(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월05일
(11) 등록번호 10-2141433
(24) 등록일자 2020년07월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/439 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61L 29/14* (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01) *A61L 31/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/439 (2013.01)
A61K 31/46 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7008403
(22) 출원일자(국제) 2013년09월18일
심사청구일자 2018년07월26일
(85) 번역문제출일자 2015년04월01일
(65) 공개번호 10-2015-0058271
(43) 공개일자 2015년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/060479
(87) 국제공개번호 WO 2014/047221
국제공개일자 2014년03월27일
(30) 우선권주장
61/702,576 2012년09월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006101954 A1*
US5998430 A
US20120203203 A1
European Urology Supplement, 8(4), 178, 2009.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
타리스 바이오메디컬 엘엘씨
미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 하트웰 애비뉴 113
(72) 발명자
지에싱, 데니스
미국 64082 미주리 리스 서밋 에스더블유 걸 포인트 드라이브 4421
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 21 항 심사관 : 성선영

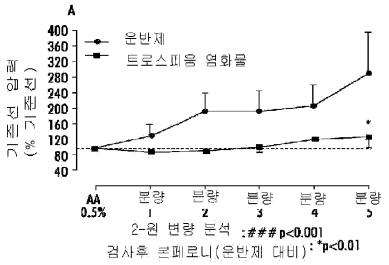
(54) 발명의 명칭 **트로스피움을 이용함으로써 방광 배뇨 장애 및 다른 하부 요도관 장애의 치료를 위한 약물 전달 시스템과 방법**

(57) 요 약

트로스피움을 포함하는 방법, 장치, 및 약제는 방광 조직에서 트로스피움의 치료적 농도를 생산하기에 충분하도록 방광 내의 소변에서 트로스피움의 지속적인 농도를 달성하기 위해 트로스피움을 방광 내로 국소적으로 투여함으로써 방광 기능장애의 치료에서 이용을 위해 제공된다. 약물은 방광 내로 삽입된 방광내 약물 전달 장치로부터

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도7b



방광 내로 전달될 수 있고, 여기서 상기 장치는 수 시간 또는 수 일의 연장된 기간에 걸쳐 약물을 방광 내의 소변 내로 연속적으로 방출한다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/00 (2013.01)
A61L 29/14 (2013.01)
A61L 29/16 (2013.01)
A61L 31/16 (2013.01)
A61M 31/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

방광 조직에서 트로스피움의 치료적 농도를 생성하기에 충분한 방광 내 소변 중 트로스피움의 지속적인 농도를 달성하기 위해 트로스피움을 환자의 방광 내로 국소적으로 투여함으로써 과민성 방광의 치료에 이용하기 위한 트로스피움을 포함하는 약제에 있어서,

상기 환자의 방광 내로 국소적으로 투여하는 것은 1 일 내지 최대 180 일의 치료 기간 동안 0.075 mg/일 내지 150 mg/일의 트로스피움의 평균량(mean average amount)으로 투여하는 것이고,

상기 방광 내 소변 중 트로스피움의 지속적인 농도는 치료 기간 동안 연속적으로 0.05 μg/ml 내지 100 μg/ml 인 것인, 약제.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 환자의 방광 내로 국소적으로 투여하는 것은 0.15 mg/일 내지 15 mg/일의 트로스피움의 평균량으로 투여하는 것인, 약제.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 치료 기간은 1 일 내지 90 일인 것인, 약제.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 치료 기간은 1 일 내지 60 일인 것인, 약제.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 환자의 방광 내로 국소적으로 투여하는 것은 연속적인 것인, 약제.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 환자의 방광 내로 국소적으로 투여하는 것은 간헐적인 것인, 약제.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 트로스피움은, 트로스피움을, 방광 내의 소변 내로 방출하는 방광내 약물 전달 장치로부터, 방광 내로 전달되는 것인, 약제.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 방광내 약물 전달 장치는 치료 기간에 걸쳐 트로스피움을 방광 내의 소변 내로 연속적으로 방출하는 것인, 약제.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 방광내 약물 전달 장치는 하우징을 포함하고, 상기 하우징은 트로스피움을 함유하고 제어가능하게 방출하고, 장치를 환자의 방광 내에 유지하도록 구성된 유지 모양과, 환자의 요도를 통한 장치의 통과를 위한 배치 모양의 사이에서, 탄성적으로 변형가능한 것인, 약제.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 하우징에 함유된 트로스피움은 비-액체 형태인 것인, 약제.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 비-액체 형태는 정제, 과립, 반고체, 캡슐, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 트로스피움은 방광에 적용된 코팅 물질로부터 방광 내로 전달되고, 상기 코팅 물질은 트로스피움을 치료 기간에 걸쳐 방광 내의 소변 내로 연속적으로 방출하는 것인, 약제.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 코팅 물질은 점막부착성 제제를 포함하는 것인, 약제.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 국소적으로 투여하는 것은, 방광 내로 배치된 요도 카테터를 통해, 액체 형태의 트로스피움을 방광 내로 펌핑하는 것을 포함하는 것인, 약제.

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 트로스피움은 트로스피움 염화물 또는 트로스피움의 다른 약제학적으로 허용되는 염의 형태인 것인, 약제.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

제1항 내지 제14항 및 제16항 중 어느 한 항에 기재된 약제를 포함하는 약물 전달 장치에 있어서,

상기 약물 전달 장치가 방광 내로 삽입될 때, 트로스피움을 방출하도록 구성되는 것인, 약물 전달 장치.

청구항 20

방광내 삽입을 위해 구성된 하우징; 및

트로스피움 또는 트로스피움의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 투여형을 포함하는 의학적 장치로,

상기 하우징은 투여형을 유지하고, 과민성 방광의 치료를 위해 적어도 1일의 치료 기간 동안 연속적으로 0.05 μg/ml 내지 100 μg/ml의 방광 내 소변 중 트로스피움의 연속적인 농도를 생성하기에 충분한 양으로 트로스피움을 방광 내로 방출하도록 구성되는 것인, 의학적 장치.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 장치는 1일 내지 최대 180 일의 치료 기간 동안 0.075 mg/일 내지 150 mg/일의 트로스피움의 평균량으로 방출하도록 구성되는 것인, 의학적 장치.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 장치는 0.15 mg/일 내지 15 mg/일의 트로스피움의 평균량으로 방출하도록 구성된 것인, 의학적 장치.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 치료 기간은 1 일 내지 90 일인 것인, 의학적 장치.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서,

상기 치료 기간은 1 일 내지 60 일인 것인, 의학적 장치.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련된 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2012년 9월 18자 제출된 U.S. 특허가출원 번호 61/702,576에 우선권을 주장하고, 이것은 본원에서 참조로서 편입된다.

배 경 기 술

[0003] **배경**

[0004] 과민성 방광, 배뇨근 불안정, 및 요실금을 비롯한 하부 요도관 장애는 무수한 병리로부터 발생할 수 있다. 이들 병리는 통상적으로 신경병성, 근원성, 또는 특발성으로서 분류된다. 대다수의 환자는 통상적으로, 관찰가능한 질환 병인의 결여에 기인한 특발성인 것이 특징이다.

[0005] 최근 연구 (Kim, et al., *Urology*, 65(2):238-42 (2005); Kim, et al., *BJU Int'l*, 97(2):400-03 (2005))는 요로상피의 감각기계가 구심성 신호전달과 배뇨근 활성에서 중요한 역할을 할 수 있다는 것을 제안하였다. 이러한 시스템의 병리는 하부 요도관 특발성 질환을 앓는 많은 환자에서 유의미한 역할을 하는 것으로 제안되었다.

[0006] 특발성 하부 요도관 장애를 앓는 환자에 대한 표준 약물 요법은 전형적으로 경구 또는 경피 투여되는 전신 치료이다. 이들 요법은 종종, 용량 제한 부작용, 낮은 효능, 또는 둘 모두로 인해, 적합한 효능이 결여된다.

[0007] 현재, 전신 약물 요법에 실패하는 환자는 단지 2가지 대안을 갖는다. 첫 번째 대안은 직접적으로 방광 벽으로의 보톡스 주사인데, 이것은 증상 경감을 제공할 수 있지만, 또한, 자가-카테터 삽입을 필요로 하는 연장된 요폐를 바람직하지 않게 발생시킬 수 있다. 두 번째 대안은 외과적으로 이식되고 증후 경감을 제공하는 것으로 보이는 InterStim® 장치에 의해 발생되는 바와 같은 천골 신경 자극이다. 하지만, 이러한 설비와 외과 시술은 비싸고, 고도로 침습성이고, 그리고 교정 수술 또는 제거를 필요로 하는 30% 부작용 비율을 안고 있다.

[0008] 최근 연구는 항-무스카린 작용제의 방광내 투여가 전신 요법과 비교하여 상이한 약리학적 반응을 산출한다고 제안하였다 (Kim, et al., *Urology*, 65(2):238-42 (2005); Kim, et al., *BJU Int'l*, 97(2):400-03 (2005)). 이들 결과는 일차적으로, 무스카린 효현제, 예를 들면, 카르바콜이 요로상피 활성을 자극하여 감각 기능장애를 모의하는데 이용되는 동물 연구에 기초하였다.

[0009] 이들 연구 중에서 한 가지 (Kim, et al. *Urology*, 65(2):238-42 (2005))에서, 항무스카린 작용제가 2가지 프로토콜-높은 분량과 낮은 분량으로 방광내 주입되었다. 높은 분량 (167 μg/mL) 프로토콜의 경우에, 300 μM 아트로핀 황산염, 420 μM 옥시부티닌 염화물, 410 μM 디메틴덴 말레인산염이 투여되었다. 이들 분량은 디메틴덴을 제외하고, 이들 작용제를 방광내 주입한 보고된 임상 시험에 기초되었다. 디메틴덴은 단지 실험적 목적으로만 이용되었다. 낮은 분량 (0.1과 0.5 μg/mL) 프로토콜의 경우에, 디메틴덴, 옥시부티닌, 톨테로딘, 및 트로스피움이 투여되었다. 이들 분량-0.1과 0.5 μg/mL-은 40 mg/24 시간의 정상 상태 경구 분량을 받은 후, 인간에서 트로스피움의 배설된 소변 농도에 기초되었다.

