



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월13일
(11) 등록번호 10-1117919
(24) 등록일자 2012년02월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/565 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7022640

(22) 출원일자(국제) 2005년04월28일

심사청구일자 2010년04월02일

(85) 번역문제출일자 2006년10월30일

(65) 공개번호 10-2007-0004926

(43) 공개일자 2007년01월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/015113

(87) 국제공개번호 WO 2005/107727

국제공개일자 2005년11월17일

(30) 우선권주장

10/837,356 2004년04월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US6217895 B1

US20020182185 A1

전체 청구항 수 : 총 46 항

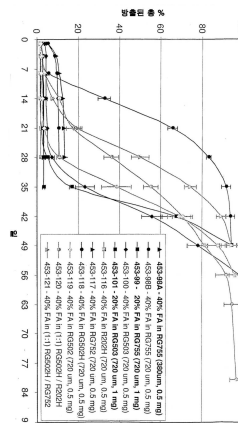
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 2개월 이상의 기간동안 연장된 지속 방출을 갖는스테로이드 안내 임플란트

(57) 요약

생체적합성 안내 임플란트는 스테로이드 및 약 2개월 이상의 기간동안 눈 안에 스테로이드를 쉽게 방출하기 위해 서로 관련 있는 중합체를 포함한다. 스테로이드는, 두가지 생분해성 중합체들의 혼합물과 같은 생분해성 중합체 매트릭스와 관련 있을 수 있다. 또는, 스테로이드는 스테로이드가 외부 환경으로 방출되도록 하기에 효과적인 하나 이상의 개구를 갖는 중합체 코팅과 관련 있을 수 있다. 임플란트는 하나 이상의 눈의 이상을 치료하기 위해 눈에 위치될 수 있다. 스테로이드는 임플란트로부터 약 2개월 이상 방출되며, 수년 이상 방출될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

스파다, 론, 티.

미합중국 캘리포니아주 91789, 월넛, 웨이디드 우드 로드 1775

수기모토, 히로시

일본국 920-0941, 이시카와현, 카나자와, 아사히마치, 2-9-25 (방번호 301)

블란다, 웬디, 엠.

미합중국 캘리포니아주 92780, 투스틴, 엔. 비 스트리트 158

창, 제임스, 엔.

미합중국 캘리포니아주 92660, 뉴포트 비치, 세르반테스 애비뉴36

올레즈닉, 오레스트

미합중국 캘리포니아 92679, 코토 데 카자, 메이너드 애비뉴11645

특허청구의 범위

청구항 1

임플란트가 눈의 부위 또는 눈의 영역 내에 위치된 시점으로부터 2개월 이상 동안 임플란트로부터 치료적 유효량의 스테로이드를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 생분해성 중합체 매트릭스 내에 분산된 스테로이드를 포함하는 생분해성 안내 임플란트로서, 중합체 매트릭스는 생분해성 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)와 생분해성 폴리(D,L-락타이드)의 혼합물을 포함하고, 스테로이드는 플루오시놀론 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리(D,L-락타이드) 각각은 말단 산 기를 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 매트릭스는, 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 시점으로부터 3개월 이상 동안 임플란트로부터 치료적 유효량의 스테로이드를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 매트릭스는, 임플란트가 눈의 유리체 내에 위치된 시점으로부터 4개월 이상 동안 임플란트로부터 치료적 유효량의 스테로이드를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 스테로이드는 플루오시놀론이고, 상기 매트릭스는 3개월동안 치료적 유효량의 플루오시놀론을 지속 방출하

기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 12

제 1항에 있어서,

상기 스테로이드는 트리암시놀론이고, 상기 매트릭스는 3개월 이상동안 치료적 유효량의 트리암시놀론을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 매트릭스는 3개월 내지 6개월동안 트리암시놀론을 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 14

제 1항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드)는 분자량이 40 kD 이하인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 15

제 14항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드)는 분자량이 20 kD 이하인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 16

제 14항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드)는 분자량이 10 kD인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 17

삭제

청구항 18

제 14항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드)는 말단 유리산 기를 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 19

삭제

청구항 20

제 14항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리(D,L-락타이드) 각각은 말단 유리산 기를 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

제 1항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리(D,L-락타이드) 각각은 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 25

제 24항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리(D,L-락타이드) 각각은 0.2 dl/g의 고유 점도를 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 26

제 1항에 있어서,

압출 처리에 의해 형성되는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 27

제1항의 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법으로서,

임플란트가 눈의 부위 또는 눈의 영역 내에 위치된 시점으로부터 2개월 이상 동안 임플란트로부터 치료적 유효량의 스테로이드를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출하는 생분해성 물질을 형성하도록, 스테로이드와 생분해성 중합체의 혼합물을 압출하는 단계를 포함하여 이루어지며,

중합체 매트릭스는 생분해성 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)와 생분해성 폴리(D,L-락타이드)의 혼합물을 포함하고, 스테로이드는 플루오시놀론 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제조 방법.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

제 27항에 있어서,

압출 단계 전에 스테로이드를 중합체와 혼합하는 단계를 더 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 31

제 27항에 있어서,

상기 스테로이드 및 상기 중합체는 분말 형태인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 32

제 27항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리(D,L-락타이드) 중 하나 이상은 40 kD 이하의 분자량을 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 33

제 27항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리(D,L-락타이드) 각각은 말단 유리산 기를 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 34

제 27항에 있어서,

폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리(D,L-락타이드) 각각은 0.16 dl/g 내지 0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 35

2개월 이상동안 환자에게, 플루오시놀론 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료적 유효량의 스테로이드를 제공하도록 환자의 눈 안에 임플란트를 위치시킴으로써 환자의 눈의 이상(ocular condition)을 치료하기 위한, 제1항의 임플란트인 약제.

청구항 36

제 35항에 있어서,

상기 눈의 이상은 눈의 염증인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 37

제 35항에 있어서,

상기 임플란트는 눈의 후방에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 38

제 35항에 있어서,

상기 임플란트는 투관침(trocar)을 사용하여 눈에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 39

제 35항에 있어서,

상기 임플란트는 주사기를 사용하여 눈에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 40

제 35항에 있어서,

스테로이드에 더하여 치료제가 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 41

스테로이드를 포함하는 코어를 덮는 중합체 층을 포함하여 이루어지고, 상기 중합체 층은 액체가 통과할 수 있고 임플란트가 환자의 눈 내에 위치된 후 2개월 이상동안 2 μ g/일 이하의 속도로 스테로이드가 상기 임플란트로부터 외부 환경으로 움직일 수 있도록 하는 크기로 만든 다수의 홀을 포함하며, 스테로이드는 플루오시놀론 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 안내 임플란트.

청구항 42

제 41항에 있어서,

상기 중합체 층은 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리플루오르화된 에틸렌프로필렌, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 실리콘, 또는 이의 혼합물을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 안내 임플란트.

청구항 43

제 41항에 있어서,

상기 중합체 층은 생분해성인 것을 특징으로 하는 안내 임플란트.

청구항 44

제 41항에 있어서,

상기 임플란트는 4개 이하의 홀을 갖는 것을 특징으로 하는 안내 임플란트.

청구항 45

제 41항에 있어서,

상기 홀들은 각각 250 μm 내지 500 μm 의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 안내 임플란트.

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

제 41항에 있어서,

상기 홀들은 임플란트로부터 0.5 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 스테로이드를 방출하도록 형성되는 것을 특징으로 하는 안내 임플란트.

청구항 49

제 41항에 있어서,

상기 홀들은 1년동안 임플란트로부터 스테로이드를 방출하도록 형성되는 것을 특징으로 하는 안내 임플란트.

청구항 50

삭제

청구항 51

2개월 이상동안 환자에게, 플루오시놀론 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료적 유효량의 스테로이드를 제공하기 위해 환자의 눈에 임플란트를 위치시킴으로써 환자의 눈의 이상을 치료하기 위한, 제41항의 임플란트인 약제.

청구항 52

제 51항에 있어서,

상기 눈의 이상은 눈의 염증인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 53

제 51항에 있어서,

상기 임플란트는 눈의 후방에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 54

제 51항에 있어서,

상기 임플란트는 투관침을 사용하여 눈에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 55

제 51항에 있어서,

상기 임플란트는 주사기를 사용하여 눈에 위치되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 56

제 51항에 있어서,

스테로이드에 더하여 치료제가 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 57

스테로이드를 포함하는 코어 상에 중합체 코팅을 형성하는 단계; 및

액체가 통과할 수 있고 임플란트가 환자의 눈 내에 위치된 후 2개월 이상동안 $2 \mu\text{g}/\text{일}$ 이하의 속도로 스테로이드가 상기 임플란트로부터 외부 환경으로 움직일 수 있는 크기로 만든 다수의 홀을 코팅 내에 형성하는 단계를 포함하며, 스테로이드는 플루오시놀론 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 58

제 57항에 있어서,

상기 홀은, 스테로이드가 $0.5 \mu\text{g}/\text{일}$ 의 속도로 임플란트로부터 움직일 수 있도록 형성되는 것을 특징으로 하는 안내 임플란트의 제조 방법.

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

제1항에 있어서, 개체의 눈 안의 유리체 내에 위치시키도록 구성된 생분해성 안내 임플란트.

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

제1항에 있어서, 생분해성 중합체 매트릭스는 실리콘이 없으며, 안내 임플란트는 환자의 눈의 유리체 내에 위치시키도록 구성되는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

제 71항에 있어서,

정제 형태인 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 75

제 71항에 있어서,

눈의 유리체 내에 임플란트를 부착시키기 위한 접착 부재를 더 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 생분해성 안내 임플란트.

청구항 76

삭제

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2004년 4월 30일자로 출원된 미국 출원 제 10/837,356호의 일부 계속 출원이며, 이의 개시 내용은 본 명세서에 전반적으로 참조 병합되어 있다.

[0003] 본 발명은 일반적으로 환자의 눈을 치료하기 위한 장치 및 방법, 및 보다 특히 임플란트가 위치되는 눈에 치료제의 연장된 방출을 제공하는 안내 임플란트에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 코르티코스테로이드, 플루오시놀론 아세토나이드(fluocinolone acetonide)(1,4-프레그나디엔-6 α -9 α -디플루오로-11 β , 16 α , 17, 21-테트롤-3, 20-디온 16, 17-아세토나이드)와 같은 스테로이드는 일반적으로 포도막염을 치료하기 위하여 국부, 전신, 또는 눈주위(periorcularly)에 주입물로서 주어진다. 세 전달 방법은 모두 단점을 갖는다. 예를 들어 국부적 코르티코스테로이드는 눈 뒤쪽(back on the eye) 질환을 치료하지 못하고, 전신 코르티코스테로이드는 종종 많은 원하지 않는 부작용과 관련되며, 눈주위 주입은 때때로 안구 천공, 섬유증 및 하수증을 일으킬 수 있다.

[0005] 상기 전달 방법의 단점을 회피할 수 있는 대안은 지속-방출(sustained-released) 약물 전달 시스템을 사용하는

것이다. 2000년에 제프 등(Jaffe et al.)은 플루오시놀론 지속 전달 장치로서 실리콘 및 폴리비닐 알콜로 코팅된 압축된 순수한 플루오시놀론 아세트나이드 펠렛을 사용하는 것을 보고하였다(Jaffe, G.J. et al., Journal of Ophthalmology and Vision Surgery, Vol 41, No. 11, October 2000). 이들은 2-mg 장치 및 15-mg 장치 각각에 대해 $1.9 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{일}$ (6개월) 및 $2.2 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{일}$ (45일)의 방출 속도를 얻었다. 2-mg 및 15-mg 장치의 방출 기간은 2.7 및 18.6 년으로 각각 추정되었다. 미국 특허 제 6,217,895호 및 제 6,548,078호는 플루오시놀론 아세트나이드와 같은 코르티코스테로이드를 눈에 전달하기 위한 지속 방출 임플란트를 개시한다. 그러나, 콘트롤 딜리버리 시스템스(Control Delivery Systems)(미국 특허 제 6,217,895호 및 6,548,078호의 양수인) 제 플루오시놀론 아세트나이드 유리체 내(intravitreal) 임플란트는 부분적으로만 성공적이었고, 백내장 발병 및 증가된 안내 압력을 유발하였다.

[0006] 또한 비-감염성 포도막염, 및 다양한 망막 질환으로 인한 황반 부종의 치료를 위해 트리암시놀론 아세트나이드(KENALOG?)를 유리체 내 주입하는 것은 안전하고 효과적인 것으로 보였다.

[0007] 눈 안에 위치시키기 위한 추가적인 생체적합성 임플란트는 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; 6,699,493호 및 6,726,918호와 같은 다수의 특허에 개시되었다.

[0008] 다른 유리체 내 치료 접근법이 미국 출원 2004년 10월 14일자로 출원된 제 10/966,764호; 2005년 1월 19일자로 출원된 제 11/039,192호; 및 2004년 7월 12일자로 출원된 제 60/587,092호에 기재되어 있다.

[0009] 연장된 기간동안 지속 또는 제어된 속도로 불리한 부작용이 거의 없거나 전혀 없는 양으로 치료제를 방출할 수 있는, 안내 임플란트와 같은 눈 이식가능한 약물 전달 시스템 및 이러한 시스템을 사용하는 방법을 제공하는 것은 유리할 것이다.

발명의 상세한 설명

[0010] 본 발명은, 예를 들어 하나 이상의 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 눈으로의 연장되거나 지속된 약물 방출을 위한 신규한 약물 전달 시스템, 및 이러한 시스템을 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 이용가능한 실제적으로 일관된 수준의 치료적 활성제를 장기간, 예를 들어 약 2개월 내지 약 6개월과 같이 약 2개월 이상동안, 또는 심지어 약 1 또는 약 2년 또는 그 이상동안 갖는다. 이러한 연장된 방출 시간은 성공적인 치료 결과를 얻는 것을 용이하게 한다.

[0011] 본 명세서의 개시내용에 따라 안내 임플란트는 치료 성분 및 치료 성분과 관련있는 약물 방출 지속 성분을 포함한다. 본 발명에 따르면, 치료 성분은 스테로이드를 포함하거나, 본질적으로 스테로이드로 구성되거나, 스테로이드로 구성된다. 약물 방출 지속 성분은 치료적 유효량의 스테로이드를 임플란트가 위치되는 눈에 방출 지속시키기 위해 치료 성분과 관련 있다. 치료적 유효량의 스테로이드는 임플란트가 눈에 위치된 후 약 2개월 이상동안 눈에 방출된다.

[0012] 일 실시형태에서, 안내 임플란트는 스테로이드 및 생분해성 중합체 매트릭스를 포함한다. 스테로이드는, 임플란트가 눈 부위 또는 눈의 영역 내에 위치되는 시간으로부터 약 2개월 이상 치료적 유효량의 스테로이드를 임플란트로부터 지속 방출시키기에 효과적인 속도로 분해에 의해서와 같이 약물을 방출하는 생분해성 중합체 매트릭스와 관련 있다. 안내 임플란트는 생분해성 또는 생분식성(bioerodible)이며, 예를 들어 약 3개월 이상 및 약 6개월 이상까지, 2개월 이상 동안과 같이, 연장된 기간 동안 눈 안에 스테로이드의 지속 방출을 제공한다.

[0013] 상기 임플란트의 생분해성 중합체 성분은 생분해성 중합체의 혼합물이 될 수 있으며, 생분해성 중합체 중 하나 이상은 분자량 40 킬로달톤(kD) 이하의 폴리락트산 또는 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 중합체이다. 추가적으로 또는 선택적으로, 상기 임플란트는 말단(terminal) 유리산기를 갖는 제 1 생분해성 중합체, 및 말단 유리산기를 갖는 상이한 제 2 생분해성 중합체를 포함할 수 있다. 또한, 상기 임플란트는 상이한 생분해성 중합체의 혼합물을 포함할 수 있으며, 각 생분해성 중합체는 약 0.16 dl/g 내지 약 0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는다. 적합한 생분해성 중합체의 예에는 락트산, 글리콜산의 중합체 및 이의 혼합물이 포함된다.

[0014] 또다른 실시형태에서, 안내 임플란트는 스테로이드를 포함하는 치료 성분, 및 치료 성분을 도포하는 중합체 외층을 포함한다. 중합체 외층은 액체가 임플란트 내에 통과하도록 하고 스테로이드가 임플란트 밖으로 통과하도록

록 하기에 효과적인 하나 이상의 오리피스(orifices) 또는 개구 또는 홀(holes)을 포함한다. 치료 성분은 임플란트의 코어 또는 내부에 제공되고, 중합체 외층은 코어를 도포하거나 코팅한다. 중합체 외층은 하나 이상의 생분해성 일부분을 포함할 수 있다. 임플란트는 약 2개월 이상 및 약 1년 이상 및 약 5년 또는 약 10년 이상동안 스테로이드의 지속 방출을 제공할 수 있다.

[0015] 본 명세서에 개시된 임플란트의 스테로이드는 코르티코스테로이드 또는 눈 이상(condition)을 치료하기에 효과적인 다른 스테로이드가 될 수 있다. 적합한 스테로이드의 일례는 플루오시놀론 또는 플루오시놀론 아세토나이드이다. 적합한 스테로이드의 다른 예는 트리암시놀론(triamcinolone) 또는 트리암시놀론 아세토나이드이다. 적합한 스테로이드의 다른 예는 베클로메타손(beclomethasone) 또는 베클로메타손 디프로피오네이트이다. 또한, 본 임플란트의 치료 성분은 눈 이상 치료에 효과적일 수 있는 하나 이상의 추가적이고 상이한 치료제를 포함할 수 있다.

[0016] 임플란트는, 눈의 전방 영역 또는 후방 영역에 작용하는 이상을 포함하는 다양한 눈 이상을 치료하기 위해 눈 영역에 위치될 수 있다. 예를 들어, 임플란트는 제한 없이 황반병증(maculopathies) 및 망막 변성, 포도막염, 망막염, 맥락막염, 혈관 질환, 및 삼출성 질환, 증식성 장애, 전염성 장애, 유전적 장애, 종양, 외상, 및 수술, 망막 파열(tears) 또는 홀(holes) 등을 포함하는 많은 눈의 이상을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0017] 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 이상(conditions)의 종류를 설명할 수 있다.

[0018] 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.

[0019] 본 발명의 추가적인 측면 및 장점은, 특히 첨부 도면 및 실시예와 함께 고려될 때, 이하 상세한 설명 및 특허청구범위에 설명된다.

[0020] 이하 기재된 바와 같이, 하나 이상의 안내 임플란트 사용을 통한 치료제의 제어 및 지속된 투여는 바람직하지 않은 눈의 이상의 치료를 개선할 수 있다. 임플란트는 약제학적으로 허용가능한 중합체 조성물을 포함하며, 스테로이드와 같은 하나 이상의 약제학적 활성제를 연장된 기간에 걸쳐 방출하도록 조성된다. 임플란트는 하나 이상의 바람직하지 않은 눈의 이상을 치료하기 위하여 치료적 유효 용량의 약제 또는 약제들을 눈의 영역에 직접 제공하기에 효과적이다. 따라서, 단일 투여로, 치료제는 치료제가 요구되는 부위에 이용가능하게 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.

[0021] 본 명세서의 개시내용에 따른 안내 임플란트는 치료 성분 및 치료 성분과 관련있는 약물 방출 지속 성분을 포함한다. 본 발명에 따르면, 치료 성분은 스테로이드를 포함하거나 스테로이드로 본질적으로 구성되거나 스테로이드로 구성된다. 약물 방출 지속 성분은 임플란트가 위치되는 눈 안에 치료적 유효량의 스테로이드를 지속 방출하기 위하여 치료 성분과 관련 있다. 치료량의 스테로이드는 임플란트가 눈 안에 위치된 후 약 2개월 이상의 시간동안 눈에 방출된다.

[0022] 정의

[0023] 본 상세한설명을 위해, 단어의 문맥상 상이한 의미를 나타내지 않는 한, 하기의 용어들을 본 섹션에서 정의한 대로 사용한다.

[0024] 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.

[0025] 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.

[0026] 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.

[0027] 본 명세서에 사용될 때, "와 관련된"은 커버(covering) 또는 주위(surrounding)와 혼합, 이 이내에 분산, 이에 결합되는 것을 의미한다. 생분해성 중합체 매트릭스와 관련된 치료 성분을 포함하는 안내 임플란트와 관련하여, "와 관련된"은 구체적으로 매트릭스 상 또는 매트릭스 주위에 제공될 수 있는 생분해성 중합체 코팅을 배제한다.

[0028] 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 챔버, 후방 챔버, 유리체강, 맥락막, 맥락막위 공간, 결막, 결막하 공간, 공막바깥공간, 각막내 공간, 각막바깥공간, 공막, 평면부(the pars plana), 수술적으로-유도된 무혈관 영역(surgically-induced avascular regions), 황반 및 망막이 포함된다.

[0029] 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.

[0030] 전방 눈 이상은, 눈주위 근육, 눈꺼풀, 또는 안구 조직, 또는 수정체 낭(lens capsule)의 전방 내지 후방 벽에 위치한 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 챔버, 홍채, 후방 챔버(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.

[0031] 따라서, 전방 눈 이상은 예를 들어 무수정체; 슈도과키아(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; 굴절 장애 및 사시와 같은 질환, 병 또는 이상을 포함할 수 있다. 녹내장은 또한, 녹내장 치료의 임상적 목적이 눈의 전방 챔버 내 수성 유체의 고혈압을 감소(즉 안내 압력을 감소)시키는 것일 수 있으므로 전방 눈 이상인 것으로 간주될 수 있다.

[0032] 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.

[0033] 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; 다 병소성 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(VKH) 증후군; 포도막 디퓨전(uveal diffusion); 눈 레이저 치료에 의해 유발되거나 이에 의해 영향받은 후방 눈 이상; 광역화 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.

[0034] "생분해성 중합체"라는 용어는, 생체 내 분해되고, 치료제의 방출과 동시 또는 이에 연이어 중합체 또는 중합체들의 시간경과에 따른 부식이 발생하는 중합체 또는 중합체들을 의미한다. 구체적으로, 중합체 팽창(swelling)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.

[0035] 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 상해 당한 눈 조직의 신속한 치유를 나타낸다.

[0036] 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.

[0037] 다양한 시기 상에서 약물 로드(loads)를 방출할 수 있는 안내 임플란트가 발견되어 왔다. 이들 임플란트는 눈의 유리체와 같은 눈 안에 삽입될 때 장기간동안(예를 들어 약 2개월 이상동안) 치료 수준의 스테로이드를 제공한다. 개시된 임플란트는 후방 눈 이상과 같은 눈 이상의 치료에 효과적이다.

[0038] 본 발명의 실시형태에서, 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 스테로이드를 포함한다. 매트릭스는 치료적 유효량의 스테로이드의 지속 방출에 효과적인 속도로 임플란트가 눈의 유리체와 같은 눈 영역 또는 눈 부위에 위치되는 시간으로부터 약 2개월 이상동안 분해된다.

[0039] 임플란트의 스테로이드는 코르티코스테로이드가 될 수 있다. 특정 실시형태에서, 스테로이드는 플루오시놀론, 트리암시놀론, 또는 플루오시놀론 및 트리암시놀론의 혼합물이 될 수 있다. 일부 실시예에서, 플루오시놀론 아세토나이드와 같은 플루오시놀론이 임플란트 내에 제공되고, 트리암시놀론 아세토나이드와 같은 트리암시놀론이 임플란트 내에 제공된다. 트리암시놀론 아세토나이드는 상표명 KENALOG[®] 하에 시판된다. 본 임플란트에 유용한 또다른 스테로이드는 베클로메타손 또는 베클로메타손 디프로피오네이트이다. 따라서, 본 임플란트는, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손, 또는 베클라메타손 디프로피오네이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0040] 스테로이드는 미립자 또는 분말 형태가 될 수 있으며 생분해성 중합체 매트릭스에 의해 인트랩될(entrapped) 수 있다. 일반적으로, 스테로이드 입자는 약 3000 나노미터보다 작은 효과적인 평균 입자 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, 또다른 실시형태에서, 약 200 나노미터 이하의 크기를 가질 수 있다.

