



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
A61F 9/00 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년06월25일
(11) 등록번호 10-0732262
(24) 등록일자 2007년06월19일

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호 | 10-2002-7005020 | (65) 공개번호 | 10-2002-0059630 |
| (22) 출원일자 | 2002년04월19일 | (43) 공개일자 | 2002년07월13일 |
| 심사청구일자 | 2005년09월12일 | | |
| 번역문 제출일자 | 2002년04월19일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US2000/024983 | (87) 국제공개번호 | WO 2001/28472 |
| 국제출원일자 | 2000년09월12일 | 국제공개일자 | 2001년04월26일 |

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

(30) 웃선퀴주장 60/160,673 1999년 10월 21일 미국(US)

(73) 특허권자 알콘, 인코퍼레이티드
스위스연방 휘네베르그 시이에이취 6331 보쉬 69

(74) 대리인

(56) 선행기술조사문현
US05725493 A1 WO1998023228 A1

심사관 : 조수익

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 약물 전달 장치

(57) 요약

약물 전달 장치, 및 이러한 장치를 사용하여 체내의 표적 조직으로 약제학적 활성 약제를 전달시키는 방법이 개시된다. 약물 전달 장치는 표적 조직에 근접하여 배치하기 위한 내부 표면 및 내부 표면쪽에 구멍이 있는 웰을 포함한다. 약제학적 활성 약제를 포함하는 내부 코어는 웰내에 배치된다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

본체를 포함하는 암약 전달 장치로서,

사람 안구의 공막과 용이하게 접촉되는 곡률 반경을 지닌 공막형 표면;

상기 공막형 표면 쪽에 구멍이 있는 웰;

상기 장치를 공막의 외부 표면상에, 안구의 테논낭 아래에, 및 안구의 후부에 배치하기에 용이한 형태; 및

상기 웰 내에 배치된 내부 코어를 포함하는 본체와,

약제학적 활성 약제를 포함하는 암약 전달 장치.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 본체가 장치를 공막의 외부 표면상에, 테논낭 아래에, 및 안구 후부에 배치되기에 용이한 형태를 지녀서 내부 코어가 안구의 황반에 근접되어 배치됨을 특징으로 하는 암약 전달 장치.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 본체가 장치를 공막의 외부 표면상에, 테논낭 아래에, 및 안구 후부에 배치되기에 용이한 형태를 지녀서 내부 코어가 통상적으로 황반 위에 배치됨을 특징으로 하는 암약 전달 장치.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 내부 코어가 정제임을 특징으로 하는 암약 전달 장치.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 본체의 적어도 일부분이 통상적인 탄성 재료로 제조되어 통상적인 탄성 재료, 웰의 형태, 및 정제의 형태가 정제를 웰 내에 마찰식으로 고정함을 특징으로 하는 암약 전달 장치.

청구항 6.

제 4항에 있어서, 정제가 생부식되어 조절된 속도로 약제학적 활성 약제를 방출시키도록 제형화됨을 특징으로 하는 암약 전달 장치.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 내부 코어가 하이드로겔임을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 하이드로겔이 생부식되어 조절된 속도로 약제학적 활성 약제를 방출시키도록 제형화됨을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 9.

제 7항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 하이드로겔을 통해서 조절된 속도로 확산됨을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 10.

제 1항에 있어서, 구멍에 근접되게 본체로부터 연장되는 유지 부재를 추가로 포함하며, 유지 부재가 내부 코어를 웰 내에 유지되게 보조함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 유지 부재가 구멍 주위에 적어도 부분적으로 배치된 림(rim)을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 12.

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온 및 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온-21-아세테이트로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 13.

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 엘리프로딜을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 14.

공막형 표면 및 상기 공막형 표면 쪽에 구멍이 있는 웰을 가진 본체; 및 약제학적 활성 약제를 포함하는 상기 웰에 배치된 내부 코어를 포함하는 약물 전달 장치를 제공하는 단계; 및

상기 장치를 약제학적 활성 약제가 구멍을 통해 공막과 통하여 안구 내에 배치하는 단계를 포함하여, 약제학적 활성 약제를 공막이 있는 사람이 아닌 동물의 안구에 전달하는 방법.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 본체가 생적합성, 비-생부식성 재료를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.

제 14항에 있어서, 내부 코어가 정제임을 특징으로 하는 방법.

청구항 17.

제 14항에 있어서, 내부 코어가 하이드로겔을 포함하고, 약제학적 활성 약제가 하이드로겔 내에 배치됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.

제 14항에 있어서, 본체가 약제학적 활성 약제에 볼투과성임을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.

제 14항에 있어서, 배치하는 단계가 공막형 표면을 공막과 접촉하여 배치하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 공막형 표면이 공막과 짹을 이루는 형태를 가짐을 특징으로 하는 방법.

청구항 21.

제 14항에 있어서, 배치하는 단계가 내부 코어를 공막과 접촉하여 배치하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 22.

제 14항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온 및 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온-21-아세테이트로 구성된 군으로부터 선택된 화합물을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 23.

제 14항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 엘리프로딜을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 24.

제 19항에 있어서, 안구가 황반을 지니고, 배치하는 단계가 내부 코어를 통상적으로 황반 위에 배치하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.

제 14항에 있어서, 안구가 맥락막 및 망막을 지니고, 약제학적 유효량의 약제를 공막과 맥락막을 통해 망막으로 일정 시간에 걸쳐 전달하는 단계를 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

약제학적 활성 약제가 내부에 배치된 본체를 포함하는 약물 전달 장치를 제공하는 단계; 및

상기 장치를 공막의 외부 표면상에 및 테논낭 아래에 배치하는 단계를 포함하여, 약제학적 활성 약제를 공막, 테논낭, 및 황반이 있는 사람이 아닌 동물의 안구에 전달하는 방법.

청구항 27.

제 26항에 있어서, 배치하는 단계가 장치를 황반에 근접되게 배치하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.

제 27항에 있어서, 배치하는 단계가 장치를 통상적으로 황반 위에 배치하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 29.

제 26항에 있어서, 약물 전달 장치가 정제이고, 약제학적 활성 약제가 정제내에 배치됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 30.

제 29항에 있어서, 배치하는 단계가 정제를 황반에 근접되게 배치하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 31.

제 30항에 있어서, 배치하는 단계가 정제를 통상적으로 황반 위에 배치하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 32.

제 29항에 있어서, 정제가 생부식되어 조절된 속도로 약제학적 활성 약제를 방출하도록 제형화됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 33.

안구의 후부의 공막에 근접되게 배치하기 위한 공막형 표면 및 공막형 표면 쪽에 구멍을 지닌 웨일을 지닌 본체; 및 약제학적 활성 약제를 포함하는 웨일 내에 배치된 내부 코어를 포함하는 안약 전달 장치로서,

약제학적 활성 약제가 항감염약, 스테로이드성 항염증약, 비스테로이드성 항염증약, 항감염약과 항염증약의 조합약, 황반변성 치료용 약물, 맥락막혈관신생 치료용 약물, 망막병증 치료용 약물, 망막염 치료용 약물, 포도막염 치료용 약물, 황반부종 치료용 약물, 녹내장 치료용 약물, 혈관생성 억제제, 대사길항제, 및 신경보호약으로 이루어진 군으로부터 선택되는 안약 전달 장치.

