



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0086289
(43) 공개일자 2020년07월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61F 9/00 (2006.01)
A61F 9/007 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/34 (2017.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0051 (2013.01)
A61F 9/0017 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7014585
- (22) 출원일자(국제) 2018년11월09일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년05월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/059910
- (87) 국제공개번호 WO 2019/094652
국제공개일자 2019년05월16일
- (30) 우선권주장
62/583,967 2017년11월09일 미국(US)
62/683,337 2018년06월11일 미국(US)

- (71) 출원인
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
- (72) 발명자
로빈슨, 마이클, 알.
미합중국 캘리포니아주 92606, 얼바인, 기베르티 8
베자니안, 마리나
미합중국 캘리포니아주 92677, 라구나 니구엘, 도 헤니 4
첸, 미셸, 와이.
미합중국 캘리포니아주 92618, 얼바인, 파이어플 라이 178
- (74) 대리인
최경준

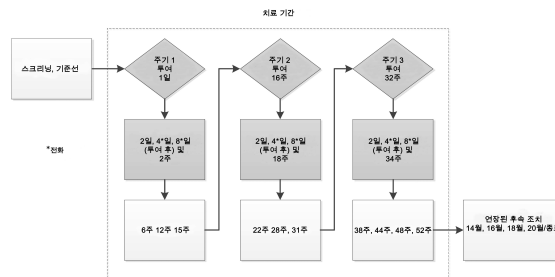
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 연장된 효과 지속 기간을 갖는 안내압을 낮추기 위한 지속 방출 임플란트

(57) 요약

본 발명은 전안방내 안내 임플란트로 증가된 안압을 치료하는 방법에 관한 것이다. 눈의 전방 챔버로의 비마토프로스트의 제어 및 지속 방출은 IOP의 감소를 위해 눈을 적어도 1년 이상 치료하는데 효과적일 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61F 9/00781 (2013.01)

A61K 31/5575 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/34 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 눈에서 안내압(IOP)를 감소시키는 방법에 있어서,

상기 방법은 비마토프로스트 또는 그의 염 및 생분해성 중합체를 포함하는 단일 안내 임플란트를 이를 필요로 하는 환자의 전방 챔버로 주입하는 단계를 포함하고,

여기서 안내 임플란트는 약 12개월 내지 약 24개월의 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 감소시키는 데 효과적인 환자의 눈에서 안내압을 감소시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 안내 임플란트는 약 24개월의 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 감소시키는 데 효과적인 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 안내 임플란트는 비마토프로스트 또는 그의 염을 6 μg , 10 μg , 15 μg 또는 20 μg 포함하는 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하고, 여기서 상기 비마토프로스트 또는 그의 염 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 생분해성 중합체 매트릭스와 연관되고, 이것은

- a) 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드),
- b) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및
- c) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖고, 약 75:25의 D,L-락타이드 대 글리콜라이드의 몰비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하고,

여기서, 상기 비마토프로스트 또는 그의 염은 임플란트의 18 내지 22중량%를 구성하며, 상기 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 18 내지 22중량%를 구성하고, 상기 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 13.5 내지 16.5중량%를 구성하며, 상기 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 36 내지 44중량%를 구성하며, 및 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 3.5 내지 6.5중량%를 구성하며, 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 중합체의 각각의 고유 점도는 25°C에서 클로로포름중의 중합체 0.1% 용액에 대해 결정되는 것인 방법.

청구항 5

환자에서 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은

비마토프로스트 또는 그의 염 및 생분해성 중합체를 포함하는 하나 이상의 단일 안내 임플란트를 첫번째 안내 임플란트 및 최종 안내 임플란트의 주입을 포함하는 치료 기간에 걸쳐 4 개월마다 하나의 안내 임플란트 내지 12 개월마다 하나의 안내 임플란트의 빈도로 이를 필요로 하는 환자의 눈의 전방 챔버에 주입하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 안내 임플란트는 최종 안내 임플란트의 주입후 약 12 개월 내지 약 24개월의 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 낮추는데 효과적인 환자에서 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 치료하는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 환자는 4 개월마다 하나의 안내 임플란트를 받고; 안내 임플란트는 약 12 개월 내지 약 24

개월의 기간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 감소시키는 데 효과적인 방법.

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서, 환자가 치료 기간에 걸쳐 2 개의 임플란트 내지 8 개의 임플란트를 받는 방법.

청구항 8

제 5 항 내지 제 6 항중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자는 3 개의 임플란트를 받는 것인 방법.

청구항 9

제 5 항 내지 제 8 항중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 안내 임플란트는 약 12 개월의 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 낮추는데 효과적인 방법.

청구항 10

제 5 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안내 임플란트가 6 μ g, 10 μ g, 15 μ g 또는 20 μ g의 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제 5 항 내지 제 10 항중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하고, 여기서, 상기 비마토프로스트 또는 그의 염 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 생분해성 중합체 매트릭스와 연관되고, 이것은

- a) 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드),
- b) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및
- c) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖고, 약 75:25의 D,L-락타이드 대 글리콜라이드의 몰비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하고,

여기서, 상기 비마토프로스트 또는 그의 염은 임플란트의 18 내지 22중량%를 구성하며, 상기 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 18 내지 22중량%를 구성하고, 상기 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 13.5 내지 16.5중량%를 구성하며, 상기 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 36 내지 44중량%를 구성하며, 및 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 3.5 내지 6.5중량%를 구성하며, 여기서 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 중합체의 각각의 고유 점도는 25 $^{\circ}$ C에서 클로로포름중의 중합체 0.1% 용액에 대해 결정되는 것인 방법.

청구항 12

제 5 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 기준선으로부터 약 30 % 감소시키는 데 효과적인 방법.

청구항 13

환자에서 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은

비마토프로스트 또는 그의 염 및 생분해성 중합체를 포함하는 하나 이상의 단일 안내 임플란트를 첫번째 안내 임플란트 및 최종 안내 임플란트의 주입을 포함하는 치료 기간에 걸쳐 4 개월마다 하나의 안내 임플란트 내지 12 개월마다 하나의 안내 임플란트의 빈도로 이를 필요로 하는 환자의 눈의 전방 챔버에 주입하는 단계를 포함하고,

여기서 최종 임플란트 주입후, 환자는 최종 안내 임플란트의 주입후 약 12개월 내지 24개월의 시간의 기간 동안 구조 약물을 요구하지 않는 것인 환자에서 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 치료하는 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 환자가 4 개월마다 하나의 안내 임플란트를 받고; 환자는 최종 임플란트 주사 후 약 12 개월 내지 약 24 개월의 기간 동안 구조 약물을 요구하지 않는 것인 방법.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 상기 환자가 치료 기간 동안 2 개의 임플란트 내지 8 개의 임플란트를 받는 것인 방법.

청구항 16

제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 3 개의 임플란트를 받는 방법.

청구항 17

제 13 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 약 12 개월의 기간 동안 구조 약물을 요구하지 않는 것인 방법.

청구항 18

제 13 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안내 임플란트가 10 μ g, 15 μ g의 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제 13 항 내지 제 18 항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하고, 여기서, 상기 비마토프로스트 또는 그의 염 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 생분해성 중합체 매트릭스와 연관되고, 이것은

- a) 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드),
- b) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및
- c) 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖고, 약 75:25의 D,L-락타이드 대 글리콜라이드의 몰비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하고,

여기서, 상기 비마토프로스트 또는 그의 염은 임플란트의 18 내지 22중량%를 구성하며, 상기 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 18 내지 22중량%를 구성하고, 상기 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 13.5 내지 16.5중량%를 구성하며, 상기 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 36 내지 44중량%를 구성하며, 및 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 3.5 내지 6.5중량%를 구성하며, 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 중합체의 각각의 고유 점도는 25 $^{\circ}$ C에서 클로로포름중의 중합체 0.1% 용액에 대해 결정되는 것인 방법.

청구항 20

제 13 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 약물은 프로스타글란딘 유사체 또는 프로스타미드를 함유하는 점안액을 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제 13 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 기준선으로부터 약 30 % 감소시키는데 효과적인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2018년 11월 9일자 제출된 미국 가특허출원 제62/583,967호 및 2018년 6월 11일자 제출된 미국 가특허출원 제62/683,337호의 잇점을 주장하며, 이들 전체 내용은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 출원은 일반적으로 약물 전달 임플란트에 관한 것이고, 보다 상세하게는 안구 상태 치료에 사용되는 약물 전달 임플란트에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 녹내장에서 국소 안내압(IOP)-저하 약물에 대한 열악한 준수(adherence)는 일반적이며, 이는 나쁜 결과와 관련이 있다. 이와 같은 한계때문에, 전체로서 참조를 위해 본 명세서에 포함되는 미국 공개특허 공보 제2015-0118298호에 개시된 바와 같은 비마토프로스트(bimatoprost)를 함유하는 생분해성 지속 방출 임플란트(제형, 임플란트의 크기, 사용방법, 및 중합체 조성 및 특성을 개시함)가 녹내장 집단에서의 비준수(nonadherence)를 다루기 위해 개발되고 있다. 다른 비마토프로스트-함유 안내 임플란트는 미국 특허 제7,799,336호에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용을 참조로 본 명세서에 포함한다. 이들 간행물은 장기간에 걸쳐 환자의 눈에 약물을 전달하는 임플란트를 기술하지만, 임상 효과의 연장된 지속 기간을 갖는 약물, 예를 들어 적어도 환자의 안내압을 적어도 1년 이상 감소시킬 수 있는 임플란트를 개발하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 본 발명의 구현에는 비마토프로스트 또는 그의 염 및 생분해성 중합체를 포함하는 단일 안내 임플란트를 이를 필요로 하는 환자의 전방 챔버(anterior chamber)로 주입하는 단계를 포함하고, 여기서 안내 임플란트가 약 12 개월 및 약 24 개월 사이의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 감소시키는데 효과적인 환자의 눈에서 안내압(IOP)을 낮추는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 안내 임플란트는 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 약 24 개월의 시간의 기간 동안 감소시키는데 효과적이다. 일부 구현예에서, 안내 임플란트는 비마토프로스트 또는 그의 염을 6 μg , 10 μg , 15 μg 또는 20 μg 을 포함한다. 하나의 구현예에서, 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하고, 여기서 비마토프로스트 또는 그의 염 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 생분해성 중합체 매트릭스와 연관되며, 이것은 0.25 dl/g 내지 0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드), 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의 고유 점도를 가지면서 D,L-락타이드 대 글리콜라이드 몰비가 약 75:25인 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하고, 여기서 비마토프로스트 또는 그의 염은 임플란트의 18중량% 내지 22중량%를 구성하며, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 18중량% 내지 22중량%를 구성하며, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 13.5중량% 내지 16.5중량%를 구성하며, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 36중량% 내지 44중량%를 구성하며, 및 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 3.5중량% 내지 6.5중량%를 구성하며, 여기서 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)중합체의 고유 점도는 25°C에서 클로로포름중 중합체 0.1% 용액에 대해 결정된다.

과제의 해결 수단

[0007] 하나의 구현예에서, 환자에서 개방각 녹내장(open angle glaucoma) 또는 안구 고압증(ocular hypertension)을 치료하는 방법은 비마토프로스트 또는 그의 염 및 생분해성 중합체를 포함하는 하나 이상의 임플란트를 이를 필요로 하는 환자의 눈의 전방 챔버에 첫번째 안내 임플란트의 주입과 최종 안내 임플란트의 주입을 포함하는 치료 기간에 걸쳐 4개월마다 하나의 안내 임플란트 내지 12 개월 마다 하나의 안내 임플란트의 빈도로 주입하는 단계를 포함한다. 안내 임플란트는 최종 안내 임플란트의 주입 후 약 12개월 내지 24개월 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 감소시키는데 효과적일 수 있다. 일부의 구현예에 따르면, 환자는 4개월 마다 하나의 안내 임플란트를 받고, 안내 임플란트 또는 임플란트들은 약 12개월 내지 약 24개월 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 감소시키는데 효과적이다. 하나의 구현예에서, 환자는 2개의 임플란트 내지 8개의 임플란트를 치료 기간 동안 받는다. 일부의 구현예에서, 환자는 3개의 임플란트를 받는다. 기타 구현예에 따르면, 안내 임플란트는 약 12개월의 시간의 기간 동안 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 낮추는데 효과적이다. 일부 구현예에서 안내 임플란트는 비마토프로스트 또는 그의 염을 6 μg , 10 μg , 15 μg 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하며, 여기서 상기 비마토프로스트 또는 그의 염 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 생분해성 중합체 매트릭스와 연관되며, 이것은 0.25 dl/g 내지 0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드), 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의

고유 점도를 가지면서 D,L-락타이드 대 글리콜라이드 몰비가 약 75:25인 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하고, 여기서 비마토프로스트 또는 그의 염은 임플란트의 18중량% 내지 22중량%를 구성하며, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 18중량% 내지 22중량%를 구성하며, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 13.5중량% 내지 16.5중량%를 구성하며, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 36중량% 내지 44중량%를 구성하며, 및 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 3.5중량% 내지 6.5중량%를 구성하며, 여기서 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름중 중합체 0.1% 용액에 대해 결정된다.

