(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0073292
(43) 공개일자 2020년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/50 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 9/10* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/5031 (2013.01)
A61K 9/0051 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7016713(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년01월22일
심사청구일자 2020년06월10일
(62) 원출원 특허 10-2014-7023407
원출원일자(국제) 2013년01월22일
심사청구일자 2018년01월19일
(85) 번역문제출일자 2020년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/022466
(87) 국제공개번호 WO 2013/112434
국제공개일자 2013년08월01일
(30) 우선권주장
61/589,681 2012년01월23일 미국(US)

(71) 출원인
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(72) 발명자
마쉬, 데이비드, 에이.
미합중국 캘리포니아주 92618, 얼바인, 스펙트럼 1190
리버스, 홍웬 마
미합중국 캘리포니아주 92127, 샌디에고, 써니필드 플래이스 15833
(74) 대리인
최경준

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **고화 디포-형성 주사가능 약물 제형에 현탁된 서방형 생분해성 또는 생체흡수성 미소구체 또는 미립자**

(57) 요 약

복합 약물 전달 물질은 약물의 지속적인 전달을 제공하기 위해 인간 또는 포유동물의 눈에 주입될 수 있다. 복합 약물 전달 물질은 매질 조성물에 분산된 복수의 미립자를 포함할 수 있다. 미립자는 약물 및 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질을 포함하는 코팅을 포함할 수 있고, 매질 조성물은 디포-형성 물질에 분산된 약물을 포함한다. 매질 조성물은 눈에 주사시 겔화되거나 고화될 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 9/5084 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

매질 조성물에 분산된 복수의 미립자를 포함하는 복합 약물 전달 물질로서;

상기 미립자는 약물 및 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질을 포함하는 코팅을 포함하고;

상기 매질 조성물은 미립자의 동일한 약물을 더 포함하고, 여기서 상기 약물은 디포(depot)-형성 물질에 분산되며, 이에 의해 상기 약물은 미립자 중에 및 매질 조성물 중에 분산되며;

상기 매질 조성물은 투여 전에 액체 형태이고, 주입 후 매질의 형태가 고체 또는 겔이 되도록, 포유류의 체내에 주입되는 동안 또는 주입된 후에 점도가 실질적으로 증가하도록 구성되며;

여기서 복합 약물 물질의 단일 주입은 약 3 내지 약 12개월 동안 약물의 치료적 유효량을 제공하며;

여기서 점도에서의 증가는 적어도 약 1000 cP, 적어도 약 10,000 cP, 적어도 약 100,000 cP, 적어도 약 500,000 cP, 적어도 약 1,000,000 cP의 증가이고,

여기서 상기 미립자는 약 1 ㎛의 두께를 갖는 중합체 코팅을 포함하는 제 1 미소구체 유형; 약 2 ㎛의 두께를 갖는 중합체 코팅을 포함하는 제 2 미소구체 유형; 약 3 ㎛의 두께를 갖는 중합체 코팅을 포함하는 제 3 미소구체 유형; 약 4 ㎛의 두께를 갖는 중합체 코팅을 포함하는 제 4 미소구체 유형; 및 약 5 ㎛의 두께를 갖는 중합체 코팅을 포함하는 제 5 미소구체 유형를 포함하는 것인

복합 약물 전달 물질.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 미소구체가, 약물로 로딩된 폴리락티드-코-글리콜라이드, 폴리락티드, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는, 복합 약물 전달 물질.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 중합체가 폴리락티드 중합체인, 복합 약물 전달 물질.

청구항 4

안구 질환 또는 상해를 치료하는 방법에 유용한, 제 1 항에 따른 복합 약물 전달 물질을 포함하는 약학 조성물에 있어서, 상기 방법은 상기 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물의 눈에 주입하는 것을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 미소구체가, 약물로 로딩된 폴리락티드-코-글리콜라이드, 폴리락티드, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는, 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **교차참조**

[0002] 본원은 2012년 1월 23일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/589,681호를 우선권으로 주장하며, 이의 전체 개시내용을 본원에 참고로 인용한다.

배 경 기 술

[0003] 인간과 동물에 약물을 지속적으로 전달하는 개선된 방법이 계속해서 요망된다.

[0004] US 5 441 732 A (1995.08.15)

[0005] EP 1 568 359 A1 (2005.08.31)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 주사가능한 액체 디포(depot) 형성 물질은 몸을 절개할 필요 없이 인간이나 동물에 고체 지속형 약물 전달 장치를 이식하는 데 사용될 수 있다. 이는 절개가 위험할 수 있는 눈과 같은 민감한 영역에 유용할 수 있다. 상기 물질은 액체 형태로 존재할 수 있기 때문에, 장치의 크기는 바늘의 직경에 의해 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 고체 임플란트는 바늘을 통과할 수 있는 단면적을 가지고 있는 경우에만 주입될 수 있다. 따라서, 주사가능한 액체 디포 형성 물질에는 더 작은 바늘 크기가 사용될 수 있다. 투여되는 디포 물질의 양은 용이하게 변할 수 있기 때문에, 이는 고체 임플란트보다 더 유연하게 제공될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 몇몇 구현예는 복합 약물 전달 물질을 포함한다:

[0008] 매질 조성물에 분산된 복수의 미립자. 미립자는 약물; 및 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질을 포함하는 코팅을 포함할 수 있다. 매질 조성물은 디포-형성 물질에 분산된 약물을 포함할 수 있다. 매질 조성물은 투여 전에 액체 형태일 수 있으며, 주입 후 매질의 형태가 고체 또는 겔이 되도록, 체내에 주입되는 동안 또는 주입된 후에 점도가 실질적으로 증가하도록 구성될 수 있다.

