

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0120161 (43) 공개일자 2017년10월30일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/56</i> (2006.01) <i>A61K 31/573</i> (2006.01) <i>A61K 47/14</i> (2017.01) <i>A61K 47/26</i> (2017.01) <i>A61K 47/44</i> (2017.01) <i>A61K 9/107</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>A61K 9/0048</i> (2013.01) <i>A61K 31/56</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-7027048 (22) 출원일자(국제) 2016년03월02일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2017년09월25일 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/020507 (87) 국제공개번호 WO 2016/141098 국제공개일자 2016년09월09일 (30) 우선권주장 62/128,798 2015년03월05일 미국(US)		(71) 출원인 알러간, 인코포레이티드 미합중국92612 캘리포니아앨바인두폰트드라이브2525 (72) 발명자 샤베익, 욥나 미합중국 캘리포니아주 92806, 애너하임, 에스. 할다 스트리트 1109 자오, 짐 미합중국 캘리포니아주 92618, 엘바인, 스펙트럼 7407 푸자라, 체탄 피. 미합중국 캘리포니아주 92620, 엘바인, 휠러 6 (74) 대리인 최경준
전체 청구항 수 : 총 48 항		
(54) 발명의 명칭 안과용 약물 전달을 위한 자가-유화 약물 전달 시스템(SEDSS)		

(57) 요약

본 발명은 수성 상과의 접촉시 자발적으로 나노-크기의 유제를 생성시킬 수 있는 비-수성 자가-유화 시스템을 포함하는 국소 안과용 제제를 제공한다. 또한, 본 발명은 이의 제조 방법 및 이의 수난용성(poorly water-soluble) 약물의 제형화 및 전달에 있어서의 용도를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/573 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/44 (2013.01)

A61K 9/1075 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

오일, 수난용성(poorly water-soluble) 약물 및 하나 이상의 계면활성제를 포함하는 비-수성 국소 안과용 조성물로서,

상기 조성물은 눈에 점적될 때 수용액과의 혼합시 자가-유화(self-emulsifying)될 수 있고;

상기 조성물의 약 5% 내지 약 60% w/w는 상기 오일로 이루어진, 비-수성 안과용 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 조성물이 1 중량% 미만의 물을 함유하는, 조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 조성물이 하나 이상의 공-용매를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 수성 매질에서 재구성될 때, 상기 조성물은 안정한 수중유(oil-in-water) 나노-크기의 유제(emulsion)를 형성하는, 조성물.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 나노-크기의 유제가 10 내지 200 nm의 크기 범위의 자가-유화 후의 분산된 오일 액적을 포함하는, 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일이 단일 장쇄 트리글리세라이드, 단일 중쇄 트리글리세라이드, 중쇄 모노글리세라이드 및 중쇄 디글리세라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 7

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일이 장쇄 트리글리세라이드 또는 중쇄 트리글리세라이드와 블렌딩된 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드의 블렌드인, 조성물.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일이 캐스터 오일(castor oil)인, 조성물.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일이 캡텍스®(Captex®) 355 또는 캡몰®(Capmul®) MCM 또는 이들의 조합인, 조성물.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 크레모포어®(Cremophor®) ELP, 크레모포어® RH-40 및 폴리소르베이트 80으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 11

청구항 3 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공-용매가 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 프로필렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 조성물이 약 10% 내지 약 40% w/w의 오일을 포함하는, 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 오일이 캐스터 오일, 캡텍스® 355, 캡물 MCM 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 상기 오일이 캐스터 오일인, 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 조성물이 크레모포어® ELP 및 폴리에틸렌 글리콜 300을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 조성물이 약 10% w/w 캐스터 오일, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 10% w/w 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는, 조성물.

청구항 17

청구항 13에 있어서, 상기 오일이 캐스터 오일과 캡물 MCM의 1:1 w/w 혼합물인, 조성물.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 조성물이 크레모포어® ELP 및 폴리에틸렌 글리콜 300을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 조성물이 약 10% w/w 캐스터 오일, 약 10% w/w 캡물® MCM, 약 53% w/w 크레모포어® ELP 및 약 27% w/w 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는, 조성물.

청구항 20

청구항 18에 있어서, 상기 조성물이 약 5% w/w 캐스터 오일, 약 5% w/w 캡물® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 30% w/w 폴리에틸렌 글리콜 300을 포함하는, 조성물.

청구항 21

청구항 12에 있어서, 상기 오일이 캡텍스® 355인, 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 조성물이 폴리소르베이트 80 및 폴리에틸렌 글리콜 400을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 조성물이 약 10% w/w 캡텍스® 355, 약 67.5% w/w 폴리소르베이트 80 및 약 22.5% w/w 폴리에틸렌 글리콜 400을 포함하는, 조성물.

청구항 24

청구항 12에 있어서, 상기 오일이 캡물® MCM인, 조성물.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 조성물이 크레모포어® RH-40 및 프로필렌 글리콜을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 26

청구항 24에 있어서, 상기 조성물이 약 30% w/w 캡물® MCM, 약 47% w/w 크레모포어® RH-40 및 약 24% w/w 프로필렌 글리콜을 포함하는, 조성물.

청구항 27

청구항 24에 있어서, 상기 조성물이 약 20% w/w 캡슐® MCM, 약 53% w/w 크레모포어® RH-40 및 약 27% w/w 프로필렌 글리콜을 포함하는, 조성물.

청구항 28

청구항 24에 있어서, 상기 조성물이 약 10% w/w 캡슐® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® RH-40 및 약 30% w/w 프로필렌 글리콜을 포함하는, 조성물.

청구항 29

청구항 24에 있어서, 상기 조성물이 크레모포어® ELP 및 프로필렌 글리콜을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 조성물이 약 20% w/w 캡슐® MCM, 약 53% w/w 크레모포어® ELP 및 약 27% w/w 프로필렌 글리콜을 포함하는, 조성물.

청구항 31

청구항 29에 있어서, 상기 조성물이 약 10% w/w 캡슐® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 30% w/w 프로필렌 글리콜을 포함하는, 조성물.

청구항 32

청구항 24에 있어서, 상기 조성물이 폴리소르베이트 80 및 폴리에틸렌 글리콜 400을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 조성물이 약 10% w/w 캡슐® MCM, 약 67.5% w/w PS80 및 약 22.5% w/w 폴리에틸렌 글리콜 400을 포함하는, 조성물.

청구항 34

청구항 13에 있어서, 상기 오일이 캐스터 오일과 캡슐 MCM의 3:1 w/w 혼합물인, 조성물.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 조성물이 크레모포어® ELP 및 폴리에틸렌 글리콜 400을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 조성물이 약 15% w/w 캐스터 오일, 약 5% w/w 캡슐® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 20% w/w 폴리에틸렌 글리콜 400을 포함하는, 조성물.

청구항 37

청구항 13에 있어서, 상기 오일이 캡슐® 355와 캡슐 MCM의 2:1 혼합물인, 조성물.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 조성물이 크레모포어® ELP 및 폴리에틸렌 글리콜 400을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 상기 조성물이 약 27% w/w 캡슐® 355, 약 13% w/w 캡슐® MCM, 약 48% w/w 크레모포어® ELP 및 약 12% w/w 폴리에틸렌 글리콜 400을 포함하는, 조성물.

청구항 40

청구항 1 내지 청구항 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수난용성 약물이 안구 질환 또는 장애의 국소 치료에

유용하고 가수 분해로 인한 분해를 일으키는, 조성물.

청구항 41

청구항 1 내지 청구항 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수난용성 약물이 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20-디온 유도체, 마취제, 항염증제 예컨대 스테로이드성 및 비-스테로이드성 항염증제, 항 알레르기제, 면역억제제 및 고혈압 저하제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 수난용성 약물이 시클로스포린, 프레드니솔론, 로데프레드놀, 텍사메타손, 테스토스테론, 데모클로메타손, 리벡솔론, 플루오로메톨론, 베타솔롤, 레보베타솔롤, 세팔로스포린, 암포테리신, 플루코나졸, 테트라시클린, 브리모니딘, 브린졸라미드, 네파페낙, 베시플록사신, 나타마이신, 네오마이신 및 리보카바스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 43

청구항 41에 있어서, 상기 수난용성 약물이 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20-디온 유도체인, 조성물.

청구항 44

청구항 1 내지 청구항 43 중 어느 한 항의 조성물의 투여를 포함하는, 각막을 통한 약물 투과 또는 흡수를 제공하거나 촉진시키는 방법.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 눈의 표면상의 눈물 액과 접촉시, 상기 조성물의 상(phase)이, 개선된 안구 체류 시간을 갖는 고 점도 제형으로 전이되는 것인, 방법.

청구항 46

청구항 44 또는 45에 있어서, 수성 매질에서 재구성될 때, 상기 조성물은 안정한 수중유 나노-크기의 유제를 형성하는, 방법.

청구항 47

실질적으로 본원에 기재된 조성물.

청구항 48

실질적으로 본원에 기재된 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 그 전체가 본원에 참고로 인용된 2015년 3월 5일자로 출원된 미국 가출원 제62/128,798호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본원은 자가-유화를 거칠 수 있는 신규한 안과용 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 눈물 막의 수성 매질의 수분 매질을 포함하나 이에 한정되지 않는 수성 매질과 접촉할 때 자발적으로 자가-유화된다. 생성된 유화액은 액적 크기와 관련하여 서브-마이크론 내지 나노미터 범위이다.

배경 기술

[0005] 국소 안과 투여를 통해 전달되는 약물의 생체이용률은 적용 투여량의 약 5%로 추정된다. 이러한 표적 부위의 생리학적 조건은 각막을 가로지르는 낮은 침투성 및 눈물 배출로 인한 짧은 체류 시간을 포함하여 약물 전달에 대

한 여러 가지 과제를 제시한다. 이들 및 다른 인자는 안구 조직의 약물 노출을 제한하고 매우 낮은 생체이용률을 나타낸다.

