



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년07월22일

(11) 등록번호 10-1538748

(24) 등록일자 2015년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61M 31/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7015434

(22) 출원일자(국제) 2008년12월11일

심사청구일자 2013년12월09일

(85) 번역문제출일자 2010년07월12일

(65) 공개번호 10-2010-0102151

(43) 공개일자 2010년09월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/086467

(87) 국제공개번호 WO 2009/076547

국제공개일자 2009년06월18일

(30) 우선권주장

61/007,177 2007년12월11일 미국(US)

61/084,927 2008년07월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2007115259 A1

WO2007021964 A1

WO1999018884 A1

US20030139800 A1

(73) 특허권자

메사추세츠 인스티튜트 오브 테크놀로지

미국 02139 메사추세츠 캠프리지 메사추세츠 애브뉴 77

(72) 발명자

시마 마이클 제이.

미국 메사추세츠 01890 윈체스터 미스틱 밸리 파크웨이 184

이희진

미국 메사추세츠 02474 알링턴 터프즈 스트리트 20 에이퍼티. 205

(74) 대리인

박장원

전체 청구항 수 : 총 24 항

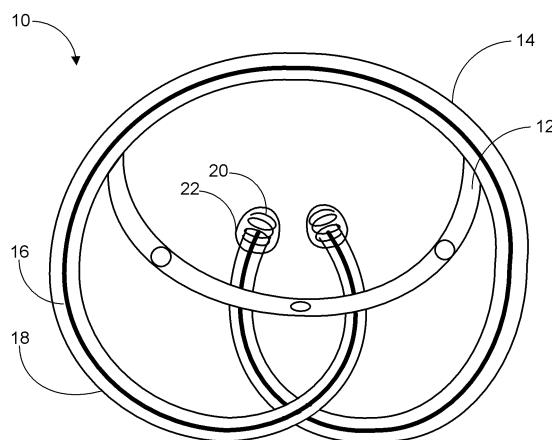
심사관 : 홍상표

(54) 발명의 명칭 이식형 의약 투여 장치와 방광과 기타 신체 낭 또는 내강의 치료 방법

(57) 요약

방광 또는 기타 신체 낭 내에서 제어된 의약 투여를 위한 이식형 의료 장치가 제공된다. 장치는, 의약을 수용하는 적어도 하나의 의약 저장기 구성요소와, 제1 단부와 반대쪽의 제2 단부와 이들 사이의 중간 영역을 구비하는 탄성 와이어를 포함하는 낭 유지 프레임을 포함하며, 의약 저장기 구성요소는 낭 유지 프레임의 중간 영역에 부착된다. 유지 프레임은 방광으로부터의 장치의 우발적 배출을 방지하고, 배뇨 중에 방광 내에 장치가 효과적으로 유지되면서 방광의 자극을 최소화하도록 선정된 스프링 상수를 가진다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

제어된 의약 투여를 위한 이식형 의료 장치로서,

적어도 하나의 의약 저장기 구성요소는, 탄력성 튜브와, 상기 탄력성 튜브 내에 배치된 의약 제형을 포함하고, 의약 제형은 의약을 포함하고,

낭 유지 프레임은 탄성 와이어를 포함하고,

의약 저장기 구성요소는 낭 유지 프레임에 부착되어 있고, 의약 저장기 구성요소와 낭 유지 프레임은, 환자의 체강 내로 루멘을 통하여 삽입하도록 구성된 직선형 형상과 환자의 체강 내에서 상기 장치를 유지하도록 구성된 초기 형상 사이에서 탄성적으로 변형가능한 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 탄성 와이어는 장치가 스프링으로서의 기능을 할 수 있어서 장치는 압축 하중에 반응하여 변형될 수 있지만, 하중이 제거되면 초기 형상으로 자발적으로 복원될 수 있는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

의약 저장기 구성요소는 낭 유지 프레임에 평행하게 낭 유지 프레임의 길이를 따라 뻗어 있고, 의약 저장기 구성요소와 낭 유지 프레임은 전개를 위한 상대적 저-윤곽과 방광 내 유지를 위한 상대적 확장 윤곽 사이에서 변형 가능하고, 상기 탄성 와이어는 일단 환자의 방광 내에 삽입되면 장치가 저-윤곽 형상을 가지는 것을 방지하도록 선정된 탄성 계수를 가지는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

