

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 31/56  
A61K 31/58

(11) 공개번호 10-2005-0102653  
(43) 공개일자 2005년10월26일

(21) 출원번호 10-2005-7015189  
(22) 출원일자 2005년08월18일  
    번역문 제출일자 2005년08월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/003515 (87) 국제공개번호 WO 2004/073608  
    국제출원일자 2004년02월05일                      국제공개일자 2004년09월02일

(30) 우선권주장 60/448,944                      2003년02월20일                      미국(US)

(71) 출원인                      알콘, 인코퍼레이티드  
                                    스위스연방 취텐베르그 시이에이취 6331 보쉬 69

(72) 발명자                      빈가맨 데이빗 피.  
                                    미합중국 텍사스주 76018 포트 워쓰 메도우 힐 로드 901  
                                    클라크 애보트 에프.  
                                    미합중국 텍사스주 76017 포트 워쓰 라첼 코트 5603  
                                    자니 라즈니  
                                    미합중국 텍사스주 76109 포트 워쓰 브리아르하벤 로드 4621  
                                    로버트슨 스텔라 엠.  
                                    미합중국 텍사스주 76132 포트 워쓰 샤도우 크리크 코트 7045

(74) 대리인                      최규팔  
                                    이은선

심사청구 : 없음

(54) 병적 눈 혈관신생 치료용 글루코코르티코이드 제제

요약

글루코코르티코이드 단독 또는 아네코르타브 아세테이트와 배합된 글루코코르티코이드의 제제는 병적 눈 혈관신생 및 관련 부종의 예방 및 치료에 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 병적 눈 혈관신생의 예방 및 치료에 관한 것이다. 특히 본 발명은 상기 눈 혈관신생을 치료하기 위한, 단독으로 또는 아네코르타브 아세테이트와 배합된 글루코코르티코이드의 특정 제제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

새로운 혈관이 형성(혈관신생 또는 혈관형성)되는 것을 저해하는 것으로 공지된 약제가 다수 존재한다. 예로서, 헤파린 또는 특정 헤파린 단편의 존재하에 혈관신생을 저해하는 작용을 하는 스테로이드가 [Crum, et al., A New Class of Steroid Inhibits Angiogenesis in the Presence of Heparin or a Heparin Fragment, Science, Vol. 230: 1375-1378, December 20, 1985]에 기술되어 있다. 저자는 상기 스테로이드를 "혈관억제성(angiostatic)" 스테로이드로 언급하였다. 혈관억제성을 갖는 것으로 밝혀진 스테로이드 부류에 포함되는 것으로서 코르티솔 및 코르텍솔론의 디하이드로 및 테트라하이드로 대사물질이 있다. 스테로이드가 혈관신생을 저해한다는 메커니즘에 대한 가설을 시험하는 것과 관련된 추적조사에서 헤파린/혈관억제성 스테로이드 조성물은 부착성(anchorage dependent) 내피가 부착하는 기적막 스캐폴딩의 분해시켜 모세관을 퇴화시킨다[참조, Ingber, et al., A Possible Mechanism for Inhibition of Angiogenesis by Angiostatic Steroid: Induction of Capillary Basement Membrane Dissolution, Endocrinology, Vol. 119: 1768-1775, 1986].

혈관신생 저해에 유용한 테트라하이드로 스테로이드 그룹은 U. S. 특허 No. 4,975, 537, Aristoff, et al에 기술되어 있다. 본 화합물은 머리 외상, 척수 외상 또는 외상쇼크, 뇌졸중 및 출혈성 쇼크를 치료하는데 사용하는 것으로 기술되어 있다. 또한, 상기 특허에는 배 착상 및 암, 관절염, 및 동맥경화증 치료에서의 화합물의 유용성에 대하여 기술되어 있다. Aristoff et al.에 기술된 스테로이드는 U. S. 특허 No. 4,771, 042에 온혈동물의 혈관신생을 저해하기 위하여 헤파린 또는 헤파린 단편과 배합된 것으로 기술되어 있다.

