 또는 약 0.5% 내지 약 70%, 또는 약 0.5% 내지 약 65%, 또는 약 0.5% 내지 약 60%, 또는 약 0.5% 내지 약 55%, 또는 약 0.5% 내지 약 50%, 또는 약 0.5% 내지 약 45%, 또는 약 0.5% 내지 약 40%, 또는 약 0.5% 내지 약 35%, 또는 약 0.5% 내지 약 30%, 또는 약 0.5% 내지 약 25%, 또는 약 0.5% 내지 약 20%, 또는 약 0.5% 내지 약 15%, 또는 약 0.5% 내지 약 10%, 또는 약 0.5% 내지 약 9%, 또는 약 0.5% 내지 약 8%, 또는 약 0.5% 내지 약 7%, 또는 약 0.5% 내지 약 6%, 또는 약 0.5% 내지 약 5%, 또는 약 0.5% 내지 약 4%, 또는 약 0.5% 내지 약 3%, 또는 약 0.5% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 1%의 양으로 알콜을 포함한다.

[0173] 일부 구체예에서, 산은 붕산이다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 중량으로, 약 0.5% 내지 약 75%, 또는 약 0.5% 내지 약 70%, 또는 약 0.5% 내지 약 65%, 또는 약 0.5% 내지 약 60%, 또는 약 0.5% 내지 약 55%, 또는 약 0.5% 내지 약 50%, 또는 약 0.5% 내지 약 45%, 또는 약 0.5% 내지 약 40%, 또는 약 0.5% 내지 약 35%, 또는 약 0.5% 내지 약 30%, 또는 약 0.5% 내지 약 25%, 또는 약 0.5% 내지 약 20%, 또는 약 0.5% 내지 약 15%, 또는 약 0.5% 내지 약 10%, 또는 약 0.5% 내지 약 9%, 또는 약 0.5% 내지 약 8%, 또는 약 0.5% 내지 약 7%, 또는 약 0.5% 내지 약 6%, 또는 약 0.5% 내지 약 5%, 또는 약 0.5% 내지 약 4%, 또는 약 0.5% 내지 약 3%, 또는 약 0.5% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 1%의 양으로 산을 포함한다.

[0174] 일부 구체예에서, 보존제는 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드)이다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 중량으로, 약 0.001% 내지 약 5%, 또는 약 0.001% 내지 약 4%, 또는 약 0.001% 내지 약 3%, 또는 약 0.001% 내지 약 2%, 또는 약 0.001% 내지 약 1%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.5%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.1%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.009%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.008%, 또는 약 0.007%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.006%, 또는 약 0.001% 내지 약 0.005%의 양으로 보존제를 포함한다.

[0175] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 PS의 치료적으로 유효한 양 및 가용화제 (예를 들어, 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트)), 당 알콜 (예를 들어, 만니톨), 산 (예를 들어, 붕산), 및 보존제 (예를 들어, 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드)) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는 눈에의 외용 투여 이후 망막에 PS을 전달하도록 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는 망막증을 치료하기에 충분한 양으로 (즉, 치료적으로 유효한 양) 망막에 PS을 전달하도록 사용될 수 있다.

[0176] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10% PS 및 약 0% 내지 약 25% 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 약 0% 내지 약 10% 만니톨, 약 0% 내지 약 10% 붕산, 및 약 0% 내지 약 1% 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0177] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 0.5% 초과 PS 및 5 % 초과 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 0.5 % 초과 만니톨, 0.5% 초과 붕산, 및 0.001 % 초과 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0178] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 10% 미만 PS 및 25% 미만 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 10% 미만 만니톨, 10% 미만 붕산, 및 1% 미만 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드)

중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0179] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 3.5% PS 및 약 16% 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트), 약 3.18% 만니톨, 약 1.2% 붕산, 및 약 0.005% 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0180] 한 구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 겔 또는 점성 부형제 및 PS를 포함하는 반고체 제제일 수 있다. 이러한 반고체 제제는 각막 전 영역에서 API의 체류 시간을 증가시킴으로써 생체 이용률을 증가시키는 고점도 제제를 포함한다. 즉석 겔은 pH, 온도 또는 전해질 농도의 변화로 인해 안구 적용시 졸-겔 전이를 겪는 점성 액체이다. 유리한 점막 점착성을 갖는 겔화 부형제는 체류 시간을 추가로 증가시킨다. 이들 약물 형태를 개발하는데 사용되는 중합체 또는 겔화 부형제는 젤란 검, 소듐 알기네이트, Poloxamer 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 Poloxamer 407 또는 젤란 검을 사용하고 치료적 유효량의 PS를 포함하는 PS 써모겔을 포함할 수 있다.

[0181] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 겔화 부형제, 가령 젤란 검 또는 소듐 알기네이트를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 중량으로, 약 0.5% 내지 약 20%, 또는 약 0.1% 내지 약 15%, 또는 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 9%, 또는 약 0.1% 내지 약 8%, 또는 약 0.1% 내지 약 7%, 또는 약 0.1% 내지 약 6%, 또는 약 0.1% 내지 약 5%, 또는 약 0.1% 내지 약 4%, 또는 약 0.1% 내지 약 3%, 또는 약 0.1% 내지 약 2%, 또는 약 0.1% 내지 약 1%, 또는 약 0.1% 내지 약 0.9%, 또는 약 0.1 % 내지 약 0.8%, 또는 약 0.1% 내지 약 0.7%, 또는 약 0.1% 내지 약 0.6%, 또는 약 0.1% 내지 약 0.5%의 양으로 겔화 부형제를 포함한다.

[0182] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 Poloxamer를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 중량으로, 약 1% 내지 약 75%, 또는 약 1% 내지 약 70%, 또는 약 1% 내지 약 65%, 또는 약 1% 내지 약 60%, 또는 약 1% 내지 약 55%, 또는 약 1% 내지 약 50%, 또는 약 1% 내지 약 45%, 또는 약 1% 내지 약 40%, 또는 약 1% 내지 약 35%, 또는 약 1% 내지 약 30%, 또는 약 1% 내지 약 25%, 또는 약 1% 내지 약 20%, 또는 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 1% 내지 약 10%, 또는 약 1% 내지 약 9%, 또는 약 1% 내지 약 8%, 또는 약 1% 내지 약 7%, 또는 약 1% 내지 약 6%, 또는 약 1% 내지 약 5%, 또는 약 1% 내지 약 4%, 또는 약 1% 내지 약 3%, 또는 약 1% 내지 약 2%의 양으로 Poloxamer를 포함한다.

[0183] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 계면활성제, 가령 Tween 60, Tween 80, 또는 폴리옥실 스테아레이트를 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 중량으로, 약 0.01% 내지 약 20%, 또는 약 0.01% 내지 약 15%, 또는 약 0.01% 내지 약 10%, 또는 약 0.01% 내지 약 9%, 또는 약 0.01% 내지 약 8%, 또는 약 0.01% 내지 약 7%, 또는 약 0.01% 내지 약 6%, 또는 약 0.01% 내지 약 5%, 또는 약 0.01% 내지 약 4%, 또는 약 0.01% 내지 약 3%, 또는 약 0.01% 내지 약 2%, 또는 약 0.01% 내지 약 1%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.5%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.1%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.09%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.08%, 또는 약 0.07%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.06%, 또는 약 0.01% 내지 약 0.05%의 양으로 계면활성제를 포함한다.

[0184] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 사이클로덱스트린, 가령 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 95%, 또는 약 0.5% 내지 약 90%, 또는 약 0.5% 내지 약 85%, 또는 약 0.5% 내지 약 80%, 또는 약 0.5% 내지 약 75%, 또는 약 0.5% 내지 약 70%, 또는 약 0.5% 내지 약 65%, 또는 약 0.5% 내지 약 60%, 또는 약 0.5% 내지 약 55%, 또는 약 0.5% 내지 약 50%, 또는 약 0.5% 내지 약 45%, 또는 약 0.5% 내지 약 40%, 또는 약 0.5% 내지 약 35%, 또는 약 0.5% 내지 약 30%, 또는 약 0.5% 내지 약 25%, 또는 약 0.5% 내지 약 20%, 또는 약 0.5% 내지 약 15%, 또는 약 0.5% 내지 약 10%, 또는 약 0.5% 내지 약 9%, 또는 약 0.5% 내지 약 8%, 또는 약 0.5% 내지 약 7%, 또는 약 0.5% 내지 약 6%, 또는 약 0.5% 내지 약 5%, 또는 약 0.5% 내지 약 4%, 또는 약 0.5% 내지 약 3%, 또는 약 0.5% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 1%의 양으로 사이클로덱스트린을 포함한다.

[0185] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 PS의 치료적으로 유효한 양 및 겔화 부형제 (예를 들어, 젤란 검 또는 소듐 알기네이트), Poloxamer, 가용화제 (예를 들어, 비타민 E TPGS), 계면활성제 (예를 들어, Tween 80 또는 폴리옥실 스테아레이트), 폴리에테르 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 크레모포어), 및 사이클로덱스트린 (예를 들어, (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는 국소 투여 후 안구의 전방 세그먼트에 PS를 전달할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 제제는 눈의 이러한 전방 세그먼트와 관련된 질환을 치료하기에 충분한 양 (즉, 치료적 유효량)으로 PS를 눈의 전방 세그먼트에 전달하는데 사용될 수 있다.

[0186] 여기서 사용된, 중량으로 "약 0%"로서 기술된 양은, 0% 초과인 양으로 이해된다.

[0187] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 PS의 치료적으로 유효한 양 및 젤란 검, 비타민 E TPGS, 및 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0188] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10% PS 및 약 0% 내지 약 5% 젤란 검, 약 0% 내지 약 20% 비타민 E TPGS, 및 약 0% 내지 약 20% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0189] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 0.5% 초과 PS 및 0.1% 초과 젤란 검, 1% 초과 비타민 E TPGS, 및 5% 초과 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0190] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 10% 미만 PS 및 5% 미만 젤란 검, 20% 미만 비타민 E TPGS, 20% 미만 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0191] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 2.4% 내지 약 3% PS 및 약 0.5% 젤란 검, 약 5% 비타민 E TPGS, 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0192] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 2.4% 내지 약 3% PS 및 약 0.4% 젤란 검, 약 10% 비타민 E TPGS, 약 5% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0193] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 PS의 치료적으로 유효한 양 및 소듐 알기네이트, 비타민 E TPGS, (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린, Tween (예를 들어, Tween 60 또는 Tween 80), 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) (예를 들어, PEG 400), 및 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0194] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 PS의 치료적으로 유효한 양 및 프로필렌 글리콜, 미네랄 오일, Tween 60 및/또는 Tween 80, 및 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0195] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 0.01% 및 약 10% 사이의 식 I 또는 식 II의 화합물, 및 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜, 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일, 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상, 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0196] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 0.0001% 내지 약 50%, 약 0.001% 내지 약 40%, 약 0.01% 내지 약 30%, 약 0.02% 내지 약 29%, 약 0.03% 내지 약 28%, 약 0.04% 내지 약 27%, 약 0.05% 내지 약 26%, 약 0.06% 내지 약 25%, 약 0.07% 내지 약 24%, 약 0.08% 내지 약 23%, 약 0.09% 내지 약 22%, 약 0.1% 내지 약 21%, 약 0.2% 내지 약 20%, 약 0.3% 내지 약 19%, 약 0.4% 내지 약 18%, 약 0.5% 내지 약 17%, 약 0.6% 내지 약 16%, 약 0.7% 내지 약 15%, 약 0.8% 내지 약 14%, 약 0.9% 내지 약 12%, 또는 약 1% 내지 약 10%의 식 I 또는 식 II의 화합물, 및 약 0.01% 및 약 10% 사이 프로필렌 글리콜, 약 1% 및 약 25% 사이의 미네랄 오일, 약 0.5% 및 약 10% 사이의 Tween 60 및 Tween 80 중 하나 이상, 및 약 1% 및 약 25% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0197] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10% PS 및 약 0% 내지 약 5% 소듐 알기네이트, 약 0% 내지 약 20% 비타민 E TPGS, 및 약 0% 내지 약 20% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0198] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 0.5% 초과 PS 및 0.1% 초과 소듐 알기네이트, 1% 초과 비타민 E TPGS, 및 5% 초과 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0199] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 10% 미만 PS 및 5% 미만 소듐 알기네이트, 20% 미만 비타민 E TPGS, 20% 미만 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0200] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 3% PS 및 약 1.5% 소듐 알기네이트, 약 5% 비타민 E TPGS, 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0201] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 0.5% 내지 약 10% PS 및 약 0% 내지 약 5% 소듐 알기네이트, 약 0% 내지 약 25% Tween 80, 약 0% 내지 약 20% (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 약 0% 내지 약 20% PEG 400, 및 약 0% 내지 약 10% 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0202] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 0.5% 초과 PS 및 1% 초과 소듐 알기네이트, 1% 초과 Tween

80, 1% 초과 (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 1% 초과 PEG 400, 및 1% 초과 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0203] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 10% 미만 PS 및 5% 미만 소듐 알기네이트, 25% 미만 Tween 80, 20% 미만 (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 20% 미만 PEG 400, 및 10% 미만 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0204] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 3% PS 및 약 1.5% 소듐 알기네이트, 약 15% Tween 80, 약 10% (2-하이드록실프로필)-β-사이클로덱스트린, 약 10% PEG 400, 및 약 5% 폴리옥실 스테아레이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0205] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5% PS 및 약 50% 내지 약 90% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 약 0.05% 내지 약 1% 크레모포어 EL (F1), 및 약 0.5% 내지 약 5% Tween 80 (F2) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0206] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5% PS 및 약 50% 내지 약 90% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 0.05% 내지 약 1% 크레모포어 EL (F1) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0207] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5% PS 및 약 50% 내지 약 90% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 0.5% 내지 약 5% Tween 80 (F2) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0208] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 3 내지 약 4% PS 및 약 80% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 0.1% 크레모포어 EL (F1) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0209] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 3 내지 약 4% PS 및 약 80% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% Tween 80 (F2) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0210] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 10% PS 및 약 1% 내지 약 40% Poloxamer 407 및 약 1% 내지 약 20% 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0211] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 1% 초과 PS 및 1% 초과 Poloxamer 407 및 1% 초과 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0212] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 1.5% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.6% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.7% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.8% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.9% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.1% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.2% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.3% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.4% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.5% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜, 약 10% 미네랄 오일, 약 4% Tween 60, 약 4% Tween 80, 및 약 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD).

[0213] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 1.5% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이

의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.6% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.7% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.8% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 1.9% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.1% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.2% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.3% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.4% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD); 또는 약 2.5% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 미네랄 오일, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 60, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 및 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD).

[0214] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.5% 및 약 3% 사이의 PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 0.5% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 0.6% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 0.7% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 0.8% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 0.9% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.1% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.2% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.3% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.4% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.5% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.6% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.7% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.8% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 1.9% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.1% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.2% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween

80; 또는 약 2.3% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.4% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.5% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.6% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.7% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.8% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 2.9% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80; 또는 약 3% PS, 약 18% 및 약 66% 사이의 (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 및 약 1% 및 약 7% 사이의 Tween 80.

[0215] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 2% PS, 약 16% 비타민 E TPGS, 약 3.18% 만니톨, 약 1.2% 붕산, 및 약 0.005% 폴리쿼드; 또는 약 1% 및 약 3% 사이의 PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.1% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.2% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.3% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.4% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.5% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.6% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.7% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.8% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 1.9% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.1% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.2% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.3% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.4% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.5% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.6% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.7% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.8% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 2.9% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 3% PS, 약 10% 및 약 20% 사이의 비타민 E TPGS, 약 1.5% 및 약 5% 사이의 만니톨, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 붕산, 및 약 0.001% 및 약 0.05% 사이의 폴리쿼드.

[0216] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음

을 포함할 수 있다: 약 0.1% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.01% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.02% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.03% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.04% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.05% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.06% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.07% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.08% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.09% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.11% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.12% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.13% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.14% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.15% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.16% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.17% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.18% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.19% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물

및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.2% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.21% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.22% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.23% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.24% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.25% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.26% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.27% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.28% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.29% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.3% PS, 약 10% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 2.5% 비타민 E TPGS, 약 1.4% 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% 폴리쿼드.

[0217] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.01% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.02% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.03% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.04% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.04% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.05% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.06% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.07% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.08% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및

약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.09% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.1% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.11% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.12% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.13% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.14% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.15% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.16% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.17% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.18% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.19% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드; 또는 약 0.2% PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.25% 및 약 2.5% 사이의 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.0001% 및 약 0.005% 사이의 폴리쿼드.

[0218] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 4.0% PS, 약 20% Poloxamer 407, 및 약 12% VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 1% 및 약 7.0% 사이의 PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 4.0% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 1% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 1.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 2% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 2.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부

구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 3% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 3.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 4% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 4.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 5.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 6% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 6.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 7% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 7.5% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 8% PS, 약 10% 및 약 30% 사이의 Poloxamer 407, 및 약 5% 및 약 20% 사이의 VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트).

[0219] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.2% PS, 약 4% HP-β-CD, 약 0.6% Tween 80, 약 0.45% Carbopol 980, 약 0.2% 비타민 E TPGS, 약 0.3% PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.11% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.12% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.13% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.14% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.15% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1%

사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.16% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.17% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.18% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.19% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.2% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.21% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.22% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.23% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.24% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.25% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.26% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.27% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.28% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.29% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해

w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.3% PS, 약 2% 및 약 6% 사이의 HP-β-CD, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1% 사이의 Carbopol 980, 약 0.01% 및 약 0.75% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.05% 및 약 1% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl, 및 만니톨.

[0220] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.6% PS, 약 5% HP-β-CD, 약 4% Tween 80, 약 0.45% Carbopol 980, 약 1.25% 비타민 E TPGS, 약 0.8% PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨 (등장화제). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 고체 성분에 대해 w/v%로, 및 액체 성분에 대해 v/v%로 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.2% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.3% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.4% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.5% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.6% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.7% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.8% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 0.9% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 1% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 1.1% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 1.2% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 1.3% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 1.4% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨; 또는 약 1.5% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 HP-β-CD, 약 2% 및 약 6% 사이의 Tween 80, 약 0.1% 및 약 1.5% 사이의 Carbopol 980, 약 0.25% 및 약 2.25% 사이의 비타민 E TPGS, 약 0.1% 및 약 1.8% 사이의 PVA (13,000-26,000 분자량), 및 만니톨.

[0221] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% 및 약 1.3% 사이의 (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4%, 또는 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% 및 약 1.3% 사이의 (w/v) PS,

약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.2% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.3% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.4% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.5% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.6% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.7% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.8% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.9% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 1% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 1.1% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있

다: 약 1.2% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 1.3% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 1.4% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 1.5% (w/v) PS, 약 7.5% 및 약 12.5% 사이의 (w/v) HP-β-CD, 약 0% 및 약 20% 사이의 (v/v) Tween 80, 약 0.5% 및 약 5% 사이의 (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0% 및 약 1.4% 사이의 (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량), 약 0% 및 약 0.5% 사이의 (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간, 및/또는 높은 점도), 및 약 0.0005% 및 약 0.0015% 사이의 (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1).

[0222] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.05 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.06 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.07 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.08 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.09 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.11 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.12 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.13 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.14 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로

스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.15 % (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1).

[0223] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.05% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.06% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.07% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.08% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.09% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.11% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.12% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.13% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.14% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.15% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 0.5% (w/v) 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1).

