



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

A61K 31/13 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0004927

A61K 9/22 (2006.01)

(43) 공개일자 2007년01월09일

A61K 9/52 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7022641

(22) 출원일자 2006년10월30일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년10월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/015034

(87) 국제공개번호 WO 2005/107718

국제출원일자 2005년04월28일

국제공개일자 2005년11월17일

(30) 우선권주장 10/837,142 2004년04월30일 미국(US)

(71) 출원인
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525

(72) 발명자
휴즈, 패트릭, 엠.
미합중국 캘리포니아주 92656, 알리소 비에조, 서머셋 드라이브 2
스파다, 론, 티.
미합중국 캘리포니아주 91789, 월넛, 쉐이디드 우드 로드 1975
수기모토, 히로시
일본국 이시카와현, 카나자와, 아사히마치, 2-9-25 (방 번호 301)
블란다, 웬디, 엠.
미합중국 캘리포니아주 92780, 투스틴, 엔. 비 스트리트 158
창, 제임스, 엔.
미합중국 캘리포니아주 92660, 뮤포트 비치, 세르반테스 36

(74) 대리인 최경준

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 항-홍분독성 지속 방출 안내 임플란트 및 관련 방법

(57) 요약

생체적합성 안내 임플란트는 항-홍분독성제 및 연장된 기간동안 눈에 항-홍분독성제의 방출을 용이하게 하기에 효과적인 중합체를 포함한다. 아다만틴 또는 메만틴과 같은 NMDA 수용체 길항제와 같은 치료제는, 실질적으로 폴리비닐 알콜이 없는 매트릭스와 같은 생분해성 중합체 매트릭스와 관련될 수 있다. 임플란트는, 녹내장 및 증식성 유리체망막병증을 포함하는 망막 손상과 같은 하나 이상의 눈의 이상의 발생을 치료하거나 감소시키기 위해 눈 안에 위치될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

항-홍분독성제 및 임플란트가 눈 안에 위치된 후 약 1주 이상동안 임플란트로부터 소정량의 항-홍분독성제를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

상기 항-홍분독성제는 글루타메이트 수용체 길항제인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

상기 항-홍분독성제는 NMDA 글루타메이트 수용체 길항제인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 4.

제 3항에 있어서,

상기 항-홍분독성제는 아다만틴 유도체, 이의 염 및 이의 혼합물인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 5.

제 4항에 있어서,

상기 글루타메이트 수용체 길항제는 메만틴인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 6.

제 1항에 있어서,

부가적인 안과적으로 허용가능한 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 7.

제 1항에 있어서,

상기 항-홍분독성제는 생분해성 중합체 매트릭스 내에 분산되는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 8.

제 1항에 있어서,

상기 매트릭스는 폴리락타이드, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드), 이의 유도체, 및 이의 혼합물로 구성되는 그룹에서 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 9.

제 1항에 있어서,

상기 매트릭스는 실질적으로 폴리비닐 알콜이 없는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 10.

제 1항에 있어서,

상기 매트릭스는 폴리(락타이드-co-글리콜라이드)를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 11.

제 1항에 있어서,

상기 매트릭스는 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 12.

제 1항에 있어서,

상기 매트릭스는 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치되는 시간으로부터 1개월 이상동안 임플란트로부터 소정량의 항-홍분독성제를 지속방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 13.

제 1항에 있어서,

상기 항-홍분독성제는 메만틴이고, 상기 매트릭스는 약 2개월 내지 약 6개월동안 치료적 유효량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 14.

제 1항에 있어서,

상기 임플란트는 눈의 유리체 내에 위치되도록 구성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 15.

제 1항에 있어서,

상기 항-홍분독성제는 임플란트의 약 40 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 제공된 메만틴이고, 상기 생분해성 중합체 매트릭스는 임플란트의 약 30 중량% 내지 약 60 중량%의 양으로 폴리(락타이드-co-글리콜라이드)를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 16.

제 1항에 있어서,

막대, 웨이퍼 또는 입자로서 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 17.

제 1항에 있어서,

압출 공정에 의해 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 18.

항-홍분독성제 및 생분해성 중합체 성분의 혼합물을 압출하여, 임플란트가 눈 안에 위치된 후 약 1주 이상동안 임플란트로부터 소정량의 항-세포독성제를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 생분해성 물질을 형성하는 단계를 포함하는, 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 19.

제 18항에 있어서,

상기 혼합물은 본질적으로 메만틴 및 생분해성 중합체로 구성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 20.

제 18항에 있어서,

압출 단계 전에 항-홍분독성제를 중합체 성분과 혼합하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 21.

제 18항에 있어서,

상기 항-홍분독성제 및 중합체 성분은 분말 형태인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 22.

제 18항에 있어서,

상기 중합체 성분은 폴리락타이드, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드), 및 이의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 중합체를 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 23.

제 18항에 있어서,

상기 중합체 성분은 실질적으로 폴리비닐 알콜이 없는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 24.

임플란트가 환자의 눈 안의 혈관형성을 감소시키기에 효과적인 임플란트로부터의 소정량의 항-홍분독성제를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 것을 특징으로 하는, 항-홍분독성제 및 생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 생분해성 안내 임플란트를 환자의 눈 안에 위치시킴으로써, 환자의 눈 안의 바람직하지 못한 혈관형성을 특징으로 하는 눈의 이상을 치료하기 위한, 생분해성 안내 임플란트인 약제.

청구항 25.

제 24항에 있어서,

상기 약제는 망막 눈 이상을 치료하기에 효과적인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 26.

제 24항에 있어서,

상기 눈 이상은 망막 손상을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 27.

제 26항에 있어서,

상기 눈 이상은 놀내장인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 28.

제 26항에 있어서,

상기 눈 이상은 증식성 유리체망막병증인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 29.

제 24항에 있어서,

상기 임플란트는 눈의 후방에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 30.

제 24항에 있어서,

상기 임플란트는 투관침으로 눈 안에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 31.

제 24항에 있어서,

상기 임플란트는 주사기로 눈 안에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 32.

제 24항에 있어서,

환자에게 항-홍분독성제에 추가로 치료제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 33.

제 24항에 있어서,

상기 항-홍분독성제는 메만틴, 이의 염 및 이의 혼합물인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 34.

(a) 메만틴, 및;

(b) 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 후 약 1 주 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 메만틴을 방출하는 생분해성 폴리(락타이드-코-글리콜라이드) 중합체를 포함하여 이루어지고;

상기 메만틴은 임플란트의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%를 이루고, 상기 생분해성 중합체는 임플란트의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%를 이루는 것을 특징으로 하는 생분해성 유리체내 임플란트.

청구항 35.

제 34항에 있어서,

상기 중합체는 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치되는 시간으로부터 1개월 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 메탐틴을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 유리체내 임플란트.

청구항 36.

제 34항에 있어서,

상기 중합체는 약 2개월 내지 약 6개월동안 치료적 유효량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 메만틴을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 유리체내 임플란트.

청구항 37.

제 34항에 있어서,

상기 임플란트는 용융 압출 공정으로 제조되는 것을 특징으로 하는 생분해성 유리체내 임플란트.

청구항 38.

메만틴 및 생분해성 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체의 혼합물을 용융 압출하여, 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 후 약 1 주 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 생분해성 안내 임플란트를 형성하는 단계를 포함하는, 생분해성 유리체내 임플란트의 제조 방법.

청구항 39.

제 38항에 있어서,

상기 임플란트는 본질적으로 메만틴 및 생분해성 중합체로 구성되는 것을 특징으로 하는, 생분해성 유리체내 임플란트의 제조 방법.

청구항 40.

제 38항에 있어서,

용융 압출 단계 전에 메만틴을 중합체 성분과 혼합하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 생분해성 유리체내 임플란트의 제조 방법.

청구항 41.

제 38항에 있어서,

상기 용융 압출 단계는 약 95°C 내지 약 115°C의 온도에서 실시되는 것을 특징으로 하는, 생분해성 유리체내 임플란트의 제조 방법.

청구항 42.

(a) 메만틴 및 생분해성 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체를 혼합하는 단계;

(b) 메만틴 및 생분해성 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체의 혼합물을 약 95°C 내지 약 115°C의 온도에서 용융 압출하여, 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 후 약 1 주 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 생분해성 안내 임플란트로 형성하는 단계를 포함하여 이루어지는, 생분해성 유리체내 임플란트의 제조 방법.

청구항 43.

임플란트가 환자의 눈 안의 혈관형성을 감소시키기에 효과적인 임플란트로부터의 소정량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 것을 특징으로 하는, 메만틴 및 생분해성 중합체를 포함하는 생분해성 안내 임플란트를 환자의 눈의 유리체 내에 위치시킴으로써 후방 눈 이상을 치료하기 위한, 생분해성 안내 임플란트인 약제.

청구항 44.

제 43항에 있어서,

상기 약제는 망막 눈 이상을 치료하기에 효과적인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

관련 출원

본 출원은 2004년 4월 30일자로 출원된 미국 출원 제 10/837,142호의 일부 계속 출원이며, 이의 개시 내용은 본 명세서에 전반적으로 참조 병합되어 있다.

본 발명은 일반적으로 환자의 눈을 치료하기 위한 장치 및 방법, 및 보다 특히 임플란트가 위치되는 눈에 치료제의 연장된 방출을 제공하는 안내 임플란트, 및 예를 들어 증식성 유리체망막혈증 및 세포 손상 또는 사망과 같은 녹내장의 하나 이상의 증상을 치료 또는 감소시키기 위하여 이러한 임플란트를 제조 및 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

녹내장은 65세 이상인 사람의 약 5 % 및 80세 이상인 사람의 14 %에게 나타난다. 녹내장 이상(glaucoma conditons)으로 인한 시력 손실은, 상승된 안내 압력에 의해 매개된, 시신경의 점진적인 손상과 연이은 망막 신경절 세포의 손실에 기인하였다(Quigley et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19:505, 1980). 결과적으로, 치료 양상은 안내 압력의 관리에 초점을 두었다.

많은 화합물들이 녹내장을 치료하기 위해 제안되어 왔다. 일반적으로 홀링턴(Horlington)의 미국 특허 제 4,425,346호; 코무로 등(Komuro et al.)의 미국 특허 제 4,396,615호; 구빈 등(Gubin et al.)의 미국 특허 제 5,017,579호; 야마모리 등(Yamamori et al.)의 미국 특허 제 4,396,625호; 및 보더 등(Bodor et al.)의 미국 특허 제 4,158,005호를 참조한다.

현 시점에서, 안내 압력의 의학적 조절은 동공축소제(예를 들어 필로카르핀), 에피네프린 유도체(예를 들어 디피발릴 에피네프린), 또는 국부 베타 차단제(예를 들어 티몰롤)의 국부 또는 경구 투여로 구성된다. 에이벌슨의 미국 특허 제 4,981,871호에는 상승된 안내 압력을 치료하기 위한 클래스 I 전압-의존성 Ca^{++} 채널 차단제(페닐알킬아민)의 용도가 개시된다(구체적으로, 에이벌슨의 '871호는 베라파밀(verapamil)의 용도를 개시하며, 이는 혈액 뇌 장벽을 가로지르지 않고, 망막 신경절 세포에 도달하지 않는다).

