



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0083117
 (43) 공개일자 2015년07월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7015062
- (22) 출원일자(국제) 2013년11월08일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년06월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/069156
- (87) 국제공개번호 WO 2014/074823
 국제공개일자 2014년05월15일
- (30) 우선권주장
 61/724,144 2012년11월08일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
 클리어사이드 바이오메디컬, 인코포레이드
 미국 조지아 30005, 알파레타, 스위트 300, 올드
 알파레타 로드 1220
- (72) 발명자
 자르니트신, 브라디미르
 미국 30005 조지아 알파레타 스위트 300 올드 알
 파레타 로드 1220 클리어사이드 바이오메디컬, 인
 코포레이드 (내)
 파텔, 사미르쿠마르
 미국 30005 조지아 알파레타 스위트 300 올드 알
 파레타 로드 1220 클리어사이드 바이오메디컬, 인
 코포레이드 (내)
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인 남엔드남

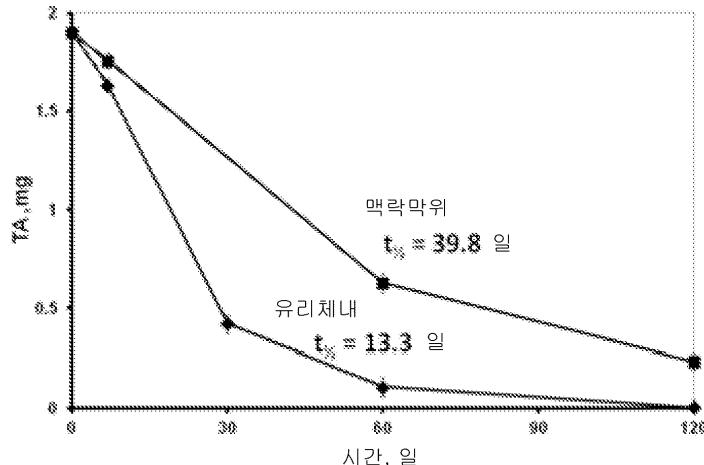
전체 청구항 수 : 총 240 항

(54) 발명의 명칭 인간 대상체에서 안구 질병을 치료하기 위한 방법 및 장치

(57) 요약

후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료를 위한 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로의 약물 제형의 표적화된 비-외과적 투여 방법 및 장치가 제공된다. 일 구체예에서, 본 방법은 중공 미세바늘을 삽입 부위의 눈으로 삽입하고, 삽입된 미세바늘을 통해 약물 제형을 눈의 맥락막위 공간 내로 주입하는 것을 포함하며, 주입된 약물 제형은 주입 동안 삽입 부위로부터 맥락막위 공간 내에서 멀리 유동한다. 일 구체예에서, 유체 약물 제형은 약물 나노입자 또는 마이크로입자를 포함한다.

대 표 도 - 도19a



(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 9/48 (2013.01)

(72) 발명자

화이트, 다니엘

미국 30005 조지아 알파레타 스위트 300 올드 알파
레타 로드 1220 클리어사이드 바이오메디컬, 인코
포레이드 (내)

노로나, 글렌

미국 30005 조지아 알파레타 스위트 300 올드 알파
레타 로드 1220 클리어사이드 바이오메디컬, 인코
포레이드 (내)

부르케, 브라이언

미국 30005 조지아 알파레타 스위트 300 올드 알파
레타 로드 1220 클리어사이드 바이오메디컬, 인코
포레이드 (내)

(30) 우선권주장

61/734,872	2012년12월07일	미국(US)
61/745,237	2012년12월21일	미국(US)
61/773,124	2013년03월05일	미국(US)
61/785,229	2013년03월14일	미국(US)
61/819,388	2013년05월03일	미국(US)
61/873,660	2013년09월04일	미국(US)
61/898,926	2013년11월01일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

후안구 장애 (posterior ocular disorder)의 치료가 필요한 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 유효 량의 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하여, 후안구 장애의 치료가 필요한 인간 대상체에서 후안 구 장애를 치료하는 방법으로서,

약물 제형이 투여되면 삽입 부위로부터 멀리 유동하여 후안부에 실질적으로 국소화되는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 투여 단계가 개구를 지닌 팁 말단을 갖는 중공 미세바늘을 삽입 부위에서 공막 내로 삽입하고, 삽입된 미세바늘을 통해 SCS로 약물 제형을 주입하는 것을 포함하는 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 삽입 부위가 대략 눈의 적도이거나 눈의 가장자리와 적도 사이인 방법.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서, 미세바늘의 길이가 약 500 μm 내지 약 1500 μm 인 방법.

청구항 5

제 2항 내지 제 4항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘의 직경이 약 200 μm 내지 약 600 μm 인 방법.

청구항 6

제 2항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘의 베벨 각 (bevel angle)이 약 5도 내지 약 30도인 방법.

청구항 7

제 2항 내지 제 6항 중의 어느 한 항에 있어서, 베벨 높이가 약 100 μm 내지 약 500 μm 인 방법.

청구항 8

제 2항 내지 제 7항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 공막을 통과하여 관통하지 않으면서 공막 내로 삽입되는 방법.

청구항 9

제 2항 내지 제 8항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 맥락막을 통과하여 관통하지 않으면서 공막 내로 삽 입되는 방법.

청구항 10

제 2항 내지 제 9항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 베벨링된 팁 (beveled tip)을 포함하는 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서, 베벨링된 팁의 각도가 약 10도 내지 약 20도인 방법.

청구항 12

제 10항 또는 제 11항에 있어서, 베벨링된 팁의 종횡비가 약 1:1.5 내지 약 1:10인 방법.

청구항 13

제 10항 내지 제 12항 중의 어느 한 항에 있어서, 베벨링된 텁의 높이가 약 500 μm 내지 약 1 mm인 방법.

청구항 14

제 2항 내지 제 13항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘의 길이가 약 500 μm 내지 약 1500 μm 인 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 미세바늘의 길이가 약 500 μm 내지 약 1000 μm 인 방법.

청구항 16

제 2항 내지 제 15항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 약 200 마이크론 내지 약 600 마이크론의 외부 직경을 갖는 원통형 샤프트를 포함하는 방법.

청구항 17

제 1항 내지 제 16항 중의 어느 한 항에 있어서, 유효량의 약물 제형이 약 10 μL 내지 약 200 μL 의 용적으로 존재하는 방법.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중의 어느 한 항에 있어서, 유효량의 약물 제형이 약 30 μL 내지 약 100 μL 의 용적으로 존재하는 방법.

청구항 19

제 1항 내지 제 18항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 마이크로입자의 혼탁액을 포함하는 방법.

청구항 20

제 1항 내지 제 19항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 나노입자의 혼탁액을 포함하는 방법.

청구항 21

제 19항에 있어서, 마이크로입자의 $D_{50} \leq 2 \mu\text{m}$ 또는 그 미만인 방법.

청구항 22

제 20항에 있어서, 나노입자의 $D_{50} \leq 1000 \text{ nm}$ 또는 그 미만인 방법.

청구항 23

제 20항에 있어서, 나노입자의 $D_{50} \leq 500 \text{ nm}$ 또는 그 미만인 방법.

청구항 24

제 20항에 있어서, 나노입자의 $D_{50} \leq 250 \text{ nm}$ 또는 그 미만인 방법.

청구항 25

제 19항 또는 제 20항에 있어서, 마이크로입자 또는 나노입자의 $D_{99} \geq 10 \mu\text{m}$ 또는 그 미만인 방법.

청구항 26

제 19항 또는 제 20항에 있어서, 마이크로입자 또는 나노입자의 $D_{99} \geq 5 \mu\text{m}$ 또는 그 미만인 방법.

청구항 27

제 2항 내지 제 26항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 약 70도 내지 약 110도의 각도로 공막의 표면으로

삽입되는 방법.

청구항 28

제 2항 내지 제 27항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 약 90도의 각도로 공막의 표면 내로 삽입되는 방법.

청구항 29

제 1항 내지 제 28항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 항-염증 약물을 포함하는 방법.

청구항 30

제 29항에 있어서, 항-염증 약물이 마이코페놀레이트 (mycophenolate), 인플릭시맙 (infliximab), 네파페낙 (nepafenac), 아자티오프린 (azathioprine), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 텍사메타손 (dexamethasone), 디플루프레드네이트 (difluprednate), 플루오시놀론 (fluocinolone), 플루오로메톨론 (fluorometholone), 레테프레드놀 (leterprednol), 프레드니솔론 아세테이트 (prednisolone acetate), 프레드니솔론 소듐 포스페이트 (prednisolone sodium phosphate), 리멕솔론 (rimexolone), 트리암시놀론 (triamcinolone), 브롬페낙 (bromfenac), 디클로페낙 (diclofenac), 플루이바이프로펜 (fluibiprofen), 케토롤락 (ketorolac), 아달리무맙 (adalimumab), 에타네르셉트 (etanercept), 세르톨리주맙 (certolizumab), 고티무맙 (gotimumab), 다클리주맙 (daclizumab), 리툭시맙 (rituximab), 아바타셉트 (abatacept), 바실릭시맙 (basiliximab), 벨리무맙 (belimumab), 아나킨라 (anakinra), 에팔리주마 (efalizuma), 알레파셉트 (alefacept), 및 나탈리주맙 (natalizumab)으로부터 선택되는 방법.

청구항 31

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 마이코페놀레이트인 방법.

청구항 32

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 인플릭시맙인 방법.

청구항 33

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 네파페낙인 방법.

청구항 34

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 아자티오프린인 방법.

청구항 35

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 사이클로포스파미드인 방법.

청구항 36

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 약물이 텍사메타손인 방법.

청구항 37

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 디플루프레드네이트인 방법.

청구항 38

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 플루오시놀론인 방법.

청구항 39

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 레테프레드놀인 방법.

청구항 40

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 약물이 트리암시놀론인 방법.

청구항 41

제 40항에 있어서, 트리암시놀론이 트리암시놀론 아세토니드인 방법.

청구항 42

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 브롬페낙인 방법.

청구항 43

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 디클로페낙인 방법.

청구항 44

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 플루이바이프로펜인 방법.

청구항 45

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 케토롤락인 방법.

청구항 46

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 아달리무맙인 방법.

청구항 47

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 에타네르셉트인 방법.

청구항 48

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 세르톨리주맙인 방법.

청구항 49

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 고티무맙인 방법.

청구항 50

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 다클리주맙인 방법.

청구항 51

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 리툭시맙인 방법.

청구항 52

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 아바타셉트인 방법.

청구항 53

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 바실릭시맙인 방법.

청구항 54

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 벨리무맙인 방법.

청구항 55

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 아나킨라인 방법.

청구항 56

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 에팔리주마인 방법.

청구항 57

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 알레파셉트인 방법.

청구항 58

제 29항 또는 제 30항에 있어서, 항-염증 약물이 나탈리주맙인 방법.

청구항 59

제 1항 내지 제 30항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 스테로이드를 포함하는 방법.

청구항 60

제 1항 내지 제 29항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)을 포함하는 방법.

청구항 61

제 1항 내지 제 28항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 혈관형성 억제제를 포함하는 방법.

청구항 62

제 1항 내지 제 28항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 길항제를 포함하는 방법.

청구항 63

제 62항에 있어서, VEGF 길항제가 VEGF-수용체 키나제 길항제, 항-VEGF 항체 또는 이의 단편, 항-VEGF 수용체 항체, 항-VEGF 압타머, 소분자 VEGF 길항제, 티아졸리딘디온, 퀴놀린 또는 설계된 안키린 반복 단백질 (designed ankyrin repeat protein) (DARPin)인 방법.

청구항 64

제 1항 내지 제 28항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 TNF- α 길항제 또는 TNF- α 수용체 길항제를 포함하는 방법.

청구항 65

제 1항 내지 제 28항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 길항제를 포함하는 방법.

청구항 66

제 65항에 있어서, PDGF 길항제가 PDGF 수용체 (PDGFR) 길항제인 방법.

청구항 67

제 66항에 있어서, PDGFR α PDGFR- α 인 방법.

청구항 68

제 66항에 있어서, PDGFR β PDGFR- β 인 방법.

청구항 69

제 62항 또는 제 63항에 있어서, VEGF 길항제가 아플리베르셉트 (afibbercept), 지바플리베르셉트 (zivafibbercept), 베바시주맙 (bevacizumab), 라니비주맙 (ranibizumab), 라파티닙 (lapatinib), 수니티닙 (sunitinib), 소라페닙 (sorafenib), 플리티뎁신 (plitidepsin), 레고라페닙 (regorafenib), 베르테포르핀 (verteporfin), 부실라민 (bucillamine), 악시티닙 (axitinib), 파조파닙 (pazopanib), 플루오시놀론 아세토니

트 (fluocinolone acetonide), 닌테다닙 (nintedanib), AL8326, 2C3 항체, AT001 항체, XtendVEGF 항체, HuMax-VEGF 항체, R3 항체, AT001/r84 항체, HyBEV, ANG3070, APX003 항체, APX004 항체, 포나티닙 (ponatinib), BDM-E, VGX100 항체, VGX200, VGX300, COSMIX, DLX903/1008 항체, ENMD2076, INDUS815C, R84 항체, KD019, NM3, MGCD265, MG516, MPO260, NT503, 항-DLL4/VEGF 양특이성 항체, PAN90806, 팔로미드 (Palomid) 529, BD0801 항체, XV615, 루시타닙 (lucitanib), 모테사닙 디포스페이트 (motesanib diphosphate), AAV2-sFLT01, 가용성 Flt1 수용체, 세디라닙 (cediranib), AV-951, 볼라세르티브 (Volasertib), CEP11981, KH903, 렌바티닙 (lenvatinib), 렌바티닙 메실레이트 (lenvatinib mesylate), 테라메프로콜 (terameprocol), PF00337210, PRS050, SP01, 카르복시아미도트리아졸 오로테이트 (carboxyamidotriazole orotate), 하이드록시클로로퀸 (hydroxychloroquine), 리니파닙 (linifanib), ALG1001, AGN150998, MP0112, AMG386, 포나티닙 (ponatinib), AVA101, BMS690514, KH902, 골바티닙 (golvatinib) (E7050), 도비티닙 락테이트 (dovitinib lactate) (TKI258, CHIR258), ORA101, ORA102, 악시티닙 (Axitinib) (인라이타 (Inlyta), AG013736), PTC299, 페갑타닙 소듐 (pegaptanib sodium), 트로포닌 (troponin), EG3306, 바탈라닙 (vatalanib), Bmab100, GSK2136773, 항-VEGFR 알테라제 (Alterase), 아빌라 (Avila), CEP7055, CLT009, ESB903, GW654652, HMPL010, GEM220, HYB676, JNJ17029259, TAK593, Nova21012, Nova21013, CP564959, 스마트 항-VEGF 항체, AG028262, AG13958, CVX241, SU14813, PRS055, PG501, PG545, PTI101, TG100948, ICS283, XL647, 엔자스타우린 하이드로클로라이드 (enzastaurin hydrochloride), BC194, COT601M06.1, COT604M06.2, MabionVEGF, 아파티닙 (Apatinib) 또는 AL3818인 방법.

청구항 70

제 64항에 있어서, VEGF 길항제가 소라페닙인 방법.

청구항 71

제 62항에 있어서, VEGF 길항제가 악시티닙인 방법.

청구항 72

제 62항에 있어서, VEGF 길항제가 아플리베르셉트인 방법.

청구항 73

제 62항에 있어서, VEGF 길항제가 베바시주맙인 방법.

청구항 74

제 62항에 있어서, VEGF 길항제가 라니비주맙인 방법.

청구항 75

제 65항 내지 제 68항 중의 어느 한 항에 있어서, PDGF 길항제가 항-PDGF 압타머, 항-PDGF 항체 또는 이의 단편, 항-PDGFR 항체 또는 이의 단편, 또는 소분자 길항제인 방법.

청구항 76

제 65항에 있어서, PDGF 길항제가 항-PDGF- β 압타머 E10030, 수니티닙, 악시티닙, 소레페닙 (sorafenib), 이마티닙 (imatinib), 이마티닙 메실레이트 (imatinib mesylate), 닌테다닙 (nintedanib), 파조파닙 (pazopanib) HCl, 포나티닙 (ponatinib), MK-2461, 도비티닙 (Dovitinib), 파조파닙, 크레놀라닙 (crenolanib), PP-121, 텔라티닙 (telatinib), 이마티닙 (imatinib), KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, 아무바티닙 (amuvatinib), 티보자닙 (tivozanib), 마시티닙 (masitinib), 모테사닙 디포스페이트 (motesanib diphosphate), 도비티닙 디락트산 (dovitinib dilactic acid), 리니파닙 (linifanib) (ABT-869)인 방법.

청구항 77

제 1항 내지 제 76항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체의 눈의 안압이 약물 제형의 투여 동안 실질적으로 일정한 방법.

청구항 78

제 1항 내지 제 77항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체의 눈의 안압이 투여 동안 약 10% 이하만큼 변화되는 방법.

청구항 79

제 1항 내지 제 78항 중의 어느 한 항에 있어서, 눈의 SCS로의 약물 투여가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 감소된 수의 부작용 또는 하나 이상의 부작용의 감소된 증증도를 제공하는 방법.

청구항 80

제 1항 내지 제 79항 중의 어느 한 항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량보다 적은 방법.

청구항 81

제 80항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 75% 또는 그 미만인 방법.

청구항 82

제 80항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 50% 또는 그 미만인 방법.

청구항 83

제 80항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 25% 또는 그 미만인 방법.

청구항 84

제 80항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 10% 또는 그 미만인 방법.

청구항 85

제 1항 내지 제 84항 중의 어느 한 항에 있어서, 후안부에서의 약물 보유량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 후안부에서의 약물 보유량보다 많은 방법.

청구항 86

제 1항 내지 제 84항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물의 $t_{1/2}$ 이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 $t_{1/2}$ 보다 큰 방법.

청구항 87

제 1항 내지 제 84항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물의 전신 노출량이, 약물이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여된 경우의 약물의 전신 노출량보다 적은 방법.

청구항 88

제 1항 내지 제 87항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물의 안구내 T_{max} 가, 동일한 약물이 동일한 용량으로 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 T_{max} 보다 적은 방법.

청구항 89

제 88항에 있어서, 약물의 T_{max} 가, 동일한 약물이 동일한 용량으로 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 T_{max} 보다 적어도 10% 적은 방법.

청구항 90

제 1항 내지 제 89항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물의 안구내 C_{max} 가 약물 용량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 C_{max} 보다 큰 방법.

청구항 91

제 1항 내지 제 90항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 이, 동일한 약물 용량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 큰 방법.

청구항 92

제 1항 내지 제 90항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물의 안구내 AUC_{0-t} 가, 동일한 약물 용량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 보다 큰 방법.

청구항 93

제 1항 내지 제 92항 중의 어느 한 항에 있어서, 안구 질환이 포도막염 (uveitis), 녹내장 (glaucoma), 공막염 (scleritis), 눈 사르코이드증 (ocular sarcoidosis), 시신경염 (optic neuritis), 황반 부종 (macular edema), 당뇨병성 황반 부종 (diabetic macular edema), 노화 관련 황반변성 (age related macular degeneration) (AMD), 당뇨망막병증 (diabetic retinopathy), 황반변성 (macular degeneration), 맥락막 혈관 신생 (choroidal neovascularization), 각막 궤양 (corneal ulcer), 안구 자가면역 질환 (ocular autoimmune disorder), 또는 망막염 (retinitis)인 방법.

청구항 94

제 93항에 있어서, 안구 질환이 포도막염인 방법.

청구항 95

제 93항에 있어서, 안구 질환이 사이토메갈로바이러스 망막염인 방법.

청구항 96

제 93항에 있어서, 안구 질환이 AMD인 방법.

청구항 97

제 96항에 있어서, AMD가 건식 AMD인 방법.

청구항 98

제 96항에 있어서, 안구 질환이 건식 AMD인 방법.

청구항 99

제 1항 내지 제 98항 중의 어느 한 항에 있어서, 제 2 약물을 대상체의 눈에 비-외과적으로 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 100

제 99항에 있어서, 제 2 약물이 VEGF 길항제인 방법.

청구항 101

제 99항에 있어서, 제 2 약물이 PDGF 길항제인 방법.

청구항 102

제 99항에 있어서, 제 2 약물이 항-염증제인 방법.

청구항 103

제 99항 내지 제 102항 중의 어느 한 항에 있어서, 제 2 약물이 대상체의 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 투여되는 방법.

청구항 104

제 103항에 있어서, 대상체의 눈의 SCS로의 투여가

개구를 지니는 텁 말단을 갖는 중공 미세바늘을 삽입 부위에서 공막 내로 삽입하고,

삽입된 미세바늘을 통해 SCS로 약물 제형을 주입하는 것을 포함하는 방법.

청구항 105

제 99항 내지 제 102항 중의 어느 한 항에 있어서, 제 2 약물이 유리체내 투여되는 방법.

청구항 106

제 99항 내지 제 105항 중의 어느 한 항에 있어서, 제 1 및 제 2 약물이 한번에 대상체에 투여되는 방법.

청구항 107

제 1항 내지 제 106항 중의 어느 한 항에 있어서, SCS로 투여된 유효량의 약물이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여된 동일한 약물 용량과 비교하여, 약물의 더 높은 치료 효능을 제공하는 방법.

청구항 108

제 1항 내지 제 107항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물 용량이, 약물이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물 용량보다 적은 방법.

청구항 109

인간 환자의 맥락막 질환 (choroidal malady)을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제 또는 이들의 조합물을 포함하는 약물 제형을 환자 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 비외과적으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 110

맥락막 혈관신생 (choroidal neovascularization)에 대한 종래 치료법에 적절하게 반응적이지 않은 인간 환자에 맥락막 혈관신생을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제 또는 이들의 조합물을 포함하는 약물 제형을 환자 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 비외과적으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 111

맥락막 질환에 대한 종래 치료법에 적절하게 반응적이지 않은 인간 환자에서 맥락막 질환을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제 또는 이들의 조합물을 포함하는 약물 제형을 환자 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 비외과적으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 112

안구 혈관신생에 대한 종래 치료법에 적절하게 반응적이지 않은 인간에서 안구 혈관신생을 치료하는 방법으로서, 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제 또는 이들의 조합물을 포함하는 약물 제형을 환자 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 비외과적으로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 113

망막하 삼출 및 출혈 감소가 필요한 대상체의 눈의 맥락막위 공간 (SCS)에 유효량의 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 망막하 삼출 및 출혈을 감소시키는 방법으로서,

약물 제형이 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제 또는 이들의 조합물을 포함하며,

SCS로의 약물 제형의 투여가 환자에 유래체내로 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여 환자가 겪는 망막하 삼출 및 출혈을 감소시키는 방법.

청구항 114

유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관 형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하여, 부종 감소가 필요한 대상체에서 부종을 감소시키는 방법으로서,

SCS로의 투여가 환자에 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여 환자가 겪는 부종을 감소시키는 방법.

청구항 115

유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관 형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 약물 제형을 안구 염증 감소가 필요한 대상체의 눈의 맥락막위 공간 (SCS)에 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 안구 염증을 감소시키는 방법으로서,

SCS로의 약물 제형의 투여가 환자에 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여 환자가 겪는 안구 염증을 감소시키는 방법.

청구항 116

제 109항 내지 제 115항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 투여되면 삽입 부위로부터 멀리 유동하는 방법.

청구항 117

제 109항 내지 제 115항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 투여되면 삽입 부위로부터 멀리 유동하여 후안부에 실질적으로 국소화되는 방법.

청구항 118

제 109항에 있어서, 맥락막 질환이 결절 맥락막 혈관병증 (polypoidal choroidal vaculopathy)인 방법.

청구항 119

제 109항에 있어서, 맥락막 질환이 안구 혈관신생, 결절 맥락막 혈관병증, 맥락막 경화증 (choroidal sclerosis), 중심성 장액 맥락막병증 (central serous choroidopathy), 다초점 맥락막병증 (multi-focal choroidopathy) 또는 맥락막 이영양증 (choroidal dystrophy)인 방법.

청구항 120

제 119항에 있어서, 맥락막 질환이 맥락막 이영양증이며, 맥락막 이영양증이 중심 뇌회형 맥락막 이영양증

(central gyrate choroidal dystrophy), 포행성 맥락막 이영양증 (serpiginous choroidal dystrophy) 또는 전 체 중심 맥락막 위축 (total central choroidal atrophy)인 방법.

청구항 121

제 110항 내지 제 112항 중의 어느 한 항에 있어서, 종래 치료법이 약물 제형의 유리체내 투여를 포함하는 방법.

청구항 122

제 109항 내지 제 121항 중의 어느 한 항에 있어서,

약물 제형 투여 전 결절 병변 (polypoidal lesion)이 환자 눈에 존재하며,

환자 SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일 투여량의 약물과 비교하여 결절 병변의 크기를 감소 시키는 방법.

청구항 123

제 109항 내지 제 121항 중의 어느 한 항에 있어서,

약물 제형의 투여 전, 다양한 크기의 결절 병변이 환자의 눈에 존재하며,

SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여 결절 병변 크기의 변동성을 감소시키는 방법.

청구항 124

제 109항 내지 제 121항 중의 어느 한 항에 있어서, SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 눈의 혈관 투과성을 감소시키는 방법.

청구항 125

제 122항에 있어서, 결절 병변이 눈의 유두주위 영역에 존재하는 방법.

청구항 126

제 123항에 있어서, 결절 병변 중 하나 이상이 눈의 유두주위 영역에 존재하는 방법.

청구항 127

제 122항에 있어서, 결절 병변이 눈의 중앙 황반에 존재하는 방법.

청구항 128

제 123항에 있어서, 결절 병변 중 하나 이상이 눈의 중앙 황반에 존재하는 방법.

청구항 129

제 109항 내지 제 128항 중의 어느 한 항에 있어서,

약물 제형의 투여 전, 변화되는 크기의 확장성 및 분기성 내부 맥락막 혈관이 환자 눈에 존재하며,

SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 내부 맥락막 혈관의 크기 변동성을 감소시키는 방법.

청구항 130

제 109항 내지 제 128항 중의 어느 한 항에 있어서,

약물 제형의 투여 전, 죽상동맥경화증 (atherosclerosis)이 환자 눈의 맥락막 혈관에 존재하며,

SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 맥락막 혈관의 죽상동맥경화증 수준을 감소시키는 방법.

청구항 131

제 109항 내지 제 128항 중의 어느 한 항에 있어서,
약물 제형의 투여 전, 환자 눈의 맥락막 혈관이 유리질화되며,
SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 맥락막 혈관의 유리질화 수준을 감소시키는 방법.

청구항 132

제 109항 내지 제 128항 중의 어느 한 항에 있어서,
약물 제형의 투여 전, 환자는 일정 수준의 망막하 출혈을 경험하며,
SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 망막하 출혈 수준을 감소시키는 방법.

청구항 133

제 109항 내지 제 128항 중의 어느 한 항에 있어서,
유효량의 약물을 SCS로 투여하면 환자의 시력 (visual acuity)이 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여 향상되는 방법.

청구항 134

제 109항 내지 제 128항 중의 어느 한 항에 있어서,
약물 제형의 투여 전, 환자의 눈은 재발성 혈관신생 또는 장액혈액성 박리를 경험하며,
SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 눈의 재발성 혈관신생 또는 장액혈액성 박리 (serosanguineous detachment)를 감소시키는 방법.

청구항 135

제 109항 내지 제 128항 중의 어느 한 항에 있어서,
약물 제형의 투여 전, 망막하 지질 침착이 환자 눈에 존재하며,
SCS로의 유효량의 약물 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 망막하 지질 침착을 감소시키는 방법.

청구항 136

제 109항 또는 제 118항 내지 제 120항 중의 어느 한 항에 있어서,
맥락막 질환이 대상체의 양쪽 눈에 영향을 끼치며,
SCS로의 약물 제형의 투여가 양쪽 눈에서 수행되는 방법.

청구항 137

제 109항 내지 제 136항 중의 어느 한 항에 있어서, 환자가 수반성 드루젠 (concomitant drusen)을 갖는 방법.

청구항 138

제 109항 내지 제 137항 중의 어느 한 항에 있어서, 환자가 백인 (Caucasian)인 방법.

청구항 139

제 109항 내지 제 137항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체가 유색 인종 (pigmented race)인 방법.

청구항 140

제 109항 내지 제 137항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체가 아프리카 아메리카인 (African American)인 방법.

청구항 141

제 109항 내지 제 137항 중의 어느 한 항에 있어서, 대상체가 아시아인 (Asian)인 방법.

청구항 142

제 109항 내지 제 141항 중의 어느 한 항에 있어서,

투여 단계가 개구를 지닌 텁 말단을 갖는 중공 미세바늘을 삽입 부위에서 공막 내로 삽입하고,

약물 제형을 삽입된 미세바늘을 통해 SCS로 주입하는 것을 포함하는 방법.

청구항 143

제 142항에 있어서, 삽입 부위가 대략 눈의 적도이거나 눈의 가장자리와 적도 사이인 방법.

청구항 144

제 142항 또는 제 143항에 있어서, 미세바늘의 길이가 약 500 μm 내지 약 1500 μm 인 방법.

청구항 145

제 142항 또는 제 143항에 있어서, 미세바늘의 직경이 약 200 μm 내지 약 600 μm 인 방법.

청구항 146

제 142항 내지 제 145항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 베벨링된 텁을 포함하는 방법.

청구항 147

제 146항에 있어서, 미세바늘의 베벨 각이 약 5도 내지 약 30도인 방법.

청구항 148

제 146항에 있어서, 미세바늘의 베벨 높이가 약 100 μm 내지 약 500 μm 인 방법.

청구항 149

제 146항에 있어서, 베벨링된 텁의 각도가 약 10도 내지 약 20도인 방법.

청구항 150

제 146항 내지 제 149항 중의 어느 한 항에 있어서, 베벨링된 텁의 종횡비가 약 1:1.5 내지 약 1:10인 방법.

청구항 151

제 146항에 있어서, 베벨링된 텁의 높이가 약 500 μm 내지 약 1 mm인 방법.

청구항 152

제 146항 내지 제 151항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 공막을 통과하여 관통하지 않으면서 공막 내로 삽입되는 방법.

청구항 153

제 146항 내지 제 151항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 맥락막을 통과하여 관통하지 않으면서 공막 내로 삽입되는 방법.

청구항 154

제 146항 내지 제 153항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 약 200 마이크론 내지 약 600 마이크론의 외부 직경을 갖는 원통형 샤프트를 포함하는 방법.

청구항 155

제 109항 내지 제 154항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형의 용적이 약 10 μL 내지 약 200 μL 인 방법.

청구항 156

제 109항 내지 제 154항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형의 용적이 약 30 μL 내지 약 100 μL 인 방법.

청구항 157

제 109항 내지 제 156항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 약 70도 내지 약 110도의 각도로 공막의 표면내로 삽입되는 방법.

청구항 158

제 109항 내지 제 154항 중의 어느 한 항에 있어서, 미세바늘이 약 90도의 각도로 공막의 표면내로 삽입되는 방법.

청구항 159

제 109항 내지 제 158항 중의 어느 한 항에 있어서, SCS로의 약물 제형의 투여가 유리체내 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교하여, 환자가 겪는 감소된 수의 부작용 또는 환자가 겪는 부작용의 감소된 중증도를 유도하는 방법.

청구항 160

제 159항에 있어서, SCS로의 약물 제형의 투여가, 동일한 투여량의 약물이 유리체내 투여되는 경우 환자가 겪는 부작용의 수와 비교하여, 환자가 겪는 감소된 수의 부작용을 유도하는 방법.

청구항 161

제 159항에 있어서, SCS로의 약물 제형의 투여가, 동일한 투여량의 약물이 유리체내 투여되는 경우 환자가 겪는 부작용의 중증도와 비교하여, 환자가 겹는 감소된 중증도의 부작용을 유도하는 방법.

청구항 162

제 109항 내지 제 161항 중의 어느 한 항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 환자에서 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이, 유리체내 투여되는 경우 환자의 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량보다 적은 방법.

청구항 163

제 162항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이, 유리체내 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 75% 또는 그 미만인 방법.

청구항 164

제 162항에 있어서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이, 유리체내 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 50% 또는 그 미만인 방법.

청구항 165

제 162항에 있어서, 환자의 SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이, 환자에 유리체내 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 25% 또는 그 미만인 방법.

청구항 166

제 162항에 있어서, 환자의 SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량이, 환자에 유리체내 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량의 10% 또는 그 미만인 방법.

청구항 167

제 117항에 있어서, 후안부에서의 약물 보유량이 유리체내 투여되는 경우의 후안부에서의 약물 보유량보다 많은 방법.

청구항 168

제 109항 내지 제 167항 중의 어느 한 항에 있어서, SCS로 투여된 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 이 유리체내 투여되는 경우의 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 큰 방법.

청구항 169

제 109항 내지 제 168항 중의 어느 한 항에 있어서, SCS로 투여된 약물의 전신 노출량이, 약물이 유리체내 투여되는 경우의 약물의 전신 노출량보다 적은 방법.

청구항 170

제 109항 내지 제 169항 중의 어느 한 항에 있어서, 광역학 치료법, 레이저 광응고화, 및 동공경유 온열요법으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가적인 치료법으로 환자를 처리하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 171

제 109항 내지 제 170항 중의 어느 한 항에 있어서, 환자가 추가적인 황반 이상증 (macular abnormality)을 가지고며, 유효량의 제 2 약물 제형을 눈의 SCS로 투여함으로써 환자가 하나 이상의 추가적인 황반 이상증에 대해 치료되는 방법.

청구항 172

제 171항에 있어서, 추가적인 황반 이상증이 낫적혈구 망막병증 (sickle cell retinopathy), 중심성 장액 맥락 망막병증 (central serous chorioretinopathy), 전형적 신생혈관 (타입 1 또는 2) 노화 관련 황반변성 (macular degeneration), 시신경의 멜라닌세포종 (melanocytoma), 국한성 맥락막 혈관종 (circumscribed choroidal hemangioma), 기울어진 디스크 증후군 (tilted disk syndrome), 병리학적 근시 (pathological myopia) 또는 맥락막 골종 (choroidal osteoma)인 방법.

청구항 173

제 109항 내지 제 172항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 유효량의 VEGF 조절인자를 포함하는 방법.

청구항 174

제 173항에 있어서, VEGF 조절인자가 VEGF-수용체 키나제 길항제, 항-VEGF 항체 또는 이의 단편, 항-VEGF 수용체 항체, 항-VEGF 압타머, 소분자 VEGF 길항제, 티아졸리딘디온, 퀴놀린 및 설계된 안키린 반복 단백질 (DARPin)로 구성된 군으로부터 선택된 VEGF 길항제인 방법.

청구항 175

제 173항에 있어서, VEGF 조절인자가 VEGF-수용체 키나제 길항제, 항-VEGF 항체 또는 이의 단편, 항-VEGF 수용체 항체, 항-VEGF 압타머, 소분자 VEGF 길항제, 티아졸리딘디온, 퀴놀린 및 설계된 안키린 반복 단백질 (DARPin)로 구성된 군으로부터 선택된 VEGF 길항제인 방법.

청구항 176

제 173항에 있어서, VEGF 조절인자가 아플리베르셉트, 지바플리베르셉트, 베바시주맙, 라니비주맙, 반데타닙 (vandetanib), 카보잔티닙 (cabozantinib), 포나티닙, 지브-아피베르셉트 (ziv-afibercept), 라파티닙, 수니티닙, 소라페닙, 플리티뎁신, 레고라페닙, 베르테포르핀, 부실라민, 악시티닙, 파조파닙, 플루오시놀론 아세토드, 닌테다닙, AL8326, 2C3 항체, AT001 항체, XtendVEGF 항체, HuMax-VEGF 항체, R3 항체, AT001/r84 항체, HyBEV, ANG3070, APX003 항체, APX004 항체, 포나티닙, BDM-E, VGX100 항체, VGX200, VGX300, COSMIX, DLX903/1008 항체, ENMD2076, INDUS815C, R84 항체, KD019, NM3, MGCD265, MG516, MP0260, NT503, 항-DLL4/VEGF 양특이성 항체, PAN90806, 펠로미드 529, BD0801 항체, XV615, 루시타닙, 모테사닙 디포스페이트, AAV2-sFLT01, 가용성 F1t1 수용체, 세디라닙, AV-951, Volasertib, CEP11981, KH903, 렌바티닙, 메실

레이트, 테라메프로콜, PF00337210, PRS050, SP01, 카르복시아미도트리아졸 오로테이트, 하이드록시클로로퀸, 리니파닙, ALG1001, AGN150998, MP0112, AMG386, AVA101, BMS690514, KH902, 골바티닙 (E7050), 도비티닙 락테이트 (TKI258, CHIR258), ORA101, ORA102, 악시티닙 (Axitinib) (인라이타 (Inlyta), AG013736), PTC299, 폐갑타닙 소듐, 트로포닌, EG3306, 바탈라닙, Bmab100, GSK2136773, 항-VEGFR 알테라제, 아빌라, CEP7055, CLT009, ESBA903, GW654652, HMPL010, GEM220, HYB676, JNJ17029259, TAK593, Nova21012, Nova21013, CP564959, 스마트 항-VEGF 항체, AG028262, AG13958, CVX241, SU14813, PRS055, PG501, PG545, PTI101, TG100948, ICS283, XL647, 엔자스타우린 하이드로클로라이드, BC194, COT601M06.1, COT604M06.2, 마비온VEGF, 아파티닙 및 AL3818로 구성된 군으로부터 선택된 VEGF 길항제인 방법.

청구항 177

제 109항 내지 제 172항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 유효량의 혈관형성 억제제를 포함하는 방법.

청구항 178

제 177항에 있어서, 혈관형성 억제제가 앤지오포이에틴 (angiopoietin)-1, 앤지오포이에틴-2, 앤지오스탄틴 (angiostatin), 엔도스탄틴 (endostatin), 바소스탄틴 (vasostatin), 트롬보스폰딘 (thrombospondin), 칼레티쿨린 (calreticulin), 혈소판 인자-4, TIMP, CDAI, 인터페론 α , 인터페론 β , 혈관 내피 성장 인자 억제제 (VEGI) 메트 (meth)-1, 메트-2, 프롤락틴 (prolactin), VEGI, SPARC, 오스테오포нт (osteopontin), 마스핀 (maspin), 칸스타틴 (canstatin), 프롤리페린 (proliferin)-관련 단백질 (PRP), 레스틴 (restin), TSP-1, TSP-2, 인터페론 감마 1 β , ACUHTR028, α V β 5, 아미노벤조에이트 포타슘, 아밀로이드 P, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, 항-CTGF RNAi, 아플리딘 (Aplidin), 살비와 및 오미자와 황기 추출물, 죽상경화판 차단제, 아졸 (Azol), AZX100, BB3, 연결 조직 성장 인자 항체, CT140, 다나졸 (danazol), 에스브리에트 (Esbriet), EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, 피브로코린 (Fibrocorin), 폴리스타틴 (Follistatin), FT011, 갈렉틴-3 억제제, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, 헤베론 알파 R (Heberon Alfa R), 인터페론 α -2 β , ITMN520, JKB119, JKB121, JKB122, KRX168, LPA1 수용체 길항제, MGN4220, MIA2, 마이크로RNA 29a 올리고누클레오티드, MMI0100, 노스카핀 (noscapine), PBI4050, PBI4419, PDGFR 억제제, PF-06473871, PGN0052, 피레스파 (Pirespa), 피르페넥스 (Pirfenex), 피르페니돈 (pirfenidone), 플리티펩신, PRM151, Px102, PYN17, PYN22와 PYN17, 렐리베르겐 (Relivergen), rhPTX2 융합 단백질, RXI109, 세크레틴 (secretin), STX100, TGF- β 억제제, 전환 성장 인자, β -수용체 2 올리고누클레오티드, VA999260 또는 XV615인 방법.

청구항 179

제 109항 내지 제 172항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 유효량의 항-염증 약물을 포함하는 방법.

청구항 180

제 179항에 있어서, 항-염증 약물이 스테로이드 화합물인 방법.

청구항 181

제 180항에 있어서, 스테로이드 화합물이 하이드로코르티손, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-아세포네이트, 하이드로코르티손-17-부테프레이트, 코르티손, 틱소코르톨 피발레이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 모메타손, 암시노니드, 부테소니드, 테소니드, 플루오시노니드, 할시노니드, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 텍사메타손, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-발러레이트, 할로메타손, 알클로메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루프레드니덴 아세테이트 또는 프레드니카르베이트인 방법.

청구항 182

제 181항에 있어서, 스테로이드 화합물이 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드 또는 텍사메타손인 방법.

청구항 183

제 179항에 있어서, 항-염증 약물이 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)인 방법.

청구항 184

제 183항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 살리실레이트인 방법.

청구항 185

제 183항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 프로피온산 유도체인 방법.

청구항 186

제 183항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 아세트산 유도체인 방법.

청구항 187

제 183항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 에놀산 유도체인 방법.

청구항 188

제 183항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 페남산 유도체인 방법.

청구항 189

제 183항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 사이클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제인 방법.

청구항 190

제 183항 또는 제 184항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 아세틸살리실산, 디플루니살 또는 살살레이트인 방법.

청구항 191

제 183항 또는 제 185항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 이부프로펜, 텍시부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케오토프로펜, 텍스캐토프로펜, 플루르바이프로펜, 옥사프로진 또는 록사프로펜인 방법.

청구항 192

제 183항 또는 제 186항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 인도메타신 (indomethacin), 톨메틴 (tolmetin), 술린닥 (sulindac), 에토돌락 (etodolac), 케토롤락 (ketorolac), 디클로페낙 (diclofenac) 또는 나부메톤 (nabumetone)인 방법.

청구항 193

제 183항 또는 제 187항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 피록시캄 (piroxicam), 멜록시캄 (meloxicam), 테녹시캄 (tenoxicam), 드록시캄 (droxicam), 로르녹시캄 (lornoxicam) 또는 이속시캄 (isoxicam)인 방법.

청구항 194

제 183항 또는 제 188항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 메파남산 (mefanamic acid), 메클로페남산 (meclofenamic acid), 플루페남산 (flufenamic acid) 또는 톤페남산 (tolfenamic acid)인 방법.

청구항 195

제 183항 또는 제 189항에 있어서, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이 셀레콕십 (celecoxib), 레페콕십 (refecoxib), 발데콕십 (valdecoxib), 파레콕십 (parecoxib), 루미라콕십 (lumiracoxib), 에토리콕십 (etoricoxib) 또는 피로콕십 (firocoxib)인 방법.

청구항 196

제 109항 내지 제 172항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 유효량의 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절 인자를 포함하는 방법.

청구항 197

제 196항에 있어서, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자가 PDGF 길항제인 방법.

청구항 198

제 197항에 있어서, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 길항제가 PDGF-수용체 길항제, 항-PDGF 항체 또는 이의 단편, 항-PDGF 수용체 항체 또는 이의 단편, 항-PDGF 암타머 또는 소분자 PDGF 길항제인 방법.

청구항 199

제 197항에 있어서, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 길항제가 PDGF 수용체- α (PDGFR- α) 또는 PDGF 수용체- β (PDGFR- β)의 길항제인 방법.

청구항 200

제 197항에 있어서, PDGF 길항제가 항-PDGF- β 암타머 E10030, 수니티닙, 악시티닙, 소레페닙, 이마티닙, 이마티닙 메실레이트, 닌테다닙, 파조파닙 HCl, 포나티닙, MK-2461, 도비티닙, 파조파닙, 크레놀라닙, PP-121, 텔라티닙, 이마티닙, KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, 아무바티닙, 티보자닙, 마시티닙, 모테사닙 디포스페이트, 도비티닙 디락트산 또는 리니파닙 (ABT-869)인 방법.

청구항 201

제 109항 내지 제 172항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 유효량의 면역억제제를 포함하는 방법.

청구항 202

제 201항에 있어서, 면역억제제가 글루코코르티코이드, 사이토킨 억제제, 세포분열억제제, 알킬화제, 항-대사물, 풀산 유사체, 세포독성 항생제, 인터페론, 오피오이드, T-세포 수용체 유도된 항체 또는 IL-2 수용체 유도된 항체인 방법.

청구항 203

제 202항에 있어서, 항-대사물이 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체, 풀산 유사체 또는 단백질 합성 억제제인 방법.

청구항 204

제 201항에 있어서, 면역억제제가 인터루킨-2 억제제인 방법.

청구항 205

제 201항에 있어서, 면역억제제가 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 니트로소우레아 (nitrosourea), 메토트렉세이트 (methotrexate), 아자티오프린 (azathioprine), 메르캅토퓨린 (mercaptopurine), 플루오로우라실 (fluorouracil), 닥티노마이신 (dactinomycin), 안트라사이클린 (anthracycline), 미토마이신 C (mitomycin C), 블레오마이신 (bleomycin), 미트라마이신 (mithramycin), 무로모닙-CD3 (muromonab-CD3), 사이클로스포린 (cyclosporine), 타크롤리무스 (tacrolimus), 시롤리무스 (sirolimus) 또는 마이코페놀레이트 (mycophenolate)인 방법.

청구항 206

제 204항에 있어서, 인터루킨-2 억제제가 바실릭시맙 또는 다클리주맙인 방법.

청구항 207

제 203항 또는 제 205항에 있어서, 면역억제제가 마이코페놀레이트인 방법.

청구항 208

제 109항 내지 제 172항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 유효량의 혈관 투과 억제제를 포함하는 방법.

청구항 209

제 208항에 있어서, 혈관 투과 억제제가 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 길항제 또는 앤지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제인 방법.

청구항 210

제 209항에 있어서, 혈관 투과 억제제가 앤지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제이며, ACE 억제제는 캡토프릴 (captopril)인 방법.

청구항 211

HTRA1, CFH, 엘라스틴 및 ARMS2로 구성된 군으로부터 선택된 유전자를 표적으로 하는 유효량의 간섭 RNA 분자를, 표적화된 유전자의 발현이 간섭 RNA의 투여시 하향조절되도록 환자 눈에 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 결절 맥락막 혈관병증 (PCV)을 치료하거나 예방하는 방법으로서,

투여 단계가 개구를 지닌 텁 말단을 갖는 중공 미세바늘을 삽입 부위에서 공막 내로 삽입하고,

간섭 RNA 분자를 삽입된 미세바늘을 통해 SCS 내로 주입하는 것을 포함하는 방법.

청구항 212

제 211항에 있어서, 간섭 RNA 분자가 siRNA, miRNA, 또는 shRNA인 방법.

청구항 213

제 211항 또는 제 212항에 있어서, 표적화된 유전자가 CFH이며, 간섭 RNA 분자가 rs3753394, rs800292, rs3753394, rs6680396, rs1410996, rs2284664, rs1329428, 및 rs1065489로 구성된 군으로부터 선택된 다형태를 표적으로 하는 방법.

청구항 214

제 109항 내지 제 213항 중의 어느 한 항에 있어서, 광민감제를 환자에 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 215

제 214항에 있어서, 광민감제가 베르테포르핀 (verteporfin)인 방법.

청구항 216

맥락막 질환 환자를 진단하는 방법으로서,

환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS에 맥락막 질환 진단제를 투여하고,

진단제를 가시화시키고,

가시화를 기반으로 하여 환자가 맥락막 질환을 갖는지의 여부를 결정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 217

제 216항에 있어서, 진단제가 텁 및 개구를 포함하는 중공 미세바늘을 통해 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 전달되는 방법.

청구항 218

환자 눈에 트리암시놀론 조성물을 투여하는 방법으로서,

(a) 개구를 지닌 텁 말단을 갖는 중공 미세바늘을 삽입 부위에서 눈 안으로 삽입하는 단계;

(b) 트리암시놀론 마이크로입자를 포함하는 트리암시놀론 조성물에 선택된 압력을 가하여 삽입된 미세바늘을 통한 트리암시놀론 조성물의 주입을 유도하는 단계;

(c) 트리암시놀론 조성물이 삽입 부위로부터 멀리 눈의 맥락막위 공간으로 유동하는지의 여부를 결정하는 단계;

(d) 단계 (c)에서 트리암시놀론 조성물이 삽입 부위로부터 멀리 맥락막위 공간으로 유동하는 것으로 결정되는

경우, 선택된 용적의 트리암시놀론 조성물을 주입하고, 곧바로 압력을 제거하거나,

단계 (c)에서 트리암시놀론 조성물이 삽입 부위로부터 멀리 맥락막위 공간으로 실질적으로 유동하지 않는 것으로 결정되는 경우, 삽입된 미세바늘을 재위치설정하고, 선택된 용적의 트리암시놀론 조성물이 주입될 때까지 단계 (b)-(d)를 반복하는 단계; 및

(e) 눈으로부터 미세바늘을 제거하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 219

제 218항에 있어서, 트리암시놀론이 트리암시놀론 아세토니드인 방법.

청구항 220

제 219항에 있어서, 조성물이 나노입자를 포함하는 방법.

청구항 221

제 219항 또는 제 220항에 있어서, 조성물이 마이크로입자를 포함하는 방법.

청구항 222

제 221항에 있어서, 마이크로입자의 D_{50} 이 $2 \mu\text{m}$ 또는 그 미만인 방법.

청구항 223

제 221항 또는 제 222항에 있어서, 마이크로입자의 D_{99} 가 $10 \mu\text{m}$ 미만인 방법.

청구항 224

제 219항 내지 제 223항 중의 어느 한 항에 있어서, 트리암시놀론이 조성물중에 약 40 mg/mL 로 존재하는 방법.

청구항 225

제 219항 내지 제 223항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 소듐 클로라이드를 추가로 포함하는 방법.

청구항 226

제 219항 내지 제 223항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 카르복시메틸셀룰로스 소듐을 추가로 포함하는 방법.

청구항 227

제 219항 내지 제 223항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 방법.

청구항 228

제 219항 내지 제 223항 중의 어느 한 항에 있어서, 약물 제형이 CaCl_2 , MgCl_2 , 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 방법.

청구항 229

D_{50} 이 $3 \mu\text{m}$ 미만인 트리암시놀론 입자를 포함하는 약제 조성물.

청구항 230

제 229항에 있어서, 트리암시놀론이 조성물 중에 40 mg/mL 로 존재하는 약제 조성물.

청구항 231

제 229항 또는 제 230항에 있어서, 입자의 D_{90} 이 $10 \mu\text{m}$ 또는 그 미만인 약제 조성물.

청구항 232

제 231항에 있어서, 입자의 D_{90} 이 $10 \mu\text{m}$ 미만인 약제 조성물.

청구항 233

제 229항 내지 제 232항 중의 어느 한 항에 있어서, 폴리소르베이트 80을 추가로 포함하는 약제 조성물.

청구항 234

제 229항 내지 제 233항 중의 어느 한 항에 있어서, 카르복시메틸셀룰로스 소듐을 추가로 포함하는 약제 조성물.

청구항 235

제 229항 내지 제 234항 중의 어느 한 항에 있어서, CaCl_2 , MgCl_2 , KCl , 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트 중 하나 이상을 추가로 포함하는 약제 조성물.

청구항 236

제 229항 내지 제 235항 중의 어느 한 항에 있어서, 조성물의 pH가 약 6.0 내지 약 7.5인 약제 조성물.

청구항 237

제 229항 내지 제 236항 중의 어느 한 항에 있어서, 입자의 D_{50} 이 약 $2 \mu\text{m}$ 인 약제 조성물.

청구항 238

제 229항 내지 제 237항 중의 어느 한 항에 있어서, 입자의 D_{50} 이 약 $2 \mu\text{m}$ 미만인 약제 조성물.

청구항 239

제 229항 내지 제 238항 중의 어느 한 항에 있어서, 입자의 D_{50} 이 약 $1 \mu\text{m}$ 미만인 약제 조성물.

청구항 240

제 229항 내지 제 239항 중의 어느 한 항에 있어서, 트리암시놀론이 트리암시놀론 아세토니드인 약제 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2012년 11월 8일 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/724,144; 2012년 12월 7일에 출원된 61/734,872; 2012년 12월 21일 출원된 61/745,237; 2013년 3월 5일 출원된 61/773,124; 2013년 3월 14일 출원된 61/785,229; 2013년 5월 3일 출원된 61/819,388; 2013년 9월 4일 출원된 61/873,660; 및 2013년 11월 1일 출원된 61/898,926으로부터 우선권을 주장하며, 이들 모두는 모든 목적에 있어서 그들 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배경 기술

[0003] 본 발명은 일반적으로 안구 요법 분야에 속하며, 더욱 특히, 국소 약물 전달을 위해 표적으로 하는 안구 조직으로의 유체 약물 제형의 주입을 위한 미세바늘의 용도에 관한 것이다.

[0004] 눈으로의 약물 전달 특히, 대부분의 전달 및 후안부로의 전달은 극도로 어렵다. 후안 영역에서의 많은 염증성 및 증식성 질병에는 장기간의 약물학적 치료가 요구된다. 이러한 질병의 예로는 황반변성, 당뇨망막병증, 및 포도막염을 포함한다. 또한, 염증성 반응, 증식 및 혈관신생과 관련된 많은 맥락막 질환에는 장기간의 약물학적 치료가 요구된다. 효능이 빈약한 국소 적용 및 종종 심각한 부작용을 초래하며 종종 감염 부위에 도달하지

못하는 전신 투여와 같은 통상적인 전달 방법을 이용하여 후안부에 유효 용량의 약물을 전달하는 것은 어렵다. (Geroski & Edelhauser, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41:961-64 (2000)). 예를 들어, 안약은 눈 또는 눈 전방의 조직(들)의 외표면에 발생한 질환을 치료하는데 유용하지만, 안약은 눈에 현저하게 침투될 수 없는데, 이러한 침투는 다양한 망막 질병 및 맥락막 질환 치료에 요구될 수 있다.

[0005] 통상적인 바늘 및 주사기를 이용한 안구로의 직접 주입은 효과적인 것으로 보고되었으나, 전문적인 훈련이 요구되며, 안전에 대한 주의가 증가된다 (Maurice, J. Ocul. Pharmacol. Ther. 17:393-401 (2001)). 약물을 필요로하는 안구 조직 부위로 치료학적 유효량의 약물을 전달하는데 필요한 눈 주입 치료의 횟수 및/또는 빈도를 최소화할 수 있는 것이 또한 바람직할 것이다.

[0006] 눈의 맥락막위 공간 (SCS)은 연구되었으며, 이의 관삽입은 약물 전달을 위한 가능한 경로로서 기술되었다. 예를 들어, 문헌 [Olson, et al., American J. Ophthalmology 142(5): 777-87 (Nov. 2006).; PCT 특허 출원 공개 번호 WO 2007/100745] 참조.

[0007] 따라서, 예를 들어, 후안구 장애를 치료하기 위해 후안부 조직으로 치료제를 직접 전달하기 위한 더욱 우수하고, 안전하고 더욱 효과적인 기법을 제공하는 것이 바람직할 것이다. 또한, 맥락막 질환 예를 들어, 혈관 이상과 관련된 맥락막 질환의 치료를 위해 SCS에 치료제를 직접 전달하기 위한 더욱 우수하고, 안전하고 더욱 효과적인 기법을 제공하는 것이 바람직할 것이다. 본 발명은 이러한 요구 및 그 밖의 요구를 다룬다.

발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] 일 양태에서, 본 발명은 안과 치료가 요구되는 인간 환자에서 비-외과적 안과 치료, 및 더욱 특히, 후안구 장애, 맥락막 질환 및 혈관 이상과 관련된 그 밖의 질병의 치료를 위한 표적화된 국소 약물을 전달을 위한 눈의 맥락막위 공간으로의 약물 제형의 주입에 관한 것이다.

[0010] 본 발명의 일 양태에서, 치료가 필요한 인간 대상체에서 후안구 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 이러한 방법은 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료가 필요한 대상체의 안구의 맥락막위 공간 (SCS)에 유효량의 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 투여시, 약물 제형은 삽입 부위로부터 멀리 유동하며, 실질적으로 후안부로 국소화된다. 일 구체예에서, 후안구 장애는 안구 염증 질환 예컨대, 포도막염, 공막염, 녹내장, 눈 사르코이드증, 시신경염, 황반 부종, 당뇨망막병증, 황반변성, 각막 궤양, 자가면역 질환, AIDS의 안과적 징후, 시신경 변성, 지도형 위축, 맥락막 질병 또는 망막염이다. 일 구체예에서 질환은 급성이다. 또 다른 구체예에서, 질환은 만성이다.

[0011] 또 다른 구체예에서, 맥락막 질환, 예를 들어, 안구 혈관신생, 결절 맥락막 혈관병증, 맥락막 경화증, 중심성 장액 맥락막병증, 다초점 맥락막병증 또는 맥락막 이영양증 (예를 들어, 중심 뇌회형 맥락막 이영양증 (central gyrate choroidal dystrophy), 포행성 맥락막 이영양증, 전체 중심 맥락막 위축)을 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 이러한 방법은 치료가 필요한 환자의 SCS에 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제, 또는 이들의 조합물을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, SCS로 투여된 유효량의 약물은 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구로 투여된 동일한 약물 용량과 비교하여, 약물의 더 높은 효능 또는 더 큰 치료 효과를 제공한다. 더욱 추가의 구체예에서, SCS 약물 요법으로 치료중인 환자는 이전에 동일한 질환에 대해 상이한 유형의 요법에 대해서 반응적이지 않았다.

[0012] 추가의 또 다른 구체예에서, 대상체에서 망막하 삼출 및 출혈 감소를 위한 방법이 제공된다. 추가의 구체예에서, 이러한 방법은 치료가 필요한 환자의 SCS에 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제, 또는 이들의 조합물을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하며, 이러한 약물 제형의 투여는 환자의 유리체내로 투여된 동일한 투여량의 약물과 비교할 경우, 환자가 겪게되는 망막하 삼출 및 출혈을 감소시킨다.

[0013] 일 구체예에서, 인간 환자에서 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 추가의 구체예에서, 이러한 방법은 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료가 필요한 대상체의 안구의 맥락막위 공간 (SCS)에 유효량의 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, SCS에 투여된 약물의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS에 투여되는 경우 약물의 평균 안구내 최대 농

도 (C_{\max})는 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 C_{\max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS에 투여되는 경우 약물의 평균 안구내 곡선하 영역 (AUC_{0-t})은 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다. 추가의 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS에 투여되는 경우 약물의 안구내 피크 농도까지의 시간 (t_{\max})는 동일한 약물 용량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 t_{\max} 보다 크다. 추가의 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 유효량의 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제, 혈관 투과 억제제, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0014]

일 구체예에서, 인간 대상체에서 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하는 방법은 치료가 필요한 인간 대상체의 눈의 SCS로 중공 미세바늘을 통해 약물 제형을 전달하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 약물 제형의 전달은 개구를 갖는 텁 말단을 지닌 중공 미세바늘을 인간 대상체의 눈의 삽입 부위로 삽입하고; 삽입된 미세바늘을 통하여 삽입 부위로부터 떨어진 SCS 공간내로 약물 제형을 일정 기간에 걸쳐 주입하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, SCS로 투여된 약물 제형은 삽입 부위로부터 멀리 유동하고, 실질적으로 후안부로 국소화되어, 또 다른 방식 (예를 들어, 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구, 및/또는 경구)으로 투여된 동일한 약물 용량의 치료 효능과 비교하여 약물 용량의 치료 효능을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, SCS로 투여되는 경우 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 용량은 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구, 또는 경구로 투여되는 경우의 치료 반응을 유발시키기에 충분한 약물의 투여량보다 적다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 눈의 적도의 공막 내로 또는 눈의 적도와 가장자리 사이로 삽입된 중공 미세바늘에 의해 SCS로 전달된다. 추가의 구체예에서, 중공 미세바늘은 90도 각도 (수직)로 삽입 부위로 삽입된다.

[0015]

일 구체예에서, 본원에 기술된 방법에 의해 전달된 약물 제형은 유효량의 항-염증 약물 예를 들어, 스테로이드 또는 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 전달된 약물은 스테로이드, 면역억제제, 항대사물, T-세포 억제제, 알킬화제, 생물학적 제제, TNF α 길항제, 인터루킨 길항제, 신경보호제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 길항제, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 길항제, 또는 이들의 조합물이다. 또 다른 구체예에서, 약물은 염증, 신경보호, 보체 억제, 드루Zen 형성, 흉터 형성, 맥락막 모세혈관충의 감소 또는 맥락막 혈관신생에 영향을 끼친다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 약물의 마이크로입자 및/또는 나노입자를 포함한다. 일 구체예에서, 약물 제형은 D_{50} 이 1 μm 또는 그 미만이고/거나 D_{99} 가 10 μm 또는 그 미만인 마이크로입자를 포함한다.

[0016]

상기 제시된 바와 같이, 본 발명의 일 양태는 인간 대상체의 눈의 SCS에 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 필요하여 후안구 장애의 치료가 필요한 인간 대상체에서 후안구 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 투여시 약물 제형은 삽입 부위로부터 멀리 유동하며, 실질적으로 후안부에 국소화되는 방법을 포함한다. 본 방법의 일 구체예에서, 안구의 안압은 SCS로의 약물 제형의 투여 동안 실질적으로 일정하게 유지된다. 또 다른 구체예에서, 눈의 SCS로의 약물 제형의 투여는 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구, 또는 경구로의 동일한 약물 용량의 투여와 비교하여, 감소된 수의 부작용, 또는 하나 이상의 부작용의 감소된 중증도를 유도한다.

[0017]

본 발명의 일 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 인간 환자에서 맥락막 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구체예에서, 이러한 방법은 환자의 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 약물 제형의 투여 전에 인간 환자는 맥락막 질환에 대해 이미 처치되었으나, 치료에 대해 적절하게 반응적이지 않았다.

[0018]

본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 인간 환자에서 안구 혈관신생을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구체예에서, 본 방법은 환자의 눈의 맥락막위 공간 (SCS)으로 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 안구 혈관신생은 맥락막 혈관신생이다. 일 구체예에서, 약물 제형의 투여 전에 안구 혈관신생에 대해 처치되는 인간 환자는 이미 안구 혈관신생에 대해 처치되었으나, 치료에 대한 적절하게 반응적이지 않았다.

[0019]

일 구체예에서, 본원에 기술된 방법에 의해 전달된 약물 제형은 유효량의 항-염증 약물 예를 들어, 스테로이드 화합물 또는 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통

해 SCS로 전달된 약물은 혈관 투과 억제제, 혈관형성 억제제 또는 VEGF 조절인자, 예를 들어, VEGF 길항제이다. 일 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF 수용체 길항제 또는 가용성 VEGF 수용체이다. 일 구체예에서, 약물 제형은 D_{50} 이 $1\text{ }\mu\text{m}$ 또는 그 미만이고/거나 D_{99} 가 $10\text{ }\mu\text{m}$ 또는 그 미만인 약물 마이크로입자를 포함한다. 추가의 구체예에서, 약물 제형은 트리암시놀론을 포함한다.

