



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0067641
(43) 공개일자 2023년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
A61K 47/32 (2017.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0051 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7012132
(22) 출원일자(국제) 2021년09월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/050085
(87) 국제공개번호 WO 2022/056392
국제공개일자 2022년03월17일
(30) 우선권주장
63/078,265 2020년09월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아이포인트 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트
비300, 플레전트 스트리트 480
(72) 발명자
세임, 세드
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트
비300, 플레전트 스트리트 480, 아이포인트 파마
슈티컬스, 인코포레이티드 내.
하워드-스팍스, 미셸
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트
비300, 플레전트 스트리트 480, 아이포인트 파마
슈티컬스, 인코포레이티드 내.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인정진

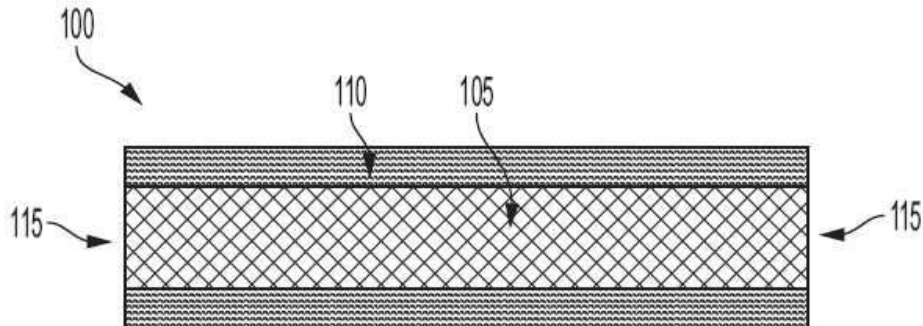
전체 청구항 수 : 총 109 항

(54) 발명의 명칭 생체 침식성 안구 약물 전달 삽입물 및 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 활성 약제학적 성분을 눈에 전달하기 위한 이식가능한 생체 침식성 삽입물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 삽입물을 사용하는 치료 방법 뿐만 아니라 그러한 삽입물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/32 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

(72) 발명자

파기아리노, 다리오

미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 비300,
플레전트 스트리트 480, 아이포인트 파마슈티컬스,
인코포레이티드 내.

카르준, 바셀

미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 비300,
플레전트 스트리트 480, 아이포인트 파마슈티컬스,
인코포레이티드 내.

(30) 우선권주장

63/176,430 2021년04월19일 미국(US)

63/190,052 2021년05월18일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

매트릭스 중합체 및 보로라닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고체 매트릭스 코어를 포함하는 안구 약물 전달 삽입물로서, 상기 삽입물 중 보로라닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양이 약 10% w/w 내지 약 98% w/w이고, 상기 삽입물의 약물 방출 속도는 적어도 14일 동안 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이고, 상기 삽입물은 95일 이내에 적어도 20% 침식 가능한 것인, 안구 약물 전달 삽입물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 삽입물 중의 보로라닐 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양이 약 60% w/w 내지 약 98% w/w인, 삽입물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 삽입물이 440일 이내에 적어도 90% 침식가능한 것인, 삽입물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 약물 방출 속도가 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 약물 방출 속도가 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 약물 방출 속도가 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 2 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 코어가 약 200 μg 내지 약 2000 μg 의 보로라닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 삽입물.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 보로라닐의 방출 지속기간이 적어도 약 90일인, 삽입물.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 보로라닐의 방출 지속기간이 약 60일 내지 약 270일인, 삽입물.

청구항 10

청구항 1에 있어서,

상기 코어가 약 1% w/w 내지 약 15% w/w PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 삽입물이 약 130℃ 내지 약 150℃에서 약 30분 내지 약 4시간 동안 경화된 것인, 삽입물.

청구항 12

청구항 1에 있어서,

상기 삽입물이 대략 0차 방출 속도 동역학을 갖는 것인, 삽입물.

청구항 13

청구항 1에 있어서,

상기 삽입물이 원통형 형상인, 삽입물.

청구항 14

청구항 1에 있어서,

상기 삽입물이 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있으며, 상기 삽입물이 약 1mm 내지 약 10mm의 길이를 갖는 것인, 삽입물.

청구항 15

청구항 1에 있어서,

상기 삽입물이 25 게이지보다 작은 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있으며, 상기 삽입물이 약 1mm 내지 약 6mm의 길이를 갖는 것인, 삽입물.

청구항 16

청구항 1에 있어서,

상기 삽입물이 PVA를 수용액에 용해시켜 PVA 용액을 형성하고, 상기 PVA 용액을 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 혼합하여 매트릭스 혼합물을 형성하고, 상기 혼합물을 디스펜싱 팁을 통해 압출하여 세장형 매트릭스를 형성하고, 상기 세장형 매트릭스를 약 140℃ 내지 약 160℃의 온도에서 약 30분 내지 약 2시간 동안 경화시키고, 상기 세장형 매트릭스를 분할하여 제조되는 것인, 삽입물.

청구항 17

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 코어를 실질적으로 둘러싸는 코팅을 추가로 포함하는, 삽입물.

청구항 18

청구항 17에 있어서,

진달 포트를 추가로 포함하는, 삽입물.

청구항 19

청구항 17에 있어서,

상기 삽입물이 440일 이내에 적어도 90% 침식가능한 것인, 삽입물.

청구항 20

청구항 17에 있어서,

상기 코어가 약 200 μg 내지 약 2000 μg 의 보로라닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 삽입물.

청구항 21

청구항 17에 있어서,

상기 약물 방출 속도가 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 22

청구항 17에 있어서,

상기 약물 방출 속도가 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 23

청구항 17에 있어서,

약물 방출 속도가 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 2 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 24

청구항 17에 있어서,

상기 보로라닙의 방출 지속기간이 약 90일 이상인, 삽입물.

청구항 25

청구항 17에 있어서,

상기 매트릭스 중합체가 PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 26

청구항 17에 있어서,

상기 코팅이 PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 27

청구항 25에 있어서,

상기 코팅이 PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 28

청구항 27에 있어서,

상기 코팅이 매트릭스 중합체와 상이한 등급의 PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 29

청구항 27에 있어서,

상기 코팅이 PVA를 포함하는 하나 초과와 코팅을 포함하고, 적어도 하나의 코팅 중의 PVA의 DH가 매트릭스 중합체 PVA의 DH와 상이한, 삽입물.

청구항 30

청구항 27에 있어서,

상기 코팅 중의 PVA의 MW가 매트릭스 중합체 PVA의 MW와 상이한, 삽입물.

청구항 31

청구항 17 또는 청구항 25에 있어서,

상기 코팅이 PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅을 포함하고, 상기 코팅 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 코팅과는 상이한 등급의 PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 32

청구항 31에 있어서,

PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅 중의 상기 PVA는 DH가 상이한, 삽입물.

청구항 33

청구항 31에 있어서,

PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅 중의 상기 PVA는 MW이 상이한, 삽입물.

청구항 34

청구항 17 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서,

상기 삽입물이 약 130℃ 내지 약 150℃에서 약 30분 내지 약 4시간 동안 경화된 것인, 삽입물.

청구항 35

청구항 17에 있어서,

상기 삽입물이 대략 0차 방출 속도 동역학을 갖는 것인, 삽입물.

청구항 36

청구항 17에 있어서,

상기 삽입물이 원통 형상인, 삽입물.

청구항 37

청구항 17에 있어서,

상기 삽입물이 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있으며, 상기 삽입물이 길이가 약 1mm 내지 약 10mm인 것인, 삽입물.

청구항 38

청구항 17에 있어서,

상기 삽입물이 25 게이지보다 작은 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있는, 삽입물.

청구항 39

청구항 17에 있어서,

상기 코팅의 양이 상기 삽입물의 약 5% w/w 내지 약 20% w/w인, 삽입물.

청구항 40

청구항 17에 있어서,

상기 삽입물이 PVA를 수용액에 용해시켜 PVA 용액을 형성하고, 상기 PVA 용액을 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 혼합하여 매트릭스 혼합물을 형성하고, 상기 혼합물을 디스펜싱 팁을 통해 압출하여 세장형 매트릭스를 형성하고, 상기 세장형 매트릭스를 약 140℃ 내지 약 160℃의 온도에서 약 30분 내지 약 2시간 동안 경화시키고, 상기 세장형 매트릭스를 분할하여 제조되는 것인, 삽입물.

청구항 41

청구항 1 내지 청구항 40 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체에 주사하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서의 눈의 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 42

청구항 1 내지 청구항 40 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체에 주사하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 혈관신생을 억제하는 방법.

청구항 43

청구항 1 내지 청구항 40 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체에 주사하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 VEGFR 및 PDGFR을 억제하는 방법.

청구항 44

청구항 1 내지 청구항 40 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체에 주사하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 황반 변성을 치료하는 방법.

청구항 45

청구항 41 내지 청구항 44 중 어느 한 항에 있어서,

치료학적 유효량의 Tie-2 활성화제를 포함하는 억제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서,

상기 억제학적 조성물이 청구항 94의 안구 약물 전달 삽입물로 구성된 것인, 방법.

청구항 47

청구항 45에 있어서,

상기 Tie-2 활성화제가 라주프로타피브, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온인, 방법.

청구항 48

청구항 41 내지 청구항 44 중 어느 한 항에 있어서,

치료학적 유효량의 스테로이드성 항염증제를 포함하는 억제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 49

PVA를 수용액에 용해시켜 PVA 용액을 형성하는 단계, 상기 PVA 용액을 보로라닙 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염과 혼합하여 매트릭스 혼합물을 형성하는 단계, 상기 혼합물을 디스펜싱 팁을 통해 압출하여 세장형 매트릭스를 형성하는 단계, 상기 세장형 매트릭스를 약 140℃ 내지 약 160℃의 온도에서 약 30분 내지 약 6시간 동안 경화시키는 단계, 및 상기 세장형 매트릭스를 분할하는 단계를 포함하는, 안구 약물 전달 삽입물의 제조 방법.

청구항 50

청구항 49에 있어서,

상기 세장형 매트릭스가 상기 세장형 매트릭스를 경화시키기 전에 PVA를 포함하는 코팅으로 덮이는, 방법.

청구항 51

이를 필요로 하는 대상체에서의 병태를 치료하는 방법으로서,

상기 병태가 황반변성, 망막정맥폐쇄 및 당뇨병성 망막병증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙을 상기 대상체의 눈에 직접 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서,

상기 보로라닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 보로라닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물을 눈에 주사함으로써 전달되는, 방법.

청구항 53

청구항 52에 있어서,

상기 삽입물이 유리체내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 54

청구항 52에 있어서,

1-6개의 삽입물이 주입되는, 방법.

청구항 55

청구항 52에 있어서,

상기 삽입물의 각각이 약 200 μg 내지 약 2000 μg 을 포함하는, 방법.

청구항 56

청구항 52에 있어서,

삽입물 전체에서 보로라닙의 총량이 약 600 μg 내지 약 6000 μg 인, 방법.

청구항 57

청구항 52에 있어서,

상기 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물의 각각이 적어도 60일 동안 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 약물 방출 속도를 갖는, 방법.

청구항 58

청구항 52에 있어서,

상기 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물이 적어도 30일 동안 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 총 평균 1일 용량을 전달하는, 방법.

청구항 59

청구항 52에 있어서,

상기 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물이 적어도 30일 동안 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 총 평균 1일 용량을 전달하는, 방법.

청구항 60

청구항 51에 있어서,

상기 대상체가 지도형 위축을 앓고 있고 있거나, 상기 대상체가 지도형 위축이 발병할 위험이 있거나, 상기 대상체가 시력 상실을 앓고 있거나, 상기 대상체가 시력 상실이 발병할 위험이 있거나, 상기 대상체가 허혈성 망막정맥폐색을 앓고 있거나, 또는 상기 대상체가 비허혈성 망막정맥폐색을 앓고 있는, 방법.

청구항 61

이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체액에 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물을 이식하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 황반 변성을 치료하는 방법으로서, 투여 과정 중에 투여되는 삽입물의 수는 1 내지 6개이고, 상기 하나 이상의 삽입물의 각각은 적어도 30일 동안 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 약물 방출 속도를 갖는, 방법.

청구항 62

이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체액에 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물을 이식하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 당뇨병성 망막증을 치료하는 방법으로서, 투여 과정 중에 투여되는 삽입물의 수는 1 내지 6개이고, 상기 하나 이상의 삽입물의 각각은 적어도 30일 동안 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 약물 방출 속도를 갖는, 방법.

청구항 63

청구항 44 또는 청구항 61에 있어서,

상기 대상체가 연령 관련 황반 변성을 앓고 있는, 방법.

청구항 64

API 및 적어도 2개의 상이한 등급의 PVA를 포함하는 고체 매트릭스 코어로 구성된 안구 약물 전달 삽입물로서, 상기 삽입물의 약물 방출 속도는 적어도 30일 동안 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이고, 상기 삽입물은 95일 이내에 적어도 20% 침식 가능할 수 있고, 상기 삽입물은 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있는, 삽입물.

청구항 65

청구항 64에 있어서,

상기 2개의 상이한 등급의 PVA가, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 98% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 78,000, 88% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 98% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 78,000, 88% 가수분해되는 것 및 MW 125,000, 88% 가수분해되는 것의 혼합물; 및 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것 및 MW 125,000, 88% 가수분해되는 것의 혼합물을 포함하는 리스트에서 선택되는 혼합물인, 방법.

청구항 66

(a) PVA 및 API를 포함하는 고체 매트릭스 코어, 및 (b) 코어를 실질적으로 둘러싸는 PVA를 포함하는 코팅을 포함하는 안구 약물 전달 삽입물로서, 상기 삽입물은 2개 이상의 상이한 등급의 PVA를 포함하고, 상기 삽입물은 95일 이내에 적어도 20% 침식 가능할 수 있고, 상기 삽입물은 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있는, 삽입물.

청구항 67

청구항 66에 있어서,

상기 코팅이 코어 PVA와 상이한 등급의 PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 68

청구항 66 또는 청구항 67에 있어서,

상기 코팅 중의 PVA의 DH가 코어 PVA의 DH와 상이한, 삽입물.

청구항 69

청구항 67에 있어서,

상기 코팅 중의 PVA의 MW가 코어 PVA의 MW와 상이한, 삽입물.

청구항 70

청구항 66에 있어서,

상기 코팅이 PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅을 포함하고, 상기 코팅 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 코팅과는 상이한 등급의 PVA를 포함하는, 삽입물.

청구항 71

청구항 70에 있어서,

적어도 2개의 코팅 중의 PVA는 DH가 상이한, 삽입물.

청구항 72

청구항 70 또는 청구항 71에 있어서,

적어도 2개의 코팅 중의 PVA는 MW가 상이한, 삽입물.

청구항 73

청구항 64 내지 청구항 72 중 어느 한 항에 있어서,

상기 삽입물 중 API의 양이 약 60% w/w 내지 약 98% w/w인, 삽입물.

청구항 74

청구항 64 내지 청구항 72 중 어느 한 항에 있어서,

상기 코어가 약 20% w/w 내지 약 60% w/w PVA를 포함하는 것인, 삽입물.

청구항 75

청구항 66 내지 청구항 73 중 어느 한 항에 있어서,

상기 코팅의 양이 상기 삽입물의 약 5% w/w 내지 약 20% w/w인, 삽입물.

청구항 76

청구항 64 내지 청구항 75 중 어느 한 항에 있어서,

상기 삽입물이 440일 이내에 적어도 90% 침식가능한 것인, 삽입물.

청구항 77

청구항 64 내지 청구항 75 중 어느 한 항에 있어서,

상기 삽입물이 대략 0차 방출 속도 동역학을 갖고, 상기 삽입물의 약물 방출 속도가 적어도 30일 동안 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 78

청구항 64 내지 청구항 75 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약물 방출 속도가 적어도 30일 동안 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인, 삽입물.

청구항 79

청구항 64 내지 청구항 78 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API의 방출 지속기간이 적어도 약 90일인, 삽입물.

청구항 80

청구항 64 내지 청구항 79 중 어느 한 항에 있어서,
상기 API의 방출 지속기간이 약 60일 내지 약 270일인, 삽입물.

청구항 81

청구항 64 내지 청구항 79 중 어느 한 항에 있어서,
상기 삽입물이 약 130℃ 내지 약 150℃에서 약 30분 내지 약 4시간 동안 경화된 것인, 삽입물.

청구항 82

청구항 64 내지 청구항 82 중 어느 한 항에 있어서,
상기 삽입물이 원통 형상인, 삽입물.

청구항 83

제83항에 있어서,
상기 삽입물의 적어도 하나의 단부가 전달 포트를 형성하는, 삽입물.

청구항 84

제83항에 있어서,
상기 삽입물이 약 1mm 내지 약 10mm의 길이를 갖는 것인, 삽입물.

청구항 85

청구항 64 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 삽입물이 25 개이지보다 작은 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있는, 삽입물.

청구항 86

안구 약물 전달 삽입물로서,

(a) MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것, MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 89,000-98,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, MW 146,000-186,000, 99+% 가수분해되는 것, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 PVA; 및 API를 포함하는 고체 매트릭스 코어;

(b) 코어를 실질적으로 둘러싸는 PVA를 포함하는 하나 이상의 코팅으로서, 여기서 코팅 중의 PVA는 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것, MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 89,000-99,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, MW 146,000-186,000, 99+% 가수분해되는 것, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 PVA로부터 선택되는 것인, 코팅;

을 포함하고,

상기 코어의 PVA 및 상기 적어도 하나의 코팅의 PVA는 상이한 등급의 PVA인, 안구 약물 전달 삽입물.

청구항 87

청구항 86에 있어서,

상기 삽입물이 적어도 2개의 PVA 코팅을 포함하고, 최외측 코팅 중의 PVA의 DH가 각각의 다른 코팅 중의 임의의

PVA의 DH보다 낮은, 삽입물.

청구항 88

청구항 64 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API가 1000 AMU 이하의 분자량 및 25℃에서 약 200 µg/mL 미만의 수용해도를 갖는, 삽입물.

청구항 89

청구항 64 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API가 VEGF 억제제인, 삽입물.

청구항 90

청구항 64 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API가 TKI 억제제인, 삽입물.

청구항 91

청구항 64 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API가 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 삽입물.

청구항 92

청구항 64 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API가 엑시티닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인, 삽입물.

청구항 93

청구항 64 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API가 Tie-2 활성화제인, 삽입물.

청구항 94

청구항 64 내지 청구항 86 중 어느 한 항에 있어서,

상기 API가 라주프로타피브 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이의 양쪽성이온인, 삽입물.

청구항 95

청구항 64 내지 청구항 92 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 눈의 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 96

청구항 64 내지 청구항 92 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 혈관신생을 억제하는 방법.

청구항 97

청구항 64 내지 청구항 92 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 VEGFR을 억제하는 방법.

청구항 98

청구항 64 내지 청구항 92 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 황반 변성을 치료하는 방법.

청구항 99

이를 필요로 하는 대상체에서의 병태를 치료하는 방법으로서, 청구항 64 내지 청구항 92 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하고, 상기 병태가 황반 변성, 망막정맥폐색 및 당뇨병성 망막병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 100

청구항 93 내지 청구항 94 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 혈관신생을 억제하는 방법.

청구항 101

청구항 93 내지 청구항 94 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 황반 변성을 치료하는 방법.

청구항 102

이를 필요로 하는 대상체에서의 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 병태는 황반 변성, 망막정맥폐색 및 당뇨병성 망막병증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 청구항 93 내지 청구항 94 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 103

청구항 95 내지 청구항 100 중 어느 한 항에 있어서,

치료학적 유효량의 Tie-2 활성화제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 104

청구항 95 내지 청구항 100 중 어느 한 항에 있어서,

치료학적 유효량의 스테로이드성 항염증제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 105

청구항 93 및 청구항 94 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 VE-PTP를 억제하는 방법.

청구항 106

청구항 93 및 청구항 94 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 녹내장을 치료하는 방법.

청구항 107

청구항 93 및 청구항 94 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 상승된 IOP를 치료하는 방법.

청구항 108

청구항 93 및 청구항 94 중 어느 한 항의 삽입물 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 IOP를 감소시키는 방법.

청구항 109

청구항 101 내지 청구항 102 및 청구항 105 내지 청구항 108 중 어느 한 항에 있어서,

VEGF 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

발명의 분야

[0002]

본 발명은 활성 약제학적 제제를 눈에 전달하기 위한 이식가능한 생체 침식성 삽입물(bioerodible inserts)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 치료적 완화가 필요한 환자를 치료하기 위해 이러한 삽입물을 사용하는 방법 및 이러한 삽입물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

이식가능한 약물 전달 삽입물은 경구 투여 또는 정맥 주사와 같은 종래의 약물 전달 방법에 비해 특정 이점을 갖는다. 예를 들어, 기존의 투약 방법에서 약물(활성 약제학적 성분)의 농도는 상당히 다양하여, 투여 직후 최대 농도(C_{max})에 도달하고 이후 급격히 감소할 수 있다. 치료 수준을 유지하기 위해, 약물을 고용량으로 투여해야 할 필요가 있으며, 이로 인해 잠재적으로 독성이 있는 약물 농도가 일시적으로 높아지게 될 수 있다. 약물이 신체에서 대사되거나 제거됨에 따라, 약물 농도는 안전한 치료 수준으로 감소할 수 있다. 약물 수준이 치료 수준 이하로 떨어지면 다른 용량을 투여해야 하며, 그에 따라 주기가 반복되게 된다. 따라서, 종래 투약의 문제점은, 특정 유형의 약물에 대해, 치료에 필요한 반복 투약 주기로부터 환자가 바람직하지 않게 높은 수준의 약물에 만성적으로 노출될 수 있다는 것이다. 또한, 빈번한 투약이 필요할 수 있어 환자 순응도가 감소하게 된다.

[0004]

이식가능한 약물 전달 삽입물은 빈번한 투약의 필요성을 감소시키고 높은 전신 농도의 약물을 피할 수 있다. 그러나, 허용가능한 기간 동안 일정한 투약 속도(소위 0차 방출)를 달성하는 것은 어려운 일이다.

[0005]

또한, 많은 이식가능한 약물 전달 삽입물은 모든 약물이 투여된 후에도 환자의 신체에 영구적으로 잔류하게 되는 비생분해성 물질을 포함하고 있다. 이는 특히 약물을 해부학적 위치에 작은 볼륨(small volume)으로 전달하는 경우 문제가 될 수 있다. 이식에 의한 반복적인 치료적 치료는 이식가능한 약물 전달 장치의 비-생분해성(non-biodegradable) 부분의 바람직하지 않은 축적으로 인해 제한될 수 있다.

[0006]

또한, 불편함을 최소화하면서 환자에게 이식하기에 충분히 작지만, 치료 수준의 약물의 서방성 전달(sustained delivery)을 제공하기에 충분한 약물을 담을 수 있을 만큼 충분히 큰 크기의 이식가능한 약물 전달 장치를 제공하는 것은 극히 어려운 일이다.

[0007]

이러한 요인의 관점에서, 원하는 국소 또는 전신의 생리학적 또는 약리학적 효과를 얻기 위해 환자에게 약물의 제어 및 지속 방출을 제공하는 이식가능한 약물 전달 장치의 설계 및 이의 제조 방법을 개선할 필요가 당업계에 남아 있다.