[0009] 본원에 기재된 복합 약물 전달 물질을 이를 필요로 하는 포유동물의 눈에 주입하는 것을 포함하는 안구 질환 또는 부상을 치료하는 방법이 또한 기재된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] **상세한 설명**

[0011] 일반적으로, 본원에 기재된 복합 약물 전달 물질은 매질 조성물에 분산된 복수의 미립자를 포함한다. 주어진 복합 약물 전달 물질에서, 약물은 미립자 및 매질 조성물 모두에 존재하거나, 또는 미립자에만 존재할 수 있다. 매질 조성물은 디포-형성 물질 및 디포-형성 물질에 분산된 약물을 포함할 수 있다. 미립자는 약물을 포함할 수 있고, 임의적으로는 생분해성 중합체 또는 생체흡수성 중합체와 같은 다른 물질을 포함할 수 있고, 생체흡수성 또는 생분해성 코팅을 포함할 수 있다. 따라서, 복합 약물 전달 물질은 *생체내 인-시츄(in-situ)* 약물 전달 시스템일 수 있다. 미립자는 약물로만 구성되거나 또는 코팅된 약물 입자 또는 코팅된 약물-중합체 입자 또는 미소구체로 구성될 수 있다.

[0012] 투여 전, 매질은 저 점도의 액체와 같은 액체일 수 있다. 저 점도는 매질의 주입을 허용할 수 있다. 매질이 포유동물의 몸에 주입되는 경우, 몸에 있는 매질의 형태가 고체 또는 겔이 되도록 매질의 점도가 실질적으로 증가할 수 있다. 실질적인 점도의 증가는 바늘을 통한 액체 주입의 어려움을 실질적으로 증가시키는 점도의 증가를 포함하고, 예를 들면 약 1000 cP 이상, 약 10,000 cP 이상, 약 100,000 cP 이상, 약 500,000 cP 이상 또는 약 1,000,000 cP 이상의 증가를 포함한다. 고체는 일정한 모양을 갖는 물질을 포함한다. 겔은 정상적인 조건 하에서 일정한 모양을 갖지만, 중력보다 더 큰 외력을 가하는 경우 유동할 수 있는 물질을 포함한다.

[0013] 매질 조성물은 디포-형성 물질을 포함하는 임의의 조성물을 포함한다. 디포-형성 물질은 투여 전에 액체 형태일 수 있으며, 포유동물의 체내에 주입되는 동안 또는 그 후에 고체 또는 겔을 형성하도록 실질적으로 점도가 증가할 수 있는 물질을 포함한다. 디포-형성 물질의 예로는 REGEL®, 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트 착체, 유기 용액 중의 폴리락티드-코-글리콜리드(PLGA), 유기 용액 중의 폴리락티드(PLA) 등을 포함하나, 이들에 국한되지 않는다.

[0014] 몇몇 디포-형성 물질은 수용성 유기 용매 등의 유기 용매에 용해되어 있는 PLGA 또는 PLA를 포함할 수 있다. 매질 조성물이 주입되면, 용매가 분산되어, 생리적 유체의 수성 환경에 침지된PLGA 또는 PLA 디포를 남긴다. PLGA 또는 PLA는 수성 매질에 불용성이기 때문에, 빠르게 침전되어 생리적 유체와 접촉시 고체를 형성할 수 있다. PLGA 또는 PLA 매질 조성물에 적합한 유기 용매의 예로는 N-메틸-2-피롤리 돈, 프로필렌 글리콜, 다이메틸 설폭사이드, 테트라하이드로푸란, 트라이아세틴, 에틸 벤조에이트, 벤질 벤조에이트 등을 포함할 수 있으나, 이들에

국한되지 않는다. 몇몇 구현예에서, 유기 용매는 N-메틸-2-피롤리돈, 벤질 벤조에이트, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. PLGA/N-메틸-2-피롤리돈 디포-형성 물질은 상표명 엘리카드(ELIGARD®) 하에 아트릭스 랩(Atrix Lab)으로부터 입수할 수 있다. PLGA/벤질 벤조에이트 디포-형성 물질은 상표명 ALZAMER® 하에 Alza로부터 입수할 수 있다.

[0015] 몇몇 디포-형성 물질은 수혼화성 유기 용매 예컨대 에탄올, 벤질 알코올 등에 용해되어 있는 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트를 포함할 수 있다. 용액은 작은 게이지 바늘에 의해 투여의 용이성을 향상시킬 수 있는 저 점도를 갖는다. 주입되는 경우, 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트는 점도가 증가되어 겔 또는 고체를 형성할 수 있다. 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트 디포 형성 물질은 상표명 SABER®하에 Durect로부터 입수할 수 있다.

[0016] 몇몇 디포-형성 물질은 소수성 PLGA 블록(A)과 친수성 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 블록(B)을 ABA 또는 BAB 블록 배치로 포함하는 열민감성 생분해성 삼원블록 공중합체를 포함할 수 있다. MacroMed가 개발한 REGEL®는 물에 가용성인 ABA 삼원블록 공중합체이다. 레겔의 수용액은 15℃에서 자유 유동 액체이며, 주입시 체온에서 겔로 변한다. 약물 방출 속도는 친수성/소수성 함량, 중합체 농도, 분자량 및/또는 삼원블록 공중합체의 다분산도를 변화시킴으로써 조절될 수 있다.

[0017] 몇몇 디포-형성 물질은 2개의 PEG 블록이 측면에 있는 중앙 폴리프로필렌 글리콜의 소수성 블록을 포함하는 삼원블록 공중합체인 폴록사머(Poloxamer) 407을 포함할 수 있다. 이는 역-열적 겔화 특성을 가진 수용액을 형성하는 수용성 비-이온성 계면활성제이다. 20% 초과의 중합체를 가진 용액은 저온에서 저 점도를 나타내지만, 체온에서는 경질 반고체 겔 네트워크를 급속히 형성한다.