[0010] 카르바콜 길항작용 (카르바콜 30 μM (M_1, M_2, M_3, $AChRa_2$ 효현제))에 기초하여, 상기 연구는 화학적 구조, 무스카린 수용체 선택성, 및 효능에서 차이에도 불구하고, 방광내 투여될 때 항무스카린제 사이에서 유의미한 차이가 없다고 제안하였다. 낮은 분량 프로토콜 내에서, 기준선까지 상호수축 간격 비율 데이터는 디메틴덴, 옥시부티닌, 톨테로딘, 및 트로스피움 모두 유사하게 수행된다는 것을 드러냈다.

[0011] 관련된 연구 (Kim, et al., *BJU Int'l*, 97(2):400-03 (2005))에서, 인간 자원자는 5 일 동안 경구 치료 분량의 트로스피움 (20 mg, 하루 2회), 톨테로딘 LA (4 mg, 하루 1회), 또는 옥시부티닌 XL (10 mg, 하루 1회)을 복용한 후 소변을 수집하였다. 인간 소변은 이후, 정상적인 방광 활성에 대한 소변 내로 배설된 항무스카린제의 효과를 조사하기 위해 쥐의 방광 내로 주입되었다. 비록 상기 데이터가 트로스피움이 옥시부티닌과 톨테로딘보다 방광 용적과 상호수축 간격에 대한 더욱 양성 효과를 갖는다는 것을 지시하긴 했지만, 이러한 불일치는 트로스피움 염화물의 활성 모 화합물의 60-80 %가 인간의 소변으로 배설되는 반면, 옥시부티닌 또는 톨테로딘의 활성 화합물의 < 5 %가 인간의 소변으로 배설되었다는 사실에 의해 유발되었다.

[0012] 요로상피 감각기계는 무수한 수용체와 신호전달 경로로 구성되는데, 이들 중에서 다수는 유의미한 "혼선"을 전시한다. 요로상피 감각기계의 복잡성으로 인해, 선별적인 작용제, 예를 들면, 다리페나신은 비특이적 유해한 자극 이후에, 요로상피 감각 활성화를 적합하게 조정할 수 없다. 유사하게, 항무스카린 활성과 칼슘 통로 활성을 전시하는 비특이적 작용제, 예를 들면, 옥시부티닌은 상호수축 간격에 의해 계량될 때 요로상피 반응을 저해하지 않지만 요폐를 야기할 수 있다.

[0013] 따라서, 과민성 방광, 배뇨근 불안정, 및 요실금을 비롯한 하부 요도관 장애에 대한 더욱 많고 더욱 우수한 치료 옵션이 여전히 필요하다. 바람직하게는, 이런 치료는 약물의 전신 투여 및 고도로 침습성이고 비싼 외과 시술과 연관된 문제 중에서 하나 또는 그 이상을 해소할 것이다. 바람직하게는, 상기 치료는 또한, 고통스러운 주사 및 반복된 자가-카테터삽입에 대한 필요를 방지하거나 또는 줄일 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] **간단한 요약**

[0015] 한 양상에서, 방광 조직에서 트로스피움의 치료적 농도를 생성하기에 충분하도록 방광 내의 소변에서 트로스피움의 지속적인 농도를 달성하기 위해 트로스피움을 환자의 방광 내로 국소적으로 투여함으로써 방광 기능장애의 치료에 이용하기 위한 트로스피움을 포함하는 약제가 제공된다. 약제의 구체예에서, 트로스피움은 트로스피움 염화물 또는 트로스피움의 다른 약제학적으로 허용되는 염의 형태이다. 환자의 방광 내로 국소적으로 투여하는 것은 최대 180 일의 치료 기간 동안 0.075 mg/일 내지 약 150 mg/일의 트로스피움의 평균량(mean average amount)으로 투여하는 것이다. 한 구체예에서, 환자의 방광 내로 국소적으로 투여하는 것은 0.15 mg/일 내지 15 mg/일의 트로스피움의 평균량으로 투여하는 것이다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 1 일 내지 90 일 또는 1 일 내지 60 일이다.

[0016] 특정 구체예에서, 트로스피움은 트로스피움을 치료 기간에 걸쳐 방광 내의 소변 내로 방출하는 방광내 약물 전달 장치로부터 방광 내로 전달된다. 상기 장치는 상기 기간에 걸쳐 트로스피움을 연속적으로 방출할 수 있다. 한 구체예에서, 방광내 약물 전달 장치는 트로스피움을 내포하고 제어가능하게 방출하고, 그리고 장치를 환자의 방광 내에 유지하기 위해 형성된 유지 모양 및 환자의 요도를 통한 장치의 통과를 위한 배치 모양 사이에서 탄성적으로 변형가능한 하우징을 포함한다. 하우징에 내포된 트로스피움은 비-액체 형태, 예를 들면, 정제, 과립, 반고체, 캡슐, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0017] 다른 구체예에서, 트로스피움은 방광 벽에 적용된 코팅 물질, 예를 들면, 점막부착성 제제로부터 방광에 전달되고, 여기서 상기 코팅 물질은 트로스피움을 지속적인 기간에 걸쳐 방광 내의 소변 내로 연속적으로 방출한다. 또 다른 구체예에서, 국소적으로 투여하는 단계는 액체 형태의 트로스피움을 방광 내로 배치된 요도 카테터를 통해 방광 내로 펌핑하는 것을 포함한다.

[0018] 다른 양상에서, 방광 기능장애의 치료가 필요한 환자에 트로스피움을 투여하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 방광 조직에서 트로스피움의 치료적 농도를 생산하기에 충분하도록 방광 내의 소변에서 트로스피움의 지속적인 농도를 달성하기 위해 트로스피움을 환자의 방광 내로 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 제2 치료제를 환자에 투여하는 것을 더욱 포함할 수 있다. 제2 치료제는 또한, 방광내 투여되거나, 또는 다른 투여 루트에 의해 투여될 수 있다.

[0019] 또 다른 양상에서, 약물 전달 장치가 방광 내로 삽입될 때, 트로스피움을 방출하도록 형성된 약물 전달 장치가 제공된다. 한 구체예에서, 장치는 방광내 삽입을 위해 형성된 하우징; 및 트로스피움의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 투여형을 포함하고, 여기서, 하우징은 투여형을 유지하고, 그리고 트로스피움을 방광 기능장애의 치료에 치료적으로 효과적인 양으로 방광 내로 방출하도록 형성된다. 한 구체예에서, 장치는 최대 180 일의 치료 기간 동안 0.075 mg/일 내지 약 150 mg/일의 트로스피움의 평균량으로 방출하도록 형성된다. 가령, 장치는 0.15 mg/일 내지 15 mg/일의 트로스피움의 평균량으로 방출하도록 형성될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 1 일 내지 90 일 또는 1 일 내지 60 일이다.

[0020] 구체예에서, 방광 기능장애는 빈뇨, 절박뇨, 야간뇨, 배뇨근 불안정과 연관된 절박 요실금, 절박 증후군, 및 배뇨근 반사항진에서 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0021] **도면의 간단한 설명**

도면 1A-1B는 본원에서 설명된 바와 같이 트로스피움을 투여하기 위해 이용될 수 있는 방광내 약물 전달 장치의 한 구체예를 예시한다.

도면 2A-2B는 본원에서 설명된 바와 같이 트로스피움을 투여하기 위해 이용될 수 있는 방광내 약물 전달 장치의 다른 구체예를 예시한다.

도면 3A-3C는 본원에서 설명된 바와 같이 트로스피움을 투여하기 위해 이용될 수 있는 방광내 약물 전달 장치의 또 다른 구체예를 예시한다.

도면 4A-4B는 본원에서 설명된 바와 같이 트로스피움의 국부 투여를 위해 환자의 방광 내로 방광내 약물 전달 장치를 삽입하는 방법을 예시한다.

도면 5A는 본원에서 설명된 바와 같이 트로스피움의 국부 투여를 위한 방광 벽의 내부 표면에 적용된 물질을 예시한다.

도면 5B는 본원에서 설명된 바와 같이 트로스피움의 국부 투여를 위한 방광 벽의 내부 표면 위에 코팅 물질을 적용하는 방법을 예시한다.

도면 6은 액체 약물 또는 약물 제제를 방광 내로 적용하는 방법을 예시한다.

도면 7a-7f는 톨테로딘, 옥살리플라틴, 및 트로스피움을 투여한 후, 관찰된 기준선 압력과 상호수축 간격을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] **상세한 설명**

[0023] 트로스피움은 방광내 투여될 때 상호수축 간격에 의한 계량에서 배뇨근 활성과 요로상피 감각 기능 둘 모두에 독특하게 영향을 주는 것으로 발견되었다. 대조적으로, 비교측정기 작용제, 예를 들면, 옥시부티닌과 톨테로딘은 배뇨근 활성에만 영향을 준다. 상호수축 간격은 방광수축 (이것은 배뇨를 야기하거나 또는 야기하지 않을 수 있다) 사이에 시간의 척도이다. 이들 수축의 빈도는 요로상피 감각 신호전달 활성의 척도이다. 방광내 투여될 때 요로상피 감각 기능에 대한 트로스피움의 독특한 성질은 전신 노출과 역효과를 유리하게 제한한다.

[0024] 비록 이전 연구가 트로스피움, 옥시부티닌, 및 톨테로딘 사이에서 실체적인 차이 없음을 보여주었지만, 현재, 트로스피움은 방광내 투여될 때, 독특한 요역동학 프로필을 전시하는 것으로 발견되었다. 아래 **실시예 2**에서 상술된 바와 같이, 이것은 유해한 작용제, 예를 들면, 아세트산이 요로상피에 노출될 때 관찰되었고, 실제 하부 비뇨 질환 상태의 더욱 대표적인 전신 국부 자극을 산출한다. 구체적으로, 트로스피움은 옥시부티닌과 톨테로딘을 비롯한 통상적으로 이용된 작용제의 방광내 농도에서 또는 그 미만에서, 요로상피 감각 활성의 척도인 상호수축 간격을 증가시키는 것으로 관찰된 반면, 이들 중에서 어느 것도 상호수축 간격을 변경하지 않았다. 게다가, 무스카린과 비-무스카린 수용체 둘 모두와 상호작용하는 비특이적 작용제인 옥시부티닌과 달리, 트로스피움은 요폐 또는 유의미한 전신 노출을 산출하지 않는 방광내 농도에서 정규화된 요로상피 감각 기능을 전시하였다.

