

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0002685

(43) 공개일자 2025년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/34 (2017.01)

A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0051 (2013.01)

A61K 31/5575 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7039619(분할)

(22) 출원일자(국제) 2021년02월05일

심사청구일자 2024년11월28일

(62) 원출원 특허 10-2022-7030995

원출원일자(국제) 2021년02월05일

심사청구일자 2024년02월02일

(85) 번역문제출일자 2024년11월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/016889

(87) 국제공개번호 WO 2021/158968

국제공개일자 2021년08월12일

(30) 우선권주장

62/970,828 2020년02월06일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

오클라 테라퓨틱스, 인코포레이티드

미국 매사추세츠 (우편번호 01730) 베드포드 크로스비 드라이브 24

(72) 발명자

블리자드 찰스 디

미국 03064 뉴햄프셔주 내슈아 덴버리 로드 6

데사이 안키타

미국 01867 매사추세츠주 레딩 제이콥 웨이 41

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 류현경

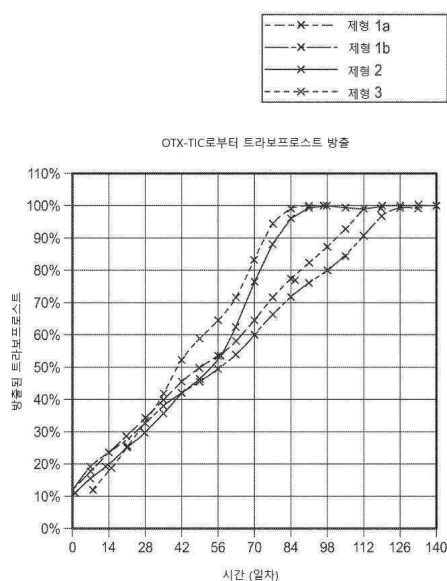
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 안질환 치료를 위한 조성물 및 방법

## (57) 요약

본 발명은 인간 대상자의 안 질환 치료에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 전방내 투여에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

**A61K 47/10** (2013.01)

**A61K 47/34** (2013.01)

**A61K 9/0024** (2013.01)

**A61P 27/02** (2018.01)

**A61P 27/06** (2018.01)

(72) 발명자

**드리스콜 아서**

미국 01867 매사추세츠주 레딩 그레이 코치 레인  
14

**골드스타인 마이클**

미국 02138 매사추세츠주 캠브릿지 헐버트 스트리  
트 3

---

(30) 우선권주장

PCT/US2020/029830 2020년04월24일 미국(US)

63/136,305 2021년01월12일 미국(US)

63/139,123 2021년01월19일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들로서,

- 트라보프로스트 및

- 산 말단기 및 0.05 dI/g 내지 0.5 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

여기서 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 40 중량% 내지 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시 1  $\mu\text{m}$  내지 75  $\mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 고유 점도 사양이 0.35 dI/g 내지 0.45 dI/g 범위인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 43 중량% 내지 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시 20  $\mu\text{m}$  내지 75  $\mu\text{m}$ , 또는 20  $\mu\text{m}$  내지 55  $\mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 입자들은 구형 입자들인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 6

다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들로서,

- 트라보프로스트 및

- 산 말단기 및 0.5 dI/g 내지 0.80 dI/g 이하 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

여기서 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 40 중량% 내지 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시 1  $\mu\text{m}$  내지 75  $\mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 고유 점도 사양이 0.6 dI/g 내지 0.8 dI/g 이하의 범위인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 45 중량% 내지 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시 20  $\mu\text{m}$  내지 75  $\mu\text{m}$ , 또는 20

$\mu\text{m}$  내지  $55\ \mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 10

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 입자들은 구형 입자들인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 11

다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들로서,

- 트라보프로스트 및

- 산 말단기 및  $0.8\ \text{dl/g}$  내지  $1.7\ \text{dl/g}$  범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

여기서 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 40 중량% 내지 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시  $1\ \mu\text{m}$  내지  $75\ \mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 고유 점도 사양이  $0.8\ \text{dl/g}$  내지  $1.0\ \text{dl/g}$  범위인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 41 중량% 내지 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시  $20\ \mu\text{m}$  내지  $75\ \mu\text{m}$ , 또는  $20\ \mu\text{m}$  내지  $55\ \mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 입자들은 구형 입자들인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 16

다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들로서,

- 트라보프로스트 및

- 에스테르 말단기 및  $0.05\ \text{dl/g}$  내지  $1.7\ \text{dl/g}$  범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

여기서 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 40 중량% 내지 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시  $1\ \mu\text{m}$  내지  $75\ \mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 고유 점도 사양이  $0.55\ \text{dl/g}$  내지  $0.75\ \text{dl/g}$  범위인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 41 중량% 내지 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 트라보프로스트 입자들은 레이저 회절로 측정시  $20\ \mu\text{m}$  내지  $75\ \mu\text{m}$ , 또는

20  $\mu\text{m}$  내지 55  $\mu\text{m}$  범위의 평균 직경을 갖는, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 20

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 입자들은 구형 입자들인, 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 21

제1, 제2, 제3, 및 제4 유형의 트라보프로스트 입자들로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2가지 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 상기 제1 유형의 트라보프로스트 입자들은 제1항 또는 제2항에 따른 입자들이고, 상기 제2 유형의 트라보프로스트 입자들은 제6항 또는 제7항에 따른 입자들이고, 상기 제3 유형의 트라보프로스트 입자들은 제11항 또는 제12항에 따른 입자들이고, 상기 제4 유형의 트라보프로스트 입자들은 제16항 또는 제17항에 따른 입자들인, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 22

제1, 제2, 제3, 및 제4 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 상기 제1 유형의 트라보프로스트 입자들은 제1항 또는 제2항에 따른 입자들이고, 상기 제2 유형의 트라보프로스트 입자들은 제6항 또는 제7항에 따른 입자들이고, 상기 제3 유형의 트라보프로스트 입자들은 제11항 또는 제12항에 따른 입자들이고, 상기 제4 유형의 트라보프로스트 입자들은 제16항 또는 제17항에 따른 입자들인, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 입자들의 총량 기준으로, 상기 제1 유형의 입자들은 15 중량% 내지 25 중량%이고, 상기 제2 유형의 입자들은 15 중량% 내지 25 중량%이고, 상기 제3 유형의 입자들은 5 중량% 내지 15 중량%이고, 상기 제4 유형의 입자들은 40 중량% 내지 60 중량%이거나; 또는 트라보프로스트 총량의 15 중량% 내지 25 중량%는 상기 제1 유형의 입자들의 형태로 존재하고, 트라보프로스트 총량의 15 중량% 내지 25 중량%는 상기 제2 유형의 입자들의 형태로 존재하고, 트라보프로스트 총량의 5 중량% 내지 15 중량%는 상기 제3 유형의 입자들의 형태로 존재하고, 트라보프로스트 총량의 40 중량% 내지 60 중량%는 상기 제4 유형의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 24

제1, 제2, 및 제3 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 상기 제1 유형의 트라보프로스트 입자들은 제1항 또는 제2항에 따른 입자들이고, 상기 제2 유형의 트라보프로스트 입자들은 제6항 또는 제7항에 따른 입자들이고, 상기 제3 유형의 트라보프로스트 입자들은 제11항 또는 제12항에 따른 입자들인, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 입자들의 총량 기준으로, 상기 제1 유형의 입자들은 20 중량% 내지 35 중량%이고, 상기 제2 유형의 입자들은 30 중량% 내지 50 중량%이고, 상기 제3 유형의 입자들은 25 중량% 내지 45 중량%이거나; 또는 트라보프로스트 총량의 20 중량% 내지 35 중량%는 상기 제1 유형의 입자들의 형태로 존재하고, 트라보프로스트 총량의 30 중량% 내지 50 중량%는 상기 제2 유형의 입자들의 형태로 존재하고, 트라보프로스트 총량의 25 중량% 내지 45 중량%는 상기 제3 유형의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 26

제1 및 제2 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 상기 제1 유형의 트라보프로스트 입자들은 제1항 또는 제2항에 따른 입자들이고, 상기 제2 유형의 트라보프로스트 입자들은 제6항 또는 제7항에 따른 입자들인, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 입자들의 총량 기준으로, 상기 제1 유형의 입자들은 35 중량% 내지 55 중량%이고, 상기 제2 유형의 입자들은 35 중량% 내지 55 중량%이거나; 또는 트라보프로스트 총량의 35 중량% 내지 55 중량%는 상기 제1 유형의 입자들의 형태로 존재하고, 트라보프로스트 총량의 35 중량% 내지 55 중량%는 상기 제2 유형의 입자들

들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 28

제21항에 있어서, 전방내 이식물의 제조에 사용하기 위한 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 상기 전방내 이식물은 생분해성 하이드로겔을 포함하고, 상기 하이드로겔은 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하고, 상기 다수의 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산된, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 29

다음 단계들을 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 제조 방법:

- 제1항, 제2항, 제6항, 제7항, 제11항, 제12항, 제16항, 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 트라보프로스트 입자들을 제조하는 단계,
- 하이드로겔 전구체와 트라보프로스트 입자들을 함유하는 전구체 혼합물을 제조하는 단계,
- 가교제를 사용하여 전구체 혼합물을 가교시켜 중합체 네트워크를 형성하고 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 혼합물을 얻는 단계, 및
- 하이드로겔 혼합물을 건조시켜 전방내 이식물을 제공하는 단계.

#### 청구항 30

제28항에 있어서, 상기 중합체 네트워크는 친전자성 기 함유 다중팔 중합체 전구체와 친핵성 기 함유 가교제를 반응시킴으로써 형성되는, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 상기 친전자성 기 함유 다중팔 중합체 전구체는 4- 내지 10-팔 폴리에틸렌 글리콜 전구체이고, 상기 친핵성 기 함유 가교제는 아민인, 다수의 트라보프로스트 입자들.

#### 청구항 32

제30항에 있어서, 상기 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기 및 숙신이미딜아제레이트(SAZ) 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 다중팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 친핵성 기 함유 가교제는 트리리신인, 다수의 트라보프로스트 입자들.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 안 질환이 있는 인간 대상자의 치료 방법 및 상응하는 전방내 이식물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간 대상자 및 상응하는 전방내 이식물의 안압 치료에 관한 것이다. 본 발명은 또한 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어, 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서의 안압 치료에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 전방내 투여에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] **배경**

[0003] 녹내장은 일반적으로 수백만 명의 사람들에게 영향을 미치는 진행성 만성 질환이다(Simmons, S., T., Ophthalmic Formulations. Glaucoma Today Supplement to Advanced Ocular Care, 2010; The Eye Disease Prevalence Group., Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol, 2004. 122: p. 532-538). 실제로 녹내장은 비가역적 실명의 주요 원인 중 하나로 보고되었으며 전 세계적으로 녹내장은 실명의 두 번째 주요 원인이다(Quigley, H.A. and A.T. Broman, The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol, 2006. 90(3): p. 262-7). 일부에서는 2040년까지 1억 1천만 명 이상의 사람들이 녹내장 진단을 받을 것으로 예상했다(Tham, Y.-C., et al., Global

Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. 8 Ophthalmology, 2014. 121(11): p. 2081-2090).

- [0004] 녹내장은 망막 신경절 세포와 그 축삭의 손실을 초래하고 후기 단계에서 시야의 손실 및 매우 진행된 경우 중심 시력의 손실로 진행되는 시신경병증으로 정의된다. 개방각 녹내장은 가장 흔한 질병 형태로서 원발성 개방각 녹내장(POAG)은 개방 전방 배액 각 및 상승된 IOP를 갖는 눈을 지칭한다.
- [0005] 10~21mmHg의 정상 범위를 초과하는 압력으로 정의되는 상승된 안구 내 유체 압력(즉, 안압(IOP) 상승)은 녹내장의 주요 위험 요인이다. 녹내장과는 대조적으로, 현재 시신경 손상 없이 IOP 수준이 상승된 사람들은 고안압증으로 진단된다. 그러나 고안압증이 있는 사람은 시신경의 진행성 손상(녹내장) 위험이 있다.
- [0006] 녹내장과 고안압증(OHT) 모두, 효과적인 치료를 위한 가장 중요한 요소는 IOP를 낮추는 것인데, 이를 통해, 시야소실 속도와 함께 질병의 진행을 늦출 수 있다. 프로스타글란딘으로 분류되는 약물은 IOP를 효과적으로 낮추는 것으로 나타났다(AAO, Glaucoma Preferred Practice Pattern. 2015). AAO의 Preferred Practice Patterns는 POAG 및 OHT에 대한 1차 요법으로서 프로스타글란딘을 권장한다. 미국에서 녹내장 치료를 위해 가장 일반적으로 처방되는 국소 약물은 프로스타글란딘 유사체이다.
- [0007] 트라보프로스트는 예를 들어 적절한 합성 프로스타글란딘 F 2 $\alpha$  유사체이다. 화학명은(이소프로필(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-디하이드록시-2-[(1E,3R)-3-하이드록시-4-[( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -트리플루오로-m-이소프로필-톨릴)옥시]-1-부테닐]-시클로헥실]-5-헵테노에이트이다. 이 전구약물은 인간 각막에서 효소에 의해 유리산 형태로 전환되는 합성 프로스타글란딘 유사체이다(Al-Jazzaf, A.M., L. DeSantis, and P.A. Netland, Travoprost: a potent ocular hypotensive agent. Drugs Today(Barc), 2003. 39(1): p. 61-74). 트라보프로스트 유리산과 같은 모든 프로스타글란딘은 선택적 FP 프로스타노이드 수용체 효능제로서, 이는 섬유주 그물망과 포도막 공막 유출을 증가시켜 안압을 감소시키는 것으로 여겨진다(Lim, K.S., et al., Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A crossover study. Ophthalmology, 2008. 115(5): p. 790-795 e4 및 Toris, C.B., B.A.T. Gabelt, 및 P.L. Kaufman, Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. Survey of Ophthalmology, 2008. 53(6, Supplement): p. S107-S120). 트라보프로스트는 Travatan®, Travatan Z®(부록 A: 약품 설명서), 및 Izba™(모두 Alcon Laboratories, Inc., Ft Worth, TX)의 활성 성분이며, 이들 약물들은 모두 상승된 IOP를 감소시키기 위한 국소 안과 용액이다. 용량은 일반적으로 0.004% 또는 0.003% 용액 일일 1방울이며 이환된 눈(들)에 매일 투여된다.
- [0008] 녹내장을 성공적으로 치료하려면 국소 점안액을 매일 자가 투여해야 한다. 국소 항고안압 약물이 녹내장 치료에 효과적일 수 있지만, 사용가능한 치료제들은 모두 개별 환자들의 투여 순응도 만큼만 효과적일 것이다. 국소 점안액 투여와 관련된 공지된 제한사항들에는 다음이 포함된다: (1) 점안액 투여의 어려움, (2) 점안액이 눈에 들어가는 정확도의 제한, (3) 눈물 흘림 또는 다른 점안액의 후속 투여로 인한 점안액의 씻김 가능성, (4) 점안액을 투여할 간병인의 필요성 및 (5) 대상자 순응도 불량(Toris, C.B., B.A.T. Gabelt, and P.L. Kaufman, Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. Survey of Ophthalmology, 2008. 53(6, Supplement): p. S107-S120). Kholdebarin, 등의 문헌(Kholdebarin, R., et al., Multicenter study of compliance and drop administration in glaucoma. Can J Ophthalmol, 2008. 43(4): p. 454-61)은 환자의 34%가 부적절한 투여 기술을 사용했다고 보고했다. 일부 환자의 경우 여러 방울을 투여해야 하는데, 이는 세척 효과로 인해 상황을 악화시킬 수 있다. 한 연구에서 같은 눈에 하나 이상의 약물이 필요한 환자의 거의 9%가 투여 사이에 적어도 3분을 기다리지 못했다. 중요한 것은 약물의 수에 관계없이 환자는 무기한 치료를 받을 것으로 예상되며 그렇게 하려는 동기가 중요한 역할을 한다는 것이다. 따라서, 특히 이러한 질병을 앓고 있는 고령화 집단에서 녹내장의 치료를 위해 단일 또는 다중 점안제의 일일 투여에 대한 대안을 제공할 필요가 있다.
- [0009] 잘 관리되지 않은 녹내장의 경우 장기적인 영향으로 잠재적인 실명의 위험이 증가하고 환자의 순응도가 중요한 문제가 된다. 연구에 따르면 녹내장 환자의 50% 미만이 필요에 따라 치료를 계속하고 처방전을 보충하는 것으로 나타났으며(Friedman, D.S., et al., Using Pharmacy Claims Data to Study Adherence to Glaucoma Medications: Methodology and Findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study(GAPS). Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2007. 48(11): p. 5052-5057), 대부분의 환자는 건강 보험 청구에 따르면 첫 번째 처방을 받은 후 1.2년 이내에 국소 요법을 사용하지 않을 가능성이 있다(Nordstrom, B.L., et al., Persistence and Adherence With Topical Glaucoma Therapy. American Journal of Ophthalmology,

2005. 140(4): p. 598.e1-598.e11). 따라서 IOP를 24시간 장기간 제어할 수 있는 전달 시스템은 많은 문제를 해결하고 환자의 녹내장으로 인한 시력 소실을 잠재적으로 지연시키거나 예방할 수 있다.

[0010] 전안부로의 약물 전달은 지속적인 도전 과제이며, 궁극적인 목표는 환자 순응도를 개선하고 우수한 안전성 프로 필을 달성하며 장기간에 걸쳐 지속적인 전달을 제공하는 것이다(Yellepeddi, V.K. and S. Palakurthi, Recent Advances in Topical Ocular Drug Delivery. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2015. 32(2): p. 67-82).

[0011] FDA 승인을 받은 비마토프로스트 전방내 이식물인 DURYSTA<sup>®</sup>는, 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자의 안압 감소 에 필요하다. 이식물은 각막내피세포 소실 및 각막이상반응의 가능성으로 인해 재수술 없이 눈 하나 당 1개의 이식물로 제한되며, 좁은 각도 또는 해부학적 각도 폐쇄(anatomical angle obstructions)가 있는 환자의 경우 주의하여 사용해야 한다. 개방각 녹내장 또는 고안압증이 있는 환자를 대상으로 한 2개의 다기관, 무작위, 평행 군, 대조 20개월(8개월 연장 추적조사 포함) 연구에서 국소 티몰롤 0.5% 1일 2회 점안과 비교하여 DURYSTA의 효 능을 평가했다. DURYSTA는 평균 기준 안압이 24.5mmHg인 환자에서 약 5-8mmHg의 안압 감소를 나타냈다. 데이터 는 12주 후 DURYSTA 그룹에서 티몰롤 그룹 이상의 안압 상승을 보여준다. DURYSTA<sup>®</sup>는 고체 중합체 지속 방출형 약물 전달 시스템에 10  $\mu$ g의 비마토프로스트를 함유한 전방내 이식물이다. 이 약물 전달 시스템은 폴리(D,L락 타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드), 폴리(D,L-락타이드) 산 말단, 및 폴리에틸렌 글리콜 3350으로 구성된다. (처방 정보 수정 2020년 11월).

## 발명의 내용

[0012] **발명의 목적 및 요약**

[0013] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 삽입될 때 눈의 홍채각막각에 맞도록 충분히 작은 치수로 눈의 전방에 삽입 되기에 적합한 이식물(전방내 이식물)을 제공하는 것이다. 특히, 이식물은 좁은 각도를 비롯하여 다양한 홍채각 막각 크기에 맞도록 충분히 작은 크기여야 한다.

[0014] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 눈의 홍채각막각에 맞도록 충분히 작은 치수로 눈의 전방에 삽입되기에 적 합한 그리고 치료 기간 동안 및/또는 생분해될 때까지 홍채각막각에 고정되는 이식물(전방내 이식물)을 제공하 는 것이다.

[0015] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 안구 전방에 삽입하기에 적합한 이식물(전방내 이식물)을 제공하는 것이며, 이는 삽입 후 방수의 흡수로 인해 부풀어 올라 점점 부드러워진 후 용해되어 완전히 분해된다.

[0016] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 이러한 이식물의 움직임이 제한된 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은 내피세포에 부드러운 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방 내 이식물을 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 예를 들어, 약 1 내지 약 24개월 범위의, 장기간 동안 인간 대상자에서 예 를 들어, 안 질환을 치료하는 방법 및 상응하는 용도를 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 무제한 기간 동안 인간 대상자에서 예를 들어, 안 질환을 치료하는 방법 및 상응하는 용도를 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 예를 들어, 약 2 내지 약 12개월 또는 3 내지 약 9개월 범위의 장기간 동 안, 예를 들어 약 3 내지 약 4개월 동안 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 또는 약 6 내지 약 9개월 동안 안압을 인간 대상자에서 안전하고 효과적으로 치료하기 위한 방법 및 상응하는 용도를 제공하는 것이다.

[0021] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 무제한 기간 동안 인간 대상자에서 안압을 안전하고 효과적으로 치료하기 위한 방법 및 상응하는 용도를 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 예를 들어, 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 장기간 동안, 예를 들어 약 3 내지 약 4개월 동안 또는 약 3 내지 약 9개월 동안 또는 약 6 내지 약 9개월 동안 고안압 증 또는 녹내장, 예를 들어, 개방각 녹내장이 있는 인간 대상자에서 안압을 안전하고 효과적으로 치료하기 위한 방법 및 상응하는 용도를 제공하는 것이다.

- [0023] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 무제한 기간 동안 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어, 개방각 녹내장이 있는 인간 대상자에서 안압을 안전하고 효과적으로 치료하기 위한 방법 및 상응하는 용도를 제공하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어, 개방각 녹내장이 있는 인간 대상자에서 안압을 안전하고 효과적으로 치료하기 위해 초기에 제한된 과열로 일정하거나 실질적으로 일정한 프로스타글란딘 길항제 방출을 제공하는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은 일단 인간 대상자의 눈의 전방에 이식될 때 불편함 또는 불쾌함, 예를 들어, 눈에 이물질이 들어간 느낌이나 눈의 통증을 일으키지 않는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0026] 본 발명의 특정 실시형태의 다른 목적은 인간 대상자에서 안압을 보존제 없이 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0027] 본 발명의 특정 실시형태의 다른 목적은 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이며, 여기서 이식물은 미용적으로 보이지 않는다.
- [0028] 본 발명의 특정 실시형태의 다른 목적은 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이며, 여기서 이식물은 눈에서 모니터링될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은 인간 대상자의 눈, 예를 들어, 인간 대상자의 눈의 전방 또는 후방에 쉽게 삽입될 수 있는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 것이다.
- [0030] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은 인간 대상자의 눈, 예를 들어, 인간 대상자의 눈의 전방 또는 후방에 삽입되기에 충분히 작은 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 것이다.
- [0031] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은 일단 인간 대상자의 눈의 전방에 삽입되면 잔류물이 없는 방식으로 생분해되어 수술로 제거될 필요가 없는, 즉, 이식물이 완전히 생분해가능한 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0032] 본 발명의 특정 실시형태의 또 다른 목적은, 인간 대상자에서 개방각 녹내장 및/또는 고안압증과 관련된 안압의 연속 치료에 사용될 수 있는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0033] 본 발명의 특정 실시형태의 다른 목적은 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이며, 여기서 상기 이식물은 장기적인 치료 효과를 제공한다.
- [0034] 본 발명의 특정 실시형태의 다른 목적은 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 및 상응하는 치료 방법을 제공하는 것이며, 여기서 상기 이식물은 장기적인 치료 효과를 제공하고 각막두께측정 및 내피 세포수의 변화를 유발하지 않는다. 본 발명의 이러한 목적들 중 하나 이상 및 기타 목적은 본원에 개시되고 청구범위에 기재된 하나 이상의 실시형태에 의해 해결된다.
- [0035] 본 발명의 개별 양상들이 명세서에 개시되고 독립 청구항에서 청구되며, 반면 종속항은 본 발명의 이러한 양상들의 특정 실시형태 및 변형을 청구한다. 본 발명의 다양한 양상들의 세부사항은 아래의 상세한 설명에서 제공된다.

## 도면의 간단한 설명

### [0036] 도면의 간단한 설명

- 도 1a 37℃에서 측정된 제형 1a, 1b, 2 및 3의 시험관내 방출 도시.
- 도 1b 40℃에서 측정된 제형 1a, 1b, 2 및 3의 시험관내 방출.
- 도 1c 이식물 무결성 등급 대 시간(주)
- 도 1d 본원에 개시된 방법을 사용하여 얻은 공시험액의 전형적인 Karl Fischer 플롯.

- 도 1e 본원에 개시된 방법을 사용하여 얻은 수분 표준물질의 전형적인 Karl Fischer 플롯.
- 도 1f 본원에 개시된 방법을 사용하여 얻은 OTX-TP 샘플의 전형적인 Karl Fischer 플롯.
- 도 2 임상 1상 연구 설계 도식.
- 도 3a 기준선으로부터 22개월차까지 임상 1상 연구의 코호트 1에 대한 평균 각막두께측정.
- 도 3b 기준선으로부터 9개월차까지 임상 1상 연구의 코호트 2에 대한 평균 각막두께측정.
- 도 3c 기준선으로부터 9개월차까지 임상 1상 연구의 코호트 3에 대한 평균 각막두께측정.
- 도 3d 기준선으로부터 6개월차까지 임상 1상 연구의 코호트 4에 대한 평균 각막두께측정.
- 도 4a 기준선으로부터 9개월차까지 임상 1상 연구의 코호트 1에 대한 평균 ECC.
- 도 4b 기준선으로부터 9개월차까지 임상 1상 연구의 코호트 2에 대한 평균 ECC.
- 도 4c 기준선으로부터 6개월차까지 임상 1상 연구의 코호트 3에 대한 평균 ECC.
- 도 5a 임상 1상 연구의 코호트 1에서 기준선으로부터 평균 IOP 변화.
- 도 5b 임상 1상 연구의 코호트 2에서 기준선으로부터 평균 IOP 변화.
- 도 5c 임상 1상 연구의 코호트 3에서 기준선으로부터 평균 IOP 변화.
- 도 5d 임상 1상 연구의 기준선으로부터 평균 IOP 변화.
- 도 6 한 명의 인간 대상자에 삽입된 이식물에 관한 1일차 내지 7개월차의 사진들.
- 도 7 OTX-TIC 트라보프로스트 이식물을 투여하기 위한 주사기 어셈블리.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0037] 정의

[0038] 본원에 사용된 용어 "전방내 이식물"은 "전방내 삽입물"이라는 용어와 상호교환적으로 사용되며, 프로스타글란딘 길항제(예: 트라보프로스트)와 같은 API를 함유하고 투여되기에, 즉, 눈의 전안부에 삽입되기에 적합한 물체를 지칭하는데, 상기 전안부에서 이는 특정 기간 동안 잔존하면서 주변 환경, 예를 들어, 방수로 활성 물질을 방출한다. 이식물은 마찬가지로 후방 부분에 삽입될 수 있다. 이식물은 삽입되기 전 섬유 형태로서, 그 모양이 이식물을 원하는 위치에 식립할 때 어느 정도 유지될 수 있지만, 이식물의 치수(예: 길이 및/또는 직경)는 본원에 추가로 개시된 바와 같은 수화로 인해 투여 후 변경될 수 있다. 즉, 눈에 삽입되는 것은 용액이나 현탁액이 아니라 이미 형성되고 정의된 물체이다. 이식물은 투여되기 전에, 예를 들어 본원에 개시된 방법에 따라 완전히 형성된다. 전방내 이식물은(아래에 개시된 바와 같이) 시간이 지남에 따라 생분해되도록 설계될 수 있으며, 이에 따라 연화되고, 모양이 변경되고 및/또는 크기가 감소할 수 있으며, 궁극적으로 완전한 용해 또는 분해에 의해 제거/생분해될 수 있다. 본 발명에서 용어 "이식물"은 이것이 수분을 함유하는 경우 수화된(또는 소위 "팽윤된") 상태(예를 들어, 이식물이 일단 눈에 투여되어 또는 그 외 수성 환경에 침지되어 이식물이(재)수화된 후)의 이식물 및 건조(건조된/탈수된) 상태의 이식물, 예를 들어, 이것이 낮은 수분 함량, 예를 들어, 1 중량% 이하로 건조된 경우 또는 제조 결과 건조 단계를 필요로 하지 않고 낮은 수분 함량 삽입물을 생성하는 경우를 모두 지칭하기 위해 사용된다. 이식물의 수분 함량은 실시예 2c에 나타난 것과 같은 Karl Fischer 전기량 측정법을 사용하여 측정된다.

[0039] "삽입된"이라는 용어는 본원에서 "배치된" 또는 "주사된" 또는 "투여된" 또는 "이식된"이라는 용어와 상호교환적으로 사용된다. 각 용어는 OTX-TIC 이식물을 눈의 전방으로 전방내 이식하는 것을 설명하며, 이후 눈의 전방에 이식물이 홍채각막각에 위치하게 된다.

[0040] 본 발명에서 사용되는 용어 "안구"는 일반적으로 눈, 또는 눈의 임의의 부분 또는 부위를 지칭한다("안구 이식물"은 원칙적으로 눈의 임의의 부분 또는 부위에 투여될 수 있음). 특정 실시형태에서 본 발명은 하기에 추가로 개시되는 바와 같이, 녹내장 및/또는 고안압증이 있는 대상자에서 안구 이식물의 전방내 주사, 및 안압을 낮추는 것에 관한 것이다.

[0041] "생분해성"이라는 용어는 생체 내에서, 즉 인체에 배치될 때 분해되는 물질 또는 물체(예: 본 발명에 따른

전방내 이식물)를 지칭한다. 본 발명의 특정 실시형태와 관련하여, 하기 본원에 상세하게 개시되어 있는 바와 같이, 활성 성분이 함유된 하이드로겔을 포함하는 이식물은 일단 눈의 전안부에 투여되면 시간이 지남에 따라 천천히 생분해되고, 이는 눈의 홍채각막각 내부에 존재하게 된다. 특정 실시형태에서, 생분해는 눈의 전안부의 수성 환경에서 에스테르 가수분해를 통해 적어도 부분적으로 발생한다. 이식물은 천천히 연화되고 분해되어 액화를 통해 제거되고 방수 유출 경로를 통해 제거된다.

[0042] "하이드로겔"은 예를 들어, 개별 중합체 사슬들의 화학적 또는 물리적 가교로 인해, 그 구조를 유지하거나 실질적으로 유지하면서 수분에서 팽윤하고 일정량의 수분을 보유할 수 있는 하나 이상의 친수성 천연 또는 합성 중합체(본원에 개시됨)의 3차원 네트워크이다. 수분 함량이 높기 때문에 하이드로겔은 부드럽고 유연하여 자연 조직과 유사하다. 본 발명에서 "하이드로겔"이라는 용어는 이것이 수분을 함유하는 경우 수화된(또는 소위 "팽윤된") 상태(예를 들어, 하이드로겔이 수용액에서 형성된 후, 또는 하이드로겔이 일단 눈에 삽입되어 또는 그 외 수성 환경에 침지되어 수화 또는(재)수화된 후)의 하이드로겔 및 건조(건조된/탈수된) 상태의 하이드로겔, 예를 들어, 이것이 낮은 수분 함량, 예를 들어, 1 중량% 이하로 건조된 경우 또는 제조 결과 건조 단계를 필요로 하지 않고 낮은 수분 함량 삽입물을 생성하는 경우를 모두 지칭하기 위해 사용된다. 활성 성분이 하이드로겔에 함유(예를 들어, 분산)되는 본 발명에서, 하이드로겔은 또한 "매트릭스"로 지칭될 수 있다.

[0043] "중합체 네트워크"라는 용어는 서로 가교결합된(동일하거나 상이한 분자 구조 및 동일하거나 상이한 분자량의) 중합체 사슬들로 형성된 구조를 설명한다. 본 발명의 목적에 적합한 중합체의 유형은 본원에서 하기에 개시되어 있다. 중합체 네트워크는 친전자성 기 함유 다중팔 고분자 전구체와 친핵성 기 함유 가교제를 반응시켜 얻을 수 있다.

[0044] 본원에 개시된 바와 같은 용어 "섬유"는 본질적으로 원통형이고 직경 및 길이를 특징으로 하는 모양을 지칭한다.

[0045] "비결정질"이라는 용어는 X선 또는 전자 산란 실험에서 결정 구조를 나타내지 않는 중합체 또는 중합체 네트워크를 지칭한다.

[0046] "반결정질"이라는 용어는 일부 결정질 특성을 갖는, 즉, X선 또는 전자 산란 실험에서 일부 결정질 특성을 나타내는 중합체 또는 중합체 네트워크를 지칭한다.

[0047] 본원에 사용된 "균질하게 분산된"은 트라보프로스트 또는 트라보프로스트 입자와 같은 성분이 하이드로겔 또는 중합체 네트워크 전체에 균일하게 분산됨을 의미한다.

[0048] 본원에서 용어 "전구체"는 서로 반응하여 가교를 통해 연결되어 중합체 네트워크 및 이에 따른 하이드로겔 매트릭스를 형성하는 분자 또는 화합물을 지칭한다. API 또는 완충제와 같은 다른 물질이 하이드로겔에 존재할 수 있지만 "전구체"라고 하지 않는다.

[0049] 최종 중합체 네트워크에 여전히 존재하는 전구체 분자들의 부분들은 또한 본원에서 "단위"로 지칭된다. 따라서 "단위"는 하이드로겔을 형성하는 중합체 네트워크의 구성 요소 또는 빌딩 블록이다. 예를 들어, 본 발명에 사용하기에 적합한 중합체 네트워크는 본원에 추가로 개시된 바와 같이 동일하거나 상이한 폴리에틸렌 글리콜 단위를 함유할 수 있다.

[0050] 본 발명의 목적과 관련하여 용어 "지속 방출"은 장기간에 걸쳐 API를 사용할 수 있도록 제형화된 제품들을 특성분석하고자 하며, 이로써 즉시 방출 투약형, 예를 들어, 눈에 국소적으로 투여되는 API 용액(예를 들어, 트라보프로스트-포함 점안액)에 비해 투여 빈도를 감소시킬 수 있다. 본원에서 "지속 방출"과 상호교환가능하게 사용될 수 있는 다른 용어는 "연장 방출" 또는 "제어 방출"이다. 본 발명의 의미에서, 용어 "지속 방출"은 시험관 내에서 일정한 API 방출을 포함한다.

[0051] "입자들의 블렌드"라는 용어는 입자의 혼합물을 정의하며, 여기서 혼합물의 각 성분은 개별 조성을 갖는다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "반복 투여", "반복 적용" 또는 "반복 사용"은, 눈을 이전에 본 발명에 따른 동일한 또는 유사한 전방내 이식물을 사용하여 치료 받은 후, 이전에 사용된 전방내 이식물이 눈 내부에서 생분해된 후, 본 발명의 API-함유 전방내 이식물을 동일한 눈의 전방에 전방내 삽입함으로써 추가 치료하는 것을 지칭한다. 여기에는 반복 적용하여 기간에 제한 없이 치료하는 것과 같은 지속적인 치료가 포함된다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "폴리락타이드"는 일반적으로 락트산의 중축합에 의해 수득된 동중중합체를 지칭한다. 즉, 폴리락타이드는 젖산 단량체 단위로 구성된다. 이러한 폴리락타이드는 중합체 골격, 예를 들어, 폴리(락티코-글리콜산)에서 산 또는 에스테르 말단기를 가질 수 있지만 다른 단량체 단위로 구성되지는 않는다. 폴리락타

이드는 D-락트산, L-락트산, 또는 D-락트산과 L-락트산의 임의의 혼합물의 중합에 의해 형성될 수 있다. 최종 폴리락타이드는 후자의 경우 D,L-폴리락타이드로 불릴 수 있다.

[0054] "고유 점도"라는 용어는 본원에서 사용된 폴리락타이드(PLA)의 물리적 파라미터를 나타내기 위해 사용된다. 다른 분자량 중합체는 4A, 7A, 9A 및 5.5E PLA로 설명되며, 여기서 숫자 값은 PLA 분자량과 상관관계가 있는 클로로포름 내 중합체의 목표 고유 점도(IV)를 표시하고 문자 접미사는 산(A) 또는 에스테르(E) 말단기를 표시한다. 30° C에서 0.5% w/v 클로로포름에서 측정할 때 4A PLA는 고유 점도가 0.35~0.45dl/g이고; 7A PLA는 고유 점도가 0.60~0.80dl/g이고, 9A PLA는 고유 점도가 0.80~1.0dl/g이다. 25° C에서 0.1% w/v 클로로포름에서 측정할 때 5.5E PLA는 고유 점도가 0.55~0.75dl/g이다.

[0055] 본원에 사용된 용어 "트라보프로스트 버스트"는 삽입 후 비교적 짧은 간격 내, 예를 들어, 삽입 후 첫 날에 이식물로부터 트라보프로스트의 빠른 초기 방출을 나타낸다. 트라보프로스트 버스트는, 본원에 기술된 생리학적 조건 하에, 예를 들어, 37 ° C에서 pH 7.2~7.4의 50 mL의 1x PBS, 0.5% 피마자유, 0.01% 불화 나트륨 완충액에서 시뮬레이션된 생리학적 싱크 조건에서 시험관내에서 측정시, 하루 이내, 예를 들어, 1일차에 10 내지 20 %, 예를 들어, 약 10 내지 약 15% 또는 15% 미만(전방내 이식물 내 트라보프로스트 총 중량 기준)의 트라보프로스트 방출량을 가질 수 있다. 용어 "버스트(burst)"는 또한 본원에 개시된 다른 활성제와 관련하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따르면 버스트가 최소화된다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "장기화된 기간"은 질병 치료와 관련하여 당업자가 장기화된 것으로 고려하는 임의의 기간을 지칭하고, 특히, 적어도 약 1주, 또는 적어도 약 1개월 이상, 예를 들어, 최대 약 24개월, 또는 본원에 구체적으로 언급된 바와 같은 임의의 중간 기간, 예를 들어 약 2 내지 12개월 또는 3 내지 약 9개월, 약 4 내지 약 7개월, 약 3 내지 약 6개월의 기간을 지칭한다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "가시화제"는 눈의 전안부에 삽입될 때 이식물을 쉽게 가시화할 수 있는 가능성을 제공하는 이식물의 하이드로겔 내에 함유된 분자 또는 조성물을 지칭한다. 가시화제는 플루오레세인, 로다민, 쿠마린 및 시아닌과 같은 형광단일 수 있다. 특정 실시형태에서 가시화제는 플루오레세인이거나 플루오레세인 모이어티를 포함한다.

[0058] 본원에서 사용된 용어 "방수" 또는 "AH"는 전방 챔버 내의 액체를 지칭한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "양쪽으로" 또는 "양쪽"은 -본 발명의 이식물의 투여와 관련하여 - 환자의 양쪽 눈에 이식물을 투여하는 것을 지칭한다. 눈에 대해 독립적이다.

[0060] 용어 "전방내 이식물"은 눈의 전안부에 투여될 수 있고, 홍채각막각 내부에 존재하는 이식물을 지칭한다.

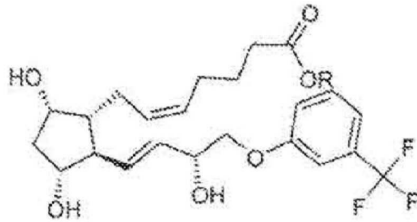
[0061] 용어 "API", "활성(약학) 성분", "활성(약학) 제제", "활성(약학) 원리", "(활성) 치료제", "활성" 및 "약물"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며 약리학적 활성을 제공하거나 진단, 완치, 완화, 치료 또는 질병의 예방에 직접적인 영향을 미치고자 하는, 또는 환자의 생리적 기능의 회복, 교정 또는 수정에 직접적인 영향을 미치고자 하는 최종 의약품(FPP)에 사용되는 물질, 뿐만 아니라 이러한 최종 의약품의 제조에 사용되는 물질을 지칭한다. API가 프로스타글란딘 길항제인 실시형태에서, 이러한 제제는 예를 들어 트라보프로스트, 비마토프로스트 또는 라타노프로스트일 수 있다.

[0062] 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 상호교환적으로 사용되며, 개시된 병태(예를 들어, 고안압증 또는 녹내장), 또는 본원에 기재된 이의 하나 이상의 증상들의 역전, 완화, 발병 지연 또는 진행 억제 지칭한다. 다른 양상에서, 치료는 증상 없이 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는(예를 들어, 증상의 이력에 비추어 및/또는 특정 유기체, 또는 기타 취약 인자에 대한 노출에 비추어) 증상 발병 전에, 즉 예방적 치료가 시작되기 전에 취약한 개체에게 투여될 수 있다. 치료는 또한 예를 들어, 증상의 재발을 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다.

[0063] 용어 "대상자" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 치료가 필요한 포유동물, 예를 들어 반려동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험 동물(예를 들어, 쥐, 생쥐, 기니피그 등)을 의미한다. 바람직하게는, 대상자는 치료를 필요로 하는 인간이다.

[0064] 본 발명의 특정 실시형태들에 따르면, API는 트라보프로스트이다. 프로스타글란딘 F2α 유사체인 트라보프로스트는 프로스타글란딘 FP 수용체에 대해 높은 친화성을 갖고 섬유주 및 포도막 공막 경로를 통한 방수 유출을 증가시켜 안압을 감소시키는 매우 선택적인 완전 효능제이다. 트라보프로스트는 선택적 FP 프로스타글란딘 효능제의 단일 거울상 이성질체인 플루프로스테놀의 이소프로필 에스테르이다. 트라보프로스트는 각막 침투를 촉진

하고 활성 카르복실산(트라보프로스트산)을 방수로 전달하는 프로스타글란딘 F2 $\alpha$  유사체 전구약물 에스테르(라타노프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트 포함) 계열에 속한다. 전구약물 에스테르는 각막의 에스테라제에 의해 17-20번 탄소가 메타 트리플루오로메틸페녹시 기로 치환되어 있는 생물학적 활성 유리산으로 가수분해되는 것으로 여겨진다. 라타노프로스트와 비교하여, 트라보프로스트의 유리산은 시험관 내 결합 친화성 연구의 결과에 기초할 때 FP 프로스타노이드 수용체에 대해 더 높은 효능과 더 큰 선택성을 갖는 것으로 관찰되었다.



트라보프로스트 R = 이소프로필  
트라보프로스트 산 R = H

[0065]

[0066] 본원에 사용된 용어 “치료적으로 유효한”은 투여 후 원하는 치료 결과를 생성하는데 필요한 API, 예를 들어, 트라보프로스트의 양을 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 내용과 관련하여, 원하는 치료 결과 중 하나는 예를 들어, 당업자에게 공지된 생체내 테스트에 의해 측정된 IOP의 감소일 것이다. 본원에 제공된 트라보프로스트의 양 및 용량은 이소프로필 에스테르를 지칭한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "안압"(IOP)은 눈 내부의 유체 압력이다. 하기 실시예 3에 상세히 설명된 Goldmann 안압 측정법과 같은 안압측정법은 안과 전문가가 IOP를 결정하는 데 사용하는 방법이다.

[0068] 본원에서 사용되는 “각막두께측정법”은 대상자의 중심 각막 두께를 측정하는 데 사용되는 방법이다. 중심 각막 두께 측정은 하기 실시예 3에 상세히 정의된 바와 같은 초음파 각막두께측정계를 사용하여 수행된다.

[0069] 본원에 사용된 "내피 세포 수" 또는 "ECC"는 하기 실시예 3에 정의된 경면 현미경에 의해 결정된다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "녹내장"은 개방각 녹내장 및 폐쇄각 녹내장의 형태를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 개방각 녹내장의 하위유형은 정상 안압 녹내장, 선천성 녹내장, 속발성 녹내장, 색소성 녹내장, 가박리성 녹내장, 외상성 녹내장, 신생혈관 녹내장, 홍채 각막 내피 증후군(ICE), 및/또는 포도막염 녹내장을 포함할 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 "치료 기간 및/또는 전체 치료 동안 치료받은 눈에서 내피 세포 수 변화가 발생하지 않는다"는 내피 세포 수의 값이 임상적으로 의미 있게 감소하지 않음을 의미한다. 치료 기간 동안 대상자에서 기준선으로부터 최대 20%의 한 번의 감소 및/또는 치료 기간 동안 대상자에서 기준선으로부터 최대 10%의 지속적인 감소는 임상적으로 허용된다.

[0072] 본원에서 사용되는 “치료 기간 및/또는 전체 치료 동안 치료받은 눈에서 각막 두께 또는 각막두께측정값 변화가 발생하지 않는다”는 각막두께측정 값이 임상적으로 의미 있게 감소하지 않음을 의미한다. 치료 기간 동안 대상자에서 기준선으로부터 최대 20%의 한 번의 감소 및/또는 치료 기간 동안 대상자에서 기준선으로부터 최대 10%의 지속적인 감소는 임상적으로 허용된다.

[0073] 본원에서 사용된 용어 "개방각 녹내장"은 ICD-10 코드 H40으로 분류된다. 개방각 녹내장은 크게 경증, 중등도, 중증 개방각 녹내장으로 분류될 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 이, “고안압증”은 일반적으로 눈 내부의 압력, 즉 IOP가 정상보다 높은 임의의 상황을 지칭한다. 안압은 수은 밀리미터(mm Hg)로 측정된다. 정상 안압은 21mmHg 이하, 평균 16mmHg이다. 고안압증은 일반적으로 안압이 21mmHg 이상이다. 안압은 개인의 각막 두께와 관련이 있다. 각막이 얇은 사람은 안압이 21mmHg 미만인 경우에도 고안압증 일 수 있고, 각막이 두꺼운 사람은 안압이 21mmHg를 초과하더라도 안압이 정상일 수 있다. 따라서 각막 두께의 변화에 대해 보정 계수를 적용하는 것 또한 일반적이다.

[0075] 본원에서 측정된 양과 관련하여 사용되는 "약"이라는 용어는 측정 목적 및 측정 장치의 정밀도에 상응하여 측정을 수행하고 일정 수준의 주의를 실행함에 있어서 당업자가 예상하는, 측정된 양의 정상적인 변동을 지칭한다.

