



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0004925  
(43) 공개일자 2025년01월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 A61K 9/16 (2006.01) A61F 9/00 (2021.01)  
 A61F 9/007 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)  
 A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)  
 A61K 47/36 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)  
 A61K 9/19 (2006.01) A61M 5/315 (2006.01)  
 A61P 27/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
 A61K 9/1647 (2013.01)  
 A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7040446(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월14일  
 심사청구일자 2024년12월23일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7010660  
 원출원일자(국제) 2018년09월14일  
 심사청구일자 2021년09월13일
- (85) 번역문제출일자 2024년12월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2018/052641
- (87) 국제공개번호 WO 2019/053466  
 국제공개일자 2019년03월21일
- (30) 우선권주장  
 62/559,218 2017년09월15일 미국(US)

- (71) 출원인  
 옥슬러 리미티드  
 영국 옥스포드 오엑스4 4지에이 1 로버트 로빈슨  
 에비뉴 맥델렌 센터
- (72) 발명자  
 블레이 로버트 스티븐  
 미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 힐사이드 애비  
 뉴 158  
 컨스턴 스탠리 알.  
 미국 캘리포니아 94070 산 카를로스 로저스 애비  
 뉴 148  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 특허법인 플러스

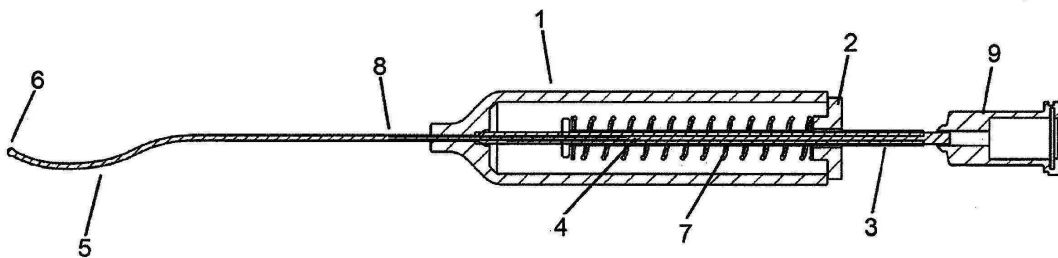
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 안과용 약물 조성물

(57) 요약

본 발명은 생분해성 또는 생침식성 중합체 및 약물을 포함하는 입자, 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제, 증량제 및 재구성 보조제를 포함하는 약물 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 약제학적 제형 및 약제학적 제형의 단위 투여 형태를 제공한다. 본 발명은 이에 따라 질환 또는 병태의 치료방법을 제공한다. 본 발명은 또한 캐눌라삽입 장치에 사용하기 위한 약물 조성물을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 47/10* (2013.01)  
*A61K 47/26* (2013.01)  
*A61K 47/36* (2013.01)  
*A61K 9/0024* (2013.01)  
*A61K 9/0051* (2013.01)  
*A61K 9/1623* (2013.01)  
*A61K 9/1694* (2013.01)  
*A61K 9/19* (2013.01)  
*A61P 27/02* (2018.01)

(72) 발명자

**야마모토 로날드 케이.**

영국 옥스포드셔 오엑스3 7피디 옥스포드 런던 로드 64

**응우옌 티엔 티.**

미국 캘리포니아 94014 테일리 시티 아덴데일 드라이브 242

**룬스포드 존 피.**

미국 캘리포니아 94070 산 카를로스 레슬리 드라이브 123

**마르티네즈 딜런 대니얼**

미국 캘리포니아 94610 오클랜드 오렌지 스트리트 369

**판 록 엑스.**

미국 캘리포니아 95051 산타 클라라 어거스타 플레 이스 2233

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- (i) 생분해성 중합체와 약물의 입자 (여기서, 약물은 입자 중량의 0.5 wt% 내지 70.0 wt%를 포함한다),
- (ii) 0.3 wt% 내지 90.0 wt%의 양으로 존재하는 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제 및
- (iii) 5.0 wt% 내지 50.0 wt%의 양으로 존재하는 증량제(bulking agent)를 포함하는 약물 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 0.1 wt% 내지 45.0 wt%의 양으로 존재하는 재구성 보조제(reconstitution aid)를 추가로 포함하는 약물 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 생분해성 중합체가 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체, 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산-글리콜산 공중합체 및/또는 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약물 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제가 점탄성 중합체인 약물 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제가 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 코-비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 알기네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 더마틴(dermatin) 설페이트 및 나트륨 알기네이트 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약물 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증량제가 만니톨, 말티톨, 소르비톨 말토스, 락토스, 글루코스, 프럭토스 및 갈락토스, 수크로스 및 수크로스의 중합체, 예를 들어 텍스트란 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약물 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재구성 보조제가 계면활성제, 트레할로스, 말티톨, 소르비톨 말토스, 락토스, 글루코스, 프럭토스 및 갈락토스, 수크로스 및 수크로스의 중합체, 예를 들어 텍스트란 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약물 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 염을 추가로 포함하는 약물 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 염이 인산나트륨, 인산칼륨, 염화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 아세트산나트륨 또는 아세트산칼륨 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약물 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴 및 화학적으로 개질된 키틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 양친매성 중합체를 추가로 포함하는 약물 조성물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 카프르산, 에루스산, 1,2-디네보노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 및 1,2-디펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 지질, 지방산 또는 지질 접합체를 추가로 포함하는 약물 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 증량제가 만니톨인 약물 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이 입자의 형태이고 상기 입자가 작은 게이지 바늘 또는 작은 직경 캐놀라를 통한 주사를 용이하게 하기 위해 1.0 내지 20.0 마이크론의 평균 크기를 갖는 약물 조성물.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물 및 생분해성 중합체가 미소구체 형태인 약물 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생분해성 중합체가 65:35, 75:25, 또는 85:15의 L 대 G 화학양론을 갖는 폴리락트산-글리콜산 공중합체를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 L 대 G 화학양론이 75:25 또는 85:15인 약물 조성물.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자가 약물의 10중량% 내지 45중량%를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이 비정질 고체 분산액의 형태인 약물 조성물.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자가 약물의 코어와 외부 표면 배리어 코팅을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 배리어 코팅이 약물보다 낮은 분배 계수 또는 약물보다 큰 수용해도를 갖는 약물 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 표면 배리어 코팅이 비독성 수용성 중합체, 생분해성 중합체 및/또는 생물학적 물질을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 배리어 코팅이 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 코-비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 비독성 수용성 중합체를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 23**

제21항에 있어서, 상기 표면 배리어 코팅이 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체, 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 산 말단화된 폴리락트산-글리콜산 공중합체 및 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 생분해성 중합체를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 24**

제21항에 있어서, 상기 표면 배리어 코팅이 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴, 화학적으로 개질된 키틴, 지질, 지방산 및 스테롤로 이루어진 그룹으로부터 선택된 생물학적 물질을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 25**

제19항에 있어서, 상기 배리어 코팅이 약물보다 높은 분배 계수 또는 약물보다 낮은 수용해도를 갖는 약물 조성물.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 배리어 코팅이 소수성 중합체, 지방산, 지질 및/또는 스테롤을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 지질 또는 지방산이 카프르산, 에루스산, 1,2-디네보노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 1,2-디펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 또는 이들의 조합을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물이 스테로이드, 비스테로이드성 항염증제, 항히스타민제, VEGF 억제제, 항-TNF 알파제, mTOR 억제제, 세포 요법, 핵산 기반 치료제 및/또는 신경보호제를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 스테로이드가 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 플루오시놀론, 로테프레드놀, 디플루프레드네이트, 플루오로메톨론, 프레드니솔론, 메드리손, 트리암시놀론, 베타메타손, 리벡솔론, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데세니드, 플루티카손 디프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트 또는 시클레소니드를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 30**

제28항에 있어서, 상기 비스테로이드성 항염증제가 브롬페낙, 디클로페낙, 플루비프로펜, 케토롤락 트로메타민 또는 네파페낙을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 31**

제28항에 있어서, 상기 항히스타민제가 세티리진, 로라타딘, 펙소페나딘 HCl, 올로파타딘, 알카프타딘, 에피나스틴 또는 케토티펜을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 32**

제28항에 있어서, 상기 항-TNF 알파제가 인플릭시맵, 에타너셉트, 아달리무맵, 세르톨리주맵 또는 골리무맵을 포함하는 약물 조성물.

**청구항 33**

제28항에 있어서, 상기 mTOR 억제제가 시롤리무스, 에버롤리무스, 템시롤리무스 또는 mTOR 키나제 억제제를 포

함하는 약물 조성물.

**청구항 34**

제28항에 있어서, 상기 세포 요법이 중간엽 세포 또는 치료제를 생산하기 위해 형질감염된 세포를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 35**

제28항에 있어서, 상기 신경보호제가 항산화제, 칼시뉴린 억제제, NOS 억제제, 시그마-1 조절제, AMPA 길항제, 칼슘 채널 차단제, DNA 자이라제 억제제, DNA 폴리머라제 억제제, RNA 폴리머라제 억제제 또는 히스톤-데아세틸라제 억제제를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 36**

제28항에 있어서, 상기 핵산 기반 치료제가 유전자 벡터, 유전자 편집 치료제, 플라스미드, 가이드 RNA 또는 siRNA를 포함하는 약물 조성물.

**청구항 37**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 건조 형태인 약물 조성물.

**청구항 38**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 캐놀라삽입 장치에 의한 투여에 적합한 약물 조성물.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약물 조성물 및 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 약제학적 제형.

**청구항 40**

제39항의 약제학적 제형을 포함하는 단위 투여 형태.

**청구항 41**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 조성물 및 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 키트.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 캐놀라삽입 장치를 추가로 포함하는 키트.

**청구항 43**

제39항의 약제학적 제형 및 캐놀라삽입 장치를 포함하는 키트.

**청구항 44**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약물 조성물 및 약제학적으로 허용되는 희석제를 혼합함을 포함하여, 제39항의 약제학적 제형 또는 제40항의 단위 투여 형태를 제조하는 방법.

**청구항 45**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약물 조성물을 이를 필요로 하는 대상제에게 투여함을 포함하여, 상기 약물 조성물을 영향을 받은 영역에 전달하여 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 염증 또는 감염인 방법.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 상기 염증이 부비동염, 골관절염, 류마티스 관절염, 관절 염증, 비염 또는 수술후 염증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 48**

제45항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 안 질환 또는 병태인 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 상기 안 질환 또는 병태가 안검염, 알레르기성 결막염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장, 안구 종양, 포도막염 또는 부종으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 50**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약물 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하여, 상기 약물 조성물을 눈의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 전달하여 안 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

**청구항 51**

제44항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약물 조성물 또는 제40항의 단위 투여 형태가 바늘, 캐놀라 또는 캐놀라삽입 장치를 통해 투여되는 방법.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 상기 단위 투여 형태가 캐놀라삽입 장치에 삽입하기에 적합한 방법.

**청구항 53**

제44항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 전에 약제학적으로 허용되는 희석제와 혼합함으로써 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약물 조성물을 제조함을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 54**

- (a) 투여 전에 제39항의 약제학적 제형 또는 제40항의 단위 투여형태를 제조하는 단계; 및
- (b) 캐놀라삽입 장치를 사용하여 약제학적 제형 또는 단위 투여 형태를 투여하는 단계를 포함하여, 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

**청구항 55**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 약물 조성물.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 염증 또는 감염인 약물 조성물.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 상기 염증이 부비동염, 골관절염, 류마티스 관절염, 관절 염증, 비염 및 수술후 염증 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약물 조성물.

**청구항 58**

제55항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 안 질환 또는 병태인 약물 조성물.

**청구항 59**

제58항에 있어서, 상기 안 질환 또는 병태가 안검염, 알레르기성 결막염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장, 안구 종양, 포도막염 또는 부종으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약물 조성물.

**발명의 설명**

**기술분야**

**[0001] 다른 출원에 대한 상호 참조:**

**[0002]** 하기 특허 출원이 참고로 포함된다: 제PCT/EP2015/071520호, 제PCT/EP2015/071522호, 제PCT/GB2017/050731호.

**배경기술**

**[0003]** 눈의 독특한 해부학적 구조 및 생리로 인해, 안구 조직으로의 약물 또는 치료 활성제의 상당한 이동을 방지하는 다수의 장벽이 존재한다. 눈의 혈관은 안내 액을 조절하는 혈액-안구 장벽으로 인해 제한된 투과성을 갖는다. 이러한 혈액-안구 장벽으로 인해, 전신 투여된 약물은 안구 조직에서 유의한 농도에 도달하지 못한다. 각막 표면에 투여된 국소 점적제의 약물은 대부분 눈물에 의해 비-누관(naso-lacrimal duct)으로 씻겨나간다. 눈물 막에 있는 동안, 약물은 각막을 관통하여 안내 공간에 도달하는데 제한된 시간을 갖는다. 일부 약물은 점적제에 의해 눈의 앞쪽, 전방부로 전달될 수 있지만, 눈의 후방부 및 망막에서 유의한 치료 농도에 도달하는 것은 일반적으로 국소 투여 방법으로는 달성되지 않는다.

**[0004]** 시력 상실을 초래하는 다수의 질환은 색각 및 읽기가 일어나는 후방 망막과 관련이 있다. 눈의 후방부 및 후방 망막을 치료하기 위해 전형적으로 약물이 눈에 주사된다. 결막하 주사가 눈의 외층 아래에 약물 데포(depot)를 배치하는데 사용되지만, 결막에서의 매우 높은 림프액 유동이 약물을 눈 밖으로 빠르게 운반한다. 결막하 주사는 전형적으로 눈의 후방부에서 높은 약물 수준을 달성하는데 효과적이지 않다.

**[0005]** 테논하(Sub-Tenon) 주사가 약물을 때때로 보다 후방 위치에서 눈의 결막과 테논낭 아래에 배치하여 약물을 눈의 후방 부위로 전달하는데 사용된다. 테논하 주사가 스테로이드의 투여에 유용한 것으로 입증되었지만 많은 약물은 테논하 주사로부터 망막 조직에서 유의한 약물 수준을 달성하지 못한다. 주사 바늘의 팁이 눈의 후방 웰 내에 안쪽에 깊숙이 배치되며 여기서는 바늘의 팁을 직접 관찰할 수 없다. 이 기술은 눈에 대한 신체적 손상 또는 약물의 잘못된 배치를 피하기 위해 경험과 신중한 기술을 필요로 한다.

**[0006]** 유리체내 주사는 약물을 유리체방에 직접 배치하기 위해 제공되며, 전형적으로 테논하 주사에 비해 적은 양의 약물을 필요로 한다. 약물의 반감기는 전방을 향해 앞쪽으로 연속적으로 움직이는 유리체 내의 유체로 인해 제한된다. 이러한 유리체 유동은 시간이 지남에 따라 약물을 씻어내고 유동 경로에서 눈의 다른 조직에 약물을 접촉시킨다. 스테로이드와 같은 유리체내 투여된 약물은 유리체방으로부터의 전방 유동 동안 수정체에의 약물 노출로 인한 백내장 진행의 합병증 및 섬유주대(trabecular meshwork)에의 약물 노출로 인해 증가된 안내압과 관련된다.

**[0007]** 맥락막과 공막 사이의 맥락막상 공간 및 모양체와 공막 사이의 모양체상 공간은 위치를 찾기가 더 어렵지만 또한 약물 주사에 사용될 수 있다. 유리체내 주사와는 달리, 맥락막상 공간과 모양체상 공간의 유체는 후방으로 유동한다. 이러한 유동은 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간으로 주사된 약물이 후방 조직 및 후방 망막에 도달하는 것을 도울 수 있다. 작은 약물 입자 크기가 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에서의 이동에 이상적이지만, 작은 약물 입자는 약물을 훨씬 빠른 속도로 방출하여 약물 치료의 지속성을 감소시킨다.

**[0008]** 공막 아래 눈으로의 모든 약물 주사의 한 가지 잠재적 문제점은 눈에 도입된 추가 용적에 의해 야기되는 증가된 안내압(IOP)이다. 증가된 IOP는 통증 및 시신경에 잠재적 손상을 일으킬 수 있다. 매우 활성인 약물의 경우에는 작은 주사 용적, 예를 들어 0.05 ml의 항-VEGF 약물이 상당한 급성 IOP 증가없이 사용될 수 있다. 그러나, 스테로이드가 포함된 0.1 ml와 같은 보다 큰 용적의 경우, IOP 증가가 상당할 수 있으며 급성 통증 및 시력 상실을 유발할 수 있다.

**발명의 내용**

**[0009]** 발명의 요약

**[0010]** 상기 논의에 따라, 본 발명은 조성물이 작은 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통해, 예를 들어, 눈의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간으로 투여되도록 설계된, 생분해성 중합체 및 약물을 포함하는 고체 또는 반고체 약물 조성물을 제공한다. 본 출원에서 용어 "활성제", "약물", "치료제" 및 "치료 물질"은 상호교환 가능하게 사용된다. 본 출원의 맥락에서, 반고체 조성물은 압력없이 유동하지 않고 전달 직후 눈의 위치에 국한된 상태로 유지되는 물질을 지칭한다.

**[0011]** 본원에 기술된 바와 같이, 반고체 부형제 또는 부형제의 혼합물에 약물 입자를 포함하는 주사용 반고체 물질이

제공된다. 특히, 반고체 조성물은 약물을 포함하고; 반고체 조성물은 주사 압력하에서 유동하고; 반고체 조성물은 투여 동안 및 투여 직후 투여 부위에 국한된 상태로 유지되고; 반고체 조성물은 투여 후 용해를 거쳐 맥락막상 공간에서 이동한다.

[0012] 하나의 실시양태에서, 약물 입자는 하나 이상의 생분해성 또는 생침식성 중합체로부터 제조된 약물 함유 미소구체이다. 환자에 대한 투여 빈도를 최소화하기 위해, 일부 실시양태에서, 약물 함유 미소구체는 약물의 서방출을 제공하도록 구성된다. 본원에 기술된 바와 같이, 미소구체 중의 약물은 주로 비정질 고체 분산액의 형태이다. 본원에 기술된 바와 같이, 미소구체는 점탄성 부형제에 현탁되어 작은 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통한 전달에 있어서 유동 특성을 도와준다. 본원에 기술된 바와 같이, 약물 함유 미소구체를 포함하는 반고체 조성물은 투여 직전 수성 유체로의 빠른 재구성을 제공하는 동결건조된 물질의 형태이다. 본원에 기술된 바와 같이, 약물 함유 미소구체 및 점탄성 부형제를 포함하는 반고체 조성물은 투여 직전 방수로의 빠른 재구성을 제공하는 동결건조된 물질의 형태이다.

[0013] 활성제를 함유하는 반고체 제형은 본 발명의 캐놀라삽입 장치에 이상적이지만, 맥락막상 또는 모양체상 공간으로의 전달을 위해, 제형은 또한 유리체내 주사, 결막하 주사, 태농하 주사 및 안방내(intra-cameral) 주사를 포함하는 모든 다른 형태의 안과 주사에도 유용하다. 반고체 또는 점성 부형제 중의 입자의 크기 및 농도는 작은 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통한 작은 용적의 주사를 가능하게 한다. 고체 및 반고체 약물 조성물의 특성은 또한 부비동염, 골관절염, 류마티스 관절염, 관절 염증, 비염 또는 수술후 염증과 같은 병태를 치료하기 위해 신체의 다른 국소 부위에 투여하는데 유용하다.

[0014] 본 발명은 또한 약물 함유 조성물을 투여하기 위한 목적으로 눈의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 가요성 캐놀라 또는 카테터를 최소 침습적으로 삽입 또는 배치하도록 설계된 장치를 제공한다. 캐놀라 또는 카테터는 바늘 또는 투관침의 루멘(lumen)을 통과함으로써 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간 내에 배치되는 세장형 관형 부재(elongated tubular element)를 포함한다. 캐놀라 또는 카테터를 삽입하기 위한 첨예한 원위 팁을 갖는 수술 기구가 종종 투관침(trocar)으로 기술되며, 이것은 본 출원에서 용어 "바늘"과 상호교환 가능하게 사용된다. 용어 "캐놀라"는 본 출원에서 용어 "카테터"와 상호교환 가능하게 사용된다. 본 개시내용은 바늘 또는 투관침, 가요성 캐놀라 또는 카테터 및 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간으로의 캐놀라의 삽입을 용이하게 하기 위한 기구를 포함한 캐놀라삽입 장치이다.

[0015] 약물 함유 물질은 바늘로 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 주사될 수 있지만, 바늘의 루멘 개구의 원위에 있는 바늘 베벨(needle bevel)의 길이는 맥락막상 또는 모양체상 공간 위에 놓인 조직의 두께에 비해 상당한 길이이며 심지어 작은 게이지 피하주사 바늘의 경우라도 1 mm 이상의 범위이다. 그 결과, 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간으로의 주사 동안 맥락막 또는 모양체가 바늘에 의해 천공될 수 있다. 약물 함유 물질은 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 주사될 수 있지만, 아래 놓인 조직의 관통이 약물이 유리체와 같은 안내 공간으로 쉽게 누출되는 경로를 생성한다. 높은 안내 수준을 피하고자 하는 약물의 경우, 약물 함유 물질을 바늘로 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 직접 주사하면 약물 분포의 제어가 열악해질 수 있다. 가요성 캐놀라를 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 도입하기 위한 투관침의 사용, 투관침에 의한 조직 관통 부위로부터의 캐놀라의 전진 및 캐놀라를 통한 약물 함유 물질 또는 조성물의 투여는 안내 공간으로의 약물의 직접 누출을 피한다. 또한, 캐놀라의 전진은 약물 투여 부위가 후방 망막 또는 안구 종양과 같은 치료하고자 하는 원하는 조직 근처에 위치하게 한다.

[0016] 캐놀라삽입 장치는 원위 단부에 증공 바늘을 갖는 세장형 배럴(elongated barrel)을 포함하고, 여기서 바늘의 루멘은 가요성 캐놀라의 적어도 일부를 위한 저장소로서 기능하며, 바늘을 통해 바늘의 원위 단부로부터 조직 공간으로 가요성 캐놀라를 전진시키는 기구를 추가로 포함한다. 캐놀라는 장치를 잡고 있는 손가락에 의한 수동 제어를 위해 설계된 슬라이딩 기구와 같이 수동으로 전진될 수 있다. 캐놀라는 또한 캐놀라를 바늘의 원위 단부로부터 전진시키거나 전개시키기 위해 캐놀라에 힘을 제공하는 스프링 또는 가스 저장소와 같은 힘 부재(force element)를 갖는 플런저에 의해 전진될 수 있다. 캐놀라의 원위 단부는 바늘 루멘의 내경 이하의 직경을 갖는 크기이다. 하나의 실시양태에서, 전개력(deployment force)은 바늘 팁이 조직으로 전진하는 것과 동시에 또는 직후에 활성화된다.

[0017] 본원에 기술된 바와 같이, 캐놀라삽입 장치는 또한 캐놀라삽입 장치의 원위 단부에 고정된 원위 밀봉부(distal seal)를 갖는 조직 계면을 포함하는 원위 부재를 포함함으로써 전개력의 적용 동안 바늘 루멘을 밀봉한다. 원위 밀봉부는 캐놀라삽입 장치의 원위 단부와 조직 표면에 압력을 가함으로써 바늘의 원위 팁에 의해 관통되거나 변형될 수 있고 관통된 원위 부재는 바늘이 조직 내로 전진할 수 있도록 바늘 상에서 슬라이딩될 수 있게 된다.

원위 밀봉부의 관통은 바늘의 원위 단부로부터의 캐놀라의 전진을 위한 경로를 개방한다. 원위 부재 및 원위 밀봉부를 갖는 캐놀라삽입 장치의 힘 부재는 바늘에 의한 원위 밀봉부의 관통 및 조직으로의 바늘 팁의 전진에 앞서 또는 동시에 활성화되어, 캐놀라삽입 장치의 간단한 한손 조작으로 캐놀라를 눈의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 투여할 수 있게 한다.

[0018] 본원에 기술된 바와 같이, 바늘의 원위 팁은 만곡되거나, 가요성 캐놀라의 전달 동안 캐놀라를 바늘의 장축으로부터 비스듬히 향하도록 바늘 루멘에 내부 편향 부재를 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라의 원위 단부는 제약되지 않은 상태에서 만곡되며 일단 바늘의 원위 팁으로부터 전개되면 바늘의 장축으로부터 비스듬히 향한다. 또 다른 실시양태에서, 캐놀라는 후방 방향으로 전개 동안 바늘의 장축으로부터 비스듬히 향한다. 또 다른 실시양태에서, 캐놀라는 조직 공간 아래에 있는 조직으로부터 멀어지는 방향으로 전개 동안 바늘의 장축으로부터 비스듬히 향한다.

[0019] 본원에 기술된 바와 같이, 캐놀라의 원위 팁은 캐놀라의 근위부보다 더 가요성이 있는 1 내지 3mm 길이의 관형 세그먼트를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라의 원위 단부는 조직과 접촉할 때 외상 및 마찰을 최소화하기 위해 외부 표면 상에 윤활성 코팅을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라의 원위 팁은 둥글거나 조직과 접촉시 무외상성하도록 프로파일링된다.

[0020] 본원에 기술된 바와 같이, 캐놀라는 약물 조성물 또는 치료 물질의 투여를 위한 캐놀라의 위치를 식별하고 안내하기 위해 맥락막상 또는 모양체상 공간에 있을 때 원위 단부의 위치의 시각화를 제공하도록 조명된다. 위에 놓인 공막을 통해, 맥락막상 또는 모양체상 공간에 있을 때 조명된 캐놀라에 의해 방출된 광은 약물 조성물 또는 치료 물질의 투여 전에 캐놀라 위치를 확인할 수 있게 하는 시각적 특성을 갖는다. 조명된 캐놀라는 또한 바늘 베벨이 공막에 들어갈 경우 눈의 표면에 더 이상 보이지 않는 바늘의 원위 단부로부터 헤드라이트 효과를 제공하여, 캐놀라가 캐놀라에 전개력의 적용을 위한 위치에 있음을 사용자에게 표시한다. 하나의 실시양태에서, 바늘 삽입 후 눈 표면 상에 헤드라이트가 더 이상 보이지 않을 때 사용자에게 의해 캐놀라 전개가 촉발된다.

[0021] 본원에 기술된 바와 같이, 캐놀라는 캐놀라의 루멘을 통해 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간과 같은 조직 공간으로 약물 함유 조성물 또는 치료 물질과 같은 투여용 유동성 물질의 전달을 가능하게 하기 위해 캐놀라삽입 장치를 통한 유체 연결을 제공한다. 본원에 기술된 바와 같이, 캐놀라삽입 장치는 캐놀라의 루멘을 통해 맥락막상 또는 모양체상 공간과 같은 조직 공간 내로 전달될 수 있는 투여용 물질의 저장소를 함유한다. 본원에 기술된 바와 같이, 캐놀라삽입 장치는 캐놀라의 루멘을 통해 맥락막상 또는 모양체상 공간과 같은 조직 공간 내로 전달될 수 있는 투여용 물질의 저장소를 함유하며, 여기서 투여용 물질은 반고체 조성물이다.

[0022] 본 발명의 이들 및 다른 측면은 첨부한 도안 및 도면과 함께 다음의 상세한 설명을 고려하여 자명해질 것이다.

### **도면의 간단한 설명**

- [0023] 도 1은 가요성 캐놀라를 눈의 조직 공간 내에 전개하기 위한 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 2, 2a 및 2b는 직선형 팁과 곡선형 팁을 갖는 조명을 지닌 가요성 캐놀라를 눈의 조직 공간 내에 전개하기 위한 캐놀라삽입 장치의 실시양태를 도시한다.
- 도 3은 가요성 캐놀라를 눈의 조직 공간 내에 전개하기 위한 작동 트리거 및 마찰 속도 댄퍼를 갖는 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 3a는 도 3의 장치의 트리거 기구의 확대된 세부사항을 도시한다.
- 도 3b는 도 3의 장치의 속도 댄퍼 기구의 확대된 세부사항을 도시한다.
- 도 3c는 도 3의 장치의 가요성 캐놀라 원위 단부의 확대된 세부사항을 도시한다.
- 도 4는 가요성 캐놀라를 눈의 조직 공간 내에 전개하기 위한 원위 부재 및 원위 밀봉부를 갖는 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 5는 투여용 물질을 담을 수 있는 저장소와 함께 가요성 캐놀라를 눈의 조직 공간 내에 전개하기 위한 원위 부재 및 원위 밀봉부를 갖는 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 6은 접이식 부재(collapsible element)를 갖는 캐놀라삽입 장치의 원위 팁의 하나의 실시양태를 도시한다.