[0025] 요로상피 감각 기능장애는 또한, 간질성 방광염 및 요도 기능장애 (골반저 기능장애, 요도 기능장애)를 앓는 환자에서 요절박의 증상을 유발할 수 있다. 따라서, 방광내 트로스피움은 또한, 다양한 하부 요도관 장애를 치료하는데 유용성을 갖는다. 다양한 구체예에서, 트로스피움은 하기 질환 중에서 하나 또는 그 이상을 치료하는데 이용된다: 빈뇨, 절박뇨, 야간뇨, 배뇨근 불안정과 연관된 절박 요실금, 절박 증후군, 및 배뇨근 반사항진.

[0026] 트로스피움은 무스카린 수용체 길항제이다. 이것은 과민성 방광의 치료에서 이용되는 것으로 알려져 있는데, 여기서 이것은 경구 투여용으로 조제되는, 가령, Sanctura™ (Allergan)이다. 다른 경구 무스카린 수용체 길항제에서처럼, 환자는 용량 제한 부작용 또는 부적당한 효능을 종종 경험한다. 본 발명에서, 트로스피움은 국부 전달용으로 조제된다. 이것은 본원에서 설명된 바와 같이, 이용된 전달 기전에 따라, 고체 또는 반-고체 형태 또는 액체 형태로 제공될 수 있다. 본원에서 설명된 방법, 장치, 및 시스템의 바람직한 구체예에서, 트로스피움은 트로스피움의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제공된다. 특정 구체예에서, 트로스피움의 약제학적으로 허용되는 염은 트로스피움 염화물이다. 다형체, 수화물 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 트로스피움의 다른 적합한 형태 역시 구상된다.

[0027] 약물의 필요한 소변 농도를 달성하기 위해 다양한 방법이 이용될 수 있다. 한 구체예에서, 약물은 방광 내로 단순한 용액의 직접적인 점적주입에 의해 제공될 수 있다. 예로서, 약물의 용액은 치료 기간에 걸쳐, 연속적 또는 박동성 방식으로 요도 또는 치골상 카테터를 통해 방광 내로 펌핑될 수 있다. 다른 구체예에서, 약물은 방광 내에 배치된 장치 또는 조성물로부터 방출되는데, 여기서 상기 장치 또는 조성물은 특정된 치료 기간에 걸쳐 소변에서 약물의 원하는 농도를 생산하는데 효과적인 속도에서 약물을 방출한다 (연속적으로 또는 간헐적으로). 예로서, 약물은 방광내-삽입된 장치로부터 방광 내로 방출될 수 있고, 그리고 이후, 상기 약물은 요로상피의 내강 벽에서 및 방광 벽 전역에 위치된 약물 수용체로 확산한다. 치료 기간의 종결 시점에서, 장치는 방광으로부터 회수될 수 있고, 또는 장치는 재흡수되거나, 용해되거나, 배설되거나, 또는 이들의 조합에 의해 제거될 수 있다.

[0028] 바람직한 구체예에서, 약물은 방광내 배치된 약물 전달 장치로부터 투여된다. 방광내 약물 전달 장치 및 이들 장치를 방광 내로 배치하는 방법의 바람직한 실례는 하기 U.S. 특허 출원 공보에서 설명된다: US 2012/0203203 (Lee et al.); US 2012/0089122 (Lee et al.); US 2012/0089121 (Lee et al.); US 2011/0218488 (Boyko et al.); US 2011/0202036 (Boyko et al.); US 2011/0152839 (Cima et al.); US 2011/0060309 (Lee et al.); US 2010/0331770 (Lee et al.); US 2010/0330149 (Daniel et al.); US 2010/0003297 (Tobias et al.); US 2009/0149833 (Cima et al.); 및 US 2007/0202151 (Lee et al.).

[0029] 트로스피움이 방광내 약물 전달 장치로부터 전달되는 구체예에서, 상기 약물은 다양한 형태로 장치 내에 수용될 수 있는데, 이것은 상기 장치가 상기 약물을 방광에서 액체 (가령, 소변) 내로 제어가능하게 방출하는 특정 기전에 의존한다. 일부 구체예에서, 약물은 고체, 반-고체, 또는 다른 비-액체 형태로 제공되는데, 이것은 유리하게는, 장치가 이용되기에 앞서 약물의 안정된 보관을 용이하게 하고, 그리고 유리하게는, 장치의 약물 유상하중이 이들 약물이 액체 용액의 형태로 보관되면 가능한 것보다 더욱 작은 부피로 보관될 수 있게 한다. 한 구체예에서, 비-액체 형태는 정제, 과립, 반고체, 캡슐, 및 이들의 조합에서 선택된다. 한 구체예에서, 트로스피움은 복수의 정제, 예를 들면, 미니-정제의 형태이다. 다른 구체예에서, 약물은 액체 형태, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 용액으로 수용될 수도 있다.

[0030] 약물 전달 장치(100)의 구체예는 **도면 1A**에 도해된다. 장치(100)는 약물 저장소 부분(102) 및 유지 프레임 부분(104)을 갖는 물-투과성 몸체를 포함한다. **도면 1**에서, 장치(100)는 체내에서 유지에 적합한 상대적으로 확대된 모양으로 도시된다. 신체 내로 배치 이후에, 장치(100)는 체강 또는 내강 내에 약물 전달 장치를 유지하기 위한 상대적으로 확대된 모양을 취할 수 있다.

[0031] 본 개시를 위해, 용어, 예를 들면, "상대적으로 확대된 모양", "상대적으로 더욱 높은-프로필 모양", 또는 "유지 모양"은 일반적으로, 상기 장치를 방광 내에 유지하는데 적합한 **도면 1**에서 도시된 프레첼 모양이 포함되지만 이에 국한되지 않는, 장치를 의도된 이식 위치 내에 유지하는데 적합한 임의의 모양을 표시한다. 유사하게, 용어, 예를 들면, "상대적으로 더욱 낮은-프로필 모양" 또는 "배치 모양"은 일반적으로, 요도 내에 배치된 카테터, 방광경, 또는 다른 배치 기기의 작업 통로를 통해 장치를 배치하는데 적합한 선형 또는 신장된 모양을 비롯하여, 약물 전달 장치를 신체 내로 배치하는데 적합한 임의의 모양을 표시한다. 구체예에서, 약물 전달 장치는 상대적으로 확대된 모양을 자연적으로 취할 수 있고, 그리고 신체 내로 삽입을 위한 상대적으로 더욱 낮은-프로필 모양으로 수동으로 또는 외부 장치의 도움으로 변형될 수 있다. 일단 배치되면, 장치는 체내에서 유지를 위한 초기, 상대적으로 확대된 모양으로 자발적으로 또는 자연적으로 복귀할 수 있다.

[0032] 도해된 구체예에서, 약물 전달 장치(100)의 약물 저장소 및 유지 프레임 부분(102,104)은 종적으로 정렬되고, 그리고 비록 다른 형상이 가능하긴 하지만, 그들의 길이를 따라 서로에 연계된다. 약물 전달 장치(100)는 약물 저장소 내강(108) (즉, 약물 하우징) 및 유지 프레임 내강(110)을 규정하는 탄력성 또는 유연한 장치 몸체(106)를 포함한다. 약물 저장소 내강(108)은 약물 제제, 예를 들면, 다수의 고체 약물 정제(112)를 수용하도록 설계된다. 유지 프레임 내강(110)은 유지 프레임 부분(104)을 형성하기 위해 유지 프레임(114)을 수용하도록 설계된다. 도해된 내강(108,110)은 비록 다른 형상이 가능하긴 하지만, 서로로부터 구별된다.

[0033] **도면 1B**의 횡단면도에 나타나 있는 바와 같이, 장치 몸체(106)는 약물 저장소 내강(108)을 규정하는 튜브 또는 벽(122) 및 유지 프레임 내강(110)을 규정하는 튜브 또는 벽(124)을 포함한다. 튜브(122,124) 및 내강(108,110)은 실제적으로 원통일 수 있는데, 약물 저장소 내강(108)은 비록 다른 형상이 예로서, 전달되는 약물의 양, 유지 프레임의 직경, 및 배치 고려 사항, 예를 들면, 배치 기기의 내부 직경에 기초하여 선택될 수 있긴 하지만, 유지 프레임 내강(110)보다 상대적으로 더욱 큰 직경을 갖는다. 유지 프레임 내강(110)을 규정하는 벽(124)은 약물 저장소 내강(108)을 규정하는 벽(122)의 전체 길이를 따라 확장할 수 있고, 따라서 유지 프레임

내강(110)은 비록 다른 구체예에서 한쪽 벽이 다른 벽보다 짧을 수도 있지만, 나타나 있는 바와 같이 약물 저장소 내강(108)과 동일한 길이를 갖는다. 이들 두 벽(122,124)은 비록 간헐적 부착이 이용될 수 있긴 하지만, 도해된 구체예에서 장치의 전체 길이를 따라 부착된다.