[0018] 몇몇 디포-형성 물질은 DelSite Biotech. Inc.로부터 입수가능한 GELSITE®를 포함할 수 있다. GELSITE®는 알로에 농장에서 추출하고 정제한 천연 산성 다당류이다. 수용액 중의 중합체는 주입시 칼슘의 존재 하에 겔을 형성하여, 약물을 포획하고 서방형 방출된다.

[0019] 복수의 미립자는 매질 조성물에 분산된다. "분산"이라는 용어는 미립자의 상당 분획 예컨대 약 50% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 99% 이상이 매질 조성물과 접촉해 있거나 또는 그에 의해 둘러싸여 있도록 매질 조성물에서 미립자를 혼합하는 것을 포함한다. 개별 미립자 또는 미립자 클러스터가 매질 조성물에 분산될 수 있다. 미립자는 거의 균일하게 분산되거나, 불균일하게 분산될 수 있다.

[0020] 미립자는 미국 약전, 미국의 공식 동종 요법 약전 또는 공식 국민 처방집에서 인정한 임의의 화합물 또는 물질, 이들에 대한 임의의 보충제; 및 사람 또는 다른 동물의 질병의 진단, 치료, 완화, 처리 또는 예방에 사용하기 위한 임의의 화합물 또는 물질을 비롯한 약물; 및 사람 또는 다른 동물의 신체의 구조 또는 임의의 기능에 영향을 주기 위한 음식 또는 물 이외의 임의의 물질을 포함한다.

[0021] 약물의 몇 가지 예는 ace-저해제, 내인성 사이토카인, 기저 막에 영향을 주는 제제, 혈관내피 세포의 성장에 영향을 주는 제제, 아드레날린 작용제 또는 차단제, 콜린성 작용제 또는 차단제, 알도스 환원효소 저해제, 진통제, 마취제, 항 알레르기제, 항염증제, 항고혈압제, 승압제, 항균제, 항바이러스제, 항진균제, 항원충제, 항감염제, 항종양제, 항대사물질, 항혈관형성제, 티로신 키나제 저해제, 항생제 예를 들어 아미노글리코사이드 예컨대 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신 및 반코마이신; 암페니콜 예컨대 클로람페니콜; 세팔로스포린 예컨대 세파졸린 HCl; 페니실린 예컨대 암피실린, 페니실린, 카르베니실린, 옥시실린, 메티실린; 린코사마이드 예컨대 린코마이신; 포리펩티드 항생제 예컨대 폴리믹신 및 바시트라신; 테트라사이클린 예컨대 테트라사이클린; 퀴놀론 예컨대 시프로플락신; 설폰아마이드 예컨대 클로라민 T; 및 설폰 예컨대 친수성 개체로서의 설파닐산, 항바이러스 약물 예컨대 아시클로비어, 간시클로비어, 비다라빈, 아지도티미딘, 디데옥시이노신, 디데옥시시토신, 덱사메타손, 시프로플락신, 수용성 항생제 예컨대 아시클로비어, 간시클로비어, 비다라빈, 아지도티미딘, 디데옥시이노신, 디데옥시시토신; 에피네프린; 이소플루페이트; 아드리아마이신; 블레오마이신; 마이토마이신; 아라-C; 악티노마이신 D; 스코폴아민 등; 진통제 예컨대 코데인, 모르핀, 케토로 락, 나프록센 등, 마취제 예컨대 리도카인; 아드레날린 제제 α-아드레날린 차단제, β -아드레날린 차단제, α-아드레날린 작용제 예컨대 알파-2 아드레날린 수용체 작용제, β-아드레날린 작용제 예를 들어 에피히드린, 에피네프린, 티몰롤, 브리모니딘 등; 알도스 환원효소 저해제 예컨대 에팔레스타트, 포날레스타트, 소르비닐, 톨레스타트; 항알레르기성 물질 예컨대 크로몰린, 베클로메타손, 덱사메타손 및 플루니솔리드; 콜히친, 구충제 예컨대 이버멕틴 및 수라민 나트륨; 항아메바제 예컨대 클로로퀸 및 클로르테트라사이클린; 및 항진균제 예컨대 암포테리신 등, 항혈관신생 화합물 예컨대 아넥코르타베 아세테이트, 레티노이드 예컨대 타자로텐, 항녹내장제 예컨대 브리모니딘(ALPHAGAN® 및 ALPHAGAN P®), 아세토졸아마이드, 비마토프로스트(LUMIGAN®), 티몰롤, 메베푸놀롤; 메만틴; 2ME2; 항종

양제 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 인터페론; α, β 및 γ, 항대사물질 예컨대 엽산 유사체, 퓨린 유사체 및 피리미딘 유사체; 면역저해제 예컨대 아자티프린, 사이클로스포린 및 미조리빈; 축동제 예컨대 카바콜, 동형제 예컨대 아트로핀 등, 라니비주맙, 베바시주맙, 프로테아제 저해제 예컨대 아프로티닌, 캐모스태트,가벡세이트, 혈관확장제 예컨대 브라디키닌 등 및 각종 성장 인자 예컨대 표피 성장 인자, 염기성 섬유아세포 성장 인자, 신경 성장 인자 등을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 약물은 티몰롤, 브리모니딘, 비마토프로스트, 케토롤락, 덱사메타손, 메만틴, 프레드니솔론 아세테이트, 트라이암시놀론 아세토나이드, 라니비주맙 또는 베바시주맙이다. 약물이라는 용어는 약물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 포함한다.

