



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0098870
(43) 공개일자 2009년09월17일

(51) Int. Cl.

A61M 35/00 (2006.01) A61F 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7014324

(22) 출원일자 2007년11월08일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년07월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/084009

(87) 국제공개번호 WO 2008/076544

국제공개일자 2008년06월26일

(30) 우선권주장

60/858,143 2006년12월18일 미국(US)

(71) 출원인

알콘 리서치, 리미티드

미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우: 76134)

(72) 발명자

애스가리안 바흐람

미국 텍사스주 76016 알링턴 레이크 포웰 7009

초환 매수드 에이.

미국 텍사스 76016 알링턴 레이크 태호 드라이브 3521

(74) 대리인

이운선, 최규팔

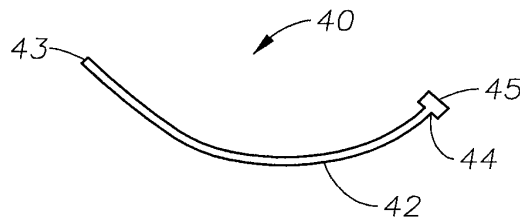
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 안과 약물 전달 장치 및 방법

(57) 요약

근단 (45) 및 원단 (43)을 갖는 몸체 (42)를 포함하는 약물-전달 장치 (40)가 개시되며, 여기에서 상기 몸체는 스티렌 엘라스토머 매트릭스 및 상기 매트릭스와 접촉하는 약물을 포함한다. 또한, 대상의 눈과 근단 및 원단을 갖는 몸체를 포함하는 안과 약물 전달 장치를 접촉시키는 것을 포함하는, 대상에서 안 질환의 치료 또는 예방 방법도 개시되며, 여기에서 상기 몸체는 스티렌 엘라스토머 매트릭스 및 상기 매트릭스와 접촉하는 약물을 포함하고, 장치로부터 약물의 방출은 장치와 대상의 눈을 접촉시킨 후 시간이 지남에 따라 발생한다.

대표도 - 도5



특허청구의 범위

청구항 1

스티렌 엘라스토머 매트릭스를 포함하며, 대상의 눈 부근에서 대상에 삽입되도록 구성된 몸체; 및 상기 매트릭스와 접촉하는 약물을 포함하는 안과 약물-전달 장치.

청구항 2

제 1항에 있어서, 몸체가 선형 부분을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 3

제 1항에 있어서, 몸체가 비선형인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 4

제 1항에 있어서, 몸체가 플랜지-형상의 근단 (proximal end)을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 5

제 4항에 있어서, 플랜지-형상의 근단이 눈에 장치를 봉합하기 위한 하나 이상의 홈을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 6

제 1항에 있어서, 몸체의 길이가 약 5 mm 내지 약 40 mm인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 7

제 5항에 있어서, 몸체의 길이가 약 10 mm 내지 약 30 mm인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 8

제 6항에 있어서, 몸체의 직경이 약 0.1 mm 내지 약 5 mm인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 9

제 1항에 있어서, 스티렌 엘라스토머 매트릭스가 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 (SIS), 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SBS), 스티렌-이소프렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SIBS), 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체 (SEBS) 및 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 블록 공중합체 (SEPS)로 구성된 군에서 선택된 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 10

제 9항에 있어서, 스티렌 엘라스토머 매트릭스가 SIBS인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 11

제 1항에 있어서, 약물이 항-혈관형성제, 항-녹내장제, 항-감염제, 비스테로이드성 항-염증제, 성장 인자, 면역억제제 및 항-알러지제로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 12

제 11항에 있어서, 활성제가 항-혈관형성제인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 13

제 12항에 있어서, 항-혈관형성제가 아네코르타브 아세테이트, 4,9(11)-프레그나디엔-17 α .,21-디올-3,20 디온, 베마시주마브, 라니비주마브, 페갑타니브, 또는 수용체 티로신 키나아제 억제제 (RTKi)인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 14

스티렌 엘라스토머 매트릭스를 포함하며, 대상의 눈 부근에서 대상에 삽입되도록 구성된 몸체; 및

상기 매트릭스와 접촉하는 약물을 포함하는 안과 약물 전달 장치를 대상의 눈과 접촉시키는 것을 포함하며, 약물이 접촉 후에 시간이 지남에 따라 장치로부터 방출되는, 대상에서 안 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 스티렌 엘라스토머 매트릭스가 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 (SIS), 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SBS), 스티렌-이소프렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SIBS), 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체 (SEBS) 및 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 블록 공중합체 (SEPS)로 구성된 군에서 선택된 공중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 14항에 있어서, 대상이 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 14항에 있어서, 안 질환이 연령-관련 황반 변성, 당뇨 망막병증, 만성 녹내장, 망막 박리, 낮적혈구망막병증, 망막 혈관신생, 망막하 혈관신생; 홍채신생혈관, 망막염, 맥락막염, 후포도막염, 신생물, 망막모세포종, 가성신경교종, 혈관신생 녹내장; 유리체절제술 및 수정체절제술 병행 후 유발된 혈관신생, 혈관 질환, 망막 허혈, 맥락막 혈관 부족, 맥락막 혈전증, 시신경의 혈관신생, 당뇨성 황반 부종, 낭포 황반 부종, 황반 부종, 망막 색소변성, 망막 정맥 폐쇄, 증식 유리체망막병증, 혈관 무늬병증, 망막 동맥 폐쇄 및 안구 손상에 기인한 혈관신생으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 14항에 있어서, 접착이 대상의 결막하 및 테논하 위치에 장치를 이식하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 14항에 있어서, 질환이 연령-관련 황반 변성인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제 14항에 있어서, 약물이 아네코르타브 아세테이트, 4,9(11)-프레그나디엔-17 α .,21-디올-3,20 디온, 베바시주마브, 라니비주마브 또는 폐갑타니브인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

- <1> 본 발명은 일반적으로 치료제의 전달을 위한 이식형 약물-전달 장치 및 방법의 분야에 관한 것이다. 본 발명의 특정 약물-전달 장치는 스티렌-계 열가소성 엘라스토머 중합체를 포함하는 물질로 구성된 안과 약물 전달 장치이다. 본 발명의 다른 특정 면은 눈의 후안부 질환, 이를 테면 연령-관련 황반 변성에 기인한 맥락막 혈관신생의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 눈으로의 약물 전달법은 임상에게 많은 도전 과제를 제시한다. 안 질환 치료용 약물의 전신 투여는 망막 색소 상피 세포 및 혈관 내피 세포의 치밀 이음부(tights junction)에 의해 만들어지는 혈액 안구 장벽 때문에, 질환 부위에서 약물의 제한된 생체이용률을 유발한다. 약물의 전신 투여량 증가가 눈에서 생체이용률을 증가시킬 수 있을지라도, 전신 독성의 관련 위험이 있어, 전신 약물의 이용을 제한한다.
- <3> 약물의 눈으로의 국소 전달은 각막 및 공막의 존재 때문에, 눈으로의 약물 흡수가 제한된다. 또한, 눈깜빡임 기작은 국소 적용된 약물의 상당 부분이 제거되게 하여, 흡수를 제한한다. 약물의 후안부로의 전달이 일부 발

생할 수 있지만, 이는 종종 치료 필요량 이하이다.

<4> 약물의 유리체내 주사는 약물의 후안부로 효율적인 전달을 유발할 수 있다. 그러나, 렌즈의 손상 및 눈 내의 감염을 포함하는 합병증의 위험을 수반하는 반복 주사가 종종 필요할 수 있다.

<5> 치료제의 눈으로의 전달을 위해 설계된 다양한 약물 전달 장치가 기술되었다. 예를 들어, 미국 특허 공보 제 20040219181호는 저장소 내에 약물 코어를 포함하는 약물의 특정 안내 전달용 장치를 기술하였다. 미국 특허 공보 제 20040133155호는 약물이 보충될 수 있는 관내강을 포함하는 비선형 몸체 부분을 포함하는 안내 이식용 장치를 기술하였다. 이러한 장치가 후안부에 대한 제제의 생체이용률을 개선시키는지 아닌지는 명확하지 않다. 열가소성 스티렌 엘라스토머는 스티렌의 공중합체 계의 물질이다. 이러한 물질은 압감성 경피 전달 시스템 (예를 들어, 미국 특허 공보 제 20040219198호) 및 파클리탁셀-용리 스텐트 (Boston Scientific에 의한 TAXUS® Express2™)의 제조에 사용되었으나, 안과 약물 전달 장치로 기술되지는 않았다.

