(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월14일
(11) 등록번호 10-2252437
(24) 등록일자 2021년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/557* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0051 (2013.01)
A61K 31/557 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7030085(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년04월14일
심사청구일자 2018년11월19일
(85) 번역문제출일자 2018년10월18일
(65) 공개번호 10-2018-0117718
(43) 공개일자 2018년10월29일
(62) 원출원 특허 10-2012-7029910
원출원일자(국제) 2011년04월14일
심사청구일자 2016년04월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/032393
(87) 국제공개번호 WO 2011/130462
국제공개일자 2011년10월20일
(30) 우선권주장
12/761,765 2010년04월16일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2003024420 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 9 항

(73) 특허권자
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(72) 발명자
휴즈, 패트릭, 엠.
미합중국 캘리포니아주 92656, 알리소 비에조, 서머셋 드라이브 2
로빈슨, 마이클, 알.
미합중국 캘리포니아주 92606, 얼바인, 기베르티 8
버크, 제임스, 에이.
미합중국 캘리포니아주 92705, 산타 아나, 이스트 아발론 애비뉴 2409
(74) 대리인
양영준, 김영

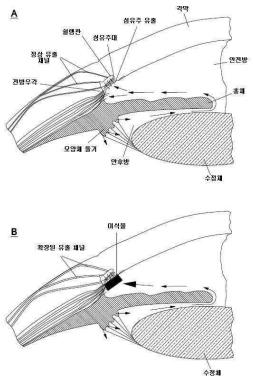
심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **전방내 비마토프로스트 이식물로 안압 감소**

(57) 요 약

본 발명에서는 환자의 눈에서 안구 질환을 치료하는 방법을 제시하고, 상기 방법은 환자의 눈 내에 생물분해성 안구내 이식물(biodegradable intraocular implant)을 배치하는 단계를 포함하고, 상기 이식물은 프로스타미드(prostamide), 그리고 눈의 안구 질환의 증상을 예방하거나 감소시키는데 효과적인 양의 프로스타미드를 제공하기 위해 이식물로부터 일정량의 프로스타미드의 방출을 지속하는데 효과적인 속도로 약물을 방출하는 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함하고, 여기서 상기 안구 질환은 상승된 IOP이고, 그리고 상기 이식물은 쉴렘관(Schlemm's Canal)으로부터 유출하는 눈의 유출 채널(outflow channel)이 확장되도록 전방내 지역(intracameral location) 내에 배치된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 27/02 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌
US20080145403 A1*
US20090082863 A1
US20040127843 A1
JP2007535539 A
WO2008079674 A1*
WO2008079674 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

환자의 눈 내에 생물분해성 안구내 이식물(biodegradable intraocular implant)을 배치함으로써, 상승된 안압(IOP)을 치료하는데 사용하기 위한 프로스타글란딘을 포함하는 조성물이고,

상기 이식물은

(i) (a) 제1 폴리락티드 중합체,

(b) 제1 폴리락티드 중합체와 상이한 제2 폴리락티드 중합체, 및

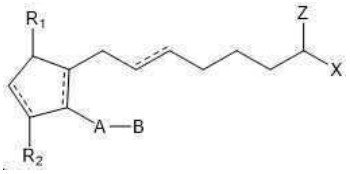
(c) 폴리 (D, L-락티드-공-글리콜리드)공중합체, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 3350, 또는 이들의 조합을 포함하는 생물분해성 중합체 매트릭스; 및

(ii) 상기 생물분해성 중합체 매트릭스와 결부된 프로스타글란딘을 포함하며,

여기서, 프로스타글란딘은 이식물의 중량을 기준으로 15 내지 25 %의 양으로 포함되며,

프로스타글란딘은 비마토프로스트, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이들의 염으로부터 선택되고;

<화학식 I>



여기서 파선 결합(dashed bond)은 시스(cis) 또는 트랜스(trans) 배열로 존재할 수 있는 단일 또는 이중 결합을 나타내고,

A는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 또는 알케닐렌 라디칼이고, 이러한 라디칼은 하나 또는 그 이상의 산화물 라디칼이 중간에 끼어들고 하나 또는 그 이상의 히드록시, 옥소, 알킬옥시 또는 알킬카르복시 기로 치환되며, 여기서 상기 알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고,

B는 3개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼, 또는 4개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌 아릴과 헤테로아릴 라디칼로 구성된 군에서 선택되는 아릴 라디칼이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소와 황 원자로 구성된 군에서 선택되고,

X는 $-(OR^4)$ 또는 $-N(R^4)_2$이고, 여기서 R^4는 수소 및 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고,

Z는 =O이고,

R_1과 R_2 중에서 하나는 =O, -OH 또는 $-O(CO)R_6$ 기이고, 그리고 다른 하나는 -OH 또는 $-O(CO)R_6$이고, 또는 R_1은 =O이고 R_2는 H이고; 여기서 R_6은 1개 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 또는 불포화된 비환상 탄화수소 기, 또는 $-(CH_2)mR_7$(여기서 m은 0 내지 10)이고, 그리고 R_7은 3개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼, 또는 앞서 정의된 바와 같은 히드로카르빌 아릴 또는 헤테로아릴이며;

상기 이식물은 쉴렘관(Schlemm's Canal)으로부터 유출하는 눈의 유출 채널(outflow channel)이 확장되고, 대류(convection current)를 통해 전측 분절(anterior segment) 전역에서 프로스타글란딘이 충분히 혼합되도록 전방내 지역(intracameral location) 내 6:00시 위치에 배치되는 것인,

프로스타글란딘을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이식물이 공막외(episcleral)와 결막(conjunctival) 정맥총(venous plexus) 내에 맥관(vessel)이 확장되도록 전방내 지역 내 6:00시 위치에 배치되는 것인, 프로스타글란딘을 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 이식물이 눈의 안전방(anterior chamber) 내 6:00시 위치에 배치되는 것인, 프로스타글란딘을 포함하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 이식물이 눈의 전방우각(iridocorneal angle) 내 6:00시 위치에 배치되는 것인, 프로스타글란딘을 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 이식물이 하기를 포함하는 안구 이식물 전달 어셈블리(ocular implant delivery assembly)를 이용하여 눈 내에 배치되는 것인, 프로스타글란딘을 포함하는 조성물:

(a) 외부 벽, 근위 단부, 근위 단부 구멍, 원위 단부, 원위 단부 구멍, 그리고 캐뉼러를 관통하는 내강을 갖는 캐뉼러; (b) 눈 내에 이식을 위한 크기와 구조를 갖는 안구 이식물, 이러한 안구 이식물은 내강 내에 위치함; 및 (c) 닫힌 원위 단부를 갖고, 캐뉼러의 외부 벽과 접촉하고, 캐뉼러의 원위 단부와 원위 단부 구멍을 덮는 캡, 이러한 캡은 캐뉼러가 눈 내로 움직일 때 캐뉼러의 원위 단부와 원위 단부 구멍이 캡을 통과할 수 있도록 하는 구조임.

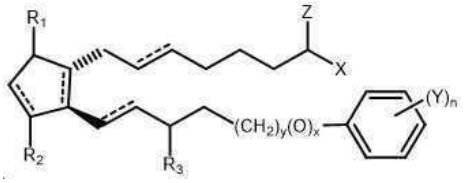
청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 (I)을 갖는 화합물이 하기 화학식 (II)를 갖는 프로스타글란딘을 포함하는 조성물:

<화학식 II>



여기서 y는 0 또는 1이고, x는 0 또는 1이고, x 및 y는 둘 모두 1인 것은 아니고;

Y는 알킬, 할로, 니트로, 아미노, 티올, 히드록시, 알킬옥시, 알킬카르복시 및 할로 치환된 알킬로 구성된 군에서 선택되는 라디칼이고, 여기서 상기 알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고;

R_3은 =O, -OH 또는 $-O(CO)R_6$이고, 교차된 평행선(hatched line)은 알파 배열을 나타내고, 채워진 삼각형은 베타 배열을 나타냄.

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 안압(IOP)은 기준선으로부터 적어도 -60% 감소하는 것인, 프로스타글란딘을 포함하는 조

성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 이식물의 직경이 500 μm 미만인, 프로스타글란딘을 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 이식물이 눈의 전방우각의 해부학적 구조(anatomy)에 맞는 크기를 갖는 것인, 프로스타글란딘을 포함하는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 Hughes 등의 이름으로 2004년 4월 30일자 제출되고 전체로서 참고문헌으로 편입되는 US 특허 출원 제 10/837,260호의 일부 계속 출원이다.

[0003]

[0004] 본 발명의 배경

[0005] 1. 본 발명의 기술 분야

[0006] 본 발명은 안구 질환을 치료하는 방법에 관계하고, 상기 방법은 환자의 눈 내에 생물분해성 안구내 이식물(biodegradable intraocular implant)을 배치하는 단계를 포함하고, 상기 이식물은 프로스타미드(prostamide), 그리고 안구 질환의 증상을 예방하거나 감소시키는데 효과적인 양의 프로스타미드를 제공하기 위해 이식물로부터 일정량의 프로스타미드의 방출을 지속하는데 효과적인 속도로 약물을 방출하는 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함하고, 여기서 상기 안구 질환은 상승된 IOP이다.

배 경 기 술

[0007] 관련된 분야의 요약

[0008] 눈의 안전방(anterior chamber)과 안후방(posterior chamber)은 혈액과 유사한 이온성 조성을 갖는 모양체(ciliary body)에 의해 주로 분비되는 유체인 수양액(aqueous humor)으로 채워진다. 수양액의 기능은 이중이다: 1) 눈의 무혈관 구조(avascular structure), 예를 들면, 수정체(lens)와 각막(cornea)에 영양분을 공급하고, 그리고 2) 안압(intraocular pressure, IOP)을 생리 범위 내에 유지시킨다. IOP의 유지 및 전측 분절(anterior segment)에 영양분의 공급은 정상적인 시력(visual acuity)을 유지하는데 결정적인 인자이다. 수양액은 주로, 모양체의 모양체 돌기(ciliary process)에 의해 눈의 안후방에 분비되고, 그리고 수양액 생산의 부기전은 동맥혈(arterial blood)로부터 한외여과(ultrafiltration)를 통하는 것이다. 수양액은 이후, 눈동자(pupil)를 교차함으로써 안전방에 도달하고, 그리고 홍채(iris)에 인접한 수양액이 위쪽으로 흘러가고 각막에 인접한 수양액이 아래쪽으로 흘러가는 대류가 일어난다. 수양액 유출의 2가지 상이한 경로가 있는데, 둘 모두 눈의 전방우각 내에 위치된다. 포도막-공막(uveoscleral) 또는 비전통적인 경로는 섬모체근 섬유(ciliary muscle fiber) 사이에 세포 간극(intercellular space)을 통한 확산(diffusion)에 의해 안전방을 지나가는 수양액을 지칭한다. 비록 이것이 인간에서 소수 유출 경로인 것으로 보이긴 하지만, 포도막-공막 또는 비전통적인 경로는 세포외 매트릭스(extracellular matrix)의 리모델링(remodeling)을 통해 이러한 루트의 기능성을 증가시키는 특수한 항고혈압성 약물, 예를 들면, 비마토프로스트와 같은 혈압강하 지질(hypotensive lipid)의 표적이다. 이에 더하여, 비마토프로스트는 프로스타미드 수용체에 의해 매개된 섬유주대(trabecular meshwork, "TM")를 통해 수양액 유출을 향상시킬 수 있다. 인간 눈에서, 주요 유출 루트는 섬유주 또는 전통적인 유출 경로이다. 이러한 조직은 3개의 분화된 층을 내포한다. 내부에서부터 최외곽 부분으로, 안전방에 가장 가까운 조직의 층은 홍채와 모양체 스트로마(stroma)로부터 발생하는 연결 조직의 연장에 의해 형성되고 내피 세포에 의해 덮어지는 포도막섬유주(uveal meshwork)이다. 이 층은 수양액 유출에 대해 별다른 저항을 제공하지 못하는데, 그 이유는 세포내 간극이 크기 때문이다. 각막공막섬유주(corneoscleral meshwork)로 알려져 있는 그 다음 층은 기저 막(basal membrane) 상에서 내피-유사 세포에 의해 덮인 박막(lamellae)의 존재로 특징된다. 이들 박막은 당단백질(glycoprotein), 콜라겐(collagen), 히알루론산(hyaluronic acid), 그리고 탄성 섬유(elastic fiber)에 의해

형성된다. 포도막섬유주에 비하여 각막공막섬유주의 더욱 높은 조직화 및 그들의 더욱 좁은 세포내 간극은 흐름 저항(flow resistance)에서 증가의 원인이 된다. 쉴렘관으로부터 내피 세포의 내부 벽과 직접 접촉하는 세 번째 층은 쉴렘관연접부섬유주(juxtacanalicular meshwork)이다. 이것은 밀집한 세포외 매트릭스 내에 끼어있는 세포에 의해 형성되고, 그리고 수양액 흐름에 대한 조직 저항의 대부분이 이 층에서 좁은 세포내 간극에 기인하는 것으로 상정된다. 쉴렘관으로부터 내피 세포의 층은 수양액을 도관(canal) 내로 운반하고 총 저항의 대략 10%를 차지하는 확장가능 세공을 갖는다. 수양액은 2가지 상이한 기전: 내피 세포 사이에 형성된 접합점을 통한 세포 주위(paracellular) 루트 및 동일한 세포의 세포내 확장가능 세공을 통한 관세포(transcellular) 경로에 의해 쉴렘관의 내부 벽 내피를 교차하는 것으로 상정된다. 일단 쉴렘관 내로 진입하면, 수양액은 집합관(collector duct) 및 방수정맥(aqueous vein) 내로 직접적으로 배수되고, 이들은 맥관의 공막외와 결막 플렉시(plexi)와 합류한다. 섬유주 경로를 통한 수양액 유출은 IOP 의존성이고, 통상적으로 유출률(outflow facility)로서 측정되고, 그리고 수은 밀리미터당 마이크로리터/분으로 표시된다. 공막외 정맥압(episcleral venous pressure)은 집합 채널을 통한 유출을 제어하고, 그리고 안압에 기여하는 한 가지 인자이다. 경동맥 해면정맥동루(carotid-cavernous sinus fistulas), 안와 정맥류(orbital varices), 그리고 스터지-웨버 증후군(Sturge-Weber Syndrome)에서 관찰되는 바와 같은 공막외 정맥압에서 증가는 녹내장(glaucoma) 관리의 어려움을 유발할 수 있다. 질환 상태(disease state)에서 공막외 정맥압의 감소, 예를 들면, 경동맥 해면정맥동루의 치료는 공막외 정맥압을 정상화시키고 안압을 감소시킬 수 있다. 안구 고혈압(ocular hypertension) 및 개방각 녹내장(open angle glaucoma)을 치료하기 위한 현재 안구 혈압강하제의 작용 기전은 하기와 같다: 1- 수양액 생산 감소, 2- 포도막-공막 유출 향상, 3- 모양체근(ciliary body muscle)의 자극으로 공막 돌기(scleral spur)로서 긴장을 제공함에 의해 축동 작용제(miotic agent)로 TM을 통한 유출 향상, 4- 이들의 임의의 조합.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 간단한 설명

