



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0007531  
(43) 공개일자 2013년01월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61F 2/14 (2006.01) A61F 9/00 (2006.01)  
A61M 5/178 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7006379
- (22) 출원일자(국제) 2010년08월10일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년03월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/045008
- (87) 국제공개번호 WO 2011/019709  
국제공개일자 2011년02월17일
- (30) 우선권주장  
61/232,711 2009년08월10일 미국(US)

- (71) 출원인  
서모덱스, 아이엔씨  
미국 미네소타주 55344, 에덴 프레리, 웨스트 74  
쓰 스트리트 9924
- (72) 발명자  
에릭슨, 시그네, 알.  
미국, 캘리포니아 90807, 롱비치, 4226 린덴 에비뉴  
하계메이어, 찰스, 제이.  
미국, 캘리포니아 92651, 라구나 비치, 1089 노리아 스트리트
- (74) 대리인  
특허법인 정안

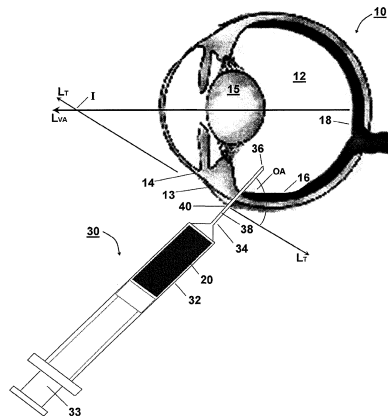
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 유리체강내 주입을 위한 방법, 장치, 및 조성물

(57) 요약

안구의 장애를 치료하는 방법이 개시된다. 하나 또는 그 이상의 물질이 주사기를 사용하여 안구의 유리체액 내로 주입된다. 주사기의 바늘은 바늘의 팁이 비축 아래에 위치하도록 안구 내로 삽입된다. 주사기의 바늘은 안구의 가장자리 뒤쪽의 3 mm 내지 5 mm에 위치하는 주입 지점에서 안구 내에 삽입된다. 주사기의 팁은 주입 지점에서 안구의 망막으로부터 1 mm 내지 10 mm의 깊이에 위치한다.

대표도 - 도2



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

주사기를 사용하여 안구의 유리체액(vitreous humor) 내로 물질을 주입하여 상기 안구의 장애를 치료하는 방법에 있어서, 상기 주사기는 상기 물질을 수용하는 배럴(barrel), 상기 배럴과 유체 소통하는 팁(tip)과 루멘(lumen)을 갖는 바늘, 및 상기 배럴 내에서 바늘에 대해 이동 가능한 플런저(plunger)를 가지며, 상기 방법은:

상기 안구의 시축(visual axis)을 중심으로 하고 그리고 상기 시축을 포함하는 가상의 수평면(imaginary horizontal plane) 위의 대략 30°의 상기 안구의 측두측(temporal side) 상의 제 1 지점으로부터 상기 가상의 수평면 위의 대략 30°의 상기 안구의 비측(nasal side) 상의 제 2 지점 아래로 연장되는 원호를 따라 위치하는 주입 지점에서 상기 안구 내의 소정 깊이로 상기 바늘을 삽입하여 상기 바늘의 상기 팁이 상기 가상의 수평면 아래에 위치하도록 하는 단계; 및

상기 바늘을 향해 상기 플런저를 이동시켜 상기 배럴로부터 상기 물질이 상기 루멘을 통해 상기 유리체액 내로 주입되게 하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 원호는 상기 안구의 평면부(pars plana) 위에 가로놓이는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 원호는 상기 안구의 가장자리(limbus) 뒤쪽의 대략 3 mm 내지 5 mm에 위치하고, 상기 원호는 상기 가장자리와 중심이 같은 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 주입 지점은, 실질적으로 상기 가상면 내의 상기 안구의 측두측 상에 위치하는 제 3 지점 및 실질적으로 상기 가상면 내의 상기 안구의 비측 상에 위치하는 제 4 지점 사이의 상기 원호 상에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 주입 지점은, 상기 가상면 아래의 대략 30°의 상기 안구의 측두측 상에 위치하는 제 3 지점 및 상기 가상면 아래의 대략 90°의 상기 안구의 측두측 상에 위치하는 제 4 지점 사이의 상기 원호 상에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 주입 지점에서 상기 안구의 표면에 대해 접선인 가상선에 대해 대략 90° 내지 대략 45°의 배향각으로 상기 바늘을 배향시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 가상선은 상기 시축과 교차하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 바늘은 상기 바늘을 삽입하는 단계 이전에 상기 배향각으로 배향되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 9**

제 6 항에 있어서,

상기 배향각은 상기 가상의 접선에 대해 대략 90° 내지 대략 85° 인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

제 6 항에 있어서,

상기 배향각은 상기 가상의 접선에 대해 대략 87° 내지 대략 85° 인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 11**

제 1 항에 있어서,

상기 안구 내의 상기 팁의 상기 깊이는 상기 주입 지점에서 망막으로부터 대략 1 mm 내지 대략 10 mm인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 12**

제 1 항에 있어서,

상기 안구 내에 위치한 가상의 원추 내에 상기 바늘을 배향시키는 단계를 더 포함하고, 상기 원추는 상기 주입 지점과 일치하는 정점을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 13**

제 12 항에 있어서,

상기 원추는 상기 주입 지점에서 상기 안구의 표면에 대해 직각으로 배향된 선로부터 측정된 대략 45 도의 원추 각을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 14**

제 1 항에 있어서,

상기 물질은 미세입자(microparticles)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 15**

주사기를 사용하여 안구의 유리체액 내로 물질을 주입하여 상기 안구의 장애를 치료하는 방법에 있어서, 상기 주사기는 상기 물질을 수용하는 배럴, 상기 배럴과 유체 소통하는 팁과 루멘을 갖는 바늘, 및 상기 배럴 내에서 바늘에 대해 이동 가능한 플런저를 가지며, 상기 방법은:

상기 안구의 시축 아래에 위치한 주입 지점에서 평면부를 통해 상기 바늘을 상기 안구 내의 소정 깊이로 삽입하여 상기 바늘의 상기 팁이 상기 시축 아래에 위치하도록 하는 단계; 및

상기 바늘을 향해 상기 플런저를 이동시켜 상기 배럴로부터 상기 물질이 상기 루멘을 통해 상기 유리체액 내로 주입되게 하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 16**

제 15 항에 있어서,

상기 주입 지점은 상기 안구의 가장자리 뒤쪽의 대략 3 mm 내지 4 mm에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 17**

제 15 항에 있어서,

상기 주입 지점은 상기 안구의 시축을 중심으로 한 원호 상에 위치하고, 상기 원호는 시축을 포함하는 가상의 수평면 아래의 대략 30°의 상기 안구의 측두측 상에 위치한 제 1 지점으로부터 상기 가상의 수평면 아래의 대략 30°의 상기 안구의 비측 상에 위치하는 제 2 지점 아래로 연장되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 18**

제 15 항에 있어서,

상기 주입 지점은 상기 안구의 시축을 중심으로 한 원호 상에 위치하고, 상기 원호는 시축을 포함하는 가상의 수평면 아래의 대략 30°의 상기 안구의 측두측 상에 위치한 제 1 지점으로부터 상기 가상의 수평면 아래의 대략 90°의 상기 안구의 측두측 상에 위치하는 제 2 지점 아래로 연장되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 19**

제 15 항에 있어서,

상기 주입 지점은 상기 안구의 시축을 중심으로 한 원호 상에 위치하고, 상기 원호는 시축을 포함하는 가상의 수평면 아래의 대략 90°의 상기 안구의 측두측 상에 위치한 제 1 지점으로부터 상기 가상의 수평면 아래의 대략 30°의 상기 안구의 비측 상에 위치하는 제 2 지점 위로 연장되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 20**

제 15 항에 있어서,

상기 주입 지점에서 상기 안구의 표면에 대해 접선인 가상선에 대해 대략 90° 내지 대략 45°의 배향각으로 상기 바늘을 배향시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 21**

제 20 항에 있어서,

상기 가상선은 상기 시축과 교차하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 22**

제 20 항에 있어서,

상기 바늘은 상기 바늘을 삽입하는 단계 이전에 상기 배향각으로 배향되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 23**

제 20 항에 있어서,

상기 배향각은 상기 가상의 접선에 대해 대략 90° 내지 대략 85°인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 24**

제 20 항에 있어서,

상기 배향각은 상기 가상의 접선에 대해 대략 87° 내지 대략 85°인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 25**

제 15 항에 있어서,

상기 안구 내의 상기 팁의 상기 깊이는 상기 주입 지점에서 망막으로부터 대략 1 mm 내지 대략 10 mm인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 26**