청구항 34.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 항감염약을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 35.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 스테로이드성 항염증약을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 36.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 비스테로이드성 항염증약을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 37.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 항감염약과 항염증약을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 38.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 황반변성 치료용 약물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 39.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 맥락막혈관신생 치료용 약물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 40.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 망막병증 치료용 약물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 41.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 망막염 치료용 약물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 42.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 포도막염 치료용 약물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 43.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 황반 부종 치료용 약물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 44.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 녹내장 치료용 약물을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 45.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 혈관생성 억제제를 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 46.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 대사길항제를 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 47.

제 33항에 있어서, 약제학적 활성 약제가 신경보호약을 포함함을 특징으로 하는 안약 전달 장치.

청구항 48.

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 배경

본 발명은 일반적으로 약제학적 활성 약제를 신체 조직에 국소 전달시키기 위한 생적합성 이식물(biocompatible implant)에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 본 발명은 약제학적 활성 약제를 안구 후방부에 국소 전달시키기 위한 생적합성 이식물에 관한 것이다.

관련 기술의 설명

안구 후방부의 여러가지 질병 및 질환은 시각을 위협한다. 연령 관련 황반 변성(ARMD), 맥락막 혈관신생(CNV), 망막병증(즉, 당뇨병성 망막병증, 유리체망막병증), 망막염(즉, 사이토메갈로바이러스(CMV) 망막염), 포도막염, 황반 부종, 및 녹내장이 몇가지 예이다.

연령 관련 황반 변성(ARMD)은 고령자에서 실명의 주된 원인이다. ARMD는 시각 중심을 침범하여 시야를 혼탁하게 하고, 읽기, 운전, 및 다른 세부 작업들을 어렵게 하거나 불가능하게 한다. 미국에서만 매년 약 200,000명의 새로운 ARMD 환자들이 생겨나고 있다. 현재의 판단으로는 75세 이상 인구의 40%, 및 60세 이상 인구의 약 20%가 약간의 황반 변성을 앓고 있는 것으로 보인다. "습성(wet)" ARMD는 가장 흔하게 실명을 초래하는 ARMD 타입이다. 습성 ARMD에서, 새로이 형성된 맥락막 혈관(맥락막 혈관신생(CNV))은 체액을 누출시키고 망막에 점진적인 손상을 초래한다.

ARMD에서 CNV의 특정 증례에서, 2가지 주된 치료 방법이 현재 개발중이며, (a) 광응고 및 (b) 혈관생성 억제제의 사용이 그것이다. 그러나, 광응고는 망막에 해로울 수 있으며 CNV가 와(fovea) 부근에 있는 경우 실용적이지 못하다. 또한, 광응

고는 시간에 따라 재발하는 CNV를 종종 초래한다. 혈관형성 억제 화합물의 경구 또는 비경구(비-안구) 투여도 ARMD의 전신적인 치료법으로서 시험중이다. 그러나, 약물 특이적 대사 제한으로 인하여, 전신 투여는 일반적으로 안구에 치료적 농도 이하의 약물을 제공한다. 따라서, 효과적인 안내 약물 농도를 달성하기 위해서는, 허용불가능하게 높은 용량 또는 반복적인 통상 용량이 필요하다. 이들 화합물을 안구주위에 주사하면 종종 약물이 신속하게 셧겨져서 안구로부터 안구주위 혈관 및 연조직을 통해 전신 순환내로 고갈된다. 반복적인 안내 주사는 망막 탈리 및 안내염과 같은 심한, 종종 실명을 가져오는 합병증을 초래할 수 있다.

상기 치료와 관련된 합병증을 예방하기 위하여, 그리고 보다 양호한 안구 치료를 제공하기 위하여, 연구자들은 혈관형성 억제 화합물을 안구에 국소 전달시키기 위한 다양한 이식물을 제안하여 왔다. 웨(Wong) 등의 미국 특허 제 5,824,072호에는 그 안에 약제학적 활성 약제가 배치된 비-생분해성 중합체 이식물이 기재되어 있다. 약제학적 활성 약제는 이식물의 중합체 본체(polymer body)를 통해 표적 조직으로 확산한다. 약제학적 활성 약제는 황반 변성 및 당뇨병성 망막병증의 치료를 위한 약물들을 포함할 수 있다. 이식물은 무혈관성 영역 위의 안구의 외부 표면상의 누액내에 실질적으로 놓이고, 결막 또는 공막에; 무혈관성 영역 위의 공막위 또는 공막내에; 편평부와 같은 무혈관성 영역 또는 수술적으로 유도된 무혈관성 영역 위의 맥락막 상부 공간; 또는 유리체와 직접 연결되어 고정될 수 있다.

그원(Gwon) 등의 미국 특허 제 5,476,511호에는 안구의 결막하에 배치하기 위한 중합체 이식물이 기재되어 있다. 이식물은 ARMD의 치료를 위한 혈관신생 억제제 및 망막병증, 망막염 및 CMV 망막염의 치료를 위한 약물을 전달하는데 사용될 수 있다. 약제학적 활성 약제는 이식물의 중합체 본체를 통해 확산된다.

애쉬頓(Ashton) 등의 미국 특허 제 5,773,019호에는 혈관생성 억제성 (angiostatic) 스테로이드 및 포도막염의 치료를 위한 사이클로스포린과 같은 약물을 포함하는 특정 약물의 전달을 위한 비-생부식성(non-bioerodible) 중합체 이식물이 기재되어 있다. 또한, 약제학적 활성 약제는 이식물의 중합체 본체를 통해 확산된다.

상기 이식물 모두는 약제학적 활성 약제가 중합체 본체(매트릭스 장치) 또는 중합체막(저장 장치)을 통해 목적하는 치료 부위로 조절되어 확산하도록 하기 위해 신중한 설계 및 제조를 필요로 한다. 이들 장치로부터의 약물 방출은 매트릭스 또는 막의 다공성 및 확산성에 각각 의존한다. 이들 파라미터는 각 약물 부분이 이들 장치와 함께 사용되도록 맞춤화되어야 한다. 따라서, 이러한 요구는 일반적으로 이들 이식물의 복잡성 및 가격을 상승시킨다.

페이맨(Peyman) 등의 미국 특허 제 5,824,073호에는 안구내에 위치시키기 위한 인덴터(indentor)가 기재되어 있다. 인덴터는 안구의 황반 영역 위의 공막에 압입 또는 압력을 가하는데 사용되는 양각 부분을 갖는다. 이 특허에는 이러한 압력이 맥락막 충혈 및 망막하 혈관신생막을 통한 혈액 흐름을 감소시켜, 출혈 및 망막하 체액 축적을 감소시킨다고 기재되어 있다.

따라서, 생식합성 이식물 분야에서 광범위한 약제학적 활성 약제를 임의의 신체 조직으로 안전하고 효과적이며 조절된 속도로 국소 전달할 수 있는 외과적으로 이식 가능한 약물 전달 장치에 대한 필요성이 존재한다. 이러한 장치를 이식하기 위한 수술 절차는 안전하고 간단하며 신속하고 외래에서 수행될 수 있어야 한다. 이상적으로는, 이러한 장치는 제조하기에 용이하고 경제적이어야 한다. 또한, 이러한 이식물은, 그 다양성 및 광범위한 약제학적 활성 약제의 전달 특성 때문에, 임상 연구에서 환자 또는 동물 피검자에서 특이적인 신체 상태를 일으키는 다양한 약제를 전달하는데 사용될 수 있어야 한다. 안과용 약물 전달의 특정 분야에서, 이러한 이식 가능한 약물 전달 장치는 ARMD, CNV, 망막병증, 망막염, 포도막염, 황반 부종 및 녹내장을 제거하기 위해, 약제학적 활성 약제를 안구 후방부에 국소적으로 전달하는데 특히 필요하다.

