



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0135372
(43) 공개일자 2016년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/416 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/416 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7032103(분할)

(22) 출원일자(국제) 2010년03월03일
 심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2011-7023001
 원출원일자(국제) 2010년03월03일
 심사청구일자 2014년12월17일

(85) 번역문제출일자 2016년11월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/026033

(87) 국제공개번호 WO 2010/101992
 국제공개일자 2010년09월10일

(30) 우선권주장
 61/156,922 2009년03월03일 미국(US)

(71) 출원인
 알콘 리서치, 리미티드
 미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우: 76134)

(72) 발명자
 카브라 바그와티 피.
 미국 76039 텍사스 율리스 이글스 네스트 드라이브 2205
 고쉬 말레이

(74) 대리인
 특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 리셉터 티로신 키나제 저해(RTKi) 화합물을 눈에 전달하기 위한 약학 조성물

(57) 요 약

본 발명은 치료학적 유효량의 활성 약제와 적어도 2000의 문자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수용액 형태의 효과적인 약학 조성물의 개발에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

0.01% (w/v) 내지 5% (w/v)의 수 난용성 활성 약제, 물 및 25% (w/v) 내지 50% (w/v)의 분자량이 적어도 4000인 하나 또는 그 이상의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하며, 상기 활성 약제가 N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아인, 당뇨병성 망막병증, 연령관련 황반변성, 황반 부종, 포도막염 및 지도형 위축으로 구성되는 군에서 선택되는 안질환을 치료하기 위한 유리체내 투여를 위한 수용액 형태의 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 농도가 0.1% (w/v) 내지 3% (w/v)인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 또는 그 이상의 폴리에틸렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 20000, 및 폴리에틸렌 글리콜 6000과 폴리에틸렌 글리콜 20000의 혼합물로 구성되는 군에서 선택된 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 수용액이 이온성 물질을 함유하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

0.3% (w/v)의 활성 약제;

21% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 6000; 및

21% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 20000을 포함하고,

8% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 400을 더 포함하며,

수용액이 이온성 물질을 함유하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

0.6% (w/v)의 활성 약제;

21% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 6000; 및

21% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 20000을 포함하고,

8% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 400을 더 포함하며,

수용액이 이온성 물질을 함유하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

1.2% (w/v)의 활성 약제;

21% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 6000; 및

21% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 20000을 포함하고,

8% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 400을 더 포함하며,

수용액이 이온성 물질을 함유하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

0.6% (w/v)의 활성 약제와;

41% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 14000을 포함하며,

수용액이 이온성 물질을 함유하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 1% (w/v)의 활성 약제 N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아와 49% (w/v)의 폴리에틸렌 글리콜 14000을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 약제학적 조성물의 주사 후에 환자의 눈 조직에 활성 약제의 전달 지속성이 적어도 2개월인 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 하나 또는 그 이상의 폴리에틸렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜 6000, 폴리에틸렌 글리콜 8000, 폴리에틸렌 글리콜 14000, 폴리에틸렌 글리콜 20000 및 이들의 혼합물로 구성되는 군에서 선택된 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2009년 3월 3일자로 출원된 미국 특허출원 제 61/156,922호에 대하여 35 U.S.C. § 119 하에서 우선권을 주장하며, 우선권의 전체 내용은 여기에 포함되었다.