각각 베타 사이클로덱스트린과 배합된 하이드로코르티손, "테트라코르티솔-S" 및 U-72,745G의 조성물이 각막 혈관형성을 저해하는 것으로 나타났다[Li, et al., Angiostatic Steroid Potentiated by Sulphated Cyclodextrin Inhibit Corneal Neovascularization, Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol. 32 (11): 2898- 2905, October, 1991]. 스테로이드 단독으로도 혈관형성을 다소 저하시키지만 단독으로 혈관형성을 퇴행시킴에 있어서 효능이 없다.

[Folkman, et al. , Angiostatic Steroid, Ann. Surg. , Vol. 206 (3), 1987]에는 테트라하이드로코르티솔 (THF)이 혈관억제성 스테로이드로서 기술되어 있고, 혈관억제성 스테로이드가 당뇨망막병증, 신생혈관노내장, 및 수정체뒤섬유증식을 포함하는 비정상적인 혈관형성에 의해 지배되는 질환에 대하여 효능이 있는 용도를 가질 수 있는 것으로서 제시되어 있다.

눈 뒤쪽의 특정 질환을 치료하기 위하여 의학계에서는 글루코코르티코이드가 사용되어 왔다: 특히, Kenalog (트리암시놀론 아세토나이드), Celestone Soluspan (베타메타손 소듐 포스페이트), Depo-Medrol (메틸프레드니솔론 아세테이트), Decadron (덱사메타손 소듐 포스페이트), Decadron L. A. (덱사메타손 아세테이트), 및 Aristocort (트리암시놀론 디아세테이트). 염증 질환을 치료하기 위하여 이들 제품을 통상 눈주위에 주사하여 투여한다. 효능이 있고 안전한 치료법이 부족하기 때문에 예를 들면, 망막 부종 및 연령관련황반변성(AMD)의 치료를 위해 글루코코르티코이드를 사용하는 것에 대한 관심이 증가하고 있다. Bausch & Lomb 및 Control Delivery Systems은 황반 부종 치료용 유리체내 임플란트를 통해 전달되는 플루오시놀론 아세토나이드를 평가중에 있다. Oculex Pharmaceuticals는 지속성 황반 부종에 대한 덱사메타손 임플란트를 연구하고 있다. 또한, 안과 의사들은 난치성 당뇨병성 황반 부종 및 삼출 AMD 치료를 위해 Kenalog를 유리체내주사하는 것에 대하여 실험하고 있다.

글루코코르티코이드가 다수의 안과 질환 치료에 매우 효능이 있지만, 이용가능한 제품과 관련된 상당한 부작용이 있다. 부작용은 안구내염, 백내장, 및 안압(IOP)의 증가를 포함한다. 몇몇 부작용은 글루코코르티코이드 그 자체에 기인하지만, 일부는 제형내 부형제로부터 발생하거나, 그로 인해 악화될 수 있다.

부작용을 유발하지 않거나 축소시키면서 병적 눈 혈관형성 치료에 효능이 있는 글루코코르티코이드 제제에 대하여 요구되고 있다. 본 발명의 제제가 상기 요구를 충족시킨다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 요약

본 발명은 글루코코르티코이드 단독 및 아네코르타브 아세테이트와 배합된 글루코코르티코이드의 특정 제제를 사용하여 병적 눈 혈관신생을 포함하는 눈 질환 및 질병을 예방 및 치료하는 것에 관한 것이다.

