



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0124924
(43) 공개일자 2024년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
A61K 31/58 (2021.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/54 (2017.01) A61K 47/55 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01) A61P 27/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0024 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7020290
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월18일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/080164
- (87) 국제공개번호 WO 2023/092087
국제공개일자 2023년05월25일
- (30) 우선권주장
63/281,052 2021년11월18일 미국(US)

- (71) 출원인
아이디어 바이오, 엘엘씨
미국 27517 노스캐롤라이나 채플힐 캐리 59501
- (72) 발명자
가르시아, 안드레스
미국 27517 노스캐롤라이나 채플힐 캐리 59501
리우, 선페이
미국 27517 노스캐롤라이나 채플힐 캐리 59501
- (74) 대리인
양영준, 이상남

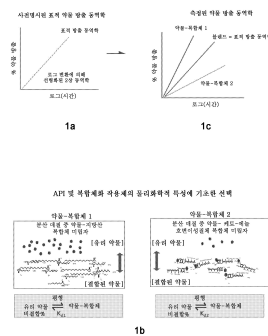
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 유리체내 코르티코스테로이드 연장 방출 임플란트 및 사용 방법

(57) 요약

본산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 (예컨대, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세트나이드) 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 불규칙한 형상의 미립자 지방산 또는 케토-에놀 호변이성질체 복합체화 작용제를 포함하는 코르티코스테로이드 조성물로서, 하나 이상의 약물 방출 상을 포함하는 방출 프로파일을 갖는 코르티코스테로이드 조성물. 상기 조성물은 체내에서 1 내지 12개월 초과 동안 임상적으로 유용한 수준의 코르티코스테로이드를 방출할 수 있는 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물이다. 본원에서는 또한 상기 조성물을 형성하는 방법 및 상기 조성물을 사용하는 방법도 기술한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 47/541 (2017.08)
A61K 47/542 (2017.08)
A61K 47/551 (2017.08)
A61K 47/6903 (2017.08)
A61K 9/0092 (2021.05)

명세서

청구범위

청구항 1

코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물로서, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 지방산, 또는 케토-에놀 호변 이성질체를 형성할 수 있는 유기 화합물 중 하나이고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세토니드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 포화 지방산 메틸 에스테르, 불포화 지방산 메틸 에스테르, 포화 지방산 에틸 에스테르, 불포화 지방산 에틸 에스테르 중 적어도 하나를 포함하는 소수성 액체 오일인 다상 콜로이드성 현탁액 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 복합체화 작용제가 스테아르산마그네슘을 포함하는 지방산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 복합체화 작용제가 토코페롤 화합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 복합체화 작용제가 스테아르산마그네슘 및 토코페롤 화합물 둘 모두를 포함하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 복합체화 작용제가 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤을 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하나 이상의 복합체화 작용제가 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤을 포함하고, 분산 매질이 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 분산 매질이 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물이 눈 내부 및 눈 주위에 직접 주사하기 위해 구성된 유동성 페이스트 또는 볼루스 임플란트로서 제제화된 것인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물이 18 게이지 내지 32 게이지의 주사기 바늘을 통해 눈 내부 및 눈 주위에 주사하기 위한, 2 mm 이상의 튜브 임플란트로 제제화된 것인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물이 중공 튜브로 구성되고, 중공 튜브가 다상 콜로이드성 현탁액

조성물의 표면 침식을 중공 튜브의 개방 말단에서 노출된 표면적으로 제한하는 하나 이상의 개방 말단을 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 중공 튜브가 침식성이고, 생분해성 또는 생체흡수성 중합체: 폴리락티드 (PLA), 폴리-L-락티드 (PLLA), 폴리-D-락티드 (PDLA), 폴리-DL 락티드 (PDLLA), 폴리글리콜리드 (PGA), 폴리 (락트산 코-글리콜산) (PLGA), PLA 및 PGA의 다른 공중합체, 또는 그의 조합으로 구성된 것인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 생분해성 중공 튜브가 분자량이 150,000 내지 300,000 달톤인 PLGA 중합체로 구성되고, 대략 70-95% L (락트산/락티드) 및 5-30% G (글리콜산/글리콜리드)로 형성된 것인 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물이 약 10 중량% 내지 60 중량%의 코르티코스테로이드 약물 물질을 포함하고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제가 약 1 중량% 내지 50 중량%의 스테아르산마그네슘 및 약 1 중량% 내지 50 중량%의 알파-토코페롤을 포함하고, 여기서 분산 매질이 1 중량% 내지 90 중량%의 메틸 도데카노에이트를 포함하는 것인 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 코르티코스테로이드 약물 물질이 플루오시놀론, 텍사메타손, 트리암시놀론 또는 그의 염 또는 유도체인 조성물.

청구항 15

분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물로서, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 지방산, 또는 케토-에놀 호변이성질체를 형성하는 유기 화합물 중 하나이고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세트나이드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 포화 지방산 메틸 에스테르, 불포화 지방산 메틸 에스테르, 포화 지방산 에틸 에스테르, 불포화 지방산 에틸 에스테르 중 적어도 하나를 포함하는 소수성 액체 오일인 다상 콜로이드성 현탁액 조성물.

청구항 16

코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물로서, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤 중 적어도 하나를 포함하고;

여기서, 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세트나이드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 라우레이트인 다상 콜로이드성 현탁액 조성물.

청구항 17

분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물로서, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산마

그네슘 및 알파-토코페롤을 포함하고;

여기서, 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세토니드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 라우레이트인 다상 콜로이드성 현탁액 조성물.

청구항 18

코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물로서,

여기서, 코르티코스테로이드 약물 물질은 약 10 중량% 내지 60 중량%의 플루오시놀론, 텍사메타손, 트리암시놀론 또는 그의 염 또는 유도체이고,

여기서, 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 약 1 중량% 내지 50 중량%의 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤 중 적어도 하나이고,

추가로, 여기서 분산 매질은 1 중량% 내지 90 중량%의 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성 액체 오일인 다상 콜로이드성 현탁액 조성물.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물이 눈 내부 및 눈 주위에 직접 주사하기 위해 구성된 유동성 페이스트 또는 볼루스 임플란트로서 제제화된 것인 조성물.

청구항 20

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물이 18 게이지 내지 32 게이지의 주사기 바늘을 통해 눈 내부 및 눈 주위에 주사하기 위한, 2 mm 이상의 튜브 임플란트로 제제화된 것인 조성물.

청구항 21

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물이 중공 튜브 내에 있고, 중공 튜브가 다상 콜로이드성 현탁액 조성물의 표면 침식을 중공 튜브의 개방 말단에서 노출된 표면적으로 제한하는 하나 이상의 개방 말단을 포함하는 것인 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 중공 튜브가 침식성이고, 생분해성 또는 생체흡수성 중합체: 폴리락티드 (PLA), 폴리-L-락티드 (PLLA), 폴리-D-락티드 (PDLA), 폴리-DL 락티드 (PDLLA), 폴리글리콜리드 (PGA), 폴리 (락트산-글리콜산) (PLGA), PLA 및 PGA의 다른 공중합체, 또는 그의 조합으로 구성된 것인 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 생분해성 중공 튜브가 분자량이 150,000 내지 300,000 달톤인 PLGA 중합체로 구성되고, 대략 70-95% L (락트산/락티드) 및 5-30% G (글리콜산/글리콜리드)로 형성된 것인 조성물.

청구항 24

분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물로서,

여기서, 코르티코스테로이드 약물 물질은 약 10 중량% 내지 60 중량%의 플루오시놀론, 텍사메타손, 트리암시놀론 또는 그의 염 또는 유도체이고,

여기서, 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유,

가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 약 1 중량% 내지 50 중량%의 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤을 포함하고,

추가로, 여기서 분산 매질은 1 중량% 내지 90 중량%의 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성 액체 오일인 다상 콜로이드성 현탁액 조성물.

청구항 25

코르티코스테로이드 약물 물질을 함유하는 다상 콜로이드성 현탁액을 유리체액으로, 방수로, 맥락막상 공간으로, 망막 아래로, 결막 아래로, 테논낭 밑으로, 또는 안와 조직으로 중 하나 이상으로 눈에 투여하여 1개월 이상 동안 안구 조직 내에서 조직 1 g당 1 ng 내지 999 μg 범위의 치료 수준의 코르티코스테로이드 약물 물질의 지속 방출을 생성하는 단계를 포함하는, 눈의 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액이 코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤 중 하나이고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트나이드 중 임의의 것으로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성 액체 오일인 방법.

청구항 27

다상 콜로이드성 현탁액으로부터 치료 유효량의 코르티코스테로이드 약물 물질을 투여하는 단계를 포함하는 눈의 장애 또는 질환을 치료하는 방법으로서, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트나이드 중 하나 이상이고; 여기서 투여하는 단계는 제1 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제1 복합체, 및 제2 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제2 복합체를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액을 눈에 주사하는 것을 포함하고, 여기서 각 약물 물질-복합체의 미립자는 소수성 분산 매질 내에서 혼합되어 다상 콜로이드성 현탁액을 형성하여 다상 콜로이드성 현탁액으로부터 코르티코스테로이드 약물 물질의 확산을 제한함으로써 치료 유효량의 코르티코스테로이드가 1개월 이상 동안 눈 조직으로 방출되는 것인 방법.

청구항 28

치료 시작시 코르티코스테로이드 약물 물질을 함유하는 다상 콜로이드성 현탁액을 대상체의 눈에 전달하는 단계를 포함하고, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트나이드 중 하나 이상을 포함하고;

여기서, 코르티코스테로이드 약물 물질은, 초기 버스트 상 및 정상 상태 방출 속도로 약물을 방출하는 후속 상을 포함하는 2개 이상의 상으로 방출되고, 여기서 초기 버스트 상 속도는 정상 상태 방출 속도보다 크고, 추가로, 여기서 초기 버스트 상은 치료 시작으로부터 약 2-6주 동안 연장되고, 후속 상은 초기 버스트 상의 종료로부터 1개월 이상 동안 연장되는 것인, 연장 방출 약물 전달 시스템의 제제의 유리체내 또는 안구주위 주사에 의해 지속적인 망막 및 망막 색소 상피 (RPE) 조직 수준의 활성 약물을 생성하는, 대상체에서 시력 상실을 치료하는 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 당뇨병성 망막병증 및 당뇨병성 황반 부종을 치료하는 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, 버스트 상 속도가 정상 상태 방출 속도보다 크고, 추가로, 여기서 초기 버스트 상은 치료 시작으로부터 약 2-6주 동안 연장되고, 후속 상은 초기 버스트 상의 종료로부터 1개월 이상 동안 연장되는 것인 방법.

청구항 31

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 낭포 황반 부종을 치료하는 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 안내 염증 및 포도막염을 치료하는 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 연령 관련 황반 변성 (AMD), 색소성 망막염 (RP), 녹내장, 시신경병증을 비롯한 망막 및 시신경 질환을 치료하는 방법, 또는 망막/또는 시신경의 신경보호 방법을 포함하는 것인 방법.

청구항 34

환자에게 코르티코스테로이드 약물 물질을 함유하는 다상 콜로이드성 현탁액을 투여하여 1개월 이상 동안 환자 조직 내에서 조직 1 g당 1 ng 내지 999 µg 범위의 치료 수준의 코르티코스테로이드 약물 물질을 지속 방출하는 단계를 포함하고, 여기서 다상 콜로이드성 현탁액은 관절내 주사, 피하 주사, 근육내 주사 및 안내 주사 중 하나 이상에 의해 전달되는 것인, 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 다상 콜로이드성 현탁액이 코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에 비공유, 가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤 중 하나이고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트나이드 중 임의의 것으로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성 액체 오일인 방법.

청구항 36

제1 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제1 복합체, 및 제2 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제2 복합체를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액을 관절내 주사, 피하 주사, 근육내 주사 및 안내 주사 중 하나 이상에 의해 전달하는 단계로서, 여기서 각 약물 물질-복합체의 미립자는 소수성 분산 매질 내에서 혼합되어 다상 콜로이드성 현탁액을 형성하여 다상 콜로이드성 현탁액으로부터 코르티코스테로이드 약물 물질의 확산을 제한하는 것인 단계; 및

다상 콜로이드성 현탁액으로부터 치료 유효량의 코르티코스테로이드 약물 물질을 조직으로 방출하는 단계로서, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트나이드 중 하나 이상인 단계를 포함하고;

이에 의해, 치료 유효량의 코르티코스테로이드가 1개월 이상 동안 조직으로 방출되는 것인,

장애 또는 질환을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 특허 출원은 2021년 11월 18일 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/281,052 (발명의 명칭 "INTRAVITREAL CORTICOSTEROID EXTENDED RELEASE IMPLANT AND METHODS OF USE")에 대한 우선권을 주장하고, 상기 특허 가출원은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] **참조에 의한 인용**

[0004] 본 명세서에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 명시된 것과 동일한 정도로 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

배경기술

[0005] 당뇨병성 망막병증 (DR)은 20-74세 성인의 시력 상실의 주요 원인이다. 1990년부터 2010년까지 DR은 예방가능한 실명의 5번째 가장 흔한 원인이자 중등도 내지 중증의 시각 장애의 5번째 가장 흔한 원인으로 선정되었다. 2010년에는 전 세계 당뇨병을 앓는 약 2억 8,500만 명 중 1/3 초과는 DR 징후를 보이며, 이들 중 1/5은, 중증 비증식성 DR 또는 증식성 DR로 정의되는 시력을 위협하는 당뇨병성 망막병증, 또는 DME 존재로 고통받고 있다.

[0006] 당뇨병성 안구 질환은 전형적으로 비증식성 당뇨병성 망막병증 (NPDR)으로 시작하여 증식성 당뇨병성 망막병증 (PDR)이 되기 전에 경도에서 중등도로, 중증 NPDR로 진행될 수 있다. DR의 어느 단계에서든 환자는 황반 혈관 누출로 인해 황반 및/또는 중심와가 팽창하는 당뇨병성 황반 부종 (DME)으로 고통받을 수 있다. 망막 허혈이 혈관신생을 유발하는 PDR 환자는 시각적으로 장애가 되는 유리체 출혈 및/또는 눈이 먼 견인 망막 박리를 경험한다. DME 환자는 치료하지 않을 경우 영구적인 중심 시력 상실을 경험한다.

[0007] DR 및 DME의 발병기전은 저산소증/허혈 및 염증성 생물학적 성질 모두를 포함하는 다인성이다. 많은 실험실의 광범위한 연구 뿐만 아니라, 인간에서의 무작위 임상 시험을 통해 염증이 DR/DME의 주요 병원성 인자인 것으로 나타났고, 코르티코스테로이드 약물이 DR 및 DME 둘 모두의 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0008] 당뇨병을 앓는 환자는 흔히 생산 연령이며, 이들 질환의 많은 합병증을 경험하는데, 이는 생산 연령 환자에게 특히 부담이 되고, 흔히 의료 요법에 대한 환자의 불량한 순응도를 초래하는 극도로 높은 의료 부담을 초래한다.

[0009] 유리체내 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제 및 코르티코스테로이드 요법은 DME 치료용으로 전 세계적으로 승인받은 상태이다. 항-VEGF 요법은 일반적으로 중심부 DME에 효과적이지만, 항-VEGF로 처리된 DME가 있는 눈의 상당 부분은 20/20의 시력 또는 망막 비후의 완전한 해소를 달성하지 못한다. 추가로, 항-VEGF 요법은 치료 효과를 실현하기 위해 빈번한 주사를 필요로 한다. 따라서, 항-VEGF에 대한 대안 및 DR 및 DME와 연관된 환자 치료 부담을 경감시킬 수 있는 연장 방출 약물 둘 모두에 대한 의학적 요구는 충족되지 않은 상태로 남아있다. 코르티코스테로이드 요법은 항-VEGF 요법에 의해 표적화되지 않는 DME의 더 광범위한 염증 성분을 표적화하고, 항-VEGF 요법에 반응하지 않는 환자들 사이에 특히 유용할 수 있다는 것이 입증될 수 있다.

[0010] DR 및 DME 이외에도, 여러 다른 안구 병태는 지속 방출 코르티코스테로이드 약물 투여에 의해 호전될 수 있다. DME와 유사하게, 중심 망막 정맥 폐쇄 (CRVO) 및 분지 망막 정맥 폐쇄 (BRVO) 둘 모두 포함하는 망막 정맥 폐쇄 (RVO)는 흔히 유리체내로 주사되는 약물로 치료된다. 유리체내 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제 및 코르티코스테로이드 요법은 RVO 치료용으로 전 세계적으로 승인을 받은 상태이다. 항-VEGF가 제1선이지만, RVO 환자 중 상당 부분은 코르티코스테로이드 약물에도 반응하며, 일부 경우에서, 항-VEGF 요법에 잘 반응하지 않는 RVO는 코르티코스테로이드 약물로 효과적으로 치료될 수 있다.

[0011] 눈에서 이환되는 염증성 병태, 및 특히 후안부에서 이환되는 염증성 병태는 흔히 유리체내 또는 안구주위 코르티코스테로이드로 치료된다. 상기 병태로는 수술 후 염증, 낭포 황반 부종 (CME), CME를 동반한 포도막염 및 다른 형태의 후방 포도막염을 포함한다. 코르티코스테로이드 약물은 수술 후 CME 및 CME를 동반한 비감염성 포도막염 치료용으로 전 세계적으로 승인을 받은 상태이다. 이러한 경우, 코르티코스테로이드 약물은 빠른 작용 개시를 제공하고, 안내 염증 및 동반 CME를 제어하는 데 효과적이다.

발명의 내용

[0012] 본원에서는 코르티코스테로이드의 연장 방출 조성물을 포함하는 조성물, 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물

을 형성하는 방법 및 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물을 사용하는 방법을 기술한다. 상기 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물은 체내에서 1 내지 12개월 초과 동안 임상적으로 유용한 수준의 코르티코스테로이드를 방출할 수 있는 다상 방출 프로파일을 갖는 다상 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물일 수 있다.

[0013] 일반적으로, 이러한 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물은 분산 매질 중 코르티코스테로이드 및 지방산의 복합체 뿐만 아니라, 또한 분산 매질 내에 코르티코스테로이드 및 케토-에놀 호변이성질체의 복합체를 포함한다. 상기 조성물은 예컨대, 눈의 유리체와 같은 신체 내로 이식될 때, 코르티코스테로이드에 대해 특히 바람직한 방출 동역학적 성질을 가져올 수 있다. 코르티코스테로이드 및 지방산 복합체의 일부로 사용될 수 있는 지방산의 예로는 C4-C30 지방산을 포함한다. 상기 지방산은 포화 또는 불포화 (예컨대, 단일 불포화 또는 다중 불포화) 일 수 있다. 상기 지방산은 또한 중성이거나, 또는 염 (예컨대, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 등)으로 제조될 수도 있다. 예를 들어, 지방산은 지질수 (예컨대, 탄소수)가 C14 내지 C20, 또는 C14 내지 C18인 지방산 (예컨대, 테트라데칸산, 펜타데칸산, (9Z)-헥사데센산, 헥사데칸산, 헵타데칸산, 옥타데칸산, (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔산, (9Z,12Z,15Z)-옥타데카-9,12,15-트리엔산, (6Z,9Z,12Z)-옥타데카-6,9,12-트리엔산, (5E,9E,12E)-옥타데카-5,9,12-트리엔산, (6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-6,9,12,15-테트라엔산, (Z)-옥타데카-9-엔산, (11E)-옥타데카-11-엔산, (E)-옥타데카-9-엔산, 노나데칸산, 에이코산산 등 중 하나 이상)일 수 있다. 일부 예에서, 지방산은 C14 내지 C20의 비분지형 지방산일 수 있다. 일부 예에서, 지방산은 포화 지방산 (예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 미리스트산 (테트라데칸산), 팔미트산 (헥사데칸산), 스테아르산 (옥타데칸산), 아라키드산 (에이코산산))일 수 있다. 사용될 수 있는 케토-에놀 호변이성질체의 예로는 토코페롤 화합물 또는 토코페롤 유도체 (예컨대, 알파-토코페롤, 알파-토코페롤 아세테이트, DL-알파-토코페롤 아세테이트, 알파-토코페롤 숙시네이트, 13-히드록시-알파-토코페롤, 알파-토코페롤 포스페이트, 알파-토코페롤 메틸 에테르, 베타-토코페롤, 델타-토코페롤, 감마-토코페롤, 데히드로-감마-토코페롤, 13-히드록시-감마-토코페롤, 토코페롤 칼슘 숙시네이트 등), 단당류 (예컨대, D-글루코스, 알도스 등), 미세결정질 셀룰로스, 페놀 화합물, 퀴논 화합물, 리보핵산 화합물을 포함한다. 소수성 오일 분산 매질의 예로는 포화 지방산 메틸 에스테르, 예컨대: 메틸 아세테이트, 메틸 프로피오네이트, 메틸 부티레이트, 메틸 펜타노에이트, 메틸 헥사노에이트, 메틸 헵타노에이트, 메틸 옥타노에이트, 메틸 노나노에이트, 메틸 데카노에이트 메틸 운데카노에이트 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트), 메틸 트리데카노에이트 메틸 테트라데카노에이트 메틸 9(Z)-테트라데세노에이트, 메틸 펜타데카노에이트 메틸 헥사데카노에이트 메틸 헵타데카노에이트 메틸 옥타데세노에이트, 메틸 노나데카노에이트 메틸 에이코사노에이트, 메틸 헤네이코사노에이트, 메틸 도코사노에이트, 메틸 트리코사노에이트 등을 포함한다. 코르티코스테로이드 및 지방산 복합체의 일부로 사용될 수 있는 지방산은 또한 포화 지방산 에틸 에스테르, 예컨대: 에틸 아세테이트, 에틸 프로피오네이트, 에틸 부티레이트, 에틸 펜타노에이트, 에틸 헥사노에이트, 에틸 헵타노에이트, 에틸 옥타노에이트, 에틸 노나노에이트, 에틸 데카노에이트 에틸 운데카노에이트 에틸 도데카노에이트 (에틸 라우레이트), 에틸 트리데카노에이트 에틸 테트라데카노에이트 에틸 9(Z)-테트라데세노에이트, 에틸 펜타데카노에이트 에틸 헥사데카노에이트 에틸 헵타데카노에이트 에틸 옥타데세노에이트, 에틸 노나데카노에이트 에틸 에이코사노에이트, 에틸 헤네이코사노에이트, 에틸 도코사노에이트, 에틸 트리코사노에이트 등을 포함할 수 있다. 코르티코스테로이드 및 지방산 복합체의 일부로 사용될 수 있는 지방산은 또한 메틸 10-운데세노에이트, 메틸 11-도데세노에이트, 메틸 12-트리데세노에이트, 메틸 9(E)-테트라데세노에이트, 메틸 10(Z)-펜타데세노에이트, 메틸 10(E)-펜타데세노에이트, 메틸 14-펜타데세노에이트, 메틸 9(Z)-헥사데세노에이트, 메틸 9(E)-헥사데세노에이트, 메틸 6(Z)-헥사데세노에이트, 메틸 7(Z)-헥사데세노에이트, 메틸 11(Z)-헥사데세노에이트를 비롯한, 불포화 지방산 에스테르 뿐만 아니라, 메틸 트리코세노에이트 분자 엔티터를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 불포화 메틸 및 에틸 에스테르를 포함할 수 있다.

[0014] 예를 들어, 본원에서는 연장 방출 코르티코스테로이드 제제, 상기 연장 방출 코르티코스테로이드 제제를 제조하는 방법, 및 상기 연장 방출 코르티코스테로이드 제제를 사용하여 그를 필요로 하는 환자를 치료하는 방법으로, 여기서 연장 방출 코르티코스테로이드는 (제한하는 것은 아니지만) 합성 히드로코르티손 유도체, 예컨대, 플루오시놀론 아세토니드를 포함하는, 히드로코르티손 유도체인 것을 기술한다.

[0015] 예를 들어, 본원에서는 스테아르산마그네슘과 복합체화되고, 추가로 알파-토코페롤과 복합체화된, 여러 임상적으로 유용한 코르티코스테로이드 약물 (예컨대, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 텍사메타손 유리 염기, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세토니드)의 연장 방출 제제로서, 여기서 상기 복합체화된 코르티코스테로이드 약물은 메틸 라우레이트 분산 매질 내에서 복합체화되는 것을 기술한다. 일부 예에서, 상기 연장 방출 제제는 혼합되고, 예컨대, 눈 내로, 예컨대, 눈의 유리체 내로 주사하기 위한 PLGA 공중합체로 구성된 생체침식성 튜브 임플란트에 로딩될 수 있다. 연장 방출 제제는 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄, 안구 염증/포도막염, 및 연령 관련 황반 변성

중 하나 이상을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 상기 조성물은 대략 1-12개월 이상 동안 플루오시놀론 아세토니드를 방출할 수 있다.

[0016] 따라서, 본원에서는 치료 유효 농도의 코르티코스테로이드 약물의 지속 투여에 의해 호전되는 병태를 치료하기 위한 물질의 조성물, 제제, 및 이를 제조하고 사용하는 방법을 기술한다. 코르티코스테로이드 약물은 염증을 감소시키고, 내피 장벽 기능을 증진시킴으로써 작용하는 것으로 알려져 있으며, 이는 혈관 누출 또는 망막 또는 황반 부종을 포함하는 다양한 안구 병태에 유익한 효과이다. 혈관 누출 및 다른 유해한 영향을 초래하는 염증은 당뇨병성 안구 질환, 예컨대, 당뇨병성 황반 부종 (DME) 및 당뇨병성 망막병증 (DR) 뿐만 아니라, 눈 후안부의 다수의 다른 질환의 주요 원인인 것으로 알려져 있다. 본원에 기술된 코르티코스테로이드 요법은 당뇨병성 안구 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0017] DR 및 DME 이외에도, 본원에 기술된 코르티코스테로이드 요법은 RVO, 수술 후 CME, 포도막염 및 포도막염 CME를 비롯한, 여러 다른 안구 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0018] 본원에 기술된 조성물, 제제 및 방법은 구체적으로 유리체내 (IVT) 또는 안구주위 투여용으로 제제화된 코르티코스테로이드 약물을 포함한다. 상기 제제는 구체적으로 다중 코르티코스테로이드 약물의 연장 방출이 가능하도록 디자인되고, 제조된다. 상기 제제는 다양한 치료 목표를 달성하는 데 바람직할 수 있는 다양한 약물 방출 프로파일이 가능하도록 추가로 조작될 수 있다.