[0020] 본 발명의 일 구체예에서, 맥락막 질환 또는 후안구 장애의 치료가 필요한 인간 대상체의 눈의 SCS로 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하여 인간 대상체에서 맥락막 질환 또는 후안구 장애를 치료하는 방법으로서, 눈의 안압이 SCS로의 약물 제형의 투여 동안 실질적으로 일정하게 유지되는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 맥락막 질환 또는 후안구 장애의 치료가 필요한 환자의 눈의 SCS로의 약물 제형의 투여는 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구, 또는 경구로의 동일한 약물 용량의 투여와 비교하여, 감소된 수의 부작용 또는 하나 이상의 부작용의 감소된 중증도를 유도한다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 방법에 의해 감소된 부작용은 망막하삼출 및/또는 출혈이다.

도면의 간단한 설명

도 1a, 1b, 1c 및 1d는 인간 눈의 조직 구조의 단면도이다. (a) 전체 눈, (1b) 각막의 확대도, (1c) 맥락막위 공간에 유체가 없는 눈의 공막 및 관련 조직의 확대도, 또는 (1d) 맥락막위 공간에 유체가 있는 눈의 공막 및 관련 조직의 확대도.

도 2는 일 구체예에 따른 기다란 본체에 배치된 중공 미세바늘을 포함하는 미세바늘 장치의 단면도이다.

도 3은 도 2에 도시된 미세바늘 장치의 기다란 본체의 단면도이다.

도 4는 일 구체예에 따른 미세바늘 장치의 도면이다.

도 5는 일 구체예에 따른 미세바늘 장치의 도면이다.

도 6a 및 6b는 눈의 맥락막위 공간 내로 약물을 전달하기 위해 중공 미세바늘을 사용하기 위한 과정의 구체예를 나타내며, 여기에서 이러한 과정은 중공 미세바늘의 공막으로의 삽입 및 유체 약물 제형의 맥락막위 공간으로의 주입을 포함한다.

도 7a는 통상적인 30 게이지 피하 바늘의 팁과 비교한 일 구체예에 따른 중공 미세바늘의 비교를 보여준다. 도 7b는 전체 눈에 맞춰진 형상의 맞춤 아크릴 몰드의 도식도를 보여준다.

도 8a 및 8b는 각각 설포르하드아민 (sulforhadamine)의 주입 전 및 후의 돼지 눈의 시상 단면의 현미경 명시 야상이다.

도 9a, 9b, 9c 및 9d는 맥락막위 공간으로 주입하지 않은 돼지 눈의 동결절편 (9a), 측 평면에서 500 nm 형광 입자의 주입 후 파노라믹 뷔 (panoramic view)를 형성하기 위해 콜라쥬화시킨 토끼 눈의 동결절편 (9b), 시상 방향으로 500 nm 형광 입자의 주입 후 미세바늘 삽입 부위의 전방 및 후방 둘 모두의 공간을 보여주기 위해 콜라쥬화시킨 돼지 눈의 동결절편 (9c), 및 시상 방향으로 500 nm 형광 입자의 주입 후의 미세바늘 삽입 부위의 전방 및 후방 둘 모두를 보여주기 위해 콜라쥬화된 인간 눈의 동결절편 (9d)의 형광투시 이미지이다. 도 9b, 9c 및 9d의 삽도는 미세바늘 삽입 부위의 확대된 장면을 보여준다.

도 10a 및 10b는 돼지 눈의 맥락막위 공간으로 주입된 $1\text{ }\mu\text{m}$ 콘트라스트 입자의 주변 확산의 단면 이미지 (10a) 및 단면 이미지의 삼차원 재구성 (10b)을 보여주는 마이크로컴퓨터 단층촬영 이미지이다.

도 11a, 11b, 11c 및 11d는 (11a) 20 nm 입자, (11b) 100 nm 입자, (11c) 500 nm 입자 및 (11d) 1000 nm 입자의 돼지 눈으로의 맥락막위 전달의 성공률에 대한 주입압 및 미세바늘 길이의 효과를 보여주는 그래프이다.

도 12a 및 12b는 시상 방향으로 20 nm 입자 (12a) 및 1000 nm 입자 (12b)의 주입 후 미세바늘 삽입 부위의 전방 및 후방 둘 모두의 공간을 보여주기 위해 콜라쥬화된 돼지 눈의 동결절편의 형광투시 이미지이다. 도 12a 및 12b의 삽도는 미세바늘 삽입 부위의 확대된 장면을 보여준다.

도 13a 및 13b는 18 mmHg (13a) 및 36 mmHg (13b)의 모의 안압에 있어서 1000 nm 입자의 맥락막위 전달의 성공률에 대한 안압 및 미세바늘 길이의 효과를 보여주는 그래프이다.

도 14는 맥락막위 공간으로 소듐 플루오래세인의 주입 후 취해진 토끼 눈의 사이트 스캔 (sight scan)의 1-차원 선이며, x-축은 뒤 (0)에서부터 앞 (160)으로의 눈의 위치를 나타내며, y-축은 그러한 위치에서의 형광 강도를

나타낸다.

도 15는 시간에 걸친 맥락막위 공간으로부터의 소듐 플루오레세인의 제거율을 보여주는 그래프이다.

도 16은 시간에 걸친 맥락막위 공간으로부터 20 nm 입자의 제거율을 보여주는 그래프이다.

도 17은 시간에 걸친 맥막막위 공간으로부터 500 nm 입자의 제거율을 보여주는 그래프이다.

도 18은 일 구체예에 따른 눈으로의 약물 투여 방법의 블록 선도이다.

도 19a는 투여 후 시간에 따른 후안부에 유지된 트리암시놀론 (TA)의 양을 나타내는 그래프이다 (원형 - SCS 주입, 마름모 - 유리체내 주입).

도 19b는 유리체내로 투여된 트리암시놀론 (TA) (위)와 비교하여 SCS에 투여되는 경우 (아래)의 맥락막 및 망막에서의 트리암시놀론의 증가된 보유를 보여주는 그래프이다.

도 19c의 위는 투여 후 시간에 따른 눈 뒤(맥락막)에서의 트리암시놀론 (TA)의 양에 대한 눈의 수정체의 TA의 양의 비를 보여주는 그래프이다. 도 19c 아래는 투여 후 시간 (일)에 따른 눈 뒤 (망막)에서 트리암시놀론 (TA)의 양에 대한 눈의 수정체의 TA의 양의 비를 보여주는 그래프이다.

도 20a는 TA 투여 후 시간에 따른 토끼 눈에서의 안압 (IOP, mmHg)의 그래프이다. 토끼에는 연구 0일에 비히클, 3.2 mg TA 또는 5.2 mg TA를 주입하였다.

도 20b는 3.2 mg의 트리암시놀론 (왼쪽) 또는 비히클 (오른쪽)의 맥락막위 주입 후 토끼 눈의 단면도이다.

도 20c는 토끼 눈의 SCS로의 TA의 투여 후 TA 투여 후 시간에 따른 TA 혈장내 농도 (ng/mL)를 보여주는 그래프이다.

도 20d는 SCS로의 투여 후 다양한 조직에서 트리암시놀론 (TA)의 보유 (μg TA/g 조직)를 보여주는 그래프이다. 가장 많은 양의 약물이 눈 뒤 (맥락막, 망막)의 조직에 보유되며, 더 적은 양이 전안부 (수청체, 유리체액)에 유지된다.

도 20e는 TA 투여 후 시간에 따른 공막 및 맥락막에서 트리암시놀론 (TA) (μg)의 양을 보여주는 그래프이다.

도 20f는 TA 투여 후 시간에 따른 망막에서 트리암시놀론 (TA) (μg)의 양을 보여주는 그래프이다.

도 21a는 처치 후 시간 및 LPS 독소 투여 후 시간에 따른 비히클 (왼쪽), SCS로 투여된 4 mg 트리암시놀론 (TA) (중간) 또는 유리체내로 투여된 4 mg 트리암시놀론 (TA) (오른쪽)으로 처리된 눈의 누적되는 McDonald-Shadduck 스코어를 보여주는 그래프이다. McDonald-Shadduck 스코어는 후방 포도막염 모델을 제공한다.

도 21b는 NZW 토끼에서 후방 포도막염 모델에서 SCS 또는 유리체내로 투여된 트리암시놀론 (TA)의 효과를 보여주는 대표적인 안저 사진이다.

도 21c는 최종 시점에서 조직학으로부터 측정된 NZW 토끼에서 전반적인 염증 중증도를 보여주는 그래프이다. 하기 조직이 분석되었다: 섬모체 돌기, 공막-맥락막, 유리체, 망막 및 시신경 (0-4 스케일, 최대 스코어=20).

도 21d는 IVT 또는 SCS TA 투여에 대한 반응에서 NZW 토끼에서의 안압 (mmGh)을 보여주는 그래프이다.

도 22a는 (i) 리포폴리사카라이드 (LPS) 독소 후 비히클 (왼쪽), (ii) LPS 독소 후 SCS로의 2 mg 트리암시놀론 (중간) 또는 (iii) 평형 염 용액 후 비히클로 시험처리된 돼지 눈의 평균 Hackett/McDonald 안구 스코어를 보여주는 그래프이다. 2 mg 용량으로의 SCS TA 처리는 이러한 돼지 포도막염 모델에서 안구 염증 반응을 현저하게 감소시킨다.

도 22b는 (i) 리포폴리사카라이드 (LPS) 독소 후 비히클, (ii) LPS 독소 후 SCS로의 2 mg 트리암시놀론 (TA) 또는 (iii) LPS 독소 후 유리체내로의 2 mg 트리암시놀론 또는 (iv) LPS 독소 후 SCS로의 0.2 mg 트리암시놀론으로 시험처리된 돼지 눈의 평균 Hackett/McDonald 안구 스코어를 보여주는 그래프이다. 염증 감소가, 유리체내로 투여되는 경우에 요구되는 TA의 용량의 10%인 용량으로 SCS로 투여된 TA로 3일 이내에 관찰되었다.

도 23은 독소로 처리되거나 독소 부재하에 이어서, SCS 또는 유리체내로 투여된 저 또는 고 용량의 TA로 처리되는 동물의 평균 (\pm 표준 편차) 누적 염증 안구 스코어를 보여주는 그래프이다. SCS TA로 처리된 눈의 평균 염증 스코어는 처치 후 1일, 2일 및 3일에 IVT TA로 처리된 눈의 스코어보다 낮았다.

포도막염 유도 (즉, 독소 투여)시 (-1일), 약물 투여 시 (0일)의 평균 (+/- SD) 누적 염증 안구 스코어. 0.2

mg (저 용량) 또는 2.0 mg (고 용량)의 트리암시놀론 아세토니드 (TA)를 맥락막위 공간 (SCS) 또는 유리체내 (IVT) 주입으로 눈에 투여하고, 안구 스코어를 쳐치 후 1, 2 및 3일에 계산하였다. 군 1 평균 누적 염증 스코어는 0일에 군 2 대비 낮았다 (Wilcoxon; $P<0.028$); b. 군 2 평균 누적 염증 스코어는 1일에 군 1, 3, 4 및 6보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P<0.028$); c. 군 5 평균 누적 염증 스코어는 1일에 군 1, 3, 4 및 6보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P<0.029$); d. 군 6 평균 누적 염증 스코어는 1일에 군 1보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P=0.02$); e. 군 2 평균 누적 염증 스코어는 2일에 군 1, 3, 4 및 6보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P<0.028$); f. 군 5 평균 누적 염증 스코어는 2일에 군 1 및 3보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P<0.042$); g. 군 6 평균 누적 염증 스코어는 2일에 군 1보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P=0.028$); h. 군 2 평균 누적 염증 스코어는 3일에 군 1, 3, 4, 5 및 6보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P<0.02$); i. 군 5 평균 누적 염증 스코어는 3일에 군 1 및 6보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P<0.047$); j. 군 6 평균 누적 염증 스코어는 3일에 군 1보다 현저하게 높았다 (Wilcoxon; $P=0.018$). G1=군 1; G2=군 2; G3=군 3; G4=군 4; G5=군 5; G6=군 6.

도 24는 -1일에 독소로 투여되거나 독소 부재하에 이어서 0일에 SCS 또는 유리체내로 투여된 저 또는 고 용량의 TA로 처리된 동물의 눈의 평균 안압을 보여주는 그래프이다. 포도막염 유발 전 (-1일), 0.2 mg (저 용량) 또는 2.0 mg (고 용량) 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 맥락막위 공간 (SCS) 또는 유리체내 (IVT) 주입으로의 약물 투여일 (0일)에서의 돼지 눈의 평균 (+/- SD) 안압 (IOP). IOP는 쳐치 후 1hr., 3 hr., 6 hr. 1일, 2일 및 3일에 측정하였다. a. 군 1 눈의 IOP는 치료제 주입 후 1 및 3 시간에 군 2 눈보다 현저하게 높았다 ($P=0.01$; 0.04).

도 25a-b는 독소 투여되거나 독소 부재하에 이어서 SCS 또는 유리체내로 투여된 저 또는 고 용량의 TA로 처리된 동물의 눈의 와이드-필드 안저 이미지이다. 와이드-필드 안저 이미지는 -1일에 리포폴리사카라이드 (LPS) 주입 직전에, 처리 후 0일 및 3일에 비히클, 0.2 mg (저 용량) 또는 2.0 mg (고 용량)의 트리암시놀론 아세토니드 주입 직전에 이미지화한 것이다. 평형 염 용액 및 비히클 주입된 군 1 눈은 정상적인 외형을 유지하였다. 군 1 눈을 제외한 모든 눈에서 LPS 주입 후 24시간째에 후안부에 실질적인 혼탁함이 발생하였다. SCS로의 저 용량 및 고 용량 mg TA 및 고 용량 TA IVT로의 처리는 처리전 모양과 가까운 안저 이미지를 유도한 반면, 저용량 TA IVT로의 처리는 비히클 처리된 눈에 비해 단지 약간 개선된 이미지를 유도하였다. 2.0 mg TA IVT 주입된 눈은 중심 유리체에서 가시적인 TA의 큰 고형 데폿 (depot)을 가졌다.

도 26은 평형 염 용액 (BSS) 또는 100 ng의 리포폴리사카라이드 (LPS)의 유리체내 주입 후 3일에 또는 비히클, 0.2 mg TA, 또는 2.0 mg TA의 SCS 또는 IVT 투여 후 72 시간에 눈의 안구 조직병리를 보여준다. 검사한 눈 어느 것도 조직병리에서 실질적인 조직, 구조 또는 독소 변화의 증거를 갖지 않았다. 평형 염 용액 (BSS) 또는 100 ng의 리포폴리사카라이드 (LPS)의 유리체내 (IVT) 주입 후 3일 및 비히클, 0.2 mg 트리암시놀론 아세토니드 (저 용량 TA), 또는 2.0 mg의 트리암시놀론 아세토니드 (고 용량 TA)의 맥락막위 (SCS) 또는 IVT 주입 후 72 시간에서의 눈의 안구 조직병리. 혜마톡실린 및 에오신 염료.

- A. BSS IVT 및 SCS로 비히클 주입된 전안부 (군 1). 기준 막대: 1 mm.
- B. BSS IVT 및 SCS로 비히클 주입된 후안부 (군 1). 기준 막대: 200 μ m.
- C. LPS IVT 및 SCS로 비히클 주입된 전안부 (군 2). 기준 막대: 1 mm.
- D. LPS IVT 및 SCS로 비히클 주입된 후안부 (군 2). 기준 막대: 200 μ m.
- E. LPS IVT 및 SCS로 저 용량 TA 주입된 전안부 (군 3). 기준 막대: 1 mm.
- F. LPS IVT 및 SCS로 저 용량 TA 주입된 후안부 (군 3). 기준 막대: 200 μ m.
- G. LPS IVT 및 SCS로 고 용량 TA 주입된 전안부 (군 4). 기준 막대: 1 mm.
- H. LPS IVT 및 SCS로 고 용량 TA 주입된 후안부 (군 4). 화살표는 SCS중 TA의 존재를 나타낸다. 기준 막대: 200 μ m.
- I. LPS IVT 및 저 용량 TA IVT로 주입된 전안부 (군 5). 기준 막대: 1 mm.
- J. LPS IVT 및 저 용량 TA IVT로 주입된 후안부 (군 5). 기준 막대: 200 μ m.
- K. LPS IVT 및 고 용량 TA IVT로 주입된 전안부 (군 6). 기준 막대: 1 mm.

L. LPS IVT 및 고 용량 TA IVT로 주입된 후안부 (군 6). 기준 막대: 200 μm .

도 27은 평형 염 용액 (BSS) 또는 100 ng의 리포폴리사카라이드 (LPS)의 유리체내 (IVT) 주입 후 4일 및 비히클, 0.2 mg 트리암시놀론 아세토니드 (저 용량 TA), 또는 2.0 mg의 트리암시놀론 아세토니드 (고 용량 TA)의 맥락막위 (SCS) 또는 IVT 주입 후 3일에 전안부 및 후안부의 평균 안구 조직병리 염증 스코어를 보여준다. a. 군 1 평균 조직학적 염증 스코어는 군 2 내지 6보다 현저하게 낮았다 ($P<0.04$). b. 군 5 평균 조직학적 염증 스코어는 군 4 및 6보다 현저하게 높았다 ($P<0.04$). c. 군 4 평균 조직학적 염증 스코어는 군 2, 5, 및 6보다 현저하게 낮았다 ($P<0.04$). d. 군 6 평균 조직학적 염증 스코어는 군 2보다 현저하게 낮았다 ($P=0.018$).

도 28은 평형 염 용액 (BSS) 또는 100 ng의 리포폴리사카라이드 (LPS)의 유리체내 (IVT) 주입 후 3일 및 비히클, 0.2 mg 트리암시놀론 아세토니드 (저 용량 TA), 또는 2.0 mg의 트리암시놀론 아세토니드 (고 용량 TA)의 맥락막위 (SCS) 또는 IVT 주입 후 72시간에 평균 병수 (AH) 및 유리체액 (VH) 세포 계수를 보여준다. a. 군 2 평균 세포 계수는 1, 3, 4, 5, 및 6보다 현저하게 높았다 ($P<0.002$). b. 군 5 평균 세포 계수는 군 1보다 현저하게 높았다 ($P<0.002$). c. 군 6 평균 세포 계수는 군 1보다 현저하게 높았다 ($P<0.002$). d. 군 3 평균 세포 계수는 군 1 및 4보다 현저하게 높았다 ($P<0.048$). e. 군 5 평균 세포 계수는 군 1 및 4보다 현저하게 높았다 ($P<0.034$).

도 29는 SCS 또는 IVT 투여 후 혈장내 트리암시놀론 (TA) 농도를 보여주는 그래프이다.

도 30은 맥락막위 공간으로의 베바시주맙의 주입 전 3일 (왼쪽 이미지) 및 주입 후 56일 (오른쪽 이미지)에서 환자 번호 3의 광 간섭성 단층촬영 (OCT) 이미지이다. 망막내 유체에서의 감소가 관찰될 수 있다.

도 31은 4 mg (40mg/mL) TA 또는 비히클의 SCS 투여 후 안압 (IOP)을 보여주는 그래프이다.

도 32는 4 mg (40mg/mL) TA 또는 비히클의 SCS 투여 후 1일 및 90일에서 중앙 각막 두께를 보여주는 그래프이다.

도 33은 4 mg (40mg/mL) TA의 SCS 투여 후 시간에 대한 혈장내 TA 농도를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명의 상세한 설명

[0023] 후안구 장애 및 맥락막 질환의 치료가 필요한 인간 대상체에서 후안구 장애 및 맥락막 질환을 치료하기 위한 방법, 장치 및 약물 제형이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 방법, 장치 및 제형은 후안구 장애 및 맥락막 질환을 치료하는데 효과적인 후안부 약물 전달을 허용하며, 일반적으로 하기 특징을 포함한다: (1) 본 방법은 비-외과적이며, 따라서 최소로 침입적 (invasive)이며 안전하다; (2) 약물 제형은 이들이 눈의 후안부 및/또는 눈의 맥락막위 공간 (SCS)로 잘 표적화되는 방식으로 투여되면서 동시에, 전안부 또는 눈의 다른 영역으로의 약물 노출을 제한한다; (3) 본 방법 및 제형은 지속되고/거나 제어된 방식으로 약물을 전달할 수 있다; (4) 본 방법 및 장치는 사용자-친화적이다. 본원에 제시된 비-외과적 SCS 전달 방법, 이러한 방법을 시행하기 위한 장치 및 SCS 전달용 약물 제형은 이러한 요망되는 특징을 달성한다.

[0024] 본원에 사용된 바와 같은 "비-외과적" 안구 약물 전달 방법은 전신 마취 및/또는 눈뒤 마취 (또한, 눈뒤 차단으로 불립)가 요구되지 않는 약물 전달 방법을 나타낸다. 대안적으로 또는 추가적으로, "비-외과적" 안구 약물 전달 방법은 28 게이지 또는 그 보다 작은 직경의 기구로 수행된다. 대안적으로 또는 추가적으로, "비-외과적" 안구 약물 전달 방법은 션트 (shunt) 또는 캐뉼라 (cannula)를 통한 안구 약물 전달에 전형적으로 요구되는 유도 메카니즘이 필요하지 않다.

[0025] 본원에 기술된 비-외과적 후안구 장애 및 맥락막 질환 치료 방법은 후안 영역 예를 들어, 후안부의 망막맥락막 조직, 황반, 망막 색소 상피 (RPE) 및 시신경으로의 국소 전달에 특히 유용하다. 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 방법 및 미세바늘은 눈 안의 특정 후안 조직 또는 영역 또는 이웃하는 조직으로의 약물 전달을 표적으로 하는데 이용될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 방법은 치료를 필요로 하는 인간 대상체의 눈의 공막, 맥락막, Brach 막, 망막 색소 상피, 망막하 공간, 망막, 황반, 시신경 유두, 시신경, 섬모체, 잔기 등 그물, 눈방수, 유리체액, 및/또는 그 밖의 안구 조직 또는 이웃하는 조직에 약물을 특정하게 전달한다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법 및 미세바늘은 눈 안의 특정 후안 조직 또는 영역 또는 이웃하는 조직으로 약물 전달을 표적으로 하는데 사용될 수 있다.

[0026] 본원에 기술된 방법의 일 구체예에서, 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료를 위해 맥락막위 공간으로의 약물

예를 들어, 항-염증 약물 (예를 들어, 트리암시놀론), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 길항제의 비-외과적 전달은 환자의 눈 예를 들어, 공막내로의 미세바늘의 삽입 및 삽입된 미세바늘을 통한 눈의 맥락막위 공간으로의 약물 제형의 주사 또는 주입에 의해 달성된다. 일 구체예에서, SCS에 투여된 유효량의 약물은 동일한 투여량이 유리체내, 국소, 앞방내, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 치료 효능과 비교하여 약물의 더 높은 치료 효능을 제공한다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 미세바늘 약물 전달 방법은 치료가 필요한 후안 조직 근처로의 후속 국소 전달을 위해 SCS로 약물을 정확히 전달한다. 약물은 비-외과적 약물 투여가 완료된 후 연장된 기간 예를 들어, 수 시간 또는 일 또는 주 또는 개월 동안 융합된 용적으로부터 (또는 예를 들어, 약물 제형중의 마이크로입자 또는 나노입자로부터) 안구 조직으로 방출될 수 있다. 이는 유리하게는, 안구 조직 표면으로의 약물 제형의 국소 도포에 의한 전달에 비해 약물의 증가된 생체이용율, 또는 동일한 약물 투여량의 경우, 비경구 유리체내 투여 대비 증가된 생체이용율을 제공할 수 있다.

[0027] 본원에 기술된 방법 및 미세바늘 장치에 있어서, SCS 약물 전달 방법은 유리하게는, 안구 조직내로의 삽입 깊이의 정확한 제어를 포함하여, 약물 제형이 맥락막위 공간내 및 일부 구체예에서, SCS를 둘러싸는 후안 조직으로 유동하도록 미세바늘 텁이 눈 내에 위치하게 할 수 있다. 일 구체예에서, 미세바늘은 눈의 공막에 삽입된다. 일 구체예에서, SCS로의 약물 흐름은 마세바늘과 아래의 조직 예컨대, 맥락막 및 망막 조직과의 접촉 없이 달성된다.

[0028] 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 맥락막위 공간으로의 약물 전달을 달성하여, 국소, 비경구, 앞방내 또는 유리체내 약물 전달을 통해서는 얻을 수 없는 후안 조직으로의 약물 접근을 허용한다. 본원에 기술된 방법은 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료를 위해 후안 조직으로 약물을 전달하기 때문에, 본원에 제공된 방법으로 처리된 인간 대상체에서 치료 반응을 달성하기에 충분한 맥락막위 약물 용량은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 유발시키기에 충분한 유리체내, 국소, 비경구 또는 경구 약물 용량보다 적다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 SCS 전달 방법은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 유발시키기에 충분한 유리체내, 국소, 앞방내, 비경구 또는 경구 약물 용량과 비교하여, 후안구 장애 치료 약물 또는 맥락막 질환 치료 약물의 감소된 약물 용량을 허용한다. 추가의 구체예에서, 치료 반응을 유발시키기에 충분한 맥락막위 약물 용량은 치료 반응을 유발시키기에 충분한 유리체내, 국소, 비경구 또는 경구 약물 용량의 75% 또는 그 미만, 또는 50% 또는 그 미만, 또는 25% 또는 그 미만이다. 일 구체예에서, 치료 반응은 환자가 치료받고 있는 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 증상/임상 증후의 중증도의 감소, 또는 환자가 치료받고 있는 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 증상(들)/임상 증후(들)의 수 감소이다.

[0029] 용어 "맥락막위 공간"은 맥락막위 (suprachoroidal), SCS, 맥락막위 및 맥락막위 (suprachoroidia)와 상호교환적으로 사용되며, 공막과 맥락막 사이에 배치된 눈의 영역내의 잠재적 공간을 기술한다. 이러한 영역은 일차적으로 2개의 인접한 조직 각각으로부터 유래된 긴 색소침착된 돌기의 밀접하게 패킹된 층으로 이루어진다; 그러나, 맥락막위 공간과 인접 조직에서의 유체 또는 기타 물질 축적 결과로서 이러한 영역에 공간이 발생할 수 있다. 당업자에게는 맥락막위 공간이 눈의 일부 질환 상태로 인한 유체 축적에 의해 또는 일부 트라우마 또는 외과적 개입의 결과로서 빈번하게 팽창된다는 것이 자명할 것이다. 그러나, 본 설명에서, 유체 축적은 맥락막위로의 약물 제형의 주입에 의해 의도적으로 생성되어 맥락막위 공간 (약물 제형으로 충전됨)이 생성된다. 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니나, SCS 영역이 포도막공막 유출 (즉, 눈의 한 영역으로부터 다른 영역으로 유체를 통과하여 이동시키는 눈의 자연적 처리과정)을 위한 경로로서 작용하며, 공막으로부터 맥락막이 분리되는 경우 실제 공간이 되는 것으로 여겨진다.

[0030] 도 1a에 도시된 바와 같이, 본원에 사용된 바와 같은 "안구 조직" 및 "눈" (10)은 전안부 (12) (즉, 눈의 수정체 전방 부분) 및 후안부 (14) (즉, 눈의 수정체 후방 부분) 둘 모두를 포함한다. 전안부 (12)는 각막 (16) 및 수정체 (18)에 의해 경계를 이루는 반면, 후안부 (14)는 공막 (20) 및 수정체 (18)에 의해 경계를 이룬다. 전안부 (12)는 홍채 (24)와 각막 (16) 사이의 전방 챔버 (22) 및 수정체 (18)와 홍채 (24) 사이의 후방 챔버 (26)로 추가로 재분할된다. 전안부 (12)상의 공막 (20)의 노출된 부분은 결막 (미도시됨)으로 불리는 투명한 막에 의해 보호된다. 공막 (20) 아래에는 합쳐서 망막맥락막 조직으로 불리는 맥락막 (28)과 망막 (27)이 존재한다. 맥락막 (28)과 공막 (20) 사이의 소성 결합 조직 또는 잠재적 공간은 맥락막위 공간 (SCS) (미도시됨)으로 불린다. 도 1b는 각막 (16)을 도시하며, 이는 상피 (30), 보우만 (Bowman) 층 (32), 간질 (34), 데세메트 (Descemet) 막 (36), 및 내피 (38)로 구성된다. 도 1c 및 도 1d는 둘러싸는 테논 캡슐 (Tenon Capsule) (40) 또는 결막 (41)을 갖는 공막 (20), 맥락막위 공간 (42), 맥락막 (28), 및 망막 (27)을 도시하며, 각각 맥락막위 공간에 유체가 부재하고 존재한다.

[0031] 전반에 걸쳐 제시된 바와 같이, 일 구체예에서, 본원에 기술된 방법은 중공 또는 고형 미세바늘 예를 들어, 강직성 미세바늘로 수행된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "미세바늘"은 베이스, 샤프트, 및 공막 및 기타 안구 조직으로의 삽입에 적합한 텁 말단을 갖는 도관체 (conduit body)를 나타내며, 본원에 기술된 바와 같은 최소의 침입성 삽입 및 약물 제형 주입에 적합한 치수를 갖는다. 즉, 미세바늘은 약 2000 마이크론을 초과하지 않는 길이 또는 유효 길이 및 약 600 마이크론을 초과하지 않는 직경을 갖는다. 미세바늘의 "길이" 및 "유효 길이" 둘 모두는 미세바늘의 샤프트의 길이 및 미세바늘의 베벨 (bevel) 높이를 포함한다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "중공"은 미세바늘의 중심을 관통하는 단일의 직선 구멍은 물론, 다중 구멍, 미세바늘을 관통하는 복합 경로의 뒤에 오는 구멍, 구멍(들)로부터의 다중 유입점 및 배출점, 및 구멍의 교차 또는 네트워크를 포함한다. 즉, 중공 미세바늘은 미세바늘의 베이스로부터 베이스로부터 원위의 미세바늘의 샤프트 및/또는 텁 부분의 배출점 (개구)으로의 하나 이상의 연속 경로를 포함하는 구조를 갖는다.

[0033] 도 2-5는 미세바늘 장치의 예시적 구체예를 도시한다. 일 구체예에서, 도 2-3에 도시된 바와 같이, 미세바늘 장치 (110)는 중공 구멍 (140)을 지닌 중공 미세바늘 (114)를 포함하며, 상기 중공 구멍을 통과하여 유체 약물 제형 (미도시됨)이 눈으로 전달될 수 있거나 생물학적 유체가 눈으로부터 배출될 수 있다. 미세바늘은 근위 부분 (116) 및 텁 부분 (118)를 포함한다. 미세바늘 (114)은 예를 들어, 미세바늘의 근위 부분 (116) 및 텁 부분 (118)이 연장되는 원위 말단을 지닌 기다란 본체 (112)를 포함하는 베이스로부터 연장될 수 있다. 기다란 본체는 고정 수단 (111) 즉, 베이스 (112)의 원위 말단을 지나서 연장되는 미세바늘의 베이스 부분 예컨대, 스크류 또는 핀을 추가로 포함할 수 있다. 미세바늘을 고정하기 위한 기다란 본체 (112)의 예시적인 구체예는 도 3에 도시되어 있으며, 캡 부분 (113) 및 내부에 중공 구멍 (117)을 지닌 베이스 부분 (115)을 포함한다. 기다란 본체 (112)의 캡 부분 (113) 및 베이스 부분 (115)은 바람직하게는, 기다란 본체의 캡 부분으로부터 돌출되는 바늘의 길이 (즉, 베이스 (112)로부터 연장되는 미세바늘의 근위 부분 및 텁 부분)를 수동으로 조절하기 위한 수단을 포함한다. 이러한 수단은 예를 들어, 캡 부분 (113)이 기다란 본체의 베이스 부분 (115)의 안으로 및 밖으로 스크류되게 하는 쓰레드 (119)를 포함할 수 있다. 도 4에 도시된 예시적 구체예에서, 기다란 본체의 베이스 부분 (115)은 미세바늘을 통한 유체 약물 제형의 맥락막위 공간으로의 제어된 주입을 위한 작동기 (120)에 작동가능하게 연결될 수 있다.

[0034] 미세바늘 장치는 약물 제형을 예를 들어, 용액 또는 혼탁액으로서 함유하기 위한 유체 저장소를 추가로 포함할 수 있으며, 약물 저장소는 미세바늘의 텁 말단에 대해 원위에서 미세바늘의 구멍과 작동가능하게 소통된다. 유체 저장소는 미세바늘과 일체화될 수 있거나, 기다란 본체와 일체화될 수 있거나, 미세바늘 및 기다란 본체 둘 모두로부터 분리된 것일 수 있다.

[0035] 미세바늘은 금속, 유리, 반도체 물질, 세라믹 또는 폴리머를 포함하는 다양한 생체적합성 물질로 형성/제작될 수 있다. 적합한 금속의 예는 약학 등급의 스테인레스 강철, 금, 티타늄, 니켈, 철, 금, 주석, 크로뮴, 구리 및 이들의 합금을 포함한다. 폴리머는 생분해성 또는 비-생분해성일 수 있다. 적합한 생체적합성의 생분해성 폴리머의 예는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리락티드-코-글리콜리드 (PLGA), 폴리안하이드리드, 폴리오르토 에스테르, 폴리에테르에스테르, 폴리카프롤اكتون, 폴리에스테르아미드, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리우레탄 및 이들의 코폴리머 및 블렌드를 포함한다. 대표적인 비-생분해성 폴리머는 의학 기기 제작에서 공지된 다양한 열가소성 또는 그 밖의 고분자 구조 물질을 포함한다. 예로는 나일론, 폴리에스테르, 폴리카보네이트, 폴리아크릴레이트, 에틸렌-비닐 아세테이트와 그 밖의 아실 치환된 셀룰로스 아세테이트와의 폴리머, 비-분해성 폴리우레탄, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 플루오라이드, 폴리(비닐 이미다졸), 클로로술포네이트 폴리울레핀, 폴리에틸렌 옥사이드, 이들의 블렌드 및 코폴리머를 포함한다. 생분해성 미세바늘은 안구 조직 내로 부주위로 잘려진 경우에도 실질적으로 유해하지 않도록, 비-생분해성 미세바늘 대비 증가된 안전 수준을 제공할 수 있다.

[0036] 미세바늘은 하기 실시예에 기술된 바와 같이 또는 당 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제작될 수 있다. 일 구체예에서, 중공 미세바늘은 레이저 또는 유사 광 에너지 공급원을 이용하여 제작될 수 있다. 한 예에서, 마이크로캐뉼라는 레이저를 사용하여 절단되어 요망되는 미세바늘 길이를 나타낼 수 있다. 레이저는 또한 단일 또는 다중 텁 개구를 형상화하는데 이용될 수 있다. 단일 또는 다중 절단은 단일 마이크론캐뉼라에 대해 수행되어 요망되는 미세바늘 구조를 형상화시킬 수 있다. 한 예에서, 마이크로캐뉼라는 금속 예컨대, 스테인레스 강철로 제조될 수 있으며, 광 스펙트럼 적외선 영역내 파장을 갖는 레이저를 사용하여 절단된다 (예를 들어, 약 0.7 내지 약 300 μm). 본 분야에서의 것과 친숙한 금속 전해연마 기법을 이용하여 추가의 개선이 수행될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 미세바늘 길이 및 선택적 베벨은 물리적 연삭 공정에 의해 형성되며, 이는 예를 들어, 움직이는 연마 표면에 대하여 금속 캐뉼라를 연삭시키는 것을 포함할 수 있다. 제작 공정은 정밀 연삭, 마

이크로-비드 제트 분사 및 초음파 제거를 추가로 포함하여 미세바늘의 요망되는 정확한 텁의 형상을 형성할 수 있다.

[0037] 가능한 제작 기법의 더욱 상세한 내용은 예를 들어, U.S. 특허 출원 공개 번호 2006/0086689, U.S. 특허 출원 공개 번호 2006/0084942, U.S. 특허 출원 공개 번호 2005/0209565, U.S. 특허 출원 공개 번호 2002/0082543, U.S. 특허 번호 6,334,856, U.S. 특허 번호 6,611,707, U.S. 특허 번호 6,743,211에 기술되어 있으며, 이들 모두는 모든 목적에 있어서 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0038] 본원에 제공된 방법 및 장치는 맥락막위 약물 전달이 다른 비-외과적 (예를 들어, 통상적인 바늘) 및 외과적 방법 대비 탁월하게, 최소로 침입성인 비-외과적 방식으로 달성가능하게 한다. 예를 들어, 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 미세바늘을 사용하여 수행된다. 일 구체예에서, 미세바늘은 눈 예를 들어, 공막내로 수직으로 또는 약 80° 내지 약 100°의 각도로 삽입되어 짧은 침투 길이로 맥락막위 공간에 도달된다. 이는 공막 및 기타 안구 조직을 통하는 더 긴 침투 경로를 취하고, 방법의 침입성, 바늘 자국 크기가 증가되고, 결론적으로 감염 및/또는 혈관 파열 위험성이 증가되는, 급경사각으로 맥락막위 공간에 도달해야 하는 긴 통상적인 바늘 또는 캐뉼라에 상반된다. 이러한 긴 바늘에 있어서, 삽입 깊이를 정확하게 제어하는 능력은 본원에 기술된 미세바늘 방법 대비 저하된다.

[0039] 일 구체예에서, 본 방법이 공막을 가로질러 침투하지 않으면서 공막내로 적어도 제 2 미세바늘을 삽입하는 것을 추가로 포함하도록, 미세바늘은 2개 이상의 미세바늘 에레이의 일부이다. 일 구체예에서, 2개 이상의 미세바늘 어레이가 안구 조직으로 삽입되는 경우, 2개 이상의 미세바늘 각각의 약물 제형은 약물, 제형, 약물 제형의 부피/양, 또는 이러한 변수의 조합에 있어서 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 한 경우, 상이한 유형의 약물 제형이 하나 이상의 미세바늘을 통해 주입될 수 있다. 예를 들어, 제 2 약물 제형을 포함하는 제 2 중공 미세바늘의 안구 조직으로의 삽입은 제 2 약물 제형의 안구 조직으로의 전달을 유도할 것이다.

[0040] 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 미세바늘 장치는 눈으로부터 물질 예컨대, 유체, 조직 또는 분자 샘플을 제거하도록 조정된다.

[0041] 그러나, 맥락막위 공간 및 후안구 조직으로 약물 제형을 전달하는 다른 유형의 미세바늘 (예를 들어, 고형 미세바늘) 및 기타 방법이 본원에 기술된 전달 방법 대신에 또는 이와 함께 사용될 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다. 비제한적 예는 미세바늘로부터의 약물 제형의 코팅을 적어도 부분적으로 용해시키거나; 미세바늘로부터의 약물 제형 (예를 들어, 실질적으로 온전한 슬리브로서 또는 단편으로)의 코팅을 적어도 부분적으로 박리시키거나; 미세바늘과 일체적으로 형성되거나 연결된 베이스로부터 미세바늘을 분리 파괴 또는 용해시키거나; 임의의 이들의 조합을 포함한다.

[0042] 본원에 기술된 미세바늘 장치는 또한, 센서로서 하나 이상의 미세바늘을 사용하도록 조정되어 분석물, 전기 활성 및 광 또는 그 밖의 시그널을 검출할 수 있다. 센서는 압력, 온도, 화학물질 및/또는 전자기장 (예를 들어, 광)의 센서를 포함할 수 있다. 바이오센서는 미세바늘 상에 또는 그 안에, 또는 미세바늘을 통해 체조직과 소통하는 장치 내부에 위치할 수 있다. 미세바늘 바이오센서는 4가지 부류의 주변환기 (principal transducer) 중 임의의 것일 수 있다: 전위차측정형 변환기, 전류측정형 변환기, 광 변환기 및 물리화학 변환기. 일 구체예에서, 중공 미세바늘은 물질 예컨대, 젤로 충전되며, 이는 미세바늘과 관련된 감지 작용성을 갖는다. 기질로의 결합 또는 효소에 의해 매개된 반응을 기반으로 하는 감지에 대한 적용에서, 기질 또는 효소는 바늘 내부에 고정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 도파관은 미세바늘 장치로 통합되어 광을 특정 위치로 유도할 수 있거나, 검출에 있어서, 예를 들어, 색상 평가를 위한 pH 염료와 같은 수단을 이용한다. 유사하게는, 열, 전기, 광, 초음파 또는 그 밖의 에너지 형태가 특정 조직을 직접적으로 자극, 손상 또는 치유하거나 진단 목적을 위해 정확하게 전달된다.

[0043] 일 구체예에서, 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로의 약물의 비-외과적 전달을 위한 미세바늘 장치는 중공 미세바늘을 포함한다. 장치는 미세바늘의 근위 말단을 고정하기 위한 긴 하우징을 포함할 수 있다. 장치는 미세바늘을 통해 약물 제형을 안내하기 위한 수단을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 수단은 미세바늘의 베이스 또는 근위 말단과 유체 연결되는 가요성 또는 강성 도관일 수 있다. 수단은 또한, 장치를 통해 유체 흐름을 유도하기 위해 압력 경도를 발생시키기 위한 펌프 또는 기타 장치를 포함할 수 있다. 도관은 약물 제형의 공급원과 작동가능하게 연결될 수 있다. 공급원은 임의의 적합한 컨테이너일 수 있다. 일 구체예에서, 공급원은 통상적인 주사기 형태로 존재할 수 있다. 공급원은 일회용 단위체 용량 컨테이너일 수 있다.

[0044] 일 구체예에서, 미세바늘은 약 50 μm 내지 약 2000 μm 의 유효 길이를 갖는다. 또 다른 특정 구체예에서, 미

세바늘은 약 150 μm 내지 약 1500 μm , 또는 약 300 μm 내지 약 1250 μm , 또는 약 500 μm 내지 약 1250 μm , 또는 약 500 μm 내지 약 1500 μm , 또는 약 600 μm 내지 약 1000 μm , 또는 약 700 μm 내지 약 1000 μm 의 유효 길이를 갖는다. 일 구체예에서, 미세바늘의 유효 길이는 약 600 μm , 또는 약 700 μm , 또는 약 800 μm 또는 약 1000 μm 이다. 다양한 구체예에서, 미세바늘의 근위 부분은 약 50 μm 내지 600 μm , 또는 약 50 μm 내지 약 400 μm , 또는 약 50 μm 내지 약 500 μm , 또는 약 100 μm 내지 약 400 μm , 또는 약 200 μm 내지 약 600 μm , 또는 약 100 μm 내지 약 250 μm 의 최대 폭 또는 단면 치수를 가지며, 약 5 μm 내지 약 400 μm 의 구멍 직경을 갖는다. 특정 구체예에서, 미세바늘의 근위 부분은 약 600 μm 의 최대 폭 또는 단면 치수를 갖는다. 그러나, 미세바늘의 팀이 베벨링된 구체예에서, 구멍 직경은 미세바늘의 근위 부분의 외부 직경보다 클 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다. 미세바늘은 약 1:1.5 내지 약 1:10의 종횡비(폭:길이)를 갖도록 제작될 수 있다. 일 구체예에서, 미세바늘의 종횡비는 약 1:3 내지 약 1:5이다. 또 다른 구체예에서, 미세바늘의 종횡비는 약 1:4 내지 약 1:10이다.

[0045] 미세바늘은 일직선의 또는 가늘어지는 샤프트를 가질 수 있다. 일 구체예에서, 미세바늘의 직경은 미세바늘의 베이스 단부에서 가장 크고 베이스 원위 말단에서 가늘어져 끝이 뾰족해진다. 미세바늘은 또한, 일직선(즉, 가늘어지지 않는) 부분 및 가늘어지는(예를 들어, 베벨링되는) 부분 둘 모두를 포함하는 샤프트를 갖도록 제작될 수 있다. 다양한 구체예에서, 미세바늘은 약 5도 내지 약 30도, 약 5도 내지 약 25도, 약 5도 내지 약 20도, 약 10도 내지 약 20도, 및 약 10도 내지 약 30도의 베벨 각을 갖는다. 수직에서 원형 단면을 갖거나 단면이 비-원형일 수 있는 샤프트를 갖는 미세바늘이 형성될 수 있다. 미세바늘의 팀 부분은 다양한 형상을 가질 수 있다. 미세바늘의 팀은 샤프트의 장축 둘레로 대칭형 또는 비대칭형일 수 있다. 팀은 베벨링되거나, 가늘어져서 뾰족해지거나, 스퀘어-오프(squared-off)하거나 둑글 수 있다. 다양한 구체예에서, 미세바늘은 약 50 μm 내지 500 μm , 약 100 μm 내지 약 500 μm , 약 100 μm 내지 약 400 μm , 약 200 μm 내지 약 400 μm , 및 약 300 μm 내지 약 500 μm 의 베벨 높이를 갖는다. 특정 구체예에서, 미세바늘은 미세바늘의 팀 부분이 안구 조직내로 삽입되는 미세바늘의 실질적으로 유일한 부분이 되도록 설계될 수 있다(즉, 팀 부분은 미세바늘 전체 길이의 75% 초과, 미세바늘 전체 길이의 85% 초과, 또는 미세바늘 전체 길이의 약 95% 초과이다). 다른 특정 구체예에서, 미세바늘은, 팀 부분이 일반적으로 미세바늘 전체 길이의 약 75% 미만, 미세바늘 전체 길이의 약 50% 미만, 또는 미세바늘 전체 길이의 약 25% 미만인 길이를 가지며 안구 조직내로 삽입되는 미세바늘의 유일한 부분이 되도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 일 구체예에서, 미세바늘은 500 μm 내지 1500 μm 의 총 유효 길이를 가지며, 여기에서 팀 부분은 약 400 μm 미만, 약 300 μm 미만, 또는 약 200 μm 미만인 길이를 갖는다.

[0046] 일 구체예에서, 베벨의 높이는 약 100 μm 내지 약 500 μm 이다. 또 다른 구체예에서, 베벨의 높이는 약 500 μm 또는 그 미만, 약 450 μm 또는 그 미만, 약 400 μm 또는 그 미만, 또는 약 350 μm 또는 그 미만이다. 또 다른 구체예에서, 베벨의 높이는 약 200 μm 내지 약 500 μm , 또는 약 100 μm 내지 약 700 μm , 또는 약 200 μm 내지 약 700 μm 이다. 추가의 다른 구체예에서, 베벨의 높이는 약 500 μm 내지 약 900 μm , 또는 약 500 μm 내지 약 800 μm , 또는 약 500 μm 내지 약 700 μm 이다. 이러한 방식에서, 베벨은 원위 옛지가(i) 표적 조직의 탄성적인 변형을 실질적으로 초래하지 않거나(ii) 눈의 내부 구조물 예를 들어, 수정체 또는 망막을 손상시키지 않으면서 표적 조직을 뚫어 유리체내로 관통되기에 충분히 뾰족하도록 준비될 수 있다.

[0047] 일 구체예에서, 미세바늘은 베이스로부터 연장된다. 베이스는 미세바늘과 일체화될 수 있거나 분리될 수 있다. 베이스는 강성 또는 가요성일 수 있다. 베이스는 실질적으로 평면이거나, 이는 예를 들어, 주입 부위의 안구 조직 표면의 형상으로 구부러질 수 있거나 예를 들어, 안구 표면으로부터 멀리 구부러져서(예를 들어, 볼록하여) 베이스와 안구 조직 사이의 접촉이 최소가 될 수 있다. 바람직하게는, 베이스는 삽입 지점의 눈 표면과의 최소 접촉을 제공하도록 형상화된다. 예를 들어, 일 구체예에서, 베이스는 미세바늘 샤프트로부터 단지 최소 거리로 실질적으로 수직으로 연장될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 베이스는 안구 조직의 휘어짐에 반하여 작용하도록 미세바늘 쪽으로 안구 조직을 들어올려 안구 조직으로의 미세바늘의 삽입을 조장하도록 형상화될 수 있다(예를 들어, 베이스는 안구 조직을 "핀치(pinch)"하도록 미세바늘의 팀 부분쪽으로 미세바늘로부터 연장될 수 있다). 일부 이러한 구체예는 적어도 부분적으로, 본원에 참조로서 통합된 U.S. 특허 번호 6,743,211에 기술된 장치를 기반으로 할 수 있다.

[0048] 특정 구체예에서, 미세바늘 장치는 단일 미세바늘을 갖는다. 일 구체예에서, 도 5에 도시된 바와 같이, 미세바늘 장치(130)는 볼록 베이스(132) 및 중공 미세바늘(134)를 포함하며, 이러한 중공 미세바늘은 보어(140)을 가지며, 보어를 통하여 유체 약물 제형(미도시됨)이 눈으로 전달될 수 있거나 생물학적 유체가 눈으로부터 배출될 수 있다. 중공 미세바늘(134)은 근위 부분(136) 및 팀 부분(138)을 포함한다.

[0049]

미세바늘은 눈으로 삽입되기에 적합한 임의의 각도로 미세바늘 장치의 베이스로부터 연장될 수 있다. 특정 구체예에서, 미세바늘은 약 90도의 각도로 베이스로부터 연장되어 눈 표면으로의 미세바늘의 대략적인 수직 삽입을 제공한다. 또 다른 특정 구체예에서, 미세바늘은 약 60 내지 약 110도, 또는 약 70도 내지 약 100도, 또는 약 80도 내지 약 90도, 또는 약 85도 내지 약 95도의 각도로 베이스로부터 연장된다.

[0050]

미세바늘 장치는 미세바늘을 안구 조직내로 제어가능하게 삽입하고 선택적으로 제거하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 또한, 미세바늘 장치는 적어도 하나의 미세바늘이 안구 조직내로 삽입되는 각도를 제어하는 수단을 포함할 수 있다 (예를 들어, 적어도 하나의 미세바늘을 안구 조직의 표면으로 약 90도의 각도로 삽입함으로써).

[0051]

안구 조직내로의 미세바늘의 삽입 깊이는 미세바늘의 길이는 물론 미세바늘의 그 밖의 기하학적 특징에 의해 제어될 수 있다. 예를 들어, 플랜지 (flange) 또는 미세바늘 폭의 급격한 변화는 미세바늘의 삽입 깊이를 제한하는데 이용될 수 있다. 미세바늘 삽입은 또한, 미세바늘을 안구 조직 내로 제어된 거리로 이동시키고 마찬가지로 예를 들어, 반대로 작동하여 미세바늘을 제어된 거리로 제거할 수 있는 기어 또는 그 밖의 기계적 요소를 포함하는 기계적 미세위치지정 시스템 (mechanical micropositioning system)을 사용하여 또한 제어될 수 있다. 삽입 깊이는 또한, 미세바늘이 안구 조직 내로 삽입되는 속도에 의해 제어될 수 있다. 제거 거리는 미세바늘이 삽입되는 안구 조직의 탄성 반동에 의해 또는 삽입력이 해제된 후 특정 거리로 미세바늘을 다시 잡아당기는 미세바늘 장치내의 탄성 요소를 포함시킴으로써 제어될 수 있다.

[0052]

삽입 각도는 미세바늘 베이스에 대한 제 1 각도로 미세바늘을 위치시키고 베이스를 안구 표면에 대한 제 2 각도로 위치시킴으로써 유도될 수 있다. 일 구체예에서, 제 1 각도는 약 90° 일 수 있으며, 제 2 각도는 약 0° 일 수 있다. 삽입 각도는 또한, 특정 각도로 배향되는 장치 하우징내의 채널을 통해 그러한 하우징으로부터의 미세바늘 돌출부를 가짐으로써 유도될 수 있다.

[0053]

당업자는 본원에 제시된 기재내용 및 하기 실시예와 함께 당 분야에 공지된 기계적 시스템을 개조하여, 미세바늘 삽입을 제어가능하게 구동시키기 위한 적합한 구조물을 고안할 수 있으며, 이러한 구조물은 수동으로 작동하거나, 전기기계적으로 작동가능하거나 이들의 조합으로 작동가능할 수 있다.

[0054]

중공 미세바늘을 통한 약물 제형 또는 생물학적 유체의 수송은 예를 들어, 하나 이상의 밸브, 펌프, 센서, 작동기 및 마이크로프로세서를 사용하여 제어되거나 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 일 구체예에서, 미세바늘 장치는 마이크로펌프, 마이크로밸브 및 포지셔너 (positioner)를 포함할 수 있으며, 마이크로프로세서는 펌프 또는 밸브를 제어하도록 프로그래밍되어 미세바늘을 통한 약물 제형의 안구 조직으로의 전달 속도를 제어한다. 미세바늘을 통한 흐름은 확산, 모세관 작용, 기계식 펌프, 전기삼투, 전기영동, 대류 또는 기타 구동력에 의해 구동될 수 있다. 장치 및 미세바늘 설계는 이러한 구동기 (driver)를 이용할 수 있도록 공지된 펌프 및 기타 장치를 사용하여 개조될 수 있다. 일 구체예에서, 미세바늘 장치는 약물 제형의 안구 조직으로의 전달을 향상시키기 위한, 베크 (Beck)의 U.S. 특허 6,319,240에 기술된 것과 유사한 이온이동 장치를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 미세바늘 장치는 미세바늘을 관통하는 흐름을 모니터링하고 펌프 및 밸브의 사용을 조종하기 위한 유량 측정계 또는 그 밖의 수단을 추가로 포함할 수 있다.

[0055]

약물 제형 또는 생물학적 유체의 흐름은 당 분야에 공지된 다양한 밸브 또는 게이트를 사용하여 조절될 수 있다. 밸브는 선택적으로 그리고 반복적으로 개방되고 폐쇄될 수 있는 밸브일 수 있거나, 이는 파열성 배리어와 같은 1회용 타입일 수 있다. 미세바늘 장치에 사용되는 기타 밸브 또는 게이트는 열적으로, 전기화학적으로, 기계적으로 또는 자성적으로 활성화되어 미세바늘을 관통하는 물질의 흐름을 선택적으로 개시하거나 조절하거나 중단시킬 수 있다. 일 구체예에서, 흐름은 밸브로서 작동하는 속도-제한 막으로 제어된다.

[0056]

또 다른 구체예에서, 장치는 2개 이상의 미세바늘 어레이를 포함한다. 예를 들어, 장치는 2 내지 1000개 (예를 들어, 2 내지 100개) 미세바늘 어레이를 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 장치는 1 내지 10개 미세바늘을 포함한다. 미세바늘 어레이는 다양한 미세바늘의 혼합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 어레이는 다양한 길이, 기반 부분 직경, 팁 부분 형상, 미세바늘 간의 공간, 약물 코팅 등을 갖는 미세바늘을 포함할 수 있다. 미세바늘 장치가 2개 이상의 미세바늘 어레이를 포함하는 구체예에서, 단일 미세바늘들이 기반으로부터 연장되는 각도는 어레이중 또 다른 미세바늘이 베이스로부터 연장되는 각도에 독립적일 수 있다.

[0057]

본원에 제공된 SCS 약물 전달 방법은 이전에 공지된 바늘 장치와 비교할 경우 단일 투여로 조직을 표적화시키기 더욱 어려우며 더 큰 조직 영역에 걸쳐 약물 제형의 전달을 가능하게 한다. 이론으로 한정하고자 하는 것은 아님, SCS로 유입시, 약물 제형은 삽입 부위로부터 원주방향으로 후안부의 망막맥락막 조직, 황반 및 시신경 쪽은 물론 전방향으로 포도막 및 섬모체 쪽으로 유동하는 것으로 여겨진다. 또한, 주입된 약물 제형의 일부는

SCS에 데포트 (depot)으로서 유지될 수 있거나, 미세바늘 삽입 부위와 근접한 SCS 아래 조직 예를 들어, 공막에 유지될 수 있어 약물 제형의 추가적인 데포트으로서 제공되며, 이는 후속하여 SCS 및 그 밖의 인접한 후방 조직으로 확산될 수 있다.

[0058] 본원에 기술된 미세바늘 장치 및 비-외과적 방법은 특히, 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료, 진단 또는 예방을 위해, 약물 제형을 인간 대상체의 눈으로 전달하는데 이용될 수 있다. 일 구체예에서, 약물 제형은 유효량의 항-염증 약물, 면역억제제, VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 혈관형성 억제제 (예를 들어, PDGF 길항제) 또는 혈관 투과 억제제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 제형은 스테로이드 화합물 및 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)로부터 선택된 항-염증 약물을 포함한다. 더욱 추가의 구체예에서, 약물 제형은 트리암시놀론 제형, 예를 들어, 트리암시놀론 아세토니드 제형이다.

[0059] 일 양태에서, 본 발명은 맥락막 질환의 치료가 필요한 인간 환자에서의 맥락막 질환의 치료에 관한 것이다. 일 구체예에서, 본 방법은 치료가 필요한 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 맥락막위 공간으로 유효량의 맥락막 질환 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 전달하는 것을 포함한다. 한쪽 눈을 지닌 환자는 단지 한쪽 눈 치료만 수행될 것임이 이해되어야 한다.

[0060] 일 양태에서, 본원에 기술된 방법 및 미세바늘은 맥락막 질환 또는 후안구 장애의 치료를 위한 약물 제형의 비-외과적 투여에 관한 것이며, 여기에서 대부분의 약물 제형은 비-외과적 처리 방법이 완료된 후 일정 기간 동안 맥락막 질환 또는 후안구 장애 중 어느 하나의 치료가 필요한 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS에 보유된다. 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니나, SCS에서의 약물 제형 보유는 본원에 기술된 약물 제형의 서방형 방출 프로파일에 기여한다.

[0061] 본원에 제공된 방법으로 치료된 인간 대상체는 성인 또는 소아일 수 있다. 광범위한 후안구 장애 및 질병 및 맥락막 질환이 본원에 기술된 방법, 장치 및 약물 제형으로 치료가능하다.

[0062] 본원에 기술된 방법, 장치 및 약물 제형에 의한 치료에 의해 치료가능한 후안구 장애의 예는 비재한적으로, 포도막염, 녹내장, 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 망막병증, 노화 관련 황반변성 (예를 들어, 습식 AMD 또는 건식 AMD), 공막염, 시신경 변성, 지도형 위축, 맥락막 질병, 눈 사르코이드증, 시신경염, 맥락막 혈관신생, 안구 암, 유전자 질환(들), 후안부에 영향을 끼치는 자가면역 질병, 망막염 (예를 들어, 사이토메갈로바이러스 망막 염) 및 각막 궤양을 포함한다. 본원에 기술된 방법, 장치 및 약물 제형에 의한 치료에 의해 치료가능한 후안구 장애는 급성 또는 만성일 수 있다. 예를 들어, 안구 질병은 급성 또는 만성 포도막염일 수 있다. 포도막염은 바이러스, 진균류 또는 기생충으로의 감염; 눈의 비감염성 이종 물질의 존재; 자가면역 질병; 또는 외과적 또는 트라우마 손상에 의해 초래될 수 있다. 포도막염 또는 그 밖의 유형의 안구 염증으로 이어질 수 있는 병원성 유기체에 의해 초래된 질병은 비재한적으로, 톡소포자충증 (toxoplasmosis), 개회충증 (toxocariasis), 히스토플라스마증 (histoplasmosis), 단순 헤르페스 (herpes simplex) 또는 대상 포진 감염 (herpes zoster infection), 결핵 (tuberculosis), 매독 (syphilis), 사코이드증 (sarcoidosis), 보크트-고야나기-하라다 증후군 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 바셋병 (Behcet's disease), 특발성 망막 혈관염 (idiopathic retinal vasculitis), 보크트-고야나기-하라다 증후군 (Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome), 급성후부다발성판상색소상피증 (acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy) (APMPE), 추정 눈 히스토플라스마증 증후군 (presumed ocular histoplasmosis syndrome) (POHS), 베드숏 맥락막병증 (birdshot chroidopathy), 다발성 경화증 (Multiple Sclerosis), 교감눈염증 (sympathetic ophthalmia), 점상내증 맥락막병증 (punctate inner chroidopathy), 주변 포도막염 (pars planitis), 또는 홍채섬모체염 (iritidocyclitis)을 포함한다. 급성 포도막염은 갑작스럽게 발생하며 약 6주까지 지속될 수 있다. 만성 포도막염은 싸인 및/또는 증상의 발생이 점차적이며, 증상이 약 6주보다 길게 지속되는 포도막염의 한 형태이다.

[0063] 포도막염의 싸인은 섬모체 충혈, 방수 흐림, 안과 검사시 가시적 세포 예컨대, 수성 세포 (aqueous cell), 수정체뒤 세포 (retrolental cell) 및 유리체 세포 (vitreous cell)의 축적, 각막후면 침착물, 및 앞방출혈을 포함한다. 포도막염의 증상은 통증 (예컨대, 모양체 연축), 발적, 눈부심, 증가된 눈물분비 및 저하된 시력을 포함한다. 후방 포도막염은 눈의 후방 또는 맥락막 부분에 영향을 끼친다. 눈의 맥락막 부분의 염증은 또한, 맥락막으로 종종 불린다. 후방 포도막염은 또한, 망막에서 발생하는 염증 (망막염) 또는 눈의 후안부의 혈관에서 발생하는 염증 (혈관염)과 관련될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 비-외과적 투여가 필요한 포도막염 환자에 유효량의 포도막염 치료 약물을 환자 눈의 SCS에 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 환자는 SCS로의 포도막염 치료 약물의 투여 후 증상 중증도의 감소를 경험한다.

[0064] 일 구체예에서, SCS로 전달된 약물 제형은 환자가 염증 감소, 신경보호, 보체 억제, 드루전 형성, 흉터 형성,

및/또는 맥락막모세혈관층 또는 맥락막 혈관신생의 감소를 경험하게 한다.

[0065] 본원에 기술된 비-외과적 방법은 후안 영역 예를 들어, 후안부의 망막맥락막 조직, 황반, 및 시신경으로의 약물의 국소 전달에 특히 유용하다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 치료 방법 및 장치는 유전자-기반 요법 적용에 이용될 수 있다. 예를 들어, 일 구체예에서, 이러한 방법은 표적화된 안구 조직으로 선택 DNA, RNA 또는 올리고누클레오티드를 전달하기 위해 약물 제형을 맥락막위 공간으로 투여하는 것을 포함한다.

[0066] 전반에 걸쳐 제시된 바와 같이, 본원에 기술된 방법은 또한, 맥락막 질환의 치료가 필요한 환자에서 맥락막 질환을 치료 가능하게 할 수 있다. 일 구체예에서, 맥락막 질환 치료가 필요한 환자는 맥락막 질환을 치료하기 위한 이전의 비-SCS 방법에는 비반응적이었다. 본원에 기술된 방법, 장치 및 약물 제형에 의해 치료가 가능한 맥락막 질환의 예는 비제한적으로, 맥락막 혈관신생, 결절 맥락막 혈관병증, 중심성 장액 맥락막병증, 다초점 맥락막병증 또는 맥락막 이영양증 (예를 들어, 중심 뇌회형 맥락막 이영양증, 포행성 맥락막 이영양증 또는 전체 중심 맥락막 위축)을 포함한다. 맥락막 질환은 하기에 추가로 상세히 기술된다.

[0067] 일 구체예에서, 맥락막 질환 치료 약물은 혈관형성 억제제, 혈관 투과 억제제 또는 항-염증 약물이다. 일 구체예에서, 혈관형성 억제제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자 또는 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자이다. 일 구체예에서, 맥락막 질환 치료 방법은 미세바늘을 통해 치료가 필요한 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 약물 제형을 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 미세바늘은 텁 및 개구를 지닌 중공 미세바늘이며, 약물 제형은 중공 미세바늘의 텁을 통해 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 주입된다.