[0008] 일부 구현예에 따르면, 환자에서 개방각 녹내장 또는 안구 고압증 치료 방법은 비마토프로스트 또는 그의 염 및 생분해성 중합체를 포함하는 하나 이상의 단일 안내 임플란트를 이를 필요로 하는 환자의 눈의 전방 챔버에 첫 번째 안내 임플란트 및 최종 안내 임플란트의 주입을 포함하는 치료 기간에 걸쳐 4개월 마다 하나의 안내 임플란트 내지 12개월 마다 하나의 안내 임플란트의 빈도로 주입하는 것을 포함한다. 이런 구현예에서, 최종 임플란트의 주입 후에, 환자는 약 12개월 내지 약 24개월의 시간의 기간 동안 구조 약물(rescue medication)을 요구하지 않는다. 일부 구현예에서, 환자는 4 개월마다 하나의 안내 임플란트를 받고, 환자는 최종 임플란트의 주입 후 약 12개월 내지 약 24개월의 시간의 기간 동안 구조 약물을 요구하지 않는다. 일부 구현예에 따르면, 환자는 치료 기간 동안 2개의 임플란트와 8개의 임플란트를 수용한다. 환자는 3 개의 임플란트를 받을 수 있다. 하나의 구현예에서, 환자는 약 12개월의 시간의 기간 동안 구조 약물을 요구하지 않는다. 일부의 구현예에서, 안내 임플란트는 비마토프로스트 또는 그의 염을 6 μg , 10 μg , 또는 15 μg 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 비마토프로스트 또는 그의 염을 포함하며, 여기서 상기 비마토프로스트 또는 그의 염 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 생분해성 중합체 매트릭스와 연관되며, 이것은 0.25 dl/g 내지 0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드), 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의 고유 점도를 가지면서 D,L-락타이드 대 글리콜라이드 몰비가 약 75:25인 에스테르 말단 폴리(D, L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하고, 여기서 비마토프로스트 또는 그의 염은 임플란트의 18중량% 내지 22중량%를 구성하며, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 18중량% 내지 22중량%를 구성하며, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 13.5중량% 내지 16.5중량%를 구성하며, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 36중량% 내지 44중량%를 구성하며, 및 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 3.5중량% 내지 6.5중량%를 구성하며, 여기서 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)중합체의 각각의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름중 중합체 0.1% 용액에 대해 결정된다. 방법의 일부 구현예에 따르면, 구조 약물은 프로스타글라딘 유사체 또는 프로스타미드를 함유하는 점안액을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자의 IOP를 기준선(baseline)으로부터 약 30% 감소시키는데 효과적이다.

도면의 간단한 설명

[0009] 이들 및 다른 특징들은 이하 요약된 도면들을 참조하여 설명될 것이다. 이들 도면 및 관련 설명은 하나 이상의 구현예를 예시하기 위해 제공되며 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

도 1은 실시예 2에 기재된 연구 설계를 포함하는 예시적인 실시예에 따른 임상 연구 투여 설계를 도시한다.

도 2는 실시예 2에 기재된 방법에 따라 티몰롤 용액의 국소 투여와 비교하여 본 발명에 기재된 제형물을 비교하는 12주차 평균 IOP 감소 결과에 대한 기준선을 보여준다.

도 3은 실시예 2에 기재된 방법에 따른 치료주기내 2 주, 6 주 및 12 주에서의 IOP 값의 평균 차이를 보여준다.

도 4는 실시예 2에 기재된 방법에 따라 하루에 2회 적용된 티몰롤 용액에 대해 10 μg 또는 15 μg 을 함유하는 본 발명에 기재된 임플란트 제형물을 비교하는, 본 발명에 개시된 예시적인 투여 방법에 따라, 세번째 주기 투여 후 구조 약물의 사용을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 정의

[0011] 본 설명의 목적상, 단어의 문맥이 다른 의미를 나타내지 않는 한, 이 섹션에 정의된 바와 같이 다음 용어를 사용한다.

[0012] 본 발명에 사용되는 "안내 임플란트(intraocular implant)" 및 "안내 약물 전달 시스템(intraocular drug

delivery system)"은 눈에 배치되도록 구조화, 크기 조정 또는 그 이외에 설계되고, 약물의 치료 수준을 눈에 전달할 수 있는 장치 또는 엘리먼트를 지칭한다. 본 발명에 따른 안내 임플란트 및 약물 전달 시스템은 일반적으로 눈의 생리학적 조건과 생체적합성이며, 부작용 또는 면역 반응을 유발하지 않는다. 임플란트는 바람직하게는 완전 생분해성이다. 안내 임플란트는 눈의 시력을 방해하지 않으면서 눈에 배치될 수 있다. 비 제한적인 실예는 생분해성 중합체 매트릭스 및 중합체 매트릭스와 관련된 비마토프로스트와 같은 활성제를 포함하고 전방 챔버와 같은 눈의 안구 영역에 배치하기에 적합한 직경을 가지며 적합한 길이로 절단되는 압출된 필라멘트 또는 로드를 포함한다.

[0013] "전안방내 임플란트(intracameral implant)"는 눈의 전방 챔버에 배치되도록 구조화, 크기조정 또는 그 이외에 설계된 안내 임플란트이다. 눈의 전방 챔버는 홍채(iris)와 가장 안쪽 각막 표면(각막 내피, corneal endothelium) 사이의 눈 내부의 유체로 채워진 공간을 의미한다. 전안방내 임플란트는 바람직하게는 각막 내피에 접촉하지 않고, 이에 따라 각막 외상(corneal trauma), 염증 또는 부종(edema) 또는 홍채 떨림(iris chaffing)을 유발하지 않으면서, 전방 챔버 각도, 홍채의 전면 표면 및 각막의 후면의 표면의 접합에 적합할 것이다.

[0014] "유리체내(intravitreal)" 임플란트는 눈의 유리체에 배치하기 위한 크기의 안내 임플란트이다.

[0015] 본 발명에 사용된 "생분해성 중합체 매트릭스와 연관된(associated with the biodegradable polymer matrix)"은 혼합되거나, 분산되거나, 결합되거나, 덮거나, 둘러싸는 것 중 임의의 하나 이상을 의미할 수 있다. 일반적으로, 프로스타미드는 중합체 매트릭스와 비공유적으로 결합되고 매트릭스 내에 및/또는 매트릭스 전체에 분산된다.

[0016] 본 발명에 사용된 "안구 영역(ocular region)" 또는 "안구 부위(ocular site)"는 일반적으로 눈의 전방 및 후방 세그먼트를 포함하는 눈알(eyeball)의 임의의 영역을 말하며, 일반적으로 눈알에서 발견되는 임의의 기능적(예를 들어, 시력용) 또는 구조적 조직 또는 눈알의 내부 또는 외부로 부분적으로 또는 완전히 라이닝하는 조직 또는 세포층을 포함한다. 눈의 안구 영역의 특정 실예는 전방 챔버, 후방 챔버, 유리체강(vitreous cavity), 유리체(vitreous body), 맥락막(choroid), 맥락막위 공간(suprachoroidal space), 결막(conjunctiva), 결막하 공간(intracorneal space), 서브-테논 공간(sub-tenon space), 공막바깥공간(episcleral space), 각막내 공간(intracorneal space), 각막바깥공간(epicorneal space), 공막(sclera), 평면부(pars plana), 수술로 유발된 무혈관 영역, 황반(macula) 및 망막(retina)을 포함한다.

[0017] 본 발명에 사용된 "안구 상태(ocular condition)"는 눈 또는 눈의 일부 또는 영역에 영향을 주거나 포함하는 질환, 질병 또는 의학적 상태이다. 안구 상태는 전방 또는 후방 안구 상태로 분류될 수 있다. 광의적으로 눈은 눈알, 눈알을 구성하는 조직 및 체액, 눈 주위 근육(예 : 경사(oblique) 및 곧은(rectus) 근육) 및 눈알 내에 또는 눈알에 인접한 시신경의 일부를 포함한다. 본 발명의 개시 범위 내의 안구 상태의 예는 상승된 안압, 안구 고압증 및 녹내장을 포함한다. 환자의 녹내장은 추가로 개방-각 녹내장 또는 폐쇄-각 녹내장으로 분류될 수 있다. 환자는 원발성 개방-각 녹내장으로 구체적으로 진단될 수 있다.

[0018] 전방 안구 상태는 렌즈 캡슐 또는 섬모 근육의 후방 벽에 대해 전방에 위치한 안구 근육, 눈꺼풀 또는 눈알 조직 또는 체액과 같은 전방(즉, 눈의 앞) 안구 부위 또는 위치에 영향을 미치거나 관련된 질병, 질환 또는 상태이다. 따라서, 전방 안구 상태는 주로 결막, 각막, 전방 챔버, 홍채, 섬모체(ciliary body), 후방 챔버, 렌즈 또는 렌즈 캡슐 및 전방 안구 영역 및 부위를 혈관화시키거나 신경을 통하게 하는 혈관 및 신경에 영향을 미치거나 관련된다. 녹내장 치료의 임상 목표는 눈의 전방 챔버에서 수성 유체의 고혈압을 감소시키는 것(즉, 안내압 감소)일 수 있기 때문에 녹내장은 또한 전방 안구 상태인 것으로 간주될 수 있다.

[0019] 후방 안구 상태는 맥락막 또는 공막과 같은 후방 안구 영역 또는 부위(렌즈 캡슐의 후방 벽을 통한 평면에 대한 후방 위치), 유리체, 유리체 챔버, 망막, 시신경(즉, 눈의 디스크), 및 후방 안구 영역 또는 부위를 혈관화시키거나 신경을 통과시키는 혈관 및 신경에 일차적으로 영향을 미치거나 관련된 질병, 질환 또는 상태이다. 녹내장은 또한 치료적 목표가 망막 세포 또는 시신경 세포(즉, 신경보호)의 손상 또는 손실에 기인한 시력의 손실 또는 시력의 손실 발생의 감소를 방지하는 것이기 때문에 후방 안구 상태로 여겨질 수 있다.

[0020] 안내압(intraocular pressure)은 눈의 유체 압력을 말하며 수양액(aqueous humor) 분비 및 유출 속도의 차이에 의해 결정된다. 분비된 수양액의 약 90%가 전방 챔버에서 섬모주대(trabecular meshwork)을 통해 배출된다. 유출에 대한 내성은 안내압 상승으로 이어질 수 있다. 정상압(즉, 정상 혈압(normotensive)) 녹내장을 갖는 일부 집단 또는 환자 군은 약 11 내지 21 mmHg의 IOP를 가질 수 있다. 상승 안내압 또는 안구 고압증을 갖는 일부 집

단 또는 환자 군은 안압계로 측정하여 20 또는 21 mmHg보다 큰 IOP를 가질 수 있다. 본 발명의 임플란트는 정상압 및 고압 녹내장 환자 모두에서 안내압을 감소시킬 수 있는 것으로 예상된다.

[0021] 용어 "생분해성 중합체(biodegradable polymer)" 및 "생분해성 안내 임플란트(biodegradable intraocular implant)"는 생체 내에서 분해되는 중합체 또는 안내 임플란트를 말하며, 여기서 중합체 또는 임플란트의 침식은 시간의 지남에 따라 치료제의 방출과 동시에 또는 그 후에 일어난다. "생분해성(biodegradable)" 및 "생흡식성(bioerodible)"이라는 용어는 동일하며 본 발명에서 상호 교환적으로 사용된다. 생분해성 중합체는 단일 중합체, 공중합체, 또는 둘 이상의 상이한 중합체 단위를 포함하는 중합체일 수 있다. 본 발명의 범위 내에서 생분해성 중합체의 실예는 폴리(D,L-락타이드) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 공중합체이다.

[0022] 본 발명에 사용된 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 안구 상태, 안구 상처 또는 손상의 감소 또는 해결 또는 예방, 또는 상처나거나 손상된 안구 조직의 치유를 촉진하는 것을 지칭한다. 치료는 안구 상태 또는 안구 상태와 관련된 위험 인자의 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소시키는 데 효과적 일 수 있다.

[0023] 본 발명에 사용된 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 눈 또는 눈의 영역에 현저한 부정적인 또는 불리한 부작용을 야기하지 않으면서 안구 상태를 치료하거나 안구 상처 또는 손상을 감소 또는 예방하는데 필요한 제제의 수준 또는 양을 지칭한다.