발명의 상세한 설명

<6> 발명의 요약

<7> 본 발명은 활성제의 대상의 부위로의 방출 제어를 위해 제공되는 스티렌-계 열가소성 엘라스토머 중합체 및 활성제로 구성된 약물 전달 장치를 제공한다. 본 발명의 약물 전달 장치는 산 및 알코올과 같은 생체-부식 부산물로부터의 독성 또는 염증 효과 없이, 더 긴 기간에 걸쳐 약물 방출을 제공함으로써, 생체부식성 장치보다 이점이 있다. 일반적으로, 본 발명의 장치는 매우 경제적이며 순수한 형태로 입수할 수 있는 상업적으로 입수가 가능한 물질을 사용하여 용이하게 제조될 수 있다. 또한, 스티렌-계 열가소성 엘라스토머 중합체는 의료 장치로 사용하기에 안전하며 허용가능한 것으로 알려져 있다.

<8> 본 발명의 일 구체예는 대상의 부위로의 활성제, 이를 테면 약물 전달에 적용될 수 있는 의료 장치에 관한 것이다. 예를 들어, 특정 구체예에서 의료 장치는 대상의 눈 부근에서 대상에 삽입되도록 구성된 몸체를 포함하며, 상기 몸체는 스티렌 엘라스토머 매트릭스 및 이 매트릭스와 접촉하는 약물을 포함한다. 눈의 임의의 부분으로 전달될 수 있으나, 특정 구체예에서 약물은 눈의 후안부에 전달된다. 눈의 "후안부"는 망막, 맥락막, 망막 색소 상피 및 유리체를 포함하는 것으로 정의된다.

<9> "스티렌 엘라스토머 매트릭스"는 스티렌을 도입한 공중합체 매트릭스이다. 용어 "매트릭스"는 본 발명의 중합체의 물리적 구조를 말하며, 하기에서 더욱 자세히 기술할 것이다. 스티렌 엘라스토머 매트릭스는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 (SIS), 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SBS), 스티렌-이소프렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SIBS), 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체 (SEBS) 및 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 블록 공중합체 (SEPS)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 공중합체를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 스티렌 엘라스토머 매트릭스는 SEBS이다. 특정 구체예에서, 약물 또는 활성제가 의료 장치의 제조 도중 중합체 매트릭스에 도입된다.

<10> 활성제는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 활성제일 수 있다. 예를 들어, 활성제는 항-혈관형성제, 항-녹내장제, 항-감염제, 항-염증제, 성장 인자, 면역억제제 및 항-알리지제로 구성된 군에서 선택된 약물일 수 있다. 특정 구체예에서, 활성제는 어떠한 원인의 맥락막, 망막하 또는 망막 혈관신생의 치료에 적용될 수 있는 항-혈관형성제이다. 예를 들어, 항-혈관형성제는 아네코르타브 아세테이트, 4,9(11)-프로그나디엔-17a, 21-디올-3,20 디온, 베바시주마브, 라니비주마브, 페갑타니브, 또는 수용체 티로신 키나아제 억제제 (RTKi)일 수 있다. 항-혈관형성제는 연령-관련 황반 변성과 관련된 맥락막 혈관신생과 같은 혈관신생의 치료에 적용될 수 있는 치료제이다.

<11> 본 발명은 또한 일반적으로 대상의 원하는 위치에 대상에 삽입되도록 형성된 몸체를 포함하는 약물 전달 장치와 대상을 접촉시키는 것을 포함하는, 대상에서 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이며, 상기 몸체는 스티렌 엘라스토머 매트릭스 및 이 매트릭스와 접촉하는 약물을 포함하고, 여기에서 약물은 접촉 후에 시간이 지남에 따라 장치로부터 방출된다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 대상의 눈과 눈 부근에서 대상에 삽입되도록 구성된 몸체를 포함하는 안과 약물 전달 장치를 접촉시키는 것을 포함하는, 대상에서 안 질환의 치료 또는 예방 방법이며, 상기 몸체는 스티렌 엘라스토머 매트릭스 및 이 매트릭스와 접촉하는 약물을 포함하며, 여기에서 상기 약물은 접촉 후에 시간이 지남에 따라 장치로부터 방출된다.

<12> 스티렌 엘라스토머 매트릭스는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 스티렌 엘라스토머 매트릭스일 수 있다. 예를 들어, 스티렌 엘라스토머 매트릭스는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 (SIS), 스티렌-부타디엔-스티

렌 블록 공중합체 (SBS), 스티렌-이소프렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체 (SIBS), 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체 (SEBS) 및 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 블록 공중합체 (SEPS)로 구성된 군에서 선택된 공중합체로 구성될 수 있다. 특정 구체예에서, 스티렌 엘라스토머 매트릭스는 SIBS이다.

<13> 용어 "대상"은 인간 또는 비-인간, 이를 테면 영장류, 포유동물 및 척추동물을 말한다. 특정 구체예에서, 대상은 인간이다. 치료되거나 예방될 안 질환은 비-제한적인 예로, 연령-관련 황반 변성, 당뇨 망막병증, 만성 녹내장, 망막 박리, 낮적혈구망막병증, 망막 혈관신생, 망막하 혈관신생; 홍채신생혈관, 망막염, 맥락막염, 후포도막염, 신생물, 망막모세포종, 가성신경교종, 혈관신생 녹내장; 유리체절제술 및 수정체절제술 병행 후 유발된 혈관신생, 혈관 질환, 망막 허혈, 맥락막 혈관 부족, 맥락막 혈전증, 시신경의 혈관신생, 당뇨성 황반 부종, 당뇨성 황반 부종, 망막 색소변성, 망막 정맥 폐쇄, 증식 유리체망막병증, 혈관 무너짐, 망막 동맥 폐쇄 및 안구 손상에 기인한 혈관신생을 포함하는 임의의 안 질환을 포함한다. 특정 구체예에서, 안 질환은 연령-관련 황반 변성이며, 약물은 아네코르타브 아세테이트, 4,9(11)-프로그나디엔-17 α .,21-디올-3,20 디온, 베바시주마브, 라니비주마브 또는 폐갑타니브이다.

<14> 의료 장치를 대상의 눈과 접촉시키는 것은 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 방법에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 안구 장치는 결막하 및 테논-하 위치 내의 공막 근처의 위치에 이식될 수 있다.

<15> 용어 "약" 또는 "대량"은 해당 분야의 숙련된 기술자에 의해 이해되는 바와 "가깝게" 정의되고, 하나의 비제한적인 구체예에서 용어는 10% 이내, 바람직하게는 5% 이내, 더욱 바람직하게는 1% 이내 및 가장 바람직하게는 0.5% 이내인 것으로 정의된다.

<16> 청구 범위 및/또는 상세한 설명에서 용어 "포함하는"과 관련하여 사용되는 단수의 용어는 "하나"를 의미할 수 있으나, 이는 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 이상"의 의미와 일치한다.

<17> 용어 "포함하는" (및 임의의 형태의 "포함하는", 예를 들어, "포함하다"), "갖는" (및 임의의 형태의 "갖는", 예를 들어, "가지다") 또는 "함유하는" (및 임의의 형태의 "함유하는", 예를 들어, "함유하다")는 포괄적이거나 또는 제한이 없고, 부가적인, 기술되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.

<18> 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 기술에서 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 특정 구체예를 나타내고 단지 예시를 위해 제공된 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 정신 및 범위내에서의 변화 및 변형은 해당 분야의 숙련자에게 본 상세한 설명으로부터 명백해질 것으로 생각된다.