동공축소제는, 특히 수정체 혼탁이 있는 경우에, 환자의 시력을 감소시키지 않을 수 있다. 티몰롤®(Timolol®)과 같은 국부 베타 차단제는 피로, 착란, 또는 천식과 같은 전신성 부작용과 관련되었고, 국부 베타 차단제의 신속한 사용 중지 후에는 심장 증상의 악화가 보고되었다. 아세타졸아미드와 같은 탄산 탈수효소(carbonic anhydrase) 저해제의 경구 투여가 또한 사용될 수 있으나, 이들 약제는 만성 대사성 산증을 포함하는 전신성 부작용과 관련될 수 있다.

현재의 치료 방법이 안내 압력을 감소시키지 못하면, 레이저 치료 또는 배양법 수술(예를 들어 섬유주 절제술(trabeculectomy))이 수행될 수 있다.

미국 특허 제 5,922,773호 및 6,482,854호에는, 흥분독성(excitotoxicity)을 감소시키기에 효과적인 농도로 녹내장 유도된 흥분독성을 감소시킬 수 있는 화합물을 투여하는 것이 개시된다.

미국 특허 제 6,573,280호에는, 증식성 유리체망막병증 치료를 돋도록 글루타메이트-유도된 망막 세포 이동을 감소시키기 위해 환자에게 화합물을 투여하는 것이 개시된다.

메반틴의 신경보호 효과는 또한 다수의 문헌에 기재되어 있으며, 문현(Woldemussie, "Neuroprotection of retinal ganglion cells in experimental models of glaucoma", Minerva Oftalmol, 42(2):71-8(2000); Wheeler, "Experimental studies of agents with potential neuroprotective properties", Acta Ophthalmol "Scand, 77(229): 27-28(1999); Schuettauf et al., "Effective of anti-glaucoma medications on ganglion cell survival: the DBA/2J mouse model", Vision Res, 42(20):2333-7(2002); WoldeMussie et al., "Neuroprotective effects of memantine is different retinal injury model in rats", J Glaucoma 11(6): 474-480(2000); and Hara et al., "Efficacy and safety of memantine, an MNDA-Type Open-Channel Blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey", Surv Ophthalmol 45(Suppl 3): S284-S289(2001))을 참조한다.

미국 특허 제 6,713,081호에는 폴리비닐 알콜로 만들어지고, 조절 및 지속된 방식으로 눈에 치료제를 전달하기 위해 사용되는 눈 임플란트 장치가 개시된다. 임플란트는 눈의 결막하 또는 유리체 내에 위치될 수 있다.

눈에 위치시키기 위한 생체적 합성 임플란트는 또한 미국 특허 제 4,521,210호; 4,853,224호; 4,997,652호; 5,164,188호; 5,443,505호; 5,501,856호; 5,766,242호; 5,824,072호; 5,869,079호; 6,074,661호; 6,331,313호; 6,369,116호; 및 6,699,493호와 같은 다수의 특허에 개시되어 있다.

불리한 부작용이 거의 없거나 전혀 없는 양으로 연장된 기간동안 지속되거나 조절된 속도로 치료제를 방출할 수 있는, 안내 임플란트와 같은 눈에 이식 가능한 약물 전달 시스템, 및 이러한 시스템을 사용하는 방법을 제공하는 것은 유리할 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은, 예를 들어 하나 이상의 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 눈으로의 연장되거나 지속된 약물 방출을 위한 신규한 약물 전달 시스템, 및 이러한 시스템을 제조 및 사용하는 방법을 제공하는 것이다. 약물 전달 시스템은 눈 안에 위치될 수 있는 임플란트 또는 임플란트 요소의 형태이다. 본 시스템 및 방법은 유리하게는 하나 이상의 치료제의 연장된 방출 시간을 제공한다. 따라서, 눈 안에 임플란트가 위치된 환자는 치료량의 약제를 장기간 또는 연장된 기간 동안 추가적인 약제의 투여 필요 없이 받는다. 예를 들어, 환자는 임플란트를 수용한 후에 눈의 일관된 치료를 위해 이용 가능한 실재적으로 일관된 수준의 치료적 활성제를 비교적 장기간, 예를 들어 약 2개월 내지 약 6개월과 같이 약 1주 이상동안 갖는다. 이러한 연장된 방출 시간은 성공적인 치료 결과를 얻는 것을 용이하게 한다.

본 명세서의 개시내용에 따라 안내 임플란트는 치료 성분 및 치료 성분과 관련있는 약물 방출 지속 성분을 포함한다. 본 발명에 따르면, 치료 성분은 신경 보호제 또는 항-흥분독성제를 포함하거나, 본질적으로 이것으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성된다. 예를 들어, 치료 성분은 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제, 칼슘 채널 차단제 등과 같은 하나 이상의 글루타메이트 수용체 길항제를 포함하거나, 본질적으로 이것으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성될 수 있다. 약물 방출 지속 성분은 임플란트가 위치되는 눈에 소정량의 신경보호제 또는 항-흥분독성제를 지속 방출하기 위해 치료 성분과 관련 있다. 신경보호제 또는 항-흥분독성제의 양은, 임플란트가 위치된 후 약 1주 이상의 기간동안 눈에 방출되고, 녹내장과 같은 눈의 이상, 또는 흥분독성에 의해 불리하게 영향받는 다른 눈의 이상을 감소시키거나 치료하기에 효과적이다.

일 실시형태에서, 안내 임플란트는 NMDA 수용체 길항제 및 실질적으로 폴리비닐알콜이 없는 생분해성 중합체 매트릭스를 포함한다. NMDA 수용체 길항제는, 눈의 이상을 치료하기에 효과적인 임플란트로부터 소정량의 NMDA 수용체 길항제를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 생분해성 중합체 매트릭스와 관련 있다. 안내 임플란트는 생분해성 또는 생부식성이고, 예를 들어 약 3개월 이상 및 약 6개월 이상까지, 1주 이상 동안과 같이, 연장된 기간 동안 눈 안에 NMDA 수용체 길항제의 지속 방출을 제공한다. 특정 임플란트에서, NMDA 수용체 길항제는 메탄틴, 이의 염 및 이의 혼합물이다.

상기 임플란트의 생분해성 중합체 매트릭스는 생분해성 중합체의 혼합물이 될 수 있거나, 매트릭스는 단일 타입의 생분해성 중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 매트릭스는 폴리(락타이드-*co*-글리콜라이드), 및 이의 조합으로 구성되는 그룹으로 선택된 중합체이다.

본 임플란트의 제조 방법은 NMDA 수용체 길항제와 같은 항-홍분독성제를 생분해성 중합체 또는 중합체들과 조합 또는 혼합하는 단계를 포함한다. 이어서 혼합물을 압출 또는 압축하여 단일 조성물을 형성할 수 있다. 이어서 단일 조성물은 환자의 눈 안에 위치시키기 적합한 개별 임플란트를 형성하기 위해 처리될 수 있다.

임플란트는, 녹내장과 관련 있는 하나 이상의 증상, 또는 과도한 흥분(excitatory) 활성 또는 글루타메이트 수용체 활성화와 관련된 눈의 이상을 치료, 예방 또는 감소시키는 것과 같이, 다양한 눈의 이상을 치료하기 위해 눈의 영역 내에 위치될 수 있다.

본 발명에 따른 키트는 하나 이상의 본 임플란트 및 임플란트 사용에 대한 설명서(instructions)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 설명서는 임플란트를 환자에게 투여하는 방법과 임플란트로 치료받을 수 있는 이상의 종류를 설명할 수 있다.

본 발명은 또한 (a) 메탄틴, 및 (b) 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 후 약 1주 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메탄틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 메탄틴을 방출하는 생분해성 폴리(락타이드-*co*-글리콜라이드) 중합체(즉 PLGA 중합체)를 포함하는 생분해성 유리체내 임플란트를 포함하며, (c)상기 메탄틴은 임플란트의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%를 이루고, 생분해성 중합체는 임플란트의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%를 이룬다. 부가적으로, 중합체는 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치되는 시점으로부터 1개월 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메탄틴을 지속 방출하기에 효과적인 양으로 메탄틴을 방출할 수 있으며, 특정 실시형태에서 중합체는 약 2개월 내지 약 6개월동안 치료적 유효량의 메탄틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 메탄틴을 방출할 수 있다.

바람직하게는, 임플란트는 용융 압출 공정으로 만들어진다. 따라서, 본 발명의 일 실시형태는 생분해성 유리체내 임플란트의 제조 방법이다. 이 방법은 메탄틴 및 생분해성 폴리(락타이드-*co*-글리콜라이드) 중합체의 혼합물의 용융 압출을 실시함에 따라, 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 후 약 1주일 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메탄틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 생분해성 안내 임플란트가 형성되는 단계를 가질 수 있다. 이 임플란트는 본질적으로 메탄틴 및 PLGA 중합체와 같은 생분해성 중합체로 구성될 수 있다. 이 방법은 또한 메탄틴을 용융 압출 단계 전에 중합체 성분과 혼합하는 단계를 포함할 수 있다. 특히, 용융 압출 단계는 약 95°C 내지 약 115°C의 온도에서 실시될 수 있다.

생분해성 유리체내 임플란트의 본 제조방법의 상세 실시형태는, (a) 메탄틴 및 생분해성 폴리(락타이드-*co*-글리콜라이드) 중합체를 혼합하는 단계; (b) 메탄틴 및 생분해성 폴리(락타이드-*co*-글리콜라이드) 중합체의 혼합물을 약 95°C 내지 약 115°C의 온도에서 용융 압출하여, 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 후 약 1주 이상동안 임플란트로부터 소정량의 메탄틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해되는 생분해성 안내 임플란트를 형성하는 단계를 갖는다.

본 발명은 또한, 환자의 눈의 유리체 내에 메탄틴 및 생분해성 중합체를 포함하는 생분해성 안내 임플란트를 위치시킴으로써 후방 눈의 이상(망막 눈 이상)과 같은 눈의 이상을 치료하는 방법을 포함하며, 임플란트는 환자의 눈 안의 혈관형성(angiogenesis) 감소에 효과적인 임플란트로부터 소정량의 메탄틴을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 분해된다.

본 명세서에 기재된 특성 각각 및 모두, 및 이러한 특성의 둘 이상의 조합 각각 및 모두는 이러한 조합에 포함된 특성이 상호 불일치하지만 않는다면 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한, 어떤 특성 또는 특성들의 조합은 본 발명의 어떤 실시형태로부터 구체적으로 제외될 수 있다.

본 발명의 추가적인 측면 및 장점은, 특히 첨부 도면과 함께 고려될 때, 이하 상세한 설명 및 특허청구범위에 설명된다.