[0022] 몇몇 구현예에서, 2개 이상의 다른 약물이 제형에 사용될 수 있다. 약물은 임의의 미소구체에서 함께 혼합되거나 또는 매질 조성물에서 함께 혼합되거나, 또는 분리될 수 있다. 예를 들어, 한 세트의 미소구체는 하나의 약물을 함유할 수 있고, 다른 세트의 미소구체는 제 2 약물을 함유할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 라니비주맙 또는 베바시주맙을 포함하는 제 1 세트의 미소구체 및 다른 약물을 포함하는 제 2 세트의 미소구체를 포함하는 제형이 황반 변성 또는 당뇨병성 망막 병증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0023] 매질 물질의 점도를 증가시켜 고체 또는 겔을 형성한 후, 미립자 및 미립자 부분이 아닌 약물("매질 약물")을 고체 또는 겔에 캡슐화하여 생리학적 유체와 매질 약물 사이의 접촉을 제한할 수 있다. 시간이 지남에 따라, 수성 생리학적 유체가 서서히 매질 물질을 침투해서 매질 약물을 방출할 수 있다. 결국, 약물이 미립자로부터 방출되기 시작되도록 생리학적 유체를 또한 미립자에 침투시킬 수 있다. 매질 약물 조성물은 주입 후 최대 1개월, 최대 2개월, 최대 3개월 또는 아마도 그 이상으로 방출될 수 있다.

[0024] 액체 매질 조성물 예컨대 저 점도 액체 매질 조성물은 약 25 게이지 또는 약 30 게이지 같은 매우 작은 바늘을 통해 약물을 전달할 수 있다. 작은 바늘의 사용은 바늘로 인한 심각한 부작용의 위험을 줄일 수 있다. 작은 바늘의 사용은 눈의 유리체에 약물 함유 제형을 주사하는 데 특히 유리할 수 있다. 유리체 같은 눈 영역의 뒤로 주사하는 경우, 더 작은 바늘은 안내 염, 망막 박리, 유리체 박리, 심한 통증 등과 같은 바늘로 인한 심각한 부작용의 가능성을 감소시킨다.

[0025] *생체내* 고화 또는 겔화되는 저 점도 액체 매질 조성물의 주입은 고체 장치를 주입하는 다른 방법에 비해 상당한 안전상의 장점을 제공한다. 예를 들어, 서방형 액체 내지 고체 제형의 주입은 비슷한 크기의 고체 장치를 눈 속에 외과적으로 주입하는 것을 방지할 수 있다. 좁은 게이지 바늘은 외과적 이식에 비해 눈 외상을 최소화할 수 있고, 따라서 유리체 유체의 손실을 최소화할 수 있으며, 망막 및 유리체 박리 가능성을 줄일 수 있고, 크게는 안내 염 같은 감염 위험을 감소시킬 수 있다.

[0026] 고화 또는 겔화 매질은 제형이 유리체로 유입됨에 따라 미립자 및 약물 입자를 포획할 수 있다. 상 변화를 겪지 않는 미립자 또는 약물 입자를 포함하는 액체 제형은 후방 망막에 "플룸(plume)" 또는 정착할 수 있으며, 이는 일시적인 실명의 원인이 될 수 있다. 또한, 플룸 제형은 유리체 혼탁이나 반점의 원인이 될 수 있는 렌즈 위에 정착할 수 있다. 소립자들은 또한 세포 내에서 섭취될 수 있으며, 여기서 이들은 급속히 분해되고 "버려져(dumped)", 국소 염증 반응을 시작할 수 있다.

[0027] 미립자의 침투는 상당량의 약물이 매질로부터 방출된 후에 시작될 수 있다. 미립자 코팅의 두께가 복수의 미립자 내에서 변하는 경우, 더 얇은 코팅을 가진 입자들이 더 두꺼운 코팅을 가진 입자들보다 먼저 약물 방출을 시작할 수 있다. 따라서, 막 두께의 범위는 시간에 따른 약물 방출을 제어하는 데 도움이 될 수 있다. 복수의 미소구체는 상이한 코팅 물질이 서로 다른 방출 특성을 허용하도록 다양한 코팅 물질을 가질 수 있다. 따라서, 다양한 코팅 물질은 시간에 따른 약물 방출을 제어하는 데 도움이 될 수 있다.

[0028] 미립자는 미크론 또는 ㎛ 범위 정도, 또는 더 작은 크기의 입자, 예를 들면, 약 0.01 ㎛ 내지 약 1000 ㎛, 약 1 ㎛ 내지 약 300 ㎛, 약 10 ㎛ 내지 약 100 ㎛의 크기를 가진 임의의 입자들을 포함한다. 미립자는 예를 들어 대략적인 구형(예컨대, 미소구체), 구형, 타원형, 원통형, 막대 모양 등과 같은 임의의 모양의 것일 수 있다.

[0029] 미립자들은 매우 작기 때문에, 이들은 약 25 게이지 또는 30 게이지와 같이 매우 작은 바늘을 통해 전달될 수 있다. 상술한 바와 같이, 작은 바늘의 사용은 바늘로 인한 심각한 부작용의 위험을 줄일 수 있다.

[0030] 미립자는 상술한 바와 같은 약물, 및 코팅을 포함한다. 코팅은 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질을 포함한다.

[0031] 생체흡수성 물질은 *생체내에서* 흡수되는 임의의 물질을 포함한다. 생체흡수성 물질은 반드시 *생체내에서* 화학적으로 분해될 필요는 없지만, 약물의 정상적인 *생체내* 수명보다 상당히 긴 기간 동안 약물의 치료 효과량을 방출할 수 있는 방식으로 *생체내에서* 분산되거나 용해될 수 있다. 생체흡수성 물질의 예로는 폴리비닐피롤리딘

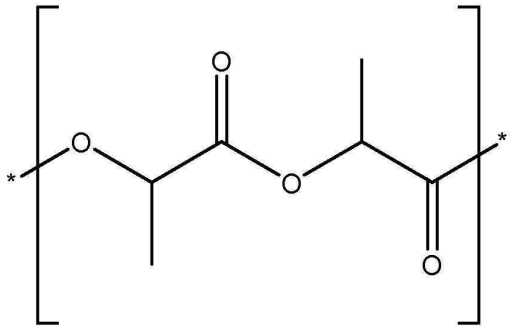
(PVP), 카복시메틸셀룰로스(CMC), 폴리비닐 클로라이드(PVC), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리오르토에스터 등을 들 수 있다.