[0041] 임플란트의 스테로이드는 바람직하게는 임플란트의 약 10 내지 90 중량%이다. 더 바람직하게는, 스테로이드는 임플란트의 약 50 내지 80 중량%이다. 바람직한 실시형태에서, 스테로이드는 임플란트의 약 50 중량%를 이룬다. 또다른 실시형태에서, 스테로이드는 임플란트의 약 70 중량%를 이룬다.

[0042] 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.

[0043] 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, 아마이드, 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 존재할 수 있다. 질소는 아마이드, 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.

[0044] 단일중합체 또는 공중합체인 하이드록시지방족성 카르복실산, 및 폴리사카라이드의 중합체가 추가적으로 중요하다. 중요한 폴리에스테르에는 D-락트산, L-락트산, 라세믹 락트산, 글리콜산, 폴리카프롤락톤, 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.

- [0045] 유용한 폴리사카라이드 중에는, 제한 없이, 예를 들어 수 불용성의 분자량 약 5kD 내지 500kD를 특징으로 하는 칼슘 알기네이트, 및 작용기화된 셀룰로스, 특히 카르복시메틸셀룰로스 에스테르가 있다.
- [0046] 다른 중요한 중합체에는, 제한 없이, 생체적합성이고 생분해성 및/또는 생부식성이 될 수 있는 폴리비닐 알콜, 폴리에스테르, 폴리에테르 및 이의 조합이 포함된다.
- [0047] 본 발명에 사용하기 위한 중합체 또는 중합체 물질의 몇가지 바람직한 특성에는 생체적합성, 치료 성분과의 적합성, 본 발명의 약물 전달계의 제조시 중합체의 사용 용이성, 약 5시간 이상, 바람직하게는 약 1일 이상의 생리학적인 환경에서의 반감기, 크지 않은 유리체의 점도 증가, 및 수 불용성이 포함된다.
- [0048] 매트릭스를 형성하기 위해 포함되는 생분해성 중합체 물질은 바람직하게는 효소 또는 가수분해 불안정성을 갖는다. 수용성 중합체는 유용한 수 불안정성 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.
- [0049] 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 60 kD, 일반적으로 약 10 내지 약 54 kD, 더 일반적으로 약 12 내지 약 45 kD, 및 가장 일반적으로 약 40 kD 미만 범위일 것이다.
- [0050] 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 것이며, 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.
- [0051] 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. 특정한 임플란트에서, 매트릭스는 말단 산기를 갖는 제 1 생분해성 중합체, 및 말단 산기를 갖는 상이한 제 2 생분해성 중합체를 포함한다. 제 1 생분해성 중합체는 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)가 될 수 있다. 제 2 생분해성 중합체는 폴리(D,L-락타이드)가 될 수 있다.
- [0052] 부식성 중합체로부터의 약물의 방출은 몇가지 메커니즘들 또는 메커니즘들의 조합의 결과이다. 이들 메커니즘 몇가지는, 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 혼합물은 눈 안에 이식한 후 3개월 이상동안 치료적 유효량의 스테로이드를 지속 방출하기에 효과적인 속도로 약물을 방출시킬 수 있다. 특정 임플란트에서, 치료량의 스테로이드가 이식 후 4개월 이상동안 방출된다. 예를 들어 임플란트는 플루오시놀론을 포함할 수 있으며, 임플란트의 매트릭스는 눈 안에 위치된 후 약 3개월 이상동안 치료적 유효량의 플루오시놀론을 지속 방출하기에 효과적인 양으로 분해된다. 또다른 실시예로서, 임플란트는 트리암시놀론을 포함할 수 있으며, 약 3개월 내지 약 6개월과 같이 3개월 이상동안 치료적 유효량의 트리암시놀론을 지속 방출하기에 효과적인 양으로 약물을 방출한다.
- [0053] 본 발명의 임플란트로부터의 약물의 방출은, 임플란트 내에 존재하는 약물의 양, 및 중합체 분자량 및 글리콜산 대 락트산의 비율과 같은 임플란트의 중합체의 특성과 관련될 수도 있다. 본 발명의 임플란트의 일 실시형태에서, 스테로이드와 같은 약물은 중합체 특성과 실질적으로 무관한 제 1 기간동안 제 1 속도로 방출되며, 약물은 임플란트의 중합체 특성에 좌우되는 제 1 기간 후의 제 2 기간동안 제 2 속도로 방출된다. 예를 들어, 임플란트는 스테로이드, 및 주로 중합체 특성으로 인해 약 30일 후에 임플란트로부터 스테로이드를 방출하는 중합체 성분을 포함한다.
- [0054] 생분해성 안내 임플란트의 일례는 생분해성 중합체 매트릭스와 관련 있는 스테로이드를 포함하며, 이는 상이한 생분해성 중합체의 혼합물을 포함한다. 생분해성 중합체 중 하나 이상은 40 kD 보다 작은 분자량을 갖는 폴리락타이드이다. 이러한 혼합물은 임플란트가 눈 안에 위치되는 시간으로부터 약 2개월 이상동안 치료적 유효량의 스테로이드를 지속 방출하기에 효과적이다. 특정 실시형태에서, 폴리락타이드는 20 kD 보다 적은 분자량을 갖는다. 폴리락타이드는 폴리(D,L-락타이드)가 될 수 있으며, 폴리락타이드는 말단 유리산기를 갖는 중합체를 포함

할 수 있다. 한 특정 실시형태에서, 임플란트의 매트릭스는 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리락타이드의 혼합물을 포함한다. 폴리(락타이드-co-글리콜라이드) 및 폴리락타이드는 각각 말단 유리산 기를 가질 수 있다.

- [0055] 생분해성 안내 임플란트의 다른 예로는, 생분해성 중합체 매트릭스와 관련있는 스테로이드가 포함되며, 이는 상이한 생분해성 중합체의 혼합물을 포함하고, 각각의 생분해성 중합체는 약 0.16 dl/g 내지 약 0.24 dl/g의 고유 점도를 갖는다. 예를 들어, 생분해성 중합체 중 하나는 약 0.2 dl/g의 고유 점도를 가질 수 있다. 또는, 혼합물은 두개의 상이한 생분해성 중합체를 포함할 수 있으며, 각각의 생분해성 중합체는 약 0.2 dl/g의 고유 점도를 갖는다. 상기 확인된 고유 점도는 25 °C의 0.1 % 클로로포름에서 결정될 수 있다.
- [0056] 다른 임플란트는 생분해성 중합체의 생분해성 중합체 매트릭스를 포함할 수 있으며, 중합체 중 하나 이상이 약 0.25 dl/g 내지 약 0.35 dl/g의 고유 점도를 갖는다. 추가적인 임플란트는, 각 중합체가 약 0.50 dl/g 내지 약 0.70 dl/g의 고유 점도를 갖는 생분해성 중합체의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0057] 생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 안내 임플란트로부터의 스테로이드의 방출은, 초기 방출(burst of release)에 연이은 방출된 스테로이드 양의 점진적인 증가를 포함할 수 있거나, 방출은 스테로이드 방출의 초기 지연(delay)에 연이은 방출의 증가를 포함할 수 있다. 임플란트가 실질적으로 완전히 분해될 때, 방출된 스테로이드는 약 100%이다. 기존 임플란트에 비해, 본 명세서에 개시된 임플란트는, 눈 안에 위치된 약 2개월 후까지, 스테로이드를 완전히 방출하지 않거나 약 100% 방출한다. 따라서, 임플란트는 기존 임플란트보다 장기간동안 더 낮은 경사, 또는 더 낮은 방출 속도를 가질 수 있는 축적 방출 프로파일을 보인다.
- [0058] 하나 이상의 실시형태에서, 본 발명의 임플란트는 스테로이드를 눈의 내부에, 중합체 성분 없는 동일한 스테로이드의 볼루스(bolus) 또는 액체 주입에 비해 감소된 독성을 갖는 양으로 방출한다. 예를 들어, 케날로그 40(Kenalog 40)의 단일 또는 반복된 20 mg 투여 결과, 망막 색소 상피(retinal pigment epithelium) 내 변화를 포함하는 실질적인 망막 변화가 얻어지는 것으로 보고되었다. 이러한 투여량은 연장된 치료 효과를 제공하기 위해 액체 제제(formulations)에서 필요할 수 있다.
- [0059] 비교시, 본 임플란트는, 이러한 큰 투여량을 요구하지 않고 장기간동안 치료적 유효량의 스테로이드를 제공할 수 있다. 따라서, 본 임플란트는 트리암시놀론 아세토나이드 또는 플로오시놀론 아세토나이드와 같은 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg 또는 5 mg의 스테로이드를 포함할 수 있으며, 스테로이드는 액체 제제 내 20mg의 스테로이드의 주입과 관련 있는 실질적인 눈 독성 또는 다른 불리한 부작용 없이 시간경과에 따라 점진적으로 방출된다. 따라서, 일실시예에서, 유리체내 임플란트는, 트리암시놀론 아세토나이드 및 트리암시놀론 아세토나이드와 관련 있는 생분해성 중합체를, 액체 조성물 내 트리암시놀론 아세토나이드 투여와 관련 있는 독성에 비해 감소된 독성과 관련 있는 양으로 트리암시놀론 아세토나이드를 방출하는 유리체내 임플란트의 형태로 포함한다.
- [0060] 임플란트의 수명 동안 임플란트로부터 비교적 일정한 속도의 스테로이드의 방출을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 스테로이드가 임플란트의 수명동안 하루에 약 0.01 μ g 내지 약 2 μ g의 양으로 방출되는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 방출 속도는 생분해성 중합체 매트릭스의 조성에 따라 증가 또는 감소되도록 변화시킬 수 있다. 또한, 스테로이드의 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.
- [0061] 임플란트는 모놀리식(monolithic), 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, 스테로이드를 포함하는 치료 성분이 비-균일한 패턴으로 매트릭스 내에 분포될 수 있다. 예를 들어, 임플란트가 임플란트의 제 2 일부분에 비해 더 큰 농도의 스테로이드를 갖는 일부분을 포함할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 다른 실시형태에서, 안내 임플란트는 스테로이드를 포함하는 치료 성분, 및 임플란트의 코어 영역을 커버하는 코팅을 포함하는 약물 방출 지속 성분을 포함한다. 치료 성분은 코어 영역 내에 제공된다. 중합체 외층은 치료 성분 및 눈 유체에 불투과성일 수 있다. 또는, 중합체 외층은 초기에 치료 성분 및 눈 유체에 불투과성일 수 있으나, 이어서 외층이 분해됨에 따라 치료 성분 또는 눈 유체에 투과성이 될 수 있다. 따라서, 중합체 외층은 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리플루오르화(polytetrafluorinated) 에틸렌프로필렌, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 실리콘 또는 이의 혼합물과 같은 중합체를 포함할 수 있다.
- [0063] 상기 임플란트는 스테로이드와 같은 하나 이상의 치료제의 저장소를 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 특정한

임플란트에서, 스테로이드는 상기된 바와 같은 플로오로시놀론 또는 트리암시놀론과 같은 코르티코스테로이드가 될 수 있다. 치료제의 저장소를 포함하는 임플란트의 일례는 미국 특허 제 6,331,313호에 기재되어 있다.

[0064] 일부 임플란트에서, 약물 방출 지속 성분은 치료 성분을 커버하는 중합체 외층을 포함하며, 외층은 치료 성분이 약물 전달 시스템으로부터 눈의 눈 영역과 같은 임플란트의 외부 환경으로 통과할 수 있는 다수의 개구 또는 홀을 포함한다. 홀은 액체가 임플란트의 내부로 들어가 그 안에 포함된 치료제가 분해될 수 있도록 한다. 임플란트로부터의 치료제의 방출은 액체 내 약물 용해도, 홀(들)의 크기 및 홀의 수에 의해 영향받을 수 있다. 특정 임플란트에서, 홀 크기 및 홀의 수는 임플란트의 실질적으로 모든 원하는 방출 특성을 제공하기에 효과적이다. 따라서, 원하는 결과를 얻기 위해 추가적인 부형제가 필요하지 않을 수 있다. 그러나, 다른 임플란트에서, 임플란트의 방출 특성을 추가적으로 증가시키기 위해 부형제가 제공될 수 있다.

[0065] 다양한 생체적합성인 실질적으로 불투과성의 중합체 조성물이 임플란트의 외층 제조에 사용될 수 있다. 중합체 조성물 선택에 고려되는 몇가지 관련 인자에는: 중합체의 임플란트의 생물학적 환경과의 적합성, 약물의 중합체와의 적합성, 제조 용이성, 수일 이상의 생리학적 환경에서의 반감기, 유리체 점성의 크지 않은 증진, 약물의 원하는 방출 속도가 포함된다. 이들 특성의 상대적 중요성에 따라, 조성물은 변화될 수 있다. 몇가지 이러한 중합체 및 이들의 제조 방법은 이 기술분야에 주지되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제 4,304,765호; 4,668,506호; 4,959,217호; 4,144,317호 및 5,824,074호, 문헌들(Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, published by Interscience Publishers, Inc., New York, latest edition, and Handbook of Common Polymers by Scott, J.R. and Roff, W.J., published by CRC Press, Cleveland, Ohio, latest edition)를 참조한다.

[0066] 중요한 중합체는 단일중합체, 공중합체, 직쇄, 분지쇄 또는 가교-결합된 유도체가 될 수 있다. 몇가지 예시적인 중합체에는: 폴리카르바메이트 또는 폴리우레아, 가교-결합된 폴리(비닐 아세테이트) 등, 4 내지 80%의 에스테르 함량을 갖는 에틸렌-비닐 에스테르 공중합체, 예를 들어 에틸렌-비닐 아세테이트(EVA) 공중합체, 에틸렌-비닐 헥사노에이트 공중합체, 에틸렌-비닐 프로피오네이트 공중합체, 에틸렌-비닐 부티레이트 공중합체, 에틸렌-비닐 펜탄토에이트(pentantoate) 공중합체, 에틸렌-비닐 트리메틸 아세테이트 공중합체, 에틸렌-비닐 디에틸 아세테이트 공중합체, 에틸렌-비닐 3-메틸 부타노에이트 공중합체, 에틸렌-비닐 3-3-디메틸 부타노에이트 공중합체, 및 에틸렌-비닐 벤조에이트 공중합체, 또는 이의 혼합물이 포함된다.

[0067] 추가적인 예는 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 가소화된(plasticized) 폴리(비닐클로라이드), 가소화된 폴리(아미드), 가소화된 나일론, 가소화된 소프트 나일론, 가소화된 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 천연 고무, 실리콘, 폴리(이소프렌), 폴리(이소부틸렌), 폴리(부타디엔), 폴리(에틸렌), 폴리(테트라플루오로에틸렌), 폴리(비닐리덴 클로라이드), 폴리(아크릴로니트릴), 가교-결합된 폴리(비닐피롤리돈), 염소화 폴리(에틸렌)(chlorinated poly(ethylene)), 폴리(트리플루오로클로로에틸렌), 폴리(에틸렌 클로로트리플루오로에틸렌), 폴리(테트라플루오로에틸렌), 폴리(에틸렌 테트라플루오로에틸렌), 폴리(4,4'-이소프로필리덴 디페닐렌 카르보네이트), 폴리우레탄, 폴리(퍼플루오알콕시), 폴리(비닐리덴플루오라이드), 비닐리덴 클로라이드-아크릴로니트릴 공중합체, 비닐 클로라이드-디에틸 푸마레이트 공중합체, 실리콘, 실리콘 고무(실라ستيك? 의학 등급 ETR 엘라스토머 Q7-4750(Silastic? Medical Grade ETR Elastomer Q7-4750) 또는 다우 코닝? MDX 4-4210 의학 등급 엘라스토머(Dow Corning? MDX 4-4210 Medical Grade Elastomer)와 같은 의학 등급); 및 폴리디메틸실란 실리콘 중합체의 가교-결합된 공중합체와 같은 중합체를 포함한다.

[0068] 중합체의 일부 다른 예에는, 폴리(디메틸실록산), 에틸렌-프로필렌 고무, 실리콘-카르보네이트 공중합체, 비닐리덴 클로라이드-비닐 클로라이드 공중합체, 비닐 클로라이드-아크릴로니트릴 공중합체, 비닐리덴 클로라이드-아크릴로니트릴 공중합체, 폴리(올레핀), 폴리(비닐-올레핀), 폴리(스티렌), 폴리(할로-올레핀), 폴리비닐 아세테이트와 같은 폴리(비닐), 가교-결합된 폴리비닐 알콜, 가교-결합된 폴리비닐 부티레이트, 에틸렌 에틸아크릴레이트 공중합체, 폴리에틸 헥실아크릴레이트, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세탈, 가소화된 에틸렌 비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌 비닐클로라이드 공중합체, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐부티레이트, 폴리비닐포르말(polyvinylformal), 폴리(아크릴레이트), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(옥사이드), 폴리(에스테르), 폴리(아미드), 및 폴리(카르보네이트), 또는 이의 혼합물이 포함된다.

[0069] 일부 측면에서, 홀을 포함하는 외층 코팅을 갖는 임플란트는, 약물이 원하는 기간동안 방출된 후 외층이 분해되는 생분해성일 수 있다. 생분해성 중합체 조성물은 임의의 상가-확인된 생분해성 중합체 또는 이의 조합을 포함할 수 있다. 일부 임플란트에서, 중합체는 폴리테트라플루오로에틸렌, (테플론?(Teflon?)으로 상업적으로 알려짐), 에틸 비닐 알콜 또는 에틸렌 비닐 아세테이트이다.

- [0070] 스테로이드 함유 임플란트는 일반적으로, 임플란트의 전체 표면적의 1% 미만의 전체 영역을 갖도록 구성된 오리피스를 사용하여 바람직한 방출 시간을 보였다. 실질적으로 원통형의 임플란트는 제 1 말단, 제 2 말단, 및 제 1 말단 및 제 2 말단 사이의 몸체 부분을 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에 개시된 임플란트는 제 1 및 제 2 말단에서 밀봉된다. 하나 이상의 홀들이 임플란트의 몸체 일부분에 형성된다. 홀들은 일반적으로 약 250 μm 이상 및 약 500 μm 이하의 직경을 갖는다. 예를 들어, 홀들은 약 250 μm , 325 μm , 375 μm , 또는 500 μm 의 직경을 가질 수 있다. 다른 임플란트 내에 작은 홀들이 제공될 수 있다. 일반적으로, 둘 또는 세개의 홀들이 임플란트 외층에 제공된다. 홀들은 약 7 mm 내지 약 10 mm의 길이를 갖는 임플란트에 대해 약 1 mm 내지 약 2 mm의 거리로 간격을 두고 떨어질 수 있다.
- [0071] 한 스테로이드-함유 임플란트에서, 홀들의 전체 면적은 임플란트의 전체 표면적의 약 0.311 % 였다. 또다른 스테로이드-함유 임플란트에서, 홀들의 전체 면적은 임플란트의 전체 표면적의 약 0.9 % 였다. 오리피스 또는 홀의 면적은 다음 식으로 결정된다:
- [0072]
$$\text{면적} = 3.1416 \times r^2$$
- [0073] (단, r은 오리피스의 반경이다)
- [0074] 각 오리피스의 면적이 결정되고 전체 오리피스 면적을 결정하기 위해 함께 합칠 수 있다. 관상 임플란트 표면적은 다음 식으로 결정될 수 있다:
- [0075]
$$\text{표면적} = 3.1416 \times \text{OD} \times \text{길이} + 2 \times 3.1416 r_{\text{od}}^2$$
- [0076] OD는 관상 임플란트의 단면의 외부 직경이고, 길이는 관상 임플란트의 길이이고, r_{od} 는 관상 임플란트의 단면의 반경이다.
- [0077] 상기된 구조에서, 임플란트는 2 μg /일보다 낮은 농도로 스테로이드를 방출할 수 있다. 몇가지 임플란트가 약 0.5 μg /일의 농도로 스테로이드를 방출할 수 있었다. 이들 임플란트는 눈의 눈 영역에 1년 이상, 예를 들어 5년 이상, 및 심지어 약 13년 이상 치료적 유효량의 스테로이드를 제공할 수 있다.
- [0078] 사용된 물질 및 이러한 임플란트의 제조 방법은 예를 들어 미국 특허 제 6,331,313호에 개시되어 있다. 간략하게, 코팅은 치료제를 함유하는 코어 주변에 형성된다. 코어는 생분해성 중합체 매트릭스와 관련 있는 치료제를 포함할 수 있거나, 코어는 튜브와 같은 미리형성된(preformed) 코팅을 충전함으로써 형성될 수 있다.
- [0079] 치료제는 건조 분말, 입자, 과립으로서 또는 압축된 고체로서 미리형성된 코팅에 침착될(deposited) 수 있다. 치료제는 또한 용액 내에 존재할 수 있다. 또한, 코어는 상기된 매트릭스 함유 임플란트와 같이 생분해성 중합체 매트릭스 및 치료제의 혼합물을 포함할 수 있다. 치료제를 포함하는 매트릭스 내에 사용된 중합체는 신체 조직 및 체액(body fluids)과 생체-적합성이고 체액에 실질적으로 불용성 또는 생분해성이 될 수 있다. 임의의 상기된 생체적합성 중합체 조성물은 매트릭스를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 코어 내 중합체의 양은 약 0 중량 % 내지 80 중량%일 수 있다. 이들 중합체는 시판되며 중합체 매트릭스의 제조 방법은 이 분야에서 주지되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제 5,882,682호를 참조한다.
- [0080] 생체적합성, 실질적으로 불투과성인 외층은 상기된 중합체 조성물로 코어를 코팅함으로써 얻어질 수 있다. 코팅은 유기 용매를 사용하여 적용될 수 있고, 이어서 용매가 코팅으로부터 진공 스트립되어(vacuum stripped) 건조 코팅을 남길 수 있다. 약 10 내지 약 80 중량%의 농도에서 중합체는 적절한 온도에서, 예를 들어 폴리락틱(polylactic) 중합체에 대해 60 $^{\circ}\text{C}$ 내지 90 $^{\circ}\text{C}$ 에서 유기 용매 중에 용해 또는 현탁된다. 얻어지는 혼합물은 이식(implantation)을 위한 임의의 형태 또는 크기로 커팅(cut), 몰딩, 사출 성형, 압출, 또는 예비-형성된 코어 상에 주입(poured) 또는 스프레이될 수 있다. 스프레이는 회전하는 팬 코터(pan coater) 내에서나 유동층 코터(fluidized bed coater) 내에서 원하는 코팅 두께가 얻어질 때까지 수행될 수 있다.
- [0081] 선택적으로, 코어는 딥 코팅(dip coated) 또는 멜트 코팅(melt coated) 수 있다. 이러한 형태의 코팅은 특히 왁스 및 오일에서 유용하다. 또 다른 실시형태에서, 코어는 압축 코팅될 수 있으며, 적합한 중합체 조성물이 예비형성된 코어 상에 가압될(pressed) 수 있다. 또다른 측면에서, 셀락 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP)와 같은 접착 코팅이 코어에 대한 불투과성 코팅의 접착을 개선하기 위해 불투과성 코팅을 적용하기 전에 코어에 적용된다. 이들 기술은 이 기술분야에서 주지되어 있다. 예를 들어 문헌(Handbook of Common Polymers, by J.R. Scott and W. J. Roff, Section 64, (1971) published by CRC Press, Cleveland, Ohio)을 참조한다.