- 도 7은 접이식 부재를 갖는 캐놀라삽입 장치의 원위 팁의 하나의 실시양태의 확대된 세부사항을 도시한다
- 도 8은 접히지 않은 상태의 캐놀라삽입 장치의 원위 팁의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 9는 접힌 상태의 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 10은 바늘의 장축으로부터 비스듬히 캐놀라를 향하도록 만곡된 원위 팁을 갖는 캐놀라삽입 장치 바늘의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 11은 바늘의 장축으로부터 비스듬히 캐놀라를 향하도록 원위 팁에서 바늘 루멘에 내부 편향 부재를 갖는 캐놀라삽입 장치 바늘의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 12는 바늘의 장축으로부터 비스듬히 캐놀라를 향하도록 원위 팁에서 바늘 루멘에 국소화 내부 편향 부재를 갖는 캐놀라삽입 장치 바늘의 하나의 실시양태를 도시한다.
- 도 13은 투여용 반고체 조성물을 방출하는 전달 장치를 도시한다.
- 도 14는 세장형 몸체(elongated body)로서 성형된 투여용 고체 또는 반고체 조성물을 도시한다.
- 도 14a는 도 14a의 조성물의 확대된 세부사항을 도시한다.
- 도 15는 조직 계면 최소 밀봉력(sealing force)의 시험 결과의 그래프이다.
- 도 16은 PLGA 중합체 미소구체의 약물 용출 특성의 그래프이다.
- 도 17은 75:25 PLGA 중합체 미소구체의 약물 용출 특성의 그래프이다.
- 도 18은 85:15 PLGA 중합체 미소구체의 약물 용출 특성의 그래프이다.
- 도 19는 유리체 약물 함량의 그래프이다.
- 도 20은 맥락막 약물 함량의 그래프이다.
- 도 21은 망막 약물 함량의 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0024] 본 발명은 맥락막상 공간, 모양체상 공간 또는 눈의 다른 공간, 예를 들어 유리체 공동, 결막하 공간, 테농하 공간 및 망막하 공간으로 전달하기 위한 활성제의 유체, 반고체 또는 고체 조성물일 수 있는 투여용 물질이다. 활성제는 유체 또는 반고체 제형에 가용화, 분산 또는 현탁될 수 있다. 대안적으로, 활성제는 고체 조성물로서 제형화될 수 있다. 활성제는 또한 입자로서 조성물에 분산될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 도 13에 개략적으로 도시된, 반고체 물질 (54)로 형성되는 다수의 약물-함유 입자 (53)를 포함한다.
- [0025] 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에서 활성제 함유 입자를 갖는 반고체 조성물의 전달을 위해, 조성물은 캐놀라의 원위 단부 근처의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 물질이 우선적으로 위치하도록 눈의 외부 표면으로부터 캐놀라를 통해 눈에 배치된다. 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 배치 후, 반고체 조성물은 공간에서 이동하여 활성제를 분배할 수 있는 개별 약물-함유 입자로 변형, 분해 또는 용해된다. 약물 입자의 반고체 덩어리는 다량의 약물이 매우 적은 용적으로 주사되어, 유체에 현탁된 등가량의 약물의 투여로 발생하는 것과 같은 안내압의 급성 증가를 방지할 수 있게 한다. 반고체 제형은 유효량의 약물이 5 내지 100 마이크로리터, 10 내지 50 마이크로리터 또는 15 내지 40 마이크로리터의 범위로 전달될 수 있게 한다.
- [0026] 하나의 실시양태에서, 조성물은 도 14 및 도 14a에 개략적으로 도시된, 형성된 고체 (55)로 만들어진 다수의 약물-함유 입자 (53)를 포함한다. 다수의 약물-함유 입자 (53)를 포함하는 형성된 고체 (55)는 플러그, 튜브 또는 실린더의 형상일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형성된 고체는 조직 공간에 형성된 고체를 배치하는데 사용되는 캐놀라의 내경과 가까운 직경을 갖는 세장형 몸체이다. 직경은 0.60 mm (0.02 인치) 내지 0.159 mm (0.006 인치)의 범위일 수 있다. 활성제의 용량 및 입자의 활성제 함량에 따라, 형성된 고체는 1 mm (0.04 인치) 내지 50 mm (2 인치) 또는 예를 들어 1 mm (0.04 인치) 내지 25 mm (1 인치) 범위의 길이를 가질 수 있다. 형성된 고체는 캐놀라의 루멘 내에 존재하며 장치로부터의 유압적, 공압적 또는 기계적 힘에 의해 캐놀라로부터 전달된다. 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 배치 후, 형성된 고체 조성물은 공간에서 이동할 수 있는 개별 활성제 함유 입자로 변형, 분해 또는 용해된다. 입자의 형성된 고체 덩어리는 다량의 활성제가 매우 적은 용적으로 주사되어, 유체에 현탁된 등가량의 활성제의 투여로 발생하는 것과 같은 안내압의 급성 증가를 방지할 수

있게 한다. 주사된 형성된 고체의 용적은 0.1 마이크로리터 내지 10 마이크로리터 또는 예를 들어 0.1 내지 5 마이크로리터의 범위일 수 있다.

- [0027] 하나의 실시양태에서, 활성제 또는 약물은 생분해성 중합체와 조합되어 약물 함유 입자를 형성한다. 생분해성 중합체는 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체, 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산-글리콜산 공중합체 및/또는 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0028] 또 다른 실시양태에서 약물은 생분해성 중합체 및 약물 조성물의 0.5 wt% 내지 70.0 wt%, 적합하게는 10.0 wt% 내지 55.0 wt%, 20.0 wt% 내지 50.0 wt%, 바람직하게는 30.0 wt% 내지 50.0 wt%의 양으로 존재한다. 적합한 약물은 아래에 논의되어 있다.
- [0029] 추가의 실시양태에서 약물 함유 입자는 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제와 조합된다. 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제는 0.3 wt% 내지 90.0 wt%, 적합하게는 0.3 wt% 내지 70.0 wt%, 0.3 wt% 내지 50.0 wt% 또는 0.3 wt% 내지 30.0 wt%, 0.3 wt% 내지 20.0 wt%의 양으로 존재한다. 하나의 실시양태에서 부형제는 점탄성 중합체이다. 또 다른 실시양태에서 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 코-비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 알기네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 더마틴(dermatin) 설페이트 및 나트륨 알기네이트 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 약물 함유 입자와 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제의 조성물은 생리학적으로 허용되는 용매 또는 희석제에서 투여하기 위해 제조될 때 반고체 조성물의 특성을 갖도록 제형화된다. 대안적으로, 약물 함유 입자와 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제의 조성물은 생리학적으로 허용되는 용매 또는 희석제 중에서 제조된 다음 건조되어 투여용의 형성된 고체를 생성할 수 있다. 히알루론산은 0.5 MW 내지 1.7 MW, 적합하게는 0.7 MW 내지 1.5 MW, 적합하게는 1 MW의 분자량을 가질 수 있다. 히알루론산의 분자량은 점도 측정에 의해 또는 크기-배제 크로마토그래피를 사용하여 측정될 수 있다.
- [0030] 하나의 실시양태에서, 반고체 약물 조성물은 투여 전에 용매 또는 희석제로의 재구성을 돕기 위해 증량제(bulking agent)와 함께 동결건조된다. 증량제는 동결건조 전 조성물의 5.0 wt% 내지 50.0 wt%, 적합하게는 10.0 wt% 내지 40.0 wt%, 20.0% 내지 30.0%의 양으로 존재한다. 증량제는 만니톨, 말티톨, 소르비톨 말토스, 락토스, 글루코스, 프럭토스 및 갈락토스, 수크로스 및 수크로스의 중합체, 예를 들어 텍스트란 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 동결건조된 반고체 약물 조성물은 물 또는 완충제와 같은 적합한 용매 또는 희석제의 첨가에 의해 재구성된다.
- [0031] 하나의 실시양태에서, 반고체 약물 조성물은 재구성 보조제와 함께 동결건조되어 투여 전에 용매 또는 희석제와 균일한 반고체 조성물의 혼합을 가속시킨다. 재구성 보조제는 0.1 wt% 내지 45.0 wt%, 적합하게는 0.1 wt% 내지 30.0 wt%, 1.0 wt% 내지 40.0 wt%, 5.0 wt% 내지 30.0 wt%의 양으로 존재한다. 재구성 보조제는 계면활성제, 트레할로스, 말티톨, 소르비톨 말토스, 락토스, 글루코스, 프럭토스 및 갈락토스, 수크로스 및 수크로스의 중합체, 예를 들어 텍스트란 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0032] 추가의 실시양태에서 반고체 약물 조성물은 염을 포함할 수 있다. 염은 인산나트륨, 인산칼륨, 염화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 아세트산나트륨 또는 아세트산칼륨 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 염 또는 염의 조합은 생리학적으로 허용되는 pH 및 삼투압을 제공하도록 제형화될 수 있다. 염의 조합은 또한 인산염 완충 염수일 수 있다.
- [0033] 추가의 실시양태에서 약물 함유 조성물은 양친매성 중합체를 포함할 수 있다. 양친매성 중합체는 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴 및 화학적으로 개질된 키틴으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 양친매성 화합물은 천연 또는 합성 친수성 중합체 물질일 수 있다. 화합물은 적합하게는 생체적합성 및/또는 생분해성일 수 있다. 예시적인 물질은 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 비가교결합된 폴리비닐피롤리돈 (예를 들어, 분자량 30,000-400,000의), 분자량이 100,000 내지 4,000,000인 하이드록시프로필셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 (예를 들어 비가교결합됨, 예를 들어 전형적인 분자량 90,000-700,000) 및/또는 칼슘 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸전분, 칼슘 메타크릴레이트-디비닐벤젠 공중합체, 2,000 내지 4,000,000의 분자량을 갖는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 상이한 분자량 바람직하게는 200 내지 15,000 (보다 바람직하게는 1,000-15,000)의 폴리에틸렌글리콜 및 분자량 최대 20,000,000 (보다 바람직하게는 400,000-7,000,000)의 폴리옥시에틸렌, 카복시비닐중합체, 폴록사머 (폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 폴리비닐알콜, 글루칸(glucans), 카라기난, 스크레로글루칸(scleroglucans), 만난, 갈락토만난, 젤란, 크산탄, 알긴산 및 유도체 (예를 들어, 나트륨 또는 칼슘 알기네이트, 프로필렌 글리콜 알기네

이트), 폴리아미노산 (예를 들어 젤라틴), 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체, 카복시메틸셀룰로스 및 유도체 (예를 들어 칼슘 카복시메틸셀룰로스), 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 전분 및 전분 유도체, 알파, 베타 또는 감마 사이클로덱스트린, 및 덱스트린 유도체 (예를 들어 덱스트린)을 일반적으로 포함한다. 따라서 양친매성 화합물은 제어 방출 (CR)을 달성할 수 있는 중합체 물질인 제어 방출 중합체로서 작용할 수 있다.

- [0034] 추가의 실시양태에서 약물 함유 조성물은 카프르산, 에루산, 1,2-디네보노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 및 1,2-디펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 지질, 지방산 또는 지질 접합체를 포함할 수 있다.
- [0035] 하나의 실시양태에서 약물 조성물은 0.5 wt% 내지 70.0 wt% 양의 약물, 3.0 wt% 내지 80.0 wt% 양의 생분해성 중합체, 0.3 wt% 내지 90.0 wt% 양의 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제, 5.0 wt% 내지 50.0 wt% 양의 증량제 및 0.1 wt% 내지 45.0 wt% 양의 재구성 보조제를 포함한다.
- [0036] 하나의 실시양태에서 약물 조성물은 텍사메타손, 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 히알루론산, 만니톨, 트레할로스 및 인산나트륨을 포함한다.
- [0037] 활성제의 입자는 선택된 크기 범위의 활성제의 결정의 형태일 수 있다. 활성제의 입자는 활성제를 구형 입자 형태로 제조함으로써 또는 활성제를 중합체로 제형화하고 조함물로부터 미소구체를 제조함으로써 미소구체 형태일 수 있다. 활성제를 함유하는 미소구체는 분무 건조, 에멀전 또는 코아세르베이션과 같은 공지된 미소구체 제조 수단 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다. 미소구체 내에 활성제를 보유하기 위한 비독성 중합체의 사용은 중합체 조성물, 활성제 함량 및 미소구체의 크기에 의해 활성제 방출 속도를 조정할 수 있게 한다. 0.5 wt% 내지 70.0 wt%의 활성제 함량을 가진 미소구체가 적절한 방출을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중량%는 5.0 wt% 내지 50.0 wt%, 10.0 wt% 내지 45.0 wt%, 15.0 wt% 내지 45.0 wt%, 20.0 wt% 내지 40.0 wt%, 25.0 wt% 내지 35.0 wt%일 수 있다. 선택된 용해도의 중합체의 사용은 수용성 및 수불용성 활성제 둘 다 미소구체에 혼입될 수 있게 한다. 적합한 중합체는 비독성 수용성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 코-비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드, 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체, 폴리 락트산, 폴리 글리콜산, 폴리 락트산-글리콜산 공중합체, 폴리 락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체, 및 생물학적 중합체, 예를 들어 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴 및 화학적으로 개질된 키틴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 특히, 소수성 활성제의 경우, 75:25 및 85:15의 락테이트 대 글리콜산 화학량론 (L 대 G)을 갖는 폴리락트산-글리콜산 공중합체로 구성된 1 내지 50, 2 내지 25, 2 내지 20, 2 내지 15 또는 3 내지 14 마이크론 평균 용적 직경의 크기 범위의 미소구체가 실험실 시험에서 12 내지 80주 범위의 방출 반감기를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 미소구체의 작은 직경은 활성제의 최소 침습 투여를 위해 작은 게이지 바늘 및 캐놀라를 통해 주사될 수 있게 한다. 또 다른 실시양태에서, L 대 G 화학량론은 50:50 또는 65:35이다.
- [0039] 비교적 좁은 크기 분포, 예를 들어 10% 내지 25% 범위의 변동 계수의 미소구체의 경우, 약물 방출 속도는 평균 미소구체 크기에 의해 조정될 수 있다. 결정질 또는 비정질 고체 분산액과 같은 미소구체에서의 활성제의 중합체 선택 및 형태는 미소구체 크기 선택의 사용에 의해 효과적으로 조정될 수 있는 일반적인 방출 범위를 제공한다.
- [0040] 대안적으로, 대략 구형 또는 다른 균일한 형상의 활성제 입자는 더 큰 활성제 입자의 밀링에 의해 또는 제어된 결정화에 의해 제조될 수 있다. 활성제 입자 및 활성제 함유 미소구체는 또한 중합체 층으로 개별적으로 코팅되어 외부 표면 코팅 또는 배리어 코팅(barrier coating)을 갖는 활성제 입자를 형성할 수 있다. 코팅은 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 코-비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 비독성 수용성 중합체, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 산 말단화된 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리락트산-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체 및 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 공중합체와 같은 생분해성 중합체, 및 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴, 화학적으로 개질된 키틴, 지질, 지방산 및 스테롤과 같은 생물학적 물질을 포함할 수 있다.
- [0041] 하나의 실시양태에서, 다수의 활성제 함유 입자는 주사 압력의 적용시 유동하지만 일단 조직 내로 투여되면 전달 위치에 반고체 물질을 형성하는 반고체 조성물로 형성된다. ml 당 70 내지 200 mg 범위의 고농도의 활성제

함유 입자를 갖는 반고체 형태는 치료 수준의 지속된 전달을 제공하기에 충분한 양의 활성제를 전달하는 능력을 제공한다. 작은 게이지 바늘 또는 캐놀라를 통해 조성물을 투여하는 능력은 주사 동안 응집을 최소화하기 위해 미소구체 또는 구형 입자의 사용에 의해 도움을 받는다. 높은 입자 농도를 갖는 반고체를 주사하는 능력은 반고체 또는 수성 제형에 입자를 현탁시키고 또한 점탄성 특성을 제공하여 주사 동안 입자 유동을 촉진시키는 부형제의 사용으로 가능해진다. 적합한 점탄성 부형제는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 고분자량 폴리비닐피롤리돈, 및 생물학적 중합체, 예를 들어 중합체성 지질, 히알루론산 및 콘드로이틴 설페이트를 포함한다. 중합체 선택 및 분자량에 따라 0.3 wt% 내지 90 wt% 농도 범위의 점탄성 부형제가 주사 가능한 반고체 조성물을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 반고체는 ml 당 70 내지 200 mg의 미소구체 및 점탄성 부형제와 생리학적 완충제를 포함하는 부형제 혼합물로 제형화된다. 하나의 실시양태에서 반고체 물질은 주사 후 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에서 용해, 생분해 또는 생침식을 겪는 부형제를 포함한다. 주사 후 반고체 물질의 용해는 맥락막상 공간 내로의 이동을 야기할 수 있다.

[0042] 하나의 실시양태에서, 다수의 활성제 함유 입자는 가용성, 생분해성 또는 생침식성 부형제와 함께 고체 또는 반고체로 형성된다. 적합한 부형제는 비독성 수용성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 코-비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 알기네이트, 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 더마틴 설페이트 또는 나트륨 알기네이트, 생분해성 중합체, 예를 들어 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥산은, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산-글리콜산 공중합체 및 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체, 및 생물학적 물질, 예를 들어 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴 및 화학적으로 개질된 키틴, 생침식성 물질, 양친매성 화합물, 지질, 지방산, 또는 지질 접합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 고체 또는 반고체 조성물은 상이한 부형제의 혼합물로 제형화될 수 있다. 활성제를 함유하는 입자는 부형제를 용해시키거나 부형제의 분산액을 형성하지만, 입자로부터 약물을 신속하게 추출하거나 입자를 용해시키지 않는 물 또는 생리학적 완충제와 같은 적합한 용매 또는 희석제에서 부형제와 혼합된다. 하나의 실시양태에서, 반고체 조성물은 용매와의 혼합물, 분산액 또는 현탁액으로서 투여된다. 하나의 실시양태에서, 고체 또는 반고체 조성물은 금형에서 형성되거나 압출되고 투여를 위해 원하는 치수의 고체를 형성하도록 건조된다. 형성된 고체 또는 반고체 조성물의 투여에 이상적인 것은 0.60 mm (0.02 인치) 이하의 직경에 상응하는, 20 게이지 이하 소 직경 캐놀라 또는 바늘의 루멘 내에 끼워넣을 수 있는 크기의 외부 직경을 갖는 세장형 형상이다. 하나의 실시양태에서, 형성된 고체 또는 반고체 조성물은 0.26mm (0.01 인치) 이하의 직경에 상응하는, 25 게이지 이하 캐놀라 또는 바늘의 루멘 내에 끼워넣을 수 있는 크기의 외부 직경을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 형성된 고체 또는 반고체 조성물은 0.20 mm (0.008 인치) 이하의 직경에 상응하는, 27 게이지 이하 캐놀라 또는 바늘의 루멘 내에 끼워넣을 수 있는 크기의 외부 직경을 갖는다.

[0043] 하나의 실시양태에서, 반고체 조성물은 투여 전에 재수화를 위해 예를 들어 동결건조 또는 공기건조에 의해 건조된다. 반고체 조성물은 염, 당, 수용성 중합체 및 계면활성제와 같은 재구성을 돕기 위한 부형제를 가질 수 있다. 동결건조 제형의 경우, 수크로스, 만니톨, 글리신, 포비돈 또는 텍스트란과 같은 증량제의 사용이 큰 채널 또는 기공을 갖는 느슨한 동결건조된 생성물의 생산을 도와 재구성 속도를 향상시킨다. 동결건조 전에, 증량제는 부형제 혼합물에서 1.0 wt% 내지 20.0 wt%, 1.0 wt% 내지 10.0 wt%의 농도 범위에 있을 수 있다. 최종 건조된 조성물은 5 내지 50 wt% 범위의 증량제를 가질 수 있다. 계면활성제, 염, 당 또는 트레할로스와 같이 동결건조된 조성물의 재구성을 증가시켜 재구성 보조제로서 작용하는 부형제가 동결 및 동결건조 전에 첨가될 수 있다. 최종 건조된 조성물은 0.1 wt% 내지 45.0 wt%, 0.1 wt% 내지 20.0 wt%, 1.0 wt% 내지 15.0 wt% 또는 2.0 wt% 내지 10.0 wt%의 범위로 재구성 보조제를 가질 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반고체 조성물은 저장 수명 안정성을 향상시키기 위해 건조 생성물을 생성하도록 동결건조되는, 활성제, 점탄성 중합체, 증량제, 및 생리학적 완충제를 함유하는 미소구체를 포함한다. 조성물은 사용 직전에 물 또는 생리학적 완충제로 재구성될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반고체 조성물은 저장 수명 안정성을 향상시키기 위해 건조 생성물을 생성하도록 동결건조되는, 활성제, 점탄성 중합체 및 증량제를 함유하는 미소구체를 포함한다. 조성물은 사용 직전에 물 또는 생리학적 완충제로 재구성될 수 있다. 하나의 실시양태에서 상기 조성물은 트레할로스와 같은 재구성을 가속화하기 위한 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 성분들의 조합은 입자 응집없이 조성물을 동결건조시키는 물리적 안정성, 신속한 재수화, 입자 응집없이 재구성된 안정성을 제공하기 위한 물리적 특성, 작은 루멘을 통한 투여를 위한 유동 특성을 제공하면서 또한 일반적으로 250 내지 450 mOsm 범위의 생리학적으로 적합한 삼투압 및 일반적으로 7 내지 8 범위의 pH를 제공하도록 신중하게 균형을 이루어야 한다.

[0044] 하나의 실시양태에서, 활성제 함유 입자는 기계적 특성을 향상시키기 위해 형성된 고체 또는 반고체 내에 입자

를 조밀 충전할 수 있도록 케놀라의 내경보다 작은 크기이다. 이러한 활성제 함유 입자는 5 내지 100 마이크로, 예를 들어 10 마이크로 내지 50 마이크로 범위의 평균 직경을 가질 것이며, 조밀 충전을 용이하게 하기 위한 직경의 혼합물을 포함할 수 있다. 입자의 평균 또는 중간 직경은 1 마이크로 내지 100 마이크로, 예를 들어 2 마이크로 내지 50 마이크로, 3 마이크로 내지 40 마이크로, 3 마이크로 내지 30 마이크로 또는 3 마이크로 내지 20 마이크로 범위의 범위일 수 있다.

[0045] 활성제를 함유하는 입자의 분산 및 이동은 눈에서 입자의 균일한 분포를 촉진하기 위해 요구된다. 부형제의 용해 및 이에 따른 활성제 함유 입자의 방출은, 예를 들어 이온 환경, 부형제의 용해 또는 환경의 온도로 인해, 조직 공간으로부터의 유체의 흡수에 의해 유발될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 부형제는 실온과 안구 조직 공간의 온도 사이의 용융 온도, 대략 섭씨 37도 (예를 들어, 섭씨 21 내지 37도, 섭씨 25 내지 37도, 또는 섭씨 30 내지 35도의 용융 온도)를 갖는 지질 또는 지방산을 포함한다. 고체 또는 반고체 조성물로부터의 개별 활성제 함유 입자의 방출 속도는 고체 또는 반고체 조성물의 부형제의 용해 속도를 증가시키는 친수성 또는 양친매성 계제의 첨가에 의해 조정될 수 있다. 활성제 함유 입자의 방출은 투여용 물질의 양 및 조성에 따라 수 시간, 수 일 또는 수 주에 걸쳐 일어날 수 있다. 예를 들어, 활성제 함유 입자의 최대 (또는 제형에 따라 최소) 50%는 1시간, 6시간, 12시간, 1일, 3일 또는 1주 후에 방출될 수 있다.

[0046] 고체 또는 반고체 조성물은 나트륨 알기네이트와 같은 이온적으로 가교결합된 중합체에 의해 제공될 수 있는 바와 같이 조직 공간의 이온 환경에 의해 작용하여 용해를 제공할 수 있다. 고체 또는 반고체 조성물은 온도에 의해, 예를 들어 실온, 대략 섭씨 20도보다 크고 안구 조직 공간 내의 온도, 대략 섭씨 37도 이하인 용융 전이 온도를 갖는 지질 및 지방산으로 조직 공간에서의 용해를 유발할 수 있다. 이러한 지질 및 지방산은 카프르산, 에루스산, 1,2-디네보노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 및 1,2-디펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0047] 활성제 함유 입자의 작은 크기로 인해, 입자로부터의 활성제 방출이 너무 빨라서 눈에 투여한 후 지속적인 활성제 효과를 제공하지 못할 수 있다. 본 발명의 목적은 연장된 방출 동역학을 갖는 활성제 함유 입자 (즉, 제어 방출 제형)를 제공하는 것이다. 하나의 실시양태에서 활성제는 약물에 대해 열악한 확산 경로를 생성하는 중합체 매트릭스에 혼입되어, 중합체 매트릭스가 없는 활성제에 비해 활성제 방출을 늦춘다. 하나의 실시양태에서, 활성제 함유 입자는 중합체 또는 다른 화합물과 같은 배리어로 코팅된다. 배리어 물질은 전형적으로 활성제가 배리어 코팅을 통해 쉽게 용해되지 않고 배리어 코팅이 없는 활성제 함유 입자에 비해 활성제 방출이 느려지도록 활성제와는 상이한 화학적 특성을 갖는다. 배리어 코팅의 선택을 위한 하나의 방법은 활성제와는 상이한 분배 계수 또는 로그 P를 갖는 물질이며, 증가된 차이가 활성제 방출에 대한 증가된 배리어를 제공한다. 하나의 실시양태에서 활성제의 개별 입자는 활성제에 비해 증가된 수용해도 또는 감소된 로그 P의 배리어 코팅으로 코팅되어, 각 입자 상에 배리어 코팅을 형성한다. 하나의 실시양태에서 배리어 코팅은 약물보다 높은 분배 계수 또는 약물보다 낮은 수용해도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서 배리어 코팅은 약물보다 낮은 분배 계수 또는 약물보다 큰 수용해도를 갖는다. 배리어 물질은 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 코-비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드를 포함하는 비독성 수용성 중합체, 폴리오르토에스테르-에틸렌 옥사이드 공중합체, 산 말단화된 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리락트산-폴리에틸렌 글리콜 공중합체 및 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 공중합체와 같은 생분해성 중합체, 및 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴 및 화학적으로 개질된 키틴과 같은 생물학적 물질을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 하나의 실시양태에서, 활성제의 개별 입자는 활성제에 비해 감소된 수용해도 또는 증가된 로그 P의 배리어 코팅으로 코팅되어 각 입자 상에 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 산 말단화된 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리락트산-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체 및 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 공중합체와 같은 생분해성 중합체, 및 화학적으로 개질된 키틴, 지질, 지방산 및 스테롤과 같은 생물학적 물질을 포함하지만 이에 제한되지 않는 배리어 코팅을 형성한다. 하나의 실시양태에서 지질 또는 지방산은 카프르산, 에루스산, 1,2-디네보노일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 및 1,2-디펜타데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린을 포함한다. 활성제 입자는 입자 코팅을 위한 임의의 공지된 수단, 예를 들어 분무 건조, 정전 분무 또는 화학 침착에 의해 코팅될 수 있다. 도 14 및 도 14a에 개략적으로 도시된 하나의 실시양태에서, 형성된 고체 또는 반고체 물질 (54)은 활성제 방출 특성 및/또는 기계적 특성을 개질하기 위해 가용성 중합체 또는 다른 코팅과 같은 배리어 물질 (54)로 캡슐화되거나 코팅된 다수의 활성제 입자 (53)를 포함한다.

- [0048] 조성물의 활성제는 주로 다수의 입자에 함유되지만, 일부 활성제는 또한 부형제로 제형화될 수 있다. 부형제 중의 활성제는 가공 또는 저장 동안 입자로부터의 활성제의 추출 또는 확산을 방지하거나 제한하도록 작용할 수 있다. 부형제 중의 활성제는 또한 활성제의 치료 효과를 개시하기 위해 활성제 제형에 서방성 성분을 제공하면서 입자 내의 활성제가 치료 효과를 유지하기 위해 서방성을 제공하도록 작용할 수 있다.
- [0049] 하나의 실시양태에서, 활성제 조성물은 생분해성 또는 생침식성 물질을 포함하는 활성제 및 부형제를 포함한다. 생분해성 또는 생침식성 물질은 예를 들어 폴리하이드록시부티레이트, 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리 카프로락톤, 폴리카프로락톤 공중합체, 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 산 말단화된 폴리락트산-글리콜산 공중합체, 또는 폴리락트산-글리콜산-에틸렌 옥사이드 공중합체, 젤라틴, 콜라겐, 글리코사미노글리칸, 셀룰로스, 화학적으로 개질된 셀룰로스, 텍스트란, 알기네이트, 키틴, 화학적으로 개질된 키틴, 지질, 지방산 또는 스테롤로 구성될 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 활성제는 비정질 고체 분산액으로서 생분해성 또는 생침식성 물질에 분산될 수 있다. 활성제는 다수의 결정으로서 생분해성 또는 생침식성 물질에 분산될 수 있다. 활성제는 비정질 고체 분산액 및 결정 둘 다로서 생분해성 또는 생침식성 물질에 분산될 수 있다. 활성제 조성물은 안구 조직 공간 내로의 투여를 위해 세장형 고체 또는 반고체로서 형성될 수 있다. 조직에 배치 후, 조성물로부터의 활성제의 방출은 활성제가 눈의 조직으로 확산되게 하며 이것은 조직 공간에서의 유체의 유동에 의해 도움을 받을 수 있다. 활성제가 고체 비정질 분산액의 형태인 경우, 생분해성 또는 생침식성 물질은 활성제의 원하는 활성제 부하 및 방출 특성을 제공하도록 선택된다. 활성제가 분산된 결정의 형태인 경우, 활성제의 양, 생분해성 또는 생침식성 물질 특성 및 활성제의 결정 형태는 원하는 활성제 부하 및 방출 특성을 제공하도록 선택될 수 있다. 활성제 결정은 또한 조성물의 활성제 방출 속도를 감소시키기 위해 부형제로 코팅될 수 있다. 활성제 방출이 수화된 조직 환경에서 수분과의 접촉에 의해 개시되는 경우, 활성제 조성물은 건조 고체 조성물로서 또는 사용 직전에 재구성되는 동결건조 제형으로서 투여된다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 활성제의 연장 방출을 갖는다. 조성물로부터의 활성제 용출은 14 내지 360일, 21 내지 270일, 30 내지 180일, 또는 60 내지 90일 범위의 반감기를 가질 수 있다.
- [0050] 활성제로서의 다양한 약물이 염증, 감염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장 및 부종을 포함하는 안구 질환 및 병태의 치료를 위해 본 발명에 의해 눈에 전달될 수 있다. 유용한 약물은 스테로이드, 비스테로이드성 항염증제, 항히스타민제, 항생제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, 항-TNF 알파제, mTOR 억제제, 프로스타글란딘 유사체, 세포 요법, 신경보호제, 항-고혈압제, 항히스타민제, 아미노스테롤 및 핵산 기반 치료제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 약물은 가용성 용액, 현탁액, 겔, 반고체, 미소구체, 형성된 고체 또는 임플란트의 형태일 수 있다.
- [0051] 하나의 실시양태에서, 활성제 조성물은 제조시 사용 전에 장치에 사전부하된다. 하나의 실시양태에서, 활성제 조성물은 사용 직전에 사용자에게 의해 장치에 부하된다. 캐놀라에 전개력을 제공하는 힘의 공급원은 사용 직전에 또는 사용과 동시에 활성화될 수 있다. 하나의 실시양태에서 활성화는 플런저에 부착된 이동식 근위 핸들과 같은 장치의 외부로부터 스프링을 압축하는 것과 같은 힘 부재를 사전부하하는 기구에 의해 달성된다. 하나의 실시양태에서, 힘의 공급원은 제조 동안 사전부하되고 사전부하된 힘은 정지 기구(stop mechanism)에 의해 안정화된다. 사용 전에 또는 사용과 동시에, 정지 기구가 해제되어, 눈의 접촉 또는 관통 전에 캐놀라에 전개력을 배치하고 바늘이 눈으로 전진함에 의해 캐놀라 전개가 유발된다.
- [0052] 주지한 바와 같이, 활성제로서의 다양한 약물은 염증, 암, 감염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장 및 부종을 포함한 다양한 안구 질환 및 병태의 치료를 위해 본 발명에 의해 눈에 전달될 수 있다. 유용한 약물은 텍사메타손, 플루오시놀론, 로테프레드놀, 디플루프레드네이트, 플루오로메톨론, 프레드니솔론, 메드리손, 트리암시놀론, 베타메타손 및 리벡솔론을 포함하는 코르티코스테로이드; 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데세니드, 플루티카손 디프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트 또는 시클레소니드와 같은 스테로이드; 브롬페낙, 디클로페낙, 플루비프로펜, 케토롤락 트로메타민 및 네파페낙을 포함한 살리실산, 인돌 아세트산, 아릴 아세트산, 아릴 프로피온산 및 에놀산 유도체와 같은 비-스테로이드성 항염증제; 세티리진, 로라타딘, 펙소페나딘 HCl, 올로파타딘, 알카프타딘, 에피나스틴 또는 케토티펜을 포함하는 항히스타민제; 아지트로마이신, 바시트라신, 베시플록사신, 시프로플록사신, 에리트로마이신, 가티플록사신, 겐타마이신, 레보플록사신, 목시플록사신, 오플록사신, 설프아세트아미드 및 토브라마이신을 포함하는 항생제; 티로신 키나제 억제제, VEGF에 대한 항체, VEGF에 대한 항체 단편, VEGF 결합 융합 단백질과 같은 VEGF 억제제; PDGF 억제제, PDGF에 대한 항체, PDGF에 대한 항체 단편, PDGF 결합 융합 단백질; 인플릭시맵, 에타너셉트, 아달리무맵, 세르틀리주맵 및 골리무맵을 포함한 TNF-알파에 대한 항체, TNF-알파에 대한 항체 단편 및 TNF 결합 융합 단백질