[0008]

개선된 약물 전달이 필요한 하나의 안과 병태는 연령 관련 황반 변성("AMD")이다. AMD는 전 세계적으로 실명의 주요 원인이며, 세계보건기구(WHO)는 약 1,400만 명이 AMD로 인해 실명하거나 심각한 장애를 겪고 있다고 추정하고 있다. AMD는, 망막 중심의 특수 영역인, 황반의 퇴행성 및 신생혈관 변화로 인한 중심 시력의 진행성 손실을 유발한다. 일반적으로, 황반 변성은 느리거나 갑작스러운 시력 상실을 일으킬 수 있다.

[0009]

AMD에는 건성 AMD 및 습성 AMD의 2가지 형태가 존재한다. 일반적으로, AMD는 건성 AMD로 시작하며, 이는 망막 색소 상피와 하부 맥락막 사이의 황반에 드루젠(drusen), 노란색 플라크-유사 침착물의 형성을 특징으로 한다. 건성 AMD 환자의 약 15%에서는, 맥락막에 새로운 혈관 형성(맥락막 신생혈관 형성) 및 시력 상실을 특징으로 하는, 습성 AMD가 발달하게 된다.

[0010]

건성 황반 변성은 습성 AMD보다 더 일반적이며, AMD 환자의 약 90%가 건성 AMD로 진단된다. AMD의 건성 형태는 황반 조직의 노화 및 박화, 황반에 색소 침착, 또는 두 과정의 조합으로 인해 발생할 수 있다. 습성 형태의 질병은 일반적으로 더 심각한 시력 손실을 초래한다. 습성 AMD에서는 새로운 혈관이 망막 아래에서 자라며 혈액과 체액이 누출된다. 이 누출로 인해 망막 세포가 죽고 중심 시야에 사각 지점이 생겨나게 된다.

[0011]

AMD에 대한 치료법은 없으며, 습성 AMD에 대한 일부 치료법이 존재하나, 이들 중 다수는 불편하거나 상당한 부작용을 나타낸다.

발명의 내용

- [0012] 발명의 간단한 개요
- [0013] 본 발명의 다양한 실시형태에 따라서 그리고 광범위한 실험 후에, 본 발명자들은 활성 약제학적 성분(API) 및 생체 침식성(bioerodible) 중합체를 포함하는 새로운 생체 침식성 약물 전달 삽입물을 발명하였다. 이 삽입물은 유효량의 API를 눈에 국소 전달하는 데 특히 유용하다. 또한, 삽입물은 API의 지속 방출을 제공한다. 일부 양태에서, 삽입물은 눈에서 삽입물의 완전한 침식(erosion)에 필요한 기간과 거의 동기화된 기간 동안 서방성을 제공한다.
- [0014] 이들 삽입물은 안내로, 예를 들어, 유리체내로, 맥락막위로, 및 전안방내로; 또는 결막 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 삽입물은 바늘 또는 캐놀라, 예를 들어, 유리체내 주사를 통해 배치될 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 발명은, 예를 들어, 독성 또는 다른 바람직하지 않은 부작용의 위험을 감소시키기 위해 낮은 전신 농도의 API를 전달하면서 API의 효과적인 안내 농도를 전달할 수 있는 약물 전달 삽입물에 관한 것이다.
- [0015] 일부 양태에서, 본 발명은 API 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 국소(예를 들어, 안내) 투여에 의해 안구 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0016] 한 실시형태에서, 본 발명은 매트릭스 중합체 및 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고체 매트릭스 코어를 포함하는 안구 약물 전달 삽입물에 관한 것이며, 여기서 삽입물 중의 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 약 10% w/w 내지 약 98% w/w이고, 여기서 삽입물의 약물 방출 속도는 적어도 14일 동안 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이고 삽입물은 95일 이내에 적어도 20% 침식 가능할 수 있다. 다른 실시형태에서, 삽입물 중의 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은 약 60% w/w 내지 약 98% w/w이다.
- [0017] 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 코어를 실질적으로 둘러싸는 코팅을 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅의 양은 삽입물의 약 5% w/w 내지 약 20% w/w이다. 추가 실시형태에서, 삽입물은 전달 포트를 더 포함한다.
- [0018] 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 되어 있으며, 삽입물은 약 1mm 내지 약 10mm의 길이를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 25 게이지보다 작은 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 된다. 추가 실시형태에서, 삽입물은 약 1mm 내지 약 6mm의 길이를 갖는다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 매트릭스 중합체는 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 매트릭스 중합체는 PVA로 구성된다. 일부 실시형태에서, 코팅은 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅은 PVA로 구성된다.
- [0020] 일부 양태에서, 코팅은 매트릭스 중합체와 상이한 등급의 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅은 PVA를 포함하는 하나 초과 코팅을 포함하고, 적어도 하나의 코팅에서 PVA의 DH는 매트릭스 중합체 PVA의 DH와 상이하다. 일부 실시형태에서, 코팅 내 PVA의 MW는 매트릭스 중합체 PVA의 MW와 상이하다. 추가 실시형태에서, 코팅은 PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅을 포함하고, 코팅 중 적어도 하나는 적어도 하나의 다른 코팅과 상이한 등급의 PVA를 포함한다. 또 다른 양태에서, PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅 중의 PVA는 DH에서 상이하다. 삽입물의 일부 실시형태에서, PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅 중의 PVA는 MW에서 상이하다.
- [0021] 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 440일 이내에 적어도 90% 침식 가능할 수 있다.
- [0022] 삽입물의 한 양태에서, 약물 방출 속도는 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 삽입물의 또 다른 양태에서, 약물 방출 속도는 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 삽입물의 또 다른 양태에서, 약물 방출 속도는 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 2 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다.
- [0023] 한 실시형태에서, 코어는 약 200 μg 내지 약 2000 μg 의 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0024] 또 다른 실시형태에서, 보로라닙의 방출 기간은 적어도 약 90일이다. 또 다른 실시형태에서, 보로라닙의 방출 기간은 약 60일 내지 약 270일이다.
- [0025] 본 발명의 일 양태에서, 코어는 약 1% w/w 내지 약 15% w/w PVA를 포함한다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 양태에서, 삽입물은 약 130°C 내지 약 150°C에서 약 30분 내지 약 4시간 동안 경화되었다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 양태에서, 삽입물은 대략 0차 방출 속도 동역학(zero-order release rate kinetics)을 갖는다.

다.

- [0028] 일 실시형태에서, 삽입물은 형상이 원통형이다. 추가 실시형태에서, 삽입물의 적어도 하나의 단부는 전달 포트를 형성한다.
- [0029] 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 PVA를 수용액에 용해시켜 PVA 용액을 형성하고, PVA 용액을 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 혼합하여 매트릭스 혼합물을 형성하고, 분배 팁을 통해 혼합물을 압출하여 세장형(elongated shaped) 매트릭스를 형성하고, 세장형 매트릭스를 약 140℃ 내지 약 160℃의 온도에서 약 30분 내지 약 2시간 동안 경화시키고, 상기 세장형 매트릭스를 분할하여 제조된다.
- [0030] 다른 실시형태에서, 삽입물은 PVA를 수용액에 용해시켜 PVA 용액을 형성하고, PVA 용액을 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 혼합하여 매트릭스 혼합물을 형성하고, 분배 팁을 통해 혼합물을 압출하여 세장형 매트릭스를 형성하고, 상기 세장형 매트릭스를 PVA 용액으로 코팅하고, 상기 신장형성된 매트릭스를 약 140℃ 내지 약 160℃의 온도에서 약 30분 내지 약 2시간 동안 경화시키고, 상기 세장형 매트릭스를 분할하여 제조된다.
- [0031] 본 발명은 또한 하나 이상의 삽입물(들)을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 대상체의 눈의 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0032] 또한, 본 발명은 삽입물(들) 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 황반 변성을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 치료되는 황반 변성은 연령 관련 황반 변성이다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 PVA를 수용액에 용해하여 PVA 용액을 형성하는 단계, PVA 용액을 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 혼합하여 매트릭스 혼합물을 형성하는 단계, 분배 팁을 통해 혼합물을 압출하여 세장형 매트릭스를 형성하는 단계, 세장형 매트릭스를 약 140℃ 내지 약 160℃의 온도에서 약 30분 내지 약 6시간 동안 경화시키는 단계, 세장형 매트릭스를 분할하는 단계를 포함하는 안구 약물 전달 삽입물의 제조 방법을 제공한다.
- [0034] 또 다른 양태에서, 세장형 매트릭스는 매트릭스를 경화시키기 전에 PVA를 포함하는 코팅으로 덮인다.
- [0035] 또한, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체의 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 병태는 황반변성, 망막 정맥폐쇄, 및 당뇨병성 망막병증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙을 대상체의 눈에 직접 투여하는 것을 포함한다.
- [0036] 한 실시형태에서, 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물을 눈에 주사함으로써 전달된다.
- [0037] 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 유리체내 주사에 의해 투여된다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 삽입물은 25 게이지보다 작은 바늘 또는 캐놀라를 통해 주입된다. 일부 실시형태에서 주사를 위해 절개가 필요하지 않다.
- [0039] 일부 양태에서, 1-6개의 삽입물이 주입된다.
- [0040] 일부 양태에서, 각각의 삽입물은 약 200 μg 내지 약 2000 μg 을 포함한다.
- [0041] 일부 양태에서, 주입되는 모든 삽입물에서 보로라닙의 총량은 약 600 μg 내지 약 6000 μg 이다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물 각각은 적어도 60일 동안 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 약물 방출 속도를 나타낸다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물은 적어도 30일 동안 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 총 평균 1일 용량을 전달한다.
- [0044] 다른 실시형태에서, 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물은 적어도 30일 동안 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 총 평균 1일 용량을 전달한다.
- [0045] 본 발명은 또한 API 및 적어도 2개의 상이한 등급의 PVA를 포함하는 고체 매트릭스 코어로 구성된 안구 약물 전달 삽입물을 제공하며, 여기서 삽입물의 약물 방출 속도는 적어도 30일 동안 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이고, 삽입물은 95일 이내에 적어도 20% 침식 가능할 수 있고, 삽입물은 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀라

를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 된다. 이 삽입물의 일부 실시형태에서, 2개의 상이한 등급의 PVA는 다음을 포함하는 리스트로부터 선택된 혼합물이다: MW 78,000, 88% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 98% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 78,000, 88% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 98% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것 및 MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 78,000, 88% 가수분해되는 것 및 MW 125,000, 88% 가수분해되는 것의 혼합물; 및 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것 및 MW 125,000, 88% 가수분해되는 것의 혼합물.

- [0046] 또한, 본 발명은 (a) PVA 및 API를 포함하는 고체 매트릭스 코어, 및 (b) 코어를 실질적으로 둘러싸는 PVA를 포함하는 코팅을 포함하는 안구 약물 전달 삽입물을 제공하고; 삽입물은 적어도 2개의 상이한 등급의 PVA를 포함하고, 삽입물은 95일 이내에 적어도 20% 침식 가능할 수 있고, 삽입물은 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통과하기에 적합한 크기 및 형상으로 된다.
- [0047] 삽입물의 일부 실시형태에서, 코팅은 코어 PVA와 상이한 등급의 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅 내 PVA의 DH는 코어 PVA의 DH와 상이하다. 다른 실시형태에서, 코팅 내 PVA의 MW는 코어 PVA의 MW와 상이하다. 또 다른 실시형태에서, 코팅은 PVA를 포함하는 적어도 2개의 코팅을 포함하고, 적어도 하나의 코팅은 적어도 하나의 다른 코팅과는 상이한 등급의 PVA를 포함한다. 추가 실시형태에서, 적어도 2개의 코팅 중의 PVA는 DH에서 상이하다. 일부 실시형태에서, 적어도 2개의 코팅 중의 PVA는 MW에서 상이하다.
- [0048] 삽입물의 다른 양태에서, 삽입물 중 API의 양은 약 60% w/w 내지 약 98% w/w이다. 또 다른 양태에서, 코어는 약 20% w/w 내지 약 60% w/w PVA를 포함한다. 추가 실시형태에서, 코팅의 양은 삽입물의 약 5% w/w 내지 약 20% w/w이다. 다른 실시형태에서, 삽입물은 440일 이내에 적어도 90% 침식 가능할 수 있다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 삽입물은 대략 0차 방출 속도 동역학을 갖고 삽입물의 약물 방출 속도는 적어도 30일 동안 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 또 다른 실시형태에서, 약물 방출 속도는 적어도 30일 동안 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 추가 실시형태에서, API의 방출 기간은 적어도 약 90일이다. 추가 실시형태에서, API의 방출 기간은 약 60일 내지 약 270일이다.
- [0050] 삽입물의 일부 양태에서, 삽입물은 약 130°C 내지 약 150°C에서 약 30분 내지 약 4시간 동안 경화되었다.
- [0051] 다른 양태에서, 삽입물은 형상이 원통형이다. 다른 실시형태에서, 삽입물의 적어도 하나의 단부는 전달 포트를 형성한다. 추가 실시형태에서, 삽입물은 약 1mm 내지 약 10mm의 길이를 갖거나, 또는 25 게이지보다 작은 바늘 또는 캐놀라에 맞도록 크기 및 형상이 정해진다.
- [0052] 본 발명은 또한,
- [0053] (a) MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것, MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 89,000-98,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, MW 146,000-186,000, 99+% 가수분해되는 것, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 PVA; 및 API를 포함하는 고체 매트릭스 코어;
- [0054] (b) 상기 코어를 실질적으로 둘러싸는 PVA를 포함하는 적어도 하나의 코팅으로서, 여기서 코팅 중의 PVA는 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것, MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 89,000-99+% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, MW 146,000-186,000, 99+% 가수분해되는 것, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 PVA로부터 선택되는 것인, 코팅,을 포함하는 안구 약물 전달 삽입물을 제공하며,
- [0055] 여기서 코어 중의 PVA 및 적어도 하나의 코팅 중의 PVA는 상이한 등급의 PVA이다.
- [0056] 일부 실시형태에서, 삽입물은 적어도 2개의 PVA 코팅을 포함하고 최외측 코팅 중의 PVA의 DH는 각각의 다른 코팅 중의 임의의 PVA의 DH보다 낮다.
- [0057] 본 발명의 삽입물의 다른 실시형태에서, API는 1000 AMU 이하의 분자량 및 25°C에서 약 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 미만의 수용 해도를 갖는다. 다른 실시형태에서, API는 VEGF 억제제이다. 다른 실시형태에서, 이는 TKI 억제제이다. 또 다른 실시형태에서, API는 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 추가 실시형태에서, API는 액시티닙

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 또 다른 실시형태에서, API는 Tie-2 활성화제이다. 일부 실시형태에서, API는 라즈프로타피브 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온이다.

- [0058] 본 발명의 방법의 일부 양태에서, 대상체는 지도형 위축을 앓고 있고, 대상체는 지도형 위축이 발병할 위험이 있고, 대상체는 시력 상실을 앓고 있고, 대상체는 시력 상실이 발병할 위험이 있고, 대상체는 허혈성 망막정맥 폐색을 앓고 있거나, 또는 대상체는 비허혈성 망막정맥폐색을 앓고 있다.
- [0059] 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물을 이식하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 혈관신생을 억제하는 방법을 제공하며, 여기서 투여 과정 중에 투여되는 삽입물의 수는 1개 내지 6개의 삽입물이고, 하나 이상의 삽입물의 각각은 적어도 30일 동안 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 약물 방출 속도를 나타낸다.
- [0060] 또한, 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물을 이식하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 VEGFR 및 PDGFR을 억제하는 방법을 제공하며, 여기서 투여 과정 중에 투여되는 삽입물의 수는 1 내지 6개의 삽입물이고, 여기서 하나 이상의 삽입물 각각은 적어도 30일 동안 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 약물 방출 속도를 나타낸다.
- [0061] 또한, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 하나 이상의 안구 약물 전달 삽입물을 이식하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 황반 변성을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 투여 과정 중에 투여되는 삽입물의 수는 절차는 1개 내지 6개의 삽입물이고, 하나 이상의 삽입물 각각은 적어도 30일 동안 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 보로라닙의 약물 방출 속도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 치료되는 황반 변성은 연령 관련 황반 변성이다.
- [0062] 일부 실시형태에서, 치료 또는 투여 방법은 대상체에게 치료학적 유효량의 Tie-2 활성화제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 추가 실시형태에서, Tie-2 활성화제는 라즈프로타피브, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온이다. 또 다른 실시형태에서, 치료 방법은 치료적 유효량의 스테로이드성 항염증제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0063] 또한, 본 발명은 하나 이상의 삽입물을 이를 필요로 하는 대상체의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 눈에서 VE-PTP를 억제하는 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 삽입물을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주사하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 녹내장 치료 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 삽입물 중 하나 이상을 주입하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 상승된 IOP를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 하나 이상의 삽입물을 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈의 유리체에 주입하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 IOP 감소 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 VEGF 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0064] 일부 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈 병태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0065] 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에서의 혈관신생을 억제하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0066] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 VEGFR 및 PDGFR을 억제하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0067] 일부 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 연령 관련 황반 변성을 치료하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0068] 일부 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에서 망막정맥폐색을 치료하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0069] 일부 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 당뇨병성 망막증을 치료하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0070] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 VE-PTP를 억제하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0071] 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 녹내장을 치료하는데 사용하기 위한 삽입

물을 제공한다.

- [0072] 다른 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 상승된 IOP를 치료하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0073] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 IOP를 감소시키는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0074] 추가 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 포도막염을 치료하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0075] 추가 실시형태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서의 눈에서 눈의 후안부에 영향을 미치는 만성 비-감염성 포도막염을 치료하는데 사용하기 위한 삽입물을 제공한다.
- [0076] 일부 실시형태에서, 삽입물은 25 게이지보다 작은 바늘 또는 캐놀라를 통해 주입된다. 일부 실시형태에서 주사를 위해 절개가 필요하지 않다.

도면의 간단한 설명

- [0077] 도 1은 본 발명의 예시적인 안구 약물 전달 삽입물을 도시한다.
- 도 2는 PBS에 24시간 침지 후의 PVA 등급이 다른 필름의 평균 중량 변화를 보여주는 그래프이다.
- 도 3은 평가된 필름의 상대적인 필름 강도를 나타내는 척도를 도시한다.
- 도 4a는 140℃에서 4시간 동안 경화된 코팅된 제형인, 제형 A 임플란트로부터의 누적 약물 방출 백분율을 나타내는 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 프로파일을 도시한다.
- 도 4b는 제형 A 임플란트로부터 방출된 약물의 누적량(μg)을 나타내는 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 프로파일을 도시한다.
- 도 5는 314일 및 447일 동안 용해 배지에 침지한 후 촬영한 침식된 제형 A 임플란트의 사진을 나타내며, 447일 임플란트의 사진은 비교를 위해 온전한 임플란트를 포함한다.
- 도 6은 제형 A와 동일하지만 코팅이 없는 비코팅된 제형 A 임플란트에 대한 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 프로파일을 도시한다.
- 도 7은 287일 및 352일 동안 용해 배지에 침지한 후 촬영한 분해된 비코팅된 제형 A 임플란트의 사진을 나타내며, 352일 임플란트의 사진은 비교를 위해 온전한 임플란트를 포함한다.
- 도 8a는 140℃/30분에서 경화된 코팅된 제형인 제형 B 임플란트로부터의 누적 약물 방출 백분율을 나타내는 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 프로파일을 도시한다.
- 도 8b는 제형 B 임플란트로부터의 누적량(μg) 약물 방출을 나타내는 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 프로파일을 도시한다.
- 도 9는 59, 88 및 155일 동안 용해 매질에 침지한 후 촬영한 침식된 제형 B 임플란트의 사진을 보여준다.
- 도 10은 경화되지 않은 코팅 제형인 제형 C에 대한 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 프로파일을 도시한다.
- 도 11은 37℃에서 98일 동안, 이어서 실온에서 113일 동안 용해 매질에 침지한 후 얻은 침식된 제형 C 임플란트 샘플 2개의 사진을 보여준다.
- 도 12는 제형 A, B 및 C에 대한 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 프로파일의 비교를 도시한다.
- 도 13a는 래빗 눈에 이식된 삽입물을 다양한 시점에 체외이식(explantation)하고 삽입물에 남아 있는 보로라닌의 양(μg)을 측정하기 위해 분석한 생체 내(*in vivo*) 연구에서 시간에 따른 삽입물에 남아 있는 약물의 평균 양을 도시한다. 한 곡선은 3개의 삽입물이 이식된 눈으로부터의 삽입물의 수준을 나타내고, 다른 곡선은 6개의 삽입물이 이식된 눈으로부터의 삽입물의 수준을 보여준다.
- 도 13b는 동일한 생체내(*in vivo*) 연구로부터 외식된 삽입물에 대한 시간에 대한 방출된 약물의 누적 백분율을 도시한다. 한 곡선은 3개의 삽입물이 이식된 눈으로부터의 삽입물의 수준을 나타내고, 다른 곡선은 6개의 삽입물이 이식된 눈으로부터의 삽입물의 수준을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0078] 1. 활성 억제학적 성분(API)
- [0079] 본 발명의 삽입물은 활성 억제학적 성분(API)을 포함한다. API는 때때로 본 명세서에서 "약물(drug)"이라고 지칭된다.
- [0080] 일부 실시형태에서, 본 발명의 삽입물 및 방법을 위한 API는 분자량이 1000 AMU 이하이고, 수용해도가 25℃에서 약 200 $\mu\text{g/mL}$ 미만인 API이다. 다른 실시형태에서, API의 수용해도는 25℃에서 약 100 $\mu\text{g/mL}$ 미만, 25℃에서 약 75 $\mu\text{g/mL}$ 미만, 25℃에서 약 50 $\mu\text{g/mL}$ 미만, 25℃에서 10 $\mu\text{g/mL}$ 미만, 또는 25℃에서 약 5 $\mu\text{g/mL}$ 미만이다. 일부 실시형태에서, 25℃에서 API의 수용해도는 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 200 $\mu\text{g/mL}$, 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 150 $\mu\text{g/mL}$, 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/mL}$, 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 75 $\mu\text{g/mL}$, 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 50 $\mu\text{g/mL}$, 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 20 $\mu\text{g/mL}$, 약 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/mL}$, 또는 약 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 50 $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [0081] 본 발명의 안구 삽입물은 다양한 클래스의 API를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 API 클래스 및 특정 API의 예는 다음과 같다:
- [0082] 일부 실시형태에서, API는 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제(때때로 항-VEGF라고도 지칭됨), 티로신 키나제(TKI) 억제제와 같은 키나제 억제제, 혈관 내피 단백질 티로신 포스파타제(VE-PTP) 억제제, Ang-1 억제제, Ang-2 억제제, Tie-2 활성화제, Tie-2 효능제, 또는 mTOR 억제제이다. 이러한 활성 중 하나 이상을 갖는 API에는 알티라티닙, 레바스티닙, 아파티닙, 알렉티닙, 아파티닙, ASP-3026, 액시티닙, 바페티닙, 바리시티닙, 비니메티닙, 보수티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 카네르티닙, 세디라닙, CEP-11981, CEP-37440, 세리티닙, 코비메티닙, 코판리십, 크레놀라닙, 크리조티닙, CYT387, 다브라페닙, 담나칸탈, 다사티닙, 도라마피모드, 엔테크티닙, 에를로티닙, 에베로리무스, 필고티닙, 포레티닙, 포스타마티닙, 제피티닙, 그란디닌, 이브루티닙, 이코티닙, 이텔리스, 이마티닙, IPI-145, JSI-124, 라파티닙, 렌바티닙, 레스타우르티닙, 리니파닙, 마시티닙, 모테사닙, 무브리티닙, 네라티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 파크리티닙, 팔보시클립, 파조파닙, 폐갑타닙, 페리포신, 펙스메티닙, PF-06463922, 포나티닙, PX-866, 퀴자티닙, 라도티닙, 라주프로타피브(AKB-9778), 레고라페닙, 록솔리티닙, 셀루메티닙, 세막사닙, 시롤리무스, 소라페닙, 소라페닙 토실레이트, 스타우로스포린, 수니티닙, 수니티닙 말레이트, SU6656, 템시롤리무스, TG101348, 티보자닙, 토세라닙, 토파시티닙, 트라메티닙, TSR-011, 반데타닙, 바탈라닙, 베무라페닙, 보로라닙, 및 X-396이 포함된다.
- [0083] 일부 실시형태에서 API는 스테로이드 또는 코르티코스테로이드와 같은 스테로이드성 항염증제일 수 있으며, 이의 비제한적 예로는 플루오시놀론 아세토나이드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 메드리손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 21-포스페이트, 프레드니솔론 아세테이트, 플루오로메타론 및 베타메타손이 있다.
- [0084] 다른 실시형태에서, API는 프로스타글란딘 또는 프로스타글란딘 유사체 또는 효능제, 예컨대 비마토프로스트, 라타노프로스트, 라타노프로스틴 부노드, 타플루프로스트, 또는 트라보프로스트이다.
- [0085] 또 다른 실시형태에서, API는 알파-2 아드레날린 수용체 작용제, 예컨대 브리모니딘, 브리모니딘 타르트레이트, 또는 브리모니딘 파모에이트이다.
- [0086] 일부 양태에서, API는 베타-차단제, 예컨대 티몰롤이다.
- [0087] 다른 양태에서, API는 탄산 탈수효소 억제제(CAI, carbonic anhydrase inhibitor), 예컨대 아세타졸아미드, 브린졸아미드, 도르졸아미드, 또는 메타졸아미드이다.
- [0088] 다른 양태에서, API는 로 키나제 억제제(rho kinase inhibitor), 예컨대 네타르수닐이다.
- [0089] 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)이 또한 고려된다. NSAIDS에는 디클로페낙, 에틀돌락, 페노프로펜, 플록타페닌, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 케톨락, 로목시캠, 모라존, 나프록센, 페리소알, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 숙시부존, 트로페신, 지모프로펜, 잘토프로펜, 질류톤 및 조메피락이 포함된다. 발데콕시브, 로페콕시브, 및 셀레콕시브와 같은 COX-2 억제제도 고려된다.
- [0090] 일부 실시형태에서, API는 니모디핀과 같은 신장보호제; 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 바시트라신, 네오마이신, 폴리리닉신, 그라미시딘, 옥시테트라사이클린, 클로람페니콜, 겐타마이신 또는 에리스로마이신과 같은 항생제; 또는 술폰아미드, 술폰아세트아미드, 술폰메티졸, 술폰사졸, 니트로푸라존 또는 프로피온산나트륨

과 같은 항균제이다.