[0002] 본 발명은 연령관련 황반변성(AMD), 당뇨병성 망막병증(DR), 당뇨병성 황반부종 등과 같이 눈의 혈관형성, 염증 및 혈관누출로 발생하거나 이로 악화되는 병태를 치료하는데 유용한, 난용성 화합물을 포함하는 특별한 조성물 및 방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로 안 질환 치료에 사용하기 위한, 항혈관형성 특성, 항염증 특성 또는 항혈관투과 특성을 가지는 약제를 함유하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 연령관련 황반변성(AMD), 미숙아 망막병증(ROP), 허혈성 망막정맥 폐쇄, 지도형 위축 및 당뇨병성 망막병증(DR)을 비롯한 수많은 안 질환은 비정상적인 혈관신생 또는 혈관형성 및 증강된 혈관투과성이 주 원인이다. AMD와 DR은 중증의 비가역적 시력 상실의 가장 일반적인 원인에 속한다. 상기 질환 및 관련 질환, 예를 들면 망막정맥 폐쇄에 있어서, 중심 시력 상실은 혈관형성, 기존의 맥관구조로부터 새로운 혈관 발생 및 혈관투과성 변성에 수반하여 나타난다. 지도형 위축은 일반적으로 등근 모양 또는 타원형 모양인 망막, 망막색소상피 및 맥락막의 위축부분이 특징이다. 이것은 비삼출성 또는 전성 AMD와 연관된 거의 모든 경우의 심각한 시각 손상에 원인이다. 위축 부분은 시간에 따라 크기와 수가 증가하고, 심한 경우에 합체하여 커다란 영역의 위축이 형성된다.

[0004] 혈관형성 과정은 기존 혈관내 휴지 내피세포의 활성화로 알려져 있다. 정상적인 망막 순환은 혈관신생 자극에 내성이 있고, 망막 혈관에서 내피세포의 증식은 거의 일어나지 않는다. 조직 저산소증, 염증 세포 침윤 및 투과 장벽 파괴를 비롯하여 망막 혈관신생에 많은 자극이 있는 것으로 생각되며, 모두 사이토킨 (VEGF, PDGF, FGF, TNF, IGF 등), 인테그린 및 프로테이나제의 국소 농도를 증가시켜 새로운 혈관을 형성한 다음에, 신경 망막의 조직 구조를 붕괴시키거나, 유리체안의 내경계막을 통해 파괴한다. 상승된 사이토킨 농도는 또한 내피세포의 밀착 결합을 파괴하여 혈관누출 및 망막 부종 증가, 및 신경 망막의 조직 구조 붕괴를 유발할 수 있다. VEGF는 염증 세포 침윤, 내피세포 증식 및 혈관누출의 주 매개체인 것으로 판단되나, PDGF, FGF, TNF 및 IGF 등과 같은

다른 성장 인자들도 이 과정에 관여한다. 따라서, 성장 인자 저해제는 눈에 국소 전달되거나 경구 투약되는 경우, 망막 손상 및 연관된 시력 손상을 저해하는데 중요한 역할을 할 수 있다.

[0005] 눈의 혈관신생 및 혈관투과성 증가로 인한 질환을 치유하는 방법은 없다. 현재의 AMD 치료법으로는 레이저 광응고(photocoagulation) 및 광선역학 요법(PDT)이 있다. 눈의 혈관신생 및 혈관투과성 증가에 대한 광응고 효과는 망막 세포의 열 파괴로만 이루어진다. PDT는 일반적으로 염료의 저속 주입에 이어 비열 레이저 광선의 적용을 필요로 한다. 이러한 처리는 일반적으로 비정상적인 혈관을 일시적으로 중단시키거나, 그의 누출을 감소시킨다. PDT 처치는 첫 해에 3 개월마다 최대 3 내지 4 회 반복해야 한다. PDT 처치로 나타날 수 있는 문제로는 두통, 시력 혼탁, 시력 선명도 및 시야 간격의 감소를 들 수 있으며, 환자의 1 내지 4%에서 시력이 상당히 저하되었고, 많은 환자 중에서는 부분적으로 회복되었다. 더욱이, PDT 처치 직후, 환자는 일광화상을 막기 위해 5 일 정도는 직사광선을 피해야 한다. 최근에, 재조합 인간화 IgG 모노클로날 항체 절편이 미국에서 연령관련 황반변성 환자의 치료용으로 승인되었다(라니비주맙). 이 약물은 전형적으로 유리체내 주사에 의해 한달에 한번 투여된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 눈의 혈관신생, 및 증가된 혈관투과성 관련 및 기타 질환을 치료하는데 유용할 가능성이 있을 것으로 판단되는 많은 화합물들은 수 난용성이다. 수 난용성 화합물은 치료적 유효 농도에서 생리적으로 허용가능한 수성 비히클에 용해되지 않는 물질이다. 수용성은 수 난용성 화합물의 제제 개발에 중요한 파라미터이다. 화합물의 용해성을 증가시키면서 치료 가능성을 유지하도록 화합물의 충분한 생체이용성을 제공하는 제제가 필요하다.