실시예

<105> 하기 실시예는 본 발명의 특정 비제한적인 측면을 나타내기 위해 포함된다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내는 실시예에서 개시된 기술이 본 발명의 실행에서 잘 작용한다는 것을 알 수 있다. 그러나, 해당 분야의 숙련자는 본 명세서를 고려하여 개시된 특정 구체예에서 많은 변화가 만들어질 수 있고, 이는 본 발명의 정신 및 범위에서 벗어나지 않으면서 비슷하거나 유사한 결과를 얻을 수 있음을 인식해야 한다.

<106> **실시예 1**

<107> **의료 장치의 처리**

<108> 열가소성 공중합체는 해당 분야의 숙련자에 알려진 표준 처리 기술에 의하여 처리될 수 있다. 이러한 기술의 예는 사출 성형, 취입 성형, 스피닝 (spinning), 진공 성형, 튜브로의 압출, 막대로의 압출, 섬유로의 압출 및/또는 시트로의 압출을 포함한다. 장치는 중합체가 용매 중에 용해된 다음, 또한 용매 중에 가용성이라고 가정되는 약물이 첨가되고 용매 제거에 의하여 원하는 기하학으로 구조되는 용매-기초의 기술을 사용하여 만들어질 수 있다. 약물 매트릭스가 장치의 코팅인 용매-기초의 기술이 특히 바람직하다. 본 발명의 장치는 통상의 방법, 이를 테면 중합체 용융물의 감마선 멸균, 열 멸균 또는 멸균 여과에 의하여 멸균될 수 있다.

<109> 본 발명의 의료 장치 방법은 과도한 실험 없이 본 발명의 관점에서 만들어지고 사용되고 실행될 수 있다. 상기 기술된 의료 장치는 청구 범위 및 이들의 균등물의 범위 내에 있기 위하여, 정확한 개시된 형태 또는 결합된 정확한 개시된 구성으로 제조될 필요는 없다. 대신에, 청구 범위 및 이들의 균등물의 범위를 벗어나지 않고, 이들에 의해 정의된 상기 개시된 특징을 치환, 변형, 첨가 및/또는 재배열하는 것이 가능하다. 예를 들어, 의료 장치 (40)의 플랜지 (45)는 하나 이상의 봉합 홀을 포함하여, 본 발명의 장치 중 하나를 원하는 위치에 고정하게 하기 위한 봉합 장착을 제공하도록 할 수 있다.

<110> 첨부된 청구 범위는 각각 "~하기 위한 수단" 및/또는 "~하기 위한 단계"라는 구문을 사용하여 주어진 청구 범위에 제한이 명시적으로 나타나지 않는 한, 기능+수단 제한을 포함하는 것으로 해석되어서는 안된다.

<111> **참고 문헌**

<112> 하기 참고 문헌은 본 명세서에 설명된 것들에 대해 예시적인 절차 또는 다른 상세사항을 보충하는 정도로, 구체적으로 참고 문헌으로 인용된다.

<113> 미국 특허 제6,413,540호

<114> 미국 특허 제6,416,777호

<115> 미국 특허 제6,995,186호

<116> 미국 특허 공보 제2003/0055102호

<117> 미국 특허 공보 제2004/0133155호

<118> 미국 특허 공보 제2004/0219181호

<119> 미국 특허 공보 제2004/0219198호

<120> 미국 특허 공보 제2005/0158387호

<121> 미국 특허 공보 제2006/0189608호

<122> AHFS 99 Drug Information

<123> Amer. Soc. of Health System, ISBN: 1879907917

<124> Physician's Desk Reference, 54th Ed., ISBN: 1563633302, 2000.

<125> Sipos et al, Biomacromolecules, 6(5):2570-2582, 2005.

도면의 간단한 설명

<19> 하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 발명의 특정한 비제한적인 측면을 추가로 나타내기 위해 포함된다. 본 발명은 하나 이상의 이들 도면을 하기에 제시되는 예시적인 구체예의 상세한 설명과 함께 참조함으로써 더욱 잘 이해될 것이다.

<20> 도 1A, 도 1B는 스티렌 블록 공중합체를 나타낸 것이다. 도 1A - 일반적 구조; 도 1B - 엘라스토머 미드-블록(mid-block)의 유형.

<21> 도 2는 스티렌 블록 공중합체의 형태를 나타낸 것이다.

<22> 도 3은 눈의 횡단면도를 나타낸 것이다.

<23> 도 4는 본 발명의 의료 장치 중 하나의 투시도를 나타낸 것이다.

<24> 도 5는 근단(proximal end)에 플랜지를 갖는 본 발명의 의료 장치 중 하나의 투시도를 나타낸 것이다.

<25> 도 6은 공막 근처의 위치에 도 1의 의료 장치를 장착한 후 이의 장착을 나타내는 눈의 횡단면도이다.

<26> **예시적인 구체예의 설명**

<27> 달리 언급되지 않는 한, 백분율로 나타낸 모든 성분량은 중량/중량 퍼센트 용어 (중량%)이다.

<28> 눈의 후안부 질환은 미국에서 시력 손실의 중요한 원인이다. 눈의 후안부에 영향을 미치는 포유동물 눈의 수많은 시력-위협적인 질병 또는 질환이 존재한다. 눈의 횡단면은 도 1에 도식적으로 나타내었다. 결막 (10), 각막 (11), 홍채 (12), 수정체 (13), 망막/맥락막/망막 색소 상피층 (14), 공막 (15), 테논-하 공간 (16), 시신경 (17) 및 동공 (18)을 나타내었다. 망막, 망막 색소 상피 및 맥락막에 영향을 미칠 수 있는 시력-위협적인 질환은 예를 들어, 안구 혈관신생, 안구 염증 및 망막 변성, 이를 테면 연령-관련 황반 변성을 포함한다. 약물의 후안부로 국부적인 지속적 전달은 이들 질환의 관리에 결정적이다. 치료제를 눈의 후안부로 전달하는 현재의 방법은 혈액 안구 장벽, 지속적 치료 효과의 결여 및 특정 전달 양식이 갖는 부작용의 위험 존재로 제한된다. 약물-전달 장치에 관하여, 현재의 장치는 전달 매트릭스 중합체 또는 분해 산물에 기인한 독성 및/또는 염

증에 의해 제한된다.