이하 기재된 바와 같이, 하나 이상의 안내 임플란트 사용을 통한 치료제의 조절 및 지속된 투여는 바람직하지 않은 눈의 이상의 치료를 개선할 수 있다. 임플란트는 약제학적으로 허용가능한 중합체 조성물을 포함하며, NMDA 수용체 길항제를 포

함하는 항-홍분독성제 또는 신경보호제와 같은 하나 이상의 약제학적 활성제를 연장된 기간에 걸쳐 방출하도록 조성된다. 임플란트는 하나 이상의 바람직하지 않은 눈의 이상을 치료, 예방 및/또는 감소시키기 위하여 치료적 유효 용량의 약제 또는 약제들을 눈의 영역에 직접 제공하기에 효과적이다. 따라서, 단일 투여로, 치료제는 치료제가 요구되는 부위에 이용 가능하게 만들어질 것이며, 환자가 반복 주입받거나, 또는 자가-투여된 점적약(self-administered drops)의 경우, 활성 약제 또는 약제들에 대한 단지 제한된 노출(limited bursts of exposure)을 이용한 불충분한 치료를 받는 경우보다 연장된 기간동안 유지될 것이다.

본 명세서의 개시내용에 따른 안내 임플란트는 치료 성분 및 치료 성분과 관련있는 약물 방출 지속 성분을 포함한다. 본 발명에 따르면, 치료 성분은 NMDA 수용체 길항제와 같은 항-홍분독성제 또는 신경보호제로 본질적으로 구성되거나 이것으로 구성된다. 약물 방출 지속 성분은 임플란트가 위치되는 눈 안에 치료적 유효량의 치료 성분을 지속 방출하기 위하여 치료 성분과 관련 있다. 치료 성분의 양은 임플란트가 눈 안에 위치된 후 약 1주 이상 눈에 방출되고, 신혈관형성, 혈관형성, 종양 성장 등과 같은 하나 이상의 눈의 이상의 하나 이상의 증상의 치료 및/또는 완화에 효과적이다.

정의

본 상세한설명을 위해, 단어의 문맥상 상이한 의미를 나타내지 않는 한, 하기의 용어들을 본 섹션에서 정의한 대로 사용한다.

본 명세서에 사용될 때, "안내 임플란트"는 눈 안에 위치되도록 구조화, 크기화 또는 이와 달리 구성되는 장치 또는 요소를 나타낸다. 안내 임플란트는 일반적으로 눈의 생리학적 상태와 생체적합성이며, 불리한 부작용을 일으키지 않는다. 안내 임플란트는 눈의 시야를 가리지 않으면서 눈 안에 위치될 수 있다.

본 명세서에서 사용될 때, "치료 성분"은, 눈의 의학적 이상을 치료하기 위해 사용되는 하나 이상의 치료제 또는 물질을 포함하는 안내 임플란트의 일부분을 나타낸다. 치료 성분은 안내 임플란트의 개별 영역이 될 수 있거나, 또는 임플란트 전체에 균일하게 분배될 수 있다. 치료 성분의 치료제는 일반적으로 안과적으로 허용가능하며, 임플란트가 눈에 위치될 때 불리한 반응을 일으키지 않는 형태로 제공된다.

본 명세서에 사용될 때, "약물 방출 지속 성분"은 임플란트의 치료제의 지속 방출을 제공하기에 효과적인 안내 임플란트의 일부분을 나타낸다. 약물 방출 지속 성분은 생분해성 중합체 매트릭스가 될 수 있거나, 치료 성분을 포함하는 임플란트의 코어 영역을 커버하는 코팅이 될 수 있다.

본 명세서에 사용될 때, "와 관련된"은 커버(covering) 또는 주위(surrounding)와 혼합, 이 이내에 분산, 이에 결합되는 것을 의미한다.

본 명세서에 사용될 때, "눈 영역(region)" 또는 "눈 부위(site)"는, 눈의 전방 및 후방 부분(segment)을 포함하는 안구의 임의의 영역을 일반적으로 의미하고, 일반적으로 안구 내에 발견되는 임의의 기능적(예를 들어 시각을 위한) 또는 구조적 조직, 또는 안구의 전방 또는 후방을 부분적으로 또는 전체적으로 라이닝하는(line) 조직 또는 세포 층을 포함하되 이에 제한되지 않는다. 눈 영역 내 안구의 영역의 구체적인 예에는 전방 캠버, 후방 캠버, 유리체강, 맥락막, 맥락막위 공간, 결막, 결막하 공간, 공막바깥공간, 각막내 공간, 각막바깥공간, 공막, 평면부(the pars plana), 외과적으로-유도된 무혈관 영역(surgically-induced avascular regions), 황반 및 망막이 포함된다.

본 명세서에서 사용될 때, "눈 이상"은, 눈이나 눈의 일부 또는 영역 중 하나에 작용하거나 이에 영향을 미치는 질환, 병 또는 이상이다. 넓게 말해, 눈은 안구, 안구주위 근육(비스듬근 및 곧은근과 같은) 및 안구 내 또는 안구 주위에 있는 시신경의 일부분을 구성하는 안구 및 조직 및 유체를 포함한다.

전방 눈 이상은, 눈주위 근육, 눈꺼풀, 또는 안구 조직, 또는 수정체 낭(lens capsule)의 전방 내지 후방 벽에 위치된 유체, 또는 모양체근과 같은, 전방(즉, 눈의 앞) 눈 영역 또는 부위에 작용하거나 영향을 미치는 질환, 병 또는 이상이다. 따라서, 전방 눈 이상은 주로 결막, 각막, 전방 캠버, 홍채, 후방 캠버(망막 뒤이되 수정체 낭의 후방 벽 앞), 수정체 또는 수정체 낭, 및 전방 눈 영역 또는 부위에 혈관을 발달시키거나 신경을 발달시키는 혈관 및 신경에 작용하거나 영향을 미친다.

따라서, 전방 눈 이상은 예를 들어 무수정체; 슈도파카아(pseudophakia); 난시; 안검경련; 백내장; 결막 질환; 결막염; 각막 질환; 각막 궤양; 안구건조증; 눈꺼풀 질환; 눈물 기관(lacrimal apparatus) 질환; 눈물샘 폐색; 근시; 노안; 동공 장애; 굴적 장애 및 사시와 같은 질환, 병 또는 이상을 포함할 수 있다. 녹내장은 또한, 녹내장 치료의 임상적 목적이 눈의 전방 캠버 내 수성 유체의 고혈압을 감소(즉 안내 압력을 감소)시키는 것일 수 있으므로 전방 눈 이상인 것으로 간주될 수 있다.

후방 눈 이상은, (수정체 낭의 후방 벽을 통한 면의 후방 위치의) 맥락막 또는 공막, 유리체 챔버, 망막, 시신경(즉 시신경 유두(optic disc)), 및 혈관 및 후방 눈 영역 또는 부위에서 혈관을 발달시키거나 신경을 분포시키는 혈관 및 신경과 같은 후방 눈 영역 또는 부위에 주로 작용하거나 영향을 미치는 질환, 병 또는 이상이다.

따라서, 후방 눈 이상은 예를 들어 급성 황반 신경망막병증; 베체트 질환; 맥락막 신혈관형성; 당뇨 포도막염; 히스토플라즈마증; 진균 또는 바이러스-유발 감염과 같은 감염; 급성 황반 변성, 비-삼출성 노인성 황반 변성 및 삼출성 노인성 황반 변성과 같은 황반 변성; 황반 부종, 낭포 황반 부종 및 당뇨 황반 부종과 같은 부종; 다병소성 맥락막염; 후방 눈 부위 또는 위치에 작용하는 안외상; 눈 종양; 중심성 망막 정맥 폐쇄, 당뇨 망막병증(증식성 당뇨 망막병증), 증식성 유리체망막병증(PVR), 망막 동맥 폐쇄 질환, 망막 박리, 포도막 망막 질환과 같은 망막 장애; 교감성 안염; 보그트-고아나기-하라다(Vogt Koyanagi-Harada)(VKH) 증후군; 포도막 디퓨전(uveal diffusion); 눈 레이저 치료에 의해 유발되거나 이에 의해 영향받은 후방 눈 이상; 광역학 치료, 광응고, 방사선 망막병증, 망막 전막 장애, 망막 분지정맥 폐쇄, 전방 허혈 눈 신경병증, 비-망막병증 당뇨 망막 기능장애, 망막 색소 변성증(retinitis pigmentosa), 및 녹내장에 의해 유발되거나 이에 의해 영향받은 후방 눈 이상과 같은 질환, 병 또는 이상을 포함할 수 있다. 녹내장은, 치료 목표가 망막 세포 또는 시신경 세포의 손상 또는 손실로 인한 시각 손실을 예방하거나 시각 손실의 발생을 감소시키는 것이므로(즉 신경보호) 후방 눈 이상으로 간주될 수 있다.

"생분해성 중합체"라는 용어는, 생체 내 분해되고, 치료제의 방출과 동시에 또는 이에 연이어 중합체 또는 중합체들의 시간경과에 따른 부식이 발생하는 중합체 또는 중합체들을 의미한다. 구체적으로, 중합체 팽창(swellings)을 통해 약물이 방출되도록 작용하는 메틸셀룰로스와 같은 하이드로겔(hydrogels)은 구체적으로 "생분해성 중합체"라는 용어에서 배제된다. "생분해성" 및 "생부식성"라는 용어는 등가이며 본 명세서에서 호환가능하게 사용된다. 생분해성 중합체는 단일중합체(homopolymer), 공중합체, 또는 둘 이상의 상이한 중합체 유닛을 포함하는 중합체가 될 수 있다.

본 명세서에서 사용될 때, "치료하다(treat)" 또는 "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"라는 용어는 눈 이상, 눈 손상 또는 상해의 감소 또는 해결 또는 예방, 또는 손상 또는 상해받은 눈 조직의 신속한 치유를 나타낸다.

본 명세서에서 사용될 때 "치료적 유효량"이라는 용어는, 눈 또는 눈의 영역에 상당한 불리하거나 역의 부작용을 일으키지 않고, 눈 이상을 치료하기 위해, 또는 눈 손상 또는 상해를 감소 또는 예방하기 위해 필요한 약제의 수준 또는 양을 나타낸다.

다양한 시기 상에서 약물 로드.loads)를 방출할 수 있는 안내 임플란트는 가 발전되어 왔다. 이를 임플란트는 눈의 유리체와 같은 눈 안에 삽입될 때 장기간동안(예를 들어 약 1주 이상동안) 치료 수준의 NMDA 수용체 길항제와 같은 항-홍분독성제 또는 신경보호제를 제공한다. 개시된 임플란트는 녹내장 등의 후방 눈 이상과 같은 눈 이상의 치료에 효과적이다.

본 발명의 일실시형태에서, 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스를 포함한다. 생분해성 중합체 매트릭스는 약물 방출 지속 성분의 한 형태이다. 생분해성 중합체 매트릭스는 생분해성 안내 임플란트 형성에 효과적이다. 생분해성 안내 임플란트는 생분해성 중합체 매트릭스와 관련있는 NMDA 수용체 길항제를 포함한다. 매트릭스는 소정량의 NMDA 수용체 길항제를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 임플란트가 눈의 유리체와 같은 눈 영역 또는 눈 부위에 위치되는 시간으로부터 약 1주 이상동안 분해된다.