### 바람직한 구체예의 설명

뒤(posterior) 세그먼트 혈관형성 (NV)이 선진국에서 후천적 시각상질의 가장 보편적인 원인인 2개, 삼출 연령관련황반변성 (AMD) 및 증식성 당뇨망막병증(PDR)의 원인이 되는 시력-위협성 병상이다. 현재 삼출 AMD동안 발생하는 뒤 세트

먼트 MV 치료를 위해 유일하게 허가받은 치료법은 Visudyne<sup>R</sup>을 사용하는 광선역학요법 또는 레이저광응고법이다. 양 치료법 모두 환부의 혈관구조를 폐쇄하여 망막에 국소적으로 레이저-유도된 손상을 일으키는 것을 포함한다. PDR을 갖는 환자의 경우, 유리체절제술을 포함하는 외과적 수술 및 망막막의 제거는 현재 이용가능한 유일한 옵션이다. 예로서, AMD를 위한 rhuFabV2 (Genentech), 아네코르타브 아세테이트 (Alcon Research, Ltd. ), 및 EYE 001 (Eyetechnology), 및 삼출 AMD 및/또는 당뇨성 황반 부종을 위한 플루오시놀론(Bausch & Lomb) 및 LY333531 (Lilly)과 같이 수개의 다양한 화합물이 임상적으로 평가받고 있지만, 엄격하게 어떤 약물학적 치료법도 뒤 세그먼트 NV에 대하여 사용할 수 있는 것으로 인정받은 바 없다.

뒤 세그먼트 NV를 포함하는 병적 눈 혈관신생은 비정상적인 신생 모세혈관의 형성을 자극하는 것으로부터 시작하여 진행되는 일련의 이벤트로서 발생한다. 삼출 AMD 및 PDR에서 자극원은 아직 알려지지 않았지만, 다양한 혈관형성진 (proangiogenic) 성장 인자의 작용이 공통된 자극원인 것으로 보여진다. 가용성 성장 인자, 예로서, 혈관내피 성장 인자 (VEGF), 염기성 섬유모세포성장인자(bFGF 또는 FGF-2), 인슐린-양 성장 인자-1 (IGF-1) 등은 병적 눈 혈관신생을 앓는 환자의 조직 및 체액으로부터 제거되는 것으로 밝혀졌다. 혈관형성 캐스캐이드가 개시된 후 모세관 기저막 및 세포외기질은 분해되고 모세관 내피세포의 증식 및 유주가 발생하게 된다. 내피세포 싹(sprout)은 연결되어 이후 개방된 루멘 형체와 튜브를 형성하게 된다. 막의 기능성은 미숙하기 때문에 보편적으로 신생 모세관의 혈관 투과성 또는 누수성은 증가하게 되고 이로써, 조직 부종을 일으킨다. 다른 내피세포 및 혈관주위세포 사이의 정상적인 내피세포 연결(junction) 및 연속적인 기저막의 존재에 의해 성숙한 모세관으로 분화하게 되지만, 이러한 분화 과정은 주로 병적 이상시 손상된다.

병적 눈 혈관신생 및 관련된 부종을 위한 효능이 있는 약물학적 요법이 환자에 상당한 효능을 제공하므로써 침습 수술 또는 손상 레이저 시술을 피할 수 있도록 한다. 병적 눈 혈관신생 및 부종의 효과적인 치료법으로 환자 삶의 질을 개선시키고 사회에서 생산성 역시 개선시킬 것이다. 또한, 맹인에게 제공되는 보조 및 건강관리와 관련된 사회 비용도 현저히 감소될 수 있다.

본 발명의 발명에 따라, 국소 투여용으로 약제학적으로 허용가능한 담체중 글루코코르티코이드 단독으로 또는 아네코르타브 아세테이트와 배합된 글루코코르티코이드를 포함하는 조성물을 그를 필요로 하는 포유 동물에 투여한다. 조성물은 원하는 특정 투여 경로에 대하여 본 분야에 공지되어 있는 방법으로 제형화한다.