[0007] 본 발명은 내피세포 증식, 혈관누출, 염증 및 혈관형성으로 발생하는 안 질환을 치료하기 위해 난용성 화합물을 눈에 투여하기에 안전하면서 효과적인 제제를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 혈관형성, 증가된 내피세포 증식, 염증 또는 혈관투과성 증가로 인한 안 질환 치료용 조성물을 수용액 형태로 제공함으로써 선행기술의 상기한 결점 및 다른 결점들을 극복하였다. 본 발명의 일 측면에서, 수 난용성 화합물을 유리체망막 치료요법, 혈관형성과 관련된 안 질환을 치료하고, 혈관신생을 저해하고, 혈관투과성을 조절하며, 염증을 치료하고 시력을 개선하는데 사용하기 위한 화합물의 전달을 위해 분자량이 2000을 초과하는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 고농도로 함유하는 수용액에 포함시킨 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 수용액은 혈관형성과 연관된 안 질환, 혈관신생, 혈관투과성 또는 염증이 있는 환자에게 조성물을 투여하기 위한 1회용 주사기(pre-filled syringe)로 의사에게 제공될 수 있다.

[0009] 본 발명의 조성물에 사용하는 화합물의 생체이용성은 조성물 중에 고분자량의 PEG(e.g., MW \geq 2000)를 사용하여 실질적으로 증가된다. 본 발명의 조성물은 바늘(예를 들면, 27 게이지)에 의해 전달하는 수용액이며, 혈관형성과 연관된 안 질환을 치료하고 혈관신생을 저해하고, 혈관투과성을 조절하며, 염증을 치료하고 및/또는 시력을 개선한다.

[0010] 본 발명의 수용액에서 사용되는 항혈관형성제, 항염증제, 또는 항혈관투과제의 농도는 안 질환과 사용되는 투여 경로에 따라 다르며, 그 효과를 나타내는 한 어떤 농도로도 사용할 수 있다. 따라서, 농도가 제한되지는 않지만, 0.001 % 내지 10 wt%의 농도가 바람직하다. PEG의 농도는 제제 중에서 사용되는 활성 물질의 농도에 따라 달라질 수 있다. 농도가 제한되지는 않지만, 일반적으로 안내 조성물 중의 바람직한 PEG 농도는 10% 내지 55%, 더욱 바람직한 농도는 15% 내지 50%, 가장 바람직한 농도는 20% 내지 50%이다.

[0011] 다른 구체예에서, (a) 항혈관형성 화합물, 항염증 화합물, 또는 항혈관투과제 등의 활성 약제; (b) 적량의 PEG; (c) 적합한 완충액; (d) 임의로 등장화제; 및 (e) 계면활성제를 포함하는 후방 공막염(posterior juxtascleral) (PJ) 및 눈주위 (PO) 제제를 제공한다. 여기에 기술된 용액은 바람직하게 이온성 물질이 실질적으로 포함되지 않는다.

[0012] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 (a) 치료학적 유효량의 활성 약제, 예를 들면 항혈관형성제, 항염증 화합물, 또는 항혈관투과제; (b) 계면활성제; (c) 등장화제; (d) PEG; 및 (e) 완충액을 포함하는 국소 안 투여용 제제를 제공한다.