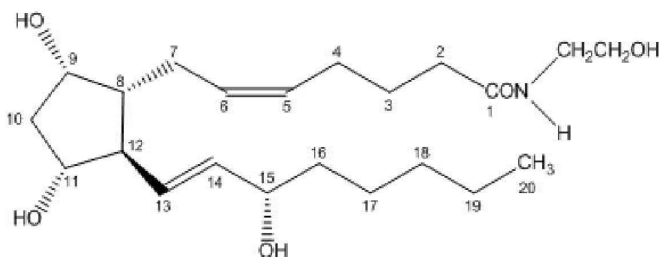
[0024] "활성제(active agent)", "약물(drug)", "치료제(therapeutic agent)", "치료 활성제(therapeutically active agent)" 및 "제약 활성제(pharmaceutically active agent)"는 투여되는 환자에게 치료 효과를 생성하고, 환자의 안구 상태를 치료하는데 사용될 수 있는 화학적 화합물을 지칭한다. 치료적 활성제 및 치료제의 하나의 예는 비마토프로스트이다. 바람직한 구현예에서, 치료 효과는 안내압(IOP)-저하 효과이며, 이는 눈에 화합물을 적용함으로써 확인 될 수 있고, 적용 후 안내압이 감소하는지를 평가함으로써 확인될 수 있다.

[0025] 추가로 명시되지 않는 한, "환자(patient)"는 안구 상태에 대한 치료가 필요한 인간 대상 또는 비인간 포유 동물을 지칭한다. 예를 들어, 환자는 추가로 인간 환자로 분류될 수 있다. 용어 "포유 동물"은 인간 환자 및 비인간 포유 동물 둘 다를 포함한다. 본 발명에 개시된 임의의 방법에 대한 대상일 수 있는 비인간 포유 동물의 비제한적 예는 말, 개, 원숭이, 돼지, 토끼 등을 포함할 수 있다.

[0026] "생체적합성(biocompatible)" 및 "적합성(compatible)"이라는 용어는 생체 조직 또는 생체 시스템과 호환되는 것을 의미한다. 생체적합성 임플란트 및 중합체는 독성 효과를 거의 또는 전혀 일으키지 않으며, 살아있는 조직과 유해하지 않거나 생리학적으로 반응하지 않으며 면역 반응을 일으키지 않는다.

[0027] 당업자는 본 발명에서 사용되는 다양한 용어의 의미를 이해할 것이다. 예를 들어, 양 (예를 들어, "약 6%")과 관련하여 본 발명에 사용된 용어 "약(about)"은 여전히 원하는 기능을 수행하거나 원하는 결과를 달성하는 언급된 양에 근접하고 이를 포함하는 양을 나타내며, 예를 들어 "약 6%"는 여전히 원하는 기능을 수행하거나 원하는 결과를 달성하는 6% 및 6%에 가까운 양을 포함 할 수 있다. 예를 들어, 용어 "약"은 언급된 양의 10% 미만 내의, 5% 미만 내의, 0.1% 미만 내의 또는 0.01 % 미만 내의 양을 지칭할 수 있다.

[0028] 프로스타미드(Prostamides)는 녹내장, 상승 안내압, 수술 후 및 레이저 후 안구 고압증 에피소드를 포함한 기타 안구 고압증 에피소드와 같은 다양한 안구 고압증 상태의 치료에 유용한 강력한 안구 고압증 제제이다(1, 4). 이들은 계속해서 확장하는 프로스타글란딘 F_{2α} C-1 아미드 군에 속한다(1-5). 프로스타미드의 생합성 및 약리학은 광범위하게 기술되어있다(1-3, 9). 예를 들어, 프로스타미드 F_{2α}와 같은 자연 발생 프로스타미드는 COX-2를 독점적으로 포함하는 경로에 의해 아난다마이드(anandamide)로부터 생합성된다. COX-1은 관여하지 않는다(1, 2, 15). 기타 상업적으로 이용가능한 프로스타글라딘 유사체는 트라보프로스트(travoprost) 및 라타노프로스트(latanoprost)를 포함한다.



[0029]

- [0030] 프로스타글란딘 F_{2α}-에탄올아미드(프로스트아미드 F_{2α}로서 알려짐)
- [0031] 안구 요법에서 널리 사용되는 것으로 밝혀진 하나의 프로스타미드는 비마토 프로스트이다. 다른 프로스타미드와 마찬가지로, 비마토프로스트는 프로스타글란딘 (PG) 민감성 수용체와 의미있는 상호 작용을 나타내지 않는다(3, 10). 그럼에도 불구하고, 비마토프로스트는 강력한 안구 항-고압제이며, 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 갖는 환자에서 상승된 안내압을 감소시키는 데 매우 효과적이다(1, 6-8). 비마토프로스트는 일반적으로 LUMIGAN®이라는 상표명으로 알려진 안과용 용액 형태로 환자가 사용하도록 처방된다. 일반적인 치료 과정에서 환자는 상승된 안내압을 줄이기 위해 하루에 한 번씩 LUMIGAN® 용액 한 방울을 영향을 받는 눈 표면에 적용한다. 비마토프로스트는 포도막(uveoscleral) 경로를 통한 수양액 유출을 증가시킴으로써 안압(IOP)을 감소시키는 것으로 여겨진다.
- [0032] 녹내장은 일반적으로 시야 손실(visual field loss)과 관련된 진행성 시신경 병증을 특징으로하는 눈의 진행성 질환이다. 녹내장은 증가된 안내압과 더 관련될 수 있다. 녹내장은 병인에 기초하여 원발성(primary) 또는 속발(secondary)로 분류된다. 성인의 원발성 녹내장은 개방각 녹내장 또는 급성 또는 만성 폐쇄각 녹내장(angle-closure glaucoma)일 수 있다. 속발 녹내장은 포도막염, 안내 종양 또는 확대된 백내장과 같은 기존의 안구 질환으로부터 발생한다.
- [0033] 원발성 녹내장의 근본 원인은 아직 알려져 있지 않다. 위험 요인에는 고 및 상승 안내압, 고령화 및 가족력이 포함된다. 증가 또는 상승 안내압은 수양액 유출의 방해로 인한 것이다. 원발성 개방각 녹내장에서, 전방 챔버 및 그의 해부학적 구조는 정상으로 보이지만, 수양액의 배수가 방해된다. 급성 또는 만성 폐쇄각 녹내장에서, 전방 챔버는 얇고, 여과 각도는 좁으며, 홍채는 슬렘 운하(the canal of Schlemm)의 입구에서 섬유주대를 막을 수 있다. 동공의 팽창(dilation of the pupil)은 홍채의 뿌리를 각도에 대해 앞으로 밀고, 동공 차단을 생성하여 급성 발발을 촉진시킬 수 있다. 전방 챔버 각도가 좁은 눈은 다양한 정도의 심각도의 급성 폐쇄각 녹내장에 걸리기 쉽게 되어 있다.
- [0034] 속발 녹내장은 후방 챔버에서 전방 챔버로 그리고 이어서 슬렘 운하로의 수양액의 흐름으로의 임의의 간섭으로 인해 발생한다. 전방 세그먼트의 염증성 질환은 홍채 볼록(iris bombe)에서 완전 후방 유착을 유발함으로써 수성 탈출을 방지 할 수 있고, 동공을 통한 수양액의 움직임을 방해하여 안내압 상승을 초래할 수 있다. 다른 일반적인 원인은 안내 종양, 확대된 백내장, 중추 망막 정맥 폐색, 눈수술에 대한 트라우마 및 안내 출혈이다. 모든 유형을 함께 고려할 때 녹내장은 40 세 이상의 모든 사람의 약 2 %에서 발생하며, 눈에 띄는 말초 시력 손실로 진행된 후 중심 시력 손실로 진행하기 전에 수년간 증상이 없을 수 있다.
- [0035] 녹내장 치료의 임상 목표는 전방 챔버로부터의 수양액 유출을 방해하여 상승된 안내압을 감소시킬뿐만 아니라, 눈 후방(즉, 신경 보호)의 망막 세포 또는 시신경 세포(즉, 신경절 세포)의 손상 또는 손실로 인한 시력 손상을 방지하거나 시력 손실의 발생을 감소시킬 수 있기 때문에 녹내장은 잠재적으로 전방 및 후방 안구 상태 둘 다인 것으로 여겨질 수 있다. 임상 시험에 따르면 IOP 감소는 녹내장의 진행을 지연시키는 데 도움이 될 수 있으며, 일관된 IOP 감소는 시신경 손상의 발생 및 진행 위험 감소와 관련이 있음을 보여주고 있다.
- [0036] 국소 치료에 대한 환자의 비-준수(non-adherence)는 녹내장으로 인한 시력 손실을 예방하기 위한 주요 도전 중 하나이다. 약물을 복용하지 않는 환자는 녹내장으로 인한 시력 상실 위험이 가장 높다. 그러나 간헐적으로 약물을 복용하는 환자도 IOP 변동이 일부 환자에서 진행에 대한 위험 요소로 확인되었기 때문에 위험에 노출된다.
- [0037] 따라서, 치료적 유효량의 비마토프로스트와 같은 항-고압 약물을 눈의 전방 챔버로 연속적으로 전달할 수 있는 생분해성 안내 임플란트와 같은 지속 방출 약물 전달 시스템은 안내압을 조절하고, 녹내장 관련된 증상을 관리하기 위한 국소 안구 항-고압 또는 기타 항-녹내장 약물에 대한 환자 의존성을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다. 이러한 생분해성 안내 투여하는 특정 방법은 또한 환자의 결과를 개선시킬 수 있고, 환자가 안압의 만족스러운 낮춤을 달성하기 위해 필요한 치료 횟수를 최소화할 수 있다.
- [0038] 본 개시 내용은 놀랍게도 안내압을 지속적으로 감소시키고/시키거나 국소적 안구 구조 약물에 대한 필요성 없이 개방각 녹내장 또는 안구 고압증의 치료를 위한 개선된 방법을 제공한다.
- [0039] 본 발명은 12개월 이상 눈에서 안내압(IOP)을 감소시키기 위한 비마토프로스트-함유 생분해성 안내 임플란트의 투여를 포함하는 개방각 녹내장 또는 안구 고압증의 치료방법을 제공한다. 임플란트는 눈에 배치 후 12개월 내지 24개월, 또는 24 개월, 또는 24 개월 이상 동안 감소된 수준(임플란트를 받기 전에 눈의 안내압과 비교하여)으로 눈의 안내압을 유지하는데 효과적일 수 있다. 임플란트를 받은 후 눈에서 IOP의 상대적 감소 백분율은 임플란트의 크기(및 약물 부하)와 환자에 따라 다를 수 있지만, 기준선 IOP(임플란트를 받기 전 눈의 안내압)보

다 10-20%, 20-30%, 또는 10-50% 아래일 수 있으며, 일부의 경우, 단일 임플란트 이식 후 최소 12 개월, 12-24 개월 또는 24 개월 동안 또는 더 오래 기준선 IOP보다 20-30% 낮게 유지 될 수 있다.

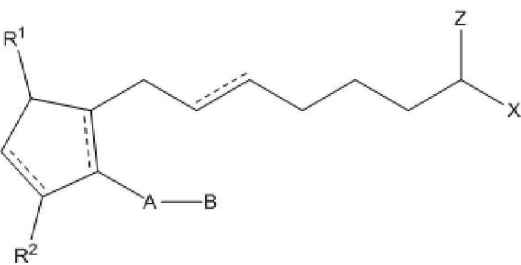
[0040] 임플란트는 환자의 눈의 안구 영역에 배치되어 눈에서 안내압을 감소시켜 녹구 고압증 및 녹내장을 비롯한 상승된 안압과 관련된 안구 상태를 치료할 수 있다. 본 발명에 기재된 비마토프로스트-함유 임플란트는 눈의 전방 챔버에 배치하기 위해 특정적으로 크기가 정해지고 제형화된다(본 발명에서 "전안방내적으로(intracamerally)"로도 지칭 됨). 전방 챔버 각도 폭은 셰이퍼 시스템(Shaffer System)(Shaffer RN. (1960) "Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy, and perimetry" Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 64:112-127))에 따라 등급이 매겨 질 수 있다. 셰이퍼 등급(Shaffer Grade) 1 및 등급 2 각도는 좁은 것으로 간주될 수 있다. 각막 독성의 가능성을 줄이기 위해 임플란트를 전방 챔버보다는 눈의 유리체에 배치하여 셰이퍼 등급 1 또는 등급 2 각도를 가진 환자를 치료하는 것이 바람직할 수 있다. 셰이퍼 등급 3 및 4 각도 환자와 같이 개방 각도를 갖는 환자는 전안방내 임플란트 또는 유리체내 임플란트의 후보가 될 수 있다.

[0041] 본 발명에 따른 임플란트의 생분해성 중합체 매트릭스는 임플란트가 눈의 안구 영역에 배치된 시점으로부터 2개월 동안 임플란트로부터 치료적 유효량의 프로스타 미드의 방출을 지속시키는 속도로 프로스타미드를 방출할 수 있다. 일부 실예에서, 임플란트는 눈에 임플란트를 배치한 후 12 개월 이상, 또는 12 내지 24 개월, 또는 24 개월 또는 그 이상 동안 눈에서의 안내압을 감소시키는 데 효과적일 수 있다. 임플란트는 눈의 전방 챔버에 배치하기 위해 특별히 설계되지만, 녹내장 및 안구 고압증과 같은 상태를 치료하거나 일반적으로 눈에서 IOP를 감소시키기 위해 다른 안구 영역에 배치하기에 적합할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 임플란트는 예를 들어 전방 챔버에 배치될 수 있다.