[0032] 생분해성 물질은 약물의 정상적인 *생체내* 수명보다 상당히 더긴 기간 동안 약물의 치료 효과량을 방출할 수 있는 방식으로 *생체내에서* 화학적으로 분해되는 물질을 포함한다. 생분해성 물질은 단일 중합체 또는 공중합체, 또는 중합체들의 임의의 조합 또는 블렌드일 수 있다. 생분해성 중합체 물질의 예는 분해시 생리학적으로 허용되는 분해 생성물을 생성하는 에스터, 에터, 무수물, 아마이드, 오르토에스터와 같은 단량체로 이루어지는 중합체를 포함하나, 이들에 국한되지 않는다. 중합체 물질은 가교 결합되거나 비-가교 결합될 수 있다. 가교 결합되는 경우, 이들은 약하게 예컨대 5% 또는 1% 미만으로 가교 결합될 수 있다.

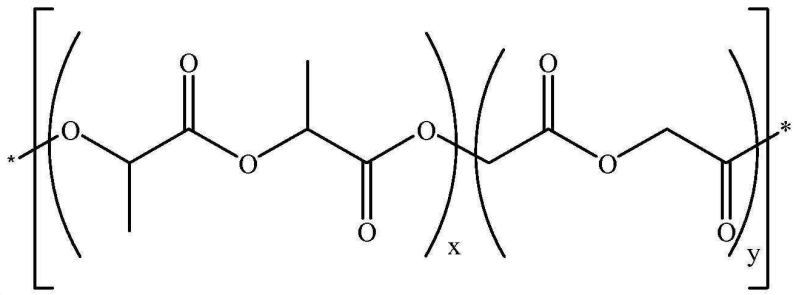
[0033] 몇몇 생분해성 중합체 물질은 하이드록시지방족 카복실산의 중합체, 단독- 또는 공중합체, 및 다당류를 포함할 수 있다. D-락트산, L-락트산, 라세미 락트산, 글리콜산, 카프로락톤 및 이들의 조합의 단독- 또는 공중합체가 또한 이들 폴리에스터 중에 포함된다. 글리콜산과 락트산의 몇몇 공중합체의 경우, 생분해는 글리콜산 대 락트산의 비율에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0034] 몇몇 구현예에서, 생분해성 중합체 물질은 PLA, PLGA, 폴리무수물, 폴리오르토에스터(POE), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 폴리락티드는 중합체 물질의 약 100 중량%에 대해 약 2% 내지 약 100%, 약 2% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%일 수 있다. 몇몇 구현예에서, 폴리(락티드-코-글리콜리드)는 중합체 물질의 약 100 중량%에 대해 약 2% 내지 약 100%, 약 2% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%일 수 있다.

[0035] 폴리락티드, 폴리락트산, 또는 PLA는 폴리 (D,L-락티드)를 포함하고, 또한 CAS 번호 26680-10-4로 확인될 수 있으며, 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0036] 

[0037] 폴리(락트-코-글리콜)산, 폴리(락티드-코-글리콜리드) 또는 PLGA는 (D,L-락티드-코-글리콜리드)를 포함하고, 또한 CAS 번호 26780-50-7로 확인되며, 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0038] 

[0039] 따라서, PLGA는 D,L-락티드 반복 단위의 하나 이상의 블록 및 글리콜리드 반복 단위의 하나 이상의 블록을 포함하며, 이때 각 블록의 크기 및 개수는 다를 수 있다.

[0040] 폴리(락트-코-글리콜)산(PLGA) 공중합체 중 각 단량체의 몰%는 0 내지 100%, 약 15 내지 85%, 약 25 내지 75%, 또는 약 35 내지 65%일 수 있다. 몇몇 구현예에서, D,L-락티드는 몰 기준으로 PLGA 중합체의 약 50% 내지 약 75%, 약 48% 내지 약 52% 또는 약 50%, 또는 약 73% 내지 약 77% 또는 약 75%일 수 있다. 중합체의 나머지는 본질적으로 글리콜리드 반복 단위일 수 있다. 예를 들어, 글리콜리드는 몰 기준으로 PLGA 중합체의 약 50%, 약

23% 내지 약 27%, 또는 약 25%, 또는 약 48% 내지 약 52%, 또는 약 50%일 수 있다. 말단기 또는 캡핑기와 같은 다른 기들은 소량으로 존재할 수 있다. 몇몇 구현예에서, PLGA 공중합체는 폴리락티드 중합체와 함께 사용된다.

[0041] 몇몇 구현예에서, 코팅은 PLA, PLGA, PVP, CMC, PVC, HPMC, 폴리오르토에스터, PEG 등을 포함할 수 있다.

[0042] 몇몇 구현예에서, 복수의 미소구체는 3가지 상이한 코팅, 즉 PLGA 코팅을 갖는 제 1 그룹, PLA 코팅을 갖는 제 2 그룹, 및 POE 코팅을 갖는 제 3 그룹을 갖는다.

[0043] 코팅의 두께는 다를 수 있다. 몇몇 구현예에서, 코팅은 약 1 ㎛ 내지 약 5 ㎛, 약 1 ㎛, 약 2 ㎛, 약 3㎛, 약 4 ㎛, 약 5 ㎛, 또는 이들 임의의 값들을 경계로 하거나 또는 이들 값들 사이의 임의의 두께를 가질 수 있다.