질과 같은 항-TNF 알파 제제; 시롤리무스, 시롤리무스 유사체, 에버롤리무스, 템시롤리무스 및 mTOR 키나제 억제제와 같은 mTOR 억제제; 중간엽 세포 또는 치료제를 생산하기 위해 형질감염된 세포와 같은 세포 요법; 프로스타글란딘 유사체, 베타 차단제, 알파 효능제, 탄산 탈수 효소 억제제 및 로 키나제 억제제와 같은 녹내장 제제; 벨팔란, 토포데칸, 메토틀렉세이트, 리톡시맵, 카보플라틴 및 5-FU와 같은 종양 제제; 항산화제, 칼시뉴린 억제제, NOS 억제제, 시그마-1 조절제, AMPA 길항제, 칼슘 채널 차단제, DNA 자이라제 억제제, DNA 폴리머라제 억제제, RNA 폴리머라제 억제제 및 히스톤-데아세틸라제 억제제와 같은 신경보호제; 프로스타글란딘 유사체, 베타 차단제, 알파 효능제 및 탄산 탈수 효소 억제제와 같은 항고혈압제; 스쿠알라민과 같은 아미노스테롤; H1-수용체 길항제 및 히스타민 H2-수용체 길항제와 같은 항히스타민제; 유전자 벡터, 유전자 편집 치료제, 플라스미드, 치료 mRNA, 가이드 RNA 및 siRNA와 같은 치료 단백질 및 핵산 기반 치료제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0053] 하나의 실시양태에서 약물 조성물은 적합하게는 실질적으로 건조한 형태로 존재할 수 있고 물을 함유하지 않는 것으로 간주될 수 있다. 약물 조성물은 동결건조를 포함한 임의의 일반적으로 편리한 공정을 사용하여 건조될 수 있다. 약물 조성물은 건조 후 무수물로 간주될 수 있지만, 소량의 잔류 수분이 존재할 수 있다는 것을 배제하지는 않는다.
- [0054] 또 다른 측면에서 약물 조성물 및 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 약제학적 제형이 제공된다. 약제학적으로 허용되는 희석제는 희석제로 제조된 약물 조성물에 생리학적으로 허용되는 삼투압 및 pH를 제공하기 위해 염을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 희석제는 건조 형태의 약물 조성물의 신속한 재구성을 촉진하기 위해 재구성 보조제를 함유할 수 있다.
- [0055] 추가의 측면에서 약제학적 제형을 포함하는 단위 투여 형태가 제공된다.
- [0056] 또 다른 측면에서 약물 조성물 및 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함하는 부품 키트가 제공된다. 하나의 실시양태에서 캐놀라삽입 장치가 추가로 제공된다. 약제학적 제형 및 캐놀라삽입 장치를 포함하는 부품 키트가 또한 제공된다.
- [0057] 약물 조성물과 약제학적으로 허용되는 희석제를 혼합함을 포함하는 약제학적 제형 또는 단위 투여 형태의 제조 방법의 양태가 또한 제공된다.
- [0058] 또 다른 측면에서 질환 또는 병태의 치료방법이 제공된다.
- [0059] 하나의 실시양태에서 질환 또는 병태의 치료방법은 약물 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 영향을 받는 영역에의 약물 조성물의 전달을 포함한다.
- [0060] 하나의 실시양태에서 질환 또는 병태는 염증 또는 감염이다. 염증은 부비동염, 골관절염, 류마티스 관절염, 관절염증, 비염 또는 수술후 염증으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0061] 또 다른 실시양태에서 질환 또는 병태는 안 질환 또는 병태이다. 안 질환 또는 병태는 안검염, 알레르기성 결막염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장, 안구 종양, 포도막염 또는 부종으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0062] 하나의 실시양태에서 안 질환 또는 병태의 치료방법은 약물 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 눈의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에의 약물 조성물의 전달을 포함한다.
- [0063] 추가의 실시양태에서 상기 방법은 약물 조성물 또는 단위 투여 형태를 바늘, 캐놀라 또는 캐놀라삽입 장치를 통해 투여함을 포함한다. 하나의 실시양태에서 단위 투여 형태는 캐놀라삽입 장치 내로의 삽입에 적합하다.
- [0064] 또 다른 실시양태에서 상기 방법은 투여 전에 약제학적으로 허용되는 희석제와 혼합함으로써 약물 조성물을 제조함을 포함한다.
- [0065] 추가의 측면에서 질환 또는 병태의 치료방법은 투여 전에 약제학적 제형 또는 단위 투여 형태를 제조하는 단계; 및 캐놀라삽입 장치를 사용하여 약제학적 제형 또는 단위 투여 형태를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0066] 또 다른 측면에서 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 약물 조성물이 제공된다.
- [0067] 하나의 실시양태에서, 질환 또는 병태는 염증 또는 감염이다. 염증은 부비동염, 골관절염, 류마티스 관절염, 관절염증, 비염 및 수술후 염증 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0068] 하나의 실시양태에서 질환 또는 병태는 안 질환 또는 병태이다. 안 질환 또는 병태는 안검염, 알레르기성 결막

염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장, 안구 종양, 포도막염 또는 부종으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

- [0069] 본 발명의 하나의 실시양태에서, 의약에서 사용하기 위한, 특히 안과 의약에서 사용하기 위한 본 발명의 약물 조성물이 제공된다. 본 발명의 추가의 실시양태에서, 안 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 약물 조성물이 제공된다. 안 질환 또는 병태는 염증, 감염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장, 포도막염, 안구 종양 또는 부종일 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물 조성물은 캐놀라, 특히 본 발명의 캐놀라삽입 장치에 의해 배치된 캐놀라를 통한 전달에 의해 투여된다.
- [0070] 하나의 실시양태에서 본 발명의 캐놀라삽입 장치에 의해 약물 조성물을 눈에, 예를 들어 맥락막상 공간에 또는 모양체상 공간에 투여함으로써 안 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 약물 조성물은 투여 후 투여 부위 (예를 들어 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간)로부터 이동하는 다수의 약물-함유 입자로 용해되거나 변형될 수 있다. 안 질환 또는 병태는 염증, 감염, 황반 변성, 망막 변성, 신혈관 형성, 증식성 유리체 망막증, 녹내장, 안구 종양 또는 부종일 수 있다.
- [0071] 본 발명의 또 다른 실시양태에서 본원에 기술된 캐놀라삽입 장치 및 본 발명의 약물 조성물을 포함하는 부품 키트가 제공된다. 약물 조성물은 전달 장치에 사전부하되어 제공될 수 있다. 대안적으로, 약물 조성물은 전달 장치로의 삽입에 적합한 별개의 투여 형태로 제공될 수 있다. 따라서, 키트는 또한 캐놀라삽입 장치와 함께 별개의 투여형의 형태로 본 발명의 약물 조성물을 제공할 수 있다.
- [0072] 기술된 장치는 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간의 최소 침습적 캐놀라삽입을 제공한다. 캐놀라삽입에 이어서, 장치는 활성제 함유 조성물과 같은 투여용 물질을 캐놀라를 통해 공간으로 전달하는데 사용될 수 있다. 특히, 투여용 물질은 유체, 현탁액, 반고체 또는 고체 활성제 함유 조성물이다. 활성제는 눈의 치료를 위한 치료적 또는 진단적 효과를 제공하는 물질일 수 있다. 활성제는 약물, 진단제, 유전자 치료제, 치료 세포 또는 신체 조직 복구를 위한 수단을 포함할 수 있다.
- [0073] 눈의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간 내로의 캐놀라의 배치는 활성제 함유 조성물을 조직 관통 부위로부터 떨어진 공간의 위치로 전달하는 수단을 제공한다. 본 발명의 캐놀라삽입 장치는 활성제 함유 조성물이 투여되어 편평부(pars plana)와 같은 전방 조직 접근 부위로부터 후방 망막을 향하도록 한다. 캐놀라삽입 장치는 또한 활성제 함유 조성물을 눈의 특정 부위에 전달하여 종양과 같은 국소 병태를 치료하도록 설계되고 사용될 수 있다.
- [0074] 캐놀라삽입 장치는 원위 단부에 중공 바늘을 갖는 세장형 배럴 및 세장형 관형 부재를 포함하는 캐놀라를 포함하고, 여기서 바늘의 루멘은 관형 부재의 적어도 일부를 위한 저장소로서 기능한다. 상기 장치는 또한 바늘의 원위 단부로부터 바늘 루멘 및 캐놀라의 원위 부분을 통해 캐놀라를 전진시키는 전개 기구를 포함한다. 상기 기구는 압봉(push rod) 또는 압봉과 캐놀라 사이의 플런저에 의해 캐놀라에 기계적으로 결합될 수 있다. 대안적으로, 기구의 단부는 캐놀라의 구획에 직접 정합될 수 있다. 기구는 장치의 몸체 상의 슬라이딩 작동기 또는 레버로 장치를 잡을 때 손가락으로 수동으로 활성화될 수 있다. 수동 활성화는 사용자에게 의한 캐놀라의 속도 및 전개 정도의 미세한 제어를 가능하게 한다.
- [0075] 하나의 실시양태에서, 캐놀라삽입 장치는 바늘 루멘을 통해 바늘의 원위 단부로부터 조직 공간 내로 캐놀라를 전진시키거나 전개시키는 힘을 제공하는 스프링 또는 가스 저장소와 같은 힘 부재를 포함한다. 힘 부재는 압봉 또는 압봉과 캐놀라 사이의 플런저에 의해 캐놀라에 기계적으로 결합될 수 있다. 대안적으로, 힘 부재의 단부는 캐놀라의 구획에 직접 정합될 수 있다. 힘 부재, 힘 부재 플런저 또는 힘 부재 압봉은 인터페이스 슬라이브 또는 다른 형태의 부착에 의해 캐놀라에 연결될 수 있다. 사용 전에, 캐놀라의 원위 부분은 바늘 및 캐놀라삽입 장치의 몸체 내에 있다. 캐놀라는 힘 부재에 의해 일단 전개되면 바늘의 원위 팁으로부터 연장되도록 구성된다. 캐놀라는 전개될 때 바늘의 원위 팁으로부터 캐놀라의 원위 단부의 연장을 허용하는 길이를 갖는다. 캐놀라는 바늘의 원위 팁으로부터 활성제 함유 조성물의 의도된 전달 부위까지 전개된 길이로 구성된다. 하나의 실시양태에서, 전개된 상태에서 바늘의 원위 팁으로부터의 캐놀라의 길이는 2 mm (0.08 인치) 내지 15 mm (0.6 인치) 범위이다. 매우 짧은 전개 길이 캐놀라는 투여용 물질이 바늘 관통 부위로부터 바람직한 방향으로 향하게 하는데 유용하다. 특히, 5 mm (0.2 인치) 내지 12 mm (0.5 인치) 범위의 바늘의 원위 팁으로부터 전개된 길이는 캐놀라가 편평부에서 눈에 도입되어 망막에 대한 잠재적 손상을 피하고 캐놀라의 원위 팁을 후방 망막 근처에 배치하여 투여용 물질을 눈의 가장 시각적으로 중요한 부분에 전달하도록 할 수 있다. 전개력은 바늘이 조직으로 전진된 직후 또는 동시에 활성화될 수 있다. 활성화는 사용자에게 의한 힘 부재의 해제에 의해 또는 장치의 원위 팁에서의 기구에 의해 수행될 수 있다.

[0076] 캐놀라는 바늘 루멘의 내경 이하의 직경을 갖는 크기이며 바늘 루멘에 슬라이딩 가능하게 배치된다. 캐놀라는 활성화제 함유 조성물을 수용하기 위한 근위 단부 및 활성화제 함유 조성물을 전달하기 위한 원위 팁을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라의 원위 팁은 아래 놓인 조직을 관통하지 않으면서 조직 공간에 들어가기 위한 무의상 팁을 제공하기 위해 둥근 프로파일로 구성된다. 둥근 프로파일은 캐놀라의 원위 팁의 열 처리에 의해, 원위 팁을 직접 성형함으로써, 팁의 레이저 가공, 또는 추가 물질을 원위 팁에 적용함으로써 생성될 수 있다. 적용된 물질은 용매 분산액 중의 캐놀라 물질과 동일하거나, 용매 분산액 중의 캐놀라 물질과는 상이한 물질이거나, 또는 접착제일 수 있다. 무의상 원위 팁은 또한 별도의 구성요소로서 형성될 수 있고 열 또는 접착 수단에 의해 캐놀라의 원위 단부에 부착될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라의 원위 단부는 제약되지 않은 경우에는 만곡되거나 비스듬하게 구부러진다. 만곡되거나 구부러진 캐놀라는 바늘의 루멘에 배치될 때에는 곧게 펴지지만 일단 바늘의 루멘으로부터 전개되면 이의 비제약된 구성을 회복하여 캐놀라 팁을 바늘의 장축으로부터 비스듬히, 일반적으로 바늘 베벨의 방향으로 향하게 한다. 곡률 또는 굽힘은 캐놀라가 눈의 후방부를 향하거나, 아래 놓인 조직으로부터 멀어지거나, 또는 둘 다를 향하도록 바늘 베벨 배향의 식별을 위한 수단과 함께 사용될 수 있다. 캐놀라는 전체 길이를 따라 만곡되거나 캐놀라의 원위 부분에서 만곡되거나 구부러질 수 있다. 캐놀라는 캐놀라의 근위부에서의 곡선과 비교하여 원위 단부에서 더 작은 반경의 곡선과 같은 복합 곡률을 가질 수 있다.

[0077] 하나의 실시양태에서, 캐놀라는 맥락막상 또는 모양체상 공간에 있을 때 캐놀라의 위치의 시각적 안내를 제공하기 위해 조명된다. 맥락막상 또는 모양체상 공간의 조명된 캐놀라는 위에 놓인 공막 및 결막을 통해 보이는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 캐놀라가 유리체와 같은 안내 공간에 위치하면, 조명은 위에 놓인 조직을 통해 보이지 않는다. 캐놀라로부터의 100 내지 700 마이크로와트 ( $\mu W$ )의 광 출력이 공막 및 결막을 통한 캐놀라 위치의 양호한 가시성을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 캐놀라는 캐놀라의 원위 단부로 연장되는 캐놀라의 루멘에 부착되거나 그 내에 있는 광섬유에 광원을 결합함으로써 조명될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 캐놀라는 전체 또는 부분 내부 반사를 제공할 수 있는 굴절률을 갖는 캐놀라 물질을 이용하여, 별도의 광섬유를 갖는 캐놀라의 벽, 외경 또는 루멘의 방해물 없이 광섬유로서 캐놀라를 사용함으로써 조명된다. 특히, 길이를 따라 광을 전도하기 위해 캐놀라 벽을 사용하는 것은 루멘 내 광섬유를 제거함으로써 유효 내강 직경 및 활성화제, 특히 유동 경로 불규칙성(flow path irregularities)에 민감한 활성화제의 현탁액을 전달하는 능력을 최대화한다. 광을 전도하기 위한 캐놀라 물질의 사용은 캐놀라 외부에 반사성 또는 저 굴절률 코팅을 사용함으로써 향상될 수 있다. 캐놀라의 조명은 캐놀라의 원위 단부, 캐놀라의 전체 길이 또는 캐놀라의 선택 영역만을 조명하기 위해 캐놀라에 도입된 광의 기하학 및 코팅의 사용에 의해 조정될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 캐놀라는 광원을 캐놀라의 근위 단부로 향하게 하고 캐놀라의 벽을 따라 원위 팁으로 광을 투과시킴으로써 조명되어 사용자가 캐놀라의 전체 길이의 위치를 더 잘 식별할 수 있게 한다. 대안적으로, 광은 캐놀라의 근위부에서 극심하게 구부러 광을 향하게 함으로써 도입될 수 있다. 캐놀라는 또한 주변부보다 더 높은 강도로 캐놀라의 세그먼트 또는 개별 부분을 조명하는 피쳐들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 홈(groove) 또는 텍스처드 링(textured ring)이 캐놀라 외부 표면에 삽입되어 밝은 점을 제공할 수 있다. 이 점은 깊이 마커로서 역할을 하거나 캐놀라가 완전히 전개 되었을 때를 나타낸다. 조명된 캐놀라의 원위 단부를 바늘의 루멘 내에 배열함으로써, 광이 바늘 루멘을 통해 투사되어 장치의 원위 단부로부터 투사된 광 또는 헤드라이트를 제공한다. 헤드라이트는 바늘과 일직선으로 직접 조직 상의 점을 조명하여 위치를 확인하고 사용자에게 안내를 제공하는 표적을 제공한다. 조명된 표적은 일반적으로 바늘의 원위 팁이 조직 표면에 접근함에 따라 더욱 작아져, 조직 표면까지의 거리에 대한 시각적 안내를 제공한다. 일단 바늘의 베벨이 조직에 삽입되면, 헤드라이트가 흡수되어 더 이상 눈의 표면에 보이지 않으며, 이것은 캐놀라가 전개 기구의 활성화를 위해 배치됨을 나타낸다. 캐놀라의 원위 단부는 바늘 베벨의 근위 단부에 또는 그 근위에 위치되도록 바늘에 배치된다. 바늘 베벨의 원위 단부에서 캐놀라의 원위 단부까지의 0 내지 5 mm의 거리는 캐놀라의 헤드라이트 기능 및 반응성 배치를 제공하기에 충분하다. 광원은 별도의 유닛일 수 있고 광 출력은 광섬유 커넥터를 통해 캐놀라삽입 장치 및 캐놀라에 결합된다. 대안적으로, 광원은 캐놀라삽입 장치에 통합될 수 있다. 캐놀라 전개를 활성화하면서 위에 놓인 조직을 통해 캐놀라의 위치를 관찰하고 캐놀라를 조명하는 것은 원하는 조직 공간에 캐놀라를 삽입하는데 있어서 제어 및 신뢰를 제공한다. 광원은 할로겐 광원, LED 광원, 또는 레이저 광원과 같은 임의의 발광 장치일 수 있다.

[0078] 또 다른 실시양태에서, 활성화제 함유 조성물과 같은 투여용 물질은 캐놀라의 근위 단부와 연통하는 커넥터, 예를 들어 루어 커넥터(Luer connector) 또는 주사 포트로부터 캐놀라의 근위 단부로 향하게 된다. 커넥터 또는 주사 포트는 장치 상에 위치하거나 장치에 부착될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 활성화제 함유 조성물과 같은 투여용 물질은 캐놀라삽입 장치의 몸체의 저장소에 위치되고, 투여용 물질의 전달을 위한 경로가 저장소를 캐놀라의 루멘에 연결한다. 저장소의 크기는 전달하고자 하는 물질의 용적에 적합하게 구성될 수 있다. 저장소는,

예를 들어, 0.1 마이크로리터 내지 500 마이크로리터 범위의 전달 용적을 위한 크기일 수 있다. 저장소 내의 투여용 물질은 플런저에 의해 수동으로 또는 저장소 내의 플런저를 이동시키고 투여용 물질에 전달력을 제공하기 위해 플런저에 작용하는 힘 부재의 작동에 의해 전달될 수 있다. 작은 용적의 투여의 경우, 캐놀라의 루멘은 또한 활성제 함유 조성물을 위한 저장소로서 작용할 수 있다. 작은 용적의 투여의 경우, 캐놀라의 루멘은 활성제 함유 조성물을 위한 저장소로서 작용할 수 있고 플런저는 캐놀라의 루멘에서 원위로 이동하여 투여용 물질에 전달력을 제공하도록 구성될 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서, 캐놀라삽입 장치의 원위 단부는 적어도 가요성 캐놀라의 원위부를 포함하는 노출된 바늘로 구성된다. 캐놀라의 전개는 원하는 표적 조직 공간 위에 있는 조직 내로의 바늘의 삽입과 동시에 또는 삽입 후에 작동된다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라 전개는 캐놀라의 근위부에 결합된 장치 상의 기구에 의한 캐놀라의 수동 전진에 의해 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 캐놀라 전개는 캐놀라의 근위부에 결합된 힘 부재의 작동에 의해 수행된다. 캐놀라 전개의 속도 및 정도는 전진 기구의 사용 및 신중한 점진적 전개를 가능하게 하는 작동에 의해 제어될 수 있다. 조명된 캐놀라의 사용은 사용자에게 의한 캐놀라의 점진적 전개 동안 안내를 제공한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 캐놀라삽입 장치의 원위 단부는 바늘의 원위 단부를 포함하는 원위 부재로 구성된다. 원위 부재는 캐놀라삽입 장치의 원위 단부에 고정된 원위 밀봉부를 갖는 조직 계면으로서 작용하여 전개력의 적용 동안 바늘 루멘을 밀봉한다. 원위 밀봉부는 캐놀라삽입 장치의 원위 단부와 조직 표면에 압력을 가함으로써 바늘의 원위 팁에 의해 관통될 수 있고 관통된 원위 부재는 바늘이 조직 내로 전진할 수 있도록 바늘 상에서 슬라이딩될 수 있다. 원위 밀봉부의 관통은 바늘의 원위 단부로부터 캐놀라의 전달을 위한 경로를 개방한다. 힘 부재를 갖는 캐놀라삽입 장치는 바늘에 의한 원위 밀봉부의 관통 및 조직 내로의 바늘의 전진 전에 또는 이와 동시에 활성화된다. 이에 따른 자가-작동 전개 기구는 바늘 삽입의 방향 및 속도에 관계없이 바늘이 조직에 배치된 즉시 캐놀라에 대한 전달 경로의 개방을 보장한다. 자가-작동 기구는 캐놀라삽입 장치의 간단한 한손 작동으로 캐놀라를 눈의 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간에 투여할 수 있게 한다.

[0081] 하나의 실시양태에서, 원위 부재는 관형 원위 하우징에 장착된 조직 계면 및 원위 밀봉부를 포함한다. 관형 원위 하우징은 바늘의 외부에 끼워지고 그 길이를 따라 어느 지점에서 바늘의 표면에 밀봉될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 하우징은 하우징과 바늘 사이에서 압축되는 엘라스토머 부재에 의해 밀봉될 수 있다. 따라서 엘라스토머 부재는 환형(annular)일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 엘라스토머 부재는 하우징과 장치의 몸체 사이에 압축될 수 있다. 엘라스토머 부재는 하우징의 근위 단부에 또는 그 근처에 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 엘라스토머 부재는 하우징과 바늘 사이의 밀봉부로서 역할을 한다. 하나의 실시양태에서, 엘라스토머 부재는 하우징이 근위 방향으로 이동하는 것을 제한하여 바늘이 조직을 관통함에 따라 조직 계면에 의해 조직 표면에 힘을 가하는 마찰 부재 또는 구성요소로서 역할을 한다. 일부 실시양태에서, 원위 부재는 조직 계면 및 원위 밀봉부를 포함하고, 원위 하우징 없이 바늘의 외부에 슬라이딩 가능하게 부착된다. 원위 밀봉부를 갖는 조직 계면, 또는 원위 밀봉부 및 부착된 하우징을 갖는 조직 계면을 포함하는 원위 부재는 바늘의 원위 팁에 부착되지만 원위 밀봉부로 인해 바늘의 단부로부터 근위로 자유롭게 이동 가능하거나 슬라이딩 가능하지 않다. 캐놀라삽입 장치가 사용을 위해 프라이밍되거나 활성화된 후, 캐놀라는 힘 부재로부터의 전개력에 있지만 원위 밀봉부를 통해 이동할 수 없다. 조직 계면을 눈의 표면에 배치하고 장치를 수동으로 전진시켜, 바늘을 원위 밀봉부를 통해 눈의 외부 표면을 거쳐 하부 조직으로 밀어 넣는다. 원위 부재는, 원위 밀봉부의 관통 후, 바늘이 조직으로 전진하는 동안 눈의 표면에 또는 그 근처에 조직 계면을 유지하기 위해 바늘의 단부로부터 근위로 슬라이딩 가능해진다. 바늘의 원위 팁이 원위 밀봉부를 관통할 때, 힘의 공급원은 바늘 팁으로부터 조직 공간으로의 캐놀라의 전개를 즉시 가능하게 한다.

[0082] 하나의 실시양태에서 조직 계면 및 원위 밀봉부는 바늘 주위에 배치된 하우징에 고정된다. 하우징은 하우징의 근위 단부에서 장치 몸체의 원위 단부에 고정되는 원통형 부재로 구성될 수 있다. 하우징은 하우징의 원위 단부가 바늘을 따라 슬라이딩 가능하게 후퇴할 수 있게 하는 접을 수 있거나, 비틀 수 있거나, 변형할 수 있는 부재를 함유할 수 있으며, 이것이 결국 바늘 팁이 원위 밀봉부를 관통할 수 있게 한다. 일부 실시양태에서 원위 부재는 다른 수단을 통해 바늘의 원위 팁에 고정된다.

[0083] 하나의 실시양태에서, 캐놀라삽입 장치는 원위 단부에 중공 바늘을 갖는 세장형 배럴, 바늘 루멘에 적어도 부분적으로 존재하는 전개될 캐놀라 및 상기 캐놀라를 전개하기 위해 캐놀라에 기계적으로 결합된 스프링 또는 가압 가스 공급원과 같은 힘 부재를 포함한다. 캐놀라의 전개는 장치의 원위 팁이 공간에 도달할 때 조직 공간에 캐놀라를 배치하기 위해 힘 부재를 활성화시키거나 조직으로의 바늘 관통 작용에 의해 수동으로 작동될 수 있다.

- [0084] 하나의 실시양태에서, 장치 기구의 작동은 바늘이 표적 조직에 들어가기 직전에 발생하는 원위 밀봉부를 통한 바늘의 관통 즉시 캐놀라가 바늘의 팁으로부터 전개될 수 있는 경로를 개방한다. 캐놀라가 바늘 팁에 의한 원위 밀봉부의 관통 전에 또는 그와 동시에 전개력하에 있기 때문에, 전개는 조직 계면을 통한 바늘의 배치 및 후속 전진에 의해서만 유발된다. 이것은 오로지 바늘 팁이 표적 조직으로 들어가기 때문에 전개 동작의 타이밍을 정확하고 자동적으로 제어할 수 있게 한다. 이에 따른 자가-작동 기구는 캐놀라삽입 장치의 몸체에 별도의 제어 기구, 예를 들어 밸브 또는 트리거에 대한 필요를 배제하며, 따라서 손가락을 특수하게 배치하거나 다른 손을 사용하지 않고도 캐놀라를 전개시킬 수 있다. 이에 의해, 캐놀라삽입 장치는 한 손으로 캐놀라삽입을 수행할 수 있게 하여, 의사의 다른 손이 눈을 안정화시키거나 장치를 이용한 절차를 용이하게 하는 다른 동작을 수행할 수 있게 한다. 자가-작동 캐놀라삽입 기구는 또한 사용자가 전개 시작 시기를 결정해야 하는 필요를 없애주며, 이것은 작은 표적 크기, 시각화의 부족 및 해부학적 변동성으로 인해 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간과 같은 표적 조직 공간의 정확한 위치를 찾기가 어려운 경우에 특히 유용하다.
- [0085] 캐놀라삽입 장치는 사용 동안 사용자에게 의한 바늘의 위치의 정확한 제어를 가능하게 한다. 바늘은 장치를 잡고 있을 때 바늘의 원위 팁을 직접 제어할 수 있도록 장치의 몸체에 고정된다. 전개력이 힘 부재에 의해 제공되는 실시양태에서, 장치를 잡고 있는 손으로 캐놀라를 잡거나 전진시킬 필요가 없어서, 장치를 필기구 또는 메스처 럼 자연스럽게 제어하기 쉬운 위치에 잡고 사용할 수 있다. 일반적으로, 바늘은 장치의 세장형 몸체 또는 배열에 평행하게 정렬된다.
- [0086] 일단 바늘이 눈에 삽입되면, 캐놀라를 수용하는 공간이 바늘의 원위 단부에 도달할 때까지 캐놀라가 바늘의 원위 팁으로부터 연장되거나 전개될 수 없다. 공막 조직은 특히 매우 탄력적이며 바늘 팁이 맥락막상 또는 모양체상 공간을 통과하는 동안 바늘 팁을 효과적으로 밀봉하므로, 공막의 고유한 특성이 캐놀라가 공막에 들어갈 수 없게 한다. 일단 바늘 팁이 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간과 같은 아래 있는 공간에 도달하면, 캐놀라는 바늘에서 전진하여 공간에 전개될 수 있다. 이러한 기구에 의해 캐놀라는 바늘의 원위 팁에서 캐놀라를 수용할 수 있는 위치로 향하게 된다. 캐놀라의 전개에 이어서, 활성제 함유 조성물과 같은 투여용 물질이 캐놀라의 루멘을 통해 눈에 전달될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라는 전개를 위해 힘 부재에 결합된다. 바늘의 원위 팁은 눈의 표면으로 전진되고 바늘의 베벨이 눈 안에 있을 때, 힘 부재가 활성화되어 캐놀라에 전개력을 배치한다. 캐놀라가 공간 내로 자가-전개하기에 충분한 바늘 팁이 맥락막상 또는 모양체상 공간에 도달될 때까지 바늘은 추가로 전진한다.
- [0087] 캐놀라삽입 장치의 가요성 캐놀라는 캐놀라가 구부러져 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간으로 전진하게 하는 적절한 굴곡 탄성을 및 캐놀라의 근위 세그먼트에 작용하는 전개 기구에 의해 캐놀라가 공간으로 전진하게 하는 적합한 축방향 압축 강성을 갖는 적절한 기계적 특성을 갖도록 설계된다. 기계적 특성은 캐놀라 재료 및 캐놀라 치수의 선택에 의해 적합하게 조정될 수 있다. 또한, 캐놀라는 기계적 특성을 조정하는 특징을 가질 수 있다. 와이어와 같은 보강 부재(stiffening element)가 캐놀라의 루멘 또는 벽에 배치되어 축방향 좌굴 강도(axial buckling strength)를 증가시킬 수 있다. 캐놀라의 원위 팁은 또한, 예를 들어 코일 또는 코팅으로 강화되어 캐놀라의 원위부의 좌굴 강도 및 가요성 둘 다를 조정할 수 있다. 코일은 금속 또는 고탄성 중합체로부터 제조될 수 있고 캐놀라의 외부 표면, 캐놀라의 내부 표면 또는 캐놀라의 벽 내에 배치될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 캐놀라의 원위부 및 캐놀라 팁은 연결 팁 구성을 형성하기 위해 캐놀라의 근위부보다 더 연질이거나 더 가요성인 물질로 형성된다. 캐놀라의 더 강성인 근위부에 결합된 1 mm 내지 3 mm 길이의 더 연질인 물질의 원위부는 맥락막상 또는 모양체상 공간으로의 전개 동안 조직 관통 및 외상을 최소화하는 연질 원위 팁으로 바늘을 통한 전개를 가능하게 한다. 캐놀라는 폴리에테르 불록 아미드 (PEBA), 폴리아미드, 피플루오로알콕시 중합체, 불소화 에틸렌프로필렌 중합체, 에틸렌테트라플루오로에틸렌 공중합체, 에틸렌 클로로트리플루오로에틸렌 공중합체, 폴리스티렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리비닐리덴, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌-프로필렌 불록 공중합체, 폴리우레탄, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리디메틸실록산, 폴리실록산 공중합체, 폴리비닐클로라이드, 폴리에테르이미드 및 폴리이미드와 같은 중합체로부터 제조될 수 있다. 일부 적용에서, 캐놀라는 니켈 티타늄 초탄성 합금 (니티놀)과 같은 가요성 금속으로부터 제조될 수 있다.
- [0088] 적절한 바늘 길이 및 배향으로, 장치는 캐놀라를 전개하고 투여용 물질을 결막하 공간, 맥락막상 공간, 모양체상 공간 및 망막하 공간, 테농하 공간, 유리체 공동 또는 전방 내로 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0089] 바늘은 캐놀라가 바늘의 루멘을 통과할 수 있게 하는 직경, 전형적으로 20 게이지 내지 40 게이지 범위, 예를 들어 0.9 mm (0.04 인치) 미만의 외경 및 0.6 mm (0.02 인치) 내경을 갖는 강성 물질을 포함하며, 여기서 바늘의 길이는 의도된 조직 공간에 도달하기에 적합하다. 바늘은 장치의 몸체 또는 배열에 고정되며 일반적으로 조

직의 관통 동안 바늘 깊이의 정확한 제어를 제공하기 위해 몸체에 대해 슬라이딩하거나 움직이지 않는다.