[0224] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.05% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.06% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.07% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.08% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.09% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성

물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.11% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.12% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.13% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.14% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1). 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.15% (w/v) PS, 약 10% (w/v) HP-β-CD, 약 4% (v/v) Tween 80, 약 2.5% (w/v) 비타민 E TPGS, 약 1.4% (w/v) 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 및 약 0.001% (w/v) 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1).

[0225] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 1% PS, 약 5% 프로필렌 글리콜 (PG), 약 5% Tween 60, 약 30% 미네랄 오일, 및 약 59% 바셀린. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% 및 약 2% 사이의 PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린. 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 다음을 포함할 수 있다: 약 0.1% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.2% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.3% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.4% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.5% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.6% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.7% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.8% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 0.9% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.1% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.2% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.3% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.4% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.5% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.6% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.7% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.8% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG),

약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 1.9% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린; 또는 약 2% PS, 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 프로필렌 글리콜 (PG), 약 2.5% 및 약 7.5% 사이의 Tween 60, 약 10% 및 약 50% 사이의 미네랄 오일, 및 약 25% 및 약 75% 사이의 바셀린.

[0226] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 조성물 및 제제는 테르펜 및 그의 유도체 가령 멘톨를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 테르펜은 약 0.025% 및 약 0.1%, 예를 들어 약 0.025%, 약 0.03%, 약 0.035%, 약 0.04%, 약 0.045%, 약 0.05%, 약 0.055%, 약 0.06%, 약 0.065%, 약 0.07%, 약 0.075%, 약 0.08%, 약 0.085%, 약 0.09%, 약 0.095%, 또는 약 0.1% 사이로 여기서 기술된 제제에서 사용될 수 있다.

[0227] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 10% 미만 PS 및 40% 미만 Poloxamer 407 및 20% 미만 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0228] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 5.4% PS 및 약 20% Poloxamer 407 및 약 12% 비타민 E TPGS 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0229] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 PS를 포함할 수 있는 나노 입자, 리포좀, 덴드리머 또는 니오좀과 같은 PS의 다중 구획 제제일 수 있다. 나노 입자는 중합체 담체이며, 증가된 각막 침투 및 용해를 위한 더 넓은 표면적으로 인해 생체 이용률을 향상시킨다. 나노 입자의 상대적 한계는 저용량이다. 리포좀은 차선의 안정성, 높은 비용 및 대규모 생산을 위한 까다로운 기술로 인해 제한된다. 니오좀 및 디스코좀은 2 층 담체이며, 이는 각막 전 체류 시간을 연장함으로써 API 생체 이용률을 증가시킨다. 한 구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 치료 유효량의 PS를 포함하는 나노 입자를 포함한다.

[0230] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은 PS의 치료적으로 유효한 양을 포함하는 나노입자 제제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 나노입자 제제는 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) 나노입자를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서 나노입자 제제는 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(락티드) (mPEG-PLA) 나노입자를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는 외용 투여 이후 눈의 전방 세그먼트로의 PS의 전달을 허용할 수 있다. 일부 구체예에서, 그러한 제제는 눈의 그러한 전방 세그먼트와 관련된 여기서 기술된 질환을 치료하기에 충분한 양으로 (즉, 치료적으로 유효한 양) 눈의 전방 세그먼트에 PS을 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0231] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 1% 내지 약 5% PS 및 약 90% 내지 약 98% mPEG-PLA를 포함하는 나노입자 제제를 포함할 수 있다.

[0232] 한 구체예에서, 여기서 기술된 조성물은, 중량으로, 약 3% 내지 약 3.5% PS 및 약 96.5% 내지 약 97% mPEG-PLA를 포함하는 나노입자 제제를 포함할 수 있다.

[0233] 특정의 구체예에서, HPLC에 의해 결정되는, 1 시간 후 조직에 분포된 총 PS의 상당한 부분이, 특정의, 또는 표적화, 조직 또는 영역 내에 있다. 특정의 구체예에서, 각막, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 (눈의 조직 또는 영역으로 지칭됨) 내 총 PS의 30%가 눈의 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다. 특정의 구체예에서, 각막, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 내 총 PS의 30% 초과가 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다. 특정의 구체예에서, 각막, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 내 총 PS의 40% 초과가 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다. 특정의 구체예에서, 각막, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 내 총 PS의 50% 초과가 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다. 특정의 구체예에서, 각막, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 내 총 PS의 60% 초과가 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다. 특정의 구체예에서, 각막, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 내 총 PS의 70% 초과가 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다. 특정의 구체예에서, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 내 총 PS의 80% 각막 초과가 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다. 특정의 구체예에서, 각막, 결막, 수양액, 유리체, 망막, 맥락막, 공막, 눈물샘 및 수정체 내 총 PS의 90% 초과가 단일 조직 또는 영역에서 발견될 수 있다.

[0234] 주사용 약제학적 조성물

[0235] 바람직한 구체예에서, 본발명은 여기서 기술된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물, 및 주사에 적합한 약제학적 부형제를 함유하는 주사, 가령 안구내 주사용 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물 내 화합물의 성분 및 양은 여기서 기술된 바와 같다.

[0236] 본발명의 조성물이 주사 투여용으로 혼입될 수 있는 형태는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 참깨 오일, 옥수수 오일, 면실유 또는 땅콩 오일과 함께 엘릭서, 만니톨, 덱스트로스 또는 멸균 수용액 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

[0237] 식염수의 수용액은 또한 통상적으로 주사에 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (및 이들의 적합한 혼합물 (예를 들어, PEG-PLA)), 시클로덱스트린 유도체 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅을 사용하여 분산시 필요한 입자 크기를 유지하고 계면 활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살에 의해 야기될 수 있다.

[0238] 멸균 주사용 용액은 본원에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 필요한 양으로 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에 필요한 양으로 혼입한 후 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 소정의 바람직한 제조 방법은 이전에 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분의 분말 및 임의의 추가의 원하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.

[0239] 다른 약제학적 조성물

[0240] 약제학적 조성물은 또한 본원에 기재된 조성물 및 안구 내 또는 안구 내 투여에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제로부터 제조될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물의 제조는 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, Anderson, *et al.*, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; and Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, N.Y., 1990 참조, 이들 각각은 본 명세서에 전체적으로 참조로 포함된다.

[0241] 본원에 기술된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이들 화합물의 약제학적 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 이들 방법은 비경구 주사 (안구 내 주사 포함) 또는 국소 적용 (예를 들어, 눈의 표면에의 적용)을 포함한다.

[0242] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이들 화합물의 제약 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 수행될 수 있으며, 이는 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경 구 주사 (정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 혈관 내, 복강 내 또는 주입 포함), 국소 (예: 경피 적용, 안구 적용), 직장 투여, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달 또는 흡입을 통한 직장 투여를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 또한 지방강내 또는 척수강 내로 투여될 수 있다.

[0243] 예시적인 투여 형태 (예를 들어, 비경구, 국소 또는 점적제)는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 용액 중의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 투약 형태는 원한다면 적절하게 완충될 수 있다.

[0244] 본발명은 또한 키트를 제공한다. 키트는 적합한 포장으로 본원에 기재된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 및 사용 지침, 임상 연구 논의 및 부작용 목록을 포함할 수 있는 서면 자료를 포함한다. 이러한 키트는 또한 과학 문헌 참고 문헌, 패키지 삽입물 재료, 임상 시험 결과 및/또는 이들의 유사물 등의 정보를 포함할 수 있으며, 이는 조성물의 활성 및/또는 이점을 나타내거나 확립하고 및/또는 투여량, 투여, 부작용, 약물 상호 작용 또는 건강 관리 제공자에게 유용한 다른 정보를 설명하는 것이다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예를 들어 생체 내 모델을 포함하는 실험 동물을 사용한 연구 및 인간 임상 시험에 기초한 연구의 결과에 기초할 수 있다. 키트는 다른 활성 제약 성분 (예를 들어, 항생제)을 추가로 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 다른 활성 약학적 성분은 키트 내의 별도의 용기에 별도의 조성물로서 제공된다. 일부 구체예에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 및 작용제는 키트의 용기 내에 단일 조성물로서 제공된다. 사용하기에 적합한 포장 및 추가 물품 (예를 들어, 액체 제제를 위한 측정 컵, 공기에 대한 노출을 최소화하기 위한 호일 포장 등)은 당업계에 공지되어 있으며 키트에 포함될 수 있다. 본원에 기술된 키트는 의사, 간호사, 약사, 처방집 관리인 등을 포함하여 건강 제공자에게 제공, 판매 및/또는 홍보될 수 있다. 키트는 또한 일부 실시예에서 소비자에게 직접 판매될 수 있다.

[0245] 상기 기재된 키트는 바람직하게는 본원에 기재된 질환 및 상태의 치료에 사용하기 위한 것이다. 바람직한 구체예에서, 키트는 안구 건조 질환 또는 당뇨병성 망막증의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0246] 투여량 및 투여 계획

[0247] 본원에 기재된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 양은 치료되는 인간 또는 포유 동물, 장애 또는 상태의 중증도, 투여 속도, 화합물의 배치 및 처방 의사의 재량에 따라 달라질 것이다. 그러나, 각각의 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여량으로 하루에 체중 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg, 예컨대 약 1 내지 약 35 mg/kg/일의 범위이다. 70 kg 인간의 경우, 이는 약 0.05 내지 약 7 g/일, 예를 들어 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 일부 경우에, 상기 언급된 범위의 하한치 미만의 용량 수준이 적절한 수준보다 높을 수 있는 반면, 다른 경우에는 유해한 부작용을 유발하지 않으면서 더 큰 용량이 사용될 수 있다 - 예를 들어, 이러한 큰 용량을 하루 종일 몇 개의 작은 용량으로 나누어 투여함에 의해. 본원에 기재된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 용량은 체적 mg/kg 단위 또는 체표면적 mg/m^2 단위로 제공될 수 있다.

[0248] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물은 다중 투여량으로 투여된다. 바람직한 구체예에서, 본원에 기술된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물은 다중 투여량으로 투여된다. 투약은 하루에 1 회, 2 회, 3 회, 4 회, 5 회, 6 회 또는 6 회 이상일 수 있다. 투여는 한 달에 한 번, 2 주에 한 번, 일주일에 한 번 또는 이틀에 한 번일 수 있다. 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 하루에 약 1 회 내지 하루에 약 6 회 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 1 일 1 회 투여되는 반면, 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 1 일 2 회 투여되고, 기타 구체예에서, 본원에 기술된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 매일 3 회 투여된다.

[0249] 본원에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 투여는 필요한 한 계속될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28 일 초과 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 일 미만 동안 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 예를 들어 만성 효과의 치료를 위해 지속적으로 만성적으로 투여된다. 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 투여는 약 7 일 미만 동안 지속된다. 또 다른 구체예에서, 투여는 약 6, 10, 14, 28 일, 2 개월, 6 개월 또는 1 년 초과 동안 계속된다. 어떤 경우에는 필요한 기간 동안 지속적인 투약을 달성하고 유지한다.

[0250] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 유효 투여량은 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 20 mg 내지 약 250 mg, 약 25 mg 내지 약 200 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 30 mg 내지 약 120 mg, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 70 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 45 mg 내지 약 55 mg, 약 48 mg 내지 약 52 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 140 mg, 약 70 mg 내지 약 130 mg, 약 80 mg 내지 약 120 mg, 약 90 mg 내지 약 110 mg, 약 95 mg 내지 약 105 mg, 약 150 mg 내지 약 250 mg, 약 160 mg 내지 약 240 mg, 약 170 mg 내지 약 230 mg, 약 180 mg 내지 약 220 mg, 약 190 mg 내지 약 210 mg, 약 195 mg 내지 약 205 mg, 또는 약 198 내지 약 202 mg의 범위 내이다.

[0251] 일부 구체예에서 여기서 기술된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물의 유효 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 4.3 mg/kg, 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.6 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg, 약 0.35 mg/kg 내지 약 2.85 mg/kg, 약 0.15 mg/kg 내지 약 2.85 mg/kg, 약 0.3 mg 내지 약 2.15 mg/kg, 약 0.45 mg/kg 내지 약 1.7 mg/kg, 약 0.15 mg/kg 내지 약 1.3 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 1.15 mg/kg, 약 0.45 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.55 mg/kg 내지 약 0.85 mg/kg, 약 0.65 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 약 0.7 mg/kg 내지 약 0.75 mg/kg, 약 0.7 mg/kg 내지 약 2.15 mg/kg, 약 0.85 mg/kg 내지 약 2 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 1.85 mg/kg, 약 1.15 mg/kg 내지 약 1.7 mg/kg, 약 1.3 mg/kg mg 내지 약 1.6 mg/kg, 약 1.35 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 약 2.15 mg/kg 내지 약 3.6 mg/kg, 약 2.3 mg/kg 내지 약 3.4 mg/kg, 약 2.4 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg, 약 2.6 mg/kg 내지 약 3.15 mg/kg, 약 2.7 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 2.8 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 또는 약 2.85 mg/kg 내지 약 2.95 mg/kg의 범위 내이다.

[0252] 일부 경우에, 상기 언급된 범위의 하한치 미만의 용량 수준이 적절한 수준보다 높을 수 있는 반면, 다른 경우에는 유해한 부작용을 유발하지 않으면서 더 큰 용량이 사용될 수 있다 - 예를 들어, 이러한 큰 용량을 하루 종일 몇 개의 작은 용량으로 나누어 투여함에 의해.

[0253] 일부 구체예에서, 여기서 기술된 화합물은, 예를 들어, 점안제로 외용으로 투여된다. 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물에 대한 치료적으로 유효한 투여량은 적어도 약 0.75 mg, 적어도 약 1.5 mg, 또는 적어도

약 2 mg일 수 있다. 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물에 대한 치료적으로 유효한 투여량은 약 0.75 mg, 약 1.5 mg, 또는 약 2 mg일 수 있다. 일부 구체예에서, 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물에 대한 치료적으로 유효한 투여량 약 0.75 mg 이하, 약 1.5 mg 이하, 또는 약 2 mg 이하이다.

[0254] 본원에 기재된 유효량의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 안내 주사 또는 국소 적용을 포함하여 유사한 유용성을 갖는 제제의 임의의 허용되는 투여 방식에 의해 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있다.

[0255] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 화합물은 질병의 치료를 위해 포유 동물에게 전달된다. 당업자는 특정 구체예에서, 이러한 화합물의 용량이 치료될 포유 동물에 따라 조정될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 특정 구체예에서, 토끼의 치료가 본원에 기재되어 있으며, 이러한 투여량은 본발명의 화합물을 인간에게 투여시 개정되거나 수정되지 않을 수 있다. 그러나, 당업자는 필요할 경우 Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 2005, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨, 에 제시된 바와 같이 본원에 제공된 투여량을 전환시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 인간 등가 용량 (HED)은 동물 용량으로부터 결정될 수 있고, 동물 용량은 하기 전환 계수를 곱하여 mg/kg 단위를 제공할 수 있다: 마우스 = 0.08, 햄스터 = 0.13, 랫트 = 0.16, 백색 족제비 = 0.19, 기니피그 = 0.22, 토끼 = 0.32, 개 = 0.54, 원숭이 = 0.32, 마모 셋 = 0.16, 다람쥐 원숭이 = 0.19, 개코 원숭이 = 0.54, 마이크로 돼지 = 0.73, 미니 돼지 = 0.95. 전술한 전환 인자는 예시적이며, 본 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 본원에 제공된 투여량을 제한하는 것은 아니다.

[0256] 본발명의 바람직한 실시예가 여기에 도시되고 기술되었지만, 이러한 실시예는 단지 예로서 제공되며 본발명의 범위를 달리 제한하려는 것은 아니다. 본발명의 설명된 실시예에 대한 다양한 대안이 본발명을 실시하는데 사용될 수 있다.

[0257] 실시예

[0258] 본 명세서에 포함된 실시예는 이제 다음 실시예를 참조하여 설명된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본 명세서에 포함된 개시는 이러한 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 본 명세서에 제공된 교시의 결과로서 명백해지는 임의의 모든 변형을 포함하도록 해석되어야 한다.

[0259] 실시예 1 - 토끼의 안구 건조증의 효과적인 치료로서의 PS

[0260] 포스포-술린닥 (PS)은 잠재적인 임상 적용이 연구된 소분자이다. PS는 전체 PS 분자가 약리학적 활성에 필요하기 때문에 NSAID 술린닥의 전구 약물이 아니다. 여기, DED에서 PS의 잠재적 효능이 탐구된다.

[0261] DED의 다양한 동물 모델이 보고되었다. 일반적으로, 마우스 모델은 유전자 도입 균주 및 관련 항체의 이용 가능성으로 인해 메카니즘 연구에서 일반적으로 사용된다. 그러나 토끼 또는 개 모델은 안구 건조증 연구 및 치료 연구에 더 적합한데, 이들의 눈이 크기면에서 인간과 유사하고, 그 안구 표면에 쉽게 접근가능하고, 인간 질병의 대부분을 재현하기 때문이다.

[0262] 초기에, 벤잘코늄 및 아트로핀을 포함하여 몇몇 DED 동물 모델을 실험하였고, 이들의 보고된 한계에 직면하였다. Nagelhout et al.에 의해 개발된 DED의 임상적으로 관련된 단기 토끼 모델이 약물 발견을 촉진하기 위해 집중되었다. 이 모델에서, T-세포 유사분열제 Concanavalin A (Con A)로 아래 눈물샘 (ILG)을 주입하면 눈물샘 및 각막 모두에서 MMP-9 및 사이토카인 IL-1β, IL-8 및 TGF-β1의 높은 수준이 염증 과정 (눈물샘염)이 발생하였다. 눈물샘염은 눈물 생성을 억제하여 DED의 임상 매개 변수에 수반되는 변화로 눈 염증을 유발한다. 이 모델의 탁월한 선택은 마우스와 래트의 눈과는 달리 눈과 크기 및 기타 특징이 인간과 더 가까운 토끼를 사용하는 것이다. 이 모델은 덱사메타손과 같은 항염증제가 이 토끼에서 DED의 임상 증상을 역전시켰다는 보고로부터 일부 검증을 받았다.

[0263] 이 모델의 몇 가지 한계, 주로 재현성이 부족하고 안구 건조증의 지속시간이 짧다 (급성 모델)가 관찰되었다. 전자는 주로 눈물샘에 Con A의 비교적 맹검 주입, 동물 해부학의 변형, 눈물샘 시스템의 주사되지 않은 부분으로부터의 보상적 눈물 생성에 기인한다. 우리는 진화된 모델에서 이러한 한계를 극복하였다.

[0264] 본발명의 접근 방식을 가져온 원래의 Con A-기초 방법에 대한 주요 개선이 여기에 제공된다.

[0265] *Con A를 초음파 안내 하에 모든 눈물샘에 주사하고 주사 성공 후 주사 초음파 이미지에 의해 확인하였다* (도 1 및 도 2 참조). 관찰된 바와 같이, 토끼의 아래 눈물샘의 크기는 가장 작은 것에서 가장 큰 것 사이에서 4.1 배 변한다 (n = 42). 이 편차는 원래 방법에서 권장되는 블라인드 주사가 종종 실패하는 이유를 설명한다. 이것은

Con A 용액을 메틸렌 블루와 혼합하고 주입 후 과정을 추적함으로써 확인되었다. 사례의 약 1/3에서 Con A가 눈물샘의 외부에서 발생하였다. 토끼는 3 개의 Con A 주사를 각각 하나씩 아래 눈물샘 (ILG), 위 눈물샘 (PSLG)의 두경부 및 SLG의 안와 부분 (OSLG)에 하나씩 주사받는다.