탄성 와이어는 3N/m 내지 60N/m의 스프링 상수를 가지는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,

탄성 와이어는 생체 적합성 니켈-티타늄 합금, 티타늄-몰리브덴 합금, 다른 초탄성 합금 또는 형상 기억 재료를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,

탄성 와이어는 2개 이상의 루프 형태로 만곡된 비압축 상태를 가지는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 7

제6항에 있어서,

탄성 와이어의 제1 단부 및 반대쪽 제2 단부를 가지고, 이들 단부 들은 2개 이상의 루프 내에 위치하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 8

제1항에 있어서,

의약 저장기 구성 요소는 의약을 제어된 속도로 분배하도록 체내에서 작동 가능한 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,

탄력성 튜브는 투수성 실리콘 또는 다른 투수성 재료로 형성된 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 10

제9항에 있어서,

탄력성 튜브는 구멍을 가지고 적어도 삼투에 의해 의약의 방출을 제어하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 구멍은 원형이고 직경이 25 μ m 내지 500 μ m인 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 12

제8항에 있어서,

의약은 탄력성 튜브의 중앙 채널 내에 배치된 의약 제형 코어 내에 존재하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 13

제1항에 있어서,

의약 제형은 고체 또는 반-고체 형태인 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 14

제1항에 있어서,

의약은 국소 마취제, 해파린, 히알루론산나트륨, 글리코사미노글리칸, 디메틸 술포시드, 옥시부틴, 마이토마이신 C, 플라복세이트, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 또는 이들의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 15

제1항에 있어서,

의약은 아미노아미드의 염 또는 아미노에스테르의 염인 국소 마취제를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 16

제15항에 있어서,

의약은 리도카인, 프릴로카인, 메피바카인, 로피바카인, 벤조카인, 프로카인, 프로파라카인, 테트라카인, 부피바카인, 또는 이들의 조합을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 17

제1항에 있어서,

체내에 흡수성인 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 18

제1항에 있어서,
의약 저장기 구성요소는,
낭 유지 프레임의 중간 영역 상의 제1 위치에 부착된 제1 단부와,
낭 유지 프레임의 중간 영역 상의 제2 위치에 부착된 제2 단부를 포함하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 19

제1항에 있어서,
의약 저장기 부재는 낭 유지 프레임과 정렬되어 있는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 20

제1항에 있어서,
탄력성 튜브는, 제1 단부 및 반대쪽의 제2 단부를 구비하는 세장형 투수성 실리콘 튜브이고,
의약 제형은 실리콘 튜브 내의 고평 또는 반-고형 의약 제형 코어이고,
탄성 와이어는 저-탄성계수 엘라스토머 또는 초탄성 합금을 포함하는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 21

제20항에 있어서,
카테터 또는 방광경 루멘을 통과할 수 없는 고-윤곽 형상과, 상기 카테터 또는 방광경 루멘을 통과할 수 있는 저-윤곽 형상을 가지며,
고-윤곽 형상에서는 와이어가 2개 이상의 루프로 만곡되어 있는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 22

제20항에 있어서,
탄력성 튜브는 구멍을 구비하고, 상기 구멍을 통해 의약이 삼투에 의해 제어된 속도로 체내에 방출될 수 있는 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 23

제1항에 있어서,
의약은 리도카인 염산염 또는 다른 국소 마취제인 것을 특징으로 하는 이식형 의료 장치.

청구항 24

제1항에 있어서,
의약은 국소 마취제, 증식 억제제, 세포 상해제, 화학 요법제인 것을 특징으로 하는 이식형 의료 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

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 이식형 의약 투여 장치의 분야에 속하며, 더욱 구체적으로는 방광 또는 기타 신체 내강 또는 강(cavity) 내에 이식 가능한 장치로부터 의약의 방출 제어를 위한 장치의 분야에 속한다.

