



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0086468  
 (43) 공개일자 2018년07월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01) *A61K 9/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/0051* (2013.01)  
*A61K 31/4439* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7017686
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월23일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년06월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/063633
- (87) 국제공개번호 WO 2017/091749  
 국제공개일자 2017년06월01일
- (30) 우선권주장  
 62/260,068 2015년11월25일 미국(US)  
 62/319,033 2016년04월06일 미국(US)

- (71) 출원인  
 인셉트, 엘엘씨  
 미국, 매사추세츠 02420, 렉싱턴, 포터 레인 6
- (72) 발명자  
 자렛, 피터  
 미국 매사추세츠 02420 렉싱턴 메리암 스트리트  
 10  
 팩그래스, 미카엘, 제이.  
 미국 매사추세츠 01568 업턴 올드 그래프톤 로드  
 21  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 특허법인 무한

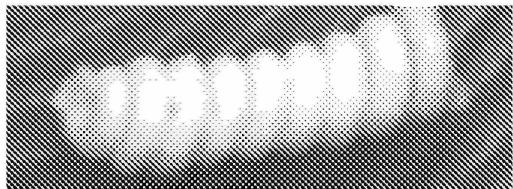
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 형상 변형 약물 전달 장치 및 방법

### (57) 요약

생체-영향 약물을 이용한 약물 전달, 특히 형상 변형 약물 전달 장치. 제제가 방출되는 탈체에서 연신된 상태에서 생체 내 코일로 변하는 치료제의 전달을 위한 저장소를 위한 실시형태가 포함된다.

**대 표 도** - 도18b



(52) CPC특허분류

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 9/06* (2013.01)

(72) 발명자

**자렛, 티모시, 에스.**

미국 매사추세츠 02140 캠브리지 아파트먼트 2 훌  
리스 스트리트 17

**엘-하이에크, 라미**

미국 매사추세츠 02062 노르우드 콘코드 애비뉴 42

**반슬랫, 앤드류, 씨.**

미국 매사추세츠 02140 캠브리지 아파트먼트 2에프  
콕스웰 애비뉴 44

---

**로살레스, 코트니, 에이.**

미국 매사추세츠 01938 임스워치 센트럴 스트리트  
79

**블리자드, 찰스, 디.**

미국 뉴햄프셔 03064 내슈어 댄버리 로드 6

**소니, 아마프리트, 에스.**

미국 매사추세츠 02420 렉싱턴 포터 레인 6

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

조직에 치료제를 전달하기 위한 고형의 형상 변형 운반체의 제조방법으로,

상기 방법은, 제1 팽윤 계수(coefficient of swelling) 및/또는 제1 연신 계수(coefficient of elongation)를 갖는 제1 중합성 물질을, 제2 팽윤 계수 및/또는 제2 연신 계수를 갖는 제2 중합성 물질에 결합하는 단계를 포함하고,

상기 치료제는 상기 제1 물질 및/또는 상기 제2 물질에 배치되며,

상기 고형의 운반체는 수용액에 노출된 후 형상이 변화되고, 상기 제1 물질 및 제2 물질은 수용액에서 다르게 팽윤 및/또는 연신되는 것인, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

전구체를 가교 결합시켜 제1 중합성 물질을 형성하도록 상기 제1 중합성 물질을 준비하고, 가교 결합되어 제2 중합성 물질을 형성하는 제2 전구체에 상기 제1 중합성 물질을 노출시키는 단계를 더 포함하고,

이때 상기 제1 중합성 물질은 제1 팽윤 계수를 가지며, 상기 제2 중합성 물질은 제2 팽윤 계수를 가지며, 상기 제2 팽윤 계수는 상기 제1 팽윤 계수보다 낮고, 상기 제2 중합성 물질은 수용액에 노출된 후 상기 제2 중합성 물질보다 더 적은 정도로 길이가 변화하는 것인, 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 물질은 수용액에 노출된 후 길이가 감소하는 것인, 방법.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 물질은 수용액에 노출된 후 길이가 증가하는 것인, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

수용액에 노출된 후, 상기 제2 물질은 길이가 증가하거나, 상기 제2 물질은 길이가 감소하는 것인, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 중합성 물질 및 제2 중합성 물질은 몰드 내에서 형성되고, 상기 제1 중합성 물질 및 제2 중합성 물질은 따로 또는 동시에 몰드로 도입되는 것인, 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 중합성 물질과 상기 제2 중합성 물질을 적어도 부분적으로 가교 결합한 후 결합된 물질을 연신(stretching)하는 단계를 더 포함하는, 방법.

### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 물질들이 용융점 이상으로 가열되거나, 상기 물질들이 용매에서 팽윤되면서, 상기 연신이 수행되는 것인, 방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서,

상기 결합된 물질의 냉각 또는 건조 단계를 더 포함하는, 방법.

### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 물질은 제1 전구체 및 적어도 하나의 추가의 다른 전구체를 가교 결합함으로써 형성되고/되거나, 상기 제2 물질은 제2 전구체 및 적어도 하나의 추가의 다른 전구체를 가교 결합함으로써 형성되는 것인, 방법.

### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 물질은 제1 전구체를 가교 결합함으로써 형성되고, 상기 제1 물질을 연신하는 단계를 더 포함하며, 상기 제1 물질은 반결정질이고, 상기 연신은 상기 제1 물질 내의 미소 결정들(crystallites)을 배향시키고/시키거나, 상기 연신은 상기 제1 물질이 네크(neck)를 형성하도록 하는 것인, 방법.

### 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 물질은 상기 제1 전구체를 가교 결합함으로써 형성되고, (i) 상기 제1 물질을 연신하여 상기 제1 물질에 노치를 형성하거나, (ii) 상기 제1 물질에 노치를 기계적으로 생성하는 단계를 더 포함하는, 방법.

### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 운반체는 직각의 단면적에 대해 30-60도의 각도로 커팅된 말단을 갖는 로드(rod)인 것인, 방법.

### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 물질은 복수의 로드로서 제공되고, 상기 제2 물질은 상기 제1 물질 상의 층인 것인, 방법.

### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 운반체는 수용액에 노출 시에 코일을 형성하는 것인, 방법.

### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 운반체는 수용액에 노출 시에 하이드로겔을 형성하는 제로겔(xerogel)인 것인, 방법.

### 청구항 17

생리적 유체에 반응하여 형상이 변화되고 치료제의 제어된 방출을 제공하는 운반체에 배치된 치료제를 포함하는 약물 전달 장치.

### 청구항 18

제17항에 있어서,

상기 운반체는 생리적 용액에 배치 전에 적어도 1:10의 종횡비를 갖는 로드이고, 상기 장치는 생리적 용액에 반응하여 곡선 형상으로 감기는 것인, 장치.

### 청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서,

상기 운반체는 수용액에 노출될 때 하이드로겔을 형성하는 제로겔인 것인, 장치.

### 청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 운반체는 함께 결합되는 제1 물질 및 제2 물질을 포함하고, 상기 제1 물질은 수용액에서 제1 팽윤 계수 및 /또는 제1 연신 계수를 가지며, 상기 제2 물질은 수용액에서 제2 팽윤 계수 및/또는 제2 연신 계수를 가지며, 제1 계수 및 제2 계수는 상이한 것인, 장치.

### 청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

수용액에서 코일을 형성하는, 장치.

### 청구항 22

제21항에 있어서,

상기 운반체는 수용액에 도입한 30초 내에 코일을 형성하는 것인, 장치.

### 청구항 23

치료제를 전달하기 위한 제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 장치의 용도로,

상기 운반체는 눈에, 결막으로, 각막 상에, 공막 상에, 공막 내측에, 안구의 내벽 상에, 안구 내에, 유리체 내, 망막 상에, 망막 부근이지만 망막에 닿지 않고, 맥락막위공간에, 맥락막 내에, 잠재적 공간(potential space) 내에, 운반체를 받기 위해 생성되는 내강 내에, 안방(chamber of an eye) 내에, 후안방(posterior chamber) 내에, 유리액과 접촉하여, 유리질 관(hyaline canal) 내에, 유리액 내에, 안방수(aqueous humor) 내에 또는 조직에 도입되는 것인, 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

(관련 출원의 상호 참조)

[0002]

본 출원은 2015년 11월 25일에 출원한 미국 가출원 번호 제62/260,068 및 2016년 4월 6일에 출원한 미국 가출원 제62/319,033의 우선권을 주장하는 것이고, 이 내용 전체는 여기에 참조로 인용된다.

[0003]

본 기술분야는 생체-영향 약물을 이용한 약물 전달에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0004]

약물 전달은 필요에 따라 체내에 치료제를 전달하여 그 바람직한 치료학적 효과를 안전하게 발휘하게 하는 제형, 기술 및 시스템을 제조 및 이용하는 기술이다. 약물 전달은 다수의 과학자 및 과학적 학문이 관련되는 활성적인 분야이다. 치료제를 전달하기 위한 새롭고 더 우수한 방법을 찾아야 할 계속적인 필요가 있다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

#### 과제의 해결 수단

[0005]

안구 내부가 이물에 매우 민감하고, 체적이 제한되어 있고, 외과적 이식 절차로 인한 조직 외상이 중요한 후유증을 가질 수 있기 때문에, 약물 전달 장치를 안구에 배치하고 성공적으로 사용하는 것은 어렵다. 배치를 용이하게 하는 얇은 프로파일 및 배치 후 다른 소형의 공간 절약 형상을 갖는 저장소(depot)는 TKI 또는 다른 치료제, 예컨대 단백질, 항체 또는 항체 단편의 전달을 위해 여기에 기재된다. 약물 저장소(drug depot)의 운반체(vehicle) 성분의 실시형태는 탈체에서(ex vivo) 얇은 로드(rod)로 성형된 생체에 매우 적합한 물질이지만, 생체 내에서 구부러지고, 감기거나 심지어 나선형의 하이드로겔(hydrogel)로 변형한다. 하이드로겔 매트릭스 및 TKI 또는 다른 제제는 심지어 수개월의 시간에 걸쳐서 약물 전달의 제어에 적합한 조건을 제공하기 위해 선택될 수 있다. 약물 전달 물질 및 방법은 안구에 유용한, 일반적으로 인체에 유용한 것이 여기에 설명된다. 복잡한 형상으로 감기는 하이드로겔은 제제의 전달을 위한 운반체로서 다양한 이점이 있다는 것이 여기에 기재된다.

#### 도면의 간단한 설명

[0006]

도 1은 인간의 안구의 투시도이다;

도 2는 약물 전달 장치의 배치를 위한 안구 내 공간으로 관통하는 피하 니들(hypodermic needle)을 묘사하는 인간 안구의 부분 컷-어웨이(cut-away) 투시도이다;

도 3은 인간 안구의 단면도이다;

도 4는 수용액에서 로드 형상이 곡선 형상의 저장소로 변형하는 것을 용이하게 하는 복수의 로드 형상의 저장소

또는 약화 부분(weakened areas)의 도면이다;

도 5는 상이한 운반체 물질의 2개의 층으로 이루어진 로드 형상의 저장소의 도면이고, 여기서 운반체 물질은 팽윤 계수 또는 연신 계수가 상이하여, 수용액에 노출된 후 저장소의 형상이 변형된다;

도 6은 다른 물질 주위에 층을 제조하는 하나의 물질로 제조된 로드 형상의 저장소의 도면이고, 상기 물질은 팽윤 계수 또는 연신 계수가 상이하여, 수용액에 노출된 후 저장소의 형상이 변형된다;

도 7a-7b는 도 5 또는 6의 운반체의 제조방법을 설명한다;

도 8은 도 6의 운반체의 제조방법을 나타낸다;

도 9는 실시예 1에서 설명되는 바와 같이 제조된 제1 물질 상에 층으로 배치된 제2 물질을 포함하는 건조된 운반체의 현미경 사진이고; 30×배율, 직경 치수 측정;

도 10a-10c는 생리적 완충 식염수 용액에서, 최초의 로드 형상에서 나선 형상으로, 도 9의 운반체의 변형을 보여주는 3개의 연속 이미지를 나타낸다;

도 11a-11c는 히알루론산을 포함하는 점성이 있는 생리적 완충 식염수 용액에서, 최초의 로드 형상에서 나선 형상으로, 도 9의 운반체의 변화를 보여주는 3개의 연속 이미지를 나타낸다;

도 12a-12d는 토키의 눈에서, 최초의 로드 형상에서 나선 형상으로, 실시예 1에 기재되는 바와 같이 제조된 운반체의 형상 변형을 보여주는 4개의 연속 이미지를 나타낸다;

도 13a는 실시예 3a에 따라 제조된 운반체의 사진이다;

도 13b는 실시예 3b에 따라 제조된 운반체의 사진이다;

도 13c-13d는 실시예 3b에 따라 제조된 단일 코일형(coiled) 섬유의 2개의 이미지이다;

도 14a-14b는 t=30분에, 실시예 6에 따라 제조된 수화된(hydrated), 코일형 섬유의 치수의 도면이다;

도 15a-15f는 실시예 10에서 설명되는 섬유 저장소의 제조방법의 사진이다;

도 16a-16c는 실시예 11의 방법으로 제조된 수화된, 코일형 섬유 저장소 및 건조한 섬유 저장소의 이미지이고; 수화(hydration) 전(16a) 또는 후(16b, 16c);

도 17a-17b는 측면도(17a) 및 단면도(17b)로, 섬유의 길이를 따라 빈 컬럼을 남기고, 이미 분해된 빠르게 분해되는 네킹 섬유(fast-degrading necked fiber)를 갖는 초승달 형상의 약물-충전 코팅을 갖는 하이드로겔 저장소의 이미지이다;

도 18a는 27 케이지 TW 니들로 충전되는 건조한 섬유 저장소(코팅 및 네킹 섬유 시스템)의 이미지이다;

도 18b는 손톱 상에 수화된 코일형 섬유 저장소의 이미지이다(제제: 악시티닙(axitinib));

도 18c-18d는 수화된 코일형 섬유 저장소의 현미경 사진 이미지이다(약물: 악시티닙);

도 19는 소의 IgG 분무 건조된 입자를 함유하는 외측 하이드로겔로 코팅된 다중 섬유를 이용하여, 코일 형상을 형성하기 위해 요구되는 시간을 보여주는, 실시예 13에서 설명되는 실험 결과를 제공한다;

도 20은 다양한 직경의 운반체가 소의 IgG를 함유하는 코일 형상의 저장소를 형성하기 위해 요구되는 시간과 상호 연관되는, 실시예 14에서 설명되는 실험 결과를 제공한다;

도 21은 안구의 체적 및 작용 면적을 고려하여, 다중 섬유가 저장소에 연속하여 도입되기 위한 실시예 15에서 설명되는 실험 결과를 제공한다;

도 22는 안구의 체적 및 작용 면적을 고려하여, 다중 섬유가 저장소에서 연속하여 도입되기 위한 실시예 16에서 설명되는 실험의 두번째 시리즈의 결과를 제공한다;

도 23은 건조 섬유의 네킹 메카니즘(necking mechanism)의 도면이다;

도 24는 네킹 공정에서 결정화도의 역할의 도면이다. 결정질 영역은, 저장소가 용매(예컨대, 물 또는 체액)에 놓이거나 용융점 이상으로 가열될 때까지 저장소에 치수 안정성을 제공한다;

도 25a-25c는 실시예 17에서 설명되는 네킹 운반체의 생체 내 약물 전달 시험의 현미경 사진이다;

도 26a-26c는 실시예 17에서 설명되는 코일형 바이폴리머의 생체 내 약물 전달 시험의 현미경 사진이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007]

안구로의 약물 전달은 활성 분야이다. 안구 질환 치료용 약물의 개선은 제어된 방출 장치를 포함하여 환자에게 새로운 옵션을 생성한다. 일부 안구의 약물 전달 장치는 관례적인 약물 전달 장치와 같이, 예컨대 삼투 펌핑에 의해 또는 멤브레인을 통해 챔버로부터 방출된다. 이들은 안구가 견딜 수 있는 제한된 체적을 포함하여, 소정의 제한이 있다. 안구의 연장된 방출에 대한 다른 접근은, 약물을 안구로 주입되는 분해 가능한 입자로 넣는 것이다. 그러나, 종종 입자가 망막 상에 머물게 되어 접촉 독성을 야기하는 문제가 있었다. 그 후, 이 분야의 발명자는 약물이 스며들게 하고, 안구에 삽입되는 폴리(락틱-코-글리코산) 코폴리머(poly(lactic-co-glycolic acid) copolymers)(PLA/PGA)의 생분해 가능한 로드인 소형 약물 전달 장치를 생성했다. 이들은 침식됨에 따라, 약물이 PLA/PGA 매트릭스에서 벗어날 수 있어, 분해로 방출 속도가 제어된다. 이들 장치는, 이들이 안구에서 수용액에 의해 침식됨에 따라 연장된 분해를 제공하는데 효과적이다. 다른 접근은, US 2009/0252781, US 2013/0071462, US 8,961,501, 또는 US 2013/0156725에서와 같이 다양한 방출 제어 기술을 이용하거나 인시투 형성되는 소정의 하이드로겔을 이용하는 것을 포함한다. 그러나, 안구에 방출 제어 장치로 제조될 수 있는 임상 치료의 범위를 증가시킬 수 있는 다른 기술이 존재한다. 이하에 설명하는 도 1-3은 안구의 해부학을 보여준다. 이러한 동일한 기술은 다른 조직에까지 확장될 수 있다.

[0008]

도 4는 정밀한 곡선을 갖는 하이드로겔을 제조하기 위한 하나의 기술을 나타낸다. 팽윤 가능한 하이드로겔 또는 수용액에서 하이드로겔을 형성하는 제로겔(xerogel)(100)은 복수의 약화 부분(102)을 갖도록 제조된다. 여기서 사용되는 용어 제로겔은 오르가노겔(organogel) 또는 하이드로겔로 생성되는지에 상관 없이 수용액에서 하이드로겔을 형성하는 물질을 말한다. 수용액에서 팽윤 가능한 운반체(100)가 팽윤될 때, 곡선 형상(104)이 적용된다. 약화 부분은, 예컨대 구멍, 크랙, 또는 보이드(종합적으로 노치라고도 함)일 수 있다. 노치(notch)는, 의도된 노치 부위 또는 다른 약화 부분에 직접 또는 네크(necks) 및/또는 노치를 형성하도록 섬유를 연신함으로써 간접적으로 적용되는 틀로 수행될 수 있다. 도 5는 2개의 하이드로겔(110, 112)이 바이폴리머 하이드로겔 또는 제로겔(114)을 형성하기 위해 함께 결합되는 다른 기술을 나타낸다. 수용액에서, 하이드로겔(110)은 하이드로겔(112)보다 더 연신되고, 물질(114)은 더욱 복잡한 형상, 예컨대 고리(114') 또는 코일(114'')의 형상을 형성한다. 이러한 바이폴리머 기술은 노칭 또는 약화와 조합될 수 있다. 여기서 2개의 하이드로겔의 쌍은 동일하거나 상이한 전구체로부터 형성될 수 있지만, 바이폴리머라고 하며; 하이드로겔의 가공 조건 및 상세 구조는 이들을 상이한 특성을 제공하도록 조작될 수 있다. 또한, 2개의 하이드로겔을 이용하는 것 이외에, 복수의 하이드로겔은 다중 폴리머 물질을 제조하기 위해 이용될 수 있고, 바이폴리머의 용어는 2개의 하이드로겔로 제한되지 않는다.

[0009]

도 6은 임베딩된 바이폴리머 기술을 나타내고, 운반체(126)를 제조하기 위해 제1 하이드로겔(122)은 다른 하이드로겔(124)로 캡슐화된다(encapsulated). 이 맥락에서, 캡슐화된 이란, 캡슐화된 폴리머에 의해 얇게 커버되거나 전혀 커버되지 않는 일부분이 있을 수 있지만, 하이드로겔 중 하나가 다른 것 내부에 있는 것을 의미하고: 캡슐화는 완전할 필요는 없다. 사실상 완전히 캡슐화된(substantially completely encapsulated)이란 용어는, 하이드로겔 표면적의 적어도 약 90%가 캡슐화 물질로 커버되는 것을 의미한다. 캡슐화는 2개의 하이드로겔 사이에서 개선된 통일성을 제공할 수 있고, 캡슐화된 하이드로겔은 다른 하이드로겔과의 계면에서 미끄러지거나 낮은 접착성이 있는 경우에 방출될 수 없다. 하나 이상의 하이드로겔은 캡슐화 하이드로겔에 의해 캡슐화될 수 있고, 복수의 캡슐화된 하이드로겔은 용액에 위치하게 될 때 감김 속도가 더 빨라지거나 증가된 곡률 및/또는 더 큰 기계적 통일성을 제공한다. 이 경우에, 하이드로겔(122)은 하이드로겔(124)과 비교하여 더 적은 연신 계수를 갖는다. 하이드로겔(124)은 제로겔, 또는 생리적 용액에서의 평형 수화에 비해 완전히 수화된 것 미만의 하이드로겔로서 제조되고, 수성인 것으로 추측되는 생리적 용액을 흡수하는 조직 내로 놓인다. 내측 하이드로겔(122)은 외측 하이드로겔(124)과 같이 크게 연신되지 않는다; 결과적으로 팽윤된 바이폴리머 하이드로겔(126)은 곡선 형상, 예컨대 코일(126'); 또는 고리 형상(126'')을 적용한다. 고리(ring)라는 용어는 포괄적이고, 원형(circle), 예컨대 C-고리, 반고리 또는 완전한 고리의 부분을 포함한다.

[0010]

도 7a는 형상 변형 하이드로겔 물질을 어떻게 제조하는지 예시화한 흐름도이다. 전구체(하나 이상의 전구체를 의미함, 가교 결합된 매트릭스를 제조하기 위해 필요할 수 있는)는 용액(수성 또는 유기)으로 제조되고, 몰드에서 반응한다. 몰드는 튜브 또는 다른 형상일 수 있다. 매트릭스는 건조되고, 동결 건조가 유용한 기술이다. 약화 부분은 직접 또는 간접적으로 형성된다. 수화될 때, 약함(weakness)은 최종 목적의 특정 형상으로 생성된 영역에 대해 형성될 불규칙한 형상 또는 소정 형상을 제공한다. 그에 반해, 약화 부분 없이 제조된 하이드로겔

은, 일정한 치수로 우선적으로 팽윤시키거나 또는 다른 방향으로 팽윤하면서 일부 치수에서 수축시키지 않는 한, 일반적으로 모든 방향으로 팽윤함으로써, 균일하게 형상을 변화시키는 경향이 있다. 네킹 포인트까지 연신된 섬유는, 매트릭스를 습윤하게 하는 수용액 또는 용매에 노출될 때 길이에 주름을 보일 것이고; 네킹은 이하 상세히 설명된다.

[0011] 도 7b는 바이폴리머 물질의 제조방법의 흐름도이다. 전구체는 하이드로겔 또는 오르가노겔 매트릭스를 형성하기 위해 가교 결합된다. 얻어진 매트릭스는 건조된다. 임의로, 약화 부분을 생성하기 위해 처리될 수 있다. 이 실시형태에서, 매트릭스(일반적으로 로드 또는 스트랜드(strand))는 이 실시형태에서와 같이 특히 연신되는 경우에 그 길이가 감소하는 것을 억제하기 위해 그 말단에 고정된다. 제2 전구체는 몰드로 도입되고, 제1 매트릭스 주변에 가교 결합된다. 제2 전구체의 용매는 일반적으로 제1 매트릭스의 매트릭스를 습윤화하는 것이고, 제1 매트릭스는 수축되는 경향을 보일 수 있지만, 그 말단이 고정되어 있어 그렇게 될 수 없다. 내측 하이드로겔은 몰드의 중앙일 수 있고, 몰드의 측면과 접촉될 수 있다. 외측 매트릭스 및 내측 매트릭스는 다양한 팽윤 및/또는 수축 특성을 가지도록 선택된다. 이들이 충분히 상이한 경우, 얻어지는 바이폴리머는 수화 시에 복잡하거나 정확하게 조작된 형상을 보일 것이다. 복잡한 형상의 예는, 증가된 유효 단면적에 기인하여, 유체, 특히 유리액(vitreous humor)에서 발견되는 것과 같은 점성 유체를 통해 증가된 이동 저항성을 갖는다. 따라서, 복잡한 형상은, 구 또는 로드에 비해, 1.5 내지 100의 인자에 의해 증가되는 항력 계수(drag coefficient)를 갖는 형상을 포함한다; 당업자는, 예컨대 1.5, 2, 3, 5, 10, 20, 25, 50, 75, 90, 100을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다. 당업자는, 예컨대 다수의 로드 또는 스트랜드를 제조하고, 이를 캡슐화 매트릭스에 캡슐화함으로써 어떻게 다중 폴리머 물질을 제조하는지를 이해할 것이다.

[0012] 도 8은 바이- 또는 다중 폴리머를 제조하기 위한 다양한 실시형태의 도면이다. 전구체는, 여전히 습윤하지만 연신되는(150') 매트릭스(150)를 형성하기 위해 가교 결합될 수 있다. 그 후, 이러한 매트릭스(150')는 이를 코팅(캡슐화 하는 것을 포함하는 광범위한 용어)함으로써 바이폴리머 운반체(162)를 제조하기 위해 제2 매트릭스(160)를 형성하는 다른 전구체로 코팅할 수 있다. 또는, 연신된 매트릭스(150')는 일정한 길이에서 건조 및 고정될 수 있고, 그렇지 않으면 건조 동안 그렇게 하는 것보다 수축을 적게 제한하여 건조된 연신된 매트릭스(150")를 형성한다. 매트릭스(150")는 차례로 바이폴리머 운반체(162)를 제조하기 위해 이용될 수 있다. 또는, 매트릭스(150")는 바이폴리머 또는 다른 목적(도시되지 않음)으로 사용될 수 있는 수화된 매트릭스(154)를 형성하기 위해 재수화(rehydrated)되거나, 수축시킬 수 있다. 제제는 매트릭스에서 또는 캡슐화된 형태에서 직접 하이드로겔의 내측 및/또는 외측일 수 있다.

[0013] 실시예 1은 수화 시에 코일 형상을 적용하는 바이폴리머 섬유의 제조를 기재한다. 제1 용액은 친전자성 전구체로(석신이미딜 글루타레이트(succinimidyl glutarate)로 종결되는 다중 팔을 가진 폴리에틸렌글리콜(multiarmed polyethylene glycol))부터 제조하고, 제2 용액은 친전자성 전구체(아민으로 종결되는 다중 팔을 가진 폴리에틸렌글리콜)로 제조한다. 용액들을 혼합하여 관형 몰드로 도입시킨다. 전구체를 가교 결합하여, 섬유 형상으로 건조되는 매트릭스를 형성한다. 섬유는 그 원래의 길이의 약 4배 늘려지고, 여기서 다른 부분에서 논의되는 네킹을 겪는 것이 관측된다. 섬유를 그 단부가 노출되고, 팽팽하게 당겨지며, 그 끝이 고정된 긴 관형 몰드에 놓았다. 관형 몰드를 곡면을 둘러싸도록 구부려, 섬유를 몰드의 측면 중 하나에 고정시켰다. 친전자성 및 친핵성 전구체의 혼합물을 몰드로 주입하고, 건조된 섬유와 접촉하여 가교 결합시켰다. 얻어진 물질을 건조하고, 1 cm의 길이로 커팅하여, 직경이 0.12-0.15 mm였다(도 9). 바이폴리머 운반체는 생리적 완충 용액(도 10a-10c), 심지어 매우 점도 높은 용액(도 11a-11c)에 노출한 10초 내에 나선형으로 감겼다. 토끼 눈으로 주입한 경우(도 12a-12d), 니들로부터 주입되어 약 15초 내에 바이폴리머 운반체는 빠르게 감겼다. 실시예 3a(도 13a) 및 3b(도 13b-13d)는 바이폴리머 운반체의 제조의 다른 실시형태를 설명한다.

[0014] 실시예 4-6은 모델제로서 악시티닙 또는 IgG로 제조된 바이폴리머이다; 제제는 바이폴리머의 형상 변형 특성을 포함하지 않는 유효 농도에서 충전된다. 실시예 6(도 13b-13d)의 바이폴리머 운반체는 플루오레세인(fluorescein)을 포함하고, 이의 치수는 상세하게 측정된다(도 14a-14b).

[0015] 실시예 7은 빠르게 분해하는 네킹된 내측 하이드로겔을 갖는 바이폴리머 운반체의 제조를 기재한다. 외측 하이드로겔은 전달할 제제를 포함한다. 네킹된 부분이 용해되면, 내측 하이드로겔은 분해되어, 노출된 표면적이 증가된다. 네킹된 부분의 기하학, 특히 직경을 변형하는 것은, 이용 가능한 약물 전달 표면적을 변화시킨다. 실시예 8은 다른 실시형태를 나타내며, 실시예 9는 침전(precipitation)에 의해 치료제를 미분화하는 방법의 상세이다. 실시예 10(도 15a-15f) 및 11은 바이폴리머 운반체의 다양한 제조방법의 상세이다. 도 16a-16b, 17a-

17b 및 18a-18d는 이러한 다양한 방법에 의해 제조되는 바이폴리머 운반체의 추가 이미지이다.

[0016] 실시예 12는 실시예 3A 및 3B에 따라 제조된 바이폴리머에 대한 실험 결과를 보고한다. 오르가노겔로부터 유래된 하이드로겔이 하이드로겔로부터 유래된 하이드로겔과 비교하여 생체 내에서 긴 내성을 갖는다는 것을 관측했다. 이 결과는, 바이폴리머 운반체의 내측 하이드로겔과 외측 하이드로겔에서 동일한 전구체를 이용할 수 있는 것을 보여준다. 오르가노겔 유래된 하이드로겔은 무수성인 유기 용매에서 얻어진 높은 정도의 가교 결합에 기인하여 더 길게 지속되는 것으로 알려진다. 따라서, 바이폴리머 운반체는 외측 하이드로겔이 완전히 분해될 때 까지 감긴 형태를 유지할 수 있다. 이러한 특징은, 내측 하이드로겔의 조기 분해가 외측 하이드로겔을 덜 컴팩트한 형상, 예컨대 유리액과 같은 밀폐된 공간에서 바람직하지 않은 풀린(uncoil) 형상으로 변화시키기 때문에 유리하다.

[0017] 실시예 13(도 19)은 다양한 수의 캡슐화된 하이드로겔로 제조된 일련의 바이폴리머 운반체를 기재한다. 내측 하이드로겔의 수를 증가시키는 것은 감김 속도(rate of coiling)가 가속화된다는 것을 관측했다. 빠른 감김은, 감김이 빠르게 일어나고, 더 느린 감김 저장소의 빠른 도입에 의해 야기될 수 있는 조직에 잠재적 손상을 최소화하기 때문에, 눈과 같이 민감한 부분으로의 도입에 유리하다. 실시예 14(도 20)는, 운반체의 외부 치수가 일정하게 유지되지만 캡슐화된 하이드로겔의 직경을 변화시켜 제조한 일련의 바이폴리머 운반체를 기재한다. 더 큰 내측 하이드로겔은 더 빠른 감김을 제공한다. 감김 시간은 30초 미만이다; 당업자는, 예컨대 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1 초를 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다.

[0018] 실시예 15 및 16(도 21-22)은 운반체를 제공하기 위한 복수의 바이폴리머의 용도를 기재한다. 모놀리식(숫자로 오직 하나) 바이폴리머 운반체를 위치시키는 것 대신에, 복수의 바이폴리머 단편이 제공된다. 로드 또는 긴 섬유는 복수의 단편으로 커팅되어, 크기가 제한되는 구멍 또는 공간으로 주입 가능하다. 예컨대, 안구는 약 24 mm의 내측 직경을 갖는다. 60 mm의 섬유를 주입하는 것은, 빠르게 충분히 감기지 않는다면 연약한 조직의 손상을 일으키는 말단 망막에 잠재적으로 영향을 미친다. 단편은 24 mm 미만으로 커팅될 수 있고, 어플리케이터 루멘(예컨대 피하 니들)으로 끝에서 끝으로 위치시킨다. 단편은 그들이 얹힘에 기인하여 단일 질량으로 감길 수 있도록 어플리케이터를 나갈 때 서로 평행하게 슬라이딩하도록 고안될 수 있다. 섬유는, 앞선 단편이 어플리케이터의 루멘에서 안구로 나올 때, 앞선 단편과 비교하여 옆으로 이동하기 쉬운 각도로 커팅될 수 있어, 다음 단편은 앞선 단편을 밀지 않고 옆 방향으로 미끄러진다. 따라서, 동일한 질량의 저장소가 안전하게 투여될 수 있다. 섬유 얹힘 후 주입 속도 및 섬유 주입 거리는 섬유 단편의 길이가 감소될수록 감소되는 것을 관측했다. 섬유 주입 거리가 짧아지면, 섬유 단편이 서로 밀어내고(섬유 훈련이라고 함), 안구 내벽에 접촉할 위험이 적어, 보다 안전하게 주입할 수 있다. 또한, 각도에서 섬유의 말단을 커팅하는 것이 섬유 훈련을 감소시키는데 사용될 수 있으며, 30도 이상 내지 60도 미만의 범위의 각도가 유용하다는 것을 관측했다(수직 절단은 0 도임). 당업자는, 예컨대 30, 31, 35, 40, 45, 50, 52.5, 55, 59, 60도를 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다. 실시형태는 집합적으로 조직에 투여되는 복수의 운반체를 포함하며, 운반체는 이러한 각을 포함하고, 단일 주사 또는 다른 단일 투여와 함께 전달된다.