[0042] 임플란트

[0043] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 임플란트 제형은 비마토프로스트 또는 다른 프로스타미드를 함유 할 수 있다. 일부 구현예에서, 임플란트에 함유된 프로 스타미드는 화학식 (I)의 화합물을 포함한다

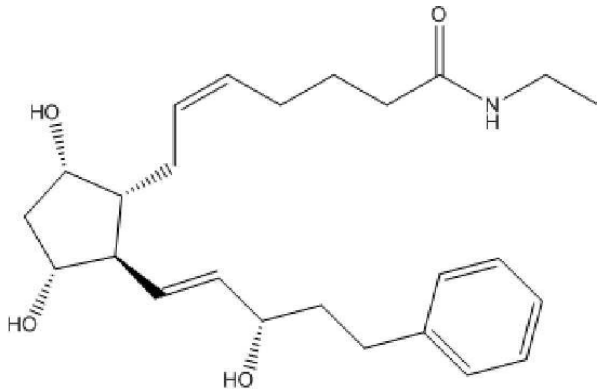
[0044] 화학식 I



[0045]

[0046] 여기서, 점 결합은 시스 또는 트랜스 컨피규레이션(configuration)일 수 있는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, A는 2 내지 6개의 탄소원자를 갖는 알킬렌 또는 알킬렌 라디칼이며, 이 라디칼은 하나 이상의 산소 라디칼에 의해 방해될 수 있거나, 하나 이상의 히드록시, 옥소, 알킬옥시, 또는 알킬카르복시기로 치환될 수 있고, 여기서 상기 알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하며; B는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 라디칼 또는 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 히드록카르빌 아릴 및 헤테로아릴 라디칼로 이루어진 군에서 선택된 아릴 라디칼이고, 여기서, 헤테로원자는 질소, 산소 및 황 원자로 이루어진 군에서 선택되며; X는 -N(R₄)₂이고, 여기서 R₄는 수소 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되고; Z는 =O이고; R₁ 및 R₂의 하나는 =O, -OH, 또는 -O(CO)R₆기이고, 나머지 하나는 -OH 또는 -O(CO)R₆이거나, 또는 R₁는 =O이고, R₂는 H이며, 여기서 R₆은 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 아크릴성 탄화수소기이거나, -(CH₂)_mR₇이고, 여기서, m은 0 또는 1 내지 10의 정수이고, R₇은 3 내지 7개의 탄소원자를 갖는 시클로알킬 라디칼 또는 상기 정의된 바와 같은 히드록카르빌 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이다.

[0047] 보다 특정한 구현예에서, 임플란트에 의해 포함된 프로스타미드는 비마토프로스트이고, 이것은 다음의 화학 구조는 갖는다:



[0048]

[0049]

비마토프로스트 CAS Registry No.155206-00-1

[0050]

프로스타미드(프로스타글란딘 F_{2α} 아미드)의 기타 실예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 문헌 [Woodward et al. (2008) "Prostamides (prostaglandin ethanalamides) and their pharmacology" British J. Pharmacology 153:410-419; 및 Schuster et al. (2000) "Synthetic modification of prostaglandin F_{2α} indicates different structural determinants for binding to the prostaglandin F receptor versus the prostaglandin transporter" Molecular Pharmacology 58:1511-1516]에 기재된 프로스타글란딘 F_{2α} 아미드; 및 미국 특허 제 5,688,819호 및 제5,834,498호에 기재된 프로스타글란딘 F_{2α} 아미드이며, 이들은 참조로서 본 발명에 포함된다.

[0051]

일반적으로, 본 발명에 따른 안내 임플란트는 활성제로서 비마토프로스트, 생분해성 중합체 매트릭스 및 임의로 폴리에틸렌 글리콜을 포함하거나 이로 구성된다. 상기 비마토프로스트(또는 다른 프로스타미드)는 임플란트의 5 내지 90 중량%, 또는 임플란트의 5 내지 30 중량%, 또는 임플란트의 18 내지 22 중량%로 포함될 수 있지만, 바람직하게는 임플란트의 20 중량%이다. 생분해성 중합체 매트릭스는 일반적으로 폴리(D,L-락타이드)(PLA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) (PLGA) 중합체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 3 개의 상이한 생분해성 중합체의 혼합물을 포함할 것이다. 예를 들어, 생분해성 중합체 매트릭스는 반복 단위, 고유 점도, 또는 말단기, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 서로 상이한 제 1, 제 2 및 제 3 생분해성 중합체를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 일부 실예에서, 본 발명에 따른 생분해성 중합체 매트릭스는 폴리(D,L-락타이드) (PLA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) (PLGA) 중합체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 생분해성 중합체를 포함 할 수 있고, 여기서 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 중합체는 반복 단위, 고유 점도, 또는 말단기, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 서로 상이하다. 중합체의 합성동안 사용된 사슬 종결제에 따라, PLA 또는 PLGA 중합체는 유리 카르복실산 말단기 또는 알킬 에스테르 말단기를 가질 수 있고, 본 발명에서 산-말단 또는 에스테르-말단 (에스테르-캡핑 된) PLA 또는 PLGA 중합체로 각각 언급될 수 있다.

[0052]

하나의 구현예에서, 생분해성 중합체 매트릭스는 제 1, 제 2 및 제 3 생분해성 중합체를 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 제 1 생분해성 중합체는 고유 점도가 0.25-0.35 dl/g인 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드) 중합체이고, 제 2 중합체는 고유 점도가 0.16-0.24 dl/g인 산-말단 폴리(D,L-락타이드) 중합체이고, 제 3 중합체는 73:27 내지 77:23, 또는 약 75:25의 D,L-락타이드:글리콜라이드 몰비를 갖고, 고유 점도가 0.16-0.24dl/g인 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 중합체이고, 여기서 각 중합체의 고유 점도는 25 °C에서 클로로포름 중 중합체의 0.1% w/v 용액에 대해 측정한다.

[0053]

임플란트에 함유된 프로스타미드는 생분해성 중합체 매트릭스 전체에 균일하게 또는 불균일하게 분포될 수 있다. 프로스타미드는 생분해성 중합체 매트릭스 내에 분산 될 수 있다.

[0054]

위에서 언급 한 바와 같이, 상기 임플란트는 폴리에틸렌 글리콜을 추가로 포함할 수 있다. 임플란트에 함유된 폴리에틸렌 글리콜은 평균 분자량이 3000 내지 20,000 g/mol일 수 있다. 하나의 구현예에서, 임플란트는 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350)을 함유한다. 폴리에틸렌 글리콜은 일반적으로 생분해성 중합체 매트릭스와 연관될 것이다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 생분해성 중합체 매트릭스 내에 분산될 수 있다.

[0055]

임의의 상기 구현예에서 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 3,000 내지 20,000 g/mol의 평균 분자량을 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 임플란트에서의 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 3350이다. 예를 들어, 하나의 구현예는 20 중량% (w/w) 비마토프로스트, 20 중량% R203S, 15 중량% R202H, 40 중량% RG752S, 및 5 중량% 폴리에틸렌 글리콜

3350를 포함하는 생분해성 안내 임플란트를 제공한다(제형 2). 보다 일반적으로, 임플란트는 18-22 중량% (w/w) 비마토프로스트, 18-22 중량% R203S, 13.5-16.5 중량% R202H, 36-44 중량% RG752S 및 3.5-6.5 중량% 폴리에틸렌 글리콜을 포함 할 수 있다.

[0056] 이와 관련하여, 하나의 구현예는 환자에서 안내압 또는 안구 고압증을 감소시키기 위한 생분해성 안내 임플란트이며, 상기 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스 및 생분해성 중합체 매트릭스와 관련된 활성제로서 프로스타미드를 포함하고, 생분해성 중합체 매트릭스는 다음을 포함하거나 이들로 구성된다:

[0057] a) 고유 점도가 0.25-0.35 dl/g인 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)인 R203S;

[0058] b) 고유 점도가 0.16-0.24 dl/g인 산 말단 폴리(D,L-락타이드)인 R202H;

[0059] c) 약 75:25의 D,L-락타이드:글리콜라이드 몰비 및 약 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)인 RG752S; 및

[0060] d) 폴리에틸렌 글리콜 3350;

[0061] 여기서 프로스타미드는 임플란트의 20 중량%로 포함되고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 20 중량%로 포함되고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 15 중량%로 포함되고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 40중량%로 포함되고, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 3350은 임플란트의 5중량%로 포함되며, 여기서 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 중합체의 각각의 고유 점도는 25 %에서 클로로포름 중 중합체의 0.1% 용액에 대해 측정한다.

[0062] 일부 구현예에서, 프로스타미드는 식 I을 갖는 화합물이다. 하나의 구현예에서, 프로스타미드는 비마토프로스트이다.

[0063] 본 발명에 따른 안구 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 안내 임플란트의 예는 하기 표 1 및 2에 제시된 것을 포함한다. 예를 들어, 환자의 안압 및 고안압을 감소시키기 위한 안내 임플란트는 20 중량%의 비마토프로스트, 15 중량%의 R203S, 20 중량%의 RG858S, 40 중량%의 RG752S 및 5 중량%의 폴리에틸렌 글리콜 3350을 포함 할 수 있다. RG858S는 고유 점도가 1.3-1.7 dl/g이고 D,L-락타이드 대 글리콜라이드 비가 83:17 내지 87:13, 또는 약 85:15인 에스테르 말단 폴리(D,L- 락타이드-코-글리콜라이드)이다.

[0064] 다른 구현예는 환자의 눈에서 안구 상태를 치료하기 위한 생분해성 안내 임플란트이며, 상기 임플란트는 18-22 중량% (w/w) 비마토프로스트, 18-22 중량% R203S, 13.5-16.5 중량% R202H, 36-44 중량% RG752S 및 3.5-6.5 중량% 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0065] 추가적인 구현예는 환자의 눈에서 안구 상태를 치료하기 위한 생분해성 안내 임플란트이며, 상기 임플란트는 20 중량%(w/w) 비마토프로스트, 20 중량% R203S, 15 중량% R202H, 40 중량% RG752S 및 5 중량% 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0066] 다른 구현예는 환자의 눈에서 안구 상태를 치료하기 위한 생분해성 안내 임플란트이며, 상기 임플란트는 20 중량%(w/w) 비마토프로스트, 15 중량% RG858S, 35 중량% RG752S, 15 중량% RG755S 및 15 중량% RG502S를 포함한다. RG755S는 에스테르 말단기, 약 0.50-0.70 dl/g의 고유 점도(25°C에서 클로로포름의 0.1% 용액에 대해 측정) 및 73:27 내지 77:23, 또는 약 75:25의 D,L-락타이드:글리콜라이드 몰비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)이다. RG502S는 에스테르 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도(25°C에서 클로로포름의 0.1 % 용액에 대해 측정), 및 48:52 내지 52:48, 또는 약 50:50의 D,L-락타이드:글리콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)이다.

[0067] 다른 구현예는 환자의 눈에서 안구 상태를 치료하기 위한 생분해성 안내 임플란트이며, 상기 임플란트는 20 중량% (w/w) 비마토프로스트, 30 중량% RG858S, 40 중량% RG752S, 5 중량% RG502 및 5 중량%의 RG502H를 포함한다. RG502H는 산 말단기, 0.16-0.24 dl/g(25°C에서 클로로포름의 0.1 % 용액에 대해 측정된)의 고유 점도 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글리콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)(예를 들면, RG502H와 같은)이다.

[0068] 다른 구현예는 20 중량% (w/w) 비마토프로스트, 20 중량% RG752S, 50 중량% RG755S, 5 중량% RG502 및 5 중량% RG502H를 포함하는 생분해성 안내 임플란트이다. 다른 구현예는 20 중량% (w/w) 비마토프로스트, 25 중량% RG752S, 50 중량% RG755S 및 5 중량% RG502를 포함하는 생분해성 안내 임플란트이다.

[0069] 다른 구현예는 20 중량 % (w/w) 비마토프로스트, 30 중량% RG752S, 20 중량% RG502, 및 30 중량% RG858S를 포

합하는 생분해성 안내 임플란트이다.