[0034] **도면 1A**에 나타나 있는 바와 같이, 약물 저장소 내강(108)은 연속 배열에서 다수의 약물 단위(112)로 채워진다. 본질적으로 많은 약물 단위는 예로서, 저장소의 크기 및 약물 단위에 따라 이용될 수 있다. 약물 저장소 내강(108)은 첫 번째 단부 개구부(130) 및 반대된 두 번째 단부 개구부(132)를 포함한다. 약물 단위(112)가 일단 적하되면, 억제 플러그(120)가 첫 번째 단부 개구부(130)와 두 번째 단부 개구부(132)에 배치된다. 억제 플러그(120)는 이러한 구체예에서, 첫 번째 단부 개구부(130) 및 두 번째 단부 개구부(132) 내로 고정된 원통 플러그이다. 다른 구체예에서, 첫 번째 단부 개구부(130)와 두 번째 단부 개구부(132)는 다른 구조 또는 물질로 폐쇄되는데, 이것은 특정 구체예에 따라, 이용 동안 물 또는 약물의 들어감 또는 떠남을 용이하게 하는 구멍 또는 물- 또는 약물-투과성 벽을 포함할 수 있다.

[0035] 유지 프레임 내강(110)은 유지 프레임(114)으로 채워지는데, 이것은 탄력성 와이어일 수 있다. 유지 프레임(114)은 유지 모양, 예를 들면, 도해된 실례 "프레첼" 모양 또는 다른 나선 모양, 예를 들면, 이전에 편입된 출원에서 개시된 것들로 자발적으로 복귀하도록 형성될 수 있다. 특히, 유지 프레임(114)은 체내에서, 예를 들면, 방광 내에 장치(100)를 유지할 수 있다. 예로서, 유지 프레임(114)은 장치(100)가 상대적으로 더욱 낮은-프로필 모양에서 신체 내로 도입되도록 허용하고, 장치(100)가 일단 신체 내에서 상대적으로 확대된 모양으로 복귀하도록 허용하고, 그리고 장치가 예상된 힘, 예를 들면, 배뇨근의 수축 및 방뇨와 연관된 수력학 힘에 응하여 신체 내에서 상대적으로 더욱 낮은-프로필 모양을 취하는 것을 방해하는 탄력성 한계와 계수를 가질 수 있다. 따라서, 장치(100)는 일단 이식되면 체내에서 유지되고, 우발적인 축출을 제한하거나 또는 예방한다.

[0036] 장치 몸체(106)를 형성하는데 이용된 물질은 장치(100)가 배치와 유지 모양 사이에서 이동하도록 허용하기 위해 최소한 부분적으로, 탄력성이거나 또는 유연하다. 장치가 유지 모양에 있을 때, 유지 프레임 부분(104)은 비록 유지 프레임 부분(104)이 다른 사례에서 약물 저장소 부분(102) 내측, 외측, 위, 또는 아래에 배치될 수 있지만, 나타나 있는 바와 같이 약물 저장소 부분(102) 내측에 위치하는 경향이 있다.

[0037] 장치 몸체(106)를 형성하는데 이용된 물질은 또한, 일단 장치가 이식되면, 용해화 액체 (가령, 소변 또는 다른 체액)가 약물 저장소 부분(102)에 들어가고 약물 단위(112)를 가용화시킬 수 있도록 물 투과성이다. 예로서, 실리콘 또는 다른 생체적합성 탄성중합체 물질이 이용될 수 있다. 다른 구체예에서, 장치 몸체는 최소한 부분적으로, 물-불투과성 물질로 형성될 수도 있다.

[0038] **도면 2A**는 약물(212)로 채워진 약물 저장소(202) 및 조임쇠(230)와 연관된 두 필라멘트(220,222)를 포함하는 유지 구조를 포함하는 이식 가능한 약물 전달 장치(200)를 예시한다. 나타나 있는 바와 같이, 약물 저장소(202)는 상대적으로 선형 배치 모양, 예를 들면, **도면 2A**에 도시된 모양, 및 상대적으로 환상 유지 모양, 예를 들면, **도면 2B**에 도시된 모양 사이에서 변형될 수 있는 신장된 튜브이다. 약물(212)은 튜브 내에 유연한 형태로 적하될 수 있고, 따라서 약물 저장소(202)는 이들 두 모양 사이에서 이동될 수 있다. 예로서, 약물(212)은 다수의 고체 약물 정제, 액체, 또는 겔이다. 필라멘트(220,222)는 약물 저장소(202)의 반대 단부에 부착되고, 그리고 조임쇠(230)에 의해 결합될 수 있다. 조임쇠(230)는 다른 필라멘트(222)에 관하여 한쪽 필라멘트(220)의 위치를 조정하고, 따라서 다른 단부에 관하여 약물 저장소(202)의 한쪽 단부의 위치를 조정하기 위해 조정될 수 있다. 장치(200)는 필라멘트(220,222)를 조정하여 약물 저장소(202)의 단부를 더욱 가깝게 함께 끌어당김으로써 유지 모양을 취할 수 있고, 그리고 그 후에, 장치(200)는 필라멘트(220,222)의 조정을 조임쇠(230)로 예방함으로써 유지 모양에 유지될 수 있다. 이런 구체예에서, 장치(200)는 장치(200)가 방광 내로 삽입된 후, 필라멘트(220,222)를 수동으로 조정함으로써 유지 모양으로 수동으로 조정된다.

[0039] 도해된 구체예에서, 조임쇠(230)는 약물 저장소 단부 및 신치 너트 사이에 필라멘트(220,222)의 부분을 단축하는 것을 허용하지만, 필라멘트(220,222)의 이들 부분의 늘어짐을 예방하는 신치 너트이다. 따라서, 약물 저장소(202)의 단부는 필라멘트(220,222) 중에서 한쪽 또는 양쪽을 신치 너트를 통해 끌어 당겨 장치(200)가 유지 모양을 취하도록 유발함으로써, 더욱 가깝게 함께 끌어 당겨질 수 있다. 일단 필라멘트(220,222)가 이렇게 조정되면, 신치 너트는 필라멘트(220,222)의 늘어짐을 예방하고, 장치를 유지 모양에 유지시킨다. 따라서, 일단 이식되면 장치(200)를 유지 모양으로 수동으로 조정하는 것은 비록 별도의 조작을 필요로 하는 다른 조임쇠(230)가 이용될 수 있지만, 필라멘트(220,222) 중에서 한쪽 또는 양쪽을 끌어당기는 것만을 단지 필요로 한다. 다른 조임쇠 역시 이용될 수도 있다.

[0040] 장치(200)를 제거하기 위해, 필라멘트(220,222) 중에서 한쪽 또는 양쪽이 잘라지고, 약물 저장소(202)가 배치

모양으로 복귀하도록 유발할 수 있다. 그 후에, 장치(200)는 요도를 통해 끌어 당겨질 수 있다. 대안으로, 장치(200)의 전부 또는 일부는 생체흡수성 (가령, 생물분해성 또는 생물부식성) 물질로 형성될 수 있다. 한 가지 경우에, 장치의 분해는 제거 절차에 대한 필요를 무효화할 만큼 실체적인데, 그 이유는 분해 산물이 배설될 수 있기 때문이다. 다른 경우에, 조임쇠(230), 필라멘트(220,222), 또는 약물 저장소(202)의 일부는 일정한 기간 후 (가령, 약물 방출 후) 분해되고 그 안에 파손을 유발하여, 장치(200)를 유지 모양에 유지하는 장력을 방출하고 이것이 요도를 통한 회수를 위한 배치 모양으로 복귀하는 것을 허용하도록 형성된다.

[0041] 방광내 약물 전달 장치의 다른 구체예는 **도면 3A-3C**에 도시된다. 이러한 구체예에서, 상기 장치는 복수의 구별된 약물 저장소 내강(320)을 보유하는 단일, 연속적 구조를 갖고, 그리고 유지 프레임(360)이 배치되는 최소한 하나의 유지 프레임 내강(330)을 임의선택적으로 갖는 하우징(300)을 포함한다. 각 약물 저장소 내강(320)은 **도면 3B**에 나타나 있는 바와 같이 2개의 규정된 개구부를 갖고, 그리고 최소한 하나의 고체 약물 단위(340)를 유지하도록 치수 부여된다. 고체 약물 단위(340)는 약물 정제 또는 캡슐일 수 있다. 제시되지 않은 다른 구체예에서, 각 약물 저장소 내강은 1개의 규정된 개구부를 갖는다. 하우징은 유연한 중합체, 예를 들면, 실리콘으로 형성될 수 있다. **도면 3B**는 **도면 3A**에 도시된 하우징의 약물 저장소 내강(320) 중에서 하나를 라인 3B-3B에 따라서 양분하는 평면의 횡단면도이다. **도면 3B**에 나타나 있는 바와 같이, 모놀리식 하우징(300)은 약물 저장소 내강(320) 내에 2개의 규정된 개구부(350a,350b)를 갖고, 이들은 고체 약물 단위(340)의 양쪽 단부를 노출시킨다. 유지 프레임 내강(330)은 이러한 구체예에서, 하우징의 세로축과 평형하게 및 약물 저장소 내강(320)에 직각으로 정렬된다. **도면 3C**는 장치가 유지 모양에 있을 때 **도면 3A**에서 도시된 장치(300)의 구체예의 부분의 투시도인데, 이것은 유지 프레임(360)이 유지 프레임 내강(330) 내에 배치될 때 취해진다. 이러한 구체예의 하우징 내에 약물 저장소 내강(320) 및 유지 프레임(360)은 약물 저장소 내강(320)이 유지 프레임(360)의 아크 외측에 있도록 정향된다. 대안으로, **도면 3C**에서 하우징은 약물 저장소 내강(320)이 유지 프레임(360)의 아크 내에 배열되는 형상을 산출하기 위해 유지 프레임(360) 주변에서 180 도 회전될 수 있다. 이러한 구체예에서, 이들 장치는 방광 내에 배치되고 유지될 때 고체 약물 단위 사이에 및 장치를 둘러싸는 소변과 충분한 직접적인 접촉을 제공한다. 구체예에서, 장치로부터 약물의 방출은 고체 약물 단위의 표면의 노출된 부분의 부식에 의해 제어되고, 따라서 약물 전달 장치로부터 약물 방출의 속도는 고체 약물 단위의 전체 노출된 표면적에 직접적으로 비례하고, 그리고 이에 의해 한정된다.