[0010] 예상치 않게, 비마토프로스트를 방출하는 지속-방출 이식물이 전방내 지역 내에 배치될 때, 쉴렘관으로부터 유출하는 유출 채널은 가시적으로 확장되었다(도 4 참고). 이것은 안압에서 현저한 감소, 다시 말하면, 기준선으로부터 -60% IOP 감소를 유발한다(도 5 참고). 이러한 감소는 국소 비마토프로스트에서 전형적으로 관찰되는 것, 다시 말하면, -35% IOP 감소보다 훨씬 현저하다. TM 방향으로 수양액 흐름의 전향은 도 1, 아래쪽 이미지에 도시된다. 프로스타미드의 통상적 기전은 섬모환(ciliary band) 인근에 전측 모양체 및 TM 둘 모두를 리모델링하는 것이다. 도 3에서 도시된 바와 같이, TM에 인접하게 위치된 전방내 이식물은 유출 채널 내로 높은 약물 농도를 제공하고 공막외와 결막 정맥총 내에서 맥관을 확장하여 IOP 감소의 신규한 기전을 유발한다. 이러한 확장은 눈 주변에서 360도로 나타나는데, 그 이유는 6:00시 위치에 위치된 이식물로부터 방출된 약물이 대류를 통해 전측 분절 전역에서 충분히 혼합되기 때문이다.

[0011] 전방내 비마토프로스트 이식물로 IOP에서 이러한 점증 감소는 진행성 시신경병증(progressive optic neuropathy)을 예방하기 위해 IOP에서 지속된 감소가 요구되는 안구 고혈압과 개방각 녹내장을 앓는 환자에게 유리하다. 환자는 그들이 본 명세서에서 기술된 전방내 이식물로 IOP에서 현저한 감소를 달성할 수 있으면, 복합 점안약 및/또는 눈 수술(섬유주절제(trabeculectomy)와 같은 절개 수술(incisional surgery), ALT와 SLT와 같은 레이저 수술(laser procedure), 그리고 수양액 우회 스텐트 포함)에 대한 요구를 피할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 상세한 설명

[0013] 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 하나 또는 그 이상의 안구내 이식물의 이용을 통한 치료제의 제어되고 지속된 투여는 바람직하지 않은 안구 질환, 특히 상승된 IOP의 치료를 향상시킬 수 있다. 이들 이식물은 제약학적으로 허용되는 중합성 조성물을 포함할 수 있고, 그리고 하나 또는 그 이상의 제약학적 활성제, 예를 들면, 프로스타미드를 연장된 기간에 걸쳐 방출하도록 조제된다. 이들 이식물은 하나 또는 그 이상의 바람직하지 않은 안구 질환을 치료하거나 예방하기 위해 눈의 영역에 직접적으로, 치료 효과적 용량의 작용제 또는 작용제들을 제공하는데 효과적이다. 따라서 단일 투여로, 치료제는 환자를 반복 주사 또는 국소 점안약의 반복 투여에 종속시키는 대신에, 그들이 요구되는 부위에서 가용해지고 연장된 기간 동안 유지될 것이다.

[0014] 상기 이식물은 안구 질환을 치료하는 방법에서 이용되고, 상기 방법은 환자의 눈 내에 생물분해성 안구내 이식

물(biodegradable intraocular implant)을 배치하는 단계를 포함하고, 상기 이식물은 프로스타미드(prostamide), 그리고 안구 질환의 증상을 예방하거나 감소시키는데 효과적인 양의 프로스타미드를 지속하는데 효과적인 속도로 프로스타미드를 방출하는 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함하고, 여기서 상기 안구 질환은 상승된 IOP이고, 그리고 상기 이식물은 쉴렘관(Schlemm's Canal)으로부터 유출하는 눈의 유출 채널(outflow channel)이 확장되도록 전방내 지역(intracameral location) 내에 배치된다.

[0015] 본 발명에 따른 안구내 이식물은 치료 성분(therapeutic component)을 포함한다. 치료 성분은 프로스타미드를 포함하거나, 이것으로 본질적으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성된다. 약물 방출 지속 성분은 이식물이 배치되는 눈 내로 효과량의 프로스타미드의 방출을 지속하기 위해 치료 성분과 결부될 수 있다. 프로스타미드의 양은 이식물이 눈 내에 배치된 이후, 약 1주보다 큰 기간 동안 눈 내로 방출되고, 그리고 안구 질환의 증상을 치료하거나 감소시키는데 효과적이다.

[0016] 이식물은 전방우각에 이식물의 최대 근사(maximal approximation)를 제공하는 중합성 물질로 만들어진다. 이에 더하여, 대략 0.1 내지 1 mm 직경, 그리고 0.1 내지 6 mm 길이의 범위에서 변하는 이식물의 크기는 이식물이 22 내지 30G 범위의 작은 게이지 바늘이 달린 도포구(applicator)를 이용하여 안전방 내로 삽입될 수 있도록 한다.

[0018] 정의

[0019] 설명을 목적으로, 단어의 문맥이 상이한 의미를 지시하지 않으면, 하기 용어는 본 섹션에서 정의된 바와 같이 이용된다.

[0020] 본 명세서에서, "안구내 이식물"은 눈 내에 배치될 수 있는 구조, 크기, 또는 다른 배열을 갖는 장치 또는 요소를 지칭한다. 안구내 이식물은 일반적으로, 눈의 생리학적 상태와 생물적합성이고 유해한 부작용을 유발하지 않는다. 안구내 이식물은 눈의 시력을 교란시키지 않으면서 눈 내에 배치될 수 있다.

[0021] 본 명세서에서, "치료 성분"은 눈의 의학적 질환을 치료하는데 이용되는 하나 또는 그 이상의 치료제 또는 물질을 포함하는 안구내 이식물의 일부를 지칭한다. 치료 성분은 안구내 이식물의 별개의 영역이거나, 또는 이식물 전역에 균일하게 분포될 수 있다. 치료 성분의 치료제는 전형적으로, 안과적으로 허용되고, 그리고 이식물이 눈 내에 배치될 때 유해한 반응을 유발하지 않는 형태로 제공된다.

[0022] 본 명세서에서, "약물 방출 지속 성분"은 이식물의 치료제의 지속된 방출을 제공하는데 효과적인 안구내 이식물의 일부를 지칭한다. 약물 방출 지속 성분은 생물분해성 중합체 매트릭스이거나, 또는 치료 성분을 포함하는 이식물의 코어 영역을 덮는 코팅일 수 있다.

[0023] 본 명세서에서, "결부된"은 혼합, 분산, 결합, 덮음, 또는 둘러쌈을 의미한다.

[0024] 본 명세서에서, "안구 영역" 또는 "안구 부위"는 일반적으로, 눈의 전측과 후측 분절을 비롯한 눈알의 임의의 구역을 지칭하고, 여기에는 일반적으로, 눈알에서 발견되는 임의의 기능적(가령, 시력을 위한) 또는 구조적 조직, 또는 눈알의 내부 또는 외부를 부분적으로 또는 완전하게 채우는 조직 또는 세포 층이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 안구 영역 내에 눈알의 구역의 특정한 실례에는 안전방, 안후방, 초자체강(vitreous cavity), 맥락막(choroid), 맥락막위 공간(suprachoroidal space), 결막(conjunctiva), 결막하 공간(subconjunctival space), 공막외 공간, 각막내 공간(intracorneal space), 각막주위 공간(epicorneal space), 공막(sclera), 편평부분(pars plana), 외과적으로 유도된 무혈관 영역, 황반(macula), 그리고 망막(retina)이 포함된다.

[0025] 본 명세서에서, "안구 질환"은 눈 또는 눈의 일부 또는 영영 중에서 하나에 영향을 주거나 여기에 관련된 질환, 질병 또는 장애이다. 넓게 말하면, 눈은 눈알, 그리고 눈알, 안구주위 근육(가령, 사근(oblique muscle) 및 곧은근(rectus muscle)) 및 눈알 내에 또는 눈알에 인접하게 있는 시신경의 일부를 구성하는 조직과 유체를 포함한다.

[0026] 전측 안구 질환은 전측(즉, 눈의 앞쪽) 안구 영역 또는 부위, 예를 들면, 안구주위 근육, 눈꺼풀, 또는 수정체낭(lens capsule) 또는 모양체근(ciliary muscle)의 전측 내지 후측 벽에 위치되는 눈알 조직 또는 유체에 영향을 주거나 여기에 관련된 질환, 질병 또는 장애이다. 따라서 전측 안구 질환은 일차적으로, 결막, 각막, 안전방, 홍채, 안후방(망막 뒤에, 하지만 수정체낭의 후측 벽 앞에), 수정체 또는 수정체낭, 그리고 전측 안구 영역 또는 부위에서 혈관을 발달시키거나 신경을 분포시키는 혈관과 신경에 영향을 주거나 여기에 관련된다.

[0027] 따라서 전측 안구 질환에는 예로써, 무수정체증(aphakia); 인공수정체눈(pseudophakia); 난시(astigmatism); 눈꺼풀연축(blepharospasm); 백내장(cataract); 결막 질환; 결막염(conjunctivitis); 각막 질환 각막 궤양; 안구건조증(dry eye syndrome); 눈꺼풀 질환; 누기 질환; 누관 폐쇄(lacrimal duct obstruction); 근시(myopia);

노안(presbyopia); 눈동자 질환; 굴절 장애(refractive disorder) 및 사시(strabismus)와 같은 질환, 질병 또는 장애가 포함될 수 있다. 녹내장 역시 전측 안구 질환인 것으로 간주될 수 있는데, 그 이유는 녹내장 치료의 임상적 목적이 눈의 안전방에서 수양액 유체의 고혈압을 감소시키는(즉, 안압을 감소시키는) 것일 수 있기 때문이다.

[0028] 후측 안구 질환은 일차적으로, 후측 안구 영역 또는 부위, 예를 들면, 맥락막 또는 공막(수정체낭의 후측 벽의 관통 면에 후측 위치에서), 초자체(vitreous), 초자방(vitreous chamber), 망막, 시신경(즉, optic disc), 그리고 후측 안구 영역 또는 부위에서 혈관을 발달시키거나 신경을 분포시키는 혈관과 신경에 영향을 주거나 여기에 관련된 질환, 질병 또는 장애이다.

[0029] 따라서 후측 안구 질환에는 예로써, 급성 황반성 신경망막증(acute macular neuroretinopathy); 베체트병(Behcet's disease); 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization); 당뇨성 포도막염(diabetic uveitis); 히스토플라스마병(histoplasmosis); 감염, 예를 들면, 진균 또는 바이러스-유발된 감염; 황반 퇴화(macular degeneration), 예를 들면, 급성 황반 퇴화(acute macular degeneration), 비-삼출성 연령 관련된 황반 퇴화(non-exudative age related macular degeneration) 및 삼출성 연령 관련된 황반 퇴화(exudative age related macular degeneration); 부종(edema), 예를 들면, 황반 부종(macular edema), 낭포 황반 부종(cystoid macular edema) 및 당뇨성 황반 부종(diabetic macular edema); 다소성 맥락막염(multifocal choroiditis); 후측 안구 부위 또는 지역에 영향을 주는 안구 외상; 안구 종양; 망막 질환, 예를 들면, 중심 망막 정맥 폐쇄(central retinal vein occlusion), 당뇨성 망막증(diabetic retinopathy)(증식성 당뇨성 망막증(proliferative diabetic retinopathy) 포함), 증식성 초자체망막증(proliferative vitreoretinopathy, PVR), 망막 동맥 폐쇄 질환(retinal arterial occlusive disease), 망막 박리(retinal detachment), 포도막염 망막 질환; 교감성 안염(sympathetic ophthalmia); 포크트-고야나기-하라다(Vogt Koyanagi-Harada, VKH) 증후군; 포도막 확산(uveal diffusion); 안구 레이저 치료에 의해 유발되거나 영향을 받은 후측 안구 질환; 광역학 요법(photodynamic therapy)에 의해 유발되거나 영향을 받은 후측 안구 질환, 광응고(photocoagulation), 방사선 망막증(radiation retinopathy), 망막전막 질환(epiretinal membrane disorder), 망막 정맥 분지 폐쇄(branch retinal vein occlusion), 전측 허혈 시신경병(anterior ischemic optic neuropathy), 비-망막증 당뇨성 망막 기능장애(non-retinopathy diabetic retinal dysfunction), 색소성 망막염(retinitis pigmentosa), 그리고 녹내장과 같은 질환, 질병 또는 장애가 포함될 수 있다. 녹내장은 후측 안구 질환으로 간주될 수 있는데, 그 이유는 치료 목적이 망막 세포 또는 시신경 세포의 손상 또는 상실에 기인한 시력 상실을 예방하거나, 또는 시력 상실의 발생을 감소(즉, 신경보호)시키는 것이기 때문이다.