- <29> 본 발명은 더 긴 기간에 걸쳐 최소의 독성 또는 염증을 가지고, 지속적 약물 방출을 제공하는 이점을 갖는 생체 의료 장치 및 물질에 의하여 해당 분야의 이러한 결점을 극복한 것이다.
- <30> **A. 스티렌 엘라스토머**
- <31> 본 발명에서 사용되는 스티렌 엘라스토머는 경질의 블록 (스티렌) 및 연질의 블록 (부타디엔, 프로필렌, 부틸렌 및/또는 이의 수소화 산물) 중합체로 구성된 공중합체이다. 도 2A는 본 발명의 스티렌 엘라스토머의 일반적 구조를 나타낸 것이며, 도 2B는 본 발명의 스티렌 엘라스토머에 포함될 수 있는 엘라스토머 미드-블록의 예를 나타낸 것이다. 도 3은 스티렌 블록 공중합체의 매트릭스 형태를 나타낸 것이다.
- <32> 본 발명에서 바람직하게 사용될 수 있는 스티렌 엘라스토머의 예는 SIS (스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체), SBS (스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체), SIBS (스티렌-이소프렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체), SEBS (스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 블록 공중합체) 및 SEPS (스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 블록 공중합체)를 포함한다.
- <33> 스티렌 엘라스토머가 생분해성이 아닐지라도, 이들은 생체적합성 및 생체안정성이며, 장기간 0-차(zero order) 방출을 가지는 것으로 보인다 (Sipos et al., 2005).
- <34> 스티렌 엘라스토머의 변형체 또는 유도체가 본 발명의 방법 및 장치에 유용한 것으로 고려된다. 유도체가 제조될 수 있으며, 이러한 유도체는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 방법에 의해 이들의 요구되는 성질에 대해 분석될 수 있다.
- <35> 특정 면에서, "유도체"는 화학적 변형 이전에 여전히 화합물의 원하는 효과를 보유하는 화학적으로 변형된 화합물을 말한다. 이러한 유도체는 모 분자에서 하나 이상의 화학적 부분의 부가, 제거 또는 치환을 가질 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물 및 구조에 만들어질 수 있는 변형 유형의 비제한적인 예는 저급 알칸, 이를 테면 메틸, 에틸, 프로필, 또는 치환된 저급 알칸, 이를 테면 하이드록시메틸 또는 아미노메틸 그룹; 카복실 그룹 및 카보닐 그룹; 하이드록실; 니트로, 아미노, 아마이드 및 아조 그룹; 설페이트, 설포네이트, 설포노, 설프하이드릴, 설포닐, 설펍시드, 포스페이트, 포스포노, 포스포릴 그룹 및 할리드 치환체의 부가 또는 제거를 포함한다. 부가적 변형은 스티렌 엘라스토머에 할리드 부분의 첨가를 포함한다. 부가적 변형은 원자 프레임워크 중 하나 이상의 원자의 부가 또는 제거를 포함할 수 있다.
- <36> 본 발명에 사용되는 스티렌 엘라스토머는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 방법에 의해 합성될 수 있다. 또한, 스티렌 엘라스토머는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 많은 상업적 공급처 중 하나에서 입수할 수 있다. 이러한 유형의 예시적인 상업적으로 유용한 스티렌 엘라스토머는 크레이톤 (RTM), 칼리플렉스 (RTM; Shell Chemical), 투프프렌 (RTM), 투프텍 (RTM; Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 아론 AR (Aron Chemical Industry Co., Ltd.), 라발론 (RTM; Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.), JSR-TR, JSR-SIS, 다이날론 (Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.) 및 쉼톤 (Kuraray Co., Ltd.)을 포함한다.
- <37> **B. 의료 장치**
- <38> 본 발명의 의료 장치의 구체예는 하나 이상의 스티렌 엘라스토머 및 하나 이상의 활성제를 포함하는 물질로 구성된다.
- <39> 본 발명의 의료 장치 물질은 일반적으로 적어도 50%, 바람직하게 적어도 70% 및 더욱 바람직하게 적어도 80%의 양으로 스티렌 엘라스토머를 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 적어도 85%의 양으로 스티렌 엘라스토머를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 적어도 95%의 양으로 스티렌 엘라스토머를 포함한다. 또다른 구체예에서, 조성물은 적어도 99%의 양으로 스티렌 엘라스토머를 포함한다.
- <40> 활성제는 비제한적으로, 원하는 효과를 발생하기 위하여 사용될 수 있는 임의의 성분, 화합물 또는 소분자를 포함한다. 본 발명의 원하는 효과의 비-제한적인 예는 진단 및 치료적 효과를 포함한다. 예를 들어, 원하는 효과는 질환 또는 증상의 진단, 치료, 완화, 처치 또는 예방을 포함할 수 있다. 또한, 활성제가 대상의 신체 일부 또는 기관의 구조 또는 기능에 영향을 미칠 수 있다. 특정 구체예에서, 활성제는 약물, 이를 테면 소수성 약물이다. 하기 상세한 설명에서 더욱 상세하게 설명될 활성제는 임의의 많은 공급처로부터 상업적으로 얻을 수 있거나, 화학적으로 합성되거나 천연 공급원으로부터 얻을 수 있다.
- <41> 스티렌 엘라스토머는 열가소성이며, 열 용융 겔 상태에서 원하는 형태로 제조될 수 있다. 특정 구체예에서, 환

성제는 중합체 용융물 중에 분산되며, 그 다음, 원하는 형태로 압출된다. 활성제는 스티렌 블록 공중합체의 매트릭스 (도 3 참고) 내에 분산된다. 특정 구체예에서, 활성제는 스티렌 엘라스토머에 비-공유적으로 부착된다. 특정 구체예에서, 형태는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 기존의 안과 약물 전달 장치에 따른다 (예를 들어, 그 전체가 참고로 각각 인용된 미국 특허 제6,413,540호 및 미국 특허 제6,416,777호에 나타난 장치 참고). 추가의 예는 하기에서 더욱 상세히 기술된다.

- <42> 특정 구체예에서, 중합체 및 활성제는 용매, 이를 테면 테트라하이드로푸란, 헥산, 자일렌, 톨루엔 또는 유기 용매, 또는 유기 용매들의 배합물 중에 분산된다. 일부 구체예에서, 용매는 용융 압출 이전에 증발된다.
- <43> 추가의 구체예에서, 활성제는 중합체와 혼합되며, 약물과 중합체의 혼합물은 예비-형성된 장치 골격(scaffold) 위에 코팅된다. 예비형성된 장치 골격은 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 장치 골격일 수 있으며, 본 상세한 설명의 다른 곳에 기술된 예를 포함한다. 예비형성된 장치 골격은 중합체 또는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 다른 성분, 이를 테면 하기 기술되는 추가의 성분으로 만들어질 수 있다. 예비-형성된 장치는 스티렌 엘라스토머로 구성될 수 있거나, 그렇지 않을 수도 있다.
- <44> 부가적 물질, 이를 테면 다른 엘라스토머, 트리글리세리드 오일 또는 형상-기억 물질을 열 용융 겔 상태에 첨가하여, 장치의 원하는 강도/유연성 또는 장치로부터 약물 방출 속도를 최적화시킬 수 있다. 특히, 조성물은 최대 30%의 약제학적으로 허용가능한 오일, 이를 테면 피마자유 또는 오일들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- <45> 예를 들어, 일부 구체예에서, 의료 장치는 하나 이상의 부가적 엘라스토머, 이를 테면 올레핀 엘라스토머를 포함한다. 올레핀 엘라스토머는 에틸렌 및 프로필렌의 공중합체 또는 알파-올레핀 또는 디엔의 3차 코모노머를 추가로 포함하는 공중합체를 포함할 수 있다. 예시적인 상업적으로 입수할 수 있는 이러한 유형의 올레핀 엘라스토머는 밀라스토머, 타프머 (RTM; Mitsui Petrochemical Industries Co., Ltd.), 수미토모 TPE (Sumitomo Chemical Industries Co., Ltd.) 및 터모런 (RTM; Mitsubishi Petrochemical Co., Ltd.)을 포함한다.
- <46> 형상 기억 물질의 예는 형상 기억 폴리우레탄, 교차결합된 트랜스-폴리옥틸렌 러버(rubber), 폴리노르보르넨 중합체, 니티놀, 폴리에틸렌, PMMA, 폴리우레탄, 교차-결합된 폴리에틸렌, 교차-결합된 폴리이소프렌, 폴리사이클로오세텐, 폴리카프로락톤, (올리고)카프로락톤의 공중합체, PLLA, PL/DLA 공중합체, PLLA PGA 공중합체 및 해당 분야의 숙련자에게 잘 알려진 다른 형상 기억 물질을 포함한다.
- <47> 의료 장치의 제조에서 스티렌 엘라스토머의 사용은 완성된 장치가 추가로 원하는 윤곽으로 성형될 수 있는 또 다른 장점을 갖는다. 예를 들어, 테논-하 위치로의 이식을 위한 의료 장치는 예를 들어, 눈을 검사한 후 작동 직전에 재가열되어 원하는 윤곽으로 구부러질 수 있다. 일부 구체예에서, 장치는 열로 멸균되거나, 약물이 감마선 조사에 노출시 안정하다면 감마선 멸균으로 멸균된다.
- <48> 본 의료 장치 중 하나를 도 4에 나타내었다. 의료 장치 (25)는 몸체 (30), 몸체의 근단 (proximal end) (32) 및 몸체의 원단 (distal end) (34)을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 몸체는 한 가닥으로 구성된다. 상기 몸체는 몸체 (30)와 같이 비-선형일 수 있다. 다른 구체예에서, 몸체는 선형이다.
- <49> 도 4에 나타난 구체예에서, 가닥은 고체이다. 특정 다른 구체예는 원하는 위치에 의료 장치 (25)의 장착 또는 하나 이상의 부가적 활성제를 포함하는 조성물의 삽입을 용이하게 하기 위한 가이드 와이어(guide wire)의 통과를 허용하는, 몸체 (30)의 길이를 통하는 채널을 포함한다.
- <50> 장치 (25)의 몸체의 근단 (32) 및 몸체의 원단 (34)은 끝이 가늘어지지 않는다. 다른 구체예에서는, 몸체의 끝이 가늘어진다. 몸체 (30)의 근단 (32) 및 원단 (34)은 둥글거나 블런트(blunt)이다. 일부 구체예에서, 근단 및 원단이 유사하지 않다. 예를 들어, 원단이 더 넓을 수 있으며, 몸체의 분위에 약제 전달을 증가시키기 위하여 평평하게 한 구성을 포함할 수 있다.
- <51> 횡단으로(도시되지 않음), 몸체 (30)는 둥글다. 다른 구체예에서, 몸체는 임의의 횡단 외형, 이를 테면 달걀형 또는 직사각형일 수 있다. 예를 들어 몸체 (30)를 평평하게 하여, 장착 후 장치의 몸체와 밀에 있는 공막이 더 많이 접촉하도록 할 수 있다.
- <52> 장치 (25)의 몸체 (30)은 비선형이거나 곡선형일 수 있다. 다른 구체예에서, 의료 장치의 몸체는 일직선이다. 의료 장치는 제조 후, 이를 테면 외과 의사 삽입 직전 환자를 평가하고 장치를 가열하고 이를 성형하여 수술 시에 원하는 형상 또는 구성으로 구조화될 수 있다.
- <53> 도 5에 나타난 구체예에서, 장치 (40)의 몸체 (42)는 플랜지-형상의 근단 (45)를 포함한다. 일부 구체예에서,