[0091] 또 다른 실시형태에서, API는 보체 억제제(complement inhibitor), 예컨대 C3 억제제, 예를 들어, APL-2(페그 세타코플란), 또는 C5 억제제이다.

[0092] 리도카인 및 관련 화합물과 같은 마취제 및 진통제가 또한 고려된다.

[0093] 일부 실시형태에서, 삽입물은 하나 이상의 API를 포함한다.

[0094] 또한, 본 발명은 API의 유사체, 유도체, 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 전구약물, 공동약물 및 이들의 보호된 형태의 사용을 고려한다.

[0095] 주어진 화합물의 "약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"이라는 용어는 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 염을 지칭한다.

[0096] 약제학적으로 허용가능한 염은 무기산 또는 유기산과의 염, 및 무기 염기 또는 유기 염기와의 염을 포함한다. 당업자는 무독성인 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인지할 것이다.

[0097] 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함하는, 무기산으로부터 유래될 수 있다. 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 파모산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등을 포함하는, 유기산으로부터 유래될 수 있다.

[0098] 일부 실시형태에서 염은 아세토나이드 염이다.

[0099] 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기에서 유래된 염에는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함하지만 이로만 제한하는 것은 아니다.

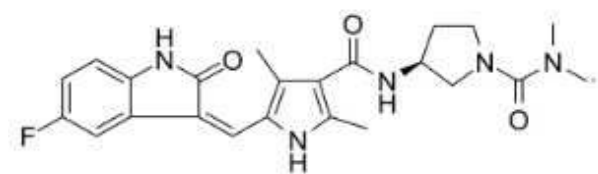
[0100] 또한, 약제학적으로 허용가능한 염은 콜린, 글루코사민, 트리스, 메글루민, 리신, 아르기닌, 트리부틸아민, 및 벤자틴 염과 같은, 유기 염을 포함한다.

[0101] 일부 실시형태에서 API는 비정질 형태, 결정질 형태, 다형체, 수화물 또는 용매화물이다.

[0102] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 용량(예를 들어, 100 μg)은 주어진 API 염 또는 API 에스테르의 중량 보다는 약리학적 활성 모이어티의 중량을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 삽입물이 API의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 예를 들어, 라주프로타피브 나트륨을 함유하는 경우, 중량은 본 명세서에 기술된 API의 양과 동등한 API 염의 양을 제공하도록 조정되어야 한다. 예를 들어, 본원에서 100 μg 의 라주프로타피브 나트륨을 함유하는 삽입물에 대한 언급은 삽입물이 100 μg 의 라주프로타피브 분자에 상응하는 양의 염을 함유함을 의미한다. 또 다른 예에서, 100 μg /일의 약물 방출 속도는 삽입물이 약리학적 활성 모이어티(예를 들어, 보로라닙)를 100 μg /일로 방출한다는 것을 의미한다.

[0103] 본 발명의 일부 실시형태에서, API는 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0104] 보로라닙은 화학적 명칭이 (S,Z)-N-(1-(디메틸카르바모일)피롤리딘-3-일)-5-((5-플루오로-2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카복사미드이다. 동의어에는 "X-82"라는 용어가 포함된다. 분자식은 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_3$ 이다. 보로라닙의 물에 대한 용해도는 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 미만이다. 보로라닙의 구조는 다음과 같다:



[0105]

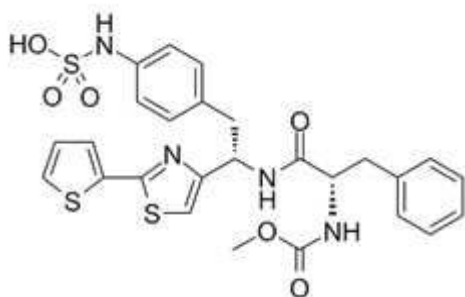
[0106] 본 명세서에서 사용되는 "보로라닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염"은 보로라닙 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 무정형 및 결정형, 다형체, 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0107] 보로라닙은 경구 활성 멀티키나제 억제제이며 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 및 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR)의 활성화를 억제할 수 있다.

[0108] 보로라닙을 제조하는 방법은, 예를 들어, 미국특허 제7,683,057호; 제 8,524,709호; 제8,039,470호; 및 미국 공개 특허 제2019/0233403호에 기재되어 있으며; 이들 각각은 그 전문이 참조로 통합된다.

[0109] 일부 실시형태에서, API는 라주프로타피브(AKB-9778), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온, 예를 들어, 라주프로타피브 나트륨, 라주프로타피브 콜린, 라주프로타피브 글루코사민, 라주프로타피브 트리스, 라주프로타피브 메글루민, 라주프로타피브 라이신, 라주프로타피브 아르기닌, 라주프로타피브 트리부틸아민, 라주프로타피브 벤자틴이다. 라주프로타피브는 VE-PTP(혈관 내피 단백질 티로신 포스파타제)의 촉매 활성화에 대한 강력하고 선택적인 억제제이다. 라주프로타피브는 TIE2 활성화를 촉진하고, ANG1 유도 TIE2 활성화를 강화하며, AKT, eNOS 및 ERK를 포함한 TIE2 경로에서 신호 분자의 인산화를 자극한다.

[0110] 라주프로타피브의 화학 명칭은 4-[(2S)-2-[[[(2S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3-페닐프로파노일]아미노]-2-(2-티오오피-2-일-1,3-티아졸-4-일)에틸]페닐]술폰산이다. 분자식은 $C_{26}H_{26}N_4O_6S_3$ 이다. CAS 등록 번호는 1008510-37-9이다. 화학 구조는 다음과 같다:

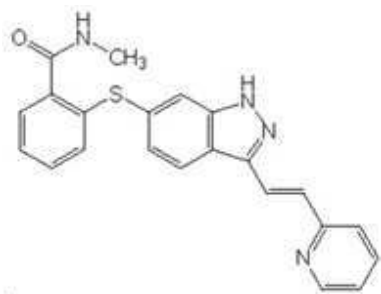


[0111]

[0112] 라주프로타피브를 제조하는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제7,622,593호에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 참조로 통합된다.

[0113] 본 발명의 일부 실시형태에서, API는 액시티닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르이다.

[0114] 액시티닙의 화학 명칭은 N-메틸-2-[3-((E)-2-피리딘-2-일-비닐)-1H-인다졸-6-일설파닐]-벤즈아미드이다. 분자식은 $C_{22}H_{18}N_4OS$ 이고 분자량은 386.47 달톤이다. 화학 구조는 다음과 같다:



[0115]

[0116] 액시티닙의 pKa는 4.8이다. pH 1.1 내지 pH 7.8 범위에 걸쳐 수성 매질에서 액시티닙의 용해도는 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 초과이다.

[0117] 액시티닙을 제조하는 방법은, 예를 들어, 미국 특허 제6,891,044호 및 제8,791,140호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 전문이 참조로 통합된다.

[0118] 삽입물의 제형화 전에, API를 밀링하여 미세한 입자 크기를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 삽입물 제조에 사용하기 위한 API의 D_{90} 은 200 μm 미만, 100 μm 미만, 50 μm 미만, 40 μm 미만, 30 μm 미만, 20 μm 미만, 또는 15 μm 미만이다. 일부 실시형태에서, D_{90} 은 약 0.01 μm 내지 약 100 μm , 약 0.01 μm 내지 약 80 μm , 약 0.1 μm 내지 약 50 μm , 약 0.1 μm 내지 약 20, 약 0.1 μm 내지 약 15 μm , 약 0.1 μm 내지 약 12 μm , 약 1 μm 내지 약 50 μm , 약 1 μm 내지 약 30 μm , 약 1 μm 내지 약 25 μm , 약 1 μm 내지 약 20 μm , 약 1 μm 내지 약 15 μm , 약 1 μm 내지 약 12 μm , 약 5 μm 내지 약 10, 약 7 μm , 약 8 μm , 약 9 μm , 약 10 μm , 약 11 μm , 또는 약 12 μm 이다.

[0119] 2. 안구 약물 전달 삽입물

- [0120] "안구 약물 전달 삽입물(ocular drug delivery insert)"은 눈에 이식될 수 있고, 약물을 포함하며, 이식 후 눈에서 약물을 방출할 수 있는 장치이다. "안구 약물 전달 삽입물"은 본 명세서에 기재된 모든 삽입물을 포괄한다.
- [0121] 안구 약물 전달 삽입물은 고체 매트릭스에 분산된 API를 포함하는 코어를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코어는 코팅에 의해 적어도 부분적으로 덮여 있다. 삽입물은 생체 침식 가능하다.
- [0122] 다른 실시형태에서, 삽입물은 코어로만 구성된다. 코어를 둘러싸는 코팅이나 임의 종류의 장벽으로 둘러싸여 있지 않다.
- [0123] 일부 실시형태에서, 삽입물은 코어와 코팅 모두를 포함한다. 코팅은 코어를 부분적으로 또는 완전히 둘러싸는 층이다. 코팅은 코어 주위에 배치되기 전에 원하는 형상(예를 들어, 튜브일 수 있음)으로 미리 형성될 수 있는 외층이거나, 또는 코팅은, 예를 들어, 코어 및 코팅의 공압출에 의해, 또는 코어 상에 코팅을 분사하거나, 코어를 코팅 물질에 한 번 또는 여러 번 담그는 것(예를 들어, 1-10개 코팅)에 의해 형성될 수 있다. 코어가 코팅된 경우, 코팅은 코어를 완전히 둘러쌀 수도 있거나, 또는 부분적으로만 둘러쌀 수도 있다.
- [0124] 삽입물은 다양한 형상, 예를 들어, 원통(cylinder), 막대(rod), 구(sphere), 또는 디스크(disk)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 형상이 원통형이고, 코팅은 막대 또는 원통의 단부를 제외한 원통의 전체 표면을 덮는다. 막대의 단부는 전달 포트 역할을 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 원통의 한쪽 단부는 코팅으로 덮여 있고 다른 쪽 단부는 그렇지 않다. 일부 실시형태에서, 단부 중 하나는 실리콘 캡과 같은 약물-불침투성 캡에 의해 덮여 있다. 막대는 변이 평행한 단단한 기하학적 도형으로, 변의 길이는 단면 형상의 지름 또는 가장 긴 변보다 더 길다. 단면 형상은 원형, 타원형, 정사각형, 직사각형, 삼각형 또는 육각형과 같은 다각형일 수 있다. 당업자는 제조 공정으로 인해 삽입물 형상이 정확하지 않을 수 있음을, 예를 들어, 외부가 매끄럽지 않고 완벽하게 균일하지 않을 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 원통이나 막대의 변이 완벽하게 직선이 아니거나 완벽하게 평행하지 않을 수 있다. 원통의 단면은 완전한 원이나 타원형이 아닐 수 있다. 다른 형상의 단면은 해당 모양의 정의를 정확하게 충족하지 못할 수 있다. 예를 들어, 정사각형 단면은 완벽하게 직선이 아닐 수 있으며 모서리의 각도가 정확히 90도가 아닐 수 있다. 구 또는 펠렛은 완벽하게 구형이 아닐 수 있다.
- [0125] a. 매트릭스
- [0126] 일부 실시형태에서, 코어는 매트릭스 중합체 및 API를 포함하는 고체 매트릭스이며, 이는 매트릭스 전체에 분산된 분말, 입자, 또는 파편과 같은 고체 형태로 존재할 수 있다. 매트릭스 성분과 API는 API가 분산된 균질 혼합물을 형성한다. 매트릭스는 실온에서 고체이며 생체 침식성이다. 매트릭스는 API의 방출 속도를 제어하므로 제형화되지 않은 API와 비교하여 API 방출 속도를 변경시킨다. 일부 실시형태에서, 매트릭스는 약물 방출 속도를 늦추고 약물의 장기간 전달 및 덜 빈번한 투여를 제공한다.
- [0127] 일부 실시형태에서, 매트릭스는 또한 다른 약제학적으로 허용되는 성분을 포함한다. 다른 실시형태에서, 매트릭스를 형성하기 위해 사용되는 유일한 재료는 하나 이상의 매트릭스 중합체이다.
- [0128] 매트릭스를 형성하는 데 사용되는 중합체("매트릭스 중합체")는 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리(카프로락톤)(PCL), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리(dL-락티드-코-글리콜라이드)(PLGA), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 또는 이들의 공중합체.
- [0129] 특정 실시형태에서, 매트릭스 중합체는 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 매트릭스 내의 유일한 비활성 약제학적 성분은 PVA이다.
- [0130] 다양한 등급의 PVA가 사용될 수 있다. PVA의 가수분해도(DH)는 약 70% 내지 약 99%⁺일 수 있고, 분자량(MW)은 약 6000-200,000일 수 있는데, 즉, 매트릭스 중합체는 약 6,000-200,000의 분자량을 갖는 약 70몰% 내지 약 99⁺몰% 가수분해된 PVA일 수 있다. 예를 들어, DH는 약 80% 내지 약 90%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 88% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 99%⁺, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 약 99%⁺, 또는 약 98 내지 약 99%일 수 있고; MW는 약 5000, 약 6000, 약 7000, 약 8000, 약 9000, 약 10,000, 약 15,000, 약 18,000, 약 20,000, 약 25,000, 약 30,000, 약 40,000, 약 50,000, 약 60,000, 약 70,000, 약 75,000, 약 78,000, 약 80,000, 약 85,000, 약 90,000, 약 100,000, 약 108,000, 약 110,000, 약 120,000, 약 125,000, 약 130,000, 약 133,000, 약

146,000, 약 140,000, 약 150,000, 약 160,000, 약 170,000, 약 180,000, 약 186,000, 약 190,000 또는 약 200,000일 수 있다. 일부 실시형태에서, MW는 약 5000-10,000, 약 6000-10,000, 약 9000-10,000, 약 10,000-25,000, 약 25,000-50,000, 약 30,000-70,000, 약 60,000-80,000, 약 70,000-80,000, 약 75,000-80,000, 약 75,000-100,000, 약 89,000-98,000, 약 85,000-124,000, 또는 약 146,000-186,000일 수 있다. 특정 실시형태에서, PVA는 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것, MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 89,000-98,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99%⁺ 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, 또는 MW 146,000-186,000, 99+% 가수분해되는 것일 수 있다.

[0131] 다른 실시형태에서, 매트릭스 중합체는 2개, 3개 또는 4개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서 PVA는 2개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물이다. 일부 실시형태에서, 혼합물에서 2개 등급의 비율은 1:1 내지 1:15이다. 일부 실시형태에서, 2개 등급의 비율은 더 느리게 침식되는 PVA 대 더 빠르게 침식되는 PVA가 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11 또는 1:12이다. PVA 침식 속도는 실시예 1에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 PVA의 혼합물은 1:9 6000 MW, 80% DH 대 125,000 MW, 88% DH의 비율을 갖는다. 다른 실시형태에서, 혼합물에서 2개 등급의 비율은 더 느리게 침식되는 PVA 대 더 빠르게 침식되는 PVA가 1:1 내지 1:15, 예를 들어, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 또는 1:12이다.

[0132] PVA 혼합물의 예는 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 98% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 99%⁺ 가수분해되는 것의 혼합물; MW 78,000, 98% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 99%⁺ 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것과 MW 125,000, 88% 가수분해되는 것의 혼합물을 포함한다.

[0133] MW 및 DH는 특정 약물에 대해 원하는 약물 방출 속도, 안구 약물 전달 삽입물이 사용될 적응증, 원하는 약물 방출 기간 및 원하는 침식 속도를 제공하도록 선택되어야 한다.

[0134] 매트릭스를 형성하는데 사용되는 중합체 용액은 용매, 예컨대 물이나 에탄올 중에, 약 1% w/w 내지 약 20% w/w, 약 1% w/w 내지 약 15% w/w, 약 2% w/w 내지 약 15% w/w, 약 2% w/w 내지 약 12% w/w, 약 2% w/w 내지 약 10% w/w, 약 3% w/w 내지 약 10% w/w, 약 3% w/w 내지 약 8% w/w, 약 3% w/w 내지 약 6% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 약 4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 5% w/w, 약 5.5% w/w, 약 6% w/w, 약 6.5% w/w, 약 7% w/w, 약 7.5% w/w, 약 8% w/w, 약 8.5% w/w, 약 9% w/w, 약 9.5% w/w, 약 10% w/w, 약 10.5% w/w, 약 11% w/w, 약 11.5% w/w, 약 12% w/w, 약 13% w/w, 약 14% w/w 또는 약 15% w/w 중합체, 예컨대, PVA를 포함할 수 있다.

[0135] 중합체 용액 및 API는, 예를 들어, 약 0.5:1, 약 1:1, 약 1:1.2, 약 1:1.5, 약 1:1.7, 또는 약 1:2 w/w API:중합체 용액의 비율로 조합될 수 있다.

[0136] 일부 실시형태에서 코어는 보로라립 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서 코어는 보로라립 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 PVA로 구성된다.

[0137] 일부 실시형태에서 코어는 액시티닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서 코어는 액시티닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 PVA로 구성된다.

[0138] 추가 실시형태에서, PVA 용액 및 API는 약 1:1 w/w API:PVA 용액의 비율로 조합된다.

[0139] 일부 실시형태에서, PVA 용액 및 API는 약 1:2 w/w API:PVA 용액의 비율로 조합된다.

[0140] 일부 실시형태에서, 코어는 약 0.1% w/w 내지 약 90% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 80% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 70% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 60% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 50% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 40% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 30% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 25% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 20% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 15% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 10% w/w, 약 3% w/w 내지 약 90% w/w, 약 3% w/w 내지 약 75% w/w, 약 4% w/w 내지 약 60% w/w, 약 4% w/w 내지 약 50% w/w, 약 4% w/w 내지 약 40% w/w, 약 4% w/w 내지 약 25% w/w, 약 1% w/w 내지 약 10% w/w, 약 1% w/w 내지 약 9% w/w, 약 1% w/w 내지 약 8% w/w, 약 1% w/w 내지 약 7% w/w, 약 1% w/w 내지 약 6% w/w, 약 2% w/w 내지 약 8% w/w, 약 2% w/w 내지 약 6% w/w, 또는 약 3% w/w 내지 약 5% w/w의 비활성(비-API) 성분, 예컨대 매트릭스 중합체를 포함한다. 이러한 중량 백분율은 코어의 건조 중량(즉,

가공 중의 임의의 건조 단계 후)을 기준으로 한다.

[0141] 일부 실시형태에서, 코어 중의 매트릭스 중합체의 양은 약 0.1% 내지 약 90% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 80% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 70% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 60% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 50% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 40% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 30% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 25% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 20% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 15% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 10% w/w, 약 3% w/w 내지 약 90% w/w, 약 3% w/w 내지 약 75% w/w, 약 4% w/w 내지 약 60% w/w, 약 4% w/w 내지 약 50% w/w, 약 4% w/w 내지 약 40% w/w, 약 4% w/w 내지 약 25% w/w, 약 1% w/w 내지 약 10% w/w, 약 1% w/w 내지 약 9% w/w, 약 1% w/w 내지 약 8% w/w, 약 1% w/w 내지 약 7% w/w, 약 1% w/w 내지 약 6% w/w, 약 2% w/w 내지 약 8% w/w, 약 2% w/w 내지 약 6% w/w, 또는 약 3% w/w 내지 약 5% w/w; 또는 약 1% w/w, 1.5% w/w, 2% w/w, 2.5% w/w, 3% w/w, 3.5% w/w, 4% w/w, 4.5% w/w, 5% w/w, 5.5% w/w, 6% w/w, 6.5% w/w, 7% w/w, 7.5% w/w, 8% w/w, 8.5% w/w, 9% w/w, 9.5% w/w, 10% w/w, 10.5% w/w, 11% w/w, 11.5% w/w, 12% w/w, 15% w/w, 18% w/w, 20% w/w, 25% w/w, 30% w/w, 35% w/w, 40% w/w, 50% w/w, 55% w/w, 60% w/w, 65% w/w, 또는 70% w/w이다. 이러한 중량 백분율은 코어의 건조 중량(즉, 가공 중의 임의의 건조 단계 후)을 기준으로 한다.