- [0006] 안구 처치용 제형은 예를 들어 미국 특허 공개 제2006/0182771 A1호에 기재되어 있다. 지용성 활성 성분의 투여를 위한 안과용 조성물은 WO 2011/154985 A1에 기술되어 있다. 점도 강화제의 첨가 또는 열, pH 또는 이온-감응성 겔화 특성을 갖는 폴리머의 사용은 안구 체류 시간을 증가시키는 데 이용되어왔다. 점도 향상제의 사용은 점도가 점적기 병으로부터의 도포 용이성을 방해해서는 안 되고 폴리머의 첨가가 생체적합성 이유로 배제될 수 있다는 사실에 의해 제한된다.
- [0007] 자가-유화 약물 전달 시스템(SEDDS)은 수성 매질에 노출되었을 때 부드러운 흔들림으로 자발적으로 유화되는 오일, 계면활성제(공-계면활성제가 있거나 없음) 및 공-용매의 등방성 혼합물이다. SEDDS는 경구 투여를 통해 수난용성 약물의 생체이용률을 향상시키기 위해 가장 일반적으로 연구되어왔다. 공-용매의 첨가는 계면 장력을 현저히 감소시키기 때문에 자가-유화 시스템의 형성에 중요하다. 이렇게 함으로써, 광범위한 조성에 걸쳐 마이크로 유화액을 형성하는 데 필요한 상이한 곡률을 감당할 수 있는 충분한 유연성을 가진 유체 계면 막이 생성된다.
- [0008] 예비-농축 오일, 계면활성제 및 공-용매의 조성은 수성 상에서의 분산 후에 생성된 유화액의 성질을 결정한다. SMEDDS(자가-마이크로유화 약물 전달 시스템)에서 발생하는 마이크로 유화액은 열역학적으로 안정한 반면 통상의 유화액은 동역학적으로 안정하다. 지질 체형 분류 시스템(LFCS)에 따르면, SMEDDS는 수용성 성분의 함량이 높은 특징이 있다. 이러한 시스템은 보다 소형 크기의 액적 분산 및 광학적 투명도를 달성할 수 있으며, 이는 현존하는 안과용 유화액 제형을 개선시키는 데 바람직한 특징이다. SNEDDS(자가-나노유화 약물 전달 시스템) 및 그 결과 생성되는 나노유화액은 SMEDDS 및 마이크로유화액의 많은 유리한 특징을 공유하지만 동역학적으로 안정한 분산이라는 한계를 가지고 있다.
- [0009] 하기 문헌들이 배경 기술로서 제공된다:
- [0010] * 안구 약물 전달 시스템으로서의 상 전이 유중수(water-in-oil) 마이크로유제: 시험관내 및 생체내 평가, *International Journal of Pharmaceutics*, 328 (2007) 65-71
- [0011] * 안구 전달을 위한 수중유(oil-in-water) 마이크로유화액: 안구 자극 및 각막앞 체류의 평가, *Journal of Controlled Release*, 111 (2006) 145-152
- [0012] * 자가-유화 약물 전달 시스템의 제형, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25 (1), pp. 47-58
- [0013] * 수난용성 약물의 경구 전달을 위한 지질 및 계면활성제 기반 약물 전달 시스템에 대한 새로운 시각, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62 (11), pp. 1622-1636
- [0014] * 자가-나노유화 약물 전달 시스템의 잠재력과 과제, 2012, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9 (10), pp. 1305-1317
- [0015] * 자가-유화/마이크로유화 약물 전달 시스템(SEDDS/SMEDDS)의 성공적인 개발을 위한 부형제의 역할, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39 (1), pp. 1-19
- [0016] * 자가-유화 약물 전달 시스템(SEDDS): 제형 개발, 특성 분석 및 응용, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 26 (5), pp. 427-521
- [0017] * 자발적 유화: 메커니즘, 물리화학적 측면, 모델링 및 응용, *Journal of Dispersion Science and Technology*, 23 (1-3), pp. 219-268
- [0018] 개선된 안구 약물 전달에 대한 요구는 충족되지 않고 있다. 일부는 안과용 자가-유화 조성물을 기술하고 있지만, 이들은 예를 들어 수성-감응성 약물의 안구 약물 전달에 사용될 수 있는 원하는 비-수성 SEDD보다는 오히려 수중유 유화액이 이미 존재하고 있는 수성 조성물이다. 미국 특허 출원 공개 제2004/0185068호 참조.
- [0019] 비-수성 SEDDS 제형에서의 안구 약물 전달은 종래 기술에 개시되지 않았으며 몇 가지 이점을 제공할 잠재력을 가지고 있다. 계면활성제/공-계면활성제 조합은 종종 안구 조직 내로의 약물 침투에 대한 강화 효과를 가질 수 있다. SEDDS 제형의 향상된 생체이용률은 수분 함량의 변화가 점도를 증가시켜 안구 체류 시간을 연장시키는 상 전환 시스템에서도 발생할 수 있다. 약물이 가용화된 상태로 전달되고 그 결과 안구 조직에 의해 나노-크기의 입자가 직접 흡수될 수 있기 때문에 생체이용률이 또한 개선될 수 있다. SEDDS 제형의 다른 이점은 이러한 시스템이 비-수성이며 제조 중 고온에서 가공할 필요가 없기 때문에 열 또는 가수분해적 열화에 민감한 활성 약제

성분(API)의 향상된 안정성을 포함한다.

- [0020] 자가-유화 시스템은 수난용성 약물을 제형화하고 전달하는 방법으로서 당업계에서 알려져 있지만, 눈물 액에서 신속하고 자발적으로 유화를 달성할 목적으로 점안액 형태의 자가-유화 예비-농축액(즉, 비-수성 제형)을 사용하는 것은 새로운 적용 분야이다. 현재 SNEDDS 또는 SMEDDS 예비-농축액으로서 제형화된 국소 안과용 안약은 시중에 알려져 있지 않다.

발명의 내용

- [0021] 자가-유화가 가능한 비-수성 제형 및 이의 사용 및 제조 방법이 기재된다. 확인된 제형은 눈물 액을 시뮬레이션하는 수성 매질에서 자가-유화 될 수 있는 안과용 약물 전달 비히클로서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 자가-유화 약물 전달 시스템(SEDSS) 제형의 오일 성분은 단일 장쇄 또는 중쇄 트리글리세라이드 또는 중쇄 모노/디글리세라이드로 구성된다. 다른 구현예에서, 오일 성분은 장쇄 트리글리세라이드 또는 중쇄 트리글리세라이드와 블렌딩된 모노-/디-글리세라이드로 구성된 하나 초과와 오일의 블렌드이다.
- [0022] 일부 구현예에서, 오일 성분은 캐스터 오일과 같은 천연 오일 예를 들어 캐스터 오일 또는 합성 오일 예컨대 캡텍스®(Captex®) 355 또는 캡물®(Capmul®) MCM일 수 있다. 캡텍스® 오일 성분은 이들 오일의 조합일 수도 있다.
- [0023] 일부 구현예에서, 계면활성제는 크레모포어®(Cremophor®) ELP, 크레모포어® RH-40 또는 폴리소르베이트(Polysorbate) 80일 수 있다.
- [0024] 일부 구현예에서, 공-용매는 PEG 400, PEG 300 또는 프로필렌 글리콜일 수 있다.
- [0025] 일부 구현예에서, SEDSS 제형은 안과 증상을 치료하는 데 사용되고 눈에 국소적으로 전달될 수 있는 치료 약물과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0026] 본원에 제공된 조성물은 간단하고 순조로운 제조 단계가 거의 없이 제조하기가 용이하다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 본원에 제공된 SEDSS를 제조하기 위한 예시적인 공정을 도시한다.
- 도 2는 캐스터 오일, 크레모포어® ELP 및 PEG 300으로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상(pseudo-ternary phase) 다이어그램을 도시한다.
- 도 3은 캐스터 오일, 캡물® MCM, 크레모포어® RH-40 및 프로필렌 글리콜로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상 다이어그램을 도시한다.
- 도 4는 캡텍스® 355, PS80 및 PEG 400으로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상 다이어그램을 도시한다.
- 도 5는 캡물® MCM, 크레모포어® RH-40 및 프로필렌 글리콜로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상 다이어그램을 도시한다.
- 도 6은 캡물® MCM, 크레모포어® ELP 및 프로필렌 글리콜로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상 다이어그램을 도시한다.
- 도 7은 캡물® MCM, PS80 및 PEG 400으로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상 다이어그램을 도시한다.
- 도 8은 캐스터 오일, 캡물® MCM, 크레모포어® ELP 및 PEG 400으로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상 다이어그램을 도시한다.
- 도 9는 캐스터 오일, 캡물® MCM, 크레모포어® ELP 및 PEG 400으로 구성된 시스템에 대한 수성 희석액의 함수로서의 점도를 나타낸다.
- 도 10은 캡텍스® 355, 캡물® MCM, 크레모포어® ELP 및 PEG 400으로 구성된 시스템의 나노/마이크로유제 영역을 보여주는 의사-삼원 상 다이어그램을 도시한다.
- 도 11은 캡텍스® 355, 캡물® MCM, 크레모포어® ELP 및 PEG 400으로 구성된 시스템에 대한 수성 희석액의 함

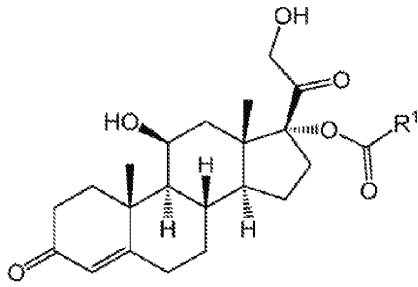
수로서의 점도를 나타낸다.

도 12a 내지 12f는 시뮬레이션된 눈물 액(STF)을 갖는 제형 F1 내지 F11의 희석 상용성을 나타낸다.

도 13a 내지 13d는 약물 로딩된 제형 F12 및 F13의 희석도(dilutability)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 오일, 계면활성제(들) 및 공-용매의 등방성 혼합물을 포함하는 신규한 비-수성 안과 조성물이 확인되었다. 이러한 조성물은 자가-유화성이며, 고 전단 균질화 또는 수중유 분산을 형성하기 위한 다른 형태의 고 에너지 기계적 교반을 필요로 하지 않는다. 생성된 수중유 유제는 나노-크기의 액적을 함유하며 광학적으로 선명하거나 투명하게 보인다.
- [0029] 확인된 조성물은 비-수성의 예비 농축 SEDDS 제형으로서 눈에 직접 적용될 때 눈물 막의 수성 매질에서 인-시튜(in-situ) 자가-유화될 수 있다. 또한, 확인된 제형은 몇 가지 간단한 단계로 쉽게 제조할 수 있다. 성분, 오일, 계면활성제 및 공-용매 모두가 적당한 양으로 함께 첨가되고 균질하게 조합될 때까지 혼합된다. 이어서, 친유성이며 수난용성인 약물을 첨가하고 완전히 용해될 때까지 교반할 수 있다.
- [0030] 확인된 조성물은 다양한 징후의 치료를 위해 안구 표면에 치료 약물을 국소 전달하기 위한 비히클로서 매우 적합하다. 시뮬레이션된 눈물 액과의 상용성은 눈물 액의 조성이 자발적으로 분산시키기 위한 SEDDS 제형의 능력에 부정적 영향을 미치지 않도록 모든 제형에서 확인되었다. 본원에 사용된 시뮬레이션된 눈물 액은 염화나트륨, 염화칼슘, 제이인산나트륨, 리소자임, 알부민, 점액 및 정제수로 구성되며, pH는 약 7.2로 조절된다.
- [0031] 본원에 제공된 "비-수성" 안과 조성물 또는 제형은 실질적으로 물이 조성물의 성분 또는 재료로서 의도적으로 첨가되지 않은 조성물이다. 일부 구현예에서, "비-수성" 안과용 조성물 또는 제형은 1 중량% 이하의 물을 함유하는 조성물이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 비-수성 안과용 조성물은 0.5 중량% 미만, 0.25 중량% 미만, 0.1 중량% 미만, 0.05 중량% 미만 또는 0.01 중량% 미만의 물을 함유한다. 물의 특정 비율 "미만"은 당업자에게 공지된 계측 방법에 의한 물의 허용가능한 검출 범위 내에서 0 내지 특정량을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0032] 본원에 제공된 "수난용성 약물(poorly water-soluble drug)"은 물에 대한 용해도가 낮은 약리학적 활성제를 의미한다. 본원에 제공된 조성물에서, 투여 경로는 국소 적용 또는 눈 내 점적이다. 따라서, 본원에 제공된 "수난용성 약물"은 약물의 국소 안과적 전달을 실행 불가능하게 하기에 충분히 열악한 용해도를 나타낸다. 역사적으로, 미국 약전(USP 34, 5.30)에 의해 제공된 기준은 경구용 약물의 용해도와 관련하여 개입의를 안내하였다. 생물약제 분류 시스템(Biopharmaceutics Classification System; "BCS")은 생체이용률과 관련된 용해도, 투과성 및 기타 매개변수를 기준으로 약물을 분류하기 위해 개발되었다. 문헌[Gordon L. Amidon *et al.*, *AAPS Journal*, 2009, 11(4): 740-746] 참조. BCS 시스템은, 국소 안과용으로 적용될 때, 본원에 제공된 국소 안과용 조성물에 유용한 "수난용성 약물"을 분류하는 데 사용될 수 있다. 용해 인자는 본원에 기술된 바와 같이 시뮬레이션된 눈물 액에 대해 조절되며, 투과성 인자는 눈의 표면에서 특정 증상에 대해 조절될 수 있다.
- [0033] 일반적으로, "수난용성 약물"은 수용 가능한 pH 범위(약 4.5 내지 8.0의 pH) 내에서 단순한 국소 점안액을 통해 치료 용량의 투여가 이루어질 수 없고 가용화 수단 예컨대 마이셀 시스템, 공-용매, 착화합물, 유제 또는 다른 접근법이 약물을 용해시키기 위해 적용될 필요가 있는 임의의 약물을 의미한다.
- [0034] 일부 구현예에서, 수난용성 약물은 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20-디온 유도체, 마취제, 항염증제 예컨대 스테로이드성 및 비-스테로이드성 항염증제, 항 알레르기제, 면역억제제 및 고혈압 저하제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적합한 약물의 예로는 비-제한적으로 시클로스포린, 프레드니솔론, 로테프레드놀, 텍사메타손, 테스토스테론, 데모클로메타손, 리벡솔론, 플루오로메톨론, 베타솔롤, 레보베타솔롤, 세팔로스포린, 암포테리신, 플루코나졸, 테트라시클린, 브리모니딘, 브린졸라미드, 네파페낙, 베시플록사신, 나타마이신, 네오마이신 및 리보카바스틴이 포함된다.
- [0035] 일부 구현예에서, 수난용성 약물은 화학식 I의 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20-디온 유도체 또는 이의 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 수화물, 용매화물, 호변 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염이다.