본 발명에서 사용할 수 있는 글루코코르티코이드는 모든 약제학적으로 허용가능한 화합물을 포함한다. 바람직한 글루코코르티코이드는 덱사메타손, 플루오로메탈론, 메드리손, 베타메타손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 프레드니손, 프레드니솔론, 하이드로코르티손, 리멕솔론, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 추가로, 글루코코르티코이드의 예로서 프레드니카르베이트, 데플라자코르트, 할로메타손, 텍소포르톨, 프레드닐리덴(21-디에틸아미노아세테이트), 프레드니발, 파라메타손, 메틸프레드니솔론, 메프레드니손, 마지프레드돈, 이소플루프레돈, 할로프레돈 아세테이트, 할시노나이드, 포르모코르탈, 플루란드레놀리드, 플루프레드니솔론, 플루프레드니딘 아세테이트, 플루페롤론 아세테이트, 플루오코르톨론, 플루오코르틴 부틸, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루니솔리드, 플루메타손, 플루오코르티손, 플루플로리나이드, 에녹솔론, 디플루프레드네이트, 디플루코르톨론, 디플로라손 디아세테이트, 데속시메타손(데속시메타손), 데소나이드, 데스시놀론, 코르티바졸, 코르티코스테론, 코르티손, 클로프레드놀, 클로코르톨론, 클로베타손, 클로베타솔, 클로로프레드니손, 카페스톨, 부데소나이드, 베클로메타손, 암시노나이드, 알로프레그난 아세토나이드, 알클로메타손, 21-아세톡시프로그논, 트랄로나이드, 디플로라손 아세테이트, 데아실코르티바졸, RU-26988, 부데소나이드, 및 데아실코르티바졸 옥세타논을 포함한다. 상기 기술한 글루코코르티코이드 모두 공지 화합물이다. 상기 화합물에 대한 추가 정보는 예를 들면, [The Merck Index, Eleventh Edition (1989)], 및 그에 인용된 문헌에서 찾아볼 수 있고, 상기 문헌의 전 내용은 본 명세서에서 참고 문헌으로서 인용된다.

병적 눈 혈관신생 치료를 위한 바람직한 스테로이드는 다수의 시판 제품보다 효능이 떨어진다. 예로서, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 리멕솔론, 플루오로메탈론, 및 플루오로메탈론 아세테이트는 상기 시나리오에서 유용할 것이며, 백내장 및/또는 IOP 증가에 대한 발생율을 저하시킬 것이다.

개선된 제제는 유리체내, 공막뒤옆(posterior juxtасcleral), 또는 결막밑 주사 및 하기 추가로 기술하는 임플란트 장치에 의해 전달될 수 있다. 인용되는 특허 모두 본 명세서에서 참고 문헌으로 인용된다.

특히 바람직한 임플란트 장치는 다양한 고형 및 반-고형 약물 전달 임플란트, 예로서, 예로서, 에틸렌 비닐 아세테이트를 사용하여 제조된 것과 같은 것을 포함하는 비부식성, 비분해성 임플란트, 및 폴리안하이드라이드 또는 폴리락티드 를 사용

하여 제조된 것과 같은 것을 포함하는 부식성, 생체분해성 임플란트, 이 둘 모두를 포함한다. 통상 약물 전달 임플란트, 특히 안과용 약물 전달 임플란트는 적어도 하나의 폴리머 성분으로 특징화된다. 다수의 경우, 약물 전달 임플란트는 하나 이상의 폴리머 성분을 포함한다.

예로서, U. S. 특허 No. 5,773, 019에는 용해도가 낮은 약물에 투과성이 비-생체분해성 폴리머 코팅층으로 커버된, 용해도가 낮은 약물을 유효량으로 포함하는 내부 코어를 갖는, 전달 약물을 눈으로 전달하기 위한 임플란트할 수 있는 방출 조절형 장치가 기술되어 있다.