[0068] 일 구체예에서, 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료가 필요한 인간 대상체에서 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하는 방법은 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간에 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하며, 투여되면 약물 제형은 삽입 부위로부터 멀리 유동하여 실질적으로 눈의 후안부로 국소화된다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 방법은 동일한 약물 용량의 유리체내, 국소, 비경구, 앞방내 또는 경구 투여와 비교하여 눈에서의 더 긴 약물 보유를 허용한다.

[0069] 일 구체예에서, 비-외과적 SCS 약물 전달 방법으로 치료되는 인간 대상체에서 치료 반응을 달성하기에 충분한 맥락막위 약물 용량은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 유발시키기에 충분한 유리체내, 비경구, 앞방내, 국소, 또는 경구 약물 용량보다 적다. 추가의 구체예에서, 맥락막위 약물 용량은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 달성하기에 충분한 경구, 비경구 또는 유리체내 용량보다 적어도 10% 적다. 추가의 구체예에서, 맥락막위 용량은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 달성하기에 충분한 경구, 비경구, 앞방내, 국소, 또는 유리체내 용량보다 약 10 퍼센트 내지 약 25 퍼센트 미만, 또는 약 10 퍼센트 내지 약 50 퍼센트 적다. 따라서, 일 구체예에서, 본원에 기술된 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하는 방법은 다른 투여 경로 보다 큰 치료 효능을 달성한다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 방법은 인간 대상체의 눈의 공막 내로 중공 미세바늘을 삽입하고 중공 미세바늘을 관통하여 눈의 맥락막위 공간으로 약물 제형을 주입하는 것을 포함한다. 하기 더욱 상세히 설명된 바와 같이, 일 구체예에서, 약물 제형은 약물의 용액 또는 혼탁액이다.

[0070] 일 구체예에서, 인간 대상체에서 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하기 위한 비-외과적 방법은 미세바늘 (중공 또는 고형)을 통한 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로의 약물 전달을 포함하며, 미세바늘 삽입 부위는 각 눈의 적도와 가장자리 사이이다.

[0071] 또 다른 구체예에서, 삽입 부위는 눈의 가장자리보다 약 2 mm 내지 약 10 mm 뒤이다. 일 구체예에서, 미세바늘 삽입 부위는 평편 부분 (pars plana)이다. 그러나, 또 다른 구체예에서, 삽입 부분은 평편 부분 밖이다. 일 구체예에서, 미세바늘의 삽입 부위는 눈의 적도 둘레이다.

[0072] 또 다른 구체예에서, 삽입 부위는 눈의 가장자리보다 2 내지 10 mm 앞, 예를 들어, 가장자리보다 약 5 mm 앞이다.

[0073] 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 주입 부위에서 (즉, 미세바늘의 텁에서) SCS로 도입되며, 이어서 주입이 발생하는 동안 주입 부위로부터 멀리 SCS를 통해 유동한다. 또 다른 구체예에서, 주입 부위 (즉, 미세바늘의 텁에서)는 눈의 적도보다 앞이며, 약물 제형의 적어도 일부는 주입 동안 (즉, 약물 제형이 미세바늘로부터 계속해서 흘러나오는 동안) 눈의 적도 뒤로 유동한다. 또 다른 구체예에서, 주입 부위 (즉, 미세바늘의 텁에서)는 눈의 적도보다 앞이며, 약물 제형의 적어도 일부는 주입 동안 (즉, 약물 제형이 미세바늘로부터 계속해서 흘러나오는 동안) 황반 근처로 유동한다.

[0074] 일 구체예에서, 미세바늘의 안구 조직으로의 삽입 깊이는 정밀하게 제어된다. 다양한 방법이 본원에 기술된 미세바늘의 삽입 깊이를 제어하는데 이용될 수 있다. 특정 구체예에서, 삽입 깊이는 미세바늘의 선택된 길이 또

는 유효 길이에 의해 제한된다. "유효 길이"는 조직 삽입을 이용가능한 그러한 부분 즉, 베이스로부터 연장된 길이이며, 조직 변형이 없다면 삽입될 것이다. "유효 길이"는 베이스내로 또는 베이스를 관통하여 연장되어 조직으로 삽입될 수 없는 미세바늘의 임의의 근위 부분을 제외시키며, 미세바늘 샤프트 길이 및 베벨 길이 둘 모두를 포함한다. 즉, 미세바늘은 요망되는 침투 깊이와 대략적으로 동일한 유효 길이를 가질 수 있다. 일 구체예에서, 미세바늘은 미세바늘의 팁이 공막을 가로질러 완전히 관통하지 않으면서 공막의 기저 (즉, 공막과 맥락막의 계면 근처)로 실질적으로 삽입될 수 있을 정도로 충분히 짧다. 또 다른 구체예에서, 미세바늘의 팁은 맥락막을 통과하여 관통하지 않으면서 맥락막위 공간 내로 공막을 통해 삽입된다.

[0075] 또 다른 구체예에서, 미세바늘은 요망되는 관통 깊이보다 긴 길이를 갖도록 설계되나, 미세바늘은 조직 내로 단지 어느 정도 제어가능하게 삽입된다. 부분적 삽입은 미세바늘 삽입 과정 동안 구부러지고 움푹 들어간 조직의 기계적 특성에 의해 제어될 수 있다. 이러한 방식으로, 미세바늘이 조직 내로 삽입될 때, 이의 이동은 조직을 부분적으로 탄성적으로 변형시키고 조직으로 부분적으로 관통된다. 조직이 변형되는 정도를 제어함으로써, 조직 내로의 미세바늘의 삽입 깊이가 제어될 수 있다.

[0076] 일 구체예에서, 미세바늘은 회전/드릴링 기법 및/또는 진동 작동을 이용하여 인간 환자의 눈으로 삽입된다. 이러한 방식으로, 미세바늘은 조직 내로의 요망되는 깊이에 상응하는 예를 들어, 요망되는 회전 수로 미세바늘을 드릴링함으로써 요망되는 깊이로 삽입될 수 있다. 미세바늘 드릴링의 설명에 있어서는 예를 들어, 참조로서 본원에 통합된 U.S. 특허 출원 공개 번호 2005/0137525를 참조하시오. 회전/드릴링 기법 및/또는 진동 작동은 삽입 단계, 제거 단계, 또는 이 두 단계 모두 동안 적용될 수 있다.

[0077] 일 구체예에서, 약물 제형은 압력 경도 (예를 들어, 펌핑, 주사기)를 사용하여 공급원 저장소로부터 안구 조직 내로 약물 제형을 추진시킴으로써 중공 미세바늘을 통하여 맥락막위 공간으로 주입된다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 전기장 (예를 들어, 이온이동) 또는 또 다른 외부에서 가해진 에너지 (예를 들어, 초음파/음향 에너지)를 사용하여 공급원 저장소로부터 안구 조직내로 추진된다.

[0078] 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 약물 전달 방법으로부터 맥락막위 공간 내로 주입된 약물 제형의 양은 약 10 μL 내지 약 200 μL , 예를 들어, 약 50 μL 내지 약 150 μL 이다. 또 다른 구체예에서, 약 10 μL 내지 약 500 μL , 예를 들어, 약 50 μL 내지 약 250 μL 가 맥락막위 공간으로 비-외과적으로 투여된다. 예를 들어, 일 구체예에서, 비-외과적 방법은 중공 미세바늘을 삽입 부위에서 공막 내로 삽입하고, 중공 미세바늘을 통해 맥락막위 공간으로 약물 제형을 주입하는 것을 포함하며, 미세바늘은 개구를 지닌 팁 말단을 갖는다. 상기 제시된 바와 같이, 약 10 μL 내지 약 200 μL , 또는 약 50 μL 내지 약 150 μL 또는 약 10 μL 내지 약 500 μL 또는 약 50 μL 내지 약 250 μL 이 본원에 기술된 하나 이상의 중공 미세바늘을 통해 전달될 수 있다.

[0079] 일 구체예에서, 중공 미세바늘을 통해 약물 제형을 주입하는 구동력 또는 구동압은 주입된 약물 제형이 맥락막위 공간 내에 유동하고 투여 과정 동안 (즉, 주입 동안) 눈 뒤에 도달하게 한다. 이는 1 또는 2분 미만 예컨대, 약 1 초 내지 약 100 초, 예를 들어, 약 10 초 내지 약 30 초에 발생할 수 있다. 일 양태에서, 약물 제형은 SCS로의 약물 주입 동안 및 주입 후 삽입 부위로부터 멀리 유동한다. 추가의 구체예에서, 약물은 주입 과정 동안 삽입 부위로부터 적어도 2.5 mm 멀리 떨어진 부위, 또는 삽입 부위로부터 적어도 5 mm 멀리 떨어진 부위, 또는 삽입 부위로부터 적어도 7.5 mm 멀리 떨어진 부위, 또는 삽입 부위로부터 적어도 10 mm 멀리 떨어진 부위로 맥락막위 공간내에서 원주형으로 유동한다. 일 구체예에서, 약물 제형은 삽입 부위로부터 눈 뒤 (후안부) (즉, 후안부의 망막맥락막 조직, 황반 및 시신경) 쪽으로 맥락막위 공간 내에서 원주형으로 유동한다.

[0080] SCS 내에서 전달된 약물의 양은 또한 부분적으로, 사용된 미세바늘의 유형 및 이것이 사용되는 방법에 의해 제어될 수 있다. 일 구체예에서, 중공 미세바늘은 유체 약물을 전달하기 위해 안구 조직 내로 삽입되고 삽입 후 안구 조직으로부터 점점 제거되며, 여기서 특정 투여량 달성을 후, 전달은 유체 구동력 예컨대, 압력 (예를 들어, 주사기와 같은 기계적 장치로부터) 또는 전기장을 탈활성화시킴으로써 중단되어 약물의 누출/비제어된 전달을 회피할 수 있다. 바람직하게는, 전달되는 약물의 양은 적합한 주입압에서 유체 약물 제형을 추진시킴으로써 제어된다. 일 구체예에서, 주입압은 적어도 150 kPa, 적어도 250 kPa, 또는 적어도 300 kPa일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 주입압은 약 150 kPa 내지 약 300 kPa이다. 적합한 주입압은 특정 환자 또는 종에 따라 변화될 수 있다.

[0081] 적합한 양의 약물 제형을 전달하기 위해 요망되는 주입압은 미세바늘의 삽입 깊이 및 약물 제형의 조성에 의해 영향을 받을 수 있음이 주지되어야 한다. 예를 들어, 눈 안으로 전달하기 위한 약물 제형이 활성제 또는 마이크로버블을 캡슐화하는 나노입자 또는 마이크로입자 형태이거나 이들을 포함하는 구체예에서는 더 큰 주입압이 요구될 수 있다. 나노입자 또는 마이크로입자 캡슐화 기법은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 일 구체예에서,

약물 제형은 $10 \mu\text{m}$ 또는 그 미만의 D_{99} 를 갖는 혼탁액 중 약물 입자로 구성된다. 일 구체예에서, 약물 제형은 $7 \mu\text{m}$ 또는 그 미만의 D_{99} 를 갖는 혼탁액 중 약물 입자로 구성된다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 $3 \mu\text{m}$ 또는 그 미만의 D_{99} 를 갖는 혼탁액 중 약물 입자로 구성된다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 $5 \mu\text{m}$ 또는 그 미만의 D_{50} 을 갖는 혼탁액 중 약물 입자로 구성된다. 일 구체예에서, 약물 제형은 $1 \mu\text{m}$ 또는 그 미만의 D_{50} 을 갖는 혼탁액 중 약물 입자로 구성된다.

[0082]

일 구체예에서, SCS로의 약물의 비-외과적 투여 방법은 미세바늘의 눈으로의 삽입 후, 및 약물 제형의 맥락막위 공간으로의 주입 전 및/또는 동안 중공 미세바늘을 부분적으로 제거하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 미세바늘의 부분 제거는 약물 제형의 안구 조직으로의 주입 단계 전에 발생한다. 이러한 삽입/제거 단계는 포켓을 형성할 수 있으며, 유리하게는 약물 제형이 미세바늘의 팁 부분의 개구에서 안구 조직에 의해 방해받지 않거나 덜 방해받게 미세바늘로부터 유동하게 한다. 이러한 포켓은 약물 제형으로 충전될 수 있으나, 또한 도관으로서 작용하며, 이러한 도관을 통해 약물 제형이 미세바늘로부터 포켓을 통과하여 맥락막위 공간으로 유동 할 수 있다. 도 6a는 공막 (20)내로 삽입된 중공 미세바늘 (130)을 보여주며, 약물 제형 (131)은 미세바늘의 중공 구멍에 일시적으로 위치한다. (약물 제형 저장소와의 유체 소통은 미도시됨.) 도 6b는 부분적 제거 및 약물 제형 (131)의 맥락막위 공간으로의 주입 후 미세바늘 (130)을 보여준다. 화살표는 맥락막위 공간을 관통하는 약물 제형의 원주형 흐름을 보여준다.

[0083]

일 구체예에서, 미세바늘은 하나 이상의 안구 또는 이웃하는 조직으로의 약물의 제어된 (즉, 시간에 걸쳐 지연된, 연장된 또는 조절된) 방출을 위해 맥락막위 공간 내로 공막을 관통하여 약물 제형을 주입한다. 이러한 "제어된 방출" 또는 "지연된 방출" 또는 "연장된 방출" 또는 "조절된 방출"은 안구 조직으로 약물 제형의 국소 적용 또는 유리체내 주입에 의해 수득가능한 것보다 일반적으로 더 연장된다. 일 구체예에서, 적어도 하나의 미세바늘이 안구 조직으로부터 회수된 후 약물 제형 방출이 제어되거나, 연장되거나, 지연되거나 조절된다. 이러한 전달 방법은 가능한 짧은 기간에 걸쳐 삽입 및 회수 과정이 발생하여 환자의 불편함을 최소화시키는 것이 바람직한 안구 조직에 대해 특히 유리할 수 있다 - 이는 폐치가 환자의 불편함 없이 연장된 기간에 걸쳐 좀더 착용될 수 있을 것 같은 (미세바늘이 삽입되면서) 경피 미세바늘 폐치 적용에 상반됨.

[0084]

또 다른 양태에서, 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로 약물을 비-외과적으로 투여함으로써 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하는 방법은 미세바늘 삽입 및/또는 유체 약물 제형의 주입을 모니터링하여 SCS로의 유체 약물 제형의 정확한 전달을 확실히 하는 것을 포함한다 (예를 들어, 도 18 참조). 이러한 모니터링은 하나 이상의 이러한 단계 동안 이미지-안내된 피드백 방법 (imaged-guided feedback method)을 이용하여 달성될 수 있으며, 이의 비제한적 예는 통상적인 혈관경, MRI, x-선, 공초점 혈관경, 안구 간섭 단층 촬영 (예를 들어, 전안부 광 간섭 단층 촬영, 하이텔베르크 망막 단층 촬영, 스펙트럼 도메인 광 간섭 단층 촬영), 플루오레세인 혈관 조영, 인도시아닌 형광안저혈관조영, 고해상도 입체 안저 사진촬영, 자동형광 이미지화, 울트라-와이드 필드 이미지화, 및 다양한 초음파 기법을 포함한다. 이와 같이, 이러한 방법은 유체 약물 제형의 초기 주입이 눈의 맥락막위 공간으로 및 삽입 부위로부터 멀리 유동하는지의 여부를 측정하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 초기 주입이 성공적인 것으로 측정된 경우, 요망되는 용적의 유체 약물 제형이 주입되고, 주입은 유체 구동력 예컨대, 압력을 제거하고 눈으로부터 미세바늘을 제거함으로써 중단될 수 있다. 그러나, 유체 약물 제형의 초기 주입이 성공적이지 않은 것 (즉, 약물 제형이 눈의 맥락막위 공간으로 및 삽입 부위로부터 멀리 실질적으로 유동되지 않음)으로 측정된 경우, 그러면 미세바늘은 재위치설정되고, 성공적인 전달이 달성될 때까지 그러한 과정이 반복될 수 있다.

[0085]

SCS 및 후안구 조직으로의 약물 제형의 표적화는 고농도의 약물이 맥락막/공막 및 망막으로 전달되며, 약물은 전방의 방수로 거의 내지 전혀 전달되지 않는다. 추가적으로, 본원에 제공된 방법은 다른 약물 전달 방법 대비 눈에서의 더 많은 약물 보유를 허용하며, 예를 들어, 앞방내, 유리체내, 국소, 비경구 또는 경구 약물 전달 방법을 통해 전달된 동일한 용량과 비교하여, 본원에 제공된 방법을 통해 전달되는 경우 더 많은 양의 약물이 눈에 보유된다. 따라서, 일 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 전달된 약물의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 동일한 약물 용량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우, 약물의 안구내 곡선하 평균 영역 (AUC_{0-t})은 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다. 추가의 또 다른 구체예

에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우, 안구내에서 약물의 피크 농도까지의 시간 (t_{max})는 동일한 약물 용량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구로 투여되는 경우의 약물의 안구내 t_{max} 보다 크다. 추가의 구체예에서, 약물은 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역억제제, 또는 혈관 투과 억제제이다. 더욱 추가의 구체예에서, 약물은 트리암시놀론, 인플릭시맙 (infliximab), 마이코페놀레이트 (mycophenolate), 소라페닙 (sorafenib), 악시티닙 (axitinib) 또는 네파페낙 (nepafenac)이다.

[0086] 일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법을 통해 투여되는 경우 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 은 동일한 용량이 국소, 앞방내, 유리체내, 경구 또는 비경구로 투여되는 경우의 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 길다. 추가의 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법을 통해 투여되는 경우 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 은 동일한 투여량이 국소, 앞방내, 유리체내, 경구 또는 비경구로 투여되는 경우의 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 약 1.1 배 내지 약 10 배 길거나, 약 1.25 배 내지 약 10 배 길거나, 약 1.5 배 내지 약 10 배 길거나, 약 2 배 내지 약 5 배 길다. 추가의 구체예에서, 약물은 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역억제제, 또는 혈관 투과 억제제이다.

[0087] 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 전달되는 경우 약물의 안구내 C_{max} 는 동일한 약물 용량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 C_{max} 보다 크다. 추가의 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법으로 투여되는 경우의 약물의 안구내 C_{max} 는 동일한 용량이 국소, 앞방내, 유리체내, 경구 또는 비경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 C_{max} 보다 적어도 1.1 배 크거나, 적어도 1.25 배 크거나, 적어도 1.5 배 크거나, 적어도 2 배 크거나, 적어도 5 배 크다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법으로 투여되는 경우의 약물의 안구내 C_{max} 는 동일한 용량이 국소, 앞방내, 유리체내, 경구 또는 비경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 C_{max} 보다 약 1 내지 약 2 배 크거나, 약 1.25 내지 약 2 배 크거나, 약 1 내지 약 5 배 크거나, 약 1 내지 약 10 배 크거나, 약 2 내지 약 5 배 크거나, 약 2 내지 약 10 배 크다. 추가의 구체예에서, 약물은 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제이다. 일 구체예에서, 약물은 트리암시놀론, 인플릭시맙, 마이코페놀레이트, 메토트렉세이트, 소라페닙, 악시티닙 또는 네파페낙이다.

[0088] 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우 약물의 안구내 평균 곡선하 영역 (AUC_{0-t})은 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다. 추가의 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법으로 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 는 동일한 용량이 국소, 앞방내, 유리체내, 경구 또는 비경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 보다 적어도 1.1 배 크거나, 적어도 1.25 배 크거나, 적어도 1.5 배 크거나, 적어도 2 배 크거나, 적어도 5 배 크다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법으로 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 는 동일한 용량이 국소, 앞방내, 유리체내, 경구 또는 비경구 투여되는 경우의 약물의 안구내 AUC_{0-t} 보다 약 1 내지 약 2 배 크거나, 약 1.25 내지 약 2 배 크거나, 약 1 내지 약 5 배 크거나, 약 1 내지 약 10 배 크거나, 약 2 내지 약 5 배 크거나, 약 2 내지 약 10 배 크다. 추가의 구체예에서, 약물은 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제이다. 더욱 추가의 구체예에서, 약물은 트리암시놀론, 인플릭시맙, 마이코페놀레이트, 메토트렉세이트, 소라페닙, 악시티닙 또는 네파페낙이다.

[0089] 일 구체예에서, 일단 SCS로 전달된 유효량의 약물 (예를 들어, 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제)를 포함하는 약물 제형은 일정 기간에 걸쳐 SCS에 실질적으로 보유된다. 예를 들어, 일 구체예에서, 약물 제형의 약 80%가 약 30 분, 또는 약 1 시간, 또는 약 4 시간 또는 약 24 시간 또는 약 48 시간 또는 약 72 시간 동안 SCS에 보유된다. 이와 관련하여, 약물 데롯이 SCS 및/또는 주위 조직에 형성되어 일정 기간에 걸쳐 약물의 지속된 방출을 허용한다.

[0090]

일 구체예에서, 일단 약물 (예를 들어, 약물 마이크로입자 또는 나노입자)로 로딩되면 맥락막위 공간은 일정 기간에 걸쳐 망막 또는 그 밖의 후안구 조직으로 약물의 지속된 방출을 제공한다. 본원에 기술된 방법을 통한 후안구 조직으로의 약물의 표적화는 동일한 약물 용량의 다른 투여 방법 예컨대, 동일한 약물 용량의 유리체내, 앞방내, 경구, 비경구 및 국소 전달과 비교하여, 하나 이상의 후안구 장애 또는 맥락막 질환 (예를 들어, PCV)의 치료에서 더 큰 치료 효능을 허용 한다. 추가의 구체예에서, SCS로 전달된 약물의 치료 효과는 인간 대상체에서 동일한 치료 효과를 달성하기에 충분한 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 용량보다 더 적은 용량으로 달성된다. 추가적으로, 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니나, 본원에 제공된 방법으로 달성가능한 더 낮은 용량은 비-맥락막위 투여 경로 (예를 들어, 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구, 경구)를 통해 인간 환자에 전달된 동일한 약물 용량 또는 더 높은 용량의 약물과 비교하여 감소된 수의 약물 부작용 및/또는 감소된 중증도의 하나 이상의 부작용(들)을 유도한다. 예를 들어, 본원에 제공된 방법은 동일한 용량의 동일한 약물의 경구, 국소, 앞방내, 비경구 또는 유리체내 투여와 비교하여, 감소된 수의 부작용 또는 하나 이상의 부작용 또는 임상 징후의 감소된 중증도를 제공한다. 일 구체예에서, 처리된 환자에서 저하된 부작용 또는 임상 징후는 망막하 삼출 및/또는 망막하 출혈이다.

[0091]

일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 맥락막위 약물 전달 방법은 동일하거나 유사한 약물 용량의 경구, 비경구 및/또는 유리체내 약물 전달 방법과 비교하여, 증가된 치료 효능 및/또는 개선된 치료 반응을 유도한다. 일 구체예에서, 치료 반응을 제공하기에 충분한 SCS 약물 용량은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 제공하기에 충분한 유리체내, 앞방내, 국소, 경구 또는 비경구 약물 용량의 약 90%, 또는 약 75%, 또는 약 반 (예를 들어, 약 반 또는 그 미만)이다. 또 다른 구체예에서, 치료 반응을 제공하기에 충분한 SCS 용량은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 제공하기에 충분한 유리체내, 앞방내, 국소, 경구 또는 비경구 약물 용량의 약 4분의 1이다. 추가의 또 다른 구체예에서, 치료 반응을 제공하기에 충분한 SCS 용량은 동일하거나 실질적으로 동일한 치료 반응을 제공하기에 충분한 유리체내, 앞방내, 국소, 경구 또는 비경구 약물 용량의 약 10분의 1이다. 일 구체예에서, 치료 반응은 당업자에게 공지된 방법에 의해 측정된 바와 같은 염증 감소이다. 또 다른 구체예에서, 치료 반응은 안구 병변 수의 감소 또는 안구 병변 크기 감소이다.

[0092]

일 구체예에서, 약물 제형중 유효량의 약물의 총 양은 약 0.05 mg 내지 약 5 mg이다. 일 구체예에서, 약물 제형중 약물의 총 양은 약 0.2 mg 내지 약 4 mg이다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형중 약물의 총 양은 약 1 mg 내지 약 4 mg이다. 약물 용량은 당업자에게 공지된 방법에 따라 변화될 수 있으며, 예를 들어, 환자 연령 및 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 임상 징후를 기반으로 변화될 것이다.

[0093]

본원에 기술된 방법에 의해 전달된 약물 제형의 치료 효능 및 인간 대상체에서의 치료 반응은 당업자에게 공지된 바와 같은 당 분야의 표준 수단에 의해 검정될 수 있다. 일반적으로, 임의의 특정 약물의 치료 효능은 약물 투여 후 인간 대상체의 반응을 측정함으로써 평가될 수 있다; 높은 치료 효능을 갖는 약물은 더 낮은 치료 효능을 갖는 약물보다 증상의 더 큰 개선 및/또는 중단을 보여줄 것이다. 비제한적 예에서, 본원에 제공된 약물 제형 (예를 들어, 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제 제형)은 예를 들어, 통증 강도, 안구 병변 (크기 또는 수)의 변화, 안압, 염증 (예를 들어, Hackett/McDonald 안구 스코어의 변화를 측정함으로써), 고안압 및/또는 시력 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다.

[0094]

또 다른 구체예에서, 약물 예를 들어, 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제의 효능은 예를 들어, Hackett/McDonald 안구 스코어, 염증, 시력, 및/또는 부종에 따른 측정 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 약물 예를 들어, 트리암시놀론 또는 마이코페놀레이트의 효능은 예를 들어, Hackett/McDonald 안구 스코어, 염증, 시력, 및/또는 부종에 따른 측정 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 약물 예를 들어, 소라페닙 및/또는 악시티닙의 치료 효능은 예를 들어, 병변 성장 및/또는 수의 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 약물 예를 들어, 인플릭시맙 (Remicade®)의 효능은 예를 들어, 망막 두께, 염증, 시력, 눈부심, 흐림간의 전형적 시간, 각막 궤양 및/또는 부종에서의 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 약물 예를 들어, 네파페낙의 효능은 예를 들어, 망막 두께 및 부피의 광 간섭 단층촬영 (OCT) 측정, 염증, 시력, 통증 및/또는 안압의 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다.

[0095]

또 다른 구체예에서, 약물 예를 들어, 아자티오플리 효능은 예를 들어, 시력, 황반 부종, 안압, 염증, 및/또는 SF-36 물리적 성분 스코어 (Physical Component Score)에 대한 측정에서의 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 약물 예를 들어, 항-염증 약물 예컨대, TNF 패밀리 길항제, 예를 들어, TNF-α 길

항체, 림포톡신- α 길항체, 림포톡신- β 길항체, CD27L 길항체, CD20L 길항체, FASL 길항체, 4-BBL 길항체, OK40L 길항체, TNF-관련 아폽토시스 유도 리간드 (TRAIL) 길항체, 앤누스 키나제 (JAK) 길항체, 또는 인터루킨 길항체의 효능은 예를 들어, 염증, 병변, 세포 치사, 및/또는 시력에서의 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 사이클로포스파미드의 치료 효능은 예를 들어, 병변 크기 및/또는 수, 병변 성장, 시력, 황반 부종, 안압 및/또는 염증에서의 변화를 관찰함으로써 측정될 수 있다.

[0096]

일 구체예에서, SCS로의 유효량의 약물 제형의 비-외과적 투여는 유리체내, 앞방내, 경구 또는 비경구 투여된 동일한 약물 용량에 의해 초래된 부작용 또는 임상 징후의 수와 비교하여, 감소된 수의 유해한 부작용 또는 임상 징후를 유도한다. 또 다른 구체예에서, SCS로의 유효량의 약물 제형의 비-외과적 투여는 유리체내, 앞방내, 경구 또는 비경구 투여된 동일한 약물 용량에 의해 초래된 유해한 부작용 또는 임상 징후와 비교하여, 감소된 수의 하나 이상의 유해한 부작용 또는 임상 징후를 유도한다. 감소되거나 개선될 수 있는 부작용 및 임상 징후의 예는 비제한적으로, 염증, 위장관 부작용 (예를 들어, 설사, 구역, 위창자염, 구토, 위장관, 직장, 및 십이지장 출혈, 출혈성 췌장염, 대장 천공 흑변 또는 혈변, 및/또는 각혈); 혈액 부작용 (예를 들어, 백혈구 감소, 빈혈, 범혈구감소증 및 과립구결핍증, 혈소판감소증, 호중성백혈구감소증, 진정적혈구계 무형성증 (PRCA), 심부정맥혈전증, 잣은 명, 및/또는 코, 입, 질 또는 직장으로부터의 비일상적 출혈); 면역학적 부작용/임상 징후 (예를 들어, 면역억제, 폐혈증 유도 면역억제, 기회 감염 (단순 포진 바이러스, 대상 포진, 및 침습성 캔디다 감염), 및/또는 증가된 감염); 종양학적 부작용/임상 징후 (예를 들어, 림프종, 림프세포증식 질병 및/또는 비-흑색종 피부 암종); 신장 부작용/임상 징후 (예를 들어, 배뇨장애, 요의절박, 요로 감염, 혈뇨, 세뇨관 피사, 및/또는 BK 바이러스-관련 신장병증); 신진대사 부작용/임상 징후 (예를 들어, 부종, 고인산혈증, 저칼륨혈증, 고혈당증, 고칼륨혈증, 부기, 급격한 체중 증가 및/또는 커진 갑상샘); 호흡기 부작용/임상 징후 (예를 들어, 호흡기 감염, 호흡 곤란, 증가된 기침, 원발성 결핵성 마른 기침, 천명, 및/또는 코막힘); 피부과 부작용/임상 징후 (예를 들어, 여드름, 발진, 발한이상 습진, 구진설 건설-형 피부 약진 발진 (papulosquamous psoriatic-like skin eruption rash), 수포, 진물, 구내염, 및/또는 모발 손실); 근골격 부작용/임상 징후 (예를 들어, 근육병증 및/또는 근육통), 간 부작용/임상 징후 (예를 들어, 간독성 및/또는 황달), 복통, 임신 초기 유산 발생 증가, 놓친 월경 기간, 심각한 두통, 혼동, 정신 상태 변화, 시력 손실, 발작 (경련), 빛에 대한 증가된 민감성, 건성안, 충혈눈, 가려운 눈, 및/또는 고혈압을 포함한다. 상기 제시된 바와 같이, 부작용 또는 임상 징후의 감소 또는 개선은 환자 눈의 SCS로의 약물 제형의 투여 전의 부작용 또는 임상 징후의 중증도와 비교한 경우의 감소 또는 개선이거나, 동일한 약물의 유리체내, 앞방내, 비경구 또는 경구 투여시 경험한 감소 또는 개선과 비교한 경우의 환자에서의 부작용 또는 임상 징후의 감소 또는 개선이다.

[0097]

일 구체예에서, SCS로의 유효량의 약물 제형의 비-외과적 투여는 SCS로의 약물의 투여 전 환자가 경험한 증상의 수와 비교하거나 유리체내, 앞방내, 경구 또는 비경구 투여된 동일한 약물 용량으로 처리한 후 환자가 경험한 증상의 수와 비교할 경우 감소된 수의 맥락막 질환 증상을 유도한다.

[0098]

일 구체예에서, 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로의 유효량의 맥락막 질환 치료 약물을 포함하는 약물 제형의 비-외과적 투여는 유리체내, 앞방내, 경구, 국소 또는 비경구 투여된 동일한 약물 용량에 의해 초래된 유해한 부작용 또는 임상 징후의 수와 비교하여, 유해한 부작용 또는 유해한 임상 징후의 감소된 수를 유도한다. 또 다른 구체예에서, SCS로의 유효량의 약물 제형의 비-외과적 투여는 맥락막 질환으로 고통받는 환자에서 감소된 중증도의 부작용 또는 임상 징후를 유도한다. 추가의 구체예에서, 부작용 또는 임상 징후의 중증도는 유리체내, 앞방내, 경구, 국소 또는 비경구 투여된 동일한 약물 용량에 의해 초래된 유해한 부작용 또는 임상 징후의 중증도와 비교하여 감소된다. 예를 들어, 일 구체예에서, SCS로의 약물 투여 전 망막하 삼출 및/또는 망막하 출혈과 비교하여, 환자 눈의 SCS로의 약물 제형의 투여시 맥락막 질환으로부터 고통받는 환자에서 망막하 삼출은 감소되고/거나 망막하 출혈이 감소된다. 추가의 구체예에서, 동일한 약물이 유리체내, 앞방내, 경구, 국소 또는 비경구 투여되는 경우 경험한 중증도의 감소와 비교하여 환자에서 망막하 삼출은 감소되고/거나 망막하 출혈이 감소된다.

[0099]

약물 제형의 SCS로의 전달은 국소, 유리체내, 앞방내, 경구 또는 비경구 경로를 통해 동일한 약물의 전달과 비교하여, 후안구 조직에서 약물의 더 큰 보유를 허용한다. 일 구체예에서, 단일 투여 후 28일 또는 더 긴 기간 동안의 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 후안구 조직 초과의 약물 농도가 달성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 단일 투여 후 28일 또는 더 긴 기간 동안의 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 후안구 조직 초과의 약물 농도가 달성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 단일 투여 후 28일보다 긴 기간 동안의 1000 $\mu\text{g}/\text{g}$ 조직 초과의 약물 농도가 달성될 수 있다. 더욱 수용성인 약물과 비교하여 더욱 소수성인 약물이 SCS로부터 서서히 제거됨이 밝혀졌다. 일 구체예에서, SCS로 투여된 약물 제형은 더욱 소수성인 약물을 포함한다.

[0100]

일 구체예에서, 환자에서 맥락막 질환을 치료하기 위한 방법으로서, 치료를 필요로 하는 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 유효량의 맥락막 질환 치료 약물 (예를 들어, 혈관형성 억제제 예컨대, VEGF 조절인자)을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하며, 투여시 약물 제형이 후안부에 실질적으로 국소화되는 방법이 제공된다. 추가의 구체예에서, 약물 제형은 RPF에 실질적으로 국소화된다. 일 구체예에서, 약물이 확반 또는 망막하 공간에 실질적으로 국소화된다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 미세바늘 중 하나 이상이 본 방법을 수행하는데 사용된다.

[0101]

맥락막 질환 치료가 필요한 인간 대상체에서 맥락막 질환을 치료하는 방법은 인간 대상체의 한쪽 또는 양쪽 눈의 맥락막위 공간으로 유효량의 맥락막 질환 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 유효량의 맥락막 질환 치료 약물은 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함한다. 일 구체예에서, 투여시 맥락막 질환 치료 약물 제형은 삽입 부위로부터 멀리 유동하여 후안부에 실질적으로 국소화된다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 방법은 동일한 약물 용량의 유리체내, 국소, 비경구 또는 경구 투여와 비교하여 눈에서의 더 긴 약물 보유를 허용한다.

[0102]

션트 또는 캐눌라, 또는 그 밖의 외과적 방법을 통한 안구 치료중인 환자에서, 치료 방법 시작 후 안압의 뚜렷한 증가 또는 감소가 보고되었다. 일 구체예에서, 맥락막위 약물 투여 2 분, 10 분, 15 분 또는 30 분 후 후안구 장애 또는 맥락막 질환에 대해 치료중인 환자 눈의 안압 (IOP)은 후안구 장애 또는 맥락막 질환 치료 약물의 투여 전의 환자 눈의 IOP와 비교하여 실질적으로 동일한 IOP이다. 일 구체예에서, 맥락막위 약물 투여 2 분, 10 분, 15 분 또는 30 분 후 후안구 장애 또는 맥락막 질환에 대해 치료중인 환자 눈의 안압 (IOP)은 후안구 장애 또는 맥락막 질환 치료 약물의 투여 전의 환자 눈의 IOP와 비교하여 10% 이하 만큼 변화된다. 일 구체예에서, 맥락막위 약물 투여 2 분, 10 분, 15 분 또는 30 분 후 후안구 장애 또는 맥락막 질환 치료 약물의 투여 전의 환자 눈의 IOP와 비교하여 20% 이하 만큼 변화된다. 일 구체예에서, 맥락막위 약물 투여 2 분, 10 분, 15 분 또는 30 분 후 후안구 장애 또는 맥락막 질환에 대해 치료중인 환자 눈의 안압 (IOP)은 후안구 장애 또는 맥락막 질환 치료 약물의 투여 전의 환자 눈의 IOP와 비교하여 10%-30% 이하 만큼 변화된다. 추가의 구체예에서, 유효량의 후안구 장애 또는 맥락막 질환 치료 약물은 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함한다.

[0103]

일 구체예에서, 본원에 기술된 방법으로 치료가 가능한 맥락막 질환은 맥락막 혈관신생, 맥락막 경화증, 결절 맥락 혈관병증, 중심성 장액 맥락막병증, 다초점 맥락막병증 또는 맥락막 이영양증이다. 예를 들어, 맥락막 이영양증은 중심 뇌회형 맥락막 이영양증, 포행성 맥락막 이영양증 또는 전체 중심 맥락막 위축이다. 일부 구체예에서, 맥락막 질환의 치료가 필요한 환자는 망막하 삼출 및 출혈을 겪으며, 본원에 제공된 방법은 SCS로의 약물 제형의 투여 전 환자가 겪은 망막하 삼출 및/또는 출혈과 비교하여, 저하된 망막하 삼출 및/또는 출혈을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 치료가 필요한 환자는 망막하 삼출 및 출혈을 겪으며, 본원에 제공된 비-외과적 치료 방법중 하나로의 처리 후 환자가 겪은 망막하 삼출 및 출현은 동일한 용량의 동일한 약물로의 유리체내 요법 후 환자가 겪은 망막하 삼출 및 출혈보다 적다.

[0104]

일 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 이전에 맥락막 질환 또는 후안구 장애 치료를 받았으나, 이전에 치료에 대해서는 비반응적이거나 적절하게 반응적이지 않은 환자에 대해 효과적인 치료를 제공한다. 예를 들어, 일 구체예에서, 본 발명의 맥락막 질환 치료 방법 또는 후안구 장애 치료 방법으로 치료중인 환자는 동일한 맥락막 질환 또는 후안구 장애에 대해 이전에 처치되었으나, 비반응적이었거나 적절하게 반응적이지 않았다. 당업자에게 자명할 바와 같이, 치료에 대해 비반응적이거나 절절하게 반응적이지 않은 환자는 맥락막 질환 또는 후안구 장애의 임상 징후에서의 개선 또는 증상에서의 개선을 나타내지 않는다. 일 구체예에서, 증상 또는 임상 징후는 병변 크기, 염증, 부종, 시력 또는 유리체 흐림이다.

[0105]

일 구체예에서, 결절 맥락막 혈관병증 치료가 필요한 환자가 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법 중 하나로 치료된다. 예를 들어, 일 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 유효량의 PCV 치료 약물을 포함하는 약물 제형이 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 투여된다. 추가의 구체예에서, 약물 제형 투여는 본원에 기술된 미세바늘 장치로 수행된다. 더욱 추가의 구체예에서, 유효량의 PCV 치료 약물은 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함한다.

[0106]

PCV는 맥락막 혈관의 구별되는 혈관 이상증인 것으로 제안되었지만, PCV는 타입 1 혈관신생의 변형으로 간주되

는 비정상 맥락막 혈관병증이다 (Imamura et al. (2010). Survey of Ophthalmology, volume 55, pp. 501-515, 본원에 참조로서 통합됨). PCV는 백인 환자에 존재하는 것으로 또한 보고되었으나, 유색 인종에서 더 높은 빈번도로 발생하는 것으로 보고되었다 (Imamura et al. (2010). Survey of Ophthalmology, volume 55, pp. 501-515, 본원에 참조로서 통합됨). 본원에 기술된 방법은 유색 및 비유색 환자 둘 모두의 환자에서 사용가능하다. 예를 들어, 일 구체예에서, PCV에 대한 치료제 수용 환자는 아프리카, 히스파냐, 중동 또는 아시아 혈통이다. 또 다른 구체예에서, 치료제 수용 환자는 백인이다.

[0107]

PCV 환자의 임상 징후는 혈관 이상 및 일정하지 않은 크기의 장액, 감각신경 망막의 장액혈애경 분리 및 시신경 주위 또는 중심 황반에서 색소 상피를 포함한다. PCV 환자는 또한 망막하 삼출 및/또는 출혈을 겪을 수 있다. 또 다른 구체예에서, PCV 환자는 눈에서 지질 침착을 갖는다. 본 발명은 치료 전 임상 징후의 발생 및/또는 중증도와 비교하여, 본원에 기술된 방법으로 처리된 PCV 환자가 겪은 PCV 임상 징후의 발생 및/또는 중증도 감소를 제공한다. 예를 들어, 본원에 제공된 비-외과적 치료 방법 중 하나로 PCV에 대한 치료제를 수용한 환자는 비-외과적 SCS 약물 전달 방법으로 치료되기 전에 드러난 혈관 이상의 발생 및/또는 중증도와 비교하여, 감소된 혈관 이상의 발생 및/또는 중증도를 겪는다. 또 다른 구체예에서, PCV 환자에서 망막하 삼출 및/또는 출혈의 중증도는 본원에 기술된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법 중 하나로 치료하기 전의 망막하 삼출 및/또는 출혈의 중증도와 비교하여, 감소된다. PCV 치료 약물, 예를 들어, 혈관형성 억제제, VEGF 조절인자, PDGF 조절인자, 항-염증 약물, 혈관 투과 억제제는 하기 더욱 상세히 설명되어 있다.

[0108]

일 구체예에서, 본원에 제공된 비-외과적 방법 중 하나로 PCV에 대해 치료중인 환자는 또한 제 2 안구 질병에 대해 치료된다. 추가의 구체예에서, 추가적인 안구 질병은 드루젠, 낫적혈구 망막병증, 중심성 장액 맥락망막 병증, 전형적 신생혈관 (타입 1 또는 2) 연령 관련 황반변성, 시신경의 멜라닌세포종, 국한 맥락막 혈관종, 기울어진 디스크 증후군 (tilted disk syndrome), 병리학적 근시, 맥락막 골종, 망막 미세혈관병증이다. 제 2 안구 질환의 치료는 본원에 기술된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법 또는 당분야에 공지된 기타 방법 예를 들어, 유리체내 또는 국소 약물 투여로 수행될 수 있다.

[0109]

또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 맥락막 질환 치료 방법 즉, 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로의 비-외과적 약물 전달은 중심성 장액 맥락망막병증 (CSC) (또한, 중심성 장액 망막병증 (CSR)으로서 공지됨) 환자를 치료하기 위한 방법이다. CSR은 삼출 맥락망막병증이며, 망막 색소 상피 (RPE)의 관련된 박리의 존재 또는 부재하의 삼출 감각신경 망막 박리를 특징으로 한다. 일부 예에서, CSR은 변시증 및 소시증을 야기한다. 일부 예에서, CSR은 망막 아래의 유체 누출을 특징으로 한다. 추가적으로, CSR 환자는 종종 시력 저하를 겪는다. 일 구체예에서, 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS에 유효량의 CSR 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함하여, CSR에 대한 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 약물은 일 구체예에서, 본원에 기술된 미세바늘중 하나로 투여된다. 추가의 구체예에서, CSR 치료 약물은 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 혈관 형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제이다. 추가의 구체예에서, 본원에 기술된 방법 중 하나로 CSR에 대해 치료된 환자는 치료되기 전의 환자 시력과 비교하여, 시력 증가를 경험한다. 또 다른 구체예에서, CSR에 대한 치료 후 환자는 비-외과적 SCS 약물 전달을 통한 치료 전에 환자가 겪은 망막 아래의 유체 누출 대비, 감소된 망막 아래의 유체 누출을 경험한다.

[0110]

추가의 또 다른 구체예에서, 다초점 맥락막염 (MFC) 환자의 치료 방법이 제공된다. 일 구체예에서, MFC 치료 방법은 유효량의 MFC 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 MFC 치료가 필요한 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 약물 제형은 본원에 기술된 미세바늘 중 하나로 투여된다. 추가의 구체예에서, 유효량의 MFC 치료 약물은 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 혈관 형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함한다. 일 구체예에서, MFC 환자는 중간정도의 근시이며, 일 구체예에서, 양쪽에 발생한다. 일부 구체예에서, MFC 환자는 감소된 시력, 부유물, 광시증을 포함하는 후방 포도막염의 증상은 물론 눈부심과 같은 전안부 증상을 나타낸다. 일 구체예에서, MFC 환자는 유리체 세포 및/또는 전방 세포를 나타낸다. MFC 환자의 안저검사 발견은 망막 색소 상피 (RPE) 및 맥락막모세혈관증의 수준에서 황색 내지 회색 병변으로 구성된다. 병변 크기는 약 50 μm 내지 약 1,000 μm 이며, 유두주위 영역에서의 분포를 지닌다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 치료제 처리된 환자에서 병변 크기 및/또는 수를 감소시킨다. 일부 예에서, 활성 병변은 망막하 유체 및 플러퍼 보더 (fluffy border)와 관련된다. 활성 질병은 또한, 시신경 헤드 충혈 및 부종, 낭모양 황반 부종 및 황반 및 유두주위 맥락막 혈관신생과 관련될 수 있다.

[0111]

일 구체예에서, MFC 환자를 치료하는 방법은 유효량의 MFC 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 치료가 필요한 환

자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 본 방법은 본원에 기술된 미세바늘중 하나를 이용하여 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 약물 제형을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일 구체예에서, 약물 제형은 환자 눈의 SCS로 텁과 개구를 갖는 중공 미세바늘에 의해 개구를 통과하여 SCS로 전달된다. 추가의 구체예에서, 유효량의 MFC 치료 약물은 유효량의 항-염증 약물, 혈관 형성 억제제, VEGF 조절인자 또는 혈관 투과 억제제이다. 추가의 구체예에서, MFC에 대해 치료된 환자는 본 발명의 MFC 치료 방법으로 처리되기 전의 환자 눈에서 병변(들)의 수, 병변(들) 크기, 망막하 유체 양, 시력 및 맥락막 혈관신생과 비교하여, 감소된 병변(들) 수 (예를 들어, RPE에서 감소된 수의 병변(들)), 감소된 크기의 병변(들) (예를 들어, RPE에 존재하는 감소된 크기의 병변(들)), 감소된 양의 망막하 유체, 시력 증가 또는 맥락막 혈관신생의 약화를 경험한다. 또 다른 구체예에서, MFC 치료된 환자는 본 발명의 비-외과적 SCS 약물 전달 방법으로 치료되기 전의 환자가 겪은 시신경 헤드 충혈 및 부종과 비교하여, 시신경 헤드 충혈 및 부종의 약화를 경험한다.

[0112] 일 구체예에서, 맥락막 혈관신생의 치료가 필요한 환자는 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법 중 하나로 치료된다. 예를 들어, 일 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 유효량의 맥락막 혈관신생 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS에 투여된다. 추가의 구체예에서, 약물 제형 투여는 본원에 기술된 미세바늘 장치로 수행된다. 일 구체예에서, 유효량의 맥락막 혈관신생 치료 약물은 항-염증 약물, 혈관형성 억제제, VEGF 조절인자, (예를 들어, VEGF 길항제), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제이다.

[0113] 일 구체예에서, 맥락막 이영양증의 치료가 필요한 환자는 본원에 제공된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법 중 하나로 치료된다. 예를 들어, 일 구체예에서, 치료가 필요한 환자에 유효량의 맥락막 이영양증 치료 약물을 포함하는 약물 제형이 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 투여된다. 추가의 구체예에서, 유효량의 맥락막 이영양증 치료 약물은 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자, 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함한다. 추가의 구체예에서, 약물 제형 투여는 본원에 기술된 미세바늘 장치로 수행된다. 본원에 제공된 맥락막 이영양증 방법은 일 구체예에서, 국소, 경구, 비경구, 유리체내 또는 앞방내 경로를 통해 환자에 투여된 동일한 약물과 비교하여, 더 큰 정도로 맥락막 이영양증의 증상 또는 임상 징후를 개선시킨다.

[0114] 추가의 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 맥락막 질환 치료 방법 즉, 본원에 기술된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법은 점상 내총 맥락막병증 (PIC) 환자를 치료하기 위한 방법이다. 일 구체예에서, PIC에 대한 환자를 치료하는 방법은 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 유효량의 PIC 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 본 방법은 본원에 기술된 미세바늘중 하나를 사용한 약물 전달을 포함한다. 일 구체예에서, 유효량의 PIC 치료 약물은 항-염증 약물, 혈관형성 억제제, 면역억제제, VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제) 또는 혈관 투과 억제제이다.

[0115] 일 구체예에서, 본원에 제공된 SCS 치료 방법 중 하나로 처리되는 PIC 환자는 SCS 약물 투여 전에 겪은 증상/임상 징후와 비교하여, 개선된 PCT 증상/임상 징후 또는 감소된 수의 PIC 증상/임상 징후를 겪는다. 추가의 구체예에서, 증상/임상 징후는 염증, 흐린 시력, 광시증, 중심 및/또는 주변 암점 또는 변시증이다. 또 다른 구체예에서, 증상/임상 징후는 내부 맥락막 및 망막 색소 상피 수준에서 저하된 시력, 양쪽성 백색-황색 맥락망막 병변(들) (예를 들어, 약 100 μm 내지 약 200 μm 의 직경)이다. 병변(들)은 전형적으로 유리체염과 관련이 없으며, 전형적으로 중간주변부로 연장되지 않는다. PIC 병변은 위축성 흉터로 연장되며, 탈색소 (depigmentation) 태두리를 남긴다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법 중 하나로 치료된 PIC 환자는 치료 전의 환자가 나타낸 염증, 병변(들) 수, 또는 병변(들) 크기와 비교하여, 감소된 염증, 감소된 수의 병변(들), 또는 감소된 크기의 병변(들)을 경험한다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 SCS 약물 전달 방법 중 하나로 치료된 PIC 환자는, SCS로 투여된 것과 동일한 약물 용량으로의 유리체내, 경구, 국소, 비경구 또는 앞방내 약물 치료 후 염증, 병변(들) 수 또는 병변(들) 크기와 비교하여 감소된 염증, 감소된 수의 병변(들), 또는 감소된 크기의 병변(들)을 경험한다.

[0116] 일 구체예에서, 본원에 기술된 맥락막 질환 치료 방법은 맥락막 이영양증에 대해 환자를 치료하는 방법이다. 일 구체예에서, 맥락막 이영양증에 대해 환자를 치료하기 위한 방법은 치료가 필요한 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS에 유효량의 맥락막 이영양증 치료 약물을 포함하는 약물 제형을 비-외과적으로 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 본 방법은 텁 및 개구를 갖는 중공 미세바늘을 통해 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS에 약물 제형을 전달하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 유효량의 맥락막 이영양증 치료 약물은 유효량의 항-염증 약물, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조

질인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 혈관형성 억제제, 면역억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함한다. 일 구체 예에서, 미세바늘은 공막으로 삽입되고, 약물 제형은 삽입된 미세바늘의 개구를 통해 SCS로 주입된다. 맥락막 이영양증은 일 구체예에서, 중심성원형맥락막이영양증 (CACD), 중심 뇌회형 맥락막 이영양증, 포행성 맥락막 이영양증, 또는 전체 중심 맥락막 위축이다. 추가의 구체예에서, 환자는 CACD에 대해 치료되며, CACD는 CACD1, CACD2 또는 CACD3이다. CACD에는 일 구체예에서, 드루젠이 존재한다. 또 다른 구체예에서, CACD에는 드루젠이 부재한다.

[0117] 본원에 제공된 맥락막 이영양증 치료 방법은 일 구체예에서, 치료 전의 환자가 겪은 맥락막 이영양증 증상(들)의 수를 감소시킨다. 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 맥락막 이영양증 치료 방법은 치료 전의 환자가 겪은 맥락막 이영양증 증상(들)의 중증도를 감소시킨다.

[0118] 본원에 기술된 맥락막 질환 치료 방법의 일 구체예에서, 유효량의 맥락막 질환 치료 약물, 예를 들어, 유효량의 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 화합물 또는 NSAID), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), 면역억제제, 혈관형성 억제제 (예를 들어, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 길항제), 또는 혈관 투과 억제제를 포함하는 약물 제형의 치료가 필요한 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로의 비-외과적 전달은 환자 눈에 미세바늘을 삽입하고, 미세바늘을 통해 SCS로 약물을 주입하거나 고형 또는 중공 미세바늘상의 코팅을 통해 SCS로 주입함으로써 달성된다. 고형 또는 중공 미세바늘은 일 구체예에서, 공막으로 삽입된다. 일 구체예에서, 텁 및 개구를 갖는 중공 미세바늘은 공막으로 삽입되며, 약물 제형은 삽입된 미세바늘을 통해 눈의 맥락막위 공간으로 주사 또는 주입된다. 또 다른 구체예에서, 미세바늘 상에 코팅된 유효량의 맥락막 질환 치료 약물을 갖는 고형 미세바늘은 공막 내로 삽입되고, 약물은 환자 눈의 SCS로 확산된다.

[0119] 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료를 위해 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로 전달된 약물 제형은 액체 약물, 적합한 용매중의 약물을 포함하는 액체 용액, 또는 액체 혼탁액 형태로 존재할 수 있다. 액체 혼탁액은 주입을 위한 적합한 액체 비허클에 분산된 마이크로입자 또는 나노입자를 포함할 수 있다. 다양한 구체예에서, 약물은 액체 비허클, 마이크로입자 또는 나노입자, 또는 비허클과 입자 둘 모두로 존재한다. 약물 제형은 맥락막위 공간 안으로 및 맥락막위 공간 내에는 물론 둘러싸는 후안구 조직으로 유동하기에 충분히 유체이다. 일 구체예에서, 유체 약물 제형의 점도는 37°C에서 약 1 cP이다.

[0120] 광범위한 약물이 본 미세바늘 장치와 방법을 이용하여 맥락막위 공간 및 후안구 조직으로 전달되기 위해 제형화 될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약물"은 임의의 예방제, 치료제 또는 진단제 즉, 의학적 적용에 유용한 성분을 나타낸다. 약물은 소분자, 단백질, 웹티드 및 이의 단편으로부터 선택될 수 있으며, 이는 천연 발생적이거나, 합성되거나 재조합적으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 방법으로 맥락막위 공간으로 전달된 약물은 항체 또는 이의 단편 (예를 들어, Fab, Fv 또는 Fc 단편)이다. 특정 구체예에서, 약물은 모든 목적에 있어서 그 전체가 본원에 참조로 통합된 U.S. 특허 번호 6,773,916에 기술된 바와 같은 서브-면역글로불린 항원-결합 분자 예컨대, Fv 면역글로불린 단편, 미니바디, 디아바디 및 기타 등등이다. 일 구체예에서, 약물은 인간화된 항체 또는 이의 단편이다.

[0121] 일 구체예에서, 약물은 적합한 올리고누클레오티드 (예를 들어, 안티센스 올리고누클레오티드 제제), 폴리누클레오티드 (예를 들어, 치료학적 DNA), 리보자임, dsRNA, siRNA, RNAi, 유전자 치료 벡터 및/또는 백신으로부터 선택된다. 추가의 구체예에서, 약물은 암타머 (예를 들어, 특정 표적 분자에 결합하는 올리고누클레오티드 또는 웹티드 분자)이다. 또 다른 구체예에서, 본원에 제공된 방법을 통해 전달된 약물 제형은 소분자 약물, 내 생성 단백질 또는 이의 단편, 또는 내생성 웹티드 또는 이의 단편을 포함한다.

[0122] 안구 조직으로 전달하기 위한 약물의 유형의 대표적인 예는 비제한적으로, 스테로이드, 면역억제제, 항대사물, T-세포 억제제, 알킬화제, 생물학적 제제, TNF 길항제 (예를 들어, TNF-α 길항제), VEGF 길항제 및/또는 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)을 포함하는 항-염증 약물을 포함한다. 후안구 장애를 치료하기 위해 맥락막위 공간으로 전달될 수 있는 특정 약물 및 약물 부류의 비제한적 예는 축동제 (예를 들어, 필로카프린 (pilocarpine), 카르바콜 (carbachol), 피소스티그민 (physostigmine)), 교감신경작용제 (예를 들어, 아드레날린 (adrenaline), 디피베프린 (dipivefrine)), 탄산탈수소효소 억제제 (예를 들어, 아세타졸아미드 (acetazolamide), 도르졸아미드 (dorzolamide)), VEGF 길항제, PDGF 길항제, NSAID, 스테로이드, 프로스타글란дин (prostaglandin), 항-박테리아 및 항-진균류를 포함하는 항-미생물 화합물 (예를 들어, 클로르암페니콜 (chloramphenicol), 클로르테트라사이클린 (chlortetracycline), 시프로플록사신 (ciprofloxacin), 프라마이세틴 (framycetin), 푸시드산 (fusidic acid), 젠타미신 (gentamicin), 네오마이신 (neomycin), 노르플록사신 (norfloxacin), 오플록사신 (ofloxacin), 폴리믹신 (polymyxin), 프로파미딘 (propamidine), 테트라사이클린

(tetracycline), 토브라마이신 (tobramycin), 쿼놀린), 알도스 환원효소 억제제, 항-염증 및/또는 항-알레르기 화합물 (예를 들어, 스테로이드 화합물 예컨대, 트리암시놀론, 베타메타손 (betamethasone), 클로베타손 (clobetasone), 맥사메타손, 플루오로메톨론 (fluorometholone), 하이드로코르티손 (hydrocortisone), 프레드 니솔론 (prednisolone) 및 비-스테로이드 화합물 예컨대, 안타졸린 (antazoline), 브롬페낙 (bromfenac), 디클로페낙 (diclofenac), 인도메타신 (indomethacin), 로독스아미드 (lodoxamide), 사프로펜 (saprofen), 소듐 크로모글라이케이트 (sodium cromoglycate)), 인공 눈물/건안 치료제, 국소 마취제 (예를 들어, 아메토카인 (amethocaine), 리그노카인 (lignocaine), 옥스부프로카인 (oxbuprocaine), 프록시메타카인 (proxymetacaine)), 사이클로스포린 (cyclosporine), 디클로페낙 (diclofenac), 우로가스트론 (urogastrone) 및 성장 인자 예컨대, 표피 성장 인자, 동공확대제 및 조절마비제, 미토마이신 (mitomycin) C, 및 콜라게나제 억제제 및 노화 관련 황반변성 치료제 예컨대, 페가그타닙 소듐 (pegaganib sodium), 라니비주맙 (ranibizumab), 및 베바시주맙을 포함한다.

[0123] 전반에 걸쳐 제시된 바와 같이, 일부 구체예에서, 유효량의 혈관형성 억제제, 항-염증 약물 (예를 들어, 스테로이드 또는 NSAID), VEGF 조절인자 (예를 들어, VEGF 길항제), PDGF 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제), 면역 억제제 또는 혈관 투과 억제제를 포함하는 약물 제형을 이를 필요로 하는 환자의 눈의 SCS로 전달하는 방법이 제공된다.

[0124] 일 구체예에서, 혈관형성 억제제는 인테그린 길항제, 세포간 부착 분자 길항제 (예를 들어, 세포간 부착 분자 (ICAM)-1, ICAM-2, ICAM-3, 혈소판 내피 부착 분자 (PCAM), 혈관 세포 부착 분자 (VCAM)의 길항제), 림프구 기능-관련 항원 1 (LFA-1)의 길항제), 염기성 섬유아세포 성장 인자 길항제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 조절인자, 또는 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 조절인자 (예를 들어, PDGF 길항제)이다. 본원에 기술된 방법을 통해 전달된 인테그린 길항제는 일 구체예에서, 소분자 인테그린 길항제, 예를 들어, 파올릴로 (Paolillo) 등의 문헌 [Mini Rev Med Chem, 2009, volume 12, pp. 1439-1446, 그 전체가 본원에 참조로서 통합됨]에 기술된 길항제, 또는 그 전체가 본원에 참조로서 통합된 U.S. 특허 번호 6,524,581에 기술된 바와 같은 림프구 부착-유도 사이토킨 또는 성장 인자 길항제 (예를 들어, 종양 피사 인자- α (TNF- α), 인터루킨-1 β (IL-1 β), 단핵구 화학주성 단백질-1 (MCP-1) 및 혈관 내피 성장 인자 (VEGF))이다. 또 다른 구체예에서, 약물은 진단제 예컨대, 당 분야에 공지된 조영제일 수 있다.

[0125] 일 구체예에서, SCS로 투여된 혈관형성 억제제의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 동일한 투여량의 혈관형성 억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 혈관형성 억제제의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 동일한 투여량의 혈관형성 억제제가 SCS로 투여되는 경우의 혈관형성 억제제의 평균 안구내 최대 농도 (C_{max})는 동일한 투여량이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 혈관형성 억제제의 안구내 C_{max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법으로 SCS로 투여되는 경우의 혈관형성 억제제의 안구내 평균 곡선하영역 (AUC_{0-t})은 동일한 투여량의 혈관형성 억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우 혈관형성 억제제의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다.

[0126] 본원에 기술된 방법 및 장치를 통해 전달된 혈관형성 억제제는 일 구체예에서, 인터페론 감마 1 β , 피르페니돈을 갖는 인터페론 감마 1 β (Actimmune®), ACUHTR028, α V β 5, 아미노벤조에이트 포타슘, 아밀로이드 P, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, 항-CTGF RNAi, 아플리딘, 살비아 및 오미자와 황기 추출물, 죽상경화판 차단제, 아졸 (Azol), AZX100, BB3, 연결 조직 성장 인자 항체, CT140, 다나졸, 에스브리에이트 (Esbriet), EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, 피브로코린, 폴리스타틴, FT011, 갈렉틴-3 억제제, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, 헤베론 알파 R (Heberon Alfa R), 인터페론 α -2 β , ITMN520, JKB119, JKB121, KRX168, LPA1 수용체 길항제, MGN4220, MIA2, 마이크로RNA 29a 올리고누클레오티드, MMI0100, 노스카핀, PBI4050, PBI4419, PDGFR 억제제, PF-06473871, PGN0052, 피레스파, 피르페넥스, 피르페니돈, 플리티펩신, PRM151, Px102, PYN17, PYN22와 PYN17, 웰리베르겐, rhPTX2 융합 단백질, RXI109, 세크레틴, STX100, TGF- β 억제제, 전환 성장 인자, β -수용체 2 올리고누클레오티드, VA999260 또는 XV615이다.