[0070] 본 발명은 또한 적어도 60일(2 개월) 동안 눈에 치료적 유효량의 프로스타 미드를 방출할 생분해성 안내 프로스타미드-함유 임플란트의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 프로스타미드, 3종 이상의 생분해성 중합체, 및 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜을 조합하여 성분들의 조합물을 형성하는 단계, 조합물을 블렌딩하여 블렌딩된 혼합물을 형성하는 단계, 블렌딩된 혼합물을 가열하는 단계, 이어서 가열된 혼합물을 압출하여 필라멘트를 형성하는 단계, 및 이어서 필라멘트를 절단하여 환자 눈의 안구 영역에 배치하기에 적합한 임플란트를 형성하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 임플란트는 환자의 눈의 전방 챔버 또는 유리체 내에 배치하기에 적합한 길이(크기)로 절단될 수 있다. 각각의 성분은 건조 분말 또는 건조 고체로서 조합될 수 있다. 그러므로 블렌딩 단계는 건조 분말 블렌딩을 포함할 수 있다. 적어도 3 개의 생분해성 중합체는 폴리(D,L-락타이드) (PLA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) (PLGA) 중합체로 이루어진 군으로부터 선택 될 수 있다. 예를 들어, 3종 이상의 생분해성 중합체는 이들의 반복 단위, 고유 점도 및/또는 말단기에 의해 서로 상이한 제 1, 제 2 및 제 3 생분해성 중합체로 구성될 수 있다. 일부 경우에서, 3종 이상의 생분해성 중합체는 서로 상이한 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 생분해성 중합체로 구성될 수 있다. 제 1, 제 2, 제 3 및 임의로 제 4 생분해성 중합체는 산-말단 및 에스테르-말단 PLA 및 PLGA 중합체로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 상기 기재된 방법에 따라 임플란트를 제조하는데 사용되는 제 1, 제 2, 제 3 및 임의로 제 4 생분해성 중합체는 RESOMER® Biodegradable Polymer R203S, R202H, RG502, RG502H, RG752S, RG755S, 및 RG858S로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 여기서, RG502는 에스테르 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글리콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L- 락타이드-코-글리콜라이드)이고, RG502H는 산 말단기, 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도, 및 약 50:50의 D,L-락타이드:글리콜라이드 비를 갖는 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)이고, RG755S는 0.50-0.70 dl/g의 고유 점도 및 약 75:25의 D,L-락타이드:글리콜라이드 비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)이다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 폴리에틸렌 글리콜 3350 (PEG 3350)이다.

[0071] 따라서, 하나의 구현예는 프로스타미드를 a) 고유 점도가 0.25 내지 0.35 dl/g 인 에스테르 말단 폴리 (D,L-락타이드), b) 고유 점도가 0.16-0.24 dl/g인 산 말단 폴리(D,L-락타이드) 및 c) 고유 점도가 0.16-0.24 dl/g이고, 약 75:25의 D,L-락타이드 대 글리콜라이드의 비를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)와 폴리에틸렌 글리콜 3350과 함께 혼합하는 단계, 상기 혼합물을 필라멘트를 형성하기 위해 압출하는 단계, 이어서 상기 필라멘트를 눈의 전방 챔버 또는 유리체에 배치하기에 적합한 길이로 절단하여, 안내 임플란트를 형성하는 단계를 포함하는 생분해성 안내 임플란트를 제조하기 위한 방법이며, 여기서 프로스타미드는 임플란트의 약 20 중량%로 포함되며, 에스테르 말단 폴리 (D,L-락타이드)는 임플란트의 약 20 중량%로 포함되며, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 약 15 중량%로 포함되고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 약 40 중량%로 포함되고, 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 약 5 중량%로 포함된다. 달리 명시하지 않는 한, 여기에 설명된 PLA 및 PLGA 중합체의 고유 점도는 25℃에서 클로로포름 내 중합체의 0.1 % 용액에 대해 측정된다.

[0072] 안내 임플란트(즉, 약물 전달 시스템)의 한 예는 눈의 전방 챔버에서의 이식을 위한 크기의 압출된 생분해성 안내 임플란트이며, 상기 임플란트는 20 중량% (w/w) 비마토프로스트, 5 중량% PEG 3350, 20 중량% R203S(이는 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드) 중합체), 15 중량% R202H(이는 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산-말단 폴리 (D,L-락타이드) 중합체), 및 40 중량%의 RG752S(이는 약 75:25의 D,L-락타이드:글리콜라이드 비와 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 중합체)를 포함하거나 이로 구성되며, 각 중합체의 고유 점도는 25 °C에서 클로로포름 중 0.1 % w / v 용액에 대해 측정된다. 임플란트는 치료적 유효량의 비마토프로스트를 2 개월 이상 동안 눈으로 지속 방출할 수 있다.

[0073] 일부 구현예에서, 안내 임플란트는 눈의 전방 챔버에 배치하기 위해(즉, 전안방내 투여를 위해) 크기가 정해지고 제형화된다. 본 발명에 따라 눈의 전방 챔버에 배치하기 위한 크기로 치료적 유효량의 비마토프로스트를 포유동물의 눈에 장기간 동안 전달할 수 있는 임플란트는 일반적으로 총 중량이 20 µg 내지 200 µg이고, 길이는 0.5 내지 약 3.0 mm, 직경은 0.1 내지 0.5 mm (또는 비 원통형 임플란트에 적합한 다른 최소 치수)이다. 일부 구현예에서, 전방 챔버(전안방내 임플란트) 내에 배치하기 위한 크기의 임플란트는 약 30 내지 약 150 µg의 중량을 가질 수 있고 (따라서 총 중량을 가짐), 약 6 µg 내지 약 30 µg의 비마토프로스트 또는 다른 프로스타미드를 함유할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 전안방내 임플란트는 총 중량이 30 µg 내지 150 µg이고, 직경이 150 µm 내지 300 µm이고, 길이가 0.5 mm 내지 2.5 mm이다. 보다 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 생분해성 전안방내 임플란트는 총 중량이 30 내지 100 µg이고, 직경이 150 내지 300 µm이고, 길이가 0.5 내지 2.5 mm이다.

일부 구현예에서, 임플란트는 직경 또는 폭이 약 150 내지 약 300 μm , 길이가 약 1.0 mm 내지 약 2.5 mm, 및 총 중량이 약 30 μg 내지 약 100 μg 이다. 일부 구현예에서, 임플란트는 직경 또는 폭이 150 내지 약 300 μm , 길이가 1.0 mm 내지 2.5 mm, 및 총 중량이 30 μg 내지 75 μg , 또는 30 내지 90 μg 이다. 상기 임플란트는 압출된 임플란트 일 수 있다(즉, 임플란트는 압출 공정에 의해 제조될 수 있다). 일부 구현예에서, 임플란트는 압출 공정에 의해 형성되고, 직경 또는 폭이 150 내지 300 μm , 길이가 0.50 내지 2.5 mm이고, 총 중량이 30 내지 100 μg 이다.

[0074] 따라서, 본 발명에 따른 전안방내 임플란트는 총 중량이 20-120 μg , 30-100 μg , 30-90 μg , 30-75 μg 또는 30-50 μg 일 수 있다. 비-제한적 예는 약 6 μg , 10 μg , 15 μg 또는 20 μg ($\pm 5\%$) 비마토프로스트를 함유하고, 총 중량이 각각 약 30 μg , 50 μg , 75 μg 또는 100 μg ($\pm 5\%$)인 압출된 임플란트를 포함한다. 특정 형태에서, 압출된 임플란트는 약 200 μm 또는 250 μm ($\pm 5\%$)의 직경(눈 또는 다른 액체 또는 유체 환경에 배치하기 전) 및 약 2.3 mm, 1.5 mm, 또는 1.0 mm ($\pm 5\%$)의 길이를 가질 수 있다. 바람직하게는, 상기 임플란트는 27, 28 또는 30 게이지 초박 벽(ultra-thin-wall) 바늘을 통해 눈에 수용되고 눈에 주사될 수 있다. 이와 같은 작은 직경의 바늘은 임플란트를 눈의 전방 챔버로 전달하기 위해 바람직할 수 있다. 여기에 설명된 특정 크기의 임플란트는 각막 외상(예 : 부종)을 유발하지 않고 홍채를 긁지 않고 눈의 전방 챔버 각도 내에 맞는 추가적인 이점을 가질 수 있다. 하나의 구현예에서, 전안방내 임플란트는 직경이 약 200 μm 내지 약 300 μm 이고, 길이가 약 1.0 내지 약 2.3mm이다. 본 발명 및 임의의 상기 구현예에 따른 눈의 전방 챔버에 배치하기 위한 크기의 임플란트는 20% (w/w) 비마토프로스트, 20 % (w/w) R203S, 15 % (w/w) R202H, 40 % (w/w) RG752S 및 5 % (w/w) 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 3350를 포함할 수 있다. 임플란트는 눈의 전방 챔버에 배치된 후 각막 내피 (즉, 임플란트가 각막 내피와 접촉하지 않도록)와의 접촉을 피하도록 본 발명에 따라 전방 챔버에 배치하기 위해 크기 및 제형화된다. 각막 내피와의 접촉은 각막 내피 세포의 손실 (밀도 감소) 및 각막 부종의 발병을 초래할 수 있다. 이러한 부작용의 위험은 일반적으로 임플란트의 크기가 증가함에 따라 증가한다. 임플란트가 클수록, 예를 들어 슈발베 라인(Schwalbe's line)에 대해 전방의 내피를 접촉하여, 각막 내피와 접촉할 가능성이 더 크다.

[0075] 하나의 구현예는 눈의 전방 챔버에 배치하기 위한 크기를 갖는 본 발명에 따른 압출된 생분해성 안내 임플란트이고, 이에 의해 상기 임플란트는 직경 150 내지 300 μm , 길이 0.50 내지 3 mm, 및 총 중량 25 내지 100 μg 이다. 또 다른 구현예는 눈의 전방 챔버에 배치하기 위한 크기를 갖는 본 발명에 따른 압출된 생분해성 안내 임플란트이고, 이에 의해 상기 임플란트는 직경 150 내지 250 μm ($\pm 5\%$), 길이 0.75 내지 2 mm, 및 총 중량 50 내지 75 μg 이다. 어느 한 구현예에 따른 임플란트는 일반적으로 i) 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드), ii) 산-말단 폴리(D,L-락타이드), 및 iii) 약 75:25의 D,L-락타이드:글리콜라이드 비율 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르-말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)을 포함하거나 이로 구성된 생분해성 중합체 매트릭스와 연관된 활성제로서 20 중량%의 비마토프로스트를 포함할 것이고, 여기서 고유 점도는 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 클로로포름 중 중합체의 0.1 % 용액에 대해 측정된다. 보다 구체적인 구현예에서, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는다.

[0076] 환자의 눈에서 안내압을 감소시키기 위한 치료적 유효량의 비마토프로스트는 약 50 내지 500 ng/day의 눈에서 비마토프로스트 방출 속도에 해당할 수 있다. 총 중량이 약 25 μg 이고, 약 20 중량%의 비마토프로스트(즉, 약 5 μg 의 비마토프로스트)를 포함하는 제형(Formulation) 2, 예를 들어 (표 1)에 따른 임플란트는 눈에 배치 후 하루에 약 50 ng의 비마토프로스트를 방출할 수 있다. 총 중량이 약 250 μg 이고 약 50 μg 의 비마토프로스트를 포함하는 제형 2 임플란트는 눈에 배치 한 후 하루에 약 500 ng의 비마토프로스트를 방출할 수 있다.

[0077] 임플란트의 프로스타미드 성분은 미립자 또는 분말 형태 일 수 있고, 생분해성 중합체 매트릭스 전체에 걸쳐 포획되거나, 매립되거나, 균일하게 또는 불균일하게 분포될 수 있다. 현재 개시된 임플란트에서, 프로스타미드는 일반적으로 중량 대 중량 (w/w) 기준으로 임플란트의 약 20%를 구성 할 것이다. 다시 말해, 프로스타미드는 중량 기준으로 임플란트의 약 20%를 구성 할 것이다. 보다 일반적으로, 프로스타미드는 임플란트의 18 중량% 및 22 중량%를 포함될 수 있다 (즉, 양으로 존재하거나 이를 구성한다).

[0078] 본 발명에 기재된 안내 임플란트는 폴리(D,L- 락타이드)(PLA) 중합체 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) (PLGA) 중합체로 이루어진 균으로부터 선택된 3 종 이상의 상이한 생분해성 중합체의 혼합물을 포함한다. 3 개의 중합체의 차이는 말단기, 고유 점도 또는 반복 단위, 또는 이들의 임의의 조합에 관한 것일 수 있다.

[0079] 사용되는 경우, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 하나 이상의 D,L-락타이드 반복 단위(x) 블록 및 하나 이상의 글리콜라이드 반복 단위(y) 블록을 포함하며, 여기서 각각의 블록의 크기 및 수는 변할 수 있다. 폴리

(락타이드-코-글리콜 라이드)(PLGA) 공중합체에서 각 반복 단위의 몰%는 독립적으로 0-100%, 50-50%, 약 15-85%, 약 25-75%, 또는 약 35-65%일 수 있다. 일부 구현예에서, D,L-락타이드는 몰 기준으로 PLGA 중합체의 약 50% 내지 약 85% 일 수 있다. 중합체의 나머지는 본질적으로 글리콜라이드 반복 단위일 수 있다. 예를 들어, 글리콜라이드는 몰 기준으로 PLGA 중합체의 약 15 % 내지 약 50 % 일 수 있다.