[0076] 본원에서 측정된 양과 관련된 "적어도 약"이라는 용어는 측정 목적 및 측정 장치의 정밀도에 상응하여 측정을 수행하고 일정 수준의 주의를 실행함에 있어서 당업자가 예상하는, 측정된 양의 정상적인 변동 및 그 이상의 임

의의 양을 지칭한다.

[0077] 본 출원에서 사용되는 단수형태 "하나" 및 "그것"은 내용상 명확히 달리 언급이 없는 한 복수의 언급을 포함한다.

[0078] 어구에서 사용된 용어 "및/또는", 가령, "A 및/또는 B"는 "A와 B" 및 "A 또는 B"를 포함한다.

[0079] "비롯하다", "비롯한", "함유하다", "함유하는" 등과 같은 개방형 용어는 "포함하는"을 의미한다. 이러한 개방형 말미의 전환 어구들은 언급되지 않은 추가적인 요소 또는 방법 단계들을 제외시키지 않는, 개방형 말미의 요소들, 방법 단계들의 목록을 도입하기 위해 사용된다.

[0080] **상세한 설명**

[0081] **프로스타글란딘 길항제 입자**

[0082] 본 발명에 따른 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태로 존재한다. 예를 들어, 입자는 미세입자이다. 이러한 입자는 마이크로캡슐화에 의해 제조될 수 있다.

[0083] 특정 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 체질(sieving)로 측정시 직경이 약 1 내지 약 150  $\mu\text{m}$  범위이거나 레이저 회절로 측정시 평균 직경이 1 내지 150  $\mu\text{m}$  범위이다. 보다 구체적인 실시형태에서, 이들 입자들은 체질로 측정시 직경이 약 1 내지 약 100  $\mu\text{m}$ , 약 20 내지 약 75  $\mu\text{m}$ , 약 20 내지 약 106  $\mu\text{m}$ , 또는 약 20 내지 약 55  $\mu\text{m}$  범위이거나 레이저 회절로 측정시 평균 직경이 약 1 내지 약 100  $\mu\text{m}$ , 약 20 내지 약 75  $\mu\text{m}$ , 약 20 내지 약 106  $\mu\text{m}$ , 또는 약 20 내지 약 55  $\mu\text{m}$  범위이다. 특정 실시형태에서, 평균 입자 직경은 레이저 회절로 측정시 36  $\mu\text{m}$ 이다.

[0084] 특정 실시형태에서, 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함한다. 보다 구체적으로, 폴리락타이드는 산 말단기 또는 에스테르 말단기를 갖는다.

[0085] 한 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는, 상이한 입자 형태들, 예를 들어, 제1 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자 및 제2 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자의 블렌드이다. 보다 구체적으로, 제1 및 제2 폴리락타이드는 각각 산 말단기를 갖는다. 보다 구체적인 실시형태에서, 제1 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만 범위 또는 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위이다. 추가로 또는 대안적으로, 제2 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.5 내지 약 0.80dl/g 미만 범위, 또는 약 0.6 내지 약 0.8dl/g 미만 범위이다.

[0086] 특정 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 두 가지 유형의 입자의 블렌드로 이루어지며, 제1 유형의 입자는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태로 존재하고 제2 유형의 입자는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태로 존재한다.

[0087] 한 실시형태에서, 제1 및 제2 폴리락타이드는 상기 입자 블렌드에서 약 1.5:1 내지 약 1:1.5, 또는 약 1:1의 질량비를 가진다.

[0088] 한 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는, 제1 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 제2 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 및 제3 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자를 포함하는 상이한 입자 형태들의 블렌드이며, 이때 각각의 폴리락타이드는 산 말단기를 가진다. 구체적으로, 제1 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만 범위, 또는 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위이고, 제2 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 또는 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위이고, 제3 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g 범위, 또는 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위이다.

[0089] 보다 구체적으로, 생분해성 중합체는, 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제1 유형의 입자, 그리고 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제2 유형의 입자, 그리고 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제3 유형

의 입자의, 3가지 유형의 입자들의 블렌드를 포함, 예를 들어, 이들로 구성된다

- [0090] 추가 실시형태에서, 입자 블렌드 중 제1 및 제2 폴리락타이드의 질량비는 약 2:1 내지 약 1:2 또는 약 1:1.6이다.
- [0091] 또 다른 실시형태에서, 입자 블렌드 중 제1 및 제3 폴리락타이드의 질량비는 약 2:1 내지 약 1:2 또는 약 1:1.4이다.
- [0092] 한 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는, 제1 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 제2 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 제3 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 및 제4 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자를 포함하는 상이한 입자 형태들의 블렌드이다.
- [0093] 보다 구체적으로, 제1 폴리락타이드는 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만 범위, 또는 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖고, 제2 폴리락타이드는 약 0.5 내지 약 0.80dI/g 미만 범위, 또는 약 0.6 내지 약 0.8dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖고, 제3 폴리락타이드는 약 0.8 내지 약 1.7dI/g 범위, 또는 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖고, 제4 폴리락타이드는 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g 범위, 예를 들어 약 0.55 내지 약 0.75 dI/g 범위의 고유 점도를 갖고 에스테르 말단기를 갖는다.
- [0094] 또한 보다 구체적으로, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들은, 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제1 유형의 입자, 그리고 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제2 유형의 입자, 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제3 유형의 입자 및 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제4 유형의 입자의, 4가지 유형의 입자들의 블렌드를 포함, 예를 들어, 이들로 구성될 수 있다.
- [0095] 또 다른 실시형태에서, 입자 블렌드 중 제1 및 제2 폴리락타이드의 질량비는 약 1.25:1 내지 약 1:1.25 또는 약 1:1이다.
- [0096] 한 추가 실시형태에서, 입자 블렌드 중 제1 및 제3 폴리락타이드의 질량비는 약 3:1 내지 약 1:1, 또는 약 2:1이다.
- [0097] 한 추가 실시형태에서, 입자 블렌드 중 제1 및 제4 폴리락타이드의 질량비는 약 1:1 내지 약 1:3, 또는 약 1:2.5, 또는 약 1:2.6이다.
- [0098] 특정 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자에서 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)와 생분해성 중합체의 총량 사이의 질량비는 약 2:1 내지 1:2 또는 약 0.77:1이다.
- [0099] 특정 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 및 생분해성 중합체 및 그 외 약학적으로 허용되는 잔량의 제조 성분을 포함하거나, 구성되거나 본질적으로 구성된다.
- [0100] 특정 실시형태에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 2가지 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드이다:
- [0101] 1) 다음의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [0102] - 트라보프로스트 및
- [0103] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [0104] 예를 들어, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [0105] 2) 다음의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들:

- [0106] - 트라보프로스트 및
- [0107] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [0108] 예를 들어, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [0109] 3) 다음의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [0110] - 트라보프로스트 및
- [0111] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 d1/g 범위, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [0112] 예를 들어, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [0113] 4) 다음의 혼합물로 이루어진 제4 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [0114] - 트라보프로스트 및
- [0115] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 d1/g 범위, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [0116] 예를 들어, 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [0117] 특정 실시형태에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로부터 선택된 적어도 2가지 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드이다:
- [0118] 1) 다음을 포함하는 제1 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [0119] - 트라보프로스트 및
- [0120] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 d1/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체,
- [0121] 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [0122] 2) 다음을 포함하는 제2 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [0123] - 트라보프로스트 및
- [0124] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체,
- [0125] 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [0126] 3) 다음을 포함하는 제3 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [0127] - 트라보프로스트 및
- [0128] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체,
- [0129] 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [0130] 4) 다음을 포함하는 제4 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [0131] - 트라보프로스트 및
- [0132] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이

드들을 포함하는 생분해성 중합체,

[0133] 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.

[0134] 특정 실시형태에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이다:

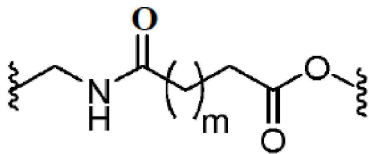
[0135] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고; 그리고

[0136] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0137] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 35중량% 내지 약 55중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는

[0138] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,

[0139] 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[0140]

[0141] 이때  $m$ 은 2이다.

[0142] 특정 실시형태에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이다:

[0143] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;

[0144] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

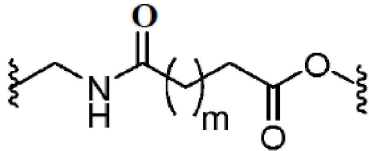
[0145] 3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0146] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 20중량% 내지 약 35중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 25 중량% 내지 약 45 중량%의 제3 유형의 입자

들의 입자를 함유하고; 또는

[0147] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,

[0148] 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[0149]

[0150] 이때 m은 2이다.

[0151] 특정 실시형태들에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이다:

[0152] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0153] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

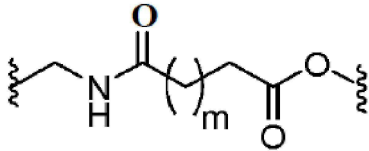
[0154] 3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

[0155] 4) 트라보프로스트 및, 에스테르 말단기와 약 0.05 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제4 유형의 입자들, 이때 제4 유형의 입자는 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0156] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 15중량% 내지 약 25중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자 및 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 제4 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는

[0157] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 제4 유형의 입자들의 입자들의 형태로 존재하고,

[0158] 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜아세레이트(SAZ) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[0159]

[0160]

이때  $m$ 은 6이다.

[0161]

특정 실시형태들에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드를 포함한다:

[0162]

1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제1 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고; 그리고

[0163]

2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0164]

예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 35중량% 내지 약 55중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자를 포함한다.

[0165]

특정 실시형태에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드를 포함한다:

[0166]

1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0167]

2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

[0168]

3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제3 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0169]

이때 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 20중량% 내지 약 35중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 25 중량% 내지 약 45 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자를 포함한다.

[0170]

특정 실시형태들에서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드를 포함한다:

[0171]

1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0172]

2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0173]

3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하는 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

[0174]

4) 트라보프로스트 및, 에스테르 말단기와 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들을 포함하는 생분해성 중합체를 포함하는 제4 유형의 입자들, 이때 제4 유형의 입자는

약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0175] 예를 들어, 이때 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 15중량% 내지 약 25중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자 및 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 제4 유형의 입자들의 입자를 함유한다.

[0176] 또 다른 실시형태에서, 입자는 구형 입자이다.

[0177] 제1 특정 양상에 따르면, 본 발명은 다음으로 구성된 혼합물로 이루어진 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것이다:

[0178] - 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 및

[0179] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[0180] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유한다.

[0181] 제2 특정 양상에 따르면, 본 발명은 다음으로 구성된 혼합물로 이루어진 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것이다:

[0182] - 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 및

[0183] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[0184] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유한다.

[0185] 제3 특정 양상에 따르면, 본 발명은 다음의 혼합물로 이루어진 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것이다:

[0186] - 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 및

[0187] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g 범위, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[0188] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유한다.

[0189] 제4 양상에 따르면, 본 발명은 다음으로 구성된 혼합물로 이루어진 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것이다:

[0190] - 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 및

[0191] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 dl/g 범위, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[0192] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유한다.

[0193] 양상(a)에 따르면, 본 발명은 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들에 관한 것이다:

[0194] - 트라보프로스트 및

[0195] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[0196] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.

[0197] 양상(b)에 따르면, 본 발명은 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들에 관한 것이다:

- [0198] - 트라보프로스트 및
- [0199] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [0200] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [0201] 양상(c)에 따르면, 본 발명은 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들에 관한 것이다:
- [0202] - 트라보프로스트 및
- [0203] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g 범위, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [0204] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [0205] 양상(c)에 따르면, 본 발명은 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들에 관한 것이다:
- [0206] - 트라보프로스트 및
- [0207] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g 범위, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [0208] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [0209] 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물의 트라보프로스트는 마이크로캡슐화되며, 이때 이식물의 나머지 특징들은 본원에 기재되어 있다. 대안적으로, 개시된 이식물의 트라보프로스트는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 또는 폴리(락트산)(PLA), 또는 이의 조합으로 마이크로캡슐화되고, 이때 이식물의 나머지 특징들은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 이식물의 트라보프로스트는 PLA로 마이크로캡슐화되며, 이때 이식물의 나머지 특징들은 본원에 기재되어 있다.
- [0210] **생분해성 하이드로겔**
- [0211] 본 발명의 특정 실시형태들에서, 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들은 생분해성 하이드로겔에 분산되어 있다. 다시 말해서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 이러한 특정 실시형태에서 상기 하이드로겔로 구성된 매트릭스 내에 분포된다. 특정 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 상기 생분해성 중합체에 균일하게 분산된다. PEG 하이드로겔
- [0212] 특정 실시형태들에서, 하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함한다.
- [0213] 본 발명의 특정 실시형태에서, 하이드로겔을 형성하는 중합체 네트워크는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 함유한다. PEG는 가교될 때 하이드로겔을 형성하는 것으로 당업계에 공지되어 있으며, 이러한 PEG 하이드로겔은 예를 들어, 인체 또는 동물의 모든 신체 부위에 투여되는 약물의 매트릭스로서 약학적으로 사용하기에 적합하다.
- [0214] 본 발명의 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 2 내지 10개의 팔, 또는 4 내지 8개의 팔, 또는 4, 5, 6, 7 또는 8개의 팔을 갖는 하나 이상의 다중-팔 PEG 단위를 포함할 수 있다. 특정 실시형태들에서, 본 발명의 하이드로겔에서 사용되는 PEG 단위는 8개 팔을 가진다. 특정한 실시형태들에서, 8-팔의 PEG가 사용된다.
- [0215] 특정 실시형태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 단위는 4- 내지 10-팔 폴리에틸렌 글리콜 단위 또는 8-팔 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.
- [0216] 폴리에틸렌글리콜의 분자량은 평균분자량을 지칭하며, 수평균 분자량(Mn), 중량 평균 분자량(Mw), 및 피크 평균 분자량을 비롯한 당업자에게 공지된 다양한 평균 값들에서 선택될 수 있다. 이러한 평균값 중 어느 하나, 특히 전술한 3개의 평균 분자량이 본 발명과 관련하여 사용될 수 있다. 특정 실시형태들에서, 본원에 개시된 폴리에틸렌 글리콜 단위 및 전구체의 평균 분자량은 수 평균 분자량으로 제공된다.
- [0217] 본원에 사용된 특정 분자량을 갖는 다중-팔 PEG 단위는 예를 들어, 8a15kPEG의 형태로 약칭되며, 이는 분자량

이 15,000 달톤인 8-팔 PEG를 지칭한다.

[0218] 4-팔 PEG에서, 각각의 팔들은 PEG의 총 분자량을 4로 나눈 평균 팔 길이(또는 분자량)를 가질 수 있다. 따라서, 본 발명에서 사용하기에 특히 적합한 전구체인 4a20kPEG 전구체는 각각 약 5,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 4개의 팔을 갖는다. 따라서, 본 발명에서 4a20kPEG 전구체와 조합하여 또는 대안적으로 사용될 수도 있는 8a20k PEG 전구체는 각각 평균 분자량이 2,500 달톤인 8개의 팔을 갖는다. 더 긴 팔은 더 짧은 팔에 비해 증가된 가요성을 제공할 수 있다. 팔이 긴 PEG는 팔이 짧은 PEG에 비해 더 많이 팽윤될 수 있다. 더 적은 수의 팔을 가진 PEG는 더 많은 팔을 가진 PEG보다 더 많이 팽윤할 수 있고 더 가요성 일 수 있다. 구체적인 특정 실시형태에서, 4-팔 PEG 전구체만이 본 발명에서 사용된다. 구체적인 특정 실시형태에서, 2개의 상이한 4-팔 PEG 전구체가 본 발명에서 사용된다. 다른 특정한 실시형태에서, 4-팔 PEG 전구체 및 8-팔 전구체의 조합이 본 발명에서 이용된다. 또한 PEG 팔이 길수록 건조 시 용융 온도가 더 높아져 보관 중 더 큰 크기 안정성을 제공할 수 있다.

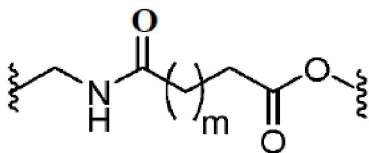
[0219] 특정 실시형태들에서, 중합체 네트워크는 친전자성 기 함유 다중팔 고분자 전구체와 친핵성 기 함유 가교제를 반응시켜 형성된다. 구체적인 특정 실시형태에서, 다중-팔-중합체 전구체는 4- 내지 10-팔 폴리에틸렌 글리콜 전구체, 또는 8-팔 폴리에틸렌 글리콜 전구체이다.

[0220] 특정 실시형태들에서, 본 발명의 하이드로겔을 제조하기 위한 PEG 전구체와 함께 사용하기 위한 친전자성 말단기는 N-히드록시숙신이미딜(NHS) 에스테르이며, 이는 NHS 디카르복실산 에스테르, 예를 들어 숙신이미딜말로네이트 기, 숙신이미딜말레이트 기, 숙신이미딜푸마레이트 기, 숙신이미딜아젤레이트 말단 기를 지칭하는 "SAZ", 숙신이미딜아디페이트 말단기를 지칭하는 "SAP", 숙신이미딜글루타레이트 말단기를 지칭하는 "SG", 및 숙신이미딜숙시네이트 말단기를 지칭하는 "SS"를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0221] 특정 실시형태들에서, 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0222] 특정 실시형태들에서, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기 및 숙신이미딜아젤레이트(SAZ) 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

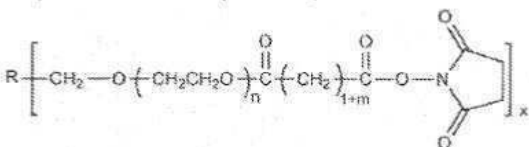
[0223] 본 발명의 특정 실시형태들에서, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기 및 숙신이미딜아젤레이트(SAZ) 기로 구성된 군으로부터 선택되고, 그리고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[0224]

[0225] 이때 m은 2 또는 6이다.

[0226] 그러므로, 특정 실시형태들에서, PEG 전구체는 다음 식으로 나타내어질 수 있는 NHS 디카르복실산 에스테르 말단 다중 팔 PEG 전구체이다:



[0227]

[0228] 여기서 n은 각각의 PEG-팔의 분자량에 의해 결정되고, m은 0 내지 10의 정수이고, 구체적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고, x 팔의 수이다(따라서 예를 들어 2, 4, 8 등일 수 있음, 상기 참조). m이 1인 경우, 각 팔은 숙신이미딜숙시네이트(SS) 말단기로 종결되고, 여기서 m은 2이고, 각 팔은 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기로 종결되며, 여기서 m은 3이고, 각 팔은 숙신이미딜아디페이트(SAP) 기로 종결되고 여기서 m이 6인 경우 각 팔은 숙신이미딜라젤레이트(SAZ) 기로 종결된다. 이러한 특정 친전자성 말단기가 있는 다중-팔 PEG 단위는 예를

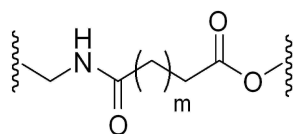
들어, 4a20kPEG-SAP의 형태로 약칭될 수 있으며, 이는 숙신이미딜아디페이트 말단기가 있고 분자량이 20,000인 4-팔 PEG를 지칭한다. 상기 식에서, R은 원하는 수의 팔을 제공하기에 적절한 코어 구조이다. 4-팔 PEG 단위 및 전구체의 경우 R은 펜타에리트리톨 구조일 수 있는 반면, 8-팔 PEG 단위 및 전구체의 경우 R은 헥사글리세롤 구조일 수 있다.

[0229] 특정 실시형태들에서, 다중-팔-중합체 전구체는 약 10,000 내지 약 20,000 달톤 범위의 질량 평균 분자량을 갖는다. 보다 구체적인 특정 실시형태에서, 다중-팔-중합체 전구체는  $15,000 \pm 10\%$  달톤의 질량 평균 분자량을 갖는다.

[0230] 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 유도체의 분자량은 겔 전기영동, 예를 들어, SDS-PAGE(소듐 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동), 겔 투과 크로마토그래피(GPC), 동적 광산란(DLS)을 사용한 GPC, 뿐만 아니라 매트릭스-보조 레이저 탈착/이온화-비행시간형(MALDI-TOF) 질량분석법을 포함한 여러 방법으로 결정될 수 있다. 본원에 개시된 폴리에틸렌 글리콜 전구체의 분자량은 SDS-PAGE, GPC 및 MALDI-TOF를 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있고, 특히 분자량(예를 들어, MALDI-TOF에 의해 결정됨) 및 다분산도(예를 들어, GPC에 의해 결정됨)가 공지된 PEG 표준을 사용하여 GPC에 의해 결정된다. 높은 정확도가 필요한 경우 MALDI-TOF를 사용할 수 있다.

[0231] 특정 실시형태들에서, 예를 들어, 친핵성 기-함유 가교제 및 친전자성 기-함유 PEG 단위들의 반응, 예를 들어, 아민 기-함유 가교제와 활성화된 에스테르-기 함유 PEG 단위들의 반응은 아미드 기를 통해 가교제에 의해 가교된 다수의 PEG 단위를 생성한다.

[0232] 숙신이미딜아젤레이트(SAZ)-, 숙신이미딜아디페이트(SAP)- 또는 숙신이미딜글루타레이트(SG)-말단 PEG 단위와 같은 NHS-에스테르 말단기를 가진 PEG의 경우(상기 참조), 아민 기-함유 가교제와의 반응은 다음 화학식을 갖는 가수분해성 링커를 통해 가교제에 의해 가교되는 복수의 PEG 단위를 생성한다:



[0233] 여기서  $m$ 은 0 내지 10의 정수이고, 구체적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. SAZ-말단기의 경우,  $m$ 은 6일 것이다. SAP-말단기의 경우  $m$ 은 3, SG-말단기의 경우  $m$ 은 2, SS-말단기의 경우  $m$ 은 1일 것이다.

[0235] 특정 실시형태에서, 친핵성 기-함유 가교제는 아민이다.

[0236] 또 다른 실시형태에서, 친핵성 기-함유 가교제는 2개 이상의 1차 지방족 아민 기를 포함하는 1,000 Da 미만의 분자량을 갖는 소분자 아민이다.

[0237] 특정 실시형태에서, 친핵성 기-함유 가교제는 디리신, 트리리신, 테트라리신, 에틸렌디아민, 1,3-디아미노프로판, 1,3-디아미노프로판, 디에틸렌트리아민 및 트리메틸헥사메틸렌디아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 소분자 아민이다.

[0238] 한 실시형태에서, 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이다. 한 구체적 실시형태에서, 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신 아세테이트이다.

[0239] 또 다른 실시형태에서, 트리리신은 형광단, 예를 들어 플루오레세인, 로다민, 쿠마린 및 시아닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 가시화제로 표지된다. 구체적으로, 친핵성 기 함유 가교제는 플루오레세인-접합된 트리리신이다. 보다 구체적으로, 플루오레세인-접합된 트리리신은 트리리신 아세테이트를 N-하이드록시숙신이미드(NHS)-플루오레세인과 반응시켜 수득된다. 보다 더 구체적으로, 여기서 트리리신은 가시화제와의 부분 접합에 의해 표지된다.

[0240] 특정 실시형태들에서, 이식물은 가시화제를 포함하지 않는다, 예를 들어, 트리리신은 가시화제로 표지되지 않는다.

[0241] 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트 및 중합체 네트워크를 포함하는 지속 방출형 생분해성 전방내 하이드로겔 이식물이 본원에 제공된다.

[0242] 추가 실시형태의 일부로서, (예를 들어, 제1 실시형태에서와 같은) 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 포함한다.

[0243]

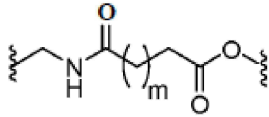
추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물에 포함된 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위는 가교되어 적어도 2개의 팔을 갖는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 형성하고, 여기서 이식물의 나머지 특징들은 본원에, 예를 들어 제1 또는 제2 실시형태들에 기재되어 있다. 대안적으로, 제3 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 2 내지 10개의 팔을 갖는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하며, 여기서 이식물의 나머지 특징들은 본원에, 예를 들어, 상기 실시형태들에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 4 내지 8개의 팔을 갖는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하며, 여기서 이식물의 나머지 특징들은 본원에, 예를 들어, 상기에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 복수의 4-팔 PEG 단위를 포함하며, 여기서 이식물의 나머지 특징들은 본원에, 예를 들어, 상기에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 복수의 8-팔 PEG 단위를 포함하며, 여기서 이식물의 나머지 특징들은 상기에 기재되어 있다.

[0244]

[illegible]

[0245]

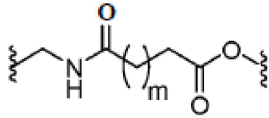
또 다른 실시형태에서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 가수분해성 링커에 의해 가교된 복수의 PEG 단위를 포함하며, 여기서 개시된 이식물의 나머지 특징들은 본원에 기재되어 있다. 대안적으로, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 하기 화학식을 갖는 가수분해성 링커에 의해 가교된 복수의 PEG 단위를 포함한다:



[0246]

[0247]

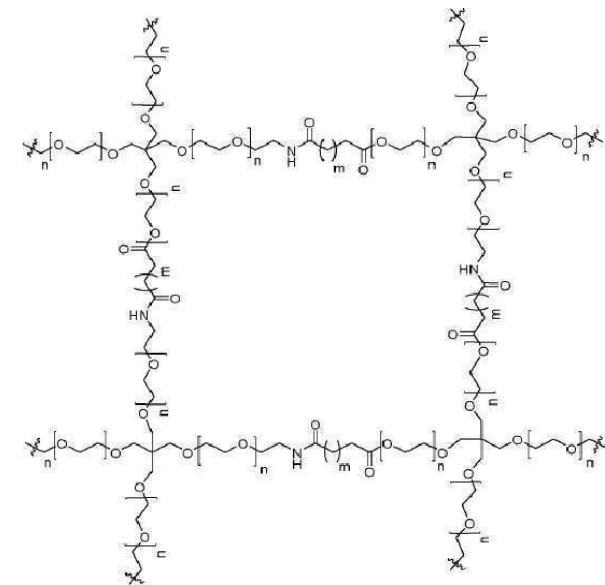
여기서  $m$ 은 1 내지 9의 정수이고 이식물의 나머지 특징들은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 하기 화학식을 갖는 가수분해성 링커에 의해 가교된 복수의 PEG 단위를 포함한다:



[0248]

[0249]

여기서  $m$ 은 2 내지 6의 정수이고 이식물의 나머지 특징들은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 하기 화학식을 갖는 복수의 PEG 단위를 포함한다:



[0250]

[0251]

여기서  $n$ 은 에틸렌 옥사이드 반복 단위를 나타내고 물결선은 중합체 네트워크의 반복 단위 지점들을 나타내며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 상기에 제시된 화학식을 갖지만 8-팔 PEG 스캐폴드를 갖는 복수의 PEG 단위를 포함하며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.

[0252]

추가 실시형태에서, 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 친핵성 공격에 민감한 기를 포함하는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 하나 이상의 친핵성 기와 반응시켜 중합체 네트워크를 형성함으로써 형성되며, 여기서 하이드로겔의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 친핵성 공격에 민감한 적합한 기의 예는 활성화된 에스테르(예를 들어, 티오에스테르 숙신이미딜 에스테르, 벤조트리아졸릴 에스테르, 아크릴산의 에스테르 등)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 친핵성 기의 예는 아민 및 티올을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0253]

추가 실시형태에서, 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 각각이 제4 실시형태에서 상기 기재된 분자량을 가지며 친핵성 공격에 민감한 기를 포함하는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 하나 이상의 친핵성 기와 반응시켜 중합체 네트워크를 형성함으로써 형성되며, 여기서 하이드로겔의 나머지 특징은 본원에, 예를 들어, 제1 내지 제6 실시형태에 기재되어 있다. 대안적으로, 제7 실시형태의 일부로서, 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 각각이 제4 실시형태에서 상기 기재된 분자량을 가지며 숙신이미딜 에스테르 기를 포함하는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 하나 이상의 친핵성 기와 반응시켜 중합체 네트워크를 형성함으로써 형성되며, 여기서 하이드로겔의 나머지 특징은 본원에, 예를 들어, 제1 내지 제6 실시형태에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 제7 실시형태의 일부로서, 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 i4a20K PEG SAZ, 4a20K PEG SAP, 4a20K PEG SG, 4a20K PEG SS, 8a20K PEG SAZ, 8a20K PEG SAP, 8a20K PEG SG, 8a20K PEG SS로

부터 선택된 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위들을 반응시켜 형성되며, 여기서 하이드로겔의 나머지 특징은 본원에, 예를 들어, 제1 내지 제6 실시형태에 기재되어 있다.

[0254] 추가 실시형태에서, 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 친핵성 공격에 민감한 기를 포함하는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 하나 이상의 아민 기와 반응시켜 중합체 네트워크를 형성함으로써 형성되며, 여기서 하이드로겔의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 대안적으로, 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 친핵성 공격에 민감한 기를 포함하는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 하나 이상의 PEG 또는 리신계 아민 기와 반응시켜 중합체 네트워크를 형성함으로써 형성되며, 여기서 하이드로겔의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 개시된 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 친핵성 공격에 민감한 기를 포함하는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 4a20K PEG NH<sub>2</sub>, 8a20K PEG NH<sub>2</sub>, 및 트리리신으로부터 선택된 하나 이상의 PEG 또는 리신계 아민 기 또는 이의 염과 반응시켜 형성되며, 여기서 하이드로겔의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.

[0255] 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는(예를 들어, 생체내와 같은 수성 조건 하에) 비정질이고, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.

[0256] 대안적으로, 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물의 중합체 네트워크는 반결정질이고(예를 들어, 수분 부재시), 여기서 조성물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.

[0257] 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물의 트라보프로스트는 중합체 네트워크 내에 균질하게 분산되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 설명된다.

#### [0258] 다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들

[0259] 한 양상에서, 본 발명은 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것으로서, 이때 입자들은 다음의 혼합물을 포함, 예를 들어, 이들로 구성된다:

[0260] - 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트);

[0261] - 산 말단기를 갖는, 상기 실시형태에서 정의된 바와 같은 폴리락타이드들로 이루어진 생분해성 중합체, 및

[0262] - 선택적으로 그 외 약학적으로 허용되는 잔량의 제조 성분들.

[0263] 특정 실시형태들에서, 블렌드 입자는 3개 유형의 입자로 구성되며, 3개 유형의 입자들은 서로 다른 고유 점도를 가지는 폴리락타이드 성분들에 의해 서로 구별된다.

[0264] 보다 구체적으로, 3개 폴리락타이드들은 각각 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위; 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dI/g 미만 범위; 그리고 약 0.8 내지 약 1.7, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 가진다.

[0265] 또 다른 실시형태들에서, 블렌드 입자는 2개 유형의 입자로 구성되며, 2개 유형의 입자들은 서로 다른 고유 점도를 가지는 폴리락타이드 성분들에 의해 서로 구별된다. 보다 구체적으로, 2개의 폴리락타이드는 각각 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위; 그리고 약 0.5 dI/g 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 가진다.

[0266] 특정 실시형태들에서, 트라보프로스트 입자는 체질로 측정시 1 내지 100 μm, 20 내지 75 μm, 20 내지 106 μm, 또는 20 내지 55 μm 범위의 직경을 갖거나 레이저 회절로 측정시 1 내지 100 μm, 20 내지 75 μm, 20 내지 106 μm, 또는 20 내지 55 μm 범위의 평균 직경을 갖는다.

[0267] 한 특정 양상에서, 본 발명은 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 내지 제4 특정 양상들에 따른 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것으로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 특정 양상에 따른 약 15 내지 약 25 중량% 입자들 및 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제2 특정 양상에 따른 약 15 내지 약 25 중량% 입자들, “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제3 특정 양상에 따른 약 5 내지 약 15 중량%의 입자들, 및 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제3 특정 양상에 따른 약 40 내지 약 60 중량%의 입자들이며; 또는 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재하고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 15 중량% 내지

약 25 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제2 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재하고 그리고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 미세입자” 섹션의 제3 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재하고 그리고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제4 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재한다.

[0268] 또 다른 특정 양상에서, 본 발명은 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 내지 제3의 특정 양상들에 따른 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것으로서, 예를 들어, 입자들의 총량을 기준으로 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 특정 양상에 따른 약 20 내지 약 35 중량% 입자들 및 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제2 특정 양상에 따른 약 30 내지 약 50 중량% 입자들 및 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제3 특정 양상에 따른 약 25 내지 약 45 중량%의 입자들이며; 또는 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재하고, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제2 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재하고, 그리고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제3 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재한다.

[0269] 또 다른 특정 양상에서, 본 발명은 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 및 제2의 특정 양상들에 따른 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들에 관한 것으로서, 예를 들어, 입자들의 총량을 기준으로 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 특정 양상에 따른 약 35 내지 약 55 중량% 입자들 및 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제2 특정 양상에 따른 약 35 내지 약 55 중량% 입자들이며; 또는 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제1 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재하고, 그리고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션의 제2 특정 양상에 따른 입자들의 형태로 존재한다.

[0270] 한 양상에 따르면, 본 발명은 본원에 개시된 양상(a) 내지(d)의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들에 관한 것으로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 약 15 내지 약 25 중량%의 본원에 개시된 양상(a) 입자들 및 약 15 내지 약 25 중량%의 본원에 개시된 양상(b) 입자들 및 약 5 내지 약 15%의 본원에 개시된 양상(c) 입자들 및 약 40 내지 약 60 중량%의 본원에 개시된 양상(d) 입자들이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%는 본원에 개시된 양상(a)의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%는 본원에 개시된 양상(b)의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%는 본원에 개시된 양상(c)의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 본원에 개시된 양상(d)의 입자들의 형태로 존재한다.

[0271] 한 양상에 따르면, 본 발명은 본원에 개시된 양상(a) 내지(c)의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들에 관한 것으로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 약 20 내지 약 35 중량%의 본원에 개시된 양상(a) 입자들 및 약 30 내지 약 50 중량%의 본원에 개시된 양상(b) 입자들 및 약 25 내지 약 45%의 본원에 개시된 양상(c) 입자들이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%는 본원에 개시된 양상(a)의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%는 본원에 개시된 양상(b)의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%는 본원에 개시된 양상(c)의 입자들의 형태로 존재한다.

[0272] 한 양상에 따르면, 본 발명은 본원에 개시된 양상(a) 및(b)의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들에 관한 것으로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 약 35 내지 약 55 중량%의 본원에 개시된 양상(a) 입자들 및 약 35 내지 약 55 중량%의 본원에 개시된 양상(b) 입자들이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 본원에 개시된 양상(a)의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 본원에 개시된 양상(b)의 입자들의 형태로 존재한다.

- [0273] 또 다른 양상에서, 본 발명은 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들에 관한 것으로서, 이때 입자들은 다음의 혼합물로 구성된다:
- [0274] - 트라보프로스트;
- [0275] - 산 말단기를 갖는 폴리락타이드들로 이루어진 생분해성 중합체, 및
- [0276] - 선택적으로 그 외 약학적으로 허용되는 잔량의 제조 성분들.
- [0277] **프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물**
- [0278] 한 양상에 따르면, 본 발명은 다음을 포함, 예를 들어, 다음으로 구성된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물에 관한 것이다:
- [0279] - 이전 섹션 및/또는 상기 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션에 정의된 다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들; 및
- [0280] - 다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들이 하이드로겔 내부에 분산되어 있는, 상기 “생분해성 하이드로겔” 섹션에 정의된 생분해성 하이드로겔.
- [0281] 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 다음을 포함, 예를 들어, 다음으로 구성된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물에 관한 것이다:
- [0282] - 상기 “생분해성 하이드로겔” 섹션에 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 “프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자” 섹션에 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자,
- [0283] - 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자.
- [0284] - 각각  $15,000 \pm 10\%$  달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들.
- [0285] 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 전방내 이식물에 관한 것이다:
- [0286] - 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하는 생분해성 하이드로겔, 및 트라보프로스트 입자들,
- [0287] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 및
- [0288] - 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들.
- [0289] 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물에 관한 것이다:
- [0290] - 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하는 생분해성 하이드로겔, 및 트라보프로스트 입자들,
- [0291] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 및
- [0292] - 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들,
- [0293] 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.00 mm 내지 약 2.50 mm이고 직경이 0.30 mm 이하이다.
- [0294] 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 전방내 이식물에 관한 것이다:
- [0295] - (i) 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크, 및(ii) 지속 방출형 트라보프로스트 입자를 포함하는 생분해성 하이드로겔,
- [0296] - 트라보프로스트 및 적어도 하나의 생분해성 중합체를 포함하는 지속 방출형 트라보프로스트 입자들, 및
- [0297] - 하이드로겔 내부에 분산된 지속 방출형 트라보프로스트 입자들.
- [0298] 특정 실시형태들에서, 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1mm 내지 약 2.5mm이고, 건조 상태에서 직경이 0.3mm 이하이고, 건조 상태에서 총 중량이 약 20  $\mu$ g 내지 약 110  $\mu$ g이다.

- [0299] 특정 실시형태들에서, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 0.5mm 미만이다.
- [0300] 특정 실시형태들에서, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 약 0.3 mm 내지 0.49 mm 범위이다.
- [0301] 특정 실시형태들에서, 이식물은 전방내 이식물이 되기에 적합하다.
- [0302] 특정 실시형태들에서, 하이드로겔은 눈에 이식되면 2 내지 4개월 이내에 용해된다.
- [0303] 특정 실시형태들에서, 하이드로겔은 눈에 이식되면 6 내지 8개월 이내에 용해된다.
- [0304] 특정 이론에 구속되지 않고, 하이드로겔 이식물은 눈의 전방 챔버에 삽입될 때 홍채각막각 내부(예: 슈발베선 아래)로 가라앉을 만큼 충분히 작아서 방수를 흡수하여 충분히 팽윤하고, 그리하여 홍채각막각에 고정되어 그곳에 배치되는 전체 기간 동안 움직이지 않는다. 치료 기간 동안, 이식물은 점차 연화되며, 그리하여 이는 더욱 해부학적 조건에 순응됨으로써, 하이드로겔이 완전히 분해되기 전에 움직임을 더욱 억제할 수 있게 된다. 움직임 방지 및 부드러운 조직과 같은 질감은 내피에 부드러움과 이식물의 전반적인 안전성을 제공하므로 반복 투여가 가능하다. 또한 이러한 이식물은 크기 감소가 가능하기 때문에 좁은 홍채각막각을 비롯한 광범위한 해부학적 조건에 적합하다고 여겨진다.
- [0305] 다음 실시형태들은 이전 단락에서 설명된 각각의 양상들에 관한 것이다.
- [0306] 한 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 두 가지 유형의 입자의 블렌드를 포함, 예를 들어, 이들로 이루어지며, 제1 유형의 입자는 상기 정의된 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태로 존재하고 제2 유형의 입자는 상기 정의된 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태로 존재하며, 선택적으로 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는다.
- [0307] 또 다른 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는, 상이한 입자 형태들, 예를 들어, 상기 정의된 제1 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자 및 상기 정의된 제2 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자의 블렌드를 포함하며, 선택적으로 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는다.
- [0308] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 트라보프로스트 입자들은 적어도 2가지 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드이며, 이 블렌드는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다:
- [0309] 1) 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드:
- [0310] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고; 그리고
- [0311] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0312] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 35중량% 내지 약 55중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는
- [0313] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,
- [0314] 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리엠틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나;
- [0315] 2) 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드:

- [0316] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0317] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및
- [0318] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0319] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 20중량% 내지 약 35중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 25 중량% 내지 약 45 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는
- [0320] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,
- [0321] 이때 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이고; 및
- [0322] 3) 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드:
- [0323] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0324] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0325] -트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및
- [0326] -트라보프로스트 및, 에스테르 말단기와 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제4 유형의 입자들, 이때 제4 유형의 입자는 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0327] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 15중량% 내지 약 25중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자 및 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 제4 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는
- [0328] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 제4 유형의 입자들의 입자들의

형태로 존재하고,

- [0329] 이때 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜아제레이트(SAZ) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이다.
- [0330] 한 추가 실시형태에서, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 84일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 65% 내지 약 85 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%인 시험관내 방출을 가진다.
- [0331] 특정 실시형태들에서, 이식물은, 37 ° C에서 pH 7.2-7.4의 50 mL의 1x PBS, 0.5% 피마자유, 0.01% 불화 나트륨 완충액에서 시뮬레이션된 생리학적 싱크 조건에서 시험관내에서 측정시, 1일차에, 전방내 이식물 내 트라보프로스트 총 중량에 기초하여, 15% 미만의 버스트를 보여준다.
- [0332] 한 추가 실시형태에서, 이식물은 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 800 내지 약 1100ng/주 범위이고 표준 편차가 450 내지 550ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 주간 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 100 내지 약 2300 ng 범위이다.
- [0333] 또 다른 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는, 상기 정의된 제1 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 상기 정의된 제2 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 및 상기 정의된 제3 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자를 포함하는 상이한 입자 형태들의 블렌드이거나 이를 포함하며, 이때 각각의 폴리락타이드는 산 말단기를 가지고, 그리고 선택적으로 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는다.
- [0334] 한 실시형태에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 3개 유형의 입자의 블렌드를 포함, 예를 들어, 이들로 이루어지며, 제1 유형의 입자는 상기 정의된 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태로 존재하고 제2 유형의 입자는 상기 정의된 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태로 존재하며, 제3 유형의 입자는 상기 정의된 제3 폴리락타이드로 구성된 상기 정의된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)의 형태이고, 선택적으로 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는다.
- [0335] 한 추가 실시형태에서, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 98일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 60% 내지 약 80% 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 60% 내지 80% 범위인 시험관내 방출을 가진다.
- [0336] 특정 실시형태들에서, 이식물은 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 800 내지 약 1100ng/주 범위이고 표준 편차가 450 내지 550ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 주간 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 100 내지 약 2300 ng 범위이다.
- [0337] 특정 실시형태들에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는, 상기 정의된 제1 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 상기 정의된 제2 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 상기 정의된 제3 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자, 및 상기 정의된 제4 폴리락타이드와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 입자를 포함하는 상이한 입자 형태들의 블렌드이거나 이를 포함하고, 선택적으로 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는다.
- [0338] 추가 실시형태들에서, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들은, 상기 정의된 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제1 유

형의 입자, 그리고 상기 정의된 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제2 유형의 입자, 상기 정의된 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제3 유형의 입자 및 상기 정의된 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 제4 유형의 입자의, 4가지 유형의 입자들의 블렌드를 포함하거나 이들로 구성되며, 선택적으로 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는다.

[0339] 특정 실시형태에서, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 112일차까지 14일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 5% 내지 약 15 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 3%인 시험관내 방출을 가진다.

[0340] 한 추가 실시형태에서, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 총 중량에 대한 생분해성 중합체의 함량은 약 10 중량% 내지 약 35 중량%, 또는 약 23 내지 약 27 중량%, 또는 약 12 내지 약 17 중량%, 또는 약 30 내지 약 35 중량%, 또는 약 25 중량%, 또는 약 15 중량%, 또는 약 34 중량%이다.

[0341] 또 다른 실시형태에서, 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 총 중량에 대한 생분해성 하이드로겔의 함량은 약 30 내지 약 70 중량%, 또는 약 32 내지 약 37 중량%, 또는 약 45 내지 약 55 중량%, 또는 약 60 내지 약 70 중량%, 또는 약 49.3 중량% 또는 약 37.5 중량% 또는 약 50.1 중량% 또는 약 66.8 중량%이다.

[0342] 또 다른 실시형태에 따르면, 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 총 중량에 대한 친핵성 기-함유 가교제의 함량은 약 1 내지 약 5 중량% 또는 1 내지 약 3 중량%, 또는 2 내지 약 4 중량% 또는 4 내지 약 5 중량%, 또는 약 3.2 중량%, 또는 약 2.3 중량%, 또는 약 4.3 중량%이다.

[0343] 특정 실시형태에서, 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 총 중량에 대한 가시화제의 함량은 약 0.1 내지 약 0.5 중량%, 또는 0.2 중량%, or 0.3 중량%이다.

[0344] 한 추가 실시형태에서, 이식물은 약 2 µg 내지 약 30 µg, 또는 약 21 µg 내지 약 30 µg, 또는 약 11 µg 내지 약 20 µg, 또는 약 2 µg 내지 약 10 µg 용량의 트라보프로스트를 함유한다. 한 특정 실시형태에서, 이식물은 약 5 µg 용량의 트라보프로스트를 함유한다. 또 다른 특정 실시형태에서, 이식물은 약 15 µg 용량의 트라보프로스트를 함유한다. 대안적인 특정 실시형태에서, 이식물은 약 26 µg 용량의 트라보프로스트를 함유한다.

[0345] 특정 실시형태에서, 이식물 내 생분해성 중합체의 총 질량은 34 µg 미만, 30 µg 미만, 20 µg 미만, 또는 10 µg 미만이다.

[0346] 특정 실시형태에서, 이식물 내 트라보프로스트는 25 µg 미만, 또는 20 µg 미만, 또는 10 µg 미만이다.

[0347] 특정 실시형태에서, 이식물의 총 질량은 건조 상태에서 103 µg 미만, 80 µg 미만, 또는 50 µg 미만이다.

[0348] 특정 실시형태들에서, 이식물은 약 5 µg 용량의 트라보프로스트를 함유하고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이다.

[0349] 특정 실시형태들에서, 이식물은 약 15 µg 용량의 트라보프로스트를 함유하고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이다.

[0350] 특정 실시형태들에서, 이식물은 약 15 µg 용량의 트라보프로스트를 함유하고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이다.

[0351] 특정 실시형태들에서, 이식물은 약 26 µg 용량의 트라보프로스트를 함유하고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이다.