[0019] 도 23은 하이드로겔/제로겔/오르가노겔이 연신될 때의 소성 변형을 기술하는 용어인 네킹을 설명한다. 섬유가 연신될 때, 늘어나고 얇아지기 시작한다. 매트릭스는 가교 결합되어 있어, 세로로 당기면 직경이 붕괴된다(또는 비원형 물체의 경우 다른 폭). 얇은 부분은 행렬의 방향을 경험한다. 실시형태는 네킹이 일어나도록 축 방향으로 당겨지는 반결정질 물질의 가교 결합된 하이드로겔/제로겔/오르가노겔상 매트릭스를 포함한다. 반결정질이라는 용어는 폴리머 분야에서 알려져 있다. 도 24는 반결정질 매트릭스의 배향을 나타낸다. 형성될 때, 매트릭스는 무작위 코일 형상의 폴리머 가교 결합체이다. 연신될 때, 매트릭스는 연신 축을 따라 배향된다. 건조되면, 매트릭스는 매트릭스 내의 마이크로도메인, 특히 폴리머 사이에 형성되는 결정의 결합 때문에 이 형상을 유지한다. 예컨대, 연신될 때, 결정화되거나 결정화가 증가되는 중합성 물질은, 결정성이 감소되도록 조건이 변화될 때 길이가 감소할 것이다. 운반체(하이드로겔 또는 오르가노겔)는 연신되고, 건조될 수 있으며, 결정화된 도메인이 감소함에 따라, 수화 시, 운반체가 수축할 수 있도록 반결정질, 차원적으로 안정한 형상으로 결정화될 수 있다. 또는, 하이드로겔 또는 오르가노겔을 포함하는 운반체를 제로겔로 건조시키고, 결정화시킨 후, (선택적으로 가열하면서) 반결정질의 치수적으로 안정성 있는 로드로 연신하여, 수화 시에, 운반체는 결정화된 도메인이 감소함에 따라 수축할 수 있다. 또는, 가교 결합된 하이드로겔 또는 오르가노겔을 특정 길이로 습윤화 시키면서 연신되어, 용매가 증발하여 반결정질, 배향된 섬유를 남길 때까지 그 길이로 유지할 수 있다. 또는, 가교 결합된 하이드로겔 또는 오르가노겔은 건조되어, 미배향된(unoriented) 섬유 또는 반결정질인 로드

로 될 수 있다. 인장(drawing) 시, 섬유는 가교 결합 사이의 분자량에 의존하는 특유의 인장비(draw ratio)로 네킹할 것이다. 또한, 치료제 또는 다른 물질의 첨가는 특징적인 네킹 인장비에 영향을 주어, 실험은 유효량의 제제가 네킹 구조의 과도한 붕괴 없이 수용될 수 있음을 보여준다.

[0020] 실시예 17은 네킹된 로드(도 25a-25a) 또는 감김 바이폴리머(도 26a-26c)로부터 치료제를 전달하기 위한 생체 내 시험을 기재한다. 운반체는 유리체에 배치 시에 빠르게 수화되어, 6개월 동안 유효량인 4000x 이상이 전달된다. 전달 시간은 매트릭스의 지속성을 증가시킴으로써 효과적인 농도의 제제 전달에 보다 긴 시간 동안 조정될 수 있다. 악시티닙은 이러한 시험에 임상적으로 적절한 모델로서 선택된다. 전달된 양은 독성이 없다.

#### [0021] 형상 변형 장치

[0022] 탈체에서 제1 형상을 가지며, 생체 내에서 제2 형상으로 변형되는 약물 전달 저장소가 생성될 수 있다. 초기의 얇고 긴 형상은 표적 조직으로의 배치 시 외상을 최소화하기 때문에 배치에 유용하다. 제2 형상은 보다 컴팩트한 형상 또는 표적 공간에 이점을 갖는 형상인 것과 같은 이점을 제공한다. 예컨대, 귀의 구멍에 배치한 후 형상의 변형은 체류에 도움이 될 수 있고, 또는 부비동 구멍에 배치한 후 형상의 변형은 약물의 체류 및 전달을 도울 수 있다. 안구의 맥락에서, 컴팩트한 형상은 장치가 시작 경로를 벗어나 시간이 지남에 따라 이동하는 것을 방지한다. 실시형태는, 형상이 변형되기 전에, 운반체의 치수 및 형상의 물체에 비해 조직 또는 조직액에 초기에 배치되는 부위로부터 운반체가 이동하는 경향을 감소시키는 운반체의 형상 및/또는 체적 변화를 제공하는 것을 포함한다. 따라서, 직선이 아니거나, 원형이 아니거나, 임의적으로 비선형으로 접혀 있거나, 코일형인 물체는 유효 단면적이 증가하여 이동을 더 쉽게 저항할 수 있으므로, 유체, 특히 유리체와 같은 점성이 있는 유체를 통한 이동에 대한 저항력이 향상된다. 또한, 형상 변형 운반체의 사용은 운반체의 형상 변형 및 운반체의 체적 변화가 개구부를 통한 운반체의 퇴출을 방지하면서, 조직에 개구부 및 배치를 통해 운반체를 통과시키는 것을 제공한다. 예컨대, 개구부는 구멍(puncture), 니들로 만든 구멍(puncture), 엔트리 와운드(entry wound) 또는 선체 통로(pre-existing passage)일 수 있다. 통과라는 용어는 자연적인 기공, 외상이나 질병으로 생성된 통로, 자연 또는 인공 루멘 또는 보이드를 포함하는 광범위한 용어이다.

[0023] 본 발명의 실시형태는 배치 후에 상이한 종횡비(배치된 상태 또는 위치된 상태)로 변형되는 초기 종횡비를 갖는 운반체 또는 보철(prosthesis)이다. 운반체의 종횡비는 가장 짧은 측과 가장 긴 측(최대 길이) 간의 비례 관계를 나타낸다. 일반적으로 1:25처럼 콜론으로 분리된 두 개의 숫자로 표현된다. 실시형태는 1:1 내지 1:100,000로부터 독립적으로 선택되는 배치 전후의 종횡비를 포함하며; 당업자는, 예컨대 1:2, 1:4, 1:10, 1:25, 1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:3000, 1:5,000, 1:10000, 1:50000, 1:80000, 1:90000을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다. 따라서, 실시형태는, 예컨대 1:100의 초기 종횡비 및 1:50의 배치 후의 종횡비를 포함한다.

[0024] 운반체, 저장소 및 보철이라는 용어는 여기서 서로 바꿔 사용할 수 있다. 운반체란 일반적으로 치료 작용이 없는 물질을 말하며, 의약품 투여를 위해 별크를 제공하기 위한 매개체로 사용된다. 방출용 약물을 함유하는 하이드로겔이 운반체가다. 보철이라는 용어는 마찬가지로 의료용으로 사용되는 장치를 말한다. 저장소라는 용어는 운반체 또는 보철 및 활성 약제를 포함하는 약물 전달 구조물이다.

[0025] 본 발명의 실시형태는 배치 후에 곡선 형상으로 감기는 얇은 로드로 성형되는 운반체를 포함하는 저장소 또는 보철이다. 감긴다는 용어는 곡선 형상을 나타내는 광범위한 용어로서, 코일, 나선형(spiral), 나선형(helix), 롤형 시트, 원통형 또는 꼬인 시트뿐만 아니라 직선 로드가 임의로 곡선 구조로 변화되는 것과 같은 불규칙한 곡선 형상을 포함하는 광범위한 용어이다. 실시형태는 최초 형상, 배치 전후 또는 이들의 조합의 운반체를 포함한다: 로드, 시트, 감긴 시트, 롤링 시트, 실린더, 프리즘 (직사각형, 큐브, 삼각형, 팔각형 등), 구 (완벽한, 타원형 등), 원뿔, 감긴, 코일, 곡선 등. 로드라는 용어는 광범위하며, 섬유 또는 리본과 같이 너비가 넓은 것보다 긴 물체를 말한다; 이 용어는 원통형으로 한정되지 않으며, 따라서 단면 형상이 변경될 수 있다. 코일형 운반체의 맥락에서, 코일형이라는 용어는 방향을 바꾸는 루프를 포함하는 일련의 루프를 말한다. 예컨대, 코일형 전화 코드는 일련의 루프를 가지고 있으며, 때로는 왼손잡이에서(left-handed) 오른손잡이의 나선형(right handed helix)과 같이 방향을 바꿔주는 루프를 형성할 수 있다.

[0026] 본 발명의 실시형태는 생리적 유체에 반응하여 형상을 변형한 후에 더 큰 유효 게이지로 변화하는 제1 유효 게이지를 갖는 운반체를 포함하는 저장소 또는 보철이다. 저장소 또는 보철의 유효 게이지는 저장소 또는 보철이 변형되지 않고 통과할 수 있는 길이가 적어도 5 mm인 최소 직경 통로를 말하는 용어이다. 니들은 일반적으로 니들을 통과할 수 있는 물체의 가장 큰 치수의 척도인 게이지에 따라 평가된다. 공칭 니들 게이지 정격

(rating)은 니들이 공정 내부 직경과 공차(tolerance)를 가지므로, 니들의 실제 유효 게이지일 필요 없다. 니들 게이지는 니들의 외경이 감소함에 따라 증가하는 수치이다. 니들의 내경은 니들 게이지 및 벽 두께에 따라 달라지며, 보통 다양한 제조업체에 의해 보통 벽, 얇은 벽, 매우 얇은 벽이라고도 한다. 또한, 벽 두께는 통상적으로 저장소 또는 보철 직경이 니들 내부 직경의 허용 범위의 최소 직경보다 크지 않도록 허용 오차로 제어된다. 실시형태는 배치 전에 제1 유효 게이지를 가지며, 0.001 mm 내지 10 mm에서 독립적으로 선택되는 배치 후 (수용액에 노출 된 후) 제2 유효 게이지를 갖는 저장소 또는 보철을 포함한다; 당업자는, 예컨대 0.005, 0.002, 0.003, 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.07, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.5, 0.6, 0.8, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 mm를 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다. 일반적으로 제1 유효 게이지는 배치 후 유효 게이지보다 작지만, 반대 방향으로 변경되는 운반체도 제조하여 사용할 수 있다. 실시형태는 24, 25, 26, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 또는 34의 게이지(통상적인 니들 사이징을 말함)를 갖는 니들을 통해 도입될 수 있는 저장소 또는 보철을 포함한다. 명백한 바와 같이, 운반체는 배치 전후에 형상, 종횡비, 유효 게이지 또는 사이징의 임의의 조합을 가지도록 선택될 수 있으며, 그러한 조합은 작동 가능한 실시형태를 만들 필요에 의해 안내될 때 자유롭게 혼합되고 매칭될 수 있다. 수용액에 노출된 후, 길이가 줄어들고, 폭이 증가하는 긴 로드 형상은 많은 경우에 유용하다.

[0027] 본 발명의 실시형태는 생리적 용액에서 제1 연신 계수를 갖는 제1 물질 및 생리적 용액에서 제2 연신 계수를 가지며, 제1 및 제2 연신 계수가 상이한 제2 물질을 포함하는 운반체가다. 제1 물질 및 제2 물질이라는 용어는 조성 및/또는 특성이 상이한 물질을 나타내도록 임의적이다. 물질의 연신 계수는 수용액에 놓인 건조한 상태의 물질의 길이의 변화를 말한다. 길이는 물체의 가장 연장된 치수를 말한다. 1보다 작은 계수는 물에 노출되었을 때 물질이 더 짧아지는 것을 의미하고, 1보다 큰 계수는 물질이 길어지는 것을 의미한다. 본 발명의 실시형태는 생리적 용액에서 제1 팽윤 계수를 갖는 제1 물질 및 생리적 용액에서 제2 팽윤 계수를 갖는 제2 물질을 포함하고, 제1 팽윤 계수 및 제2 팽윤 계수가 상이한 운반체가다. 물질의 팽윤 계수라는 용어는 수용액에 놓인 건조한 상태의 물질의 체적 변화를 말한다. 1보다 작은 계수는 물에 노출되었을 때 물질의 체적이 작아지는 것을 의미하고; 1보다 큰 계수는 물질의 체적이 커지는 것을 의미한다. 연신된 가교 결합 된 반결정질 물질은 1보다 작은 연신 계수를 가질 수 있지만, 1보다 큰 팽윤 계수를 가질 수 있다. 계수는 생리적 온도에서 평가된다.

[0028]

[0029]

여기에 제공된 실시예는 다수의 작용 실시형태를 제공한다. 형상-변형 운반체를 제조하는 실시형태는 제1의, 연신된, 물질의 주위에 제2 물질의 층을 형성하는 것이다. 제1 물질은 생리적 용액에 노출될 때 더 짧아지도록 선택 및 연신된다. 층이라는 용어는 광범위하고, 하나의 물질을 다른 물질로 완전히 캡슐화하는 것, 물질의 부분적 오버레이, 물질들 간의 연속적인 접촉 영역, 또는 모든 영역에서 오버랩되거나 되지 않고 서로 접촉하는 물질들의 결합 또는 그렇지 않으면 접촉 관계에서 불연속의 일부 영역을 갖는 것을 말한다.

[0030]

제1 물질 및 제2 물질은, 예컨대 하이드로겔, 오르가노겔, 제로겔, 폴리락트산 (PLA), 폴리글리콜산 (PGA), PLA 및 PGA의 코폴리머 (PLGA), 여기서, 천연, 합성 또는 생합성 폴리머로 설명되는 전구체 물질로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 천연 폴리머는 글리코스미노글리칸(glycosaminoglycans), 다당류 및 단백질이 포함될 수 있다. 글리코스미노글리칸의 예로는 데르마탄 설페이트(dermatan sulfate), 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfates), 키틴, 해파린, 케라틴 설페이트(keratan sulfate), 케라토설페이트(keratosulfate) 및 이의 유도체, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 산화 재생 셀룰로오스와 같은 다른 천연 다당류, 천연 검, 한천, 아그로스(agrose), 소듐 알기네이트, 카라기난검, 후코이단(fucoidan), 푸르셀라란(furcellaran), 라미나란(laminaran), 우무(hypnea), 유케마(eucheuma), 아라비아검, 가티검, 카라야검, 트라가간트검, 로커스트콩검, 아라비노갈락탄, 페틴, 아밀로페틴, 젤라틴, 친수성 콜로이드, 예컨대 프로필렌글리콜, 폴리(히드록시알킬 메타크릴레이트), 폴리(전해질 복합체), 가수 분해 또는 다른 분해 가능한 결합으로 가교 결합된 폴리(비닐아세테이트), 및 수팽윤성 N-비닐 락탐과 같은 폴리올과 가교 결합된 카르복시메틸 셀룰로오스검 또는 알기네이트검을 포함한다. 다른 하이드로겔은 산성 카르복시 폴리머 (카보머 수지는 C10-C30 알킬 아크릴레이트로 개질된 고분자량, 알릴펜타에리스리톨 가교 결합된, 아크릴산 기체 폴리머임), 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 전분 그레프트 코폴리머, 아크릴레이트 폴리머, 에스테르 가교 결합된 폴리글루칸, 폴리에테르, 예컨대 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리에틸렌 산화물 (PEO), 폴리에틸렌 산화물-코-폴리 프로필렌 산화물 (PPO), 코-폴리에틸렌 산화물 블럭 또는 랜덤 코폴리머와 같은 폴리 알킬렌 산화물, 폴리 비닐 알콜 (PVA), 폴리 비닐 피롤리디논 (PVP), 폴리(아미노산, 텍스 트란 또는 단백질, 거대 분자, 가교 결합성, 생분해성, 수용성 마크로머, 천연 단백질 또는 폴

리사카라이드)는, 이들 방법과 함께 예컨대 콜라겐, 피브린(오겐)스(fibrin(ogen)s), 알부민, 알기네이트, 히알루론산, 및 혜파린, 폴리에틸렌글리콜 함유 전구체를 이용하기 위해 적용될 수 있다. 하이드로겔, 오르가노겔, 및 제로겔은 이하 설명되는 하나 이상의 전구체를 포함할 수 있다. 실시형태는 하이드로겔로 코팅되는 PLA 섬유, PGA 섬유, 또는 PLGA 섬유이다.

[0031] 실시형태는 그 구조가 자국(tear), 균열, 보이드 또는 다른 취약 영역과 같은 많은 작은 결함에 의해 특징화될 때까지 폴리머 물질을 연신시키는 것을 포함한다. 여기에 기재되는 네킹이란 용어는 이러한 연신 공정을 말한다. 일반적으로, 적어도 2, 또는 2 내지 10의 계수만큼 큰 요인에 의해 연신을 위한 물질을 선택하는 것이 유용하다는 것을 확인했다: 당업자는, 예컨대 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다. 네킹의 다른 방법은 물질을 반드시 연신시키지 않고, 약화 부분을 물질, 특히 로드 내로 기계적으로 또는 다른 방식으로 도입하는 것이다. 상기 물질은 수용액에 노출시 팽윤, 수축 또는 다른 형상으로 변형되도록 선택 및/또는 가공된다. 약화 부분은 결과적인 힘이 원하는 형상, 예컨대 곡선, 코일 또는 여기에서 상세하게 설명되는 바와 같이 되도록 유도한다.

[0032] 형상 변형 물질을 제조하는 방법의 실시형태는 제1 폴리머 물질을 연신시키는 것이며, 물질이 인장 상태 또는 다른 방식으로 연신된 상태로 유지되는 동안, 연신된 물질과 접촉하는 제2 물질의 층을 제조하는 것이다. 결합된 바이폴리머 물질은 건조될 수 있다. 제1 물질 및 제2 물질은, 예컨대 하이드로겔 또는 오르가노겔이 되도록 독립적으로 선택될 수 있으며, 이 경우 건조된 생성물은 제로겔을 포함할 수 있다. 제1 폴리머 물질은, 예컨대 주조(casting), 가교 결합, 공유 가교 결합, 중합의 개시 또는 혼합 전구체에 의해 형성된 후, 또는 그 형성 동안 연신될 수 있다. 물질이 습윤하거나 건조된 동안 연신이 일어날 수 있다. 제1 물질(물질 1)을 제조한 후, 물질 1을 연신시킨 후, 제2 물질(물질 2)을 형성한 후에, 또는 복합 재료를 형성한 후에, 하나 이상의 건조 단계가 수행될 수 있다. 상기 공정은 2개 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5 등을 의미하는 복수의 폴리머를 포함하도록 적용될 수 있다. 형성, 가교 결합, 연신, 건조 등은 여기에 설명되는 원칙에 따라 임의의 순서로 수행될 수 있다. 바이폴리머의 용어는 2개의 물질로 한정된다는 것과 같이 명시하지 않는 한, 적어도 2가지 폴리머 물질을 의미한다.

[0033] 물질 2의 층은 물질 1(로드 형상인 경우, 섬유라고도 함)의 중심에(동심성으로) 또는 중심에서 벗어나서(편심), 생체 내 최종 형상에 영향을 줄 수 있다. 예컨대, 섬유(물질 1)는 주변 층(물질 2)과 동심일 수 있거나, 편심될 수 있거나, 또는 물질 2와 접촉하지 않는 부분을 가질 수 있다. 층이라는 용어는 광범위하고, 연속 또는 부분 코팅을 포함한다.

[0034] 형상 변형 운반체의 다른 실시형태는 상이한 팽윤 계수 및/또는 연신 계수를 갖는 함께 결합된 복수의 물질을 포함하는 약물 전달 저장소이다. 예컨대, 다수의 하이드로겔 층(오르가노겔/하이드로겔/제로겔) 층은 서로 접촉하여 상이한 팽윤성으로 제조되고 및/또는 상이한 변형 계수(연신 또는 팽윤)를 생성하도록 네킹 또는 다른 공정에 의해 다른 정도로 연신될 수 있다. 사용 시에, 운반체는 생리적 용액을 흡수하는 의도된 위치에 배치되고, 결합된 물질의 신장 도는 팽윤 계수의 불일치는 곡선 및/또는 다른 형상 변형을 생성한다. 또한, PLGA 섬유, 약화 부분을 갖는 섬유 또는 섬유 단편은 보다 높은 또는 더 낮은 연신율의 물질이 그것에 결합된 저연신 요소로서 사용될 수 있으며, 얹어지는 복합 재료는 유체에 반응하여 형상을 변화시킨다.

[0035] 장치는 수용액에 노출시 다르게 팽윤되는, 함께 결합되는, 2개의 물질을 포함할 수 있다. 물에 노출되면, 팽윤의 차이가 이들을 구부리거나 그렇지 않으면 예컨대 곡선 또는 코일로 형상을 변화시킨다. 예컨대, 친수성 물질을 포함하는 팽윤성 하이드로겔은, 소수성 물질을 포함하거나, 보다 적은 비율의 친수성 물질을 포함하기 때문에, 보다 적게 팽윤하는 하이드로겔 또는 기타 물질과 결합될 수 있다. 보다 구체적으로, 이들은 소수성 폴리머 (여기서 설명되는 PLURONICS 또는 기타 소수성 물질)를 포함하는 제2 매트릭스에 결합된, 예컨대 친수성 폴리머(폴리에틸렌글리콜 또는 여기에 기재된 다른 친수성 물질)의 제1 매트릭스일 수 있다. 가교 결합 및 매트릭스 배향의 정도와 같은 다른 인자가 유사하다면, 상대적으로 보다 친수성인 물질이 보다 크게 팽윤할 것이고, 상기 장치는 상기 물질 사이의 계면에서 발생된 힘에 기인하여 구부러질 것이다.

[0036] 함께 결합되는 제1 물질 및 제2 물질을 포함하는 운반체는 생체 내에서 상이한 속도로 분해되는 물질로 제조될 수 있다. 내부 물질, 예컨대 로드 및 내부 물질과 접촉하는 층을 포함하는 실시형태는 하나가 다른 것보다 먼저 분해되도록 선택될 수 있다. 나머지 물질은 약물 전달 속도에 영향을 미치는 생체 내 증가된 표면적을 갖는다. 예컨대, 운반체가 나선형 또는 보다 컴팩트하거나 대안적인 형상을 취하게 하기 위해 물에서 수축하는 내부 물질을 갖는 실시형태는 내부 물질에 대해 빠르게 분해되는 물질을 사용할 수 있다. 따라서, 전달될 약물

또는 다른 제제를 갖는 물질일 수 있는 나머지 물질은, 예컨대 1.5 내지 3의 인자로 증가하는 표면적을 가질 수 있다. 상대적인 분해 속도의 예는 1 내지 10이고, 예컨대 다른 물질의 분해 속도를 2 배 또는 5 배 저하시키는 물질이다.

[0037] 운반체는 고형분으로 유용하다. 고형분이라는 용어는 견고하고 안정된 형상을 의미한다: 액체 또는 유체가 아니고; 변형 없이 평평한 표면에서 자체 무게를 지탱하지만, 탄성 변형이 가능하고, 즉 변형 응력이 제거된 후에 원래의 형상으로 돌아가는 것이 가능할 수 있다.

[0038] 형태가 변형되는 운반체는 안구의 약물 전달, 조직 또는 기관에서의 약물 전달 또는 다른 부위의 약물 전달을 위한 치료제의 저장소 역할을 할 수 있다. 치료제 (약물을 포함하는 용어 및 활성 약제(API)를 포함하는 용어)는 물질을 만들기 전, 도중 또는 후에 물질에 첨가할 수 있다. 제제는 직접 또는 고체 또는 혼탁액 또는 용질 또는 콜로이드 등으로 첨가할 수 있거나, 또는, 예컨대 분해 가능한 입자를 약물 운반체에 매립된 형상으로 첨가될 수 있다. 여기서 악시티닙의 실시예에 따라 미분화된 제제는 다양한 상황에서 유용하다. 실시형태는 입자이거나 입자 형상이며 최대 치수가 0.01 내지 100 미크론인 제제를 포함한다; 당업자는, 예컨대 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 0.6, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 80, 90, 100 미크론을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다. 입자라는 용어는 광범위하고, 구형, 드롭, 위스커, 및 불규칙한 형상을 포함한다. 작은 크기의 입자는 깨지거나 쉽게 부서지는 얇은 물질을 제조하는 것을 억제하는데 도움이 된다.

[0039] 운반체의 도입은 카테터, 주사, 접착제로, 최소 침습 수술 과정에서, 개방 수술 중 등으로 배치 부위에 적절하게 수행될 수 있다. 하나의 방법은 푸셔(pusher)를 이용하여 저장소 또는 보철을 니들을 통해 밀어내는 단계를 포함한다. 예컨대, 무딘 끝이 니들로 들어가는 크기의 얇은 와이어는 내부 직경이 작은 실린저에서 사용될 수 있어, 얇은 와이어가 플린저가 일반적인 주사기에 제공될 수 있는 역할을 한다. 푸셔라는 용어는 광범위하며, 니들, 실린더, 와이어, 금속, 플라스틱 또는 얇은 저장소 또는 보철을 니들 밖으로 밀어내는 데 필요한 다양한 도구 또는 물질을 말한다.

[0040] 따라서, 제1 물질 및 제2 물질, 복수의 물질, 또는 물질 1 및 물질 2를 언급하는 실시형태는 상술한 물질의 상세한 목록 또는 하기에 제공되는 전구체 물질의 목록과는 독립적으로 선택될 수 있다.

#### 안구의 해부학적 구조

[0042] 약물 전달을 위한 운반체, 저장소 또는 보철의 배치를 위한 하나의 장소는 안구의 위, 안, 또는 근처에 있다. 포유류의 안구 구조는 3개의 주요층 또는 튜닉으로 나눌 수 있다 : 섬유 튜닉, 혈관 튜닉 및 신경 튜닉. 안구의 섬유막(tunica fibrosa oculi)이라고도 알려진 섬유 튜닉은 각막과 공막으로 구성된 안구의 바깥 층이다. 공막은 눈을 지탱하는 벽으로 안구의 대부분을 흰색이 되게 한다. 각막(눈의 깨끗한 앞부분)에서부터 안구 뒤쪽의 시신경까지 이어진다. 공막은 약 70 %의 물을 함유하는 단단히 채워진 콜라겐 섬유로 구성된 섬유질의, 탄력 있고, 보호적인 조직이다.

[0043] 섬유 튜닉을 오버레이하는 것은 결막이다. 결막은 공막(눈의 흰 부분)을 덮고, 눈꺼풀 안쪽을 덮는 막이다. 결막은 공막을 효과적으로 둘러싸고, 덮고, 고착한다. 그것은 세포 조직과 결합 조직을 가지고 있으며, 약간 탄력 있고, 제거하거나, 당기거나, 그렇지 않으면 치워(taken out) 공막의 표면을 노출시킬 수 있다. 안구의 맥관막(tunica vasculosa oculi)이라고도 알려진 혈관 튜닉은 혈관, 섬 모체 및 맥락막을 포함하는 중간 혈관층이다. 맥락막은 망막 세포에 산소를 공급하고, 호흡기의 폐기물을 제거하는 혈관을 포함한다.

[0044] 눈의 신경막(tunica nervosa oculi)이라고도 알려진 신경 튜닉은 망막을 포함하는 내부 감각이다. 망막은 감광성 막대와 원추 세포와 관련된 뉴런을 포함한다. 망막은 상대적으로 매끄러운 (그러나 곡선) 층이다. 황반(fovea) 및 시신경 유두(optic disc)는 두 가지 점에서 상이하다. 황반은 망막에서 직접적으로 딥(dip)되어 있는데, 이는 콘 세포(cone cell)로 밀집되어 있다. 중심와(fovea)는 황반의 일부이다. 중심와는 인간의 색각에 크게 영향을 미치며, 독서에 필요한 높은 시력을 가능하게 한다. 시신경 유두는 망막의 한 지점으로, 시신경이 망막을 관통하여 신경 세포와 연결된다.

[0045] 포유류의 안구는 두 개의 주요 부분으로 나눌 수 있다: 앞쪽 부분과 뒤쪽 부분. 앞쪽 부분은 전방 및 후방 챔버로 구성된다. 전방 챔버는 혼채 앞과 각막 내피의 후방에 위치하며, 동공, 혼채, 섬 모체 및 수성 액체를 포함한다. 후방 챔버는 혼채의 후방과 수성 환경에서 수정체와 소포 섬유가 전방과 후방 사이에 위치하는 유리체 앞쪽에 위치한다.

[0046] 빛은 눈에 들어와서 각막을 통과하여, 2개의 체액(humour) 중 첫번째, 안방수(aqueous humour)로 들어간다. 전

체 안구 굴절력의 약 2/3는 굴곡이 일정한 각막으로부터 온다. 수양액은 각막과 안구의 렌즈를 연결하는 깨끗한 덩어리이며, 각막의 볼록한 형상(렌즈에서 빛의 수렴에 필요함)를 유지하는 데 도움을 주며, 각막 내피에 영양분을 제공한다.

[0047] 뒤쪽 부분은 수정체 렌즈의 후방과 망막 앞쪽에 위치하고 있다. 그것은 앞쪽에 있는 유리체막(hyaloid membrane)과 그 뒤에 있는 모든 구조들: 유리액(vitreous humor), 망막 및 시신경을 포함하는 안구의 대략 2/3를 나타낸다. 렌즈의 다른 면에는 렌즈, 섬모체, 현수막 인대 및 망막에 사방에서 경계를 이루는 두번째 체액, 유리액이 있다. 그것은 굴절 없이 빛을 통과시켜 주며, 안구의 모양을 유지하고 섬세한 렌즈를 거는 것을 돋는다.

[0048] 도 1은 공막(12), 홍채(14), 동공(16) 및 눈꺼풀(18)을 갖는 눈(10)을 도시한다. 도 2는 렌즈(20), 하사근(21), 내직근, 및 시신경(25)을 포함한다. 도 3은 눈(10)의 단면도이며, 광학적으로 투명하고 빛이 홍채(14)를 통과하여 렌즈(20)를 통과하게 하는 각막(22)을 도시한다. 전방 챔버(24)는 각막(22) 아래에 있으며, 후방 챔버(26)는 홍채(14)와 렌즈(20) 사이에 놓인다. 모양체(Ciliary body)(28)는 렌즈(20)에 연결된다. 도 3은 공막(2) 위에 놓이는 결막(conjunctiva)(30)의 부분을 도시한다. 유리체(32)는 젤리와 같은 유리체액을 포함하고, 유문 도관(hyaloid canal)(34)은 동일하다. 망막(36)은 황반에 존재하고, 망막(38)은 맥락막(37)을 덮고, 망막 공간은 42로 표시된다.

#### [0049] 약물 전달 운반체의 배치 부위 및 용도

[0050] 운반체는 안구 안, 위, 또는 근처의 다양한 지점에 도입될 수 있다. 하나의 영역은 국소적이다. 다른 영역은 유리체 내이다. 사용시, 예컨대 실린지, 카테터 또는 다른 장치는, 임의로 실리지를 통해 운반체를 눈에 전달한다. 약물 또는 다른 치료제는 운반체로부터 안구 내 공간으로 방출된다. 도입 부위는 눈주위(periocular), 모세관(canalculus), 눈물점(punctum), 비루관(lacrimal canal), 결막에, 각막에, 공막에, 공막 안쪽에, 안구 내면에, 안내에, 초자체내(invitreal), 망막에, 망막 부근이지만 망막에 닿지 않는, 망막으로부터 1 내지 2000 미크론의 거리, 맥락막위공간(suprachoroidal), 맥락막 내에, 잠재적인 공간에, 저장소 또는 보철을 받기 위해 생성된 인공적인 루멘 내에(사용자에 의해 틀을 이용함), 안구의 챔버 내에, 후방 챔버 내에, 유리체액과 접촉하여, 유리관(hyaline canal) 내에 또는 이들의 조합을 포함한다. 적절한 장치는 의도된 전달 부위에 따라 운반체, 저장소 또는 보철을 전달하기 위해 선택될 수 있다. 일부 이용 가능한 장치는 실린저, 카테터, 캐뉼라 또는 니들이나 마이크로니들, 예컨대 27케이지 또는 내부 직경이 더 작은 니들을 가질 수 있는 트로커(trocar s)를 포함한다. 니들이라는 용어는 길고, 짧고, 마이크로 길이이고(micro-length), 날카롭고, 뾰족한 니들을 말하며, 실린저, 카테터, 캐뉼라, 트로커 등에 사용할 수 있는 금속, 플라스틱 및 기타 재료를 포함하는 광범위한 용어이다. 일부 배치 방법에서 리트랙터(retractor)는 눈꺼풀을 뒤로 잡는데 사용되며, 사용자는 하위/비강 윤부(inferior/nasal limbus)로부터 약 5-6mm로 결막에 작은 버튼홀을 생성하여, 테논 캡슐을 통해 결막을 해부한다. 그 후, 무딘 캐뉼라(예컨대 15 mm의 길이)를 개구부를 통해 삽입하고, 운반체, 저장소, 보철을 배치한다. 캐뉼라를 제거하고, 결막을 소작 장치로 봉합한다.