[0013] 다양한 분자들이 본 발명의 범위 내에서 사용될 수 있으며, 특히 이러한 분자들은 매우 낮은 용해도를 가진다.

여기에서 사용된 "난용성(poor solubility)"이란 용어는 물 또는 비히클에서의 용해도가 치료범위 이하, 전형적으로 1000 $\mu\text{g/mL}$ 미만, 바람직하게 500 $\mu\text{g/mL}$ 미만, 더욱 바람직하게 200 $\mu\text{g/mL}$ 미만인 화합물을 지칭하는데 사용된다. 제제 중 가용성 약물의 농도는 유리체 내에서 가용성 약물의 농도가 증가하는 정도가 바람직하다. 여기에 기술된 용액은 바람직한 생물학적 활성을 유도하는 국소 안 전달을 위해 바람직하게 적어도 200 $\mu\text{g/mL}$, 더욱 바람직하게 적어도 500 $\mu\text{g/mL}$, 가장 바람직하게 적어도 1000 $\mu\text{g/mL}$ 을 포함한다.

[0014] 본 발명의 조성물은 바람직하게 혈관형성 또는 증가된 혈관투과성과 연관된 눈, 또는 혈관신생 또는 혈관투과성을 특징으로 하는 질환이 있는 환자의 눈에 후방 공막옆 투여, 안내 주사, 또는 유리체망막 요법으로 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 상술한 바와 같이, 본 발명은 내피세포 증식, 혈관투과성 증가, 염증 또는 혈관형성으로 인한 안 질환 치료에 사용하기 위한 수 난용성인 활성 약제를 함유하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 당뇨병성 망막병증(DR), 연령관련 황반변성(AMD), 지도형 위축 및 망막 부종 등의 미세혈관 병리, 혈관투과성 증가 및 안구내 혈관신생과 연관된 질환을 치료하는데 유용하다.

[0016] 요약하자면, 본 발명과의 관계에 있어서, 활성 약제는 혈관 성장을 저해하고, 혈관투과성을 감소시키고/시키거나 염증을 감소시키도록 작용하는 임의의 합성 또는 천연적으로 발생하는 분자로 이해하여야 한다. 특히, 본 발명은 불용성, 또는 난용성 활성 약제를 치료적 유효량으로 고농도의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG) (즉, MW ≥ 2000)을 함유하는 수용액에 포함하는 안과용 조성물을 제공한다. 여기에서 사용된 바와 같이, 특정 분자량의 PEG를 언급할 때, "PEG"라는 용어에 그 특정 PEG의 분자량을 표시하는 숫자가 이어진다. 예를 들면, PEG 400은 분자량이 약 400인 PEG를 지칭한다. 물론 당업자라면 PEG 400이라는 표시가 약 400의 분자량을 가지는 PEG의 범위를 지칭하고, 1-50% 범위에서 400 이상 또는 이하의 분자량을 가지는 PEG를 포함하는 것을 이해할 수 있다.

[0017] 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 비경구, 국소, 안과, 경구 및 직장 제제를 비롯한 다양한 약학 제형에서 널리 사용된다. PEG는 안정한 친수성 물질이며 피부 자극이 없다.

[0018] 본 발명은 부분적으로 고농도의 고분자량(즉, MW ≥ 2000) PEG를 포함하는 수용액이 안 질환 환자의 눈에 바늘, 예를 들면 1회용 주사기에 의해 직접 전달될 수 있는 조성물을 제공한다는 사실에 기초한다.

[0019] 고분자량의 PEG (MW ≥ 2000)는 매우 높은 농도에서도 안과적으로 허용가능한 범위 내에서 제제의 장력(tonicity)을 유지하기 때문에 저분자량 PEG (예를 들면, PEG 400) 보다 바람직하다. 따라서, 보다 많은 부피의 조성물(예를 들면, 100 μl)을 환자의 유리체에 주사할 수 있다. 더 큰 분자량의 PEG는 또한 장시간 동안 유리체 내에 남아 있어서 더 높은 농도의 활성 약제를 장시간 동안 제공할 수 있다.