[0352] 특정 실시형태들에서, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수(PBS)에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 0.50mm 미만이다. 특히, 이러한 수화에 사용되는 PBS의 부피는 샘플 튜브에 5ml를 첨가한다. 상기 샘플 튜브는 5ml의 PBS를 첨가하기 전에 특히 37℃에서 평형화된다. 보다 구체적으로, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 약 0.30 mm 내지 0.49 mm, 또는 약 0.40 mm 내지 약 0.49 mm 범위이다.

[0353] 특정 실시형태들에서, 건조 상태의 이식물 직경에 대한 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 이식물 직경의 비율은 2.5 미만이다. 특히, 이러한 수화에 사용되는 PBS의 부피는 샘플 튜브에

5ml를 첨가한다. 상기 샘플 튜브는 5ml의 PBS를 첨가하기 전에 특히 37℃에서 평형화된다.

[0354] 한 특정 실시형태에서, 이식물은 섬유유의 형태이다. 특히, 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 2.5mm 미만 또는 약 1.0mm 내지 약 2.5mm이고 직경이 0.3mm 이하 또는 0.14mm 내지 약 0.29mm인 섬유유 형태이다. 대안적으로, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 평형 상태에서 직경이 0.6 mm 이하이고 길이가 3.0 mm 이하인 섬유유의 형태이다.

[0355] 특정 실시형태들에서, 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.00 mm 내지 약 2.50 mm이고 직경이 0.30 mm 이하이다.

[0356] 특정 실시형태들에서, 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.5 mm 내지 약 2.5 mm, 또는 약 1.8 mm 내지 약 2.2 mm이고; 직경이 약 0.14 mm 내지 약 0.29 mm, 또는 약 0.20 mm 내지 약 0.24 mm, 또는 약 0.24 mm 내지 약 0.28 mm, 또는 약 0.19 mm 내지 약 0.23 mm, 또는 약 0.15 mm 내지 약 0.19 mm인 섬유유이다.

[0357] 특정 실시형태들에서, 이식물은 건조 형태에서 총 중량이 약 20 내지 약 150  $\mu\text{g}$ , 또는 약 70  $\mu\text{g}$  내지 약 80  $\mu\text{g}$ , 또는 약 40  $\mu\text{g}$  내지 약 50  $\mu\text{g}$ , 또는 약 90  $\mu\text{g}$  내지 110  $\mu\text{g}$ 이다. 한 추가 실시형태에서, 이식물은 건조 형태에서 총 중량이 약 20  $\mu\text{g}$  내지 약 110  $\mu\text{g}$ , 또는 약 30  $\mu\text{g}$  내지 약 105  $\mu\text{g}$ 이다.

[0358] 특정 실시형태들에서, 이식물 내 트라보프로스트는 25  $\mu\text{g}$  미만, 또는 20  $\mu\text{g}$  미만, 또는 10  $\mu\text{g}$  미만이다.

[0359] 특정 실시형태들에 따르면, 이식물은 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 트라보프로스트 방출이 약 500 내지 약 900ng/주 범위이고 표준 편차가 150 내지 250ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 주간 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 1500 ng 범위이다.

[0360] 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 전방내 이식물에 관한 것이다:

[0361] -본원에 개시된 양상(a) 내지(d) 중 어느 하나의 다수의 트라보프로스트 입자들; 및

[0362] -생분해성 하이드로겔,

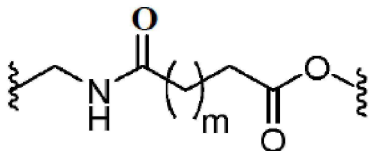
[0363] 이때 다수의 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산되어 있다.

[0364] 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 다음을 포함하는 전방내 이식물에 관한 것이다:

[0365] -생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,

[0366] -폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들,

[0367] -트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산되고, 이때 하이드로겔은 각각  $15,000 \pm 10\%$  달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하거나; 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[0368]

[0369] 이때 m은 2 또는 6이다.

[0370] 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 제조 방법

[0371] 한 추가 양상에서, 본 발명은 다음 단계들을 포함하는, 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

[0372] a) 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 트라보프로스트 입자들

을 제조하는 단계,

[0373] b) 하이드로겔 전구체와 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들을 함유하는 전구체 혼합물을 제조하는 단계,

[0374] c) 가교제를 사용하여 전구체 혼합물을 가교시켜 중합체 네트워크를 형성하고 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 혼합물을 얻는 단계, 및

[0375] d) 하이드로겔 혼합물을 건조시켜 이식물을 제공하는 단계.

[0376] "프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자", "생분해성 하이드로겔", "다수의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자"에 기재된 성분의 종류, 성분의 함량 및 질량비" 및 "프로스타글란딘 길항제(예: 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물"도 본 발명의 제조 방법에 상응하게 적용된다.

[0377] 또 다른 양상에서, 본 발명은 "프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 이식물의 제조 방법" 섹션에 기재된 방법으로 얻을 수 있는 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물에 관한 것이다.

[0378] 또 다른 양상에서, 본 발명은 다음 단계들을 포함하는, 전방내 이식물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0379] a) 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들을 제조하는 단계,

[0380] b) 하이드로겔 전구체와 트라보프로스트 입자들을 함유하는 전구체 혼합물을 제조하는 단계,

[0381] c) 가교제를 사용하여 전구체 혼합물을 가교시켜 중합체 네트워크를 형성하고 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 혼합물을 얻는 단계, 및

[0382] d) 하이드로겔 혼합물을 건조시켜 이식물을 제공하는 단계.

[0383] 또 다른 양상에서, 본 발명은 전술한 단락의 방법으로 얻을 수 있는 전방내 이식물에 관한 것이다.

#### [0384] 전방내 주사용 주사기

[0385] 한 양상에 따르면, 본 발명은 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 포함하는 전방내 주사용 주사기에 관한 것이다.

[0386] 한 양상에 따르면, 본 발명은 본원에 개시된 이식물을 포함하는 전방내 주사용 주사기에 관한 것이다.

[0387] 상기 주사기의 특정 실시형태는 실시예 4에 제시된다.

#### [0388] 인간 대상자의 안압 치료 방법

[0389] 본 발명의 한 양상은, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 상기 섹션에 정의된 바와 같은 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:

[0390] 단계 1: 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 치료를 제공하며 다음을 포함하는 상기 섹션에서 정의된 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계:

[0391] - 상기 섹션에서 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 섹션에서 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,

[0392] - 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 및

[0393] - 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들; 및

[0394] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[0395] 본 발명의 한 양상은, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 상기 섹션에 정의된 바와 같은 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트

트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 이때 이식물은 상기 섹션에 정의된 바와 같고, 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 치료를 제공하며, 다음을 포함한다:

- [0396] - 상기 섹션에서 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 섹션에서 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,
- [0397] - 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 및
- [0398] - 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들.
- [0399] 본 발명의 또 다른 양상은 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물을 사용하여, 약 1 내지 약 24개월, 예를 들어 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물에 관한 것이다.
- [0400] 본 발명의 또 다른 양상은 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 청구항 1 내지 20 중 어느 한 항의 하나의 단일 전방내 이식물을 사용하여, 약 1 내지 약 24개월, 예를 들어 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0401] 본 발명의 특정 실시형태들에 따르면, 이식물은 삽입 전 건조 상태이고 눈에 삽입되면 수화된다. 특정 실시형태들에서 수화는 2분 이내에 이루어진다.
- [0402] 본 발명의 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월이고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 6 내지 약 9개월의 치료를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 치료 기간은 약 4 내지 약 7개월이고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 4 내지 약 7개월의 치료를 제공한다. 한 대안적 실시형태에서, 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월이고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 3 내지 약 6개월의 치료를 제공한다. 한 대안적 실시형태에서, 치료 기간은 약 3 내지 약 4개월이고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 3 내지 약 4개월의 치료를 제공한다. 추가 실시형태들에서, 치료 기간은 약 7 내지 약 8개월, 또는 약 7 내지 약 9개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월, 또는 약 8개월, 또는 약 9개월이고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 각각 약 7 내지 약 8개월, 또는 약 7 내지 약 9개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월, 또는 약 8개월, 또는 약 9개월의 치료를 제공한다.
- [0403] 특정 실시형태들에서,
- [0404] - 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 84일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 65% 내지 약 85 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%인 시험관내 방출을 가지며, 이때 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 4개월이고; 또는
- [0405] - 이때 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 98일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 60% 내지 약 80 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%인 시험관내 방출을 가지며, 이때 치료 기간은 약 3 내지 약 7개월 또는 약 4 내지 7개월이고; 또는
- [0406] - 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 112일차까지 14일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 5% 내지 약 15 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 3%인 시험관내 방출을 가지며, 이때 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월이다.
- [0407] 본 발명의 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 3 내지 약 7개월 또는 약 4 내지 7개월이고 또는 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 4개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 3 내지 약 7개월 동안 또는 약 4 내지 7개월 동안 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 또는 3 내지 4개월 동안 치료를 제공하며, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고;

그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이고 그리고 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내에 용해된다.

[0408] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 6 내지 약 9개월 동안 또는 약 6 내지 12개월 동안 치료를 제공하며, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜아젤레이트(SAZ) 기이고, 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이고 그리고 하이드로겔은 6 내지 8개월 이내에 용해된다.

[0409] 특정 실시형태들에서, 치료는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 상기 치료 기간 후 단계 1 및 단계 2를 반복함으로써 계속된다. 보다 구체적으로, 치료는 더 이상의 치료가 필요하지 않을 때까지 단계 1 및 2를 반복하여 계속된다. 보다 더 구체적으로, 치료는 단계 1과 2를 대략 동일한 시간 간격으로 연 1회, 연 2회, 연 3회 또는 연 4회 반복하는 것을 포함하고 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 연 1회의 경우 약 12개월의 치료를 제공하고, 연 2회의 경우 6 내지 9개월의 치료를 제공하고 연 3회 또는 연 4회의 경우 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 3 내지 4개월의 치료를 제공한다.

[0410] 또 다른 실시형태에서, 1차 치료 기간은 3 내지 4개월의 치료를 제공하는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 이용하여 3 내지 4개월이고, 그리고 치료는 6 내지 9개월의 치료를 제공하는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 이용하여 6 내지 9개월의 치료 기간으로 계속된다.

[0411] 특정 실시형태들에서, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 또는 하이드로겔은 5 내지 7개월 이내 또는 3 내지 5개월 이내에 용해/완전히 분해한다.

[0412] 특정 실시형태들에서 치료 기간은 6 내지 9개월 또는 6 내지 12개월 범위이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 또는 하이드로겔은 5 내지 7개월 이내에 용해/완전히 분해한다. 특정 실시형태들에서 치료 기간은 3 내지 6개월 범위이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 또는 하이드로겔은 3 내지 5개월 이내에 용해/완전히 분해한다.

[0413] 특정 실시형태들에서, "녹내장"은 개방각 녹내장 및 폐쇄각 녹내장의 형태를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 개방각 녹내장의 하위유형은 정상 안압 녹내장, 선천성 녹내장, 속발성 녹내장, 색소성 녹내장, 가박리성 녹내장, 외상성 녹내장, 신생혈관 녹내장, 홍채 각막 내피 증후군(ICE), 및/또는 포도막염 녹내장을 포함할 수 있다.

[0414] 특정 실시형태들에서, 본 발명의 치료는 경증, 중등도 또는 중증 개방각 녹내장에 대한 것이다.

[0415] 특정 실시형태들에서, 본 발명의 치료에서, 안압은 본원에 기재된 바와 같은 치료 기간 동안 또는 예를 들어, 약 1 내지 약 12개월 또는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월, 예를 들어, 약 6개월 내지 약 12개월 또는 예를 들어, 약 6개월 내지 약 9개월의 치료 기간 동안 또는 반복 투여로 치료를 지속하는 동안 기준선 안압으로부터 적어도 4mmHg, 또는 적어도 5mmHg 감소된다. 특정 실시형태들에 따르면 안압은 최대 7 내지 11 mmHg 감소된다. 대안적으로, 본 발명의 치료에서, 안압은 본원에 기재된 바와 같은 치료 기간 동안 또는 예를 들어, 약 1 내지 약 12개월 또는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월, 예를 들어, 약 6개월 내지 약 12개월 또는 예를 들어, 약 6개월 내지 약 9개월의 치료 기간 동안 또는 반복 투여로 치료를 지속하는 동안 기준선 안압에 대하여 적어도 20%, 또는 적어도 25%, 또는 적어도 약 30%, 또는 약 20% 내지 약 35%, 또는 약 20% 내지 약 30% 감소된다. 이러한 감소는 2주, 6주, 12주, 4개월, 6개월, 9개월 및 12개월에 측정되며, 어느 시점이든 각각의 치료 기간에 적용된다. 측정은 각 해당 시점에서 오전 8시, 오전 10시, 오후 4시에 수행된다. 대안적으로, 치료는 트라보프로스트 점안액과 같은 상이한 안압 약제를 사용하여 비하위의(noninferior) 각각의 시점에 서 각각의 치료 기간에 대한 것이며, 여기서 비하위성 한계는 1.5 mmHg이다.

[0416] 특정 실시형태들에서 치료는 시력 손실, 예를 들어, 말초 시력 손실을 예방한다.

[0417] 특정 실시형태들에서 치료는 시신경 섬유 손실을 예방한다.

[0418] 특정 실시형태들에서 치료는 망막 신경절 세포 사멸을 예방한다.

[0419] 특정 실시형태들에서 치료는 시신경 손상을 예방한다.

[0420] 특정 실시형태들에서, 본 발명의 치료에서 안압은 투여 후 적어도 5일 또는 적어도 3일 또는 적어도 2일에 이

미 유의하게 감소된다.

[0421] 특정 실시형태들에서, 본 발명의 치료에서 안압은 국소 트라보프로스트 요법과 비등하게 감소된다.

[0422] 특정 실시형태들에서, 치료 기간 및/또는 전체 치료 동안 치료받은 눈에서 내피 세포 수 변화가 발생하지 않는다.

[0423] 특정 실시형태들에서, 치료받은 눈에서 또는 치료 기간 및/또는 전체 치료 동안 각막 두께 변화가 발생하지 않는다.

[0424] 특정 실시형태들에서 이식물은, 예를 들어, 전방각경 및 세극등 검사로 모니터링 할 때 실질적으로 움직이지 않는다.

[0425] 특정 실시형태들에서 이식물은 외관상으로는 보이지 않는다.

[0426] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월이거나 약 3 내지 4개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 3 내지 약 6개월 또는 3 내지 4개월의 치료를 제공하며, 이때 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이며:

[0427] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고; 그리고

[0428] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0429] 이때 블렌드는, 입자들의 총량에 기초하여, 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자를 함유하거나; 또는 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재한다.

[0430] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 4 내지 7개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 4 내지 약 7개월의 치료를 제공하며, 이때 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이며:

[0431] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0432] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

[0433] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[0434] 이때 블렌드는, 입자들의 총량에 기초하여, 약 20 중량% 내지 약 35 중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자 및 약 25 중량% 내지 약 45 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자를 함유하거나; 또는 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%가 제3 유형

의 입자들의 입자 형태로 존재한다.

- [0435] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 6 내지 약 12개월이거나 약 6 내지 9개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 6 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 9개월의 치료를 제공하며, 이때 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이며:
- [0436] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0437] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0438] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및
- [0439] - 트라보프로스트 및, 에스테르 말단기와 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제4 유형의 입자들, 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량에 기초하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [0440] 이때 블렌드는, 입자들의 총량에 기초하여, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자 및 약 5 중량% 내지 약 15%의 제3 유형의 입자들의 입자 및 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 제4 유형의 입자들의 입자를 함유하거나; 또는 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 제4 유형의 입자들의 입자들의 형태로 존재한다.
- [0441] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 4개월이고, 이식물은 약 5  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 300 내지 약 500ng/주 범위이고 표준 편차가 100 내지 200ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균 트라보프로스트 방출은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 84일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 84일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 10 내지 약 700 ng 범위이다.
- [0442] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 3 내지 약 7개월 또는 약 4 내지 4개월이고, 이식물은 약 15  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 800 내지 약 1100ng/주 범위이고 표준 편차가 450 내지 550ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 2300 ng 범위이다.
- [0443] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월이고, 이식물은 약 15  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 500 내지 약 900ng/주 범위이고 표준 편차가 150 내지 250ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 1500 ng 범위이다.

- [0444] 특정 실시형태들에서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월이고, 이식물은 약 26  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 1000 내지 약 1500ng/주 범위이고 표준 편차가 100 내지 400ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 2000 ng 범위이다.
- [0445] 특정 실시형태들에서 이식물은 눈으로, 예를 들어, 전방각경 및 세극등 검사로 모니터링 될 수 있다.
- [0446] 한 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 약 9개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:
- [0447] 단계 1: 21 내지 30  $\mu\text{g}$  프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하는 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유의 형태이고 다음을 포함하며:
- [0448] 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,
- [0449] 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 4개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.05 내지 5 dl/g, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 0.8 dl/g 미만, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제4 유형의 입자들은 약 0.05 내지 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 1.7 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 에스테르 말단기를 갖는 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및
- [0450] 15,000 $\pm$ 10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들; 및
- [0451] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [0452] 한 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 약 9개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하고, 여기서 이식물은 상기 정의된 바와 같으며 21 내지 30  $\mu\text{g}$ 의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하며, 이식물은 건조 상태에서 약 1.0mm 내지 약 2.5mm의 길이 및 0.3 mm 이하의 직경을 가지는 섬유의 형태이고, 다음을 포함한다:
- [0453] - 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,
- [0454] - 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 4개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.05 내지 5 dl/g, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 0.8

dl/g 미만, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제4 유형의 입자들은 약 0.05 내지 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 1.7 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 에스테르 말단기를 갖는 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및

[0455] - 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들.

[0456] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 약 9개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:

[0457] 단계 1: 11 내지 20  $\mu\text{g}$  프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하는 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유의 형태이고 다음을 포함하며:

[0458] - 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,

[0459] - 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 4개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.05 내지 0.5 dl/g, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 0.8 dl/g 미만, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제4 유형의 입자들은 약 0.55 내지 0.75 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 에스테르 말단기를 갖는 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및

[0460] 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들; 및

[0461] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[0462] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 약 9개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 상기 눈의 홍채각막 내부에 위치하도록 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 이식물은 상기 정의된 바와 같으며 11 내지 20  $\mu\text{g}$ 의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하며, 이식물은 건조 상태에서 약 1.0mm 내지 약 2.5mm의 길이 및 0.3 mm 이하의 직경을 가지는 섬유의 형태이고, 다음을 포함한다:

[0463] - 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,

[0464] - 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 4개 유

형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.05 내지 0.5 dl/g, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 0.8 dl/g 미만, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제4 유형의 입자들은 약 0.55 내지 0.75 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 에스테르 말단기를 갖는 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및

[0465] - 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들.

[0466] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:

[0467] 단계 1: 11 내지 20  $\mu$ g 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하는 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유의 형태이고 다음을 포함하며:

[0468] - 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,

[0469] - 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 3개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.05 내지 0.5 dl/g, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및

[0470] - 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들; 및

[0471] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[0472] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 상기 눈의 홍채각막 각 내부에 위치하도록 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 이식물은 상기 정의된 바와 같으며 11 내지 20  $\mu$ g의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하며, 이식물은 건조 상태에서 약 1.0mm 내지 약 2.5mm의 길이 및 0.3 mm 이하의 직경을 가지는 섬유의 형태이고, 다음을 포함한다:

[0473] - 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,

[0474] - 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제

(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자는 3개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및

[0475] - 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들.

[0476] 추가 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:

[0477] 단계 1: 2 내지 10 μg 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하는 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유 형태이고 다음을 포함하며: 상기 정의된 생분해성 하이드로겔, 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,

[0478] 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들은 2개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자는 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어, 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및

[0479] 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들; 및

[0480] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[0481] 추가 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 상기 눈의 홍채각막 각 내부에 위치하도록 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 이식물은 상기 정의된 바와 같으며 2 내지 10 μg의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하며, 이식물은 건조 상태에서 약 1.0mm 내지 약 2.5mm의 길이 및 0.3 mm 이하의 직경을 가지는 섬유의 형태이고, 다음을 포함한다: 상기 정의된 생분해성 하이드로겔, 및 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들,

[0482] 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들, 이때 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들은 2개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자는 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어, 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.5 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 형태이고; 및

- [0483] 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들.
- [0484] 한 추가 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 약 9개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:
- [0485] 단계 1: 21 내지 30  $\mu\text{g}$  프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하는 상기 정의된 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유유 형태이고, 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 이에 분산된 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들을 포함하고, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 112일차까지 14일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 5% 내지 약 15 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 3%이거나, 또는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 5% 내지 15% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 6 내지 8개월 이내 또는 5 내지 7개월에 용해/완전히 생분해하고; 및
- [0486] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [0487] 한 추가 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 2 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 약 9개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 상기 눈의 홍채각막 각 내부에 위치하도록 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 이식물은 상기 정의된 바와 같으며 21 내지 30  $\mu\text{g}$ 의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하며, 이식물은 건조 상태에서 약 1.0mm 내지 약 2.5mm의 길이 및 0.3 mm 이하의 직경을 가지는 섬유유 형태이고, 상기 정의된 생분해성 하이드로겔, 및 이에 분산된 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들을 포함하고, 여기서 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 112일차까지 14일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 5% 내지 약 15 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 3%이거나, 또는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 5% 내지 15% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 6 내지 8개월 이내에 용해한다.
- [0488] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:
- [0489] 단계 1: 11 내지 20  $\mu\text{g}$  프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하는 상기 정의된 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유유 형태이고, 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 이에 분산된 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들을 포함하고, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 84일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 65% 내지 약 85 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 65% 내지 85% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내 또는 3 내지 5개월 이내에 용해/완전히 생분해하고; 및
- [0490] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [0491] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전

방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 상기 눈의 홍채각막 각 내부에 위치하도록 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 삽입물은 상기 정의된 바와 같으며 11 내지 20  $\mu\text{g}$ 의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하며, 이식물은 건조 상태에서 약 1.0mm 내지 약 2.5mm의 길이 및 0.3 mm 이하의 직경을 가지는 섬유유의 형태이고, 상기 정의된 생분해성 하이드로겔, 및 이에 분산된 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들을 포함하고, 여기서 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 84일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 65% 내지 약 85 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 65% 내지 85% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내 또는 3 내지 5개월 이내에 용해/완전히 생분해한다.

[0492] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:

[0493] 단계 1: 2 내지 10  $\mu\text{g}$  프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하는 상기 정의된 하나의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유유 형태이고, 상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 이에 분산된 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들을 포함하고, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 98일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 60% 내지 약 80% 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 60% 내지 80% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내에 용해하고; 및

[0494] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[0495] 또 다른 특정 양상에서, 고안압증 또는 녹내장, 예를 들어 개방각 녹내장을 갖는 인간 대상자에서 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 약 4개월의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치하도록 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 이식물은 상기 정의된 바와 같으며 2 내지 10  $\mu\text{g}$ 의 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트)를 함유하며, 이식물은 건조 상태에서 약 1.0mm 내지 약 2.5mm의 길이 및 0.3 mm 이하의 직경을 가지는 섬유유 형태이고, 상기 정의된 생분해성 하이드로겔, 및 이에 분산된 상기 정의된 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 입자들을 포함하고, 여기서 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 98일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 약 60% 내지 약 80% 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 프로스타글란딘 길항제(예를 들어, 트라보프로스트) 방출이 60% 내지 80% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내에 용해한다.

[0496] 본 발명의 이식물은 시술을 수행하는 의사에 의해 제공될 수 있다. 특정 실시형태들에서 특정 실시형태에서 이식물은 멸균 포장으로 포장된 장치, 예를 들어, 주사기에 존재할 것이고 의료 전문가가 시술 직전에 이식물 포장을 벗기고 본원에 설명된 이식/삽입 방법을 위한 이식물을 제공할 것이다.

[0497] 개시된 이식물은 안압을 낮추는 데 유용하다. 따라서, 본원에 기재된 하이드로겔 이식물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 안압을 낮추는 방법이 본원에 제공된다. 또한 대상자의 안압을 낮추기 위한, 개시된 이식물의 용도가 개시되어 있다. 또한 안압 저하용 약제의 제조에 있어서 개시된 이식물의 용도가 제공되어 있다.

[0498] 또한 본원에 기재된 하이드로겔 이식물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 고안압증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한 대상자에서 개시된 이식물의 고안압증 치료 용도가 개시되어 있다. 또한 고안압증 치료용 약제의 제조에 있어서 개시된 이식물의 용도가 제공되어 있다.

- [0499] 또한 본원에 기재된 하이드로겔 이식물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 녹내장(개방각 녹내장)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 또한 대상자에서 개시된 이식물의 녹내장(개방각 녹내장) 치료 용도가 개시되어 있다. 또한 녹내장(개방각 녹내장) 치료용 약제의 제조에 있어서 개시된 이식물의 용도가 제공되어 있다.
- [0500] 추가 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 1개월 내지 약 1년 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 대안적으로, 추가 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 1개월 내지 약 11개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 1개월 내지 약 10개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 1개월 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 1개월 내지 약 8개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 2개월 내지 약 8개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 3개월 내지 약 7개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 4개월 내지 약 6개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 1개월의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 2개월의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 3개월의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 4개월의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 5개월의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 또 다른 대안예에서, 이러한 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트는 약 6개월의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.
- [0501] 추가 실시형태의 일부로서, 트라보프로스트의 지속 방출은 방수에서 발생하며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.
- [0502] 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물 하이드로겔 이식물의 중합체 네트워크는 플루오레세인에 접합되고, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.
- [0503] 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물은 각막 내피 세포 근처에 이식되도록 설계되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.
- [0504] 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물은 하부 홍채각막각에 이식되도록 설계되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.
- [0505] 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물은 5pg, 15pg 또는 26pg의 트라보프로스트를 포함하며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 예를 들어 제1 내지 제15 실시형태로서 본원에 기재되어 있다. 대안적으로, 개시된 이식물의 일부로서 5pg, 15pg 또는 26pg의 트라보프로스트; 친핵성 공격에 민감한 작용기를 포함하는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 4a20K PEG NH<sub>2</sub>, 8a20K PEG NH<sub>2</sub>, 및 트리리신으로부터 선택되는 하나 이상의 PEG 또는 리신계-아민 기와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하고, 여기서 하이드로겔의 나머지 기능은 본원에 기재되어 있다.
- [0506] 추가 실시형태의 일부로서, 개시된 이식물은 트라보프로스트의 완전 방출 후 완전히 분해되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 대안적으로, 하이드로겔 이식물은 트라보프로스트 완전 방출 후 약 12개월 후, 약 11개월 후, 약 10개월 후, 약 9개월 후, 약 8개월 후, 약 6개월 후, 약 5개월 후, 약 4개월 후, 약 3개월 후, 약 2개월 후, 약 1개월 후(즉, 약 30일)에 완전히 분해되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다. 대안적으로, 하이드로겔 이식물은 적어도 90%(예를 들어, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%)의 트라보프로스트 방출 후 완

전히 분해되며, 여기서 이식물의 나머지 특징은 본원에 기재되어 있다.

[0507] 한 양상에서, 본 발명은 본원에 개시된 방법으로서, 이때 안압은, 치료 기간, 예를 들어, 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월, 예를 들어, 약 6개월 동안 또는 반복 투여하여 연속 치료하는 동안 기준선 안압으로부터 약 5 내지 약 7 mmHg, 또는 약 7 내지 약 9 mmHg 만큼 감소된다.

# [0508] 인간 대상자의 안 질환 치료 방법

[0509] 한 양상에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 API를 함유하는 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 1 내지 약 24개월 또는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 인간 대상자에서 안 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함한다:

[0510] 단계 1: 약 1 내지 약 24개월 또는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 치료를 제공하며 다음을 포함하는 하나의 API 함유 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계:

[0511] -상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 API 입자들,

[0512] -하이드로겔 내부에 분산된 API 입자들; 및

[0513] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[0514] 한 양상에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 API 함유 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 약 1 내지 약 24개월 또는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 인간 대상자에서 안 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 눈에 대해 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치하도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계를 포함하고, 이때 이식물은 약 1 내지 약 24개월 또는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 치료를 제공하며 다음을 포함하는 하나의 API 함유 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이다:

[0515] -상기 정의된 생분해성 하이드로겔 및 API 입자들,

[0516] -하이드로겔 내부에 분산된 API 입자들.

[0517] 또 다른 양상에서, 본 발명은 하나의 단일 API 함유 이식물을 사용하여 3 내지 9개월 내의 기간 동안 치료를 필요로 하는 인간 대상자의 안 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0518] 추가 양상에서, 본 발명은 하나의 단일 API 함유 이식물을 사용하여 3 내지 9개월 내의 기간 동안 치료를 필요로 하는 인간 대상자의 안 질환을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 이식물에 관한 것이다.

[0519] 한 실시형태에서, 상기 하나의 API는 프로스타글란딘 길항제이다. 구체적으로, 상기 하나의 단일 API는 트라보프prost, 비마토프prost 및 라타노프로스트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0520] 치료제는 또한 예를 들어 염증성 또는 비정상적인 혈관 상태, 망막 정맥 폐색, 지도모양 위축, 색소성 망막염, 망막모세포종 등으로 인해 발생할 수 있는 병태를 치료하기 위한 제제를 포함한다. 암의 경우, 제제는 예를 들어 항암 약물, 항-VEGF 또는 암 치료에 사용되는 것으로 알려진 약물일 수 있다.

[0521] 치료제는 예를 들어, 항-VEGF, VEGFR1 차단, VEGFR2 차단, VEGFR3 차단, 항-PDGF, 항혈관신생, 수니티닙, E7080, 다케다-6d, 티보자닙, 레고라페닙, 소라페닙, 파조파닙, 악시티닙, 닌테다닙, 세디라닙, 바탈라닙, 모테사닙, 마크롤라이드, 시롤리무스, 에베롤리무스, 티로신 키나제 억제제(TKI), 이마티닙(GLEEVEC) 게피티닙(IRESSA), 토세라닙(PALLADIA), 에를로티닙(TARCEVA), 라파티닙(TYKERB), 닐로티닙, 보스티닙 네라티닙, 라파티닙, 바탈라닙, 다사티닙, 엘로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 닐로티닙, 세막사닙, 토세라닙, 반데타닙인 것들 일 수 있다.

[0522] 치료제는 거대분자, 예를 들어 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. 치료적 거대분자는 VEGF 억제제, 예를 들어 시중에서 구입가능한 Lucentis™의 활성 성분인 라니비주맙을 포함할 수 있다. The VEGF(혈관 내피 성장인자) 억제제는 눈의 유리체액으로 방출될 때 비정상적인 혈관의 퇴행 및 시력 개선을 유발할 수 있다. VEGF 억제제의 예는 Lucentis™(라니비주맙), Eylea™(VEGF 트랩), Avastin™(베바시주맙), Macugen™(폐갑타닙)을 포함한다. 혈소판 유래 성장인자(PDGF) 억제제, 예를 들어, 항-PDGF 애타머인 Fovista™도 전달될 수 있다.

[0523] 치료제는 예를 들어, 스테로이드 또는 코르티코스테로이드의 소분자 및 이들의 유사체를 포함할 수 있다. 예

를 들어, 치료용 코르티코스테로이드는 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세테이트, 로테프레드놀 에타보네이트, 또는 이들의 유사체 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 조합하여, 이러한 치료제의 소분자는 티로신 키나제 억제제를 포함할 수 있다.

[0524] 치료제는 항-VEGF 치료제를 포함할 수 있다. 항-VEGF 요법 및 제제는 특정 암 및 나이 관련 황반변성의 치료에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 실시형태에 따라 사용하기에 적합한 항-VEGF 치료제의 예에는 베바시주맙(Avastin™)과 같은 단일클론 항체 또는 라니비주맙(Lucentis™)과 같은 항체 유도체, 또는 라파티닙(Tykerb™), 수니티닙(Sutent™), 소라페닙(Nexavar™), 악시티닙 또는 파조파닙과 같은 VEGF에 의해 자극된 티로신 키나제를 억제하는 소분자들 중 하나 이상이 포함된다.

[0525] 이러한 치료제는 건성 AMD 치료에 적합한 치료제, 예를 들어, Sirolimus™(라파마이신), Copaxone™(글라티라머 아세테이트), Othera™ 보체 C5aR 차단제, 모양체 신경영양 인자, 펜레티나이드 또는 페오페레스시스 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0526] 이러한 치료제는 습식 AMD의 치료에 적합한 치료제, 예를 들어, REDD14NP(퀴크), Sirolimus™(라파마이신), ATG003; EYELEA(VEGF 트랩) 또는 보체 억제제(POT-4) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0527] 이러한 치료제는 키나제 억제제, 예를 들어, BIBW 2992(EGFR/Erb2를 표적으로 하는 소분자), 이마티닙(소분자), 게피티닙(소분자), 라니비주맙(단일클론 항체), 폐갑타닙(소분자), 소라페닙(소분자), 다사티닙(소분자), 수니티닙(소분자), 에를로티닙(소분자), 닐로티닙(소분자), 라파티닙(소분자), 파니투무맙(단일클론항체), 반데타닙(소분자) 또는 E7080(타겟팅 VEGFR2/VEGFR2, Esai, Co.로부터 시중에서 구입가능한 소분자) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 이러한 치료제는 항체 약물, 예를 들어, 베바시주맙, 트라스투주맙, 세톡시맙 및 파니투무맙을 포함할 수 있다.

[0528] 치료제는 다양한 계열의 약물들을 포함할 수 있다. 약물에는 예를 들어 스테로이드, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDS), 항암제, 항생제, 항염증제(예: 디클로페낙), 진통제(예: 부피바카인), 칼슘 채널 차단제(예: 니페디핀), 항생제(예: 시프로플록사신), 세포 주기 억제제(예: 심바스타틴), 단백질(예: 인슐린)이 포함된다. 치료제에는 예를 들어 스테로이드, NSAIDS, 항산화제, 항생제, 진통제, 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제, 화학요법제, 항바이러스제를 비롯한 약물 계열이 포함된다. NSAIDS의 예는 이부프로펜, 메클로페나메이트 소듐, 메파남산, 살살레이트, 셀린다, 톨메틴 소듐, 케토프로펜, 디플루니살, 피록시캄, 나프록센, 에토돌락, 플루르비프로펜, 페노프로펜 칼슘, 인도메타신, 셀록시브, 케트로락, 및 네파페낙이다. 약물 자체는 소분자, 단백질, RNA 단편, 단백질, 글리코사미노글리칸, 탄수화물, 핵산, 무기 및 유기 생물학적 활성 화합물일 수 있으며 특정 생물학적 활성제에는 효소, 항생제, 항종양제, 국소 마취제, 호르몬, 혈관신생제, 항혈관신생제, 성장 인자, 항체, 신경전달물질, 항정신성 약물, 항암제, 화학요법 약물, 생식 기관에 영향을 미치는 약물, 유전자 및 올리고뉴클레오타이드, 또는 기타 구성이 포함되지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0529] 치료제는 단백질 또는 기타 수용성 생물학적 제제를 포함할 수 있다. 여기에는 다양한 분자량의 펩티드가 포함된다. 펩티드에는 치료 단백질 및 펩티드, 항체, 항체 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 성장 인자, 혈관신생 인자 및 인슐린이 포함된다. 다른 수용성 생물학적 제제로는 탄수화물, 다당류, 핵산, 안티센스 핵산, RNA, DNA, 작은 간섭 RNA(siRNA) 및 압타머가 있다.

[0530] 치료제는 표시된 상태를 치료하거나 표시된 상태를 치료하기 위한 조성물을 제조하는 방법의 일부로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 아쥬프(AZOPT, 브린졸아미드 안약 현탁액)는 고안압증 또는 개방각 녹내장 환자의 안압 상승 치료에 사용할 수 있다. 포비돈-아이오딘 점안액의 베타딘(BETADINE)은 안구 주위 영역의 준비 및 안구 표면의 세척에 사용할 수 있다. 베티픽(BETOPTIC, 베타술롤 HCl)은 안압을 낮추거나 만성 개방각 녹내장 및/또는 고안압증에 사용할 수 있다. 실록산(CILOXAN, 시프로플록사신 HCl 안과용 용액)은 민감한 미생물 균주로 인한 감염을 치료하는 데 사용할 수 있다. 나타신(NATACYN, 나타마이신 안과용 현탁액)은 진균성 안검염, 결막염 및 각막염의 치료에 사용할 수 있다. 네바낙(NEVANAC, 네파페낙 안과용 현탁액)은 백내장 수술과 관련된 통증 및 염증 치료에 사용할 수 있다. 트라바탄(TRAVATAN, 트라보프로스트 안과용 용액)은 안압 상승의 감소-개방각 녹내장 또는 고안압증에 사용될 수 있다. FML 포르테(FML FORTE, 플루오로메톨론 안과용 현탁액)는 안검 및 안구 결막, 각막 및 안구의 전안부의 코르티코스테로이드 반응성 염증 치료에 사용할 수 있다. 루미간(LUMIGAN, 비마토프로스트 안과용 용액)은 안압 상승의 감소-개방각 녹내장 또는 고안압증에 사용될 수 있다. 프레드 포르테(PRED FORTE, 프레드니솔론 아세테이트)는 안검 및 안구 결막, 각막 및 안구 전안부의 스테로이드-반응성 염증 치료에 사용할 수 있다. 프로핀(PROPINE, 디피베프린 하이드로클로라이드)은 만성 개방각 녹내장에서 안압 조절

에 사용할 수 있다. 레스타시스(RESTASIS, 시클로스포린 안과용 에멀전)는 환자, 예를 들어, 건성 각결막염과 관련된 안구 염증이 있는 환자의 눈물 생성을 증가시키는 데 사용할 수 있다. 알렉스(ALREX, 로테프레드놀 에타보네이트 안과용 현탁액)는 계절성 알레르기 결막염의 일시적인 완화에 사용할 수 있다. 로테막스(LOTEMAX, 로테프레드놀 에타보네이트 안과용 현탁액)는 안검 및 안구 결막, 각막 및 안구 전안부의 스테로이드-반응성 염증 치료에 사용할 수 있다. 마쿠겐(MACUGEN, 폐갑타닙 소듐 주사)은 신생혈관(습성) 나이-관련 황반변성의 치료에 사용할 수 있다. 옵티바(OPTIVAR, 아젤라스틴 하이드로클로라이드)는 알레르기 결막염과 관련된 눈의 가려움증 치료에 사용할 수 있다. 잘라탄(XALATAN, 라타노프로스트 안과용 용액)은, 예를 들어, 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자에서 상승된 안압을 감소시키는데 사용할 수 있다. 베티몰(BETIMOL, 티몰롤 안과용 용액)은 고안압증 또는 개방각 녹내장 환자의 안압 상승 치료에 사용할 수 있다. 라타노프로스트는 유리산 형태의 전구약물로서, 프로스타노이드 선택적 FP 수용체 효능제이다. 라타노프로스트는 부작용이 거의 없이 녹내장 환자의 안압을 감소시킨다. 라타노프로스트는 수용액에서 상대적으로 낮은 용해도를 갖지만 용매 증발을 사용한 마이크로구체의 제조에 일반적으로 사용되는 유기용매에는 쉽게 용해된다.

[0531] 전달을 위한 치료제의 추가 실시형태에는 생체내 표적 펩티드에 특이적으로 결합하여 표적 펩티드와 이의 천연 수용체 또는 다른 리간드의 상호작용을 방지하는 것들을 포함한다. 예를 들어, 아바스틴(AVASTIN)은 VEGF에 결합하는 항체이다. IL-1 수용체의 세포의 도메인을 사용하는 IL-1 트랩도 공지되어 있다; 이 트랩은 IL-1이 세포 표면의 수용체에 결합하여 이를 활성화하는 것을 차단한다. 전달을 위한 제제의 실시형태들에는 핵산, 예를 들어 압타머가 포함된다. 예를 들어, 폐갑타닙(마쿠겐, MACUGEN)은 폐길화된 항-VEGF 압타머이다. 입자 및 하이드로겔 전달 과정의 이점은 압타머가 방출될 때까지 생체내 환경으로부터 보호된다는 것이다. 전달을 위한 제제의 추가 실시형태에는 거대분자 약물이 포함되는데, 이는 고전적 소분자 약물, 즉 올리고뉴클레오타이드(압타머, 안티센스, RNAi), 리보자임, 유전자 요법 핵산, 제조합 펩티드, 및 항체 보다 유의하게 더 큰 약물을 지칭한다.

[0532] 한 실시형태는 알레르기성 결막염에 대한 약물의 장기 방출을 포함한다. 예를 들어, 항히스타민제 및 비만 세포 안정화제인 케토티펜은 알러지성 결막염을 치료하기 위한 유효량으로 본원에 기재된 바와 같이 입자로 제공되어 눈에 방출될 수 있다. 계절성 알레르기 결막염(SAC) 및 통년성 알레르기 결막염(PAC)은 알레르기 결막 장애이다. 증상으로는 가려움 및 충혈안 내지 적안(pink to reddish eyes)이 있다. 이 두 가지 눈 병태는 비만 세포에 의해 매개된다. 일반적으로 증상을 개선하기 위한 비특이적 조치에는 냉찜질, 눈물 내용품으로 안구 세척, 알레르겐 방지가 포함된다. 치료는 일반적으로 항히스타민제 비만 세포 안정제, 이중 메커니즘 항알레르겐 제제 또는 국소 항히스타민제로 구성된다. 코르티코스테로이드가 효과적일 수 있지만 부작용으로 인해 불철 각결막염(VKC) 및 아토피 각결막염(AKC)과 같은 더 심각한 형태의 알레르기 결막염에는 사용이 제한된다.

[0533] 목시플록사신은 VIGAMOX의 활성 성분으로 안과 세균 감염을 치료하거나 예방하는 데 사용하도록 승인된 플루오로퀴놀론이다. VKC 및 AKC는 호산구, 결막 섬유아세포, 상피 세포, 비만 세포 및/또는 TH2 림프구가 결막의 생화학 및 조직학을 악화시키는 만성 알레르기 질환이다. VKC와 AKC는 알레르기 결막염 퇴치에 사용되는 약물로 치료할 수 있다. 투과제는 작용제이고 또한 본원에 기재된 바와 같은 겔, 하이드로겔, 오르가노겔, 제로겔, 및 생체재료에 포함될 수 있다. 이들은 의도한 조직으로의 약물 투과를 돕는 제제이다. 투과제는 조직에 대해 필요에 따라 선택될 수 있으며, 예를 들어 피부에 대한 투과제, 고막에 대한 투과제, 눈에 대한 투과제가 선택될 수 있다.

[0534] 이 제제는 후안부 질환의 치료제일 수 있으며, 예를 들어, 후안부 질환은 나이 관련 황반 변성(AMD) 낭포성 황반 부종(CME), 당뇨병성 황반 부종(DME), 후포도막염 및 당뇨병성 망막병증 또는 녹내장이다.

[0535] 이러한 제제는 예를 들어, VEGFR1을 차단하고, VEGFR2를 차단하고, VEGFR3를 차단하는 항-VEGF를 포함하는 제일 수 있으며, 항-PDGF(항-PDGF-R은 PDGFR $\beta$ 를 차단), 항혈관신생제, 수니티닙, E7080, 다케다-6d, 티보자닙, 레고라페닙, 소라페닙, 파조파닙, 악시티닙, 닌테다닙, 세디라닙, 바탈라닙, 모테사닙, 마크롤라이드, 시롤리무스, 에베롤리무스, 티로신 키나제 억제제(TKI), 이마티닙, 게피티닙, 토세라닙, 에를로티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 보수티닙 네라티닙, 라파티닙, 바탈라닙은, 녹내장, 네파페낙, 마크로라이드, 라파마이신, 시롤리무스, 타크롤리무스에 대한 저용해성 프로스타글란딘 유사체를 포함하거나, (맥락막 신생혈관(CNV)으로도 알려진) AMD에 대한 mTOR 수용체를 차단하는 역할을 한다. mTOR은 라파마이신의 포유동물 표적을 지칭한다. 제제는 예를 들어 목시플록사신, 텍사메타손, 트라보프로스트, 스테로이드, 플루오로퀴놀론, 프로스타글란딘 유사체, 프로스타미드일 수 있다.

[0536] 안과 질환에는 안구 병리학이 포함되며, 출혈, 안구 고혈압 및 녹내장은 전방 데포를 이용한 치료 병태이다. 많은 제제가 안구 전달에 적합하며, 전방내 주사를 통해 투여되는 NSAID, 스테로이드, 항녹내장 약물, 항바이러스

스제, 항생제, 산동제 및 항진균제가 그 예이다.

[0537]

질병 병태 중 일부는 후안부 질병이다. 후안부라는 용어는 당업자에게 잘 알려져 있으며 일반적으로 망막, 황반 또는 맥락막의 혈관 구조 및 무결성에 영향을 주어 시력 장애, 시력 소실, 또는 실명을 유발하는 후안부의 모든 안구 질환을 지칭한다. 후안부의 질병 상태는 연령, 외상, 외과적 개입 및 유전적 요인으로 인한 것일 수 있다. 일부 후안부 질환은 나이 관련 황반 변성(AMD) 낭포성 황반 부종(CME), 당뇨병성 황반 부종(DME), 후포도막염 및 당뇨병성 망막병증이다. 일부 안과 질환은 황반 변성 또는 당뇨병성 망막병증과 같은 원치 않는 혈관 신생 또는 혈관 증식으로 인해 발생한다. 이들 및 기타 안구 병태에 대한 약물 치료 옵션은 이식물에서 약제를 전달함으로써 제공될 수 있다.

[0538]

#### 실시예

[0539]

하기 실시예는 청구범위에 기재된 바와 같은 본 발명의 특정 양상 및 실시형태를 설명하기 위해 포함된다. 그러나, 당업자는 하기 기재내용이 단지 예시적인 것이며 어떤 식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안됨을 이해하여야 한다.

