(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년09월29일
(11) 등록번호 10-2307281
(24) 등록일자 2021년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61F 9/00* (2021.01)
A61K 31/165 (2006.01) *A61K 31/5575* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/34* (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0051 (2013.01)
A61F 9/0017 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7013510
(22) 출원일자(국제) 2014년10월31일
심사청구일자 2019년10월31일
(85) 번역문제출일자 2016년05월23일
(65) 공개번호 10-2016-0077121
(43) 공개일자 2016년07월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/063569
(87) 국제공개번호 WO 2015/066548
국제공개일자 2015년05월07일
(30) 우선권주장
61/898,241 2013년10월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120124069 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
알레간 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아 어빈 듀퐁 드라이브 2525(우:92612)
(72) 발명자
게브레메스켈, 알라자르 엔.
미국 92612 캘리포니아주 어바인 디-413 비아 루카 20
로빈슨, 마이클 알.
미국 92606 캘리포니아주 어바인 기베르티 8
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **프로스타마이드-함유 안구내 삽입물 및 그것의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 눈에서 생분해되고, 지속된 기간 동안 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적인 프로스타마이드-함유 안구내 삽입물에 관한 것이다. 상기 삽입물은 일반적으로 프로스타마이드, 예컨대 바이마토프로스트, 및 폴리락타이드 및 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드) 폴리머로부터 선택되는 3개 이상의 구별되는 생분해성 중합체를 함유하고, 이는 눈의 전방, 특히 전방각에의 배치 및 이와의 적합성을 위해 최적화된다. 환자에게서 고안압 및 안구내 압력을 감소시키기 위한 삽입물의 제조 및 사용 방법이 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/165 (2013.01)
A61K 31/5575 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 9/1647 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

눈에서의 안구내 압력 (IOP)을 감소시키기 위한 생분해성 안구내 삽입물로서,

상기 삽입물은 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 활성제로서 바이마토프로스트를 포함하고, 상기 바이마토프로스트 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은,

a) 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드),

b) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및

c) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 및 약 75:25의 D,L-락타이드 대 글라이콜라이드 몰비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함하는 생분해성 중합체 매트릭스 내에 균일하게 분산되고;

상기 바이마토프로스트는 삽입물의 18 내지 22 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 18 내지 22 중량%를 구성하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 13.5 내지 16.5 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)는 삽입물의 36 내지 44 중량%를 구성하고, 상기 폴리에틸렌 글리콜 3350은 삽입물의 3.5 내지 6.5 중량%를 구성하고, 여기서 각각의 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) 중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 중의 중합체의 0.1% 용액에 대해 결정되는 생분해성 안구내 삽입물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 바이마토프로스트는 삽입물의 20 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 20 중량%를 구성하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 15 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)는 삽입물의 40 중량%를 구성하고, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 삽입물의 5 중량%를 구성하는 생분해성 안구내 삽입물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 삽입물은 막대-형상이고, 핫-멜트 압출 공정에 의해 형성되며, 직경 또는 폭에 있어서 150 ㎛ 내지 300 ㎛, 길이에 있어서 0.50 ㎜ 내지 2.5 ㎜, 그리고 총 중량에 있어서 30 ㎍ 내지 100 ㎍인 삽입물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 눈의 전방에의 배치 이후 각막 내피와 접촉되지 않는 삽입물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 눈에의 배치 이후 2개월 이상 동안 눈에서의 안구내 압력을 감소시키는데 효과적인 삽입물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자의 눈에 배치됨으로써, 눈에서의 안압을 감소시키는데 효과적인 양으로 눈에 바이마토프로스트를 제공하는, 환자의 눈에서 안압을 감소시키기 위한 생분해성 안구내 삽입물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 환자는 상승된 안구내 압력, 고안압, 또는 녹내장을 갖는, 삽입물.

청구항 8

제6항에 있어서, 환자의 눈의 전방에 배치되는 삽입물.

청구항 9

제6항에 있어서, 눈의 전방에의 배치 이후 2개월 이상 동안 눈에서의 안구내 압력을 감소시키는데 효과적인 삽입물.

청구항 10

제6항에 있어서, 압출 공정에 의해 형성되고, 직경 또는 폭에 있어서 150 내지 300 ㎛, 길이에 있어서 0.50 내지 2.5 ㎜, 그리고 총 중량에 있어서 30 내지 100 ㎍인 삽입물.

청구항 11

제6항에 있어서, 눈의 전방에의 배치 이후 각막 내피와 접촉되지 않는 삽입물.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 삽입물은 안구내 전달 장치를 사용하여 눈(들)에 배치되고, 상기 장치는 신장형 하우징 및 상기 하우징으로부터 종방향으로 연장되는 캐뉼라를 포함하고, 상기 캐뉼라는 근위 말단부 및 원위의 뾰족한 말단부를 가지고, 이를 통하여 연장되는 루멘을 가지고, 상기 루멘은 삽입물을 수용하고 루멘을 통해 환자의 눈으로 삽입물을 이송시키기에 충분한 내부 직경을 가지는 것인 삽입물.

청구항 13

환자의 눈으로 생분해성 안구내 삽입물을 전달하기 위한 장치로서, 상기 장치는 제1항에 따른 안구내 삽입물, 신장형 하우징 및 상기 하우징으로부터 종방향으로 연장되는 캐뉼라를 포함하고, 상기 캐뉼라는 근위 말단부, 원위의 뾰족한 말단부 및 이를 통하여 연장되는 루멘을 가지고, 상기 루멘은 안구내 삽입물을 수용하고 루멘을 통해 환자의 눈으로 삽입물을 이송시키기에 충분한 내부 직경을 가지는 장치.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 캐뉼라는 25 게이지, 26 게이지, 27 게이지, 28 게이지, 29 게이지, 또는 30 게이지 바늘인 장치.

청구항 15

제1항에 따른 생분해성 안구내 삽입물의 제조 방법으로서, 상기 방법은 바이마토프로스트와 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) 중합체 및 폴리에틸렌 글리콜 3350를 혼합하는 단계, 상기 혼합물을 압출하여 필라멘트를 형성하는 단계, 이후 눈의 전방 또는 유리체 내에 배치하기에 적합한 길이로 상기 필라멘트를 절단하여 이에 의해 안구내 삽입물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

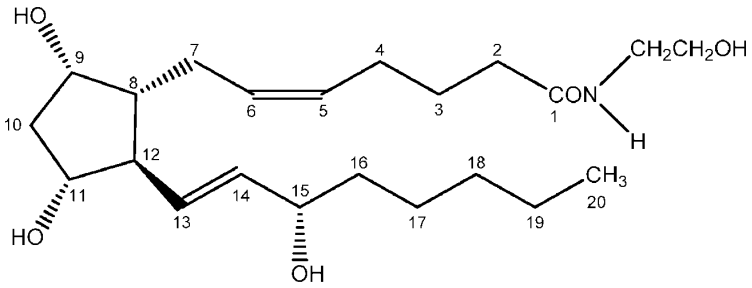
[0001] **관련 출원들에 대한 교차-참조**

[0002] 본 출원은 2013년 10월 31일에 출원된 미국 가출원 제61/898,241호의 이익을 주장하고, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 본원에는 안구 질환, 특히 녹내장 및 고안압, 및 녹내장과 관련된 질병 예컨대 상승된 안구내 압력을 치료하기 위해 효과적인 양으로 바이마토프로스트의 연장된 방출을 위해 제공되는 생분해성 안구내 삽입물이 기재되어 있다. 압출 공정에 의해 제조될 수 있는 상기 삽입물은 눈의 전방에의 배치를 위해 크기화 및 구조화되고, 상기 삽입물은 방수의 생성 및 유출을 조절하는 조직으로 프로스타마이드를 직접 전달할 수 있다. 중요하게는, 본원에 기재된 안구내 삽입물은 2개월 이상으로 유지되는 지속 기간 동안 안구내 압력을 저하하는 수준의 바이마토프로스트를 환자에게 제공할 뿐만 아니라 각막 내피의 손상 없이 그리고 시력 훼손 없이 눈의 전방각 (또한 홍채각막각(iridocorneal angle)으로 지칭됨) 내에서 최적화하기 위해 크기화되도록 설계된다. 바이마토프로스트의 전달을 위해 개발되었지만, 본 발명에 따른 삽입물은 또한 다른 프로스타마이드의 지속적 전달에 대해서도 유용할 수 있다. 안구 질환을 치료하기 위한 이러한 삽입물을 제조하고 사용하는 방법이 기재된다.

[0004] 프로스타마이드는 수많은 다양한 고안압 질병 예컨대 녹내장, 상승된 안구내 압력, 및 수술-후 및 레이저-후 고안압 에피소드를 비롯한 다른 고안압 에피소드의 치료에 유용한 효능의 우수한 안압 강하제이다 (1, 4). 이는 프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$ C-1 아미드의 지속-팽창 종(ever-expanding family)에 속한다 (1-5). 프로스타마이드의 생합성 및 약리학은 광범위하게 기재되어 있다 (1-3, 9). 예를 들면, 자연 발생 프로스타마이드, 예컨대 프로스타마이드 $F_{2\alpha}$는 COX-2와 배타적으로 관련되는 경로에 의해 아난다마이드로부터 생합성된다. COX-1은 관련되지 않는다 (1, 2, 15).



[0005]

[0006] 프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$-에탄올아미드

[0007] (또한, 프로스타마이드 $F_{2\alpha}$로 공지됨)

[0008] 안구 치료에 널리 사용되는 것으로 밝혀진 하나의 프로스타마이드는 바이마토프로스트이다. 다른 프로스타마이드와 마찬가지로, 바이마토프로스트는 프로스타글란딘 (PG) 민감성 수용체와 유의미한 상호작용을 나타내지 않는다 (3, 10). 그럼에도 불구하고, 바이마토프로스트는 효능이 우수한 안구용 항-고혈압제이고, 개방각 녹내장 또는 고안압을 가진 환자에게서 상승된 안구내 압력을 감소시키기 위해 매우 효과적이다 (1, 6-8). 바이마토프로스트는 전형적으로 상표명 LUMIGAN®으로 공지된 안과용 용액의 형태로 환자에게 사용되는 것으로 규정된다. 치료의 일상적 과정에서, 환자는 상승된 안구내 압력을 감소시키기 위해 발병된 눈(들)의 표면에 대해 1일 1회 1방울의 LUMIGAN®을 적용한다. 바이마토프로스트는 포도막격막 경로(uveoscleral pathway)를 통한 방수 배출(aqueous humor outflow)을 증가시킴으로써 안내구 압력 (IOP)를 감소시키는 것으로 여겨진다 (1, 3).

[0009] 안내구 압력을 감소시키기 위해 매우 효과적인 한편, 바이마토프로스트 안약의 규칙적인 매일의 점적주입은, 그럼에도 불구하고, 환자에 의한 매일의 관리를 요구한다. 치료적 유효량의 바이마토프로스트를 연장된 기간 동안 일정한 속도로 눈에 전달할 수 있고, 그렇게 함으로써 더 연장된 기간 예컨대 2개월 이상 동안 지속적으로 고혈압 눈에서의 안구내 압력을 감소시킬 수 있는 삽입가능 약물 전달 시스템, 예컨대 안구내 삽입물을 이용하는 것이 일부 환자들에게 유리할 것이다. 눈에 안전하고 편안한 배치를 위해 크기화되고 구조화되고, 치료량의 바이마토프로스트를 눈의 조직에 전달되도록 적절하게 제형화되는 생분해성 안구내 삽입물은 환자 수용상태의 필요에 따라 효과적으로 제거될 수 있을 것이고, 이는 연장된 기간 (예컨대 2개월 이상) 동안 지속적인 국소 적용에 의해 전형적으로 얻어지는 수준에서 또는 그 이하로 안구내 압력을 유지함으로써 환자가 매일 안약을 더 이상 눈에 적용할 필요가 없을 수 있기 때문에, 안구내 삽입물은 녹내장 치료를 개선할 수 있고, 일부 환자에게서 더 나은 치료 결과를 야기할 수 있다. 안구 질환 예컨대 녹내장을 치료하기 위한, 프로스타마이드 예컨대 바이마토프로스트의 연장된 방출을 위해 프로스타마이드 성분 및 생분해성 중합체를 포함하는 안구내 삽입물이 기재되어

있다 (예를 들면, 참조문헌 4).

[0010] 녹내장은 일반적으로 시야 손실과 관련된 진행성 시신경병증으로 특정되는 눈의 진행성 질환이다. 녹내장은 추가로 증가된 안구내 압력과 관련될 수 있다. 이의 병인에 기초하여, 녹내장은 1차 또는 2차로서 분류되고 있다. 성인에게서의 1차 녹내장은 개방각 녹내장 또는 급성 또는 만성적 폐쇄각 녹내장일 수 있다. 2차 녹내장은 기존의 안구 질환 예컨대 포도막염, 안구내 종양 또는 확장된 백내장으로부터 발생된다.

[0011] 1차 녹내장의 근본적인 원인은 아직 공지되어 있지 않다. 위험 인자는 높은 또는 상승된 안구내 압력, 고령, 및 가족력을 포함한다. 증가된 또는 상승된 안구내 압력은 방수 유출의 폐색에 기인하다. 1차 개방각 녹내장에 있어서, 전방(anterior chamber) 및 그의 해부학적 구조는 정상이나, 방수의 배출은 막혀진다. 급성 또는 만성적 폐쇄각 녹내장에 있어서, 전방은 얇고, 여과각은 좁아지고, 홍채는 슐렘관(canal of Schlemm)의 입구에서 섬유주를 폐색할 수 있다. 동공의 팽창은 상기 각에 대해 홍채 근부를 앞으로 밀어낼 수 있고, 동공 차단을 일으켜 이에 따라 급성 발병을 촉발할 수 있다. 좁은 전방각을 가진 눈은 다양한 정도의 중증도의 급성 폐쇄각 녹내장 발병에 취약하다.

[0012] 2차 녹내장은 후방으로부터 전방 및 이후 슐렘관으로의 방수의 흐름에 대한 임의의 방해에 의해 야기된다. 전안부의 염증성 질환은 홍채 팽륭(iris bombe)에서의 완전한 후측 유착을 야기함으로써 방수 배출을 방해할 수 있고, 동공을 통한 방수의 이동을 폐색하여 상승된 안구내 압력을 야기할 수 있다. 다른 일반 원인은 안구내 종양, 확장된 백내장, 중심 망막 정맥 폐색, 눈에 대한 외상, 수술 과정 및 안구내 출혈이다. 모든 유형을 함께 고려하면, 녹내장은 40대 이상의 모든 사람 중 약 2%로 발생되고, 현저한 말초 시각 손실 그 다음 중심 시력 손실로 진행되기 이전에 수년간 무증상일 수 있다.

[0013] 녹내장은 잠재적으로 전측 및 후측 안구 질환 모두로 고려될 수 있고, 이는 녹내장 치료의 임상 목표가 전방으로부터의 폐색된 방수 유출로 인한 상승된 안구내 압력을 감소시키는 것뿐 아니라 눈의 후측에서의 망막 세포 또는 시신경 세포 (즉, 신경절 세포)의 손상 또는 손실로 인한 시력의 손실을 예방하거나 시력의 손실의 발생을 감소(즉, 신경보호)시키는 것이기 때문이다. 임상 시험은 IOP를 감소시키는 것은 녹내장의 진행의 지연을 돕고, 일정한 IOP 감소는 발생되어 진행되는 시신경 손상의 감소된 위험성과 관련되는 것을 나타내었다 (11-13).

[0014] 국소 요법에 대한 비지속적 치료이행(patient non-adherence)은 녹내장으로 인한 시력 손실을 예방하는 것에 대한 주요 극복과제 중 하나이다. 어떠한 약물치료도 받지 않는 환자는 녹내장으로부터의 시력 손실의 최고 위험성을 가지나; 간헐적으로 이의 약물치료를 받는 환자도 위험성을 가지고, 이는 IOP 변동이 또한 일부 환자에게서의 진전에 대한 가능한 위험 인자로서 확인되었기 때문이다 (14).

[0015] 따라서, 눈의 전방으로 직접적으로 치료적 유효량의 혈압강하 약물 예컨대 바이마토프로스트를 지속적으로 전달할 수 있는 지속-방출 약물 전달 시스템, 예컨대 생분해성 안구내 삽입물이, 국소 안구 항-고혈압 또는 다른 항-녹내장 약물치료에 대한 환자 의존도를 감소시켜 안구내 압력을 조절하고 녹내장과 관련된 증상을 관리할 수 있다.

[0016] 본 발명은 그와 같은 약물 전달 시스템을 위해 제공되고, 일부 현존하는 생분해성 안구내 삽입물과 관련된 추가의 개선점을 제공한다. 본 발명자는 덜 팽윤하고 일부 비슷한 안구내 삽입물보다 빠르게 생분해되는 생분해성 삽입물 제형이 지속 기간 (예를 들면, 약 60 일) 동안 거의 선형적으로 또는 일정한 속도로 치료적 유효량의 바이마토프로스트를 방출하고, 이에 의해 환자에게 고안압으로부터 장기-지속되는 완화를 제공하고, 가능하게는 높은 또는 상승된 안구내 압력에 의해 야기되는 일부 부작용으로부터 환자를 보호하는 것을 밝혀내었다.