[0030] 용어 "생물분해성 중합체"는 생체내에서 분해되는 중합체 또는 중합체들을 지칭하고, 여기서 시간의 흐름에서 중합체 또는 중합체들의 부식은 치료제의 방출과 동시에 또는 방출에 뒤이어 일어난다. 구체적으로, 중합체 팽창(polymer swelling)을 통해 약물을 방출하는 작용을 하는 히드로겔, 예를 들면, 메틸셀룰로오스는 용어 "생물분해성 중합체"로부터 명확하게 배제된다. 용어 "생물분해성"과 "생물부식성"은 동등하고 본 명세서에서 교체가능하게 이용된다. 생물분해성 중합체는 동종중합체, 공중합체, 또는 2개 이상의 상이한 중합성 단위를 포함하는 중합체일 수 있다.

[0031] 본 명세서에서, 용어 "치료한다", "치료하는", 또는 "치료"는 안구 질환, 안구 상해 또는 손상의 감소 또는 해결 또는 예방, 또는 상해된 또는 손상된 안구 조직의 치유 증진을 지칭한다. 치료는 통상적으로, 안구 질환, 안구 상해 또는 손상의 적어도 한 가지 증상을 감소시키는데 효과적이다.

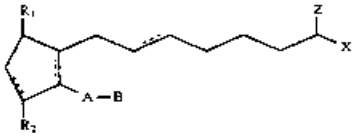
[0032] 본 명세서에서, 용어 "효과적"은 눈 또는 눈의 영역에 현저한 부정적인 또는 유해한 부작용을 유발하지 않으면서, 안구 질환을 치료하거나, 또는 안구 상해 또는 손상을 감소시키거나 예방하는데 필요한 작용제의 수준 또는 양을 지칭한다. 상기에 비추어, 치료제, 예를 들면, 프로스타미드의 치료 효과량은 안구 질환의 적어도 한 가지 증상을 감소시키는데 효과적인 양이다.

[0033] 다양한 기간에 걸쳐 약물 부하(drug load)를 방출할 수 있는 안구내 이식물이 개발되었다. 이들 이식물은 눈, 예를 들면, 눈의 초자체 내로 삽입될 때, 연장된 기간(가령, 약 1주 또는 그 이상) 동안 치료 수준의 프로스타미드를 제공한다. 이들 개시된 이식물은 안구 질환, 예를 들면, 상승된 안압과 연관된 안구 질환을 치료하고, 그리고 더욱 구체적으로, 녹내장의 적어도 한 가지 증상을 감소시키는데 효과적이다.

[0034] 본 발명의 한 구체예에서, 안구내 이식물은 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함한다. 생물분해성 중합체 매트릭스는 한 가지 유형의 약물 방출-지속 성분이다. 생물분해성 중합체 매트릭스는 생물분해성 안구내 이식물을 형성하는데 효과적이다. 생물분해성 안구내 이식물은 생물분해성 중합체 매트릭스와 결부된 프로스타미드를 포함

한다. 매트릭스는 이식물이 안구 영역 또는 안구 부위, 예를 들면, 눈의 초자체 내에 배치되는 시간으로부터, 약 1주보다 큰 시간 동안 일정량의 프로스타미드의 방출을 지속하는데 효과적인 속도로 분해된다.

[0035] 이식물의 프로스타미드 성분은 하나 또는 그 이상의 유형의 프로스타미드를 포함한다. 일정한 이식물에서, 프로스타미드 성분은 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다:



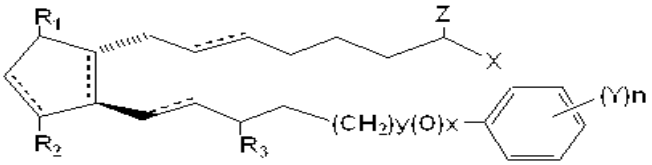
[0036]

[0037] 여기서 파선 결합(dashed bond)은 시스(cis) 또는 트랜스(trans) 배열로 존재할 수 있는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, A는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 또는 알케닐렌 라디칼이고, 이러한 라디칼은 하나 또는 그 이상의 산화물 라디칼이 중간에 끼어들고 하나 또는 그 이상의 히드록시, 옥소, 알킬옥시 또는 알킬카르복시기로 치환되며, 여기서 상기 알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고; B는 3개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼, 또는 4개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌 아릴과 헤테로아릴 라디칼로 구성된 군에서 선택되는 아릴 라디칼이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소와 황 원자로 구성된 군에서 선택되고; X는 --N(R^4).$_2$이고, 여기서 R^4는 수소 및 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고,

[0038] Z는 =O이고; R_1과 R_2 중에서 하나는 =O, -OH 또는 -O(CO)R_6 기이고, 그리고 다른 하나는 -OH 또는 -O(CO)R_6이고, 또는 R_1은 =O이고 R_2는 H이고; 여기서 R_6은 1개 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 또는 불포화된 비환상 탄화수소 기, 또는 -(CH_2)mR_7(여기서 m은 0-10)이고, 그리고 R_7은 3개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼, 또는 앞서 정의된 바와 같은 히드로카르빌 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0039] 본 발명의 화합물의 제약학적으로 허용되는 산 부가염(acid addition salt)은 제약학적으로 허용되는 음이온을 내포하는 비-독성 부가염(addition salt), 예를 들면, 염화수소산염(hydrochloride), 브롬화수소산염(hydrobromide), 요오드화수소산염(hydroiodide), 황산염(sulfate) 또는 중황산염(bisulfate), 인산염(phosphate) 또는 산 인산염(acid phosphate), 아세트산염(acetate), 말레인산염(maleate), 푸마르산염(fumarate), 옥살산염(oxalate), 젖산염(lactate), 타르타르산염(tartrate), 구연산염(citrate), 글루콘산염(gluconate), 당산염(saccharate) 및 p-톨루엔 술폰산염(p-toluene sulphonate)을 형성하는 산으로부터 형성된 것들이다.

[0040] 바람직하게는, 프로스타미드는 하기 화학식 (II)를 갖는다.



[0041]

[0042] 여기서 y는 0 또는 1이고, x는 0 또는 1이고, 그리고 x+y는 둘 모두 1인 것은 아니고, Y는 알킬, 할로, 니트로, 아미노, 티올, 히드록시, 알킬옥시, 알킬카르복시 및 할로 치환된 알킬로 구성된 군에서 선택되는 라디칼이고, 여기서 상기 알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, n은 0 또는 1 내지 3의 정수이고, 그리고 R_3은 .=O, --OH 또는 --O(CO)R_6이고, 그리고 교차된 평행선(hatched line)은 .알파. 배열을 지시하고, 그리고 채워진 삼각형은 .베타. 배열을 지시한다.

[0043] 적어도 한 가지 유형의 안구내 이식물에서, 프로스타미드는 R_1, R_2와 R_3이 OH이고, y가 1이고, x가 0이고, n이 0이고, 그리고 X가 N(H)(C_2H_5)인 화합물, 예를 들면, 시클로펜탄 N-에틸 헵텐아미드-5-시스-2-(3α.-히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1α.,2β.,3α,5α.]를 포함한다.

[0044] 시클로펜탄 N-에틸 헵텐아미드-5-시스-2-(3α.-히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1α.,2β.,3

$_{\alpha}$,5$_{\alpha}$.] 화합물은 또한, 비마토프로스트로 알려져 있고, 그리고 상품명, Lumigan.RTM.(Allergan, Inc., CA) 하에 국소 안과 용액으로 공개적으로 구입가능하다.

[0045] 대안으로, 프로스타미드는 본 발명에 참고문헌으로 편입되는 US 특허 제6,395,787호에서 개시된 임의의 프로스타미드일 수도 있다.

[0046] 따라서 이식물은 비마토프로스트, 이의 염, 또는 이의 혼합물을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성되는 치료 성분을 포함할 수 있다.

[0047] 프로스타미드는 미립자 또는 분말 형태일 수 있고, 그리고 생물분해성 중합체 매트릭스에 의해 포획(entrapment)될 수 있다. 통상적으로, 프로스타미드 입자는 약 3000 나노미터(nanometer) 이하의 효과적 평균 크기(effective average size)를 가질 것이다. 일정한 이식물에서, 이들 입자는 대략 3000 나노미터보다 작은 자릿수(order of magnitude)에서 효과적 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 가령, 이들 입자는 약 500 나노미터 이하의 효과적 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 추가의 이식물에서, 이들 입자는 약 400 나노미터 이하, 그리고 또 다른 구체예에서, 약 200 나노미터 이하의 효과적 평균 입자 크기를 가질 수 있다.

[0048] 이식물의 프로스타미드는 바람직하게는, 이식물의 중량으로 약 10% 내지 90%이다. 더욱 바람직하게는, 프로스타미드는 이식물의 중량으로 약 20% 내지 약 80%이다. 바람직한 구체예에서, 프로스타미드는 이식물의 중량으로 약 20%(가령, 15%-25%)를 구성한다. 다른 구체예에서, 프로스타미드는 이식물의 중량으로 약 50%를 구성한다.

[0049] 이식물에 이용하기 적합한 중합성 물질 또는 조성물에는 눈의 기능 또는 생리를 실질적으로 간섭하지 않기 위하여, 눈과 양립하는, 다시 말하면 생물적합성인 물질이 포함된다. 이런 물질은 바람직하게는, 적어도 부분적으로, 그리고 더욱 바람직하게는, 실질적으로 완전하게 생물분해성 또는 생물부식성이다.

[0050] 유용한 중합성 물질의 실례에는 제한 없이, 유기 에스테르와 유기 에테르로부터 유래된 및/또는 이들을 포함하는 물질이 포함되고, 이들은 분해될 때, 단위체(monomer)를 비롯한 생리학적으로 허용되는 분해 산물을 산출한다. 또한, 단독으로 또는 다른 단위체와 공동으로, 무수물, 아미드, 오르토에스테르 등으로부터 유래된 및/또는 이들을 포함하는 중합성 물질 역시 유용할 수 있다. 중합성 물질은 첨가 또는 축합 중합체, 유리하게는 축합 중합체일 수 있다. 중합성 물질은 가교-연결되거나 비-가교 연결될 수 있다, 가령, 단지 약하게, 예를 들면, 중합성 물질의 약 5% 이하, 또는 약 1% 이하가 가교-연결된다. 대부분의 경우에, 탄소와 수소 이외에, 이들 중합체는 산소와 질소 중에서 적어도 한 가지, 유리하게는 산소를 포함할 것이다. 산소는 옥시(oxy), 예를 들면, 히드록시 또는 에테르, 카르보닐, 예를 들면, 카르복실산 에스테르와 같은 비-옥소-카르보닐 등으로서 존재할 수 있다. 질소는 아미드, 시아노와 아미노로서 존재할 수 있다. 제어된 약물 전달을 위한 캡슐화를 기술하는 Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, In: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, BocaRaton, Fla. 1987, pp39-90에서 진술된 중합체는 본 발명의 이식물에 유용할 수 있다.

[0051] 추가적으로, 히드록시지방족 카르복실산의 중합체(동종중합체 또는 공중합체), 그리고 다당류가 목적된다. 목적되는 폴리에스테르에는 D-젖산, L-젖산, 라세미 젖산, 글리콜산, 폴리카프로락톤, 그리고 이들의 조합의 중합체가 포함된다. 일반적으로, L-젖산염 또는 D-젖산염을 이용함으로써 느리게 부식되는 중합체 또는 중합성 물질이 달성되고, 반면 젖산염 라셈체로 부식이 실질적으로 증가된다.

[0052] 유용한 다당류에는 제한 없이, 칼슘 알긴산염, 그리고 기능화된 셀룰로오스, 특히 예로써, 물 불용성 및 약 5 kD 내지 500 kD의 분자량으로 특징되는 카르복시메틸셀룰로오스 에스테르가 포함된다.

[0053] 다른 목적되는 중합체에는 제한 없이, 폴리비닐 알코올, 폴리에스테르, 폴리에테르 및 생물적합성이고 생물분해성 및/또는 생물부식성일 수 있는 이들의 조합이 포함된다.

[0054] 본 발명에 이용을 위한 중합체 또는 중합성 물질의 일부 바람직한 특징에는 생물적합성(biocompatibility), 치료 성분과의 양립성(compatibility), 본 발명의 약물 전달 시스템의 제조에서 중합체의 용이한 이용, 초자체의 점도를 현저하게 증가시키지 않으면서 생리학적 환경에서 적어도 약 6시간, 바람직하게는 약 1일보다 큰 반감기, 그리고 물 불용성(water insolubility)이 포함될 수 있다.

[0055] 매트릭스를 형성하기 위해 포함되는 생물분해성 중합성 물질은 바람직하게는, 효소 또는 가수분해 불안정성에 종속된다. 물-용해성 중합체는 유용한 물 불용성 중합체를 제공하기 위해 가수분해성 또는 생물분해성 불안정 가교-연결로 가교-연결될 수 있다. 안정성 정도는 단위체의 선택, 동종중합체 또는 공중합체가 이용되는 지의 여부, 중합체의 혼합물 이용, 그리고 중합체가 말단 산성 기(terminal acid group)를 포함하는 지의 여부에 따

라 폭넓게 변화될 수 있다.

[0056] 중합체의 생물분해 및 이에 따른, 이식물의 연장된 방출 프로필을 제어하는데 동등하게 중요한 것은 이식물에 이용된 중합성 조성물의 상대 평균 분자량(relative average molecular weight)이다. 방출 프로필을 조정하기 위해 상이한 분자량의 동일한 또는 상이한 중합성 조성물이 이식물 내에 포함될 수 있다. 일정한 이식물에서, 중합체의 상대 평균 분자량은 약 9 내지 약 64 kD, 통상적으로 약 10 내지 약 54 kD, 그리고 더욱 통상적으로 약 12 내지 약 45 kD의 범위에서 변할 것이다.