[0051] 운반체는 조직인 부위에 배치될 수 있다. 조직이라는 용어는 광범위하며, 기관, 잠재적인 공간, 유체 또는 가스로 채워진 신체 공간인 조직 구획, 예컨대 눈, 귀 또는 다른 체강을 포함한다. 다양한 형상, 크기, 유효 계이지, 종횡비 및 여기에 기재되는 다른 것의 형상 변형 약물 전달 운반체는, 다양한 부위에서, 환자 내에 또는 상에, 예컨대 약물 전달 저장소를 충전할 공간을 생성하기 위해 작은 니들 홀 또는 작은 기준의 개구부를 통해 최소의 침습적인 적용 또는 방법을 이용하여 배치시킬 수 있다. 부위의 예는, 유리체액 또는 안방수(aqueous humor), 소관 및 팽대부(ampulla), 부비강(Paranasal sinuses), 관절낭(예컨대, 무릎, 엉덩이 등), 종괴 절제 부위(Lumpectomy site), 생검 부위(Biopsy site), 종양 코어(Tumor core), 외이도, 질, 방광, 식도, 기관지, 종기(Abscesses), 예컨대 치아의, AV 기형 부위, 혈관동맥류(Vascular aneurysms) 또는 절개, 잠재적인 공간, 인위적으로 생성된 공간 또는 잠재적 공간, 페서리(pessary), 구강의(buccal), 항문의(anal), 요관의(urethral), 비강, 유행, 의인성(iatrogenic), 암, 장기, 내강 공간, 천연 루멘, 혈관, 동맥류이다.

[0052] 운반체, 저장소 또는 보철은, 예컨대 배치된 장소의 일부 또는 전체를 차지하도록 크기가 조정될 수 있다. 따라서, 부비동 부위가 부분적으로 점유될 수 있다. 비뚤어진 경로를 통해 접근할 수 있는 부비동, 기관지 또는 기타 부위의 경우, 형상의 변경은 통로를 통한 배치 또는 스레딩(threading)을 가능하게 하는데 도움이 되며, 형상의 변형은 실제로 현장에 적절한 배치와 적용 범위를 제공한다. 예컨대, 나선형 또는 코일형으로의 변화는 도입되는 개구부를 통과시키도록 저장소의 단면적을 너무 크게 만듬으로써 구멍 또는 기관 또는 다른 배치 부위 내에서 저장소를 확보하기 위한 수단을 제공한다. 또한, 상기 코일 또는 나선 내부의 개방 공간은 유체 또는

가스 유동을 위한 경로를 제공하여, 정상적인 유체 또는 가스 이동을 방해하지 않거나 최소한으로 방해한다. 따라서, 저장소는 치료제를 구멍 또는 기관 또는 부착된 다른 부위 또는 저장소-접촉 유체 또는 가스가 저장소로부터 방출된 치료제를 운반하는 하류 조직에 전달하는데 사용될 수 있다.

[0053] 여기에 기재된 물질은 약물 또는 다른 치료제 (예컨대, 조영제 또는 마커)를 안구 또는 근처 조직에 전달하는데 사용될 수 있다. 일부 질병 상태는 안구 뒤쪽 질환(back-of-the-eye diseases)이다. 안구 뒤쪽 질환이라는 용어는 이 분야의 당업자에 의해 인식되며, 일반적으로 시력 장애(visual acuity disturbances)로 이어지는 망막, 황반 또는 맥관 구조 및 온전함에 영향을 미치는 후방 부분의 임의의 안 질환을 말한다. 후방 부분의 질병 상태는 연령, 외상, 수술 중재 및 유전적 요인에 기인할 수 있다. 일부 안구 뒤쪽 질환은; 노인 황반 변성(age-related macular degeneration, AMD), 낭포 황반 부종(cystoid macular edema, CME), 당뇨성 황반 색종(diabetic macular edema, DME), 후포도막염(posterior uveitis), 및 당뇨성 망막증(diabetic retinopathy)이다. 일부 안구 뒤쪽 질환은 원치 않는 혈관 신생 또는 혈관 증식, 예컨대 황반 변성 또는 당뇨 망막 병증에 기인한다. 이들 및 다른 상태에 대한 약물 치료 옵션은 여기의 다른 곳에서 더 논의된다.

[0054] 하류 전달의 예는 CSF 순환을 저해하지 않고 뇌 및 척추 조직에 치료제를 분배하는 뇌척수액(CSF)에 치료제를 전달하기 위해 뇌의 심실에 저장소를 침착(deposition)시키는 것이다. 다른 예는, 공기 순환을 차단하지 않으면서 원위 폐조직에 치료학적 분배를 위해 폐의 기관지 시스템으로의 침착이다. 다른 예는 혈류를 방해하지 않고, 신장에 치료제를 전달하기 위해 신장 동맥 내, 또는 동맥에, 또는 동맥 근처에 배치하는 것이다. 또 다른 예는 위 또는 장으로 전달하기 위한 위장 내의 배치이다. 다른 예는; 방광 및/또는 요관의 내부로 전달하기 위해 방광에 배치한 후 물질의 형상을 변형하여 방광에서; 점액의 흐름에 의해 코의/부비동 영역을 통해 전달 및 분배를 위해 부비동에서이다.

#### [0055] 전구체 물질

[0056] 운반체용 물질은 오르가노겔, 하이드로겔, 또는 수용액에 노출되는 경우에 하이드로겔인 제로겔일 수 있다. 하이드로겔은 수용액에서 제조되고, 오르가노겔은 유기 용매에서 제조된다. 제로겔은 건조된 오르가노겔 또는 하이드로겔이다. 따라서, 하이드로겔 및 오르가노겔은 다양한 유사성을 갖는 방법으로 제조된다. 하이드로겔 및 오르가노겔은 전구체로부터 제조된다. 전구체는 생성되는 오르가노겔 또는 하이드로겔의 바람직한 특성을 고려하여 선택된다. 하이드로겔 및/또는 오르가노겔의 제조에 사용하기에 적합한 여러 가지 전구체가 있다. 전구체라는 용어는 가교 결합되어 하이드로겔 또는 오르가노겔 매트릭스를 형성하는 분자를 나타낸다. 다른 물질, 예컨대 치료제 또는 충전제가 하이드로겔에 존재할 수 있지만, 이들은 전구체가 아니다. 매트릭스라는 용어는 하이드로겔, 오르가노겔, 및 제로겔에 적용 가능하다. 이러한 매트릭스는 약 20% w/w 이상의 물 함량을 갖도록 수화될 수 있는 매트릭스를 포함한다; 당업자는, 예컨대 20%, 99%, 80%, 95%, 적어도 50% 등을 상한 또는 하한 값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려할 것이며, 퍼센트는 w/w이고 용매는 하이드로겔일 경우 물인 것을 이해할 것이다. 매트릭스는 무한한 문자량의 네트워크를 형성하기 위해 수용성 분자를 가교 결합함으로써 형성될 수 있다. 높은 물 함량을 갖는 하이드로겔은 일반적으로 부드럽고, 유연한 물질이다. 미국 특히 공개공보 제2009/0017097호, 제2011/0142936호 및 제2012/0071865호에 기재된 하이드로겔 및 약물 전달 시스템은 여기에 제공된 지침에 따라 여기에 물질 및 방법과 함께 사용하기에 적합할 수 있다; 이들 참고문헌은 모든 목적을 위해 여기에 참조로 인용되고, 상충되는 경우 본 명세서가 조정한다.

[0057] 매트릭스는 천연, 합성, 또는 생합성 폴리머로부터 형성될 수 있다. 천연 폴리머는 글리코사미노글리칸, 다당류, 및 단백질을 포함할 수 있다. 글리코사미노글리칸의 일부 예는 데르마탄 설레이트, 히알루론산, 콘드로이틴 설레이트, 키틴, 헤파린, 케라坦 설레이트, 케라토 설레이트, 및 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 일반적으로, 글리코사미노글리칸은 천연 공급원으로부터 추출되어 정제되고 유도체화된다. 그러나, 이들은 또한 합성 제조되거나 세균과 같은 변형된 미생물에 의해 합성될 수 있다. 이들 물질은 천연 가용성 상태로부터 부분적으로 가용성 또는 수용성 또는 하이드로겔 상태로 변형될 수 있다. 이러한 변형은 다양한 공지 기술, 예컨대, 이온화 가능하거나 수소결합 가능한 작용기, 예컨대 카르복실 및/또는 하이드록실 또는 아민기와 다른 소수성기를 콘쥬게이션 또는 치환함으로써 수행될 수 있다.

[0058] 예컨대, 히알루론산의 카르복실기는 알코올에 의해 에스테르화되어 히알루론산의 용해도를 감소시킬 수 있다. 이러한 공정은 히알루론산 제품의 여러 제조업체에 의해 이용되어 하이드로겔을 형성하는 히알루론산 기반 시트, 섬유, 및 패브릭을 생성한다. 기타 천연 다당류, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 산화된 재생 셀룰로오스, 천염검, 한천, 아가로스, 소듐 알기네이트, 카라기난, 후코이단, 푸르셀라란, 라미나란, 우무

(hypnea), 유캐마, 아라비아검, 가티검, 카라야검, 트라가간트검, 로커스트콩검, 아라비노갈락탄, 펙틴, 아밀로펙틴, 젤라틴, 친수성 콜로이드, 예컨대 프로필렌글리콜과 같은 폴리올과 결합된 카르복시메틸 셀룰로오스 검 또는 알기네이트검 등이 수성 환경과 접촉시 하이드로겔을 형성한다.

[0059] 매트릭스는 생물 안정성 또는 생분해성을 가질 수 있다. 생물 안정성 친수성 폴리머 물질의 예는 폴리(히드록시알킬 메타크릴레이트), 폴리(전해질 복합체), 가수분해성 또는 그 외 분해성 결합으로 가교 결합된 폴리(비닐 아세테이트), 및 수팽윤성 N-비닐 락탐이다. 기타 하이드로겔은 카보폴(CARBOPOL)®로 알려진 친수성 하이드로겔, 산성 카복시 폴리머(카보머 수지는 고분자량, 알릴펜타에리트리톨 가교 결합된 아크릴산 기반 폴리머로 C10-C30 알킬 아크릴레이트로 개질된다), 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 전분 그래프트 코폴리머, 아크릴레이트 폴리머, 에스테르 가교 결합된 폴리글루칸을 포함한다. 상기 하이드로겔은 예컨대, 미국 특허 제3,640,741호(Etes), 미국 특허 제3,865,108호(Hartop), 미국 특허 제3,992,562호(Denzinger et al.), 미국 특허 제4,002,173호(Manning et al.), 미국 특허 제4,014,335호(Arnold) 및 미국 특허 제4,207,893호(Michaels)에 기재되어 있으며, 이들 모두는 여기에 참조로 인용되며, 상충되는 경우 본 명세서가 조정한다.

[0060] 매트릭스는 전구체로부터 제조될 수 있다. 전구체는 서로 가교 결합된다. 가교 결합은 공유 결합 또는 물질적 결합에 의해 형성될 수 있다. 물리적 결합의 예는 이온 결합, 전구체 분자 단편의 소수성 결합, 및 전구 분자 단편의 결정화이다. 전구체는 반응하여 가교 결합된 하이드로겔을 형성하도록 유발될 수 있다. 전구체는 중합 가능하며 항상은 아니지만 대개 중합 가능한 전구체인 가교 결합제를 포함할 수 있다. 따라서, 중합 가능한 전구체는 서로 반응하여 반복 단위로 제조된 매트릭스 및/또는 폴리머를 형성하는 작용기를 갖는 전구체이다. 전구체는 폴리머일 수 있다.

[0061] 따라서, 일부 전구체는 첨가 중합이라고도 하는 연쇄 성장(chain-growth) 중합에 의해 반응하고, 2종 또는 3종 화학 결합을 포함하는 단량체들의 서로의 결합을 수반한다. 이들 불포화 단량체는 다른 단량체와 분해되거나 결합될 수 있는 추가의 내부 결합을 가져 반복 쇄를 형성한다. 단량체는 다른 기와 반응하여 폴리머를 형성하는 적어도 한 개의 기를 가진 중합 가능한 분자이다. 거대 단량체(macromonomer)(또는 마크로머(macromer))는 이것이 단량체로서 작용하도록 할 수 있는 대개 말단의 적어도 한 개의 반응성 기를 가진 폴리머 또는 올리고머이다; 각 거대 단량체 분자는 반응기의 반응에 의해 폴리머에 부착된다. 따라서, 2개 이상의 단량체 또는 기타 작용기를 가진 거대 단량체는 공유 가교 결합을 형성하는 경향이 있다. 첨가 중합은, 예컨대, 폴리프로필렌 또는 폴리비닐 클로라이드의 제조와 관련된다. 첨가 중합의 한 유형은 리빙(living) 중합이다.

[0062] 따라서, 일부 전구체는 단량체가 축합 반응을 통해 서로 결합할 때 일어나는 축합 중합에 의해 반응한다. 전형적으로 이들 반응은 알코올, 아민 또는 카르복실산(또는 기타 카르복실 유도체) 작용기를 포함하는 분자들의 반응을 통해 달성될 수 있다. 아민은 카르복실산과 반응할 때, 물의 방출과 함께 아미드 또는 펩티드 결합이 형성된다. 일부 축합 반응은, 예컨대, 미국 특허 제6,958,212호에서와 같이, 친핵성 아실 치환을 따른다. 상기 특허는 이로써 본원에서 명백하게 개시된 것에 상충되지 않는 정도로 그 전문으로 본원에서 참고로 포함된다. 일부 전구체는 연쇄 성장 기전에 의해 반응한다. 연쇄 성장 폴리머는 단량체 또는 거대 단량체의 반응 중심과의 반응에 의해 형성된 폴리머로서 정의된다. 반응 중심은 화학물질이 관련된 반응의 개시제인 화학 화합물 내의 특정 위치이다. 연쇄 성장 폴리머 화학에서, 이는 또한 성장하는 쇄의 성장 지점이다. 반응 중심은 보편적으로 본래 라디칼, 음이온, 양이온이지만, 다른 형태를 취할 수도 있다. 연쇄 성장 시스템은 개시, 성장 및 종료 과정을 수반하는 유리 라디칼 중합을 포함한다. 개시는 라디칼 개시제, 예컨대, 유기 과산화물 분자로부터 생성되는 것과 같이, 성장에 필수적인 유리 라디칼의 생성이다. 종료는 라디칼이 추가의 성장을 방지하는 방식으로 반응할 때 일어난다. 종료의 가장 보편적인 방법은 2개의 라디칼 종이 서로 반응하여 단일 분자를 형성하는 커플링에 의한다. 일부 전구체는 단계 성장 기전에 의해 반응하고, 단량체의 작용기 사이에 단계적인 반응에 의해 형성된 폴리머이다. 또한, 대부분의 단계 성장 폴리머는 축합 폴리머로서 분류되지만, 모든 단계 성장 폴리머가 축합체를 방출하지는 않는다. 단량체는 폴리머 또는 소분자일 수 있다. 폴리머는 고분자량 분자로, 많은 더 작은 분자(단량체)를 규칙적인 양상으로 결합하여 형성된다. 폴리머의 분자량은 달리 명시되지 않는다면 중량 평균(average) 분자량을 나타낸다. 올리고머는 약 20개 미만의 단량체 반복 단위를 가진 폴리머이다. 소분자는 일반적으로 약 2000 달톤 미만인 분자를 나타낸다. 따라서 전구체는 소분자, 예컨대 아크릴산 또는 비닐 카프로락탐, 중합 가능한 기를 포함하는 더 큰 분자, 예컨대 아크릴레이트-캡핑된 폴리에틸렌글리콜(PEG-디아크릴레이트), 또는 에틸렌이 불포화기를 포함하는 기타 폴리머, 예컨대 미국 특허 제4,938,763호(Dunn et al.), 미국 특허 제5,100,992호 및 제4,826,945호(Cohn et al.), 또는 미국 특허 제4,741,872호 및 제5,160,745호(DeLuca et al.)의 것일 수 있으며, 이들 각각은 여기서 명백하게 개시된 것에 상충되지 않는 정도로 그 전체가 여기에 참조로 인용된다.

[0063]

공유 가교 결합된 매트릭스를 형성하기 위해서, 전구체는 서로 공유 가교 결합되어야 한다. 일반적으로, 폴리머 전구체는 2개 이상의 지점에서 다른 폴리머 전구체에 연결될 폴리머로, 각 지점은 동일하거나 상이한 폴리머와 결합이 된다. 적어도 2개의 반응 중심(예컨대, 유리 라디칼 중합에서)을 가진 전구체는 각 반응기가 상이한 성장하는 폴리머 쇄의 형성에 참여할 수 있기 때문에 가교 결합제로서 역할을 할 수 있다. 그 외의 것들 중에서 반응 중심이 없는 작용기의 경우, 가교 결합은 적어도 한 가지 전구체 유형에서 3개 이상의 상기 작용기를 필요로 한다. 예컨대, 다수의 친전자성-친핵성 반응은 친전자성 및 친핵성 작용기를 소비하여 전구체가 가교 결합을 형성하는데 제3의 작용기가 요구된다. 따라서, 상기 전구체는 3개 이상의 작용기를 가질 수 있고 2개 이상의 작용기를 가진 전구체에 의해 가교 결합될 수 있다. 가교 결합된 분자는 이온 또는 공유 결합, 물리적 힘, 또는 기타 인력에 의해 가교 결합될 수 있다. 그러나 공유 가교 결합이 전형적으로 반응물 제품 구조에서 안정성 및 예측 가능성을 제공할 것이다.

[0064]

일부 실시형태에서, 각 전구체는 다작용성이며, 이는 전구체가 2개 이상의 친전자성 또는 친핵성 작용기를 포함한다는 것을 의미하며, 그 결과 한 전구체의 친핵성 작용기가 또 다른 전구체의 친전자성 작용기와 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있다. 전구체의 적어도 하나는 2개 이상의 작용기를 포함하여, 그 결과 친전자성-친핵성 반응의 결과로서, 전구체들이 결합하여 가교 결합된 폴리머 제품을 형성한다.

[0065]

전구체는 생물학적으로 불활성이고 친수성인 부분, 예컨대 코어를 가질 수 있다. 분기상 폴리머 경우, 코어는 코어로부터 뻗어나온 팔에 연결된 분자의 인접한 부분을 나타내며, 팔은 대개 분기의 말단에 있는 작용기를 갖는다. 친수성 분자, 예컨대, 전구체 또는 전구체의 부분은 수용액 중 용해도가 적어도 1 g/100 mL이다. 친수성 부분은, 예컨대, 폴리에테르, 예컨대, 폴리알킬렌옥시드, 예컨대 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리에틸렌옥시드(PEO), 폴리에틸렌옥시드-코-폴리프로필렌 옥시드(PPO), 코-폴리에틸렌옥시드 블록 또는 랜덤 코폴리머, 및 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리(비닐 피롤리디논)(PVP), 폴리(아미노산), 텍스트란, 또는 단백질일 수 있다. 전구체는 폴리알킬렌글리콜 부분을 가질 수 있고 폴리에틸렌 반복을 포함하는 폴리머의 적어도 약 80 중량% 또는 90 중량%를 가진 폴리에틸렌글리콜에 기반할 수 있다. 폴리에테르, 보다 구체적으로 폴리(옥시알킬렌) 또는 폴리(에틸렌글리콜) 또는 폴리에틸렌글리콜은 일반적으로 친수성이다. 본 기술분야에서 통상적인 용어인 PEG는 히드록실 말단기를 포함하거나 포함하지 않는 PEO를 언급하는데 사용된다.

[0066]

또한, 전구체는 천 내지 수백만 범위의 분자량을 갖는 분자인 거대분자(또는 마크로머)일 수 있다. 그러나, 하이드로겔 또는 오르가노겔은 적어도 하나의 전구체로 약 1000 Da 이하(또는, 2000 Da 이하)의 소분자로서 제조될 수 있다. 소분자(약 1000 이하/200 Da 이하)와 함께 반응될 때 고분자는 바람직하게는 소분자보다 분자량이 적어도 5 내지 50배 더 크며, 바람직하게는 약 60,000 Da 미만이다: 당업자는 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려된다는 것을 바로 이해할 것이다. 더 바람직한 범위는 가교 결합제보다 분자량이 약 7 내지 약 30배 더 큰 고분자이고, 가장 바람직한 범위는 중량에서 약 10 내지 20배 차이 난다. 또한, 5,000 내지 50,000의 고분자의 분자량이 유통하며, 7,000 내지 40,000의 분자량 또는 10,000 내지 20,000의 분자량도 마찬가지이다. 반응을 종료하기 위해서 확산계수와 같이, 소분자를 갖는 것이 소정의 장점이 있다.

[0067]

소정의 마크로머 전구체는 미국 특허 제5,410,016호(Hubbell et al)에 기재된 가교 결합성, 생분해성, 수용성 마크로머이며, 이는 명백하게 개시된 것에 상충되지 않는 정도로 그 전체가 여기에 참조로 인용된다. 이들 마크로머는 적어도 하나의 분해성 영역에 의해 분리되는 적어도 2개의 중합 가능한 기를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0068]

합성 전구체가 사용될 수 있다. 합성은 자연에서 발견되지 않거나 인간에게 보통 발견되지 않는 분자를 언급한다. 일부 합성 전구체는 자연에서 존재하는 아미노산이 없거나 아미노산 서열이 없다. 일부 합성 전구체는 자연에서 발견되지 않거나 인간 체내에서 보통 발견되지 않는 폴리펩티드, 예컨대 디-, 트리-, 또는 테트라-리신이다. 일부 합성 분자는 아미노산 잔기를 갖지만, 단지 인접한 1, 2, 또는 3개를 가지며, 아미노산 또는 이의 클러스터는 비천연 폴리머 또는 기로 분리된다. 따라서, 다당류 또는 이의 유도체는 합성적이지 않다.

[0069]

또는, 천연 단백질 또는 다당류, 예컨대, 콜라겐, 피브린(피브리노겐), 알부민, 알기네이트, 히알루론산, 및 혜파린은 이들 방법과 함께 사용하기에 적합할 수 있다. 이들 천연 분자는 또한 화학적 유도체화, 예컨대 합성 폴리머 장식을 포함할 수 있다. 천연 분자는, 예컨대 미국 특허 제5,304,595호, 제5,324,775호, 제6,371,975호, 및 제7,129,210호에 기재된 바와 같이, 이의 천연 친핵체를 통해 또는 이를 작용기로 유도체화한 후에 가교 결합될 수 있고, 이는 명백하게 개시된 것에 상충되지 않는 정도로 그 전체가 여기에 참조로 인용된다. 천연은 자연에서 발견되는 분자를 언급한다. 천연 폴리머, 예컨대 단백질 또는 글리코사미노글리칸, 예컨대, 콜라겐, 피브리노겐, 알부민, 및 피브린은 친전자성 작용기를 가진 반응성 전구체 종을 이용하여 가교 결

합될 수 있다. 체내에서 정상적으로 발견되는 천연 폴리머는 체내에 존재하는 프로테아제에 의해 단백질 분해에 의해 분해된다. 이러한 폴리머는 작용기, 예컨대 이들 아미노산의 아민, 티올, 또는 카르복실을 통해 반응되거나 유도체화되어 활성화 가능한 작용기를 가질 수 있다. 천연 폴리머는 하이드로겔에 사용될 수 있지만, 이들의 결합 시간 및 최종적인 기계적 특성은 추가의 작용기의 적합한 도입 및 적합한 반응 조건, 예컨대 pH의 선택에 의해 조절되어야 한다.

[0070] 생성되는 하이드로겔이 필요 수분량, 예컨대, 적어도 약 20%를 보유한다면 전구체는 소수성 부분으로 제조될 수 있다. 일부 경우에, 전구체는 친수성 부분도 가지기 때문에 물에 용해된다. 다른 경우에, 전구체는 수분산액(수현탁액)을 만들 수 있지만, 가교 결합된 물질을 형성하는 반응이 가능하다. 일부 소수성 부분은 다수의 알킬, 폴리프로필렌, 알킬 쇄, 또는 다른 기를 포함할 수 있다. 소수성 부분을 가진 일부 전구체는 상호 플루로닉(PLURONIC) F68, 제파민(JEFFAMINE), 또는 테트로닉(TECTRONIC)으로 판매된다. 코폴리머 등의 소수성 분자 또는 소수성 부분은 분자(예컨대, 폴리머 또는 코폴리머)의 응집을 일으켜 수성의 연속 상에서 소수성 도메인을 수반하는 미셀 또는 미세상(microphase)을 형성할 정도로 충분히 소수성인 것, 또는 그 자체로 시험될 때 약 30 내지 약 50°C에서 약 7 내지 약 7.5 pH의 수용액으로부터 침전되거나, 그 외 수용액 내에서 상을 변화시킬 정도로 충분히 소수성인 것이다. 본 발명의 실시형태는 소수성 및 친수성 부위를 포함하는 낮은 가용성 제제를 선택하고, 전구체를 선택하는 것을 포함한다. 소수성/친수성 전구체는 하나 이상의 작용기: 친핵체 또는 친전자체를 포함할 수 있다. 친수성 부분, 소수성 부분, 또는 이들 모두는 이러한 작용기를 받아들이기 위해 선택될 수 있다. 이러한 제제의 예로는 일반적으로 TKIs이다. 낮은 가용성이란 물은 순수이고, 약물은 필수적으로 순수하거나 염일 때 물에서 200 µg/ml 미만으로 가용인 것을 의미한다. 당업자는, 예컨대 200, 150, 100, 50, 25, 20, 예컨대 100 미만 또는 50 µg/ml 미만 수용성의 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 것을 이해할 것이다.

[0071] 일부 전구체가 덴드리머이거나 다른 고분기상 물질일 수 있다는 것을 감안하여, 전구체는 각 팔이 말단을 갖는, 예컨대 2-100개 팔을 가질 수 있다. 하이드로겔 전구체의 팔은 가교 결합 가능한 작용기를 폴리머 코어에 연결하는 화학 기의 선형 쇄를 언급한다. 일부 실시형태는 3 내지 300개 팔을 가진 전구체이다; 당업자는 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값, 예컨대 4 내지 16, 8 내지 100, 또는 적어도 6개의 팔이 고려된다는 것을 이해할 것이다.

[0072] 매트릭스는, 예컨대 제1 세트의 작용기를 가진 여러 개의 팔을 가진 전구체 및 제2 세트의 작용기를 가진 저분자량의 전구체로 제조될 수 있다. 예컨대, 6개 팔 또는 8개 팔을 가진 전구체는 팔의 분자량이 약 1,000 내지 약 40,000이고 1차 아민으로 종료되는 친수성 팔, 예컨대 폴리에틸렌글리콜을 가질 수 있다; 당업자는 명백하게 언급된 한계 내의 모든 범위 및 값이 고려된다는 것을 바로 이해할 것이다. 상기 전구체는 비교적 더 작은 전구체, 예컨대 분자량이 약 100 내지 약 5000, 또는 약 800, 1000, 2000, 또는 5000 이하이고 적어도 약 3개의 작용기, 또는 약 3 내지 약 16개 작용기를 가진 분자와 혼합될 수 있다; 통상의 당업자는 상기 명백하게 표현된 값 사이의 모든 범위 및 값이 고려된다는 것을 이해할 것이다. 이러한 소분자는 폴리머 또는 비폴리머, 그리고 천연 또는 합성적일 수 있다.

[0073] 덴드리머가 아닌 전구체가 사용될 수 있다. 덴드리머 분자(dendritic molecule)는 원자가 중심 코어로부터 퍼져나온 많은 팔과 보조팔에 배열된 고분기상의 방사상 대칭 폴리머이다. 덴드리머는 대칭성과 다분산성 두 가지 모두의 평가를 기준으로 그들의 구조적 완성 정도에 의해 특징지어지며 합성하기 위한 특정 화학 공정을 필요로 한다. 따라서, 당업자는 비덴드리머 전구체와 덴드리머 전구체를 쉽게 구분할 수 있다. 덴드리머는 전형적으로 주어진 환경에서 그의 구성 폴리머의 용해도에 따라 결정되는 형상을 가지며, 그 주변의 용매 또는 용질에 따라, 예컨대 온도, pH, 또는 이온 함량의 변화에 따라 상당히 변할 수 있다.

[0074] 전구체는, 예컨대, 미국 특허 공개공보 제2004/0086479호 및 제2004/0131582호 및 PCT 공개공보 WO07005249호, WO07001926호 및 WO06031358호, 또는 그의 미국 대응 특허에서와 같은 덴드리머일 수 있다; 또한, 덴드리머는, 예컨대 미국 특허 공개공보 제2004/0131582호 및 제2004/0086479호 및 PCT 공개공보 WO06031388호 및 WO06031388호에서와 같은 다작용성 전구체로서 유용할 수 있다; 이는 여기에 명백하게 개시된 것에 상충되지 않는 정도로 그 전체가 여기에 참조로 인용된다. 고차의 덴드리머는 높은 표면적 대 체적 비율을 가지며, 가능한 작용화를 위한 다수의 말단 기를 나타낸다. 실시형태는 덴드리머가 아닌 다작용성 전구체를 포함한다.

[0075] 일부 실시형태는 5개 이하의 잔기, 예컨대, 적어도 하나의 아민, 티올, 카르복실, 또는 헤드록실 측쇄를 포함하는 아미노산의 올리고펩티드 서열로 본질적으로 이루어진 전구체를 포함한다. 잔기는 천연에 존재하거나 이로부터 유도체화된 아미노산이다. 상기 올리고펩티드의 골격은 천연 또는 합성적일 수 있다. 일부

실시형태에서, 2개 이상의 아미노산의 웨티드는 합성 골격과 결합되어 전구체를 만든다; 이러한 전구체의 특정 실시형태는 분자량이 약 100 내지 약 10,000 또는 약 300 내지 약 500 범위이며, 당업자는 상기 명백하게 표현된 한계 사이의 모든 범위 및 값이 고려된다는 것을 이해할 것이다.

[0076] 전구체는 메탈로프로테이나아제(metalloproteinases) 및/또는 콜라게나아제(collagenases)에 의해 부착하기 쉬운 서열이 없는 것을 포함하여, 도입 부위에 존재하는 효소에 의해 절단 가능한 아미노산 서열이 없도록 제조될 수 있다. 게다가, 전구체는 모든 아미노산이 없거나, 약 50, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이상의 아미노산의 아미노산 서열이 없도록 제조될 수 있다. 전구체는 비단백질일 수 있는데, 이는 이들이 자연에 존재하는 단백질이 아니고 자연에 존재하는 단백질을 절단하여 제조될 수 있으며 단백질에 합성물질을 첨가하여 제조될 수 없다는 것을 의미한다. 전구체는 비-콜라겐, 비-피브린, 비-피브리노겐, 및 비-알부민일 수 있으며, 이는 이들이 상기 단백질 중의 하나가 아니며 상기 단백질 중 하나의 화학 유도체가 아니라는 것을 의미한다. 비-단백질 전구체의 사용 및 아미노산 서열의 제한된 사용은 면역 반응을 피하고, 원하지 않는 세포 인식을 피하고, 천연 공급원으로부터 유래한 단백질의 사용과 관련된 위험을 피하는데 도움이 될 수 있다. 또한, 전구체는 비-당류(당류가 없는) 또는 본질적으로 비-당류(전구체 분자량의 약 5% w/w 이하의 당류)일 수 있다. 따라서, 전구체는, 예컨대 히알루론산, 헤파린, 또는 겔란을 배제할 수 있다. 또한, 전구체는 비-단백질이고 비-당류 두 가지 모두일 수 있다.

[0077] 웨티드는 전구체로서 사용될 수 있다. 일반적으로, 약 10개 미만의 잔기를 가진 웨티드가 바람직하지만, 더 큰 서열(예컨대, 단백질)이 사용될 수 있다. 당업자는 상기 명백한 한계 내의 모든 범위 및 값, 예컨대, 1-10, 2-9, 3-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이 포함된다는 것을 바로 이해할 것이다. 일부 아미노산은 친핵성기(예컨대, 1차 아민 또는 티올) 또는 필요에 따라 유도체화되어 친핵성기 또는 친전자성기(예컨대, 카르복실 또는 히드록실)를 포함할 수 있는 기를 갖는다. 합성적으로 생성된 폴리아미노산 폴리머는 이들이 자연에서 발견되지 않고 자연에 존재하는 생체분자와 동일하지 않도록 조작된다면 보통 합성적이라고 간주된다.

[0078] 일부 매트릭스는 폴리에틸렌글리콜 함유 전구체로 제조된다. 폴리에틸렌글리콜(PEG, 고분자량으로 존재할 때 폴리에틸렌 옥시드로도 언급됨)은 반복 기 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ )<sub>n</sub>(n은 적어도 3)를 가진 폴리머를 말한다. 따라서, 폴리에틸렌글리콜을 가진 폴리머 전구체는 서로 선형으로 연속하여 연결된 적어도 3개의 상기 반복 기를 갖는다. 폴리머 또는 팔의 폴리에틸렌글리콜 함량은 폴리머 또는 팔의 모든 폴리에틸렌글리콜기를, 이들이 다른 기에 의해 비연속적이더라도, 합산하여 계산된다. 따라서, 적어도 1000 MW 폴리에틸렌글리콜을 가진 팔은 적어도 총 1000 MW까지 충분한  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  기를 갖는다. 본 기술분야의 통상의 전문 용어로서, 폴리에틸렌글리콜 폴리머는 히드록실기로 종료되는 분자를 반드시 언급하는 것은 아니다. 분자량은 기호 k를 이용하여 천이 축약된다. 예컨대, 15K는 15,000 분자량, 즉 15,000 달톤을 의미한다. NH<sub>2</sub>는 아민 말단을 말한다. SG는 석신이미딜 글루타레이트를 언급한다. SS는 석신이미딜 석시네이트를 언급한다. SAP는 석신이미딜 아디페이트를 언급한다. SAZ는 석신이미딜 아젤레이트를 언급한다. SS, SG, SAP 및 SAZ는 물에서 가수분해에 의해 분해되는 에스테르기를 가진 석신이미딜 에스테르이다. 따라서, 가수분해 분해성 또는 수분해성은 분해를 매개하기 위해 존재하는 효소 또는 세포 없이 시험관 내 과량의 물에서 자발적으로 분해하는 물질을 말한다. 분해 시간은 육안으로 판단하여 물질이 실제로 사라짐을 말한다. 트리리신(또한, 축약하여 LLL)은 합성 트리펩티드이다. PEG 및/또는 하이드로겔, 및 이들을 포함하는 조성물은 약학적으로 허용 가능한 형상으로 제공될 수 있는데, 이는 매우 순수하고 오염물, 예컨대 발열원이 없다는 것을 의미한다.