[0044] 몇몇 구현예에서, 복수의 미립자는 다수의 상이한 코팅 두께를 가질 수 있다. 예를 들어, 미립자는 2, 3, 4, 5 개 또는 그 이상의 상이한 코팅 두께를 가지고/가지거나 임의의 유형의 코팅 물질을 가질 수 있다. 몇몇 구현예에서, 미립자는 하기를 가질 수 있다:

[0045] a) 2개의 코팅 두께: 약 1 ㎛ 및 약 2 ㎛, 1 ㎛ 및 3 ㎛, 1 ㎛ 및 4 ㎛ , 1 ㎛ 및 5 ㎛, 2 ㎛ 및 3 ㎛, 2 ㎛ 및 4 ㎛, 2 ㎛ 및 5 ㎛, 3 ㎛ 및 4 ㎛, 3 ㎛ 및 5 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛ 등;

[0046] b) 3개의 코팅 두께: 1 ㎛, 2 ㎛ 및 3 ㎛; 1 ㎛, 2 ㎛ 및 4 ㎛; 1 ㎛, 3 ㎛ 및 4 ㎛; 2 ㎛, 3 ㎛ 및 4 ㎛; 1 ㎛, 2 ㎛ 및 5 ㎛; 1 ㎛, 3 ㎛ 및 5 ㎛; 2 ㎛, 3 ㎛ 및 5 ㎛; 1 ㎛ , 4 ㎛ 및 5 ㎛; 2 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛; 3 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛; 1 ㎛ 2 ㎛, 3 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛ 등;

[0047] c) 4개의 코팅 두께: 2 ㎛, 3 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛; 1 ㎛, 3 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛; 1 ㎛, 2 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛; 1 ㎛, 2 ㎛, 3 ㎛ 및 5 ㎛; 1 ㎛, 2 ㎛, 3 ㎛ 및 4 ㎛ 등; 또는

[0048] d) 5개의 코팅 두께: 1 ㎛, 2 ㎛, 3 ㎛, 4 ㎛ 및 5 ㎛ 등.

[0049] 몇몇 구현예에서, 복수의 미소구체는 약 1 ㎛ 두께를 갖는 PLA 코팅을 포함하는 제 1 미소구체 유형; 약 2 ㎛ 두께를 갖는 PLA 코팅을 포함하는 제 2 미소구체 유형; 약 3 ㎛ 두께를 갖는 PLA 코팅을 포함하는 제 3 미소구체 유형; 약 4 ㎛의 두께를 갖는 PLA 코팅을 포함하는 제 4 미소구체 유형; 및 약 5 ㎛ 두께를 갖는 PLA 코팅을 포함하는 제 5 미소구체 유형을 포함할 수 있다.

[0050] 약 1 ㎛의 몇몇 예는 0.5 ㎛, 0.6 ㎛, 0.7 ㎛, 0.8 ㎛, 0.9 ㎛, 1.0 ㎛, 1.1 ㎛, 1.2 ㎛, 1.3 ㎛, 1.4 ㎛ 등을 포함할 수 있으나, 이들에 국한되지 않는다.

[0051] 약 2 ㎛의 몇몇 예는 1.5 ㎛, 1.6 ㎛, 1.7 ㎛, 1.8 ㎛, 1.9 ㎛, 2.0 ㎛, 2.1 ㎛, 2.2 ㎛, 2.3 ㎛, 2.4 ㎛ 등을 포함할 수 있으나, 이들에 국한되지 않는다.

[0052] 약 3 ㎛의 몇몇 예는 2.5 ㎛, 2.6 ㎛, 2.8 ㎛, 2.8 ㎛, 2.9 ㎛, 3.0 ㎛, 3.1 ㎛, 3.2 ㎛, 3.3 ㎛, 3.4 ㎛ 등을 포함할 수 있으나, 이들에 국한되지 않는다.

[0053] 약 4 ㎛의 몇몇 예는 3.5 ㎛, 3.6 ㎛, 3.7 ㎛, 3.8 ㎛, 3.9 ㎛, 4.0 ㎛, 4.1 ㎛, 4.2 ㎛, 4.3 ㎛, 4.4 ㎛ 등을 포함할 수 있으나, 이들에 국한되지 않는다.

[0054] 약 5 ㎛의 몇몇 예는 4.5 ㎛, 4.6 ㎛, 4.7 ㎛, 4.8 ㎛, 4.9 ㎛, 5.0 ㎛, 5.1 ㎛, 5.2 ㎛, 5.3 ㎛, 5.4 ㎛ 등을 포함할 수 있으나, 이들에 국한되지 않는다.

[0055] 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질로 코팅되는 것 이외에, 미립자는 약물과 함께 코팅 안에 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질을 포함할 수 있으며, 따라서 약물의 전달을 추가로 연장할 수 있다. 미립자의 내부가 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질을 포함하는 경우, 양은 다를 수 있다. 몇몇 구현예에서, 생체흡수성 물질 또는 생분해성 물질은 미립자 중량의 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 70% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%일 수 있다.

[0056] 미립자 중의 약물의 양은 다양할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 약물은 미립자 중량의 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 또는 약 70% 내지 약 90%일 수 있다.

[0057] 몇몇 구현예에서, 미립자는 치료적 유효 제제가 로딩된 PLGA, PLA 또는 이들의 조합 및 생분해성 또는 생체흡수성 코팅을 포함할 수 있다.

[0058] 몇몇 구현예에서, 복합 약물 전달 물질은 임의의 매질 물질 없이 동일한 양의 약물을 포함하는 임의의 미립자

및/또는 복수의 미립자 없이 상기 매질 물질 및 동일한 양의 약물을 포함하는 조성물보다 더 긴 시간 동안 주사 부위에 약물 유효량을 전달할 수 있다.