[0127] 본원에 기술된 방법을 통해 전달하기 위한 특정 내생성 혈관형성 억제제는 엔도스탄틴, 타입 XVIII 콜라겐으로부터 유래된 20 kDa C-말단 단편, 엔지오스탄틴 (플라스민의 38 kDa 단편), 또는 트롬보스폰딘 (TSP) 단백질 패밀리의 일원을 포함한다. 추가의 구체예에서, 혈관형성 억제제는 TSP-1, TSP-2, TSP-3, TSP-4 및 TSP-5이다. 본원에 기술된 맥락막 질환 치료 방법을 통해 전달 가능하게 되는 그 밖의 내생성 혈관형성 억제제는 가용성

VEGF 수용체, 예를 들어, 가용성 VEGFR-1 및 뉴로필린 1 (NPR1), 앤지오포이에틴-1, 앤지오포이에틴-2, 바소스 탄틴, 칼레티콜린, 혈소판 인자-4, 메탈로프로테이나제의 조직 억제제 (TIMP) (예를 들어, TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4), 연골-유래된 혈관형성 억제제 (예를 들어, 웨티드 트로포닌 I 및 크론도모듈린 I), 디스인테그린 및 트롬보스폰딘 모티프 1을 갖는 메탈로프로테이나제, 인터페론 (IFN) (예를 들어, IFN- α , IFN- β , IFN- γ), 케모킨, 예를 들어, C-X-C 모티프를 갖는 케모킨 (예를 들어, CXCL10, 또한, 인터페론 감마-유도된 단백질 10 또는 유도성 소 사이토킨 B10으로 공지됨), 인터루킨 사이토킨 (예를 들어, IL-4, IL-12, IL-18), 프로트롬빈, 안티트롬빈 III 단편, 프롤락틴, TNFSF15 유전자에 의해 엔코딩된 단백질, 오스테오폰틴, 마스핀, 칸스타틴 및 프롤리페린-관련 단백질을 포함한다.

[0128] 일 구체예에서, 맥락막 질환을 치료하기 위해 본원에 기술된 방법을 통해 전달된 혈관형성 억제제는 항체이다. 추가의 구체예에서, 항체는 인간화된 모노클로날 항체이다. 더욱 추가의 구체예에서, 인간화된 모노클로날 항체는 베마시주맙이다.

[0129] 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 치료 방법 및 장치는 유전자-기반 치료법 적용에 이용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 방법은 일 구체예에서, 유체 약물 제형을 맥락막위 공간으로 투여하여 선택 DNA, RNA, 또는 올리고누클레오티드를 표적으로 하는 안구 조직으로 전달하는 것을 포함한다.

[0130] 일 구체예에서, 약물은 맥락막 질환 치료에 유용하다. 추가의 구체예에서, 맥락막 질환 치료 약물은 유전자 발현을 억제하기 위해 투여된 핵산이다. 예를 들어, 핵산은 일 구체예에서, 혈관형성에 관련된 유전자를 표적으로 하는, 마이크로-리보핵산 (마이크로RNA), 작은 간접 RNA (siRNA), 작은 헤어핀 RNA (shRNA) 또는 이중 가닥 RNA (dsRNA)이다. 일 구체예에서, 맥락막 질환을 치료하기 위해 본원에 제공된 방법은 이를 필요로 하는 환자의 SCS에 RNA 분자를 투여하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, RNA 분자는 본원에 기술된 미세바늘중 하나를 통해 SCS로 전달된다. 일 구체예에서, 환자는 PCV에 대해 치료되며, RNA 분자는, 표적으로 하는 유전자의 발현이 RNA의 투여시 환자에서 하향조절되도록 HTRA1, CFH, 엘라스틴 또는 ARMS2을 표적으로 한다. 추가의 구체예에서, 표적화된 유전자는 CFH이며, RNA 분자는 rs3753394, rs800292, rs3753394, rs6680396, rs1410996, rs2284664, rs1329428, 및 rs1065489로부터 선택된 다형태를 표적으로 한다. 또 다른 구체예에서, 환자는 맥락막 이영양증에 대해 치료되며, RNA 분자는 PRPH2 유전자를 표적으로 한다. 추가의 구체예에서, RNA 분자는 PRPH2 유전자에서의 돌연변이를 표적으로 한다.

[0131] 일 구체예에서, 본원의 비-외과적 방법 (예를 들어, 미세바늘 장치 및 방법)을 이용하여 맥락막위 공간으로 전달된 약물은 시룰리무스 (Rapamycin®, Rapamune®)이다. 일 구체예에서, 본원에 기재된 비-외과적 약물 전달 방법은 비체한적으로 하기를 포함하는 광범위한 질병 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하기 위해 라파마이신과 함께 이용된다: 복부 신생물, 후천성 면역결핍 증후군, 급성 관동맥 증후군, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 비-림프아구성 백혈병, 샘암종, 샘종, 샘근상피종, 부속기 질병, 역형성 별아교세포종, 역형성 큰 세포 림프종, 역형성 형질세포종, 빈혈, 협심증, 이상단백혈증을 갖는 혈관면역모세포 림프절병증, 혈관근지방증, 동맥 폐쇄성 질병, 동맥경화증, 별아교세포종, 죽상동맥경화증, 자가면역 질환, B-세포 림프종, 혈액 응고 장애, 혈액 단백질 장애, 골암, 골수 질환, 뇌 질환, 뇌 신생물, 유방 신생물, 기관지 신생물, 카르시노이드 증후군, 카르시노이드 종양, 암종, 편평 세포 암종, 중추신경계 질환, 중추신경계 신생물, 맥락막 질병, 맥락막 열기 신생물, 맥락막 혈관신생, 맥락막염, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 만성 골수증식성 질환, 만성 호중구성 백혈병, 투명 세포 신장 세포 암종, 결장 질환, 결장 신생물, 결장직장 신생물, 관상 동맥 질환, 관상 질환, 관상 폐색증, 관상 재협착증, 관상 협착증, 관상 혈정증, 피부 T-세포 림프종, 당뇨병, 소화계 신생물, 안구 건조증, 귀 질병, 부종, 내분비샘 신생물, 내분비계 질병, 장구내막 신생물, 장구내막 간질 종양, 유잉 육종, 피진, 눈 신생물, 섬유증, 소포 림프종, 위장관 질병, 위장관 신생물, 생식기 신생물, 아교모세포종, 신경아종, 신경아교육종, 이식편대숙주 질환, 혈액 질환, 혈액 신생물, 출혈 장애, 혈액응고 질환, 호지킨병, 호지킨 림프종, 상동성 소모병, 면역모세포 림프절병, 면역결핍 증후군, 면역증식성 장애, 경색증, 염증, 창자 질병, 창자 신생물, 허혈, 신장 암, 신장 질병, 신장 신생물, 백혈병, B-세포, 백혈병, 림프구, 간 암, 간 질환, 폐 질환, 림프계 질환, 림프모구 림프종, 림프종, 황반변성, 황반부종, 흑색종, 구강 신생물, 다발 골수종, 골수형성이상 증후군, 골섬유증, 골수증식성 장애, 신경외배엽 종양, 신경내분비종양, 신경상피종, 신경섬유종증, 신장암, 기도 질환, 망막 변성, 망막 질병, 망막 신생물, 망막모세포종, 횡문근육종, 흉부 신생물, 포도막염, 혈관 질환, 발렌스트롬마크로글로불린혈증, 및 습식 황반변성. 또한, 본원에 기재된 미세바늘 장치 및 방법을 이용한 라파마이신의 전달은 당 분야에 공지된 다른 제제 또는 본원에 기록된 하나 이상의 제제와 함께 조합될 수 있다.

[0132] 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 방법을 이용하여 맥락막위 공간으로 전달된 혈관형성 억제제는 혈소판

유래 성장 인자 (PDGF) 패밀리의 일원의 길항제 예를 들어, PDGF-수용체 (PDGFR)의 시그널링 및/또는 활성을 억제, 감소 또는 조절하는 약물이다. 예를 들어, 맥락막 질환 치료를 위해 맥락막위 공간으로 전달된 PDGF 길항제는 일 구체예에서, 항-PDGF 압타머, 항-PDG 항체 또는 이의 단편, 항-PDGFR 항체 또는 이의 단편, 또는 소분자 길항제이다. 일 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGFR- α 또는 PDGFR- β 의 길항제이다. 일 구체예에서, PDGF 길항제는 항-PDGFR- β 압타머 E10030, 수니티닙, 암시티닙, 소레페닙, 이마티닙, 이마티닙 메실레이트, 닌테다닙, 파조파닙 HC1, 포나티닙, MK-2461, 도비티닙, 파조파닙, 크레놀라닙, PP-121, 텔라티닙, 이마티닙, KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, 아무바티닙, 티보자닙, 마시티닙, 모테사닙 디포스페이트, 도비티닙 디락트산, 리니파닙 (ABT-869)이다.

[0133] 일 구체예에서, SCS로 투여된 PDGF 길항제의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 동일한 투여량의 PDGF 길항제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우 PDGF 길항제의 평균 안구내 최대 농도 (C_{max})는 동일한 투여량의 PDGF 길항제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 안구내 C_{max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우 PDGF 길항제의 안구내 평균 곡선하영역 (AUC_{0-t})은 동일한 투여량의 PDGF 길항제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다.

[0134] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 미세바늘 장치 및 방법을 이용하여 맥락막위 공간으로 전달된 약물은 혈관 내 피 성장 인자 (VEGF) 조절인자이다. 예를 들어, 일 구체예에서, VEGF 조절인자는 VEGF 길항제이다. 일 구체예에서, VEGF 조절인자는 VEGF-수용체 키나제 길항제, 항-VEGF 항체 또는 이의 단편, 항-VEGF 수용체 항체, 항-VEGF 압타머, 소분자 VEGF 길항제, 티아졸리딘디온, 퀴놀린 또는 설계된 안키린 반복 단백질 (DARPin)이다.

[0135] 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 방법을 통해 전달된 VEGF 길항제는 VEGF 수용체 (VEGFR)의 길항제, 즉, VEGFR의 시그널링 및/또는 활성을 억제하거나, 감소하거나 조절하는 약물이다. VEGFR는 막-결합된 또는 가용성 VEGFRR이다. 추가의 구체예에서, VEGFR는 VEGFR-1, VEGFR-2 또는 VEGFR-3이다. 일 구체예에서, VEGF 길항제는 VEGF-C 단백질을 표적으로 한다. 또 다른 구체예에서, VEGF 조절인자는 티로신 키나제 또는 티로신 키나제 수용체의 길항제이다. 또 다른 구체예에서, VEGF 조절인자는 VEGF-A 단백질의 조절인자이다. 추가의 또 다른 구체예에서, VEGF 길항제는 모노클로날 항체이다. 추가의 구체예에서, 모노클로날 항체는 인간화된 모노클로날 항체이다.

[0136] 일 구체예에서, SCS로 투여된 VEGF 길항제의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 동일한 투여량의 VEGF 길항제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 VEGF 길항제의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우 VEGF 길항제의 평균 안구내 최대 농도 (C_{max})는 동일한 투여량의 VEGF 길항제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 VEGF 길항제의 안구내 C_{max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우 VEGF 길항제의 안구내 평균 곡선하영역 (AUC_{0-t})은 동일한 투여량의 VEGF 길항제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 VEGF 길항제의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다.

[0137] 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 방법, 주사 및/또는 장치는 본원에 기술된 하나 이상의 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하기 위해 눈의 맥락막위 공간으로 하기 VEGF 조절인자 중 하나를 전달하는데 이용된다:: AL8326, 2C3 항체, AT001 항체, HyBEV, 베바시주맙 (Avastin®), ANG3070, APX003 항체, APX004 항체, 포나티닙 (AP24534), BDM-E, VGX100 항체 (VGX100 CIRCADIAN), VGX200 (c-fos 유도된 성장 인자 모노클로날 항체), VGX300, COSMIX, DLX903/1008 항체, ENMD2076, 수니티닙 말레이트 (Sutent®), INDUS815C, R84 항체, KD019, NM3, 항-VEGF 길항제 (예를 들어, 항-VEGF 항체)와 조합된 동종 중간엽 전구체 세포, MGCD265, MG516, VEGF-수용체 키나제 억제제, MP0260, NT503, 항-DLL4/VEGF 양특이성 항체, PAN90806, 팔로미드 529, BD0801 항체, XV615, 루시타닙 (AL3810, E3810), AMG706 (모테사닙 디포스페이트), AAV2-sFLT01, 가용성 F1t1 수용체, 세디라닙 (Recentin™), AV-951, 티보자닙 (KRN-951), 레고라페닙 (Stivarga®), 볼라세르틴 (BI6727), CEP11981, KH903, 렌바티닙 (E7080), 렌바티닙 메실레이트, 테라메프로콜 (EM1421), 라니비주맙 (Lucentis®), 파조파닙 하이드로클로라이드 (Votrient™), PF00337210, PRS050, SP01 (쿠르쿠민), 카르복시아미도트리아졸 오로테이트, 하이드록시클로로퀸, 리니파닙 (ABT869, RG3635), 플루오시놀론 아세토니드 (Iluvien

⑧), ALG1001, AGN150998, DARPin MP0112, AMG386, 포나티닙 (AP24534), AVA101, 닌테다닙 (Vargatef™), BMS690514, KH902, 골바티닙 (E7050), 애베롤리무스 (Afinitor®), 도비티닙 타테이트 (TKI258, CHIR258), ORA101, ORA102, 악시티닙 (Inlyta®, AG013736), 플리티펩신 (Aplidin®), PTC299, 아플리베르셉트 (Zaltrap®, Eylea®), 폐갑타닙 소듐 (Macugen™, LI900015), 베르테포르핀 (Visudyne®), 부실라민 (리마틸 (Rimatil), 라민 (Lamin), 브리마니 (Brimani), 라미트 (Lamit), 부미크 (Boomiq)), R3 항체, AT001/r84 항체, 트로포닌 (BLS0597), EG3306, 바탈라닙 (PTK787), Bmab100, GSK2136773, 항-VEGFR 알테라제, 아빌라, CEP7055, CLT009, ESBAA903, HuMax-VEGF 항체, GW654652, HMPL010, GEM220, HYB676, JNJ17029259, TAK593, XtendVEGF 항체, Nova21012, Nova21013, CP564959, 스마트 항-VEGF 항체, AG028262, AG13958, CVX241, SU14813, PRS055, PG501, PG545, PTI101, TG100948, ICS283, XL647, 앤자스타우린 하이드로클로라이드 (LY317615), BC194, 퀴놀린, COT601M06.1, COT604M06.2, 항-VEGF 또는 VEGF-R 항체에 커플링된 마비온VEGF, SIR-스피어스, 아파티닙 (YN968D1), 및 AL3818. 또한, 본원에 기재된 미세바늘 장치 및 비-외과적 방법을 이용한 VEGF 길항체의 전달은 단일 또는 다중 제형 중에서 어느 하나에 본원에 기록된 하나 이상의 제제 또는 당 분야에 공지된 그 밖의 제제와 조합될 수 있다.

[0138] 일 구체예에서, 본원에 기재된 미세바늘 장치 및 방법을 이용하여 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로의 VEGF 길항체의 전달은 하나 이상의 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료, 예방 및/또는 개선하는데 이용된다. 예를 들어, 후안구 장애는 일 구체예에서, 망막의 질병이다. 또 다른 구체예에서, 후안구 장애는 맥락막의 질병이다. 추가의 또 다른 구체예에서, 후안구 장애는 시신경 질환이다. 일 구체예에서, 후안구 장애는 황반변성, 노화 관련 황반변성, 신생혈관 노화 관련 황반변성, 황반하 신생혈관 노화 관련 황반변성, 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄 후 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄 (RVO)를 수반한 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 분지 망막 정맥 폐쇄에 부차적인 황반 부종, 중앙 망막 정맥 폐쇄에 부차적인 황반 부종, 분지 망막 정맥 폐쇄, 중앙 망막 정맥 폐쇄, 혈관신생, 맥락막 혈관신생, 황반하 맥락막 혈관신생, 당뇨병성 황반 부종으로 인한 시력 손상, 당뇨망막병증, 안구 건조증 (건조 안구의 염증 및 각막 조직 손상), 망막 박리, 망막 질환, 색소망막염, 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 중앙 망막 정맥 폐쇄, 근시, 병리학적 근시, 신경퇴행성 질병, 안구 혈관신생, 눈 암, 포도막염, 녹내장, 공막염, 눈 사르코이드증, 시신경염, 각막 궤양, 안구 자가면역 질환, 또는 망막염으로부터 선택된다.

[0139] 일 구체예에서, 맥락막 질환 (예를 들어, 맥락막 혈관신생, 결절 맥락막 혈관병증, 중심성 장액 맥락막병증, 다초점 맥락막병증)을 치료하기 위해 본원에 제공된 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에 유효량의 항-염증 약물을 포함하는 약물 제형을 환자 눈의 맥락막위 공간으로 투여하는 것을 포함한다.

[0140] 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 후안구 장애 또는 맥락막 질환 치료 방법을 통해 인간 환자 눈의 맥락막위 공간으로 전달된 약물은 염증을 감소, 억제, 예방 및/또는 개선시키며, 즉, 항-염증 약물이다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 약물 제형을 필요로 하는 환자의 눈의 SCS로 전달된 약물 제형은 유효량의 면역억제제를 포함한다. 예를 들어, 일 구체예에서, 면역억제제는 글루코코르티코이드, 사이토킨 억제제, 세포분열억제제, 알킬화제, 항-대사물, 폴산 유사체, 세포독성 항생제, 인터페론, 오피오이드, T-세포 수용체 유도된 항체 또는 IL-2 수용체 유도된 항체이다. 일 구체예에서, 면역억제제는 항-대사물이며, 항-대사물은 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체, 폴산 유사체 또는 단백질 합성 억제제이다. 또 다른 구체예에서, 면역억제제는 인터루킨-2 억제제 (예를 들어, 바실릭시맙 또는 다클리주맙)이다. 본원에 기술된 제형 및 방법으로 이용가능한 기타 면역억제제는 비제한적으로, 사이클로포스파미드, 니트로소우레아, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 메르캅토퓨린, 플루오로우라실, 닉티노마이신, 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 미트라마이신, 무로모냅-CD3, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시를리무스 또는 마이코페놀레이트를 포함한다. 일 구체예에서, 약물 제형은 유효량의 마이코페놀레이트를 포함한다.

[0141] 일 구체예에서, SCS로 투여된 면역억제제의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 동일한 투여량의 면역억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 면역억제제의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여된 면역억제제의 평균 안구내 최대 농도 (C_{max})는 동일한 투여량의 면역억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 면역억제제의 안구내 C_{max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우의 면역억제제의 안구내 평균 곡선 하영역 (AUC_{0-t})은 동일한 투여량의 면역억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 면역억제제의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다.

[0142]

일 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 약물 제형을 필요로 하는 환자의 눈의 SCS로 전달된 약물 제형은 유효량의 혈관 투과 억제제를 포함한다. 일 구체예에서, 혈관 투과 억제제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 길항제 또는 엔지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제이다. 추가의 구체예에서, 혈관 투과 억제제는 엔지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제이며, ACE 억제제는 캡토프릴이다.

[0143]

일 구체예에서, SCS로 투여된 혈관 투과 억제제의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 동일한 투여량의 혈관 투과 억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 혈관 투과 억제제의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여된 혈관 투과 억제제의 평균 안구내 최대 농도 (C_{max})는 동일한 투여량의 혈관 투과 억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 혈관 투과 억제제의 안구내 C_{max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우의 혈관 투과 억제제의 안구내 평균 곡선하영역 (AUC_{0-t})은 동일한 투여량의 혈관 투과 억제제가 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 혈관 투과 억제제의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다.

[0144]

일 구체예에서, 약물은 스테로이드 또는 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID)이다. 또 다른 구체예에서, 항-염증 약물은 항체 또는 이의 단편, 항-염증 웨티드(들) 또는 항-염증 압타머(들)이다. 명세서 전반에 걸쳐 제시된 바와 같이, 맥락막위 공간으로의 항-염증 약물의 전달은 경구, 유리체내, 앞방내, 국소 및/또는 비경구 투여 경로를 통해 전달된 동일한 약물의 투여에 의해 이점을 유도한다. 예를 들어, 일 구체예에서, 맥락막위 공간으로 전달된 약물의 치료 효과는 약물이 경구, 유리체내, 국소 또는 비경구 경로를 통해 전달되는 경우 동일한 투여량으로 전달된 동일한 약물의 치료 효과보다 크다. 일 구체예에서, SCS로 투여된 항-염증 약물의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는, 동일한 투여량의 항-염증 약물이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 항-염증 약물의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우의 항-염증 약물의 평균 안구내 최대 농도 (C_{max})는 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 항-염증 약물의 평균 안구내 C_{max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우의 항-염증 약물의 안구내 평균 곡선하영역 (AUC_{0-t})은 동일한 투여량의 항-염증 약물이 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 항-염증 약물의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다.

[0145]

본원에 제공된 방법을 통해 투여될 수 있는 스테로이드 화합물은 하이드로코르티손, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-아세포네이트, 하이드로코르티손-17-부테프레이트, 코르티손, 틱소코르톨 피발레이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 모메타손, 암시노니드, 부데소니드, 데소니드, 플루오시노니드, 할시노니드, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 덱사메타손, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-발러레이트, 할로메타손, 알클로메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타솔-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루프레드니텐 아세테이트 또는 프레드니카르베이트를 포함한다.

[0146]

본원에 제공된 방법을 통해 투여될 수 있는 특정 부류의 NSAID는 살리실레이트, 프로페온산 유도체, 아세트산 유도체, 에놀산 유도체, 페남산 유도체 및 사이클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제를 포함한다. 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법은 NSAID를 필요로 하는 환자 눈의 SCS로 하기 NSAID 중 하나 이상을 전달하는데 이용된다: 아세틸살리실산, 디플루니살, 살살레이트, 이부프로펜, 덱시부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케오토프로펜, 덱스케토프로펜, 플루르바이프로펜, 옥사프로진, 록사프로펜, 인도메타신, 톨메틴, 술린닥, 에토돌락, 케토롤락, 디클로페낙 또는 나부메톤, 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 또는 이속시캄, 메파남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톤페남산, 셀레콕십, 레페콕십, 발데콕십, 파레콕십, 루미라콕십, 에토리콕십 또는 피로콕십.

[0147]

후안구 장애 또는 맥락막 질환, 맥락막 혈관신생, 또는 망막하 삼출을 치료하기 위해 본원에서 제공된 방법에 사용될 수 있는 항-염증 약물의 그 밖의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 마이코페놀레이트, 레미카세, 네파페낙, 19AV 효능제(들), 19GJ 효능제, 2MD 유사체, 4SC101, 4SC102, 57-57, 5-HT2 수용체 길항제, 64G12, A804598, A967079, AAD2004, AB1010, AB224050, 아바타셉트, 에타라시주맙 (AbegrinTM), Abevac®, AbGn134, AbGn168, Abki, ABN912, ABR215062, ABR224050, 사이클로스포린 (Abrammune®), 도코사놀 (베헤닐 알콜, Abreva®), ABS15, ABS4, ABS6, ABT122, ABT325, ABT494, ABT874, ABT963, ABXIL8, ABXR2, AC430, 아세네트라 (Accenetra), 라이소자임 클로라이드 (Acdeam®), ACE772, 아세블로페낙 (아세블록 (Aceblotc), 아세비드

(Acetibid), 아세낙 (Acenac)), 아세트아미노펜, 클로르족사준, 세라펩타제, 티자니딘 하이드로클로라이드, 베타테스, 아세클로게식 플러스 (Aceclogesic Plus), 아세클론 (Aceclon), 아세클로렌 (Acefloren), 아세클로리즘 (Aceflosin), 아세크로나, 아세페인, 아세메타신, 아스프린, 아세탈 (Acetal)-SP (아세트로페낙 (Aceflofenac) - 콤비네이션, 이부프로펜, 아세틸 (Acetyl)-G, 아세틸살리실레이트 dl-라이신, 아세틸살리실산, 아시코트 (Acicot), 아시파인 (Acifine), 아시크 (Acik), 아클로센 (Aclocen), 아클로플람 (Acloflam)-P, 아클로모어 (Aclomore), 아클론 (Aclon), A-CQ, ACS15, 아크타리트, 악템라 (Actemra), 악텔레아 (Acthelea) 리오필리자도, 악티파스트 (Actifast), 악티맙 (Actimab)-B, 악티쿠임 (Actiquim), 악티린 (Actirin), 악티스 플러스 (Actis PLUS), 활성화된 백혈구 세포 부착 분자 항체, 아쿨라 (Acular) X, AD452, 아달리무맙, ADAMTS5 억제제, ADC1001, 아드코-디클로페낙 (Adco-Diclofenac), 아드코-인도메타신 (Adco-Indomethacin), 아드코-멜록시캄 (Adco-Meloxicam), 아드코-나프록센 (Adco-Naproxen), 아드코-피록시캄 (Adco-Piroxicam), 아드코르트 (Adcort), 아드코-술린닥 (Adco-Sulindac), 아데노신 트리포스페이트 디소듐, 아데노신A2a (AdenosineA2a) 수용체 효능제, 아디모드 (Adimod), 아디노스 (Adinos), 아디옥트 (Adioct), 아디오돌 (Adiodol), 아디포플러스 (Adipoplus), 아디포스 유래된 줄기 및/또는 재생 세포, 아디젠 (Adizene), 아드펩 (Adpep), 아드바칸 (Advacan), 아드바그라프 (Advagraf), 아드벨 (Advel), 아드위플람 (Adwiflam), AEB071, 아엔탈 (Aental), 아페낙 (Afenac), 아펜 플러스 (Affen Plus), 아피안센 (Afiancen), 아피니터 (Afinitor), 아플라민 (Aflamin), 아플라자코르트 (Aflazacort), 아플로겐 (Aflogen), 아플록산 (Afloxan), AFM15, AFM16, AFM17, AFM23, 아프레드-덱사 (Afpred-Dexa), AFX200, AG011, 아가펜 (Agafen), 아가나르센, AGI1096, 아기텍스 (Agidex), AGS010, 아구돌 (Agudol), A-하이드로코트 (A-Hydrocort), AIK1, AIN457, 에어탈 (Airtal), AIT110, AJM300, 아줄레믹산, AK106, AL-24-2A1, AL4-1A1, 알라 코트 (Ala Cort), 알란츠 (Alanz), 알부민 면역-글로불린, 알루메타손 디프로피오네이트, ALD518, 알데스루킨, 알도데르마 (Aldoderma), 알레파셉트, 알렘투주맙, AlequelTM, 알레르골론 (Alergolon), 알레르고손 (Alergosone), 알레트락손 (Alettron), 알페낙 (Aifenac), 알가손 (Algason), 알긴 베크 (Algin vek) 코트, 알기오플렉스 (Algioxflex), 알기렉스 (Algirex), 알기빈 플러스 (Algivin Plus), 알리카포르센 소듐, 알린 (Alin), 알리니아 (Alinia), 알리비오돌 (Aliviodol), 알리비오신 (Aliviosin), 알칼리성 포스파타제, ALKS6931, 알란토인, 알루부펜 (Allbupen), 올몰 (Allmol), 올로크리신 (Allochrysine), 동종 내피 세포, 동종 중간엽 전구체 세포, 동종 중간엽 줄기 세포, 알미노프로펜, 알파 1 안티트립신, 알파 7 니코틴 효능제, 알파 아밀라제, 알파 키모트립신, 알파 페토프로테인, 알파 리놀렌산, 알파-1-안티트립신, α 2 β 1 인테그린 억제제, 알파코트 (Alphacort), 알파펜 (Alphafen), 알파-헥시딘, 알파-트립신, 알핀테른 (Alphintern), 알피네임드 (Alpinamed) 모빌리티 오메가 3, 알폭센 (Alpoxen), AL-Rev1, 알테라제 (Alterase), ALX0061, ALX0761, ALXN1007, ALXN1102, AM3840, AM3876, AMAB, AMAP102, 아마손 (Amazon), 암벤 (Ambene), 암베진G (AmbezinG), 암시노니드 (amcinonide), AME133v, 아메신 (Amecin), 아멜로테크스 (Ameloteks), A-메타프레드 (A-Methapred), 아메비브 (Amevive), AMG108, AMG139, AMG162, AMG181, AMG191, AMG220, AMG623, AMG674, AMG714, AMG719, AMG729, AMG827, 아미돌 (Amidol), 아미팜프리딘 포스페이트, 디클로페낙 (Emifenac®), 아미메타신 (Amimethacin), 아미프릴로스 하이드로클로라이드, 아미프로펜 (Amiprofen), 암모포스 (Ammophos), 아모플람 (Amoflam), AMP110, 암피키 (Ampikyy), 암피온 (Ampion), 암피록시캄, 암톨메틴 구아실, AMX256, AN6415, ANA004, ANA506, 아나부 (Anabu), 아나센 (Anacen), 아나플람 (Anaflam), 아나플렉스 (Anaflex) ACI, 아나이다 (Anaida), 아나킨라, 아날겐 아르트리티스 (Analgen Arthritis), 아나판 (Anapan), 아나프록스 (Anaprox), 아나반 (Anavan), 아나스 (Anax), 안코 (Anco), 안드로그라피스, 아네올 (Aneol), 아네르기스 (Anergix), Anervax.RATM (치료학적 웨티드 백신), 안플렌 (Anflene), ANG797, 아닐리신 (Anilixin), 안머루신 (Anmerushin), 안넥신 (Annexin) 1 웨티드, 안넥신 A5, 아노디네 (Anodyne), 안사이드 (Ansaid), 안스피린 (Anspirin), 안타렌 (Antarene), 항 BST2 항체, 항 C5a MAb, 항 ILT7 항체, 항 VLA1 항체, 항-알파11 항체, 항-CD4 802-2, 항-CD86 모노클로날 항체, 항-케모킨, 항-DC-SIGN, 항-HMGB-1 MAb, 항-IL-18 Mab, 항-IL-1R MAb, 항-IL-1R MAb, 항-IL23 BRISTOL, 항-인터루킨-1 β 항체, 항-LIGHT 항체, 항-MIF 항체, 항-MIF 항체, 항-miR181a, 항산화제 염증 조절인자, 안티플라민 (Antiphilamine), Anti iRAGE MAb, 안티트롬빈 III, 항-TIRC-7 MAb, 아누솔 (Anusol)-HC, 애니펜 (Anyfen), AP105, AP1089, AP1189, AP401, AP501, 아파존, APD334, 아펜탁 (Apentac), APG103, 아피돈 (Apidone), 아필리모드 메실레이트, 아피탁 (Apitac), 아피톡신 (Apitoxin), 아피젤 (Apizel), APN 억제제, 아포-아자티오프린, Apo-덱사메타손, ApoE 모방체, ApoFasL, 아포-인도메탄신 (Indomethacin), 아포-메페낙, 아포-메토트렉세이트, 아포-나부메톤, 아포-나프로-NA (Apo-NaproxNA), 아포-나프록센 (Naproxen), 아포니딘, 아포-페닐부타존 (Phenylbutazone), 아포-피록시캄 (Piroxicam), 아포-술린 (Sulin), Apo-테녹시캄 (Tenoxicam), 아포-티아프로페낙 (Tiaprofenic), 아프라나스 (Apranax), 아프레밀라스트, 아프리콕십, 아프로펜 (Aprofen), 아프로스 (Aprose), 아프록센 (Aproxen), APX001 항체, APX007 항체, APY0201, 아크보덱스 (AqvoDex), AQX108, AQX1125, AQX131135, AQX140, AQX150, AQX200,

AQX356, AQXMN100, AQXMN106, ARA290, 아라바 (Arava), 아르칼리스트 (Arcalyst), 아르콕시아 (Arcoxia), 아레킨 (Arechin), 아르플루르 (Arflur), ARG098, ARG301, 아르기닌 아에신, 아르기닌 데이미나제 (페길화됨), ARGX109 항체, ARGX110, 아르헤우마 (Arheuma), 아리스토코르트 (Aristocort), 아리스토스판 (Aristospan), Ark-AP, ARN4026, 아로펜 (Arofen), 아로프 (Aroff) EZ, 아롤레프 (Arolef), 아로탈 (Arotal), 아르피브루 (Arpibru), 아르피문 (Arpimune), 아르푸 수안극신 (Arpu Shuangxin), ARQ101, 아르레스틴 SP, 아르록스 (Arrox), ARRY162, ARRY371797, ARRY614, ARRY872, ART621, 아르타민 (Artamin), 아르트프리 (Arthfree), 아르토 테크 (Artho Tech), 아르트렉신 (Arthrexin), 아르트리스프레이 (Arthrispray), 아르트로텍 (Arthrotec), 애테라 상어 연골 추출물 (ArthrovasTM, NeoretinaTM, PsovascarTM), 아르티핏 (Artifit), 아르티고 (Artigo), 아르틴 (Artin), 아르티노르 (Artinor), 아르티시드 (Artisid), 아르토플렉스 (Artoflex), 아르텐 히페르겔 (Artren Hipergel), 아르트리돌 (Artridol), 아르트릴라제 (Artrilase), 아르트로캡틴 (Artrocaption), 아르트로디엣 (Artrodiert), 아르트로펜 (Artrofen), 아르트로판 (Artropan), 아르트로실 (Artrosil), 아르트로실렌 (Artrosilene), 아르트로틴 (Artrotin), 아르트록스 (Artrox), 아르티플람 (Artyflam), 아르제라 (Arzerra), AS604850, AS605858, 아사콜 (Asacol), ASA-그린텍스 (Grindeks), 아사지팜 (Asazepam), 아세클로 (Aseclo), ASF1096, ASF1096, ASK8007, ASKP1240, ASLAN003, 아스모 (Asmo) ID, 아소냅 (Asonep), ASP015K, ASP2408, ASP2409, 아스파긴 (Aspagin), 아스페올 (Aspeol), 아스피캄 (Aspicam), 아스피리멕스 (Aspirimex), AST120, 아스탁산틴, 아스트로코르트 (AstroCort), 아스제스 (Aszes), AT002 항체, AT007, AT008 항체, AT008 항체, AT010, AT1001, 아타시셉트, 아타스핀 (Ataspin), 아테파덴 (Atepade), 아트감 (Atgam), ATG-프레세니우스 (Fresenius), 아트로펜 (Athrofen), ATI003, 아티프리모드, ATL1222, ATN103, ATN192, ATR107, 아트리 (Atri), 아트르민 (Atrmin), 아트로삽 (Atrosab) 항체, ATX3105, AU801, 아우라노핀, 아우로빈 (Aurobin), 아우로판 (Europan), 아우로티오 (Aurothio), 아우로티오프를, 자가 아디포스 유래된 재생 세포, 아우토네크 (Autonec), 아반디아 (Avandia), AVE9897, AVE9940, 아벨록스 (Avelox), 아벤트 (Avent), AVI3378, 아블로퀸 (Avloquin), AVP13546, AVP13748, AVP28225, AVX002, 악셀 디클로페낙 (Axcel Diclofenac), 악셀 파파인 (Axcel Papain), 악센 (Axen), AZ17, AZ175, 아자코르티드 (Azacortid), AZA-DR, 아자프린 (Azafrine), 아자문 (Azamun), 아자닌 (Azanin), 아잡 (Azap), 아자핀 (Azapin), 아자프렌 (Azapren), 아자프린 (Azaprin), 아자람 (Azaram), 아자산 (Azasan), 아자티오프린, AZD0275, AZD0902, AZD2315, AZD5672, AZD6703, AZD7140, AZD8309, AZD8566, AZD9056, 아제트 (Azet), 아진트렐 (Azintrel), 아지트로마이신, Az-od, 아조핏 (Azofit), 아졸리드 (Azolid), 아조란 (Azoran), 아줄렌 (Azulene), 아줄피딘 (Azulfidine), 아줄핀 (Azulfin), B1 길항제, 바클로넷 (Baclonet), BAF312, BAFF 억제제, 바게스 (Bages), 바일리 (Baily) S.P., 발레스톤 (Baleston), 발솔론 (Balsalone), 바미네르셉트 알화, 바르독솔론 메틸, 바리시티닙, 바로타제 (Barotase), 바세캄 (Basecam), 바실릭시맙, 박스문 (Baxmune), 박소 (Baxo), BAY869766, BB2827, BCX34, BCX4208, 베크핀 (Beclfine), 베클레이트-C (Beclate-C), 베클레이트-N, 베클롤랍 Q (Beclolab Q), 베클로메타손 디프로피오네이트, 베클로르힌 (Beclorhin), 베크멧-CG (Becmet-CG), 베기타 (Begita), 베그티 (Begti), 벨라타셉트, 벨리무맙, 벨로살릭 (Belosalic), 베메트손 (Bemetson), 벤 (Ben), 베네밧 (Benevat), 베넥삼 (Benexam), 벤플로긴 (Benflogin), 베니산 (Benisan), 벤라이스타 (Benlysta), 벤라이스타, 베노릴레이트, 베노손 (Benoson), 베녹사프로펜, 벤톨 (Bentol), 벤자이다민 하이드로클로라이드, 벤자아민 (Benzymin), 베오페낙 (Beofenac), 베라펜 (Berafen), 베리네르트 (Berinert), 베를로펜 (Berlofen), 베르타넬(Bertane), 베스타민 (Bestamine), 베스토펜 (Bestofen), 베타 니십 (Beta Nicip), 베타코르트 (Betacort), 베타코르텐 G (Betacorten G), 베타폼 (Betafoam), 베타-글루칸, 베탈라르 (Betalar), 베타-M, 베타메드 (Betamed), 베타메솔 (Betamesol), 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 소듐, 베타메타손 소듐 포스페이트, 베타메타손 빌리레이트, 베타네 (Betane), 베타넥스 (Betanex), 베타파텐 (Betapanthan), 베타파르 (Betapar), 베타프레드 (Betapred), 베타손 (Betason), 베타소네이트 (Betasonate), 베타소네 (Betasone), 베타트린타 (Betatrinta), 베타발 (Betaval), 베타존 (Betazon), 베타조네 (Betazone), 베테실 (Betesil), 베트네코르트 (Betnecort), 베트네솔 (Betnesol), 베트노베이트 (Betnovate), 벡스트라 (Bextra), BFPC13, BFPC18, BFPC21, BFPT6864, BG12, BG9924, BI695500, BI695501, BIA12, 빅-조인트-D (Big-Joint-D), IIIB023 항체, 바이-크시캄 (Bi-ksikam), 빙고 (Bingo), 바이오비 (BioBee), 바이오-카르틸리지 (Bio-Cartilage), 바이오-C-신키 (Bio-C-Sinkki), 바이오텍손 (Biodepone), 바이오페낙 (Biofenac), 바이오레우캄 (Bioreucam), 바이오순 (Biosone), 바이오스포린 (Biosporin), BIRB796, 비트노발 (Bitnoval), 비트비오 (Bitvio), 비비감 (Bivigam), BKT140, BKTP46, BL2030, BL3030, BL4020, BL6040, BL7060, BLI1300, 블리시비모드, 블로키움 (Blokium) B12, 블로키움 게식 (Blokium Gesic), 블로키움, BMS066, BMS345541, BMS470539, BMS561392, BMS566419, BMS582949, BMS587101, BMS817399, BMS936557, BMS945429, BMS-A, BN006, BN007, BNP166, 보나코르트 (Bonacort), 보나스 (Bonas), 골수 간질 세포 항원 2 항체, 본플렉스 (Bonflex), 보니펜 (Bonifen), 부미크 (Boomiq), 보르빗 (Borbit), 보송 (Bosong),

BR02001, BR3-FC, 브라디ки닌 (Bradykinin) B1 수용체 길항제, 브레디닌 (Bredinin), 브렉세캄 (Bresecam), 브렉신 (Brexin), 브렉소딘 (Brexodin), 브리아키누맙, 브리마니 (Brimani), 브리오바셉트, 브리스타플람 (Bristaflam), 브릿텐 (Britten), 브로벤 (Broben), 브로드알루맙, 브로엔 (Broen)-C, 브로멜라인스, 브로멜린 (Bromelin), 브로낙스 (Bronax), 브로파인 (Bropain), 브로시랄 (Brosiral), 브루아스 (Bruace), 브루파돌 (Brufadol), 브루펜 (Brufen), 브루겔 (Brugel), 브루킬 (Brukil), 브루실 (Brusil), BT061, BTI9, BTK 키나제 억제제, BTT1023 항체, BTT1507, 부실라민, 부실레이트 (Bucillate), 부코 레이기스 (Buco Reigis), 부콜롬, 부데노팔크 (Budenofalk), 부데소니드, 부덱스 (Budex), 부펙트 (Bufect), 부芬콘 (Bufencon), 부광 케노프로펜 (Bukwang Ketoprofen), 부니드 (Bunide), 부노펜 (Bunofen), 부실베스 (Busilvex), 부술판, 부술페스 (Busulfex), 부술리포 (Busulipo), 부타르트롤 (Butartrol), 부타루트 (Butarut) B12, 부타소나 (Butasona), 부타졸리딘 (Butazolidin), 부테손 (Butesone), 부티디오나 (Butidiona), BVX10, BXL628, BYM338, B-존 (Zone), C1 에스테라제 억제제, C243, c4462, c5997, C5aQb, c7198, c9101, C9709, c9787, CAB101, 카드해린 11 항체, 카에룰로마이신 A, CAL263, 칼코트 (Calcort), 칼마텔 (Calmatel), CAM3001, 카멜리드 안티바디스 (Camelid Antibodies), 캄록스 (Camlox), 카몰라 (Camola), 캄파스 (Campath), 캄록스 (Camrox), 캄테남 (Camtenam), 카나키누맙, 캔디다 알비칸스 항원, 칸딘 (Candin), 칸나비디올, CAP1.1, CAP1.2, CAP2.1, CAP2.2, CAP3.1, CAP3.2, 카레람 (Careram), 카리문 (Carimune), 카리오덴트 (Cariodent), 카르티픽스 (Cartifix), 카르티조인트 (CartiJoint), 카르틸라고 (Cartilago), 카르티사페 (Cartisafe)-DN, 카르티샤인 (Cartishine), 카르티비트 (Cartivit), 카르트릴 (Cartril)-S, 카루돌 (Carudol), CaspaCIDe, CaspaCIDe, 카사인 (Casyn), CAT1004, CAT1902, CAT2200, 카타플람 (Cataflam), 카텝신 (Cathepsin) S 억제제, 카틀렙 (Catlep), CB0114, CB2 효능제, CC0478765, CC10004, CC10015, CC1088, CC11050, CC13097, CC15965, CC16057, CC220, CC292, CC401, CC5048, CC509, CC7085, CC930, CCR1 길항제, CCR6 억제제, CCR7 길항제, CCRL2 길항제, CCX025, CCX354, CCX634, CD 디클로페낙 (Diclofenac), CD102, CD103 항체, CD103 항체, CD137 항체, CD16 항체, CD18 항체, CD19 항체, CD1d 항체, CD20 항체, CD200Fc, CD209 항체, CD24, CD3 항체, CD30 항체, CD32A 항체, CD32B 항체, CD4 항체, CD40 리간드, CD44 항체, CD64 항체, CDC839, CDC998, CDIM4, CDIM9, CDK9-억제제, CDP146, CDP323, CDP484, CDP6038, CDP870, CDX1135, CDX301, CE224535, 세아넬 (Ceanel), 세베덱스 (Cebedex), 세부티드 (Cebutid), 세클로낙 (Ceclonac), 세엑스 (Ceex), CEL2000, 셀락트 (Celact), 셀벡스 (Celbexx), 셀록스 (Celcox), 셀레비옥스 (Celebiox), 셀레브렉스 (Celebrex), 셀레브린 (Celebrin), 셀레콕스 (Celecox), 셀레콕십 (celecoxib), 셀레돌 (Celedol), 셀레스톤 (Celestone), 셀레벡스 (Celevex), 셀렉스 (Celex), CELG4, 세포 부착 분자 길항제, 셀셉트 (CellCept), 셀문 (Cellmune), 셀로스티 (Celosti), 셀록십 (Celoxyb), 셀프로트 (Celprot), 셀루덱스 (Celudex), 세니크리비록 매실레이트, 셀플라셀-1, CEP11004, CEP37247, CEP37248, 세페르 (Cephr), 세프로펜 (Ciprofenv), 세르티칸 (Certican), 세르톨리주맙 폐골, 세토페니드 (Cetofenid), 세토프로페노 (Cetoprofeno), 세틸피리디늄 클로라이드, CF101, CF402, CF502, CG57008, CGEN15001, CGEN15021, CGEN15051, CGEN15091, CGEN25017, CGEN25068, CGEN40, CGEN54, CGEN768, CGEN855, CGI1746, CGI560, CGI676, Cgtx-펩티드, CH1504, CH4051, CH4446, 차페로닌 10, 케모킨 C-C 모티프 리간드 2, 케모킨 C-C 모티프 리간드 2 항체, 케모킨 C-C 모티프 리간드 5 항체, 케모킨 C-C 모티프 수용체 2 항체, 케모킨 C-C 모티프 수용체 4 항체, 케모킨 C-X-C 모티프 리간드 10 항체, 케모킨 C-X-C 모티프 리간드 12 압타미, 케모탁시스 (Chemotaxis) 억제제, 퀼메타신 (Chillmetacin), 키티나제 3-유사 1, 클로코데민 (Chl cocodemin), 클로퀸 (Chloquin), 클로르헥시딘 글루코네이트, 클로로퀴인 포스페이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 콘드로이틴 술레이트, 콘드로스카르트 (Chondroscart), CHR3620, CHR4432, CHR5154, 크리살린 (Chrysalin), 쿠안실리안 (Chuanxinlian), 카이마프라 (Chymapra), 카이모타제 (Chymotase), 카이모트립신, 카이트무트립 (Chytmutrip), CI202, CI302, 시클로테름 (Cicloderm)-C, 시클로프렌 (Ciclofren), 시크포랄 (Cicporal), 실아민 (Cilamin), 심지아 (Cimzia), 신코펜, 신메타신, 신녹시캄, 시노덤 (Cinodem), 시놀론 (Cinolone)-S, 신라이즈 (Cinryze), 십코를린 (Cipcorlin), 시페마스타트, 시풀 (Cipol)-N, 시프리다놀 (Cipridanol), 십젠 (Cipzen), 시탁스 (Citax) F, 시토간 (Citogan), 시토肯 (Citoken) T, 시바미드 (Civamide), CJ042794, CJ14877, c-Kit 모노클로날 항체, 클라드리빈, 클라펜 (Clafen), 클란자 (Clanza), 클라베르살 (Claversal), 클라자키주맙, 클레아로이드 (Clearoid), 클레아제 (Clease), 클레베겐 (Clevegen), 클레비안 (Clevian), 클리돌 (Clidol), 클린닥 (Clindac), 클리노릴 (Clinoril), 클립톨 (Cliptol), 클로베네이트 (Clobenate), 클로베쿠아드 (Clobequad), 클로베타솔 부티레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로돌 (Clodo1), 플로파라빈, 클로펜 (Clofen), 클로페날 (Clofenal) LP, 클로라르 (Clolar), 클로낙 (Clonac), 클론감마 (Clongamma), 클로낙신라이신, 클로타소세 (Clotasoce), 클로바코르트 (Clovacort), 클로바나 (Clovana), 클록신 (Cloxin), CLT001, CLT008, C-MAF 억제제, CMPX1023, 크낙 (Cnac), CND0201, CNI1493, CNT0136, CNT0148, CNT01959, 코베펜 (Cobefen), CoBenCoDerm, 코빅스 (Cobix), 코페낙 (Cofenac), 코페낙, COG241, COL179, 콜치신, 콜키움 디스페

트 (Colchicum Dispert), 콜키막스 (Colchimax), 콜시브라 (Colcibra), 콜레데스 (Coledes) A, 콜레솔 (Colesol), 콜리폼 (Colifoam), 콜리레스트 (Colirest), 콜라겐, 타입 V, 콤코르트 (Comcont), 보체 성분 (3b/4b) 수용체 1, 보체 성분 C1s 억제제, 보체 성분 C3, 보체 인자 5a 수용체 항체, 보체 인자 5a 수용체 항체, 보체 인자 D 항체, 콘드로솔프 (Condrosulf), 콘드로텍 (Condrotec), 콘드로틴 (Condrothin), 코네스타트 알파, 연결 조직 성장 인자 항체, 쿨판 (Coolpan), 코파손 (Copaxone), 코피론 (Copiron), 코르데플라 (Cordefla), 코르하이드론 (Corhydrin), 코르트 S (Cort S), 코르탄 (Cortan), 코르타트 (Cortate), 코르트-돔 (Cort-Dome), 코르테세틴 (Cortecetine), 코르테프 (Cortef), 코르테로이드 (Corteroid), 코르티캅 (Corticap), 코르티카스 (Corticás), 코르티 (Cortic)-DS, 코르티코트로핀, 코르티덤 (Cortiderm), 코르티넥스 (Cortidex), 코르티플람 (Cortiflam), 코르티넷 M (Cortinet M), 코르ти닐 (Cortinil), 코르티파이렌 B (Cortipyren B), 코르티란 (Cortiran), 코르티스 (Cortis), 코르티솔루 (Cortisol), 코르티손 아세테이트, 코르티발 (Cortival), 코르톤 (Cortone) 아세테이트, 코르토핀 (Cortopin), 코르토랄 (Cortoral), 코르트릴 (Cortril), 코르타이피렌 (Cortypiren), 코사민 (Cosamine), 코손 (Cosone), 코신트로핀, COT 키나제 억제제, 코틸람 (Cotilam), 코트리손 (Cotrisone), 코트손 (Cotson), 코복스 (Covox), 콕스 B (Cox B), COX-2/5-L0 억제제, 콕세톤 (Coxeton), 콕스플람 (Coxflam), 콕시캄 (Coxicam), 콕시토르(Coxitor), 콕스트랄 (Coxtral), 콕시파르 (Coxypar), CP195543, CP412245, CP424174, CP461, CP629933, CP690550, CP751871, CPSI2364, C-퀸 (quin), CR039, CR074, CR106, CRA102, CRAC 채널 억제제, CRACM 이온 채널 억제제, 크라티손 (Cratisone), CRB15, CRC4273, CRC4342, C-반응성 단백질 2-메톡시에틸 포스포로티오에이트 올리고누클레오티드, 크레아박스 (CreaVax)-RA, CRH 조절인자, 크리트산, 크로кам (Crocam), 크론스박스 (Crohnsvax), 크로모글리식산 (Cromoglycic acid), 크로몰린 소듐, 크로노코르테로이드 (Cronocorteroid), 크로노디카손 (Cronodicasone), CRTX803, CRx119, CRx139, CRx150, CS502, CS670, CS706, CSF1R 키나제 억제제, CSL324, CSL718, CSL742, CT112, CT1501R, CT200, CT2008, CT2009, CT3, CT335, CT340, CT5357, CT637, CTP05, CTP10, CT-P13, CTP17, 쿠프레닐 (Cuprenil), 쿠프리민 (Cuprimine), 쿠프린도 (Cuprindo), 쿠프리펜 (Cupripen), 쿠라퀸 (Curaquin), 컷펜 (Cutfen), CWF0808, CWP271, CX1020, CX1030, CX1040, CX5011, Cx611, Cx621, Cx911, CXC 케모킨 수용체 4 항체, CXCL13 항체, CXCR3 길항제, CXCR4 길항제, 시아투스 (Cyathus) 1104 B, 사이클로 (Cyclo)-2, 사이클로코르트 (Cyclocort), 사이클로옥시게나제-2 억제제, 사이클로포스파미드, 사이클로린 (Cyclorine), 사이클로스포린 A 프로드럭 (Cyclosporin A Prodrug), 사이클로스포린 유사체 A, 사이클로스포린, 크라이레비아 (Cyrevia), 크라이린 클라리스 (Cyrin CLARIS), CYT007TNFQb, CYT013IL1bQb, CYT015IL17Qb, CYT020TNFQb, CYT107, CYT387, CYT99007, 사이토킨 억제제, 사이토판 (Cytopen), 사이토레그 (Cytoreg), CZC24832, D1927, D9421C, 다클리주맙, 다나졸, 다닐라제 (Danilase), 단테스 (Dantes), 단젠 (Danzen), 담손, 다제-D (Dase-D), 테이프로 (Daypro), 테이프로 알타 (Daypro Alta), 테이런 (Dayrun), 다젠 (Dazen), DB295, DBTP2, D-Cort, DD1, DD3, DE096, DE098, Debio0406, Debio0512, Debio0615, Debio0618, Debio1036, 데카덤 (Decaderm), 데카드랄레 (Decadrale), 데카드론 (Decadron), 테카드로날 (Decadronal), 테칼론 (Decalon), 테칸 (Decan), 데카손 (Decason), 데크단 (Decdan), 데실론 (Decilon), 테클로펜 (Declophen), 테코펜 (Decopen), 테코렉스 (Decorex), 테코르텐 (Decorten), 데데마 (Dedema), 데드론 (Dedron), 데엑사 (Deexa), 데프코르트 (Defcort), 테-플람 (De-flam), 테플라Matt (Deflamat), 테플란 (Deflan), 테플라닐 (Deflanil), 테플라렌 (Deflaren), 테플라즈 (Deflaz), 테플라자코르트, 테프낙 (Defnac), 테프날론 (Defnalone), 테프닐 (Defnil), 테포살릭 (Defosalic), 테프수어 (Defsure), 테프자 (Defza), 테하이드로코르티손 (Dehydrocortison), 테코르트 (Dekort), 델라길 (Delagil), 델카세르트립, 델미티드, 델피코르트 (Delphicort), 델타코르솔론 프레드니솔론 (Deltacortisolone prednisolone) (델타코르트릴 (Deltacortril)), 델타플루오렌 (Deltafluorene), 델타솔론 (Deltasolone), 델타손 (Deltasone), 델타스탑 (Deltastab), 델토닌 (Deltonin), 데마린 (Demarin), 데미손 (Demisone), 데네볼라 (Denebola), 데니루킨 디프티톡스, 테노수맙, 덴조 (Denzo), 데포코르핀 (Depocortin), 데포-메드롤 (Depo-medrol), 데포메토트렉세이트 (Depomethotrexate), 데포프래드 (Depopred), 데포셋 (Deposet), 데피린 (Depyrin), 테리나제 (Derinase), 테르몰 (Dermol), 테르몰랄 (Dermolar), 테르모네이트 (Dermonate), 데르모손 (Dermosone), 데르손 (Dersone), 데스케토 (Desketo), 데소니드, 데스옥시코르티코스테론 아세테이트, 데스원 (Deswon), 텍사 (Dexa), 텍사벤 (Dexabene), 텍사십 (Dexacip), 텍사코르트 (Dexacort), 텍사코르티손, 텍사코티실 (Dexacotisil), 텍사디, 텍사드린, 텍사드론 (Dexadron), 텍사파르 (Dexafar), 텍사힐 (Dexahil), 텍사랍 (Dexalab), 텍살라프 (Dexalaf), 텍살렛 (Dexalet), 텍살겐 (Dexalgen), 텍살리온, 텍살로칼, 텍살론 (Dexalone), 텍사-M, 텍사메코르틴 (Dexamercortin), 텍사메드 (Dexameth), 텍사메디스 (Dexamedis), 텍사메랄, 텍사메타 (Dexameta), 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 팔미테이트, 텍사메타손 포스페이트, 텍사메타손 소듐 메타솔포벤조에이트, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 텍사민 (Dexamine), 텍사파텐 (Dexapanthen), 텍사-S, 텍사손 (Dexason), 텍사탑 (Dexatab), 텍사토픽 (Dexatopic),

덱사발 (Dexaval), 텍사벤 (Dexaven), 텍사졸리딘 (Dexazolidin), 텍사azona (Dexazona), 텍사존 (Dexazone), 텍스코르 (Dexcör), 텍시부 (Dexibu), 텍시부프로펜, 텍시코 (Dexico), 텍시펜 (Dexifen), 텍시뮨 (Deximune), 텍스케토프로펜, 텍스케토프로펜 트로메타몰, 텍스마크 (Dexmark), 텍소멧 (Dexomet), 텍손 I (Dexon I), 텍소날린 (Dexonalin), 텍소넥스 (Dexonex), 텍소니 (Dexony), 텍솝티펜 (Dexoptifén), 텍스핀 (Dexpin), 텍스tan-플러스 (Dextan-Plus), 텍스트란 술페이트, 테자코르 (Dezacor), Dfz, 디아세린, 디안넥신 (Diannexin), 디아스톤 (Diastone), 디카롤 (Dicarol), 디카손 (Dicasone), 딕놀 (Dicknol), 디클로 (Diclo), 디클로본 (Diclobon), 디클로본스 (Diclobonse), 디클로본족스 (Diclobonzo), 디클로파스트 (Diclofast), 디클로펜 (Diclofen), 디클로페낙, 디클로페낙 베타-디메틸아미노에탄올, 디클로페낙 데아놀, 디클로페낙 디에틸아민, 디클로페낙 에풀아민, 디클로페낙 포타슘, 디클로페낙 레시네이트, 디클로페낙 소듐, 디클로겐 (Diclogen) AGIO, 디클로겐 플러스, 디클로김 (Diclokim), 디클로메드 (Diclomed), 디클로-NA (Diclo-NA), 디클로낙 (Diclonac), 디클로르아민 (Dicloramin), 디클로란 (Dicloran), 디클로레움 (Diclorem), 디클로리즘 (Diclorism), 디클로텍 (Diclotec), 디클로비트 (Diclovit), 디클로왈 (Diclowal), 디클로제 (Diclozem), 디코 P (Dico P), 디코펜 (Dicofen), 디콜리브 (Dicoliv), 디코르손 (Dicorsone), 디크론 (Dicron), 디크서 (Dicser), 디페나 (Difena), 디푸탐 (Diffutab), 디플루니살, 딜마피모드, 딜로라 (Dilora), 딜메틸 술폰, 디낙 (Dinac), D-인도메타신, 디옥사플렉스 프로텍트 (Dioxaflex Protect), 디파게식 (Dipagesic), 디페노펜 (Dipenopen), 디페신 (Dipexin), 디프로 AS (Dipro AS), 디프로베탄 (Diprobeta), 디프로베탄손 (Diprobetasone), 디프로토레나트 (Diproklenat), 디프로메트 (Dipromet), 디프로노바 (Dipronova), 디프로손 (Diprosone), 디프로베이트 (Diprovate), 디프록센 (Diproxen), 디사르민 (Disarmin), 디세르 (Diser), 디소파인 (Disopain), 디스파인 (Dispain), 디스퍼кам (Dispercum), 디스타민 (Distamine), 디족스 (Dizox), DLT303, DLT404, DM199, DM99, DMI9523, dnaJP1, DNX02070, DNX04042, DNX2000, DNX4000, 도코사놀, Docz-6, 돌라미드 (Dolamide), 돌라렌 (Dolaren), 돌치스 (Dolchis), 돌렉스 (Dolex), 돌플람 (Dolfiam), 돌프레 (Dolfre), 돌기트 (Dolgit), 돌막스 (Dolmax), 돌미나 (Dolmina), 돌로 케타존 (Dolo Ketazon), 돌로베스트 (Dolobest), 돌로비드 (Dolobid), 돌록 (Doloc), 돌로캄 (Dolocam), 돌로카르티겐 (Dolocartigen), 돌로피트 (Dolofit), 돌로킨드 (Dolokind), 돌로메드 (Dolomed), 돌로낙 (Dolonac), 돌로넥스 (Dolonex), 돌로트렌 (Dolotren), 돌로젠 (Dolozene), 돌퀸 (Dolquine), Dom0100, Dom0400, Dom0800, 도메트 (Domet), 도메톤 (Dometon), 도미나돌 (Dominadol), 돈기팝 (Dongipop), 도니카 (Donica), 돈티사닌 (Dontisanin), 도라마피모드, 도럭시나 릴렉스 (Dorixina Relax), 도르멜록스 (Dormelox), 도르진 플러스 (Dorzine Plus), 독사타르 (Doxatar), 독스트란 (Doxtran), DP NEC, DP4577, DP50, DP6221, D-펜아민 (D-Penamine), DPIV/APN 억제제, DR1 억제제, DR4 억제제, DRA161, DRA162, 드레넥스 (Drenex), DRF4848, DRL15725, 드로사딘 (Drossadin), DSP, 듀엑시스 (Duexis), 듀어-데카드론 (Duo-Decadron), 듀오플렉스 (Duoflex), 두오나스 (Duonase), DV1079, DV1179, DWJ425, DWP422, Dymol, DYN15, 다이나파르 (Dynapar), 다이스멘 (Dysmen), E5090, E6070, Easy Dayz, 애베트렉사트 (Ebetrexat), EBI007, EC0286, EC0565, EC0746, 에각스 (Ecax), 자주천인국 추출물, EC-나프로신 (EC-Naprosyn), 에코낙 (Econac), 에코스프린 300 (Ecosprin 300), 에코스프린 300, 에크리독산 (Ecridoxan), 에쿨리주맙, 에데캄 (Edecam), 에팔리주맙, 에프코르테솔 (Efcortesol), 에피겔 (Effigel), 에플라겐 (Eflagen), 에프리돌 (Efridol), EGFR 항체, EGS21, eIF5A1 siRNA, 에카르진 (Ekarzin), 엘라핀, 엘도플람 (Eldoflam), 엘리델 (Elidel), 엘리플람 (Eliflam), 엘리손 (Elisone), 엘메스 (Elmes), 엘메타신 (Elmetacin), ELND001, ELND004, 엘로칼시톨, 엘로콤 (Elocom), 엘시부콜, 에만젠 (Emanzen), 엔코르트 (Encort), 에미펜 (Emifen), 에미페낙 (Emifenac), 에모르파존, 엔피나제 (Empynase), 엔리카산, 엔토르 (Emtor), 에나블 (Enable), 엔브렐 (Enbrel), 에세이드 (Enceid), 엔코르스타트 (EncorStat), 엔코르톨론 (Encortolon), 엔코르تون (Encorton), 엔다제 (Endase), 엔도게식 (Endogesic), 엔독산 (Endoxan), 엔코르텐 (Enkorten), 엔세라 (Ensera), 엔토코르트 (Entocort), 엔자일란 (Enzyilan), 에파노바 (Epanova), 에파랑 (Eparang), 에파텍 (Epatec), 에피코틸 (Epicotil), 상피 성장 인자 수용체 2 항체, 상피 성장 인자 수용체 항체, 에피덕손 (Epidixone), 에피드론 (Epidron), 에피클린 (Epiklin), EPPA1, 에프라투주맙, 에퀴O (EquiO), 에락 (Erac), 에라존 (Erazon), ERB041, ERB196, 에르돈 (Erdon), 에리덱스 (EryDex), 에스체리치아 콜라이 장내독소 B 서브유닛, 에스신 (Escin), E-셀렉틴 길항제, 에스페낙 (Esfenac), ESN603, 에소나리모드, 에스프로펜 (Esprofen), 에스테트롤, 에스토페인 (Estopein), 에스트로겐 수용체 베타 효능제, 에타네르셉트, 에타라시주맙, ETC001, 에탄올 프로폴리스 추출물, ETI511, 에티프로드롤 디클로아세테이트, 에도틴 (Etodin), 에토디네 (Etodine), 에토돌 (Etodol), 에토돌락, 에토다이 (Etody), 에토페나메이트, 에톨 포르트 (Etol Fort), 에톨락 (Etolac), 에토핀 (Etopin), 에토리록십, 에토릭스 (Etorix), 에토세이트 (Etosafe), 에토바 (Etova), 에토족스 (Etozox), 에투라 (Etura), 유콥 (Eucob), 유판스 (Eufans), 진핵생물 번역 개시 인자 5A 올리고누클레오티드, 유낙 (Eunac), 유로콕스 (Eurocox), 유로게식 (Eurogesic), 애베롤리무스, 에비노폰 (Evinopon), EVT401, 엑스플람 (Exaflam), EXEL9953, 엑시코르트 (Exicort), 엑스펜 (Expen), 엑스트라 페버레