임플란트의 NMDA 수용체는 일반적으로 NMDA 수용체 복합체에 의해 매개되는 뉴런 손상을 감소시키는 약제이다. 본 임플란트에 유용한 NMDA 수용체 길항제의 예는 미국 특허 제 5,922,773호, 6,482,854호; 및 6,573,280호에 기재되어 있다. 간략하게, 본 임플란트의 NMDA 수용체 길항제는 채널 차단제(예를 들어 NMDA 수용체 채널을 차단하기 위해 비경쟁적으로 작용하는 길항제); 수용체 길항제(예를 들어 NMDA 또는 글루타메이트 결합 부위에서 작용하기 위해 NMDA 또는 글루타메이트와 경쟁하는 길항제); 글리신 공동-작용제(co-agonist) 부위 또는 임의의 몇가지 조절 부위, 예를 들어 아연 부위, 망간 부위, 산화환원 조절 부위, 또는 폴리아민 부위에서 작용하는 약제; 또는 NMDA 또는 글루타메이트 자극에 의한 단백질 키나제 C 활성화의 활성화를 저해하는 약제, 항산화제, 및 포스파티딜 대사를 감소시키는 약제와 같은, NMDA 수용체 자극의 하류 작용을 저해하는 약제를 나타낸다. 항홍분독성제의 일부 특정 예에는, 아만타딘 유도체, 이의 염 및 이의 조합이 포함된다. 예를 들어, 아만타딘 유도체는 메만틴, 아만타딘 및 리만타딘이 될 수 있다. 다른 항홍분독성제에는 니트로글리세린, 텍스토판(dextorphan), 텍스트로메토판(dextromethorphan), 및 CGS-19755가 포함된다. 일부 화합물에는 표 1의 화합물들이 포함된다.

[표 1]

NMDA 길항제	NMDA 길항제	NMDA 길항제
1. 경쟁적 NMDA 길항제(작용 제 결합 부위에 작용) CGS-19755(CIBA-GEIGY) 및 다른 피페리딘 유도체, D- 2-아미노-5-포스포발레르에 이트, D-2-아미노-7-포스포 소헵타노에이트(AP7) CCP {[3-2-카르복시피페라진-4- 일-프로필-1-포스폰산]}	2. 채널 차단제(비-경쟁적 NMDA 길 항제) MK-801(디조실핀 (Dizocilpine)) 및 디벤지오사이클로 헵텐(dibenzoyocycloheptene)(Merck) 의 다른 유도체	3. NMDA 수용체 기뉴레네이트, 7-클로로-기뉴 레네이트, 5,7-클로로 기뉴레 네이트, 티오-유도체 및 다른 유도체(Merck)의 글리딘 (Glydne) 부위의 길항제
LY 274614, CGP39551, CGP37849, LY233053, LY233536 O-포스포호모세린(O- phosphohomoserine)	시그마 수용체 리간드, 예를 들어 데 스트로르판(Dextrorphan), 데스트로 메토르판(dextromethorphan), 및 카 라미펜(caramiphen) 및 림카졸 (rimcazole)과 같은 모르피아슨 (morphiasn) 유도체 (호프만 라 로슈) (이는 또한 칼슘 채널을 차단한 다) 케타민(Ketamine), 틸레타민 (Tiletamine) 및 다른 사이클로헥산 펜사이클리딘(PCP) 및 유도체, 및 피 라진 화합물	인돌-2-카르복실산 DNQX 퀴녹살린 또는 CNQX, NBQX, 글리신 일부 작용제(예를 들어 Hoechst-Roussel P9939)를 포함하는 옥시디아졸 유도체
MDL100,453 4.NMDA 수용체의 폴리아민 부위 아르카인(arcaine) 및 관련 바 이구아니딘 및 생물기원(biogenic) 폴리아민 이펜프로딜(Ifenprodil) 및 관 련 약물 디에틸렌트리아민 SL82,0715	메만틴, 아만타딘, 리만타딘 및 유도 체 CNS1102(및 관련된 바이- 및 트 리-치환된 구아니딘) 디아민 청자고동(Conus geographus) 아가톡 시스(Agatoxis)-489로부터의 코난 토칸(conantokan) 펩티드	6. 다른 비-경쟁적 NMDA 길 항제 Hoechst 83191-831917189 SKB 카르베딜올(SKB Carvedilol)
1,10-디아미노데칸(및 관련된 역(inverse) 작용제)	5. NMDA 수용체 산화 및 환원된 글루타티온 산화환원 반응 부위 산화질소(NO) 또는 하기 박스에 기 재된 것 니트로글리세린 및 유도체, 나트륨 니트로프루시드,	

	<p>및 이 표의 p.5에 기재된 다른 NO 발생물</p> <p>산화질소 신타제(NOS) 저해제: N-도노-메틸-L-아르기닌(NMA); N- 아미노-L-아르기닌(NAA); N-니트 로-L 아르기닌(NNA); N-니트로-L- 아르기닌 메틸 에스테르; N-이미노에 틸-L-오미틴 플라빈 저해제; 디페닐 요오디늄(diphenyliodinium); 칼모듈 리(Calmodulin) 저해제, 트리플루오페 리진 칼시뉴린(trifluoperazine Calcineurin) 저해제, 예를 들어 FK- 506(칼시뉴린 및 이에 따라 NOS 디 포스포릴라제를 저해)</p> <p>을 포함하는 아르기ニス(arginase) 유 사체</p> <p>을 포함하는 일산화질소의 다른 산화 상태(NO^+, NO^-)를 생산하는 PQQ(피톨로퀴놀린 퀴논) 화합물</p>	
NMDA의 하류 작용의 저해제	NMDA의 하류 작용의 저해제	비-NMDA 수용체 길항제
7. NMDA 자극(NMDA 독성 관련)에 의한 단백질 키나제 C 활성화를 저해하는 약제 MDL 27,266(Merrill Dow) 및 트리아졸레온 유도체 모소시알로강글리옥사이드(예. Fidin Corp.의 GMI) 및 다른 강글리오사이드 유도체 LIGA20, LIGA4(칼슘 ATPase 를 통해 칼슘 압출에 영향을 줄 수도 있음)	<p>8. 수용체 활성화로부터의 하류 작용 8a. 포스파티딜이노시톨 대사 카파 오피오이드 수용체 작용제: U50488(Upjohn) 및 디노르판 (dynorphin)을 감소시킴</p> <p>카파 오피오이드 수용체 작용제: PD117302, CI-977</p> <p>8b. 과산화 수소 및 유리 라디칼 손 상을 감소시킴 예를 들어 항산화제 21-아미노스테 로이드(라자로이드(lazaroids)), 예를 들어 U74500A, U75412E 및 U74006F U74389F, FLE26749, 트</p>	<p>9A. 비-NMDA 길항제(경쟁적) CNQX, NBQX, YM900, DNQX. PD140532</p> <p>AMOA(2-아미노-3[3-9카르 복시메톡시-5-메톡시리속사 졸-4-일]프로페오네이트)</p> <p>2-포스포포노에틸 페닐알라닌 유도체, 즉, 5-에틸, 5-메틸, 5-트리플루오로메틸</p> <p>9B. 비-NMDA 비경쟁적 길항 제 GYK152466</p>

	<p>톨록스(Trolox)(수용성 알파 토코페놀), 3,5-디알콕시-4-하이드록시-벤질아민 산화질소(NO) 또는 하기 박스에 기재된 것 니트로글리세린 및 유도체, 나트륨 니트로프루시드, 및 이 표의 p.5에 기재된 다른 NO 발생물 산화질소 신타제(NOS) 저해제: N-모노-메틸-L-아르기닌(NMA); N-아미노-L-아르기닌(NAA); N-니트로-L-아르기닌(NNA); N-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르; N-아미노에틸-L-오미린을 포함하는 아르기닌 유사체를 포함하는 일산화질소의 다른 산화 상태(NO^+, NO^-)를 생산하는 화합물</p>	에반스 블루
대사성 글루타메이트 수용체에서 활성인 약제	글루타메이트 방출 감소	글루타메이트 수용체 자극을 따라 세포내 칼슘을 감소시키는 약물
10a. 대사성 글루타메이트 수용체 AP3(2-아미노-3-포스포노프리온산)의 차단제 10b. 글루타메이트 수용체 (1S,3R)-1-아미노-3-사이클로펜탄-1,3-디카르복실산 [(1S,3R)-ACPD], 일반적으로 '트랜스'-ACPD 라 함	<p>11. 글루타메이트 방출을 감소시키는 약제 아데노신 및 유도체, 예를 들어 사이클로헥실아데노신 CN51145 코노펩티드(Conopeptides): SNX-111, SNX-183, SNX-230 오메가-아가-IVA, 깔대기 거미의 배놈으로부터의 독소 산화질소(NO) 또는 하기 박스에 기재된 것 니트로글리세린 및 유도체, 나트륨 니트로프루시드, 및 이 표의 p.5에 기재된 다른 NO</p>	<p>12a. 세포내 칼슘 방출 단트롤렌(Dantrolen)(나트륨 단트롭: 라이아노딘(Ryanodine)(또는 라이아노딘+ 카페인))을 감소시키는 약제 12b. 세포내 칼슘-ATPase 태프리가르진(Thaprigargin), 사이클로피아조스산(cyclopiazosic acid), BHQ([2,5-디-(3차 부틸)-1,4-벤조하이드로퀴노즈])</p>

<p style="text-align: center;">발생물</p> <p>산화질소 신타제(NOS) 저해제: N-모노-메틸-L-아르기닌(NMA); N-아미노-L-아르기닌(NAA); N-니트로-L-아르기닌(NNA); N-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르; N-이미노에틸-L-오미딘을 포함하는 아르기닌 유사체를 포함하는 일산화질소의 다른 산화 상태(NO^+, NO^-)를 생산하는 화합물</p> <p>추가적인 NO^--발생 화합물 이소소르바이드 디나이트레이트 (isordil)</p> <p>S-니트로소캡토프릴(SnoCap)</p> <p>산화질소에 커플링된 혈장 일부민 (SA-NO)</p> <p>산화질소에 커플링된 캐텝신 (Cathepsin) (캐텝신-NO)</p> <p>NO에 커플링된 조직 플라스미노겐 활성인자(TPA-NO)</p> <p>SIN-1(또한 SIN1 또는 몰시돈민 (molsidomine)라고도 알려짐) 이온-니트로실 착체(예를 들어 니트로실-철 착체, Fe^{2+} 상태의 철을 가짐) 니코란딜(Nocorandil)</p>	
--	--

이들 임플란트는 또한 NMDA 수용체 길항제의 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 술페이트, 또는 비술페이트, 포스페이트 또는 산 포스페이트, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 사카레이트 및 p-톨루엔 술포네이트 염과 같은, 약제학적으로 허용가능한 음이온을 포함하는 비-독성 부가염을 형성하는 산으로부터 형성되는 것이다.

따라서, 임플란트는, 메만틴, 이의 염 및 이의 혼합물과 같은 NMDA 수용체 길항제를 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 이로 구성되는 치료 성분을 포함할 수 있다. 이러한 임플란트의 생분해성 중합체 매트릭스는 바람직하게는 실질적으로 폴리비닐 알콜이 없다, 즉 다시 말해 폴리비닐 알콜을 포함하지 않는다.

부가적인 항홍분독성제는, 당업자에게 공지된 통상의 화학 합성법에 의해서와 같이 통상적인 방법을 사용하여 얻을 수 있다. 치료적으로 효과적인 항홍분독성제는, 예를 들어 통상적인 독성 어세이에서 세포 사망의 양을 결정함으로써, 또는 상기 화합물의 효과 확인시 사용될 수 있는 다른 어세이에 의해, 통상적인 스크리닝 기술을 사용하여 스크리닝 및 확인될 수 있다.