[0266] 아래 눈물샘뿐만 아니라 모든 눈물샘에 주사하면 눈물 생성 억제를 극대화할 수 있는데, Con A를 하나만 주입한 후 나머지 눈물샘은 눈물을 과잉 생성하여 안구 건조를 보완할 수 있다는 것이 관찰되었다.

[0267] Con A는 치밀한 림프구 침윤을 특징으로 하는 눈물샘에서의 강한 염증 반응을 유도하였다 (도 3). 염증 후 STT 값의 상당한 감소에 의해 입증되는 바와 같이 눈물 생성이 감소되었다.

[0268] *일반적인 1 또는 2 대신 4 개의 효능 파라미터를 평가하였다.* 이는 다음을 포함한다: (a) 눈물막 파괴 시간 (TBUT), 눈에 0.2 % 플루오레세인을 사용하고 플루오레세인 필름의 검은 점, 선 또는 명백한 붕괴를 일으키는데 걸린 시간을 기록하여 결정됨; (b) 눈물 삼투압, TearLab 삼투질 농도 테스트를 사용하여 제조자의 지시 (TearLab Corp., San Diego, CA)에 따라서 결정됨; (3) Schirmer 눈물 시험 (STT), 아래 안검의 중간점에 각막 및 안검결막 사이에 삽입된 쉬어머 스트립 (EagleVision, 뉴저지 주 덴빌, 뉴저지)을 사용하여 5 분에서 습윤 스트립의 길이를 측정하여 결정됨; 및 (4) 제조자의 지시에 따라 ELISA 키트 (MyBiosource, San Diego, CA)에 의해 측정된 눈물 락토페린 수준. 4 개 모두 임상 실습에 사용되었으며 질병의 임상 활동과 관련이 있다. STT는 신뢰성이 가장 낮으므로 임상적으로 TBUT의 절반보다 적은 빈도로 사용된다.

[0269] *눈물샘에 대한 Con A의 주사는 필요에 따라 매주 반복되었다.* 1 주일 이상의 연구 기간이 필요한 경우, 3 주 이상 건조한 안구를 반복 주사하여 원래 급성 모델을 만성적으로 만든다.

[0270] 이 모델은 강력하고 DED 및 치료제에 대한 DED의 반응을 신뢰성있게 연구하는데 사용될 수 있다.

[0271] **PS는 토끼에서 Con A-유도 건조 눈을 억제한다.** 안구 건조증에 대한 PS의 효과는 뉴질랜드 백색 (NZW) 토끼, 2-3kg (Charles River Labs, Waltham, MA)에서 결정되었다. 이들 토끼를 엄격한 온도 (70 ± 5˚F) 및 습도 (45 ± 5 %) 제어를 갖는 방에 단독으로 수용하고, 상기와 같이 Con A의 주사에 의한 안구 건조증 유도 전에 적어도 2 주 동안 적응시켰다. Con A-유도 안구 건조증 (3 세트의 주사)을 갖는 NZW 토끼를 나노 입자로 제제화된 PS로 처리하고 Con A 주사 일부터 21 일 동안 3x/일 점안제로 국소 투여하였다. 도 4에 도시된 바와 같이, PS는 정상 TBUT, 눈물 삼투압 및 눈물 락토페린 수준으로 회복시켰다. STT 값도 개선되었지만 비히클 그룹과의 차이는 경향에 대해서만 유의하였다. 5 일 및 14 일에 유사한 결과가 얻어졌다 (데이터는 나타내지 않음).

[0272] **PS는 DED에서 사이클로스포린과 리피테그라스트보다 효능이 우수하다.** 이 모델을 사용하여 PS의 효과를 사이클로스포린 및 리피테그라스트의 효과와 비교하였다. 토끼는 상기와 같이 PS 또는 사이클로스포린 0.05 % 또는 리피테그라스트 5 % 점안액 3x/일로 6 일 동안 처리되었다. TUBT, 삼투질 농도 및 STT를 측정하는 것 외에도, 안락사로 얻은 토끼의 ILG에서 IL-8 및 IL-1β의 수준을 측정하였다. 이들 사이토카인은 둘 다 DED에서 염증의 중요한 매개체이다. 표 1에 나타난 바와 같이, PS는 TBUT, 눈물 삼투압, IL-8 및 IL-1β 수준에 통계적으로 유의한 영향을 미쳤다. 사이클로스포린은 STT를 유의하게 개선시켰지만 나머지 파라미터에는 유의한 영향을 미치지 않았다. 리피테그라스트는 눈물 삼투압을 크게 개선시켰지만 다른 매개 변수에는 영향을 미치지 않았다. 주목할 만한 것은, 리피테그라스트는 비히클 군의 수준 이하에서 STT를 억제하였고, 이 억제는 통계적으로 유의하지만, 유용한 치료 효과와는 반대 방향으로 있었다.

표 1

표 1: 토끼에서의 DED 에서 사이클로스포린 및 리피테그라스트와 PS 의 비교

	비히클	PS	사이클로스포린	리피테그라스트
	평균 ±SEM			
TBUT, sec	12.2±2.8	43.6±4.0 p<0.001	17±5.4 p=0.11	9.1±3.0 p=0.23
삼투도, Osm/L	311±2.0	294±4.6 p<0.002	306±4.1 p=0.22	290±4.2 p<0.003
STT, mm	11.7±1.8	12.3±0.6	18.3±1.4 p<0.01	6.9±0.7 p<0.01*
IL-8, pg/mg 단백질	13.5±5.0	4.9±1.7 p<0.05	7.4±2.6 p=0.12	9.0±2.4 p=0.19
IL-1β, pg/mg 단백질	21.2±6.6	8.4±1.2 p<0.03	13.5±3.1 p=0.13	11.5±1.9 p=0.06

*이 변화는 유용한 치료적 효과에 대해 반대 방향이다.

[0273]

[0274] DED에서 PS의 효능은 강한 안구 항염증 및 진통 특성을 갖는 2 개의 NSAID인 케토롤락 및 디클로페낙의 효능과 비교되었다 (도 5). 치료 1 주일 후, 예상대로 PS는 TBTT 및 삼투압을 표준화하는 한편 STT에 유의한 영향을 미치지 않았다. 케토롤락 및 디클로페낙은 모두 이러한 매개 변수를 개선하지 못하였다.

[0275] **더 낮은 농도의 PS의 효능**. DED에서 더 낮은 농도의 PS, 0.1 % 및 0.2 %의 효능이 또한 평가되었다. 동일한 동물 모델 (Concanavalin A-유도 DED가 있는 토끼)을 사용하였다. PS를 1 일 4 회 눈당 2 개의 점안액 (각각 ~ 25 ㎕)으로 투여한 것을 제외하고는 본원에 기재된 동일한 방법론을 따랐다. PS는 본원에 기술된 바와 같이 10 % (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린, 4 % 트윈 80, 2.5 % 비타민 E TPGS, 1.4 % 폴리비닐 알코올 (13,000-26,000 분자량), 0.001 % 폴리쿼드로 제제화되었다. 아래 표에는 해당 결과가 요약되어 있다:

	TBUT, sec		STT, mm	
	평균 ± SEM (n = 12)			
	기준선	일 5	기준선	일 5
비히클[a]	58.2±1.1	28.1±5.5	14.8±1.2	8.2±0.5
PS 0.1%[b]	57.9±1.5	45.4±5.2	16.4±1.5	12.0±0.8
PS 0.2%[c]	57.9±2.1	45.7±4.5	15.9±1.0	11.8±0.9

[0276]

[0277] 이 표에서, 차이는 단지 5일에만 통계적으로 유의하고 다음과 같다: TBUT에 대해: a *vs.* b, p=0.03; a *vs.* c, p=0.02. STT에 대해: a *vs.* b, p=0.0004; a *vs.* c, p=0.002

[0278] 두 농도 모두 DED 치료에 매우 효과적이었고 사실상 동일한 강도였다. PS의 용량 반응에서 급격한 전이가 몇 가지 약리학적 효과와 관련하여 관찰되었으며 이러한 결과는 이러한 특성의 예이다.

[0279] **국소 적용 PS의 안전성**. PS의 안구 적용은 불편의 증거없이 토끼가 매우 잘 견뎌냈다. PS를 1 개월간 도포하는 동안 매주 슬릿 램프 검사를 실시한 결과 결막의 여포/유두 반응 또는 주사의 증거는 없었으며 각막 이상 징후 (염색 결함, 각막 혈관화, 불투명화, 상피 결함, 간질화 또는 융해 증거)도 없었다. Tonopen (Reichert Technologies, Depew, NY)으로 측정된 안내압은 전체적으로 정상으로 유지되었다. 어떤 동물도 포도막염의 징후를 나타내지 않았으며, 부검시에 모든 동물에서 후안부가 정상으로 보였다.

[0280] **안구 건조증에서의 PS의 작용 메커니즘**. 조직 배양, 동물 및 인간 연구는 DED의 핵심 메커니즘으로 염증을 확립하였다. DED에서 PS의 작용 메카니즘을 결정하기 위해 DED와 관련된 염증에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 몇 가지 요인의 PS에 대한 반응이 탐구되었다. 이들은 NF-κB; 사이토카인 TGF-β, IL-1β, IL-6 및 IL-8; 콜라게나제 MMP-1 및 MMP-9; 및 PGE_2를 포함한다. 이들 연구에서, 인간 결막 상피 세포, Chang 결막 세포의

Wong-Kilbourne 유도체 (Clone 1-5c-4l American Type Culture Collection (VA, Manassas, VA) 인증 세포주, 20.2)가 사용되었다.

[0281] **PS는 NF-κB 활성화를 억제한다.** NF-κB는 다수의 염증 매개체 및 세포 신호 전달 캐스케이드를 조절하는 전사 인자로서, DED의 안구 염증의 발병에서 중요한 역할을 할 수 있다. NF-κB에 대한 PS의 효과는 배양된 인간 결막 세포 및 PS 또는 비히클로 처리된 DED를 가진 토끼의 ILG에서 평가되었다.

[0282] 인간 결막 세포는 다양한 농도의 PS로 처리되었다. 5 시간 후, TNF-α를 배양 배지에 10 ng/ml의 최종 농도로 첨가하고 1 시간 후 EMSA에 의해 NF-κB 활성화 상태를 측정하였다. 도6a에 도시된 바와 같이, PS는 NF-κB의 활성화를 유의하게 억제하였다. 유사하게, 치료 1 주일 후, PS는 비히클로 처리된 것과 비교하여 DED를 갖는 토끼의 ILG에서 NF-κB 활성화를 억제하였다.

[0283] **PS는 MAPK 활성화를 억제한다.** MAPK는 DED에서 눈물 고 삼투압 및 염증성 사이토카인에 대한 세포의 반응을 매개한다. 이들 키나제는 MMP-9를 포함하여 스트레스 관련 유전자의 전사를 활성화시킬 수 있다. MAPK는 IL-β 및 TNF-α를 포함한 사이토카인의 생성을 자극하여 안구 표면 손상을 야기한다.

[0284] 사용된 결막 세포는 JNK 및 Erk1/2 경로만을 발현한다. PS는 둘 다의 인산화에 의한 활성화를 심하게 억제하였다 (도 6b).

[0285] **PS는 매트릭스 메탈로프로티나제 (MMP)를 억제한다.** MMP는 DED의 병리 생리학에서 중요한 역할을 한다. MMP-9 (주로) 및 MMP-1는 DES에 관련되어 있다. 눈물 MMP-9 활성은 DED의 심각성과 관련된다. MMP, 예를 들어 MMP-9는 각막 상피 기저막 성분을 용해하고 단단한 접합 단백질을 조인다. 따라서, 배양된 결막 세포에서 MMP-1에 대한 PS의 효과, 및 PS로 처리된 토끼의 ILG, 각막 및 수양액에서 MMP-9에 대한 PS의 효과가 결정되었다.

[0286] PS 1xIC_{50} 또는 1.5xIC_{50}으로 2 시간 동안 배양된 인간 결막 세포의 처리는 대조군과 비교하여 배양 배지로 분비된 MMP-1의 수준을 각각 48 % 및 55 % 감소시켰다 (47.7 ± 2.0 vs. 24.9 ± 0.8 및 21.6 ± 0.8; 평균 ± SEM; 둘 다에 대해 $p < 0.01$; 도 7a). 이들 세포는 MMP-9를 생성하지 않았다. Con A로 처리된 토끼에서, ILG 및 수양액에서의 MMP-9의 수준은 도 7b에 도시된 바와 같이 나이브 토끼 (Con A 처리 없음)에 비해 7 일에 유의하게 증가하였다. 1 주일 동안 PS로 DED를 가진 토끼를 치료하면 MMP-9 수준이 정상으로 돌아왔다.

[0287] 급성 실험에서, 나이브 토끼는 1 시간 동안 PS 또는 케토롤락 (국소 투여)으로 처리하고 각막에서 MMP의 활성을 측정하였다. 이 분석은 주어진 조직에서 MMP의 총체적인 활동을 결정한다. 도 7b에 도시된 바와 같이, PS는 MMP의 활성을 43 % 억제하였다 ($p < 0.05$). 반면, NSAID 케토롤락은 각막의 MMP 활성에 영향을 미치지 않았다.

[0288] **PS는 사이토카인을 억제한다.** 사이토카인은 DED에서 중요한 역할을 하며, 이들 중 일부의 수준은 인간에서 DED의 개별 임상 파라미터와 상관 관계가 있다. 결막 세포주에서 TGF-β, IL-6, IL-8 및 IL-1β의 PS 및 PS로 처리된 DED 토끼의 ILG에 대한 반응이 결정되었다.

[0289] 세포를 PS 1xIC_{50}으로 처리하고 2 시간 후 TNF-α를 배지에 10 ng/ml의 최종 농도로 첨가하였다. 배양 배지를 24 시간 후에 수확하고 TGF-β, IL-6 및 IL-8의 수준을 ELISA에 의해 결정하였다. 주목할 것은, IL-1β의 수준은 검출 한계 미만이었다.

[0290] PS는 IL-8 (92 % 감소), IL-6 (95 % 감소) 및 TGF-β (19 % 감소)의 TNF-α-자극 수준을 현저하게 억제하였다 (도 8a). 또한, 3 가지 사이토카인 모두에 대해 PS는 자극되지 않은 수준 (각각 62 %, 84 % 및 4.7 % 감소)을 억제하였다. 또한, PS는 비히클로 처리된 대조군과 비교하여 1 주일 동안 PS로 처리된 토끼의 ILG에서 IL-8의 수준을 64 %만큼, IL-1β (배양 세포에 의해 발현되지 않음)를 61 % 억제하였다 (도 8b). TGF-β는 ILG 균질물에서의 방법으로 검출할 수 없었다. 이러한 모든 변화는 통계적으로 유의하였다 (자극되지 않은 TGF-β를 제외하고 $p < 0.001$-0.04).

[0291] **PS는 각막 및 눈물에서 PGE_2의 수준을 보존한다.** 프로스타글란딘 (PG)은 생산 부위 또는 그 근처에서 작용하는 중요한 염증 매개체이다. *PGE_2*는 DED와 관련이 있으며, DED 환자의 눈물에서 PGE_2 수준이 증가하였다. DED 마우스의 눈물 생성 조직에서 COX-2 및 PGE 신타제 발현 수준의 증가가 발견되었다 (눈물 수준은 보고되지 않았다).

[0292] PS 또는 비히클로 1 주일 동안 처리된 토끼, 나이브 및 Con A-유도 DED를 갖는 3 개의 그룹에서 토끼 눈물에서의 PGE_2의 수준이 결정되었다. 도 9a 및 9b에서 도시된 바와 같이, 비히클-처리된 토끼의 눈물은 나이브 토끼보다 PGE_2의 수준이 유의하게 높았으며 (Con A 없음, 약물 치료 없음) PS-처리된 토끼에서 이들 수준은 나이브 토

끼에서의 수준보다 약간 낮았다 (그러나 유의적인 차이는 아님).

[0293] 급성 실험에서, Con A-유도 DED를 갖는 4 군의 토끼의 눈에 다음 중 하나를 1 회 국소 투여하였다: 비히클, PS, 케토롤락 또는 디클로페낙; 두 후자는 안구 염증 및 통증의 치료에 사용되는 NSAID이다. 이들 토끼의 각막에서 PGE_2의 수준은 나이브 토끼의 각막뿐만 아니라 1 시간 후에 수득된 것으로 결정되었다. 도 9b에 나타난 바와 같이, PS-처리 군에서의 PGE_2 수준은 비히클-처리된 토끼 및 나이브 토끼의 PGE_2 수준과 다르지 않았다. 이는 PGE_2 수준을 거의 완전히 억제한 케토롤락 및 디클로페낙과는 매우 대조적이었다.

[0294] 이 개선된 Con A-기초 모델은 새로운 약물의 치료 효능 및 안전성을 결정하기 위해 성공적으로 사용되었으며, 이는 약물 개발 연구에 대한 적용 가능성을 입증하고 그 유효성을 강화시킨다.

[0295] 종합하면, 이들 결과는 PS의 강력한 치료 효과를 입증한다. PS는 DED의 4 가지 임상 파라미터 중 3 개의 값을 정상 (순수 그룹으로 나타냄)으로 회복시켰다. 유일한 예외는 PS 그룹에서 개선된 STT였지만 변화는 경향에 대해서만 통계적으로 유의미하였다. 그러나 이 테스트의 심각한 한계를 감안할 때, STT 결과는 PS가 효과적이라는 결론을 방해하지 않는다.

[0296] 이 결론은 PS의 효능을 DED, 사이클로스포린 및 리피테그라스트에 대해 임상적으로 사용된 2 가지 약물의 효능과 비교함으로써 강화된다. 염증 반응에 중요한 두 가지 사이토카인인 IL-1과 IL-8 (후자는 인간의 통증과 관련이 있음)을 포함하여 5 가지 매개 변수 패널에서 PS는 다른 두 개 각각에 대해 1인 것과 대조적으로, 4에서 임상적으로 의미있는 반응을 유도하였다.

[0297] 매우 중요한 발견은 NSAID 분자의 부작용인 각막 융해의 증거가 없다는 것이다. NSAID의 정립된 특성은 PG 합성을 억제하는 능력이다. PS는 PGE_2 합성을 억제하거나 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 각막과 눈물에서 PS는 PGE_2 수준을 보존하였다. 대조적으로, 각막 융해를 유도하는 것으로 알려진 2 개의 안과용 NSAID인 케토롤락 및 디클로페낙은 PGE_2 수준을 현저하게 억제하였다. PS와 이들 두 NSAID 사이의 안전성 차이는 부분적으로 PGE_2에 대한 상이한 효과에 기인할 수 있음을 생각할 수 있다. 실제로 DED의 각막은 NSAID에 특히 민감하므로 금기이거나 피해야 한다. 각막 융해의 발생에 기여하는 것은 각막 REF의 콜라겐 기질을 저하시키는 MMP의 활성화이다. PS는 각막에서 MMP9의 수준과 MMP의 전반적인 활성을 억제하였다. 이것은 케토롤락에는 그러한 효과가 없다는 것과 대조적이다. 본발명의 임의의 하나의 이론에 제한되지 않고, PGE_2 및 MMP에 대한 PS의 조합된 효과는 PS의 안구 안전성의 일부를 설명할 수 있는 것으로 보인다. 이러한 결과는 PS와 종래의 NSAID 사이의 결정적인 차이를 지적하고, 관찰 기간 동안 볼 수 없었던 각막 융해가 PS의 장기간 투여 후에도 일어날 가능성이 매우 낮을 것이라는 예측을 허용한다.

