

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 9/08  
A61K 9/10  
A61K 47/12  
A61K 47/34

(11) 공개번호 10-2005-0085367  
(43) 공개일자 2005년08월29일

(21) 출원번호 10-2005-7010160

(22) 출원일자 2005년06월03일

번역문 제출일자 2005년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/015450

(87) 국제공개번호 WO 2004/050060

국제출원일자 2003년12월03일

국제공개일자 2004년06월17일

(30) 우선권주장 JP-P-2002-00352230 2002년12월04일 일본(JP)

(71) 출원인 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤  
일본 오사카후 오사카시 히가시요도가와쿠 시모신쵸3-9-19

(72) 발명자 야마다, 카주히토  
일본 우630-0101 나라켄 이코마시 타카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸  
가부시키키가이샤 연구소내  
쿠와노, 미츠타키  
일본 우630-0101 나라켄 이코마시 타카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸  
가부시키키가이샤 연구소내

(74) 대리인 김성기  
김진희

심사청구 : 없음

(54) 결막하 데포에 의한 약물 송달 시스템

요약

본 발명은 약물과 비히클을 포함하는 의약 조성물을 결막하에 투여하여 비히클에 의해 데포를 형성하고, 데포로부터 약물을 점차 방출하여 약물의 유효 농도의 지속을 가능하게 하는, 후안부로의 약물 송달 시스템을 제공한다. 의약 조성물은 결막하에서 젤의 형태를 취하는 비히클과, 비히클 중에 현탁된 약물을 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 망막, 맥락막, 시신경, 유리체 또는 수정체 등의 후안부로의 약물 송달 시스템(이하 DDS이라 약칭함)에 관한 것이다.

배경기술

망막, 맥락막, 시신경, 유리체 및 수정체 등의 후안부에 있어서의 질환에는 난치성 질환이 많아, 그 효과적인 약물 치료법의 개발이 요구되고 있다. 안질환에 대해서는, 약물을 점안 투여하여 치료하는 것이 가장 일반적이지만, 망막, 맥락막, 시신경, 유리체 및 수정체 등의 후안부로는 약물이 거의 송달되지 않는다. 또한, 송달되더라도 조직중의 약물 농도를 지속시키는 것은 매우 곤란하다.

그래서, 후안부 질환에 대한 약물의 투여 방법으로서, 정맥 주사, 경구 투여, 유리체 주사가 시도되고 있다. 정맥 주사나 경구 투여에서는, 타겟 부위인 후안부로 송달되는 약물의 양은 극미량이며, 또한, 기대하지 않는 약물의 전신 작용(부작용)이 강하게 나타나는 경우도 있다.

유리체 주사는 안 내에 약물을 직접 주입하기 때문에, 후안부로 송달되는 약물의 양은 정맥 주사나 경구 투여에 비하여 많다. 유리체 주사에 의한 후안부로의 약물 송달에 대해서는, Journal of ocular pharmacology and therapeutics, (2001) 17/4, 393-401에 총설로서 정리되어 있다. 그러나, 유리체 주사는 고도의 기술을 필요로 하는 투여법이며, 상당한 고통을 동반하기 때문에 환자의 부담도 커, 여러 번 투여하는 것은 매우 곤란하다.

이것들의 투여법에 대하여, 결막하 주사는 손조작이 비교적 간편하고, 유리체 주사에 비교하여 안조직의 장애가 적으며, 또한 환자에 대한 부담도 적다. 결막하 주사후의 후안부로의 약물의 송달에 대해서 보고되어 있지만(Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 18(3)250-255, 1979 참조), 반감기는 매우 짧아, 약물의 후안부 조직중 농도를 장기간 지속시키는 것은 곤란하다. 그래서, 약물의 조직중 농도를 지속시키기 위해서는 빈번하게 투여할 필요가 있지만, 빈번한 투여는 환자의 부담이 커진다.

