



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월29일

(11) 등록번호 10-2814241

(24) 등록일자 2025년05월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) **A61K 31/5575** (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) **A61K 47/34** (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0051 (2013.01)
A61K 31/5575 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7011510(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월25일
 심사청구일자 2024년05월03일
- (85) 번역문제출일자 2024년04월05일
- (65) 공개번호 10-2024-0051303
- (43) 공개일자 2024년04월19일
- (62) 원출원 특허 10-2023-7011914
 원출원일자(국제) 2017년09월25일
 심사청구일자 2023년04월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/053271
- (87) 국제공개번호 WO 2018/058048
 국제공개일자 2018년03월29일
- (30) 우선권주장
 62/398,985 2016년09월23일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2016094646 A1
 US20100209478 A1
 WO2010111449 A1
- (73) 특허권자
 인셉트, 엘엘씨
 미국, 매사추세츠 02420, 렉싱턴, 포터 레인 6
- (72) 발명자
 소니, 아마프리트, 에스.
 미국 매사추세츠 02420 렉싱턴 포터 레인 6
 드리스콜, 아서
 미국 매사추세츠 01867 레딩 그레이 코치 레인 14
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 최홍석

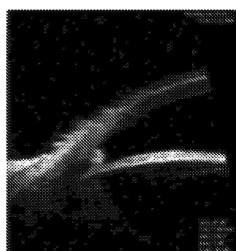
(54) 발명의 명칭 전안방내 약물 전달 데포

(57) 요약

크세로겔과 임베디드 가수분해성 입자를 함께 포함하는 복합 데포를 눈의 전방으로 배치하여 치료제를 전달하는 것과 같은, 안과 질환에 대해서 눈을 치료하는 방법. 크세로겔은 안구 내액에 노출 후에 하이드로겔이고, 분해성이다. 분해성 입자는 치료제를 포함하고 전방에서 가수분해되어 치료제의 눈으로의 제어 방출을 제공한다. 데포의 대안적인 이용 방법 뿐만 아니라 이를 만들기 위한 물질 및 방법도 제공된다.

대표도 - 도1c

3개월째



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/34 (2013.01)

A61K 9/1647 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

(72) 발명자

블리자드, 찰스, 디.

미국 뉴햄프셔 03064 내슈어 덴버리 로드 6

데사이, 안키타, 다르산

미국 매사추세츠 01867 레딩 제이콥 웨이 41

자렛, 피터

미국 매사추세츠 02420 렉싱턴 메리엄 스트리트 10

명세서

청구범위

청구항 1

눈의 전안방(anterior chamber)에 배치되어 안과 질병의 치료에 이용하기 위한 전안방내 데포 조성물로서, 상기 데포 조성물은 생체적합성 크세로겔(biocompatible xerogel) 및 상기 생체적합성 크세로겔에 임베디드되어 있는 가수분해성 입자(hydrolytically degradable particle)를 포함하고, 상기 크세로겔은 하나 이상의 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체(PEG)를 가교시킴으로써 형성된 매트릭스를 포함하고, 상기 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체 중 적어도 하나는 2 kDa 내지 50 kDa(Mn)의 분자량과 하나 이상의 숙시닐 석시네이트(SS), 숙시닐 아디페이트(SAP), 숙시닐 아젤레이트(SAZ), 또는 숙시닐 글루타레이트(SG) 중에서 선택된 N-하이드록시숙시이미드기로 종결된 4개 내지 10개의 아암을 가지며, 상기 크세로겔의 매트릭스는 상기 크세로겔 매트릭스의 건조 중량과 상기 가수분해성 입자의 건조 중량의 합이 20% 내지 90%인 건조 중량을 가지고, 상기 생체적합성 크세로겔은 안구 내액(intraocular fluid)에 노출 후에 생체적합성 하이드로겔이고 상기 생체적합성 하이드로겔은 가수분해성이며, 상기 가수분해성 입자는 트라보프로스트(travoprost) 및 가수분해성 중합체 물질을 포함하는데, 상기 가수분해성 중합체 물질은 폴리락트산(polylactic acid, PLA), 폴리글리콜산(polyglycolic acid, PGA), 및 PLA와 PGA의 공중합체 중 하나 이상을 포함하고, 상기 가수분해성 입자는 눈의 전방에서 가수분해되어 트라보프로스트의 제어된 방출(controlled release)을 제공하며, 데포 조성물 중 트라보프로스트의 양은 5 내지 40 중량%이고 가수분해성 입자 중 트라보프로스트의 양은 20 내지 80중량%이며, 상기 데포 조성물은 트라보프로스트를 10 내지 100 μ g의 양으로 포함하고, 상기 생체적합성 하이드로겔의 완전 용해 후에 하이드로겔은 눈에 보이지 않는 것이며,

상기 안과 질병은 녹내장(glaucoma), 고안압증(ocular hypertension), 전방출혈(hyphema), 황반변성(macular degeneration), 낭포황반부종(cystoid macular edema, CME), 당뇨병성황반부종(diabetic macular edema, DME), 후부포도막염(posterior uveitis), 당뇨병망막병증(diabetic retinopathy), 노안(presbyopia), 백내장(cataract), 망막정맥 폐쇄증(retinal vein occlusion), 개방각 녹내장(open-angle glaucoma), 또는 포도막염(uveitis)을 포함하는 것인, 데포 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 안과 질병은 고안압증(ocular hypertension) 또는 개방각 녹내장(open-angle glaucoma)을 포함하는 것인, 데포 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 크세로겔의 매트릭스는 상기 크세로겔 매트릭스의 건조 중량과 상기 가수분해성 입자의 건조 중량의 합이 적어도 30%인 건조 중량을 가지는 것인, 데포 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체 중 적어도 하나는 50kDa (Mn) 이하인 분자량을 가지고, N-하이드록시

숙신이미드기로 종결된 적어도 4개의 아암을 갖는 것인, 데포 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 가수분해성 입자 및/또는 데포 조성물은 방사선 조사에 의해 살균되는 것인, 데포 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 데포 조성물은 25 게이지(gauge) 이하의 니들(needle)을 이용하여 눈의 전안방(anterior chamber)에 배치하기 위한 크기를 가지는 것인, 데포 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제3항에 있어서,

트라보프로스트의 제어된 방출은 10일 내지 2년 사이의 기간 내에 발생하는 것인, 데포 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제3항에 있어서,

트라보프로스트의 제어된 방출은 3개월 이상 및 8개월 이하의 기간 동안 트라보프로스트의 치료학적 유효량을 제공하는 것인, 데포 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 아암은 각각 500 내지 10,000 달톤(Mn)인 것인, 데포 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 크세로겔의 매트릭스는, 말단기로 종결된 폴리에틸렌 글리콜의 4개 내지 10개 아암 각각이 하나 이상의 숙신이미딜 숙시네이트(succinimidyl succinate; SS), 숙신이미딜 아디페이트(succinimidyl adipate; SAP), 숙신이미딜 아젤레이트(succinimidyl azelate; SAZ) 및 숙신이미딜 글루타레이트(succinimidyl glutarate; SG) 그룹으로 이루어진 군에서 선택된 작용기의 반응에 의해 아미드 결합을 형성하는 반응에 의해 형성된 가교결합된 부위를 갖는 것이고,

상기 가수분해성 입자는 100 미크론 이하의 직경을 가지고, 상기 데포는 막대형(rod-shaped)인 것인, 데포 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 하이드로겔은 저팽윤성(low swelling)인데, 이는 하이드로겔이 형성될 때의 하이드로겔의 중량에 대해 24

시간 동안 생리학적 용액에 대한 노출시킨 경우 하이드로겔의 중량이 50% 이하로 증가한 경우의 하이드로겔에 의해 측정 가능한 것인, 데포 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제3항에 있어서,
상기 가수분해성 입자는 100 미크론 미만의 직경을 갖는 것인, 데포 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제3항에 있어서,
상기 가수분해성 입자는 55 미크론 미만의 직경을 갖는 것인, 데포 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제3항에 있어서,
상기 데포 조성물은 0.1 내지 1000 μ l의 부피를 가지는 것인, 데포 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제3항에 있어서,
상기 데포 조성물은 막대형(rod)인, 데포 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제3항에 있어서,
상기 데포 조성물이, 평형 수분 함량(equilibrium water content)에서 수화되었을 때, 1 mm 미만의 직경 및 2 mm 이하의 길이를 갖는, 데포 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제3항에 있어서,
상기 데포 조성물은 데포 잔류물 체류 지수(index of depot residue retention, IRR)가 2.0 미만인데, IRR은 생체적합성 하이드로겔이 완전 용해되는 시간을 트라보프로스트가 100%는 방출되는 시간으로 나눈 값인, 데포 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제3항에 있어서,
상기 데포 조성물은 데포 잔류물 체류 지수(index of depot residue retention, IRR)가 1.0 미만인데, IRR은 생체적합성 하이드로겔이 완전 용해되는 시간을 트라보프로스트가 100%는 방출되는 시간으로 나눈 값인, 데포 조성물.

청구항 20

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 하이드로겔이 적어도 2의 증가된 전달 시간 계수를 제공하는데, 상기 계수는 인산염 완충된 생리식염수 (saline) 중에 가수분해성 입자를 현탁시키는데 충분한 교반 조건하에 시험관 내에서 측정되고 상기 하이드로겔의 존재하에 트라보프로스트를 100% 방출시키는데 소요되는 시간을 상기 하이드로겔의 부재하에 가수분해성 입자로부터 트라보프로스트를 100% 방출시키는데 걸리는 시간으로 나눈 값인 것인, 데포 조성물.

청구항 21

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 크세로겔의 매트릭스가 형광성 영상화제(imaging agent)에 결합되어 있는 것인, 데포 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 형광성 영상화제(imaging agent)가 플루오레세인인 것인, 데포 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 플루오레세인이 기계의 보조 없이는 눈에 보이지 않는 것인, 데포 조성물.

청구항 24

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 크세로겔의 매트릭스가 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체를 플루오레세인-결합된 트리라이신(trilysine)과 반응시킴으로써 형성된 것인, 데포 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서,

상기 데포 조성물은 눈의 전방에 배치된 후에 플루오레세인으로 가시적으로 되고 상기 하이드로겔이 완전히 용해된 후에 하이드로겔은 눈에 보이지 않는 것인, 데포 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서,

상기 크세로겔의 매트릭스가 형광성 영상화제(imaging agent)에 결합되어 있고, 상기 하이드로겔이 완전히 용해되는데 걸리는 시간이 플루오레세인 부재하에 측정시 눈의 전방 내 부위(intracameral site)에 배치한지 2 내지 4개월 후인 것인, 데포 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서,

상기 가수분해성 중합체 물질은 PLA를 포함하고, 상기 안과 질병은 녹내장(glaucoma), 고안압증(ocular hypertension), 전방출혈(hyphema), 황반변성(macular degeneration), 낭포황반부종(cystoid macular edema, CME), 당뇨황반부종(diabetic macular edema, DME), 후부포도막염(posterior uveitis), 당뇨망막병증(diabetic retinopathy), 노안(presbyopia), 백내장(cataract), 망막정맥 폐쇄증(retinal vein occlusion), 개방각 녹내장(open-angle glaucoma), 또는 포도막염(uveitis)을 포함하는 것인, 데포 조성물.

발명의 설명

기술 분야

관련출원의 상호참조

본 출원은 본원에 참고로 포함된 2016년 9월 23일자 미국 가출원 일련번호 제62/398,985호를 우선권으로 주장한다.

기술분야

기술분야는 안과 질환을 치료하기 위한 물질 및 약물의 전달 방법, 특히 안과 질병(eye disease)을 치료하기 위해 눈에 배치된 복합 하이드로겔-마이크로 입자 데포로부터의 약물 전달에 관한 것이다.

배경 기술

눈의 치료를 위한 약물은 적합한 전달 수단이 효과적인 것을 필요로 한다. 약물 전달은 약제학적 화합물을 투여해서 인간 또는 동물에서 치료 효과를 달성하는 것에 관한 것이다. 시간에 따른 제제의 방출을 제공하는 전달 메커니즘이 유용하다. 약물 전달 기술은 환자의 편의와 준수 뿐만 아니라, 약물 효능 및 안전성의 개선을 도울 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) W02016/094646 A1 (2016. 6. 16. 공개)

발명의 내용

효과적인 경우에, 지속형 약물 전달장치(sustained drug delivery device)는 많은 이점을 가지나, 눈은 이러한 장치에 대한 다양한 과제를 제시한다. 다른 치료제의 장기간 방출을 제공하는 물질 및 방법이 제공된다.

본 발명의 양태는 안과 질환에 대해서 눈을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 크세로겔과 임베디드 가수분해성 입자를 함께 포함하는 복합 데포를 눈의 전방으로 배치하여 치료제를 전달하는 단계를 포함하는데, 상기 크세로겔은 안구 내액에 노출 후에 하이드로겔이고, 상기 하이드로겔은 가수분해성이며, 상기 가수분해성 입자는 상기 치료제를 포함하고, 전방에서 가수분해되어 상기 치료제의 제어 방출을 상기 눈으로 제공하며, 데포 잔류물 체류 지수(index of depot residue retention, IRR)는 0.5 내지 2.0인데, 상기 IRR은 상기 치료제의 100%가 방출되는 시간으로 나뉜 데포가 완전히 용해되는 시간이다. 양태는 상기 데포의 제조방법 및 질병 또는 의학적 질환을 치료하는 이의 용도를 포함한다.

본 발명의 다른 양태는 크세로겔과 임베디드 가수분해성 입자를 포함하는 데포 조성물로, 상기 크세로겔은 안구 내액에 노출 후에 생체적합성인 하이드로겔이고, 상기 하이드로겔은 가수분해성이며, 상기 가수분해성 입자는 치료제를 포함하고 생리학적 유체에서 가수분해되어 안과 질병의 치료에 이용하기 위한 상기 치료제의 제어 방출을 제공한다.

도면의 간단한 설명

도 1a는 눈의 전안방(anterior chamber) 내, 홍채각막각(iridocorneal angle)에 배치된 하이드로겔 복합 데포

를 묘사한다.

도 1b-1d는 도입 후 1개월째(1b), 3개월째(1c) 및 4개월째(1d)의 비글(beagle)에서 눈의 전방 내, 홍채각막각 내 하이드로겔 데포의 초음파 이미지이다.

도 2는 건조되어 크세로겔을 형성하는 하이드로겔 또는 오르가노겔을 묘사한다.

도 3은 크세로겔의 형성 및 수성 매질(aqueous media)에서 이의 수화를 묘사한다.

도 4는 마이크로 입자의 제조방법을 묘사한다.

도 5는 치료제의 전달에 이용하기 위한 가교된 매트릭스의 제조방법을 묘사한다.

도 6은 다양한 크기의 제제를 함유한 입자로 가교된 매트릭스를 묘사한다.

도 7은 시뮬레이션된 생리학적인 조건하에서 제제의 방출을 나타내는 데이터의 플롯이다.

도 8a-8d는 나타낸 바와 같이 시간에 따라 순차적으로 배열된 전방으로 전달중인 복합 데포의 이미지이다.

도 9는 형광 조건하에서, 배치 후 3일째의 전방 내 가교된 매트릭스의 사진이다.

도 10a-10f는 제제의 눈으로의 효과적인 전달을 나타내는 결과를 입증하는 실시예 4로부터 결과의 0일째 (10a), 3일째 (10b), 7일째 (10c), 28일째 (10d), 70일째 (10e), 및 140일째 (10f)의 포토몽타주(photomontage)이다.

도 11a-11d는 28일째 자연 조건하에서(11a, 11b) 및 형광 조건하에서(11c, 11d) 촬영된 전방 내 복합 데포의 포토몽타주이다.

도 12는 형광 조건하에서 56일째 촬영된 실시예 4의 실험의 데포의 이미지이다.

도 13은 복합 데포로부터 전방으로의 제제의 방출로부터 안방수 내 약물 수준을 나타내는 데이터의 플롯이다.

도 14는 1X PBS, 0.5% 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 0.01% 소듐 플루오라이드, pH 7.2 -7.4의 용해 매질을 이용하는, 37° C에서 수행된 저(low) 트라보프로스트 투여량 및 고(high) 트라보프로스트 투여량 복합 데포로부터 실험관 내 방출을 나타내는 실시예 6으로부터의 데이터의 플롯이다.

도 15a-15c는 배치 후 3일째(15a) 및 4개월째(15b), 동일한 비글 눈 내 데포 및 4.5개월째 데포의 부재(15c)를 나타내는 실시예 6으로부터의 이미지이다.

도 16은 정적 조건 (교반 없음) 및 지속적 조건하에서 (교반), pH 7.3, 0.5% 피마자유 및 0.01% NaF가 있는 1X PBS에서, 37° C에서, 하이드로겔 삽입물로부터 트라보프로스트의 실험관 내 방출의 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 양태는 안과 질환에 대해서 눈을 치료하는 방법으로, 복합 크세로겔-마이크로 입자 데포를 눈의 전방('전방'이라고도 함)에 배치하여 치료제를 전달하는 단계를 포함하며, 상기 크세로겔은 안구 내액에 노출 후에 하이드로겔이고, 상기 데포의 눈으로 배치 후 치료제를 눈으로 제어 가능하게 방출하는 입자를 포함한다. 제조방법, 용도 투여방법 및 안과 질환의 치료 뿐만 아니라 크세로겔, 입자, 제제, 및 하이드로겔에 대한 물질 및 조성물 역시 본 발명의 측면이다. 도 1a는 눈의 전방 내, 홍채각막각에 배치된 하이드로겔 데포를 묘사한다. 추가의 양태는 입자에 있는 제제의 전달 외에, 또는 이에 대안적인 캡슐화 없이 하이드로겔 내 분산된 제제의 방출을 포함한다.

도 1a에서 묘사된 전방은 홍채와 각막 내피 사이의 눈 내부에 유체가 채워진 공간이다. 통상적으로 전방은 성인의 건강한 눈에서 약 2.5 내지 3.5 mm 깊이이다. 전방 내 유체는 안방수(aqueous humor)이고 눈의 홍채각막각에 위치한 섬유 주대(trabecular meshwork)를 통해 주로 배출된다(drainage). 섬유 주대는 방수 유출로(outflow channel), 특히 설렘관(canal of schlemm)에 의해 배출된다. 안방수는 모양체(ciliary body)에서 지속적으로 생성되고 전방을 통해 섬유 주대로 흐른다; 따라서, 전방 내 지속적인 흐름장(flow field)을 생성한다. 전방의 좋지 못한 배출(poor drainage)은 가장 현저한 녹내장(glaucoma), 고안압증(ocular hypertension) 및 전방출혈(hyphema)을 수반한 안과 병리학을 초래할 수 있다. 전방출혈에서, 혈액이 전방을 채운다. 녹내장에서는, 설렘관으로의 유체 배출의 차단이 실명을 초래하는 증가된 안구내압을 야기한다. 일부 질환은 전방의 깊이가 감소하도록 야기하는데, 이는 섬유 주대를 통한 배출을 차단할 수 있다. 전방으로 제제의 전달은 이 전방의 배출 경로 상에서 작용하는 제제에 대한 관심사일 것이다. 예를 들어, 트라보프로스트는

설렘관으로의 배출을 증가시킨다고 여겨지는 제제이다. 도 1a를 참조하면, 전방은 각막(cornea) 아래에 있고, 홍채와 수정체 사이에 위치한 후방(posterior chamber)에 의해 눈의 유리체액(vitreous humor)으로 연결된다. 수정체는 모양체 돌기(ciliary process)에 의해 고정된다. 섬유 주대는 방수 유출로(outflow channel)를 통해 배출된다. 치료제의 전달을 위한 하이드로겔은 홍채각막각에 위치된다. 도 1b-1d는 도입 후 1개월째, 3개월째 및 4개월째의 비글(beagle)에서, 눈의 전방 내, 홍채각막각 내 하이드로겔 데포의 초음파 이미지이다.

그러나, 전방은 작고, 민감한 조직을 가지며, 눈의 내부로 빛을 통과시키기 위한 눈의 메커니즘의 일부이다. 눈의 어디에서든 약물 전달은 다양한 과제 및 상충하는 설계 요건에 처해있다. 한편, 눈은 민감한 기관이고, 환자가 반복적인 불편감과 불편함을 감내할 필요가 없도록 눈으로 데포를 배치하는 빈도가 이상적으로 최소화될 것이다. 그러므로, 가능한 한 많은 제제가 한번 도입되어야 하고, 이 제제가 가능한 한 길게 유효량으로 전달되어야 하는데; 이러한 조건들은 큰 데포에 이르게 한다. 그러나, 눈은 제한된 부피를 가지며 큰 장치를 용인하지 않을 것이다. 그리고, 배치 시 외상은 데포를 가능한 한 작게 만듦으로써 최소화된다. 그리고, 제제는 적절한 농도에서만 치료학적이며, 너무 적으면 비효과적이고 너무 많으면 독성효과(toxic effect)를 가진다. 또한, 데포의 수명 동안 정확한 양의 제제를 방출하는 데포를 설계 및 제작하는 것은 도전적이다. 전방에서, 각막 내피는 특히 외상에 민감하다. 그리고, 데포 자체는 제제를 안전하게 전달하는 노력이 들렸음을 입증하는 원치않는 생물학적 반응을 이끌어낼 수 있다. 이러한 반응은 물질, 데포 크기, 눈의 특정 부위와의 근접 또는 접촉, 제제의 방출, 제제의 화학적 성질, 및 다른 인자들의 선택으로부터 기인할 수 있다. 더욱이, 전방 내 안방수의 흐름장은 통상의 지속형 방출 데포 설계로부터 환자마다 다를 수 있는 약물 방출 속도(drug release rate)에 영향을 끼칠 것이고, 이는 약물 전달 약동학의 제어를 어렵게 만들 것이다. 다소 느린 흐름장이 유리체액에 존재한다. 이 점에 있어서, 전방, 및 보다 적게는 유리체액(vitreous humor)이 인간 해부학(human anatomy)의 다른 부분보다 지속형 약물 전달에 대해 보다 도전적인 환경을 제시한다. 종합하면, 눈 또는 전방 내 데포로부터 제제의 오랜 방출(lengthy delivery)에 대해 작용하는, 많은 상충하는 설계 고려사항들이 존재한다.

본 발명의 양태는, 예를 들어, 도 2-6에서와 같이, 수성 용액 환경에서 하이드로겔인 특허에 부여되는 경우에, 크세로겔 구성요소를 함유하는 복합 데포를 포함한다. 배치를 위한 니들 또는 다른 도구의 크기를 최소화하기 위해서, 크세로겔은 하이드로겔에 비해서 작다. 하이드로겔은 제제를 보유하는 입자 또는 전달될 제제를 함유한다. 제제는 물에서 분해되어 제제를 방출하는 PLGA와 같은 생분해성 마이크로 입자에 배치된다. 마이크로 입자는 이의 배치 부위 및 눈에서 필요한 제제 농도에 적합한 제제에 대한 방출 프로파일(release profile)을 생성하도록 선택될 수 있다.

성공적인 시험관 내 및 체내 크세로겔/하이드로겔-마이크로 입자 치료제 방출 시스템 방출의 실시예(working example)가 제공된다. 특정이론에 국한되지 않고, 뜻밖의, 놀라운, 예상치 못한 생체적합성 및 약물 전달 속도 제어(drug delivery rate control)의 우수함을 제공하는 방식으로 안방수(aqueous humor, AH)와 상호작용하는 이 시스템이 나타난다. AH 유체는 홍채의 중심으로부터 섬유 주대를 통해 밖으로, 방사상(radially)으로 흐른다. 이 흐름은 지속적이나, 환자들에 따라 다양할 수 있다.

가수분해성 물질의 입자는 움직이는 용액 (본 명세서에서 흐름장으로 기술됨)에 비해서 정지한 생리화학적 수성 용액(quiescent physiological aqueous solution) 또는 다른 수성 용액에서 더욱 느리게 분해된다. 확산은 정지한 용액에서 제어 인자(controlling factor)이나, 용액의 움직임(대류)은 보호되지 않은 입자로부터 약물 방출의 속도(rate of drug release)를 증가시킨다. 더 빠른 입자 분해와 결부된 입자-물 계면 영역(particle-water interfacial zone)으로부터의 방출된 약물의 더 빠른 제거 덕분에, 이 계면 영역으로부터 가수분해 생성물의 제거 덕분에, 흐름장에서, PLGA와 같은 가수분해 가능한 방출 매트릭스는 정지한 매질에서보다 더욱 빠르게 약물을 방출할 것으로 예상된다. 이러한 약물 방출의 가속은 문헌으로 기록되어왔다. 2015년 *Advances in Pharmaceutics*의 S. D'Souza, J. A. Faraj, P. P. DeLuca의 "Unstirred Water Layer Effects on Biodegradable microspheres"를 참고한다. D'Souza 등은 정지 조건하에서 및 흐름장에서[지속적인 교반, 즉, 50mL 스톱퍼 유리 실린더(stoppered glass cylinder)에서, 방출 매질 내 마이크로스피어의 좋은 현탁성(suspendability) 및 방출 용기(release vessel)에서 최소한의 침강의 보장에 충분한 자력 스티어링 바(magnetic stir bar)를 이용하여 마이크로스피어(microsphere)를 중등도 교반(moderate agitation)시켰다] 분해성 입자로부터 제제의 방출을 테스트했고, 정적인 조건 및 지속적인 교반 조건에 대한 시험관 내 방출 프로파일이 "급격히 상이함"을 보고했다. 따라서, 흐르는 안방수가 입자의 분해 및 입자로부터 제제의 방출 속도를 가속시킨다는 것이 예측되었다. 그러나, 하이드로겔의 분해가 훨씬 진행되기 전까지는 입자로부터의 약물 전달의 속도는 흐르는 섬유주액(trabecular fluid)에 의해 실질적으로 영향받지 않았다. 이 보호 현상(shielding

phenomenon)을 입증하는 실험 결과는 아래 실시예 7에서 제시된다. 명백하게, 하이드로겔은 전방 내 대류 유체력(convective fluid force)으로부터 입자를 보호했는데, 이는 약물 방출을 확산 제어(diffusion control)로만 한정한다. 하이드로겔 층의 두께는 보호 효과(shielding effect)의 규모에 영향을 끼칠 것이다. 흐름장이 방출 속도를 가속하는 것으로 기대될 수 있으나, 이는 관측되지 않았다.

보호 효과를 제공하기 위해, 하이드로겔은 약물의 포획된 입자(entrapped particle) 주변에 충분한 두께를 제공해야 한다. 복합 데포의 맥락에서, 데포가 건조상태인 경우에, 하이드로겔 매트릭스의 중량은 하이드로겔 내 제제-함유 입자의 중량 더하기 크세로겔 매트릭스의 중량에 비해서 적어도 20%이어야 한다. 따라서, 20%, 25%, 30%, 33%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% w/w의 농도; 기술자(artisan)들은 분명히 명시된 한계들 사이의 모든 범위를 및 값들, 예를 들어, 21% 또는 20%-50% 또는 25%-40% w/w이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이다. 하이드로겔 매트릭스는 전구체 분자를 가교시켜서 하이드로겔을 만듦으로써 형성된 가교된 네트워크(crosslinked network)이다. 기술자들은 이러한 중량, 예를 들어, 총 건조된 데포의 중량이 데포의 제작에 이용된 모든 성분을 숙지함으로써 계산될 수 있거나 단순히 측정될 수 있고, 하이드로겔의 제작에 이용된 전구체의 중량은 하이드로겔의 제작에 이용된 전구체 조성물에 기초하여 알려질 수 있거나 계산될 수 있다는 것을 규명할 수 있다. 염이 다른 성분들에 비해서 중량에 현저한 기여를 하지 않는 생리학적 용액에서 사용하기 위해 생성물들이 설계되었기 때문에, 이러한 측정들은 증류수에서 용이하게 행해질 수 있다. 또한, 데포는 데포 잔류물 체류 지수(IRR)의 맥락에서 하기에 논의된 적용에 적합한 상당한 시간 동안에 지속하도록 설계되어야 한다. 하이드로겔은 또한 제제의 전달을 위해 의도된 기간 동안에 안정성, 적합한 기계적 강도(mechanical strength)를 갖도록 선택되어야 한다; 하이드로겔 설계 인자는 하기에서 상세히 논의된다. 일반적으로, 상기 논의된 매트릭스 함유량의 적어도 20% w/w는 이러한 목적에 적합하고, 적어도 3개의 가교 지점-4개 이상이 바람직함-과 함께 하나 이상의 전구체를 가지는 것이 도움이 되며; 이러한 인자들은 하기에서 더 논의된다.

하이드로겔은 물이 하이드로겔 매트릭스를 통해서 자유롭게 확산하는 것을 통상적으로 허용할 수 있다. 그리고, 일반적으로, 제제가 용액에서 가용성이고 매트릭스와 상호작용하지 않는 경우에, 하이드로겔 내 제제의 크기보다 큰 메쉬 크기(mesh size)를 갖는 하이드로겔은 통상적으로 이들의 방출 속도에 대한 큰 효과 없이 제제를 방출하는 것으로 기대될 수 있다. 특정 이론에 국한되는 것은 아니나, 치료제를 함유하는 분해성 입자 및 하이드로겔의 복합 데포에서 치료제는 마이크로 입자 표면으로부터 방출되고, 하이드로겔을 통해서 하이드로겔 표면으로, 픽의 법칙(Fick's law)에 따른 표면에서 농도의 결과적인 감소를 수반하며, 확산한다고 여겨진다. 제제 방출 속도는 이후 하이드로겔 표면에서 감소된 농도에 의해 측정되므로, 하이드로겔 층 두께가 방출 속도에 영향을 끼친다. 입자는 하이드로겔 표면적과 협동하는(cooperating) 속도로 제제를 방출하도록 선택된다. 예시들은 동일한 것을 입증하는 다양한 실시예를 기술한다.

상이한 중합체 조성물 및 구조체들이 이러한 요건을 충족하도록 설계될 수 있다. 통상적으로, 가수분해 가능한 결합이 있는, 공유결합으로 가교된 하이드로겔이 바람직하다. 또한, 대부분의 경우에, 하이드로겔은 약물 상호작용에 대해서 불활성이어야 한다. 그러므로, 실질적인 소수성 도메인(hydrophobic domain)이 없는 비이온성 하이드로겔이 바람직하다. 예를 들어, 비이온성 친수성 전구체가 이용될 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜은 바람직한 하이드로겔 구조체의 형성에 이용될 수 있는 한 부류의 친수성 비이온성 중합체의 예시이다. 통상의 기술자는 하이드로겔을 조작해서, 약물 방출 속도를 조절하는 방식으로 용출 약물(eluting drug)과 상호작용하는 것을 가능하게 할 수 있다는 것을 알고 있다. 그러나, 복합 데포에서는, 데포에 대한 방출 속도가 제어 가능한 분해성 입자(controllably degradable particle)에 대해 설정될 수 있기 때문에, 약물 방출의 하이드로겔 조절에 대한 이점이 없다. 따라서, 양태는 서로 간의 특정한 결합 및/또는 서로 간의 공유 결합이 없는 제제 및 하이드로겔을 포함한다. 양태는 제제 분자량 보다 작은 하이드로겔 메쉬 크기(하기에서 논의됨), 소수성 도메인을 갖는 전구체, 수용성이 아닌 전구체, 서로 간에 특정하게 결합하는 전구체, 및 물리적(비공유성) 결합에 의해 서로간에 가교하는 전구체 중 하나 이상이 없는 데포를 포함한다.