[0057] 일부 이식물에서, 글리콜산과 젖산의 공중합체가 이용되는데, 여기서 생물분해의 속도는 글리콜산 대(對) 젖산의 비율에 의해 제어된다. 가장 빠르게 분해된 공중합체는 거의 동등한 양의 글리콜산과 젖산을 갖는다. 동종중합체, 또는 동등하지 않은 비율을 갖는 공중합체는 분해에 더욱 저항한다. 글리콜산 대(對) 젖산의 비율은 또한, 이식물의 메짐성(brittleness)에도 영향을 주는데, 여기서 더욱 유연한 이식물이 더욱 큰 결합 구조(geometry)에 바람직하다. 폴리젖산 폴리글리콜산(PLGA) 공중합체 내에서 폴리젖산의 %는 0-100%, 바람직하게는 약 15-85%, 더욱 바람직하게는 약 35-65%일 수 있다. 일부 이식물에서, 50/50 PLGA 공중합체가 이용된다.

[0058] 안구내 이식물의 생물분해성 중합체 매트릭스는 2개 또는 그 이상의 생물분해성 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다. 가령, 이식물은 첫 번째 생물분해성 중합체 및 상이한 두 번째 생물분해성 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다. 이들 생물분해성 중합체 중에서 하나 또는 그 이상은 말단 산성 기를 가질 수 있다.

[0059] 부식성 중합체로부터 약물의 방출은 여러 기전 또는 기전 조합의 결과이다. 이들 기전 중에서 일부는 이식물의 표면으로부터 탈착(desorption), 용해(dissolution), 수화된 중합체의 다공성 채널을 통한 확산 및 부식을 포함한다. 부식은 벌크 또는 표면 또는 양쪽의 조합일 수 있다. 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 안구내 이식물의 매트릭스는 눈 내로 이식후, 1주 이상 동안 일정량의 프로스타미드 성분의 방출을 지속하는데 효과적인 속도로 약물을 방출할 수 있다. 일정한 이식물에서, 치료량의 프로스타미드 성분은 이식후, 단지 약 30-35일 동안 방출된다. 가령, 이식물은 비마토프로스트를 포함할 수 있고, 그리고 이식물의 매트릭스는 눈 내에 배치된 이후, 약 1개월 동안 치료 효과량의 비마토프로스트의 방출을 지속하는데 효과적인 속도로 분해된다. 다른 실례로써, 이식물은 비마토프로스트를 포함할 수 있고, 그리고 매트릭스는 40일 이상, 예를 들면, 약 6개월 동안 치료 효과량의 비마토프로스트의 방출을 지속하는데 효과적인 속도로 약물을 방출한다.

[0060] 생물분해성 안구내 이식물의 한 가지 실례는 생물분해성 중합체 매트릭스와 결부된 프로스타미드를 포함하고, 상기 매트릭스는 상이한 생물분해성 중합체의 혼합물을 포함한다. 이들 생물분해성 중합체 중에서 적어도 한 가지는 약 63.3 kD의 분자량을 갖는 폴리락티드이다. 두 번째 생물분해성 중합체는 약 14 kD의 분자량을 갖는 폴리락티드이다. 이런 혼합물은 이식물이 눈 내에 배치된 시간으로부터, 약 1개월보다 큰 기간 동안 치료 효과량의 프로스타미드의 방출을 지속하는데 효과적이다.

[0061] 생물분해성 안구내 이식물의 다른 실례는 생물분해성 중합체 매트릭스와 결부된 프로스타미드를 포함하고, 상기 매트릭스는 상이한 생물분해성 중합체의 혼합물을 포함하고, 각 생물분해성 중합체는 약 0.16 dl/g 내지 약 1.0 dl/g의 고유 점도(inherent viscosity)를 갖는다. 가령, 이들 생물분해성 중합체 중에서 하나는 약 0.3 dl/g의 고유 점도를 가질 수 있다. 두 번째 생물분해성 중합체는 약 1.0 dl/g의 고유 점도를 가질 수 있다. 추가의 이식물은 약 0.2 dl/g 내지 0.5 dl/g의 고유 점도를 갖는 생물분해성 중합체를 포함할 수 있다. 앞서 확인된 고유 점도는 25℃에서 0.1% 클로로포름에서 결정될 수 있다.

[0062] 한 가지 특정 이식물은 2가지 상이한 폴리락티드 중합체의 조합과 결부된 비마토프로스트를 포함한다. 비마토프로스트는 이식물의 중량으로 약 20%로 존재한다. 한 폴리락티드 중합체는 약 14 kD의 분자량 및 약 0.3 dl/g의 고유 점도를 갖고, 그리고 다른 폴리락티드 중합체는 약 63.3 kD의 분자량 및 약 1.0 dl/g의 고유 점도를 갖는다. 이들 2가지 폴리락티드 중합체는 이식물 내에서 1:1 비율로 존재한다. 이런 이식물은 2개월 이상 동안 비마토프로스트를 방출하는데 효과적일 수 있다. 이식물은 사출성형 공정(extrusion process)에 의해 생산된 막대 또는 필라멘트의 형태로 제공된다.

[0063] 본 발명에서 바람직한 이식물 제제는 API 30%, R203S 45%, R202H 20%, PEG 3350 5% 또는 API 20%, R203S 45%, R202H 10%, RG752S 20%, PEG 3350 5%이고, 여기서 API는 비마토프로스트이다. 바람직한 이식물 제제에 이용될 수 있는 구성 요소의 농도 범위는 API 5 내지 40%, R203S 10 내지 60%, R202H 5 내지 20%, RG752S 5 내지 40%, PEG 3350 0 내지 15%이다. 이들 PLA/PLGA 중합체는 Boehringer Ingelheim(Ingelheim, Germany)로부터 구입가능한 Resomer 생산 라인으로부터 획득되고 하기를 포함한다:

[0064]

Resomer	단위체 비율	i.v. dL/g

[0065] RG502, 50:50 폴리 (D, L-락티드-공-글리콜리드) 0.2

[0066] RG502H, 50:50 폴리 (D, L-락티드-공-글리콜리드) 0.2

[0067] RG503, 50:50 폴리 (D, L-락티드-공-글리콜리드) 0.4

[0068] RG504, 0.5

[0069] RG505, 0.7

[0070] RG506, 0.8

[0071] RG752, 75:25 폴리 (D,L 락티드-공-글리콜리드) 0.2

[0072] RG755, 75:25 폴리(D,L 락티드-공-글리콜리드) 0.6 (40000)

[0073] RG756, 0.8

[0074] RG858, 85:15 폴리 (D,L-락티드-공-글리콜리드) 1.4

[0075] R202H, 폴리 (D,L-락티드) 0.3

[0076] R203 폴리 (D,L-락티드) 1.0 (40000)

[0077] R206. 폴리 (D,L-락티드); 산성 단부 0.2

[0078] R104 폴리 (D,L-락티드) (3500)

[0080] 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 안구내 이식물로부터 프로스타미드의 방출은 방출의 최초 폭발(initial burst), 그 이후에 방출된 프로스타미드의 양에서 점진적 증가를 포함할 수 있고, 또는 방출은 프로스타미드 성분의 방출에서 최초 지연, 그 이후에 방출에서 증가를 포함할 수 있다. 이식물이 실질적으로 완전하게 분해될 때, 방출된 프로스타미드의 퍼센트는 약 100이다. 기존 이식물과 비교하여, 본 명세서에서 개시된 이식물은 눈 내에 배치되고 약 1주후까지 프로스타미드를 완전하게 방출하지 않거나, 또는 약 100%의 프로스타미드를 방출하지 않는다. 이식물의 수명 동안 이식물로부터 프로스타미드의 방출의 상대적으로 일정한 속도를 제공하는 것이 바람직하다. 가령, 프로스타미드는 이식물의 수명 동안 하루 약 0.01 .mu.g 내지 약 2 .mu.g의 양으로 방출되는 것이 바람직하다. 하지만, 방출 속도는 생물분해성 중합체 매트릭스의 제제에 따라 증가하거나 감소하도록 변할 수 있다. 이에 더하여, 프로스타미드의 방출 프로필은 하나 또는 그 이상의 선형 부분 및/또는 하나 또는 그 이상의 비-선형 부분을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 방출 속도는 일단 이식물이 분해 또는 부식되기 시작하면, 0보다 크다.

[0081] 이식물은 모놀리식(monolithic), 다시 말하면, 활성제 또는 활성제들이 중합성 매트릭스 전역에 균일하게 분포되거나, 또는 캡슐화될 수 있고, 여기서 활성제의 저장소가 중합성 매트릭스에 의해 캡슐화된다. 제조의 용이함으로 인하여, 모놀리식 이식물은 통상적으로, 캡슐화된 형태보다 선호된다. 하지만, 캡슐화된, 저장소-타입 이식물에 의해 제공되는 더욱 큰 제어는 약물의 치료 수준이 좁은 윈도우 내에 있는 일부 상황에서 유익할 수 있다. 이에 더하여, 프로스타미드를 비롯한 치료 성분은 매트릭스 내에서 비-균일한 패턴으로 분포될 수 있다. 가령, 이식물은 이식물의 두 번째 부분에 비하여 프로스타미드의 더욱 높은 농도를 갖는 부분을 포함할 수 있다.

[0082] 본 명세서에서 개시된 안구내 이식물은 바늘로 투여의 경우에 약 5 .mu.m 내지 약 10 ㎜, 또는 약 10 .mu.m 내지 약 1 ㎜의 크기, 외과적 이식에 의한 투여의 경우에 1 ㎜ 이상, 또는 2 ㎜ 이상, 예를 들면, 3 ㎜ 또는 10 ㎜까지의 크기를 가질 수 있다. 바늘-주사된 이식물의 경우에, 이들 이식물은 이식물의 직경이 이식물이 바늘을 통해 이동하는 것을 가능케 하면, 임의의 적절한 길이를 가질 수 있다. 가령, 약 6 ㎜ 내지 약 7 ㎜의 길이를 갖는 이식물이 눈 내로 주사된다. 바늘에 의해 투여된 이식물은 바늘의 내부 직경보다 작은 직경을 가져야 한다. 일정한 이식물에서, 직경은 약 500 .mu.m 이하이다. 인간에서 초자방은 예로써, 1 내지 10 ㎜의 길이를 갖는 다양한 결합 구조의 상대적으로 큰 이식물을 수용할 수 있다. 이식물은 약 2 ㎜ x 0.75 ㎜ 직경의 치수를 갖는 원통모양 펠릿(cylindrical pellet)(가령, 막대)일 수 있다. 또는, 이식물은 약 7 ㎜ 내지 약 10 ㎜의 길이, 그리고 약 0.75 ㎜ 내지 약 1.5 ㎜의 직경을 갖는 원통모양 펠릿일 수 있다.

[0083] 이식물은 또한, 눈, 예를 들면, 초자체 내에 이식물의 삽입, 그리고 이식물의 수용 둘 모두를 용이하게 하기 위해, 적어도 얼마간 유연할 수 있다. 이식물의 총 중량은 통상적으로, 약 250-5000 .mu.g, 더욱 바람직하게는 약 500-1000 .mu.g이다. 가령, 이식물은 약 500 .mu.g, 또는 약 1000 .mu.g일 수 있다. 비-인간 개체의 경우에,

이식물(들)의 치수와 총 중량은 개체의 유형에 따라, 더욱 크거나 더욱 작을 수 있다. 가령, 인간은 말에서 대략 30 ml 및 코끼리에서 대략 60-100 ml와 비교하여, 대략 3.8 ml의 초자체 부피(vitreous volume)를 갖는다. 따라서 인간에서 이용에 적합한 크기를 갖는 이식물은 다른 동물에 대해 정률 증가 또는 축소, 예를 들면, 말에 대한 이식물의 경우에 약 8배 증가, 또는 코끼리에 대한 이식물의 경우에 약 26배 증가될 수 있다.

[0084] 따라서 중심이 한 가지 물질로 구성되고, 그리고 표면이 동일한 또는 상이한 조성물의 하나 또는 그 이상의 층(여기서 이들 층은 가교-연결될 수 있다), 또는 상이한 분자량, 상이한 밀도 또는 다공성 등의 하나 또는 그 이상의 층을 갖는 이식물이 제조될 수 있다. 가령, 약물의 최초 1회 분(initial bolus)을 빠르게 방출하는 것이 바람직한 경우에, 중심은 최초 분해의 속도를 증강시키기 위해 폴리젖산염-폴리글리콜산염 공중합체로 코팅된 폴리젖산염일 수 있다. 대안으로, 중심은 외부에서 폴리젖산염의 분해 시에 중심이 용해되고 눈으로부터 외부로 빠르게 씻겨나갈 수 있도록, 폴리젖산염으로 코팅된 폴리비닐 알코올일 수 있다.

[0085] 이식물은 섬유(fiber), 시트(sheet), 필름(film), 미소구체(microsphere), 구체(sphere), 원판(circular disc), 플라크(plaque) 등을 비롯한 임의의 결합 구조를 가질 수 있다. 이식물 크기의 상한선은 이식물에 대한 관용, 삽입 시에 크기 제한, 취급의 용이함 등과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 시트 또는 필름이 이용되는 경우에, 이들 시트 또는 필름은 적어도 약 0.5 mm x 0.5 mm, 통상적으로 약 3-10 mm x 5-10 mm의 범위 내에 있고 취급의 용이함을 위해 약 0.1-1.0 mm의 두께를 가질 것이다. 섬유가 이용되는 경우에, 섬유 직경은 일반적으로, 약 0.05 내지 3 mm의 범위 내에 있고, 그리고 섬유 길이는 일반적으로, 약 0.5-10 mm의 범위 내에 있을 것이다. 구체는 직경에서 약 0.5 .mu.m 내지 4 mm의 범위 내에 있고 다른 형태의 입자에 대해 필적하는 부피를 가질 수 있다.