그래서 빈번한 투여를 피하기 위해서, 약물의 농도를 장시간 지속시킬 필요가 생긴다.

그 하나로서, 비히클에 고분자를 이용하여 겔화를 도모하여, 제제의 점도를 높임으로써 약물 농도를 장시간 지속시키는 방법이 알려져 있다. 이러한 제제의 점도를 높이는 고분자로서는, 범용되는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카르복시비닐 폴리머, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 등이 알려져 있다. 이들 고분자 외에, 생체측의 어느 인자의 변화에 의해서 겔화하는 것도 알려져 있으며, 온도 변화에 의해서 겔화하는 열 감수성 겔, 이온에 의해서 겔화하는 이온 감수성 겔, pH 변화에 의해서 겔화하는 pH 감수성 겔 등이 있다. 열 감수성 겔로서는, 체온 이하의 온도에서는 액체이며, 체온까지 온도를 올리면 겔화되는 메틸셀룰로오스, 시트르산 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어지는 혼합물(일본 특허 2729859호 공보 참조)이나, 체온 이상의 온도에서는 액체이며 체온까지 온도를 내리면 겔화되는 폴리카프로락톤과 폴리에틸렌글리콜로 이루어지는 중합체(일본 특허 공개 평8-176016호 공보 참조)가 알려져 있다. 적용할 수 있는 겔화제는 이들 예시한 것에 한정되는 것은 아니다.

지금까지, 겔을 이용한 안과 분야의 DDS의 예로서, 티모를 열 감수성 겔에 용해한 제제를 점안 투여하면 방수 중의 티모를 농도가 지속되었다고 하는 보고나(일본 특허 2729859호 공보 참조), 마이토마이신 C를 열 감수성 겔 비히클에 용해한 제제를 결막하에 투여했을 때의 강막, 결막에의 송달에 관한 보고가 있다(British Journal of Ophthalmology 1997; 81: 72-75 참조).

그러나, 종래의 기술로는 후안부 조직에 있어서의 약물 농도를 장시간 지속시키기 위해서는 충분하지 않으며, 후안부로 약물을 점차 방출하여 약물의 유효 농도를 장시간 지속할 수 있는 DDS의 개발이 요망되고 있었다.

### 발명의 상세한 설명

그래서 본 발명자들은, 우선, 약물과 비히클을 포함하는 의약 조성물을 결막하에 투여하여 비히클에 의해 데포를 형성하는 데에 주목하여, 데포로부터 약물을 점차 방출시켜 약물의 유효 농도의 지속을 가능하게 하는 방법에 관해서 예의 연구를 했다.

그 결과, 적어도 결막하 투여후에 겔의 형태를 취하는 비히클에 약물을 순식간에 용해되지 않는 상태로 함유시킴으로써, 우수한 DDS를 얻을 수 있음을 알아냈다.

즉, 본 발명에 의한 DDS는, 약물과 비히클을 포함하는 의약 조성물을 결막하에 투여하여 비히클에 의해 데포를 형성하고, 이 데포로부터 약물을 점차 방출하여 약물의 유효 농도의 지속을 가능하게 하는, 후안부로의 약물 송달 시스템으로서, 이 의약 조성물은 결막하에서는(즉 적어도 결막하 투여후에는) 겔의 형태를 취하는 비히클과, 이 비히클 중에 현탁되고 있는 약물을 포함하여 이루어지는 것이다.

또한, 본 발명에 의한 결막하 주사제는, 결막하에서는(즉 적어도 결막하 투여한 후에는) 겔의 형태를 취하는 비히클에 약물이 현탁되어 이루어지는 주사제로서, 주사제의 비히클이 결막하에 데포를 형성하고, 이 데포로부터 약물이 점차 방출됨으로써 후안부 조직중의 약물 농도의 지속을 가능하게 하는 것이다.

여기서, 「적어도 결막하 투여한 후에」란, 의약 조성물의 결막하 투여의 전(즉 투여시)에는 그렇더라도 아니더라도 좋지 않, 투여한 후에는 반드시 그렇다고 하는 의미이다.