[0019] 추가로, 상기 코르티코스테로이드 (이는 본원에서 일반적으로 "약물" 또는 "약물 작용제"로 지칭될 수 있다)는 복합체화 시스템 화학에 기초하는, 본원에 기술된 바와 같은 신규한 연장 방출 약물 전달 시스템 ("XRDDS")과 조합하여 제제화될 수 있다. 상기 XRDDS에서, 하나 이상의 복합체화 작용제(들)는 코르티코스테로이드와 비공유적으로 복합체화되고; 약물-복합체화 작용제의 상대적 결합력은 특정 방출 검정법에서 결합된 약물 작용제 (예컨대, 코르티코스테로이드) 대비 비결합 약물 작용제의 비로 정의되는 K_d 로 측정될 수 있는 바, 복합체화 작용제의 특정 조합을 선택하고, 구성하여 표적화된 방출 동역학적 성질을 달성할 수 있다. 복합체화 작용제와 약물 작용제의 비공유 복합체화는 "약물-복합체" 미립자를 형성하고; 이어서, 하나 이상의 "약물-복합체" 세트는 조합되고, 선택된 분산 매질 내에서 분산될 수 있다. 약물 작용제 및 연장 방출 약물 전달 시스템 (하나 이상의 복합체화 작용제 포함)의 조합은 본원에서 연장 방출 조성물 또는 제제 (이는 또한 본원에서 "CS XR" 또는 연장 방출 코르티코스테로이드로도 지칭)로 지칭될 수 있으며, 이는 당뇨병성 황반 부종 (DME), 당뇨병성 망막병증 (DR), 및/또는 망막 정맥 폐쇄 (RVO), 포도막염, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 및 다른 망막, 시신경, 및 "눈 후부" 질환을 치료하기 위해 유리체내 또는 안구주위 투여 경로에 적용될 수 있다.

[0020] "CS XR"의 코르티코스테로이드 약물 작용제 ("약물") 및 제제는 방출에 대한 시험관내 연구에 의해, 및 독성학, 약동학적 성질 (PK) 및 효능에 대한 생체내 연구에 의해 특징화되었다. 코르티코스테로이드 약물은 XRDDS에 혼입되어 CS XR 제제를 생성할 때, 단일 유리체내 또는 안구주위 주사로 1개월 이상 동안, 그러나, 전형적으로는 대략 6개월 이상 동안 당뇨병성 안구 질환 및 다른 병태 치료에서 효과적인 것으로 알려진 조직 수준을 충족하거나, 또는 초과하는 유리체 및 망막 농도의 코르티코스테로이드 약물을 제공할 수 있다.

[0021] 예를 들어, 본원에서는 안구 병태 (예컨대, DME, RVO, CME)를 치료하는 것을 포함하여 코르티코스테로이드 요법에 의해 호전되는 병태를 치료하기 위한 물질의 조성물, 제제, 사용 방법을 기술한다.

[0022] 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 유리 염기, 및 트리암시놀론 아세토니드를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 코르티코스테로이드 약물이 코르티코스테로이드 약물과 비공유 상호작용 (또는 복합체)을 형성하는 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는, 기술된 연장 방출 약물 전달 시스템 (이는 또한 본원에서 연장 방출 약물 전달 매트릭스, 또는 연장 방출 약물 전달 조성물로도 지칭) 내에 혼입될 수 있다. 체내에 이식될 때, XRDDS에 혼입된 코르티코스테로이드 약물인, CS XR (연장 방출 코르티코스테로이드 조성물)로도 지칭되는 상기 조합물은 임플란트로부터 조직으로의 코르티코스테로이드 약물의 방출을 제한하고, 제어하도록 특별히 디자인되고, 제제화된다. 연장 방출 약물 전달 시스템으로부터의 활성 약물 (코르티코스테로이드)의 방출은 부분적으로 연장 방출 약물 전달 시스템 임플란트 표면으로의 코르티코스테로이드의 확산에 의존할 수 있다. 연장 방출 약물 전달 시스템의 조성물, 구체적으로, 특정 코르티코스테로이드 약물의 물리화학적 특성과 관련된 하나 이상의 복합체화 작용제의 선택은 1상, 2상 및 3상 방출을 포함하는 원하는 약물 방출 동역학적 프로파일을 달성하도록 의도적으로 디자인되고, 선택된다.

[0023] 1상 방출 프로파일은 임플란트의 수명 동안 단일의 일정한 약물 방출 속도에 의해 생성된다. 2상 방출 프로파일은 초기 "버스트"에 의해 생성되는데, 이 경우 상대적으로 높은 속도의 약물 방출이 있고, 이어서 더 느린 속

도로 장기간의 정상 상태 방출로 이어진다. 마지막으로, 3상 방출은 2상과 유사하지만 임플란트 수명이 끝날 때 추가로 약물 방출의 "버스트"가 이루어진다.

- [0024] XRDDS (CS XR)에 혼입된 코르티코스테로이드의 전체 조성물은 각각이 특정 미립자의 K_d 에 기초한 특정 방출 속도를 갖는 것인 "약물-복합체" 미립자로 이루어진 하나 이상의 세트에 구성되는 바, 복합 약물 방출 동역학적 프로파일은 XRDDS의 선택된 분산 매질 내에 혼입되고, 분산되는 약물-복합체 미립자의 개별 방출 속도를 통합하는 수확 공식에 의해 구체적으로 디자인되고, 맞춤화되고, 결정될 수 있다.
- [0025] 약물 전달 시스템 중의 복합체화 작용제(들)가 코르티코스테로이드와 복합체화되고, 선택된 분산 매질 내에 혼입되고, 분산되어 있는, CS XR로도 공지된, 생성된 연장 방출 약물 전달 시스템은 이어서, 예컨대, 유리체내 또는 안구주위 투여 경로를 위해, 예컨대, 질환 치료를 위하여 체내로 삽입될 수 있다.
- [0026] 예를 들어, 본원에서는 코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물로서, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 지방산, 또는 케토-에놀 호변이성질체를 형성할 수 있는 유기 화합물 중 하나이고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세토니드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 포화 지방산 메틸 에스테르, 불포화 지방산 메틸 에스테르, 포화 지방산 에틸 에스테르, 불포화 지방산 에틸 에스테르 중 적어도 하나를 포함하는 소수성 액체 오일인, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물을 기술한다.
- [0027] 일부 예에서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 지방산, 또는 케토-에놀 호변이성질체를 형성하는 유기 화합물 중 하나이고, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세토니드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 포화 지방산 메틸 에스테르, 불포화 지방산 메틸 에스테르, 포화 지방산 에틸 에스테르, 불포화 지방산 에틸 에스테르 중 적어도 하나를 포함하는 소수성 액체 오일이다.
- [0028] 예를 들어, 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 또는 그의 염 (예컨대, 스테아르산마그네슘)을 포함하는 지방산을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 하나 이상의 복합체화 작용제는 토크페롤 화합물을 포함한다. 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 또는 그의 염 및 토크페롤 화합물 둘 모두를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토크페롤을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토크페롤을 포함할 수 있고, 여기서 분산 매질은 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)이다.
- [0029] 분산 매질은 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함할 수 있다.
- [0030] 일부 예에서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 눈 내부 및 눈 주위에 직접 주사하기 위해 구성된 유동성 페이스트 또는 볼루스 임플란트로서 제제화된다. 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 18 게이지 내지 32 게이지의 주사기 바늘을 통해 눈 내부 및 눈 주위에 주사하기 위한, 2 mm 이상의 튜브 임플란트로 제제화될 수 있다. 일부 예에서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 중공 튜브로 제제화되고, 투여되며, 중공 튜브는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물의 표면 침식을 중공 튜브의 개방 말단에서 노출된 표면적으로 제한하는 하나 이상의 개방 말단을 포함한다. 중공 튜브는 침식성일 수 있고, 생분해성 또는 생체흡수성 중합체: 폴리락티드 (PLA), 폴리-L-락티드 (PLLA), 폴리-D-락티드 (PDLA), 폴리-DL 락티드 (PDLLA), 폴리글리콜리드 (PGA), 폴리 (락트산-글리콜산) (PLGA), PLA 및 PGA의 다른 공중합체, 또는 그의 조합으로 구성된다. 예를 들어, 생분해성 중공 튜브는 분자량이 150,000 내지 300,000 달톤인 PLGA 중합체로 구성될 수 있고, 대략 70-95% L (락트산/락티드) 및 5-30% G (글리콜산/글리콜리드)로 형성된다.
- [0031] 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 약 10 중량% 내지 60 중량%의 코르티코스테로이드 약물 물질을 포함할 수 있

고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 약 1 중량% 내지 50 중량%의 스테아르산마그네슘 및 약 1 중량% 내지 50 중량%의 알파-토코페롤을 포함하고, 여기서 분산 매질은 1 중량% 내지 90 중량%의 메틸 도데카노에이트를 포함한다.

[0032] 일반적으로, 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 텍사메타손, 트리암시놀론 또는 그의 염 또는 유도체일 수 있다.

[0033] 예를 들어, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함할 수 있고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산마그네슘 및 토코페롤 중 적어도 하나를 포함하고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세트나이드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 라우레이트이다.

[0034] 예를 들어, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함할 수 있고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산마그네슘 및 토코페롤을 포함하고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 및 트리암시놀론 아세트나이드 중 어느 하나로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 라우레이트이다.

[0035] 일부 예에서, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함하고, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 약 10 중량% 내지 60 중량%의 플루오시놀론, 텍사메타손, 트리암시놀론 또는 그의 염 또는 유도체이고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 약 1 중량% 내지 50 중량%의 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤 중 적어도 하나이고, 추가로, 여기서 분산 매질은 1 중량% 내지 90 중량%의 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성 액체 오일이다.

[0036] 언급한 바와 같이, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 눈 내부 및 눈 주위에 직접 주사하기 위해 구성된 유동성 페이스트 또는 볼루스 임플란트로서 제제화될 수 있다. 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 18 게이지 내지 32 게이지의 주사기 바늘을 통해 눈 내부 및 눈 주위에 주사하기 위한, 2 mm 이상의 튜브 임플란트로서 제제화될 수 있다. 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 중공 튜브로 제제화되고, 투여될 수 있으며, 중공 튜브는 다상 콜로이드성 현탁액 조성물의 표면 침식을 중공 튜브의 개방 말단에서 노출된 표면적으로 제한하는 하나 이상의 개방 말단을 포함한다. 중공 튜브는 침식성일 수 있고, 생분해성 또는 생체흡수성 중합체: 폴리락티드 (PLA), 폴리-L-락티드 (PLLA), 폴리-D-락티드 (PDLA), 폴리-DL 락티드 (PDLLA), 폴리글리콜리드 (PGA), 폴리 (락트산 코-글리콜산) (PLGA), PLA 및 PGA의 다른 공중합체, 또는 그의 조합으로 구성될 수 있다. 일부 예에서, 생분해성 중공 튜브는 분자량이 150,000 내지 300,000 달톤인 PLGA 중합체로 구성되고, 대략 70-95% L (락트산/락티드) 및 5-30% G (글리콜산/글리콜리드)로 형성된다.

[0037] 예를 들어, 다상 콜로이드성 현탁액 조성물은 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함할 수 있고, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 약 10 중량% 내지 60 중량%의 플루오시놀론, 텍사메타손, 트리암시놀론 또는 그의 염 또는 유도체이고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 약 1 중량% 내지 50 중량%의 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤을 포함하고, 여기서 분산 매질은 1 중량% 내지 90 중량%의 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성

액체 오일이다.

- [0038] 또한, 본원에서는 상기 조성물 중 임의의 것을 제제화하는 방법 및/또는 상기 조성물 중 임의의 것을 사용하여 하나 이상의 적응증을 치료하는 치료 방법을 기술한다. 예를 들어, 코르티코스테로이드 약물 물질을 함유하는 다상 콜로이드성 현탁액을 유리체액으로, 방수로, 맥락막상 공간으로, 망막 아래로, 결막 아래로, 테논낭 밑으로, 또는 안와 조직으로 중 하나 이상으로 눈에 투여하여 1개월 이상 동안 안구 조직 내에서 조직 1 g당 1 ng 내지 999 μ g 범위의 치료 수준의 코르티코스테로이드 약물 물질의 지속 방출을 생성하는 단계를 포함하는, 눈의 장애 또는 질환을 치료하는 방법.
- [0039] 다상 콜로이드성 현탁액은 코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함할 수 있고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤 중 하나이고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트오니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트오니드 중 임의의 것으로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성 액체 오일이다.
- [0040] 눈의 장애 또는 질환을 치료하는 방법은 다상 콜로이드성 현탁액으로부터 치료 유효량의 코르티코스테로이드 약물 물질을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트오니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트오니드 중 하나 이상이고; 여기서 투여하는 단계는 제1 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제1 복합체, 및 제2 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제2 복합체를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액을 눈에 주사하는 것을 포함하고, 여기서 각 약물 물질-복합체의 미립자는 소수성 분산 매질 내에서 혼합되어 다상 콜로이드성 현탁액을 형성하여 다상 콜로이드성 현탁액으로부터 코르티코스테로이드 약물 물질의 확산을 제한함으로써 치료 유효량의 코르티코스테로이드가 1개월 이상 동안 눈 조직으로 방출된다.
- [0041] 치료 시작시 코르티코스테로이드 약물 물질을 함유하는 다상 콜로이드성 현탁액을 대상체의 눈에 전달하는 단계를 포함하고, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세트오니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트오니드 중 하나 이상을 포함하고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은, 초기 버스트 상 및 정상 상태 방출 속도로 약물을 방출하는 후속 상을 포함하는 2개 이상의 상으로 방출되고, 여기서 초기 버스트 상 속도는 정상 상태 방출 속도보다 크고, 추가로, 여기서 초기 버스트 상은 치료 시작으로부터 약 2-6주 동안 연장되고, 후속 상은 초기 버스트 상의 종료로부터 1개월 이상 동안 연장되는 것인, 연장 방출 약물 전달 시스템의 제제의 유리체내 또는 안구주위 주사에 의해 지속적인 망막 및 망막 색소 상피 (RPE) 조직 수준의 활성 약물을 생성하는, 대상체에서 시력 상실을 치료하는 방법 또한 기술한다.
- [0042] 일부 예에서, 본 방법은 당뇨병성 망막병증 및 당뇨병성 황반 부종을 치료하는 방법을 포함할 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 버스트 상 속도는 정상 상태 방출 속도보다 클 수 있고, 추가로, 여기서 초기 버스트 상은 치료 시작으로부터 약 2-6주 동안 연장되고, 후속 상은 초기 버스트 상의 종료로부터 1개월 이상 동안 연장된다.
- [0043] 일부 예에서, 상기 방법은 낭포 황반 부종 치료 방법일 수 있다. 본 방법은 안내 염증 및 포도막염 치료 방법을 포함할 수 있다. 본 방법은 연령 관련 황반 변성 (AMD), 색소성 망막염 (RP), 녹내장, 시신경병증을 비롯한 망막 및 시신경 질환을 치료하는 방법, 또는 망막/또는 시신경의 신경보호 방법을 포함할 수 있다.
- [0044] 본원에서는 또한 환자에게 코르티코스테로이드 약물 물질을 함유하는 다상 콜로이드성 현탁액을 투여하여 1개월 이상 동안 환자 조직 내에서 조직 1 g당 1 ng 내지 999 μ g 범위의 치료 수준의 코르티코스테로이드 약물 물질을 지속 방출하는 단계를 포함하고, 여기서 다상 콜로이드성 현탁액은 관절내 주사, 피하 주사, 근육내 주사 및 안내 주사 중 하나 이상에 의해 전달되는 것인, 장애 또는 질환을 치료하는 방법도 기술한다.
- [0045] 다상 콜로이드성 현탁액은 코르티코스테로이드 약물 물질이 하나 이상의 약물 방출 상을 갖는 방출 프로파일을 갖도록 분산 매질 중에 혼합된 코르티코스테로이드 약물 물질 및 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함할 수 있

고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물 물질 또는 그의 염 또는 유도체에의 비공유, 가역적 결합에 의해 약물 코르티코스테로이드 약물 물질-복합체 미립자를 형성하는 불규칙한 형상의 미립자로서 제제화되고, 여기서 하나 이상의 복합체화 작용제는 스테아르산 (옥타데칸산) 또는 그의 염 및 알파-토코페롤 중 하나이고; 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드 중 임의의 것으로부터의 코르티코스테로이드 또는 그의 염 또는 유도체이고; 추가로, 여기서 분산 매질은 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트)를 포함하는 소수성 액체 오일이다.

[0046] 장애 또는 질환을 치료하는 방법은 제1 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제1 복합체, 및 제2 복합체화 작용제에 비공유 결합된 코르티코스테로이드 약물 물질의 제2 복합체를 포함하는 다상 콜로이드성 현탁액을 관절내 주사, 피하 주사, 근육내 주사 및 안내 주사 중 하나 이상에 의해 전달하고, 여기서 각 약물 물질-복합체의 미립자는 소수성 분산 매질 내에서 혼합되어 다상 콜로이드성 현탁액을 형성하여 다상 콜로이드성 현탁액으로부터 코르티코스테로이드 약물 물질의 확산을 제한하고; 다상 콜로이드성 현탁액으로부터 치료 유효량의 코르티코스테로이드 약물 물질을 조직으로 방출하고, 여기서 코르티코스테로이드 약물 물질은 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드 중 하나 이상이고; 이에 의해, 치료 유효량의 코르티코스테로이드가 1개월 이상 동안 조직으로 방출되는 것인 단계를 포함한다.

[0047] 본원에 기술된 모든 방법 및 기기는 임의의 조합으로 고려되며, 본원에 기술된 바와 같은 이점을 달성하기 위해 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 본원에 기술된 방법 및 기기의 특징 및 이점에 대해서는 예시적인 실시양태를 기술하는 하기 하기 상세한 설명, 및 첨부된 도면을 참조함으로써 더욱 잘 이해할 수 있게 될 것이다:

도 1a-1c는 이 특정 예에서, 본원에 기술된 바와 같이 플루오시놀론 아세토니드의 방출을 위한 연장 방출 약물 전달 시스템의 2상 방출 프로파일을 구성하는 한 방법을 포함하여, 복합체화 기반 연장 방출 약물 전달 시스템을 사용하여 약동학적 방출 프로파일에 대한 제제의 맞춤 디자인 접근법을 도시한 것이다. 도 1a는 플루오시놀론 아세토니드의 방출을 위한, 로그 변환에 의해 선형화된, 원하는 2상 동역학의 예를 도시한 것이다. 도 1b는 분산 매질 (예컨대, 메틸 라우레이트) 중 플루오시놀론 아세토니드 및 지방산 (예컨대, 스테아르산마그네슘)의 제1 복합체, 및 또한 메틸 라우레이트 분산 매질 중 플루오시놀론 아세토니드 및 케토-에놀 호변이성질체 (예컨대, 알파-토코페롤)의 제2 복합체를 포함하는, 플루오시놀론 아세토니드 ("약물")와 함께 사용되는 2개의 복합체화 성분을 도시한 것이다. 도 1c는 제1 약물 복합체 및 제2 약물 복합체 둘 모두를 포함하는 제제에 대한 실험적으로 결정된 방출 속도를 도시한 것이다.

도 2a는 약물 및 복합체화 작용제(들)의 상이한 제제가 시험관내에서 어떻게 특이적이고 상이한 방출 동역학을 생성하는지를 도시한 것으로, 여기서 각 제제의 약물 방출 동역학은 본 예에서는 2개의 상이한 복합체화 작용제의 비를 달리함으로써 예측가능한 방식으로 디자인되고, 조정된다. 제제 1은 더 짧은 기간의 방출 프로파일 (즉, 120일)을 나타내는 반면, 제제 2는 더 긴 기간 (즉, 210일)의 2상 방출 프로파일을 나타낸다. 도 2b는 주어진 약물 페이로드의 제제에서 복합체화 작용제의 비 및 비율을 달리하는 것이 예측가능한 방식으로 방출 동역학을 조정하는데 이용될 수 있다는 것을 도시한 것이다. 도 2b에서, 지방산과 복합체화된 플루오시놀론 아세토니드만을 함유하는 제제 1을 지방산과 복합체화된 플루오시놀론 아세토니드 및 케토-에놀 호변이성질체와 복합체화된 플루오시놀론 아세토니드를 가변적 비로 포함하는 제제 (제제 2 - 75%/25%; 제제 3 - 66%/33%; 제제 4 - 50%/50%)와 비교한다.

도 3a는 가속 용해 검정법에서 복합체화 작용제 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 다양한 비로 함유하는 플루오시놀론 아세토니드의 상이한 제제의 그래프이며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 플루오시놀론 아세토니드를 연장 방출할 수 있는지를 보여주는 것이다. 제제 1은 20% 플루오시놀론 아세토니드, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 플루오시놀론 아세토니드, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 플루오시놀론 아세토니드, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유한다. 도 3a는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 플루오시놀론 아세토니드)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방

출을 모의한 것이다.

도 3b는 가속 용해 검정법에서 복합체화 작용제 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 다양한 비로 함유하는 트리암시놀론 아세트니드의 상이한 제제의 그래프이며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 트리암시놀론 아세트니드를 연장 방출할 수 있는지를 보여주는 것이다. 제제 1은 20% 트리암시놀론 아세트니드, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 트리암시놀론 아세트니드, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 트리암시놀론 아세트니드, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유한다. 도 3b는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 트리암시놀론 아세트니드)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방출을 모의한 것이다.

도 3c는 가속 용해 검정법에서 복합체화 작용제 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 다양한 비로 함유하는 텍사메타손 유리 염기의 상이한 제제의 그래프이며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 텍사메타손 유리 염기를 연장 방출할 수 있는지를 보여주는 것이다. 제제 1은 20% 텍사메타손 유리 염기, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 텍사메타손 유리 염기, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 텍사메타손 유리 염기, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유한다. 도 3c는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 텍사메타손 유리 염기)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방출을 모의한 것이다.

도 3d는 가속 용해 검정법에서 복합체화 작용제 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 다양한 비로 함유하는 텍사메타손 포스페이트의 상이한 제제의 그래프이며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 텍사메타손 포스페이트를 연장 방출할 수 있는지를 보여주는 것이다. 제제 1은 20% 텍사메타손 포스페이트, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 텍사메타손 포스페이트, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 텍사메타손 포스페이트, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 포함한다. 도 3d는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 텍사메타손 포스페이트)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방출을 모의한 것이다.

도 4a 및 4b는 신규 XRDDS에서 플루오시놀론 아세트니드의 2개의 상이한 제제에 대한 우수한 시험관내 대 생체내 상관관계를 도시한 것이다. 도시된 곡선은 시험관내 방출 프로파일을 반영하는 반면, 원으로 표시된 개별 색상 점은 토끼 눈으로부터의 생체내 방출 데이터를 나타낸다.

도 5a는 방출된 활성 제약 성분 (API)의 비율(%)로서 상이한 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 방출 프로파일의 예를 도시한 것이다. 도 5a에서, 제제는 50.4% 스테아르산마그네슘 및 21.6% 알파-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 10% 총 코르티코스테로이드 API를 함유한다. 도 5b는 가속 용해 조건하에서 검정된, 도 5a에 제시된 것과 동일한 임플란트의 방출 프로파일을 보여주는 것으로, 데이터는 %API 방출로서 제시되어 있다. 가속 방출 검정 데이터는 장기 방출 데이터와 상관관계가 있으며, 이를 반복한다.

도 5c는 초기 버스트 방출 상 (30일째까지 페이로드의 10 내지 30%가 방출)에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상 방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 방출 속도 데이터를 도시한 것이다. 이러한 제제는 50.4% 스테아르산마그네슘 및 21.6% 알파-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 10% 총 코르티코스테로이드 API를 함유한다.

도 6a 및 6b는 각각 %API 방출 및 방출 속도 (ug/일)러 상이한 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 방출 프로파일의 예를 도시한 것이다. 도 6a에서, 제제는 44.8% 스테아르산마그네슘 및 19.2% 알파-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 20% 총 코르티코스테로이드 약물을 함유한다. 도 6b는 가속 용해 조건하에서 검정된, 도 6a에 제시된 것과 동일한 임플란트의 방출 프로파일을 보여주는 것으로, 데이터는 %API 방출로서 제시되어 있다. 가속 방출 검정 데이터는 장기 방출 데이터와 상관관계가 있으며, 이를 반복한다.

도 6c는 초기 버스트 방출 상 (30일째까지 페이로드의 10% 내지 50%가 방출)에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상

방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 방출 속도 데이터를 도시한 것이다. 이러한 제제는 44.8% 스테아르산마그네슘 및 19.2% 알과-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 20% 중 코르티코스테로이드 약물을 함유한다.

도 7a-7e는 코르티코스테로이드 약물과 비공유적으로 복합체화되는 하나 이상의 복합체화 작용제로 구성될 수 있는 연장 방출 약물 전달 시스템 중 임의의 것을 전달하기 위한 전달 형태 또는 양식의 예를 도시한 것이다. 도 7a는 연장 방출 코르티코스테로이드 제제가 주사용 반고체 페이스트로 제제화되는 볼루스 주사의 예를 보여주는 것이다. 도 7b는 연장 방출 코르티코스테로이드 제제가 코르티코스테로이드 약물 및 복합체화 작용제를 함유하는 물질로 충전된 생분해성 슬리브가 있는 튜브 임플란트로 제제화되는 예이다. 도 7c는 연장 방출 코르티코스테로이드 제제가 고체 상태의 특정 형상으로 몰딩되는 예 (예컨대, 고체 형태 임플란트)이다. 도 7d는 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 물질이 입자로 밀링된 후, 이어서, 주사 또는 투여용 상용성 비히클에 재현탁될 수 있는 예이다.