[0540]

#### 실시예 1: 트라보프로스트 이식물의 제조

[0541]

각각 제형 1a, 1b, 2 및 3의 화학적 조성 및 중량을 갖는, 실시예 3에 기재된 임상 1상 연구에 사용하기 위한 트라보프로스트 이식물 또는 “트라보프로스트 이식물”(표 1 및 2a 참조)를 준비하였다. 제형 1a, 1b, 2 또는 3, 각각의 제조에 사용된 성분의 종류 및 질량 및 함량에 대해서는 화학 조성 및 함량을 표시하는 표 1을 일반적으로 참조한다. 상기 표 1의 질량 및 함량은 하기 제형 1a, 1b, 2 및 3의 해당 제조 공정의 설명에서 상세하게 반복되지 않을 것이며 또한 초기 질량으로 변환되지도 않을 것이다.

표 1: 제형 1a, 1b, 2 및 3에 기초한 OTX-TIC(트라보프로스트) 이식물의 화학적 조성 및 중량

| 성분                       | OTX-TIC(트라보프로스트)<br>이식물,<br>15 µg 용량<br>(제형 1a) |                            | OTX-TIC(트라보프로스트)<br>이식물,<br>26 µg 용량<br>(제형 1b) |                            | OTX-TIC(트라보프로스트)<br>이식물,<br>15 µg 용량<br>(제형 2) |                            | OTX-TIC(트라보프로스트)<br>이식물,<br>5 µg 용량<br>(제형 3) |                            | 기능          |
|--------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|-------------|
|                          | 제형화 시<br>(% 건조<br>기준)                           | 공칭<br>조성<br>(µg, 건조<br>기준) | 제형화 시<br>(% 건조<br>기준)                           | 공칭<br>조성<br>(µg, 건조<br>기준) | 제형화 시<br>(% 건조<br>기준)                          | 공칭<br>조성<br>(µg, 건조<br>기준) | 제형화 시<br>(% 건조<br>기준)                         | 공칭<br>조성<br>(µg, 건조<br>기준) |             |
| 활성 약학 성분(미세입자로 캡슐화)      |                                                 |                            |                                                 |                            |                                                |                            |                                               |                            |             |
| 트라보프로스트                  | 19.1%                                           | 14.8                       | 25.9%                                           | 25.8                       | 19.4%                                          | 14.9                       | 11.6%                                         | 5.4                        | API         |
| PLA 미세입자(트라보프로스트의 지속 전달) |                                                 |                            |                                                 |                            |                                                |                            |                                               |                            |             |
| 폴리(DL-락타이드)              | 24.8%                                           | 19.2                       | 33.6%                                           | 33.5                       | 25.2%                                          | 19.3                       | 15.1%                                         | 7.0                        | 생분해성<br>중합체 |
| 100 DL 44                | 5.0%                                            | 3.8                        | 6.7%                                            | 6.7                        | 6.3%                                           | 4.8                        | 7.1%                                          | 3.3                        |             |
| 100 DL 74                | 5.0%                                            | 3.8                        | 6.7%                                            | 6.7                        | 10.1%                                          | 7.7                        | 8.0%                                          | 3.7                        |             |
| 100 DL 94                | 2.5%                                            | 1.9                        | 3.4%                                            | 3.4                        | 8.8%                                           | 6.8                        | 해당 없음                                         | 해당 없음                      |             |
| 100 DL 55F               | 12.4%                                           | 9.6                        | 16.8%                                           | 16.8                       | 해당 없음                                          | 해당 없음                      | 해당 없음                                         | 해당 없음                      |             |
| 하이드로겔(비활성 전달 플랫폼)        |                                                 |                            |                                                 |                            |                                                |                            |                                               |                            |             |

[0542]

|                   |       |       |       |        |       |       |       |       |             |
|-------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| B-필 15K PEG SAZ   | 49.3% | 38.3  | 35.7% | 35.6   | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음 | 생분해성<br>중합체 |
| B-필 15K PEG SG    | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음  | 50.1% | 38.4  | 66.8% | 31.2  |             |
| 트리리신 아세티이트        | 3.2%  | 2.5   | 2.3%  | 2.3    | 3.2%  | 2.5   | 4.3%  | 2.0   | 가교제         |
| 이염기성 인산나트륨        | 1.8%  | 1.4   | 1.3%  | 1.3    | 2.1%  | 1.6   | 2.2%  | 1.0   | 완충제         |
| 일염기성 인산나트륨        | 1.5%  | 1.1   | 1.1%  | 1.1    | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음 | 완충제         |
| NHS-플루오레세인        | 0.3%  | 0.3   | 0.2%  | 0.2    | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음 | 해당 없음 | 가시화제        |
| 공칭 OTX-TIC 이식물 중량 | 해당 없음 | 77 µg | 해당 없음 | 100 µg | 해당 없음 | 77 µg | 해당 없음 | 47 µg |             |

[0543]

[0544] **생분해성 트라보프로스트 입자들의 준비**

[0545] 제형 1a, 1b, 2 또는 3 중 어느 하나에 따른 트라보프로스트 이식물을 제조하기 위해, 트라보프로스트가 폴리락타이드(PLA)와 혼합되어 있는 트라보프로스트 입자들을 먼저 수중유 유화 용매 증발/추출 기술에 의해 제조하였다. 폴리락타이드 및 트라보프로스트를 디클로로메탄(DCM)에 용해하여 공정에서 분산상(DP)으로 기재된 단일상 용액을 제조하였다(표 2a 참조). 다른 분자량 중합체는 4A, 7A, 9A 및 5.5E PLA로 설명되며, 여기서 숫자 값은 PLA 분자량과 상관관계가 있는 클로로포름 내 중합체의 목표 고유 점도(IV)를 표시하고 문자 접미사는 산(A) 또는 에스테르(E) 말단기를 표시한다. 30° C에서 0.5% w/v 클로로포름에서 측정할 때 4A PLA는 고유 점도 사양이 0.35~0.45dl/g이고; 7A PLA는 고유 점도 사양이 0.60~0.80 이하의 dl/g이고, 9A PLA는 고유 점도 사양이 0.80~1.0dl/g이다. 폴리락타이드의 고유 점도 측정에 대한 세부 사항은 하기 표 2b에 제시되어 있다. 25° C에서 0.1% w/v 클로로포름에서 측정할 때 5.5E PLA는 고유 점도 사양이 0.55~0.75dl/g이다. 폴리비닐 알코올(PVA)이 유화제 역할을 하는 연속상(CP)으로 알려진 약 1%(w/w) PVA 수용액의 유동 스트림에 주사기 펌프를 통해 DP를 주사하였다. 초기 미세 입자로 분산시키는 인라인 균질화기를 통과하기 직전에 DP를 주사하였다. 이 도입 단계에서 연속 수성상에 분산상을 추가하면 경화되기 전에 액적을 분산시켜 1차 에멀전을 생성할 시간이 주어진다. 그런 다음 CP 스트림의 이러한 초기 미세입자는 제어된 온도로 유지되는 재킷형 반응기에서 교반 CP(급냉 매질)로 유동한다. 이 에멀전을 급랭 매질에서 밤새 교반하여 DCM을 추출 및 증발시키고 미세입자를 경화시켰다. 생성된 미세 입자를 세척하고 진동 체 교반기를 사용하여 적절한 크기 분획으로 체질하였다. 이러한 미세입자(트라보프로스트-로딩된 4A PLA, 7A PLA, 9A PLA 또는 5.5 E PLA)를 유리 바이알에 수집하고 동결건조하여 OTX-TIC(트라보프로스트) 이식물 제작을 위한 건조 미세입자를 생성했다. 트라보프로스트-로딩된 미세입자는 체질에 의해 측정된 20 내지 53  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 갖는다. 레이저 회절에 의해 측정된 평균 미립자 직경은 35  $\mu\text{m}$ 이다.

[0546] **표2a:** 상이한 제형에 대한 트라보프로스트 로딩된 마이크로입자를 제조하는데 사용되는 분산상 조성물, 제형 1a, 1b, 2 및 3을 생성하기 위한 마이크로입자의 상이한 질량비, 및 실제 측정된 마이크로입자의 평균 약물 로딩.

| PLA 유형                              | 4A    | 9A   | 9A       | 5.5E     |
|-------------------------------------|-------|------|----------|----------|
| DCM 중 트라보프로스트(g)                    | 5.51  | 5.12 | 4.54     | 2.42     |
| DCM 중 PLA(g)                        | 6.215 | 5.12 | 5.12     | 2.73     |
| 제형 1a 미세입자 블렌드(중량%)<br>조성           | 20    | 20   | 10       | 50       |
| 제형 1b 미세입자 블렌드(중량%)<br>조성           | 20    | 20   | 10       | 50       |
| 제형 2 미세입자 블렌드(중량%)<br>조성            | 25    | 40   | 35       | 해당<br>없음 |
| 제형 3 미세입자 블렌드(중량%)<br>조성            | 47    | 53   | 해당<br>없음 | 해당<br>없음 |
| 측정된 평균 약물 부하(중량%),<br>최종 건조 미세입자 기준 | 44.4  | 45.9 | 42.3     | 42.5     |

[0547]

[0548] 표 2b: 폴리락타이드의 고유 점도 측정을 위한 실험 파라미터

| 변수                                | 4A, 7A 및 9A PLA& 산말단 중합체에 대한 실험 설정    | 5.5E PLA 및 에스테르 말단 중합체에 대한 실험 설정      |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 농도                                | 0.5 % w/v                             | 0.1 % w/v                             |
| 온도                                | 30 °C                                 | 25 °C                                 |
| 우베로드 점도계 사이즈                      | 0B                                    | 0B                                    |
| 대략적인 점도계 상수(C)                    | 0.005 mm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> | 0.005 mm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> |
| 모세관 경로 길이(L)                      | 40 mm                                 | 40 mm                                 |
| 팬대 부피(V)                          | 3.0 ml                                | 3.0 ml                                |
| 모세관 내경(d)                         | 0.46 mm                               | 0.46 mm                               |
| 대략적인 용매(CHCl <sub>3</sub> ) 유동 시간 | 78 초                                  | 78 초                                  |

[0549]

[0550] 트라보프로스트 이식물의 준비

[0551] 일반 절차

[0552] 동결-건조된 미세입자(4A, 7A, 9A 및 5.5E, 표 1에 기재된 제형에 따라 다름)를 블렌딩하고 예정된 비율(상기 표 2a 참조)로 주사기에 계량하고 주사용수(WFI)에 현탁시켰다. 15 µg 및 26 µg의, 제형 1a, 1b OTX-TIC 이식물용 4A(20%), 7A(20%), 9A(10%) 및 5.5E(50%) PLA 미세입자의 블렌드, 15 µg의, 제형 2 OTX-TIC 이식물용 4A(25%), 7A(40%), 9A(35%) PLA 미세입자의 블렌드, 5 µg의, 제형 3 OTX-TIC 이식물용 A(47%), 7A(53%) PLA 미세입자의 블렌드가 제형화되었다. 다중-팔 PEG 전구체 용액을 주사기에서 일염기성 인산나트륨 또는 WFI에 별도로 용해시켰다. 트리리신 아세테이트 또는 트리리신 아세테이트/NHS-플루오레세인 완충 용액을 주사기로 옮겼다. 모든 주사기를 진공 하에 두었다. 미세입자와 PEG 전구체 주사기를 먼저 혼합한 다음 TLA 또는 TLA/FL 완충 용액과 결합하여 하이드로겔 형성을 시작한다. 생성된 현탁액을 작은 ID 튜빙에 주사했다. 표 3은 각 제형 간의 차이점을 나타낸다.

[0553] 표 3: 트라보프로스트 이식물 준비를 위한 제형 별 차이점

| 1 상 코호트(사용된 제형) | 트라보프로스트- 부하된 PLA 미세입자 블렌드 | 플루오레세인 존재여부 | PEG 용액용 용매   | 튜빙 ID  |
|-----------------|---------------------------|-------------|--------------|--------|
| 1(제형 1a)        | 4A, 7A, 9A, 5.5E          | 존재          | WFI 중 인산 나트륨 | 0.5 mm |
| 2(제형 1b)        | 4A, 7A, 9A, 5.5E          | 존재          | WFI 중 인산 나트륨 | 0.5 mm |
| 3(제형 2)         | 4A, 7A, 9A                | 존재하지 않음     | WFI 중 인산 나트륨 | 0.5 mm |
| 4(제형 3)         | 4A, 7A                    | 존재하지 않음     | WFI 중 인산 나트륨 | 0.4 mm |

[0554]

[0555] 15 µg 및 26 µg 용량의; 제형 1a 및 1b용 트리리신 아세테이트/NHS 플루오레세인(TLA/FL) 용액 및 주사기의 준비

[0556] 트리리신 아세테이트(TLA)의 양은 완충된 수용액에서 혼합될 때 PEG 하이드로겔 네트워크를 형성하는 반응성 PEG 말단기에 대한 아민의 1:1 몰비를 기반으로 계산되었다.

[0557] TLA 용액은 이염기성 인산나트륨 완충액에서 준비되었다. TLA 및 NHS-플루오레세인(FL)에 대한 최적의 반응

환경을 제공하기 위하여 1N NaOH를 첨가하여 용액의 pH를  $8.40 \pm 0.05$ 로 조정했다. 조정 후, NHS-플루오레세인을 TLA 용액 바이알에 첨가하였다. 이 바이알의 뚜껑을 닫고 볼텍싱하여 NHS-플루오레세인을 용해시켰다. TLA/FL 용액을 알루미늄 호일로 덮인 바이알에 넣어 실온에서 1 내지 24시간 동안 반응시켰다.

[0558] 반응 시간이 끝나면 용액의 pH를 측정하고 미리 정의된 부피의 TLA/FL 용액을 4개의 개별 주사기에 피펫으로 넣는다. 주사기들을 비커에 수직으로 놓고 용액의 가스를 제거하기 위해 진공 챔버로 옮겼다.

[0559] 15  $\mu$ g 용량의; 제형 2; 및 5  $\mu$ g 용량의; 제형 3용 트리리신 아세테이트(TLA) 용액 및 주사기의 준비

[0560] 트리리신 아세테이트(TLA)의 양은 완충된 수용액에서 혼합될 때 PEG 하이드로겔 네트워크를 형성하는 반응성 PEG 말단기에 대한 아민의 1:1 몰비를 기반으로 계산되었다. TLA 용액은 이염기성 인산나트륨 완충액에서 준비되었다. 혼합 완료시, 용액의 pH를 측정하고 미리 결정된 부피의 TLA 용액을 4개의 개별 주사기에 피펫으로 넣는다. 주사기들을 비커에 수직으로 놓고 용액의 가스를 제거하기 위해 진공 챔버로 옮겼다.

[0561] 미세입자 주사기의 준비

[0562] 15  $\mu$ g 및 26  $\mu$ g 용량(제형 1a 및 1b)의 경우, 각 미세입자 주사기는 예정된 비율의 4A PLA, 7A PLA, 9A PLA 및 5.5E PLA 미세입자를 포함하였다(상기 "일반 절차" 참조). 15  $\mu$ g의 제형 2 용량의 경우, 각 미세입자 주사기는 예정된 비율의 4A PLA, 7A PLA, 9A PLA 및 5.5E PLA 미세입자를 포함하였다(상기 "일반 절차" 참조). 5  $\mu$ g의 제형 3 용량의 경우, 각 미세입자 주사기는 예정된 비율의 4A PLA, 및 7A PLA 미세입자를 포함하였다(상기 "일반 절차" 참조). 미세입자를 계량한 후, WFI를 총 4개의 주사기 각각에 첨가하여 미세입자를 현탁시켰다. 주사기들을 비커에 수직으로 놓고 현탁액의 가스를 제거하기 위해 진공 챔버로 옮겼다.

[0563] PEG 주사기 준비

[0564] 예정된 양의 8a15k PEG를 계량하여 4개의 다른 주사기로 옮겼다. 15  $\mu$ g 및 26  $\mu$ g 용량(제형 1a 및 1b)의 경우, 8a15k PEG-SAZ를 용해시키기 위해 일염기성 인산나트륨 용액을 각 주사기로 피펫팅하였다. 15  $\mu$ g의 제형 2 및 5  $\mu$ g의 제형 3의 경우, 8a15k PEG-SG를 용해시키기 위해 WFI를 각 주사기로 피펫팅하였다. PEG 용액은 제조 후 60분 이내에 사용되었다. 주사기들을 비커에 수직으로 놓고 용액의 가스를 제거하기 위해 진공 챔버로 옮겼다.

[0565] 캐스팅

[0566] 각각의 실행을 위해 미세입자 주사기와 PEG 주사기를 암형 루어 커넥터(female luer connector)에 연결했다. 천천히 균일한 압력을 사용하여 각 주사기의 내용물을 앞(1회 통과) 및 뒤(1회 통과)로 총 25-50회 통과시켜 주사기의 내용물을 함께 혼합했다. 이 현탁액을 단일 주사기에 넣은 다음 TLA/FL(15  $\mu$ g 및 26  $\mu$ g 용량의 제형 1a 및 1b) 또는 TLA(15  $\mu$ g 용량의 제형 2 및 5  $\mu$ g 용량의 제형 3) 주사기에 연결하였다. 주사기의 내용물이 처음 혼합되었을 때, 보정된 스톱워치를 시작시켜 현탁액이 겔화되는 시간을 측정하였다. 천천히 균일한 압력을 사용하여 각 주사기의 내용물을 앞(1회 통과) 및 뒤(1회 통과)로 총 25-50회 통과시켜 PEG/미세입자/TLA/FL(15ug 및 26  $\mu$ g 용량의 제형 1) 또는 PEG/미세입자/TLA(15  $\mu$ g 용량의 제형 2 및 5  $\mu$ g 용량의 제형 3) 현탁액을 생성하였다. 현탁액을 하나의 주사기에 넣고 프라이밍하여 과잉 공기를 제거하였다.

[0567] 현탁액이 여전히 액체 형태인 동안 주사기를 튜빙에 연결하고 현탁액을 튜빙에 주사했다. 튜빙이 가득 차면 하단을 캡핑하고 주사기와 분리하고 캐스팅 단부에 캡핑하였다. 젤이 굳을 때까지 같은 방식으로 나머지 11개의 튜빙을 채웠다.

표 4: 제형 1a, 1b, 2 및 3에 대한, 측정된 이식물 치수 및 치료 기간과 같은 물리적 특성.

|                              | OTX-TIC(트라보프로스트) 이식물<br>전방내 용도           |                                          |                                          |                                          |
|------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 치료 기간                        | 6-9개월                                    | 6-9개월                                    | 3-6개월                                    | 3-6개월                                    |
| 용량                           | 15 µg<br>(제형 1a) <sup>a</sup>            | 26 µg<br>(제형 1b) <sup>a</sup>            | 15 µg<br>(제형 2) <sup>b</sup>             | 5 µg<br>(제형 3) <sup>c</sup>              |
| 건조시 치수 <sup>d</sup><br>(투여시) | 직경: 0.21 ± 0.01 mm<br>길이: 1.99 ± 0.02 mm | 직경: 0.25 ± 0.01 mm<br>길이: 2.00 ± 0.02 mm | 직경: 0.21 ± 0.01 mm<br>길이: 1.99 ± 0.02 mm | 직경: 0.17 ± 0.01 mm<br>길이: 1.99 ± 0.03 mm |
| 수화시 치수 <sup>e</sup>          | 직경: 0.47 ± 0.01 mm<br>길이: 2.25 ± 0.06 mm | 직경: 0.48 ± 0.01 mm<br>길이: 2.30 ± 0.03 mm | 직경: 0.52 ± 0.01 mm<br>길이: 2.44 ± 0.05 mm | 직경: 0.41 ± 0.01 mm<br>길이: 2.36 ± 0.04 mm |
| 가시성                          | OTX-TIC는 청색광을<br>비추면 형광을 발광함.            | OTX-TIC는 청색광을<br>비추면 형광을 발광함.            | 플루오레세인 함유하지<br>않음                        | 플루오레세인 함유하지<br>않음                        |
| 하이드로겔 지속성                    | 5-8개월                                    | 5-8개월                                    | 2-4개월                                    | 2-4개월                                    |

각 제형에 있어서 37°C의 상크 조건하에서 생리학(pH 7.4) 용해 매질에서의 시험관 내 방출은 대략 하기 지속기간이다.

<sup>a</sup>는 120 일 동안의 방출을 나타낸다

<sup>b</sup>는 90 일 동안의 방출을 나타낸다

<sup>c</sup>는 60 일 동안의 방출을 나타낸다

<sup>d</sup> 건조시 치수란 Karl Fischer 전기량 측정법을 사용하여 테스트 시 이식물의 수분 함량이 < 1%임을 의미한다.

<sup>e</sup> 치수는 37 °C에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수(PBS)에서 5 ml PBS에서 시험관 내 수화 24 시간 후 측정된다.

[0568]

[0569]

하나의 주사기 세트에 대해 모든 튜빙을 캡핑하였을 때, 소량의 나머지 현탁액을 유리 슬라이드에 놓아 겔 형성을 모니터링했다. 현탁액이 가닥을 형성하기 시작할 때까지(즉, 완전한 탭핑 주기 동안 피펫 팁에 연결된 상태로 유지될 때까지) 현탁액을 피펫 팁으로 부드럽게 탭핑하였다. 이를 각 주사기 세트에 대해 반복하였다(총 4 회 실행 또는 주사기 세트).

[0570]

건조

[0571]

건조시키는 동안 하이드로겔 가닥을 팽팽하게 유지시키는 건조 설비 위에 튜빙을 두었다. 각 건조 설비는 한 번에 최대 6개의 가닥을 고정할 수 있다. 건조 설비는 질소 유동(10L/분)이 있는 33° C로 설정된 인큐베이터 내부에 수평으로 배치되었다. 건조시키기 위해 하이드로겔 가닥들을 48 내지 72 시간 동안 인큐베이터에 두었다.

[0572]

절단 및 이식물 검사

[0573]

건조된 가닥들을 튜빙에서 제거하고 제거 과정에서 손상된 가닥들을 버린다. 가닥을 약 2.0mm 길이의 이식물로 절단하는 절단기에 이들 가닥들을 공급하였다. 절단 과정에서 각 주사기 런(run)을 배치(batch) 번호, 파트 번호 및 관련 실시 번호를 표시하여 '검사하지 않음'으로 표시한 멸균 투명 바이알에 수집하였다. 약물 이식물의 바이알을 즉시 검사하지 않는 경우 글러브 박스의 건조 질소 블랭킷으로 밀봉하고 냉장 보관하였다.

[0574]

제형 1a, 1b, 2 및 3 트라보프로스트 이식물의 최종 화학 조성 및 중량은 표 1에 제시되어 있다. 제형 1a, 1b, 2 및 3의 트라보프로스트 이식물의 물리적 특성은 표 4에 제시되어 있다.

[0575]

각 개별 OTX-TIC 의약품은 약물 이식물을 360° 회전시키면서 육안으로 검사하고 비전 시스템 또는 현미경을 사용하여 시각적 공극이나 이물질이 없는 원통형 모양에 대해 평가했다. 육안 검사를 통과한 이식물은 용량 및 강도당 필요한 사양에 따라 치수를 검사하였다(표 5 참조).

[0576]

표 5: 치수 양상들에 관한 OTX-TIC 공정 중 제어(IPC)

|            | 길이             | 직경             |
|------------|----------------|----------------|
| 15 µg 제형 1 | 2.00 ± 0.08 mm | 0.22 ± 0.02 mm |
| 26 µg 제형 1 |                | 0.26 ± 0.02 mm |
| 15 µg 제형 2 |                | 0.21 ± 0.02 mm |
| 5 µg 제형 3  |                | 0.17 ± 0.02 mm |

[0577]

[0578]

공정 중 육안, 길이 또는 직경 요건을 충족하지 못한 OTX-TIC 이식물은 '검사 실패'라고 명확하게 표시된 별도의 바이알에 두었다.

[0579]

육안 및 치수 검사를 통과한 OTX-TIC 이식물은 글러브박스의 건조 질소 블랭킷 하에 밀봉되어 냉장보관 되었

다.

[0580] OTX-TIC(트라보프로스트) 이식물의 포장

[0581] 모든 공정 사양을 충족하는 OTX-TIC 이식물들을 포장하기 위해 준비했다. 하나의 OTX-TIC 이식물을 주사기 (27G(5 $\mu$ g 및 15 $\mu$ g 용량 제형) 또는 26G(26 $\mu$ g 용량) 1/2" 초박형 멸균 바늘) 어셈블리로 포장하고 벗길 수 있는 호일-LDPE 라미네이트 파우치에 밀봉시켰다.

[0582] 실시예 2: 특성분석

[0583] 실시예 2a: 시험관내 방출 측정

[0584] OTX-TIC의 트라보프로스트 시험관 내 방출은 수조 내 60 mL 폴리프로필렌 병에서 50mL의 1x PBS, 0.5% 피마자유, 0.01% 불화나트륨 완충액(pH 7.2-7.4, 37 $^{\circ}$ C)에서 10개의 OTX-TIC 이식물을 사용하여 시뮬레이션된 생리학적 싱크 조건에서 수행된다. 샘플링은 220 nm에서 UV 검출 기능이 있는 초고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 C18 역상 컬럼에서 후속 샘플 분석을 위해 예정된 시점에서 수행된다.

[0585] 37  $^{\circ}$  C에서의 OTX-TIC 테스트로부터 얻은 트라보프로스트의 시험관내 방출 결과를 도 1 a에 나타내며, 트라보프로스트 방출 기간은 표 3에 나열된 바와 같이 트라보프로스트 부하된 PLA 미세입자 블렌드에 따라 다르다.

[0586] 제형 1a, 1b, 2 및 3으로 구성된 이식물의 시험관내 방출(백분율로 표시)에 대한 도 1a에 상응하는 데이터 포인트들이 하기 표 6에 제시되어 있다. 7일 간격의 시험관내 방출 값(나노그램 단위)이 아래 표 7에 제시되어 있다.

[0587] 표 6: 제형 1a, 1b, 2 및 3 각각에 대해 OTX-TIC에 대해 측정된 시험관내 트라보프로스트 방출 데이터 포인트.

| 제형 1a          |                            |                                    | 제형 1b      |                            |                                    | 제형 2           |                            |                                      | 제형 3           |                            |                              |
|----------------|----------------------------|------------------------------------|------------|----------------------------|------------------------------------|----------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------|----------------------------|------------------------------|
| 시간<br>(일차<br>) | 트라보프로스트<br>방출 <sup>a</sup> | 기울기(14<br>일 간격<br>기준) <sup>b</sup> | 시간<br>(일차) | 트라보프로스트<br>방출 <sup>a</sup> | 기울기(14<br>일 간격<br>기준) <sup>b</sup> | 시간<br>(일차<br>) | 트라보프로스트<br>방출 <sup>a</sup> | 기울기(70 일<br>차 간격<br>마다) <sup>c</sup> | 시간<br>(일차<br>) | 트라보프로스트<br>방출 <sup>a</sup> | 기울기(70<br>일 기준) <sup>c</sup> |
| 1              | 13%                        |                                    | 1          | 13%                        |                                    | 1              | 11%                        |                                      | 1              | 11%                        |                              |
| 7              | 19%                        |                                    | 7          | 18%                        |                                    | 7              | 15%                        |                                      | 8              | 18%                        |                              |
| 14             | 24%                        | 11%                                | 14         | 23%                        | 11%                                | 13             | 19%                        |                                      | 15             | 24%                        |                              |
| 21             | 28%                        | 10%                                | 21         | 27%                        | 9%                                 | 21             | 25%                        |                                      | 21             | 31%                        |                              |
| 28             | 34%                        | 11%                                | 28         | 33%                        | 9%                                 | 28             | 29%                        |                                      | 28             | 40%                        |                              |
| 35             | 40%                        | 11%                                | 35         | 38%                        | 11%                                | 35             | 36%                        |                                      | 35             | 50%                        |                              |
| 42             | 46%                        | 11%                                | 42         | 42%                        | 9%                                 | 42             | 42%                        |                                      | 42             | 56%                        |                              |
| 49             | 50%                        | 10%                                | 49         | 45%                        | 7%                                 | 49             | 46%                        |                                      | 49             | 61%                        |                              |
| 56             | 53%                        | 8%                                 | 56         | 49%                        | 7%                                 | 57             | 53%                        |                                      | 56             | 68%                        |                              |
| 63             | 58%                        | 8%                                 | 63         | 54%                        | 8%                                 | 63             | 62%                        |                                      | 63             | 79%                        |                              |
| 70             | 64%                        | 11%                                | 70         | 60%                        | 11%                                | 70             | 76%                        | 65%                                  | 70             | 89%                        | 65%                          |
| 77             | 71%                        | 14%                                | 77         | 66%                        | 13%                                | 77             | 88%                        | 73%                                  | 77             | 94%                        | 73%                          |

[0588]

| 제형 1a          |                   |                                    | 제형 1b          |                   |                                    | 제형 2           |                   |                                      | 제형 3           |                   |                              |
|----------------|-------------------|------------------------------------|----------------|-------------------|------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------------------------|----------------|-------------------|------------------------------|
| 시간<br>(일차<br>) | 트라보프로스트<br>트 방출 * | 기울기(14<br>일 간격<br>기준) <sup>b</sup> | 시간<br>(일차<br>) | 트라보프로스트<br>트 방출 * | 기울기(14<br>일 간격<br>기준) <sup>b</sup> | 시간<br>(일차<br>) | 트라보프로스트<br>트 방출 * | 기울기(70 일<br>차 간격<br>마다) <sup>c</sup> | 시간<br>(일차<br>) | 트라보프로스트<br>트 방출 * | 기울기(70<br>일 기준) <sup>c</sup> |
| 84             | 77%               | 13%                                | 84             | 72%               | 12%                                | 84             | 96%               | 77%                                  | 84             | 95%               | 77%                          |
| 91             | 82%               | 11%                                | 91             | 76%               | 9%                                 | 91             | 99%               | 74%                                  |                |                   |                              |
| 98             | 87%               | 10%                                | 98             | 80%               | 8%                                 | 98             | 100%              | 71%                                  |                |                   |                              |
| 105            | 93%               | 10%                                | 105            | 84%               | 8%                                 | 105            |                   |                                      |                |                   |                              |
| 112            | 99%               | 12%                                | 112            | 91%               | 11%                                | 112            |                   |                                      |                |                   |                              |
|                |                   |                                    | 119            | 97%               | 13%                                | 119            |                   |                                      |                |                   |                              |
| 14 일 기준 기울기 평균 |                   |                                    | 14 일 기준 기울기 평균 |                   |                                    | 70 일 기준 기울기 평균 |                   |                                      | 70 일 기준 기울기 평균 |                   |                              |
| 11%            |                   |                                    | 10%            |                   |                                    | 72%            |                   |                                      | 75%            |                   |                              |
| 기울기 평균의 평균 편차  |                   |                                    | 기울기 평균의 평균 편차  |                   |                                    | 기울기 평균의 평균 편차  |                   |                                      | 기울기 평균의 평균 편차  |                   |                              |
| 1%             |                   |                                    | 1%             |                   |                                    | 3%             |                   |                                      | 3%             |                   |                              |

\* 트라보프로스트 방출 백분율은 최대 측정 방출을 기준으로 계산된다.

<sup>b</sup> 기울기는 14 일당 방출된 트라보프로스트 양의 증가이며 기울기는 14 일차 방출에서 1 일차 방출을 빼어, 그리고 21 일차 방출에서 7 일차 방출을 빼는 등으로 계산되었다.

<sup>c</sup> 기울기는 70 일당 방출된 트라보프로스트 양의 증가이며 기울기는 70 일차 방출에서 1 일차 방출을 빼어, 그리고 77 일차 방출에서 7 일차 방출을 빼는 등으로 계산되었다.

[0589]

[0590]

제형 1a, 1b, 2 및 3에 대한 트라보프로스트 시험관내 방출은 방출이 40℃에서 측정된다는 점을 제외하고는 상기 기재된 것과 동일한 조건하에서 측정되었으며, 이는 도 1b에 도시되어 있다.

[0591] 표 7: 37 ° C 방출 실험에서 측정된 7일 마다의 방출

| 제형 1a                      |                              | 제형 1b      |                             | 제형 2       |                           | 제형 3       |                           |
|----------------------------|------------------------------|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|
| 시간<br>(일차)                 | 트라보프로<br>스트<br>방출<br>(ng/주)* | 시간<br>(일차) | 트라보프로<br>스트<br>방출(ng/주)     | 시간<br>(일차) | 트라보프로<br>스트<br>방출(ng/주)   | 시간<br>(일차) | 트라보프로<br>스트<br>방출(ng/주)   |
| 1                          | 1871                         | 1          | 3259                        | 1          | 1656                      | 1          | 646                       |
| 7                          | 1021                         | 7          | 1358                        | 7          | 602                       | 8          | 352                       |
| 14                         | 680                          | 14         | 1358                        | 13         | 602                       | 15         | 352                       |
| 21                         | 680                          | 21         | 1086                        | 21         | 903                       | 21         | 411                       |
| 28                         | 851                          | 28         | 1358                        | 28         | 602                       | 28         | 470                       |
| 35                         | 851                          | 35         | 1358                        | 35         | 903                       | 35         | 587                       |
| 42                         | 851                          | 42         | 1086                        | 42         | 903                       | 42         | 352                       |
| 49                         | 510                          | 49         | 815                         | 49         | 753                       | 49         | 293                       |
| 56                         | 680                          | 56         | 1086                        | 57         | 1054                      | 56         | 411                       |
| 63                         | 680                          | 63         | 1086                        | 63         | 1355                      | 63         | 587                       |
| 70                         | 851                          | 70         | 1629                        | 70         | 1957                      | 70         | 646                       |
| 77                         | 1021                         | 77         | 1629                        | 77         | 1806                      | 77         | 235                       |
| 84                         | 1021                         | 84         | 1358                        | 84         | 1204                      | 84         | 59                        |
| 91                         | 680                          | 91         | 1086                        | 91         | 452                       | -          | -                         |
| 98                         | 680                          | 98         | 1086                        | 98         | 151                       | -          | -                         |
| 105                        | 851                          | 105        | 1086                        | -          | -                         | -          | -                         |
| 112                        | 851                          | 112        | 1629                        | -          | -                         | -          | -                         |
| 119                        | 170                          | 119        | 1629                        | -          | -                         | -          | -                         |
| -                          | -                            | 126        | 543                         | -          | -                         | -          | -                         |
| -                          | -                            | 133        | 272                         | -          | -                         | -          | -                         |
| 1 일차 버스트 후 주 당 방출된 트라보프로스트 |                              |            |                             |            |                           |            |                           |
| 평균                         | 761<br>(7 일차 내지<br>119 일차)   | -          | 1278<br>(7 일차 내지<br>119 일차) | -          | 946<br>(7 일차 내지<br>98 일차) | -          | 396<br>(7 일차 내지<br>84 일차) |
| 중앙값                        | 851                          | -          | 1358                        | -          | 903                       | -          | 382                       |
| 표준 편차                      | 210                          | -          | 250                         | -          | 502                       | -          | 164                       |

[0592] \* 1 일차 버스트 후 주 당 트라보프로스트 방출(샘플링 시점들 간 방출 퍼센트 x 용량, 반출됨)

[0593] 실시예2b: 이식물의 무결성/연성

[0594] 이식물 무결성은 안구 전방 조직(특히 홍채각막각)에 대한 이식물의 연성에 관한 정성적 파라미터로 간주될 수 있다. 이식물 무결성은 아래 상자에 표시된 기준에 따라 결정되었다. 코호트 1 내지 4에서 제형 1a, 1b, 2 및 3에 대한 상응하는 결과가 도 1c에 도시되어 있다.

| 척도 | 설명                                          |
|----|---------------------------------------------|
| 1  | 단단한 이식물, 조작으로 인한 손상 없음<br>(초기 투여시와 유사)      |
| 2  | 연성이 더 큰 이식물, 조작으로 인한 손상 없음<br>(분해 시작 관찰가능함) |
| 3  | 연성 이식물, 조작으로 손상되기 쉬움<br>(유의한 분해)            |
| 4  | 조작/측정 불가능한 이식물,<br>조작, 분해/파열시 원형 모양 유지되지 않음 |
| 5  | 하이드로겔 완전히 액화                                |

[0595]

[0596] **실시예 2c: 건조 이식물의 수분 함량**

[0597] 건조 상태에서 본 발명의 전방내 이식물의 수분 함량을 측정하기 위한 프로토콜이 본 실시예에서 설명된다.

[0598] **1.0 목적**

[0599] Karl Fischer 전기량 측정법을 사용하여 트라보프로스트 시신경관내 이식물(OTX-TP)의 수분 함량을 결정하는데 사용되는 절차를 설명.

[0600] **2.0 범위**

[0601] 이 절차는 수분 함량 결정을 필요로 하는 OTX-TP 트라보프로스트 시신경관내 삽입물에 적용한다.

[0602] **비고:** 이 테스트 방법은 트라보프로스트 시신경관내 데포의 최적화된 수분 함량 측정을 위한 TP-1332/TR-1297 방법 검증에 따라 검증되었다

[0603] 프로토콜/리포트

[0604] **3.0 참조 문헌**

[0605] **문헌번호 제목**

[0606] SOP-10050 저울

[0607] SOP-10053 글러브박스

[0608] SOP-10080 Tiamo 소프트웨어를 사용하는 874 오븐 샘플 처리장치가 장착된 Metrohm Karl Fischer 전량계.

[0609] TP-1332 트라보프로스트 시신경관내 데포의 최적화된 수분 함량 결정 방법 검증 프로토콜

[0610] TR-1297 트라보프로스트 시신경관내 데포의 최적화된 수분 함량 결정 방법 검증 리포트

[0611] **4.0 시약, 재료, 및 기기**

[0612] Hydranal 수분 표준물질 - KF 오븐 140-160° C

[0613] 4.1.1 참조 표준. 정확한 수분 %는 각 로트의 분석 증명서(CoA)에 명시되어 있다.

[0614] 시약

[0615] 4.2.1 Hydranal Coulomat AG 오븐 양극액

[0616] 재료

[0617] 4.3.1 분자체, 0.3nm(VWR P/N: EM-MX1583D-1 또는 균등물)

[0618] 4.3.2 자기 교반 막대

[0619] 4.3.3 크림퍼

[0620] 4.3.4 격막 크림프 캡이 있는 20mm 바이알인 Karl Fischer 바이알

[0621] 기기

[0622] 4.4.1 분석 저울

[0623] 4.4.2 질소 가스 공급이 조절되는 휴대용 글러브 박스

[0624] 4.4.3 질소 공급 조절장치와 글러브 박스 사이에 위치한 유량계.

[0625] 4.4.4 오븐 샘플 처리장치(자동샘플러)와 Dosino 병 상부 디스펜서가 장착된 Karl Fischer 전기량 적정장치.

[0626] 4.4.5 Tiamo 소프트웨어가 있는 Karl Fischer 전기량 적정장치

[0627] **5.0 기기 셋업**

[0628] SOP-10053 글러브박스에 따라 휴대용 글러브박스를 셋업한다. 유량계가 수직으로 단단히 고정되었는지 확인한다.

- [0629] 소프트 스톱에 도달할 때까지 다이얼을 시계 반대 방향으로 돌려 유량계의 밸브를 완전히 연다.
- [0630] 질소 공급 조절장치의 밸브를 열고 적어도 ~2-3psi의 질소 유동에 도달하도록 필요에 따라 조절장치를 조정한다.
- [0631] 이것이 "최대 유동" 질소이다. 적어도 30분 동안 글러브박스를 최대 유동으로 펴지시킨다.
- [0632] 기기 설정 및 분석 절차에 대해서는 SOP-10080 *Tiamo 소프트웨어를 사용하는 874 오븐 샘플 처리장치가 장착된 Karl Fischer 전량계*를 참조한다.
- [0633] **6.0 공시험액 준비**
- [0634] 벤치탑 공시험액 준비 - 3회반복 수행(n=3) - 시스템 적합성 공시험액
- [0635] 6.1.1 빈 바이알을 벤치탑 조건에서 적어도 30분 동안 평형화시킨다.
- [0636] 6.1.2 표준물질 준비 전에 빈 바이알을 압착 밀봉한다.
- [0637] 6.1.3 자동샘플러에 바이알을 놓는다.
- [0638] 6.1.4 섹션 9.0에 따라 공시험액을 수분 함량에 대해 분석한다.
- [0639] 글러브박스 공시험액 준비 - 3회 반복 수행(n=3) - 샘플 공시험액
- [0640] 6.2.1 적어도 30분 동안 최대 유동 질소하에서 빈 바이알을 평형화시킨다.
- [0641] 6.2.2 샘플 준비 전에 빈 바이알을 압착 밀봉한다.
- [0642] 6.2.3 자동샘플러에 바이알을 놓는다.
- [0643] 6.2.4 섹션 9.0에 따라 공시험액을 수분 함량에 대해 분석한다.
- [0644] **7.0 표준물질 준비**
- [0645] 물 표준물질 준비 - 3회반복 수행(n=3)
- [0646] 7.1.1 빈 바이알을 벤치탑 조건에서 적어도 30분 동안 평형화시킨다.
- [0647] 7.1.2 적어도 30분 동안 벤치탑 조건에서 평형화된 바이알에, SOP-10050 저울에 따라 분석 저울을 사용하여  $50.0 \pm 5.0$  mg의 Hydranal 수분 표준물질을 직접 계량하여 넣는다.
- [0648] 7.1.3 적절한 차시에 Tiamo 소프트웨어에서 상기 표준물질의 정확한 중량과(CoA로부터의) 수분 함량을 기록한다.
- [0649] 7.1.4 바이알을 압착 밀봉하고 자동샘플러에 넣는다.
- [0650] 7.1.5 섹션 9.0에 따라 표준물질을 수분 함량에 대해 분석한다.
- [0651] 브래킷 표준물질 준비
- [0652] 7.2.1 빈 바이알을 벤치탑 조건에서 적어도 30분 동안 평형화시킨다.
- [0653] 7.2.2 적어도 30분 동안 벤치탑 조건에서 평형화된 바이알에, SOP-10050에 따라 분석 저울을 사용하여  $50.0 \pm 5.0$  mg의 Hydranal 수분 표준물질을 직접 계량하여 넣는다.
- [0654] 7.2.3 적절한 차시에 Tiamo 소프트웨어에서 상기 표준물질의 정확한 중량과(CoA로부터의) 수분 함량을 기록한다.
- [0655] 7.2.4 바이알을 압착 밀봉하고 자동샘플러에 넣는다.
- [0656] 7.2.5 섹션 9.0에 따라 표준물질을 수분 함량에 대해 분석한다.
- [0657] **8.0 샘플 준비**
- [0658] OTX-TP 시신경관내 삽입 샘플 준비 - 3회반복 수행(n=3)
- [0659] 8.1.1 적어도 30분 동안 전체 유동 질소하에서 샘플 바이알들과 캡들을 평형화시킨다.

- [0660] 8.1.2 바이알의 캡을 느슨하게 하여 글러브 박스에서 꺼낸다.
- [0661] 8.1.3 샘플을 준비하는 동안 바이알과 캡이 꼭 맞게 닫힌 상태로 유지시키면서, 각각의 샘플에 대해 빈 바이알과 캡의 중량을 얻는다. 정확한 중량을 기록한다.
- [0662] 8.1.4 글러브 박스의 바이알과 캡을 교체한다. 글러브 박스를 적어도 5분 동안 전체 유동 질소하에서 재평형화시킨다.
- [0663] 8.1.5 샘플 준비 직전에  $4 \pm 1$  L/분에 도달할 때까지 유량계의 다이얼을 조정한다. 이것은 먼저 유동이 4L/분 미만이 될 때까지 다이얼을 시계 방향으로 돌린 다음 최대 4L/분까지 다이얼을 다시 시계 반대 방향으로 돌려서 달성된다. 유속은 플로트의 중심에서 읽는다.
- [0664] 8.1.6 각 샘플에 대해 캡을 제거하고 30개의 30 OTX-TP 시신경관내 삽입물을 하나의 바이알에 넣는다.
- [0665] 8.1.7 캡을 바이알에 압착 밀봉시킨다.
- [0666] 8.1.8 글러브 박스에서 밀봉된 바이알을 제거하고 삽입물들이 있는 바이알의 중량을 얻는다. 정확한 중량을 기록한다.
- [0667] 8.1.9 샘플 중량 계산: 샘플 중량(mg) = 삽입물이 있는 바이알 중량(mg) - 빈 바이알 중량(mg)
- [0668] 8.1.10 적절한 차시에 Tiamo 소프트웨어에서 상기 샘플의 정확한 중량을 기록한다.
- [0669] 8.1.11 자동샘플러에 샘플을 놓는다.
- [0670] 8.1.12 섹션 9.0에 따라 샘플들을 수분 함량에 대해 분석한다.
- [0671] 8.1.13 샘플들은 기기의 주변 조건에서 준비한 후 4시간 동안 안정적이다.

[0672] **9.0 분석 절차**

[0673] 절차 참조

- [0674] 9.1.1 이 절차를 사용하여 얻은 공시험액의 일반적인 Karl Fischer 플롯은 도 1d를 참조하라.
- [0675] 9.1.2 이 절차를 사용하여 얻은 수분 표준물질의 일반적인 Karl Fischer 플롯은 도 1e를 참조하라.
- [0676] 9.1.3 이 절차를 사용하여 얻은 OTX-TP 샘플의 일반적인 Karl Fischer 플롯은 도 1f를 참조하라.
- [0677] 9.2 오븐 샘플 처리장치 시스템이 장착된 Karl Fischer 적정장치가 다음과 같은 파라미터로 설정되어 있는지 확인한다.

|          |         |
|----------|---------|
| 가스 유동    | 75 mL/분 |
| 오븐 온도    | 140°C   |
| 교반 속도    | 10      |
| 추출 시간    | 120 초*  |
| 시작 드리프트  | 20 µg/분 |
| 정지 드리프트  | 10 µg/분 |
| 최소 적정 속도 | 15 µg/분 |

[0678]

[0679] \*비고: KF 공시험액 및 시스템 적합성 공시험액 방법은 60초의 추출 시간을 사용한다.