본 발명에서 말하는 데포(depot)란, 의약 조성물이 조직 중에 적어도 일주일 이상의 장기간에 걸쳐 분산되지 않고, 통합된 상태로 조직 중에 저장되어 있는 것, 즉, 조직 속에서 겔의 형태를 취하는 비히클 중에 약물이 상기한 기간에 걸쳐 저장되고, 조직 속에서 겔의 형태를 취하는 비히클에 의해 형성된 저장고로서, 이것에 약물을 상기한 기간에 걸쳐 저장하는 것을 의미한다.

본 발명에서 사용되는 비히클은 결막하에 겔의 형태를 취하는 비히클이다. 결막하에서 겔의 형태를 취함으로써, 비히클이 결막 조직 중에 머물러 약물의 저장고(데포)로서의 기능을 한다.

본 발명의 비히클은 투여시에 겔의 형태를 취하고 있더라도 좋고, 투여시에는 용액형이며 투여한 후에 결막하에 있어서 겔의 형태를 취하는 것이라도 좋다. 투여시에 겔의 형태를 취하고 있는 비히클은 겔화된 고분자를 함유한다. 겔화된 고분자로서는, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카르복시비닐폴리머, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다. 또한, 투여시에는 용액형이며 투여한 후에 결막하에 있어서 겔의 형태를 취하는 비히클은, 결막하에서 겔화되는 고분자를 함유한다. 결막하에서 겔화되는 고분자로서는, 온도 변화에 의해서 겔화하는 고분자, 이온에 의해서 겔화하는 고분자, pH 변화에 의해서 겔화하는 고분자 등을 들 수 있다. 온도 변화에 의해서 겔화되는 고분자로서는, 결막하의 온도(37℃ 부근)에서 겔화되는 고분자가 바람직하다. 이온에 의해서 겔화하는 고분자로서는, 결막하에 존재하는 이온, 예컨대 나트륨 이온, 칼슘 이온 등으로 겔화되는 고분자가 바람직하다. 또한, pH 변화에 의해서 겔화하는 고분자로서는, 결막하의 pH(중성 부근)로 겔화되는 고분자가 바람직하다. 이들 조건을 만족하는 고분자를 이용하면, 주입시에는 용액형이며 결막하에 주입된 후에 고분자가 겔화되어 데포를 형성한다.

온도 변화에 의해서 겔화하는 고분자의 구체적인 예로서는, 일본 특허 2729859호에 기재된 겔, 등록상표 「플루로니크」(아사히덴카고교 제조), 등록상표 「ReGel」(MacroMed사 제조) 등을 들 수 있다. 예컨대, 일본 특허 2729859호에 기재된 겔은 1.4 중량% 메틸셀룰로오스, 3.5 중량% 시트르산 및 2 중량% 폴리에틸렌글리콜의 혼합물로, 32℃ 이상에서 겔화한다.

이온에 의해서 겔화하는 고분자의 구체적인 예로서는, 젤란검, 알긴산나트륨 등을 들 수 있다. 젤란검은 나트륨 이온 등의 양이온, 알긴산나트륨은 칼슘 이온 등의 2가 이상의 양이온이 존재하면 겔화된다. 통상, 젤란검에는 트로메타몰이나 만니톨이 병용된다.

pH 변화에 의해서 겔화하는 고분자의 예로서는, 폴리아크릴산과 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 혼합물 등을 들 수 있다. 이들 고분자는 pH 4.0에서는 저점도 용액이지만 pH 7.4에서 겔화된다(J pharm Sci 1995 Mar: 84(3): 344-8).

한편, 상기한 고분자를 복수 조합하여 사용하는 것도 가능하다.