[0142] 고체 매트릭스 및 API를 포함하는 코어로 "삽입물은 ~로 구성된다(the insert consists of)"라는 용어는 전체 삽입물이 고체 매트릭스 및 API의 형태임을 의미한다. 매트릭스는 또한 추가 성분을 포함할 수 있지만, 삽입물은 셀, 코팅, 캡, 덮개 또는 튜브 또는 기타 외부 층을 가지지 않으므로, 눈의 유리체액(vitreous humor) 또는 시험관 내에서 약물 방출 매질과 같은 유체 환경에 침지되는 경우, 코어의 외부는 이 유체와 직접 접촉하게 된다.

[0143] b. 코팅

[0144] 본 발명의 일부 실시형태에서, 삽입물은 (a) API 및 고체 매트릭스를 포함하는 코어, 및 (b) 코팅을 포함하거나 이로 구성된다. 다른 실시형태에서, 삽입물은 코팅을 포함하지 않는다.

[0145] 일부 실시형태에서, 코팅은 API의 통과에 대해 투과성이며, 활성 약제학적 성분에 대한 확산막으로서 작용한다. 확산막은 매트릭스의 API 방출 속도를 변경할 수 있다. 확산막은, 예를 들어, 매트릭스로의 유체 흐름을 변경하고/하거나 매트릭스 밖으로 API가 통과하는 것을 제한함으로써 작동할 수 있다. 다른 실시형태에서, 코팅은, 예를 들어, 용량을 가공, 포장, 및/또는 전달하는 동안, 코팅되지 않은 코어와 비교하여, 삽입물의 내구성을 증가시킨다. 특정 실시형태에서, 코팅은 API 방출 속도를 변경하고 삽입물의 내구성을 증가시킨다.

[0146] 코팅은 코어를 완전히 둘러쌀 수 있거나 또는 코어를 부분적으로만 둘러쌀 수 있다. 일부 실시형태에서, 코팅은 실질적으로 코어를 덮는데, 이는 코팅이 코어 표면적의 적어도 70%를 덮는다는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 코팅은 코어 표면적의 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 약 70% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 96%, 약 80% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 99%, 또는 약 90% 내지 약 98%를 덮는다. 다른 실시형태에서, 코팅은 코어 표면적의 40% 내지 약 98%, 약 50% 내지 약 98%, 약 60% 내지 약 98%, 약 70% 내지 약 98%, 또는 약 80% 내지 약 98%를 둘러싼다. 원통형 삽입물의 경우, 표면적 A 는 $A=2\pi rL+2\pi r^2$ 로 계산되며, 여기서 r 은 반경이고 L 은 삽입물 길이이다. 일부 실시형태에서, 코어의 일부 영역은 전달 포트를 형성하기 위해 코팅에 의해 덮이지 않은 채로 남겨진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 영역이 하나 이상의 전달 포트를 형성하기 위해 덮여 있지 않은 채로 남겨진다.

[0147] 전달 포트는 API에 침투할 수 있다.

[0148] 일부 실시형태에서, 삽입물은 막대 형상, 예를 들어, 원통형이고, 막대/원통의 2개의 단부만 코팅되지 않는다.

[0149] 본 발명의 안구 약물 전달 삽입물의 실시예의 예시를 제공하기 위해, 도 1은 본 발명의 일 실시형태에 따른 안구 약물 전달 삽입물(100)의 종단면도를 도시한다. 삽입물(100)은 고체 매트릭스 코어(105)를 포함한다. 삽입물(100)은 코어(105)를 실질적으로 둘러싸는, 코팅(110)을 추가로 포함한다. 삽입물(100)은 또한 삽입물(100)의 대향 단부에 위치하는 2개의 전달 포트(115)를 특징으로 한다. 이 특정 실시형태에서, 전달 포트(115) 중의 적어도 하나는 API가 전달 포트/들(115)로부터 방출될 수 있도록 코어(105)에 포함된 API에 투과성인 막을 포함한다.

[0150] 일부 실시형태에서, 매트릭스와 같이, 코팅은 생체 침식성이다.

[0151] 코팅은 중합성 및/또는 비중합성 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 코팅은 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리(카프로락톤)(PCL), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리(dL-락티드-코-글리콜라이드)(PLGA), 폴리(락트산)(PLA),

폴리(글리콜산)(PGA), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 또는 이들의 공중합체와 같은 하나 이상의 중합체를 포함한다.

- [0152] 코어가 코팅되는 실시형태에서, 코팅은 1 내지 10개의 중합체 코팅로부터 형성될 수 있다. 예를 들어, 코어는 1 코팅, 2코팅, 3코팅, 4코팅, 5코팅, 6코팅, 7코팅, 8코팅, 9코팅 또는 10코팅으로 코팅될 수 있다. 일부 실시형태에서, 각각의 코팅은 다른 코팅과 동일한 중합체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 각각의 코팅은 다른 코팅과 동일한 중합체로 구성된다. 코팅이 하나 이상의 코팅으로부터 형성되는 다른 실시형태에서, 코팅 중 적어도 2개는 상이한 중합체를 포함한다.
- [0153] 특정 실시형태에서, 코팅은 PVA를 포함한다. 다른 실시형태에서, 코팅은 PVA로 구성된다. 일부 실시형태에서, 코팅 내의 유일한 비활성 약제학적 성분은 PVA이다. 다른 실시형태에서, 매트릭스 중합체는 모두 PVA를 포함하고 코팅은 PVA를 포함한다.
- [0154] 다양한 등급의 PVA가 사용될 수 있다. PVA의 가수분해도(DH)는 약 70% 내지 약 99%⁺일 수 있고, 분자량(MW)은 약 6000-200,000일 수 있는데, 즉, 매트릭스 중합체는 약 6,000-200,000의 분자량을 갖는 약 70몰% 내지 약 99⁺몰% 가수분해되는 PVA일 수 있다. 예를 들어, DH는 약 80% 내지 약 90%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 88% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 99⁺%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 약 99⁺%, 또는 약 98 내지 약 99%일 수 있고; MW는 약 5000, 약 6000, 약 7000, 약 8000, 약 9000, 약 10,000, 약 15,000, 약 18,000, 약 20,000, 약 25,000, 약 30,000, 약 40,000, 약 50,000, 약 60,000, 약 70,000, 약 75,000, 약 78,000, 약 80,000, 약 85,000, 약 90,000, 약 100,000, 약 108,000, 약 110,000, 약 120,000, 약 125,000, 약 130,000, 약 133,000, 약 140,000, 약 146,000, 약 150,000, 약 160,000, 약 170,000, 약 180,000, 약 186,000, 약 190,000 또는 약 200,000일 수 있다. 일부 실시형태에서, MW는 약 5000-10,000, 약 6000-10,000, 약 9000-10,000, 약 10,000-25,000, 약 25,000-50,000, 약 30,000-70,000, 약 60,000-80,000, 약 70,000-80,000, 약 75,000-80,000, 약 75,000-100,000, 약 89,000-98,000, 약 85,000-124,000, 또는 약 146,000-186,000일 수 있다. 특정 실시형태에서, PVA는 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것, MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 89,000-98,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99% 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, 또는 MW 146,000-186,000, 99+% 가수분해되는 것일 수 있다.
- [0155] 다른 실시형태에서, PVA는 2개, 3개 또는 4개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물이다. 일부 실시형태에서 PVA는 2개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물이다. 일부 실시형태에서, 혼합물에서 2개 등급의 비율은 1:1 내지 1:15이다. 일부 실시형태에서, 2개 등급의 비율은 더 느리게 침식되는 PVA 대 더 빠르게 침식되는 PVA가 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11 또는 1:12이다. PVA 침식 속도는 실시예 1에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 PVA의 혼합물은 1:9의 6000 MW, 80% DH 대 125,000 MW, 88% DH의 비율을 갖는다. 다른 실시형태에서, 혼합물에서 2 등급의 비율은 더 느리게 침식되는 PVA 대 더 빠르게 침식되는 PVA가 1:1 내지 1:15, 예를 들어, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 또는 1:12이다.
- [0156] PVA 혼합물의 예는 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 98% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 88% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 99%⁺ 가수분해되는 것의 혼합물; MW 78,000, 88% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 98% 가수분해되는 것의 혼합물; MW 78,000, 98% 가수분해되는 것과 MW 78,000, 99%⁺ 가수분해되는 것의 혼합물; MW 6,000, 80% 가수분해되는 것과 MW 125,000, 88% 가수분해되는 것의 혼합물을 포함한다.
- [0157] 특정 실시형태에서, 코어는 2개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 코팅은 2개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 코어 및 코팅 둘 모두가 2개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물을 포함한다. 코팅이 하나 이상의 PVA 코팅을 포함하는 경우, 하나 이상의 코팅은 2개의 상이한 등급의 PVA의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0158] 코어 및 코팅 둘 모두가 PVA를 포함하는 실시형태에서, 코어 PVA 및 코팅 PVA는 동일하거나 상이한 등급의 PVA

일 수 있다. 본원에서 사용된 "다른 등급의 PVA(different grade of PVA)"라는 용어는 PVA가 분자량(MW), 가수분해도(DH) 또는 MW 및 DH 둘 모두가 다르다는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서에 사용된, PVA 등급의 혼합물이 "다른 등급의 PVA"라는 것은, 혼합물이 비교되는 PVA가 정확히 동일한 PVA 등급의 혼합물, 예를 들어, 6,000, 80% 가수분해되는 PVA와 MW 78,000, 98% 가수분해되는 PVA의 혼합물이 아니면, MW 78,000, 98% 가수분해되는 PVA만을 함유하거나, MW 6,000, 80% 가수분해되는 PVA와 MW 125,000, 88% 가수분해되는 PVA의 혼합물을 함유하는 PVA 조성물과는 상이한 등급의 PVA로 간주될 것이다.

[0159] 따라서, 코어 PVA 및 코팅 PVA는 동일한 MW 및 DH를 가질 수 있거나, MW 또는 DH가 상이할 수 있거나, MW 및 DH 둘 다가 상이할 수 있다. 일부 실시형태에서, 코어는 PVA를 포함하고, 삽입물은 PVA를 포함하는 코팅을 포함하며, 여기서 코팅 PVA의 MW는 코어 PVA의 MW와 동일하고, 코팅 PVA의 DH는 코어 PVA의 DH보다 낮다. 일부 실시형태에서, 코팅 PVA의 MW 및 DH는 각각 코어 PVA의 MW 및 DH보다 낮다.

[0160] 일부 실시형태에서, 코팅은 하나 이상의 코팅으로부터 형성된다. 삽입물 코팅이 하나 이상의 PVA 코팅을 포함하는 경우, 동일한 MW 및 DH를 갖는 PVA가 코어 및 적어도 하나의 코팅(들)에 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 코어는 적어도 하나의 코팅에서의 PVA와 MW 및/또는 DH가 다른 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 코어는 적어도 하나의 코팅에서 PVA와 MW 및 DH 모두가 다른 PVA를 포함한다. 다른 실시형태에서, 코어의 PVA 및 적어도 하나의 코팅의 PVA는 동일한 MW를 갖지만 DH는 상이하다. 일부 실시형태에서 적어도 하나의 코팅에서 PVA의 DH는 코어에서 PVA의 DH보다 낮다. 다른 실시형태에서, 코어의 PVA와 적어도 하나의 코팅의 PVA는 MW가 다르지만 DH는 동일하다. 일부 실시형태에서 적어도 하나의 코팅에서의 PVA의 MW는 코어에서의 PVA의 MW보다 낮다.

[0161] 일부 실시형태에서, 삽입물 코팅은 PVA를 포함하는 단일 코팅을 포함한다. 다른 실시형태에서, 삽입물 코팅은 PVA를 포함하는 하나 이상의 코팅을 포함하고, 각 코팅의 PVA는 동일한 MW 및 DH를 갖는다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 코팅은 적어도 하나의 다른 코팅의 PVA와 MW 및/또는 DH가 다른 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 코팅은 적어도 하나의 다른 코팅의 PVA와 MW 및 DH 둘 다가 다른 PVA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개의 코팅은 동일한 등급의 PVA를 포함하지 않는데, 즉, 각 코팅의 PVA는 MW 및/또는 DH가 각각의 다른 코팅과 상이하다.

[0162] 삽입물 코팅이 PVA를 포함하는 하나 이상의 코팅을 포함하는 실시형태에서, 최외측 코팅의 PVA는 임의의 다른 코팅의 PVA보다 더 가용성(PBS 중에서)이다. 일부 실시형태에서, 코팅 중 적어도 하나의 PVA는 코어 PVA보다 더 가용성이다.

[0163] 특정 실시형태에서, 삽입물은 (a) PVA 및 API를 포함하는 고체 매트릭스 코어, 및 (b) 코어를 실질적으로 둘러싸는 PVA를 포함하는 코팅을 포함하고; 코팅 중의 PVA의 DH는 코어 중의 PVA의 DH보다 낮다. 이 삽입물의 한 실시형태에서, 삽입물은 PVA를 포함하는 2개의 코팅을 포함한다. 다른 실시형태에서, 삽입물은 PVA를 포함하는 3개의 코팅을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 PVA를 포함하는 4개의 코팅을 포함한다. 추가 실시형태에서, 삽입물은 PVA를 포함하는 5개의 코팅을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 PVA를 포함하는 6개의 코팅을 포함한다.

[0164] 하나 이상의 코팅이 있는 실시형태에서, 코어에 적용된 제1 코팅은 최내측 코팅이고 마지막으로 적용된 코팅은 최외측 코팅이다. 하나 이상의 PVA 코팅을 갖는 이들 삽입물의 일부 실시형태에서, 최내측 코팅에서의 PVA의 DH는 최외측 코팅에서의 PVA의 DH보다 높다. 하나 이상의 PVA 코팅을 갖는 이들 삽입물의 다른 실시형태에서, 최내측 코팅 중의 PVA의 MW는 최외측 코팅 중의 PVA의 MW보다 높다. 일부 실시형태에서, 최외측 코팅 중의 PVA의 DH는 각각의 다른 코팅 중의 PVA의 DH보다 낮다. 다른 실시형태에서, 최외측 코팅 중의 PVA의 MW 및 DH는 임의의 다른 코팅 중의 PVA의 MW 및 DH보다 낮다.

[0165] 일부 양태에서, 삽입물은 (a) MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것, MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 89,000-98,000, 99+% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99⁺% 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, MW 146,000-186,000, 99+% 가수분해되는 것, 및 이들의 혼합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 PVA; 및 API를 포함하는 고체 매트릭스 코어, 및 (b) 코어를 실질적으로 둘러싸는 PVA를 포함하는 적어도 하나의 코팅으로서, 상기 코팅 중의 PVA는 MW 6,000, 80% 가수분해되는 것, MW 9,000-10,000, 80% 가수분해되는 것, MW 25,000, 88% 가수분해되는 것, MW 25,000, 98% 가수분해되는 것, MW 30,000-70,000, 87-90% 가수분해되는 것, MW 78,000, 88% 가수분해되는 것,

MW 78,000, 98% 가수분해되는 것, MW 78,000, 99% 가수분해되는 것, MW 89,000-98,000, 99% 가수분해되는 것, MW 85,000-124,000, 87-89% 가수분해되는 것, MW 108,000, 99% 가수분해되는 것, MW 125,000, 88% 가수분해되는 것, MW 133,000, 99% 가수분해되는 것, MW 146,000-186,000, 99% 가수분해되는 것, 및 이들의 혼합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 PVA로부터 선택되는 것인, 코팅을 포함하며, 여기서 코어의 PVA 및 적어도 하나의 코팅의 PVA는 상이한 등급의 PVA이다. 다른 양태에서, 이것이 이 삽입물의 경우, 삽입물은 적어도 2개의 PVA 코팅을 포함하고 최외측 코팅 중의 PVA의 DH는 다른 코팅 각각의 임의의 PVA의 DH보다 낮다.

[0166] 본 발명은 안구 삽입물을 제조하는데 사용되는 PVA 등급을 조정하는(tailoring) 능력을 제공한다. 코어 및 코팅의 PVA MW 및 DH는 특정 약물에 대해 원하는 약물 방출 속도, 안구 삽입물이 사용될 적응증, 원하는 약물 방출 기간, 및 원하는 침식 속도를 제공하도록 선택되어야 한다. 상이한 안구 질환 또는 상태에 대해 상이한 약물 방출 기간이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 약물 방출의 12개월 지속 기간(예컨대, 제형 A에 의해 제공됨)은 당뇨병성 망막병증의 치료에 바람직할 수 있는 반면, 손상 또는 수술로 인한 안구 염증을 억제하기 위한 삽입물에는 1개월 미만의 지속 기간이 바람직할 수 있다.

[0167] 코팅을 형성하기 위해 사용되는 중합체 용액은, 용매, 예컨대 물 또는 에탄올 중에 약 1% w/w 내지 약 20% w/w, 약 1% w/w 내지 약 15% w/w, 약 2% w/w 내지 약 15% w/w, 약 2% w/w 내지 약 12% w/w, 약 2% w/w 내지 약 10% w/w, 약 3% w/w 내지 약 10% w/w, 약 3% w/w 내지 약 8% w/w, 약 3% w/w 내지 약 6% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 약 4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 5% w/w, 약 5.5% w/w, 약 6% w/w, 약 6.5% w/w, 약 7% w/w, 약 7.5% w/w, 약 8% w/w, 약 8.5% w/w, 약 9% w/w, 약 9.5% w/w, 약 10% w/w, 약 10.5% w/w, 약 11% w/w, 약 11.5% w/w, 약 12% w/w, 약 13% w/w, 약 14% w/w 또는 약 15% w/w의 중합체, 예컨대 PVA를 포함할 수 있다.

[0168] PVA 코팅을 포함하는 삽입물의 경우, PVA 용액의 1-10개 코팅으로 덮일 수 있으며, 즉 삽입물은 1-10개 PVA 코팅을 포함할 수 있다. 예를 들어, 삽입물은 PVA의 1 코팅, 2 코팅, 3 코팅, 4 코팅, 5 코팅, 6 코팅, 7 코팅, 8 코팅, 9 코팅 또는 10 코팅을 포함할 수 있다.

[0169] 일부 실시형태에서, 삽입물 코팅의 중량은 삽입물의 약 0.1% w/w 내지 약 60% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 40% w/w, 약 0.1% w/w 내지 약 20% w/w, 약 1% w/w 내지 약 40% w/w, 약 1% w/w 내지 약 30% w/w, 약 1% w/w 내지 약 20% w/w, 약 1% w/w 내지 약 10% w/w, 약 5% w/w 내지 약 30% w/w, 약 5% w/w 내지 약 25% w/w, 약 5% w/w 내지 약 20% w/w, 약 5% w/w 내지 약 15% w/w, 약 10% w/w 내지 약 25% w/w, 약 10% w/w 내지 약 20% w/w, 약 10% w/w 내지 약 18% w/w, 또는 약 12% w/w 내지 약 18% w/w이다. 이러한 중량 백분율은 삽입물의 건조 중량(즉, 가공 중 임의의 건조 단계 후)을 기준으로 한다.

[0170] 일부 실시형태에서, 삽입물 중의 비활성(inactive) 성분의 총량은 약 1% w/w 내지 약 70% w/w, 약 1% w/w 내지 약 50% w/w, 약 3% w/w 내지 약 90% w/w, 약 3% w/w 내지 약 75% w/w, 약 4% w/w 내지 약 60% w/w, 약 4% w/w 내지 약 50% w/w, 약 4% w/w 내지 약 40% w/w, 약 4% w/w 내지 약 25% w/w, 약 5% w/w 내지 약 40% w/w, 약 5% w/w 내지 약 30% w/w, 약 5% w/w 내지 약 25% w/w, 약 5% w/w 내지 약 20% w/w, 약 5% w/w 내지 약 15% w/w, 약 10% w/w 내지 약 25% w/w, 약 10% w/w 내지 약 22% w/w, 약 15% w/w 내지 약 25% w/w, 약 15% w/w 내지 약 22% w/w, 또는 약 18% w/w 내지 약 22% w/w이다. 이러한 중량 백분율은 삽입물의 건조 중량(즉, 가공 중 임의의 건조 단계 후)을 기준으로 한다.

[0171] 일부 실시형태에서, 삽입물 중 PVA의 양은 약 1% w/w 내지 약 80% w/w, 약 1% w/w 내지 약 75% w/w, 약 3% w/w 내지 약 80% w/w, 약 3% w/w 내지 약 70% w/w, 약 4% w/w 내지 약 60% w/w, 약 4% w/w 내지 약 50% w/w, 약 4% w/w 내지 약 40% w/w, 약 4% w/w 내지 약 25% w/w, 약 5% w/w 내지 약 40% w/w, 약 5% w/w 내지 약 30% w/w, 약 5% w/w 내지 약 25% w/w, 약 5% w/w 내지 약 20% w/w, 약 5% w/w 내지 약 15% w/w, 약 10% w/w 내지 약 25% w/w, 약 10% w/w 내지 약 22% w/w, 약 15% w/w 내지 약 25% w/w, 약 15% w/w 내지 약 22% w/w, 또는 약 18% w/w 내지 약 22% w/w이다. 이러한 중량 백분율은 삽입물의 건조 중량(즉, 가공 중 임의의 건조 단계 후)을 기준으로 한다.

[0172] 일부 실시형태에서, 본 발명은 삽입물 중의 비활성 성분에 비해 매우 높은 약물 함량을 갖는 삽입물을 제공하며, 이는 연장된 기간에 걸쳐 약물의 방출을 제공하는 삽입물의 능력을 고려할 때 놀라운 것이다. 일부 실시형태에서, 삽입물 중 API의 양은 약 5% w/w 내지 약 98%, 약 10% w/w 내지 약 98%, 약 15% w/w 내지 약 98%, 약 20% w/w 내지 약 98%, 약 30% w/w 내지 약 98%, 약 40% w/w 내지 약 98%, 약 50% w/w 내지 약 98%, 약 60% w/w 내지 약 98% w/w, 약 65% w/w 내지 약 98% w/w, 약 70% w/w 내지 약 98% w/w, 약 75% w/w 내지 약 98% w/w, 약 65% w/w 내지 약 90% w/w, 약 70% w/w 내지 약 90% w/w, 약 75% w/w 내지 약 90% w/w, 또는 약 80%

w/w 내지 약 90% w/w이다. 이러한 중량 백분율은 삽입물의 건조 중량(즉, 가공 중 임의의 건조 단계 후)을 기준으로 한다.

[0173] 일부 실시형태에서, 삽입물 중의 유일한 비활성 성분은 PVA와 같은 중합체이다.

[0174] 코어 주변의 코팅 두께는, 예를 들어, 약 20 μm 내지 약 400 μm , 약 20 μm 내지 약 300 μm , 약 20 μm 내지 약 200 μm , 약 20 μm 내지 약 100 μm , 약 5 μm 내지 약 75 μm , 약 5 μm 내지 약 50 μm , 또는 약 5 μm 내지 약 25 μm 일 수 있다.