[0680] 공통 변수

[0681] 9.3.1 표준 및 샘플 주사에 적절한 공시험액 값이 적용되도록 하려면 Tiamo 소프트웨어에 두 가지 공통 변수가 필요하다. 주변 조건에서 준비된 표준물질들은 주변 조건에서 공시험액을 준비함으로써 주변 수분에 대해 보정된다. 질소 하에 글러브 박스에서 준비된 샘플들은 글러브 박스 조건에서 공시험액을 준비함으로써 글러브 박스 수분에 대해 보정된다.

[0682] 9.3.1.1 공통 변수 #1 - 시스템 적합성 공시험액: 이 공통 변수는 세 가지 "시스템 적합성 공시험액" 주사에 대한 평균 공시험액 값을 특징으로 한다. 이 공통 변수 값은 "시스템 적합성 표준" 및 "브래킷 표준" 주사의 수분

함량 값을 결정하는 데 사용된다.

[0683] 9.3.1.2 공통 변수 #2 - 샘플 공시험액: 이 공통 변수는 세 가지 "샘플 공시험액" 주사에 대한 평균 공시험액 값을 특징으로 한다. 이 공통 변수 값은 샘플 주사의 수분 함량 값을 결정하는 데 사용된다.

[0684] **비고:** 사용된 공통 변수에 대한 요약은 아래 표를 참조하라:

| 수행된 공시험액 주사        | 준비 조건   | 공통 변수 명칭       | 공시험액 평가에 적용된 주사 공통 변수  |
|--------------------|---------|----------------|------------------------|
| 시스템 적합성 공시험액 (1-3) | 주위(벤치탑) | "시스템 적합성 공시험액" | 시스템 적합성 표준물질, 브래킷 표준물질 |
| 샘플 공시험액 (1-3)      | 글러브박스   | "샘플 공시험액"      | 샘플                     |

[0685]

[0686] Karl Fischer 분석

[0687] 9.4.1 사전에 주사해둔 공시험액 바이알 하나를 자동샘플러의 위치 1에 그리고 또 다른 하나를 "조건 (condition)" 위치에 로드한다. 이들은 시스템 준비(평형)를 위한 것이다. 사전에 주사해둔 공시험액 바이알을 사용할 수 없는 경우 새로 압착된 빈 바이알을 사용한다. Tiamo에서 "KF 시스템 프랩" 방법을 사용한 모든 실행을 시작할 때 시스템 준비를 실행한다.

[0688] **비고:** 새로 압착된 빈 바이알의 경우

[0689] 9.4.2 Tiamo에서 "시스템 적합성 공시험액" 방법을 사용하여 각 시스템 적합성 공시험액 바이알(n=3)을 1회 주사한다.

[0690] 9.4.3 Tiamo에서 "KF 벤치탑 표준물질" 방법을 사용하여 각 수분 표준물질 바이알(n=3)을 1회 주사한다.

[0691] 9.4.4 Tiamo에서 "샘플 공시험액" 방법을 사용하여 각 글러브 박스 샘플 공시험액 바이알(n=3)을 1회 주사한다.

[0692] 9.4.5 Tiamo에서 "글러브박스 샘플" 방법을 사용하여 각 글러브 박스 샘플 바이알(n=3)을 1회 주사한다.

[0693] 9.4.6 시스템 점검차 Tiamo에서 "KF 벤치탑 표준물질" 방법을 사용하여 모든 15개 샘플 이후 그리고 분석이 끝날 때 브래킷 표준 바이알을 주사한다.

[0694] 9.5 예시적인 주사 순서:

| 바이알 번호 | 주사 명칭/설명         | Tiamo        |
|--------|------------------|--------------|
| 1      | 시스템 프랩 바이알       | KF 시스템 프랩    |
| 2-4    | 시스템 적합성 공시험액 1-3 | 시스템 적합성 공시험액 |
| 5-7    | 시스템 적합성 표준물질 1-3 | KF 벤치탑 표준물질  |
| 8-10   | 샘플 공시험액 1-3      | 샘플 공시험액      |
| 11-25  | 샘플 1-15          | KF 글러브박스 샘플  |
| 26     | 브래킷 표준물질         | KF 벤치탑 표준물질  |

[0695]

[0696] 시스템 적합성 기준

[0697] 9.6.1 수분 표준물질을 3회 연속 주사한 경우에 대해 수분%에 대한 상대 표준 편차 퍼센트(%RSD)를 계산한다. 수분의 RSD%는 2.0% 이하여야 한다.

[0698] 9.6.2 Tiamo 소프트웨어는 CoA의 수분 함량에 대한 표준 주사물질의 수분 함량 회수율을 계산할 것이다.

[0699] 9.6.2.1 세 번째 표준물질에 나열된 총 평균 수분 함량 회수율은 95.0 - 105.0% 범위에 속해야 한다.

[0700] 9.6.3 세 가지 시스템 적합성 표준물질들의 총 평균 수분 함량 퍼센트에 대한 브래킷 표준의 수분 회수율%는 다음과 같이 계산한다:

$$\text{회수율 \%} = \frac{\text{브래킷 표준물질에 대한 수분 \%}}{\text{3개의 시스템 적합성 표준물질에 대한 평균 수분 \%}} \times 100$$

[0701]

[0702] 9.6.3.1 브래킷 표준 회수율은 95.0-105.0% 범위에 있어야 한다.

[0703] 10.0 샘플 계산

[0704] Tiamo 소프트웨어는 각 샘플의 수분 %를 자동으로 계산할 것이다.

[0705] 10.1.1 1.0% 미만(<) 인 수분% 값을 가진 각 샘플은 "< 1.0%"로 기록한다.

[0706] 10.1.2 1.0%보다 크거나 같은(≥) 수분% 값을 가진 각 샘플은 값을 소수점 이하 두 자리까지 기록한다. 3개의 샘플에 대한 평균 수분 %를 계산한다.

[0707] 10.2.1 3개 샘플 모두의 수분%가 1.0% 미만인 경우 평균 수분% 결과를 "<1.0%"로 기록한다.

[0708] 10.2.2 샘플의 수분%가 1.0% 이상인 경우 ≥1.0%인 값을 사용하여 평균 수분%를 계산한다. 1.0% 미만의 값은 평균 수분% 계산에 포함되지 않는다.

[0709] 10.2.2.1 평균 수분%를 소수점 첫째 자리까지 기록한다.

[0710] 실시예 3: 임상 1상 연구

[0711] 원발성 개방각 녹내장(OAG) 또는 고안압증(OHT) 대상자에서 OTX-TIC(트라보프로스트) 전방내 이식물의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 전향적, 다기관, 공개 라벨 1상 연구가 수행되었다.

[0712] 연구 목표

[0713] 1차 연구 목적은 1차 OAG 또는 OHT가 있는 대상자에서 OTX-TIC(트라보프로스트) 전방내 이식물 1회 용량의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하는 것이었다.

[0714] 연구 결과 측정

[0715] 안전성 결과 측정

[0716] 연구자는 주사 절차의 용이성을 평가했다. 안전성 결과 측정은 이식물 주사 직후(1시간 이내) 평가되었고 연구 내내 계속되었다.

[0717] 안전성 평가에는 다음이 포함되었다:

[0718] ●이상 반응 기록(이상 반응이 절차와 관련이 있는지 확인하기 위해 이들을 평가했다)

[0719] ●대상 안구 편안함 평가

[0720] ●연구자 종합 내성 점수

[0721] ●BCVA

[0722] ●세극등 생체현미경

[0723] ●전방각경검사

[0724] ●안저 검사

[0725] ●경면 현미경을 이용한 내피 세포 수

[0726] ●각막두께측정

[0727] ●전안부(AS)-OCT

[0728] ●자동 시야

[0729] ●OCT 시신경 NFL

[0730] ●후안부 OCT

- [0731] 효능 결과 측정
- [0732] 효능 결과 측정은 다음과 같았다:
- [0733] ●기준선, 14일차(방문 5), 42일차(방문 7), 85일차(방문 8), 4개월차(방문 9) 및 6개월차(방문 11)에 주간 IOP(오전 8시, 오전 10시, 오후 4시)를 확인했다.
- [0734] ●또한, 주사 당일; 3, 7, 및 28일차; 및 5개월차(방문 10)의 오전 8시에 안압을 확인하였다.
- [0735] 탐색적 측정
- [0736] 홍채각막각에 공간이 충분하여 이식물이 안전하게 주사될 수 있는지 결정하기 위해, 연구자는 전방각경검사를 이용하여 홍채각막 각 크기를 결정하였다. 눈가림된 관독 센터에서 관독한 AS-OCT를 이용한 각도 결정값의 비교 결과를 탐색적 결과변수로 사용하였다.
- [0737] 연구 설계
- [0738] 이는 다기관, 공개 라벨, 1상 임상 연구였다. 이 연구는 다음과 같은 4개의 코호트 중 하나에서 19명의 대상자를 치료하였다:
- [0739] ●코호트 1(15  $\mu$ g, 실시예 1에 기재된 **제형 1a**) 각각 한쪽 눈에 하나의 이식물을 받는 5명의 대상자로 구성됨
- [0740] ●코호트 2(26  $\mu$ g, 실시예 1에 기재된 **제형 1b**) 각각 한쪽 눈에 하나의 이식물을 받는 4명의 대상자로 구성됨
- [0741] ●코호트 3(15  $\mu$ g, 실시예 1에 기재된 **제형 2**) 각각 한쪽 눈에 하나의 이식물을 받는 5명의 대상자로 구성됨
- [0742] ●코호트 4(5  $\mu$ g, 실시예 1에 기재된 **제형 3**) 각각 한쪽 눈에 하나의 이식물을 받는 5명의 대상자로 구성됨
- [0743] 대상자들은 약 7개월 동안 추적(OTX-TIC 이식물 주사 후 1개월 세척 및 6개월 추적조사) 하게 될 것이다. 그러나 몇 명은 훨씬 더 오래 추적되었다.
- [0744] 6개월차 방문 시에 생물학적 활성이 기록되었거나 이식물이 존재하였던 경우, 대상자는 IOP가 기준선 측정값의 10% 이내가 될 때까지 또는 연구자가 대상자가 임상적으로 안정하다고 여길 때까지 매월 추적조사되었다.
- [0745] 대상자 선택
- [0746] 연구 모집단
- [0747] 이 연구에 등록된 대상자는 연구 눈에서 안정적인 1차 OAG 또는 OHT를 가졌으며 국소 약물로 관리되었거나 치료 경험이 없었다. 복용 중인 IOP 저하 약물은, 존재하는 경우, 스크리닝 방문(방문 1) 시작 시 중단되었다. 1일차 무작위배정 전에, 적격 대상자는 4 내지 6주의 휴약 기간을 완료했다. 연구자가 스크리닝 방문 전 지난 8주 동안 대상자에게 추가적인 IOP 저하 요법을 권장하지 않았고 연구자의 평가에 기초하여 어느 한쪽 눈에서 지난 1년 이내에 기능적으로 유의한 중심 시야 소실 또는 기록된 유의한 진행 중인 시야 소실의 증거가 전혀 나타나지 않은 경우 대상자는 안정적인 것으로 간주되었다. 휴약 기간 후, 적격 대상자는 아래의 포함 기준에 기재된 바와 같은 기준선 IOP를 가져야 했다. 두 눈이 모두 적격인 경우(즉, 포함 기준을 모두 충족하고 그리고 제외 기준을 전혀 충족하지 않은 경우) 휴약 기간 후 기준선 IOP가 가장 높은 눈이 연구 눈이었다. 두 눈 모두 적격이고 두 눈이 휴약 기간 후 동일한 기준선 IOP를 갖는 경우 오른쪽 눈이 연구 눈으로 선택되었다.
- [0748] 포함 기준
- [0749] 모든 성별의 개체는 다음과 같은 경우 연구 참여 적격이었다:
- [0750] 1.스크리닝 당시 만 18세 이상인 경우
- [0751] 2.연구 눈에서 OHT 또는 1차 OAG에 대한 문서화된 진단을 받은 경우
- [0752] 3.(연구자가 평가시) 현재 관리 중인 IOP가 있는 경우
- [0753] 4.연구 눈에서 현재 요법(필요한 경우)의 4-6주의 휴약 기간 후 평균 기준선 IOP가 다음과 같은 경우:
- [0754] 5.휴약 기간 후 기준선 방문 2(0일차) 시 시간 0( $T_0$ )에서  $\geq 24$  mmHg 내지  $\leq 36$  mmHg이고
- [0755] 6. ( $T_0 + 2h$ )에서  $\geq 22$  mmHg
- [0756] 7.연구 눈에서 각막 내피 세포 접촉 없이 이식물이 들어가기에 충분한 개방된, 정상으로 보이는 전방 각(전방각

경 검사로 결정됨), 즉, Shaffer-Etienne 분류 등급 3( $20^{\circ}$  - $35^{\circ}$  , 공막 박차가 보임) 또는 등급 4( $35^{\circ}$  - $45^{\circ}$  , 모양체가 보임)에 따라 대략  $20^{\circ}$  또는 그 이상의 각도를 가지는 경우

[0757] 8. 모든 연구 요구 사항을 준수할 수 있는 경우

[0758] 9. 서명한 사전 동의서를 제공한 경우

[0759] 제외 기준

[0760] 개체들은 다음과 같은 경우 연구 참여 적격이 없었다:

[0761] 1. 연구 눈에 폐쇄각 녹내장, 협각 녹내장, 가박리 증후군, 가박리 녹내장, 색소 분산 또는 색소성 녹내장, 15세 이전의 녹내장 진단, 염증성, 신생혈관 또는 기타 이차성 녹내장을 가지는 경우

[0762] 2. 연구 눈의 전방에서 이전에 전방내 이식물 병력이 있는 경우

[0763] 3. 각막두께측정(3일차) 이전 및 전체 연구 기간에 걸쳐 콘택트 렌즈 사용을 중단할 의사가 없는 경우

[0764] 4. 프로스타글란딘(즉, 트라보프prost), 플루오레세인 또는 연구 제품의 성분들에 대해 알려진 또는 의심되는 알레르기 및/또는 과민증이 있는 경우

[0765] 5. 어느 한쪽 눈의 신뢰할 수 있는 압평 안압측정을 방해하는 각막 또는 기타 안구 또는 부속기 이상이 있는 경우

[0766] 6. 어느 한쪽 눈의 중심 각막 두께가  $<480 \mu\text{m}$  또는  $>620 \mu\text{m}$ (또는 두 눈의 차이가  $>70 \mu\text{m}$ )인 경우

[0767] 7. 연구자가 평가시 연구 눈에서 유두함몰비가  $>0.8$ (수평 또는 수직 측정)인 경우

[0768] 8. 연구자에 의한 평가에 기초하여 연구 눈에서 기능적으로 유의한 중심 시야 소실 또는 기록된 유의한 진행 중인 시야 소실이 지난 1년 이내 기록된 경우

[0769] 9. 어느 한 쪽 눈에서 이전 3개월 이내에 활동성 눈꺼풀 또는 안 질환(즉, 중등도 또는 중증 안검염, 마이봄염, 안구건조증, 안구 감염(바이러스 또는 진균 또는 재발성 세균), 공막염, 포도막염 또는 각막 부종)이 있는 경우

[0770] 10. 연구 눈에서 내피 세포 수가  $1,800$ 개 세포/ $\text{mm}^2$  미만 및/또는 다른 내피 이상이 있는 경우(경면 현미경에 기초하였으며 중앙 판독 센터에서 확인함)

[0771] 11. 비-연구 눈에서 내피 세포 수가  $1,800$ 개 세포/ $\text{mm}^2$  미만 및/또는 다른 내피 이상이 있는 경우(경면 현미경에 기초하였으며 중앙 판독 센터에서 확인함)

[0772] 12. 연구 눈에서 지난 6개월 이내에 심각한 안구 외상의 병력이 있는 경우

[0773] 13. 연구 눈에서 홍채의 하부  $180^{\circ}$  에서 말초 홍채 절제술/홍채 절제술의 병력이 있는 경우

[0774] 14. 연구자 의견으로 이식물 삽입 동안 고위험군에 있는 대상자에게 배정되는 약물의 사용에 관한 출혈 장애 병력이 있는 경우

[0775] 15. 지난 6개월 이내에 연구 눈에서 임의의 안과 수술 절차(예: 녹내장 레이저, 최소 침습 녹내장 수술, 굴절 수술)를 받았거나 연구 기간 동안 안과 수술이 필요한 경우. 등록 당시 또는 CyPass 이식물을 이용한 연구 기간 동안 치료가 예정되어 있는 대상자는 제외되었다.

[0776] 16. 연구 눈에 각막이식술을 시행한 병력이 있는 경우

[0777] 17. 어느 한 쪽 눈에 증식성 당뇨망막병증이 있거나 황반부종의 병력이 있는 경우

[0778] 18. 조절되지 않는 전신 질환 또는 쇠약 질환(예를 들어, 심혈관, 고혈압, 조절되지 않는 당뇨병 또는 낭포성 섬유증)이 있는 경우

[0779] 19. 지난 30일 이내에 미국 또는 미국 이외의 지역에서 임상시험용 약물과 관련된 연구에 참여한 적이 있는 경우

[0780] 20. 연구의 관리, 투여 또는 지원에 직접 관여하는 사이트의 직원이거나 이러한 직원의 직계 가족인 경우

[0781] 21. 등록 당시 임신 중 또는 모유 수유 중이거나 연구 기간 동안 적절한 피임법을 사용하지 않고 가임기인 경우

[0782] 연구 데이터 수집

[0783] 연구 시간 및 진행 일정을 표 8에 제시한다.

[0784] 표 8: 임상 1상 연구의 시간 및 진행 일정.

| 방문 유형                      | 스크리닝 <sup>a</sup><br>최대 - 4 내지 - 6 주 | 기준선<br>방문 <sup>a</sup><br>0 일차(-4 일차) | 삽입<br>1 일차     | 삽입 후<br>추적조사<br>3 일차<br>(-1 일차) | 추적조사<br>7 일차<br>(±1 일) | 추적조사<br>14 일차<br>(±1 일) | 추적조사<br>28 일차(±2 일) | 추적조사<br>42 일차<br>(±2 일) |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| 방문 번호                      | 방문 1                                 | 방문 2                                  | 방문 3           | 방문 4                            | 방문 4.1                 | 방문 5                    | 방문 6                | 방문 7                    |
| 사전 동의서                     | X                                    |                                       |                |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 인구통계 정보                    | X                                    |                                       |                |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 의료 및 안과 병력 <sup>b</sup>    | X                                    |                                       |                |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 포함 및 제외 기준                 | X                                    | X                                     |                |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 병용 약물                      | X                                    | X                                     | X              | X                               | X                      | X                       | X                   | X                       |
| 이상반응 평가                    | X                                    | X                                     | X <sup>c</sup> | X                               | X                      | X                       | X                   | X                       |
| 활력 징후(심박수, 혈압)             | X                                    |                                       | X              |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 대상 연구 편안함 점수               |                                      |                                       | X <sup>c</sup> | X                               | X                      | X                       | X                   | X                       |
| 연구자 종합 내성 점수               |                                      |                                       | X <sup>c</sup> | X                               | X                      | X                       | X                   | X                       |
| BCVA(ETDRS)                | X                                    | X                                     | X              | X                               | X                      | X                       | X                   | X                       |
| 외부 눈 검사를 포함한 세극등<br>생체 현미경 | X                                    | X                                     | X              | X                               | X                      | X                       | X                   | X                       |

[0785]

| 방문 유형                      | 스크리닝 <sup>a</sup><br>최대 - 4 내지 - 6 주 | 기준선<br>방문 <sup>a</sup><br>0 일차(-4 일차) | 삽입<br>1 일차 | 삽입 후<br>추적조사<br>3 일차<br>(-1 일차) | 추적조사<br>7 일차<br>(±1 일) | 추적조사<br>14 일차<br>(±1 일) | 추적조사<br>28 일차(±2 일) | 추적조사<br>42 일차<br>(±2 일) |
|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| 방문 번호                      | 방문 1                                 | 방문 2                                  | 방문 3       | 방문 4                            | 방문 4.1                 | 방문 5                    | 방문 6                | 방문 7                    |
| 제품 가시화 설명(세극등을<br>통해)      |                                      |                                       | X          | X                               | X                      | X                       | X                   | X                       |
| 압평에 의한 IOP<br>측정(Goldmann) | X                                    | X <sup>d</sup>                        | X          | X                               | X                      | X <sup>d</sup>          | X                   | X <sup>d</sup>          |
| 전방각경검사                     | X                                    |                                       |            |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 안저 검사                      | X <sup>e</sup>                       | X                                     |            |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 시야                         | X                                    |                                       |            |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 각막두께측정                     | X                                    |                                       |            |                                 |                        |                         |                     | X                       |
| 전안부 OCT                    |                                      | X                                     |            |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 후안부 OCT                    | X                                    |                                       |            |                                 |                        |                         |                     |                         |
| OCT 시신경 NFL                | X                                    |                                       |            |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 내피 세포 수(경면 현미경)            | X                                    |                                       |            |                                 |                        |                         |                     |                         |
| OTX-TIC 의 전방내 주사           |                                      |                                       | X          |                                 |                        |                         |                     |                         |
| 소변 염신 테스트                  | X                                    |                                       |            |                                 |                        |                         |                     |                         |

[0786]

| 방문 유형                   | 추적조사<br>85 일차<br>(±2 일) | 추적조사<br>4 개월차<br>(±3 일) | 추적조사<br>5 개월차<br>(±3 일) | 최종 연구 방문<br>6 개월차<br>(±3 일) | 추적조사<br>7 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 추적조사<br>8 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 추적조사<br>9 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 예정에 없던<br>방문 <sup>c</sup> |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| 방문 번호                   | 방문 8                    | 방문 9                    | 방문 10                   | 방문 11                       | 방문 12                                | 방문 13                                | 방문 14                                |                           |
| 사전 동의서                  |                         |                         |                         |                             |                                      |                                      |                                      |                           |
| 연구통계 정보                 |                         |                         |                         |                             |                                      |                                      |                                      |                           |
| 의료 및 안과 병력 <sup>b</sup> |                         |                         |                         |                             |                                      |                                      |                                      |                           |
| 포함 및 제외 기준              |                         |                         |                         |                             |                                      |                                      |                                      |                           |
| 병용 약물                   | X                       | X                       | X                       | X                           | X                                    | X                                    | X                                    | X                         |
| 이상반응 평가                 | X                       | X                       | X                       | X                           | X                                    | X                                    | X                                    | X                         |
| 활력 징후(심박수, 혈압)          |                         |                         |                         | X                           |                                      |                                      |                                      | X                         |
| 대상 연구 편안함 점             | X                       | X                       | X                       | X                           | X                                    | X                                    | X                                    | X                         |
| 연구자 종합 내성 점수            | X                       | X                       | X                       | X                           | X                                    | X                                    | X                                    | X                         |
| BCVA(ETDRS)             | X                       | X                       | X                       | X                           | X                                    | X                                    | X                                    | X                         |
| 외부 눈 검사를 포함한 세극등 상체 현미경 | X                       | X                       | X                       | X                           | X                                    | X                                    | X                                    | X                         |

| 방문 유형                    | 추적조사<br>85 일차<br>(±2 일) | 추적조사<br>4 개월차<br>(±3 일) | 추적조사<br>5 개월차<br>(±3 일) | 최종 연구 방문<br>6 개월차<br>(±3 일) | 추적조사<br>7 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 추적조사<br>8 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 추적조사<br>9 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 예정에 없던<br>방문 <sup>c</sup> |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| 방문 번호                    | 방문 8                    | 방문 9                    | 방문 10                   | 방문 11                       | 방문 12                                | 방문 13                                | 방문 14                                |                           |
| 제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)     | X                       | X                       | X                       | X                           | X                                    | X                                    | X                                    | X                         |
| 압평에 의한 IOP 측정 (Goldmann) | X <sup>d</sup>          | X <sup>d</sup>          | X                       | X <sup>d</sup>              | X                                    | X                                    | X <sup>d</sup>                       | X                         |
| 전방각경검사                   | X                       |                         |                         | X                           |                                      |                                      | X                                    | X                         |
| 안저 검사                    | X                       |                         |                         | X <sup>e</sup>              |                                      |                                      | X                                    | X                         |
| 시야                       |                         |                         |                         | X                           |                                      |                                      |                                      | X                         |
| 각막두께측정                   | X                       |                         |                         | X                           |                                      |                                      | X                                    | X                         |
| 전안부 OCT                  | X                       |                         |                         | X                           |                                      |                                      | X                                    | X                         |
| 후안부 OCT                  | X                       |                         |                         | X                           |                                      |                                      | X                                    | X                         |
| OCT 시신경 NFL              | X                       |                         |                         | X                           |                                      |                                      | X                                    | X                         |
| 내피 세포 수(경면 현미경)          | X                       |                         |                         | X                           |                                      |                                      | X                                    | X                         |
| OTX-TTC의 전방내 주사          |                         |                         |                         |                             |                                      |                                      |                                      |                           |

| 방문 유형     | 추적조사<br>85 일차<br>(±2 일) | 추적조사<br>4 개월차<br>(±3 일) | 추적조사<br>5 개월차<br>(±3 일) | 최종 연구 방문<br>6 개월차<br>(±3 일) | 추적조사<br>7 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 추적조사<br>8 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 추적조사<br>9 개월차 <sup>f</sup><br>(±3 일) | 예정에 없던<br>방문 <sup>c</sup> |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| 방문 번호     | 방문 8                    | 방문 9                    | 방문 10                   | 방문 11                       | 방문 12                                | 방문 13                                | 방문 14                                |                           |
| 소변 염신 테스트 |                         |                         |                         | X                           |                                      |                                      |                                      |                           |

a: 스크리닝 방문(방문 1) 및 기준선 방문(0 일차)은 치료 경험이 없는 대상자의 경우 1 회의 방문으로 결합할 수 있음.

b: 의료 및 안과 병력.

c: 예정에 없던 방문: 연구자는 예정에 없던 방문의 이유에 따라 어떤 평가를 수행해야 하는지 결정해야 했음. 모든 평가를 수행할 필요는 없음

d: 기준선 방문, 14 일차(방문 5), 42 일차(방문 7), 85 일차(방문 8), 4 개월차(방문 9), 및 6 개월차(방문 11), 9 개월차(필요한 경우, 방문 14), 및 9 개월 후 최종 방문(필요한 경우)시 오전 8 시(± 1 시간), 오전 10 시(± 1 시간) 및 오후 4 시(± 1 시간)에 IOP 측정.

e: 스크리닝(방문 1) 및 6 개월차 방문(11)에서 안저 검사에는 동공확장이 필요했다.

f: 생물학적 활성 또는 잔여 이식물의 흔적이 있는 대상자의 경우에만 완료되어야 함. 이들 대상자는 이들의 IOP가 기준선 측정값의 10% 이내가 될 때까지 또는 연구자가 대상자가 임상적으로 안정하다고 여길 때까지 매일 추적조사되었다. 잔여 미소구체가 12 개월차에 관찰되면, 대상자는 조사자의 재량에 따라 추적조사되었다. 9 개월차 이후의 모든 방문에 대해, 7 개월차 방문에서 설명한 것과 동일한 평가 일정을 따랐다. 최종 연구 방문은 방문 11 평가를 따랐다.

g: 평가는 1 일차 방문시에 이식물 식립 전후에 완료되었다.

- [0790] 연구 관찰 및 절차
- [0791] 대상자 스크리닝 및 사전 동의서
- [0792] 연구에 등록하기 전에 대상자를 평가하여 적격 가능성을 결정했다. 연구자와 연구 직원은 추적조사 요구 사항들을 충족시키려는 대상자의 의지와 능력을 결정했다. 대상자가 연구에 참여하고자 하는 경우 연구 관련 검사를 수행하기 전에 사전 동의를 얻었다. 스크리닝 및 기준선 평가의 완료 후, 연구자와 연구 직원은 대상자가 모든 적격성 기준을 충족하는지 여부에 대해 결정하였다. 대상자가 적격 기준을 충족하고 참여에 동의하면, 이 대상자는 등록되었다.
- [0793] 대상자가 사전 동의서에 서명한 시점에 대상자는 연구에 등록된 것으로 간주되었다. 대상자가 본 연구에 적격이고 무작위배정되면, 대상자가 연구 할당된 치료를 받았는지 여부를 추적해야 했다.
- [0794] OTX-TIC 이식물 주사가 실패한 경우 eCRF에 주사 실패 이유를 AE가 아닌 주사 실패로 기록한다. 그리고 대상자들은 의학적으로 적절한 기간만큼 추적되었다.
- [0795] 스크리닝 실패
- [0796] 등록된, 즉, 사전 동의서에 서명했지만, 스크리닝 평가 동안 또는 기준선 방문시 그러나 OTX-TIC로 치료하기 전에 부적격으로 결정된 대상자들은 스크리닝 실패로 간주되었으며 연구 철회 되었고, 추가적인 연구 추적조사 방문이 필요하지 않았다. 스크리닝 실패의 이유를 eCRF에 기록하였다.
- [0797] 적격 기준 실패 대상자가 스크리닝 또는 기준선 방문 동안 AE를 경험하는 경우, AE가 해결되거나 안정화될 때까지 추적조사하였다.
- [0798] 대상자 철회
- [0799] 본 연구에서 치료받은 모든 대상자는 이 프로토콜에 설명된 대로 추적조사 일정을 준수해야 했다.
- [0800] 대상자는 위험이나 편견 없이 그리고 연구자에 의한 이들의 임상 치료에 타협하지 않고 어떤 이유로든 언제든지 임상 연구에서 철회할 수 있다. 연구자는 또한 병발성 질병, AE, 프로토콜 위반 및/또는 투여상의 이유가 있는 경우 본 시험에서 대상자를 철회시킬 권리를 가졌다.
- [0801] 치료 후 동의를 철회한 대상자의 경우 가능한 한 철회 사유를 연구 종료 eCRF에 기록했다. 대상자들은 연구에서 철회하기 전에 전방내 이식물(설치된 경우) 제거를 위해 돌아올 것을 권장했지만 필수는 아니다.
- [0802] 연구 철회가 AE 또는 사망의 결과인 경우 AE 양식도 작성되었다. 대상자가 AE로 인해 구에서 철회된 경우, 조사는 AE가 해결되거나 안정화될 때까지 대상자를 추적하기 위한 모든 시도를 했을 것이다.
- [0803] 추적조사를 따르지 않는 또는 이를 하지 못한 대상자들에게 연락하기 위한 모든 시도를 하였으며 이러한 시도는 대상자의 연구 기록에 기록되었다.
- [0804] OTX-TIC(트라보프로스트) 전방내 이식물을 받은 후 연구 철회한 대상자는 대체되지 않았다.
- [0805] 제품 오작동
- [0806] OTX-TIC(트라보프로스트) 전방내 이식물 주사장치의 모든 오작동은 해당 eCRF에 기록되었으며 24시간 이내에 Ocular Therapeutix사에 보고되었다. Ocular Therapeutix사는 전방내 이식물을 분석을 위해 반환하는 방법을 조언했다. 오작동 발생률은 최종 분석에 포함될 것이다.
- [0807] 치료 시점
- [0808] 대상자가 연구에 참여할 자격이 있는 것으로 결정되고 휴약 기간을 포함하여 모든 스크리닝 평가를 완료하면, 연구자는 치료 전에 적격성을 확인했다.
- [0809] 이 연구는 다음과 같은 4개의 가능한 코호트 중 하나에서 19명의 대상자(코호트당 ~5명의 대상자)를 치료했다: 15  $\mu$ g(실시에 1에 기재된 제형 1a), 26  $\mu$ g(실시에 1에 기재된 제형 1b), 15  $\mu$ g(실시에 1에 기재된 제형 2), 및 5  $\mu$ g(실시에 1에 기재된 제형 3).
- [0810] 대상자는 본 연구의 일부로서 OTX-TIC로 치료받은 눈을 단 1개만 가질 수 있었다; 그 눈은 연구 눈 SE로 지정되었다. 두 눈 모두 연구 참가 자격이 있는 경우, 프로토콜에 설명된 휴약 기간 후 IOP가 가장 높은 눈을 기준으로 SE가 선택되었다. 세척 기간 후 두 눈의 IOP가 동일한 경우 오른쪽 눈을 SE로 선택했다.

- [0811] 데이터 안전성 모니터링 위원회(DSMC)는 대상자를 코호트 2에 등록하기 전에 코호트 1의 안전성 데이터를 검토했다.
- [0812] 코호트 1은 완전히 등록되었고 코호트 1의 각 대상자에 대한 OTX-TIC의 모든 안전성 및 내약성 데이터(2주 동안의 최소 추적조사 데이터)는 대상자가 코호트 2에 진입하기 전에 평가되었다. 코호트 2로의 용량 증량은 DSMC의 권장 사항을 기반으로 했으며 의료 모니터 요원(MM) 또는 후원사가 결정했다.
- [0813] 코호트 4가 코호트 1, 2 및 3에서 연구된 투여량보다 더 낮은 용량이고 이식물이 더 짧은 기간 동안 지속되기 때문에 코호트 3과 4는 동시에 시작되었다.
- [0814] 코호트 2 용량 그룹에서 하나의 용량 제한 독성(DLT)이 확인된 경우 등록이 계속되었다; 그러나 또 다른 DLT가 확인된 경우 이전(하위 코호트 1) 용량을 MTD로 선언했다. 그러나 MTD는 없었다.
- [0815] 비연구 눈(NSE)으로 지정된 반대쪽 눈은 필요한 경우 Travatan Z로 치료했다(금기가 아닌 경우). NSE의 치료는 연구 기간 동안 일관되게 유지되었다. 모든 안구 평가는 모든 방문에서 양쪽 눈에 대해 수행되었다.
- [0816] 병용 약물
- [0817] 스크리닝 방문에서 시작하여 연구가 끝날 때까지, 스크리닝 방문 전 최대 3년 동안 임의의 안과 병용 약물 및 전신 약물, 처방 또는 비처방약의 사용은 약물을 복용한 이유와 함께 대상자의 의료 기록 및 해당 eCRF에 기록되어야 했다. 항생제, NSAID 또는 스테로이드를 제외하고 IOP 측정 및 삽입 절차를 비롯한 안과 평가에 사용된 한약 또는 비타민 보충제 및 확장 및 기타 표준 케어 점안액(즉, 베타딘 또는 국소 마취제)의 사용은 기록되지 않았다.
- [0818] 약물 및 치료와 관련하여 다음과 같은 제한 사항이 적용되었다:
- [0819] ●연구 치료제를 제외하고 국소 또는 전신 저안압증 약물은 연구 기간 동안 사용되지 않았다. 현재 OAG/OHT에 대한 프로스타글란딘 유사체를 복용하고 있는 대상자의 경우 스크리닝과 기준선 방문(방문 2, 0일차) 사이의 투약 휴약 기간은 대략 4 내지 6주였다.
- [0820] ●비고: 대상자의 현재 복용중인 고안압증 약물은 휴약 기간 동안 대상자의 IOP 상승으로 인한 잠재적 위험을 최소화하기 위해 더 짧은 휴약 기간이 필요한 약물로 대체될 수 있다. (예를 들어, 4 내지 6주의 휴약 기간을 필요로 하는 프로스타글란딘을 현재 복용중인 대상자는 3주 동안 탄산 탈수효소 억제제를 대신 복용한 다음, 방문 2(0일차)에서 연구에 들어가기 전 1주일 동안 탄산 탈수효소 억제제를 제거하는 것이 가능하다.
- [0821] ●전신 베타 차단제는 허용되었지만 스크리닝 8주 전부터 최종 연구 방문까지 베타 차단제 함유 약물의 전신 요법 시작 또는 변경은 배제되었다.
- [0822] ●단기 흡입(마우스피스 사용), 국소 주사, 비강 및 국소 피부 스테로이드의 사용이 허용되었고 사용된 경우 eCRF에 기록되어야 했다.
- [0823] ●스크리닝 전 8주 동안 안정한 용량이 아니었던, 임의의 경로로 투여되고 만성적으로 사용되는 약물 또는 물질.
- [0824] ●진단받지 않은 국소 안과 용액(연구 치료제 제외)은 기준선 방문시부터 연구 기간 전체에 걸쳐 사용할 수 없었다. 비고: 인공눈물이나 안구윤활제의 사용을 피하되, 필요한 경우 간헐적 사용을 허용할 수 있다.
- [0825] ●스크리닝 방문 후 연구 동안 어떤 시점에서도 콘택트 렌즈를 사용하지 않았다. 또한, 콘택트 렌즈 사용은 각 막두께측정 최소 3일 전에 중단하여야 했다.
- [0826] 구제 치료
- [0827] 연구의 어느 시점에서든 연구자가 IOP가 적절하게 조절되지 않는다고 결정하면, 대상자의 안전을 보장하기 위해 연구자의 재량에 따라 구제 요법으로서 IOP 저하 점안액이 제공되었다. 적절한 eCRF에 IOP 저하 약물을 기록하였다.
- [0828] 연구 평가
- [0829] 스크리닝 평가: 기준선 방문 전 최대 4~6주
- [0830] 스크리닝 방문 시, 상기 명시된 모든 포함 및 제외 기준을 각각 확인하여 대상자의 연구 참여 적격성을 결정했다. 대상자가 포함 또는 제외 기준 중 하나에 실패한 경우 대상자는 스크리닝 실패였으며 추가 평가는 수행되

지 않았다.

- [0831] 이러한 평가 절차에 대한 자세한 내용은 아래에서 확인할 수 있으며 방문할 때마다 양쪽 눈을 평가했다. 다음과 같은 평가가 관독 센터 연구 매뉴얼에 따라 수행되었다: AS-OCT, OCT 시신경 NFL, 후안부 OCT, 내피 세포 수.
- [0832] 다음과 같은 절차 및 평가는 기준선 방문 2(0일차) 전 최대 4 내지 6주 이내에 완료되었다. 동공 확장은 해당 일차의 최종 IOP 측정이 완료된 후 수행되었다.
- [0833] 스크리닝 방문(방문 1, 최대 4 내지 6주)
- [0834] ●서면 사전 동의서 받기
- [0835] ●연령, 성별, 인종, 민족성을 포함하는 인구통계 정보
- [0836] ●중재를 포함한 의료 및 안과 병력
- [0837] ●포함 및 제외 기준
- [0838] ●이전 및 병용 약물 및 절차
- [0839] ●활력 징후(혈압 및 심박수)
- [0840] ●BCVA
- [0841] ●세극등 생체 현미경(외부 눈 검사를 포함)
- [0842] ●압평(Goldmann) 안압계에 의한 IOP 측정
- [0843] ●전방각경검사
- [0844] ●확장된 안저 검사
- [0845] ●시야
- [0846] ●각막두께측정(콘택트 렌즈 착용은 각막두께측정 3일 전에 중단하여야 한다)
- [0847] ●후안부 OCT
- [0848] ●OCT 시신경 NFL
- [0849] ●내피 세포 수(중양 관독 센터에서 확인한 경면 현미경)
- [0850] ●소변 임신 테스트: 가임 여성인 경우, 대상자는 연구 기간 동안 연구자가 판단하는 신뢰할 수 있는 피임법을 사용해야 하며, 소변 임신 테스트에서 음성이어야 한다.
- [0851] ●스크리닝 방문 1이 끝날 때, 잠재적으로 적격인 대상자들은 이용중인 IOP 저하 약물 세척을 시작할 것을 지시 받았다.
- [0852] 비교: 등록 전에 이전에 IOP 저하 약물을 복용하지 않은 안정적인 1차 OAG 또는 OHT를 갖는 대상자의 경우, 스크리닝 방문 및 기준선 방문을 1회의 단일 방문으로 결합할 수 있다.
- [0853] 일시적으로 예상되는 사유로 인한 스크리닝 실패의 경우 후원사에게 연락을 취해야 하며, 잠재적으로 1회의 재스크리닝 방문을 수행할 수 있다. 재스크리닝을 받은 대상자는 새로운 대상자 번호를 받았고 모든 스크리닝 절차를 반복해야 했다(새로운 사전 동의서 서명 포함).
- [0854] 적격 대상자의 경우 모든 정보가 대상자의 eCRF에 기록되어야 한다. 적격성 기준을 충족하지 못한 대상자의 경우 eCRF에 기록되어야 하는 최소한의 정보는 스크리닝일자, 대상자 번호 및 스크리닝 실패 사유였다.
- [0855] **기준선 방문(방문 2, 0일차, -4일)**
- [0856] 양쪽 눈에 대하여 아래와 같은 평가를 수행하였다. 0일차 IOP 측정은 기준선 IOP 측정이었다.
- [0857] 오전 8시 (T<sub>0</sub>)
- [0858] ●포함 및 제외 기준 확인

- [0859] ●병용 약물
- [0860] ●이상반응 평가
- [0861] ●BCVA
- [0862] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [0863] ●IOP
- [0864] ●안저 검사
- [0865] ●전안부 OCT
- [0866] 오전 10시 (T<sub>0</sub>+2시간) 및 오후 4시 (T<sub>0</sub>+8시간)
- [0867] ●압평(Goldmann) 안압계에 의한 IOP 측정
- [0868] 비교: 모든 IOP 측정은 필요한 시간의 ±60분 이내에 수행되어야 했으며, 각 후속 방문에서 거의 동일한 시간에 수행되어야 했다. IOP는 2-명 눈가림 판독법을 사용하여 측정되었다.
- [0869] 전방내 주사일, 방문 3(1일차)
- [0870] 절차 전에 수행된 평가
- [0871] 치료 전에 다음과 같은 절차 및 평가를 수행했다:
- [0872] ●병용 약물 및 절차 검토
- [0873] ●이상 반응(주사 전)
- [0874] ●활력 징후(심박수 및 혈압)
- [0875] ●대상 안구 편안함 점수
- [0876] ●연구자 종합 내성 점수
- [0877] ●BCVA
- [0878] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [0879] ●오전 8시에만 압평(Goldmann) 안압계에 의한 IOP 측정 IOP 측정은 필요한 시간의 ± 60분 이내에 수행되어야 했다.
- [0880] OTX-TIC 전방내 이식물을 이용한 치료
- [0881] 모든 평가가 완료된 후, 연구 매뉴얼에서 권장하는 절차에 따라 연구자와 연구 직원이 할당된 연구 약물 치료(OTX-TIC 이식물)를 대상자에게 투여하였다. 연구자는 주사 절차의 용이성을 기록했다.
- [0882] 두 눈이 모두 적격인 경우(즉, 포함 기준을 모두 충족하고 제외 기준은 전혀 충족되지 않은 경우) 연구 눈은 위에 설명된 대로 선택되어야 했다. 비연구 눈(NSE)으로 지정된 반대쪽 눈은 필요한 경우 Travatan Z로 치료했다(금기가 아닌 경우). NSE의 치료는 연구 기간 동안 일관되게 유지되어야 했다.
- [0883] 주사 후 대략 1시간에 그리고 방문시로부터 퇴원하기 전에 연구자와 연구 직원은 다음을 담당했다:
- [0884] ●연구자는 OTX-TIC(트라보프로스트) 전방내 이식물의 적절한 배치를 확인했다.
- [0885] ●가능하면 연구자는 세극등 사진으로 전방내 이식물의 존재를 기록했다.
- [0886] ●이상 반응(주사 후)
- [0887] ●대상 안구 편안함 평가
- [0888] ●연구자 종합 내성 평가
- [0889] 퇴원 지침
- [0890] 대상자들은 과도한 통증, 과도한 불편함, 눈의 충혈, 시력 변화 또는 시력 소실을 경험할 경우 눈을 비비지

말고 연구자에게 연락하도록 지시받았다.

[0891] 표준 안구 주사 후 치료에는 연구자의 재량에 따라 1주일 동안 하루에 최대 4번 국소 광범위 항생제 점적 및 국소 스테로이드가 포함되었다.