본 발명은, 적어도 결막하 투여후 겔의 형태를 취하는 비히클에 약물을 순식간에 용해되지 않는 상태로 함유시킴으로써, 우수한 약물의 점차 방출 효과 및 유효 농도 지속 효과를 얻을 수 있는 것이다. 약물이 난수용성인 경우에는, 약물을 비히클에 현탁한 상태로 함유시킨다. 약물이 비교적 물에 녹기 쉬운 경우는, 이것을 에스테르 등의 난수용성 프로드러그로 유도하여 이용할 수도 있다. 또한, 약물을 마이크로스페어화된 형태로 비히클에 함유시킴에 의해서도, 겔의 형태를 취하는 비히클에 약물이 순식간에 용해되지 않도록 할 수 있다.

본 발명의 DDS는 주사제로서 결막하에 투여하는 것이 바람직하다.

본 발명에서 말하는 후안부란, 눈의 내부 조직, 즉 망막, 맥락막, 시신경, 유리체 또는 수정체를 나타낸다.

종래 기술에서도 설명한 바와 같이, 망막, 맥락막 및 시신경 등의 후안부로는 약물이 거의 송달되지 않는다. 또한, 송달되더라도 조직중의 약물 농도를 지속시키는 것은 매우 곤란하다.

그래서, 후안부 질환에 대한 약물의 투여 방법으로서, 정맥 주사, 경구 투여, 유리체 주사가 시도되고 있다. 그러나, 정맥 주사나 경구 투여에서는, 타겟 부위인 후안부로 송달되는 약물의 양은 극미량이며, 또한, 기대하지 않는 약물의 전신 작용(부작용)이 강하게 나타나는 경우도 있다.

유리체 주사는 안 내에 약물을 직접 주입하기 때문에, 후안부로 송달되는 약물의 양은 정맥 주사나 경구 투여에 비교하여 많다. 그러나, 유리체 주사는 고도의 기술을 필요로 하는 투여법이며, 상당한 고통을 수반하기 때문에 환자의 부담도 커, 여러 번 투여하는 것은 매우 곤란하다.

이들 투여법에 대하여, 본 발명의 DDS는 의약 조성물을 결막하 주사에 의해 투여하기 때문에, 손조작이 비교적 간편하며, 유리체 주사에 비하여 안조직의 장해가 적고, 또한 환자의 부담도 적다.

본 발명의 DDS가 타겟으로 하는 후안부 질환으로서, 여러 가지 원인에 의한 염증, 바이러스나 세균의 감염증, 망막맥락막의 혈관 신생, 혈관 투과성 항진에 기인하는 질환, 녹내장에 기인하는 시신경 장애를 들 수 있다. 더욱 구체적으로 말하면, 포도막염, 사이트메갈로바이러스 망막염, 가령성 황반변성증, 당뇨병성 망막증, 증식성 유리체망막증, 망막박리, 망막색소변성증, 녹내장에 따른 시야 협착, 시야 결손 등을 들 수 있다.

본 발명에 이용되는 약물은 상술한 후안부 질환의 치료 또는 예방에 유효한 것이면 되며, 특별히 제한은 없지만, 이하에 구체적인 예를 든다.

베타메타존, 텍사메타존, 트리암시놀론, 프레드니졸론, 플루오로메토론, 하이드로코르티손, 프로게스테론 등의 스테로이드제; 브로모페낙, 디클로페낙 등의 항염증제; TNF- $\alpha$  저해제, PDE-IV 저해제, ICE 저해제 등의 시토킨 억제제; 시클로스포린, 타클로림스 등의 면역억제제; 암시크로빌, 아시크로빌, 인터페론 $\beta$  등의 항바이러스제; 오플록사신, 클라리스로마이신, 에리스로마이신 등의 항균제; 플루오로우라실, 메토틱렉사트, MMP 저해제 등의 항암제; 엔도스타틴, VEGF 저해제, 안티센스올리고뉴클레오티드, PKC 저해제, 접착 인자 저해제, 혈관 정지성 스테로이드 등의 혈관 신생 저해제; MK-801, 티모롤, 크레아틴, 타우린, BDNF 등의 신경 보호제·신경 영양 인자 등을 들 수 있다.