[0020] 고농도의 PEG는 활성 약제의 용해도를 증가시키고 제제의 밀도를 증가시키기 때문에 바람직하다. PEG의 밀도는 약 1.08이다. 따라서, 고농도의 고분자량 PEG를 함유하는 조성물은 눈에 주사하였을 때 유리체의 바닥에 가라앉을 수 있지만, 저밀도의 물질을 포함하는 조성물은 주사부위에 남아 있거나 유리체내에서 부유한다.

[0021] 수용액은 여과하여 조성물을 멸균할 수 있기 때문에 바람직하다. 수용액은 또한 바늘(예를 들면, 27 게이지)에 의해 실온(25 °C)에서 전달될 수 있다. 수용액은 또한 본 발명의 조성물이 이를 필요로 하는 환자에게 전달이 용이한 1회용 주사기로 안과 의사에게 제공될 수 있게 한다.

[0022] 수 난용성인 활성 약제, 또는 다른 이유, 즉 등장성, 생체이용성 등 때문에 PEG에 용해되는 것이 유리한 활성 약제를 본 발명의 조성물에 포함시킬 수 있을 것으로 판단된다. 예를 들면, 항혈관형성제, 항염증제, 또는 항혈관투과성제가 본 발명의 조성물에 유용하다.

[0023] 바람직한 항혈관형성제는, 리셉터 티로신 키나제 저해제 (RTKi), 특히 여기에 더욱 상세히 기술된 바와 같은 다중 표적 리셉터 프로필을 가지는 것; 혈관형성저해 코르티센(angiostatic cortisenes); MMP 저해제; 인테그린 저해제; PDGF 길항제; 항증식제; HIF-1 저해제; 섬유모세포 성장 인자 저해제; 표피 성장 인자 저해제; TIMP 저해제; 인슐린-유사 성장 인자 저해제; TNF 저해제; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 등 및 상기 언급된 임의 약제의 프로드력을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 항혈관형성제는 다중 표적 리셉터 티로신 키나제 저해제(RTKi)이다. 다중 표적 결합 프로필을 갖는 RTKi, 예컨대 N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아가 가장 바람직하며, 표 1에 열거된 것과 실질적으로 유사한 결합 프로필을 가진다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위해 채택되는 추가의 다중 표적 리셉터 티로신 키나제 저해제는 여기에 참고로 포함되는 미국 특허출원 제2004/0235892호에 기술된 것이다. 여기에서 사용된 용어 "다중 표적 리셉터 티로신 키나제 저해제"란 혈관형성에 중요한 것으로 입증된 다중 리셉터에 대한 선택성을

나타내는 리셉터 결합 프로필, 예를 들면 표 1에 예시되고 여기에 참고로 포함되는 미국 특허출원 제 2006/0189608호에 기술된 프로필을 갖는 화합물을 지칭한다. 보다 구체적으로, 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 다중 표적 리셉터 티로신 키나제 저해제 화합물의 바람직한 결합 프로필은 KDR(VEGFR2), Tie-2 및 PDGFR이다.

[0024] 표 1

[0025] RTK 저해제의 키나제 선택성 프로필

KDR	FLT1	FLT4	PDGFR	CSF1R	KIT	FLT3	TIE2	FGFR	EGFR	SRC
4	3	190	66	3	14	4	170	>12,500	>50,000	>50,000

[0026]

[0027] 모든 데이터는 무세포 효소 에세이에서 키나제 저해에 대한 IC50 값으로 기록되었다; ND는 데이터 없음을 나타낸다. 값은 1 mM ATP에서 측정되었다.