트 (Extra Feverlet), 엑스트라판 (Extrapan), 엑스트라우마 (Extrauma), 엑수다제 (Exudase), F16, F991, 팔캄 (Falcam), 팔콜 (Falcol), 팔자이 (Falzy), 파르보빌 (Farbovil), 파르코메타신 (Farcomethacin), 파르네레이트 (Farnerate), 파르네존 (Farnezone), 파르네존, 파로트린 (Farotrin), 파스 (fas) 항체, 파스트플람 (Fastflam), FaSTRACK, 파스툼 (Fastum), 파울드메트로 (Fauldmstro), Fc감마RIA 항체, FE301, 페브로펜 (Febrofen), 페브로피드 (Febrofid), 펠비낙 (felbinac), 펠덴 (Feldene), 펠덱스 (Feldex), 펠로란 (Feloran), 펠시кам (Felxicam), 페낙 (Fenac), 페나콥 (Fenacop), 페나돌 (Fenadol), 페나플란 (Fenaflan), 페나믹 (Fenamic), 페나렌 (Fenaren), 페나톤 (Fenaton), 펜비드 (Fenbid), 펜부펜, 펜쉬 구통 (Fengshi Gutong), 펜니코르트 (Fenicort), 페노핀 (Fenopine), 페노프로펜 칼슘, 페노프론 (Fenopron), 펜리스 (Fenris), 펜섭 (Fensupp), 펜식캄 (Fenxicam), 페프라디놀, 페로비스크 (Ferovisc), 페버렛 (Feverlet), 페자키누맙, FG3019, FHT401, FHTCT4, FID114657, 피기투무맙, 필렉시 (Filexi), 필그라스팀, 필라제 (Fillase), 피날 (Final), 펁독신 (Findoxin), 펁골리모드 하이드로클로라이드, 피라테그라스트, 피르답세 (Firdapse), 피시오다르 (Fisiodar), 피바사 (Fivasa), FK778, 플라콕토 (Flacoxto), 플라달긴 (Fladalgin), 플라곤 (Flagon), 플라마 (Flamar), 플람시드 (Flamcid), 플암포르트 (Flamfort), 플라미드 (Flamide), 플라미나제 (Flaminase), 플라미렉스 계식 (Flamirex Gesic), 플라니드 (Flanid), 플란젠 (Flanzen), 플라렌 (Flaren), 플라렌 (Flaren), 플래쉬 액트 (Flash Act), 플라보노이드 항-염증 분자 (Flavonoid Anti-inflammatory Molecule), 플레보감마 DIF (Flebogamma DIF), 플레낙 (Flenac), 플렉스 (Flex), 플렉사펜 400 (Flexafen 400), 플렉시 (Flexi), 플렉시돌 (Flexidol), 플렉시움 (Flexium), 플렉손 (Flexon), 플렉소노 (Flexono), 플로겐 (Flogene), 플로기아트린 B12 (Flogiatrin B12), 플로고민 (Flogomin), 플로고랄 (Flogoral), 플로고산 (Flogosan), 플로고터 (Flogoter), 플로-프레드 (Flo-Pred), 플로스테론 (Flosteron), 프로트립 포르테 (Flotrip Forte), Flt3 억제제, 플루아스테론, 플루кам (Flucam), 플루시나르 (Flucinar), 플루드로코르티손 아세테이트, 플루페나메이트 알루미늄, 플루메타손, 플루미돈 (Flumidon), 플루닉신, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르톨론, 플루오니드 (Fluonid), 플루오로메톨론, 플루르 (Flur), 플루비프로펜, 플루리벡 (Fluribec), 플루로메톨론 (Flurometholone), 플루탈 (Flutal), 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티존 (Flutizone), 플루존 (Fluzone), FM101 항체, fms-관련 티로신 키나제 1 항체, 폴리트락스 (Folitracx), 폰톨리주맙, 포름산, 포르테코르틴 (Fortecortin), 포스페그 (Fospeg), 포스타마티닙 디소듐, FP1069, FP13XX, FPA008, FPA031, FPT025, FR104, FR167653, 프라메빈 (Framebin), 프리임 (Fime), 프로벤 (Froben), 프롤릭스 (Frolix), FROUNT 억제제, 푸비펜 PAP (Fubifen PAP), 푸콜 (Fucole) 이부프로펜, 풀라모톨 (Fulamotol), 풀펜 (Fulpen), 퐁기핀 (Fungifin), 푸로탈긴 (Furotalgin), 푸시데이트 소듐, FX002, FX141L, FX201, FX300, FX87L, 갈렉틴 (Galectin) 조절인자, 갈륨 말탈레이트, 가미문 N (Gammimune N), 감마가드 (Gammagard), 감마-I.V., 감마퀸 (GammaQuin), 감마-베닌 (Gamma-Venin), 가무넥스 (Gamunex), 가르젠판 (Garzen), 가스파린 (Gaspirin), 가텍스 (Gattex), GBR500, GBR500 항체, GBT009, G-CSF, GED0301, GED0414, 게페넥 (Gefenec), 겔로펜 (Gelofen), 게네프릴 (Genepril), 겐그라프 (Gengraf), 게니문 (Genimune), 게니퀸 (Geniquin), 게노트로핀 (Genotropin), 젠즈29155, 게르빈 (Gerbin), 게르빈 (Gerbin), 게보키주맙 (gevokizumab), GF01564600, 길레니아 (Gilenia), 길레냐 (Gilenya), 기비노스타트, GL0050, GL2045, 글라티라며 아세테이트, 글로불린 (Globulin), 글로르토 포르테 (Glortho Forte), 글로발록스 (Glovalox), 글로베닌-I (Glovenin-I), GLPG0259, GLPG0555, GLPG0634, GLPG0778, GLPG0974, 글루코 (Gluco), 글루코세린 (Glucocerin), 글루코사민, 글루코사민 하이드로클로라이드, 글루코사민 술페이트, 글루코틴 (Glucotin), 글루텍스 (Gludex), 글루틸라즈 (Glutilage), GLY079, GLY145, 글리카닉 (Glycanic), 글리세포르트 업 (Glycefort up), 글리계식 (Glygesic), 글리소펩 (Glysopep), GMCSF 항체, GMI1010, GMI1011, GMI1043, GMR321, GN4001, 고안나 살브 (Goanna Salve), 골플렉스 (Goflex), 골드 소듐 티오말레이트, 골리무맙, GP2013, GPCR 조절인자, GPR15 길항체, GPR183 길항체, GPR32 길항체, GPR83 길항체, 수용체 길항체 결합된 G-단백질, 그라셉토르 (Grceptor), 그라프탁 (Graftac), 과립구 콜로니-자극 인자 항체, 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자 항체, 그라빅스 (Gravx), GRC4039, 그레이ais (Grelyse), GS101, GS9973, GSC100, GSK1605786, GSK1827771, GSK2136525, GSK2941266, GSK315234, GSK681323, GT146, GT442, 구식시아오통 (Gucixiaotong), 구피세라 (Gufisera), 구피손 (Gupisone), 구스페리무스 하이드로클로라이드, GW274150, GW3333, GW406381, GW856553, GWB78, GXP04, 기네스트렐 (Gynestrel), 할로아트 (Haloart), 할로프레돈 아세테이트, 할록신 (Haloxin), HANALL, 하날 솔루다코르틴 (Hanall Soludacortin), 하비스코 (Havisco), 바원 부실라민 (Hawon Bucillamin), HB802, HC31496, HCQ 200, HD104, HD203, HD205, HDAC 억제제, HE2500, HE3177, HE3413, 헤코리아 (Hecoria), 헥토미타신 (Hectomitacin), 헤파솔론 (Hefasolon), 헬렌 (Helen), 헬레닐 (Helenii), 헤마맥스 (HemaMax), 헤마톰 (Hematom), 조혈모세포, 헤마트롤 (Hematrol), 험너 (Hemner), 험릴 (Hemrili), 헤파리노이드, 헤프탁스 (Heptax), HER2 항체, 헤르포닐 (Herponil), hESC 유래된 수지상 세포, hESC 유래된 조혈모 줄기 세포, 헤스페

르코르빈 (Hespercorbin), 헥사코르톤 (Hexacorton), 헥사드롤 (Hexadrol), 헥세티딘, 헥소덤 (Hexoderm), 헥소덤 살리 (Hexoderm Salic), HF0220, HF1020, HFT-401, hG-CSFR ED Fc, 하이베르나 (Hiberna), 고이동성 군 박스 1 항체, 힐로니드 (Hiloneed), 히노캄 (Hinocam), 히루딘, 히루도이드 (Hirudoid), 히손 (Hison), 히스타민 H4 수용체 길항제, 히테너셉트 (Hitenercept), 히젠틀라 (Hizentra), HL036, HL161, HMPL001, HMPL004, HMPL004, HMPL011, HMPL342, HMPL692, 꿀벌 배눔, 홍퀴양 (Hongqiang), 호테민 (Hotemin), HPH116, HTI101, HuCAL 항체, 인간 지방 중간엽 줄기 세포, 항-MHC 클래스 II 모노클로날 항체, 인간 면역글로불린, 인간 태반 조직 가수분해물, HuMaxCD4, HuMax-TAC, 휴메톤 (Humetone), 휴미카드 (Humicade), 휴미라 (Humira), 휴온스 (Huons) 베타메타손 소듐 포스페이트, 휴온스 엑사메타손 소듐 포스페이트, 휴온스 피록시캄 (Huons Piroxicam), 휴온스 탈니플루메이트 (Huons Talmiflumate), 휴로펜 (Hurofen), 휴루마 (Huruma), 휴밥 (Huvap), HuZAF, HX02, 히알로겔 (Hyalogel), 히알루로네이트 소듐, 히알루론산, 히알루로니다제, 하이란 (Hyaron), 하이코신 (Hycocin), 하이코르트(Hycort), Hy-코르티손, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 헤미숙시네이트, 하이드로코르티손 소듐 포스페이트, 하이드로코르티손 소듐 숙시네이트, 하이드로코르티스탑 (Hydrocortistab), 하이드로코르تون (Hydrocortone), 하이드롤린 (Hydrolin), 하이드로퀸 (Hydroquine), Hydro-Rx, 하이드로손 (Hydrosone) HIKMA, 하이드록시클로로퀸, 하이드록시클로로퀸 술페이트, 하일라제 데사우 (Hylase Dessau), HyMEX, 하이펜 (Hypen), HyQ, 하이소네이트 (Hysonate), HZN602, I.M.75, IAP 억제제, 아이발гин (Ibalgin), 아이발гин (Ibalgin), 아이벡스 (Ibex), 이브루티닙, IBsolvMIR, 아이부 (Ibu), 아이부콘 (Ibucon), 아이부돌로르 (Ibudolor), 아이부펜 (Ibufen), 아이부플람 (Ibuflam), 아이부플렉스 (Ibuflex), 아이부게식 (Ibugesic), 아이부-헤파 (Ibu-Hepa), 아이부킴 (Ibukim), 아이부말 (Ibumal), 아이부날 (Ibunal), 아이부펜탈 (Ibupental), 아이부프릴 (Ibuprill), 아이부프로프 (Ibuprof), 아이부프로펜, 아이부센트 (Ibuscent), 아이부소프트 (Ibusoft), 아이부수키 웬정 (Ibusuki Penjeong), 아이부수스펜 (Ibususpen), 아이부타르드 (Ibutard), 아이부탑 (Ibutop), 아이부탑 (Ibutop), 아이부트렉스 (Ibutrex), IC487892, 이크탐몰, ICRAC 블록커 (Blocker), IDEC131, IDECCE9.1, 아이데스 (Ides), 아이디신 (Idicin), 아이디존 (Idizone), IDN6556, 아이도메틴 (Idomethine), IDR1, 아이딜 SR (Idyl SR), 아이펜 (Ifen), 이구라티모드, IK6002, IKK-베타 억제제, IL17 길항제, IL-17 억제제, IL-17RC, IL18, IL1Hy1, IL1R1, IL-23 아드넥틴 (Adnectin), IL23 억제제, IL23 수용체 길항제, IL-31 mAb, IL-6 억제제, IL6Qb, 아이라콕스 (Ilacox), 아이랄리스 (Ilaris), 아이돌데카킨 (ilodecakin), ILV094, ILV095, 아이맥세틸 (Imaxetil), IMD0560, IMD2560, 아이메셀 플러스 (Imesel Plus), 이미노랄 (Iminoral), 임모딘 (Immodin), IMMU103, IMMU106, 임무셉트 (Immucept), 임무핀 (Immufine), 임무넥스 시럽 (Immunex Syrup), 면역글로불린, 면역글로불린 G, 이뮤노프린 (Immunoprin), 이뮤노겔 (ImmunoRe1), 이뮤린 (Immulin), IM08400, IMP731 항체, 임플란타 (Implanta), 이뮤노셀 (Imunoceil), 이무란 (Imuran), 이무렉 (Imurek), 이무세이프 (Imusafe), 이뮤스포린 (Imusporin), 이뮤트렉스 (Imutrex), IN0701, 아이날 (Inal), INCB039110, INCB18424, INCB28050, INCB3284, INCB3344, 인덱손 (Indexon), 인딕 (Indic), 인도 (Indo), 인도-A, 인도비드 (Indobid), 인도-브로스 (Indo-Bros), 인도카프 (Indocaf), 인도카르실 (Indocarsil), 인도시드 (Indocid), 인도신 (Indocin), 인도메호트파스 (Indomehotpas), 인도멘 (Indomen), 인도메트 (Indomet), 인도메타신 (Indometacin), 인도메타신, 인도메타손 (Indomethasone), 인도메틴 (Indometin), 인도민 (Indomin), 인도팔 (Indopal), 인도론 (Indoron), 인도트록신 (Indotroxin), INDUS830, INDUS83030, 인플라다제 (Infladase), 인플라막 (Inflamac), 인플람마솜 (Inflamasome) 억제제, 인플라비스 (Inflavis), 인플라센 (Inflaxen), 인플렉트라 (Inflectra), 인플럭시맙, 인갈립트 (Ingalipt), 이니콕스 dp (Inicox dp), 인메신 (Inmecin), 인무노아르트로 (Inmunoartro), 인나미트 (Innamit), InnoD06006, IN07997, 이노신 (Inocin), 이노텐 (Inoten), 이노반 (Inovan), 인프라 (Inpra), 인사이드 팝 (Inside Pap), 인사이더-P (Insider-P), 인스타실 (Instacyl), 인스트라쿨 (Instracool), 인타페낙 (Intafenac), 인타플람 (Intafiam), 인테반 (Inteban), 인테반 스판술 (Inteban Spansule), 인테그린, 알파 1 항체, 인테그린, 알파 2 항체, 인테너스 (Intenurse), 인터페론 알파, 인터페론 베타-1a, 인터페론 감마, 인터페론 감마 항체, 인터킹 (Interking), 인터루킨 1 Hy1, 인터루킨 1 항체, 인터루킨 1 수용체 항체, 인터루킨 1, 베타 항체, 인터루킨 10, 인터루킨 10 항체, 인터루킨 12, 인터루킨 12 항체, 인터루킨 13 항체, 인터루킨 15 항체, 인터루킨 17 항체, 인터루킨 17 수용체 C, 인터루킨 18, 인터루킨 18 결합 단백질, 인터루킨 18 항체, 인터루킨 2 수용체, 알파 항체, 인터루킨 20 항체, 인터루킨 21 mAb, 인터루킨 23 압타머, 인터루킨 31 항체, 인터루킨 34, 인터루킨 6 억제제, 인터루킨 6 항체, 인터루킨 6 수용체 항체, 인터루킨 7, 인터루킨 7 수용체 항체, 인터루킨 8, 인터루킨 8 항체, 인터루킨-18 항체, 인티드롤 (Intidrol), 인트라덱스 (Intradex), 인트라감 P (Intragam P), 인트라게식 (Intragesic), 인트라글로빈 F (Intraglobin F), 인트라텍트 (Intratect), 인젤 (Inzel), 아이오맙 B (Iomab B), IOR-T3, IP751, IPH2201, IPH2301, IPH24, IPH33, IPI145, 아이포코르트 (Ipocort), IPP201007, I-프로펜 (I-Profen), 아이프록스 (Iprox), 아이프손 (Ipson), 아이푸톤 (Iputon),

IRAK4 억제제, 아이레모드 (Iremod), 아이르톱피손 (Irtontypson), IRX3, IRX5183, ISA247, ISIS104838, ISIS2302, ISISCRPRx, 아이스마프론 (Ismafron), IsoQC 억제제, 아이속스 (Isox), ITF2357, 아이베감 EN (Iveegam EN), 아이베프레드 (Ivepred), IVIG-SN, IW001, 아이질록스 (Izilox), J607Y, J775Y, JAK 억제제, JAK3 억제제, JAK3 키나제 억제제, JI3292, JI4135, 지난 리다 (Jinan Lida), JNJ10329670, JNJ18003414, JNJ26528398, JNJ27390467, JNJ28838017, JNJ31001958, JNJ38518168, JNJ39758979, JNJ40346527, JNJ7777120, JNT-Plus, 조플람 (Joflam), 조인트 글루코사민 (Joint Glucosamin), 조인테크 (Jointec), 조인트스템 (Jointstem), 조이업 (Joinup), JPE1375, JSM10292, JSM7717, JSM8757, JTE051, JTE052, JTE522, JTE607, 주스고 (Jusgo), K412, K832, 카플람 (Kaflam), KAHR101, KAHR102, KAI9803, 칼라이민 (Kalymin), 캄 프레드솔 (Kam Predsol), 카메톤 (Kameton), KANAb071, 카파프록트 (Kappaproct), KAR2581, KAR3000, KAR3166, KAR4000, KAR4139, KAR4141, KB002, KB003, KD7332, KE298, 켈릭시맙 (keliximab), 케마나트 (Kemanat), 켐록스 (Kemrox), 켐나코르트 (Kenacort), 켐날로그 (Kenalog), 게낙시르 (Kenaxir), 켄케트수 베노글로불린-IH (Kenketsu Venoglobulin-IH), 켐플라트 (Keplat), 켐탈기판 (Ketalgipan), 켐토 파인 (Keto Pine), 켐토 (Keto), 켐토보스 (Ketobos), 켐토판 (Ketofan), 켐토펜 (Ketofen), 켐톨간 (Ketolgan), 켐토날 (Ketonal), 켐토플러스 카타 플라즈마 (Ketoplus Kata Plasma), 켐토프로펜 (ketoprofen), 켐토레스 (Ketores), 켐토린 (Ketorin), 켐토로락, 켐토로락 트로메트아민, 켐토셀렉트 (Ketoselect), 켐토탑 (Ketotop), 켐토바일 (Ketovail), 켐트리신 (Ketricin), 켐트록 (Ketroc), 켐툼 (Ketum), 케이 (Keyi), 케이벤 (Keyven), KF24345, K-페낙 (K-Fenac), K-페나크 (K-Fenak), K-개식 (K-Gesic), 키파덴 (Kifadene), 킬코르트 (Kilcort), 킬드롤 (Kildrol), KIM127, 키모탑 (Kimotab), 키나제 억제제 4SC, 키나제 N, 킨코르트 (Kincort), 킨도라제 (Kindorase), 키네레트 (Kineret), 키네토 (Kineto), 키타돌 (Kitadol), 키텍스 (Kitex), 키톨락 (Kitolac), KLK1 억제제, 클로펜-L (Klofen-L), 클로타렌 (Klotaren), KLS-40or, KLS-40ra, KM277, 크나본 (Knavon), 코돌라 오라바스 (Kodolo orabase), 코하쿠사닌 (Kohakusanin), 코이드 (Koide), 코이덱사 (Koidexa), 콜베트 (Kolbet), 코나 (Konac), 콘드로 (Kondro), 콘드로민 (Kondromin), 콘쉬엔 (Konshien), 콘탑 (Kontab), 코르덱사 (Kordexa), 코사 (Kosa), 코타제 (Kotase), KPE06001, KRP107, KRP203, KRX211, KRX252, KSB302, K-Sep, Kv 1.3 블록커, Kv1.3 4SC, Kv1.3 억제제, KVK702, 키놀 (Kynol), L156602, 라비본 (Labizone), 라보하이드로 (Labohydro), 라보펜 (Labopen), 라콕사 (Lacoxa), 라민 (Lamin), 라미트 (Lamit), 라페틸 (Lanfetil), 라퀴니모드, 라라조티드 아세테이트, LAS186323, LAS187247, LAS41002, 라티코르트 (Lat icort), LBEC0101, LCP3301, LCP-시로 (LCP-Siro), LCP-타크로 (LCP-Tacro), LCsA, LDP392, 립-S (Leap-S), 레데르코트 (Ledercort), 레데르펜 (Lederfen), 레데르론 (Lederlon), 레데르스판 (Lederspan), 레페닌 (Lefenine), 레플루노미드 (leflunomide), 레플럭스 (Leflux), 레프노 (Lefno), 레프라 (Lefra), 레프토스 (Leftose), 레푸미드 (Lefumide), 레푸노딘 (Lefunodin), 레프바 (Lefva), 레날리도미드, 레네르셉트, 렌티RA (LentiRA), LEO15520, 에오다스 (Leodase), 류킨 (Leukine), 백혈구 작용-관련 항원-1 길항제, 백혈구 면역글로불린-유사 수용체, 서브페밀리 A, 멤버 4 항체, 류코테라 (Leukothera), 류프롤리드 아세테이트, 레발부테롤, 레보메톨, LFA-1 길항제, LFA451, LFA703, LFA878, LG106, LG267 억제제, LG688 억제제, LGD5552, 리 라이프 (Li Life), 리다만틀 (LidaMantle), 리덱스 (Lidex), 리도카인, 리도카인 하이드로클로라이드, 리그노카인 하이드로클로라이드, LIM0723, LIM5310, 리메타손 (Limethason), 리무스 (Limus), 리무스틴 (Limustin), 린닥 (Lindac), 린포넥스 (Linfonex), 리놀라 아큐트 (Linola acute), 립시 (Lipcy), 리소필라인, 리스트란 (Listran), 간 X 수용체 조절인자, 리작 (Lizak), LJP1207, LJP920, 로바펜 (Lobafen), 로부 (Lobu), 로카플루오 (Locafluo), 로칼린 (Localyn), 로카세プти-네오 (Locaseptil-Neo), 로크프렌 (Locpren), 로딘 (Lodine), 로도트라 (Lodotra), 로페딕 (Lofedic), 로플람 (Loflam), 로프낙 (Lofnac), 롤캄 (Lolcam), 로낙 (Lonac), 로나졸락 칼슘, 로프로펜 (Loprofen), 로라코르트 (Loracort), 로르캄 (Lorcarm), 로르페나민 (Lorfenamin), 로린덴 로티오 (Lorinden Lotio), 로른크라트 (Lorncrat), 로르녹시캄, 로록스 (Lorox), 로스마피모드, 로테프레드놀 에타보네이트, 로테프레드놀 (Loteprednol), 로티락 (Lotirac), 저분자 가노더르마 루시듐 폴리사카라이드 (Low Molecular Ganoderma Lucidum Polysaccharide), 록사펜 (Loxafen), 록스페닌 (Loxfenine), 록시캄 (Loxicam), 록소펜 (Loxofen), 록소날 (Loxonal), 록소닌 (Loxonin), 록소프로펜 (Ioxoprofen) 소듐, 록소론 (Loxoron), LP183A1, LP183A2, LP204A1, LPCN1019, LT1942, LT1964, LTNS101, LTNS103, LTNS106, LTNS108, LTS1115, LTZMP001, Lubor, 루미라콕십, 루미텍트 (Lumitect), LX2311, LX2931, LX2932, LY2127399, LY2189102, LY2439821, LY294002, LY3009104, LY309887, LY333013, 림프구 활성화 유전자 3 항체, 림포글로불린 (Lymphoglobuline), 라이서 (Lyser), 라이신 아스퍼린, 라이소박트 (Lysobact), 라이소플람 (Lysoflam), 라이소자임 하이드로클로라이드, M3000, M834, M923, mAb hG-CSF, MABP1, 대식세포 이동 억제 인자 항체, 마이통그나 (Maitongna), 마자밀 프롤롱아툼 (Majamil prolongatum), 주조직적합성 복합체 클래스 II DR 항체, 주조직적합성 복합체 클래스 II 항체, 말리덴스 (Malidens), 말리발 (Malival), 만난-결합 렉틴, 만난-결합 렉틴-관련 세린 프로테아제-2 항체

체, 맙캅 (MapKap) 키나제 2 억제제, 마라비록, 마르렉스 (Marlex), 마시티닙, 마소 (Maso), MASP2 항체, MAT304, 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 마브릴리무맙, 막시플람 (Maxiflam), 막실라제 (Maxilase), 막시무스 (Maximus), 막시소나 (Maxisona), 막시우스 (Maxius), 막스프로 (Maxpro), 막스렐 (Maxrel), 막스술리드 (Maxsulid), Maxy12, Maxy30, MAXY4, Maxy735, Maxy740, 메이페나믹 (Mayfenamic), MB11040, MBPY003b, MCAF5352A, McCam, McRofy, MCS18, MD707, MDAM, MD코르트, MDR06155, MDT012, 메비캄 (Mebicam), 메부톤 (Mebuton), 메클로페나메이트 소듐, 메클로펜 (Meclophen), 메콕스 (Mecox), 메다콤 (Medacomb), 메다펜 (Medafen), 메다몰 (Medamol), 메데손 (Medesone), MEDI2070, MEDI5117, MEDI541, MEDI552, MEDI571, 메디콕스 (Medicox), 메디펜 (Medifen), 메디솔루 (Medisolu), 메딕손 (Medixon), 메드니솔 (Mednisol), 메드롤 (Medrol), 메드롤론 (Medrolon), 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메팔긴 (Mefalgin), 메페남산, 메페닉스 (Mefenix), 메펜탄 (Mefentan), 메플렌 (Meflen), 메프네트라 포르테 (Mefnetra forte), 메프타게식-DT (Meftagesic-DT), 메프탈 (Meftal), 거핵세포 성장 및 개발 인자, 메가스파스, 메가스터, 메게스트롤 아세테이트, 메이테 (Meite), 메크선 (Meksun), 멜브렉스 (Melbrex), 멜кам (Melcam), 멜캄 (Melcam), 멜플람 (Melflam), 멜릭 (Melic), 멜리카 (Melica), 멜릭스 (Melix), 멜로кам (Melocam), 멜로콕스 (Melocox), 멜-온 (Mel-One), 멜로프롤 (Meloprol), 멜로스테랄 (Melosteral), 멜록스 (Melox), 멜로산 (Meloxan), 멜록스캄 (Meloxicam), 멜록식 (Meloxic), 멜록시캄 (Meloxicam), 멜록시펜 (Meloxifen), 멜록신 (Meloxin), 멜록시브 (Meloxiv), 멜프레드 (Melpred), 멜프로스 (Melpros), 멜루르진 (Melurjin), 메나민 (Menamin), 메니손 (Menisone), 멘톰케토 (Menthomketo), 메토네우린 (Menthoneurin), 멘토신 (Mentocin), 메파 (Mepa), 메파렌 (Mepharen), 메프레디니손, 메프레소 (Mepresso), 맵솔론 (Mepsolone), 메르캅토퓨린, 메르반 (Mervan), 메사도론 (Mesadoron), 메살아민, 메사살 (Mesasal), 메사텍 (Mesatec), 중간엽 전구 세포, 중간엽 줄기 세포, 메시풀 (Mesipol), 메스렌 (Mesren), 메술란 (Mesulan), 메술리드 (Mesulid), 메타신 (Metacin), 메타다산 (Metadaxan), 메타플렉스 (Metaflex), 메탈캡타제 (Metalcaptase), 메탈로엔자임 억제제, 메타프레드 (Metapred), 메탁스 (Metax), 메타즈 (Metaz), 메테드 (Meted), 메테딕 (Metedic), 메타신 (Methacin), 메타덤 (Methaderm), 메타손 (Methasone), 메토트락스 (Methotrax), 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 소듐, 메트프레드 (Methpred), 메틸 프리드니솔론 아세테이트, 메틸 살리실레이트, 메틸 술포닐 메탄, 메틸론 (Methylon), 메틸프레드 (Methylpred), 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트, 메틸프레드니솔론 숙시네이트, 메틸프레드니솔론 (Methylprednisolone), 메티솔 (Methysol), 메틴돌 (Metindol), 메토아르트 (Metoart), 메토젝트 (Metoject), 메톨레이트 (Metolate), 메토랄 (Metoral), 메토신 (Metosyn), 메토탑 (Metotab), 메트라신 (Metracin), 메트렉스 (Metrex), 메트로니다졸, 메티프레드 (Metypred), 메비목스 (Mevamox), 메베달 (Mivedal), 메빌록스 (Mevilox), 메빈 SR (Mevin SR), 멕실랄 (Mexilal), 멕스팜 (Mexpharm), 멕스트 (Mext), 멕스트란 (Mextran), MF280, M-FasL, MHC 클래스 II 베타 사슬 웨პ티드, 미카르 (Micar), 미클로펜 (Miclofen), 미클로페낙 (Miclofenac), 미코페놀라토 모페틸 (Micofenolato Mofetil), 미코손 (Micosone), 미크로다제 (Microdase), 마이크로RNA 181a-2 올리고누클레오티드, MIF 억제제, MIFQb, MIKA-Ketoprofen, 미카메坦 (Mikametan), 밀로디스팀, 밀탁스 (Miltax), 미나펜 (Minafen), 미날펜 (Minalfen), 미날페네 (Minalfene), 미네술린 (Minesulin), 미노코르트 (Minocort), 미오플렉스 (Mioflex), 미올록스 (Miolox), 미프로펜 (Miprofen), 미리다신 (Miridacin), 미르록스 (Mirloks), 미소클로 (Misoclo), 미소페낙 (Misofenac), MISTB03, MISTB04, 미틸로르 (Mitilor), 미조리빈, MK0359, MK0812, MK0873, MK2 억제제, MK50, MK8457, MK8808, MKC204, MLN0002, MLN0415, MLN1202, MLN273, MLN3126, MLN3701, MLN3897, MLNM002, MM093, MM7XX, MN8001, 모빅 (Mobic), 모비캄 (Mobicam), 모비콕스 (Mobicox), 모비펜 플러스 (Mobifen Plus), 모빌라트 (Mobilat), 모비틸 (Mobitil), 모콕스 (Mocox), 모디그라프 (Modigraf), 모드라손 (Modrasone), 모듈린 (Modulin), 모페셉트 (Mofeccept), 모페틸 (Mofetyl), 모페졸락 소듐, 모필렛 (Mofilet), 몰라스 (Molace), 몰그라모스팀, 몰스라이드 (Molslide), 모메킨 (Momekin), 모멘 갤레 (Momen Gele), 모멘트 100 (Moment 100), 모메손 (Momesone), 모메순 (Momesun), 모메타메드 (Mometamed), 모메타손, 모메타손 푸로에이트, 모니메이트 (Monimate), 모노소듐 알파-루미놀, Mopik, MOR103, MOR104, MOR105, MOR208 항체, MORAb022, 모리캄 (Moricam), 모르니플루메이트, 모수올리트 (Mosuolit), 모토랄 (Motoral), 모박신 (Movaxin), 모버 (Mover), 모벡스 (Movex), 모빅스 (Movix), 모복시캄 (Movoxicam), 목스 포르테 (Mox Forte), 목센 (Moxen), 목시플록사신 하이드로클로라이드, 모조빌 (Mozobil), MP, MP0210, MP0270, MP1000, MP1031, MP196, MP435, MPA, mPGES-1 억제제, MPSS, MRX7EAT, MSL, MT203, MT204, mTOR 억제제, MTRX1011A, 무콜라제 (Mucolase), 멀티코트 (Multicort), 멀티스텝 (MultiStem), 무라미다제, 무라미다제, 무라미다제 하이드로클로라이드, 무로모납-CD3, 무스락스 (Muslax), 무스파닐 (Muspinil), 무타즈 (Mutaze), 무베라 (Muvera), MX68, 마이셉트 (Mycept), 마이코셀 (Mycocell), 마이코셉트 (Mycocept), 마이코페놀라트모페닐 악타비스 (Mycofenolatmofetil Actavis), 마이코페트 (Mycofet), 마이코피트 (Mycofit), 마이콜레이트 (Mycolate), 마이콜도사 (Mycoldosa), 마이코문

(Mycomun), 마이코놀 (Myconol), 마이코페놀레이트 모페틸, 마이코페놀레이트 소듐, 마이코페놀산, 마이코틸 (Mycotil), 골수성 전구 세포, 마이페낙스 (Myfenax), 마이페틸 (Myfetil), 마이포르틱 (Myfortic), 마이그라프트 (Mygraft), 마이오크라이신 (Myochrysine), 마이오크리신 (Myocrisin), 마이프로돌 (Myprodol), 마이손 (Mysone), nab-사이클로스포린 (nab-Cyclosporine), 나벤틱 (Nabentac), 나비시몰스, 나브톤 (Nabton), 나부코 (Nabuco), 나부콕스 (Nabucox), 나부플람 (Nabuflam), 나부메트 (Nabumet), 나부메톤, 나부톤 (Nabuton), 낙크 플러스 (Nac Plus), 낙타 (Nacta), 낙تون (Nacton), 낙디움 (Nadium), 낙클로펜 SR (Naklofen SR), NAL1207, NAL1216, NAL1219, NAL1268, NAL8202, 날폰 (Nalfon), 날게신 S (Nalgesin S), 낙밀루맙, 남세이프 (Namsafe), 난드롤론, 나노코르트 (Nanocort), 나노감 (Nanogam), 나노소말 타크롤리무스 (Nanosomal Tacrolimus), 나파겔 른 (Napagel), 나필락 (Napilac), 나프렐란 (Naprelan), 나프로 (Napro), 나프로딜 (Naprotil), 나프로낙스 (Napronax), 나프로팔 (Napropal), 나프로손 (Naproson), 나프로신 (Naprosyn), 나프로발 (Naproval), 나프록스 (Naprox), 나프록센, 나프록센 소듐, 나프록신 (Naproxin), 나프로젠 (Naprozen), 나르본 (Narbon), 나렉신 (Narexsin), 나릴 (Narii), 나시다 (Nasida), 나탈리주맙, 낙소돔 (Naxdom), 낙센 (Naxen), 낙신 (Naxin), 나조벨 (Nazovet), NC2300, ND07, NDC01352, 네부메톤 (Nebumetone), NecLipGCSF, 네스술리드 (Necsluide), 세스 수님 (Necsunim), 넬시드-S (Nelsid-S), 네오 클로베네이트 (Neo Clobenate), 네오 스위플록스 FC (Neo Swiflox FC), 네오코플란 (Neocoflan), 네오-드롤 (Neo-Drol), 네오-에블리몬 (Neo-Eblimon), 네오-하이드로 (Neo-Hydro), 네오플란타 (Neoplanta), 네오포린 (Neoporine), 네오프레올 (Neopreol), 네오프록스 (Neoprox), 네오랄 (Neoral), 네오타렉세이트 (Neotrexate), 네오젠 (Neogen), 네프라 (Nepra), 네스타코르트 (Nestacort), 뉴메가 (Neumega), 뉴포겐 (Neupogen), 뉴프렉스 (Neuprex), 뉴로페낙 (Neurofenac), 뉴로게식 (Neurogesic), 뉴롤립 (Neurolab), 뉴로테라돌 (Neuroteradol), 뉴록시캄 (Neuroxicam), 뉴탈린 (Neatalin), 뉴트라주맙, 뉴자임 (Neuzym), 뉴 파나족스 (New Panazox), 뉴펜스탑 (Newfenstop), 뉴감 (NewGam), 뉴마펜 (Newmafen), 뉴마탈 (Newmatal), 뉴시캄 (Newsicam), NEX1285, sFcRIIB, 넥스토맙 (Nextomab), NF-카파B 억제제, NF-kB 억제제, NGD20001, NHP554B, NHP554P, NI0101 항체, NI0401, NI0501 항체, NI0701, NI071, NI1201 항체, NI1401, 니십 (Nicip), 니코나스 (Niconas), 니쿨 (Nicool), 니코드 (NiCord), 니콕스 (Nicox), 니플루 메이트 (Niflumate), 니가즈 (Nigaz), 니캄 (Nikam), 닐리티스 (Nilitis), 니마세 (Nimace), 니마이드 (Nimaid), 니마크-P (Nimark-P), 니마츠 (Nimaz), 님셋 쥬이시 (Nimcet Juicy), 니메 (Nime), 니메드 (Nimed), 니메파스트 (Nimepast), 니메솔리드, 니메솔릭스 (Nimesulix), 니메솔론 (Nimesulon), 니미카 플러스 (Nimica Plus), 님쿨 (Nimkul), 님린 (Nimlin), 님나트 (Nimmat), 님모돌 (Nimodol), 님피다제 (Nimpidase), 님사이드-S (Nimsaid-S), 님서 (Nimser), 님시-SP (Nimsy-SP), 님무펩 (Nimupec), 님무솔 (Nimusol), 님무탈 (Nimutal), 님무원 (Nimuwins), 님본-S (Nimvon-S), 니코르트 (Nincort), 니오펜 (Niofen), 니판 (Nipan), 니펜트 (Nipent), 니스 (Nise), 니솔론 (Nisolone), 니소프레드 (Nisopred), 니소프렉스 (Nisoprex), 니솔리드 (Nisolid), 니타족사니드, 니트콘 (Nitcon), 산화질소, 니즈비살 B (Nizhvisal B), 니존 (Nizon), NL, NMR1947, NN8209, NN8210, NN8226, NN8555, NN8765, NNC014100000100, NNC051869, 노악스 (Noak), 노데벡스 (Nodevex), 노디아 (Nodia), 노페낙 (Nofenac), 노플라그마 (Noflagma), 노플람 (Noflam), 노플라멘 (Noflamen), 노플럭스 (Noflux), 비-항백테리아 테트라사이클린, 논피론 (Nonpiron), 노파인 (Nopain), 노름페론 (Normferon), 노트펠 (Notpel), 노트리티스 (Notritis), 노바코르트 (Novacort), 노바겐트 (Novagent), 노바린 (Novarin), 노비게식 (Novigesic), NOXA12, NOXD19, 녹센 (Noxen), 녹손 (Noxon), NPI1302a-3, NPI1342, NPI1387, NPI1390, NPRCS1, NPRCS2, NPRCS3, NPRCS4, NPRCS5, NPRCS6, NPS3, NPS4, nPT-ery, NU3450, 핵 인자 NF-카파-B p65 서브유닛 올리고누클레오티드, 누코르트 (Nucort), 놀로직스 (Nulojix), 누메드-플러스 (Numed-Plus), 뉴로킨드 오르토 (Nurokind Ortho), 누손-H (Nusone-H), 누트리케미아 (Nutrikemia), 누비온 (Nuvion), NV07알파, NX001, 나이클로베이트 (Nyclobate), 나이옥스 (Nyox), 나이사 (Nysa), 오바르코르트 (Obarcort), OC002417, OC2286, 오카라투주맙, OCTSG815, 오에데메스 (Oedemese), 오에데메스-D, 오파투무맙, 오프길-0, 오프비스타 (Ofvista), OHR118, OKi, 오키펜 (Okifen), 오크사멘 (Oksamem), 올라이 (Olai), 올로키주맙, 오메프로스 E (Omeprase E), 옴나코르틸 (Omnacortil), 옴니드 (Omneed), 옴니클로로 (Omniclor), 옴니겔 (Omnigel), 옴니웰 (Omniwel), 오네르셉트, ON04057, ONS1210, ONS1220, 온탁 플러스 (Ontac Plus), 온타크 (Ontak), ONX0914, OPC6535, 오페바칸, OPN101, OPN201, OPN302, OPN305, OPN401, 오프렐베킨, OPT66, 옵티퍼 (Optifer), 옵티플루르 (Optiflur), Optimira, 오라베이스 Hca (Orabase Hca), 오라택손 (Oradexon), 오라플렉스 (Oraflex), 오랄페낙 (OralFenac), 오랄로그 (Oralog), 오랄프레드 (Oralpred), 오라-세드 (Ora-sed), 오라손 (Orasone), 오르베크 (orBec), 오르본 포르테 (Orbone forte), 오르클 (Orc1), ORE10002, ORE10002, 오렌시아 (Orencia), Org214007, Org217993, Org219517, Org223119, Org37663, Org39141, Org48762, Org48775, 오르가드론 (Orgadrone), 오르목센 (Ormoxen), 오로펜 플러스 (Orofen Plus), 오로밀라제 바이오가란 (Oromylase Biogaran), 오르탈 포르테 (Orthal Forte), 오르토 플렉스 (Ortho Flex), 오르토클론 OKT3 (Orthoclone OKT3),

오르토펜 (Orthofen), 오르토플람 (Orthoflam), 오르토게식 (Orthogesic), 오르토글루 (Orthoglu), 오르토-II, 오르토막 (Orthomac), 오르토-플러스, 오르티님스 (Ortinims), 오르토펜 (Ortofen), 오루디스 (Orudis), 오루바일 (Oruvail), OS2, 오스카르트 (Oscart), 오스메톤 (Osmetone), 오스파인 (Ospain), 오스실라이프 (Ossilife), 오스텔록스 (Ostelox), 오스텔루크 (Osteluc), 오스테오세린 (Osteocerin), 오스테오픈틴, 오스테랄 (Osteral), 오텔릭시주맙, 오티팍스 (Otipax), 오우 닉 (Ou Ning), 오바세이브 (OvaSave), OX40 리간드 항체, 옥사 (Oxa), 옥사계식 CB (Oxagesic CB), 옥살긴 DP (Oxalgin DP), 옥사프로진, OXCQ, 옥세노 (Oxeno), 옥십 MD (Oxib MD), 옥시부트 (Oxibut), 옥시캄 (Oxicam), 옥시클로린 (Oxiklorin), 옥시말 (Oximal), 옥시날 (Oxynal), 옥시펜부타존, 옥시펜부타존 (Oxyphenbutazone), 오조랄리주맙, P13 웨티드, P1639, P21, P2X7 길항제, p38 알파 억제제, p38 MAP 키나제 억제제, p38alpha MAP 키나제 억제제, P7 웨티드, P7170, P979, PA401, PA517, Pabi-덱사메타손, PAC, PAC10649, 파클리탁센, 파이녹삼 (Painoxam), 팔돈 (Paldon), 팔리마 (Palima), 파마피모드, 파마타제 (Pamatase), 파나프코르트 (Panafcort), 파나프코르텔론 (Panafcortelone), 파네윈 (Panewin), 판그라프 (PanGraf), 파니문 비오랄 (Panimun Bioral), 판메손 (Panmesone), 파노딘 SR (Panodin SR), 판슬레이 (Panslay), 판谮 (Panzem), 판谮 NCD, PAP1, 파파인, 파리르진 (Papirzin), 파펜 K 팝 (Pappen K Pap), 팝티님-D (Paptinim-D), 파퀴니모드, PAR2 길항제, 파라세타몰 (Paracetamol), 파라딕 (Paradic), 파라펜 TAJ (Parafen TAJ), 파라미딘 (Paramidin), 파라나크 (Paranac), 파라파르 (Parapar), 파르시 (Parci), 파레콕심, 파릭삼 (Parixam), 파리-S (Parry-S), 파르타겟 부술판 (Partaject Busulfan), 파테클라주맙, 팍스시드 (Paxceed), PBI0032, PBI1101, PBI1308, PBI1393, PBI1607, PBI1737, PBI2856, PBI4419, PBI4419, P-Cam, PCI31523, PCI32765, PCI34051, PCI45261, PCI45292, PCI45308, PD360324, PD360324, PDA001, PDE4 억제제, PDE-IV 억제제, PDL241 항체, PDL252, 페디아프레드 (Pediapred), 페프리 (Pefree), 페가카리스팀, 페가닉스 (Peganix), Peg-인터루킨 12, 페그수네르셉트, 페그수네르셉트 (Pegsunercept), 페길화된 아르기닌 테이미나제, 펠데신, 펠루비프로펜, 페나클 (Penacle), 페니실라민, 페노스탑 (Penostop), 펜타글린 (Pentalgin), 펜타사 (Pentasa), 펜타우드 (Pentaud), 펜토스타틴, 페온 (Peon), 펠다스 (Pepdase), 펙서 (Pepser), 웨티라제 (Peptirase), 펙젠 (Pepzen), 펙졸 (Pepzol), 페르쿠탈긴 (Percutalgine), 페리오칩 (Periochip), 퍼옥시좀 증식인자 활성화된 수용체 감마 조절인자, 페티젠 (Petizene), PF00344600, PF04171327, PF04236921, PF04308515, PF05230905, PF05280586, PF251802, PF3475952, PF3491390, PF3644022, PF4629991, PF4856880, PF5212367, PF5230896, PF547659, PF755616, PF9184, PG27, PG562, PG760564, PG8395, PGE3935199, PGE527667, PH5, PH797804, PHA408, 파마니아가 메페남산 (Pharmaniaga Mefenamic acid), 파마니아가 멜록시캄 (Pharmaniaga Meloxicam), 펠딘 (Pheldin), 페노셉트 (Phenocept), 페닐부타존, PHY702, PI3K 멜타 억제제, PI3K 감마/멜타 억제제, PI3K 억제제, 피캄 (Picalm), 피도티모드, 피케토프로펜, 필레라이프 (Pilelife), 필로필 (Pilopil), 필로베이트 (Pilovate), 피메크롤리무스, 피페타넨 (Pipethanen), 피락탐 (Piractam), 피렉실 (Pirexyl), 피로벳 (Pirobet), 피로크 (Piroc), 피로캄 (Pirocam), 피로펠 (Pirofel), 피로겔 (Pirogel), 피로메드 (Piromed), 피로솔 (Pirosol), 피록스 (Pirox), 피록센 (Piroxen), 피록시캄 (Piroxicam), 피록시캄 베타텍스, 피록시파르 (Piroxifar), 피록실 (Piroxiil), 피록심 (Piroxim), 피심 (Pixim), 피시킨 (Pixykin), PKC 세타 억제제, PL3100, PL5100 디클로페낙 (Diclofenac), 플라센타 폴리펩티드 (Placenta Polypeptide), 플라쿠에닐 (Plaquinil), 플레릭사포르, 플록펜 (Plocfen), PLR14, PLR18, 플루틴 (Plutin), PLX3397, PLX5622, PLX647, PLX-BMT, pms-디클로페낙 (pms-Diclofenac), pms-이부프로펜 (pms-Ibuprofen), pms-래플루노미드 (pms-Leflunomide), pms-멜록시캄 (pms-Meloxicam), pms-피록시캄 (pms-Piroxicam), pms-프레드니솔론 (pms-Prednisolone), pms-술파살라진 (pms-Sulfasalazine), pms-티아프로페낙 (pms-Tiaprofenic), PMX53, PN0615, PN100, PN951, 포도필록스, POL6326, 폴코르톨론 (Polcortolon), 폴리덤 (Polyderm), 폴리감 (Polygam) S/D, 폴리플로진 (Polyphlogin), 혼시프 (Poncif), 혼스탄 (Ponstan), 혼스틸 포르테 (Ponstil Forte), 포린-A 네오랄 (Porine-A Neoral), 포타바 (Potaba), 포타슘 앤미노벤조에이트, 혼텐코르트 (Potencort), 포비돈 (Povidone), 포비돈 아이오딘, 프랄나카산, 프란дин (Prandin), 프레벨 (Prebel), 프로코딜 (Precodil), 프로코르티실 포르테 (Precortisyl Forte), 프레코르틸 (Precortyl), 프레드폼 (Predfoam), 프레디코르트 (Predicort), 프레디코르텐 (Predicorten), 프레딜랩 (Predilab), 프레딜론 (Predilone), 프레드메틸 (Predmetil), 프레드믹스 (Predmix), 프레드나 (Predna), 프레드네솔 (Prednesol), 프레드나 (Predni), 프레드나카르베이트, 프레드나코르트 (Prednicort), 프레드나딥 (Prednidib), 프레드나파르마 (Prednifarma), 프레드닐라스카 (Prednilasca), 프레드니솔론, 엘타코르트릴 (Deltacortril) (프레드니솔론), 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 프레드니솔론 소듐 숙시네이트, 프레드니솔론 소듐 숙시네이트, 프레드니손, 프레드니손 아세테이트, 프레드니톱 (Prednitop), 프레드놀-L (Prednol-L), 프레드녹스 (Prednox), 프레돈 (Predone), 프레도네마 (Predonema), 프레드솔 (Predsol), 프레드솔론 (Predsolone), 프레드손 (Predsone), 프레드발 (Predval), 프레플람 (Preflam), 프렌론

(Prelon), 프레낙솔 (Prenaxol), 프레놀론 (Prenolone), 프레세르벡스 (Preservex), 프레세르빈 (Preservin), 프레솔 (Presol), 프레손 (Preson), 프렉시제 (Prexige), 프릴럭시맙 (Priliximab), 프리마코르트 (Primacort), 프리무노 (Primmuno), 프리모페낙 (Primofenac), 프리나베렐 (prinabrel), 프리비겐 (Privigen), 프릭삼 (Prixam), 브루복실 (Probuxil), 프로카르네 (Procarne), 프로카이말 (Prochymal), 프로시더-EF (Procider-EF), 프록토시트 (Proctocir), 프로다제 (Prodase), 프로델 B (Prodel B), 프로덴트 (Prodent), 프로덴트 베르데 (Prodent Verde), 프로에파 (Proepa), 프로페콤 (Profecom), 프로페낙 L (Profenac L), 프로페니드 (Profenid), 프로페놀 (Profenol), 프로플람 (Proflam), 프로플렉스 (Proflex), 프로게식 Z (Progesic Z), 프로글루메타신, 프로글루메타신 말레아이트, 프로그라프 (Prograf), 프롤라제 (Prolase), 프로릭산 (Prolixan), 프로메타진 하이드로클로라이드, 프로모스템 (Promostem), 프로문 (Promune), 프로나B (PronaB), 프로나제, 프로나트 (Pronat), 프롱스 (Prongs), 프로니손 (Pronison), 프론토플람 (Prontoflam), 프로파덤-L (Propaderm-L), 프로포데자스 (Propodezas), 프로폴리솔 (Propolisol), 프로포놀 (Proponol), 프로필 니코티네이트, 프로스탈록 (Prostaloc), 프로스타폴 (Prostapol), 프로타신 (Protacin), 프로타제 (Protase), 프로테아제 억제제, 프로텍탄 (Protectan), 프로테이나제 활성화된 수용체 2 억제제, 프로토펜 (Protoven), 프로트린 (Protrin), 프록살요크 (Proxalyoc), 프록시돌 (Proxidol), 프록시겔 (Proxigel), 프록실 (ProxiI), 프록사임 (Proxym), 프로자임 (Prozym), PRT062070, PRT2607, PRTX100, PRTX200, PRX106, PRX167700, 프라이솔론 (Prysolone), PS031291, PS375179, PS386113, PS540446, PS608504, PS826957, PS873266, 프소리드 (Psorid), PT, PT17, PTL101, P-수송 인자 웨პ티드, PTX3, 풀미니크 (Pulminiq), 풀소니드 (Pulsonid), 푸라젠 (Purazen), 푸르신 (Pursin), PVS40200, PX101, PX106491, PX114, PXS2000, PXS2076, PYM60001, 피랄벡스 (Pyralvex), 피라님 (Pyranim), 피라지노부타존, 피레놀 (Pyrenol), 피리캄 (Pyricam), 피로덱스 (Pyrodex), 피록시-키드 (Pyroxi-Kid), QAX576, 관보비안 (Qianbobiyan), QPI1002, QR440, qT3, 퀴아코르트 (Quiacort), 퀴도필 (Quidofil), R107s, R125224, R1295, R132811, R1487, R1503, R1524, R1628, R333, R348, R548, R7277, R788, 라베키모드, 라디스 이사티디스 (Radix Isatidis), 라도펜 (Radofen), 라이펙 (Raipeck), 램바졸 (Rambazole), 란다지마 (Randazima), 라파칸 (Rapakan), 라파운 (Rapamune), 랍티바 (Raptiva), 라박스 (Ravax), 레이오스 (Rayos), RDEA119, RDEA436, RDP58, 레액틴 (Reactine), 레비프 (Rebif), REC200, 게카르티스-DN (Recartix-DN), 강화된 당화반응 말단 생성물 항체에 대한 수용체, Reclast, Reclofen, 재조합체 HSA-TIMP-2, 재조합체 인간 알칼리성 포스파타제, 재조합체 인터페론 감마, 재조합체 인간 알칼리성 포스파타제, 레코닐 (Reconil), 렉타겔 HC (Rectagel HC), 렉티신 (Recticin), 렉토 메나덤 (Recto Menaderm), 렉토스 (Rectos), 레디프레드 (Redipred), 레돌렛 (Redolet), 레파스틴 (Refastin), 레게니카 (Regenica), REGN88, 렐라펜 (Relafen), 렐락십 (Relaxib), 렐레브 (Relev), 렐렉스 (Relex), 렐리펜 (Relifen), 렐리펙스 (Relifex), 렐리츠 (Relitch), 레마토프 (Rematof), 레메스텔-1, 레메술리듐 (Remesulidum), Remicade® (인플릭시맙), 램시마 (Remsima), 램시마, 램시마, ReN1869, 레나셉트 (Renacept), 렌포르 (Renfor), 레노답트 (Renodapt), 레노답트-S (Renodapt-S), 렌타 (Renta), 레오산 (Reosan), 레파레-AR (Repare-AR), 레파릴렉신 (Reparilexin), 레파릭신 (reparixin), 레퍼타신 (Repertaxin), 레피스피린 (Repisprin), 레소킨 (Resochin), 레졸 (Resol), 레솔빈 E1 (resolvin E1), 레수르길 (Resurgil), Re-틴-콜로이드, 레토즈 (Retoz), 레우마캡 (Reumacap), 레우마콘 (Reumacon), 레우마돌로르 (Reumadolor), 레우마도르 (Reumador), 레우마니살 (Reumanisal), 레우마진 (Reumazin), 레우멜 (ReumeI), 레우모테크 (Reumotec), 레우퀴놀 (Reuquinol), 레바밀라스트, 레바스코르 (Revascor), 레비로크 (Reviroc), 레블리미드 (Revlimid), 레브모크시캄 (Revmoksikam), 리워크 (Rewalk), 렉살간 (Rexalgan), RG2077, RG3421, RG4934 항체, RG7416, RG7624, 레일라 (Rheila), 레오마 (Rheoma), 레프록스 (Rheprox), 레우데놀론 (Rheudenolone), 레우펜 (Rheufen), 레우게식 (Rheugesic), 레우마시드 (Rheumacid), 레우마코르트 (Rheumacort), 레우마트렉스 (Rheumatrex), 레우메서 (Rheumesser), 레우미드 (Rheumid), 레우몬 (Rheumon), 레우목스 (Rheumox), 레우녹십 (Rheuoxib), 류린 (Rheulin), 루신 (Rhucin), 루덱스 (RhuDex), 루레프 (Rhulef), 리복스 (Ribox), 리부날 (Ribunal), 리다우라 (Ridaura), 리팍시민, 릴로나셉트, 리마칼립, 리마스 (Rimase), 리메이트 (Rimate), 리마틸 (Rimatil), 리메시드 (Rimesid), 리세드로네이트 소듐, 리타민 (Ritamine), 리토 (Rito), 리툭산 (Rituxan), 리툭시맙, RNS60, R01138452, Ro313948, R03244794, R05310074, Rob803, 로카믹스 (Rocamix), 로카스 (Rocas), 로펩 (Rofeb), 로페콕심 (rofecoxib), 로피 (Rofee), 로페왈 (Rofewal), 로피십 플러스 (Roficip Plus), 로제펜 (Rojepen), 로캄 (Rokam), 롤로디퀸 (Rolodiquim), 로마콕스 포르트 (Romacox Fort), 로마팀 (Romatim), 로마자리트, 로나벤 (Ronaben), 로나칼라레트, 로녹신 (Ronoxicin), ROR 감마 T 길항제, ROR 감마 t 역 효능제, 로세신 (Rosecin), 로시글리타존, 로스마린산 (Rosmarinic acid), 로탄 (Rotan), 로텍 (Rotec), 로타신 (Rothacin), 록삼 (Roxam), 록십 (Roxib), 록시캄 (Roxicam), 록소프로 (Roxopro), 록시긴 DT (Roxygin DT), RP54745, RPI78, RPI78M, RPI78MN, RPIMN, RQ00000007, RTA402, R-타이플람 (R-

Tyflam), 루비캄 (Rubicalm), 루비펜 (Rubifen), 루마 팝 (Ruma pap), 루말레프 (Rumalef), 루미돌 (Rumidol), 루미펜 (Rumifen), 루노멕스 (Runomex), 루살라티드 아세테이트, 륙솔리티닙 (ruxolitinib), RWJ445380, RX10001, 라이클로저 MR (Rycloser MR), 라이돌 (Rydol), S1P 수용체 효능제, S1P 수용체 조절인자, S1P1 효능제, S1P1 수용체 효능제, S2474, S3013, SA237, SA6541, 사즈 (Saaz), S-아데노실-L-메티오닌-슬페이트-p-톨루엔 술포네이트, 살라 (Sala), 살라지딘 (Salazidin), 살라진 (Salazine), 살라조피린 (Salazopyrin), 살콘 (Salcon), 살리캄 (Salicam), 살살레이트, 사메론 (Sameron), SAN300, 사나벤 (Sanaven), 사딤문 (Sandimmun), 산도글로불린 (Sandoglobulin), 사넥손 (Sanexon), 상시아 (SangCya), SAR153191, SAR302503, SAR479746, 사라펩 (Sarapep), 사르그라모스팀, 사티벡스 (Sativex), 사반탁 (Savantac), 세이브 (Save), 삭시존 (Saxizon), 사조 (Sazo), SB1578, SB210396, SB217969, SB242235, SB273005, SB281832, SB683698, SB751689, SBI087, SC080036, SC12267, SC409, 스카플람 (Scafiam), SCD 케토프로펜, SCIO323, SCIO469, SD-15, SD281, SDP051 항체, Sd-rxRNA, 세쿠키무맙, 세다제 (Sedase), 세딜락스 (Sedilax), 세프덴 (Sefdene), 세이자임 (Seizyme), SEL113, 셀라딘 (Seladin), 셀레콕스 (Selecox), 셀렉틴 P 리간드 항체, 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 셀렉토펜 (Selectofen), 셀렉틴 (Selektine), SelK1 항체, 셀록스 (Selox), 셀스폿 (Selspot), 셀젠 (Selzen), 셀젠타 (Selzenta), 셀젠틴리 (Selzentry), 세마피모드, 세마피모드 하이드로클로라이드, 셈파라티드, 셈파라타이드 (Semparatide), 세나펜 (Senafen), 센디펜 (Sendipen), 센터릭 (Senterlic), SEP119249, 셉다스 (Sepdase), 셉트로스 (Septirose), 세락틸 (Seractil), 세라펜-P (Serafen-P), 세라제 (Serase), 세라티드 D (Seratid D), 세라티오펩티다제 (Seratiopeptidase), 세라토-M (Serato-M), 세라토마 포르테 (Seratoma Forte), 세라자임 (Serazyme), 세레존 (Serezon), 세로 (Sero), 세로다제 (Serodase), 세르피캄 (Serpicam), 세라 (Serra), 세르라펩타제, 세라틴 (Serratin), 세라티오펩티다제 (Serratiopeptidase), 세라자임 (Serrazyme), 세르비손 (Servisone), 세븐 E P (Seven E P), SGI1252, SGN30, SGN70, SGX203, 상여 연골 추출물, 쉐릴 (Sheril), 쉴드 (Shield), 쉬파젠 (Shifazen), 쉬파젠-포르트 (Shifazen-Fort), 쉰코르트 (Shincort), 쉰코르트, 쉬오솔 (Shiosol), ShK186, 수양구양지아오얀 (Shuanghuangxiaoyan), SI615, SI636, 시그마스포린 (Sigmasporin), 시그마스포린, SIM916, 심폰 (Simpone), 시뮬레트 (Simulect), 시나코르트 (Sinacort), 시날기아 (Sinalgia), 시나풀 (Sinapol), 시나트롤 (Sinatrol), 신시아 (Sinsia), 시포니모드, 시롤림 (Sirolim), 시롤리무스, 시로판 (Siropan), 시로타 (Sirota), 시로바 (Sirova), 시루쿠맙, 시스탈 포르테 (Sistal Forte), SKF105685, SKF105809, SKF106615, SKF86002, 스키널라르 (Skinalar), 스카이님 (Skynam), 스카이트립 (Skytrip), SLAM 패밀리 멤버 7 항체, 슬로-인도 (Slo-indo), SM101, SM201 항체, SM401, SMAD 패밀리 멤버 7 올리고누클레오티드, SMART 항-IL-12 항체, SMP114, SN0030908, SN0070131, 소듐 아우로티오말레이트, 소듐 콘드로이틴 술페이트, 소듐 테옥시리보노클레오티드, 소듐 구알레네이트, 소듐 나프록센, 소듐 살리실레이트, 소딕센 (Sodixen), 소페오 (Sofeo), 솔레톤 (Soletton), 솔히드롤 (Solhidrol), 솔리캄 (Solicam), 솔리키 (Soliky), 솔리리스 (Soliris), 솔-멜코트 (Sol-Melcort), 솔로메트 (Solomet), 솔론도 (Solondo), 솔론 (Solone), 솔루-코트 (Solu-Cort), 솔루-코르테프 (Solu-Cortef), 솔루-데코르틴 H (Solu-Decortin H), 솔루펜 (Solufen), 솔루-케트 (Solu-Ket), 솔루마크 (Solumark), 솔루-메드롤 (Solu-Medrol), 솔루프레드 (Solupred), 소말겐 (Somalgen), 소마트로핀, 소남 (Sonap), 손 (Sone), 소냅시주맙, 소넥사 (Sonexa), 소님 (Sonim), 소님 P, 수닐 (Soonil), 소랄 (Soral), 소네닐 (Sorenil), 소트라스타우린 아세테이트, SP-10, SP600125, 스파니딘 (Spanidin), SP-Cortil, SPD550, 스페다세 (Spedace), 정자 부착 분자 1, 스픽톨 (Spictol), 비장 티로신 키나제 올리고누클레오티드, 스포린 (Sporin), S-프린 (S-prin), SPWF1501, SQ641, SQ922, SR318B, SR9025, SRT2104, SSR150106, SSR180575, SSS07 항체, ST1959, STA5326, 스타빌린 1 항체, 스타코르트 (Stacort), 스탈로게식 (Stalogesic), 스타노졸롤, 스타렌 (Staren), 스타르멜록스 (Starmelox), 스템엑스 (Stedex) IND-SWIFT, 스텔라라 (Stelara), 스템인 (Stemin), 스템니롤 (Stenirol), 스템라프레드 (Sterapred), 스템리덤 S (Steriderm S), 스템리오 (Sterio), 스템리손 (Sterisone), 스템론 (Steron), 스티코닥틸라 헬리안투스 웨პ티드, 스틱제놀 A (Stickzenol A), 스티에프코르틸 (Stiefcortil), 스티뮬란 (Stimulan), STNM01, 스토어 오퍼레이티드 칼슘 채널 (Store Operated Calcium Channel) (SOCC) 조절인자, STP432, STP900, 스트라타신 (Stratasin), 스트리디먼 (Stridimmune), 스트리그라프 (Strigraf), SU 메드롤 (SU Medrol), 수브레움 (Subreum), 수부톤 (Subuton), 숙시코르트 (Succicort), 숙시메드 (Succimed), 술란 (Sulan), 술콜론 (Sulcolon), 술파살라진 헤일 (Sulfasalazin Heyl), 술파살라진 (Sulfasalazin), 술파살라진, 술포빛 (Sulfovite), 술리닥 (Sulidac), 술리드 (Sulide), 술린닥, 술린덱스 (Sulindex), 술린تون (Sulinton), 술파핀 (Sulphafine), 수밀루 (Sumilu), SUN597, 수프라펜 (Suprafen), 수프레티 (Supretic), 습시딘 (Supsidine), 수르감 (Surgam), 수르가민 (Surgamine), 수루가무 (Surugamu), 수스펜 (Suspen), 수톤 (Suton), 수베닐 (Suvenyl), 수웨이 (Suwei), SW 덱사손 (SW Dexasone), Syk 패밀리 키나제 억제제, Syn1002, 시나크란 (Synacran), 시나크텐 (Synacthen), 시날라르 C (Synalar C), 시날라르 (Synalar), 시나비브 (Synavive), 시네