도 8은 볼루스 주사 또는 튜브 임플란트로서 연장 방출 코르티코스테로이드 제제를 눈에 주사하는 두 가지 방법을 도시한 것이다.

도 9a-9c는 볼루스 주사 (도 9b)에 의해 눈의 유리체 (도 9c)에 주사 (즉, 유리체내 주사, IVT)될 수 있는 유체 또는 페이스트 (도 9a)로 제제화된 연장 방출 코르티코스테로이드 제제를 도시한 것이다.

도 10a-10d는 방출을 위한 침식성/생분해성 데포 (예컨대, 튜브) 임플란트를 이용한 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 사용, 및 유리체내 주사에 의한 눈의 유리체 내로의 이식을 도시한 것이다.

도 11a 및 11b는 시험관내에서 코르티코스테로이드 약물의 유지를 비교한 것이다. (연장 방출 약물 전달 시스템 (XRDDS)에 제제 없이) 결정으로 튜브에 패키징된 약물은 매질로 빠르게 방출되는 반면 (도 11a), 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 내에서 제제화되고, 튜브에 충전된 약물은 (본 실시예에서는) 4개월 동안 유지된다 (도 11b).

도 12a-12b는 XRDDS의 주사용 튜브 임플란트 양식의 개방 말단의 내경/반경을 변화시키는 효과를 도시한 것이다. 방출 속도는 예상대로 튜브 말단의 반경/직경에 비례하여 감소한다. 도 12a는 튜브 (데포)의 말단 치수를 도시한 것이다. 도 12b는 각각 상이한 내경/반경(r)의 튜브로부터 방출되는, 주어진 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 두 예에 대한 시간 (일) 경과에 따른 방출 속도를 보여주는 그래프이다. 예측한 바와 같이, r 값이 더 낮은 PE10 튜브 내의 제제는 r 값이 더 높은 PE50 내의 제제와 비교하여 방출 속도가 더 낮다.

도 12c는 25 게이지 바늘의 루멘에서 나오는 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 방출을 위한 생체침식성 또는 비-생체침식성 튜브 (데포)를 이용한 유리체내 주사에 적합한 초박벽 25 게이지 바늘의 사용을 도시한 것이다.

도 13a-13d는 이후 시점에서 가속 방출을 가능하게 하는, 2상 약물 방출 프로파일을 허용할 수 있는 생체침식성 튜브의 조성 (도 13b), 또는 3상 약물 방출 프로파일을 허용할 수 있는 생체침식성 튜브의 조성을 도시한 것이다. 도 13a에서, 생체침식성 튜브는 PLGA 조성 82L/18G의 튜브로서, 모든 약물이 방출된 후에도 튜브는 무손상임을 보여준다. 도 13b는 연장 방출 코르티코스테로이드 제제로 충전된, 도 13a의 튜브에 대한 생성된 2상 동역학 프로파일을 보여주는 그래프이다. 도 13c는 생체침식성 튜브가 모든 약물이 방출되기 전 분해되는 PLGA 조성 80L/20G 튜브를 갖고, 도 13d에 제시된 바와 같이, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 방출시에는 3상 방출 프로파일을 생성한다는 것을 보여주는 것이다.

도 14a 및 14b는 XRDDS 매트릭스에서 코르티코스테로이드 약물의 방사선 조사가 특히 방출의 초기 버스트 상 및 후속 정상 상태 방출의 초기 기간 동안 방출 속도를 조정하는 데 사용될 수 있으며, 더 높은 선량으로 방사선 조사된 임플란트로부터 더 높은 약물 방출이 이루어진다는 것을 도시한 것이다. 도 14a는 방사선 조사된 동일한 제제 ("방사선 조사 40 kGy")와 비교하여 방사선 조사되지 않은 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 (플루오시놀론 아세토니드)의 한 예 ("비-방사선 조사")의 시간 경과에 따른 방출 속도를 보여주는 것이다. 도 14b는 방사선 조사된 동일한 제제 ("방사선 조사 40 kGy")와 비교하여 방사선 조사되지 않은 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 (플루오시놀론 아세토니드)의 추가의 또 다른 예 ("비-방사선 조사")의 시간 경과에 따른 방출 속도를 보여주는 것이다. 두 경우 모두 (도 14a 및 14b), 방사선 조사된 임플란트는 비방사선 조사된 임플란트와 비교하여 첫 달의 초기 버스트 동안 더 높은 방출 속도를 나타낼 뿐만 아니라, 유지 상의 첫 달에도 더 높은 방출 속도를 나타낸다.

도 15a 및 15b는 예컨대, 더 길거나 또는 더 짧은 생체침식성 또는 비-생체침식성 튜브를 이용하여 임플란트 길

이를 제어함으로써 약물 방출 기간을 조정하는 것을 도시하는 것으로, 여기서 더 짧은 튜브는 방출 기간이 상대적으로 더 짧고, 더 긴 튜브는 더 긴 약물 방출 기간을 초래한다. 도 15a는 생체침식성 튜브의 예시적인 치수를 도시한 것이다. 도 15b는 6 mm 길이의 임플란트 대 4 mm 길이의 임플란트에 대한 시간 (일) 경과에 따른 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 생체내 방출 기간을 비교하는 그래프이다. 예측한 바와 같이, 6 mm 길이의 임플란트가 4 mm 튜브 임플란트와 비교하여 더 긴 약물 방출 기간을 제공한다.

도 16은 시간 (일) 경과에 따라 결정된 망막 API가 토끼 눈에 주사된 2개의 상이한 연장 방출 코르티코스테로이드 (플루오시놀론 아세토니드) 제제에 대한 생체내 방출 프로파일의 비교이다. 시험된 두 제제 모두 180일 초과 기간 동안 지속되는 FA의 지속 방출을 제공하고, 초기 버스트에 이어서, 지속적인 더 낮은 방출 속도를 보이는 반면, 각각은 상이한 초기 버스트 조직 약물 수준, 및 중간 약물 수준을 갖는 고유한 방출 프로파일을 가졌다. 구체적으로, 제제 1은 대략 5개월째의 최종 버스트 방출 전에 더 낮은 정상 상태 중간 방출과 함께 짧은 (대략 3주) 초기 버스트 방출을 제공하도록 디자인되었다. 대조적으로, 제제 2는 최종 버스트 방출 없이 더욱 장기간의 초기 버스트 방출 (대략 6주)에 이어서, 상대적으로 더 높고, 일관된 정상 상태 방출을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 본원에서는 물질의 조성물, 제제, 및 연장 방출 코르티코스테로이드 제제를 형성하는 방법을 기술한다. 이들 조성물은 치료 유효 농도의 코르티코스테로이드 약물의 지속적인 투여에 의해 호전되는 병태를 치료하는 데 특히 유용할 수 있다. 이들 조성물은 또한 질환 또는 특정 질환의 합병증을 예방하는 데에도 유용할 수 있다. 따라서, 본원에서는 상기 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 중 임의의 것을 사용하여 상기 병태를 치료하는 방법도 기술한다. 상기 병태로는 당뇨병성 황반 부종 (DME) 및 당뇨병성 망막병증 (DR)을 비롯한 당뇨병성 안구 질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 병태는 추가로 다른 망막 혈관 질환, 예컨대, 망막 정맥 폐쇄 (RVO) 또는 망막 동맥 폐쇄 (RAO)를 포함한다. 상기 병태는 추가로 염증성 안구 질환, 예컨대, 수술 후 염증, 낭포 황반 부종, 및 포도막염을 포함한다. 상기 병태는 추가로 황반 질환, 예컨대, 연령 관련 황반 변성을 포함한다.

[0050] 따라서, 본원에서는 본원에서 "IVT CS XR"로도 또한 지칭되는 유리체내 연장 방출 코르티코스테로이드 약물 전달 시스템을 기술한다. 상기 연장 방출 코르티코스테로이드 제제는 DME 및 DR을 치료하는 신규한 유리체내 요법을 제공하고, 시신경, 망막, 또는 후안부 (즉, "눈 후부")에서 이환되는 다른 망막 혈관, 염증성, 또는 퇴행성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. IVT CS XR을 비롯한 상기 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 중 임의의 것의 활성 제약 성분 (API)은 하기 표 1에 기술된 것들을 포함하는 코르티코스테로이드 약물 부류 중에서 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드는 히드로코르티손 또는 히드로코르티손 유도체일 수 있다. 예를 들어, 약물 작용제 (API)는 플루오시놀론 아세토니드일 수 있다.

[0051] 지속 방출 플루오시놀론 아세토니드를 비롯한 연장 방출 코르티코스테로이드가 유리체내 투여용으로 개발되었지만, 이들 조성물은 본 개시내용에 상세히 기술된 조성물에 의해 해결되는 한계가 있다. 예를 들어, 레티서트 (Retisert)®는 눈의 후안부에서 이환되는 만성 비감염성 포도막염 치료용으로 권고되는 코르티코스테로이드이다. 레티서트®는 DME 치료용으로 승인이 나지 않았다. 일루비엔 (Iluvien)® (플루오시놀론 아세토니드 유리체내 임플란트) 0.19 mg은 이전에 코르티코스테로이드 과정으로 치료를 받았지만, 임상적으로 유의적인 안압 상승이 발생하지 않은 환자의 DME 치료용으로 권고된다. 상기 두 제품 모두 생분해성은 아니며, 30-36개월에 걸쳐 플루오시놀론 아세토니드를 방출한다. 0.18 mg의 플루오시놀론 아세토니드를 함유하는, 일루비엔과 실질적으로 유사한 임플란트인 유티크 (Yutiq)®는 비감염성 포도막염 치료용으로 개발되고, 승인받았다. 특히, 레티서트, 일루비엔 및 유티크는 각각 순수한 API를 외부 조직 환경과 분리하는 반투과성 막을 포함하는 불투과성 저장소를 사용하여 지속적인 약물 방출을 제공한다. 상기 막은 API에 대한 물의 접근을 제한하여 시간이 지남에 따라 임플란트로부터의 API의 연장 방출을 매개한다. 코르티코스테로이드의 지속 방출 조성물의 다른 예로는 폴리(락트산 코-글리콜산) (PLGA) 기반 생체침식성 약물 전달 시스템에 700 µg의 텍사메타손을 함유하고, DME 및 RVO 치료용으로 승인받은 오저텍스 (Ozurdex)®를 포함한다. 오저텍스®의 경우, API는 PLGA 중합체 매트릭스 내에 포획되고, 수성 환경에서 PLGA의 가수분해로 인해 점진적인 약물 방출이 발생한다. 오저텍스는 동물 (토끼 및 비인간 영장류) PK 연구를 기반으로 유리체 내에서 대략 1-2개월 동안 약물 방출을 제공한다.

[0052] 그러나, 2-3개월보다 긴 기간 동안 (예컨대, 5개월 이상, 6개월 이상 등의 기간 동안) 지속 전달을 제공하는 것이 매우 바람직할 것이다. 특히, 더 긴 장기간 방출을 위해, 초기 높은 조직 약물 수준의 제1 상에서 방출되고, 이어서, 더 낮은 유지 조직 약물 수준의 제2 (또는 제3 등) 상에서 방출되는 다상 방출 동역학을 갖는 지속 방출 코르티코스테로이드를 갖는 것이 매우 바람직할 것이다. 6 내지 9개월 지속 전달 생분해성 코르

티코스테로이드 유리체내 요법은 라벨에 따라 투여할 때 현행 항-VEGF 요법 또는 코르티코스테로이드 주사보다 훨씬 적은 유리체내 주사를 필요로 하며, 항-VEGF 요법에 반응하지 않거나, 또는 자주 진료실 방문이 불가능한 환자에게 더 우수한 결과를 가져올 수 있다. 추가로, 상기 약물 제품은 최대 36개월 동안 방출되는 레티서트® 및 일루비엔®과 같은 다른 지속 방출 코르티코스테로이드에 비해 코르티코스테로이드 방출 기간이 더 짧은 코르티코스테로이드 제품을 필요로 하는 환자에게 잠재적인 대체 치료 옵션을 제공할 수 있고, 또한 예컨대, 오저텍스®와 같은 다른 제품으로 관찰되는 것보다 잠재적으로 더 길고, 더 일관된 방출 프로파일을 가질 수도 있다. 본원에 기술된 조성물 및 방법은 훨씬 더 제어가능하고, 신뢰할 수 있는 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물을 제공할 수 있다.

[0053] 본원에 기술된 코르티코스테로이드 약물의 연장 방출 제제는 제조될 수 있고, 여기서 코르티코스테로이드 약물은 복합체화 시스템 화학에 기초하고, 하나 이상의 복합체화 작용제를 혼입하는 안구 전달용 (예컨대, 유리체내 전달용) 신규한 연장 방출 약물 전달 시스템 (XRDDS)으로 혼입된다.

[0054] 반투과성 막을 갖는 저장소 시스템과 대조적으로, 본원에 기술된 복합체화 기반 XRDDS는 다양한 의도된 용도에 적합한 다양한 약물 방출 프로파일 및 지속 기간을 제공하도록 조정될 수 있다. 이들 조성물은 막 또는 복합체 방출 어셈블리 없이 사용될 수 있다.

[0055] 일반적으로, 본원에 기술된 지속 방출 코르티코스테로이드 약물은 XRDDS의 하나 이상의 복합체화 작용제(들)와 비공유 복합체화 상호작용을 형성할 수 있고; 약물과 복합체화 작용제(들)의 상호작용은 확산을 방해하고, 약물 전달 시스템 임플란트로부터의 약물 방출을 조절할 수 있다. 특정 복합체화 작용제는 주어진 약물의 물리화학적 특성에 기초하여 주어진 코르티코스테로이드 약물에 대한 결합 비공유 상호작용을 최적화하기 위해 선택될 수 있으며, 여기서 약물 및 복합체화 작용제는 혼합되어 "약물-복합체" 미립자를 형성하고, 주어진 약물-복합체 쌍으로부터의 약물 방출 속도는 "인 싱크" 조건으로의 약물 방출의 시험관내 검정법에 의해 측정될 수 있다. 약물-복합체화 작용제 비공유 상호작용의 상대 결합력은 명시된 방출 검정법에서 결합 약물 작용제 (예컨대, 코르티코스테로이드) 대비 비결합 약물 작용제 (예컨대, 코르티코스테로이드)의 비로 정의되는 " K_d "에 의해 측정될 수 있다. "약물-복합체" 미립자의 하나 이상의 세트는 특정 분산 매질 내에 혼입되고, 분산되어 연장 방출 약물 전달 시스템을 형성한다.

[0056] 별개의 K_d 값을 갖는 "약물-복합체" 미립자의 2개 이상의 세트는 표적 약물 동역학적 방출 프로파일 (즉, 1일 약물 방출 속도)을 구체적으로 디자인하고, 맞춤화하고, "조정"하기 위해 개별 K_d 값을 고려하고, 분산 매질 내에서 조합되었을 때, 개별 약물-복합체 미립자 세트의 약물 방출 속도를 통합하는 수학 공식을 사용하여 상이한 비 및 양으로 혼합되어 조합된 후, 제제화될 수 있다. 표적 방출 프로파일은 주어진 약물 페이로드 및 원하는 약물 방출 기간에 대해 하나 이상의 방출 동역학 상으로 디자인될 수 있다.

[0057] 예를 들어, 도 1a-1c는 코르티코스테로이드 약물에 대해 원하는 약물 방출 동역학 프로파일을 생성하는 연장 방출 약물 전달 시스템 (XRDDS) 임플란트의 디자인 및 구축에 대한 이론적 기초를 도시한 것이다. 초기에, 원하는 초기 버스트 상 및 후속 정상 상태 유지 방출 상을 나타내는 로그 변환에 의해 선형화된, 도 1a에 도시된 바와 같은 이론적 약동학적 방출 곡선 (즉, 표적 방출 프로파일)은 최종 연장 방출 약물 전달 시스템 임플란트에서 원하는 1일 방출 속도, 총 전달 기간, 및 약물 페이로드를 제공하도록 디자인된 것이다. 약물의 물리화학적 특성에 기초하여 특정 코르티코스테로이드 약물과 비공유 상호작용을 형성할 것으로 예상되는 2 또는 3개의 상이한 부류의 복합체화 작용제로부터 특정 구성원 화합물을 확인하기 위해 반복적인 프로세스를 수행할 수 있다. 각 약물-복합체화 작용제는 먼저 초기 양과 비로 조합된 후, 이어서, 약물-복합체 미립자는 혼합되고, 제안된 분산 매질 내에 혼입된다. 도 1b에 제시된 바와 같이, 약물-복합체-매질 시스템은 "싱크" 조건에 놓일 수 있으며; 약물-복합체 쌍의 2가지 특성: 1, 3, 7, 14, 및 21일째의 K_d (비결합-결합 비) (버스트 및 일반 결합 결합력에 대한 우수한 지표); 및 방출 동역학 (시간이 지남에 따라 방출되는 약물의 초기 페이로드 대비 %) (여기서, K_{d1} 은 약물-복합체 1에 상응하고, K_{d2} 는 약물-복합체 2에 상응한다)이 측정된다

[0058] 이어서, 곡선 피팅을 각 약물-복합체의 방출 곡선에 적용한 후, 선형화된 곡선을 풀어서 미리 결정된 원하는 복합 표적 생성물 프로파일을 충족하는 방출 동역학을 제공하는 (2 또는 3개의 특정 약물-복합체 쌍의 올바른 조합을 결정한다. 도 1c에서, 이어서, 디자이너는 제1 및 제2 약물 복합체 (약물 복합체 1, 약물 복합체 2), 및 조합된 ("블렌드") 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물의 K_d (예컨대, 방출 속도)를 실험적으로 결정할 수 있다.

- [0059] 도 2에 제시된 바와 같이, 이어서, 하나 이상의 약물-복합체 쌍의 조합을 함유하는 "이론적으로 디자인된" 제제 (예컨대, 제제 1 및 제제 2)는 제제화되고, 실제 방출 동역학에 대해 시험될 수 있다. 필요한 경우, 선택된 2-3개의 약물-복합체 쌍의 비는 최종 방출 동역학이 미리 결정된 표적 생성물 방출 프로파일을 충족할 때까지 반복적으로 재조정될 수 있다.
- [0060] 복합 연장 방출 약물 전달 시스템은 예컨대, 약물 데포로부터 조직으로의 그의 방출을 조절하기 위해 API (예컨대, 코르티코스테로이드 약물)의 물리화학적 특성에 맞게 디자인되고 맞춤화될 수 있다. 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물 (예컨대, CS XR)의 경우, API (코르티코스테로이드)의 방출은 주로 외부 약물 전달 시스템 임플란트-조직 경계면을 따라 발생할 수 있는데, 이는 복합체화된 API가 유리 API가 XRDDS 임플란트 경계면으로의 확산을 허용하는 복합체화 상호작용으로부터 방출되기 때문이며, 여기서 약물은 조직으로의 방출에 대해 생체이용가능해진다.
- [0061] XRDDS는 고려되는 API에 대한 적절한 친화도 및 결합력을 갖는 복합체화 작용제의 선택 뿐만 아니라, 용해된 API가 난용성인 분산 매질의 선택에 따라 달라진다. API와 복합체화 작용제 및/또는 분산 매질 사이의 상호작용은 API의 옥탄올 용해도 지수 (OSI) 및 위상학적 극성 표면적 (TPSA)을 기반으로 예측될 수 있다. TPSA는 분자에 포함된 극성 원자의 개수에 기초하여 분자의 극성을 계산한 측정값이다. OSI는 화합물 친유성의 척도이며, $\log P$ 및 화합물의 최대 수용해도를 사용하여 하기 공식으로 계산될 수 있다:
- [0062] $OSI = \log P + \log(\text{수용해도})$.
- [0063] OSI 및 TPSA가 유사한 API는 선택된 복합체화 작용제 및 분산 매질과 그의 상호작용이 실질적으로 유사할 것이라는 사실에 기인하여 주어진 XRDDS 제제 내에서 유사하게 작용할 것이다. 이는 OSI 및 TPSA가 유사한 4가지 코르티코스테로이드 API, 예컨대, 플루오시놀론 아세토니드 (OSI 3.48, TPSA 93.1Å), 텍사메타손 유리 염기 (OSI 3.85, TPSA 94.8Å), 텍사메타손 포스페이트 (OSI 3.71, TPSA 141Å) 및 트리암시놀론 아세토니드 (OSI 3.82, TPSA 93.1Å) 모두, 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤이 복합체화 작용제로 작용하고, 메틸 라우레이트가 분산 매질인 본 발명자들의 XRDDS에서 연장 방출을 위해 제제화될 수 있다는 사실에 의해 입증된다.
- [0064] 본원에 기술된 연장 방출 약물 전달 시스템은 유리체 또는 안구주위 조직으로의 전달을 위해 본원에 기술된 코르티코스테로이드 약물과 비공유 상호작용을 형성하는 성분, 즉, 복합체화 작용제를 포함하는 바, 이에 약물은 주어진 약물 페이로드에 대해 원하는 기간 동안 표적 조직 약물 수준으로 유리체 또는 안구 조직으로 방출된다.
- [0065] 본원에 기술된 복합체화 기반 연장 방출 약물 전달 시스템은 안구 약물 방출의 동역학을 조절하기 위해 하나 이상의 복합체화 작용제(들)에 대한 약물의 복합체화를 사용한다. 일부 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템은 약물과 복합체화된 하나 이상의 복합체화 작용제와 함께 제제화되고, 이에 의해, 약물은 복합체화 작용제(들)와 함께 복합체화되고, 생체침식성 또는 비-침식성 임플란트로 유지될 수 있다. 일반적으로, 연장 방출 약물 전달 시스템은 특정 투여 경로에 대한 특정 치료 목표에 최적화된 약물 방출 동역학으로 특정 활성 제약 성분(들) (예컨대, 코르티코스테로이드 약물)을 투여하도록 제제화된다.
- [0066] 본원에 기술된 연장 방출 약물 전달 시스템은 특정 분산 매질에 분산된 미립자를 형성하기 위한 하나 이상의 복합체화 작용제에 대한 코르티코스테로이드 약물의 비공유 복합체화에 기초한다. 특정 약물-복합체화 작용제 미립자 ("약물-복합체")는 약물 방출 검정법에서 측정될 수 있는 " K_d " (비결합-결합 비)에 의해 결정되는 고유한 방출 동역학을 보여준다.
- [0067] 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물의 대다수는 전형적으로 하나의 코르티코스테로이드 (예컨대, 히드로코르티손 유도체) API를 포함하지만, 다중 코르티코스테로이드 (또는 다른 API)는 방출 동역학을 추정하고, 하나 이상의 (예컨대, 2개 이상의) 복합체화 작용제를 선택하여 K_d 가 상이한 비공유 결합된 약물-복합체화 작용제의 미립자를 형성하는 것을 포함하는, 본원에 기술된 동일한 원리를 사용하여 동일한 조성물에 혼입되고, 제제화될 수 있다.
- [0068] 광범위한 물질은 약물 전달 목적으로 K_d (결합-비결합 계수)가 상이하고, 이에 따라 비결합 분율이 상이한 비공유 결합된 약물-복합체화 작용제의 미립자를 형성하는 복합체화 작용제로서 작용할 수 있다. 본원에 기술된 연장 방출 약물 전달 시스템에서, 본 제제는 생체이용률을 개선하기 위해 복합체화를 사용하기보다는 대신 특정 분산 매질에 혼입시키고, 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 약물-복합체를 제한함으로써 약물 생체이용률을 제한하기 위해 복합체화를 사용한다. 복합체화 작용제는 카테고리 (복합체화 메커니즘), 부류 (카테고리 내 특정 서브타입)로 및/또는 한 부류 내의 상이한 구성원에 의해 분류될 수 있다. 원하는 또는 표적 용량 범위 내

에서 다상 방출 프로파일을 달성하기 위해 동일한 제제 내에서 상이한 부류의 상이한 복합체화 작용제를 사용하는 것을 포함하여 복합체화 작용제를 사용하는 것이 이점이 있을 수 있다.