NMDA 수용체 길항제와 같은 항홍분독성제는 미립자 또는 분말 형태가 될 수 있으며, 생분해성 중합체 매트릭스에 의해 인트랩될(entrapped) 수 있다. 일반적으로, 안내 임플란트 내 항홍분독성제 입자는 약 3000 나노미터 이하의 효과적인 평균 크기를 가질 것이다. 특정 임플란트에서, 입자는 3000 나노미터보다 약 10배까지(an order of magnitude) 작은 효과적인 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 예를 들어, 입자는 약 500 나노미터 이하의 효과적인 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 추가적인 임플란트에서, 입자는 약 400 나노미터 이하의 효과적인 평균 입자 크기를 가질 수 있고, 또 다른 추가 실시형태에서, 약 200 나노미터 이하의 크기를 가질 수 있다.

임플란트의 항홍분독성제는 바람직하게는 임플란트의 약 10 내지 90 중량%이다. 더 바람직하게는, 항홍분독성제는 임플란트의 약 20 내지 80 중량%이다. 바람직한 실시형태에서, 항홍분독성제는 임플란트의 약 40 중량%를 이룬다(예를 들어 30% 내지 50%). 또 다른 실시형태에서, 항홍분독성제는 임플란트의 약 60 중량%를 이룬다.

임플란트에 사용하기에 적합한 중합체 물질 또는 조성물은 눈의 기능 또는 생리(physiology)를 실질적으로 방해하지 않도록 눈에 적합한(compatible), 즉 생체적합성인 물질을 포함한다. 이러한 물질은 바람직하게는 적어도 부분적으로 및 더 바람직하게는 실질적으로 완전히 생분해성 또는 생부식성이다.

유용한 중합체 물질의 예로는, 제한 없이, 분해될 때 단량체를 포함하여 생리학적으로 허용가능한 분해 산물이 얻어지는, 유기 에스테르 및 유리 에테르로부터 유래하거나 및/또는 이를 포함하는 물질이 포함한다. 또한 안하이드라이드, 아미드, 오르도에스테르 등에서 유래하거나 및/또는 이를 포함하는 중합체 물질이, 단독으로 또는 다른 단량체와 조합하여, 사용될 수도 있다. 중합체 재료는 첨가 또는 축합 중합체, 유리하게는 축합 중합체가 될 수 있다. 중합체 물질은 가교결합되거나 비-가교결합될 수 있고, 예를 들어 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만의 중합체 물질이 가교결합되는 것과 같이, 약간 가교결합될 수 있다. 대부분, 탄소 및 수소 외에, 중합체는 산소 및 질소 중 하나 이상, 유리하게는 산소를 포함할 것이다. 산소는, 옥시, 예를 들소 하이드록시 또는 에테르, 카르보닐, 예를 들어 카르복실산 에스테르와 같은 비-옥소-카르보닐 등으로 존재 할 수 있다. 질소는 아미드, 시아노 및 아미노로서 존재할 수 있다. 조절된 약물 전달을 위한 캡슐화를 기재하는 문헌 (Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, In: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, pp 39-90)에 설명된 중합체가 본 임플란트에 사용될 수 있다.

단일중합체 또는 공중합체인 하이드록시지방족성 카르복실산, 및 폴리사카라이드의 중합체가 추가적으로 중요하다. 중요한 폴리에스테르에는 D-락트산, L-락트산, 라세믹 락트산, 글리콜산, 폴리카프롤اكتون, 및 이의 조합의 중합체가 포함된다. 일반적으로, L-락테이트 또는 D-락테이트를 사용함으로써, 느리게 부식되는 중합체 또는 중합체 물질이 얻어지며, 부식은 락테이트 라세미체를 사용하여 실질적으로 증진된다.

유용한 폴리사카라이드 중에는, 제한 없이, 예를 들어 수 불용성의 분자량 약 5kD 내지 500kD을 특징으로 하는 칼슘 알기네이트, 및 작용기화된 셀룰로스, 특히 카르복시메틸셀룰로스 에스테르가 있다.

다른 중요한 중합체에는, 제한 없이, 생체적합성이고 생분해성 및/또는 생부식성이 될 수 있는 폴리에스테르, 폴리에테르 및 이의 조합이 포함된다.

본 발명에 사용하기 위한 중합체 또는 중합체 물질의 몇 가지 바람직한 특성에는 생체적합성, 치료 성분과의 적합성, 본 발명의 약물 전달계의 제조시 중합체의 사용 용이성, 약 5시간 이상, 바람직하게는 약 1일보다 긴 생리학적 환경에서의 반감기, 크지 않은 유리체의 점도 증가, 및 수 불용성이 포함된다.

매트릭스를 형성하기 위해 포함되는 생분해성 중합체 물질은 바람직하게는 효소 또는 가수분해 불안정성을 갖는다. 수용성 중합체는 유용한 수 불용성 중합체를 제공하기 위해 가수분해성 또는 생분해성 불안정성 가교-결합으로 가교-결합될 수 있다. 불안정도는, 단량체의 선택, 단일중합체 또는 공중합체가 사용되는지 여부, 사용하는 중합체 혼합물, 및 중합체가 말단 산기를 포함하는지 여부에 따라 넓게 변화될 수 있다.

임플란트 내에 사용되는 중합체 조성물의 상대적 평균 분자량이 중합체의 생분해성 및 이에 따라 임플란트의 연장된 방출 프로파일을 조절하기 위해 똑같이 중요하다. 상이한 분자량의 동일하거나 상이한 중합체 조성물이 방출 프로파일을 조절하기 위해 임플란트 내에 포함될 수 있다. 특정 임플란트에서, 중합체의 상대적 분자량은 약 9 내지 64 kD, 일반적으로 약 10 내지 약 54 kD, 더 일반적으로 약 12 내지 약 45 kD 범위일 것이다.

일부 임플란트에서, 글리콜산 및 락트산의 공중합체가 사용되며, 생분해 속도는 글리콜산 대 락트산의 비율로 조절된다. 가장 신속하게 분해된 공중합체는 거의 동량의 글리콜산 및 락트산을 갖는다. 단일중합체 또는 동등하지 않은 비율을 갖는 공중합체는 분해에 대한 내성이 더 크다. 글리콜산 대 락트산의 비율은 또한 임플란트의 취성(brittleness)에 영향을 줄 것

이며, 보다 가요성인 임플란트가 더 큰 기하구조에 대해 바람직하다. 폴리락트산 폴리글리콜산(PLGA) 공중합체 내 폴리락트산의 %는 0 내지 100%, 바람직하게는 약 15~85%, 더 바람직하게는 약 35~65%가 될 수 있다. 일부 임플란트에서, 50/50 PLGA 공중합체가 사용된다.

안내 임플란트의 생분해성 중합체 매트릭스는 둘 이상의 생분해성 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 임플란트는 제 1 생분해성 중합체 및 상이한 제 2 생분해성 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다. 하나 이상의 생분해성 중합체가 말단 산기를 가질 수 있다.

부식성 중합체로부터의 약물의 방출은 몇 가지 메커니즘들 또는 메커니즘들의 조합의 결과이다. 이들 메커니즘 몇 가지는, 임플란트 표면으로부터의 탈착, 분해(dissolution), 수화된 중합체의 다공성 채널을 통한 확산, 및 부식을 포함한다. 부식은 벌크(bulk) 또는 표면 또는 이들 둘의 조합이 될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 안내 임플란트의 혼합물을 눈 안에 이식한 후 1주 이상 소정량의 항홍분독성제의 지속 방출에 효과적인 속도로 약물을 방출시킬 수 있다. 특징 임플란트에서, 치료량의 항홍분독성제가 약 1개월 이상 및 심지어 약 6개월 이상동안 방출된다.

생분해성 안내 임플란트의 일례는, 실질적으로 폴리비닐 알콜이 없는 생분해성 중합체 매트릭스와 관련 있는 메만틴을 포함하고, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 또는 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)를 포함한다. 임플란트는 임플란트의 약 40 중량% 내지 약 70 중량%의 메만틴량을 가질 수 있다. 이러한 혼합물은 임플란트가 눈 안에 위치되는 시점으로부터 약 2개월 내지 약 4개월동안 치료적 유효량의 메만틴을 지속 방출하기에 효과적이다.

생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 안내 임플란트로부터의 항홍분독성제(들)의 방출은, 초기 방출(burst of release)에 연이은 방출된 항홍분독성제(들) 양의 점진적인 증가를 포함할 수 있거나, 방출은 항홍분독성제(들) 방출의 초기 지연(delay)에 연이은 방출의 증가를 포함할 수 있다. 임플란트가 실질적으로 완전히 분해될 때, 방출된 항홍분독성제(들)는 약 100%이다. 기존 임플란트에 비해, 본 명세서에 개시된 임플란트는, 눈 안에 위치된 약 1주 후까지, 항홍분독성제(들)를 완전히 방출하지 않거나 약 100% 방출한다.

임플란트의 수명 동안 임플란트로부터 비교적 일정한 속도의 항홍분독성제(들)의 방출을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 항홍분독성제(들)가 임플란트의 수명동안 하루에 약 0.01 μg 내지 약 2 μg 의 양으로 방출되는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 방출 속도는 생분해성 중합체 매트릭스의 조성에 따라 증가 또는 감소되도록 변화시킬 수 있다. 또한, 항홍분독성제(들)의 방출 프로파일은 하나 이상의 선형 일부분 및/또는 하나 이상의 비-선형 일부분을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 임플란트가 일단 분해 또는 부식되기 시작하면 방출 속도가 0보다 크다.

임플란트는 모놀리식, 즉 중합체 매트릭스를 통해 균일하게 분배되는 활성 약제 또는 약제들을 갖는 모놀리식이 되거나, 활성 약제의 저장소가 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화되는 경우에 캡슐화될 수 있다. 제조의 용이성으로 인해, 모놀리식 임플란트가 캡슐화된 형태보다 일반적으로 바람직하다. 그러나, 약물의 치료 수준이 좁은 기간(narrow window) 내에 있는 경우, 경우에 따라 캡슐화된 저장소-형태 임플란트에 의해 가능한 더 큰 제어가 유리할 수 있다. 또한, 항홍분독성제(들)를 포함하는 치료 성분이 비-균일한 패턴으로 매트릭스 내에 분포될 수 있다. 예를 들어, 임플란트가 임플란트의 제 2 일부분에 비해 더 큰 농도의 항홍분독성제(들)를 갖는 일부분을 포함할 수 있다.

본 명세서에 개시된 안내 임플란트는, 니들로 투여하기 위해 약 5 μm 내지 약 2 mm, 또는 약 10 μm 내지 약 1 mm, 외과 이식으로 투여하기 위해 1 mm 이상, 또는 2 mm 이상, 예를 들어 3 mm 또는 10 mm 이하의 크기를 가질 수 있다. 인간의 유리체 챔버는, 예를 들어 1 내지 10 mm의 길이를 갖는 다양한 기하구조의 비교적 큰 임플란트를 수용할 수 있다. 임플란트는 약 2 mm \times 0.75 mm 직경의 치수를 갖는 원통형 펠렛(예를 들어, 막대)이 될 수 있다. 또는 임플란트는 약 7 mm 내지 약 10 mm의 길이, 및 약 0.75 mm 내지 약 1.5 mm의 직경을 갖는 원통형 펠렛이 될 수 있다.