[0086] 이식물의 크기와 형태는 방출 속도, 치료 기간, 그리고 이식 부위에서 약물 농도를 제어하는 데에도 이용될 수 있다. 더욱 큰 이식물은 비례적으로 더욱 큰 복용량을 전달할 것이지만, 표면 대(對) 질량 비율(surface to mass ratio)에 따라, 더욱 느린 방출 속도를 가질 수도 있다. 이식물의 특정한 크기와 결합 구조는 이식 부위에 맞게 선택된다.

[0087] 바람직하게는, 이식물은 눈의 전방우각의 해부학적 구조(anatomy)에 적합하는 크기를 갖는다.

[0088] 프로스타미드, 중합체, 그리고 임의의 다른 조절제의 비율은 다양한 비율을 갖는 여러 이식물을 조제함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 용해 또는 방출 검사를 위한 USP 승인된 방법이 방출 속도를 측정하는데 이용될 수 있다 (USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). 가령, 무한 싱크(infinite sink) 방법을 이용하여, 이식물의 칭량된 샘플이 물에서 0.9% NaCl을 내포하는 측정된 부피의 용액에 첨가되고, 여기서 용액 부피는 약물 농도가 방출후, 포화의 5% 이하가 되는 부피일 것이다. 혼합물은 37℃에 유지되고, 그리고 이식물을 현탁 상태로 유지하기 위해 천천히 교반된다. 시간의 함수로서 용해된 약물의 외관은 흡광도가 일정해질 때까지, 또는 90% 이상의 약물이 방출될 때까지 당분야에 공지된 다양한 방법, 예를 들면, 분광측정, HPLC, 질량 분석(mass spectroscopy) 등에 의해 추적될 수 있다.

[0089] 본 명세서에서 개시된 안구내 이식물 내에 포함되는 프로스타미드에 더하여, 안구내 이식물은 또한, US 특허 출원 제10/837,260호에서 기술된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 추가적인 안과적으로 허용되는 치료제를 포함할 수 있다.

[0090] 가령, 이식물은 비마토프로스트와 베타-아드레날린성 수용체 길항약의 조합을 포함할 수 있다. 더욱 구체적으로, 이식물은 비마토프로스트와 Timolol.RTM의 조합을 포함할 수 있다. 또는, 이식물은 비마토프로스트와 탄산 탈수효소 저해제(carbonic anyhdrase inhibitor)의 조합을 포함할 수 있다. 가령, 이식물은 비마토프로스트와 도르졸라미드(dorzolamide)(Trusopt.RTM.)의 조합을 포함할 수 있다.

[0091] 이식물은 비마토프로스트와 라타노프로스트의 조합을 포함할 수 있다. 다른 이식물은 비마토프로스트와 트라보프로스트의 조합을 포함할 수 있다.

[0092] 치료 성분에 더하여, US 특허 출원 제10/837,260호에서 기술된 바와 같이, 본 명세서에서 개시된 안구내 이식물은 완충제, 보존제 등의 효과량을 포함할 수 있다.

[0093] 본 발명의 이식물 중에서 적어도 한 가지에서, 예로써 프로스타미드가 비마토프로스트로 본질적으로 구성될 때, 이식물에 염화벤잘코늄(benzalkonium chloride) 보존제가 제공된다.

[0094] 부가적으로, 방출 조절제, 예를 들면, U.S. 특허 제5,869,079호에서 기술된 것들이 이식물에 포함될 수 있다. 이용되는 방출 조절제의 양은 원하는 방출 프로필, 조절제의 활성, 그리고 조절제의 부재에서 프로스타미드의

방출 프로필에 좌우될 것이다. 전해질(electrolyte), 예를 들면, 염화나트륨과 염화칼륨 역시 이식물 내에 포함될 수 있다. 완충제 또는 개선제가 친수성인 경우에, 이것은 또한, 방출 가속화제로서 작용한다. 친수성 첨가제는 약물 입자를 둘러싸는 물질의 더욱 빠른 용해를 통해 방출 속도를 증가시키는 작용을 하고, 이것은 노출된 약물의 표면적을 증가시켜 약물 생물부식의 속도를 증가시킨다. 유사하게, 소수성 완충제 또는 개선제는 더욱 느리게 용해되고, 약물 입자의 노출을 지연시키고, 따라서 약물 생물부식의 속도를 지연시킨다.

[0095] 일정한 이식물에서, 비마토프로스트 및 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 이식물은 눈 내로 이식후, 약 3-6개월 동안 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg 양의 비마토프로스트를 방출하거나 전달할 수 있다. 이식물은 막대 또는 웨이퍼로서 형성될 수 있다. 막대-형상 이식물은 720 .mu.m 노즐로부터 사출 성형되고 1 mg 크기로 절단된 필라멘트로부터 유래될 수 있다. 웨이퍼-형상 이식물은 약 2.5 mm의 직경, 약 0.127 mm의 두께, 그리고 약 1 mg의 중량을 갖는 원판일 수 있다.

[0096] 전체로서 참고문헌으로 편입되는 US 특허 출원 제10/837,260호에서 기술된 바와 같이, 본 명세서에서 기술된 이식물을 생산하기 위해 다양한 기술이 이용될 수 있다.

[0097] 본 발명의 이식물은 예로써, 안구 질환의 적어도 한 가지 증상을 감소시킴으로써, 안구 질환을 치료하는데 효과적인 양의 프로스타미드를 방출하도록 형성된다. 더욱 구체적으로, 이식물은 녹내장, 예를 들면, 개방각 녹내장, 안구 고혈압, 만성 폐쇄우각 녹내장, 개방 홍채절개술(patent iridotomy), 가박탈성 녹내장, 그리고 색소성 녹내장을 치료하는 방법에 이용될 수 있다. 눈의 초자체 내로 프로스타미드-내포 이식물을 이식함으로써, 프로스타미드는 수양액 흐름을 증강시켜 안압을 감소시키는데 효과적인 것으로 생각된다.

[0098] 또한, 본 명세서에서 개시된 이식물은 예로써, US 특허 출원 제10/837,260호에서 기술된 바와 같이 질환 또는 장애를 예방하거나 치료하기 위해 프로스타미드 또는 앞서 기술된 추가 치료제를 방출하도록 형성될 수 있다.

[0099] 한 구체예에서, 이식물, 예를 들면, 본 명세서에서 개시된 이식물은 인간 또는 동물 환자, 그리고 바람직하게는, 살아있는 인간 또는 동물의 눈의 후측 분절에 투여된다. 적어도 한 가지 구체예에서, 이식물은 눈의 망막하 공간(subretinal space)에 접근하지 않으면서 투여된다. 가령, 환자를 치료하는 방법은 이식물을 눈의 안후방 내로 직접적으로 배치하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 환자를 치료하는 방법은 초자체내 주사, 결막하 주사, 테논(tenon) 아래 주사, 안구후 주사, 그리고 맥락막위 주사 중에서 적어도 한 가지에 의해, 이식물을 환자에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0100] 적어도 한 가지 구체예에서, 환자의 눈 내에 안압을 감소시키는 방법은 초자체내 주사, 결막하 주사, 테논(tenon) 아래 주사, 안구후 주사, 그리고 맥락막위 주사 중에서 적어도 한 가지에 의해, 본 명세서에서 개시된 바와 같이 프로스타미드를 내포하는 하나 또는 그 이상의 이식물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 적절한 크기의 바늘, 예를 들면, 22 게이지 바늘, 27 게이지 바늘, 28 게이지 바늘, 또는 30 게이지 바늘과 같은 22-30 게이지 바늘을 포함하는 주사기 기구는 인간 또는 동물의 눈의 후측 분절에 조성물을 주사하는데 효과적으로 이용될 수 있다. 반복 주사는 종종, 이식물로부터 프로스타미드의 연장된 방출로 인하여 필요하지 않다.

[0101] 이에 더하여, 안구 질환을 치료하는 이중 요법 접근법(dual therapy approach)의 경우에, 이러한 방법은 예로써, 특히 티몰롤(timolol), 도르졸라미드(dorzolamide), 그리고 이아토프로스트(iatoprost)를 내포하는 조성물을 국소 투여함으로써, 추가 치료제를 눈에 투여하는 하나 또는 그 이상의 추가 단계를 포함할 수 있다.

[0102] 일정한 이식물에서, 이식물은 비마토프로스트, 이의 염, 그리고 이의 혼합물로 본질적으로 구성되는 치료 성분, 그리고 생물분해성 중합체 매트릭스를 포함한다. 생물분해성 중합체 매트릭스는 PLA, PLGA, 또는 이들의 조합으로 본질적으로 구성될 수 있다. 눈 내에 배치될 때, 이식물은 눈 내에 배치후 약 1일 이내에, 약 40% 내지 약 60%의 비마토프로스트를 방출하여 비마토프로스트의 부하 용량(loading dose)을 제공한다. 차후에, 이식물은 하루 약 1% 내지 약 2%의 비마토프로스트를 방출하여 지속된 치료 효과를 제공한다. 이런 이식물은 수개월 동안, 그리고 잠재적으로, 1년 또는 2년 동안 안압을 예로써, 약 15 mm Hg 미만으로 감소시키고 감소된 안압을 유지하는데 효과적일 수 있다.

[0103] 본 명세서에서 개시된 다른 이식물은 눈 내에 배치되고 2일 이내에 이식물로부터 방출되는 프로스타미드의 양이 이식물 내에 프로스타미드의 총량의 약 95% 이하가 되도록 형성될 수 있다. 일정한 이식물에서, 95%의 프로스타미드는 눈 내에 배치되고 약 1주후까지 방출되지 않는다. 일정한 이식물에서, 약 50%의 프로스타미드는 눈 내에 배치되고 약 1일 이내에 방출되고, 그리고 약 2%는 눈 내에 배치된 이후 약 1개월 동안 방출된다. 다른 이식물에서, 약 50%의 프로스타미드는 눈 내에 배치되고 약 1일 이내에 방출되고, 그리고 약 1%는 눈 내에 배치된 이후 약 2개월 동안 방출된다.

도면의 간단한 설명

[0104] 도면의 간단한 설명

도 1(위쪽 이미지)에서는 수양액이 주로, 모양체의 모양체 돌기에 의해 눈의 안후방에 분비된다는 것을 도시한다.

도 1(아래쪽 이미지)에서는 쉴렘관 내로 직접적으로 약물을 방출하는 전방내 지속-방출 비마토프로스트 이식물이 유출 채널의 가시적 확장을 유발한다는 것을 도시한다.

도 2에서는 수양액이 눈동자를 교차함으로써 안전방에 도달하고, 그리고 홍채(iris)에 인접한 수양액의 흐름이 상향이고 각막에 인접한 수양액의 흐름이 하향인 대류가 일어난다는 것을 도시한다.

도 3은 개의 눈에서 섬유주대에 인접하게 배치되는 전방내 비마토프로스트 이식물을 보여주는 우각경검사 렌즈(gonioscopy lens)를 통한 세극등 사진(slit lamp photograph)이다.

도 4는 실시예 1의 높은-방출 비마토프로스트 전방내 이식물로 개의 치료의 결과로써 확장되는 유출 맥관을 보여주는 사진이다.

도 5에서는 실시예 1에서 기술된 높은-방출 비마토프로스트 전방내 이식물로 치료된 개의 IOP가 기준선으로부터 대략 -60%로 감소되고, 그리고 이런 감소가 적어도 5개월 동안 지속된다는 것을 도시한다.

도 6은 실시예 2의 낮은-방출 비마토프로스트 전방내 이식물로 개의 치료의 결과로써 확장되는 유출 맥관을 보여주는 사진이다.

도 7에서는 실시예 2에서 기술된 낮은-방출 비마토프로스트 전방내 이식물로 치료된 개의 IOP가 기준선으로부터 대략 -40%로 감소되고, 그리고 이런 감소가 적어도 42일 동안 지속된다는 것을 도시한다.

도 8에서는 실시예 1에서 이용된 이식물 제제(화살표)의 시험관내 방출 속도를 도시한다.

도 9에서는 실시예 2에서 이용된 이식물 제제(화살표)의 시험관내 방출 속도를 도시한다.

도 10에서는 실시예 3에 따른 단일 비마토프로스트 이식물로 치료된 개에서 IOP가 하락한다는 것을 도시한다.

도 11에서는 실시예 3에 따른 2가지 비마토프로스트 이식물로 치료된 개에서 IOP가 하락한다는 것을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0105] 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로 의도된다.

[0106] 실시예 1 높은 최초 방출 속도를 갖는 전방내 비마토프로스트 이식물

[0107] 비마토프로스트 30%, R203S 45%, R202H 20%, PEG 3350 5%를 포함하는 비마토프로스트 이식물은 900 mg(약물 부하 270 ㎍)의 총 이식물 중량으로 제조되었다. 이러한 이식물의 시험관내 방출 속도는 도 8에 도시된다. 이러한 이식물은 첫 30일에 걸쳐 ~70%를 방출한다. 270 ㎍ 약물 부하를 갖는 이식물은 첫 30일에 걸쳐 189㎍을 방출하거나, 또는 일일 6.3㎍을 방출할 것이다. 나머지 이식물(81㎍)은 다음 4개월에 걸쳐 방출된다(즉, 일일 675ng).

[0108] 정상적인 비글 개는 전신 마취가 제공되고, 그리고 오른쪽 눈의 안전방에 들어가기 위해 3 mm 너비 각막도(keratome knife)가 이용되었다. 전방내 비마토프로스트 이식물은 안전방 내에 배치되고, 그리고 24시간 이내에 열각(inferior angle)에서 안정되었다. 도 5에 도시된 바와 같이, IOP는 기준선으로부터 대략 -60%로 감소하고, 그리고 이것은 적어도 5개월 동안 지속되었다(도 5 참고). 도 4에 도시된 바와 같이, 공막외 맥관은 확장된다.