발명의 요약

본 발명의 한 측면은 표적 조직에 근접하게 배치하기 위한 내부 표면 및 상기 표면쪽에 구멍이 있는 웰(well)을 갖는 본체를 포함하는 약물 전달 장치를 포함한다. 약제학적 활성 약제를 포함하는 내부 코어가 웰내에 배치된다.

다른 측면에서, 본 발명은 약제학적 활성 약제를 체내의 표적 조직으로 전달시키는 방법을 포함한다. 약물 전달 장치가 제공된다. 상기 약물 전달 장치는 내부 표면 및 내부 표면쪽에 구멍이 있는 웰을 지닌 본체, 및 약제학적 활성 약제를 포함하는 웰내에 배치된 내부 코어를 포함한다. 상기 장치는 약제학적 활성 약제가 구멍을 통해 표적 조직으로 연결되도록 체내에 배치된다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 공막에 근접하여 배치하기 위한 공막형 표면 및 공막형 표면쪽에 구멍이 있는 웰 또는 공동(cavity)을 갖는 본체를 포함하는 안과용 약물 전달 장치를 포함한다. 약제학적 활성 약제를 포함하는 내부 코어가 웰내에 배치된다.

추가의 측면에서, 본 발명은 공막이 있는 안구에 약제학적 활성 약제를 전달시키는 방법을 포함한다. 약물 전달 장치가 제공된다. 상기 약물 전달 장치는 공막형 표면 및 공막형 표면쪽에 구멍이 있는 웰을 갖는 본체, 및 약제학적 활성 약제를 포함하는 웰내에 배치된 내부 코어를 포함한다. 상기 장치는 약제학적 활성 약제가 구멍을 통해 표적 조직으로 통하도록 체내에 배치된다.

추가의 측면에서, 본 발명은 공막, 테논낭(Tenon's capsule), 및 황반 있는 안구에 약제학적 활성 약제를 전달시키는 방법을 포함한다. 그 안에 약제학적 활성 약제가 배치된 본체를 포함하는 약물 전달 장치가 제공된다. 상기 장치는 공막의 외부 표면상에, 테논낭의 아래에, 그리고 황반에 근접하여 배치된다.

도면의 간단한 설명

본 발명과 그 목적 및 잇점을 보다 완전히 이해하기 위하여, 첨부 도면과 관련하여 하기 설명을 참조한다.

도 1은 본 발명의 한 바람직한 구현예에 따른 약물 전달 장치의 측면 단면도이고;

도 2는 본 발명의 한 바람직한 구현예에 따른 제 2의 약물 전달 장치의 측면 단면도이며;

도 3은 사람의 안구를 개략적으로 나타낸 측면 단면도이고;

도 4는 라인 4-4에 따라 도 3의 안구를 절단한 세부 단면도이며;

도 5는 본 발명의 한 바람직한 구현예에 따른 안과용 약물 전달 장치의 투시도이고;

도 6a는 도 5의 안과용 약물 전달 장치의 측면 단면도이며;

도 6b는 라인 6B-6B에 따라 절단한 도 6a의 안과 약물 전달 장치의 확대 단면도이며;

도 7은 도 5 내지 도 6b의 안과용 약물 전달 장치가 이식된 뉴질랜드 화이트 토끼를 사용한 약물동력학 연구의 결과를 나타낸 그래프로서, 토끼의 망막 및 맥락막의 표적 부위에서 약제학적 활성 약제의 평균 농도를 시간의 함수로서 나타낸다.

바람직한 구현예의 상세한 설명

본 발명의 바람직한 구현예 및 이들의 장점은 도 1 내지 7을 참조하여 가장 잘 이해되며, 유사한 부호는 여러 도면의 유사한 대응 부분에 대해 사용된다.

도 1은 본 발명의 한 바람직한 구현예에 따른 약물 전달 장치(10)를 개략적으로 예시한다. 장치(10)는 신체 조직으로 약제학적 활성 약제의 국소 전달이 필요한 어떠한 경우에도 사용될 수 있다. 예를 들면, 장치(10)는 눈, 귀, 코, 인후, 피부, 피하 조직 또는 뼈의 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 장치(10)는 사람 또는 동물에 사용될 수 있다.

장치(10)는 일반적으로 내부 표면(14)과 외부 표면(16)을 갖는 본체(12)를 포함한다. 도 1에 도시된 바와 같이, 본체(12)는 바람직하게는 근위 말단(18) 및 원위 말단(20)을 갖는 일반적으로 직사각형 3차원 형태를 갖는다. 본체(12)는 환자의 신체의 표적 조직에 근접하여 배치하기 위한 내부 표면(14)을 갖는 다른 임의의 형태를 가질 수 있다. 예를 들면, 본체(12)는 원통형, 타원형, 정사각형, 또는 다른 다각형 3차원 형태를 가질 수 있다.

본체(12)는 내부 표면(14)쪽에 구멍(24)이 있는 웰 또는 공동(22)를 포함한다. 내부 코어(26)은 바람직하게는 웰(22)내에 배치된다. 내부 코어(26)는 바람직하게는 하나 이상의 약제학적 활성 약제를 포함하는 정제이다. 대안적으로, 내부 코어(26)는 그 안에 하나 이상의 약제학적 활성 약제가 배치된 통상적인 하이드로겔을 포함할 수 있다. 유지 부재(28)는 구멍(24)에 근접하여 배치되는 것이 바람직하다. 유지 부재(28)는 내부 코어(26)가 웰(22)로부터 떨어지는 것을 방지한다. 내부 코어(26)가 원통형 정제인 경우, 유지 부재(28)는 바람직하게는 정제(26)의 직경보다 약간 작은 직경을 갖는 구멍(24)의 주위에 원주상으로 배치된 연속적인 림(rim) 또는 립(lip)이다. 대안적으로, 유지 부재(26)은 본체(12)로부터 구멍(24)까지 연장되는 하나 이상의 부재를 포함할 수 있다. 도 1에는 도시되어 있지 않지만, 내부 코어(26)는 대안적으로 하나 이상의 약제학적 활성 약제를 함유하는 혼탁액, 용액, 분말, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 본 구현예에서, 내부 표면(14)은 구멍(24) 없이 형성되고, 혼탁액, 용액, 분말, 또는 이들의 조합물은 내부 코어(26) 아래의 내부 표면(14)의 비교적

얇은 부분을 통해 확산된다. 또한, 대안적으로 장치(10)는 웰(22) 또는 내부 코어(26) 없이 형성될 수 있고, 혼탁액, 용액, 분말, 또는 이들의 조합물 형태의 약제학적 활성 약제는 장치(10)의 본체(12) 전체에 분산될 수 있다. 본 구현예에서, 약제학적 활성 약제는 본체(12)를 통해 표적 조직으로 확산된다.