#### [0079] 하이드로겔 구조

[0080] 하이드로겔의 구조 및 하이드로겔 전구체의 물질 조성이 그의 특성을 결정한다. 전구체 인자는 특성, 예컨대 생체적합성, 수용해도, 친수성, 분자량, 팔 길이, 팔의 개수, 작용기, 가교 결합 사이의 거리, 분해성 등을 포함한다. 또한, 용매 선택, 반응 계획, 반응물질 농도, 고형분 등을 포함하는 반응 조건의 선택은 하이드로겔의 구조, 및 특성에 영향을 준다. 특정 특성, 또는 특성의 조합을 달성하기 위한 다양한 방법이 존재할 수 있다. 한편, 일부 특성은 서로와의 장력이며, 예컨대 취성은 가교 결합 사이의 거리 또는 고형분이 증가함에 따라 증가한다. 강도는 가교 결합 개수의 증가에 따라 증가될 수 있지만, 팽윤은 그에 따라 감소될 수 있다. 당업자는 동일한 물질을 사용하여 매우 독특한 기계적 특성 및 성능을 가질 매우 다양한 구조의 매트릭스를 만들 수 있어서, 특정 특성의 달성은 단지 관련된 일반적인 형상의 전구체를 기본으로 하여 추측되지 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0081] 하이드로겔(매트릭스)의 분자 스트랜드 사이의 간격은 분자의 확산 속도를 포함한 여러 가지 하이드로겔 특성에

영향을 준다. 가교 결합 밀도는 가교 결합제(들)로서 사용된 전구체(들) 및 다른 전구체(들)의 총 분자량의 선택 및 전구체 분자당 이용 가능한 작용기의 개수에 의해 조절될 수 있다. 가교 결합 사이의 저분자량, 예컨대 200은 가교 결합 사이의 고분자량, 예컨대 500,000과 비교하여 훨씬 더 높은 가교 결합 밀도를 줄 것이다; 당업자는 상기 범위 내의 모든 범위 및 값, 예컨대, 200 내지 250,000, 500 내지 400,000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, 60,000, 70,000, 80,000, 90,000, 100,000 등이 고려되고 지지된다는 것을 이해할 것이다. 또한, 가교 결합 밀도는 가교 결합제 전체 고체 퍼센트 및 기능성 폴리머 용액에 의해 조절될 수 있다. 그러나 가교 결합 밀도를 조절하는 또 다른 방법은 친핵성 작용기 대 친전자성 작용기의 화학량론의 조절에 의한다. 1대1 비율이 최고의 가교 결합 밀도를 가져온다. 가교 결합 가능한 부위 사이의 길이가 더 긴 전구체는 일반적으로 더 부드럽고, 더 유연하고, 더 탄력적인 젤을 형성한다. 따라서, 수용성 단편, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜의 길이의 증가는 탄력성을 향상시켜 바람직한 물리적 특성을 가져오는 경향이 있다. 따라서, 특정 실시 형태는 분자량이 2,000 내지 100,000 범위인 수용성 단편을 가진 전구체에 관한 것이다; 당업자는 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값, 예컨대, 5,000 내지 35,000이 고려된다는 것을 바로 이해할 것이다. 하이드로겔의 고형분의 함량은 그의 기계적 특성 및 생체적합성에 영향을 줄 수 있고, 경쟁 요건 사이에서 균형을 반영한다. 비교적 낮은 고형분 함량은, 예컨대, 약 2.5% 내지 약 20% 사이가 유용하고, 그 안의 모든 범위 및 값, 예컨대, 약 2.5% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 15% 사이, 또는 약 15% 미만을 포함한다.

[0082]

반응 속도론(Reaction kinetics)은 일반적으로 외부 개시제 또는 연쇄 이동제가 필요하지 않은 경우 특정 작용기의 관점에서 제어되고, 이 경우에 개시제를 촉발하거나 이동제를 조작하는 것은 제어 단계일 수 있다. 일부 실시형태에서, 전구체의 분자량은 반응 시간에 영향을 준다. 저분자량의 전구체는 반응 속도를 증가시키는 경향이 있어, 일부 실시형태에서는 적어도 하나의 전구체의 분자량이 적어도 5,000 내지 50,000 또는 150,000 Daltons이다. 바람직하게는, 젤화를 야기하는 가교 결합 반응은 약 2 내지 약 10 또는 약 30분 내에 발생한다; 당업자는 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값, 예컨대, 적어도 120초, 또는 180 내지 600초가 고려된다는 것을 이해할 것이다. 젤화 시간은, 전구체를 평면에 적용하고, 약 60 도의 각도로 기울어질 때(즉, 직각에 가깝게 기울어진 각) 표면 아래로 사실상 유동이 없는 시간을 측정함으로써 측정된다.

[0083]

매트릭스는 형성 시에 하이드로겔의 중량에 비해 24시간 동안 생리적 용액에 노출시 약 0 % 내지 약 10 % 또는 약 50 % 이하로 증가하는 중량을 갖는 하이드로겔에 의해 측정 가능한 바와 같이, 저팽윤성일 수 있다. 팽윤을 감소시키는 일 실시형태는 가교 결합이 강성 또는 취성을 증가시킬 수 있는 것을 감안하여 가교 결합의 수를 증가시키는 것이다. 다른 실시형태는 가교 결합 사이의 평균 쇄 거리를 감소시키는 것이다. 다른 실시형태는 이하에 설명되는 바와 같이 많은 팔을 갖는 전구체를 사용하는 것이다. 팽윤을 감소시키는 또 다른 실시형태는 친수성의 정도를 조절하는 것인데, 소수성 물질은 팽윤이 적어지는 경향이 있다; 예컨대, PEO와 같은 고친수성인 물질은 PPO 또는 심지어 알킬과 같은 소수성기와 같은 덜 친수성인 물질과 결합될 수 있다.

[0084]

팽윤을 감소시키거나 제어하기 위한 다른 실시형태는 가교 결합시 높은 용매 화도를 가지지만 이후 덜 용매화되고 유효하게 수축하는 용매화 반경을 갖는 전구체를 선택하는 것이다; 즉, 전구체는 가교 결합시 용액 중에 퍼지지만 이후에 수축된다. pH, 온도, 고형물 농도 및 용매 환경의 변화는 이러한 변화를 일으킬 수 있다; 또한, (다른 요인들이 효과적으로 일정하게 유지되는) 가지의 수의 증가도 이러한 효과를 갖는 경향이 있다. 팔의 수는 입체적으로 서로 방해되어, 가교 결합 전에 퍼져 나가는 것으로 알려지지만, 이러한 입체 효과는 중합 후 다른 요인들에 의해 상쇄된다. 일부 실시형태에서, 전구체는 이러한 효과를 달성하기 위해 복수의 유사한 전하, 예컨대 음전하를 갖는 복수의 작용기 또는 각각 양전하를 갖는 복수의 팔 또는 각각의 팔이 유사한 가교 결합 또는 다른 반응 전에 대전된다.

[0085]

여기서 기재되는 하이드로겔은 증착 후 최소로 팽윤하는 하이드로겔을 포함할 수 있다. 이러한 의학 저팽윤성 하이드로겔은 생리적 용액에 노출시 약 50 중량 %, 약 10 중량 %, 약 5 중량 %, 약 0 중량 % 이하로 증가하거나 수축 (수축 감소 중량 및 체적), 예컨대, 약 5 % 이상, 약 10 % 이상, 또는 그 이상이다. 당업자는 명시적으로 명시된 한도 내의 모든 범위와 값 또는 여기에 명시된 값이 여기에 명시되어 있음을 알 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 하이드로겔의 팽윤은 가교 결합이 효과적으로 완료되는 형성 시간과 24시간 동안 비제한적 상태의 생리적 용액에 배치된 후의 시간 사이의 체적(또는 중량)의 변화와 관련되며, 이 때에 평형 팽윤 상태를 달성했다고 합리적으로 추측할 수 있다.

[0086]

% 팽윤률= [(평형 팽윤 시의 중량-최초 형성 시의 중량)/최초 형성 시의 중량] \* 100. 하이드로겔의 중량은 하이드로겔의 용액의 중량을 포함한다.

[0087]

작용기

[0088] 공유 가교 결합을 위한 전구체는 서로 반응하는 작용기를 가져, 환자 외부에서, 또는 인시튜(*in situ*)에서 공유 결합을 통해 물질을 형성한다. 작용기는 일반적으로, 유리 라디칼, 첨가, 및 축합 중합을 포함하는 광범위한 범주에서 중합 가능하고, 또한 친전자체-친핵체 반응을 위한 기이다. 중합 반응의 다양한 측면은 여기서 전구체 부분에서 논의된다.

[0089] 따라서, 일부 실시형태에서, 전구체는 중합 기술분야에서 사용되는 광중합개시 또는 산화환원 시스템에 의해 활성화되는 중합 가능한 기, 또는 친전자성 작용기, 예컨대 카보디이미다졸(carbodiimidazole), 설포닐 클로라이드(sulfonyl chloride), 클로로카보네이트(chlorocarbonates), n-히드록시석신이미딜 에스테르(n-hydroxysuccinimidyl ester), 석신이미딜 에스테르(succinimidyl ester) 또는 설파석신이미딜 에스테르(sulfasuccinimidyl esters), 또는 미국 특허 제5,410,016호 또는 제6,149,931호에 기재된 것을 가지며, 이는 여기서 명백하게 개시된 것에 상충되지 않는 정도로 그 전체가 여기에 참조로 인용된다. 친핵성 작용기는, 예컨대 아민, 히드록실, 카르복실, 및 티올일 수 있다. 다른 부류의 친전자체는 아실, 예컨대 다른 것들 중에서 폴리머 반응을 위한 마이클 첨가 반응식을 기재하는 미국 특허 제6,958,212호에서와 같은 아실이다.

[0090] 소정의 작용기, 예컨대 알코올 또는 카르복실산은 보통 다른 작용기, 예컨대 아민과, 생리적 조건(예컨대, pH 7.2-11.0, 37°C) 하에서 반응하지 않는다. 그러나, 이러한 작용기는 N-히드록시석신이미드와 같은 활성화 기를 이용하여 반응성을 더 크게 만들 수 있다. 소정의 활성화기는 카보닐디이미다졸(carbonyldimidazole), 설포닐 클로라이드(sulfonyl chloride), 아릴 할라이드(aryl halides), 설포석신이미딜 에스테르(sulfosuccinimidyl esters), N-히드록시석신이미딜 에스테르(N-hydroxysuccinimidyl ester), 석신이미딜 에스테르(succinimidyl ester), 예폭시드, 알데하يد, 말레이미드, 이미도에스테르(imidoesters) 등을 포함한다. N-히드록시석신이미드 에스테르 또는 N-히드록시설포석신이미드(NHS)기는 단백질 또는 아민-함유 폴리머, 예컨대, 아미노 말단의 폴리에틸렌글리콜의 가교 결합에 유용한 기이다. NHS-아민 반응의 장점은 반응 속도론이 유리하다는 것이지만, 겔화 속도는 pH 또는 농도를 통해 조정될 수 있다. NHS-아민 가교 결합 반응은 부산물로서 N-히드록시석신이미드의 형성을 일으킨다. N-히드록시석신이미드의 설포화 또는 에톡실화 형상은 물에서 상대적으로 용해도가 증가되고, 이에 따라 신체로부터 이들의 신속한 클리어런스(clearance)를 갖는다. NHS-아민 가교 결합 반응은 수용액에서, 완충액, 예컨대, 인산 완충액(pH 5.0-7.5), 트리에탄올아민 완충액(pH 7.5-9.0), 또는 붕산 완충액(pH 9.0-12), 또는 중탄산나트륨 완충액(pH 9.0-10.0)의 존재하에서 수행될 수 있다. NHS 기반 가교 결합제와 기능성 폴리머의 수용액은 바람직하게는 NHS 기와 물의 반응으로 인해 가교 결합 반응 직전에 제조된다. 이들 기의 반응 속도는 이들 용액을 더 낮은 pH(pH 4-7)로 유지시켜 지연될 수 있다. 또한, 완충액은 체내로 도입되는 하이드로겔에 포함될 수 있다.

[0091] 일부 실시형태에서, 친핵성 및 친전자성 전구체 둘 다 가교 결합 반응에 사용되는 한, 각 전구체는 단지 친핵성 또는 단지 친전자성 작용기를 포함한다. 따라서, 예컨대 가교 결합제가 아민과 같은 친핵성 작용기를 갖는다면, 기능성 폴리머는 N-히드록시석신이미드와 같은 친전자성 작용기를 가질 수 있다. 반면에, 가교 결합제가 설포석신이미드와 같은 친전자성 작용기를 갖는다면, 기능성 폴리머는 아민 또는 티올과 같은 친핵성 작용기를 가질 수 있다. 따라서, 기능성 폴리머, 예컨대 단백질, 폴리(알릴 아민), 또는 아민-말단의 디- 또는 다작용성 폴리(에틸렌글리콜)이 사용될 수 있다.

[0092] 일 실시형태는 각각 2 내지 16개 친핵성 작용기를 가진 반응성 전구체 종 및 각각 2 내지 16개 친전자성 작용기를 가진 반응성 전구체 종을 갖는다; 당업자는 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 기가 고려된다는 것을 이해할 것이다.

[0093] 작용기는, 예컨대, 친핵체와 반응 가능한 친전자체, 특정 친핵체와 반응 가능한 기, 예컨대 1차 아민, 생체적 유체 내에서 물질과 아미드 결합을 형성하는 기, 카르복실과 아미드 결합을 형성하는 기, 활성화된 산성 작용기, 또는 상기의 조합일 수 있다. 작용기는, 예컨대, 강한 친전자성 작용기일 수 있으며, 이는 실온 및 실내압에서 pH 9.0의 수용액 내에서 1차 아민과 공유 결합을 효과적으로 형성하는 친전자성 작용기 및/또는 마이클 유형 반응에 의해 반응하는 친전자성기를 의미한다. 강한 친전자체는 마이클 유형 반응에 참여하지 않거나 마이클 유형 반응에 참여하는 유형일 수 있다.

[0094] 마이클 유형 반응은 컨쥬게이트 불포화 시스템에 친핵체의 1,4 첨가 반응을 말한다. 첨가 기전은 완전히 극성이거나 라디칼 유사 중간체 상태(들)를 통해 진행될 수 있다; 루이스 산 또는 적합하게 설계된 수소 결합 종은 촉매로서 작용할 수 있다. 컨쥬게이션이라는 용어는 단일 결합과 탄소-탄소, 탄소-이종원자 또는 이종원자-이종원자 다중 결합의 교대, 또는 고분자, 예컨대 합성 폴리머 또는 단백질에 작용기의 결합을 모두 언급할 수 있다. 마이클 유형 반응은 미국 특허 제6,958,212호에서 상세하게 논의되며, 이는 여기에 명백하게 개시된 것에

상충되지 않는 정도로 모든 목적에 그 전체가 여기에 참조로 인용된다.

[0095] 마이클 유형 반응에 참여하지 않는 강한 친전자체의 예는 석신이미드, 석신이미딜 에스테르, 또는 NHS-에스테르이다. 마이클 유형 친전자체의 예는 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 및 기타 불포화 중합 가능한 기이다.

[0096] 개시 시스템

[0097] 일부 전구체는 개시제를 이용하여 반응한다. 개시기는 유리 라디칼 중합 반응을 개시할 수 있는 화학기이다. 예컨대, 이는 분리된 성분으로, 또는 전구체에 펜던트기로서 존재할 수 있다. 개시기는 열 개시제, 광활성화 개시제 및 산화-환원(산화환원) 시스템을 포함한다. 장파장 UV 및 가시광 광활성화 개시제는 예컨대 에틸에오신기, 2,2-디메톡시-2-페닐 아세토페논기, 기타 아세토페논 유도체, 티옥산톤기, 벤조페논기, 및 캄퍼퀴논기를 포함한다. 열 반응성 개시제의 예는 4,4' 아조비스(4-시아노펜탄산)기, 및 벤조일 퍼옥시드기의 유사체를 포함한다. 여러 가지 시판되는 저온 유리 라디칼 개시제, 예컨대 와코 케미칼스(Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, Va.)에서 구입 가능한 V-044는 체온에서 유리 라디칼 가교 결합 반응을 개시하여 상기 언급한 단량체를 가진 하이드로겔 코팅을 형성하는데 사용될 수 있다.

[0098] 금속 이온은 산화환원 개시 시스템에서 산화제 또는 환원제로서 사용될 수 있다. 예컨대, 제1철 이온은 과산화물 또는 히드로퍼옥시드와 함께 사용되어 중합을 개시하거나 중합 시스템의 일부로서 사용될 수 있다. 이 경우, 제1철 이온은 환원제로서 역할을 한다. 또는, 금속 이온은 산화제로서 역할을 할 수 있다. 예컨대, 세륨 이온(세륨의 4+ 원자가 상태)은 카르복실산 및 우레탄을 포함한 다양한 유기기와 상호 작용하여 전자를 금속 이온으로 옮기고, 유기기에 개시 라디칼을 남긴다. 이 같은 시스템에서, 금속 이온은 산화제로서 작용한다. 두 가지 역할에 잠재적으로 적합한 금속 이온은 전이 금속이온, 란탄족 원소 및 악티족 중 어느 하나이며, 이들은 적어도 2가지의 쉽게 접근할 수 있는 산화 상태를 갖는다. 특히 유용한 금속이온은 전하에서 단지 하나의 차이로 분리되는 적어도 2가지 상태를 갖는다. 이들 중, 가장 보편적으로 사용되는 것은 제2철/제1철; 제2구리/제1구리; 제2세륨/제1세륨; 제2코발트/제1코발트; 바나듐산염 V 대 IV; 과망간산염; 제2망간/제1망간이다. 퍼옥시겐(peroxygen) 함유 화합물, 예컨대 과산화수소, t-부틸 히드로퍼옥시드, t-부틸 퍼옥시드, 벤조일 퍼옥시드, 쿠밀 퍼옥시드를 포함하는 과산화물 및 하이드로퍼옥시드가 사용될 수 있다.

[0099] 개시 시스템의 예는 한 용액 내 퍼옥시겐 화합물과 또 다른 용액 내 반응성 이온, 예컨대 전이 금속의 조합이다. 이 경우, 중합의 외부 개시제가 필요하지 않으며, 두 개의 상보적인 반응성 작용기를 포함하는 부위가 적용 부위에서 상호작용할 때 중합은 자발적으로, 외부 에너지의 적용 또는 외부 에너지원의 사용 없이 진행된다.

[0100] 가시화제(Visualization agents)

[0101] 가시화제는 제로겔/오르가노겔/하이드로겔에서 사용될 수 있다; 이는 인간 눈으로 검출 가능한 파장에서 빛을 반사하거나 발산하여 하이드로겔을 적용하는 사용자가 이것이 유효량의 제제를 함유할 때 물체를 관찰할 수 있다. 영상화를 위한 기계의 도움을 필요로 하는 제제는 본원에서 영상화제로 언급되며, 예는 방사선 비투과성 조영제 및 초음파 조영제를 포함한다. 일부 생체적합성 가시화제는 FD&C 블루(BLUE) #1, FD&C 블루 #2, 및 메틸렌 블루이다. 이들 제제는 사용될 때 더 높은 농도가 가능하게는 가시화제의 용해도 한계까지 사용될 수 있지만, 바람직하게는 0.05 mg/ml 이상의 농도, 바람직하게는 적어도 0.1 내지 약 12 mg/ml의 농도 범위, 더 바람직하게는 0.1 내지 4.0 mg/ml의 범위로 최종 친전자성-친핵성 반응성 전구체 종 혼합물에 존재한다. 가시화제는 제로겔/하이드로겔의 분자 망에 공유 결합될 수 있으며, 따라서 환자에게 적용 후 하이드로겔이 가수분해되어 용해될 때까지 가시화를 유지한다. 가시화제는 의학적 이식 가능한 의료 장치에 사용하기에 적합한 다양한 임의의 비독성 유색 물질, 예컨대 FD&C 블루 염료 3 및 6, 에오신, 메틸렌 블루, 인도시아닌 그린, 또는 합성 봉합사에서 보통 발견되는 유색 염료 중에서 선택될 수 있다. 반응성 가시화제, 예컨대 NHS-플루오레세인을 사용하여 가시화제를 제로겔/하이드로겔의 분자 네트워크에 포함시킬 수 있다. 가시화제는 반응성 전구체 종, 예컨대, 가교 결합제 또는 기능성 폴리머 용액과 함께 존재할 수 있다. 바람직한 유색 물질은 하이드로겔에 화학적으로 결합될 수도 결합되지 않을 수도 있다.

[0102] 생분해

[0103] 하이드로겔이 수분해성기의 가수분해적 분해에 의해 그의 기계적 강도를 상실하고 결국 시험관 내에서 과량의 물에서 소멸되는 것으로 측정 가능한 바와 같이, 생리적 용액에서 수화시, 수분해성인 하이드로겔을 형성하도록 오르가노겔 및/또는 제로겔 및/또는 하이드로겔이 형성될 수 있다. 본 시험은, 세포 또는 프로테아제-유도된

분해와 대조적인 과정인, 생체 내에서 가수분해에 의해 유도되는 용해를 예측한다. 그러나 중요하게는, 산성 성분으로 분해되는 폴리산 무수물 또는 다른 통상적으로 사용되는 분해성 물질은 조직에서 염증을 유발하는 경향을 보인다. 그러나, 하이드로겔은 이러한 물질을 배제할 수 있고, 산 또는 이산(diacid)으로 분해되는 폴리 무수물, 무수물 결합이 없거나, 및/또는 PLA, PLGA, PLA/PLGA가 없을 수 있다.

[0104] 예컨대, 친전자성기, 예컨대 SG(N-히드록시석신이미딜 클루타레이트), SS(N-히드록시석신이미딜 석시네이트), SC(N-히드록시석신이미딜 카보네이트), SAP(N-히드록시석신이미딜 아디페이트) 또는 SAZ(N-히드록시석신이미딜 아젤레이트)가 사용되어 가수분해에 불안정한 에스테르 결합을 가질 수 있다. 또한, 피멜레이트, 수베레이트, 아질레이트 또는 세바케이트 결합과 같은 보다 선형의 소수성 결합이 사용될 수 있으며, 이를 결합은 석시네이트, 글루타레이트 또는 아디페이트 결합보다 더 낮은 분해성을 갖는다. 분기상, 원형 또는 다른 소수성 결합이 또한 사용될 수 있다. 이들 기를 가진 폴리에틸렌글리콜 및 다른 전구체가 제조될 수 있다. 가교 결합된 하이드로겔 분해는 수분해성 물질이 사용될 때 물에 의해 유도된 생분해성 단편의 가수분해에 의해 진행될 수 있다. 또한, 에스테르 결합을 포함하는 폴리머가 포함되어 분해 속도를 증가 또는 감소시키기 위해 에스테르 가까이에 기를 첨가하거나 빼주면서 바라는 분해 속도를 제공할 수 있다. 따라서, 분해성 단편을 이용하여 며칠 내지 여러 달의 바라는 분해 프로파일을 가진 하이드로겔을 제작하는 것이 가능하다. 폴리글리콜레이트가 생분해성 단편로서 사용된다면, 예컨대 가교 결합된 폴리머는 망의 가교 결합 밀도에 따라 약 1 내지 약 30일 내에 분해되도록 제조될 수 있다. 유사하게, 폴리카프로락톤 기반 가교 결합된 망은 약 1 내지 약 8개월 내에 분해되도록 제조될 수 있다. 분해 시간은 일반적으로 사용된 분해성 단편의 유형에 따라, 다음 순서로 달라진다: 폴리글리콜레이트 < 폴리락테이트 < 폴리트리메틸렌 카보네이트 < 폴리카프로락톤. 따라서, 분해성 단편을 이용하여 며칠 내지 여러 달의 바라는 분해 프로파일을 갖는 하이드로겔을 제작하는 것이 가능하다. 일부 실시형태는 인접한 에스테르기가 없고/거나 하나 이상의 전구체의 팔당 단지 하나의 에스테르기를 가지는 전구체를 포함한다: 에스테르의 개수 및 위치의 조절은 하이드로겔의 균일한 분해에 도움을 줄 수 있다.

[0105] 오르가노겔 및/또는 제로겔 및/또는 하이드로겔 및/또는 전구체에서 생분해성 결합은 수분해성 또는 효소 분해성일 수 있다. 예시적인 수분해성 생분해성 결합은 글리콜리드, dl-락티드(dl-lactide), l-락티드, 디옥사논, 에스테르, 카보네이트, 및 트리메틸렌 카보네이트의 폴리머, 코폴리머 및 올리고머를 포함한다. 예시적인 효소적 생분해성 결합은 메탈로프로테이나아제 및 콜라게나아제에 의해 절단 가능한 웨티드 결합을 포함한다. 생분해성 결합의 예는 폴리(히드록시산), 폴리(오르토카보네이트), 폴리(무수물), 폴리(락تون), 폴리(아미노산), 폴리(카보네이트), 및 폴리(포스포네이트)의 폴리머 및 코폴리머를 포함한다.

[0106] 생체적합성 가교 결합된 매트릭스가 생분해성 또는 흡수성인 것이 바람직한 경우, 작용기 사이에 존재하는 생분해성 결합(또는 단지 하나의 생분해성 결합, 예컨대 에스테르)을 갖는 하나 이상의 전구체가 사용될 수 있다. 또한, 생분해성 결합은, 경우에 따라, 매트릭스를 만드는데 사용된 하나 이상의 전구체 중 수용성 코어로서 역할을 할 수 있다. 각 접근법에 대해, 생분해성 결합은 생성되는 생분해성 생체적합성 가교 결합된 폴리머가 소망하는 기간 동안 분해되거나 흡수되도록 선택될 수 있다.

[0107] 바이폴리머 운반체는 상이한 분해 속도를 갖는 하이드로겔로 선택될 수 있다. 물질은 층에 복수의 하이드로겔, 예컨대, 하나 이상의 내측 하이드로겔 및 외측 하이드로겔 층을 갖는다. 예컨대, 하나 이상의 로드가 하이드로겔 층 내부에서 평행하게 또는 스트랜드로(꼬인, 꼬여) 배열된다. 다양한 하이드로겔은 상이한 분해율을 갖도록 선택될 수 있다. 내측 하이드로겔의 분해는 약물의 더 큰 표면적을 제공하기 위해 다른 내측 하이드로겔 또는 외측 하이드로겔에 비해 가속화하는 것이 유리할 수 있지만, 그 분해로 인해 다른 층이 원하는 민감한 조직에 손상을 억제하는 것이 바람직한 곡선 형상을 잃지 않는 한 제공될 수 있다. 다른 하이드로겔에 비해 내측 하이드로겔의 분해 지연은, 예컨대 다른 층의 일부 또는 전부가 분해될 때까지 안구 형상의 운반체를 코일 형상 또는 컴팩트한 형상으로 유지하기 위해 곡선 형상을 유지하는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 하나 또는 다수의 내측 하이드로겔은 독립적으로 다른 하이드로겔 및/또는 가장 바깥 쪽 하이드로겔층보다 크거나 작은 분해를 갖도록 선택될 수 있다. 따라서, 하나 이상의 차별 분해 속도는 운반체가 1-365 일(모든 범위가 고려됨: 1, 2, 7, 14, 21, 30일, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 개월)의 기간 동안 초기 형상(예:코일 형상)을 유지하는 것을 제공할 수 있다. 이 특성은 품질 저하 과정의 고급 단계까지 그 형상이 유지되는 것을 제공한다. 또한, 차별화된 분해율은 분해 과정의 특정 단계에서 코일 또는 다른 소형 형상을 펼칠 수 있는 능력을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 다수의 하이드로겔/로드/스트랜드가 제2 물질로 둘러싸여 있는 경우, 이들은 생리적 유체에 노출시 복잡한 형상 변화가 조작될 수 있도록 연신 또는 팽윤의 범위 계수를 갖도록 독립적으로 선택될 수 있다. 다양한 속도는 가수 분해 및/또는 효소 분해 시간에 의해 조절되어 분해 과정 동안 형상 변형을 제어할 수 있다.

[0108] 전달을 위한 약물 또는 기타 치료제

[0109] 치료제는 다수의 목적으로 알려져 있다. 이들은, 예컨대, 염증성 또는 비정상 혈관 병태, 망막 혈관 폐쇄, 지도형태 위축(geographic atrophy), 망막색소변성증, 망막모세포종 등으로부터 발생할 수 있는 병태를 치료하기 위한 제제를 포함한다. 암을 위한 제제는, 예컨대 항암제, 항-VEGFs, 또는 암 치료에 이용되는 공지된 약물일 수 있다.

[0110] 치료제는, 예컨대, 혈관형성 억제성인 것들, 항-VEGF, 항-VEGF 단백질, 항-VEGF 압타머, 항-VEGF 항체, 항-VEGF 항체 단편, 항-VEGF 단일쇄 항체 단편, 블러 VEGFR1, 블러 VEGFR2, 블러 VEGFR3, 항-PDGF, 항-PDGF 단백질, 항-PDGF 압타머, 항-PDGF 항체, 항-PDGF 항체 단편, 항-PDGF 단일쇄 항체 단편, 항-ang2, 항-ang2 단백질, 항-ang2 압타머, 항-ang2 항체, 항-ang2 항체 단편, 항-ang2 단일쇄 항체 단편, 항-혈관형성, 수니티닙(Sunitinib), E7080, 타케다-6d, 티보자닙(Tivozanib), 레고라페닙(Regorafenib), 소라페닙(Sorafenib), 파조파닙(Pazopanib), 악시티닙(Axitinib), 닌테다닙(Nintedanib), 세디라닙(Cediranib), 바타라닙(Vatalanib), 모테사닙(Motesanib), 마크로리드(macrolides), 시롤리무스(sirolimus), 에버롤리무스(everolimus), 티로신 키나아제 억제제 (TKIs), 이마티닙(Imatinib) (GLEEVAC) 제피니닙(gefinitib) (IRESSA), 토세라닙(toceranib) (PALLADIA), 엘로티닙(Erlotinib) (TARCEVA), 라파티닙(Lapatinib) (TYKERB) 닐로티닙(Nilotinib), 보수티닙(Bosutinib), 네라티닙(Neratinib), 라파티닙(lapatinib), 바타라닙(Vatalanib), 다사티닙(dasatinib), 엘로티닙(erlotinib), 제피티닙(gefitinib), 이마티닙(imatinib), 라파티닙(lapatinib), 레스타우르티닙(lestaurtinib), 닐로티닙(nilotinib), 세막사닙(semaxanib), 토세라닙(toceranib), 반데타닙(vandetanib)일 수 있다.

[0111] 치료제는 고분자, 예컨대 항체 또는 단일쇄 항체 단편, 또는 다른 항체 단편을 포함할 수 있다. 치료 고분자는 VEGF 억제제, 예컨대 루센티스(Luentis)<sup>TM</sup>로 판매되는 활성 성분인 라니비주맙(ranibizumab)을 포함할 수 있다. VEGF(혈관 내피 성장 인자) 억제제는 안구의 유리체액으로 방출될 때 비정상 혈관의 퇴화 및 시력 향상을 일으킬 수 있다. VEGF 억제제의 예는 루센티스<sup>TM</sup>(라니비주맙), 아바스틴(Avastin)<sup>TM</sup>(베바시주맙), 마쿠젠(Macugen)<sup>TM</sup>(페갑타닙)을 포함한다. 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 억제제는, 예컨대, 포비스타(Fovista)<sup>TM</sup>, 항-PGDF 압타머가 전달될 수 있다.

[0112] 치료제는 스테로이드 또는 코르티코스테로이드 및 이의 유사체와 같은 소분자를 포함할 수 있다. 예컨대, 치료적 코르티코스테로이드는 트리마시놀론(trimacinalone), 트리마시놀론 아세토니드(trimacinalone acetonide), 덱사메타손(dexamethasone), 덱사메타손 아세테이트(dexamethasone acetate), 플루오시놀론(fluocinolone), 플루오시놀론 아세테이트(fluocinolone acetate), 로테프레드놀에타보네이트(loteprednol etabonate) 또는 이들의 유사체중 하나 이상을 포함할 수 있다. 그렇지 않으면 또는 병용하여, 소분자의 치료제는 티로신 키나아제 억제제를 포함할 수 있다.

[0113] 치료제는 혈관 형성 억제제 또는 항-VEGF 치료제를 포함할 수 있다. 항-VEGF 요법 및 제제는 특정 암 치료 및 노인성 황반변성에 사용될 수 있다. 여기에 기재된 실시형태에 따라 사용하기에 적합한 항-VEGF 치료제의 예는 하나 이상의 단클론 항체 예컨대 베바시주맙(bevacizumab)(아바스틴<sup>TM</sup>) 또는 항체 유도체, 예컨대 라니비주맙(ranibizumab)(루센티스<sup>TM</sup>), 또는 VEGF에 의해 자극되는 티로신 키나아제를 억제하는 소분자, 예컨대 라파티닙(lapatinib)(타이커브(Tykerb)<sup>TM</sup>), 수니티닙(sunitinib)(수텐트(Sutent)<sup>TM</sup>), 소라페닙(sorafenib)(넥사바(Nexabar)<sup>TM</sup>), 악시티닙(axitinib), 또는 파조파닙(pazopanib)을 포함한다.