[0892] **추적조사 평가**

[0893] 방문 4(3일차, -1일)

[0894] 오전 8시에만 연구자와 연구 직원이 각 대상자의 양쪽 눈에 다음을 수행했다:

[0895] ●병용 약물 및 절차

[0896] ●이상 반응

[0897] ●대상 안구 편안함 평가

[0898] ●연구자 종합 내성 점수

[0899] ●BCVA

[0900] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함

[0901] ●제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)

[0902] ●IOP 측정

[0903] 방문 4.1(7일차, ± 1일)

[0904] 오전 8시에만 연구자와 연구 직원이 각 대상자의 양쪽 눈에 다음을 수행했다:

[0905] ●병용 약물 및 절차

[0906] ●이상 반응

[0907] ●대상 안구 편안함

[0908] ●연구자 종합 내성 점수

[0909] ●BCVA

[0910] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함

[0911] ●제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)

[0912] ●IOP 측정

[0913] 방문 5(14일차, ± 1 일)

[0914] 양쪽 눈에 대하여 다음을 수행하였다:

[0915] 오전 8시 (T<sub>0</sub>)

[0916] ●병용 약물

[0917] ●이상 반응

[0918] ●대상 안구 편안함

[0919] ●연구자 종합 내성 점수

[0920] ●BCVA

[0921] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함

[0922] ●제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)

[0923] ●IOP 측정

[0924] 오전 10시 (T<sub>0</sub>+2h) 및 오후 4시 (T<sub>0</sub>+8h)

- [0925] ●IOP 측정
- [0926] 방문 6(28일차, ± 2일)
- [0927] 오전 8시에만 연구자와 연구 직원이 각 대상자의 양쪽 눈에 다음을 수행했다:
- [0928] ●병용 약물 및 절차
- [0929] ●이상 반응
- [0930] ●대상 안구 편안함
- [0931] ●연구자 종합 내성 점수
- [0932] ●BCVA
- [0933] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [0934] ●제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [0935] ●IOP 측정
- [0936] 방문 7(42일차, ± 2일)
- [0937] 양쪽 눈에 대하여 다음을 수행하였다:
- [0938] 오전 8시 ( $T_0$ )
- [0939] ● 병용 약물
- [0940] ● 이상 반응
- [0941] ● 대상 안구 편안함
- [0942] ● 연구자 종합 내성 점수
- [0943] ● BCVA
- [0944] ● 세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [0945] ● 제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [0946] ● IOP 측정
- [0947] ● 각막두께측정
- [0948] 오전 10시 ( $T_0+2h$ ) 및 오후 4시 ( $T_0+8h$ )
- [0949] ●IOP 측정
- [0950] 방문 8(85일차, ± 2일)
- [0951] 연구 방문 동안 오전 8시에 양쪽 눈에서 다음이 수행되었다. ( $T_0$ ):
- [0952] ●병용 약물
- [0953] ●이상 반응
- [0954] ●대상 안구 편안함
- [0955] ●연구자 종합 내성 점수
- [0956] ●BCVA
- [0957] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [0958] ●제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [0959] ●IOP 측정

- [0960] ●전방각경검사
- [0961] ●안저 검사
- [0962] ●각막두께측정
- [0963] ●전안부 OCT
- [0964] ●후안부 OCT
- [0965] ●OCT 시신경 NFL
- [0966] ●내피 세포 수(중앙 판독 센터에서 확인한 경면 현미경)
- [0967] 오전 10시 ( $T_0+2h$ ) 및 오후 4시 ( $T_0+8h$ )
- [0968] ●IOP 측정
- [0969] 방문 8(85일차,  $\pm$  2일)
- [0970] 연구 방문 동안 오전 8시에 양쪽 눈에서 다음이 수행되었다. ( $T_0$ ):
- [0971] ● 병용 약물
- [0972] ● 이상 반응
- [0973] ● 대상 안구 편안함
- [0974] ● 연구자 종합 내성 점수
- [0975] ● BCVA
- [0976] ● 세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [0977] ● 제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [0978] ● IOP 측정
- [0979] ● 전방각경검사
- [0980] ● 안저 검사
- [0981] ● 각막두께측정
- [0982] ● 전안부 OCT
- [0983] ● 후안부 OCT
- [0984] ● OCT 시신경 NFL
- [0985] ● 내피 세포 수(중앙 판독 센터에서 확인한 경면 현미경)
- [0986] 오전 10시 ( $T_0+2h$ ) 및 오후 4시 ( $T_0+8h$ )
- [0987] ●IOP 측정
- [0988] 방문 9(4개월차,  $\pm$  3일)
- [0989] 양쪽 눈에 대하여 다음을 수행하였다:
- [0990] 오전 8시 ( $T_0$ )
- [0991] ●병용 약물
- [0992] ●이상 반응
- [0993] ●대상 안구 편안함
- [0994] ●연구자 종합 내성 점수

- [0995] ●BCVA
- [0996] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [0997] ●제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [0998] ●IOP 측정
- [0999] 오전 10시 ( $T_0+2h$ ) 및 오후 4시 ( $T_0+8h$ )
- [1000] ●IOP 측정
- [1001] 방문 10(5개월차,  $\pm$  3일)
- [1002] 오전 8시에만 연구자와 연구 직원이 각 대상자의 양쪽 눈에 다음을 수행했다:
- [1003] ●병용 약물 및 절차
- [1004] ●이상 반응
- [1005] ●대상 안구 편안함
- [1006] ●연구자 종합 내성 점수
- [1007] ●BCVA
- [1008] ●세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [1009] ●제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [1010] ●IOP 측정
- [1011] 최종 연구 방문: 방문 11(6개월차,  $\pm$  3일)
- [1012] 양쪽 눈에 다음을 수행했다:
- [1013] 오전 8시 ( $T_0$ )
- [1014] ● 병용 약물
- [1015] ● 이상 반응
- [1016] ● 활력 징후(심박수 및 혈압)
- [1017] ● 대상 안구 편안함
- [1018] ● 연구자 종합 내성 점수
- [1019] ● BCVA
- [1020] ● 세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [1021] ● 제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [1022] ● IOP 측정
- [1023] ● 전방각경검사
- [1024] ● 확장된 안저 검사
- [1025] ● 시야
- [1026] ● 각막두께측정
- [1027] ● 전안부 OCT
- [1028] ● 후안부 OCT
- [1029] ● OCT 시신경 NFL

- [1030] ● 내피 세포 수(중앙 판독 센터에서 확인한 경면 현미경)
- [1031] ● 소변 임신 테스트(해당되는 경우)
- [1032] 오전 10시 (T<sub>0</sub>+2h) 및 오후 4시 (T<sub>0</sub>+8h)
- [1033] ● IOP 측정
- [1034] 6개월차 방문 시에 생물학적 활성이 기록되었거나 이식물이 존재하였던 경우, 대상자는 IOP가 기준선 측정값의 10% 이내가 될 때까지 또는 연구자가 대상자가 임상적으로 안정하다고 여길 때까지 매월 추적조사되었다(하기 참조). 9개월차 이후의 모든 방문에 대해, 7개월차 방문에서 설명한 것과 동일한 평가 일정을 따랐다(하기 참조). 잔여 미소구체가 12개월차에 관찰되면, 대상자는 조사자의 재량에 따라 추적조사되었다. 최종 연구 방문은 방문 11 평가를 따랐다.
- [1035] 추적조사 방문 12, 7개월차(± 3일 및) 및 8개월차 방문 13(± 3일)
- [1036] 필요에 따라, 오전 8시에만 연구자와 연구 직원이 각 대상자의 양쪽 눈에 다음을 수행했다:
- [1037] ● 병용 약물 및 절차
- [1038] ● 이상 반응
- [1039] ● 대상 안구 편안함
- [1040] ● 연구자 종합 내성 점수
- [1041] ● BCVA
- [1042] ● 세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [1043] ● 제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [1044] ● IOP 측정
- [1045] 추적조사 방문 14, 9개월차(± 3일)
- [1046] 필요한 경우 연구 방문 동안 다음을 수행했다:
- [1047] ● 병용 약물
- [1048] ● 이상 반응
- [1049] ● 대상 안구 편안함
- [1050] ● 연구자 종합 내성 점수
- [1051] ● BCVA
- [1052] ● 세극등 생체 현미경, 외부 눈 검사를 포함
- [1053] ● 제품 가시화 및 설명(세극등을 통해)
- [1054] ● IOP 측정
- [1055] ● 전방각경검사
- [1056] ● 안저 검사
- [1057] ● 각막두께측정
- [1058] ● 전안부 OCT
- [1059] ● 후안부 OCT
- [1060] ● OCT 시신경 NFL
- [1061] ● 내피 세포 수(중앙 판독 센터에서 확인한 경면 현미경)

- [1062] 오전 10시에 ( $T_0+2h$ ) 및 오후 4시 ( $T_0+8h$ )
- [1063] ● IOP 측정
- [1064] 예정에 없던 방문
- [1065] 연구자가 연구 방문 기간 이외에 대상자를 볼 필요가 있다고 결정하는 때는 언제든지 예정에 없던 방문이 발생할 수 있다. 필요한 만큼 이러한 방문이 예정될 수 있다. 검사 및 평가는 방문 이유에 따라 조사관의 재량이었다. 예를 들어, 임상 각막 부종의 흔적이 있는 경우 평가에는 AS-OCT가 포함되어야 했다.
- [1066] 예정에 없던 모든 방문은 방문 이유와 함께 "예정에 없던" 방문 전자 사례 보고서 양식에 기록되었다.
- [1067] 이상 반응
- [1068] 연구 과정 전반에 걸쳐 가능한 AE 또는 예상하지 못한 결과에 주의를 기울이기 위해 모든 노력을 기울였다. AE가 발생하는 경우, 첫 번째 관심사는 대상자의 안전과 복지였다. 적절한 의료 시술이 수행되었다. 연구자 또는 연구 직원에 의해 관찰되거나 대상자에 의해 보고된 모든 AE는 연구 치료에 기인하는지 여부에 관계없이 대상자의 이상 반응 eCRF에 기록되었다.
- [1069] AE에 관한 문서는 성질, 발병 일자, 종료 일자, 중증도 및 연구 약물과의 관계, 취한 조치(들), 심각성, 의사가 관찰했거나 대상자가 보고한 징후 또는 증상의 결과에 대해 작성해야 했다.
- [1070] 비교: 대상자들에게 다음과 같은 안구 호소증상 유무에 대해 질문했다: 과도한 눈물, 이물감, 따끔거림/화끈거림 및 가려움증. 이러한 표준화된 안구 호소증상 문외에 대한 긍정적인 응답은 호소증상이 다음과 같은 경우가 아닌 한 AE가 아닌 안구 호소증상으로 보고되어야 했다: (1) 나열된 특정 반응의 기준을 충족함, (2) 정상 한계를 벗어남, 또는 (3) 임상 후유증(예를 들어, 세극등 이상 소견)과 관련됨.
- [1071] 이상 반응의 정의
- [1072] AE는 의약품이 투여된 대상자 또는 임상 조사 대상자에서의 부적절하게 의학적으로 발생하며 반드시 치료와 인과 관계가 있는 것은 아니다.
- [1073] 따라서 AE는 의약품(임상시험용) 제품과 관련이 있는지 여부에 관계없이 의약품(임상시험용) 제품의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(임상적으로 유의한 비정상적인 실험 소견 포함), 증상 또는 질병일 수 있다. 임상시험용 제제의 효능 부족은 부작용을 구성하지 않는다.
- [1074] 중대한 이상 반응(SAE)의 정의
- [1075] SAE는 임의의 용량에서 다음과 같은 임의의 부적절한 의학적 사건이다:
- [1076] ● 사망을 초래
- [1077] ● 생명을 위협
- [1078] - "생명을 위협"이라는 용어는 반응 당시 대상자가 사망할 위험이 있었던 반응을 지칭한다; 더 중증이었다면 사망에 이르렀을 수도 있는 반응을 지칭하는 것은 아니다.
- [1079] ● 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 함. 선택적 수술을 위한 입원은 SAE를 구성하지 않는다.
- [1080] ● 지속적인 또는 중대한 장애/무능력을 초래
- [1081] ● 선천적 기형/선천적 결함이 존재
- [1082] 그 외 다른 상황들이, SAE, 예를 들어, 즉각적으로 생명을 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하지는 않을 수 있으나 대상자를 위태롭게 하거나 상기 나열된 다른 결과들 중 하나를 예방하기 위한 시술을 필요로 할 수 있는 중요한 의학적 사건들로 간주되어야 하는지 여부를 결정할 때 의학적이고 과학적인 판단을 내려야 했다.
- [1083] 그러한 사건의 예로는 입원을 초래하지 않는 알레르기성 기관지 경련, 혈액 장애, 신생물 또는 경련에 대한 응급실 또는 집에서의 집중 치료가 있다.
- [1084] '중증'으로 평가된 AE는 SAE와 혼동되어서는 안 된다. "중증"이라는 용어는 특정 사건(경증, 중증도 또는 중증 심근경색증)의 강도(즉, 중증도)를 설명하는 데 자주 사용된다. 그러나 사건 자체는 의학적 중요성이 비교적 경미할 수 있다(예를 들어, 중증 두통). 이것은 일반적으로 생명이나 기능에 위협이 되는 사건과 관련된 결과

또는 조치 기준을 기반으로 하는 "중대한" 것과는 다르다. 중대성(중증도가 아님)과 인과관계는 규제 보고 의무를 정의하기 위한 지침 역할을 한다.

[1085] 중증도

[1086] AE의 중증도는 연구자에 의해 결정되거나 대상자가 연구자에게 보고한 AE의 강도 정도의 정성적 평가로 정의된다. 중증도 평가는 연구 약물과의 관계 또는 사건의 중대성과 무관하게 이루어지며 다음 척도에 따라 평가되어야 한다:

- [1087] ● 경증 사건이 대상자에게 인식되지만 쉽게 참을 수 있고 대상자의 일상 활동에 방해가 되지 않음
- [1088] ● 중등도 사건이 성가시며 추가 치료가 필요할 수 있으며 대상자의 일상 활동을 방해할 수 있음
- [1089] ● 중증 사건이 참을 수 없고 추가 치료 또는 치료 변경이 필요하고 대상자의 일상 활동을 방해함.

[1090] 강도가 변하는 AE의 경우 각 강도의 시작 및 중단 일자를 기록해야 한다.

[1091] 전방내 이식물, 또는 접착에 대한 관계

[1092] 각각의(S)AE에 대해 치료를 시행하는 연구자는 사건이 주사 절차 또는 전방내 이식물과 관련되었는지 여부를 결정해야 했다. 그렇게 하기 위해 연구자는 자신의 의학적 판단에 따라 사건이 전방내 이식물 또는 주사 절차에 의해 유발되었을 수 있는 합리적인 가능성이 있는지 여부를 결정해야 했다.

[1093] 다음은(S)AE의 인과 관계를 평가할 때 연구자가 사용해야 하는 지침이다. CRF에서 주사 절차 또는 전방내 이식물에 대한 인과 관계가 확인되었다.

[1094] **의심되는 관계 없음**이 범주는 외부 원인(질병, 환경 등)으로 인해 명백하고 논란의 여지가 없는(S)AE에, 신중하게 고려한 후 적용된다;(S)AE가 주사 절차 또는 전방내 이식물로 인해 유발되었을 수 있다는 합리적인 가능성이 없다. 연구자가 AE가 연구 약물과 관련이 있을 가능성이 없다고 결정했다면, 이는 적절한 범주였을 것이다.

[1095] **관계 의심**이 범주에(S)AE를 포함하는 것을 고려할 때 다음 기준이 적용되었다:

- [1096] 1) 이는 주사 절차 또는 전방내 이식물의 존재에 대한 합리적인 일시적 관계를 나타낸다.
- [1097] 2) 이는 대상자의 임상 상태, 환경 또는 독성 요인 또는 기타 요인(예를 들어, 연구 중인 질병, 동반 질병 및 병용 약물) 및 대상자에게 투여된 치료 방식에 관한 공지의 특성들로 합리적으로 설명될 수 없다.
- [1098] 3) 이는 전방내 이식물 제거시 사라지거나 감소한다.
- [1099] 4) 이는 주사 절차 또는 전방내 이식물에 대한 알려진 반응 패턴을 따른다.

[1100] 의심되는 AE는 연구 약물이 AE를 유발했을 합리적인 가능성이 있는 모든 사건이다. "합리적인 가능성"은 연구 약물과 AE 사이의 인과 관계를 시사하는 증거가 있음을 의미한다. 연구 약물과 AE 사이의 인과 관계를 시사하는 증거 유형들에는 다음이 포함된다: 흔하지 않고 약물 노출과 강력한 관련이 있는 것으로 알려진 사건이 1회 발생; 일반적으로 약물 노출과 관련이 없지만 약물에 노출된 집단에서 흔하지 않은 사건(예: 힘줄 파열)이 1회 이상 발생; 해당 사건들이 동시 또는 과거 대조군에서 보다 약물 치료군에서 더 빈번히 발생함을 나타내는, 임상 시험에서 관찰된 특정 사건들(예를 들어, 연구 중인 기저 질환 또는 병태에 관한 알려진 결과 또는 약물 요법과 무관한 연구 모집단에서 일반적으로 발생하는 기타 사건)의 종합 분석.

[1101] 예측성

[1102] (S)AE의 예측성은 다음 지침을 사용하여 연구 약물에 대한 기존 안전성 정보에 기초하여 결정해야 했다:

[1103] **예상치 못함**연구 프로토콜, 연구자 브로셔 또는 등록된 트라보프로스트 제형(트라바탄<sup>®</sup>)에 대한 처방 정보에 나열되지 않은, 또는 관찰되었던 특이성 또는 중증도에 나열되지 않은 AE

[1104] **예상함**연구 프로토콜, 연구자 브로셔 또는 트라보프로스트에 대한 처방 정보에 나열된, 또는 관찰되었던 특이성 또는 중증도에 나열된 AE

[1105] 연구자 브로셔에서 소정 분류의 약물로 인해 발생하는 것으로 또는 약물의 약리학적 특성으로 인해 예상되는 것으로 언급되지만 연구 중인 특정 약물로 인해 발생하는 것으로 구체적으로 언급되지 않은 AE는 예상되는 것으로 간주되어야 한다.

- [1106] 연구자는 초기에 AE의 예측성을 분류해야 하지만 최종 분류는 의료 모니터 요원의 결정에 따른다.
- [1107] 설명
- [1108] 진단
- [1109] 가능한 범위 내에서, 기록 및 보고되는 사건은 사건 징후 또는 **증상**과 반대되는 사건 **진단**이다.
- [1110] 입원
- [1111] 연구 동안 악화되지 않은 기존 병태(즉, 대상자가 사전 동의서에 서명하기 전에 존재하는 병태)의 선택적 치료를 위한 입원은 SAE로 간주되지 **않는다**. 입원 중 발생하는 합병증은 AE이다. 합병증이 입원을 연장하거나 다른 SAE 기준을 충족하는 경우 합병증은 SAE이다.
- [1112] 녹내장을 비롯한 기존의 병태
- [1113] 기준선과 관련하여 악화되지 않는 기존 병태(들)의 예상되는 일일 변동은(S)AE가 **아니다**.
- [1114] 녹내장의 악화 또는 진행은 프로토콜에 따라 "효능 부족" 또는 "예상 약리학적 작용의 실패"로 간주되며 이미 효능 평가의 일부로 보고되어 있으므로(S)AE로 보고할 필요가 **없었다**.
- [1115] 의료 또는 수술 절차
- [1116] 연구 동안 악화되지 않았던 기존의 병태(즉, 대상자가 사전 동의서에 서명하기 전에 존재하는 병태)에 대한 선택적 의료 또는 수술 절차, 또는 연구 전 계획된 의료 또는 수술 절차의 경우, 이러한 절차를 초래하는 병태는(S)AE로 보고될 필요가 **없다**.
- [1117] 사망
- [1118] 사망은 SAE가 **아니다**; 사망을 초래하는 병태는 SAE이다.
- [1119] 비정상적인 실험 값
- [1120] 임상적으로 유의하다고 연구자가 판단한 비정상적인 실험 값은(S)AE로 보고되어야 한다. 기준선에 존재하고 연구 시작 후 유의하게 악화된 임상적으로 유의한 비정상 실험 소견도(S)AE로 보고되었다. 연구자는 자료를 받은 후 24 내지 48시간 이내에 검토하고 서명하고 날짜를 기입하고 임상적 중요성을 결정해야 했다.
- [1121] AE의 시점
- [1122] 주사 또는 전방내 이식물에 대한 관계 또는 중증도에 관계없이, 대상자가 사전 동의서에 서명한 시점부터 본 연구 과정 동안 관찰된 모든 AE가 적절한 eCRF(들)에 보고되었다.
- [1123] 이상 반응의 보고 절차
- [1124] “예상함” 및 “예상치 못함”이었던 모든 AE들은 IRB/IEC, 현지 규정 및 관할 보건 당국의 요구에 따라 Ocular Therapeutix 및 IRB에 보고되어야 했다. 예상치 못한 사건은 사건 식별 후 영업일 기준 10일 이내에 Salus IRB에 보고되었다. 중대한 예상치 못한 및 예상한 이상 반응들은 사망 및 생명을 위협하는 사건들의 경우 7일 이내; 다른 모든 사건들의 경우 15일 이내 식품의약국에 보고되었다.
- [1125] 연구 치료로 인한 것인지 여부에 관계없이 모든 **중대한** 이상 반응 또는 모든 중증 AE는, 팩스 또는 전화를 통해 Ocular Therapeutix에 24시간 이내에 전달되었다. 조사자는 대상자의 치료 및 추적조사를 보조한 동료로부터 모든 관련 의료 기록, 정보 및 의료 판단을 얻어 자신의 파일에 보관하고; Ocular Therapeutix에 사건이 연구 약물의 사용과 관련된 것으로 의심되는지 여부에 대한 진술을 포함하는 완전한 사례 기록을 제공하고; 그리고 SAE 보고를 위한 IRB/IEC 지침에 속하는 AE를 IRB/IEC에 알려야 하였다. 연구자가 서명한 사건을 자세히 설명하는 서면 보고서는 5영업일 이내에 후원사에게 제출되어야 했다. SAE를 경험한 모든 대상자는 해당 사건 및 결과의 해결 또는 안정화가 CRF에 보고될 때까지 추적조사되어야 한다.
- [1126] 이상 반응 추적조사의 유형 및 기간
- [1127] AE는 다음이 있을 때까지 추적되었다:
- [1128] ● 사건의 해결, 즉 기준 값 또는 상태 또는 '정상'으로의 회복
- [1129] - AE는 완전히 해결되었거나 후유증이 있는 상태로 해결된 것으로 판단될 수 있다.

- [1130] ● 주 연구자는, 끝나지 않은 사건(예를 들어, 전이)의 경우, 해당 병태를 만성인 것으로 결정했으며; 이 사건은 해결되거나 후유증이 있는 상태로 해결된 것으로 결정될 수 있다
- [1131] ● 사건은 안정화되었다, 즉, 연구자가 예상한 악화는 없었다
- [1132] 모든 AE는 CRF에 문서화되었다. 최종 예정 방문(즉, 방문 11[6개월차])에 도달한 대상자의 경우, 연구자가 해결되거나 안정화된 것으로 간주하지 않은 임의의 AE에 대한 추적조사를 위해 그 이후에 예정에 없던 방문이 수행될 수 있다.
- [1133] **연구 감독**
- [1134] 데이터 안전성 모니터링 위원회(DSMC)
- [1135] DSMC는 시험 과정 동안 연구 대상자의 안전성을 모니터링하기 위해 후원사에 의해 임명되었다. DSMC는 안과 분야의 독립적인 녹내장 전문의 패널로 구성되었다. 안전 모니터링 역할에서 DSMC는 다음 섹션에 나열된 기준 외에 보충적으로 제안된 연구 중단 규칙을 포함하여 연구에 대한 사명 선언문, 운영 절차 및 제안된 모니터링 기준을 포함하는 헌장을 수립했다. DSMC는 대상자를 코호트 2에 등록하기 전에 코호트 1의 안전성 데이터를 검토했다; 이러한 사전 검토는 코호트 3 및 4에 대해서는 수행되지 않았는데, 이들 코호트에 대한 용량이 코호트 2 보다 적고 치료 기간이 코호트 1 및 2에 대해 연구된 기간 보다 더 짧기 때문이다.
- [1136] 각 DSMC 회의 후에 모든 회의의 서면 의사록을 작성해야 했으며 주요 결론(즉, 연구 지속에 대한 평가 대 연구 중단 권고)을 문서화해야 했다.
- [1137] **통계적 분석**
- [1138] 통계 및 분석 계획
- [1139] 본 연구는 통계적 유의성을 나타내기 위한 것이 아니므로 완료된 통계적 분석이 없다. 데이터가 표시되는 방법, 즉 기술 통계 등을 간략하게 요약하는 일반 통계 계획이 있다.
- [1140] 샘플 크기의 결정
- [1141] 본 1상 연구에서는, 공식적인 표본 크기 계산이 수행되지 않았다. 5명 대상자의 표본 크기는 제품의 안전성을 알리기에 충분한 것으로 간주된다.
- [1142] 분석 데이터세트
- [1143] 안전성 모집단은 OTX-TIC 이식물을 받은 모든 대상자들로 구성되었다. 모든 안전성 및 효능 분석은 안전성 모집단에 대해 수행되었다.
- [1144] 인구통계 및 기준선 데이터
- [1145] 스크리닝, 등록 및 치료된 대상자의 수를 비롯한 대상자 배치를 제시하였다. 연구를 완료한 대상자 수와 중단 이유를 요약하였다.
- [1146] 인구통계학 및 기준선 특성(질병 및 병력 포함)을 요약하였다.
- [1147] 안전성 분석
- [1148] 안전성은 이상 반응, 대상 안구 편안함 평가, 연구자 종합 내성 점수 및 기타 안구 관련 결과에 의해 평가되었다.
- [1149] 이상 반응은 국제 공통 의약 용어(MedDRA)를 사용하여 신체기관계별 분류 및 선호 용어별로 코딩되었다. 주사 절차 및 전방내 이식물과 관련된 이상 반응들에 대한 별도의 요약본이 작성되었다. 또한, 중대한 이상 반응들을 요약하였다.
- [1150] 기타 안전 관련 결과에 대한 요약이 제공되었다.
- [1151] 효능 분석
- [1152] 효능은 주간 IOP에 대해 평가되었다. 기준선, 14일차(방문 5), 42일차(방문 7), 85일차(방문 8), 4개월차(방문 9) 및 6개월차(방문 11)에 이루어진 측정(오전 8시, 오전 10시, 오후 4시) 값들을 요약하였다. 6개월차에 생물학적 활성이 기록된 경우 IOP를 계속 측정했다(하기 참조). 또한, 삽입 당일 오전 8시, 3, 7, 28일차 및 5개

월차(방문 10)의 안압을 요약하였다.

[1153] 탐색적 분석

[1154] 각도 크기는 두 가지 방법으로 평가되었다. 연구자는 전방각경 검사를 사용하여 각도 크기를 결정했다. 또한, 눈가림된 판독 센터는 AS-OCT를 이용한 각도 크기 판독을 수행하였다. 수득된 각도 크기를 방법 별로 요약하였다.

[1155] 일반 정보

[1156] 연구 종료

[1157] Ocular Therapeutix사는 필요에 따라 연구자, IRB/IEC 및 기타 규제 당국에 적절하게 서면 통지하여 모든 단계에서 연구를 중단할 권리를 보유한다. 유사하게, 연구자는 철회 의사가 있는 경우 30일 이내에 Ocular Therapeutix사에 서면 통지를 제공하는 경우 연구 참여를 철회할 수 있다. 그러나 Ocular Therapeutix사와 연구자는 임상 연구에서 이미 치료를 받은 대상자의 추적조사를 완료해야 할 의무가 있었다. 대상자는 임상 프로토콜에 따라 추적조사되어야 했으며 대상자 추적조사 기간 동안 얻은 정보는 CRF에 보고되어야 했다.

[1158] 모든 중대한 AE들을 평가하였으며 대상자에게 부당한 위험이 존재할 수 있다고 후원사가 결정하는 경우, 연구를 종료하고 모든 규제 당국 및 참여 연구자(들)에게 통지했다. 종료는 후원사가 이러한 결정을 내린 후 근무일 기준 5일 이내에, 그리고 후원사가 그 효과에 대한 통지를 최초로 받은 후 근무일 기준 15일 이내에 발생했다.

[1159] 종료된 조사는 필요에 따라 지역 연구 윤리 위원회 또는 규제 당국의 승인 없이 재개할 수 없다.

[1160] 모니터링

[1161] 연구자와 연구 센터는 Ocular Therapeutix사가 지정한 승인된 임상 연구 인력 및 임상 연구 모니터요원들이, 완료된 CRF, IRB/IEC 결정, 연구자 및 임상 현장 기록을 연구 전반에 걸쳐 정기적으로 검토하도록 허용한다. 또한 프로토콜 준수 및 소스 문서를 확인할 수 있도록 대상자 차트 및 임상 기록을 요청하고 검토했다. 데이터 보호 규정 및/또는 병원 정책이 연구 후원사 또는 피지명인이 병원 기록을 직접 조사하는 것을 금지하는 경우, 연구자는 후원사와 함께 소스 데이터 검증 시스템에 협력했다. 연구 모니터링 절차에 대한 자세한 내용은 모니터링 계획에 요약되어 있다.

[1162] 모니터요원이 연구자가 서명한 연구자 계약, 연구 계획 또는 기타 적용 가능한 규정, 또는 검토 IRB/IEC에서 부과한 승인 조건들을 준수하지 않음을 발견하는 경우, 모니터요원은 후원사에게 보고하고 규정 준수를 신속하게 확보하는 데 필요한 조치를 취했을 것이다. 규정 준수를 확보 할 수 없는 경우, 연구자에 대한 연구 제품 배송을 중단시킬 수 있으며 해당 임상 연구에 대한 해당 연구자의 참여를 종료시켰다. 모니터요원은 또한 이러한 조치가 대상자의 권리, 안전 또는 복지를 위태롭게 하지 않는 한 이러한 연구자에게 미사용 제품을 폐기 또는 반환할 것을 요청하였다.

[1163] 문서 보유

[1164] 연구자는 하기 일자들 중 늦은 일자 이후 2년 동안의 모든 서신, 재정적 관심대상의 기록, 개별 대상자 기록, 사전 동의서, 모든 의약품 책임 기록, 모든 수정 사항이 있는 프로토콜, IRB/IEC와의 모든 서신 및 이로부터의 승인, 예산 계약, 연구자 계약, 및 CRF 사본을 포함한 모든 연구 관련 문서를 유지 관리한다:

[1165] 1. 연구 중인 적응증에 대하여 해당 약물의 마케팅 신청서가 승인된 일자, 또는

[1166] 2. 규제 기관에 대한 신청을 뒷받침하기 위한 기록이 더 이상 필요하지 않은 일자.

[1167] 파일은 Ocular Therapeutix사 통지가 있는 경우에만 폐기될 수 있다. 과실이 없도록 하기 위해 조사자는 연구와 관련된 모든 기록 및 보고서를 파기하기 전에 Ocular Therapeutix에 연락하여 이들을 더 이상 보관할 필요가 없는지 확인해야 한다.

[1168] 세극등 사진

[1169] 연구자는 1일차에 그리고 주사 후 후속 방문들에서 OTX-TIC(트라보프로스트) 전방내 이식물의 적절한 배치를 세극등 사진으로 캡처했다. 사진은 대상자 번호와 대상자 이니셜을 사용하여 식별해야 하며 대상자의 이름이나 생년월일과 같은 식별자를 포함해서는 안 된다. 사진은 지속적으로 이식물의 올바른 배치를 기록한다. 사진은 교육, 광고 또는 과학 회의, 저널 또는 잡지에 사용될 수도 있다.

[1170] **임상시험 관리기준, 윤리적 고려 사항 및 행정 문제 준수**

[1171] 본 연구는 프로토콜인, 국제의약품규제조화위원회(ICH) 임상시험 관리기준(GCP) 지침에 따라 수행되었으며, 이는 1996년 버전의 헬싱키 선언과 일치하였다.

[1172] **연구 시험 절차**

[1173] **최대 교정 시력**

[1174] 시력은 Goldmann 안압계 및 전방각경검사와 같은 다른 테스트를 수행하기 전에 그리고 동공 확장 전에(즉, 세극등 검사 전에) 각 연구 방문을 시작할 때 평가되었다. 연구 기간 동안 BCVA 평가자가 동일하도록 하기 위해 모든 노력을 기울였다. 시력 테스트는 가장 최근의 교정시력으로부터 시작했다.

[1175] BCVA는 백라이트 ETDRS 차트, 예를 들어, Precision Vision 또는 이와 균등한 것을 사용하여 측정했다. 현장에서는 대상자로부터 4미터 떨어진 곳에 85cd/m<sup>2</sup>의 휘도를 가진 백라이트, 벽걸이 또는 캐스터 스탠드 ETDRS 거리 눈 차트를 사용하는 것이 좋다. 12.0mm 정점간 거리로 설정된 시험 렌즈 프레임 또는 포롭터를 사용하여 명백한 굴절 측정값을 얻었다. 가능하다면 시험용 렌즈 세트를 사용하여 4미터에서 최종 구면 미세 조정을 수행했다.

[1176] **눈 차트**

[1177] 모든 거리 시력 측정은 대상자로부터 4미터 떨어진 곳에 조명 상자(또는 이와 동등한 것)를 사용하여 이루어졌다. 4미터에서 ETDRS 차트의 최소 20자 이상의 글자를 읽을 수 없는 대상자는 1미터 테스트에 대해 제공된 지침에 따라 1미터에서 테스트를 받았다. 라이트 박스의 형광등은 적절한 기능을 위해 주기적으로 점검하였다.

[1178] 차트의 각 문자를 식별하기 위해 최대한의 노력을 기울였다. 대상자가 글자를 읽을 수 없다고 말하는 경우, 추측하도록 격려했다. 대상자가 한 글자를 두 글자 중 하나로 식별하는 경우, 한 글자를 선택하도록 그리고 필요한 경우 추측하도록 요청했다. 읽거나 추측하도록 격려했음에도 불구하고 더 이상 의미 있는 판독을 할 수 없다는 것이 분명해지면 검사자는 해당 눈에 대한 검사를 중단했다. 그러나 마지막 라인의 모든 글자는 글자 난이도가 다양하고 최종 글자만 제대로 읽을 수 있었기 때문에 모두 시도하였다. 놓쳤거나 잘못 읽은 글자의 수를 기록했다.

[1179] **LogMAR 시력 계산**

[1180] 올바르게 읽은 글자가 있는 마지막 라인을 기준 logMAR 판독값으로 간주한다. 이 값에 숫자 " $N \times 0.02$ "가 추가되었으며, 이때 'N'은 읽었던 마지막 라인까지 그리고 마지막 라인에서 누락된 총 글자 수를 나타낸다. 이러한 총합은 해당 눈의 logMAR 시력을 나타낸다. 예를 들어: 대상자는 0.2 라인에서 5글자 중 4글자, 0.1 라인에서 5글자 중 2글자를 올바르게 읽는다.

|                                      |               |
|--------------------------------------|---------------|
| 기준 logMAR                            | = 0.1         |
| N(라인 0.2 및 0.1 에서 올바르게 읽지 않은 총 글자 수) | = 4           |
| $N \times T(T=0.02)$                 | = 0.08        |
| 기준 logMAR $+(N \times T)$            | = 0.1 + 0.08  |
| <b>logMAR VA</b>                     | <b>= 0.18</b> |

[1181]

[1182] BCVA 검사는 오른쪽 눈(OD)부터 시작했다. 왼쪽 눈(OS)에 대해 상기 절차를 반복했다.

[1183] **1-미터 테스트**

[1184] 대상자를 1미터 테스트를 위해 앉혔다. 이 테스트 동안 머리가 앞으로 또는 뒤로 움직이지 않게 하는 것이 특히 중요했다.

[1185] **B. 세극등 생체현미경 검사**

[1186] 세극 빔 관찰은 가장 높은 램프 전압, 0.3mm의 조리개, 30도의 조명 각도 및 16X의 배율을 사용하여 암실에서 평가되었다.

[1187] 임상적은 세극등을 사용하여 다음을 정상, 임상적으로 유의한 비정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상

으로 평가했다:

- [1188] ●외부 부속기 - 눈꺼풀 홍반, 부종 또는 기타 이상 유무, 속눈썹 또는 기타 이상 평가
- [1189] ●결막 - 부종, 홍반 또는 기타 이상 유무
- [1190] ●홍채 - 간질 또는 기타 이상 유무
- [1191] ●각막 - 투명도, 표면 점상 각막병증의 유무 또는 플루오레세인 얼룩이 있는 기타 이상 평가
- [1192] ●전방 - 형성 깊이, 세포 점수 및 발적 수의 적절성
- [1193] ●수정체

[1194] 이상 관찰에 대한 설명/의견이 사례 보고서 양식에 제공되었다. 각막부종이 관찰된 경우에는 전체인지 국소인지 표기한다.

[1195] 전방 세포 및 흐름(FLARE)

[1196] 전방 세포의 평가는 다음과 같이 수행되었다:

- [1197] ●낮은 주변 조명
- [1198] ●1X1mm 슬릿 빔
- [1199] ●가장 높은 세극등 전압
- [1200] ●45도의 조명 각도
- [1201] ●고배율

[1202] 안구 염증의 징후의 존재에 대해 전방을 검사하였다. 전방 세포 수와 흐름은 SUN\* Working Group 등급 체계를 사용하여 등급화하였다: 전방 세포 등급 "0"은 SUN Working Group 등급 체계에서 "< 1 세포"로 보고되지만, 본 연구에서는 현장에서 0 세포로 특징되었다.

[1203] 16개 미만의 세포가 보이는 경우 전방 세포 수는 위에서 설명한 1.0mm 높이 및 1.0mm 너비의 슬릿 빔 내에서 계수된 실제 세포 수로 평가되었다. 백혈구만 계수했다. (적혈구와 색소세포는 세지 않는다.) 계수된 세포의 수와 아래 척도에 따른 해당 등급 모두가 CRF에 기록되었다.

| 전방 세포 |                               |
|-------|-------------------------------|
| 등급    | 영역 내 세포수                      |
| 0     | 0(희귀 세포, 즉 소수의 영역에 있는 하나의 세포) |
| 0.5+  | 1-5(미량)                       |
| 1+    | 6-15(세포)                      |
| 2+    | 16-25(세포)                     |
| 3+    | 26-50(세포)                     |
| 4+    | >50(세포)                       |

| 흐름 |                                                       |
|----|-------------------------------------------------------|
| 등급 | 설명                                                    |
| 0  | 없음                                                    |
| 1+ | 희미한                                                   |
| 2+ | 보통<br>홍채 및 수정체 세부사항<br>선명                             |
| 3+ | 두드러짐<br>홍채 및 수정체 세부사항<br>흐림                           |
| 4+ | 심함<br>피브린 또는 플라스틱<br>방수(fibrin or plastic<br>aqueous) |

[1204]

- [1205] \*포도막염 명명법 표준(SUN)
- [1206] 앞방축농이 있는 경우 소스 문서와 eCRF에 이를 기록해야 한다.
- [1207] 각막두께측정
- [1208] 각막두께측정을 수행하기 위해 다음 절차가 권장되었다:
- [1209] 각 눈의 중심 각막 두께 측정은 초음파와 각막두께 측정계를 사용하여 스크리닝 방문 시 이루어졌다. 측정은 IOP를 수행한 후 이루어졌다. 초음파와 프로브의 경우 프로브 품질 계수는 85% 이상이어야 한다(해당되는 경우). 대상자가 앉고 일정한 고정 표적을 가시화한 상태에서, 프로브 팁을 각막 표면에 수직으로 시각 축(즉, 동공 중심)에 놓는다. 프로브 팁이 올바르게 배치되면 측정이 수행되었다. 상기 설명한 바와 같이 총 3회의 허용 가능한 측정을 눈에 대해 수행하였으며 3회의 측정값을 마이크론 단위로 기록했다. 3회 측정값의 평균을 계산하여 대상자 적격성을 결정했다.
- [1210] IOP 측정
- [1211] 안압계의 국제 최적 표준인 Goldmann 안압측정법은 적절한 기술을 사용하면 매우 정확하고 재현 가능하다. 안압측정법을 수행할 때 다음 절차를 따랐다:
- [1212] 1. 안압측정 전 절차: 안압계를 올바른 위치에 설정하고 프리즘이 세극등의 수평 위치에 있는지 확인한다. 장력을 1mmHg로 설정한다. 조명과 현미경 사이의 각도가 약 60도인 상태에서 슬릿 빔이 최대로 열린 코발트 필터를 사용한다.
- [1213] 2. 안구 표면이 플루오레세인 염료로 넘치지 않도록 주의하면서, 국소 마취제 한 방울을 주사하고 적셔진 플루오레세인 스트립을 각 눈의 아래 눈꺼풀의 눈꺼풀 결막에 가볍게 댄다. 대안적으로, 안구 표면이 플루오레세인 염료로 넘치지 않도록 주의하면서, 국소 마취-플루오레세인(예를 들어, Fluress) 용액 한 방울을 각 눈의 하부 결막 구멍에 점적할 수 있다. 안압측정 직전에 대상자에게 눈을 몇 번 깜박이게 한다.
- [1214] 3. 대상자를 턱이 세극등 턱 받침에 편안하게 맞고 이마가 이마 바에 꼭 맞도록 조절가능한 의자에 위치시킨다.
- [1215] 4. 대상자가 정면을 바라보는 동안 안압계를 대상자의 눈에 대고 관찰자가 2개의 반형 플루오레세인 원의 내부 부분이 접촉하는 것을 볼 때까지 압접력을 증가시킨다. 사례 보고서 양식에 압력을 기록한다.
- [1216] IOP 측정은 다음 절차에 따라 눈가림되었다:
- [1217] 측정은 두 명의 자격을 갖춘 독립적인 연구 사이트 직원이 앉은 상태에서 세극등에 부착된 Goldmann 압평 안압계를 사용하여 이루어졌다. 한 사람은 눈가림 방식으로 다이얼을 조정하고 다른 한 사람은 값을 읽고 기록하였다. 대상자의 머리가 턱 받침과 이마 받침에 단단히 고정되어 몸을 앞으로 기울이거나 긴장하지 않도록 대상자와 세극등을 조정했다. 두 눈 모두 테스트하였으며, 오른쪽 눈을 왼쪽 눈 보다 먼저 하였다. 각 IOP 측정값을 기록했다.
- [1218] 한 사람("측정자")은 저배율로 세극등의 쌍안경을 통해 보았다. 장력 손잡이는 낮은 압력 값(4~6mmHg)으로 미리 설정되었다. 측정자는 플루오레세인으로 염색된 반원의 이미지를 따라가면서 플루오레세인 링의 내부 경계가 심장 주기에 반응하여 맥동의 중간 지점에서 서로 닿을 때까지 장력 손잡이를 천천히 돌렸다. 이 이미지에 도달했을 때 측정자는 장력 손잡이에서 손가락을 떼고 두 번째 사람("관독자")이 IOP 관독값을 읽고 소스 문서의 날짜 및 시간과 함께 기록하므로, 눈가림 IOP 관독이 유지된다. 2회 측정하였으며 IOP이 1mmHg 이내인 경우 처음 2회 측정한 값들의 평균을 기록하였다. 처음 두 관독값의 IOP가 1mmHg보다 큰 차이를 보이는 경우, 세 번째 관독값을 가져와 3개 관독값 모두의 평균을 기록하였다. 가능한 한, 동일한 사람이 대상자의 모든 방문시 이에 대한 IOP 측정을 하였다.
- [1219] 확장된 안저 검사
- [1220] 간접 검안경 검사를 사용하여 평가를 수행하여야 한다. 공막저하 없이 확장된 안저검사를 수행할 수 있다. 다음 각각을 정상, 임상적으로 유의한 비정상, 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상으로 평가하고 문서화하였다:
- [1221] 황반
- [1222] 주변 망막

- [1223] 맥락막
- [1224] 유리체
- [1225] 시신경.
- [1226] 유두함몰(C/D) 비 또한 측정하였다. 이상 병리에 대한 설명/의견이 사례 보고서 양식에 제공되었다.
- [1227] 다음 척도를 사용하여 유리체 혼탁의 정도를 정의하였다:
- 없음 시신경 유두, 망막 혈관 및 신경 섬유층의 선명한 시야
- 미량 시신경 유두 가장자리 및 정상적인 줄무늬의 약간의 흐릿함 및 신경 섬유층의 반사를 볼 수 없음
- 1+ 시신경 유두 가장자리의 경미한 흐림 및 망막 혈관 선명도의 경미한 소실
- 2+ 시신경 유두 가장자리의 중등도 흐림 및 망막 혈관 선명도의 소실
- 3+ 시신경 머리와 큰 혈관이 보이지만 경계가 상당히(매우) 흐릿함
- [1228] 4+ 시신경 머리가 불명확함
- [1229] 전방각경검사
- [1230] 전방각경검사를 수행하기 위해 다음 절차가 권장되었다:
- [1231] 앞방각경의 전면(곡선) 표면을 깨끗이하고 살균한다. 전면에 윤활액을 투여한다. 대상자의 각막을 국소 마취제로 마취시킨다. 앞방각경을 통해 보기 위해 세극등을 준비한다. 대상자의 눈꺼풀을 부드럽게 각막에서 멀리 이동시킨다. 앞방각경을 안구 표면에 천천히 적용하여, 흡입을 형성한다. 세극등을 미세 조정하여 시야를 최적화한다. 이제 렌즈를 부드럽게 360도 회전하여 각도를 볼 수 있다. Shaffer 시스템을 기준으로 다음과 같이 각도를 등급화한다. 2등급 이하의 대상자는 폐쇄각 녹내장에서 제외되어야 한다.
- [1232] 등급 4 - 45° 내지 35° 각도 넓게 열림
- [1233] 등급 3 - 35° 내지 20° 각도 넓게 열림
- [1234] 등급 2 - 20° 각도 좁음
- [1235] 등급 1 - ≤10° 각도 매우 좁음
- [1236] 슬릿 - 슬릿까지 좁혀진 0° 각도
- [1237] 자동 시야측정
- [1238] 자동 시야측정을 수행하기 위해 다음 절차가 권장되었다:
- [1239] 눈썹이 무거우거나 윗 눈꺼풀이 쳐진 경우에는 그에 따라 테이프를 붙인다. 시야측정 결과는 신뢰할 수 있어야 하며(즉, 33% 고정 손실, 위양성 또는 위음성 오류), 이는 2주 이내에 반복되어야 한다. 바람직하게는 Humphrey 자동 시야 측정 테스트(전체 임계값 24-2 프로그램 또는 SITA 표준 또는 FAST 평가)를 사용하여 시야 검사를 수행했다. 선호하는 장비는 Humphrey 700 HFA-2 시리즈 기기(예를 들어, 740 또는 750)이다. 시야는 정상 또는 비정상적으로 보고되었으며 평균 편차 또한 데시벨(dB)로 기록된다.
- [1240] 오른쪽 눈을 테스트하여 시작한다. 적절히 정렬하고 테스트 내내 편안한 착석 위치를 유지하도록 턱 받침과 테이블 높이를 조정한다. 대상자가 피로하거나 집중력을 잃는 것 같으면 때때로 대상자를 격려하고, 필요한 경우 대상자가 일시 중지 및 휴식을 취하도록 허용하는 것이 가능하다. 또한 테스트 결과에 영향을 미치지 않도록 응답 버튼을 눌렀을 때 눈을 깜박이기에 좋은 시간임을 대상자에게 알려야 한다. 왼쪽 눈에 대해 반복한다.
- [1241] 대상자 안구 불편함
- [1242] 대상자들에게 다음 질문을 함으로써 편안함 수준을 등급화 할 것을 요청하였다:
- [1243] “0 내지 10의 척도로 0은 매우 편안하고 10은 매우 불편합니다. 이때 귀하의 눈은 얼마나 편안하십니까?”
- [1244] 검사관은 해당 사례 보고서 양식에 대상자가 선택한 번호를 기록했다.