[0175] c. 삽입물 형상 및 치수

[0176] 일부 실시형태에서, 삽입물이 눈의 유리체 내 이식을 위해 준비될 때, 삽입물은 15mm 이하의 절개를 통해 삽입될 수 있도록, 임의의 방향에서, 약 15mm를 초과하지 않거나, 바람직하게는 약 10mm를 초과하지 않는다.

[0177] 일부 실시형태에서, 삽입물은 주입을 위한 형상 및 크기를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 20 게이지 또는 더 작은 게이지의 캐놀러 또는 바늘을 통과하기에 적합하도록 크기 및 형상을 갖는다. 이것은 삽입물이 비정상적인 양의 힘 없이 언급된 게이지를 갖는 캐놀러 또는 바늘을 통해 주입될 수 있음을 의미한다. 이 문맥에서 "또는 더 작은(or smaller)"이라는 문구는 더 작은 외경을 갖는 것을 의미한다. 작은 외부 직경은 더 큰 게이지 크기 번호에 해당할 수 있다. 예를 들어, 25 게이지 바늘은 22 게이지 바늘보다 작은 외부 직경을 갖는다.

[0178] 일부 실시형태에서, 삽입물은 20 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀러, 21 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀러, 22 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀러, 23 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀러, 24 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀러, 25 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀러, 또는 25.5 내지 27 게이지 바늘 또는 캐놀러를 통과하기에 적합하도록 크기 및 형상을 갖는다.

[0179] 다른 실시형태에서, 삽입물은 20 게이지 또는 더 작은 게이지, 22 게이지 또는 더 작은 게이지, 23 게이지 또는 더 작은 게이지, 24 게이지 또는 더 작은 게이지, 25 게이지 또는 더 작은 게이지, 25.5 게이지 또는 더 작은 게이지, 26 게이지 또는 더 작은 게이지 또는 26.5 게이지 또는 더 작은 게이지의 캐놀러 또는 바늘을 통과하기에 적합하도록 크기 및 형상을 갖는다. 바람직하게는, 삽입물은 25 게이지 미만, 26 게이지 미만, 또는 27 게이지 미만의 캐놀러 또는 바늘을 통과하기에 적합하도록 크기 및 형상을 갖는다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 약 29 게이지 내지 약 25.5 게이지, 예를 들어, 약 28 게이지 내지 약 25.5 게이지, 또는 약 28 게이지 내지 약 26 게이지의 캐놀러 또는 바늘을 통과하기에 적합하도록 크기 및 형상을 갖는다. 일부 실시형태에서, 바늘 또는 캐놀러는 약 22, 22s, 23, 24 또는 25 게이지이지만, 바람직하게는 약 25.5, 26, 26.5, 26s, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30 또는 30.5 게이지이다.

[0180] 일부 실시형태에서, 삽입물은 막대 형상, 원통형 또는 구형이고, 길이가 약 12 mm 미만이고 직경이 약 1 mm 미만일 수 있다.

[0181] 일부 실시형태에서, 삽입물은 막대 형상 또는 원통형일 수 있고, 길이 8mm 및 직경 3mm를 초과하지 않는다.

[0182] 일부 실시형태에서, 삽입물은 약 1 mm 내지 10 mm, 2 mm 내지 10 mm, 1 mm 내지 4 mm, 4 mm 내지 8 mm, 6 mm 내지 10 mm, 8 mm 내지 10 mm, 1 mm 내지 12 mm, 2 mm 내지 12 mm, 또는 4 mm 내지 12 mm; 약 1 mm, 약 1.5 mm, 약 2 mm, 약 2.5 mm, 약 3 mm, 약 3.5 mm, 약 4 mm, 약 4.5 mm, 약 5 mm, 약 5.5 mm, 약 6 mm, 약 6.5 mm, 약 7 mm, 약 7.5 mm, 약 8 mm, 약 8.5 mm, 약 9 mm, 약 9.5 mm, 약 10 mm, 약 10.5 mm, 약 11 mm, 약 11.5 mm, 약 12 mm, 약 12.5 mm, 약 13 mm, 약 13.5 mm, 약 14 mm, 약 14.5 mm, 또는 약 15 mm의 길이를 갖는다.

[0183] 일부 실시형태에서, 삽입물은 약 0.1 mm 내지 약 2 mm, 약 0.1 mm 내지 약 1 mm, 약 0.1 mm 내지 약 0.8 mm, 약 0.1 mm 내지 약 0.6 mm, 약 0.1 mm 내지 약 0.5 mm, 약 0.3 mm 내지 약 0.5 mm, 약 0.3 mm 내지 약 0.4 mm, 약 0.2 mm 내지 0.4 mm, 약 0.1 mm 내지 0.2 mm, or 약 0.4 mm 내지 약 0.6 mm; 약 0.57 mm, 약 0.50 mm, 약 0.41 mm, 약 0.42 mm, 약 0.37 mm, 약 0.34 mm, 약 0.31 mm, 약 0.26 mm, 또는 약 0.15 mm의 직경을 갖는다.

[0184] d. 삽입물 제조

[0185] API를 매트릭스 중합체와 혼합하여 삽입물을 제조할 수 있다. 일부 실시형태에서, 매트릭스 중합체는 용매, 예를 들어, 물 또는 에탄올 중의 중합체 용액이다. API, 매트릭스 중합체 용액, 및 임의의 다른 매트릭스 성분을 혼합하여 분배 팁을 통한 압출에 적합한 페이스트를 형성한다. 페이스트는 18-25 게이지 캐놀러 또는 분배 팁을

통해 압출될 수 있다. 일부 실시형태에서 21-23 게이지 캐놀라 또는 분배 팁이 사용된다. 예를 들어, 캐놀라 또는 분배 팁의 게이지는 20, 21, 22 또는 23일 수 있다. 압출된 페이스트는 본 명세서에서 압출물, 세장형 매트릭스, 또는 막대로 지칭된다. 막대는 길이가 약 4-5인치(약 10-13cm)일 수 있다. 압출물은 실온에서 고체이다. 압출물은 하나 이상의 추가 층으로 코팅될 수 있다. 일부 실시형태에서, 압출물은 코팅 전에 적어도 24시간 동안 실온에서 건조된다.

[0186] 압출 공정에서, 유체 압력, 유속, 및 압출되는 재료의 온도와 같은 압출 매개변수가 제어될 수 있다. 다이 헤드 및 출구 포트 또는 분배 팁의 크기로 제품을 형성하기에 충분한 압력 및 유속으로 공압출된 재료를 전달하는 능력에 대해 적합한 압출기가 선택될 수 있으며, 이는 분할될 때, 본원에 기술된 바늘 또는 캐놀라를 통해 주입될 수 있는 제품을 생성할 것이다.

[0187] 중합체 용액을 사용하고, 압출물이 코팅되어야 하는 경우, 압출된 API-중합체 혼합물은 코팅 전에 건조되도록 한다. 예를 들어, 압출물은 코팅 전에 실온에서 약 30분 내지 약 48시간 동안 건조되도록 할 수 있다.

[0188] 압출물은 하나 이상의 층으로 코팅될 수 있지만, 일부 실시형태에서는 코팅이 적용되지 않는다. 원하는 삽입물 길이로 분할하기 전에 코팅을 적용하는 것이 바람직하다. 코팅은 압출물을 액체 코팅 재료에 침지하고 이를 건조 또는 경화시켜 적용될 수 있다. 추가 코팅층을 추가하기 위해 이 과정을 반복할 수 있다. 대안으로, 코팅을 압출물에 분무할 수 있다.

[0189] 다른 실시형태에서, 코팅/외층은, 예를 들어, 튜브 형상으로 미리 형성될 수 있고, AP-중합체 페이스트는 튜브 내로 압출될 수 있다.

[0190] 매트릭스에 사용되는 중합체에 따라 압출된 막대가 경화될 수 있다. 경화는, 예를 들어, 오븐에서 가열, 마이크로웨이브 가열 또는 화학적 처리에 의해 수행될 수 있다.

[0191] 일부 실시형태에서, 매트릭스 막대는 경화되지 않거나 80°C 미만의 온도에서 가열함으로써 경화된다. 다른 실시형태에서, 매트릭스 막대는 약 80°C 내지 약 160°C의 온도에서 약 15분 내지 약 4시간 동안 경화된다. 일부 실시형태에서 매트릭스 막대는 약 120°C 내지 약 160°C에서 약 15분 내지 약 4시간 동안 경화된다. 또 다른 실시형태에서, 매트릭스 막대는 약 130°C 내지 약 150°C, 예를 들어, 약 130°C 내지 약 140°C, 또는 약 140°C 내지 약 150°C에서 약 10분 내지 약 4시간 동안 경화된다. 또 다른 실시형태에서, 매트릭스 막대는 약 130°C 내지 약 150°C에서 약 30분 내지 약 4시간 동안 경화된다. 예를 들어, 경화 시간은 약 15분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 75분, 약 90분, 약 105분, 또는 약 120분이 될 수 있고, 경화 온도는 약 120°C, 약 125°C, 약 130°C, 약 135°C, 약 140°C, 약 145°C, 약 150°C, 약 155°C 또는 약 160°C일 수 있다. 경화 후, 막대는 다른 제조 단계를 수행하기 전에 실온으로 냉각될 수 있다. 삽입물을 코팅할 경우, 경화 전이나 후에 코팅을 적용할 수 있다.

[0192] 미코팅 및 PVA 코팅-PVA 매트릭스 삽입물 모두에 대해 약물 방출 속도를 평가하였다. 본 발명자들은, 일반적으로, 경화 온도가 높을수록 그리고 경화 기간이 길수록 약물 방출 속도가 느려지지만 침식도 느려진다는 것을 발견했다.

[0193] 모든 경화, 냉각 및/또는 코팅 및 건조 단계가 완료되면, 막대는 약 1mm 내지 약 15mm 길이의 삽입물, 예를 들어, 약 1mm 내지 약 10mm, 또는 약 2mm 내지 약 6mm 삽입물로 분할된다. 예를 들어, 막대는 약 1mm, 약 1.5mm, 약 2mm, 약 2.5mm, 약 3mm, 약 3.5mm, 약 4mm, 약 4.5mm, 약 5mm, 약 5.5mm, 약 6mm, 약 6.5mm, 약 7mm, 약 7.5mm, 약 8mm, 약 8.5mm, 약 9mm, 약 9.5mm, 약 10mm, 약 10.5mm, 약 11mm, 약 11.5mm, 약 12mm, 약 12.5mm, 약 13mm, 약 13.5mm, 약 14mm, 약 14.5mm, 또는 약 15mm 삽입물로 분할될 수 있다.

[0194] 막대는 제품이 경화되었는지, 경화되지 않았는지 또는 부분적으로 경화되었는지에 따라 달라질 수 있는, 막대를 절단하기 위한 임의의 적합한 기술에 의해, 분할되거나, 또는 달리 일련의 더 짧은 제품으로 절단될 수 있다. 예를 들어, 분할 스테이션은 집게, 가위, 슬라이싱 블레이드, 또는 임의의 다른 기술을 사용할 수 있다. 적용되는 기술은 제품의 절단 부위별로 원하는 구성(configuration)에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 개방된 말단이 필요한 경우, 전단 작업이 적절할 수 있다. 그러나, 절단할 때 각 말단을 밀봉하려는 경우, 집게를 사용할 수 있다.

[0195] 일부 실시형태에서 압출물은 PVA 농도가 약 1% w/w 내지 약 15% w/w, 약 1% w/w 내지 약 10% w/w, 약 2% w/w 내지 약 10% w/w, 약 2% w/w 내지 약 8% w/w, 약 2% w/w 내지 약 6% w/w, 약 3% w/w 내지 약 6% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 약 4% w/w, 약 4.5% w/w, 약 5% w/w, 약 5.5% w/w, 약 6% w/w, 약 6.5% w/w, 약 7% w/w, 약 7.5% w/w, 약 8% w/w, 약 8.5% w/w, 약 9% w/w, 약 9.5% w/w, 또는 약 10% w/w인

물 중의 PVA 용액에서 딥 코팅된다.

[0196] 이어서 코팅된 압출물을 공기 건조시킬 수 있다. 딥-코팅 공정은 1 내지 10회 이상, 바람직하게는 1-6회 또는 1-5회 이상 반복할 수 있으며, 각 코팅 사이에 공기 건조될 수 있다. 이어서 코팅된 압출물을 상기 기재된 바와 같이 경화시킬 수 있다. 냉각 후, 압출물은 삽입물로 절단된다.

[0197] e. 삽입물 특성

[0198] 전술한 것을 포함하여, 눈의 일부 질병은 환자의 남은 생애 동안 치료를 필요로 할 수 있다. 현재 이용가능한 치료법은 반복적인 치료를 필요로 한다. 그러나 약물 전달 장치를 안구에 이식하는 반복적인 치료는, 비분해성 물질을 함유하는 장치의 경우, 장치의 비분해성 잔류물이 눈에 축적되기 때문에 제한적이다. 따라서, 다음 장치를 이식할 필요가 있을 때, 또는 직후에 완전히 침식되는 이식가능한 약물 전달 장치를 제공하는 것은 환자에게 매우 유익할 것이다.

[0199] 그러나, 예를 들어, 수개월 또는 약 1년 이내에 완전히 침식될 수 있는 상당한 기간 동안 약물의 치료 수준의 제어 방출을 제공하는 약물 전달 장치를 설계하는 것은 극히 어려운 일이다. 상당한 기간 동안 약물 방출을 제어하는 데 효과적인 많은 물질은 생체 침식되지 않거나 너무 느리게 침식된다.

[0200] 또한, 불편함을 최소화하면서 환자의 눈에 이식하기에 충분히 작으면서도 약물의 지속적인 전달을 제공하기에 충분한 약물 부하(load)를 포함할 수 있는 약물 전달 장치를 제공하는 것은 위에서 설명한 문제를 상당히 증가시킨다. 심각한 파손 없이 이러한 장치를 취급하고 처리하는 어려움도 문제를 가중시킨다.

[0201] 본 발명자들은 수개월 동안 약물의 지속적인 전달을 제공할 수 있으면서 또한 장치의 약물 전달 기간이 끝난 후 어느시점에 완전히 침식될 수 있는 불편함이 최소화된 눈에 이식하기에 충분히 작은 약물 전달 장치를 제공하여 이러한 문제를 극복했다. 또한, 본 발명자들은 상이한 약물 전달 기간/지속기간 및 전달 속도를 갖는 장치를 제공하는 방법을 발견하였다. 더욱이, 이들 장치는 약물 전달의 초기 버스트 후에 본질적으로 약물의 선형 방출을 제공한다. 또한, 삽입물은 삽입물의 비활성 성분에 비해, 매우 높은 약물 함량을 가지며, 이는 연장된 기간에 걸쳐 약물 방출을 제공하는 삽입물의 능력을 고려할 때 놀라운 일이다.

[0202] i. 삽입물 침식:

[0203] 일부 실시형태에서, 삽입물은 365일 이내에 완전히 침식될 수 있다. 삽입물이 주어진 시간 내에 침식되는 능력은 하기 침식 평가 프로토콜을 사용하여 평가할 수 있다. 샘플 삽입물을 5 mL 인산염 완충 식염수(PBS)가 포함된 10 mL 유리 바이알에 넣고, 바이알을 37°C에서 인큐베이션하고, 바이알 중의 PBS를 관심 기간(예를 들어, 365일, 200일, 110일) 동안 매일 24시간마다 한 번씩 교체한다. 이 기간이 끝나면, 삽입물을 바이알에서 꺼내 건조시킨 다음, 육안으로 검사하고 중량을 잰다. 원래 중량과 비교하여 중량 감소를 다음과 같이 계산한다:

$$\frac{\text{마지막 중량}}{\text{처음 중량}} \times 100 = \text{잔여 \%}$$

[0204]

[0205] 예를 들어, 원래 중량이 500 μg 인 삽입물이 침식 평가 프로토콜에 따라 200일 동안 PBS에서 인큐베이션한 후 중량이 200 μg 인 경우, 삽입물의 중량은 원래 중량의 40%이고 원래 중량의 60%가 손실된 것이다. 이것은 200일 동안 60%가 침식된 것이다. 삽입물의 원래 중량의 10% 미만이 남아 있을 때 삽입물은 완전히 침식된 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 침식 평가 프로토콜을 사용하여 측정시 95일 이내에 적어도 20% 침식, 95일 이내에 적어도 25% 침식, 95일 이내에 적어도 30% 침식, 110일 이내에 적어도 30% 침식, 110일 이내 적어도 40% 침식, 180일 이내 적어도 30% 침식, 180일 이내 적어도 40% 침식, 180일 이내 적어도 50% 침식, 180일 이내 적어도 60% 침식, 220일 이내 적어도 40% 침식, 220일 이내 적어도 50% 침식, 220일 이내 적어도 60% 침식, 220일 이내 적어도 70% 침식, 280일 이내 적어도 60% 침식, 280일 이내 적어도 70% 침식, 280일 이내 적어도 80% 침식, 365일 이내 적어도 60% 침식, 365일 이내 적어도 70% 침식, 365일 이내 적어도 80% 침식, 365일 이내 적어도 90% 침식, 400일 이내 적어도 70% 침식, 최소 400일 이내 80% 침식, 400일 이내 적어도 90% 침식, 440일 이내 적어도 70% 침식, 440일 이내 적어도 80% 침식, 또는 440일 이내에 적어도 90% 침식 가능할 수 있다.

[0206] ii. 약물 방출 속도:

[0207] 본 발명자들은 경화 온도, 경화 기간 및 삽입물 표면적이 모두 방출 속도에 영향을 미친다는 것을 발견했다. 길이가 일정하게 유지됨에 따라 직경이 증가하고 방출 속도가 증가하게 된다. 직경을 일정하게 유지했을 때, 길이를 늘리면 방출률이 증가했다.

- [0208] 일부 실시형태에서, 삽입물은 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 70 $\mu\text{g}/\text{일}$, 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$, 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$, 0.01 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 60 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 30 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 5 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 2 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 30 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$, 또는 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 약물 방출 속도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 이는 정상 상태 방출이 달성된 후의 방출 속도이다. 일부 실시형태에서, 이는 약물 방출의 2일, 3일, 5일, 8일, 10일, 15일, 20일, 25일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 105일 또는 110일 후의 방출 속도이다.
- [0209] 일부 실시형태에서, 삽입물은, 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 방법으로 측정시, 적어도 14일, 적어도 30일, 적어도 60일, 적어도 90일, 적어도 100일, 적어도 120일, 적어도 180일, 적어도 200일, 적어도 240일, 적어도 270일, 적어도 300일, 또는 적어도 365일 동안 이 방출 속도를 나타낸다.
- [0210] 하기 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 방법을 이용하여 방출된 약물의 양을 평가한다: 삽입물을 10 mL 유리 튜브에 넣고, 5 mL PBS를 튜브에 첨가한다. 튜브를 37°C 수조에서 인큐베이션한다. 명시된 기간의 매일 배지 샘플을 채취하고, 방출 배지를 신선한 PBS로 교체한다. 방출된 API의 양은 실시예 2B에 기재된 바와 같이 HPLC에 의해 정량적으로 측정될 수 있다.
- [0211] 삽입물이 API를 방출하는 지속기간(총 시간 길이)은 약 90일 내지 약 365일, 약 90일 내지 약 260일, 약 90일 내지 약 200일이거나, 또는 적어도 약 8주, 적어도 약 10주, 적어도 약 12주, 적어도 약 18주, 적어도 약 22주, 적어도 약 28주, 적어도 약 30주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 또는 적어도 약 52주이다. 위에서 설명한 시험관내(*in vitro*) 약물 방출 테스트는 삽입물이 이 지속기간 동안 약물을 방출하는지 여부를 결정하는 데 사용할 수 있다.
- [0212] 일부 실시형태에서, 본 발명의 삽입물은 정상 상태 속도를 달성하기 전 일정 기간 동안, 생체내에서(*in vivo*) 약물의 초기 급속 방출, 또는 버스트를 제공한다. 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 급속 방출의 초기 기간은 API 방출의 총 기간보다 훨씬 짧다(예를 들어, 10% 미만). 일부 실시형태에서, 이 초기 기간은, 예를 들어, 1 내지 120일, 20 내지 120일, 80 내지 120일, 1 내지 20일, 2 내지 50일, 3 내지 40일, 5 내지 60일, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 8일, 10일, 12일, 15일, 20일, 25일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 105일, 110일이다. 래빗의 눈에서 수행된 시험관내(*in vitro*) 연구에서 본 발명자들은 놀랍게도 높은 초기 약물 방출 버스트를 발견했는데, 이는 삽입물로부터의 API의 초기 방출이 정상 상태로 평준화되기 전에 예상했던 것보다 더 빨랐다는 것을 의미한다. 이러한 버스트는 $C_{\max}$ 및 평형이 신속하게 달성되도록 하여, 치료 유효량을 눈에 국소적으로 신속하게 제공하므로 유익할 수 있다. 이 버스트 후 API 방출 속도는 매일 API의 치료 유효량을 제공하도록 평준화된다.
- [0213] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 삽입물은 이식 후 미리 결정된 지속기간에 걸쳐, 예를 들어, 14일, 28일, 42일, 56일, 168일, 180일, 224일, 300일, 또는 365일 동안 실질적으로 일정한 속도(즉, 0차 약물 방출 동역학, R^2 는 0.7-1임)로 API를 방출한다.
- [0214] 삽입물로부터의 실질적으로 일정한 API 방출 지속기간은 약 1 내지 약 48개월, 약 2 내지 약 36개월, 약 2 내지 약 24개월, 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월의 기간 내에 속할 수 있다. 일부 실시형태에서 이 기간은 적어도 약 12주, 적어도 약 18주, 적어도 약 22주, 적어도 약 24주, 적어도 약 30주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 또는 적어도 약 52주이다.
- [0215] 3. 치료 방법
- [0216] a. 안구 약물 전달 삽입물의 투여
- [0217] "안구 약물 전달 삽입물(ocular drug delivery insert)"은 이식가능한 장치이다. "안구 약물 전달 삽입물"은 본 명세서에 기재된 모든 삽입물을 포괄한다.
- [0218] 안구 약물 전달 삽입물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 안구 병태 또는 안구 질환을 예방하거나 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 안구 약물 전달 삽입물은 전방(anterior) 안구 병태를 치료하기 위해 투여된다. 다른 실시형태에서, 후방(posterior) 안구 병태를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부

실시형태에서, 안구 약물 전달 삽입물은 전방 안구 병태를 예방하기 위해 투여된다. 다른 실시형태에서, 후방 안구 병태를 예방하기 위해 투여될 수 있다.

[0219] "전방 안구 병태(anterior ocular condition)"는 안구 주위 근육 또는 눈꺼풀과 같은 전방(즉, 전안부(anterior segment)라고도 지칭되는, 눈 앞부분) 안구 영역 또는 구조, 또는 수정체 캡슐 또는 모양체근(ciliary muscles)의 후방 벽 전방에 위치한 유체에 영향을 미치거나 관련된 질병, 질환 또는 병태이다. 따라서, 전방 안구 병태는 결막, 각막, 전방, 홍채, 후방(홍채와 수정체 사이에 위치), 수정체 또는 수정체 캡슐 및 전방 안구 영역 또는 부위에 혈관을 형성하거나 자극하는 혈관 및 신경에 영향을 미치거나 관련될 수 있다.

[0220] 전방 안구 병태는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 녹내장과 같은 질병, 질환 또는 병태를 포함할 수 있다.