- [0090] 바늘의 원위 팁은 관통을 돕기 위해 경사지거나 첨예할 수 있다. 베벨 각은 특정 표적으로의 진입을 용이하게 하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 18도 베벨 각의 짧은 베벨은 결막하 또는 테농하 공간과 같은 좁은 공간 내에 캐놀라를 삽입하는데 사용될 수 있다. 15도 베벨 각의 중간 베벨 바늘은 맥락막상 또는 모양체상 공간과 같은 공간 내에 캐놀라를 삽입하는데 사용될 수 있다. 12도 베벨 각과 같은 보다 긴 베벨은 전방 또는 후방 내에 캐놀라를 삽입하는데 사용될 수 있다.
- [0091] 하나의 실시양태에서, 장치는 바늘 베벨에 대한 원위 밀봉부의 밀접 병치(close apposition)를 제공하도록 원위 부재의 루멘에 상보적 베벨로 원위 부재 및 원위 밀봉부를 포함한다. 바늘의 베벨은 원위 부재의 루멘에서의 베벨과 일직선이 되어 있다. 원위 부재의 가장 원위 부분은 특정 조직 공간에 도달하는 것을 돕기 위해 조직 관통 동안 바늘의 배향을 보조하기 위해 편평하거나 경사질 수 있다. 예를 들어, 원위 부재의 경사진 조직 접촉 표면은 결막하 공간, 테농하 공간 및 맥락막상 공간의 일부 구역과 같은 깊이가 더 작은 조직 표적 내로의 캐놀라삽입의 표적화를 도울 수 있다. 원위 부재의 조직 접촉 표면의 각도는 수직 삽입을 위해 원위 부재의 축으로부터 90도 내지 축으로부터 15도의 범위일 수 있다. 장치는 바늘이 선택된 각도로 눈에 각을 이루어 삽입되는 것을 돕기 위해 원위 팁에 가이드를 포함할 수 있다. 가이드는 바늘 삽입 전에 눈에 접촉하기 위해 장치의 원위 단부로부터 연장되는 각진 버팀대 또는 각진 플레이트로 구성될 수 있다. 가이드는 또한 바늘 삽입 각도를 추정하기 위한 기준을 제공하기 위해 몸체로부터 연장되는 버팀대로 구성될 수 있다.
- [0092] 본 발명의 일부 적용에서, 바늘의 원위 팁이 캐놀라를 바늘의 장축으로부터 비스듬히 향하게 하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 설계는 모양체 또는 맥락막과 같은 표적 조직 공간의 하부 조직에 대한 캐놀라의 힘을 감소시키고 또한 캐놀라를 원하는 방향으로, 예를 들어, 망막의 황반 부위 근처의 맥락막상 공간의 후방 부위 쪽으로 향하도록 하는데 사용될 수 있다. 바늘의 원위 팁은 캐놀라를 향하도록 5 내지 60도 범위로 만곡될 수 있다. 바늘의 원위 팁은 또한 바늘의 베벨 부위에서 바늘의 루멘에 내부 편향 부재를 가질 수 있다. 내부 편향 부재는 캐놀라가 바늘의 장축으로부터 멀어지게 하는 돌출부, 경사진 표면 또는 램프(ramp)일 수 있다. 내부 편향 부재는 바늘 베벨의 전체 길이를 따라 또는 베벨의 근위 단부로부터 이격된 위치에 위치될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 내부 편향 부재는 베벨의 원위 단부로부터의 위치, 바늘 베벨 길이의 20% 내지 80%, 바늘 베벨 길이의 25% 내지 75% 또는 바늘 베벨 길이의 30% 내지 60%의 위치에 위치된다. 장치의 몸체는 캐놀라삽입의 방향에 대한 배향을 사용자에게 제공하는 라벨 또는 표시기, 예를 들어 바늘 베벨의 배향 또는 편향 부재가 캐놀라를 편향시키는 방향의 표기를 포함할 수 있다.
- [0093] 바늘은 금속, 세라믹, 고탄성 중합체 또는 유리로부터 만들어질 수 있다. 조직내 바늘의 길이는 캐놀라삽입을 위한 표적 위치 및 해부학적 변동성으로 인한 표적 위치의 변동을 매칭시키도록 선택된다. 바늘의 유효 전체 길이는 조직 내로 전진할 수 있는 바늘의 길이이다. 바늘 주위에 원위 부재를 갖는 장치의 실시양태에서, 바늘의 유효 전체 길이는, 원위 부재가 완전한 근위 이동을 달성했을 때, 바늘 원위 팁에서 조직 계면의 원위 표면까지의 길이이다. 원위 부재는 조직 내로의 바늘 전진 동안 바늘 상에서 슬라이딩 가능하게 이동하여, 조직 내로의 전진 동안 원위 부재를 통해 돌출되는 바늘의 길이를 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 일단 바늘이 바늘의 유효 전체 길이보다 작을 수 있는 적절한 위치에 도달하면 캐놀라가 전개된다. 힘의 방출 및 이에 따른 전개를 위한 시간은 캐놀라의 전개된 길이 및 사용자에게 의한 수동 전진 속도에 따라 대략 0.1 내지 3초로 빠르게 일어난다.
- [0095] 캐놀라를 전개하기 위한 힘 부재를 갖는 실시양태에서, 전개 속도는 힘 부재에 의해 가해지는 힘의 양에 의해 제어될 수 있다. 전개를 위한 시간, 대략 0.1 내지 3초는 또한 캐놀라 전진 또는 전개의 속도를 제한하기 위해 캐놀라의 전진에 결합된 제동 또는 마찰 기구에 의해 제어될 수 있다. 제동 또는 마찰 부재는 스프링과 같은 힘 부재의 비선형 힘 전달의 균형을 맞추기 위해 전개 정도에 결합된 제동 또는 마찰의 양으로 구성될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 마찰 휠은 캐놀라의 근위 단부에 결합된 플런저 샤프트(plunger shaft)와 맞물린다. 전개 동안, 마찰 휠은 마찰 양에 따라 플런저 속도를 늦춘다. 마찰은 플런저 샤프트와의 접촉을 증가시킴으로써 또는 샤프트의 길이를 따른 텍스처의 양과 같은 다양한 마찰 계수에 의해 전개 거리를 따라 조정될 수 있다. 전형적으로, 마찰은 압축력으로부터의 배척력이 최대일 때 초기 전개 동안 더 크도록 구성되고, 마찰은 전체 전개 길이를 향한 플런저의 이동 동안 감소하도록 구성된다. 전개 기구는 바늘의 추가 전진이 필요하지 않음을 표시하기 위해 바늘로부터의 캐놀라의 전개시 가시적 및 촉각적 피드백 둘 다를 사용자에게 통신하는 피쳐를 포함할 수 있다. 제어된 속도 전개 사례는 사용자에게 바늘 전진을 중단시키기에 충분한 시간을 제공하여, 조직 두께에 있어서의 환자간 차이를 수용할 수 있는 효과적인 가변 바늘 길이를 야기한다. 유효 가변 바늘 길이 및

전개의 자가-작동을 갖는 장치의 실시양태는 결막하 공간, 테농하 공간, 맥락막상 공간 및 모양체상 공간과 같이 정상적으로는 개방되지 않은 공간 내로의 캐놀라삽입에 유용하다. 결막하 공간 및 테농하 공간의 경우, 바늘 유효 전체 길이는 바늘 삽입 각도에 따라 0.35 mm (0.01 인치) 내지 2 mm (0.08 인치)의 범위이다. 맥락막상 공간 및 모양체상 공간의 경우, 바늘 유효 전체 길이는 삽입 각도에 따라 1 mm (0.04 인치) 내지 5 mm (0.16 인치)의 범위이다. 유리체 공동의 경우, 바늘 유효 전체 길이는 5 내지 15 mm의 범위이다. 유효 전체 바늘 길이는, 예를 들어, 0.3 mm (0.011 인치) 내지 3 mm (0.12 인치), 0.35 (0.014 인치) 내지 2 mm (0.08 인치), 1 mm (0.04 인치) 내지 4 mm (0.16 인치), 10 mm (0.39 인치) 내지 15 mm (0.59 인치)일 수 있다.

[0096] 하나의 실시양태에서, 원위 부재는 눈 표면에 밀봉부를 유지하기 위해 조직 표면에 대해 원위 방향의 밀봉력을 적용한다. 밀봉력은 전달 물질의 투여 동안 바늘 관(needle tract)으로부터 투여용 물질의 잠재적인 유동을 밀봉하기에 충분하도록 설계된다. 밀봉력은 공간 내로의 캐놀라삽입을 방지하는, 바늘 관통 부위에서 맥락막상 또는 모양체상 공간과 같은 정상적으로 닫힌 공간 또는 거의 닫힌 공간의 조직의 압축, 및 정상적으로 닫힌 또는 거의 닫힌 공간 내로의 투여용 물질의 이동을 제한하는 안내압 증가를 방지하기 위해 최소화된다. 하나의 실시양태에서, 원위 부재는 조직 표면과의 접촉을 유지하지만 조직 표면에 대해 원위 방향의 밀봉력을 적용하지 않아 눈의 표면에 밀봉부를 유지한다. 하나의 실시양태에서, 원위 부재는 바늘의 원위 팁에 의한 원위 부재의 원위 밀봉부의 관통 동안에는 눈 표면과 접촉하지만, 원위 밀봉부를 통해 안구 조직 내로의 바늘 관통 후에는 눈 표면과의 접촉을 유지하지 않는다.

[0097] 조직 계면 및 원위 밀봉부를 갖는 실시양태에서, 조직 계면 및 원위 밀봉부는 연결 중합체, 고무 또는 밀봉제의 코어링(coring)없이 바늘을 관통시킬 수 있는 다른 물질을 포함할 수 있다. 조직 계면 및 원위 밀봉체는 바늘을 안구 조직 내로 삽입하는 동안 눈의 표면에 순응성을 제공하고 또한 바늘이 원위 밀봉부를 통해 전진될 때까지 바늘로부터 전개 경로를 밀봉하도록 선택될 수 있다. 일단 바늘이 원위 밀봉부를 관통하면, 바늘은 외부 안구 조직을 통해 전진하여 원하는 캐놀라삽입 부위에 도달한다. 조직 계면 및 원위 밀봉부는 눈의 표면에 남아 있다. 원위 밀봉부는 원위 밀봉부를 통한 바늘의 전진 전에 전개력하에서 캐놀라에 의한 과열을 방지하도록 충분히 탄성이 있다. 바늘의 경로에서 원위 밀봉부의 일부는 또한 힘의 과도한 적용 없이 바늘에 의해 관통되도록 충분히 얇다. 원위 밀봉부는 전형적으로 바늘에 의해 관통되는 영역에서 두께가 250 마이크로미터 (0.01 인치) 내지 1,500 마이크로미터 (0.06 인치) 범위이다.

[0098] 하나의 실시양태에서, 밀봉력은 장치의 몸체와 원위 부재 또는 원위 하우징의 근위 단부 사이의 압축식 또는 접이식 부재에 의해 제공된다. 하나의 실시양태에서, 조직 계면은 원위 부재에서 조직 계면 또는 탄성 압축성 부재의 압축에 의해 밀봉력을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 원위 부재는 밀봉력을 적용하기 위해 바늘 전진 동안 길이를 탄성적으로 감소시키도록 구성된다. 하나의 실시양태에서, 원위 부재 내에 또는 그 주위에 배치된 마찰 부재는 원위 부재를 근위로 이동시키는데 필요한 힘을 증가시켜 조직 계면과 눈 표면의 접촉을 촉진하고 바늘 전진 동안 눈 표면에 대해 밀봉부를 유지한다. 바늘에 대한 원위 부재의 마찰은 바늘 전진 동안 원위 부재의 근위 이동과 관련하여 조정될 수 있다. 마찰의 증가는, 바늘 길이를 따라 계면의 근위 이동 동안 조직 계면에 의해 가해지는 힘의 양을 조정하기 위해 원위 부재와 바늘의 외부 표면 사이의 접촉 또는 표면 텍스처의 증가에 의해 또는 원위 부재의 경도의 감소를 통해 획득될 수 있다. 마찰은 바늘을 따라 원위 부재의 이동 경로를 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 안구 조직 내로의 바늘의 삽입을 촉진하기 위해 원위 부재의 초기 이동 경로 동안 낮은 마찰이 제공될 수 있고, 바늘 베벨의 길이에 상응하는 바늘의 길이가 안구 조직 내로 삽입된 후에 마찰이 증가될 수 있다. 고 마찰의 부위의 영향하에 있는 원위 부재의 이동 길이는 0.3 mm (0.01 인치) 내지 2 mm (0.08 인치) 범위이다.

[0099] 하나의 실시양태에서, 장치는 하나 이상의 접이식 부재에 의해 장치의 몸체에 부착되는 원위 밀봉부를 갖는 원위 부재를 포함한다. 접이식 부재는 원위 밀봉부의 바늘 관통 전에 전개력이 캐놀라에 가해질 때 원위 밀봉부가 바늘의 팁으로부터 변위되는 것을 방지하기 위해 길이의 증가를 허용하지 않도록 구성된다. 접이식 부재는 길이의 감소를 허용함으로써, 조직 내로의 바늘의 전진 동안 원위 부재의 근위 이동을 가능하게 한다. 하나의 실시양태에서, 접이식 부재는 원위 부재의 근위 이동 동안 바늘로부터 변형되거나 구부러지거나 접힐 수 있는 하나 이상의 세장형 버팀대를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 접이식 부재는 접이식 버팀대를 형성하기 위해 튜브의 축방향 길이를 따라 개구를 형성하도록 절단된 바늘과 동심인 배관 구획을 포함한다. 접이식 버팀대의 형상 및 구성은 접이식 부재의 원하는 힘-변위 특성을 제공하도록 조정될 수 있다. 힘 대 변위는 선형 또는 비선형일 수 있다. 하나의 실시양태에서 접이식 부재는 단위 변위 당 증가하는 스프링 같은 힘에서 변위와 무관한 일정한 힘으로 전이되어 힘의 과도한 적용 및 눈의 추가의 바늘 전진 없이 조직 계면과 원위 밀봉부가 눈 표면에 접촉하도록 하는 힘을 제공한다. 또 다른 실시양태에서 접이식 부재는 조직 내로의 바늘 진입을 촉진하

기 위해 단위 변위 당 매우 낮은 힘을 제공하며, 바늘 베벨을 조직에 삽입한 후에는 증가된 힘을 제공한다. 80 그램-힘 (0.18 파운드-힘) 내지 100 그램-힘 (0.22 파운드-힘) 이상의 힘을 적용하면 캐놀라가 맥락막상 또는 모양체상 공간과 같은 닫힌 공간으로 들어가는 능력이 제한될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 조직 계면은 40 그램-힘 (0.09 파운드-힘) 내지 80 그램-힘 (0.18 파운드-힘) 범위의 힘을 적용한다. 힘의 양의 전이는 0.3 mm (0.01 인치) 내지 2 mm (0.08 인치)의 접이식 부재의 압축 또는 접힘에 반응하는, 바늘 베벨의 길이가 안구 조직 내로 삽입된 후 일어나도록 설계된다. 하나의 실시양태에서 접이식 부재는 안구 조직 내로의 바늘의 초기 삽입 동안 눈 표면에서의 조직 계면의 접촉을 제공하지만, 바늘의 바벨이 조직에 완전히 삽입된 후에는 바늘을 따라 원위 부재의 근위 이동에 대한 저항을 거의 또는 전혀 제공하지 않기 위해 접힌다. 접이식 부재는 튜브형 구성의 부품으로부터 조립되거나 대안적으로 레이저 가공된 니켈 티타늄 합금 (예: 니티놀) 관 또는 폴리이미드 관과 같은 배관의 세그먼트로부터 절단될 수 있다. 접이식 원위 부재에 적합한 물질은 스테인레스 강, 스프링 텀퍼 강, 초탄성 니켈 티타늄 합금, 코발트 크롬 합금, 오일-텀퍼드 크롬 실리콘, 폴리이미드, 및 폴리테트라미드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 접이식 부재는 세장형 몸체와 원위 부재 사이, 예를 들어 원위 부재 (존재하는 경우)의 배럴과 하우징 사이에 배치될 수 있다. 접이식 부재는 원위 부재가 바늘 상에서는 근위 슬라이딩 가능하지만 초기 위치로부터 원위로 이동하지는 않도록 장치의 몸체 및 원위 부재에 고정될 수 있다.

[0100] 원위 밀봉부와 조직 계면을 포함하는 장치의 일부 실시양태에서, 조직 계면은 밀봉 기능을 제공한다. 조직 계면에 의해 제공된 밀봉력은 바늘 관의 밀봉을 제공하는 범위 내에 있지만, 조직 공간을 폐쇄하여 맥락막상 또는 모양체상 공간으로의 캐놀라의 이동을 방해하는 힘보다 작다.  $0.45 \text{ mm}^2$  ( $0.0007 \text{ in}^2$ ) 내지  $5.07 \text{ mm}^2$  ( $0.008 \text{ in}^2$ ) 범위의 조직 접촉 표면적을 갖는 조직 계면이 바늘 관의 밀봉에 적합하다. 조직 계면과 원위 밀봉부에 적합한 물질은 천연 고무, 실리콘 고무 및 열가소성 엘라스토머, 예를 들어 폴리우레탄을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 고무 또는 엘라스토머의 강성은 조직 표면에 대한 순응성 및 바늘의 원위 단부의 루멘의 밀봉의 적절한 조합을 제공하도록 선택될 수 있다. 조직 계면의 물질의 선택은 또한 조직 공간으로의 캐놀라의 이동을 방해할 수 있는 밀봉력을 최소화할 수 있다. 고무 또는 엘라스토머는 또한 캐놀라의 방출을 유발하기 위해 바늘의 원위 팁에 의해 관통 또는 변형될 수 있어야 한다. 10 내지 70, 10 내지 50 또는 10 내지 30의 쇼어 A 경도를 갖는 고무 또는 엘라스토머가 밀봉 부재로서 사용하기에 적합하다. 원위 하우징에 적합한 물질은 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리설폰, 폴리에테르에테르케톤, 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌, 폴리스티렌, 폴리이미드, 및 폴리우레탄을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0101] 하나의 실시양태에서, 장치의 몸체 또는 배럴은 저장소를 함유하며 사용 동안 장치를 잡기 위한 외부 표면을 제공한다. 저장소는 원위 단위가 바늘의 근위 단부에 부착된 관형 실린더와 관형 몸체의 루멘에 슬라이딩 가능하게 배치된 플런저를 포함할 수 있다. 저장소는 또한 투여용 물질을 함유하는 카트리지의 삽입을 제공할 수 있으며 여기서 장치의 플런저가 카트리지의 근위 단부에서 슬라이딩 가능한 밀봉부를 이동시켜 물질을 전달한다. 장치의 몸체는 폴리프로필렌, 폴리이미드, 폴리카보네이트, 폴리설폰, 폴리에틸렌, 사이클릭 폴리올레핀, 폴리스티렌 및 폴리메틸메타크릴레이트와 같은 의료용으로 적합한 다양한 열가소성 물질로부터 제조될 수 있다. 몸체는 사용자가 보다 인체공학적으로 장치를 쥐고 사용할 수 있도록 텍스처 또는 손가락 자국과 같은 외부 피처를 포함할 수 있다. 몸체는 전달되는 물질의 양의 표시를 제공하기 위해 인덱스 또는 측정 마킹을 포함할 수 있다. 몸체는 저장소에서의 투여용 물질의 시각화 또는 플런저의 움직임이 전달 사례를 시각적으로 표시할 수 있게 하기 위해 투명 물질 또는 투명 물질의 구획을 포함할 수 있다. 플런저는 투여용 물질의 저장소 부하 및 방출의 시각화를 돕기 위해 마킹을 가질 수 있다. 장치의 몸체는 사용자에게 캐놀라삽입 방향에 대한 배향, 예를 들어 바늘 베벨의 배향 또는 편향 부재가 전개 동안 캐놀라의 원위 팁을 편향시키는 방향의 표기를 제공하기 위해 라벨 또는 표시기를 포함할 수 있다.

[0102] 본 발명의 일부 실시양태에서, 장치는 전개력을 캐놀라에 제공하는 수단을 포함한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 장치는 장치 내의 저장소로부터 투여용 물질을 전달하기 위한 힘을 제공하기 위한 수단을 포함한다. 캐놀라에 전개력을 제공하기 위한 수단은 장치에 삽입된 버튼 또는 레버와 같은 임의의 허용 가능한 작동 장치에 의해 또는 대안적으로 바늘에 의한 조직 관통시 장치의 원위 단부의 트리거 기구에 의해 수동으로 작동될 수 있다. 장치 내의 저장소로부터 투여용 물질을 전달하기 위한 힘을 제공하기 위한 수단은 장치 내에 삽입된 버튼 또는 레버와 같은 임의의 허용 가능한 작동 장치에 의해 또는 대안적으로 장치의 전개에 결합된 트리거 기구에 의해 수동으로 작동될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 수단은, 예를 들어, 캐놀라의 전개 또는 투여용 물질의 전달을 수행하기 위해 사용자에게 의해 (직접적으로 또는 간접적으로) "압착"되거나 압축될 수 있는 압축 가능한 저장소 또는 레버일 수 있다. 대안적으로, 하나의 실시양태에서, 수단은 편향 수단 또는 힘 부재 (예를 들어 압축 스프링 또는 가압 가스)를 갖는 기구이다.

- [0103] 장치는 사용 후 버리게 되어 있고/있거나 일회용일 수 있다. 대안적으로, 장치는 재사용 가능할 수 있다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 상기 장치는 원위 밀봉부를 포함하며, 여기서 원위 밀봉부는 바늘과 눈의 접촉 전에 장치가 힘 부재의 활성화에 의해 프라이밍될 때 바늘로부터 캐놀라가 탈출하는 것을 방지하도록 작용한다. 이것은 바늘 루멘과 장치 외부 사이의 밀봉부에 의해 달성될 수 있다. 이러한 밀봉부는 밀봉부가 바늘 팁과 직접 접촉함으로써 달성될 수 있거나 적합하게는 바늘 팁 위에 배치될 때 바늘 샤프트 주위에 밀봉부를 제공하도록 하는 크기인 원위 부재 하우스를 사용함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 바늘의 외경은 밀봉부를 제공하기 위해 하우스의 내경에 상보적일 수 있다. 본 발명의 실시양태에서, 밀봉부는 밀봉부가 근위 이동될 때까지 캐놀라가 전개되는 것을 방지하도록 바늘 루멘을 충분히 차단함으로써 루멘의 개구를 완전히 노출시킬 수 있다. 이러한 실시양태에서 원위 밀봉부는 부분 밀봉부이며 바늘의 원위 단부에서 바늘 루멘의 전체를 덮지 않는다. 따라서 밀봉부는 캐놀라의 전개를 방지하기에 충분한, 바늘의 원위 단부에서 루멘으로 연장되거나 원위 단부로부터 루멘의 원위 돌출부로 연장되는 변형 가능한 돌출부를 포함할 수 있다. 원위 밀봉부의 이러한 실시양태를 통한 바늘 관통은 이것이 돌출부를 지나감에 따라 바늘의 원위 팁에 의한 돌출부의 변형에 의해 달성될 수 있다. 원위 밀봉부의 바늘 관통을 설명하는 본 발명의 실시양태는 또한 바늘의 원위 단부에서 루멘 쪽으로 또는 루멘을 가로질러 연장되는 돌출부에 의해 형성된 부분 밀봉부의 사용에 적용 가능하다.
- [0105] 일반적으로 말하면, 전술한 바와 같이, 장치의 일부 실시양태는 일단 바늘이 눈에서 원하는 전달 부위(예를 들어 맥락막상 공간 또는 모양체상 공간)에 도달하면 캐놀라가 자동으로 전개되도록 캐놀라의 자가-작동 전개를 제공한다. 자가-작동은 조직 내로의 바늘 팁의 삽입 전에 또는 동시에 작동되는 전개력과 함께 캐놀라 전개를 방지하기 위해 원위 밀봉부를 갖는 장치에 의해 수행될 수 있다. 자가-작동은 조직 내로의 바늘 팁의 삽입과 동시에 또는 그 직후에 전개력을 활성화시키는 트리거를 원위 단부에 갖는 장치에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방식으로, 장치를 한 손으로 작동시킬 수 있다. 유효 바늘 길이 및 바늘 삽입 각도는 눈의 상응하는 깊이에서 특정 캐놀라삽입 부위를 표적으로 하도록 적합하게 설계될 수 있다. 일부 실시양태에서, 장치는 일단 장치가 프라이밍되면 바늘 상에 원위 부재를 유지하기 위한 유지 수단을 포함할 수 있다.
- [0106] 원위 부재 또는 원위 밀봉부 없이 원위 팁에 아무 것도 안 덮인 바늘을 갖는 장치의 실시양태에서, 최대 바늘 깊이는 바늘 원위 팁으로부터 장치 몸체의 원위 단부 또는 바늘과 몸체 사이에 배치된 정지부까지의 바늘 길이이다. 원위 부재 및 원위 밀봉부를 갖는 장치의 실시양태에서 원위 부재의 근위 단부와 세장형 몸체 또는 배럴의 원위 단부 사이의 거리 (및 존재할 수 있는 임의의 압축식 또는 접이식 부재의 설계)는 최대 바늘 관통 깊이를 결정되도록 정렬될 수 있다. 바늘 팁과 원위 밀봉부/조직 계면 사이의 임의의 거리 및/또는 임의의 압축식 또는 접이식 부재의 사용을 고려하여 원위 부재의 근위 단부와 세장형 몸체 또는 배럴의 원위 단부 사이의 거리는 최대 바늘 관통 깊이와 동일할 수 있다. 따라서, 원위 부재, 바늘의 위치 및 크기, 및 바늘 팁과 원위 밀봉부/조직 계면(있는 경우) 사이의 거리는 최대 바늘 관통 깊이를 결정하도록 구성될 수 있다. 따라서, 숙련가는 본 개시내용에 기초하여 장치를 설계할 수 있다.
- [0107] 이러한 방식으로 장치는 눈으로의 최대 캐놀라삽입 깊이를 제어하기 위해 최대 바늘 관통 깊이를 결정하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 바늘은 환형 용기부, 정지부 또는 클램프와 같은 바늘의 전진을 중단시키는 별도의 부재를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 작동 동안 바늘의 추가 전진을 방지하는 이러한 부재는 최대 바늘 관통 깊이가 사용자에 의해 결정될 수 있도록 움직일 수 있다. 이러한 실시양태에서, 바늘은 사용자가 적절한 최대 관통 깊이를 선택할 수 있도록 하는 마킹을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 바늘 관통 깊이는 압축성 부재, 예를 들어 부재가 압축됨에 따라 증가하는 강성에 의해 또는 다른 기계적 수단에 의해 원하는 바늘 전진만을 허용하는 압축성 부재에 의해 결정될 수 있다. 따라서 본 발명은 관심 조직을 표적화하기에 적합한 고정된 최대 바늘 관통 깊이를 갖는 장치를 제공한다. 고정된 최대 바늘 관통 깊이를 달성하기 위한 적절한 설계는 본 개시내용에 기초하여 숙련가에게 명백할 것이다. 물론, 최대 바늘 관통 깊이는 특정 허용오차 내에 있을 수 있다. 최대 바늘 관통 깊이를 본원에서는 유효 바늘 길이라고도 한다.
- [0108] 하나의 실시양태에서, 활성화제 함유 조성물과 같은 투여용 물질이 캐놀라삽입 장치에 사전부하되어, 장치는 사용 전에 투여용 물질의 저장 용기로서 역할을 한다. 하나의 실시양태에서, 사전부하된 장치는 캐놀라삽입 장치에서의 투여용 물질의 배치 및 밀봉 후에 사용하기 위해 멸균된다. 멸균은 열 또는 이온화 방사선과 같은 확립된 멸균 방법에 의해 달성될 수 있다. 하나의 실시양태에서 투여용 물질은 사용 전에 장치에 도입되는 액체로 재구성되는 건조 물질로서 장치에 사전부하된다. 캐놀라삽입 장치는 캐놀라삽입 장치 내의 투여용 물질의 재구성을 용이하게 하기 위해 장치 저장소와 유체 연통하는 포트 또는 커넥터를 함유할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 투여용 물질은 카트리지 바이알과 같은 저장소에 담겨 있으며 멸균되거나 캐놀라삽입 장치와는 별도로 무균적으로 제조된다. 카트리지 바이알 및 캐놀라삽입 장치는 사용 전에 사용자가 캐놀라삽입 장치에 카트리지 바

이알을 삽입할 수 있도록 설계된다. 또 다른 실시양태에서, 투여용 물질은 하나는 투여용의 동결건조된 물질을 위한 구획이고 다른 하나는 재구성 유체를 위한 구획인 2개의 저장소 구획을 함유하는 카트리지 바이알과 같은 저장소에 담겨있다. 투여 전에, 재구성 유체는 물질 구획으로 옮겨져 동결건조된 물질을 재구성한다.