- [0082] 외층이 원하는 형태로 사출 성형 또는 압출되는 경우, 외층에 의해 형성된 캐비티는 이어서 치료제 조성물로 충전될 수 있다. 그리고나서, 말단이 말단 캡으로 밀봉된다. 하나 이상의 오리피스가 장치 내에 드릴링된다(drilled). 선택적으로, 오리피스는 드릴링되거나 벽 내에 예비형성되거나, 또는 오리피스는 사용시에 파열 개방(broken open)되거나 절단 개방(cup open)되는 브레이크-오프 탭(break-off tab) 등으로 밀봉된다.
- [0083] 선택적으로, 무-코어(core-free) 장치는, 예를 들어 치료제를 포함하는 용액 내에 치료제의 흡수를 위해 충분한 시간동안 장치를 침지시킴으로써, 치료제가 로딩될 수 있다. 장치에는 공동 섬유가 장착되고, 치료제가 섬유 내에 직접 로딩되고, 이어서 장치가 밀봉될 수 있다. 치료제의 활성이 손상되지 않을 경우, 치료제-충전된 장치는 이어서 사용하기까지 저장을 위해 건조 또는 일부 건조될 수 있다. 이 방법은, 선택되는 치료제의 활성이 용매, 열 또는 다른 양상의 통상적인 용매-증발에 대한 노출, 성형(molding), 압출(extrusion) 또는 상기된 다른 방법에 민감한 경우에 특히 적용될 수 있다.
- [0084] 오리피스는 이 기술에서 공지된 임의의 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 예를 들어, 장치의 불투과성 일부분의 섹션을 제거하기 위하여 니들(needle) 또는 기계적 드릴 또는 레이저와 같은 다른 형태의 천공(boring) 기구를 사용하여 오리피스가 만들어질 수 있다. 선택적으로, 압밀점(the point of compaction)에서 불투과성 일부분을 관통하도록, 특별하게 설계된 펀치 팁(punch tip)이 압착 장비 내에 통합될 수 있다.
- [0085] 기계적 또는 레이저에 근거한 처리를 사용하여 장치의 벽을 통해 적절한 크기의 홀을 드릴링함으로써 홀이 만들어질 수 있다. 일부 임플란트에서, 홀을 드릴링하기 위해 디지털 레이저 마킹(marking) 시스템이 사용된다. 이 시스템은, 투여 형태의 양쪽 면 상에 투여 형태의 제조에 적합한 속도로 어퍼처(apertures)의 배열(array)이 가능하도록 한다. 처리는, 투여 형태의 표면 또는 코팅을 통해, 투여 형태의 제조에 특히 적합한 속도로 제한되지 않는 수의 홀들을 생산하기 위해, 디지털 레이저 마킹 시스템(예를 들어 DigiMark™ 가변 마킹 시스템, Directed Energy, Inc. 사제)을 사용한다.
- [0086] 이 레이저 드릴링 처리에 포함되는 단계들은 다음과 같다: 디지털 레이저 마킹 시스템이 레이저 스테이지에서 포커싱된다; 디지털 레이저 마킹 시스템의 레이저 스테이지 상에 이동된 투여 형태가, 투여 형태 상의 선형 배열을 따라 원하는 어퍼처들을 드릴링하기 위해 필요한 레이저 튜브를 에너지화(energize) 하도록 펄스되고(pulsed), 투여 형태는 레이저 스테이지 상을 향해 이동되고, 어퍼처의 추가적인 선형 어레이를 제조하기 위해 필요시 디지털 레이저 마킹 시스템은 다시 펄스된다; 이어서 투여 형태는 레이저 스테이지로부터 제거된다.
- [0087] 오리피스 및 오리피스를 형성하기 위한 장비는 미국 특허 제 3,845,770호; 3,916,899호; 4,063,064호 및 4,008,864호에 개시된다. 침출(leaching)로 형성된 오리피스는 미국 특허 제 4,200,098호 및 제 4,285,987호에 개시된다. 장치를 배향하기 위한 광 파장(photo wavelength) 검출 시스템이 장착된 레이저 드릴링 기계가 미국 특허 제 4,063,064호 및 미국 특허 제 4,088,864호에 기재되어 있다.
- [0088] 본 명세서에 개시된 안내 임플란트는, 니들로 투여하기 위해 약 5 μm 내지 약 10 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. 니들-주입된 임플란트에 대하여, 임플란트의 직경이 임플란트가 니들을 통해 움직이도록 허용하는 한, 임플란트는 임의의 적당한 길이를 가질 수 있다. 예를 들어, 약 6 mm 내지 약 7 mm의 길이를 갖는 임플란트가 눈에 주입되었다. 니들로 투여된 임플란트는 니들의 내경보다 작은 직경을 가져야 한다. 특정 임플란트에서, 직경은 약 500 μm 이하이다. 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.
- [0089] 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.
- [0090] 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, 약물의 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.

[0091] 임플란트, 특히 생분해성 중합체 매트릭스와 관련 있는 스테로이드를 갖는 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.

[0092] 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.

[0093] 스테로이드, 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. 혼합물은 37 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지되고 현탁액 내에 임플란트를 유지하기 위해 느리게 교반된다. 시간의 함수로서의 용해된 약물이 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.

[0094] 본 명세서에 개시된 안내 임플란트 내에 포함되는 스테로이드 또는 스테로이드들에 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 코르티코스테로이드, 하나 이상의 항종양제, 하나 이상의 면역억제제, 하나 이상의 항바이러스제, 하나 이상의 항산화제, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0095] 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.

[0096] 항히스타민의 예에는 로라타딘(loratadine), 하이드록시진, 디펜하이드라민(diphenhydramine), 클로르페니라민(chlorpheniramine), 브로페니라민, 시프로헵타딘(cyproheptadine), 테르페나딘(terfenadine), 클레마스틴(clemastine), 트리프로리딘(triprolidine), 카르비녹사민(carbinoxamine), 디페닐피랄린(diphenylpyraline), 아자타딘, 트리펠렌나민(tripelennamine), 덱클로르페니라민(dexchlorpheniramine), 덱브로페니라민(dexbrompheniramine), 메트딜라진(methdilazine), 및 트림프라진 독시라민(trimprazine doxylamine), 페니라민, 피릴라민(pyrilamine), 키오르사이클리진(chiorcyclizine), 토닐질아민(thonzylamine), 및 이의 유도체가 포함되며 이에 제한되지 않는다.

[0097] 항생제의 예로는 세파졸린(cefazolin), 세프라딘(sephradine), 세파클로르(cefaclor), 세파피린, 세프트록심(ceftizoxime), 세포페라존(cefoperazone), 세포테탄, 세퓨톡심(cefutoxime), 세퓨탁심, 세파드록실(cefadroxil), 세프트아지딘, 세파렉신(cephalexin), 세팔로틴(cephalothin), 세파만돌, 세폭시틴, 세포니시드, 세포라나이드(ceforanide), 세프트리아kson(ceftriaxone), 세파드록실, 세프라딘, 세퓨톡심, 암피실린, 아목시실린(amoxicillin), 사이클라실린(cyclacillin), 암피실린, 페니실린 G, 페니실린 V 칼륨, 피페라실린, 옥사실린, 바캄피실린(bacampicillin), 클록사실린, 티카르실린(ticarcillin), 아줄로실린(azlocillin), 카르베니실린(carbenicillin), 메티실린, 나프실린, 에리스로마이신(erythromycin), 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 아즈트레오남(aztreonam), 클로람페니콜, 시프로플록사신 하이드로클로라이드(ciprofloxacin hydrochloride), 클린다마이신, 메트로니다졸, 겐타마이신(gentamicin), 린코마이신, 토브라마이신, 반코마이신, 폴리마이신(polymyxin) B 술페이트, 콜리스티메테이트(colistimethate), 콜리스틴, 아지스로마이신, 오그멘틴(augmentin), 술파메톡사졸, 트리메토프림(trimethoprim), 및 이의 유도체가 제한 없이 포함된다.

[0098] 베타 차단제의 예로는 아세부톨롤, 아테놀롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 프로판올롤, 티몰롤 및 이의 유도체가 포함된다.

- [0099] 다른 코르티코스테로이드의 예로는 코르티손, 프레드니솔론, 플루오로메틸론, 텍사메타손, 메드리손(medrysone), 로테프레드놀, 플루아자코르트(fluzacort), 하이드로코르티손, 프레드니손, 베타메타손, 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 리탐시놀론 헥사카토나이드(riamcinolone hexacatonide), 파라메타손 아세테이트, 디플로라손(diflorasone), 플루오시노나이드(flucinonide), 이의 유도체, 및 이의 혼합물이 포함된다.
- [0100] 항종양제의 예에는 아드리아마이신, 사이클로포스파미드, 악티노마이신, 블레오마이신, 듀아노루비신(duanorubicin), 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신, 메토크렉세이트, 플루오로우라실, 카르보플라틴, 카르무스틴(BCNU), 메틸-CCNU, 시스플라틴, 에토포사이드, 인터페론, 캄토테신(camptothecin) 및 이의 유도체, 페네스테린(phenesterine), 탁솔 및 이의 유도체, 탁소텔(taxotere) 및 이의 유도체, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 타목시펜, 디토포사이드, 피포술판, 사이클로포스파미드, 및 플루타미드, 및 이의 유도체가 포함된다.
- [0101] 면역억제제의 예로는 사이클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스(tacrolimus), 및 이의 유도체가 포함된다.
- [0102] 항바이러스제의 예에는 인터페론 감마, 지도부딘, 아만타딘 하이드로클로라이드, 리바비린, 아사이클로비르, 발시클로비르(valciclovir), 디데옥시시티딘, 포스포노포름산, 간시클로비르, 및 이의 유도체가 포함된다.
- [0103] 항산화제의 예에는 아스코르베이트, 알파-토코페롤, 만니톨, 환원된 글루타티온, 다양한 카로테노이드, 시스테인, 요산, 타우린, 티로신, 수퍼옥사이드 디스무타제, 루테인, 제산틴(zeaxanthin), 크리오트산틴(cryptoxanthin), 아스타잔틴(astaxanthin), 라이코펜(lycopene), N-아세틸-시스테인, 카르노신(carnosine), 감마-글루타밀시스테인, 퀘르시틴(quercetin), 락토페린(lactoferrin), 디하이드로리포산(dihydrolipoic acid), 시트레이트, 은행나무 추출물, 차 카테킨, 월굴(bilberry) 추출물, 비타민 E 또는 비타민 E의 에스테르, 레티닐 팔미테이트, 및 이의 유도체가 포함된다.
- [0104] 다른 치료제에는 스쿠알라민, 탄산 탈수효소(carbonic anhydrase) 저해제, 알파 작용제, 프로스타미드(prostamides), 프로스타글란딘, 구충제, 항진균제 및 이의 유도체가 포함된다.
- [0105] 임플란트 내에 사용되는 활성 약제 또는 약제들의 양은, 개별적으로 또는 조합하여, 임플란트로부터의 원하는 방출 속도 및 원하는 유효 용량에 따라 매우 광범위할 것이다. 약제는 일반적으로 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.
- [0106] 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 바이술파이트, 나트륨 티오술파이트, 아스코르베이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐메르퀴릭 아세테이트(phenylmercuric acetate), 페닐메르퀴릭 보레이트, 페닐메르퀴릭 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.
- [0107] 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 각테일이 얻어진다.
- [0108] 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 글리코코르티코이드의 방출 프로파일에 따라 결정될 것이다. 염화나트륨 및 염화칼륨과 같은 전해질이 임플란트 내에 포함될 수도 있다. 완충제 또는 인핸서(enhancer)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.
- [0109] 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.

- [0110] 특정한 방법이 미국 특허 제 4,997,652호에 논의된다. 압출법은 제조시 용매의 필요성을 피하기 위해 사용될 수 있다. 압출법을 사용하는 경우, 중합체 및 약물은 제조에 요구되는 온도, 일반적으로 약 85 ℃ 이상에서 안정하도록 선택된다. 압출법은 약 25℃ 내지 약 150℃, 더 바람직하게는 약 65℃ 내지 약 130 ℃의 온도를 사용한다. 임플란트는, 약물/중합체 혼합을 위해 약 0 내지 1시간, 0 내지 30분, 또는 5 내지 15분동안 약 60℃ 내지 약 150℃의 온도, 예를 들어 130℃ 로 함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 기간은 약 10분, 바람직하게는 약 0 내지 5분이 될 수 있다. 이 때 임플란트는, 약 75℃ 와 같은 약 60℃ 내지 약 130℃ 의 온도에서 압출된다.
- [0111] 또한, 임플란트의 제조 동안 코팅이 코어 영역 상에서 형성되도록, 임플란트는 공동 압출될 수 있다.
- [0112] 압착법은 임플란트를 제조하기 위해 사용될 수 있으며, 일반적으로 압출법보다 빠른 방출 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℃ 내지 약 115 ℃, 더 바람직하게는 약 25 ℃의 온도를 사용할 수 있다.
- [0113] 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. 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 위치한 요소는 방출 속도가 늦어질 수 있다).
- [0114] 본 발명에 따라 치료되거나 처리될 수 있는 질환/이상 중에는 다음의 것들이 제한없이 포함된다:
- [0115] 황반병증/망막 변성: 비-삼출성 노인성 황반 변성(ARMD), 삼출성 노인성 황반 변성(ARMD), 맥락막 신혈관형성, 당뇨병 망막병증, 급성 황반 신경망막병증, 중심성 장액 맥락막병증, 낭포 황반 부종, 당뇨병 황반 부종.
- [0116] 포도막염/망막염/맥락막염: 급성 다병소성 관상 색소 상피증, 베체트병, 버드샷 망막맥락병증(Birdshot Retinopathy), 전염병(매독, 라임, 결핵, 톡소플라즈마증), 중간 포도막염(평면부염(Pars Planitis)), 다병소성 맥락막염, 다발성 소실성 백반 증후군(MEWS), 눈 유육종증, 후부 공막염, 세르피그너스 맥락막염(Serpiginous Choroiditis), 망막하 섬유증 및 포도막염 증후군, 보그트-고아나기-하라다 증후군.
- [0117] 혈관 질환/삼출성 질환: 망막 동맥 폐색 질환, 중심성 망막 정맥 폐색, 파종성 혈관내 응고병증, 망막 분지 정맥 폐색, 고혈압 안저 변화(hypertensive Fundus Changes), 눈 허혈 증후군, 망막 동맥 미세동맥류, 코우츠병, 파라포비얼 모세혈관확장증(Parafoveal Telangiectasis), 반-망막 정맥 폐색, 파필로플레비티스(Papillophlebitis), 중심성 망막 동맥 폐색, 망막 분지 동맥 폐색, 경동맥 동맥 질환(CAD), 언가지모양 혈관염(Frosted Branch Angitis), 겸상 적혈구 망막병증 및 다른 이상혈색소증(Hemoglobinopathies), 혈관양 선조(Angioid Streaks), 가족성 삼출 유리체망막병증, 일스병.
- [0118] 외상성/외과적: 교감성 안염, 포도막염 망막 질환, 망막 박리, 외상(trauma), 레이저, PDT, 광응고술, 수술동안의 저관류, 방사선 망막병증, 골수 이식 망막병증.
- [0119] 증식성 장애: 증식성 유리체 망막병증(Proliferative Vitreal Retinopathy) 및 망막전막, 증식성 당뇨병 망막병증.
- [0120] 감염성 장애: 눈 히스토플라즈마증, 눈 톡소카라증, 프리즘드 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.
- [0121] 유전학적 장애: 망막색소상피변성증(Retinitis Pigmentosa), 망막 디스트로피와 관련있는 전신성 장애, 선천성 정지형 야맹증, 콘 디스트로피, 스타르가르트병 및 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 황색증.

- [0122] 망막 파열/홀: 망막 박리, 황반 홀(Macular Hole), 거대 망막 파열(Goamt Retoma Tear).
- [0123] 종양: 종양과 관련있는 망막 질환, RPE의 선천성 비대, 후방 포도막 흑색종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합 과오종(combined Hamartoma), 망막아세포종, 눈 안저(Ocular Fundus)의 혈관증식 종양, 망막 성상세포종, 안내 림프성 종양.
- [0124] 갖가지: 점상내층맥락막병증(Punctate Inner Choroidopathy), 급성 후부 다병소성 판상 색소 상피증(Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy), 근시성 망막 변성, 급성 망막 안료 상피염 등.
- [0125] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임플란트와 같은 임플란트는 인간 또는 동물 환자, 및 더 바람직하게는 살아있는 인간 또는 동물의 눈의 후방 부분에 투여된다. 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 실시형태에서, 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.
- [0126] 하나 이상의 실시형태에서, 후방 눈 이상의 치료 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 스테로이드를 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 스테로이드의 연장된 방출로 인해 반복 주입은 대개 불필요하다.
- [0127] 본 임플란트는 눈 치료를 필요로 하는 환자에게 장기 치료를 제공한다. 본 명세서에 논의된 바와 같이, 본 임플란트는 환자의 눈의 유리체 내에 위치시킨 후 약 2개월 이상 스테로이드를 방출할 수 있다. 특정 임플란트에서, 스테로이드 및/또는 다른 치료제는 약 1년 이상, 예를 들어 약 3년 동안 방출될 수 있다. 추가적인 임플란트에서, 스테로이드는 약 5년동안과 같이 3년 이상동안 치료적 유효량으로 방출될 수 있다.
- [0128] 본 발명의 또다른 측면에서, a) 플루오시놀론 또는 트리암시놀론과 같은 스테로이드를 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.
- [0129] 본 명세서의 개시내용의 명세서, 생분해성 안내 임플란트의 일 실시형태는 트리암시놀론 아세토나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 텍사메타손 등과 같은 스테로이드, 및 생분해성 중합체 성분을, 실질적으로 폴리비닐 알콜 없이 포함한다. 이러한 임플란트는 비-감염성 포도막염을 포함하는 포도막염, 및 황반 부종, 노인성 황반 변성, 및 본 명세서에 기재된 장애를 포함하는 다른 눈 장애의 치료에 유용할 수 있다. 유리하게, 이들 임플란트는 환자의 눈의 유리체 내에 위치될 수 있으며, 부작용이 비교적 적거나 없이 하나 이상의 치료 효과를 제공할 수 있다. 예를 들어, 플루오시놀론 아세토나이드와 같은 스테로이드는, 환자에게 백내장, 유리체 출혈, 망막 신혈관형성 및/또는 눈 고혈압을 발생시키지 않고 임플란트로부터 방출될 수 있다.
- [0130] 다른 실시형태에서, 임플란트는 플루오시놀론 아세토나이드와 같은 스테로이드를 포함할 수 있으며, 임플란트는 타블렛(tablet)과 다른 형태를 가질 수 있다. 예를 들어 임플란트는 막대, 구 등의 형태일 수 있다. 특정 임플란트에서, 임플란트는 압축된 타블렛과 비교하여 압출된 요소이다. 임플란트는 눈 안의 고정된 위치에 임플란트를 포함시키기에 효과적인 접착 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-타블렛 임플란트와 같은 특정 임플란트는 폴리비닐 알콜 봉합(suture)을 포함할 수 있다. 압축된 타블렛을 포함하는 다른 임플란트는 폴리비닐 알콜이 없는 접착 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어 하이드로겔 물질은 환자의 눈 안에 임플란트를 부착시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0131] 추가 실시형태에서, 임플란트는 플루오시놀론 아세토나이드 또는 트리암시놀론 아세토나이드와 같은 스테로이드, 및 알파-2 아드레날린 작용성 작동제와 같은 안내 압력 감소제를 포함할 수 있다. 이들 임플란트는 임플란트로부터 눈 안으로의 스테로이드의 방출과 관련 있는 안내 압력 증가의 예방에 특히 유용할 수 있다.
- [0132] 또다른 실시형태에서, 안내 타블렛을 포함하는 스테로이드는 타블렛 몸체 상에 폴리비닐 알콜 코팅을 포함할 수 있으며, 실질적으로 실리콘 성분이 없을 수 있다. 유용한 코팅의 일부 실시예는 이하 기재내용을 포함한다.

실시예

- [0158] 이하의 비-제한 실시예는 당업자에게 특정한 바람직한 약물 전달 시스템, 이러한 시스템의 제조 방법, 및 본 발명의 범위 내 이상의 치료 방법을 제공한다. 이하 실시예는 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.
- [0159] 실시예 1
- [0160] 플루시놀론 및 생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 임플란트의 제조 및 시험
- [0161] 플루오시놀론 아세토나이드를 스테인리스강 모르타르(mortar) 내에서 중합체와 혼합하고, 96 RPM로 설정된 튜블러 셰이커(Turbula shaker)를 사용하여 15분동안 혼합하였다. 플루오시놀론 및 중합체의 분말을 강철 모르타르의 벽에서 긁어내, 추가 15분동안 다시 혼합하였다. 분말 블렌드를, 사용된 중합체에 따라 110℃ 내지 160℃ 온도에서 총 30분동안, 중합체/약물 용융물을 형성하면서 가열하였다. 용융물을 펠렛화한 후 배럴(barrel)에 로딩하고 필라멘트로 압출하고, 마지막으로 필라멘트를 약 0.5mg 또는 약 1mg 크기의 임플란트로 절단하였다. 임플란트는 약 450 μ g 내지 약 550 μ g, 또는 약 900 μ g 내지 약 1100 μ g의 중량을 가졌다. 1mg 크기 임플란트는 약 2 mm의 길이 및 약 0.72mm의 직경을 가졌다.
- [0162] 각 임플란트는 10ml의 0.9% 식염수를 갖는 20ml 스크류 캡 바이알에 위치시켰다. 바이알은 37℃의 셰이킹(shaking) 수조 내에 위치시켰다. 9ml 분취액을 옮겨(removed), 1, 4, 7일 및 이후 매주마다 동일 부피의 새 매질에 위치시켰다. 6 복제물(replicates)의 임플란트의 각 랏(lot) 상에서 시험관-내 방출 시험을 실시하였다.
- [0163] 워터스 2690 세퍼레이션 모듈(Waters 2690 Separation Module)(또는 2696) 및 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기로 구성되는 HPLC로 약물 분석(assays)을 실시하였다. 분리를 위해 배리언 마이크로솔브-MVTM 100 Å C18 (Varian Microxorb-MVTM 100 Å C18) 칼럼을 사용하였고, 검출기는 254nm로 세팅하였다. 이동상(mobile phase)은 (50:50) 아세토니트릴/0.005M 아세트산나트륨(pH=4.0)이었다. 유량은 1.00 ml/분이었고, 총 실행 시간(run time)은 6분이었다. 방출 속도는 시간경과에 따라 주어진 부피의 매질 내에 방출되는 약물의 양을 μ g/일로 계산함으로써 결정되었다.
- [0164] 표 1에 도시된 바와 같이 총 20개의 플루시놀론 아세토나이드 조성물을 제조하였다. 사용된 중합체는 비링거 인겔하임 레소머(Resomers) RG755, RG503, R202H, RG502H, 및 RG502 였다. 고유 점도는 각각 약 0.6, 0.4, 0.2, 0.2 및 0.2 dl/g 였다. 평균 분자량은 각각 40000, 28300, 6500, 8400 및 11400 달톤이었다.