제 15 항에 있어서,

상기 안구 내에 위치한 가상의 원추 내에 상기 바늘을 배향시키는 단계를 더 포함하고, 상기 원추는 상기 주입

지점과 일치하는 정점을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 27**

제 26 항에 있어서,

상기 원추는 상기 주입 지점에서 상기 안구의 표면에 대해 직각으로 배향된 선로부터 측정된 대략 45 도의 원추 각을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 28**

제 15 항에 있어서,

상기 물질은 미세입자를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 29**

주사기를 사용하여 안구의 유리체액 내로 물질을 주입하여 상기 안구의 장애를 치료하는 방법에 있어서, 상기 주사기는 상기 물질을 수용하는 배럴, 상기 배럴과 유체 소통하는 팁과 루멘을 갖는 바늘, 및 상기 배럴 내에서 바늘에 대해 이동 가능한 플런저를 가지며, 상기 방법은:

상기 안구의 평면부의 표면 상의 주입 지점을 확인하는 단계, 여기서 상기 주입 지점은 상기 안구의 시축을 중심으로 하고 그리고 상기 시축을 포함하는 가상의 수평면 위의 대략 30° 의 상기 안구의 측두측 상의 제 1 지점 으로부터 상기 가상의 수평면 위의 대략 30° 의 상기 안구의 비측 상의 제 2 지점 아래로 연장되는 원호를 따라 위치하고, 상기 주입 지점은 상기 안구의 가장자리 뒤쪽의 대략 3 내지 대략 5 mm에 위치하고;

상기 주입 지점에 대해 접선인 가상선에 대해 대략 90° 내지 대략 45° 의 배향각으로 상기 바늘을 배향시키는 단계, 여기서 상기 가상선은 상기 비측과 교차하고;

상기 주입 지점을 통해 상기 배향각으로 상기 바늘을 상기 안구 내 소정 깊이로 삽입하여 상기 바늘의 상기 팁 이 상기 가상의 수평면 아래에 위치하도록 하는 단계, 여기서 상기 안구 내의 상기 팁의 상기 깊이는 상기 주입 지점에서 망막으로부터 대략 1 mm 내지 대략 10 mm이며; 및

상기 바늘을 향해 상기 플런저를 이동시켜 상기 배럴로부터 상기 물질이 상기 루멘을 통해 상기 유리체액 내로 주입되게 하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 30**

제 29 항에 있어서,

상기 물질은 미세입자를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 관련 출원서에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원서는 2009년 8월 10일 출원된 미국 특허 가출원 제 61/232,711호의 이점을 주장하며, 본원에서 전체가 참조로 포함되어 있다.

[0003] 본 발명은 안구 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 안구 내에 물질을 주입하여 안구 장애 를 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0004] "후안구(back of the eye)" 질환을 치료하기 위해 개발되고 있고 승인된 대부분의 약물은 수정체와 망막 사이의 공간을 채우는 두껍고 투명한 젤인 유리체액(vitreous humor) 내로 직접 주입된다. 지금까지, 주입 기술의 초점은 감염 예방에 집중되어 왔으며, 주입된 물질의 위치 및 제형과 관련해서는 연구가 거의 없었다. 안구 내에 주입된 물질의 분포를 조절하는 중요성은 미세입자 제제(microparticle formulation)를 전달할 때 특히 분명해졌다. 주입 절차 및 기타 제제의 변수를 조절하지 않으면, 이들 입자는 시간의 경과에 따라 시야 내에 부유하거나

기타 안구 조직에 부착될 수 있다. 이러한 시스템의 안전성과 효능을 해결하기 위해서는, 분포에 대한 더 많은 제어가 필요하다.

[0005] 주입 기술, 수술 장비, 및 제제 변수는 모두 안구 내에 주입된 물질의 초기 위치를 제어하는 역할을 한다. 주입된 물질의 시간의 경과에 따른 이동 및 분포를 제한하기 위해 이러한 요인들이 본원에서 개선되었다. 개시된 방법, 장치, 및 조성물의 주요 장점은 질환 부위의 중심부 쪽으로 치료 물질을 유지시키는 것과 시야의 방해, 망막 및 수정체와의 상호작용 그리고 망막 및 수정체의 손상과 같은 부작용을 방지하는 것을 포함한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0006] 본 발명은 주사기를 사용하여 안구의 유리체액 내로 물질을 주입하여 안구 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0007] 주사기는 물질을 수용하는 배럴, 배럴과의 유체 소통하는 팁(tip)과 루멘(lumen, 속공간)을 갖는 바늘, 및 배럴 내에서 바늘에 대해 이동 가능한 플런저(plunger)를 갖는다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 안구의 시축(visual axis)을 중심으로 한 원호를 따라 위치하는 주입 지점에서 안구 내에 바늘을 삽입하는 단계를 포함한다. 원호는 시축을 포함하는 가상의 수평면 위의 대략 30° (도)의 안구의 측두측(temporal side) 상의 제 1 지점으로부터 가상의 수평면 위의 대략 30° (도)의 비측(nasal side) 상의 안구의 제 2 지점으로 연장된다. 바늘은 내의 소정 깊이로 삽입되어 바늘의 팁이 가상의 수평면 아래에 위치하도록 한다. 상기 방법은 바늘을 향해 플런저를 이동시켜 배럴로부터 물질이 루멘을 통해 안구의 유리체액 내로 주입되게 하는 단계를 더 포함한다.

[0008] 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 안구의 시축 아래에 위치한 주입 지점에서의 평면부(pars plana)를 통해 안구 내에 바늘을 삽입하는 단계를 포함한다. 바늘은 소정 깊이로 삽입되어 바늘의 팁이 시축의 아래에 위치하도록 한다. 상기 방법은 바늘을 향해 플런저를 이동시켜 배럴로부터 물질이 루멘을 통해 안구의 유리체액으로 주입되게 하는 단계를 더 포함한다.

[0009] 추가의 실시형태에서, 상기 방법은 안구의 평면부의 표면상의 주입 지점을 확인하는 단계를 포함한다. 주입 지점은 안구의 시축을 중심으로 한 원호를 따라 위치한다. 원호는 시축을 포함하는 가상의 수평면 위의 대략 30° (도)의 안구의 측두측 상의 제 1 지점으로부터 가상의 수평면 위의 대략 30° (도)의 안구의 비측 상의 제 2 지점으로 연장된다. 주입 지점은 안구의 가장자리(limbus) 뒤쪽의 3 내지 5 mm에 위치한다. 상기 방법은 주입 지점에 대해 접선인 가상선에 대해 90° (도) 내지 45° (도)의 배향각으로 바늘을 배향시키는 단계를 더 포함한다. 주입 지점에 접선인 가상선은 시축을 교차한다. 상기 방법은 주입 지점을 통해 배향각에서 안구 내로 바늘을 삽입하는 단계를 더 포함한다. 바늘은 안구 내의 소정 깊이로 주입되어 바늘의 팁이 가상의 수평면 아래에 위치하도록 한다. 안구 내의 바늘의 팁의 깊이는 주입 지점에서 망막으로부터 1 mm 내지 10 mm이다, 상기 방법은 또한 바늘을 향해 플런저를 이동시켜 배럴로부터 물질이 루멘을 통해 안구의 유리체액으로 주입되게 하는 단계를 더 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

[0010] 본 발명의 바람직한 실시예의 이러한 및 기타 특징은 첨부한 도면을 참고로 하는 상세한 설명에서 더욱 명백해질 것이다. 여기서:

- 도 1은 본원에 개시된 방법에 따라 물질을 안구 내에 주입하는 것을 도시한다.
- 도 2는 본원에 개시된 방법에 따라 배향각으로 바늘을 배향하는 것을 도시한다.
- 도 3은 본원에 개시된 방법에 따라 안구 내의 원추 내에서 바늘을 배향하는 것을 도시한다.
- 도 4는 본원에 개시된 방법에 따라 바늘과 바늘의 삽입을 위한 삽입 지점의 위치를 잡는 것을 도시한다.
- 도 5A는 본원에 개시된 방법에 따라 삽입 지점이 위치하는 원호를 도시한다. 도 5B는 본원에 개시된 방법에 따라 삽입 지점이 더욱 바람직하게 위치하는 원호를 도시한다. 도 5A 및 5B는 확장되지 않는다.
- 도 6은 본원에 개시된 방법에 따라 물질의 주입을 수용한 안구의 측면도를 도시한다.