U. S. 특허 No. 5,378, 475에는 약물, 실질적으로 약물 통과에 대하여 비투과성인 제 1 코팅층, 및 상기 약물에 대하여 투과성인 제 2 코팅층을 포함하는 저장소 또는 내부 코어를 갖는 지효성 방출 약물 전달 장치가 기술되어 있다. 제 1 코팅층은 내부 코어의 적어도 일부를 커버하고 있지만 내부 코어중 적어도 적은 부분은 1차 코팅층으로 코팅되지 않는다. 제 2 층은 실질적으로 제 1 코팅층 및 내부 코어중 코팅되지 않는 부분을 완전하게 커버한다.

U. S. 특허 No. 4,853, 224에는 눈의 앞 및/또는 뒤 챔버로 삽입시키기 위한 미세피막화된 약물을 포함하는 생체분해성의 안과용 임플란트가 기술되어 있다. 폴리머 피막화제 또는 리피드 피막화제가 캡슐의 주요 요소이다.

U. S. 특허 No. 5,164, 188에는 눈의 맥락막상강에서의 생체분해성 임플란트의 용도에 대하여 기술되어 있다. 일반적으로 임플란트는 피막화된다. 캡슐의 대부분은 폴리머 피막화제이다. "예로서, 옥시젤, 젤라틴, 실리콘 등"과 같이 움직이지 않고 맥락막상강의 주어진 부위에 놓여질 수 있는 물질을 사용할 수 있다.

U. S. 특허 No. 6,120, 789에는 다른 용도들중 동물에 있어 동소에서 고형 매트리스를 형성하기 위한 비폴리머성 조성물의 용도, 및 의료기기로서, 또는 생물학적 활성제를 위한 지효성 방출 전달 시스템으로서의 조성물의 용도에 대하여 기술되어 있다. 이 조성물은 생체적합성의 비폴리머성 물질 및 약제학적으로 허용가능한 유기 용매로 구성되어 있다. 비폴리머성 조성물은 생체분해성 및/또는 생체부식성이고, 실질적으로 수액 또는 체액에서 불용성이다. 유기 용매는 비폴리머 물질을 가용화시키고, 물 또는 혼화성부터 분산성 범위의 다른 수성 매질에 가용성이다. 동물에 있어 동소에 임플란트를 놓았을 때 비폴리머 조성물은 최종적으로 고형 구조물로 변형된다. 생성된 임플란트는 약제학적으로 유효한 활성자를 동물에게 전달하기 위한 시스템을 제공한다. '789 patent에 따르면 적절한 유기 용매는 생체적합성이고, 약제학적으로 허용가능한 것이며, 적어도 부분적으로 비폴리머 물질을 용해시킬 것이다. 유기 용매의 용해도는 물에서 혼화성 내지 분산성 범위를 갖는다. 용매는 확산, 분산될 수 있거나, 동소의 조성물로부터 임플란트 부위의 수성 조직액, 예로서, 혈청, 림프, 뇌척수액(CSF), 타액 등으로 누수될 수 있다. '789 patent에 따르면 용매는 바람직하게 약 9-13 (cal/cm<sup>3</sup>) 1/2로부터 Hildebrand (HLB) 용해도 비를 갖고, 용매의 극성은 물에서 적어도 약 5%의 용해도를 제공하기 효과적인 것이 바람직하다.

부식성 또는 생체분해성 임플란트내 폴리머 성분은 눈 조직을 통해 이동되고 제거되어야 하기 때문에 부식되거나 분해되어야 한다. 400 미만의 저분자는 눈 조직을 통해 이동할 수 있고 생체분해 또는 부식될 필요 없이 제거될 수 있다.

본 발명의 제제를 전달하기 위하여 사용할 수 있는 또다른 임플란트 장치는 U. S. 특허 No. 5,869, 079에 기술되어 있다.

본 발명의 제제를 공막뒤요로 전달하기 위한 바람직한 장치는 공동 소유의 U. S. 특허 6,413, 245 B1 (캐놀러)에 기술되어 있다. 전달을 위한 다른 바람직한 장치는 다른 공동 소유의 특허들 및 특허 출원: U. S. 6,416, 777 B1 및 6,413, 540 B1 (공막의 외부 표면에 삽입하기 위한 장치)에 기술되어 있다.