[0298] DED에서 PS의 효능은 DED의 발병에 참여하는 신호 전달 경로 및 이펙터 분자에 대한 효과의 무리에서 기인하는 것으로 보인다. 흥미롭게도 PS는 눈의 표면과 눈물샘 모두에 상당한 수준의 메커니즘적 영향을 미쳤다. PS의 이러한 *다중 경로 효과*는 DED에 대한 강력한 효과를 설명한다. 염증은 다중 경로의 활성화로 인해 발생한다. 따라서, 단일 경로의 억제는 염증의 징후에 영향을 심지어 완전히 미치지 않을 수 있는데 시스템의 중복성이 하나의 경로의 불활성화를 보상하기 때문이다. 다중-표적 방식으로 작용하는 PS는 이러한 기계적 저항을 피하므로 인상적인 효능을 발휘한다.

[0299] 실시예 2 - PS의 안구 및 진통 효과

[0300] PS의 진통 효과는 각막의 중심에 다른 길이로 적용되는, 정의된 직경을 갖는 조절 가능한 나일론 모노 필라멘트인 Luneau Cochet-Bonnet Aesthesiometer (Western Ophthalmics, Lynwood, WA)를 사용하여 각막 접촉 역치 (CTT)을 결정함으로써 눈의 표면에 대한 진통 효과를 검사하였다.

[0301] 도 10에 도시된 바와 같이, 단일 점안액으로서 나이브 토끼에 국소적으로 적용된 PS는 본질적으로 즉각적이고 유의한 진통을 생성하였다. 대조군으로서 사용된 비히클은 전혀 효과가 없었다. 리도카인 1 %는 양성 대조군이었다.

[0302] PS의 안구 진통 효과의 추가의 탐구로, 안구 표면 상에 적용되는 PS 제제의 pH를 제어함으로써 이 효과의 강도 및 지속 시간 둘 다가 제어될 수 있다는 예상치 못한 발견을 유도하였다. 도 10B는 pH의 변화가 PS의 안구 진통 효과를 변화시키는 PS의 예시적인 시클로덱스트린-기초 제제의 PS를 나타낸다.

[0303] 이 구체예에서, PS 제제의 **조성물**은 0.5 % PS, 18 % (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD), 1-

4 % 트윈 80이었다. **제조 방법**: HP-β-CD를 50 ℃ 수조에서 유지된 정제수에 용해시켰다. PS를 이 용액에 첨가하고 PS가 완전히 용해될 때까지 500 rpm으로 교반하면서 50 ℃에서 밤새 유지하였다. 트윈 80을 PS HP-β-CD 용액에 첨가한 다음, 3000 rpm에서 10 분 동안 원심 분리하여 용해되지 않은 입자를 제거하였다. 상청액을 수집하고 NaOH 용액을 사용하여 pH를 원하는 값으로 조정하였다. PS의 진통 효과를 상기와 같이 조사하였다.

[0304] PS의 진통 효과에 대한 추가의 연구로 PS의 완전히 예상치 못한 독특한 특성, 즉 PS가 정상적인 눈과 안구 건조에서 다르게 작용한다는 것을 밝혀냈다. DED 환자는 각막 감각 신경 분포의 손상과 관련된 것으로 보이는 각막 민감성을 감소시켰다 (예를 들어, Burcier T et al.; *Investigative Ophthalmology and Visual Sciences* 2005; 45: 2341-2345).

[0305] PS 및 다른 화합물의 각막 민감도에 대한 효과는 상기와 같은 CTT 분석법을 사용하여 정상 또는 안구 건조증이 있는 토끼에서 결정되었다; DED는 전술한 바와 같이 Concanavalin A에 의해 유도되었다. 정상 눈의 필라멘트 길이 (mm)로 표현된 CTT 점수는 5.56 ± 0.11 mm (이것 및 그 이후의 값에 대한 평균 ± SEM)이고 건조한 눈에서는 4.17 ± 0.12 mm이고; 둘 사이의 차이는 통계적으로 유의하다 ($p < 0.0001$).

[0306] 단일 균질 질환으로 간주되지 않는 안구 건조증 (DED)은 종종 이질적인 안구 건조 증상 (건조, 통증 및 시각 장애의 느낌) 및 징후 (눈물 생성 감소, 증발 증가, 안구 표면 염증)을 포함한다. DED를 가진 대부분의 환자는 어느 정도의 안구 통증을 보고하며, 이는 안구 표면 질환 지수 점수와 단지 적당한 정도만 상관관계가 있다. 일부 환자의 경우 건조하다고 느끼는 눈이 건조하지 않은 반면, 다른 환자는 DED 관리에 반응하지 않는 화상, 자극 및 안구 통증과 함께 안구 건조에 대한 인식을 보고한다. 임의의 특정 이론에 구속되고자 하지 않으면서, PS는 항염증 효과와 무관하게 안구 건조에 직접적인 진통 효과를 갖는 것으로 여겨진다. 이것은 DED의 기능적 및 해부학적 증상은 지속되면서, 각막 감각에 대한 즉각적인 (5 분 이내) 반응으로 100 분 미만 동안 지속된다. 특정 이론에 구속되고자 하지 않고, 다른 안구 진통제 또는 DED의 치료에 임상적으로 사용되는 약물과 공유하지 않는 PS의 이러한 진통 특성은 DED, 특히 염증 성분의 조절에도 불구하고 건조 및 안구 통증의 감이 지속되는 DED 환자에게 유용할 수 있다고 생각된다.

[0307] 도 11a에 도시된 바와 같이, 정상적인 눈에서, PS는 용량-의존성 진통 효과를 가졌다. 건조 눈 (도 11b)에서, PS는 이미 억제된 안구 감도를 회복시켜 적용 시점으로부터 15 분 내지 50 분 사이에 정상화시켰다; 값은 점차적으로 기준선으로 돌아와 100 분에 기준선에 도달하였다. PS의 이러한 효과는 각막에 적용한지 5 분 후에 검출될 수 있었고, 최초 시점이 분석되었다. 명확한 용량 반응이 있었고, 0.05 % PS는 효과가 없고, 0.2 % 및 1.6 % PS는 본질적으로 같은 강도였다.

[0308] 도 12a 및 12b에 도시된 바와 같이, PS만이 이미 억제된 안구 감도를 복원하는 특성을 갖는다. DED의 치료에 사용된 시클로스포린 및 리피테그라스트는 안구 진통 효과가 없다. 진통제/항염증성 안구 제제인 케토롤락 및 브롬페낙은 정상 눈에서는 진통 효능을 나타내지만, 건조한 눈에는 진통 효과가 없다. 인공 눈물 (Refresh Plus®, 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨 0.5 %)은 어느 연구에서도 CTT 점수에 영향을 미치지 않았다.

[0309] 실시예 3 - PS는 VEGF 및 신생 혈관 생성을 억제한다

[0310] 당뇨병성 망막증은 주로 새로운 혈관의 형성에 의해 유발되는 질환이다. VEGF를 표적으로 함으로써 이 과정을 억제하는 새로운 혈관 형성을 조절하는 인자는 확립된 치료 전략이다. 3 세트의 실험은 PS가 VEGF 및 새로운 혈관 형성을 억제하는 능력을 입증하였다.

[0311] 먼저, VEGF 생성에 대한 PS의 효과는 혈관 신생을 위해 혈관 내피 세포를 모집하기 위해 VEGF를 분비하는 것으로 알려진 배양된 인간 암 난소 세포에 의해 평가되었다. 따라서, VEGF는 혈관 신생 방지 전략에서 가장 중요하고 직접적인 표적 중 하나이다. 실험은 PS에 의해 난소 암 세포에서 VEGF 수준이 감소됨을 발견하였다. 분비된 VEGF는 ELISA에 의해 배양 배지에서 분석되었다. 결과는 PS (1.0 x IC_{50}, 24 시간)에 의한 치료가 난소암 부모 (SKOV3, OVCAR3 및 A2780) 및 내성 변이체 (A2780cis 및 A2780ADR) 모두에서 VEGF-A 발현 수준을 감소시켰음을 나타냈다. 억제도는 표 2에 나타낸 바와 같이 대조군과 비교하여 65 % 내지 100 % 범위였다.

표 2

세포주	VEGF-A, % 저해
SKOV-3	96
OVCAR-3	100
A2780	64
A2780cis	65
A2780ADR	77

[0312]

[0313] 둘째, 새로운 혈관 형성 (neovascularization)에 대한 PS의 효과는 융모막요막 (CAM) 분석을 사용하여 평가되었다. 이 분석에서, 수정된 백색 계란 (SPF Premium, Charles River Laboratory, North Franklin, CT)을 3 일 동안 70 % 습도에서 37 ℃에서 배양하였다. 이어서 배아를 멸균 페트리 접시에서 7 일 동안 생체 외에서 배양하였다. VEGF 플러스 PS 또는 물 (비히클 대조군)과 함께 또는 없이 흡착된 젤라틴 스폰지를 CAM 표면에 이식하고 이식 후 4 일째에 신생혈관을 해부 현미경 하에 계수하였다.

[0314] 도 13은 PS의 항 혈관 형성 효과를 나타내는 대표적인 이미지를 보여준다. 표 3은 관련 결과를 요약한 것이다. 4 일 이내에, PS는 대조군과 비교하여 CAM에서 신생 혈관 형성을 26 % 내지 34 % 억제하였다. 그 효과는 VEGF가 시스템에 추가되지 않은 경우에도 표준 실행과 같이 나타났다.

표 3

표 3.

	신생 혈관의 수	% 저해
	평균 ± SEM	
대조구	58 ± 4.9	
VEGF	62.3 ± 1.8	
VEGF+PS 16 μM	46.4 ± 1.5	26 (P<0.0001)
VEGF+PS 50 μM	41.4 ± 1.0	34 (P<0.0001)
PS 50 μM	41 ± 3.2	29 P<0.016)

[0315]

[0316] 실시예 4: PS는 생체 내에서 산소-유도 망막증을 억제한다.

[0317] 망막 혈관 발달을 이해하기 위해 몇몇 동물 모델이 탐구되었다. 산소-유발 망막증의 마우스 모델이 가장 널리 사용되며, 망막 혈관 형성의 이해 및 습식 노인 황반 변성에 대한 항 혈관 내피 성장 인자 주사와 같은 치료제의 개발에 중추적인 역할을 수행하였다. 이 모델에서, 망막은 혈관 및 무혈관 영역의 교차점 주위에 형성되고 인간에서의 산소-유발 망막증을 모방하는, 병리학적 신생혈과과 함께 광범위한 중앙 혈관 폐색을 갖는다.

[0318] C57BL/6 마우스를 출생 후 7 일 (P7)에 시작하여 75 ± 2 % 산소 공기에서 양육하고, 1μl의 1 % PS 용액 또는 비히클을 유리체내 주사할 때 P12에서 실내 공기로 옮겼다. PS 용액은 4.0 % PS, 20 % Poloxamer 407 및 12 % VETPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트)로 구성되었다. P17에서, 새끼를 안락사시키고, 양쪽 눈을 적출하고 4 % 파라포름알데히드 (PFA)로 고정시켰다. 여러 중간 단계 후에, 망막을 적출하고 밤새 4 % PFA로 추가로 고정시켰다. 적절한 세척 후, 망막을 10 μg/ml의 FITC-접합된 항-렉틴 항체와 함께 밤새 배양하고, 유리 슬라이드 상에서 망막 플랫-마운트를 제조하고 형광 현미경으로 평가하였다. 무 혈관, 신생 혈관 및 전체 망막의 영역을 ImageJ 소프트웨어를 사용하여 결정하였다.

[0319] 도 14에 도시된 바와 같이, 비히클-처리된 대조군과 비교하여, 이들 마우스를 PS로 처리하면 말초 신혈관 형성뿐만 아니라 중심 무혈관 면적이 51 % ($p < 0.04$) 감소되었다 (36 % 억제; $p < 0.07$).

[0320] 실시예 5 -국소 도포된 PS는 강한 안구 항염증 효과를 갖는다

[0321] 뉴질랜드 백토끼에서의 PS의 항염증 효과를 백내장 수술 및 전염증성 박테리아 리포폴리사카라이드 (LPS)의 투여 후에 평가하였다. 간단히, 수정체 유화 및 흡인에 의해 렌즈를 제거하고 소수성 아크릴 안내 렌즈 (AR40e,

AMO)로 대체하였다. 수술 완료 후, 10 ㎕ PBS에 용해된 1 ㎍의 LPS를 유리체에 주입하여 포도막염을 유도하였다.

[0322] 토끼를 1 일 3 회 점안제로 국소 도포된 나노 입자로 제제화된 PS 3.5 % 또는 비히클 (PS가 없는 나노 입자)로 처리하였다. 첫 도포는 수술 완료 후 1 시간 이내에 이루어졌다. 토끼를 매일 검사하고 LPS 주사 후 1 일, 3 일 및 5 일에 바늘 흡인에 의해 수양액 (AH)를 샘플링하였다. AH에서 침윤 세포의 수를 표준 방법에 따라 결정하였다. 5 일째에, 토끼를 안락사시키고, 이식된 렌즈를 제거하고 2.5 % 글루 타르 알데히드에 고정시키고, 렌즈에 부착된 염증 세포의 수를 해부 현미경으로 검사하였다.

[0323] 백내장 수술과 LPS 주사의 조합은 눈과 눈물 조직에서 눈에 띄는 염증 반응을 일으켜 토끼가 안와주위 부종으로 인해 눈을 완전히 열 수 없었다 (도 15). 비히클을 사용한 처리는 안구 염증을 개선시키는 데 실패한 반면, PS는 처리의 처음 24 시간 동안 이를 본질적으로 제거하였다. 두 그룹의 토끼 (비히클 대 PS)의 임상 양상의 차이는 극적이다.

[0324] 이 임상 효과는 AH에서 염증 세포의 수에 대한 PS의 효과와 유사하다. 도 16에 도시된 바와 같이, 3일에, 비히클-처리된 토끼는 증가된 세포 수 (24-35x10^4/ml)를 가졌으나 PS로 처리된 토끼는 염증 반응의 임상 증상과 유사한 효과인 <7x10^4/ml를 가졌다. 유사하게, 우리는 이식 렌즈를 제거하고 검사한 5 일차에; 비히클-처리된 토끼로부터의 것에는 풍부한 염증 세포가 부착되어 있음을 발견하였다. 대조적으로, PS-처리된 토끼로부터의 것에는 세포가 거의 없거나 전혀 없었다 (도 16, 하부 패널).

[0325] 실시예 6. PS는 포도막염의 치료에서 효과적이다.

[0326] 쥐의 발바닥에 LPS 75 ng를 주사함으로써 쥐에서 포도막염을 생성하였다. 래트에 2 μPS 3 % 또는 비히클을 유리체 내로 1 회 주사하였다. 대조군에는 나이브 래트 (LPS가 아님, 무처리)가 포함되었다. 48 시간 후에 우리는 쥐의 눈을 검사하고, 수양액을 샘플링했으며, 안락사 후 표준 프로토콜에 따라 절제, 고정 및 H & E 안구 조직으로 염색하였다. 도 14에 도시된 바와 같이, PS 처리는 임상 점수를 향상시켰고 (비히클 = 3.3 ± 0.2 vs PS = 1.8 ± 0.2 (이들 및 그 이후의 값에 대한 평균 ± SEM); p <0.001), 세포 수 (비히클 = 543 ± 132 대 PS = 164 ± 31; p <0.001); 및 전방 챔버 조직의 염증 세포 (비히클 = 203 ± 39 vs PS = 12 ± 2.3; p <0.001)를 감소시켰다. 이러한 발견은 포도막염에 대한 PS의 매우 강력하고 예상치 못한 치료 효과를 기록한다.

[0327] 실시예 7 -항생제와 조합된 PS는 항미생물적 유효성을 저해하지 않는다

[0328] 눈에 국소 적용하기 위한 항생제와 PS의 조합이 항생제의 항균 활성에 영향을 미치는지 여부를 평가하였다. 이를 위해 디스크 확산법이 사용되었다.

[0329] 간략하게, 배양으로 성장시킨 포도상 구균 (*Staphylococcus aureus*)를 Muller-Hinton II 한천 플레이트 (BD 진단 시스템) 상에 mL 당 2x10^8 콜로니-형성 단위의 표준 농도로 균일하게 시딩하였다. 항생제 항균성 감수성 디스크 (Thermo Scientific Oxoid ™)에 6 가지 농도의 PS (0 %, 1 %, 2 %, 3 %, 6 %, 9 %) 중 하나를 함침시켰다; 각 디스크에 10 μL 씩 균등하게 분배시켰다. 추가적인 대조구는 PS가 없고 비히클이 없은 디스크였다. 도 17에 도시된 바와 같이 다양한 디스크를 한천 표면에 가볍게 가압하였다. 각 디스크 주변의 박테리아 성장을 모니터링하고 24 시간 후 각 디스크 주변의 "성장이 없는" 영역을 측정하였다.

[0330] **결과**: 하기 표 4에 요약된 바와 같이, PS는 대조군(0 % PS, 즉 비히클만)과 비교하여 각 항생제의 저해 존을 눈에 띄게 변화시키지 않았다. PS가 없고 비히클이 없는 디스크는 비히클 대조구(도시되지 않음)와 실질적으로 동일한 결과를 주었다. 따라서, 이들 2 개의 퀴놀론 항생제의 항균 활성은 점안제로서 눈에 적용되는 농도(통상 3 %)를 상당히 초과하는 농도에서도 PS의 존재하에 유지되었다. 추가 항생제로 비슷한 결과를 얻었다.

표 4

표 4

[0331]

PS, %	시프로플록사신	레보플록사신
	저해 존, mm *평균 ± SD*	
0%	30.0 ± 0.0	32.3 ± 0.6
1%	30.3 ± 0.6	32.7 ± 0.6
2%	29.7 ± 0.6	32.0 ± 0.0
3%	29.3 ± 0.6	31.7 ± 0.6
6%	27.7 ± 0.4	32.3 ± 1.5
9%	29.7 ± 0.6	31.0 ± 1.0

[0332] 실시예 8 - 망막에 PS을 전달하는 예시적 PS 제제

[0333] **조성**: 3.5% PS; 16% 비타민 E TPGS (d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트); 3.18% 만니톨; 1.2% 붕산; 0.005% 폴리쿼터늄-1 (폴리쿼드). 대안적으로, 비타민 E TPGS는 다른 가용화 제로 대체될 수 있다. 폴리쿼드는 방부제로 추가된다.

[0334] **제조 방법**: 폴리쿼드 및 비타민 E TPGS를 정제수에 용해시킨 후 PS를 첨가하고 70 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 원심 분리하여 용해되지 않은 약물 입자를 제거하고 상청액을 수집하여 만니톨 및 붕산을 첨가하였다. NaOH를 사용하여 pH를 6.7 ± 0.2로 조정한 후 최종 부피를 정제수로 조정하였다.