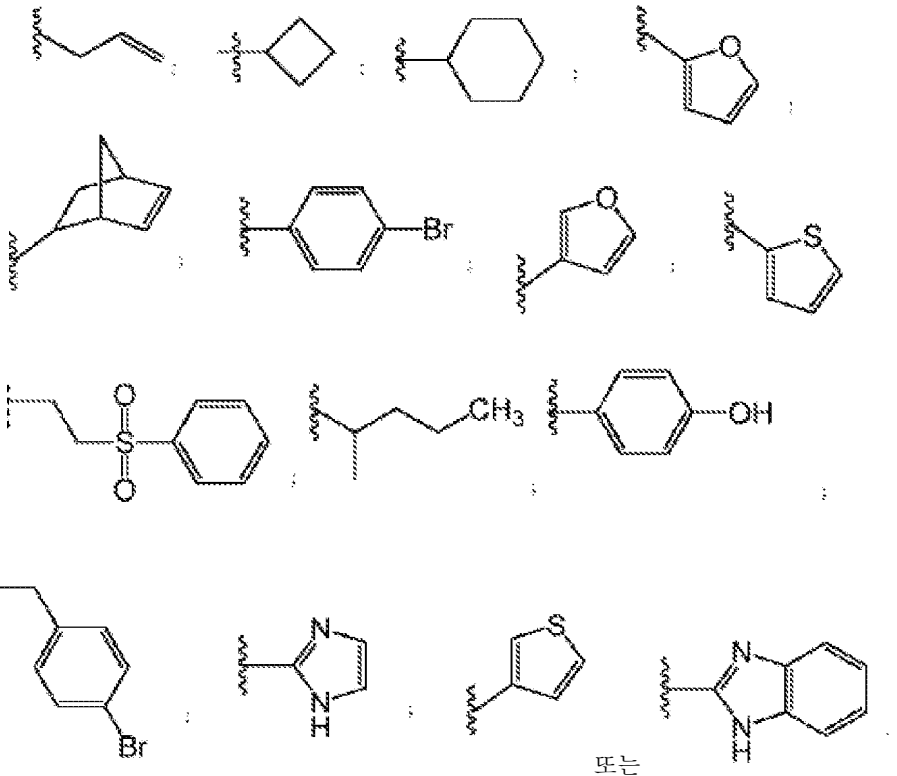
(화학식 I)

상기 식에서,

R^1 은 임의로 치환된 C_7-C_{11} 알킬, 임의로 치환된 C_2-C_8 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_8 알키닐, 임의로 치환된 C_4 또는 C_{6-8} 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 치환된 벤질, 임의로 치환된 헤테로사이클, 임의로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알케닐, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 시클로디엔, 임의로 치환된 (C_3-C_6) 알킬, 아미노 기, 설포아미드 기, 아마이드 기이고, 페닐은 제외한다.

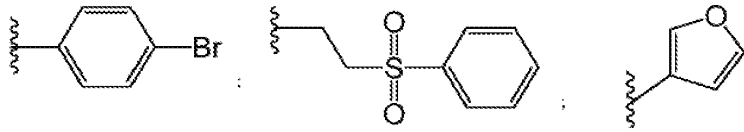
이러한 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20-디온 유도체는 미국 특허 공개 제2013/0123223호(출원 번호 제13/673,623호)에 기재되어 있으며, 이의 전체 내용을 본원에 참고로 인용한다. 화학식 I의 범위 내의 추가의 예는 하기에 제공된다.

일부 구현예에서, 수난용성 약물은 상기 화학식 I의 화합물이며, 여기서, R^1 은 다음과 같다:

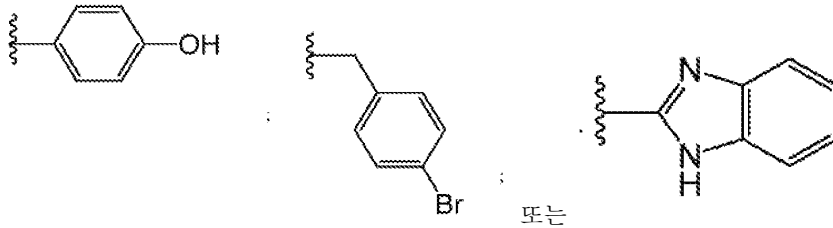


일부 구현예에서, 수난용성 약물은 화학식 I의 화합물이며, 여기서, R^1 은 치환된 아릴이다.

[0045] 일부 구현예에서, 수난용성 약물은 화학식 I의 화합물이며, 여기서, R^1 은 다음과 같다:

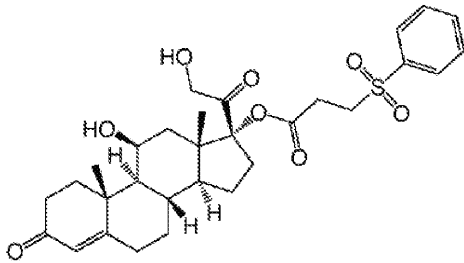


[0046]



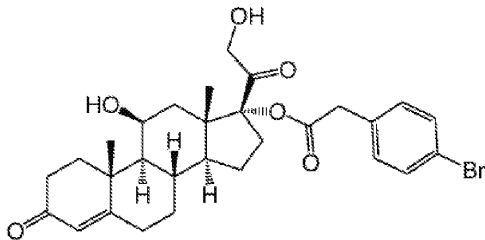
[0047]

[0048] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 다음과 같다:



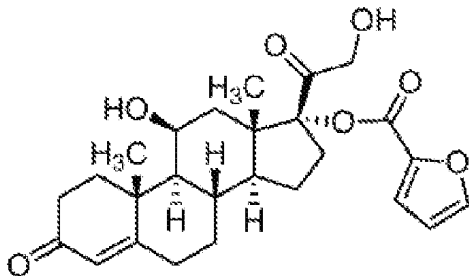
[0049]

[0050] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 다음과 같다:



[0051]

[0052] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 다음과 같다:



[0053]

[0054] 일부 구현예에서, 수난용성 약물 화합물은 그 전체가 본원에 참고로 인용되는 미국 특허 공개 제2013/0123226호 (출원 번호 제13/673,074호)에 기재되어 있는 하기 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20-디온 유도체 중 하나이다:

[0055]

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 페닐아세테이트;

- [0056] (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 부티레이트;
- [0057] (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 프로피오네이트;
- [0058] (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 옥타노에이트;
- [0059] (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 헥사노에이트;
- [0060] (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 벤조에이트;
- [0061] (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 헵타노에이트;
- [0062] (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 2-메틸프로파노에이트; 및
- [0063] (8R,9R,10S,11R,13R,14R,17S)-17-글리콜로일-11-하이드록시-10,13-디메틸-3-옥소-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 2-메틸프로파노에이트; 및
- [0064] 통상적인 유제는 상대적으로 큰 액적 크기를 갖는 열역학적으로 불안정한 시스템이며, 전형적으로 유백색의 외관을 나타낸다. 유제는 계면 활성제(들)만으로 안정화된 물 또는 오일의 분산물이지만, 유제 액적은 시간이 지남에 따라 응집되어서 상 분리를 일으킬 수 있다.
- [0065] 대조적으로, 본원에 제공된 SEDDS 제형은 "나노 크기의 유제"를 형성하며, 여기서, 이러한 유제는 계면활성제 및 임의로는 공-계면활성제에 의해 안정화된 친수성 및 소수성 상(예컨대, 오일 및 물)의 분산액을 포함하고, 상기 분산액은 나노-크기의 액적을 함유하는 것을 특징으로 한다. 본원에 제공된 "나노-크기의" 액적은 약 1000 nm 미만 예를 들어 약 5 내지 800 nm, 약 10 내지 600 nm, 약 10 내지 약 500 nm, 약 20 내지 약 200 nm, 약 10 내지 약 200 nm 및 이에 포함되는 보다 작은 범위의 평균 액적 크기를 가질 수 있다. 나노-크기의 액적 때문에, 나노-크기의 유제는 일반적으로 광학적으로 투명하다.
- [0066] 본원에 제공된 나노 크기의 유제는 마이크로유제 또는 나노유제를 형성할 수 있다. "마이크로유제"는 계면 장력을 감소시키기 위해 계면활성제 및 공-계면활성제를 사용하여 안정화된 물 또는 오일의 분산물이며 일반적으로 작은 액적 크기(전형적으로 직경 200 nm 미만의 액적), 열역학적 안정성 및 투명한 외관을 특징으로 한다. "나노유제"는 나노미터 범위(전형적으로 직경 200 nm 미만)의 액적 크기 및 투명한 외관을 갖는 유제를 지칭하지만, 오일 및 물 계면에서의 높은 계면 장력으로 인해 열역학적으로 불안정하다. 나노유제는 때때로 기존의 유제에 전단력을 가함으로써 생성될 수 있다.
- [0067] SEDDS 제형을 사용하면 아래에 요약된 것처럼 여러 가지 장점이 있다:
- [0068] 1. 친유성 및 수난용성 약물을 SEDDS를 사용하여 가용화된 상태로 전달함으로써, 고체-액체 상 전이 및 느린 용해 과정과 관련된 에너지 입력을 방지할 수 있다. 이는 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있다.
- [0069] 2. 고 점도 액정 시스템으로의 인-시투 상 전이는 눈물 액으로 희석될 때 발생할 수 있다. 이는 각막의 제형 체류 시간을 증가시키고 약물 생체이용률을 향상시킬 수 있다.
- [0070] 3. 분산 시 나노-크기의 액적의 형성은 조직에 의한 나노-크기의 입자의 직접 흡수 가능성으로 인해 약물 생체이용률을 더욱 향상시킬 수 있다.
- [0071] 4. SEDDS를 제조하는 데 사용되는 특정 계면활성제/공-계면활성제 조합은 각막에 걸친 약물 투과에 대한 증강 효과를 제공할 수 있다.
- [0072] 5. 자발적 자가-유화는 작은 액적 크기(예를 들어, 200 nm 미만)로 인해 투명한 외관을 갖는 나노-크기의 유제를 발생시킨다. 이러한 나노-크기의 유제는 큰 액적 크기 및 유백색의 외관에 기인하는 통상적인 유제에서 일반

적으로 경험되는 바와 같은 선명하지 않은 시각을 유발하지 않는다. 이는 환자 만족도 및 순응도를 향상시키는 데 도움이 될 수 있다.