실제로, 복합 데포는 가수분해성 입자가 환자 간의 흐름장 가변성 또는 해부학적 위치 흐름장 가변성에 의해 가변적으로 영향받지 않는 대류 유체 환경 내 하이드로겔 내부에서 이용되는 것을 허용한다. 예를 들어, 보호되지 않은 마이크로 입자는 많은 양의 제제-대류 유체에서 매우 빠르게 방출되어서, 이 많은 양이 독성일 수 있는 -로 로딩(loading)될 수 있다. 또는, 데포가 다른 가능한 것보다 더 오래 지속될 수 있도록, 입자는 하이드로겔에 의해 빠른 분해로부터 보존될 수 있다. 유리하게는, 보호 하이드로겔 없이 이용하기 위해 만들어진 입자에 비해서, 입자는 약한 입자(weak particle), 달리말하면 너무 빠른 약물의 방출을 제공하는 입자의 생성 없이, 더 적은 양의 분해성 물질 및 더 많은 양의 치료제로 설계될 수 있다. 입자가 제제의 전달을 완료하거나 실질적으로 완료하는 지속 시간(duration of time) 동안에 입자를 보호하기 위해, 보호 현상이 유리하게 이용되

어 하이드로겔을 만들었다. 이어서, 하이드로겔의 소실 후에 방출된 제제의 양이 증가하도록, 하이드로겔은 입자가 이들의 제제를 전달한 시간 즈음에, 또는 전달을 완료한 후에 곧바로 분해되도록 설계될 수 있거나, 또는 약물 방출의 완료보다 더 먼저 분해되도록 조정될 수 있다.

보호 효과는 제제의 자유 확산(free diffusion)을 허용하는 하이드로겔 뿐만 아니라, 하이드로겔과 상호작용하는 제제 또는 제제에 대해 더 타이트한 메쉬워크(tighter meshwork)가 있는 하이드로겔에도 이용될 수 있다.

더욱이, 전방 내 하이드로겔은 전방의 흐름장에서 표면 침식을 명백히 겪었다. 합성 흡수성 중합체 물질(synthetic absorbable polymeric material) (예, PLGA)은 일반적으로 벌크 침식성(bulk eroding)이다, 즉, 화학적 분해 및 질량 손실이 물질의 대부분(bulk of the material) 전체에 걸쳐서 균일한 속도로 발생한다. 분해 전에, 하이드로겔은 자가-점착성(self-cohesive) 또는 일체(monolithic)라고 불린다. 하이드로겔이 분해의 결과로서 조각들로 분해되는 경우에, 하이드로겔은 침식 및 점진적인 용해를 지속할 것이고, 그 시점에서 이는 가시적이지 않다. 전방에서, 하이드로겔 벌크 가수분해(bulk hydrolysis)가 끝날 무렵, 하이드로겔의 분해는 점진적으로 임베디드 마이크로 입자를 노출시켰다. 노출된 제제-함유 입자는 빠른 속도로 침식 및 소실되었다. 하이드로겔이 분해된 시점에, 제제의 임의의 잔여 방출이 눈에 잠재적으로 유해하지 않은 저투여량(low dose)의 약물만 제공하도록, 대부분의 제제는 방출되거나 또는 본질적으로 완전히 방출된다. 어떤 양태에서, 하이드로겔 매트릭스는 용해될 것이고, 치료제를 지니는 셸(shell) 내의 마이크로 입자는 지속적인 치료를 위한 주변 환경으로의 약물의 지속형 방출을 계속해서 제공할 것이다. 약물 방출이 완료되면, 이후에 마이크로 입자 매트릭스는 주입 부위로부터 후속적인 제거(subsequent clearance)를 위해 생분해를 지속할 것이다.

눈, 특히 전방의 문제점들 중 하나는 제제의 방출을 위한 분해성 물질이 하이드로겔에 비해서 좋지 못한 생체적 합성을 가질 수 있다는 것이다. 입자-관련 분해성 물질은 산성일 수 있고, 저농도에서는 상당히 용인되나, 더 높은 양에서, 이들은 불리한 국소적 환경(local condition)을 생성할 수 있다. 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(락트산)-코-폴리(글리콜산) 공중합체 [poly(lactic acid)-co-poly(glycolic acid), PLGA]는 산성 분해 생성물을 생성하는 물질이다. 다른 것들은 분해(erode)되는 PLGA 막대(PLGA rod)를 이용하였으나, 이들은 하이드로겔보다 덜 생체적합하고(less biocompatible), 이들의 유용한 약물 전달 수명이 다한 후에, 길게 유지되는 것으로 관찰되었다. 만성 질환의 경우에, 반복된 치료는 환자의 조직에 빈 데포 매트릭스(empty depot matrix)의 축적을 초래할 수 있다. 막대가 국소 조직과 직접적으로 접촉하고 있고, PLGA가 이의 생체적 합성에 대해서 한계를 가지기 때문에, 이러한 물질은 하이드로겔보다 덜 생체적합성이다. 또한, 이들은, 남은 단편들이 큰 표면적을 가지며 이들의 수명 사이클의 말기(end)에 산성 분해 생성물의 파열(burst)을 방출하는 단편화 단계(stage of fragmentation)를 거칠 수 있다. 본 발명의 어떤 측면으로 되돌아가서, 하이드로겔 보호(hydrogel shield)의 소실 후에 PLGA 또는 다른 입자-관련 분해성 물질의 작은 입자로의 분포는, 표면-분해 효과(surface-erosion effect)를 이용해서 입자-관련 분해성 물질을 분해하는 큰 표면적을 제공한다. 더욱이, 본 발명의 마이크로 입자는 기계적 강도를 필요로 하지 않기 때문에, 큰 막대(large rod) 또는 일체식 구조체(monolithic structure)에 비해서 입자-관련 분해성 물질의 총량이 훨씬 낮을 수 있도록, 마이크로 입자로의 약물 로딩(drug loading)은 동일한 조성물의 일체형(monolithic format)보다 높을 수 있는데, 이는 분해 생성물 농도를 더 낮게 만들고, 더 낮거나 사소한 임의의 종료-파열 분해(end-burst degradation)를 만든다. 별도로 제조된 개별적인 PLA 마이크로 입자 제형들이 함께 중량 블렌딩되어(weight blending) 표적 지속형 방출 프로파일(targeted sustained release profile), 예를 들어, 도 7을 달성하는 경우에, 이는 가시적으로 분명하다. 더 낮은 PLA 분자량으로 제조된 마이크로 입자는 이들의 약물을 완전히 방출한 다음, 하이드로겔 매트릭스 내에서 소실되기 시작하는데, 액화되고(liquefying) 하이드로겔 매트릭스를 통해 방출되는 PLA 성분을 나타내는 시각적인 "스위스 치즈" 효과를 남긴다. 더 높은 분자량으로 제조된 PLA 마이크로 입자는 약물은 더욱 느리게 방출하고, 하이드로겔이 액화 상태에 도달하는 경우에 마이크로 입자 잔유물(microparticle remnant)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 통상의 보호되지 않은 PLA 또는 PLGA 지속형 방출 약물 제품 또는 장치의 주입은 국소화된 조직 면역 반응을 이끌어낼 수 있는 매트릭스 물질(PLA 또는 PLGA 등)과의 장기적이고 광범위한 접촉에 조직을 노출시키는 반면, 전반적으로, 이 복합 구조체는 하이드로겔이 완전히 분해될 때까지 PLA 또는 PLGA 분해 물질에 대한 조직 노출을 최소화한다.

유용한 약물-전달 수명을 초과하는 물질의 잔류물은, 예를 들어, 녹내장에서와 같이, 반복되는 연속적인 데포의 배치를 필요로 하는 만성 질환에 대해서 문제점이 많다. 길게 지속되는 데포의 경우에, 복수의 빈 데포들이 눈에 축적될 수 있거나 제거를 필요로 할 수 있다. 이러한 데포는 심지어 면역 질환을 초래할 수 있다. 데포의 치료제 페이로드(payload)를 전달한 후에 곧 이어서, 데포 잔류물이 눈을 빠져나가는 것이 바람직하다. 데포 잔류물 체류 지수(IRR)는 치료제를 포함하는 데포가 완전히 용해되는 시간을 치료제의 100%가 방출되는 시간으로

로 나눈 것으로 정의된다. 데포가 0.5년 동안 약물을 전달한 다음, 2년 동안에 눈에 잔류하는 경우에, 데포 잔류물 체류 지수는 4이다. 이 지수가 값 1에 근접되는 것이 일반적으로 바람직하다. 연속적인 데포를 필요로 하는 만성 질환에 대해서, 지수 2는 제1 재도입(re-introduction) 후에 눈 안의 2개의 데포의 존재를 야기할 것이다. 지수 값 3은 제2 재도입 후에 3개의 데포체(depot body) 축적을 야기할 것이다. 그러면, 증가하는 데포 잔류물 체류 지수는 데포 부위에서 축적되는 증가하는 데포 잔류체의 수에 대응할 것이다. 예를 들어, 데포 부위가 눈의 전방인 경우에, 데포 잔류체의 축적은 시야에 영향을 끼칠 수 있거나, 충돌(impingement)로 인해 국소 조직을 손상시킬 수 있거나, 분해 생성물의 증가하는 생산량으로 인해 국소 조직을 손상시킬 수 있거나, 다른 유해한 효과(detrimental effect)가 있을 수 있다. 데포 잔류체의 축적을 피하기 위해, 데포 잔류물 체류 지수가 2보다 작고, 바람직하게는 1.5 미만인 것이 바람직하다. 기술자들은 분명히 명시된 한계들 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이며, 그 예는, 상한 또는 하한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0. 약물을 포함하는 생분해성 입자를 함유하는 생체흡수성 하이드로겔을 포함하는 데포의 경우, 수화되는 경우에 데포 질량의 대부분인 하이드로겔부(hydrogel portion)가 완전한 약물 방출 시점(full drug release point) 전에 소실 되도록 (완전히 분해되도록) 설계될 수 있다. 이 경우에, 일체형 및 데포 질량의 대부분이 이 시점에 제거될 것이고, 이는 분리된 마이크로 입자만을 남길 것이므로, 데포 체류 지수(index of depot retention)는 1 미만일 것이다. 마찬가지로, 데포로부터 방출되는 치료제를 포함하는 분해성 데포는, 제제의 모두를 방출하는 시간으로 나눈 분해 시간 (소실에 의해 측정 가능한)인 데포 잔류물 체류 시간 지수를 가진다.

도 1a-1d는 눈의 전방(anterior chamber) 내, 홍채각막각(iridocorneal angle) 내 하이드로겔인 가교된 매트릭스를 묘사한다. 도 3에서처럼 수성 매질에 노출된 경우에, 크세로겔이 선택적으로 형태를 변화시키도록 다양한 방법에 의해 만들어질 수 있는 크세로겔을 묘사하는 도 2에서처럼, 하이드로겔은 눈에 배치되기 전에 크세로겔일 수 있다, US 제2017/0143636호를 또한 참고한다. 매트릭스로부터 방출을 위한 제제는 입자, 예를 들어, 제어된-방출 특성을 갖는, 도 4-5에서처럼 매트릭스와 합쳐지는 입자로 제조될 수 있다. 입자의 크기 또는 함량은 도 6에서처럼 조정되어, 방출 프로파일의 예시인 도 7로, 입자가 다양한 속도 및 기간으로 제제를 방출하도록 만들 수 있다. 하이드로겔은, 예를 들어, 도 8a-8d에서처럼 전방으로 도입될 수 있고, 도 9에서처럼 가시화될 수 있다.

실시예 1은 데포의 제조를 기술한다. 이 데포는 지속형 방출 하이드로겔 복합 데포(sustained release hydrogel composite depot)이다. 상기 데포는 안압을 감소시킴으로써, 녹내장 또는 고안압증의 진행의 제어를 위한 국소 투약(topical medication)으로서 적용되는 점안액(ophthalmic solution)으로 통상적으로 이용되는 치료제인 트라보프로스트를 포함하는 분해성 마이크로 입자로 만들어졌다. 트라보프로스트는 합성 프로스타글란딘 F_{2α} 유사체이다. 이의 화합물명은 이소프로필 (Z)-7-[(1 R, 2 R, 3 R, 5 S)-3,5-디하이드록시-2-[(1 E, 3 R)-3-하이드록시-4-[(α, α, α-트리플루오로-_m-톨릴)옥시]-1-부테닐]사이클로헥센]-5-헵테노에이트이다. 이는 인간 각막의 기질(stroma)에서 유리 산 형태(free acid form)로 효소적으로 전환되는 프로스타글란딘 유사체이다. 트라보프로스트 유리산은 섬유 주대 유출 및 포도막 공막 유출(uveoscleral outflow)을 증가시킴으로써 안압을 감소시키는 것으로 여겨지는 선택적 FP 프로스타노이드 수용체 작용제(selective FP prostanoid receptor agonist)이다. 트라보프로스트에 대한 작용의 정확한 메커니즘은 현재까지 알려지지 않은 채로 있다. 트라보프로스트는 데포에서 이용하기 위한 제제의 한 예시이다.

실시예 1의 데포는 활성성분인 트라보프로스트; 캡슐화된 트라보프로스트를 함유하는 폴리 (D,L-락티드) (PLA) 마이크로 입자; 및 비활성 전달 플랫폼(inactive delivery platform)인, 플루오레세인(fluorescein)으로 컨주게이팅된 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 공유결합 가교 매트릭스를 포함한다. 하이드로겔은 트릴리신(trilysine)과 결합된 숙신이미딜 아디페이트 (succinimidyl adipate) (8a15K PEG SAP)로 종결하는 8-아암 15,000 Da 폴리에틸렌 글리콜로부터 만들어졌다. PEG 하이드로겔 가교 이전에, 트릴리신 전구체 분자 내 아민의 작은 백분율 부분(percentage portion)을 NHS 플루오레세인과 반응시켰다. NHS-플루오레세인은 1차 아미노기(primary amino group)와 효율적으로 반응하여 안정한 아마이드 결합을 형성한다. 생성되는 형광성 하이드로겔은 슬릿등(slit lamp)과 같은 청색광원으로 여기(exciting)되는 경우에, 발광하며, 이는 연구자로 하여금 생성물의 존재를 확인할 수 있도록 한다. 실시예 1에서, 데포는 제형화되어 트라보프로스트를 지속형 방출 방법으로 약 100일 동안 전달했다 (도 7을 참고). 도 7의 복합 데포는 실시예 1의 방법에 따라서 만들어졌고, 40 μg의 투여량을 제공하도록 변경된 마이크로 입자의 양만 제외하면 테스트 제품(test article)과 동일하다. 하이드로겔 및 약물 전달 비히클, 예를 들어 입자의 제작에 대해서 본 명세서에 제공된 교시로부터 명백함에 따라, 인간의 눈에서 치료에 효과적인 용량으로 최대 약 2년의 전달 시간은 단일 하이드로겔 데포에 실질적이고; 10일 내지 2년의 모든 시간들이 고려된다. PLA 마이크로 입자는 생분해성이고, 시간에 따라서 치료학적 수준의 트라보프로스트의 지

속형 방출을 제공하며 가수분해에 의해 분해된다. 100일간의 지속형 방출 프로파일은 상이한 PLA 분자량으로 제조된 트라보프로스트를 캡슐화하는 마이크로 입자를 하이드로겔 매트릭스로 블렌딩함으로써 획득된다.

실시에 1의 데포는 표 1에 나타난 함량을 가졌다. 두 개의 테스트 제품이 동일한 트라보프로스트가 로딩된 폴리락티드 (PLA)가 블렌딩 마이크로스피어를 공유했고, 따라서 백분율 기준으로 의약품으로부터 트라보프로스트의 비슷한 방출 프로파일을 가지도록 의도된다. 두 개의 테스트 제품 사이의 차이점은 트라보프로스트 투여량 및 건조 직경(dried diameter)이다 (테스트 제품 1은 40 μg 투여량의 트라보프로스트, 0.25 mm 직경 또는 테스트 제품 2는 26 μg 투여량의 트라보프로스트, 0.21 ± 0.01 mm 직경 x 3.02 ± 0.02 mm 길이). 실시예에서 입증된 바와 같이, 두 테스트 제품 모두 112일에 걸쳐서 전방 내 약물 수준을 입증하였고, 이는 비글 모델에서 동공 수축(pupil constriction) (축동)의 약력학적 효과(pharmacodynamic effect)에 부합한다.

데포는 전방 내 배치를 위해 크기가 바뀌었다. 시간에 따라서, 가수분해를 통해서, 하이드로겔 및 PLA 구성요소는 연화되고(soften), 액화되며, 유출 경로(outflow pathway)를 통해 전방으로부터 제거된다. 전방 채널을 제거하는 것은 고안압증, 녹내장, 및 다른 질환에 대해 치료적이다. 전방 내 데포는 세극등 또는 노란색 필터가 있는 청색광을 이용하여 56일에 걸쳐서 용이하게 가시화되었다. 84일까지, 데포의 하이드로겔부는 완전히 분해되었고, 명백한 데포의 형광은 없었다. 트라보프로스트 마이크로 입자는 남았고 전방으로 약물의 전달을 지속하였는데, 명백한 약력학적 영향으로서 동공 수축을 입증하였다. 실시예 2는 실시예 1에서 만들어진 데포로부터 트라보프로스트의 시험관 내 제어 방출을 나타낸다. 저투여량(low dose quantities)만 트라보프로스트 산을 이용한 약력학적 효과에 요구된다. 프로스타글란딘 수용체에 대한 트라보프로스트 산의 더 높은 효능(potency)으로 인해, 10 내지 100 μg 범위의 저투여량이 2년에 걸쳐서 마이크로 입자-예를 들어, 에스테르 말단기 고분자량 폴리락티드로 제작된-로부터 또는 폴리카프로락톤(polycaprolactone, PCL)으로부터 전달되어 효능 및 IOP 감소에 충분한 치료학적 양을 전달할 수 있다.

PLGA와 PLA가 치료제의 지속형 방출을 위한 가장 빈번히 이용되는 생분해성 중합체이나, 이들이 생분해성 중합체의 유일한 형태인 것은 아니다. PCL이 이용되어 약물을 데포 또는 마이크로 입자 내에, 유사한 과정을 이용해서 캡슐화할 수 있다. PCL은 또한 PLA와 공중합체 내에서 이용될 수 있고, 공중합체는 안전한 것으로 입증되었고 인가된 의약품에서 이용된다. 예를 들어, 건조상태 레보노게스트렐 (levonorgestrel, LNG)로 채워진 PCL로 만들어진 생분해성 레보노게스트렐(levonorgestrel)-방출 데포는 랫트(rat) 및 개(dog)에서 2년간의 방출을 입증했다. PCL의 생분해는 다른 중합체에 비해서 느려서, 1년 이상의 기간에 이르는 장기간의 전달에 적합하다.

테스트 제품 1 또는 테스트 제품 2를 실시예 3에서 기술된 바와 같이 전방으로 도입하였다. 도 12는 실시예 4에 제시된 결과에 기술된 56일째에 촬영한 이미지이다. OTX-TI로부터의 트라보프로스트의 지속형 방출에 대한 목적하는 약력학적 반응은 112일에 걸친 지속된 동공 수축 및 28일째의 감소된 안압(intraocular pressure, IOP)에 의해 입증되었다. 28일째 샘플링된 비글에서, AH 내 트라보프로스트 농도는 인간에서 트라보프로스트 점안제에 대한 문헌에서 보고된 최대 약물 농도 (Cmax)와 유사했다. 이 결과는 데포의 하이드로겔부가 56일째에서 지속적이었으며, 실시예 4에서 상술된 다양한 측정에 따라서 트라보프로스트가 성공적으로 전달되었고 목적하는 효과를 가졌음을 제시했다. 56일 동안에 데포는 온전히 남아있었고 이후 84일째에서 존재하지 않았는데(미도시), 전방으로 약물을 방출하도록 마이크로 입자를 함유하는 트라보프로스트를 남겼다. 이들은 전방의 하부 내 홍채각막각에 존재하는 것으로 관찰되었다. 안과적 진찰(Ophthalmic examination)은 테스트 제품으로 우수한 생체적합성을 보였다. 데포에 인접한 국소화된 염증의 증거는 존재하지 않았고, 안과적 진찰은 트라보프로스트로부터의 예측된 효과로 인한 동공 수축의 알려진 예외 및 도 10a-10f에 제시된 시간에 따라 약화된 초기의 충혈(early hyperemia)로 눈이 건강하며 정상인 것으로 관찰된 것을 입증하였다. 연구 기간 동안에 단일 동물에 대해서, 3일째 및 7일째에 비해 0일째의 혈관 확장(blood vessel dilation)의 부족 및 이후 시간에 따른 정상으로의 감소를 주목한다. 또한, 투여 직후 0일째의 동공 수축을 주목한다.

실시예 5는 데포 당 저 트라보프로스트 투여량(18 μg)을 포함하는, 언급된 어떤 변화들이 있는, 실시예 1 및 2에서 만들어진 복합 데포와 유사한 복합 데포를 이용한 두 번의 추가의 실험의 결과를 기술한다. 이들은 약물을 이용한 안과 질환의 성공적인 치료가 동반되는 치료제의 효과적인 투여량의 성공적인 전달을 나타냈다. 실시예 6은 제제 (트라보프로스트)의 저투여량(14 μg) 또는 고투여량(41 μg)이 있는 유사한 복합 데포를 이용한 추가의 테스트를 제시한다. 제제는 저투여량 또는 고투여량에 대응하여 방출되었고, 추가의, 투여량의 제어 및 방출의 지속 및 속도의 제어를 나타낸다. 두 투여량 모두 효과적이었다.

실시예 7은 하이드로겔 복합 데포에서 하이드로겔의 보호 효과를 입증하였다. 마이크로 입자를 함유하는 복합

재는 교반과 함께 (흐름장에서와 같이) 및 교반 없이 (정지 환경) 테스트되었다. 교반에 의해 생성된 대류력 (convective force)의 존재 또는 부재와는 관계없이, 방출 프로파일은 테스트 기간 내내 본질적으로 중복되었다. 이러한 테스트들은 하이드로겔이 마이크로 입자를 교반의 대류력으로부터 보호하는 것을 입증하였다. 이에 반해서, 상기 설명된 바와 같이, 대류력은 정지 환경보다 입자를 훨씬 더 빠르게 분해되도록 만든다. 물이 하이드로겔을 통해 확산할 수 있다는 것을 고려하면, 하이드로겔이 이 보호 효과를 가지는 것은 놀랍다. 특정 이론에 국한되지 않고, 하이드로겔 표면에서 물의 대류 혼합(convective mixing)에 저항하는 이의 표면에서의 경계층 효과(boundary layer effect)가 존재하는 것으로 보인다.

하이드로겔 보호 효과는 증가된 전달 시간의 계수로 정량화될 수 있다. 실시예 7과 도 16 및 또한 D'Souza 등과 도 3 (본원에 미도시)을 참조하면, 제제의 방출은 시간에 따른 제제의 누적 백분율 방출(cumulative percentage release)의 플롯으로 측정될 수 있다는 것을 볼 수 있다. 증가된 전달 시간의 계수를 계산하기 위해, 입자의 세트를 실시예 7의 조건하에서, 입자를 내포하는(embedding) 하이드로겔의 존재 또는 부재를 제외하고는 동일한 조건하에서 테스트한다. 이 테스트는 샘플이 제제의 100%를 방출할 때까지 실행한다. 증가된 전달 시간의 계수는 하이드로겔이 없는 제제의 완전한 방출 (100%)을 위한 시간으로 나눈 하이드로겔의 존재하에서 제제의 완전한 방출 (100%)을 위한 시간이다. 예를 들어, 입자의 세트는 하이드로겔 없이 15일째에서 제제의 100%를 방출할 수 있고, 하이드로겔이 존재할 때 150일째에서 제제의 100%를 방출할 수 있는데, 이 경우에서는 증가된 전달 시간의 계수는 10이다.

복합 데포의 다양한 성분은 하기에 기술되며; 이러한 성분은 본 명세서에 제공된 교시에 따라서 서로 간에 배합되고 이용될 수 있다.

하이드로겔 및 크세로겔

하이드로겔은 물에서 용해되지 않고, 상당한 분획 (20% w/w 초과)의 물을 이들의 구조 내에 보유하는 물질이다. 사실, 70, 80, 또는 90%를 초과한 물 함량이 보통 알려져 있다. 하이드로겔은 수용성 분자를 가교하여 본질적으로 무한한 분자량의 네트워크를 형성함으로써 형성될 수 있다. 높은 물 함량이 있는 하이드로겔은 통상적으로 부드럽고, 유연한 물질이다. 미국 공개번호 제2009/0017097호, 제2011/0142936호, 제2012/0071865호, 및 US 제2017/0143636호에 기술된 하이드로겔 및 약물 전달 시스템은 본 명세서에 제공된 교시에 따라 본원에서 물질 및 방법과 함께 이용하기 위해 조정될 수 있고; 이러한 본원의 참고문헌은 모든 목적을 위해본원에 참고로 포함되며, 상충의 경우에, 본 명세서가 우위에 있다.

하이드로겔은, 예를 들어, 도 2에서처럼, 수성 용액에서 하이드로겔로 형성되거나, 유기 용액에서 오르가노겔로 형성된다. 하이드로겔은 다양한 양태로 본 명세서에서 제공된 제제를 포함한다. 용어 크세로겔은 건조상태 매트릭스(dry matrix)를 의미한다. 용매에서 매트릭스의 형성 후에, 용매는 크세로겔을 형성하기 위해 제거될 수 있다. 잠재적인 방법은, 예를 들어, 용매를 이용하지 않는 추출 또는 침전, 질소 스위프 건조(nitrogen sweep drying), 진공 건조(vacuum drying), 동결-건조(freeze-drying), 열 및 진공의 병용, 및 동결건조(lyophilization)를 포함한다.

일반적으로, 수성 용액에서 하이드로겔을 제공할 가교된 매트릭스를 형성하기 위해, 하나 이상의 전구체가 반응된다. 전구체는 물에서 하이드로겔의 용해를 예방할 가교를 형성한다. 전구체는 이온결합 또는 공유결합, 물리적 힘, 또는 다른 인력을 통해 가교될 수 있다. 그러나, 공유결합 가교가 반응 생성물 아키텍처(reactant product architecture) 내 안정성 및 예측 가능성(predictability)을 통상적으로 제공할 것이다. 공유결합으로 가교된 매트릭스를 형성하기 위해, 전구체는 함께 공유결합으로 가교된다. 일반적으로, 전구체는 둘 이상의 지점에서 다른 전구체로 연결되고, 각 지점은 동일하거나 상이한 중합체로의 결합이다. 적어도 두 개의 반응 중심(reactive center) (예를 들어, 자유 라디칼 중합반응에서)이 있는 전구체는, 각 반응성기(reactive group)가 상이한 성장하는 중합체 사슬의 형성에 참여할 수 있기 때문에, 가교제 역할을 할 수 있다. 반응 중심이 없는 작용기의 경우에, 그 중에서도, 가교는 전구체 유형 중 적어도 하나에서 3개 이상의 이러한 작용기를 필요로한다. 예를 들어, 3개 이상의 작용기가 있는 전구체가 가교를 형성하기 위한 전구체에 필요하도록, 많은 친전자성-친핵성 반응은 친전자성 작용기 및 친핵성 작용기를 소모한다. 따라서, 이러한 전구체는 3개 이상의 작용기를 가질 수 있고, 2개 이상의 작용기가 있는 전구체에 의해 가교될 수 있다. 이들은 아래에서, 일부 상세히 기술된다.

수성 매질에서 수화하는 것이 허용된 하이드로겔은 이들이 물을 흡수함에 따라 팽윤(swelling)한다. 평형에 도달된 경우, 물을 포함한 총 하이드로겔 중량은 일정하고, 이의 평형 물함량(equilibrium water content, EWC)에서 하이드로겔의 특성이 측정될 수 있다; 달리 지시되지 않는 한, EWC에서의 측정은 하이드로겔이 첫번째로 자

유롭게 팽윤하는 것이 허용되고, 용액에서 일정한 중량에 도달하는 경우에 행해지는데, 통상적으로는 몇 시간 이내이다. EWC는 하이드로겔이 완전히 팽윤된 경우, 즉, 정상상태(steady state)에서, 하이드로겔의 물 분획이다. 가수분해가 가교 사이의 분자량 (M_c)에 의해 측정될 수 있는 메쉬 크기를 증가시키에 따라, 가수분해성 하이드로겔의 EWC는 시간에 따라 점진적으로 증가할 것이다.

전구체 물질

하이드로겔/크세로겔을 제공하는 가교된 매트릭스는 전구체로부터 만들어진다. 생성되는 하이드로겔에 대한 바람직한 특성을 고려하고, 형성 시점의 구조에 비추어-예를 들어, 가교된 매트릭스가 처음에 오르가노겔로 형성된 경우에, 유기 용매와의 화합성(compatibility)-전구체를 선택한다. 가교된 매트릭스의 제작에 이용하기 위한 다양한 적합한 전구체가 존재한다. 용어 전구체는 가교되어 형성된 매트릭스, 예를 들어, 하이드로겔 또는 오르가노겔 매트릭스를 형성하는 이러한 분자를 의미한다. 매트릭스로 가교되지 않는 치료제, 제제의 전달을 위한 입자, 또는 충전제와 같은 다른 물질들이 하이드로겔 또는 오르가노겔에 존재할 수 있으나, 이들은 전구체가 아니다.

가교된 매트릭스는 천연 중합체, 합성 중합체, 또는 생합성 중합체로부터 형성될 수 있다. 천연 중합체는 글리코사미노글리칸, 다당류(polysaccharide), 및 단백질을 포함할 수 있다. 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)의 일부 예시는 더마탄 설페이트(dermatan sulfate), 히알루론산(hyaluronic acid), 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 키틴(chitin), 헤파린(heparin), 케라탄 설페이트(keratan sulfate), 케라토설페이트(keratosulfate), 및 이의 유도체를 포함한다. 일반적으로, 글리코사미노글리칸은 천연 공급원으로부터 추출되고 정제 및 유도체화된다. 그러나, 이들은 또한 박테리아와 같은 변형된 미생물에 의해 합성적으로 생성될 수 있거나 합성될 수 있다. 이러한 물질은 자연적인 가용성 상태 내지 부분적으로 가용성 또는 수팽윤성(water swellable)이거나 하이드로겔 상태로 합성적으로 변형될 수 있다. 이 변형은 키투레이션 또는 카르복실기 및/또는 하이드록실기 또는 아민기와 같은 이온화가 가능하거나(ionizable) 수소결합이 가능한(hydrogen bondable) 작용기의 다른 더 소수성인 기로의 대체와 같은 다양한 주지된 기법에 의해 달성될 수 있다.

예를 들어, 히알루론산 상의 카르복실기는 알코올에 의해 에스테르화(esterified)되어 히알루론산의 용해도를 감소시킬 수 있다. 이러한 방법은 다양한 히알루론산 제품의 제조자에 의해 이용되어, 하이드로겔을 형성하는 히알루론산계 시트, 섬유(fiber), 및 패브릭을 만들 수 있다. 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 산화 재생 셀룰로오스(oxidized regenerated cellulose), 천연 고무, 한천, 아그로오스(agrose), 소듐 알기네이트, 키타기난(carrageenan), 후코이단(fucoidan), 퍼셀라란(furcellaran), 라미나란(laminaran), 힌네아(hypnea), 유케마(eucheuma), 아라비아 고무(gum arabic), 가티 고무(gum ghatti), 카라야 고무(gum karaya), 트라가칸트 고무(gum tragacanth), 로커스트 콩 고무(locust beam gum), 아라비노글락탄(arbinoglactan), 펙틴, 아밀로펙틴, 젤라틴과 같은 다른 천연 다당류, 프로필렌 글리콜과 같은 폴리올로 가교된 카르복시메틸 셀룰로오스 고무 또는 알기네이트 고무와 같은 친수성 콜로이드 등은 수성 환경과 접촉하는 하이드로겔을 또한 형성한다.