[0335] **결과**: 상기 PS 제제를 뉴질랜드 뉴질랜드 백토끼의 눈에 점안제로서 국소 투여하였다. 1 시간 및 3 시간 후에 안구 조직에서의 PS 수준을 HPLC로 측정하였다. 아래 표 5는 결과를 요약한 것이다:

표 5

표 5

[0336]

조직	PS, μM	
	1 h	3 h
각막	6.9	0.8
결막	9.3	0.5
수양액	2.3	0.1
홍채	0.7	0.9
수정체	1.8	0.1
유리체	3.6	0.0
망막	2.7	0.2
맥락막	3.2	0.2
공막	2.3	0.2
눈물샘	0.1	0.5

[0337] 실시예 9 - 눈의 전방 세그먼트로 PS을 전달하는 예시적 PS 제제

[0338] PS를 눈의 전방 세그먼트에만 독점적으로 전달할 수 있는 예시적인 제제가 본원에 기재되어 있다.

[0339] 제제는 2 % PS; 5 % 프로필렌 글리콜, 10 % 미네랄 오일, 4 % 트윈 60, 4 % 트윈 80, 10 % (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD)을 포함한다. 제조 방법 (2 mL 스케일): 유상: PS를 유리 바이알에 넣고 프로필렌 글리콜을 첨가하고, 50 ℃에서 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 그런 다음 미네랄 오일을 넣고 저어 맑은 용액을 얻는다. 수상: HP-β-CD, Kolliphor EL 및 Tween 80을 물에 녹인다. 유상에 수상을 첨가하고 5 초 간격으로 5 초, 8 회 프로브-초음파 처리한. 생성된 에멀젼을 0.22 ㎛ 필터를 통해 여과한다.

[0340] 토끼 안구 약동학 (PK) 연구: PS를 눈에 국소적으로 뉴질랜드 토끼에게 투여한다; 세 개의 25 μL 점안액으로, 5 분 간격으로. 토끼를 0.25 내지 16 시간 사이에 8 개의 특정 시점에 안락사시키고, 안구 조직을 절개하고 PS를 아세토니트릴로 추출하고 이의 조직 수준 및 그의 대사 물질의 조직 수준을 기술된 바와 같이 (Xie G. et al., Br) J Pharmacol 165: 2`52-2166; 2012) HPLC에 의해 측정하였다.

[0341] PS의 생체 분포는 전방 챔버로 제한되었다; 특히, 망막에서 PS가 검출되지 않았다. 하기에 나타낸 대표적인 PK 파라미터는 PS가 각막 및 결막에서 높은 수준으로 존재하고, 이의 AUC0-16h 수준이 홍채 및 섬모체에서 4 μM·h 미만으로 떨어지는 것을 확립하였다.

에멀젼으로서 그의 투여 후 PS 및 그의 대사체의 안구 PK 파라미터

	PS	PS 설파이드	PS 술폰	술린닥	술린닥 술폰	술린닥 설파이드
			각막			
C_{max}, μM	85.4	2.7	9.7	8.7	4.0	0.0
T_{max}, h	0.3	0.3	1.0	1.0	4.0	0
AUC_{0-16h}, μM·h	95.0	1.0	19.7	44.9	24.4	0
			결막			
C_{max}, μM	33.6	0.0	3.6	4.2	0.8	0.0
T_{max}, h	0.3	0.0	0.3	0.3	2.0	0.0
AUC_{0-16h}, μM·h	23.7	0.0	3.1	6.1	3.2	0.0
			수양액			
C_{max}, μM	0.9	0.0	0.0	1.0	0.0	2.0
T_{max}, h	0.3	0.0	0.0	1.0	0.0	2.0
AUC_{0-16h}, μM·h	1.0	0.0	0.0	1.8	0.0	0.6

[0342]

[0343] 또다른 제제는 PS 0.5% ~ 3%, (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린 (HP-β-CD) 18% ~ 66%, Tween 80 4%를 포함한다. 제조 방법: HP-β-CD 및 Tween 80을 물에 용해시키고; PS를 상기 용액에 첨가하고, PS가 완전히 용해될 때까지 50 ℃에서 교반하였다. 용액의 pH를 필요한 값으로 조정하였다.

[0344] **젤란 검-기초 즉석 겔 제제**

[0345] 조성: 2.4~3% PS; 0.5% 젤란 검; 5% 비타민 E TPGS; 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린. 제조 방법: 탈 이온수에 일정량의 젤란 검을 첨가하고 빠른 교반 (500 rpm)으로 혼합물을 90 ℃로 가열하여 젤란 검 용액을 제조하였다. 완전히 용해되면, 용액을 0.22 ㎛ 필터를 통해 여과하였다. 이어서, PS 및 추가의 부형제를 시스템에 첨가하여 상기 농도를 달성하고 50 ℃에서 500 rpm에서 30 분 동안 교반하여 완전히 용해되도록 하였다.

[0346] 결과: 상기 PS 제제를 뉴질랜드 백색 토끼의 눈에 점안제로서 국소 투여하였다. 2 시간 후 안구 조직에서의 PS 수준을 HPLC로 측정하였다. 결과는 표 6에 요약되어 있다.

표 6

표 6

조직	PS, 2 h 에서의 μM
각막	72.0
결막	24.1
수양액	1.2
수정체	0.0
공막	0.0
홍채	0.0
맥락막	0.0
섬모체	0.0
유리체	0.0
망막	0.0
눈물샘	0.0

[0347]

[0348] **대안적 젤란 검-기초 즉석 겔 제제**

[0349] 조성: 2.4-3% PS; 0.4% 젤란 검; 10% 비타민 E TPGS; 5% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린.

[0350] 제조: 상기와 같음.

[0351] 결과: 이 제제에서 PS를 뉴질랜드 백색 토끼의 눈에 국소적으로 투여하고 그의 생체 분포를 상기와 같이 결정하였다. 결과는 표 7에 요약되어 있다.

표 7

표 7

[0352]

시간, h	*PS, μM*		
	각막	결막	수양액
0.5	24.3	37.7	0.6
1	50.8	20.8	0.4
3	1.5	0.7	0.0
5	1.1	1.1	0.0
8	1.6	0.7	0.0

[0353] **소듐 알기네이트-기초 즉석 겔 제제**

[0354] 조성: 3% PS, 1.5% 소듐 알기네이트, 5% 비타민 E TPGS, 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린.

[0355] 제조 방법: 탈 이온수에 일정량의소듐 알기네이트를 첨가하고 빠른 교반 (500 rpm)으로 혼합물을 90 ℃로 가열하여소듐 알기네이트 *용액을 제조하였다*. 완전히 용해되면, 용액을 0.22 ㎛ 필터를 통해 여과하였다. 이어서, PS 및 추가의 부형제를 시스템에 첨가하여 상기 농도를 달성하고 50 ℃에서 500 rpm에서 30 분 동안 교반하여 완전히 용해되도록 하였다.

[0356] **대안적 소듐 알기네이트-기초 즉석 겔 제제**

[0357] 조성: 3% PS, 1.5% 소듐 알기네이트, 15% Tween 80, 10% (2-하이드록시프로필)-β-사이클로덱스트린, 10% 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG400), 5% 폴리옥실 스테아레이트.

[0358] 제조 방법: 적절한 양의소듐 알기네이트를 탈 이온수에 첨가하고 혼합물을 빠른 교반 (500 rpm)으로 90 ℃로 가열함으로써 소듐 알기네이트 *용액을 제조하였다*. 소듐 알기네이트가 완전히 용해되면, 용액을 0.22 ㎛ 필터를 통해 여과하였다. 이어서, PS 및 추가의 부형제를 첨가하여 상기 농도를 달성하고 완전히 용해될 때까지 500 rpm에서 50 ℃에서 교반하였다.

[0359] 결과: 이 제제에서 PS를 뉴질랜드 백색 토끼의 눈에 국소적으로 투여하고 그의 생체 분포를 상기와 같이 결정하였다. 결과는 표 8에 요약되어 있다.

표 8

표 8

[0360]

조직	*PS, μM*			
	1 h	3 h	5 h	8 h
각막	17.8	5.0	1.0	0.0
결막	4.9	2.1	2.3	1.3
수양액	0.4	0.3	0.0	0.0
망막	0.0	0.0	0.0	0.0

[0361] **Poloxamer 407-기초 즉석 겔 제제:**

[0362] 조성: 5.4% PS; 20% Poloxamer 407; 12% 비타민 E TPGS.

[0363] 제조 방법: "냉각 방법"을 사용하여 Poloxamer 407 용액 (감 열성 겔 용액)을 제조하였다. 필요한 양의 Poloxamer 407 및 기타 부형제를 4 ℃에서 냉간 증류수에 용해시켰다. 투명한 용액이 얻어 질 때까지 혼합물을 계속 교반하였다. 이어서, 맑은 용액이 형성될 때까지 실온에서 연속적으로 교반하면서 적절한 양의 PS를 차가운 PM 용액에 용해시켰다.

[0364] 결과: 이 제제에서 PS를 뉴질랜드 백색 토끼의 눈에의 점안제로서 외용으로 투여하였다. 그의 생체 분포를 3 h 및 6 h에서의 안구 조직 내 PS의 생체 분포를 HPLC에 의해 결정하였다. 결과는 표 9에 요약되어 있다.

표 9

표 9

[0365]

조직	*PS, μM*	
	3 h	6 h
각막	45.1	13.6
결막	5.6	10.7
수양액	0.3	0.3
홍채	0.0	0.0
수정체	0.0	0.0
유리체	0.0	0.0
망막	0.0	0.0.
맥락막	0.9	0.0
섬모체	0.0	0.0
공막	0.0	0.0

[0366] **나노입자 제제.**

[0367] 조성: ~3.0-3.5% PS, 96.5~97% 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(락티드) (mPEG-PLA).

[0368] 제조 방법: *유상*: PS 150 mg 및 PEG-PLA 1 g (Akina, Inc)을 20 mL 디클로로 메탄 (DCM)에 용해시켰다. *수상*: 365 mg의 콜레이트 나트륨을 60 ml의 정제수에 용해시켰다. 유상 5mL를 50mL 에펜도르프 원뿔형 튜브에서 수상 15mL에 부드럽게 첨가하였다. 에멀젼을 만들기 위해, 75 % 출력에서 2 분 동안 로브 초음파 처리를 사용하였다 (Branson 150, Fisher Scientific ™, USA); 와트 출력은 12-13이었다. 에멀젼을 100 mL 비이커에 옮기고 DCM이 완전히 증발될 때까지 화학 후드에서 600 rpm으로 밤새 교반하였다. 이어서 14,000 rpm에서 1 시간 동안 원심 분리하였다 (Dupont, RC-5C). 이어서, 상청액을 다른 튜브로 옮기고 3mL의 PBS를 첨가하여 나노 입자를 재현탁시켰다. 나노 입자 용액을 6-7 초 동안 원심 분리하여 응집물을 제거하였다. 이 상청액이 최종 제제였다.

[0369] 결과:

[0370] *PS 나노입자의 특성화:* 유효 직경 = 109.4 nm; 입자 크기 분포: 다분산성 지수 = 0.163; 약물 봉입 효율 (EE) =46.4% (%EE = 봉입 약물/부가 약물 *100로서 계산됨).

[0371] 안구 PK 연구*:* 상기와 같이 나노입자로 제제화된 PS를 뉴질랜드 백색 토끼의 눈에의 점안제로서 외용으로 투여하였다. 그의 생체 분포를 투여 후 표시된 시간에서의 안구 조직 내 PS의 생체 분포를 HPLC에 의해 결정하였다. 결과는 표 10 및 11에 요약되어 있다.

표 10

표 10: 토끼 눈에서의 PS의 PK 파라미터

	C_{max}, μM	T_{max}, h	AUC_{0-16h}, μM · h
각막	101.3	1	156.5
결막	26.7	1	61.7
수양액	2.6	1	3.4
홍채	5.2	1	13.6
수정체	0	–*	0.0
섬모체	2.6	1	3.6
유리체	0	–	0.0
공막	2.1	1	3.3
맥락막	0	–	0.0
망막	0	–	0.0

*, *PS가 검출불가하여 계산불가.* 값은 두 샘플의 평균이다; 모든 경우 짝을 이룬 값은 <9%였다.)

[0372]

표 11

표 11: 토끼각막 및 결막에서의 PS 및 그의 대사체의 PK 파라미터

	각막					
	PS	PS 설파이드	PS 술폰	술린닥	술린닥 설파이드	술린닥 술폰
C_{max}, μM	101.3	2.7	13	3.6	0.6	1.3
T_{max}, h	1	0.25	1	0.25	1	4
AUC_{0-16h}, μM · h	156.5	3	56.9	19.1	0.7	10
	결막					
C_{max}, μM	26.7	0	4.7	3.8	0	1.6
T_{max}, h	1	–*	1	0.5	–	4
AUC_{0-16h}, μM · h	61.7	0	7.2	6	0	7.3

*, *PS가 검출불가하여 계산불가.* 값은 두 샘플의 평균이다; 모든 경우 짝을 이룬 값은 <9%였다.

[0373]

[0374] *생체분포 PS의 후 유리체내 주사:* 상기와 같이 나노입자로 제제화된 PS를 뉴질랜드 백색 토끼의 유리체 내로 직접 투여하였다. 그의 생체 분포를 투여 후 표시된 시간에서의 안구 조직 내 PS의 생체 분포를 HPLC에 의해 결정하였다. 결과는 표 12에 요약되어 있다.

표 12

표 12

[0375]

조직	PS, μM			
	2 % PS 나노입자 Soln.		0.2 % PS 나노입자 Soln.	
	0.5 h	1 h	0.5 h	1 h
각막	187.4	147.4	23.5	22.4
공막	223.7	180.2	39.8	N.A.
망막	376.3	219.7	187.3	109.4
유리체	125.4	34.0	198.5	56.2
수양액	0.0	1.3	0.0	0.1

[0376] *인간 눈 (생체 외)에서의 PS의 생체분포:*

[0377] 인간 사체의 눈을 Lions Eye Bank for Long Island, Valley Stream, NY을 통해 획득하였다. 이들은 얼음 위에 보존되었고 공여자로부터 제거된 지 2 시간 이내에 사용되었다.

[0378] 인간 눈의 앞면 (안검열보다 약간 큰 면적에 해당)을 PS 나노 입자 (NP) 용액 (PS 농도는 0.2 %, 1 % 및 2 %)과 직접 접촉시키고 PS의 용액 제제에 대해 상기와 같이 처리하였다. 결과는 표 13에 요약되어 있다.

표 13

표 13

[0379]

조직	PS, μM		
	0.2% PS-NPs	1% PS-NPs	2% PS-NPs
각막	22.8	58.8	92.7
홍채	8.0	35.5	17.4
수정체	0.4	1.6	0.6
망막	2.2	4.8	1.2
공막	30.7	152.0	113.0

[0380] 다른 유사한 연구에서, 인간 눈의 전방 표면을 PS HP-β-CD 용액 (0.5 %, 2.0 % 및 3.3 %의 PS 농도)과 직접 접촉시키고 37 ℃에서 10 분 동안 배양하였다. 이어서, 눈을 10 % 디메틸 술폭시드 (DMSO)로 세정하여 눈 표면으로부터 잔류 PS를 제거하고 PBS에서 60 분 동안 인큐베이션하였다. (대조 실험은 이 DMSO 농도가 안구 조직을 손상시키지 않으면서 PS를 완전히 제거함을 보여주었다). 명시된 시간에, 안구 조직을 절개하고 PS 수준을 HPLC로 측정하였다. 결과는 표 14에 요약되어 있다.

표 14

표 14

조직	PS, μM		
	3.3% PS	2.0% PS	0.5% PS
각막	266.4	397.7	187.2
수성	19.5	ND	2.4
홍채	169.3	34.2	25.6
수정체	1.9	1.4	0.6
유리체	4.3	ND	0.3
망막	48.5	38.7	2.9
맥락막	261.4	ND*	28.5
공막	2,596.6	870.9	381.3

*ND: 비결정됨

[0381]

[0382] **용액 제제**

[0383] PS의 이러한 유형의 제제의 한 구체예는 다음과 같다: 2 % PS, 16 % 비타민 E TPGS, 3.18 % 만니톨, 1.2 % 붕산, 0.005 % 폴리쿼드 (보존제). 제조 방법: 폴리쿼터늄-1 및 비타민 E TPGS (D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트)를 정제수에 용해시키고, PS를 이 용액에 첨가하고 70 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서 이 용액을 13,200 rpm에서 10 분 동안 원심분리하고 상청액을 수집하였다. 이전 단계의 수집된 상청액에 만니톨 및 붕산을 첨가하였다. NaOH를 사용하여 pH를 6.7 ± 0.2로 조정한 후 정제수를 최종 부피에 첨가하였다.

[0384] 이러한 유형의 제제의 다른 구체예는 다음이다: 0.1 % PS, 10 % HP-β-CD, 4 % 트윈 80, 2.5 % 비타민 E TPGS, 1.4 % 폴리비닐 알코올 (PVA) (13,000-26,000 분자량), 0.001 % 폴리쿼드. 이러한 유형의 제제의 다른 구체예는 다음이다:0.2 % PS; 10 % HP-β-CD; 4 % 트윈 80; 2.5 % 비타민 E TPGS; 1.4 % 폴리비닐 알코올 (PVA) (13,000-26,000 분자량); 및 0.001 % 폴리쿼드. 제조 방법: PVA를 95 ℃에서 6 시간 동안 교반하여 물에 용해시켰다. PVA 용액 및 PS를 포함하는 모든 성분을 유리 바이알에 첨가하고, 50 ℃에서 (수조에서) 4 시간 동안 교반 한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. NaOH를 사용하여 pH를 7.4 ± 0.2로 조정하고 NaCl을 18 % 사용하여 삼투압을 280-320mOsm으로 조정하였다. 멸균 최종 생성물의 경우, 이 용액을 0.22 μM 필름을 통해 여과하였다.

[0385] PS 0.2 % 제제의 각막 수준은 눈의 표면에 단일 국소 적용 후 결정되었다. 다음과 같은 결과를 얻었다:

[0386]

파라미터	각막
	평균±SEM
C_{max}, μM	63.4 ± 10.0
t_{max}, h	0.5 ± 0.0
$t_{1/2}$, h	0.7 ± 0.2
AUC_{0-t}, μM·h	62.6 ± 10.2
MRT_{0-inf_obs}, h	1.0 ± 0.1

[0387] **다른 용액 제제**

[0388] PS = 0.1 - 1.3% (w/v); HP-β-CD = 10% (w/v); Tween 80 (v/v) = 4% (범위: 0-20%); 비타민 E TPGS (w/v) = 2.5%; 폴리비닐 알콜 (PVA) (13000 - 23000 분자량) 0-1.4% (w/v); 카복시메틸셀룰로스 (낮은, 중간 및 높은 점도) 0-0.5% (w/v); 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1) =0.001% (w/v). 제조 방법: PVA가 제제에 포함된 경우, 이를 95 ℃에서 6 시간 동안 교반함으로써 먼저 물에 용해시켰다. CMC가 제제에 포함되었을 때, 이것을 물에 용해시키고 50 ℃에서 2 시간 동안 또는 완전히 용해될 때까지 가열하였다. PVA와 CMC를 함께 사용하는 경우, 이들의 용액을 독립적으로 만들고 실온 (RT)에서 유지시켰다. 그 후, PVA 및/또는 CMC 용액 (들) 및 PS를 포함하는 모든 성분을 유리 바이알에 첨가하고, 50 ℃ (수조에서) 4 시간 동안 교반 한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. NaOH를 사용하여 pH를 7.4 ± 0.2로 조정하고, NaCl을 사용하여 삼투압을 280-320 mOsm으로 18 % 조정하였다. 멸균 최종 생성물의 경우, 이 용액을 0.22 μM 필름을 통해 여과하였다.