[0029] 본 발명의 조성물 및 방법에 유용할 다른 약제로는 항-VEGF 항체(즉, 베바시주맙 또는 라니비주맙); VEGF 트랩; 표 1에서 IC50 값이 200 nM 미만인 적어도 두개 티로신 키나제 리셉터를 표적으로 하는, siRNA 분자 또는 그의 혼합물; 글루코코르티코이드(즉, 덱사메타손, 플루오로메탈론, 메드리손, 베타메타손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 프레드니손, 프레드니솔론, 하이드로코르티손, 리맥솔론 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 프레드니카베이트, 데플라자코르트, 할로메타손, 틱소코르톨, 프레드닐리텐 (21-디에틸아미노아세테이트), 프레드니발, 과라메타손, 메틸프레드니솔론, 메프레드니손, 마지프레돈, 이소플루프레돈, 할로프레돈 아세테이트, 할시노니드, 포르모코르탈, 플루란드레놀리드, 플루프레드니솔론, 플루프레드니딘 아세테이트, 플루페롤론 아세테이트, 플루오코르톨론, 플루오코르틴 부틸, 플루오시노니드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루니솔라이드, 플루메타손, 플루드로코르티손, 플루클로리나이드, 에녹솔론, 디플루프레드네이트, 디플루코르톨론, 디플로라손 디아세테이트, 데속사이메타손(데속시메타손), 데소나이드, 데시놀론, 코르티바졸, 코르티코스테론, 코르티손, 클로프레드놀, 클로코르톨론, 클로메타손, 클로로프레드니손, 카페스톨, 부데소니드, 베클로메타손, 암시노니드, 알로프레그난 아세토니드, 알클로메타손, 21-아세톡시프레그네놀론, 트랄로니드, 디플로라손 아세테이트, 데아실코르티바졸, RU-26988, 부데소니드 및 데아실코르티바졸 옥세타논); 나프토하이드로퀴논 항생제(즉, 리파마이신); 및 NSAID(즉, 네파페낙, 암페낙)를 들 수 있다.

[0030] 실질적으로 분자량이 2000을 초과하는 PEG를 본 발명의 조성물과 방법에 사용할 수 있는 것으로 판단된다. 본 발명의 조성물과 방법에서 사용하기 위한 바람직한 PEG는 PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 14000 및 PEG 20000을 포함한다. 또한 고분자량 PEG들의 혼합물이 본 발명의 조성물과 방법에 사용될 수 있다.

[0031] 본 발명의 제제는 종래의 제제 보다 많은 이점을 제공한다. 본 발명의 이점 중 하나는 PEG가 난용성 화합물을 잘 용해시킬 수 있어서 국소 눈 전달을 위한 효과적인 안과학적으로 허용가능한 안내, PJ 및/또는 눈주위 제제를 제조할 수 있다는 것이다. 추가적으로, 약물의 생체이용성을 제제에 사용된 PEG의 분자량을 컨트롤하여 조절할 수 있다. 또한, 이 제제는 27 또는 30 게이지 바늘을 사용하여 주사할 수 있다. 본 발명의 조성물의 다른 이점은 활성 화합물의 독성을 저감하거나 적합하게 조절할 수 있다는 것이다.

[0032] 본 발명자들은 용해도가 매우 낮은 항혈관형성 활성 화합물을 용해하여 전달하기 위해 고농도의 고분자량 PEG를 사용하여 효과적인 안과 제제를 제공할 수 있는 것을 발견하였다. 고분자량 PEG의 사용은 용액 중에서 활성 약제의 농도를 향상시키고 환자에게 전달되었을 때 활성 약제의 생체이용성을 개선한다. 추가적으로, 활성 약제는 여기에 기술된 수용액으로 치료된 환자의 눈 조직에 상기한 질환의 치료에 현재 사용되는 활성 약제들 보다 더 오랫동안 전달될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 수용액은 적어도 2개월 동안 환자의 눈 조직에 활성 약제를 전달하는 것으로 판단된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 활성 약제는 적어도 3개월 또는 적어도 4개월 동안 환자의 눈 조직에 전달될 수 있다.