[0017] 그와 같은 속성은 눈의 전방 (홍채와 최내부 각막 표면, 각막 내피 사이의 눈 내부의 유체-충전된 공간)에 배치된 삽입물에 대해 특히 중요하다. 대부분의 전방 삽입물은 방수보다 밀도가 높기 때문에, 이들은 전방으로의 주사 이후 전방각 (홍채의 전면과 각막의 후면 사이의 접합; 소위 홍채각막각)으로 불안정하게 정착되는 경향이 있고, 이에서 이들은 접촉하여 가능하게는 각막 내피를 손상시킬 수 있다. 소형의, 저-팽윤의, 급속 분해 삽입물 (즉, 전방에 배치되는 경우 초기 크기의 3배 미만(<3X)으로 팽윤되는 삽입물), 예컨대 본원에 기술되어 있는 것들은 각막 내피의 기계적 자극으로 인해 각막 부종이 발생되는 환자의 위험성을 감소시킬 수 있다. 그에 반해서, 전방에 배치되는 경우 초기 크기의 3배 초과(>3X)로 팽윤되는 삽입물은 각막 내피 세포 접촉 및 각막 부종의 형성의 더 높은 위험성을 가진다. 각막 부종은 일반적으로 투명한 각막의 혼탁함을 야기할 수 있고, 이것이 중심 각막으로 팽창되는 경우 시력 손실을 야기할 수 있다. 또한, 크기가 감소하기 이전에 단기간 동안 최대 팽윤에서 유지되는 소형의, 저-팽윤 삽입물은 작거나 좁은 전방각을 가진 자들을 비롯한 더 많은 집단의 환자들에게 의사가 삽입물을 안전하게 투여할 수 있게 한다. 이의 약물 장입량이 전달된 이후 삽입물의 급속한 생분해는

환자가 이들의 시력 또는 편안함을 해하는 잔류 삽입물에 대해 걱정하지 않고도 이들의 지속적인 치료의 일부로서 요구되는 하나 이상의 추가적인 삽입물을 수용할 수 있다는 것을 의미한다.

[0018] 삽입물의 최적의 크기 (예를 들면, 길이, 직경 또는 폭, 및 총 질량)을 비롯한 모든 그와 같은 고려사항들은 본원에서 하기에 기술되는 삽입물의 개발시 고려되었다.

[0019] 인용된 참조문헌:

[0020] 1. Woodward 등 (2001) "The pharmacology of Bimatoprost (Lumigan®)" *Survey of Ophthalmology* Vol. 45, Supplement 4, pp. S337-S345.

[0021] 2. Woodward 등 (2008) "Prostamides (prostaglandin ethanolamides) and their pharmacology" *British J. Pharmacology* 153:410-419.

[0022] 3. Woodward 등 (2004) "Bimatoprost: A novel antiglaucoma agent" *Cardiovascular Drug Reviews* 22(2): 103-120.

[0023] 4. 미국특허 제7,799,336호

[0024] 5. 미국특허 제6,395,787호

[0025] 6. Coleman 등 (2003) "A 3-Month Randomized Controlled Trial of Bimatoprost (LUMIGAN®) versus Combined Timolol/Dorzolamide (Cosopt®) in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension" *Ophthalmology* 110(12): 2362-8.

[0026] 7. Laibovitz 등 (2001) "Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol. Dosing, efficacy and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management" *Arch Ophthalmol* 119:994-1000.

[0027] 8. Cantor (2008) "An update on bimatoprost in glaucoma therapy" *Expert Opin. Pharmacother.* 3(12): 1753-1762.

[0028] 9. Brubaker 등 (2001) "Effects of AGN 19024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamis" *Am. J. Ophthalmol.* 131 : 19-24.

[0029] 10. Schuster 등 (2000) "Synthetic modification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" *Mol. Pharmacology* 58: 1511-1516.

[0030] 11. Collaborative Normal-tension glaucoma study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmology* 1998; 126:498-505.

[0031] 12. Heijl 등 (2002) "Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial." *Arch. Ophthalmol.* 120: 1268-1279.

[0032] 13. Kass 등 (2002) "The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma" *Arch. Ophthalmol* 120:701-713.

[0033] 14. Caprioli 등 (2008) "Intraocular pressure fluctuation" *Ophthalmology* 115(7): 1123-1129.

[0034] 15. Yu 등 (1997) "Synthesis of prostaglandin E_2 ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2" J. *Biol. Chem.* 272(34):21181-21186.

발명의 내용

[0035] **요약**

[0036] 본 개시물은 적어도 2개월 동안 눈에서의 안구내 압력 (IOP)을 감소시키기 위한 바이마토프로스트-함유 생분해성 안구내 삽입물을 위해 제공한다. 삽입물은 눈에 배치된 이후 4 개월, 4-6 개월, 또는 6-12 개월 또는 12개월 초과 기간 동안 (삽입물이 수용되기 이전에서의 눈의 안구내 압력에 비해) 감소된 수준으로 눈의 안구내 압력을

유지하기 위해 효과적일 수 있다. 삽입물이 수용된 이후 눈에서의 IOP의 상대적인 감소 퍼센트는 삽입물의 크기 (및 이에 따른 약물 장입량) 및 환자에 따라 변화될 수 있고, 그러나 IOP 기준선 (삽입물의 수용 이전에서의 눈의 안구내 압력)의 10-20%, 20-30%, 또는 10-50% 미만일 것이고, 일부 경우에서, 적어도 2 개월, 2-3 개월, 4 개월 이상의 기간 동안, 일부 경우에서, 단일 삽입물의 삽입 이후 6-12 개월 이상의 기간 동안 IOP 기준선의 20-30% 미만으로 유지될 것이다.

[0037] 삽입물은 환자의 눈의 안구 영역에 배치되어 눈의 안구내 압력을 감소시키고 그에 의해 고안압 및 녹내장을 비롯한 상승된 안구내 압력과 관련된 안구 질환을 치료할 수 있다. 본원에 기재된 바이마토프로스트-함유 삽입물은 특별하게는 눈의 전방에의 배치를 위해 크기화되고 제형화되나, 원하는 경우 작거나 좁은 전방각을 가진 일부 환자에서 또는 폐쇄각 녹내장을 갖는 환자에서 필요로 될 수 있는 바와 같이 (유리체내 주사에 의한) 눈의 유리체에서의 사용을 위해 채택될 수 있다. 전방각 폭은 샤퍼 시스템(Shaffer System)에 따라 등급화될 수 있다 (문헌 [Shaffer RN. (1960) 'Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy, and perimetry" *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 64:112-127] 참조). 샤퍼 등급 1 및 등급 2 각도는 협소한 것으로 고려될 수 있다. 샤퍼 등급 1 또는 등급 2 각도를 갖는 환자는 각막 독성의 가능성을 감소시키기 위해 전방 이외 눈의 유리체에 삽입물을 배치함으로써 치료하는 것이 바람직할 수 있다. 개방각을 갖는 환자 예컨대 샤퍼 등급 3 및 등급 4 각도를 갖는 환자는 전방내 삽입물 또는 유리체내 삽입물에 대한 후보자일 수 있다.

[0038] 바이마토프로스트의 지속적 전달이 초기에 진행되는 한편, 본원에 기재된 안구내 삽입물, 또는 약물 전달 시스템은 비제한적으로 하기 기재된 **화학식 I**를 갖는 화합물을 비롯한 다른 프로스타마이드의 전달에도 유용할 수 있다.

[0039] 일반적으로, 본 개시물에 따른 안구내 삽입물은 활성제로서 바이마토프로스트, 생분해성 중합체 매트릭스, 및 임의로 폴리에틸렌 글리콜을 포함하거나 이로 이루어진다. 바이마토프로스트 (또는 다른 프로스타마이드)는 삽입물의 5 중량% 내지 90중량%, 또는 삽입물의 5 중량% 내지 30중량%, 또는 삽입물의 18-22중량%를 포함할 수 있으나, 바람직하게는 삽입물의 20중량%이다. 생분해성 중합체 매트릭스는 일반적으로 폴리(D,L-락타이드) (PLA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (PLGA) 중합체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이상의 생분해성 중합체의 혼합물을 포함할 것이다. 예를 들면, 생분해성 중합체 매트릭스는 그것의 반복 단위, 고유 점도, 또는 말단기, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 차이점이 구별되는 제1, 제2, 및 제3 생분해성 중합체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 일부 경우에서, 본 개시물에 따른 생분해성 중합체 매트릭스는 폴리(D,L-락타이드) (PLA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (PLGA) 중합체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 제1, 제2, 제3 및 제4 생분해성 중합체를 포함할 수 있고, 상기 제1, 제2, 제3 및 제4 중합체는 그것의 반복 단위, 고유 점도, 또는 말단기, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 차이점이 구별된다. 중합체의 합성 과정에서 사용되는 사슬 종결제(chain terminating agent)에 따라, PLA 또는 PLGA 중합체는 유리 카복실산 말단기 또는 알킬 에스테르 말단기를 가질 수 있고, 본원에서 각각 산-말단 또는 에스테르-말단 (또는 에스테르-캡핑된) PLA 또는 PLGA 중합체로 지칭될 수 있다.

[0040] 일 구현예에서, 생분해성 중합체 매트릭스는 제1, 제2, 및 제3 생분해성 중합체를 포함하거나 이로 이루어지고, 상기 제1 생분해성 중합체는 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드) 중합체이고, 제2 중합체는 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산-말단 폴리(D,L-락타이드) 중합체이고, 제3 중합체는 73:27 내지 77:23, 또는 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) 중합체이고, 여기서 각각의 중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 중의 중합체의 0.1% w/v 용액에 대해 결정된다.

[0041] 삽입물에 함유된 프로스타마이드는 생분해성 중합체 매트릭스 전반에 걸쳐 균일하게 또는 불균일하게 분산될 수 있다. 프로스타마이드는 생분해성 중합체 매트릭스 내에 분산될 수 있다.

[0042] 상기에서 언급된 바와 같이, 삽입물은 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함할 수 있다. 삽입물에 함유된 폴리에틸렌 글리콜은 3000 내지 20,000 g/mol의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일 구현예에서, 삽입물은 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350)을 함유한다. 폴리에틸렌 글리콜은 일반적으로 생분해성 중합체 매트릭스와 관련될 것이다. 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜은 생분해성 중합체 매트릭스 내에 분산될 것이다.

[0043] 본 개시물에 따른 프로스타마이드-함유 삽입물은 제형화되어 i) 눈의 액체 충전된 내부에서의 삽입물의 팽윤을 최소화하고, ii) 약물 적재량의 고갈 이후 삽입물의 분해를 촉진하고, 그리고 iii) 눈에의 배치 이후 2개월 이상일 수 있는 연장된 기간 동안 실질적으로 일정한 (또는 거의 선형의) 속도로 약물을 방출하게 한다. 그와 같은 삽입물은 고혈압 눈의 안구내 압력의 장기간 감소에 매우 적합한 것으로 고려된다. 앞서 논의된 바와 같이,

상기 삽입물은 각막 내피에의 접촉 없이 또는 손상 없이 눈 (특히 인간의 눈)의 전방각 (또한 홍채각막각으로 지칭됨)에 최적화하기 위해 크기화된다. 삽입물과 각막 내피 간의 접촉을 최소화하는 것은 각막 부종, 시력을 손상시키고 시력 손실을 야기할 수 있는 질환이 발생될 환자의 가능성을 낮추거나 제거할 수 있다.

[0044] 이와 관련하여, 하나의 구현예는 환자에게서 안구내 압력 또는 고안압을 감소시키기 위한 생분해성 안구내 삽입물이고, 상기 삽입물은 생분해성 중합체 매트릭스 및 생분해성 중합체 매트릭스와 관련되는 활성제로서 프로스타마이드를 포함하고, 생분해성 중합체 매트릭스는,

[0045] a) 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)인 **R203S,**

[0046] b) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드)인 **R202H,**

[0047] c) 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)인 **RG752S,** 및

[0048] d) **폴리에틸렌 글리콜 3350**를 포함하거나 이로 이루어지고,

[0049] 여기서, 프로스타마이드는 삽입물의 20 중량%를 포함하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 20 중량%를 포함하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 15 중량%를 포함하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)는 삽입물의 40 중량%를 포함하고, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 3350은 삽입물의 5 중량%를 포함하고, 상기 각각의 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드- 코-글라이콜라이드) 중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 중의 중합체의 0.1% 용액에 대해 측정된다.

[0050] 일부 구현예에서, 프로스타마이드는 화학식 I를 갖는 화합물이다. 일 구현예에서, 프로스타마이드는 바이마토프로스트이다.

[0051] 본 개시물에 따른 안구 질환을 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 안구내 삽입물의 예는 하기 표 1 및 2에 기재된 것들을 포함한다. 예를 들면, 환자에게서 안구내 압력 및 고안압을 감소시키기 위한 안구내 삽입물은 20 중량% 바이마토프로스트, 15 중량% R203S, 20 중량% RG858S, 40 중량% RG752S, 및 5 중량% 폴리에틸렌 글리콜 3350을 포함할 수 있다. RG858S는 1.3-1.7 dl/g의 고유 점도 및 83:17 내지 87:13, 또는 약 85:15의 D,L-락타이드 대 글라이콜라이드 비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)이다.

[0052] 또 하나의 구현예는 환자의 눈에서의 안구 질환을 치료하기 위한 생분해성 안구내 삽입물이고, 상기 삽입물은 18-22 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 18-22 중량% R203S, 13.5-16.5 중량% R202H, 36-44 중량% RG752S, 및 3.5- 6.5 중량% 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0053] 추가의 구현예는 환자의 눈에서 안구 질환을 치료하기 위한 생분해성 안구내 삽입물이고, 상기 삽입물은 20 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 20 중량% R203S, 15 중량% R202H, 40 중량% RG752S, 및 5 중량% 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0054] 또 하나의 구현예는 환자의 눈에서 안구 질환을 치료하기 위한 생분해성 안구내 삽입물이고, 상기 삽입물은 20 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 15 중량% RG858S, 35 중량% RG752S, 15 중량% RG755S, 및 15 중량% RG502S를 포함한다. RG755S는 에스테르 말단기, 약 0.50-0.70 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정함), 및 73:27 내지 77:23, 또는 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)이다. RG502S는 에스테르 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정함), 및 48:52 내지 52:48, 또는 약 50:50의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)이다.

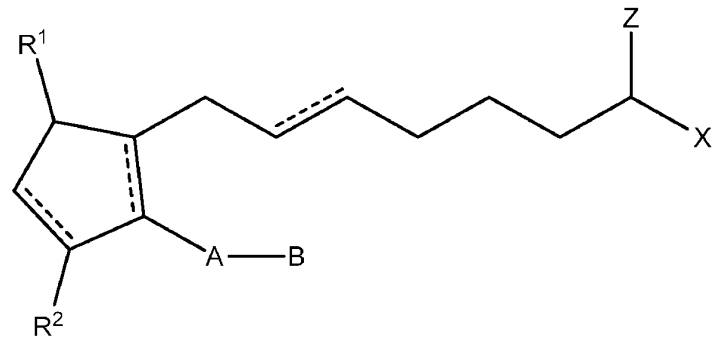
[0055] 또 하나의 구현예는 환자의 눈에서 안구 질환을 치료하기 위한 생분해성 안구내 삽입물이고, 상기 삽입물은 20 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 30 중량% RG858S, 40 중량% RG752S, 5 중량% RG502, 및 5 중량% RG502H를 포함한다. RG502H는 산 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정함), 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)이다 (예컨대 예를 들면 RG502H).

[0056] 또 하나의 구현예는 20 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 20 중량% RG752S, 50 중량% RG755S, 5 중량% RG502, 및 5 중량% RG502H를 포함하는 생분해성 안구내 삽입물이다.

[0057] 또 하나의 구현예는 20 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 25 중량% RG752S, 50 중량% RG755S, 및 5 중량% RG502를 포함하는 생분해성 안구내 삽입물이다.

[0058] 또 하나의 구현예는 20 중량 % (w/w) 바이마토프로스트, 30 중량% RG752S, 20 중량% RG502, 및 30 중량% RG858S를 포함하는 생분해성 안구내 삽입물이다.

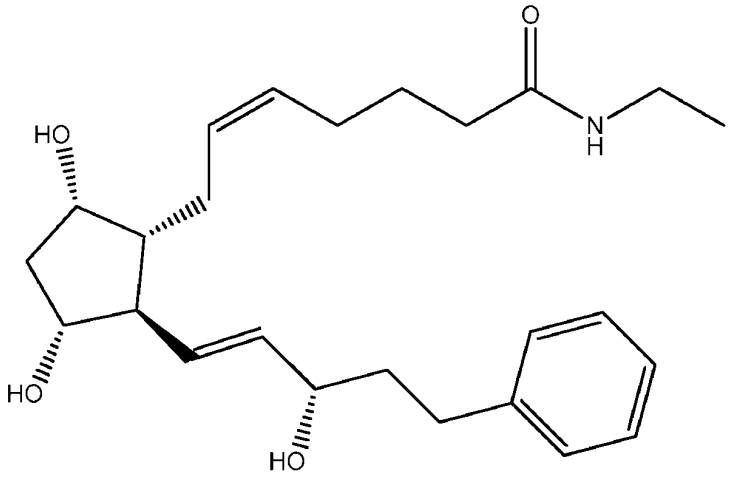
[0059] 상기에 기재된 바와 같이, 본 개시물에 따른 삽입물 제형은 바이마토프로스트 또는 다른 프로스타마이드를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 삽입물에 함유된 프로스타마이드는 하기 **화학식 (I)**을 갖는 화합물을 포함하고,



[0060]

[0061] 식 중, 파선표시 결합은 시스 또는 트랜스 배열 내에 있을 수 있는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, A는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 또는 알케닐렌 라디칼이고, 상기 라디칼은 하나 이상의 옥사이드 라디칼이 개재될 수 있고 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 알킬옥시 또는 알킬카복시기에 의해 치환될 수 있고, 상기 알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고; B는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 라디칼 또는 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 하이드로카르빌 아릴 및 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군에서 선택되는 아릴 라디칼이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 및 황 원자로 이루어진 군으로부터 선택되고; X는 $-N(R^4)_2$이고, 여기서 R^4는 수소 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; Z는 =O이고, R^1 및 R^2 중 하나는 =O, -OH 또는 $-O(CO)R^6$ 기이고, 다른 하나는 -OH 또는 $-O(CO)R^6$이고, 또는, R^1은 =O이고 R^2는 H이고, 여기서 R^6는 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 포화되거나 불포화된 비환식 탄화수소기, 또는 $-(CH_2)_mR^7$이고, 여기서 m은 0 또는 1 내지 10의 정수이고, R^7은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 라디칼, 또는 상기에서 정의한 바와 같은 하이드로카르빌 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이다.