플랜지-형상의 근단은 장착을 적합하게 하기 위하여 이를 안정화시키거나 장치를 붙잡기 위한 핸들로 삼는다. 다른 구체예에서, 몸체의 근단에 부착된 플랜지는 대상에서 특정 위치에 고정하기 위하여 장치를 조직에 봉합하기 위한 하나 이상의 홀을 포함한다. 예를 들어, 의료 장치의 몸체는 장치의 적합한 장착 및/또는 특정 위치에 장치를 고정하기 위한 봉합의 통과를 허용하도록 근단에 플랜지를 포함하는 한 가닥일 수 있다.

<54> 특정 구체예에서, 의료 장치의 몸체의 길이는 약 5 mm 내지 약 40 mm이다. 더욱 특정한 구체예에서, 의료 장치의 몸체의 길이는 약 10 mm 내지 약 30 mm이다. 일부 구체예에서, 장치는 대상에서 이식되기 전에 트리밍(trimmed)되도록 설계된다.

<55> 의료 장치의 몸체의 직경은 약 0.025 mm 내지 약 5 mm일 수 있다. 특정 구체예에서, 의료 장치의 직경은 약 0.025 mm 내지 약 1.5 mm이다.

<56> C. 질환의 치료 또는 예방 방법

<57> 본 발명의 특정 구체예는 대상의 눈과 본 발명의 장치 중 하나를 접촉시키는 것을 포함하는, 대상에서 안 질환과 같은 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이며, 여기에서 약물은 접촉 후에 눈으로부터 방출된다.

<58> 장치와 대상의 눈을 접촉시키는 것은 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 방법에 의한 것일 수 있다.

<59> 도 6은 눈에 의료 장치 (40)을 장착한 후에 의료 장치 (40)의 위치를 나타내는 횡단면도이다. 눈에서 장치 (40)의 접촉 및 장착은 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 방법에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 소 결막관이 결막 (10)에 생성되며, 의료 장치는 상기 관 아래에, 그리고 테논-하 공간 (16)에 삽입되어, 장치 (40)의 원단 (43)이 충분히 뒤쪽인 공막 근처 위치에 놓이게 하여, 특히 질환 부위의 영역에서 망막/맥락막/망막 색소 상피 (14)로 활성제가 충분히 전달되도록 한다. 이러한 결막관은 재흡수성 봉합으로 닫힐 수 있다. 본 발명의 일부 구체예에서, 결막관이 필요하지 않다 (예를 들어, 장치가 결막을 직통하여 적합한 위치로 통과하기에 충분히 작은 직경의 것이다).

<60> 상기 기술된 바와 같이, 본 발명의 의료 장치는 실질적으로 비-생분해성이며 비활성이다. 따라서, 본 발명의 의료 장치는 상당한 기간 (예를 들어, 수일, 수주 또는 수개월) 동안 적소에 남겨질 수 있는 것으로 예상된다. 상기 장치는 해당 분야의 숙련자에 의해 결정된 충분한 기간 후에 제거될 수 있다.

<61> 본 명세서에 기술된 일부 방법에서, 하나 이상의 부가적 장치의 반복적 삽입이 치료 요법의 일부로 수행된다. 장치의 반복적 삽입을 위한 필요를 결정하는 데 있어서 고려할 인자는 질환, 약물 및 장치의 구성을 포함한다.

<62> 일부 구체예에서, 본 명세서에 기술된 방법은 하나 이상의 제2 치료 또는 예방 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 연령-관련 황반 변성에 관하여, 제2 치료 형태, 이를 테면 레이저 광응고로의 치료가 항-혈관형성제인 활성제를 포함하는 본 발명의 의료 장치의 이식에 선행되거나 그 이후에 행해질 수 있다.

<63> D. 활성제

<64> 본 발명의 약물-전달 장치는 스티렌 엘라스토머 매트릭스와 접촉하는 하나 이상의 활성제를 포함한다. 활성제는 원하는 효과를 발생하도록 사용될 수 있는 임의의 성분, 화합물, 또는 소분자를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 원하는 효과의 비제한적인 예는 진단 및 치료 효과를 포함한다. 예를 들어, 원하는 효과는 질환 또는 증상의 진단, 치료, 완화, 처리 또는 예방을 포함할 수 있다. 활성제는 또한, 대상에서 신체 부분 또는 기관의 구조 또는 기능에 영향을 미칠 수 있다.

<65> 특정 구체예에서, 활성제는 소수성 약물이다. 소수성 활성제는 수성 매질에 난용성인 약제를 포함한다 (즉, 수성 조성물로 투여되는 농도에서 매질중에 완전히 용해되지 않음). 따라서, 용도 및 농도에 따라, 활성제는 한 상황에서는 수용성으로, 다른 상황에서는 수불용성으로 간주될 수 있다. 그러나, 해당 분야의 숙련자는 활성제가 본 발명의 문맥에서 소수성 약물일 필요가 없음을 인식할 것이다. 전형적으로, 장치의 약물 함량이 증가함에 따라 약물 방출이 증가한다. 약물 방출은 또한 약물의 소수성에 따라 달라진다.

<66> 1. 안과 약물

<67> 활성제의 바람직한 부류는 안과 약물을 포함한다. 특정 구체예에서, 약물은 후안부의 질병을 치료하는 데 사용된다. 더욱 특정한 구체예에서, 후안부 질병 치료용 약물은 소수성 약물이다. 예를 들어, 약물은 아네코르타브 아세테이트일 수 있다.