[0389] 제제를 다음과 같이 제조한다: PS = 0.1 % (w/v); HP-β-CD = 10% (w/v); Tween 80 (v/v) = 4%; 비타민 E

TPGS (w/v) = 2.5%; 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량) 1.4% (w/v); 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도) 0.5%; 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1) =0.001% (w/v).

[0390] 또다른 제제를 다음과 같이 제조한다: PS = 0.1 % (w/v); HP-β-CD = 10% (w/v); Tween 80 (v/v) = 4%; 비타민 E TPGS (w/v) = 2.5%; 카복시메틸셀룰로스 (중간 점도) 0.5% (w/v); 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1) =0.001% (w/v).

[0391] 또다른 제제를 다음과 같이 제조한다: PS = 0.1 % (w/v); HP-β-CD = 10% (w/v); Tween 80 (v/v) = 4%; 비타민 E TPGS (w/v) = 2.5%; 폴리비닐 알콜 (PVA) (13,000-26,000 분자량) 1.4% (w/v); 폴리쿼드 (폴리쿼터늄-1) =0.001% (w/v).

[0392] **안구 적용용 PS 용액 제제 개발**

[0393] PS 1.6% - 공정: 95 ℃에서 6 시간 동안 교반하여 PVA (MW, 13000-23000)를 물에 용해시킨다. PS를 포함한 모든 성분을 유리 바이알에 첨가하고, 50 ℃ (수조)에서 4 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한다. pH와 삼투압을 조정한다. 멸균 용액의 경우 선택적으로 0.22 μM 필름을 통해 여과한다.

[0394]

성분	조성물, %	양
PS	1.6	16 mg
HP-B-CD	10	100 mg (분말)
VETPGS	2.5	250 μL 의 H20 내 10% 용액
Tween 80	4	40 μL (성분)
PVA	1.4	280 μL 의 H20 내 5% 용액
폴리쿼터늄-1	0.001	2 μL 의 0.5% 수성 용액
18% NaCl	삼투도를 280-320 mosm/kg 로 조정	~ 20 μL
NaOH 2M	pH 를 7.4±0.2 로 조정	~ 5 μL
물		1000 μL 까지
총	100	1 ml

[0395] PS 0.1% - 공정: 95 ℃에서 6 시간 동안 교반하여 PVA (MW, 13000-23000)를 물에 용해시킨다. PS를 포함한 모든 성분을 유리 바이알에 첨가하고, 50 ℃ (수조)에서 4 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한다. pH와 삼투압을 조정한다. 멸균 용액의 경우 선택적으로 0.22 μM 필름을 통해 여과한다.

[0396]

성분	조성물, %	양
PS	0.1	1 mg
HP-B-CD	10	100 mg (분말)
VETPGS	2.5	250 μL 의 10% 용액 H20 내
Tween 80	4	40 μL (성분)
PVA	1.4	280 μL of 5% 용액 H20 내
폴리쿼터늄-1	0.001	2 μL 의 0.5% 수성 용액
18% NaCl	삼투도를 280-320 mosm/kg 로 조정	~ 20 μL
NaOH 2M	pH 를 7.4±0.2 로 조정	~ 5 μL
물		1000 μL 까지
총	100	1 ml

[0397] PMC가 없는 CMC를 사용한 PS 0.1 % - 공정: 50 ℃에서 1 시간 동안 교반하여 CMC Na (중점도)를 물에 용해시킨다. PS를 포함한 모든 성분을 유리 바이알에 첨가하고, 50 ℃ (수조)에서 4 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한다.

성분	조성물, %	양
PS	0.1	10 mg
HP-B-CD	10	1000 mg (약 0.5 ml 부피를 취함)
VETPGS	2.5	2.5 ml 의 10% aq. 용액
Tween 80	4	0.4 ml
CMC Na (중간 점도)	0.5	3.3 ml 1.5% aq. 용액
폴리쿼터늄-1	0.001%	20 μL 0.5% 용액
18% NaCl	삼투도를 280-320 mosm/kg 로 조정	
NaOH 2M	pH 를 7.4±0.2 로 조정	
물	100 까지	3.1 ml (pH 조정를 포함)
총	100	10 mL

[0398]

[0399] CMC 및 PVA를 사용한 PS 0.1 %-공정: 50 ℃에서 1 시간 동안 교반하여 PVA 용액을 물에 첨가한다. PS를 포함한 모든 성분을 유리 바이알에 첨가하고, 50 ℃ (수조)에서 4 시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한다.

성분	조성물, %	양
PS	0.1	1 mg
HP-B-CD	10	100 mg (분말)
VETPGS	2.5	250 μL 의 H2O 내 10% 용액
Tween 80	4	40 μL (성분)
PVA	1.4	280 μL 의 H2O 내 5% 용액
CMC Na (중간 점도)	0.5	5 mg (분말)
폴리쿼터늄-1	0.001	2 μL 의 0.5% 수성 용액
18% NaCl	삼투도를 280-320 mosm/kg 로 조정	~ 20 μL
NaOH 2M	pH 를 7.4±0.2 로 조정	~ 5 μL
물		1000 μL 까지
총	100	1 ml

[0400]

[0401] **하이드로겔 제제**

[0402] PS를 본원에 기술된 두 가지 예시적인 제제로 하이드로겔로 제제화하였다. PS 0.2 %: 0.2 % PS, 4 % HP-β-CD, 0.6 % 트윈 80, 0.45 % Carbopol 980, 0.2 % 비타민 E TPGS, 0.3 % PVA (13,000-26,000 분자량), NaCl 및 만니톨을 함유하는 하이드로겔 제제 (등장성 시약). 제조 방법: Carbopol 980을 0.6 %의 농도로 물에 용해시키고 pH를 6.0으로 조정하여 겔을 형성한다. 0.8 % 농도에서 PS의 스톡 용액을 제조하였다. 제조된 Carbopol 겔 3 ml와 1 ml 0.8 % PS 원액을 혼합하고 볼텍싱하여 PS 하이드로겔을 수득하였다.

스톡 용액	
성분	조성물, %
PS	0.8
HP-β-CD	16
VETPGS	0.8
만니톨	4.2
NaCl	0.3
Tween 80	2.4
PVA (13000 - 23000 MW)	1.12
물	100 까지
총	100

[0403]

[0404]

Final 농도 s	
성분	조성물, %
PS	0.2
HP-B-CD	4
VETPGS	0.2
만니톨	1.3
NaCl	0.075
Tween 80	0.6
PVA (13000 - 23000 MWt)	0.28
Carbopol 980	0.45
물	92.9
총	100

[0405] PS 0.6%: 0.6% PS, 5% HP-β-CD, 4% Tween 80, 0.45% Carbopol 980, 1.25% 비타민 E TPGS, 0.8% PVA (13,000-26,000 분자량), 만니톨 (등장화제)를 함유하는 하이드로겔 제제. 제조 방법: Carbopol 980을 0.9 %의 농도로 물에 용해시키고, pH를 6.0으로 조정하여 겔을 형성하였다. PS의 스톡 용액을 다음과 같이 제조하였다. 제조된 Carbopol 겔 2ml에 1.2 % PS 스톡 용액 2ml를 첨가하고 볼텍싱하여 PS 하이드로겔을 수득하였다.

[0406] **연고 제제**

[0407] PS는 연고로서 제제화되었다. 조성: 1 % PS, 5 % 프로필렌 글리콜 (PG), 5 % 트윈 60, 30 % 미네랄 오일, 59 % 바셀린. 제조 방법: PS를 50 ℃에서 교반하여 PG에 용해시키고, 미네랄 오일 및 트윈 60을 첨가하고, 혼합물을 50 ℃로 유지시켰다. 바셀린을 완전히 녹이기 위해 50 ℃로 예열하고 PS 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 잘 혼합하고 실온으로 냉각시켜 균일 한 PS 연고를 수득하였다.

[0408] **테르펜 또는 이들의 유도체를 함유하는 제제**

[0409] 테르펜 및 멘톨과 같은 이들의 유도체는 냉각 및 진통 특성으로 인해 PS의 안구 제제에 사용되었다. 상기 기술된 바와 같은 PS 함유 멘톨 용액 제제의 예시적인 제제에서 멘톨을 0.025 내지 0.1 % 범위의 농도로 첨가하였다.

[0410] 이들 발견은 본발명의 임의의 하나의 이론에 제한되지 않고 본원에 예시된 다양한 제제 각각이 특이적 방식으로 PS를 안구 조직에 표적화함을 나타낸다.

[0411]

[0412] 참고문헌

[0413] 1.The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007;5(2):75-92.

[0414] 2.Phadatare SP, Momin M, Nighojkar P, Askarkar S, Singh KK. A Comprehensive Review on Dry Eye Disease: Diagnosis, Medical Management, Recent Developments, and Future Challenges. Advances in Pharmaceutics 2015;2015:1-12.

[0415] 3.Paulsen AJ, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BE, Klein R, et al. Dry eye in the beaver dam offspring study: prevalence, risk factors, and health-related quality of life. Am J Ophthalmol 2014;157(4):799-806.

[0416] 4.The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007;5(2):93-107.

[0417] 5.Lin H, Yiu SC. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. Saudi J Ophthalmol 2014;28(3):173-81.

[0418] 6.de Paiva CS, Pflugfelder SC. Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. Arq Bras Oftalmol 2008;71(6 Suppl):89-95.

[0419] 7.Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease. J Ophthalmic Vis Res 2014;9(2):240-50.

[0420] 8.Lan W, Petznick A, Heryati S, Rifada M, Tong L. Nuclear Factor-kappaB: central regulator in ocular

surface inflammation and diseases. Ocul Surf 2012;10(3):137-48.

[0421] 9.Peng WJ, Yan JW, Wan YN, Wang BX, Tao JH, Yang GJ, et al. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in systemic sclerosis. J Clin Immunol 2012;32(6):1409-14.

[0422] 10.Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, Chen Z, Farley WJ, Li DQ, et al. Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: effects of desiccating stress. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(6):2561-9.

[0423] 11.The management of dry eye. BMJ 2016;354:i4463.

[0424] 12.Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, Santiago-Caban L, Muthappan V, Passi SF. Artificial tears potpourri: a literature review. Clin Ophthalmol 2014;8:1419-33.

[0425] 13.Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. Ocul Surf 2015;13(3):213-25.

[0426] 14.Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. Cornea 2014;33(7):760-7.

[0427] 15.Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, Shojaei A, Haque R. Lifitegrast, a Novel Integrin Antagonist for Treatment of Dry Eye Disease. Ocul Surf 2016;14(2):207-15.

[0428] 16.Semba CP, Gadek TR. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. Clin Ophthalmol 2016;10:1083-94.

[0429] 17.Gaynes BI, Onyekwuluje A. Topical ophthalmic NSAIDs: a discussion with focus on nepafenac ophthalmic suspension. Clin Ophthalmol 2008;2(2):355-68.

[0430] 18.Mackenzie GG, Sun Y, Huang L, Xie G, Ouyang N, Gupta RC, et al. Phospho-sulindac (OXT-328), a novel sulindac derivative, is safe and effective in colon cancer prevention in mice. Gastroenterology 2010;139(4):1320-32.

[0431] 19.Cheng KW, Wong CC, Alston N, Mackenzie GG, Huang L, Ouyang N, et al. Aerosol administration of phospho-sulindac inhibits lung tumorigenesis. Mol Cancer Ther 2013;12(8):1417-28.

[0432] 20.Huang L, Mackenzie G, Ouyang N, Sun Y, Xie G, Johnson F, et al. The novel phospho-non-steroidal anti-inflammatory drugs, OXT-328, MDC-22 and MDC-917, inhibit adjuvant-induced arthritis in rats. Br J Pharmacol 2011;162(7):1521-33.

[0433] 21.Wong CC, Cheng KW, Papayannis I, Mattheolabakis G, Huang L, Xie G, et al. Phospho-NSAIDs have enhanced efficacy in mice lacking plasma carboxylesterase: implications for their clinical pharmacology. Pharmaceutical research 2015;32(5):1663-75.

[0434] 22.Wong CC, Cheng KW, Xie G, Zhou D, Zhu CH, Constantinides PP, et al. Carboxylesterases 1 and 2 hydrolyze phospho-nonsteroidal anti-inflammatory drugs: relevance to their pharmacological activity. J Pharmacol Exp Ther 2012;340(2):422-32.

[0435] 23.Schrader S, Mircheff AK, Geerling G. Animal models of dry eye. Dev Ophthalmol 2008;41:298-312.

[0436] 24.Xiong C, Chen D, Liu J, Liu B, Li N, Zhou Y, et al. A rabbit dry eye model induced by topical medication of a preservative benzalkonium chloride. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49(5):1850-6.

[0437] 25.Barabino S. Animal models of dry eye. Arch Soc Esp Oftalmol 2005;80(12):693-4; 95-6.

[0438] 26.Barabino S, Chen W, Dana MR. Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations. Exp Eye Res 2004;79(5):613-21.

[0439] 27.Barabino S, Dana MR. Animal models of dry eye: a critical assessment of opportunities and limitations. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(6):1641-6.

[0440] 28.Singh S, Moksha L, Sharma N, Titiyal JS, Biswas NR, Velpandian T. Development and evaluation of

animal models for sex steroid deficient dry eye. J Pharmacol Toxicol Methods 2014;70(1):29-34.

[0441] 29.Burgalassi S, Panichi L, Chetoni P, Saettone MF, Boldrini E. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes. Ophthalmic research 1999;31(3):229-35.

[0442] 30.Nagelhout TJ, Gamache DA, Roberts L, Brady MT, Yanni JM. Preservation of tear film integrity and inhibition of corneal injury by dexamethasone in a rabbit model of lacrimal gland inflammation-induced dry eye. J Ocul Pharmacol Ther 2005;21(2):139-48.

[0443] 31.Seo MJ, Kim JM, Lee MJ, Sohn YS, Kang KK, Yoo M. The therapeutic effect of DA-6034 on ocular inflammation via suppression of MMP-9 and inflammatory cytokines and activation of the MAPK signaling pathway in an experimental dry eye model. Curr Eye Res 2010;35(2):165-75.

[0444] 32.Zheng W, Ma M, Du E, Zhang Z, Jiang K, Gu Q, et al. Therapeutic efficacy of fibroblast growth factor 10 in a rabbit model of dry eye. Mol Med Rep 2015;12(5):7344-50.

[0445] 33.Williams JL, Ji P, Ouyang N, Liu X, Rigas B. NO-donating aspirin inhibits the activation of NF-kappaB in human cancer cell lines and Min mice. Carcinogenesis 2008;29(2):390-7.

[0446] 34.Davis FA. The Anatomy and Histology of the Eye and Orbit of the Rabbit. Trans Am Ophthalmol Soc 1929;27:400 2-41.

[0447] 35.Senchyna M, Wax MB. Quantitative assessment of tear production: A review of methods and utility in dry eye drug discovery. J Ocul Biol Dis Infor 2008;1(1):1-6.

[0448] 36.Demetriades AM, Leyngold IM, D'Anna S, Eghrari AO, Emmert DG, Grant MP, et al. Intraglandular injection of botulinum toxin a reduces tear production in rabbits. Ophthal Plast Reconstr Surg 2013;29(1):21-4.

[0449] 37.Enriquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, Fernandez I, Carreno E, Garcia-Vazquez C, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. Mol Vis 2010;16:862-73.

[0450] 38.Cargnello M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. Microbiol Mol Biol Rev 2011;75(1):50-83.

[0451] 39.Pflugfelder SC, Wilhelmus KR, Osato MS, Matoba AY, Font RL. The autoimmune nature of aqueous tear deficiency. Ophthalmology 1986;93(12):1513-7.

[0452] 40.Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corrales RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(12):4293-301.

[0453] 41.Leonardi A, Brun P, Abatangelo G, Plebani M, Secchi AG. Tear levels and activity of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-9 in vernal keratoconjunctivitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(7):3052-8.

[0454] 42.Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, Solomon A, Selzer MG, Lokeshwar BL, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41(7):1703-9.

[0455] 43.Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, Chen LZ, de Paiva CS, Olmos LC, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. Am J Pathol 2005;166(1):61-71.

[0456] 44.Kim HS, Luo L, Pflugfelder SC, Li DQ. Doxycycline inhibits TGF-beta1-induced MMP-9 via Smad and MAPK pathways in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(3):840-8.

[0457] 45.Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Pflugfelder SC. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. Invest Ophthalmol

Vis Sci 2001;42(10):2283-92.

[0458] 46.Li DQ, Luo L, Chen Z, Kim HS, Song XJ, Pflugfelder SC. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. Exp Eye Res 2006;82(4):588-96.

[0459] 47.Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. Curr Eye Res 1999;19(3):201-11.

[0460] 48.Abelson MBL, Lauren. Melting Away the Myths of NSAIDs. Review of Ophthalmology 2007;14(11):124-28.

[0461] 49.Shim J, Park C, Lee HS, Park MS, Lim HT, Chauhan S, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease. Ophthalmology 2012;119(11):2211-9.

[0462] 50.McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. Surv Ophthalmol 2012;57(4):293-316.

[0463] 51.Mackenzie GG, Ouyang N, Xie G, Vrankova K, Huang L, Sun Y, et al. Phospho-sulindac (OXT-328) combined with difluoromethylornithine prevents colon cancer in mice. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4(7):1052-60.

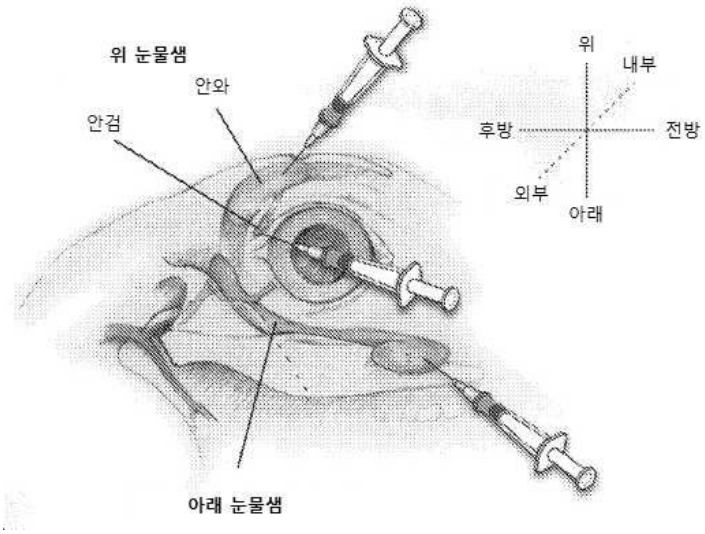
[0464] 52.Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ophthalmology 2001;108(5):936-44.

[0465] 53.Galor A, Feuer W, Lee DJ, Florez H, Venincasa VD, Perez VL. Ocular surface parameters in older male veterans. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(2):1426-33.