[0062] 보다 구체적인 구현예에서, 삽입물에 함유된 프로스타마이드는 하기 화학 구조를 갖는 바이마토프로스트이다:



[0063]

[0064] **바이마토프로스트**

[0065] **CAS 등록번호 155206-00-1**

[0066] 프로스타마이드 (프로스타글란딘 F_{2a} 아미드)의 다른 예는 비제한적으로 문헌 [Woodward 등 (2008) "Prostamides (prostaglandin ethanolamides) and their pharmacology"*British J. Pharmacology* 153:410-419]; 및 문헌 [Schuster 등 (2000) "Synthetic modification of prostaglandin $F_{2\alpha}$ indicates different

structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" *Molecular Pharmacology* 58:1511-1516]에 기재된 프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$ 아미드; 및 미국특허 제5,688,819호 및 제5,834,498호에 기재된 프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$ 아미드를 포함할 수 있다.

[0067] 본 개시물에 따른 삽입물의 생분해성 중합체 매트릭스는 삽입물이 눈의 안구 영역에 배치된 시점으로부터 2개월의 기간 동안 삽입물로부터의 치료적 유효량의 프로스타마이드의 방출을 지속하기 위한 속도로 프로스타마이드를 방출할 수 있다. 일부 경우에서, 삽입물은 눈에의 삽입물의 배치 이후 적어도 4 개월, 4-6 개월 이상, 6-12 개월, 또는 12 내지 24 개월 동안 눈에서의 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적일 수 있다. 삽입물은 특별하게는 눈의 전방에 배치하기 위해 설계되나, 질환 예컨대 녹내장 및 고안압을 치료하기 위해, 또는 일반적으로 눈에서의 IOP를 감소시키기 위해 다른 안구 영역 내에 배치하기에 적합할 수 있다. 따라서, 본 개시물에 따른 삽입물은, 예를 들면, 눈의 전방, 후방, 또는 유리체 배치될 수 있다. 일부 경우에서, 삽입물은 눈에서의 결막하 또는 테논낭하 공간에 배치될 수 있다.

[0068] 전술한 구현예 중 임의의 것에서 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 3,000 내지 20,000 g/mol의 평균 분자량을 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 삽입물에서의 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 3350이다. 예를 들면, 일 구현예에서, 본 발명은 20 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 20 중량% R203S, 15 중량% R202H, 40 중량% RG752S, 및 5 중량% 폴리에틸렌 글리콜 3350를 포함하는 생분해성 안구내 삽입물 (제형 2)을 위해 제공한다. 보다 일반적으로, 삽입물은 18-22 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 18-22 중량% R203S, 13.5-16.5 중량% R202H, 36-44 중량% RG752S, 및 3.5-6.5 중량% 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.

[0069] 본 개시물의 따른 안구내 삽입물은 연장된 기간 동안 정상혈압 또는 고혈압의 눈에서 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적일 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 환자는 정상 안압 녹내장 (NTG)을 가질 수 있고, 안구내 압력은 11 내지 21 mm Hg 범위이다. 그와 같은 환자는 안압을 감소시켜 진행성 시신경 손상 및 시력 손실의 위험성을 감소시킬 것이 요구될 수 있고, 본 개시물에 따른 삽입물의 안구내 투여가 유리할 수 있다. 따라서, 본 개시물에 따른 삽입물은 상승된 안구내 압력뿐 아니라 저-안압 또는 정상-안압 녹내장으로 특정되는 녹내장을 비롯하여 모든 형태의 녹내장을 치료하기 위해 효과적일 수 있고, 이는 이들 환자 또한 안구내 압력의 추가적인 감소로 인해 잠재적으로 유리할 수 있기 때문이다.

[0070] 삽입물은 눈에의 삽입물의 배치 이후 2개월 이상, 4개월 이상, 및 잠재적으로 6개월 이상의 기간 동안 삽입물을 수용하기 이전의 눈에서의 안구내 압력 (IOP)에 비해 10-20%, 20-30%, 및 가능하게는 30-40% 이상까지 (더 높은 약물 방출 속도 사용) 눈에서의 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적일 수 있다. 그와 같은 삽입물은 추가로 환자의 눈에서의 녹내장 손상의 진행이 진전되는 위험성을 감소시키고, 이의 개시를 지연시키고, 또는 이를 늦추기 위해 효과적일 수 있다. 눈에서의 녹내장 손상은 시신경 및 신경절 세포사의 기능 및/또는 구조에의 손상을 포함할 수 있고, 이는 주변 시야의 손실 및 종국에서의 중심 시력 손실을 야기하여 총 시각상실을 초래할 수 있다. 상승된 IOP는 녹내장성 손실에 대한 주요 위험 인자를 나타낸다.

[0071] 따라서, 본원에 기재된 삽입물은 녹내장, 개방각 녹내장, 일차 개방각 녹내장, 폐쇄각 녹내장 (때때로 협각 녹내장), 정상-안압 녹내장, 저-안압 녹내장, 거짓비늘 녹내장, 발달성 녹내장, 또는 색소성 녹내장로부터 선택되는 안구 질환을 앓고 있거나 이로 진단된 환자를 치료하기 위해 효과적일 수 있다. 하나 이상의 본 발명의 삽입물은 또한 고안압 또는 상승된 안구내 압력을 감소시키고 그에 의해 이를 치료하는데 유용할 수 있다. 예를 들면, 본 개시물에 따른 삽입물은 개방각 녹내장, 폐쇄각 녹내장, 또는 고안압을 가진 환자의 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적일 수 있다. 환자는 인간 또는 비-인간 포유동물일 수 있다. 방법은 일반적으로 안구 질환이 발병된 눈의 안구에 삽입물을 배치시키는 단계를 포함할 것이다.

[0072] 연장된 기간 (예를 들면, 60 일 이상) 동안 치료적 유효량의 바이마토프로스트를 방출하는 이의 능력 때문에, 본 개시물에 따른 삽입물은 국소 요법이 필요로 될 수 있는 안구 표면으로의 안약의 규칙적 점적주입 또는 빈번한 안구내 주입의 필요 없이 장기간 (예를 들면, 4개월 이상) 동안 환자에게서 안구내 압력을 감소시킬 수 있는 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명의 일부 형태에 있어서, 본원에 기재된 삽입물은 환자의 안구내 압력을 감소시키고 이에 의해 본원에 기재된 안구 질환을 치료하기 위해 단일요법 (즉, 부속적인 항고혈압 안약의 사용없이 IOP를 조절하기 위해 단독 사용함)으로서 사용된다. 그럼에도 불구하고, 본 개시물에 따른 삽입물은, 원하는 경우, 국소적으로 적용되는 동일하거나 상이한 치료제와 결합하여 이중 요법으로 사용될 수 있다.

[0073] 따라서, 하나의 구현예는 환자에게서의 안구 질환의 치료 방법이고, 상기 방법은 안구 질환이 발병된 눈(들)에 본 개시물에 따른 생분해성 안구내 삽입물을 배치하고, 이에 의해 눈(들)의 안구 질환을 치료하는 단계를 포함

한다.

[0074] 상기 삽입물은 바람직하게는 눈의 전방에 배치되나, 눈의 후방 (즉, 모양체 고랑에서의 홍채 바로 뒤의 눈의 영역) 또는 유리체에 배치될 수 있다. 유리체 (유리체내 배치)에의 배치는 좁은 전방각을 가진 환자 예컨대 섀퍼 등급 1 또는 2 각도를 가진 환자들에게 바람직할 수 있고, 상기 홍채는 섬유주에 매우 근접되어 안구내 압력의 상승을 야기하는 방수 유출의 폐색을 시작하는 역치에 가까워진다. 섀퍼 등급 1 및 2 환자는 각막 독성의 가능성을 감소시키기 위해 전방내 삽입물보다는 유리체내 삽입물을 받아야 한다. 0의 섀퍼 등급은 폐쇄각으로 고려되고, 여기서 홍채는 섬유주를 완전하게 폐쇄하여 높은 안구내 압력 및 시신경 손상 및 시각상실에 대한 가능성을 야기한다. 약 400 ㎛ 이상의 최대 전방내 삽입물 직경 팽윤이 맞추어지거나 허용될 수 있는 환자들은 일반적으로 섀퍼 등급 3 내지 4 (넓은 개방)각을 가지고, 반면 섀퍼 등급 1 및 2인 각도는 단지 약 200 ㎛ 내지 약 400 ㎛ 미만의 최대 직경 팽윤을 가진 삽입물만이 수용될 수 있다.

[0075] 삽입물은 바람직하게는 눈에의 배치 이후 적어도 2개월 동안 눈(들)에 대해 치료적으로 효과적인 용량의 프로스타마이드를 제공할 것이고, 눈의 전방에의 삽입물의 배치 이후 적어도 1개월, 또는 적어도 2 또는 4개월 동안 안구 질환 또는 안구 질환과 관련된 징후 또는 증상, 또는 위험 인자를 감소시킬 것이다. 원하는 경우, 하나 초과의 삽입물이 눈에 배치될 수 있다. 예를 들면, 2개의 삽입물은 눈의 전방 또는 유리체에 배치되어 더 큰 용량의 프로스타마이드를 전달할 수 있다. 예를 들면, 하나의 방법에서, 눈은 단일 100-㎍ 삽입물을 사용하기 보다는 동시에 눈의 전방에 2개의 50-㎍ 삽입물 (각각 20 중량% 바이마토프로스트를 함유함)을 배치함으로써 20 ㎍의 바이마토프로스트를 투여받을 수 있다. 2개의 더 작은 삽입물은 가능하게는 눈에서의 삽입물의 허용가능성을 향상시킬 수 있고, 추가로 삽입물이 각막 내피와 접촉되는 위험성을 감소시킬 수 있고, 이에 의해 눈이 각막 내피 세포 밀도의 손실 및 각막 부종의 개시를 겪을 수 있는 가능성을 줄이거나 또는 전적으로 근절할 수 있다.

[0076] 본 개시물에 따른 프로스타마이드-함유 안구내 삽입물의 하나의 예는 하기 표 1에 기재된 바와 같은 제형 2를 포함하는 압출된 안구내 삽입물이다. 일부 구현예에서, 상기 삽입물은 제형 2-8 중 임의의 것을 포함하고, 눈의 전방에의 배치를 위해 크기화된다. 전방 삽입물은 바람직하게는 눈에의 배치 이후 각막 내피와 접촉되거나 이와 마찰됨 없이 전방각 내에 맞추어질 것이다.

[0077] 앞서 언급된 바와 같이, 본 방법에 따른 안구 질환의 예는 상승된 안구내 압력, 고안압, 및 예를 들면 개방각 녹내장 또는 폐쇄각 녹내장을 비롯한 녹내장을 포함한다. 한편 다양한 프로스타마이드가 본 방법으로 전달될 수 있고, 본원에 기재된 삽입물은 특별하게는 바이마토프로스트의 전달의 위해 유용하다 (따라서 단독 활성제로서 함유될 것이다).

[0078] 하나의 구현예는 포유동물의 눈에서의 안압을 감소시키기 위한 방법이고, 상기 방법은 포유동물의 눈에 본 개시물에 따른 생분해성 안구내 삽입물을 배치시키는 단계를 포함하고, 이로써 삽입물은 눈에서의 안압을 감소시키기에 효과적인 양으로 눈에 프로스타마이드를 제공한다. 이러한 방법의 일부 형태에 있어서, 포유동물은 상승된 안구내 압력, 고안압, 또는 녹내장을 가진 인간 환자이고, 삽입물은 환자의 발병된 눈(들)의 전방에 배치된다. 삽입물은 눈의 전방에의 배치 이후 적어도 2개월 동안 눈의 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적일 수 있다. 일부 경우에서 삽입물은 눈에의 삽입물의 배치 이후 6-12 개월 또는 12개월 초과의 기간 동안 눈에서의 안내구압력을 감소시킬 수 있다. 일 구현예에 있어서, 삽입물에 의해 제공되는 프로스타마이드는 바이마토프로스트이다. 바람직하게는, 삽입물은 눈의 전방에의 배치를 위해 크기화되고 제형화되고, 눈, 예컨대 예를 들면 인간 눈의 전방에의 배치 이후 각막 내피와 접촉하고/하거나 이를 손상시키지 않는다. 삽입물과 각막 내피 사이의 접촉을 근절하는 것은 눈에서의 각막 내피 세포 밀도 감소 및 각막 부종의 개시의 위험성을 감소시킬 수 있다.

[0079] 본 개시물은 또한 환자에서의 안구내 압력을 감소시키거나 저하시키기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 환자의 눈에 생분해성 안구내 삽입물을 배치시키고, 이에 의해 연장된 기간, 예컨대, 예를 들면, 적어도 1개월, 2개월, 또는 적어도 4개월 동안 눈에서의 안구내 압력을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 환자는 개방각 녹내장, 또는 보다 구체적으로 1차 개방각 녹내장, 및/또는 고안압을 가질 수 있다. 본 방법에서 사용되는 삽입물은 본원에 기재된 임의의 프로스타마이드-함유 삽입물일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본 방법은 환자의 눈에 제형 2를 포함하는 압출된 안구내 삽입물을 배치하는 단계를 포함한다. 삽입물은 예를 들면, 눈의 전방, 유리체, 또는 후방에 배치될 수 있다. 일부 경우에서, 삽입물은 특별하게는 눈의 전방각 (홍채각막각), 및 더욱더 구체적으로 눈의 열위의 홍채각막각에 배치될 수 있다.

[0080] 본 치료 방법에 의해 생성될 수 있는 의료적 유리한 효과의 예는 비제한적으로 안구내 압력의 감소를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 방법은 가능하게는 삽입물이 수용되지 않은 환자와 비교되는 바와 같이, 눈에서의 녹내장 또는 녹내장 손상의 진행을 지체시키거나 억제하고/하거나 환자의 시력 손실을 지체시키거나 지연시킬

수 있다.

[0081] 본 발명의 삽입물은 적합한 안구 삽입물 전달 장치를 사용하는 다양한 방법에 의해 눈에 삽입될 수 있다. 하나의 예는 미국특허 제6,899,717호 개시된 장치를 포함할 수 있다.

[0082] 일 구현예에서, 삽입물은 안구내 전달 장치를 사용하여 눈(들)에 배치되고, 상기 장치는 신장형 하우징 및 하우징으로부터 종방향으로 연장된 캐뉼라를 포함하고, 상기 캐뉼라는 근위 말단부 및 원위의 뾰족한 말단부를 가지고, 이를 통하여 연장된 루멘(lumen)을 가지고, 상기 루멘은 삽입물을 수용하고 루멘을 통해 환자의 눈으로 삽입물을 통과시키기에 충분한 내부 직경을 가진다. 상기 장치는 루멘을 통해 눈으로 삽입물을 배출하기 위한 사용자-작동 링키지와 작동가능하도록 연결된 푸쉬 로드 또는 플런저를 더 포함할 수 있다.

[0083] 본 발명의 또 하나의 구현예는 환자의 눈으로 생분해성 안구내 삽입물을 전달하기 위한 장치이고, 상기 장치는 본원에 기재된 것들 중 임의의 것에 따른 안구내 삽입물, 신장형 하우징 및 하우징으로부터 종방향으로 연장된 캐뉼라를 포함하고, 상기 캐뉼라는 근위 말단부, 원위의 뾰족한 말단부 및 이를 통하여 연장된 루멘을 가지고, 상기 루멘은 안구내 삽입물을 수용하고 루멘을 통해 환자의 눈으로 삽입물을 이송시키기에 충분한 내부 직경을 가진다. 캐뉼라는 25 게이지, 26 게이지, 27 게이지, 28 게이지, 29 게이지, 또는 30 게이지 바늘일 수 있고, 또는 다르게 기재되지 않으면 25 게이지, 26 게이지, 27 게이지, 28 게이지, 29 게이지, 또는 30 게이지 바늘의 것과 동등한 내부 및 외부 직경을 가지는 것일 수 있다. 또한, 바늘은 박형-내경(thin-wall) 또는 초박형-내경(ultra-thin-wall) 바늘일 수 있다.

[0084] 본 개시물은 또한 적어도 60 일 (2개월) 동안 눈으로의 치료적 유효량의 프로스타마이드를 방출할 수 있는 생분해성 안구내 프로스타마이드-함유 삽입물의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 프로스타마이드, 3개 이상의 생분해성 중합체, 및 임의로 폴리에틸렌 글리콜을 조합하여 성분의 조합물을 형성하는 단계, 상기 조합물을 블렌딩하여 블렌딩된 혼합물을 형성하는 단계, 블렌딩된 혼합물을 가열하는 단계, 및 이후 가열된 혼합물을 압출하여 필라멘트를 형성하는 단계, 이후 필라멘트를 절단하여 환자의 눈의 안구 영역에 배치하기 적합한 삽입물을 형성하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 삽입물은 환자의 눈의 전방 또는 유리체에의 배치를 위해 적합한 길이로 절단될 수 있다 (크기화됨). 각각의 성분은 건조 분말로서 또는 건조 고형물로서 조합될 수 있다. 따라서, 블렌딩 단계는 건조 분말 블렌딩을 포함한다. 3개 이상의 생분해성 중합체는 폴리(D,L-락타이드) (PLA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (PLGA) 중합체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 3개 이상의 생분해성 중합체는 그것의 반복 단위, 고유 점도, 및/또는 말단기에 의해 차이점이 구별되는 제1, 제2, 및 제3 생분해성 중합체로 이루어질 수 있다. 일부 경우에서, 3개 이상의 생분해성 중합체는 차이점이 구별되는 제1, 제2, 제3 및 제4 생분해성 중합체로 이루어질 수 있다. 제1, 제2, 제3 및 임의로 제4 생분해성 중합체는 산-말단 및 에스테르-말단 PLA 및 PLGA 중합체로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 상기 기재된 방법에 따른 삽입물을 제조하기 위해 사용되는 제1, 제2, 제3 및 임의로 제4 생분해성 중합체는 RESOMER® 생분해성 중합체 R203S, R202H, RG502, RG502H, RG752S, RG755S, 및 RG858S로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 여기서 RG502는 에스테르 말단기 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도, 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)이고, RG502H는 산 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도, 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)이고, RG755S는 0.50-0.70 dl/g의 고유 점도 및 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)이다. 일 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350)이다.