[0114] 치료제는 건성 AMD 치료에 적합한 치료제, 예컨대 시롤리무스(Sirolimus)<sup>TM</sup>(라파마이신), 코파손(Copaxone)<sup>TM</sup>(글라티라며 아세테이트(Glatiramer Acetate)<sup>TM</sup>, 오테라(Othera)<sup>TM</sup>, 보체 C5aR 차단제, 형상체 신경 영양 인자, 펜레티니드(Fenretinide), 또는 혈액분리 반출법(Reopheresis) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0115] 치료제는 습성 AMD 치료에 적합한 치료제, 예컨대 REDD14NP(쿼크(Quark)), 시롤리무스<sup>TM</sup>(라파마이신), ATG003; 리제네론(Regeneron)<sup>TM</sup>(VEGF 트랩) 또는 보체 억제제(POT-4) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0116] 치료제는 키나아제 억제제, 예컨대 베바시주맙(단클론 항체), BIBW 2992(EGFR/Erb2를 표적화하는 소분자), 세톡시맙(cetuximab)(단클론 항체), 이마티닙(imatinib)(소분자), 트라스투주맙(trastuzumab)(단클론 항체), 제피티닙(gefitinib)(소분자), 라니비주맙(단클론항체), 페갑타닙(pegaptanib)(소분자), 소라페닙(소분자), 다사티닙(dasatinib)(소분자), 수니티닙(소분자), 엘로티닙(erlotinib)(소분자), 닐로티닙(nilotinib)(소분자), 라파티닙(lapatinib)(소분자), 파니투무맙(panitumumab)(단클론 항체), 반데타닙(소분자) 또는 E7080(VEGFR2/VEGFR2를 표적화, Esai, Co.로부터 시판되는 소분자) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0117]

치료제는 여러 가지 부류의 약물을 포함할 수 있다. 약물은, 예컨대, 스테로이드, 비-스테로이드 항-염증제(NSAIDS), 항암제, 항생제, 항염증제(예컨대, 디클로페낙(Diclofenac)), 진통제(예컨대, 부피바카인(Bupivacaine)), 칼슘 통로 차단제(예컨대, 니페디핀(Nifedipine)), 항생제(예컨대, 시프로플록사신(Ciprofloxacin)), 세포주기 억제제(예컨대, 심바스타틴(Simvastatin)), 단백질(예컨대, 인슐린)을 포함한다. 치료제는 예컨대 스테로이드, NSAIDS, 항생제, 진통제, 혈관 내피 성장인자(VEGF)의 억제제, 화학치료제, 항바이러스제를 포함하는 약물 부류를 포함한다. NSAIDS의 예는 이부프로펜, 메클로페나메이트 나트륨(Meclofenamate sodium), 메파남산(mefanamic acid), 살살레이트(salsalate), 설린닥(sulindac), 톨메틴 소듐(tolmetin sodium), 케토프로펜(ketoprofen), 디플루니살(diflunisal), 피록시캄(piroxican), 나프록센(naproxen), 에토돌락(etodolac), 플루비프로펜(flurbiprofen), 페노프로펜 칼슘(fenoprofen calcium), 이도메타신(Indomethacin), 셀록시브(celoxib), 케트롤락(ketrolac), 및 네파페낙(nepafenac)이다. 약물 자체는 소분자, 단백질, RNA 단편, 단백질, 글리코사미노글리칸, 탄수화물, 핵산, 무기 및 유기 생물학적 활성 화합물일 수 있으며, 여기서 구체적인 생물학적 활성제는 효소, 항생제, 항신생물제, 국소 마취제, 호르몬, 혈관형성제, 혈관형성 억제제, 성장인자, 항체, 신경전달 물질, 정신활성 약물, 항암제, 화학치료제, 재생 기관에 영향을 주는 약물, 유전자, 및 올리고뉴클레오티드, 또는 기타 형상을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0118]

치료제는 단백질 또는 기타 수용성 생물제제를 포함할 수 있다. 이들은 웨티드 및 단백질을 포함한다. 여기서 사용되는 용어 웨티드는 임의의 크기의 웨티드, 예컨대 적어도 약 1000 달톤 분자량, 또는 100-200,000 분자량을 말한다; 당업자는, 예컨대 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 5,000, 10,000, 20,000, 30,000, 40,000, 50,000, 60,000, 80,000, 100,000, 150,000, 200,000을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는 것과 같이, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 웨티드는 치료 단백질 및 웨티드, 항체, 항체 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 성장인자, 혈관형성 인자, 및 인슐린을 포함한다. 기타 수용성 생물제제는 탄수화물, 다당류, 핵산, 안티센스 핵산, RNA, DNA, 작은 간섭 RNA(siRNA), 및 앱타미이다.

[0119]

치료제는 명시된 형태의 치료 방법 또는 명시된 형태 치료를 위한 조성물의 제조방법의 일부로서 사용될 수 있다. 예컨대, 아솝트(AZOPT)(브린졸라마이드 안과용 혼탁액)은 고안압증 또는 개방각 녹내장 환자의 상승된 안압 치료에 사용될 수 있다. 포비돈-요오드 안과 용액제 내 베타딘(BETADINE)은 안구 주변 영역의 수술 준비 및 안구 표면의 세척에 사용될 수 있다. 베토퍽(BETOPTIC)(베타솔룰 HC1)은 안압을 낮추는데, 만성 개방각 녹내장 및/또는 고안압증에 사용될 수 있다. 실록산(CILOXAN)(시프로플록사신 HC1 안과 용액제)은 민감성 미생물 균주에 의해 유발된 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 나타신(NATACYN)(나타마이신 안과 혼탁제)은 진균 안검염, 결막염, 및 각막염 치료에 사용될 수 있다. 네바낙(NEVANAC)(네판페낙 안과 혼탁제)은 백내장 수술과 관련된 통증 및 염증 치료에 사용될 수 있다. 트라바탄(TRAVATAN)(트라보프로스트 안과 용액제)은 상승된 안압 감소 - 개방각 녹내장 또는 고안압증에 사용될 수 있다. FML 포르테(FORTE)(플루오로메톨론 안과 혼탁제)는 안검 및 안구 결막, 각막 및 전안부의 코르티코스테로이드 반응성 염증의 치료에 사용될 수 있다. 루미간(LUMIGAN)(비마토프로스트 안과 용액제)은 상승된 안압 감소 - 개방각 녹내장 또는 고안압증에 사용될 수 있다. 프레드 포르테(PRED FORTE)(프레드니솔론 아세테이트)는 안검 및 안구 결막, 각막 및 전안부의 스테로이드 반응성 염증의 치료에 사용될 수 있다. 프로핀(PROPINE)(염산 디피베프린)은 만성 개방각 녹내장에서 안압의 조절에 사용될 수 있다. 레스타시스(시클로스포린 안과 애밀젼)는 환자, 예컨대 건성 각결막염과 관련된 안구 염증 환자에서 눈물 생산을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 알렉스(ALREX)(로테프레드놀 에타보네이트 안과 혼탁액)는 계절성 알레르기 결막염의 일시적인 완화에 사용될 수 있다. 로테맥스(LOTEMAX)(로테프레드놀 에타보네이트 안과 혼탁제)는 안검 및 안구 결막, 각막 및 전안부의 스테로이드 반응성 염증의 치료에 사용될 수 있다. 마쿠젠(페갑타닙 나트륨 주사)은 신생혈관(습성) 노인성 황반변성 치료에 사용될 수 있다. 옵티바(OPTIVAR)(염산 아젤라스틴)는 알레르기 결막염과 관련된 안구의 가려움증 치료에 사용될 수 있다. 잘라탄(XALATAN)(라타노프로스트 안과 용액제)은 환자, 예컨대, 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자에서 상승된 안압을 감소시키 위해 사용될 수 있다. 베티몰(BETIMOL)(티몰을 안과 용액제)은 고안압증 또는 개방각 녹내장 환자에서 상승된 안압 치료에 사용될 수 있다. 라타노프로스트는 프로스타노이드 선택적인 FP 수용체 작용제인 유리산 형상의 전구약물이다. 라타노프로스트는 약간의 부작용을 가지고 녹내장 환자에서 안압을 감소시킨다. 라타노프로스트는 수용액에 비교적 낮은 용해도를 갖지만, 용매 증발을 이용하는 마이크로스페어의 제작에 통상적으로 사용되는 유기 용매에는 쉽게 용해된다.

[0120]

전달을 위한 치료제의 또 다른 실시형태는 표적 웨티드의 이의 천연 수용체 또는 다른 리간드와의 상호작용을 방지하기 위해서 생체 내에서 표적 웨티드에 특이적으로 결합하는 것들을 포함한다. 예컨대, 아바스틴은 VEGF

에 결합하는 항체이다. 아플리버셉트는 VEGF를 포획하는 VEGF 수용체의 일부분을 포함하는 융합 단백질이다. 또한, IL-1 수용체의 세포외 도메인을 이용하는 IL-1 트랩이 알려져 있다; 트랩은 IL-1이 세포 표면상 수용체에 결합하고 이를 활성화하는 것을 차단한다. 전달을 위한 제제의 실시형태는 핵산, 예컨대, 앱타머를 포함한다. 페갑타닙(마쿠젠)은, 예컨대, 페길화 항-VEGF 앱타머이다. 입자-및-하이드로겔 전달 과정의 장점은 앱타머가 이들이 방출될 때까지 생체 내 환경으로부터 보호된다는 것이다. 전달을 위한 제제의 또 다른 실시형태는 종래의 소분자 약물보다 상당히 더 큰 약물을 언급하는 용어인 고분자 약물, 즉 올리고뉴클레오티드(앱타머, 안티센스, RNAi), 리보자임, 유전자 치료 핵산, 재조합 웨티드, 및 항체와 같은 약물을 포함한다.

[0121]

일 실시형태는 알레르기 결막염을 위한 지속 방출 의약을 포함한다. 예컨대, 항히스타민 및 비만세포 안정제인 케토티펜은 입자로 제공되어 알레르기 결막염의 치료 유효량으로 본원에 기재된 바와 같이 눈에 방출될 수 있다. 계절성 알레르기 결막염(SAC) 및 통년성 알레르기 결막염(PAC)은 알레르기 결막 질환이다. 증상은 가려움 및 충혈(분홍색 안구 및 빨간 눈)을 포함한다. 이를 두 가지 안질환은 비만세포에 의해 매개된다. 증상을 개선하는 비특이적 조치는 통상적으로 냉찜질, 인공 누액으로 안구 세척, 및 알레르겐의 회피를 포함한다. 치료는 통상적으로 항히스타민 비만세포 안정제, 이중 기전의 항-알레르겐 제제, 또는 국소 항히스타민으로 이루어진다. 코르티코스테로이드는 효과적일 수 있지만, 부작용으로 인해, 더 심각한 형상의 알레르기 결막염, 예컨대 봄철 각결막염(VKC) 및 아토피 각결막염(AKC)을 위해 보류된다.

[0122]

옥시플록사신은 안과 세균 감염을 치료 또는 예방하는 용도로 허가받은 플루오로퀴놀론인 비가목스(VIGAMOX)의 활성 성분이다. 투여량은 통상적으로 0.5% 용액 한 방울이며, 1주일 이상의 기간 동안 1일 3회 투여된다. VKC 및 AKC는 호산구, 결막 섬유모세포, 상피 세포, 비만 세포 및/또는 TH2 림프구가 결막의 생화학 및 조직학을 악화시키는 만성 알레르기 질환이다. VKC 및 AKC는 알레르기 결막염을 방지하는데 사용되는 의약에 의해 치료될 수 있다. 침투제는 제제이고 또한 본원에 기재된 겔, 하이드로겔, 오르가노겔, 제로겔, 및 생체재료 내에서 포함될 수 있다. 이들은 의도하는 조직으로 약물 침투를 보조하는 제제이다. 침투제는 조직에 필요에 따라, 예컨대, 피부용 침투제, 고막용 침투제, 안구의 침투제가 선택될 수 있다.

[0123]

### 제어된 방출

[0124]

TKIs, 단백질, 및 다른 제제는 제어 가능하도록 방출될 수 있다. 첫번째 기술은 하이드로겔이 침강될 때까지 하이드로겔에 포획된 상태로 방출 속도를 조절하기 위해 하이드로겔을 사용하는 것이다. 두번째 기술은 방출 속도를 제어하는 입자에 제제를 넣는 것이다. 입자는 제제를 방출하기 위해 침식되어야하거나, 입자로부터 제제의 확산을 제한하는 물질로 이루어지거나, 입자는 입자로부터 제제의 방출을 늦추기 위해 선택되는 방출 속도 제제를 포함한다. 세 번째 기술은 하이드로겔 내부의 고형제 또는 농축 액체를 사용한다; 하이드로겔 매트릭스는 유체의 확산을 제한하여 제제 측의 유체의 전환(turn-over)이 느리기 때문에 제제가 용액에 들어가기가 느려지도록 할 수 있다. 네 번째 기술은 방출 속도를 조절하기 위해 속도 제한 장벽으로 하이드로겔을 사용하는 것이다; 하이드로겔은 방출을 위해 반드시 침식될 필요없이 하이드로겔 외부로 에이전트의 확산을 허용한다. 이러한 기술 및 다른 기술은 제어 가능하도록 제제를 방출시키기 위해 적용될 수 있다. 제제의 크기와 용해도, 전하, 용융점, 소수성 또는 친수성 및 기타 물리적 특성은 기술 선택에 영향을 줄 수 있다. 예컨대, 방출을 제어하는 입자와 함께 확산 속도를 제한하는 하이드로겔과 같은 기술은 함께 사용될 수 있다.

[0125]

실시형태는 최대 치수가 0.01 내지 100 미크론인 입자인, 또는 입자 내에 있는 제제를 포함한다; 당업자는, 예컨대 0.01. 0.02. 0.05. 0.1, 0.5, 0.6, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 50, 80, 90, 100 미크론을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는 것과 같이, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 입자의 용어는 광범위하고, 구형, 드롭, 위스커, 및 불규칙한 형상을 포함한다. 입자는 수용액에서 불용이거나 수용성이 낮은, 즉 수용성이 20 °C에서 약 0.001 내지 약 0.5 mg/ml의 범위인 제제의 드롭 또는 파우더를 포함한다. 여기서 예로 든 악시티닙과 같이 미세화된 제제는 다양한 상황에 유용하다. 일부 실시형태에서, 입자는 분자량이 약 2000 미만인 난용성 지질 물질로 제조된다. 시스템의 실시 형태는 치료제를 함유하는 분산된 지질 입자를 포함하는 친수성 하이드로겔을 포함한다. 입자는 소수성 및/또는 친수성 제제가 사용될 수 있는 분자로 제조될 수 있다.

[0126]

본 발명의 소정의 실시형태는 하이드로겔을 이용하여 상대적으로 저분자량의 치료종의 방출을 제어하는 방법 및 이런 조성물을 제공함으로써 수행된다. 치료제는 우선 하나 이상의 상대적으로 소수성인 속도 변형제와 분산 또는 용해되어 혼합물을 형성한다. 혼합물은 입자 또는 미세입자로 형성되어, 그 후 제어된 방법으로 수용성 치료제를 방출하기 위해 생체 흡수성 하이드로겔 매트릭스와 함께 포획될 수 있다. 또는, 미세입자는 하이드로겔의 가교 결합 동안 인시투 형성될 수 있다.

- [0127] 다른 방법에서, 하이드로겔 미세구는 제2의 혼합되지 않는 상에서 중합 가능한 상의 분산에 의해 중합 가능한 마크로머 또는 모노머로부터 형성되고, 여기서 중합 가능한 상은 가교 결합을 유도하는 중합을 개시하는데 필요한 적어도 하나의 성분을 함유하고, 중합되지 않는 벌크상은 혼합되지 않는 벌크상은 상 이동제와 함께 가교 결합을 개시하도록 요구되는 다른 성분을 함유한다. 수용성 치료제를 함유하는 예비 성형된 미세 입자는 중합 가능한 상으로 분산되거나 또는 인시투원 형성되어, 에멀젼을 형성 할 수 있다. 에멀젼의 중합 및 가교 결합 및 혼합되지 않는 상은 중합 가능한 상을 적정 크기의 미세구로 분산시킨 후에, 제어된 방식으로 개시되어, 미세 입자를 하이드로겔 미세구 내에 포획한다. 가시화제는, 예컨대 미세구, 미세 입자, 및/또는 미세 액적에 포함될 수 있다.
- [0128] 본 발명의 실시형태는 치료제 화합물을 포획하는 하이드로겔-기반의 매트릭스 및 미세구 복합체를 형성하기 위한 방법 및 조성물을 포함한다. 일 실시형태에서, 생물 활성 제제는 포획된 제제의 누출을 자연시키기 위해 소수성 특성을 갖는 미세 입자(소수성 미세도메인이라고도 함)로 포획한다. 이 경우, 2가지 상이 흡수 가능하지만, 혼화되지 않는 2가지 상의 분산을 갖는 복합체 물질. 예컨대, 연속상은 친수성 네트워크일 수 있지만(예컨대 가교 결합되거나 되지 않을 수 있는 하이드로겔), 분산된 상은 소수성일 수 있다(예컨대, 오일, 지방, 지방산, 왁스, 플로오로카본, 또는 일반적으로 여기서 "오일" 또는 "소수성" 상이라고 하는 다른 합성 또는 천연 물과 혼합되지 않는 상). 오일 상은 약물을 포획하고, 하이드로겔로 약물의 느린 분할에 의해 방출 장벽을 제공한다. 결국 하이드로겔 상은 리파아제와 같은 효소에 의해 오일이 소화되는 것을 방지하고, 자연적으로 일어나는 지질 및 계면활성제에 의한 용해를 방지한다. 후자는, 예컨대 소수성, 분자량, 형상, 확산 저항 등에 기인하여 하이드로겔로 오직 제한된 침투를 갖게 하는 것이 기대된다. 하이드로겔 매트릭스에 한정된 수용성을 갖는 소수성 약물의 경우, 약물의 특정 형상은 방출 속도 변형제로 작용할 수도 있다. 가시화제는, 예컨대 젤 매트릭스 또는 미세도메인에 포함될 수 있다.
- [0129] 일 실시형태에서, 소수성 상의 미세에멀젼 및 수용성 분자 화합물의 수용액, 예컨대 단백질, 웨티드 또는 다른 수용성 화학물질이 제조된다. 에멀젼은 "수중유(oil-in-water)" 시스템(물이 연속상임)과 반대인 "유중수(water-in-oil)"형이다. 약물 전달의 다를 양태는 미국 특허 6,632,457; 6,379,373; 및 6,514,534에서 확인할 수 있고, 이들은 전체가 여기에 참조로 인용된다.
- [0130] 또한, 약물 전달의 제어 속도는 분해 가능한, 가교 결합된 하이드로겔 네트워크와 제제의 공유 접합(covalent attachment)에 의해 얻어질 수 있다. 공유 접합의 특성은 시간 내지 주 또는 년의 방출 속도의 제어를 가능하게 제어할 수 있다. 가수분해 시간의 범위에서 결합으로부터 제조되는 복합체를 이용함으로써, 제어된 방출 프로파일은 더 긴 기간 동안 연장될 수 있다. 또한, 에스테르 결합을 포함하는 폴리머는 하이드로겔의 또는 입자의 바람직한 분해 속도, 또는 접합 결합을 제공하기 위해 포함될 수 있고, 분해 속도의 증가 또는 감소를 위해 에스테르 근처에 더하거나 빠지는 기가 있다. 따라서, 분해 가능한 단편을 사용하여 수일에서 수개월, 소망하는 분해 프로파일을 갖는 하이드로겔을 제조할 수 있다. 폴리글리콜레이트가 생분해 가능한 단편으로 이용되는 경우, 예컨대, 가교 결합된 폴리머는 네트워크의 가교 결합 밀도에 따라 약 1 내지 30일에 분해될 수 있다. 마찬가지로,
- [0131] 폴리 카프로락톤 기반의 가교 결합 네트워크는 약 1 내지 8 개월 내에 분해 될 수 있다. 분해 시간은 일반적으로 폴리글리콜레이트 < 폴리락테이트 < 폴리트리메틸렌 카보네이트 < 폴리카프로락톤의 순서로 사용되는 분해 가능한 단편의 유형에 따라 변화된다. 따라서, 분해성 단편을 사용하여 수일에서 수개월까지 원하는 분해 프로파일을 갖는 하이드로겔을 제조할 수 있다.
- [0132] 본 발명의 실시형태는 1일 내지 5년의 기간에 걸쳐 제제의 양을 제어하면서 방출하는 보철을 포함한다; 당업자는, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개월, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5년을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는 것과 같이, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 기간 동안 방출되는 제제의 양은, 예컨대 10% 내지 100% w/w로 다양할 수 있고; 당업자는, 예컨대 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 80, 90, 95, 99, 100 percent w/w의 제제가 방출되는 것을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는 것과 같이, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예컨대, 이들 값을 적용하여, 약제의 누적 방출 대 시간의 플롯은 1 내지 24개월: 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24개월 내에 존재하는 약제의 50 % 또는 80 % w/w 방출에 도달하는 것을 나타내는데 사용될 수 있다. 방출 시간 동안, 방출된 농도는 조직에, 예컨대 안구 또는 망막에 유효량으로, 즉 적어도 IC50 유효하게 (억제제에 대한 억제, 활성화제에 대한 활성화) 제공될 수 있다.

[0133] 키트 또는 시스템

[0134] 키트는 여기서 설명되는 하나 이상의 성분을 포함하여 제조될 수 있다. 예컨대, 키트는 어플리케이터 및 형상-변형 운반체를 가질 수 있다. 키트는 의학적으로 허용되는 조건을 이용하여 제조되고 약제학적으로 허용되는 불임증, 순도 및 제조를 갖는 성분을 포함한다. 용매/용액 또는 희석제는 키트에 또는 따로 제공될 수 있다. 키트는 혼합 및/또는 전달을 위한 실린지 및/또는 니들을 포함할 수 있다. 여기서 설명되는 하나 이상의 방법을 수행하기 위한 지시가 제공될 수 있다.

[0135] 실시예

[0136] 일부 전구체는  $naxxKpppffff$ 의 명명법으로 말하며, 여기서 n은 팔의 수이며, xx는 분자량(MW)이며, ppp는 폴리며이며, 및 fff는 작용 말단기이다. 따라서, 8a15KPEGSAP는 MW가 15,000 g/mol인 8-팔을 가진 폴리에틸렌글리콜(PEG)이다=15K PEG. 석신이미딜 아디페이트는 SAP이다. 석신이미딜 글루타레이트는 SG이다.

[0137] 실시예-바이폴리머 섬유의 감김(coiling)

[0138] 실시예 1-하이드로겔 바이-폴리머 섬유의 감김

[0139] 섬유 형성:

[0140] 완충액 1: 소듐 포스페이트 이염기(dibasic)(240mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 10mL까지 채운다 (24mg/mL).

[0141] 완충액 2: 소듐 포스페이트 일염기(monobasic)(462.4mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 50mL까지 채운다 (9.25mg/mL).

[0142] 실린지 1: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SG, 16.7mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL, 폴리에틸렌(PE) 실린지(BD)로 칭량하고, 108.4mg의 완충액 2에 용해시켰다.

[0143] 실린지 2: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 8.3mg)으로 말단-캡핑됨)을 1mL, PE 실린지(BD)로 칭량하고, 116.7mg의 완충액 1에 용해시켰다.

[0144] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 21G 니들(BD)을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm (Dow Corning Silastic, catalogue #508-002)인 실리콘 투빙의 4개의 단편으로 주입했다. 젤화가 확인된 후, 각각의 투브를 질소 스윕(nitrogen sweep) 하에서 37 °C의 챔버(바인더 오븐, 모델 # ED-115 UL)로 이동시켜 약 9일 동안 건조시켰다.

[0145] 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된(oriented) 섬유를 형성했다. 최종 인장비(draw ratio)는 원래 길이의 약 4배이다. 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm (Intramedic, catalogue # 427411)인 폴리에틸렌 투빙의 길이로 잡아당기고, 투빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 투빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 1리터 유리 비커의 측에 테이핑했다. 투브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 비커의 곡률을 이용했다.

[0146] 제2층:

[0147] 실린지 3: 2.5mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 칭량하고, 122.5mg의 완충액 1 및 가시화를 위한 미량의 리사민 그린(Lissamine Green) B에 용해시켰다.

[0148] 실린지 4: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=40kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SG, 10mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지로 칭량하고, 115mg의 완충액 2에 용해시켰다.

[0149] 실린지 3 및 4의 내용물을 혼합한 후, 25G BD 니들을 통해 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 투빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 젤화시켰다. 코팅의 젤화 후, 비커에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버(바인더 오븐, 모델 # ED-115 UL)로 이동시켜 약 3.5일 동안 유지시켰다. 투빙을 약 1cm의 단편으로 커팅하고, 각각의 단편으로부터 섬유를 조심스럽게 제거했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.12 mm 내지 0.14 mm로 측정되었다.

[0150] PBS 및 HA/PBS 용액에서 수화 및 감김:

[0151] 소량의 PBS(phosphate buffered saline) 용액을 핫 플레이트 상에서 플라스틱 칭량 보트(plastic weigh boat)

에서 약 37 °C까지 가열했다. 그 후, 코팅된 섬유 단편을 두번째 칭량 보트에 놓았다. 3 mL 이동 피펫을 이용하여, 몇 방울의 PBS를 섬유에 첨가했다. 섬유는 15초 미만에 균일한 나선형 코일로 빠르게 움츠러들었다. 이러한 수화를 비디오 녹화하여, 디지털 사진을 찍었다(도 10a-10c 참조).

[0152] 작은 플라스틱 칭량 보트를 핫 플레이트 상에 놓고, PBS 중 2.0% 소듐 히알루로네이트(sodium hyaluronate) (MW=850kDa) (HA) 용액 몇 방울을 칭량 보트에 첨가했다. HA/PBS 용액의 점도를 토끼의 유리액에 시뮬레이트하도록 했다. 용액을 약 37 °C까지 가열했다. 코팅된 섬유 단편을 37 °C에서 이러한 점도가 있는 용액에 넣고, 다시 균일한 나선형으로 15초 미만에 감겼고, 이는 점도의 증가가 코일 형성을 현저히 늦추지 않는 것을 나타낸다. 이러한 수화를 비디오 녹화하고, 디지털 사진을 찍었다(도 11a-11c 참조).

[0153] 실시예 2-플루오레세인 콘쥬게이트된 하이드로겔 바이폴리머의 감김 실시예

[0154] 감기는 바이폴리머 섬유를 생성하기 위해 2개의 추가 하이드로겔 제제를 이용했다.

[0155] 완충액 1: 소듐 포스페이트 일염기 (904.4mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 100mL까지 채운다 (9mg/mL).

[0156] 완충액 2: 소듐 포스페이트 이염기 (2.4301g)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 100mL까지 채운다 (24.3mg/mL).

[0157] 아민 용액: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 715.9mg) 및 NHS-플루오레세인 (15.0mg)으로 말단-캡핑됨)을 완충액 2에서 용해하고, 10mL까지 채운다. 얻어진 용액을 담은 용기를 빛 노출을 최소화하기 위해 호일로 싸서 밤새 두었다.

[0158] 실시예 2A

[0159] 섬유 형성:

[0160] 실린지 1A: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SG, 166.2mg)로 말단-캡핑됨)을 1.157mL의 완충액 1에서 용해시켰다. 얻어진 용액 (125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.

[0161] 실린지 2A: 아민 용액을 1mL PE 실린지 (BD)로 옮겼다(125 μL).

[0162] 실린지 1A 및 실린지 2A의 내용물을 혼합하고, 21G 니들을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm 인 Dow Corning Silastic의 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 겔화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버(바인더 오븐, 모델 # ED-115 UL)로 이동시켜 약 3일 동안 건조시켰다.

[0163] 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 원래 길이의 약 4배이다. 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm (cat. # 427411)인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 알루미늄 칭량 보트(aluminum weigh boat)의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.

[0164] 제2층:

[0165] 실린지 3A: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=40kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a40k PEG SAP, 101.3mg)로 말단-캡핑됨)을 1.15mL의 완충액 1에서 용해시켰다. 얻어진 용액(125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.

[0166] 실린지 4A: 아민 용액 (5mL)을 완충액 2를 이용해 희석하고, 10mL까지 채운다. 얻어진 용액을 1mL PE 실린지 (BD)로 옮겼다(125 μL).

[0167] 실린지 3A 및 4A의 내용물을 혼합한 후, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다. 코팅의 겔화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 7일 동안 유지시켰다.

[0168] 건조 후, 코팅된 스트랜드를 칭량 보트로부터 커팅했다. 폴리에틸렌 튜빙을 약 12mm의 길이의 단편으로 커팅하고, 코팅된 섬유의 얻어진 단편을 튜빙으로부터 제거했다. 코팅된 섬유 단편을 유리병에 놓고, 저장을 위해 캡핑했다.

[0169] 실시예 2B

- [0170] 실린지 1B: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SAP, 1.774mg)로 말단-캡핑됨)을 1.157mL의 완충액 1에서 용해시켰다. 얻어진 용액 (125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.
- [0171] 실린지 2B: 아민 용액을 1mL PE 실린지 (BD)로 옮겼다(125 μL).
- [0172] 실린지 1B 및 실린지 2B의 내용물을 혼합하고, 21G 니들을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm 인 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 겔화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 3일 동안 건조시켰다.
- [0173] 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 원래 길이의 약 4배이다. 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.
- [0174] 실린지 3B: 4a40k PEG SAP (20.1mg)을 1mL PE 실린지 (BD)에 칭량하고, 105 μL의 완충액 1에서 용해시켰다.
- [0175] 실린지 4B: 아민 용액을 1mL PE 실린지 (BD)로 옮겼다(125 μL).
- [0176] 실린지 3B 및 4B의 내용물을 혼합한 후, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다. 코팅의 겔화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 7일 동안 유지시켰다.
- [0177] 건조 후, 코팅된 스트랜드를 칭량 보트로부터 커팅했다. 폴리에틸렌 튜빙을 약 12mm의 길이의 단편으로 커팅하고, 코팅된 섬유의 얻어진 단편을 튜빙으로부터 제거했다. 코팅된 섬유 단편을 유리병에 놓고, 저장을 위해 캡핑했다.
- [0178] 실시예 3-플루오레세인 콘쥬제이트된 오르가노겔 바이폴리머 코일 실시예
- [0179] 실시예 3A
- [0180] 섬유 형성:
- [0181] 실린지 1A: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SG, 202.4mg)로 말단-캡핑됨)을 10mL의 유리병 내의 1.39mL의 디메틸 카보네이트(DMC)에 용해시켰다. 유리병을 즉시 스토퍼로 밀봉했다. 얻어진 용액(125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.
- [0182] 실린지 2A: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 159.7mg) 및 NHS-플루오레세인 (3.4mg)으로 말단-캡핑됨)을 10mL의 유리병 내의 DMC (2.08mL)에 용해시켰다. 유리병을 즉시 스토퍼로 밀봉했다. 얻어진 용액(125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.
- [0183] 실린지 1A 및 실린지 2A의 내용물을 혼합하고, 21G 니들을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm 인 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 겔화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 밤새 건조시켰다.
- [0184] 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 원래 길이의 약 4배이다. 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.
- [0185] 제2층:
- [0186] 실린지 3A: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=40kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a40k PEG SAP, 201.8mg)로 말단-캡핑됨)을 10mL의 유리병 내의 2.3mL의 DMC에 용해시켰다. 유리병을 즉시 스토퍼로 밀봉했다. 얻어진 용액(125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.