- [0073] 6. 수성 상에서의 분산 시 마이크로유제를 발생시키는 SMEDDS의 경우, 생성된 마이크로유제는 열역학적으로 안정한 시스템이며 시간이 지남에 따라 파괴되지 않을 것이다.
- [0074] 7. 최종 제형으로부터 수성 성분을 배제하면, 불안정한 API가 가수 분해를 겪지 않도록 보호될 수 있고 잠재적으로 제품의 저장 수명을 연장시킬 수 있다.
- [0075] 8. SEDDS의 제조는 주위 온도에서 수행될 수 있고 큰 에너지 입력을 필요로 하지 않는 단계가 거의 없는 간단한 공정이다. 결과적으로, 이는 제조 시 열에 민감한 API의 안정성을 향상시킬 수 있다.
- [0076] 본원에 제공된 SEDDS 조성물에서, 계면활성제는 바람직하게는 HLB가 12보다 큰 비-이온성 계면활성제로부터 선택되지만, 이에 한정되는 것은 아니다. "HLB"는 친수성/친유성 균형을 의미한다. HLB(친수성-친유성 균형)는 비-이온성 계면활성제를 유제 안정화 능력과 관련하여 등급을 매긴 값이다. HLB는 전형적으로 1 내지 20의 스케일을 가진다. 높은 HLB 값(예를 들어, 10 초과)을 갖는 계면활성제는 수중유 유제를 안정화시키는 데 사용되는 반면, 낮은 HLB 값(예를 들어, 8 미만)을 갖는 계면활성제는 유중수 유제를 안정화시키는 데 사용된다.
- [0077] HLB가 12보다 큰-비이온성 계면활성제의 예는 다음을 포함하나 이에 국한되지 않는다: 폴리소르베이트 80(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트), 폴리소르베이트 40(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트), 폴리소르베이트 20(폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레에이트), 크레모포어® ELP(정제된 폴리옥실 35 캐스터 오일), 크레모포어® RH-40(폴리옥실 40 수소화된 캐스터 오일), 크레모포어® A25(폴리옥실 25 스테아릴 알코올 에테르), 겔루시어®(Gelucire®) 44/14(라우로일 폴리옥실 글리세라이드), 겔루시어® 50/13(스테아로일 폴리옥실 글리세라이드), 라브라줄(카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드), 카프릴올™(Capryol™) 90(프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트), 라우로글리콜™(Lauroglycol™) 90(프로필렌 글리콜 모노라우레에이트), 브리지®(Brij®) 97(폴리옥시에틸렌 10 올레일 에테르) 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 계면활성제는 크레모포어 ELP, 크레모포어® RH-40 또는 폴리소르베이트 80("PS80")으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0078] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 조성물에 사용하기 위한 공-용매는 특히 트랜스큐톨(Transcutol®) HP, PEG(폴리에틸렌 글리콜) 300, PEG 400, 프로필렌 글리콜 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 공-용매는 PEG 400, PEG 300 및 프로필렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0079] 본원에 제공된 SEDD 조성물에 사용되는 오일은 천연, 합성 또는 반-합성 기원일 수 있다. 상기 오일은 단일 장쇄 트리글리세라이드, 단일 중쇄 트리글리세라이드, 중쇄 모노글리세라이드 및 중쇄 디글리세라이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 장쇄 트리글리세라이드 또는 중쇄 트리글리세라이드와 블렌딩된 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드의 블렌드이다.
- [0080] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 SEDD 조성물은 약 5% 내지 약 60% w/w의 오일로 구성된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w의 오일을 함유한다.
- [0081] 일부 구현예에서, 상기 오일은 캐스터 오일, 면실유, 대두유, 올리브 오일, 옥수수 오일, 홍화유, 참기름, 카프릴/카프릭 글리세라이드(예컨대, 임위토르(Imwitor®) 742), 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트(예컨대, 캡텍스® 355), 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트(예컨대, 캡텍스® 200P), 중쇄 모노- 및 디글리세라이드(예컨대, 캡물® MCM), 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(예컨대, 미글리올®(Miglyol®) 812 및/또는 라브라팍™(Labrafac™) 리포필 WL 1349), 글리세릴 올레에이트(예컨대, 페세올™(Peceol™)), 글리세릴 모노리놀레이트(예컨대, 마이신®(Maisine®) 35-1), 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트(예컨대, 라브라팍 PG) 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 단지 하나의 오일이 본원의 조성물에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캐스터 오일, 캡텍스® 355 및 캡물® MCM으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캐스터 오일이다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캡텍스® 355이다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캡물® 355이다.
- [0082] 일부 구현예에서, 오일의 조합이 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 오일의 조합은 캐스터 오일, 캡텍스® 355 및 캡물® MCM 중 2개 이상으로 이루어진다.
- [0083] 일부 구현예에서, 상기 오일은 캐스터 오일과 캡물® MCM의 1:1 중량비의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캐스터 오일과 캡물® MCM의 2:1 중량비의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캐스터 오일과 캡물® MCM의 3:1 중량비의 혼합물이다.

- [0084] 일부 구현예에서, 상기 오일은 캡슐® MCM과 캡텍스® 355의 1:1 중량비의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캡슐® MCM과 캡텍스® 355의 2:1 중량비의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 상기 오일은 캡슐® MCM과 캡텍스® 355의 3:1 중량비의 혼합물이다.
- [0085] 일부 구현예에서, 조성물은 캐스터 오일, 크레모포어® ELP 및 PEG 300을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 캐스터 오일 및 2:1 중량의 크레모포어® ELP: PEG 300을 포함한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 조성물은 캐스터 오일, 캡슐® MCM, 크레모포어® RH-40 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 1:1 중량의 캐스터 오일:캡슐® MCM 및 2:1 중량의 크레모포어® RH-40:프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0087] 일부 구현예에서, 조성물은 캡텍스® 355, PS80 및 PEG 400을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 캡텍스 355 및 3:1 중량의 PS80:PEG400을 포함한다.
- [0088] 일부 구현예에서, 조성물은 캡슐® MCM, 크레모포어® RH-40 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 캡슐® MCM 및 2:1 중량의 크레모포어® RH-40:프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0089] 일부 구현예에서, 조성물은 캡슐® MCM, 크레모포어® ELP 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 캡슐® MCM 및 2:1 중량의 크레모포어® ELP:프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0090] 일부 구현예에서, 조성물은 캡슐® MCM, PS80 및 PEG 400을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 캡슐 MCM 및 3:1 중량의 PS80:PEG400을 포함한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 조성물은 3:1 중량의 캐스터 오일과 캡슐® MCM의 오일 혼합물 및 3:1 중량의 크레모포어® ELP와 PEG 400의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.
- [0092] 일부 구현예에서, 조성물은 2:1 중량의 캡텍스® 355와 캡슐® MCM의 오일 혼합물 및 4:1 중량의 크레모포어® ELP와 PEG 400의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.
- [0093] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w 캐스터 오일을 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 크레모포어® ELP 및 PEG 300을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 10% w/w 캐스터 오일, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 10% w/w PEG 300을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.
- [0094] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w의 캐스터 오일과 캡슐® MCM의 1:1 혼합물을 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 크레모포어® ELP 및 PEG 300을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 10% w/w 캐스터 오일, 약 10% w/w 캡슐® MCM, 약 53% w/w 크레모포어® ELP 및 약 27% w/w PEG 300을 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 5% w/w 캐스터 오일, 약 5% w/w 캡슐® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 30% w/w PEG 300을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.
- [0095] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w 캡텍스® 355를 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 PS80 및 PEG 400을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 10% w/w 캡텍스® 355, 약 67.5% w/w PS80 및 약 22.5% w/w PEG 400을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.
- [0096] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w 캡슐® MCM을 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 크레모포어® RH-40 및 프로필렌 글리콜을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 30% w/w 캡슐® MCM, 약 47% w/w 크레모포어® RH-40 및 약 24% w/w 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 20% w/w 캡슐® MCM, 약 53% w/w 크레모포어® RH-40 및 약 27% w/w 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 10% w/w 캡슐® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® RH-40 및 약 30% w/w 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.
- [0097] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w 캡슐® MCM을 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 크레모포어® ELP 및 프로필렌 글리콜을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 20% w/w 캡슐® MCM, 약 53% w/w 크레

모포어® ELP 및 약 27% w/w 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 10% w/w 캡슐® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 30% w/w 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11β-17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.

[0098] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w의 캡슐® MCM을 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 PS80 및 PEG 400을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 10% w/w 캡슐® MCM, 약 67.5% w/w PS80 및 약 22.5% w/w PEG 400을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11β-17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.

[0099] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w의 캐스터 오일과 캡슐® MCM의 3:1 혼합물을 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 크레모포어® ELP 및 PEG 400을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 15% w/w 캐스터 오일, 약 5% w/w 캡슐® MCM, 약 60% w/w 크레모포어® ELP 및 약 20% w/w PEG 400을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11β-17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.

[0100] 일 구현예에서, 조성물은 약 10% 내지 약 40% w/w의 캡텍스® 355와 캡슐® MCM의 2:1 혼합물을 포함하고, 여기서, 상기 조성물은 크레모포어® ELP 및 PEG 400을 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 조성물은 약 27% w/w 캡텍스® 355, 약 13% w/w 캡슐® MCM, 약 48% w/w 크레모포어® ELP 및 약 12% w/w PEG 400을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 4-프레제넨-11β-17-21-트리올-3,20- 디온 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 프레드니솔론 아세테이트를 추가로 포함한다.

[0101] 또한, 공-계면활성제는 임의로는 본원에서 제공된 계면활성제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 공-계면활성제는 비-이온성이고, HLB가 10 미만이며, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 스펠(Span) 83, 스펠 80, 스펠 60, 스펠 40, 스펠 20, 카프릴올(Capryol™) 90 및 라우로글리콜(Lauroglycol™) 90 또는 이들의 조합.

[0102] 일부 구현예에서, 이론 또는 작동 메커니즘에 구애됨이 없이, 본원에 제공된 비-수성 SEDD 조성물은 상기 조성물에 수성 환경이 없기 때문에 보존제를 함유하거나 필요로 하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 비-수성 SEDD 조성물은 항균성 보존제를 함유하지 않는다.

[0103] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 SEDD 조성물을 함유하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 안과 투여에 적합한 다용량 병(multi-dose bottle)이다. 일부 구현예에서, 키트는 안과 투여에 적합한 단일-용량 바이알 또는 용기이다. 이러한 키트는 눈의 질병 또는 장애의 치료가 필요한 환자의 눈에 직접 적용하는 데 유용하다.