- [0069] 코르티코스테로이드 약물과 선택된 복합체화 작용제의 복합체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 혼합 방법에 의해 생성될 수 있다. 이어서, 원하는 비의 코르티코스테로이드 약물 복합체는 분산 매질 내에 분산될 수 있고, 이어서, 도 7에 제시된 바와 같은 다수의 구성 또는 양식으로 제제화될 수 있고, 도 8에 제시된 바와 같이 다양한 경로에 의해 및 다양한 형태로 눈에 또는 눈 주위로 (즉, 안구주위) 전달될 수 있다.
- [0070] 흡착에 의해 약물 복합체를 형성하는 상이한 부류의 복합체화 작용제의 예로는 중성 지방산 및 케토-에놀 호변 이성질체를 형성할 수 있는 유기 화합물을 포함한다.
- [0071] 추가로, 다수의 상이한 물질은 약물 전달 목적으로 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 약물-복합체 미립자를 분산시키고, 선택된 약물-복합체 미립자의 매트릭스를 생성하는 분산 매질로서 작용할 수 있다. 전체 효과는 약물의 확산을 제한하고, 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 주변 조직으로부터의 물이 미립자 및 유리 약물에 접근하는 것을 제한하는 것이다. 유리 (즉, 비결합) 약물이 임플란트-조직 경계면에 도달함에 따라, 확산에 의해 방출된다. 부차적으로, 시간이 지남에 따라 분산 매질 및 미립자가 생분해됨에 따라, 유리 약물이 조직으로 방출된다.
- [0072] 분산 매질의 예로는 포화 지방산 (메틸) 에스테르, 포화 지방산 (에틸) 에스테르, 불포화 지방산 (메틸) 에스테르, 불포화 지방산 (에틸) 에스테르, 및 다른 타입의 지방산 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 오일, 액체 지질, 및 반고체 지질 부류를 포함한다.
- [0073] 도 7a-7d 및 8에 도시된 바와 같이, 연장 방출 약물 전달 시스템은 주사기, 시린지 및 바늘, 미세바늘 등을 통해 체내로 (예컨대, 눈으로) 전달 또는 삽입될 수 있고, 모두가 유리체내 투여 경로 (도 8에 제시)에, 또는 대안적으로, 안구주위 투여 경로에 적합한, 볼루스를 형성하는 유동성 페이스트 (도 7a에 제시), 연장 방출 약물 전달 시스템 물질을 함유하는 생분해성 슬리브로 구성된 튜브 (도 7b에 제시), 특정 크기 및 형상의 고체 몰드 (도 7c에 제시), 상용성 비히클 중에 현탁된 연장 방출 약물 전달 시스템 물질의 밀링된 입자 (도 7d에 제시), 상용성 비히클 중에 제제화된 밀링된 분말 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 상이한 임플란트 양식으로 제제화될 수 있다.
- [0074] 볼루스 형태 (도 7a 및 8) 및 충전된 튜브 형태 (도 7b 및 8)를 비롯한, 연장 방출 약물 전달 시스템의 특정 임플란트 양식은 특정 물리적 특성을 갖는 유동성 페이스트로 제제화되어야 한다. 한 특성은 하기 아인슈타인 (Einstein) 점도 계수 μ_f 로 정의될 수 있는 제제 점도이다:
- [0075]
$$\mu_f = (1 + \alpha_f \phi) \mu_d$$
- [0076] 여기서, α_f 는 분산 매질의 율할 마찰 계수이고, ϕ 는 분산 매질에 대한 고체 API 및 복합체화 작용제의 입자 분율이고, μ_d 는 분산 매질의 점도이다. 따라서, API의 원하는 페이로드, 복합체화 작용제의 필요한 부피, 및 분산 매질의 물리적 특성은 XRDDS의 볼루스 또는 튜브 형태로 제조하기 위한 주어진 제제의 적합성을 정의한다. 제제의 비율로서 API, 복합체화 작용제 및 분산 매질의 허용 범위는 주어진 임플란트에 대해 이전에 정의된 허용가능한 μ_f 값에 기초하여 예측될 수 있다.
- [0077] 본원에 기술된 접근법을 사용하여, 연장 방출 약물 전달 시스템의 실제 방출 동역학은 연장된 방출 기간 (예컨대, 1 내지 12개월 이상)에 대해 공지된 유효 임계치를 충족하는 생체내 유리체 농도를 달성하도록 디자인되고, 확인될 수 있다.
- [0078] 연장 방출 약물 전달 시스템은 특정 투여 경로에 대한 특정 치료 목표에 최적화된 방출 동역학을 조절하는 방식으로 특정 약물의 디자인, 제조 및 투여에 사용되는 장치, 제제 또는 다른 시스템이다.
- [0079] 선행 기술의 연장 방출 약물 전달 시스템은 유지 비히클, 예컨대, 현탁액, 오일, 또는 에멀전 형태일 수 있다. 유지 비히클 기반 제제는 유지 비히클 내에 혼합되거나 내장된 비변형된 약물을 사용하는 것이다. 유지 비히클은 화학적으로 변형된 비히클에서 소수성 또는 친수성 상호작용을 통해 약물 용해도를 최적화함으로써 유리 약물을 최대화하고 약물 방출 동역학을 개선시킬 수 있다. 예로는 부형제 변형 수성 비히클, 오일, 수중유 에멀전 및 유중수 에멀전을 포함하며, 이들은 각각 약물 방출을 저속화시키기 위해 유지 비히클의 특성을 이용한다. 상기 유지 비히클 기반 제제에서, 유지 비히클은 그의 특성을 최적화시키기 위한 화학적 또는 물리적 변형의 표적이 될 수 있고; 약물 자체는 표적화되지 않지만, 유지 비히클에 의해 제공되는 약물의 용해도 증진은 그의 주

변 조직으로의 용해 및 방출을 촉진시킨다.

- [0080] 다른 약물 전달 시스템은 리포솜, 중합체, 로드 등을 비롯한 담체 시스템 또는 저장소의 형태일 수 있다. 저장소 및 약물 용출 시스템은 용해되거나, 또는 침식되지 않는, 장치로부터 약물이 확산될 수 있도록 디자인된 비-침식성 약물 전달 장치일 수 있고; 상기 장치는 자립형 봉합 인서트, 비-침식성 주사용 플라스틱 튜브, 약물 코팅 나사, 외과적으로 이식된 재료당가능한 포트 등을 비롯한 여러 형태 또는 양식 중 하나일 수 있다. 담체 기반 시스템은 수동-방출, 생체침식성 제제 전략을 나타낸다. 담체 기반 시스템은 특정 담체에 약물을 물리적으로 포획하도록 디자인될 수 있지만, 담체 시스템은 연장 방출 약물 전달 시스템 내에 고유한 메커니즘이 아닌 조직과의 상호작용을 통해 분해되어 유리 약물을 방출한다. 일부 실시양태에서, 담체 제제는 조직으로부터 약물을 구획화하는 단일 장치를 포함한다. 이는 로드로 압출되거나, 또는 상이한 형상으로 몰딩되는 화학적 담체 물질에 약물이 포획된 중합체 기반 로드 또는 다른 형상; 및 히드로겔 담체에 약물이 포획된 히드로겔 로드 또는 다른 형상을 포함할 수 있다. 약물 포획 담체 시스템은 또한 약물을 포획하기 위해서는 작은 블록 중합체의 화학적 공유 가교결합이 요구되는 중합체 기반 미세입자; 약물을 포획하기 위해 초음파 처리된 수중 인지질 에멀전을 나타내는 리포솜; 유화제로 코팅된 고체 지질 미소구체 내에 약물이 포획된 고체 지질 입자 등도 포함한다. 모든 담체 기반 시스템의 공통적인 특징은 약물이 담체 물질 내에 포획된다는 것이고; 담체가 분해, 용해 또는 다른 방식으로 분해됨에 따라, 유리 약물은 조직으로 방출된다. 이를 위해서는 조직 미세환경에 의해 제어되는 화학적 또는 효소적 반응이 필요할 수 있다.
- [0081] 본원에 기술된 연장 방출 약물 전달 시스템은 신규한 것으로, 이전에 고안되고 디자인된 시스템과 차별화되는데, 그 이유는 특히 예컨대, 눈으로의 연장 방출 약물 전달을 위해 복합체화 시스템의 화학적 성질을 이용하기 때문이며; 안구 약물 전달에 대한 기존 선행 기술이 없는 방법 및 접근법이다. 본 시스템은 약물의 확산을 제한하고, 생체침식성 양식, 장치 또는 제제에서 안구 조직으로의 약물 방출의 동역학을 조절하는 방법으로 하나 이상의 복합체화 작용제(들)에 대한 약물의 복합체화를 이용한다.
- [0082] 복합체화 작용제에 대한 약물의 비공유 복합체화는 "약물-복합체" 미립자를 형성하며, 여기서 약물 물질은 도 1b에 도시된 바와 같이, 약물 방출 검정법에서 측정될 수 있는 값인 결합 대비 비결합 비인 " K_d "로 측정되는 복합체화 작용제에 대한 특이적 결합력을 갖는다.
- [0083] 광범위한 물질이 약물 전달 목적으로 복합체화 작용제로서 작용할 수 있다. 복합체화 작용제는 카테고리 (복합체화 메커니즘)에 의해, 부류 (카테고리 내 특정 서브타입)에 의해, 및 한 부류 내의 상이한 구성원에 의해 세분화될 수 있다. "약물-복합체" 미립자를 형성할 수 있는 상이한 부류의 복합체화 작용제의 예로는 중성 지방산 및 케토-에놀 호변이성질체를 형성할 수 있는 유기 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0084] "약물-복합체" 미립자의 다중 세트는 조합되고, 특정 분산 매질 내에 혼입되어 복합 약물 전달 시스템을 형성할 수 있으며, 약물 동역학적 방출 프로파일은 K_d 값에 기초하여 각각의 별개의 "약물-복합체" 미립자의 약물 방출 곡선을 통합하는 수학 공식에 의해 결정된다. 이 접근법을 사용하면 원하는 방출 기간 동안 활성 제약 성분(API)의 방출 동역학을 의도적으로 디자인하고 맞춤화할 수 있다. 예를 들어, 2상 방출 프로파일을 촉진시키기 위해 별개의 두 "약물-복합체"의 조합을 선택할 수 있고, 여기서 고방출량의 활성 제약 성분은 제1 상의 방출의 처음 2-6주 (예컨대, 3-6주, 3-5주, 4주 등) 동안 존재한 후 (즉, 초기 "버스트" 방출), 이어서, 저방출량의 활성 제약 성분(API)은 제2 상의 방출의 후속 1-11개월 동안 존재한다 (즉, 연장된 "정상 상태" 방출).
- [0085] 상기 2상 방출 프로파일은 활동성 질환의 치료 및 역전에 (즉, 초기 버스트 상으로), 이어서, 질환을 비활동성 상태 그대로 지속적으로 유지시키는 데 (즉, 후속 유지 상) 특히 바람직할 수 있다. 한 예로는 황반 부종을 역전시키고, 이후 재발을 예방해야 하는 DME 치료가 있다.
- [0086] 대안적으로, 단일 상 방출은 예컨대, 배경 당뇨병성 망막병증을 치료할 때 볼 수 있는 바와 같이, 질환 진행 또는 발병 예방에 바람직할 수 있다.
- [0087] 3상 방출 프로파일은 코르티코스테로이드 약물에 대해서 볼 수 있는 바와 같이, 약물이 약동학에 비해 연장된 약력학적 효과 (즉, PK-PD 단절)를 나타내는 경우에 바람직할 수 있다. 이러한 경우, 약물 버스트가 방출되는 제3 상은 2상 방출 임플란트에 의해 달성될 수 있는 것 이상으로 치료 효과의 추가 지속성을 제공할 수 있다.
- [0088] 본 연장 방출 약물 전달 시스템은 약물 물질의 물리화학적 특성에 기초하여 특별히 선택된 다중 성분으로 구성된다. "약물-복합체" 미립자의 비공유 복합체화 상호작용은 생체이용률을 개선시키기보다는 체내 이식될 때, 약물 전달 시스템으로부터의 약물 물질의 조직으로의 확산을 제한한다.

- [0089] 본원에 기술된 연장 방출 약물 전달 시스템에서, 약물 물질은 코르티코스테로이드 약물이다. 특정 복합체화 작용제(들)는 선택된 약물과 비공유 상호작용을 형성하여 특정 분산 매질 내에 분산된 미립자를 형성한다. 특정 복합체화 작용제의 아이덴티티, 그의 특정 분산 매질에의 혼입, 및 조합시 그의 특정 비는 특정 표적 약물 방출 프로파일을 달성하여 다양한 눈 장애 치료를 위한 약물 방출 동역학 및 방출 기간을 최적화하도록 의도적으로 선택 및 디자인될 수 있다. 복합 연장 방출 약물 전달 시스템으로부터의 코르티코스테로이드 약물의 방출은 연장 방출 약물 전달 시스템 임플란트 표면으로의 약물 확산 및 XRDDS 성분의 용해에 의한 약물 방출에 따라 달라진다.
- [0090] 이러한 방식으로, 본원에 기술된 연장 방출 약물 전달 시스템은 약물 방출 조절; 각각의 것이 별개의 결합력 및 방출 프로파일을 갖는 하나 이상의 "약물-복합체" 미립자를 형성하는, 코르티코스테로이드와 선택된 복합체화 작용제(들)의 특정 비공유 상호작용; 및 특정 표적 약물 방출 프로파일의 의도적인 디자인을 위해 조합시 약물-복합체 미립자의 특정 비 및 양의 맞춤화를 위해 복합체화 시스템을 이용하며, 이는 신규한 것이고, 선행 기술의 유지 비허클의 연장 방출 약물 전달 시스템, 및 안구 약물 전달용 담체 기반 수동-방출 시스템과는 쉽게 차별화된다.
- [0091] 흡착은 입자, 세포, 스캐폴드, 막, 또는 다른 큰 분자의 표면에 대한 화학 물질의 비공유 결합이다. 단순한 비제약 흡착 시스템은 잘 확립되어 있으며, 약물 전달 이외의 분야에서 광범위하게 연구되어 왔다. 흡착은 입자 부피 대비 높은 표면적을 초래하는 미세한 수준에서의 불규칙, 각인, 복잡, 및/또는 다공성인 표면에 의해 정질적으로 정의되는 입자 표면 불규칙성에 의해 매개된다. 입자 표면 불규칙성은 미세미립자 물질의 측정된 가스 흡착을 이용하는 브루나우어-에메트-텔러(Brunauer-Emmett-Teller: BET) 표면적 측정 방법에 의해 정량적으로 정의된다. 일반적으로, 계산된 BET 표면적이 약 $2.0 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ 초과인 미세미립자 물질이 복합체화 작용제로서 사용하는 데 적합하고, 이는 본원에서 "불규칙한 형상의 미립자"로 지칭된다.
- [0092] 흡착-탈착 평형 계수 K_d 는 잘 정의되어 있다. 상이한 형상의 곡선인 흡착 등온선을 확인하여 비공유 상호작용의 성질 및 결합력에 기초하여 화학 물질 방출 패턴의 선형, 로그 및 "S"자형 곡선을 확인하였다. 흡착은 영양분, 비료, 고염제, 살충제에서 흡착-탈착 특성이 특히 중요한 토양 과학에서 및 석유 산업에서 특히 중요하다.
- [0093] 복합체화 전략법 중 경구 생체이용률 및 흡수를 개선시키기 위한 것으로 흡착 복합체화는 혈액 내 혈장 단백질에 대한 약물 결합, 계내 약물 방출을 위한 고체 스캐폴드 상의 약물 코팅 (예컨대, 약물-용출 스텐트), 및 부형제의 불용성 약물에의 부착 형태로 제약 과학에 가장 잘 알려져 있다. 그러나, 지금까지 복합체화 시스템을 기반으로 하거나, 또는 약물 전달 시스템 임플란트로부터 안구 조직으로의 약물 방출을 조절하기 위해 복합체화 작용제와의 약물-흡착 비공유 상호작용을 이용하는 안구 약물 전달을 위한 연장 방출 약물 전달 시스템은 없다.
- [0094] **연장 방출 코르티코스테로이드 조성물**
- [0095] 상기 설명된 바와 같이, 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물의 핵심 성분은 코르티코스테로이드, 코르티코스테로이드와 비공유적으로 복합체화되는 제1 복합체화 작용제, 임의적으로, 코르티코스테로이드와 비공유적으로 복합체화되는, 상이한 제2 (또는 그 초과) 복합체화 작용제, 및 소수성 분산 매질을 포함한다. 제1 복합체화 작용제와 코르티코스테로이드의 복합체 및 제2 (또는 그 초과) 복합체화 작용제(들)와 코르티코스테로이드의 복합체는 소수성 분산 매질 내에 현탁되는 복합체를 형성할 수 있다. 상기 설명된 바와 같이, 제1 복합체화 작용제와 코르티코스테로이드의 복합체는 코르티코스테로이드에 대한 제1 방출 속도를 가질 수 있고, 제2 (또는 그 초과) 복합체화 작용제(들)와 코르티코스테로이드의 복합체는 코르티코스테로이드에 대한 제2 (또는 그 초과) 방출 속도를 가질 수 있고; 블렌딩된 방출 동역학을 통해 2-6주 동안 지속되는 조기 버스트 상, 이어서, 1 내지 11개월 이상 연장되는 중기 내지 후기 상, 및 임의적으로, 제3 상의 방출 동역학을 비롯한, 2 이상의 상을 갖는 코르티코스테로이드에 대한 방출 프로파일을 얻을 수 있다. 중기 내지 후기 상 동안 방출되는 코르티코스테로이드의 백분율(%)은 0.2%/일 (예컨대, +/- 0.1, 예컨대, +/-0.05, +/-0.06, +/- 0.07, +/- 0.08, +/- 0.09, +/- 0.1, +/- 0.11, +/- 0.12, +/- 0.13, +/- 0.14, +/- 0.15)로 상대적으로 일정할 수 있다. 버스트 상 동안 하루 방출되는 비율(%)은 제2, 중기 내지 후기 방출 상 동안 하루 방출되는 비율(%)보다 1.5 - 2배 이상 (예컨대, 1.5배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배 등)일 수 있다.
- [0096] 일반적으로, 코르티코스테로이드는 프로그스테론 및 프로그스테론-유도 ("프로그스테론 타입") 코르티코스테로이드, 히드로코르티손 및/또는 히드로코르티손-유도 ("히드로코르티손 타입") 코르티코스테로이드, 메타손 및/또는 메타손 유도 ("메타손-타입 (16-메틸화된) 타입") 코르티코스테로이드, 또는 아세토니드 ("아세토니드 타입") 코르티코스테로이드를 비롯한, 임의의 코르티코스테로이드일 수 있다. 표 1에는 사용될 수 있는 코르티코

스테로이드의 예가 열거되어 있다.

코르티솔 (히드로코르티손)
11-데히드로코르티코스테론 (11-옥소코르티코스테론, 17-데옥시코르티손)
21-히드록시프레군-4-엔-3,11,20-트리온
11-데옥시코르티코스테론 (데옥시코르톤, 테스옥시코르톤; 21-히드록시프로게스테론)
21-히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
11-데옥시코르티솔 (코르토독손, 코르텍솔론)
17 α ,21-디히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
11-케토프로게스테론 (11-옥소프로게스테론; 케토게스틴)
프레군-4-엔-3,11,20-트리온
11 β -히드록시프레그네놀론
3 β ,11 β -디히드록시프레군-5-엔-20-온
11 β -히드록시프로게스테론 (21-데옥시코르티코스테론)
11 β -히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그네놀론
3 β ,11 β ,17 α ,21-테트라히드록시프레군-5-엔-20-온
17 α ,21-디히드록시프레그네놀론
3 β ,17 α ,21-트리히드록시프레군-5-엔-20-온
17 α -히드록시프레그네놀론
3 β ,17 α -디히드록시프레군-5-엔-20-온
17 α -히드록시프로게스테론
17 α -히드록시프레군-4-엔-3,11,20-트리온
18-히드록시-11-데옥시코르티코스테론
18,21-디히드록시프레군-4-엔-3,20-디온 [4]
18-히드록시코르티코스테론
11 β ,18,21-트리히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
18-히드록시프로게스테론
18-히드록시프레군-4-엔-3,20-디온 [5]

[0097]

21-테옥시코르티솔
11 β ,17 α -디히드록시프레군-4-엔-3,20-디온,
21-테옥시코르티손
17 α -히드록시프레군-4-엔-3,11,20-트리온
21-히드록시프레그네놀론 (프레메디올론)
3 β ,21-디히드록시프레군-5-엔-20-온
알도스테론
11 β ,21-디히드록시프레군-4-엔-3,18,20-트리온
코르티코스테론 (17-테옥시코르티솔)
11 β ,21-디히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
코르티솔 (히드로코르티손)
11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
코르티손
17 α ,21-디히드록시프레군-4-엔-3,11,20-트리온
프레그네놀론
프레군-5-엔-3 β -ol-20-온
프로게스테론
프레군-4-엔-3,20-디온
플루게스톤 (플루로게스톤)
9 α -플루오로-11 β ,17 α -디히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
플루오로메톨론
6 α -메틸-9 α -플루오로-11 β ,17 α -디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
메트리손 (히드록시메틸프로게스테론)
6 α -메틸-11 β -히드록시프레군-4-엔-3,20-디온
프레메디올론 아세테이트 (21-아세톡시프레그네놀론)
3 β ,21-디히드록시프레군-5-엔-20-온 21-아세테이트
클로로프레드니손
6 α -클로로-17 α ,21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온
클로프레드놀
6-클로로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4,6-트리엔-3,20-디온

[0098]

디플루프레드네이트
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -부티레이트 21-아세테이트
플루드로코르티손
9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그-4-엔-3,20-디온
플루오시놀론
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20- 디온
플루피롤론
9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-21-메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
플루프레드니솔론
6 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
로테프레드놀
11 β ,17 α ,디히드록시-21-옥사-21-클로로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
메틸프레드니솔론
6 α -메틸-11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
프레드니카르베이트
11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α - 에틸카르보네이트 21-프로피오네이트
프레드니솔론
11 β ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
프레드니손
17 α ,21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온
틱소코르톨
11 β ,17 α -디히드록시-21-술폰닐프레그-4-엔-3,20-디온
트리암시놀론
9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
텍사메타손
메타손
알클로메타손

[0099]

7 α -클로로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
베클로메타손
9 α -클로로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
베타메타손
9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
클로메타솔
9 α -플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 β -메틸-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
클로메타손
9 α -플루오로-16 β -메틸-17 α -히드록시-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온
클로코르톨론
6 α -플루오로-9 α -클로로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
데스옥시메타손
9 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
텍사메타손
9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
디플로리손
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
디플루오코르톨론
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
플루클로롤론
6 α -플루오로-9 α ,11 β -디클로로-16 α ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
플루메타손

[0100]

6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
플루오코르텐
6 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20,21-트리온
플루오코르톨론
6 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
플루프레드니텐
9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16-메틸렌프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
플루티카손
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸-21-티아-21-플루오로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
플루티카손 푸로에이트
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸-21-티아-21-플루오로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -(2-푸로에이트)
할로메타손
2-클로로-6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
메프레드니손
16 β -메틸-17 α ,21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온
모메타손
9 α ,21-디클로로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
모메타손 푸로에이트
9 α ,21-디클로로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -(2-푸로에이트)
파라메타손
6 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
프레드닐리텐
11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16-메틸렌프레그나-1,4-디엔-3,20-디온

[0101]

리맥솔론
11β-히드록시-16α,17α,21-트리메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
울로베타솔 (할로베타솔)
6α,9α-디플루오로-11β,17α-디히드록시-16β-메틸-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,20-디온
암시노니드
9α-플루오로-11β,16α,17α,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16α,17α-아세탈 (시클로펜타논, 21-아세테이트 포함)
부테소니드
11β,16α,17α,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16α,17α-아세탈 (부티르알데히드 포함)
시클레소니드
11β,16α,17α,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16α,17α-아세탈 ((R)-시클로헥산카르복스알데히드, 21-이소부티레이트 포함)
테플라자코르트
11β,21-디히드록시-2'-메틸-5'H-프레그나-1,4-디엔노[17,16-d]옥사졸-3,20-디온 21-아세테이트
테소니드
11β,16α,17α,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16α,17α-아세탈 (아세톤 포함)
포르모코르탈 (플루오로포르말론)
3-(2-클로로에톡시)-9α-플루오로-11β,16α,17α,21-테트라히드록시-20-옥소프레그나-3,5-디엔-6-카르복스알데히드 시클릭 16α,17α-아세탈 (아세톤, 21-아세테이트 포함)
플루클로롤론 아세토니드 (플루클로로니드)
6α-플루오로-9α,11β-디클로로-16α,17α,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16α,17α-아세탈 (아세톤 포함)
플루드록시코르티드 (플루란드레놀론, 플루란드레놀리드)

[0102]

6 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레군-4-엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)
플루니솔리드
6 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)
플루오시놀론 아세토니드
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20- 디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)
플루오시노니드
6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20- 디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤, 21-아세테이트 포함)
할시노니드
9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α -트리히드록시-21-클로로프레군-4-엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)
트리암시놀론 아세토니드
9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)
코르티바졸
6,16 α -디메틸-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-2'-페닐[3,2-c]피라졸로프레그나-4,6- 디엔-20-온 21-아세테이트
RU-28362
6-메틸-11 β ,17 β -디히드록시-17 α -(1-프로피닐)안드로스타-1,4,6-트리엔-3-온

[0103]

[0104]

[0105]

표 1: 본원에 기술된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있는 코르티코스테로이드 목록

일부 예에서, 코르티코스테로이드는 히드로코르티손 타입 (예컨대, 히드로코르티손 또는 히드로코르티손 유도체), 예컨대, 클로로프레드니손 (6 α -클로로-17 α , 21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온), 클로프레드놀 (6-클로로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레그나-1,4,6-트리엔-3,20-디온), 디플루프레드네이트 (6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -부티레이트 21-아세테이트, 플루드로코르티손 (9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레군-4-엔-3,20-디온), 플루오시놀론 (6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 16 α , 17 α , 21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 플루피롤론 (9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시-21-메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 프레드니솔론 (6 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 로테프레드놀 (11 β , 17 α , 디히드록시-21-옥사-21-클로로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 메틸프레드니솔론 (6 α -메틸-11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 프레드니카르베이트 (11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -에틸카르보네이트 21-프로피오네이트), 프레드니솔론 (11 β , 17 α , 21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 프레드니손 (17 α , 21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온), 텍소코르톨 (11 β , 17 α -디히드록시-21-숄과닐프레군-4-엔-3,20-디온), 및 트리암시놀론 (9 α -플루오로-11 β , 16 α , 17 α , 21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온) 중 하나 이상을 비롯한 합성 히드로코르티손이다. 일부 예에서, 코르티코스테로이드는 합성 히드로코르티손 유도체, 예컨대, 플루오시놀론 아세토니드이다.