[0059] 몇몇 구현예에서, 복합 약물 전달 물질은 약 1개월 내지 약 3년, 약 2개월 내지 약 2년, 약 3개월 내지 약 12개월, 약 2개월 이상, 약 3개월 이상, 약 6개월 이상, 약 12개월, 또는 그 이상의 긴 시간 동안 약물의 서방형 방출을 제공할 수 있다. 이러한 서방형 방출은, 주사의 빈도를 줄일 수 있기 때문에, 바늘로 인한 심각한부작용의 위험을 줄일 수 있다. 눈 속 주사의 빈도를 줄이면 바늘로 인한 심각한 부작용의 위험을 줄일 수 있고, 환자에게 바람직할 수 있다. 따라서, 약 3개월 별로, 약 6개월 별로, 약 9개월 별로, 약 12개월 별로, 또는 그 이상 길게 주사할 수 있는 약물 전달 시스템이 바람직할 수 있다.

[0060] 몇몇 구현예에서, 약물의 유사-0차(pseudo-zero order) 전달은 (1) 약물-로딩 미립자의 코팅 두께, (2) 약물-로딩 미립자 상의 상이한 두께의 코팅의 개수, (3) 각 코팅 그룹 내 미립자의 개수, 및/또는 미립자를 제조하는데 사용되는 생분해성 또는 생체흡수성 중합체를 변화시킴으로써 장기간에 걸쳐 얻을 수 있다.

[0061] 복합 약물 전달 물질은 하기를 포함하지만, 이들에 국한되지 않는 임의의 안구 질환 또는 손상을 치료하는 데 사용될 수 있다:

[0062] 황반변성/망막 변성: 비-삼출성 노인성 황반변성(ARMD), 삼출성 노인성 황반변성(ARMD), 맥락막 혈관신생, 당뇨병성 망막증, 급성 황반성 신경망막병증, 중심 장액성 맥락망막병증, 낭포성 황반부종, 당뇨병성 황반부종.

[0063] 포도막염/망막염/맥락막염: 급성 다발성 판상색소 상피증, 베체트 병, 버드샷 망막맥락막증, 전염병(매독, 라임병, 결핵, 톡소플라즈마증), 중간 포도막염(평면부염), 다발성 맥락막염, 다발성 소실성 백반증후군(MEWDS), 눈의 사르코이드증, 후공막염, 사행성 맥락막염, 망막하 섬유증 및 포도막염 증후군, 보그트-코야나기-하라다 증후군.

[0064] 혈관 질환/삼출성 질환: 망막 동맥 폐쇄증, 망막 중심 정맥 폐쇄증, 파종 혈관 내 응고병증, 망막 분지 정맥 폐쇄증, 고혈압성 안저 변화, 안구 허혈성 증후군, 망막 동맥 미세동맥류, 코트 병, 중심오목부근 모세혈관확장증, 헤미-망막 정맥 폐쇄증, 유두정맥염, 중심 망막동맥폐쇄증, 분지 망막 동맥 폐쇄증, 경동맥 질환(CAD), 서리 가지 동맥염, 겸상 적혈구 망막병증 및 기타 헐색소질환, 혈관무늬 망막증, 가족성 삼출 유리체 망막증, 일스 병.

[0065] 외상성/외과: 교감성 안염, 포도막 망막 질환, 망막 박리, 외상, 레이저로 인한 질환, PDT, 광응고술, 수술 중 저관류, 방사선 망막증, 골수 이식 망막증.

[0066] 증식성 질환: 증식성 유리체 망막증 및 망막전막, 증식성 당뇨병성 망막증, 미숙아망막증(수정체후섬유증식증).

[0067] 감염성 질환: 눈 히스토플라즈마증, 눈 톡소카라증, 추정 눈 히스토플라즈마증 증후군(POHS), 내안구염, 톡소플라즈마증, HIV 감염 관련 망막 질환, HIV 감염 관련 맥락막 질환, HIV 감염 관련 포도막 질환, 바이러스성 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외부 망막 괴사, 진균성 망막 질환, 안구 매독, 안구 결핵, 광범위 일측 아-급성 신경망막염, 구더기 증.

[0068] 유전성 장애: 망막색소변증, 망막 이영양증 관련 전신 장애, 선천성 정지형 야맹증, 추체 이영양증, 노란점 안저, 베스트 병, 망막 색소 상피의 패턴 이영양증, X-염색체 관련 망막 층간 분리, 소르스비 안저 이영양증, 양성 동심성 황반병증, 비에티 결정 이영양증, 탄성섬유 가성 황색종, 오슬러 웨버 증후군.

[0069] 망막 열공/원공: 망막 박리, 황반 원공, 거대 망막 열공.

[0070] 종양: 종양 관련 망막 질환, 고형 종양, 종양 전이, 양성 종양, 예를 들어, 혈관종, 신경 섬유종, 트라코마 및 화농성 육아종, RPE의 선천성 비대, 후방 포도막 흑색 종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막과 망막 색소 상피의 복합 과오종, 망막아세포종, 안저의 혈관증식성 종양, 망막성상세포종, 안내 림프성 종양.

[0071] 기타: 점상내층맥락막병증, 급성 후방 다발성 판상 색소 상피증, 근시성 망막 변성, 급성 망막 색소 상피염, 안구 염증 및 면역 질환, 안구 혈관 이상, 각막 이식 거부, 신생혈관 녹내장 등.