[0033] N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아 화합물은 인산염 완충액, pH 7.2 (0.00059 mg/mL)에서 극도로 낮은 용해도를 나타내며, 본 발명의 용액에서 특히 유용하다.

[0034] 임의의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 제제는, 필요하다면 분산제로서 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리비닐파롤리돈, 카복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 소듐 콘드로이틴 설페이트, 소듐 히알루로네이트 등과 같은 적합한 중점제를 추가로 포함한다. 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 타

일록사폴(tyloxapol), 크레모포(Cremophor), HCO 40 등의 비이온성 계면활성제를 사용할 수 있다.

[0035] 본 발명에 따른 안과 제제는 인산염, 시트르산염, 봉산염, 트리스 등의 적합한 완충 시스템을 함유할 수 있고, 수산화나트륨 및 염산과 같은 pH 조절제도 본 발명의 제제에 사용할 수 있다. 염화나트륨 또는 다른 등장화제를 필요하다면 장력을 조절하기 위해 사용할 수 있다. 안과 제제는 전형적으로 pH를 특정 범위로 유지하기 위한 완충제와 삼투질 농도를 부과하기 위한 등장화제를 포함한다. 완충제는 일반적으로 이온성이며 고분자량의 PEG와 활성 약제의 가용화를 제한하거나 또는 저장 시에 용해된 활성 약제의 침전을 촉진한다. 마찬가지로 안과 제제에서 사용되는 대부분의 통상적인 등장화제는 염화나트륨이며, 고분자량 PEG와 활성 약제의 가용화를 제한할 수 있다. 그러므로, 바람직한 구현예에서, 본 발명의 수용액은 완충제 또는 등장화제와 같은 이온성 물질을 실질적으로 포함하지 않는다. 그러나, 임의로 염산과 같은 산 또는 수산화나트륨과 같은 염기 소량을 활성물질의 pH를 바람직한 범위로 조절하기 위해 포함시킬 수 있다.

[0036] 특정한 사람 또는 동물에 대한 활성 약제의 특이적 투여농도는 다양한 인자, 예를 들면 사용된 활성 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반 건강상태, 투여시간, 투여경로, 및 치료받는 병태의 심각성 등에 따라 결정한다.

[0037] 여기에 기술된 제제는 안내 주사, 또는 후방 공막염 또는 눈주위 경로에 의해 전달될 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 활성 약제, 또는 수 난용성 약제의 양은 안내 투여용으로 약 0.001% 내지 20%, 더욱 바람직하게 0.05% 내지 5%, 가장 바람직하게 0.1% 내지 3%의 범위이다.

[0039] 이하, 실시예가 본 발명의 바람직한 구체예들을 설명할 목적으로 포함된다. 당업자들은 하기 실시예에 예시된 기술들이 본 발명의 실시에서 잘 작용하는 본 발명자들에 의해 발견된 기술을 나타내고, 따라서 바람직한 실시양태를 이루는 것으로 고려될 수 있음을 인정할 것이다. 그러나, 당업자들에게는 본 개시물의 관점에서 개시된 특정 구체예에 많은 변형이 가능할 수 있으며, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 동일하거나 유사한 결과를 얻을 수 있는 것은 주지의 사실이다.

실시예 1

고농도의 PEG 14000을 함유하는 수용액

[0042] 24.5 g의 PEG 14000을 녹는점까지 가열하였다. 0.5 g의 N-[4-(3-아미노-1H-인다졸-4-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아 화합물을 여기에 첨가하였다. 약물을 PEG 14000에 완전히 용해하였다. 열수를 첨가하고 교반하였다. 투명한 점성 용액을 얻었다. 따뜻한 용액을 0.2 마이크론 어크로스틱(acroscopic) 시린지 필터에 의해 멀균 여과하였다.