본 발명의 목적을 수행하기 위한 글루코코르티코이드 제제의 예를 하기 실시예 1-7에 상세히 제시한다. 상기 기술된 바와 같이 현탁액을 전달할 수 있다. 본 발명의 제제는 티록사폴외의 다른 비이온성 계면 활성제, 예로서, Tweens, pluronics, 및 Spans으로도 공지되어 있는 폴리소르베이트를 포함할 수 있다. 이온성 계면활성제로서 예를 들면, 소듐 라우릴 설페이트 또는 음이온성 담즙염을 사용할 수 있다. 양성(Amphoteric) 계면활성제, 예를 들면, 렉시틴, 수소화된 렉시틴을 사용할 수 있다. pH는 5.0-8.4로 다양할 수 있지만, 약 6.8-7.8이 바람직하다. 다른 적절한 완충 시스템, 예로서 시트레이트 또는 보레이트를 본 제제에 사용할 수 있다. 상이한 삼투압 조절제로서 염화칼륨, 염화칼슘, 글리세린, 텍스트로스 또는 만넨톨을 사용할 수 있다.

## 실시예

실시예 1

트리암시놀론 아세토나이드 멸균 현탁액

성분	농도 w/v%
트리암시놀론 아세토나이드	0.4 - 2.0%
1염기성 소듐 포스페이트 딜티드레이트	0.051%
2염기성 소듐 포스페이트 도데카하이드레이트	0.5%
티록사폴	0.01 - 0.4%
염화나트륨	0.76%
NaOH/HCl	pH 5.0 - 8.4까지 조절
주사용수	q.s. 100%

실시예 2

리멕솔론 멸균 현탁액

성분	농도 w/v%
리멕솔론	0.1-4.0%
1염기성 소듐 포스페이트 딜티드레이트	0.051%
2염기성 소듐 포스페이트 도데카하이드레이트	0.5%
티록사폴	0.01 - 0.4%
염화나트륨	0.76%
NaOH/HCl	pH 5.0 - 8.4까지 조절
주사용수	q.s. 100%

실시예 3

프레드니솔론 멸균 현탁액

성분	농도 w/v%
프레드니솔론 아세테이트	0.1-2.0%
1염기성 소듐 포스페이트 딜티드레이트	0.051%
2염기성 소듐 포스페이트 도데카하이드레이트	0.5%
티록사폴	0.01 - 0.4%
염화나트륨	0.76%
NaOH/HCl	pH 5.0 - 8.4까지 조절
주사용수	q.s. 100%

실시예 4

플루오로메탈론 아세테이트 멸균 현탁액

성분	농도 w/v%
플루오로메탈론 아세테이트	0.1 - 1.0%
1염기성 소듐 포스페이트 딜티드레이트	0.051%

2염기성 소듐 포스페이트 도데카하이드레이트	0.5%
티록사플	0.01 - 0.4%
염화나트륨	0.76%
NaOH/HCl	pH 5.0 - 8.4까지 조절
주사용수	q.s. 100%

본 발명은 또한 혈관 억제제, 아네코르타브 아세테이트와 배합된 글루코코르티코이드의 용도에 주시하고 있다. 본 명세서에서 사용되는 바, 아네코르타브 아세테이트는 4,9(11)-프레그나디엔-17 $\alpha$ , 21-디올-3,20디온-21-아세테이트 및 그의 상응하는 알코올 (4,9(11)-프레그나디엔-17 $\alpha$ , 21-디올-3,20-디온)이다. 현재, 아네코르타브 아세테이트는 AMD에 버금가는 황반하 맥락막혈관신생(subfoveal 맥락막 neovascularization)에 걸린 인간에게 사용하기 위하여 임상 시험중에 있다. 글루코코르티코이드 단독 또는 아네코르타브 아세테이트와 배합된 것은 병적 눈 혈관신생, 특히 삼출 AMD 및/또는 PDR, 및 어느 이상과 관련되는 망막밀 또는 망막 부종에 걸린 인간을 치료함에 유용하다. 습윤 AMD 및 PDR과 관련된 혈관형성을 저해함에 있어 효능이 있는 것외에도, 아네코르타브 아세테이트는 글루코코르티코이드의 사용과 관련된 IOP 증가를 조절하는데 유용하다.