- [0187] 실린지 4A: 실린지 2에서 사용된 것과 동일한 용액(62.5 μL)을 1mL PE 실린지 (BD)로 옮겼다. 희석을 위해 실린지에 DMC (62.5 μL)를 첨가했다.
- [0188] 실린지 3A 및 4A의 내용물을 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다. 코팅의 겔화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 밤새 유지시켰다.
- [0189] 건조 후, 코팅된 스트랜드를 칭량 보트로부터 커팅했다. 폴리에틸렌 튜빙을 약 12mm의 길이의 단편으로 커팅하고, 코팅된 섬유의 얻어진 단편을 튜빙으로부터 제거했다. 코팅된 섬유 단편을 10 mL의 유리병에 놓고, 저장을 위해 캡핑했다. 단편의 직경은 0.16mm - 0.18mm로 측정되었다. 건조된 섬유의 이미지를 도 13a에 제공했다.
- [0190] 실시예 3B
- [0191] 섬유 형성:
- [0192] 실린지 1B: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SAP, 203.4mg)로 말단-캡핑됨)을 10mL의 유리병 내의 1.4mL의 디메틸 카보네이트 (DMC)에 용해시켰다. 유리병을 즉시 스토퍼로 밀봉했다. 얻어진 용액(125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.
- [0193] 실린지 2B: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 200mg) 및 NHS-플루오레세인 (4.1mg)으로 말단-캡핑됨)을 10mL의 유리병 내의 DMC (2.6mL)에 용해시켰다. 유리병을 즉시 스토퍼로 밀봉했다. 얻어진 용액(125 μL)을 1mL 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 옮겼다.
- [0194] 실린지 1B 및 실린지 2B의 내용물을 혼합하고, 21G 니들을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm 인 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 겔화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 밤새 건조시켰다.
- [0195] 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 원래 길이의 약 4배이다. 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.
- [0196] 제2총:
- [0197] 실린지 3B: 실린지 1B에서 사용된 것과 동일한 용액(125 μL)을 1mL PE 실린지 (BD)로 옮겼다.
- [0198] 실린지 4B: 실린지 2B에서 사용된 것과 동일한 용액(125 μL)을 1mL PE 실린지 (BD)로 옮겼다.
- [0199] 실린지 3B 및 4B의 내용물을 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다. 코팅의 겔화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 밤새 유지시켰다.
- [0200] 건조 후, 코팅된 스트랜드를 칭량 보트로부터 커팅했다. 폴리에틸렌 튜빙을 약 12mm의 길이의 단편으로 커팅하고, 코팅된 섬유의 얻어진 단편을 튜빙으로부터 제거했다. 코팅된 섬유 단편을 10 mL의 유리병에 놓고, 저장을 위해 캡핑했다. 단편의 직경은 0.21mm - 0.24mm로 측정되었다. 건조된 섬유의 이미지를 도 13b에 제공했다.
- [0201] 수화 및 감김:
- [0202] 작은 플라스틱 칭량 보트를 핫 플레이트 상에 놓고, PBS 중 2.0% 소듐 히알루로네이트(sodium hyaluronate) (MW=850KDa) (HA) 용액 몇 방울을 칭량 보트에 첨가했다. HA/PBS 용액의 점도를 토끼의 유리액에 시뮬레이트하도록 했다. 용액을 약 37 °C까지 가열했다. 실시예 3A로부터 코팅된 섬유 단편을 37 °C에서 이러한 점도가 있는 용액에 넣고, 나선형으로 15초 미만에 감겼다.
- [0203] 마찬가지로, PBS 중 2.0% HA 용액 몇 방울을 제2의 칭량 보트에 첨가하고, 약 37 °C까지 가열하고, 실시예 3B로부터 코팅된 섬유 단편을 용액에 넣었다. 이 샘플도 15초 미만에 감겼다. 도 13c 및 13d는 다른 관점에서 찍은 섬유의 사진이다.
- [0204] 실시예 4-악시티닙을 함유하는 하이드로겔 섬유의 감김

- [0205] 섬유 형성:
- [0206] 완충액 1: 소듐 포스페이트 이염기 (240mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 10mL까지 채운다 (24mg/mL).
- [0207] 완충액 2: 소듐 포스페이트 일염기 (462.4mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 50mL까지 채운다 (9.25mg/mL).
- [0208] 실린지 1: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SAP, 16.7mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL, 폴리에틸렌(PE) 실린지(BD)로 청량하고, 108.4mg의 완충액 2에 용해시켰다.
- [0209] 실린지 2: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 8.3mg)으로 말단-캡핑됨)을 1mL, PE 실린지(BD)로 청량하고, 116.7mg의 완충액 1에 용해시켰다.
- [0210] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 21G 니들(BD)을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm인 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 결화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 9일 동안 건조시켰다. 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 4.5이다.
- [0211] 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.
- [0212] 약물의 제2층:
- [0213] 실린지 3: 9.0mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 청량하고, 126mg의 완충액 1에서 용해시켰다.
- [0214] 실린지 4: 18.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 청량하고, 117mg의 완충액 2에 용해시켰다.
- [0215] 실린지 5: 30mg의 미분된 악시티닙을 캡핑된 실린지에 청량했다.
- [0216] 실린지 3 및 5의 내용물을 루어에서 루어 커넥터(a luer to luer connector)를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이들 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 5분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 결화시켰다. 코팅의 결화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 3.5일 동안 유지시켰다. 튜빙을 약 1cm의 단편으로 커팅하고, 섬유를 각각의 단편으로부터 조심스럽게 제거했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.12mm 내지 0.14mm로 측정되었다.
- [0217] 실시예 5-소의 IgG를 함유하는 오르가노겔 섬유의 감김
- [0218] 섬유의 형성:
- [0219] 완충액 1: 소듐 포스페이트 이염기 (240mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 10mL까지 채운다 (24mg/mL).
- [0220] 완충액 2: 소듐 포스페이트 일염기 (462.4mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 50mL까지 채운다 (9.25mg/mL).
- [0221] 실린지 1: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SAP, 16.7mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL, 폴리에틸렌(PE) 실린지(BD)로 청량하고, 108.4mg의 완충액 2에 용해시켰다.
- [0222] 실린지 2: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 8.3mg)으로 말단-캡핑됨)을 1mL, PE 실린지(BD)로 청량하고, 116.7mg의 완충액 1에 용해시켰다.
- [0223] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 21G 니들(BD)을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm인 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 결화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 9일 동안 건조시켰다. 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김

으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 4.5이다.

[0224] 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 140mm의 알루미늄 청량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 청량 보트의 곡률을 이용했다.

[0225] 약물의 제2층:

[0226] 실린지 3: 9.0mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 청량하고, 126mg의 완충액 1에서 용해시켰다.

[0227] 실린지 4: 18.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 글루타레이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 청량하고, 117mg의 완충액 2에 용해시켰다.

[0228] 실린지 5: 30mg의 미분된 악시티닙(침전에 의한 악시티닙의 미분화 참조)을 캡핑된 실린지에 청량했다.

[0229] 실린지 3 및 5의 내용물을 뿌어에서 뿌어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이들 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 5분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다. 코팅의 겔화 후, 청량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 밤새 유지시켰다. 튜빙을 약 1cm의 단편으로 커팅하고, 섬유를 각각의 단편으로부터 조심스럽게 제거했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.12mm 내지 0.14mm로 측정되었다.

[0230] 실시예 6-소의 IgG를 함유하는 바이폴리머 섬유의 감김의 치수 및 지속성

[0231] 각각의 샘플은, 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=15kDa, 8개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(8a15k PEG SAP, 4%)로 말단-캡핑됨), 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 5.9%)으로 말단-캡핑됨), 및 NHS-플루오레세인 (0.1%), 및 8a15k PEG SAP (4%), 8a20k PEG NH<sub>2</sub>(5.9%), NHS-플루오레세인(0.1%), 및 소의 IgG (10%)의 코팅의 네킹된 스퍼랜드를 포함하는 감긴 섬유로 이루어진다.

[0232] 섬유를 약 10mm의 길이로 커팅한다. 섬유 직경은 0.25mm - 0.30mm로 측정되었다. PBS 용액(pH 7.4) 몇 방울을 4개의 작은 청량 보트에 침착시키고, 핫 플레이트 상에서 약 37 °C까지 가열했다. 각각의 섬유 샘플을 약 30분 동안 PBS 용액의 청량 보트에서 수화시켰다. 수화 시에, 샘플은 나선형 코일로 빠르게 감겼다. 30분 후, 수화된 코일의 치수를 특징화하도록 각각의 샘플을 측정했다. 도 14a-14b는 치수 측정을 나타내며, 측정된 값은 이하 표에 제공된다:

[0233] 치수는 각각의 수화된 코일에 대해 30분에 측정되었다(W 및 D는 동일함)

<b>L</b>	<b>Ø</b>	<b>d</b>	<b>D</b>
1.8mm - 2.1mm	0.57mm 0.70mm	- 0.34mm 0.65mm	1.5mm - 2.2mm

[0234]

[0235] 치수 측정 후, 각각의 코일을 TBS(Tris Buffered Saline) 용액 (pH 8.51)이 충전된 10mL의 유리병에 넣고, 37 °C 챔버로 옮겼다. 코일을 37 °C에서 저장하는 코스에 걸쳐 주기적으로 관측하고, 7 내지 7일 동안 감긴 형상으로 유지하고, 그 때 코일은 풀리기 시작했다. 이 코일의 나머지는 37 °C에서 TBS pH 8.51에서 저장 8 내지 9일에 파쇄되기 시작했다.

[0236] 실시예 7-빠르게 분해되는 네킹된 섬유(rapidly degrading necked fiber)를 함유하는 하이드로겔의 감김

[0237] 빠르게 분해되는 네킹된 섬유를 이용하는 것은, 네킹된 부위가 용해되면 노출된 표면적이 넓어지는 것을 야기한다. 네킹된 부분의 기하학, 특히 직경의 변화는 네킹된 섬유가 분해되면 노출되는 증가된 표면적의 양에 직접적으로 영향을 줄 것이다.

- [0238] 섬유의 형성:
- [0239] 완충액 1: 소듐 포스페이트 이염기 (240mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 10mL까지 채운다 (24mg/mL).
- [0240] 완충액 2: 소듐 포스페이트 일염기 (462.4mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 50mL까지 채운다 (9.25mg/mL).
- [0241] 실린지 1: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 석시네이트(8a15k PEG SS, 5.4mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL, 폴리에틸렌(PE) 실린지(BD)로 칭량하고, 119.6mg의 완충액 2에 용해시켰다.
- [0242] 실린지 2: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 7.1mg)으로 말단-캡핑됨)을 1mL, PE 실린지(BD)로 칭량하고, 117.9mg의 완충액 1에 용해시켰다.
- [0243] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 21G 니들(BD)을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm인 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 겔화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 9일 동안 건조시켰다. 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 4.5이다.
- [0244] 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 140mm의 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.
- [0245] 약물의 제2층:
- [0246] 실린지 3: 9.0mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 칭량하고, 126mg의 완충액 1에서 용해시켰다.
- [0247] 실린지 4: 18.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 117mg의 완충액 2에 용해시켰다.
- [0248] 실린지 5: 30mg의 미분된 악시티닙(침전에 의한 악시티닙의 미분화 참조)을 캡핑된 실린지에 칭량했다.
- [0249] 실린지 3 및 5의 내용물을 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이를 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 5분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다. 코팅의 겔화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 밤새 유지시켰다. 튜빙을 약 1cm의 단편으로 커팅하고, 섬유를 각각의 단편으로부터 조심스럽게 제거했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.12mm 내지 0.14mm로 측정되었다.
- [0250] 실시예 8-빠르게 분해되는 네킹된 섬유를 함유하는 오르가노겔의 감김
- [0251] 섬유의 형성:
- [0252] 완충액 1: 소듐 포스페이트 이염기 (240mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 10mL까지 채운다 (24mg/mL).
- [0253] 완충액 2: 소듐 포스페이트 일염기 (462.4mg)를 탈이온(DI)수에 용해하고, 50mL까지 채운다 (9.25mg/mL).
- [0254] 실린지 1: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 석시네이트(8a15k PEG SS, 5.4mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL, 폴리에틸렌(PE) 실린지(BD)로 칭량하고, 119.6mg의 완충액 2에 용해시켰다.
- [0255] 실린지 2: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 7.1mg)으로 말단-캡핑됨)을 1mL, PE 실린지(BD)로 칭량하고, 117.9mg의 완충액 1에 용해시켰다.
- [0256] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 21G 니들(BD)을 이용하여 각각 약 25cm 길이, 내부 직경이 약 0.51mm인 실리콘 튜빙의 4개의 단편으로 주입했다. 겔화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 9일 동안 건조시켰다. 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김

으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 4.5이다.

[0257] 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 섬유보다 약 3cm 짧은 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 1.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 140mm 의 알루미늄 청량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 청량 보트의 곡률을 이용했다.

[0258] 약물의 제2층:

[0259] 실린지 3: 9.0mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 청량하고, 126mg의 완충액 1에서 용해시켰다.

[0260] 실린지 4: 18.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 청량하고, 117mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0261] 실린지 5: 30mg의 미분된 악시티닙(침전에 의한)을 캡핑된 실린지에 청량했다.

[0262] 실린지 3 및 5의 내용물을 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이들 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 5분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다. 코팅의 겔화 후, 청량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 밤새 유지시켰다. 튜빙을 약 1cm의 단편으로 커팅하고, 섬유를 각각의 단편으로부터 조심스럽게 제거했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.12mm 내지 0.14mm로 측정되었다.

[0263] 실시예 9-침전에 의한 악시티닙의 미분화

[0264] 악시티닙 미분화:

[0265] 195mg의 악시티닙(LGM Pharma 제품, GMP grade)을 유리 세럼 병 내에 110mL의 에탄올 (Sigma Aldrich)로 용해하고, 캡핑 및 크림핑했다(crimped)(1.77mg 악시티닙/mL 에탄올). 그 후, 이 병을 빛으로부터 용액을 보호하기 위해 알루미늄박으로 래핑하고, 완전히 용해될 때까지 20분 동안 초음파 처리했다. 그 후, 용액을 알루미늄박으로 래핑된 2개의 60mL 폴리에틸렌 (PE) 루어-록 실린지(1uer-1ok syringes)로 흡입시켰다.

[0266] 악시티닙 침전:

[0267] 1800mL의 살균된 주사용 중류수 (WFI)를 2L의 비커로 측정하고, 스터러 바(stir bar)와 함께 600RPM으로 교반하면서 스터러 플레이트(stir plate) 상에 놓고, 비커의 중앙에 큰 WFI 소용돌이(vortex)를 생성했다. 에탄올 중 악시티닙을 함유하는 하나의 60mL BD 실린지를 WFI 비커 위에 클램프된 실린지 펌프 상에 놓았다. 피하 니들(21G, BD)을 실린지에 연결하고, 악시티닙 용액의 분배를 위해 소용돌이의 중앙에 직접 겨누었다. 그 후, 실린지 펌프를 7.5mL/min로 주행시켜, 악시티닙 용액을 WFI에 적하 첨가하여 미분화된 악시티닙을 침전시켰다.

[0268] 악시티닙 혼탁액 여과 및 수집:

[0269] 미분화 후, 5.7% 에탄올/94.3% WFI에 혼탁된 악시티닙을 0.2μm 진공 필터 (Thermo Scientific)를 통해 여과하고, 100mL의 WFI로 3번 린싱했다. 여과 후, 주걱을 이용하여 필터로부터 악시티닙 파우더를 수집하고, 초과 용매 전체를 제거하기 위해 10mL의 세럼 병에서 밤새 진공 건조시켰다.

[0270] 입자 크기 분석:

[0271] Beckman Coulter LS 120 Particle Size Analyzer를 이용하여 입자 크기를 분석했다. 분석 전에, 샘플을 틸이온수에서 15분 동안 초음파 처리했다. 평균적으로, 입도 분포는 d<sub>10</sub> = 0.773μm, d<sub>50</sub> = 2.605μm, d<sub>90</sub> = 6.535μm이었다.

[0272] 실시예 10-감긴 바이폴리머 섬유를 제조하기 위해 이용되는 방법의 설명

[0273] 1. PEG 용액(수성 또는 유기)을 제형하고, 실린지(하나의 실린지에서 PEG 이스터 용액, 도 15b 다른 실린지에서 아민 용액)로 옮긴다. 세번째 실린지에 또는 PEG 실린지 중 하나 또는 모두에 활성 약제학적 제제(API)를 포함 할 수 있다.

- [0274] 2. 각각의 실린지의 내용물을 함께 혼합하고, 작은 ID튜빙으로 주입한다(이 실시예에서, 0.51mm ID).
- [0275] 3. 가교 결합시킨 후, 튜빙 내에서 건조시켜(열, 불활성 가스의 스윕, 진공, 또는 이를 중 임의의 조합을 이용할 수 있음) 섬유를 형성한다(도 15a 참조).
- [0276] 4. 튜빙으로부터 건조된 섬유를 제거한다(도 15b).
- [0277] 5. 건조 섬유를 연신/네킹한다. 섬유를 더 얇고 연신된 형상으로 유지하고(도 15c-15e), 연신된 섬유는 도 15f에 도시된다.
- [0278] 6. 섬유를 내부 직경이 작은 폴리에틸렌 튜브에 끼우고, 섬유의 말단을 튜브의 외측에 노출시킨다.
- [0279] 7. 곡면을 따라 튜브 및 섬유를 래핑한다. 튜빙 곡선의 내측 면을 따라 팽팽하게 유지되도록 섬유의 양 말단을 고정시킨다.
- [0280] 8. 하이드로겔 전구체 용액을 준비하고 혼합한다(단계 1 및 2와 동일한 공정). 하이드로겔을 연신된 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙으로 주입시킨다.
- [0281] 9. 가교 결합시킨 후, 튜빙 내에서 건조시킨다(단계 3과 동일한 방법).
- [0282] 10. 건조되면, 튜빙으로부터 꺼내 바람직한 길이로 커팅한다.
- [0283] 실시예 11-감긴 바이폴리머 섬유를 네킹, 코팅, 및 건조시키는 다른 방법
- [0284] 1. 하이드로겔 또는 오르가노겔을 주조하고, 이전에 개시되거나 유사한 방법에 의해 건조시켰다. 표준 주조의 최대 길이는 가교 결합 속도(겔 시간) vs 튜브 길이 및 내부 직경에 따라 달라질 것이다.
- [0285] 2. 똑바로 유지하도록 튜빙을 고정 또는 크램핑했다. 이는 아득하게 튜빙 주변에 맞는 블력의 길이를 통해 반원의 그로브를 가지고 튜빙 길이만큼 길거나 더 긴 블력을 이용하거나, 다른 유사한 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 튜빙의 말단을 커팅하고, 건조된 스트랜드를 잡는다.
- [0286] 3. 튜빙으로부터 섬유 말단을 노출시키도록 당긴다. 실(ligature), 와이어, 또는 다른 유사한 장치의 루핑/후킹된(looped/hooked) 말단을 통해 섬유의 말단을 끼운다. 섬유를 연신할 때 직경을 낮추어 당기도록 다이(die) 또는 다른 툴을 통해 섬유를 끼우기 위해 이 장치를 이용한다.
- [0287] a. 섬유에 충분한 파단 내성을 야기하도록 마찰에 기인한 충분한 항력을 부여하지 않고 섬유에 균일하게 네킹하도록 툴 고안. 점진적인 테이퍼, 섬유와 접촉하는 매끄러운 면.
- [0288] 4. 코팅 겔을 주조하기 위해 이용할 튜빙으로 네킹된 섬유를 끼우는 것을 계속한다.
- [0289] a. 튜빙은 연속 길이, 또는 일련의 짧아진 단편일 수 있다. 겔은 튜빙의 각각의 길이로 주조될 것이며, 단편의 길이는 코팅 겔의 겔 시간에 의해 결정될 것이다.
- [0290] 5. 실/와이어 장치를 제거하고, 큰 원통형 드럼에 네킹된 섬유를 연결한다. 튜빙 및 네킹된 섬유를 흡수하기 위해 드럼 표면 상에서 드럼을 회전시킨다. 드럼 주변을 완전히 래핑하면, 드럼에 자유 말단을 연결하고, 팽팽하고, 타이트하게 래핑된 섬유를 유지시킨다.
- [0291] a. 튜빙의 추가적 지지가 요구될 수 있으며, 드럼의 표면으로 형성된 그루브(groove), 드럼에 대해 튜빙을 크램핑/홀딩하기 위한 특징부, 또는 다른 수단을 이용할 수 있다.
- [0292] 6. 겔을 튜브 단편으로 주조시킨다. 드럼 상에 팽팽하게 유지될 때 건조시킨다.
- [0293] 실시예 12: 오르가노겔로 형성된 섬유 성분
- [0294] 오르가노겔로 형성된 바이폴리머 섬유(실시예 3A 또는 3B)를 분해에 대해 더 시험하고, 수용액에서 제조된 동일한 조성물과 비교하여 전체의 분해 전에 생체 내에서 더 길게 지속되는 것을 발견했다. 지속성의 차이는 오르가노겔-유래된 하이드로겔이 여전히 지속될 때, 수성 기반의 폴리머의 완전한 용해를 효율적으로 제공하기에 충분하다.
- [0295] 실시예 13: 감김 속도가 더 빠른 다중 섬유 수율의 이용
- [0296] 섬유의 형성:
- [0297] 실린지 1: 표적으로 하는 40 mg의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는),

각각의 팔은 석신이미딜 아질레이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 360 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0298] 실린지 2: 표적으로 하는 20 mg의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>)으로 말단-캡핑됨)을 1mL, PE 실린지(BD)로 칭량하고, 380 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0299] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 31G 캐뉼라를 이용하여 각각 약 5 m 길이, 내부 직경이 약 0.20 mm인 폴리우레탄 튜빙으로 주입했다. 결화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 1일 동안 건조시켰다. 각각 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 5이다.

[0300] 각각의 네킹된 섬유(1, 2, 3, 5, 7, 또는 9 섬유로 행해짐)를 내부 직경이 약 0.58mm인 폴리에틸렌 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 25 cm의 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 2.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 140mm의 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.

[0301] 약물의 제2층:

[0302] 실린지 3: 표적으로 하는 16.8 mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 칭량하고, 130.25 mg의 디메틸 카보네이트에서 용해시켰다.

[0303] 실린지 4: 표적으로 하는 8.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=15kDa, 8개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(8a15k PEG SAP)로 말단-캡핑됨) 및 7.1 mg의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 각각 동일한 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 131.9 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0304] 분무-건조된 파우더: Buchi B290 분무-드라이어를 이용하여 소의 IgG (Sigma Aldrich)를 분무-건조하여, 메디안 직경이 약 7.5미크론인 입자를 형성한다. 분무-건조된 파우더 조성물은 약 70% IgG, 28% 슈크로오스 및 2% 완충염이다.

[0305] 실린지 5: 표적으로 하는 106 mg의 분무-건조된 소의 IgG를 캡핑된 실린지로 칭량했다.

[0306] 실린지 3 및 5의 내용물을 혼합하고, 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이를 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 냉각 조건(8-15 °C) 하에서 15분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 결화시켰다. 코팅의 결화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 5일 동안 유지시켰다. 튜빙을 약 2.54 cm의 단편으로 커팅하고, 섬유를 각각의 단편으로부터 조심스럽게 제거했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.31 내지 0.35 mm로 측정되었다.

[0307] 2초에 걸쳐 PBS 중 37 °C, 2.0% 소듐 히알루로네이트 (MW=850kDa) (HA) 용액으로 2.54 cm의 단편을 주입함으로써 측정된 감김 속도 및 시간을 감긴 형상이 되는 단편에 대해 기록했다. 결과를 표 19에 나타냈다.

[0308] 실시예 14: 감김 속도가 더 빠른 더 큰 섬유 수율의 이용

[0309] 섬유의 형성:

[0310] 실린지 1: 표적으로 하는 40 mg의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아질레이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 360 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0311] 실린지 2: 표적으로 하는 20 mg의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>)으로 말단-캡핑됨)을 1mL, PE 실린지(BD)로 칭량하고, 380 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0312] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 적절한 크기의 캐뉼라를 이용하여 내부 직경이 약 0.203, 0.35, 및 0.508 mm인 적절한 길이의 폴리우레탄 튜빙으로 주입했다. 결화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 2일 동안 건조시켰다. 약 10 cm 길이의 각각 건조된 스트랜드 단편을 양쪽 말단을

부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 5이다.

[0313] 각각의 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.508 mm인 폴리우레탄튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 25 cm의 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 2.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 140mm의 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.

[0314] 약물의 제2층:

[0315] 실린지 3: 표적으로 하는 16.0 mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 칭량하고, 149.5 mg의 디메틸 카보네이트에서 용해시켰다.

[0316] 실린지 4: 표적으로 하는 9.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=15kDa, 8개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(8a15k PEG SAP)로 말단-캡핑됨) 및 8.0 mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20KDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 각각 동일한 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 148.5 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0317] 실린지 5: 표적으로 하는 119 mg의 분무-건조된 소의 IgG를 캡핑된 실린지로 칭량했다.

[0318] 실린지 3 및 5의 내용물을 혼합하고, 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이들 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 냉각 조건(8-15 °C) 하에서 15분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리에틸렌 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 결화시켰다. 코팅의 결화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 4일 동안 유지시켰다. 튜빙을 약 2.54 cm의 단편으로 커팅하고, 섬유를 각각의 단편으로부터 조심스럽게 제거했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.33 mm로 측정되었다.

[0319] 2초에 걸쳐 PBS 중 37 °C, 2.0% 소듐 히알루로네이트 (MW=850KDa) (HA) 용액으로 2.54 cm의 단편을 주입함으로써 측정된 감김 속도 및 시간을 감긴 형상이 되는 단편에 대해 기록했다. 결과를 표 20에 나타냈다.

[0320] 실시예 15: 감김이 유도되는 수화 시에 얹히는(entangle) 다중 단편

[0321] 섬유의 형성:

[0322] 실린지 1: 표적으로 하는 45 mg의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아질레이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 405 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0323] 실린지 2: 표적으로 하는 22.5 mg의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>)으로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 427.5 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.

[0324] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 27G의 캐뉼라를 이용하여 내부 직경이 약 0.35 mm인 약 5 m 길이의 폴리우레탄 튜빙으로 주입했다. 결화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 2일 동안 건조시켰다. 약 15 cm 길이의 각각 건조된 스트랜드 단편을 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 5이다.

[0325] 2개의 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.508 mm인 폴리우레탄 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 25 cm의 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 2.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 140mm의 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.

[0326] 약물의 제2층:

[0327] 실린지 3: 표적으로 하는 14.25 mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 칭량하고, 132.8 mg의 디메틸 카보네이트에서 용해시켰다.

- [0328] 실린지 4: 표적으로 하는 8.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=15kDa, 8개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(8a15k PEG SAP)로 말단-캡핑됨) 및 7.1 mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 각각 동일한 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 131.9 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.
- [0329] 실린지 5: 표적으로 하는 106 mg의 분무-건조된 소의 IgG를 캡핑된 실린지로 칭량했다.
- [0330] 실린지 3 및 5의 내용물을 혼합하고, 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이들 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 냉각 조건(8-15 °C) 하에서 15분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리우레탄 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 젤화시켰다. 코팅의 젤화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 4일 동안 유지시켰다. 튜빙을 30, 45, 52.5, 또는 60°의 각도(0°의 각도는 튜빙을 따라 직각으로 쿠팅될 것임)로 약 15 또는 12 mm의 단편으로 커팅했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.33 내지 0.35 mm의 범위였다.
- [0331] 섬유 주입 거리, 섬유가 주입 동안 잠재적으로 도달할 수 있는 최대 거리는, PBS 중 37 °C, 2.0% 소듐 히알루로네이트 (MW=850kDa) (HA) 용액으로 니들로 평행하게 적재되는 총 60 mm의 길이의 다양한 단편의 수를 주입함으로써 평가하고, 비디오 녹화했다. 와이어의 후프는 일부 주입에 대해 가시화 보조제(visualization aid)로서 인간의 안구의 OD의 근사치를 내기 위해 이용된다. 결과를 도 21에 나타냈다.
- [0332] 실시예 16: 다중 단편의 커팅각
- [0333] 섬유의 형성:
- [0334] 실린지 1: 표적으로 하는 45 mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아질레이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 405 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.
- [0335] 실린지 2: 표적으로 하는 22.5 mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔 (헥사글리세롤로 개시되는), 각각의 팔은 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>)으로 말단-캡핑됨)을 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 427.5 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.
- [0336] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 27G의 캐뉼라를 이용하여 내부 직경이 약 0.35 mm인 약 5 m 길이의 폴리우레탄 튜빙으로 주입했다. 젤화가 확인된 후, 각각의 튜브를 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 2일 동안 건조시켰다. 약 15 cm 길이의 각각 건조된 스트랜드 단편을 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다. 최종 인장비는 5이다.
- [0337] 2개의 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.508 mm인 폴리우레탄 튜빙의 길이로 잡아당기고, 튜빙을 25 cm의 길이로 커팅했다. 튜빙의 각각의 말단의 외측에 2.5cm의 단편을 남기고, 팽팽한 섬유의 각 말단을 실험실 테이프를 이용하여 140mm의 알루미늄 칭량 보트의 측에 테이핑했다. 튜브의 내벽에 섬유를 타이트하게 유지하도록 칭량 보트의 곡률을 이용했다.
- [0338] 약물의 제2층:
- [0339] 실린지 3: 표적으로 하는 16.0 mg의 8a20k PEG NH<sub>2</sub>를 1mL PE 실린지에 칭량하고, 149.5 mg의 디메틸 카보네이트에서 용해시켰다.
- [0340] 실린지 4: 표적으로 하는 9.0mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=15kDa, 8개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(8a15k PEG SAP)로 말단-캡핑됨) 및 8.0 mg의 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아디페이트(4a20k PEG SAP)로 말단-캡핑됨)을 각각 동일한 1mL PE 실린지(BD)로 칭량하고, 148.5 mg의 디메틸 카보네이트에 용해시켰다.
- [0341] 실린지 5: 표적으로 하는 119 mg의 분무-건조된 소의 IgG를 캡핑된 실린지로 칭량했다.
- [0342] 실린지 3 및 5의 내용물을 혼합하고, 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이들 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 냉각 조건(8-15 °C) 하에서 15분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 폴리우레탄 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 젤화시켰다. 코팅의 젤화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 4일 동안 유지시켰다. 튜빙을 30, 45, 52.5, 또는 60°의 각도(0°의 각도는 튜빙을 따라 직각으로 쿠팅될 것임)로 약 15 또는 12 mm의 단편으로 커팅했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.33 내지 0.35 mm의 범위였다.

리우레탄 튜빙의 하나의 말단으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 섬유를 코팅하고, 코팅을 결화시켰다. 코팅의 결화 후, 칭량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 5일 동안 유지시켰다. 튜빙을 30, 45, 52.5, 또는 60°의 각도(0°의 각도는 튜빙을 따라 직각으로 커팅될 것임)로 약 15 또는 12 mm의 단편으로 커팅했다. 코팅된 섬유의 직경은 0.33 내지 0.35 mm의 범위였다.

[0343] 주입 동안 하나의 단편이 앞선 단편을 밀어, 주입 니들 텁으로부터 섬유가 이동하는 최대 거리가 증가하는 현상인, 섬유 훈련(Fiber training)은 PBS 중 37 °C, 2.0% 소듐 히알루로네이트 (MW=850kDa) (HA) 용액으로 니들로 평행하게 적재되는 다양한 길이의 다양한 단편을 주입함으로써 평가하고, 비디오 녹화했다. 와이어의 후프는 가시화 보조제(visualization aid)로서 인간의 안구의 OD의 근사치를 내기 위해 이용된다. 결과를 도 22에 나타냈다.

[0344] 실시예 17

[0345] 실시예: 네킹된 및 감긴 섬유-제형 및 악시티닙의 생체 내 전달

[0346] 제형 1: 네킹된 섬유의 제조

[0347] 완충액 제조:

[0348] 완충액 1: 600.0mg의 소듐 포스페이트 이염기를 25 mL 메스 플라스크로 칭량하고, 탈이온수로 채웠다. 그 후, 이염기가 용액에서 완전히 나타날 때까지 교반했다. 결과는 24mg/mL의 이염기 용액이다.

[0349] 완충액 2: 225.0mg의 소듐 포스페이트 일염기를 25 mL 메스 플라스크로 칭량하고, 탈이온수로 채웠다. 그 후, 일염기가 용액에서 완전히 나타날 때까지 교반했다. 결과는 9mg/mL의 일염기 용액이다.

[0350] 약물 적재된 하이드로겔로 섬유를 주조:

[0351] 실린지 3: 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔, 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 12.0mg)으로 말단-캡핑됨)을 1mL 유리 실린지(Cadence)로 칭량하고, 228.0 μL의 완충액 1에 용해시켰다.

[0352] 실린지 4: 폴리에틸렌글리콜 (PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔 (펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아질레이트(4a20k PEG SAZ, 24.0mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL 유리 실린지로 칭량하고, 216.0 μL의 완충액 2에 용해시켰다.

[0353] 실린지 5: 53.3mg의 Shilpa 제품의 악시티닙을 캡핑된 1mL의 유리 실린지로 칭량했다.

[0354] 실린지 3 및 5의 내용물을 혼합하고, 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 그 후, 이들 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 덩어리 전부를 분산시키도록 5분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 21G 1.5" 니들(Becton Dickinson)을 이용하여 내부 직경이 약 0.76mm인 4ft 단편 폴리우레탄 튜빙의 하나의 말단으로 주입했다. 걸 시간은 약 2.5분이었다. 그 후, 단편을 포화 수성 환경으로 이동시켜, 약 60분 동안 경화했다. 경화 후, 단편을 12 인치로 커팅해, 실온에서 질소 스윕 하에서 이동시켜, 약 48시간 동안 건조시켰다. 건조되면, 섬유를 튜빙으로부터 제거했다. 각각의 건조된 스트랜드를 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다(최초 길이 254 mm, 최종 길이 762 mm). 최종 인장비는 3.0이다.

[0355] 제형 2: 감긴 섬유 제조

[0356] 완충액 제조:

[0357] 완충액 1: 600.0mg의 소듐 포스페이트 이염기를 25 mL의 탈이온수에 용해시켰다.

[0358] 완충액 2: 225.0mg의 소듐 포스페이트 일염기를 25 mL의 탈이온수에 용해시켰다.

[0359] 섬유 요소 1(E1); 섬유의 뼈대로서 이용하기 위한 네킹된 섬유의 형성:

[0360] 실린지 1: 실시예 1의 전구체 폴리머(4a50kPEG AZA, 30.0mg)를 1mL, 폴리에틸렌 (PE) 실린지 (BD)로 칭량하고, 145.1 μL의 디메틸 카보네이트 (DMC)에 용해시켰다.