[0043] 이 용액 약 100 μ l를 4 ml 신틸레이션 바이알 중에서 물 또는 완충 식염수에 첨가하였을 때, 바닥에 가라앉았으며 반투명/흰색 덩어리를 형성하였다.

실시예 2 및 3

[0046] 저분자량 PEG 중의 리셉터 티로신 키나제(RTK) 저해제의 2 비수성 용액의 조성을 다음 표에 나타내었다.

실시예	2	3
성분	W/V%	W/V%
RTKi	3	7.5
PEG 400	97	92.5

[0048] 약물역동학적 시험을 FIX 래빗에서 유리체의 하측두 사분면에 비수성 PEG 포함 용액 20 μ l를 주사하여 수행하였다. 중심 망막에서 관찰된 RTKi의 농도는 LC/MS/MS 분석에 의해 측정하였다. 그 농도들을 이하에 기재하였다.

실시예	2	3
주사 용량 (μ l)	20	20
투여량 (μ g)	600	1500
2일째 망막 내 RTKi 농도 (μ M)	4.6	5.0
14일째 망막 내 RTKi 농도 (μ M)	1.7	1.5
56일째 망막 내 RTKi 농도 (μ M)	0.34	0.86

[0051] 실시예 4, 5, 6 및 7

[0052] 분자량이 약간 높은 PEG 용액의 조성을 다음 표에 기재하였다.

실시예	4	5	6	7
성분	W/V%	W/V%	W/V%	W/V%
RTKi	0.6	0.3	0.6	1.2
PEG 400	8	8	8	8
폴리에틸렌 글리콜 6000	-	21	21	21
폴리에틸렌 글리콜 20000	-	21	21	21
폴리에틸렌 글리콜 14000	41	-	-	-
주사용 수	100%까지 충분량	100%까지 충분량	100%까지 충분량	100%까지 충분량

[0053]

약물역동학적 시험을 FIX 래빗에서 유리체의 하측두 사분면에 고분자량 PEG 포함 용액 100 μ l를 주사하여 수행하였다. 중심 망막에서 관찰된 RTKi의 농도는 LC/MS/MS 분석에 의해 측정하였다. 그 농도들을 다음 표에 기재하였다. 실시예 4 내지 7의 중심 망막 농도는 실시예 2와 3의 저분자 PEG를 포함하는 비수성 용액의 중심 망막 농도 보다 훨씬 높았다.

주사 용량 (μ l)	100	100	100	100
투여량 (μ g)	600	300	600	1200
2일째 망막 내 RTKi 농도 (μ M)	46.4	7.9	13.5	25.5
14일째 망막 내 RTKi 농도 (μ M)	19.6	3.0	4.7	9.9
28일째 망막 내 RTKi 농도 (μ M)	16.4	NT	NT	NT
56일째 망막 내 RTKi 농도 (μ M)	NT	NT	15.7	NT

[0055]

여기에서 개시되고 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은 본 개시물의 관점에서 과도한 실험없이 제조 및 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 구체예의 형태로 개시되었으나, 본 발명의 개념, 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고, 조성물 및/또는 방법, 및 여기에 기술된 방법의 단계 또는 단계의 순서에 변형이 가능할 수 있음을 당업자들은 알고 있을 것이다. 더욱 구체적으로, 유사한 결과를 얻기 위해 여기에 개시된 약제를 화학적 및 구조적으로 관련된 특정 약제가 대체할 수 있음을 자명할 것이다. 당업자들에게 자명한 이와 같은 모든 대체 및 변형은 하기 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 사상, 범위 및 개념에 속하는 것으로 간주된다.

[0059]

참고문헌

[0060]

인용된 모든 참고문헌은, 본 명세서에 열거된 것에 대한 예시 방법 또는 다른 상세한 설명을 제공하는 범위까지 본 명세서에서 구체적으로 인용된다.