[0104] 일부 구현예에서, 키트는 2개의 병, 용기 또는 구획을 포함하며, 이들 중 하나는 본원에 제공된 비-수성 SEDD 조성물을 함유하고, 다른 하나는 안과용으로 허용가능한 수용액을 포함한다. 이 두 부분으로 구성된 시스템은 조합된 용액을 환자의 눈에 투여하기 직전에 의사나 환자에 의해 조합될 수 있다.

[0105] 제조 방법

[0106] 본원에 제공되는 자가-유화 시스템은 다음의 간단한 단계에 의해 제조될 수 있다(도 1 참조):

- [0107] 1. 적절한 양의 계면 활성제를 칭량한다(상온에서 페이스트성 고체인 계면활성제의 경우, 완만한 가열이 필요하다);
- [0108] 2. 필요한 경우, 적절한 양의 공-계면활성제를 첨가하고 혼합하여 조합한다;
- [0109] 3. 적절한 양의 공-용매를 첨가하고 혼합하여 조합한다;
- [0110] 4. 필요한 양의 오일을 첨가하고 혼합하여 조합한다;
- [0111] 5. 약학적 활성 성분을 첨가하고 혼합하여 용해시킨다;
- [0112] 6. 적절한 살균 방법을 사용하고 제품을 충전시킨다.

[0113] 실시예

[0114] 실시예 1:

[0115] 다음의 실시예는 오일 성분이 식물성 원료의 장쇄 트리글리세라이드인 SEDDS 제형에 대한 것이다. 오일 대 계면활성제/공-용매의 비율은 1:9 또는 2:8로 다양하다. 유제의 외관에 대해 95% w/w의 최종 수분 함량까지 물로 희석한 효과는 도 2의 아래 상 다이어그램에서 볼 수 있다. 계면활성제 대 공-용매 비는 2:1로 일정하게 유지되어 자가-유화 및 투명 나노-사이즈 유제 생성 능력에 대한 오일 함량의 증가 효과를 차단할 수 있다. 제형 F1(표 2)은 상 다이어그램에 표시된 유리한 희석에 근거하여 10% w/w 오일 함량으로 선택된다. 시뮬레이션된 눈물 액을 가진 F1의 희석이 확인되었고 나노-크기의 유제 형성에 아무런 영향을 미치지 않았다(도 12).

표 2

[0116]

실시예 1의 SEDDS 제형(F1)	
성분	농도(%w/w)
캐스터 오일	10
크레모포어® ELP	60
PEG 300	30

[0117] 실시예 2:

[0118] 다음의 실시예는 오일 성분이 1:1의 비율로 중쇄 모노-/디-글리세라이드와 블렌딩된 장쇄 트리글리세라이드인 SEDDS 제형에 대한 것이다. 오일 성분에 중쇄 모노-/디-글리세라이드를 포함하는 것은 장쇄 트리글리세라이드만을 사용하는 것과 비교하여 나노-크기의 유화 영역을 개선하기 위한 것이다. 계면활성제 대 공-용매 비는 2:1로 일정하게 유지되고, 오일의 함량은 제형의 10% w/w에서 최대 50%로 증가된다. 최대 95% w/w의 최종 수분 함량으로 제형을 희석하고 그 결과를 도 3의 아래 상 다이어그램에 나타내었다. 제형 F2 및 F3이 선택되고 20% 및 10% w/w 오일 함량을 각각 함유하였다. 이들 조성물은 하기 표 3 및 표 4에서 볼 수 있다. 이어서, 시뮬레이션된 눈물 액에 의한 희석을 또한 확인하였고 나노-크기의 유제 형성에 아무런 영향을 미치지 않음을 보여주었다(도 12).

표 3

[0119]

실시예 2의 SEDDS 제형(F2)	
성분	농도(%w/w)
캐스터 오일	10
캡슐® MCM	10
크레모포어® ELP	53.33
PEG 300	26.67

표 4

[0120]

실시예 2의 SEDDS 제형(F3)	
성분	농도(%w/w)
캐스터 오일	5
캡슐® MCM	5
크레모포어® ELP	60
PEG 300	30

[0121] 실시예 3:

[0122] 다음의 실시예는 오일 성분으로서 55:45의 비율로 카프릴산(C8)과 카 프르산(C10)의 혼합물로 이루어진 중쇄 트리글리세라이드, 캡텍스® 355를 함유하는 SEDDS 제형에 대한 것이다. 제형 F4는 시뮬레이션된 눈물 액으로 더 확인된 물에 의한 바람직한 희석을 기초로 한 상 다이어그램(도 4)로부터 선택된다(도 12). F4의 구성은 표 5에서 볼 수 있다.

표 5

[0123]

실시예 3의 SEDDS 제형(F4)	
성분	농도(%w/w)

캡텍스® 355	10
PS80	67.5
PEG 400	22.5

[0124] 실시예 4:

[0125] 다음의 실시예는 캡플® MCM을 오일 상으로 하고 크레모포어® RH-40 및 프로필렌 글리콜을 계면활성제 및 공-용매로 각각 구성한 시스템에 대한 것이다. 캡플® MCM은 83% w/w 카프릴산(C8)과 17% w/w 카프르산(C10)으로 구성된 중쇄 길이 모노(60%) 및 디글리세라이드(35%)의 합성 오일이다. 제형 F5, F6, F7 및 F8은 F7 및 F8에 대해 시뮬레이션된 눈물 액으로 더 확인된 물에 의한 바람직한 희석을 기초로 한 상 다이어그램(도 5)으로부터 선택되었다(도 12). 이들 제형에 대한 조성은 표 6, 7, 8 및 9에서 볼 수 있다.

표 6

[0126]

실시예 4의 SEDDS 제형(F5)	
성분	농도(%w/w)
캡플® MCM	40
크레모포어® RH-40	40
프로필렌 글리콜	20

표 7

[0127]

실시예 4의 SEDDS 제형(F6)	
성분	농도(%w/w)
캡플® MCM	30
크레모포어® RH-40	46.67
프로필렌 글리콜	23.33

표 8

[0128]

실시예 4의 SEDDS 제형(F7)	
성분	농도(%w/w)
캡플® MCM	20
크레모포어® RH-40	53.33
프로필렌 글리콜	26.67

표 9

[0129]

실시예 4의 SEDDS 제형(F8)	
성분	농도(%w/w)
캡플® MCM	10
크레모포어® RH-40	60
프로필렌 글리콜	30

[0130] 실시예 5:

[0131] 다음의 실시예는 캡플® MCM을 오일 상으로 하고 크레모포어® ELP 및 프로필렌 글리콜을 계면활성제 및 공-용매로 각각 구성한 시스템에 대한 것이다. 제형 F9 및 F10이 의사-삼원 상 다이어그램(도 6)에서 선택되고 시뮬레이션된 눈물 액으로 희석하여 나중에 확인되었다(도 12). 이들 제형에 대한 조성은 하기 표 10 및 표 11에 나열하였다.

표 10

[0132]

실시예 5의 SEDDS 제형(F9)	
성분	농도(%w/w)
캡슐® MCM	20
크레모포어® ELP	53.33
프로필렌 글리콜	26.67

표 11

[0133]

실시예 5의 SEDDS 제형(F10)	
성분	농도(%w/w)
캡슐® MCM	10
크레모포어® ELP	60
프로필렌 글리콜	30

[0134]

실시예 6:

[0135]

이 실시예에서는, 캡슐® MCM을 오일 상으로 사용하고 PS80 및 PEG 400을 계면활성제 및 공-용매로서 각각 사용하였다. 제형 F11은 조성이 하기 표 12에 열거된 하기 의사-삼원 상 다이어그램(도 7)로부터 선택하였다. 또한, 시뮬레이션된 눈물 액을 사용하여 희석된 이 제형의 상용성을 확인하였다(도 12).

표 12

[0136]

실시예 6의 SEDDS 제형(F11)	
성분	농도(%w/w)
캡슐® MCM	10
PS80	67.5
PEG 400	22.5

[0137]

실시예 7:

[0138]

이 실시예에서는, 캐스터 오일과 캡슐® MCM의 3:1의 비율의 블렌드를 오일 상으로 사용하였다. 크레모포어® ELP와 PEG 400을 각각 계면활성제와 공-용매로 사용했다. 제형 F12는 물에 의한 양호한 희석을 나타내기 때문에 선택되었다. 조성은 표 13에 열거하였다. 이 제형은 수성 희석 중에 점도에서 상당한 변화를 겪는다는 점에 주목하였다. 이와 같이, 희석 시의 점도의 변화가 측정되었고, 약 1300 cP의 최대 값이 제형의 25% 수성 함량에서 관찰되었다(도 9).

표 13

[0139]

실시예 7의 SEDDS 제형(F12)	
성분	농도(%w/w)
캐스터 오일	15
캡슐® MCM	5
크레모포어® ELP	60
PEG 400	20

[0140]

실시예 8:

[0141]

이 실시예에서는, 중쇄 길이인 캡슐® 355와 캡슐® MCM의 2가지 합성 오일의 2:1 블렌드를 오일 상으로 사용했다. 크레모포어® ELP와 PEG 400을 각각 계면활성제와 공-용매로 사용했다. 제형 F13은 물에 의한 양호한 희석을 나타내었고, 그 조성은 표 14에 열거되어 있다. 이 제형은 수성 희석 중에 점도 변화를 겪는다는 점에 주목하였다. 이와 같이, 수성 희석의 점도에 대한 영향을 측정하였다. 약 600 cP의 최대 값이 제형의 50% 수성 함량에서 관찰되었다(도 11).

표 14

[0142]

실시에 8의 SEDDS 제형(F13)	
성분	농도(%w/w)
캡텍스® 355	26.67
캡플® MCM	13.33
크레모포어® ELP	48
PEG 400	12

[0143]

선택된 제형(F1 내지 F13)에 친유성 약물을 혼입시키는 것을 조사하였다. 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론(무수물) 및 4-프레제넨-11 β -17-21-트리올-3,20-디온 유도체("코르티졸 유사체")의 3가지 모델 약물을 사용하였다. 이들 화합물은 통상적인 현탁액 또는 용액 제형에서의 이들의 수난용성 및 분해에 대한 민감성에 기초하여 선택되었다. 아래(표 15)는 제형 F1 내지 F13에서 달성될 수 있는 화합물들의 최대 평형 용해도이다.

표 15

표 15. 제형의 약물 용해도

제형	최대 약물 용해도(%w/w)		
	프레드니솔론 아세테이트	프레드니솔론 무수물	코르티졸 유사체
F1	0.461	ND	1.085
F2	0.504	ND	1.643
F3	0.530	ND	1.617
F4	0.291	ND	0.994
F5	ND	ND	ND
F6	ND	ND	ND
F7	0.530	ND	1.767
F8	0.556	ND	1.830
F9	0.423	ND	1.542
F10	0.470	ND	1.590
F11	0.259	ND	0.867
F12	0.25	0.74	1.08
F13	0.13	0.64	0.46

[0144]

[0145]

수성 매질로 희석하여 자가-유화 능력에 대한 제형 중의 약물 혼입의 효과를 확인하였다. F12 및 F13을 선택하고, 약물 로딩된 제형을 인산 완충 식염수로 희석시켰다. 희석 시 나노-크기의 유체의 형성은 두 제형 모두에서 약물의 존재에 영향을 받지 않았다(도 13).