장치(10)의 형태는 내부 코어(26)의 약제학적 활성 약제와 내부 표면 아래의 조직 간의 전달을 최대화한다. 내부 표면(14)은 표적 조직과 물리적으로 접촉하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 표적 조직이 일반적으로 평평한 표면을 갖는 경우, 장치(10)는 약제학적 활성 약제의 전달에 적합할 것이다. 다른 예로서, 표적 조직이 일반적으로 불록한 표면을 갖는 경우, 이러한 표적 표면과 짹을 이루도록 설계된 일반적으로 오목한 내부 표면(14a)를 갖는 도 2에 도시된 장치(10a)가 사용될 수 있다. 근위 말단(18a)의 코너(30)과 원위 말단(20a)의 코너(32)는 장치(10a)의 외과적 배치를 용이하게 하고 환자의 편안함을 최대화하기 위해 경사져 있고/거나 둥글게 될 수 있다. 유지 부재(28)는 내부 코어(26)의 표면(26a)을 표적 조직과 매우 근접하여 배치하기 위해 내부 코어(26)을 유지하는데 필요한 최소 두께를 갖도록 설계되는 것이 바람직하다. 도 1 또는 2에는 도시되어 있지 않지만, 내부 코어(26)는 표면(26a)이 표적 조직과 물리적으로 접촉하도록 형성될 수 있다.

대안적으로, 장치(10 또는 10a)는 내부 표면(14 또는 14a)이 표적 조직에 근접하여 배치되도록 환자의 신체에 배치될 수 있다. 이 경우, 내부 표면(14 또는 14a)은 이것과 표적 조직 사이에 위치한 중간 조직과 물리적으로 접촉한다. 내부 코어(26)의 약제학적 활성 약제는 구멍(24) 및 이 중간 조직을 통해 표적 조직으로 통한다.

도 1을 다시 참조하면, 본체(12)는 바람직하게는 생적합성, 비-생부식성 재료를 포함한다. 본체(12)는 보다 바람직하게는 생적합성, 비-생부식성 중합체 조성물을 포함한다. 상기 중합체 조성물은 단독중합체, 공중합체, 직쇄상, 분지상, 가교되거나, 블렌드일 수 있다. 상기 중합체 조성물에 사용하기에 적합한 중합체의 예로는 실리콘, 폴리비닐 알코올, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리락트산, 나일론, 폴리프로필렌, 폴리카보네이트, 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리글리콜산, 폴리락트-글리콜산, 셀룰로오스 에스테르, 폴리에테르설폰, 아크릴, 이들의 유도체, 및 이들의 조합물이 있다. 적당한 연성 아크릴의 예는 본원에 그 전문이 참고문헌으로 인용된 미국 특허 제 5,403,901호에 보다 상세히 개시되어 있다. 상기 중합체 조성물은 가장 바람직하게는 실리콘을 포함한다. 물론, 상기 중합체 조성물은 다공성, 비틀림, 투과성, 강성율, 경도, 및 평활도를 포함하나, 이에 제한되지 않은 물리적 성질에 영향을 미치는 다른 통상적인 재료를 포함할 수도 있다. 이러한 물리적인 성질중 특정한 것들에 영향을 미치는 재료의 예로는 통상적인 가소제, 충전제, 및 활택제가 있다. 상기 중합체 조성물은 독성, 소수성, 및 본체(12)-내부 코어(26) 상호작용을 포함하나, 이에 제한되지 않는 화학적 성질에 영향을 미치는 다른 통상적인 재료를 포함할 수 있다. 본체(12)는 내부 코어(26)의 약제학적 활성 약제에 불투과성인 것이 바람직하다. 본체(12)가 일반적으로 탄성 중합체 조성물로 제조되는 경우, 웰(22)의 직경은 내부 코어(26)의 직경 보다 약간 작을 수 있다. 이러한 마찰적 끼워맞춤(frictional fit)은 웰(22)내에 내부 코어(26)를 고정시킨다. 본 구현예에서, 본체(12)는 필요에 따라 유지 부재(28) 없이 형성될 수 있다.

내부 코어(26)는 표적 조직에 국소 전달하기에 적합한 임의의 약제학적 활성 약제를 포함할 수 있다. 내부 코어(26)에 적합한 약제학적 활성 약제의 예로는 항생제, 항바이러스제, 및 항진균제를 포함하고, 이에 제한되지 않는 항감염약; 항알레르기약 및 비만 세포 안정화제; 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증약; 항감염약 및 항염증약의 조합약; 충혈완화제; 아드레날린 작용약, β -아드레날린 작용 차단약, α -아드레날린 작용약, 부교감신경 흥분제, 콜린에스테라제 억제제, 탄산 탈수효소 억제제, 및 프로스타글란딘을 포함하고, 이에 제한되지 않는 녹내장 치료약; 녹내장 치료약의 조합약; 항산화제; 영양 보충제; 비스테로이드성 항염증약을 포함하며 이에 제한되지 않는 낭포 황반 부종 치료용 약물; 혈관생성 억제제 및 영양 보충제를 포함하며 이에 제한되지 않는 ARMD 치료용 약물; 헤르페스 감염 및 CMV 안구 감염 치료용 약물; 대사길 항제 및 섬유소용해제를 포함하며 이에 제한되지 않는 증식성 유리체망막병증 치료용 약물; 성장 인자를 포함하며 이에 제한되지 않는 상처 조절약; 대사길 항제; 엘리프로딜(eliprodil)을 포함하며 이에 제한되지 않는 신경보호약; 및 ARMD, CNV, 망막병증, 망막염, 포도막염, 황반 부종, 및 녹내장을 포함하며 이에 제한되지 않는 안구 후방부의 질환 또는 질병의 치료용 혈관형성 억제 스테로이드가 있다. 이러한 혈관형성 억제 스테로이드는 본원에 그 전문이 참고문헌으로 삽입된 미국 특허 제 5,679,666호 및 제 5,770,592호에 보다 상세히 개시되어 있다. 이러한 혈관형성 억제 스테로이드의 바람직한 예로는 4,9(11)-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20-디온 및 4,9(11)-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20-디온-21-아세테이트가 있다. 내부 코어(26)는 또한 활성 약제 또는 약물 코어의 안정성, 용해성, 침투성 또는 기타 성질을 증진시키기 위해 통상적인 비활성 부형제를 포함할 수 있다.

내부 코어(26)가 정제인 경우, 충전제 및 활택제와 같은 타정에 필수적인 통상적인 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 정제는 통상적인 타정 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 약제학적 활성 약제는 정제 전체에 고루 분포되는 것이 바람직하다. 통상적인 정제 이외에, 내부 코어(26)는 조절된 속도로 생부식되어 약제학적 활성 약제를 방출하는 특수한 정제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 이러한 생부식은 가수분해 또는 효소적 분해에 의해 일어날 수 있다. 내부 코어(26)가 하이드로겔인 경우, 하이드로겔은 조절된 속도로 생부식되어 약제학적 활성 약제를 방출할 수 있다. 대안적으로, 하이드로겔은 비-생부식성일 수 있으나, 약제학적 활성 약제를 확산시킬 수 있다.

장치(10)는 사출 성형, 압출 성형, 이송 성형, 및 압축 성형을 포함하나 이에 제한되지 않는 통상적인 중합체 가공 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 장치(10)는 통상적인 사출 성형 기법을 사용하여 형성된다. 내부 코어(26)는 장치(10)의 본체(12)의 형성 후에 웰(22)내에 배치되는 것이 바람직하다. 유지 부재(28)는 내부 코어(26)가 구멍(24)을 통해 삽입된 후, 도 1에 도시된 바와 같은 위치로 회복되기에 충분한 탄성이 있는 것이 바람직하다.