합성 겔 또는 하이드로겔은 생체안정성(biostable)이거나 생분해성이다. 생체안정성 친수성 중합체 물질의 예시는 수팽윤성 N-비닐 락탐, 가수분해성이거나 다르게 분해가능한 결합으로 가교된 폴리(비닐아세테이트), 폴리(전해질 복합체), 및 폴리(히드록시알킬 메타크릴레이트)이다. 다른 하이드로겔은 CARBOPOL®로 알려진 공지된 친수성 하이드로겔, 산성 카르복시 중합체 (카보머 수지는 고분자량(high molecular weight)이고, 알릴렌타에리트리톨-가교되었으며, 아크릴산계 중합체이고, C10-C30 알킬 아크릴레이트로 변형된다), 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴산, 전분 그래프트 공중합체, 아크릴레이트 중합체, 에스테르 가교된 폴리글루칸을 포함한다. 이러한 하이드로겔은, 예를 들어, 미국 특허 제3,640,741호 (발명자 Etes), 미국 특허 제3,865,108호 (발명자 Hartop), 미국 특허 제3,992,562호 (발명자 Denzinger 등), 미국 특허 제4,002,173호 (발명자 Manning 등), 미국 특허 제4,014,335호 (발명자 Arnold) 및 미국 특허 제4,207,893호 (발명자 Michaels)에서 기술되며, 이들 모두는 본 명세서에 참고로 포함되며, 상충하는 경우에 본 명세서가 우위에 있다.

가교된 매트릭스는 전구체로부터 만들어질 수 있다. 전구체는 서로간에 가교된다. 가교는 공유결합 또는 물리적 결합에 의해 형성될 수 있다. 물리적 결합의 예시는 이온결합, 전구체 분자 세그먼트(precursor molecule segment)의 소수성 회합(hydrophobic association), 및 전구체 분자 세그먼트의 결정화이다. 전구체는 반응하여 가교된 하이드로겔을 형성하도록 유발될 수 있다. 전구체는 중합성(polymerizable)일 수 있고, 대개 중합성 전구체이나, 항상 그런 것은 아닌 가교제를 포함할 수 있다. 따라서, 중합성 전구체는 서로 반응하여 반복 유닛으로 만들어진 중합체 및/또는 매트릭스를 형성하는 작용기를 가진 전구체이다. 전구체는 중합체일 수 있다.

따라서, 일부 전구체는 첨가 중합으로도 지칭되는 사슬-성장 중합(chain-growth polymerization)에 의해 반응하고, 이중 또는 삼중 화학 결합을 포함하는 단량체를 함께 연결하는 것을 수반한다. 이러한 불포화 단량체는 다른 단량체와 분해 및 연결이 가능해서 반복 사슬을 형성하는 여분의 내부 결합을 가진다. 단량체는 다른 기와 반응해서 중합체를 형성하는 적어도 하나의 기가 있는 중합성 분자이다. 거대 단량체(macromonomer 또는 macromer)는 보통 말단에, 이를 단량체로서 작용할 수 있게 하는 적어도 하나의 반응성기를 가지는 중합체 또는 올리고머이고; 각 거대 단량체 분자는 반응성기 반응에 의해 중합체에 부착된다. 따라서, 둘 이상의 단량체 또는 다른 작용기가 있는 거대 단량체는 공유결합 가교를 형성하는 경향이 있다. 첨가 중합은, 예를 들어, 폴리프로필렌 또는 폴리비닐 클로라이드의 제조에 수반된다. 첨가 중합 중 한 유형은 리빙 중합(living polymerization)이다.

그러므로, 일부 전구체는 단량체가 축합 반응을 통해 함께 결합하는 경우에 발생하는 축합 중합에 의해 반응한다. 통상적으로, 이러한 반응은 알코올, 아민 또는 카르복시산 (또는 다른 카르복실 유도체) 작용기를 포함하는 반응 분자를 통해 달성될 수 있다. 아민이 카르복시산과 반응하는 경우에, 아마이드 결합 또는 펩티드 결합이 물의 방출과 함께 형성된다. 일부 축합 반응은, 예를 들어, 미국 특허 제6,958,212-본 명세서에 이의 전체 기재내용이 본원에 분명히 개시된 것에 모순되지 않는 정도까지 참고로 포함되는-에서와 같이, 친핵성 아실 치환(nucleophilic acyl substitution)을 따른다. 일부 전구체는 사슬 성장 중합에 의해 반응한다. 사슬 성장 중합체는 단량체 또는 거대 단량체의 반응 중심과의 반응에 의해 형성된 중합체로 정의된다. 반응 중심은 화합물 질이 수반된 반응의 개시제인 화학적 화합물 내의 특정 위치이다. 사슬-성장 중합체 화학에서, 이는 또한 성장하는 사슬에 대한 전파 지점(point of propagation)이다. 통상적으로 반응 중심은 자연계에서 라디칼, 음이온, 또는 양이온이나, 다른 형태 또한 취할 수 있다. 사슬 성장 시스템은 개시, 전파 및 종결의 과정을 수반하는 자유 라디칼 중합을 포함한다. 개시는 라디칼 개시제, 예를 들어, 유기 과산화 분자(organic peroxide molecule)로부터 생성된, 전파에 필요한 자유 라디칼의 생성이다. 종결은 추가의 전파를 예방하는 방식으로 라디칼이 반응하는 경우에 일어난다. 종결의 가장 통상적인 방법은 단일 분자를 형성하는 두 라디칼 종(radical species)이 서로 반응하는 커플링에 의한 것이다. 일부 전구체는 단계 성장 메커니즘(step growth mechanism)에 의해 반응하고, 단량체의 작용기 사이에서 단계적 반응에 의해 형성된 중합체이다. 대부분의 단계 성장 중합체는 축합 중합체로 또한 분류되나, 모든 단계 성장 중합체가 축합체를 방출하는 것은 아니다. 단량체는 중합체 또는 소분자(small molecule)일 수 있다. 중합체는 많은 소분자(단량체)들을 규칙적인 패턴으로 결합시켜 형성된 고분자량 분자이다. 올리고머는 약 20개 미만의 단량체 반복 단위(monomeric repeat unit)를 가지는 중합체이다. 소분자 전구체는 일반적으로 약 2000 달톤 미만인 전구체를 의미한다. 따라서, 전구체는 아크릴산 또는 비닐 카프로락탐과 같은 소분자, 아크릴레이트-캐핑 폴리에틸렌 글리콜(acrylate-capped polyethylene glycol) (PEG-디아크릴레이트)와 같은 중합성기를 함유하는 대분자(large molecule), 또는 에틸렌성-불포화기(ethylenically-unsaturated group)를 함유하는 다른 중합체일 수 있다. 예를 들어, 각각이 본 명세서에서, 이의 전체 기재내용이 본원에 분명히 개시된 것에 모순되지 않는 정도까지 참고로 포함되는 미국 특허 제 4,938,763호, 제5,100,992호 제4,826,945호, 제4,741,872호, 제5,160,745호, 제5,410,016호, 제8,409,606호, 제8,383,161호, 제9,125,807호, 제9,205,150호, US 공개번호 제2017/0143636호를 참고한다.

일부 양태에서, 한 전구체상의 친핵성 작용기가 다른 전구체상의 친전자성 작용기와 반응하여 공유결합을 형성하도록, 각 전구체는 다작용성(multifunctional)인데, 이는 전구체가 둘 이상의 친전자성 또는 친핵성 작용기를 포함하는 것을 의미한다. 친전자성-친핵성 반응의 결과로서 전구체가 결합하여 가교된 중합체 생성물을 형성하도록, 전구체 중 적어도 하나는 둘 이상의 작용기를 포함한다.

전구체는 생물학적으로 비활성이며 친수성인 부분, 예를 들어, 코어(core)를 가질 수 있다. 분지된 중합체의 경우에, 코어는 코어로부터 연장된 아암(arm)에 연결된 분자의 인접한 부분을 의미하며, 이 아암은 대개 분지의 말단에 있는 작용기를 가진다. 친수성 분자, 예를 들어, 전구체 또는 전구체 부분은 수성 용액에서 적어도 1 g/100 mL의 용해도를 가진다. 친수성 부분은, 예를 들어, 폴리에테르, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리에틸렌 옥사이드 (polyethylene oxide, PEO), 폴리에틸렌 옥사이드-코-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체 [polyethylene oxide-co-polypropylene oxide, PPO], 코-폴리에틸렌 옥사이드 블록 또는 랜덤 공중합체(co-polyethylene oxide block or random copolymers)와 같은 폴리알킬렌 옥사이드, 및 폴리비닐 알코올 (polyvinyl alcohol, PVA), 폴리 (비닐 피롤리돈) (PVP), 폴리 (아미노산), 텍스트란, 또는 단백질일 수 있다. 전구체는 폴리알킬렌 글리콜 부분을 가질 수 있고, 중합체의 적어도 약 80중량% 또는 90중량%가 폴리에틸렌 옥사이드 반복을 포함하는 폴리에틸렌 글리콜 계열일 수 있다. 폴리에테르 및 특히 폴리 (옥시알킬렌) 또는 폴리 (에틸렌 글리콜) 또는 폴리에틸렌 글리콜은 일반적으로 친수성이다. 당해 기술분야에서 통상적인 대로,

용어 PEG는 하이드록실 말단기가 존재하거나 존재하지 않는 PEO를 나타내는데 이용된다.

전구체는 또한 천 내지 수백만의 범위 내 분자량을 가지는 분자인 거대분자 (또는 거대 단량체)일 수 있다. 그러나, 하이드로겔 또는 오르가노겔은 약 1000 Da 이하 (대안적으로는: 2000 Da 이하)의 소분자인 전구체 중 적어도 하나로 만들어질 수 있다. 소분자 (약 1000 Da 이하 / 2000 Da 이하)와 결합하여 반응되는 경우에, 거대분자는, 예를 들어, 소분자보다 분자량이 적어도 5 내지 50배 크고, 바람직하게는 약 60,000 Da 미만이다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 이내의 모든 범위를 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이다. 전구체 분자량의 예시는, 예를 들어, 500 내지 500,000 Da이고; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위를 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이며, 그 예는, 다음의 이용 가능한 상한 또는 하한 중 임의의 것이다: 500, 1000, 10,000, 20,000, 50,000, 80,000, 100,000, 200,000, 300,000, 400,000, 500,000 Da.

합성 전구체가 이용될 수 있다. 합성은 자연계에서 발견되지 않거나 인간에서 정상적으로 발견되지 않는 분자를 의미한다. 일부 합성 전구체는 자연계에서 발생하는 아미노산 또는 아미노산 서열이 존재하지 않는다. 일부 합성 전구체는 자연계에서 발견되지 않거나 인체에서 정상적으로 발견되지 않는 폴리펩티드이며, 그 예로는 디-리신, 트리-리신, 또는 테트라-리신이 있다. 일부 합성 분자는 아미노산 잔기를 가지나, 비자연적인 중합체 또는 기(group)에 의해 분리된 이의 아미노산 또는 클러스터(cluster)와 인접한 1개, 2개, 또는 3개만을 가진다. 따라서, 다당류 또는 이들의 유도체는 합성이 아니다. 합성 중합체는, 예를 들어: 폴리(에틸렌) 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리알킬렌 옥사이드, 메타크릴산(methacrylic acid) 또는 다른 비닐 단량체(vinyl monomer), 아실 클로라이드, 예를 들어, 메타크릴로일 클로라이드(methacryloyl chloride), 이소시아네이트, 또는 2-이소시아네이트에틸 메타크릴레이트(2-isocyanatoethyl methacrylate), 친전자성 폴리(에틸렌 글리콜) 메타크릴레이트 [poly(ethylene glycol) methacrylate, PEGMA]로부터 만들어지거나 포함하는 중합체를 포함한다. 자유 라디칼 중합은, 일반적으로, 아크릴레이트 및 메타크릴레이트를 포함하는 비닐기 또는 아크릴기로 달성된다. 단량체는 자유 라디칼 중합도 또한 겪는 공-단량체 또는 단량체 자체와 중합될 수 있다. 공-단량체의 예시는 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 하이드록시프로필 메타크릴레이트, n-부틸 메타크릴레이트, tert-부틸 메타크릴레이트, n-헥실 메타크릴레이트, 2-메톡시에틸 메타크릴레이트, 폴리(헥사니드) 메타크릴레이트 [poly(hexanide) methacrylate], 폴리(헥사니드) 폴리에틸렌 옥사이드 메타크릴레이트, 또는 알킬 유도체화된 폴리(헥사니드) 메타크릴레이트, 헤파린 유도체화된 폴리에틸렌 옥사이드 거대 단량체, 비닐 술폰산 단량체, 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함하는 단량체, N-비닐 피롤리돈 단량체, 4-벤조일페닐 메타크릴레이트 알릴 메틸 카보네이트, 알릴 알코올, 알릴 이소시아네이트, 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린, 글리세롤 모노메타크릴레이트, 및 포스페이트 및 아민 모이어티를 함유하는 중합체 중 하나 이상을 포함한다. 다양한 중합체는, 예를 들어: 친수성 중합체, 소수성 중합체, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에테르, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

대안적으로, 자연적인 단백질 또는 다당류는 이러한 방법과 이용하기 위한 겔, 하이드로겔, 또는 다른 물질로 이용하기 위한 가교된 매트릭스를 만들기 위해 조정될 수 있으며, 그 예로는, 콜라겐, 피브린(피브리노겐), 알부민, 알기네이트, 히알루론산, 및 헤파린이 있다. 이러한 자연적인 분자는 화학적 유도체화(chemical derivitization), 예를 들어, 합성 중합체 데코레이션(synthetic polymer decoration)을 더 포함할 수 있다. 자연적인 분자는 이의 고유의 친핵체를 통해서 또는 작용기로 유도체화된 후에 가교될 수 있는데, 이는 예를 들어, 미국 특허 제5,304,595호, 제5,324,775호, 제6,371,975호, 및 제7,129,210호에서와 같으며, 이들 각각은 본 명세서에 분명히 개시된 것에 모순되지 않는 정도까지 본원에 참고로 포함된다. 자연적이라는 것은 자연계에서 발견된 분자를 의미한다. 자연적인 중합체, 예를 들어, 단백질 또는 글리코사미노글리칸, 예를 들어, 콜라겐, 피브리노겐, 알부민, 및 피브린은 반응성 전구체 종(reactive precursor species)을 이용하여 친전자성 작용기와 가교될 수 있다. 정상적으로 인체에서 발견되는 자연적인 중합체는 체내에 존재하는 단백질가수분해 효소에 의해 단백질 가수분해된다(proteolytically degraded). 이와 같은 중합체는 이들의 아미노산 상의 아민, 티올, 또는 카르복실기와 같은 작용기를 통해 반응될 수 있거나 또는 활성화 가능한 작용기(activatable functional group)를 갖도록 유도체화 될 수 있다. 자연적 중합체가 하이드로겔에서 이용될 수 있는 동안에, 이들의 겔화 시간 및 근본적인 기계적 특성이 추가의 작용기의 적절한 도입 및 적합한 반응 조건, 예를 들어, pH의 선택에 의해 제어되어야만 한다.

생성되는 하이드로겔이 필요한 물의 양, 예를 들어, 적어도 약 20%를 보유하는 경우에, 전구체는 소수성 부분(hydrophobic portion)으로 만들어질 수 있다. 그럼에도, 일부 경우에서, 전구체는 물에서 가용성인데, 그 이유는 전구체가 친수성 부분도 또한 가지기 때문이다. 다른 경우에서, 전구체는 물에서 분산(현탁)을 만들지만,

그럼에도 가교된 물질로부터 반응 가능하다(reactable). 일부 소수성 부분은 복수의 알킬, 폴리프로필렌, 알킬 사슬, 또는 다른 기를 포함할 수 있다. 소수성 부분이 있는 일부 전구체는 상품명 플루로닉 F68(PLURONIC F68), 제파민(JEFFAMINE), 또는 텍트로닉(TECTRONIC)으로 판매된다. 공중합체 등의 소수성 부분 또는 소수성 분자는, 분자 (예, 중합체 또는 공중합체)가 응집하도록 야기시켜 수성 연속상(aqueous continuous phase)에서 소수성 도메인을 수반하는 마이크로상(microphase) 또는 미셀의 형성에 충분히 소수성인 것이거나, 또는 그 자체에 의해 테스트되는 경우에 약 30 내지 약 50° C의 온도에서, 약 7 내지 약 7.5의 pH에서, 물의 수성 용액으로부터 침전하기에, 또는 다르게는 이 용액 내에 있는 동안에 상을 변화시키기에 충분히 소수성인 것이다.

전구체는, 예를 들어, 2-100개의 아암-각 아암은 말단을 가짐-을 가질 수 있는데, 일부 전구체가 덴드리머(dendrimer) 또는 다른 매우 분지된 물질(highly branched material)일 수 있다는 것을 명심해야 한다. 하이드로겔 전구체 상의 아암은 가교가 가능한 작용기를 중합체 코어로 연결하는 화학기의 직쇄를 의미한다. 일부 양태는 3 내지 300개의 아암이 있는 전구체이다; 기술자들은 분명히 명시된 범위 이내의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이며, 그 예는 4, 6, 8, 10, 12, 4 내지 16, 8 내지 100, 6, 8, 10, 12, 또는 적어도 6개의 아암이다.

따라서, 가교된 매트릭스가, 예를 들어, 작용기의 제1 세트가 있는 다중-아암 전구체 및 작용기의 제2 세트를 갖는 저분자량 전구체로부터 만들어질 수 있다. 예를 들어, 6-아암 또는 8-아암 전구체는 친수성 아암, 예를 들어, 1차 아민으로 종결하는 폴리에틸렌 글리콜을 가질 수 있으며, 아암의 분자량은 약 1,000 내지 약 40,000 이다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 이내의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이다. 이와 같은 전구체는 상대적으로 더 작은 전구체, 예를 들어, 약 100 내지 약 5000, 또는 약 800, 1000, 2000, 또는 5000 이하의 분자량, 적어도 약 3개의 작용기, 또는 예를 들어, 약 3개 내지 30개의 작용기를 갖는 분자와 혼합될 수 있다; 보통의 기술자들은 이러한 명백히 표현된 값 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이며, 그 예는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 25, 30이다.

덴드리머가 아닌 전구체가 이용될 수 있다. 덴드리머 분자(dendritic molecule)는 매우 분지된, 방사상으로 대칭인 중합체로, 중심 코어로부터 방사상으로 뻗어나오는 많은 아암 및 서브아암(subarm)에서 원자들이 배열되어 있다. 덴드리머는, 대칭성(symmetry) 및 다분산성(polydispersity) 모두의 평가에 기초하여 이들의 구조적 완전함(structural perfection)의 정도에 의해 특성화되고, 합성을 위해 특정한 화학적 과정이 요구된다. 따라서, 기술자는 덴드리머 전구체를 비-덴드리머 전구체로부터 용이하게 구별할 수 있다. 덴드리머는, 주어진 환경에서 이의 성분 중합체(component polymer)의 용해도에 통상적으로 좌우되는 형태를 가지며, 이의 주변의 용매 또는 용질에 따라서 실질적으로 변화할 수 있는데, 그 예로는 온도, pH, 또는 이온 함량의 변화가 있다.

예를 들어, 미국 공개번호 제2004/0086479호 및 제2004/0131582호 및 PCT 공개번호 WO 제07005249호, WO 제07001926호 및 WO 제06031358호, 또는 이의 미국 대응 공보(counterpart)에서와 같이, 전구체는 덴드리머일 수 있다; 예를 들어, 미국 공개번호 제2004/0131582호 및 제2004/0086479호 및 PCT 공개번호 WO 제06031388호 및 WO 제06031388호에서와 같이 덴드리머는 또한 다작용성 전구체일 수 있다; 각각의 US 및 PCT 출원은, 이들의 전체 기재내용이 본원에 분명히 개시된 것에 모순되지 않는 정도까지 참고로 본원에 포함된다. 매우 정렬된 덴드리머는 높은 표면적 대 부피비율(surface area to volume ratio)을 가지며, 잠재적인 작용기화(potential functionalization)를 위한 많은 말단기를 보인다. 양태는 덴드리머가 아닌 다작용성 전구체를 포함한다.

일부 양태는 본질적으로 5개 이하 잔기, 예를 들어, 적어도 하나의 아민, 티올, 카르복실, 또는 하이드록실 측쇄를 포함하는 아미노산의 올리고펩티드 서열로 구성되는 전구체를 포함한다. 잔기는 자연계에 존재하거나 또는 이의 유도체화된 아미노산이다. 이러한 올리고펩티드의 골격은 자연적이거나 합성적일 수 있다. 일부 양태에서, 2개 이상의 아미노산의 펩티드는 합성 골격과 결합되어 전구체를 생성한다; 이러한 전구체의 어떤 양태는 약 100 내지 약 10,000 또는 약 300 내지 약 500의 범위 내 분자량을 가진다. 기술자들은 이러한 분명히 표현된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이다.

전구체는 도입 부위에 존재하는 효소에 의해 절단 가능한 아미노산 서열이 없도록 제조될 수 있으며, 금속 단백질분해효소(metalloproteinase) 및/또는 콜라겐분해효소에 의한 부착에 민감한 서열을 포함하지 않는다. 더욱이, 전구체는 모든 아미노산이 없거나, 또는 약 50, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 보다 큰 아미노산 서열이 없도록 만들어질 수 있다. 전구체는 비-단백질 일 수 있는데, 이는 이들이 자연적으로 발생한 단백질이 아니고, 자연적으로 발생한 단백질을 절단함으로써 만들어질 수 있는 것이 아니며, 합성 물질을 단백질에 추가함으로써 만들어질 수 있는 것이 아니라는 것을 의미한다. 전구체는 비-콜라겐, 비-피브린, 비-피브리노겐, 및 비-알부민일 수 있는데, 이는 이들이 이러한 단백질 중 하나가 아니고, 이러한 단백질 중 하나의 화

학적 유도체가 아니라는 것을 의미한다. 비-단백질 전구체의 이용 및 아미노산 서열의 제한된 이용은 면역 반응의 회피, 원치않은 세포 인식의 회피, 및 자연적인 공급원으로부터 유도된 단백질의 이용과 관련 있는 위험의 회피에 도움이 될 수 있다. 전구체는 또한 비-당류 (당류가 없음) 또는 본질적으로 비-당류 (전구체 분자량 약 5% (w/w) 초과)의 당류가 없음) 일 수 있다. 따라서, 전구체는, 예를 들어, 히알루론산, 헤파린, 또는 젤란 (gellan)을 제외할 수 있다. 전구체는 또한 비-단백질 및 비-당류 모두일 수도 있다.

펩티드는 전구체로 이용될 수 있다. 더 긴 서열 (예, 단백질)이 이용될 수 있으나, 일반적으로 약 10개 미만의 잔기가 있는 펩티드가 바람직하다. 기술자들은 이러한 분명한 한계 내의 모든 범위 및 값이 포함된다는 것을 즉각 인식할 것이며, 그 예는 1-10, 2-9, 3-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다. 일부 아미노산은 친핵성기 (예, 1차 아민 또는 티올) 또는 친핵성기 또는 친전자성기 (예, 카르보실 또는 하이드록실)를 포함하는 것이 필요함에 따라 유도체화될 수 있는 기를 가질 수 있다. 합성적으로 생성된 폴리아미노산 중합체가 자연계에서 발견되지 않고 자연적으로 발생한 생체분자와 동일하지 않도록 조작된 경우에, 이들은 보통 합성된 것으로 고려된다.

일부 매트릭스는 폴리에틸렌 글리콜-함유 전구체로 만들어진다. 폴리에틸렌 글리콜 (PEG, 또한 폴리에틸렌 옥사이드로도 지칭됨)은 반복기(repeat group) $(CH_2CH_2O)_n$ 이 있는 중합체를 의미하는데, 여기서 n은 적어도 3이다.

따라서, 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 중합체 전구체는 선형 계열(linear series)에서 서로 간에 연결된 이러한 반복기 중 적어도 3개를 가진다. 아암 또는 중합체의 폴리에틸렌 글리콜 함량은, 이들이 다른기에 의해 방해 (interrupting)되는 경우에서도, 아암 또는 중합체 상의 모든 폴리에틸렌 글리콜기를 합산함으로써 계산된다. 따라서, 적어도 1000 MW의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 아암은 총 적어도 1000 MW에 충분한 CH_2CH_2O 기를 가진다.

이러한 기술분야에서 통상적인 용어임에 따라, PEG 중합체가 반드시 하이드록실기로 종결하는 분자를 의미하는 것은 아니다. 분자량은 천 단위(thousands)로 기호 k를 이용하여 축약되는데, 예를 들어, 15K는 15,000 분자량, 즉, 15,000 달톤을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 이용된 중합체 성분은 효과적으로 단분산성(monodisperse)이다; 그러나, 편리할 수 있기 때문에, 기술자들은 중량 평균 (Mw) 또는 수 평균 (number average)의 관점에서, 이 개시를 용이하게 조정해서 중합체를 이용할 수 있다; 상충의 경우, 수 평균 (Mn) 분자량이 이용될 것이다. NH₂는 아민 종결(amine termination)을 의미한다. SG는 숙신이미딜 글루타레이트(succinimidyl glutarate)를 의미한다. SS는 숙신이미딜 숙시네이트(succinimidyl succinate)를 의미한다. SAP 숙신이미딜 아디페이트(succinimidyl adipate)를 의미한다. SAZ는 숙신이미딜 아젤레이트(succinimidyl azelate)를 의미한다. SS, SG, SAP 및 SAZ는 물에서 가수분해에 의해 분해되는 에스테르기를 가지는 숙신이미딜 에스테르이다. 따라서, 가수분해성 또는 수-분해성(water-degradable)은 분해를 매개하도록 존재하는 임의의 세포 또는 효소없이, 과량의 물에서(in an excess of water), 시험관 내에서 자발적으로 분해될 물질을 의미한다. 분해를 위한 시간은 육안(naked eye)에 의해 판단되는 물질의 효과적인 소실을 의미한다. 트리리신 (Trilysine) (또한, LLL로도 축약됨)은 합성 트리펩티드이다. 전구체 및/또는 가교된 매트릭스, 하이드로겔, 오르가노겔, 겔, 크세로겔을 포함하는 조성물 뿐만 아니라, 이들 또한 약제학적으로 허용 가능한 형태로 제공될 수 있는데, 이는 이들이 고도로 정제되었고 오염물, 예를 들어, 발열원(pyrogen)이 없는 것을 의미한다.

물질 구조체 (Material Structures)

겔 또는 하이드로겔의 가교된 매트릭스 구조체 및 이의 구성 물질 조성물, 예를 들어, 하이드로겔 전구체의 이들은 이의 특성을 결정한다. 전구체 인자는 생체적합성, 수용성(water solubility), 친수성(hydrophilicity), 분자량, 아암 길이(arm length), 아암의 수, 작용기, 가교 사이의 거리, 분해도(degradability) 등과 같은 특성을 포함한다. 용매, 반응식, 반응물 농도, 고체 함량 등의 선택을 포함하는 반응 조건의 선택 또한 가교된 매트릭스의 구조체 및 특성을 초래한다. 어떤 특성, 또는 특성의 조합을 달성하는 다양한 방식이 존재할 수 있다. 반면, 일부 특성은 서로간에 긴장상태(tension)에 있는데, 예를 들어, 취성(brittleness)은 가교 사이의 거리가 감소하거나 고체 함량이 증가함에 따라 증가할 수 있다. 강도는 가교의 수가 증가함에 따라 증가할 수 있으나, 팽윤은 이로써 감소될 수 있다. 특정한 특성의 달성이 관련된 전구체의 일반적인 유형에 기초하여 단지 추측되지 않도록, 기술자들은 동일한 물질이 이용되어 매우 분명한 기계적 특성 및 성능을 가질 광범위한 구조체의 매트릭스를 만들 수 있다는 것을 인지할 것이다.

메쉬 크기는 하이드로겔 (및 가교된 매트릭스)의 분자 스트랜드(molecular strand) 사이의 간격(spacing)을 의미하며, 가교 사이의 분자량 (M_c)으로 보통 표현된다. 메쉬 크기는 분자의 확산 속도(rate of diffusion)를 포함한 몇몇 하이드로겔 특성에 영향을 미친다. 메쉬 크기는 스트랜드 사이의 공간이 증가됨에 따라 커진다. 가교 밀도(crosslinking density)는 가교제(들)로 이용된 전구체(들) 및 다른 전구체(들)의 전체적인 분자량의 선

택 및 전구체 분자당 이용 가능한 작용기의 수에 의해 제어될 수 있다. 200과 같은 가교 사이의 저분자량은 500,000과 같은 가교 사이의 고분자량에 비해서 훨씬 높은 가교 밀도를 줄 것이다; 기술자들은 이 범위 내의 모든 범위들 및 값들이 고려 및 뒷받침된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예로는 200 내지 250,000, 500 내지 400,000, 2,000 내지 100,000, 10,000 내지 80,000, 20,000 내지 200,000 등이 있다. 가교 밀도는 또한 가교제 및 기능성 중합체 용액(functional polymer solution)의 전체적인 백분율 고체에 의해 제어될 수 있다. 그러나, 가교 밀도를 제어하는 또 다른 방법은, 친핵성 작용기의 화학양론(stoichiometry)을 친전자성 작용기에 대해 조정함에 의할 수 있다. 일대일 비율은 가장 높은 가교 밀도를 초래한다. 가교 가능한 부위 사이에 더 긴 거리가 있는 전구체는 일반적으로 더 부드럽고, 더 유연하며(more compliant), 더 탄성인 겔을 형성한다. 따라서, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 수가용성 세그먼트의 증가된 길이는 탄성을 강화시켜 목적하는 물리적 특성을 생성하는 경향이 있다. 그러므로, 어떤 양태는 1,000 내지 200,000 범위 내 분자량을 갖는 수가용성 세그먼트가 있는 전구체에 관한 것이다; 기술자들은 분명히 명시된 범위, 예를 들어, 5,000 내지 35,000 내의 모든 범위들 및 값이 고려된다는 것을 즉시 인지할 것이다. 하이드로겔의 고체 함량은 이의 기계적 특성 및 생체적합성에 영향을 끼칠 수 있고, 경쟁 요건(competiting requirement) 사이의 밸런스를 반영한다. 상대적으로 낮은 고체 함량은 일반적으로 유용하며, 그 예는, 예를 들어, 약 2.5% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 15%, 또는 약 15%미만의, 약 2.5% 내지 약 20% 사이의 모든 범위들 및 값들이다.

작용기

공유결합 가교를 위한 전구체는, 환자 밖에서 또는 *인 시츄에서(in situ)* 서로 반응하여 공유 결합을 통해 물질을 형성하는 작용기를 가진다. 작용기는 일반적으로 중합성이고, 자유 라디칼, 첨가 중합, 및 축합 중합을 포함하는 넓은 카테고리이며, 또한 친전자체-친핵체 반응을 위한 기이다. 중합반응의 다양한 측면이 본 명세서의 전구체 섹션에서 논의된다.

따라서, 일부 양태에서, 전구체가 중합 기술분야(polymerization arts)에서 이용되는 광개시(photoinitiation) 또는 산화환원 시스템(redox system) 의해서, 또는 친전자성 작용기, 예를 들어: 카르보디이미다졸(carbodiimidazole), 술폰일 클로라이드, 클로로카르보네이트(chlorocarbonate), n-히드록시숙신이미딜 에스테르, 숙신이미딜 에스테르 또는 술폰숙신이미딜 에스테르(sulfasuccinimidyl ester)에 의해서, 또는 미국 특허번호 제5,410,016호 또는 제6,149,931호-이들 각각의 전체 기재내용이 본 명세서에 명백히 개시된 것과 모순되지 않는 정도까지 참고로 본원에 포함되는-에서 같이 활성화되는 중합성기를 가진다. 친핵성 작용기는, 예를 들어, 아민, 하이드록실, 카르복실, 및 티올일 수 있다. 다른 무엇보다도, 중합체를 반응시키는 마이클 첨가 반응식(Michael addition scheme)을 기술하는 미국 특허번호 제6,958,212호에서와 같이, 친전자체의 다른 부류는 아실이다.