[0002] <관련 기술 상호 참조>

[0003] 본 출원은 2007년 12월 11일자로 출원된 미국 가출원 제61/007,177호와 2008년 7월 30일자로 출원된 미국 가출원 제61/084,927호를 우선권으로 하며, 이 출원들의 내용 전체가 참조되어 여기에 원용된다.

배경 기술

[0004] 의약 투여는 의료 치료의 중요한 하나의 과정이다. 많은 의약의 효능은 투약되는 방식과 밀접한 관련이 있다. 다양한 전신 의약 투여 방법은 경구 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여 및 피부를 통한 투여를 포함한다. 이러한 전신 방법(systemic method)은 의도하지 않은 부작용을 일으킬 수 있고, 생리적 과정에 의해 의약의 신진대사가 일어나게 되며, 궁극적으로는 소망 위치에 도달하는 의약의 양이 감소한다. 따라서, 의약을 더욱 계획적인 방식으로 투여하기 위하여 다양한 장치와 방법이 개발되어 왔다. 예를 들면, 이러한 장치와 방법은 의약을 국소적으로 투여할 수 있고, 이는 전신 의약 투여와 관련된 많은 문제들을 해결할 수 있다.

[0005] 국소적 의약 투여를 위한 마이크로장치의 개발은 최근에 지속적으로 진행되고 있는 분야이다. 의약 투여의 활성화는 수동적 또는 능동적으로 제어될 수 있다. 의약 투여 장치의 제어의 예가 미국 특허 공보 제 5,797,898호, 제6,730,072호, 제6,808,522호 및 제6,875,208호에 기재되어 있다.

[0006] 이러한 마이크로 장치는 대략 2개의 카테고리, 즉 흡수성 폴리머계 장치(resorbable polymer-based device)와 비흡수성 장치로 대별될 수 있다. 폴리머 장치는 생체 분해 가능하게 구성될 수 있으므로, 따라서 이식 후에 제거할 필요성이 없게 된다. 이러한 장치는 전형적으로 체내에서, 폴리머로부터의 의약의 확산에 의해 및/또는 환

자에게 투약 후에 미리 설정된 시간 동안에 폴리머의 분해에 의해, 제어된 의약 투여를 제공하도록 설계되어 있다.

[0007]

간질성 방광염(interstitial cystitis, IC) 및 만성 전립선염/만성 골반통 증후군(CP/CPPS)은 미국에서 여성 100,000명당 대략 67명(쿠르한 등, 저널 오브 유로로지(J. Urol.), 162(2): 549-552 (1999))과 남성 100,000명당 대략 7명(콜린스 등, 저널 오브 유로로지, 159(4): 1224-1228 (1998))이 앓고 있는 질환이다. 그 증상은 만성 골반통, 빈뇨(urinary frequency), 급뇨(urinary urgency) 및 성기능 장애를 특징으로 한다. 이 증상의 치료를 위하여 펜토산 폴리설페이트나트륨(pentosan polysulfate sodium, PPS)이 현재 사용되고 있다. 그러나, 의약을 투여하기 위한 종래의 방법과 장치는 상당한 단점이 있다. 예를 들면, 경구 투여(엘미론(ELMIRON), 오소-맥네일(Ortho-McNeil))는 높은 초회 통과 효과(first pass effect)에 의해 생체 이용율이 3%만거나 낮고(파슨스 등, 저널 오브 유로로지, 153(1): 139-142 (1990)), 두통과 같은 약간의 경증 부작용을 일으킨다. 방광경(cystoscopy)(요도를 통과하는 카테터(catheter)를 구비)을 통해 방광 내에 투여되는 PPS는 의약의 부작용을 감소시키면서 향상된 치료 효과를 제공할 수 있다(베이드 등, 브리티시 저널 오브 유로로지, 79(2): 168-171 (1997)). 그러나, 주입 시술(instillation procedure)은 통증을 수반하고, 3개월 동안 주 2회의 시술이 반복될 필요가 있다. 이러한 시술의 반복적 특성은 요로 감염과 균혈증(bacteremia)의 발생 위험성도 증가시킨다. 따라서, 장기간 걸쳐서 국소 투여를 위해 필요한 유효량의 PPS 또는 기타 의약을 투여하기 위한 방광경 시술의 회수를 실질적으로 감소시키는 방광내 의약 투여 장치가 절실히 필요하다.