표 1

플루오시놀론 아세토나이드 조성물

조성물	Lot	FA (w/w)	중합체	I.V. (dl/g)	용융 T	압출 T(코어)	노즐	ODS 크기
1	453-98A	40%	RG755	0.6	160 °C	122 °C	380 μ m	0.5 mg
2	453-98B	40%	RG755	0.6	160 °C	122 °C	720 μ m	0.5 mg
3	453-99	20%	RG755	0.6	160 °C	116 °C	720 μ m	1 mg
4	453-100	40%	RG503	0.4	150 °C	116 °C	720 μ m	0.5 mg
5	453-101	20%	RG503	0.4	150 °C	106 °C	720 μ m	1 mg
6	453-116	40%	R202H	0.2	110 °C	90 °C	720 μ m	0.5 mg
7	453-117	40%	RG752	0.2	110 °C	90 °C	720 μ m	0.5 mg
8	453-118	40%	RG502H	0.2	110 °C	84 °C	720 μ m	0.5 mg
9	453-119	40%	RG502	0.2	110 °C	92 °C	720 μ m	0.5 mg
10	453-120	40%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	85 °C	720 μ m	0.5 mg
11	453-121	40%	(1:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	83 °C	720 μ m	0.5 mg
12	453-128	60%	(3:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	95 °C	720 μ m	0.5 mg
13	453-129	60%	(3:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	101 °C	720 μ m	0.5 mg
14	453-130	60%	(3:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	101 °C	720 μ m	0.5 mg
15	453-131	60%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	101 °C	720 μ m	0.5 mg
16	453-137	40%	(1:2) RG502H / R202H	0.2	110 °C	88 °C	720 μ m	1 mg
17	453-138	40%	(1:2) RG502H / RG752	0.2	110 °C	85 °C	720 μ m	1 mg
18	453-139	40%	(1:2) RG502H / RG502	0.2	120 °C	85 °C	720 μ m	1 mg
19	453-140	40%	(1:2) RG502H / RG503	n.a.	120 °C	99 °C	720 μ m	1 mg
20	453-141	40%	(1:2) RG502H / RG755	n.a.	120 °C	99 °C	720 μ m	1 mg

[0165]

[0166] FA = 플루오시놀론 아세토나이드

[0167] I.V. = 고유 점도

[0168] 용융 T = 용융 온도

[0169] 압출 T = 압출 온도

- [0170] 노즐 = 노즐 직경 (μm)
- [0171] DDS 크기 = 약물 전달 시스템 크기(즉, 개별 임플란트의 중량)
- [0172] 제조된 20개의 조성물 중, 16개가 방출 시험을 위해 선별되었다(조성물 # 1-11 및 16-20). 초기에, 방출 매질은 각 시점에서 1 mL가 대체된 10 mL 포스페이트 완충-식염수(PBS)였으며, 3주까지 거의 어떠한 방출도 관찰되지 않았다. 이어서 방출 매질이 9 mL 대체된 PBS로 변화되었으나, 방출이 일치하지 않았고, 허용가능하지 않게 높은 표준 편차를 가졌다. 마지막으로, 방출 매질이 각 시점에서 9mL 대체된 0.9% 식염수로 교체되었다. 방출 프로파일은 도 1 및 2에 도시된다.
- [0173] 대부분의 플루오시놀론 아세토나이드 조성물은 약 2 내지 3개월 내에 총 약물 로드(load) 를 방출하였다. 16 조성물 중, 11 조성물은 약 2개월동안 방출을 나타냈다. 11 조성물 중 6 조성물은 약 3개월동안 방출을 나타냈다.
- [0174] 특히, 레조머 RG755(453-98A, 453-98B 및 453-99) 및 RG752(453-117)로 제조된 모든 조성물은 4일 후 어떤 방출도 보이지 않았고, 이들의 방출 연구는 1개월 후 종료되었다.
- [0175] RG503(453-100 및 453-101) 및 RG502(453-119)로 제조된 조성물은, 3 내지 4주의 지연(delay)을 보인 후 49일 내지 56일 사이에 100% 방출을 나타냈다.
- [0176] RG502H(453-118)로 제조된 조성물은, 49일로, 가장 빠른 것으로 보였다.
- [0177] RG502H 및 R202H의 (1:1) 혼합물로 제조된 조성물은 84일까지 가장 길게 방출되었다.
- [0178] 마지막으로, RG502H 및 RG752의 (1:1) 혼합물로 제조된 조성물은, 처음에는 RG502(453-118)로 제조된 것보다 더 느린 것으로 보였으나, 궁극적으로는 49일에 완전히 방출되는 것으로 끝났다.
- [0179] 이들 데이터에 기초하여, RG502H 및 보다 느리게 방출되는 다른 중합체의 혼합물은, 보다 길게 방출되고 비교적 0-차(zero-order)에 가까운 동역학을 갖는 조성물을 제공할 것이다. 원하는 방출 특성을 갖는 한 조성물은, RG502H 및 R202H 의 1:2 혼합물이며, 이는 84일 후 플루오시놀론을 94% 방출한다.
- [0180] 실시예 2
- [0181] 트리암시놀론 및 생분해성 중합체 매트릭스를 포함하는 임플란트의 제조 및 시험
- [0182] 트리암시놀론 아세토나이드를 스테인리스강 모르타르 내에서 중합체와 혼합하고, 96 RPM로 설정된 튜블러 셰이커(Turbula shaker)를 사용하여 15분동안 혼합하였다. 플루오시놀론 및 중합체의 분말을 강철 모르타르의 벽에서 긁어내, 추가 15분동안 다시 혼합하였다. 분말 블렌드를, 사용된 중합체에 따라 110°C 내지 160°C 온도에서 총 30분동안, 중합체/약물 용융물을 형성하면서 가열하였다. 용융물을 펠렛화한 후 배럴(barrel)에 로딩하고 필라멘트로 압출하고, 마지막으로 필라멘트를 약 0.5mg 또는 약 1mg 크기의 임플란트로 절단하였다. 임플란트는 약 450 μg 내지 약 550 μg , 또는 약 900 μg 내지 약 1100 μg 의 중량을 가졌다. 1mg 크기 임플란트는 약 2 mm의 길이 및 약 0.72mm의 직경을 가졌다.
- [0183] 실시예 1에 기재된 바와 같이 트리암시놀론 임플란트 시험을 수행하였다.
- [0184] 표 2에 도시된 바와 같이, 총 16개의 트리암시놀론 아세토나이드 조성물을 제조하였다. 사용된 중합체는 비링거 인켈하임 레소머(Resomers) RG755, RG503, R202H, RG502H, 및 RG502 였다. 고유 점도는 각각 약 0.6, 0.4, 0.2, 0.2 및 0.2 dL/g 였다. 평균 분자량은 각각 40000, 28300, 6500, 8400 및 11400 달톤이었다.

표 2

트리암시놀론 아세토나이드 조성물

조성물	Lot	TA (w/w)	중합체	I.V. (dl/g)	용융 T	압출 T(코어)	노즐	DDS 크기
1	453-96	50%	RG755	0.6	160 °C	122 °C	720 µm	1 mg
2	453-97	50%	RG503	0.4	150 °C	116 °C	720 µm	1 mg
3	453-112	50%	RG502	0.2	110 °C	105 °C	720 µm	1 mg
4	453-113	50%	RG502H	0.2	110 °C	90 °C	720 µm	1 mg
5	453-114	50%	RG752	0.2	110 °C	95 °C	720 µm	1 mg
6	453-115	50%	R202H	0.2	110 °C	96 °C	720 µm	1 mg
7	453-122	50%	(1:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	83 °C	720 µm	1 mg
8	453-123	50%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	85 °C	720 µm	1 mg
9	453-125	60%	(3:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	92 °C	720 µm	1 mg
10	453-126	60%	(3:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	92 °C	720 µm	1 mg
11	453-127	60%	(3:1) RG502H / RG752	0.2	110 °C	95 °C	720 µm	1 mg
12	453-132	60%	(1:1) RG502H / R202H	0.2	110 °C	108 °C	720 µm	1 mg
13	453-133	50%	(1:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	99 °C	720 µm	1 mg
14	453-134	50%	(1:1) RG502H / RG755	N/A	110 °C	110 °C	720 µm	1 mg
15	453-135	50%	(1:1) RG502H / RG503	N/A	110 °C	110 °C	720 µm	1 mg
16	453-136	50%	(3:1) RG502H / RG502	0.2	110 °C	88 °C	720 µm	1 mg

[0185]

[0186] TA = 트리암시놀론 아세토나이드

[0187] I.V. = 고유 점도

[0188] 용융 T = 용융 온도

[0189] 압출 T = 압출 온도

[0190] 노즐 = 노즐 직경 (µm)

[0191] DDS 크기 = 약물 전달 시스템 크기(즉, 개별 임플란트의 중량)

[0192] 제조된 16개의 조성물 중, 8개가 방출 시험을 위해 선별되었다(조성물 # 1-8). 플루오시놀론의 경우에서와 같은 방출 매질을 사용하여 동일한 문제가 발생하였다. 방출 매질은 각 시점에서 9 mL가 대체된 0.9 % 식염수로 교체되었다.

[0193] 특정한 트리암시놀론 아세토나이드 조성물은 약 4 내지 6 개월의 방출 기간을 가졌다. 8 조성물 중, 5 조성물이 4개월 이상의 방출을 나타냈고, 2 조성물은 5개월 이상 방출을 나타냈다.

[0194] RG755(453-96), RG752(453-114) 및 R202H(453-115)로 제조된 조성물은 본질적으로 0 내지 매우 느린 방출을 보였다.

[0195] RG502H(453-113)으로 제조된 조성물은, 4개월 가까이 지속되는 최소 지연으로, 가장 빠르고 아마도 가장 원활한(smoothest) 프로파일을 가졌다.

[0196] RG 502(453-112)로 제조된 조성물은 4개월의 똑같이 빠른 방출을 보였으나, 2-주의 지체 시간(lag time)이 있었다.

[0197] RG503(453-97)로 제조된 조성물은 4개월보다 긴 방출을 보였으나, 4주의 지체 시간을 또한 가졌다.

[0198] 실시예 1의 조성물과 유사하게, RG502H 및 R202H 랫(453-123)의 1:1 혼합물로 제조된 조성물은, 5 내지 6개월에 가까운 바람직한 방출 프로파일을 도달했다. 이 방출 프로파일은 가장 선형이었고, 가장 길었다(>140일).

[0199] 실시예 1 및 2의 데이터에 기초하여, 중합체 블렌드는 단일 중합체에 비해 더 바람직한 조절된 방출 속도를 얻는 것으로 보였다. R202H와 같은 천천히 분해되는 폴리(D,L-락타이드)를 사용하고, 이를 RG502H와 같은 빠르게 분해되는 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)와 혼합하면, 플루오시놀론 및 트리암시놀론 아세토나이드 모두의 방출 속도를 조절하기에 효과적이다.

[0200] 실시예 3

[0201] 플루오시놀론 및 중합체 코팅을 포함하는 임플란트의 측정 및 시험관 내 시험

[0202] 실리콘 관(bubing)(Specialty Silicone Fabricators, Inc., SSF-METN-755), P.N. OP-2)을 10 mm 또는 7 mm 튜브로 절단하여, 임플란트 요소를 형성하였다. 다양한 크기의 홀들을 절단 튜브 내에 드릴링하였다(Photomachining, Inc). 각 튜브의 구조는 홀의 수, 홀들의 직경 및 홀들 간의 거리와, 튜브의 길이 및 튜브의

스테릴리티(sterility)에 의해 특징 부여되었다. 각 드릴링된 튜브는 한쪽 말단 상에 실리콘 접착제(Nusil Silicone Technology, MED-1511)를 바르고, 주변 온도에서 72시간동안 건조시킨 후, 플로오시놀론 아세트나이드로 포장하였다. 각각의 10 mm 길이 튜브는 4 내지 5 mg의 플로오시놀론을 포함한 반면, 각각의 7 mm 길이 튜브는 2 내지 3 mg의 플로오시놀론을 포함하였다. 마지막으로, 각 튜브의 다른 말단은 접착제를 발라 72 시간동안 건조시켰다. 임플란트는 임의의 부가적인 부형제 또는 방출 변경물질을 포함하지 않았다. 30가지 상이한 튜브 구조 모두를 시험하고 표 3에 기재한다.

표 3

플로오시놀론 저장소 전달기술 구조

구조	Lot #	#홀/직경/거리	평균 약물 로드 (μg)	γ 멸균 전 또는 후	튜브길이	복제 수
1	257-172-1	2 hole - 250 μm - 2 mm	4526 (n = 3)	BS	1 cm	3
2	257-172-4	2 hole - 500 μm - 2 mm	4667 (n = 3)	BS	1 cm	3
3	257-172-7	3 hole - 250 μm - 2 mm	4508 (n = 3)	BS	1 cm	3
4	257-172-10	3 hole - 500 μm - 2 mm	4437 (n = 3)	BS	1 cm	3
5	267-33-1	2 hole - 250 μm - 2 mm	4699 (n = 1)	AS	1 cm	1
6	267-33-2	3 hole - 250 μm - 2 mm	4536 (n = 1)	AS	1 cm	1
7	267-33-3	2 hole - 500 μm - 2 mm	4457 (n = 1)	AS	1 cm	1
8	267-33-4	3 hole - 500 μm - 2 mm	4214 (n = 1)	AS	1 cm	1
9	267-140	2 hole - 375 μm - 2 mm	5228 (n = 3)	BS	1 cm	3
10	267-140	2 hole - 460 μm - 2 mm	4466 (n = 3)	BS	1 cm	3
11	267-140	3 hole - 325 μm - 2 mm	4867 (n = 3)	BS	1 cm	3
12	267-140	3 hole - 375 μm - 2 mm	4566 (n = 3)	BS	1 cm	3
13	285-1AS	2 hole - 375 μm - 2 mm	4663 (n = 3)	AS	1 cm	3
14	285-1AS	2 hole - 460 μm - 2 mm	4806 (n = 3)	AS	1 cm	3
15	285-1AS	3 hole - 325 μm - 2 mm	5168 (n = 3)	AS	1 cm	3
16	285-1AS	3 hole - 375 μm - 2 mm	4981 (n = 3)	AS	1 cm	3
17	285-54	2 hole - 250 μm - 2 mm	2804 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
18	285-54	2 hole - 500 μm - 2 mm	2428 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
19	285-54	3 hole - 375 μm - 2 mm	3068 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
20	285-54	3 hole - 500 μm - 2 mm	2899 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
21	285-126C	2hole - 250 μm - 1 mm	2770 (n = 3)	BS	0.7 cm	3
22	285-126C	2 hole - 375 μm - 1 mm	2591 (n = 3)	BS	0.7 cm	3
23	285-126C	2 hole - 375 μm - 2 mm	3245 (n = 3)	BS	0.7 cm	3
24	285-126C	2 hole - 500 μm - 1 mm	2819 (n = 3)	BS	0.7 cm	3
25	285-126C	3 hole - 500 μm - 1.5 mm	2955 (n = 3)	BS	0.7 cm	3
26	285-126D	2hole - 250 μm - 1 mm	2615 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
27	285-126D	2 hole - 375 μm - 1 mm	2970 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
28	285-126D	2 hole - 375 μm - 2 mm	2932 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
29	285-126D	2 hole - 500 μm - 1 mm	2619 (n = 3)	AS	0.7 cm	3
30	285-126D	3 hole - 500 μm - 1.5 mm	2498 (n = 3)	AS	0.7 cm	3

[0203]

[0204]

30 임플란트 각각을 37°C의 1mL의 포스페이트 완충-식염수, pH7.4(PBS)를 포함하는 캡을 갖는 5 mL 원심분리기 바이알에 넣었다. 1, 4, 7, 14, 28 및 이후 매주마다 동일 부피의 새 매질로 전체 대체를 실시하였다. 2690(또는 2696) 세퍼레이션 모듈 및 2996 포토다이오드 어레이 검출기를 포함하는 워터스 HPLC 시스템 상에서 약물 분석을 실시하였다. 분리를 위해 레이닌(Rainin) C18, 4.6×100 mm 칼럼을 사용했고, 검출기는 254 nm로 설정되었다. 이동상은, 시료당 1 mL/분의 유량 및 10분의 총 실행 시간을 갖는 (50:50) 아세트니트릴-0.005M NaOAc/HOAc, pH 4.0이었다. 방출 속도는, 시간경과에 따라 주어진 부피의 매질 내에 방출되는 약물의 양을 계산함으로써 결정되었고, μg/일로 나타내었다. 방출 시험은, 구조 # 5 내지 8은 제외하고(이들에 대해서는 각각의 한 시료만이 시험되었다), 모든 30개의 구조 상에서 세 복제물에서 실시되었다.

[0205]

연구된 임플란트들은 홀의 수(2 또는 3), 홀 크기(250, 325, 375, 460 또는 500 μm), 홀들간의 거리(1mm, 1.5mm, 또는 2mm), 임플란트의 길이(1cm 또는 0.7 cm) 및 감마 멸균 전 또는 후에서 다양하며, 표 3에 나타낸 바와 같다.

[0206]

일반적으로, 모든 30개의 임플란트는 첫날에 약물 방출의 초기 방출(initial burst)을 나타낸 후, 7일 또는 그 이후까지 점점 적어지고, 마지막으로 14일 후부터는 평형 방출 범위로 점차 안정된다. 표 3에서 알 수 있는 바와 같이, 처음 8개의 구조는, 각 장치 내에 약 4.5mg ± 0.2mg의 약물 로드로 길이 1cm였다. 구조 1 내지 4는 비-멸균된 반면, 구조 5 내지 8은 멸균되었다. 시간의 함수로서의 방출된 축적량(μg) 및 시간의 함수로서의 하루당 방출량(μg)은 도 4 내지 7에 도시한다.

[0207]

구조 #1(2 홀-250μm), #2(2 홀-500μm), #3(3 홀-250μm), 및 #4(3 홀-500μm)은 14일로부터 487일까지 각각 0.63 ± 0.23, 1.72 ± 0.52, 0.94 ± 0.30 및 2.82 μg/일 ± 0.41 μg/일의 평균 방출을 나타냈다. 이들 결과는, 이들의 멸균 대응물, 구조 #5, #6, #7 및 #8과 비교되었고, 이들은 14일로부터 448일까지 각각 0.88, 1.10, 2.48

및 2.84 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출을 나타냈다. 처음 4 구조에 대하여, 구조 내 홀의 수 및 이의 평균 일일 방출 간에 우수한 상관관계가 관찰되었다. 예를 들어, 구조 #3은 3 홀을 가지고, 구조 #1은 #3과 동일한 직경의 2 홀을 가지고, 구조 #3은 구조 #1보다 하루당 1/2배 많은 플루오시놀론을 방출하였다. 구조 #4 및 구조 #2에서 유사한 결과가 얻어졌다.

[0208] 구조 #5(2 홀-250 μm), #6(2 홀-500 μm), #7(3 홀-250 μm), 및 #8(3 홀-500 μm)에서, 구조 #7 및 #5 간에, 및 또한 구조 #8 및 #6 간에 방출 속도가 약 3배 증가하는 것을 알 수 있다. 이는 비-멸균 대응물에 비해 2배 증가한 것이었다. 구조 #5(2홀-500 μm)은 평균 1 $\mu\text{g}/\text{일}$ 을 방출하였고, 구조 #7(2홀-500 μm)은 평균 3 $\mu\text{g}/\text{일}$ 을 방출하였다.

[0209] 구조 #9(2 홀-375 μm), #10(2 홀-460 μm), #11(3 홀-325 μm), 및 #12(3 홀-375 μm)을 만들고 비-멸균한 반면, 구조 13 내지 16은 멸균 대응물이었다. 시간의 함수로서의 방출된 누적량(μg) 및 시간의 함수로서의 하루당 방출량(μg)은 도 8 내지 11에 나타낸다. 14일로부터 397일까지의 결과는 구조 9, 10, 11 및 12에 대해 각각 1.02 ± 0.25 , 1.22 ± 0.29 , 1.06 ± 0.21 , 및 1.50 ± 0.39 $\mu\text{g}/\text{일}$ 을 나타냈다. 유사하게, 멸균 대응물인 구조 13, 14, 15 및 16에 대한 데이터는 각각 1.92 ± 0.23 , 2.29 ± 0.33 , 1.94 ± 0.18 , 및 3.15 ± 0.64 $\mu\text{g}/\text{일}$ 을 나타냈다. 각각의 멸균 구조는 이의 비-멸균 대응물의 2배만큼 빠르게 방출하는 것으로 나타났다.

[0210] 구조 #13(2홀-375 μm -2mm 떨어짐)은 14일로부터 376일까지 1.92 ± 0.23 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출을 나타냈다. 유사하게, 구조 #15(3홀-375 μm -2mm 떨어짐)은 14일로부터 376일까지 1.94 ± 0.18 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출을 나타냈다. 동일한 기간 동안, 구조 #14 및 #16은 $2.29 \mu\text{g} \pm 0.33 \mu\text{g}/\text{일}$ 및 $3.15 \mu\text{g} \pm 0.64 \mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출을 각각 나타냈다. 또한, 구조 #13 및 #15는 376일 후에 $16.02\% \pm 0.78\%$ 및 $14.22\% \pm 1.13\%$ 의 총 방출을 각각 나타냈다. 방출 속도에 기초하여, 구조 #13 및 #15의 예견 수명 기간은 각각 6.4 및 7.24 년이다.

[0211] 약 0.5 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 플루오시놀론 방출 속도를 제공하기 위해 임플란트를 또한 제조하였다. 약 $2.8 \text{ mg} \pm 0.34 \text{ mg}$ 의 약물로 충전된 약 0.7 cm 길이를 갖도록 관상 임플란트를 제조하였고, 구조 17, 18, 19 및 20으로서 확인한다. 시간의 함수로서의 방출된 플루오시놀론의 축적량(μg) 및 시간의 함수로서의 하루당 방출량(μg)을 도 12 및 13에 각각 나타낸다.

[0212] 결과는, 구조 17, 18, 19 및 20에 대해 각각, 14일로부터 329일까지 0.95 ± 0.14 , 1.71 ± 0.55 , 1.93 ± 0.56 및 2.76 ± 0.27 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출을 보였다. 구조 17, 18, 19 및 20에 대해 튜브의 길이가 1.0 cm으로부터 0.7 cm로 단축되었으므로, 약 0.15 cm의 실리콘 관이 양쪽 말단으로부터 제거되었다. 그 결과, 홀은, 제조하는 동안 접착제(glue)가 홀의 주변에 거의 접하는 정도까지, 튜브의 말단에 훨씬 더 가까워졌다. 이것이 방출 프로파일에 영향을 주는지는 명백하지 않았다. 이러한 잠재적 문제점을 우회하기 위해, 서로 중심 쪽으로 훨씬 더 가깝고 말단으로부터 먼 홀들을 갖는 구조를 제조하였다.

[0213] 마지막 10개 구조는 각 장치에 약 $2.69 \text{ mg} \pm 0.36 \text{ mg}$ 의 약물 로드를 가지고 길이 0.7cm 였다. 구조 21 내지 25는 멸균 전(pre-sterile)인 반면, 구조 26 내지 30은 멸균되었다. 시간의 함수로서의 방출 축적량(μg) 및 시간의 함수로서의 하루당 방출량(μg)은 도 14 내지 17에 나타낸다.

[0214] 14일로부터 289일까지의 결과는, 구조 21, 22, 23, 24 및 25에 대해 각각, 0.01 ± 0.23 , 1.76 ± 0.57 , 1.73 ± 0.30 및 3.0 ± 1.26 , 3.32 ± 1.06 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출을 각각 보였다. 유사하게, 멸균 대응물인 구조 26, 27, 28, 29 및 30에 대한 데이터는, 0.48 ± 0.03 , 0.85 ± 0.09 , 0.82 ± 0.08 및 1.19 ± 0.15 , 1.97 ± 0.69 $\mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출을 각각 보였다. 구조 #26(2홀-250 μg -1mm 떨어짐)은 289일에 걸쳐 또는 약 92/2 개월동안 $0.5 \mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출(예를 들어 14일로부터 289일까지 $0.48 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{일}$) 및 $5.76\% \pm 0.32\%$ 의 총 방출을 나타냈다. 이의 방출속도에 기초하여, 이는 13.75년의 수명 길이를 갖는다. 일반적으로, 비-멸균 구조는 멸균 대응물에 약 2배만큼 빠르다.