임플란트는 또한, 유리체와 같은 눈 안의 임플란트의 삽입 및 임플란트의 수용 모두를 용이하게 하기 위해 적어도 다소 가요성일 수 있다. 임플란트의 총 중량은 일반적으로 약 250 내지 5000 μg , 더 바람직하게는 약 500 내지 1000 μg 이다. 예를 들어, 임플란트는 약 500 μg , 또는 약 1000 μg 이 될 수 있다. 비-인간 개체에 대해서는, 임플란트(들)의 치수 및 총 중량은 개체의 형태에 따라 더 크거나 작을 수 있다. 예를 들어, 말의 약 30 mL 및 코끼리의 약 60 내지 100 mL에 비해 인간은 약 3.8 mL의 유리체 부피를 갖는다. 인간에 사용하기 위해 크기화된 임플란트는 다른 동물들에 대해 적절히, 예를 들어 말의 임플란트에 대해 약 8배 이상, 또는 코끼리의 임플란트에 대해 예를 들어 약 26배 이상으로 확대 또는 축소될 수 있다.

따라서, 중심이 한 물질로 구성될 수 있고 표면이 동일하거나 상이한 조성물의 하나 이상의 층들을 가질 수 있는 임플란트가 제조될 수 있다. 층들은 가교결합될 수 있거나, 상이한 분자량, 상이한 밀도 또는 다공성 등이 될 수 있다. 예를 들어, 약

물의 초기 볼루스를 신속하게 방출시키는 것이 바람직할 수 있는 경우, 초기 분해 속도를 증진시키기 위해 중심은 폴리락테이트-폴리글리콜레이트 공중합체로 코팅된 폴리락테이트가 될 수 있다. 선택적으로, 외부의 폴리락테이트의 분해시에 중심이 용해되어 눈에서 신속하게 세척되도록, 중심은 폴리락테이트로 코팅된 폴리비닐 알콜이 될 수 있다.

임플란트는, 섬유, 시트, 필름, 마이크로스피어, 구체, 원형 디스크, 플라크 등을 포함하는 임의의 기하구조가 될 수 있다. 임플란트 크기의 상한은 임플란트에 대한 내성(toleration), 삽입시 크기 제한, 취급의 용이성 등과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 시트 또는 필름이 사용되는 경우, 섬유 직경은 일반적으로 약 0.05 내지 3 mm이며, 섬유 길이는 약 0.5 내지 10 mm 일 것이다. 구체는, 다른 형태의 입자들에 대한 유사한 부피에서, 직경이 약 0.5 μm 내지 4 mm 일 수 있다.

임플란트의 크기 및 형태는 이식 부위에서의 방출 속도, 치료 기간 및 약물 농도를 조절하기 위해 사용될 수도 있다. 임플란트가 클수록 비례적으로 큰 투여량을 전달하지만, 표면 대 매스(mass) 비율에 따라, 더 느린 방출 속도를 가질 수 있다. 임플란트의 특정 크기 및 기하구조는 이식 부위에 맞도록 선택된다.

항홍분독성제(들), 중합체 및 임의의 다른 변경물질(modifiers)은 다양한 비율로 몇가지 임플란트를 조성함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 방출 속도를 측정하기 위해 용해(dissolution) 또는 방출 시험이 사용될 수 있다(USP 23; NF 18 (1995) pp. 1790-1798). 예를 들어, 무한 싱크 법(infinite sink method)을 사용하여, 임플란트의 칭량된(weighed) 시료를 0.9% NaCl 수용액의 측정 부피에 첨가하는데, 용액 부피는, 약물 농도가 방출 후 5% 이하의 포화가 이루어지도록 될 것이다. 혼합물을 37°C로 유지되고 혼탁액 내에 임플란트를 유지하기 위해 느리게 교반된다. 시간의 함수로서의 용해된 약물의 나타난 후, 흡광도가 일정하게 될 때까지 또는 90 % 이상의 약물이 방출될 때까지, 분광광도법, HPLC, 질량 분광법 등과 같은 이 기술분야에서 알려진 다양한 방법이 뒤따를 수 있다.

본 명세서에 개시된 안내 임플란트 내에 포함되는 항홍분독성제(들)에 추가로, 안내 임플란트는 또한 하나 이상의 부가적인 눈에 허용가능한 치료제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 임플란트는 하나 이상의 항히스타민, 항생제, 하나 이상의 베타 차단제, 하나 이상의 상이한 스테로이드, 하나 이상의 항종양제, 하나 이상의 면역억제제, 하나 이상의 항바이러스제, 하나 이상의 항산화제, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

본 시스템에서 사용할 수 있는 약리학적 또는 치료적 약제는 미국 특허 제 4,474,451호 4-6 칼럼 및 4,327,725호 7-8 칼럼에 개시된 것을 제한 없이 포함한다.

항히스타민의 예에는 로라다틴(loradatine), 하이드록시진, 디펜하이드라민(diphenhydramine), 클로르페니라민(chlorpheniramine), 브롬페니라민, 시프로헵타딘(cyproheptadine), 테르페나딘(terfenadine), 클레마스틴(clemastine), 트리프롤리딘(triprolidine), 카르비녹사민(carbinoxamine), 디페닐피랄린(diphenylpyraline), 아자타딘, 트리펠렌나민(tripeleannamine), 덱클로르페니라민(dexchlorpheniramine), 덱브롬페니라민(dexbrompheniramine), 메트딜라진(methdilazine), 및 트림프라진 독시라민(trimprazine doxylamine), 페니라민, 피릴라민(pyrilamine), 키오르사이클리진(chiorcyclizine), 토닌질아민(thonzylamine), 및 이의 유도체가 포함되며 이에 제한되지 않는다.

항생제의 예로는 세파졸린(cefazolin), 세프라딘(sephradine), 세파클로르(cefaclor), 세파피린, 세프티족심(ceftizoxime), 세포페라존(cefoperazone), 세포테탄, 세퓨톡심(cefutoxime), 세퓨탁심, 세파드록실(cefadroxil), 세프타지덤, 세파렉신(cephalexin), 세팔로틴(cephalothin), 세파만돌, 세폭시틴, 세포니시드, 세포라나이드(ceforanide), 세프트리악손(ceftriaxone), 세파드록실, 세프라딘, 세퓨룩심, 암피실린, 아목시실린(amoxicillin), 사이클라실린(cyclacillin), 암피실린, 페니실린 G, 페니실린 V 칼륨, 피페라실린, 옥사실린, 바캄피실린(bacampicillin), 클록사실린, 티카르실린(ticarcillin), 아즐로실린(azlocillin), 카르베니실린(carbenicillin), 메티실린, 나프실린, 에리스로마이신(erythromycin), 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 아즈트레오남(aztreonam), 클로람페니콜, 시프로플록사신 하이드로클로라이드(ciprofloxacin hydrochloride), 클린다마이신, 메트로니다졸, 젠타마이신(gentamicin), 린코마이신, 토브라마아신, 반코마이신, 폴리마이신(polymyxin) B 술페이트, 콜리스티메테이트(colistimethate), 콜리스틴, 아지스로마이신, 오그멘틴(augmentin), 술파메톡사졸, 트리메토프림(trimethoprim), 가티플록사신(gatifloxacin), 오플록사신(ofloxacin) 및 이의 유도체가 제한 없이 포함된다.

베타 차단제의 예로는 아세부톨롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 프로판올롤, 티몰롤 및 이의 유도체가 포함된다.

다른 스테로이드의 예로는 코르티손, 프레드니솔론, 플루오로메톨론, 덱사메타손, 메드리손(medrysone), 로테프레드놀, 플루아자코르트(fluazacort), 하이드로코르티손, 프레드니손, 베타메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 리암시놀론 헥사카토나이드(riamcinolone hexacetonide), 파라메타손 아세테이트, 디플로라손(diflorasone), 플루오시노나이드(fluocinonide), 플루오시놀론, 트리암시놀론, 이의 유도체, 및 이의 혼합물이 포함된다.

항종양제의 예에는 아드리아마이신, 사이클로포스파미드, 악티노마이신, 블레오마이신, 듀아노루비신(duanorubicin), 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 카르보플라틴, 카르무스틴(CCNU), 메틸-CCNU, 시스플라틴, 에토포사이드, 인터페론, 캄토테신(camptothecin) 및 이의 유도체, 페네스테린(phenesterine), 탁솔 및 이의 유도체, 탁소텔(taxotere) 및 이의 유도체, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 타목시펜, 디토포사이드, 피포술판, 사이클로포스파미드, 및 플루타미드, 및 이의 유도체가 포함된다.

면역억제제의 예로는 사이클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스(tacrolimus), 및 이의 유도체가 포함된다.

항바이러스제의 예에는 인터페론 감마, 지도부딘, 아만타딘 하이드로클로라이드, 리바비린, 아사이클로비르, 발시클로비르(valciclovir), 디데옥시시티딘, 포스포노포름산, 간시클로비르, 및 이의 유도체가 포함된다.

항산화제의 예에는 아스코르베이트, 알파-토코페롤, 만니톨, 환원된 글루타티온, 다양한 카로테노이드, 시스테인, 요산, 타우린, 티로신, 수퍼옥사이드 디스뮤타제, 루테인, 제산틴(zeaxanthin), 크리오탕산틴(cryotpxanthin), 아스타잔틴(astazanthin), 라이코펜(lycopene), N-아세틸-시스테인, 카르노신(carnosine), 감마-글루타밀시스테인, 퀘르시틴(quercitin), 락토페린(lactoferrin), 디하이드로리포산(dihydrolipoic acid), 시트레이트, 은행나무 추출물, 차 카테친, 월귤(bilberry) 추출물, 비타민 E 또는 비타민 E의 에스테르, 레티닐 팔미테이트, 및 이의 유도체가 포함된다.

다른 치료제에는 스쿠알라민, 탄산 탈수효소(carbonic anhydrase) 저해제, 알파 작동제, 프로스타미드(prostamides), 프로스타글란дин, 구충제, 항진균제 및 이의 유도체가 포함된다.

임플란트 내에 사용되는 활성 약제 또는 약제들의 양은, 개별적으로 또는 조합하여, 임플란트로부터의 원하는 방출 속도 및 원하는 유효 용량에 따라 매우 광범위할 것이다. 본 명세서에 기재된 바와 같이 약제는 임플란트의 약 1 중량% 이상, 보다 일반적으로 약 10 중량% 이상, 및 일반적으로 임플란트의 약 80 중량% 이하, 보다 일반적으로 약 40 중량% 이하가 될 것이다.