도 7은 도 6에 도시된 안구의 평면도를 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0011] 본 발명은 다음의 상세한 설명, 실시예, 도면, 및 청구항, 그리고 그것들의 이전 및 다음 설명을 참고하여 더욱 쉽게 이해될 수 있을 것이다. 그러나, 본 장치, 시스템, 및/또는 방법이 개시되고 설명되지 전에, 달리 명시되지 않는 한, 물론 변경될 수 있듯이, 개시된 특정한 장치, 시스템, 및/또는 방법에 본 발명이 제한되지 않는다는 것을 이해해야 할 것이다. 또한 본원에서 사용된 용어들은 특정한 양태만을 설명하기 위한 목적이며 그것을 제한하도록 의도된 것은 아니라는 것을 이해해야 할 것이다.
- [0012] 본 발명의 다음의 설명은 최상의, 현재 알려진 실시형태에서 본 발명의 교시를 가능하게 하는 것으로서 제시된다. 이를 위해, 관련 기술 분야의 숙련자는, 본 발명의 유리한 결과를 계속 획득하면서, 많은 변경이 본원에 개시된 발명의 다양한 양태에 대해 이루어질 수 있다는 것을 인지하고 이해할 것이다. 또한 본 발명의 원하는 이점의 일부는, 그 밖의 특징을 활용하지 않고, 본 발명의 특징의 일부를 선택함으로써 획득될 수 있다는 것은 명백할 것이다. 따라서, 본 기술 분야에 종사하는 이는 본 발명에 대한 많은 변경과 적용이 가능하며, 특정 상황에서 바람직할 수도 있으며, 본 발명의 일부인 것을 인지할 것이다. 그러므로, 다음의 설명은 본 발명의 원리를 설명하기 위해 제공되며 그것을 제한하지 않는다.
- [0013] 본 방법, 미세입자, 화합물, 조성물, 및/또는 장치가 개시되고 설명되기 이전에, 본 원에 개시된 양태는, 물론 변경될 수 있듯이, 특정 화합물, 합성 방법, 또는 사용에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 할 것이다. 또한, 본원에서 사용된 용어들은 특정한 양태 만을 설명하기 위한 목적이며, 본원에서 특별하게 명시되지 않는 한, 그것을 제한하도록 의도된 것은 아니라는 것을 이해해야 할 것이다.
- [0014] 본 명세서에서 그리고 뒤따르는 청구항에서, 다음과 같은 의미를 갖도록 정의되어야 하는 많은 용어들이 참고될 것이다.
- [0015] 전체에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명백하게 명시하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "바늘"이란 언급은, 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 둘 또는 그 이상의 바늘들을 포함할 수 있다.
- [0016] 본원에서 범위는 "대략(about)" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "대략" 다른 특정 값까지로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 또 다른 양태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함할 수 있다. 마찬가지로, 선행사 "대략"의 사용에 의해 어떠한 값이 근사치로 표현될 때, 특정 값은 다른 양태를 구성하는 것으로 이해될 것이다. 또한 각 범위의 중점(endpoint)은 다른 중점과 관련하여 그리고 다른 중점과 독립적으로 모두 중요하다는 것이 이해될 것이다.
- [0017] 본원에서 사용된 바와 같이, "선택적(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"이란 용어는 이후 설명하는 이벤트 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있다는 것과, 설명은 상기한 이벤트 또는 상황이 발생한 경우 또는 발생하지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0018] 본원에서 사용된 바와 같이, 어느 성분의 "wt.%" 또는 "중량 퍼센트"는, 특별하게 달리 명시하지 않는 한, 성분이 포함된 조성물의 총 중량에 대한 해당 성분의 중량이 퍼센트로 표현된 비율을 의미한다.
- [0019] 본원에서 "부형제(excipient)"는 치료적으로 또는 생물학적으로 활성인 화합물이 아닌 모든 화합물 또는 첨가제를 포함하는 것으로 사용된다. 이와 같이, 부형제는 치료적으로 또는 생물학적으로 허용 가능해야 한다(예를 들어, 부형제는 일반적으로 대상에 대해 무독성이어야 한다). "부형제"는 이와 같은 단일 화합물을 포함하고 또한 다수의 부형제를 포함하도록 의도된다.
- [0020] 본원에서 "미세입자(microparticle)"란 용어는 일반적으로 나노입자(nanoparticle), 미소구체(microsphere), 나노구체(nanosphere), 미소캡슐(microcapsule), 나노캡슐(nanocapsule), 및 입자를 포함하는 것으로 사용된다. 이와 같이, "미세입자"란 용어는 그 중에서도 미소구체(및 나노구체)와 같은 균질 매트릭스 또는 (미소캡슐 및 나노캡슐과 같은) 이질 코어-셸 매트릭스, 다공성 입자, 다층 입자 등을 포함하는 다양한 내부 구조 및 조직을 갖는 입자를 의미한다. 일반적으로 "미세입자"란 용어는 대략 10 nm(나노미터) 내지 대략 2 mm(밀리미터) 범위의 크기를 갖는 입자를 의미한다.
- [0021] 본원에서 "대상(subject)"은 모든 투여 대상을 의미하는 것으로 사용된다. 대상은 척추동물, 예를 들어, 포유동물일 수 있다. 따라서, 대상은 인간일 수 있다. 10이란 용어는 특정한 연령이나 성별을 의미하지 않는다. 따라

서, 성별에 관계 없이, 태아뿐만 아니라 성인 및 신생아 대상이 모두 포함된다. "환자"는 질병 또는 장애에 시달리는 대상을 의미하며 인간 및 가축 대상을 포함한다.

[0022] 화합물, 조성물 및 구성 성분이 개시되며, 이들은 개시된 방법 및 조성물의 제품을 위해 사용될 수 있거나, 그와 함께 사용될 수 있거나, 그것의 준비를 위해 사용될 수 있거나, 또는 개시된 방법 및 조성물의 제품이다. 이러한 및 기타 물질들이 본원에 개시되어 있으며, 이들 물질의 조합, 부분 집합, 상호 작용, 그룹들이 개시될 때, 다양한 개별적 그리고 집단적 조합들 각각의 구체적 참고 및 이들 화합물의 순열이 명시적으로 개시되지 않을 수도 있으나, 본원에 각각 구체적으로 고려되고 설명되고 있는 것으로 생각된다. 예를 들어, 다수의 서로 다른 고분자 및 물질이 개시되고 논의되는 경우, 고분자 및 물질의 모든 조합 및 순열이, 특히 반대로 나타내지 않는 한, 특별히 고려된다. 따라서, 일종의 분자 A, B 및 C가 일종의 분자 D, E 및 F 그리고 이들 분자의 조합의 예가 함께 개시된 경우, A 내지 D가 개시될 수 있으며, 그리고 나서 이들 각각이 개별적으로 인용되는 경우라도, 이들 각각은 개별적으로 그리고 집합적으로 고려된다. 따라서, 이러한 예에 있어서, 각각의 조합 A 내지 E, A 내지 F, B 내지 D, B 내지 E, B 내지 F, C 내지 D, C 내지 E, 및 C 내지 F가 특별히 고려되며, A, B 및 C; D, E 및 F; 그리고 조합에 A 내지 D의 개시로부터 개시된 것으로 간주되어야 한다. 마찬가지로, 이들 모든 부분 집합 또는 조합이 또한 특별히 고려되고 개시된다. 따라서, 예를 들어, A 내지 E, B 내지 F 및 C 내지 E의 하위 집합이 특별히 고려되며, A, B 및 C; D, E 및 F; 그리고 조합에 A 내지 D의 개시로부터 개시된 것으로 간주되어야 한다. 이러한 개념은 개시된 조성물을 제조하고 사용하는 방법에서의 단계를 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 본 개시의 모든 양태에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가 단계가 있는 경우, 이러한 추가의 단계 각각은 개시된 방법의 모든 특정 실시형태 또는 실시형태의 조합과 함께 수행될 수 있으며, 이러한 각각의 조합이 특별히 고려되며, 개시된 것으로 간주되어야 한다고 생각된다.