[0146]

안구 내약성 실험:

[0147]

본 발명의 제형에 사용된 각종 약물 등급의 부형제의 안구 내약성을 뉴질랜드 백색 암컷 토끼를 사용하여 생체 내에서 평가하였다. 각각 3마리의 토끼를 가진 총 10개의 시험 군을 사용하여 하기 표 16에 열거된 물질을 시험하였다. 각 군의 투약은 가장 낮은 농도의 물질 한 방울을 첫 번째 토끼의 왼쪽 눈에 주입하여 이루어졌다. 허용되지 않는 경우, 투약을 중단하였다. 허용되는 경우, 동일한 농도의 한 방울을 두 번째 토끼의 왼쪽 눈에 주

입한 다음 세 번째 토끼에 다시 주입했다. 농도가 3 마리의 토끼에 의해 허용되는 경우, 적용 가능한 경우, 다음으로 높은 농도로 동일한 패턴으로 투약을 계속했다.

[0148]

최대 내약성 용량과 "허용되지 않는" 관찰의 이유를 하기 표 16에 열거하였다. 샘플 조성물, 특히 시험 물질을 희석하는 데 사용된 비히클은 다음 표(표 17)에 열거되어 있다.

표 16

표 16. 뉴질랜드 백색 토끼의 생체내 시험 물질에 대한 안구 내약성 결과

시험 물질	시험 농도(%w/w)	최대 농도(%w/w)	약물 “비-허용” 이유 (해당되는 경우)
캐스터 오일	100	100	N/A
캡텍스® 355	100	100	N/A
캡불® MCM	100	N/A	점안 1 시간 후 +2 결막 팽윤 및 심한 눈물
캡불® MCM	5, 10, 15, 20, 25	N/A	5%에서 +3 안구 불편함, +1 결막 팽윤
크레모포어® ELP	10, 20, 30, 40, 50, 60	60	N/A
크레모포어® RH-40	10, 20, 30, 40, 50, 60	30	40%에서 +3,3 안구 불편함
PS80	10, 20, 30, 40, 50, 60, 70	30	40%에서 +3,2 안구 불편함
PEG 300	10, 20, 30, 40	N/A	10%에서 +3,2 안구 불편함
PEG 400	10, 20, 30, 40	10	20%에서 +3,1 안구 불편함
프로필렌 글리콜	10, 20, 30, 40	N/A	10%에서 +3,1 안구 불편함

[0149]

표 17

표 17. 시험 물질에 대한 샘플 설명

시험 물질	제조 농도(%w/w)	사용 희석제(해당되는 경우)
캐스터 오일	100	N/A
캡텍스® 355	100	N/A
캡불® MCM	100	N/A
캡불® MCM	5, 10, 15, 20, 25	인산 완충 식염수 및 크레모포어® ELP*
크레모포어® ELP	10, 20, 30, 40, 50, 60	인산 완충 식염수
크레모포어® RH- 40	10, 20, 30, 40, 50, 60	인산 완충 식염수
PS80	10, 20, 30, 40, 50, 60, 70	캐스터 오일
PEG 300	10, 20, 30, 40	인산 완충 식염수
PEG 400	10, 20, 30, 40	인산 완충 식염수
프로필렌 글리콜	10, 20, 30, 40	인산 완충 식염수

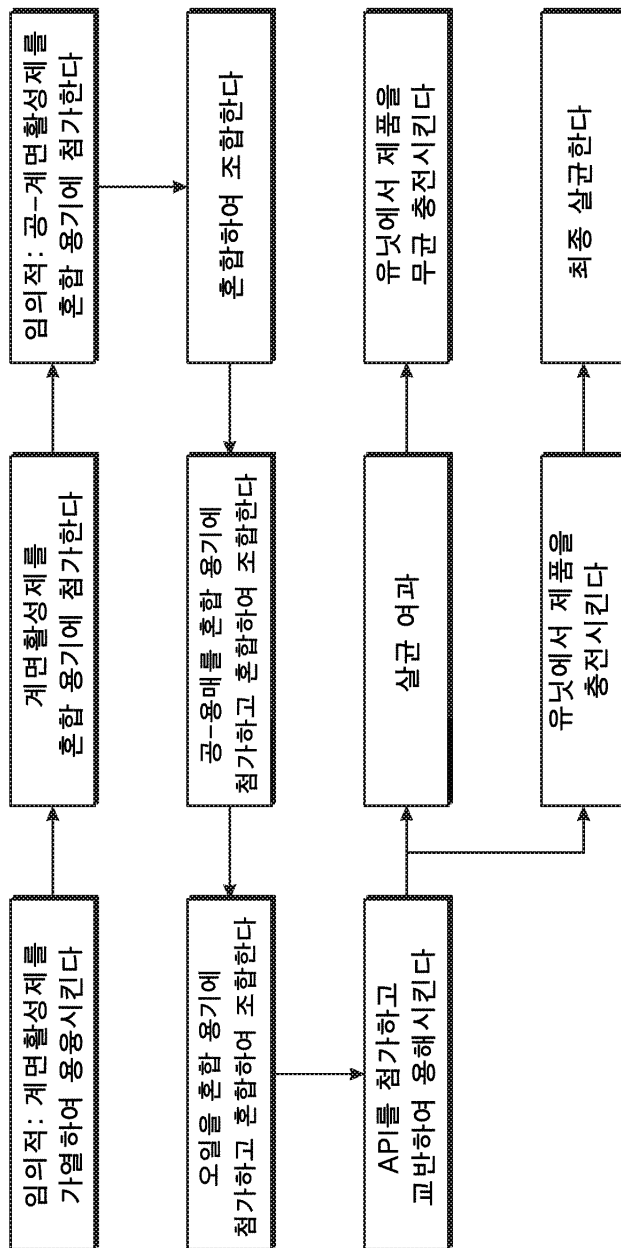
*크레모포어® ELP 농도 ≤ 60% w/w

[0150]

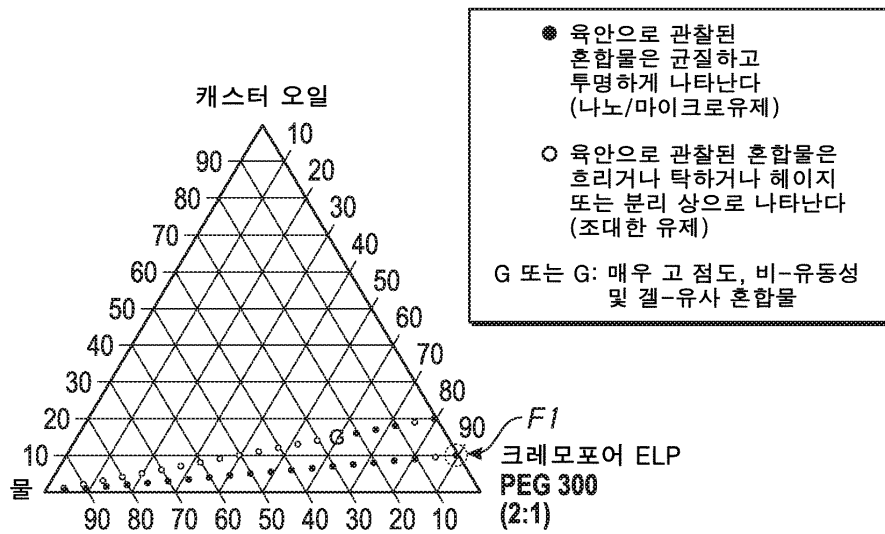
- [0151] 시험한 3 가지 오일 중, 캐스터 오일과 캡텍스® 355는 100% 허용되었지만 캡물® MCM은 100% 허용되지 않았다. 크레모포어® ELP는 3 가지 계면활성제 중 가장 잘 허용되었으며(최대 시험 농도 60%까지 허용), 크레모포어® RH-40 및 PS80은 모두 30%까지 허용되었다. PEG 400은 10%에서 허용되는 유일한 공-용매였으며 PEG 300과 프로필렌 글리콜은 10%에서 허용되지 않았다. PEG 300과 프로필렌 글리콜의 가장 낮은 시험 농도(10%)에서 중등도 (+3) 불편함이 관찰되었으며 100% 캡물® MCM에서는 경미한 (+2)결막 팽윤이 관찰되었다.
- [0152] 본원에 사용된 단수형 용어 및 이와 유사한 용어(특히, 이하의 청구범위의 문맥에서)는 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 반대되지 않는 한 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 기술된 모든 방법은 본원에서 달리 지시되지 않거나 다르게는 문맥상 명백하게 부인되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 실시예 또는 예시적인 용어(예를 들어, "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 나타내기 위해 의도된 것이며, 어떠한 청구범위에 대해 제한하려는 것은 아니다. 명세서에서 어떠한 용어도 본 발명의 실시예 필수적인 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0153] 본원에 개시된 대안적인 요소 또는 실시예의 그룹화는 제한적인 것으로 해석되어서는 안 된다. 각 그룹의 구성원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성원 또는 본원의 다른 요소와 조합하여 언급되거나 청구될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성을 이유로 한 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나 그룹에서 삭제될 수 있다. 이러한 포함 또는 삭제가 발생하면, 명세서는 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주되어 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마쿠쉬(Markush) 그룹의 기재된 기술을 수행한다.
- [0154] 마지막으로, 본원에 개시된 구현예는 청구범위의 원리를 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 사용될 수 있는 다른 변형은 청구범위의 범주 내에 있다. 따라서, 예시로서, 그러나 비-제한적으로, 대안적인 구현예가 본원의 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 청구범위는 도시되고 기술된 바와 같은 구현예들로 정확하게 한정되지 않는다.