알코올 또는 카르복시산과 같은 어떤 작용기는 생리학적 조건하에서 (예, pH 7.2-11.0, 37°C) 아민과 같은 다른 작용기와 정상적으로 반응하지 않는다. 그러나, 이러한 작용기는 N-히드록시숙신이미드와 같은 활성화기(activating group)를 이용함으로써 더욱 반응성이 될 수 있다. 어떤 활성화기는 카르보닐디이미다졸, 술폰일 클로라이드, 아릴 할라이드, 술폰숙신이미딜 에스테르, N-히드록시숙신이미딜 에스테르, 숙신이미딜 에스테르, 에폭사이드, 알데하이드, 말레이미드(maleimide), 이미도에스테르(imidoester) 등을 포함한다. N-히드록시숙신이미드 에스테르 또는 N-히드록시술폰숙신이미드 (NHS) 기는 단백질 또는 아민-함유 중합체, 예를 들어, 아미노 중결 폴리에틸렌 글리콜의 가교에 유용한 기이다. NHS-아민 반응의 이점은 반응 속도론(reaction kinetics)이 유리하나, 겔화 속도(gelation rate)가 pH 또는 농도를 통해 조정될 수 있다는 것이다. NHS-아민 가교 반응은 부생성물로서 N-히드록시숙신이미드의 형성을 초래한다. 술폰화된 또는 에톡실화된 형태(ethoxylated form)의 N-히드록시숙신이미드는 상대적으로 증가된 물에서의 용해도를 가지며, 이로 인해 이들의 신체로부터 신속한 제거를 가진다. NHS-아민 가교 반응은 수성 용액에서, 버퍼, 예를 들어, 포스페이트 버퍼 (pH 5.0-7.5), 트리에탄올아민 버퍼 (pH 7.5-9.0), 또는 보레이트 버퍼 (pH 9.0-12), 또는 소듐 바이카르보네이트 버퍼 (pH 9.0-10.0)의 존재하에 수행될 수 있다. 기능성 중합체 (functional polymer) 및 NHS계 가교제의 수성 용액은 바람직하게는 NHS기와 물의 반응으로 인한 가교 반응 직전에 만들어진다. 이러한 기의 반응 속도는 이러한 용액을 낮은 pH (pH 4-7)로 유지함으로써 지연될 수 있다. 버퍼는 신체에 도입된 하이드로겔에 또한 포함될 수 있다.

일부 양태에서, 친핵성 전구체 및 친전자성 전구체 모두가 가교 반응에서 이용되는 한, 각 전구체는 친핵성 작용기 또는 친전자성 작용기만을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 가교제가 아민과 같은 친핵성 작용기를 가지는 경우에, 기능성 중합체는 N-히드록시숙신이미드와 같은 친전자성 작용기를 가질 수 있다. 반면, 가교제가 술폰숙신이미드 같은 친전자성 작용기를 가지는 경우에, 기능성 중합체는 아민 또는 티올과 같은 친핵성 작용기를 가질 수 있다. 따라서, 단백질, 폴리(알릴 아민), 또는 아민-중결 디-또는 다작용성 폴리(에틸렌 글리콜)같은

기능성 중합체가 이용될 수 있다.

한 양태는 각각 2 내지 16개의 친핵성 작용기가 있는 반응성 전구체 중 및 각각 2 내지 16개의 친전자성 작용기가 있는 반응성 전구체 중을 가진다; 기술자들은 분명히 명시된 범위 이내의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 기이다.

작용기는, 예를 들어, 친핵체와 반응 가능한 친전자체, 특정 친핵체와 반응 가능한 기, 예를 들어, 1차 아민, 생물학적 유체 내 물질과 아미드 결합을 형성하는 기, 카르복실과 아미드 결합을 형성하는 기, 활성화된-산 작용기, 또는 이의 조합일 수 있다. 작용기는, 예를 들어, 강한 친전자성 작용기(strong electrophilic functional group)일 수 있는데, 이는 pH 9.0, 실온 및 실압(room pressure)에서, 수성 용액에서 1차 아민과 공유결합을 효과적으로 형성하는 친전자성 작용기 및/또는 마이클-유형 반응에 의해 반응하는 친전자성기를 의미한다. 강한 친전자체는 마이클-유형 반응에 참여하지 않는 유형일 수 있거나, 마이클-유형 반응에 참여하는 유형일 수 있다.

마이클-유형 반응은 컨쥬게이트 불포화 시스템상에서 친핵체의 1, 4 첨가 반응을 의미한다. 첨가 메커니즘은 순전히 극성일 수 있거나, 또는 라디칼-유사 중간체 상태(들)을 통해 진행될 수 있다; 루이스 산 또는 알맞게 설계된 수소 결합 종이 촉매로 작용할 수 있다. 용어 컨쥬게이션은 탄소-탄소, 탄소-헤테로원자 또는 헤테로원자-헤테로원자 다중 결합(multiple bond)과 단일 결합의 교대(alteration), 또는 합성 중합체 또는 단백질과 같은 거대분자로의 작용기의 결합 모두를 의미할 수 있다. 마이클-유형 반응은 미국 특허번호 제6,958,212호에서 상술되며, 이는 모든 목적에 대해서 이의 전체 기재내용이 본 명세서에 명백히 개시된 것과 모순되지 않는 정도까지 참고로 본원에 포함된다.

마이클-유형 반응에 참여하지 않는 강한 친전자체의 예시는 다음과 같다: 숙신이미드, 숙신이미딜 에스테르, 또는 NHS-에스테르. 마이클-유형 친전자체의 예시는 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 및 다른 불포화 중합성기이다.

개시 시스템

일부 전구체는 개시제를 이용해 반응한다. 개시제 기(initiator group)는 자유 라디칼 중합 반응의 개시가 가능한 화학기이다. 예를 들어, 이는 별도의 성분, 또는 전구체 상의 펜던트기(pendent group)로 존재할 수 있다. 개시제 기는 열개시제(thermal initiator), 광활성화가능 개시제(photoactivatable initiator), 및 산화-환원(산화환원) 시스템을 포함한다. 장파장 UV 및 가시광선 광활성화가능 개시제는, 예를 들어, 에틸 에오신기, 2, 2'-디메톡시-2'-페닐 아세토펜논기, 다른 아세토펜논 유도체, 티오크산톤기, 벤조페논기, 및 캄포퀴논기를 포함한다. 열반응성 개시제의 예시는 4, 4' 아조비스 (4-시아노헵탄산) 기, 및 벤조일 퍼옥사이드 기의 유사체를 포함한다. 버지니아주, 리치먼드 소재의 Wako Chemicals USA, Inc로부터 입수가능한 V-044와 같은, 몇몇 시판중인 저온 자유 라디칼 개시제는 체온에서 자유 라디칼 가교 반응의 개시에 이용되어 상기 언급된 단량체로 하이드로겔 코팅을 형성할 수 있다.

금속 이온은 산화환원 개시 시스템에서 산화제 또는 환원제로 이용될 수 있다. 예를 들어, 제1철 이온(ferrous ion)은 퍼옥사이드 또는 하이퍼옥사이드와 배합하여 중합을 개시하거나, 중합 시스템의 부분으로 이용될 수 있다. 이 경우에, 제1철 이온은 환원제의 역할을 할 것이다. 대안적으로는, 금속이온은 산화제의 역할을 할 수 있다. 예를 들어, 제2세륨 이온 (세륨의 4+ 원자가 상태)은 카르복시산 및 우레탄을 포함하는 다양한 유기기(various organic group)와 상호작용하여 전자를 메탈 이온으로 제거하고, 이 유기기 상에 개시 라디칼을 남긴다. 이러한 시스템에서, 금속 이온은 산화제로 작용한다. 양 역할에 대해서 잠재적으로 적합한 금속이온은 전이상태 금속이온, 란타나이드(lanthanide) 및 악티나이드(actinide) 중 임의의 것으로, 이는 적어도 2개의 용이하게 접근 가능한 산화 상태를 가진다. 특히 유용한 금속 이온은 단 하나의 전하의 차이(difference in charge)에 의해 분리된 적어도 2개의 상태를 가진다. 이들 중, 가장 통상적으로 이용되는 것은 제2철/제1철; 제2구리/제1구리; 제2세륨/제1세륨; 제2코발트/제1코발트; 바나데이트 V vs. IV; 퍼망가네이트; 및 제2망간/제1망간이다. 하이드로젠 퍼옥사이드, t-부틸 하이드로퍼옥사이드, t-부틸 퍼옥사이드, 벤조일 퍼옥사이드, 큐밀 퍼옥사이드를 포함하는 퍼옥사이드 및 하이드로퍼옥사이드와 같은 화합물을 함유하는 퍼옥시젠이 이용될 수 있다.

개시 시스템의 예시는 한 용액 내 퍼옥시젠 화합물, 및 다른 용액 내 전이 금속과 같은 반응성 이온의 배합(combination)이다. 이 경우, 모이어티를 함유하는 두 상보적인 반응성 작용기가 적용 부위에서 상용작용하는 경우에, 중합의 외부 개시제(external initiator)가 필요하지 않고, 중합은 외부 에너지의 적용 또는 외부 에너

지원의 이용 없이 자발적으로 진행된다.

가시화제 (visualization agent)

가시화제는 가교된 매트릭스 및 하이드로겔에 존재할 수 있다; 하이드로겔이 유효량의 제제를 함유하는 경우에, 이를 적용하는 사용자가 기계 보조기구(machine aid) 없이 물체를 관찰할 수 있도록, 이는 인간의 눈에 검출 가능한 파장의 빛을 반사하거나 방출한다. 영상화(imaging)를 위한 기계 보조기구를 필요로 하는 화학물질은 본 명세서에서 영상화제(imaging agent)로 지칭하며, 예시는 방사선 비투과성 조영제(radioopaque contrast agent) 및 초음파 조영제(ultrasound contrast agent)를 포함한다. 일부 생체적합성 가시화제는 FD&C 블루 #1(FD&C BLUE #1), FD&C 블루 #2, 및 메틸렌 블루이다. 가시화제의 용해도의 한계까지, 더 큰 농도가 잠재적으로 이용될 수 있으나, 이러한 제제는 바람직하게는 0.05 mg/ml 초과와 농도에서, 바람직하게는 적어도 0.1 내지 약 12 mg/ml의 농도 범위에서, 및 더욱 바람직하게는 0.1 내지 4.0 mg/ml의 범위에서 혼합하는 최종 친전자-친핵 반응성 전구체 중에 존재한다. 가시화제는 크세로겔/하이드로겔의 분자 네트워크로 공유결합으로 연결될 수 있고, 따라서 환자에 적용 후에 하이드로겔이 가수분해되어 용해될 때까지 가시화를 보존할 수 있다. 가시화제는 크세로겔/하이드로겔의 분자 네트워크에 공유결합될 수 있어서, 환자에 적용 후에 하이드로겔이 가수분해되어 용해될 때까지 가시화를 보존할 수 있다. 가시화제는 의학적인 이식 가능한 의학적 장치(medical implantable medical device)에서 이용하기에 적합한 FD&C 블루 다이 3 및 6 (FD&C BLUE dyes 3 and 6), 에오신, 메틸렌 블루, 인도시아닌 그린과 같은 다양한 비독성 유색 물질(colored substance), 또는 합성 수술용 봉합사(synthetic surgical suture)에서 보통 발견되는 유색 염료 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다. NHS-플루오레세인과 같은 반응성 영상화제(Reactive imaging agent)는 크세로겔/하이드로겔의 분자 네트워크로 포함될 수 있다. 플루오레세인은 통상적으로 영상화제이나, 충분한 농로도 존재하는 경우에 기계 보조기구 없이 시각화될 수 있다. 플루오레세인의 수준은 존재하지 않음 (본질적으로 비가시적인)으로부터 소량 (형광으로 가시적인) 내지 다량 (기계 보조기구 없이 노란색으로 가시적인)으로 조정될 수 있다. 시각화 제제는 반응성 전구체 중, 예를 들어, 가교제 또는 기능성 중합체 용액과 함께 존재할 수 있다. 바람직한 유색 물질은 하이드로겔에 화학적으로 결합하게 되거나 결합하지 않게될 수 있다.

예를 들어, 세극등과 같은 광원으로 여기된(exciting) 경우에 발광하는 형광 분자는 연구자에게, 형광 분자를 함유하는 데포의 존재를 확인하는데 유용하다. 예를 들어, 플루오레세인은 청색광원으로 발광될 수 있다.

생분해

생체적합성의 가교된 매트릭스가 생분해성인 것이 바람직한 경우에, 작용기 사이에 존재하는 생분해성 결합 (또는 단지 하나의 생분해성 결합, 예를 들어, 에스테르)을 갖는 하나 이상의 전구체가 이용될 수 있다. 생분해성 결합은 선택적으로 또한 매트릭스의 제조에 이용된 전구체 중 하나 이상의 수용성 코어(water soluble core)의 역할을 할 수 있다. 각 접근법에 대해서, 생성되는 생분해성의 생체적합성 가교된 중합체가 목적하는 기간 내 분해되거나 흡수되도록, 생분해성 결합이 선택될 수 있다.

생리학적 용액 내 수화에 대해서, 이의 기계적 강도를 잃고, 결국 수-분해성기의 가수분해에 의해 과량의 물에서, 시험관 내에서 소멸되는 겔 또는 하이드로겔에 의해 측정 가능한 수-분해성인 겔 또는 하이드로겔이 형성되도록, 가교된 매트릭스가 형성될 수 있다. 이 테스트는 세포 또는 단백질분해효소-유래 분해에 대조적인 과정인, 가수분해적으로-유래된 생체 내 용해의 전조가 된다. 그러나, 상당히, 폴리무수물(polyanhydride) 또는 산성 성분으로 분해되는 다른 통상적으로 이용되는 분해성 물질은 조직에서 염증을 야기하는 경향이 있다. 그러나, 하이드로겔은 이러한 물질을 제외할 수 있고, 폴리무수물, 무수물 결합(anhydride bond), 또는 산 또는 이산(diacid)으로 분해되는 전구체가 존재하지 않을 수 있다. 공유결합으로 가교되는 경우에, 하이드로겔은 물에서 용해하지 않는다. 그러나, 이들이 분해됨에 따라서, 분자 네트워크는 가용성 서브유닛을 방출하며 분해된다. 결국에는 분자 네트워크가 붕괴되고, 하이드로겔은 더 이상 가시적이지 않으며, 이 시점에서 하이드로겔은 용해된 것으로 지칭된다. 용어 가수분해 가능한 결합은 생리학적 조건하에서 물 분자의 절단에 의해 가능한 결합을 의미한다.

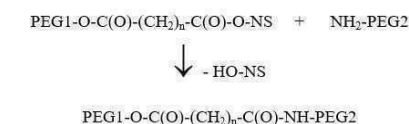
인간의 눈에서 치료학적으로 유효한 투여량의 약 2년까지의 전달 시간은 단일 하이드로겔 데포에 실질적이고; 10일 내지 2년의 모든 시간이 고려된다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는, 상한 또는 하한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 예를 들어, 10, 20, 30, 40 50, 60 70, 80, 90, 100, 120, 150일, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24개월. 오랜 시간 동안의 한 양태는 서서히 분해되는 데포의 매트릭스에 대한 생분해성 결합을 선택하는 것이다. 하이드로겔 매트릭스의 분해는 몇몇 인자에 의해 제

어된다: 1) 물의 존재하에서 가수분해의 속도를 계측하는(metering) 에스테르에 인접한 탄소 사슬길이의 소수성. 더 짧은 탄소 사슬 (4개의 탄화수소 사슬 아디페이트와 같은)은 더 친수성이고, 더 긴, 더 소수성의 탄소 사슬(예, 7개의 탄소 사슬)에 비해서 더 빠른 속도의 에스테르 가수분해를 야기할 것이다; 2) 주어진 전구체 농도에 대해서, 하이드로겔 네트워크 내, 전구체 사슬의 아암 길이는 생분해성 결합의 수를 조절한다. 더 많은 결합은 더 길게 지속하는 하이드로겔을 촉진한다; 3) 높은 전구체 농도는 하이드로겔 네트워크 내 결합의 수를 증가시키고, 그 결과 이의 지속을 증가시킨다. 그러므로, 데포의 매트릭스는 높은 PEG 농도에서 제조된 짧은 아암 길이의 다중-아암 PEG와 배합에서 에스테르에 인접한 더 소수성인 기를 선택함으로써, 장기간 동안 지속하게 제작될 수 있다.

예를 들어, SG (숙신이미딜 글루타레이트), SS (숙신이미딜 숙시네이트), SC (숙신이미딜 카보네이트), SAP (숙신이미딜 아디페이트) 또는 SAZ (숙신이미딜 아젤레이트)와 같은 친전자성기가 이용될 수 있고, 가수분해적으로 불안정한 에스테르 결합을 가질 수 있다. 피멜레이트(pimelate), 수버레이트, 아젤레이트 또는 세바케이트 결합과 같은 더 긴 선형 소수성 결합이 또한 이용될 수 있는데, 이러한 결합은 숙시네이트, 글루타레이트 또는 아디페이트 결합보다 덜 분해성 (less degradable)이다. 분지, 고리 또는 다른 소수성 결합이 또한 이용될 수 있다. PEG, 다당류, 및 다른 전구체는 이러한 기들로 제조될 수 있다. 수-분해성 물질이 이용된 경우에, 가교된 하이드로겔 분해는 생분해성 세그먼트의 수-유래 가수분해에 의해 진행될 수 있다. 에스테르 결합을 포함하는 중합체 세그먼트가 또한 포함되어 목적하는 분해 속도를, 에스테르 근처에서 추가되거나 빠져서(subtracting) 분해의 속도를 감소시키거나 증가시키는 기들과 함께 제공할 수 있다. 따라서, 수일 내지 수개월의 목적하는 분해 프로파일의 하이드로겔을 분해성 세그먼트를 이용하여 제작하는 것이 가능하다. 폴리글리콜리드 (polyglycolide)가 생분해성 세그먼트로 이용되는 경우에, 예를 들어, 가교된 중합체는 네트워크의 가교 밀도에 따라 약 1일 내지 약 30일 내 분해되도록 제작될 수 있다. 마찬가지로, 폴리카프로락톤계 가교된 네트워크는 약 1개월 내지 약 8개월 내에 분해되도록 만들어질 수 있다. 일반적으로 분해시간은 다음 순서로, 이용된 분해성 세그먼트의 유형에 따라 다르다: 폴리글리콜리드 < 폴리락티드 < 폴리트리메틸렌 카보네이트 < 폴리카프로락톤. 일부 양태는 인접 에스테르기가 없고/없거나 전구체를 중 하나 이상에 있는 아암 당 하나 이하의 에스테르 기를 가지는 전구체를 포함한다: 에스테르의 위치 및 수의 제어는 하이드로겔의 균일한 분해를 도울 수 있다.

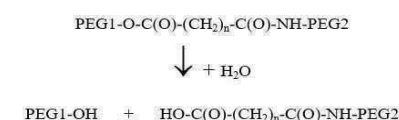
친수성 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)에 의해 형성된, 매트릭스로도 또한 지칭되는 분자 네트워크는 하기 가교 반응식에 의해 나타낼 수 있다:

[반응식 1]



상기 반응식 1에서, PEG1 및 PEG2가 단 하나의 도식된 아암이 있는 다중-아암의 폴리에틸렌 글리콜이나, 네트워크의 연결성(connectivity)은 PEG1 및 PEG2 상의 다른 아암을 통한다. 기호 S는 질소(N)에 결합되어 숙신이미드기, NS를 형성하는 고리 숙시네이트기이다. PEG2가 임의의 다작용성 1차 아민, 예를 들어, 4개의 1차 아민 기를 지니는 트리리신으로 치환될 수 있다는 것에 유의한다. 친핵성 1차 아민이 N-히드록시숙신이미드 (HO-NS) 리빙기(leaving group)를 대체해서 아마이드 가교 결합을 형성하는 경우에, 가교가 발생한다. 반복적인 메틸렌 ((CH₂)_n) 기의 길이는 물에 노출된 경우에 인접한 에스테르 결합의 가수분해의 속도를 제어한다. 가수분해 반응은 하기 반응식 2에 의해 묘사된다:

[반응식 2]



상기 반응식 2에서, 가교가 에스테르에서 물분자의 첨가에 의해 절단되어 PEG를 서로로부터 유리시킨다. 말단기의 PEG1로부터 PEG2로의 이동(shift)외에, PEG 분자 자체는 변형되지 않는다. 이 가교 절단 반응(crosslink cleavage reaction)은 분자 네트워크 전체에 걸쳐서 발생하는데, 이는 결국 말단기 이동 외에는 변하지 않는 출발 PEG1 및 PEG2 분자를 산출한다(yielding). 이러한 반응의 가수분해 생성물은 비독성이다.

메틸렌 사슬 ((CH₂)_n)의 길이는 에스테르 결합에 직접적으로 연결된 도메인의 소수성을 제어함으로써 에스테르 가수분해의 속도를 제어한다. 소수성이 메틸렌 사슬이 길어짐에 따라 증가하므로, 에스테르에 대한 물 접근성(water accessibility)의 증가하는 방해로 인해, 가수분해의 속도가 감소한다. 따라서, PEG1-O-C(O)-(CH₂)_n-C(O)-NH-PEG2 구조에서, 하기 목록은 분해에 대한 길어지는 메틸렌 사슬의 효과를 예시한다.

속도	메틸렌 사슬 길이 (n)	결합명	말단기명
1(빠름)	2	숙시닉(succinic)	SS
2	3	글루타릭(glutaric)	SG
3	4	아디픽(adipic)	SAP
4(느림)	7	아제라익(azelaic)	SAZ

또한, 이러한 결합에 대한 가교의 속도는 동일한 순서를 따르고, 이 경우에 1차 아민의 NHS 에스테르로의 접근은 더 긴 메틸렌 사슬에 의해 방해된다. 전구체 에스테르 중합체에 대한 표준 명명법에서, 두 가교 및 가수분해의 속도는 다음을 따른다: PEG SS > PEG SG > PEG SAP > PEG SAZ. 하기 표는 일부 예시 하이드로겔 및 이들의 분해 시간을 나열한다.

하이드로겔	소실을 위한 대략적인 시간
8a15K PEG SS + 트리리신	5-7 일
4a 20K PEG SG + 트리리신	6-8 주
4a20K PEG SAP + 8a20K PEG NH ₂	4 개월
4a20K PEG SAZ + 8a20K PEG NH ₂	8 개월

당해 분야의 기술자들은 본 명세서의 교시를 따라서 본원에 기술된 목적하는 IRR 설계 인자를 조정하는 시간을 포함하는 일주일 내지 2년 동안의 전달 시간을 조정하는 이러한 시간을 연장할 수 있다.

제제는 생분해성 비히클, 예를 들어, 마이크로 입자 내에 있을 수 있다. 활성 제제가 존재할 수 있는 생분해성 비히클은 마이크로 입자, 마이크로스피어, 마이크로비드, 마이크로펠렛과 같은 캡슐화 비히클(encapsulation vehicle)을 포함하며, 활성 제제는 분해성 물질, 예를 들어, 폴리(무수물), 폴리(히드록시산), 폴리(락톤), 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(글리콜산), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(락트산)-코-폴리(글리콜산) 공중합체 (PLGA), 폴리(오르토카보네이트), 폴리(카프로락톤), 피브린 글루 (fibrin glue) 또는 피브린 실란트(fibrin sealant) 같은 가교된 생분해성 하이드로겔 네트워크, 사이클로덱스트린 같은 케이지 분자(caging molecule) 및 인트래핑 분자(entrapping molecule), 분자체(molecular sieve) 등의 중합체 및 공중합체와 같은 생분해성(bioerodable) 또는 생분해성 중합체 내에 캡슐화된다. 폴리(락톤) 및 폴리(히드록시산)의 중합체 및 공중합체로부터 만들어진 마이크로스피어는 생분해성 캡슐화 비히클로서 특히 바람직하다. 제제 및 분해성 물질의 양은 방출 속도 및 분해 시간을 포함하는 제제 및 입자의 특정한 의도된 이용에 비추어 선택될 수 있다. 입자의 함량은, 예를 들어, 0.5 내지 약 80중량 또는 부피 퍼센트에 이를 수 있다. 본 개시를 읽는 기술자들은 본원에 기술된 데포로부터의 치료제 방출이 마이크로 입자 제형을 조정하여 제제를 캡슐화하는 마이크로 입자 물질의 생분해 속도를 조절함으로써 조정될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

예를 들어, PLA 및 PLGA 제형의 문맥에서, 이 분해 조절은 공-중합체 락티드:글리콜리드 비율; 비정질 (D,L-락티드) 또는 결정질 (L-락티드) 중합체 형태; 중합체 분자량; 에스테르 또는 산 말단기 화학적 성질; 마이크로 입자 크기; 및 마이크로 입자 내에 로딩된 제제의 조정을 통해 일어날 수 있다. 더욱이, 이러한 마이크로 입자는 맞춤 약물 방출속도(tailored drug release rate)의 달성에 필요한 경우에 블렌딩될 수 있다. 도 7은 실시예 1의 방법에 따라 만들어진 다양한 제형에 대한 1.5 내지 5개월의 데포로부터 제제(트라보프로스트)의 방출범위를 입증한다. 더 높은 글리콜리드 함량, 산 말단기, 더 낮은 분자량, 더 작은 마이크로 입자, 비정질형 및 더 높은 약물 로딩(drug loading)을 이용한 제형은 더 빠른 약물 방출 속도를 산출한다. 적은 (또는 없는) 글리콜리드 함량, 에스테르 말단기, 더 높은 분자량, 더 큰 마이크로 입자, 결정질 형태 및 더 낮은 약물 로딩을 이용한 제형은 더 느린 약물 방출 속도를 산출한다. 입증된 더 짧거나 긴 약물 방출의 지속을 갖는 시판된 지속형 방출 제형이 존재한다. 예를 들어, 상기 기술된 분해-속도 선택 교시를 이용하여, 전립선 암의 치료에 이용된 루프론 데포(LUPRON DEPOT)는 1개월 동안 7.5 mg 또는 6개월 동안 45 mg의 PLA의 투여량으로 제형화될 수 있다. 결정질, 높은 분자량, 에스테르 말단기 폴리락티드의 생체내 생분해 지속이 의료 장치에 대해서 최대 3년까지 입증되었다.

오르가노겔 및/또는 크세로겔 및/또는 하이드로겔 및/또는 겔 및/또는 전구체에서 생분해성 결합은 수-분해성 또는 효소 분해성(enzymatically degradable)일 수 있다. 실례가 되는 수-분해성 생분해성 결합은 글리콜리드, dl-락티드, l-락티드, 디옥사논, 에스테르, 카보네이트, 및 트리메틸렌 카보네이트의 중합체, 공중합체 및 올리고머를 포함한다. 실례가 되는 효소적으로 생분해성인 결합은 금속 단백질분해효소 및 콜라겐분해효소에 의해 절단 가능한 펩티드성 결합을 포함한다. 생분해성 결합의 예시는 폴리(히드록시산), 폴리(오르토카보네이트), 폴리(무수물), 폴리(락톤), 폴리(아미노산), 폴리(카보네이트), 및 폴리(포스포네이트)의 중합체 및 공중합체를 포함한다.

고투여량의 제제가 도입되고 서서히 방출될 수 있도록, 입자가 장시간 동안 분해되도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 녹내장의 치료에 이용된 비마토프로스트(bimatoprost)는 전안방내 투여를 통해 전달되었고, 임상연구에서 최대 4개월까지의 IOP 감소를 제공하는 것으로 입증되었다(2016년, 8월 01일, Ophthalmology Times, Charters, L의; 비마토프로스트는 10 µg의 투여량을 가진다). 본 명세서의 어떤 양태는 인간 섬유 주대 수용체에 대한 비마토프로스트보다 약 7 내지 50배 더 강력한 트라보프로스트산으로 로딩된 마이크로 입자의 이용에 관한 것이다. 효력(potency)의 차이로 인해, 트라보프로스트 (트라바탄(TRAVATAN))는 통상적으로 0.004%의 더 낮은 강도로 투여되는 반면에, 비마토프로스트 (루미간(LUMIGAN))는 통상적으로 일일 일회, 0.03%의 강도(strength)로 국소적으로 투여된다. 트라보프로스트 산의 프로스타글란딘 수용체에 대한 더 높은 효력으로 인해, 폴리카프로락톤으로부터 또는 에스테르 말단기 고분자량 폴리락티드로 제작된 마이크로 입자로부터 2년 동안 전달되는 저투여량 (10 - 100 µg)은 효능 및 IOP 감소에 충분한 치료학적 양을 전달할 것이다.

데포의 제형화

전구체로부터 가교된 매트릭스를 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 복합 데포가 만들어진다. 용어 "한/하나의-(a)"은 하나 이상을 의미한다. 용어 데포는 복합 데포를 포함한다. 하이드로겔 또는 오르가노겔 또는 크세로겔은 전구체를 서로 간에 가교시킴으로써 형성되어 하이드로겔 또는 오르가노겔을 만드는 매트릭스를 가지며, 이는 크세로겔로 후속적으로 변화될 수 있다. 제제, 입자, 또는 다른 물질들이 하이드로겔 또는 크세로겔 내에 있을 수 있으나, 매트릭스의 일부는 아니다. 복합 데포는 입자로부터 방출되는 제제를 포함하는 입자 및 하이드로겔을 가진다. 입자는 방출 매트릭스를 제공한다. 방출 매트릭스는 치료제 주변의 입자를 만드는 물질을 의미한다; 제제는 이 방출 매트릭스로부터 방출된다. 하이드로겔 또는 오르가노겔 매트릭스의 형성은 상기에서 기술된다. 이러한 매트릭스, 및 이들 안의 제제는 몰드(mold), 주조(cast)에서 만들어질 수 있거나, 표면상에서 만들어질 수 있거나, 또는 다르게 제조되어 복합 데포 또는 다른 데포를 위한 목적하는 크기 및 형태를 이룰 수 있다. 데포는 직접적으로 만들어질 수 있거나 또는 기계가공(machining), 커팅(cutting), 다이싱(dicing), 또는 그 외에 큰 물질(large material)을 목적하는 크기 및 형태로 성형(shaping)함으로써 더 큰 물질(larger material)로부터 만들어질 수 있다.

매트릭스는 형성 전에, 형성 동안에, 또는 형성 후에 신장(stretching) 또는 수축(shrinking)을 겪을 수 있다. 예를 들어, 도 2에서, 매트릭스는 초기에 하이드로겔 또는 오르가노겔로 형성된다. 한 양태에서, 이 본래의 매트릭스는 이어서 더 긴 길이로 신장된다. 본래의-는 형성 시점의 매트릭스를 의미한다. 이 양태 및 다른 양태에서, 용매는 크세로겔의 형성을 위한 신장 전에, 신장 동안에, 또는 신장 후에 제거될 수 있다. 다른 양태에서, 본래의 매트릭스가 건조되고 다른 크기로(dimension) 이의 수축이 허용되는 동안에, 이 매트릭스는 일정한 길이로 유지된다. 크세로겔은 후속적으로, 예를 들어, 신장에 의해 더 가공될 수 있다. 다른 양태에서, 본래의 매트릭스는 건조되고 모든 치수에서 수축이 허용되며, 생성되는 크세로겔은 생성 조건(resultant condition)에서 이용되거나 더 가공되어, 예를 들어, 신장되어 이의 길이를 증가시킨다.

도 3에서, 매트릭스, 예를 들어, 하이드로겔 또는 오르가노겔로부터 제조된 크세로겔은, 이 겔이 생리학적 유체 또는 다른 수성 매질에 노출된 후에, 형태의 변화를 겪는다. 예를 들어, 이는 길이를 감소시키고 다른 치수에서 증가할 수 있고, 길이를 증가시킬 수 있거나, 또는 동일한 길이를 가질 수 있다. 매트릭스의 신장은 가교된 매트릭스의 정렬에 이용되어, 치수의 변화를 유도하는 다른 기원 또는 정렬을 야기할 가교된 전구체의 네트워크를 형성할 수 있다. 미국 공개번호 제2017/0143636호는 수성, 예를 들어, 생리학적, 유체로의 노출에 응하는 형태의 변화를 제어하는 다양한 물질 및 방법을 기술한다.