치료 성분에 추가적으로, 본 명세서에 개시된 안내 임플란트는 유효량의 완충제, 방부제 등을 포함할 수 있다. 적합한 수용성 완충제는, 나트륨 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 바이카르보네이트, 카르보네이트 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속 카르보네이트, 포스페이트, 바이카르보네이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 숙시네이트 등을 제한없이 포함한다. 이들 약제는 유리하게는, 시스템의 pH를 약 2 내지 약 9 및 보다 바람직하게는 약 4 내지 약 8로 유지하기에 충분한 양으로 존재한다. 완충제는 그 자체로 전체 임플란트의 약 5 중량% 만큼이나 될 수 있다. 적합한 수용성 방부제에는, 나트륨 디술파이트, 나트륨 바이술페이트, 나트륨 티오술페이트, 아스코르베이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐머큐릭 아세테이트(phenylmercuric acetate), 페닐머큐릭 보레이트, 페닐머큐릭 나이트레이트, 파라벤, 메틸파라벤, 폴리비닐 알콜, 벤질 알콜, 페닐에탄올 등과 이의 혼합물이 포함된다. 이들 약제는 0.001 내지 약 5 중량% 및 바람직하게는 0.01 내지 약 2 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

또한, 임플란트는, 가용성 증진 성분 없는 실질적으로 동일한 임플란트에 대해 항홍분독성제(들)의 가용성을 증진시키기에 효과적인 양으로 제공된 가용성 증진 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 임플란트는 항-홍분독성제의 가용성을 증진시키기에 효과적인 β -사이클로덱스트린을 포함할 수 있다. β -사이클로덱스트린은 임플란트의 약 0.5%(w/w) 내지 약 0.25%(w/w)의 양으로 제공될 수 있다. 특정 임플란트에서, β -사이클로덱스트린은 임플란트의 약 5%(w/w) 내지 약 15%(w/w)의 양으로 제공된다.

일부 경우에, 동일하거나 상이한 약리학적 제제를 사용하여 임플란트의 혼합물을 사용할 수 있다. 이런 방식으로, 방출의 패턴이 크게 변화될 수 있는 경우에, 단일 투여로 이상(biphasic) 또는 삼상(triphasic) 방출하는, 방출 프로파일의 각태일이 얻어진다.

부가적으로, 미국 특허 제 5,869,079호에 기재된 것과 같은 방출 모듈레이터(modulators)가 임플란트 내에 포함될 수 있다. 사용되는 방출 모듈레이터의 양은 원하는 방출 프로파일, 모듈레이터의 활성, 및 모듈레이터의 부재 시 항홍분독성제(들)의 방출 프로파일에 따라 결정될 것이다. 염화나트륨 및 염화칼륨과 같은 전해질이 임플란트 내에 포함될 수도 있다. 완충제 또는 인핸서(enhaner)는 친수성이고, 방출 가속자 작용도 할 수 있다. 친수성 첨가제는 약물 입자를 둘러싸는 물질의 더 신속한 분해를 통해 방출 속도를 증가시킴으로써 약물 생부식(bioerosion)의 속도를 증가시키는 작용을 한다. 유사하게, 소수성 완충제 또는 인핸서는 보다 느리게 분해되어 약물 입자의 노출을 늦추고, 따라서 약물 생부식의 속도를 늦춘다.

본 명세서에 기재된 임플란트를 생산하기 위해 다양한 기술을 사용할 수 있다. 유용한 기술에는 용매 증발법, 상 분리법, 계면법(interfacial methods), 성형법(molding methods), 사출 성형법, 압출법, 공동-압출법(co-extrusion methods), 카버 프레스법(carver press method), 다이(die) 커팅법, 열 압축, 이의 조합 등이 포함되지만 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

특정한 방법이 미국 특허 제 4,997,652호 논의된다. 압출법은 제조시 용매의 필요성을 피하기 위해 사용될 수 있다. 압출법을 사용하는 경우, 중합체 및 약물은 제조에 요구되는 온도, 일반적으로 약 85 °C 이상에서 안정하도록 선택된다. 압출법은 약 25°C 내지 약 150°C, 더 바람직하게는 약 65°C 내지 약 130°C의 온도를 사용한다. 임플란트는, 약물/중합체 혼합을 위해 약 0 내지 1시간, 0 내지 30분, 또는 5 내지 15분동안 약 60°C 내지 약 150°C의 온도, 예를 들어 130°C로 함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 기간은 약 10분, 바람직하게는 약 0 내지 5분이 될 수 있다. 이 때 임플란트는, 약 75°C와 같은 약 60°C 내지 약 130°C의 온도에서 압출된다.

또한, 임플란트의 제조 동안 코팅이 코어 영역 상에서 형성되도록, 임플란트는 공동 압출될 수 있다.

압착법은 임플란트를 제조하기 위해 사용될 수 있으며, 일반적으로 압출법보다 빠른 방축 속도로 임플란트를 얻는다. 압착법은 약 50 내지 150 psi, 더 바람직하게는 약 70 내지 80 psi, 훨씬 더 바람직하게는 약 76 psi의 압력을 사용할 수 있으며, 약 0°C 내지 약 115 °C, 더 바람직하게는 약 25 °C의 온도를 사용할 수 있다.

본 발명의 임플란트는 눈, 예를 들어 눈의 유리체 챔버 안에, 공막 내에 2 내지 3 mm 절개한 후 포셉(forceps) 또는 투관침(trocar)으로 위치시키는 것을 포함하는 다양한 방법으로 삽입될 수 있다. 눈 안에 임플란트를 삽입시키기 위해 사용될 수 있는 장치의 일례는 미국 특허 공개 제 2004/0054374호에 기재되어 있다. 위치시키는 방법은 치료 성분 또는 약물 방출 동역학에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 투관침으로 임플란트를 이동시키면 포셉에 의해 위치시키는 것보다 임플란트를 유리체 내에 더 깊이 위치시킬 수 있으며, 그 결과 임플란트는 유리체의 가장자리에 더 가까이 있게 된다. 임플란트의 위치는 요소(element)를 둘러싸는 치료 성분 또는 약물의 농도 구배에 영향을 줄 수 있으며, 따라서 방출 속도에 영향을 줄 수 있다(예를 들어, 유리체의 가장자리에 가깝게 위치된 요소는 방출 속도가 늦어질 수 있다).

본 임플란트는, 녹내장과 같은, 과도한 글루타메이트 활성 또는 홍분독성과 관련 있는 눈의 이상과 같은, 눈 이상의 증상을 치료 또는 완화시키기에 효과적인 항홍분독성제(들)를 소정량 방출하도록 구성된다. 보다 구체적으로, 임플란트는 녹내장 또는 증식성 유리체망막병증의 하나 이상의 증상을 치료 또는 완화시키기 위한 방법에 사용될 수 있다.

본 명세서에 개시된 임플란트는, 이하와 같은 질환 또는 이상을 막기 위해, 상기된 바와 같은 항홍분독성제(들) 또는 부가적인 치료제를 방출시키도록 구성될 수도 있다:

황반병증/망막 변성: 비-삼출성 노인성 황반 변성(ARMD), 삼출성 노인성 황반 변성(ARMD), 맥락막 신혈관형성, 당뇨성 망막병증, 급성 황반 신경망막병증, 중심성 장액 맥락망막병증, 낭포 황반 부종, 당뇨성 황반 부종.

포도막염/망막염/맥락막염: 급성 다병소성 판상 색소 상피증, 베체트병, 버드샷 망맥락망막병증(Birdshot Retinochoroidopathy), 전염병(매독, 라임, 결핵, 톡소플라즈마증), 중간 포도막염(평면부염(Pars Planitis)), 다병소성 맥락막염, 다발성 소실성 백반 증후군(MEWDS), 눈 유육종증, 후부 공막염, 세르피그너스 맥락막염(Serpignous Choroiditis), 망막하 섬유증 및 포도막염 증후군, 보그트-고아나기-하라다 증후군.

혈관 질환/삼출성 질환: 코우츠병, 파라포비얼 모세혈관확장증(Parafoveal Telangiectasis), 파필로플레비티스(Papillophlebitis), 언가지모양 혈관염(Frosted Branch Angitis), 겹상 적혈구 망막병증 및 다른 이상혈색소증(Hemoglobinopathies), 혈관양 선조(Angioid Streaks), 가족성 삼출 유리체망막병증.

외상성/외과적: 교감성 안염, 포도막염 망막 질환, 망막 박리, 외상(trauma), 레이저, PDT, 광응고술, 수술동안의 저관류, 방사선 망막병증, 골수 이식 망막병증.

증식성 장애: 증식성 유리체 망막병증(Proliferative Vitreal Retinopathy) 및 망막전막, 증식성 당뇨성 망막병증, 미숙아 망막병증(수정체후 섬유망막증).

감염성 장애: 눈 히스토플라즈마증, 눈 톡소카라증, 프리줌드 눈 히스토플라즈마증 증후군(Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome)(POHS), 내안구염(endophthalmitis), 톡소플라즈마증, HIV 감염과 관련있는 망막 질환, 바이러스성 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외측 망막 괴사, 진균 망막 질환, 눈 매독, 눈 결핵, 광범성 일측성 아급성 신경망막염(Diffuse Unilateral Subacute Neuroretinitis), 구더기증.

유전학적 장애: 망막 디스트로피와 관련있는 전신성 장애, 선천성 정지형 야맹증, 콘 디스트로피, 노란점 안저(Fundus Flavimaculatus), 베스트병(Best's Disease), 망막 색소 상피의 패턴 디스트로피, X-연관 망막층간분리, 소스비 안저 디스트로피, 양성 동심성 황반병증(Benign Concentric Maculopathy), 비에티 결정성 디스트로피(Bietti's Crystalline Dystrophy), 탄성섬유 가성 황색종, 오슬러 베버 증후군.

망막 파열/홀: 망막 박리, 황반 홀(Macular Hole), 거대 망막 파열(Goamt Retoma Tear).

종양: 종양과 관련있는 망막 질환, 고형 종양, 종양 전이, 양성 종양, 예를 들어 혈관종, 신경섬유종, 트라코마 및 발열성 육아종, RPE의 선천성 비대, 후방 포도막 흑색종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합과오종(combined Hamartoma), 망막아세포종, 눈 안저(Ocular Fundus)의 혈관증식 종양, 망막 성상세포종, 안내 림프성 종양.

갖가지: 점상내총맥락막병증(Punctate Inner Choroidopathy), 급성 후부 다병소성 판상 색소 상피증(Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy), 근시성 망막 변성, 급성 망막 안료 상피염, 눈 염증 및 면역 장애, 눈 혈관 기능장애, 각막 이식 거부, 신혈관 녹내장 등.

일실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임플란트와 같은 임플란트는 인간 또는 동물 환자, 및 더 바람직하게는 살아있는 인간 또는 동물의 눈의 후방 부분에 투여진다. 하나 이상의 실시형태에서, 임플란트는 눈의 망막하 공간에 접근하지 않고 투여된다. 예를 들어, 환자의 치료 방법은 눈의 후방 챔버에 임플란트를 직접 위치시키는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 환자의 치료 방법은, 암플란트를 환자에게 유리체내 주입, 결막하(subconjunctival) 주입, 테논-하(sub-tenon) 주입, 안구후 주입 및 맥락막상 주입 중 하나 이상에 의해 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

하나 이상의 실시형태에서, 환자의 신혈관형성 또는 혈관형성을 감소시키는 방법은 유리체내 주입, 결막하 주입, 테논-하 주입, 안구후 주입 및 맥락막상 주입 중 하나 이상에 의해 환자에게 본 명세서에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 항홍분독성제를 포함하는 하나 이상의 임플란트를 투여하는 단계를 포함한다. 적당한 크기의 바늘, 예를 들어 22 게이지 바늘, 27 게이지 바늘 또는 30 게이지 바늘을 포함하는 주사기 장치는 인간 또는 동물의 눈의 후방 부분에 조성물을 주입하기 위해 효과적으로 사용될 수 있다. 임플란트로부터의 항-홍분독성제의 연장된 방출로 인해 반복 주입은 대개 불필요하다.