본 발명은, 약물이 비히클에 현탁된 상태로 함유되어 있는 것을 특징으로 한다. 약물이 비히클에 현탁 가능한지의 여부는 약물의 수용성 및 농도에 의해서 결정된다. 약물이 난수용성이라면, 함유시키는 농도가 낮은 경우를 제외하고, 비히클에 현탁할 수 있다. 예컨대, 후술하는 실시예에서 나타내지만, 베타메타존을 1 중량% 함유시킬 때는 현탁한 상태로 할 수 있다.

약물의 수용성이 높거나, 난수용성인 것이라도 농도가 낮아 그대로는 현탁 상태로 할 수 없는 경우는, 약물을 프로드러그 화에 의해 난수용성으로 하거나, 또는 나노스페어화 또는 마이크로스페어화함으로써, 비히클에 현탁할 수 있다.

프로드러그화에 의해 난수용성으로 하는 구체적인 예를 들면, 인슐린을 인슐린아연으로 함으로써 난수용성으로 하거나, 페니실린의 친수성기를 화학적으로 수식하여 난수용성화한 프로카인페니실린으로 유도하거나 하는 방법이 있다.

약물의 나노스페어화 또는 마이크로스페어화에는, 특별한 방법은 필요 없고, 범용되는 방법을 이용할 수 있으며, 밑을 이용한 분쇄법, 상분리법(코아세르베이션법), 스프레이드라이빙법, 초임계유체법, 계면침착법, 계면반응법 등이 있다. 보다 구체적으로는, 계면침착법인 액중건조법(J. Control. Release, 2, 343-352, (1985)), 계면반응법인 계면중합법(Int. J. Pharm., 28, 125-132(1986)), 자기유화용매확산법(J. Control. Release, 25, 89-98(1993)) 등을 들 수 있다. 이들 제조법으로부터, 미립자의 입자 지름이나 함유하는 약물의 종류, 성질이나 함유량 등을 고려하여, 적당한 제조법을 적절하게 선택하면 된다.

본 발명의 DDS는 주사제의 형태로 결막하에 투여하는 것이 바람직하며, 범용되어 있는 주사제의 제제화 기술을 이용하여 조제할 수 있는데, 그 제조법의 일례를 이하에 간단히 설명한다.

우선, 겔화된 고분자 또는 결막하에서 겔화되는 고분자를 용매에 가하여 비히클로 한다. 용매로서는 생리적으로 받아들여지는 용매라면 문제 없으며, 바람직하게는 주사용 증류수이다. 이들 고분자의 농도는 투여하기 전에는 주사 놓는 데에 곤란하지 않은 점도이며 또한 투여한 후는 데포를 형성하기에 충분한 점도를 발휘하는 농도가 바람직하다. 구체적으로는, 고분자의 종류에 따라 다르지만, 0.5~30 중량%이다.

이 비히클에 난수용성 약물을 가하여, 균일하게 분산·현탁시켜 주사제를 조제한다. 약물을 비히클에 현탁시키려면, 특별한 방법은 필요 없고, 범용되는 방법을 이용할 수 있다. 예컨대, 베타메타존의 경우, 이것을 비히클에 가하여 유발로 충분히 분쇄하여, 비히클에 균일하게 분산시키면 된다. 마찬가지로, 마이크로스페어화한 약물도, 비히클에 가하여 균일하게 분산·현탁시켜 주사제로 하면 좋다. 또한, 액상의 약물은 현탁 대신에 유화하면 좋다. 유화 방법으로는, 범용되는 방법을 이용할 수 있으며, 계면화학적 유화 방법, 기계적 유화 방법, 막 유화 방법 등을 들 수 있다.