르코르트 (Synergocort), 시프레스타 (Sypresta), T 세포 사이토킨-유도 표면 분자 항체, T 세포 수용체 항체, T5224, T5226, TA101, TA112, TA383, TA5493, 타발루맙, 타세딘 (Tacedin), 타크그라프 (Tacgraf), TACIFc5, 타크로벨 (Tacrobell), 타크로그라프 (Tacrograf), 타크를 (Tacrol), 타크롤리무스, 타데키니그 알파 (Tadekinig alpha), 타돌락 (Tadolak), TAFA93, 타페를 아르트로 (Tafirof Artro), 타이젠 (Taizen), TAK603, TAK715, TAK783, 타크파 (Takfa), 타크스타 (Taksta), 탈라로졸, 탈핀 (Talfin), 탈마인 (Talmain), 탈마피모드, 탈메아 (Talmea), 탈니프 (Talnif), 탈니플루메이트, 탈로스 (Talos), 탈파인 (Talpain), 탈루마트 (Talumat), 타말겐 (Tamalgen), 탐세톤 (Tamceton), 타메존 (Tamezon), 탄드릴락스 (Tandrilax), 탄닌스, 탄노신트 (Tannosynt), 탄툼 (Tantum), 탄지세르팀, 타파인-베타 (Tapain-beta), 타포에인 (Tapoein), 타레나크 (Tarenac), 타렌플루르빌, 타리무스 (Tariumus), 타르프록센 (Tarproxen), 타옥십 (Tauxib), 타조무스트 (Tazomust), TBR652, TC5619, T-세포, 면역 조절제 1, ATP아제, H⁺ 수송, 라이소좀 V0 서브유닛 A3 항체, TCK1, T-코르트, T-텍사, 테셀락 (Tecelac), 테콘 (Tecon), 테두글루티드, 티코르트 (Teecont), 테겔린 (Tegeline), 테멘틸 (Tementil), 테모포르핀, 텐кам (Tencam), 텐드론 (Tendrone), 테네푸스 (Tenefuse), 텐플라이 (Tenfly), 테니답 소듐, 테노캄 (Tenocam), 테노플렉스 (Tenoflex), 테녹산 (Tenoksan), 테노틸 (Tenotil), 테녹시캄, 테녹심 (Tenoxim), 테파디나 (Tepadina), 테라코르트 (Teracort), 테라돌 (Teradol), 테토밀라스트, TG0054, TG1060, TG20, tgAAC94, Th1/Th2 사이토킨 신타제 억제제, Th-17 세포 억제제, 탈리도 (Thalido), 탈리도미드, 탈로미드 (Thalomid), 테미세라 (Themisera), 테닐 (Thenil), 테라펙틴 (Therapfectin), 테라피에이스 (Therapyace), 티아라빈, 티아졸피리미дин스 (Thiazolopyrimidines), 티오크트산, 티오템파, THR090717, THR0921, 트레노펜 (Threenoven), 트롬베이트 (Thrombate) III, 티믹 웨პ티드 (Thymic peptide), 티모데프레신 (Thymodepressin), 티모감 (Thymogam), 티모글로불린 (Thymoglobulin), 티모글로불린 (Thymoglobuline), 티모젯 티믹 웨პ티드 (Thymoject thymic peptides), 타이모모듈린, 타이모펜틴, 타이모폴리웨პ티드, 티아프로펜산, 티베조늄 아이오다이드, 티코플렉스 (Ticoflex), 틸마콕십, 틸루르 (Tilur), T-면역, 티모콘 (Timocon), 티오라세 (Tiorase), 티스솝 (Tissop), TKB662, TL011, TLR4 길항제, TLR8 억제제, TM120, TM400, TMX302, TNF 알파 억제제, TNF 알파-TNF 수용체 길항제, TNF 항체, TNF 수용체 슈퍼페밀리 길항제, TNF TWEAK 바이-스페서픽 (Bi-Specific), TNF-키노이드, TNFQb, TNFR1 길항제, TNR001, TNX100, TNX224, TNX336, TNX558, 토실리주맙, 토파시티닙, 토쿠혼 합 (Tokuhon happ), TOL101, TOL102, 톨렉신 (Tolectin), 톨레리맙 (ToleriMab), 톨레로스템 (Tolerostem), 톤인돌 (Tolindol), 틀-유사 수용체 4 항체, 틀-유사 수용체 항체, 톤메틴 소듐, 통키퍼 (Tongkeeper), 톤멕스 (Tonmex), 탑플램 (Topflame), 토피코르트 (Topicort), 탑류콘 (Topleucon), 탑나크 (Topnac), 탑핀 이크탐몰 (Toppin Ichthammol), 토랄리주맙, 토라렌 (Toraren), 토르콕시아 (Torcoxia), 토록스 (Toroxx), 토리 (Tory), 토셀락 (Toselac), 토타릴 (Totaryl), 터치-메드 (Touch-med), 터치론 (Touchron), 토폭 (Tovok), 톡식 아페스 (Toxic apis), 토이올라이좀 (Toyolyzom), TP4179, TPCA1, TPI526, TR14035, 트라딜 포르트 (Tradil Fort), 트라피세트-EN (Trafacet-EN), 트라메이스 (Tramace), 트라마돌 하이드로클로라이드, 트라닐라스트, 트란시문 (Transimune), 트란스포리나 (Transporina), 트라툴 (Tratul), 트렉살 (Trexall), 트리아코르트 (Triacort), 트리아코르트 (Triakort), 트리알론 (Trialon), 트리암 (Triam), 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세테이트, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 아세토니드 아세테이트, 트리암시놀론 혼사세토니드, 트리암코르트 (Triamcort), 트리암시코르트 (Triamsicort), 트리아넥스 (Trianex), 트리신 (Tricin), 트리코트 (Tricort), 트리코르تون (Tricortone), 트리코스 T (Tricos T), 트리덤 (Triderm), 트릴락 (Trilac), 트릴리세이트 (Trilisate), 트리노코르트 (Trinocort), 트리놀론 (Trinolone), 트리올렉스 (Triolex), 트리프톨리드, 트리스펜 (Trisfen), 트리바리스 (Trivarlis), TRK170, TRK530, 트로케이드 (Trocade), 트롤아민 살리실레이트, 트롤로볼 (Trolovol), 트로세라 (Trosera), 트로세라 D, 트로이코르트 (Troycort), TRX1 항체, TRX4, 트라이모토 (Trymoto), 트라이모토-A, TT301, TT302, TT32, TT33, TTI314, 종양 괴사 인자, 종양 괴사 인자 2-메톡시에틸 포스포로티오에이트 올리고누클레오티드, 종양 괴사 인자 항체, 종양 괴사 인자 키노이드, 종양 괴사 인자 올리고누클레오티드, 종양 괴사 인자 슈퍼페밀리, 멤버 1B 항체, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리1B 올리고누클레오티드, 종양 괴사 인자 슈퍼페밀리, 멤버 12 항체, 종양 괴사 인자 슈퍼페밀리, 멤버 4 항체, 종양 단백질 p53 올리고누클레오티드, 종양 괴사 인자 알파 항체, TuNEX, TXA127, TX-RAD, TYK2 억제제, 타이사브리 (Tysabri), 우비데카레논, 우세라제 (Ucerase), 울로데신, 울티플람 (Ultiflam), 울트라파스틴 (Ultrafastin), 울트라펜 (Ultrafen), 울트랄란 (Ultran), U-Nice-B, 유니플러스 (Uniplus), 유니트렉세이트 (Unitrexate), 유니젠 (Unizen), 유파시캄 (Uphacicam), UR13870, UR5269, UR67767, 유래몰 (Uremol)-HC, 유리곤 (Urigon), U-리티스 (Ritis), 유스테키무맙 (ustekinumab), V85546, 발십 (Valcib), 발콕스 (Valcox), 발데코십 (valdecoxib), 발데즈 (Valdez), 발딕스 (Valdixx), 발디 (Valdy), 발렌탁 (Valentac), 발록십 (Valoxib), 발툰 (Valtune), 발루스 AT (Valus AT), 발츠 (Valz), 발처 (Valzer), 바미드 (Vamid), 반탈 (Vantal), 반텔린 (Vantelin), VAP-1 SSAO 억제제, 바팔릭시맙, 바레스플라닙

메틸, 바리코신 (Varicosin), 바리다제 (Varidase), 혈관 부착 단백질-1 항체, VB110, VB120, VB201, VBY285, 벡트라 (Vectra)-P, 베돌리주맙, 베프렌 (Vefren), VEGFR-1 항체, 벨도나 (Veldona), 벨투주맙, 베넥신 (Vendexine), 베니문 N (Venimmun N), 베노포르테 (Venoforte), 베노글로불린 (Venoglobulin)-IH, 베노젤 (Venozel), 베랄 (Veral), 베락스 (Verax), 베르시르논, 베로-엑사메타손, 베로-클라드리빈 (Vero-Kladribin), 베타존 (Vetazone), VGX1027, VGX750, 비벡스 MTX (Vibex MTX), 비도플루디무스, 비페낙 (Vifenac), 비모보 (Vimovo), 비물티사 (Vimultisa), 빈코르트 (Vincort), 빙그라프 (Vingraf), 비오포름-HC (Vioform-HC), 비옥슬 (Viox1), 비옥스 (Vioxx), 비로브론 (Virobron), 비실리주맙, 비바글로빈 (Vivaglobin), 비발드 플러스 (Vivalde Plus), 비비안-A (Vivian-A), VLST002, VLST003, VLST004, VLST005, VLST007, 보알라 (Voalla), 보클로스포린, 보캄 (Vokam), 보크모르 (Vokmor), 볼막스 (Volmax), 볼나-K (Volna-K), 볼타돌 (Voltadol), 볼타게식 (Voltagesic), 볼타나제 (Voltanase), 볼타네크 (Voltanec), 볼타렌 (Voltaren), 볼타릴 (Voltarile), 볼틱 (Voltic), 보렌 (Voren), 보르세투주맙 (vorsetuzumab), 보탄-SR (Votan-SR), VR909, VRA002, VRP1008, VRS826, VRS826, VT111, VT214, VT224, VT310, VT346, VT362, VTX763, 부르돈 (Vurdon), VX30 항체, VX467, VX5, VX509, VX702, VX740, VX745, VX745, VX850, W54011, 왈라코르트 (Walacort), 왈릭스 (Walix), WC3027, 월그라프 (Wilgraf), 유플람 (Winflam), 윈몰 (Winmol), 윈프레드 (Winpred), 윈솔브 (Winsolve), 윈토게노 (Wintogeno), WIP901, 원콕스 (Woncox), WSB711 항체, WSB712 항체, WSB735, WSB961, X071NAB, X083NAB, 잔토미신 포르테 (Xantomicin Forte), 제데놀 (Xedenol), 제포 (Xefo), 제포кам (Xefocam), 제나르 (Xenar), 제풀 (Xepol), X-플람 (X-Flam), 지브라 (Xibra), 지캄 (Xicam), 지코틸 (Xicotil), 지파산 (Xifaxan), XL499, XmAb5483, XmAb5485, XmAb5574, XmAb5871, XOMA052, 엑스프레스 (Xpress), XPro1595, XtendTNF, XTo11, 엑스트라 (Xtra), 자일렉스-H (Xylex-H), 자이노펜 SR (Xynofen SR), 양 수-IVIG (Yang Shu-IVIG), YHB14112, YM974, 유펠린 (Youfeline), 유페낙 (Youfenac), 유마 (Yuma), 유메롤 (Yumerol), 유로벤 (Yuroben), YY 피록시캄, Z104657A, 자시 (Zacy), 잘토킨 (Zaltokin), 잘토프로펜 (zaltoprofen), Zap70 억제제, 제파인 (Zeepain), 제록심 포르트 (Zeloxim Fort), 제마-파크 (Zema-Pak), 쟈파 (Zempack), 쟈프레드 (Zempred), 제나파스 (Zenapax), 제나스 (Zenas), 제놀 (Zenol), 제노스 (Zenos), 제녹손 (Zenoxone), 제락스 (Zerax), 제로캄 (Zerocam), 제로스파슴 (Zerospasm), ZFNs, 산화아연, 집소르 (Zipsor), 지랄리무맙, 지티스 (Zitis), 칙스-S (Zix-S), 조코르트 (Zocort), 조딕삼 (Zodixam), 조프타덱스 (Zoftadex), 졸레드론산, 졸핀 (Zolfin), 졸테롤 (Zolterol), 조파이린 (Zopyrin), 조랄론 (Zoralone), ZORprin, 조르트레스 (Zortress), ZP1848, 주캅사이신, 주노베이트 (Zunovate), 지위터리오닉 (Zwitterionic) 폴리사카라이드, ZY1400, 자이바디스 (Zybodies), 자이셀 (Zycel), 자이로펜 (Zyrofen), 자이로겐 (Zyrogen) 억제제, 자이서 (Zyser), 자이트림 (Zytrim), 및 자이원-포르테 (Zywin-Forte). 또한, 상기 기록된 항-염증 약물은 상기 또는 본원에 기록된 하나 이상의 제제 또는 당분야에 공지된 그 밖의 제제와 조합될 수 있다.

[0148] 일 구체예에서, 항-염증 약물은 본원에 기재된 미세바늘 장치 및 방법을 이용하여 눈의 맥락막위 공간으로 비-외과적으로 전달되며, 후안구 장애의 치료, 예방 및/또는 개선이 필요한 인간 환자에서 후안구 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는데 이용된다. 예를 들어, 후안구 장애 또는 질병은 황반변성 (예를 들어, 노화 관련 황반변성, 건식 노화 관련 황반변성, 삼출성 노화 관련 황반변성, 노화 관련 황반변성과 관련된 지도형 위축, 신생혈관 (습식) 노화 관련 황반변성, 신생혈관 황반병증 및 노화 관련 황반변성, 노화 관련 황반변성에서 비진형적 맥락막 혈관신생 (CNV)을 갖는 잠재성, 스타르가르트 질환 (Stargardt's disease), 황반하 습식 노화 관련 황반변성, 및 신생혈관 노화 관련 황반변성과 관련된 유리체횡반 접착 (VMA)), 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 포도막염, 공막염, 맥락망막 염증, 맥락망막염, 맥락막염, 망막염, 망막맥락막염, 국소성 맥락망막 염증, 국소성 맥락망막염, 국소성 맥락막염, 국소성 망막염, 국소성 망막맥락막염, 산재성 맥락망막 염증, 산재성 맥락망막염, 산재성 맥락막염, 산재성 망막염, 산재성 망막맥락막염, 후부 섬모체염, 하라다 질환 (Harada's disease), 맥락망막 흉터 (예를 들어, 후극의 황반 흉터, 일광 망막병증), 맥락막 변성 (예를 들어, 위축, 경화), 유전 맥락막 이영양증 (예를 들어, 범맥락막위축 (choroiodermia), 맥락막 이영양증, 뇌회형 위축), 맥락막 출혈 및 파열, 맥락막 박리, 망막 박리, 망막층간분리, 과민성 망막병증, 망막병증, 미숙의 망막병증, 망막 앞막, 주변 망막 변성, 유전 망막 이상증, 색소성 망막염, 망막 출혈, 망막 층의 분리, 중심성 장액 망막병증, 녹내장, 고안압, 녹내장의증, 원발 개방각 녹내장, 원발 폐쇄각 녹내장, 부유물, 레버의 유전 시신경병증 (Leber's hereditary optic neuropathy), 시신경유두 드루젠, 눈의 염증 질환, 진균류 감염의 염증 병변, 염증 병변, 염증 통증, 염증 피부 질병 또는 질환, 쇼그伦 증후군, 눈에 대한 쇼그伦 증후군으로부터 선택된다.

[0149] 일 구체예에서, 본원에 기술된 비-외과적 방법을 이용하여 맥락막위 공간에 전달된 약물은 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF) 패밀리의 일원의 길항제 예를 들어, PDGF-수용체 (PDGFR)의 시그널링 및/또는 활성을 억제, 감소 또는 조절하는 약물이다. 예를 들어, 하나 이상의 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료를 위해 맥락막위 공간으

로 전달된 PDGF 길항제는 일 구체예에서, 항-PDGF 압타머, 항-PDGF 항체 또는 이의 단편, 항-PDGFR 항체 또는 이의 단편, 또는 소분자 길항제이다. 일 구체예에서, PDGF 길항제는 PDGFR α 또는 PDGFR β 의 길항제이다. 일 구체예에서, PDGF 길항제는 항-PDGF- β 압타머 E10030, 수니티닙, 악시티닙, 소레페닙, 이마티닙, 이마티닙 메실레이트, 난데다닙, 파조파닙 HC1, 포나티닙, MK-2461, 도비티닙 (Dovitinib), 파조파닙, 크레놀라닙, PP-121, 텔라티닙, 이마티닙, KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, 아무바티닙, 티보자닙, 마시티닙, 모테사닙 디포스페이트, 도비티닙 디락트산, 리니파닙 (ABT-869)이다. 일 구체예에서, SCS로 투여된 PDGF 길항제의 안구내 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 안구내 $t_{1/2}$ 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 평균 안구내 최대 농도 (C_{max})는 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 안구내 C_{max} 보다 크다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 방법을 통해 SCS로 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 안구내 평균 곡선하영역 (AUC_{0-t})은 유리체내, 앞방내, 국소, 비경구 또는 경구 투여되는 경우의 PDGF 길항제의 안구내 AUC_{0-t} 보다 크다.

[0150]

일 구체예에서, 본원에 기재된 장치 및 방법을 이용하여 맥락막위 공간으로 비-외과적으로 전달된 약물은 후안구 장애 황반변성, 또는 황반변성과 관련된 질병 또는 질환을 치료, 예방 및/또는 개선시킨다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 방법은 노화 관련 황반변성, 건식 노화 관련 황반변성, 삼출성 노화 관련 황반변성, 노화 관련 황반변성과 관련된 지도형 위축, 신생혈관 (습식) 노화 관련 황반변성, 신생혈관 황반병증 및 노화 관련 황반변성, 노화 관련 황반변성에서 비전형적 맥락막 혈관신생 (CNV)을 갖는 잠재성, 스타르가르트 질환, 황반하 습식 노화 관련 황반변성, 또는 신생혈관 노화 관련 황반변성과 관련된 유리체황반 접착 (VMA)을 치료 또는 개선하기 위해 이를 필요로 하는 인간 환자에서 사용된다.

[0151]

본원에 기술된 장치 및 방법을 통해 맥락막위 공간으로 전달될 수 있는 황반변성을 치료, 예방 및/또는 개선시키는 약물의 예는 비체한적으로 하기를 포함한다: A0003, A36 웨პ티드, AAV2-sFLT01, ACE041, ACU02, ACU3223, ACU4429, AdPEDF, 아플리베르셉트, AG13958, 아가나르센, AGN150998, AGN745, AL39324, AL78898A, AL8309B, ALN-VEG01, 알프로스타딜, AM1101, 아밀로이드 베타 항체, 아네코르타브 아세테이트, 항-VEGFR-2 알테라제 (Alterase), 암토신 (Aptocine), APX003, ARC1905, ARC1905와 루센티스 (Lucentis), ATG3, ATP-결합 카세트, 서브-페밀리 A, 멤버 4 유전자, ATXS10, 아바스틴 (Avastin)과 비수디네 (Visudyne), AVT101, AVT2, 베르틸리무맙, 베르테포르핀을 갖는 베바시주맙, 베바시라닙 소듐, 베바시나립 소듐과; 라니비주맙, 비리모니딘 타르트레이트, BVA301, 카나키누맙, Cand5, Cand5와 루센티스, CERE140, 섬모 향신경성 인자, CLT009, CNT02476, 콜라겐 모노클로날 항체, 보체 성분 5 압타머 (폐길화됨), 보체 성분 5 압타머 (폐길화됨)와 라니주맙, 보체 성분 C3, 보체 인자 B 항체, 보체 인자 D 항체, 구리 옥사이드와 투테인, 비타민 C, 비타민 E, 및 산화아연, 달란테르셉트, DE109, 베바시주맙, 라니비주맙, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 아세토니드와 베르테포르핀, 맥사메타손, 맥사메타손과 라니비주맙 및 베르테포르핀, 디시테르티드, DNA 손상 유도성 전사체 4 올리고누클레오티드, E10030, E10030와 Lucentis, EC400, 에콜리주맙, EGP, EHT204, 배아 줄기 세포, 인간 줄기 세포, 엔도글린 모노클로날 항체, EphB4 RTK 억제제, EphB4 가용성 수용체, ESBA1008, ETX6991, 에비존 (Evizon), 아이바 (Eyebar), 아이프라미스 파이브 (EyePromise Five), 아이비 (Eyevi), 에이레아 (Eylea), F200, FCFD4514S, 펜레티니드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시놀론 아세토니드와 라니비주맙, fms-관련 티로신 키나제 1 올리고누클레오티드, fms-관련 티로신 키나제 1 올리고누클레오티드와 키나제 불활성 도메인 수용체 169, 포스브레타불린 트로메트아민, 가운넥스 (Gamunex), GEM220, GS101, GSK933776, HC31496, 인간 n-CoDeR, HYB676, IBI-20089와 라니비주맙 (Lucentis®), iCo-008, 아이콘1 (Icon1), I-골드 (I-Gold), 아이라리스 (Ilaris), 아이루비엔 (Iluvien), 아이루비엔과 루센티스, 면역글로불린, 인테그린 알파5베타1 면역글로불린 단편, 인테그린 억제제, IRIS 루테인 (Lutein), I-센스 오쿠쉴드 (I-Sense Ocushield), 아이소넴 (Isonep), 이소프로필 우노프로스톤, JPE1375, JSM6427, KH902, 렌티부에 (LentiVue), LFG316, LP590, LPO1010AM, 루센티스 (Lucentis), 루센티스와 비수다이네 (Visudyne), 루테인 엑스트라 (Lutein ekstra), 루테인과 마이르틸루스 추출물, 루테인과 제악산틴, M200, M200과 루센티스, 마쿠겐 (Macugen), MC1101, MCT355, 메카마이라신, 마이클로플라스민 (Microplasmin), 모텍사핀 루테튬, MPO112, NADPH 옥시다제 억제제, 애테르나 상어 연골 추출물 (Arthrovas™, Neoretina™, Psovascar™), 뉴로트로핀 4 유전자, Nova21012, Nova21013, NT501, NT503, 뉴트리-스톨론 (Nutri-Stolln), 오크리플라스민, 오크산 (OcuXan), 오프탄 마큘라 (Oftan macula), 옵트린 (Optrin), ORA102와 베바시주맙 (Avastin®), P144, P17, 팔로미드 529, PAN90806, 판谮 (Panzem), 판谮 (Panzem), PARP 억제제, 파조파닙 하이드로클로라이드, 폐갑타닙 소듐, PF4523655, PG11047, 피리베딜, 혈소판-유래된 성장 인자 베타 폴리펩티드 압타머 (폐길화됨), 혈소판-유래된 성장 인자 베타 폴리펩티드 압타머 (폐길화됨)와 라니비

주맙, PLG101, PMX20005, PMX53, POT4, PRS055, PTK787, 라니비주맙, 라니비주맙과 트리암시놀론 아세토니드, 라니비주맙과 베르테포르핀, 라니비주맙과 볼록식시맙, RD27, 레스쿨라 (Rescula), 레탄 (Retaane), 망막 색소 상피 세포, 레티노스타트 (RetinoStat), RG7417, RN6G, RT101, RTU007, SB267268, 세르핀 웹티다제 억제제, 클레이드 F, 멤버 1 유전자, 상이 연골 추출물, Shef1, SIR1046, SIR1076, Sirna027, 시클리무스, SMTD004, 스넬비트 (Snelvit), SOD 미메틱스 (Mimetics), 솔리리스 (Soliris), 소냅시주맙, 스쿠알아민 락테이트, ST602, 스타르겐 (StarGen), T2TrpRS, TA106, 탈라포르핀 소듐, 타우로우르소데옥시콜산 (Taurooursodeoxycholic acid), TG100801, TKI, TLCx99, TRC093, TRC105, 트리바스탈 레타르드 (Trivastal Retard), TT30, 우르사 (Ursa), 우르소디올, 반지오Lux (Vangilux), VAR10200, 혈관 내피 성장 인자 항체, 혈관 내피 성장 인자 B, 혈관 내피 성장 인자 키노이드, 혈관 내피 성장 인자 올리고누클레오티드, VAST 화합물, 바탈라닙, VEGF 길항제 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같음), 베르테포르핀, 비수디네 (Visudyne), 비수디네와 루센티스 및 텍사메타순, 비수디네와 트리암시놀론 아세토니드, 비비스 (Vivis), 볼록식시맙, 보트리엔트 (Votrient), XV615, 제약산틴, ZFP TF, 아연-모노시스테인 및 자이브레스타트 (Zybrestat). 일 구체예에서, 상기 기술된 황반변성 치료 약물 중 하나 이상은 상기 기술된 하나 이상의 제제 또는 당 분야에 공지된 그 밖의 제제와 조합된다.

[0152] 일 구체예에서, 본원에 제공된 방법 및 장치는 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료가 필요한 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드를 전달하는데 사용된다. 추가의 구체예에서, 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드는 교감 눈염증, 일시적 동맥염, 포도막염 및/또는 그 밖의 후안구 염증 질병을 치료하기 위해 전달된다. 일 구체예에서, 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드는 본원에 기술된 방법 및 장치를 이용하여 교감 눈염증의 치료가 필요한 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로 전달된다. 또 다른 구체예에서, 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드는 본원에 기술된 방법 및 장치를 이용하여 일시적 동맥염의 치료가 필요한 인간 대상체에서 눈의 맥락막위 공간으로 전달된다. 추가의 또 다른 구체예에서, 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드는 본원에 기술된 방법 및 장치를 이용하여 포도막염의 치료가 필요한 인간 대상체에서 눈의 맥락막위 공간으로 전달된다. 또 다른 구체예에서, 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드는 본원에 기술된 방법 및 장치를 이용하여 하나 이상의 후안구 염증 질병의 치료가 필요한 인간 대상체에서 눈의 맥락막위 공간으로 전달된다. 또 다른 구체예에서, 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드는 본원에 기술된 방법 중 하나로 전달된다.

[0153] 본원에서 제공된 트리암시놀론 조성물은 일 구체예에서, 트리암시놀론 또는 트리암시놀론 아세토니드의 마이크로입자 또는 나노입자를 포함하는 혼탁액이다. 마이크로입자는 일 구체예에서, 약 3 μm 또는 그 미만의 D_{50} 을 갖는다. 추가의 구체예에서, D_{50} 은 약 2 μm 이다. 또 다른 구체예에서, D_{50} 은 약 2 μm 또는 그 미만이다. 더욱 추가의 구체예에서, D_{50} 은 약 1000 nm 또는 그 미만이다. 마이크로입자는 일 구체예에서, 약 10 μm 또는 그 미만의 D_{99} 를 갖는다. 또 다른 구체예에서, D_{99} 는 약 10 μm 이다. 또 다른 구체예에서, D_{99} 는 약 10 μm 또는 그 미만, 또는 약 9 μm 또는 그 미만이다.

[0154] 일 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 1 mg/mL 내지 약 400 mg/mL로 존재한다. 추가의 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 2 mg/mL 내지 약 300 mg/mL로 존재한다. 추가의 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 5 mg/mL 내지 약 200 mg/mL로 존재한다. 추가의 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 10 mg/mL 내지 약 100 mg/mL로 존재한다. 추가의 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 20 mg/mL 내지 약 75 mg/mL로 존재한다. 추가의 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 30 mg/mL 내지 약 50 mg/mL로 존재한다. 일 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 10, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 또는 약 75 mg/mL로 존재한다. 일 구체예에서, 트리암시놀론은 조성물중에 약 40 mg/mL로 존재한다.

[0155] 일 구체예에서, 트리암시놀론 조성물은 소듐 클로라이드를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 트리암시놀론 조성물은 카르복시메틸셀룰로스 소듐을 포함한다.

[0156] 일 구체예에서, 트리암시놀론 조성물은 트리암시놀론 마이크로입자를 포함한다. 추가의 구체예에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 트리암시놀론 조성물은 CaCl₂, MgCl₂, 소듐 아세테이트 및 소듐 시트레이트 중 하나 이상을 포함한다. 일 구체예에서, 조성물은 0.02% 또는 약 0.02%, 0.015% 또는 약 0.015%의 폴리소르베이트 80 (w/v%)를 포함한다.

[0157] 일 구체예에서, 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.5이다. 추가의 구체예에서, 조성물의 pH는 약 5.5 내지 약 8.0이다. 더욱 추가의 구체예에서, 조성물의 pH는 약 6.0 내지 약 7.5이다.

[0158] 또 다른 양태에서, 본 발명은 맥락막 질환에 대한 환자를 진단하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 본 방법

은 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 맥락막 질환 진단체를 투여하고, 진단체를 가시화시키고, 환자가 맥락막 질환을 갖는지의 여부를 가시화에 기초하여 결정하는 것을 포함한다. 추가의 구체예에서, 진단체는 본원에 기술된 미세바늘중 하나를 통해 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS로 전달된다.

[0159]

일 구체예에서, 맥락막 질환에 대한 환자를 진단하는 방법이 제공된다. 본 방법은 환자의 한쪽 또는 양쪽 눈의 SCS에 인도시아닌 그린 (ICG) 분자를 투여하는 것을 포함한다. ICG 분자는 약 790 nm 내지 약 805 nm 범위의 적외선 흡수에 의해 자극된다. ICG 분자는 맥락막 혈관구조의 가시화를 허용한다. 일 구체예에서, 맥락막 질환의 양성 진단은 박동성 결절 혈관이 황반에서 가시화되는 경우 제공된다. 추가의 구체예에서, 맥락막 질환은 PCV이다.

[0160]

일 구체예에서, 상기 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 하나 이상의 약물은 이를 필요로 하는 환자 눈의 맥락막 위 공간으로 전달되며, 하나 이상의 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료에 있어서, 본원에 기재된 미세바늘 장치 및 방법의 이용은 후안부에서 섬유증 (예를 들어, 골수섬유증, 당뇨병성 신장병증에서의 섬유증, 낭포성 섬유증, 흉터 및 피부 섬유증)을 치료, 예방 및/또는 개선시킨다.

[0161]

일 구체예에서, 상기 제공된 바와 같이, 본원에 제공된 하나 이상의 약물은 이를 필요로 하는 환자의 눈의 맥락막 위 공간으로 전달되며, 맥락막 질환 치료에 있어서, 본원에 기재된 미세바늘 장치 및 방법의 이용은 맥락막 이영양증을 치료, 예방 및/또는 개선한다.

[0162]

일 구체예에서, 섬유증을 치료, 예방 및/또는 개선하는 약물은 본원에 기술된 장치 및 방법과 함께 이용되며, 눈의 맥락막 위 공간으로 전달된다. 추가의 구체예에서, 약물은 인터페론 감마 1b (Actimmune®)와 피르페니돈, ACUHTR028, 알파V베타5, 아미노벤조에이트 포타슘, 아밀로이드 P, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, 항-CTGF RNAi, 아플리딘 (Applidin), 살비아 및 오미자와 황기 추출물, 죽상경화판 차단제, 아졸 (Azol), AZX100, BB3, 연결 조직 성장 인자 항체, CT140, 다나졸, 에스브리에트 (Esbriet), EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, 피브로코린 (Fibrocorin), 폴리스타틴 (Follistatin), FT011, 갈렉틴-3 억제제, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, 헤베론 알파 R (Heberon Alfa R), 인터페론 알파-2b, 인터페론 감마-1b와 피르페니돈, ITMN520, JKB119, JKB121, JKB122, KRX168, LPA1 수용체 길항제, MGN4220, MIA2, 마이크로RNA 29a 올리고누클레오티드, MMI0100, 노스카핀, PBI4050, PBI4419, PDGFR 억제제, PF-06473871, PGN0052, 피레스파 (Pirespa), 피르페넥스 (Pirfenex), 피르페니돈, 플리티펩신, PRM151, Px102, PYN17, PYN22와 PYN17, 렐리베르겐 (Relivergen), rhPTX2-융합 단백질, RXI109, 세크레틴, STX100, TGF-베타 억제제, 전환 성장 인자, 베타 수용체 2 올리고누클레오티드, VA999260 또는 XV615이다. 일 구체예에서, 상기 기술된 섬유증 치료 약물 중 하나 이상은 상기 또는 본원에 기록된 하나 이상의 제제 또는 당분야에 공지된 그 밖의 제제와 조합된다.

[0163]

일 구체예에서, 당뇨병성 황반 부종을 치료, 예방 및/또는 개선시키는 약물이 본원에 기술된 장치 및 방법과 함께 사용되며, 눈의 맥락막 위 공간으로 전달된다. 추가의 구체예에서, 약물은 AKB9778, 베바시라닙 소듐, Cand5, 콜린 폐노피브레이트, 코르티젝트 (Cortiject), c-raf 2-메톡시에틸 포스포로티오에이트 올리고누클레오티드, DE109, 엑사메타손, DNA 손상 유도성 전사체 4 올리고누클레오티드, FOV2304, iCo007, KH902, MP0112, NCX434, 옵티나 (Optina), 오주르덱스 (Ozurdex), PF4523655, SAR1118, 시롤리무스, SK0503 또는 트리리픽스 (TriLipix)이다. 일 구체예에서, 상기 기술된 당뇨병성 황반 부종 치료 약물 중 하나 이상은 상기 또는 본원에 기록된 하나 이상의 제제 또는 당분야에 공지된 그 밖의 제제와 조합된다.

[0164]

일 구체예에서, 당뇨병성 황반 부종을 치료, 예방 및/또는 개선시키는 약물이 본원에 기술된 장치 및 방법과 함께 사용되며, 눈의 맥락막 위 공간으로 전달된다. 추가의 구체예에서, 약물은 중공 미세바늘을 통해 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료가 필요한 인간 대상체의 맥락막 위 공간으로 전달된다. 일 구체예에서, 약물은 테누포솔 테트라소듐, 엑사메타손, 에칼란티드, 폐갑타닙 소듐, 라니비주맙 또는 트리암시놀론이다. 또한, 상기 기록된 바와 같이, 황반 부종을 치료, 예방 및/또는 개선시키는 본원에 기술된 미세바늘 장치 및 방법을 사용하여 안구 조직으로 전달된 약물을 상기 또는 본원에 기록된 하나 이상의 제제 또는 당분야에 공지된 그 밖의 제제와 조합될 수 있다.

[0165]

일 구체예에서, 고안압을 치료, 예방 및/또는 개선시키는 약물은 본원에 기록된 장치 및 방법과 함께 사용되며, 눈의 맥락막 위 공간으로 전달된다. 추가의 구체예에서, 약물은 2-MeS-베타 감마-CC12-ATP, 아세탈 디아졸 (Aceta Diazol), 아세타졸아미드, 아리스토몰 (Aristomol), 아르테옵틱 (Arteoptic), AZD4017, 베텔믹 (Betalmic), 베타솔룰 하이드로클로라이드, 베티몰 (Betimol), 베톱틱 S (Betoptic S), 브리모딘 (Brimodin), 브리모날 (Brimonial), 브리모니딘, 브리모니딘 타르트레이트, 브리니딘 (Brinidin), 칼테 (Calte), 카르테올룰

하이드로클로라이드, 코솝트 (Cosopt), CS088, DE092, DE104, DE111, 도르졸아미드, 도르졸아미드 하이드로클로라이드, 도르졸아미드 하이드로클로라이드와 티몰를 말레에이트, 드롭티몰 (Droptimol), 포르티놀 (Fortinol), 글라우몰 (Glaumol), 하이파딜 (Hypadil), 아이스모틱 (Ismotic), 이소프로필 우노프로스톤, 이소소르비드, 라타룩스 (Latalux), 라타노프로스트, 라타노프로스 (Latanoprost)와 티몰률 (Timolol) 말레에이트, 레보부놀률 하이드로클로라이드, 로텐신 (Lotensin), 만니겐 (Mannigen), 만니톨, 메티프라놀롤, 미페프리스톤, 미켈란 (Mikelan), 미님스 메티프라놀롤 (Minims Metipranolol), 미롤 (Mirol), 니프라딜롤, 노르 텐츠 (Nor Tenz), 오쿠프레스 (Ocupress), 올메사르탄, 오프탈롤 (Ophthalol), 필로카르핀 니트레이트, 피오바즈 (Piobaj), 레스콜라 (Rescula), RU486, 라이스몬 TG (Rysmon TG), SAD448, 사플루탄 (Saflutan), 쉐몰 (Shemol), 타플로탄 (Taflutan), 타플루프로스트, 타플루프로스트와 티몰률, 티아부트 (Thiabut), 티모콤드 (Timocomod), 티몰률, 티몰률 악타비스 (Timolol Actavis), 티몰률 헤미하이드레이트, 티몰률 말레에이트, 트라바스트 (Travast), 트라보프로스트, 우닐라트 (Unilat), 잘라콤 (Xalacom), 잘라탄 (Xalatan) 또는 조밀롤 (Zomilol)이다. 또한, 상기 기록된 바와 같이, 고안압을 치료, 예방 및/또는 개선시키는 본원에 기술된 미세바늘 장치 및 방법을 사용하여 맥락막위 공간으로 전달된 약물은 상기 또는 본원에 기록된 하나 이상의 제제 또는 당 분야에 공지된 그 밖의 제제와 조합될 수 있다.

[0166]

본원에 기술된 비-외과적 방법을 통해 맥락막위 공간으로 전달된 약물은 약물 제형으로서 존재한다. 일 구체예에서, "약물 제형"은 수용액 또는 혼탁액이며, 유효량의 약물을 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 약물 제형은 유체 약물 제형이다. "약물 제형"은 당 분야에 공지된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 물질을 전형적으로 포함하는 약물의 제형이다. 용어 "부형제"는 약물의 조작, 안정성, 분산성, 습윤화성, 방출 동력 및/또는 주입을 용이하게 하기 위해 의도된 제형의 임의의 비-활성 성분을 나타낸다. 일 구체예에서, 부형제는 물 또는 염수를 포함하거나 이들로 구성될 수 있다.

[0167]

일 구체예에서, 약물 제형 (예를 들어, 유체 약물 제형)은 마이크로입자 또는 나노입자를 포함하며, 이들 어느 하나는 적어도 하나의 약물을 포함한다. 바람직하게는, 마이크로입자 또는 나노입자는 맥락막위 공간 및 둘러싸는 후안구 조직으로의 약물이 제어된 방출을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "마이크로입자"는 약 1 μm 내지 약 100 μm , 예를 들어, 약 1 내지 약 25 μm , 또는 약 1 μm 내지 약 7 μm 의 수 평균 직경을 갖는 마이크로구체, 마이크로캡슐, 마이크로입자 및 비드를 내포한다. "나노입자"는 약 1 nm 내지 약 1000 nm의 평균 직경을 갖는 입자이다. 마이크로입자는 일 구체예에서, 약 3 μm 또는 그 미만의 D₅₀을 갖는다. 추가의 구체예에서, D₅₀은 약 2 μm 이다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형의 입자의 D₅₀은 약 2 μm 또는 그 미만이다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형의 입자의 D₅₀은 약 1000 nm 또는 그 미만이다. 일 구체예에서, 약물 제형은 약 10 μm 또는 그 미만의 D₉₉를 갖는 마이크로입자를 포함한다. 마이크로입자는 일 구체예에서, 약 3 μm 또는 그 미만의 D₅₀을 갖는다. 추가의 구체예에서, D₅₀은 약 2 μm 이다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형의 입자의 D₅₀은 약 2 μm 또는 그 미만이다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형의 입자의 D₅₀은 약 1000 nm 또는 그 미만이다. 일 구체예에서, 약물 제형은 약 10 μm 또는 그 미만의 D₉₉를 갖는 마이크로입자를 포함한다. 마이크로입자는 일 구체예에서, 약 1 μm 내지 약 5 μm 또는 그 미만의 D₅₀을 갖는다. 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 약 10 μm 미만, 또는 약 9 μm 미만, 또는 약 7 μm 미만 또는 약 3 μm 미만이다. 추가의 구체예에서, 마이크로입자 또는 나노입자는 항-염증 약물을 포함한다. 추가의 구체예에서, 항-염증 약물을 트리암시놀론이다.

[0168]

마이크로입자 및 나노입자는 구형 형상으로 존재할 수 있거나 없다. "마이크로캡슐" 및 "나노캡슐"은 외부 쉘이 또 다른 물질의 코어를 둘러싸는 마이크로입자 및 나노입자로서 정의된다. 코어는 액체, 젤, 고체, 기체 또는 이들의 조합일 수 있다. 한 경우에서, 마이크로캡슐 또는 나노캡슐은 외부 쉘이 기체 코어를 둘러싸는 "마이크로버블" 또는 "나노버블"일 수 있으며, 여기에서 약물은 외부 쉘 표면, 외부 쉘 자체 또는 코어에 배치된다. (마이크로버블 및 나노버블은 진단을 위해 당 분야에 공지된 것으로서 음향 진동에 반응적일 수 있거나 마이크로버블을 터트려서 이의 페이로드 (payload)를 선택 안구 조직 부위에서/로 방출시킨다). "마이크로구체" 및

"나노구체"는 고형 구체일 수 있으며, 다공성일 수 있으며, 매트릭스 물질 또는 쉘에 포어 또는 공동에 의해 형성된 스폰지-형 또는 별집 구조를 포함할 수 있거나, 매트릭스 물질 또는 쉘에 다수의 분리된 공동을 포함할 수 있다. 마이크로입자 또는 나노입자는 매트릭스 물질을 추가로 포함할 수 있다. 쉘 또는 매트릭스 물질은 폴리머, 아미노산, 사카라이드 또는 마이크로캡슐화 기술 분야에서 공지된 그 밖의 물질일 수 있다.

[0169] 약물 함유 마이크로입자 또는 나노입자는 수성 또는 비수성 액체 비히클에 혼탁될 수 있다. 액체 비히클은 약제학적으로 허용되는 용액일 수 있으며, 선택적으로 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다. 약물 자체의 마이크로입자 또는 나노입자는 부형제 물질 예컨대, 폴리머, 폴리사카라이드, 계면활성제 등을 포함할 수 있으며, 이는 입자로부터 약물 방출 역동학을 제어하는 것으로 당 분야에 공지되어 있다.

[0170] 일 구체예에서, 약물 제형은 공막에서 콜라겐 또는 GAG 섬유를 분해하기에 효과적인 제제를 추가로 포함하며, 이는 안구 조직으로의 약물의 침투/방출을 향상시킬 수 있다. 이러한 제제는 예를 들어, 효소 예컨대, 히알루로니다제, 콜라게나제 또는 이들의 조합물일 수 있다. 이러한 방법의 변형에서, 효소는 약물의 주입 전 또는 후에 별도의 단계로 안구 조직에 투여된다. 효소 및 약물은 동일한 부위에서 투여된다.

[0171] 또 다른 구체예에서, 약물 제형은 투여시 상 변화 처리되는 것이다. 예를 들어, 액체 약물 제형은 중공 미세바늘을 통해 맥락막위 공간으로 주입될 수 있으며, 이어서 여기에서 겔화되고, 약물은 제어된 방출을 위해 겔로부터 분산된다.

[0172] 상기 기술된 바와 같이, 즉, 하나 이상의 후안구 장애 또는 맥락막 질환을 치료하기 위해 본원에 기술된 방법을 통해 맥락막위 공간으로 전달된 약물은 하나 이상의 추가적인 약물과 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 약물은 제 1의 후안구 장애 치료 약물 또는 맥락막 질환 치료 약물과 동일한 제형 중에 존재한다. 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 약물은 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료가 필요한 인간 대상체에 유리체내, 경구, 국소 또는 비경구로 전달된다. 일 구체예에서, VEGF 길항제는 PDGF 길항제와 함께 본원에 기재된 방법 중 하나를 통해 후안구 장애 또는 맥락막 질환의 치료가 필요한 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로 전달된다. PDGF 길항제는 예를 들어, 유리체내로 또는 맥락막위 공간으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, PDGF 길항제는 VEGF 길항제와 함께 본원에 기술된 방법을 통해 인간 대상체의 눈의 맥락막위 공간으로 전달된다. PDGF 길항제 및 VEGF 길항제는 동일한 제형 또는 별도의 제형으로 투여될 수 있다.

[0173] 맥락막위 전달 이외에, 인간 대상체에 전달된 하나 이상의 추가적인 약물이 유리체내 (IVT) 투여 (예를 들어, 유리체내 주입, 유리체내 이식 또는 안약)를 통해 전달될 수 있다. IVT 투여 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있다. IVT를 통해 투여될 수 있는 약물의 예로는 비제한적으로 하기를 포함한다: A0003, A0006, 아세돌론 (Acedolone), AdPEDF, 아플리베르셉트 (afibbercept), AG13958, 아가니르센, AGN208397, AKB9778, AL78898A, 아밀로이드 P, 혈관형성 억제제 유전자 테라피 (Angiogenesis Inhibitor Gene Therapy), ARC1905, 아우로코르트 (Aurocort), 베바시라닙 소듐, 브리모니딘, 브리모니딘 (Brimonidine), 브리모니딘 타르트레이트, 브롬페낙 소듐, Cand5, CERE140, 시간클로르 (Ciganclor), CLT001, CLT003, CLT004, CLT005, 보체 성분 5 압타마 (폐길화됨), 보체 인자 D 항체, 클로티젝트 (Cortiject), c-raf 2-메톡시에틸 포스포로티오에이트 올리고누클레오티드, 사이클로스포린, 트리암시놀론, DE109, 테누포솔 테트라소듐, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 디시테르티드, DNA 손상 유도성 전사체 4 올리고누클레오티드, E10030, 엘칼란티드, EG3306, Eos013, ESBA1008, ESBA105, 에이레아 (Eylea), FCFD4514S, 플루오시놀론 아세토니드, fms-관련 티로신 키나제 1 올리고누클레오티드, 포미비르센 소듐, 포스브레타불린 트로메트아민, FOV2301, FOV2501, 간시클로비르, 간시클로비르 소듐, GS101, GS156, 하이풀로니다제, IBI20089, iCo007, 일루비엔 (Iluvien), INS37217, 이소넵 (Isonep), JSM6427, 칼비토르 (Kalbitor), KH902, 레르멜리무맙, LFG316, 루센티스 (Lucentis), M200, 마쿠겐 (Macugen), 마키우에이도 (Makyueido), 마이크로플라스민 (Microplasmin), MK0140, MP0112, NCX434, 뉴로트로핀 4 유전자, OC10X, 오크리플라스민, ORA102, 오주르넥스 (Ozurdex), P144, P17, 팔로미드 (Palomid) 529, 파조파닙 하이드로클로라이드, 폐갑타닙 소듐, 플라스마 칼리크레인 (Plasma Kallikrein) 억제제, 혈소판-유래된 성장 인자 베타 폴리펩티드 압타마 (폐길화됨), POT4, PRM167, PRS055, QPI1007, 라니비주맙, 레스베라트롤, 레틸론 (Retilone), 망막 색소 상피-특이적 단백질 65kDa 유전자, 레티세르트 (Retisert), 로드 유래된 콘 생존성 인자, RPE65 유전자 테라피, RPGR 유전자 테라피, RTP801, Sd-rxRNA, 세르핀 웹티다제 억제제 클레이드 F 일원 1 유전자, 시르나027 (Sirna027), 시롤리무스, 소넵시주맙, SRT501, STP601, TG100948, 트라비오 (Trabio), 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리바리스 (Trivarlis), 종양 괴사 인자 항체, VEGF/rGel-Op, 베르테포르핀, 비수디네 (Visudyne), 비트라스 (Vitrase), 비트라서트 (Vitraser), 비트라벤 (Vitravene), 비트레알스 (Vitreals), 볼로식시맙, 보트리엔트 (Votrient), XG102, 지브롬 (Xibrom), XV615, 및 지브레스타트 (Zybrestat). 따라서, 본 발명의 방법은 본원에 기술된 미세바늘 장치를 사용하여 맥락막위 공간으로 투여된 본원에 기술된 하나 이상

이 약물과 함께 상기 기록된 약물중 하나 이상을 IVT를 통해 투여하는 것을 포함한다.

[0174] 실시예

[0175] 본 발명은 하기 실시예를 참조로 하여 추가로 설명된다. 그러나, 상기 기술된 구체예와 같이 이를 실시예는 예시이며, 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아님을 주지해야 한다.

[0176] 재료 및 방법

[0177] 달리 명시되지 않는 한, 전체 토끼 눈 (Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR), 돼지 눈 (Sioux-Preme Packing, Sioux Center, IA) 및 인간 눈 (Georgia Eye Bank, Atlanta, GA) (모두 부착된 시신경을 가짐)을 얼음위에서 수송하고 3일 이하 동안 4°C에서 습식 보관하였다. 사용 전, 눈이 실온이 되게 하고, 임의의 지방 및 결막을 제거하여 공막을 노출시켰다.

[0178] 달리 명시되지 않는 한, 중공 미세바늘은 종래 기술된 바와 같이 (J. Jiang, et al., Pharm. Res. 26:395-403 (2009)) 보로실리케이크 마이크로피펫 튜브 (Sutter Instrument, Novato, CA)으로부터 제작하였다. 도 7a는 30 게이지 피하 바늘의 팀과 비교한 중공 미세바늘의 비교를 보여준다 (기준 막대 = 500 μm). 쓰레드 캡 (threaded cap)이 구비된 맞춤형 웨ن-형 장치는 미세바늘을 위치설정하고 이의 길이를 정확히 조절하도록 제조되었다. 이러한 장치는 주입암을 가하기 위한 이산화탄소 기체 실린더에 연결된 튜브가 구비된 마이크로피펫 홀더 (MMP-KIT, World Precision Instruments, Sarasota, FL)에 부착된다. 홀더는 미세조작기 (KITE, World Precision Instruments)에 부착되며, 이는 공막 내로의 미세바늘 삽입을 제어하는데 사용되었다.

[0179] 카르복실레이트-개질된 FluoSpheres® (Invitrogen, Carlsbad, CA)를 20 nm, 100 nm, 500 nm, and 1000 nm 직경 입자의 2 wt% 고형물 혼탁액으로서 주입하였다. 0.5 wt% 최종 농도의 Tween 80 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 혼탁액에 첨가하고, 사용전 초음파 처리하였다. 설포르호드아민 B (Sigma-Aldrich)를 행크의 평형 염 용액 (Mediatech, Manassas, VA)에 용해시켜 10^{-4} M의 설포르호드아민 용액을 제조하였다. 직경이 1 μm로 측정된 바륨 설페이트 입자 (Fisher Scientific, Waltham, MA)를 평형 염 용액 (BSS Plus, Alcon, Fort Worth, TX)에 혼탁시켜 1.5 wt % 혼탁액을 형성시켰다.

[0180] 전체 눈에 맞춰지도록 형상화된 맞춤형 아크릴 몰드를 제작하여 눈을 고정적으로 고정하고 모든 실험에 사용하였다 (도 7b). 카테터를 유리체내의 시신경을 통해 삽입하고 내부 안압을 발생시키기 위한 높이까지 증가된 BSS Plus 병에 연결하였다 (18 또는 36 mm Hg). 미세바늘 삽입 및 조작 동안 눈의 외표면을 고정적으로 유지하기 위해 몰드내에서 채널에 흡입이 가해졌다. 각 미세바늘을 요망되는 용적의 주입할 물질로 사전-충전시켰다. 미세바늘을 설정된 미세바늘 길이로 장치 홀더에 위치시키고, 미세조작기에 부착시키고 일정 압력 공급원으로 연결시켰다. 이어서, 미세바늘을 가장자리로부터 5-7 mm 뒤의 공막 조직으로 수직 삽입하였다. 설정 압력을 가하여 주입을 유도하였다. 용액 주입이 시작되었는지 관찰하기 위해 30초가 허용되었다. 주입이 발생하면, 특정 용적의 주입 즉시 압력을 중단시켰다. 주입된 물질의 육안 관찰이 맥락막위 공간에서의 국소화를 보여주는 경우, 주입은 성공한 것으로 간주되었다. 주입이 그러한 기간 내에 시작되지 않는다면, 가해진 압력을 중단하고 바늘을 회수하였다. 이는 비성공적인 전달로 간주되었다.

[0181] 현미경을 이용하여 이미지화될 눈을 전달이 완료된 후 수분 내에 구성물로부터 분리시켰다. 눈을 드라이 아이스 또는 액체 질소에 보관한 아세톤 또는 이소펜탄 중에 넣어, 넣은 후 수분 내에 눈이 완전하게 냉동되게 하였다. 냉동된 눈을 액체로부터 제거하고, 눈의 일부를 주입된 물질의 이미지화를 위해 라조르 블레이드 (razor blade)를 사용하여 절단하였다. 이미지화를 명시 (brightfield) 및 형광 옵틱스 (fluorescence optics)를 사용한 실체 현미경 (모델 SZX12, Olympus America, Center Valley, PA)을 사용하여 수행하였다. 공막, 맥락막 및 망막을 포함하는 부분을 최적 절단 온도 매질 (Optimal Cutting Temperature media) (Sakura Finetek, Torrance, CA)에 넣고 드라이 아이스 또는 질소 액체하에 냉동시켰다. 이러한 샘플을 10-30 μm 두께로 동결 절편화시키고 (Microm Cryo-Star HM 560MV, Walldorf, Germany) 명시 및 형광 현미경 (Nikon E600, Melville, NY)에 의해 이미지화시켜 눈에 주입된 물질의 위치를 측정하였다. 이미지를 Adobe Photoshop 소프트웨어를 사용하여 필요에 따라 콜라쥬화시켰다 (Adobe Systems, San Jose, CA).

[0182] 마이크로컴퓨터 단층촬영 이미지화에 사용한 돼지 눈을 주입 후 냉동시키지 않았다. 대신에, 돼지 눈에 바륨 설페이트 혼탁액을 주입하고, 30 mm 직경 샘플 튜브에서 안정화시키고 Scanco μCT40 데스크탑 콘빔 시스템 (Scanco Medical AG, Bruttisellen, Switzerland)을 사용하여 30 μm 등방성 복셀 크기, E = 55 kVp, I = 145 μA 및 노출 시간 = 200 ms에서 공기중에 스캐닝하였다. 펠드캄프 (Feldkamp) 등 (J. Opt. Soc. Am. A-Opt. Image Sci. Vis. 1:612-619 (1984))의 기법을 기반으로 하는 콘볼루션 백프로젝션 알고리즘 (convolution

backprojection algorithm)을 통해, 원시 자료를 자동으로 재구성하여 2D 그레이스케일 단층사진을 생성시켰다. 전반적인 절편화 값 (Gauss 시그마, Gauss 지지체, 및 한계점)을 콘트라스트-강화 영역은 물론 일반적인 눈 조직에 대해 선택하였다. 그레이스케일 단층사진을 쌓고, 3D 이진화된 이미지를 최적 단편화 값을 적용함으로써 생성시켰다 (전체 눈에 대한 하나의 이미지 및 조영제 주입된 영역에 대한 또 다른 이미지). 이를 이미지를 Scanco 이미지 처리 언어를 사용하여 중첩시켜 전체 눈 내의 콘트라스트-강화 영역의 상대 3D 위치를 입증하였다.

[0183] 실시예 1. 중공 미세바늘을 사용한 맥락막위 공간으로의 모델 화합물의 전달

적색-형광 설포르호드아민 B를 모델 화합물로서 사용하고 맥락막위 공간을 표적으로 하기 위해 공막 바로 기저에 삽입된 단일 중공 미세바늘을 사용하여 생체외 돼지 눈으로 주입하였다. 도 8a 및 8b (기준 막대: 500 μm)에 도시된, 비처리된 돼지 눈의 시상 단면의 현미경 명시 야상은 35 μL의 설포르호드아민 B의 주입 전 및 후 둘 모두에서 취하였다. 정상 안구 조직 (도 8a)는 공막, 맥락막, 망막, 및 유리체액을 확인함으로써 구별될 수 있다. 모델 화합물의 주입 후 (도 8b), 설포르호드아민 용액은 공막 바로 아래 및 맥락막위 공간의 맥락막 위에서 관찰될 수 있으며, 이는 용액이 초기 주입 부위로부터 맥락막위 공간내로 주입되고 확산되었음을 확인시켜 준다. 35 μL 이하의 용적이 누출 없이 주입가능하였으나, 더 많은 용적은 와정맥이 생체내에서 부착될 눈의 표면상의 개구로부터 누출되었다. 그러나, 돼지 및 토끼의 생체내 후속 실험은 100 μL 이하가 이러한 개구를 통하여 누출 없이 맥락막위 전달됨을 입증하였다 (데이터 미도시됨).

[0185] 실시예 2. 중공 미세바늘을 사용한 맥락막위 공간으로의 입자 전달

입경 500 nm 또는 1000 nm의 입자를 토끼, 돼지 및 인간 눈의 맥락막위 공간으로 생체외 주입하고, 이미지화시켜 공막 바로 아래의 입자의 분포 및 국소화를 평가하였다. 공막 (1), 맥락막 (2), 및 망막 (3)을 맥락막위 공간 내로 주입되지 않은 돼지 눈의 동결절편 형광투시 이미지에서 확인하였다 (도 9a, 기준 막대: 500 μm). 500 nm 입자 주입 후 토끼 눈의 동결절편의 형광투시 이미지를 축면에서 취하고, 이미지를 콜라쥬화시켜 파노라믹 뷰를 형성시켰다 (도 9b, 기준 막대: 500 μm). 형광 입자 (이는 이미지에서 밝은 백색 영역으로서 나타남)의 스프레드가 공막 바로 아래의 얇은 쉬스 (sheath)에서 눈의 적도를 따라 관찰되었다. 15 μL의 용적을 주입하고, 삽입 부위의 평면에서 취해진 이러한 특정 단면에서, 주입은 대략적으로 20 mm으로 스프레딩시켰으며, 이는 눈의 총 둘레의 약 36%에 상응한다.

돼지 및 인간 눈의 동결절편의 형과투시 이미지를 시상 방향으로 취하였으며 이미지는 오른쪽으로의 눈의 전방 및 왼쪽으로의 눈의 후방을 보여준다 (각각 도 9c 및 9d). 이러한 이미지는 주입 부위로부터 눈의 전방향 및 후방향 둘 모두에서 맥락막위 공간에 스프레딩되는 미세주입된 입자 (밝은 백색으로 나타남)의 능력을 보여준다. 이들 실험에서, 단일 미세바늘은 두 종 모두의 맥락막위 공간으로 2 wt% 입자 혼탁액 30 μL를 전달하였다. 설포르호드아민 주입으로 관찰된 것과 유사한 주입 부위로부터 멀리에 있는 와정맥 개구에서 누출이 관찰되었다.

이들 이미지에서 삽도는 미세바늘 삽입 부위의 확대된 면을 보여준다. 각각의 경우, 공막 내의 삽입 부위는 입자로 충전되었다. 돼지 (도 9c) 및 인간 (도 9d)의 경우에, 망막은 여전히 부착되어 있으며 가시적이며, 미세바늘이 망막으로 관통되지 않았음이 분명하였다. 토끼의 경우에 (도 9b), 망막은 동결절편 과정 동안 분리되었으며 육안으로 확인되지 않았다. 이들 결과는 미세바늘이 토끼, 돼지 및 인간 눈의 맥락막위 공간을 표적으로 하여 직경 1000 nm 이하의 입자를 전달할 수 있었음을 확인시켜주었다. 결과는 이들 입자가 맥락막위 공간 내에서 모든 방향에서 주입 부위로부터 원주형으로 스프레딩됨을 추가적으로 확인시켜주었다.

マイ크로컴퓨터 단층촬영 (μ CT)은 비침습성 방법으로 삼차원으로 맥락막위 공간에서 주입된 물질의 원주형 스프레딩 및 국소화를 이미지화하는데 이용되었다. 돼지 눈의 맥락막위 공간 내로의 1 μ m 직경의 바륨 설페이트 조영제 입자 35 μ L를 주입한 후, 단면적 이미지는 입자가 눈의 외부 옛지 바로 아래 즉, 공막 바로 아래에 원형을 이룬 얇은 백색 스트립으로서 분포되었음을 보여주었다 (도 10a). 이러한 프로파일은 맥락막위 전달의 특징이며 형광 이미지화로부터의 결과와 유사하다. 이들 단면적 이미지의 삼-차원 재구성은 눈의 후안부에서 입자의 스프레드를 보여주었다 (도 10b, 기준 막대: 5 mm). 입자 스프레드는 비록 주입 부위 둘레로 비대칭적으로 분포되었지만 대략 5 mm 반경이었으며, 대략 70 mm²의 영역에 걸친다 (이는 눈 뒤의 표면 영역의 7%를 나타냄). 이는 맥락막위 공간을 표적으로 함으로써 후안부의 상당한 부분에 걸쳐 입자를 스프레딩시키는 미세바늘의 능력을 추가로 확인시켜주었다.

[0190] 실시예 3. 맥락막위 공간으로의 입자 전달에 대한 작동 변수의 효과

[0191]

20, 100, 500, 및 1000 nm 직경의 입자를 광범위한 다양한 미세바늘 길이 및 주입압을 이용하여 생체외에서 돼지 눈으로 주입하여 맥락막위 전달의 성공률을 측정하였다. 시도된 주입은 완전한 성공 (맥락막위 공간 내로 25 μL 입자 혼탁액의 완전한 주입) 또는 완전한 비성공 (전혀 주입할 수 없음)인 것으로 간주되었다. 부분적 주입은 관찰되지 않았다. 돼지 눈으로 20 nm (도 11a), 100 nm (도 11b), 500 nm (도 11c), 및 1000 nm (도 11d) 입자에 있어서, 입자의 맥락막위 전달의 성공률에 대한 주입압 및 미세바늘 길이의 효과가 도시되어 있다.