[0106]

일부 예에서, 코르티코스테로이드는 알클로메타손 (7 α -클로로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 베클로메타손 (9 α -클로로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 베타메타손 (9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 클로베타솔 (9 α -플루오로-11 β , 17 α -디히드록시-16 β -메틸-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 클로베타손 (9 α -플루오로-16 β -메틸-17 α -히드록시-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온), 클로코르톨론 (6 α -플루오로-9 α -클로로-11 β , 21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 데스옥시메타손 (9 α -플루오로-11 β , 21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 텍사메타손 (9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리히드록

시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 디플로라손 (6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 디플루오코르톨론 (6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 플루클로롤론 (6 α -플루오로-9 α ,11 β -디클로로-16 α ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 플루메타손 (6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 플루오코르틴 (6 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20,21-트리온), 플루오코르톨론 (6 α -플루오로-11 β ,21-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 플루프레드니텐 (9 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16-메틸렌프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 플루티카손 (6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸-21-티아-21-플루오로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 플루티카손 푸로에이트 (6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸-21-티아-21-플루오로메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -(2-푸로에이트)), 할로메타손 (2-클로로-6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 메프레드니손 (16 β -메틸-17 α ,21-디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,11,20-트리온), 모메타손 (9 α ,21-디클로로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 모메타손 푸로에이트 (9 α ,21-디클로로-11 β ,17 α -디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17 α -(2-푸로에이트)), 파라메타손 (6 α -플루오로-11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 프레드닐리텐 (11 β ,17 α ,21-트리히드록시-16-메틸렌프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 리벡솔론 (11 β -히드록시-16 α ,17 α ,21-트리메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 및 울로메타솔 (할로메타솔) (6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,17 α -디히드록시-16 β -메틸-21-클로로프레그나-1,4-디엔-3,20-디온) 중 하나 이상을 비롯한 메타손-타입 (예컨대, 16-메틸화)이다.

[0107] 일부 예에서, 코르티코스테로이드는 아세토니드 또는 관련된 코르티코스테로이드, 예컨대, 암시노니드 (9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (시클로펜타논, 21-아세테이트 포함)), 부데소니드 (11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (부티르알데히드 포함)), 시클레소니드 (11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 ((R)-시클로헥산카르복스알데히드, 21-이소부티레이트 포함)), 데플라자코르트 (11 β ,21-디히드록시-2'-메틸-5'H-프레그나-1,4-디엔-3,20-디엔-17,16-d]옥사졸-3,20-디온 21-아세테이트), 데소니드 (11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)), 포르모코르탈 (플루오로포르밀론) (3-(2-클로로에톡시)-9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시-20-옥스포프레그나-3,5-디엔-6-카르복스알데히드 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤, 21-아세테이트 포함)), 플루클로롤론 아세토니드 (플루클로로니드) (6 α -플루오로-9 α ,11 β -디클로로-16 α ,17 α ,21-트리히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)), 플루드록시코르티드 (플루란드레놀론, 플루란드레놀리드) (6 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-4-엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)), 플루니솔리드 (6 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)), 플루오시놀론 아세토니드 (6 α ,9 α -디플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤, 21-아세테이트 포함)), 할시노니드 (9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α -트리히드록시-21-클로로프레그나-4-엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)), 및 트리암시놀론 아세토니드 (9 α -플루오로-11 β ,16 α ,17 α ,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16 α ,17 α -아세탈 (아세톤 포함)) 중 하나 이상이다.

[0108] 제1, 제2 또는 다른 추가의 복합체화 작용제는 중성 지방산, 케토-에놀 호변이성질체를 형성할 수 있는 유기 화합물, 하전된 인지질, 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는 유기 화합물, 큰 단백질, 핵산, 또는 활성탄일 수 있다. 개시된 바와 같이, 연장 방출 약물 전달 시스템의 특정 복합체화 작용제(들)는 코르티코스테로이드 약물의 특정 물리화학적 특성에 따라 선택될 수 있다. 복합체화 작용제는 코르티코스테로이드 약물과 비공유 복합체화 (흡착) 상호작용을 형성하도록 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드 약물, 예컨대, 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손 유리 염기, 텍사메타손 포스페이트 및 트리암시놀론 아세토니드의 경우, 바람직한 복합체화 작용제는 지방산 부류 (예컨대, 스테아르산마그네슘) 및 케토-에놀 호변이성질체 부류 (예컨대, 알파-토코페롤)로부터 비롯된 것이다.

[0109] 예를 들어, 소수성 코르티코스테로이드 약물, 예컨대, 플루오시놀론 아세토니드가 체제화될 때, 주요 물리화학적 특성, 특히 소수성 상호작용 및 스테킹으로 인해 코르티코스테로이드 약물 및 다른 지방산 둘 모두와 적당한 결합 비공유 상호작용을 형성하는 지방산 복합체화 작용제가 사용될 수 있다. 따라서, 연장 방출 약물 전달 시스템의 지방산 복합체화 작용제 (또는 애주번트)는 그 자체 (예컨대, 동일한 지방산의 다른 분자)와 상호작용할

수 있으며, 다른 추가 지방산도 복합체화 기질로서 첨가될 수 있다. 일부 예에서, 복합체화 작용제는 하나 이상의 C4-C30 지방산일 것이다. 이들 지방산은 포화 또는 불포화 (예컨대, 단일 불포화 또는 다중 불포화)일 수 있다. 이들 지방산은 또한 중성이거나, 또는 염 (예컨대, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 등)으로 제조될 수도 있다. 예를 들어, 지방산은 지질수 (예컨대, 탄소수)가 C14 내지 C20, 또는 C14 내지 C18인 지방산 (예컨대, 테트라데칸산, 펜타데칸산, (9Z)-헥사데센산, 헥사데칸산, 헵타데칸산, 옥타데칸산, (9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔산, (9Z,12Z,15Z)-옥타데카-9,12,15-트리엔산, (6Z,9Z,12Z)-옥타데카-6,9,12-트리엔산, (5E,9E,12E)-옥타데카-5,9,12-트리엔산, (6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-6,9,12,15-테트라엔산, (Z)-옥타데카-9-엔산, (11E)-옥타데카-11-엔산, (E)-옥타데카-9-엔산, 노나데칸산, 에이코산산 등 중 하나 이상)일 수 있다. 일부 예에서, 지방산은 C14 내지 C20인 비분지형 지방산일 수 있다. 일부 예에서, 지방산은 포화 지방산 (예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 미리스트산 (테트라데칸산), 팔미트산 (헥사데칸산), 스테아르산 (옥타데칸산), 아라키드산 (에이코산산))일 수 있다. 본원에 기술된 지방산 복합체화 작용제의 예는 주로 스테아르산마그네슘을 포함하지만, 예비 데이터는 상기 언급된 지방산 (또는 그의 염)이 스테아르산마그네슘과 동등하게 작용하고, 스테아르산마그네슘 대신 또는 이에 더하여 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

[0110] 예를 들어, 복합체화 작용제는 플루오시놀론 아세토니드, 텍사메타손 유리 염기, 텍사메타손 포스페이트 및 트리암시놀론 아세토니드를 비롯한 다중 코르티코스테로이드 약물과 복합체화되는 C18 지방산 (예컨대, 스테아르산, 또는 옥타데칸산)일 수 있다 (예컨대, 하기에 더욱 상세하게 기술되는 도 3, 도 5a-5c 및 도 6a-6c 참조).

[0111] 사용될 수 있는 또 다른 부류의 복합체화 작용제로는 케토-에놀 호변이성질체 (KET)를 포함한다. 일부 KET는 하전된 상태와 중성 상태 사이에서 산화환원 반응을 거치는 바, 본원에 기술된 특정 코르티코스테로이드 약물을 비롯한 임의의 중성 또는 하전된 API와 높은 결합력의 상호작용을 형성할 수 있다. 코르티코스테로이드 약물을 제제화하는 데 사용될 수 있는 KET의 예로는 토코페롤 화합물 또는 토코페롤 유도체 (예컨대, 알파-토코페롤, 알파-토코페롤 아세테이트, DL-알파-토코페롤 아세테이트, 알파-토코페롤 숙시네이트, 13-히드록시-알파-토코페롤, 알파-토코페롤 포스페이트, 알파-토코페롤 메틸 에테르, 베타-토코페롤, 델타-토코페롤, 감마-토코페롤, 데히드로-감마-토코페롤, 13-히드록시-감마-토코페롤, 토코페롤 칼슘 숙시네이트 등), 단당류 (예컨대, D-글루코스, 알도스 등), 미세결정질 셀룰로스, 페놀 화합물, 퀴논 화합물, 리보핵산 화합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 KET 복합체화 작용제의 예는 주로 알파-토코페롤을 포함하지만, 예비 데이터는 상기 언급된 KET 중 임의의 것이 알파-토코페롤과 동등하게 작용하고, 알파-토코페롤 대신 또는 이에 더하여 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

[0112] 일부 예에서, 지방산 및 KET 군 둘 모두로부터의 별개의 복합체화 작용제의 조합은 코르티코스테로이드 약물과 함께 사용되어 복합체화 작용제 단독의 것과는 구별되는 약물 방출 프로파일을 달성할 수 있다.

[0113] 많은 경우에, 최적의 복합체화 작용제는 제제화되는 API의 물리화학적 특성에 기초하여 결정된다. 도 5a-5c 및 도 6a-6c는 각각 상이한 코르티코스테로이드 API를 함유하는 4개의 상이한 제제의 방출 동역학을 비교하는 시험관내 방출 약동학 데이터를 도시한 것이다.

[0114] OSI 및 TPSA가 유사한 API는 선택된 복합체화 작용제 및 분산 매질과 그의 상호작용이 실질적으로 유사할 것이라는 사실에 기인하여 주어진 XRDDS 제제 내에서 유사하게 작용할 것이다. 이는 OSI 및 TPSA가 유사한 4가지 코르티코스테로이드 API, 예컨대, 플루오시놀론 아세토니드 (OSI 3.48, TPSA 93.1Å), 텍사메타손 유리 염기 (OSI 3.85, TPSA 94.8Å), 텍사메타손 포스페이트 (OSI 3.71, TPSA 141Å) 및 트리암시놀론 아세토니드 (OSI 3.82, TPSA 93.1Å) 모두, 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤이 복합체화 작용제로 작용하고, 메틸 라우레이트가 분산 매질인 본 발명자들의 XRDDS에서 연장 방출을 위해 제제화될 수 있다는 사실에 의해 입증된다 (도 5a-5c 및 도 6a-6c).

[0115] 도 6a는 각 제제에 대한 시간이 지남에 따라 방출되는 제제화된 코르티코스테로이드 약물의 비율(%)을 보여주는 것이다. 도 b는 도 6a에 제시된 것과 동일한 제제를 가속 용해 조건하에서 검정하였다는 것을 보여주는 것이다. 가속 용해 검정법은 상승된 온도에서, 본 경우에는 60°C에서 싱크 조건하에 포스페이트 완충처리된 염수 중에서 임플란트를 인큐베이션시킴으로써 수행되었고, 이를 이용하여 시험관내 표준 조건하에서 및 생체내에서의 임플란트 약물 방출을 예측할 수 있다. 도 6c는 표준 조건하에서의 도 6a의 것과 동일한 제제에 대한 시간 경과에 따른 방출 속도를 보여주는 것이다. 본 제제의 경우, 조성은 20% 코르티코스테로이드 API, 44.8% 스테아르산마그네슘, 19.2% 알파-토코페롤 및 16% 메틸 라우레이트였다. 상기 데이터는 플루오시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 아세토니드, 텍사메타손 유리 염기 및 텍사메타손 포스페이트를 비롯한 다수의 코르

티코스테로이드 약물이 복합체화 작용제로서 스테아르산마그네슘 및/또는 알파-토코페롤 및 분산 매질로서 메틸 라우레이트를 이용하는 다상 콜로이드성 현탁액 기반 약물 전달 시스템을 이용하여 연장 방출용으로 제제화될 수 있다는 것을 입증한다.

[0116] 도 6a는 %API 방출로서 상이한 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 표준 조건하에서 수득된 방출 프로파일의 예를 도시한 것이다. 도 6a에서, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제는 초기 버스트 방출 상 (30일째까지 페이로드의 10% 내지 50%가 방출)에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상 방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된다. 본 제제는 44.8% 스테아르산마그네슘 및 19.2% 알파-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 20% 총 코르티코스테로이드 약물을 함유한다. 도 6a는 또한 부형제 블렌드가 개별 API에 맞게 맞춤화되는 원리를 도시한 것으로; 한 API에 대해 원하는 약동학적 방출 프로파일을 생성하는 주어진 블렌드는 동일한 페이로드의 제2의 별개의 API에 사용될 때 상이한 약동학적 방출 프로파일을 생성할 수 있다.

[0117] 도 6b는 %API 방출로서 상이한 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 가속 용해 조건하에서 수득된 방출 프로파일의 예를 도시한 것이다. 도 6b에서, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제는 초기 버스트 방출 상에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상 방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된다. 주목할 만한 점은, 다양한 코르티코스테로이드 API를 함유하는 제제의 프로파일 및 상대 방출 프로파일은 표준 조건하에서 수득된 방출 검정법과 비교하여 가속 용해 검정법에서 유사하다는 것이다. 이는 가속 용해 검정법을 사용하여 XRDDS에서 제제화된 코르티코스테로이드 API의 방출 특성을 특징화할 수 있다는 것을 예시하는 것이다. 도 6a에서와 같이, 본 제제는 44.8% 스테아르산마그네슘 및 19.2% 알파-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 20% 총 코르티코스테로이드 약물을 함유한다. 본 실시예는 추가로 부형제 블렌드가 개별 API에 맞게 맞춤화되는 원리를 예시한 것으로; 한 API에 대해 원하는 약동학적 방출 프로파일을 생성하는 주어진 블렌드는 동일한 페이로드의 제2의 별개의 API에 사용될 때 상이한 약동학적 방출 프로파일을 생성할 수 있다.

[0118] 도 6c는 초기 버스트 방출 상 (30일째까지 페이로드의 10% 내지 50%가 방출)에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상 방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 방출 속도 데이터를 도시한 것이다. 본 제제는 44.8% 스테아르산마그네슘 및 19.2% 알파-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 20% 총 코르티코스테로이드 약물을 함유한다. 본 실시예는 부형제 블렌드가 개별 API에 맞게 맞춤화되는 원리를 예시한 것으로; 한 API에 대해 원하는 약동학적 방출 프로파일을 생성하는 주어진 블렌드는 동일한 페이로드의 제2의 별개의 API에 사용될 때 상이한 약동학적 방출 프로파일을 생성할 수 있다.

[0119] 광범위한 물질은 약물 전달 목적으로 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 약물-복합체 미립자를 분산시키고, 선택된 약물-복합체 미립자의 매트릭스를 생성하는 분산 매질로서 작용할 수 있다. 전체 효과는 약물의 확산을 제한하고, 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 주변 조직으로부터의 물이 미립자 및 유리 약물에 접근하는 것을 제한하는 것이다. 따라서, 유리 약물은 수성-XRDDS 경계면에서 확산을 통해 및 시간이 지남에 따라 분산 매질 및 미립자가 생분해됨에 따라 방출된다.

[0120] 분산 매질의 예로는 오일, 액체 지질, 및 반고체 지질 부류를 포함한다. 이는 포화 지방산 메틸 에스테르, 예컨대: 메틸 아세테이트, 메틸 프로피오네이트, 메틸 부티레이트, 메틸 펜타노에이트, 메틸 헥사노에이트, 메틸 헵타노에이트, 메틸 옥타노에이트, 메틸 노나노에이트, 메틸 데카노에이트 메틸 운데카노에이트 메틸 도데카노에이트 (메틸 라우레이트), 메틸 트리데카노에이트 메틸 테트라데카노에이트 메틸 9(Z)-테트라데세노에이트, 메틸 펜타데카노에이트 메틸 헥사데카노에이트 메틸 헵타데카노에이트 메틸 옥타데세노에이트, 메틸 노나데카노에이트 메틸 에이코사노에이트, 메틸 헤네이코사노에이트, 메틸 도코사노에이트, 메틸 트리코사노에이트 등을 포함한다. 이는 포화 지방산 에틸 에스테르, 예컨대: 에틸 아세테이트, 에틸 프로피오네이트, 에틸 부티레이트, 에틸 펜타노에이트, 에틸 헥사노에이트, 에틸 헵타노에이트, 에틸 옥타노에이트, 에틸 노나노에이트, 에틸 데카노에이트 에틸 운데카노에이트 에틸 도데카노에이트 (에틸 라우레이트), 에틸 트리데카노에이트 에틸 테트라데카노에이트 에틸 9(Z)-테트라데세노에이트, 에틸 펜타데카노에이트 에틸 헥사데카노에이트 에틸 헵타데카노에이트 에틸 옥타데세노에이트, 에틸 노나데카노에이트 에틸 에이코사노에이트, 에틸 헤네이코사노에이트, 에틸 도코사노에이트, 에틸 트리코사노에이트 등을 포함한다. 이는 또한 메틸 10-운데세노에이트, 메틸 11-도데세노에이트, 메틸 12-트리데세노에이트, 메틸 9(E)-테트라데세노에이트, 메틸 10(Z)-펜타데세노에이트, 메틸 10(E)-헵타데세노에이트, 메틸 14-펜타데세노에이트, 메틸 9(Z)-헥사데세노에이트, 메틸 9(E)-헥사데세노에이트, 메틸 6(Z)-헥사데세노에이트, 메틸 7(Z)-헥사데세노에이트, 메틸 11(Z)-헥사데세노에이트를 비롯한, 불포화 지방산 에스테르, 및 다양한 메틸 트리코세노에이트 분자 엔티티를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 불포화 메틸

및 에틸 에스테르를 포함한다.

- [0121] 연장 방출 약물 전달 시스템에 코르티코스테로이드 약물을 혼입하면 약물의 지속적이고, 높고, 효과적인 조직 약물 수준을 달성할 수 있다. 비변형된 형태의 코르티코스테로이드 약물은 전형적으로 반감기가 짧기 때문에, 예컨대, 트리암시놀론 아세토니드 (트리에센스)와 같이 더욱 불용성인 약물의 경우, PK 기간이 최대 2-3개월로 제한된다. 추가로, 비변형된 코르티코스테로이드 약물을 주사하면, 주사 후 매우 높은 치료 초과 약물 수준이 나타나므로 주로 대략 2-3개월 PK 방출이라는 지속성 목표를 달성하기 위해 매우 많은 양의 약물이 주사된다.
- [0122] 본원에 기술된 방법 및 조성물은 코르티코스테로이드 약물이 복합체화 시스템의 화학에 기초하여 신규 연장 방출 약물 전달 시스템에 혼입되어 단일 IVT 또는 안구주위 투여 후, 원하는 기간 (예컨대, 전형적으로 적어도 3개월 이상) 동안 표적 방출 속도로 지속적 연장 방출을 제공할 수 있는 본원에 개시된 특정 예와 함께 전략법을 이용한다.
- [0123] 본원에서 기술된 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템에의 코르티코스테로이드 약물의 혼입은 원하는 표적 1일 방출 속도로 코르티코스테로이드 약물의 지속적 연장 방출을 촉진시키고, 이후 약물 페이로드는 원하는 방출 기간 동안 상기 방출 속도를 유지하도록 선택된다. 상기 예에서, 코르티코스테로이드 약물은 약물 방출을 조절하는 역할을 하는 선택된 복합체화 작용제(들)와 비공유적으로 복합체화되는데, 그 이유는 시스템의 약물-복합체 미립자가 약물의 방출을 방해하고, 약물이 확산을 통해 및 약물 전달 시스템 성분이 시간이 지남에 따라 생분해됨에 따라 임플란트-조직 경계면에서 방출되기 때문이다. 이러한 접근법은 소분자 크기, 및 일부 경우에는 코르티코스테로이드 약물의 높은 수용성의 한계를 극복하여 연장 방출 약동학적 프로파일을 생성하여 망막 및 안구 조직 내에서 지속적인 약물 수준을 제공하고, 오직 주기적인 (예컨대, 매일, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 5개월마다, 6개월마다 등) 안구 투여만을 이용하여 투여를 촉진시킨다.
- [0124] 본원에 기술된 예에서, 코르티코스테로이드 약물은 상기 조성물의 투여 및 제제화를 위한 장치, 제제, 또는 다른 시스템을 포함하는 연장 방출 약물 전달 시스템과 함께 사용될 수 있다. 이들 조성물은 유리체내 또는 안구주위 주사에 최적화된 방출 동역학을 갖도록 구성될 수 있고, 원하는 조직 약물 수준 및 방출 기간에 대해 미리 결정된 약동학적 프로파일을 가질 수 있다.
- [0125] 원하는 연장 방출 프로파일은 코르티코스테로이드 약물과 연장 방출 약물 전달 시스템의 하나 이상의 복합체화 작용제의 비공유 복합체화에 의해 분산 매질 중에 분산될 수 있는 미립자를 형성함으로써 달성될 수 있다. 약물-복합체화 작용제 ("약물-복합체") 미립자는 분자간 상호작용의 상대적 결합력에 의해 결정되고, 약물 방출 검정법에서 측정될 수 있는 값인 K_d (비결합-결합 비)에 의해 반영되는 방출 동역학을 갖는다.
- [0126] 일부 예에서, 이어서, "약물-복합체" 미립자의 상이한 세트 또는 쌍 (즉, 복합체화 작용제를 달리하는 약물)은 본원에 기술된 바와 같이, 특정 비 및 정량으로, 및 상이한 임플란트 양식으로 조합되고, 혼합되고, 특정 분산 매질에 혼입된다. 복합체화 작용제(들), 그의 특정 분산 매질에의 혼입, 및 조합시 그의 특정 비는 API (예컨대, 코르티코스테로이드)의 물리화학적 특성 및 표적 약물 방출 프로파일을 위해 구성될 수 있고, 치료 적응증 (예컨대, DME)에 대해 원하는 약물 방출 동역학 및 방출 기간을 최적화하도록 (본원에 기술된 바와 같이) 선택될 수 있다.
- [0127] 일부 예에서, 코르티코스테로이드 약물 및 약물 전달 시스템 (예컨대, 하나 이상의 복합체화 작용제(들) 포함)은 함께 혼입되어 눈 내 또는 눈 주위에 사용하기에 적합하고, 유리체 또는 안구 조직 내에서 적어도 1개월 이상 (예컨대, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 등)에 걸쳐 방출을 제공하는 방출 동역학을 갖는 연장 방출 제제를 형성한다.
- [0128] 기술된 본 연장 방출 약물 전달 시스템에서, 주어진 방출 기간 및 총 페이로드에 대해 원하는 표적 방출 프로파일을 달성하는 특정 제제는 수학 공식에 의해 맞춤 디자인된 후, 이어서, 반복적 개선에 의해 구축될 수 있다.
- [0129] 수학 공식에 의한 맞춤 디자인의 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템 제제의 개발은 원하는 방출 프로파일을 나타내는 이론적인 약동학적 (PK) 방출 곡선 (즉, 표적 방출 프로파일)의 디자인으로 시작된다. 일부 예에서, 원하는 방출 프로파일은 한정된 기간 (예컨대, 1개월) 동안 1일 약물 방출 속도의 초기 버스트에 이어서, 정의된 기간 (예컨대, 1-11개월) 동안 후속 정상 상태 (예컨대, 선형 방출)를 갖는 2상 방출 프로파일이다. 이어서, 상기 이론적 곡선을 사용하여 시간 경과에 따른 원하는 1일 방출 속도, 총 전달 기간 및 최종 연장 방출 임플란트 중 약물 페이로드를 결정한다. 이어서, 코르티코스테로이드와 비공유 상호작용을 형성할 것으로 예상되는, 본원에 기술된 2 또는 3개의 상이한 부류의 복합체화 작용제 (예컨대, 지방산, 케토-에놀 호변이성질체 등)로부터 특정 잠재적 "구성원 화합물"을 확인하기 위해 반복적인 프로세스를 수행한다. 각각의 약물-복합

체 쌍을 혼합하여 미립자를 형성하고, 제안된 분산 매질에 첨가한다. 약물-복합체-매질 시스템을 시험관내 싱크 조건에 놓고, 약물-복합체 미립자의 2가지 특성: 1, 3, 7, 14 및 21일째의 K_d (비결합-결합 비) (버스트 및 일반 결합 결합력에 대한 우수한 지표); 및 방출 동역학 (시간이 지남에 따라 방출되는 약물의 초기 페이로드 대비 %) 을 측정한다. 곡선 피팅 분석 (즉, 적절한 소프트웨어 사용)을 각 약물-복합체 미립자 쌍에 대한 방출 곡선에 적용하고, 선형화된 곡선을 풀어 미리 결정된 표적 생성물 프로파일을 충족하는 방출 동역학을 제공하는 (2 또는 3개 특정 약물-복합체의) 최적의 조합을 결정한다. 2 또는 3개의 약물-복합체의 조합을 함유하는 상기 "이론적으로 디자인된" 제제를 조합하고, 제안된 분산 매질에 혼합하여 원하는 제제를 생성한 후, 이어서, 시험관내 싱크 조건하에서 실제 방출 동역학을 시험한다. 필요한 경우, 선택된 2-3개의 약물-복합체의 비는 최종 방출 동역학이 미리 결정된 디자인된 표적 생성물 프로파일을 충족할 때까지 반복적으로 재조정될 수 있다.

[0130] 일부 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템은 장기간의 정상 상태 약물 방출 (예컨대, 1-11개월 이상)을 제공하는 단일 상 방출 동역학을 갖도록 제제화될 수 있다. 상기 디자인은 질환 예방에 또는 질환 소견의 발병을 예방하기 위해 정상 상태 약물 방출을 통한 정지 질환 상태의 유지에 바람직할 수 있다.

[0131] 일부 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템은 더 높은 수준의 코르티코스테로이드 약물이 방출되는 초기 2-6주 (예컨대, 4주) 기간 (예컨대, '버스트' 상), 이어서, 장기간의 정상 상태, 더 낮은 수준의 약물 방출 (예컨대, 1-11개월 이상 동안)을 제공하는 2상 방출 동역학을 갖도록 제제화될 수 있다. 상기 디자인은 기존 질환 소견을 역전시키기 위한 약물 방출의 "로딩 용량" 상 및 질환 소견의 재발을 예방하기 위한 약물 방출의 후속 "유지" 상에 바람직할 수 있다.