장치(10)는 외과적으로 표적 조직에 근접하게 위치시키는 것이 바람직하다. 외과의는 먼저 표적 조직에 근접하여 절개를 수행한다. 다음으로, 외과의는 표적 조직 또는 그 부근의 높이에서 블런트 절개(blunt dissection)를 수행한다. 일단 표적 조직의 위치를 정하면, 외과의는 내부 표면(14)이 표적 조직과 접하고 원위 말단(20)이 외과의로부터 멀리 떨어지도록 집게를 사용하여 장치(10)를 지지시킨다. 그 후, 외과의는 장치(10)를 절개 터널에 도입하고, 장치(10)를 내부 표면(14)이 표적 조직과 접하게 위치시킨다. 일단 제자리에 위치되면, 외과의는 특정 조직에 따라 하부 조직에 장치(10)를 고정하기 위해 봉합술을 사용하거나 사용하지 않을 수 있다. 배치 후에, 외과의는 구멍을 봉합하고 수술 상처 위에 항생제 연고대를 놓는다.

내부 표면(14), 웰(22), 구멍(24) 및 유지 부재(28)의 형태를 포함하여, 본체(12)의 물리적 형태는 내부 코어(26)로부터 표적 조직으로 약제학적 유효량의 약제학적 활성 약제의 일방 전달을 용이하게 한다. 특히, 내부 코어(26) 및 하부 조직 사이에 중합체 층 또는 막의 부재는 표적 조직으로 활성 약제의 전달을 크게 증대시키고 단순화한다.

장치(10)는 사용되는 약제학적 활성 약제의 특정 물리화학적 성질에 따라, 약제학적 유효량의 약제학적 활성 약제를 수년간 표적 조직에 전달시키는데 사용될 수 있다. 중요한 물리화학적 성질로는 소수성, 용해성, 용출율, 확산 계수, 및 조직 친화성이 있다. 내부 코어(26)가 더이상 활성 약제를 함유하지 않으면, 외과의는 용이하게 장치(10)를 제거할 수 있다. 또한, "사전 형성된" 터널로 인해 낡은 장치(10)를 새로운 장치(10)로 교체하기가 쉽다.

도 3 내지 도 6b는 본 발명의 한 바람직한 구현예에 따른 안과용 약물 전달 장치(50)를 개략적으로 예시한다. 장치(50)는 약제학적 활성 약제를 안구에 국소 전달시킬 필요가 있는 임의의 경우에 사용될 수 있다. 장치(50)는 특히 활성 약제를 안구의 후방부에 국소 전달시키는데 특히 유용하다. 장치(50)의 바람직한 용도는 ARMD, 맥락막 혈관신생(CNV), 망막병증, 망막염, 포도막염, 황반 부종, 및 녹내장을 치료하기 위해 황반에 근접한 망막에 약제학적 활성 약제를 전달시키는 것이다. 물론, 장치(50)는 필요에 따라, 약제학적 활성 약제를 안구 이외의 신체 조직으로 국소 전달시키는데 사용될 수도 있다.

도 3을 참조하면, 사람의 안구(52)가 개략적으로 예시되어 있다. 안구(52)에는 각막(54), 수정체(56), 공막(58), 맥락막(60), 망막(62) 및 시신경(64)이 있다. 안구(52)의 전방부(66)는 일반적으로 라인(67) 전방의 안구(52) 부분을 포함한다. 안구(52)의 후방부는 일반적으로 라인(67) 후방의 안구(52) 부분을 포함한다. 망막(62)은 편평부(70)에 근접한 곳에서 원주 형태로 맥락막(60)에 물리적으로 부착되어 있다. 망막(62)에는 시신경 유두에 대해 약간 옆으로 위치한 황반(72)이 있다. 안과 분야에서 잘 알려져 있는 바와 같이, 황반(72)은 주로 망막 주체로 이루어져 있고 망막(62)에서 최대 시력을 갖는 영역이다. 테논낭 또는 테논막(74)은 공막(58)상에 위치해 있다. 결막(76)은 윤부(77) 후방의 안구의 짧은 영역(구결막)을 덮고 있으며, 위(상부 맹낭(cul-de-sac)) 또는 아래(하부 맹낭)로 접해 각각 상부 안검(78) 및 하부 안검(79)의 내부 영역을 덮는다. 결막(76)은 테논낭(74)의 상부에 위치해 있다. 도 3 및 4에 도시된 바와 같이, 그리고 하기에 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 장치(50)는 대부분의 후방부 질환 또는 질병을 치료하기 위해서 공막(58)의 외부 표면 바로 위, 테논낭(74) 아래에 배치되는 것이 바람직하다. 또한, 사람에서 ARMD의 치료를 위해, 장치(50)는 공막(58)의 외부 표면 바로 위, 테논낭(74) 아래에 배치되고, 장치(50)의 내부 코어가 황반(72)에 근접하게 있는 것이 바람직하다.

도 5, 도 6a, 및 도 6b는 약물 전달 장치(50)를 보다 상세하게 개략적으로 예시한다. 장치(50)는 일반적으로 공막형 표면(82)과 안와형 표면(84)을 갖는 본체(80)를 포함한다. 공막형 표면(82)은 공막(58)과의 직접 접촉을 용이하게 하는 만곡 반경을 갖도록 설계하는 것이 바람직하다. 안와형 표면(84)은 테논낭(74) 아래에 이식을 용이하게 하는 만곡 반경을 갖도록 설계하는 것이 바람직하다. 본체(80)은 둥글린 측부(86 및 88), 근위 말단(90), 및 원위 말단(92)를 갖는 만곡한, 일반적으로 직사각형의 3차원 형태를 갖는 것이 바람직하다. 도 6a의 측부 단면도에서 가장 잘 도시되어 있는 바와 같이, 안와형 표면(84)은 근위 말단(90) 및 원위 말단(92)에 각각 근접하여 점점 가늘어지는 표면(94 및 96)을 가지며, 이는 장치(50)의 테논 하부 이식을 용이하게 하고, 환자의 편안함을 증대시킨다. 본체(80)는 대안적으로 도 2에 도시된 장치(10a)의 형태와 유사한 형태를 가질 수 있다. 또한, 본체(80)는 공막(58)과 접촉하기 위한 만곡한 공막형 표면(82)을 갖는 기타 임의의 형태를 가질 수 있다. 예를 들면, 본체(80)는 일반적으로 원통형, 타원형, 정사각형, 또는 기타 다각형 3차원 형태를 가질 수 있다.

본체(80)는 공막형 표면(82)쪽에 구멍(104)이 있는 웰 또는 공동(102)을 포함한다. 내부 코어(106)는 그 안에 하나 이상의 약제학적 활성 약제가 배치된 통상적인 정제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 내부 코어(106)는 그 안에 하나 이상의 약제학

적 활성 약제가 배치된 통상적인 하이드로겔을 포함할 수 있다. 유지 부재(108)는 구멍(104)에 근접하여 배치되는 것이 바람직하다. 유지 부재(108)는 내부 코어(106)가 웰(102)로부터 떨어지는 것을 방지한다. 내부 코어(106)가 원통형 정제인 경우, 유지 부재(108)는 바람직하게는 정제(106)의 직경 보다 약간 작은 직경을 갖는 구멍(104) 주위에 원주상으로 배치된 연속적인 립 또는 립이다. 대안적으로, 유지 부재(108)는 본체(80)로부터 구멍(104)까지 연장되는 하나 이상의 부재를 포함할 수 있다. 도 6a에 도시되어 있지 않으나, 내부 코어(106)는 대안적으로 하나 이상의 약제학적 활성 약제를 함유하는 혼탁액, 용액, 분말, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 본 구현예에서, 공막형 표면(82)은 구멍(104) 없이 형성되고, 혼탁액, 용액, 분말, 또는 이들의 조합물은 내부 코어(26) 아래의 공막형 표면(82)의 비교적 얇은 부분을 통해 확산된다. 또한, 대안적으로 장치(50)는 웰(102) 또는 내부 코어(106) 없이 형성될 수 있고, 혼탁액, 용액, 분말, 또는 이들의 조합물 형태의 약제학적 활성 약제는 장치(50)의 본체(80) 전체에 분산될 수 있다. 본 구현예에서, 약제학적 활성 약제는 본체(80)를 통해 표적 조직으로 확산된다.