[0215] 실시예 4

[0216] 플루오시놀론 및 중합체 코팅을 포함하는 안내 임플란트의 제조 및 생체 내 시험

[0217] 실시예 3의 구조 #29에서 보여지는 바와 같은 임플란트로 생체 내 연구를 수행하였다. 임플란트는 실시예 3에 기재된 대로 제조하였다. 구조 #29는, 시험관 내 시험된 경우에 289일에 걸쳐 $1.19 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{일}$ 의 평균 방출 및 $14.28\% \pm 1.59\%$ 의 총 방출을 나타냈다.

[0218] 생체 내 연구는 4마리 래빗 상에서 수행되었다. 플루오시놀론-함유 임플란트가 각 래빗의 오른쪽 눈(OD) 및 왼쪽 눈(OS)의 후방 부분(즉 유리체) 내에 외과적으로 이식되었다. 안방액(aqueous humor)(15-20 μl) 및 유리체액(150-200 μl)을 처음 두마리의 래빗에 대해 뽑아내었고, 남아있는 두마리 래빗에 대한 샘플링은, 샘플링일이 7,

14, 21, 40 및 60, 90 및 120일인 샘플링 계획에 의해 결정되었다. 생체내 연구의 결과는 표 4에 나타낸다.

표 4

래빗 눈의 유리체액 내 플루오시놀론 아세토나이드

후방 영역		플루오시놀론 (ng/mL)					
Day	7	14	21	40	60	90	120
8408D	242.00						
8408S	88.60						
8399D	9.08	6.84	3.06		4.56	10.26	15.18
8399S	44.00	74.20	85.80		83.60	75.60	44.00
8407D		105.80	87.20		135.80	68.60	57.20
8407S		16.64	6.78		14.92	6.62	3.46
8397D				44.00	42.20	32.40	24.20
8397S				40.80	22.60	23.00	24.80
	95.92	50.87	45.71	42.40	50.61	36.08	28.14
평균	102.68	47.16	47.13	2.26	50.19	29.46	19.49

[0219]

[0220]

플루오시놀론의 평균 유리체 수준은 첫주에는 비교적 높았고, 이어서 2주를 넘어서는 약 30 내지 50 mg/mL로 유지되었다. 플루오시놀론 아세토나이드는 모든 눈의 전방 챔버에서 임의의 시점에 검출되지 않았다.

[0221]

따라서, 실시예 3 및 4를 통해, 연장된 기간동안(예를 들어 1-2년 이상동안) 2 µg/일 또는 0.5 µg/일의 실질적으로 일정한 방출 속도로 플루오시놀론을 전달할 수 있는 임플란트가 발전되었다.

[0222]

구조 #29(2홀 - 500µm - 1mm)는 생체 내 연구에 사용되었고, 플루오시놀론 아세토나이드 농도는 유리체 내에서 120일에 걸쳐 0.026 µg/mL 내지 0.096 µg/mL로 측정된 반면, 안방액 내에서는 본질적으로 어떤 수준도 발견되지 않았다.

[0223]

임플란트가 언제 멸균되었는지에 따라 방출 프로파일이 상이하였다는 것이 주목되었다. 일부 구조에 대해, 멸균 전 방출 속도는 멸균 후 방출 속도의 약 2배만큼 빠르고, 다른 구조들에서는, 반대로 관찰되었다. 멸균은 임플란트 내 홀의 크기를 변화시킬 수 있는 것이 가능하다. 두 동물은 120일 후 백내장이 발병되었다.

[0224]

실시예 5

[0225]

생분해성 중합체 매트릭스와 관련있는 플루오시놀론을 포함하는 안내 임플란트를 사용한 포도막염의 치료.

[0226]

48세 여성이 후부 포도막염을 나타냈다. 이 여성은 빛에 대한 민감성 및 눈의 통증을 호소했다. 250 µg의 플루오시놀론 아세토나이드 및 250 µg의 생분해성 중합체의 조합물(1:2 비율의 R502H 및 R202H, 상기 실시예 1에 기재된 바와 같음)을 포함하는 임플란트를 투과침을 사용하여 여성의 양쪽 눈 유리체 내에 위치시켰다. 약 2일 후, 여성은 눈의 통증 및 빛 민감성의 감소를 알리기 시작했다. 이 여성은 또한 시야의 흐릿함이 감소하고 비문증(floaters)이 감소하는 것을 알렸다. 약 7일 내에 포도막염 증상이 실질적으로 완화되고, 약 3개월동안 지속되었다.

[0227]

실시예 6

[0228]

중합체 코팅과 관련있는 플루오시놀론을 포함하는 안내 임플란트를 사용한 포도막염의 치료.

[0229]

62세 남성이 후부 포도막염을 나타냈다. 1 mm 간격을 두고 떨어진 두개의 직경 500 µm의 홀들을 갖는 중합체 코팅을 갖는 250 µg의 플루오시놀론 아세토나이드를 포함하는 임플란트를 투과침을 사용하여 환자의 양쪽 눈의 유리체 내에 이식하였다. 환자는 이식 후 일주 내에 시력 개선 및 통증 감소를 보고하였다. 개선은 약 2년동안 지속되었다. 그 기간동안 백내장은 발병하지 않았다.

[0230]

실시예 7

[0231]

스테로이드 포함 안내 임플란트를 사용한 황반 부종의 치료

[0232]

황반 부종을 갖는 53세 남성을 바늘을 갖는 주사기로 환자의 눈 각각의 유리체 내에 생분해성 임플란트를 주입함으로써 치료하였다. 임플란트는 500 µg의 플루오시놀론 아세토나이드 및 500 µg의 PLGA를 포함하였다. 환자는 이식 후 1주 내에 시력 개선 및 통증 감소를 보고하였다. 개선은 약 2년동안 지속되었다. 그 기간동안 백내장은 발병하지 않았다.

[0233] 실시예 8

[0234] 스테로이드 포함 안내 임플란트를 사용한 황반 변성의 치료

[0235] 오른쪽 눈에 황반 변성으로 진단받은 82세 여성을 600 μ g의 플루오시놀론 아세토나이드 및 500 μ g의 PLGA를 포함하는 생분해성 임플란트를 유리체내 위치시켜 치료하였다. 임플란트는 환자의 시야를 방해하지 않고 중심와(fovea) 근처에 위치되었다. 또한 안과 진단을 통해 황반 변성이 정지된 것으로 나타났고, 환자는 황반 변성과 관련 있는 시력 손실을 더 이상 느끼지 못했다. 치료를 통해, 안내 압력은 허용가능한 한계 내에 유지되었다.

[0236] 실시예 9

[0237] 안내 임플란트 상의 약물 로드 및 중합체 특성의 효과.

[0238] 이 실시예는, 중합체 임플란트로부터의 스테로이드의 시험관-내 약물 방출 프로파일 상의 약물 로드 및 폴리(락타이드-co-글리콜라이드)(PLGA) 중합체 특성의 효과를 기재한다. 보다 구체적으로, 이 실시예는 트리암시날론 아세토나이드(TA) 또는 베클로메타손 디프로피오네이트(BD)를 포함하는 폴리(D,L-락타이드-co-글리콜라이드)로부터의 방출 프로파일 상의, 중합체 분자량(MW), 락타이드-글리콜라이드(LG) 비율, 스테로이드 로드의 효과를 기재한다.

[0239] 본 임플란트의 약물 방출 프로파일은, 이 실시예에서는 PLGA와 같은 중합체의 분자량(MW), 중합체의 락타이드-글리콜라이드 비율(LG), 및 임플란트 내 약물 로드 또는 약물의 양과 관련 있다. 임플란트로부터의 스테로이드 방출은, 포스페이트 완충 식염수(pH 7.4; PBS) 또는 0.1% 세틸트리메틸암모늄 브로마이드(cetyltrimethylammonium bromide)를 포함하는 시트레이트 포스페이트 완충액(pH 5.4; CTAB) 내에서 시험되었다.

[0240] 요약하면, 임플란트는 용융 압출로 제조되었고, 임플란트로부터의 스테로이드 방출은, 포스페이트 완충 식염수(pH 7.4) 또는 0.1% 세틸트리메틸암모늄 브로마이드를 포함하는 시트레이트 포스페이트 완충액(pH 5.4) 내에서 37°C에서 배양 후 HPLC에 의해 분석되었다. 임플란트로부터의 트리암시날론 방출은 90일동안 조사되었고, 임플란트로부터의 베클로메타손 디프로피오네이트는 35일동안 조사되었다.

[0241] 이들 실험의 결과는, 두 스테로이드 모두 포스페이트 완충액에 비해 시트레이트 완충액에서 훨씬 더 빠르게 방출되는 것으로 나타난다. 처음 30일동안, 트리암시날론 아세토나이드가 베클로메타손 디프로피오네이트보다 약 150배 더 수용성이라 하더라도, 두 스테로이드의 방출 프로파일은 매우 유사했다. 중합체 특성은 이러한 시간 프레임의 방출 프로파일 또는 방출 프로파일의 일부분(예를 들어 약 처음의 30일 이내) 상에 경미한 효과를 갖는다. 이러한 초기 상(phase)에서, 방출은 약물 분해에 의해 조절되는 것으로 보인다. 중합체 특성은, 중합체의 가수분해 속도 차가 더 중요하게 됨에 따라, 처음 30일 이후 또는 제 2 시간 프레임 또는 방출 프로파일의 일부분동안 더 중요하게 된다.

[0242] 트리암시날론 아세토나이드를 파마시아 우존 사(Pharmacia Upjon Co.)로부터 입수하였다. 베클라메타손 디프로피오네이트는 시그마사로부터 입수하였다. PLGA 중합체 PG502, RG504, RG752, 및 RG755를 비링거-인겔하임 파마 GmbH & Co.(독일)로부터 입수하였다. 식염수 용액(0.9% NaCl)은 VWR 사이언티픽 사로부터 입수하였다. 세틸트리메틸암모늄 브로마이드(CTAB)는 알드리치 사로부터 입수하였다.

[0243] 다음의 장비를 사용하였다: 볼밀(모델 mm200; F. Kurt Retsch GmbH & Co, Germany); 튜블러 셰이터(모델 T2F Nr.990720, Glen Mills, Inc., New Jersey); 피스톤 압출기(APS Engineering, Inc.제); 콤팩터(모델 A-1024, Jamesville Tool & Manufacturing, Inc., Milton Wisconsin); 웨이킹 수조(모델 50, Precision Scientific, Winchester, VA); 고압 액체 크로마토그래피(HPLC, 모델 Alliance 2695, 워터스 2497 듀얼 파장 흡광도 검출기가 구비됨, Waters, Inc., Milford, MA); 및 오븐(모델 1330F, VWR Scientific, Cornelius, OR).

[0244] 이 실시예에서, 임플란트는 압출 공정에 의해 제조되었다. 스테로이드 및 중합체(들)가 두 스테인리스강 혼합 볼(ball)과 함께 스테인리스강 볼-밀 캡슐 내에서 혼합되었다. 캡슐은 20 cps로 5분동안 볼밀 상에 위치되었다. 캡슐은 볼밀로부터 제거되었고, 내용물은 스페큘러로 교반되었다; 이어서 볼밀 상에 다시 위치되었다. 이는 2회 더 5분 사이클로 반복되었다. 볼-밀 캡슐은 이어서 튜블러 혼합기 상에서 30 cps로 5분동안 위치되었다. 캡슐의 내용물은 스페큘러 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 가열되고 평형화되었다. 중합체 스테로이드 혼합물은 0.025 in/min에서 다이를 통해 압출되었다; 얻어지는 필라멘트는 약 4 인치 길이로 절단되었고, 60 mL 스크류 캡 바이

알 내에 위치되었으며, 이는 건조 팩(desiccant pack)을 갖는 적층된 호일 파우치 내에 위치되었다.

[0245] 압출을 위한 실험 조건은, 트리암시날론 아세토나이드 및 베클라메타손 디프로피오네이트에 대해 각각 표 5 및 표 6에 나타난다.

표 5

트리암시날론 아세토나이드/PLGA 압출 파라미터

중합체	중합체 비율, %	약물 로드, %	콤팩터 프레서, psi	다이 직경, um	압출속도, "/min	압출온도, °C
RG752	100	30	50	720	0.0025	95
RG752	100	50	50	720	0.0025	96
RG755	100	30	50	720	0.0025	97
RG755	100	50	50	720	0.0025	96
RG502	100	30	50	720	0.0025	97
RG502	100	50	50	720	0.0025	98
RG504	100	30	50	720	0.0025	94
RG504	100	50	50	720	0.0025	98
RG755	100	50	50	720	0.0025	101
RG752	100	30	50	720	0.0025	87

[0246]

표 6

베클로 메타손/PLGA 압출 파라미터

중합체	중합체 비율, %	약물 로드, %	콤팩터 프레서, psi	다이 직경, um	압출속도, "/min	압출온도*, °C
RG755	100	30	50	720	0.0025	94
RG755	100	50	50	720	0.0025	99-109
RG752	100	30	50	720	0.0025	95-100
RG752	100	50	50	720	0.0025	96
RG504	100	30	50	720	0.0025	98
RG504	100	50	50	720	0.0025	104-114
RG502	100	30	50	720	0.0025	89-99
RG502	100	50	50	720	0.0025	95-96
RG755	100	50	50	720	0.0025	95
RG752	100	30	50	720	0.0025	95

* API 및 중합체의 혼합물은 압출시작전 10분동안 압출기 내에서 섭씨 90도 로 유지됨

[0247]

[0248] 압출된 필라멘트를 1-mg 중량 막대-형 임플란트(막대)로 절단하였다. 각 막대를, 37°C에서 진동하는 수조(50 rpm) 중에 50 mL의 포스페이트 완충 식염수(pH 7.4) 또는 0.1% 세틸트리메틸암모늄 브로마이드(CTAB)를 갖는 시트레이트 포스페이트 완충액(pH 5.4)을 포함하는 60-mL 바이알 내에 위치시켰다. 각 시점에서, 방출된 스테로이드를 HPLC로 분석하였고(n=6), 용액이 바이알로부터 제거되었고 새 완충액으로 대체되었다. 스테로이드 방출은 1, 4, 7, 14, 21, 28, 35, 48, 69, 77 및 90일 후 측정되었다.

[0249] PLGA(폴리 (락타이드-co-글리콜라이드)중합체 임플란트로부터 방출된 트리암시날론 아세토나이드(TA)를 위터스 시메트리 C18(Waters Symmetry C18), 4.6 × 75 mm, 3 μm 칼럼을 이용하는 HPLC로 분석하였다. 이동상은, 유량 1.0 mL/분이고 주입 부피 20μl인 아세토니트릴-수(35:65, v/v)였다. TA의 자외선 검출은 243 nm에서 행해졌다. 총 실행 시간은 10분이었고, TA 머무름 시간은 4.0 분이였다. 정량은 피크 면적 및 트리암시날론 아세토나이드 표준화 곡선에 근거하였다.

[0250] PLGA 중합체 임플란트로부터 방출된 베클로메타손 디프로피오네이트(BD)를, 디스커버리 HS F5 C18, 4.6 × 150 mm, 5 μm 칼럼을 이용하는 HPLC(Waters, Milford, MA)로 분석하였다. 이동상은 유량 0.8 mL/분 및 주입 부피 30 μl인 아세토니트릴-수(85:15), (v/v)였다. BD의 자외선 검출은 240 nm에서 수행되었다. 총 실행 시간은 5분이었고, BD 머무름 시간은 2.5 분이였다. 정량은 피크 면적 및 BD 표준화 곡선에 근거하였다.

[0251] 설계로부터의 결과는 분해 동안 3회-초기, 중기 및 후기로 정성 분석되었다.

[0252] 트리암시날론 아세토나이드 방출 결과는 표 7-10 및 도 18 내지 21에 각각 도시된다.

[0253] 도시된 바와 같이, TA는 PBS 완충액 내에서 방출되는 것보다 더 빠르게 CTAB 완충액 내에서 방출되었다. 약물

방출 속도는 또한, 중합체 가수분해 속도 및 이에 따라 약물 방출 속도를 변경시킬 수 있는 pH 및 계면활성제에 의해 영향받을 수 있다.

[0254] 중합체 내 약물 로드는 처음 30일동안 MW 및 LG 비율에 비해 약물 방출 속도 상에 가장 유리한 효과(positive effect)를 갖는다. 처음 30일 후, LG 비율이 약물 방출 속도를 지배하였고, 불리한 효과(negative effect)를 보였다. 다시 말해, 높은 LG 비율로 낮은 약물 방출이 얻어졌다. 이들 효과는, 분해 초기의 높은 약물 로딩의 결과로 중합체 임플란트의 표면에서 더 많은 이용가능한 약물이 얻어지게 되는 것과 관련될 수 있으며, 임의의 특정한 작용 이론 또는 메커니즘에 얽매이기를 원하지 않는다. 약물이 더 적게 이용가능하게 됨에 따라, 약물 방출 속도는 중합체의 가수분해에 의해 조절될 수 있으며, 이는 낮은 LG 비율 중합체의 경우에 더 빠르다.

[0255] 중합체의 분자량은 분해 후기에 특히 약물 방출 속도 상에 유리한 효과를 가졌다. - 고도의 MW 중합체에서 더 빠른 방출이 관찰되었다. 임의의 특정한 작용 이론 또는 메커니즘에 얽매이기를 원하지 않으나, 이는, 저도의 MW 중합체가 더 조밀하게 패키징되고 고도의 MW 중합체가 더 빠르게 가수분해되기 때문에 일어날 수 있다. 총체적으로, 데이터는, 초기 약물 방출은 약물 로드에 의해 조절되지만, 후기에는 약물 방출 속도는 중합체 가수분해 속도에 의해 조절된다는 것을 보여준다.

표 7

30% 약물 로드에서 포스페이트 완충식염수 pH 7.4에서의 트리암시날론 방출 결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1.08	0.81	1.75	0.74	0.46	1	0.08	0.12	0.14	0.04	0.09
4	1.40	1.02	2.13	0.94	0.49	4	0.05	0.11	0.13	0.04	0.03
7	1.56	1.08	2.29	1.00	0.59	7	0.04	0.04	0.06	0.04	0.03
14	1.70	1.10	2.47	1.11	0.60	14	0.03	0.02	0.07	0.05	0.02
21	1.92	1.28	2.86	1.47	0.69	21	0.03	0.03	0.03	0.01	0.04
28	2.05	1.37	4.14	2.77	0.97	28	0.05	0.03	0.19	0.02	0.11
35	2.08	1.41	9.73	4.60	1.06	35	0.02	0.03	1.09	0.09	0.05
48	2.22	1.98	13.74	7.73	1.65	48	0.12	0.03	0.83	0.33	0.10
69	14.03	4.42	21.70	11.70	3.98	69	1.87	0.06	2.09	0.73	0.25
90	20.94	7.82	36.46	21.22	7.05	90	0.34	0.94	3.05	3.10	0.53

[0256]

표 8

50% 약물 로드에서 포스페이트 완충식염수 pH 7.4에서의 트리암시날론 방출 결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	1.83	2.01	1.88	1.97	2.20	1	0.35	0.15	0.72	0.09	0.16
4	2.93	2.32	2.56	2.57	3.75	4	0.09	0.05	0.32	0.08	0.14
7	3.68	2.44	2.74	2.84	4.62	7	0.15	0.05	0.10	0.04	0.16
14	4.66	2.58	2.93	3.09	5.68	14	0.12	0.06	0.08	0.05	0.11
21	5.23	2.73	3.16	3.46	6.21	21	0.09	0.03	0.09	0.03	0.04
28	5.60	2.87	4.29	4.23	6.62	28	0.05	0.06	0.56	0.08	0.05
35	5.75	2.98	6.37	4.92	6.84	35	0.01	0.05	1.01	0.04	0.03
48	5.92	3.70	8.07	7.44	7.04	48	0.04	0.09	1.58	2.65	0.03
69	7.69	5.35	14.47	10.79	7.84	69	0.79	0.25	3.75	2.60	0.08
90	9.42	7.38	39.38	33.66	8.59	90	0.47	0.37	2.45	3.63	0.08

[0257]

표 9

30% 약물 로드에서 시트레이트 완충액 pH 5.4에서의 트리암시날론 방출 결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	1.79	1.93	2.50	1.07	0.69	1	0.19	1.11	0.12	0.05	0.05
4	2.18	1.93	2.85	1.12	0.74	4	0.03	0.00	0.02	0.04	0.03
7	2.35	2.22	3.03	1.13	0.86	7	0.06	0.26	0.04	0.02	0.01
14	2.61	3.05	3.23	1.21	0.94	14	0.05	1.18	0.02	0.03	0.03
21	3.00	4.62	4.73	1.59	0.96	21	0.21	2.06	0.04	0.02	0.02
28	3.45	12.44	16.60	7.99	1.00	28	0.27	3.92	0.27	0.64	0.03
35	3.57	12.59	45.16	25.70	1.00	35	0.07	0.06	2.99	2.69	0.00
48	4.05	12.99	94.39	77.56	1.46	48	0.27	0.04	3.90	2.92	0.04
69	18.96	42.24	95.24	83.21	45.40	69	0.48	3.20	0.50	3.24	2.29
77	58.09	83.17			63.83	77	2.48	6.49			2.71
90	92.97	96.82			79.93	90	3.88	5.73			4.08

[0258]

표 10

50% 약물 로드에서 시트레이트 포스페이트 완충액 pH 5.4에서의 트리암시날론 방출결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	4.32	3.14	4.10	3.10	5.63	1	1.01	0.63	0.14	0.14	1.76
4	7.96	3.38	5.77	4.08	9.39	4	0.76	0.09	0.36	0.08	0.09
7	13.26	3.46	6.24	4.42	11.52	7	5.93	0.05	0.17	0.03	0.07
14	16.75	3.60	6.79	4.77	14.79	14	1.16	0.03	0.13	0.03	0.15
21	19.60	3.80	10.34	5.25	16.43	21	1.23	0.03	0.32	0.03	0.12
28	21.91	3.90	20.94	9.17	17.21	28	2.78	0.02	0.14	0.55	0.11
35	23.75	4.02	41.21	16.58	17.59	35	2.20	0.03	1.66	3.08	0.06
48	24.50	5.02	82.11	71.13	18.38	48	0.34	0.19	3.58	13.62	0.10
69	43.48	33.38	91.91	85.27	27.09	69	8.47	7.52	4.47	1.67	1.65
77	58.17	54.68			35.62	77	1.78	7.97			1.13
90	85.58	75.87			54.43	90	5.86	11.33			4.57

베클로메타손 디프로피오네이트 방출 결과는 표 11-14에 도시되고, 도 22 내지 25에 각각 플롯된다.

이들 실험에서, 베클로메타손 디프로피오네이트 방출은 약 1개월동안 조사되었다. 이 초기 타임프레임(예를 들어 약 1 개월 이내)에서, BD가 TA보다 약 150배 덜 가용성이라 할지라도, BD 및 TA에 대한 방출 프로파일을 유사했다. 산성 매질로 변화시키면 방출된 BD의 양이 약간 증가하였으나, 동일한 매질 변화가 TA에 대해 증가시킨 만큼 많지 않았다. BD 방출은 포스페이트 완충액 내 약물 로드 증가로 증가되지 않았으나, CTAB 완충액 내에서는 증가되었다. LG 비율 증가에 대한 반응은 첫달동안 두 스테로이드 모두에 대해 동일하였다. 효과는 처음 30 일에는 비교적 작으나, LG 비율 증가는 방출된 약물의 양을 감소시킨다. MW의 작용은 두 스테로이드에 대해 상이하였다; 트리암시날론의 방출은 두 매질 모두에서 MW가 높으면 약간 증가한 반면, 베클로메타손의 방출은 MW 증가시 PBS에서는 감소하고 CTAB에서는 증가했다.