[0109] 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태가 도 1에 도시되어 있다. 장치는 근위 배럴 단부 캡 (2)을 갖는 중공 배럴 (1)을 포함한다. 플런저 (3)는 단부 캡을 슬라이딩 가능하게 통과한다. 플런저는 루멘 (4)을 가지며, 그 안에 가요성 캐놀라 관형 부재 (5)가 있다. 가요성 캐놀라 (5)는 플런저 (3)에 대해 적소에 고정된다. 가요성 캐놀라의 원위 팁은 둥근 무외상성 팁 (6)을 갖는다. 플런저 압축 스프링 (7)은 플런저 (3) 및 가요성 캐놀라 (5)에 원위 방향의 힘을 제공한다. 경사진 바늘 (8)은 배럴 (1)의 위치를 조작할 때 바늘 팁의 위치의 직접 제어를 제공하기 위해 바늘 (8)이 배럴 (1)에 대해 움직이지 않도록 배럴 (1)의 원위 단부에 부착되고 고정된다. 가요성 캐놀라 (5)는 플런저 압축 스프링 (7)의 힘 하에서 원위로 움직인다. 플런저 (3)의 근위 단부는 플런저 루멘 (4)과 가요성 캐놀라 (5)를 통한 투여용 물질의 전달을 가능하게 하도록 루어 피팅(Luer fitting) (9)과 같은 계면에서 종결된다.

[0110] 가요성 캐놀라의 원위 단부의 두 가지 실시양태가 도 2, 2a 및 2b에 도시되어 있다. 도 2에는, 가요성 캐놀라 (5)가 중공 배럴 (10)에 부착된 경사진 바늘 (8)의 원위 팁을 넘어서 전개되는 것으로 도시되어 있다. 도 2a에 도시된 하나의 실시양태에서 가요성 캐놀라 (5)의 원위 팁은 직선이고 도 2b에 도시된 제2 실시양태에서 가요성 캐놀라 (5)의 원위 팁은 곡선 팁 (11)을 포함한다. 실시양태 둘 다는 가요성 캐놀라 (5)의 원위 팁에서 나오는 조명 (12)과 함께 도시된다.

[0111] 장치의 하나의 실시양태가 도 3에 도시되어 있다. 장치는 하우징 조립체 (14) 내에 슬라이딩 가능하게 배치된 메인 샤프트(main shaft) (13)를 포함한다. 메인 샤프트는 원위 가요성 캐놀라 조립체 (15), 연결기 조립체 (16), 내부 유체 라인 (17) 및 광섬유 (18)를 포함한다. 근위에서, 내부 유체 라인 (17)은 외부 유체 라인 (36)을 통해 암형 루어 커넥터(female Luer connector) (9)에 연결되고 광섬유는 광학 커넥터 (19)에서 종결된다.

[0112] 하우징 조립체는 좌측 및 우측 메인 하우징 부재 (20 및 21), 근위 단부 캡 (2) 및 원위 노즈 콘(distal nose cone) (22)을 포함한다. 경사진 팁 중공 바늘 (8)이 원위 노즈 콘의 루멘에 접촉체로 결합된다. 바늘 (8)의 원위 팁은 피하 또는 랜셋 타입 다면 기하학 베벨 또는 적용에 적합한 다른 베벨 기하학으로 구성될 수 있다.

[0113] 메인 샤프트 (13)는 힘 부재로서 작용하는 메인 샤프트 압축 스프링 (7)에 의해 전진된다. 전진은 도 3a에 도시된 바와 같이 트리거 (23)의 작동에 의해 개시된다. 트리거는 사용 전에 메인 샤프트 (13)를 후퇴된 위치로 유지하기 위해 연결기 조립체 (16)와 맞물리는 리프트-포인트 (24)를 포함한다. 트리거 (23)가 작동될 때, 트리거 리프트-포인트 (24)는 상향으로 이동되고 트리거 리프트 포인트는 연결기 조립체 (16)로부터 분리되어 메인 샤프트 (13)가 메인 샤프트 압축 스프링 (7)의 힘 하에서 전방으로 이동하게 한다. 트리거 (23)는 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌, 고밀도 폴리에틸렌 또는 폴리카보네이트와 같은 강성 또는 반-강성 물질로부터 제조될 수 있다. 트리거 (23)는 기계가공되거나, 성형되거나, 3D 프린팅될 수 있다. 트리거 (23)를 작동시키는데 필요한 힘은 트리거의 재료 특성 및 트리거 몸체의 가요성 부분의 두께 및 길이에 의존한다. 재료가 얇을수록, 작동 트리거를 편향시켜 장치를 작동시키는데 필요한 힘이 낮아진다. 메인 샤프트 압축 스프링 (7)은 피아노 선, 스테인레스 강 와이어, 엘길로이(Elgiloy) 합금 또는 유사 물질로부터 제조될 수 있다. 메인 샤프트 압축 스프링 (7)은 길이가 63.5 mm (2.5 인치) 내지 127 mm (5.0 인치) 범위일 수 있고 스프링 와이어 직경은 0.23mm (0.009 인치) 내지 0.51 mm (0.020 인치) 범위일 수 있으며 0.007 N/mm (0.04 lbs/in) 내지 0.044 N/mm (0.25 lbs/in) 범위 및 바람직하게는 0.011 N/mm (0.06 lbs/in) 내지 0.018 N/mm (0.10 lbs/in) 범위의 스프링 힘을 갖는다. 하우징 조립체 (14)는 플라스틱, 예를 들어 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌, 유리 충전 아크릴로니트릴 부타디엔, 스티렌, 폴리카보네이트, 나일론, 유리 충전 나일론, 또는 금속, 예를 들어 스테인레스 강, 티타늄, 알루미늄 또는 유사 물질로부터 기계가공되거나 성형되거나 3D 프린팅될 수 있다.

[0114] 작동 트리거 (23)의 특징은, 활성화될 때, 트리거 리프트 포인트 (24)를 들어 올리고 메인 샤프트 (13)가 원위 방향으로 이동되게 하기 전에 시스템에서 임의의 정지마찰(stiction)을 깨뜨리도록 먼저 메인 샤프트 (13)를 근위로 작은 거리로 움직이게 한다는 것이다. 메인 샤프트의 원위 세그먼트는 연결기 조립체 (16) 및 가요성 캐놀라 조립체 (15)로 구성된다. 작동될 때, 가요성 캐놀라 조립체 (15)는 경사진 바늘 (8)의 루멘을 통해 바깥쪽으로 원위로 전진한다. 가요성 캐놀라 조립체 (15)는 가요성 캐놀라가 바늘 (8)의 루멘 내에서 자유롭게 슬라이딩하도록 하는 크기이다. 경사진 바늘은 크기가 21 내지 31 게이지 범위일 수 있다.

[0115] 메인 샤프트 (13)의 이동 속도는 도 3b에 도시된 바와 같이 조절 가능한 마찰 속도 제동기 조립체 (25)에 의해

제어된다. 조절 가능한 마찰 속도 제동기 조립체 (25)는 휠 차축(wheel axle) (28)에 의해 그 위에 속도 제동 휠 (27)이 장착되어 있는 피봇 아암(pivot arm) (26), 근위 부상(proximal bushing) (29), 원위 부상(distal bushing) (30), 속도 제어 조정 나사 (31) 및 속도 제어 압축 스프링 (32)으로 구성된다. 피봇 아암 (26)은 하우징 (14)의 내부에 장착된 피봇 아암 차축 (33) 상에서 자유롭게 회전한다. 속도 제어 스프링은 비틀림 스프링 또는 압축 스프링일 수 있으며 피봇 아암 (26)에 압축력을 가하는 작용을 한다. 속도 제어 스프링은 피아노 선, 스테인레스 강 와이어 또는 유사 물질로부터 제조될 수 있다. 속도 제동 휠 (27)은 Buna N, 실리콘, Viton, EPDM과 같은 다양한 엘라스토머 물질로부터 또는 폴리카보네이트, 나일론 또는 ABS 또는 유사 물질과 같은 강성 물질로부터 만들어질 수 있다. 속도 제동 휠 차축 (28) 및 피봇 아암 차축 (33)은 스테인레스 강, 티타늄, 구리, 알루미늄 또는 유사 물질과 같은 매끄러운 강성 물질로부터 만들어질 수 있다. 피봇 아암 (26)은 폴리카보네이트, 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌, 울템(Ultem), 나일론, 아세탈, 폴리설펜 또는 유사 물질과 같은 강성 물질로부터 성형되거나, 기계가공되거나, 프린팅될 수 있다. 피봇 아암 조정 나사는 메인 샤프트 전진 속도를 미세 조정할 수 있도록 mm 당 1 - 5 트레드 (인치당 24 - 120 트레드) 범위로 트레드된다.

[0116] 메인 샤프트 (13)의 전진 속도는 메인 샤프트에 대한 제동 휠의 힘 및 그에 따른 부상 (29, 30)의 마찰에 의해 제어된다. 전진 속도는 피봇 아암 (26)에 대한 속도 제어 압축 스프링 (32)의 압축 정도에 의해 제어되며, 이것은 결국 힘을 메인 샤프트 (13)와 마찰 접촉하는 중합체 휠 (27)로 옮긴다. 속도 제어 조정 나사 (31)는 스프링의 압축을 바꾸기 위해 전진하거나 후퇴한다. 메인 샤프트 (13)는 근위 및 원위 부상 (29 및 30) 내에 슬라이딩 가능하게 배치된다. 근위 및 원위 부상 (29 및 30)은 기계가공되거나 성형될 수 있으며 이상적으로는 폴리테트라플루오로에틸렌, 불화 에틸렌 프로필렌, 폴리에틸렌, 초고분자량 폴리에틸렌, 울템, 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌, 또는 유사 물질과 같은 저 마찰 중합체 물질로부터 만들어진다. 근위 및 원위 부상은 대안적으로 조립체의 좌측 및 우측 하우징 조립체 부분 내에 포함될 수 있다.

[0117] 관형 메인 샤프트 (13)는 중공이며 스테인레스 강, 티타늄, 알루미늄, 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌, 폴리카보네이트, 유리 충전 나일론 또는 유사 물질과 같은 강성 물질로부터 만들어질 수 있고 이상적으로는 마찰이 적고 매끄러운 외부 표면을 갖는다. 메인 샤프트 (13)의 루멘 직경은 내부 유체 라인 (17)과 광섬유 케이블 (18)이 루멘 내에 배치될 수 있도록 하는 크기이다.

[0118] 도 3c에 도시된 가요성 캐놀라 조립체 (15)는 원위 캐놀라 연결 팁 (34), 가요성 캐놀라 본체 (35), 및 가요성 캐놀라 근위 지지부 (37)를 포함한다. 가요성 캐놀라 조립체는 경사진 바늘 (8)의 루멘을 통해 자유롭게 슬라이딩되도록 하는 크기이다. 원위 연결 팁 (34)은 가요성 캐놀라 본체 (35)보다 경도가 더 낮은 중합체로 구성된다. 연결 팁의 원위 단부는 반경 형식이거나, 경사지거나 구부러진 팁으로 구성된 무외상 팁 (6)을 갖도록 구성된다. 연결 팁과 메인 샤프트는 이상적으로는 동일한 종류의 중합체로부터 제조되어야 한다. 연결 팁은 바람직하게는 열 수단에 의해 본체에 부착되지만, 접착제, 초음파 또는 다른 수단이 원위 팁을 본체에 연결하는데 사용될 수 있다. 본체 및 연결 팁은 폴리우레탄, 폴리우레탄 공중합체, 폴리실록산, 폴리실록산 공중합체, 폴리에테르 블럭 아미드 또는 유사 물질과 같은 엘라스토머로부터 제조될 수 있다. 가요성 캐놀라는 외경이 0.18mm (0.007 인치) 내지 0.51 mm (0.020 인치)이고 내경이 0.08mm (0.003 인치) 내지 0.46mm (0.018 인치) 범위인 크기일 수 있다.

[0119] 가요성 캐놀라 조립체 (15)는 얇은 관형 가요성 캐놀라 근위 지지부 (37)에 의해 지지된다. 근위 지지부는 캐놀라가 메인 압축 스프링의 힘 하에서 전진함에 따라 캐놀라 조립체가 장치 내에서 뒤틀리는 것(kinking)을 방지하는 역할을 한다. 근위 지지부는 스테인레스 강, 티타늄, 폴리이미드, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리카보네이트 또는 유사 물질과 같은 물질로부터 제조될 수 있다. 가요성 캐놀라 근위 지지부 (37)는 가요성 캐놀라 조립체 (15)의 외부에 걸쳐 및 경사진 바늘 (8)의 루멘 내에 끼워넣어지는 크기이다.

[0120] 가요성 캐놀라 조립체 (15)의 근위 단부와 아주 근접하여 중심에 정렬된 것은 광섬유 케이블 (18)이다. 광섬유 케이블 (18)은 광원 (도시되지 않음)으로부터의 광을 가요성 캐놀라 조립체 (15)의 근위 단부로 전달하여, 전체 캐놀라가 조명되게 한다. 조명된 캐놀라는 시술 동안 캐놀라의 위치를 찾아서 확인할 수 있도록 캐놀라가 공막 조직을 통해 사용자에게 의해 보이도록 한다. 광섬유 케이블 (18)은 가요성을 위해 플라스틱 광섬유로부터 제조되고 섬유 직경은 0.25 mm (0.010 인치) 내지 2 mm (0.08 인치)의 범위일 수 있다. 광섬유 케이블 (18)의 원위 단부와 가요성 캐놀라 조립체 (15)의 근위 단부 사이의 갭 또는 공간은 가요성 캐놀라 조립체 (15)에 전달된 광 강도 및 캐놀라의 광 출력을 감소시키도록 구성될 수 있다. 대안적으로, 감쇠기가 광섬유 케이블 (18)의 원위 단부와 가요성 캐놀라 조립체 (15)의 근위 단부 사이에 배치되어 캐놀라의 광 출력을 조절할 수 있다. 장치는 전형적으로 100 내지 700  $\mu$ W의 광 출력을 제공하도록 구성된다.

- [0121] 메인 샤프트 (13) 내에 배치되고 광섬유 케이블 (18)로부터 오프셋된 것은 내부 유체 라인 (17)이다. 내부 유체 라인 (17)은 유체 및 유동성 반고체 물질이 연결기 조립체 (16)로 들어가서 가요성 캐놀라 조립체의 루멘 내로 들어갈 수 있게 한다. 내부 유체 라인 (17)은 메인 샤프트 (13)를 통과하고 외부 유체 라인 (36)에 근접하게 연결된다. 외부 유체 라인 (36)의 근위 단부는 치료제 전달용 주사기와 같은 외부 장치에 연결하기 위한 압형 루어 피팅 (9)에서 종결된다. 내부 유체 라인 (17)은 0.25 mm (0.010 인치) 내지 1.5 mm (0.060 인치)의 외경 및 0.13 mm (0.005 인치) 내지 1.4 mm (0.055 인치)의 내경 범위의 강성 튜브로 구성되고 스테인레스 강, 티타늄, 폴리이미드, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리카보네이트 또는 유사 물질과 같은 물질로부터 제조될 수 있다. 외부 유체 라인 (36)은 0.5 mm (0.020 인치) 내지 3.2 mm (0.125 인치)의 외경 및 0.25 mm (0.010 인치) 내지 2.54 mm (0.10 인치)의 내경 범위의 가요성 튜브로 구성되고 폴리우레탄, 폴리우레탄 공중합체, 폴리실록산, 폴리실록산 공중합체, 폴리에테르 블럭 아미드, 폴리비닐클로라이드 또는 유사 물질과 같은 엘라스토머로부터 제조될 수 있다.
- [0122] 장치는 10 내지 250 마이크로리터 범위의 매우 작은 용적의 치료제를 전달하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 장치는 시술에 사용하고자 하는 양을 신중하게 제어하고 손실을 최소화해야 하는 고가의 치료제를 전달하는데 사용될 수 있다. 작은 용적을 전달하기 위해, 장치의 유체 경로 내의 무용 공간 (dead space)을 제어하고 최소화해야 한다. 장치는 75 마이크로리터 미만, 50 마이크로리터 미만, 또는 25 마이크로리터 미만의 무용 용적(dead volume)을 갖도록 구성될 수 있다.
- [0123] 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태가 도 4에 도시되어 있다. 장치는 근위 배럴 단부 캡 (2)을 갖는 중공 배럴 (1)을 포함한다. 플런저 (3)는 단부 캡을 슬라이딩 가능하게 통과한다. 플런저는 루멘 (4)을 가지며, 이를 통해 가요성 캐놀라 관형 부재 (5)가 통과한다. 가요성 캐놀라 (5)는 플런저 (3)에 대해 적소에 고정된다. 가요성 캐놀라의 원위 팁은 등근 무외상성 팁 (6)을 갖는다. 플런저 압축 스프링 (7)은 플런저 (3) 및 가요성 캐놀라 (5)에 원위 방향의 힘을 제공한다. 경사진 바늘 (8)은 배럴 (1)의 위치를 조작할 때 바늘 팁의 위치의 직접 제어를 제공하기 위해 바늘 (8)이 배럴 (1)에 대해 움직이지 않도록 중공 배럴 (1)의 원위 단부에 부착되고 고정된다.
- [0124] 가요성 캐놀라 (5)는 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)가 바늘 (8)의 원위 팁에 의해 개방될 때 플런저 압축 스프링 (7)의 힘 하에서 원위로 움직인다. 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)는 접이식 부재 (39)의 원위 단부에 부착된다. 접이식 부재 (39)는 배럴 (37)의 원위 단부에 부착되고 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)에 원위 방향의 힘을 제공하여 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)를 조직 표면 상에 가압한다. 가요성 캐놀라 (5)의 근위 단부는 가요성 캐놀라 (5)를 통한 투여용 물질의 전달을 허용하기 위해 루어 피팅 (Luer fitting) (9)과 같은 계면에서 종결된다.
- [0125] 캐놀라삽입 장치의 하나의 실시양태는 도 5에 도시되어 있다. 장치는 중공 배럴 내에 슬라이딩 가능하게 존재하고 투여하고자 하는 물질을 위한 저장소 (41)를 포함하는 중공 몸체 (40)를 갖는 중공 배럴 (13)로서 구성된다. 저장소 몸체 (40)의 원위 단부는 가요성 캐놀라 관형 부재 (5)에 연결된다. 관형 저장소 플런저 (42)는 저장소 내부에 슬라이딩 가능하게 존재하며, 루어 피팅 (9)과 같은 커넥터가 저장소 플런저의 근위 단부에 부착되어 저장소를 채우게 한다. 커넥터는 저장소의 충전 후 투여하고자 하는 물질의 역류를 방지하기 위해 일방향 밸브 (43)를 포함한다. 저장소 플런저 압축 스프링 (44)은 투여하고자 하는 물질을 배출하는 힘을 제공한다.
- [0126] 저장소 몸체 (40)는 가요성 관형 캐놀라 (5)의 전개를 위해 중공 배럴 내에 플런저로서 작용한다. 저장소 압축 스프링 (44)은 중공 몸체 (40) 위에 있다. 저장소 압축 스프링 (44)은 가요성 캐놀라 (5)를 전개하는 힘을 제공한다.
- [0127] 배럴 (13)의 위치를 조작할 때 바늘 팁의 위치의 직접 제어를 제공하기 위해 바늘 (8)이 배럴 (13)에 대해 움직이지 않도록 경사진 바늘 (8)이 배럴 (13)의 원위 단부에 부착되고 고정된다. 가요성 캐놀라 조립체 (15)의 원위 단부는 경사진 바늘 (8)의 루멘 내에 구성된다. 가요성 캐놀라 (5)는 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)가 바늘 (8)의 원위 팁에 의해 개방될 때 저장소 압축 스프링 (44)의 힘 하에서 원위로 움직인다.
- [0128] 하나의 실시양태에서, 장치의 원위 팁은 접이식 부재로 구성된다. 도 6에 도시된 장치 및 도 7의 확대된 장치 원위 팁 상세를 참조하면, 원위 팁은 원위 세그먼트, 접이식 중심 세그먼트 및 근위 세그먼트로 구성된다. 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)는 원위 관형 샤프트 (45) 주위에 배치된다. 원위 관형 샤프트 (45)의 내부 루멘은 원위 관형 샤프트 (45)와 경사진 바늘 (8) 사이의 공간을 밀봉하는 내부 밀봉부 (46)를 함유한다. 중심 세그먼트는 접이식 부재로서 기능하는 하나 이상의 세그먼트 (47)로 구성된다. 접이식 부재 (47)는 원위 관형 샤프트 (45) 및 근위 관형 샤프트 (48)에 부착되거나 일체형이다. 근위 관형 샤프트 (48)는 장치의 배럴 (1)에

연결되어 접이식 부재에 대한 고정점을 제공하고 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)의 원위 움직임을 방지한다. 도 8은 접히지 않은 상태의 장치의 원위 세그먼트를 보여준다. 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)와 원위 관형 샤프트 (45)는 접이식 부재 (47)의 단부에 배치된다. 근위 관형 샤프트 (48)는 배럴 (1)에 고정된다.

[0129] 도 9는 접힌 상태의 장치의 원위 세그먼트를 보여준다. 장치를 조직 내로 전진시키는 힘은 접이식 부재 (47)를 변형시켜, 원위 관형 샤프트 (45)와 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)가 배럴 (1)의 원위 단부를 향해 바늘 (8)을 따라 근위로 슬라이딩되도록 한다. 바늘 (8)의 원위 팁은 조직 계면 및 원위 밀봉부 (38)를 관통하였다.

[0130] 일부 실시양태에서, 바늘의 원위 팁은 관형 부재를 바늘의 장축으로부터 비스듬히 향하도록 구성된다. 도 10에 도시된 바늘 팁을 참조하면, 바늘 (49)의 원위 팁은 관형 부재를 향하도록 만곡될 수 있다. 도 11에 도시된 바늘 팁을 참조하면, 바늘 (50)의 원위 팁은 바늘의 베벨 영역에서 바늘의 루멘에 내부 편향 부재 (51)를 가질 수 있다. 도 12에 도시된 바늘 팁을 참조하면, 바늘 (50)의 원위 팁은 바늘의 베벨 영역에서 바늘의 루멘에 국소화 내부 편향 부재 (52)를 가질 수 있다.

[0131] 캐놀라삽입 장치의 기술된 실시양태는 조직 공간에 캐놀라를 삽입하고 유체, 반고체 또는 고체를 투여하기 위해 조합하여 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서 캐놀라삽입 장치의 원위 부분의 구성은 바늘의 원위 단부에 조직 계면 및 원위 밀봉부로서 기능하는 원위 부재를 포함한다. 전달 물질을 위한 캐놀라 및 저장소는 캐놀라로부터의 유체, 반고체, 고체 또는 임플란트의 투여를 위해 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 캐놀라의 루멘은 또한 투여용 물질의 저장소 또는 저장소의 일부로서 작용할 수 있다.

[0132] 캐놀라삽입 장치에 사용하기 위해, 윤활제 또는 윤활성 코팅이 캐놀라삽입을 돕는데 사용될 수 있다. 장치에서의 사용 및 눈으로의 전개를 위해, 코팅은 조직 접촉시 즉각적인 윤활성을 제공해야 한다. 혈관 카테터에 전형적으로 사용되는 폴리비닐피롤리돈 코팅과 같은 일부 윤활제는 윤활성을 제공하기 위해 1 내지 5분의 수분 접촉을 필요로 하며 캐놀라삽입 장치에 사용하기에 적합하지 않다. 캐놀라에 적합한 윤활제는 오일, 왁스, 지질, 지방산, 중합체 및 중합체 용매 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은 수용성 중합체, 및 폴리실록산과 같은 중합체 윤활제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 중합체 용매 혼합물은 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리코사미노글리칸과 같은 수용성 중합체의 수성 제형을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 중합체 용매 혼합물은 또한 실리콘 유체 또는 폴리에틸렌 글리콜의 유기 용매 제형을 포함한다. 중합체 용매 혼합물은 내구성을 제공하기 위한 고분자량 형태의 중합체와 증가된 윤활성을 제공하기 위한 저분자량 형태의 중합체 둘 다로 제형화될 수 있다. 윤활제는 전체 캐놀라 또는 원위 부분에 적용될 수 있다. 윤활제는 캐놀라의 분무 또는 침지에 의해 적용될 수 있다. 윤활제는 캐놀라 표면에 결합되지 않거나, 캐놀라 표면에 공유 결합되거나, 캐놀라 표면에 비결합 및 공유결합될 수 있다. 적합한 공유 결합체는 실란, 이소시아네이트, 폴리이소시아네이트, 에폭사이드, 광개시제, 및 윤활제에 결합된 광반응성 그룹을 포함한다. 윤활제는 또한 캐놀라 물질이 캐놀라 표면 상에 상호침투성 중합체 조성물을 형성하기 위해 용매에서 중합체 형태로 윤활제와 접촉에 의해 캐놀라의 표면에 기계적으로 결합될 수 있다. 바늘 루멘의 원위 단부는 또한 전개 동안 윤활제가 캐놀라를 코팅하기 위한 작은 저장소로서 작용할 수 있다.

[0133] 본 발명은 이하에서 예시적인 목적으로 제공되고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는 다수의 실시예를 참조하여 설명될 것이다.

[0134] **실시예**

[0135] 실시예 1. 조명된 가요성 캐놀라를 눈의 조직 공간에 배치하기 위한 캐놀라삽입 장치의 제조

[0136] 본 발명의 하나의 실시양태에 따르는 장치를 제조하였다. 장치는 27 게이지 원위 바늘과 바늘을 통해 슬라이딩 가능하게 전개되도록 설계된 조명된 가요성 캐놀라를 갖는 본체로 구성되었다. 본체는 하우징 및 캐놀라를 반자동으로 전진시키기 위한 구동 기구를 포함하였다. 캐놀라를 유체 전달을 위해 주사기에 연결하였다. 캐놀라를 위한 조명은 532 nm 녹색 레이저에 의해 제공되었다.

[0137] 캐놀라는 0.13 mm의 내경, 0.25 mm의 외경 및 30 mm의 길이를 갖는 쇼어 55D 경도의 폴리우레탄 튜브로부터 제조하였다. 내경 0.25 mm, 외경 0.28 mm 및 길이 20 mm의 폴리이미드의 강화 튜브를 폴리우레탄 튜브의 근위 단부 위에 배치하여, 10 mm의 폴리우레탄을 원위 가요성 캐놀라 세그먼트로 남겨두었다.

[0138] 본체 하우징은 0.5 cc 인슐린 주사기로부터 제조하였다. 주사기 플런저를 버리고 주사기 바늘을 배럴의 원위 단부로부터 제거하였다. 배럴의 근위 루멘을 근위 정지 나사를 수용하기 위해 8-32 트레드로 탭핑하였다. 내경 0.3 mm, 외경 0.41 mm 및 길이 20 mm를 갖는 27 게이지의 초박막형 피하주사 바늘을 주사기 배럴에 결합시켰다. 바늘은 바늘의 2.5 mm는 배럴 팁으로부터 원위로 연장되고 14 mm는 주사기 배럴의 보어(bore) 내부에서 근

위로 연장되도록 배치하였다. 유체 전달을 위한 튜브 부재를 수용하고 캐놀라 전개를 위한 트리거로서 역할을 하기 위해 "L"형 슬롯을 배럴의 측면에 기계가공하였다.

[0139] 구동 기구는 캐놀라를 전개하기 위한 힘 부재로서 작용하는 샤프트 조립체 및 압축 스프링으로부터 제조하였다. 샤프트 조립체는 근위 튜브, 중심 커넥터 및 원위 장착 하위조립체로 구성되었다. 근위 튜브는 1.19 mm 내경, 1.45 mm 외경 및 87 mm 길이의 17 게이지 박막형 피하주사 튜브로부터 제조하였다. 중심 커넥터는 1.57 mm 내경, 3.18 mm 외경 및 16 mm 길이의 아세탈 중합체 튜브로부터 제조하였다. 직경 0.36 mm의 측면 구멍을 원위 단부로부터 7.3 mm의 중심 커넥터에 뚫었다. 원위 장착 조립체는 1.58 mm의 외경을 갖는 폴리에테르에테르케톤 (PEEK) 튜브의 두 개의 세그먼트로부터 제조하였다. 근위 세그먼트는 캐놀라를 장착할 수 있는 크기의 0.35 mm 내경을 가졌다. 원위 세그먼트는 지지 튜브를 장착할 수 있는 크기의 0.65 mm 내경을 가졌다. 지지 튜브는 0.43 mm 내경, 0.64 mm 외경 및 16.6 mm 길이의 23 게이지 박막형 피하주사 튜브로부터 제조하였다. 원위 세그먼트에 결합된 지지 튜브는 전개 동안 캐놀라의 좌굴을 방지하기 위한 지지를 제공하였다. 지지 튜브를 주사기 배럴 내부의 27 게이지 바늘의 근위 단부 위에 슬라이딩 가능하게 배치하여 캐놀라의 원위 단부를 27 게이지 바늘의 루멘의 근위 단부 내에 배치하였다.

[0140] 캐놀라의 근위 단부를 장착 하위조립체의 근위 PEEK 세그먼트에 결합시켰다. 적소에 결합된 지지 튜브를 갖는 원위 PEEK 세그먼트를 캐놀라 위로 슬라이딩하고 두 개의 PEEK 세그먼트를 함께 결합시켰다. 하위조립체 근위 단부가 커넥터의 측면 구멍의 바로 원위에 있을 때까지 하위조립체를 중심 커넥터의 원위 단부로 가압하였다. 원위 단부가 측면 구멍의 바로 근위에 있을 때까지 근위 튜브를 중심 커넥터에 삽입한 다음 적소에 결합시켰다. 장착 조립체와 근위 튜브 사이의 갭은 유체가 측면 구멍으로부터 중심 커넥터로 유동한 다음 캐놀라의 루멘으로 유동하게 하였다. 플라스틱 광섬유 (POF)의 세그먼트를 근위 튜브에 삽입하고 튜브의 원위 단부와 같은 높이가 될 때까지 전진시켰다. 조립체는 POF로부터의 광이 폴리우레탄 캐놀라의 단부에 부딪히게 하였다. POF는 0.46 mm 직경의 폴리메틸메타크릴레이트 코어로 이루어지며, 불화 중합체로 피복한 다음 1 mm 외경으로 폴리에틸렌으로 재킷화하였다. POF를 700 mm 길이로 절단하였다. POF의 근위 단부를 녹색 레이저에 부착된 기계가공된 커넥터 피팅에 삽입하였다. 레이저가 활성화될 때, 광은 POF를 통해 캐놀라의 근위 단부로 전달되었다. 광은 캐놀라의 벽을 빠져 나가 캐놀라의 길이를 조명하기에 충분한 광과 밝게 조명된 원위 팁을 제공하기에 충분한 광 전도로 캐놀라를 통해 전달되었다.