[0109] 실시예 2 느린 최초 방출 속도를 갖는 전방내 비마토프로스트 이식물

[0110] 비마토프로스트 20%, R203S 45%, R202H 10%, RG752S 20%, PEG 3350 5%를 포함하는 비마토프로스트 이식물은 300㎍ 또는 600㎍(각각, 60 또는 120 ㎍의 약물 부하)의 총 이식물 중량으로 제조되었다. 이러한 이식물의 시험관내 방출 속도는 도 9에 도시된다. 상기 이식물은 첫 1개월에 걸쳐 약물 부하 중에서 ~15%를 방출한다. 60㎍ 약물 부하를 갖는 이식물은 첫 30일에 걸쳐 9 ㎍ 또는 일일 300 ng을 방출할 것이고, 그 이후에 60일에 걸쳐 ~50 ㎍ 또는 일일 ~700ng을 방출한다. 실시예 1에서와 유사하게, 공막외 맥관은 확장되는 것으로 밝혀졌다.

[0111] 실시예 3.

[0112] 하기 실험은 6마리 비글 개에 하기에 기술된 이식물을 삽입함으로써 수행되었다:

[0113] 이식물 제제:

[0114] 도포구에서 2mm 비마토프로스트 이식물(20% 비마토프로스트, 45% R203s, 20% RG752s, 10% R202H, 5% PEG-3350)

[0115] 도포구에서 2mm, 위약 이식물(56.25% R203s, 25% RG752s, 12.25% R202H, 6.25% PEG-3350)

[0116] 개 1,2,3: API 이식물 전방내 OD(1개의 2 mm 이식물), OS 위약 이식물

[0117] 개 4,5,6: API 이식물 전방내 OD(2개의 2 mm 이식물), OS 위약 이식물

[0119] 개 ID 이식물 중량 (mg) 약물 용량 (20% 부하, μg)

[0120] CYJ AUS 0.317 63.4

[0121] CYJ AYE 0.326 65.2

[0122] CYJ AUR 0.315 63.0

[0123] CYJ AUG 0.302 126.6

[0124] 0.331

[0125] CYJ BAV 0.298 125.4

[0126] 0.329

[0127] CYJ BBY 0.306 126.6

[0128] 0.327

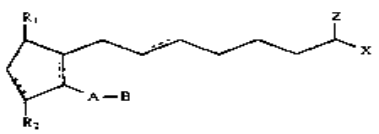
[0130] 외과적 절차: 이식물은 25G UTW 바늘이 달린 맞춤된 도포구에 적재되었다. 전신 마취 하에, 정상적인 비글 개는 이식물이 투명 각막(clear cornea)을 통해 안전방 내에 삽입되고, 그리고 상처가 자가-치유되었다. 도포구는 전체로서 참고문헌으로 편입되는 공개된 United States 특허 출원 제20080033351호에서 기술된다.

[0131] 실험 결과는 도 10과 11에서 보고된다. 전방내 비마토프로스트 이식물로 치료된 개에서 40%까지 IOP의 감소가 나타났는데, 대부분의 시점에서 2개 이식물로 치료된 동물에서 더욱 큰 평균 감소가 관찰되었다. 도 6에 도시된 바와 같이, 공막외 유출 맥관의 확장이 본 실시예 3에서 활성 이식물로 치료된 동물에서 관찰되긴 했지만, 상기 맥관은 실시예 1에서 이용된 더욱 빠른 약물 방출 이식물로 치료된 검사 동물에서와 비교하여 덜 확장되었다.

[0132] 실시예 4

[0133] 미리 채워진 도포구는 용량당 4마리 개에 이식물을 투여하는데 이용되었다(공개된 US 특허 출원 제20080033351호에서 개시되는 Bimato IC DDS는 아미드만을 방출하는 것으로 관찰되었다. 도 12와 13에서, 상이한 용량의 이식물로 획득된 PK 데이터가 도시된다. 용량 반응(dose response)이 존재하고, 그리고 특히 ICB에서 우세한 화학종(species)이 아미드인 것으로 확인된다).

[0134] 본 발명은 예증된 구체예에 의해 범위가 한정되지 않고, 이들 구체예는 본 발명의 특정 양상의 예시로서만 의도된다. 본 명세서에서 개시된 것들 이외에, 본 발명의 다양한 변형은 최초 제출된, 청구항을 비롯한 명세서의 세심한 독해에 의해 당업자에게 명백할 것이다. 특히, 본 발명이 앞서 개시된 바와 같이, 프로스타미드를 활성 제약학적 성분 또는 API로서 개시하긴 하지만, 프로스타글란딘(또는 환자의 상승된 IOP를 낮추는데 효과적인 약물) 또는 이의 프로드러그가 API로서 이용될 수도 있다. 이식물의 프로스타글란딘 또는 이의 프로드러그는 한 가지 또는 그 이상의 유형의 프로스타글란딘 또는 이의 프로드러그를 포함할 수 있다. 이들 이식물에서, 프로스타글란딘 또는 이의 프로드러그는 화학식 (I)을 갖는 화합물을 포함한다:

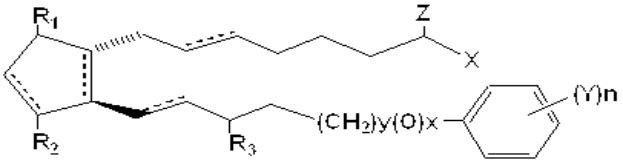
[0135] 

[0136] 여기서 파선 결합(dashed bond)은 시스(cis) 또는 트랜스(trans) 배열로 존재할 수 있는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, A는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 또는 알케닐렌 라디칼이고, 이러한 라디칼은 하나 또는

그 이상의 산화물 라디칼이 중간에 끼어들고 하나 또는 그 이상의 히드록시, 옥소, 알킬옥시 또는 알킬카르복시기로 치환되며, 여기서 상기 알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고; B는 3개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼, 또는 4개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌 아릴과 헤테로아릴 라디칼로 구성된 군에서 선택되는 아릴 라디칼이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소와 황 원자로 구성된 군에서 선택되고; X는 $-N(R^4)_2$이고, 여기서 R^4는 수소 및 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고,

[0137] Z는 =O이고; R_1과 R_2 중에서 하나는 =O, -OH 또는 $-O(CO)R_6$ 기이고, 그리고 다른 하나는 -OH 또는 $-O(CO)R_6$이고, 또는 R_1은 =O이고 R_2는 H이고; 여기서 R_6은 1개 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된 또는 불포화된 비환상 탄화수소 기, 또는 $-(CH_2)mR_7$(여기서 m은 0-10)이고, 그리고 R_7은 3개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼, 또는 앞서 정의된 바와 같은 히드로카르빌 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0138] 바람직하게는, 프로스타글란딘 또는 이의 프로드러그는 하기 화학식 (II)를 갖는다:

[0139] 

[0140] 여기서 y는 0 또는 1이고, x는 0 또는 1이고, 그리고 x+y는 둘 모두 1인 것은 아니고, Y는 알킬, 할로, 니트로, 아미노, 티올, 히드록시, 알킬옥시, 알킬카르복시 및 할로 치환된 알킬로 구성된 군에서 선택되는 라디칼이고, 여기서 상기 알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고, n은 0 또는 1 내지 3의 정수이고, 그리고 R_3은 .=O, --OH 또는 $--O(CO)R_6$이고, 그리고 교차된 평행선(hatched line)은 .알파. 배열을 지시하고, 그리고 채워진 삼각형은 .베타. 배열을 지시한다.

[0141] 적어도 한 가지 유형의 안구내 이식물에서, 프로스타글란딘 프로드러그는 R_1, R_2와 R_3이 OH이고, y가 1이고, x가 0이고, n이 0이고, 그리고 X가 (OC_3H_7)인 화합물, 예를 들면, 시클로펜탄 헵텐-5-오익산-시스-2-(3α.-히드록시-5-페닐펜틸)-3,5-디히드록시, 이소프로필 에스테르 $[1_\alpha.,2_\beta.,3_\alpha,5_\alpha.]$, 다시 말하면, 라타노프로스트를 포함한다.

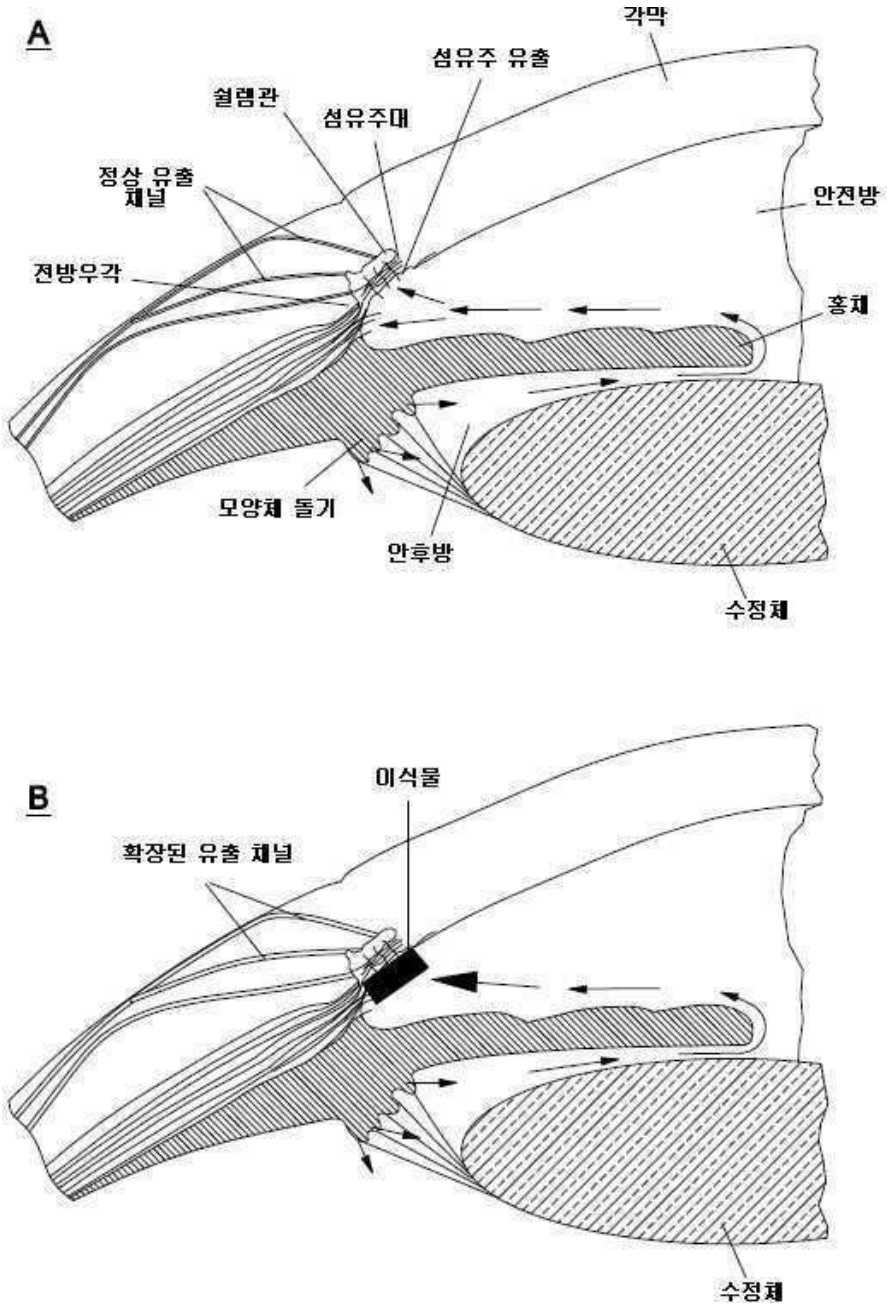
[0142] 적어도 한 가지 다른 유형의 안구내 이식물에서, 프로스타글란딘 프로드러그는 R_1, R_2와 R_3이 OH이고, y가 0이고, x가 1이고, n이 1이고, Y가 CF_3이고, 그리고 X가 (OC_3H_7)인 화합물, 예를 들면, 시클로펜탄 헵텐-5-오익산-시스-2-(3α.-히드록시-5-페닐펜틸)-3,5-디히드록시, 이소프로필 에스테르 $[1_\alpha.,2_\beta.,3_\alpha,5_\alpha.]$, 다시 말하면, 트라보프로스트를 포함한다.

[0143] 대안으로, 프로스타글란딘은 우노프로스톤일 수 있다. 따라서 이식물은 라타노프로스트, 또는 트라보프로스트 또는 우노프로스톤을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성되는 치료 성분을 포함할 수 있다.