장치(50)의 형태 및 치수는 내부 코어(106)의 약제학적 활성 약제와 공막형 표면 아래의 조직 간의 전달을 최대화한다. 공막형 표면(82)은 공막의 외부 표면과 물리적으로 접촉하는 것이 바람직하다. 도 6a 또는 6b에는 도시되어 있지 않지만, 내부 코어(106)는 표면(106a)이 공막(58)의 외부 표면과 물리적으로 접촉하도록 형성될 수 있다. 대안적으로, 공막형 표면(82)은 공막(58)의 외부 표면에 근접하여 배치될 수 있다. 예를 들면, 장치(50)는 공막(58)의 외부 표면 바로 위의 안구 주위 조직에 또는 공막(58)내의 라멜라내에 배치될 수 있다.

본체(80)는 생적합성, 비-생부식성 재료를 포함하는 것이 바람직하다. 본체(80)는 생적합성, 비-생부식성 중합체 조성물을 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 본체(80)을 이루는 중합체 조성물, 및 본체(80)의 중합체 조성물에 사용하기에 적합한 중합체는 장치(10)의 본체(12)에 대해 전술한 임의의 조성물 및 중합체일 수 있다. 본체(80)는 실리콘을 포함하는 중합체 조성물로 제조되는 것이 가장 바람직하다. 본체(80)는 내부 코어(106)의 약제학적 활성 약제에 불투과성인 것이 바람직하다. 본체(80)가 일반적으로 탄성 중합체 조성물로 제조되는 경우, 웰(102)의 직경은 내부 코어(106)의 직경 보다 약간 작을 수 있다. 이러한 마찰적 끼워맞춤은 웰(102)내에 내부 코어(106)을 고정시킨다. 본 구현예에서, 본체(80)는 필요에 따라 유지 부재(108) 없이 형성될 수 있다.

내부 코어(106)는 국소 전달에 적합한 안과적으로 허용되는 임의의 약제학적 활성 약제를 포함할 수 있다. 약제학적 활성 약제의 예로는 장치(10)의 내부 코어(26)에 대해 상기 기재된 약제학적 활성 약제가 포함된다. 내부 코어(106)는 활성 약제의 안정성, 용해성, 침투성 또는 기타 성질을 증진시키기 위해 통상적인 비활성 부형제를 포함할 수도 있다.

내부 코어(106)가 정제인 경우, 충전제 및 활택제와 같은 타정에 필수적인 통상의 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 정제는 통상적인 타정 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 약제학적 활성 약제는 정제 전체에 고르게 분포되는 것이 바람직하다. 통상적인 정제 외에, 내부 코어(106)는 조절된 속도로 생부식되어 약제학적 활성 약제를 방출하는 특수한 정제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 이러한 생부식성은 가수분해 또는 효소적 분해에 의해 일어날 수 있다. 내부 코어(106)가 하이드로겔인 경우, 하이드로겔은 조절된 속도로 생부식되어 약제학적 활성 약제를 방출할 수 있다. 대안적으로, 하이드로겔은 비-생부식성이지만 약제학적 활성 약제를 확산시킬 수 있다.

장치(50)는 사출 성형, 압출 성형, 이송 성형, 및 압축 성형을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상적인 중합체 가공 방법에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 장치(50)는 장치(10)에 대해 전술한 바와 같이 통상적인 사출 성형 기술을 사용하여 형성될 수 있다.

장치(50)는 외래에서 수행될 수 있는 간단한 수술 절차를 사용하여 테논낭(74) 아래의 공막(58)의 외부 표면 바로 위에 외과 수술로 위치시키는 것이 바람직하다. 외과의는 먼저 안구(52)의 사분역 중의 하나에서 윤부결막절개를 수행한다. 바람직하게는, 외과의는 안구(52)의 윤부(77)의 약 3mm 후방의 관자아래 사분역에서 윤부결막절개를 수행한다. 일단 상기 절개가 이루어지면, 외과의는 공막(58)으로부터 테논낭(74)을 분리하여 전방-후방 터널을 형성하기 위해 블런트 절개를 수행한다. 일단 터널이 형성되면, 외과의는 공막형 표면(82)이 공막(58)과 접하고 원위 말단(92)이 외과의로부터 멀리 떨어지도록 접개를 사용하여 장치(50)를 지지시킨다. 그 후, 외과의는 장치(50)의 내부 코어(106)를 일반적으로 망막(62)의 목적하는 부분 위에 위치시키기 위하여 일반적으로 원운동으로 장치(50)를 터널에 도입한다. 그 후, 외과의는 테논낭(74)과 결막(76)을 공막(58)에 봉합시킴으로써 윤부결막절개를 봉한다. 봉한 후에, 외과의는 외과 상처 위에 항생제 연고대를 놓는다. 대안적으로, 외과의는 터널의 봉합 전에 장치(50)를 목적하는 위치에 지지시키기 위해 장치(50)의 근위 말단(90)을 공막(58)에 봉합시킬 수 있다.

사람 눈의 ARMD의 경우, 외과의는 상기 기술을 사용하여 장치(50)의 내부 코어(106)를 안구(52)의 관자아래 사분역에서 2가지 바람직한 위치중 하나로 위치시킬 수 있다. 한 바람직한 위치는 공막(58)의 외부 표면상, 테논낭(74) 아래이고, 내부 코어(106)가 황반(72)에 근접해 있으나, 황반(72)의 바로 위는 아니다. 외과의는 외직근에 일반적으로 평행한 방향으로 하

사근 아래에서 장치(50)의 원위 말단(92)을 이동시킴으로써 장치(50)의 내부 코어(106)를 상기 위치에 위치시킬 수 있다. 두 번째 바람직한 위치는 공막(58)의 외부 표면 바로 위, 테논낭(74) 아래이고, 내부 코어(106)는 황반(72) 바로 위에 위치한다. 외과의는 일반적으로 외직근 및 하직근 사이와 하사근 아래의 통로를 따라 황반(72)을 향해 장치(50)의 원위 말단(92)을 이동시킴으로써 장치(50)의 내부 코어(106)를 상기 위치로 위치시킬 수 있다. ARMD의 경우, 내부 코어(106)의 약제학적 활성 약제는 바람직하게는 미국 특허 제 5,679,666호 및 제 5,770,592호에 기재된 혈관형성 억제 스테로이드중 하나이다.

공막형 표면(82), 웰(102), 구멍(104), 및 유지 부재(108)의 형태를 포함하여, 장치(50)의 본체(80)의 물리적 형태는 약제학적 유효량의 약제학적 활성 약제를 내부 코어(106)으로부터 공막(58), 맥락막(60)을 통해 망막(62)으로 일방 전달시키는 것을 용이하게 한다. 특히, 내부 코어(106)와 공막(58) 사이의 중합체층 또는 막의 부재는 망막으로 활성 약제의 전달을 크게 증대시키고 간단하게 한다.