도 5는 복합 데포를 형성하는, 제제를 가지는 입자를 함유하는 가교된 매트릭스를 만드는 방법의 예시를 묘사한다. 목적하는 크기 및 특징의 입자가 선택되고 하이드로겔 전구체와 합쳐진다; 이 혼합물을 몰드, 예를 들어, 튜브로 도입시키고, 여기서 전구체 (또는 전구체들)이 반응하여 (자발적이거나 반응하도록 개시되어) 임베디드, 약물-로딩된 마이크로 입자가 있는 가교된 매트릭스를 형성한다. 매트릭스의 신장 또는 다른 가공이 수행된다.

매트릭스는 몰드로부터 제거 전에 또는 제거 후에 건조되고 크기에 맞춰 절단된다. 하이드로겔은 건조 전에, 건조 동안에 또는 건조 후에 신장되거나 다르게 가공될 수 있다. 생성되는 데포는 더 가공될 수 있는데, 예를 들어, 포장되거나, 키트에 포장되거나, 또는 어플리케이터(applicator)에 넣을 수 있다.

도 6은 복합 데포를 묘사한다. 가공된 매트릭스는 수성 용액에서 하이드로겔을 형성한다. 하이드로겔은 입자 집합(particle collection)의 복수 개를 함유한다. 입자는 하이드로겔 내에 내포(embedding)되는데, 이는 입자들을 둘러싸는 것이다. 집합 각각은 크기, 물질, 및 제제로부터 독립적으로 선택된 특성을 가진다. 상이한 크기를 가지는 집합 A, B, C, 및 D가 묘사된다. 집합들의 구성원의 분해 속도는 상이하고/하거나 이들이 방출하는 제제가 상이하다. 마이크로 입자는 약물을 전달하고, 하이드로겔 및 마이크로 입자는 용해된다.

데포는 치료제의 안정성 및 효능에 필수적인 것이다. 제제는 이의 의도된 이용시간 동안에, 독성을 피하고 효과적인 농도를 제공하기 위해 제어된 속도로 방출되어야 한다. 적합한 분해 속도, 살균, 원치 않는 부작용의 회피를 제공하고, 분해되어 비독성의 분해 생성물을 산출하도록 선택된 적절한 화학적 성질 및 물질과 함께, 데포는 약제학적으로 허용 가능하다. 분해 생성물이 눈 또는 인체의 다른 위치로부터 유체 흐름에 의해 국소적인 투여 부위로부터 제거될 수 있고, 신장 계통(renal system)과 같은 분자를 제거하는 인체의 자연적인 과정에 노출될 수 있도록, 이들 자체가 비독성이고 또한 수용성 이어야 한다. 데포는 생체적합성을 제공해서 지나친 반응, 이질적인 신체 반응 또는 다른 원치않는 세포적 관여(cellular engagement)를 회피하는 하이드로겔이다. 기술자들은 생성물이 비독성인지를 결정하기 위해, 독성 수준의 측정에 익숙하다. 데포 및/또는 매트릭스 및/또는 크세로겔 및/또는 입자는 방사선 조사 또는 다른 적합한 수단에 의해 살균될 수 있다.

제제를 이용한 로딩>Loading with Agent): 입자의 제조

가공된 하이드로겔 매트릭스는 제제 또는 하이드로겔에 간접적으로 배치된 제제로 로딩된다. 방출이 하이드로겔 보다는 방출 매트릭스의 분해에 의해 제어될 수 있도록, 간접적 로딩(indirect loading)이 바람직하다.

간접적 로딩 방법은, 예를 들어, 미립자 매트릭스(particulate matrix) 또는 리저버(reservoir) 내에 제제를 배치하고, 하이드로겔 또는 오르가노겔 매트릭스를 이들 주변에 형성해서, 제제가 입자 또는 리저버 내부에 있고, 형성 시점에서, 하이드로겔 또는 오르가노겔 매트릭스와 직접적인 접촉을 하지 않도록 하는 것이다. 일부 양태에서, 전구체가 반응하는 경우에, 제제 또는 제제들은 분리상(separate phase)에 존재한다. 분리상은 오일 (수중유적형 에멀전(oil-in water emulsion)), 또는 비혼화성 용매(immiscible solvent), 리포솜, 미셀, 생분해성 비히클 등일 수 있다. 생분해성 물질 및 입자는 상기에 논의된다.

치료제 또는 캡슐화된 치료제는 용액에 또는 현탁된 형태로 존재할 수 있으며, 매트릭스에 직접적으로 포함하거나 또는 간접적으로, 예를 들어, 마이크로 입자에 포함한다. 다른 제제가 수성 용매에 노출되는 경우에, 수성 용액에서 효과적으로 불용성이고 이들 자신의 상(phase)을 형성할 수 있는 반면에, 일부 제제는 매우 가용성이다. 더욱이, 결합제(binder), 비-펩티드성 중합체, 계면활성제, 오일, 지방, 왁스, 소수성 중합체, 4개의 CH₂ 기 보다 긴 알킬 사슬을 포함하는 중합체, 인지질, 미셀-형성 중합체, 미셀-형성 조성물, 양친매성 분자(amphiphile), 다당류, 3개 이상의 당의 다당류(polysaccharide of three or more sugars), 지방산, 및 지질 중 하나 이상이 없는 입자가 만들어질 수 있다. 동결건조, 스프레이 건조(spray dried) 또는 다르게 가공된 단백질은 보통 트레할로오스(trehalose)와 같은 당으로 제형화되어 단백질을, 이 단백질의 제조에 이용된 동결건조 또는 다른 방법을 통해 안정화시킨다. 이러한 당은 오르가노겔/크세로겔 공정 전체에 걸쳐서 입자를 지속하도록 허용된다. 입자는 약 20% 내지 약 100% (건조 w/w)의 제제를 포함하도록 만들어질 수 있다; 기술자들은 분명히 명시된 범위 내 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는, 약 50% 내지 약 80% 또는 적어도 90% 또는 적어도 약 99%이다. 제제는 파우더로 제조될 수 있으며, 파우더 입자 크기는 데포 또는 하이드로겔/오르가노겔/크세로겔 입자의 크기에 비추어 선택된다. 제제를 위한 유기 용매는 제제가 유기 용매에 의해 용해되지 않고, 단백질과 상용성이 있도록 선택될 수 있다. 다른 인자는 산소이고, 산소의 제거는 민감한 제제의 변성을 회피하는 방법에 도움이 된다. 다른 인자는 화학적 반응이다. 일부 양태에서, 데포가 이용되는 시간까지, 본래의 매트릭스의 형성 동안에 제제를 분리상에 유지시킴으로써, 입자에 캡슐화시킴으로써, 또는 제제를 고체상에 유지하고 제제를 용해하는 용매와 닿지 않도록 함으로써, 전구체와의 반응이 회피된다.

겔 또는 오르가노겔 또는 하이드로겔은 형성된 다음, 유기용매 또는 수성용매 또는 크세로겔을 형성하는 용매를 제거하도록 후속적으로 처리되는 입자로 감소된다. 주입 가능한 형태의 경우에, 오르가노겔 또는 하이드로겔은 미립자 형태로 연화(macerating), 균질화(homogenizing), 압출(extruding), 스크리닝(screening), 초핑(chopping), 다이싱(dicing), 또는 다르게 감소될 수 있다. 대안적으로는, 오르가노겔 또는 하이드로겔이 현탁

된 단백질 입자를 함유하는 액적(droplet) 또는 몰딩된 제품으로 형성될 수 있다. 이러한 입자를 만드는 한 방법은 분해되어 입자를 만드는 물질의 형성을 수반한다. 한 기법은 단백질 입자가 있는 오르가노겔 또는 하이드로겔을 제조하고 이를, 예를 들어, 볼 밀(ball mill)에서 또는 막자사발(mortar and pestle)을 이용하여 그라인딩(grinding)하는 단계를 수반한다. 매트릭스는 나이프 또는 와이어로 쪼개지거나 다이싱될 수 있다. 또는, 매트릭스는 블렌더 또는 균질기에서 절단될 수 있다. 다른 방법은 오르가노겔이 메쉬를 통과하도록 힘을 가하고(forcing), 단편을 수집하며, 목적하는 크기에 도달될 때까지 이들을 동일한 메쉬 또는 다른 메쉬를 통과시키는 단계를 수반한다.

입자는 목적하는 크기 범위 및 크기의 분포가 있는 집합으로 다양한 방법에 의해 분리될 수 있다. 크기 측정(sizing)의 매우 미세한 제어가 이용 가능하며, 1 미크론 내지 몇 mm에 이르는 크기, 및 좁은 분포(narrow distribution)로 제어 가능한 입자 크기의 범위 및 평균을 수반한다. 기술자들은 분명히 명시된 범위 내 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예로는 약 1 내지 약 10 μm 또는 약 1 내지 약 30 μm 가 있다. 약 1 내지 약 500 미크론은 유용한 또 다른 이러한 범위인데, 크기는 이 범위 전체에 걸쳐서 속하고, 범위 내의 한 값에서 평균 크기측정(mean sizing)을 가지며, 표준 편차(standard deviation)가 평균 값 주변, 예를 들어 약 1% 내지 약 100%에서 센터링(centering)된다. 입자의 크기를 측정하는 단순한 방법은 맞춤(custom-made) 또는 표준의 체 메쉬 크기(sieve mesh size)를 이용하는 단계를 수반한다.

용어 입자는 본 명세서에서 넓게 이용되어 작은 전달 비허를 나타내는데, 이는 가장 큰 치수가 약 0.1 mm 미만인 것을 의미한다. 입자는 임의의 형태, 예를 들어, 구(spherical), 편원(oblate), 타원체(ellipsoidal), 막대(rod), 디스크(disc), 튜브(tube), 반구(hemispherical), 또는 불규칙한 형태를 가질 수 있다. 회전타원체 입자(spheroidal particle)는 가장 긴 중심축(입자의 기하학적 중심(geometric center)을 통과하는 직선)이 다른 중심축 길이의 약 2배 이하인, 말그대로 구형이거나 불규칙적인 형태를 갖는 입자를 의미한다. 막대형 입자는 가장 짧은 중심축 길이의 약 2배 보다 큰 세로방향 중심축이 있는 입자를 의미한다. 양태는 상이한 체내 분해 속도를 갖는, 입자 집합의 복수 개를 만드는 것, 및 이 집합을 혼합하여 목적하는 분해능(egradation performance)을 갖는 생체물질(biomaterial)을 만드는 것을 포함한다.

도 4는 입자를 만드는 방법의 예시를 묘사한다. 이 양태에서, 제제는 용매에서 현탁되어 혼합물을 형성한다. 분해성 물질은 이 혼합물에 추가되는데, 이는 분산상(dispersed phase)으로 지칭된다. 연속상이 분산상과 혼합성이 아니도록, 연속상 혼합물(continuous phase mixture)이 제조 및 선택된다. 두 혼합물은 혼합되고, 분산상은 제제를 함유하는 분리상을 형성한다. 이 방법은 지속되어 용매를 분산상으로부터 제거할 수 있다. 필요에 따라, 분산상인 생성되는 입자는 예를 들어, 이들을 세척하고 목적하는 크기를 선택함으로써, 수집 및 가공된다. 입자는 이후 이용되거나, 이용 또는 보관을 위해서, 예를 들어, 동결건조 및/또는 동결에 의해 더 가공된다.

데포 및 입자의 분해

복합 데포의 어떤 양태는 3개의 필수 성분(essential component), 1) 하이드로겔 매트릭스, 2) 치료제를 함유하는 약물 방출 매트릭스, 즉, 마이크로 입자의 제조에 이용하기 위한 중합체(중합체들), 및 (3) 제제 자체로만 들어진다. 양태는 3개의 주성분: 1) 생분해성 하이드로겔 매트릭스; 2) 생분해성 지속형 방출 중합체 (PLGA, PLA 등) 및 3) 유효 약물 성분(active drug substance)으로 구성된 데포이다. 각 성분은 목적하는 결과를 위해 제형화될 수 있는 상이한 생체내 지속성(persistence)을 가진다. 용어 구성(consisting)은 나타난 특징을 가지며, 존재하는, 다른 인자-이들이 안전성 또는 효능을 방해하지 않는 경우에-를 가질 수 있는 조성물을 본질적으로 의미한다; 이러한 인자의 예시는 염, 치료제를 위한 부형제, 및 시각화 제제이다.

마이크로 입자를 위한 분해성 물질은 시간에 따른 약물의 목적하는 투여량의 전달에 적합한 속도로 분해하기 위해 선택될 수 있다. 벌크 하이드로겔 매트릭스 물질(bulk hydrogel matrix material)은, 결국, 약물이 전달되는 시간보다 짧거나, 길거나 또는 이와 비슷한 시간 동안 지속하기 위해 선택될 수 있다. 하이드로겔 매트릭스 및 마이크로 입자로부터의 약물 방출이 생체 내 지속을 위해 동시에 발생해서(synchronizing), 하이드로겔 매트릭스가 없는 주입 부위(injection site)에서 반복적인 투여를 허용할 수 있도록, 이러한 관계는 IRR의 맥락에서, 상기에서 논의된다. 하이드로겔 매트릭스가 고체 잔류물(solid residue)을 남기지 않기 때문에, 이 양태는 반복적인 투여를 위한 충분한 공간을 허용한다. 이에 반해서, 많은 시판중인 고체 PLGA 또는 PLA 이식물은, 약물이 사라지고 오랜 후에, 셸(shell) 또는 허스크(husk)를 연상시키는 잔류물을 남긴다. 예를 들어, 지속형 방출의 비경구적 투여(sustained release parenteral administration)에 대한 많은 경우에서, 약물 방출 속도에 대한 국소화된 마이크로 입자 또는 막대 이식물(rod implant)의 더 느린 생체 내 생분해 속도로 인해

서, 반복적인 투여 간에, 주입 위치가 변경된다. 데포 잔류물 체류 지수는 약물 전달 후에 이러한 셀이 지속하는 시간의 측정치이다.

제제는 방출 매트릭스를 제공하는 분해성 입자에 배치될 수 있다. 입자는 제제 자체, 예를 들어, 고체 또는 액체일 수 있거나, 또는 입자는 분해성 물질을 더 포함할 수 있다. 또는, 제제는 임의의 형태, 액체 또는 고체로 데포에 직접적으로 존재할 수 있다. 또는, 제제는 입자에 존재할 수 있고 크세로겔 또는 하이드로겔 매트릭스에 직접적으로 분산될 수 있다. 제1 시간 동안에, 제제는 방출되어 전방, 또는 다른 부위에서 유효 농도(effective concentration)의 제제를 제공한다. 방출은 미리 정해진 시간인 제1 시간 내에서 방출을 제공하는 제어 방출이다. 하이드로겔의 가수분해 및 붕해가 제제 방출의 속도 제한 단계가 아니도록, 입자 및 하이드로겔 매트릭스 물질 및 다른 성분은 선택될 수 있다. 본원의 다른 곳에서 입자, 전구체, 데포, 분해성 물질, 제제, 및 다른 잠재적인 성분이 상세히 논의된다.

제제

복합 데포는 치료제를 포함한다. 제제는, 예를 들어, 의학적 질환을 치료하는, 질병을 치료하는, 환자에게 쾌적함, 통증 제어, 성형술(cosmesis), 또는 다른 목적을 제공하는 의료용일 수 있다. 의학적 질환은 질병을 포함하는 용어이다. 보철물(prosthesis)에 제제를 배치하거나 코팅하는 통상의 방법이 이용될 수 있다. 제제는 보철물 또는 코팅이 만들어지는 시점 또는 이후에 도입될 수 있다. 또한, 제제는 방사선 요법 또는 의학적 영상화에 이용하기 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 방사성 이식물(radioactive implant), 방사선 요법제(radiotherapy agent), 근접치료 이식물(brachytherapy implant), 독소, 항암제. 그리고, 예를 들어, 영상의학(radiology)을 위한 영상화제.

치료제는, 예를 들어, 염증성 또는 비정상적인 혈관 질환, 망막정맥 폐쇄증, 지도형 위축(geographic atrophy), 망막색소 변성증(retinitis pigmentosa), 망막모세포종(retinoblastoma) 등으로부터 야기될 수 있는 질환을 치료하는 제제를 포함한다. 암의 경우에, 제제는, 예를 들어, 항암 약물(anti-cancer drug), 항-VEGF, 또는 암 치료에 이용하기 위한 공지된 약물일 수 있다.

치료제는, 예를 들어, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3를 차단하는 항-VEGF, 항-PDGF, 항-혈관형성제, 수니티닙, E7080, 다케다-6d, 티보자닙, 레고라페닙, 소라페닙, 파조파닙, 엑시티닙, 닌테다닙, 세디라닙, 바탈라닙, 모테사닙, 마크로라이드, 시롤리무스, 에베로리무스, 티로신 인산화효소 억제제 (TKI), 이마티닙 (글리백(GLEEVEC)), 게피티닙 (이레사(IRESSA)), 토세라닙 (팔라디아(PALLADIA)), 엘로티닙 (타세바(TARCEVA)), 라파티닙 (타이커브(TYKERB)), 닐로티닙, 보수티닙, 네라티닙, 라파티닙, 바탈라닙, 다사티닙(dasatinib), 엘로티닙, 제피티닙(gefitinib), 이마티닙, 라파티닙, 레스타우티닙(lestaurtinib), 닐로티닙, 세막사닙(semaxanib), 토세라닙, 반데타닙(vandetanib)일 수 있다.

치료제는 거대분자, 예를 들어, 항체 또는 항체 단편을 포함할 수 있다. 치료학적 거대분자는 VEGF 억제제, 예를 들어, 시판중인 루센티스™(Lucentis™)의 활성 성분인 라니비주맙(ranibizumab)을 포함할 수 있다. 혈관내피 성장인자 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 억제제는 눈의 유리체액으로 방출되는 경우에, 비정상적인 혈관의 퇴화(regression) 및 시력의 개선을 야기할 수 있다. VEGF 억제제의 예시는 루센티스™ (라니비주맙), 아이리야™(Eylea™) (VEGF 트랩), 아바스틴™ (Avastin™) (베바시주맙(bevacizumab)), 마쿠젠™ (Macugen™) (페갑타닙(pegaptanib))을 포함한다. 혈소판 유래 성장인자 (Platelet derived growth factor, PDGF) 억제제도 또한 전달될 수 있는데, 그 예로는 항-PDGF 앵타머(aptamer), 포비스타™(Fovista™)가 있다.

치료제는 스테로이드 또는 코르티코스테로이드 및 이의 유사체와 같은 것의 소분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료학적 코르티코스테로이드는 트리마시날론(trimacinalone), 트리마시날론 아세토나이드(trimacinalone acetoneide), 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 플루오시놀론(flucinolone), 플루오시놀론 아세테이트(flucinolone acetate), 로테프레드놀 에타보네이트(loteprednol etabonate), 또는 이의 유사체 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 병용으로, 치료제의 소분자는 티로신 인산화효소 억제제를 포함할 수 있다.

치료제는 항-VEGF 치료제를 포함할 수 있다. 항-VEGF 요법 및 제제는 특정 암의 치료 및 노인성 황반변성(age-related macular degeneration)의 치료에 이용될 수 있다. 본 명세서에 기술된 양태에 따른 이용에 적합한 항-VEGF 치료제의 예시는 베바시주맙 (아바스틴™(Avastin™))과 같은 단클론 항체 또는 라니비주맙 (루센티스™)과 같은 항체 유도체, 또는 라파티닙 (타이커브™(Tykerb™)), 수니티닙 (수텐트™(Sutent™)), 소라페닙 (넥사바™(Nexavar™)), 엑시티닙, 또는 파조파닙과 같은 VEGF에 의해 촉진되는 티로신 인산화효소를 억제하는 소분

자 중 하나 이상을 포함한다.

치료제는, 시롤리무스™ (라파마이신), 코팍손™(Copaxone™) (글라티라머 아세테이트(Glatiramer Acetate)), 오테라™(Othera™), 보체 C5aR 차단제, 모양체 신경 영양 인자(Ciliary Neurotrophic Factor), 펜레티나이드(Fenretinide) 또는 혈액분리반출법(Rheopheresis) 중 하나 이상과 같은 건성 AMD(dry AMD)의 치료에 적합한 치료제를 포함할 수 있다.

치료제는 REDD14NP (쿼크(Quark)), 시롤리무스™ (라파마이신), ATG003; 아일리아(EYELEA) (VEGF 트랩) 또는 보체 억제제 (POT-4) 중 하나 이상과 같은 습성 AMD(wet AMD)의 치료에 적합한 치료제를 포함할 수 있다.

치료제는 BIBW 2992 (EGFR/Erb2를 표적화하는 소분자), 이마티닙 (소분자), 게피티니브 (소분자), 라니비주맙 (단클론 항체), 페갑타닙 (소분자), 소라페닙 (소분자), 다사티닙 (소분자), 수니티닙 (소분자), 엘로티닙 (소분자), 닐로티닙 (소분자), 라파티닙 (소분자), 파니투무맙(panitumumab) (단클론 항체), 반데타닙 (소분자) 또는 E7080 (VEGFR2/VEGFR2를 표적화하는, Esai, Co에서 시판중인 소분자) 중 하나 이상과 같은 인산화효소 억제제를 포함할 수 있다. 치료제는 항체 의약품, 예를 들어, 베바시주맙, 트라스투주맙(trastuzumab), 세록시맙(cetuximab), 및 파니투무맙(panitumumab)을 포함할 수 있다.

치료제는 다양한 약물의 종류를 포함할 수 있다. 약물은, 예를 들어, 스테로이드, 비스테로이드성 항-염증 약물 (NSAID), 항암 약물, 항생제, 항염증제 (예, 디클로페낙(Diclofenac)), 통증 완화제 (예, 부피바카인(Bupivacaine)), 칼슘 채널 차단제(Calcium channel blocker) (예, 니페디핀(Nifedipine)), 항생제 (예, 시프로플록사신(Ciprofloxacin)), 세포주기 억제제(Cell cycle inhibitor) (예, 심바스타틴(Simvastatin)), 단백질 (예, 인슐린)을 포함한다. 치료제는, 예를 들어, 스테로이드, NSAID, 항산화제, 항생제, 통증 완화제, 혈관내피 성장인자(VEGF)의 억제제, 화학요법제(chemotherapeutics), 항바이러스 약물을 포함하는 약물의 종류를 포함한다. NSAID의 예시는 이부프로펜(Ibuprofen), 메클로페나메이트 소듐(Meclofenamate sodium), 메파남산(mefenamic acid), 살살레이트(salsalate), 술린닥(sulindac), 톨메틴 소듐(tolmetin sodium), 케토프로펜(ketoprofen), 디플루니살(diflunisal), 피록시캄(piroxicam), 나프록센(naproxen), 에토돌락(etodolac), 플루비프로펜(flurbiprofen), 페노프로펜 칼슘(fenoprofen calcium), 인도메타신(Indomethacin), 셀록시브(celecoxib), 케트롤락(ketrolac), 및 네파페낙이다. 약물 자체는 소분자, 단백질, RNA 단편, 단백질, 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan), 탄수화물, 핵산, 특정 생물학적 활성제가 효소, 항생제, 항신생물제(antineoplastic agent), 국소 마취제(local anesthetics), 호르몬, 혈관신생제(angiogenic agents), 항-혈관신생제, 성장인자, 항체, 신경전달물질, 항정신성 약물(psychoactive drug), 항암 약물(anticancer drugs), 화학요법 약물(chemotherapeutic drug), 생식기관에 영양을 미치는 약물, 유전자, 및 올리고뉴클레오타이드, 또는 다른 구성을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아닌 무기 및 유기 생물학적 활성 화합물(inorganic and organic biologically active compound)일 수 있다.

치료제는 단백질 또는 다른 수용성 생물의약품을 포함할 수 있다. 이들은 다양한 분자량의 펩티드를 포함한다. 펩티드는 약제학적 단백질 및 펩티드, 항체, 항체 단편, 단쇄 가변 단편 (short chain variable fragment, scFv), 성장인자, 혈관신생 인자, 및 인슐린을 포함한다. 다른 수용성 생물의약품은 탄수화물, 다당류, 핵산, 안티센스 핵산, RNA, DNA, 소간섭 RNA(small interfering RNA, siRNA), 및 앵타머이다.

치료제는 나타낸 질환의 치료방법 또는 나타낸 질환의 치료를 위한 조성물의 제조방법의 부분으로 이용될 수 있다. 예를 들어, 브린졸아미드 점안 현탁액(brinzolamide ophthalmic suspension, AZOPT)이 고안압증 또는 개방각 녹내장(open-angle glaucoma)을 앓는 환자에서 상승된 안구내압의 치료에 이용될 수 있다. 포비돈-요오드 점안액(Povidone-iodine ophthalmic solution) 중 베타딘(BETADINE)이 안구 표면의 관주(irrigation) 및 안구 주위 영역(periorbital region)의 수술준비(prepping)에 이용될 수 있다. 베타톨(HCl(betaxolol HCl))은 안구내압의 강하, 또는 만성적인 개방각 녹내장 및/또는 고안압증에 이용될 수 있다. 실록산(CILOXAN)(시프로플록사신 HCl (Ciprofloxacin HCl) 점안액)은 미생물의 감수성 균주(susceptible strain)에 의해 야기되는 감염의 치료에 이용될 수 있다. 나타신(NATACYN)(나타마이신(Natamycin) 점안 현탁액)은 진균성 안검염(fungal blepharitis), 결막염(conjunctivitis), 및 각막염(keratitis)의 치료에 이용될 수 있다. 네바낙(NEVANAC)(네판페낙(Nepafenac) 점안 현탁액)은 백내장 수술과 관련된 통증 및 염증 치료의 치료에 이용될 수 있다. 트라바탄(TRAVATAN)(트라보프로스트 점안액)은 상승된 안구내압-개방각 녹내장 또는 고안압증-의 감소에 이용될 수 있다. FML 포르테(FML FORTE)(플루오로메톨론(Fluorometholone) 점안 현탁액)은 안구(globe)의 안검결막(palpebral conjunctiva) 및 안구결막(bulbar conjunctiva), 각막(cornea) 및 전안부(anterior segment)의 코르티코스테로이드-반응성 염증의 치료에 이용될 수 있다. 루미간(LUMIGAN)

(비마토프로스트(Bimatoprost) 점안액)은 상승된 안구내압-개방각 녹내장 또는 고안압증-의 감소에 이용될 수 있다. 프레드 포르테(PRED FORTE)(프레드니솔론 아세테이트(Prednisolone acetate))는 안검결막 및 안구결막, 안구의 각막 및 전안부의 스테로이드-반응성 염증의 치료에 이용될 수 있다. 프로핀(PROFINE)(염산 디피베프린(Dipivefrin hydrochloride))은 만성 개방각 녹내장에서 안구내압의 조절에 이용될 수 있다. 레스타시스(RESTASIS)(사이클로스포린(Cyclosporine) 점안 에멀전)는, 예를 들어, 건성 각결막염(keratoconjunctivitis sicca)과 관련된 안구 염증이 있는 환자의 눈물 생성의 증가에 이용될 수 있다. 알렉스(ALREX)(로테프레드놀 에타보네이트(Loteprednol etabonate) 점안 현탁액)는 계절성 알레르기 결막염의 일시적 완화에 이용될 수 있다. 로테맥스(LOTEMAX)(로테프레드놀 에타보네이트 점안 현탁액)는 안검결막 및 안구결막, 안구의 각막 및 안구의 전안부의 스테로이드-반응성 염증의 치료에 이용될 수 있다. 마쿠젠(MACUGEN)(페갑타닙 소듐 주입(Pegaptanib sodium injection))은 혈관신생(neovascular) (습성) 노인성 황반 변성(neovascular (wet) age-related macular degeneration)의 치료에 이용될 수 있다. 옵티바(OPTIVAR)(염산아젤라스틴(Azelastine hydrochloride))는 알레르기성 결막염과 관련된 눈의 가려움증 치료에 이용될 수 있다. 잘라탄(XALATAN)(라타노프로스트(Latanoprost) 점안액)은, 예를 들어, 개방각 녹내장 또는 고안압증을 앓는 환자의 상승된 안구내압의 감소에 이용될 수 있다. 베티몰(BETIMOL)(티몰롤(Timolol) 점안액)은 고안압증 또는 개방각 녹내장을 앓는 환자의 상승된 안구내압의 치료에 이용될 수 있다. 라타노프로스트(Latanoprost)는 프로스타노이드 선택성 FP 수용체 작용제인 유리산 형태의 전구약물이다. 라타노프로스트는 적은 부작용을 수반하며 녹내장 환자의 안구내압을 감소시킨다. 라타노프로스트는 수성 용액에서 상대적으로 낮은 용해도를 가지나, 용매 증발(solvent evaporation)을 이용한 마이크로스피어의 제조에 통상적으로 이용되는 유기용매에서 용이하게 가용성이다.

전달에 대한 치료제의 추가의 양태는 생체 내 표적 펩티드에 특이적으로 결합하여 이 표적 펩티드의 이의 자연적인 수용체 또는 다른 리간드와의 상호작용을 예방하는 것을 포함한다. 예를 들어, 아바스틴은 VEGF에 결합하는 항체이다. IL-1 수용체의 세포의 도메인을 이용하는 IL-1 트랩도 또한 공지되어 있는데; 이 트랩은 IL-1이 세포 표면상의 수용체에 결합 및 활성화하는 것을 차단한다. 전달에 대한 양태는 핵산, 예를 들어, 앵타머를 포함한다. 예를 들어, 페갑타닙(마쿠젠)은 폐길화된 항-VEGF 앵타머이다. 입자-및-하이드로겔 전달 방법의 이 점은 앵타머가 방출될 때까지, 이들이 생체 내 환경으로부터 보호된다는 것이다. 전달에 대한 제제의 추가의 양태는 전형적 소분자 약물, 즉, 올리고뉴클레오타이드 (앵타머, 안티센스, RNAi), 리보자임, 유전자 치료 핵산, 제조합 펩티드, 및 항체 같은 약물보다 현저히 큰 약물을 지칭하는 용어인, 거대분자 약물을 포함한다.

한 양태는 알레르기성 결막염을 위한 약제의 연장된 방출을 포함한다. 예를 들어, 케토티펜(ketotifen), 항히스타민제 및 비만 세포 안정화제는 입자로 제공될 수 있고, 본 명세서에 기술된 바와 같이 유효량이 눈으로 방출되어 알레르기성 결막염을 치료할 수 있다. 계절성 알레르기 결막염(Seasonal Allergic Conjunctivitis, SAC) 및 통년성 알레르기 결막염(Perennial Allergic Conjunctivitis, PAC)은 알레르기성 결막 질환(allergic conjunctival disorder)이다. 증상은 가려움증 및 분홍 내지 붉은 눈을 포함한다. 이러한 두 종의 눈 질환은 비만 세포에 의하여 매개된다. 증상을 개선하기 위한 비-특정한 조치는 통상적으로 다음을 포함한다: 냉 습포(cold compress), 눈물 대체물(tear substitutes)을 이용한 눈 세척, 및 알레르겐의 회피. 치료제는 통상적으로 항히스타민제 비만 세포 안정화제, 이중 메커니즘 항 알레르겐 제제(dual mechanism anti-allergen agent), 또는 국소 항히스타민제로 구성된다. 코르티코스테로이드는 효과적일 수 있으나, 부작용 때문에, 봄철 각결막염(vernal keratoconjunctivitis, VKC) 및 아토피성 각결막염(atopic keratoconjunctivitis, AKC)과 같은 더욱 심각한 형태의 알레르기성 결막염을 위해 유보된다.