[0023] 본원에 개시된 것은, 그리고 도 1 내지 4에 도시된 바와 같이, 안구의 유리체액(12) 내로 물질(20)을 주입하여 대상의 안구(10) 장애를 치료하는 방법이다. 일 양태에서, 물질(20)은 주사기(30)를 사용하여 안구(10)의 유리체액(12) 내로 주입될 수 있다. 본 양태에서, 주사기(30)는 주입 이전에 물질(20)을 수용하도록 구성된 배럴(32)을 가질 수 있다. 또 다른 양태에서, 주사기(30)는 바늘(34)을 가질 수 있다. 본 양태에서, 바늘(34)은 주사기의 배럴(32)과의 유체 소통하는 팁(36)과 루멘(38)을 가질 수 있다. 바늘(34)은 금속성일 수 있다는 것이 고려된다. 또한 바늘(34)의 팁(36)은 뾰족하거나 아니면 안구(10) 내에 도입될 수 있도록 구성될 수 있다는 것이 고려된다. 바늘(34)은 안구(10) 내에 도입되기에 적합한 직경을 가질 수 있으며, 따라서, 예를 들어 그리고 제한 없이, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 및 34 구경을 포함하는, 안구 내에 도입되기에 적합한 구경을 가질 수 있다. 추가적인 양태에서, 주사기(30)는 플런저(33)를 가질 수 있다. 본 양태에서, 플런저(33)는 배럴(32) 내에서 바늘(34)에 대해 이동할 수 있다. 바늘(34)이 물질(20)과의 유체 소통 내에 배치된 후, 플런저(33)는 주사기(30)의 배럴(32)로 원하는 양의 물질을 끌어오기 위해 바늘로부터 멀리 이동될 수 있다는 것이 고려된다. 물질(20)이 주사기(30)의 배럴(32) 내에 수용된 후, 플런저(33) 및 바늘(34) 사이의 배럴(32) 내에 갇혀 있는 모든 공기는 배출되거나 또는 다른 종래 방법을 이용하여 제거될 수 있다. 본원에 개시된 방법의 주입 단계가 대체로 주사기의 사용에 의해 수행되기는 하지만, 개시된 방법은 또한, 예를 들어 그리고 제한 없이, 펌프 주입 메커니즘(pump injection mechanism), 양변위 피스톤 로드(positive displacement piston rod), 유압 주입 메커니즘(hydraulic injection mechanism) 등을 포함하는 그 밖의 종래의 주입 메커니즘을 이용하여 수행될 수 있다는 것이 고려된다.

[0024] 일 양태에서, 그리고 도 5A 및 5B에 도시된 바와 같이, 안구 장애의 치료 방법은 안구의 시축(visual axis,  $L_{VA}$ )을 중심으로 한 원호(50)를 따라 위치하는 주입 지점(40)에서 안구(10) 내에 바늘(34)을 삽입하는 단계를 포함한다. 도 5A 및 5B에 나타난 얼굴(70)에 도시된 바와 같이, 원호(50)는 오른쪽 안구(10a) 또는 왼쪽 안구(10b) 상에 위치할 수 있다. 본 양태에서, 그리고 도 5A에 도시된 바와 같이, 원호(50)는 안구의 시축( $L_{VA}$ )을 포함하는 가상의 수평면(imaginary horizontal plane,  $P_{VA}$ ) 위의 대략 30° (도)의 안구(10a, 10b)의 측두측(temporal side) 상의 제 1 지점(52)으로부터 가상의 수평면 위의 대략 30° (도)의 안구의 비측(nasal side) 상의 제 2 지점 아래로 연장될 수 있다는 것이 고려된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "비측(nasal side)"이란 용어는 대상의 코에 가장 근접한 안구의 측면을 의미하는 반면, "측두측(temporal side)" 용어는 관자놀이에 가장 근접한 안구의 측면을 의미하며, 따라서, 안구의 비측과 반대에 있다. 따라서, 원호(50)는 가상의 수평면( $P_{VA}$ ) 위의 30° (도) 지점에서 출발해서, 가상의 수평면 아래에서 안구(10a, 10b)의 일부를 지나서, 가상의 수평면 위의 30° (도) 지점에서 끝날 수 있다. 안구(10a, 10b) 상의 원호(50)의 위치를 설명함에 있어서, 안구의 정면도 상에 겹쳐지는 시계 문자판을 상상하는 것이 도움이 된다. 이러한 설명에서, 본원에 개시된 바와 같이 원

호(50)는 시계의 2시 위치에 해당하는 지점으로부터 시계의 10시 위치에 해당하는 지점까지 연장될 수 있다.

[0025] 추가의 양태에서, 주입 지점(40)은 실질적으로 가상의 수평면( $P_{VA}$ ) 내의 안구(10a, 10b)의 측두측 상에 위치하는 지점과 실질적으로 가상의 수평면 내의 안구의 비측 상에 위치하는 지점 사이의 원호(50) 상에 위치할 수 있다. 본 양태에서, 이전의 설명을 계속하자면, 주입 지점(40)은 시계의 3시와 9시 위치에 해당하는 지점들 사이의 원호(50) 상에 위치할 수 있다. 또 다른 양태에서, 주입 지점(40)은 안구(10a, 10b)의 측두측 상의 가상의 수평면( $P_{VA}$ ) 아래의 대략 30° (도)에 위치한 지점과 안구의 비측 상의 가상의 수평면 아래의 대략 30° (도)에 위치한 지점 사이의 원호(50) 상에 위치할 수 있다. 본 양태에서, 주입 지점(40)은 시계의 4시와 8시 위치에 해당하는 지점들 사이의 원호(50) 상에 위치할 수 있다. 또 다른 양태에서, 주입 지점(40)은 안구의 측두측 상의 가상의 수평면( $P_{VA}$ ) 아래의 대략 90° (도)에 위치하는 지점(시계의 6시 위치)과 안구의 비측 상의 가상의 수평면( $P_{VA}$ ) 아래의 대략 30° (도) 지점(왼쪽 안구에 대해 시계의 8시 위치 및 오른쪽 안구에 대해 시계의 4시 위치) 사이의 원호(50) 상에 위치할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 그리고 도 5B에 나타낸 얼굴(70)에 도시된 바와 같이, 주입 지점(40)은 안구의 측두측 상의 가상의 수평면( $P_{VA}$ ) 아래의 대략 30° (도)에 위치하는 지점(왼쪽 안구에 대해 시계의 4시 위치 및 오른쪽 안구에 대해 시계의 8시 위치)과 안구의 측두측 상의 가상의 수평면 아래의 대략 90° (도)에 위치하는 지점(시계의 6시 위치) 사이의 원호(50) 상에 위치할 수 있다.

[0026] 또 다른 양태에서, 그리고 도 1 내지 4를 참고하면, 원호(50)는 안구(10)의 평면부(pars plana, 13)의 적어도 일부 위에 가로놓일 수 있다. 본 양태에서, 원호(50)가 안구(10)의 전체 평면부(13) 위에 가로놓일 수 있다는 것이 고려된다. 추가의 양태에서, 그리고 도 4를 참고하면, 원호(50)는 안구(10)의 가장자리(limbus, 14) 뒤쪽의 대략 3 mm 내지 5 mm에 위치할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 원호(50)는 안구(10)의 가장자리(14) 뒤쪽의 대략 3 mm 내지 4 mm에 위치할 수 있다. 본 양태에서, 원호(50)가 안구(10)의 가장자리(14)와 중심이 같을 수 있다는 것이 고려된다. 따라서, 원호(50)와 가장자리(14)는 모두 안구(10)의 시축( $L_{VA}$ )을 중심으로 할 수 있다는 것이 고려된다.

[0027] 또 다른 양태에서, 그리고 도 2를 참고하면, 상기 방법은 주입 지점(40)에서 안구(10)의 표면에 대해 접선인 가상선( $L_T$ )에 대해 대략 90° (도) 내지 대략 45° (도)의 배향각(orientation angle, OA)으로 바늘(34)을 배향시키는 단계를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 배향각(OA)은 주입 지점(40)에서 안구(10)의 표면에 대해 접선인 가상선( $L_T$ )에 대해 대략 90° (도) 내지 대략 85° (도)일 수 있다. 가장 바람직하게는, 배향각(OA)은 주입 지점(40)에서 안구(10)의 표면에 대해 접선인 가상선( $L_T$ )에 대해 대략 87° (도) 내지 대략 85° (도)일 수 있다. 안구(10)의 표면에 대해 접선인 가상선( $L_T$ )은 모든 방향으로 연장될 수 있다는 것이 고려된다. 따라서, 바늘(34)은 주입 지점(40)에 대해 모든 방향으로 배향될 수 있다. 선택적으로, 일 양태에서, 가상선( $L_T$ )은 교차 지점(I)에서 안구의 시축( $L_{VA}$ )과 교차할 수 있다. 추가의 양태에서, 바늘(34)은 안구(10) 내에 삽입되는 단계 이전에 배향각(OA)에서 배향될 수 있다는 것이 고려된다. 그렇지 않으면, 바늘(34)은 안구(10) 내에 삽입되는 단계 이후에 배향각(OA)에서 배향될 수 있다.

[0028] 일 양태에서, 그리고 도 3을 참고하면, 상기 방법은 안구(10) 내에 위치한 가상의 원추(60) 내에 바늘(34)을 배향시키는 단계를 포함할 수 있다는 것이 고려된다. 본 양태에서, 원추(60)는 주입 지점(40)과 일치하는 정점을 가질 수 있다. 추가의 양태에서, 원추는 주입 지점(40)에서 안구(10)의 표면에 대해 직각으로 배향된 선( $L_C$ )로부터 측정된 대략 45 도의 원추각(CA)을 가질 수 있다.