<68> 활성제의 바람직한 부류는 안과 약물을 포함한다. 비제한적인 예는 항-녹내장제, 항-혈관생성제; 항-감염제; 항-염증제; 성장 인자; 면역억제제; 및 항-알러지제를 포함한다. 항-녹내장제는 베타-차단제, 예를 들어, 티몰롤, 베타솔롤, 레보베타솔롤 및 카테올롤; 축동제, 예를 들어, 필로카르핀; 탄산탈수효소 억제제, 예를 들어, 브린졸아미드 및 도르졸아미드; 프로스타글란딘, 예를 들어, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 및 라타노프로스트; 세레토네르직 (serotonergics); 무스카린 (muscarinics); 도파민성 작용제; 및 아드레날린성 작용제, 예를 들어, 아프라클로니딘 및 브리모니딘을 포함한다. 항-혈관생성제는 아네코르타브 아세테이트 (RETAANE™, 텍사스주 포트 워스에 소재한 Alcon™ Laboratories, Inc.) 및 수용체 티로신 키나아제 억제제를 포함한다. 항-감염제는 퀴놀론, 예를 들어, 시프로플록사신, 목시플록사신 및 가티플록사신, 및 아미노글리코시드, 예를 들어, 토브라마이신 및 겐타마이신을 포함한다. 항-염증제는 비스테로이드성 및 스테로이드성 항염증제, 예를 들어, 서프로펜, 디클로페낙, 케토롤락, 네파페낙, 리멕솔론 및 테트라하이드로코르티솔을 포함한다. 성장 인자는 EGF를 포함한다. 항-알러지제는 올로파타딘 및 에피나스틴을 포함한다. 안과 약물은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태, 예를 들어, 티몰롤 말레이이트, 브리모니딘 타르트레이트 또는 소듐 디클로페낙으로 존재할 수 있다.

<69> 특정 구체예에서, 약물은 상기 기술된 특정 RTK 억제제 중 임의의 것을 포함하는 수용체 티로신 키나아제 (RTK) 억제제이다. RTK 억제제에 관한 상세한 정보가 알려져 있으며, 예를 들어 본 명세서에 특별히 참고로 인용되는 미국 특허 공보 제20060189608호에서 찾을 수 있다.

<70> 다른 특정 구체예에서, 약물은 프로스타글란딘 또는 프로스타글란딘 유사체이다. 예를 들어, 프로스타글란딘 유사체는 라타노프로스트, 비마토프로스트 또는 트라보프로스트일 수 있다.

<71> 특정 구체예에서, 약물은 스테로이드이다. 예를 들어, 스테로이드는 글루코코르티코이드, 프로게스틴, 미네랄로코르티코이드 또는 코르티코스테로이드일 수 있다. 예시적인 코르티코스테로이드는 코르티손, 하이드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니손, 트리암시놀론, 플루오로메탈론, 텍사메타손, 메드리손, 베타메타손, 로테프레드놀, 플루오시놀론, 플루메타손 또는 모메타손을 포함한다. 스테로이드의 다른 예는 안드로겐, 이를 테면 테스토스테론, 메틸테스토스테론 또는 다나졸을 포함한다. 종종 스테로이드는 에스테르, 아세탈 또는 케탈 프로드럭으로 투여되며, 이중 많은 것은 수-불용성이다. 이들 프로드럭은 또한 본 발명의 문맥에서 스테로이드로 고려된다.

<72> 특정 구체예에서, 약물은 아네코르타브 아세테이트이다. 아네코르타브 아세테이트는 코르티솔 아세테이트의 유사체이며; 이중 스테로이드에 대한 변형은 11β -하이드록실 그룹의 제거 및 21-아세테이트 그룹의 첨가이다. 이러한 변형의 결과로, 아네코르타브 아세테이트는 글루코코르티코이드의 전형적인 항염증 및 면역억제 특성이 결여된다. 아네코르타브 아세테이트는 세포외 프로테아제 발현을 감소시키고 내피 세포 이주를 억제하여 혈관 성장을 억제하는 항-혈관형성제로 작용한다. 이는 연령-관련 황반 변성에 기인한 혈관신생의 치료에 사용된다.

<73> 2. 부가적인 활성제

<74> 안과 약물이 본 발명의 바람직한 활성제이나, 본 발명자들은 다른 활성제가 사용될 수 있는 것으로 생각한다. 하기는 이들 다른 활성제의 비제한적인 예를 포함하고, 이는 일부 이들 활성제가 상기에서 확인된 안과 약물을 총칭하거나 또는 일치할 수 있는 것으로 인식되어야 한다. 이에 대한 이유는 일부 안과 약물이 다른 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있기 때문이다. 또한, 상기에서 확인되지 않은 하기 활성제의 일부가 안과 질환 또는 증상을 치료하는데 사용될 수 있음이 또한 가능하다.

<75> 활성제, 예를 들어, 핵산, 단백질 및 펩티드, 호르몬 및 스테로이드, 화학요법제, NSAID, 백신 성분, 진통제, 항생제, 항우울제 등은 본 발명의 문맥에서 유용한 것으로 고려된다. 사용될 수 있는 핵산의 비제한적인 예는 DNA, cDNA, RNA, iRNA, siRNA, 안티-센스 핵산, 펩티드-핵산, 올리고뉴클레오타이드 또는 안정성을 개선하도록 변형된 핵산 (예: 포스포로티오에이트, 아미노포스포네이트 또는 메틸포스포네이트)을 포함한다.

<76> 본 발명에 사용될 수 있는 단백질 및 펩티드는 인간 성장 호르몬, 소 성장 호르몬, 혈관내피 성장 인자, 섬유모세포 성장 인자, 골 형성 단백질, 중앙 괴사 인자, 적혈구생성인자, 혈소판형성인자, 조직 플라스미노겐 활성화제 및 유도체, 인슐린, 단일클론 항체 (예: 항-인간 표피 성장 인자 수용체 2 (헤르셉틴), 항-CD20 (리투시맵), 항-CD 18, 항혈관내피 성장 인자, 항-IgE, 항-CD 11a) 및 그의 유도체, 단일쇄 항체 파편 (single-chain antibody fragment), 인간 데옥시리보뉴클레아제 I (도마세 알파 (domase alfa), 폴모자임 (Pulmozyme)), 1형 인터페론, 과립구집락자극인자, 황체형성호르몬분비호르몬 억제제 펩티드, 류프롤리드 아세테이트 (leuprolide acetate), 엔도스타틴, 혈관생성억제인자, 돼지 인자 VIII 응고 인자, 인터페론 알파콘-1 및 체장리파아제 (췌

장 효소)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

<77> 사용될 수 있는 호르몬 및 스테로이드의 비-제한적인 예는 노르에틴드론 아세테이트, 에티닐 에스트라디올, 프로게스테론, 에스트로겐, 테스토스테론, 프레드니손 등을 포함한다. 스테로이드의 다른 예는 글루코코르티코이드, 프로게스틴, 미네랄코르티코이드 및 코르티코스테로이드를 포함한다. 예시적인 코르티코스테로이드는 코르티손, 하이드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니손, 트리암시놀론, 플루오로메타손, 텍사메타손, 메드리손, 베타메타손, 로테프레드놀, 플루오시놀론, 플루메타손, 또는 모메타손을 포함한다. 스테로이드의 다른 예는 안드로겐, 예를 들어, 테스토스테론, 메틸테스토스테론 또는 다나졸을 포함한다. 종종 스테로이드는 에스테르, 아세탈 또는 케탈 프로드럭으로 투여되고, 이들중 다수는 수불용성이다. 이들 프로드럭은 또한 본 발명의 문맥에서 스테로이드로 간주된다.

<78> 사용될 수 있는 화학요법제는 탁솔 (파클리탁셀), 빈블라스틴, 시스플라틴, 카보플라틴, 타목시펜 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

<79> NSAID의 비-제한적인 예는 피록시캄, 아스피린, 살살레이트 (아미제식), 디플루니살 (돌로비드), 이부프로펜 (모트린), 케토프로펜 (오루디스), 나부메톤 (렐라펜), 피록시캄 (펠렌), 나프록센 (알레베, 나프로신), 디클로페낙 (볼타렌), 인도메타신 (인도신), 셀린달 (클리노릴), 톨메틴 (톨렉틴), 에토돌락 (로딘), 케톨락 (토라돌), 옥사프로진 (데이프로) 및 셀레콕시브 (셀레브렉스)를 포함한다.

<80> 항생제는 아목시실린, 페니실린, 설파제, 에리트로마이신, 스트렙토마이신, 테트라사이클린, 클라리트로마이신, 토브라마이신, 시프로플록사신, 테르코나졸, 아지트로마이신 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

<81> 부가적인 활성 성분의 비-제한적인 예는 문헌 [Physician's Desk Reference 2000, 54th Edition, ISBN: 1563633302, AHFS 99 Drug Information 및 Amer. Soc. of Health System, ISBN: 1879907917]에서 확인될 수 있고, 이들은 참고로 인용된다.