[0361] 실린지 2: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔, 석신이미딜 카보네이트(4a20k PEG SC, 12.0mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL, 폴리에틸렌(PE) 실린지(BD)로 칭량하고, 163.1 μL의 DMC에 용해시켰다.

[0362] 실린지 1 및 실린지 2의 내용물을 혼합하고, 30G의 니들을 이용하여 내부 직경이 약 0.20 mm인 46 cm 길이의 폴

리우레탄 투빙(80A durometer)으로 주입했다. 겔화가 확인된 후(약 15초), 겔을 함유하는 투빙을 101mm 단편으로 커팅한 후, 각각의 단편을 약 15분 동안 포화 디메틸 클로라이드(DMC) 환경을 유지하는 챔버로 이동시켰다. 단편을 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 약 24시간 동안 건조시켰다. 각각 건조된 스트랜드 단편을 양쪽 말단을 부드럽게 손으로 잡아당김으로써 부드럽게 연신하여 네킹을 생성하여 그 전체 길이를 따라 배향된 섬유를 형성했다(최초 길이 26mm, 최종 길이 164mm). 최종 인장비는 6.3이다.

[0363] 유효 인장비는 PEG 결정 영역을 용융시키기 위해 열을 이용하여 네킹된 섬유를 수축시킴으로써 감소된다. 이 단계를 수행하기 위해, 164mm의 네킹된 섬유를 내부 직경이 약 0.802mm, 길이가 150mm인 PTFE 투빙으로 넣은 후, 알루미늄 청량 보트의 외측 곡선면에 부착시켜 164mm의 길이로 섬유의 말단이 견고하게 고정되도록 하고, 투빙의 측 상에 고정점 사이에서 건조 네킹된 섬유에 여유를 남겼다. 그 후, 전체 청량 보트를 질소 스윕 하에서 40 °C의 챔버에 놓고, 164mm의 소정의 길이까지 열을 이용하여 네킹된 섬유를 수축시켰다. 섬유가 164mm의 길이로 팽팽해지면(밤새), 청량 보트를 다음 단계 동안 오븐에서 제거했다.

[0364] 섬유 요소 2(E2): 약물 적재된 하이드로겔로의 코팅:

[0365] 실린지 3: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 8개의 팔, 아민(8a20k PEG NH<sub>2</sub>, 12.0mg)으로 말단-캡핑됨)을 1mL 유리 실린지(Cadence)로 청량하고, 228.0 μL의 예비 완충액 1에 용해시켰다.

[0366] 실린지 4: 폴리에틸렌글리콜(PEG)(MW=20kDa, 4개의 팔(펜타에리스리톨로 개시되는), 각각의 팔은 석신이미딜 아질레이트(4a20k PEG SAZ, 24.0mg)로 말단-캡핑됨)을 1mL 유리 실린지로 청량하고, 216.0 μL의 예비 완충액 2에 용해시켰다.

[0367] 실린지 5: 53.3mg의 악시티닙을 캡핑된 1mL의 유리 실린지로 청량했다.

[0368] 실린지 3 및 5의 내용물을 혼합하고, 루어에서 루어 커넥터를 이용하여 격렬하게 혼합했다. 이를 실린지의 내용물을 하나의 실린지로 정량적으로 옮기고, 캡핑하고, 냉동 전부를 분산시키도록 5분 동안 초음파 처리하였다. 그 후, 이 실린지의 내용물을 실린지 4와 혼합하고, 섬유를 함유하는 PTFE 투빙으로 주입하고, 루멘을 충전하여 섬유가 인장을 유지할 때 E1 섬유를 코팅하고, 코팅을 겔화시켰다(겔 시간~2.5분). 겔화 후, 청량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 약 70분 동안 포화 수 환경을 유지하는 챔버로 이동시켰다. 그 후, 청량 보트에 여전히 부착되어 있는 샘플을 약 7일 동안 질소 스윕 하에서 37 °C의 챔버로 이동시켜 건조시켰다.

[0369] 섬유 주입:

[0370] 섬유를 20mm 길이로 커팅하고, 27G UTW 1" 니들로 적재했다. 그 후, 니들을 배럴에 0.010" 직경의 푸시 로드(push rod) (2.0" 길이)와 50μL 해밀턴 유리 실린지에 루어 로킹했다. 이 푸시 로드는, 플런저가 실린저의 배럴에서 눌릴때 섬유를 성공적으로 배치할 것이다. 그 후, 섬유는 수화시에 코일을 형성하거나 (감긴 섬유 제형 2), 수축 및 늘려질 것이다(네킹된 섬유 제형 1).

[0371] 연구 고안:

[0372] 실시예 1 및 2의 제형의 내약성, 약동학 및 약력을 더치 벨티드 토끼(Dutch belted rabbit)에서 6 개월 동안 평가했다. 나이브 더치 벨티드 토끼(n=66)의 112개의 눈을 네킹된 섬유 또는 감긴 섬유가 양측에 투여되었고 1, 3, 6개월에 회생되어, 생체 적합성 또는 약동학 시험을 받았다.

[0373] 생체 내 약물 방출:

[0374] 생체 내 시간에 걸친 섬유로부터의 약물 방출은 2가지 상이한 방법으로 시간에 걸쳐 특성화된다. 첫번째 방법은 본질적으로 질적이다. 적외 안저(fundus) 영상을 6개월에 한 번 격주로 수집하여 유리체 내에 감긴 섬유를 영상화 한다. 시간이 지남에 따라 섬유는 반투명하고 다공성이 되고, 이는 약물이 하이드로겔 매트릭스 밖으로 용해되어 표적 조직으로 전달되는 것을 나타낸다. 또한, 하이드로겔 저장소 자체는 하이드로겔이 분해되어 약물을 방출함에 따라 크기가 수축되기 시작한다. 또한, 시간 경과에 따른 약물 방출은 LC-MS/MS (이중 질량 분광법을 이용한 액체 크로마토그래피)에 의해 종말점 (1, 3 및 6개월)에서 외식된 저장소를 분석함으로써 보다 정량적인 방법으로 특성화되었다. 결과는 연구를 통해 시간이 지남에 따라 저장소에서 약물의 감소된 양을 보여준다.

[0375] 생체 내 약물 전달:

[0376] 6 개월 기간 (1, 3 및 6개월) 동안 여러 시점에서 조직 농도 분석을 수행함으로써 시간이 지남에 따라 조직으로의 약물 전달을 정량적으로 측정했다. 각 시점에서 눈을 적출하고 액체 질소를 사용하여 급속 냉동시켰다. 동

결된 동안, 눈을 해부했다; 유리액을 제거하고 수집한 후, 망막 및 맥락막을 순서대로 수집했다. 그 후, 유리액을 해동시키고, 섬유 저장소를 샘플로부터 제거했다. 그 후, 모든 조직을 균질화시키고, 약물을 메탄올 배지를 사용하여 추출했다. 시료 악시티닙(Stock axitinib)을 사용하여 LC-MS/MS에 의해 시료 표준 곡선에 대해 시험했다. 이 분석은, 6개월간의 연구 기간 동안 이를 표적 조직에서 악시티닙의 농도가 증가하는 것을 보여준다 (전체 시점에서 표적 조직의 > 313ng 약물/g). 악시티닙의 반감기 및 제거율에 기초하여, 이러한 조직 농도는 전달 장치로부터 악시티닙의 일정하고 지속적인 전달에 의해서만 가능할 수 있다.

	1 개월	3 개월	6 개월
네킹되어 잔류하는 악시티닙 (Axitinib remaining in Necked) (μg)	238	67	55
감겨 잔류하는 악시티닙 (Axitinib remaining in Coiled) (μg)	290	120	110

[0377]

표 17-2는 OTX-TKI 네킹된 섬유(제형 1)에 대한 편집된(compiled) 약동학적(PK) 데이터의 후속 산출값 및 ng 악시티닙/g 조직을 보여준다. 시간이 지남에 따라 이러한 값은, 조직에서 악시티닙의 농도가 증가하는 것을 보여주며, 따라서 6개월에 걸쳐 섬유 저장소로부터 약물의 지속적인 방출을 설명한다. 맥락막, 망막, 유리액 (VH), 비히클에 잔류하는 잔류물 (depot), 안방수 (AH) 및 혈장에 대한 조직의 악시티닙의 양 (ng/g)이 표시된다. 또한, 망막의 농도는 유효성에 대한 IC<sub>50</sub>(최대 유효성의 절반)의 배수(multiple)로 나열되며, 예컨대 4주에 요구되는 IC<sub>50</sub>의 6934x; 이 데이터는 표준편차와 함께 로그 형식으로도 표현된다.

ng/g						
주	맥락막	망막	VH	저장소	AH	혈장
4	313	536	476	238	3.66125	<LLQ
12	1061	456	585	66.85	<LLQ	<LLQ
26	1675	8312	4609	55	<LLQ	<LLQ

nM						
주	맥락막	망막	VH	저장소	AH	혈장
4	809	1387	1233	614	9	<LLQ
12	2744	1181	1512	173	<LLQ	<LLQ
26	4333	21507	11924	142	<LLQ	<LLQ

x IC <sub>50</sub>	
주	망막
4	6934
12	5904
26	107533

LOG xIC <sub>50</sub>	
주	망막
4	3.8
12	3.8
26	5.0

LOG xIC <sub>50</sub> 표준 편차	
주	망막
4	0.29
12	0.26
26	0.78

[0379]

표 17-3은 OTX-TKI 감긴 섬유(제형 2)에 대한 편집된 PK 데이터의 후속 산출값 및 ng 악시티닙/g 조직을 보여준다. 시간이 지남에 따라 이러한 값은, 조직에서 악시티닙의 농도가 증가하는 것을 보여주며, 따라서 6개월에 걸쳐 섬유 저장소로부터 약물의 지속적인 방출을 설명한다. 축약형은 상기에 기재된 바와 같다.

ng/g						
주	맥락막	망막	VH	저장소	AH	혈장
4	591	356	513	290	0.064288	<LLOQ
12	3436	2293	1589	120.6	<LLOQ	<LLOQ
26	4690	5494	9907	110	<LLOQ	<LLOQ
nM						
주	맥락막	망막	VH	저장소	AH	혈장
4	1529	921	1328	751	0	<LLOQ
12	8890	5933	4112	312	<LLOQ	<LLOQ
26	12135	14215	25632	284	<LLOQ	<LLOQ
$\times IC_{50}$						
주	망막					
4	4605					
12	29664					
26	71076					
LOG $\times IC_{50}$						
주	망막					
4	3.7					
12	4.5					
26	4.9					
LOG $\times IC_{50}$ 표준 편차						
주	망막					
4	0.381949					
12	0.702367					
26	0.570677					

[0381]

[0382] 많은 실시형태가 여기에 설명되었다. 일반적으로, 실시형태의 구성 요소는 기능적 실시형태를 만들 필요성에 대한 지침으로서 서로 혼합 및 매칭될 수 있다. 예를 들어, 종횡비, 게이지 크기, 직경, 감김 시간, 전구체, 작용기, 하이드로겔 구조, 분해 시간, 상대적 분해 시간, 팽윤 및 연신 계수, 치료제, 약제 적재 공정, 약화 기술, 네킹 기술, 바이폴리머 및 다중폴리머 운반체 고안, 전달 부위, 전달 방법, 및 여기서 설명하는 다른 특징은 여기서 설명되는 실시형태를 제조 및 사용하기 위해 당업자 및 본 출원에 의해 안내되는 바와 같이 독립적으로 선택될 수 있다. 여기에 설명되는 특히 출원, 특히, 학술지 및 공개물은 여기에 참조로 인용되고; 상충되는 경우 본 명세서가 조정한다.

[0383]

추가 빌명

[0384]

1. 약물을 함유하는 고형의 형상 변형 운반체를 조직에 도입하는 단계를 포함하는 약물 전달 방법으로, 상기 운반체는 생리적 유체에 반응하여 형상이 변화되고, 치료제의 제어된 방출을 제공하는, 방법.

[0385]

2. 1에 있어서, 상기 운반체는 조직의 생리적 유체에 반응하여 체적도 변화되는 것인, 방법. 1에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 반응하여 형상이 변화된 후 더 큰 유효 게이지로 변화되는 제1 유효 게이지를 갖는 것인, 방법.

[0386]

3. 1 또는 2에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 반응하여 길이가 감소하고, 폭이 증가하고, 체적이 증가하는 것인, 방법.

[0387]

4. 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 개구부를 통과하여 조직에 놓이며, 운반체의 형상 및 체적의 변화는 운반체가 개구부를 통해 방출되는 것을 억제하는 것인, 방법.

[0388]

5. 4에 있어서, 상기 개구부는 구멍이고, 구멍은 니들, 엔트리 와운드(entry wound), 또는 이미 존재하는 통으로 만들어진 것인, 방법.

[0389]

6. 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 운반체의 형상 및/또는 체적 변화는 형상 변형 전에 운반체의 형상 및 치수와 비교하여 최초에 놓이는 부위로부터 운반체를 이동시키는 경향이 감소되는 것인, 방법.

- [0390] 7. 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 조직으로의 도입 전에 상기 운반체는 적어도 1:10의 종횡비를 갖는 로드인 것인, 방법.
- [0391] 8. 7에 있어서, 상기 로드는 조직으로 도입 전에 일직선인(straight) 것인, 방법.
- [0392] 9. 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 유체에 반응하여 곡선 형상으로 감기는 것인, 방법.
- [0393] 10. 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 유체에 반응하여 감기는 로드인 것인, 방법.
- [0394] 11. 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는, 도입 전에, 적어도 5 mm의 길이의 피하 니들(예컨대, 27 게이지)을 통과 가능한 것인, 방법.
- [0395] 12. 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 생분해 가능한 것인, 방법.
- [0396] 13. 12에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 노출 시 수-불안정한 결합(water-labile bond)의 자발적인 가수분해의 결과로 생분해되는 것인, 방법.
- [0397] 14. 12에 있어서, 상기 운반체는 수-불안정한 결합을 가지지 않으며, 이식 부위에서 국부적 세포 및/또는 효소 활성에 반응하여 생분해 가능한 것인, 방법.
- [0398] 15. 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 노출될 때 하이드로겔을 형성하는 제로겔인 것인, 방법.
- [0399] 16. 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 유체에 노출될 때 운반체에 제공하는 약화 부분을 포함하는 것인, 방법.
- [0400] 17. 16에 있어서, 상기 약화 부분은 약화 부분을 만들기 위해 물질을 제거하거나 커팅하는 툴로 생성되거나 연신 공정의 결과인 노치를 포함하는 것인, 방법.
- [0401] 18. 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 함께 결합되는 제1 물질 및 제2 물질을 포함하는 것인, 방법.
- [0402] 19. 14에 있어서, 상기 제1 물질은 생리적 용액에서 제1 연신 계수를 가지며, 상기 제2 물질은 생리적 용액에서 제2 연신 계수를 가지며, 제1 연신 계수와 제2 연신 계수는 상이한 것인, 방법.
- [0403] 20. 19에 있어서, 상기 제1 물질은 생리적 용액에서 제1 팽윤 계수를 가지며, 상기 제2 물질은 생리적 용액에서 제2 팽윤 계수를 가지며, 제1 팽윤 계수와 제2 팽윤 계수는 상이한 것인, 방법.
- [0404] 21. 19 또는 20에 있어서, 상기 운반체는 상기 제1 물질 상에 제2 물질의 층을 포함하는 것인, 방법.
- [0405] 22. 19 또는 20에 있어서, 상기 운반체는 상기 제1 물질 주변에 제2 물질의 층을 포함하는 것인, 방법.
- [0406] 23. 22에 있어서, 상기 제1 물질은 적어도 하나의 로드 또는 적어도 하나의 스트랜드를 포함하고, 상기 로드 또는 스트랜드는 제1 물질에 의해 둘러싸이는 것인, 방법.
- [0407] 24. 23에 있어서, 상기 적어도 하나의 로드 또는 적어도 하나의 스트랜드는 연신 계수와 동일하지 않은 연신 계수를 갖는 것인, 방법. 결과적으로, 생리적 유체에 노출 시에 복잡한 형상 변형을 포함하는 형상 변형이 제공됨. 연신 계수는 로드 또는 스트랜드 각각에 독립적으로 선택될 수 있음.
- [0408] 25. 24에 있어서, 상기 제2 물질로 둘러싸인 상기 적어도 하나의 로드 또는 적어도 하나의 스트랜드는 제2 물질의 분해 속도와 동일하지 않은 분해 속도를 갖는 것인, 방법. 결과적으로, 다른 형상 변형이 분해 공정 동안 제공될 수 있음.
- [0409] 26. 18 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 물질은 제1 물질에 의해 캡슐화된 로드인 것인, 방법.
- [0410] 27. 19 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 계수(연신 또는 팽윤) 및 제2 계수(연신 또는 팽윤)는 하나 이하 또는 하나 이상이 되도록 독립적으로 선택되는 것인, 방법.
- [0411] 28. 18 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 물질 또는 제2 물질은 캡슐화되거나 약물에 고정되는 것인, 방법.
- [0412] 29. 18 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 물질 및/또는 제2 물질은 연신 계수 및/또는 팽윤 계수가 0.05 내지 0.5의 범위인 것인, 방법.

- [0413] 30. 18 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 계수(연신 또는 팽윤) 및 제2 계수(연신 또는 팽윤)는 0.01 내지 100의 범위 내가 되도록 독립적으로 선택되는 것인, 방법.
- [0414] 31. 18 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 물질 및 제2 물질은 다른 속도로 분해되거나, 물질들 중 하나는 분해되지 않고, 제2 물질은 분해되는 것인, 방법.
- [0415] 32. 31에 있어서, 상기 제1 물질 및 제2 물질은 2일 내지 5년에서 독립적으로 선택되는 속도로 분해되도록 선택되는 것인, 방법. 당업자는, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7일, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 52주, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5년을 상한 또는 하한값으로 다음 중 하나를 사용할 수 있는 것과 같아, 명백하게 언급된 범위 내의 모든 범위 및 값이 고려될 수 있다는 것을 이해할 것임.
- [0416] 33. 31에 있어서, 상기 제1 물질은 제2 물질보다  $1.5x$  내지  $10x$  빠른 속도로 또는 그 반대로 분해되는 것인, 방법.
- [0417] 34. 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 분해 속도의 차는 최초 형상(예컨대, 코일 형상)을 유지하기 위해 2-365일의 기간(전체 범위가 고려됨) 동안 운반체에 제공되는 것인, 방법. 이 특성은 분해 공정의 진보된 단계까지 유지되도록 형상에 제공됨.
- [0418] 35. 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 분해 속도의 차는 분해 공정의 특정 단계에서 코일 또는 다른 소형의 형상을 펼치는 능력을 결정하는 것인, 방법.
- [0419] 36. 33에 있어서, 상기 제1 물질은 제2 물질로 둘러싸이는 다중 하이드로겔(예컨대 로드, 스트랜드)을 포함하는 것인, 방법.
- [0420] 37. 36에 있어서, 상기 제2 물질로 둘러싸이는 다중 스트랜드는 생리적 유체에 노출 시 복잡한 형상 변형이 조작될 수 있는 연신 계수의 범위를 갖는 것인, 방법.
- [0421] 38. 36에 있어서, 상기 제2 물질로 둘러싸이는 다중 스트랜드는 분해 공정 동안 형상 변형을 제어하는 가수분해 또는 효소적 분해 시간의 범위를 갖는 것인, 방법.
- [0422] 39. 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 수용액에 용해도가 10 micrograms per milliliter 이하인 것인, 방법.
- [0423] 40. 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 MW가 1000Da보다 큰 단백질인 것인, 방법.
- [0424] 41. 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 미세입자로 캡슐화되는 것인, 방법.
- [0425] 42. 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 여기서 설명되는 항-혈관신생제(anti-angiogenic agent) 또는 다른 제제를 포함하는 것인, 방법.
- [0426] 43. 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)를 포함하는 것인, 방법.
- [0427] 44. 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 항-VEGF 단백질 또는 항체 또는 암타머를 포함하는 것인, 방법.
- [0428] 45. 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 항-PDGF 단백질 또는 항체 또는 암타머를 포함하는 것인, 방법.
- [0429] 46. 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 항-Ang2 단백질 또는 항체 또는 암타머를 포함하는 것인, 방법.
- [0430] 47. 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 조직은 운반체의 침착을 위해 생성되거나 자연적인 잠재적인 공간인 것인, 방법.
- [0431] 48. 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 눈에, 안구 내에, 또는 안구 주위에, 결막으로, 각막 상에, 공막 상에, 공막 내측에, 안구의 내벽 상에, 안구 내에, 유리체 내, 망막 상에, 망막 부근이지만 망막에 닿지 않고, 망막으로부터 1 내지 2000 미크론의 거리에, 맥락막위공간에, 맥락막 내에, 잠재적 공간(potential space) 내에, 운반체를 받기 위해 생성되는 내강 내에(툴을 이용하여, 사용자에 의해), 안방(chamber of an eye) 내에, 후안방(posterior chamber) 내에, 유리액과 접촉하여, 유리질 관(hyaline canal) 내에, 또는 이들의 조합인 것인, 방법.

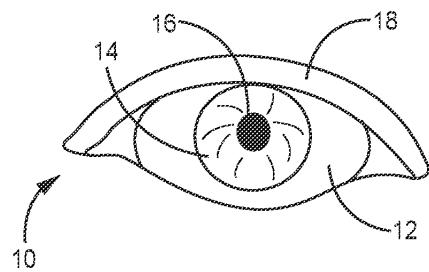
- [0432] 49. 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 유리체액 또는 안방수(aqueous humor), 소관 및 팽대부(ampulla), 부비강(Paranasal sinuses), 관절낭(예컨대, 무릎, 엉덩이 등), 종괴 절제 부위(Lumpectomy site), 생검 부위(Biopsy site), 종양 코어(Tumor core), 외이도, 질, 방광, 식도, 기관지, 종기(Abscesses), 예컨대 이의, AV 기형 부위, 혈관동맥류(Vascular aneurysms) 또는 절개, 잠재적인 공간, 인위적으로 생성된 공간 또는 잠재적 공간, 페서리(pessary), 구강의(buccal), 항문의(anal), 요관의(urethral), 비강, 유방, 의인성(iatrogenic), 암, 장기, 내강 공간, 천연 루멘, 혈관, 동맥류에, 내에, 또는 부근에 도입되는 것인, 방법.
- [0433] 50. 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 직각의 단면적에 대해 30-60도의 각도로 커팅된 말단을 갖는 로드(rod)인 것인, 방법.
- [0434] 51. 50에 있어서, 단일 니들 또는 카테터를 통해 복수의 운반체를 도입하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0435] 52. 51에 있어서, 상기 운반체는 단일 니들 또는 카테터에서 서로 접촉하고, 이들은 독립적으로 형상, 예컨대 코일 또는 나선형을 변형하는 부위로 방출되는 것인, 방법.
- [0436] 53. 생리적 유체에 반응하여 형상이 변화되고 치료제의 제어된 방출을 제공하는 운반체에 배치된 치료제를 포함하는 약물 전달 장치.
- [0437] 54. 53에 있어서, 상기 운반체는 종횡비가 적어도 1:10인 로드를 포함하는 것인, 장치.
- [0438] 55. 53 또는 54에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 반응하여 형상을 변형한 후 더 큰 유효 케이지로 변화되는 제1 유효 케이지를 갖는 것인, 장치.
- [0439] 56. 50 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 반응하여 길이가 감소하고, 폭이 증가하는 것인, 장치.
- [0440] 57. 50 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 눈으로 도입 전에, 적어도 1:10의 종횡비를 갖는 로드인 것인, 장치.
- [0441] 58. 50 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 장치는 유체에 반응하여 곡선 형상으로 감기는 것인, 장치.
- [0442] 59. 50 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 유체에 반응하여 감기는 로드인 것인, 장치.
- [0443] 60. 50 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 도입 전에 적어도 5 mm의 길이의 27케이지의 얇은 벽의 니들을 통과 가능한 것인, 장치.
- [0444] 61. 50 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 생분해 가능한 것인, 장치.
- [0445] 62. 61에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 노출 시에 수-불안정한 결합의 자발적인 가수분해의 결과로 생분해 가능한 것인, 장치.
- [0446] 63. 61에 있어서, 상기 운반체는 수-불안정한 결합을 가지지 않으며, 이식 부위에서 국부적 세포 및/또는 효소 활성에 반응하여 생분해 가능한 것인, 장치.
- [0447] 64. 50 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 생리적 유체에 노출될 때 하이드로겔을 형성하는 제로겔인 것인, 장치.
- [0448] 65. 50 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 유체에 노출될 때 운반체에 곡선을 제공하는 약화 부분을 포함하는 것인, 장치.
- [0449] 66. 65에 있어서, 상기 약화 부분은 자국(score), 노치 또는 구멍(tear)을 포함하며, 연신 공정의 결과이거나 약화 부분을 만들기 위해 물질을 커팅하거나 제거하는 툴로 생성되는 것인, 장치.
- [0450] 67. 50 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 서로 결합되는 제1 물질 및 제2 물질을 포함하는 것인, 장치.
- [0451] 68. 67에 있어서, 상기 제1 물질은 생리적 용액에서 제1 연신 계수를 가지며, 상기 제2 물질은 생리적 용액에서 제2 연신 계수를 가지며, 제1 연신 계수와 제2 연신 계수는 상이한 것인, 장치.
- [0452] 69. 67에 있어서, 상기 제1 물질은 생리적 용액에서 제1 팽윤 계수를 가지며, 상기 제2 물질은 생리적 용액에서 제2 팽윤 계수를 가지며, 제1 팽윤 계수와 제2 팽윤 계수는 상이한 것인, 장치.
- [0453] 70. 68 또는 69에 있어서, 상기 운반체는 상기 제2 물질 상에 제1 물질의 층을 포함하는 것인, 장치.

- [0454] 71. 68 또는 69에 있어서, 상기 운반체는 상기 제1 물질을 둘러싸는 상기 제2 물질의 층을 포함하는 것인, 장치.
- [0455] 72. 71에 있어서, 상기 제1 물질은 상기 제1 물질로 캡슐화된 로드인 것인, 장치.
- [0456] 73. 68 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 계수(연신 또는 팽윤) 및 제2 계수(연신 또는 팽윤)는 하나 이하 또는 하나 이상이 되도록 독립적으로 선택되는 것인, 장치.
- [0457] 74. 68 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 물질 및/또는 제2 물질은 0.05 내지 0.5의 범위의 변형 계수를 갖는 것인, 방법.
- [0458] 75. 68 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 계수(연신 또는 팽윤) 및 제2 계수(연신 또는 팽윤)는 0.01 내지 100의 범위 내가 되도록 독립적으로 선택되는 것인, 장치.
- [0459] 76. 68 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 물질은 상기 제2 물질로 둘러싸이는 다중 스트랜드를 포함하는 것인, 장치.
- [0460] 77. 68 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 물질로 둘러싸이는 다중 스트랜드는 생리적 유체에 노출 시 복잡한 형상 변형이 조작될 수 있는 연신 계수의 범위를 갖는 것인, 장치.
- [0461] 78. 68 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 물질로 둘러싸이는 다중 스트랜드는 분해 공정 동안 형상 변형을 제어하는 가수분해 또는 효소적 분해 시간의 범위를 갖는 것인, 장치.
- [0462] 79. 50 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 수용액에 용해도가 10 micrograms per milliliter 이하인 것인, 장치.
- [0463] 80. 50 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 MW가 1000Da보다 큰 단백질인 것인, 장치.
- [0464] 81. 50 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 미세입자로 캡슐화되는 것인, 장치.
- [0465] 82. 50 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 여기서 설명되는 항-혈관신생제(anti-angiogenic agent) 또는 다른 제제를 포함하는 것인, 장치.
- [0466] 83. 50 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor)를 포함하는 것인, 장치.
- [0467] 84. 50 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 항-VEGF 단백질 또는 항체 또는 압타머를 포함하는 것인, 장치.
- [0468] 85. 50 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 항-PDGF 단백질 또는 항체 또는 압타머를 포함하는 것인, 장치.
- [0469] 86. 50 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 항-Ang2 단백질 또는 항체 또는 압타머를 포함하는 것인, 장치.
- [0470] 87. 50 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 눈에, 안구 내에, 또는 안구 주위에, 결막으로, 각막 상에, 공막 상에, 공막 내측에, 안구의 내벽 상에, 안구 내에, 유리체 내, 망막 상에, 망막 부근이지만 망막에 닿지 않고, 망막으로부터 1 내지 2000 미크론의 거리에, 맥락막위공간에, 맥락막 내에, 잠재적 공간(potential space) 내에, 운반체를 받기 위해 생성되는 내강 내에(툴을 이용하여, 사용자에 의해), 안방(chamber of an eye) 내에, 후안방(posterior chamber) 내에, 유리액과 접촉하여, 유리질 관(hyaline canal) 내에, 또는 이들의 조합인 것인, 장치.
- [0471] 88. 50 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 운반체는 유리체액 또는 안방수(aqueous humor), 소관 및 팽대부(ampulla), 부비강(Paranasal sinuses), 관절낭(예컨대, 무릎, 엉덩이 등), 종괴 절제 부위(Lumpectomy site), 생검 부위(Biopsy site), 종양 코어(Tumor core), 외이도, 질, 방광, 식도, 기관지, 종기(Abscesses), 예컨대 이의, AV 기형 부위, 혈관동맥류(Vascular aneurysms) 또는 절개, 잠재적인 공간, 인위적으로 생성된 공간 또는 잠재적 공간, 페서리(pessary), 구강의(buccal), 항문의(anal), 요관의(uretheral), 비강, 유방, 의인성(iatrogenic), 암, 장기, 내강 공간, 천연 뿌멘, 혈관, 동맥류에, 내에, 또는 부근에 도입되는 것인, 장치.
- [0472] 89. 수용액에 노출 시에 형상이 변형되는 의료용 운반체의 제조방법으로,

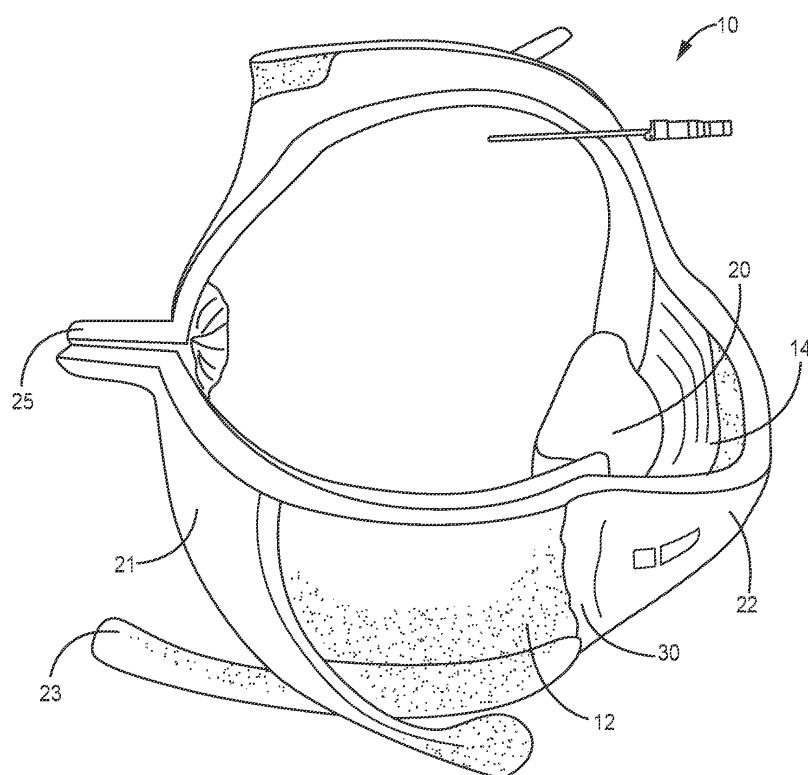
- [0473] 폴리머 물질을 연신하고, 연신된 형상으로 건조하는 단계,
- [0474] 연신 계수가 상이한 2개의 물질을 결합하는 단계, 또는
- [0475] 팽윤 계수가 상이한 2개의 물질을 결합하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0476] 90. 89에 있어서, 습윤화 할 때 물질을 연신함으로써 운반체를 제조하고, 연신된 위치로 이 물질을 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0477] 91. 수용액에 노출 시에 형상이 변형되는 고형의 의료용 운반체의 제조방법으로,
- [0478] 제1 폴리머 물질을 가교 결합하는 단계,
- [0479] 상기 제1 폴리머 물질을 연신된 형상이 되도록 연신하고, 상기 물질이 인장 하에 유지되거나 연신된 형상일 때, 연신된 물질과 접촉하는 제2 가교 결합된 물질의 층을 제조하는 단계를 포함하고,
- [0480] 상기 제1 물질은 연신된 형상일 때 수용액에 노출 후 길이가 감소되도록 선택되는 것인, 방법.
- [0481] 92. 91에 있어서, 상기 제1 폴리머 물질을 형성하고, 물질을 연신하기 전에 및/또는 동안 및/또는 후에 상기 물질을 건조하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0482] 93. 91 또는 92에 있어서, 층을 형성한 후에, 혼합된 물질을 건조하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0483] 94. 91 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 물질 및 제2 물질은 하이드로겔 또는 오르가노겔이 되도록 독립적으로 선택되는 것인, 방법.
- [0484] 95. 91 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 물질은 2 내지 10개의 인자에 의해 연신되는 것인, 방법.
- [0485] 96. 91 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 물질의 연신은 생리적 용액에 노출 시에 운반체의 감김을 야기하는 물질에서의 약화 부분을 형성하는 단계를 포함하는 것인, 방법.
- [0486] 97. 수용액에 노출 시에 형상이 변형되는 고형의 의료용 운반체의 제조방법으로,
- [0487] 제1 팽윤 계수를 갖는 제1 폴리머 물질을 가교 결합하는 단계,
- [0488] 상기 제1 폴리머 물질과, 상기 제1 팽윤 계수보다 낮은 제2 팽윤 계수를 갖는 제2 폴리머 물질을 접촉하는, 제2 폴리머 물질의 층을 가교 결합하는 단계를 포함하고.
- [0489] 상기 제1 물질은 수용액에 노출 후 제2 물질보다 덜 연장된 길이로 변형되는 것인, 방법.
- [0490] 98. 97에 있어서, 상기 제1 물질은 수용액에 노출 후 길이가 증가하는 것인, 방법.
- [0491] 99. 97에 있어서, 상기 제1 물질은 수용액에 노출 후 길이가 감소하는 것인, 방법.
- [0492] 100. 97 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 상기 제2 물질은 길이가 증가하고; 또는 상기 제2 물질은 길이가 감소하는 것인, 방법.
- [0493] 101. 97 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 상기 층은 몰드, 예컨대 관형 몰드 내에서 형성되고, 상기 제1 중합성 물질 및 상기 제2 중합성 물질은 몰드로 각각 도입되는 것인, 방법.
- [0494] 102. 97 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 층은 몰드, 예컨대 관형 몰드 내에 형성되고, 상기 제1 폴리머 물질 및 상기 제2 폴리머 물질은 몰드로 동시에 도입되는 것인, 방법.
- [0495] 103. 102에 있어서, 상기 제1 폴리머 물질과 상기 제2 폴리머 물질의 혼합을 최소화 하기 위해 층류(laminar flow)를 이용하여 도입이 수행되는 것인, 방법.
- [0496] 104. 101 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 몰드는 복잡한 형상을 갖는 것인, 방법.
- [0497] 105. 101 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 몰드에서 적어도 부분적으로 가교 결합한 후, 또는 가교 결합 후, 가교 결합된 운반체는 연신에 의해 더 성형되는 것인, 방법.
- [0498] 106. 105에 있어서, 상기 성형은 물질이 용융되거나 물질이 용매에서 팽윤될 때, 성형이 수행되는 것인, 방법.
- [0499] 107. 106에 있어서, 상기 물질은 최종 형상, 예컨대 섬유를 얻기 위해 냉각 또는 건조되는 것인, 방법.