[0029] 또 다른 양태에서, 그리고 도 4를 참고하면, 바늘(34)은 바늘의 팁(36)이 가상의 수평면( $P_{VA}$ ) 아래에 위치하도록 삽입 지점(40)에서 안구(10) 내의 소정 깊이(D)로 삽입될 수 있다는 것이 고려된다. 본 양태에서, 안구(10) 내의 바늘(34)의 팁(36)의 깊이(D)는 삽입 지점(40)에서 망막(16)으로부터 대략 1 mm 내지 대략 10 mm일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 안구(10) 내의 바늘(34)의 팁(36)의 깊이(D)는 삽입 지점(40)에서 망막(16)으로부터 대략 1 mm 내지 대략 4 mm일 수 있다.

[0030] 추가의 양태에서, 그리고 도 1 내지 4에 도시된 바와 같이, 상기 방법은 바늘(34)을 향해 플런저(33)를 이동시켜 배럴(32)로부터 물질(20)이 루멘(38)을 통해 유리체액(12) 내로 주입되게 하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일 양태에서, 바늘(34)을 선택적으로 이동시켜 주사기(30)의 배럴(32)로부터 물질(20)을 받기 위해 유리체액(12) 내에 포켓을 형성할 수 있다는 것이 고려된다. 따라서, 물질(20)이 주사기(30)의 배럴(32)에서 배출되어 유리체액(12) 내로 진입한 후, 물질이 유리체액 내에 남아 있게 하면서 동시에 바늘(34)을 유리체액으로부터 제

거할 수 있다는 것이 고려된다. 도 1, 6 및 7에 도시된 바와 같이, 물질(20)이 안구(10) 내의 망막 황반(macula, 18)과 수정체(15)와 접촉하는 것을 피하도록 유리체액(12) 내에서 하향 안착할 수 있도록 하여 대상의 시야와의 간섭을 방지할 수 있다는 것이 또한 고려된다.

[0031] 일부 양태에서, 주입 가이드 및 주입 보조 장치들이 주사기 및 기타 종래의 삽입 메커니즘과 결합되어 본원에 개시된 방법의 단계를 수행할 수 있다는 것이 고려된다. 또한 주입 가이드 및 주입 보조 장치들이 사용되어 물질이 원하는 깊이, 각도 및 위치에 주입되는 것을 보장할 수 있다는 것이 고려된다. 따라서, 본원에 개시된 주사기 및 기타 종래의 주입 메커니즘들이, 예를 들어, 그리고 제한 없이, 주입의 깊이를 측정하기 위한 게이지, 주입 각도를 측정하기 위한 게이지, 주입을 안정화하기 위한 게이지, 주입 위치를 조절하기 위한 게이지 등에 결합될 수 있다는 것이 고려된다. 일 양태에서, 주사기는 FCI Ophthalmics(Pembroke, MA)에서 제조한 InVitria® 유리체강내 주입 보조기(Intravitreal Injection Assistant)에 결합될 수 있다는 것이 고려된다.

[0032] 개시된 방법은 전후의 안구 질환 모두를 포함하여 다양한 안구 장애를 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일 양태에서, 상기 방법은 망막 부종(retinal edema) 및 망막 혈관신생(retinal neovascularization)과 관련될 수 있는 황반 변성(macular degeneration) 및 황반 혈관신생(macular angiogenesis)을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0033] 그 밖의 양태에서, 상기 방법은, 예를 들어 그리고 제한 없이, 망막 부종, 건성 및 습성 황반변성(dry and wet macular degeneration), 맥락막 혈관신생(choroidal neovascularization), 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 급성 황반성 신경망막병증(acute macular neuroretinopathy), 중심성 장액 맥락막병증(central serous chorioretinopathy), 낭포 황반 부종(cystoid macular edema), 및 당뇨병성 황반 부종(diabetic macular edema), 포도막염(uveitis), 망막염(retinitis), 맥락막염(choroiditis), 급성 후부다발성 관상 색소상피증(acute multifocal placoid pigment epitheliopathy), 베체트병(Behcet's disease), 산탄 맥락막병증(birdshot retinochoroidopathy), 매독(syphilis), 라임병(lyme), 결핵(tuberculosis), 톡소플라스마증(toxoplasmosis), 중간 포도막염(intermediate uveitis, 중간 포도막염(pars planitis)), 다소성 맥락막염(multifocal choroiditis), 다발성 소실성 백반 증후군(multiple evanescent white dot syndrome, MEWDS), 눈 사르코이드증(ocular sarcoidosis), 후공막염(posterior scleritis), 포행성 맥락막염(serpiginous choroiditis), 망막하 섬유증 및 포도막염 증후군(subretinal fibrosis and uveitis syndrome), 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome)을 포함하는 하나 이상의 포유류의 후안구 장애를 치료하기 위해 실행되거나 제공될 수 있다.

[0034] 추가의 양태에서, 상기 방법은, 예를 들어 그리고 제한 없이, 망막 동맥 폐쇄 질환(retinal arterial occlusive disease), 전포도막염(anterior uveitis), 망막 정맥 폐쇄(retinal vein occlusion), 망막 중심 정맥 폐쇄(central retinal vein occlusion), 파종성 혈관내 응고병증(disseminated intravascular coagulopathy), 망막 정맥 분지 폐쇄(branch retinal vein occlusion), 고혈압성 안저 변화(hypertensive fundus changes), 안허혈 증후군(ocular ischemic syndrome), 망막 미세 동맥류(retinal arterial microaneury), 코우츠병(Coat's disease), 중심부 모세관확장증(parafoveal telangiectasis), 절반망막 정맥 폐쇄(hemiretinal vein occlusion), 망막 중심 정맥 폐쇄(papillophlebitis), 망막 중심 동맥 폐쇄(central retinal artery occlusion), 망막 동맥 분지 폐쇄(branch retinal artery occlusion), 경동맥 질환(carotid artery disease, CAD), 서리가지 동맥염(frosted branch angiitis), 낫적혈구 망막증(sickle cell retinopathy), 혈관무늬 망막병증(angioid streaks), 가족성 삼출유리체 망막병증 \*familial exudative vitreoretinopathy) 및 일스병(Eales disease)을 포함하는 하나 이상의 안구의 혈관 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0035] 또 다른 양태에서, 상기 발명은, 예를 들어 그리고 제한 없이, 교감성 안염(sympathetic ophthalmia), 포도막 망막병증(uveitic retinal disease), 망막 박리(retinal detachment), 외상(trauma), 광응고(photocoagulation), 수술시 관류저하(hypoperfusion during surgery), 방사선 망막병증(radiation retinopathy), 및 골수 이식 망막병증(bone marrow transplant retinopathy); 증식성 유리체 망막병증 및 망막 전막(proliferative vitreal retinopathy and epiretinal membranes), 및 증식성 당뇨병성 망막병증(proliferative diabetic retinopathy); 안 히스토플라스마증(ocular histoplasmosis), 안 톡소카라증(ocular toxocariasis), 추정 안 히스토플라스마 증후군(presumed ocular histoplasmosis syndrome, POHS), 내안구염(endophthalmitis), 톡소플라스마증(toxoplasmosis) HIV 감염 관련 망막 장애(retinal diseases associated with HIV infection), HIV 감염 관련 맥락막 장애(choroidal disease associated with HIV infection), HIV 감염 포도막염 장애(uveitic disease associated with HIV infection), 바이러스성 망막염(viral retinitis),