<82> 본 발명의 일부 구체예에서, 본 발명의 장치는 공막 근처 적용을 위해 설계된다. 다른 구체예에서, 장치는 결막하 위치, 안구주위 위치, 테논하 위치, 유리체내 위치, 안구내 위치 또는 망막하 위치에 장착된다.

<83> E. 치료될 질환

<84> "질환" 또는 "건강 관련 증상"은 대상의 신체 일부, 기관 또는 전신의 임의의 병리학적 상태일 수 있다. 특정 예에서, 증상은 예를 들어, 감염, 유전적 결함 및/또는 환경적 스트레스를 포함하는 임의의 원인의 결과일 수 있다. 원인은 공지이거나, 공지가 아닐 수 있다.

<85> "치료" 및 "치료하는"은 질환 또는 건강-관련 증상의 치료적 혜택을 얻기 위한 목적으로 대상에 치료제를 투여 또는 적용하는 것 또는 대상에 절차 또는 양식을 수행하는 것을 말한다.

<86> 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 혜택" 또는 "치료적으로 유효한"은 대상의 증상의 의료적 치료에 대하여 그의 행복을 촉진 또는 증진시키는 임의의 것을 말한다. 이는 질환의 징후 또는 증후의 빈도 또는 중증도의 감소를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

<87> "예방" 및 "예방하는"은 이들의 통상적이며 명백한 의미에 따라 "이전에 작용하는" 또는 이러한 작용을 의미하도록 사용된다. 특정 질환 또는 건강-관련 증상의 맥락에서, 이러한 용어는 질환 또는 건강-관련 증상의 발병을 차단하기 위한 목적으로, 제제, 약물, 또는 치료법을 대상에 투여 또는 적용하는 것 또는 대상에서 절차 또는 양식을 수행하는 것을 의미한다.

<88> 망막, 망막 색소 상피 (RPE) 및 맥락막의 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는 포유동물의 눈의 시력-위협적인 질병 또는 질환이 많이 있다. 이러한 시력 위협적인 질환은 예를 들어, 안구 혈관신생, 안구 염증 및 망막 변성을 포함한다. 이들 질환 상태의 특정 예는 당뇨 망막병증, 만성 녹내장, 망막 박리, 황반 부종, 낙적혈구망막병증, 연령-관련 황반 변성, 망막 혈관신생, 망막하 혈관신생; 맥락막 혈관신생, 홍채 혈관신생, 염증 질환, 만성 후방 및 전반적(pan) 포도막염, 신생물, 망막모세포종, 가성신경교종, 혈관신생 녹내장; 유리체절제술 및 수정체절제술 병행 후 유발된 혈관신생, 혈관 질환, 망막 허혈, 맥락막 혈관 부족, 맥락막 혈전증, 시신경의 혈관신생, 당뇨병 황반 부종, 당뇨 황반 부종, 황반 부종, 망막 색소변성, 망막 정맥 폐쇄, 증식 유리체망막병증, 혈관 무너짐증 및 망막 동맥 폐쇄 및 눈 또는 안구 손상의 침투에 기인한 혈관신생을 포함한다.

<89> 본 발명의 장치 및 방법은 눈의 다른 부분에 영향을 미치는 질환, 이를 테면 눈마름증, 마이봄선염, 녹내장, 결막염 (예를 들어, 알러지성 결막염, 봄철 결막염, 거대유두결막염, 아토피 각막결막염) 및 홍채염의 치료에 적

용될 수 있는 것으로 고려된다.

<90> 본 발명의 부가적인 구체예에서, 방법은 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 것을 포함한다. 환자는 예를 들어, 환자의 병력에 기초하거나, 또는 임상적 검사에서의 발견에 기초하여 확인될 수 있다.

<91> 본원에 기술된 의료 장치 중 하나를 사용한 치료의 유효성을 증가시키기 위해, 조성물을 특정 질환 또는 증상의 치료에서 유효한 다른 치료법과 결합하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 장치를 사용하는 치료는 예를 들어 수 분 내지 수 주의 간격을 두고 다른 제제 치료에 선행하거나, 이에 뒤따를 수 있다. 두 종류를 서로 약 12 내지 24 시간 및 더욱 바람직하게는 서로 약 6 내지 12 시간 내에 투여할 수 있는 것으로 생각된다. 일부 경우, 치료 기간을 상당히 연장하는 것이 바람직할 수 있고, 여기에서, 각 치료 간에는 수 일 (2, 3, 4, 5, 6 또는 7), 수 주 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 또는 심지어 수 개월 (1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상)이 경과한다.

<92> F. 활성제의 농도

<93> 본 발명의 일 구체예는 대상의 눈과 본 발명의 안과 약물 전달 장치를 접촉시키는 것을 포함하는, 대상의 눈에 영향을 미치는 질환 또는 건강-관련 증상의 치료 또는 예방 방법을 포함하며, 여기에서 상기 장치는 스티렌 엘라스토머 매트릭스 및 상기 매트릭스와 접촉하는 약물로 구성되고, 약물은 장치와 대상의 눈이 접촉한 후에 시간이 지남에 따라 장치로부터 방출된다.

<94> 본 발명의 장치의 제조에서 스티렌 엘라스토머와 배합된 활성제의 농도는 장치 크기, 형상 및 약물의 성질을 포함하는 많은 인자에 따라 달라진다. 이러한 임의의 농도는 본 발명의 장치의 제조에서 고려된다. 본원에 사용된 "활성제의 농도"는 스티렌 엘라스토머 및 임의의 부가의 성분을 포함하는 본 명세서에 기술된 의료 장치의 제조에 사용되는 모든 구성 요소의 중량에 비한 활성제의 중량 백분율을 말한다.

<95> 예를 들어, 본 발명의 장치는 활성 성분을 적어도 약 0.001 중량%로 포함할 것이다. 다른 구체예에서, 활성 성분은 조성물을 약 0.002 중량% 내지 약 50 중량% 및 여기에서 파생될 수 있는 임의의 범위로 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 활성 성분은 조성물의 약 0.5% 내지 약 5%로 포함할 수 있다. 추가의 구체예에서, 활성제의 농도는 약 5% 내지 약 30%이다. 또 다른 추가의 구체예에서, 장치 중에 활성제의 농도는 약 10 중량% 내지 약 20 중량%이다.

<96> "치료적 유효량"은 수령자에서 유익한 결과를 생성하는데 효과적인 양이다. 이러한 양은 공개된 문헌을 참고하거나, 시험관내 시험을 수행하거나, 또는 건강한 실험 동물에서 대사 조사를 수행하여 초기에 결정될 수 있다. 임상적 환경에서 사용하기 전에, 동물 모델, 바람직하게는 치료될 특정 질환의 널리 받아들여지는 동물 모델에서 확정 조사를 수행하는 것이 유익할 수 있다. 특정 구체예에서 사용하기 위한 바람직한 동물 모델은 설치류 모델인데, 이는 사용하기에 경제적이며 특히, 얻어지는 결과가 임상적 값의 예상치로서 널리 받아들여지기 때문에 바람직하다.

<97> 본 발명의 장치에 의한 활성제, 이를 테면 약물의 실제 용량은 물리적 및 생리적 인자, 예를 들어, 체중, 증상의 중증도, 치료될 질환의 유형, 이전 또는 수반하는 치료 개입 (intervention), 환자의 특발증 및 투여 경로에 의해 결정될 수 있다. 투여를 담당하는 시행자는 여하튼, 조성물중에 활성 성분(들)의 농도 및 개별 대상에 대한 적절한 용량(들)을 결정할 것이다.

<98> 상기 장치는 제조 및 보관 조건 하에서 안정할 것이다. 제조 이후 평균은 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 방법에 의한 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서 평균은 감마선 조사에 의한 것이다. 선택된 방법은 일반적으로 다양한 특성, 이를 테면 공중합체 매트릭스에 도입되는 임의의 활성제(들)의 성질에 따라 달라질 것이다.