본 발명의 비히클에는, 일반적으로 주사제가 이용되는 첨가제가 이용되며, 예컨대 염화나트륨 등의 침투압조정제, 인산나트륨 등의 완충제 등의 첨가제를 가할 수 있다.

본 발명의 약물 송달 시스템은 후안부, 즉 망막, 맥락막, 시신경, 유리체 및 수정체의 질환 치료 또는 예방을 위해 이용된다. 구체적인 질환의 예로서는, 여러 가지 원인에 의한 염증, 바이러스나 세균의 감염증, 망막맥락막의 혈관신생, 혈관 투과성 향진에 기인한 질환, 녹내장에 기인한 시신경 장애를 들 수 있다. 더욱 구체적으로 설명하면, 포도막염, 사이트메갈로 바이러스 망막염, 가령성 황반변성증, 당뇨병성 망막증, 증식성 유리체망막증, 망막박리, 망막색소변성증, 녹내장에 따른 시야 협착, 시야 결손 등을 들 수 있다.

본 발명의 효과는 후술하는 망막맥락막 약물 농도 측정 시험의 향에서 상세히 설명하지만, 약물의 예로서 베타메타존을 이용하며, 베타메타존을 각종 겔 비히클에 현탁시킨 제제를 결막하에 투여하여 망막맥락막 중의 약물 농도를 측정할 때, 망막맥락막 중의 약물 농도가 지속되는 것이 인정되었다.

본 발명의 약물 송달 시스템에 있어서의 제제는 결막하에 투여한다. 결막하에의 투여 방법은 통상 이루어지고 있는 결막하 주사를 이용하면 된다. 종래 기술의 향에서 설명한 것과 같이, 결막하 주사는 손조작이 비교적 간편하고, 또한 환자의 부담도 적다.

또한, 본 발명의 시스템을 이용하면, 타겟 부위인 망막, 맥락막 또는 시신경 등의 후안부에 효율적으로 약물을 송달할 수 있기 때문에, 약물의 투여량을 저감할 수 있어, 부작용의 경감 효과도 기대할 수 있다.

## 실시예

이하에, 본 발명의 DDS에 이용되는 제제의 조제에 및 본 발명의 DDS에 의한 약물 동태 시험의 결과를 나타낸다.

### 1. 제제의 조제

본 발명의 약물 송달 시스템에 사용할 수 있는 제제의 구체적인 예를 이하에 나타낸다.

#### 제제에 1. 베타메타존-열 감수성 겔 현탁제

시트르산3나트륨 2 수화물(1.75 g) 및 폴리에틸렌글리콜 400(1.0 g)을 약 70°C로 가열한 초순수(50 mL)에 용해한다. 용해한 후, 교반하면서 메틸셀룰로오스(0.7 G)를 소량씩 가하여, 균일하게 분산시킨다. 얻어진 분산액을 빙냉수욕 내에서 무색 투명하게 될 때까지 교반한다. 그 후, 이것을 실온으로 되돌려 1 N의 염산을 소량 가하여 pH 6.5으로 조정한다. 이렇게 해서 열 감수성 겔 현탁제를 조제한다.

이 열 감수성 겔 현탁제(10 mL)에 베타메타존(0.1 g)을 가하여, 유발로 충분히 분쇄하여 균일하게 분산시킨다.

#### 제제에 2. 베타메타존-이온 감수성 겔 현탁제

트로메타몰(0.091 g) 및 D(-)-만니톨(4.5 g)을 약 70°C로 가열한 초순수(약 80 mL)에 용해한다. 얻어진 용액에 교반하에 젤란검(0.6 g)을 소량씩 가하여 용해한다. 이어서 이것에 초순수를 가하여 전량을 100 mL로 한다. 이렇게 해서 이온 감수성 겔 현탁제를 조제한다.

이 이온 감수성 겔 현탁제(10 mL)에 베타메타존(0.1 g)을 가하여, 유발로 충분히 분쇄한 후, 하이브리드믹서를 이용하여 균일하게 분산시킨다.