[0141] 압축 스프링은 캐놀라를 전개하기 위한 힘 부재를 제공하였다. 스프링은 직경 0.22 mm의 스테인레스 강 와이어로부터 제조하였으며, 2.6 mm의 외경과 33 mm의 길이를 가졌다. 스프링은 근위 튜브 위에 배치되어 중심 커넥터에 대해 원위로 맞닿았다. 근위 정지부는 길이가 16 mm인 8-23 트레드 나일론 소켓 헤드 나사로부터 제조되었다. 직경 1.5 mm의 구멍을 나사의 축을 통해 뚫어 근위 튜브 위에 슬라이딩 가능하게 끼워 넣었다. 나사는 주사기 배럴의 근위 단부에 트레드되어 압축 스프링에 대한 근위 정지부를 제공하였다. 1.1 mm의 내경 및 3.6 mm의 외경을 갖는 쇼어 50A 경도의 실리콘 O-링을 정지부에 근접하게 근위 튜브 위에 배치하였다. O-링은 캐놀라의 전개 속도를 늦추기 위한 마찰 부재로서 역할을 하였다.

[0142] 측면 튜브를 통해 캐놀라에 유체 연결이 이루어졌다. 측면 튜브는 내경이 0.20 mm이고, 외경이 0.41 mm이며, 90도로 구부러진 27 게이지 스테인레스 강 피하주사 튜브의 세그먼트로 구성되었다. 튜브의 한쪽 단부를 주사기 배럴의 슬롯을 통해 중심 커넥터의 측면 구멍에 삽입하였다. 내경 0.25 mm, 외경 0.51 mm 및 길이 120 mm를 가진 폴리우레탄 튜브의 세그먼트를 피하주사 튜브의 개방 단부에 부착하였다. 주사기 또는 다른 유체 전달 부재의 부착을 위해 30 게이지 블린트 루어 바늘 어댑터를 폴리우레탄 튜브의 근위 단부에 삽입하였다. 캐놀라가 부착된 구동 기구를 측면 튜브가 "L"형 슬롯의 짧은 다리에 놓이도록 후퇴시키고 회전시켰다. 이러한 구성에서, 장치는 잠금 상태이며 캐놀라를 전개할 수 없다. 사용시, 측면 튜브를 준비 또는 활성화 상태로 슬롯 내로 수동으로 밀어냄으로써 장치를 전개를 위해 준비시켰다. 슬롯으로부터 슬라이드 튜브를 밀어냄으로써, 캐놀라가 구동 기구에 의해 바늘의 팁으로부터 전진하여 전개되는 것으로 관찰되었다.

[0143] 실시예 2. 조명된 가요성 캐놀라를 맥락막상 공간에 배치하기 위한 캐놀라삽입 장치

[0144] 실시예 1에 따르는 장치를 준비하였다. 구동 기구를 후퇴시키고 측면 튜브는 장치를 잠금 상태로 유지하는 배럴 슬롯의 짧은 다리에 배치하였다. 0.25 cc 주사기를 0.1% 플루오레세인 용액으로 채우고 유체 연결 튜브의 단부에서 루어 커넥터에 부착하였다. 녹색 레이저를 켜고 캐놀라를 조명하였다. 돼지 사체 눈을 준비하였다. 장치의 27 게이지 바늘을 편평부에서 눈의 후방을 향해 예각으로 공막에 삽입하고 베벨이 실질적으로 공막 내에 있을 때까지 전진시켰다. 측면 튜브를 슬롯에 측방향으로 밀어넣어, 장치를 준비 상태로 두었다. 원위 팁이 공막 조직 내에 있기 때문에 캐놀라가 전진하는 것이 방지되었다. 바늘을 더욱 눈으로 전진시켰다. 바늘 팁이

맥락막상 공간에 들어갔을 때, 캐놀라는 압축 스프링의 힘 하에서 자동 전개되었다. 조명된 캐놀라는 공막 아래에서 바늘 입구 위치로부터 후방으로 연장되는 녹색 선으로서 시각적으로 관찰될 수 있다.

- [0145] 캐놀라를 통해 0.1 cc의 플루오레세인을 주사하였다. 캐놀라를 눈에서 빼내었다. 공막 절개가 투여 부위 위에 이루어졌으며, 맥락막상 공간에 들어가자 쏟아져 나오는 플루오레세인이 관찰되어, 맥락막상 공간에서 주사액의 배치를 확인하였다.
- [0146] 실시에 3. 조명된 가요성 캐놀라를 유리체 공동에 배치하기 위한 캐놀라삽입 장치
- [0147] 실시예 1에 따르는 장치를 실시예 2에서와 같이 준비하였다. 돼지 사체 눈을 준비하였다. 27 케이지 바늘을 눈의 표면에 수직인 편평부에 삽입하였다. 캐놀라가 실시예 2에서와 같이 전개되었다. 조명된 캐놀라가 공막 아래에서는 관찰되지 않았지만, 각막을 통해 관찰되어 유리체 공동 내의 배치를 입증하였다.
- [0148] 실시에 4. 눈의 조직 공간에 캐놀라를 배치하기 위한 곡선형 가요성 캐놀라를 갖는 캐놀라삽입 장치의 제조
- [0149] 실시예 1에 기술된 것과 유사한 장치를 제조하였다. 캐놀라의 원위 2 mm는 대략 45도의 각도로 형성하였다. 캐놀라를 성형 와이어 위에 배치하고 30초 동안 섭씨 90로 가열하였다. 캐놀라를 바늘의 베벨을 향해 배향된 곡선으로 장치에 포함시켰다. 장치 및 돼지 사체 눈을 실시예 2에서와 같이 준비하였다. 바늘의 베벨이 눈의 외부를 향하도록 하여 바늘을 표면에 비스듬하게 눈에 삽입하였다. 장치를 작동시키고 바늘을 전진시켰다. 캐놀라가 전개되고 바늘로부터 원위 부위에 공막 절개가 이루어졌다. 캐놀라가 맥락막상 공간에서 관찰되었다.
- [0150] 실시에 5
- [0151] 본 발명의 하나의 실시양태에 따르는 장치를 제조하여 유체 물질을 눈의 맥락막상 공간에 주사하였다. 관형 메인 샤프트는 전기 연마된 외부 표면을 갖는 0.109 인치 (2.77 mm) 외경 및 0.091 인치 (2.31 mm) 내경 및 5.5 인치 (139.7 mm) 길이의 12 케이지 박막형 스테인레스 강 피하주사 튜브로부터 제조하였다. 메인 샤프트 압축 스프링은 외경이 0.155 인치 (2.31 mm)이고 자유 길이가 3.63 인치 (92.2 mm)인 0.010 인치 (0.25 mm) 직경의 스테인레스 강 와이어로부터 제조하였다. 압축 스프링은 2.040 인치 (51.82 mm)의 스프링 높이에서 인치 (25.4 mm) 당 0.119 파운드 (0.53 N), 및 1.683 인치 (42.75 mm)의 스프링 높이에서 0.146 파운드-힘 (0.65 N)의 스프링 속도를 가졌다. 연결기 조립체는 중심에 위치한 광섬유 케이블, 오프셋 내부 유체 라인, 및 관형 메인 샤프트를 끼워넣는 구멍 및 트리거 리프트 포인트와 상호작용하는 피쳐를 갖는 폴리카보네이트로부터 제조하였다.
- [0152] 광섬유 케이블은 0.020 인치 (0.51 mm) 섬유와 0.040 인치 (1.02 mm)의 재킷화 외경을 갖는 ESKA 섬유 SH-2001-J로부터 제조하였으며 절연체를 원위 단부에서 1.5 인치 (38.1 mm) 스트리핑하여 213.4 cm (84 인치) 길이로 절단하였다. 내부 유체 라인은 길이가 5.03 인치 (127.76 mm)인 25G 박막형 피하주사 튜브로부터 제조하였으며 접착제 결합 접착력을 증가시키기 위해 각 단부에서 0.25 인치 (6.35 mm) 길이 만큼 그릿 블라스트(grit blast)하였다. 내부 유체 라인 및 광섬유 케이블의 스트리핑된 단부를 모두 연결기 조립체에 접착제로 결합시켰다. 메인 샤프트를 광섬유 케이블의 근위 단부 및 내부 유체 라인 위로 슬라이딩시켜 연결기 조립체에 접착제로 결합시켰다.
- [0153] 외부 유체 라인은 0.014 인치 (0.36 mm) 내경, 0.019 인치 (0.48 mm) 두께 및 11.0 인치 (279.4 mm) 길이의 치수를 갖는 80A 경도 폴리우레탄으로부터 제조하였다. 외부 유체 라인은 내부 유체 라인의 근위 단부에 접착제로 결합시켰다.
- [0154] 근위 및 원위 부싱은 내경 0.112 인치 (2.84 mm) 및 외경 0.25 인치 (6.35 mm)의 UHMWPE로부터 제조하였다. 메인 샤프트 압축 스프링 및 부싱을 광섬유 케이블, 외부 유체 라인 및 메인 샤프트 위에서 연결기 조립체까지 슬라이딩시켰다. 단부 캡은 폴리카보네이트로부터 제조하였으며 하우징 몸체의 근위 단부에 부착하기 위해 광섬유 케이블의 근위 단부 및 내부 유체 라인 위로 슬라이딩시켰다. 5 마이크로리터의 내부 무용 용적을 갖도록 제조된 맞춤형 압형 루어 피팅을 외부 유체 라인의 근위 단부에 접착제로 결합시켰다. 외부 광원의 부착을 위한 광학 커넥터는 0.042 인치 (1.07 mm)의 내경으로 제조하였으며 광섬유 케이블의 단부에 접착제로 결합시켰다.
- [0155] 가요성 캐놀라 조립체는 본체의 경우 내경이 0.005 인치 (0.13 mm)이고 외경이 0.0098 인치 (0.25 mm)인 55D 경도 폴리우레탄 튜브로부터 제조하였으며 가요성 캐놀라 연결 팁의 경우 내경이 0.005 인치 (0.13 mm)이고 외경이 0.0098 인치 (0.25 mm)인 80A 경도 폴리우레탄 튜브로부터 제조하였다. 0.070 인치 (1.78 mm) 길이의 연결 팁을 본체에 열 융합시키고, 연결 팁의 원위 단부를 버프연마(buff)하여 연결 팁의 원위 단부의 에지를 둥글게 하였다.

- [0156] 가요성 캐놀라 근위 지지부는 0.0102 인치 (0.26 mm) 내경과 0.0005 인치 (0.013 mm) 벽 두께 및 0.86 인치 (21.84 mm) 길이의 폴리이미드 튜브로부터 제조하였다. 캐놀라 근위 지지부를 캐놀라 조립체 위로 슬라이딩시켜 적소에 결합시켰다. 이후 가요성 캐놀라 근위 지지부를 연결기 조립체의 원위 단부에 접착제로 결합시켰다.
- [0157] 속도 제어 압축 스프링은 0.175 인치 (4.45 mm) 길이의 자유 길이, 0.106 인치 (2.69 mm) 외경 및 인치 (25.4 mm) 당 28.75 파운드 (127.9 N)의 스프링 속도를 갖는 0.015 인치 (0.38 mm) 직경의 스테인레스 강 스프링 와이어로부터 제조하였다. 스프링은 단힌 및 접지된 단부를 갖는 3개의 활성 코일과 2개의 비활성 코일을 가졌다. AS568-004 크기의 Buna N, 쿼드 링(quad ring)을 중합체 속도 제어 휠로서 사용하였다. 0.078 인치 (1.98 mm) 직경 및 0.187 인치 (4.75 mm) 길이의 스테인레스 강 핀을 속도 제어 휠 차축에 사용하였으며 0.063 인치 (1.60 mm) 직경 및 0.375 인치 (9.53 mm) 길이의 스테인레스 강 핀을 피봇 아암 차축에 사용하였다.
- [0158] 피봇 아암은 폴리카보네이트로부터 기계가공하였다. 속도 제어 조정 나사는 한쪽 단부가 0.072 인치 (1.83 mm)의 감소된 직경으로 기계가공된 4-40 트레드를 갖는 304 스테인레스 강으로 제조하였다. 속도 제어 휠 차축은 피봇 아암과 속도 제어 휠을 통과하고 속도 제어 휠 내부와의 마찰에 의해 적소에 유지시켰다.
- [0159] 하우징 조립체는 폴리카보네이트로부터 기계가공하였으며 속도 제어 조정 나사의 근위 단부에 4-40개 나사 구멍과 피봇 아암 차축 핀을 위해 뚫린 구멍이 있었다. 피봇 아암 차축 핀을 하우징의 한쪽면에 압입(press fit)시켰다. 속도 제어 조정 나사를 하우징의 구멍에 트레딩하였다. 속도 제어 휠이 있는 피봇 아암을 압입 피봇 아암 차축 위에 장착하고 속도 제어 압축 스프링을 피봇 아암과 속도 제어 조정 나사 사이에 배치하였다.
- [0160] 트리거는 폴리카보네이트로부터 기계가공하였고 트리거의 가요성 부분의 두께는 .028 인치 (0.71 mm)이었다. 트리거를 두 하우징 반쪽 사이에 배치하고, 조립된 메인 샤프트를 속도 제어 중합체 휠 아래에 배치하며, 부싱을 하우징 반쪽 내의 공동에 배치하고 하우징 조립체의 두 반쪽을 접착제에 의해 함께 결합시켰다.
- [0161] 경사진 바늘은 27 게이지 304 스테인레스 강 초박막 피하주사 튜브로부터 제조하였다. 튜브는 0.0115 인치 (0.292 mm)의 내경 및 0.0165 인치 (0.42 mm)의 외경 및 0.80 인치 (20.32 mm)의 길이를 가졌다. 원위 팁은 15도의 기본 베벨 각도로 랜릿 스타일 베벨로 연마하였다. 노즈콘은 폴리카보네이트로부터 제조하였으며 3 mm의 바늘은 노즈콘의 원위 표면으로부터 연장되고 베벨은 하우징의 중심선과 비교하여 수평으로 배향되게 하여 경사진 바늘을 접착제에 의해 노즈콘에 결합시켰다. 노즈콘을 캐놀라의 원위 팁이 바늘 베벨의 근위 단부에 대략 0.5 내지 1 mm 근접하도록 캐놀라의 원위 단부가 바늘의 근위 단부에 배치된 채로 하우징 조립체의 원위 단부에 접착제에 의해 결합시켰다.
- [0162] 실시예 6. 가요성 캐놀라를 맥락막상 공간에 배치하기 위한 원위 부재 및 편향 바늘을 갖는 캐놀라삽입 장치
- [0163] 본 발명의 실시양태에 따르는 장치는 가요성 캐놀라를 눈의 맥락막상 또는 모양체상 공간 내로 전개하도록 제조하였다. 배럴 부재는 0.5 ml 인슐린 주사기의 근위 단부를 30 mm의 배럴 길이로 되도록 절단함으로써 제조하였다. 내장된 바늘을 배럴에서 제거하여 표준 루어 허브 바늘이 부착되게 하였다. 배럴의 원위 팁을 절단하여 루어 테이퍼의 나머지 부분이 루어 허브 바늘을 단단히 고정할 수 있게 두었다. 배럴 단부 캡은 트레드 길이가 4.5 mm인 나일론 10-32 소켓 헤드 캡 나사로부터 제조하였다. 단부 캡을 통해 직경 1.86 mm의 관통 구멍을 뚫어 플런저가 단부 캡을 통해 자유롭게 슬라이딩되도록 하였다. 플런저 샤프트는 외경 1.8 mm 및 내경 0.8 mm 및 길이 43 mm를 갖는 관형 테플론 코팅된 스테인레스 강철 봉으로부터 제조하였다. 샤프트의 원위 단부를 1.74 mm의 직경으로 낮추고 외경 4.1 mm, 내경 1.70 mm 및 두께 0.5 mm의 스테인레스 강 워셔를 봉에 압입하여 플런저 스프링을 위한 원위 정지부를 제공하였다. 봉의 근위 단부를 1.55 mm 직경으로 뚫었다. 외경 3.1 mm 및 와이어 직경 0.18 mm 및 길이 31.8 mm의 압축 스프링을 플런저의 샤프트 위에 배치한 다음 배럴 단부 캡을 스프링에 근접한 플런저 샤프트 위로 슬라이딩시켰다. 플런저 조립체를 배럴 하우징에 배치하고 단부 캡을 배럴 근위 단부에 압입하여, 플런저 조립체를 배럴 내에 고정시켰다.
- [0164] 편향 바늘은 27 게이지 x 13 mm 박막형 피하주사 바늘로부터 제조하였다. 바늘의 원위 팁을 베벨 쪽으로 구부려서 경사로-유사 내부 표면을 생성하였다. 원래 베벨의 반대쪽에 있는 바늘의 뒷면은 조직 관통을 위한 뾰족한 팁을 수득하기 위해 1차 및 2차 베벨을 갖는 표준 바늘 랜릿 팁과 유사한 방식으로 연마되었다. 3 cm 길이의 24 게이지 박막형 튜브를 바늘 허브에 압입하여 27 게이지 바늘의 근위 단부에 맞닿았다. 24 게이지 튜브는 전개 동안 가요성 캐놀라가 뒤틀리는 것을 방지하는 지지 튜브로서 작용하였다. 바늘 조립체는 배럴 조립체 상에 장착하였다.
- [0165] 가요성 캐놀라를 제조하였다. 캐놀라 샤프트는 내경이 0.30 mm이고 외경이 0.38 mm인 50 mm 길이의 쇼어 72D 경도의 PEBAX 중합체 튜브의 근위 세그먼트로 구성되었다. 근위 세그먼트의 근위 단부를 30 게이지 블런트 루

어 튜브 어댑터에 부착하였다. 0.12 mm의 내경과 0.20 mm의 외경을 갖는 75 mm 길이의 폴리올레핀 중합체 튜브의 원위 세그먼트를 근위 세그먼트의 원위 단부에 접착제로 결합시켰다. 0.75 mm 직경의 니켈-티타늄 (니티놀) 보강 와이어를 가요성 캐놀라에 삽입하여 박막형 원위 캐놀라 튜브에 푸싱능력(pushability)을 제공하였다. 캐놀라의 원위 단부를 시아노아크릴레이트 접착제를 사용하여 등근 무의상성 팁으로 형성하였다. 가요성 캐놀라를 플런저 및 바늘 조립체를 통해 삽입한 다음 플런저 샤프트의 근위 단부에서 적소에 고정시켰다. 완전히 전개되었을 때, 가요성 캐놀라는 바늘 팁의 15 mm 너머까지 연장되었다.

[0166] 플런저 스프링 힘에 의한 플런저의 조기 활성화를 방지하기 위해 안전 기구를 장치에 포함시켰다. 플런저의 축에 수직이고 180도 이격된 두 개의 얇은 홈을 원위 팁으로부터 19 mm 거리에서 플런저에 만들었다. 홈면 사이의 거리는 1.5 mm였다. 고정 클립을 폭 6.3 mm 및 길이 18 mm의 황동 시트로부터 제조하였다. 폭 1.6 mm, 길이 8.8 mm의 슬롯을 고정 클립으로 기계가공하였다. 장축 방향으로 횡단하는 고정 클립의 짧은면의 중앙에서 슬롯을 절단하였다.

[0167] 성형된 원통형 조직 계면 및 원위 밀봉 부재는 70 쇼어 A 경도 실리콘 고무로부터 제조하였다. 원위 부재는 3.7 mm의 길이 및 1.75 mm의 직경을 가졌다. 원위 부재는 2.7 mm 길이 및 0.38 mm 직경의 루멘을 가졌다. 원위 부재의 루멘의 원위 단부는 바늘의 원위 단부에 일치하는 경사진 형상으로 구성되었다. 바늘의 원위 팁을 밀봉하기 위해 바늘 베벨이 루멘 베벨과 접촉하도록 원위 밀봉 부재를 바늘의 원위 팁에 부착하였다. 루멘의 비-경사진 구획은 바늘의 샤프트 상의 슬라이딩 가능한 밀봉부로서 작용하고, 1 mm 두께의 원위 밀봉부를 통해 바늘의 전진 동안 원위 팁을 눈 표면에 대해 유지하도록 바늘 샤프트에 대해 충분한 마찰력을 제공하였다.

[0168] 사용을 위해, 플런저를 후퇴시켜 플런저 스프링을 압축하고 플런저 홈이 단부 캡에 근접하게 노출될 때까지 가요성 캐놀라를 빼내었다. 고정 클립 상의 슬롯이 플런저 샤프트 상의 홈과 맞물리도록 고정 클립을 플런저 위에 배치하였다. 그 후, 고정 클립을 스프링 힘에 의해 단부 캡의 근위 단부 표면에 대해 유지시켜, 플런저의 움직임을 방지하였다.

[0169] 1 cc 주사기를 0.5 ml의 0.01% 플루오레세인 용액으로 채웠다. 주사기를 캐놀라의 근위 단부 상의 압형 루어 피팅에 부착하였다. 후안방을 대략 20 mmHg의 압력으로 팽창시켜 돼지 사체 눈을 준비하였다. 가요성 캐놀라의 전개를 위한 장치 바늘의 삽입을 위해 눈 가장자리의 4 mm 후방의 표적 관통 위치를 선택하였다. 고정 클립을 플런저 샤프트로부터 제거하였다. 조직 계면 및 원위 밀봉부를 공막 표면에 배치한 다음 바늘 팁을 원위 밀봉부를 통해 바늘 베벨이 후안방을 향해 배향되게 하여 조직 내로 전진시켰다. 일단 바늘 루멘이 맥락막상 공간에 도달하면, 캐놀라가 바늘을 자유롭게 빠져 나와 플런저 스프링 힘 하에서 압봉에 의해 전개되었다. 일단 플런저가 활성화된 것으로 보이면, 0.05 ml의 플루오레세인을 가요성 캐놀라를 통해 맥락막상 공간 내로 주사하였다. 맥락막상 공간을 노출시키기 위해 공막을 통해 가요성 캐놀라의 위치 위에 방사형 절개를 만들었다. 일단 공간에 들어가면, 플루오레세인 용액이 공간에서 빠져 나가는 것이 보였으며 추가의 절개로 맥락막상 공간에서 가요성 캐놀라 샤프트를 직접 시각화할 수 있었다.

[0170] 실시예 7. 맥락막상 공간에 가요성 캐놀라를 배치하기 위한 원위 밀봉부를 갖는 캐놀라삽입 장치

[0171] 본 발명의 실시양태에 따르는 장치를 제조하였다. 장치는 캐놀라 부재, 원위 밀봉부를 갖는 바늘, 캐놀라 지지 부재, 힘 부재 및 하우징 몸체를 포함하였다.

[0172] 캐놀라 부재는 원위 가요성 관형 세그먼트, 연결 튜브 및 근위 루어 어댑터로 구성되어 투여될 물질의 유동 경로를 완성하도록 제조하였다. 원위 가요성 관형 부재는 0.12 mm의 내경 및 0.18 mm의 외경을 갖는 75 mm 길이의 72D 경도 PEBAX 튜브로부터 제조하였다. 가요성 캐놀라의 근위 단부를 0.18 mm의 내경 및 1.59 mm의 외경을 갖는 25 mm 길이의 폴리이미드 지지 튜브를 통해 잡아당겨서, 가요성 캐놀라의 20 mm를 지지 튜브로부터 근위로 연장시켰다. 지지 스프링은 0.1 mm 직경의 니켈 티타늄 합금 (니티놀) 와이어로부터 제조하였다. 지지 스프링은 길이가 25 mm이고 내경이 0.2 mm였다. 스프링은 0.48 mm의 피치로 감았으며 폐쇄 단부를 가졌다. 니티놀 스프링은 480°C에서 열팽을 가함으로써 성형된 형상이었다. 지지 스프링은 폴리이미드 지지 튜브 위에 배치하였다. 지지 튜브 및 스프링은 캐놀라 지지 부재 내부의 가요성 캐놀라의 붕괴 또는 뒤틀림을 방지하였다. 10 mm의 가요성 튜브가 PEEK 튜브로부터 근위로 연장된 상태로 가요성 캐놀라의 근위 단부를 0.17 mm의 내경과 1.59 mm의 외경을 갖는 10mm 길이의 폴리에테르에테르케톤 (PEEK) 튜브 내부에 결합시켰다. 0.28 mm의 내경과 0.61 mm의 외경을 갖는 250 mm 길이의 폴리에틸렌으로 이루어진 연결 튜브를 가요성 캐놀라의 노출된 원위 단부 위에 배치하고 PEEK 튜브에 결합시켰다.

[0173] 바늘은 32 mm 길이의 27 게이지 박막형 바늘로부터 제조하였다. 바늘의 경사진 팁이 허브의 원위 단부로부터 3

mm 연장된 상태로 바늘을 폴리에틸렌 루어 허브에 접착제로 접착시켰다. 원위 밀봉부는 길이가 3 mm이고 외경이 0.75 mm인 성형된 50A 경도 실리콘 엘라스토머로부터 제조하였다. 근위 단부는 2.1 mm 길이 및 0.3 mm 직경의 막힌 구멍과 평평한 원위 단부를 갖도록 구성되었다. 원위 밀봉부를 장치 조립체의 최종 단계에서 바늘 상에 배치하였다.

[0174] 캐놀라 지지 부재는 원위 튜브, 커넥터 튜브 및 근위 튜브로부터 제조하였다. 원위 튜브는 0.5 mm의 내경과 1.59 mm의 외경을 갖는 30 mm 길이의 PEEK 튜브로부터 제조하였다. 근위 지지 부재 튜브는 1.32 mm의 내경과 1.57 mm의 외경을 갖는 110 mm 길이의 스테인레스 강 튜브로부터 제조하였다. 지지 부재 커넥터 튜브는 1.59 mm의 내경과 3.2 mm의 외경을 갖는 25 mm 길이의 아세탈 (Delrin) 튜브로부터 제조하였다. 지지 부재 커넥터 튜브의 근위 단부는 힘 부재 스프링 지지 튜브의 원위 단부를 수용하기 위해 1.9 mm의 직경으로 천공하였다. 원위 지지 부재 튜브를 가요성 캐놀라 위에 배치하고 캐놀라 PEEK 튜브에 맞게 하여, 지지 튜브와 지지 스프링을 함유하는 세그먼트를 덮었다. 근위 지지 튜브를 캐놀라 연결 튜브 위에 배치하고 캐놀라 PEEK 튜브에 접착제로 결합시켰다. 지지 부재 커넥터 튜브를 원위 튜브, 캐놀라 PEEK 튜브 및 근위 지지 튜브 접합부 위에 배치하여 조립체를 함께 유지시켰다.

[0175] 힘 부재는 스프링 지지 튜브, 압축 스프링 및 근위 조절식 정지부로부터 제조하였다. 힘 부재 스프링 지지 튜브는 1.6 mm의 내경과 2 mm의 외경을 갖는 140 mm 길이의 스테인레스 강 튜브로부터 제조하였다. 압축 스프링은 직경이 0.26 mm인 스테인레스 강 스프링 텀퍼 와이어로부터 제조하였다. 압축 스프링은 폐쇄 단부를 가지며 길이가 100 mm이고 내경이 2.6 mm이고 피치가 1.4 mm이었다. 조절식 정지부는 축을 통해 천공된 직경 2.2 mm의 구멍이 있는 38 mm 길이의 10-32 나일론 소켓 헤드 캡 나사로부터 제조하였다. 스프링 지지 튜브를 폴리에틸렌 캐놀라 연결 튜브 위에 배치하고 Delrin 캐놀라 지지 부재 커넥터 튜브의 근위 단부에 압입함으로써, 캐놀라 부재, 캐놀라 지지 부재 및 스프링 지지 튜브로 구성된 하위조립체를 완성시켰다.

[0176] 하우징 몸체는 개질된 폴리카보네이트 1 mm 주사기 몸체로부터 제조된 원위 및 근위 몸체로 구성되었다. 원위 몸체는 핑거 플랜지를 잘라낸 다음 천공하고 8 mm 깊이의 5/16-18 트레드로 근위 단부를 태핑하여 변형시켰다. 주사기 원위 루어 락 커넥터를 유지시켰다. 근위 몸체는 핑거 플랜지를 잘라낸 다음 천공하고 19 mm 깊이의 10-32 트레드로 근위 단부를 태핑하여 변형시켰다. 근위 몸체의 원위 단부를 기계가공하고 길이가 7.6 mm인 5/16-18 트레드로 트레딩하였다. 이러한 방식으로, 장치의 조립을 위해 원위 및 근위 몸체를 5/16-18 트레딩된 부분을 통해 부착하였다.

[0177] 캐놀라 부재, 캐놀라 지지 부재 및 힘 부재 스프링 지지 튜브 하위조립체를 원위 하우징 내에 배치함으로써 장치를 조립하였다. 압축 스프링을 스프링 지지 튜브 위에 배치하고 근위 하우징을 원위 하우징에 부착하였다. 가요성 캐놀라의 원위 단부를 바늘의 루멘에 삽입하고 바늘 및 바늘 루어 허브를 원위 하우징 루어 커넥터에 부착하였다. 바늘의 근위 단부를 캐놀라 지지 부재의 원위 PEEK 튜브 내에 슬라이딩 가능하게 배치하였다. 바늘의 근위 단부는 캐놀라 지지 스프링에 맞닿았다. 힘 부재 조절식 정지부를 캐놀라 커넥터 튜브 위에 배치하고 근위 하우징의 근위 단부에 트레딩시켰다. 30 게이지 루어 바늘 어댑터를 캐놀라 커넥터 튜브의 근위 단부에 삽입하여 투여될 물질의 전달을 위해 주사기를 연결되게 하였다.

[0178] 전개된 구성의 기구로, 가요성 캐놀라는 바늘의 원위 팁으로부터 12 mm 연장되도록 구성되었다. 힘 부재 압축 스프링이 캐놀라 지지 스프링의 압축을 극복하기에 충분한 힘을 갖도록 조절식 정지부를 조립체에 나사로 조여서, 장치가 활성화될 때 캐놀라를 전개할 수 있게 하였다. 힘 부재 지지 로드와 근위 단부는 조절식 정지부의 근위 단부로부터 돌출되어 있다. 힘 부재 지지 로드와 꼭 맞는 실리콘 O-링을 일시적으로 지지 로드 위에 배치하였다. 원위 밀봉부가 바늘 팁 위에 배치된 동안 O-링을 사용하여 기구를 후퇴된 형태로 유지시켰다. O-링을 제거하여, 장치를 전개를 위해 준비된 상태로 설정하였다.