표 11

30% 약물 로드에서 시트레이트 완충액 pH 7.4에서의 베클로메타손 디프로피오네이트 방출결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0.31	0.34	1.23	1.46	0.72	1	0.05	0.41	0.35	0.06	0.19
4	1.86	3.07	2.90	2.75	2.27	4	0.57	0.28	0.48	0.34	0.22
7	2.64	3.74	3.64	3.52	3.22	7	0.12	0.43	0.28	0.26	0.22
14	3.03	4.36	4.12	3.95	3.58	14	0.17	0.09	0.16	0.21	0.28
21	3.56	4.92	4.80	4.61	4.13	21	0.27	0.18	0.18	0.08	0.11
28	4.11	5.32	6.09	5.53	4.62	28	0.14	0.44	0.51	0.16	0.12
35	4.45	5.80	6.82	6.68	5.03	35	0.16	0.16	0.13	0.11	0.15
48						48					
69						69					
90						90					

표 12

50% 약물 로드에서 시트레이트 완충액 pH 7.4에서의 베클로메타손 디프로피오네이트 방출결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	0.11	0.18	0.70	1.01	0.75	1	0.07	0.09	0.24	0.30	0.07
4	0.78	1.95	2.22	2.00	1.84	4	0.37	0.19	0.16	0.14	0.17
7	1.13	2.78	2.57	2.50	2.34	7	0.12	0.10	0.30	0.18	0.16
14	1.29	3.19	2.91	2.75	2.72	14	0.04	0.09	0.08	0.08	0.08
21	1.62	3.68	3.25	3.21	3.20	21	0.09	0.08	0.20	0.10	0.04
28	1.88	4.15	3.87	3.72	3.56	28	0.15	0.11	0.12	0.16	0.08
35	2.02	4.42	4.22	4.36	3.75	35	0.08	0.17	0.15	0.19	0.03
48						48					
69						69					
90						90					

표 13

30% 약물 로드에서 시트레이트 완충액 pH 5.4에서의 베클로메타손 디프로피오네이트 방출결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R		755-30	752-30	504-30	502-30	752-30R
1	0.28	1.20	2.16	1.28	1.37	1	0.16	0.22	0.23	0.25	0.10
4	1.44	1.54	3.16	1.59	1.50	4	0.24	0.11	0.22	0.16	0.11
7	2.15	1.87	3.90	2.04	1.93	7	0.15	0.09	0.17	0.03	0.08
14	2.62	2.06	4.53	2.39	2.27	14	0.09	0.21	0.08	0.11	0.06
21	3.05	2.35	7.45	3.68	2.54	21	0.09	0.05	0.24	0.16	0.16
28	3.32	2.50	12.51	7.09	2.82	28	0.10	0.22	0.74	0.29	0.07

표 14

50% 약물 로드에서 대한 시트레이트 포스페이트 완충액 pH 5.4에서의 베클로메타손 디프로피오네이트 방출결과

총 방출 (%)						표준 편차					
	755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R		755-50	752-50	504-50	502-50	755-50R
1	2.01	0.47	3.07	2.16	3.80	1	0.36	0.06	0.74	0.37	0.42
4	6.26	1.77	6.01	3.16	7.64	4	0.63	0.24	0.51	0.27	0.61
7	9.00	2.55	7.48	3.98	10.30	7	0.54	0.18	0.17	0.16	0.58
14	12.40	3.51	8.45	4.73	13.49	14	0.49	0.66	0.15	0.18	0.65
21	14.16	4.06	10.59	6.04	15.06	21	0.26	0.15	0.28	0.12	0.22
28	15.07	4.44	15.31	9.21	15.95	28	0.13	0.12	0.79	0.29	0.08

[0265]

[0266]

이들 결과에 기초하여, 처음 30일에는 PLGA 임플란트로부터의 저도 수용성 스테로이드의 방출은 스테로이드의 분해에 의해 주로 제한되고, 스테로이드의 로딩 또는 양, 또는 중합체 매트릭스 특성에 의해서는 아니다. 분해 초기부에는(예를 들어 약물 방출 프로파일의 제 1 부분 동안), 두 스테로이드의 방출 속도는, 이들의 용해도가 꽤 상이하다 할지라도 매우 유사하다. 이 기간동안, 약물 방출 속도는 미미한 효과를 갖는 중합체 특성과 함께 스테로이드 분해에 의해 조절되는 것으로 보인다. 분해 후기에(예를 들어 약물 방출 프로파일의 제 2 부분 동안), 스테로이드 방출은, 중합체의 가수분해 속도가 더 중요해짐에 따라 중합체 특성에 보다 의존적이다. 표면 장력이 작은 낮은 pH 매질로 변화시키면, 두 스테로이드 모두에 대해 방출된 양은 증가한다.

[0267]

본 발명은 또한, 상기 확인된 것을 포함하는 하나 이상의 눈의 이상을 치료하기 위한, 약물 전달 시스템 또는 이러한 약물 전달 시스템을 포함하는 조성물과 같은, 약제의 제조에서의 본 명세서에 개시된 치료제의 임의의 모든 가능한 조합의 용도를 포함한다.

[0268]

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

[0269]

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.

도면의 간단한 설명

[0133]

도 1은 37℃의 0.9 % 식염수 내에서 결정된 바와 같은 생분해성 플루오시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 그래프이다.

[0134]

도 2는 생분해성 중합체의 상이한 조합을 갖는 생분해성 플루오시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 도 1과 유사한 그래프이다.

[0135]

도 3은 생분해성 트리암시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 도 1과 유사한 그래프이다.

[0136]

도 4는 상이한 홀 구조를 갖는 비-평균 플루오시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 그래프이다.

[0137]

도 5는 도 4에 기재된 임플란트에 대한 하루당 방출된 플루오시놀론의 양을 도시하는 그래프이다.

[0138]

도 6은 상이한 홀 구조를 갖는 평균 플루오시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 그래프이다.

[0139]

도 7은 도 6에 기재된 임플란트에 대한 하루당 방출된 플루오시놀론의 양을 도시하는 그래프이다.

[0140]

도 8은 도 4에 기재된 것과 상이한 홀 구조를 갖는 비-평균 플루오시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 그래프이다.

[0141]

도 9는 도 8에 기재된 임플란트에 대한 하루당 방출된 플루오시놀론의 양을 도시하는 그래프이다.

[0142]

도 10은 도 8에 기재된 것과 유사한 홀 구조를 갖는 평균 플루오시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 그래프이다.

[0143]

도 11은 도 10에 기재된 임플란트에 대한 하루당 방출된 플루오시놀론의 양을 도시하는 그래프이다.

[0144]

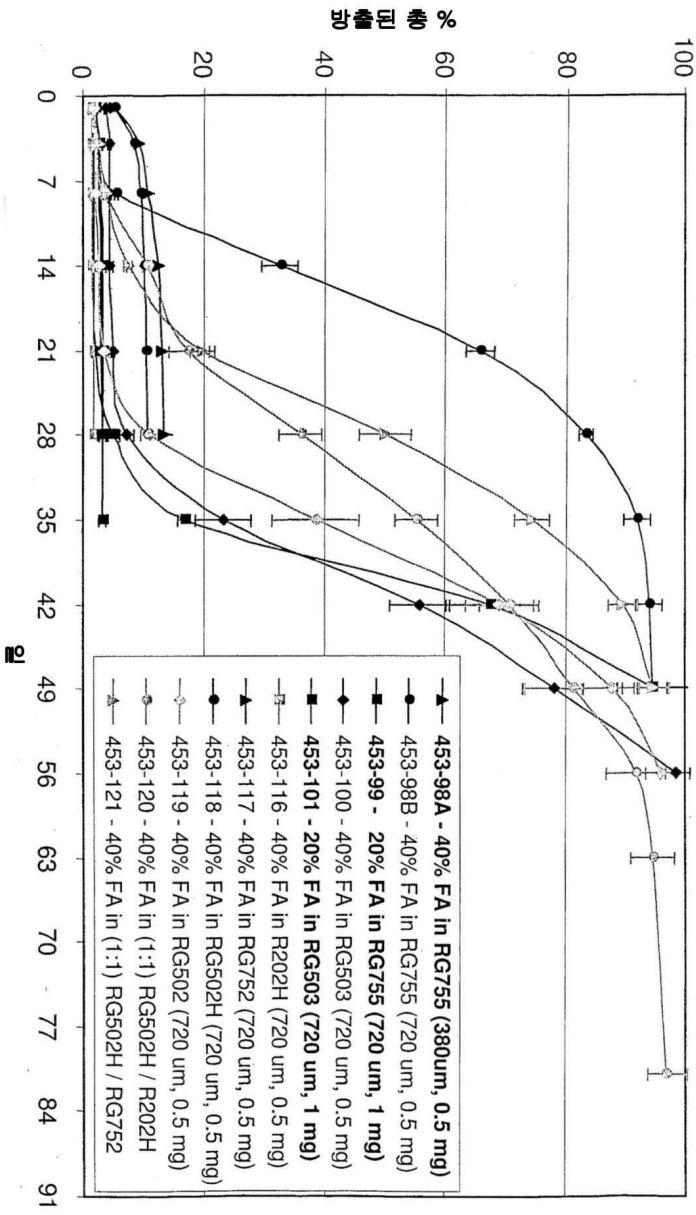
도 12는 상이한 홀 구조를 갖는 평균 플루오시놀론 아세토나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을

도시하는 그래프이다.

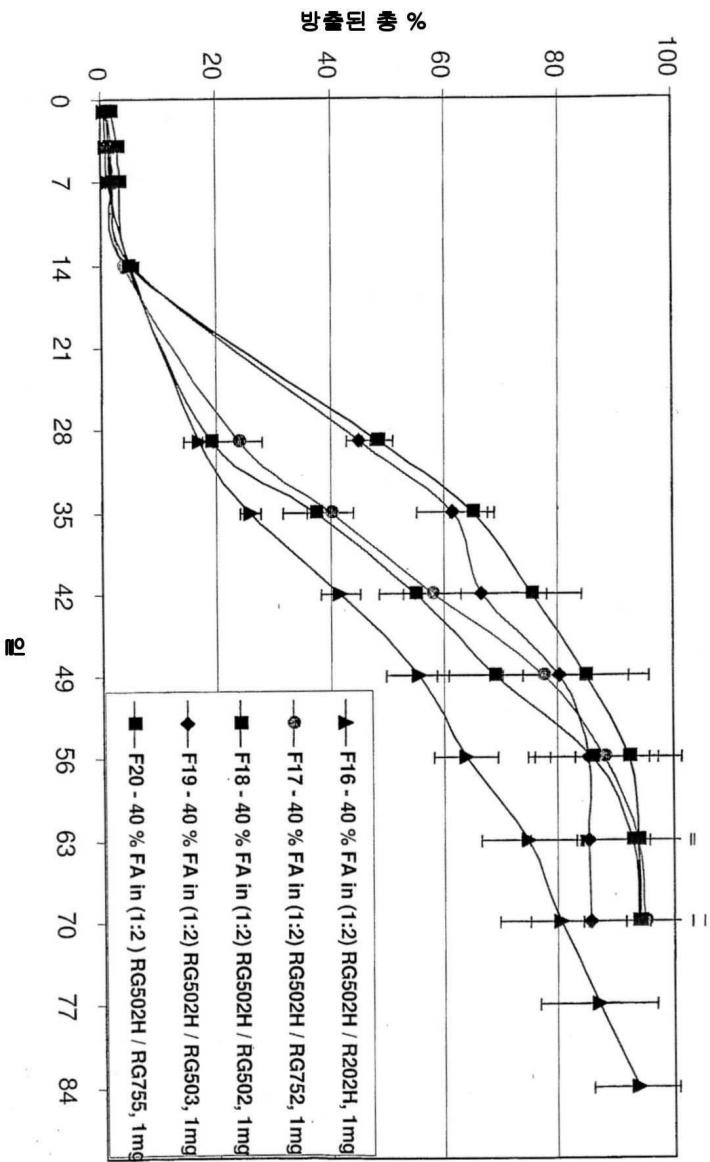
- [0145] 도 13은 도 12에 기재된 임플란트에 대한 하루당 방출된 플루오시놀론의 양을 도시하는 그래프이다.
- [0146] 도 14는 상이한 홀 구조를 갖는 비-멸균 플루오시놀론 아세트나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 그래프이다.
- [0147] 도 15는 도 14에 기재된 임플란트에 대한 하루당 방출된 플루오시놀론의 양을 도시하는 그래프이다.
- [0148] 도 16은 도 14에 기재된 멸균 플루오시놀론 아세트나이드 함유 임플란트에 대한 축적 방출 프로파일을 도시하는 그래프이다.
- [0149] 도 17은 도 16에 기재된 임플란트에 대한 하루당 방출된 플루오시놀론의 양을 도시하는 그래프이다.
- [0150] 도 18은 30% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 포스페이트 완충 식염수 내 시간의 함수로서의 트리암시날론의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.
- [0151] 도 19는 50% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 포스페이트 완충 식염수 내 시간의 함수로서의 트리암시날론의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.
- [0152] 도 20은 30% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 시트레이트 포스페이트 완충액 내 시간의 함수로서의 트리암시날론의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.
- [0153] 도 21은 50% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 시트레이트 포스페이트 완충액 내 시간의 함수로서의 트리암시날론의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.
- [0154] 도 22는 30% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 포스페이트 완충 식염수 내 시간의 함수로서의 베클로메타손 프로피오네이트의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.
- [0155] 도 23은 50% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 포스페이트 완충 식염수 내 시간의 함수로서의 베클로메타손 프로피오네이트의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.
- [0156] 도 24는 30% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 시트레이트 포스페이트 완충액 내 시간의 함수로서의 베클로메타손 프로피오네이트의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.
- [0157] 도 25는 50% 트리암시날론을 함유하는 임플란트에 대한 시트레이트 포스페이트 완충액 내 시간의 함수로서의 베클로메타손 프로피오네이트의 총 % 방출을 도시하는 그래프이다.