옥시플록사신(Oxifloxacin)은 비가목스(VIGAMOX) 중 유효 성분으로, 안구 세균성 감염(ophthalmic bacterial infection)의 치료 또는 예방에 이용할 수 있도록 승인된 플루오로퀴놀론이다. VKC 및 AKC는 호산구(eosinophil), 결막 섬유아세포(conjunctival fibroblast), 상피세포(epithelial cell), 비만세포, 및/또는 TH2 림프구가 결막의 생화학 및 조직학을 악화시키는 만성적인 알레르기성 질병이다. VKC 및 AKC는 알레르기성 결막염과의 싸움에 이용되는 약제에 의해 치료될 수 있다. 침투제(Permeation agent)는 제제이고, 본원에 기술된 겔, 하이드로겔, 오르가노겔, 크세로겔, 및 생체물질에 또한 포함될 수 있다. 이들은 의도된 조직으로 약물의 침투를 돕는 제제이다. 침투제는 조직에 대해서 필요에 따라서, 예를 들어, 피부에 대한 침투제, 고막에 대한 침투제, 및 눈에 대한 침투제와 같이 선택될 수 있다.

제제는, 예를 들어, 눈 후면의 질병(back of the eye disease)이 노인성 황반변성 (AMD), 낭포황반부종 (CME), 당뇨황반부종 (DME), 후부포도막염, 및 당뇨망막병증, 또는 녹내장인, 이 눈 후면의 질병의 치료제일 수 있다.

제제는, 예를 들어, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3를 차단하는 항-VEGF, 항-PDGF, PDGFR β 를 차단하는 항-PDGF-R, 항-혈관신생제, 수니티닙, E7080, 다케다-6d, 티보자닙, 레고라페닙, 소라페닙, 파조파닙, 액시티닙, 닌테다닙,

세디라닙, 바탈라닙, 모테사닙, 마크로라이드, 시플리무스, 에베로리무스, 티로신 인산화효소 억제제 (TKI), 이마티닙, 게피티닙, 토세라닙, 엘로티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 네라티닙, 라파티닙, 바탈라닙을 포함하는 제제, 녹내장을 위한 저가용성 프로스타글란딘 유사체, 네파페낙, 마크로라이드, 라파마이신, 시플리무스, 타크로리무스를 포함하는 제제, 또는 AMD [또한, 맥락막 혈관신생 (choroidal neovascularization, CNV)으로도 알려짐]에 대한 mTOR 수용체를 차단하는 효과가 있는 제제일 수 있다. mTOR는 라파마이신의 포유류 표적을 의미한다. 제제는, 예를 들어, 목시플록사신, 텍사메타손, 트라보프로스트, 스테로이드, 플루오로퀴놀론, 프로스타글란딘 유사체, 프로스타마이드(prostamide)일 수 있다.

데포 및 로딩의 예시

복합 데포는 이의 의도된 이용 부위에 적합한 크기 및 형태로 만들어질 수 있다. AC 또는 다른 부위에서 이용하기에 적합한 데포의 한 양태는 하이드로겔로서 평형 수분 함량(equilibrium water content)에서 1 mm 미만의 직경을 갖는 가교된 데포이다. 데포 길이는, 예를 들어, 0.1 - 10 mm일 수 있다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는, 하한 또는 상한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 mm. 길이는 길이(length), 너비(wide), 및 두께(thickness)를 갖는 데포의 가장 긴 치수이고, 직경은 두번째로 긴 치수를 의미한다. 원기둥의 경우, 너비 및 두께는 같을 것이다. 용어 직경은 너비 및 두께 중 더 긴 것을 의미한다. 길이, 너비, 두께 또는 직경 중 하나 이상은, 예를 들어, 0.1-10 mm 또는, 더 큰 부위에 대해서, 5-500 mm일 수 있다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는, 상한 또는 하한으로서 이용가능한 다음 중 임의의 것이다: 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 mm. 길이, 너비, 두께, 및 직경 중 하나 이상의 치수는 1-100 mm미만일 수 있으며, 이는 명백하다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는, 상한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 mm.

데포는 제제를 포함하는 입자를 포함할 수 있거나 제제를 포함하는 입자가 존재하지 않을 수 있다. 입자는, 예를 들어, 마이크로 입자 및/또는 나노입자일 수 있다. 마이크로 입자 또는 나노입자는, 예를 들어, 직경 0.001 내지 100 미크론 미만의 직경을 가질 수 있다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는, 상한 또는 하한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 0.001, 0.01, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.5, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 35, 38, 40, 40 미만. 이러한 입자 크기는 일부의 입자, 또는 모든 입자, 또는 모든 제제-함유 집자에 대한 것일 수 있다. 마이크로 입자는 1 내지 100 미크론, 예를 들어, 1 내지 55, 1-20, 또는 10 내지 53 미크론의 직경의 범위에 존재하고 이 직경을 가진다.

크세로겔은 1 내지 75 % w/w의 제제의 양을 포함할 수 있다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인식할 것이며, 그 예는 상한 또는 하한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75. 크세로겔은 적합한 양의 제제로 로딩될 수 있고, 예를 들어, 데포는 1 내지 10,000 마이크로그램 (μg)인 제제의 양을 가진다; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는 상한 또는 하한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 1, 2, 3, 4, 5, 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1,000, 2,000, 5,000, 10,000, 50,000, 또는 100,000 μg .

크세로겔 또는 하이드로겔은 적합한 형태를 가질 수 있고, 예를 들어, 입자는 임의의 형태, 예를 들어, 구(spherical), 편원(oblate), 타원체(ellipsoidal), 막대(rod), 디스크(disc), 튜브(tube), 반구(hemispherical), 또는 불규칙한 형태를 가질 수 있다.

데포의 부피는, 예를 들어, 0.1 마이크로리터 (μl) 내지 100 밀리리터 (ml)일 수 있고; 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이고, 그 예는 상한 또는 하한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 μl 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 25, 50, 60, 70, 90, 100 ml.

특징의 조합들이 혼합 및 매칭(matching)될 수 있고, 예를 들어, 하이드로겔이 막대형(rod-shaped)이고 1 mm 이하 또는 1.6 mm 이하의 직경을 가질 수 있는데, 이는 명백하다. 또는, 하이드로겔은 1 mm 이하 또는 1.5 mm 이하 또는 1.6 mm 이하의 직경이 있는 디스크형(disc-shaped), 구형, 또는 반구형이다. 제제를 데포로 배치하기 위한 다양한 데포, 제제, 물질, 및 옵션이 본 원의 다른 곳에 제공된다.

안과 질병 상태(eye disease state)

본 명세서에 기술된 물질은 데포의 제작에 이용되어 약물 또는 다른 치료제 (예, 영상화제 또는 마커)를 눈 또는 주변 조직으로 전달할 수 있다. 데포는 바람직하게는 매트릭스 (크세로겔 또는 하이드로겔)를 임베디드 입자와 함께 포함하는 복합 데포이다.

안과 질병(eye disease)은 전방 데포를 이용한 치료에 대한 질환인 전방출혈, 고안압증, 및 녹내장을 수반하는 안과 병리학(ocular pathology)을 포함한다. 전안방내 주입을 통해 투여되는 NSAID, 스테로이드, 항-녹내장 약물, 항바이러스제, 항생제, 산동제, 및 항진균제를 비롯한 많은 제제들이 안구 전달에 적합하다.

질병 상태 중 일부는 눈 후면의 질병(back-of-the-eye disease)이다. 용어 눈 후면의 질병은 이러한 시도의 분야 내 기술자들에 의해 인식될 것이고, 일반적으로 망막, 황반(macula), 또는 맥락막(choroid)의 맥관구조(vasculature) 및 보전(integrity)에 영향을 끼쳐서 시력 장애(visual acuity disturbance), 시야 상실(loss of sight) 또는 실명을 초래하는 후안부(posterior segment)의 임의의 안과 질병을 의미한다. 후안부의 질병 상태는 나이, 외상, 외과적 수술(surgical intervention), 및 유전적 인자(hereditary factor)로부터 기인할 수 있다. 일부 눈 후면의 질병은; 노인성 황반변성 (AMD), 낭포황반부종 (CME), 당뇨황반부종 (DME), 후부포도막염, 및 당뇨망막병증이다. 일부 눈 후면의 질병(back-of-the-eye disease)은 황반변성 또는 당뇨망막병증과 같은 원치않은 혈관신생 또는 혈관 증식으로부터 야기된다. 이들과 다른 안과 질환을 위한 약물 치료 옵션은 데포로부터 제제의 전달에 의해 제공될 수 있다.

눈에 배치 후에, 양태는 눈의 전방에서, 0.05 내지 500 ng/mL인 제제의 농도를 제공하는 데포를 포함한다. 홍채각막각, 특히 개방각 녹내장에 대한 데포는, 예를 들어, 직경이 0.2 내지 1.5 mm일 수 있고, 길이가 0.5-5 mm일 수 있다. 이러한 치수에 대해서, 기술자들은 분명히 명시된 한계 사이의 모든 범위들 및 값들이 고려된다는 것을 즉각 인지할 것이며, 그 예는 상한 또는 하한으로 이용 가능한 다음 중 임의의 것이다: 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9, 1, 1.1, 1.3, 1.5 mm (직경) 또는 0.5, 0.6, 0.8, 1, 1.2, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5 mm (길이).

키트

키트 또는 시스템이 제조될 수 있다. 키트는 데포를 이용하는 의료진의 필요에 따라 물질을 포함할 수 있다. 키트는 의학적으로 허용 가능한 조건을 이용하여 제조되고, 약제학적으로 허용 가능한 무균성(sterility), 순도 및 제제(preparation)를 가지는 데포를 함유한다. 키트는 지시사항 뿐만 아니라, 적절한 어플리케이션을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 키트는 적어도 하나의 데포 및 어플리케이션을 가진다. 키트는, 예를 들어, 데포, 데포의 수화를 위한 수성 매질, 어플리케이션, 니들, 데포로 미리 로딩된 니들 또는 어플리케이션, 데포의 가시화를 위한 빛 또는 다른 기계, 외과적 도구, 절단 장치, 국소적 약물, 또는 국소적인 통증 완화제 같은 물품을 포함할 수 있다.

투여

본 명세서에 기술된 물질은 제제의 전달에 이용될 수 있다. 적용의 한 양태는 니들, 마이크로니들, 카놀라(cannula), 카테터, 또는 할로우 와이어(hollow wire)를 통해 데포를 부위로 전달하는 것이다. 일부 부위, 예를 들어, 눈에서는 주의깊은 투여 방법을 필요로 한다. 미세한 니들 및/또는 제한된 길이의 니들이 이용될 수 있다. 도움이 되는 경우에, 확대하에서, 입체경(stereoscope), 가이드 영상화(guided imaging), 또는 로봇 (예를 들어, 에인트호번 공과대학교(Eindhoven University of Technology)에 의해 기술된 바와 같이)을 이용하여 시술(work)이 수행될 수 있다. 데포는 소형 게이지 니들, 예를 들어, 27 게이지 니들 또는 더 작은 니들, 예를 들어, 30 게이지 니들을 통한 수동 주입(manual injection)을 위한 크기 및 윤활성(lubricity)으로 만들어질 수 있다.

하나 이상의 데포 (예, 1-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)는 눈의 전방 또는 다른 부위에 배치될 수 있다. 데포를 위한 부위는 눈, 그 중에서도, 유리체(vitreous), 공막바깥(episcleral), 후테논낭하 공간(posterior subtenon's space) [아래결막구석(Inferior fornix)] 내, 결막하(subconjunctival), 테논낭하(sub-tenon), 망막의(retinal), 망막하(subretinal), 눈물소관내(intracanalicular), 전안방내, 유리체내(intravitreal), 공막내(intrasccleral), 맥락막의(choroidal), 맥락막상(suprachoroidal), 망막(retina), 망막하(subretinal), 또는 수정체, 각막 또는 결막의 표면을 포함한다. 따라서, 양태는 제제의 유효량 또는 계산된 유효량을 이러한 부위에서 제공하는 것, 예를 들어, 눈, 전방, 유리체, 공막바깥, 후테논낭하 공간(아래결막구석) 내, 결막하, 테논낭하, 망막의, 망막하, 눈물소관내, 전안방내, 유리체내, 공막내, 맥락막의, 맥락막상, 망막, 망막하, 또는

수정체, 각막 또는 결막의 표면에서 유효량을 전달하는 것을 포함한다.

데포를 위한 부위는 조직, 내강(lumen), 공동(void), 잠재적 공간(potential space), 동물(인간 또는 그 외의) 내부, 또는 동물의 표면을 더 포함한다. 용어 조직은 개괄적이다. 부위는 조직에 제거된 의인성 부위(iatrogenic sites), 및 외과적 부위를 포함한다. 부위는 암조직(암조직에서 또는 근처에서), 치아조직, 잇몸(gums), 치주(periodontal), 사이너스(sinus), 뇌, 혈관내(intravascular), 동맥류(aneurysm), 및 병리학의 부위를 포함한다. 데포를 위한 부위는 조직 내 개구(opening)를 포함한다. 양태는 자연적인 또는 인공적인 내강으로 또는 내강을 통해 또는 내강을 가로질러 통과하는 데포를 포함하며, 그 예로는 괄약근(sphincter), 덕트(duct), 소공(ostium), 사이너스 또는 다른 내강이 있다. 인공적인 내강은, 예를 들어, 약물을 전달하는 의학적인 목적, 수술, 또는 다른 의학적이거나 미용적인 목적을 위해 만들어진다. 데포는 적절한 크기이다.

[실시예]

[실시예 1. 동물 테스트를 위한 테스트 제품의 형성]

트라보프로스트를 전달에 대한 모델 치료제 및 효능 테스트로 이용하였다. 테스트 제품 1 및 테스트 제품 2를 표 1에 나타난 제형으로 제조하였다. 도 4 및 도 5를 참조하여, 디클로로메탄(dichloromethane, DCM)에 트라보프로스트를 용해시킨 후, 폴리 DL-락티드(100 DL 4A, 100 DL 7A, 100 DL 9A, 또는 100 DL 4.5E)를 DCM/트라보프로스트 용액에 용해시켜 농도를 명시함으로써, 마이크로 입자를 제조하였다. A 또는 E는 PLA 내 산 또는 에스테르 말단기를 의미한다. 4, 7, 9 및 4.5는 정의된 온도(보통 25 또는 30°C)의 클로로포름에서 정의된 농도(보통 0.1 또는 0.5%)에서의 고유 점도(inherent viscosity)를 의미한다. 고유 점도의 방법 차이는 공급원 의존성(supplier dependent)이다. 이 고유 점도는 락티드 중합체의 중간값 분자량(median molecular weight)에 직접적으로 관련된다(그러나, 모든 중합체가 범위라는 것이 이해된다). 수가 낮을수록 낮은 MW이고, 수가 높을수록 높은 MW이다(4는 약 50kD이고, 4.5는 약 60 kD이며, 7은 약 100kD이고, 9는 약 135 kD이다). 주사용수(water for injection, WFI) 중 1% 폴리비닐 알코올의 용액을 스테어링(stirring) (연속상)을 수반한 자켓형 배플 반응기(jacketed baffled reactor)로 주입했다. 혼합물을 함유하는 DL-락티드를 분리된 분산상을 형성하는 이 반응기로 주입하였다. DCM의 추출 및 증발로 인해 입자가 경화(hardening)되는 동안에, 스테어링(stirring)으로 반응을 밤새 진행시켰다. 입자를 반응기로부터 제거하였고, 물로 세척하였으며, 크기에 기초하여 입자의 집합으로 체질(sieving)하였다. 이 집합을 바이알로 분취(Aliquoting)하였고, 동결건조했다. 사용 전까지 입자를 동결된 상태로 보관하였다. 트리리신 아세테이트를 염기성 pH의, 미리 정해진 비율의, NHS-플루오레세인과 반응시켜서 플루오레세인-트리리신 컨쥬게이트를 형성시켰다. 8a15K PEG SAP의 수성용액을 물 중에서 제조하였다. 4A, 7A, 9A 및 4.5E 건조 마이크로 입자(약 2:2:1:5 중량부(parts w/w))에 캡슐화된 트라보프로스트의 입자 집합을 포스페이트-완충 플루오레세인 컨쥬게이팅 트릴리신의 수성 용액으로 추가하였고, 8a15K PEG SAP의 용액과 혼합했으며, 소구경 실리콘 배관(small bore silicone tubing)으로 주입하였다. 배관을 캡핑(capping)하였고, 현탁된 마이크로 입자를 함유하는 하이드로겔 전구체를 반응하도록 두었다. 배관을 팽팽할 때까지 신장시킨 후에, 저온에서, 오븐에서 건조시켰고, 건조 동안에 수축을 겪게 했다. 하이드로겔을 배관으로부터 제거하였고, 섹션(section)들로 절단했다. 다양한 성분 및 성분의 농도들을 선택해서 테스트 제품 1(40 µg 투여량의 트라보프로스트, 0.25 ± 0.02 mm 직경 x 3.01 ± 0.03 mm 길이) 또는 테스트 제품 2(26 µg 투여량의 트라보프로스트, 0.21 ± 0.01 mm 직경 x 3.02 ± 0.02 mm 길이)의 조성을 제공했다. 테스트 제품의 제형 조성(formulation composition)의 함량 및 비교가 표 1에 제공된다.

[표 1: 연구에 이용된 테스트 제품의 제품 조성]

성분	테스트 제품 1		테스트 제품 2	
	재형화된 (% 건조량 기준)	이론적 조성 (μ g, 건조량 기준)	재형화된 (% 건조량 기준)	이론적 조성 (μ g, 건조량 기준)
트라보프로스트	25.5%	40	25.5%	26
8a15K PEG SAP	34.6%	54	34.6%	36
폴리 (DL-락티드) 4A	6.8%	11	6.8%	7
폴리 (DL-락티드) 7A	6.8%	11	6.8%	7
폴리 (DL-락티드) 9A	3.4%	5	3.4%	3
폴리 (DL-락티드) 4.5E	16.9%	27	16.9%	17
소듐 포스페이트	3.3%	5	3.3%	3
NHS-플루오레세인	2.4%	4	2.4%	2
트리리신 아세테이트	0.4%	0.6	0.4%	0.4
평균 중량	N/A	157 μ g	N/A	103 μ g

[실시예 2: 시험관 내 테스트를 위한 제품의 형성]

시험관 내 테스트를 위한 제품을 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 시험관 내 방출 테스트를 싱크 조건 (sink condition)하에서, 트라보프로스트 용해도를 증가시키기 위해 0.5% 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유의 용해 매질(dissolution media)로의 첨가를 제외하고는, 시뮬레이션된 생리학적 조건(37° C에서 pH 7.4, PBS)을 이용하여 수행하였다. 이 계면활성제를 트라바탄 점안제(TRAVATAN eye drop)에서 용해도 강화제(solubility enhancement agent)로 이용한다. 도 7은 시뮬레이션된 생리학적 조건 (37° C에서 pH 7.4, 포스페이트 완충 생리식염수, 용해 매질에서 약물 용해도를 촉진해서 싱크 조건을 보장하기 위한 계면활성제의 첨가가 있음)하에서, 표 1에 따라서 상기에서 만들어진 하이드로겔 매트릭스 내 마이크로 입자로부터 시험관 내 방출 (개별적인 성분 및/또는 블렌딩되어 40 μ g 투여량을 제공)을 제시한다. 간단히 말해서, 집합을 이 용매 매질의 과량에 두었고, 정의된 시점에서 샘플링했으며, 자외선 검출과 함께 역상 초고성능 액체 크로마토그래피 (reverse-phase ultra performance liquid chromatographic)에 의해 트라보프로스트 함량에 대해서 분석했다. 피크 영역(peak area)으로부터의 샘플 농도를 표준 곡선(standard curve)에 대해서 계산하였다.

[실시예 3: 실시예 1의 데포를 이용한 동물 테스트]

연구과제: 적어도 6개월령의 3마리의 임신하지 않고 무산부(nulliparous)인 암컷 비글을 IACUC 프로토콜하에서, 안과적 연구에 이용하기 위해, 이 연구에 할당하였다 (톡시콘(Toxikon), Inc.). 동물 연구과제가 표 2에 제공된다. 동물들은 2277, 4563 및 1896의 귀 문신 숫자(ear tattoo number)에 의해 식별되었다.

[표 2: 동물 연구과제]

동물 #	눈	시제품	트라보프로스트 투여량
2277	OS	2	26 μ g
2277	OD	2	26 μ g
1896	OS	1	40 μ g
1896	OD	2	26 μ g
4563	OS	1	40 μ g
4563	OD	2	26 μ g

투여량 투여: 주입 절차 이전에 개들을 마취시켰다. 초기에, 개들을 텍스메데토미딘(dexmedetomidine)으로 진정시킨 다음, 흡입을 통해 이소플루란(isoflurane)에 두었다. 절차 이전에, 두 눈 모두에 염산 프로파라케인(proparacaine hydrochloride) 1-2 점적(drop)을 국소적으로 가했다. 눈 주변의 털은 포비돈-요오드 용액 (베타딘®)으로 닦아냈다. 작동중인 현미경하에서 지켜보는 동안, 스테인리스 플런저(plunger)가 있는 해밀턴 주사기(Hamilton syringe)에 부착된 27G 니들을 이용해서 적합한 테스트 제품-표 2를 참고-을 전방으로 주입하여 데포를 배치하였다. 대표적인 주입 절차는 도 8a-8d에서 보인다.

주입이 완료되면, 눈을 예방적인 항생제 연고 (에리트로마이신 안연고)의 비드(bead)로 처리했다. 개에게 이소플루란을 중단시켰고, 산소가스 (O₂) 및 같은 부피의 아티파메졸(atipamezole)을 근육내로 (intramuscularly,

IM) 투여해서 진정제의 효과를 역전시켰다(reversing).

투여 후 평가 계획: 주입 절차 후, 표 3에 열거된 평가마다, 주입 절차를 따라서 명시된 시간에서 동물들을 평가하였다.

[표 3: 데포 주입 후 명시된 시간에서 수행된 안구 평가]

평가	일(Day)
눈건강	3, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140
공막 사진	
¹ 데포 위치	
동공 수축 (정성적)	3, 7, 14, 42
동공 수축 (정량적)	28, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140
안과적 진찰	28, 56, 84, 112, 140
안압 측정 (IOP)	
각막두께 측정	
² 안방수 태핑(tapping)	
데포 사진	
¹ 눈의 하부를 시계 바늘 6:00 pm 으로, 일반적인 위치를 기록 (Record general location as hands on a clock with bottom of eye as 6:00 pm)	
² 30G 인슐린 니들로 수행했고 마이크로퓨즈 튜브에 0.1mL 수집 (동결)	

눈 건강: 눈을 건강함 또는 정상적임으로 평가하였고, 임의의 시각 이상을 기록하였다.

공막 사진: 공막의 사진을 찍어서, 이미지 사이의 시간에 따라 충혈을 정성적으로 비교했다.

데포 위치: 데포 위치를 청색광 및 노란색 필터링된 고글 또는 노란색 필터가 부착된 세극등을 이용하여 가시화해서 AC 내의 데포의 위치를 관찰했다. 시계 시간(clock time)을 이용하여, 기록해서 시각적 위치를 근사했다.

동공 수축 (정성적 및 정량적): 동공의 수축을 시각적으로 정성적으로 평가하거나 자(ruler)를 이용해서 정량적으로 측정했다. 1 mm 미만의 값은 < 1 mm으로 기록했다.

안과적 진찰: 마취된 동물에서, 각 개(dog)의 두 눈 모두를 육안적인 소견(macrosopic findings)에 대해서 진찰하였고, 조합된 드레이즈와 맥도날드-쉐덕 스코어링 시스템(Combined Draize and McDonald-Shadduck Scoring System)에 따라서 점수를 부여했다. (Wilhelmus, Kirk R. "The Draize eye test." Survey of ophthalmology 45.6 (2001):493-515.; McDonald, T. O., and J. A. Shadduck. "Eye irritation. Advances in Modern Toxicology, IV: Dermatotoxicology and Pharmacology." (1977)). 진찰은 세극등 생체현미경 검사 및 플루오레세인 염색을 포함했다. 구체적으로, 세극등 진찰은 각막, 결막, 홍채, 전방, 및 수정체에서 변화를 찾았다. 또한, 각막 표면을 플루오레세인 염색을 이용해서 평가했다. 진찰은 데포에 근접한 임의의 각막 부종(edema)의 관찰 여부의 평가를 포함했다. 연구의 점수 부여에 이용된 표는 아래에 제공된다.

안압 측정(Tonometry): 마취된 동물에서, 안구내압(intraocular pressure, IOP)을 측정하는 안압 측정을 토노벳 토노미터(TONOVET TONOMETER) (핀란드, 헬싱키 소재의 TioLAT)를 이용해서 수행했다.

각막두께 측정(Pachymetry): 마취된 동물에서, 각막두께 측정을 수행해서 iPac® 휴대용 측후기(iPac® hand-held pachymeter) (뉴욕, 드류 소재의 Reichert, Inc.)를 이용하여 각막 두께를 측정했다.

데포 사진: 마취된 동물에서, 청색광원으로 데포를 비추는 동안에, 작동중인 현미경을 통해서, 노란색 필터가 부착된 카메라를 이용하여 데포의 촬영을 수행했다.

안방수 (AH) 태핑: 30G 인슐린 니들을 이용해서 AH를 태핑하여(tapping) 약 0.1 mL의 AH를 수집했다. 물질을 마이크로퓨즈 튜브로 옮겼고, 샘플은 즉시 드라이 아이스에서 동결에서 보관했다. 50 pg/mL의 검증된 정량화 한계(validated limit of quantitation)를 가지는 HPLC-MS/MS를 이용한 온-라인 고상 추출(on-line solid phase extraction)을 이용한 트라보프로스트 및 트라보프로스트 유리산 농도 측정을 위해, 샘플을 드라이 아이스에서 동결된 상태로 Molecular MS Diagnostics (RI, 워릭 소재)로 발송했다.

[실시예 4: 실시예 3의 동물에 대한 결과]

눈 건강: 연구 기간 동안의 공막 사진을 통해서 모든 동물에 대한 눈 건강을 정상 또는 건강함으로 기록했다: 연구 기간 동안에 충혈을 정성적으로 나타내는 공막의 사진이 도 10a-10f에 제시된다. 이미지는 OTX-TI의 투여

후, 유출 혈관(outflow blood vessel)의 확장 및 이러한 충혈/공막 발적(scleral redness)의 시간에 따른 일반적인 감소를 나타낸다. 5일의 처리기간 동안에 정상적인 건강한 비글에 일일 일회 투여된 트라보프로스트(0.004%)는 전체 처리 기간 동안 충혈을 입증했다는 것이 공지된다 (2006년, Carvalho 등). 전안방내 주입에 의해 비글로 투여된 비슷한 지속형 방출 F2 α 프로스타글란딘 (비마토프로스트)을 이용한 유출관의 확장이 공막에서 관찰되었고, 비마토프로스트 투여량 의존성인 것으로 보고되었다 (2010년, Hughes 등).

테포 위치: 표 4에 제시된 테포 위치는 일반적으로 홍채각막각 내 눈의 하부 근처에 있는 것으로 가시화 및 기록되었다. 4개의 테포 중 2개는 70일째에서 눈에 보이지 않았고, 84일째에서 6개 모두가 눈에 보이지 않았다. 이는, 이 제형 (7.5% 8a20KSAP)의 플루오레세인화된 하이드로겔 성분이 약 2.5 내지 3개월의 비글 AH 내 근사한 (approximate) 생체 내 지속을 가진다는 것을 나타낸다.

[표 4: 연구 기간 동안의 OTX-TI 테포 위치]

일	동물 / 눈					
	2277 OS	2277 OD	1896 OS	1896 OD	4563 OS	4563 OD
3	5:00	6:30	7:30	6:00	6:00	5:30
7	7:00	6:00	6:00	5:30	8:30	7:00
14	7:00	7:00	6:00	7:00	6:30	5:30
28	N/A ¹	6:00	6:00	6:00	6:00	6:00
42	6:00	7:00	6:00	6:00	6:00	6:00
56	8:00	5:00	6:00	7:00	5:00	6:30
70	6:30	5:30	가시적이 지 않음	6:00	6:00	가시적이 지 않음
84	가시적이 지 않음	가시적이 지 않음	가시적이 지 않음	가시적이 지 않음	가시적이 지 않음	가시적이 지 않음
98	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
112	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
126	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
140	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

¹테포 위치 확인 동안 동물은 마취에서 깨어남- 위치는 미확인됨

테포 사진: 28일째에서, 자연광 및 형광 조건하에서 촬영된 AC 내 OTX-TI의 대표적인 이미지가 도 11a-11d에 제시된다. 56일째에서, 형광 조건하에서 촬영된 AC 내 OTX-TI의 대표적인 이미지는 도 12에 제시된다. 결과는 표 4에서 나타낸 바와 같이 홍채각막각 내 AC의 하부에 일반적으로 잔류하고, 완전히 온전한 테포를 제시한다.

동공 수축 (정성적 및 정량적): 동공은 112일 내내 모든 동물에서 수축되었다 (< 2 mm). 126일 및 140일째에서, 동공은 수축하지 않음을 보였고, 이는 표 5에 제시된다. 결과는 녹내장을 앓는 비글에 대한, 일일 일회 0.004% 트라보프로스트 점적이 투여되는 경우의 동공 수축(축동)을 입증하는 문헌 (2004, Gelatt 및 MacKay)에서 보고된 것과 잘 일치한다. 동공 수축 결과는 비글 모델에서, 112일 내내, OTX-TI에 의해 전달되는 트라보프로스트에 대한 약력학적 반응(pharmacodynamic response)을 입증한다.

이 실시예에서, 하이드로겔 가시화에 기초한 테포 잔류물 체류 지수는 $84/112 = 0.75$ 였다. 이 경우에, 연장된 동공 수축 시간에 기초하여, 마이크로 입자가 하이드로겔 셸(hydrogel shell)보다 약 33% 더 길게 지속된다는 것이 명백하다. 대안적인 암시는 동공 수축 효과가 약물 방출이 완료된 후에 지속된다는 것이다.

[표 5: 동물 식별(animal identification) 및 눈에 의한 연구 기간 동안의 동공 수축 및 동공 직경]

일	동물/눈					
	2277 OS	2277 OD	1896 OS	1896 OD	4563 OS	4563 OD
3	완료	완료	완료	완료	완료	완료
7	완료	완료	완료	완료	완료	완료
14	완료	완료	완료	완료	완료	완료
28	< 1 mm	< 1 mm	< 1 mm	< 1 mm	< 1 mm	< 1 mm
42	완료	완료	완료	완료	완료	완료
56	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm
70	1.5 mm	1 mm	1 mm	1 mm	1.5 mm	1.5 mm
84	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm
98	1- 2 mm	1- 2 mm	1 mm	1 mm	2 mm	2 mm
112	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm	1 mm
126	4 mm	5 mm	6 mm	5 mm	4 mm	6 mm
140	6 - 7 mm	6 - 7 mm	7 mm	7 mm	7 mm	7 mm

안압 측정(Tonometry): 연구 기간 동안에 기록된 IOP 측정치가 표 6에 제시된다. 28일째 기록된 11 mmHg의 평균값은 반복적인 일일 일회 투여량의 0.0033% 트라보프로스트 점적이 투여되는 경우에 녹내장을 앓는 비글에 대해서 기록된 IOP (2011, MacKay 등) 또는 정상적인 개에서 반복적인 일일 일회 투여량의 0.004% 트라보프로스트가 투여되는 경우에 기록된 IOP (2006, Carvalho 등)와 잘 일치한다. 3마리의 개 중 2마리는 (2277 및 1896) 56일째에서 12 mmHg의 평균 IOP를 입증했다. 토노벳(TonoVet)을 이용해서 측정된, 정상압의(normotensive) 처리되지 않은 비글 (n=32 눈)의 연구는 18.1 mmHg의 평균 IOP를 보고했다 (2016, Driscoll 및 Blizzard). 18로부터 11 또는 12 mmHg로의 IOP 감소는 비글 모델에서 OTX-TI에 의해 전달되는 트라보프로스트에 대한 약력학적 반응을 입증한다. 84일째 이후에 주목할 만한 평균 IOP의 명백한 차이는 없었다. 이 IOP 반응의 부족이 그저 데포의 하이드로겔부의 분해-충분한 IOP 감소에 필요한 AH에서의 약물 농도에 영향을 끼칠 수 있는-로 인한 것일 수 있음을 유의하는 것이 중요하다.