[0179] 0.25 ml 주사기를 100 마이크로리터의 0.1% 플루오레세인 용액으로 채우고 장치의 근위 루어 피팅에 부착하였다. 사체 돼지 눈을 17 mmHg의 압력으로 팽창시켜 준비하였다. 장치의 원위 밀봉부를 가장자리의 대략 6 mm 후방인 편평부에서 공막에 대해 배치하였다. 바늘 베벨 개구가 후방으로 향하게 하여 장치를 글로브 표면으로부터 약 30도 기울였다. 장치를 전진시켜, 바늘 팁이 원위 밀봉부를 관통하여 공막 조직으로 들어갈 수 있게 하였다. 바늘 팁이 맥락막상 공간에 도달하면, 가요성 캐놀라는 힘 부재 압축 스프링의 힘 하에서 전진하였다. 전개 후, 플루오레세인 용액을 장치를 통해 주사하였다. 장치를 꺼내어 따로 보관하였다. 공막 절개가 바늘 관통 영역으로부터 만들어지며 전개된 캐놀라의 원위 단부에 대한 표적 영역을 향해 후방으로 연장되었다. 해부 결과, 맥락막상 공간에 플루오레세인 용액이 드러났다.

[0180] 실시예 8. 저 밀봉력 조직 계면

[0181] 조직 계면은 실시예 5에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 두 가지 상이한 외경의 조직 계면을 제조하였다: 1.75 mm 직경 및 2.50 mm 직경. 각 직경 조직 계면의 샘플을 4개의 상이한 경도, 쇼어 10A, 30A, 50A 및 70A의 액체 실리콘 엘라스토머를 사용하여 제조하였다.

[0182] 조직 계면의 다양한 샘플의 밀봉력을 결정하기 위해 실험 설정을 준비하였다. 8.3 mm 길이의 PEEK 튜브의 세그먼트를 27 게이지 x 13 mm 박막형 피하주사 바늘 위에 배치하여 시험 동안 조직 밀봉부가 근위로 움직이지 못하도록 정지부로서 작용하였다. 그 후, 시험되는 조직 밀봉부를 바늘 팁 위에 배치하였다. PEEK 튜브의 길이는 바늘 베벨 구획의 대략 절반이 조직 계면 원위 표면을 통해 돌출되도록 하는 크기였다. 쇼어 50A의 경도 및 3.2 mm 두께의 실리콘 엘라스토머 패드로 구성된 시험 표면을 사용하였다. 바늘을 티-피팅(tee-fitting)에 장착하고, 이를 진동 시험 스탠드에 장착된 250 N 용량의 디지털 힘 게이지의 샤프트에 장착하였다. 티-피팅의 측면 다리를 튜브 길이에 부착한 다음 루어 피팅 및 3-방향 밸브에 부착하였다. 물로 채워진 10 cc 주사기를 밸브에 부착하였다. 주사기를 링 스탠드를 사용하여 수직으로 유지시켰다. 주사기 플런저의 펄거 플랜지에 각각 1030 및 1656 그램의 고정 중량을 적용함으로써 생성된 두 개의 상이한 정압을 사용하여 시험을 수행하였다. 주사기의 내부는 각각  $6.18 \times 10^4$  Pa 및  $9.93 \times 10^4$  Pa의 유체 압력에 해당하는  $1.64 \times 10^{-4} \text{ m}^2$ 의 단면적을 가졌다.

[0183] 시험을 수행하기 위해, 조직 계면이 실리콘 시험 패드에 거의 닿을 때까지 바늘 팁을 아래로 횡단시켰다. 대략 30 그램-힘의 압력이 조직 계면에 가해질 때까지 시험 스탠드 모터를 아래로 살짝 밀었다. 3-방향 밸브를 열고 누수에 대해 조직 계면의 주변을 관찰하였다. 밸브를 닫은 다음 대략 35 그램-힘의 압력이 가해질 때까지 바늘을 아래로 움직였다. 밸브를 열고 누수에 대해 조직 계면을 관찰하였다. 시험 패드 상의 조직 계면 압력은 누수가 관찰되지 않을 때까지, 예를 들어 밀봉이 달성될 때까지 이러한 방식으로 5 그램-힘 증분으로 증가하였으며 그 힘을 기록하였다. 시험을 제2 주사기 압력 증량으로 반복하였다. 시험은 두 개의 상이한 조직 계면 직경 및 네 개의 상이한 경도에서 수행하였다 (표 1 및 도 15). 각 조직 계면의 두 개의 샘플을 각 시험 조건에 대해 총 6개의 데이터 포인트에 대해 각각 3회 시험하였다. 각 바늘 관통이 새로운 부위에 있도록 실리콘 시험 패드를 각 시험 후에 이동시켰다.

**표 1**

[0184] 조직 계면 시험 샘플에 대한 그램-힘 단위의 최소 밀봉력 (평균 및 표준 편차). 경도의 함수로서 조직 계면 직경 및 유체 압력에 의해 그룹화됨.

경도	1.8 mm 직경 6.18 x 104 Pa	1.8 mm 직경 9.93 x 104 Pa	2.5 mm 직경 6.18 x 104 Pa	2.5mm 직경 9.93 x 104 Pa
10	43.3 ± 5.2	77.5 ± 2.7	66.7 ± 4.1	81.7 ± 4.1
30	40.8 ± 5.8	58.3 ± 5.2	66.7 ± 5.2	110.0 ± 4.5
50	50.8 ± 7.4	64.2 ± 4.9	78.3 ± 2.6	97.5 ± 2.7
70	53.3 ± 6.1	63.3 ± 6.1	69.2 ± 10.7	89.2 ± 10.2

[0185] 실시예 9. 반고체 약물 조성물 반고체 약물 조성물을 제조하였다. 평균 분자량이 700만 달톤인 1.5 wt%의 폴리 에틸렌 옥사이드 (PolyOx WSR-303)를 탈이온수에 분산시켰다. 대략 2 마이크론의 평균 직경을 갖는 텍사메타손 결정을 8 wt%의 농도로 폴리에틸렌 옥사이드 분산액에 혼합하였다. 반고체 조성물은 분산된 텍사메타손 결정으로 인해 불투명하였다.

[0186] 실시예 7에 따르는 캐놀라삽입 장치를 제조하여 반고체 조성물을 눈의 맥락막상 공간에 주사하였다. 캐놀라는 10 mm 전개된 길이로 구성되었다.

[0187] 17 mmHg로 주입하여 적출된 돼지 눈을 준비하였다. 캐놀라삽입 장치의 원위 팁을 눈의 편평부 영역에 배치하고 베벨을 후방으로 향하게 하여 눈으로 전진시켰다. 일단 바늘 팁이 맥락막상 공간에 접근하기 위한 적절한 깊이 에 도달하면 캐놀라의 자가-작동 전개가 일어나는 것으로 관찰되었다. 대략 100 마이크로리터의 반고체 약물 조성물을 암형 루어 락 커넥터를 통해 캐놀라의 근위 단부에 투여하였다. 투여 후, 바늘 관통 부위로부터 캐놀라삽입의 후방 방향으로 바늘 관통 부위로부터 10 mm의 영역까지 공막의 절개를 수행하였다. 맥락막상 공간의 해부 결과, 맥락막상 공간의 후방 부위에 반고체 조성물이 드러났다. 유리체 공동 내로의 관통은 관찰되지 않았다.

[0188] 실시예 10. 코르티코스테로이드의 제어 방출을 위한 미소구체

[0189] 활성제를 함유하는 미소구체는 투여 후 제제의 제어 방출을 제공하도록 제조하였다. 생분해성 중합체를 사용하여 미소구체를 제조하고 활성제를 캡슐화하였다. 중합체는 다양한 락트산 대 글리콜산 (L 대 G) 화학량론, 고유 점도로 나타낸 바와 같은 다양한 분자량을 갖고 에스테르 말단 그룹을 갖는 폴리락트산-글리콜산 공중합체 (PLGA)를 포함하였다. 표 2는 미소구체 제조에 사용되는 중합체를 열거한다.

표 2

[0190] 미소구체 생분해성 중합체

중합체	L 대 G 화학량론	고유 점도 [dL/g]
PLGA	50:50	0.86
PLGA	65:35	0.92
PLGA	75:25	0.75
PLGA	85:15	0.78

[0191] 중합체를 테트라하이드로푸란 (THF) 또는 메탄올 (MeOH)과 같은 활성제의 가용화를 돕는 용매와 혼합된 디클로로메탄 (DCM), 클로로포름, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트와 같은 중합체용 용매를 포함하는 유기 용매 혼합물에 분산시켰다. 일부 제조에서는 하나 이상의 용매를 활성제 가용화를 돕기 위해 사용하였다. 중합체를 잘 분산될 때까지 대략 4 내지 24시간 동안 용매 시스템에서 혼합함으로써 중합체를 대략 3.2 내지 4.3 중량%의 고체 농도로 분산시켰다. 활성제로서 텍사메타손 아세테이트를 또한 총 고체 (중합체 + 약물)의 대략 20 내지 50 중량%의 농도로 분산액에 첨가하였다. 중합체 및 약물 분산액을 폴리비닐알코올의 수성 분산액에 대략 2.5 내지 6 중량%의 농도로 유화시켰으며, 여기서 분산액은 에멀전의 불연속 상을 형성하였다. 유화는 섭씨 25도에서 수행하였다. 미소구체가 형성되고 경화되도록 대략 8 내지 30시간 동안 텀퍼링한 후, 생성된 미소구체의 현탁액을 여과에 의해 수집하였다. 미소구체를 0.01 내지 0.05 중량%의 폴리소르베이트 20 계면활성제를 갖는 물에 현탁시켜 행구고 응집을 방지하였다. 현탁액을 2,500 rpm에서 원심분리하고 미소구체를 수집하였다. 잔류 폴리비닐 알코올을 제거하기 위해 반복 행굼을 수행하였다. 수집된 미소구체를 물에 현탁시키고, 동결 및 동결건조시켜 건조한 이유동성 분말을 생성하였다.

[0192] 미소구체 분말 샘플의 현미경 검사법에서는 구형의 미소구체의 집합이 나타났다. 미소구체의 샘플을 폴리소르베이트 20 계면활성제의 0.1 중량% 수용액에 현탁시키고 Coulter LS200 레이저 회절 입자 크기 분석기로 분석을 수행하였다. 생성된 입자 크기 분포는 대략 3.9 내지 14.3 마이크론의 체적 평균 입자 크기 범위 및 대략 10.4% 내지 19.2%의 변동 계수를 나타냈다. 반복된 미소구체 제조는 중합체, 중합체 고체 농도, 용매 조건 및 유화 조건을 달리함으로써 평균 입자 크기를 대략 3 마이크론 내지 14 마이크론으로 제어하는 능력을 입증하였다.

[0193] 텍사메타손 아세테이트를 함유하는 미소구체의 샘플을 아세토니트릴에 용해시켜 미소구체로부터 활성제를 추출하였다. 아세토니트릴 추출물을 0.2 마이크론 필터를 통해 여과하고 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)로 분석하였다. 텍사메타손 아세테이트에 대한 피크를 텍사메타손 아세테이트 표준 용액의 분석에 의해 취득된 응답률(response factor)에 기초하여 추출물의 활성제 농도를 계산하는데 사용하였다. 미소구체의 활성제 함량은 추출된 양의 미소구체에 대한 활성제 농도로부터 결정하였다. 미소구체의 활성제 함량은 중합체 분산액 중의 활성제의 농도를 조정함으로써 제어되는 것으로 밝혀졌다. 16.1 내지 42 중량% 범위의 활성제 함량을 갖는 미소구체가 생성될 수 있었다. 다양한 평균 입자 크기 및 활성제 함량을 갖는 생성된 미소구체를 사용하여 미소구체 제형군을 제공하였다. 표 3은 활성제 함유 미소구체의 제조 조건 및 생성된 체적 평균 입자 크기 및 활성제 함량을 열거한다.

표 3

[0194] 약물 함유 미소구체 제조

중합체	분산 용매	중합체 농도 [wt%]	약물 농도 [wt%]	평균 구체 크기 [마이크론]	제제 함량 [wt%]
PLGA 50:50	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	3.9 (10.8%)	40.4%

PLGA 65:35	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.2%	4.0 (12.1%)	39.3%
PLGA 75:25	DCM:THF (68:32)	4.2%	47.0%	4.1 (12.1%)	36.8%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	3.6 (11.9%)	34.2%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	5.2 (16.8%)	32.3%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	6.9 (16%)	32.9%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3.2%	40.0%	10.6 (11.8%)	35.0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	3.9 (17.5%)	37.3%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	14.3 (11.6%)	41.9%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	7.9 (10.4%)	42.0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4.3%	47.0%	6.1 (18.2%)	40.7%
PLGA 85:15	DCM:THF (90:10)	4.0%	20.0%	6.9 (18.8%)	16.1%
PLGA 85:15	DCM:THF (84:16)	3.5%	30.0%	6.8 (19.2%)	26.7%

[0195] 건조 미소구체 분말의 편광 현미경 검사법에서는 상당한 양의 활성제의 유리 결정이 나타나지 않았다. 건조 미소구체 분말의 샘플에 대해 시차 주사 열량측정을 수행하였다. 미소구체를 특성화하기 위해 분당 10 내지 15도의 속도로 열 프로파일을 수행하였다. 중합체로 인한 열 전이는 50 내지 60도의 범위에서 관찰되었다. 활성제 재결정화로 인한 발열 피크는 143 내지 163도 범위에서 관찰되었다. 활성제 용융으로 인한 흡열 피크는 203 내지 221도 범위에서 관찰되었다. 활성제 재결정 엔탈피는 활성제 용융 엔탈피의 대략 88.5% 내지 94.0% 범위에 있는 것으로 계산되며, 이것은 활성제가 주로 중합체에서 비정질 고체 분산액의 형태임을 나타낸다. 제조로부터의 미소구체의 칭량된 샘플을 ml 당 0.1 마이크로그램의 활성제 농도로 생리학 적 완충제를 갖는 바이알에 넣었다. 바이알을 혼합을 촉진시키기 위해 200 rpm에서 회전 플랫폼 상에서 37°C의 인큐베이터에 두었다. 주기적으로 완충액 샘플을 회수하고 활성제 농도를 RP-HPLC로 측정한다. 생성된 데이터를 각 미소구체 제형에 대한 방출 속도를 결정하기 위해 미소구체에 대한 활성제 (약물) 용출 프로파일을 결정하는데 사용하였다. 용출 데이터를 약물 방출에 대한 Korsmeyer-Peppas 모델 방정식에 피팅하였다. 다양한 평균 입자 크기, 활성제 부하량 및 중합체를 갖는 다양한 미소구체 제형에 대해 용출 시험을 수행하였다. 도 16은 모델링된 데이터와는 상이한 L 대 G 화학량론을 갖는 PLGA 미소구체의 용출 프로파일을 도시한다. 미소구체는 미소구체 제형 중의 중합체의 L 대 G 화학량론적 비가 감소함에 따라 더 빠른 방출을 입증한다. 도 17은 데이터와는 상이한 평균 직경의 75:25 L 대 G 화학량론을 갖는 PLGA 미소구체의 용출 프로파일을 도시한다. 미소구체는 미소구체의 평균 직경이 감소함에 따라 더 빠른 방출을 입증한다. 도 18은 데이터와는 상이한 평균 직경의 85:15 L 대 G 화학량론을 갖는 PLGA 미소구체의 용출 프로파일을 도시한다. 미소구체는 미소구체의 평균 직경이 감소함에 따라 더 빠른 방출을 입증한다. 생체내 실제 방출은 약물 용출의 실험실 특성화와는 다를 수 있지만, 모델링된 데이터는 5주 내지 80주 범위의 약물 반감기를 입증하며, 이것은 미소구체에 설계될 수 있는 광범위한 방출 프로파일을 입증한다.

[0196] 실시예 11. 활성제를 함유하는 미소구체를 갖는 반고체 약물 조성물

[0197] 실시예 10의 미소구체를 함유하는 주사용 물질을 위한 다양한 반고체 제형을 제조하였다. 제형은 동결건조가 안정성 및 투여를 위해 멸균수로의 신속한 재구성을 촉진할 수 있도록 설계하였다. 미소구체를 위한 부형제 혼합물로서 작용하기 위해 1 중량% 내지 10 중량% 농도의 만니톨, 1 중량% 내지 3 중량% 농도의 트레할로스, 및 0.3 내지 1.0 중량% 농도의 히알루론산나트륨을 10 내지 25 밀리몰 인산나트륨 완충액에 용해시켰다. 하나의 제형에서 만니톨 농도는 4 중량%이고, 트레할로스 농도는 1 중량%이며 히알루론산나트륨 농도는 두 가지 상이한 분자량의 히알루론산나트륨 (HA)을 사용하여 0.75 중량%였다. 인산나트륨은 최종 pH 7.4를 위한 비율로 탈이온 수 중의 일염기성 인산나트륨 및 이염기성 인산나트륨을 사용하여 제조하였다. 부형제 혼합물을 멸균 0.2 마이크로 크론 필터에 통과시켜 필터 멸균하였다. 부형제 제형을 또한 Brookfield 점도계에서의 점도에 대해 특성화하였으며 700K MW 히알루론산을 갖는 제형의 경우 726 mPas 및 1.5M MW 히알루론산을 갖는 제형의 경우 1,585 mPas 의 제로 전단 점도를 입증하였다.

[0198] 텍사메타손 아세테이트 PLGA 캡슐화된 미소구체를 이온화 방사선에 의해 멸균한 다음 부형제 혼합물과 50 mg/ml 내지 150 mg/ml 범위로 배합하였다. 62 mg/mL 내지 125 mg/ml의 미소구체 농도를 갖는 우수한 현탁 안정성을 가진 제형을 제조하였다.

[0199] "팁-투-팁(tip-to-tip)" 주사기 혼합 기술을 사용하여 부형제 혼합물 중의 미소구체의 현탁액을 혼합하고 생성 하였다. 물로의 재구성을 돕는 다공성 건조 생성물을 생성하기 위해 최종 재구성된 용적보다 큰 희석율로 동결 건조를 위한 제형을 제조하였다. 최종 혼합 제형을 바이알에 채우고 -70°C에서 적어도 30분 동안 동결시켰다.

냉동된 바이알을 동결건조기에 넣고 건조될 때까지 동결건조시켰다.

[0200] 투여를 위해, 동결건조된 제형을 125 mg/ml의 미소구체 농도에 주사용 멸균수를 첨가하여 재구성하였다. 재구성된 제형을 빙점 삼투압계에서 시험하고 300 내지 850 mOsm 범위의 삼투압을 입증하였다. 표 4는 제조되고 특성화된 부형제 제형을 열거한다. 표 5는 동결건조 후 표 4의 부형제 제형의 건조 조성을 열거한다. 표 6, 표 7 및 표 8은 동결건조 후 표 4의 미소구체 제형의 건조 조성을 열거한다. 모든 제형은 동결 및 동결건조를 허용하기에 적합한 현탁 안정성 예비-동결건조를 입증하였다. 모든 제형은 투여를 위한 균일한 반고체로의 재구성을 입증하였다.

표 4

반고체 부형제 제형

[0201]

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	만니톨 [wt%]	트레할로스 [wt%]	HA [wt%]	HA-MW [달톤]	동결건조 전 [mg/g]	동결건조 후 [mg/g]	비	장성 [mOsm]
5	1	1	0.75	0.7M	50	125	2.5	450
5	1.2	1.2	0.3	1.0M	50	125	2.5	524
5	1.5	1.5	0.375	1.0M	50	125	2.5	500
5	1	1	0.375	1.0M	50	125	2.5	500
10	3	3	0.75	1.5M	50	125	2.5	524
10	3	3	0.75	1.5M	50	125	2.5	635
25	10	2	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	721
25	10	2	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	721
10	2	1	1	1.5M	40	125	3.1	250
10	3	3	0.75	1.5M	62	125	2.0	650
25	4	1	0.75	1.5M	62.5	125	2.0	354

표 5

동결건조 후 반고체 부형제 제형

[0202]

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [wt%]	만니톨 [wt%]	트레할로스 [wt%]	HA [wt%]
5	4.10%	34.87%	34.87%	26.15%
5	4.18%	42.59%	42.59%	10.65%
5	3.35%	42.96%	42.96%	10.74%
5	4.74%	40.11%	40.11%	15.04%
10	3.24%	43.01%	43.01%	10.75%
10	3.24%	43.01%	43.01%	10.75%
25	3.98%	75.31%	15.06%	5.65%
25	3.98%	75.31%	15.06%	5.65%
10	5.49%	47.25%	23.63%	23.63%
10	3.24%	43.01%	43.01%	10.75%
25	9.03%	63.29%	15.82%	11.87%

표 6

동결건조 후 반고체 미소구체 부형제 제형

[0203]

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [wt%]	만니톨 [wt%]	트레할로스 [wt%]	HA [wt%]	미소구체 70mg/g [wt%]
5	1.19%	10.1%	10.1%	7.60%	70.9%
5	1.20%	12.2%	12.2%	3.06%	71.3%
5	1.11%	14.3%	14.3%	3.57%	66.7%
5	1.24%	10.5%	10.5%	3.95%	73.7%
10	1.62%	21.5%	21.5%	5.37%	50.1%
10	1.62%	21.5%	21.5%	5.37%	50.1%

25	2.81%	49.2%	9.84%	3.69%	34.4%
25	2.81%	49.2%	9.84%	3.69%	34.4%
10	2.07%	17.8%	8.90%	8.90%	62.3%
10	1.62%	21.5%	21.5%	5.37%	50.1%
25	4.28%	30.0%	7.51%	5.63%	52.6%

표 7

동결건조 후 반고체 미소구체 부형제 제형

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [wt%]	만니톨 [wt%]	트레할로스 [wt%]	HA [wt%]	미소구체 150mg/g [wt%]
5	0.66%	5.6%	5.6%	4.20%	84.0%
5	0.66%	6.7%	6.7%	1.68%	84.2%
5	0.63%	8.1%	8.1%	2.03%	81.1%
5	0.68%	5.7%	5.7%	2.14%	85.7%
10	1.03%	13.7%	13.7%	3.41%	68.3%
10	1.03%	13.7%	13.7%	3.41%	68.3%
25	2.01%	35.3%	7.1%	2.65%	53.0%
25	2.01%	35.3%	7.1%	2.65%	53.0%
10	1.21%	10.4%	5.2%	5.20%	78.0%
10	1.03%	13.7%	13.7%	3.41%	68.3%
25	2.68%	18.8%	4.7%	3.52%	70.4%

표 8

동결건조 후 미소구체를 갖는 반고체 미소구체 부형제 제형

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [wt%]	만니톨 [wt%]	트레할로스 [wt%]	HA [wt%]	미소구체 200mg/g [wt%]
5	0.51%	4.4%	4.4%	3.28%	87.5%
5	0.52%	5.3%	5.3%	1.31%	87.7%
5	0.50%	6.4%	6.4%	1.60%	85.1%
5	0.53%	4.4%	4.4%	1.67%	88.9%
10	0.84%	11.1%	11.1%	2.78%	74.1%
10	0.84%	11.1%	11.1%	2.78%	74.1%
25	1.71%	30.0%	6.0%	2.25%	60.0%
25	1.71%	30.0%	6.0%	2.25%	60.0%
10	0.96%	8.3%	4.1%	4.13%	82.5%
10	0.84%	11.1%	11.1%	2.78%	74.1%
25	2.17%	15.2%	3.8%	2.85%	76.0%

[0206] 재구성된 제형을 실시예 1의 장치를 사용하여 주사하여, 주사된 물질의 우수한 주사 가능성 및 시각적 균질성을 입증하였다. 주사 제형은 또한 1 ml 주사기를 사용하여 0.5 인치 길이의 31 게이지 바늘을 통해 주사될 수 있었다. 표 4의 모든 주사 물질 제형은 추가적인 혼합없이 재구성한지 적어도 30분 후에 주사될 수 있는 능력과 함께 우수한 미소구체 현탁 안정성을 입증하였다. 실시예 12. 작은 조직 공간의 캐놀라삽입을 위한 연결 팁 캐놀라

[0207] 다양한 연결 원위 팁 길이의 편향 및 관통 특성을 비교하기 위해, 실시예 5의 캐놀라 상의 상이한 길이의 연결 팁이 다양한 각도에서 조직 모델 (7 중량% hi-bloom 젤라틴)을 향해 전진되는 실험을 수행하였다. 80A 경도 폴리우레탄 튜브로부터 제조된 0.85 mm, 1.5 mm, 2.0 mm, 2.5 mm 및 3 mm의 연결 원위 팁 길이를 55D 경도 폴리우레탄 캐놀라의 원위 단부에서 시험하였다. 연결 팁의 원위 단부는 날카로운 선단을 최소화하도록 버프연마하였다. 캐놀라를 270 mm/min의 속도로 겔 표면을 향해 전진시켰다. 카테터를 바늘 베벨의 원위 가장자리가 젤라틴 표면에 닿거나 다양한 각도로 젤라틴 내에 묻히게 배치한 상태로 27 게이지 초박막 바늘을 통해 전진시켰다. 공막을 시뮬레이션하기 위해 바늘의 경사진 개구를 50 쇼어 A 실리콘 엘라스토머 시트로 덮었다. 카테터

가 4.5 mm 전진되었고 젤라틴 표면으로부터의 편향 또는 겔 내로의 관통이 시각적으로 관찰되었다. 겔의 표면에 대해 90도 (수직), 표면에 대해 45도 및 60도의 바늘 베벨을 사용하여 시험을 수행하였다. 시험 결과는 0.85 mm 연결 팁 길이는 충분한 편향을 갖지 않았고 바늘이 젤라틴 표면에 닿고 45도 각도인 가장 덜 엄격한 조건에서 젤라틴을 관통하였음을 보여주었다. 1.5 mm 길이의 연결 팁을 가진 캐놀라는 바늘이 젤라틴에 닿고 45도로 기울어진 상태에서 표면으로부터 편향되었다. 2.0 mm 길이의 연결 팁을 가진 캐놀라는 바늘이 겔에 닿고 90도 각도인 상태 및 바늘이 45도 바늘 각도로 묻히거나 깊이 묻혀있는 상태에서 표면으로부터 편향되었다. 2.5 mm 연결 팁을 가진 캐놀라는 바늘이 젤라틴 표면과 닿은 상태 및 바늘이 45도로 젤라틴에 묻히거나 깊이 묻혀있는 상태에서 모든 각도로 편향되었다. 3.0 mm 연결 팁을 가진 캐놀라는 모든 조건 및 각도에서 젤라틴으로부터 편향되었다. 시험 결과는 연결 팁 길이가 0.85 mm보다 큰 연결 팁 캐놀라의 편향 특성 및 적어도 1.5 mm의 연결 팁 길이가 갖는 매우 우수한 편향 특성을 보여준다.

[0208] 실시예 13. 캐놀라삽입 장치를 사용한 살아있는 돼지 눈에의 캐놀라삽입

[0209] 실시예 5에서 제조된 바와 같은 장치를 돼지 동물 모델에서 시험하였다. 동물들을 마취시키고 옆으로 눕혔다. 멸균 드레이프를 눈 위에 놓고 창문 모양의 작은 구멍을 내었다. 눈꺼풀이 열린 채로 유지하기 위해 검경을 배치하였다. 정지마찰력을 제공하기 위해 선택된 시계 시간 주사 부위의 가장자리에 5-0 Vicryl 봉합사를 두었다. 직접 육안 관찰하에 관찰자에 의해 사용되는 외과용 확대경으로 현미경없이 절차를 수행하였다. 시험용 장치를 외부 광원 (iLumen Fiberoptic Illuminator, Ellex iScience)에 부착하였다. 장치의 캐놀라의 광출력은 Thorlabs Optical Power 미터 (S140C/S120-FC 센서가 장착된 PM100D)를 사용하여 측정하였으며, 165 내지 700 mW의 광 출력 범위를 입증하였다.

[0210] 안구 표면에 대해 45도 각도로 접근하면서, 바늘 팁을 편평부 영역의 눈에 삽입하였다. 조명된 캐놀라가 바늘을 통해 "헤드라이트"를 제공하고 바늘 바로 앞의 조직 표면을 조명함으로써, 바늘을 헤드라이트가 사라질 때까지 조직 내에 전진시켜 바늘 베벨이 공막 조직에 있다는 시각적 표시를 제공하였다. 장치의 트리거 버튼을 활성화시킨 다음 캐놀라가 자동으로 배치될 때까지 장치를 서서히 꾸준히 전진시켰다. 캐놀라 샤프트 및 팁으로부터 경공막 조명을 관찰하여 캐놀라의 위치 및 캐놀라 원위치의 구성을 결정하였다.

[0211] 장치를 눈의 28개 부위에서 시험하였으며, 상부 공막 및 결막을 통해 관찰된 캐놀라의 27개 사례는 모양체상 공간 또는 맥락막상 공간의 전방부의 바늘 삽입 부위 근처에서 시작하여 맥락막상 공간의 밝은 원위 팁에 후방으로 연장되는 조명된 선으로서 맥락막상 공간에 위치하는 것으로 나타났다. 캐놀라 샤프트로부터의 조명은 캐놀라가 바늘의 삽입 부위로부터 후방으로 향한 것을 명확하게 확인시켜 주었다. 공막을 통해서는 조명이 보이지 않지만 동공 구멍을 통해서는 빛이 보이도록 캐놀라를 유리체 공동에 고의로 배치하는 시험을 수행하였으며, 장치가 맥락막상 또는 모양체상 공간에 위치하는 것이 아니라 대신에 안내 공간에 위치하는 것으로 나타났다.

[0212] 실시예 10의 반고체 미소구체 제형 (25 mM 인산나트륨, 4 wt% 만니톨, 1 wt% 트레할로스, 0.75 wt% 고분자량 히알루론산나트륨)로 채워진 0.25 ml 주사기를 갖는 장치를 제조하였다. 공막에의 장치의 바늘의 삽입 및 경공막 조명에 의해 관찰된 맥락막상 공간으로의 캐놀라의 전개 후, 100 마이크로리터의 제형을 맥락막상 공간에 주사하였다. 눈으로의 다량 주사로 인해, 캐놀라의 제거 동안 바늘 주사 부위에서 소량의 주사 물질이 관찰되었다. 간접 검안경 검사를 수행하여 유리체에는 주사 물질이 관찰되지 않았으며, 이것은 주사 물질의 성공적인 맥락막상 투여를 나타낸다.