[0221] "후방 안구 병태(posterior ocular condition)"는 맥락막 또는 공막(수정체 캡슐의 후벽을 통과하는 평면에 대해 후방에 위치함), 유리체, 유리체 방, 망막, 시신경 또는 시신경 유두, 및 후방 안구 영역 또는 부위에 혈관을 형성하거나 자극하는 혈관 및 신경과 같은 후방(즉, 후안부라고도 지칭되는 눈의 뒤쪽) 안구 영역 또는 구조에 주로 영향을 미치거나 관련되는 질병, 질환 또는 병태이다.

[0222] 후방 안구 병태는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 급성 황반 신경망막병증; 베체트병; 지도형 위축; 맥락막 혈관신생; 당뇨병성 포도막염; 히스토플라스마증; 감염, 예컨대 곰팡이, 박테리아, 또는 바이러스로 인한 감염; 황반 변성, 예컨대 신혈관성 황반 변성, 급성 황반 변성, 비삼출성 연령 관련 황반 변성 및 삼출성 연령 관련 황반 변성; 부종, 예컨대 황반 부종, 낭포 황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종; 다발성 맥락막염; 후방 안구 부위 또는 위치에 영향을 미치는 안구 외상; 안구 종양; 망막장애, 예컨대 망막정맥폐쇄, 중심망막정맥폐쇄, 당뇨병성 망막병증(증식성당뇨망막병증 포함), 증식유리체망막병증(PVR), 고혈압성 망막병증, 중심망막동맥폐쇄(CRAO) 및 망막분지동맥폐쇄(BRAO)와 같은 망막동맥폐쇄질환, 망막 박리, 포도막염 망막 질환; 교감신경안염; 보그트 고야나기 하라다(Vogt Koyanagi-Harada, VKH) 증후군; 포도막 확산; 안구 레이저 치료에 의해 유발되거나 영향을 받는 후방 안구 상태; 또는 광역학 요법, 광응고술, 방사선 망막요법, 망막전막 장애(epiretinal membrane disorders), 망막 분지 정맥 폐색, 전방 허혈성 시신경병증, 비-망막병증 당뇨병성 망막 기능장애, 및 색소성 망막염에 의해 유발되거나 영향을 받는 후방 안구 상태와 같은, 질병, 질환 또는 병태를 포함할 수 있다. 녹내장은 또한 치료 목표가 (예를 들어, 신경 보호를 통해) 망막 세포 또는 시신경 세포의 손상 또는 손실로 인한 시력 손실을 예방하거나 감소시키는 것이므로, 후방 안구 상태로 간주될 수 있다.

[0223] 따라서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에 안구 약물 전달 삽입물을 투여함으로써 다양한 안과 질환을 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다.

[0224] 특정 안구 병태 또는 질병에 대해 투여될 삽입물 내의 API는 해당 안구 병태에 대한 API의 적합성에 기초하여 선택된다. 따라서, 예를 들어, 안압을 낮추기 위해 투여되는 삽입물은 안압을 낮추는데 효과적인 API를 함유할 것이다.

[0225] 특정 실시형태에서, 삽입물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 황반 변성, 예를 들어, 건성 AMD 및 습성 AMD와 같은 연령 관련 황반 변성("AMD")을 예방하거나 치료하기 위해 투여된다. 삽입물은 망막 색소 상피 세포의 사멸을 방지하기 위해 투여될 수 있다. 삽입물은 혈관신생을 억제하기 위해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 황반 변성과 관련된 시력 상실과 같은 대상체의 시력 상실을 예방하거나 치료하기 위해 투여된다. 또한, 삽입물은 건성 AMD에서 습성 AMD로의 진행을 방지하거나 지연시키기 위해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 이를 필요로 하는 대상체에서의 망막정맥폐색, 예를 들어, 중심 망막정맥폐색("CRVO") 또는 망막 분지 정맥 폐색("BRVO")을 예방하거나 치료하기 위해 투여된다. 다른 실시형태에서, 삽입물은 비-허혈성 망막정맥폐색 또는 허혈성 망막정맥폐색을 예방하거나 치료하기 위해 투여될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에서 당뇨병성 망막병증을 치료하기 위해 투여된다. 이들 방법의 일부 실시형태에서, 삽입물은 VEGF 억제제, TKI 억제제와 같은 키나제 억제제, VE-PTP 억제제, Ang-1 억제제, Ang-2 억제제 및/또는 Tie-2 활성화제를 포함한다. 일부 실시형태에서 삽입물은 보로라닙, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 다른 실시형태에서, 삽입물은 액시티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온을 포함한다.

[0226] 일부 양태에서, 삽입물은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에서 VEGFR 및/또는 PDGFR을 억제하기 위해 투여된다. 일부 실시형태에서 VEGFR 및/또는 PDGFR을 억제하기 위해 투여되는 삽입물은 보로라닙, 또는 이의 약제학적으로

허용가능한 염을 포함한다. 다른 실시형태에서, 삽입물은 액시티닙을 포함한다.

- [0227] 다른 실시형태에서, 삽입물은 Tie-2를 활성화하기 위해 투여된다. 이 방법의 일부 실시형태에서, 삽입물은 Tie-2 활성화제를 포함한다. 추가 실시형태에서, Tie-2 활성화제는 라주프로타피브 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온이다.
- [0228] 본 발명은 또한 약물 전달 삽입물을 투여하는 것을 포함하는 녹내장의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 녹내장을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에서 상승된 안압(IOP)을 치료하기 위해 투여된다. 다른 실시형태에서, 삽입물은 이를 필요로 하는 대상체의 눈에서 안압을 감소시키기 위해 투여된다. 추가 실시형태에서, 대상체는 상승된 안압을 갖는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 고안압증을 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 녹내장을 앓고 있다. IOP의 감소는 치료 전 기준선에서 대상체의 IOP에 대한 삽입물의 이식 후 60일에서 대상체의 IOP(밀리미터 수은(mmHg) 단위)의 차이를 결정함으로써 평가될 수 있다. 이들 방법의 일부 실시형태에서, 삽입물은 Tie-2 활성화제를 포함한다. 추가 실시형태에서, Tie-2 활성화제는 라주프로타피브 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온이다. 이들 방법의 다른 실시형태에서, 삽입물은 알파2-아드레날린성 수용체를 포함한다. 추가 실시형태에서, 알파2-아드레날린 수용체는 브리모니딘, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.
- [0229] 또 다른 실시형태에서, 삽입물은 포도막염을 치료하기 위해 투여된다. 추가 실시형태에서, 삽입물은 안구의 후방 부분에 영향을 미치는 만성 비-감염성 포도막염을 치료하기 위해 투여된다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 눈의 수술 후 염증을 치료하기 위해 투여된다. 이들 방법의 일부 실시형태에서, 삽입물은 스테로이드성 항염증제를 포함한다.
- [0230] 일부 실시형태에서, 본 발명은 VEGF 억제제를 포함하는 본 발명의 안구 약물 전달 삽입물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 이들 방법의 일부 실시형태에서, VEGF 억제제는 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 본 발명은 또한 VEGF 억제제 및 Tie-2 활성화제로 대상체를 치료하거나 VEGF 억제제 및 스테로이드성 항염증제로 대상체를 치료하는 것과 같은 병용 치료를 포함한다.
- [0231] 따라서, VEGF 억제제를 투여하는 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 Tie-2 활성화제, 예컨대 라주프로타피브 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이 방법의 일부 실시형태에서, Tie-2 활성화제는 본 발명의 안구 약물 전달 삽입물에 투여된다.
- [0232] VEGF 억제제를 투여하는 방법의 다른 실시형태에서, 상기 방법은 플루오시놀론 아세토니드와 같은 스테로이드성 항염증제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이 방법의 일부 실시형태에서, 스테로이드성 항염증제는 본 발명의 안구 약물 전달 삽입물로 투여된다.
- [0233] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 Tie-2 활성화제를 포함하는 본 발명의 안구 약물 전달 삽입물을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다. 이 방법의 다른 실시형태에서, 상기 방법은 VEGF 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 이 방법의 일부 실시형태에서, Tie-2 활성화제는 라주프로타피브 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성이온이다. 이 방법의 추가 실시형태에서, VEGF 억제제는 보로라닙 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 추가 실시형태에서, VEGF 억제제는 애플리버셉트, 베바시주맵, 또는 라니비주맵이다.
- [0234] 본 발명의 병용 치료에서, 즉 하나 이상의 API가 치료 대상자에게 투여되는 방법에서, 투여되는 상이한 API는 동일한 안구 약물 전달 삽입물, 별도의 삽입물로 투여될 수 있거나, 또는 하나의 API는 본 발명의 안구 약물 전달 삽입물로 전달될 수 있고, 다른 API/들(s)은 상이한 유형의 투여 형태일 수 있는 또 다른 약제학적 제형으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여 형태는 상이한 유형의 안구 임플란트, 점안액, 주사용 용액, 또는 주사용 현탁액일 수 있다. 또한, 투여되는 상이한 API는 동일한 주사로 동시에 투여되거나, 동일한 절차 동안 또는 상이한 시간에 별도의 주사로 투여될 수 있다. 상이한 API가 상이한 시간에 투여되는 경우, 제1 API를 전달하기 위해 사용되는 투여 형태 또는 삽입물은 다른 API를 함유하는 투여 형태 또는 삽입물이 투여될 때 여전히 제1 API를 방출/전달하는 것으로 고려된다.
- [0235] 본 발명의 다양한 실시형태는 일반적으로 치료 유효 농도의 API를 국소적으로, 예를 들어, 대상체의 눈에 전달하기 위해 제공된다. 특정 실시형태에서, 안구 병태를 치료하는 방법은 삽입물을 눈의 표면 상에 또는 눈의 유리체 또는 수부(aqueous)와 같은 눈 내부에 배치하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 삽입물은 눈의 임의의 부위, 예를 들어, 전안부 또는 후안부로 전달될 수 있다.
- [0236] 삽입물을 투여하는 것은, 삽입물을 안방수(aqueous humor) 또는 바람직하게는 눈의 유리체액 내로 삽입하는 것과 같은, 대상체의 눈에 삽입물을 삽입하는 것을 포함할 수 있다. 삽입물을 투여하는 것은 공막 임플란트, 결막

하 임플란트, 맥락막상 임플란트, 공막상 임플란트, 또는 유리체강내 임플란트와 같은 삽입물을 눈에 외과적으로 이식하는 것을 포함할 수 있다. 삽입물은, 예를 들어, 눈의 유리체, 망막 아래 또는 공막과 같이 대상체의 눈에 외과적으로 이식될 수 있다. 일부 실시형태에서, 삽입물은 바늘 또는 캐놀라를 통한 주사에 의해 배치될 수 있다. 삽입물은 눈에서 API를 점진적으로 방출할 수 있으므로, 고통스러운 빈번한 약물 투여를 피할 수 있다.

[0237] 특정 실시예에서, 삽입물은 바람직하게는 절개 없이 대상체의 눈에 주입된다. 특정 양태에서, 삽입물은 눈의 유리체 내로 주사된다. 바람직한 실시형태에서, 삽입물의 투여는 유리체내 주사를 포함한다.

[0238] 일부 실시형태에서, 20-27의 게이지 크기를 갖는 바늘 또는 캐놀라가 주사를 위해 사용된다. 다른 실시형태에서, 25 내지 27의 게이지 크기를 갖는 바늘 또는 캐놀라가 사용된다. 바람직한 실시형태에서, 25 게이지보다 작은 바늘, 예를 들어, 게이지가 25.5, 26, 26.5 또는 27인 바늘이 주사에 사용된다.

[0239] 본 발명의 투여 방법의 일부 실시형태에서, 삽입물을 주사하기 전에, 국소 및/또는 결막하 마취제가 주사 부위에 투여될 수 있다. 또한, 광범위(broad-spectrum) 살균제를 하부 포닉스(lower fornix)에 투여할 수 있다. 삽입물은 시신경 유두의 아래쪽과 눈의 적도 후방에 위치할 수 있다. 바늘을 빼낸 후 결막과 공막 바늘 진입 부위가 정렬되지 않도록 결막이 변위될 수 있다. 삽입물을 주입하는 데 사용되는 바늘은 결막과 공막을 통해 애플리케이터의 포지티브 스톱까지 삽입되고 플런저를 눌러 삽입물을 안구 뒤쪽으로 전달할 수 있다.

[0240] b. 대상체

[0241] 대상체는 설치류, 토끼류, 양, 돼지, 개, 고양이, 말, 소, 및 영장류로부터 선택될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 본 명세서에 제공된 치료 방법의 일부 실시형태에서, 대상체가 치료 중인 병태를 갖기 때문에 대상체는 기술된 치료를 필요로 한다. 본 명세서에 제공된 예방 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 상태의 위험이 있기 때문에 대상체는 기술된 병태의 예방을 필요로 한다.

[0242] c. 용량

[0243] 일부 실시형태에서, 전달되는 API의 총 용량은 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 30 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 5 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 60 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 30 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 15 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0005 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 15 $\mu\text{g}/\text{일}$, 또는 약 0.005 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 일부 실시형태에서, 이것은 정상 상태가 달성된 후에 전달되는 용량이다.

[0244] 일부 실시형태에서, API는 보로라닙이고 전달되는 보로라닙의 총 용량은 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.5 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 30 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 15 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 4 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 15 $\mu\text{g}/\text{일}$, 또는 약 5 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 일부 실시형태에서, 이것은 정상 상태가 달성된 후에 전달되는 용량이다.

[0245] 일부 실시형태에서, API는 엑시티닙이고 전달되는 엑시티닙의 총 용량은 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 40 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 30 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 25 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 20 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.0001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 15 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{일}$, 약 0.001 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 15 $\mu\text{g}/\text{일}$, 또는 약 0.005 $\mu\text{g}/\text{일}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이다. 일부 실시형태에서, 이것은 정상 상태가 달성된 후에 전달되는 용량이다.

[0246] 이 용량은, 예를 들어, 한 번에 1-6개의 삽입물, 즉 한쪽 눈에 단일 치료를 위해 투여함으로써 달성될 수 있다. 따라서, 하나의 치료는 대상체의 눈당 한번에 1개 삽입물, 2개 삽입물, 3개 삽입물, 4개 삽입물, 5개 삽입물 또는 6개 삽입물을 투여하는 것을 필요로 할 수 있다. 일부 실시형태에서 대상체는 한쪽 눈만 또는 양쪽 눈의 치료를 받을 수 있다. 단일 치료를 위해 하나 이상의 삽입물이 주입되는 경우, 삽입물은 별도의 주입으로 개별적

으로 주입되거나 한 번의 주입으로 몇 개의 삽입물이 주입될 수 있다. 예를 들어, 1, 2 또는 3개의 삽입물이 단일 주입으로 주입될 수 있다. 단일 처치에 1개 이상의 삽입물을 주입하는 경우, 몇 번의 주입으로 나눌 수 있다. 예를 들어, 단일 처치에 4 내지 6개의 삽입물을 주사하는 경우 1회당 2 내지 3개의 삽입물을 2 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다.

[0247] 각 삽입물은 약 1 μg 내지 약 3000 μg , 약 10 μg 내지 약 2000 μg , 약 10 μg 내지 약 1000 μg , 약 100 μg 내지 약 500 μg , 약 10 μg 내지 약 800 μg , 약 50 μg 내지 약 600 μg , 약 200 μg 내지 약 2000 μg , 약 600 μg 내지 약 2000 μg , 약 800 μg 내지 약 2000 μg , 약 800 μg 내지 약 1500 μg , 약 100 μg 내지 약 500 μg , 약 100 μg 내지 약 300 μg , 또는 약 300 μg 내지 약 550 μg 의 보로라닙을 포함할 수 있다. 예를 들어, 각 삽입물은 약 400 μg , 약 420 μg , 약 440 μg , 약 480 μg , 약 500 μg , 약 520 μg , 약 540 μg , 약 560 μg , 약 580 μg , 약 600 μg , 약 620 μg , 약 640 μg , 약 660 μg , 약 680 μg , 약 700 μg , 약 720 μg , 약 740 μg , 약 780 μg , 약 800 μg , 약 820 μg , 약 840 μg , 약 860 μg , 약 880 μg , 약 900 μg , 약 920 μg , 약 940 μg , 약 960 μg , 약 980 μg , 약 1000 μg , 약 1020 μg , 약 1040 μg , 약 1045 μg , 약 1060 μg , 약 1080 μg , 또는 약 2000 μg 의 API, 예를 들어, 보로라닙을 포함할 수 있다.

[0248] 모든 삽입물에 포함된 API, 예를 들어, 보로라닙의 총량(총 페이로드)은 약 200 μg 내지 약 6000 μg , 약 600 μg 내지 약 6000 μg , 약 800 μg 내지 약 6000 μg , 약 600 μg 내지 약 5040 μg , 약 600 μg 내지 약 4500 μg , 약 1000 μg 내지 약 5400 μg , 약 1000 μg 내지 약 3000 μg , 또는 약 2000 μg 내지 약 4000 μg 일 수 있다. 예를 들어, 모든 삽입에 대한 총 API 양은 약 1400 μg , 약 1420 μg , 약 1500 μg , 약 1600 μg , 약 1800 μg , 약 1900 μg , 약 1980 μg , 약 2000 μg , 약 2040 μg , 약 2080 μg , 약 3000 μg , 약 3120 μg , 약 3180 μg , 약 3240 μg , 약 3400 μg , 약 3600 μg , 약 3800 μg , 약 4000 μg , 약 4140 μg , 약 4160 μg , 약 4180 μg , 약 4200 μg , 약 4400 μg , 약 4600 μg , 약 5000 μg , 또는 약 5040 μg 일 수 있다.

[0249] 4. 정의

[0250] 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 다음의 단어 및 어구는 일반적으로 그들이 사용되는 문맥이 달리 나타내는 정도를 제외하고는 아래에 제시된 의미를 갖도록 의도된다.

[0251] 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥상 명백하게 다르게 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 예를 들어, "매트릭스 중합체(a matrix polymer)"는 하나 이상의 매트릭스 중합체를 의미한다.

[0252] 본원에서 사용되는 용어 "생체 침식되다(bioerode)", "생체 침식(bioerosion)", "생체 침식되다(biodegrade)" 및 "생분해(biodegradation)"는, 예를 들어, 하나 이상의 물리적 또는 화학적 분해 과정, 예를 들어, 효소 작용, 가수분해, 이온 교환 또는 가용화에 의한 용해, 에멀전 형성 또는 미셀 형성에 의해, 생물학적 시스템에서 일정 기간 동안 삽입물이 점진적으로 분해, 용해 또는 파괴되는 것을 의미한다.

[0253] 병태와 관련하여 사용될 때 "예방하는(preventing)"이라는 용어는 약물을 투여받지 않은 대상체에 비해 대상체에서의 의학적 상태의 증상의 빈도를 감소시키거나, 증상의 개시를 지연시키기 위한 약물의 투여를 지칭한다. 따라서, 황반 변성의 예방은, 예를 들어, 처리되지 않은 대조군 집단에 비해 처리된 집단에서 황반 변성의 진단 수를 감소시키는 것 및/또는 처리되지 않은 대조군 집단에 비해 처리된 집단에서 황반 변성의 증상의 개시를 지연시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 건성 황반 변성의 예방은, 예를 들어, 통계적으로 및/또는 임상적으로 상당한 양만큼, 치료되지 않은 대조군 집단에 비해 예방적 치료를 받는 대상체 집단에서 검출 가능한 드루젠의 수를 감소시키는 것 및/또는 치료되지 않은 대조군 집단에 비해 치료된 집단에서 검출 가능한 드루젠의 출현을 지연시키는 것을 포함한다. 시력 상실의 예방은, 예를 들어, 처리되지 않은 대조군 집단에 비해 치료된 집단의 대상체에 의해 경험되는 시력 상실의 정도를 감소시키거나, 대안적으로 지연시키는 것을 포함한다.

[0254] 용어 "치료(treatment)"는 기존의 원치 않는 상태를 감소, 개선 또는 안정화하는 것을 의미한다.

[0255] 용어 "실온(room temperature)"은 22°C를 의미한다. "상온에서 고체"는 22°C의 온도에서 고체를 의미한다.

[0256] 용어 "약(about)"이 숫자 값 또는 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 제시된 숫자 값 위와 아래의 경계를 확장함으로써 해당 값 또는 범위를 변경시킨다. 일반적으로, "약"이라는 용어는 상이한 편차(예를 들어, $\pm 30\%$, $\pm 20\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$ 등)가 제시되지 않는 한, 값의 10% 위 또는 아래(더 높거나 낮음), 즉 $\pm 10\%$ 의 편차만큼 언급된 값의 위 및 아래의 수치를 변경하기 위해 본명세서에서 사용된다.

[0257] "및/또는(and/or)"이라는 용어는 열거된 항목 각각을 개별적으로 지칭하고 포함할 뿐만 아니라 하나 이상의 나열된 항목의 임의의 및 모든 가능한 조합을 포함한다.

- [0258] 용어 "포함하는(comprising)", "구성되는(consisting of)" 및 "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"은 특허법에 따라 통상적으로 허용되는 의미를 갖는다. "포함하다(includes)" 또는 "포함하는(including)"이라는 용어가 명세서 또는 청구범위에서 사용되는 경우, "포함하는(comprising)"이라는 용어가 청구범위에서 전환어로 사용될 때 해석되는 용어와 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도된다.
- [0259] 용어 "임의의(optional)" 및 "임의로(optionally)"는 이후에 설명되는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하므로, 설명은 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다.
- [0260] 개시 또는 청구의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹의 관점에서 기술되는 경우, 기술된 그룹은 마쿠쉬 그룹 구성원의 하위 그룹뿐만 아니라 임의의 개별 구성원을 포함한다.
- [0261] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, "최대(up to)", "적어도(at least)", "초과(greater than)", "미만(less than)"과 같은 모든 언어는 인용된 숫자를 포함하고 후속적으로 하위 범위로 나눌 수 있는 범위를 지칭한다. 마지막으로, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 범위는 각각의 개별 구성원을 포함하고 범위의 종점을 포함한다. 예를 들어, 1 내지 3개 구성원을 갖는 그룹은 1, 2 또는 3개의 구성원을 갖는 그룹을 의미한다. 유사하게, 1-5개 구성원을 갖는 그룹은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 구성원을 갖는 그룹 등을 지칭한다.
- [0262] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로 전부(substantially all)"는 총량의 대부분, 예를 들어, 총량의 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%를 의미한다.
- [0263] % w/w라는 용어는 중량 또는 질량으로 측정된 혼합물 내 특정 물질의 비율을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 코어가 적어도 약 8% w/w의 불활성 성분을 포함하는 삽입물인 경우, 코어에서 불활성 성분의 총 중량은 코어 총 중량의 적어도 약 8%이다. 예를 들어, 총 코어 중량이 100 mg인 경우, 이 코어의 불활성 성분의 중량은 최소 8 mg이다.
- [0264] 용어 % w/v는 용액의 총 부피에서 성분(예를 들어, 용질)의 중량 백분율을 의미한다. 2% w/v PVA 용액은 100 mL 용액 중의 2g의 PVA를 의미한다. 2% w/w PVA 용액은 100 mg의 용액의 경우 2g의 PVA를 의미한다.
- [0265] 인용된 모든 특허, 공개된 출원, 과학 간행물 및 서적은 그 전문이 참조로 본 명세서에 통합된다.
- [0266] 다양한 양태 및 실시형태가 본 명세서에 개시되었지만, 다른 양태 및 실시형태가 당업자에게 명백할 것이다.
- [0267] **실시예**
- [0268] 실시예 1
- [0269] 아래 표에 나열된 PVA 등급을 필름으로 만든 다음, 침식 속도 및 강도에 대해 평가했다.
- [0270] 필름을 형성하기 위해 수중의 PVA 4.5% 용액을 트레이에 붓고 실온에서 공기 건조하여 캐스팅했다. 필름이 건조되면, 필름을 1x1 정사각형 샘플로 절단했다. 각 필름의 6개 샘플을, 아래 표에 설명한 바와 같이, 100℃에서 3시간, 140℃에서 30분 또는 140℃에서 4시간 동안 경화시켰다. 샘플 필름 사각형이 경화된 후, 이들의 중량을 측정하고 이미지화했다. 그런 다음, 각 샘플을 실온에서 24시간 동안 PBS에 침지시켰다. 이어서 샘플을 PBS에서 제거하고, PVA의 각 등급 4개를 50℃에서 2시간 동안 오븐 건조시키고, 각 등급의 PVA 2개를 하기 표에 기재된 바와 같이 실온에서 페이퍼 타월 상에서 공기 건조시켰다. 그런 다음 샘플의 중량을 측정하고 다시 이미지화했다.