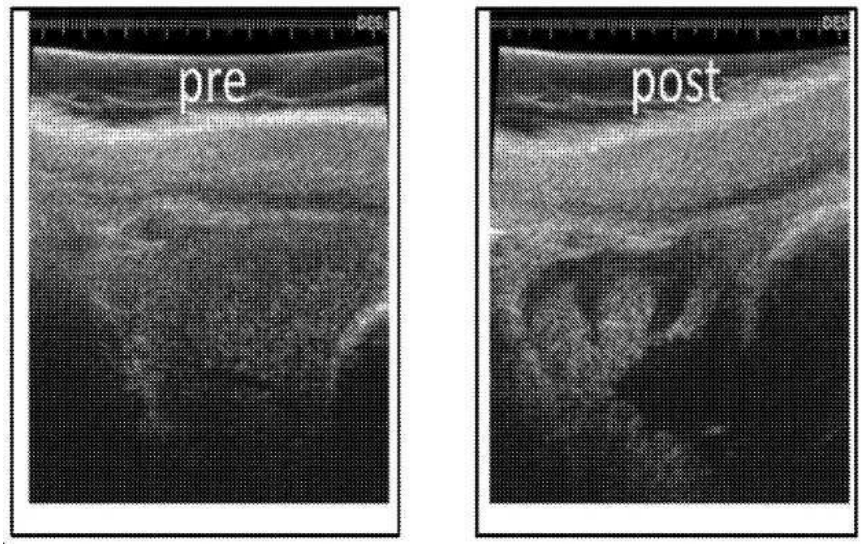
[0466] 54.Satitpitakul V, Kheirkhah A, Crnej A, Hamrah P, Dana R. Determinants of Ocular Pain Severity in Patients With Dry Eye Disease. Am J Ophthalmol 2017;179:198-204.

도면

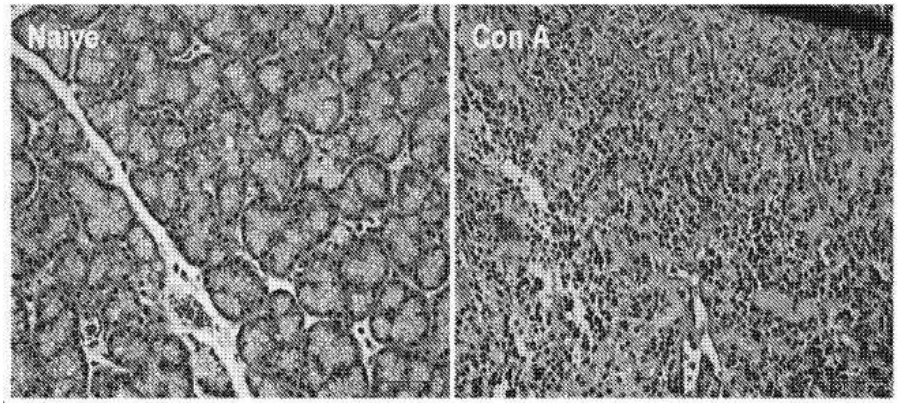
도면1



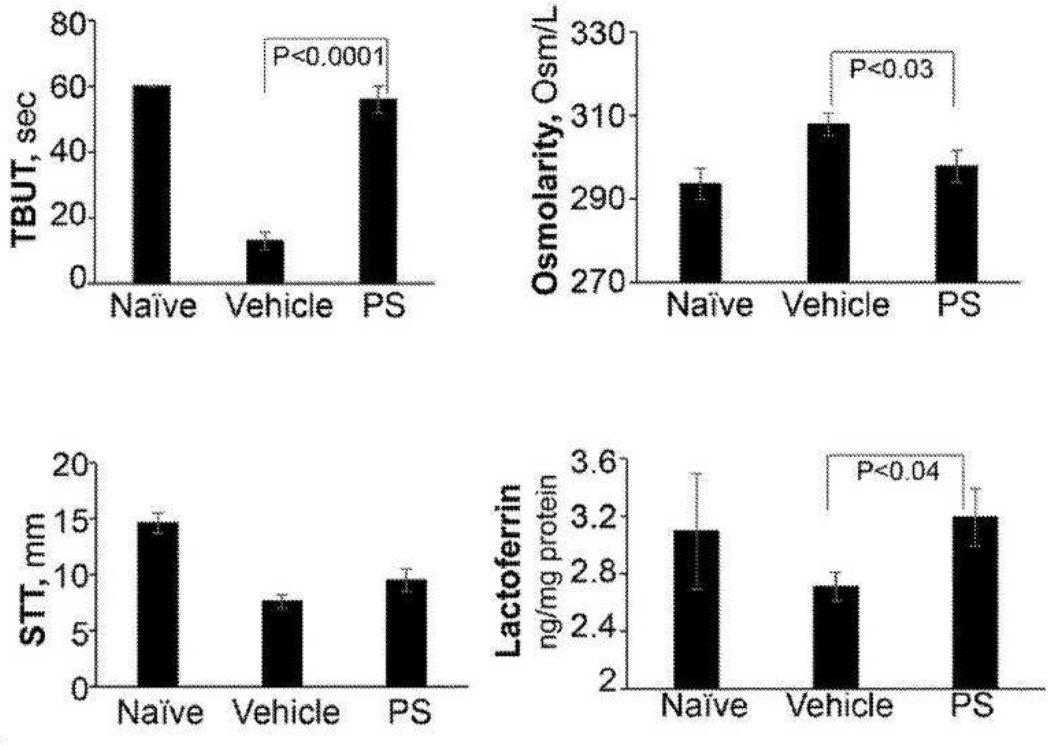
도면2



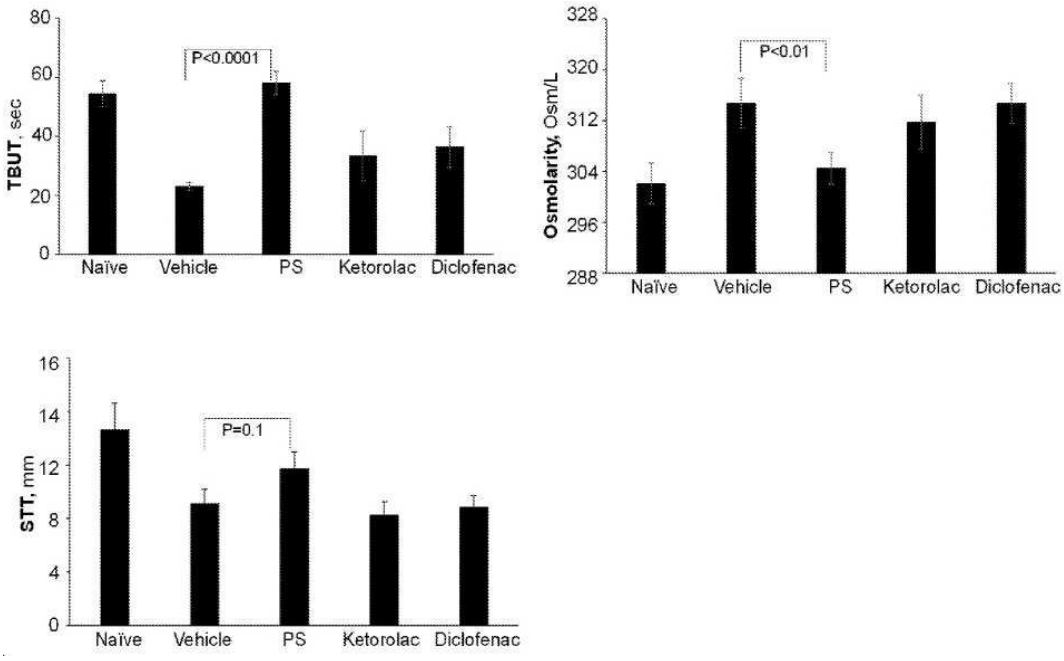
도면3



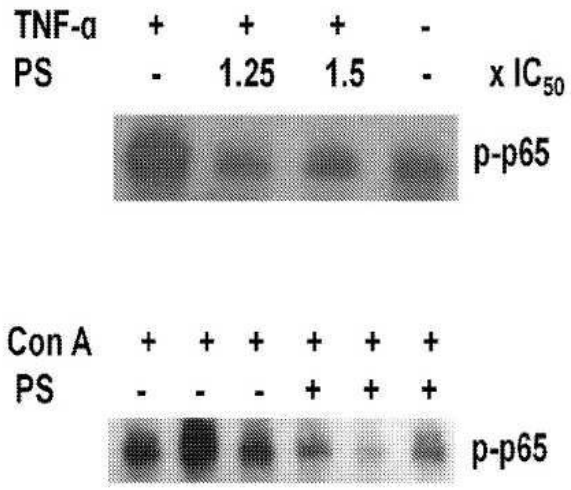
도면4


TBUT, sec
80
60
40
20
0
P<0.0001
Naïve
Vehicle
PS
Osmolarity, Osm/L
330
310
290
270
P<0.03
Naïve
Vehicle
PS
STT, mm
20
15
10
5
0
Naïve
Vehicle
PS
Lactoferrin
ng/mg protein
3.6
3.2
2.8
2.4
2
P<0.04
Naïve
Vehicle
PS

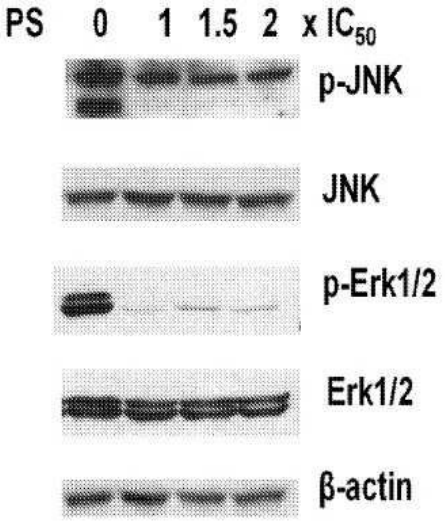
도면5


TBUT, sec
80
60
40
20
0
P<0.0001
Naïve
Vehicle
PS
Ketorolac
Diclofenac
Osmolarity, Osm/L
328
320
312
304
296
288
P<0.01
Naïve
Vehicle
PS
Ketorolac
Diclofenac
STT, mm
16
14
12
8
4
0
P=0.1
Naïve
Vehicle
PS
Ketorolac
Diclofenac

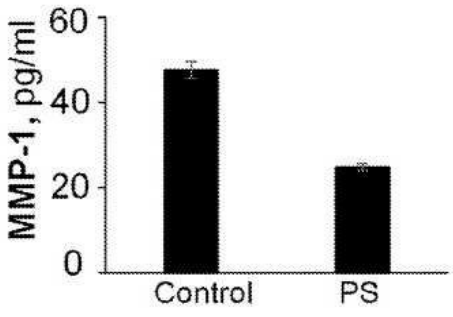
도면6a



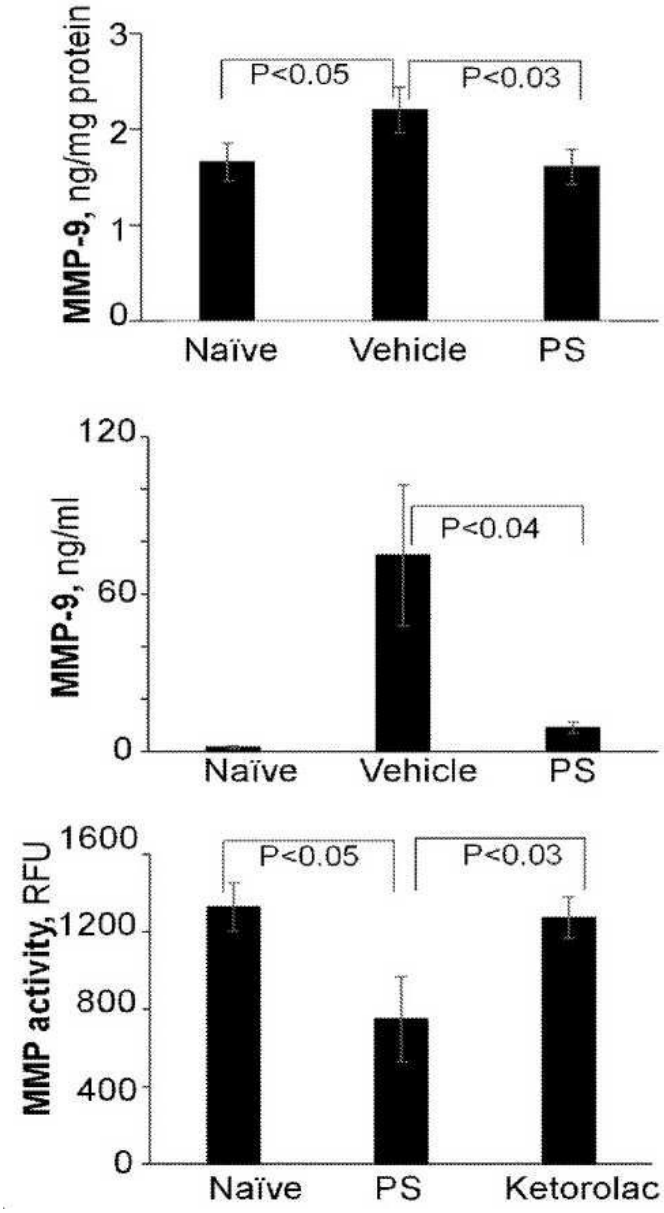
도면6b



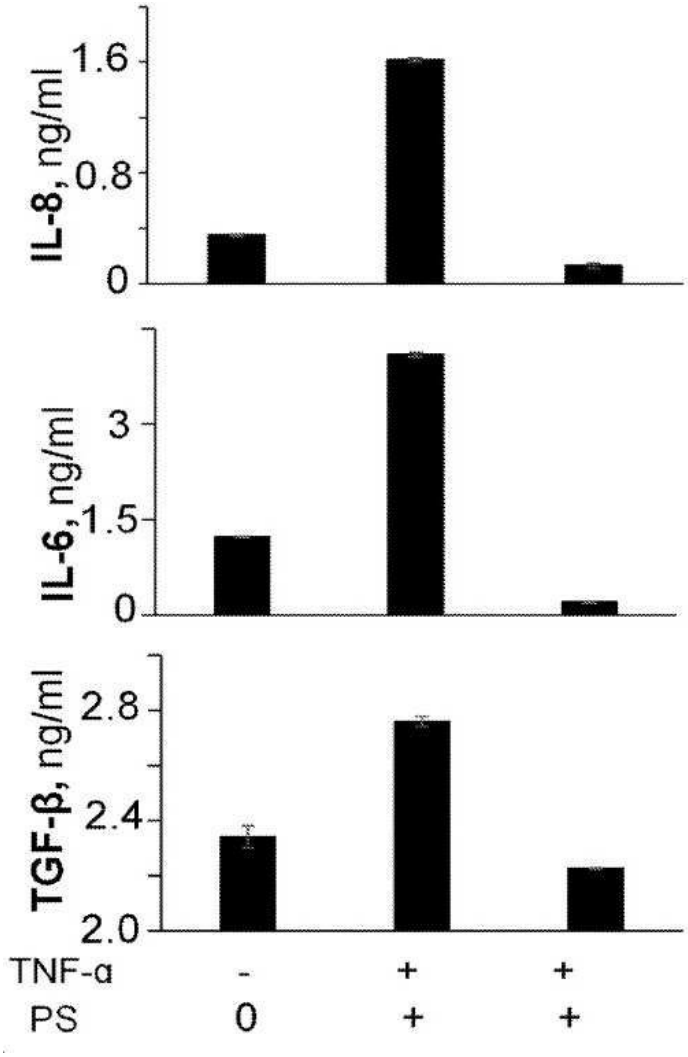
도면7a



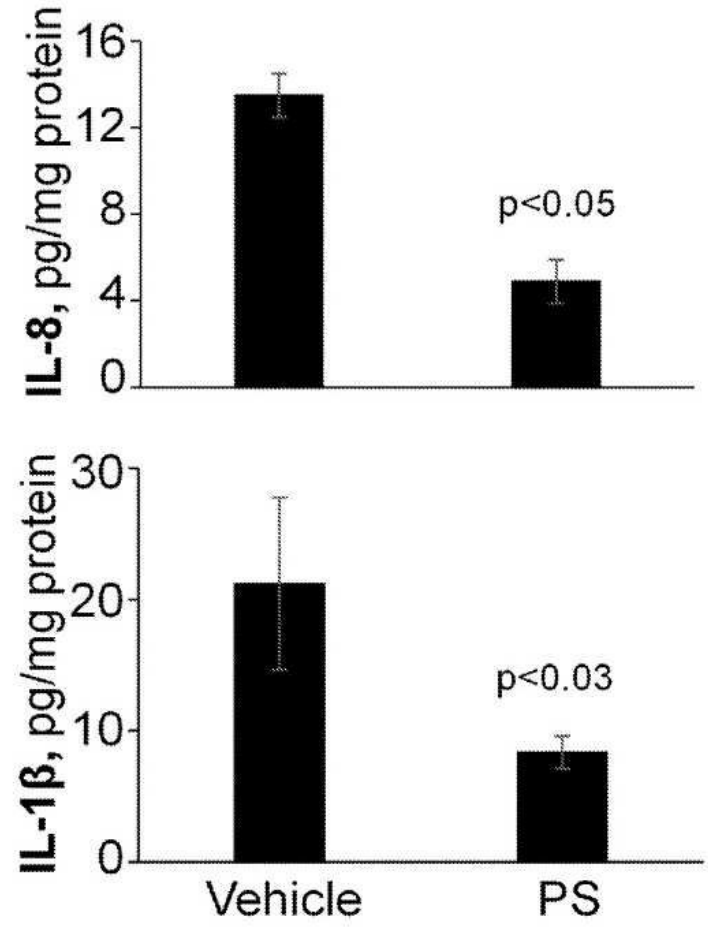
도면7b


MMP-9, ng/mg protein
3
2
1
0
P<0.05
P<0.03
Naïve
Vehicle
PS
MMP-9, ng/ml
120
60
0
P<0.04
Naïve
Vehicle
PS
MMP activity, RFU
1600
1200
800
400
0
P<0.05
P<0.03
Naïve
PS
Ketorolac