장치(50)는 사용되는 약제학적 활성 약제의 특정 물리화학적 성질에 따라, 약제학적 유효량의 약제학적 활성 약제를 망막(62)으로 수년간 전달시키기 위해 사용될 수 있다. 중요한 물리화학적 성질로는 소수성, 용해성, 용출율, 확산 계수, 및 조직 친화성이 포함된다. 내부 코어(106)가 더 이상 활성 약제를 함유하지 않게 된 후에는, 외과의가 용이하게 장치(50)를 제거할 수 있다. 또한, "사전 형성된" 터널은 낡은 장치(50)를 새로운 장치(50)으로 교체하는 것을 용이하게 한다.

하기 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예 및 수술 절차를 사용한 토끼 망막으로의 효과적인 약물 전달을 예시하지만, 제한적인 것은 아니다.

실시예

안구(52)의 공막(58)상에 장치(50)를 이식하는 것에 관하여 상기 설명된 것과 유사한 절차를 사용하여, 일반적으로 20마리 뉴질랜드 화이트 토끼의 우측 안구의 외직근의 하부 경계를 따라 장치(50)를 공막의 외부 표면 위, 테논낭 아래에 외과적으로 이식하였다. 하기 치수를 갖는 장치(50)를 도 5 내지 도 6b에 도시된 바와 같이 제작하였다. 본체(80)는 길이(110)가 약 15mm, 폭(112)이 약 7.0mm, 최대 두께(114)가 약 1.8mm였다. 유지 부재(108)는 두께(116)가 약 0.15mm였다. 공막형 표면(82)은 만곡 반경이 약 8.5mm이고 호의 길이가 약 18mm였다. 내부 코어(106)는 직경이 약 5.0mm이고 두께가 약 1.5mm인 원통형 정제였다. 구멍(104)은 직경이 약 3.8mm였다. 웰(102)는 직경이 약 4.4mm였다. 정제(106)에 사용된 약제학적 활성 약제는 스테라로이드, 인코포레이티드(Steraloid, Inc, Wilton, New Hampshire)가 시판하는 혈관형성 억제 스테로이드인 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온이었고, 이는 미국 특허 제 5,770,592호 및 제 5,679,666호에 보다 상세히 개시되어 있다. 정제(106)의 조성은 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온 99.75 중량% 및 마그네슘 스테아레이트 0.25중량%로 구성되었다.

이식후 1주째에, 4마리의 토끼를 안락사시키고 우측 안구를 적출하였다. 장치(50)를 안구로부터 제거하고, 정제(106)의 위치를 공막에 표시하였다. 각 안구의 전방부 및 유리체를 제거하고 이렇게 하여 형성된 안구 배상(eye-cup)을 역위시킨 후에, 공막상의 정제(106)의 위치와 동심이고 그 아래에 있는 10mm 직경의 망막 조직 원형대(circular zone)를 채취하였다("표적 부위"). 또한 10mm 직경의 망막 조직 원형대를 표적 조직으로부터 멀리 떨어져 있고 시신경의 다른 측면상에 위치한 제 2 부위로부터 채취하였다. 추가로, 10mm 직경의 망막 조직 원형대를 제 2 부위와 표적 부위 사이에 위치한 제 3 부위로부터 채취하였다. 또한, 유사한 10mm 직경의 맥락막 조직 원형대를 표적 부위, 제 2 부위, 및 제 3 부위에서 채취하였다. 이러한 모든 조직을 별도로 균질화시키고, 이를 각 조직중의 혈관형성 억제 스테로이드의 농도를 고성능 액체 크로마토그래피와 질량 분광측정 분석(LC-MS/MS)을 사용하여 안구 약물동력학 연구에 의해 측정하였다. 이 절차를 이식 후 3, 6, 9, 및 12주째에 반복하였다.

도 7은 표적 부위의 망막 및 맥락막중의 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온의 평균 농도를 시간의 함수로서 나타낸다. 각 데이터 지점 주위의 "오차 막대(error bar)"는 표준 편차를 나타낸다. 도 7에 도시된 바와 같이, 장치(50)는 약제학적으로 유효한 일반적으로 일정량의 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온을 표적 부위의 망막 및 맥락막에 12주 이하의 기간 동안 전달시켰다. 대조적으로, 제 2 및 제 3 부위의 망막 및 맥락막중의 4,9(11)-프레그나디엔-17a,21-디올-3,20-디온의 수준은 0 또는 거의 0이었다. 따라서, 장치(50)는 또한 표적 부위의 망막 및 맥락막에 국소 용량의 혈관형성 억제 스테로이드를 전달하였다.

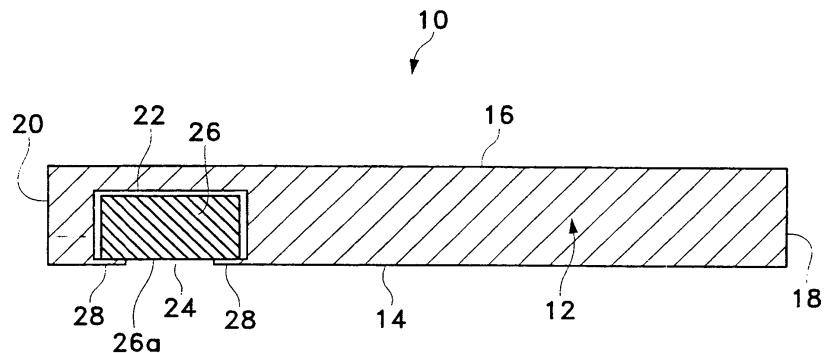
상기로부터, 본 발명은 다양한 약제학적 활성 약제를 임의의 신체 조직으로 안전하고, 유효하며 조절된 속도로 국소 전달시키기 위한 개선된 장치 및 방법을 제공함을 알 수 있다. 이러한 장치를 이식하는 수술 절차는 안전하고, 간단하며 신속하고 외래에서 수행될 수 있다. 이러한 장치는 제조하기 용이하고 경제적이다. 또한, 매우 다양한 약제학적 활성 약제를 전달

시킬 수 있기 때문에, 이러한 장치는 환자 또는 동물 피검자에서 특정 신체 상태를 일으키는 다양한 약제를 전달하기 위한 임상 연구에 유용하다. 안과 약물 전달의 특정 분야에서, 이러한 장치는 ARMD, CNV, 망막병증, 망막염, 포도막염, 황반부종 및 녹내장을 제거하기 위하여 약제학적 활성 약제를 안구의 후방부에 국소 전달하는데 특히 유용하다.