[0008]

IC/PBS의 한 치료 방법은 주입에 의한 방광으로의 리도카인(lidocaine) 용액의 투여를 수반한다(알. 헨리 등, "정상 및 염증 발생 방광 내에서의 알칼리화 방광내 리도카인의 흡수: 방광 마취를 개선하기 위한 간단한 방법", 저널 오브 유로로지, 165: 1900-1903, 2001; 및 시.엘 파슨스, "헤파린과 알칼리화 리도카인의 조합에 의한 간질성 방광염 환자의 방광 감각 신경의 성공적 제어", 유로로지, 65: 45-48, 2005). 방광 내막(bladder lining)은 강한 점액성 배리어를 구비하므로, 통상의 리도카인은 방광 내막을 횡단하기가 곤란하다. 그러나, 연구자들은 밝혀낸 바에 의하면, 정밀한 양의 중탄산나트륨에 의해 마취제가 알칼리화하면, 점막을 통과하는 마취제의 능력이 개선되어, 마취제는 염증 발생 신경과 그 아래의 조직에 도달하여 증상을 완화시킨다. 종래의 시술에 있어서, 주입은 대량(bolus dose)의 리도카인(또는 마르카인(marcaine)), 헤파린 및 중탄산나트륨을 방광에 투여한다. 용액이 방광 내에 존재하는 비교적 단시간 동안에, 방광 조직은 리도카인을 흡수하여, 즉시 환자에게 통증 및 급뇨의 경감을 제공한다. 흡수된 리도카인은 방광 조직으로부터 분해됨에 따라 연속적인 안정감을 제공하기도 한다. 그러나, 리도카인은 비교적 짧은 반감기(half life)를 가지며, 따라서 연속적인 안정감과 지속 시간으로 한정되는 안정 기간을 제공하기 위해서는 비교적 높은 초기 농도의 리도카인이 필요할 수도 있다. 지속적인 안정감이 얻어지도록, 2주 동안에 주당 3회와 같은 후속 주입이 필요하다. 각 주입은 불편함, 불안감 및 비뇨기 카테터 삽입과 관련된 감염 위험성을 수반하므로, 그와 같은 빈도의 주입은 바람직하지 않을 수 있다. 방광 내로 흡수되는 리도카인의 초기 농도의 증가, 예를 들면 용액 내의 농도 증가에 의하여, 안정 지속 시간이 증가할 수 있다. 그러나, 리도카인의 초기 농도가 너무 높으면, 바람직하지 않은 전신 효과(systemic effect)가 발생할 수 있다.

[0009]

특히 방광으로의 의약의 국소 투여가 바람직하거나 필요한 경우에, 예를 들면 의약의 전신 투여와 관련된 부작용이 허용 가능하지 않고/않거나 경구 투약에 의한 생체 이용율이 너무 낮을 때에는, 개선된 방광내 의약 투여 장치에 의하여 다른 요법이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 과활동 방광 증후군의 치료를 위하여 옥시부티닌(oxybutynin)이 사용된다. 현재, 옥시부티닌은 경구 투여되거나 피부를 통해 투여된다. 그러나, 불행히도, 투여된 환자의 대략 61%가 부작용을 경험하며, 환자의 대략 7% 내지 11%는 부작용이 심하여 치료를 실제로 중단한다.

[0010]

시투스 코포레이션(Situs Corporation)은 옥시부티닌(과활동 방광 치료용) 및 마이토마이신 C(방광암 치료용)와 같은 약액형 의약을 투여하기 위한 방광내 의약 투여 시스템(유로스 주입기 장치(UROS infuser device))을 개발하였다. UROS 주입기 장치 및 장치를 제조하고 이식하는 방법은 미국 특허 공보 제6,171,298호, 제6,183,461호 및 제6,139,535호에 기재되어 있다. UROS 주입기 장치는 탄력성 외측 관상체(elastomeric outer tubing)를 구비하고, 내측 단부들이 연결된 비-확장형 와이어를 수용한다. 장치는 방광 내로의 방광경 삽입 중에 직선 형상을 가지며, 이식되고 약액으로 충전된 후에 조충달 형상으로 변화하고, 모든 약액이 방출된 후에 장치는 직선 형상으로 복원된다. 약액의 연장된 방출은 관상체 내의 압력-감응 밸브 및/또는 유동-저항 요소에 의해 제어된다. UROS 주입기 장치의 크기는 각 내측 구성요소에 따라 변경되고, 내측 용적의 상당 부분이 약액을 수용하는데 사용되는 것이 아니라 기계적 구성요소를 수용하는 데에 사용된다. 길이가 대략 10cm이고 외경이 대략 0.6cm인 대형 UROS 주입기 장치는, 특히 비뇨기에 장치를 전개하고 회수하는 중에, 환자에게 상당한 불편함과 통증을