[0192]

성공률은 주입압이 더 크고 미세바늘 길이가 더 길수록 증가하였다 (ANOVA, $p<0.05$). 20 nm 입자에 있어서 (도 11a), 100% 성공적 주입이 모든 미세바늘 길이에서 250 kPa 압력을 이용하여 달성되었다. 100 nm 입자에 있어서 (도 11b), 압력의 효과는 250 kPa에서 유사하게 경체 상태를 유지하였으며, 100% 성공이 모든 그러나 가장 짧은 미세바늘 길이 ($700 \mu\text{m}$)에서 달성되었다. 더 큰 입자 (500 및 1000 nm) (각각 도 11c 및 11d)에 있어서, 압력 효과는 300 kPa에서 일반적으로 정체 상태를 유지하였으며, 성공률은 더 짧은 미세바늘에 있어서 현격하게 감소되었다. 어떠한 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니나, 짧은 미세바늘 길이는 공막 내로 주입되어 그러한 입자가 공막의 일부를 통과하게 하여 맥락막위 공간으로 도달되게 하는 것으로 여겨졌다. 공막의 콜라겐 섬유 다발의 공간이 대략 300 nm이기 때문에 더 작은 입자 (20 및 100 nm)가 더욱 용이하게 공막의 일부를 통과하여 맥락막위 공간에 도달할 수 있다. 그러나, 더 큰 입자 (500 및 1000 nm)는 이러한 해부학적 배리어를 통과하기에 더욱 어려우므로 주입압은 더욱 중요한 변수가 되며 주입 성공률은 현격하게 감소한다.

[0193]

ANOVA를 이용하여 다양한 미세바늘 길이에서 다양한 크기의 입자의 주입률의 통계학적 비교를 수행하였으며 하기 표에 요약하였다. 유의성은 $p<0.05$ 인 것으로 간주되었으며 별표 (*)로 표시하였다.

미세바늘 길이	20 vs. 100 nm	100 vs. 500 nm	500 vs. 1000 nm	20 vs. 1000 nm
700 μm	0.02*	0.02*	0.09	0.02*
800 μm	0.37	0.00*	0.10	0.01*
900 μm	0.18	0.03*	0.18	0.03*
1000 μm	0.18	0.37	0.21	0.18

[0194]

통계학적 분석은 700 μm 의 미세바늘 길이에서, 대부분의 공막 조직을 획단하여 맥락막위 공간에 도달해야 하는 경우, 성공률은 입자 크기에 매우 의존적이었음을 보여주었다. 800 및 900 μm 미세바늘을 사용하여, 콜라겐 섬유 공간보다 더 작은 입자들 (20 및 100 nm)은 유사하게 거동하며, 콜라겐 섬유 공간보다 큰 입자들 (500 및 1000 nm) 또한 유사하게 거동하나, 100 nm 및 500 nm 입자간에는 상당한 차이가 있었다. 아마도 공막의 기저에 도달한 가장 긴 미세바늘 (1000 μm)은 입자 크기에 대한 현저한 의존성을 보이지 않았으며, 이는 공막의 콜라겐 배리어를 극복할 필요가 더 이상 없음을 암시한다.

[0196]

임의의 특정 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니라, 상기는 20 및 100 nm의 입자가 공막은 물론 맥락막위 공간 내에 스프레딩될 수 있는 반면, 500 및 1000 nm의 입자는 맥락막위 공간에 독점적으로 국소화되어야 함을 추가로 암시하였다. 20 nm 입자의 스프레드 (도 12a)를 동일한 조건하에 1000 nm 입자의 스프레드 (도 12b)와 비교하였다. 예상한 바와 같이, 더 작은 입자가 공막은 물론 맥락막위 공간에서 상당한 스프레드를 나타내었다. 이에 반해, 더 큰 입자는 맥락막위 공간으로 주로 밀렸으며 공막으로부터 대부분 배제되었다. 이러한 큰 입자의 국소화는 도 11에 도시된 결과와 일맥상통하였다.

[0197]

이와 같이, 20 및 100 nm 입자는 800 μm 의 최소 미세바늘 길이 및 250 kPa의 최소압을 이용하여 확실하게 주입되었다. 500 및 1000 nm 입자를 전달하기 위해, 1000 μm 의 최소 미세바늘 길이 및 250–300 kPa의 최소압이 요구되었다.

[0198]

실시예 4. 맥락막위 공간으로의 입자 전달에 대한 안압 효과

안압 (IOP)은 눈을 부푼 상태로 유지시키는 눈 안의 내압이다. 이는 주입압에 대응될 수 있는 배압을 제공한다. 맥락막위 공간으로의 입자 전달에 대한 안압의 효과를 평가하기 위해, 1000 nm 입자를 2개의 상이한 수준의 IOP 18 및 36 mmHg에서 주입하였다. 18 mmHg 및 36 mmHg의 모의된 IOP 수준에서 1000 nm 입자의 맥락막위 전달의 성공률에 대한 주입압 및 미세바늘 길이의 효과는 각각 도 13a 및 도 13b 도시되어 있다. 전달 성공률은 일반적으로 IOP 증가에 따라 일반적으로 증가하였다. 특히, 정상 IOP에서, 입자는 가장 낮은 주입압 (150 kPa)에서 또는 가장 짧은 미세바늘 ($700 \mu\text{m}$)을 사용하여서는 전달되지 않았으며, 가장 긴 미세바늘 (1000 μm)만이 가장 높은 주입압 (300 kPa)에서 100% 성공률을 달성하였다 (도 13a). 이에 반해, 증가된 IOP에서,

입자는 가장 낮은 주입압에서 그리고, 가장 짧은 미세바늘을 사용하여 때때로 전달되었으며, 가장 높은 주입압에서 900 및 1000 μm 미세바늘 둘 모두를 사용하여 100% 성공률이 달성되었다 (도 13b).

[0200] 임의의 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니나, 증가된 IOP의 주요 효과는 공막 표면을 더욱 단단하게 하여, 미세바늘 삽입 동안 조직 표면이 휘어지는 것을 감소시키며, 이렇게 하여 해당 길이의 미세바늘에 대한 공막으로의 투과 깊이를 증가시키는 것으로 여겨진다. 미세바늘 삽입 깊이가 직접적으로 측정되지 않았으나, 이들 결과는 미세바늘 삽입이 공막 내로 더 깊게 삽입되어 주입 성공률을 증가시키기 때문에 미세바늘 삽입이 증가된 IOP에서 더욱 효과적일 수 있음을 암시한다.

실시예 5. 살아있는 동물 모델에서 맥락막위 공간으로 모델 화합물의 전달

[0201] 맥락막위 공간으로의 형광 분자 (소듐 플루오레세인)의 전달은 승인된 살아있는 동물 실험 프로토콜에 따라 토끼를 사용하여 평가되었다. 눈의 일차원 스캔 (눈길을 통한)은 눈에서 형광 분자의 분산을 측정하기 위해 주입 후 처음 5분 내에 이루어졌다 (도 14). y-축은 형광 강도를 나타내며 (즉, 농도), x-축은 앞 (160)에서부터 뒤 (0)로의 눈에서의 위치를 나타낸다. 따라서, 결과는 주입후 처음 5분 내에, 플루오레세인이 맥락막위 공간을 통해 눈 뒤로 이미 유동하였으며, 일부는 초기 삽입 부위에 남아있음을 보여준다.

[0202] 시간에 걸쳐 맥락막위 공간으로부터 플루오레세인이 제거율을 평가하기 위해 유사한 스캔을 취하였다 (도 15). 형광 강도는 시간에 걸쳐 눈의 두 영역 (맥락막위 공간 및 중간-유리체 영역)에서 측정하였다. 결과는 주입된 물질 대부분이 중간-유리체 영역으로 통과되지 않고 맥락막위 공간에 유지되며 물질이 실질적으로 24 시간 내에 맥락막위 공간을 비움을 보여준다.

실시예 6. 살아있는 동물 모델에서 맥락막위 공간으로 입자의 전달

[0203] 살아있는 동물 실험은 또한 맥락막위 공간으로 입자 전달을 평가하기 위해 수행하였다. 20 nm 및 500 nm 직경을 갖는 형광 입자를 토끼 눈에 주입하였으며 형광 강도를 평가하여 입자가 눈의 두 영역 (맥락막위 공간 및 중간-유리체 영역)에서 유지되는 시간의 길이를 측정하였다.

[0204] 더 작은 입자 (도 16)는 성공적으로 맥락막위 공간으로 전달되었으며, 적어도 35일 동안 맥락막위 공간에 유지되었다. 더 큰 입자 (도 17)가 또한 맥락막위 공간으로 성공적으로 전달되었으며 적어도 24일 동안 맥락막위 공간에 유지되었다. 특히, 중간-유리체 영역에서의 낮은 형광 수준에 의해 나타나는 바와 같이 더 작은 입자 및 더 큰 입자 둘 모두는 잘 국소화되었다.

실시예 7. 맥락막위 공간으로 전달하기 위한 트리암시놀론 제형

[0205] 트리암시놀론은 본원에 제공된 방법 및 장치를 사용하여 맥락막위 공간으로 전달된다. 일 구체예에서, 트리암시놀론 제형은 하기 3개의 제형 중 하나로부터 선택된다.

성분	제형 A	제형 B	제형 C	제형 D	제형 E
트리암시놀론 아세토니드	40 mg/mL				
입자 크기	D ₅₀ : ~2 μm				
	D ₉₀ : <10 μm				
소듐 클로라이드	0.64% w/v				
카르복시메틸셀룰로스 소듐	0.5% w/v				
폴리소르베이트 80	0.02% w/v	0.015% w/v	≥0.015% w/v	0.015% w/v	0.02% w/v
NaOH/HCl	pH 6.0 - 7.5 로 조절				
KCl	0.075% w/v				
CaCl ₂ (디하이드레이트)	0.048% w/v				
MgCl ₂ (헥사하이드레이트)	0.030% w/v				
소듐 아세테이트 (트리하이드레이트)	0.39% w/v				
소듐 시트레이트 (디하이드레이트)	0.17% w/v				

[0209]

실시예 8. 맥락막위 또는 유리체내 투여를 통해 전달된 트리암시놀론 아세토니드의 전체 양의 비교

본 연구에서, 표준 30 게이지 바늘을 사용하여 유리체내로 주입되는 경우 또는 중공 미세바늘을 사용하여 맥락막위 공간으로 주입되는 경우 살아있는 염색된 토끼 눈으로 전달된 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 전체 양을 비교하였다.

[0212] 0일에, 염색된 토끼에 2mg/100 μl TA Triesence® (TA; Alcon Labs)의 유리체내 또는 양쪽 맥락막위 주입으로 주입하였다. 유리체내 주입은 30 g 바늘 (Becton-Dickinson)을 사용하여 수행하였으며, 맥락막위 주입은 33g 750 μm 미세바늘을 사용하여 수행하였다. 주입 후 주사기/바늘 어셈블리에 존재하는 잔류량의 TA를 RP-HPLC에 의해 측정하였다. 임상 관찰, McDonald-Shadduck 스코어링을 이용한 세극등생체현미경검사, 안압 평가 (IOP), 망막전위도검사 (ERG) 및 전신 노출을 투여 후 120일까지 평가하였다. 동물을 30 분, 7일, 30일, 60일 및 120일에 현미경 관찰, 안구 독성역학 및 안구 조직병리학을 위해 회생시켰다.

[0213] 도 19a에서 입증된 바와 같이, TA를 유리체내 투여 후보다는 SCS로의 투여 후 눈에 더 긴 기간 유지되었다. 대체로 유리체내 투여된 약물의 t_{1/2}는 13.3일인 반면, SCS로 전달된 약물의 t_{1/2}는 39.8일이었다.

[0214] 추가로, SCS로 전달된 약물은 눈의 뒤 즉, 후안부를 표적으로 하였다. 도 19b는 약물이 SCS로 투여되었을 때 더 높은 농도의 TA가 맥락막 및 망막에서 발견되었음을 보여준다. SCS 투여는 약물을 후안부로 유도할 뿐만 아니라, 전안부 예컨대, 수정체 및 유리체액에서 발견되는 약물의 양을 재한하였다. 약물이 유리체내 투여되었을 때, 반대 상황이 관찰되었다: 가장 높은 농도의 약물이 유리체에서 발견되었으며, 더 낮은 용량이 맥락막 및 망막에서 발견되었다. 유리체내 투여 후 눈의 전방에서 더 높은 TA 농도가 또한 도 19c에서 확인되었다. 이러한 도면은 유리체내 투여된 TA의 비가 수정체:맥락막 및 수정체:망막 둘 모두에 있어서 대략 1:1인 반면, SCS 전달된 TA의 비는 훨씬 더 낮았음을 보여준다.

[0215] 이들 데이터는 유리체내 대신에 SCS로의 TA 투여가 눈에서 TA의 더 긴 반감기 및 눈 뒤로의 TA의 더욱 우수한 표적화를 유도함을 보여준다. 미세바늘을 사용한 SCS로의 TA 투여는 또한 어느 시점에서도 뚜렷한 염증, 부종, 아폽토시스 및 괴사를 갖지 않는 유리한 안전성 프로파일을 보여준다. 마지막으로, 미세바늘을 사용한 맥락막위 공간으로의 Triesence®의 투여는 이러한 모델에서 표준 유리체내 주입과 대략적으로 동일한 전체 용량의 TA를 전달하였다.

[0216] **실시예 9. 뉴질랜드 화이트 토끼에서 트리암시놀론 아세토니드의 맥락막위 미세주입**

[0217] 본 연구에서, 뉴질랜드 화이트 토끼에 대한 GLP 연구에서 미세바늘을 사용한 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 맥락막위 투여의 안구 관용성 (tolerability) 및 독성역학.

[0218] 0일에, 뉴질랜드 화이트 (NZW) 토끼에 33g 750 μm 미세바늘을 사용하여 비히클, 3.2 mg (80 μL) 또는 5.2 mg (130 μL)의 TA (Triesence®, Alcon labs)를 단일의 양쪽 맥락막위 주입으로 투여하였다. 임상 관찰, McDonald-Shadduck 스코어링을 이용한 세극등생체현미경검사, 안압 평가 (IOP), 망막전위도검사 (ERG) 및 전신 노출을 투여 후 26주까지 평가하였다. 동물을 1일, 13주 및 26주에 현미경 관찰, 안구 독성역학 및 안구 조직 병리를 위해 회생시켰다. 투여 후 13주에서의 안과 검사 결과는 표 1에 제시하였다. 세극등생체현미경검사 및 기저 검사 동안 흡수된 발견은 일반적으로 사실상 완만하며 일시적이었으며, 맥락막위 투여 후 13주 이하 동안 타월한 안구 관용성을 입증하였다. 망막전위도검사 실험의 결과는 표 2에 제공되었다. 암소시 ERG에 의해 평가된 바와 같이 a-파 또는 b-파 내재 시간 또는 진폭에 대한 투여 또는 TA-관련 효과가 없다.

표 1. 안과 검사 결과

용량 수준 (mg TA/눈)	0		3.2		5.2	
동물 수	M:15	F:15	M:25	F:15	M:25	F:15
결막 율혈 (경증, 일시적)	-	1	-	2	1	-
결막 분비 (경증, 일시적)	-	-	-	2	-	1
각막 염색 (경증, 일시적)	2	1	1	1	4	2
충혈 (중증, 일시적)	-	-	-	1	-	-
수정체 결함*	1	1	-	1	-	-

* 투여와 관련되지 않은 해부학적 결함

표 2. 망막전위도검사 결과

용량 수준 (mg TA/눈)	시점	눈 #	프로토콜	암소시			
				OdB 파 A		OdB 파 B	
				오른쪽 & 왼쪽 눈		오른쪽 & 왼쪽 눈	
				평균	SD	평균	SD
0	기준선	60	시간 (ms)	11.7	0.7	42.5	8.7
			진폭 (μ V)	-126.4	27.1	273.7	68.6
	1 일	60	시간 (ms)	11.7	0.9	42.4	8.2
			진폭 (μ V)	-121	25.8	255.2	57
3.2	기준선	20	시간 (ms)	11.7	0.6	41.9	8.2
			진폭 (μ V)	-101.1	11	248.1	60.2
	1 일	60	시간 (ms)	11.6	0.8	42.1	8.5
			진폭 (μ V)	-133.2	24.5	285.8	59.5
5.2	기준선	20	시간 (ms)	11.4	0.8	47.5	6.7
			진폭 (μ V)	-132	22.2	276.5	58.7
	13 주	60	시간 (ms)	11.7	0.6	51.1	1.1
			진폭 (μ V)	-132.6	17.2	299.8	72.8
	기준선	60	시간 (ms)	11.7	0.6	42.3	8.7
			진폭 (μ V)	-137.3	22.1	286.4	60.5
	1 일	60	시간 (ms)	11.4	0.7	43.1	8.4
			진폭 (μ V)	-130.8	21.2	265.7	48.2
	13 주	20	시간 (ms)	12.6	3.3	45.7	8.6
			진폭 (μ V)	-117.1	44.5	264.6	90.1

[0220]

임상 관찰, 체중 또는 안과 검사에 대한 투여의 시험 제품, 용량 또는 방법에 관련된 해로운 영향은 없었다. 어떤 동물에서도 IOP에 대한 효과는 관찰되지 않았다 (도 20a).

[0221]

염증 세포 및 시험 제품이 조직병리학에 의해 평가된 바와 같이 TA-처리된 동물의 맥락막위 공간에서 1일에 관찰되었으며, 13주에는 관찰되지 않았다. 또한, TA는 1일에 맥락막위 공간 내에서 용이하게 가시화되었으며, 조직병리학에 의해 평가된 바와 같이 투여 또는 처리 방법에 관련된 해로운 효과가 없었다 (도 20b, 표 3).

표 3. 조직병리학적 결과

시점	용량 수준 (mg TA/눈)	0		3.2		5.2	
		M:15	F:15	M:25	F:15	M:25	F:15
1 일	결막 상피하 염증 세포	4	3	3	-	2	3
	각막 상피 씨닝 (thinning)	2	1	3	2	3	1
	섬모체돌기 부종	5	4	4	4	4	5
	확장된 맥락막 혈관	-	-	-	-	-	-
	SCS에서의 염증 세포	-	-	5	4	5	5
	SCS 중 TA	-	-	5	5	4	5
	망막 손상 소 영역*	-	1	-	-	-	1
13 주	결막 상피하 염증 세포	-	-	-	-	-	-
	각막 상피 씨닝	-	-	-	-	-	-
	섬모체돌기 부종	3	3	3	1	1	3
	확장된 맥락막 혈관	-	-	-	1	1	-
	SCS에서의 염증 세포	-	-	-	-	-	-
	SCS 중 TA	-	-	-	-	-	-
	망막 손상 소 영역 *	-	-	-	1	-	-

*비늘 삽입으로 인함

[0223]

[0224]

혈장 및 안구 매트릭스 (방수 (AH), 수정체, 홍채/섬모체 (ICB), 유리체액 (VH), 공막/맥락막 (SC), 및 망막)을 1, 14, 28 및 60일에 샘플링하였다. 혈장 (LLOQ 0.5 ng/mL) 및 안구 매트릭스 (LLOQ 2 – 15 ng/mL)를 LC-MS/MS를 이용하여 분석하고, 생성 데이터는 비구획 PK 변수에 대해 평가하였다. TA로의 전신 노출은 최소였다 (도 20c).

[0225]

처리와 관련된 해로운 효과는 관찰되지 않았다. 혈장내 TA는 고 및 저 TA 용량 군 둘 모두에서 1일에 대략 12 ng/mL로 피크였다. SCS TA 후, TA는 SC>망막 > ICB >VH >수정체>AH로 관찰되었다 (감소 순서). TA는 공막/맥락막 및 망막에서 고농도로 내지 홍채/섬모체에서 이보다 낮은 정도로 관찰되었으며, 방수, 수정체 및 유리체에서는 저농도로만 존재하였다 (도 20d). 특히, TA의 공막/맥락막 조직 농도는 단일 투여 후 28일 초과 동안 100 μ g/g 조직 초과로 달성될 수 있다. 전달된 용량 대부분은 후안구 조직에서 유지되며, 매우 적은 약물이 전안구 조직으로 전달되었다. 공막/맥락막에서 TA 수준은 유리체에서 발견된 수준과 상이한 6 자릿수였다. 이는 유리체내로의 제제의 투여 후 발견되는 것으로 예측한 것과 상반된다. 후안부에서 관찰된 TA 농도는, 유리체내에서 매우 적은 약물 농도가 존재하지만 후방 염증 동물 모델에서 효능을 제공한다.

[0226]

게다가, SCS로 전달된 공막/맥락막 및 망막에 보유된 TA의 양은 용량에 따라 현격하게 상이하지 않았다. 시간에 걸쳐 공막/맥락막에서 발견된 TA (μ g) 질량의 비교는, 고 용량의 TA로 처리된 동물의 공막/맥락막에서 보유된 30일까지의 TA의 양과 저 용량의 TA로 처리된 것은 현저하게 상이하지 않았음을 보여줬다 (도 20e). 망막에 보유된 TA의 양은 15일까지 현저하게 상이하지 않았다 (도 20f).

[0227]

이들 데이터는 맥락막위 약물 전달이 매우 관용적이며, 후안부 질환에서 항-염증제에 대한 중요한 표적 구조인 공막/맥락막 및 망막으로의 TA의 분포를 유도하며, 전안부에서 TA 노출을 제한함을 시사한다.

[0228]

실시예 10. 맥락막위 미세주입은 치료학적-관련 후안구 구조로 TA를 전달하며 전안부에서의 노출을 제한한다.

[0229]

이러한 연구에서, 중공 미세바늘을 사용하여 맥락막위 공간 (SCS)로의 투여 또는 유리체내 (IVT) 주입 후 뉴질랜드 화이트 토끼에서 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 안구 및 전신 약동학을 평가하였다.

[0230]

0일에, 수컷 토끼 (군당 5마리)에 33g 750 μ m 미세바늘을 사용한 SCS 주입을 통해 또는 표준 30g 바늘을 이용한 IVT 주입을 통해 4 mg TA (100 μ L Triesence® 트리암시톨론 제형, Alcon Labs)의 양쪽 단일 투여로 투여하였다. 연구 설계는 하기 표 4에 나타나 있다.

표 4. 연구 설계

군	동물 #	용량 투여			스케줄	
		용량 수준	경로	용량 용적	투여일	안락사
1	5	4 mg TA	SCS	100 μ L	0	1, 14, 28, 56 또는 91 일
2	5	4 mg TA	IVT	100 μ L	0	1, 14, 28, 56 또는 91 일

[0231]

임상 관찰, 체중 및 안압 (IOP)을 투여 후 13주까지 평가하였다. 혈장 및 안구 매트릭스 (방수 (AH), 수정체, 홍채/섬모체 (ICB), 유리체액 (VH), 공막/맥락막 (SC), 및 망막)를 1, 14, 28, 56 및 91일에 샘플링하였다. 혈장 (LLOQ 0.5 ng/mL) 및 안구 매트릭스 (LLOQ 2 - 15 ng/mL)를 LC-MS/MS를 사용하여 분석하고, 생성 데이터를 비구획 PK 변수에 대해 평가하였다.

[0233]

처리 또는 투여 방법과 관련된 해로운 효과는 관찰되지 않았다. 혈장내 TA는 두 군 모두에서 4 ng/mL으로 1일에 피크였으며, TA는 91일에 걸쳐 모든 안구 매트릭스에서 정량 가능하였다. SCS 주입 후, C_{max} 및 AUC_{0-t} 값은 값 감소 순으로 공막/맥락막 이어서, 망막, 유리체액, 홍채, 수정체, 방수, 및 혈장에서 가장 높았다. IVT 주입 후, C_{max} 및 AUC_{0-t} 값은 값 감소 순으로 유리체액 이어서, 홍채, 망막, 수정체, 공막/맥락막, 방수, 및 혈장에서 가장 높았다.

[0234]

SCS TA C_{max} 및 AUC (농도 곡선하 영역)는 IVT TA와 비교하여 공막/맥락막 (C_{max} : 10-배, AUC: 11-배)에서 증가하였다 (표 5). SCS 및 IVT TA 망막 C_{max} 및 AUC는 대략 동일하나 (표 5), IVT TA (14일) 비교하여 SCS TA는 매우 신속하게 피크에 도달하였다 (1일). SCS 주입 후 TA로의 노출은 IVT 주입과 비교하여 공막/맥락막에서 더 높았다. 공막/맥락막에 있어서 SCS:IVT C_{max} 및 AUC_{0-t} 비는 각각 12.2 및 11.7이었다 (표 5).

[0235]

IVT TA C_{max} 및 AUC는 SCS TA와 비교하여 수정체 (C_{max} : 290-배, AUC: 690-배), 방수 (C_{max} : 250-배, AUC: 63-배), 홍채/섬모체 (C_{max} : 24-배, AUC: 44-배) 및 VH (C_{max} : 4-배, AUC: 52-배)에서 증가하였다 (표 5).

표 5. IVT vs. SCS 처리의 약물동력학

매트릭스	처리	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (일)	C_{last} (ng/mL)	T_{last} (일)	AUC_{0-t} (ng·일/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·일/mL)	$T_{1/2}$ (일)	SCS: IVT C_{max}	SCS: IVT AUC_{0-t}
방수	SCS	16	28	16	28	NA ^a	NA	NC	0.06	NA ^a
	IVT	269	14	42	91	8,500	NA	NC		
홍채/ 섬모체	SCS	50,200	1	247	91	1,190,000	1,190,000	9	0.04	0.03
	IVT	1,260,000	1	463,000	91	40,900,000	NA	NC		
수정체	SCS	1,870	1	9	91	27,400	NA	NC	0.00	0.00
	IVT	540,000	14	40,300	91	12,600,000	NA	NC		
유리체액	SCS	287,000	1	10	91	3,460,000	NA	NC	0.18	0.04
	IVT	1,640,000	1	218,000	91	77,600,000	85,500,000	25		
망막	SCS	907,000	1	2,600	91	24,600,000	NA	NC	1.16	0.98
	IVT	781,000	14	41,500	91	25,100,000	26,300,000	21		
공막/맥 락막	SCS	2,860,000	1	34,000	91	101,000,000	101,000,000	11	12.20	11.70
	IVT	235,000	14	27,100	91	8,640,000	10,300,000	43		

^a 방수에 대한 AUC_{0-t} 는 SCS 주입 후 적어도 3개의 측정 가능한 농도값이 존재하지 않기 때문에 계산할 수 없었다.

[0236]

데이터는 IVT 및 SCS TA 둘 모두가 알비노 토끼에서 매우 관용적이었으며, 전신 노출은 어느 하나의 루트에 의

해 최소였음을 암시하였다 (도 29). 또한, SCS TA는 투명/맥락막 및 망막으로 웨센 더 큰 비율로 흡수된 반면, IVT TA는 눈 전반에 분포되며, 이는 미세바늘을 이용한 SCS 투여가 후안부 질환의 치료학적-관련 안구 구조로의 TA 전달 및 전안부 노출 제한에 대한 표적화된 방법임을 나타낸다.

[0238] **실시예 11. 뉴질랜드 화이트 토끼의 후방 포도막염 모델에서 트리암시놀론 아세토니드의 맥락막위 미세주입의 평가**

[0239] 본 연구에서, 뉴질랜드 화이트 토끼의 후안부 포도막염의 망막하 내독소-유도된 모델에서 맥락막위 또는 유리체내 트리암시놀론 아세토니드 (TA)로의 전처리 효과를 평가하였다.

[0240] 1일에, 암컷 토끼 (4 눈/군)에 33g 750 μm 미세바늘을 사용한 맥락막위 공간 (SCS)으로의 비히클 또는 4 mg TA (Triesence®, 40 mg/mL 혼탁액, Alcon Labs)의 한쪽 단일 주입 또는 표준 30g 바늘을 사용한 4 mg TA IVT 주입으로 투여하였다. 6일에, 각 동물에 리포폴리사카라이드 (LPS, 20-30 μL , 203 $\mu\text{g/g}$ 의 1% 소듐 히알루로네이트)를 한쪽 단일 망막하 주입으로 투여하여 처리된 눈에서 안구 염증을 유도하였다. 동물을 용량 투여 후 22 일 동안 모니터링하였다. 종점은 체중, 안구 관찰, McDonald-Shadduck 스코어링 및 사진촬영을 이용한 세극등 생체현미경검사, 간접 검안경검사, 안저 촬영, 안압 (IOP), 및 조직병리학을 포함한다. 연구 설계의 요약은 하기 표 6에 나타내었다.

표 6. 연구 설계

군	눈 #	안구 주입 (OD)				스케줄	
		제형	경로	용량 용적	투여 일	망막하 LPS 주입	안락사
A	4	비히클	SCS	100 μL	1 일	6 일	22 일
B	4	TA	SCS	100 μL	1 일	6 일	22 일
C	4	TA	IVT	100 μL	1 일	6 일	22 일

군	독소	독소 위치	처리	처리위치	
A	LPS	망막하	비히클	맥락막하	
B	LPS	망막하	TA 4 mg	맥락막하	
C	LPS	망막하	TA 4 mg	유리체내	

[0241]

[0242] 치사율, 체중 또는 안구 관찰에 대한 시험 제품- 또는 투여-관련 효과는 없었다. 추가로, SCS TA 투여 후 IOP에서의 현저한 증가는 관찰되지 않았다 (도 21d). LPS 주입 후 13일에, SCS 비히클 투여된 눈은 SCS TA 또는 IVT TA 눈보다 더 큰 범포도막염을 나타냈다 (도 21a). TA의 SCS 투여는 대조군과 비교하여 전반적인 염증 반응 감소를 초래하였다 (도 21a). 유리체염, 방수 흐림, 및 세포충실성은 SCS 비히클 눈과 비교하여 눈의 SCS 및 IVT TA 군들 모두에서 현저하게 덜 심각하였다 (도 21b). SCS 비히클 군과 비교하여 홍채 혈관 확장 및 비틀림이 SCS TA 동물에서 감소되었으며, IVT TA 동물에서 더 낮은 정도로 감소되었다. SCS TA는 연구 전반에 걸쳐 비히클 군과 비교하여 염증 종점에서 현저한 감소를 초래하였다. 비히클 군과 비교하여 SCS 또는 IVT TA 투여된 눈에서 조직병리학적으로 평가한 바와 같이 염증의 뚜렷한 감소가 있었다 (도 21c).

[0243] 연구 결과는 중공 미세바늘을 이용한 4 mg TA의 SCS 투여가 알비노 토끼의 이러한 후방 포도막염의 망막하 내독소-유도된 모델에서의 염증 반응 감소에서 4 mg IVT TA 만큼 효과적이었음을 보여주었다.

[0244] **실시예 12. 미세바늘을 이용한 맥락막위 공간으로의 트리암시놀론 아세토니드의 주입 대 트리암시놀론 아세토니드 유리체내 주입에 의한 돼지 모델에서 급성 후방 포도막염의 치료**

[0245] 본 연구에서, 맥락막위 공간 (SCS)으로의 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 미세바늘 주입 효과를 급성 후방 포도막염 모델에서 유리체내 (IVT) TA 주입 효과와 비교하였다.

[0246] 10마리의 젖을 뱀 돼지에 BSS 또는 리포폴리사카라이드 (LPS)를 IVT 주입하고 이어서 24시간 후 0.2 mg 또는 2.0 mg의 TA를 SCS로 또는 IVT에 의해 주입하였다. SCS는 본원에 제공된 중공 미세바늘을 이용하여

접근하였다. Hackett/McDonald 스코어팅 시스템하에서 각 눈의 측정은 처리 후 -1, 0 및 3일에 수행하였다. 이어서, 돼지를 안락사시키고, 방수 및 유리체액을 세포 계수 및 단백질 수준을 위해 수집하고, 눈을 조직병리학에 대해 처리하였다.

[0247] 미세바늘을 사용한 SCS로의 TA의 주입은 처리된 돼지에서 염증 반응의 현격한 감소와 관련되었다 (도 22a). 추가로, 염증 반응에서의 이러한 감소는 TA가 유리체내 전달되는 경우보다 TA가 SCS로 전달되는 경우에서 더 낮은 용량으로 달성될 수 있다. 도 22b는 염증 감소가 유리체내 투여되는 경우 요구되는 TA의 용량의 10%인 SCS로 투여된 TA의 용량으로 3일에 관찰되었음을 보여준다.

[0248] 이러한 연구로부터의 결과는, SCS로의 TA 전달이 염증의 효과적인 제어를 제공하며, 유리체내 전달된 TA 보다 현저하게 더 낮은 용량으로 그렇게 할 수 있음을 시사한다.

[0249] 실시예 13. 미세바늘을 사용한 맥락막위 공간으로의 트리암시놀론 아세토니드의 주입에 의한 돼지 모델에서의 급성 후방 포도막염의 치료

[0250] 이러한 연구에서 동물의 처치는 안과적 및 육안적 조사에서 동물 사용을 위한 ARVO 성명 (ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Visual Research)에 따르며 노쓰 캐롤리나 주립 대학 기관 동물 보호 및 사용 위원회 (North Carolina State University Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인되고 모니터링되었다. 동물을 포도막염 유도 1주 전에 연구 환경에 순화시켰다.

[0251] 총 20마리의 젖 펜 돼지 가축 (*Sus scrofa domesticus*) 수컷 또는 암컷 (12-20 kg)을 본 연구에 사용하였다. 본 연구에 단지 왼쪽 눈만 시험하였다; 오른쪽 눈에는 주입하거나, 검사하거나 처리하지 않았다. 모든 주입은 마취된 (마스크를 통한 산소증 이소플로란 및 근내 Telazol-Ketamine-Xylazine) 돼지에서 수행하였으며, 눈은 무균으로 준비하였다 (멸균의 5% 베타딘 용액에 있어서 멸균 세안제로의 세척). 주입 직 후, 1방울의 목시플록사신 안과 용액 (Vigamox®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX)을 국소적으로 가하였다.

[0252] TA 또는 비히클의 SCS 또는 IVT 주입 24시간 전에 (-1일), 100 μ L BSS (평형 염 용액, Alcon Laboratories, Inc., Forth Worth, TX)중의 100 ng의 리포폴리사카라이드 (LPS; E. coli 055:B55; Sigma, Inc. St. Louis, MO)를 후방의 중앙 유리체에 27 게이지 바늘을 사용하여 주입하였다.

[0253] LPS 주입 24시간 후 (0일), 0.2 mg 또는 2.0 mg의 시중에서 입수 가능한 TA (Triesence®; Alcon Laboratories, Inc, Forth Worth, TX) 또는 비히클을 무균 준비된 눈에 유리체내 (27 게이지 바늘) 또는 SCS (33 게이지, 850 μ m 미세바늘)로 주입하였다 (표 7). 전형적인 치료 용량 (예를 들어, 2.0 mg) 및 10배 더 적은 용량을 나타내도록 TA 용량을 선택하여 치료 효과를 비교하였다.

[0254] 모든 주입은 가장자리보다 대략 5-6 mm 뒤의 상부에서 이루어졌다. SCS 주입에 대한 눈의 안정화를 돋기 위해, 멸균 실험실 스패틀라 (Corning 멸균 평면 말단 스패틀라, Corning Life Sciences, Corning, NY)를 내부 결막 원개에 위치시켰다. 미세바늘을 이용한 SCS 주입 기법이 능숙해지게 하기 위해, 본 연구를 수행하기 전에 돼지 사체 눈에서 대략 10-15회 SCS 주입을 시도하였다. 비히클을 사용하여 TA를 희석하여 저 용량 (0.2 mg/100 μ L) 또는 고 용량 (2.0 mg/100 μ L)을 제공하였다. 비히클 (100 μ L)은 또한 대조군에 TA 없이 사용되었다. 치리군은 표 7에 기록되었다.

표 7. 처리 군 및 연구 설계

군	처리 100 µL (-1 일 / 0 일)	동물 수	검사
1	BSS IVT / 비히클 SCS	2	안구 염증 스코어: -1, 0, 1, 2, & 3 일 IOP: -6, -4, -1, 0, 1, 2, & 3 일* ERG, OCT, Photo: -1, 0, & 3 일
2	100 ng LPS IVT / 비히클 SCS	2	
3	100 ng LPS IVT / 0.2 mg TA SCS	4	
4	100 ng LPS IVT / 2.0 mg TA SCS	4	
5	100 ng LPS IVT / 0.2 mg TA IVT	4	
6	100 ng LPS IVT / 2.0 mg TA IVT	4	

BSS - 평형 염 용액; IVT - 유리체내; SCS - 맥락막위 공간; LPS - 리포폴리사카라이드; TA - 트리암시놀론 아세타니드; ERG - 망막전위도검사; OCT - 광 간섭 단층촬영; Photo: 안저 사진촬영.

*처리 주입 후 플러스 1, 3, 및 6 시간

요일 / 연구 시간 (시간)											
M	T	W	R	F	S	S	M	T	W	R	F
-192	-168	-144	-120	-96	-72	-48	-24	0	24	48	72
↑		IOP		IOP			GA	GA	IOP	IOP	IOP
순환 시작							LPS	TA	Exam	Exam	Exam
									GA		
											안락사

[0255]

안구 염증 스코어

하기 기술된 바와 같이 (뉴질랜드 화이트 토끼 대신에) 돼지에 사용하도록 개조된 Hackett-McDonald 현미경 안구 염증 스코어링 시스템을 사용하여 전안부 및 후방 유리체를 평가하였다. 결막 (올혈, 부기, 분비, 0-4); 방수 흐림 (0-3); 동공빛반사 (0-2); 홍채 병발 (0-4); 각막 (병발 및 영역, 0-4); 파누스 (혈관화, 0-2); 및 전방 유리체 세포 침윤 (0-4)의 스코어를 합하여 각 검사에 대한 각 동물을 단일 염증 스코어를 제공하였다. 휴대용 세극등생체현미경 (Zeiss HSO-10, Carl Zeiss Meditec, Inc. USA)을 사용하여, 안구 염증 스코어를 -1일 (LPS 주입전), 0일 (비히클 또는 TA 주입 전) 이어서, 주입 후 1, 2 및 3일에 평가하였다.

안압

TonoVet 안압계 (iCare, Finland)을 사용하여 안압 (IOP)을 -6, -4, -1, 0, 1, 2, 및 3일에 측정하였다. 또한, IOP를 0일에 SCS 또는 IVT 주입 후 1, 3 및 6 시간에 측정하였다. 측정을 제작업체 권고에 따라 국소 마취제를 사용하지 않으면서 수집하였다. 순화 동안 돼지의 컨디셔닝은 규칙적인 안구 검사 및 IOP 측정이 최소 물리적 보정하에 수행되게 하였다. 안압계 프로브의 팁을 중앙 각막과 접촉되도록 유도하고, 6개 측정을 연속 하여 수행하였다. 6개 측정 후, 평균 IOP를 IOP를 제시하는 디스플레이상에 나타냈으며 이를 기록하였다.

망막전위도검사 (ERG)

-1, 0 및 3일에 마취된 돼지, 및 1% 트로피카미드 HCL로 확장된 동공 및 0.5% 프로파라카인 HCl로 마취한 각막을 사용하여, 전체 필드 ERG를 주입 전 왼쪽 눈에서 기록하였다. ERG 전 15분 동안 모든 동물을 어둠에 적응시켰다. 단극성 접촉 렌즈 전극 (ERG-제트, La Chaux des Fonds, Switzerland)을 각막 상에 위치시켜 활성 전극으로서 제공하였다. 외안각에서 피부하 전극은 무관 전극으로서 제공되었다. 바르라퀴르 눈꺼풀 스페큘럼 (Barraquer eyelid speculum)을 눈꺼풀이 개방된 채 유지되도록 위치시키고, 피부하 바늘 전극을 접지 전극으로서 등에 삽입하였다. ERG를 최대 강도의 미니-ganzfeld 광자극제 (Roland Instruments, Wiesbaden, Germany)로 전달된 0.33 Hz에서의 짧은 플래쉬에 의해 유발시켰다. 20개 반응을 증폭시키고, 여과하고 평균화하였다 (Retiport Electrophysiologic Diagnostic Systems, Roland Instruments, Wiesbaden, Germany). B-파 진폭을 지정된 시간에서 각 돼지로부터 기록하였다.

[0262] 와이드-필드 안저 디지털 사진촬영

트로피카미드 1%로 동공 확장되고 마취된 동물을 이용하여 연구 -1, 0 및 3일에, 와이드-필드 디지털 이미지화 시스템에 의해 표준화된 조도 및 포커스를 사용하여 안저를 촬영하였다 (Retcam II, Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA).

[0264] 광 간섭 단층촬영

-1, 0, 및 3일에 와이드-필드 안저 사진촬영 후, 6개 이미지화 프로토콜을 사용하여 스펙트럼-도메인 광 간섭 단층촬영 (SD-OCT) (Bioptrigen SDOCT EnVisu Ophthalmic Imaging System, Durham, NC)으로 중앙 망막을 이미지화시켰다 (6, 8, 및 12 mm의 직사각형 부피 스캔, 및 도플러 직사각형 부피 포함). SD-OCT는 망막 병리의 생체 내 평가를 허용하였으며, 망막 두께를 측정하고, 이어서 내부 캘리퍼를 사용하여 3개의 대표적인 영역 중 시신 경유두보다 상부인 하나의 유두 직경을 평균화하여 기간 당 눈 당 망막 두께 평균 값을 제공하였다.

[0266] 안구 조직병리학

임상 스코어링, OCT, ERG 및 와이드-필드 안저 사진촬영 완료 후 연구 3일에 돼지를 안락사시켰다. 과용량의 정맥내 바비튜레이트로 안락사시킨 후, 양쪽 눈을 제거하였다. 방수 (AH)를 흡입하고, 안락사 직후 각 눈으로부터 유리체액 (VH)의 1 mL 샘플을 수집하였다. 이어서, 안구를 24시간 동안 데이비슨 용액에서 고정시키고, 이어서 알콜에서 고정시켰다. 시신경을 포함하는 각 안구의 중앙 시상 섹션을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하고, 광 현미경으로 검사하였다. 연구 군에 대해 가려진 2명의 병리학-훈련된 관찰자가 전안부 및 후안부의 염증 침윤 정도를 분류하였다. 사용된 전안부 및 후안부의 등급 스케일은 다음과 같았다: 0 = 세포 침윤에 대한 증거 없음; 1 = 소수개의 침윤된 세포 (중간) - 국소; 2 = 소수개의 침윤된 세포 (중간) - 확산; 3 = 중간 수의 침윤된 세포; 및 4 = 많은 양의 침윤 세포.

[0268] 방수 및 유리체액 염증 세포 계수 및 단백질 농도

눈으로부터의 흡입 후, 즉각적으로 AH 및 VH를 얼음 위에 놓고, 실험실로 옮긴 후, 처리 때 까지 -80°C에서 냉동시켰다. 실온에서 해동된 샘플을 불태성하고, 전체 세포 계수를 혈구계를 사용하여 수행하였다. Bradford Assay을 이용하여 전체 단백질 농도를 측정하였다 (Pierce BCA Protein Assay Kit, Thermo Scientific Pierce, Rockford, IL).

[0270] 데이터 및 통계 분석

조직학적 등급화에 있어서, 처리 군에 대해 가려진 2명의 무관한 관찰자들이 각 시점에서 각 눈을 평가하고, 각 동물에 대한 평균 결과 스코어를 분석에 사용하였다. 일반적으로 분포된 변수 데이터 (즉, IOP, ERG, 망막 두께, 세포 계수, 단백질 농도)를 Tukey-Kramer 사후 분석을 이용한 1-방식 ANOVA 모델을 사용하여 각 군에 대한 시점에 의해 비교하였다. 비-변수 데이터 (즉, 임상 스코어, 조직학적 등급)에 있어서, Wilcoxon 평가를 시점에 의해 동물당 수행하였다. $P<0.05$ 에서 차이는 유의한 것으로 간주되었다. 결과 및 확률을 컴퓨터 통계 소프트웨어를 사용하여 계산하였다 (JMP 10, SAS Inc. Cary, NC).

[0272] 결과

SCS로의 TA 또는 비히클의 주입은 어려움 또는 해로운 효과 없이 미세바늘을 사용하여 달성되었다. 각 주입 후 세극등생체현미경검사 및 간접 검안경검사를 통해 눈을 검사하였다. SCS 주입 후 미세바늘 공막 천공을 통한 처리 물질의 후방-누출 또는 백색 약물 혼탁액의 유리체내로의 누출 증거가 관찰되지 않았다. 유리체내 TA 주입은 간접 검안경검사에서 중앙 유리체 백색 데롯으로서 육안으로 관찰되었다. 추가로, 임의의 주입 (SCS 또는 IVT) 후 주입 부위 또는 유리체 출혈에 대한 증거가 없다.

[0273] 안구 염증 스코어

-1일에 LPS의 유리체내 주입 후, 누적 염증 스코어는 모든 군에서 6 내지 10으로 증가되었다 (도 23). LPS 주입된 눈의 스코어는 BBS 주입된 눈보다 현저하게 높았다 ($P<0.02$). 0일에 주입 처리 후, 염증 스코어는 일반적으로 감소하였으며, 그러나 처리 후 24 시간째에, 비히클 처리된 눈 (군 2)은 다른 처리 군보다 현저하게 높은 평균 스코어를 가졌으며 ($P<0.02$), IVT 0.2 mg TA로 처리된 눈 (군 5)은 군 1, 3, 4 및 6보다 현저하게 높은 평균 스코어를 가졌다 ($P<0.03$). 처리 후 48 및 72 시간째에, 0.2 mg IVT TA로 처리된 눈 (군 4)은 SCS TA (0.2 및 2.0 mg; 군 3 및 4) 및 비히클 (군 1)로 처리된 눈보다 현저하게 높은 평균 스코어를 가졌다. SCS TA (0.2 및 2.0 mg; 군 3 및 4) 및 IVT TA (2.0 mg; 군 6)로 처리된 눈은 처리 후 각 검사 일 (즉, 1, 2 및 3일)

에 비히클로 처리된 눈보다 현저하게 상이하지 않은 평균 염증 스코어를 가졌다 (도 23).

[0276] 안암

안암은 순화 동안 19 내지 24 mmHg 범위였으며, 돼지가 조작에 익숙해짐에 따라 시간에 따라 약간 감소하였다. 포도막염의 유도 시, LPS 수용 군에서 시간 0까지 IOP는 12 내지 16 mmHg로 감소하였다. 주입 처리 후, IOP는 주입 후 6 시간에 걸쳐 모든 군에서 낮게 유지되었으며, 이어서 기준선으로 복귀되었다. LPS 주입되지 않은 군 1 눈은 주입 후 1 및 3시간에 군 2 눈보다 현저하게 높은 IOP를 가졌다 ($P=0.01; 0.04$). 다른계는, 군간의 현저한 차이는 없었으며 (도 24), 주입 직후 IOP에서 주지되는 급격한 증가는 없었다 (즉, 1, 3, 6 시간).

[0278] 망막전위도검사

암소시 B 파 진폭은 각 시점 (즉, -1, 0 및 3일)에서 평가된 임의의 군 간에는 현격한 차이가 없었으며, 단 -1 일에서의 군 4는 군 1, 3, 5 및 6보다 현저하게 높았다 ($P<0.007$). 이러한 전처리 결과는 아마도 생물학적 변화의 결과이며, 임상적으로 유의하지 않는다. 그러나, 주입 후 망막 기능이상 (즉, b 파 진폭 감소)에 대한 주지할만한 증거가 없다.

[0279] 와이드-필드 안저 디지털 사진촬영

와이드-필드 안저 이미지는 LPS 주입 후 24시간에 후안부의 실질적인 탁함을 드러냈으며, 단 군 1은 BSS 주입되었으며 정상적인 외형을 유지하였다. LPS 주입된 눈에서 관찰된 탁함은 유리체액으로의 삼출 및 세포 침윤으로 인한 결과였다. 비히클로 처리된 군 (군 2)에서, 탁함은 주입 후 1 내지 3일에 증가하는 것으로 나타났다. SCS로의 0.2 및 2.0 mg TA 처리 및 2.0 mg TA IVT 처리는 덜 탁한 유리체를 갖는 안저 이미지를 유도하였으며, 처리전 안저 외형과 유사하였다. 그러나, 0.2 mg TA IVT로의 처리는 비히클로 처리된 눈에 비해 단지 약간 개선된 이미지를 유도하였다. 2.0 mg TA IVT 주입된 눈은 중심 유리체에서 육안으로 보이는 TA의 큰 고형 데트를 가졌다 (도 25a-b).

[0280] 광 간섭 단층촬영

주입 전 또는 주입 후 임의의 군에서 망막 두께에 대한 현저가 차이가 없었다. 현성 망막 병리는 포도막염 유도 또는 치료 후 관찰되지 않았으나, 망막 혈관구조로부터 발산하는 세포가 관찰되었다.

[0281] 안구 조직병리학

임의의 군에서 검사한 눈은 조직병리학에 대한 실질적인 조직 구조 또는 독성학적 변화에 대한 증거가 없었다. 그러나, 군 1 (BSS 유리체내 / 비히클로 SCS)을 제외한 모든 눈은 전방 포도막, 유리체, 및 망막에서 세포 침윤을 가졌다. 세포 침윤은 우세하게는 호중구성이었다. 군 2 (LPS 유리체내 / 비히클로 SCS) 눈은 홍채, 홍채 뿌리 및 홍채각막각에서 중간 내지 심각한 호중구 침윤을 가졌다. 또한, 염증 세포의 유리체 본체, 내부 망막 층 및 망막 혈관주위세포 침윤에서 중간 내지 심각한 호중구 침윤이 존재하였다 (도 26). 군 3 눈 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA SCS)에서, 홍채에는 완만한 호중구 침윤이 존재하였으며, 내부 망막 층 및 유리체에는 호중구의 완만한 침윤이 존재하였다. 군 4 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS) 눈의 전안부는 정상이었으며, 단지 가끔 염증 세포가 관찰되었다. 유리체는 매우 가벼운 호중구 침윤 및 매우 가벼운 내부 망막 세포 침윤을 가졌다. TA는 군 4의 각 눈의 SCS 공간에서 육안으로 확인가능하였으며 (도 26), 이는 주입 기법이 실제로 TA를 SCS로 전달하였음을 나타낸다. TA 또는 주입 결과로서 SCS에서 독성의 조직학적 증거 또는 염증이 없었다. 군 5 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA IVT) 눈에서, 전방 포도막에는 가벼운 호중구 침윤이 존재하였으며, 유리체에는 중간 내지 심각한 세포 침윤이 존재하였으며, 내부 망막에서는 중간의 주위혈관 침윤을 포함한 중간 침윤이 존재하였다. 군 6 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS) 눈에서, 전방 포도막에는 가벼운 호중구 침윤이 존재하였으며, 가벼운 주위혈관 침윤을 포함하는 중간의 유리체 침윤이 존재하였다 (도 26).

전안부 및 후안부의 안구 조직병리학적 염증 스코어 (도 27)의 검토는 군 1 눈 (BSS 유리체내 / 비히클로 SCS)이 다른 군보다 현저하게 낮은 ($P<0.04$) 평균 조직학적 염증 스코어를 가짐을 밝혀냈다. 군 5 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA IVT)의 눈은 SCS (군 4) 또는 유리체내 (군 6)중 어느 하나로 고 용량 TA를 수용한 눈보다 현저하게 더 높은 전안부의 평균 조직학적 염증 스코어를 가졌다 ($P<0.04$). 군 4 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS)의 눈은 비히클로 처리된 눈 (군 2) 및 IVT TA 처리된 눈 (군 5 및 6)보다 현저하게 낮은 후안부의 평균 조직학적 염증 스코어를 가졌다 ($P<0.04$). 고 용량 IVT TA로 처리된 눈은 비히클로 처리된 눈 (군 2)보다 현저하게 낮은 평균 조직학적 염증 스코어를 가졌다 ($P=0.018$) (도 27).

[0287] 방수 및 유리체액 염증 세포 계수 및 단백질 농도

평균 방수 (AH) 세포 계수는 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) 눈에서의 2,000 세포/ml 내지 군 2 (LPS 유리체내 / 비히를 SCS) 눈에서의 27,800 ± SD 530 세포/ml 범위였으며, 이는 각각의 다른 군보다 현저하게 높았다 ($P<0.0023$). 군 5 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA IVT) 및 6 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA IVT)에 대한 평균 AH 세포 계수는 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) 보다 현저하게 높았다 ($P=0.022$; $P=0.021$). 군 3 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA SCS) 및 4 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS)의 평균 AH 세포 계수는 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS), 군 5 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA IVT), 또는 6 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA IVT)의 AH 세포 계수 보다 현저하게 상이하지 않았다 (도 28).

평균 유리체액 (VH) 세포 계수는 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) 눈에서 6,300 세포/ml 내지 군 2 (LPS 유리체내 / 비히를 SCS) 눈에서 55,000 ± SD 1,620 세포/ml의 범위였으며, 이는 각각의 다른 군보다 현저하게 높았다 ($P<0.018$). 군 3 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA SCS)의 평균 VH 세포 계수는 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) ($P=0.031$) 및 군 4 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS) ($P=0.048$)보다 현저하게 높았다. 군 5 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA IVT)의 평균 VH 세포 계수는 또한 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) ($P=0.023$) 및 군 4 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS) ($P=0.032$)의 VH 세포 계수보다 현저하게 높았다. 군 3 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA SCS)의 평균 VH 세포 계수는 군 5 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA IVT) 및 6 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA IVT)의 VH 세포 계수와 현격한 차이가 없었다. 게다가, 군 4 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS)의 평균 VH 세포 계수는 비처리된 대조군인 군 1의 VH 세포 계수와 현격한 차이가 없었다 (도 28).

평균 방수 (AH) 단백질 농도는 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) 눈의 0.0 mg/ml 내지 군 6 눈의 3.0 ± SD 3.5 mg/ml 범위였다. 군 간의 평균 방수 단백질 농도의 현격한 차이는 없었다. 평균 유리체액 (VH) 단백질 농도는 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) 눈의 0.0 mg/ml 내지 군 6 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA IVT) 눈의 4.0 ± SD 0.8 mg/ml의 범위였다. 군 1 (BSS 유리체내 / 비히를 SCS) 및 군 4 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA SCS)는 군 3 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA SCS), 5 (LPS 유리체내 / 저 용량 TA IVT), 및 6 (LPS 유리체내 / 고 용량 TA IVT)보다 현저하게 낮은 평균 유리체액 단백질 농도를 가졌다 ($P<0.033$).

이들 테이타는 미세바늘을 사용하여 SCS로의 TA의 전달이 효과적이고 관용적이었으며, 돼지 눈에서의 주입 후 3 일 이하 동안 허용가능한 안전성 프로파일을 가짐을 보여준다. 게다가, 0.2 mg 및 2.0 mg의 TA의 SCS 주입은 2.0 mg TA IVT 주입과 같이 본 모델에서 염증 감소에 효과적이었다. SCS로 0.2 mg 및 2.0 mg의 TA 투여된 눈의 평균 염증 스코어, 유리체 세포 침윤 OCT 스코어, 및 눈의 조직학적 등급은 2.0 TA 주입된 IVT와 현저한 차이가 없었다. SCS에서 주입된 0.2 mg TA는 급성 안구 염증 감소에서 2.0 mg TA IVT 만큼 효과적이었으나 0.2 mg TA IVT는 덜 효과적인 것으로 입증되었다. 맥락막 및 망막으로의 TA의 더욱 표적화된 전달로 인해 약물이 SCS로 전달될 경우 유효 용량의 10-배 감소가 발생할 수 있다.

[0292] SCS 주입 후 주입 부위 복잡성, 급성으로 증가된 안압 또는 망막 독성에 대한 증거는 없었다. 급성으로 증가된 IOP는 SCS 주입 후 본 연구에서 관찰되지 않았다.

[0293] SCS로의 TA의 전달은 인간 눈에 대한 해부학적 구조, 크기 및 망막 혈관 패턴에 있어서 유사한 모델에서 급성 후방 포도막염을 감소시키는 효과적인 치료법을 제공한다. 돼지 눈에서 SCS로의 TA 주입 후 해로운 효과, 증가된 IOP 또는 절차적 또는 급성 약물 독성 증거는 존재하지 않았다.

실시예 14. 베바시주맙의 맥락막위 미세주입은 인간 환자에서 매우 관용적이다.

[0294] 미세바늘을 사용한 맥락막위 공간 (SCS)으로의 베바시주맙의 단일 미세바늘 주입의 안전성 및 관용성을 평가하였다. 습식 노화 관련 황반변성 (AMD)에 부차적인 맥락막 혈관신생 (CNV)을 갖는 4명의 성인 환자를 단일-중심 오픈-라벨 연구의 1 기 (phase 1, single-center, open-label study)로 등재시켰다. 각각의 대상체에 사전 동의서를 제공하고, 적격성에 대해 스크리닝하였다. 국소 마취 적용 후, 각 환자에 850 µm 33 게이지 미세바늘을 사용하여 SCS로 100 µL 베바시주맙 (Avastin®)을 단일 한쪽 주입으로 투여하였다. 미세바늘을 상층두 사분역에서 가장자리보다 대략 8-12 mm 뒤의 공막내로 삽입하였다. 처리된 환자는 관찰을 위해 4시간 동안 병원에 남아있고, 그 후, 2달 기간 동안 추적 검사를 위해 여러 번 내원하였다. 주요 안전성 검사는 안압 (IOP), 혈관조영상, 생체현미경검사, 간접 검안경검사, 안저 사진촬영, 광 간섭 단층촬영 (OCT), 시력 (VA) (표 8), 및 통증 평가를 포함하였다.

[0295] 4명의 환자에 SCS로 성공적으로 투여하였으며, 이는 주입 직 후 검안경을 통해 확인하였다. 투여에 있어서 중간 수준의 통증이 기록되었다. 안과 검사에서 베바시주맙 또는 투여 방법과 관련된 예상치 못하거나 심각한 해

로운 작용은 없었다. IOP, OCT (도 30) 또는 VA에 대한 부정적인 효과는 어떤 대상체에서도 주지되지 않았다. 처리 후 2달 동안 어떤 환자도 구조 요법 또는 재주입을 요구하지 않았다. 본 연구 결과는 SCS가 단지 국소 마취를 이용하여 미세바늘을 통해 성공적으로 안전하게 투여될 수 있음을 보여주었다. 연구 결과는 또한, 100 μ L의 베바시주맙이 예상치 못한 또는 심각한 해로운 작용 없이 SCS로 전달될 수 있음을 입증한다.

표 8. 환자의 시력

환자	스크리닝	투여 전	투여 후 28 일	투여 후 56 일
1	20/40	20/80	20/40	20/40
2	20/40	20/40	20/20	20/20
3	20/320	20/320	20/250	20/250
4	20/400	20/400	20/400	20/400

[0297]

실시예 15. 맥락막위 또는 유리체내 투여를 통해 전달된 트리암시놀론 아세토니드의 전체 양 비교

본 연구에서, 중공 미세바늘을 사용하여 맥락막위 공간으로 주입되는 경우 또는 표준 30 게이지 바늘을 사용하여 유리체내 주입되는 경우의 돼지 눈으로 전달된 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 전체 양을 비교하였다.

치사 후 24시간 내에 적출된 전체 돼지 사체 눈 (Sioux-Preme Packing)을 모든 주입에 있어 사용하였다. TA의 유리체내 및 맥락막위 주입은 Triesence® (TA; Alcon Labs)을 이용하여 수행하였다. 유리체내 주입은 30 g 바늘 (Becton-Dickinson)을 사용하여 수행하고, 맥락막위 주입은 중공 미세바늘을 사용하여 수행하였다. 1mL 주사기 (Becton-Dickinson)에 평가된 3개의 용적 각각으로 TA의 요구량을 로딩하였다: 50, 100, 및 150 μ L (각각 2, 4, 및 6 mg). 주입 후 주사기/바늘 어셈블리에 존재하는 TA의 잔여량을 RP-HPLC에 의해 측정하였다. 각 용량 용적에 있어서 눈에 전달된 TA의 전체 양은 돼지 눈으로의 주입 전 주사기로 로딩된 전체 양 대 주입 후 주사기/바늘 어셈블리로부터 회수된 TA의 잔여량의 차이로서 측정하였다.

맥락막위 공간으로 50, 100 및 150 μ L TA 주입된 후 평균 총 투여된 용량은 표적 용량 수준의 86-92% 범위인 반면, 유리체내로 50 및 100 μ L TA 주입된 후 평균 총 투여된 용량은 88-89% 범위였다. 실제로 각 용적에 있어서 두 투여 경로 및 바늘 간의 차이는 관찰되지 않았다. 연구 결과는 TA의 표적 용량 수준이 미세바늘을 사용한 SCS로 또는 30 g 바늘을 사용한 유리체내로 일관되게 전달될 수 있음을 보여주었다. 전달된 TA의 전체 양은 두 투여 경로 간에 유사하였다.

실시예 16. 뉴질랜드 화이트 토끼에서 4mg 트리암시놀론 아세토니드의 맥락막위 미세주입

본 연구에서, 미세바늘을 사용하여 4mg 트리암시놀론 아세토니드 (TA)의 맥락막위 투여의 안구 관용성 및 독성을 동물 모델로서 뉴질랜드 화이트 토끼에서 측정하였다.

0일에, 뉴질랜드 화이트 (NZW) 토끼 (4/성별/군/말단 시점, 총 48 마리)에 33g 750 μ m 미세바늘을 사용하여 100 μ L의 4 mg TA (40 mg/mL) 또는 비허클을 양쪽성 단일 맥락막위 주입으로 투여하였다. 임상 관찰, 체중, 식품 소비, McDonald-Shadduck 스코어링을 사용한 세극등생체현미경검사, 간접 검안경검사, 안압 평가 (IOP), 중앙 각막 두께 (CCT), 망막전위도검사 (ERG), 혈청 화학 및 혈액학, 및 전신 노출을 투여 후 13주까지 평가하였다. 동물을 1일 또는 13주에 희생시키고, 검시 및 안구 조직병리학으로 거시적 관찰에 대해 평가하였다. 4마리 동물/성별에 90일에 추가적인 맥락막위 투여로 제공하고, 추가의 13주 동안 이어질 것이다.

미세바늘을 사용한 맥락막위 공간으로의 TA 주입을 96개 눈에서 성공적으로 수행하였다. 임상 관찰, 체중, 체중 획득, 식품 소비 또는 혈청 화학 및 혈액학에 대한 투여- 또는 TA-관련된 해로운 효과가 없었다.

세극등생체현미경검사 및 안저 검사 동안 관찰된 결과는 일반적으로, 사실상 가볍고 일시적이며, 맥락막위 투여 후 13주 이하 동안 탁월한 안구 관용성을 입증하였다 (표 9).

표 9. 안과 검사

처리	비히클		40 mg/mL TA	
동물수	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
결막 울혈 (경증, 일시적)	-	1	-	2
결막 분비 (경증, 일시적)	-	-	-	2
각막 염색 (경증, 일시적)	2	1	1	1
각막 스크래치 (흔적, 일시적)	1	1	1	-
유리체내 피브린 (일시적)	-	1	1	-
망막, 비정상 영역 (소, 일시적)	-	1	-	-

[0307]

[0308]

주입 절차와 관련된 안압 (IOP) 감소가 맥락막위 투여 후 24 시간에 양쪽 군 모두에서 관찰되었다 (도 31). 이는 또한, 유리체내 주입을 사용한 연구에서도 관찰되었다. 대략 2-3 mmHg의 IOP의 약한 증가가 7-90일에 비히클 군과 비교할 경우 4 mg TA 군에서 관찰되었으나, 작은 규모의 변화로 인해 해로운 것으로 간주되지 않았다 (도 31). IOP 감소가 28일에 비히클 군에서 관찰되었으며, 조사되었으나, 이러한 예상치 못한 데이터세트에 대해 기여하는 인자는 밝혀지지 않았다.