[1245] 연구자 종합 평가

[1246] 연구자는 다음과 같은 종합 내성 척도를 고려하여 대상자가 이식물을 잘 견디는지 평가했다:

[1247] 0= 매우 만족, 1 = 만족, 2 = 별로 만족하지 않음, 3 = 불만족

[1248] 검사관은 해당 사례 보고서 양식에 대상자가 선택한 번호를 기록했다.

[1249] 연구자 주사 평가

[1250] 연구자는 전방내 이식물의 주사 용이성 수준을 "쉬움"(1), "보통"(2) 또는 "어려움"(3)으로 등급화 할 것이다.

[1251] 연구자는 적절한 사례 보고서 양식에 주사 절차의 용이함을 기록했다.

[1252] 연구 결과

[1253] 모든 4개의 코호트가 모두 등록되었다: 코호트 1(5명, 15ug), 코호트 2(4명, 26ug) 및 코호트 3(5명, 15ug 제형 2), 코호트 4(5명, 5ug 제형 3).

[1254] 대상자는 7개월에서 22개월 동안 추적조사되었고(코호트 1 및 2), 코호트 3은 6개월에서 9개월 동안, 코호트 4는 14일에서 6개월 동안 추적조사되었다(3명의 대상자는 여전히 추적조사 중임).

[1255] 도 2는 연구 눈 및 비연구 눈에 대한 투여 일정을 도시한다(상기에서도 기술됨). 비연구 눈의 치료는, 해당되는 경우, 6개월차 V11 이후에 계속되었다.

[1256] 안전성

[1257] 도 3a 내지 3d는 각각 코호트 1 내지 4의 대상자들의 평균 각막두께측정 값들을 보여준다.

[1258] 도 4a 내지 4c는 각각 코호트 1 내지 4의 대상자들의 평균 EEC를 보여준다.

[1259] 현재까지 중대한 이상 반응은 보고되지 않았다. 하기 표 9는 현재까지 연구 동안 보고된 안구 이상 반응을 나타낸다.

[1260] **표 9: 연구 눈의 안구 이상 반응(모니터링되지 않은 데이터)**

| 안구 AE 가 있는 대상자 수: | 코호트 1<br>(15µg, F1)<br>N=5 | 코호트 2<br>(26µg, F1)<br>N=4 | 코호트 3<br>(15µg, F2)<br>N=5 | 코호트 4<br>(5µg, F3)<br>N=5 | OTX-TIC<br>N=19 |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------|
| 홍채염               | 2                          | 2                          | 1                          | 1                         | 6               |
| 주변 전방 유착          | 3                          | -                          | -                          | -                         | 3               |
| 각막 부종             | -                          | 1                          | -                          | -                         | 1               |
| 결막하 출혈            | -                          | -                          | 1                          | -                         | 1               |
| IOP 상승            |                            |                            | 2                          |                           | 2               |
| <b>코호트 당 총 AE</b> | <b>5</b>                   | <b>5</b>                   | <b>4</b>                   | <b>1</b>                  | <b>13</b>       |

[1262] 효능

[1263] 각 코호트의 각 대상자에 대해 안압(IOP)의 저하가 나타날 수 있다. 도 5a 내지 5d 각각은 코호트 1 내지 4 각각에 대한 연구 눈 및 비-연구 눈에서 기준선으로부터 평균 IOP 변화의 전개를 도시한다.

[1264] 도 6은 코호트 1의 대상자에게 삽입된 이식물의 1일차부터 7개월차까지의 사진을 보여준다.

[1265] 약어

[1266] 표 10: 상기 임상 연구 설명에 사용된 약어

| 약어      | 의미                        |
|---------|---------------------------|
| AE      | 이상 반응                     |
| API     | 활성 약학 성분                  |
| AS-OCT  | 전안부 광간섭 단층촬영              |
| BCVA    | 최대 교정 시력                  |
| CRC     | 중앙 판독 센터                  |
| CRF     | 사례 보고서 양식                 |
| DSMC    | 데이터 안전성 모니터링 위원회          |
| EDTRS   | 초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구        |
| FDA     | 미국 식품의약국                  |
| GCP     | 임상시험 관리기준                 |
| IRB     | 기관 감사 위원회                 |
| IEC     | 기관 생명윤리 위원회               |
| IOP     | 안압                        |
| NFL     | 신경섬유층                     |
| OAG     | 개방각 녹내장                   |
| OCT     | 광간섭 단층촬영                  |
| OHT     | 고안압증                      |
| OTX-TIC | OTX-TIC(트라보프로스트) 전방내 이식물  |
| OTX-TP  | OTX-TP(트라보프로스트) 시신경관내 삽입물 |
| PAS     | 주변 전방 유착                  |
| PEG     | 폴리에틸렌 글리콜                 |
| PLA     | 폴리락타이드                    |
| POAG    | 원발성 개방각 녹내장               |
| PV      | 위약 비히클                    |
| SE      | 연구 눈                      |
| NSE     | 비-연구 눈                    |

[1267]

[1268]

**실시예 4: 이식물 주사에 사용되는 주사기**

[1269]

단일 용량 OTX-TIC(트라보프로스트) 이식물을 도 7에서 보는 바와 같이 멸균 주사기 어셈블리에 부착된 26G(26  $\mu$ g 용량) 또는 27G(5  $\mu$ g 및 15  $\mu$ g 용량) 바늘에 로드한다. 운송 및 취급 중에 바늘 내부에 이식물을 유지시키기 위해 바늘 끝에 와이어를 삽입한다. 의약품용 포함하는 주사기 어셈블리는 질소 환경에서 낮은 증기 투과율의 박리 가능한 호일-LDPE 파우치 내에 밀봉된다. 사전 조립된 주사기 어셈블리 및 최종 포장된 의약품의 최종 멸균은 ISO 11137-2:2013 건강 관리 제품의 멸균 - 방사선에 따라 검증된 조사량에서 감마선 조사에 의해 수행된다. 포일 파우치는 습기, 산소 및 빛으로부터의 보호를 제공하고 OTX-TIC 이식물을 위한 멸균 장벽 역할을 한다.

[1270]

용기 무결성 및 강도는 기포 방출 및 밀봉 강도 테스트의 두 가지 기본 테스트를 통해 확인한다. 공정 중 및 안정성 테스트 중에 호일 파우치에 최소 1.0lbf의 밀봉 강도가 필요하다. 또한 저장 수명 평가 중 호일 파우치의 전체 포장 무결성 테스트에 따라, 10  $\pm$  2인치 H<sub>2</sub>O에서 가압되는 동안 기포 방출을 견뎌야 한다. 무균 상태를 유지시키는 용기 및 포장(container closure)의 지속 기능을 입증하기 위해 거품 방출 테스트를 사용하는 것은 다음과 같은 FDA 산업 지침에 의해 허용된다: 2008년 2월, Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products. 의

약품 포장 및 용기 및 포장은 냉장(2° C - 8° C) 보관 조건에서 안정성 테스트를 통해 확인된다.

[1271] 구성부 정보는 표 11에 제공되어 있다.

[1272] 표 11: OTX-TIC(트라보프로스트) 이식물용 용기 및 포장 시스템

| 구성성분                              | 제조업체                    | 상세/재료                                                                |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 50 µL Hamilton 주사기                | Hamilton Company        | PTFE 루어-락(Luer-Lock)이 있는 모델 1705TLL 기밀 주사기                           |
| Hamilton 주사기 락 클립                 | Proto Labs Inc.         | Makrolon RX2530-451118(블루 틴트 PC)                                     |
| 초박형 벽 26G 또는 27G ½" 바늘            | Nipro Medical           | 스테인레스 스틸 피하 주사 바늘                                                    |
| 0.009" OD Nitinol 와이어, 1.77" 길이   | Wytech Industries, Inc. | Ni-Ti 형상 기억 합금, (Nitinol 55)                                         |
| 0.009" OD Nitinol 와이어, 2.00 cm 길이 | Wytech Industries, Inc. |                                                                      |
| 벗겨지는 호일 파우치 (2.5" X 9.581")       | Mangar Industries, Inc. | 48 GA PET/.001 WLDPE/.0007 ALUM F/.0007 LDPE/.002 벗겨지는 필름(MRMPLK235) |

[1273]

[1274] 제1 항목 리스트

[1275] 1. 트라보프로스트 및 중합체 네트워크를 포함하는 지속 방출형 생분해성 전방내 하이드로겔 이식물.

[1276] 2. 항목 1에 있어서, 중합체 네트워크는 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위를 포함하는, 하이드로겔 이식물.

[1277] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 중합체 네트워크는 2 내지 10개 팔을 가지는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하는, 하이드로겔 이식물.

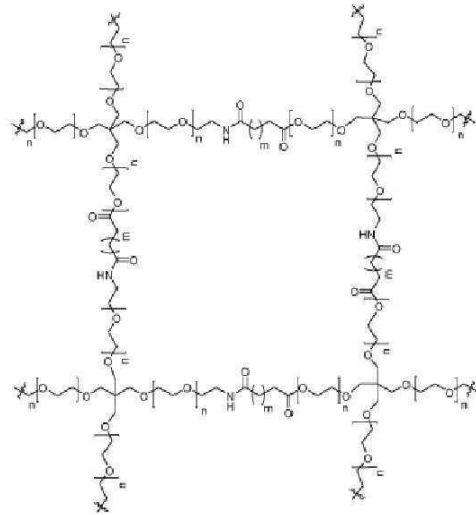
[1278] 4. 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 4 내지 10개 팔을 가지는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하는, 하이드로겔 이식물.

[1279] 5. 항목 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 4 내지 8개 팔을 가지는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하는, 하이드로겔 이식물.

[1280] 6. 항목 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 8개 팔을 가지는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하는, 하이드로겔 이식물.

[1281] 7. 항목 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 4개 팔을 가지는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하는, 하이드로겔 이식물.

[1282] 8. 항목 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 하기 화학식을 가지는 복수의 다중-팔 PEG 단위를 포함하는, 하이드로겔 이식물:



- [1283]
- [1284] 여기서 n은 에틸렌 옥사이드 반복 단위를 나타내고 물결선은 중합체 네트워크의 반복 단위 지점들을 나타낸다.
- [1285] 9. 항목 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 4a20K PEG SAZ, 4a20K PEG SAP, 4a20K PEG SG, 4a20K PEG SS, 8a20K PEG SAZ, 8a20K PEG SAP, 8a20K PEG SG, 8a20K PEG SS로부터 선택된 복수의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위들을 4a20K PEG NH<sub>2</sub>, 8a20K PEG NH<sub>2</sub>, 및 트리리신으로부터 선택된 하나 이상의 PEG 또는 리신 계-아민기 또는 이의 염과 반응시켜 형성되는, 하이드로겔 이식물.
- [1286] 10. 항목 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 8a15K PEG-SAZ를 트리리신 또는 이의 염과 반응시켜 형성되는, 하이드로겔 이식물.
- [1287] 11. 항목 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 비정질인, 하이드로겔 이식물.
- [1288] 12. 항목 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 반-결정질인, 하이드로겔 이식물.
- [1289] 13. 항목 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트는 중합체 네트워크 내부에 균질하게 분산된, 하이드로겔 이식물.
- [1290] 14. 항목 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트는 약 2 내지 약 8 개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되는, 하이드로겔 이식물.
- [1291] 15. 항목 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트는 약 3 내지 약 7 개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되는, 하이드로겔 이식물.
- [1292] 16. 항목 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트는 약 4 내지 약 6 개월 범위의 기간 동안 지속 방식으로 눈에 전달되는, 하이드로겔 이식물.
- [1293] 17. 항목 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 지속 방출은 방수에서 발생하는, 하이드로겔 이식물.
- [1294] 18. 항목 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트는 마이크로캡슐화된, 하이드로겔 이식물.
- [1295] 19. 항목 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트는 폴리(락틱-코-글리콜산)(PLGA) 또는 폴리(락트산)(PLA), 또는 이들의 조합으로 마이크로캡슐화된, 하이드로겔 이식물.
- [1296] 20. 항목 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트는 PLA로 마이크로캡슐화된, 하이드로겔 이식물.
- [1297] 21. 항목 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 플루오레세인에 접합된, 하이드로겔 이식물.
- [1298] 22. 항목 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 각막 내피 세포 근처에 이식하도록 설계된, 하이드로겔 이식물.
- [1299] 23. 항목 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 하부 홍채각막각에 이식하도록 설계된, 하이드로겔 이식물.
- [1300] 24. 항목 1 내지 23 중 어느 하나의 하이드로겔 이식물을 대상자의 눈에 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는

대상자에서 안압을 낮추는 방법.

- [1301] 25. 항목 1 내지 23 중 어느 하나의 하이드로겔 이식물을 대상자의 눈에 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상자에서 고안압증을 치료하는 방법.
- [1302] 26. 항목 1 내지 23 중 어느 하나의 하이드로겔 이식물을 대상자의 눈에 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상자에서 녹내장을 치료하는 방법.
- [1303] 27. 항목 23에 있어서, 녹내장은 개방각 녹내장인, 방법.
- [1304] 28. 항목 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 개시된 이식물의 투여 후 본질적으로 내피 손상이 발생하지 않는, 방법.
- [1305] **제2 항목 리스트**
- [1306] 1. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 1 내지 약 24개월, 예를 들어 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:
- [1307] 단계 1: 약 1 내지 약 24개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 치료를 제공하며 다음을 포함하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계:
- [1308] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,
- [1309] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 및
- [1310] - 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들; 및
- [1311] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [1312] 2. 항목 1에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 균일하게 분산되는, 방법.
- [1313] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 체질(sieving)로 측정시 직경이 1 내지 150  $\mu\text{m}$  범위이거나 레이저 회절로 측정시 평균 직경이 1 내지 150  $\mu\text{m}$  범위인, 방법.
- [1314] 4. 항목 3에 있어서, 트라보프로스트 입자는 체질로 측정시 직경이 1 내지 100  $\mu\text{m}$ , 20 내지 75  $\mu\text{m}$ , 20 내지 106  $\mu\text{m}$ , 또는 20 내지 55  $\mu\text{m}$  범위이거나 레이저 회절로 측정시 평균 직경이 1 내지 100  $\mu\text{m}$ , 20 내지 75  $\mu\text{m}$ , 20 내지 106  $\mu\text{m}$ , 또는 20 내지 55  $\mu\text{m}$  범위인, 방법.
- [1315] 5. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함하는, 방법.
- [1316] 6. 항목 5에 있어서, 폴리락타이드는 산 말단기 또는 에스테르 말단기를 가지는, 방법.
- [1317] 7. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자는, 상이한 입자 형태들, 예를 들어, 제1 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자 및 제2 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자의 블렌드인, 방법.
- [1318] 8. 항목 7에 있어서, 제1 및 제2 폴리락타이드 각각은 산 말단기를 가지는, 방법.
- [1319] 9. 항목 8에 있어서, 제1 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.05 내지 약 0.5 dL/g 미만 범위 또는 약 0.35 내지 약 0.45 dL/g 범위인, 방법.
- [1320] 10. 항목 8 또는 9에 있어서, 제2 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.5 내지 약 1.7 dL/g 범위, 또는 약 0.6 내지 약 0.8 dL/g 범위인, 방법.
- [1321] 11. 항목 7 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자는 두 가지 유형의 입자의 블렌드로 이루어지며, 제1 유형의 입자는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트의 형태로 존재하고 제2 유형의 입자는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트의 형태로 존재하는, 방법.
- [1322] 12. 항목 7 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는, 방법.
- [1323] 13. 항목 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건

하에 측정시, 1일차부터 84일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 65% 내지 약 85 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 트라보프로스트 방출이 65% 내지 85% 범위인 시험관내 방출을 가지는, 방법.

- [1324] 14. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 300 내지 약 500ng/주 범위이고 표준 편차가 100 내지 200ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균 트라보프로스트 방출은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 84일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 84일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 10 내지 약 700 ng 범위인, 방법.
- [1325] 15. 항목 7 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 폴리락타이드는 상기 입자 블렌드에서 약 1.5:1 내지 약 1:1.5, 또는 약 1:1의 질량비를 가지는, 방법.
- [1326] 16. 항목 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자는, 제1 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자, 제2 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자, 및 제3 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자를 포함하는 상이한 입자 형태들의 블렌드이며, 이때 각각의 폴리락타이드는 산 말단기를 가지는, 방법.
- [1327] 17. 항목 16에 있어서, 제1 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만 범위, 또는 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위이고, 제2 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 또는 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위이고, 제3 폴리락타이드는 고유 점도 사양이 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g 범위, 또는 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위인, 방법.
- [1328] 18. 항목 17에 있어서, 생분해성 중합체는, 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 제1 유형의 입자, 그리고 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 제2 유형의 입자, 그리고 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 제3 유형의 입자의, 3가지 유형의 입자들의 블렌드로 구성되는, 방법.
- [1329] 19. 항목 18에 있어서, 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는, 방법.
- [1330] 20. 항목 14 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 입자 블렌드 중 제1 및 제2 폴리락타이드의 질량비는 약 2:1 내지 약 1:2 또는 약 1:1.6인, 방법.
- [1331] 21. 항목 14 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 입자 블렌드 중 제1 및 제3 폴리락타이드의 질량비는 약 2:1 내지 약 1:2 또는 약 1:1.4인, 방법.
- [1332] 22. 항목 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 98일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 60% 내지 약 80% 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 트라보프로스트 방출이 60% 내지 80% 범위인 시험관내 방출을 가지는, 방법.
- [1333] 23. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 800 내지 약 1100ng/주 범위이고 표준 편차가 450 내지 550ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37℃에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 2300 ng 범위인, 방법.
- [1334] 24. 항목 1 내지 10 또는 15 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자는, 제1 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자, 제2 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자, 제3 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자, 및 제4 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 입자를 포함하는 상이한 입자 형태들의 블렌드인, 방법.
- [1335] 25. 항목 24에 있어서, 제1 폴리락타이드는 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만 범위, 또는 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖고, 제2 폴리락타이드는 약 0.5 내지 약 0.80dl/g 미만 범위, 또는 약 0.6 내지 약 0.8dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖고, 제3 폴리락타이드는 약 0.8 내지 약 1.7dl/g 범위, 또는 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖고,

제4 폴리락타이드는 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g 범위, 예를 들어 약 0.55 내지 약 0.75 dI/g 범위의 고유 점도를 갖고 에스테르 말단기를 갖는, 방법.

- [1336] 26. 항목 24 또는 25 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은, 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 제1 유형의 입자, 그리고 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 제2 유형의 입자, 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 제3 유형의 입자 및 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 제4 유형의 입자의, 4가지 유형의 입자들의 블렌드로 구성되는, 방법.
- [1337] 27. 항목 27에 있어서, 전방내 이식물은 또 다른 폴리락타이드를 포함하지 않는, 방법.
- [1338] 28. 항목 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 입자 블렌드 중 제1 및 제2 폴리락타이드의 질량비는 약 1.25:1 내지 약 1:1.25 또는 약 1:1인, 방법.
- [1339] 29. 항목 24 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 입자 블렌드 중 제1 및 제3 폴리락타이드의 질량비는 약 3:1 내지 약 1:1 또는 약 2:1인, 방법.
- [1340] 30. 항목 24 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 입자 블렌드 중 제1 및 제4 폴리락타이드의 질량비는 약 1:1 내지 약 1:3, 또는 약 1:2.5, 또는 약 1:2.6인, 방법.
- [1341] 31. 항목 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건 하에 측정시, 1일차부터 112일차까지 14일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 5% 내지 약 15 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 3%이거나, 또는 트라보프로스트 방출이 5% 내지 15% 범위인 시험관 내 방출을 가지는, 방법.
- [1342] 32. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 1000 내지 약 1500ng/주 범위이고 표준 편차가 100 내지 400ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 2000 ng 범위인, 방법.
- [1343] 33. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 500 내지 약 900ng/주 범위이고 표준 편차가 150 내지 250ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.2의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 1500 ng 범위인, 방법.
- [1344] 34. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자 중 트라보프로스트와 생분해성 중합체의 총량 사이의 질량비는 약 2:1 내지 1:2 또는 약 0.77:1인, 방법.
- [1345] 35. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물 총 중량에 대한 생분해성 중합체의 함량은 약 10 중량% 내지 약 35 중량%, 또는 약 23 내지 약 27 중량%, 또는 약 12 내지 약 17 중량%, 또는 약 30 내지 약 35 중량%, 또는 약 25 중량%, 또는 약 15 중량%, 또는 약 34 중량%인, 방법.
- [1346] 36. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 트라보프로스트 및 생분해성 중합체 및 그 외 약학적으로 허용되는 잔량의 제조 성분들로 구성되는, 방법.
- [1347] 37. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 구형 입자들인, 방법.
- [1348] 38. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하는, 방법.
- [1349] 39. 항목 38에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜 단위는 4- 내지 10-팔 폴리에틸렌 글리콜 단위 또는 8-팔 폴리에틸렌 글리콜 단위인, 방법.
- [1350] 40. 항목 38 또는 39에 있어서, 중합체 네트워크는 친전자성 기 함유 다중팔 고분자 전구체와 친핵성 기 함유 가교제를 반응시켜 형성되는, 방법.

- [1351] 41. 항목 40에 있어서, 다중-팔-중합체 전구체는 4- 내지 10-팔 폴리에틸렌 글리콜 전구체, 또는 8-팔 폴리에틸렌 글리콜 전구체인, 방법.
- [1352] 42. 항목 40 또는 41에 있어서, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기 및 숙신이미딜아젤레이트(SAZ) 기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [1353] 43. 항목 40 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [1354] 44. 항목 40 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 다중-팔-중합체 전구체는 약 10,000 내지 약 20,000 달톤 범위의 질량 평균 분자량을 갖는, 방법.
- [1355] 45. 항목들에 있어서, 다중-팔-중합체 전구체는  $15,000 \pm 10\%$  달톤의 질량 평균 분자량을 갖는, 방법.
- [1356] 46. 항목 38 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 총 중량에 대한 생분해성 하이드로겔의 함량은 약 30 내지 약 70 중량%, 또는 약 32 내지 약 37 중량%, 또는 약 45 내지 약 55 중량%, 또는 약 60 내지 약 70 중량%, 또는 약 49.3 중량% 또는 약 37.5 중량% 또는 약 50.1 중량% 또는 약 66.8 중량%인, 방법.
- [1357] 47. 항목 40 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 친핵성 기-함유 가교제는 아민인, 방법.
- [1358] 48. 항목 40 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 친핵성 기-함유 가교제는 2개 이상의 1차 지방족 아민 기를 포함하는 1,000 Da 미만의 분자량을 갖는 소분자 아민인, 방법.
- [1359] 49. 항목 40 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 친핵성 기-함유 가교제는 디리신, 트리리신, 테트라리신, 에틸렌디아민, 1,3-디아미노프로판, 1,3-디아미노프로판, 디에틸렌트리아민 및 트리메틸헥사메틸렌디아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 소분자 아민인, 방법.
- [1360] 50. 항목 40 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신인, 방법.
- [1361] 51. 항목 50에 있어서, 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신 아세테이트인, 방법.
- [1362] 52. 항목 40 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 총 중량에 대한 친핵성 기-함유 가교제의 함량은 약 1 내지 약 5 중량% 또는 1 내지 약 3 중량%, 또는 2 내지 약 4 중량% 또는 4 내지 약 5 중량%, 또는 약 3.2 중량%, 또는 약 2.3 중량%, 또는 약 4.3 중량%인, 방법.
- [1363] 53. 항목 49 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 트리리신은 형광단, 예를 들어 플루오레세인, 로다민, 쿠마린 및 시아닌으로 이루어진 군으로부터 선택된 가시화제로 표지되는, 방법.
- [1364] 54. 항목 53에 있어서, 친핵성 기-함유 가교제는 플루오레세인-접합된 트리리신인, 방법.
- [1365] 55. 항목 54에 있어서, 플루오레세인-접합된 트리리신은 트리리신 아세테이트를 N-하이드록시숙신이미드(NHS)-플루오레세인과 반응시켜 수득되는, 방법.
- [1366] 56. 항목 54 또는 55에 있어서, 트리리신은 가시화제와의 부분 접합에 의해 표지되는, 방법.
- [1367] 57. 항목 53 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물의 총 중량에 대한 가시화제의 함량은 약 0.1 내지 약 0.5 중량%, 또는 0.2 중량%, or 0.3 중량%인, 방법.
- [1368] 58. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 삽입 전 건조 상태이고 눈에 삽입되면 수화되는, 방법.
- [1369] 59. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 약 2  $\mu\text{g}$  내지 약 30  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 방법.
- [1370] 60. 항목 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 약 5  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 방법.
- [1371] 61. 항목 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 약 15  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 방법.
- [1372] 62. 항목 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 약 26  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 방법.
- [1373] 63. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 섬유유 형태인, 방법.
- [1374] 64. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유유 형태인, 방법.

- [1375] 65. 항목 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 평형 상태에서 직경이 0.6 mm 이하이고 길이가 3.0 mm 이하인 섬유유의 형태인, 방법.
- [1376] 66. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 총 중량이 약 20 내지 약 150  $\mu\text{g}$ , 또는 약 70  $\mu\text{g}$  내지 약 80  $\mu\text{g}$ , 또는 약 40  $\mu\text{g}$  내지 약 50  $\mu\text{g}$ , 또는 약 90  $\mu\text{g}$  내지 110  $\mu\text{g}$ 인, 방법.
- [1377] 67. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9 개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 6 내지 9개월의 치료를 제공하는, 방법.
- [1378] 68. 항목 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 4 내지 7개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 4 내지 약 7 개월의 치료를 제공하는, 방법.
- [1379] 69. 항목 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월이거나 약 3 내지 4개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 3 내지 약 6개월 또는 3 내지 4개월의 치료를 제공하는, 방법.
- [1380] 70. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 7 내지 약 8개월, 또는 약 7 내지 약 9개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월, 또는 약 8개월, 또는 약 9개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 각각 약 7 내지 약 8개월, 또는 약 7 내지 약 9개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월, 또는 약 8개월, 또는 약 9개월의 치료를 제공하는, 방법.
- [1381] 71. 항목 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 치료는 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 상기 치료 기간 후 단계 1 및 단계 2를 반복함으로써 계속되는, 방법.
- [1382] 72. 항목 71에 있어서, 치료는 더 이상의 치료가 필요하지 않을 때까지 단계 1 및 2를 반복하여 계속되는, 방법.
- [1383] 73. 항목 72에 있어서, 치료는 단계 1과 2를 대략 동일한 시간 간격으로 연 1회, 연 2회, 연 3회 또는 연 4회 반복하는 것을 포함하고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 연 1회의 경우 약 12개월, 연 2회의 경우 약 6 내지 약 9개월의 치료를 제공하고 연 3회 또는 연 4회의 경우 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물은 약 3 내지 약 4개월의 치료를 제공하는, 방법.
- [1384] 74. 전술한 항목 71 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 1차 치료 기간은 약 3 내지 약 4개월의 치료를 제공하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 이용한 약 3 내지 약 4개월이고, 그리고 치료는 약 6 내지 약 12개월의 치료를 제공하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 이용한 약 6 내지 약 12개월의 치료 기간으로 계속되는, 방법.
- [1385] 75. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 치료는 경증, 중등도 또는 중증 개방각 녹내장에 대한 것인, 방법.
- [1386] 76. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 안압은 치료 기간, 예를 들어, 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월, 예를 들어, 약 6개월 동안 기준선 안압으로부터 적어도 4mmHg, 또는 적어도 5mmHg만큼 감소되는, 방법.
- [1387] 77. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간 및/또는 전체 치료 동안 치료받은 눈에서 내피 세포 수 변화가 발생하지 않는, 방법.
- [1388] 78. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 치료받은 눈에서 또는 치료 기간 및/또는 전체 치료 동안 각막 두께 변화가 발생하지 않는, 방법.
- [1389] 79. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 6 내지 약 12개월, 예를 들어 약 6 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:
- [1390] 단계 1: 21 내지 30  $\mu\text{g}$  트라보프로스트를 함유하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유유의 형태이고 다음을 포함하며:
- [1391] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,
- [1392] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 트라보프로스트 입자들은 4개

유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.6 내지 약 0.8 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제4 유형의 입자들은 약 0.55 내지 0.75 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 에스테르 말단기를 갖는 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및

[1393] - 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들; 및

[1394] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[1395] 80. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 6 내지 약 12개월, 예를 들어 약 6 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:

[1396] 단계 1: 11 내지 20  $\mu$ g 트라보프로스트를 함유하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유유 형태이고 다음을 포함하며:

[1397] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,

[1398] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 트라보프로스트 입자는 4개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.6 내지 약 0.8 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제4 유형의 입자들은 약 0.55 내지 0.75 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 에스테르 말단기를 갖는 제4 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및

[1399] - 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들; 및

[1400] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

[1401] 81. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 3 내지 약 6개월, 예를 들어 약 3 내지 약 4개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:

[1402] 단계 1: 11 내지 20  $\mu$ g 트라보프로스트를 함유하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유유 형태이고 다음을 포함하며:

[1403] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,

[1404] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 트라보프로스트 입자들은 3개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자들은 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.6 내지 약 0.8 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제3 유형의 입자들은 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제3 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및

[1405] - 15,000±10% 달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반

응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들; 및

- [1406] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [1407] 82. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 3 내지 약 6개월, 예를 들어 약 3 내지 약 4개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:
- [1408] 단계 1: 2 내지 10  $\mu\text{g}$  트라보프로스트를 함유하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유 형태의 형태이고 다음을 포함하며:
- [1409] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,
- [1410] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 트라보프로스트 입자들은 2개 유형의 입자들의 블렌드를 함유하며, 제1 유형의 입자는 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제1 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및 제2 유형의 입자들은 약 0.6 내지 약 0.8 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖고 산 말단기를 갖는 제2 폴리락타이드로 구성된 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태이고; 및
- [1411] -  $15,000 \pm 10\%$  달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들; 및
- [1412] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [1413] 83. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 6 내지 약 12개월, 예를 들어 약 6 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:
- [1414] 단계 1: 21 내지 30  $\mu\text{g}$  트라보프로스트를 함유하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유의 형태이고, 생분해성 하이드로겔 및 이에 분산된 트라보프로스트 입자들을 포함하고, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 112일차까지 14일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 5% 내지 약 15 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 3%이거나, 또는 트라보프로스트 방출이 5% 내지 15% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 6 내지 8개월 이내에 용해되고; 및
- [1415] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [1416] 84. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 3 내지 약 6개월, 예를 들어 약 3 내지 약 4개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:
- [1417] 단계 1: 11 내지 20  $\mu\text{g}$  트라보프로스트를 함유하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유의 형태이고, 생분해성 하이드로겔 및 이에 분산된 트라보프로스트 입자들을 포함하고, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 84일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 65% 내지 약 85 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 트라보프로스트 방출이 65% 내지 85% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내에 용해되고; 및
- [1418] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [1419] 85. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여, 약 3 내지 약 6개월, 예를 들어 약 3 내지 약 6개월 범

위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하는, 방법:

- [1420] 단계 1: 2 내지 10  $\mu\text{g}$  트라보프로스트를 함유하는 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하는 단계, 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm이고 직경이 0.3 mm 이하인 섬유의 형태이고, 생분해성 하이드로겔 및 이에 분산된 트라보프로스트 입자들을 포함하고, 전방내 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 98일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 60% 내지 약 80% 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%이거나, 또는 트라보프로스트 방출이 60% 내지 80% 범위인 시험관내 방출을 가지며 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내에 용해되고; 및
- [1421] 단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.
- [1422] 86. 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들:
- [1423] - 트라보프로스트 및
- [1424] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1425] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [1426] 87. 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들:
- [1427] - 트라보프로스트 및
- [1428] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1429] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [1430] 88. 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들:
- [1431] - 트라보프로스트 및
- [1432] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g 범위, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1433] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [1434] 89. 다음의 혼합물로 이루어진 트라보프로스트 입자들:
- [1435] - 트라보프로스트 및
- [1436] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 dl/g 범위, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1437] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [1438] 90. 항목 86 내지 89의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 약 15 내지 약 25 중량%의 항목 86의 입자들 및 약 15 내지 약 25 중량%의 항목 87의 입자들 및 약 5 내지 약 15%의 항목 88의 입자들 및 약 40 내지 약 60 중량%의 항목 89의 입자들이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%는 항목 86의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%는 항목 87의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%는 항목 88의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 항목 89의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1439] 91. 항목 86 내지 88의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 예를 들어, 입자들의

총량 기준으로 약 20 내지 약 35 중량%의 항목 86의 입자들 및 약 30 내지 약 50 중량%의 항목 87의 입자들 및 약 25 내지 약 45%의 항목 88의 입자들이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%는 항목 86의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%는 항목 87의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%는 항목 88의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.

- [1440] 92. 항목 86 및 87의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 약 35 내지 약 55 중량%의 항목 86의 입자들 및 약 35 내지 약 55 중량%의 항목 87의 입자들이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 항목 86의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 항목 87의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1441] 93. 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 이때 입자들은 다음의 혼합물로 구성되는, 다수의 트라보프로스트 입자들:
- [1442] - 트라보프로스트;
- [1443] - 산 말단기를 갖는 폴리락타이드들로 이루어진 생분해성 중합체, 및
- [1444] - 선택적으로 그 외 약학적으로 허용되는 잔량의 제조 성분들.
- [1445] 94. 항목 93에 있어서, 블렌드 입자는 3개 유형의 입자로 구성되며, 3개 유형의 입자들은 서로 다른 고유 점도를 가지는 폴리락타이드 성분들을 포함함에 의해 서로 구별되는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1446] 95. 항목 94에 있어서, 3개 폴리락타이드들은 각각 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위; 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dI/g 미만 범위; 그리고 약 0.8 내지 약 1.7, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 가지는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1447] 96. 항목 95에 있어서, 블렌드 입자는 2개 유형의 입자로 구성되며, 2개 유형의 입자들은 서로 다른 고유 점도를 가지는 폴리락타이드 성분들을 포함함에 의해 서로 구별되는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1448] 97. 항목 96에 있어서, 2개의 폴리락타이드는 각각 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어, 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위; 그리고 약 0.5 dI/g 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.8 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 가지는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1449] 98. 항목 93 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 입자들은 수/중량 평균 직경이 1 내지 100  $\mu\text{m}$ , 20 내지 75  $\mu\text{m}$ , 20 내지 106  $\mu\text{m}$ , 및/또는 20 내지 55  $\mu\text{m}$ 인, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1450] 99. 다음을 포함하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:
- [1451] - 항목 90 내지 98 중 어느 한 항의 다수의 트라보프로스트 입자들; 및
- [1452] - 생분해성 하이드로겔,
- [1453] 이때 다수의 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산되어 있다.
- [1454] 100. 다음을 포함하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:
- [1455] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,
- [1456] - 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들.
- [1457] - 각각  $15,000 \pm 10\%$  달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들.
- [1458] 101. 다음 단계들을 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제조하는 방법:
- [1459] a) 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들을 제조하는 단계,
- [1460] b) 하이드로겔 전구체와 트라보프로스트 입자들을 함유하는 전구체 혼합물을 제조하는 단계,
- [1461] c) 가교제를 사용하여 전구체 혼합물을 가교시켜 중합체 네트워크를 형성하고 중합체 네트워크를 포함하는 하이

드로겔 혼합물을 얻는 단계, 및

d) 하이드로겔 혼합물을 건조시켜 이식물을 제공하는 단계.

102. 항목 101에 따른 방법으로 얻을 수 있는 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

103. 항목 99, 100 및 102 중 어느 한 항에 기재된 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 포함하는 전방 주사용 주사기.

104. 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 API를 함유하는 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 사용하여 3 내지 9개월 내의 기간 동안 인간 대상자의 안 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 눈에 대해 다음 단계를 포함하고:

단계 1: 다음을 포함하는 하나의 API를 함유하는 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 제공하여, 3 내지 9개월 내의 기간 동안 치료를 제공하는 단계:

- 생분해성 하이드로겔 및 API 입자들,

- 하이드로겔 내부에 분산된 API 입자들; 및

단계 2: 단계 1의 하나의 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물이 상기 눈의 홍채각막각 내부에 위치되도록 이를 상기 눈의 전안부에 삽입하는 단계.

본원에 개시된 임의의 항목 또는 방법에 따른 방법으로서, 이때 안압이, 치료 기간, 예를 들어, 약 2 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월, 예를 들어, 약 6개월 동안 또는 반복 투여하여 연속 치료하는 동안 기준선 안압으로부터 약 5 내지 약 7 mmHg, 또는 약 7 내지 약 9 mmHg 만큼 감소되는, 방법.

Ü

### **제3 항목 리스트**

1. 다음을 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:

- 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,

- 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함하고, 및

- 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들, 이때

하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하고, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미달아세레이트(SAZ) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신, 또는 이의 염이다.

2. 청구항 1에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 PLA 4A, PLA 7A, PLA 9A 및 PLA 5.5를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

3. 청구항 1에 있어서, 이식물은 약 15 µg 용량의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

4. 청구항 1에 있어서, 이식물은 약 26 µg 용량의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

5. 다음을 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:

- 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,

- 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함하고, 및

- 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들, 이때

하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하고, 중합체 네트워크는

친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신, 또는 이의 염이다.

- [1486] 6. 청구항 5에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 PLA 4A, PLA 7A, 및 PLA 9A를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1487] 7. 청구항 5에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 PLA 4A 및 PLA 7A를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1488] 8. 청구항 5에 있어서, 이식물은 약 15  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1489] 9. 청구항 5에 있어서, 이식물은 약 5  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1490] 10. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서 다음을 포함하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 투여함으로써, 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법:
- [1491] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,
- [1492] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함하고 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산되어 있으며,
- [1493] 이때 하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하고, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜아세레이트(SAZ) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신, 또는 이의 염이다.
- [1494] 11. 청구항 10에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 PLA 4A, PLA 7A, PLA 9A 및 PLA 5.5를 함유하는, 방법.
- [1495] 12. 청구항 10에 있어서, 이식물은 약 26  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 방법.
- [1496] 13. 청구항 10에 있어서, 녹내장은 개방각 녹내장인, 방법.
- [1497] 14. 청구항 10에 있어서, 이식물의 투여 후 본질적으로 내피 손상이 발생하지 않는, 방법.
- [1498] 15. 청구항 10에 있어서, 이식물은 홍채각막각에 이식하도록 설계된, 방법.
- [1499] 16. 청구항 10에 있어서, 하이드로겔은 5개월 또는 6개월 또는 8개월 후 완전히 분해되는, 방법.
- [1500] 17. 청구항 10에 있어서, 안압이 치료 기간 동안 낮아지는, 방법.
- [1501] 18. 청구항 10에 있어서, 안압이 5 내지 11 mmHg 만큼 낮아지는, 방법.
- [1502] 19. 청구항 10에 있어서, 투여 후 본질적으로 각막두께측정값 변화가 발생하지 않는, 방법.
- [1503] 20. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서 다음을 포함하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물을 투여함으로써, 약 3 내지 약 7개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법:
- [1504] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,
- [1505] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 이때 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함하고 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산되어 있으며,
- [1506] 이때 하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하고, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신, 또는 이의 염이다.
- [1507] 21. 청구항 20에 있어서, 이식물은 약 5  $\mu\text{g}$  용량의 트라보프로스트를 함유하는, 방법.
- [1508] 22. 청구항 20에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 PLA 4A, PLA 7A, 및 PLA 9A; 또는 PLA 4A 및 PLA 7A를 함유하는, 방법.

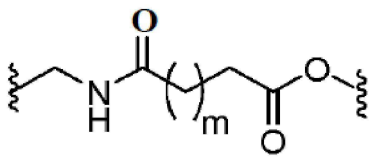
- [1509] 23. 청구항 20에 있어서, 치료 기간은 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 또는 약 7개월인, 방법.
- [1510] 24. 청구항 20에 있어서, 녹내장은 개방각 녹내장인, 방법.
- [1511] 25. 청구항 20에 있어서, 이식물의 투여 후 본질적으로 내피 손상이 발생하지 않는, 방법.
- [1512] 26. 청구항 20에 있어서, 투여 후 본질적으로 각막두께측정값 변화가 발생하지 않는, 방법.
- [1513] 27. 청구항 20에 있어서, 이식물은 홍채각막각에 이식하도록 설계된, 방법.
- [1514] 28. 청구항 20에 있어서, 하이드로겔은 2개월 또는 3개월 또는 4개월 후 완전히 분해되는, 방법.
- [1515] 29. 청구항 20에 있어서, 안압이 치료 기간 동안 낮아지는, 방법.
- [1516] 30. 청구항 20에 있어서, 안압이 5 내지 11 mmHg 만큼 낮아지는, 방법.
- [1517] **제4 항목 리스트**
- [1518] 1. 다음을 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:
- [1519] 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하는 생분해성 하이드로겔, 및 트라보프로스트 입자들,
- [1520] 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 및
- [1521] 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들,
- [1522] 이때 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.00 mm 내지 약 2.50 mm이고 직경이 0.30 mm 이하이다.
- [1523] 2. 항목 1에 있어서, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 0.5mm 미만인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1524] 3. 항목 2에 있어서, 이식물은 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 약 0.30 mm 내지 0.49 mm, 또는 약 0.40 mm 내지 약 0.49 mm 범위인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1525] 4. 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 건조 상태의 이식물 직경에 대한, 37℃에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 이식물 직경의 비율은 2.5 미만인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1526] 5. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 약 2  $\mu$ g 내지 약 30  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1527] 6. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1528] 7. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1529] 8. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 섬유의 형태인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1530] 9. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 건조 상태에서 총 중량이 약 20  $\mu$ g 내지 약 110  $\mu$ g, 또는 약 30  $\mu$ g 내지 약 105  $\mu$ g인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1531] 10. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은, 37 ° C에서 pH 7.2-7.4의 50 mL의 1x PBS, 0.5% 피마자유, 0.01% 불화 나트륨 완충액에서 시뮬레이션된 생리학적인 싱크 조건에서 시험관내에서 측정시, 1일차에, 이식물 내 트라보프로스트 총 중량에 기초하여, 15% 미만의 버스트를 보여주는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1532] 11. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물 내 생분해성 중합체의 총 질량은 34  $\mu$ g 미만, 30  $\mu$ g 미만, 20  $\mu$ g 미만, 또는 10  $\mu$ g 미만인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1533] 12. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물 내 트라보프로스트는 25  $\mu$ g 미만, 또는 20  $\mu$ g 미만, 또는

10  $\mu\text{g}$  미만인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1534] 13. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 건조 상태에서 이식물의 총 질량은 103  $\mu\text{g}$  미만, 80  $\mu\text{g}$  미만 또는 50  $\mu\text{g}$  미만인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1535] 14. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 체질로 측정시 직경이 1 내지 100  $\mu\text{m}$ , 20 내지 75  $\mu\text{m}$ , 20 내지 106  $\mu\text{m}$ , 또는 20 내지 55  $\mu\text{m}$  범위이거나 레이저 회절로 측정시 평균 직경이 1 내지 100  $\mu\text{m}$ , 20 내지 75  $\mu\text{m}$ , 20 내지 106  $\mu\text{m}$ , 또는 20 내지 55  $\mu\text{m}$  범위인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1536] 15. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기 및 숙신이미딜아제레이트(SAZ) 기로 구성된 군으로부터 선택되고, 그리고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:



[1537]

[1538] 이때  $m$ 은 2 또는 6이다.

[1539] 16. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 2가지 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:

[1540] 1) 다음의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들:

[1541] - 트라보프로스트 및

[1542] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 dL/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dL/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[1543] 예를 들어, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;

[1544] 2) 다음의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들:

[1545] - 트라보프로스트 및

[1546] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 dL/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dL/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[1547] 예를 들어, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;

[1548] 3) 다음의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 트라보프로스트 입자들:

[1549] - 트라보프로스트 및

[1550] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 dL/g 범위, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dL/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

[1551] 예를 들어, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;

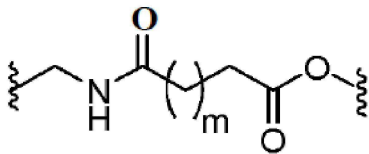
[1552] 4) 다음의 혼합물로 이루어진 제4 유형의 트라보프로스트 입자들:

[1553] - 트라보프로스트 및

[1554] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 dL/g 범위, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dL/g 범위의 고유 점

도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

- [1555] 예를 들어, 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유한다.
- [1556] 17. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:
- [1557] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 d1/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고; 그리고
- [1558] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [1559] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 35중량% 내지 약 55중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는
- [1560] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,
- [1561] 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,

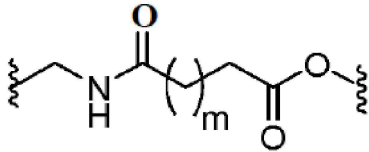


- [1562]
- [1563] 이때 m은 2이다.
- [1564] 18. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:
- [1565] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 d1/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [1566] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및
- [1567] 3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 d1/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [1568] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 20중량% 내지 약 35중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약

30 중량% 내지 약 50 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 25 중량% 내지 약 45 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는

[1569] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,

[1570] 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[1571]

[1572] 이때 m은 2이다.

[1573] 19. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물:

[1574] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;

[1575] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[1576] 3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

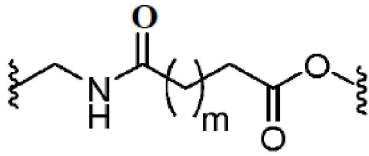
[1577] 4) 트라보프로스트 및, 에스테르 말단기와 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제4 유형의 입자들, 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량에 기초하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[1578] 예를 들어, 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 15중량% 내지 약 25중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자 및 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 제4 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는

[1579] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 제4 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,

[1580] 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미달아제레이트(SAZ) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로

나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[1581]

[1582]

이때  $m$ 은 6이다.