도면

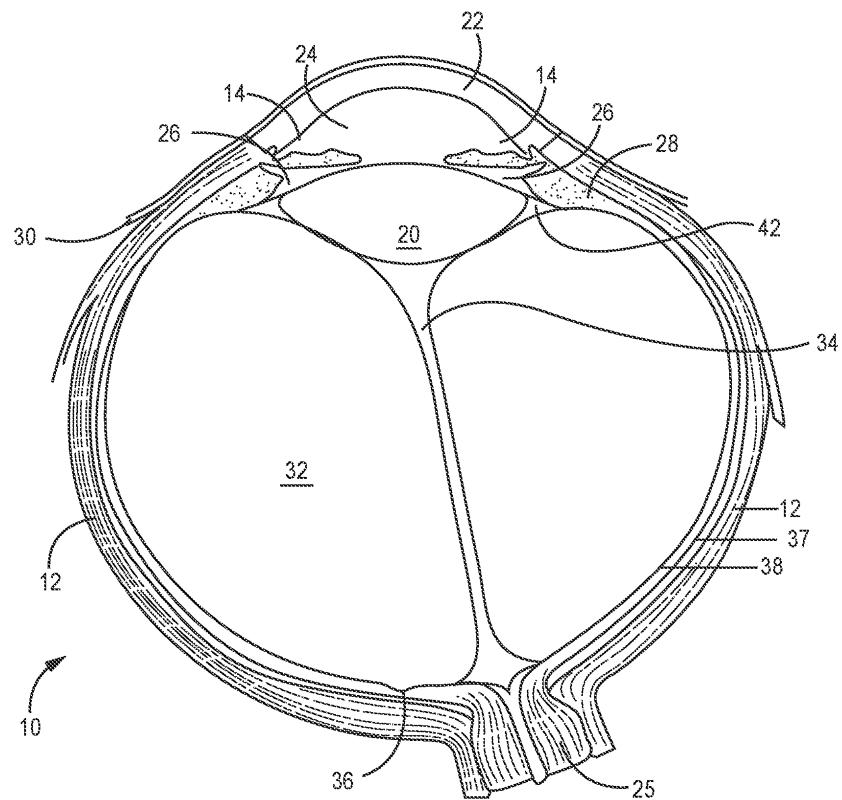
도면1



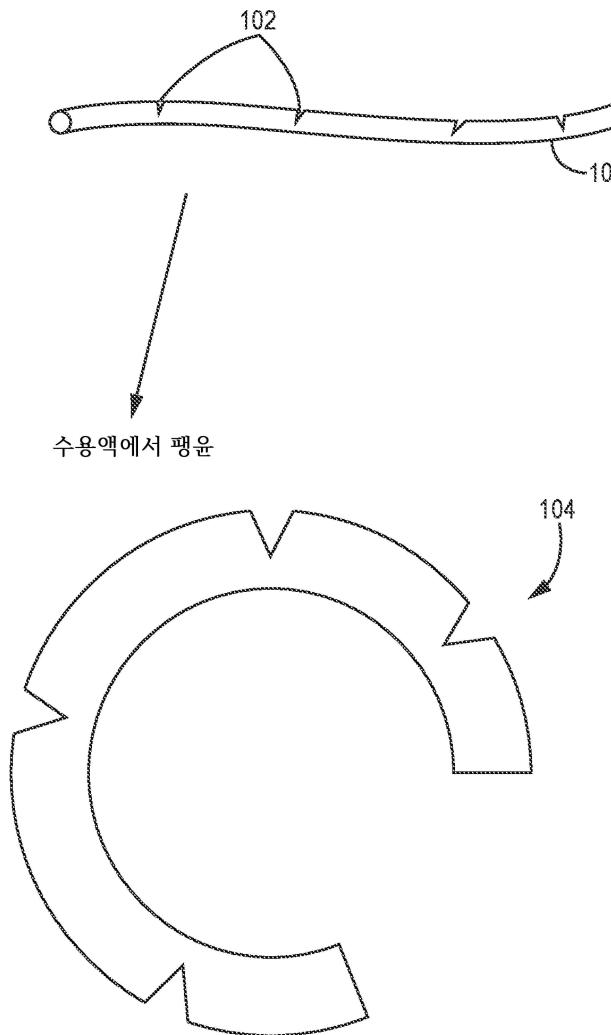
도면2



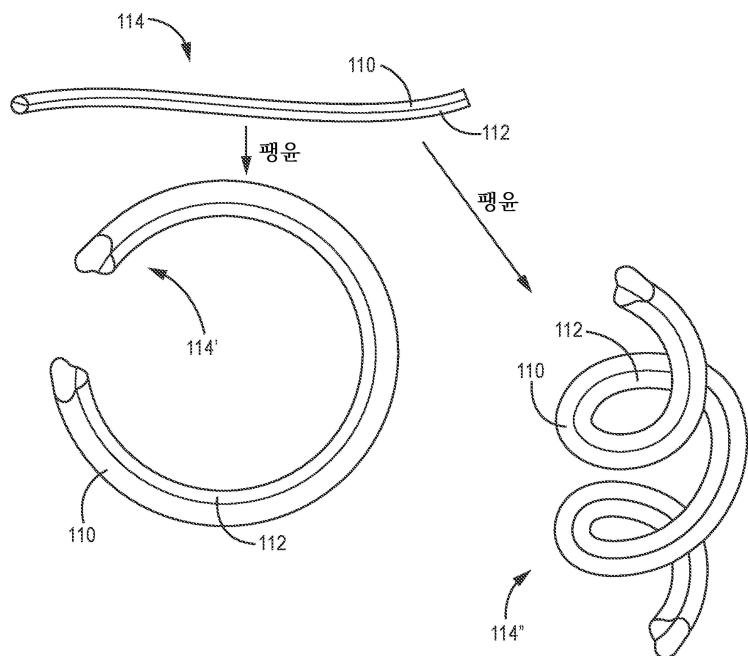
도면3



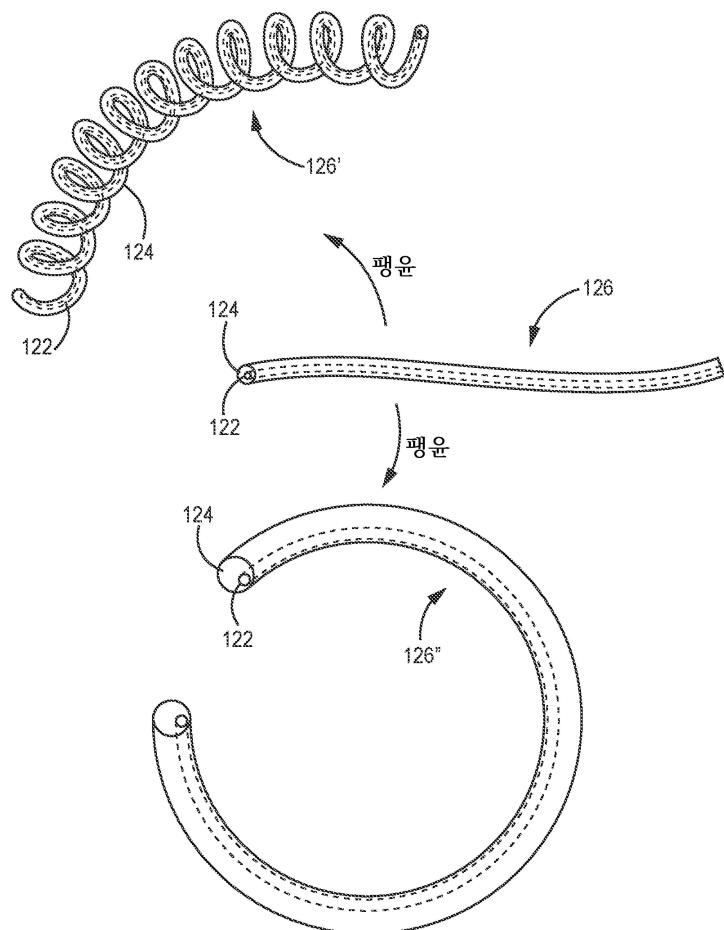
도면4



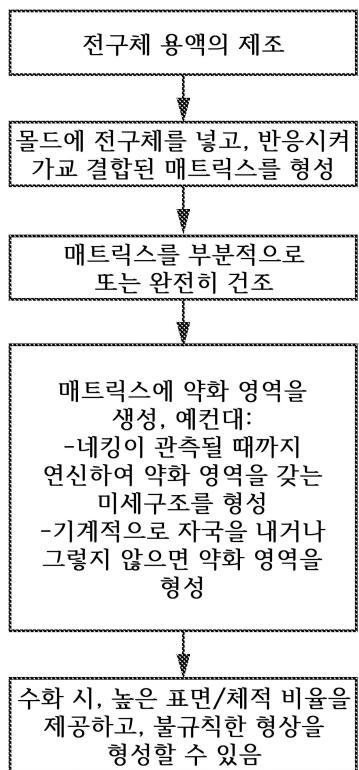
## 도면5



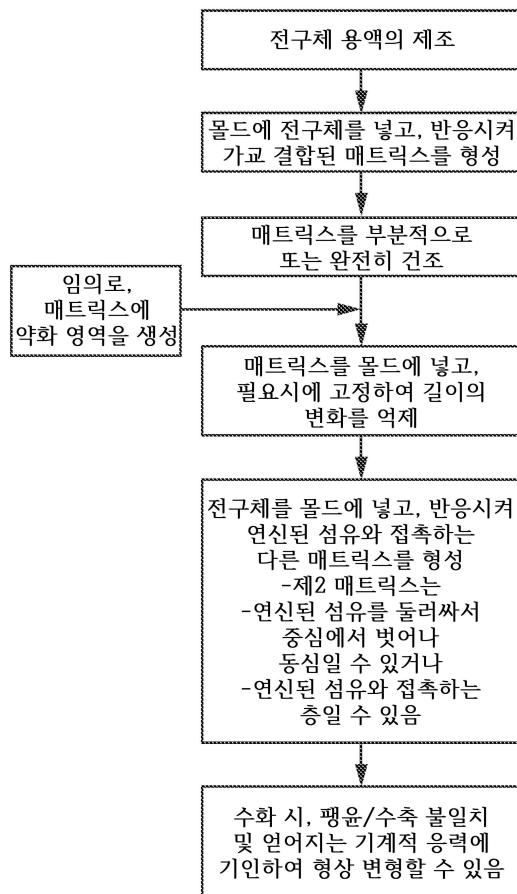
## 도면6



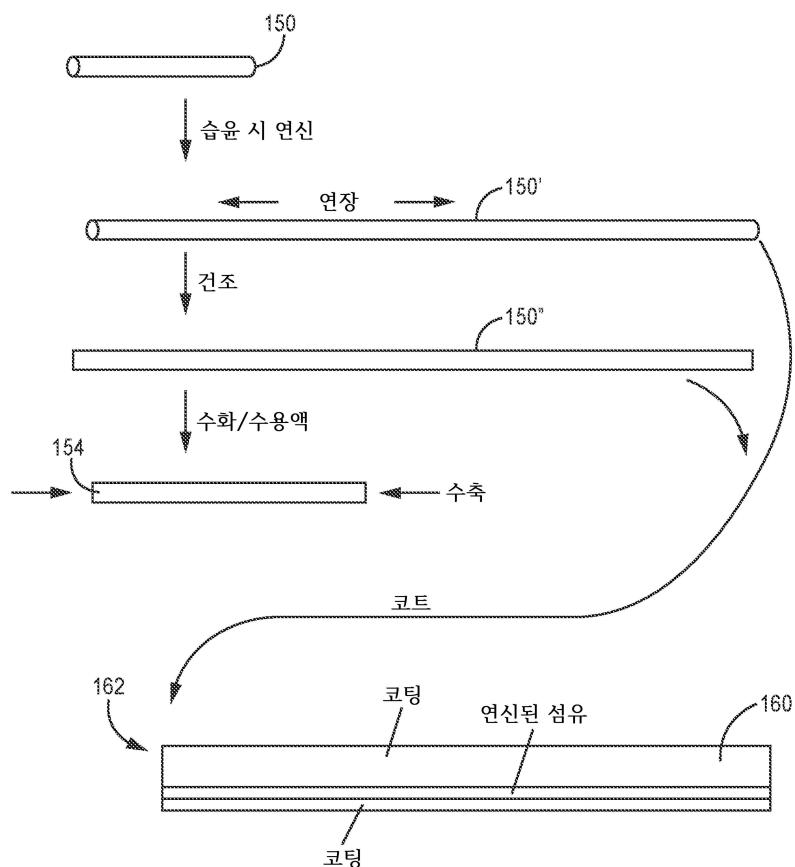
## 도면7a



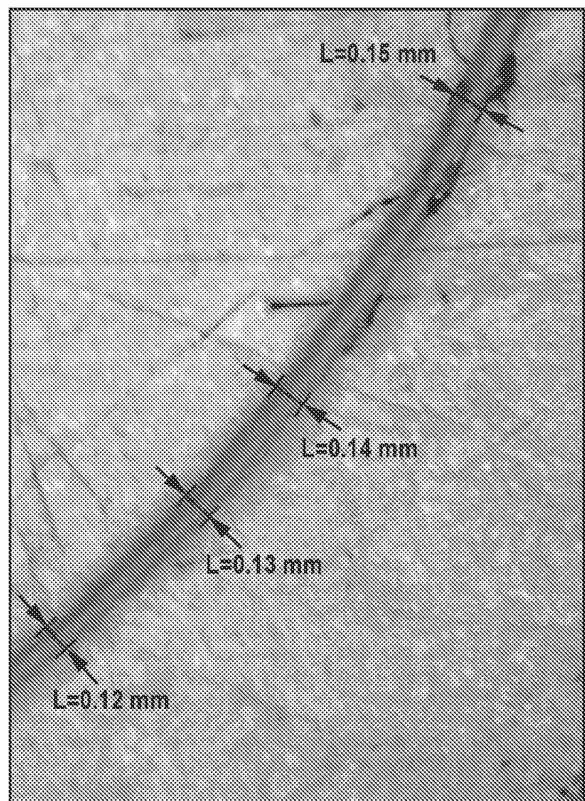
## 도면7b



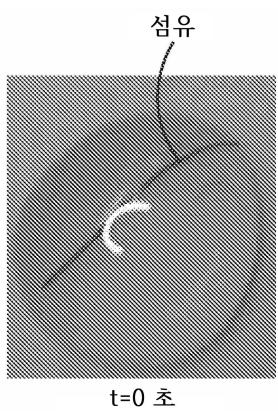
## 도면8



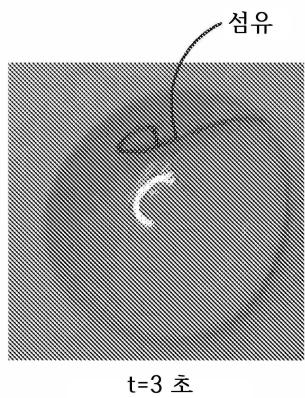
도면9



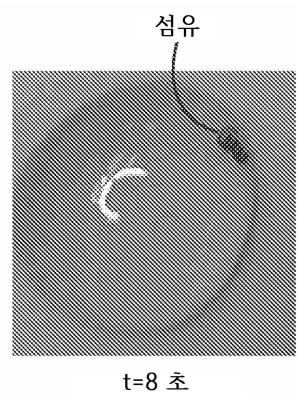
도면10a



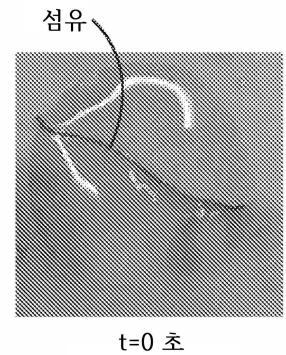
도면10b



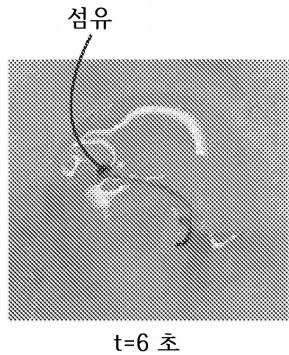
도면10c



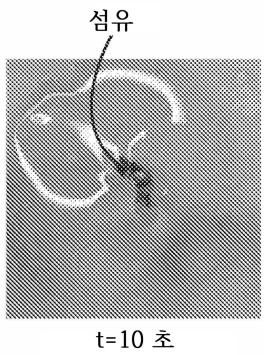
도면11a



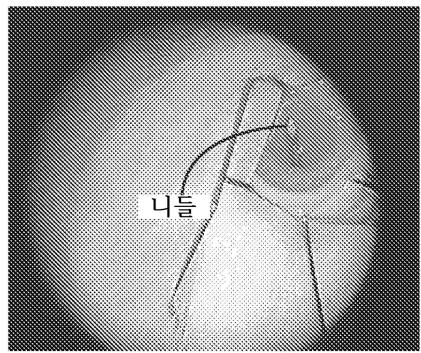
도면11b



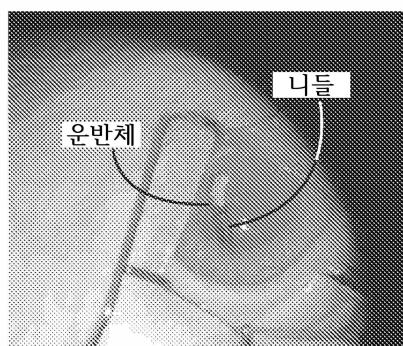
도면11c



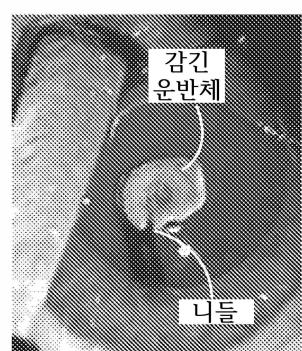
도면12a



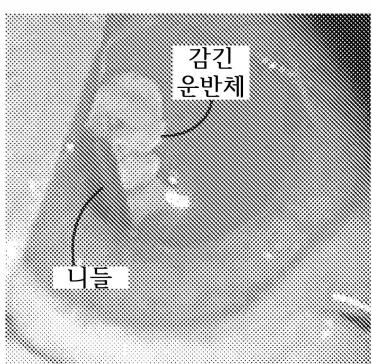
도면12b



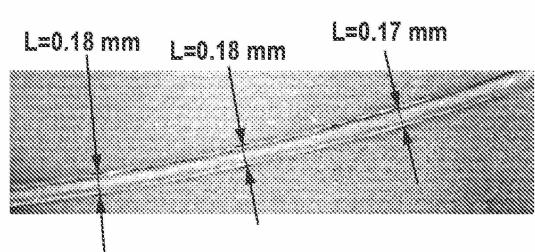
도면12c



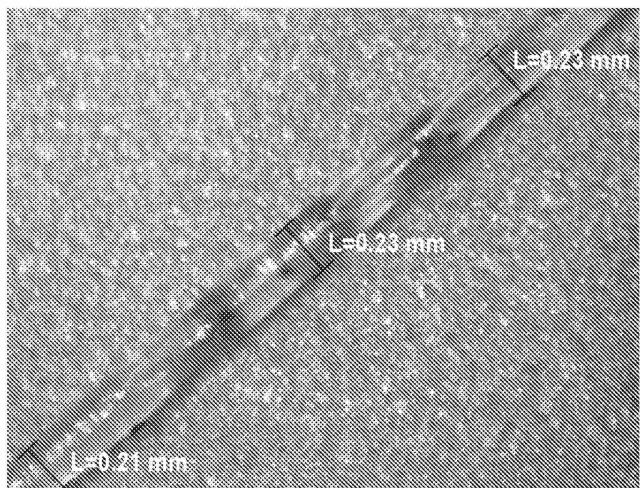
도면12d



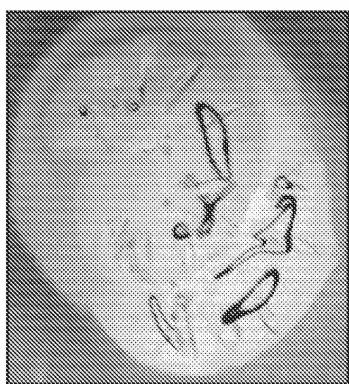
도면13a



도면13b



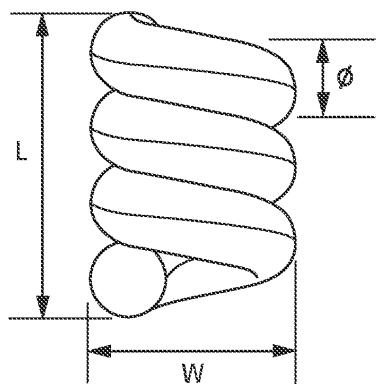
도면13c



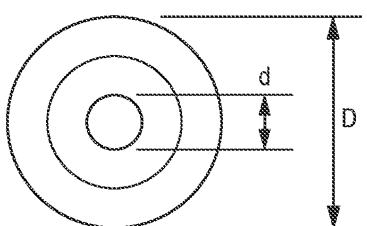
도면13d



도면14a



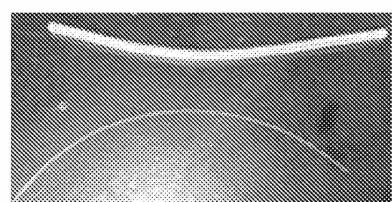
도면14b



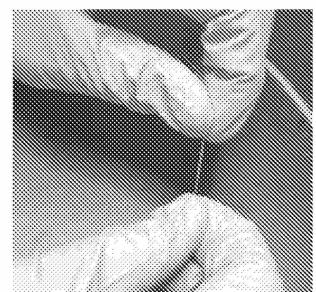
도면15a



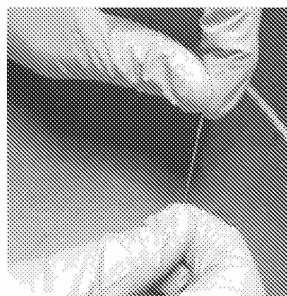
도면15b



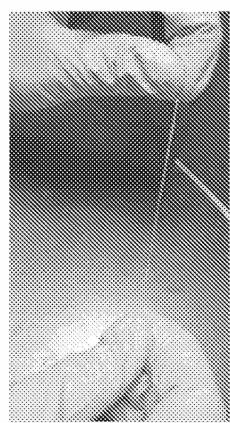
도면15c



도면15d



도면15e

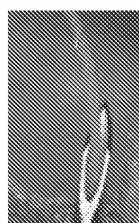


도면15f



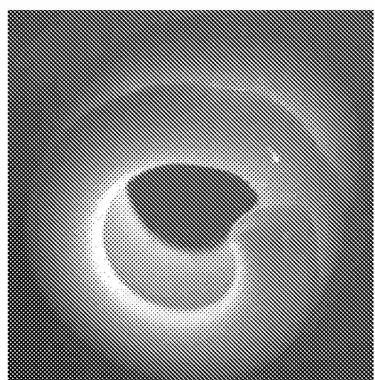
도면16a

건조: 25mm x 0.2mm 섬유

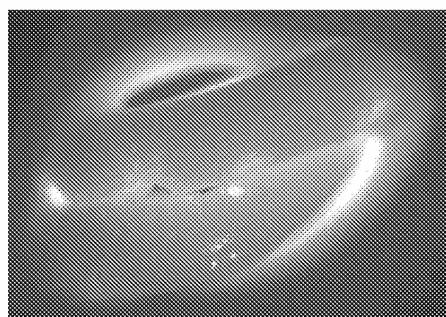


27G TW 니들에서 섬유

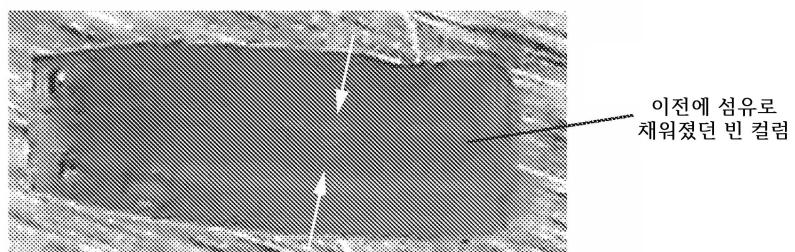
도면16b



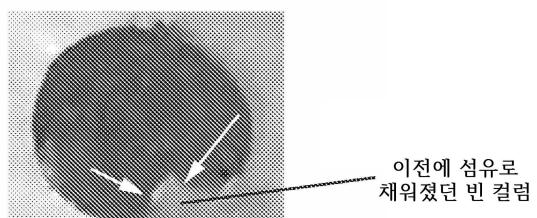
도면16c



도면17a



도면17b



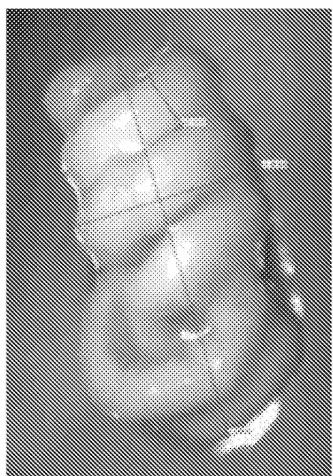
도면18a



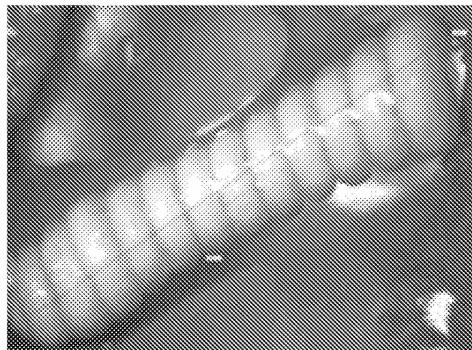
도면18b



도면18c



도면18d



**도면19**

Lot #	첨유의 번호	평균 직경(mm)	코일이 풀린 평균 시간(s)
TP-245-100-A	1	0.32	20.3
TP-245-100-B	3	0.33	10.0
TP-245-100-C	5	0.31	8.3
TP-245-108-A	7	0.35	4.5
TP-245-108-B	9	0.34	4

	0 초	5 초	10 초	15 초	20 초
TP-245-100-A					
TP-245-100-B				N/A	N/A
TP-245-100-C				N/A	N/A
TP-245-108-A			N/A	N/A	N/A
TP-245-108-B			N/A	N/A	N/A

**도면20**

Lot #	첨유의 튜빙 ID (mm)	평균 직경(mm)	코일이 풀린 평균 시간(s)
MD-300-038-A	0.203	0.33	14.2
MD-300-038-B1	0.350	0.33	10.1
MD-300-038-C	0.508	0.33	7.1

	0 초	5 초	10 초	15 초
MD-300-038-A				
MD-300-038-B1				N/A
MD-300-038-C				N/A

**도면21**

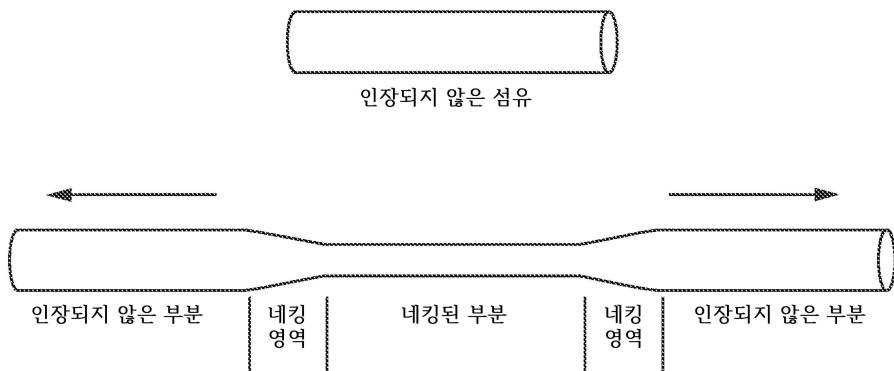
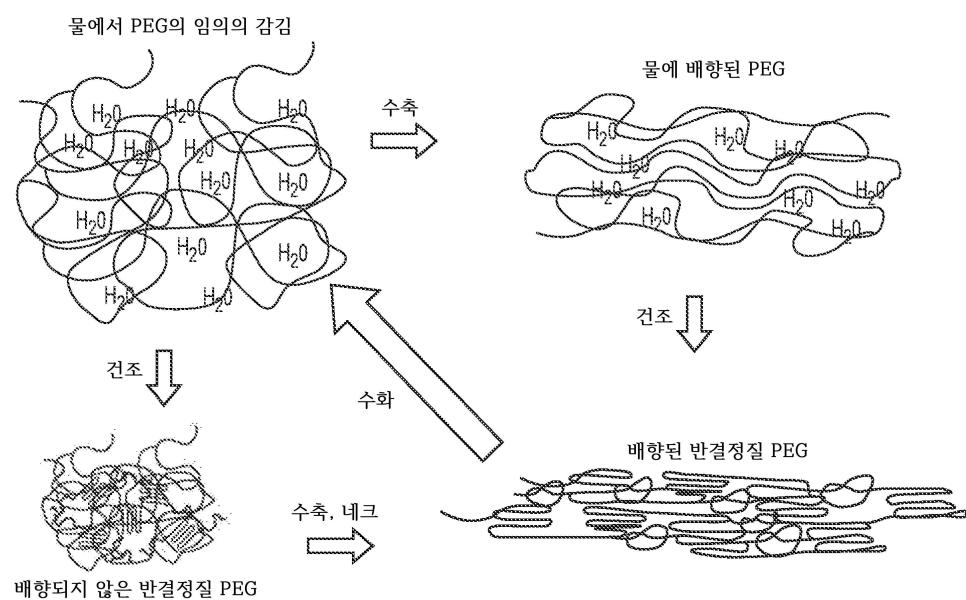
Lot #	단편 형태	배치된 이미지			첨유 거리에 대한 비고
MD-300-018	1 x 60 mm				평가 챔버 첨유 주입 거리의 길이보다 긴
MD-300-018	2 x 30 mm				역시 평가 챔버 첨유 주입 거리의 길이보다 긴
TP-245-157-(1-3)	4 x 15 mm				인간의 안구의 OD를 나타내는 와이어의 후프에 거의 도달됨(80%)
Tp-245-157-(6-9)	5 x 12 mm				인간의 안구의 OD를 나타내는 와이어의 후프의 한계에 도달될 위험이 없음(60%)
TP-245-157-(12-16)	6 x 10 mm				와이어의 후프가 보이지 않지만, 니들로부터 가장 짧은 거리를 감

**도면22**

Lot #	단편 형태	첨유 커팅각	주사 가능함(Y/N)	배치된 이미지	첨유 훈련 속도 관측
TP-245-157-(1-3)	4 x 15 mm	45°	Y		약함에서 중간으로
TP-245-157-4	4 x 15 mm	30°	Y		중간에서 극심함으로
TP-245-157-11	4 x 15 mm	60°	N	N/A	N/A
Tp-245-157-(6-9)	5 x 12 mm	45°	Y		약함
TP-245-157-(12-16)	5 x 12 mm	52.5°	Y		없음에서 약함으로

**도면23**

인장에 의한 건조 섬유의 네킹

**도면24****도면25a**

도면25b



도면25c



도면26a



도면26b



도면26c