[0132] 일부 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템은 더 높은 수준의 코르티코스테로이드 약물이 방출되는 초기 2-6주 (예컨대, 4주) 기간 (예컨대, '버스트' 상), 이어서, 장기간의 정상 상태, 더 낮은 수준의 약물 방출 (예컨대, 1-11개월 이상 동안), 이어서, 더 높은 수준의 약물이 방출되는 후기 기간 (예컨대, 후기 "버스트" 상)을 제공하는 3상 방출 동역학을 갖도록 제제화될 수 있다. 후기 "버스트"의 제3 상을 갖는 상기 디자인은 타킵락시스, 염증 또는 혈관 누출의 유발인자 또는 동인 증가, 또는 약물의 약동학을 초과하는 장기간의 약력학적 효과에 대한 요구에 기인하여 약물 효능이 상실되는 환경에서 바람직할 수 있다.

[0133] 일부 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템은, 각각이 코르티코스테로이드 약물과 복합체화되고, 본원에 기술된 바와 같은 방법에 의해 맞춤 디자인된 2개 (이상의) 복합체화 작용제를 포함할 수 있다. 제제로부터의 방출 속도는 적절한 분석 방법, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하여 시험관내 싱크 검정법에 의해 초기에 측정될 수 있다. 예를 들어, 2개의 약물-복합체 쌍을 포함하는 제제에서 상이한 비 및 양의 두 약물-복합체화 쌍은 상이한 PK 방출 프로파일을 제공할 것이며, 상기 비 및 양은 최종 다상 방출 프로파일을 최적화하도록 조정될 수 있다.

[0134] **실시예**

[0135] 상기 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물 중 임의의 것에 대한 방출 동역학은 하나 이상의 복합체화 작용제를 포함함으로써 조정될 수 있다. 2개 이상의 복합체화 작용제를 사용하는 경우, 최종 조성물 중 각 복합체화 작용제의 백분율(%)은 달라질 수 있다. 일부 경우에서 (예컨대, "이상" 방출 프로파일이 바람직한 경우), 이식되는 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물에 2개의 복합체화 작용제를 사용하는 것이 유익할 수 있다. 예를 들어, 도 2a는 (단일 복합체화 작용제를 갖는) 단상 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물과 (2개의 상이한 복합체화 작용제를 갖는) 이상 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물 사이의 비교를 보여주는 것이다. 본 실시예에서, 단상 방출을 갖는 제제 1은 메틸 라우레이트 오일에 분산된 미립자를 형성하는 지방산 (예컨대, 스테아르산마그네슘)과 복합체화되는 플루오시놀론 아세토니드로 전적으로 구성된다. 대조적으로, 2상 방출 프로파일을 갖는 제제 2, 코르티코스테로이드 조성물은 둘 모두가 메틸 라우레이트 오일에 분산된 미립자를 형성하는 것인, 지방산 (예컨대, 스테아르산마그네슘)과 복합체화되는 플루오시놀론 아세토니드의 제1 복합체 쌍 및 케토-에놀 호변이성질체 (KET)와 복합체화되는 플루오시놀론 아세토니드의 제2 복합체 쌍을 포함한다. 도 2b에서, 제제 1은 스테아르산마그네슘과 복합체화되는 플루오시놀론 아세토니드 및 케토-에놀 호변이성질체와 복합체화되는 플루오시놀론 아세토니드를 가변적 비로 포함하는 제제 (제제 2 - 75%/25%; 제제 3 - 66%/33%; 제제 4 - 50%/50%)와 비교된다. 도 2b에 도시된 바와 같이, 주어진 약물 페이로드의 제제 중 복합체화 작용제의 비 및 비율을 변화시키는 것이 예측가능한 방식으로 방출 동역학을 조정하는 데 이용될 수 있다.

[0136] 도 3a는 메틸 라우레이트 분산 매질 중 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 가변적 비로 함유하는 XRDDS에서 제제화된 플루오시놀론 아세토니드의 다양한 제제의 예를 보여주는 것이다. 상기 제제는 상기 기술된 가속

용해 검정법으로 평가되며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 플루오시놀론 아세트오니드를 연장 방출할 수 있는지를 보여준다. 제제 1은 20% 플루오시놀론 아세트오니드, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 플루오시놀론 아세트오니드, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 플루오시놀론 아세트오니드, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유한다. 도 3a는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 플루오시놀론 아세트오니드)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방출을 모의한 것이다. 도 3a에서, API (플루오시놀론 아세트오니드)는 대략 20 중량%이고; 일반적으로, API는 상기 기술된 바와 같이, 10 중량% 내지 60 중량%일 수 있고, 복합체화 작용제 (예컨대, 본 실시예에서 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤) 및 분산 매질 (예컨대, 메틸 라우레이트)의 백분율(%)은 그에 따라 조정될 수 있다.

[0137] 도 3b는 메틸 라우레이트 분산 매질 중 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 가변적 비로 함유하는 XRDDS에서 제제화된 트리암시놀론 아세트오니드의 다양한 제제의 예를 보여주는 것이다. 상기 제제는 가속 용해 검정법으로 평가되며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 트리암시놀론 아세트오니드를 연장 방출할 수 있는지를 보여준다. 제제 1은 20% 트리암시놀론 아세트오니드, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 트리암시놀론 아세트오니드, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 트리암시놀론 아세트오니드, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유한다. 도 3b는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 트리암시놀론 아세트오니드)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방출을 모의한 것이다. 도 3b에서, API (트리암시놀론 아세트오니드)는 대략 20 중량%이고; 일반적으로, API는 상기 기술된 바와 같이, 10 중량% 내지 60 중량%일 수 있고, 복합체화 작용제 (예컨대, 본 실시예에서 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤) 및 분산 매질 (예컨대, 메틸 라우레이트)의 백분율(%)은 그에 따라 조정될 수 있다.

[0138] 도 3c는 메틸 라우레이트 분산 매질 중 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 가변적 비로 함유하는 XRDDS에서 제제화된 텍사메타손 유리 염기의 다양한 제제의 예를 보여주는 것이다. 상기 제제는 가속 용해 검정법으로 평가되며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 텍사메타손 유리 염기를 연장 방출할 수 있는지를 보여준다. 제제 1은 20% 텍사메타손 유리 염기, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 텍사메타손 유리 염기, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 텍사메타손 유리 염기, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유한다. 도 3c는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 텍사메타손 유리 염기)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방출을 모의한 것이다. 도 3c에서, API (텍사메타손 유리 염기)는 대략 20 중량%이고; 일반적으로, API는 상기 기술된 바와 같이, 10 중량% 내지 60 중량%일 수 있고, 복합체화 작용제 (예컨대, 본 실시예에서 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤) 및 분산 매질 (예컨대, 메틸 라우레이트)의 백분율(%)은 그에 따라 조정될 수 있다.

[0139] 도 3d는 메틸 라우레이트 분산 매질 중 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 가변적 비로 함유하는 XRDDS에서 제제화된 텍사메타손 포스페이트의 다양한 제제의 예를 보여주는 것이다. 상기 제제는 가속 용해 검정법으로 평가되며, 이는 이러한 상이한 비가 어떻게 다양한 망막 질환 치료에 유용할 수 있는 다양한 방출 프로파일 및 기간으로 텍사메타손 포스페이트를 연장 방출할 수 있는지를 보여준다. 제제 1은 20% 텍사메타손 포스페이트, 40% 스테아르산마그네슘, 11% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 2는 20% 텍사메타손 포스페이트, 25% 스테아르산마그네슘, 25% 알파-토코페롤 및 30% 메틸 라우레이트를 함유하고; 제제 3은 20% 텍사메타손 포스페이트, 11% 스테아르산마그네슘, 40% 알파-토코페롤 및 29% 메틸 라우레이트를 함유한다. 도 3d는 처음 21일 동안의 API (본 실시예에서는 텍사메타손 포스페이트)의 방출률(%)을 보여주는 것으로, 이는 180일 이상의 과정에 걸쳐 표준 조건 시험관내 방출을 모의한 것이다. 도 3d에서, API (텍사메타손 포스페이트)는 대략 20 중량%이고; 일반적으로, API는 상기 기술된 바와 같이, 10 중량% 내지 60 중량%일 수 있고, 복합체화 작용제 (예컨대, 본 실시예에서 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤) 및 분산 매질 (예컨대, 메틸 라우레이트)의 백분율(%)은 그에 따라 조정될 수 있다.

[0140] 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물에 대한 예측된 방출 동역학은 생체내에서 확인되었다. 예를 들어, 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물을 주사를 맞은 동물 (예컨대, 토끼) 눈은 예측된 방출 동역학과 탁월한 일치율을 나타낸다. 도 4a 및 4b는 신규 XRDDS에서 플루오시놀론 아세트오니드의 2개의 상이한 제제에 대한

우수한 시험관내 대 생체내 상관관계를 도시한 것이다. 개별 토끼 눈 데이터 점에 대한 플루오시놀론 아세트니드의 토끼 유리체 수준 (데이터 포인트, 원으로 표시)이 제시되어 있고; 방출률(%)을 나타내는 곡선은 시험관내 방출 데이터를 반영한다.

- [0141] 도 5a-5c는 각각 상이한 코르티코스테로이드 API를 함유하는 4개의 상이한 제제의 방출 동역학을 비교하는 시험관내 방출 약동학 데이터를 도시한 것이다. 이러한 데이터는 신규 XRDDS가 상이한 코르티코스테로이드 약물을 지속 방출할 수 있도록 구성될 수 있다는 것을 입증한다.
- [0142] OSI 및 TPSA가 유사한 API는 선택된 복합체화 작용제 및 분산 매질과 그의 상호작용이 실질적으로 유사할 것이라는 사실에 기인하여 주어진 XRDDS 제제 내에서 유사하게 작용할 것이다. 이는 OSI 및 TPSA가 유사한 4가지 코르티코스테로이드 API, 예컨대, 플루오시놀론 아세트니드 (OSI 3.48, TPSA 93.1Å), 텍사메타손 유리 염기 (OSI 3.85, TPSA 94.8Å), 텍사메타손 포스페이트 (OSI 3.71, TPSA 141Å) 및 트리암시놀론 아세트니드 (OSI 3.82, TPSA 93.1Å) 모두, 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤이 복합체화 작용제로 작용하고, 메틸 라우레이트가 분산 매질인 본 발명자들의 XRDDS에서 연장 방출을 위해 제제화될 수 있다는 사실에 의해 입증된다. 따라서, XRDDS는 다수의 코르티코스테로이드 약물과 상용성이고, 180일 이상 동안 코르티코스테로이드 API의 지속 방출을 지원할 수 있다.
- [0143] XRDDS 제제는 단독으로 유리 약물의 임플란트만으로는 달성될 수 없는 잘 정의된 약물 방출 프로파일을 확립한다. 도 11a에 도시된 바와 같이, 튜브 내 XRDDS가 없는 플루오시놀론 아세트니드 결정은 싱크 조건에서 시험관내에서 30분 이내에 거의 완전히 방출된다. 대조적으로, 도 11b에 도시된 바와 같이, XRDDS 내에 혼입된 플루오시놀론 아세트니드는 시험관내에서 안정하게 유지된다. 도 4a-6c에 제시된 바와 같이, XRDDS 제제 중 플루오시놀론은 시험관내 완전 방출이 대략 180일 이상 (예컨대, >210일)까지 발생하는 느린 방출을 나타낸다. 다른 API에 대해서도 유사한 지속 방출이 달성된다.
- [0144] 도 5a는 %API 방출로서 상이한 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 표준 조건하에서 취득된 방출 프로파일의 예를 도시한 것이다. 도 5a에서, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제는 초기 버스트 방출 상 (30일째까지 페이로드의 10% 내지 30%가 방출)에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상 방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된다. 도 5a-5c, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제는 초기 버스트 방출 상에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상 방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된다. 본 제제는 50.4% 스테아르산마그네슘 및 21.6% 알파-토코페롤과 복합체화되는, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 10% 총 코르티코스테로이드 API를 함유한다. 본 실시예는 복합체화 작용제로서 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 이용하는 XRDDS를 이용하여 플루오시놀론 아세트니드, 트리암시놀론 아세트니드, 텍사메타손 유리 염기 및 텍사메타손 포스페이트를 비롯한 여러 코르티코스테로이드 약물의 지속 방출을 달성할 수 있다는 원리를 예시한 것이다.
- [0145] 도 5b는 %API 방출로서 상이한 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 예에 대한 가속 용해 조건하에서 취득된 방출 프로파일의 예를 도시한 것이다. 도 5b에서, 연장 방출 코르티코스테로이드 제제는 초기 버스트 방출 상에 이어서, 제2 유지 상을 갖는 2상 방출 곡선을 제공하는 임플란트로서 구성된다. 주목할 만한 점은, 다양한 코르티코스테로이드 API를 함유하는 제제의 프로파일 및 상대 방출 프로파일은 표준 조건하에서 취득된 방출 검정법과 비교하여 가속 용해 검정법에서 유사하다는 것이다. 이는 가속 용해 검정법을 사용하여 XRDDS에서 제제화된 코르티코스테로이드 API의 방출 특성을 특징화할 수 있다는 것을 예시하는 것이다. 도 5a에서와 같이, 본 제제는 50.4% 스테아르산마그네슘 및 21.6% 알파-토코페롤과 복합체화되고, 메틸 라우레이트 분산 매질로 제제화된 10% 총 코르티코스테로이드 API를 함유한다. 본 실시예는 복합체화 작용제로서 스테아르산마그네슘 및 알파-토코페롤을 이용하는 XRDDS를 이용하여 플루오시놀론 아세트니드, 트리암시놀론 아세트니드, 텍사메타손 유리 염기 및 텍사메타손 포스페이트를 비롯한 여러 코르티코스테로이드 약물의 지속 방출을 달성할 수 있다는 원리를 예시한 것이다.
- [0146] 모든 경우에, 도 5c에 제시된 바와 같이, 초기 버스트 상 동안 더 높은 방출 속도와 방출 유지 상 동안 안정적인 방출 속도를 포함하는 2상 방출 속도가 있었다.
- [0147] 상기 논의된 바와 같이, 도 6a는 각각 유사한 복합체화 작용제 쌍을 이용한 것인, 신규 XRDDS에서 플루오시놀론 아세트니드, 트리암시놀론 아세트니드, 텍사메타손 유리 염기 및 텍사메타손 포스페이트의 4개의 독특한 제제의 또 다른 세트에 대한 시간이 지남에 따라 방출되는 제제화된 코르티코스테로이드 약물의 비율(%)을 보여주는 것이다. 도 6b는 도 6c와 동일한 제제에 대한 시간이 지남에 따른 방출 속도를 보여주는 것이다. 모든 경우에서, 초기 버스트 속도 및 선행의 중기 내지 후기 속도를 포함하는 2상 방출 속도가 존재하였다.

- [0148] 연장 방출 약물 전달 시스템에 혼입된 약물의 별개의 제제는 각각 상이한 방출 동역학을 가질 수 있다. 그러나, 일반적으로 상이한 제제는 초기 버스트 상에 이어서, 더욱 선형인 방출 프로파일을 갖는 유지 상을 갖는 2상 동역학을 가질 수 있다. 일부 제제는 더 긴 초기 초기 버스트를 가질 수 있고, 그 결과로 예컨대, 120일 지속성을 나타낼 수 있는 반면 (예컨대, 도 13b 참조), 다른 제제는 더 짧은 초기 버스트 및 더 긴 정상 상태 방출 상을 가질 수 있고, 그 결과로 예컨대, 210일 방출이 이루어질 수 있다 (예컨대, 도 13d 참조).
- [0149] 예로서, 대략 100 μg 의 약물의 페이로드는 6-8개월의 효능 및 지속성을 달성할 수 있다. 2상 방출 동역학은 방출 속도가 $\sim 600\text{-}700$ ng/일인 1개월 동안의 (약물을 망막에 로딩하는) 초기 버스트에 이어서, 방출 속도가 $\sim 350\text{-}500$ ng/일인 5-7개월의 정상 상태 방출을 포함할 수 있다. 이어서, 선택된 코르티코스테로이드 약물과 유리하게 상호작용하여 임플란트 표면으로의 코르티코스테로이드 약물의 확산을 제한할 것으로 예상되는 복합체화 작용제는 선택되고, 연장 방출 약물 전달 시스템의 튜브 임플란트 양식에 혼입될 것이다.
- [0150] 일부 예에서, 코르티코스테로이드 약물은 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 제제화되고, 유리체내 주사를 통해 눈에 투여될 수 있고, 1일 방출 속도는 (~ 1 개월 동안의 초기 버스트 방출 동안) 활동성 염증 또는 혈관 누출을 호전시키는 데 필요한 수준을 초과하고, 이어서, 약물 방출 속도가 ($\sim 5\text{-}7$ 개월 동안의 정상 상태 방출 동안) 재발성 염증 또는 혈관 누출을 예방하는 데 충분한 조직 수준을 매개하는 제2 상이 존재되는 2상 방출 동역학을 가질 수 있다.
- [0151] 일부 예에서, 코르티코스테로이드 약물은 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 제제화되고, 임상전 연구에서 유리체내 주사를 통해 토끼 눈에 투여될 수 있고, 1일 방출은 6-8개월 동안 활동성 염증 또는 혈관 누출을 역전시키는 데 필요한 조직 수준을 초과하는 단일 상 방출 동역학을 가질 수 있다. 일부 예에서, 코르티코스테로이드 약물은 유리체내 주사를 통해 토끼 눈에 배치된 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 제제화될 수 있고, 1일 방출은 6-8개월 동안 염증 또는 혈관 누출을 예방하는 데 충분한 조직 수준을 갖는 단일 상 방출 동역학을 가질 수 있다.
- [0152] 일부 예에서, 코르티코스테로이드 약물은 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 제제화되고, 유리체내 주사를 통해 눈에 투여될 수 있고, 1일 방출 속도는 (~ 1 개월 동안의 초기 버스트 방출 동안) 염증 또는 혈관 누출을 역전시키는 데 필요한 조직 수준을 초과하고, ($\sim 4\text{-}6$ 개월 동안의 정상 상태 방출 동안) 재발성 염증 또는 혈관 누출을 예방하기 위한 조직 수준을 초과하고, (~ 1 개월 동안의 후기 버스트 방출 동안) 염증 또는 혈관 누출을 역전시키기 위한 조직 수준을 초과하는 3상 방출 동역학을 가질 수 있다.
- [0153] 일부 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템 내에서 제제화된 코르티코스테로이드 약물은 도 7a-7d, 8, 9a-9c 및 10a-10d에 도시된 바와 같은 여러 적절한 양식 중 하나에 의해 전달될 수 있다.
- [0154] 도 9a-9c는 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 약물 전달 시스템을 위한 전달 형태의 예를 도시한 것이다. 예를 들어, 코르티코스테로이드 약물을 함유하는 연장 방출 약물 전달 시스템은 도 9b-9c에 도시된 바와 같이 유리체 내로 (예컨대, 블루스 주사에 의해) 주사될 수 있는 유동성 페이스트 (도 9a)로서 형성될 수 있다.
- [0155] 도 10a-10d는 코르티코스테로이드 약물을 함유하는 연장 방출 약물 전달 시스템이 생분해성 튜브 내에서 제제화되는 예를 보여주는 것이다 (도 10a, 빈 튜브 (1001) (좌측) 및 충전된 튜브 (우측) 둘 모두). 일부 예에서, 튜브 자체는 연장 방출 약물 전달 시스템으로 형성될 수 있다. 일부 예에서, 튜브는 코르티코스테로이드 약물의 방출을 위해 개방된 한쪽 또는 양쪽 말단을 가질 수 있다. 튜브는 도 10c 및 도 10d에 도시된 바와 같이, 바늘 또는 캐놀라를 통해 유리체 내로, 또는 안구주위 조직 내로 주사될 수 있다. 일부 예에서, 연장 방출 약물 전달 시스템 및 코르티코스테로이드 약물은 형상으로 몰딩되거나 (도 7c), 입자로 밀링될 수 있다 (도 7d).
- [0156] 일반적으로, 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물은 물질의 시한 방출을 크게 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 도 11a는 플루오시놀론이 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드의 일부로서 복합체화되지 않는 경우, 약물 데포 (튜브)로서 제제화된 플루오시놀론 결정의 신속한 용해를 보여주는 것이다. 본 실시예에서, 염수 용액에서 인큐베이션되었을 때, 플루오시놀론은 수분 내에 (15-30분 이내에) 용해되어 방출된다. 대조적으로, 플루오시놀론이 제1 및 제2 복합체화 작용제와 복합체화되고, 분산 매질에 혼입되고, 본원에 기술된 연장 방출 코르티코스테로이드 제제의 일부로서 포함되는 경우, (연장 방출 제제 내의) 플루오시놀론은 도 11b에 제시된 바와 같이, 4개월 이상 동안 시험관내 싱크 조건하에서 튜브 제제에 그대로 남아 있다.
- [0157] 연장 방출 코르티코스테로이드가 데포 역할을 하는 튜브로부터 시간이 지남에 따라 방출되는 예에서, 튜브의 특성 (예컨대, 치수, 조성 등)은 원하는 방출 동역학을 달성하기 위해 변경될 수 있다. 예를 들어, 도 12는 (반경, r , 튜브 벽 두께, t 및 외경, OD를 나타낸) 튜브의 예시적인 치수를 도시한 것이다. 일부 예에서, 튜브 내

경 (ID, 본 실시예에서는 반경 r 의 2배)을 변형시켜 원하는 약물 방출 동역학을 획득할 수 있다. ID가 작을수록 임플란트-조직 경계면에 대한 노출은 감소하고, 주어진 CS XR 제제로부터의 방출 속도는 저속화되는 반면, ID가 더 큰 튜브의 경우, 임플란트-조직 경계면에서의 표면적 노출은 증가하고, 약물은 더 빠르게 방출될 것이다. 예를 들어, 도 12b는 내경이 280 μm 인 튜브와 비교하여 내경이 580 μm 인 튜브에 대한 시간 경과에 따른 방출 속도 비교를 보여주는 것이다. 따라서, 튜브의 물리적 치수는 주어진 CS XR 제제 또는 조성물에 대한 방출 특성을 조정할 수 있다. 양쪽 말단이 개방된 튜브의 경우 CS XR의 노출된 표면 관계는 $2\pi r^2$ (여기서, r 은 반경 (즉, 내경 (ID)의 $\frac{1}{2}$)이다)으로 정의될 수 있다. 튜브의 물리적 치수는 유리체내 투여와 상용성이 되도록 선택될 수 있고; 일반적으로 튜브는 예컨대, 도 12c에 제시된 바늘과 같은 바늘을 사용하여 삽입 (주사)될 수 있다. 본 실시예에서, 25g 초박벽 (UTW) 바늘은 안전하고, 내약성이 우수한 유리체내 투여를 유지하면서, 최적의 API 페이로드 및 임플란트 방출 특징을 허용한다. 도 12c에서, 튜브 ID 및 OD는 25 게이지 (25g) UTW 주사기 바늘과 관련하여 적절한 공차 (내경 0.011" +/-0.001, 외경: 0.014" +/-0.001)를 갖는다. OD는 임플란트를 고정하기 위해 바늘 ID에 충분히 가까울 수 있는 반면, OD는 임플란트가 바늘에 끼이지 않고 쉽게 주사될 수 있도록 할 수 있다. 튜브 임플란트의 OD 및 ID 치수에 기초하여 선택된 다른 바늘 (예컨대, 18g에서 32g 사이)이 사용될 수 있다.

[0158] 다른 예에서, 튜브는 특정 임상 적용에 맞게 적합화된 특정 게이지 바늘을 통해 전달될 수 있도록 특정 외경 (OD)으로 디자인될 수 있다. OD는 주사 절차 중에 빠지지 않고 원하는 게이지 바늘의 구멍 내에 유지될 만큼 충분히 커야 하지만, 과도한 저항 없이 바늘 밖으로 임플란트를 주사할 수 있을 만큼 OD가 작아야 한다.

[0159] 일부 예에서, 생체침식성 튜브의 특성은 포함된 모든 CS XR이 완전히 방출되기 전에 튜브가 분해되고, 분리되어 약물의 후기 버스트를 포함하는 3상 방출 프로파일을 생성하도록 선택될 수 있다. 대안적으로, 생체침식성 튜브 특성은 튜브가 분해되기 전에 모든 약물이 방출되어 2상 방출 프로파일을 생성하도록 하는 것일 수 있다.

[0160] 2상 또는 3상 방출 동역학을 갖는 임플란트를 제제화하는 한 가지 잠재적인 방법은 XRDDS가 배치되는 생체침식성 튜브의 특성을 변경시키는 것이다. 예를 들어, 도 13a-13d는 사용 중에 튜브가 분해되지 않는 2상 방출 동역학을 갖는 연장 방출 코르티코스테로이드 시스템 (도 13a-13b)과, 3상 방출 프로파일을 제시된 바와 같이 함유된 연장 방출 코르티코스테로이드 조성물의 노출된 표면적을 증가시킴으로써, 적어도 부분적으로 분해가 발생하여 방출의 제3 상을 촉발하도록 튜브의 물질을 선택함으로써 달성되는 연장 방출 코르티코스테로이드 시스템 간의 비교를 보여주는 것이다. 따라서, 튜브 중합체 선택은 2상 방출 동역학 대 3상 방출 동역학을 결정할 수 있다. 튜브의 벽 두께 및 조성은 지속성과 원하는 방출 상을 조정하기 위해 변형가능한 특징으로 간주될 수 있다. 튜브가 더 두껍거나, 또는 지속성이 더 크고, XRDDS가 모든 약물을 방출할 때까지, 무손상 상태 그대로 유지되는 물질 (예컨대, PLGA 블렌드)로 구성된 경우 (도 13a에서와 같이), 이는 (1상 및 2상을 표지한) 도 13b에 제시된 바와 같은 2상 방출을 생성할 수 있다. 튜브 두께가 더 얇거나, 또는 지속성이 더 작고, XRDDS로부터 약물이 완전히 방출되기 전에 분해되거나, 또는 파손되기 시작하는 물질 (예컨대, 상이한 PLGA 블렌드)로 구성된 경우 (도 13c에 제시된 바와 같이), 이는 도 13d에 제시된 바와 같은 3상 방출 프로파일을 생성할 수 있다.