급성 망막 괴사(acute retinal necrosis), 진행성 외망막 괴사(progressive outer retinal necrosis), 진균성 망막 질환(fungal retinal diseases), 안구 매독(ocular syphilis), 안구 결핵(ocular tuberculosis), 광범위 단안 아급성 시신경망막염(diffuse unilateral subacute neuroretinitis), 및 구더기증(myiasis)과 같은 감염 질환을 포함하는 정신적 외상/외과 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0036] 그 밖의 양태에서, 상기 방법은, 예를 들어 그리고 제한 없이, 색소성 망막염(retinitis pigmentosa), 망막 이양증과 관련된 전신 장애(systemic disorders with associated retinal dystrophies), 선천성 정지형 야맹증(congenital stationary night blindness), 추체 이영양증(cone dystrophies), 스타가르트병 및 황색반 안저(Stargardt's disease and fundus flavimaculatus), 베스트병(Best's disease), 망막 색소상피의 무늬 이영양증(pattern dystrophy of the retinal pigmented epithelium), X-염색체 관련 망막층간분리(X-linked retinoschisis), 솔스비 안저 이상증(Sorsby's fundus dystrophy), 양성 동심원 황반병증(benign concentric maculopathy), 비에띠 결정각막 이상증(Bietti's crystalline dystrophy), 및 탄력섬유성 가황색종(pseudoxanthoma elasticum)을 포함하는 유전적 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0037] 추가의 양태에서, 개시된 방법은 또한, 예를 들어 그리고 제한 없이, 선천성 망막 색소상피 비대증(congenital hypertrophy of the retinal pigmented epithelium), 후방 포도막 흑색종(posterior uveal melanoma), 맥락막 혈관종(choroidal hemangioma), 맥락막 골종(choroidal osteoma), 맥락막 전이종양(choroidal metastasis), 망막과 망막 색소상피 복합 과오종(combined hamartoma of the retina and retinal pigmented epithelium), 망막 아종(retinoblastoma), 안저 혈관확장 종양(vasoproliferative tumors of the ocular fundus), 망막 성상세포종(retinal astrocytoma), 및 안내 림프 종양(intraocular lymphoid tumors)을 포함하는 암 및 종양 관련 망막 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0038] 또 다른 양태에서, 상기 발명은, 예를 들어 그리고 제한 없이, 점상내층 맥락막병증(punctuate inner choroidopathy), 급성 후극부 다소성 색소 상피증(acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy), 근시성 망막 변성(myopic retinal degeneration), 급성 망막 색소 상피염(acute retinal pigment epithelitis), 망막 색소변성(retinitis pigmentosa), 증식성 유리체 망막병증(proliferative vitreal retinopathy, PVR), 노인성 황반변성(age-related macular degeneration, ARMD), 당뇨병 망막병증(diabetic retinopathy), 당뇨병 황반 부종(diabetic macular edema), 망막 박리(retinal detachment), 망막 열공(retinal tears), 포도막염(uveitis), 황반 열공(macular tears), 거대세포바이러스 망막염(cytomegalovirus retinitis), 녹내장(glaucoma), 및 망막 신경절 세포의 신경변성(neurodegeneration of retinal ganglion cells)과 같은 안구 퇴화(ocular degeneration)를 포함하는 질환을 포함하는 광범위한 안구 질환을 치료하거나 개선하는데 사용될 수 있다.

[0039] 일 양태에서, 안구 내에 주입되는 물질은 미세입자를 포함할 수 있다. 본 양태에서, 안구 내에 주입되는 물질은 주입 담체(injection vehicle) 내에 떠 있는 대략 1 내지 대략 500 mg의 미세입자를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 물질은 주입 담체 내에 떠 있는 대략 2 내지 대략 300 mg의 미세입자를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 물질은 주입 담체 내에 떠 있는 대략 3 내지 대략 150 mg의 미세입자를 포함할 수 있다. 주입 담체는, 일 양태에서, 대략 1% 내지 대략 50%의 고체를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 주입 담체는 대략 10% 내지 대략 40%의 고체를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 주입 담체는 대략 20% 내지 대략 30%의 고체를 포함할 수 있다. 바람직한 일 양태에서, 안구 내에 주입되는 물질은 대략 20% 내지 대략 30%의 고체를 포함하는 주입 담체 내에 떠 있는 대략 10 mg 내지 대략 50 mg의 미세입자를 포함할 수 있다. 사용에 있어서, 본원에 개시된 물질은 일반적으로 주사 당 대략 10 내지 대략 150  $\mu$ L의 부피로 안구의 유리체액 내로 직접 주입된다.

[0040] 또 다른 양태에서, 개시된 방법에 사용될 수 있는 미세입자는 대략 10  $\mu$ m 내지 대략 125  $\mu$ m의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 더욱 바람직하게는, 미세입자는 대략 20  $\mu$ m 내지 대략 90  $\mu$ m의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 가장 바람직하게는, 미세입자는 대략 30  $\mu$ m 내지 대략 80  $\mu$ m의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 상술한 입자 크기 분포는 본 기술 분야의 숙련자에게 공지된 레이저 회절법에 의해 측정될 수 있다는 것이 고려된다.

[0041] 또 다른 양태에서, 미세입자는 하나 또는 그 이상의 약물 조성물을 사용하여 제조될 수 있다. 본 양태에서, 약물 조성물은 하나 또는 그 이상의 수용성 담체(carrier) 또는 부형제(excipient)를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제는 일반적으로 설탕, 당류(saccharide), 다당류(polysaccharide), 계면 활성제(surfactant), 완충염(buffer salt), 증량제(bulking agent), 증점제(viscosity agent) 등을 포함할 수 있다. 부형제의 비제한적인 예는 2-(하이드록시메틸)-6-[3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]옥시-테트라하이드로피란-3,4,5-트리올(2-(hydroxymethyl)-6-[3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl]tetrahydropyran-2-

yl]oxy- tetrahydropyran-3,4,5-triol, [trehalose])이다. 일 양태에서, 약물 조성물은 시작 약물 조성물 내의 트레할로스(trehalose)의 중량을 근거로 대략 1 wt% 내지 대략 200 wt%의 트레할로스를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 약물 조성물은 시작 약물 조성물 내의 트레할로스의 중량을 근거로 대략 10 wt% 내지 대략 50 wt%의 트레할로스를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 약물 조성물은 시작 약물 조성물 내의 트레할로스의 중량을 근거로 대략 25 wt% 내지 대략 35 wt%의 트레할로스를 포함할 수 있다.

[0042] 또 다른 양태에서, 부형제는, 예를 들어 그리고 제한 없이, 폴리소르베이트 20(polysorbates 20), 폴리소르베이트 80 등을 포함하는 하나 또는 그 이상의 계면 활성제를 포함할 수 있다. 바람직한 일 양태에서, 부형제는 폴리소르베이트 20(또는 트윈 20(Tween 20))를 포함할 수 있다. 본 양태에서, 약물 조성물은 시작 약물 조성물 내의 폴리소르베이트 20의 중량을 근거로 대략 0.01 wt% 내지 대략 5 wt%의 폴리소르베이트 20을 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 약물 조성물은 시작 약물 조성물 내의 폴리소르베이트 20의 중량을 근거로 대략 0.05 wt% 내지 대략 0.25 wt%의 폴리소르베이트 20을 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 약물 조성물은 시작 약물 조성물 내의 폴리소르베이트 20의 중량을 근거로 대략 0.1 wt%의 폴리소르베이트 20을 포함할 수 있다. 약물 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 둘 또는 그 이상의 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다는 것이 고려된다. 예를 들어, 그리고 제한 없이, 약물 조성물은 시작 약물 조성물 내의 각각의 약물의 중량을 근거로 대략 25 wt% 내지 대략 35 wt% 트레할로스 및 대략 0.1 wt%의 폴리소르베이트 20을 포함할 수 있다.

[0043] 추가의 양태에서, 부형제는, 예를 들어 그리고 제한 없이, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), 히알루론산(hyaluronic acid) 등을 포함하는 하나 또는 그 이상의 증점제를 포함할 수 있다.

[0044] 선택적으로, 종래의 습식 또는 마찰 저감제를 물질에 첨가하여 물질의 습윤성(wettability) 또는 윤활성(lubricity)을 증가시킬 수 있다. 이러한 첨가제들은 안구 내에 물질의 주입 이후에 물질의 하향 이동을 촉진하도록 구성될 수 있다는 것이 고려된다.

[0045] 일 양태에서, 개시된 물질은 원하는 투여 스케줄에 따라 본원에 개시된 바와 같이 주입될 수 있다. 예를 들면, 그리고 제한 없이, 원하는 투여 스케줄은 대략 매일, 대략 매 2 개월, 대략 매 3 개월, 대략 매 4 개월, 대략 매 6 개월, 대략 매 8 개월, 대략 매 9 개월, 대략 매 10 개월, 그리고 대략 매 12 개월에 한 번의 투여량을 포함할 수 있다.

[0046] 실험예

[0047] 다음의 실시예는, 본원에 개시되고 청구된 화합물, 조성물, 물품, 장치, 및/또는 장치들이 어떻게 제조되고 평가되는지, 그리고 전적으로 본보기인 것으로 의도되며, 그리고 본 발명자들이 그들의 발명이라고 간주하는 범위를 제한하도록 의도되지 않은 것이라는 완벽한 개시 및 설명을 통해 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 제공하기 위해 제시된다. 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련해서 정확성을 보장하기 위해 노력했으나, 일부 오류 및 편차가 설명되어야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부(parts)는 중량부(parts by weight)이고, 온도는 °C 또는 주위 온도이며, 압력은 대기 또는 대기에 가깝다.

[0048] 실시예 1

[0049] 미세입자의 분포를 조절하기 위해 다양한 주입법을 조사하였다. 특히, HPMC 및 힐론(Healon) 주입 담체(50 µL)를 갖는 쿠머린-로딩된(coumarin-loaded) 미소구체를 25 게이지 UTW 바늘을 통해 온전한 돼지 사체 안구 내(Sierra Medical)에 주입하였다. 최적의 초기 배치를 위해, 주입 속도는 한계 속도가 아니었다. 얇은 바늘 주입이 이상적인 것으로 보였다. 주입시, 바늘의 움직임이 방지하여 주입된 입자가 바늘에 의해 형성된 채널 및 평면을 따르려는 경향을 최소화했다. 조성물내의 기포를 최소화하여 입자가 유리체액 내에서 기포에 의해 상향 이동하는 것을 방지하였다. 주입을 시축 아래에 위치시켜 주입된 입자가 하부 위치에 조기 안착하는 것을 촉진시켰다.