[0085] 따라서, 하나의 구현예는 프로스타마이드와 a) 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드), b) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및 c) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도, 및 약 75:25의 D,L-락타이드 대 글라이콜라이드 몰비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드), 및 폴리에틸렌 글리콜 3350를 혼합하는 단계, 상기 혼합물을 압출하여 필라멘트를 형성하는 단계, 그 다음 필라멘트를 눈의 전방 또는 유리체에 배치하기에 적합한 길이로 절단하여 이에 의해 안구내 삽입물을 형성하는 단계를 포함하고, 상기 프로스타마이드는 삽입물의 약 20 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 약 20 중량%를 구성하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 약 15 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)는 삽입물의 약 40 중량%를 구성하고, 폴리에틸렌 글리콜 3350은 삽입물의 약 5 중량%를 구성한다.

[0086] 추가의 구현예는 상기 기재된 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 안구내 생분해성 삽입물이다.

[0087] 다르게 구체화되지 않는 한, 본원에 기재된 PLA 및 PLGA 중합체에 대한 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 중의 중합체의 0.1% 용액에 대해 측정된다.

도면의 간단한 설명

[0088] 도 1은 37℃에서 0.01 M 포스페이트 완충 식염수 (pH 7.4)에의 삽입물의 배치 이후, 제형 1 또는 제형 2를 갖는 압출된 삽입물 (표 1 참조)로부터의 시간에 따른 바이마토프로스트의 시험관내 누적 방출을 (삽입물에 장입된 바이마토프로스트의 총량의 백분율로서) 나타내고 있다. 각각의 데이타 지점은 3 내지 4개의 반복 샘플의 평균을 나타낸다. 본 연구에서의 삽입물은 각각 약 50 ㎍로 칭량되었고, 약 1.05 ㎜의 길이 및 약 200 ㎛의 직경을 가졌다.

도 2a 및 b는 37℃에서 0.01 M 포스페이트 완충 식염수 (pH 7.4)에서의 시간에 따른 제형 1 또는 제형 2를 갖는 압출된 삽입물의 직경 및 길이에 있어서의 변화 (즉, 팽윤)를 나타낸다. 삽입물의 출발 중량은 약 50 ㎍이었고, 본 연구에서 삽입물의 초기 길이 및 직경은 각각 약 1.05 ㎜ 및 약 200 ㎛이었다.

도 3은 37℃에서 포스페이트 완충 식염수 (pH 7.4)에의 삽입물의 배치 이후, 제형 1 또는 제형 2를 갖는 압출된 삽입물의 시험관내에서의 시간에 따른 팽윤 및 분해를 나타낸다. 삽입물 이미지를 다양한 시점에서 150 X 배율로 기록하였고, 길이 및 직경을 측정하였다. 각각의 삽입물은 초기에 길이에 있어서 1.05 ㎜ 및 직경에 있어서 200 ㎛이었고, 각각의 삽입물의 출발 총 중량은 약 50 ㎍이었다.

도 4는 바이마토프로스트-함유 삽입물의 전방내 주사 이후, 개의 눈에서의 IOP의 감소를 나타낸다.

도 5는 바이마토프로스트-함유 삽입물의 전방내 주사 이후, 시간에 따른 개의 눈에서의 동공 직경의 변화를 나타낸다.

도 6은 전방에 압출된 바이마토프로스트-함유 삽입물이 수용된 이후, 눈에서의 평균 각막 내피 세포 밀도에 있어서의 변화를 나타낸다. 하나의 삽입물을 그룹 2, 3, 4, 및 5에서의 각각의 개의 우측 눈에 배치하였다. 각각의 삽입물은 제형 1을 포함하였고 괄호에 나타난 바와 같이 20, 30, 40, 또는 50 ㎍의 바이마토프로스트를 함유하였다. 주입된 삽입물의 총 중량은 바이마토프로스트의 중량의 대략 5배 (5X)이었고, 이는 각각의 삽입물이 약 20 중량% 바이마토프로스트를 포함하였기 때문이다 (표 1에서의 제형 1 참조). 따라서, 그룹 2, 3, 4, 및 5에서의 동물은 각각 약 100, 150, 200, 및 250 ㎍으로 칭량된 삽입물을 받았다. x-축은 투여로부터의 시간을 나타낸다.

도 7은 포유동물 눈의 단면을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] **상세한 설명**

[0090] 정의

[0091] 본 설명의 목적을 위해, 본 발명자들은 단어의 맥락이 상이한 의미를 나타내지 않는 한, 본 구간에서 정의된 바와 같은 하기 용어를 사용한다.

[0092] 용어들

[0093] 본원에서 사용된 바와 같이, "안구내 삽입물" 및 "안구내 약물 전달 시스템"은 구조화되고, 크기화되고, 그렇지 않으면 눈에 배치되도록 구성된, 치료 수준의 약물을 눈에 전달할 수 있는 장치 또는 구성요소에 관한 것이다. 본 개시물에 따른 안구내 삽입물 및 약물 전달 시스템은 일반적으로 눈의 생리적 조건과 생체적합성이고, 불리한 부작용 또는 면역학적 반응을 야기하지 않는다. 삽입물은 바람직하게는 완전하게 생분해성이다. 안구내 삽입물은 눈의 시력을 눈의 시력을 저하시키지 않고 눈에 배치될 수 있다. 비제한적인 예는 생분해성 중합체 매트릭스 및 활성제, 예컨대 중합체 매트릭스와 관련되는 바이마토프로스트를 포함하고, 이는 눈의 안구 영역, 예컨대 전방에 배치하기 위해 적합한 직경을 갖고 적합한 길이로 절단된 압출된 필라멘트 또는 막대를 포함한다.

[0094] "전방내 삽입물"은 구조화되고, 크기화되고, 그렇지 않으면 눈의 전방에 배치되도록 구성된 안구내 삽입물이다. 눈의 전방은 홍채와 각막의 최내면 (각막 내피) 사이에 있는 눈 내부의 유체-충전 공간과 관련된다. 전방내 삽입물은, 각막 내피를 접촉하지 않고 이에 의해 각막 외상, 염증, 또는 부종, 또는 홍채의 마찰을 야기하지 않고, 전방각, 홍채의 정면 및 각막의 후면 사이의 접합면에 맞추어질 것이다.

[0095] "유리체내" 삽입물은 눈의 유리체에의 배치를 위해 크기화된 안구내 삽입물이다.

[0096] 본원에서 사용되는 "생분해성 중합체 매트릭스와 연관되는"은 이와 혼합되는, 이것의 내에 분산되는, 이에 결합

되는, 이를 피복하는, 또는 이를 둘러싸는 것 중 임의의 하나 이상을 의미할 수 있다. 보통, 프로스타마이드는 중합체 매트릭스와 비-공유결합적으로 연관되고, 매트릭스 내에 및/또는 전반에 분산된다.

[0097] 본원에서 사용되는 "안구 영역" 또는 "안구 부위"는 일반적으로 눈의 전안부 및 후안부를 포함하는 안구의 임의의 영역과 관련되고, 이는 일반적으로, 비제한적으로, 안구에서 발견되는 임의의 기능적 (예를 들면, 시력) 또는 구조적 조직, 또는 안구의 내부 또는 외부를 부분적으로 또는 완전하게 막을 형성하는 조직 또는 세포층을 포함한다. 눈의 안구 영역의 구체적인 예는 전방, 후방, 유리체 공동, 유리체, 맥락막, 맥락막상의 공간, 결막, 결막하 공간, 테논낭하 공간, 공막외 공간, 각막내 공간, 각막외 공간(epicomeal space), 공막, 편평부(pars plana), 수술로-유도된 무혈관 영역, 황반, 및 망막을 포함한다.

[0098] 본원에서 사용되는 "안구 질환"은 눈 또는 눈의 일부 또는 영역에 영향을 주거나 이와 관련된 질병, 가벼운 질병 또는 의학적 질환이다. 안구 질환은 전측 또는 후측 안구 질환으로서 분류될 수 있다. 대체로, 눈은 안구 및 안구를 구성하는 조직 및 유체, 눈주위 근육 (예컨대 사행근 및 외안근) 및 안구 내의 또는 이에 인접한 시신경의 일부를 포함한다. 본 개시물의 범위 내의 안구 질환의 예는 상승된 안구내 압력, 고안압, 및 녹내장을 포함한다. 환자에게서의 녹내장은 개방각 녹내장 또는 폐쇄각 녹내장으로서 추가로 분류될 수 있다. 환자는 특별하게는 1차 개방각 녹내장으로 진단될 수 있다.

[0099] 전안부 질환(anterior ocular condition)은 전측 (즉, 눈의 정면) 안구 영역 또는 부위, 예컨대 눈주위 근육, 눈꺼풀 또는 수정체 피막 또는 섬모 근육의 후측 벽에 대해 전측에 위치하는 안구 조직 또는 유체에 영향을 주거나 이와 관련된 질병, 가벼운 질병 또는 질환이다. 따라서, 전안부 질환은 주로 결막, 각막, 전방, 홍채, 모양체, 후방, 수정체 또는 수정체 피막 및 전안부 영역 또는 부위에 혈관을 발달시키거나 신경을 분포시키는 혈관 및 신경에 영향을 주거나 이와 관련된다. 녹내장의 치료의 임상 목적이 눈의 전방에서의 수성 유체의 고혈압을 감소시키기 위한 것(즉, 안구내 압력을 감소시키기 위한 것)일 수 있기 때문에 녹내장은 또한 전안부 질환으로 고려될 수 있다.

[0100] 후안부 질환(posterior ocular condition)은 안구 뒤쪽 영역 또는 부위 예컨대 맥락막 또는 공막 (수정체 피막의 후측 벽을 지나는 면에 대한 후측 위치 내), 유리체, 유리체방, 망막, 시신경 (즉, 시신경 원판), 및 후안구 영역 또는 부위의 혈관을 발달시키거나 신경을 분포시키는 혈관 및 신경에 영향을 주거나 이와 관련된 질병, 가벼운 질병 또는 질환이다. 임상 목적이 망막 세포 또는 시신경 세포에 대한 손상 또는 이의 손실에 기인하여 시력의 손실을 예방하거나 시력의 손실의 발생을 감소(즉, 신경보호)시키기 위한 것이기 때문에, 녹내장은 또한 후안부 질환으로 고려될 수 있다.

[0101] 안구내 압력은 눈의 유체 압력과 관련되고, 방수 분비 및 유출의 속도에서의 차이에 의해 결정된다. 분비된 방수의 대략 90%는 전방에서의 섬유주를 통해 배출된다. 유출에 대한 저항성은 상승된 안구내 압력을 야기할 수 있다. 정상 안압 (즉, 정상안압) 녹내장을 가진 일부 집단 또는 환자 그룹은 약 11 내지 21 ㎜ Hg의 IOP를 가질 수 있다. 상승된 안구내 압력 또는 고안압을 가진 일부 환자 그룹 또는 환자는 안압계로 측정되는 바와 같은 20 또는 21 ㎜ Hg 초과의 IOP를 가질 수 있다. 본 개시물의 삽입물은 정상안압 및 고혈압 녹내장 환자 모두에게서 안구내 압력을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

[0102] 용어 "생분해성 중합체" 및 "생분해성 안구내 삽입물"은 생체내에서 분해되는 중합체 또는 안구내 삽입물와 관련되고, 여기서 시간에 따른 중합체 또는 삽입물의 부식은 치료제의 방출과 함께 또는 이에 후속하여 일어난다. 용어 "생분해성" 및 "생체붕괴성"은 동등하며 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 생분해성 중합체는 단독중합체, 공중합체, 또는 2개 초과의 상이한 중합체 단위를 포함하는 중합체일 수 있다. 본 개시물의 범위 내의 생분해성 중합체의 예는 폴리(D,L-락타이드) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) 공중합체이다.

[0103] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료함", 또는 "치료"는 안구 질환, 안구 부상 또는 손상의 감소 또는 해소 또는 예방과 관련되거나, 또는 다치거나 손상된 안구 조직의 치유를 촉진하는 것과 관련된다. 치료는 안구 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상 또는 안구 질환과 관련된 위험 인자를 감소시키기 위해 효과적일 수 있다.

[0104] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 안구 질환을 치료하기 위해 또는 유의미한 부정적 효과 또는 부작용을 야기함 없이 안구 부상 또는 손상을 감소시키거나 예방하기 위해 필요한 제제의 수준 또는 양과 관련된다.

[0105] "활성제", "약물," "치료제", "치료적 활성제", 및 "약제학적 활성제"는 그것이 투여된 환자에게서 치료적 효과를 발생시키고 환자에게서 안구 질환을 치료하는데 사용할 수 있는 화합물과 관련된다. 본 발명의 맥락에서 치료적 활성제 및 치료제의 하나의 예는 바이마토프로스트이다. 바람직한 구현예에서, 치료 효과는 안구내 압력

(IOP)-저하 효과이고, 이는 눈에 화합물을 적용하고, 적용 후 안구내 압력이 감소하였는지 여부를 평가함으로써 확인될 수 있다.

[0106] 추가로 구체화하지 않는 한, "환자"는 안구 질환에 대한 치료를 필요로 하는 인간 대상체 또는 비-인간 포유동물과 관련된다. 예를 들면, 환자는 인간 환자로서 추가로 분류될 수 있다. 용어 "포유동물"은 인간 환자 및 비-인간 포유동물 모두를 포함한다. 본원에 개시된 임의의 방법에 대한 대상체일 수 있는 비-인간 포유동물의 비-제한적인 예는 말, 개, 원숭이, 돼지, 토끼 등을 포함할 수 있다.

[0107] 용어 "생체적합성" 및 "적합성"은 생체 조직 또는 생체 시스템과의 적합성을 의미한다. 생체적합성 삽입물 및 중합체는 독성 효과를 거의 약간 발생시키거나 발생시키지 않고, 해롭지 않고, 또는 생체 조직과 생리적으로 반응성이고, 면역학적 반응을 야기하지 않는다.

[0108] "누적 방출 프로파일"은 시간에 걸쳐 생체내의 안구 영역으로의 또는 시간에 걸쳐 시험관내의 특정 방출 매체로의, 삽입물로부터 방출된 활성제 (예컨대 바이마토프로스트)의 누적 총 백분율을 의미한다.

[0109] 삽입물과 관련하여 "안구 영역 내의 (또는 내로의) 삽입, 이식, 또는 배치를 위해 적합한 (또는 구성된) 또는 크기화된"은 삽입물이 이식되거나 삽입된 환자의 현재 시력을 물리적으로 악화시키거나 과도한 조직 손상을 야기함 없이, 눈에 삽입되고, 이식되고, 또는 배치될 수 있는 크기 (치수)를 갖는 삽입물을 의미한다.

[0110] 설명

[0111] 본원에 개시된 안구내 삽입물은 상승된 안구내 압력과 관련된 안구 질환을 포함하는 환자의 눈의 안구 질환을 치료하는데 있어서, 보다 상세하게는, 녹내장에 대한 위험 인자 또는 이의 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소시키기 위해 효과적일 수 있다. 방법은 일반적으로 안구 질환이 발병된 환자의 눈(들)의 안구 영역에 생분해성 안구내 삽입물을 배치하는 단계를 포함한다. 일 구현예는 환자의 눈에 본 발명에 따른 프로스타마이드-함유 생분해성 안구내 삽입물을 배치시키고 이에 의해 눈의 안구내 압력을 감소시키는 단계를 포함하는, 상승된 안구내 압력, 고안압, 또는 녹내장을 앓고 있는 환자에서의 안구내 압력을 감소시키기 위한 방법이다. 본원에 기재된 안구내 프로스타마이드-함유 삽입물 중 하나 이상의 사용을 통한 눈에 대한 프로스타마이드 예컨대 바이마토프로스트의 조절되고 지속된 투여는 삽입물이 눈에 배치된 이후로 연장된 기간 동안, 예컨대 4, 5, 또는 6 개월 이상 동안 녹내장 또는 고안압을 앓고 있는 환자에의 안구내 압력을 감소시킴으로써 녹내장 치료를 개선할 수 있다. 환자의 눈으로의 본 개시물의 하나 또는 두개의 삽입물의 주입은 가능하게는 눈으로의 바이마토프로스트의 1일 1회 국소 투여로 치료된 눈에서의 주간 변동과 비교되는 바와 같이, 약 2개월 이상 동안 눈에서의 안구내 압력 (IOP)의 주간 변동을 감소시킬 수 있다.

[0112] 상기에서 기재된 바와 같이, 삽입물은 연장된 기간에 걸쳐, 예컨대 60 일 이상 프로스타마이드를 방출하도록 제형화된 생분해성 중합체 매트릭스 및 프로스타마이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 3350은 삽입물에 임의로 포함될 수 있다. 프로스타마이드는 화학식 I를 갖는 화합물을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 프로스타마이드는 바이마토프로스트이다.

[0113] 안구내 삽입물은 2-4 개월 이상 동안, 눈의 안구 영역, 바람직하게는 전방으로 직접적으로 치료적 유효량의 프로스타마이드를 제공하도록 의도된다. 따라서, 삽입물의 단일 투여로, 치료적 유효량의 프로스타마이드가 이를 필요로 하는 부위에서 이용가능하게 될 수 있고, 반복 주입, 또는 일일 투여의 양의 자가-투여 안약을 환자에게 가하는 것보다 연장된 기간 동안 유지될 수 있다.

[0114] 삽입물은 단일체일 수 있고, 즉 중합체 매트릭스에 걸쳐 균일하게 분산된 활성제 (예를 들면 바이마토프로스트)를 가진다. 대안적으로, 활성제는 중합체 매트릭스 내에 비-균일 패턴으로 분산될 수 있다. 예를 들면, 삽입물은 삽입물의 제2 부분보다 더 높은 농도의 프로스타마이드 화합물을 갖는 부분을 포함할 수 있다.