[0042] 방광 내로 트로스피움의 차후 제어된 방출을 위한 방광내 장치(400)를 삽입하는 한 구체예는 **도면 4A**와 **4B**에 도시된다. 여기서, 장치가 배치 기기(402)를 빠져나갈 때 유지 모양을 취하는 장치(400)가 도시된다. 배치 기기(402)는 임의의 적절한 장치일 수 있다. 이것은 내강 장치, 예를 들면, 카테터, 요도 카테터, 또는 방광경일 수 있다. 배치 기기(402)는 상업적으로 가용한 장치 또는 현재 약물 전달 장치에 특별히 적합된 장치일 수 있다. **도면 4B**는 방광 내로 장치(400)의 삽입을 예시하고, 여기서 성인 남성 해부학적 구조가 실례로서 도시된다. 배치 기기(402)는 요도를 통해 방광에 삽입되고, 그리고 장치(400)는 장치(400)가 방광 내로 들어가고 나타나 있는 바와 같이 유지 모양에 있을 때까지, 윤활제의 탐침 또는 흐름 또는 이들의 조합에 의해 주동되어, 배치 기기(402)로부터/를 통해 통과될 수 있다.

[0043] 다양한 구체예에서, 트로스피움은 약물 하우징을 벽을 통한 확산에 의해, 약물 하우징의 벽에서 하나 또는 그 이상의 규정된 구멍을 통한 확산에 의해, 약물 하우징에서 구멍을 통한 삼투압에 의해, 방광 내의 소변과 접촉하여 약물 제제의 부식에 의해, 또는 이들의 조합에 의해 방광내 약물 전달 장치로부터 방출될 수 있다.

[0044] 장치가 약물을 고체 형태로 포함하는 구체예에서, 장치로부터 약물의 용리는 장치 내에 약물의 용해 이후에 일어난다. 체액은 장치에 들어가고, 약물과 접촉하고, 약물을 가용화시키고, 그리고 그 후에, 용해된 약물은 삼투압 하에 또는 확산에 의해 장치로부터 확산하거나 또는 장치로부터 흘러간다. 예로서, 약물은 소변과 접촉 시에 가용화될 수 있다.

[0045] 차후에, 장치는 예로서, 장치가 비-재흡수성이거나 또는 만약 그렇지 않으면, 제거될 필요가 있는 경우에 신체로부터 회수될 수 있다. 이런 목적을 위한 회수 장치는 당분야에 공지되어 있거나 또는 특별히 생산될 수 있다. 장치는 또한, 완전하게 또는 부분적으로 생체흡수성이고, 따라서 회수가 불필요한데, 그 이유는 전체 장치가 재흡수되거나 또는 장치가 방뇨 동안 방광으로부터 축출을 위해 충분히 분해되기 때문이다. 장치는 약물의 일부, 또는 바람직하게는 약물의 대부분 또는 전부가 방출될 때까지, 회수되거나 또는 재흡수되지 않을 수도 있다. 필요하면, 새로운 약물-적하된 장치가 회수와 동일한 절차 동안 또는 추후 시간에, 차후 이식될 수도 있다.

[0046] 다양한 구체예에서, 방광내 장치는 1 시간 내지 6 개월, 예를 들면, 1 시간 내지 1 개월, 2 시간 내지 90 일, 2 시간 내지 2 주, 6 시간 내지 60 일, 6 시간 내지 1 주, 24 시간 내지 30 일, 24 시간 내지 14 일, 24 시간 내

지 72 시간 등의 기간에 걸쳐 트로스피움의 지속된, 치료적으로 효과적인 농도를 생산하는 방광 내에 트로스피움의 농도를 달성하기 위해, 트로스피움을 연속적으로 또는 간헐적으로 방출할 수 있다. 한 구체예에서, 트로스피움은 최대 180 일 동안 방광에 투여된다.

[0047] 다양한 구체예에서, 트로스피움은 치료 기간에 걸쳐 약 0.075 mg/일 내지 약 150 mg/일, 예를 들면, 0.15 mg/일 내지 15 mg/일, 1 mg/일 내지 100 mg/일의 용량으로 방광내 투여된다. 다른 구체예에서, 트로스피움은 치료 기간에 걸쳐 약 1 mg/일 내지 약 300 mg/일, 예를 들면, 20 mg/일 내지 300 mg/일, 25 mg/일 내지 300 mg/일 등의 용량으로 방광내 투여된다.

[0048] 한 구체예에서, 트로스피움은 최대 14 일 동안 1 mg/일 내지 100 mg/일의 평균량으로 환자의 방광 내로 방광내 투여된다. 다른 구체예에서, 트로스피움은 최대 7 일 동안 1 mg/일 내지 100 mg/일의 평균량으로 환자의 방광 내로 방광내 투여된다.

[0049] 다른 구체예에서, 코팅 물질은 방광 벽에 방광내 적용되고, 여기서 코팅 물질은 약물 및 방광 벽에 코팅 물질의 부착을 증진하는 하나 또는 그 이상의 부형제 물질을 포함하고, 그리고 치료 기간에 걸쳐 약물의 연속적 제어된 방출을 제공한다. 코팅 물질은 점막부착성 제제, 예를 들면, 겔, 연고, 크림, 필름, 유제 겔, 정제, 중합체, 또는 이들의 조합일 수 있다. 점막부착성 제제 중합체는 하이드로겔 또는 친수성 중합체, 폴리카보필 (즉, Carbopols 등), 키토산, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 렉틴, 폴리에틸렌글리콜화된 중합체, 셀룰로오스, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 적합한 셀룰로오스는 메틸 셀룰로오스 (MC), 카르복시메틸 셀룰로오스 (CMC), 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC), 또는 이들의 조합을 포함한다. 코팅 물질은 투과 강화제를 포함할 수 있다. 투과 강화제의 무제한적 실례는 디메틸 술폭시드 (DMSO), 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 (NaCMC), 지질, 계면활성제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 한 구체예에서, 코팅 물질은 약물을 포함하는 리포솜 또는 마이크로입자를 포함할 수 있다.

[0050] **도면 5A**에 나타나 있는 바와 같이, 코팅 물질(500)은 코팅 물질(500)이 방광 벽(552)에 맞물리도록 방광(550) 내에 배치될 수 있다. 코팅 물질은 배치 기기를 이용하여 방광 내에 배치될 수 있다. **도면 5B**는 남성 비뇨생식계의 시상면도이고, 배치 기기(502)를 통해 이식 부위 내로 배치되는 코팅 물질(500)을 예시한다. 실례로서, 남성 해부학적 구조가 도시되고, 그리고 이식 부위가 방광(550)으로서 도시된다. 코팅 물질(500)은 본원에서 설명된 코팅 물질 중에서 한 가지의 구체예일 수 있다. 배치 기기(502)는 신체의 자연 내강을 항행하여 의도된 이식 부위에 도달하도록 설계된 임의의 장치일 수 있다. 방광(550) 내에 배치를 위해, 배치 기기(502)는 나타나 있는 바와 같이 환자의 요도(560)를 통해 방광(550)까지 나아가도록 크기 부여되고 성형된다. 배치 기기(502)는 공지된 장치, 예를 들면, 카테터 또는 방광경, 또는 맞춤 장치일 수 있다. 배치 기기(502)는 코팅 물질(500)을 신체 내로 배치하는데 이용되고, 그리고 신체로부터 차후에 제거되고, 코팅 물질(500)을 신체에서 완전하게 이식된 상태로 남겨놓는다. 일단 이렇게 이식되면, 코팅 물질(500)은 약물을 신체 내로 연장된 기간 동안 방출할 수 있다. 본원에서 설명된 장치 또는 약물 중에서 한 가지를 다른 자연 내강을 통해 신체의 다른 부분 내로 배치하기 위해 필적하는 절차가 이용될 수 있다. 예로서, **도면 6**에 나타나 있는 바와 같이, 배치 기기(602)는 배치 기기(602)를 요도(660)에 통과시킴으로써 액체 약물 또는 약물 제제(600)를 방광(650) 내로 배치하는데 이용될 수 있다.

[0051] 한 구체예에서, 코팅 물질은 방광내 전달 장치와 합동으로 방광내 적용된다. 예로서, 트로스피움은 코팅 물질 및 전달 장치 둘 모두로부터 방광에 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 코팅 물질은 치료 기간의 첫 번째 부분에 걸쳐 트로스피움의 방출을 제공하고, 그리고 전달 장치는 치료 기간의 두 번째 부분에 걸쳐 트로스피움의 방출을 제공한다. 이런 구체예는 코팅 물질이 치료적 수준의 더욱 즉각적인 전달을 제공할 수 있는 반면, 상기 장치가 치료적 수준의 약물을 방출하기 전에 유도기 (가령, 물이 장치에 의해 흡수되고 그 안에 수용된 약물을 용해시키는 시간)를 겪을 수 있다는 점에서, 어느 한쪽 단독보다 우수한 효력을 유익하게 나타낼 수 있다. 첫 번째와 두 번째 부분은 겹칠 수 있다.

[0052] 다양한 구체예에서, 제2 치료제가 환자에 투여된다. 제2 치료제는 방광내, 경구, 또는 다른 투여 루트에 의해 투여될 수 있다. 예로서, 제2 치료제에는 젬시타빈 또는 다른 세포독성제, 진통제, 항염증제, 또는 이들의 조합이 포함될 수 있다. 제2 치료제는 OAB 또는 비-OAB 징후의 치료를 위해 선별될 수 있다. 한 구체예에서, 제2 치료제는 방광의 방광염을 예방하거나, 치료하거나, 또는 개선한다. 다른 구체예에서, 제2 치료제는 방광암 또는 방광의 감염을 예방하거나, 치료하거나, 또는 개선한다.

[0053] 한 구체예에서, 첫 번째 치료제는 코팅 물질을 통해 투여되고, 그리고 제2 치료제는 방광내 약물 전달 장치에 의해 투여된다. 첫 번째와 제2 치료제는 동일한 약제학적으로 활성제 또는 상이한 약제학적으로 활성제일 수 있

다. 한 구체예에서, 첫 번째 및/또는 제2 치료제는 트로스피움을 포함한다.