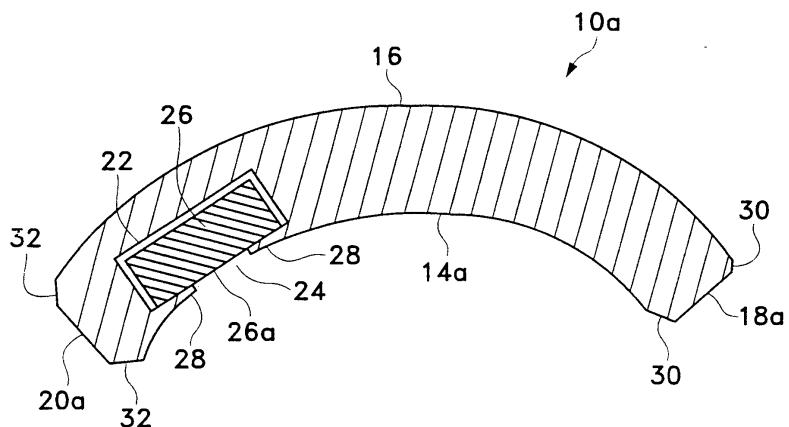
본 발명의 작용 및 구성은 상기 설명으로 명백한 것으로 생각된다. 상기 도시 또는 설명된 장치 및 방법이 바람직한 것으로 기술되었지만, 다양한 변화 및 변형이 하기 청구의 범위에 정의된 발명의 사상 및 범위에서 일탈하지 않고 이루어질 수 있다.

도면

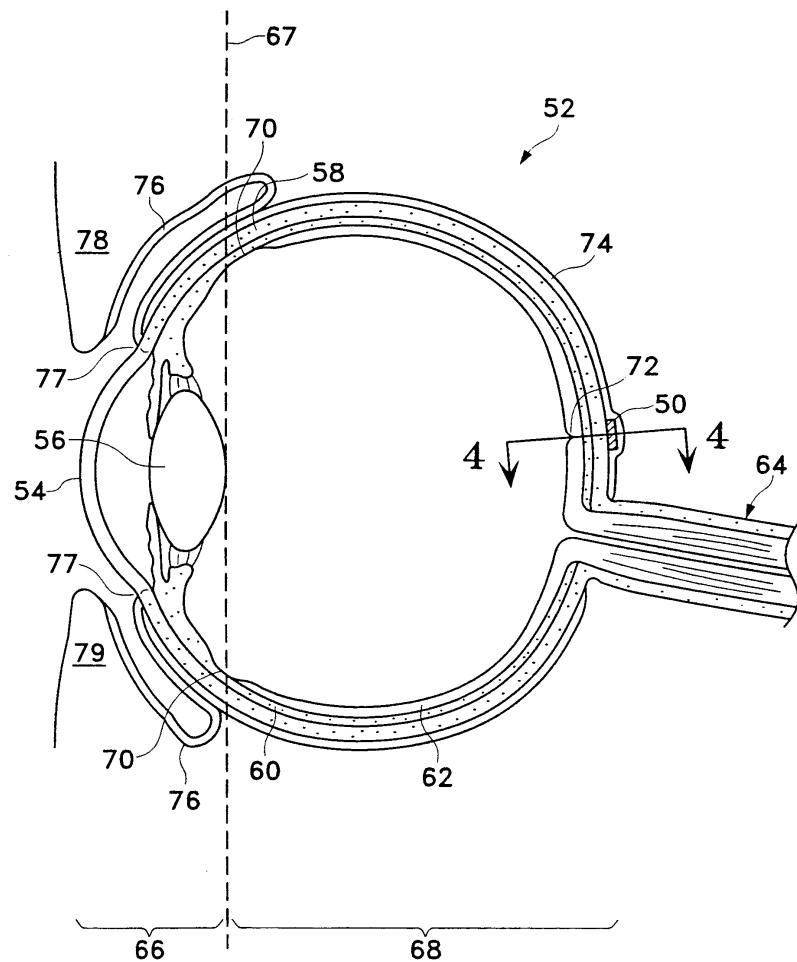
도면1



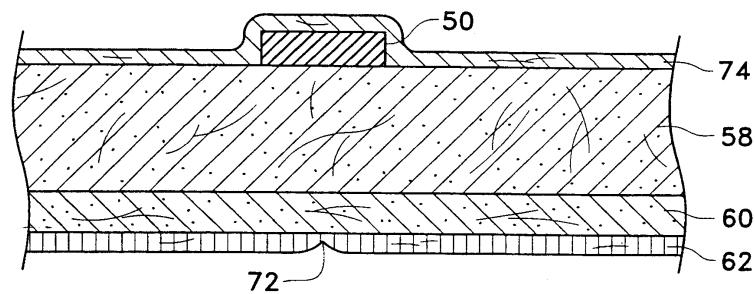
도면2



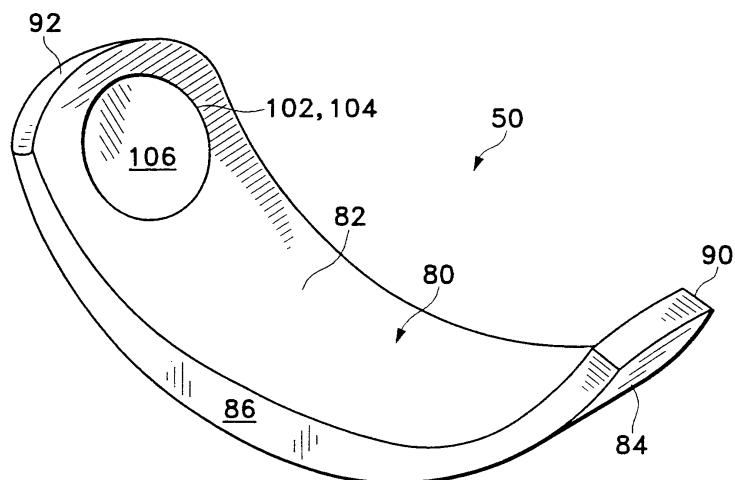
도면3



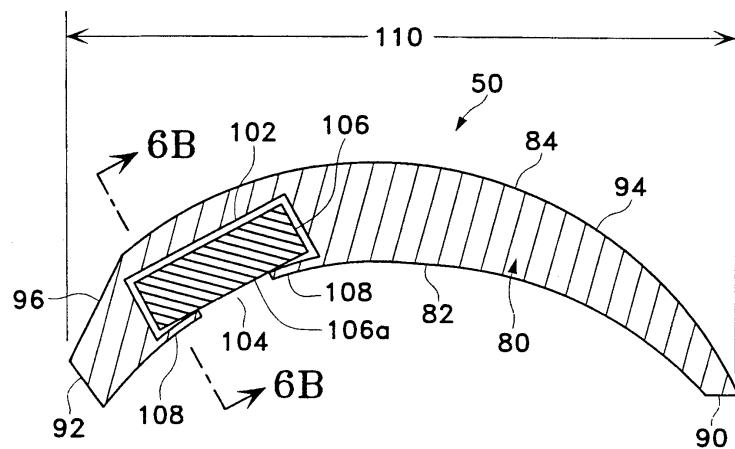
도면4



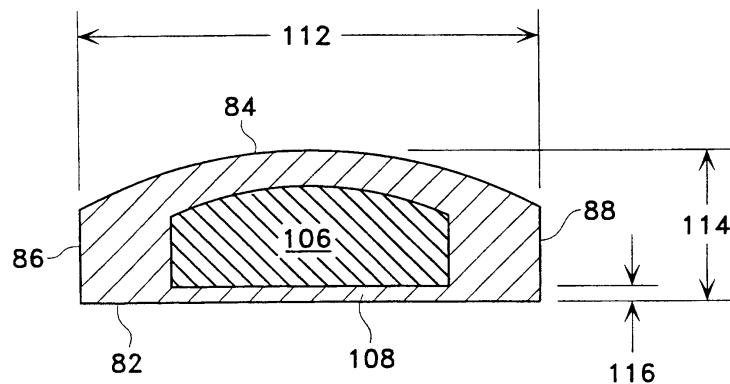
도면5



도면6a



도면6b



도면7