#### 제제에 3. 베타메타존-메틸셀룰로오스 겔 현탁제

50 mL의 초순수를 약 70°C로 가열하고, 이것에 교반하에 메틸셀룰로오스 0.7 g를 소량씩 가하여 균일하게 분산시킨다. 얻어진 분산액을 빙수욕 내에서 무색 투명하게 될 때까지 교반한다. 이렇게 해서 메틸셀룰로오스 겔 현탁제를 조제한다.

이 메틸셀룰로오스 겔 현탁제(10 mL)에 베타메타존 100 mg를 가하여, 유발로 충분히 분쇄하여 균일하게 분산시킨다.

제제예 4. 마이크로스페어화 플루오로우라실-열 감수성 겔 현탁제

플루오로우라실(0.5 g) 및 중량 평균 분자량 20000의 폴리젯산(4.5 g)을 초산(200 mL)에 용해한다. 동결 건조에 의해 초산을 제거하여, 플루오로우라실과 폴리젯산의 균일한 혼합물을 얻는다. 이것을 약 100°C에서 용융하고, 용융물을 바늘형으로 성형한다. 얻어진 바늘형상물을 밀 분쇄하여, 미립자를 생성한다. 생성한 미립자를 체에 걸러, 입자 지름 10~75 μm 이하의 플루오로우라실 함유 마이크로스페어를 얻는다.

제제예 1에 따라서 조제한 열 감수성 겔 현탁제(10 mL)에 상기 플루오로우라실 함유 마이크로스페어(0.1 g)를 가하고, 유발로 충분히 분쇄하여 균일하게 분산시킨다.

2. 망맥락내 약물 농도 측정 시험

상기 제제예 1~3의 베타메타존-겔 현탁제를 이용하여, 이하의 방법에 따라서 베타메타존의 망맥락막 내 농도를 측정했다. 대조로서 베타메타존 현탁제를 이용하여, 베타메타존의 망맥락막 내 농도를 베타메타존-겔 현탁제 투여군과 베타메타존 현탁제 투여군으로 비교했다. 베타메타존 현탁제는 베타메타존 농도가 1 중량%가 되도록, 베타메타존을 용매(0.4 중량% 폴리솔베이트 80/2.6 중량% 글리세린 용액)에 현탁시킨 것이다. 상기 제제예 1~3의 생체 감수성 고분자 함유 베타메타존 현탁제는 베타메타존 농도가 베타메타존 현탁제와 동일한 1 중량%가 되도록 조제해 놓는다.

1) 일본 백색 토끼의 양 눈에 염산옥시부프로카인(0.5 중량%) 점안액을 점안하여 눈 표면을 마취했다.

2) 27 G 바늘의 주사기를 이용하여, 고분자 함유 1 중량% 베타메타존 현탁제를 상부 결막하에 1눈당 50 μL 투여했다. 베타메타존의 투여량은 약 500 μg이 된다. 대조군에는, 27 G 바늘의 주사기를 이용하여, 1 중량% 베타메타존 현탁제를 상부 결막하에 1눈당 50 μL 투여했다.

3) 토끼를 일부는 투여한 후 2일째에 나머지는 7일째에 도살하여, 각각 안구를 적출한 후, 망맥락막을 회수하여, 망맥락막 내의 베타메타존 농도를 고속 액체 크로마토그래프로 측정했다.

약물의 시간 경과에 따른 농도 추이의 결과를 표 1에 나타낸다(표 1의 값은 4눈의 평균치임). 표 1로부터 분명한 바와 같이, 베타메타존 현탁제로서는, 망맥락막 내 베타메타존 농도는 2일 후에는 약 0.72 μg/g 조직이지만, 7일 후에는 검출 한계 이하였다. 이에 대하여, 베타메타존-열 감수성 겔 현탁제에서는 망맥락막 내 베타메타존 농도는 7일 후에도 약 10.55 μg/g 조직, 베타메타존-이온 감수성 겔 현탁제에서는 망맥락막 내 베타메타존 농도는 7일 후에도 약 1.02 μg/g 조직으로, 양 현탁제 모두 유효한 망맥락막 내 약물 농도가 유지되고 있었다. 또한, 베타메타존-메틸셀룰로오스 겔 현탁제에서도 7일 후에 약 1.30 μg/g 조직으로, 유효한 망맥락막 내 약물 농도가 유지되고 있었다.