[0080] 본 발명은 생분해성 중합체 매트릭스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 활성제로서 프로스타미드를 포함하는 눈에서 안압(IOP)을 감소시키기 위한 생분해성 안내 임플란트를 제공하며, 여기서 프로스타미드 및 폴리에틸렌 글리콜 3350은 생분해성 중합체와 연관되며, 이것은 0.25-0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드), 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 산 말단 폴리(D,L-락타이드), 및 0.16-0.24 dl/g의 고유 점도를 갖고, D,L-락타이드 내 글리콜라이드 몰비가 약 75:25인 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하며, 여기서 프로스타미드는 임플란트의 18 내지 22 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 18 내지 22 중량%를 구성하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 13.5 내지 16.5 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 36 내지 44 중량%를 구성하며, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 3.5 내지 6.5 중량%를 구성하고, 여기서 폴리(D,L-락타이드) 및 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 중합체 각각의 고유 점도는 25 °C에서 클로로포름 중의 중합체의 0.1% 용액에 대해 결정된다. 특정 구현예에서, 프로스타미드는 임플란트의 20 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 20 중량%를 구성하고, 산 말단 폴리(D,L-락타이드)는 임플란트의 15 중량%를 구성하고, 에스테르 말단 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 임플란트의 40 중량%, 폴리에틸렌 글리콜 3350은 임플란트의 5 중량%를 구성한다.

[0081] 일부 구현예에서, 상기 정의된 임플란트는 로드-형태이고, 핫-멜트 압출 공정에 의해 형성되어, 형성된 임플란트는 직경 또는 폭이 150 내지 300 μm, 길이가 0.50 내지 2.5 mm, 및 총 중량 30 내지 100 μg가 되도록 하며, 이에 의해 임플란트는 눈의 전방 챔버에 배치된 후 각막 내피에 접촉하지 않는다.

[0082] 특정 예시적인 제형은 하기에 설명된다.

표 1

[0083]

압출된 전안방내 임플란트의 생성을 위한 비마토프로스트 함유 지속 전달 제형(1-5)						
제형 번호	비마토프로스트 %w/w	중합체, 부형제 % w/w				
		R203S	R202H	RG752S	RG858S	PEG 3350
1	20	45	10	20		5
2	20	20	15	40		5
5	20	15		40	20	5

표 2

[0084]

압출된 전안방내 임플란트의 생성을 위한 비마토프로스트 함유 지속 전달 제형(6-8)						
제형 번호	비마토프로스트 %w/w	중합체, 부형제 % w/w				
		RG752S	RG755S	RG502	RG502H	RG858S
3	20	35	15	15		15
4	20	40		5	5	30
6	20	20	50	5	5	
7	20	25	50	5		
8	20	30		20		30

[0085] 미국 특허 출원 공개 번호 제2015-0118279호의 표 3에 기재된 바와 같이, 대부분의 예시적인 제형은 상기 미국 특허 출원 공개의 도 1에 도시된 바와 같이 약 60 일 또는 2 개월 또는 100 일 미만의 시험관내 약물 방출 프로파일 만을 나타냈다. 미국 특허 출원 공개 번호 제2015-0118279호의 표 4 및 도 4에 도시된 생체내 비글 개

(beagle dog) 연구에서, 4 개월에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고, IOP 감소는 6 개월까지만 측정되었다.

[0086] 치료 방법

[0087] 본 발명에 따른 안내 임플란트는 장기간 동안 정상압 또는 고압 눈의 안내압을 감소시키는데 효과적일 수 있다. 본 방법의 일부 구현예에서, 환자는 11 내지 21 mmHg 범위의 안내압을 갖는 정상압 녹내장(NTG)을 가질 수 있다. 이러한 환자는 점진적인 시신경 손상 및 시야 손실(visual field loss)의 위험을 감소시키기 위해 더 낮은 눈의 압력을 요구할 수 있으며, 본 발명에 따른 임플란트의 안내 투여로부터 이익을 얻을 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 임플란트는 상승된 안내압을 특징으로하는 녹내장뿐만 아니라 저압 또는 정상압 녹내장을 포함하는 모든 형태의 녹내장을 치료하는데 효과적일 수 있으며, 또한 안내압의 추가 감소로부터 잠재적인 이익을 얻을 수 있다.

[0088] 임플란트는 임플란트를 눈에 배치한 후 12개월 이상, 16개월 이상 또는 24개월 또는 24개월 이상 동안 임플란트를 이식하기 전 눈의 안내압(IOP)에 비해 눈에서의 안내압을 10-20%, 20-30%, 및 가능하게는 30-40% 이상(약물 방출 속도가 더 높은) 감소시키는데 효과적일 수 있다. 이러한 임플란트는 환자의 눈에서 녹내장 손상의 발병의 위험 감소, 발병 지연 또는 진행의 늦춤에 더욱 효과적일 수 있다. 눈에서 녹내장 손상은 시신의 기능 및/또는 구조에 대한 손상 및 신경절 세포 사멸을 포함할 수 있으며, 이는 말초 시야의 상실 및 궁극적으로 전체 실명을 초래하는 중심 시력 상실을 초래할 수 있다. 상승된 IOP는 녹내장 시야 손실의 주요 위험 요소를 제시한다.

[0089] 따라서, 현재 기술된 임플란트는 녹내장, 개방각 녹내장, 원발성 개방각 녹내장, 폐쇄각 녹내장(때때로 닫힌 각(closed-angle) 녹내장으로 지칭 됨), 정상압 녹내장(normal-tension glaucoma), 저압 녹내장(low-tension glaucoma), 유사 박리성 녹내장(pseudoexfoliative glaucoma), 발달 녹내장(developmental glaucoma) 또는 색소 녹내장(pigmentary glaucoma)으로부터 선택된 안구 상태로 고통받거나 진단된 환자의 치료에 효과적이 될 수 있다. 본 발명의 임플란트 중 하나 이상은 또한 안구 고압증 또는 상승된 안내압을 감소시켜 치료하는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 임플란트는 개방각 녹내장, 폐쇄각 녹내장 또는 안구 고압증 환자에서 안내압을 감소 시키는데 효과적일 수 있다. 환자는 인간 또는 비인간 포유 동물일 수 있다. 상기 방법은 일반적으로 안구 상태에 의해 영향을 받는 눈의 안구에 임플란트를 배치하는 단계를 포함할 것이다.

[0090] 치료적 유효량의 비마토프로스트를 연장된 기간(예를 들어, 60 일 이상) 동안 방출하는 능력으로 인해, 본 발명에 따른 임플란트는 환자의 안내압을 장기간(예를 들어, 12개월 또는 그 이상 또는 24개월 또는 그 이상)동안 국소 요법에 필요할 수 있는 잦은 안내 주사 또는 안구 표면에 점안액을 정기적으로 주입할 필요없이 낮출 수 있다고 기대된다. 따라서, 일부 형태에서, 본 발명에 기술된 임플란트는 환자에서 안내압을 감소시키고 이에 의해 안구 상태를 치료하기 위해 단일 요법(즉, 보조 항고압 점안액(adjunctive antihypertensive eye drops)을 사용하지 않고 IOP를 제어하기 위해 단독으로 사용됨)으로 사용된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에 따른 임플란트는 원하는 경우 국소적으로 적용되는 동일하거나 상이한 치료제와 함께 이중 치료로 사용될 수 있다.

[0091] 임플란트는 바람직하게는 눈에 배치 한 후 2 개월 이상 동안 치료적 유효량의 프로스타미드를 눈(들)에 전달하고, 안구 상태, 또는 적어도 하나의 징후 또는 증상을, 눈의 전방 챔버에 임플란트를 배치한 후 1 개월 이상, 또는 2 개월 또는 4 개월 이상 동안 낮출 거시다. 원하는 경우, 하나 이상의 임플란트가 눈에 배치 될 수 있다. 예를 들어, 2 개의 임플란트가 더 많은 용량의 프로스타미드를 전달하기 위해 눈의 전방 챔버 또는 유리체에 배치될 수 있다. 예를 들어, 한 가지 방법에서 단일 100µg 임플란트를 사용하는 대신 두 개의 50µg 임플란트(각각 20중량% 비마토프로스트를 함유)를 눈의 전방 챔버에 동시에 배치하여 20µg의 비마토프로스트를 눈에 투여할 수 있다. 두 개의 작은 임플란트를 사용하는 것은 눈에서 임플란트의 내성을 개선시키는 것이 가능하고, 임플란트가 각막 내피에 접촉하는 위험을 더욱 감소시켜서 이에 의해 눈이 각막 내피 세포 밀도의 상실 및 각막 부종의 발병을 경험할 가능성을 감소시키거나 완전히 제거한다.

[0092] 하나의 구현예는 포유 동물의 눈에서 안내압을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 본 발명에 따른 생분해성 안내 임플란트를 포유 동물의 눈에 배치시키는 단계를 포함하며, 이에 의해 임플란트가 프로스타미드를 눈에서 안내압을 감소시키는데 유효한 양으로 제공한다. 이 방법의 일부 형태에서, 포유 동물은 상승된 안내압, 안구 고압증 또는 녹내장을 갖는 인간 환자이고, 임플란트는 환자의 영향을 받는 눈(들)의 전방 챔버에 배치된다. 일부 구현예에 따르면, 상기 방법은 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 갖는 환자에서 안내압(IOP)을 낮추는데 효과적이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 개방각 녹내장 환자에서 IOP를 낮추는데 효과적이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 국소 IOP-저하 약물로 부적절하게 관리되거나(예를 들어, 과민(intolerance) 또는 비준수(nonadherence)으로 인해) 국소 치료에 적합하지 않은 개방각 녹내장 또는 안구 고압증 환자에서 IOP의 저

하에 치료적으로 효과적이다. 일부 구현예에서, 방법은 국소 IOP-저하 약물로 부적절하게 관리되거나(예를 들어, 과민 또는 비준수로 인해), 또는 국소 치료에 부적합한 개방각 녹내장을 갖는 환자에서 IOP를 낮추는데 치료적으로 효과적이다. 상기 임플란트는 눈의 전방 챔버에 배치된 후 2 개월 이상 동안 눈에서 안내압을 감소시키는 데 효과적일 수 있다. 일부 경우에서, 상기 임플란트는 눈에서 임플란트를 배치한 후 12 개월 이상 눈의 안내압을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 임플란트는 12 내지 24 개월 동안 안내압을 감소시킬 수 있다. 하나의 구현예에서, 임플란트에 의해 제공되는 프로스타미드는 비마토프로스트이다. 바람직하게는, 상기 임플란트는 눈의 전방 챔버에 배치하기 위해 크기가 정해지고 제형화되며, 예를 들어 사람의 눈과 같은 눈의 전방 챔버에 배치된 후 각막 내피에 접촉 및/또는 손상되지 않는다. 임플란트와 각막 내피 사이의 접촉을 제거하면 눈의 각막 내피 세포 밀도 감소 및 각막 부종의 발병 위험을 줄일 수 있다.

[0093] 본 발명은 또한 환자의 안내압을 감소 또는 낮추는 방법을 제공하며, 상기 방법은 생분해성 안내 임플란트를 환자의 눈에 배치함으로써, 예를 들어 1 개월 이상, 2 개월 이상 또는 4 개월 이상 동안과 같은 연장된 기간 동안 눈에서 안내압을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 환자는 개방각 녹내장, 또는 보다 구체적으로는 원발성 개방각 녹내장 및/또는 안구 고압증을 가질 수 있다. 본 방법에서 사용된 임플란트는 본 발명에 기술된 임의의 프로스타미드-함유 임플란트일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 방법은 제형 2를 포함하는 압출된 안내 임플란트를 환자의 눈에 배치하는 단계를 포함한다. 임플란트는 예를 들어 눈의 전방 챔버, 유리체 또는 후방 챔버에 배치될 수 있다. 일부 경우에서, 상기 임플란트는 눈의 전방 챔버 각도(홍채각막각(iridocorneal angle))에, 그리고 더욱 구체적으로는 내부 눈의 홍채각막각에 배치될 수 있다.