[0213] 실시예 14. 제어 약물 방출 미소구체를 갖는 반고체 약물 조성물의 약동학

[0214] 실시예 10에 기술된 바와 같이 75:25 L 대 G 화학량론 및 0.75 dL/g의 고유 점도의 PLGA 중합체로부터 9.7 마이크로 평균 직경 및 35 중량%의 텍사메타손 아세테이트 약물 부하량을 갖는 미소구체 제형을 제조하였다. 미소구체는 실시예 11의 주사 물질 제형에서 70 mg/ml의 농도로 제조하였다. 실시예 10에 기술된 바와 같이 85:15 L 대 G 화학량론 및 0.78 dL/g의 고유 점도의 PLGA 중합체로부터 9.7 마이크로 평균 직경 및 35 중량%의 텍사메타손 아세테이트 약물 부하량을 갖는 제2 미소구체 제형을 제조하였다. 미소구체는 실시예 11의 주사 물질 제형에서 70 mg/ml의 농도로 제조하였다.

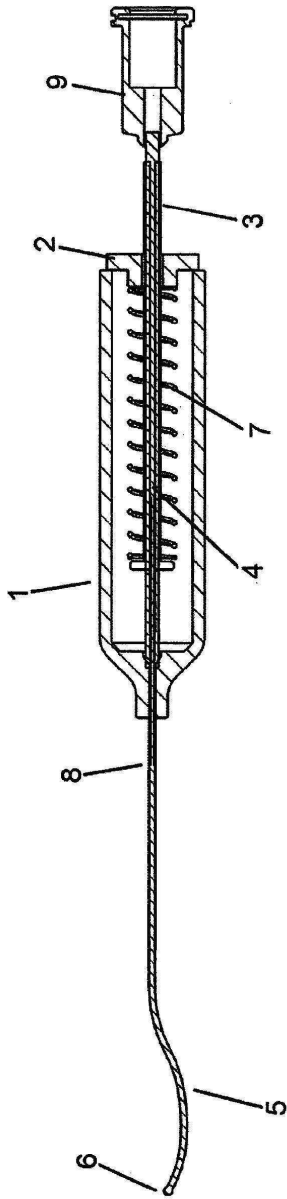
[0215] 두 가지 주사 물질 제형은 이들의 안구 약동학 특성을 결정하기 위해 뉴질랜드 흰 토끼의 맥락막상 공간에 투여되는 시험 물질이었다. 동물을 마취시키고, 옆으로 눕히고, 머리에 눈을 위한 개구가 있는 드레이프를 씌웠다. 눈꺼풀 검경을 눈에 넣었다. 시험 물품을 선회하고 마이크로리터 눈금의 주사기에 회수하였다. 암형 루어 커넥터에 부착된 실시예 12의 캐놀라의 캐놀라 부분의 도입을 위해 직근 사이의 눈 상의 부위를 사용하였다. 눈의 과도한 움직임을 방지하기 위해 5-0 Vicryl 굴레 봉합사를 부위 근처에 두었다. 암형 루어 커넥터 내에 맞

도록 수형 루어 피팅 상에 광섬유를 제조하였다. 루어 피팅이 함께 연결되었을 때, 광섬유의 원위 단부가 캐놀라의 근위 단부에 맞닿아, 광원으로부터 캐놀라까지의 광 경로를 제공하였다. 광섬유의 근위 단부는 실시예 12의 광원에 부착된 광학 커넥터에서 종결되었다. 결막 및 아래 놓인 공막을 편평부에서 2 내지 3 mm의 방사형 절개로 해부하여 맥락막상 공간과 아래 놓인 맥락막을 노출시켰다. 조명된 캐놀라를 절개부에 배치하여, 캐놀라를 4 내지 5 mm 후방으로 향하게 하였다. 맥락막상 공간에서의 캐놀라의 위치는 경공막 조명의 위치에 의해 확인되었다. 광섬유를 캐놀라 및 캐놀라 암형 루어 커넥터에 연결된 주사용 물질을 함유하는 주사기로부터 분리하였다. 부위를 안정화시키기 위해 캐놀라 주위에 수평 매트리스 봉합사를 사용하여 절개부를 봉합하였다. 주사기 플런저를 눌러 주사 물질을 캐놀라를 통해 투여하여 40 마이크로리터의 주사 물질을 맥락막상 공간에 전달하였다. 캐놀라를 제거하고 결막을 재배치하였다. 눈의 안과 검사를 수행하여 약물 시험 물품이 유리체 내로 주사되지 않았음을 확인하였다. 굴레 봉합사 및 검경을 제거하고, 관리 지침에 따라 눈을 세척하고 항생제 연고를 발랐다. 각 시험 물품을 6개의 눈에 투여하였다.

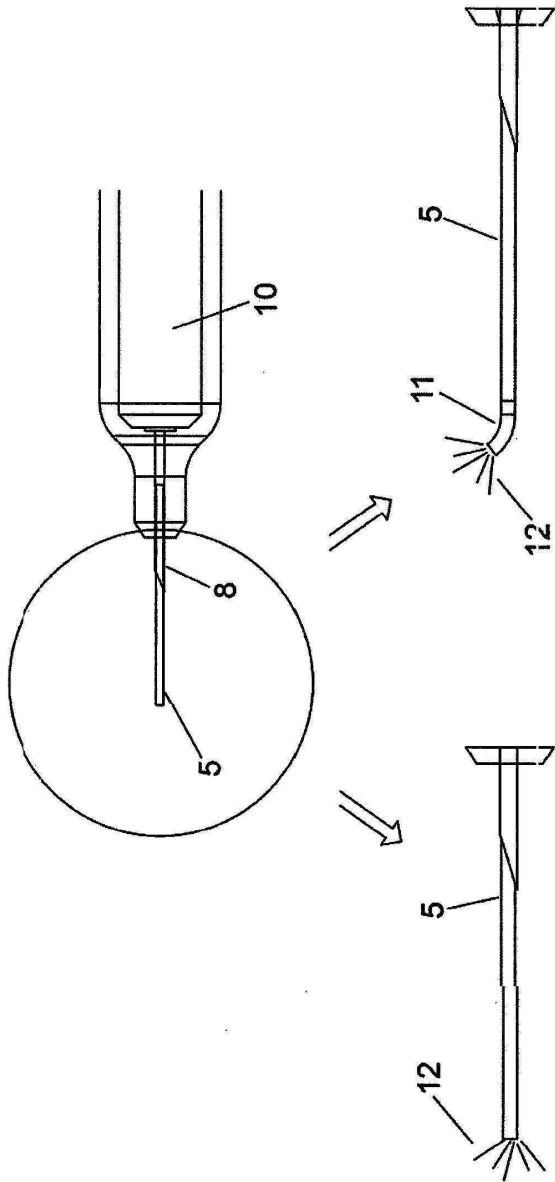
[0216] 각 시험 물품을 투여한지 7, 14, 30, 60, 90 및 120일에 눈을 수확하였다. 눈을 해부하여 맥락막, 망막 및 유리체 조직을 분리하였다. 조직을 LC-MS에 의해 약물 농도에 대해 분석하였다. 분석 결과는 텍사메타손 아세테이트 농도 및 생체내 텍사메타손 아세테이트의 가수분해로부터 형성된 텍사메타손의 농도를 보여주었다. 시험 기간 동안 총 두 가지 형태의 텍사메타손이 도 19, 도 20 및 도 21의 약동학적 프로파일 차트에 도시되어 있다. 도 19는 시험 물품 둘 다의 투여로부터 야기된 유리체 조직 약물 농도를 도시한다. 시험 물품 둘 다는 유리체에서 낮은 총 약물 농도를 입증하였으며, 이것은 시험 물품 제형의 맥락막상 투여 및 느린 서방출 특성으로부터 야기되었다. 도 20은 시험 물품 둘 다의 투여로부터 야기된 맥락막 조직 약물 농도를 도시한다. 도 21은 시험 물품 둘 다의 투여로부터 야기된 망막 조직 약물 농도를 도시한다. 85:15 PLGA 미소구체 제형은 120일에 걸쳐 망막 및 맥락막 둘 다에서 높은 지속 수준의 총 텍사메타손을 입증하였다. 75:25 PLGA 미소구체 제형은 60일에 걸쳐 망막 및 맥락막 둘 다에서 높은 수준의 총 텍사메타손을 입증하였고, 90일 및 120일에 명백히 조직 약물 농도가 감소하였다.

도면

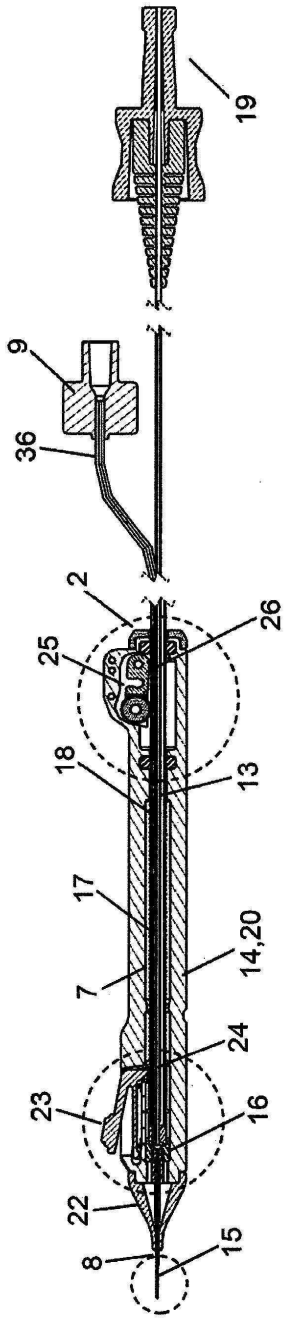
도면1



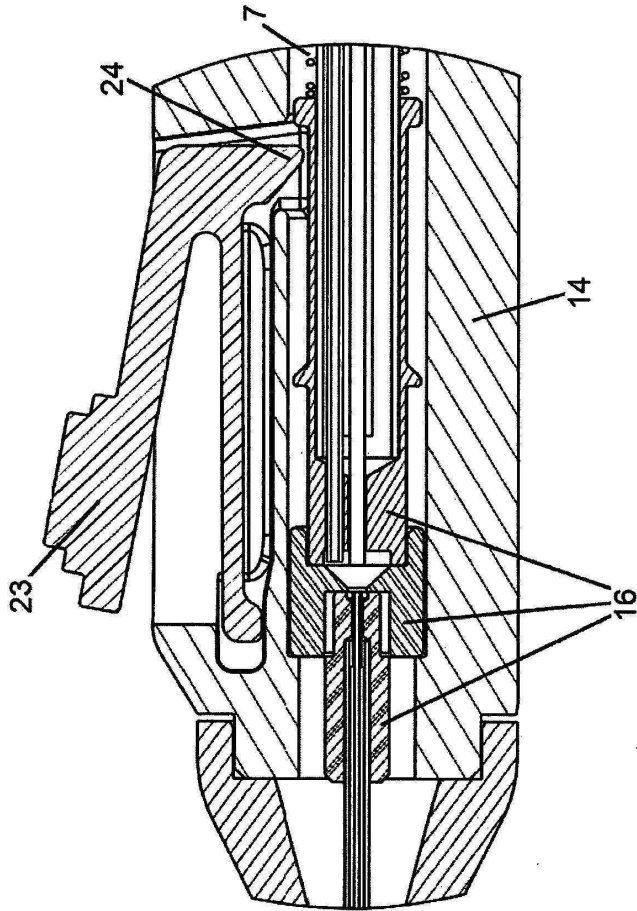
도면2



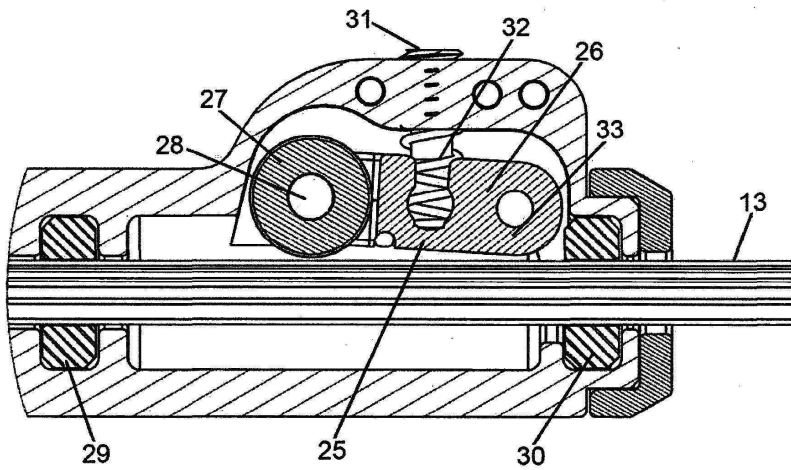
도면3



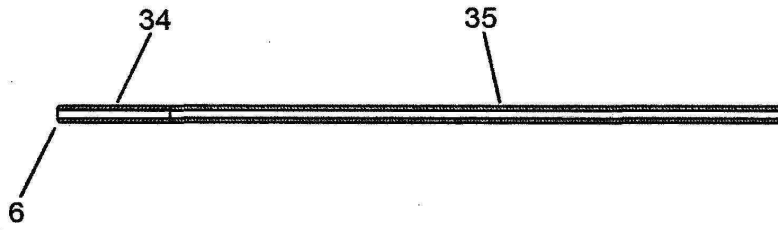
도면3a



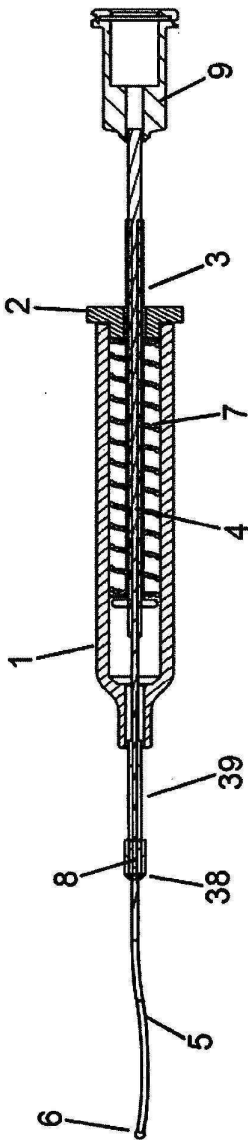
도면3b



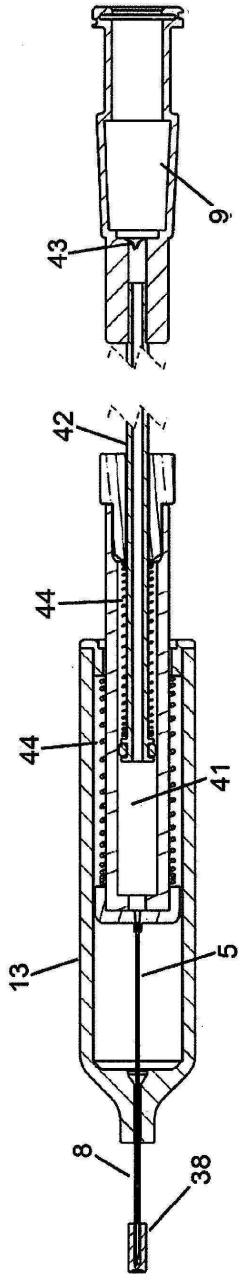
도면3c



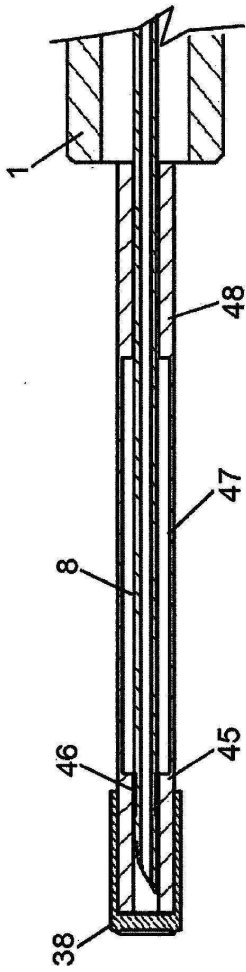
도면4



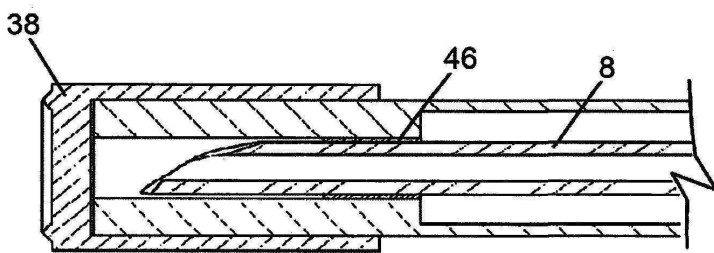
도면5



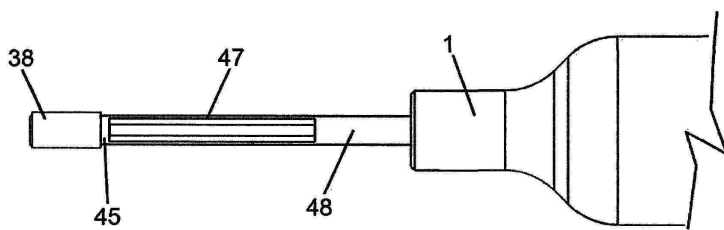
도면6



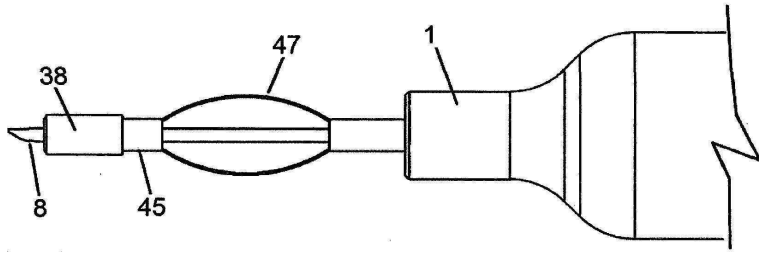
도면7



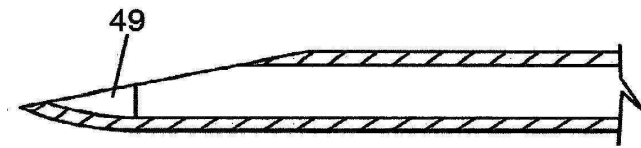
도면8



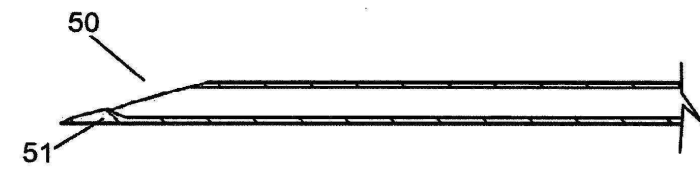
도면9



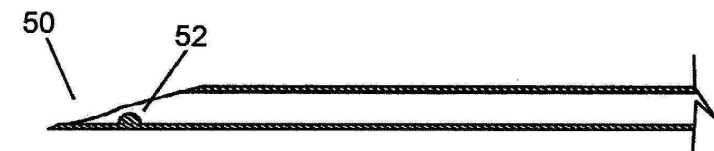
도면10



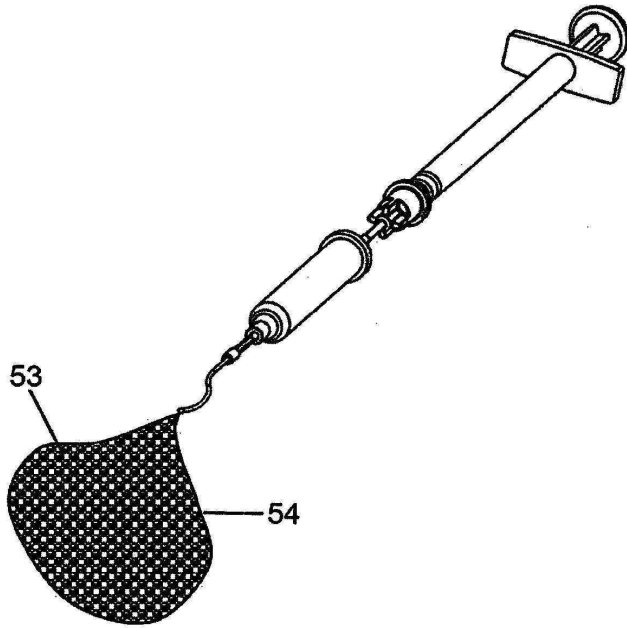
도면11



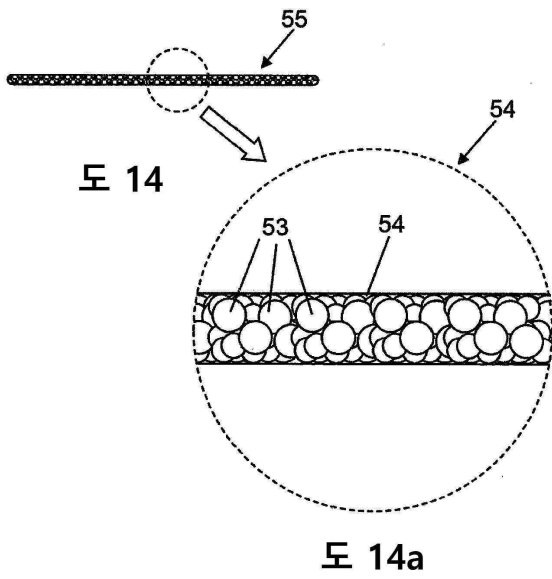
도면12



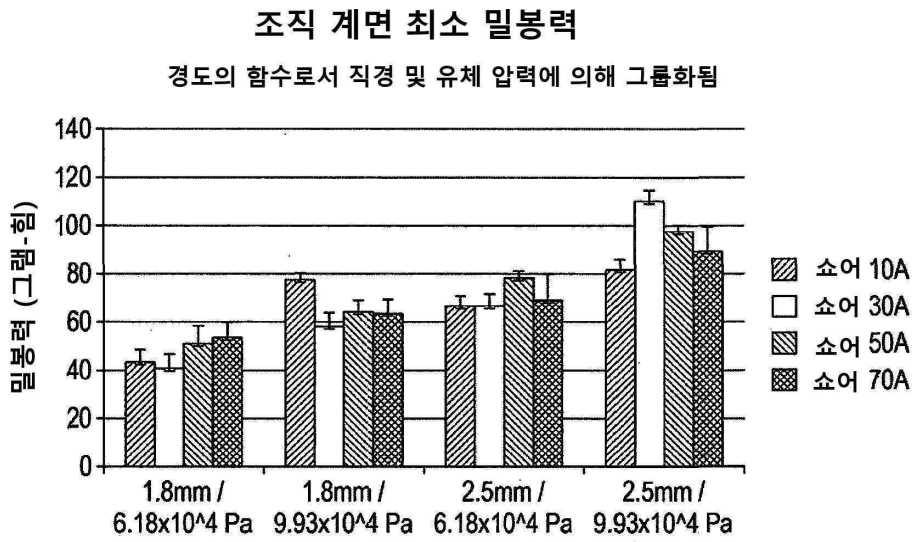
도면13



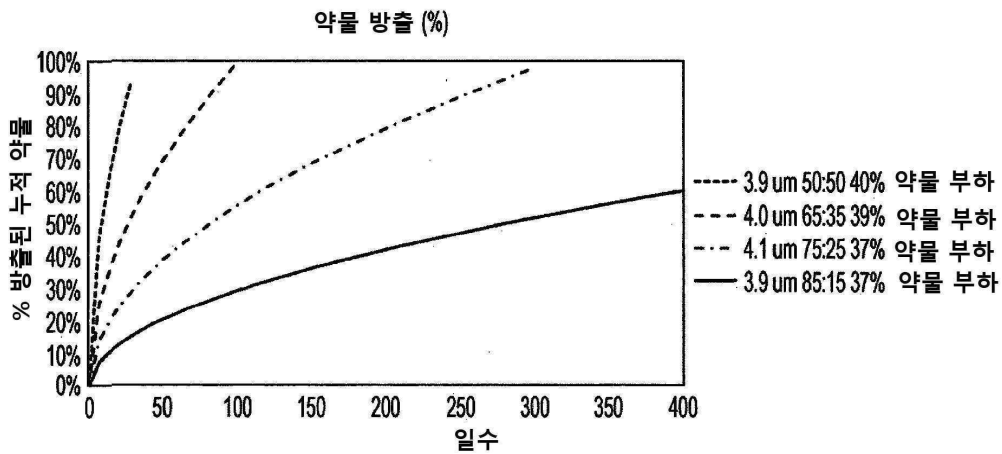
도면14



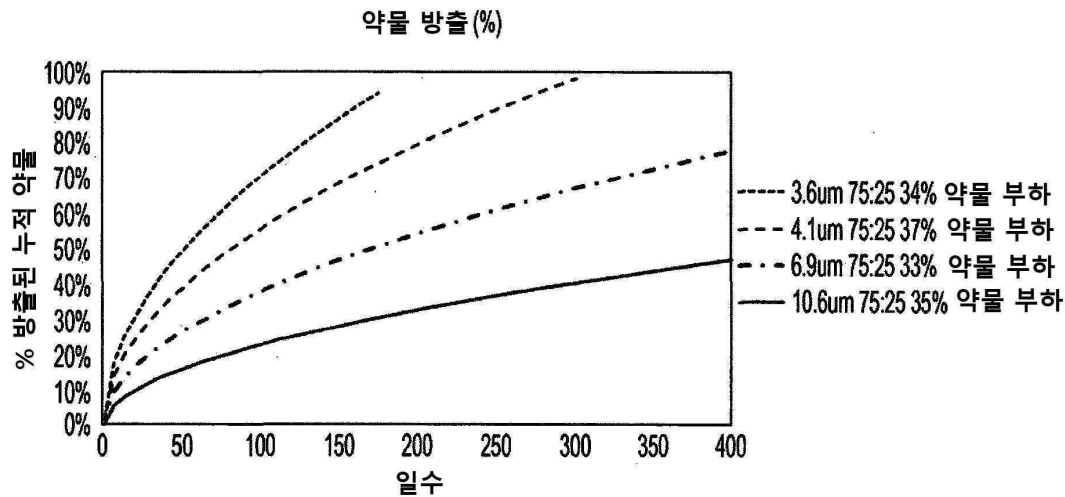
도면15



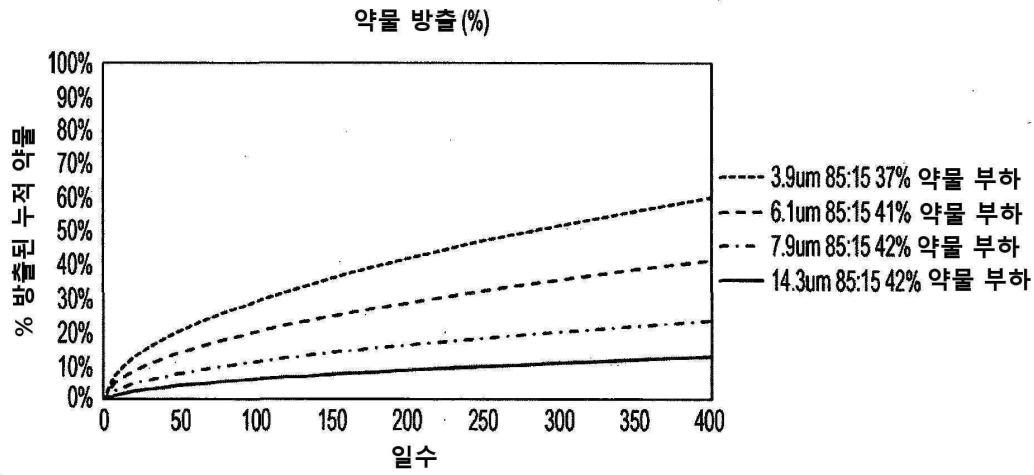
도면16



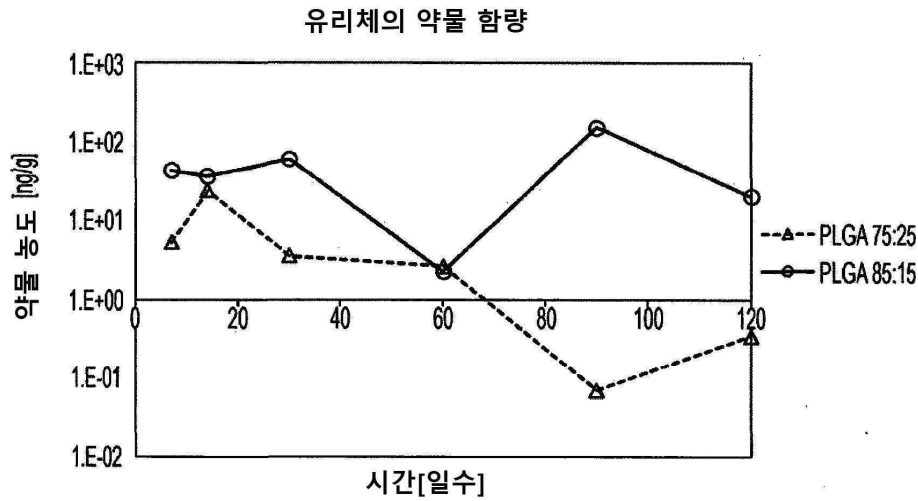
도면17



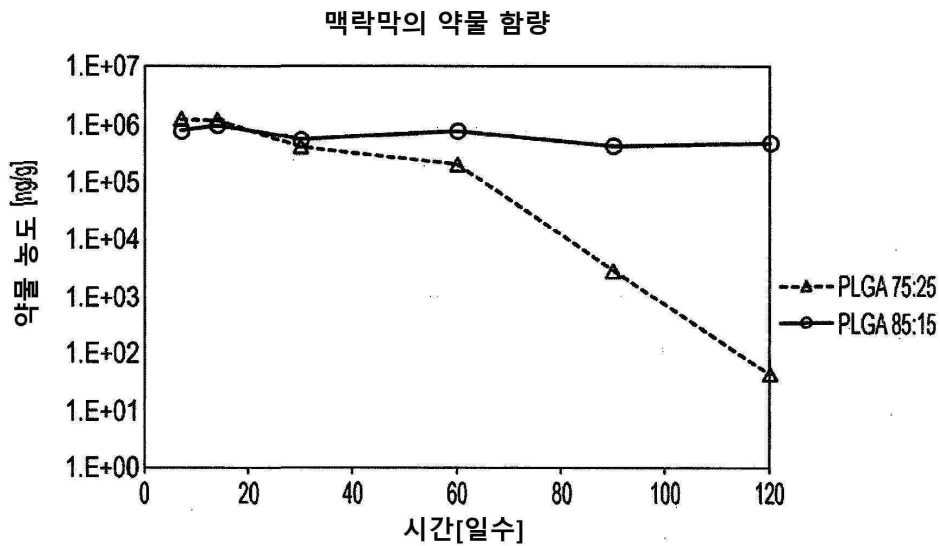
도면18



도면19



도면20



도면21