**표 1.**  
**망맥락막 내 베타메타존 농도(μg/g 조직)**

	2일 후	7일 후
대조군(베타메타존 현탁제)	0.72	검출 한계 이하
베타메타존-열 감수성 겔 현탁제	3.78	10.55
베타메타존-이온 감수성 겔 현탁제	0.82	1.02
베타메타존-메틸셀룰로오스 겔 현탁제	6.14	1.30

표내 수치는 3~4 눈에 대한 평균치이다. 검출 한계는 약 0.05 μg/g 조직이다.

**산업상 이용 가능성**

본 발명에 의해, 결막하 투여에 의한 후안부로의 우수한 DDS를 제공할 수 있다.

(57) 청구의 범위

**청구항 1.**

약물과 비히클을 포함하는 의약 조성물을 결막하에 투여하여 비히클에 의해 데포(depot)를 형성하고, 이 데포로부터 약물을 점차 방출시켜 약물의 유효 농도의 지속을 가능하게 하는 후안부로의 약물 송달 시스템으로서, 이 의약 조성물은 결막하에 겔의 형태를 취하는 비히클과, 이 비히클 중에 현탁되어 있는 약물을 포함하는 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 2.**

제1항에 있어서, 의약 조성물의 투여 제형이 주사제인 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 3.**

제1항에 있어서, 비히클이 투여시에 겔화되고 있는 비히클, 또는 투여시에는 용액형이고 투여한 후 결막하에 겔화되는 비히클인 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 4.**

제3항에 있어서, 비히클이 열 감수성 겔, 이온 감수성 겔 또는 pH 감수성 겔 인 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 5.**

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물이 난수용성 약물인 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 6.**

제5항에 있어서, 난수용성 약물이 비히클에 용해되지 않는 지용성을 가지며, 비히클에 현탁 가능한 약물인 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 7.**

제5항에 있어서, 난수용성 약물이 수용성 약물을 프로드러그화에 의해 난수용성으로 한 약물인 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 8.**

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물이 수용성 약물이며, 이 약물을 나노스페어화 또는 마이크로스페어화한 후, 결막하에서 겔의 형태를 취하는 비히클에 현탁시켜 얻어지는 의약 조성물을 결막하에 투여하는 것인 약물 송달 시스템.

**청구항 9.**

결막하에서 겔의 형태를 취하는 비히클에 약물이 현탁되어 이루어지는 주사제로서, 주사제의 비히클이 결막하에 데포를 형성하고, 이 데포로부터 약물이 점차 방출됨으로써 후안부 조직 중의 약물 농도의 지속을 가능하게 하는 것인 결막하 주사제.

#### 청구항 10.

후안부가 망막, 맥락막, 시신경, 유리체 또는 수정체인 것인, 제1항에 기재한 약물 송달 시스템 또는 제9항에 기재한 결막하 주사제.

#### 청구항 11.

약물이 망막, 맥락막, 시신경, 유리체 또는 수정체 질환의 치료 또는 예방을 위한 약물인 것인, 제1항에 기재한 약물 송달 시스템 또는 제9항에 기재한 결막하 주사제.

#### 청구항 12.

약물이 항염증제, 면역억제제, 항바이러스제, 항암제, 혈관신생억제제, 시신경보호제, 항균제 또는 항진균제인 것인, 제1항에 기재한 약물 송달 시스템 또는 제9항에 기재한 결막하 주사제.