표 1

표 1					
PVA MW/DH	100 °C/3 h	140 °C/30 분	140 °C/4 h	오븐 건조 50 °C/2 h	RT 에서 공기 건조
6000/80%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
25,000/88%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
78,000/98%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
125,000/88%	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
6000/80% 및 78,000/98%의 1:9 혼합물	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2
6000/80% 및 125,000/88%의 1:9 혼합물	n=6	n=6	n=6	n=4	n=2

[0271]

[0272] PBS에 24시간 침지한 후의 중량 평균 중량 변화를 계산하고 도 2의 그래프로 나타내었다. PVA 가수분해도(DH) 및 분자량(MW)으로 필름의 용해도를 결정했다. 6000/80%, 25,000/88%, 125,000/88% 및 6000/80%-125,000/88% 혼합 PVA 필름을 각각 테스트된 모든 경화 조건에서 1일 종료시까지 용해시켰다. 78,000/98% 필름이 가장 오래 유지되었다. 테스트된 필름의 상대적인 필름 강도는 도 3에 제시되어 있다.

[0273] 실시예 2A

[0274] 다음 표의 파라미터에 따라 삼입물을 만들었다.

표 2

표 2											
API:PVA 비율	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1
코어 PVA 용액	4%	4%	4%	4%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	5%
코트 PVA 용액	4%	4%	4%	4%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	4.5%	5%
코트 없음	2, 4	4	1-4	1-4	4	4	2-4	2-4	2-4	0, 2-4	4
경화	140°C 1 h	140°C 2 h	140°C 4 h	100°C 3 h	무	140°C 30 분	140°C 1 h	140°C 2 h	140°C 3 h	100°C 4 h	140°C 4 h

[0275]

표 3

표 3												
API:PVA 비율	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1 w/w	1:1.35 w/w
코어 PVA 용액	4.5%	6.5%	9%	9%	4.5%	6.5%	9%	9%	4.5%	6.5%	9%	9%
코팅 없음	코팅 없음											
경화	140°C 30 분	140°C 30 분	140°C 30 분	140°C 30 분	140°C 1h	140°C 1h	140°C 1h	140°C 1h	140°C 4h	140°C 4h	140°C 4h	140°C 4h

[0276]

[0277]

보로라닙과 수중의 78,000/98% PVA 용액을 상기 표에 명시된 w/w 보로라닙:PVA 용액 비율로 혼합하여 삽입물을 제조했다. 그런 다음 혼합물을 20, 21 또는 23 게이지 분배 팁에서 압출하고 실온에서 건조했다.

[0278]

코팅된 삽입물의 경우, 압출물을 78,000/98% PVA 용액에 덩-코팅하고 공기 건조시켰다. 덩-코팅 공정을 반복하여 위 표에 명시된 코팅 횟수를 달성했다. 코팅 공정은 PVA 용액에 압출물을 침지시키는 것을 포함하며, 첫 번째 층 사이에서 5분 실온 건조한 다음 마지막 층/코팅을 형성하기 위해 침지하기 전에 적어도 10분 건조했다. 이어서 코팅된 압출물을 표에 기재된 바와 같이 경화시켰다. 주위 온도로 냉각한 후, 압출물을 2mm, 3.5mm, 5mm 또는 6mm 또는 8mm 길이의 삽입물로 절단했다.

[0279]

실시예 2B

[0280]

삽입물의 약물 방출 속도를 시험관 내에서(*in vitro*) 테스트했다. 각 삽입물 샘플을 10 mL 유리 튜브에 넣고 5 mL PBS를 튜브에 첨가했다. 튜브를 37°C의 수조에서 인큐베이션했다. 방출 배지의 샘플을 12 내지 24시간 간격으로 채취하고 방출 배지를 신선한 PBS로 교체했다. 방출된 보로라닙의 양은 실시예 2B에 기재된 방법에 따라 HPLC로 정량적으로 측정했다. 시험관 내 방출 속도를 테스트하고, 평균 방출 속도를 시간에 대한 누적 방출로부터 결정했다.

[0281]

실시예 2C

[0282]

삽입물의 샘플을 API 함량에 대해 분석했다. 함량에 대해 테스트된 삽입물을 4조각으로 절단하고 4조각 모두 라벨링된 신틸레이션 바이알에 넣었다. 3.0 mL의 메탄올을 바이알에서 피펫팅하고 바이알을 캐비넷 아래에 두었다. 이 절차를 모든 샘플에 대해 반복했다. 샘플 바이알을 소니케이터에 넣고 적당량의 물을 첨가한 후 샘플을 30분 동안 초음파 처리했다. 각 초음파 처리 사이에 초음파 처리기를 냉각하면서 초음파 처리를 5회 더 반복했다. API가 완전히 용해되는 것을 보장하기 위해 필요에 따라 추가 초음파 처리를 수행할 수 있다. 다음 파라미터로 HPLC를 수행했다: 컬럼: ZORBAX Eclipse XDB-C18; 4.6X150mm; 5미크론; 이동상 A: 물 + 0.1% 인산; 이동상 B: 아세트니트릴 + 0.1% 인산; 구배법(Gradient Method); 정지 시간 30분; UV: 214nm.

[0283]

실시예 2D

[0284]

샘플 삽입물의 침식을 평가했다. 샘플 삽입물을 5mL 인산염 완충 식염수(PBS)가 들어 있는 10mL 유리 바이알에 넣고, 교반없이 바이알을 37°C에서 인큐베이션했다. 바이알의 PBS를 관심 기간의 각 날짜에 대해 24시간마다 한번씩 교체했다. 기간이 끝나면, 샘플을 바이알에서 꺼내어 중량을 재고 사진을 찍었다.

[0285]

제형 A로 지칭되는, 140°C에서 4시간 동안 경화된 코팅된 4.5% PVA 제형에 대한 약물 방출 속도 곡선은, 도 4a (약물 방출 누적 %) 및 4B(누적 약물 방출(μg))에 도시되어 있다. 코팅되지 않은 제형 A 임플란트에 대한 약물 방출 속도 곡선은 도 6에 제시되어 있다. 314일 및 447일 동안 용해 매질에 침지시킨 후 취한 침식된 제형 A 임플란트의 사진은 도 5에 제시되어 있다. 온전한 임플란트가 비교를 위해 447일 사진에 포함되어 있다. 287일 및 352일 동안 용해 매지에 침지시킨 후 촬영한 침식된 미코팅 제형 A 임플란트의 사진은 도 7에 제시되어 있다. 온전한 임플란트가 비교를 위해 352일 사진에 포함되어 있다.

[0286]

제형 B로 지칭되는, 140°C에서 30분 동안 경화시킨 코팅된 4.5% PVA 제형에 대한 약물 방출 속도 곡선은 도 8 (약물 방출 누적 %) 및 8B(누적 약물 방출(μg))에 도시되어 있다. 59, 88 및 155일 동안 용해 매지에 침지시킨 후 촬영한 침식된 제형 B 임플란트의 사진을 도 9에 제시되어 있다.

[0287] 제형 C로 지칭되는, 경화시키지 않은 코팅된 4.5% PVA 제형에 대한 약물 방출률 곡선이 도 10에 제시되어 있다. 37°C에서 98일 및 실온에서 113일 동안 용해 매질에 침지시킨 후 취한 침식된 제형 C 임플란트의 상이한 샘플을 보여주는 각각 2개의 사진이 도 11에 제시되어 있다.

[0288] 제형 A, B 및 C에 대한 약물 방출 곡선의 비교가 도 12에 제시되어 있다.

[0289] 제형 A는 제형 B 및 C보다 더 천천히 약물을 방출하고 더 서서히 침식된다. 제형 C는 제형 A 및 B보다 약물을 더 빨리 방출하고 더 빨리 침식된다.

[0290] 실시예 3

[0291] 하나 이상의 등급의 PVA를 포함하는 삽입물을 하기 표의 파라미터에 따라 제조하였다:

표 4

표 4					
코어 PVA 용액	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/98%	4.5% 용액 9:1 78K/98% 및 125K/88%의 혼합물	4.5% 용액 9:1 78K/98% 및 125K/88%의 혼합물
코트 PVA 용액	코트: 4.5% 78K/88%	코트 1: 4.5% 78K/98% 코트 2-4: 4.5% 78K/88%	코트: 4.5% 125K/88%	코트: 4.5% 78K/98%	코트: 4.5% 125K/88%
경화	각 제형의 샘플을 140 °C/30 분으로 경화시켰음 각 제형의 샘플을 140 °C/1h 으로 경화시켰음 각 제형의 샘플을 140 °C/4h 으로 경화시켰음				

[0292]

[0293] 보로라닙과 수중의 PVA 용액을 1:1 w/w 보로라닙:PVA 용액 비율로 혼합하여 페이스트를 형성하여 삽입물을 제조했다. 이어서 혼합물을 21 게이지 분배 팁으로부터 압출하여 대략 4-5인치 길이의 막대를 형성하고 실온에서 건조시켰다. 상기 표에 기술된 바와 같이 압출물 막대를 경화시켰다.

[0294] 압출물을 수중 PVA 용액에 딥-코팅시키고 실온에서 건조시켰다. 1개 이상의 코팅이 있는 삽입물의 경우, 코팅 공정은 PVA 용액에 압출물을 침지시키는 것을 포함하며, 첫 번째 층 사이에서 5분 실온 건조한 다음 마지막 층/코팅을 형성하기 위해 침지하기 전에 적어도 10분 건조했다.

[0295] 마지막 코팅 후, 코팅된 막대를 상기 표에 기재된 조건에 따라 경화시켰다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 면도날 (razor blade)을 사용하여 코팅된 막대를 8mm 길이의 삽입물로 절단했다.

[0296] 실시예 2B에 기재된 방법에 따라 API 방출을 측정했다.

[0297] 실시예 2C에 기재된 방법에 따라 API 함량을 측정했다.

[0298] 실시예 2D에 기재된 방법에 따라 임플란트 침식을 평가했다.

[0299] 하나 이상의 PVA 등급을 포함하는 삽입물을 다음 표의 파라미터에 따라 제조했다.

표 5

표 5					
코어 PVA 용액	4.0% 78K/99+%	4.5% 78K/99+%	4.0% 89K-98K 99+%	4.0% 용액 9:1 78K/98% 및 125K/88%의 혼합물	4.0% 용액 9:1 78K/98% 및 125K/88%의 혼합물
코트 PVA 용액	코트: 4.5% 78K/88%	코트: 4.5% 78K/88%	코트: 4.5% 78K/98%	코트: 4.5% 78K/98%	코트: 4.5% 125K/88%
경화	각 제형의 샘플을 140 °C/30 분으로 경화시켰음 각 제형의 샘플을 140 °C/1h 으로 경화시켰음 각 제형의 샘플을 140 °C/4h 으로 경화시켰음				

[0300]

표 6

표 6					
코어 PVA 용액	4.5% 78K/98%	4.5% 78K/99+%	4.5% 78K/88%	4.5% 용액 9:1 78K/98% 및 125K/88%의 혼합물	4.5% 용액 9:1 78K/98% 및 125K/88%의 혼합물
코트 PVA 용액	코트 1: 5.0% 6000/80%	코트 1-3: 4.5% 78K/98% 코트 4: 5.0% 6000/80%	코트 1-5: 4.5% 78K/98% 코트 6: 5.0% 6000/80%	코트 1-2: 4.5% 78K/98% 코트 3: 4.5% 78K/88%	코트 1: 4.5% 125K/88% 코트 2: 4.5% 6000/80%
경화	각 제형의 샘플을 140 °C/30 분으로 경화시켰음 각 제형의 샘플을 140 °C/1h 으로 경화시켰음 각 제형의 샘플을 140 °C/4h 으로 경화시켰음				

[0301]

[0302] 삽입물을 보로라닙을 수중 PVA 용액과 1:1 w/w 보로라닙:PVA 용액 비율로 혼합하여 페이스트를 형성하여 제조했다. 그런 다음 혼합물을 21 게이지 분배 팁에서 압출하여 약 4-5인치 길이의 막대를 형성하고 실온에서 건조했다. 압출 막대를 위의 표에 설명된 대로 경화시켰다.

[0303] 압출물을 수중 PVA 용액에 딥-코팅하고 실온에서 건조시켰다. 1개 이상의 코팅이 있는 삽입물의 경우, 코팅 공정에는 PVA 용액에 압출물을 침지시키는 것을 포함하며, 첫 번째 층 사이에 5분 실온 건조한 다음, 마지막 층/코팅을 형성하기 위해 침지하기 전에 적어도 10분 건조했다.

[0304] 마지막 코팅 후, 코팅된 막대를 상기 표에 기재된 조건에 따라 경화시킨다. 주위 온도로 냉각한 후 코팅된 막대를 면도날을 사용하여 8 mm 길이의 삽입물로 절단했다.

[0305] 실시예 2B에 기술된 방법에 따라 API 방출을 측정했다.

- [0306] 실시예 2C에 기술된 방법에 따라 API 함량을 측정했다.
- [0307] 실시예 2D에 기술된 방법에 따라 임플란트 침식을 평가했다.
- [0308] 실시예 4
- [0309] 다음 표의 파라미터에 따라 삽입물을 제조했다.

표 7

표 7										
API	보로라닙									
API:PVA	1:1 w/w									
코어 PVA 용액	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	3%	3%	3%	3%	5%	5%
코트 PVA 용액	4.5%	4.5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
코트 없음	2-4	2-4	1-4	1-4	0-4	0-4	0-4	0-4	1-4	0-4
경화	140 °C 2 h 코팅 후	140 °C 4h 코팅 후	140 °C 4 h 코팅 후	140 °C 4 h 코팅 전	150 °C 30 분 코팅 후	140 °C 2h 코팅 후	140 °C 3h 코팅 후	140 °C 4h 코팅 후	150 °C 30 분 코팅 후	140 °C 2h 코팅 후

[0310]

표 8

표 8										
API	보로라닙									
API:PVA	1:1 w/w									
코어 PVA 용액	5%	5%	4%	4%	4%	5%	5%	8%	10%	12%
코트 PVA 용액	6%	6%	8%	8%	10%	8%	8%	4.5%	4%	4%
코트 없음	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	0-4	0-4	0-4
경화	140 °C 2 h 코팅 후	140 °C 4h 코팅 후	140 °C 4 h 코팅 후	140 °C 4 h 코팅 전	140 °C 30 분 코팅 후	140 °C 2h 코팅 후	140 °C 3h 코팅 전	140 °C 2h 코팅 후	140 °C 30 분 코팅 후	140 °C 2h 코팅 후

[0311]

표 9

표 9										
API	액시티닙									
API:PVA	1:1.5	1:1.5	1:1.5	1:1.5	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2
코어 PVA 용액	3%	5%	8%	10%	3%	5%	5%	8%	10%	10%
코트 PVA 용액	6%	6%	6%	6%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
코트 없음	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4	0-4
경화	140 °C 2 h 코팅 후	140 °C 2h 코팅 후	140 °C 3 h 코팅 후	140 °C 2 h 코팅 전	140 °C 2 h 코팅 후	140 °C 30 분 코팅 후	140 °C 2h 코팅 전	140 °C 2h 코팅 후	140 °C 30 분 코팅 후	140 °C 2h 코팅 후

[0312]

[0313]

API를 표에 명시된 API:PVA 용액 비율로 수중 PVA 용액과 혼합하여 페이스트를 형성시켰다. 페이스트를 20-23 게이지의 분배 튜브를 통해 압출시켜 약 4-5인치 길이의 막대를 형성하고 실온에서 건조했다. 압출 막대를 위의 표에 설명된 대로 코팅 전이나 후에 경화시켰다.

[0314]

압출물을 수중 PVA 용액에서 딥-코팅시켰다. 코팅 공정은 PVA 용액에 압출물을 침지시키는 것을 포함하며, 첫 번째 층 사이에서 5분 실온 건조한 다음, 침지 전에 적어도 10분 건조하여 최종 층/코팅을 형성한다. 최종 코팅 후, 코팅된 막대를 상기 표에 기재된 조건에 따라 경화시키거나 또는 실온에서 24시간 건조시켰다.

[0315]

면도날을 이용하여 코팅된 막대를 2mm, 3.5mm, 5mm 또는 6mm 길이의 삽입물로 절단했다.

[0316]

실시에 2B에 기술된 방법에 따라 API 방출을 측정했다.

[0317]

실시에 2C에 기술된 방법에 따라 API 함량을 측정했다.

[0318]

실시에 2D에 기술된 방법에 따라 임플란트 침식을 평가했다.

[0319]

실시에 5 - 약동학 연구

[0320]

수컷 더치 벨티드(Dutch Belted) 래빗에서 유리체내 약동학 연구를 수행했다. 이 연구는 1일차에 양측 유리체강 내 주사 후 보로라닙 삽입물의 혈장 및 안구 조직 약동학을 특성화하는 것을 목적으로 했다. 유리체강내 삽입물 배치 후 최대 24개월 동안 동물을 평가했다.

[0321]

아래 표는 그룹 할당 용량 수준 및 치료를 나타낸다.

표 10

표 10		
그룹	처치	
	OD (우측 눈)	OS (좌측 눈)
그룹 1 저 용량	3 개 삽입물	3 개 삽입물
그룹 2 고 용량	6 개 삽입물	6 개 삽입물

[0322]

- [0323] 마취제 투여 후, 적어도 6개월 동안 약물을 방출하도록 설계된 직경 0.37 mm x 길이 3.5 mm의 보로라닙 삽입물을 인젝터를 사용하여, 52마리의 수컷 더치-벨티드 래빗의 각 눈의 유리체내로 주입했다. 저용량 그룹(1)에는 눈당 총 용량 630 μg 을 위해 눈당 3개의 삽입물을 제공했다. 고용량 그룹(2) 동물에는 눈당 총 용량 1,260 μg 을 위해 2번의 개별 주사(주사당 3개 삽입)로 눈당 6개의 삽입물을 제공했다.
- [0324] 각각의 예정된 희생 시점 이전에, 가장자리 귀 정맥의 천자를 통해 그룹당 표적 2마리의 동물로부터 하나의 전혈 샘플을 수집했다. 보로라닙과 그 대사산물의 수준에 대해 샘플을 테스트했다. 그룹당 2마리의 동물을 1일차 6, 12, 24 및 48시간에, 7일 및 14일, 및 1, 2, 4, 6, 8, 16 및 24개월에 안락사시켰다. 안구 조직 약물 분포 분석을 위해 양안에서 유리액 및 안구 조직을 채취하고, 삽입물을 채취하고, 조직 분포 평가를 위해 간 및 신장 샘플을 채취했다.
- [0325] 결과: 정상 상태에서, 보로라닙의 유리체 수준은 630 μg 의 저용량에 대해 56ng/mL이었고, 1,260 μg 의 고용량에 대해 97ng/mL이었다(~용량 비례). 망막/맥락막 수치는 49 ng/g 및 89 ng/g이었다. 처음 90일 동안 약물 방출의 버스트 기간이 있었고, 정상 상태가 뒤따랐다. 105일째에 정상 상태에 도달했다. 유리체 및 망막/맥락막에서 관찰된 최대 농도는 거의 용량에 비례하는 것으로 나타났다. 99일 후 혈장 수치에서 뚜렷한 변화가 발견되지 않았다. 180일까지, 유리체 C_{max} 는 232 ng/mL, T_{max} 는 336h, AUC_{last} 는 630 μg 용량의 경우 315.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이었다. 180일까지, 1260 μg 투여량에서 유리체 C_{max} 는 1697 ng/mL, T_{max} 는 720h, AUC_{last} 는 1583.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이었다.
- [0326] 도 13a는 삽입물에 남아 있는 보로라닙의 양을 결정하기 위해 다양한 시점에서 외식되고 분석된 삽입물에 대한 시간에 따른 삽입물에 남아 있는 약물의 평균 양을 나타낸다. 도 13b는 외식된 삽입물에 대한 시간에 따른 방출된 약물의 누적 백분율을 나타낸다.
- [0327] 실시예 6 - 독성학 및 약동학 연구
- [0328] 삽입물에 대한 18개월 유리체내 독성 연구를 또한 80마리의 더치 벨티드 래빗(수컷 40마리 및 암컷 40마리)에서 수행했다. 유리체강내 삽입물의 배치 후 6개월 및 18개월의 기간 동안 동물을 평가했다. 목표는 양측 유리체강내 주사 후 보로라닙 삽입물의 안구 독성, 혈장 약동학 및 생분해를 특성화하는 것이었다.
- [0329] 아래 표는 그룹 할당 및 용량 수준을 나타낸다. 독성 그룹의 경우, 동물을 6개월 및 18개월에 희생시켰다. 혈장 약동학 분석을 위해 혈액 샘플을 1, 3, 7일에 수집한 다음, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 14, 16 및 18개월에 수집했다.

표 11

표 11		
그룹	처리	
	OD (우측 눈)	OS (좌측 눈)
그룹 1 대조군	2 개 플라세보 삽입물	2 개 플라세보 삽입물
그룹 2 저용량	2 개 삽입물	2 개 삽입물
그룹 3 중용량	3 개 삽입물	3 개 삽입물
그룹 4 고용량	4 개 삽입물	4 개 삽입물
그룹 5 초고용량	6 개 삽입물	6 개 삽입물

[0330]

- [0331] 마취제 투여 후, 최소 6개월 동안 약물을 방출하도록 설계된 직경 0.37mm x 길이 3.5mm의 보로라닙 삽입물을 인젝터를 사용하여 각각의 더치 벨티드 래빗의 각 눈의 유리체내로 주입했다. 플라세보 그룹(1) 동물에는 각각의 눈에 2개의 플라세보 삽입물을 주입했다. 저용량 그룹(2) 동물에는 각각의 눈에 2개의 삽입물을 제공했다. 중간

용량 그룹(3) 동물에는 각각의 눈에 2회의 개별 주사로 3개의 삽입물을 제공했다. 고용량 그룹(4) 동물에는 각각의 눈에 2회 개별 주사(2개 삽입물/주사)로 4개의 삽입물을 제공했다. 최고 용량 그룹(5) 동물에는 각각의 눈에 2회 개별 주사(3개 삽입물/주사)로 6개의 삽입물을 제공했다.