도면

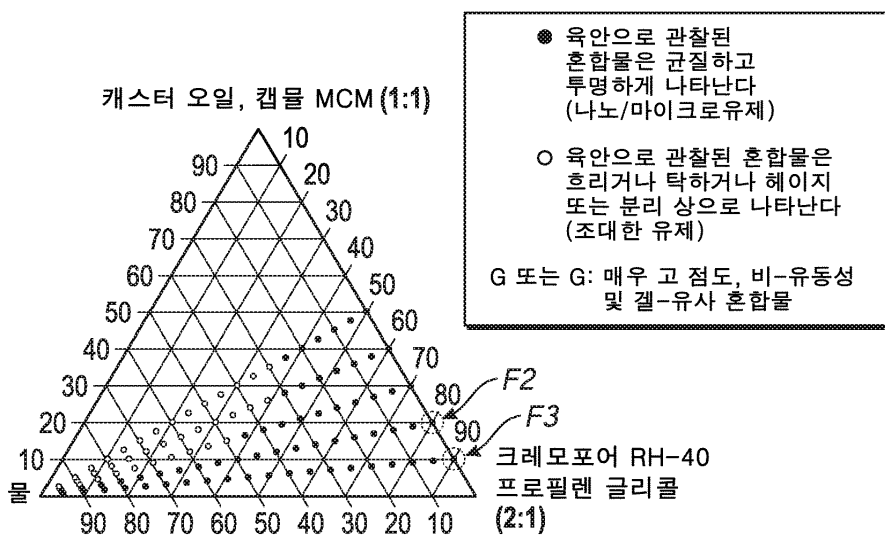
도면1



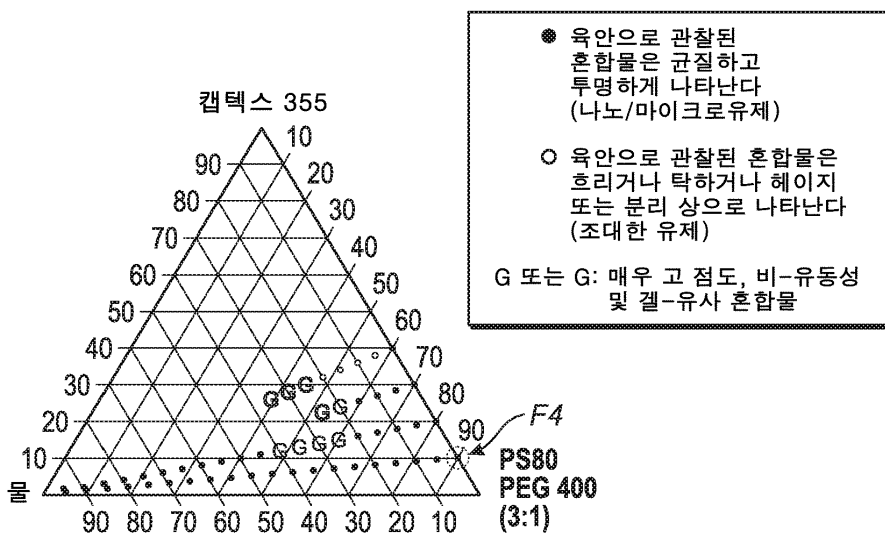
도면2



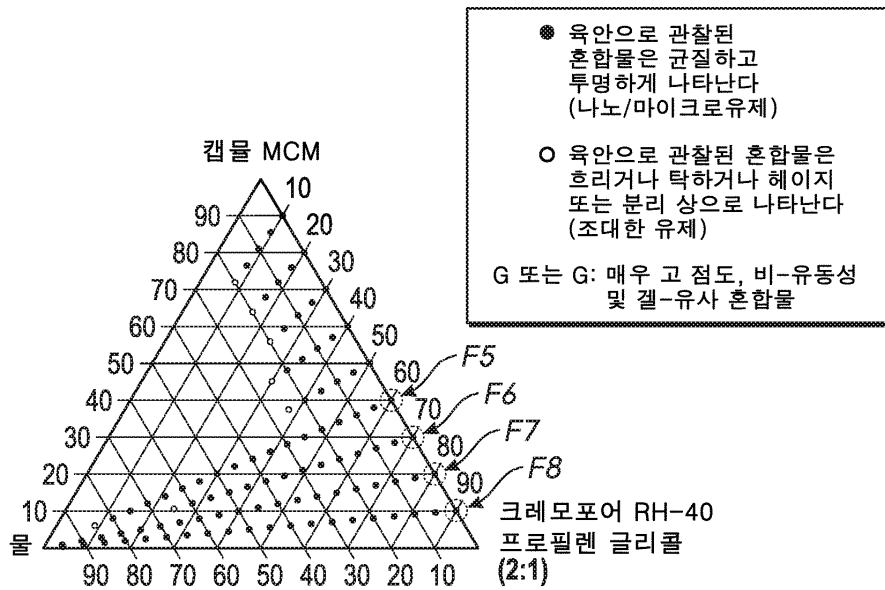
도면3



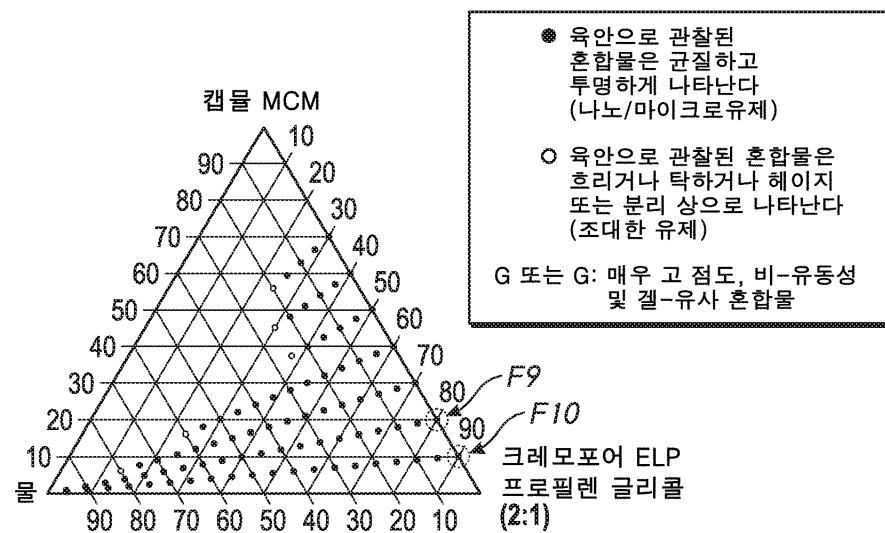
도면4



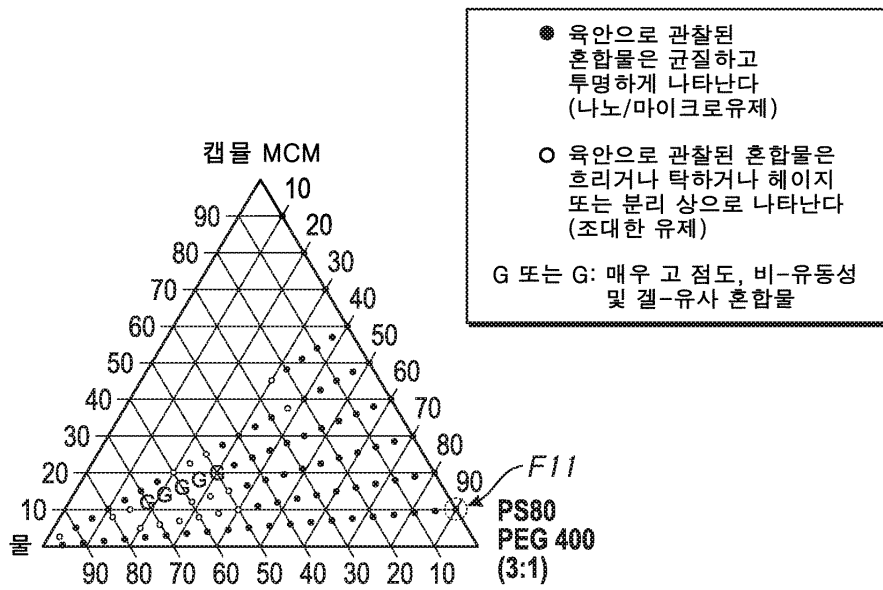
도면5



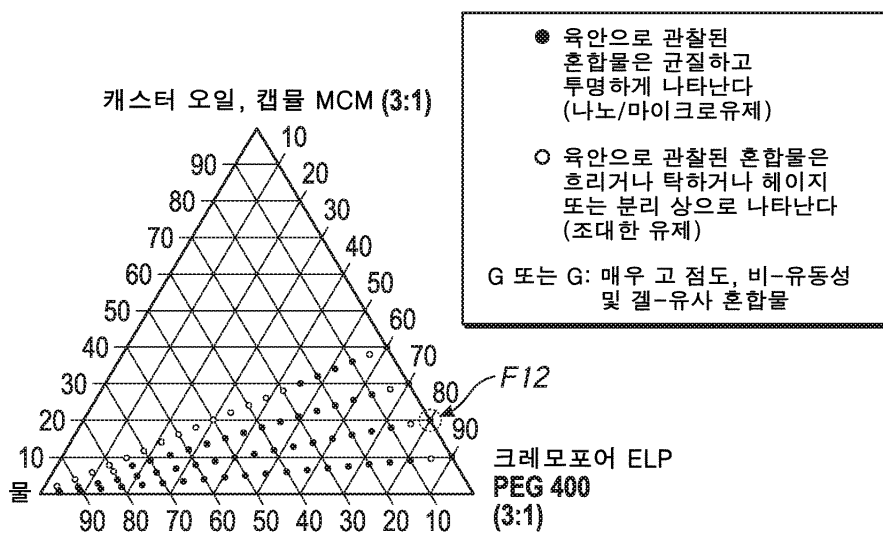
도면6



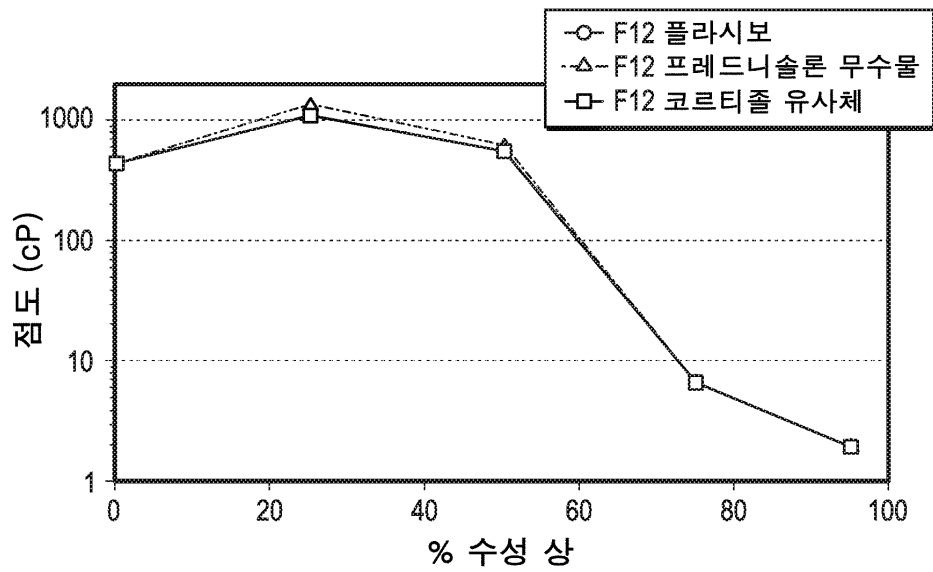
도면7



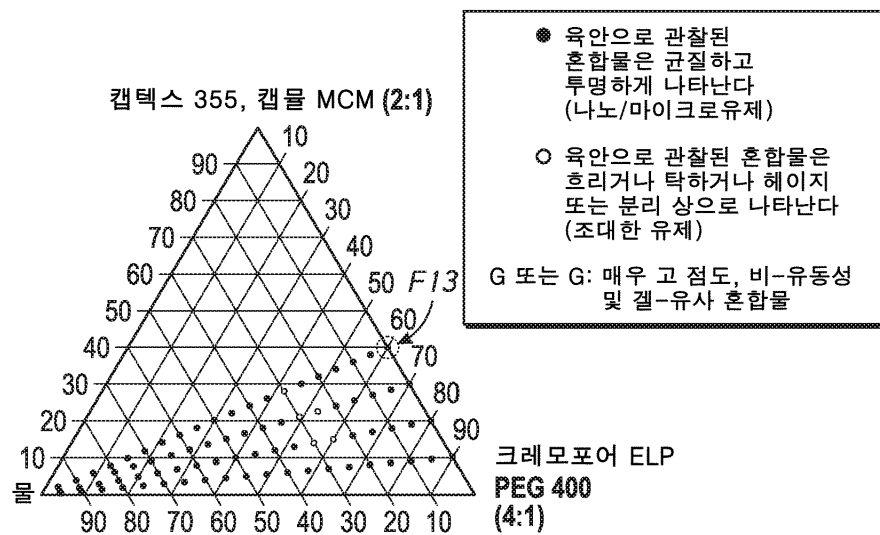
도면8



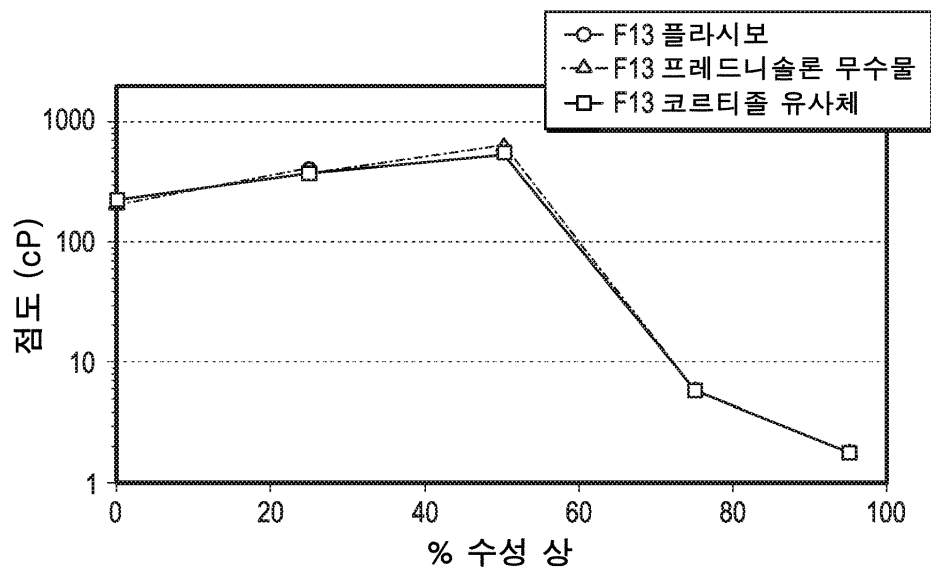
도면9