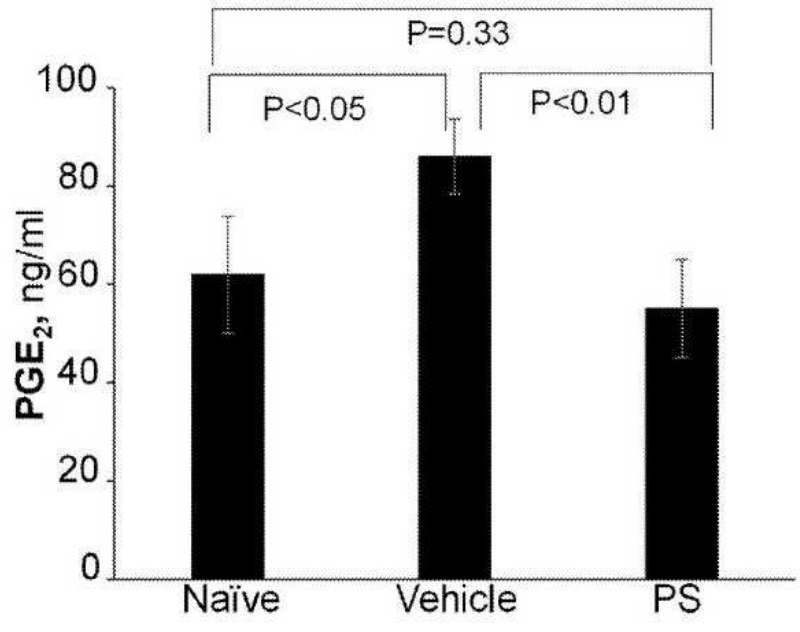
도면8a



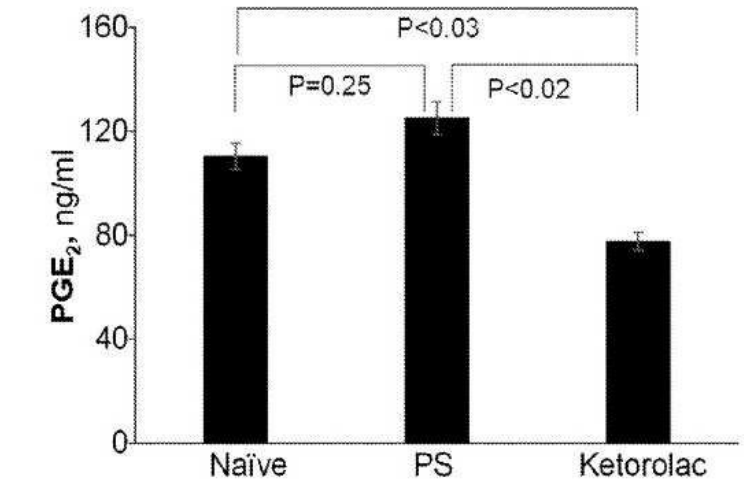
도면8b

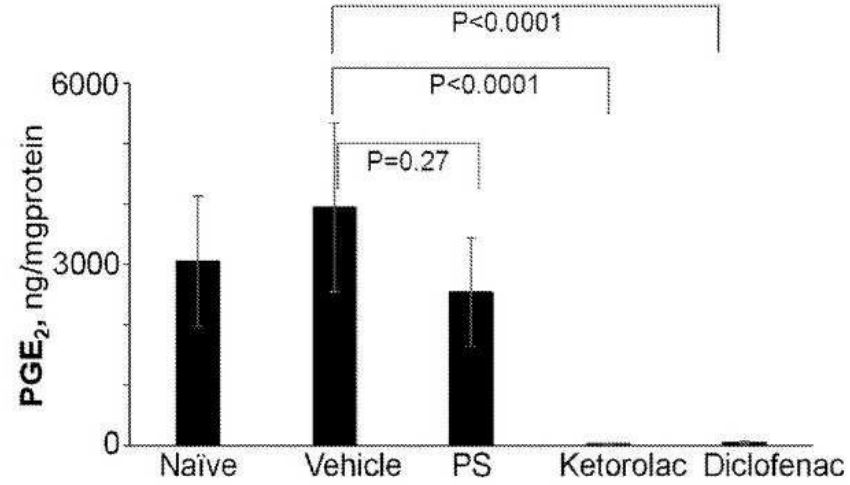

IL-8, pg/mg protein
16
12
8
4
0
p<0.05
IL-1β, pg/mg protein
30
20
10
0
p<0.03
Vehicle
PS

도면9a

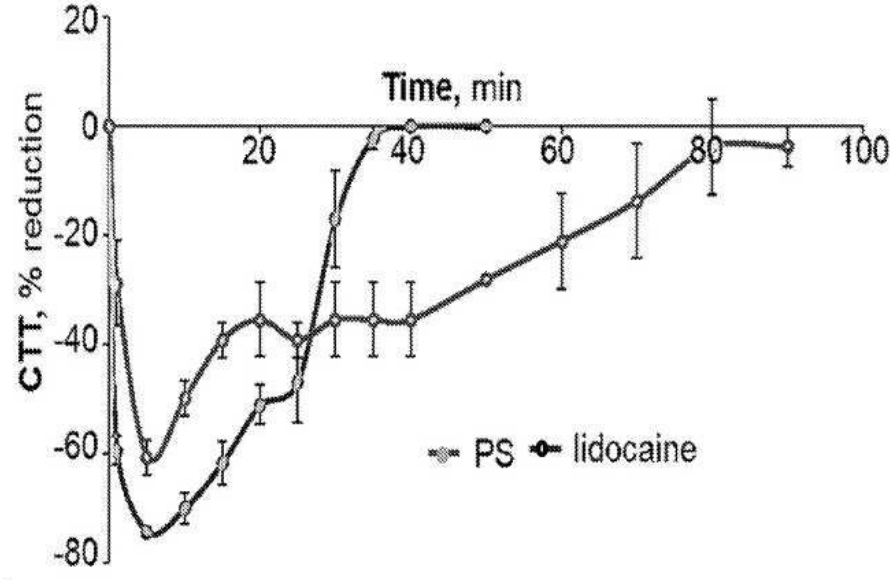

P=0.33
P<0.05
P<0.01
PGE2, ng/ml
100
80
60
40
20
0
Naïve
Vehicle
PS

도면9b

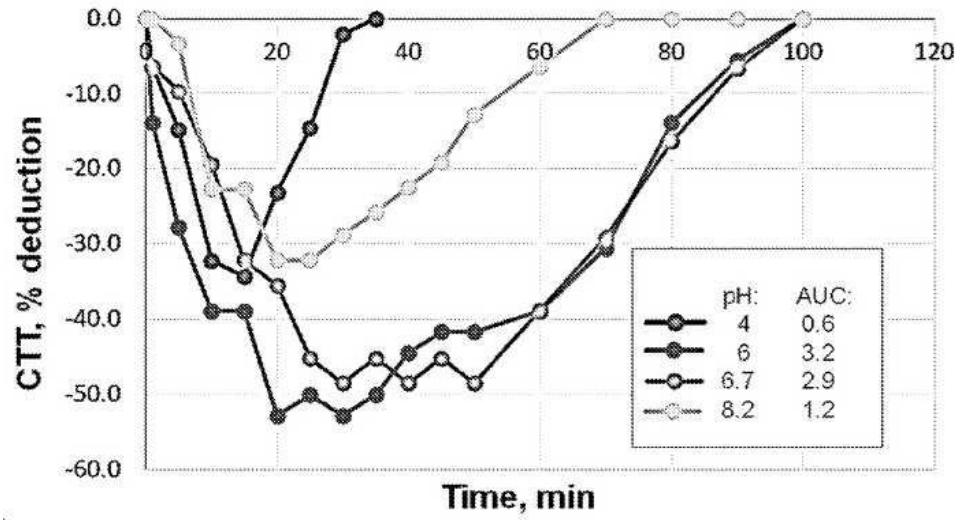

P<0.03
P=0.25
P<0.02
160
120
80
40
0
PGE2, ng/ml
Naïve
PS
Ketorolac


P<0.0001
P<0.0001
P=0.27
6000
3000
0
PGE2, ng/mgprotein
Naïve
Vehicle
PS
Ketorolac
Diclofenac

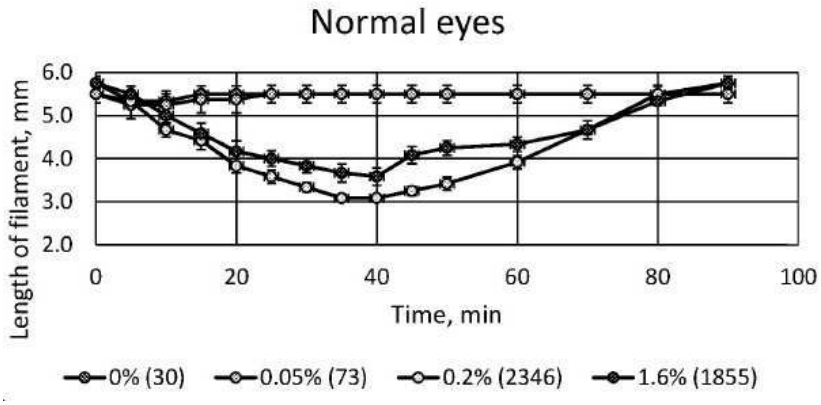
도면10a


Time, min
20
0
-20
-40
-60
-80
CTT, % reduction
20
40
60
80
100
PS
lidocaine

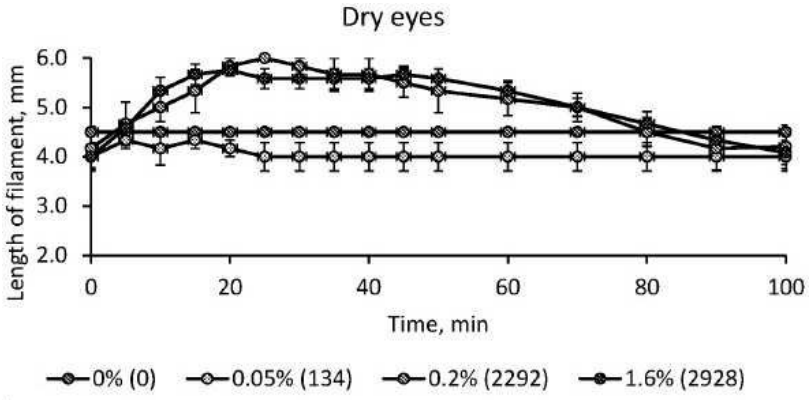
도면10b



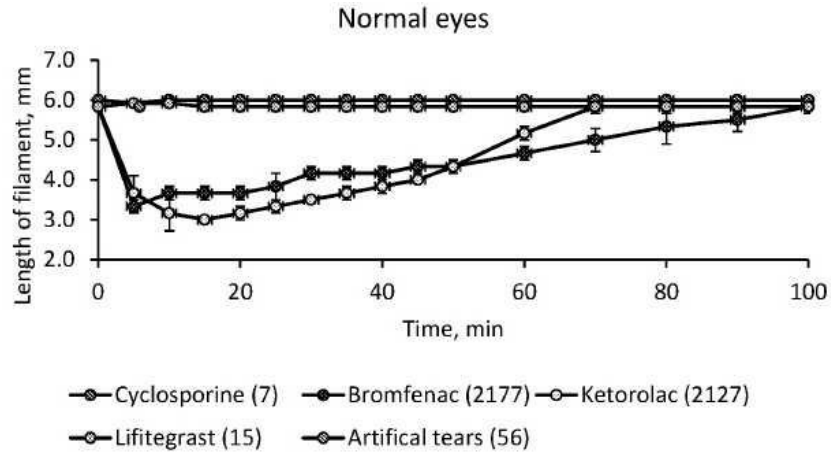
도면11a



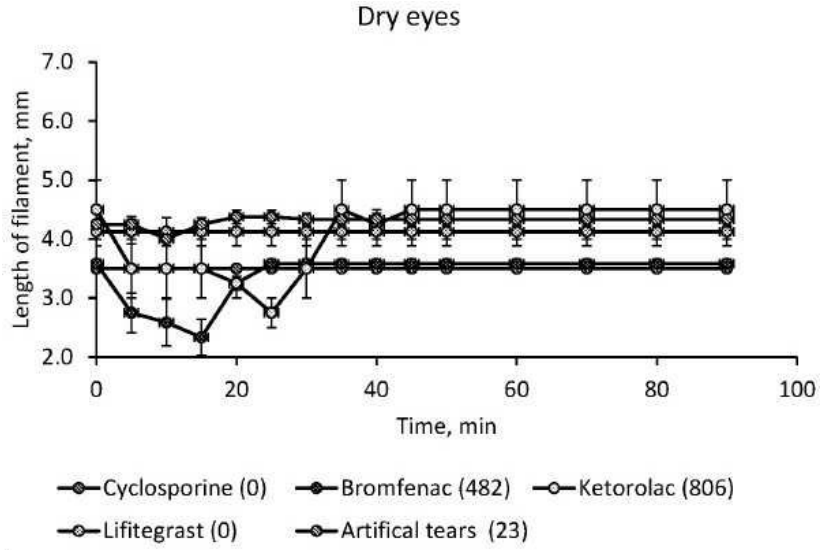
도면11b



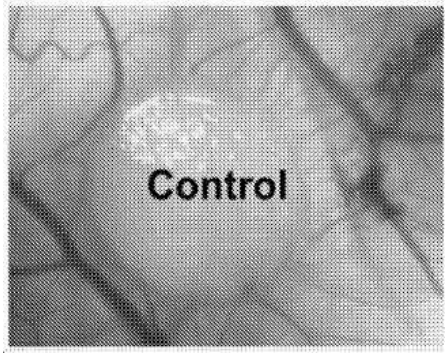
도면12a



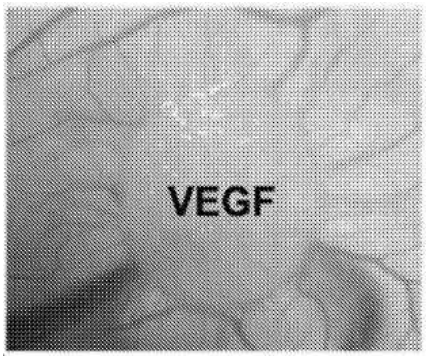
도면12b



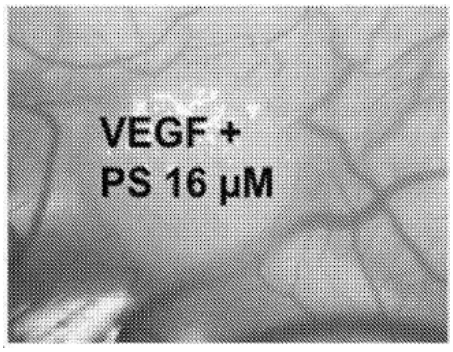
도면13a



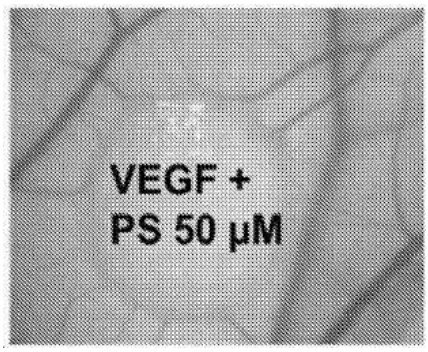
도면13b



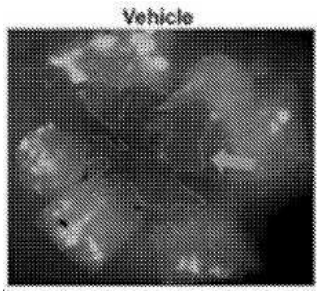
도면13c



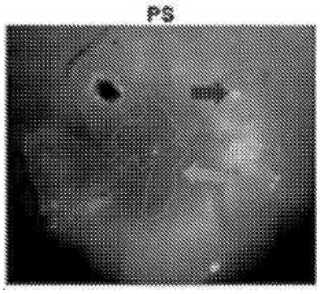
도면13d



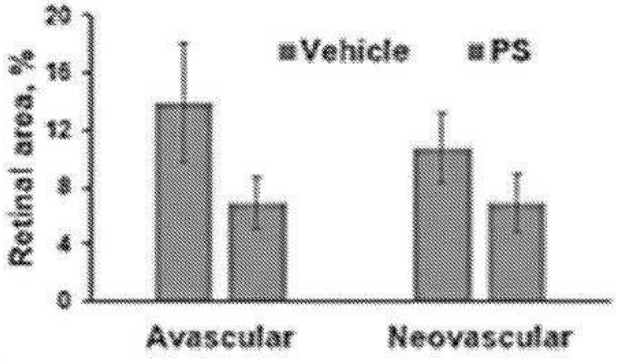
도면14a



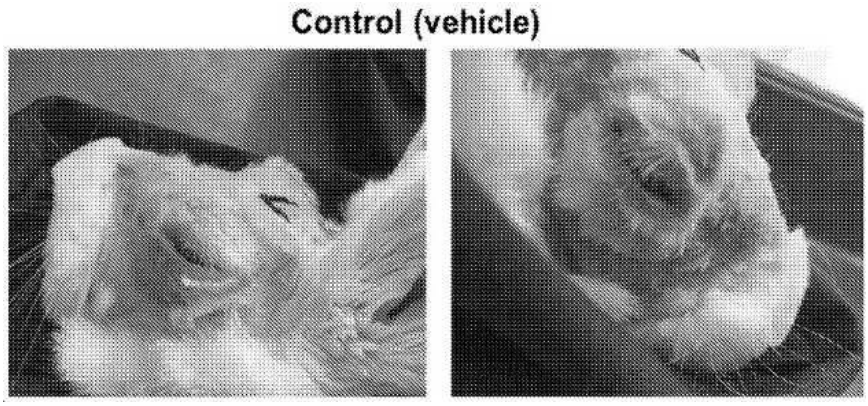
도면14b



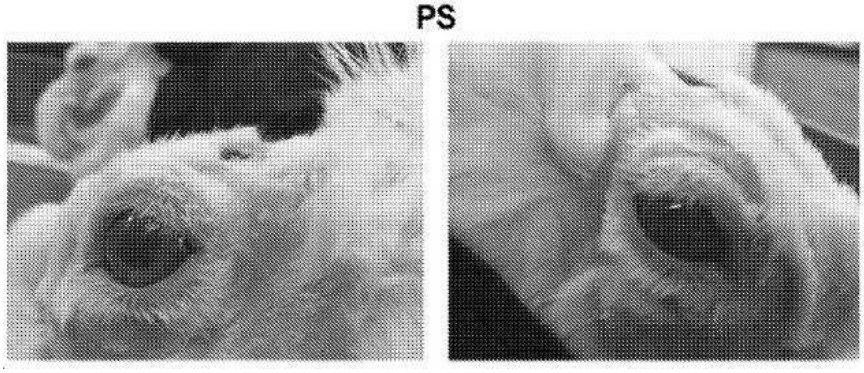
도면14c



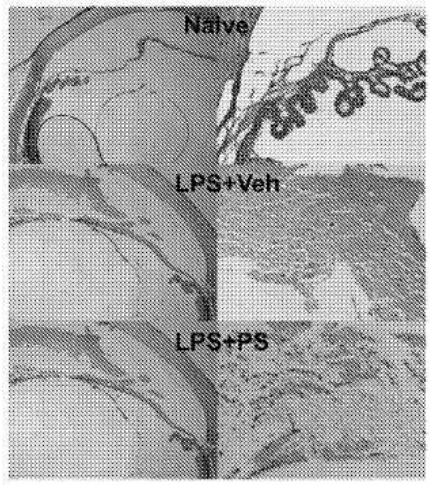
도면15a



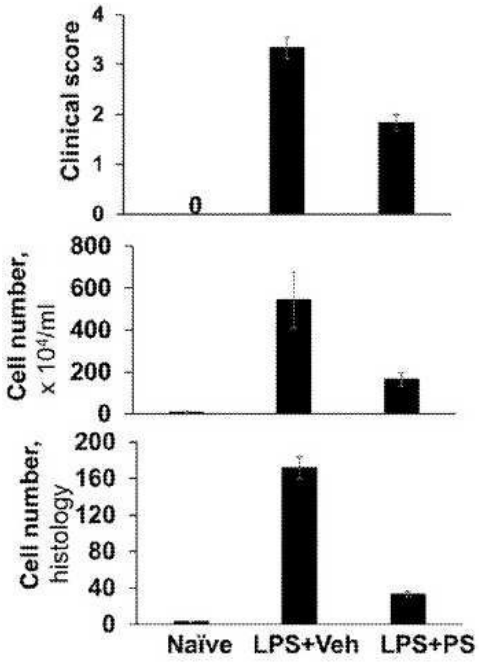
도면15b



도면16a


Naïve
LPS+Veh
LPS+PS

도면16b


Clinical score
0
1
2
3
4
0
Cell number, x 10⁴/ml
0
200
400
600
800
Cell number, histology
0
40
80
120
160
200
Naïve
LPS+Veh
LPS+PS

도면17