[0050] 실시예 2

[0051] 유리체강내 주입 이후 안구 내 고분자계의 내성을 평가하였다. 또한, 주입법 및 시간의 경과에 따른 미세입자 분포 상의 시스템 변수(입자 크기, 투여량, 주입 담체, 및 주입 위치)의 영향을 평가하였다. 10 미만, 10 내지 32, 32 내지 63 및 63 µm 초과미세입자 크기를 평가하였다. 투여량은 3, 10 및 20 mg에서 변화시켰다. Diluted Healon (2000 kD, rooster comb) 및 HA Genzyme (500 kD, fermented)을 주입 담체로서 테스트하였다. 폴리(락티드-코-글리콜리드(poly(lactide-co-glycolide)) 미소구체를 주입 담체 내의 미세입자로서 평가하였다. 3 및 10 mg의 투여량에 대해 안구 내에 한 번의 50 µL의 주입을 가한 반면, 20 mg의 투여량에 대해 안구 내에

두 번의 50  $\mu$ L의 주입을 가하였다.

[0052] 다섯 개 그룹의 무색소상피의 뉴잉글랜드 흰토끼를 양측성 주입 시험(bilateral dosing study)에 사용하였다. 안과 검사(안저 검사, 촬영, 및 안압 측정을 포함)를 수술 전 그리고 수술 후 1, 8, 15, 31, 61, 91, 및 180 일째 (그룹 D 내지 E에 대해) 수행하였다. 망막전위도검사(electroretinography, ERG) 및 광간섭 단층촬영(optical coherence tomography (OCT) 분석을 수술 전 그리고 180일째 그룹 D 내지 E에 대해 수행하였다. 테스트의 마지막에 (그룹 A 내지 C에 대해 90일, 그룹 D 내지 E에 대해 180일), 조직병리학 샘플들을 수집하고 분석하였다.

[0053] 주입의 상부 배치는 주입된 입자가 시야 내에 상당량 존재하는 결과를 보였다. 반대로, 주입의 하부 배치는 주입된 입자가 시야 내에 최소로 존재하는 결과를 보였으며, 시야 내에 존재하는 하부에 주입된 입자의 수는 시야 내에 존재하는 상부에 주입된 입자보다 상당히 빠르게 감소하였다. 또한, 주입의 깊은, 하부 배치는 3일 이내에 시야 밖으로의 입자의 안착으로 이어졌다. 안착 후, 입자는 안구 기저에서 분산되었다. 반대로, 주입의 상부 배치는 대체로 입자가 더욱 천천히 시야 밖으로 안착되는 결과로 이어졌다 (90일 이내). 전반적으로, 하부에 배치한 주입에 있어서, 시야 밖에서 안정적으로 잔존하는 입자와 함께, 대체로 수술 후 최대 60일까지 입자의 위치에서 거의 변화가 없었다. 하부로 주입된 입자의 저하는 수술 후 60일에서 180 일 사이에서 눈에 띄었다.

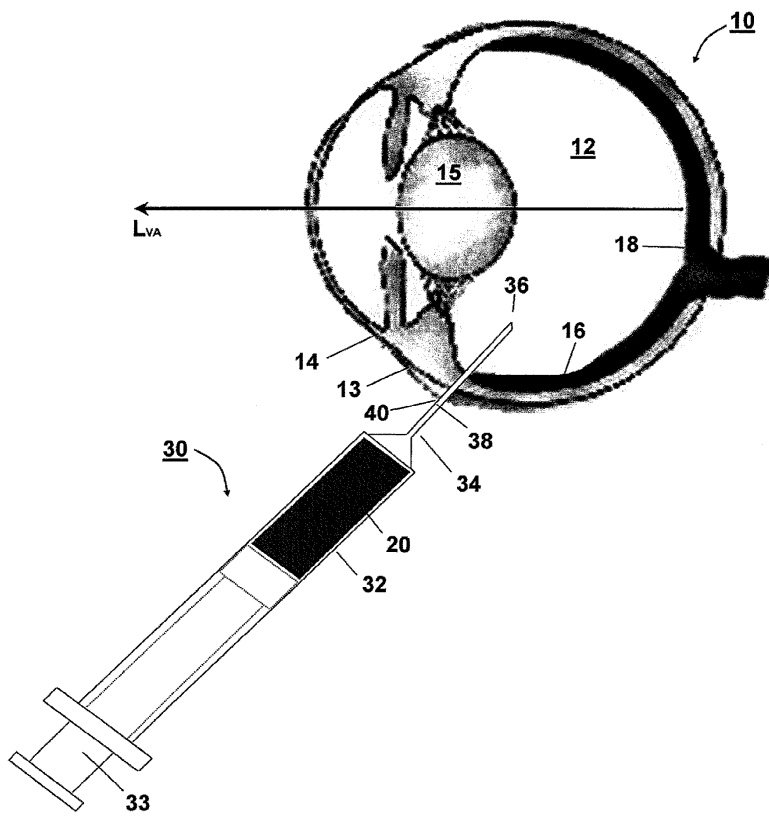
[0054] 본 발명의 여러 실시형태가 상기 명세서에 개시되었지만, 상기 설명 및 관련된 도면에 제시된 교시의 혜택을 가지고, 본 발명이 속한 기술 분야의 숙련자는 다양한 변경 및 본 발명의 기타 실시형태를 고려할 수 있다고 생각된다. 따라서, 본 발명은 위에 개시된 구체적인 실시형태로 제한되지 않으며, 다양한 변경 및 기타 실시형태가 첨부된 특허 청구범위 내에 포함되도록 의도된 것이라 생각된다. 또한, 뒤따르는 청구범위뿐만 아니라 본원에 특정 용어들이 사용되었지만, 이들은 단지 포괄적이고 기술적인 의미로 사용되며, 개시된 발명 또는 뒤따르는 청구범위를 한정하기 위한 목적으로 사용되지 않는다.

**부호의 설명**

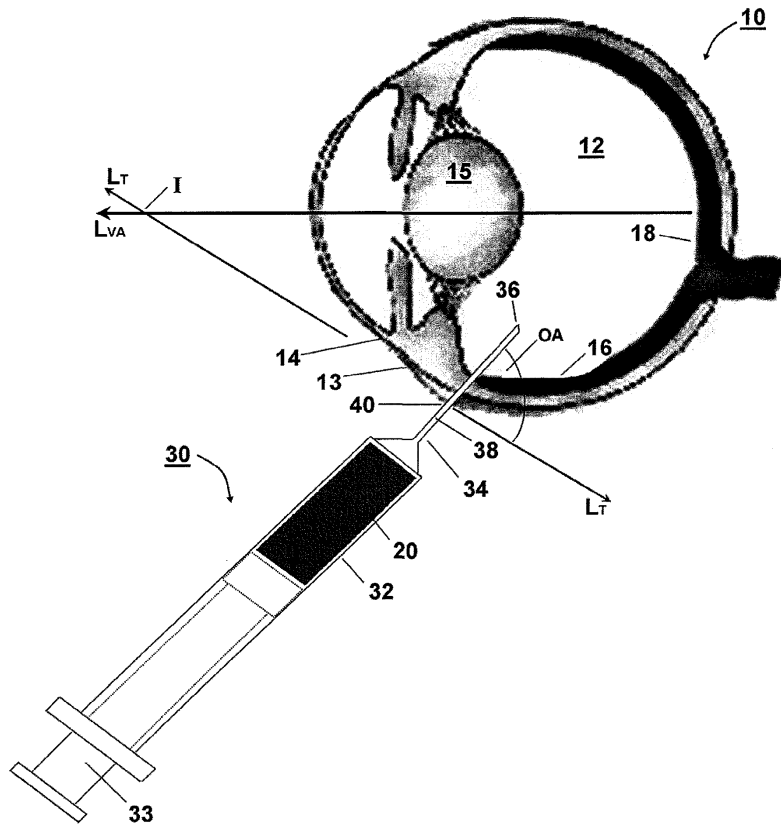
- [0055]
- |                |               |
|----------------|---------------|
| 10: 안구         | 12: 유리체약      |
| 13: 평면부        | 14: 가장자리      |
| 15: 수정체        | 16: 망막        |
| 18: 망막 황반      | 20: 물질        |
| 30: 주사기        | 32: 배럴        |
| 33: 플런저        | 34: 바늘        |
| 36: 팁          | 38: 루멘        |
| 40: 주입 지점      | 50: 원호        |
| $P_{VA}$ : 수평면 | $L_{VA}$ : 시축 |
| OA: 배향각        |               |