<99> G. 방출 제어

<100> 본 발명의 특정 구체예에서, 의료 장치는 활성제가 표적 부위에 조절 또는 지속적으로 방출되도록 설계된다. "방출 제어", "지속 방출"이라는 문구 및 유사한 용어 및 문구는 활성제가 적용 또는 주사함에 따라 즉시 분산되기보다는, 전달 장치로부터 시간에 걸쳐 식별가능하게, 제어가능한 속도로 방출되는 경우 발생하는 활성제 전달 방식을 기술한다.

<101> 제어 또는 지속 방출은 수 시간, 수 일, 수 개월 또는 수 년으로 연장될 수 있고, 다수의 인자 함수로서 변화될 수 있다. 예를 들어, 방출 속도는 매트릭스 중의 스티렌 중합체의 종류 및 의료 장치의 구성에 따라 달라질 수

있다.

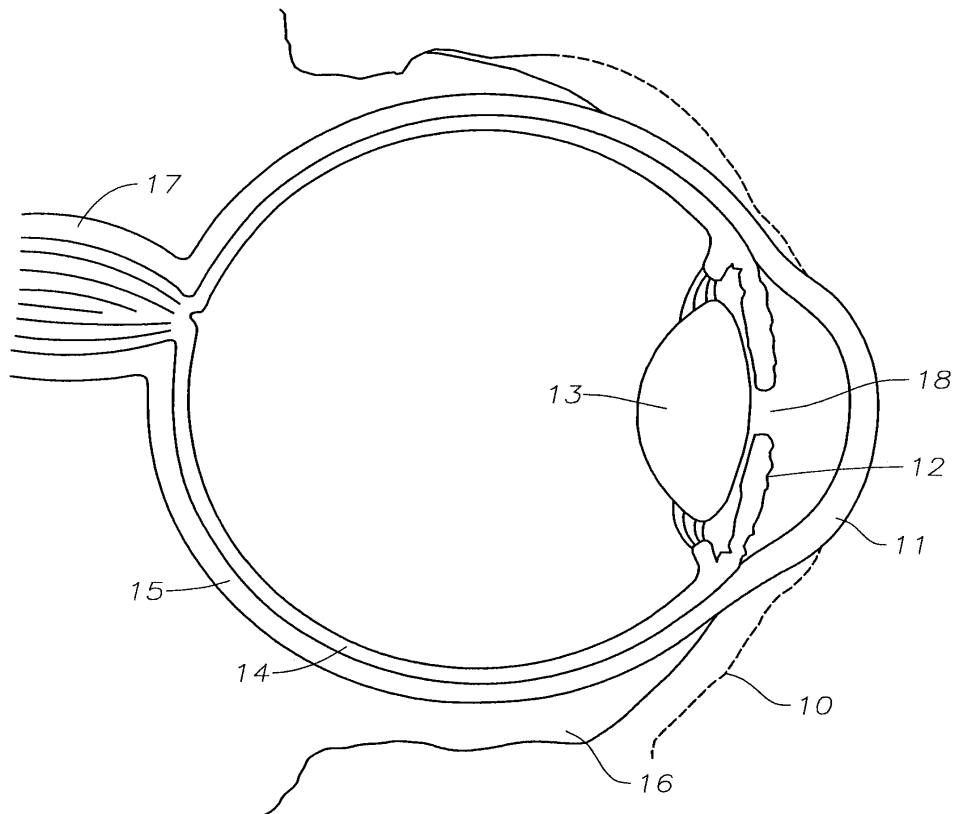
<102> H. 키트

<103> 본 발명의 추가의 구체예에서, 키트가 제공된다. 키트는 비제한적인 측면에서, 삽입/장착에 적합한 컨테이너 및 기구 중의 본 발명의 의료 장치를 포함한다. 키트의 컨테이너는 패키지 또는 구획 (compartment)을 포함할 수 있다. 컨테이너는 그의 표면에 설명 (indicia)을 포함할 수 있다. 설명은 예를 들어, 단어, 문구, 약어, 그림 또는 기호일 수 있다.

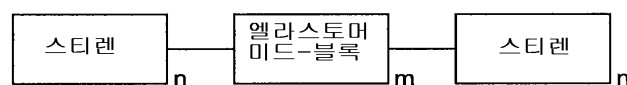
<104> 또한, 키트는 키트 성분을 사용하기 위한 사용설명서를 포함할 수 있다. 사용설명서는 시행될 수 있는 변화를 포함할 수 있다. 사용설명서는 예를 들어, 의료 장치의 장착 및 위치에 관한 정보 및 활성제에 관한 정보를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 키트는 하나 이상의 의료 장치를 포함한다. 추가의 구체예에서, 키트는 의료 장치를 공막 근처의 위치에 적절하게 장착하도록 촉진하는 가이드와이어를 포함한다.

도면

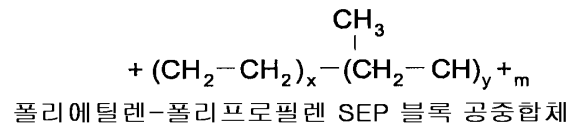
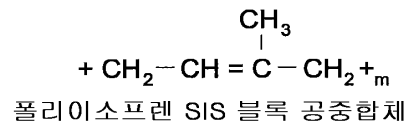
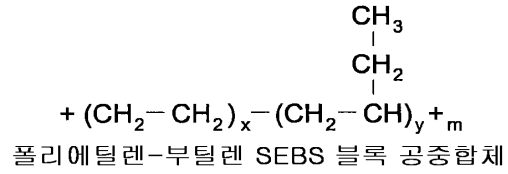
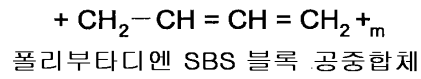
도면1



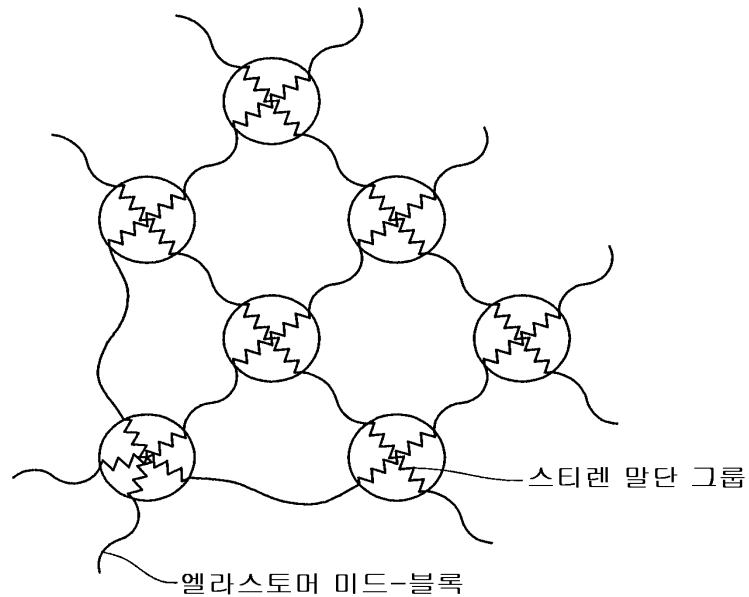
도면2A



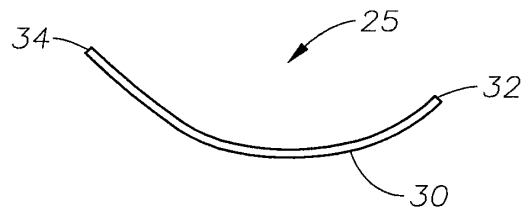
도면2B



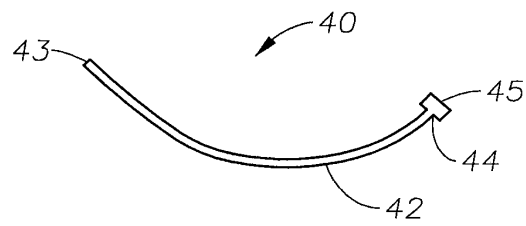
도면3



도면4



도면5



도면6