상기 기술된 배합제의 예를 하기에 나타낸다:

**실시예 5**

성분	농도 w/v%
아네코르타브 아세테이트	3%
트리암시놀론 아세토나이드	0.5 - 4.0%
1염기성 소듐 포스페이트 딜티드레이트	0.051%
2염기성 소듐 포스페이트 도데카하이드레이트	0.5%
티록사플	0.01 - 0.4%
염화나트륨	0.76%
NaOH/HCl	pH 5.0 - 8.4까지 조절
주사용수	q.s. 100%

**실시예 6**

전형적인 아네코르타브 아세테이트 국소용 제제의 예는 하기와 같다:

성분	농도 w/v%(바람직한 범위)
아네코르타브 아세테이트	0.1-6% (1-3%)
폴리쿼드	0.0005-0.01% (0.001%)
HPMC	0.02-1.0% (0.5%)
만닛톨	0.0-5.0% (3.82%)
염화나트륨(d)	0.0-0.8% (0.17%)
디소듐 에데테이트	0.0-0.2% (0.01%)
폴리소르베이트-80 (c)	0.005-0.4% (0.05%)
NaOH 및/또는 HCl	q. s. pH 5.0-8.4 (6.8-7.8)
정제수	q.s. 100%

(a) 다른 적절한 폴리머는 셀룰로오스 폴리머, 예로서, HPMC, HEC, 소듐 CMC), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 폴리아크릴아미드, 및 제품에 점성을 가하고 현탁액을 안정화시키는 다른 수 혼화성/가용성 폴리머를 포함한다.

(b) 이온성 및 비이온성 시약 모두를 사용하여 제품만을 단독으로 또는 배합된 제품의 삼투압을 조절한다. 이 또한 현탁액을 안정화시킨다.

(c) 사용할 수 있는 다른 계면 활성제는 비이온성 (Tyloxapol, Tweens, Spans) 음이온(렉시틴, 수소화된 렉시틴), 또는 음이온 (소듐 라우릴 설페이트, 담즙염)이다.

**실시예 7**

**투여 단위 조성물**

(투여 단위로 포장된 방부제가 없는 제품)

성분	농도 w/v%(바람직한 범위)
아네코르타브 아세테이트	0.1-6% (1-3%)
Carbomer 974P	0.02-0.8% (0.3%)
만닛톨	0.0-5.0% (3.82%)
염화나트륨	0.0-0.8% (0.17%)
폴리소르베이트-80	0.005-0.4% (0.05%)
NaOH/HCl	q. s. pH 4.0-8.0 (6.8-7.8)
정제수	q.s.100%

**실시예 8**

입증된 글루코코르티코이드 유도된 안구고혈압을 갖는 환자( $n=15$ )를 12주 이하동안 1일 3회씩 1% 아네코르타브 아세테이트 점안제로 국소적으로 처리하였다. 환자는 계속하여 글루코코르티코이드 약물 치료를 받았다. 아네코르타브 아세테이트 처리후 IOP는 현저히 감소하였다(29mm Hg 로부터 ~ 19-22mm Hg). 참조 도 1.

본 발명에 따라 투여하는 조성물은 약제학적 유효량의 글루코코르티코이드 단독 또는 아네코르타브 아세테이트와 배합된 글루코코르티코이드를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바, 아네코르타브 아세테이트는 4,9(11)-프레그나디엔-17 $\alpha$ , 21-디올-3,20-디온-21-아세테이트 및 그의 상응하는 알코올 (4,9(11)-프레그나디엔-17 $\alpha$ , 21-디올-3,20-디온)이다. 본 명세서에서 사용되는 바, "약제학적 유효량"은 병적 눈 혈관신생 및 관련 부종을 저하시키거나 예방하는데 충분한 것이다.