[0309]

1일에, 각막두께에 의해 측정된 바와 같이, 중앙 각막 두께 (CCT)에서의 약간의 감소는 두 군 모두에서 관찰되었으며, 90일까지 분석하였다. 처리 간의 CCT에서의 현저한 차이가 없었다 (도 32).

[0310]

암소시 망막전위도검사 (ERG)에 의해 평가된 바와 같이, a-파 또는 b-파 내재 시간 또는 진폭에 대한 투여- 또는 4 mg TA-관련 효과가 없었다 (표 10).

표 10. 망막전위도검사

처리	시점	프로토콜	암소시			
			a-파		b-파	
			평균	SD	평균	SD
비히클	기준선	시간 (ms)	12.7	0.9	39.3	7
		진폭 (μ V)	116.1	22	256.6	69
	1일	시간 (ms)	12.9	0.9	52.5	1.3
		진폭 (μ V)	-121.5	20.3	244.5	50.6
트리암시놀론	90일	시간 (ms)	12.6	0.7	51.6	1
		진폭 (μ V)	-115.9	19.9	290.4	53.7
	기준선	시간 (ms)	12.5	0.06	43.4	8.6
		진폭 (μ V)	-131.6	28.2	257.3	33.6
	1일	시간 (ms)	12.5	0.6	51.8	1.7
		진폭 (μ V)	-123.15	21.3	239.8	38.6
	90일	시간 (ms)	12.8	0.7	52.4	1.2
		진폭 (μ V)	-145.8	31.5	338.1	56.1

[0311]

[0312]

도 33은 8마리 토끼에서 측정된 바와 같이, 혈장내 평균 TA 농도, \pm SD를 보여준다. 맥락막위 투여 후 TA로의 전신 노출은 1일에 12 ng/mL의 평균 C_{max} 로 최소였다.

[0313]

조직병리학적으로, TA는 1일에 맥락막위 공간내에서 용이하게 가시화되었으며, 비히클은 식별가능하지 않았다. 조직병리학에 의해 평가된 바와 같이 투여 방법 또는 4 mg TA와 관련된 해로운 효과가 없었다 (표 11).

표 11. 조직병리학적 평가

처리	비하클		40 mg/mL TA	
	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
동물수				
결막 관외유출된 림프구	-	3	2	3
결막 상피 싸닝	-	1	1	3
섬모체돌기 부종	2	1	1	2
간질 가장자리에서의 염증 세포	-	1	-	1
SCS중 TA	-	-	4	4
망막 손상의 소 영역 (증등증)	-	-	-	1

[0314]

[0315] 이들 데이터는, 미세바늘을 사용한 맥락막위 공간으로의 투여가 약물 제형 예를 들어, 트리암시놀론의 안구 약물 전달에 있어서 안전하고 비-외과적 옵션일 수 있다는 추가의 증거를 제공한다. 33g 750 μm 미세바늘을 사용한 4 mg TA (40 mg/mL)의 양쪽성 단일 맥락막위 주입은 알비노 토끼에서 매우 관용적이었으며, TA로의 제한된 전신 노출을 유도하였다.

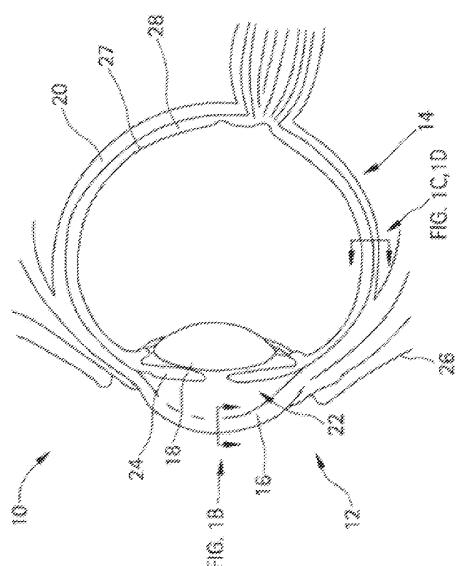
[0316]

* * * * *

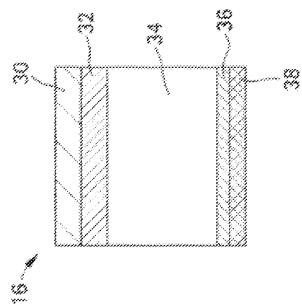
[0317] 본원에 언급된 공개문헌, 특히 및 특허 출원은 이들 전체가 참조로서 특정하게 통합되었다. 기술된 본 발명은 이의 특정 구체예를 참조로 기술되었으나, 다양한 변화가 이루어질 수 있으며, 당업자는 등가물이 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 치환될 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 기술된 본 발명의 객관적인 사상 및 범위에 대한 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 공정, 처리 단계 또는 단계들을 취하도록 많은 변화가 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본원에 첨부된 청구범위 내에 있는 것으로 의도된다.

도면

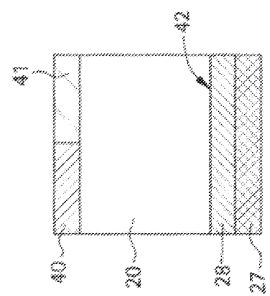
도면 1a



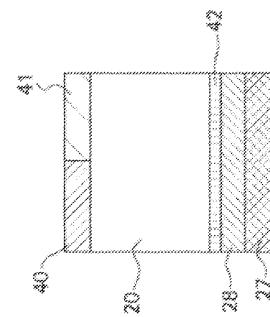
도면1b



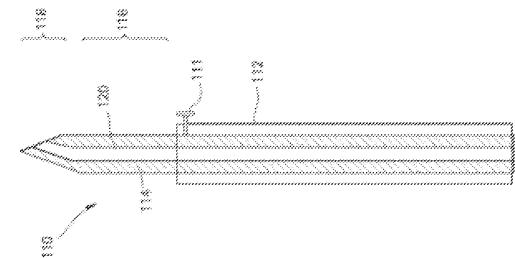
도면1c



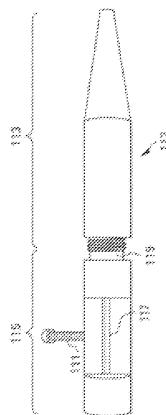
도면1d



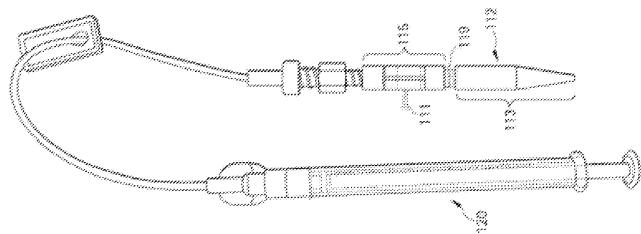
도면2



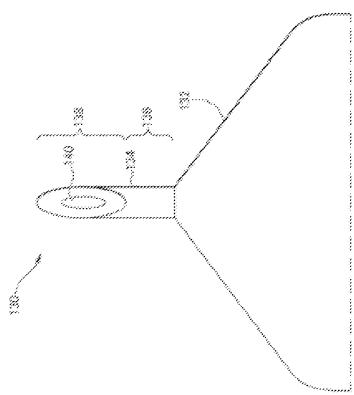
도면3



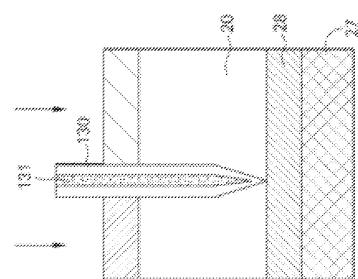
도면4



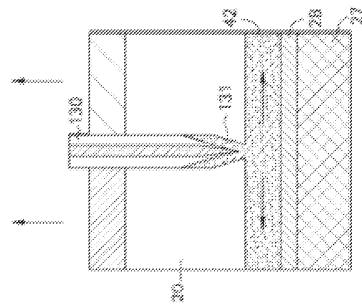
도면5



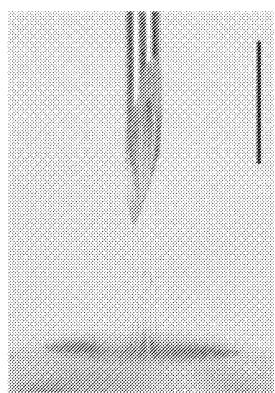
도면6a



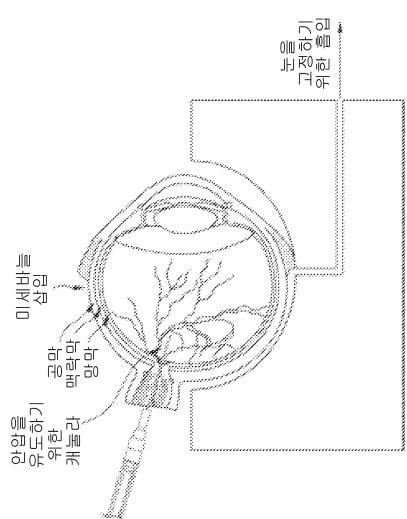
도면6b



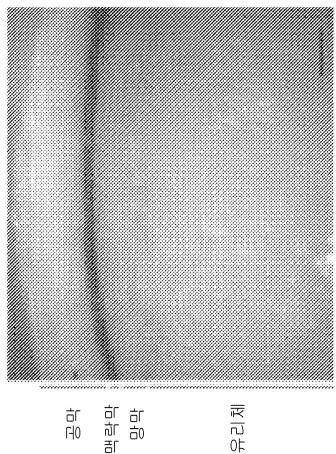
도면7a



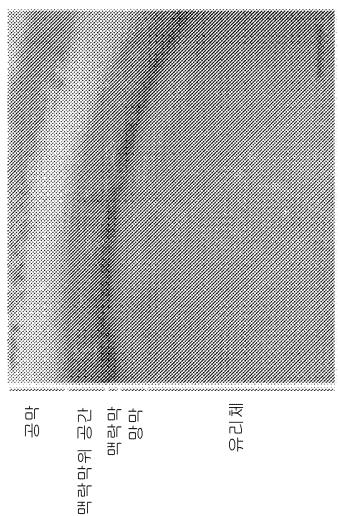
도면7b



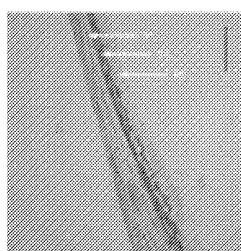
도면8a



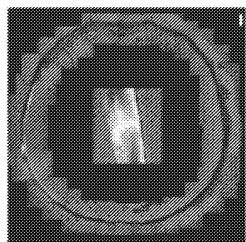
도면8b



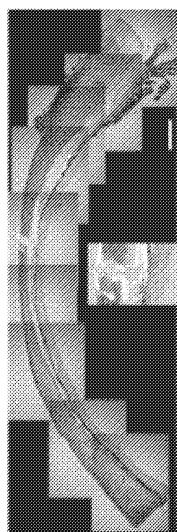
도면9a



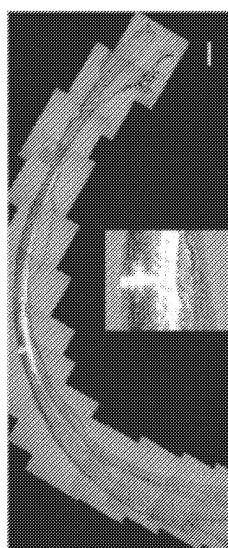
도면9b



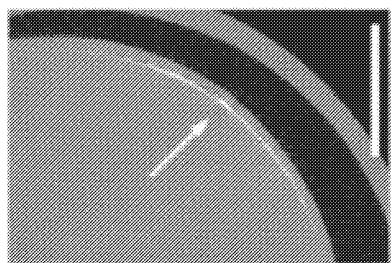
도면9c



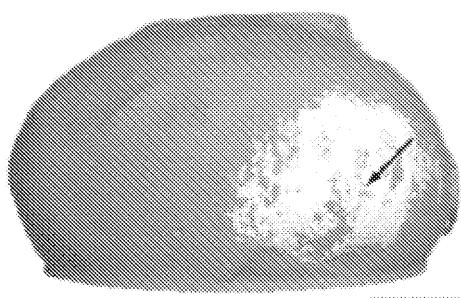
도면9d



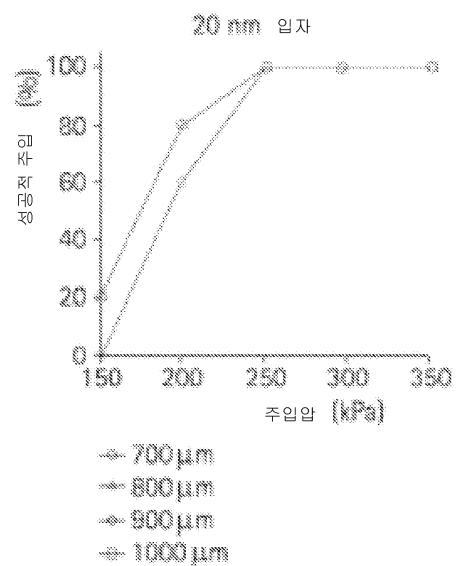
도면10a



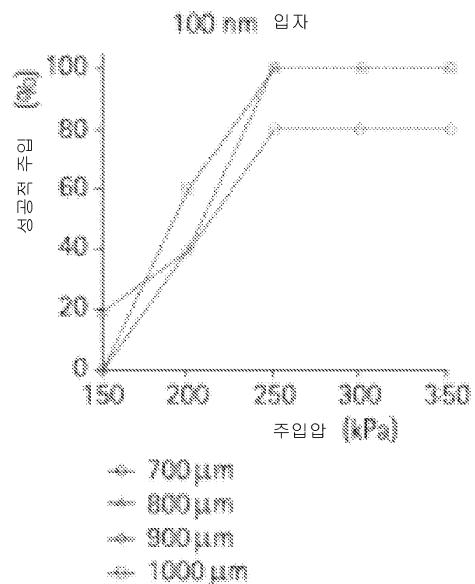
도면10b



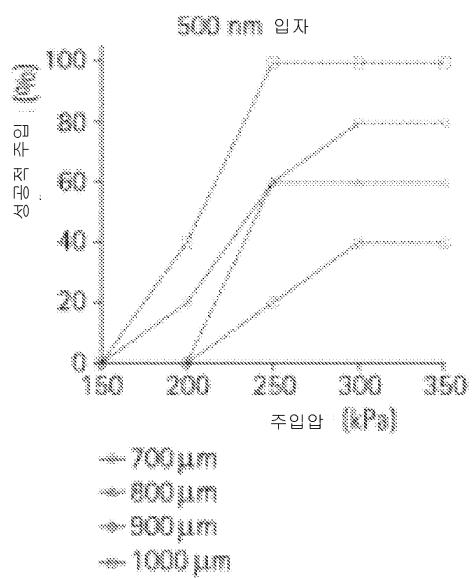
도면11a



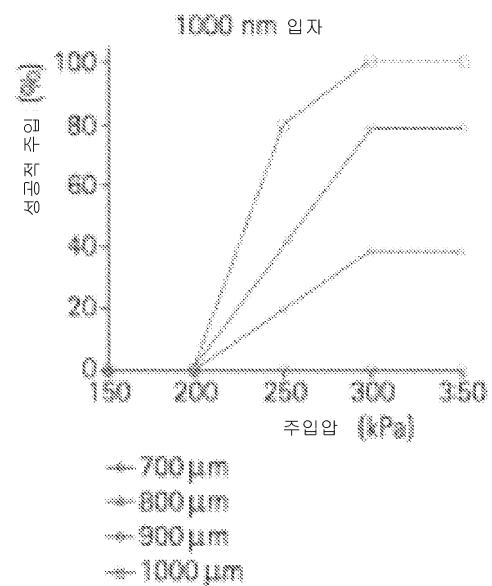
도면11b



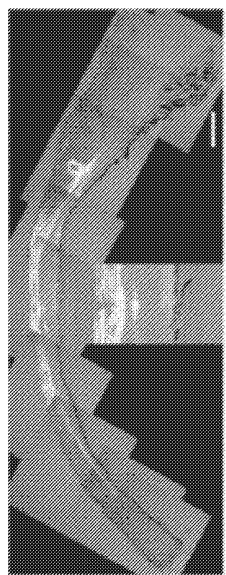
도면11c



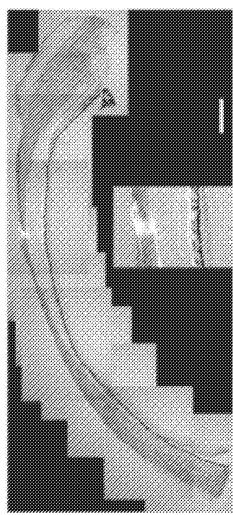
도면11d



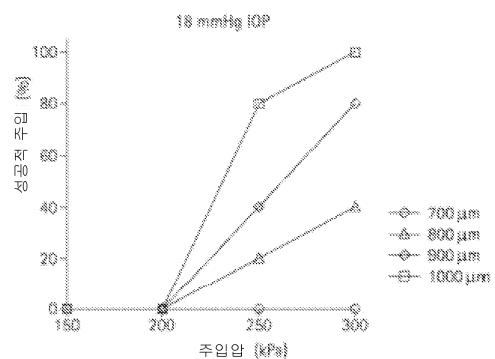
도면12a



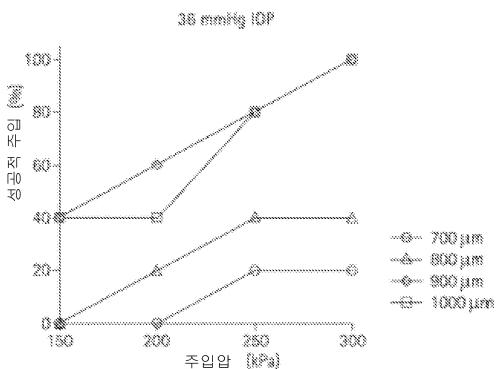
도면12b



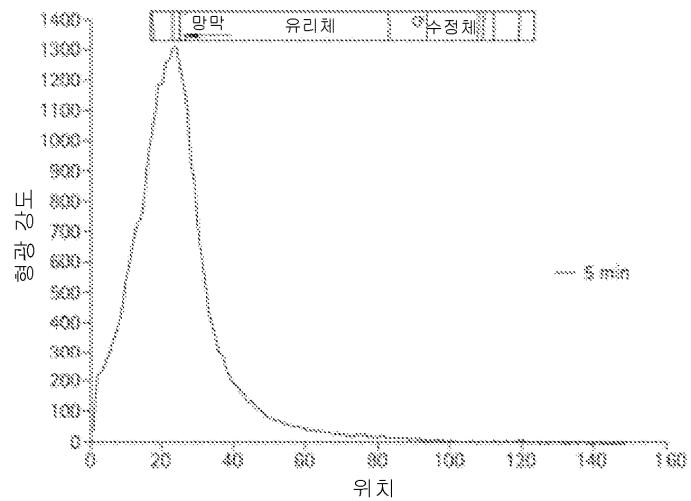
도면13a



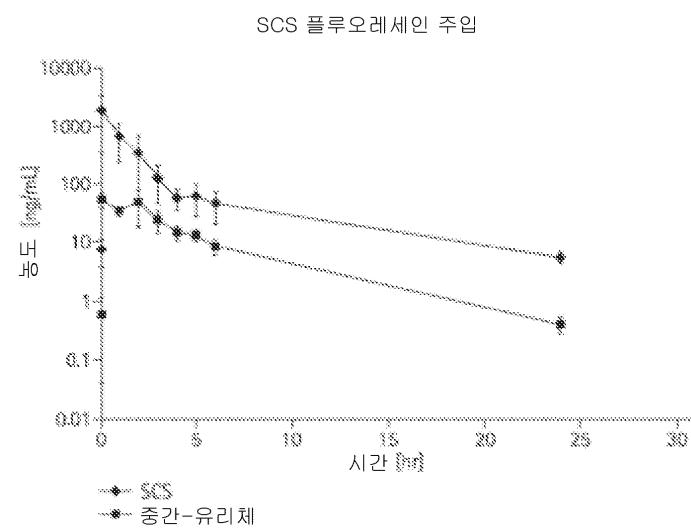
도면13b



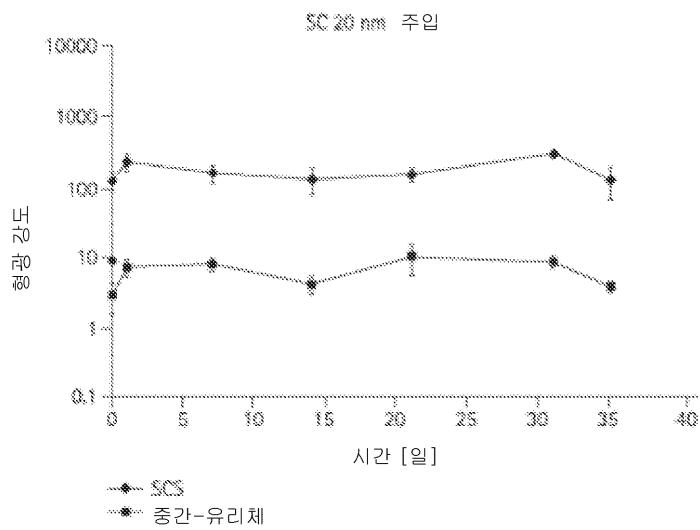
도면14



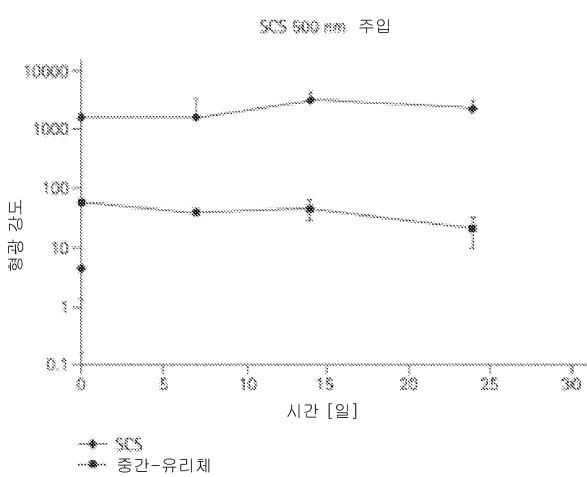
도면15



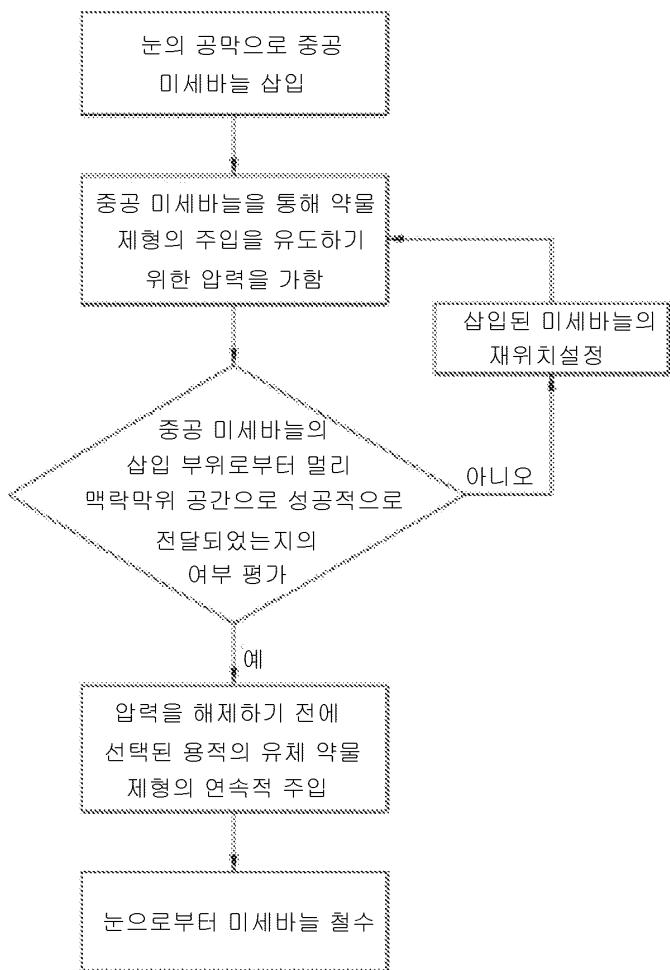
도면16



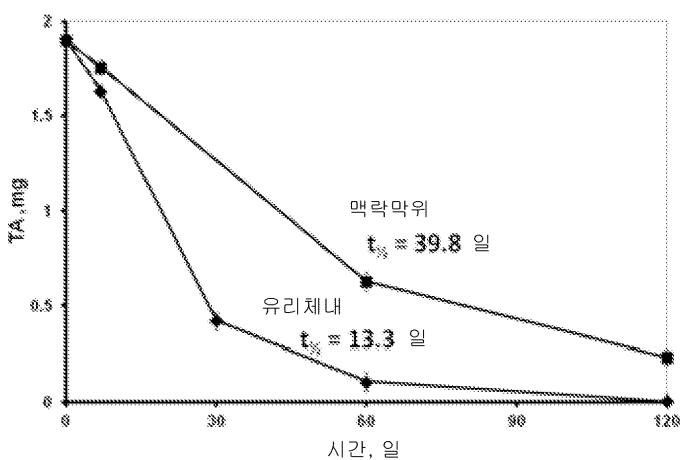
도면17



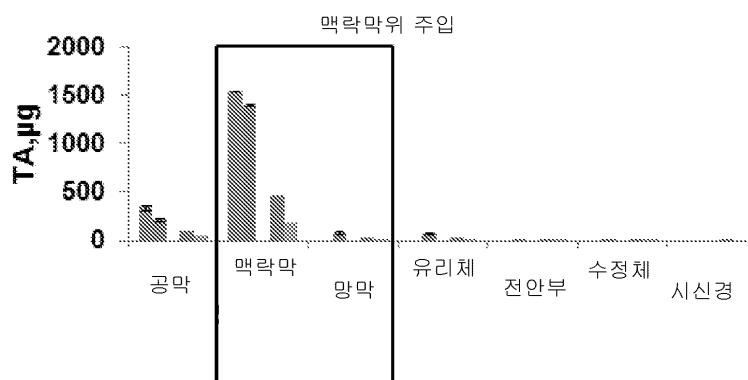
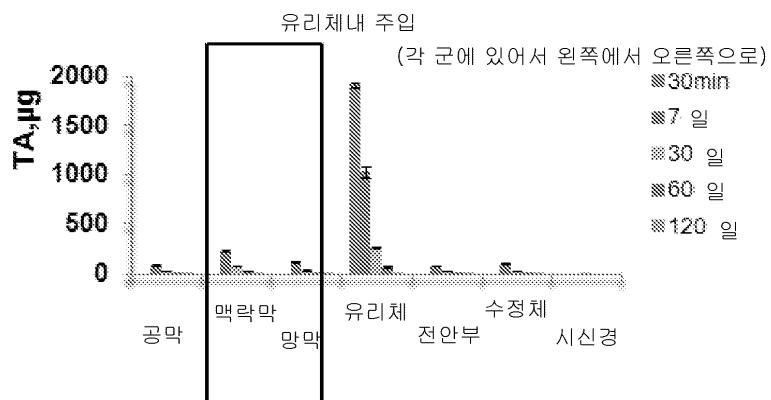
도면18



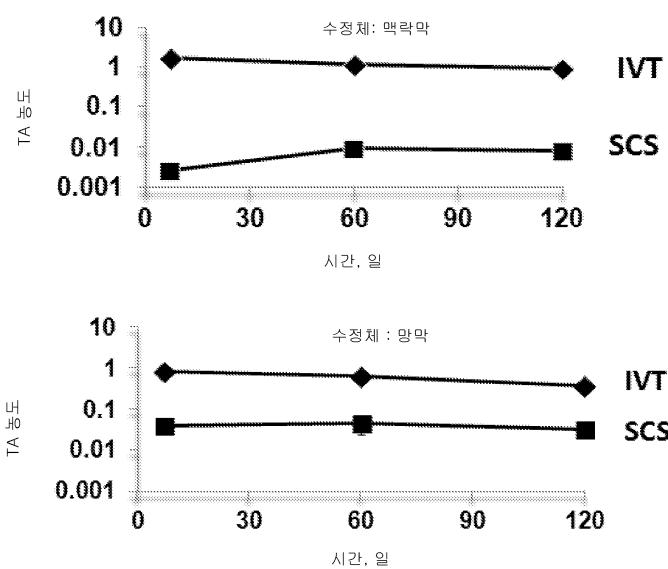
도면19a



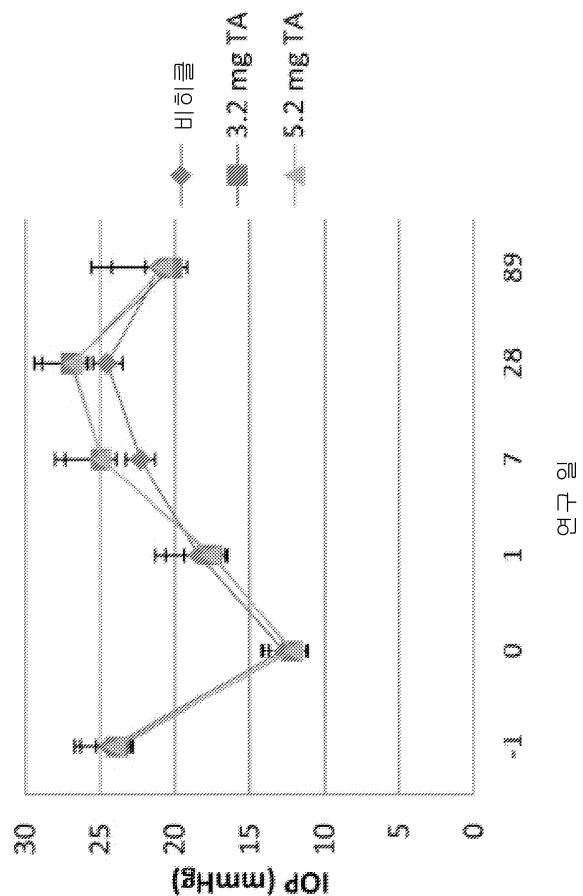
도면19b



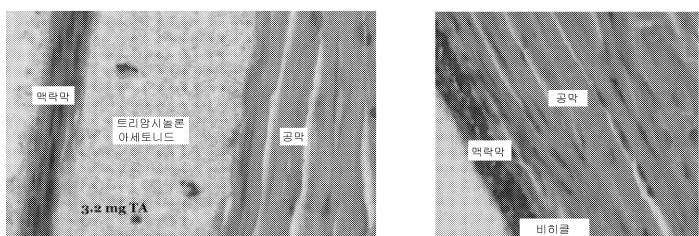
도면19c



도면20a

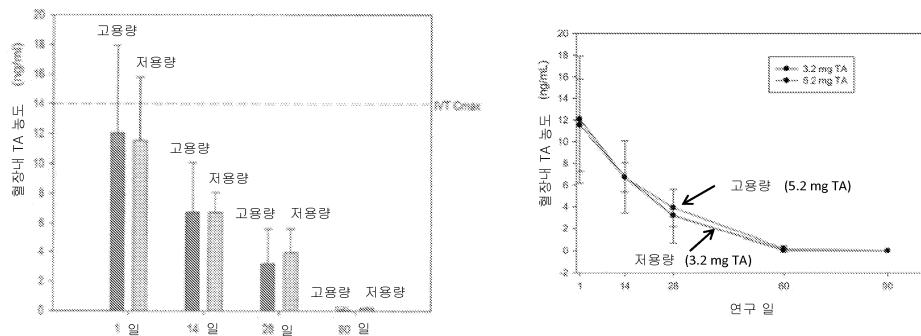


도면20b



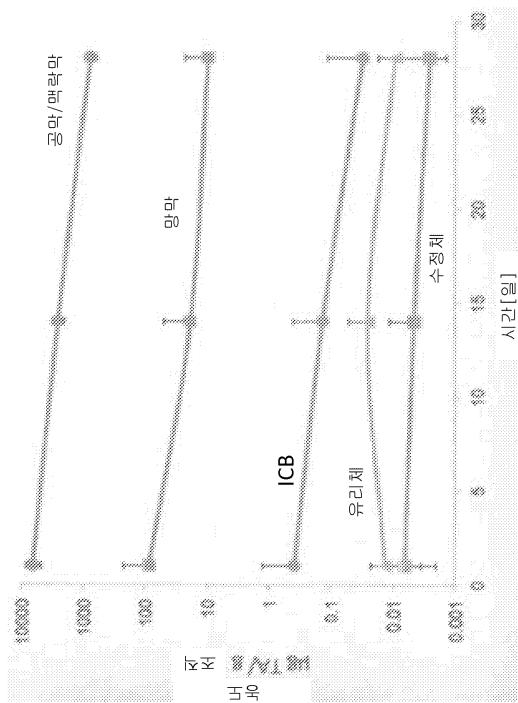
도면20c

토끼 전신 노출에서 단일 용량 GLP 특성학, n=10 토끼



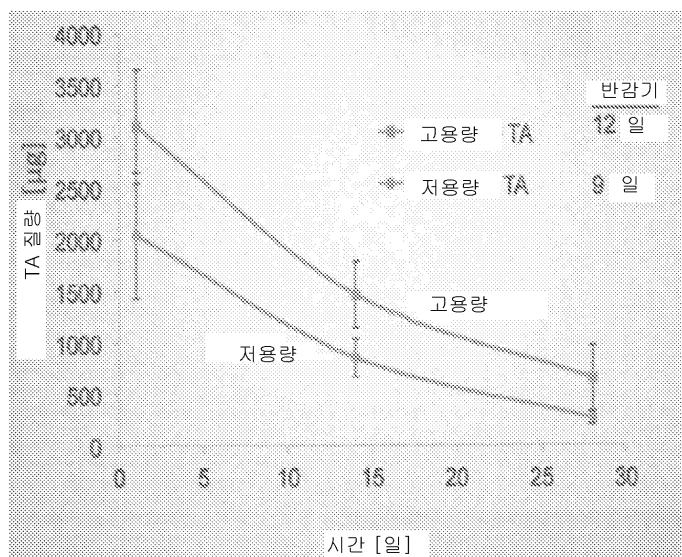
도면20d

TA의 SCS 주입 후 토끼 안구 조직 수준

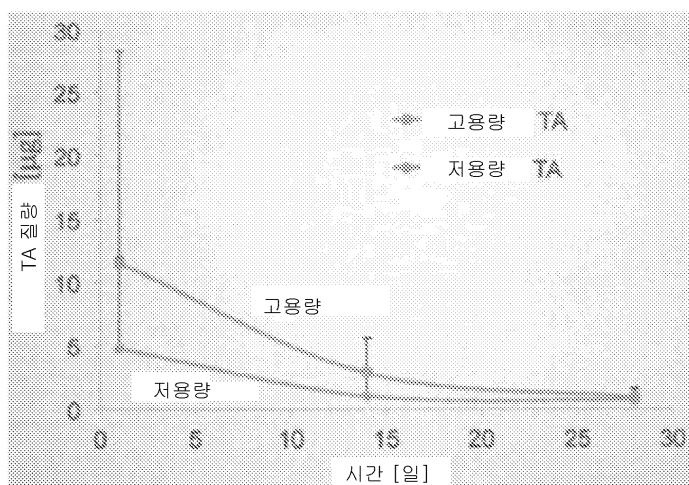


도면20e

공막-맥락막에서 트리암시놀론 (TA)

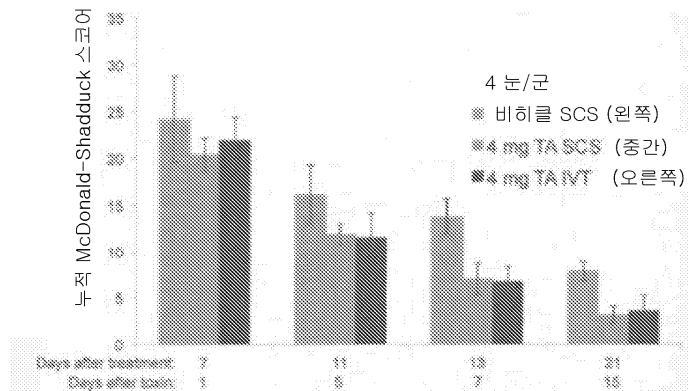
**도면20f**

망막에서 트리암시놀론 (TA)

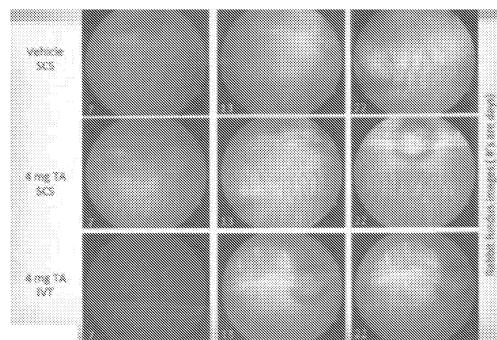


도면21a

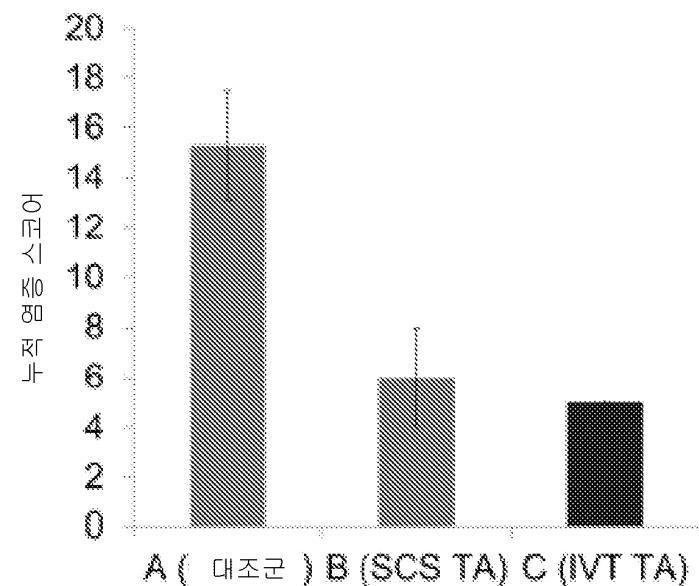
토끼 포도막염 모델: 상세 스코어



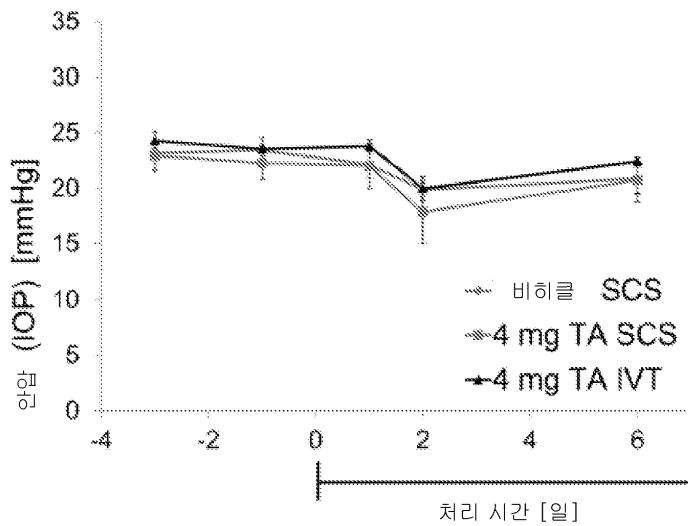
도면21b



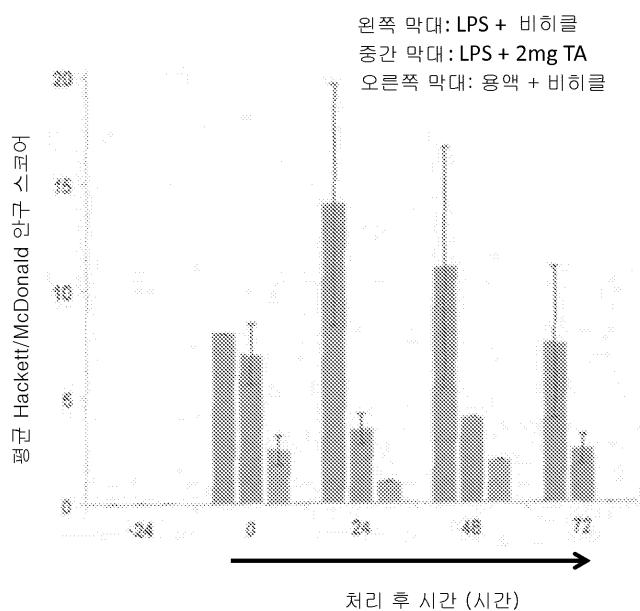
도면21c



도면21d

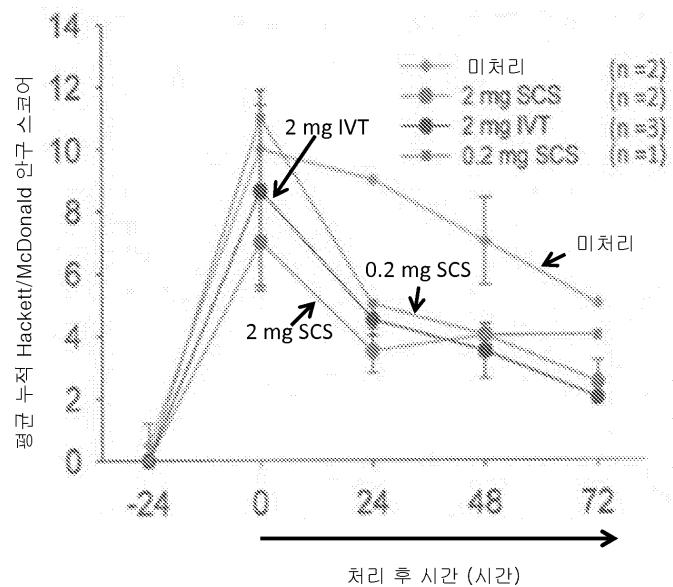


도면22a

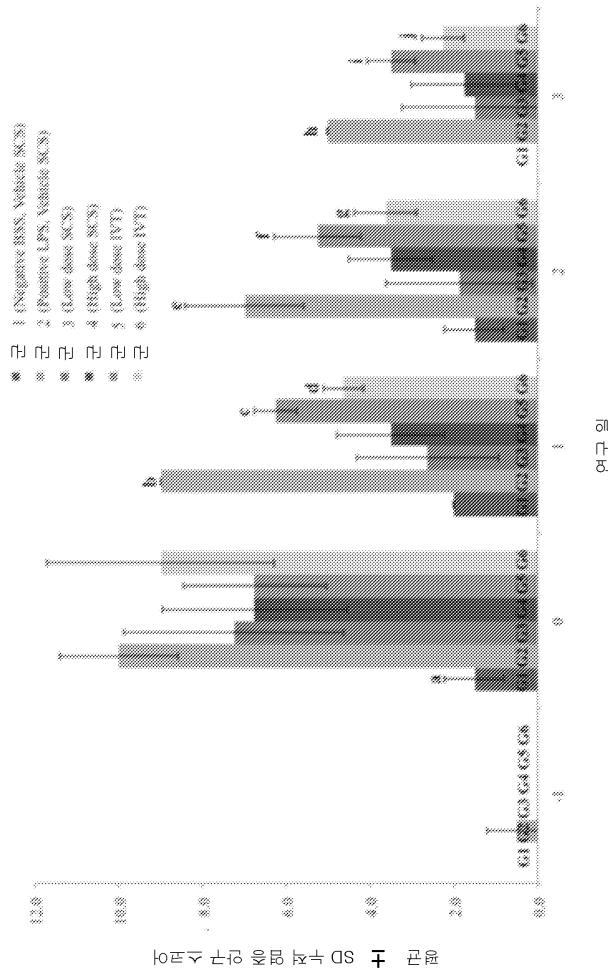


도면22b

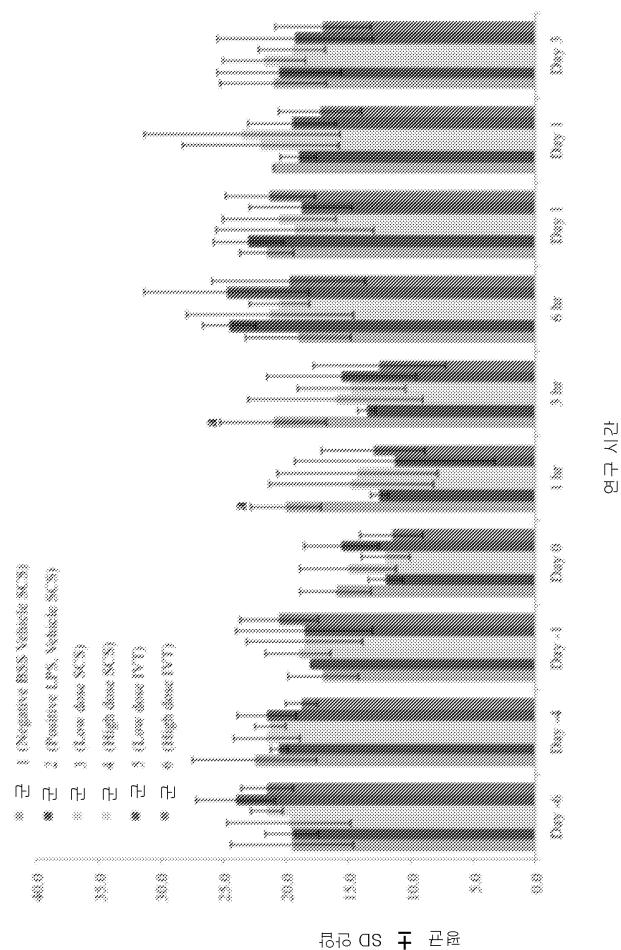
급성 돼지 포도막염 모델 : 스코어



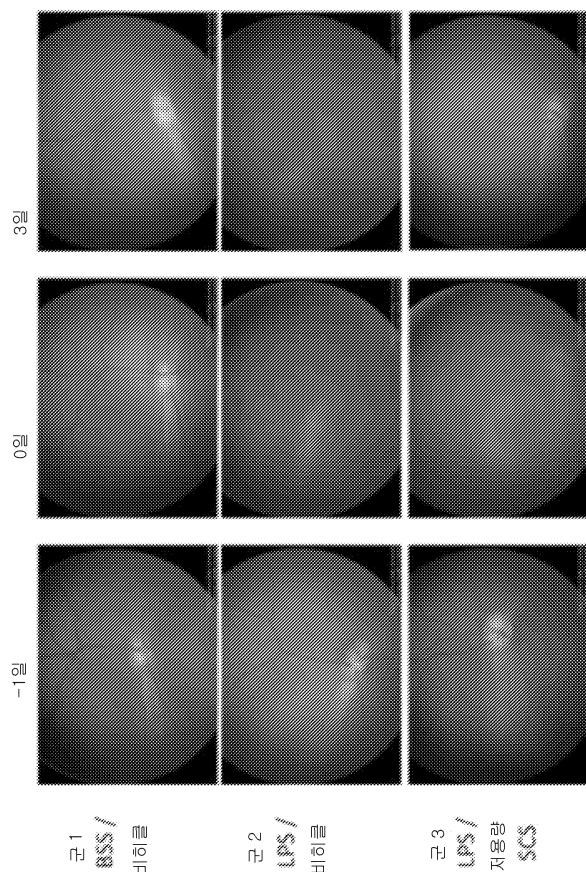
도면23



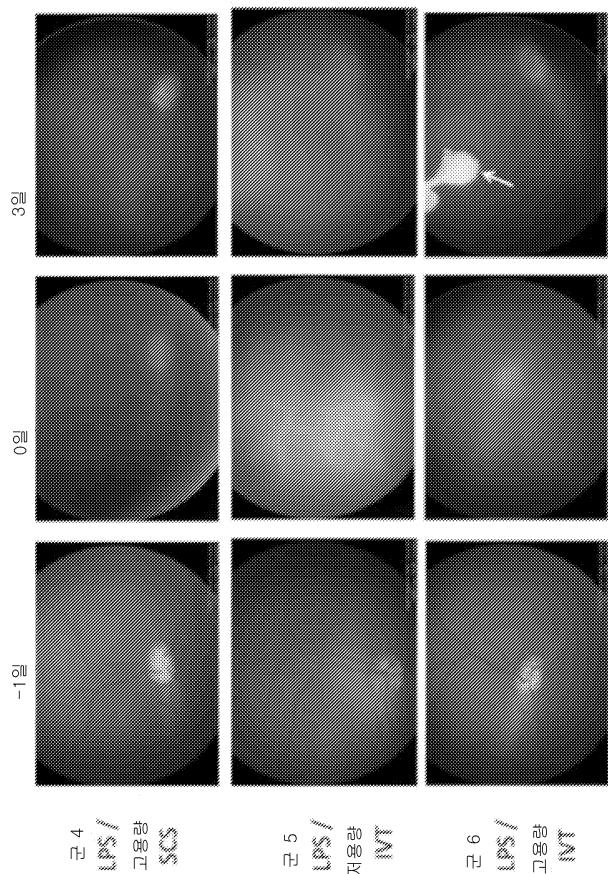
도면24



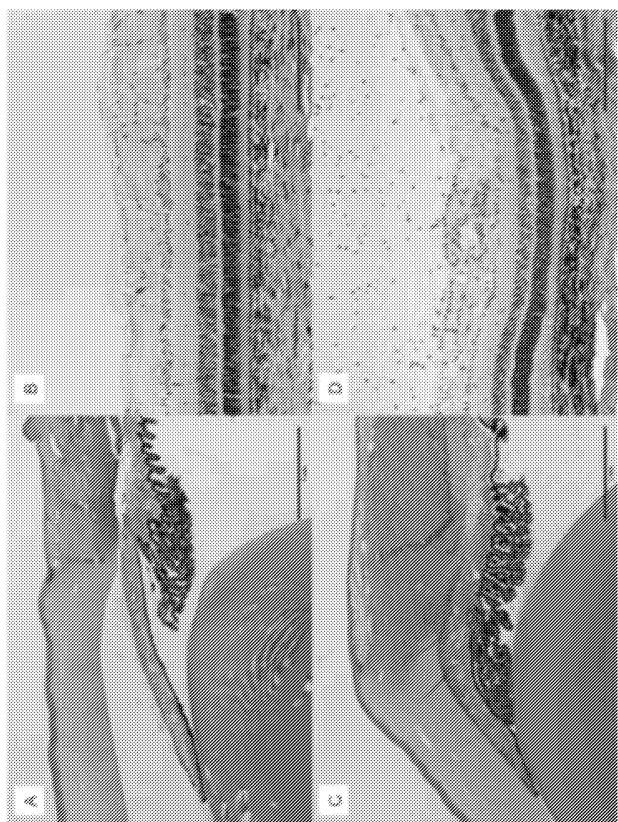
도면25a



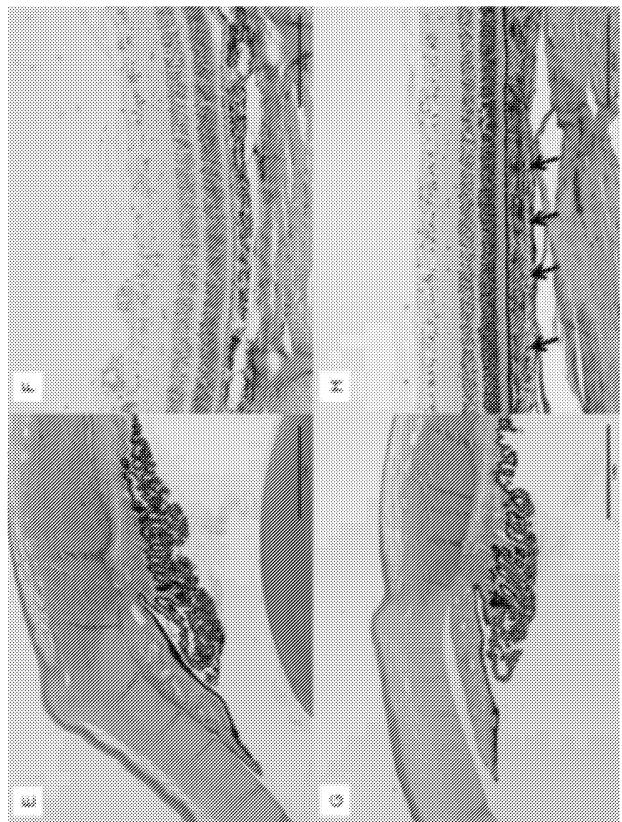
도면25b



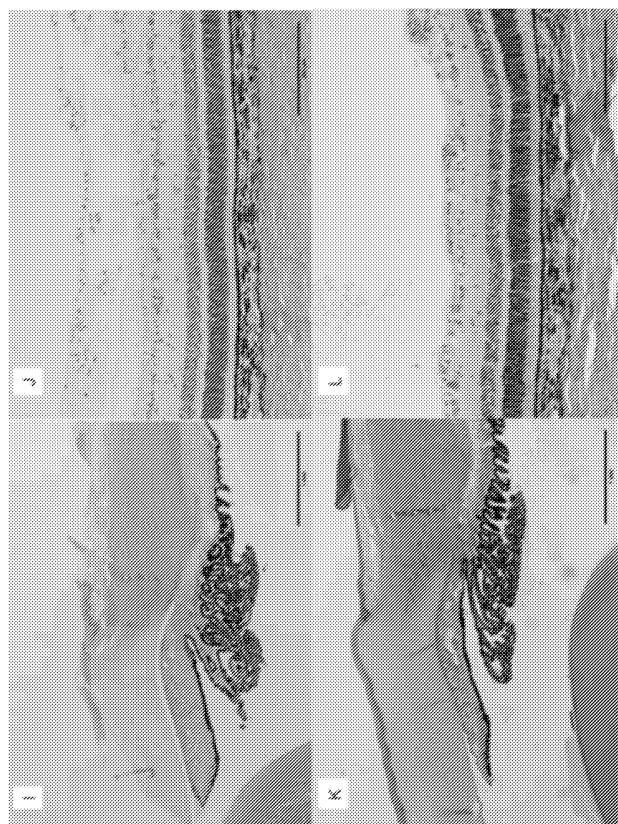
도면26a



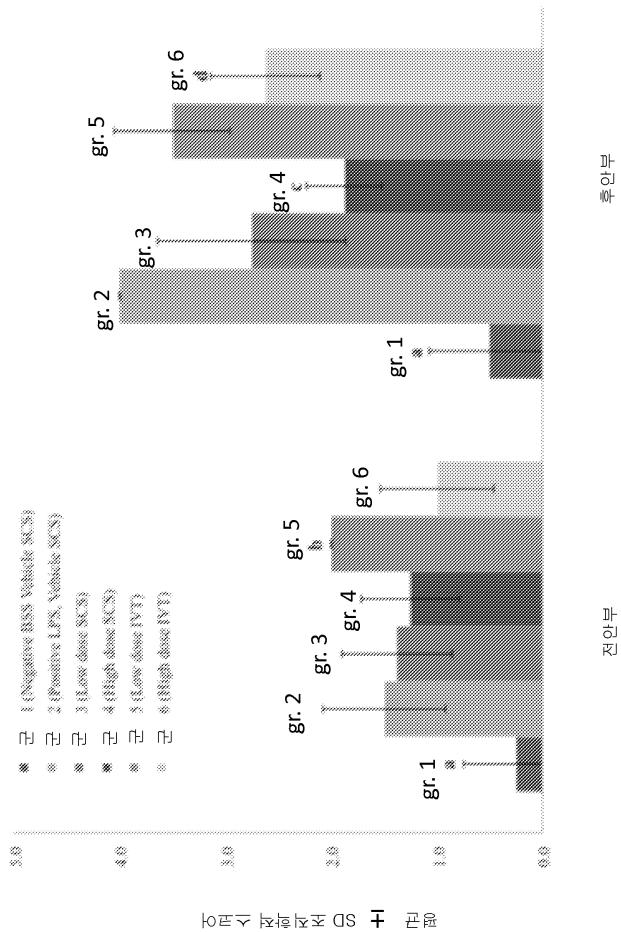
도면26b



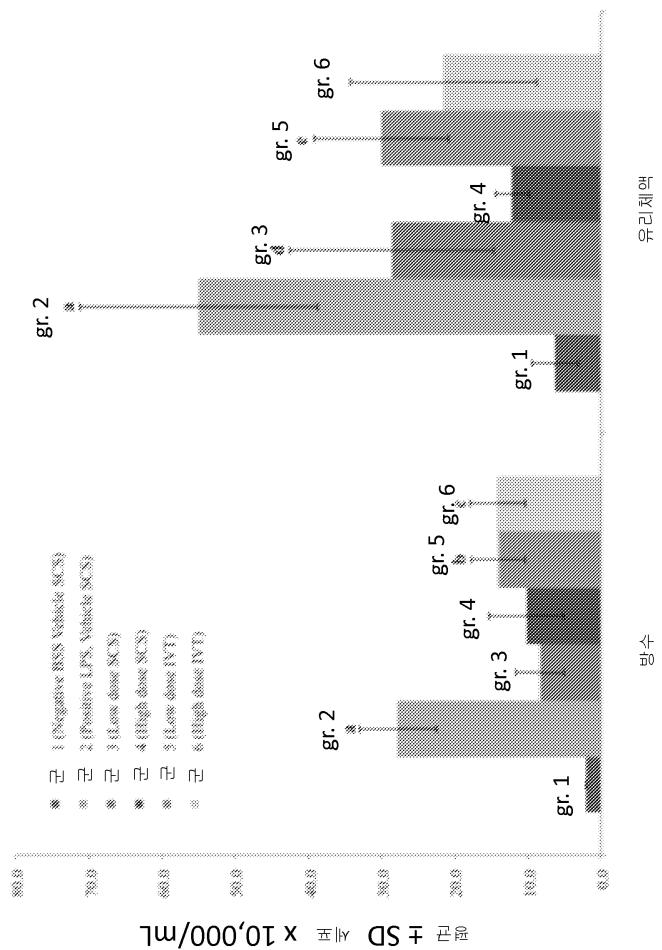
도면26c



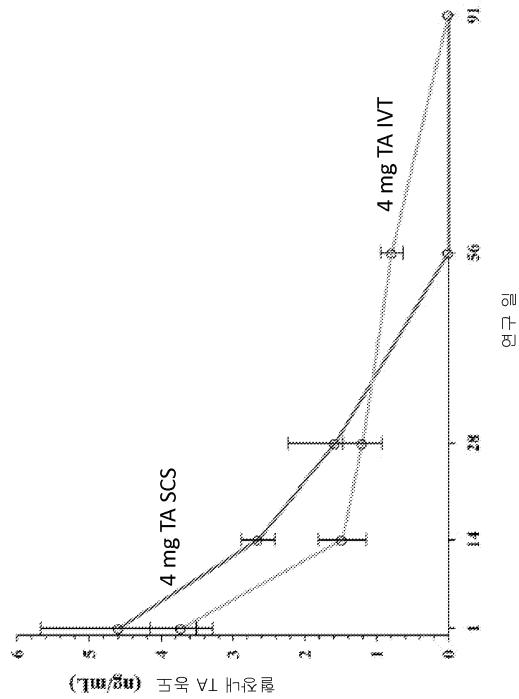
도면27



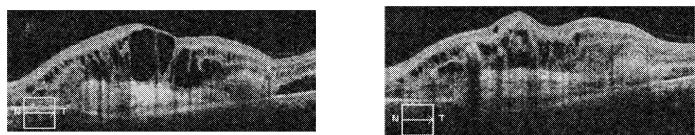
도면28



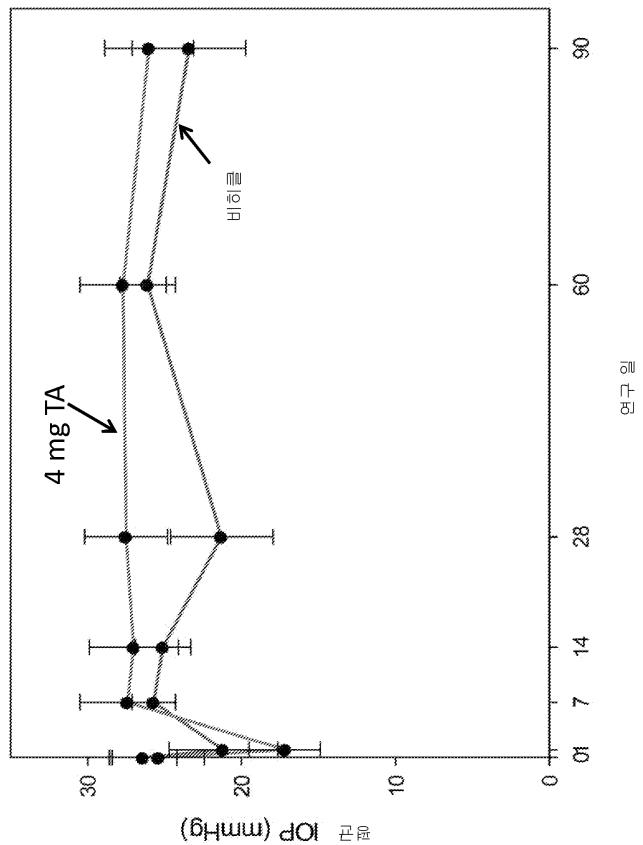
도면29



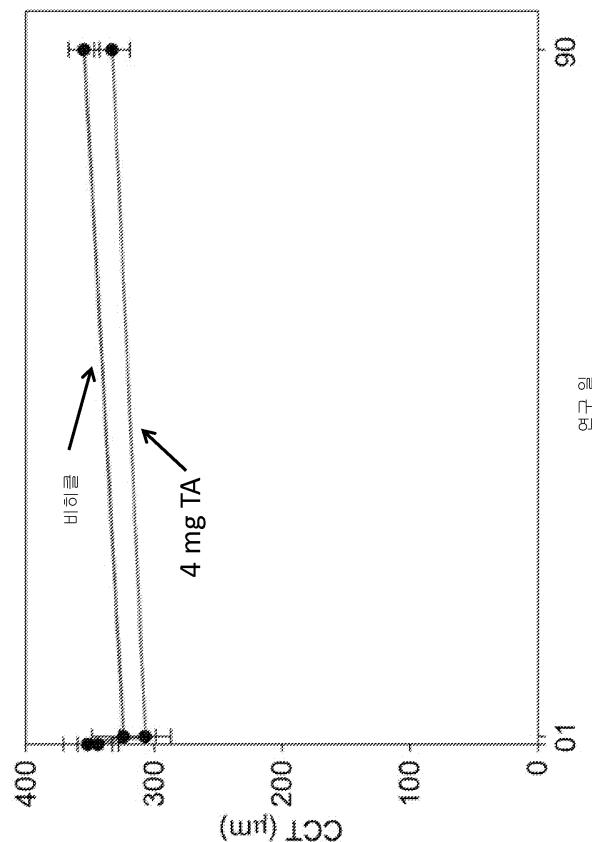
도면30



도면31



도면32



도면33