[표 6: 동물 식별 및 눈에 의한 연구 기간 동안의 안구내압 결과]

일	동물/눈						평균	표준 편차
	2277	2277	1896	1896	4563	4563		
	OS	OD	OS	OD	OS	OD		
28	11	12	9	9	13	12	11	2
56	12	12	10	14	19	16	14	3
84	16	14	17	14	15	14	15	1
112	15	15	15	17	14	15	15	1
140	16	18	13	15	15	11	15	2

* 표의 모든 결과들은 mmHg이다

AH에서 약물 농도: 연구 기간 동안에 28 구간에서 샘플링된 AH에서 트라보프로스트 및 트라보프로스트 유리산 수준을 측정하였고, 요약 결과가 표 7에서 열거되고, 도 13에 플로팅되었다. AH 내 트라보프로스트 유리산은 주된 약물 형태(principal drug form)이다. 트라보프로스트 에스테르의 부재 또는 극미량은 비글에서 유사하게 투여된 트라보프로스트 전안방내 데포로부터 에스테르의 산 형태로의 전환을 제시하는 문헌 (2014, Trevino 등)과 일치한다. AC에서, 28일째의 4.3 ng/mL 및 56일째의 2.2 ng/mL의 수준은, 인간에서의 눈 점적 연구로부터 관찰된 약 2 ng/mL(2010, Faulkner 등) 및 3 ng/mL (2012, Martinez-de-la-Casa 등)의 트라보프로스트 자유산 C_{max}와 유사하다. 이후, 수준은 84일째에서 1.4 ng/mL으로 감소하고, 연구 완료까지 (140일째) 0 ng/mL로 감소를 지속한다. 이전에 언급된 바와 같이, 데포의 하이드로겔부가 분해되고 이 기간 동안에 가시적으로 부재하

기 때문에, 84일 이후에서 획득된 결과는 IOP 감소와 상관관계를 갖기 어렵다.

[표 7: 동물 식별 및 눈에 의한 연구 기간 동안의 안방수 내 트라보프로스트 및 트라보프로스트 자유산 농도]

일	형태	동물 / 눈						Avg.	표준 편차
		2277 OS	2277 OD	1896 OS	1896 OD	4563 OS	4563 OD		
28	트라보프로스트 산	7.3	2.6	3.2	2.6	1.1	8.7	4.3	3.0
	트라보프로스트	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	N/A
56	트라보프로스트 산	4.2	1.8	1.5	1.7	1.0	2.9	2.2	1.2
	트라보프로스트	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	N/A
84	트라보프로스트 산	3.6	1.1	1.3	1.6	0.6	0.3	1.4	1.2
	트라보프로스트	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	N/A
112	트라보프로스트 산	0.6	0.1	0.5	0.1	0.2	< LOQ	0.3	0.2
	트라보프로스트	< LOQ	< LOQ	0.1	< LOQ	< LOQ	0.3	0.2	0.1
140	트라보프로스트 산	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	N/A	N/A
	트라보프로스트	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	N/A	N/A

* 표의 모든 결과는 ng/mL이다.

LOQ는 50 pg/mL이다.

안과적 진찰: 연구 기간 동안에 점수를 부여한 전안부 세극등 진찰은 하기 예외가 있는 정상이었다. 4563 OS 및 OD의 결막은 발적/울혈(congestion)에 대해서 1점을 가졌다. 작은 영역의 혼탁(opacity) (1점)이 2277 OS의 각막 상의 11시 정각 위치에서 관찰되었다. 혼탁의 원인은 알려지지 않았고, 혼탁의 위치는 예상된 주입 부위로부터 떨어져 있다. 혼탁은 후속적인 시점에서 제거되었다. 존재하지 않거나 둔한 대광 반사(pupillary light reflex)가 112일 내내 모든 동물에서 양방향으로(bilaterally) 관찰되었다. 동공 수축 및 대광 반사에 대한 이 효과는 테스트 제품 내의 트라보프로스트에 직접적으로 관련된 것으로 고려된다. 트라보프로스트는 비글 개에서 강력한 동공 축소제(miotic agent)이고 (2001, Hellberg 등; 2004, Gelatt 및 MacKay), 동공 축소는 눈 내에서 트라보프로스트 약물 노출의 직접적인 결과이다. 트라보프로스트로부터의 동공 축소 효과는 인간에서는 존재하지 않는다. 완전한 동공 수축 때문에, 세극등을 이용한 수정체의 평가는 가능하지 않다. 정상적인 대광 반사는 126일 및 140일째에서 관찰되었다.

[실시예 5: 동물 테스트에서 추가의 트라보프로스트 전안방내 지속형 방출 테스트 제품의 형성 및 결과]

실시예 1 및 실시예 2와 비슷하게 제조되었으나, 표 8에 따른 변형된 제형을 함유하고, 데포 당 18 µg의 더 낮은 트라보프로스트 투여량을 함유하는 테스트 제품을 제조하였다. 데포의 건조된 치수는 0.2 mm x 2.0 mm였고, 수화된 치수는 0.6 mm x 2.3 mm였다. 두 연구, 연구 A: 6개의 눈 / 3마리의 비글; 연구 B: 24개의 눈 / 12마리의 비글에서, 이들을 건조상태 데포로서 전안방내 주사를 통해 비글로 투여했다.

[표 8: 독성 연구에서 이용된 테스트 제품 및 대조 제품의 제품 조성 (가장 근사한 μg , 건조량 기준)]

성분	테스트 제품 Lot 03241603	
	제형화됨 (% 건조량 기준)	이론적 조성 (μg , 건조량 기준)
트라보프로스트	18.5%	21.9
8-아암 15K PEG SAP	50.9%	60.5
폴리 (DL-락티드) 4A ¹	4.8%	5.7
폴리 (DL-락티드) 7A ¹	4.8%	5.7
폴리 (DL-락티드) 9A ¹	2.4%	2.9
폴리 (DL-락티드) 5.5 E ¹	12.0%	14.3
소듐 포스페이트 이염기	1.8%	2.1
소듐 포스페이트 일염기	1.0%	1.2
NHS-플루오레세인	0.3%	0.4
트리아신 아세테이트	3.5%	4.2
평균 대조 총량*	N/A	119 μg

¹ 수치는 클로로포름 중 중합체의 표적 고유 점도 (*inherent viscosity*, IV)를 지칭한다.

연구 A는 아래의 표 9에서 보이는 바와 같이 2개월 내내 6개의 눈에서 6.2 mmHg의 IOP 감소 이후에 3개월째에서 IOP의 증가 및 4개월째까지 기초선(baseline)으로 복귀를 입증한다. 이들 테포의 하이드로겔부는 3개월째의 모든 동물의 각에 가시적으로 존재하고, 4개월째까지는 6개의 눈 중 5개의 눈에서 존재하지 않았다.

[표 9]

그룹# / 주입	IOP (mmHg)	시작일자에 대한 주 또는 개월 수						
		투여 전	1주차	1개월째	2개월째	3개월째	4개월째	5개월째
그룹1/ 전방내 주입	평균	17.7	8.5	11.8	11.5	16.3	18.3	17.8
	STDEV	3.4	1.5	1.6	1.8	1.0	2.7	2.1
	N	6	6	6	6	6	6	6

STDEV = 표준 편차

N = 동물의 수

연구 B는 아래의 표 10에서 보이는 바와 같이, 1, 2, 및 3개월 내내 24개의 눈에서 각각 8, 6 및 7 mmHg의 평균 IOP 감소를 입증한다. 표 11에서 보이는 바와 같이, 동공 수축이 모든 눈에서 명백하고, 4개월 내내 평균 직경의 감소를 입증하는데, 이는 방출된 트라보프로스트의 약력학적 활성(pharmacodynamic activity)을 나타낸다.

[표 10]

그룹#	동물#	시작일자에 대한 개월 수									
		투여 전		1개월째		2개월째		3개월째		4개월째	
		R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
그룹1	1101	21	16	7	8	11	11	12	11	19	17
	1102	25	21	7	11	13	14	12	13	16	17
	1103	17	17	10	13	13	11	11	12	11	12
그룹2	2101	19	12	10	11	12	13	14	13	13	13
	2102	21	17	11	11	14	16	12	12	15	14
	2103	22	20	12	14	13	11	12	11	15	14
그룹3	3101	19	21	11	10	13	16	13	12	15	15
	3102	21	19	10	13	12	14	11	11	17	17
	3003	18	17	10	10	11	10	12	13	13	15
그룹4	4101	21	18	11	11	12	10	11	10	14	12
	4102	21	18	12	14	12	17	12	15	13	13
	4004	21	19	12	9	14	11	14	12	17	14
평균		19		11		13		12		15	
STDEV		3		2		2		1		2	

R = 우측 눈

L = 좌측 눈

STDEV = 표준 편차

[표 11]

그룹#	동물#	시작일자에 대한 개월 수									
		투여 전		1개월째		2개월째		3개월째		4개월째	
		R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
그룹1	1101	8	8	3	1	1	1	1	1	3	2
	1102	7	7	3	2	<1	1	1	1	2	2
	1103	8	8	3	2	6	5	4	5	4	3
그룹2	2101	7	7	1	1	<1	1	1	1	1	1
	2102	9	9	2	2	3	4	2	3	4	4
	2103	9	8	1	1	3	2	2	2	2	2
그룹3	3101	7	8	3	2	3	4	3	3	2	2
	3102	8	7	5	3	5	3	4	3	1.5	1.5
	3003	9	9	4	3	3	3	3	3	1	1
그룹4	4101	8	8	3	3	3	3	3	3	1	1.5
	4102	9	8	4	<1	3	2	3	2	1	2
	4004	8	8	3	2	4	2	3	3	4	2
평균		8		2		3		3		2	
STDEV		1		1		1		1		1	

R = 우측 눈

L = 좌측 눈

STDEV = 표준 편차

[실시예 6: 동물 테스트에서 추가의 트라보프로스트 전안방내 지속형 방출 테스트 제품 및 결과의 형성]

실시예 5와 유사하게 제조되었으나, 데포 당 14 (저투여량) 및 41 (고투여량) μg 의 변형된 트라보프로스트 투여량을 함유하는 테스트 제품을 존재하는 마이크로 입자의 양을 제어함으로써 제조하였다. 데포의 건조된 치수는 저투여량에 대해서 0.2 mm x 2.0 mm였고, 고투여량에 대해서 0.3 mm x 2.0 mm였다. 수화된 치수는 저투여량에 대해서 0.5 mm x 2.3 mm였고, 고투여량에 대해서 0.5 mm x 2.3 mm였다. 이들은 건조상태 데포로서 전안방내 주입을 통해 비글로 투여되었다: 24개의 눈 / 12마리의 비글. 연구는 아래의 표 12에서 보이는 바와 같이, 12개의 눈에서, 각각 1, 2, 3 및 4개월 내내, 저투여량에 대한 6, 5, 6 및 6 mmHg의 평균 IOP 감소 및 고투여량에 대한 6, 8, 7 및 9 mmHg의 평균 IOP 감소를 입증한다. 수반하는 동공 수축은 모든 눈에서 명백하고, 방출된 트라보프로스트의 약력학적 활성을 나타내는 두 투여량 모두에 대한 4개월 내내의 평균 직경의 감소 및 이후 6개월째까지의 동공 직경에서 기초선으로의 근사한 복귀(approximate return)를 입증한다. 약력학적 활성의 4개월 간 지속은, 도 14에서 보이는 바와 같은, 1X PBS, 0.5% 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유, 0.01% 소듐 플루오라이드, pH 7.2 -7.4 용해 매질을 이용하고, 37° C에서 수행된 시험관 내 테스트에서 입증된 4개월째의 트라보프로스트방출과 일치한다. 저투여량 제형에 대한 근사한 하루 트라보프로스트 방출량은 0.1 $\mu\text{g}/\text{일}(\text{day})$ 이고, 고투여량 제형에 대한 하루 트라보프로스트 방출량은 0.3 $\mu\text{g}/\text{일}(\text{day})$ 이다. IOP 감소 및 동공 수축의 약력학적 반응의 지속은 저투여량 및 고투여량 제형 모두에 대한 시험관 내 방출의 지속과 상관관계를 가진다. 도. 15a-15d는 실시예 6으로부터의 데포의 포토몽타주로, 배치 후 3일째 및 4개월째에서 동일한 비글 눈 내 데포, 및 4.5개월째에서 데포의 부재를 나타낸다.

[표 12]

시점	IOP				동공 직경			
	저투여량 (14 μg)		고투여량 (41 μg)		저투여량 (14 μg)		고투여량 (41 μg)	
	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차	평균	표준 편차
기초선	20	2	21	3	6	1	7	1
1개월째	14	5	15	3	2	1	2	1
2개월째	15	3	13	2	2	1	1	1
3개월째	14	4	14	2	2	1	1	0
3.5개월째	15	3	14	2	2	1	1	1
4개월째	14	1	13	2	2	1	2	1
4.5개월째	16	3	16	3	2	2	2	1
5개월째	16	4	14	2	5	2	3	1
5.5개월째	16	3	18	4	5	0	5	0
6개월째	16	3	20	4	6	1	5	1
6.5개월째	16	2	16	2	6	0	5	1
7개월째	18	1	16	3	6	0	5	1

[실시예 7: 트라보프로스트 지속형 방출 데포의 형성 및 "정적조건"과 "교반조건" 하에서 시험관 내 테스트 결과]

실시예 1에서처럼 제조되었으나, 데포당 328 μg 의 상승된 트라보프로스트 투여량 및 더 큰 크기의 데포를 함유하는 테스트 제품을 제조하였다. 데포의 건조된 치수는 0.65 mm x 3.2 mm였다. 수화된 치수는 1.8 mm x 2.6 mm였다. 트라보프로스트의 양은 이용된 마이크로 입자의 총량(total amount)에 의해 제어되었다. 입자를 하이드로겔 내에서 충분히 혼합시켰다.

본 발명의 발명자들은 싱크 조건하에서, 0.5% 폴리옥실 40 수소첨가 피마자유를 용해 매질로 첨가하여 트라보프로스트 용해도를 증가시킨 것을 제외하고는 시뮬레이션된 생리학적 조건(37° C에서 pH 7.4, PBS)을 이용하여 시험관 내 방출 테스트를 수행했다. 이 계면활성제는 트라바탄 점안액(TRAVATAN eye drop)에서 용해도 강화제로 이용된다. 연구는 마이크로 입자에 캡슐화되고, 후속적으로 PEG 하이드로겔 네트워크 내에서 얽힌(enmeshing) 이후에, "정적인" 비-혼합된 용해 대(versus) "지속적인" 교반된 용해-즉, 진탕(shaking) 또는 스테어링(stirring)이 이용되어 방출관(release vessel)에서 최소한의 침강(sedimentation)이 있는 방출 매질에서 현탁되거나 자유롭게 움직이는 입자 또는 데포를 유지하는-된 샘플 약물 (트라보프로스트)의 방출을 평가했다. 50 mL의 부피에서 175 RPM의 조건이 이용되었다. 더 긴 시간에서 교반된 조건하에서 시험관 내 용해는 이 시점에서 진행중이다. 도 16에서 보이는 비교 방출 프로파일(compared release profiles)은 42일째에서, 테스트의 지속 내내 겹치는데(overlapping), 이는 하이드로겔이 마이크로 입자를 용해 동안에 교반의 대류력으로부터 보호하는 것을 나타낸다. 싱크 부피(volume of the sink)는 50 mL였다. 기술자들은 적합한 싱크 조건-방출된 제제의 용액 내 축적이 본질적으로 제제의 계속 진행중인 방출(ongoing release)에 영향을 끼치지 않도록, 충분히 큰 과량의 용액을 가지는 것을 의미하는 기술분야의 용어-을 용이하게 결정할 수 있다. PBS의 구성은 9 파트

(part)의 탈이온수로 희석된 1 파트의 OMNIPUR[®] 10X PBS 액상 농축물(liquid concentrate) (MilliporeSigma)이고, 이후 0.2 마이크론 필터를 통해 살균 필터링(sterile filtering)된다.

결막:

A. 발적/울혈

(각막 및 홍채를 제외한 안검결막 및 안구결막을 의미함):

0	정상적인 관(vessel). 윤부주위 충혈(perilimbal injection) 없이 (12:00 및 6:00 정각 위치 제외), 용이하게 관찰되는 안검결막 및 안구결막의 관과 바랜 분홍색(blanchd pink) 내지 물그스름한 분홍색(reddish pink)이 나타날 수 있음.
1	정상 이상으로 분명히 충혈된 관. 일부 윤부주위 충혈과 안검결막에 두드러지게 국한되나, 4:00 및 7:00 및 11:00 내지 1:00 정각 위치인 눈의 하부 및 상부에 주로 국한된 상기된, 물그스름한 색상(flushed, reddish color).
2+†	더 분산된, 더 짙은 크립슨 레드(deeper crimson red), 개별적인 관을 용이하게 인식할 수 없음. 윤부주위 영역(perilimbal region)의 원주(circumference)의 적어도 75%를 덮는, 수반하는 윤부주위 충혈과 안검결막의 밝은 붉은색.
3+†	분산된 쇠고기 같은 붉은색(beefy red). 확연한 윤부주위 충혈 및 결막상의 정상출혈(petechia)의 존재와 함께 안구결막 및 안검결막 모두의 울혈과 짙은 쇠고기 같은 붉은색상. 순막(nictitating membrane) 및 상부 안검결막을 따라 일반적으로 두드러진 정상출혈.

B. 결막부종(CHEMOSIS):

0	정상. 결막 조직의 종창 (swelling) 없음.
1	정상 이상인 임의의 종창 (순막을 포함함). 눈꺼풀의 외전(eversion)이 없는 정상 이상의 종창 (상부 및 하부 눈꺼풀이 정상 눈에서처럼 배치된 것이 전혀 없음에 의해 용이하게 확인될 수 있음); 종창은 세극등 진찰이 필요한, 내안각(inner canthus) 주변의 하부 명낭(lower cul-de-sac)에서 일반적으로 시작함.
2+†	눈꺼풀의 부분적인 외전과 분명한 종창. 하부 및 상부 눈꺼풀의 정상 근사치(normal approximation)의 어긋남(misalignment)과 종창; 초기 단계에서 눈꺼풀의 어긋남이 상부 눈꺼풀의 부분적이 외전에 의해 시작하도록, 상부 눈꺼풀에 주로 국한됨. 이 단계에서, 종창은 하부 명낭에 존재할 수 있으나, 상부 눈꺼풀에 일반적으로 국한됨. 반쯤 감긴 눈꺼풀과 종창.
3+†	분절적으로 동일한 상부 및 하부 눈꺼풀의 부분적인 외전과 분명한 종창. 이는 종물을 골장 보고 눈꺼풀의 위치를 인지함으로써 용이하게 확인될 수 있음; 눈 가장자리(eye margin)가 만나지 않는 경우에, 외전이 일어난 것임.
4+†	반쯤 내지 완전히 감긴 눈꺼풀과 종창. 하부 눈꺼풀의 덜 분명한 외전과 상부 눈꺼풀의 분명한 외전. 눈꺼풀 뒤당김(retraction) 및 윤부주위 영역의 관찰이 어려움.

C. 분비물(DISCHARGE):

0	정상 또는 분비물 없음.
1	정상과 다른 임의의 양 (정상 동물의 내안각에서 관찰되는 소량은 포함하지 않음). 정상 이상이고 눈의 내부에 존재하나, 눈꺼풀의 꺼풀 또는 모(hair) 위에는 존재하지 않는 분비물. 연구 시작 이전에 제거되지 않은 경우에, 내안각 및 외안각에 있는 소량은 무시할 수 있음.
2	꺼풀 및 꺼풀에 바로 인접한 모의 습윤과 분비물. 분비물이 풍부하고, 용이하게 관찰되며, 눈꺼풀의 모 주변의 꺼풀상에 모임.
3	눈 주위의 상당한 영역, 및 꺼풀 및 모의 습윤과 분비물. 분비물은 눈꺼풀 위로 흘러서 눈 주변의 피부상에서 상당한 모(hair)를 젖게 함.

각막:

A. 혼탁-밀도의 정도(degree of density) (가장 밀도 높은 영역이 판독됨):

0	궤양화(ulceration) 또는 혼탁이 없음. 정상 각막: 세극등을 이용하여, 내피 표면에 밝은 회색선 및 기질(stroma)의 대리석 같은 회색 외견과 내피 표면상의 밝은 회색선을 갖는 것으로 나타남.
1*	확산 또는 분산된 혼탁 영역 (정상 광택의 경미한 흐릿해짐은 제외), 분명히 가시적인 홍채의 세부요소(details). 일부 투명도의 상실. 세극등의 광학 섹션(optical section)으로 관찰된 바와 같이, 기질의 전부 절반(anterior one half of the stroma)만이 침습됨(involved). 확산 조명(diffuse illumination)으로 일부 흐림(cloudiness)이 용이하게 명백할 수 있으나, 근본적인 구조체(underlying structure)는 확산 조명을 이용함으로써 분명히 가시적임.
2**	용이하게 인식할 수 있는 반투명 영역(translucent area), 경미하게 모호한 홍채의 세부요소. 중등도의 투명도 상실. 전부 기질의 침습외에도, 흐림이 내피로 향하는 내내 연장됨. 기질은 이의 대리석 같은 외견을 상실하였고, 균질하게 백색임(homogeneously white). 확산 조명으로, 근본적인 구조체가 명백히 가시적임.
3**	유백색(Opalescent)/진주 광택의(nacreous) 영역, 홍채의 세부요소가 가시적이지 않음, 동공의 크기는 간신히 인식할 수 있음. 기질의 전체 두께의 침습. 광학적 섹션으로, 내피 표면은 여전히 가시적임. 그러나, 확산 조명으로, 근본적인 구조체가 단지 간신히 가시적임 (관찰자가 여전히 플레어(flare), 홍채염(iritis) 등급으로 분류하는 것, 동공 반응에 대해 관찰하는 것, 및 수정체 변화를 주목하는 것이 가능한 정도).
4**	혼탁한 각막, 홍채는 혼탁을 통해 인식할 수 없음. 기질의 전체 두께의 침습. 광학적 섹션으로, 분명히 가시화 될 수 없는 내피. 확산 조명으로, 근본적인 구조체를 볼 수 없음. 흐림은 방수 플레어(aqueous flare), 홍채염, 수정체 변화, 및 동공 반응으로 등급 분류 및 판단하는 능력을 제거함.

B. 침습된 각막의 영역:

0	혼탁 영역이 없는 정상 각막.
1	4 분의 1 (또는 미만)이나, 0 은 아님.
2	4 분의 1 보다 크나, 절반 미만.
3*	절반보다는 크나, 4 분의 3 미만.
4*	4 분의 3 보다 큼, 최대 전체 영역.

C. 플루오레세인 염색:

0	플루오레세인 염색의 부재.
1	작은 병소(small focus)에 국한된 경미한 플루오레세인 염색. 확산 조명으로, 근본적인 구조체가 용이하게 가시적임. 동공연의 윤곽은 마치 플루오레세인 염색이 존재하지 않는 것 같음.
2	작은 병소에 국한된 중등도 플루오레세인 염색. 확산 조명으로, 일부 세부요소의 상실이 있으나, 근본적인 구조체가 명백히 가시적임.
3	뚜렷한 플루오레세인 염색. 염색은 각막의 큰 부분을 침습할 수 있음. 확산 조명으로, 근본적인 구조체가 간신히 가시적이거나, 완전히 없어진 것은 아님.
4	극도의 플루오레세인 염색. 확산 조명으로, 근본적인 구조체가 관찰될 수 없음.

D. 각막 판누스(CORNEA PANNUS):

0	판누스 없음
1	혈관신생이 존재하나, 관은 전체 각막 물레를 침습(invasion)하지 않음. 국소화된 혈관 침습이 발생한 경우, 이들은 2 mm 넘게 관통하지 않음.
2	관은 전체 각막 물레 주변에서 2 mm 이상 침습함.

홍채:

A. 값:

0	홍채 혈관의 임의의 홍혈이 없는 정상 홍채. 때때로, 동공 경계(pupillary border) 주변의 6:00 및 7:00 위치 및 동공 경계 주변의 12:00 내지 1:00 위치 근처에서, 2 차 혈관(secondary vessel) 및 3 차 혈관(tertiary vessel) 모두 경미하게 충혈된, 직경이 약 1-3 mm 인 작은 영역이 있음.
1*	정상 이상의 주름(Folds), 울혈, 종창, 각막주위 홍혈(이들 중 임의의 것 또는 전부 또는 이의 임의의 조합), 홍채는 여전히 빛에 반응함(둔한 반응은 양성). 2 차 혈관의 최소의 홍혈, 그러나 3 차 혈관은 아님. 일반적으로, 균일하나, 1:00 또는 6:00 위치에서 더 강한 강도가 있을 수 있고, 3 차 혈관은 상당히 충혈되어야 함.
2*	빛에 반응 없음, 출혈(hemorrhage), 육안으로 보이는 파괴(gross destruction) (이들 중 임의의 것 또는 전부). 3 차 혈관에 최소 충혈 및 2 차 혈관의 최소 내지 중등도 홍혈.
3*	2 차 및 3 차 혈관의 중등도 충혈과 홍채 기질의 경미한 종창 (이는 홍채 표면에 경미하게 주름진 외견-3:00 및 9:00 위치 주변에서 보통 가장 우세한-을 부여함).
4*	2 차 및 3 차 혈관의 뚜렷한 충혈과 홍채 기질의 뚜렷한 종창. 홍채는 주름진 것으로 보이고; 전방내 출혈(홍혈)이 동반될 수 있음.

방수 플레어(AQUEOUS FLARE):

0	전방 내 가시광선(visible light beam)의 부재 (틴달 효과(Tyndall effect) 없음).
1	틴달 효과는 간신히 인식됨. 수정체를 통과함에 따라, 전방 내 광선의 강도는 세극광선 slit beam)의 밑도보다 작음.
2	전방 내 틴달 효과는 용이하게 인식되고, 수정체를 통과함에 따라, 세극광선의 밑도와 동일한 강도임.
3	전방 내 틴달 효과는 용이하게 인식되고; 수정체를 통과함에 따라, 이의 강도는 세극광선의 강도보다 큼.

대광 반사:

0	정상적인 대광 반사
1	둔한(sluggish) 대광 반사
2	대광 반사 없음

수정체:

안구 평가(ocular evaluation) 동안에, 수정체는 규칙적으로 평가되어야 하고, 0 (정상) 또는 1 (비정상) 등급으로 분류되어야 한다.

0	정상
1	수정체 혼탁(lenticular opacity)의 존재가 기술되어야 하고, 그 위치를 하기에 정의된 바와 같이 나타내야 한다: 전낭(Anterior capsule) 전낭하(Anterior subcapsule) 전피질(Anterior cortical) 핵(Nuclear) 후피질(Posterior cortical) 후낭하(Posterior subcapsule) 후낭(Posterior capsule)

* = 양성반응 (ISO)

† = 양성반응 (OECD)

[추가 개시]

이 추가 개시는 본 발명의 다양한 양태에 관한 것이다.

1A. 안과 질환에 대해서 눈을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

크세로겔 데포를 눈의 전방으로 배치하여 치료제를 전달하는 단계로서, 상기 크세로겔 데포는 안구 내액 (intraocular fluid)에 노출 후에 하이드로겔이고, 상기 데포의 상기 눈으로의 배치 후에 상기 데포는 치료제의 제어 방출을 상기 눈으로 제공하는 것인, 단계.

1B. 치료제의 전달 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

크세로겔 데포를 부위에 배치하여 치료제를 전달하는 단계로서, 상기 크세로겔 데포는 생리학적 유체에 노출 후에 하이드로겔이고, 상기 데포는 치료제의 제어 방출을 제공하는 것인, 단계.

1C. 치료제의 전달 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

크세로겔 데포를 부위에 배치하여 치료제를 전달하는 단계로서, 상기 크세로겔 데포는 생리학적 유체에 노출 후에 하이드로겔이고, 상기 데포는 치료제의 제어 방출을 제공하는 것인, 단계. 예를 들어, 상기 부위는 눈, 테논낭하(sub-tenon), 전안방내(intracameral), 유리체내(intravitreal), 공막내(intrasceleral), 맥락막의(choroidal), 맥락막상(suprachoroidal), 망막(retina), 망막하(subretinal), 수정체(lens), 각막(cornea), 공막(sclera), 조직, 내강(lumen), 공동(void), 잠재적 공간(potential space), 동물(인간 또는 그 외의) 내부, 또는 동물의 표면상, 유전자내 부위(intragenic site), 조직이 제거된 부위, 외과적 부위(surgical site), 암 조직, 암조직에서 또는 암조직 근처에서, 치아조직, 잇몸(gums), 치주(periodontal), 사이너스(sinus), 뇌, 혈관내(intravascular), 동맥류(aneurysm), 또는 병리학의 부위이다.

1D. 매트릭스 및 치료제를 포함하는 데포를 만드는 방법으로서, 데포 잔류물 체류 지수(index of depot residue retention, IRR)는 2 미만인, 방법.

1E. 안과 질환에 대해서 눈을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

크세로겔과 임베디드 가수분해성 입자를 함께 포함하는 복합 데포를 눈의 전방으로 배치하여 치료제를 전달하는 단계로서, 상기 크세로겔은 안구 내액에 노출 후에 하이드로겔이고, 상기 하이드로겔은 가수분해성이며, 상기 가수분해성 입자는 상기 치료제를 포함하고 상기 전방에서 가수분해되어 상기 치료제의 제어방출을 상기 눈으로 제공하며, 데포 잔류물 체류 지수(index of depot residue retention, IRR)는 0.5 내지 2.0이고, 상기 IRR은 상기 치료제의 100%가 방출되는 시간에 의해 나뉘진 상기 데포가 완전히 용해되는 시간인, 단계.

2. 제1 (1A, 1B...1n을 참조)에 있어서, 상기 제제는 상기 데포 내 분해성 입자에 배치되는 것인, 방법.

3. 제1에 있어서, 상기 하이드로겔은 적어도 2의 증가된 전달 시간의 계수를 제공하고, 상기 계수는 포스페이트 완충 생리 식염수에서 상기 가수분해성 입자의 현탁에 충분한 교반 조건하에서 시험관 내 측정되며, 상기 하이드로겔의 부재하에서 상기 입자로부터 상기 치료제의 100% 방출을 위한 시간으로 나뉘진 상기 하이드로겔의 존재하에서 상기 치료제의 100% 방출을 위한 시간인, 방법.

4. 제1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 크세로겔의 매트릭스는 상기 크세로겔 매트릭스의 건조 중량 및 상기 임베디드 가수분해성 입자의 건조 중량의 합의 적어도 20%인 건조 중량을 가지는 것인, 방법.

5. 제1-4 중 어느 하나에 있어서, 상기 하이드로겔의 가수분해 생성물이 비독성이고, 폴리에틸렌 글리콜 전구체로 형성된 상기 매트릭스가 가수분해되어 하이드록실 말단기 또는 카르복실 말단기로 종결하는 아암이 있는 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 분자가 되도록, 상기 하이드로겔의 매트릭스는 각각의 다중 아암상에 가수분해성 결합을 포함하는 하나 이상의 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체(multiple-arm polyethylene glycol precursor)를 공유결합으로 가교함으로써 형성되는 것인, 방법.

6. 제4에 있어서, 상기 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체 중 적어도 하나는 50kDa (Mn) 이하인 분자량을 가지고, 상기 다중 아암의 수는 적어도 4개인, 방법.