[0115] 본 발명의 범위 내의 안구내 삽입물 (즉, 약물 전달 시스템)의 하나의 예는 눈의 전방에서의 삽입을 위해 크기화된 압출된 생분해성 안구내 삽입물이고, 상기 삽입물은 20 중량% (w/w) 바이마토프로스트, 5 중량% PEG 3350, 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드) 중합체인 20 중량% R203S, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산-말단 폴리(D,L-락타이드) 중합체인 15 중량% R202H, 및 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)인 40 중량% RG752S를 포함하거나 이로 이루어지고, 여기서 각 중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 중의 0.1% w/v 용액에 대해 측정된다. 삽입물은 2개월 이상의 기간 동안 눈으로 치료적 유효량의 바이마토프로스트의 방출을 지속할 수 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 안구내 삽입물은 눈의 전방에 배치 (즉, 전방내 투여)하기 위해 크기화되고 제형화된다. 눈의 전방에 배치하기 위해 크기화되고, 본 개시물에 따라 연장된 기간 동안 포유동물 눈에 대해 치료적 유효량의 바이마토프로스트를 전달할 수 있는 삽입물은, 일반적으로 총 중량에 있어서 20 ㎍ 내지 200 ㎍이고, 길이에 있어서 0.5 내지 약 3.0 ㎜이고, 직경에 있어서 0.1 내지 0.5 ㎜ (또는 비-원주형 삽입물에 대해 적절할 수 있는 바와 같은 기타 최소의 치수)이다. 일부 구현예에서, 전방에 배치하기 위해 크기화된 삽입물 (전방내 삽입물)은 약 30 내지 약 150 ㎍로 칭량될 수 있고 (이에 따라 총 중량을 가지고), 약 6 ㎍ 내지 약 30 ㎍의 바이마토프로스트 또는 다른 프로스타마이드를 함유할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 전방내 삽입물은 30 내지 150 ㎍의 총 중량을 가지고, 직경에 있어서 150 ㎛ 내지 300 ㎛이고, 길이에 있어서 0.5 ㎜ 내지 2.5 ㎜이다. 보다 더 바람직한 구현예에서, 본 개시물에 따른 생분해성 전방내 삽입물은 30 내지 100 ㎍의 총 중량을 가지고, 직경에 있어서 150 ㎛ 내지 300 ㎛이고, 길이에 있어서 0.5 ㎜ 내지 2.5 ㎜이다. 일부 구현예에서, 삽입물은 직경 또는 폭에 있어서 약 150 내지 약 300 ㎛이고, 길이에 있어서 약 1.0 ㎜ 내지 약 2.5 ㎜이고, 총 중량에 있어서 약 30 ㎍ 내지 약 100 ㎍이다. 일부 구현예에서, 삽입물은 직경 또는 폭에 있어서 150 내지 약 300 ㎛이고, 길이에 있어서 약 1.0 ㎜ 내지 약 2.5 ㎜이고, 총 중량에 있어서 30 ㎍ 내지 75 ㎍, 또는 30 내지 90 ㎍ 이다. 삽입물은 압출된 삽입물일 수 있다 (즉, 삽입물은 압출 공정에 의해 제조될 수 있다). 일부 구현예에서, 삽입물은 압출 공정에 의해 형성되고, 직경 또는 폭에 있어서 150 내지 300 ㎛이고, 길이에 있어서 0.50 내지 2.5 ㎜이고, 총 중량에 있어서 30 내지 100 ㎍이다.

[0117] 따라서, 본 개시물에 따른 전방내 삽입물은 20-120 ㎍, 30-100 ㎍, 30-90 ㎍, 30-75 ㎍, 또는 30-50 ㎍의 총 중량을 가질 수 있다. 비제한적인 예는 약 6 ㎍, 10 ㎍, 15 ㎍, 또는 20 ㎍ (±5%) 바이마토프로스트를 함유하고, 각각 약 30 ㎍, 50 ㎍, 75 ㎍, 또는 100 ㎍ (±5%)의 총 중량을 갖는 압출된 삽입물을 포함한다. 특정 형태에서, 압출된 삽입물은 (눈 또는 다른 액체 또는 유체 환경에 배치되기 이전에) 약 200 ㎛ 또는 250 ㎛ (±5%)의 직경 및 약 2.3 ㎜, 1.5 ㎜, 또는 1.0 ㎜ (±5%)의 길이를 가질 수 있다. 바람직하게는, 삽입물은 27, 28, 또는 30 게이지 초박형-내경 바늘(ultra-thin-wall needle)을 통해 눈에 수용되거나 이에 주입될 수 있다. 이러한 소직경 바늘은 눈의 전방으로의 삽입물의 전달을 위해 바람직할 것이다. 본원에 기재된 특정 크기의 삽입물은 각막 외상 (예를 들면 부종)을 야기하지 않고 그리고 홍채를 마찰하지 않고 눈의 전방각 내로 맞춤화되는 추가의 이점을 가질 수 있다. 일 구현예에서, 전방내 삽입물은 직경에 있어서 약 200 ㎛ 내지 약 300 ㎛이고, 길이에 있어서 약 1.0 내지 약 2.3 ㎜이다. 본 개시물에 따라 그리고 임의의 상기 구현예에 따라 눈의 전방에 배치하기 위해 크기화된 삽입물은 20% (w/w) 바이마토프로스트, 20% (w/w) R203S, 15% (w/w) R202H, 40% (w/w) RG752S, 및 5% (w/w) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 3350을 포함할 수 있다. 삽입물은 본 발명에 따라 전방에 배치를 위해 크기화되고 제형화되어 눈의 전방에의 배치 이후 각막 내피와의 접촉을 피할 수 있다 (즉, 삽입물은 각막 내피와 접촉되지 않는다). 각막 내피와의 접촉은 각막 내피 세포의 손실 (밀도 감소) 및 각막 부종의 개시를 야기할 수 있다. 그와 같은 부작용에 대한 위험성은 일반적으로 삽입물의 크기가 커짐에 따라 증가한다. 크기가 큰 삽입물은, 예를 들면, 슈발베 선(Schwalbe's line)에 대해 내피 전측이 닿음으로써 각막 내피와의 더 큰 접촉 가능성이 존재한다.

[0118] 하나의 구현예는 눈의 전방에의 배치를 위해 크기화된 본 개시물에 따른 압출된 생분해성 안구내 삽입물이고, 이에서의 삽입물은 직경에 있어서 150 내지 300 ㎛이고, 길이에 있어서 0.50 내지 3 ㎜이고, 총 중량에 있어서 25 내지 100 ㎍이다. 또 하나의 구현예는 눈의 전방에의 배치를 위해 크기화된 본 개시물에 따른 압출된 생분해성 안구내 삽입물이고, 이에서의 삽입물은 직경에 있어서 150 내지 250 ㎛ (±5%)이고, 길이에 있어서 0.75 내지 2 ㎜이고, 총 중량에 있어서 50 내지 75 ㎍이다. 본 구현예에 따른 삽입물은 보통 i) 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드), ii) 산-말단 폴리(D,L-락타이드), 및 iii) 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 비 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함하거나 이로 구성되는 생분해성 중합체 매트릭스와 연관되는 활성제로서 20 중량% 바이마토프로스트를 포함할 것이고, 여기서 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 중의 상기 중합체의 0.1% 용액에 대해 측정된다. 보다 구체적인 구현예에서, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 가지고, 산-말단 폴리(D,L-락타이드)는 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 가진다.

[0119] 눈의 유리체는 250-5000 ㎍ 범위의 총 중량을 갖고, 0.5 ㎜ 내지 3 ㎜ 범위의 직경을 갖고, 5 내지 10 ㎜ 범위의 길이를 갖는 상대적으로 더 큰 삽입물을 수용할 수 있다. 원하는 경우, 전방 내에 배치를 위해 크기화된 삽입물은 또한 눈의 유리체 내의 배치를 위해 사용될 수 있다.

[0120] 삽입물의 크기 및 기하학은 또한 방출 속도, 치료 기간, 및 삽입 부위에서의 약물 농도를 조절하기 위해 사용될 수 있다. 더 큰 삽입물은 비율적으로 더 큰 용량을 전달할 것이나, 표면 대 질량 비에 따라, 더 느린 방출 속도

를 가질 수 있다. 삽입물의 특정 크기 및 형태는 삽입 부위에 적합하도록 선택되고, 또한 눈으로의 삽입물의 주입을 위해 사용되는 바늘의 크기와 일치될 것이다.

[0121] 본 발명의 삽입물은 막대, 시트, 필름, 웨이퍼, 또는 압축 정제를 비롯하여 다양한 형상으로 제조될 것이고, 그러나, 바람직하게는 압출된 막대의 형태이다.

[0122] 압출된 막대는 형상이 원통형 또는 비-원통형일 것이다. 삽입물은 단일체일 수 있고, 즉 중합체 매트릭스에 걸쳐 균일하게 분산된 활성제 또는 제제를 가질 수 있다.

[0123] 본 개시물에 따른 삽입물은 바람직하게는 삽입물의 수명에 걸쳐 삽입물로부터의 실질적으로 일정한 속도의 프로스타마이드 방출을 제공할 수 있다. 예를 들면, 프로스타마이드가 약물 장입량의 80-100%가 방출될 때까지 1일당 0.01 ㎍ 내지 2 ㎍의 양으로 방출되는 것이 바람직할 것이다. 그러나, 방출 속도는 생분해성 중합체 매트릭스의 제형에 따라 증가되거나 감소되도록 변화될 수 있다. 또한, 프로스타마이드 성분의 방출 프로파일은 하나 이상의 선형 부분(linear portion)을 포함할 수 있다.

[0124] 환자의 눈에서의 안구내 압력을 감소시키기 위한 치료적 유효량의 바이마토프로스트는 약 50 내지 500 ng/1일의 눈에서의 바이마토프로스트 방출 속도에 해당할 수 있다. 예를 들면, 약 25 ㎍의 총 중량을 갖고, 약 20 중량% 바이마토프로스트 (즉, 약 5 ㎍의 바이마토프로스트)를 포함하는 제형 2에 따른 삽입물 (표 1)은 눈에의 배치 이후 1일당 대략 50 ng의 바이마토프로스트를 방출할 수 있다. 약 250 ㎍의 총 중량을 갖고, 약 50 ㎍의 바이마토프로스트를 포함하는 제형 2 삽입물은 눈에의 배치 이후 1일당 대략 500 ng의 바이마토프로스트를 방출할 수 있다.

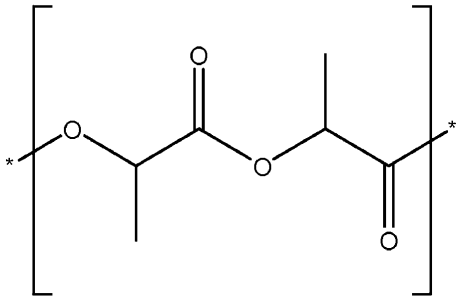
[0125] 생분해성 중합체 매트릭스로부터의 프로스타마이드의 방출은 중합체 외부로의 확산, 중합체의 분해 및/또는 중합체의 부식 또는 분해를 포함하는 다수의 과정의 기능일 수 있다. 삽입물로부터의 활성제의 방출 동력학에 영향을 주는 일부의 인자는 삽입물의 크기 및 형태, 활성제 입자의 크기, 활성제의 가용성, 중합체(들)에 대한 활성제의 비, 제조 방법, 노출 표면적, 및 중합체(들)의 부식 속도를 포함할 수 있다. 예를 들면, 중합체는 (다른 기전 중에서) 가수분해에 의해 분해될 수 있고, 따라서, 삽입물에 의한 수분 흡수를 향상시키는 삽입물의 조성에서의 임의의 변화는 마찬가지로 가수분해의 속도를 증가시킬 것이고, 이에 의해 중합체 분해 및 부식의 속도를 증가시키고, 그에 따라 활성제의 방출 속도가 증가할 것이다. 중합체의 생분해성을 조절하는 것이 동등하게 중요하고, 그러므로 삽입물의 연장된 방출 프로파일은 삽입물에 이용되는 중합체 조성물의 상대적 평균 분자량이다. 상이한 분자량의 동일하거나 상이한 중합체가 방출 프로파일을 조정하기 위해 삽입물에 포함될 수 있다.

[0126] 본원에 기재된 삽입물의 방출 동력학은 부분적으로 삽입물의 표면적에 좌우될 것이다. 더 큰 표면적은 더 많은 중합체 및 활성제를 안구 유체에 노출할 것이고, 중합체 매트릭스의 더 빠른 침식 및 유체에서의 활성제 입자의 용해를 야기할 것이다. 따라서, 삽입물의 크기 및 형상은 또한 방출 속도, 치료 기간, 및 삽입 부위에서의 활성제 농도를 조절하기 위해 사용될 것이다. 본원에서 논의된 바와 같이, 안구내 삽입물의 매트릭스는 눈으로의 삽입 이후 2개월 동안 바이마토프로스트 또는 다른 프로스타마이드의 양의 방출을 지속하기에 효과적인 속도로 분해될 것이다.

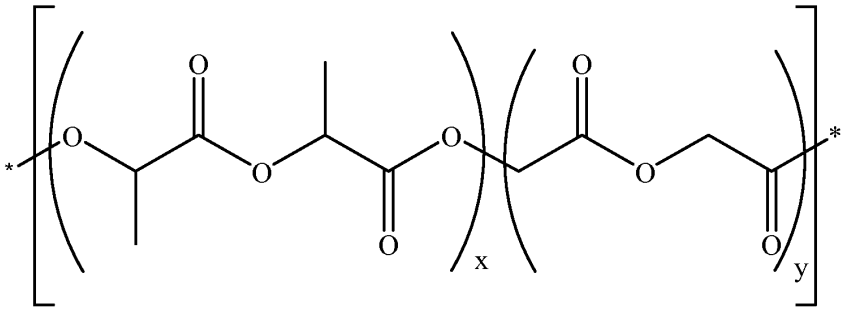
[0127] 삽입물로부터의 활성제, 예컨대 바이마토프로스트의 방출 속도는 다양한 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 것이다. 용해 또는 방출 시험에 대한 USP 승인 방법이 방출 속도를 측정하기 위해 사용될 수 있다 (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). 예를 들면, 무한 싱크 방법(infinite sink method)을 사용하여, 약물 전달 시스템 (예를 들면, 삽입물)의 칭량된 샘플은 수중 (또는 기타 다른 적절한 방출 매체 예컨대 포스페이트 완충 식염수)에서 0.9% NaCl를 함유한 측정된 용적의 용액에 부가되고, 여기서 용액 용적은 방출 이후 약물 농도가 포화의 20% 미만, 바람직하게는 5% 미만이 되게 하는 것일 것이다. 혼합물은 37℃에서 유지되고 약물 방출이 보장되도록 서서히 교반된다. 시간의 함수로서의 매체로 방출되는 약물의 양은 본 기술분야에 공지된 다양한 방법, 예컨대 분광광도법, HPLC, 질량 분광학 등에 의해 정량화될 수 있다.

[0128] 본원에 기재된 안구내 삽입물은 폴리(D,L-락타이드) (PFA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (PFGA) 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 3개 이상의 상이한 생분해성 중합체의 혼합물을 포함한다. 3개의 중합체 간의 차이는 말단기, 고유 점도, 또는 반복 단위, 또는 이들의 임의의 조합과 관련될 수 있다.

[0129] 폴리 (D,L-락타이드), 또는 PLA는 CAS 번호 26680-10-4에 의해 확인될 것이고, 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0130] 

[0131] 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드), 또는 PLGA는 CAS 번호 26780-50-7에 의해 확인될 수 있고, 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0132] 

[0133] 따라서, 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)는 D,L-락타이드 반복 단위 (x)의 하나 이상의 블록 및 글라이콜라이드 반복 단위 (y)의 하나 이상의 블록을 포함하고, 여기서 각 블록의 크기 및 수는 변화될 수 있다. 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드) (PLGA) 공중합체에서의 각각의 반복 단위의 몰 퍼센트는 독립적으로 0-100%, 50-50%, 약 15-85%, 약 25-75%, 또는 약 35-65%일 수 있다. 일부 구현예에서, D,L-락타이드는 몰 기준으로 PLGA 중합체의 약 50% 내지 약 85%일 수 있다. 중합체의 밸런스는 본질적으로 글라이콜라이드 반복 단위일 수 있다. 예를 들면, 클라이콜라이드는 몰 기준으로 PLGA 중합체의 약 15% 내지 약 50%일 수 있다.

[0134] 보다 상세하게는, 본 개시물에 따른 안구내 삽입물에 포함되는 3개 이상의 상이한 생분해성 중합체는 독립적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0135] a) 산 말단기 및 25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정된 바와 같은 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 폴리(D,L-락타이드) (예컨대 예를 들면 R202H);

[0136] b) 에스테르 말단기 및 25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정된 바와 같은 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 폴리(D,L-락타이드) (예컨대 예를 들면 R203S);

[0137] c) 산 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정됨) 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (예컨대 예를 들면 RG502H);

[0138] d) 에스테르 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정됨), 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (예컨대 예를 들면 RG502);

[0139] e) 에스테르 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정됨), 및 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (예컨대 예를 들면 RG752S);

[0140] f) 에스테르 말단기, 0.50-0.70 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정됨), 및 약 75:25의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (예컨대 예를 들면 RG755S); 및

[0141] g) 에스테르 말단기, 1.3-1.7 dl/g의 고유 점도 (25℃에서 클로로포름 중의 0.1% 용액에 대해 측정됨), 및 약 85:15의 D,L-락타이드:글라이콜라이드 몰비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (예컨대 예를 들면

RG858S).

[0142] 다르게 구체화하지 않으면, 본 개시물에 언급되는 PLA 및 PLGA 중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름($CHCl_3$) 중의 중합체의 0.1% (w/v) 용액에 대해 결정된다. 생분해성 PLA 및 PLGA 중합체, 예컨대 RESOMER® 생분해성 중합체 R203S, R202H, RG752S, RG755S, 및 RG858S는 공급원 예컨대 Evonik Industries, AG, Germany (Evonik Rohm Pharma GmbH), 및 Sigma-Aldrich로부터 상업적으로 이용가능하다.

[0143] 바이마토프로스트는 예를 들면, 미국특허 제6,403,649호 및 제5,688,819호에 기재되어 있다.

[0144] 바이마토프로스트 및 3개 이상의 상이한 생분해성 중합체 이외, 본 개시물에 따른 일부 삽입물은 추가로 300 Da 내지 20,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 예를 들면, 삽입물은 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350), 또는 대안적으로 폴리에틸렌 글리콜 20,000 (PEG 20K)을 포함할 수 있다.