[0054] 용어 "환자"는 본원에서 이용된 바와 같이, 인간 또는 예로서, 수의학적 또는 가축 적용에서 다른 포유동물을 지칭한다. 특정 구체예에서, 환자는 성인이다.

[0055] 본 발명은 하기 무제한적 실례를 참조하면 더욱 이해될 수 있다.

[0056] **실시예 1: 쥐 방광 관류 모델에서 항무스카린 스크린**

[0057] 유치 방광과 경정맥 삽관이 달린 쥐 내로 옥시부티닌 염화물, 톨테로딘 주석산염, 또는 트로스피움 염화물을 방광내 관류하는 연구가 수행되었다. 이들 쥐는 수술 후 완전히 움직임이 자유로웠다.

[0058] 이들 약물은 변하는 속도, 농도, 및 횟수에서 관류되었다. 약물 수준과 분포를 결정하기 위해 연속 혈액과 소변 표본이 채취되고, 그리고 조직 (방광, 요관, 신장, 및 전립선)이 표본추출되었다. 조직 조직학적 시험이 안전성을 위해 완결되었다.

[0059] 표 1에 의해 증명된 바와 같이, 이들 결과는 방광내 투여 이후에, 옥시부티닌이 톨테로딘 또는 트로스피움보다, 훨씬 높은 전신 흡수를 전시한다는 것을 지시하였다.

표 1

[0060] **항무스카린 스크린 - 혈장 수준**

약물	소변 대 혈장 비율	효과적인 소변 농도 (μg/mL)	Est $C_{최대}$ (ng/mL)
옥시부티닌	2,130	1 내지 10	0.4 내지 4.6
트로스피움	15,380	1 내지 10	0.06 내지 0.7
톨테로딘	31,190	1 내지 10	0.03 내지 0.3

[0061] 더욱 높은 전신 노출과 일치하게, 옥시부티닌은 낮은 전체 회수를 전시하였다. 구체적으로, 옥시부티닌의 추정된 방광내 흡수는 방광내 분량의 83 %이었다. 옥시부티닌의 소변 농도 (μg/mL)는 노출 후 0-24 시간부터 100보다 적고, 그리고 노출 후 24-48 시간과 48-72 시간부터 50보다 적었다. 대조적으로, 트로스피움과 톨테로딘의 회수는 이론적 분량 (3.3 mg/일)에 가까웠다. 소변 내에 트로스피움의 소변 농도 (μg/mL)는 노출 후 0-24 시간부터 200보다 많고, 노출 후 24-48 시간부터 약 150, 그리고 노출 후 48-72 시간부터 125보다 많았다. 소변 내에 톨레로딘의 소변 농도 (μg/mL)는 노출 후 0-24 시간부터 200보다 많고, 그리고 노출 후 24-48 시간과 48-72 시간부터 150보다 많았다.

[0062] 이들 결과는 72 시간 동안 안정된 수준 및 요로상피에 대한 역효과 없음을 보여주었다.

[0063] **실시예 2: 쥐 방광 관류 모델에서 방광내 약리학 스크린**

[0064] 경동맥과 방광 카테터삽입된 쥐는 아세트산과 함께 상승하는 농도의 변하는 용량에서 옥시부티닌 염화물, 톨테로딘 주석산염, 또는 트로스피움 염화물로 방광내 관류되었다. 상호수축 간격 및 방광내압이 대조 기간과 치료 기간 동안 계량되었다.

[0065] 쥐의 방광 카테터는 관류를 허용하기 위해 압력변환기 및 주사기-펌프에 연결되었다. 방광은 안정된 배뇨 주기를 획득하기 위해 1 시간 동안 식염수로 관류되었다 (50 μL/분). 관류는 이후, 조직에 대한 구조적 또는 대사성 손상을 유도하지 않으면서 요로상피에서 유해한 수용체를 자극하는데 충분한 약한 산성 용액으로 전환되었다. 산성 용액은 대략 3.5의 평균 pH를 전시하는 0.5 % 아세트산으로 구성되었다. 45 분 기준선이 기록되었다.

[0066] 운반제 또는 항무스카린제는 아세트산 점적주입 (50 μL/분)과 함께, 상승하는 농도에서 방광내 투여되었다 (이용된 약물과 농도에 대해 표 2를 참조한다). 각 분량은 30-분 기간 동안 투여되었다. 방광내압 및 상호수축 간격은 대조 기간 (기준선)의 마지막 30분 동안 및 각 치료 기간의 30 분 동안 기록되었는데, 한 가지 치료 기간은 약물의 한 가지 분량에 상응하였다.

[0067] 활성 분량은 0.1 μg/mL 내지 100 μg/mL 범위에서 변하였다. 표적 방광내 분량은 0.1 내지 1 μg/mL (0.2 내지 1.5 mg/일)인 것으로 추정되었다. 이용된 용량은 표 2에서 도시된다.

표 2

[0068] **항무스카린제의 용량**

치료	분량 1 (D1) (μg/mL)	분량 2 (D2) (μg/mL)	분량 3 (D3) (μg/mL)	분량 4 (D4) (μg/mL)	분량 5 (D5) (μg/mL)
운반제 (식염수)	아세트산 (0.5 %)의 방광내 점적주입에 상응한다				
옥시부티닌 염산염 (OXB)	0.05	0.1	1	10	100
트로스피움 염화물 (TC)	0.05	0.1	1	10	100
톨테로딘 주석산염 (TT)	0.05	0.1	1	10	100

[0069] **도면 7a-7c**에 나타나 있는 바와 같이, 이들 결과는 옥시부티닌, 트로스피움, 및 톨테로딘 각각의 투여가 아세트산 유도된 증가된 방광내압에서 용량 의존성 감소를 산출한다는 것을 지시한다. 하지만, 예상치 않게, 트로스피움은 옥시부티닌과 톨테로딘과 비교하여 독특하였는데, 그 이유는 이것이 대조와 비교하여 상호수축 간격을 증가시켰기 때문이다. **도면 7d-7f**에 나타나 있는 바와 같이, 옥시부티닌 염산염 (**도면 7d**)과 톨테로딘 주석산염 (**도면 7f**)은 대조와 비교하여 상호수축 간격에 대한 효과가 거의 없지만, 트로스피움 염화물 (**도면 7e**)은 상호수축 간격을 기준선 계량에 더욱 가깝게 유지하였다. 따라서 트로스피움은 전반적인 방광 기능을 억제하지 않으면서 방광 경련과 불수의 배뇨근 수축을 감소시키는 더욱 큰 잠재력을 전시할 수 있다.

[0070] 상기 데이터는 1500 mL / 일의 평균 소변 출력을 추정하면, 0.05 내지 100 μg/mL의 범위에서 활성을 보여주었다. 이러한 관찰에 기초하여, 트로스피움의 적합한 방광내 용량은 최대 180 일 동안 약 0.075 mg/일 내지 약 150 mg/일의 범위에서 변할 수 있다. 150 mg의 높은 분량은 일반적으로 180 일간 지속하는 것으로 의도되지 않지만 더욱 급성 적용을 위해 이용될 수 있었다.

[0071] **실시예 3: 장치로부터 트로스피움의 연장된 방출**

[0072] 연장된 기간에 걸쳐 트로스피움 염화물의 영차 방출을 보여주기 위해 시험관내 연구가 완료되었다. 실리콘 튜브 장치 하우징이 이용되었는데, 각 장치는 평균 약 77 mg의 트로스피움 염화물로 적하되었다. 실리콘 튜브 ID는 1.5 mm이었다. 군 1 (N=3)의 경우에, 실리콘 튜브 벽은 0.2 mm 두께이고, 그리고 군 2 (N=3)의 경우에, 실리콘 튜브 벽은 0.8 mm이었다. 적하된 실리콘 튜브의 단부는 밀봉되었는데, 각 장치는 배관의 한쪽 단부에 위치된 방출 구멍을 갖는다. 모든 장치에 대한 구멍 직경은 0.28 mm이었다. 트로스피움 염화물은 정제의 형태이고, 여기서 정제의 길이는 대략 3.8 cm인데, 이들 정제는 90% 트로스피움 염화물 (TrosCl), 5% PVP, 및 5% PEG 8k의 제제를 갖는다.

[0073] 각 약물-적하된 장치는 방출 매체에 배치되었는데, 이것은 pH 4.5를 갖는 40 mL의 수성 150 mM 아세트산염 완충액이었다. 시간의 흐름에서, 방출 매체는 실리콘 배관에 의해 흡수되고 이들 정제를 용해시키고, 따라서 가용화된 약물이 구멍을 통해 방출되었다. 방출 매체는 정기적으로 표본추출되고, 그리고 방출 매체에서 트로스피움의 양이 계량되었다. 비록 장치가 허용되면, 더욱 긴 기간 동안 약물을 계속 방출할 것이지만, 연구는 50 일 후 중지되었다.

[0074] 이들 결과는 하기 표 3에서 도시된다. 제공된 더욱 두꺼운 벽 (군 2) 장치는 더욱 얇은 벽 (군 1)보다 더욱 느린 방출을 제공하긴 하지만, 양쪽 장치는 최소한 50 일 동안 치료 효과량의 트로스피움 염화물의 영차, 연속적 방출을 제공하였다.