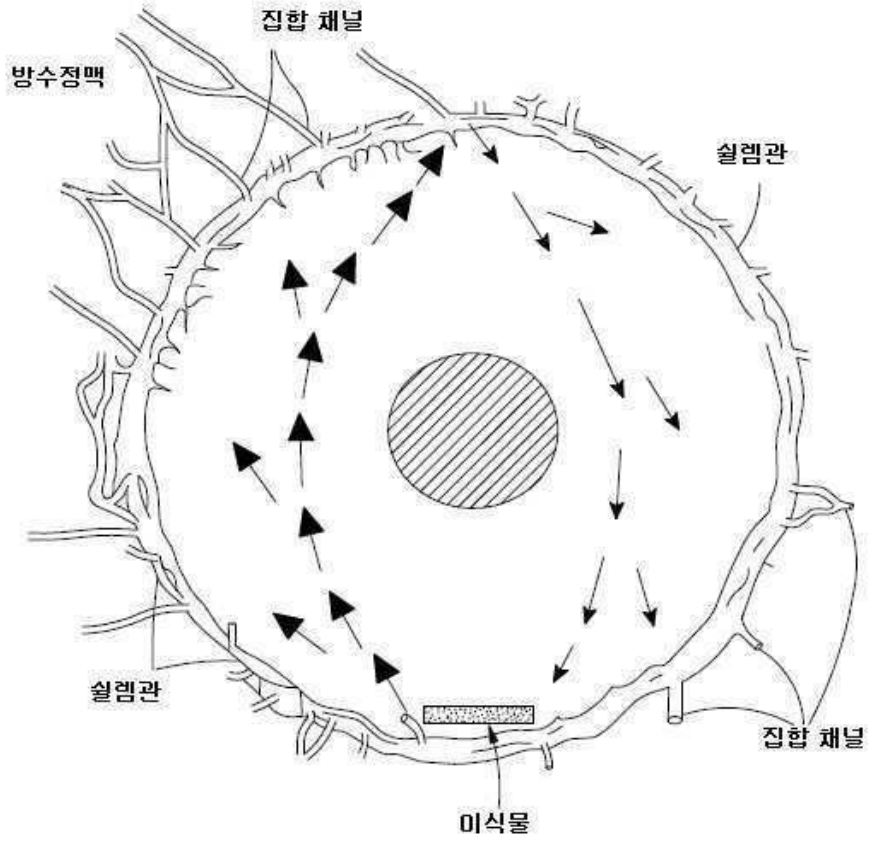
[0144] 이와 같은 모든 변형은 첨부된 청구항의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

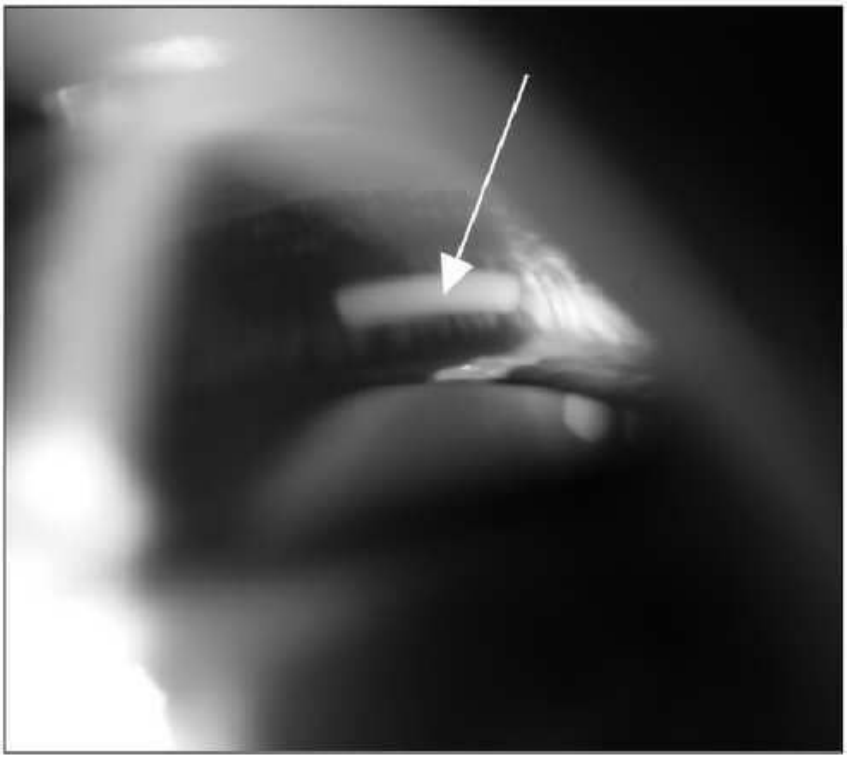
도면1


A
각막
섬유주 유출
슐렘관
섬유주대
정상 유출
채널
안전방
전방우각
홍채
모양체 돌기
안후방
수정체
B
이식물
확장된 유출 채널
수정체

도면2

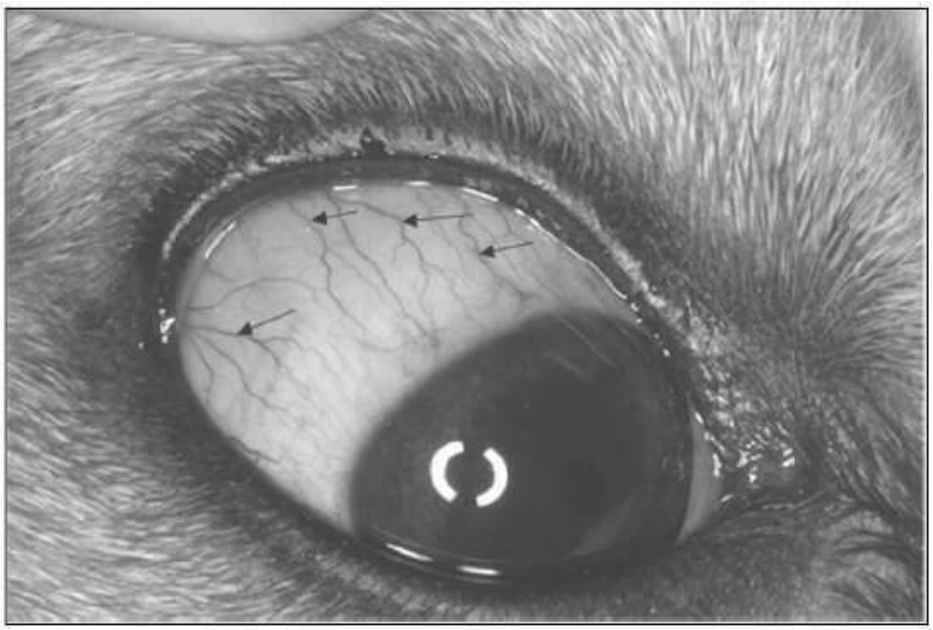


도면3



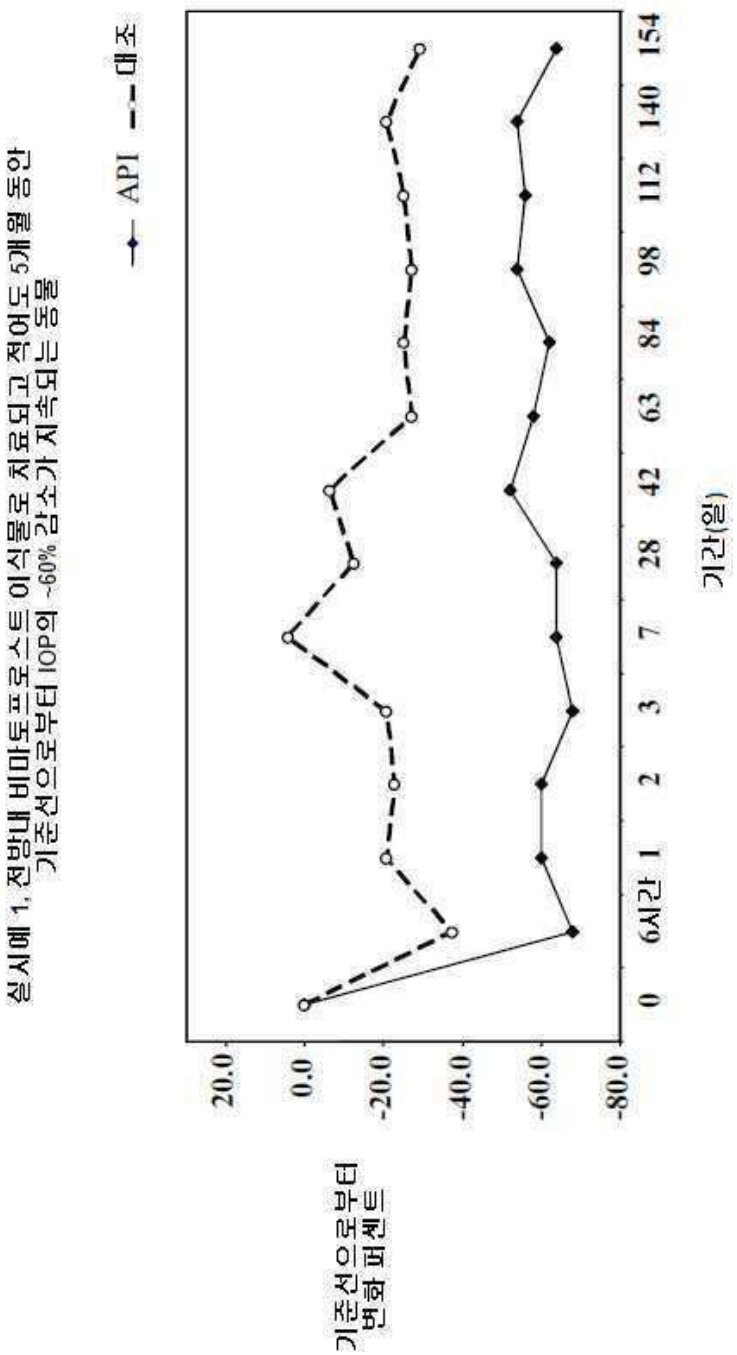
개의 눈에서 섬유주대에 인접한 전방내 비마토프로스트 이식물을 보여주는 우각경검사 렌즈(gonioscopy lens)를 통한 세극등 사진 (slit lamp photograph)

도면4

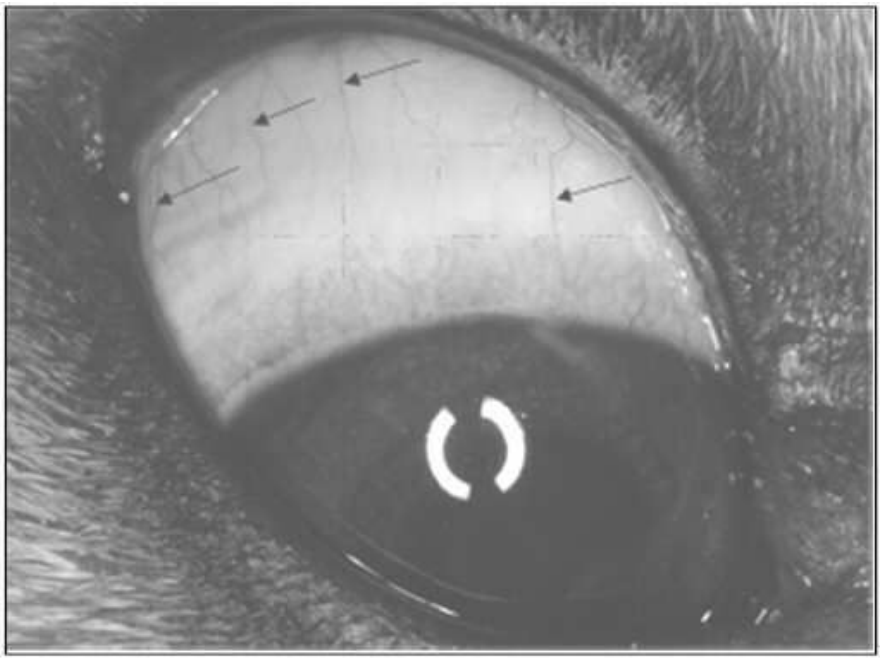


확장된 맥관(화살표)은 실시예 1에서 더욱 상세하게 기술된 높은-방출 비마토프로스트 전방내 이식물이 제공된 개에서 유출 맥관을 나타낸다.

도면5

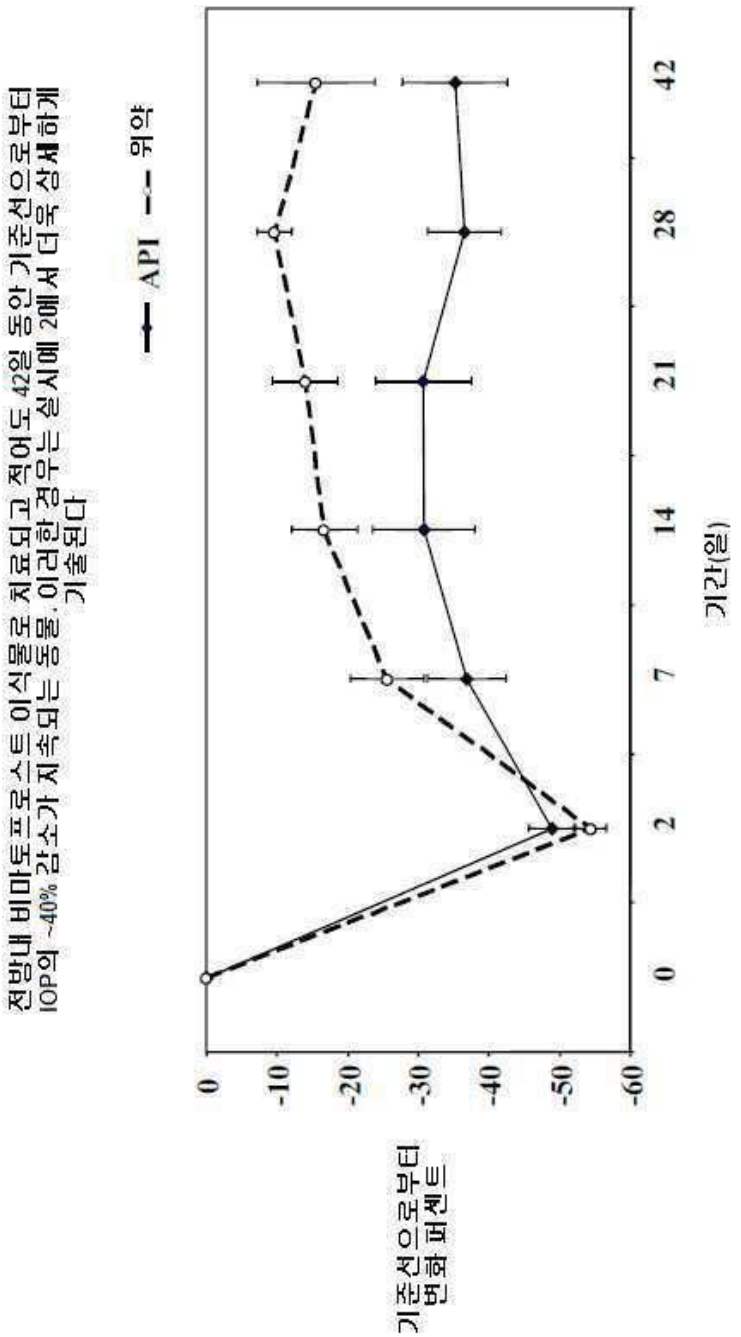

실시예 1, 전방내 비마토프로스트 이식물로 치료되고 적어도 5개월 동안
기준선으로부터 IOP의 ~60% 감소가 지속되는 동물
API
대조
기준선으로부터
변화 퍼센트
20.0
0.0
-20.0
-40.0
-60.0
-80.0
0
6시간
1
2
3
7
28
42
63
84
98
112
140
154
기간(일)