본 발명의 또 다른 측면에서, a) NMDA 수용체 길항제(예를 들어 메만틴)와 같은 항홍분독성제를 포함하는 치료 성분, 및 약물 방출 지속 성분을 포함하는 연장된 방출 임플란트를 포함하는 용기; 및 b) 사용 설명서를 포함하는, 눈의 눈 이상을 치료하기 위한 키트가 제공된다. 설명서는 임플란트를 취급하는 방법의 단계, 눈 영역 내에 임플란트를 삽입하는 방법, 및 임플란트를 사용하여 기대되는 사항을 포함할 수 있다.

실시예

실시예 1

NMDA 수용체 길항제 및 생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 임플란트의 제조 및 시험

메만틴을 스테인리스강 모르타르(mortar) 내에서 생분해성 중합체 조성물과 조합하여 생분해성 임플란트를 만든다. 조합물을 96 RPM로 설정된 투불러 쉐이커(Turbula shaker)를 사용하여 15분동안 혼합한다. 분말 블렌드를 모르타르의 벽에서 깎아내, 추가 15분동안 다시 혼합한다. 혼합된 분말 블렌드를, 총 30분동안의 특정한 온도에서 반-용융 상태로 가열하여, 중합체/약물 용융물을 형성한다.

중합체/약물 용융물을 9 게이지 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 관(tubing)을 사용하여 용융된 중합체/약물을 펠렛화하고, 배럴 내에 펠렛을 로딩하고, 물질을 특정한 코어 압출 온도로 필라멘트로 압출함으로써 막대를 제조한다. 이어서 필라멘트를 약 1 mg 크기 임플란트 또는 약물 전달 시스템으로 절단한다. 막대는 약 2 mm 길이 ×0.72 mm 직경을 치수를 가진다. 막대 임플란트는 약 900 µg 내지 1100 µg으로 칭량된다.

특정화된 온도에서 용융된 중합체를 카버(Carver) 프레스로 편평화하고 편평화된 물질을 웨이퍼로 절단함으로써 웨이퍼를 형성하며, 각각은 약 1 mg으로 칭량된다. 웨이퍼는 약 2.5 mm의 직경 및 약 0.13 mm의 두께를 가진다. 웨이퍼 임플란트는 약 900 μg 내지 1100 μg 로 칭량된다.

시험관 내 방출 시험을 임플란트의 각 랏(로드 또는 웨이퍼) 상에서 실시할 수 있다. 각 임플란트는, 37°C의 10 mL의 포스페이트 완충 식염수 용액을 갖는 24mL 스크류캡 바이알 내에 위치될 수 있으며, 1 mL 분취액을 옮겨(removed), 1, 4, 7, 14, 28일 및 이후 매 2주마다 동일 부피의 새 매질에 위치시킨다.

워터스 2690 세파레이션 모듈(Waters 2690 Separation Module)(또는 2696) 및 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기로 구성되는 HPLC로 약물 어세이(assays)를 실시하였다. 분리를 위해 30°C로 가열된 울트라스피어, C(2), 5 μm ; 4.6×150 mm 칼럼을 사용할 수 있으며, 검출기는 264nm로 세팅한다. 이동상(mobile phase)은 1mL/분의 유량 및 시료당 12분의 총 진행 시간을 갖는 (10:90) MeOH-완충된 이동상이 될 수 있다. 완충된 이동상은 (68:0.75:0.25:31) 13 mM 1-헵탄 술폰산, 나트륨 염-빙초산-트리에틸아민-메탄올을 포함할 수 있다. 방출 속도는 시간 상의 주어진 부피의 매질 내에서 방출되는 약물의 양을 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 계산함으로써 결정될 수 있다.

임플란트로부터 선택된 중합체는 뷔링거 인겔하임 또는 푸락 아메리카(Purac America)로부터 입수 가능하다. 중합체의 예에는 RG502, RG752, R203 및 R206, 및 푸락 PDLG(50/50)이 포함된다. RG502는 (50:50) 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)이고, RG752는 (75:25) 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드), R202H는 산 말단기 또는 말단 산기를 갖는 100% 폴리(D,L-락타이드), R203 및 R206은 모두 100% 폴리(D,L-락타이드)이다. 푸락 PDLG (50/50)은 (50:50) 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)이다. RG502, RG752, R202H, R203, R206 및 푸락 PDLG의 고유 점도는 각각 0.2, 0.2, 0.2, 0.3, 1.0 및 0.2 dL/g이다. RG502, RG752, R202H, R203, R206 및 푸락 PDLG의 평균 분자량은 각각 11700, 11200, 6500, 14000, 63300, 및 9700 달톤이다.

실시예 2

녹내장을 치료하기 위해 안내 임플란트를 포함하는 메만틴의 사용

68세 여성은 보는 것이 어렵게 됨을 의사에게 호소한다. 의사는, 이 여성의 상승된 안내 압력 수준을 가진다고 결정하고, 녹내장으로 진단한다. 400 μg 의 메만틴 및 600 μg 의 PLGA 및 PLA의 조합을 포함하는 임플란트를 여성의 양쪽 눈의 유리체 내에 투관침을 사용하여 위치시킨다. 임플란트 절차 후 약 5개월동안 시각 손실(loss of vision)이 방지된다.

실시예 3

메만틴 활성제 안내 임플란트의 제조 방법

메만틴을 포함하는 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 중합체 임플란트의 방출 프로파일 상의 분자량(MW), 락타이드-글리콜라이드(LG) 비율 및 약물 로드의 효과를 연구하기 위해 실험을 실시하였다. 임플란트는 소형 실험실 규모 압출기 상에서 용융 압출에 의해 제조되었다.

메만틴은, 많은 퇴행성신경 질환의 신경보호제로서 잠재력을 갖는 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제이다. 구체적으로, 이는 많은 안질환의 신경망막(neuroretina)을 또한 보호할 수 있다. 메만틴을 유리체 내에 지속 방출 중합체 임플란트로 직접 전달하는 것은, 가장 효과적일 수 있고, 보다 통상적인 전달 방법의 합병증을 피하는, 망막에 매우 근접하여 약물을 전달하는 효과적인 방법이 될 수 있다.

이 실험은 메만틴을 포함하는 폴리(락타이드-co-글리콜라이드)(PLGA) 중합체 임플란트 제조하는 본 발명자의 작업을 기재한다. 임플란트는 소형 실험실 규모 피스톤 압출기 상에서 용융 압출로 제조되었다. 분자량(MW), 락타이드-글리콜라이드 비율(LG), 및 약물 로드의 세 인자를 갖는 기본적인 두-수준 공장 설계(2회 반복(repetitions))에 따라 메만틴이 제조되었다.

사용된 약물

메만틴 하이드로클로라이드, 알드리치 케미컬사, 밀워키, WI.;

RG 502, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체, 브링거-인겔하임 파마 GmbH & Co. KG, 독일;

RG 504, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체, 브링거-인겔하임 파마 GmbH & Co. KG, 독일;

RG 752, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체, 브링거-인겔하임 파마 GmbH & Co. KG, 독일;

RG 755, 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체, 브링거-인겔하임 파마 GmbH & Co. KG, 독일;

사용된 장비

볼밀, 모델 MM200, F. 커트 리치 GmbH & Co.(F.Kurt Retsch GmbH & Co.) KG, Haan, 독일

튜뷸러 쉐이커, 모델 T2F Nr.990720, 글렌밀스사, 클링턴 NJ.

피스톤 압출기, 알레간을 위해 APS 엔지니어링사가 제조.

콤팩터, 모델 A-1024, 자메스빌 툴 & 메뉴팩처링사, 밀턴, WI.

압출 절차

메만틴 하이드로클로라이드 및 중합체(들)은 공급자로부터 받은대로 사용하였다. 이들은 두 스테인리스강 혼합 볼(ball)과 함께 스테인리스강 볼-밀 캡슐 내에서 혼합되었고, 이어서 20 cps로 5분동안 볼밀 상에 위치되었다. 혼합 캡슐은 볼밀로부터 제거되었고, 내용물은 스패츌러로 교반되었다; 이어서 볼밀 상에 다시 위치되었다. 이는 2회 더 5분 사이클로 반복되었다. 볼-밀 캡슐은 이어서 튜뷸러 혼합기 상에서 20 cps로 5분동안 위치되었다. 캡슐의 내용물은 스패츌러 및 작은 스테인리스강 깔대기를 사용하여 다이에 맞춰진(fitted) 압출기 배럴에 소량 증분으로 이동되었다. 각 증분 후, 분말을 압출기 배럴 내에서 50 psi로 설정된 콤팩터로 압착하였다. 압출기 배럴이 충전되었을 때, 이는 압출기로 이동되고, 압출기는 온도로 가열되고 평형화되었다. 중합체 메만틴 혼합물은 0.025 in/min에서 다이를 통해 압출되었다; 얻어지는 필라멘트는 약 4 인치 길이로 절단되었고, 60 mL 스크류 캡 바이알 내에 위치되었으며, 이는 이어서 건조 팩(desiccant pack)을 갖는 적층된 호일 파우치 내에 위치되었다.

메만틴 압출에 사용된 실험 조건은 표 2에 도시한다.

**[표 2]
메만틴/PLGA 압출 파라미터**

중합체	중합체비율, %	약물 로딩, %	콤팩터 프레스, psi	다이의 직경, um	압출 속도, "/분	압출온도*, °C
RG755	100	30	50	720	0.0025	95-115
RG755	100	50	50	720	0.0025	95-115
RG752	100	30	50	720	0.0025	95-115
RG752	100	50	50	720	0.0025	95-115
RG504	100	30	50	720	0.0025	95-115
RG504	100	50	50	720	0.0025	95-115
RG502	100	30	50	720	0.0025	95-115
RG502	100	50	50	720	0.0025	95-115
RG755	100	50	50	720	0.0025	95-115
RG752	100	30	50	720	0.0025	95-115

* 메만틴 및 중합체의 혼합물은 압출이 시작되기 전 10분동안 90°C 압출기내에 방치됨

이 실험은, 메만틴이 지속 방출 안내 임플란트를 위한 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 내에 성공적으로 혼입될 (incorporated) 수 있다는 것을 보였다.

본 명세서에 인용된 모든 인용문헌, 논설, 공개문헌 및 특허 및 특허 출원은 이의 전체가 본 명세서에 참조 병합된다.

본 발명은 다양한 특정 실시예 및 실시형태에 관해 설명하였으나, 본 발명은 이들로 제한되지 않으며, 이하 특허청구범위의 범위 내에서 다양하게 실행될 수 있다는 것을 이해해야 한다.