표 3

[0075] **방출된 누적 트로스피움 염화물**

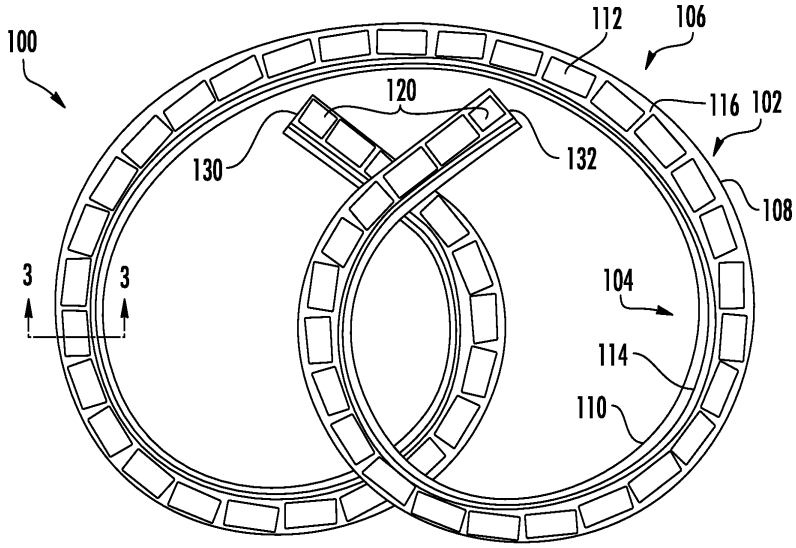
방출된 누적 트로스피움 염화물 (mg)				
	군 1		군 2	
경과 시간 (일)	평균	표준편차	평균	표준편차
1	1.36	0.04	0.53	0.44
2	2.91	0.02	1.86	0.46
3	4.75	0.09	2.75	0.55

6	10.99	0.22	4.81	0.67
8	15.25	0.26	6.13	0.72
10	19.58	0.25	7.46	0.78
13	25.62	0.32	9.68	0.84
16	30.26	0.38	12.83	0.90
22	32.88	0.54	16.16	0.96
36	39.34	0.61	26.09	0.90
50	46.44	0.57	33.98	1.00

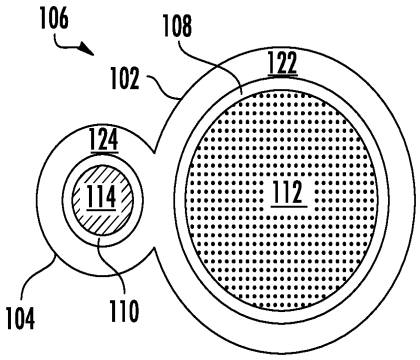
[0076] 본원에서 인용된 간행물 및 이들이 인용되는 자료는 구체적으로 참조로서 편입된다. 본원에서 설명된 이들 방법과 장치의 변형과 변이는 전술한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이런 변형과 변이는 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1