[0161] 도 14a 및 14b는 방사선 조사된 동일한 제제 ("방사선 조사 40 kGy")와 비교하여 방사선 조사되지 않은 연장 방출 코르티코스테로이드 제제 (플루오시놀론 아세토니드) ("비-방사선 조사")인 두 예의 시간 경과에 따른 방출 속도를 비교한 것이다. (개별적으로 도 14a 및 14b에 제시된) 상기 두 제제에서 모두, 방사선 조사된 임플란트는 비-방사선 조사된 임플란트와 비교하여 첫 달 초기 버스트 동안 더 높은 방출 속도 뿐만 아니라, 유지 상의 첫 달에서도 더 높은 방출 속도를 나타낸다.

[0162] 일반적으로, XRDDS 임플란트는 생체침식성 또는 비-침식성 튜브, 인서트, 코팅된 스텐트 등을 포함하여 생체침식성 또는 비-침식성 저장소로 구성될 수 있다.

[0163] 튜브 길이 또한 약물 방출 기간을 변경시킬 수 있다. 이의 한 예가 도 15a-15b에 도시되어 있다. 도 15a는 사용될 수 있는 튜브의 예시적인 치수를 보여주는 것이다. 도 15b는 4 mm 및 6 mm 길이로 절단된 튜브를 사용하여 수행된 생체내 방출 실험을 보여주며, 튜브 길이를 변경시킴으로써 약물 방출 기간이 변경될 수 있다는 것을 입증한다. 더 짧은 튜브를 사용함으로써 지속 기간을 단축시킬 수 있는 반면, 더 긴 튜브를 사용함으로써 지속 기간을 연장시킬 수 있다.

[0164] 도 16은 토끼 눈에 유리체내 주사 후 신규 XRDDS 중 플루오시놀론 아세토니드의 2가지 독특한 제제에 대한 생체내 방출 데이터 (망막 조직 플루오시놀론 아세토니드 (FA) 수준)를 보여주는 것이다. 제제 1은 36.9% FA, 27.1% 스테아르산마그네슘, 11.6% 알파-토코페롤, 24.4% 메틸 라우레이트로 구성되고, 6 mm 튜브 임플란트로 제제화된다. 제제 2는 40.2% FA, 9.9% 스테아르산마그네슘, 3.2% 알파-토코페롤, 46.7% 메틸 라우레이트로 구성

되고, 6 mm 튜브 임플란트로 제제화된다. 시험된 두 제제 모두 180일 초과로 지속되는 FA의 지속 방출을 제공하고, 초기 버스트 후 지속적인 낮은 방출 속도를 보인 반면, 각각은 상이한 초기 버스트 조직 약물 수준 및 중간 약물 수준을 갖는 고유한 방출 프로파일을 보였다. 구체적으로, 제제 1은 대략 5개월째 최종 버스트 방출 전에 더 낮은 정상 상태 중간 방출과 함께 짧은 (대략 3주) 초기 버스트 방출을 제공하도록 디자인되었다. 대조적으로, 제제 2는 최종 버스트 방출 없이, 보다 장기간의 초기 버스트 방출 (대략 6주) 후, 상대적으로 더 높고, 일관된 정상 상태 방출을 제공한다. 개별 복합체와 작용제의 비율을 다양하게 함으로써 다양한 방출 시점에서 특정한 원하는 방출 속도를 생체내에서 달성할 수 있다.

[0165] 도 16의 제제를 안과용 연장 방출 코르티코스테로이드 약물에 대한 IND 신청을 지원하기 위해 상업적 계약 연구 기관인 ITR에서 토끼에서의 우수 실험실 관리 기준 (GLP) 독성학 연구를 통해 공식적으로 평가하였다. 하기: 체중, 안저 검사, 맥도날드-샤덕(McDonald-Shadduck) 안과 검사, 안구 조직학적 성질, 망막전위도 및 부검을 평가하였다. 결과는 하기 표 2에 요약되어 있다. 본 연구는 XRDDS 중 스테로이드 제제가 내약성이 우수하고, 인간 내 연구를 통한 추가 개발에 적합하다는 것을 입증한다.

	대조군 임플란트 (API 부제)	저용량 임플란트	높은 용량 임플란트
체중	변화 없음	변화 없음	변화 없음
안저 검사	유리체 혼탁 드물게 관찰됨	유리체 혼탁 드물게 관찰됨	유리체 혼탁 드물게 관찰됨
맥도날드-샤덕 검사	IVT 주사 후 7일째까지 정상	IVT 주사 후 7일째까지 정상	IVT 주사 후 7일째까지 정상
안구 조직학적 성질	망막 변성 없음, 망막 박리 없음, 대식세포 드물게 관찰됨	망막 변성 없음, 망막 박리 없음, 대식세포 드물게 관찰됨	망막 변성 없음, 망막 박리 없음, 대식세포 드물게 관찰됨
망막전위도	정상/변화 없음	정상/변화 없음	정상/변화 없음
부검	눈에 보이는 병변 없음	눈에 보이는 병변 없음	눈에 보이는 병변 없음

[0166]

표 2: 연장 방출 약물 전달 시스템으로 제제화된 플루오시놀론을 사용한 생체내 GLP 독성학 연구 결과.

[0167]

[0168] 본원에 기술된 방법 (사용자 인터페이스 포함) 중 임의의 방법은 소프트웨어, 하드웨어 또는 펌웨어로 구현될 수 있고, 프로세서에 의해 실행될 때, 프로세서가 디스플레이, 사용자와의 통신, 분석, 파라미터 (타이밍, 빈도, 강도 등 포함) 수정, 결정, 경고 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 단계 중 임의의 단계를 수행하는 것을 제어하는, 프로세서 (예컨대, 컴퓨터, 태블릿, 스마트폰 등)에 의해 실행될 수 있는 명령어 세트를 저장하는 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체로 기술될 수 있다.

[0169]

[0170] 상기 개념 및 하기에서 더욱 상세하게 논의되는 추가의 개념의 모든 조합은 (이러한 개념이 상호 모순되지 않는 한) 본원에 개시된 본 발명의 대상의 일부인 것으로 고려되고, 본원에 기술된 이익을 달성하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해하여야 한다.

[0170]

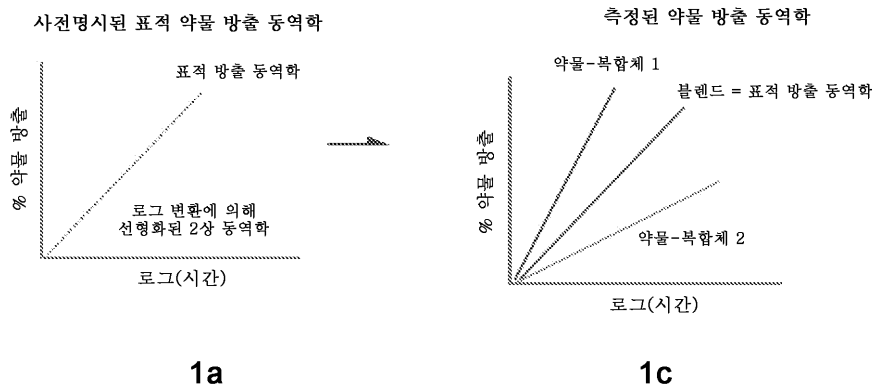
본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기술하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 바, "하나"라는 단수 형태는 문맥상 달리 명백하게 명시되지 않는 한, 복수 형태 또한 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, "포함하다" 및/또는 "포함하는"이라는 용어는 본 명세서에서 사용되는 경우, 언급된 특징, 단계, 작업, 요소 및/또는 성분의 존재를 명시하지만, 하나 이상의 다른 특징, 단계, 작업, 요소, 성분 및/또는 그의 균의 존재 또는 부가를 배제하지 않는 것으로 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 바, "및/또는"이라는 용어는 연관되어 열거된 항목 중 하나 이상의 임의의 모든 조합을 포함하고, "/"로

약칭될 수 있다.

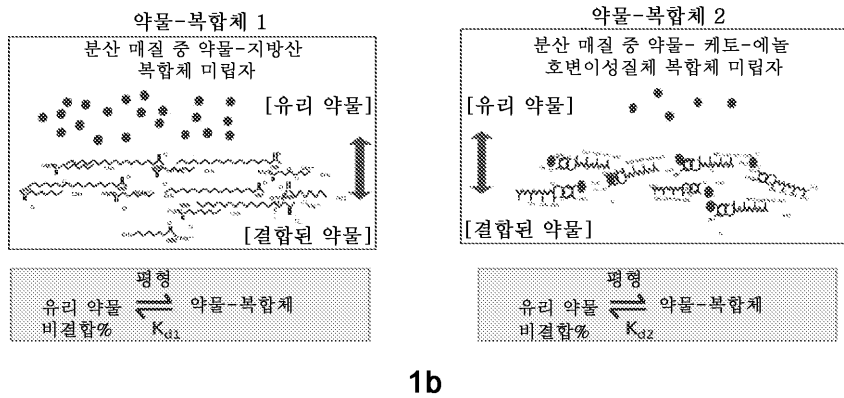
- [0171] "제1" 및 "제2"라는 용어는 다양한 특징부/요소 (단계 포함)를 기술하기 위해 본원에서 사용될 수 있지만, 문맥 상 달리 명시되지 않는 한, 이들 특징부/요소는 이들 용어에 의해 제한되지 않아야 한다. 이들 용어는 하나의 특징부/요소를 또 다른 특징부/요소와 구별하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 하기 논의되는 제1 특징부/요소는 제2 특징부/요소로 지칭될 수 있고, 유사하게, 하기 논의되는 제2 특징부/요소는 본 발명의 교시로부터 벗어나지 않으면서 제1 특징부/요소로 지칭될 수 있다.
- [0172] 본 명세서 및 하기 청구범위 전반에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, "포함하다(comprise)"라는 단어, 및 예컨대, "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"이라는 어미 변형은 다양한 성분이 방법 및 물품 (예컨대, 장치 및 방법을 포함하는 조성물 및 기기)에서 공동으로 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, "포함하는"이라는 용어는 임의의 언급된 요소 또는 단계의 포함을 의미하지만, 임의의 다른 요소 또는 단계의 배제를 의미하지는 않는 것으로 이해될 것이다.
- [0173] 일반적으로, 본원에 기술된 임의의 기기 및 방법은 포괄적인 것으로 이해되어야 하지만, 성분 및/또는 단계 모두 또는 그의 하위 세트는 대안적으로 배타적일 수 있고, 다양한 성분, 단계, 하위 성분 또는 하위 단계로 "이루어진" 또는 대안적으로 "본질적으로 ~ 이루어진"으로 표현될 수 있다.
- [0174] 실시예에서 사용된 것을 비롯하여, 본원 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바, 달리 명백하게 명시되지 않는 한, 모든 수치는 "약" 또는 "대략"이라는 단어가 앞에 있는 바와 같이 (비록 상기 용어가 명백하게 출현하지 않았더라도) 해석될 수 있다. "약" 또는 "대략"이라는 어구는 크기 및/또는 위치를 기술할 때, 기술된 값 및/또는 위치가 값 및/또는 위치의 합리적으로 예상되는 범위 내에 있는 것을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 수치 값은 명시된 값 (또는 값의 범위)의 +/- 0.1%, 명시된 값 (또는 값의 범위)의 +/- 1%, 명시된 값 (또는 값의 범위)의 +/- 2%, 명시된 값 (또는 값의 범위)의 +/- 5%, 명시된 값 (또는 값의 범위)의 +/- 10% 등 인 값을 가질 수 있다. 본원에 제공된 임의의 수치 값은 또한 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 약 또는 대략 상 기 값을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 값 "10"이 개시된 경우, 이때 "약 10" 또한 개시된다. 본원에서 언급된 임의의 수치 범위는 그 안에 포함된 모든 하위 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 값이 개시될 때, 통상의 기술자에 의해 적절하게 이해되는 바와 같이, 상기 값 "이하," 상기 값 "이상" 및 값들 사이의 가능한 범위 또한 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "X"가 개시된 경우, "X 이하" 뿐만 아니라, "X 이상" (예컨대, X는 수치 값이다) 또한 개시된다. 또한, 출원 전반에 걸쳐, 데이터가 다수의 상이한 포맷으로 제공되고, 이 데이터가 종점 및 시작점, 및 데이터 점의 임의의 조합에 대한 범위를 나타내는 것으로 이해된다. 예를 들어, 특정한 데이터 점 "10" 및 특정한 데이터 점 "15"가 개시되는 경우, 10 및 15 초과, 이상, 미만, 이하 및 동등한 값 뿐만 아니라, 10 내지 15가 개시된 것으로 간주되는 것으로 이해된다. 또한, 두 특정한 유닛 사이의 각각의 유닛 또한 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시된 경우, 11, 12, 13, 및 14 또한 개시된다.
- [0175] 다양한 예시적인 실시양태가 상기 기술되었지만, 청구범위에 기술된 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 실시양태에 대해 임의의 다수의 변화가 이루어질 수 있다. 예를 들어, 기술된 다양한 방법 단계가 수행되는 순서는 종종 대안적인 실시양태에서 변할 수 있고, 다른 대안적 실시양태에서, 하나 이상의 방법 단계는 완전히 생략될 수 있다. 다양한 장치 및 시스템 실시양태의 임의적 특징은 일부 실시양태에서는 포함될 수 있지만, 다른 실시양태에서는 포함되지 않을 수 있다. 따라서, 상기 기술내용은 주로 예시적인 목적을 위해 제공되며, 청구범위에 기술된 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0176] 본원에 포함된 예 및 예시는 제한이 아닌 예시로서, 주제가 실시될 수 있는 구체적 실시양태를 나타낸다. 언급된 바와 같이, 다른 실시양태가 이용될 수 있고, 그로부터 유도될 수 있으며, 따라서, 본 개시내용의 범주로부터 벗어나지 않으면서 구조적 및 논리적 대체 및 변화가 이루어질 수 있다. 본 발명의 주제의 상기 실시양태는 1 초과가 실제로 개시된 경우, 단지 편의를 위해, 및 본 출원의 범주를 임의의 단일 발명 또는 발명의 개념으로 자발적으로 제한하려는 의도 없이, 본원에서 개별적으로 또는 집합적으로 "발명"이라는 용어로 지칭될 수 있다. 따라서, 구체적 실시양태가 본원에 예시 및 기술되었지만, 동일한 목적을 달성하는 것으로 계산되는 임의의 배열이 제시된 구체적 실시양태를 대체할 수 있다. 본 개시내용은 다양한 실시양태의 임의의 및 모든 개조 또는 변형을 포괄하도록 의도된다. 상기 실시양태 및 본원에 구체적으로 기술되지 않은 다른 실시양태의 조합은 상기 설명 검토시 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다.