도면6

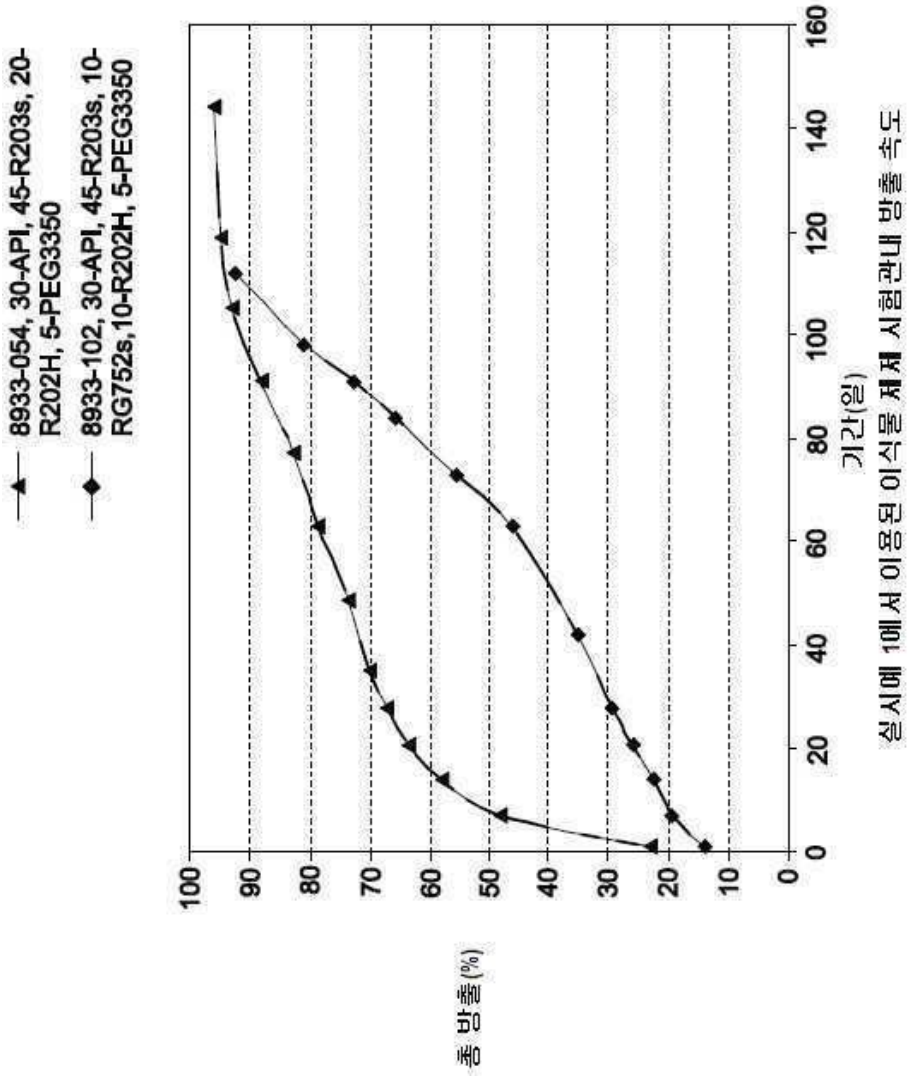


확장된 맥관(화살표)은 실시예 2에서 더욱 상세하게 기술된 낮은-방출 비마토프로스트 전방내 이식물이 제공된 개에서 유출 맥관을 나타낸다.

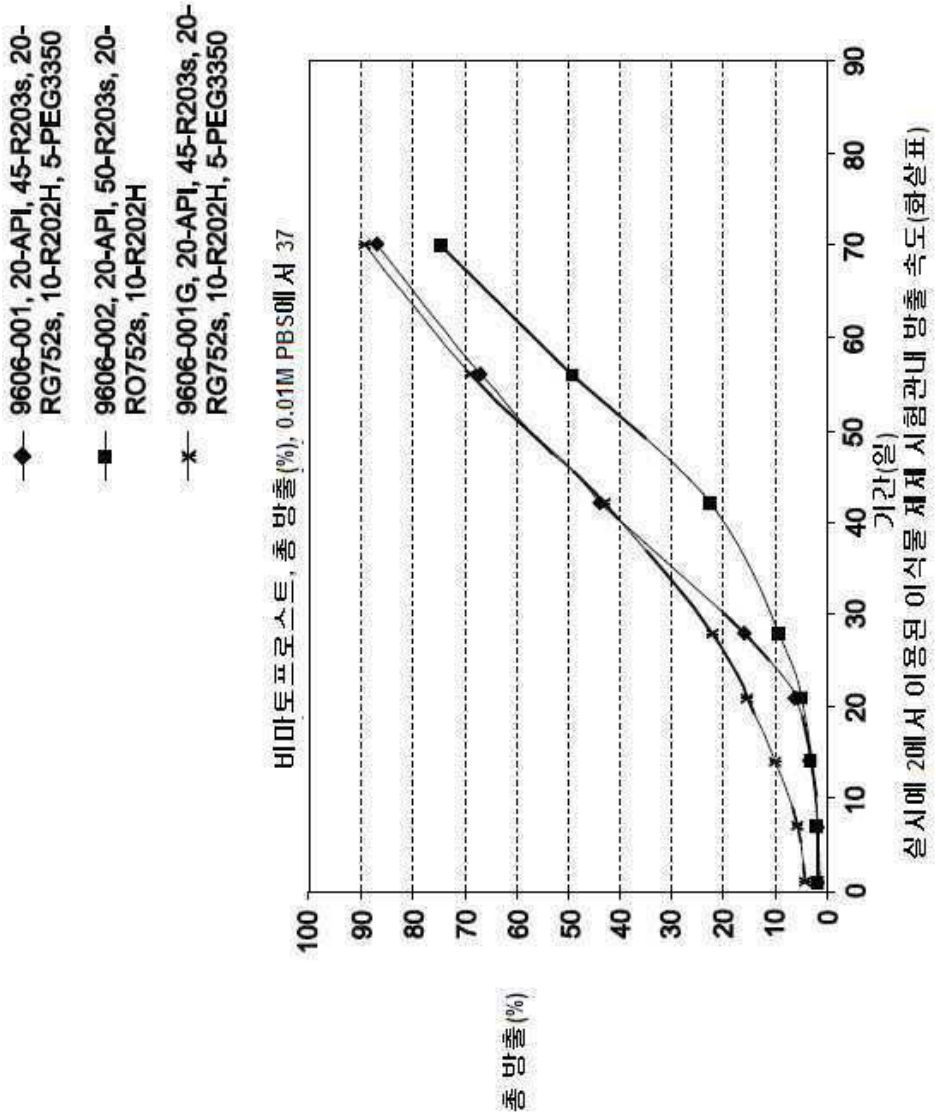
도면7


전방내 비마토프로스트 이식물로 치료되고 적어도 42일 동안 기준선으로부터 IOP의 ~40% 감소가 지속되는 동물. 이러한 경우는 실시예 2에서 더욱 상세하게 기술된다
API
위약
기준선으로부터 변화 퍼센트
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
0
2
7
14
21
28
42
기간(일)

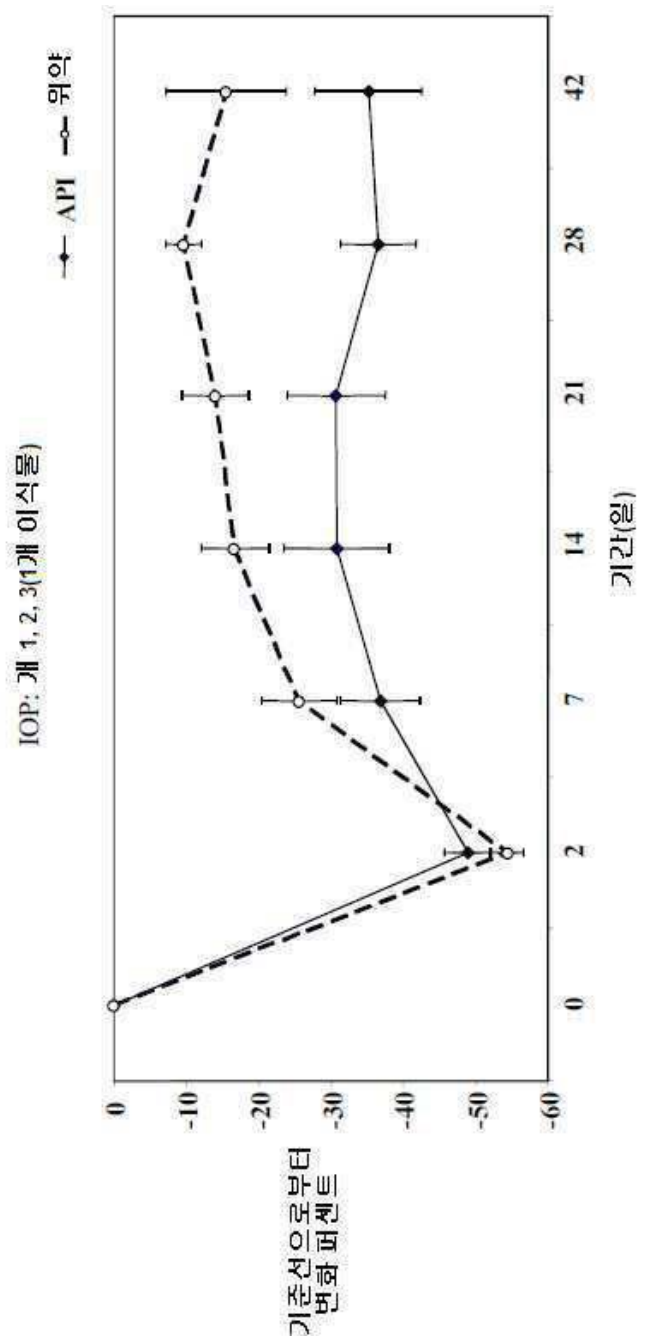
도면8


8933-054, 30-API, 45-R203s, 20-R202H, 5-PEG3350
8933-102, 30-API, 45-R203s, 10-RG752s,10-R202H, 5-PEG3350
총 방출 (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
20
40
60
80
100
120
140
160
기간(일)
실시예 1에 서 이용된 이식물 제제 시험관내 방출 속도

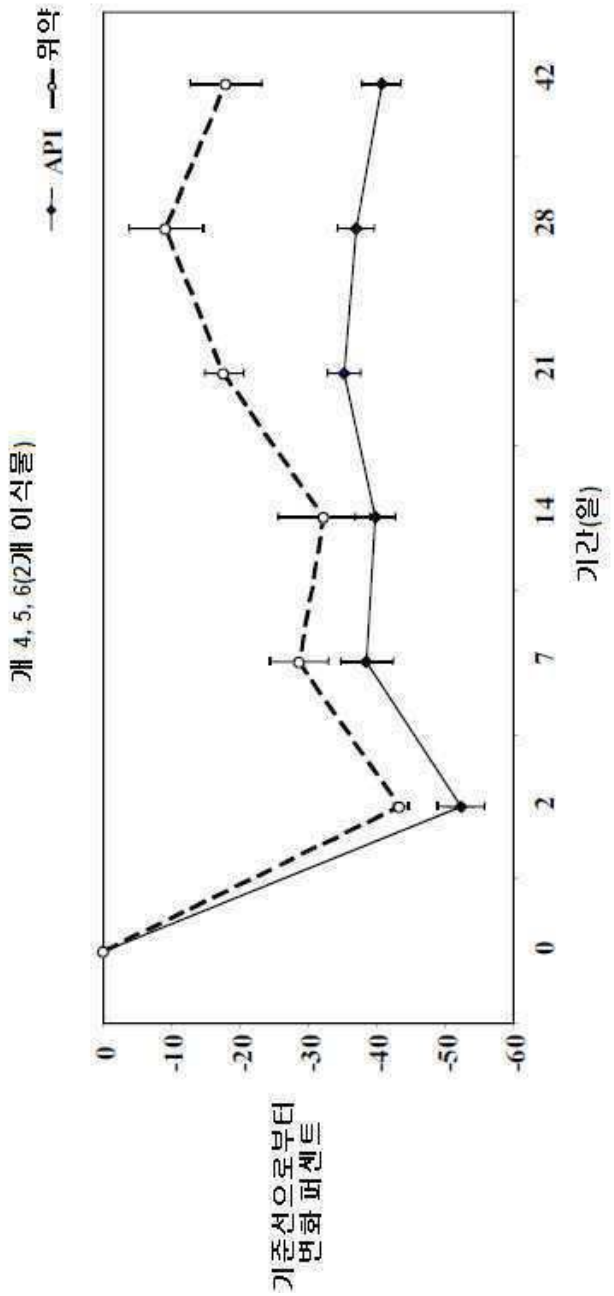
도면9


9606-001, 20-API, 45-R203s, 20-RG752s, 10-R202H, 5-PEG3350
9606-002, 20-API, 50-R203s, 20-RO752s, 10-R202H
9606-001G, 20-API, 45-R203s, 20-RG752s, 10-R202H, 5-PEG3350
비마토프로스트, 총 방출(%), 0.01M PBS에 서 37
총 방출(%)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
기간(일)
실시예 2에 서 이용된 이식물 제제 시험관내 방출 속도(화살표)

도면10


IOP: 개 1, 2, 3(1개 이식물)
API
위약
기준선으로부터 변화 퍼센트
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
0
2
7
14
21
28
42
기간(일)

도면11


API
위약
개 4, 5, 6(2개 이식물)
기준선으로부터
변화 퍼센트
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
0
2
7
14
21
28
42
기간(일)