도면

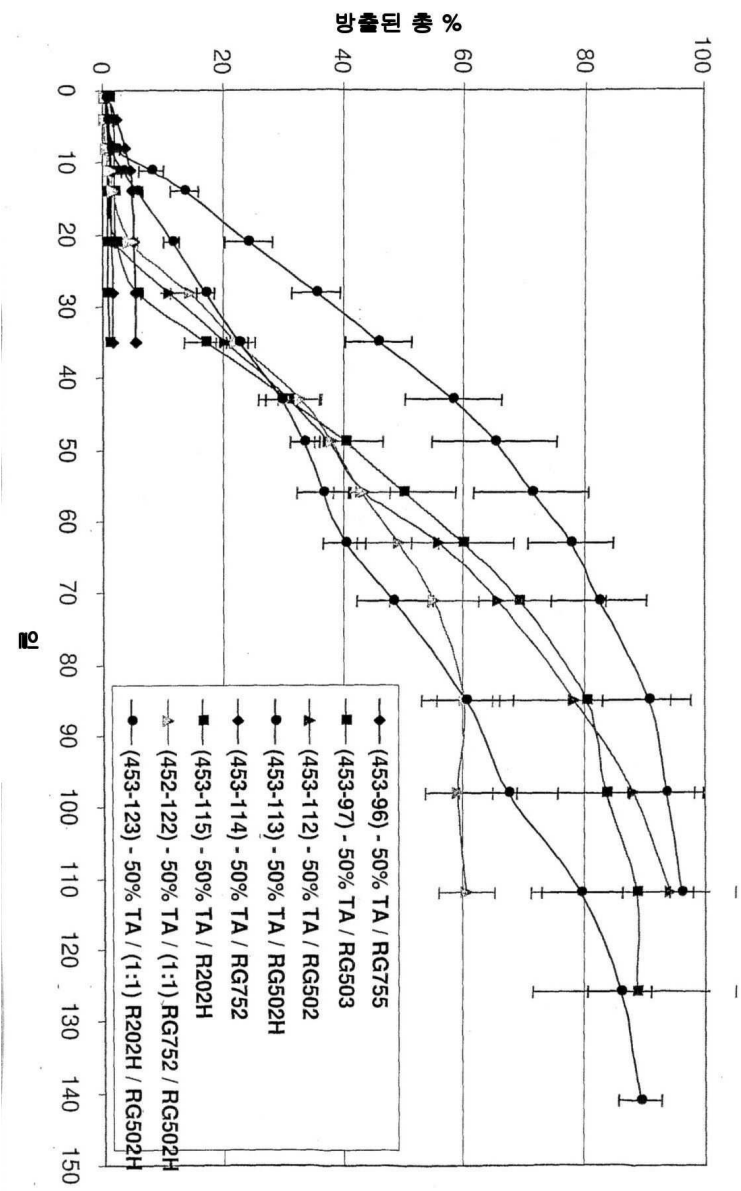
도면1



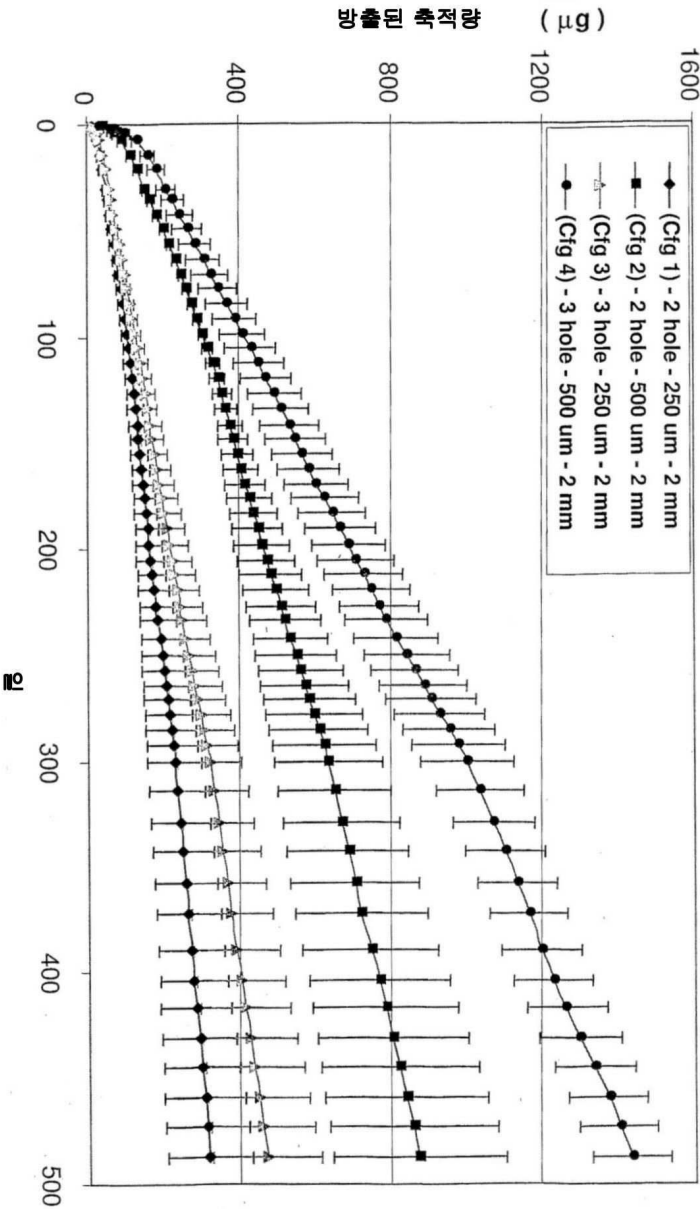
도면2



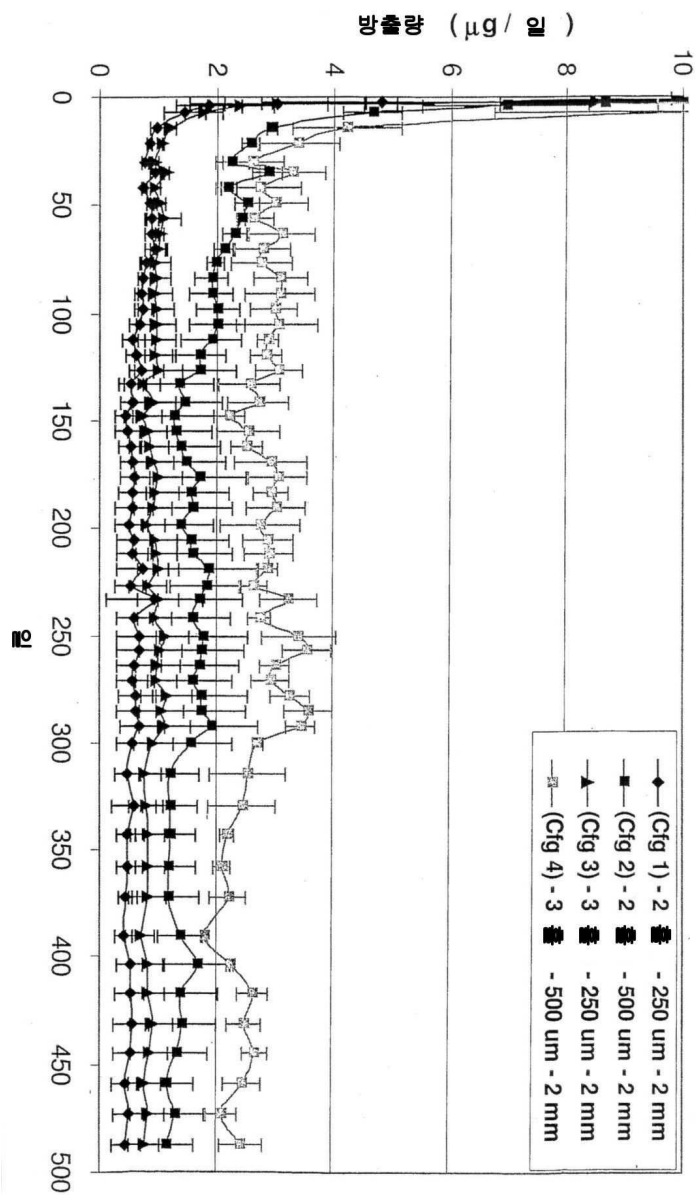
도면3



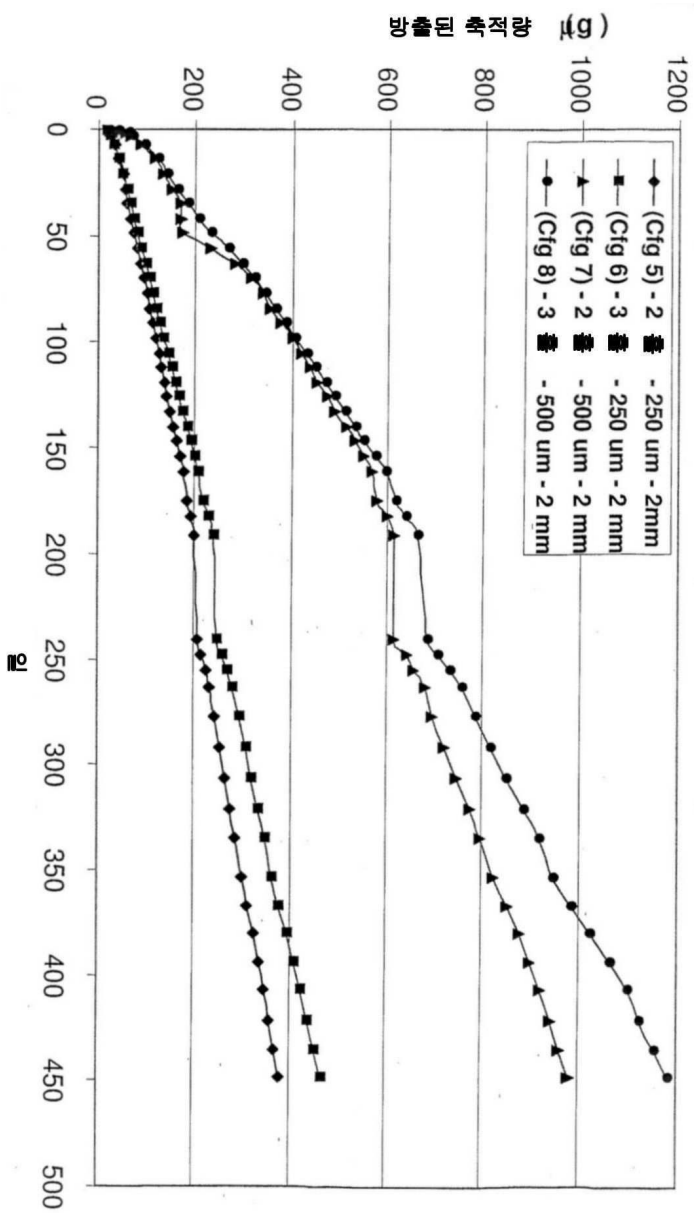
도면4



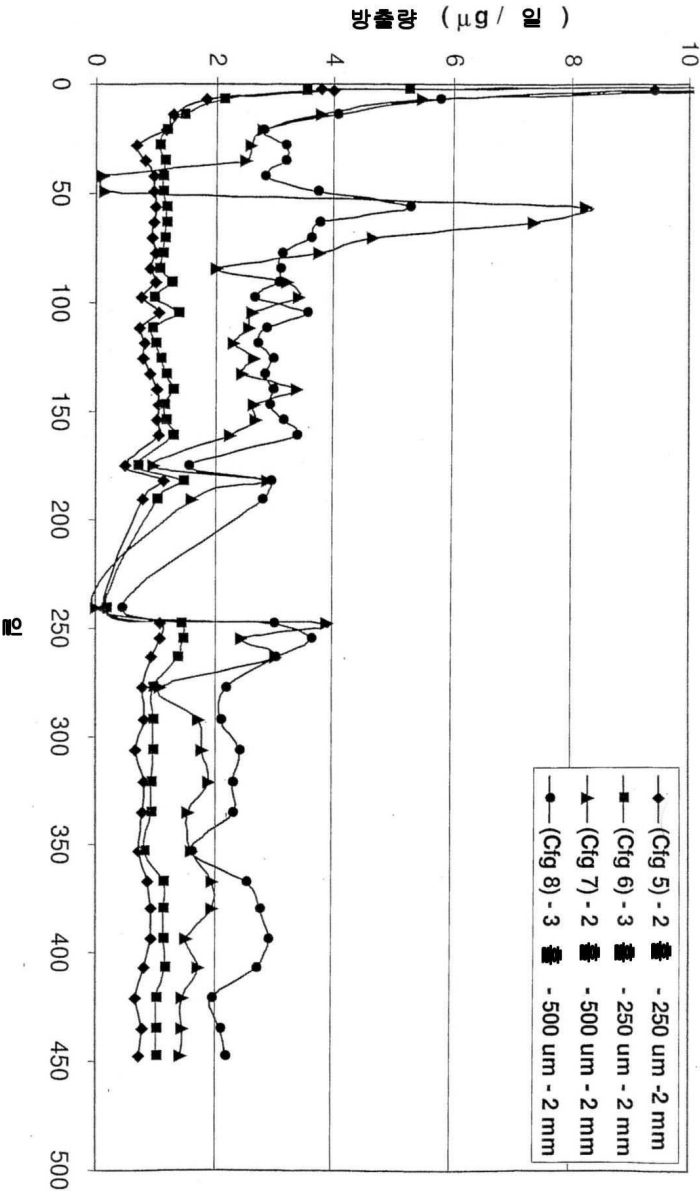
도면5



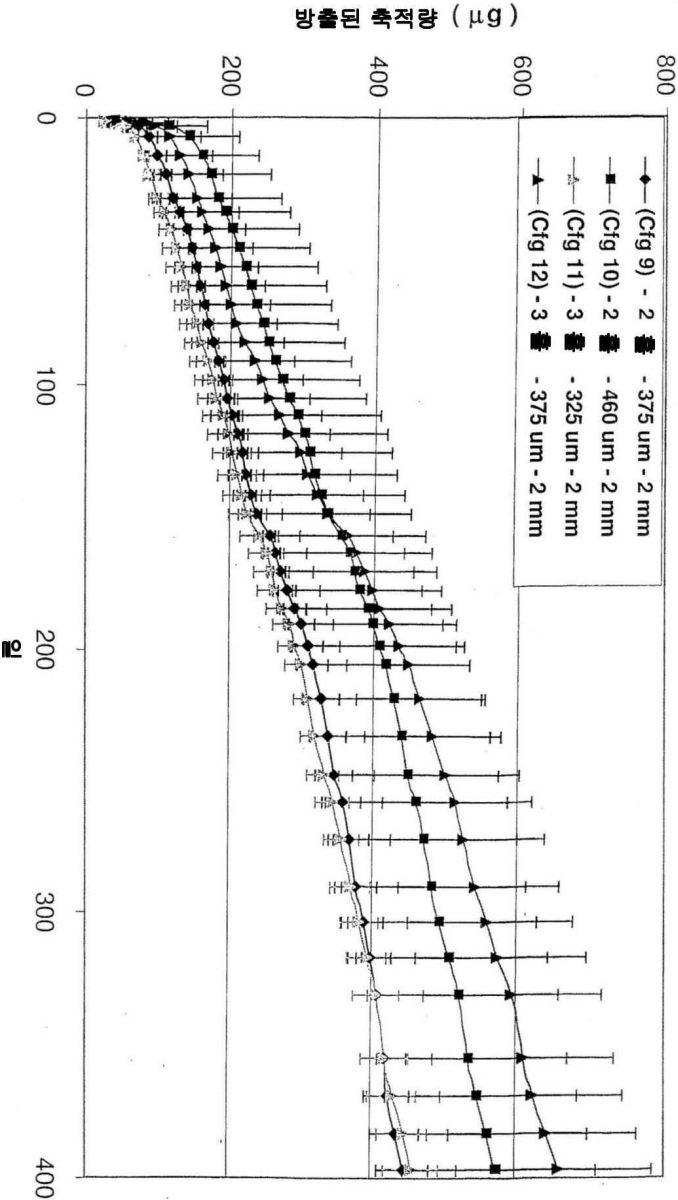
도면6



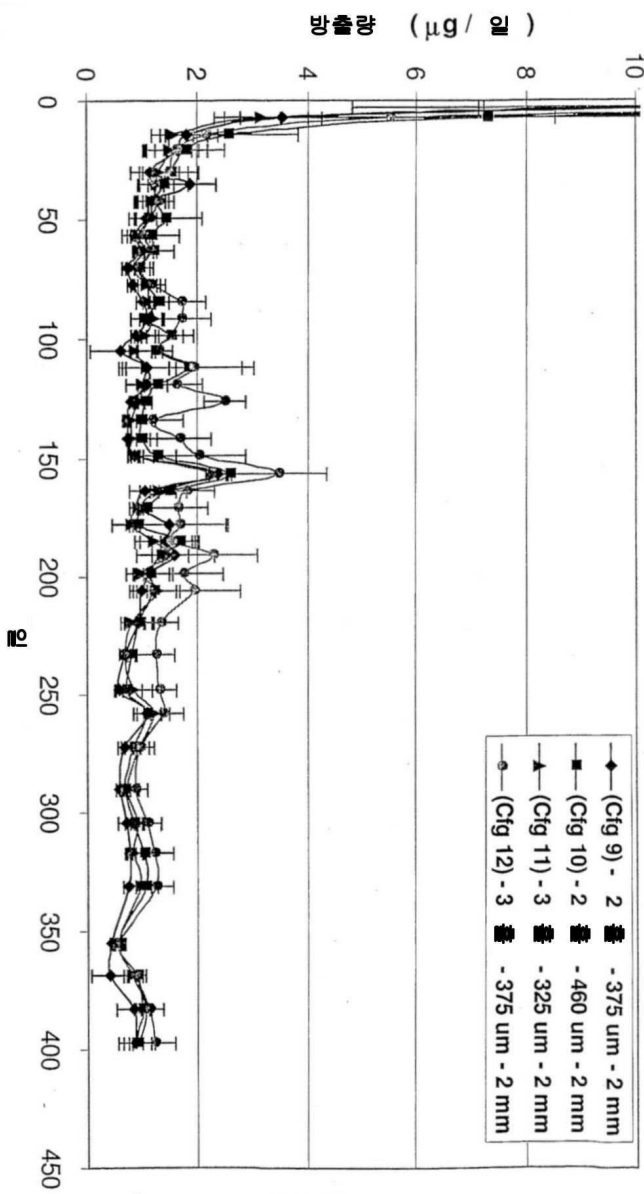
도면7



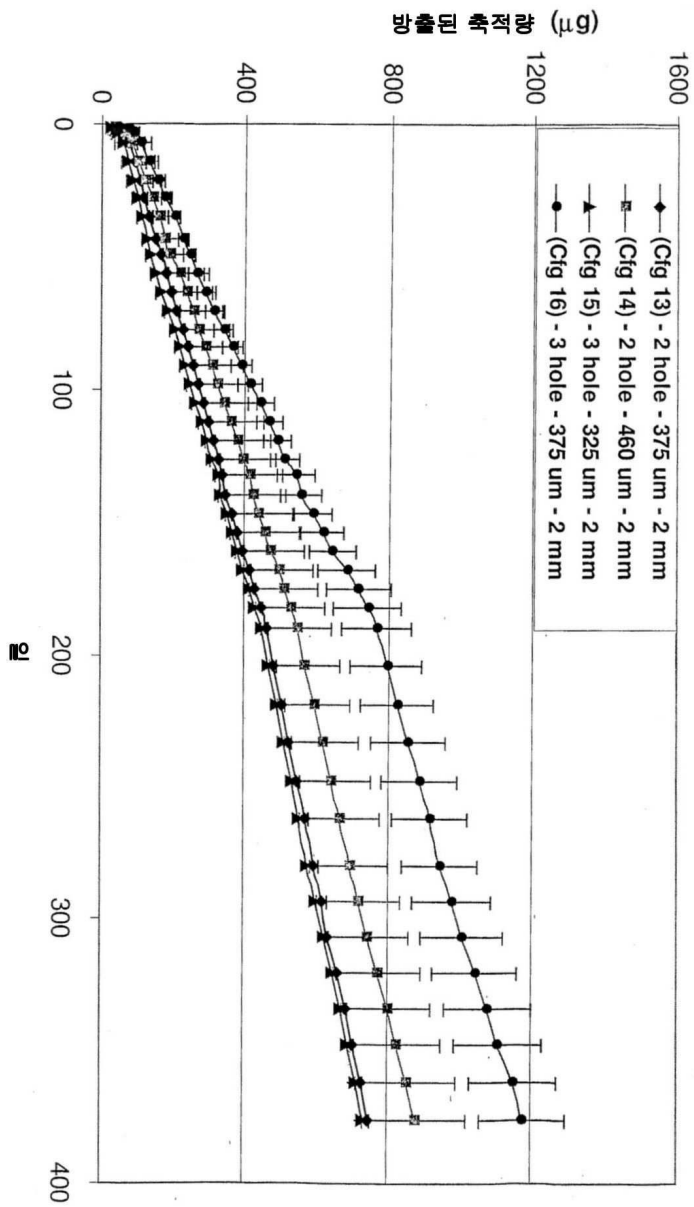
도면8



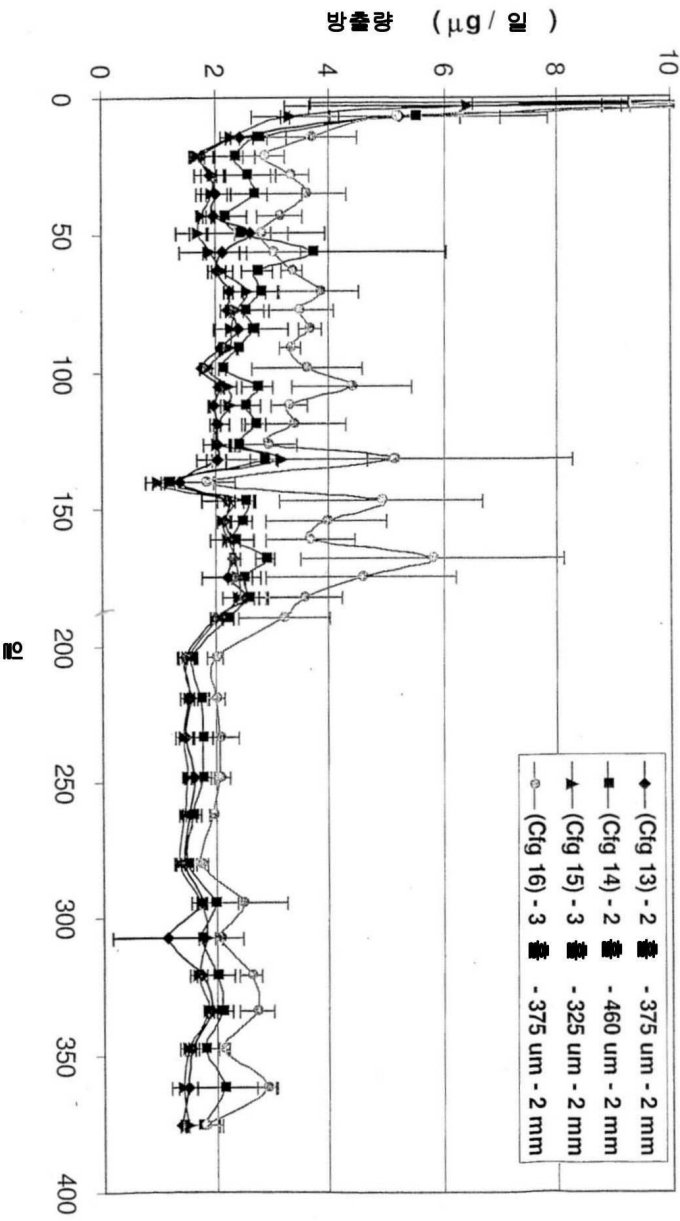
도면9



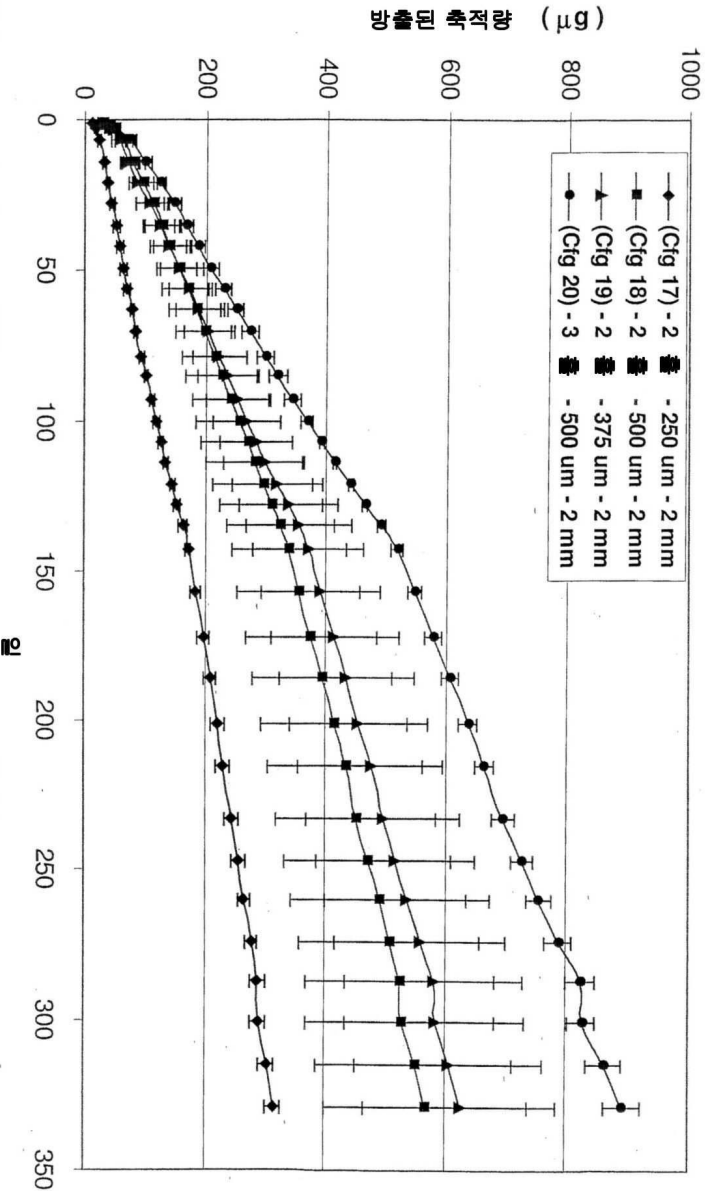
도면10



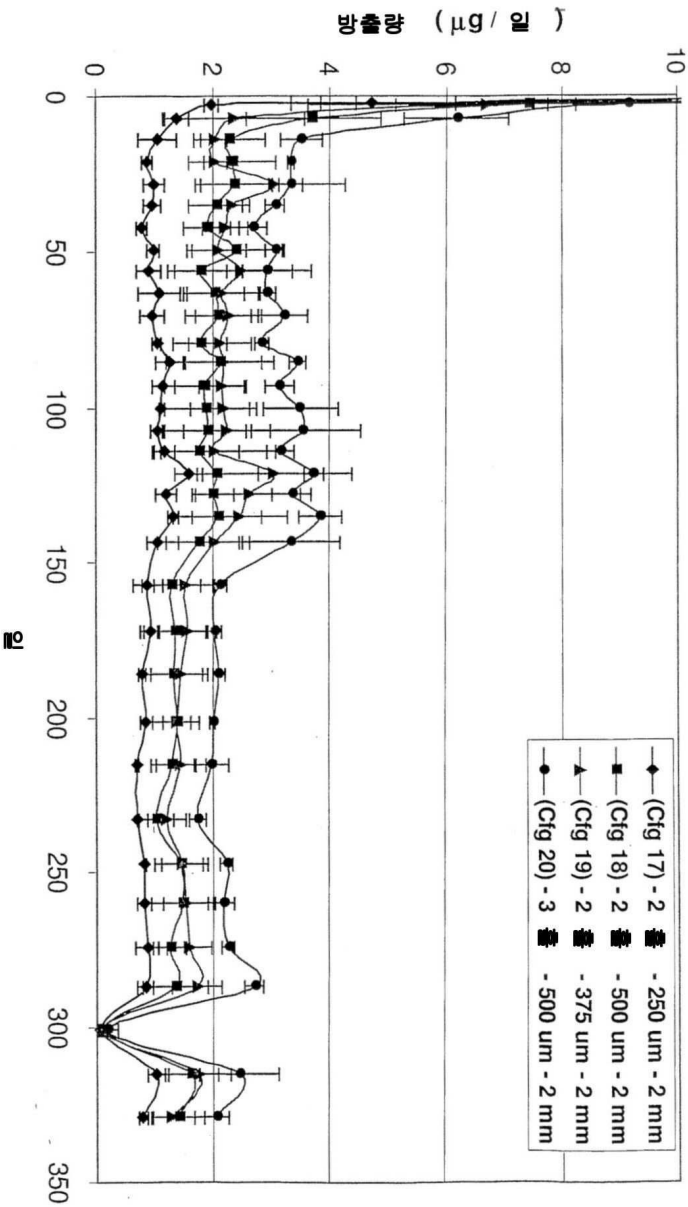
도면11