본 발명의 바람직한 조성물은 병적 눈 혈관신생 및/또는 관련 부종에 걸린 인간 환자에게 투여하기 위한 것이다. 병적 눈 혈관신생 및/또는 관련 부종에 포함되는 질병 또는 질환은 제한하는 것은 아니지만, 연령관련황반변성, 당뇨망막병증, 만성 녹내장, 망막 박리, 낮적혈구망막병증, 홍채혈관신생, 포도막염, 신생물, 폭스홍채이색모양체염, 신생혈관녹내장, 각막 혈관형성, 복합 유리체절제술 및 수정체절제술로부터 초래된 혈관형성, 망막허혈, 맥락막 혈관 부족, 맥락막 혈전증, 목동맥 허혈, 망막동맥/정맥 폐색, 예로서, 망막중심동맥 폐색 및 망막동맥분지폐색, 타박성 눈 손상, 및 미숙 망막병증을 포함한다.

본 발명은 특정의 바람직한 일례를 참고로 하여 기술되었지만, 이는 그의 특별하거나 본질적인 특성으로부터 벗어나지 않는 그의 다른 특정 형태 또는 변형으로 구체화될 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 상기 기술된 일례는 제한하지 않고 모든 것과 관련되는 일례로서 이해되어야 하고, 본 발명이 범위는 앞서 기술된 것보다는 첨부하는 청구 범위로서 기술된다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

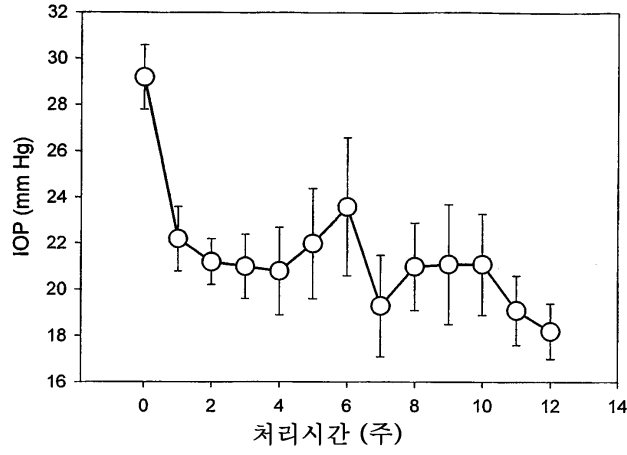
유효량의 글루코코르티코이드를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 병적 눈 혈관신생 및 관련 부종을 치료하는 방법.

**청구항 2.**

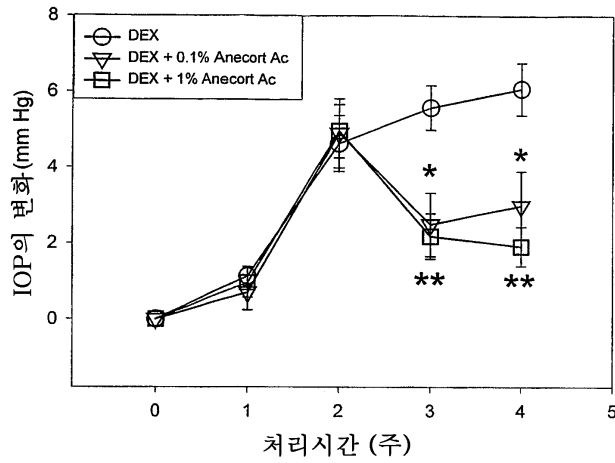
제 1항에 있어서, 조성물이 추가로 유효량의 아네코르타브 아세테이트를 포함하는 방법.

도면

도면1



도면2



도면3