7. 제6에 있어서, 상기 크세로겔 및/또는 적어도 하나의 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체는 방사선 조사(irradiation)에 의해 살균되는 것인, 방법.

8. 제1-7 중 어느 하나에 있어서, 상기 가수분해성 입자는 방사선 조사에 의해 살균되는 것인, 방법.

9. 제1-8 중 어느 하나에 있어서, 상기 복합 데포는 방사선 조사에 의해 살균되는 것인, 방법.

10. 제1-9 중 어느 하나에 있어서, 상기 복합 데포는 25 게이지(gauge) 이하의 니들(needle)을 이용하여 안구 전방(ocular anterior chamber)으로 배치되는 것인, 방법.

11. 제1-10 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제의 제어 방출은 10일 내지 2년 사이의 기간 내에 발생하는 것인, 방법.

12. 제1-11 중 어느 하나에 있어서, 상기 하이드로겔은 공유결합으로 가교되어 상기 하이드로겔을 형성하는 적어도 하나의 친수성 전구체에 의해 형성되는 것인, 방법.

13. 제1-12 중 어느 하나에 있어서, 상기 친수성 전구체는 각각 500 내지 10,000 달톤(Mn)인 아암의 복수 개를 포함하는 것인, 방법.

14. 제1-13 중 어느 하나에 있어서, 상기 가수분해성 입자는 상기 치료제 및 가수분해성 물질을 포함하는 것인, 방법.

15. 제1-14 중 어느 하나에 있어서, 상기 가수분해성 물질은 폴리락트산(polylactic acid, PLA), 폴리글리콜산(polyglycolic acid, PGA), 및 PLA와 PGA의 공중합체 중 하나 이상을 포함하는 것인, 방법.
16. 제1-15 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제는 상기 입자 및 또한 데포의 매트릭스 모두에 배치되거나, 상기 매트릭스에만 배치되는 것인, 방법.
17. 제1-16 중 어느 하나에 있어서, 상기 제제의 제어 방출은 제1의 미리 정해진 기간 동안에 발생하는 것인, 방법. 예를 들어, 상기 제어 방출은 상기 제제의 효과적인 농도를 상기 전방에서, 또는 다른 부위에서 제공한다.
18. 제17에 있어서, 상기 데포는 상기 제1 기간 동안에 자기-응집(self-cohesion)을 유지하는 한/상기 매트릭스를 포함하는 것인, 방법.
19. 제1-18 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 기간은 10일 내지 2년인, 방법.
20. 제1-19 중 어느 하나에 있어서, 상기 데포는 상기 눈에 배치 후 상기 눈의 전방에 0.05 내지 50 ng/mL인 제제의 농도를 제공하는 것인, 방법.
21. 제1-20 중 어느 하나에 있어서, 상기 크세로겔은 건조된 상태의 상기 데포의 중 중량에 대해 1 내지 90 % w/w인 치료제의 양을 가지는 것인, 방법.
22. 제1-21 중 어느 하나에 있어서, 상기 크세로겔은 1 내지 500 마이크로그램(ug)인 치료제의 양을 가지는 것인, 방법.
23. 제1-22 중 어느 하나에 있어서, 상기 하이드로겔은 막대형이고, 1.6 mm 이하의 직경을 가지는 것인, 방법.
24. 제1-23 중 어느 하나에 있어서, 상기 크세로겔은 막대형이고, 1 mm 미만의 직경을 가지는 것인, 방법.
25. 제1-24 중 어느 하나에 있어서, 상기 크세로겔은 디스크형, 구, 또는 반구인, 방법.
26. 제1-25 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 트라보프로스트, 프로스타글란딘 유사체, 텍사메타손, 또는 목시플루카손을 포함하는 것인, 방법.
27. 제1-25 중 어느 하나에 있어서, 상기 하이드로겔은 저 팽윤성(low swelling)이며, 이는 형성 시점에서 상기 하이드로겔의 중량에 대해서 24시간 동안의 생리학적 용액에 대한 노출의 경우, 약 50% 이하의 증가한 중량을 가지는 상기 하이드로겔에 의해 측정 가능한 것인, 방법.
28. 제1-27 중 어느 하나에 있어서, 상기 하이드로겔 또는 데포 또는 가교된 매트릭스는 친핵성기를 포함하는 제1 합성 전구체를 친전자성기를 포함하는 제2 합성 전구체를 합침(combining)으로써, 상기 친핵성기의 친전자성기와의 반응에 의해 공유결합 가교를 형성하여 생체적합성 하이드로겔을 형성하는 것인, 방법.
29. 제1-28 중 어느 하나에 있어서, 상기 하이드로겔 또는 데포 또는 가교된 매트릭스는 상기 전구체 상의 작용기의 자유 라디칼 중합에 의해 형성되는 공유결합을 포함하는 것인, 방법.
30. 제1-29 중 어느 하나에 있어서, 상기 데포는 전방에 배치된 크세로겔인, 방법. 및/또는 제1-51 중 어느 하나에 있어서, 상기 데포는 전방의 홍채각막각에 배치된 크세로겔인, 방법.
31. 제1-30 중 어느 하나에 있어서, 데포 잔류물 체류 지수(index of depot residue retention, IRR)는 2 미만인, 방법.
- 32A. 크세로겔에 분산된 입자에 배치된 치료제를 포함하는 상기 크세로겔을 포함하는 전방 데포로서, 상기 크세로겔은 수성 용액에 대한 노출의 경우, 일체형 하이드로겔이고, 상기 하이드로겔은 평형 수분 함량(equilibrium water content, EWC)에서 1 mm 미만의 직경을 갖는 것인, 데포.
- 32B. 안방수(또한, 생리학적 유체)에 대한 노출 후에 하이드로겔인 크세로겔 데포를 포함하는 치료제를 전달하는 데포로서, 상기 데포는 치료제를 포함하고, 상기 눈으로의 데포의 배치 후 상기 치료제의 제어 방출을 상기 눈으로 제공하는 것인, 데포.
- 32C. 생리학적 유체에 대한 노출 후에 하이드로겔인 크세로겔 데포를 포함하는 치료제를 전달하는 데포로서, 상기 데포는 치료제의 제어 방출을 제공하는 것인, 데포.
- 32D. 치료제를 포함하는 크세로겔 데포를 포함하는 치료제를 전달하는 데포로서, 상기 크세로겔 데포는 생리학

적 체액에 대한 노출 후에 하이드로겔이고, 상기 데포는 치료제의 제어 방출을 제공하는 것인, 데포.

32E. 크세로겔과 임베디드 가수분해성 입자를 함께 포함하는 복합 데포로서, 안구 내액에 대한 노출 후에 상기 크세로겔은 생체적합성 하이드로겔이고, 상기 하이드로겔은 가수분해성이며, 상기 가수분해성 입자는 치료제를 포함하고 생리학적 유체에서 가수분해되어 상기 치료제의 제어 방출을 제공하는 것인, 데포. 따라서, 상기 데포의 분해 생성물은 비독성이다.

33. 제32 (32A, 32B ... 32n을 참조)에 있어서, 상기 크세로겔의 매트릭스는 상기 크세로셀 매트릭스의 건조 중량 및 상기 임베디드 가수분해성 입자의 건조 중량의 합이 적어도 20%인 건조 중량을 가지는 것인, 데포.

34. 제32 또는 제33에 있어서, 상기 하이드로겔의 가수분해 생성물이 비독성이고, 하나 이상의 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체가 가수분해되어 하이드록실 말단기 또는 카르복실 말단기로 종결하는 아암이 있는 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 분자가 되도록, 상기 하이드로겔의 매트릭스가 각각의 다중 아암상에 가수분해성 결합을 포함하는 하나 이상의 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체(multiple-arm polyethylene glycol precursor)를 공유결합으로 가교함으로써 형성되는 것인, 데포.

35. 제34에 있어서, 상기 다중-아암 폴리에틸렌 글리콜 전구체의 적어도 하나는 50kDa (Mn) 이하인 분자량을 가지고, 상기 다중 아암의 수는 적어도 4개인, 데포.

36. 제32-34 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제의 제어 방출은 10일 내지 2년 사이의 기간 내에 발생하는 것인, 데포.

37. 제32-36 중 어느 하나에 있어서, 상기 하이드로겔은 공유결합으로 가교되어 상기 하이드로겔을 형성하는 적어도 하나의 친수성 전구체에 의해 형성되는 것인, 데포.

38. 제32-37 중 어느 하나에 있어서, 상기 가수분해성 입자는 상기 치료제 및 가수분해성 물질을 포함하는 것인, 데포.

39. 제38에 있어서, 상기 가수분해성 물질은 폴리락트산(polylactic acid, PLA), 폴리글리콜산(polyglycolic acid, PGA), 및 PLA와 PGA의 공중합체 중 하나 이상을 포함하는 것인, 데포.

40. 제32-39 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료제는 트라보프로스트(travoprost), 프로스타글란딘 유사체(prostaglandin analogue), 저가용성 프로스타글란딘 유사체(low-soluble prostaglandin analogue), 항-혈관신생제(anti-angiogenic agent), 안압강하제(intraocular pressure-lowering agent), 항염증제, 항감염제, 산동제(mydriatic agent), 항암제, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3를 차단하는 항-VEGF, 항-PDGF, PDGFR β 를 차단하는 항-PDGF-R, 항-혈관신생제, 수니티닙(sunitinib), E7080, 다케다-6d(takeda-6d), 티보자닙(tivozanib), 레고라페닙(regorafenib), 소라페닙(sorafenib), 파조파닙(pazopanib), 액시티닙(axitinib), 닌테다닙(nintedanib), 세디라닙(cediranib), 바탈라닙(vatalanib), 모테사닙(motesanib), 마크로라이드(macrolide), 시롤리무스(sirolimus), 에베로리무스(everolimus), 티로신 인산화효소 억제제, 이마티닙(imatinib), 게피니티브(gefitinib), 토세라닙(toceranib), 엘로티닙(erlotinib), 라파티닙(lapatinib), 닐로티닙(nilotinib), 보수티닙(bosutinib), 네라티닙(neratinib), 라파티닙, 바탈라닙, 스테로이드, 비스테로이드성 항-염증 약물, 항생제, 진통제, 덱사메타손(dexamethasone), 모시플록사신(moxifloxacin), 네파페낙(nepafenac), 마크로라이드, 라파마이신(rapamycin), 시롤리무스, 타크로리무스(tacrolimus), 리포산 및 유도체, 또는 스테롤, 옥시스테롤 및 관련 화합물을 포함하는 것인, 데포.

41. 제32-40 중 어느 하나에 있어서, 상기 데포 잔류물 체류 지수(index of depot residue retention, IRR)는 2 미만인, 데포. 상기 데포는 매트릭스 및 상기 데포로부터 방출된 치료제를 포함할 수 있고, 상기 지수는 치료제의 완전한 방출을 위한 시간에 의해 나뉘진 상기 매트릭스의 완전한 분해 (소실)을 위한 시간이다.

42. 제32-41 중 어느 하나에 있어서, 상기 데포는 눈, 테논낭하(sub-tenon), 전안방내(intracameral), 유리체내(intravitreal), 공막내(intrasccleral), 맥락막의(choroidal), 맥락막상(suprachoroidal), 망막(retina), 망막하(subretinal), 수정체(lens), 각막(cornea), 공막(sclera), 조직, 내강(lumen), 공동(void), 잠재적 공간(potential space), 동물(인간 또는 그 외의) 내부, 또는 동물의 표면상, 유전자내 부위(intragenic site), 조직이 제거된 부위, 외과적 부위(surgical site), 암조직, 암조직에서 또는 암조직 근처에서, 치아조직, 잇몸(gums), 치주(periodontal), 사이너스(sinus), 뇌, 혈관내(intravascular), 동맥류(aneurysm), 및 병리학의 부위에 위치한 크세로겔인, 데포.

43. 제1-42 중 어느 하나에 기재된 방법에 의해 만들어지거나 이에 기재된 대포를 포함하는 키트.
44. 안과 질환의 치료; 안과 질병의 치료, 치료제의 전달; 질병의 치료; 조직의 치료; 중 어느 하나를 위한 제 1-42 중 어느 하나에 기재된 대포의 용도.
45. 제1-42 중 어느 하나에 기재된 것을 포함하는 약제를 만드는 방법, 키트를 만드는 방법, 시스템을 만드는 방법.

본 명세서에서 참고된 특허, 특허 출원, 특허 공개, 저널 논문, 및 출판물들은 본원에 참고로 포함된다; 상충의 경우에, 본 명세서가 우위에 있다. 부제는 독자의 편의를 위해 본원에 제공되며, 실질적인 개시에 대해서 제한적인 것은 아니다. 본원에 명백히 제시되지 않은 양태들이, 조작성(operability)의 고려에 의해 교시된 바와 같이 본원에 제공된 다양한 양태들의 특징을 혼합 및 매칭하여 형성될 수 있다.

[참고문헌]

Edward O. MacKay, Marsha McLaughlin, Caryn E. Plummer, Anna Ben-Shlomo and Kirk N. Gelatt, Dose response for travoprost in glaucomatous beagles. *Veterinary Ophthalmology* (2011) 1-5.

Alex B. Carvalho, José L. Laus, Vital P. Costa, Paulo S. M. Barros and Patricia R. Silveira, Effects of travoprost 0.004% compared with latanoprost 0.005% on the intraocular pressure of normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* (2006) 9, 2, 121-125.

Hughes PM, Robinson MR, Burke JA, Intraocular pressure reduction with intracameral bimatoprost implants. US Patent Application 2010/0278898 A1, November 4, 2010.

Kirk N. Gelatt and Edward O. MacKay, Effect of different dose schedules of travoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle *Veterinary Ophthalmology* (2004) 7, 1, 53-57.

Ann R. Strom, Dennis E. Cortes, Carol A. Rasmussen, Sara M. Thomasy, Kim McIntyre, Shwu-Fei Lee, Philip H. Kass, Mark J. Mannis and Christopher J. Murphy, In vivo evaluation of the cornea and conjunctiva of the normal laboratory beagle using time- and Fourier-domain optical coherence tomography and ultrasound pachymetry. *Veterinary Ophthalmology* (2016) 19, 1, 50-56.

Leo Trevino; Tomas Navratil; RiLee Robeson; Andres Garcia; Janet Tully; Michael Hunter; Daria Stoltz; Benjamin Maynor; Brian C Gilger; Benjamin R Yerxa, Intracameral Conversion of Travoprost to Travoprost Acid in the Normotensive Beagle Dog Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* April 2014, Vol. 55, 5270.

Robert Faulkner, Najam A. Sharif, Susan Orr, Kenneth Sall, Harvey DuBiner, Jess T. Whitson, Marlene Moster, E. Randy Craven, Michael Curtis, Cynthia Pailliotet, Kimberly Martens, and David Dahlin, Aqueous humor concentrations of bimatoprost free acid, bimatoprost and travoprost free acid in cataract surgical patients administered multiple topical ocular doses of LUMIGAN or TRAVATAN. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010 Apr; 26(2):147-56.

JM Martinez-de-la-Casa, O Rayward, F Saenz-Frances, E Santos-Bueso, C Mendez-Hernandez, R Herrero-Vanrell, J Garcia-Feijoo and J Garcia-Sanchez, Effects of corneal thickness on the intraocular penetration of travoprost 0.004%. *Eye* (2012) 26, 972-975.

Gelatt, Kirk N., and Edward O. Mackay. "Effect of Different Dose Schedules of Travoprost on Intraocular Pressure and Pupil Size in the Glaucomatous Beagle." *Veterinary Ophthalmology* 7.1 (2004):53-57.

Hellberg, Mark R., Verney L. Sallee, Marsha A. McLaughlin, Naj A. Sharif, Louis Desantis, Tom R. Dean, and Paul W. Zinke. "Preclinical Efficacy of Travoprost, a Potent and Selective FP Prostaglandin Receptor Agonist." *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 17.5 (2001): 421-32.

Driscoll A and Blizzard C., Toxicity and Pharmacokinetics of Sustained-Release Dexamethasone in Beagle Dogs. *Adv Ther.* 2016 Jan; 33(1):58-67.

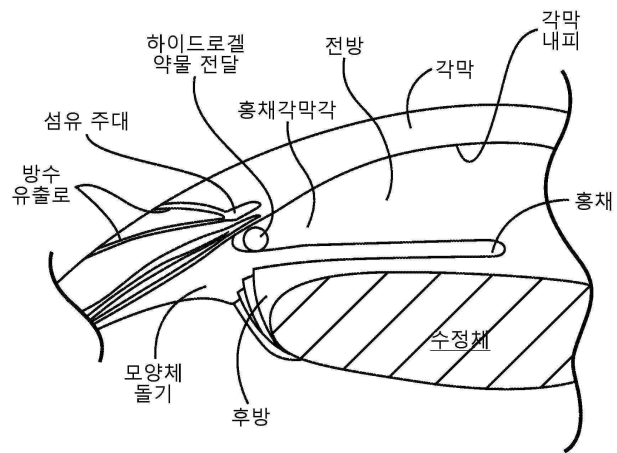
Arthur Driscoll; Charles D Blizzard; Michael Bassett; Monica O'Connor; Steve Takach; Doug Molla; Peter K Jarrett; Amarpreet Sawhney. 90 Day Canine Toxicity Study Demonstrating the Safety of a Sustained Release Travoprost Punctum Plug. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* April 2014, Vol.55, 4885.

D'Souza, Susan, Jabar A. Faraj, and Patrick P. DeLuca. "Unstirred Water Layer Effects on Biodegradable Microspheres." *Advances in Pharmaceutics* 2015 (2015).

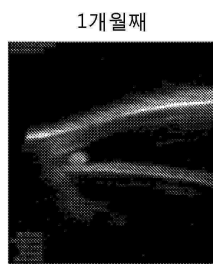
D'Souza, Susan S., and Patrick P. DeLuca. "Development of a dialysis in vitro release method for biodegradable microspheres." *Aaps Pharmscitech* 6.2 (2005):E323-E328.

도면

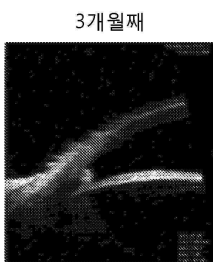
도면1a



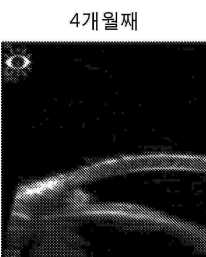
도면1b



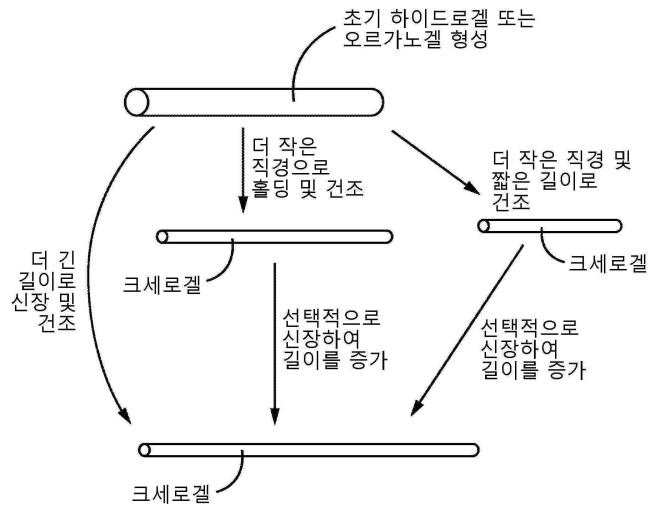
도면1c



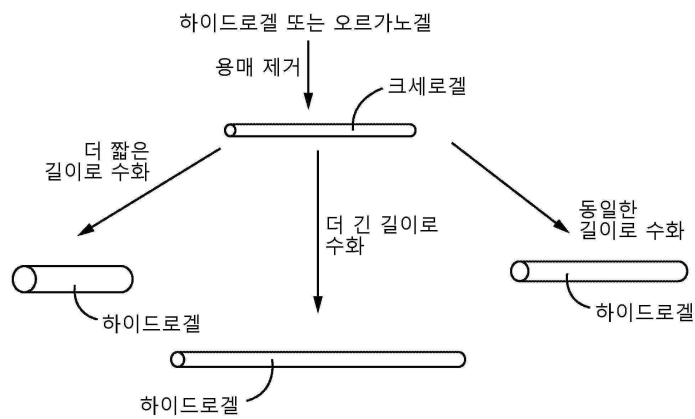
도면1d



도면2

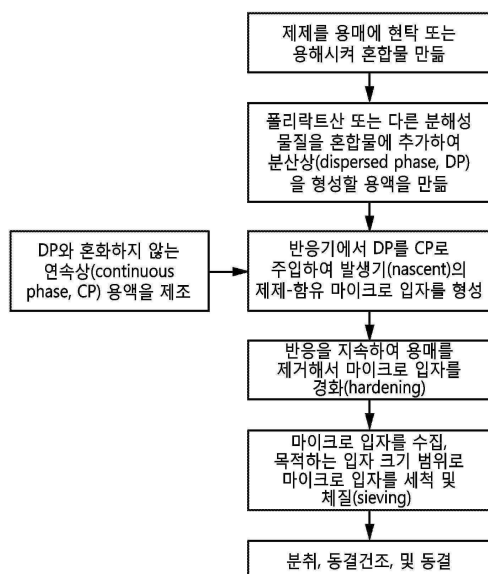


도면3

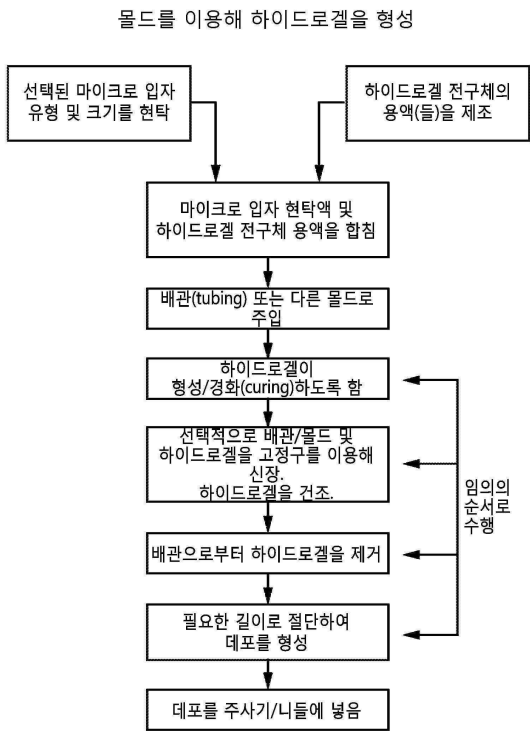


도면4

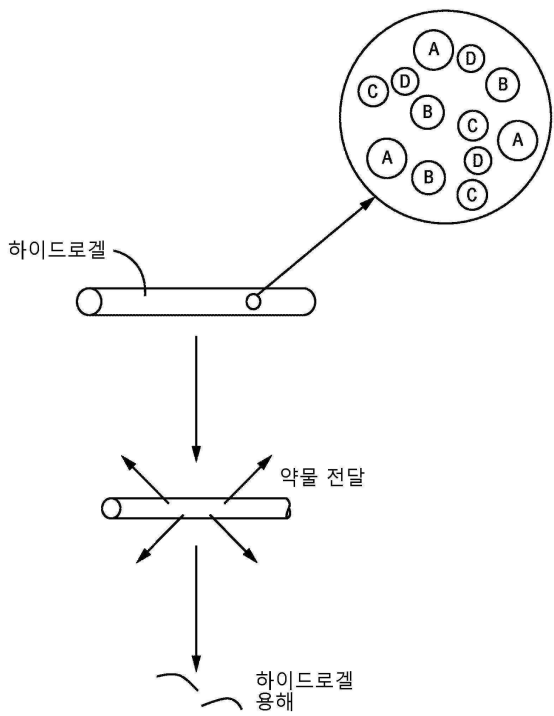
마이크로입자를 만드는 단일 유화 방법



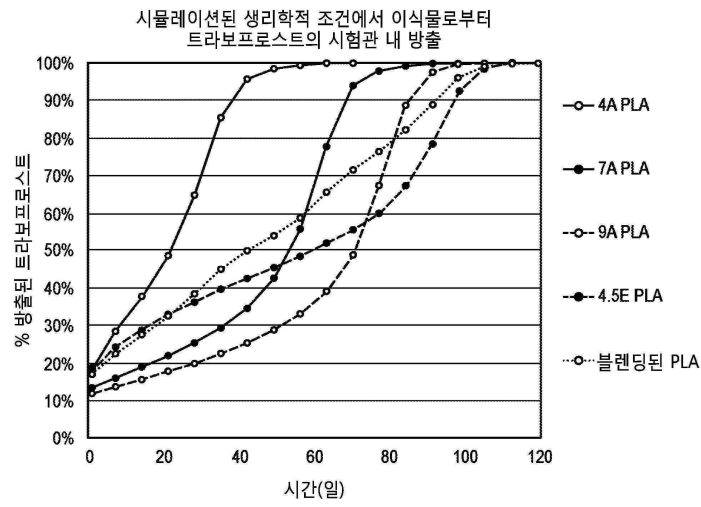
도면5



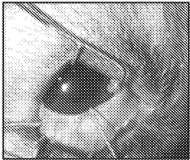
도면6



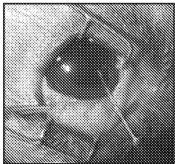
도면7



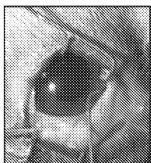
도면8a



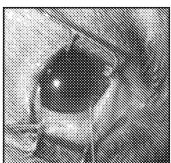
도면8b



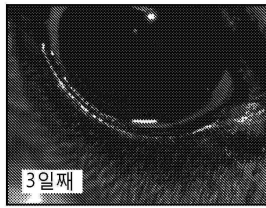
도면8c



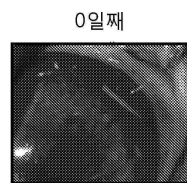
도면8d



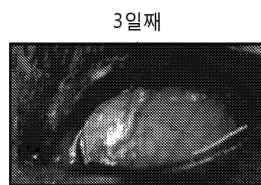
도면9



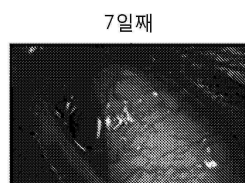
도면10a



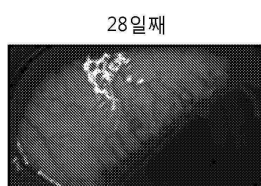
도면10b



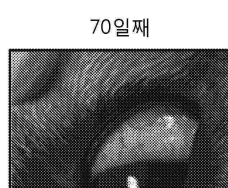
도면10c



도면10d

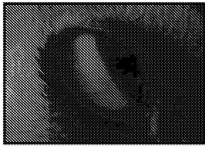


도면10e

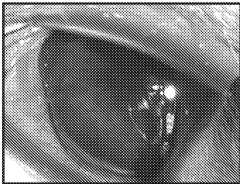


도면10f

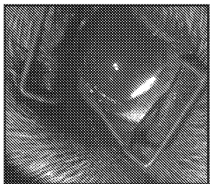
140일째



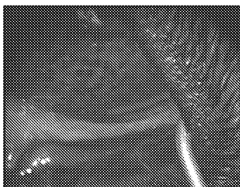
도면11a



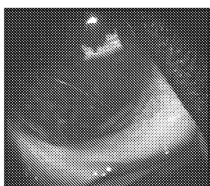
도면11b



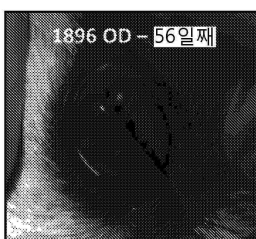
도면11c



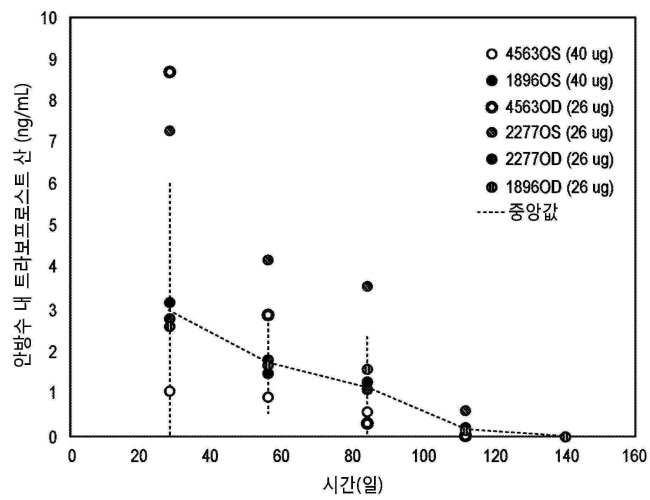
도면11d



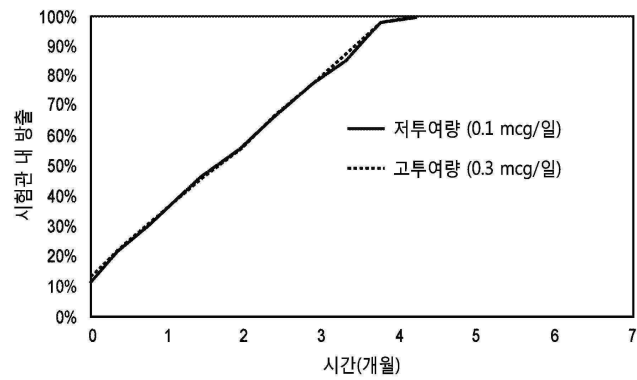
도면12



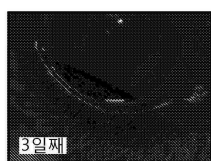
도면13



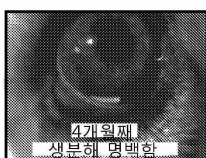
도면14



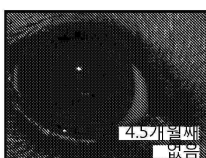
도면15a



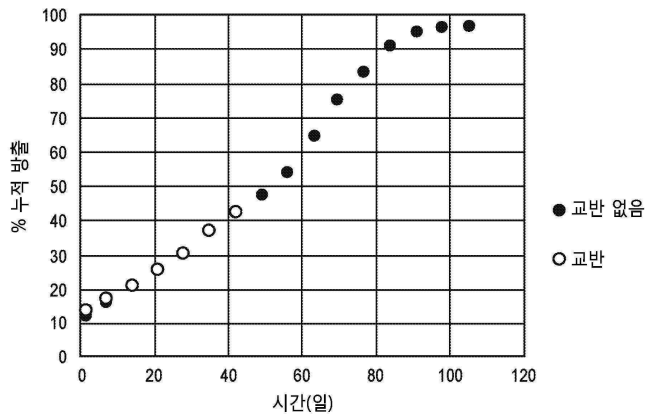
도면15b



도면15c



도면16



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 12

【변경전】

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 하이드로겔은 저팽윤성(low swelling)인데, 이는 하이드로겔이 형성될 때의 하이드로겔의 중량에 대해 24 시간 동안 생리학적 용액에 대한 노출시킨 경우 하이드로겔의 중량이 50% 이하로 증가한 경우의 하이드로겔에 의해 측정 가능한 것인, 데포 조성물.

【변경후】

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 하이드로겔은 저팽윤성(low swelling)인데, 이는 하이드로겔이 형성될 때의 하이드로겔의 중량에 대해 24 시간 동안 생리학적 용액에 대한 노출시킨 경우 하이드로겔의 중량이 50% 이하로 증가한 경우의 하이드로겔에 의해 측정 가능한 것인, 데포 조성물.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 22

【변경전】

제21항에 있어서,

상기 형광성 영상화제(imaging agent)가 플로오레세인인 것인, 데포 조성물.

【변경후】

제21항에 있어서,

상기 형광성 영상화제(imaging agent)가 플루오레세인인 것인, 데포 조성물.