[0332] 각각의 예정된 시점에서, 귀 가장자리 정맥의 천자를 통해 전혈을 수집했다. 샘플을 임상 병리학 및 혈장 약동학에 대해 분석했다. 상기 기재된 일정에 따라 동물을 안락사시켰다. 연구 동안 희생되거나 죽은 것으로 확인된 모든 동물에 대해 완전한 육안 부검을 수행했다. 장기의 중량을 측정하고 조직을 수집했다. 안구 조직은 조직 병리학만을 위해 수집했다.

[0333] 결론: 혈장 약동학 및 독성학 연구는, 각각, 18개월 및 24개월 노출 기간에 걸쳐 유리체 C_{max} 및 AUC에서 안전성의 증거를 제공한다. 또한, 테스트 시점에서 유리체 및 망막/맥락막의 보로라닙 수준은 VEGFR에 대한 IC₅₀보다 유의하게 높게 유지되었다.

[0334] 부작용은 보로라닙에 기인하지 않았으며 최대 6개의 삽입물에 대한 부작용도 확인되지 않았다. 삽입물에 대해 관찰되지 않은 부작용 수준(NOEL)은 6개 삽입물/눈(1260 µg/눈)으로 결정했다.

[0335] 가장 많이 관찰된 사건은 수정체의 황색 변색이었으며, 이는 용량과 관련이 있고 API 색상으로 인한 것으로 보인다. 수정체 변색과 관련된 조직병리학적/현미경적 소견은 없었다. 두 번째로 관찰된 가장 높은 사건은 초점(focal), 점상(punctuate) 또는 선형(linear) 수정체 불투명도이며 주로 주입 횟수와 관련이 있는 것으로 보이며, 정도는 덜하지만 삽입물 숫자와도 관련이 있는 것으로 보인다.

[0336] 가벼운 염증(<2+ 수성 또는 유리체 세포)이 초기에 모든 그룹에서 관찰되었다. 모든 염증 세포는 3개월까지 점진적으로 해결되고 제거되었다. 염증에 대해 가장 많이 관찰된 사건은 플라세보 그룹에서 나타났다(약물이 없는 삽입물 2개).

[0337] 약간의 일시적인 변화가 관찰되었지만, 기준선으로부터 안압(IOP)의 변화는 없었다.

[0338] 보로라닙 혈장 수준은 낮은 pg/mL 범위였다.

[0339] 실시예 7 - 안전성 및 효능

[0340] 레이저 유도 맥락막 혈관신생(CNV, Laser-Induced Choroidal Neovascularization)의 돼지(미니 돼지) 모델에서 보로라닙 삽입물의 안전성 및 효능을 평가했다. 이 연구는 돼지에서 보로라닙 삽입물을 사용하여 맥락막 혈관신생(CNV)의 레이저 유도 모델에서 혈관 투과성 및 신생혈관 형성의 장기 안전성 및 억제를 평가하는 것을 주 목적으로 했다.

[0341] 실험 설계는 다음 표에 설명되어 있다:

표 12

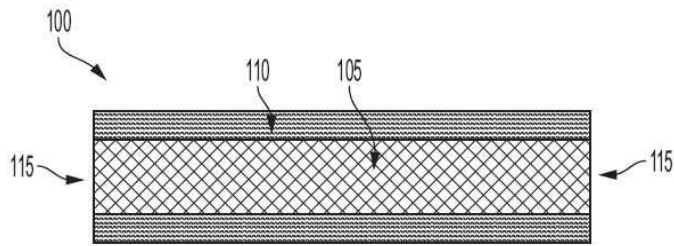
표 12					
그룹	테스트 약물 & 용량	부피/경로	CNF 레이저/투약 일	실험적 종결점	안락사
1	애플리버셉트 (2mg)	50 µL/눈 IVT	OU: CNV 레이저(D0)	• OE: 기준선, 레이저 전, 및 7, 14, 및 28 일.	28 일
2	저용량	1 개 삽입물/눈 IVT		• 플루오레세인 혈관조영술: 7, 14, 및 28 일.	
3	고용량	2 개 삽입물/눈 IVT		• 조직학: 잠재적인 조직학적 검사를 위해 눈을 수집	
4	플라세보	2 개 삽입물/눈 IVT	없음	• OE: 기준선, 레이저 전, 및 7, 14, 28, 56 및 84 일	84 일
5	고용량	2 개 삽입물/눈 IVT		• ERG: 기준선, 부검 전	
6	플라세보	2 개 삽입물/눈 IVT		• 조직학: 잠재적인 조직학적 검사를 위해 눈을 수집	

[0342]

- [0343] 레이저 조사 당일(그룹 1-4), 간접 검안경을 통해 전달되는 810 nm 다이오드 레이저로 동물을 처치했다. 약 6개의 단일 레이저 스폿을 망막 정맥 사이에 배치했다. 양쪽 눈에 위 표의 일정에 따라 레이저 치료를 제공했다.
- [0344] 유리체강내 주사 당일에 동물을 마취시키고 눈을 무균적으로 준비했다. 결막을 콜리브리 집게로 부드럽게 잡고, 주사(25G 인젝터 바늘)를 상부 윤부(평면부를 통해) 후방 2-3 mm에 수행했으며, 이때 바늘을 수정체와의 접촉을 피하기 위해 약간 후방으로 직접 주입했다. 동물을 절차로부터 정상적으로 회복되도록 했다. 돼지에게 4-6시간 후 항생 점안액을 국소 점적하고 추가로 2일 동안 BID를 투여하고 투여 사이에 최소 6시간을 두었다. 상기 표의 일정에 따라 레이저 CNV 유도 직후 0일째에 또는 레이저 CNV 유도 전 7일째에 동물에 투약했다. 그룹 5-6의 동물은 레이저 CNV 절차를 거치지 않았고 0일째에 이식했다.
- [0345] 순응 동안, 그리고 연구 진행 동안, 동물을 사망률 및 이환율 뿐만 아니라, 일반적인 건강에 대해 평가하였으며, 특히 눈에 주의를 기울였다. 치료 전과 부검 전에 체중을 측정했고, 그룹 5 및 6의 동물을 매달 체중을 측정했다.
- [0346] 안구 표면 형태, 전안부 및 후안부 염증, 백내장 형성, 및 망막 변화를 평가하기 위해 세극등 생체현미경 및 간접 검안경을 이용하는 완전한 안구 검사(OE; ocular examination)(수정된 Hackett 및 McDonald)를 실험 설계 테이블의 표시된 시점에 수의 안과의사를 통해 수행했다. 안구 검사를 위한 산동(mydriasis)은 국소 1% 트로피카미드 HCL을 사용하여 수행되었다.
- [0347] 플루오레세인 혈관조영술을 실험 설계 표에 표시된 시점에 마취된 동물의 양쪽 눈에서 수행했다.
- [0348] 기준선 및 투약 후 3개월째(그룹 5-6만) 동물의 양쪽 눈에 전체 시야 전기장 망막전도법(ERG; Full-field electroretinography)을 수행했다. ERG 측정 당일, 7암순응 후 동물을 마취시켰다. ERG는 최대 강도에서 미니-간츠펠트(mini-ganzfeld) 광자극기를 이용하여 전달되는 0.33Hz의 짧은 섬광에 의해 유도되었다. 각 동물에 대해 20개의 반응을 증폭, 필터링, 및 평균화했다. 동물은, 암순응(0.01 칸텔라), 암순응(3 칸텔라), 및 광순도(25 칸텔라) 측정을 포함하여, ISCEV 표준에 의해 지시된 대로 표준 ERG 측정을 받았다.
- [0349] 최종 데이터 수집 후, 실험 설계 표에 의해 표시된 시점에서, 동물을 안락사시켰다. 조직학을 그룹 5-6의 눈에 대해 평가했다.
- [0350] 결과: 전반적으로 용량 관련 효능이 확인되었고, 임상적으로 관찰된 독성은 없었다. 모든 그룹(1-4)의 플루오레세인 혈관조영술 분석으로 7일부터 28일까지 감소된 CTLF(Corrected Total Lesion Fluorescence) 값을 나타냈으며, 애플리베셉트 처치된 동물에서는 CTLF 값이 가장 많이 감소했고, 고용량은 그 다음으로 나타났고, 나머지 그룹에서는 CTLF 값이 비슷하게 감소했다. ERG b-파 진폭은 ERG를 겪는 두 그룹에서 기준선으로부터 84일까지 감소했으며; 그러나 이것은 ERG 획득의 어려움에 기인한 것일 수 있다.
- [0351] 조직학적 검사를 겪은 눈은 약간의 염증을 나타냈으며, 이는 고용량 임플란트가 투여된 동물에서 더 심해질 수 있다. 임플란트 절차는 고용량 그룹에서 관찰되는 염증 증가에 기여했을 수 있다.
- [0352] 애플리베셉트 및 플라세보 임플란트는 예상한 바와 같이 나타났으며, 애플리베셉트는 이 모델에서 정상적인 양의 효능을 나타내고 플라세보 임플란트는 내약성이 양호했다.
- [0353] 결론:
- [0354] PK 연구에서 보로라닙 혈장 수준은 낮은 pg/mL 범위였다. 용량 관련 효능이 확인되었으며 임상적으로 관찰된 독성은 없었다. 따라서, 본 발명의 삼입물은 보로라닙의 안전하고 치료적으로 효과적인 정상 상태 수준의 보로라닙을 장기간에 걸쳐 국소적으로 전달할 수 있었고, 보로라닙의 무시가능한 전신 수준만을 초래했다. 또한 삼입물은 완전히 생분해가능했다.

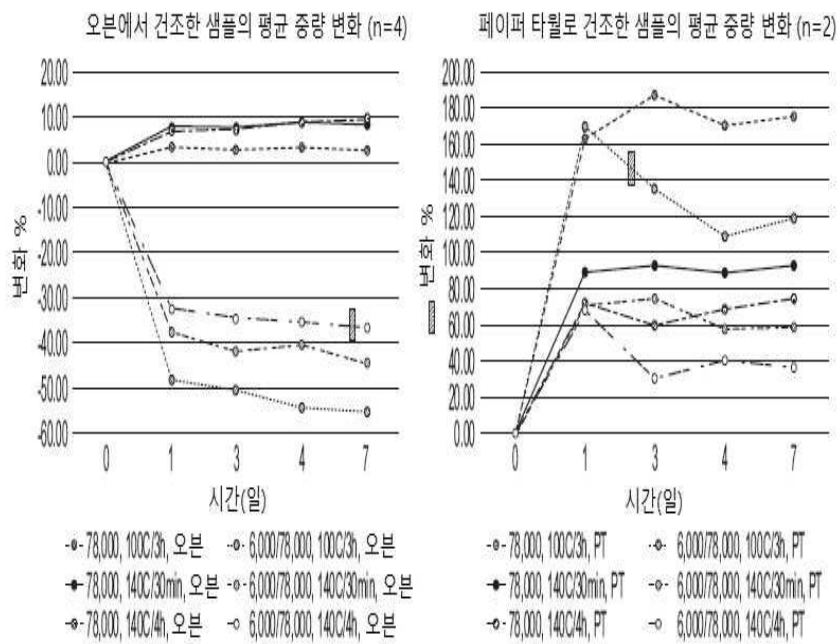
도면

도면1

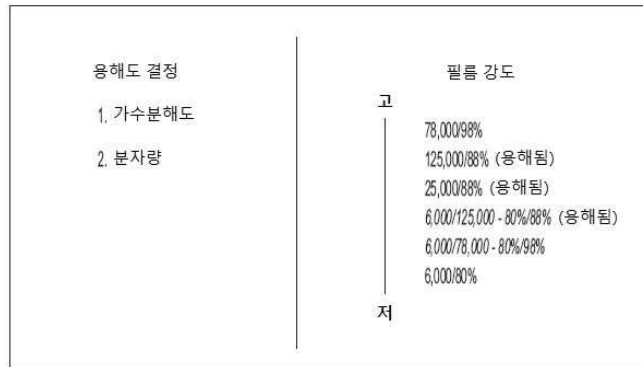


도면2

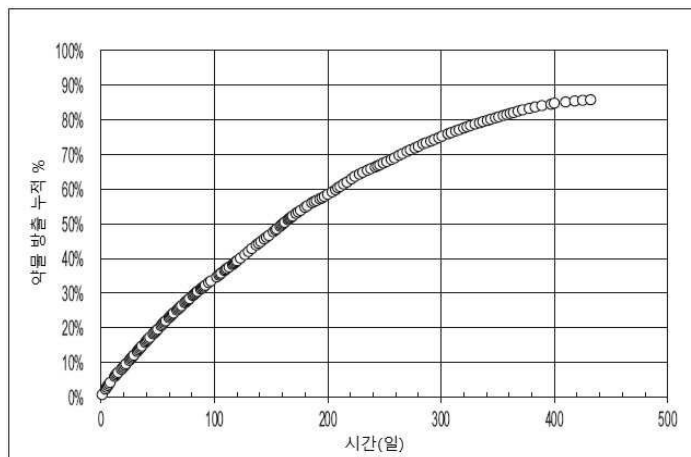
1-7일째 결과



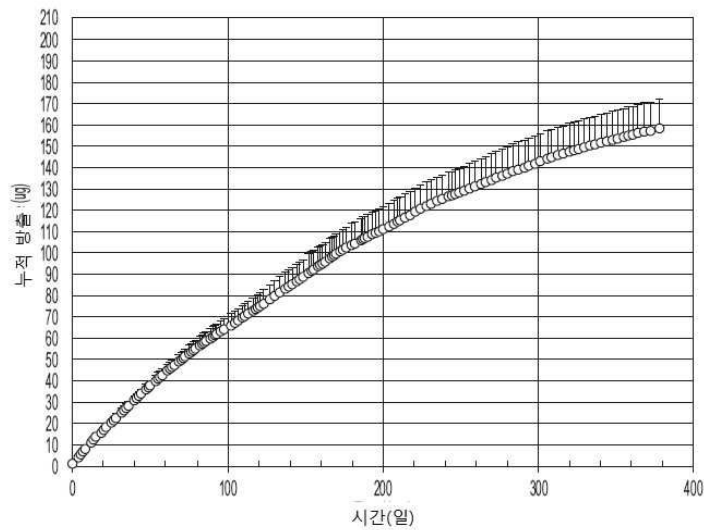
도면3



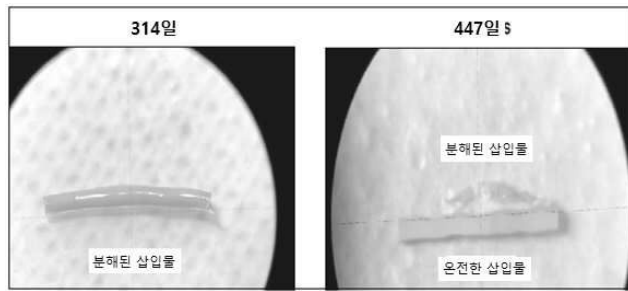
도면4a



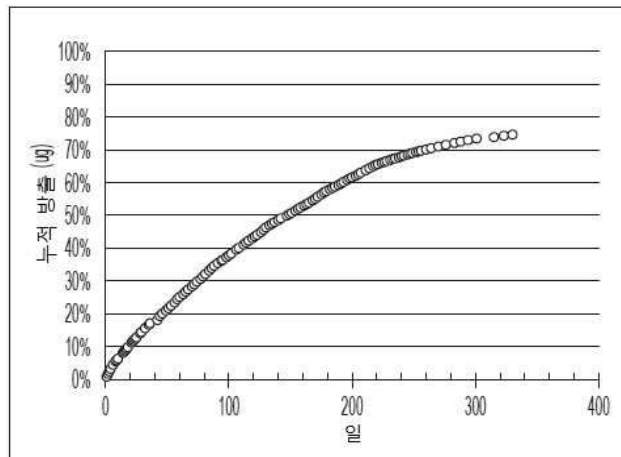
도면4b



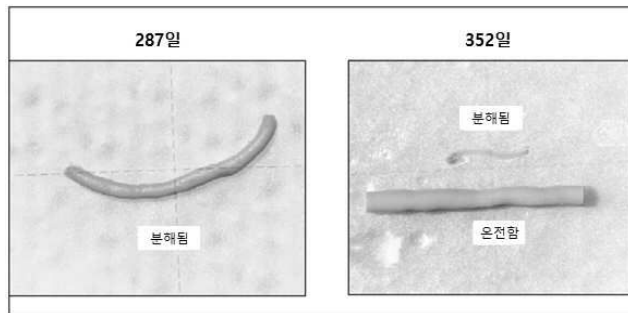
도면5



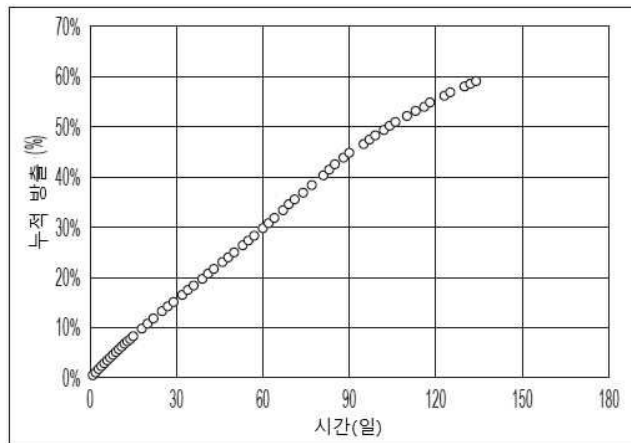
도면6



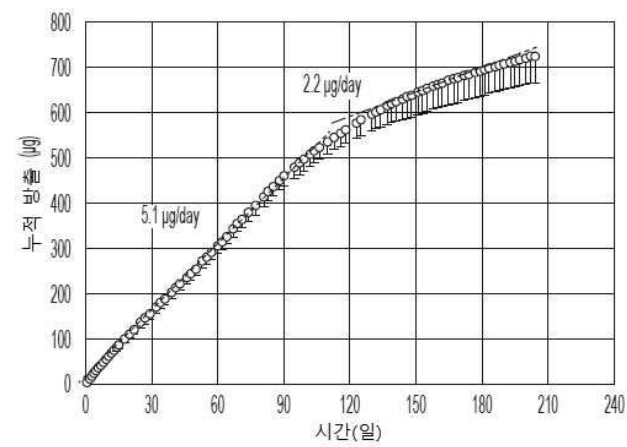
도면7



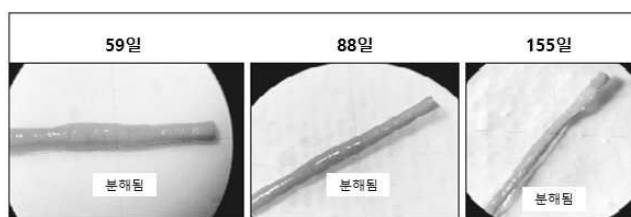
도면8a



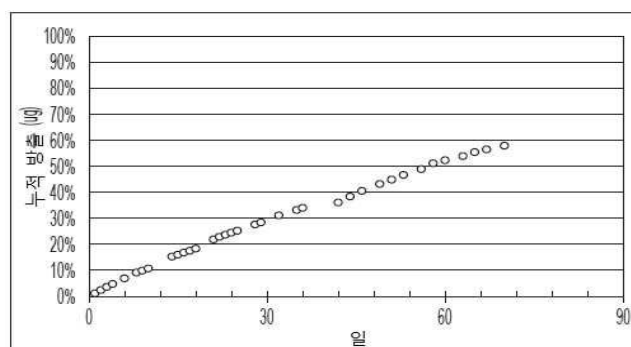
도면8b



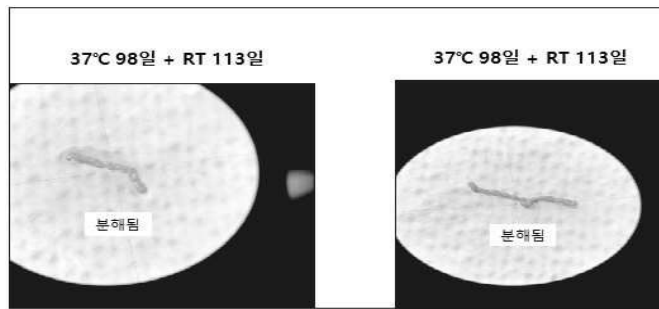
도면9



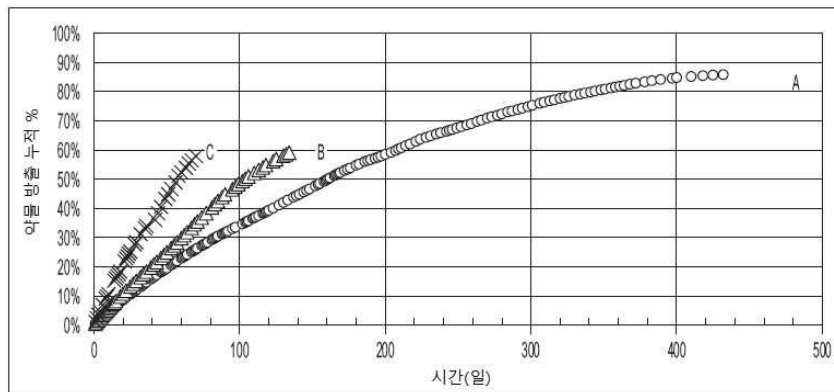
도면10



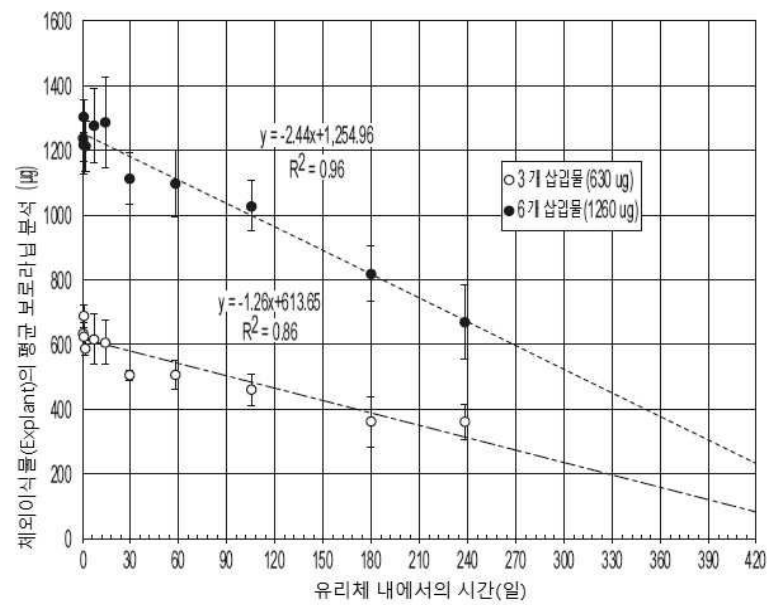
도면11



도면12



도면13a



도면13b