[0145] 삽입물의 프로스타마이드 성분은 미립자 또는 분말 형태일 수 있고, 이는 생분해성 중합체 매트릭스에 포집되어 있고, 이의 내부에 내포되어 있거나, 또는 이의 전반에 걸쳐 균일하거나 또는 불균일하게 분산되어 있을 수 있다. 본원에 개시된 삽입물에서, 프로스타마이드는 보통 중량 대 중량 (w/w) 기준으로 삽입물의 약 20%를 포함할 것이다. 환원하면, 프로스타마이드는 삽입물의 20 중량%를 구성할 것이다. 보다 일반적으로, 프로스타마이드는 삽입물의 18 중량% 및 22 중량%를 포함할 수 있다 (즉, 이의 양으로 존재하거나 이로 구성된다).

[0146] 바이마토프로스트 또는 다른 프로스타마이드 이외, 본원에 개시된 안구내 삽입물 및 다른 약물 전달 시스템 (예를 들면, 마이크로구형체)는 임의로 하나 이상의 완충제, 보존제, 항산화제, 또는 다른 부형제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 적합한 수용성 완충제는 비제한적으로 알칼리 및 알칼리토 카보네이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 석시네이트 등, 예컨대 나트륨 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 바이카보네이트, 카보네이트 등을 포함한다. 이들 제제들은 유리하게는 2 내지 9, 더 바람직하게는 4 내지 8의 시스템의 pH를 유지하기에 충분한 양으로 존재한다. 적합한 수용성 보존제는 나트륨 바이설파이트, 나트륨 바이설페이트, 나트륨 티오설페이트, 아스코르베이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로산, 페닐수은함유 아세테이트, 페닐수은함유 보레이트, 페닐수은함유 니트레이트, 파라벤, 메틸파라벤, 폴리비닐 알코올, 벤질 알코올, 페닐에탄올 등 및 이들의 혼합물을 포함한다. 이들 완충제, 보존제, 항산화제, 및 다른 부형제는 삽입물의 0.001 내지 10중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0147] 항산화제의 예는 아스코르베이트, 아스코르브산, 알파-토코페롤, 만니톨, 환원된 글루타티온, 다양한 카로테노이드, 시스테인, 요산, 타우린, 티로신, 수퍼록사이드 디스무타제, 루테인, 제아잔틴, 크립토크산틴, 아스타크산틴, 라이코펜, N-아세틸-시스테인, 카모신, 감마-글루타밀시스테인, 퀘르시틴, 락토페린, 디하이드로리포산, 시트레이트, 은행나무 추출물, 차 카테킨, 빌베리 추출물, 비타민 E 또는 비타민 E의 에스테르, 및 레티닐 팔미테이트를 포함한다.

[0148] 본 발명에 따른 삽입물은 단일 유형의 프로스타마이드 화합물 (예를 들면, 바이마토프로스트)을 단독 활성제로서 포함할 수 있고, 또는 2개 이상의 프로스타마이드의 조합을 포함할 수 있다.

[0149] 본 발명의 생분해성 삽입물은 감마선에 의해 또는 전자빔 방사선에 의해 살균되어, 삽입물을 눈의 안구 영역으로 배출할 수 있는 바늘-구비 전달 장치를 포함하는, 다양한 방법 및 장치에 의해 눈의 전방 또는 유리체로 삽입되거나 배치될 수 있다. 멸균을 위한 방사선의 효과적인 용량은 약 20-30 kGy일 수 있다. 눈으로 삽입물을 주입하는데 사용될 수 있는 장치의 하나의 예는 미국특허공보 제6,899,717호에 개시되어 있다. 안구용 어플리케이터 및 주입 장치는 일반적으로 적절한 크기의 바늘을 포함할 것이다. 더 소형의 바늘은 눈에서의 외상을 최소화하기에 바람직하다 (예를 들면, 25, 27, 28, 또는 30 게이지 바늘). 일부 구현예에서, 휴대용 어플리케이터는 25-30 게이지 스테인레스강 바늘, 레버, 액추에이터, 및 장치로부터 눈으로의 삽입물을 이송을 촉진하는 플런저 또는 푸쉬 로드를 포함한다. 일부 구현예는 눈의 안구 영역, 예컨대 예를 들면 눈의 전방 또는 유리체로의 2개의 삽입물을 배치하는 단계를 포함한다.

[0150] 녹내장을 앓고 있는 사람을 비롯한 환자에게 의도된 치료 효과 (예를 들면, 안구내 압력의 장기간 감소)를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 삽입물은 눈의 전방에 배치될 수 있다. 전방은 홍채와 각막 최내 표면 (내피) 사이의 눈 내부의 공간과 관련된다. 그러나, 일부 환자, 예컨대 협소한 전방각을 갖는 사람에 있어서, 삽입물을 눈의 유리체에 배치하는 것이 바람직할 것이다. 삽입물에 대한 다른 가능한 위치는 결막하 공간, 테논낭하 공간, 및 홍채의 후면과 유리체의 전면 사이에 있는 눈 내부의 공간인 후방을 포함한다. 후방은 수정체와 섬모체돌기 (ciliary processes) 사이의 공간을 포함하고, 이는 각막, 홍채, 및 수정체에 영양공급하고, 안구내 압력을 유지시키는 방수를 생성한다. 도 7을 참조하면, 눈(100)의 이들 및 다른 안구 영역의 단면을 나타낸다. 눈(100)의

특정 영역은 각막 (102) 및 홍채 (104)를 포함하고, 이는 전방 (106)을 둘러싼다. 홍채 (104) 뒤에 후방 (108) 및 수정체 (110)가 있다. 전방 내부에 전방각 (112) 및 섬유주 (114)가 있다. 또한, 각막 상피 (118), 공막 (116), 유리체 (119), 섬모 털모양소대 (120), 및 섬모체돌기 (121)가 나타나 있다. 눈의 후안부는 (수정체 뒤의) 안구의 후방 3분의 2에 해당하고, 유리체, 망막, 및 시신경을 포함한다.

[0151] 삽입 방법은 바늘, 또는 삽입 장치가 안구 영역 내의 표적 부위에 접근하는 단계와 관련될 수 있다. 표적 부위, 예를 들어, 전방 또는 유리체 공동 내로, 휴대용 장치 상의 레버가 눌려져 액츄에이터가 플런저 또는 푸쉬 로드 또는 다른 적합한 수단을 전방으로 구동하도록 야기될 수 있다. 플런저가 전방으로 이동됨에 따라, 이는 삽입물을 밀어내거나 표적 부위로 삽입할 수 있다. 삽입물의 위치는 삽입물을 둘러싼 약물의 농도 구배에 영향을 줄 수 있고, 이에 따라 방출 속도가 영향을 받는다 (예를 들면, 유리체에 배치된 삽입물, 점성 젤은 방수 (즉, 비-점성의 물)에의 배치와 비교하여 더 느린 방출 속도를 야기할 수 있다). 본 개시물에 따른 환자를 치료하기 위한 방법의 일부 형태에 있어서, 삽입물을 전측 유리체에 배치하는 것이 바람직할 것이다. 유리체 배치를 위해, 전측 유리체는 환자의 일생 전반에 걸쳐 점성을 유지하기 때문에 이것이 이상적일 수 있다. 결과적으로, 이러한 점성 환경은 삽입물을 포획하고 표적 조직 (즉, 모양체)에 인접하게 삽입물을 유지하여 프로스타마이드 약리학적 활성을 최대화한다. 그에 반해서, 후측 유리체는 나이에 따라 액화될 수 있고, 삽입물의 약리학적 성능을 최적화하는 모양체에 대한 이상적인 삽입물 근접성을 필연적으로 제공하지 않을 수 있다.

[0152] 다양한 기술이 생분해성 안구내 삽입물을 제조하기 위해 이용될 수 있다. 유용한 기술은 압출 방법 (예를 들면, 핫 멜트 압출), 압축 방법, 펠렛 프레싱, 용매 캐스팅, 인쇄 기술, 고온 엠보싱, 소프트 리소그래피 성형 방법, 사출 성형 방법, 열 프레스 방법 등을 포함한다. 앞서 논의된 바와 같이, 본 개시물에 따른 생분해성 안구내 삽입물은 막대, 웨이퍼, 시트, 필름, 또는 압축 정제로서 구성될 수 있다. 캐스트 필름 또는 시트는 극미립자로 연마될 수 있고, 이는 일부 적용에 있어서 유용할 수 있다. 에멀젼 방법에 의해 형성되고 본원에 기재된 임의의 제형을 갖는 생분해성 마이크로구형체는 본 개시물에 따른 방법에서의 용도를 찾을 수 있다.

[0153] 바람직하게는, 본 개시물의 안구내 삽입물은 압출 공정에 의해 형성된 고체 막대-형상 삽입물 (압출된 막대)이고, 눈의 전방에 배치하기 위해 크기화된다. 압출 공정에 의해 바이마토프로스트-함유 안구내 삽입물을 제조하기 위한 방법은 본 기술분야의 숙련가에게 익숙한 것이다. 예를 들면, US 2008/0145403 및 US 2005/0244464를 참조한다. 압출된 삽입물 (예를 들면, 압출된 막대)은 단일 또는 이중 압출법에 의한 것일 수 있다. 삽입물을 제조하기 위해 이용되는 기술의 선택 및 기술 파라미터의 조작은 약물의 방출 속도에 영향을 줄 수 있다. 실온 압축 방법은 약물의 별개의 극미립자 및 산재된 중합체를 가진 삽입물을 생성할 수 있다. 압출 방법은 제조 온도가 증가되기 때문에, 연속적인 중합체 매트릭스 내에 약물이 점진적으로 보다 균일하게 분산된 삽입물을 생성할 수 있다. 압출 방법의 사용은 삽입물의 대량 생산을 가능하게 할 수 있고, 중합체 매트릭스 내에 균일하게 분산된 약물을 가진 삽입물을 생성할 수 있게 한다.

[0154] 압출 방법 과정에서 사용되는 온도는 중합체를 연화하기에 충분히 높아야 하나, 프로스타마이드 활성의 실질적인 손실을 피하기 위해 충분히 낮아야 한다. 이와 관련하여, 압출 방법은 50℃ 내지 130℃의 온도를 사용할 수 있고, 한편 더 바람직하게는 압출 온도는 특히 바이마토프로스트를 포함하는 삽입물의 제조를 위해 50℃ 내지 80℃, 또는 더욱더 바람직하게는 55℃ 내지 70℃이다. 예를 들면, 바이마토프로스트-함유 삽입물 또는 다른 프로스타마이드-함유 삽입물을 제조하기 위해 사용되는 압출 온도는 60℃ 내지 75℃, 또는 60℃ 내지 70℃일 수 있다. 이와 같은 저온은 바이마토프로스트를 비롯한 다양한 프로스타마이드에 대해 최종 압출된 삽입물을 통해 그것의 효력을 가장 잘 보존하는데 있어 바람직할 것이다.

[0155] 상이한 압출 방법은 비제한적으로 중합체 매트릭스 내에의 활성제의 분산 균일성을 비롯한 상이한 특성을 가진 삽입물을 산출할 수 있다. 예를 들면, 피스톤 압출기, 1축 압출기, 및 2축 압출기를 사용하여 활성제가 점진적으로 보다 균일하게 분산된 삽입물을 제조할 수 있다. 하나의 압출 방법을 사용하는 경우, 압출 파라미터 예컨대 온도, 공급 속도, 순환 시간, 인출 속도(pull rate) (임의의 경우), 압출 속도, 다이 형태, 및 다이 표면 마감은 제조된 삽입물의 방출 프로파일에 영향을 줄 것이다.

[0156] 피스톤 또는 2축 압출 방법에 의해 삽입물을 제조하는 하나의 변형예에 있어서, 요구되는 경우 임의의 폴리에틸렌 글리콜을 비롯한 약물 및 중합체는 우선 실온에서 혼합되고, 이후 0 내지 1 시간, 1 내지 10 분, 1 분 내지 30 분, 1-5 분, 5 분 내지 15 분, 또는 10 분의 기간 동안 적절한 온도로 가열되어 혼합물을 연화시키거나 혼합물을 반용융 상태로 변형시킨다. 삽입물은 이후 50℃ 내지 80℃의 온도에서 압출된다. 일부 변형예에서, 압출 온도는 60-75℃, 또는 60-65℃ 범위일 수 있다. 일부 스크류 압출 방법에 있어서, 활성제 및 중합체의 분말 블렌드는 50℃ 내지 130℃의 온도에서 1축 또는 2축 압출기 프리셋에 부가되고, 압출기에서의 최소 체류 시간으로

필라멘트 또는 막대로서 직접 압출된다. 압출된 필라멘트는 이후 눈의 전방 또는 유리체의 배치에 적합한 길이로 절단된다. 삽입물의 총 중량은 물론 삽입물의 길이 대 직경에 비례할 것이고, 삽입물은 원하는 목표 중량 및 그에 따른 바이마토프로스트의 투여량에 대해 절단될 수 있다. 예를 들면, 본 개시물에 따른 전방내 삽입물은 20 내지 150 ㎍ (±5%)의 목표 중량으로 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 삽입물은 50 ㎍ (±5%), 75 ㎍ (±5%), 또는 100 ㎍ (±5%)의 목표 중량으로 절단되고, 여기서 삽입물의 20 중량%는 바이마토프로스트이다.

[0157] 압축 방법은 50-150 psi, 더 바람직하게는 70-80 psi, 더욱더 바람직하게는 약 76 psi의 압력, 및 0℃ 내지 115℃, 더 바람직하게는 약 25℃의 온도를 사용할 수 있다.

[0158] 일 구현예에서, 삽입물의 제조 방법은 용매 중에 적절한 중합체 및 치료적인 프로스타마이드를 용해시키는 단계와 관련된다. 용매 선택은 선택되는 중합체 및 치료제에 좌우될 것이다. 치료제 예컨대 바이마토프로스트를 포함하는 본원에 기재된 삽입물에 대해, 디클로로메탄 (DCM)이 적절한 용매이다. 다른 용매는 메틸렌 클로라이드 및 에틸 아세테이트를 포함할 수 있다. 중합체 및 치료제(들)이 용해되는 경우, 수득된 혼합물은 적절한 형상의 다이로 캐스팅된다. 캐스팅시, 중합체 및 치료제(들)을 용해시키기 위해 사용된 용매는 20℃ 내지 30℃, 바람직하게는 약 25℃의 온도에서 증발된다. 중합체는 실온에서 또는 진공 하에서 건조될 수 있다. 예를 들면, 치료제를 포함하는 캐스트 중합체는 진공 중의 증발에 의해 건조될 수 있다. 캐스트 중합체의 건조시, 이는 이와 같이 하는 본 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 삽입물로 가공될 수 있다. 예시적 구현예에 있어서, 건조되고 캐스팅된 중합체는 절단되고/되거나 작은 조각 또는 입자로 연마되고, 50℃ 내지 80℃의 온도에서 둥글거나 각진 막대 형상 구조체로 압출된다.

[0159] 현존하는 삽입물과 비교하여, 본 발명의 삽입물은 바람직하게는 눈에의 배치 이후 5개월 미만, 10개월 미만, 또는 12개월 미만으로 실질적으로 완전하게 분해된다. 삽입물의 최초 중량의 5% 이하가 눈에 잔류하는 경우 또는 분해된 중합체의 분자량이 1000 달톤 미만에 포함되는 경우 삽입물은 실질적으로 완전하게 분해된 것이다. 분해 속도 및 그에 따른 삽입물의 시험관내의 예상된 수명은, 예를 들면 37℃에서 일정한 진탕 하에 0.01M PBS (pH 7.4)에서 삽입물에 대해 측정될 수 있다.

[0160] 현존하는 삽입물과 비교하여, 본 발명의 삽입물은 눈에 배치되는 경우, 이의 본래 직경의 4배 이하의 직경으로 팽창되고/되거나 이의 본래 길이의 2배 이하의 길이로 팽창된다.

[0161] 눈의 전방 또는 유리체에 배치되는 본 개시물의 안구내 삽입물은 눈에의 배치 이후 각막 부종을 야기하지 않고 2-6 개월 또는 2-9 개월, 또는 심지어 2-12 개월 이상 동안 눈에서의 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적일 수 있다. 하나의 구현예는 본 개시물에 따른 생분해성 안구내 삽입물을 눈의 전방 또는 유리체에 배치하고, 그에 의해 눈의 안구내 압력을 4-12 개월 또는 6-12 개월 동안 지속적으로 감소시키는 단계를 포함하는, 시력 손실을 지연하고, 늦추거나 또는 억제하기 위한 또는 녹내장을 가진 환자의 눈에서의 시력을 개선하기 위한 방법을 포함한다.

[0162] 본 개시물은 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 활성제로서의 프로스타마이드를 포함하는, 눈에서의 안구내 압력 (IOP)을 감소시키기 위한 생분해성 안구내 삽입물을 제공하고, 상기 프로스타마이드 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드), 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 및 약 75:25의 D,L-락타이드 대 글라이콜라이드 몰비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함하는 생분해성 중합체 매트릭스와 관련되고, 상기 프로스타마이드는 삽입물의 18 내지 22 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 18 내지 22 중량%를 구성하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 13.5 내지 16.5 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)는 삽입물의 36 내지 44 중량%를 구성하고, 상기 폴리에틸렌 글리콜 3350은 삽입물의 3.5 내지 6.5 중량%를 구성하고, 여기서 각각의 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) 중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 중의 중합체의 0.1% 용액에 대해 결정된다. 특정 구현에에서, 프로스타마이드는 삽입물의 20 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 20 중량%를 구성하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 삽입물의 15 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드)는 삽입물의 40 중량%를 구성하고, 폴리에틸렌 글리콜 3350은 삽입물의 5 중량%를 구성한다.

[0163] 일부 구현예에서, 상기 정의된 삽입물은 막대-형상이고, 형성된 삽입물이 직경 또는 폭에 있어서 150 내지 300 ㎛이고, 길이에 있어서 0.50 내지 2.5 ㎜이고, 총 중량에 있어서 30 내지 100 ㎍이 되도록 핫-멜트 압출 공정에 의해 형성되고, 이에 의한 삽입물은 눈의 전방에 배치 이후 각막 내피와 접촉되지 않는다. 삽입물은 바람직하게는 눈에의 배치 이후 2개월 이상 동안 눈의 안구내 압력을 감소시키기 위해 효과적이다. 삽입물의 일 형태에 있

어서, 프로스타마이드는 바이마토프로스트이다.