[1583]

20. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물을 사용하여, 약 1 내지 약 24개월, 예를 들어 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항목 1 내지 19 중 어느 하나의 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1584]

21. 항목 20에 있어서, 치료 기간은 약 7 내지 약 8개월, 또는 약 7 내지 약 9개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월, 또는 약 8개월, 또는 약 9개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물은 각각 약 7 내지 약 8개월, 또는 약 7 내지 약 9개월, 또는 약 4개월, 또는 약 5개월, 또는 약 6개월, 또는 약 7개월, 또는 약 8개월, 또는 약 9개월의 치료를 제공하는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1585]

22. 항목 20 또는 21에 있어서,

[1586]

- 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 84일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 65% 내지 약 85 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%인 시험관내 방출을 가지며, 이때 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 4개월이고; 또는

[1587]

- 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 98일차까지 70일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 60% 내지 약 80 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 5%인 시험관내 방출을 가지며, 이때 치료 기간은 약 3 내지 약 7개월 또는 약 4 내지 7개월이고; 또는

[1588]

- 이식물은, pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 1일차부터 112일차까지 14일 당 방출된 양의 %을 기준으로 평균 트라보프로스트 방출이 약 5% 내지 약 15 % 범위이고 평균 절대 편차는 최대 3%인 시험관내 방출을 가지며, 이때 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1589]

23. 항목 20 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 3 내지 약 7개월 또는 약 4 내지 7개월이고 또는 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 4개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물은 약 3 내지 약 7개월 동안 또는 약 4 내지 7개월 동안 또는 약 3 내지 약 6개월 동안 또는 3 내지 4개월 동안 치료를 제공하며, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이고 그리고 하이드로겔은 2 내지 4개월 이내에 용해되는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1590]

24. 항목 20 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물은 약 6 내지 약 9개월 동안 또는 약 6 내지 12개월 동안 치료를 제공하며, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜아젤레이트(SAZ) 기이고, 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이고 그리고 하이드로겔은 6 내지 8개월 이내에 용해되는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

[1591]

25. 항목 20 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월이거나 약 3 내지 4개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물은 약 3 내지 약 6개월 또는 3 내지 4개월의 치료를 제공하며, 이때 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이며:

[1592]

1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중

량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고; 그리고

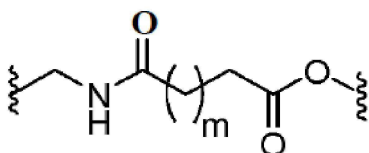
- [1593] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [1594] 이때 블렌드는, 입자들의 총량에 기초하여, 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자를 함유하거나; 또는 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재한다.
- [1595] 26. 항목 20 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 4 내지 약 7개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물은 약 4 내지 약 7개월의 치료를 제공하며, 이때 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이며:
- [1596] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [1597] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및
- [1598] 3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [1599] 이때 블렌드는, 입자들의 총량에 기초하여, 약 20 중량% 내지 약 35 중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자 및 약 25 중량% 내지 약 45 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자를 함유하거나; 또는 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재한다.
- [1600] 27. 항목 20 내지 22 또는 24 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 6 내지 약 12개월이거나 약 6 내지 9개월이고 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 이식물은 약 6 내지 약 12개월 또는 약 6 내지 9개월의 치료를 제공하며, 이때 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이며:
- [1601] 1) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [1602] 2) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [1603] 3) 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

- [1604] 4) 트라보프로스트 및, 에스테르 말단기와 약 0.05 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제4 유형의 입자들, 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량에 기초하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [1605] 이때 블렌드는, 입자들의 총량에 기초하여, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자 및 약 5 중량% 내지 약 15%의 제3 유형의 입자들의 입자 및 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 제4 유형의 입자들의 입자를 함유하거나; 또는 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 제4 유형의 입자들의 입자 형태로 존재한다.
- [1606] 28. 항목 20 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 3 내지 약 6개월 또는 약 3 내지 4개월이고, 이식물은 약 5  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 300 내지 약 500ng/주 범위이고 표준 편차가 100 내지 200ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균 트라보프로스트 방출은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 84일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 84일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 10 내지 약 700 ng 범위인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1607] 29. 항목 20 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 3 내지 약 7개월 또는 약 4 내지 7개월이고, 이식물은 약 15  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 800 내지 약 1100ng/주 범위이고 표준 편차가 450 내지 550ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 98일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 2300 ng 범위인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1608] 30. 항목 20 내지 22 또는 24 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월이고, 이식물은 약 15  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 500 내지 약 900ng/주 범위이고 표준 편차가 150 내지 250ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.2의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 1500 ng 범위인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1609] 31. 항목 20 내지 22 또는 24 중 어느 하나에 있어서, 치료 기간은 약 6 내지 약 9개월 또는 약 6 내지 12개월이고, 이식물은 약 26  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하며, 이식물은 평균 트라보프로스트 방출이 약 1000 내지 약 1500ng/주 범위이고 표준 편차가 100 내지 400ng/주 범위인 시험관내 방출을 가지며, 이때 평균은 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 주간 트라보프로스트 방출 값에 기초하고; 또는 이때 pH 7.2 내지 7.4의 PBS에서 37°C에서 싱크-조건하에 측정시, 투여 후 1일차 버스트를 제외한 7일차 내지 119일차의 시간 간격으로 측정할 때 주간 트라보프로스트 방출이 약 100 내지 약 2000 ng 범위인, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1610] 32. 항목 20 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 치료는 약 1 내지 약 12개월 또는 약 3 내지 약 9개월 범위의 상기 치료 기간 후 상기 치료를 반복함으로써 계속되는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.
- [1611] 33. 항목 32에 있어서, 1차 치료 기간은 약 3 내지 약 4개월의 치료를 제공하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물로 약 3 내지 약 4개월이고, 그리고 치료는 약 6 내지 약 12개월의 치료를 제공하는 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물로 약 6 내지 약 12개월의 치료 기간 계속되는, 트라보프로스트 지속 방출형 생분해성 전방내 이식물.

## [1612] 제5 항목 리스트

- [1613] 1. 다음을 포함하는 전방내 이식물:

- [1614] - 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하는 생분해성 하이드로겔, 및 트라보프로스트 입자들,
- [1615] - 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들, 및
- [1616] - 하이드로겔 내부에 분산된 트라보프로스트 입자들.
- [1617] 2. 항목 1에 있어서, 이식물은 건조 상태에서 길이가 약 1.00 mm 내지 약 2.50 mm이고 직경이 0.30 mm 이하인, 전방내 이식물.
- [1618] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 이식물은 37°C에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 0.50mm 미만인, 전방내 이식물.
- [1619] 4. 항목 3에 있어서, 이식물은 37°C에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 직경이 약 0.30 mm 내지 0.49 mm, 또는 약 0.40 mm 내지 약 0.49 mm 범위인, 전방내 이식물.
- [1620] 5. 항목 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 건조 상태의 이식물 직경에 대한, 37°C에서 pH 7.4의 인산염 완충 식염수에서 시험관 내 수화 24시간 후 이식물 직경의 비율은 2.5 미만인, 전방내 이식물.
- [1621] 6. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 약 2  $\mu$ g 내지 약 30  $\mu$ g 용량의 트라보프로스트를 함유하는, 전방내 이식물.
- [1622] 7. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 생분해성 중합체는 폴리락타이드를 포함하는, 전방내 이식물.
- [1623] 8. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 하이드로겔은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 중합체 네트워크를 포함하는, 전방내 이식물.
- [1624] 9. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 섬유의 형태인, 전방내 이식물.
- [1625] 10. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은 건조 상태에서 총 중량이 약 20  $\mu$ g 내지 약 110  $\mu$ g, 또는 약 30  $\mu$ g 내지 약 105  $\mu$ g인, 전방내 이식물.
- [1626] 11. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물은, 37 ° C에서 pH 7.2-7.4의 50 mL의 1x PBS, 0.5% 피마자유, 0.01% 불화 나트륨 완충액에서 시뮬레이션된 생리학적 싱크 조건에서 시험관내에서 측정시, 1일차에, 이식물 내 트라보프로스트 총 중량에 기초하여, 15% 미만의 버스트를 보여주는, 전방내 이식물.
- [1627] 12. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물 내 생분해성 중합체의 총 질량은 34  $\mu$ g 미만, 30  $\mu$ g 미만, 20  $\mu$ g 미만, 또는 10  $\mu$ g 미만인, 전방내 이식물.
- [1628] 13. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물 내 트라보프로스트는 25  $\mu$ g 미만, 또는 20  $\mu$ g 미만, 또는 10  $\mu$ g 미만인, 전방내 이식물.
- [1629] 14. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 이식물의 총 질량은 건조 상태에서 103  $\mu$ g 미만, 80  $\mu$ g 미만, 또는 50  $\mu$ g 미만인, 전방내 이식물.
- [1630] 15. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 체질로 측정시 직경이 1 내지 100  $\mu$ m, 20 내지 75  $\mu$ m, 20 내지 106  $\mu$ m, 또는 20 내지 55  $\mu$ m 범위이거나 레이저 회절로 측정시 평균 직경이 1 내지 100  $\mu$ m, 20 내지 75  $\mu$ m, 20 내지 106  $\mu$ m, 또는 20 내지 55  $\mu$ m 범위인, 전방내 이식물.
- [1631] 16. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기 및 숙신이미디아제레이트(SAZ) 기로 구성된 군으로부터 선택되고, 그리고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,

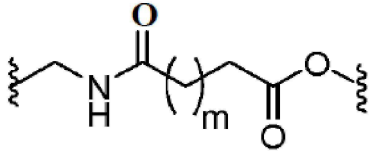


[1632]

- [1633] 이때 m은 2 또는 6인, 전방내 이식물.
- [1634] 17. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 2가지 유형의 트라보프로스트 입자들의 블렌드인, 전방내 이식물:
- [1635] 1) 다음의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [1636] - 트라보프로스트 및
- [1637] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1638] 예를 들어, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [1639] 2) 다음의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [1640] - 트라보프로스트 및
- [1641] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1642] 예를 들어, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [1643] 3) 다음의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [1644] - 트라보프로스트 및
- [1645] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g 범위, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1646] 예를 들어, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고;
- [1647] 4) 다음의 혼합물로 이루어진 제4 유형의 트라보프로스트 입자들:
- [1648] - 트라보프로스트 및
- [1649] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 dl/g 범위, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1650] 예를 들어, 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유함.
- [1651] 18. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이고:
- [1652] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고; 그리고
- [1653] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,
- [1654] 예를 들어, 상기 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 35중량% 내지 약 55중량%의 제1 유형의 입자들의 입자 및 약 35 중량% 내지 약 55 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는
- [1655] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로

존재하고,

[1656] 이때 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[1657]

[1658] 이때 m은 2인, 전방내 이식물.

[1659] 19. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이고:

[1660] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

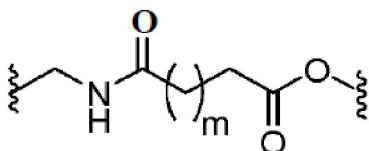
[1661] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dl/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

[1662] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dl/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제3 유형의 트라보프로스트 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[1663] 예를 들어, 상기 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 20중량% 내지 약 35중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 25 중량% 내지 약 45 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는

[1664] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,

[1665] 이때 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜글루타레이트(SG) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SG 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[1666]

[1667] 이때 m은 2인, 전방내 이식물.

[1668] 20. 전술한 항목들 중 어느 하나에 있어서, 트라보프로스트 입자들은 다음으로 이루어진 입자들의 블렌드이고:

[1669] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.05 내지 약 0.5 dl/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dl/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진

제1 유형의 입자들, 이때 제1 유형의 입자는 제1 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[1670] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.5 내지 약 0.80 dI/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 dI/g 미만의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체의 혼합물로 이루어진 제2 유형의 입자들, 이때 제2 유형의 입자는 제2 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

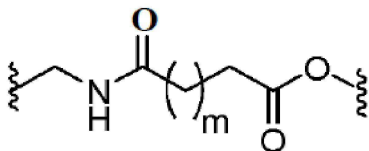
[1671] - 트라보프로스트 및, 산 말단기와 약 0.8 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어 약 0.8 내지 약 1.0 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제3 유형의 입자들, 이때 제3 유형의 입자는 제3 유형의 입자들의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하고, 및

[1672] - 트라보프로스트 및, 에스테르 말단기와 약 0.05 내지 약 1.7 dI/g, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드 또는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체로 이루어진 제4 유형의 입자들, 이때 제4 유형의 입자는 제4 유형의 입자들의 총 질량에 기초하여, 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 트라보프로스트를 함유하고,

[1673] 예를 들어, 상기 블렌드는 블렌드의 총량을 기준으로 약 15중량% 내지 약 25중량%의 제1 유형의 입자들의 입자, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 제2 유형의 입자들의 입자, 및 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 제3 유형의 입자들의 입자 및 약 40 중량% 내지 약 60 중량%의 제4 유형의 입자들의 입자를 함유하고; 또는

[1674] 예를 들어 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제1 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%가 제2 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 및 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%가 제3 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고, 이식물 내 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 제4 유형의 입자들의 입자 형태로 존재하고,

[1675] 이때 선택적으로 중합체 네트워크는 친전자성 기-함유 다중-팔-중합체 전구체와 친핵성 기-함유 가교제의 반응에 의해 형성되고, 친전자성 기는 숙신이미딜아제레이트(SAZ) 기이고 다중-팔 중합체 전구체는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜이고; 그리고 친핵성 기-함유 가교제는 트리리신이거나, 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는, 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,



[1676]

[1677] 이때 m은 6인, 전방내 이식물.

[1678] 21. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 항목 1 내지 20 중 어느 하나의 하나의 단일 전방내 이식물을 사용하여, 약 1 내지 약 24개월, 예를 들어 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법.

[1679] 22. 고안압증 및/또는 녹내장이 있는 인간 대상자에서, 치료를 필요로 하는 눈에 대해 하나의 단일 전방내 이식물을 사용하여, 약 1 내지 약 24개월, 예를 들어 약 3 내지 약 9개월 범위의 기간 동안 안압을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항목 1 내지 20 중 어느 하나의 전방내 이식물.

[1680] 23. 다음의 혼합물로 이루어지고:

[1681] - 트라보프로스트 및

[1682] - 산 말단기 및 약 0.05 내지 약 0.5 dI/g 미만, 예를 들어 약 0.35 내지 약 0.45 dI/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,

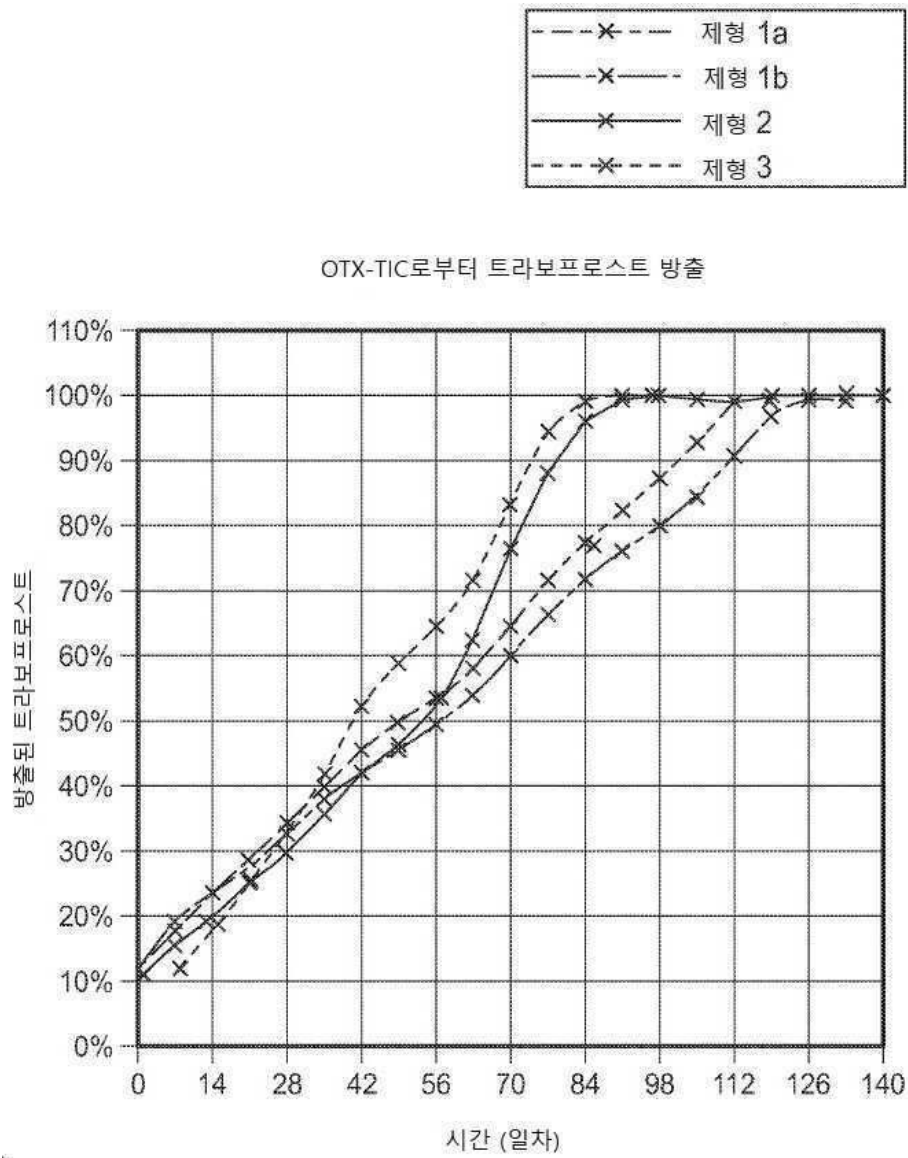
[1683] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 43 중량% 내지 약 45 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자.

- [1684] 24. 다음의 혼합물로 이루어지고:
- [1685] - 트라보프로스트 및
- [1686] - 산 말단기 및 약 0.5 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위, 예를 들어, 약 0.6 내지 약 0.80 d1/g 미만 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1687] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 45 중량% 이상 내지 약 47 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자.
- [1688] 25. 다음의 혼합물로 이루어지고:
- [1689] - 트라보프로스트 및
- [1690] - 산 말단기 및 약 0.8 내지 약 1.7 d1/g 범위, 예를 들어, 약 0.8 내지 약 1.0 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1691] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자.
- [1692] 26. 다음의 혼합물로 이루어지고:
- [1693] - 트라보프로스트 및
- [1694] - 에스테르 말단기 및 약 0.05 내지 약 1.7 d1/g 범위, 예를 들어, 약 0.55 내지 약 0.75 d1/g 범위의 고유 점도 사양을 갖는 폴리락타이드들로 구성된 생분해성 중합체,
- [1695] 이때 상기 혼합물은 혼합물의 총 질량을 기준으로 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어, 약 41 중량% 내지 약 43 중량%의 트라보프로스트를 함유하는, 트라보프로스트 입자.
- [1696] 27. 항목 23 내지 26의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 항목 23의 입자들은 약 15 내지 약 25 중량%이고 항목 24의 입자들은 약 15 내지 약 25 중량%이고 항목 25의 입자들은 약 5 내지 약 15%이고 항목 26의 입자들은 약 40 내지 약 60 중량%이고; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%는 항목 23의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 15 중량% 내지 약 25 중량%는 항목 24의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 5 중량% 내지 약 15 중량%는 항목 25의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 40 중량% 내지 약 60 중량%는 항목 26의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1697] 28. 항목 23 내지 25의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 항목 23의 입자들은 약 20 내지 약 35 중량%이고 항목 24의 입자들은 약 30 내지 약 50 중량%이고 항목 25의 입자들은 약 25 내지 약 45%이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 20 중량% 내지 약 35 중량%는 항목 23의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%는 항목 24의 입자들의 형태로 존재하고 그리고 트라보프로스트 총량의 약 25 중량% 내지 약 45 중량%는 항목 25의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1698] 29. 항목 23 및 24의 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 예를 들어, 입자들의 총량 기준으로 항목 23의 입자들은 약 35 내지 약 55 중량%이고 항목 24의 입자들은 약 35 내지 약 55 중량%이며; 또는 이때 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 항목 23의 입자들의 형태로 존재하고 트라보프로스트 총량의 약 35 중량% 내지 약 55 중량%는 항목 24의 입자들의 형태로 존재하는, 다수의 트라보프로스트 입자들.
- [1699] 30. 입자들의 블렌드로부터 형성된 다수의 트라보프로스트 입자들로서, 이때 입자들은 다음의 혼합물로 구성되는, 다수의 트라보프로스트 입자들:
- [1700] - 트라보프로스트;
- [1701] - 산 말단기를 갖는 폴리락타이드들로 이루어진 생분해성 중합체, 및
- [1702] 선택적으로 그 외 약학적으로 허용되는 잔량의 제조 성분들.
- [1703] 31. 다음을 포함하는 전방내 이식물로서:

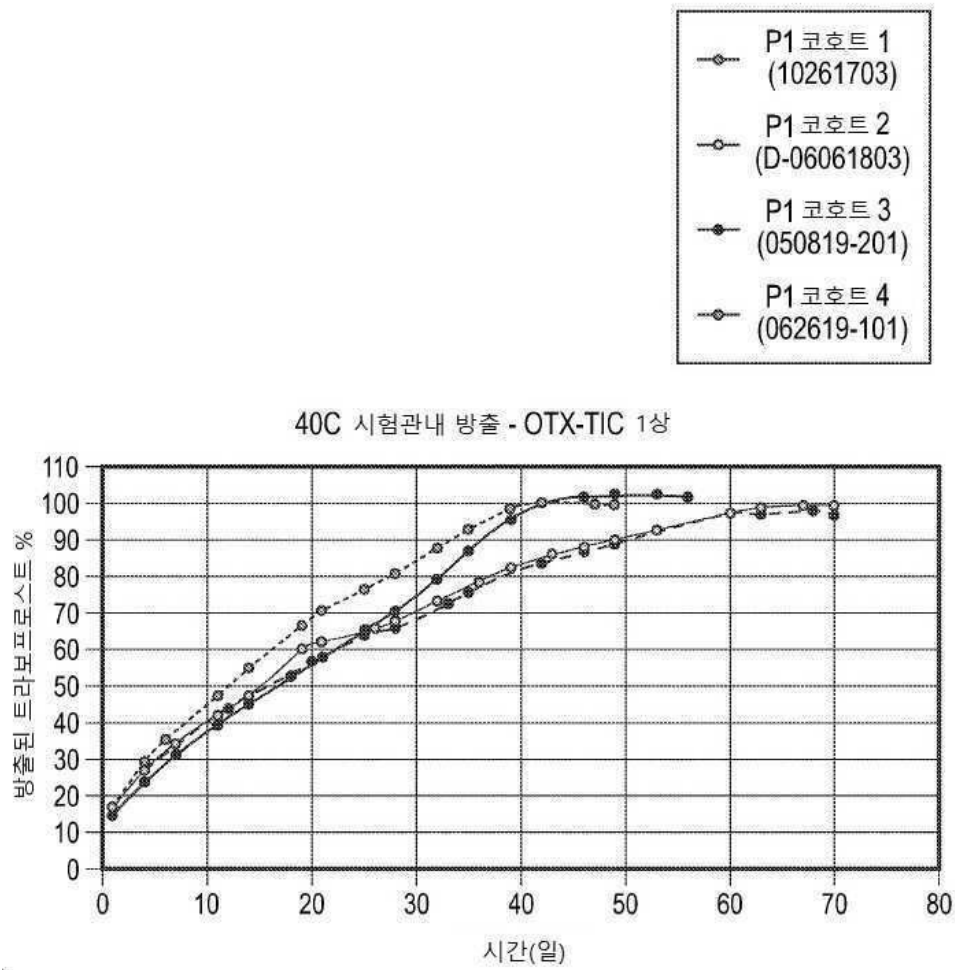
- [1704] - 항목 27 내지 29 중 어느 하나의 다수의 트라보프로스트 입자들; 및
- [1705] - 생분해성 하이드로겔,
- [1706] 이때 다수의 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산되어 있는, 전방내 이식물.
- [1707] 32. 다음을 포함하는 전방내 이식물로서:
- [1708] - 생분해성 하이드로겔 및 트라보프로스트 입자들,
- [1709] - 폴리락타이드와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들,
- [1710] - 트라보프로스트 입자들은 하이드로겔 내부에 분산되고, 이때 하이드로겔은 각각  $15,000 \pm 10\%$  달톤의 질량 평균 분자량을 가지는 8-팔-15K-SG 또는 8-팔-15K-SAZ 폴리에틸렌 글리콜을 트리리신 아세테이트와 반응시켜 형성된 중합체 네트워크를 포함하거나; 또는 중합체 네트워크는 하기 화학식으로 나타내어지는 기를 포함하는 가교된 8-팔-폴리에틸렌 글리콜을 포함하며,
- 
- [1711] 이때 m은 2 또는 6인, 전방내 이식물.
- [1712] 33. 다음 단계들을 포함하는, 전방내 이식물의 제조 방법:
- [1713] a) 생분해성 중합체와 혼합된 트라보프로스트 형태의 트라보프로스트 입자들을 제조하는 단계,
- [1714] b) 하이드로겔 전구체와 트라보프로스트 입자들을 함유하는 전구체 혼합물을 제조하는 단계,
- [1715] c) 가교제를 사용하여 전구체 혼합물을 가교시켜 중합체 네트워크를 형성하고 중합체 네트워크를 포함하는 하이드로겔 혼합물을 얻는 단계, 및
- [1716] d) 하이드로겔 혼합물을 건조시켜 전방내 이식물을 제공하는 단계.
- [1717] 34. 항목 33에 따른 방법으로 얻을 수 있는 전방내 이식물.
- [1718] 35. 항목 1 내지 20 또는 31, 32 및 34 중 어느 하나의 전방내 이식물을 포함하는 전방내 주사용 주사기.
- [1719] 36. 하나의 단일 API를 함유하는 전방내 이식물을 사용하여 3 내지 9개월 내의 기간 동안 치료를 필요로 하는 인간 대상자의 안 질환을 치료하는 방법.
- [1720] 37. 하나의 단일 API를 함유하는 이식물을 사용하여 3 내지 9개월 내의 기간 동안 치료를 필요로 하는 인간 대상자의 안 질환을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 전방내 이식물.

도면

도면1a



도면1b

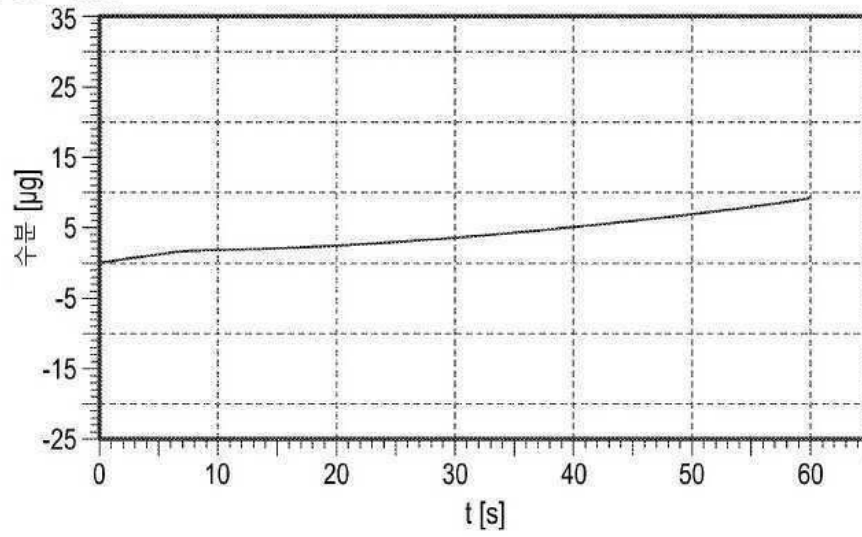


도면1c



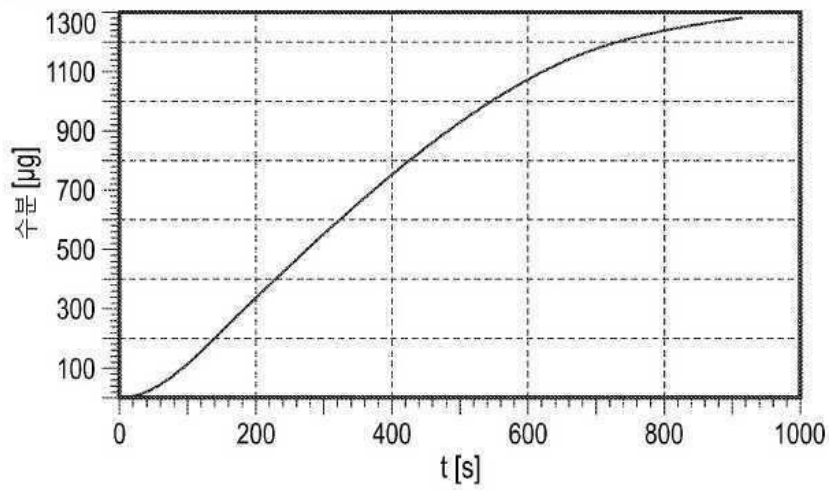
도면1d

KFC.1 - KFC

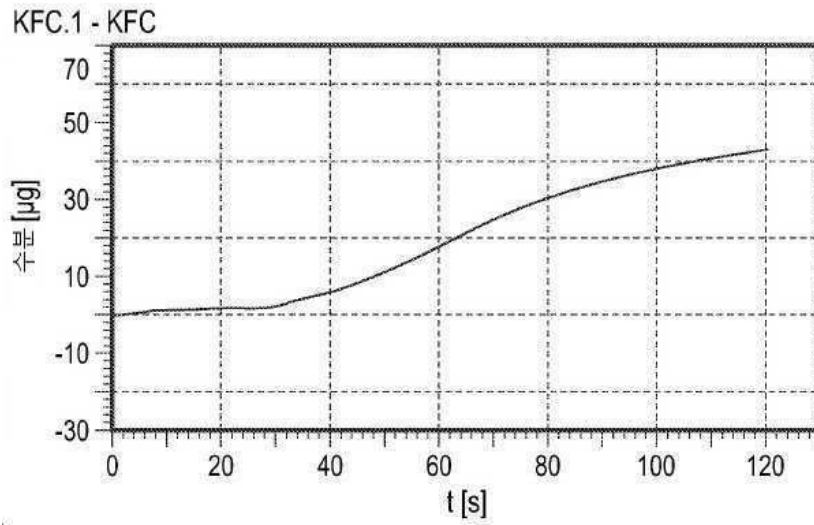


도면1e

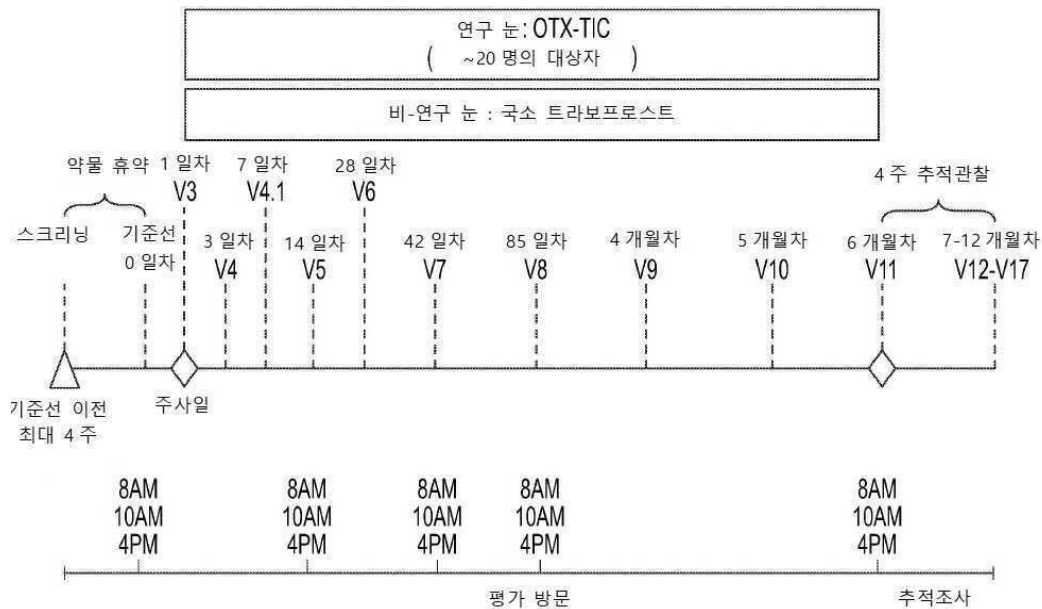
KFC.1 - KFC



도면1f



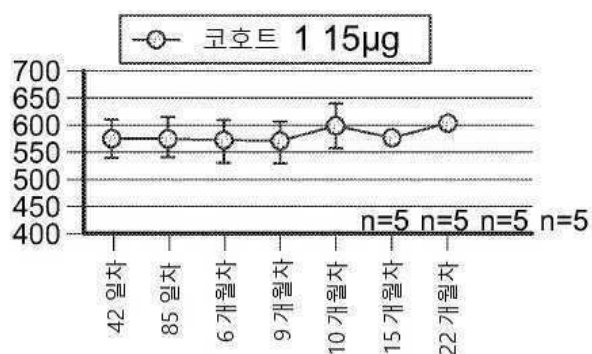
도면2



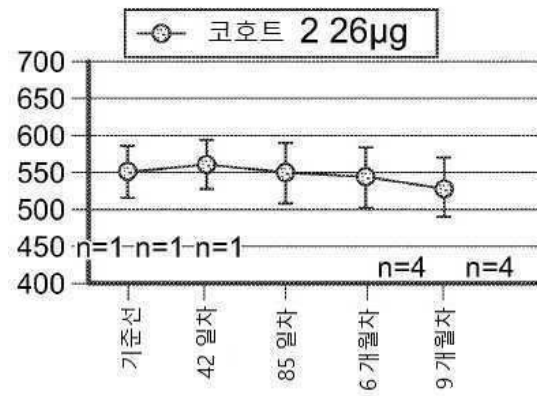
\* 필요에 따라

\*IOP가 기준선의 10% 이내가 될 때까지  
임상적으로 안정할 때까지 매일 방문

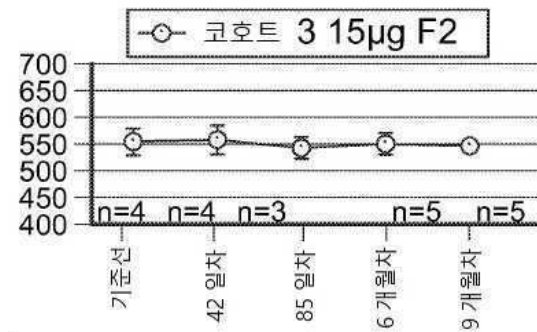
도면3a



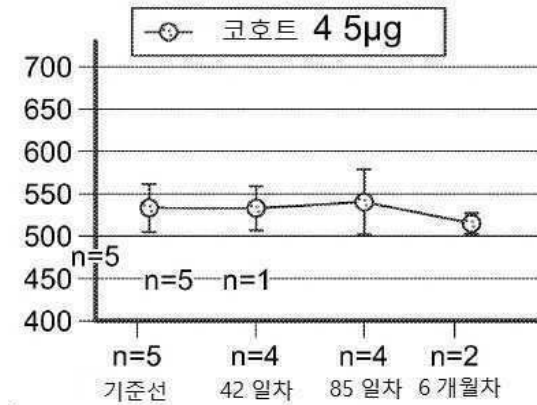
도면3b



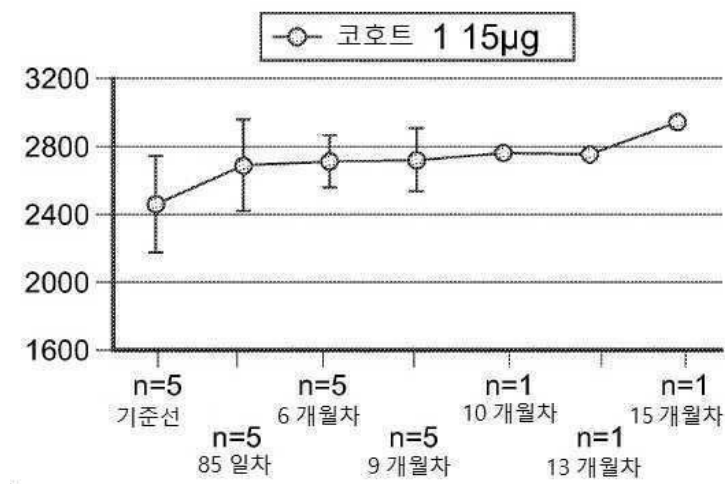
도면3c



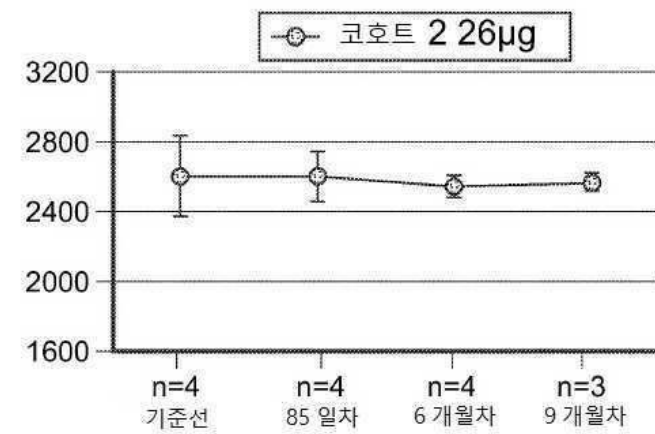
도면3d



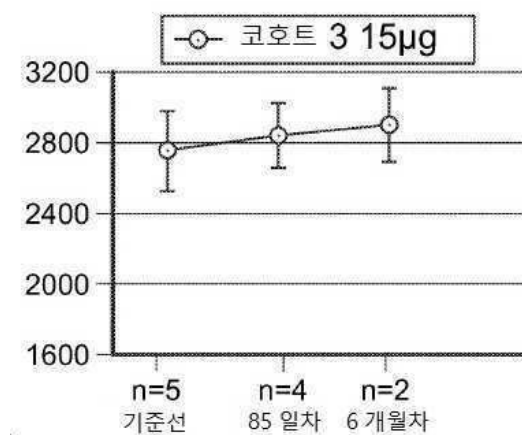
도면4a



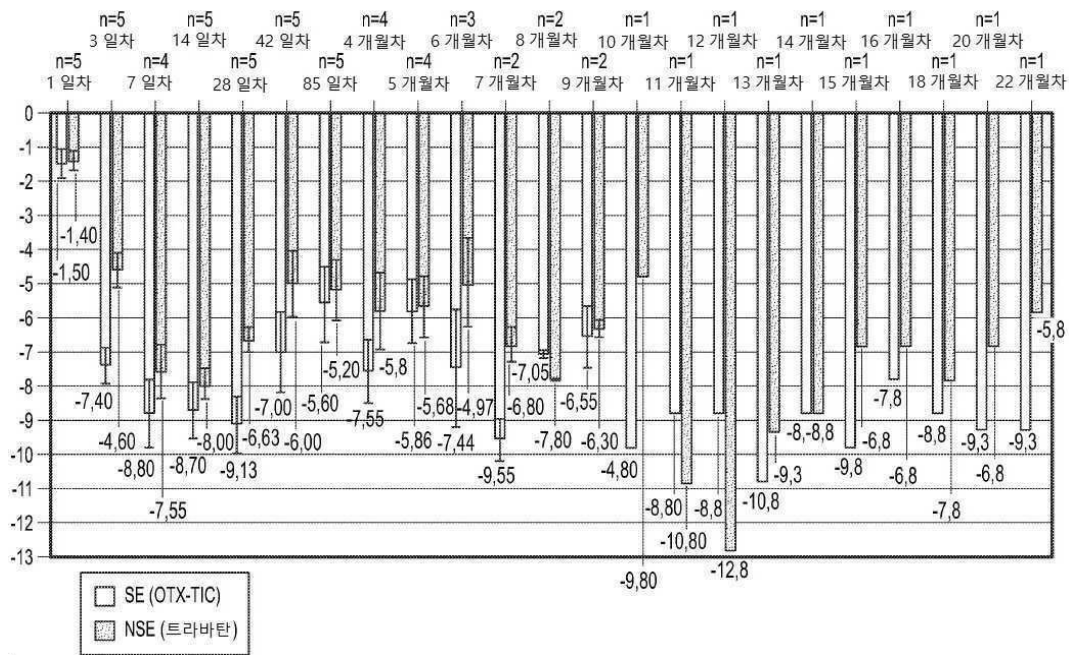
도면4b



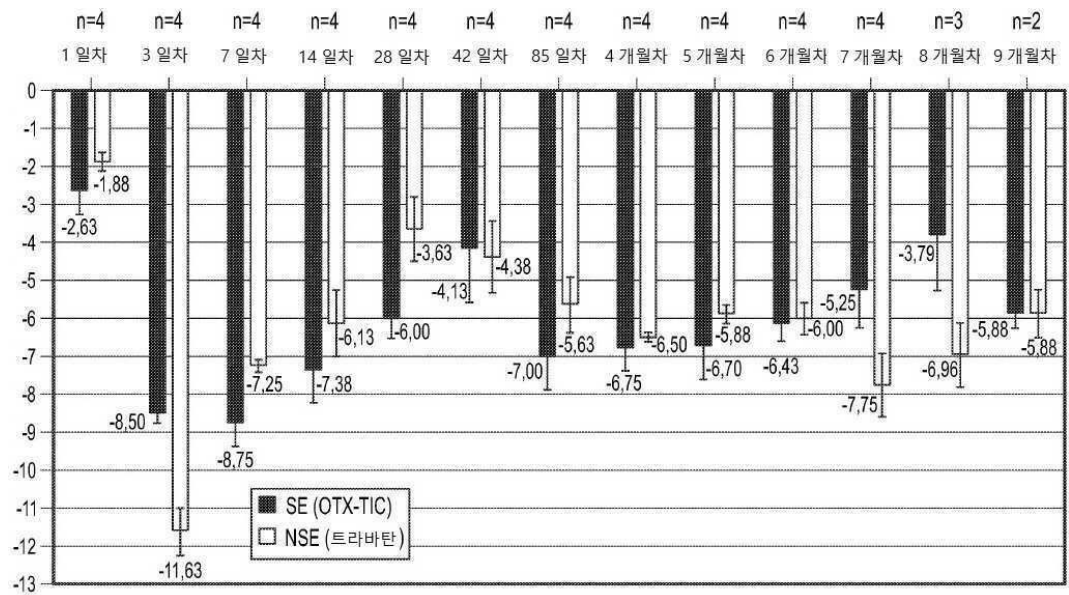
도면4c



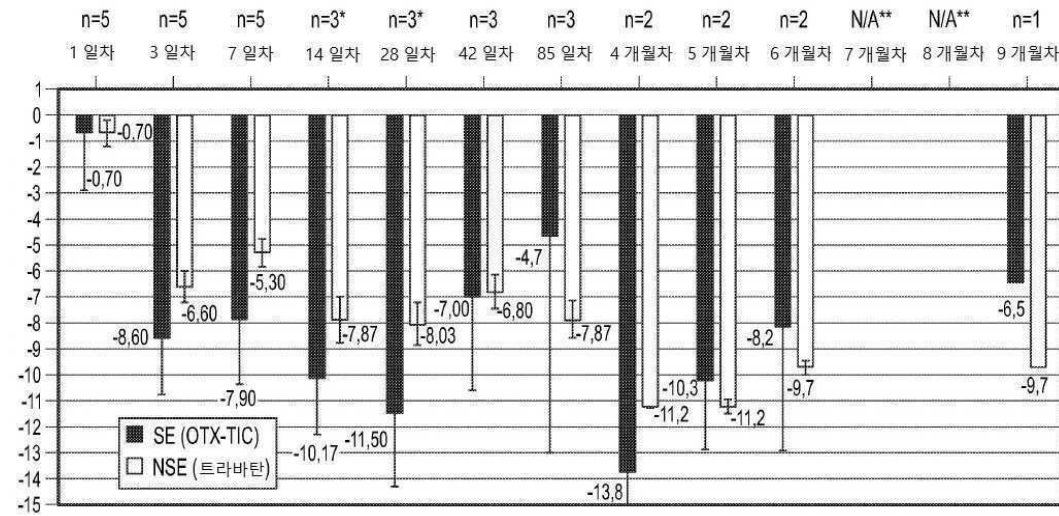
도면5a



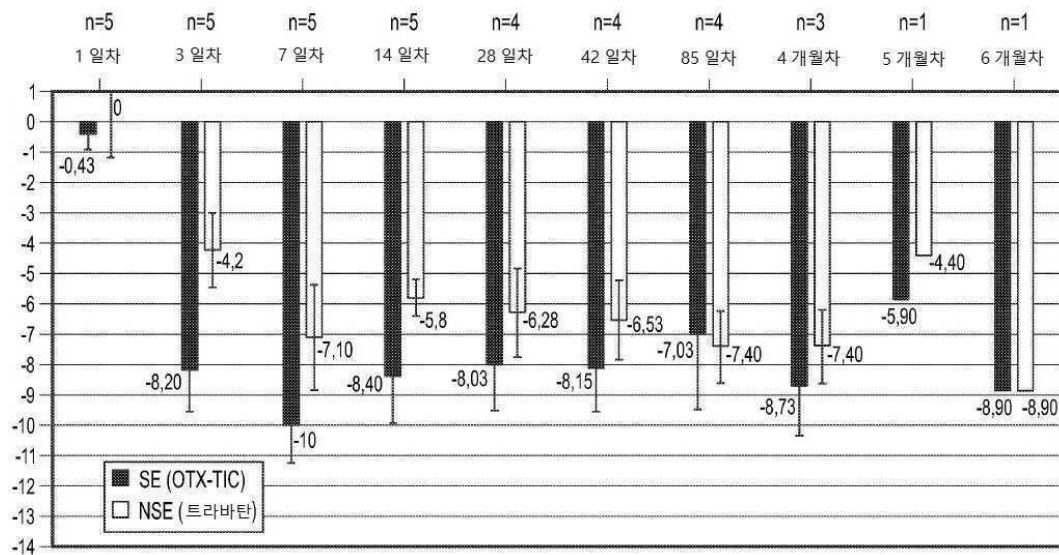
도면5b



도면5c



도면5d



도면6