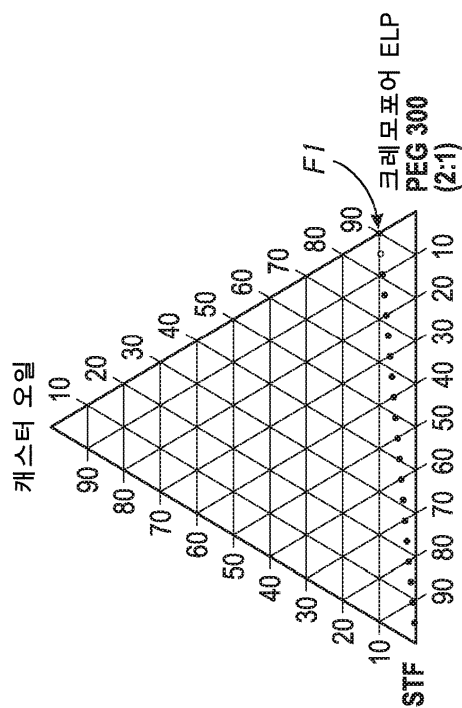
도면10



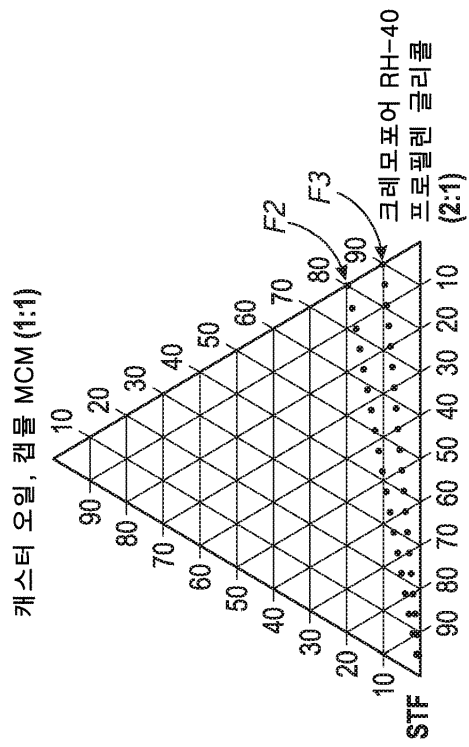
도면11



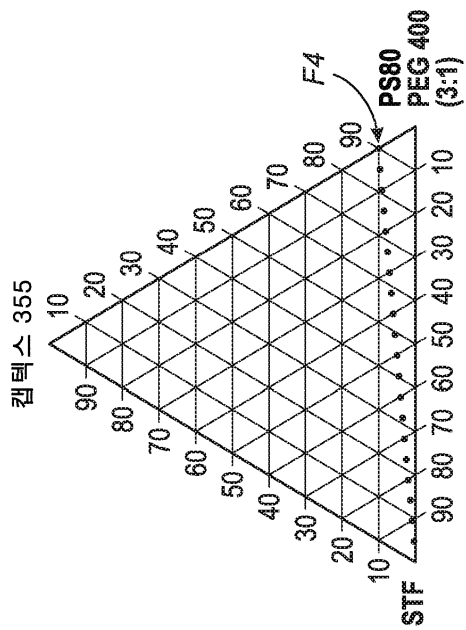
도면12a



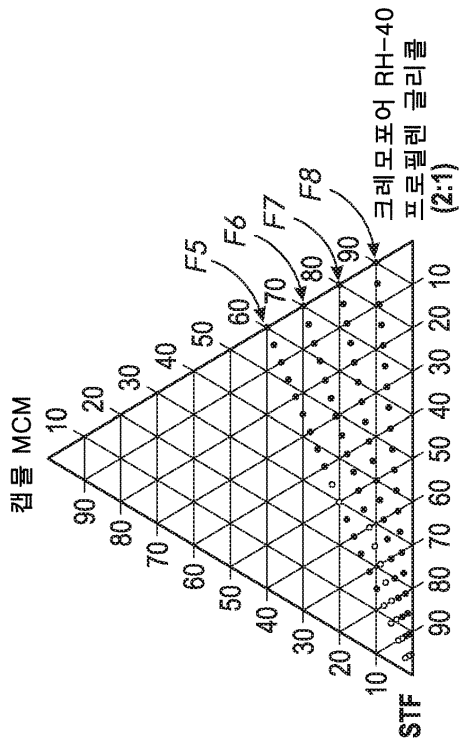
도면12b



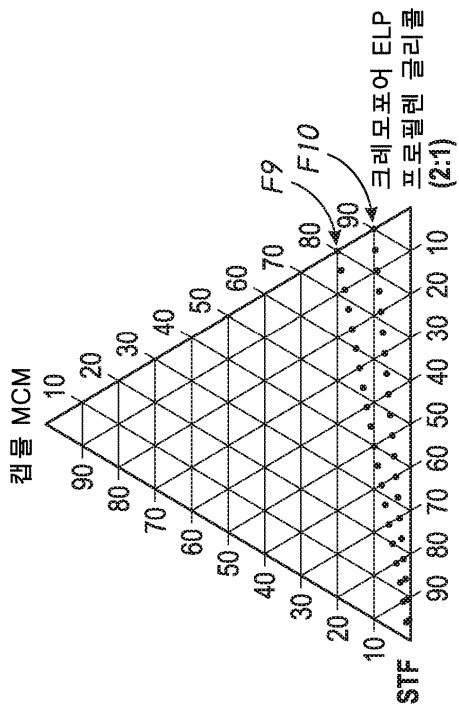
도면12c



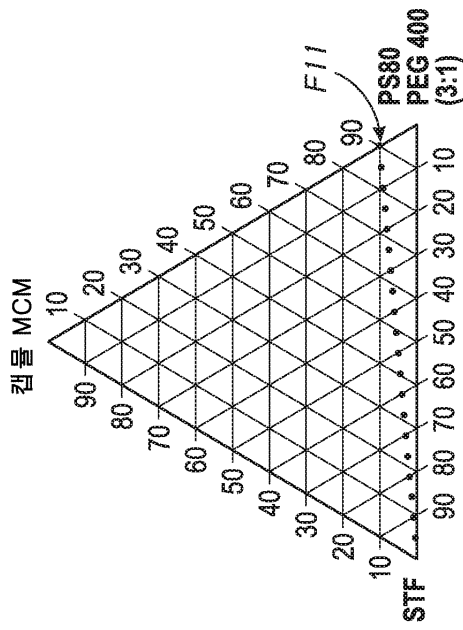
도면12d



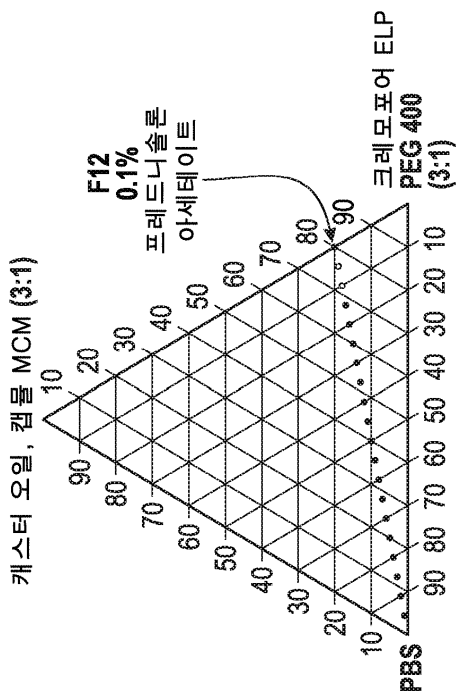
도면12e



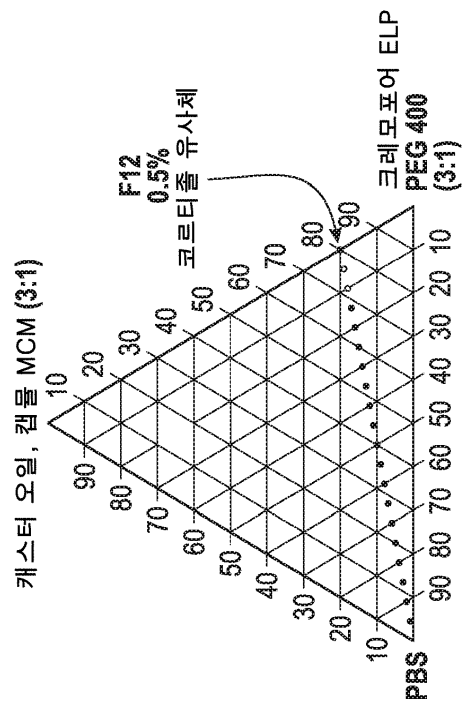
도면12f



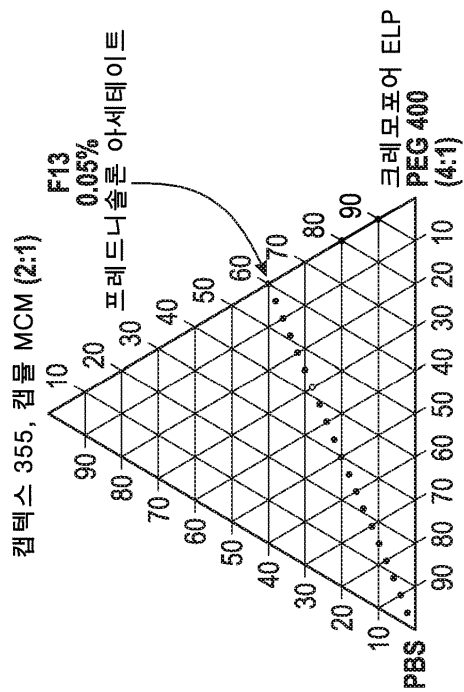
도면13a



도면13b



도면13c



도면13d