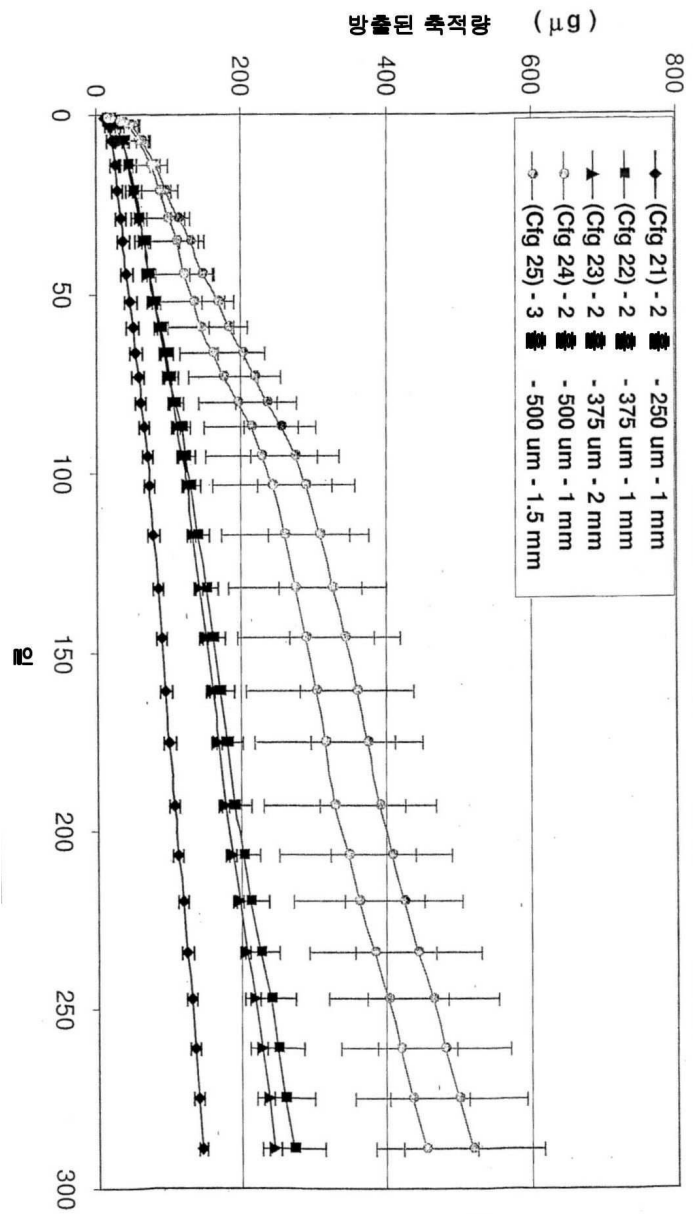
도면12



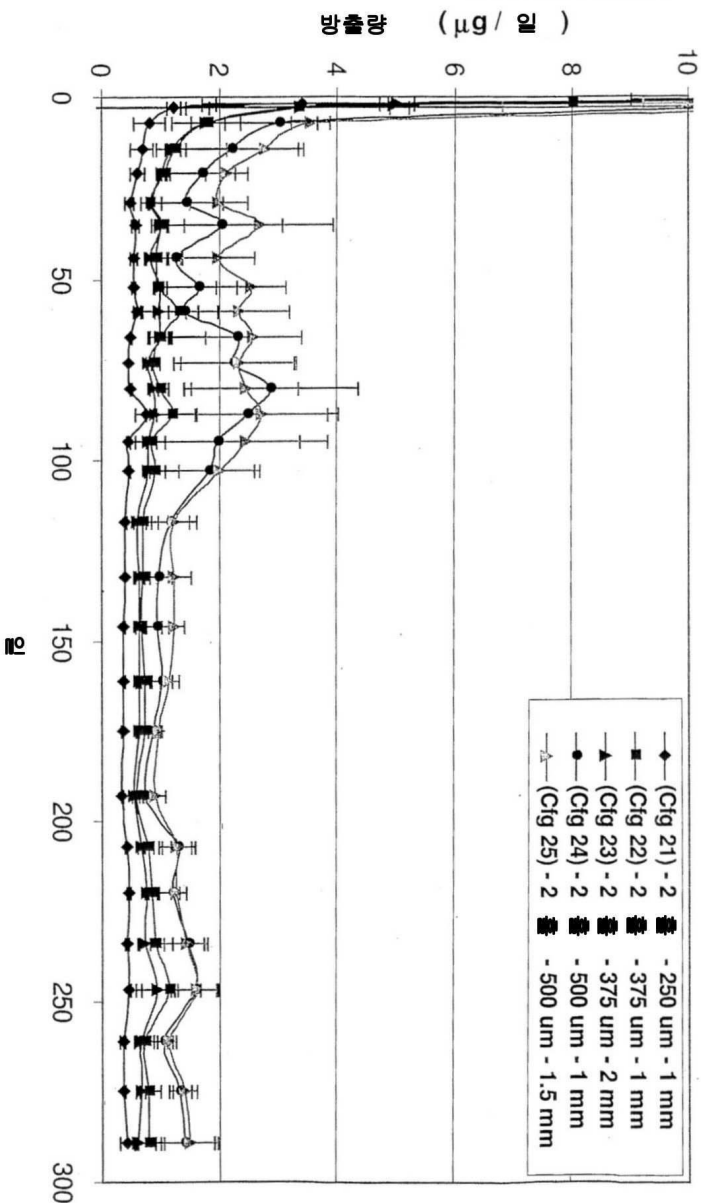
도면13



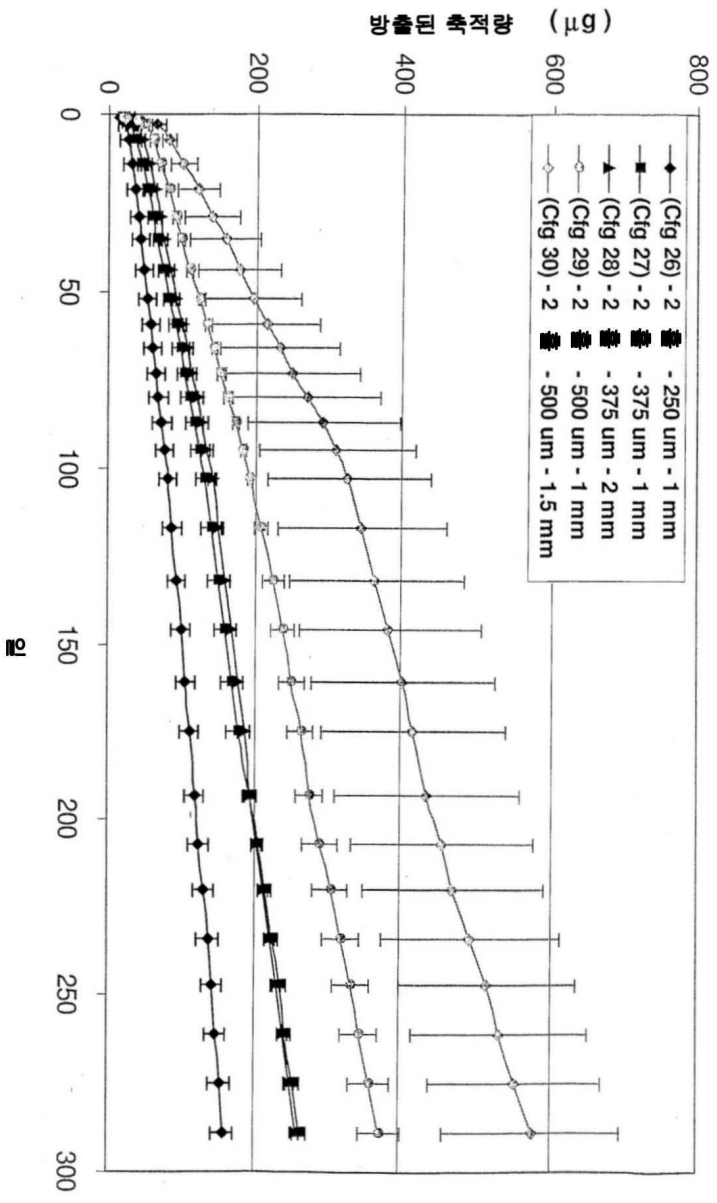
도면14



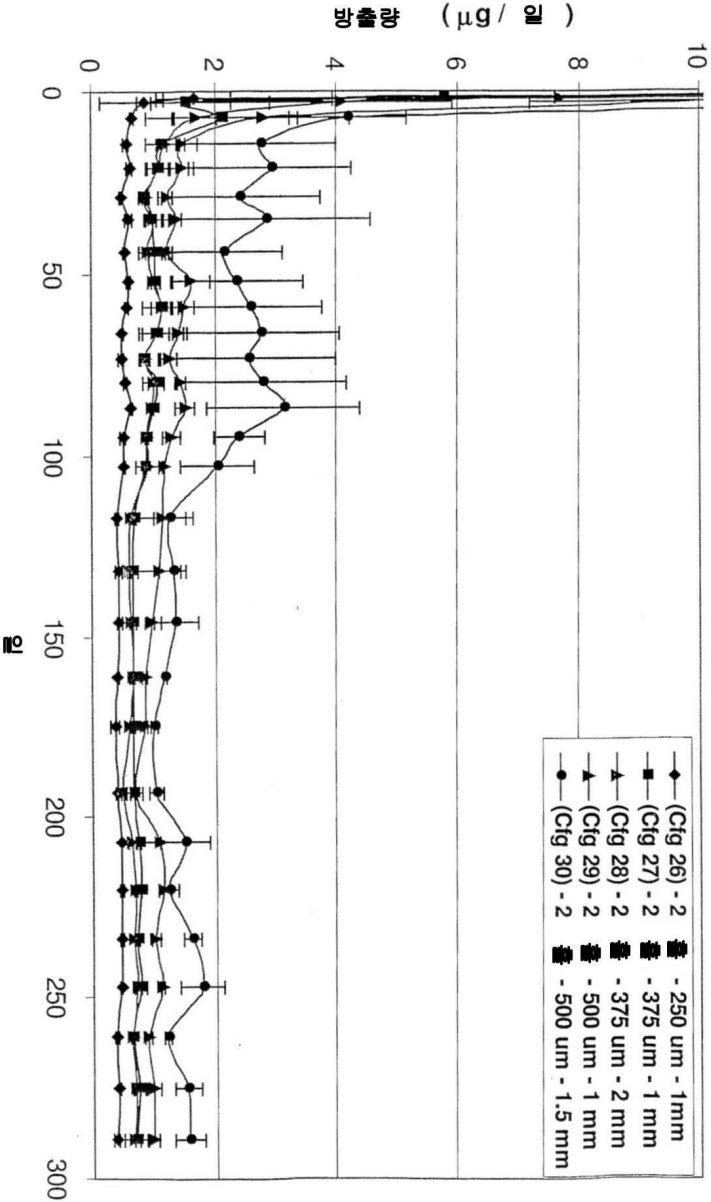
도면15



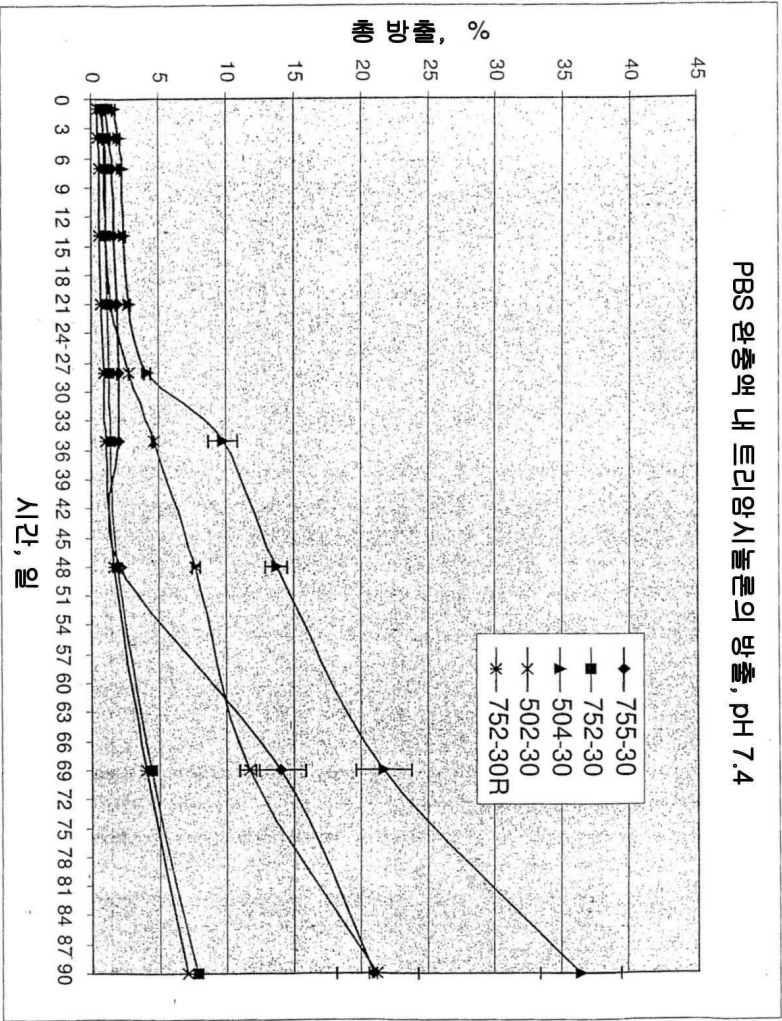
도면16



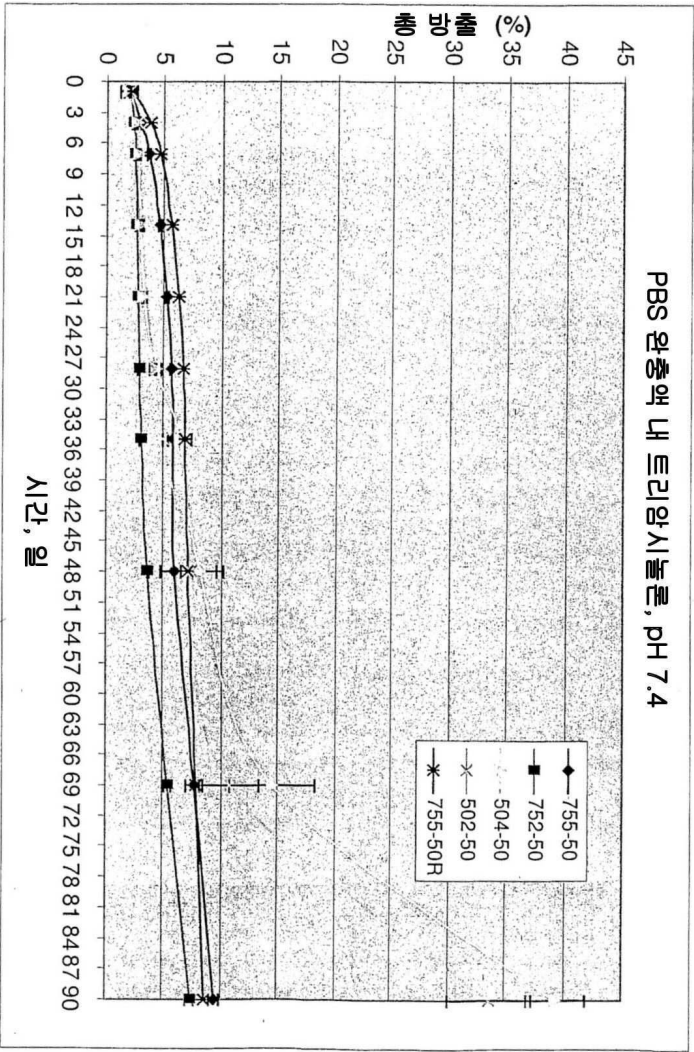
도면17

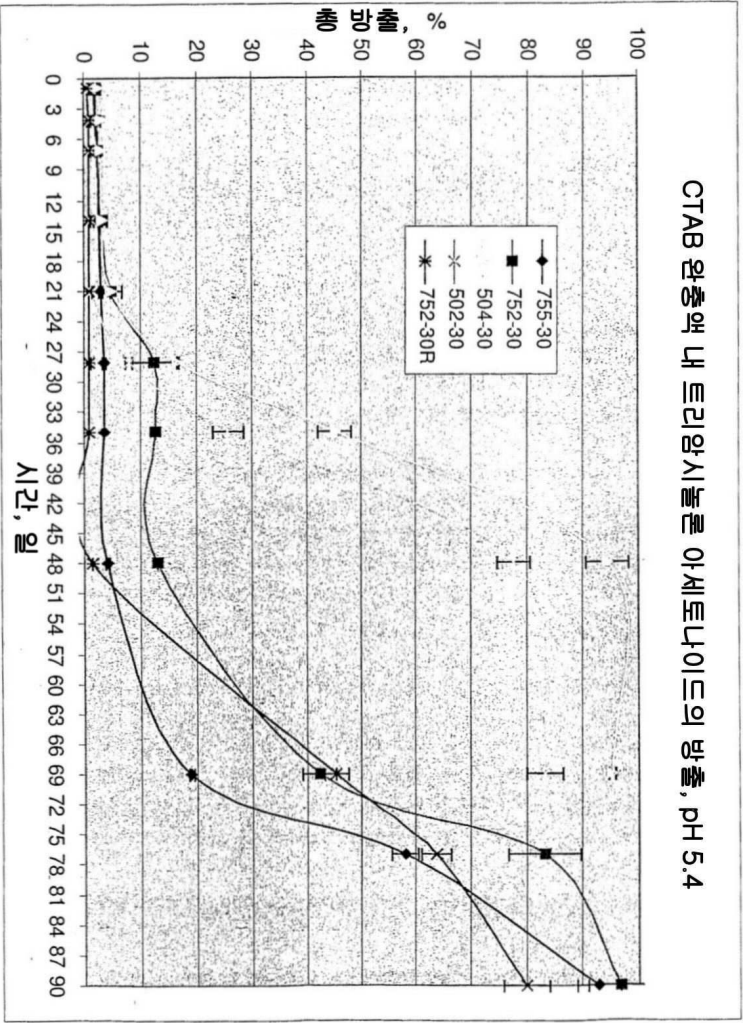


도면18

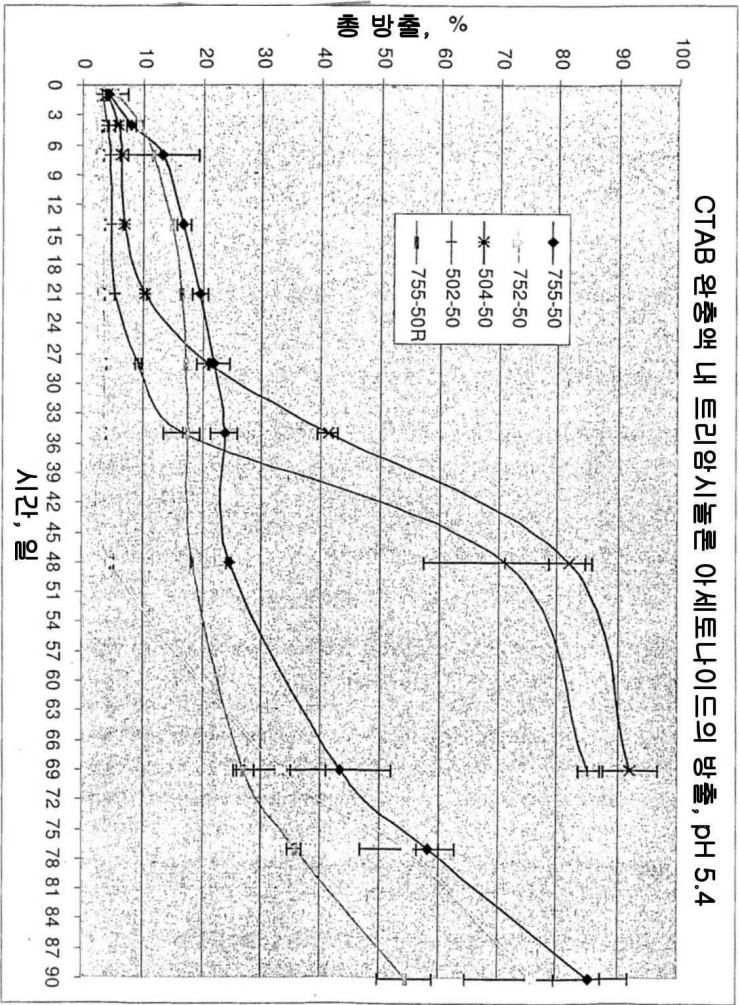


도면19

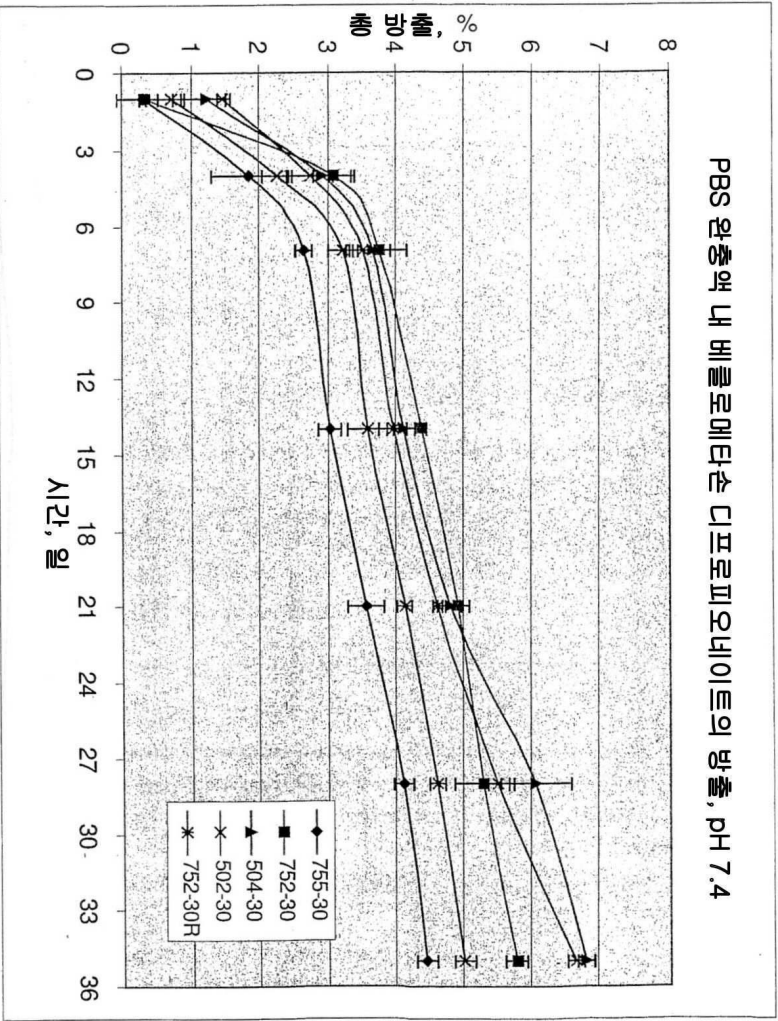




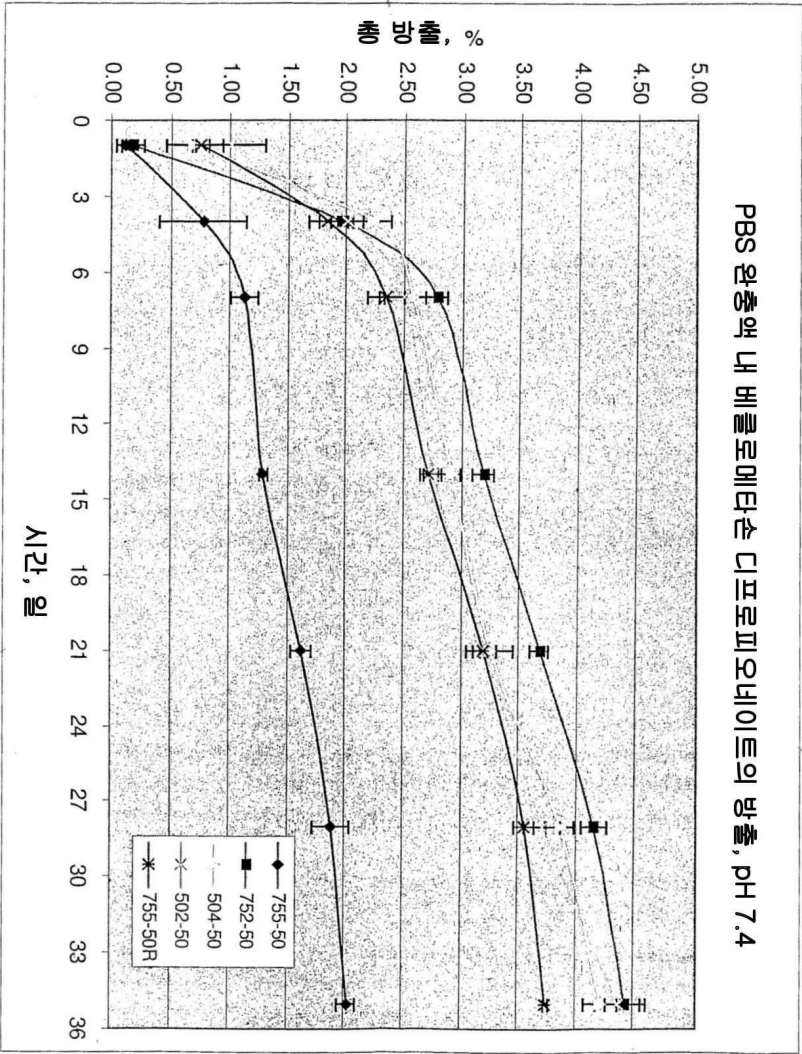
21면도



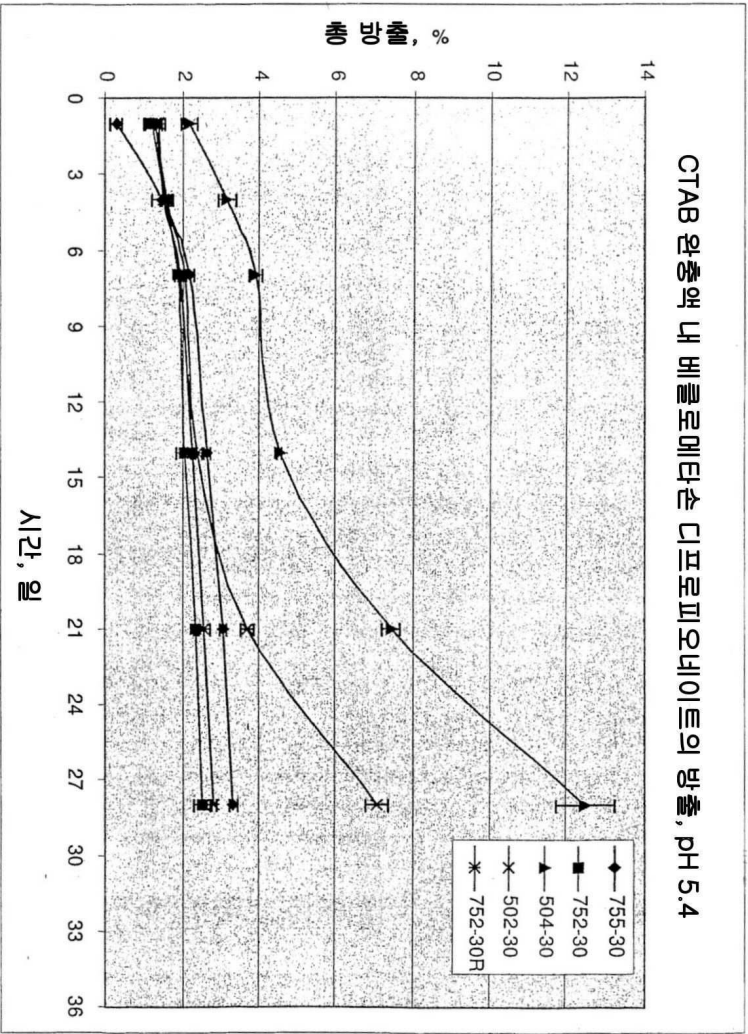
도면22



도면23



도면24



도면25