[0072] **실시예 1**

[0073] 약물 로딩된 미소구체의 배취(batch)를 3부분으로 분리하였다. 제 1 부분은 PLGA로 코팅된다. 제 2 부분은 제 2 두께를 갖는 PLA로 코팅된다. 제 3 부분은 제 3 두께를 갖는 폴리오르토에스터[POE]로 코팅된다. POE는 3,9-다이에틸리덴-2,4,8,10-테트라옥사스피로[5.5]운데칸(DETOSU), 사이클로헥산다이메탄올(CDM), 트라이에틸렌 글리

콜(TEG) 및 1,10-데칸다이올(DD)의 축합 중합에 의해 제조된 폴리(오르토에스터) 중합체이다. 트라이에틸렌 글리콜 글리콜리드(TEG-GL)는 POE 주쇄의 가수 분해를 개시하기 위해 잠재성 산 촉매로서 첨가된다. POE 중합체의 분자량은 약 30,000 내지 약 35,000 달톤이다. 3개 그룹으로부터의 코팅된 미소구체는 동일한 약물을 함유하는 고화 디포-형성 매질과 혼합된다. 현탁액이 좁은 게이지 바늘을 통해 유리체 내에 주입되면, 거의 즉시 응고하여 미소구체를 포획한다. 디포가 서서히 침식됨에 따라, 디포로부터 약물이 먼저 방출된다. 이는 이어서 각각 제 1 그룹, 제 2 그룹 및 제 3 그룹의 미소구체로부터 방출된다.

[0074] **실시예 2**

[0075] 각각 1, 2, 3, 4 및 5 ㎛ 두께의 PLA 코팅된 화합물 1로 로딩된 PLGA 미소구체는 ReGel 중의 화합물 1의 제형에 현탁되고, 점도, pH 및 이온 강도가 조정된다. 미소구체의 현탁액은 이어서 안정성을 위해 동결 건조되고 저장된다(미소구체는 또한 "자유" 약물의 존재 하에 동결 건조되어, 바람직한 경우, 재구성 및 주사시, 볼루스 투여량을 제공한다). 재구성 후, 5℃로 유지된 제형은 동물 유리체에 30 게이지 바늘을 통해 주입되고, 제형은 즉시 유리체의 온도 약 37℃에서 겔화되어 미소구체를 포획한다.

[0076] 일단 유리체에서, ReGel은 화합물 1을 방출하기 시작한다. ReGel이 생체침식됨에 따라, 추가적인 약물이 방출되고, 코팅된 미소구체는 유리체 내의 수성 환경에 노출되기 시작한다. 미소구체가 37℃에서 수성 환경에 노출됨에 따라, 코팅은 생체침식되기 시작한다.

[0077] 1 ㎛ 코팅 내의 미소구체는 약물 함유 PLGA 매트릭스를 첫 번째로 노출시키고, 화합물 1을 방출하기 시작한다. 한편, 코팅된 그대로의 미소구체는 아직 약물을 방출하지 않는다. 시간이 지남에 따라, 2 ㎛ 코팅 내의 미소구체 상의 코팅은 침식되고, 약물 함유 PLGA 매트릭스를 노출하기 시작하고, 약물이 방출되기 시작한다. 거의 동시에, ReGel 중의 약물 및 1 ㎛ 코팅 내의 미소구체가 소모되기 시작한다.

[0078] 얼마 후, 앞서 방출되는 미소구체(예컨대, 1 ㎛ 및 2 ㎛ 코팅된 것)로부터의 약물 방출이 소모됨에 따라, 미소구체의 제 3 그룹 상의 3 ㎛ 코팅이 생체-제거되고, 이 그룹이 화합물 1을 방출하기 시작한다. 이어서, 얼마 후, 가장 무겁게 코팅된 미소구체로부터 4 ㎛ 및 5 ㎛ 코팅이 침식되고, 이어서 추가의 약물이 방출된다.

[0079] 달리 명시하지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에 사용된 성분의 양, 특성 예컨대 분자량, 반응 조건 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 달리 언급하지 않는 한, 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 기재된 수치 매개변수는 얻고자 하는 바람직한 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 적어도 특허청구범위에 대한 균등론의 적용을 제한하려는 것은 아닌바, 각각의 수치 매개변수는 적어도 보고된 유효숫자의 개수에 비추어 그리고 통상적인 반올림 기법을 적용하여 해석해야 한다.

[0080] 본 발명을 설명하는 문맥(특히 첨부된 특허청구범위의 문맥)에서 사용된 단수 형태 및 이와 유사한 지시대상은, 본원에서 달리 언급하거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 기재된 모든 방법은, 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 실시예 또는 예시적인 용어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것일 뿐 임의의 특허청구범위의 범주를 제한하려는 것은 아니다. 명세서의 어떠한 용어도 본 발명의 실시에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0081] 본원에 개시된 다른 요소 또는 실시예의 그룹화는 제한하려는 것으로 해석되어서는 안 된다. 각 그룹의 구성원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성원 또는 본원에 개시된 다른 요소와 임의로 조합하여 참조되고 청구될 수 있다. 어떤 그룹의 하나 이상의 구성원은 편의상 및/또는 특허성의 이유로 어떤 그룹에 포함되거나 또는 그로부터 제거될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 이와 같은 임의의 포함 또는 제거가 발생하는 경우, 명세서는 변형된 상태의 그룹을 포함하며, 따라서 첨부된 특허청구범위에 사용된 모든 마쿠쉬 그룹의 기재 내용을 충족시키는 것으로 간주한다.

[0082] 본 발명을 실시하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최선의 모드를 비롯한 특정 구현예가 본원에 기재되어 있다. 물론, 이러한 구현예에 대한 변형은 상기 상세한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자들은 당해 분야 숙련자들이 이러한 변형을 적합하게 채용할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 설명된 것과 다르게 실시될 수 있을 것으로 생각한다. 따라서, 특허청구범위는 적용가능한 법률에 의해 허용되는 특허청구범위에 기재된 요지의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 또한, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형 형태의 상술된 요소들의 임의의 조합이 고려된다.

[0083] 끝으로, 본원에 개시된 구현예들은 특허청구범위의 원리를 예시하는 것으로 이해해야 한다. 채용될 수 있는 다

른 변형은 특허청구범위의 범주 내에 있다. 따라서, 예를 들면, 비-제한적으로, 대체 실시예들이 본원의 교시내용에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 특허청구범위는 도시되고 기술된 구현예로 정확히 한정되지 않는다.