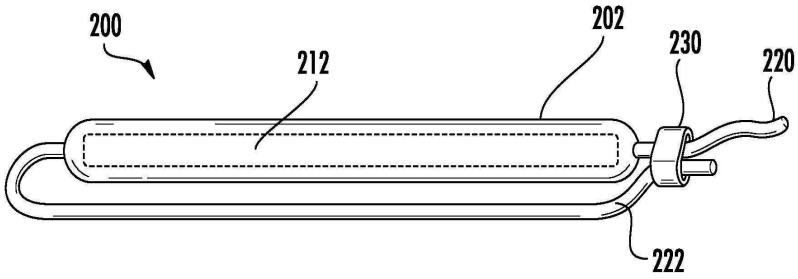


도. 1A

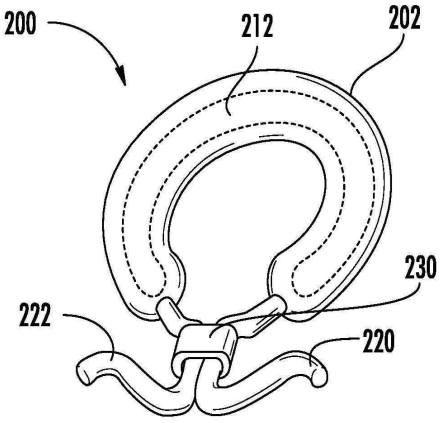


도. 1B

도면2

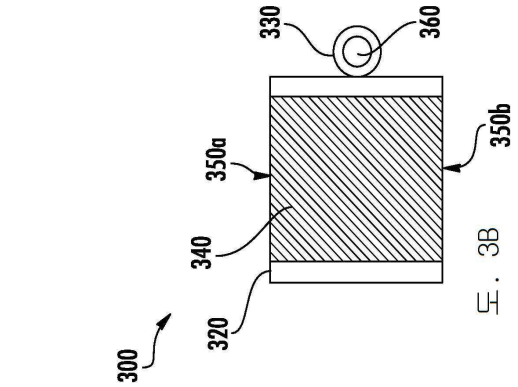


도. 2A

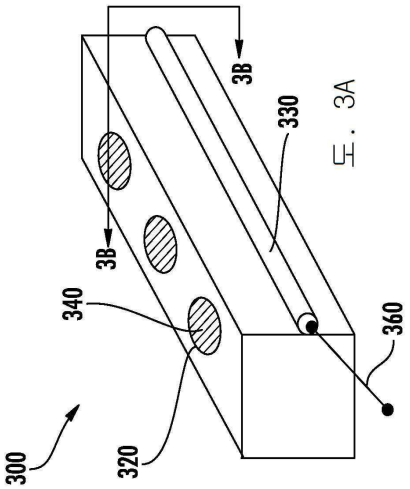


도. 2B

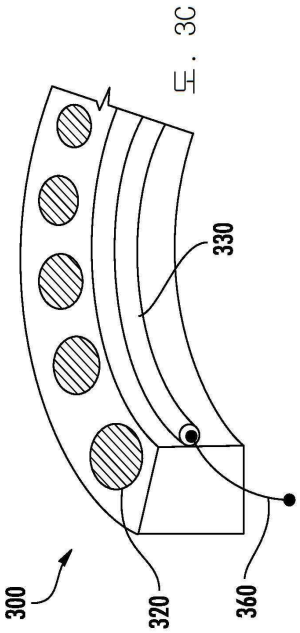
도면3



도. 3B

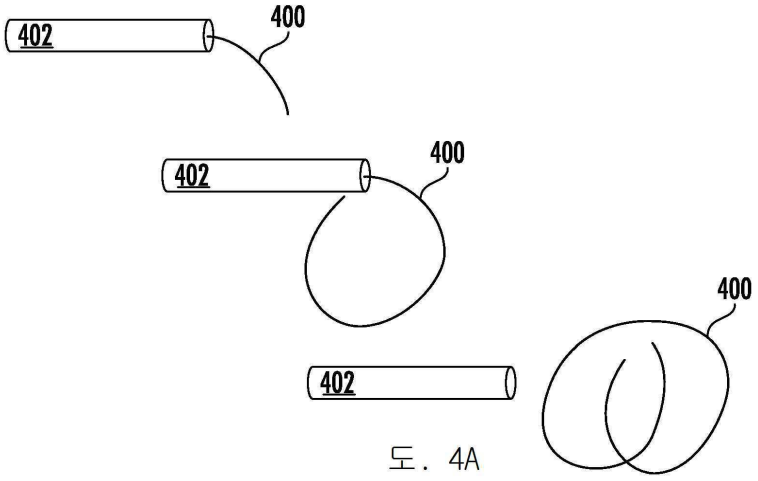


도. 3A

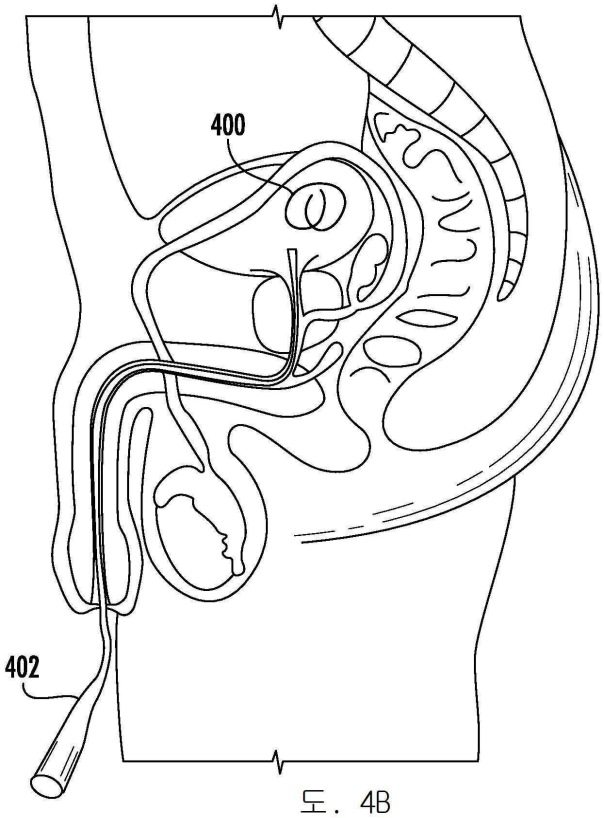


도. 3C

도면4

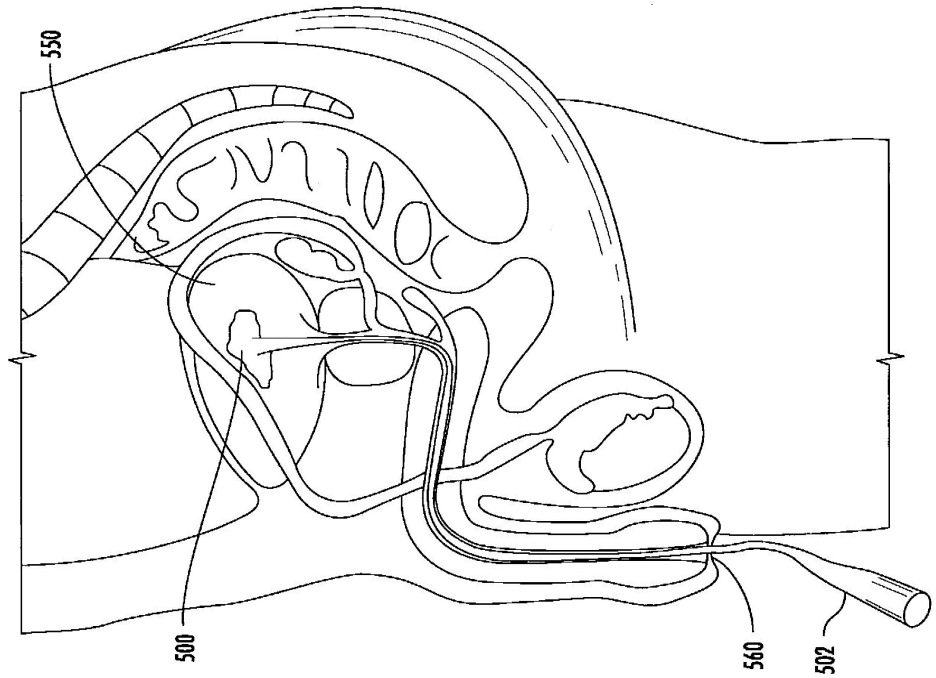


도. 4A

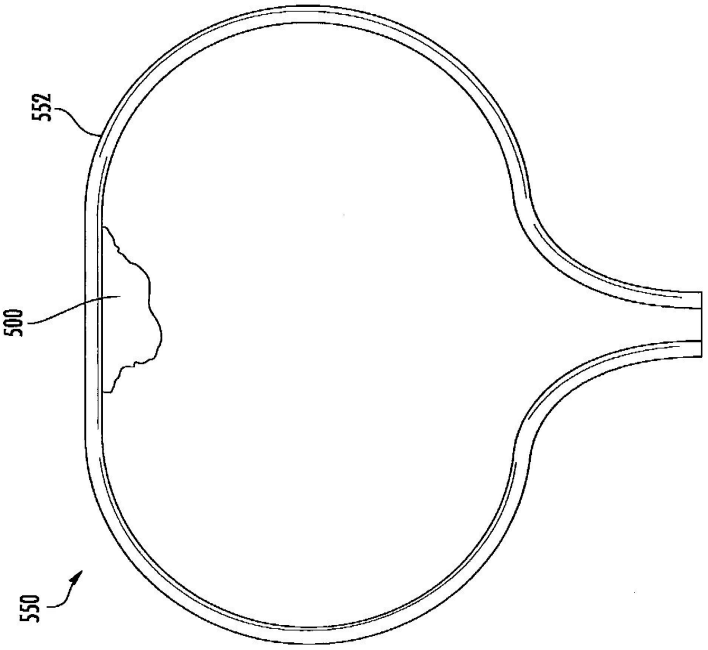


도. 4B

도면5

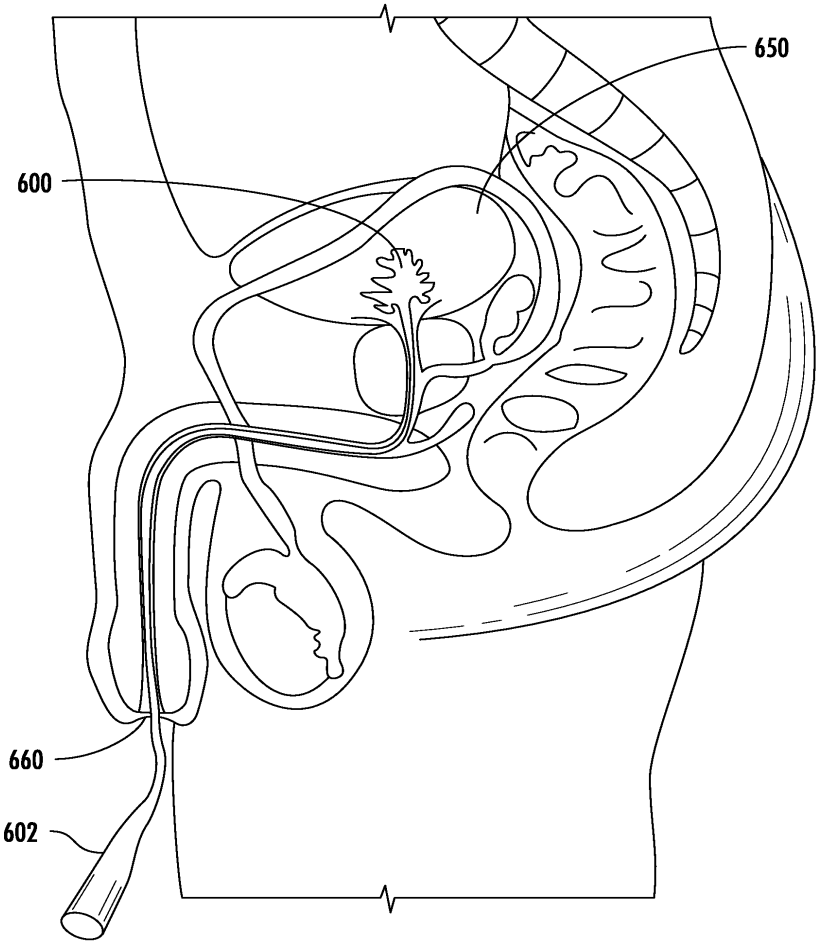


도. 5B



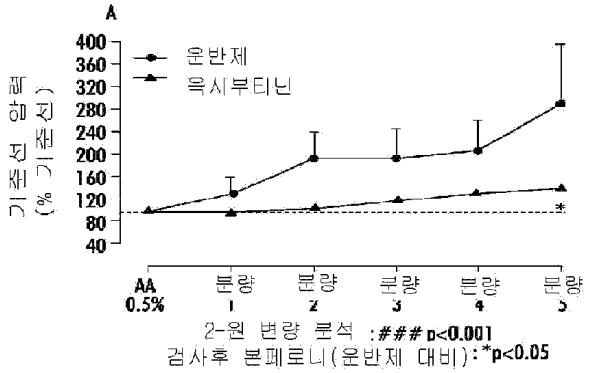
도. 5A

도면6

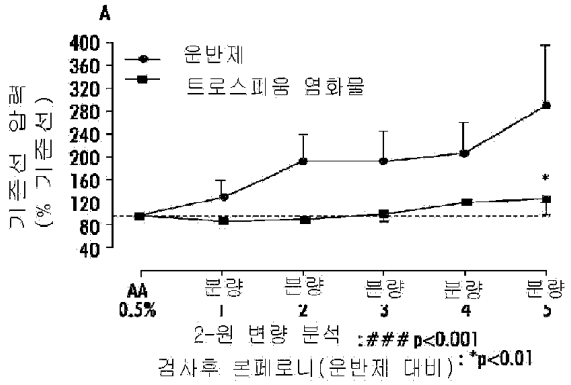

650
600
660
602

도 6

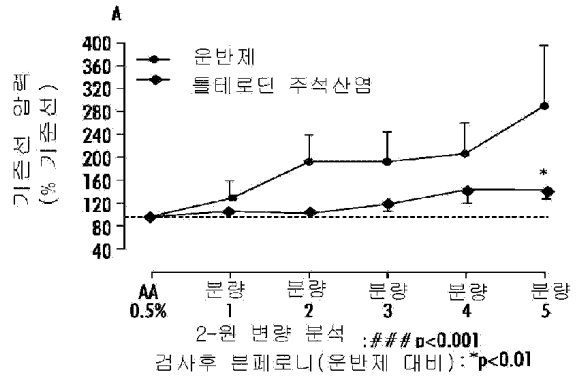
도면7a


A
400
360
320
280
240
200
160
120
80
40
기준선 압력
(% 기준선)
운반제
옥시부티닌
AA
0.5%
분량
1
분량
2
분량
3
분량
4
분량
5
2-원 변량 분석 :### p<0.001
검사후 본페로니(운반제 대비):*p<0.05

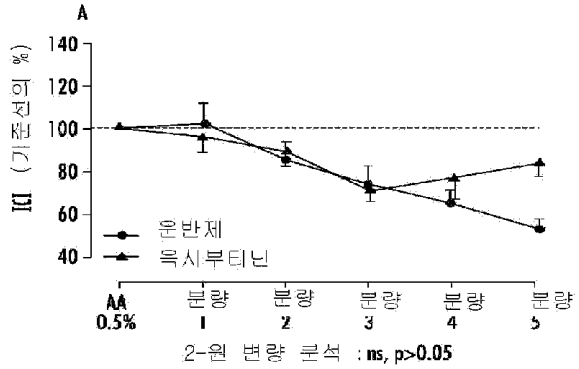
도면7b



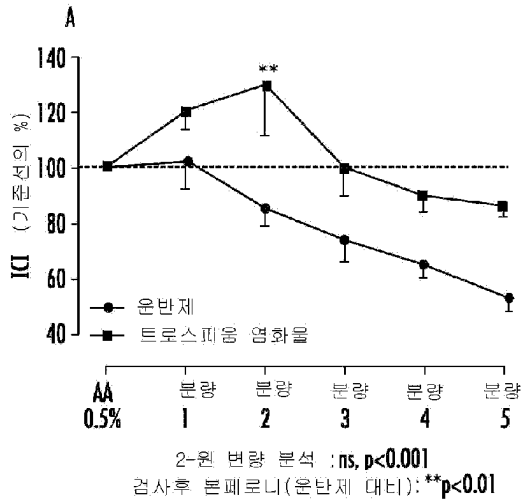
도면7c



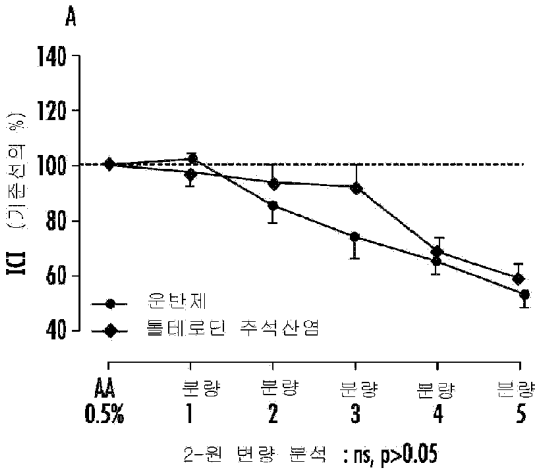
도면7d



도면7e


A
140
120
100
80
60
40
DI (기준선의 %)
**
운반제
트로스피움 염화물
AA 0.5%
분량 1
분량 2
분량 3
분량 4
분량 5
2-원 변량 분석 : ns, p<0.001
검사후 본페로니(운반제 대비): **p<0.01

도면7f


A
140
120
100
80
60
40
DI (기준선의 %)
운반제
톨테로딘 주석산염
AA 0.5%
분량 1
분량 2
분량 3
분량 4
분량 5
2-원 변량 분석 : ns, p>0.05