[0164] 실시예

[0165] 바이마토프로스트 및 생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 전방내 삽입물의 제조 및 시험

[0166] 본 발명자는 연장된 기간 (바람직하게는 2개월 이상) 동안 치료적으로 유효한 수준의 바이마토프로스트를 단지 방출할 뿐 아니라 각막 내피를 손상하거나 홍채를 마찰하지 않고 눈의 전방각에 맞추어질 수 있는 고형의 생분해성 전방내 삽입물을 확인할 것을 계획하였다. 본 발명자는 각막 내피의 손상은 가능하게는 삽입물에 의한 각막 내피에의 기계적 외상으로 인해, 염증 및 가능하게는 각막 혼탁 및 각막 부종을 야기할 수 있기 때문에 이를 회피하는 것이 중요하다는 것을 인식하였다. 따라서, 삽입물의 크기 및 이에 따른 삽입물의 직경 (또는 폭) 및 길이를 삽입물의 개발 과정에서 신중하게 고려하였다.

[0167] 고려되는 다른 특성으로 1) 삽입물로부터의 약물 방출의 속도 및 지속 시간; 선형 약물 방출 프로파일이 바람직함; 2) 수성 매체에 배치되는 경우의 삽입물의 팽윤 정도 (삽입물의 초기 크기와 비교함); 더 적은 유체를 취하거나 흡수하고, 보다 전방각에 맞추어지기 용이하고, 삽입물의 수명 동안 이러한 공간과 적합하게 유지되는 중합체 제형; 및 3) 약물 방출이 완료된 이후 삽입물이 완전하게 분해되는데 걸리는 시간 (즉, 삽입물의 생분해 시간)을 포함한다. 이상적으로는, 삽입물은 이의 약물 공급이 공급물이 고갈된 이후 장기간 동안 눈에 남아있지 않고, 한편 이의 약물 공급이 소진된 이후 곧바로 눈으로부터 생분해되고 제거된다.

[0168] 본 연구에서의 바이마토프로스트 전방내 삽입물을 Haake 또는 DSM 2축 마이크로배합기/압출기에서 핫-멜트 압출에 의해 제조하였다. 다른 가능한 방법은 직접 압축, 1축 압출, 용매 캐스팅법, 사출 성형, 소프트 리소그래피, 고온 엠보싱, 및 인쇄 기술을 포함할 수 있다. 본 연구에서 압출된 삽입물은 막대-형상이나, 이들은 압출 또는 압축 다이를 변화시켜 임의의 기하학적 형성으로 제조될 수 있다. 생분해성 중합체 (예컨대 RESOMER® 중합체, 하기 표들에서 중합체 번호로 표시됨)를 중합체 제조사, 예컨대 Evonik Industries로부터 받아 사용하였다.

[0169] 2개의 10-mm 스테인레스강을 가진 스테인레스강 용기에서 바이마토프로스트와 생분해성 중합체를 조합하고 튜블라 혼합기에서 15분 동안 혼합함으로써 삽입물을 제조하였다. 상기 용기를 혼합기로부터 꺼내어 분말 블렌드를 스팻툴라로 교반하였다. 분말 블렌드를 균질성에 대해 조사하였고, 혼합 과정을 반복하였다. 2축 마이크로배합기/압출기를 제조자의 설명서에 따라 설정하였다. 압출기의 출력을 레이저 마이크로미터 및 풀러를 사용하여 최적화하여 압출 필라멘트의 두께를 조정하였다. 2축 마이크로배합기/압출기를 압출 온도로 평형화시키고; 이후 분말 블렌드를 일정한 부하 및 토크를 유지하는 속도로 압출 스크류에 공급하였다. 필라멘트를 가이드 메카니즘 (guide mechanism)으로 압출하였고, 원하는 목표 중량 (±5%) 및 삽입물에 대한 약물 용량이 얻어지도록 특정 길이를 갖는 개별적인 삽입물 (막대)로 절단하였다. 예를 들면, 10 ㎍, 15 ㎍, 및 20 ㎍ 바이마토프로스트를 함유한 삽입물은 각각 50 ± 2.5 ㎍ (5%), 75 ± 3.75 ㎍ (5%), 및 100 ± 5 ㎍ (5%)의 목표 중량에 대해 압출된 필라멘트로 절단함으로써 수득될 수 있다.

[0170] 표 1 및 2는 본 연구 과정에서 제조되고 시험된 일부 삽입물의 약물 및 중합체 조성 (제형)을 요약하고 있다. 제형 1은 미국특허공보 제2011/0182966호에 앞서 기재되어 있다. 표 3은 일부 삽입물에 대한 결과를 요약하고 있다. 각각의 삽입물에 대해, 본 발명자는 1) 37℃에서 0.01M 포스페이트 완충 식염수 (PBS), pH 7.4로 구성된 방출 매체로의 시간에 따른 삽입물의 바이마토프로스트 방출 속도 (시간에 따른 총 바이마토프로스트 방출량의 평균 퍼센트로서 반복 삽입물에 대해 계산하고 그래프화함), 2) 37℃에서 0.01M 포스페이트 완충 식염수 (PBS), pH 7.4에서의 시간에 따라 팽윤하는 삽입물의 정도 및 양, 및 3) 37℃에서 0.01M 포스페이트 완충 식염수 (PBS), pH 7.4에서의 삽입물의 분해 속도를 측정하였다. 삽입물의 시험관내에서 계산된 수명을 분해 결과에 기초하여 각각의 삽입물 제형에 대해 결정하였다. 생체내 시험을 위해, 삽입물을 바이알에 배치시키고, 25 내지 40 kGy의 감마 방사선 용량으로 멸균시켰다.

[0171] 본 발명자들은 선행 연구로부터 30 중량% 초과의 바이마토프로스트를 함유한 삽입물은 대개 특정 방출 매체 예컨대 PBS에의 침지시 바이마토프로스트 방출의 "파열(burst)"을 일으킨다는 것을 알게 되었다. 다른 한편으로, 20 중량% 미만의 바이마토프로스트를 함유하는 삽입물에 대해, 바이마토프로스트의 방출은 때때로 지연되어 삽입물이 방출 매체에 배치된 시간과 유의미한 양의 바이마토프로스트가 매체에서 나타나기 시작하는 시간 사이에서 바람직하지 않은 지체가 일어난다. 따라서, 전방내 지속 방출 삽입물을 제형화하고 원하는 표적 약물 방출 프로파일을 얻기 위한 목적을 위해, 본 연구에서 제조된 모든 삽입물은 20 중량% 바이마토프로스트를 함유하였다.

[0172] 하기 결과에 나타난 바와 같이, 본 발명자는 초기 파열 영향 또는 지체 기간 없이 대략 60일 동안 거의 선형 속

도 (대략 반-차수 방출 동력학(half-order release kinetics))로 시험관내에서 바이마토프로스트의 지속 방출을 제공할 수 있는 중합체 제형 (제형 번호 2)을 확인하였다 (도 1). 방출 속도는 제형 번호 1을 갖는 삽입물이 약간 더 빠르다. 또한, 제형 번호 2를 갖는 삽입물은 특히 눈의 전방에 불안정하게 정착되는 경향이 있는 전방내 삽입물에 대해 하기에 논의된 이유로 제형 번호 1 보다 유의미한 개선을 나타낸다.

[0173] 놀랍게도, 본 발명자는 본원의 최초 3개의 중합체 약물 전달 시스템 (제형 1)에 존재하는 3개의 생분해성 중합체 (R203S, RG752S, 및 R202H)의 비율을 조정함으로써, 제형 1에 대해 초기에 관찰된 것과 같이 (도 1), 대략 60일 기간에 걸쳐 거의 선형 속도의 약물 방출을 유지하면서, 삽입물의 시험관내 수명 (표 3)을 상당하게 감소시킬 수 있음을 밝혀내었다. 표 3에 나타난 바와 같이, 제형 2를 갖는 삽입물은 제형 1을 갖는 삽입물보다 거의 2배 빠르게 시험관내에서 분해된다. 게다가, 제형 1로부터 제형 2로의 중합체 조성에 있어서의 중간 정도의 조정은 또한 삽입물의 팽윤 거동을 개선하였다 (도 2a 및 b). 도 2a 및 b에 나타난 바와 같이, 제형 2를 갖는 삽입물은 PBS (pH 7.4, 37℃)에 배치하고 대략 2개월 이후 약 550 내지 600 ㎛의 최대 팽윤 직경 및 약 1.5 mm의 최대 길이에 도달되고, 이후 수축되기 시작하고, 반면 제형 1을 갖는 삽입물은 심지어 2개월 경과후 팽윤이 지속되고, 측정이 이루어진 차후 3 내지 4개월에 걸쳐 길이 및 직경 모두가 더 커졌다. 제형 1 및 2 삽입물에 대한 분해 속도 및 팽윤 거동에 있어서의 차이는 또한 도 3에 나타난 바와 같은 이러한 삽입물의 현미경 이미지에서 시각적으로 분명하다. 본 발명자는 제형 2의 낮은 팽윤성, 빠른 분해 특성이, 녹내장 또는 고안압을 가진 환자의 눈의 전방각에 최종적으로 정착되거나 특별하게 배치될 것인 전방내 삽입물에 대해 이상적인 것으로 판단하였다. 또한, 이러한 삽입물에 대해 관찰된 시험관내의 바이마토프로스트의 거의 선형의, 장기간 방출은, 제형 2를 갖는 압출된 삽입물이 눈이 전방에서의 배치 이후 아마도 2개월 이상 정도의 연장된 기간 동안 눈의 안구내 압력을 낮추기 위해 효과적일 것임을 제시하였다.

[0174] *시험관내* 약물 방출 시험을 37℃ 및 50 rpm으로 설정된 진탕 수조에서 2 mL의 0.01M PBS pH 7.4 (바이알 당 1개 삽입물) 중에서 삽입물을 인큐베이션하여 수행하였다. 샘플을 24시간 시점에서, 그 다음 첫 1개월 동안 매주, 그 이후로 격주로 취하였다. 방출 매체를 각각의 샘플링 시점시 새로운 매체로 대체하였고, PBS 중의 바이마토프로스트의 농도를 HPLC를 사용하여 정량화하였다. 제형 1 및 2를 갖는 삽입물에 대한 바이마토프로스트 방출 프로파일 (표 1)은 도 1에 나타내었다. 데이타 포인트는 3 내지 4개의 반복 삽입물 샘플의 평균 방출을 나타낸다.

[0175] 시험관내 중합체 분해 시험을 37℃로 설정된 진탕 수조에서 0.01 M PBS pH 7.4 중에 삽입물을 인큐베이션하여 수행하였다. 각각의 제형에 대해, 각각 대략 6 mm 길이인 20개의 삽입물을 8주 기간 동안 3차례 인큐베이션하였다.

[0176] 샘플을 매주 취하였다. 피크 분자량 (MW)을 R.I. 검출기 및 표준으로서 폴리스티렌이 구비된 GPC를 사용하여 결정하였다. 분해 속도 상수를 1차 동력학 커브로부터 계산하여 모든 제형에 대해 시험관내 중합체 분해 속도 상수를 결정하였다. 각각의 삽입물 제형에 대한 총 동력학 속도 상수 및 계산된 시험관내 수명 (t_{1000})을 기초한 제형의 순위를 표 3에 요약하였다. t_{1000}은 삽입물 내의 중합체의 분자량이 1000 달톤 미만으로 낮아질 것으로 예상되는 시간을 나타낸다.

[0177] 삽입물 팽윤 연구 (도 2a, 2b, 및 3 및 표 3)를 위해, 각각의 삽입물을 마이크로웰 96-웰 검정 플레이트에서의 대략 400 μL의 PBS (pH 7.4, 0.01M) 중에서 인큐베이션하였고, 37℃ 및 50 rpm으로 설정된 Shake N Bake Hybridization 오븐에 배치하였다. 삽입물 이미지를 각각의 시점에서 150 X 배율로 기록하였고, 길이 및 직경을 Keyence 디지털 현미경으로 측정하였다. 이미지를 초기, 그 다음 첫 1개월 동안 매주, 그 이후로 격주로 기록하였다.

[0178] 정상 비이글 개에서의 생체내 동물 시험을 수행하여 삽입물의 생체내 효능, 허용가능성, 및 안전성을 평가하였다. 4개의 제형 (**표 4**)을 개의 그룹 2, 3, 4, 및 5에서 평가하였다. 그룹 1은 위약 삽입물(placebo implant)을 받았다. 각각의 제형을 단일 20-㎍ (투여량) 삽입물; 제형마다 4마리 개; 대조군으로서의 동일종 눈과 같이 일괄적으로 투여하였다 (OD). 3개월 동안 매주, 이후 최대 6개월까지 격주로 IOP 및 안전성 측정을 실시하였다. IOP 및 동공 직경; 중심 각막 내피 세포 밀도, 및 각막 두께, 및 전방 플레어 및 세포에 의한 허용가능성; 및 6개월에서의 안구 조직학에 의한 안정성에 의해 효능을 평가하였다. 효능과 관련하여, 모두 4개의 제형은 IOP 및 동공 직경을 감소시켰다 (개들은 바이마토프로스트 노출로 동공 축소됨) (도 4 및 도 5). 개에서의 동공 직경의 감소는 전방에 대한 바이마토프로스트 노출의 징후이다.

[0179] 표 4에 기재된 삽입물과 같이, 하기 허용가능성(tolerability) 측정값: 중심 각막 내피 세포 밀도, 중심 각막

두께, 및 전방 플레어 및 세포에 대한 치료되는 것과 동종의 것의 눈 사이에는 차이점이 없었다. 1차 안전성 측정은 조직학적인 것이고, 유의미하거나 부정적인 안구 조직의 구조에서의 변화는 없었다. 이들 삽입물을 사용한 이러한 결과 (표 4)는 본 발명을 사용하는 전방내 단일 용량의 신규 제형은 탁월한 효능, 허용가능성, 및 안전성을 실증하는 것으로 나타났다.

[0180] 전방으로의 삽입물의 주입 이후 눈에서의 각막 내피 세포 밀도의 감소는 삽입물이 각막 내피를 손상시키고 있음을 나타낸다. 이는, 예를 들면, 삽입물이 전방각 내에 맞지 않을 수 있는 경우 발생되고, 이는 너무 커서 이것이 잔류되게 하고, 각막 내피를 문지르게 되기 때문이고, 또는 이는 상기 각 내에 맞추어지는 경우라도, 삽입물이 각막 내피와 접촉되고 이를 문지르기 시작하는 정도로 팽윤되기 때문이다. 이러한 방식으로의 각막 내피의 자극은 결국 각막의 초점 중심에서의 내피 세포 밀도의 손실 및 가능하게는 초점 불투명, 각막 부종, 및 각막 신생혈관형성을 야기할 것이다.

[0181] 초점 각막 내피 세포 밀도를, 압축 공정으로 제조되고 제형 1을 포함하는 100-㎍, 150-㎍, 200-㎍, 또는 250-㎍ (총 중량) 삽입물의 전방내 주사 이후 개에서 2, 5, 10, 16, 및 26 주에 측정하였다. 처리된 동물 (그룹 2-5)은 우측 눈의 전방에 하나의 삽입물을 받았고, 한편 좌측 눈은 미치료된 채로 두었다. 한 그룹의 개, 그룹 1은 눈에 어떠한 주입도 받지 않았다. 도 6에 나타난 바와 같이, 26주까지 각막 내피 세포 밀도에서의 감소가 150-㎍, 200-㎍, 및 250-㎍ 삽입물을 받은 동물에서 관찰되었다. 그에 반해서, 도 6에 나타난 바와 같이 20 ㎍ 바이마토프로스트를 함유한 100-㎍ 삽입물을 받은 개에서는 각막 내피 세포 밀도에서 임상적으로 유의미한 감소는 없었다. 이들 결과는 전방내 삽입물의 크기는 삽입물이 눈의 전방과의 적합성에 대한 중요한 고려사항이고, 삽입물을 보장하기 위해 전방각 내에 맞추어질 것이고, 부작용 예컨대 눈에의 배치 이후 장기간의 불투명성 또는 부종을 야기하지 않아야 할 것을 나타낸다.