[0094] 개방각 녹내장 또는 안구 고압을 갖는 환자를 치료하기 위해 본 발명에 기재된 바와 같은 안내 임플란트의 다른 투여 요법으로 연장된 기간의 IOP-저하 효과가 또한 관찰될 수 있다. 예를 들어, 환자는 치료 기간 동안 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 개의 총 임플란트를 받을 수 있으며, 단일 전안방내 임플란트는 3 개월마다(약 12 주마다) 또는 4 개월마다(약 16 주) 또는 5 개월마다(약 20 주) 또는 6 개월마다(약 24 주) 또는 7 개월마다(약 28 주) 또는 8 개월 마다(약 32 주) 또는 9 개월마다(약 36 주) 또는 10 개월마다(약 40 주) 또는 11 개월마다(약 44 주) 또는 12 개월마다(약 48 주) 환자의 전방 챔버에 주사되고, IOP 감소를 위한 구조약의 필요없이 IOP 저하 효과의 증가된 기간 및/또는 시간의 양 증가를 경험한다(예 : 라타노프로스트, 트라보프로스트 또는 비마토프로스트와 같은 프로스타글란딘 유사체 또는 프로스타미드 함유 점안액). 이러한 투여 요법 후 구조 약물에 대한 필요성 없이 IOP 저하 효과의 지속 기간 또는 시간의 양은 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 13 개월, 14 개월, 15 개월, 16 개월, 17 개월, 18 개월, 19 개월, 20 개월, 21 개월, 22 개월, 23 개월, 24 개월 또는 24 개월 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 구조 약물에 대한 필요 없는 IOP 저하 효과의 지속 기간 또는 시간의 양은 12 개월 내지 24 개월, 12 개월 내지 15 개월 이상, 13 개월 내지 24 개월, 12 개월 내지 24 개월 이상, 12 개월 내지 16 개월 이상, 12 개월 내지 20 개월 이상, 16 개월 내지 24 개월 이상 등등의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 구조 약물이 필요 없는 IOP-저하 효과의 지속 기간 또는 시간의 양은 치료 기간을 지나 최종 임플란트의 수령 후 12 개월 내지 24 개월, 12 개월 내지 15 개월 이상, 13 개월 내지 24 개월, 12 개월 내지 24 개월 이상, 12 개월 내지 16 개월 이상, 12 개월 내지 20 개월 이상, 16 개월 내지 24 개월 이상의 범위일 수 있다.

[0095] 하나의 구현예에 따르면, 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 갖는 환자는 1 일에 환자의 전방 챔버에 주사된 비마토프로스트를 함유하는 첫번째 안내 생분해성 임플란트, 16주차에 환자의 전방 챔버에 주사된 비마토프로스트를 함유한 두번째 임플란트, 이어서 32주차에 환자의 전방 챔버에 주사된 최종 비마토프로스트 임플란트를 받을 수 있다. 이러한 구현예에 따르면, 개방각 녹내장 또는 안구 고압을 갖는 환자는 1일, 16 주 및 32 주차에 비마토프로스트 10 μ g 또는 비마토프로스트 15 μ g를 함유하는 임플란트를 받을 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 1 일에 환자의 전방 챔버에 주사된 비마토프로스트를 함유하는 첫번째 안내 임플란트, 이어서 16 주차에 비마토프로스트를 함유하는 최종 임플란트를 받으며, 더 이상 임플란트를 받지 않는다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 환자는 단일 및 최종 임플란트만을 받는다. 이러한 방법에서, 지속적인 IOP-감소 효과는 최종 임플란트의 주입 후 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 12 개월, 13 개월, 14 개월, 15 개월, 16 개월, 17 개월, 18 개월, 19 개월, 20 개월, 21 개월, 22 개월, 23 개월, 24 개월 및 등등의 기간 동안 관찰될 수 있다. 일부 구현예에서, 개방각 녹내장 또는 안구 고압을 갖는 환자는 상기 기재된 방법에 따른 치료 기간에 걸쳐 약 20-30%의 IOP의 감소를 보여준다. 일부 구현예에서, 개방각 녹내장 또는 안구 고압증을 갖는 환자는 상기 기재된 방법에 따른 치료 기간에 걸쳐 약 30%의 IOP의 감소를 보여준다.

[0096] 하나의 구현예에서, 임플란트는 안내 전달 장치를 사용하여 눈(들)에 배치되고, 상기 장치는 장형 하우징(elongate housing) 및 하우징으로부터 길이 방향으로 연장되는 캐놀러(cannula)를 포함하고, 캐놀러는 근위 단

부(proximal end), 및 원위 날카로운 단부(distal sharp end), 및 이를 통해 확장하는 루멘(lumen)을 갖고, 루멘은 임플란트를 수용하고 루멘을 통해 그리고 환자의 눈으로 임플란트의 통과를 허용하기에 충분한 내경을 갖는다. 장치는 루멘을 통해 눈으로 임플란트를 분출하기 위한 사용자-작동식 연결 장치와 작동가능하게 연결된 푸시 로드(push rod) 또는 플런저(plunger)를 더 포함할 수 있다.

[0097] 또 다른 구현예는 생분해성 안내 임플란트를 환자의 눈에 전달하기 위한 장치의 사용을 포함하며, 상기 장치는 본 발명에 기재된 임의의 것에 따른 안내 임플란트, 장형 하우징 및 하우징으로부터 길이 방향으로 연장되는 캐놀러를 포함하며, 상기 캐놀러는 근위 단부, 원위 날카로운 단부 및 이를 통해 연장되는 루멘을 가지며, 루멘은 안내 임플란트를 수용하고 루멘을 통해 그리고 환자의 눈으로 임플란트의 옮겨짐을 허용하기에 충분한 내경을 갖는다. 상기 캐놀러는 25 게이지, 26 게이지, 27 게이지, 28 게이지, 29 게이지 또는 30 게이지 바늘 일 수 있으며, 그렇지 않으면 25 게이지, 26 게이지, 27 게이지, 28 게이지, 29 게이지 또는 30 게이지 바늘과 동일한 내경과 외경을 갖는 것으로 설명될 수 있다. 또한, 상기 바늘은 박-벽(thin-wall) 또는 초-박-벽(ultra-thin-wall) 바늘 일 수 있다.

[0098] 일부 구현예에 따르면, 안내 임플란트는 이를 필요로하는 환자의 눈의 전방 챔버로 전안방내적으로 투여되고, IOP의 감소를 위해 약 3 내지 4 개월 동안 눈의 전방 챔버로 매우 효과적인 IOP 저하제(lowering agent)인 비마토프로스트(또한 "BimSR"로도 지칭됨)의 제어되고 지속적인 방출을 제공하도록 설계된다. BimSR의 중합체 매트릭스는 천천히 분해되어 약물이 방출되면 임플란트를 제거할 필요가 없다. 미국 특허 출원 공개 번호 제2015-0118279호에 기재된 시험관내 비글 개 데이터에 기초하면, BimSR 임플란트는 약 3 내지 4 개월의 약물 방출 기간을 가질 것으로 예상되며, 이는 동일한 기간 동안 IOP 저하와 관련이 있다.

[0099] **실시예**

[0100] **실시예 1**

[0101] 세척 후 눈 기준선 평균 IOP가 25.2(범위 22-36)mmHg인 75명의 녹내장 환자에서 1/2 상(phase), 전향성(prospective), 24 개월, 쌍안(paired-eye) 임상 시험을 수행했다. 본 명세서의 표 1 (6, 10, 15 또는 20 μ g 용량(dose) 강도)에 기재된 바와 같이, 제형 2로서 미국 특허 공개 번호 제2015-0118279호에 기재된 바와 같은 조성물을 갖는 안내 임플란트를 연구 눈에 전안방내로 투여하고; 다른 쪽 눈은 하루에 한 번 국소 비마토프로스트 용액 0.03%로 처리하였다. 장기간 IOP-저하 효과는 IOP, 추가 IOP-저하 치료 시간 및 추가 IOP-저하 치료가 없는 환자의 백분율에 의해 평가되었다. 환자에게는 구조용 국소 약물 또는 BimSR을 사용한 단일 반복 치료를 허용하였다. 개발이 계속 진행되고있는 BimSR의 10 및 15 μ g 용량 강도 (각각 n = 21)에 대한 결과가 제시된다.

[0102] 최대 4 개월 및 6 개월, 각각 95.2 % 및 66.7 %의 환자를 구제 약물 또는 임플란트 재치료없이 초기 BimSR 10 또는 15 μ g 치료로 제어하였다. BimSR 투여 후 추가 IOP 저하 치료의 평균 시간은 38-39주였다. 놀랍게도, 24 개월에서 환자 42명중 10명, 즉 환자의 23.8 %가 초기 임플란트 치료로 여전히 유지되었으며, BimSR 10 μ g 및 15 μ g 용량 강도의 경우 평균 (SD) IOP는 각각 16.0 (2.2) mmHg 및 15.9 (2.5) mmHg였고, 비마토프로스트 용액-처리된 다른 눈의 경우 각각 16.4 (2.1) mmHg 및 15.4 (2.4) mmHg와 비교하였다. 보고된 부작용은 투여 절차에서 예상되는 것과 국소 IOP-저하 약물의 사용과 일치하였다.

[0103] 6 μ g 및 20 μ g의 용량 강도에서 유사한 결과가 관찰되었다.

[0104] 24 개월에서 66.7 %의 환자와 23.8 %의 환자에서 최대 6 개월까지 BimSR 10 또는 15 μ g의 단일 투여가 IOP를 제어하였다. 24 개월에서 평균 IOP는 BimSR 10 μ g 또는 15 μ g의 단일 투여에 유지된 눈 및 비마토프로스트 용액으로 처리된 다른 눈에서 필적하였다. BimSR은 단일 임플란트가 대부분의 환자에서 6 개월 동안 지속되고 서브셋 환자에서 최대 24 개월 동안 지속되는 효과로 유리한 IOP 저하 효능을 보여주었다.

[0105] BimSR의 단일 투여의 효과의 장기간 지속성은 매일 국소 치료를 준수하지 않는다는 점에서 유리하고, 녹내장 또는 안구 고압증 환자에서 IOP 저하 약물(들)의 장기간 사용 필요성을 제거하는데 유리하다.

[0106] 임상 연구로부터의 이러한 결과는 3-4 개월의 IOP 저하 효과를 지지하는 연구된 동물에서 임플란트의 약동학적 프로파일에 기초하여 예상되지 않은 것이다.

[0107] BimSR을 사용하는 개에서의 연구는 8-30 μ g의 용량 강도로 2 개월에서 약 4 개월에 이르는 용량 관련 작용 기간(IOP 저하를 위한)을 보여주었다. 원숭이에서도 비슷한 기간의 효과가 보였다. 다른 연구에서, 단일 전안방내 20 μ g BimSR 임플란트로 처리된 동물은 비마토프로스트 및 그의 주요 대사산물인 비마토프로스트산이 인간²에서 국소 노출 후 보이는 것과 유사한 농도로 수양액에서 최대 10주까지 검출되었다(표 3). 투약후 14주에, 비마토프

프로스트도 각막, 맥락막 및 홍채-모양체에서 검출되었다; 그러나, 망막 및 유리 수양액에서의 약물 수준은 정량 한계 미만이었다. 비마토프로스트 산은 안구 조직에서 검출되지 않았다. 투여 후 14 주에 수집 된 잔여 임플란트에서 약물이 검출되지 않았다.

표 3

[0108]

비마토프로스트의 국소 및 기타 경로 투여와의 비교에서 비마토프로스트 SR로의 안구 및 계통적 약동학적 데이터									
투여 경로	표본 연구 수	투여량	계통적 농도 (ng/mL)		수양액 농도 (ng/mL)		조직 농도 (ng/mL)		
			AGN 192024	AGN 191522	AGN 192024	AGN 191522	각막	ICB	맥락막
							AGN 192024	AGN 192024	AGN 192024
전안 방내	개 TX12102	10, 15, & 20µg	BLQ ^a	BLQ ^a -0.0673	--	--	--	--	--
	PK11086 ^b	20µg	--	--	13.7	3.4	4.62	2.8	0.942
	원숭이 TX09051	30 µg(Geu1)	0.280	0.165	--	--	--	--	--
	인간 ^c 192024-041D	6, 10, 15 & 20µg	BLQ-0.00502	BLQ-0.0245	--	--	--	--	--
국소	개 PK10130	0.03%QD	--	--	BLQ ^d	2.0	--	--	--
	원숭이 6177-11D	0.03%QD	0.397	BLQ ^a	--	--	--	--	--
	PK-98-003	0.1%BID	1.92	BLQ ^a	--	--	--	--	--
	PK-97-032	0.1%QD	--	--	34.5	--	558	797	--
		0.1%BID	--	--	13.0	--	2890	1369	--
	사람 PK98-119	0.03%QD	0.0822	2.41	--	--	--	--	--
	Camras 2004 ^f	0.03%GD	--	--	2.37	8.55	--	--	--

[0109]

BID = 매일 두번, BLQ = 정량 한계 이하, Gen = 제너레이션, ICB-홍채-모양체, QD = 하루에 한번

[0110]

a 정량 하한값(LLOQ)= 혈중 0.025 ng/mL(AGN-192024) 및 0.05 ng/mL(AGN-191522)

[0111]

b 유리체 및 망막 중 AGN-192024 또는 AGN-191522

[0112]

c LLOQ = 혈장중 0.001 ng/mL(AGN-192024) 및 0.010 ng/mL(AGN-191522); 연구중의 57명의 환자로부터 299 샘플로부터의 예비 데이터

[0113]

d LLOQ = 수양액중 0.200 ng/mL(AGN-192024)

[0114]

e LLOQ = 혈액중 0.100 ng/mL(AGN-191522)

[0115]

f Camras 등, 2004

[0116]

실시예 2

[0117]

일 실시예에서, BimSR 대 활성 대조군 (티몰롤 말레이트 0.5 % 점안액; 티몰롤로 지칭됨)의 3 상 다기관, 무작위, 마스킹된, 평행-그룹 비교에서 개방각 녹내장(OAG) 또는 안구 고압증(OHT)을 갖는 환자에서 BimSR의 두개의

용량 강도의 안내(IOP)-저하 효능 및 안전성을 초기 및 반복 투여 후 연구하였다. 관련 세부 사항 및 결과는 도 1-4에 보여진다. BimSR 임플란트는 본 명세서의 표 1(10 또는 15 μg 용량 강도)에 기재된 바와 같이, 제형 2로서 미국 특허 공개 번호 제2015-0118279호에 기재된 바와 같은 조성물을 갖는 안내 임플란트였다. 하기 표 4에 나타낸 바와 같이, 환자를 3개의 그룹으로 무작위화하고, 그룹은 BimSR 10 μg 전안방 임플란트, BimSR 15 μg 전안방내 임플란트 또는 티몰롤 안약 BID를 투여받았다. 2 개의 BimSR 임플란트 강도 중 하나를 투여받은 그룹의 환자는 12개월의 치료 기간 동안, 최대 20개월까지 안전하게, 1 일, 16 주(~ 4개월) 및 32 주(~ 8개월)에 3회 투여 주기로 환자의 전방 챔버로의 주사를 통해 단일 임플란트를 받았다.