도면

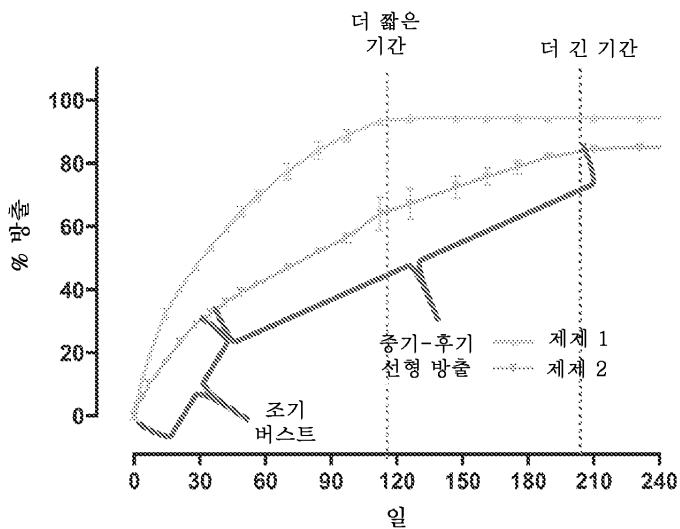
도면1



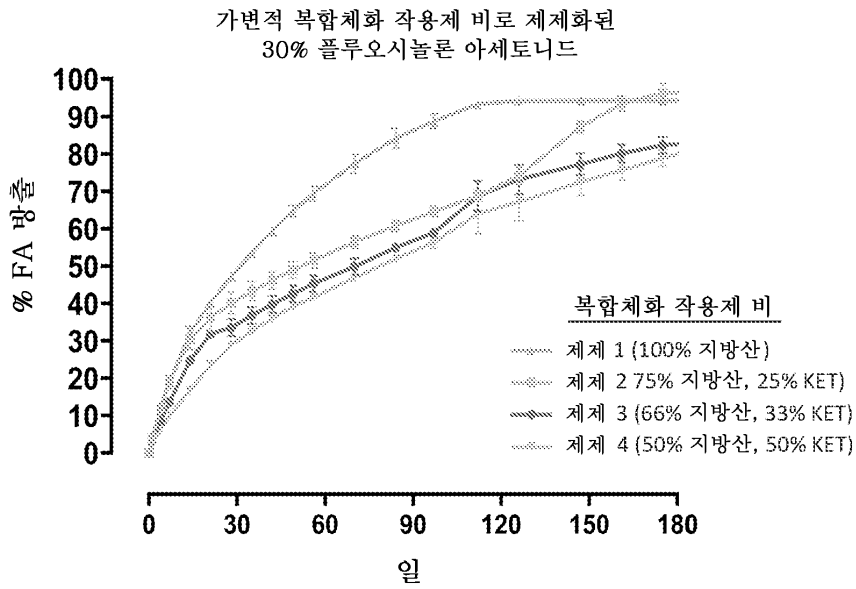
API 및 복합체화 작용제의 물리화학적 특성에 기초한 선택



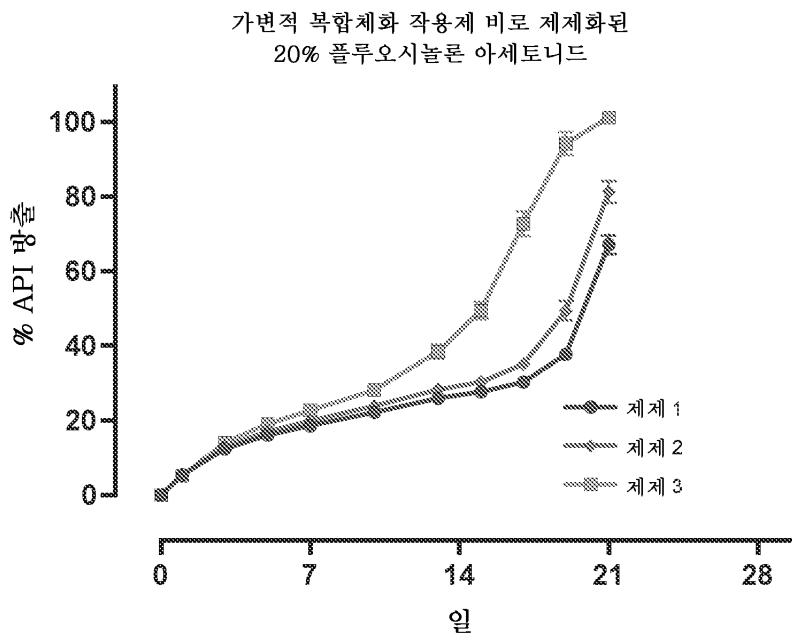
도면2a



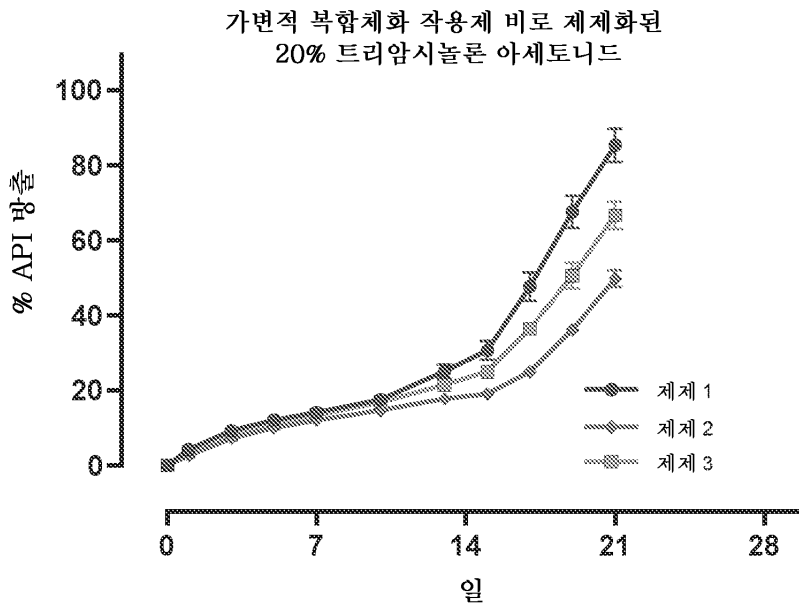
도면2b



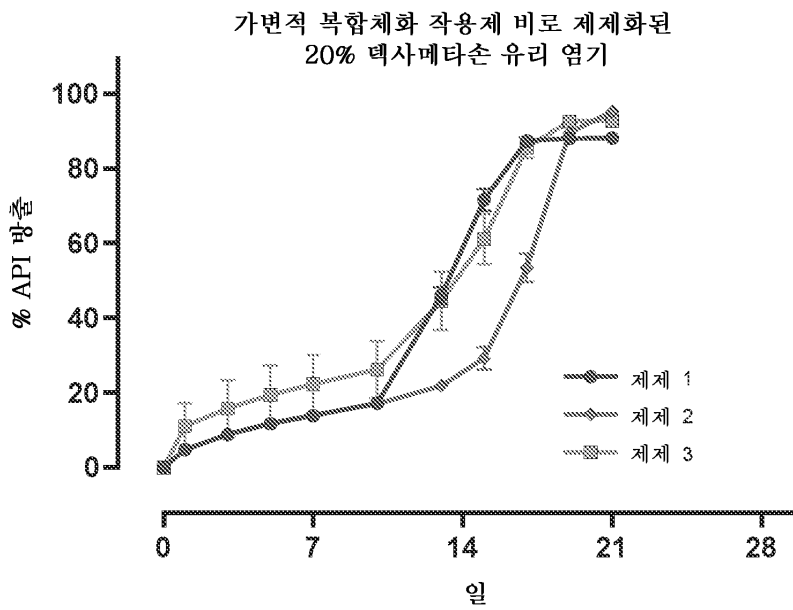
도면3a



도면3b

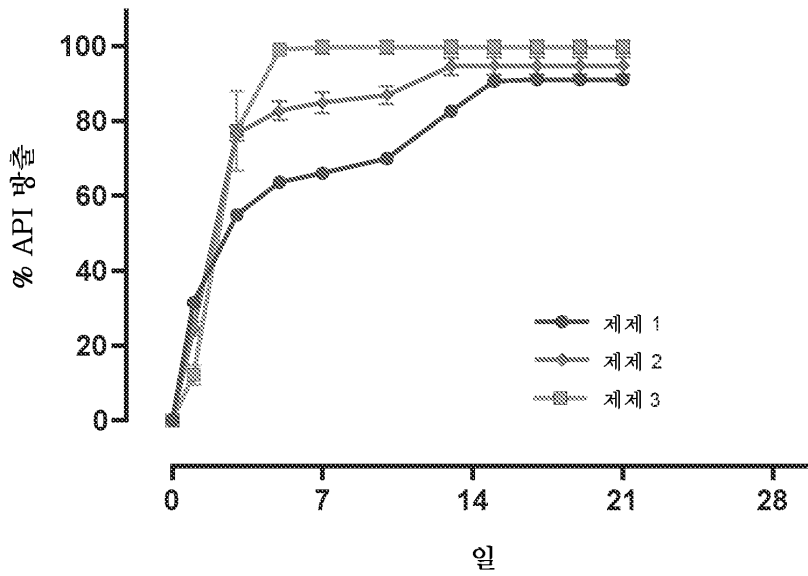


도면3c

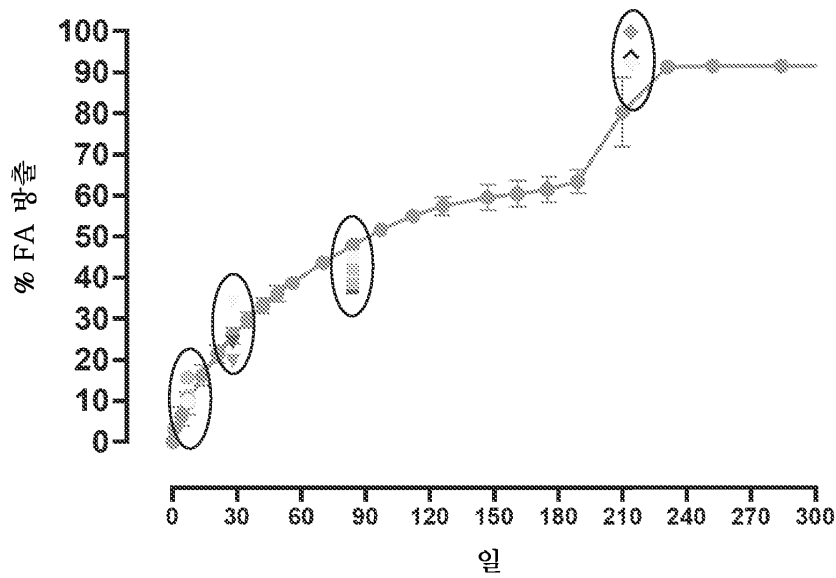


도면3d

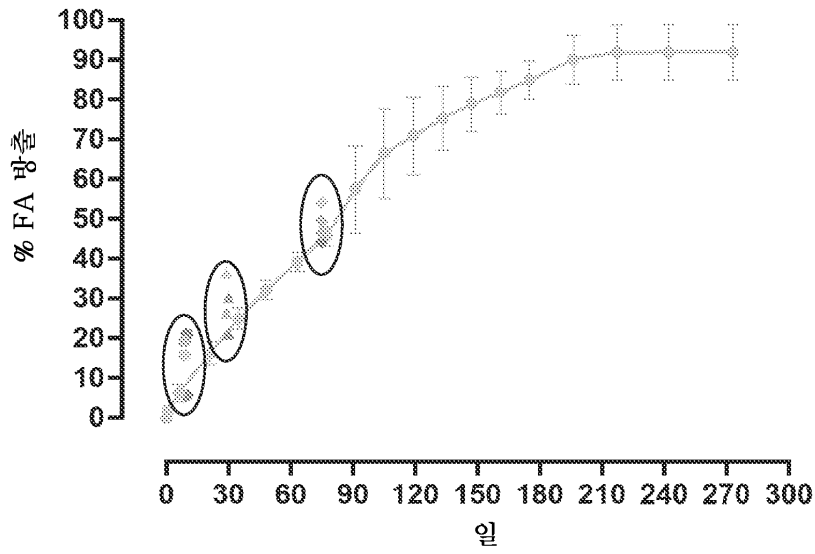
가변적 복합체화 작용제 비로 제제화된
20% 텍사메타손 포스페이트



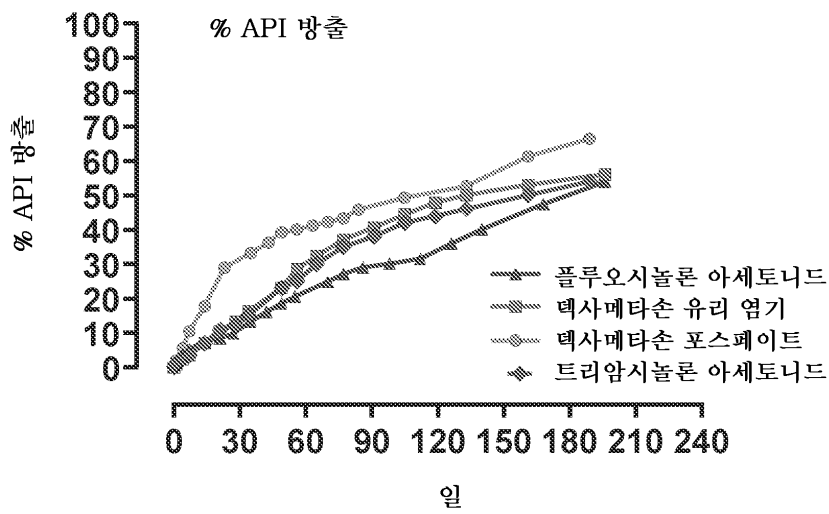
도면4a



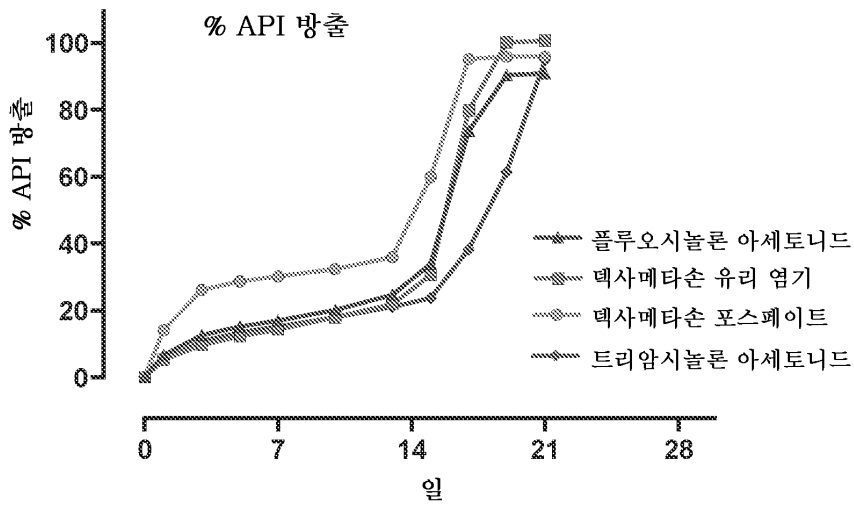
도면4b



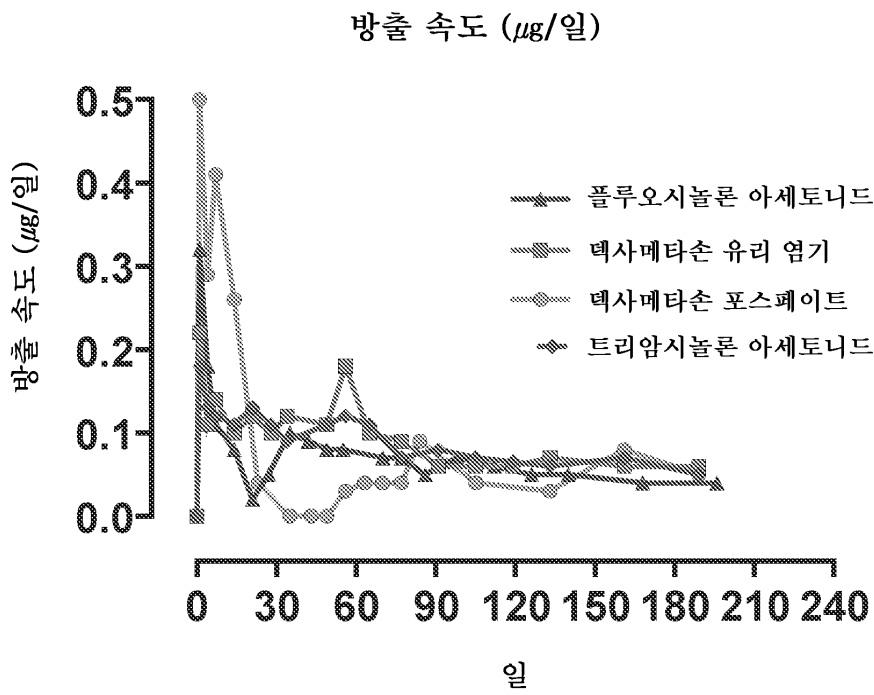
도면5a



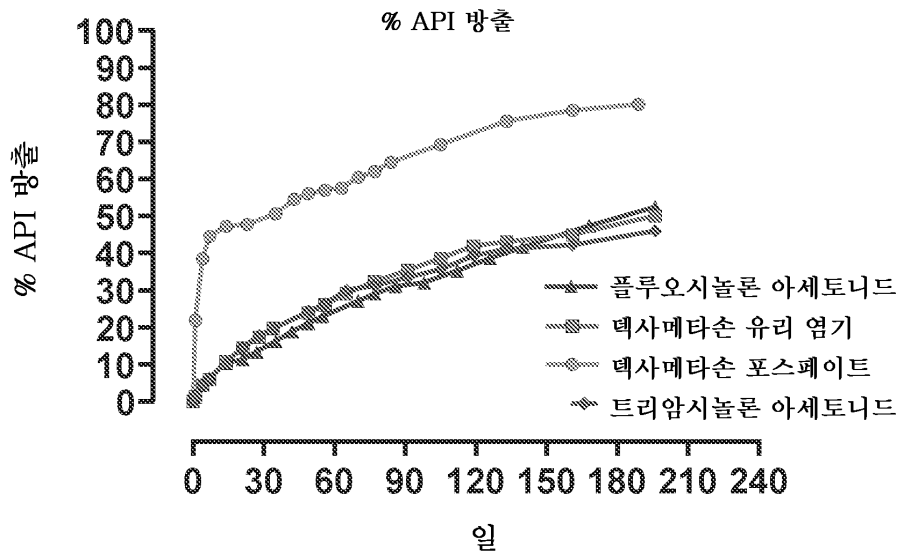
도면5b



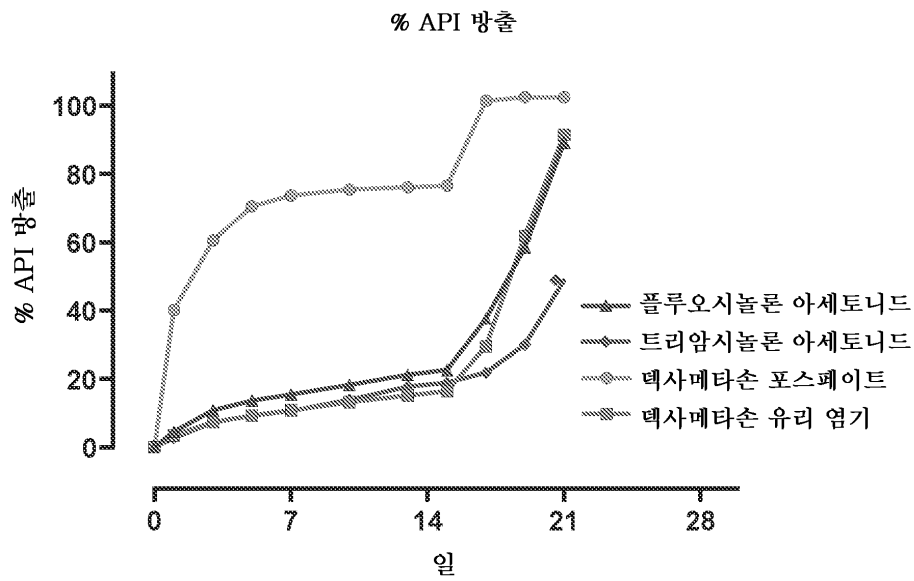
도면5c



도면6a

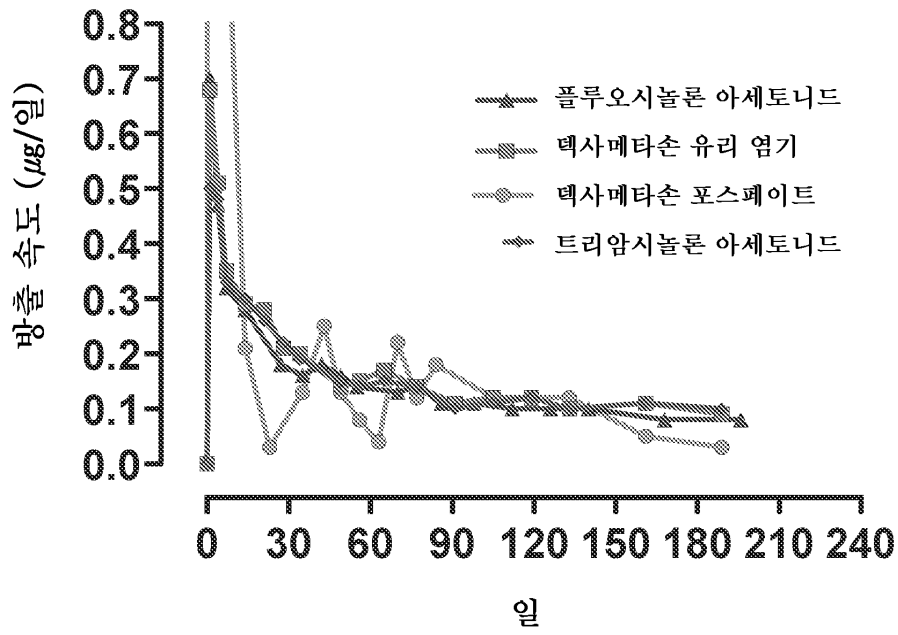


도면6b

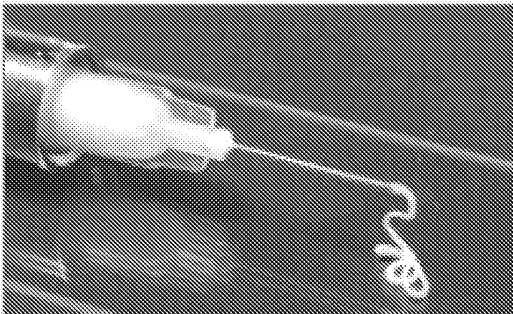


도면6c

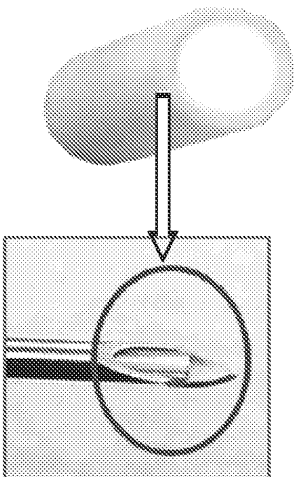
방출 속도 ($\mu\text{g}/\text{일}$)



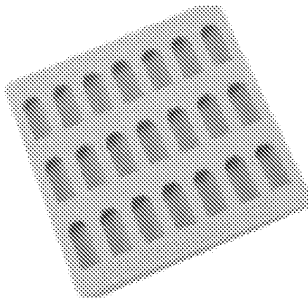
도면7a



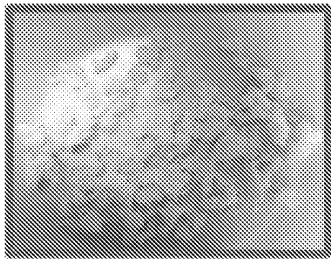
도면7b



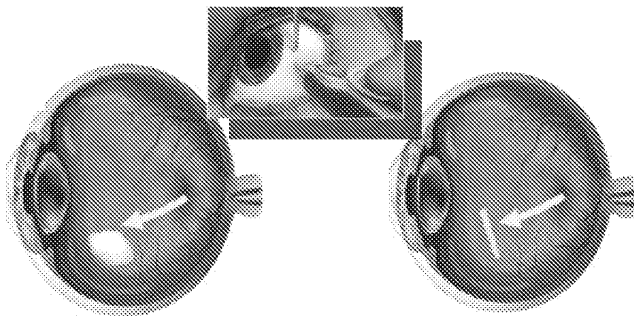
도면7c



도면7d



도면8



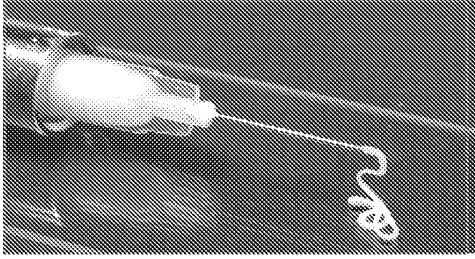
블루스 주사

튜브 임플란트

도면9a



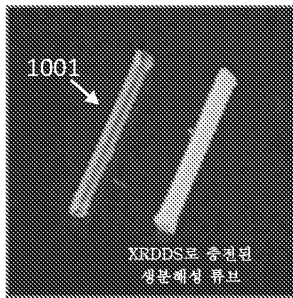
도면9b



도면9c



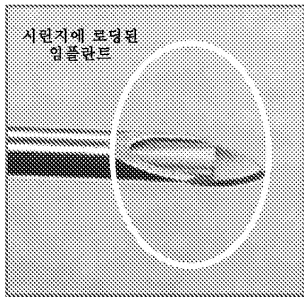
도면10a



도면10b

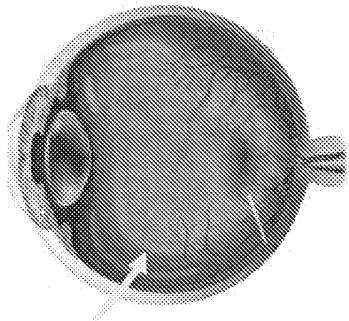


도면10c



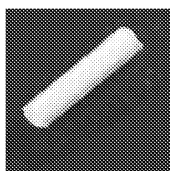
도면10d

IVT 주사를 통해 전달



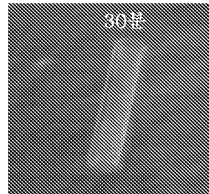
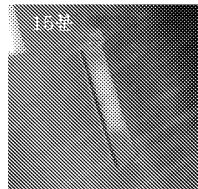
튜브 임플란트

도면11a



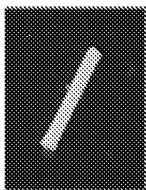
튜브 중
플루오시놀론 결정
(XRDDS 부재)

염수 중에서
임플란트
인큐베이션

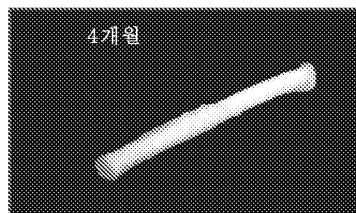


도면11b

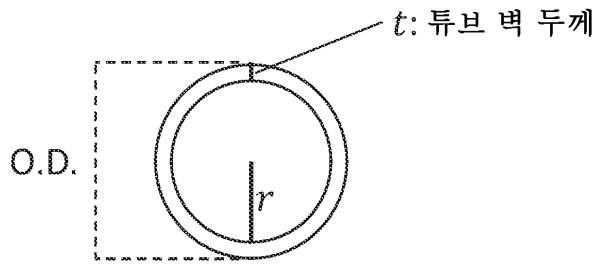
튜브 중
플루오시놀론
XRDDS



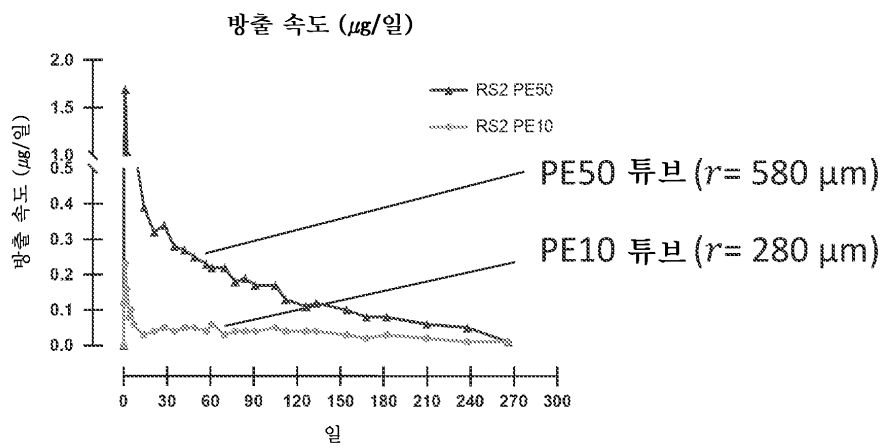
염수 중에서
임플란트
인큐베이션



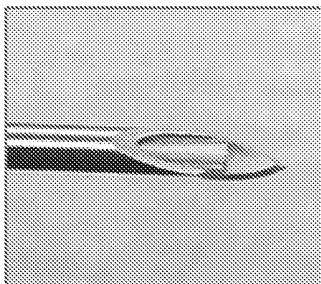
도면12a



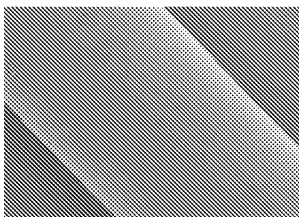
도면12b



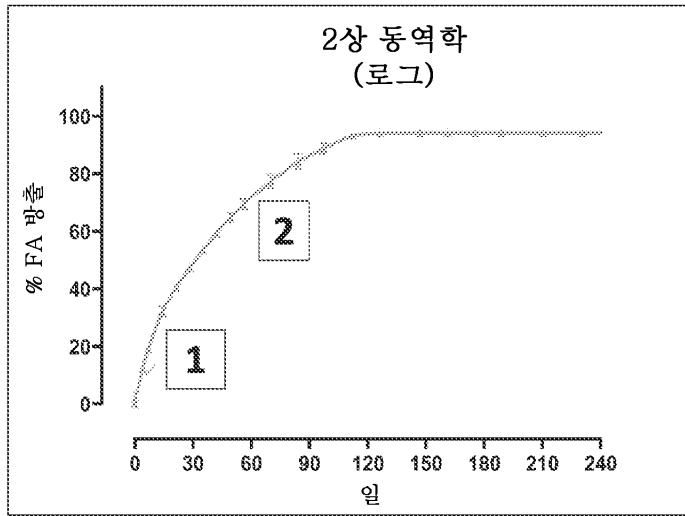
도면12c



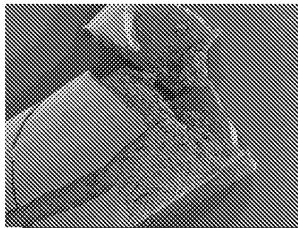
도면13a



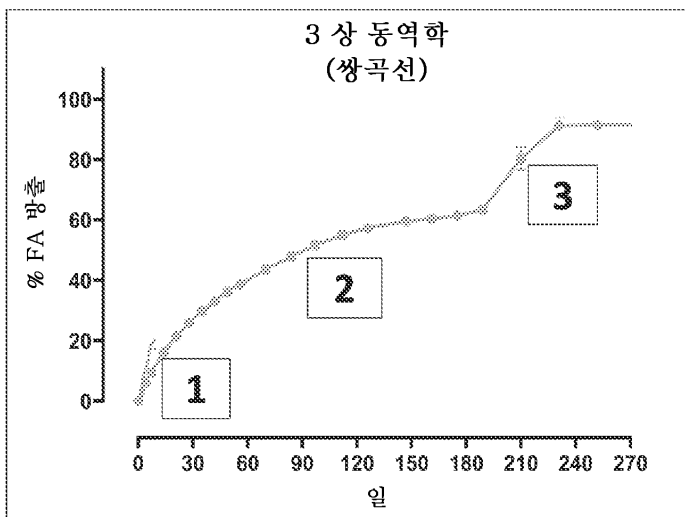
도면13b



도면13c

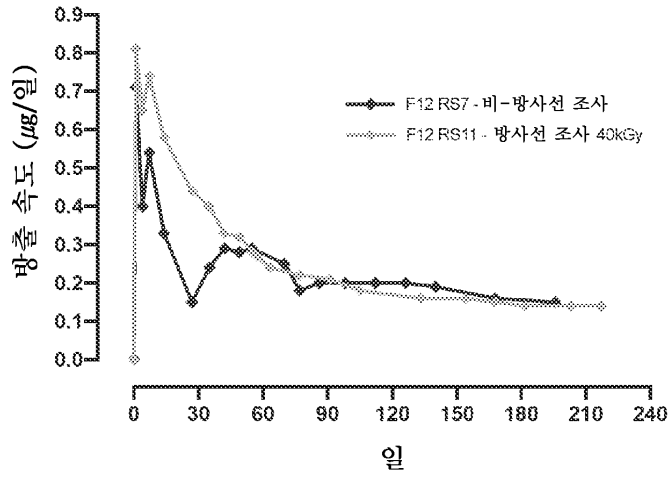


도면13d



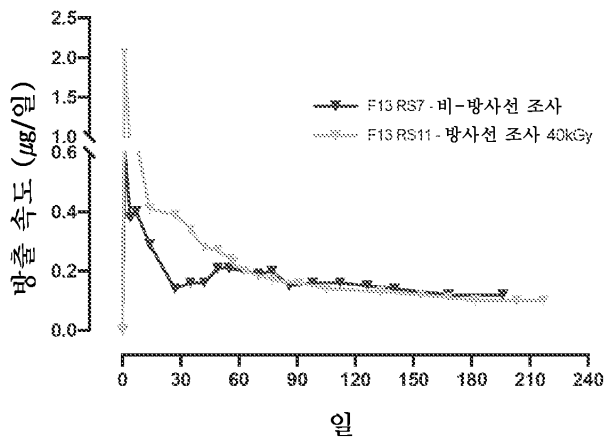
도면14a

방출 속도 ($\mu\text{g}/\text{일}$)

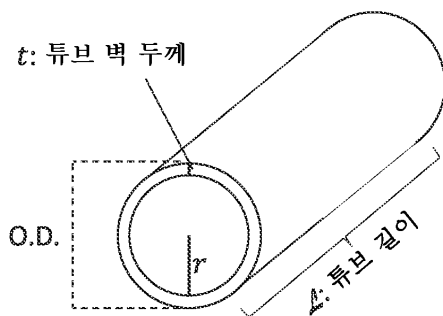


도면14b

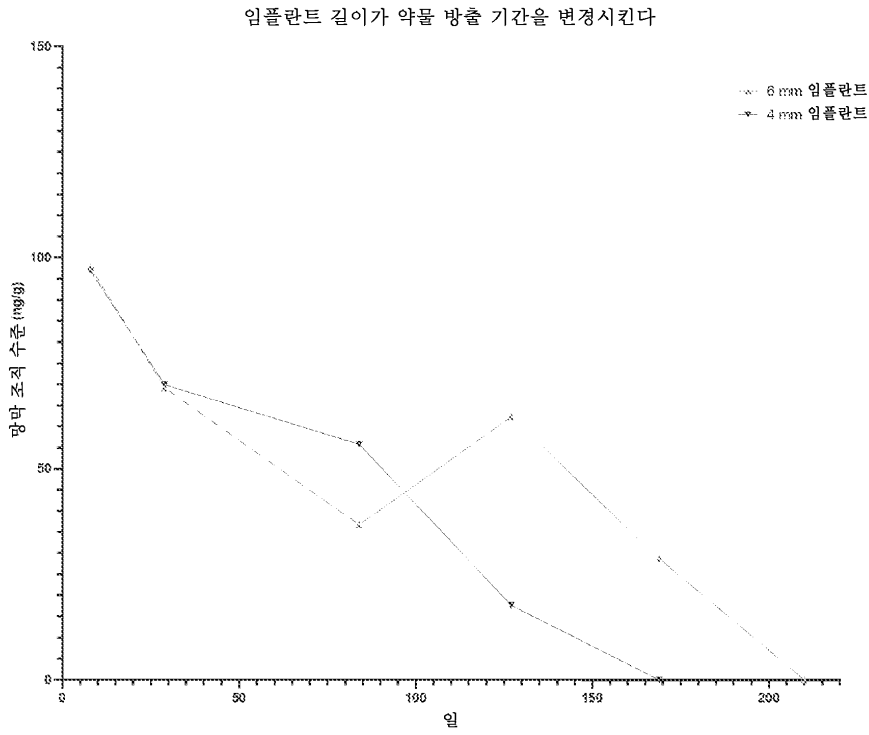
방출 속도 ($\mu\text{g}/\text{일}$)



도면15a



도면15b



도면16