[0182] **표 1: 압출된 전방내 삽입물의 제조를 위한 바이마토프로스트 함유 지속 전달 제형 (1-5)**

제형 번호	바이마토프로스트 %w/w	중합체, 부형제 %w/w				
		R203S	R202H	RG752S	RG858S	PEG 3350
1	20	45	10	20		5
2	20	20	15	40		5
5	20	15		40	20	5

[0183]

[0184] **표 2: 압출된 전방내 삽입물의 제조를 위한 바이마토프로스트-함유 지속 전달 제형 (6-8)**

제형 번호	바이마토프로스트 %w/w	중합체 %w/w				
		RG752S	RG755S	RG502	RG502H	RG858S
3	20	35	15	15		15
4	20	40		5	5	30
6	20	20	50	5	5	
7	20	25	50	5		
8	20	30		20		30

[0185]

[0186] **표 3: 압출 공정으로 제조된 선정된 전방내 삽입물의 시험관내 특성**

삽입물 제형	삽입물 치수 (직경x길이) 및 총 중량	시험관내 약물 방출의 기간	시험관내 수명 t_{1000} (개월)	초기 크기에 대한 시험관내 삽입물 팽윤 (최대)
1	250 μm x 2.3 mm 150 μg	~60 일	9-11	직경 : 2.7–3.0 X 길이 : 1.2X
2	250 μm x 2.3 mm 150 μg	~60 일	4-6	직경 : 2.7–3.0 X 길이: 1.2X
5	250 μm x 2.3 mm 150 μg	~60 일	4-6	직경 : 2.7–3.0 X 길이: 1.0X
3	250 μm x 2.3 mm 150 μg	~60 일	3-4	직경 : >4X 길이: <0.5X
4	250 μm x 2.3 mm 150 μg	~60 일	3-4	직경 : >4X 길이: <0.5X

[0187]

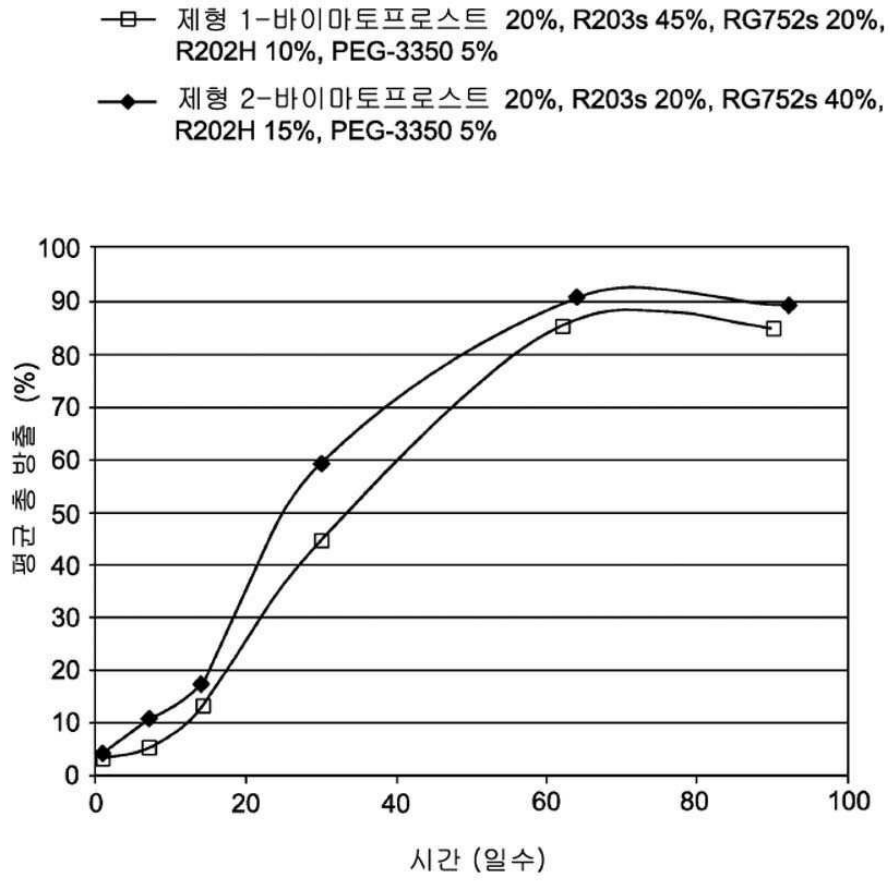
[0188] **표 4: 개에서의 생체내 연구에 사용된 바이마토프로스트-함유 압출형 전방내 삽입물**

개 그룹	제형 번호	바이마토프로스트 용량 **(μg)**	삽입물 형태학 (형상)	삽입물 치수 **(mm)**	총 삽입물 중량 **(μg)**
1	위약: 62.5% RG755S, 25% RG 752S, 6.25% RG502H, 6.25% 502S	0	막대	직경 : ~0.257 길이 : ~1.43	~98.2
2	2	20	막대	직경 : ~0.252 길이 : ~1.61	~103
3	6	20	막대	직경 : ~0.256 길이: ~1.51	~99.8
4	7	20	막대	직경 : ~0.248 길이: ~1.50	~101.6
5	8	20	막대	직경 : ~0.249 길이: ~1.59	~99.1

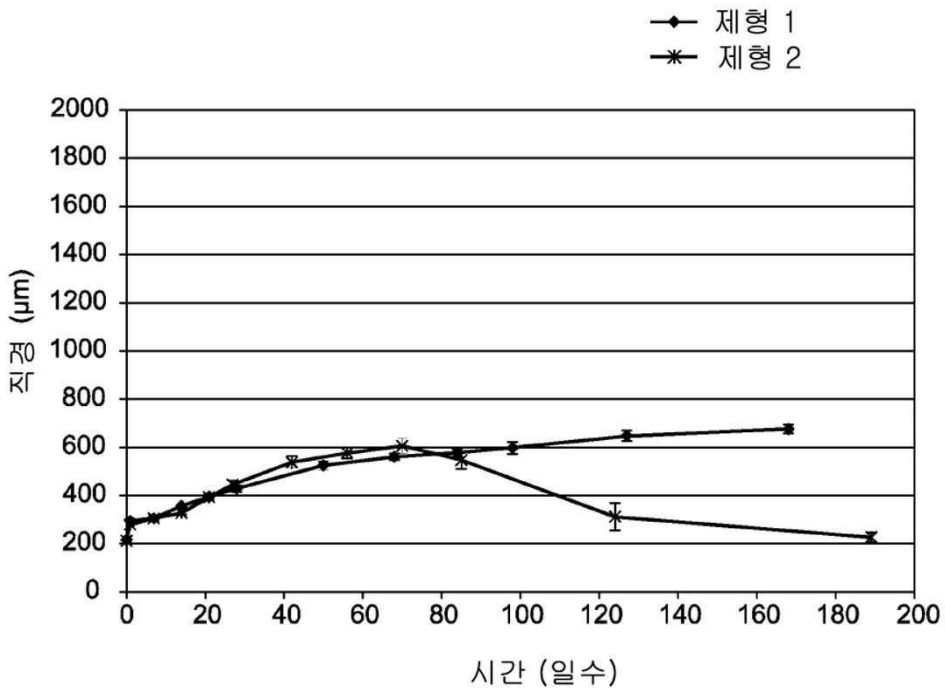
[0189]

도면

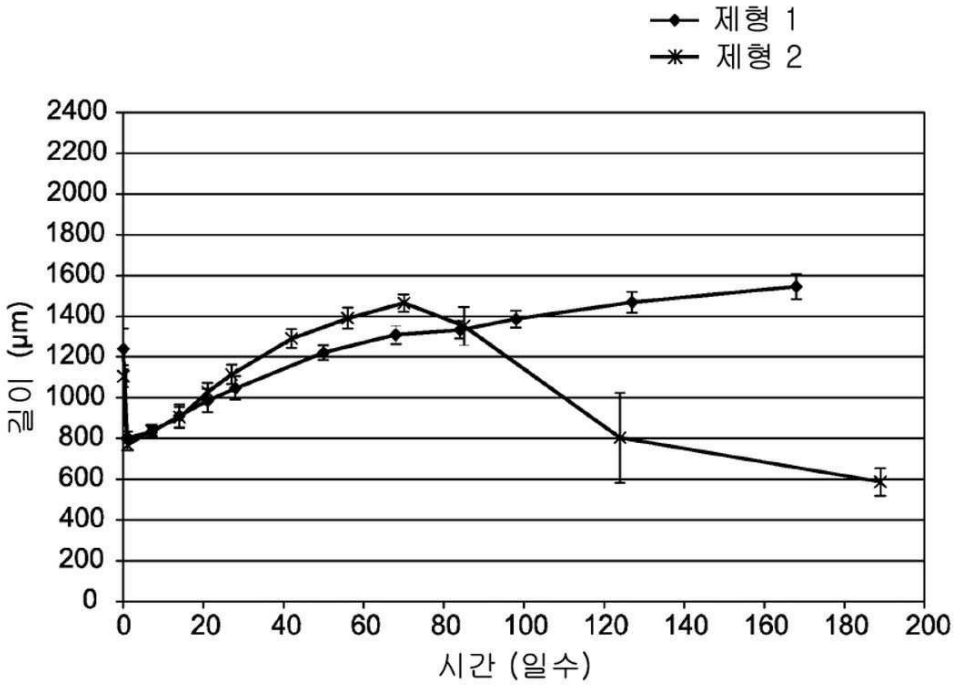
도면1


제형 1-바이마토프로스트 20%, R203s 45%, RG752s 20%, R202H 10%, PEG-3350 5%
제형 2-바이마토프로스트 20%, R203s 20%, RG752s 40%, R202H 15%, PEG-3350 5%
평균 총 방출 (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
20
40
60
80
100
시간 (일수)

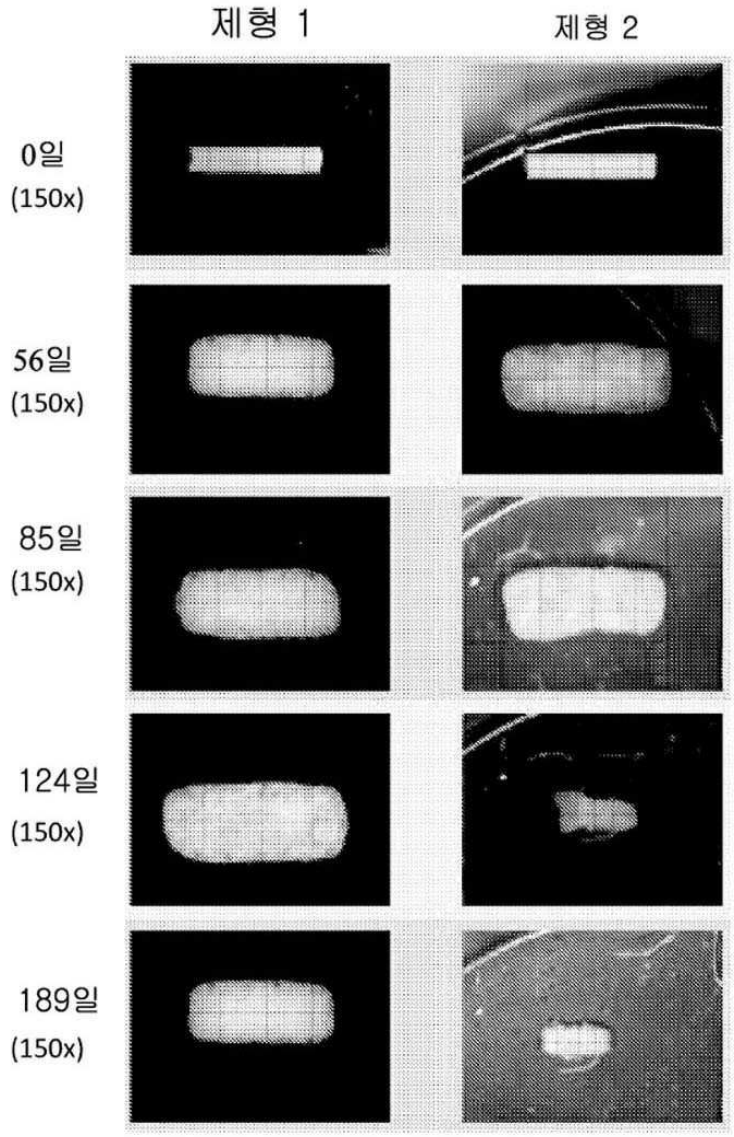
도면2a


제형 1
제형 2
지정 (μm)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
시간 (일수)

도면2b

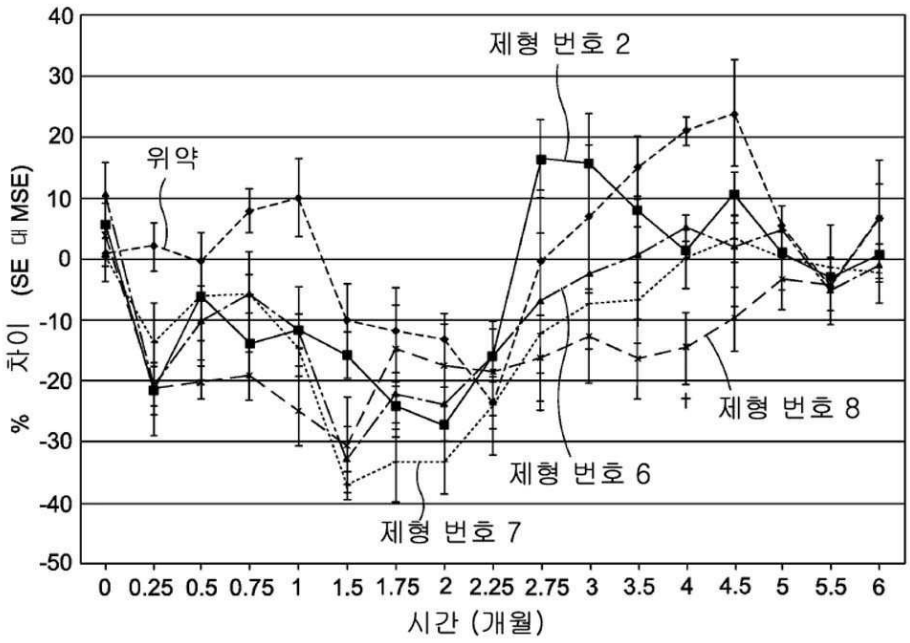

제형 1
제형 2
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
길이 (μm)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
시간 (일수)

도면3



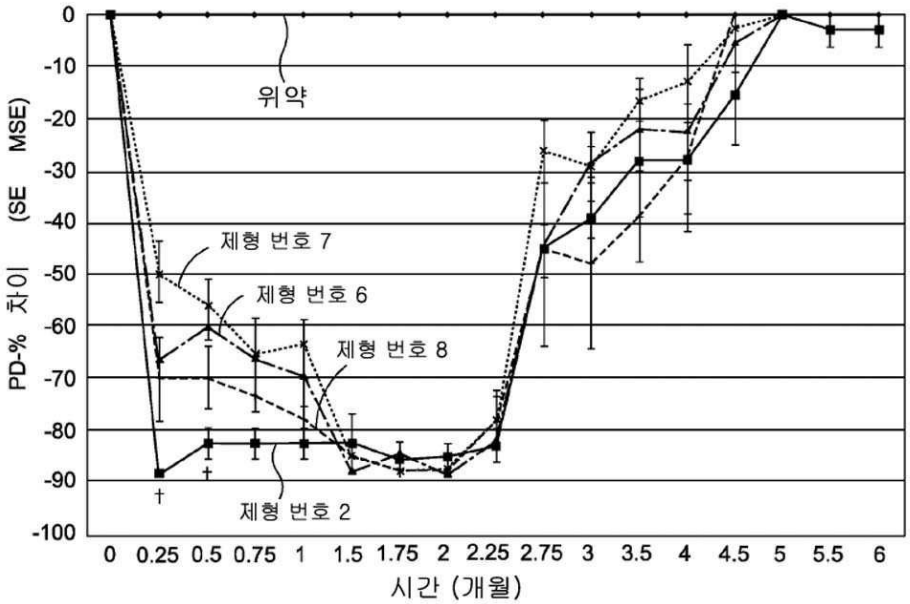
바이마토프로스트 삽입물 제형 1 및 2에 대한 팽윤 거동

도면4



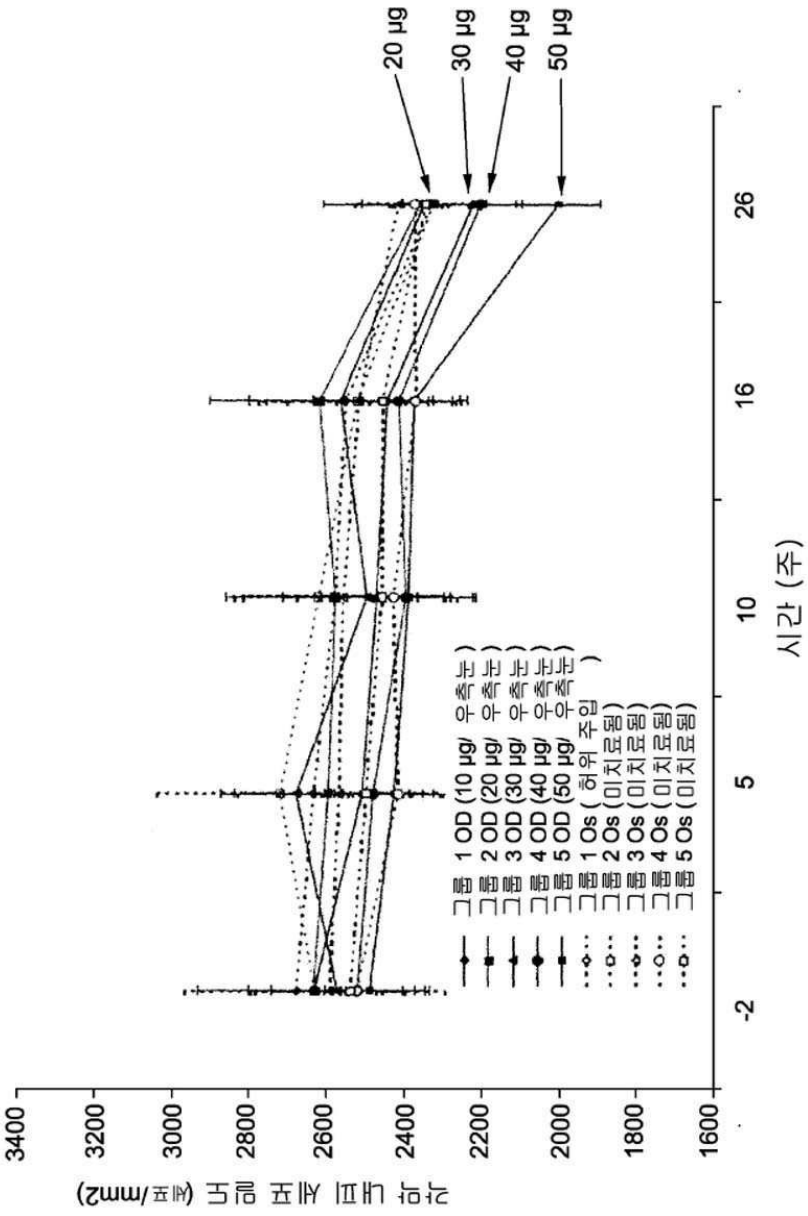
ANOVA를 사용한 정상 비이글 개에서의 IOP 감소에 대한 바이마토프로스트 제형 2, 6, 7 및 8의 그룹간 비교; t=p<0.05. 제형 8에 유리한 4개월에서의 통계적으로 유의미한 차이가 있음.

도면5



ANOVA를 사용한 정상 비이글 개에서의 동공 크기 감소에 대한 바이마토프로스트 제형 2, 6, 7 및 8의 그룹간 비교; t=p<0.05. 제형 2에 유리한 0.25 및 0.5 개월에서의 통계적으로 유의미한 차이가 있음.

도면6



눈의 전방에 대한 바이마도프로스트-함유 삽입물의 투여 이후 26주의 투여 단계(혼성 성별)에 걸친 비이글 개에서의 평균 각막 내피 세포 밀도. 상기 삽입물은 제형 1을 포함하고 압출 공정으로 제조됨. 치료된 개는 우측 눈에 하나의 삽입물을 받음.

도면7