표 4

치료 그룹	눈치료 연구	나머지 눈 치료
Bim SR 10 μg	용량 강도: 10 μg 점안액: 비히클 BID	삼 투여 절차 점안액: 티몰롤 BID
Bim SR 15 μg	용량 강도: 15 μg 점안액: 비히클 BID	삼 투여 절차 점안액: 티몰롤 BID
티몰롤	삼(Sham) 투여 절차 점안액: 티몰롤 BID	삼 투여 절차 점안액: 티몰롤 BID

[0118]

[0119]

BimSR의 두 가지 강도는 티몰롤에 대한 비열성(non-inferiority)을 위한 사전 정의된 기준을 충족하는 12주차 1차 효능 기간 동안 IOP를 약 30 % 감소시켰다. BimSR의 두 가지 강도를 대부분의 환자가 잘 견뎠다. 구체적으로, BimSR 15 μg 에서, 눈 IOP 연구에서 평균 차이(티몰롤에 대해)는 -0.98 내지 -0.41 mmHg의 범위였고; 95 % CI의 상한은 각 치료 주기 동안 12 주에 걸쳐 분석된 6 지점 모두에서 ≤ 1.0 mmHg였다. BimSR 10 μg 에서, 눈 IOP 연구에서 평균 차이(티몰롤에 대해)는 -0.90 내지 -0.21 mmHg 범위였고; 95 % CI의 상한은 각 치료 주기 동안 12 주에 걸쳐 분석된 6 지점 모두에서 ≤ 1.0 mmHg였다.

[0120]

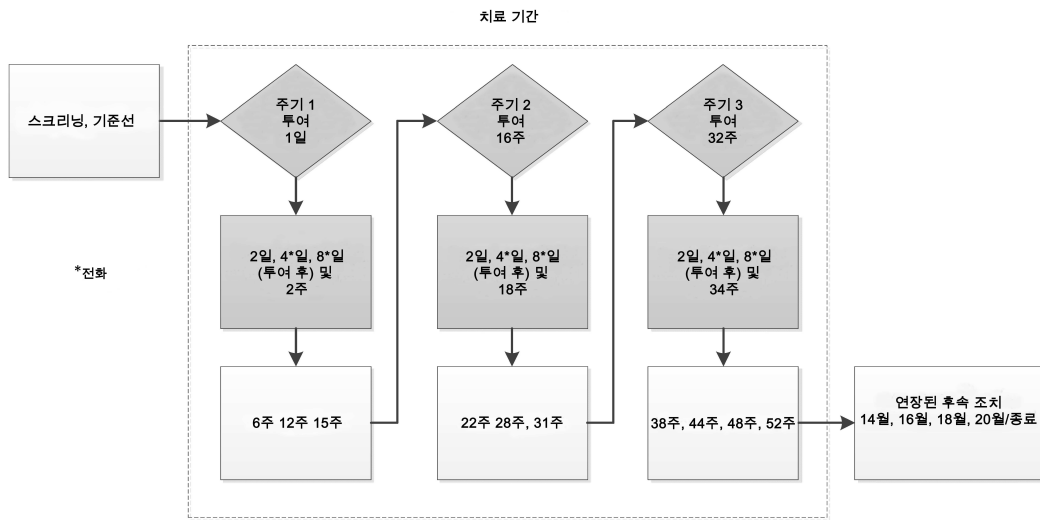
세번의 치료 주기 후에, 12 개월 또는 그 이상 치료가 중지된 환자를 분석하였다. 3번 투여 주기를 겪은 환자들(즉, 전체 3개의 임플란트를, 1일에 한개의 임플란트, 16주의 한개의 임플란트, 및 32주에 한개의 임플란트)에 대해, BimSR 15 μg 투여량으로 치료된 환자의 90%, 및 BimSR 10 μg 투여량으로 치료된 환자의 80%가 세번째 투여 후 360일(12 개월) 이상 동안 구조 치료를 하지 않았다. 구조 약물은 상승된 IOP를 제어하기 위한 비-연구 안내압 저하 약물에 대한 필요성을 말하는 것이다. BimSR은 연구된 대다수의 환자에서 세번째 주사 후 적어도 12 개월 동안 지속되는 3개의 임플란트(각 4개월 마다 투여)의 효과와 함께 유리한 IOP 저하 효능을 보여주었다.

[0121]

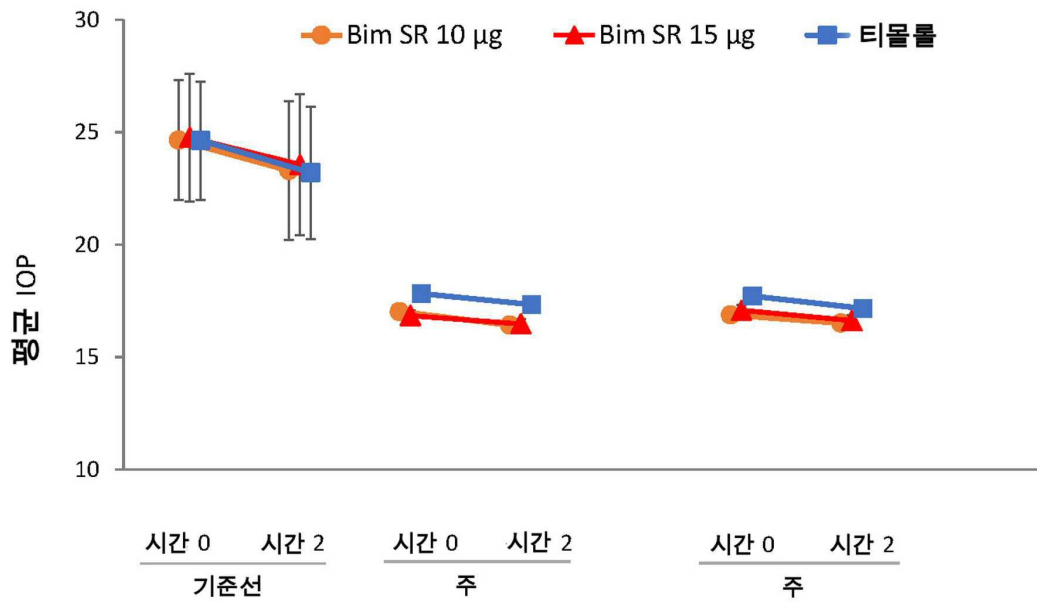
유사하게, Bim SR의 마지막 투여 (1 또는 2 또는 3 회 투여주기) 후에, Bim SR 15 μg 투여량으로 치료받은 환자의 76 % 및 Bim SR 10 μg 투여량으로 치료받은 환자의 76 %는 360일(12 개월) 이상 동안 구조 치료를 하지 않았다. BimSR은 연구된 대다수의 환자에서 최종 주사 후 적어도 12 개월 동안 지속되는 1, 2 또는 3 개의 임플란트의 효과와 함께 유리한 IOP 저하 효능을 보여주었다.

도면

도면1

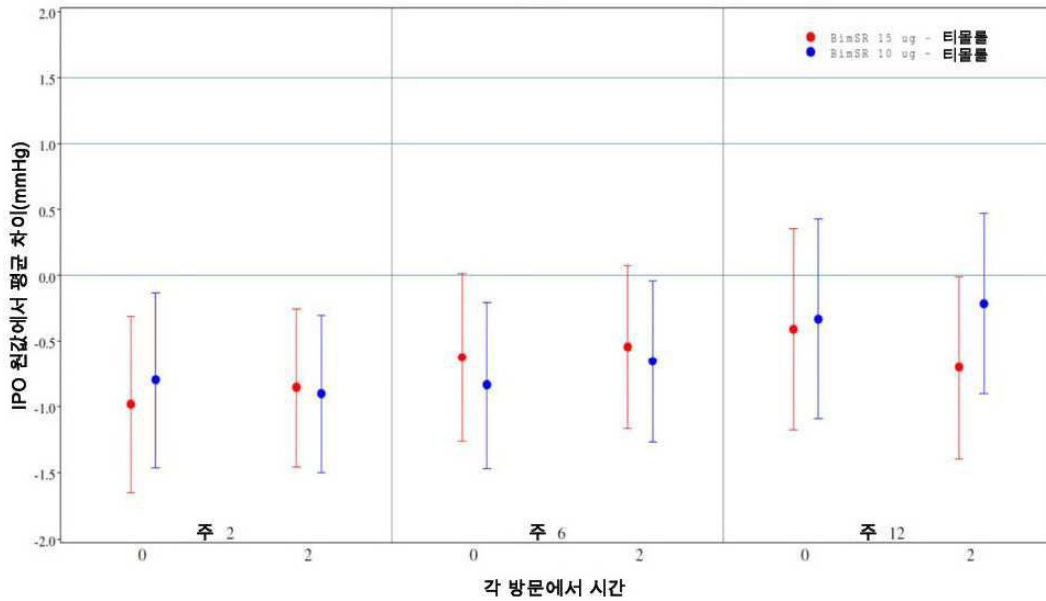


도면2

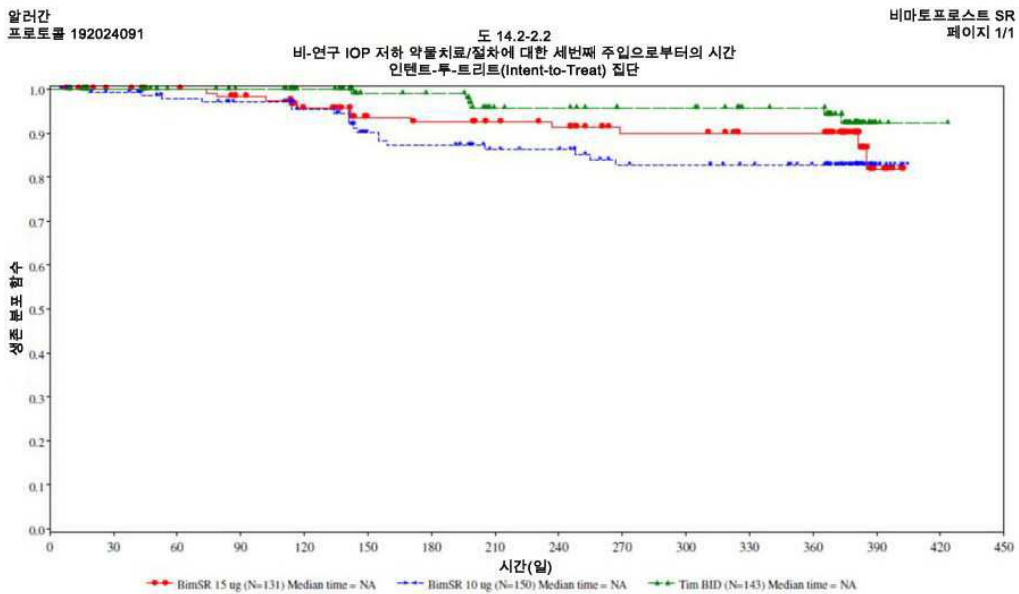


도면3

각 주기내의 2주, 6주 및 12주의 IOP 원값(Raw Values)에서의 평균 차이
1주



도면4



일(days)은 비-연구 IOP 약물치료/절차의 개시일에서 세번째 주입일 +1을 빼는 것으로 계산된다. 환자는 연구 종료일(만일 연구 종료일이 유용하지 않다면, 마지막 방문일)에 검열될 것이다.

Program: /R1sas/sasprog/bimst/192024091/3month/production/programs/figures/f1402-0202.sas FINAL: 2018-05-24 20:16