도면

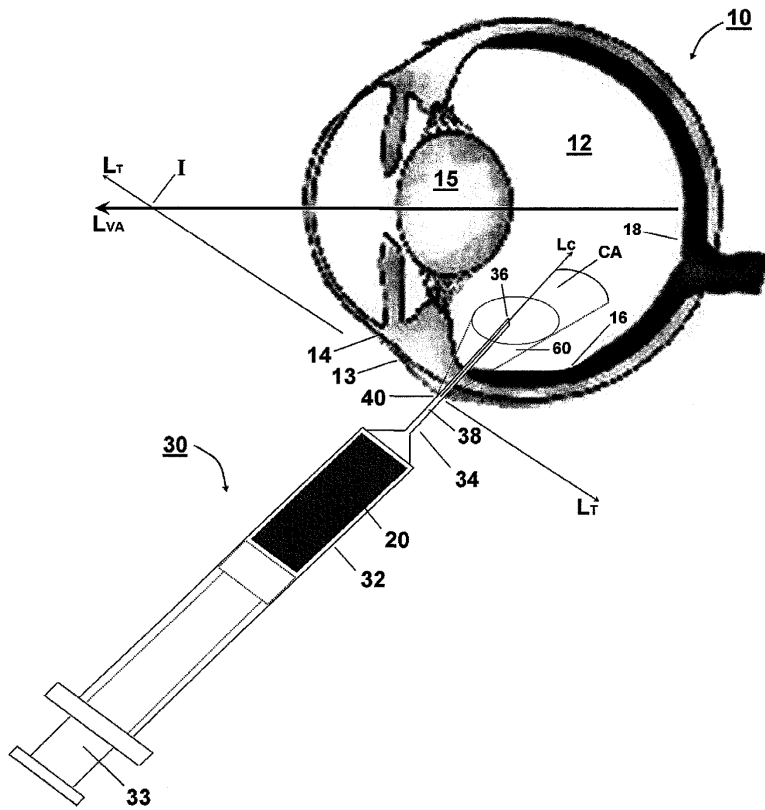
도면1



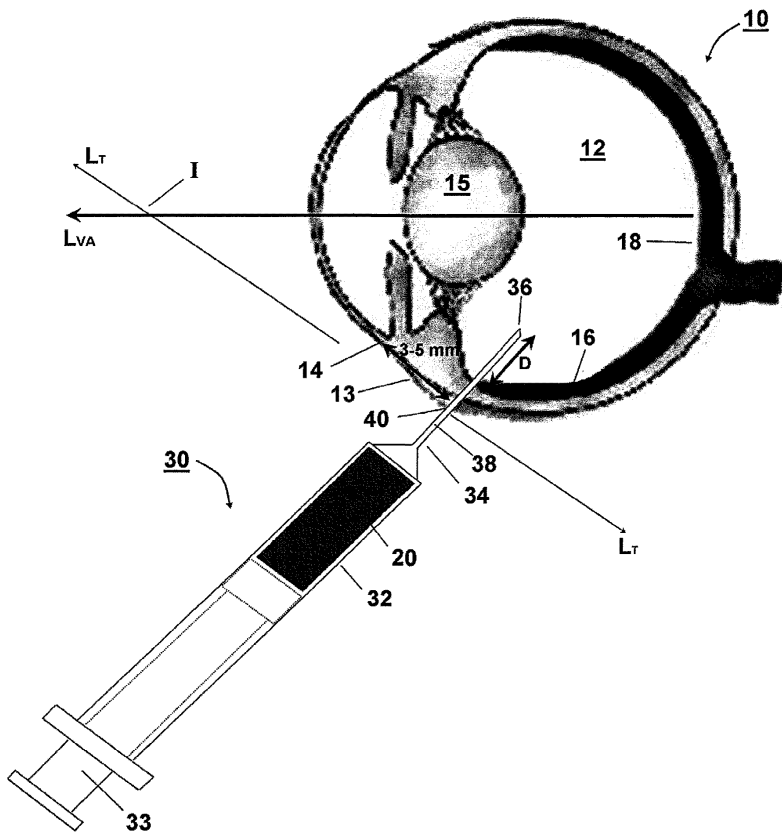
도면2



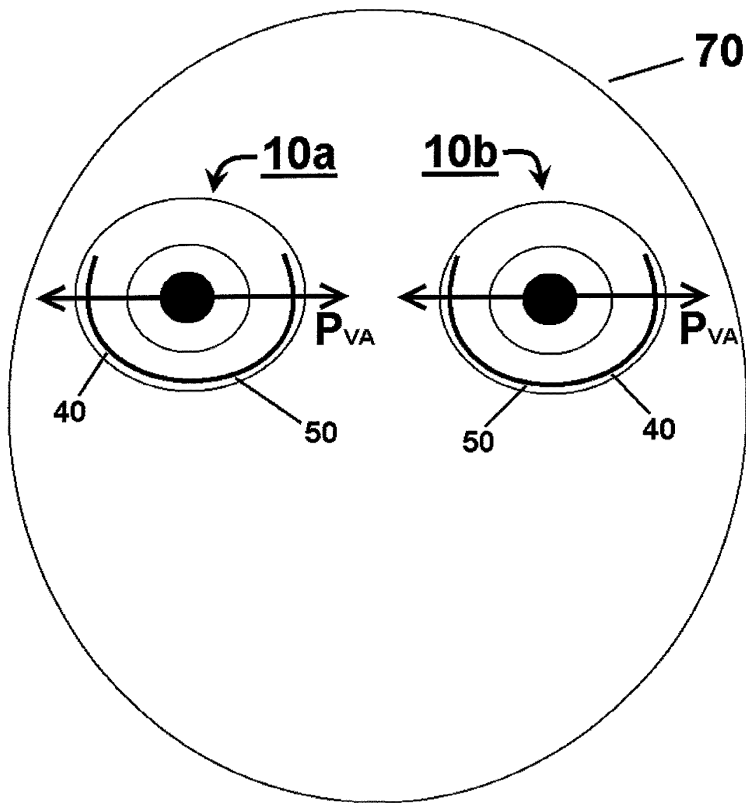
도면3



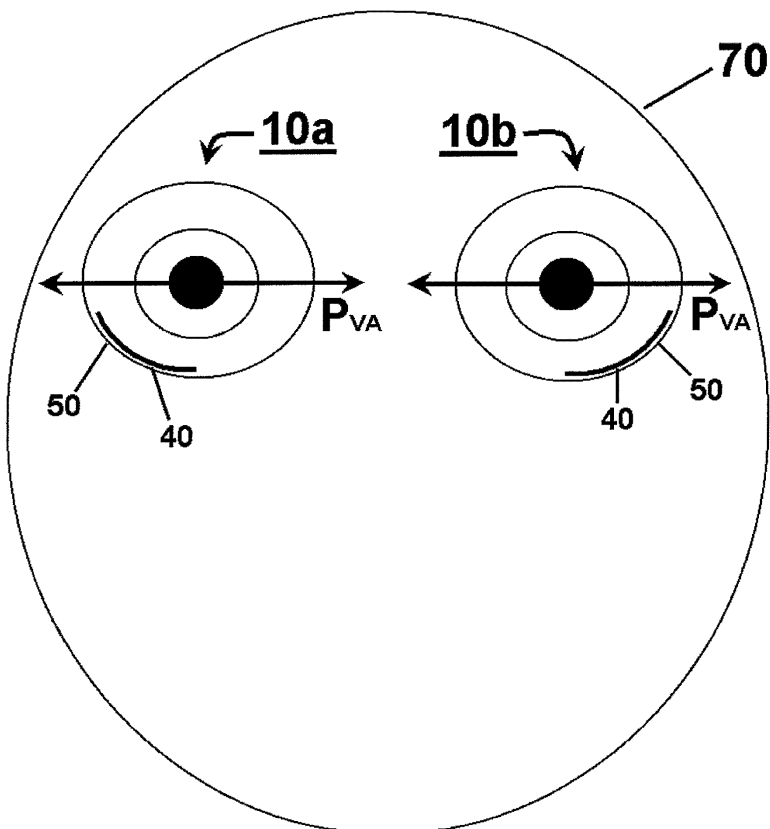
도면4



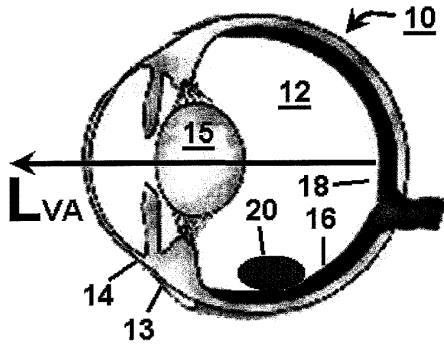
도면5a



도면5b



도면6



도면7