일으킬 수 있다. UROS 주입기 장치는 이식 후에 장치 내에 약액을 적재하기 위한 외과적 추가 수술이 또한 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 따라서, 불필요한 환자의 통증과 불편함을 제거하기 위해서는, 크기가 작은 방광내 의약 투여 장치에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 치료 기간 중에 이식 및 의약 투여에 필요한 외과적 수술 회수를 최소화할 수 있는 방광내 의약 투여 장치를 제공하는 것이 바람직하다.

[0012] 또한, 소정 시간 동안에 지속적인 투여를 제공하고, 이를 방광 내에서 달성할 필요가 있으며, 특히 의약 적재량이 수일 또는 수주의 기간에 걸쳐서 투여되어야 할 필요가 있는 경우에, 적어도 대부분의 의약 적재량이 방출되기 전에, 장치는 방광 내에 존재하여 배설되지 않아야 하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 방광으로의 의약의 제어된 투여를 위해서는 개선된 장치가 필요하다. 바람직하게는, 이식형 장치는 환자에게 최소한의 통증 또는 불편함을 주면서 방광 내로 이송(필요에 따라, 방광으로부터 인출)되어야 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 한 태양에 있어서, 방광 또는 기타 신체 낭 내에 제어된 의약 투여를 위한 이식형 의료 장치가 제공된다. 한 실시 형태에서, 장치는 의약을 수용하는 적어도 하나의 의약 저장기 구성요소(drug reservoir component)와; 제1 단부와, 반대쪽의 제2 단부와, 이들 사이의 중간 영역을 구비하는 탄성 와이어를 포함하는 낭 유지 프레임(vesicle retention frame)을 포함하며, 의약 저장기 구성요소는 낭 유지 프레임의 중간 영역에 부착된다. 유지 프레임은 방광으로부터의 장치의 우발적 배출(voiding)을 방지하도록 설정되는 것이 중요하다. 유지 프레임은, 바람직하게는, 장치가 방광의 자극을 최소화하면서 방광 내에 효과적으로 유지되도록 선정된 스프링 상수를 가진다.

[0014] 한 실시 형태에서, 탄성 와이어는 실리콘, 폴리우레탄, 스티렌 열가소성 엘라스토머, 폴리(글리세롤-세바케이트), 또는 이들의 조합과 같은 저-탄성계수 엘라스토머를 포함하거나 이루어질 수 있다. 다른 실시 형태에서, 탄성 와이어는 탄성 와이어는 초탄성 합금 또는 기타 형상 기억 재료를 포함하거나 이루어질 수 있다. 예를 들면, 초탄성 합금은 생체 적합성 니켈-티타늄 합금(예를 들면, 니티놀(Nitinol)) 또는 티타늄-몰리브덴 합금(예를 들면, 플렉슘(Flexium))을 포함할 수 있다. 한 실시 형태에서, 탄성 와이어는 실리콘, 폴리우레탄, 스티렌 열가소성 엘라스토머, 실리텍(Silitek), 테코플렉스(Tecoflex) 및 퍼쿠플렉스(Percuflex)와 같은 생체 적합성 폴리머 코팅부를 구비할 수 있다.

[0015] 한 실시 형태에서, 탄성 와이어는 비압축 상태에서 2개 이상의 루프, 나선부 또는 권회부(turn)와 같은 만곡된 형상일 수 있다. 탄성 와이어의 제1 및 제2 단부는 그 경계가 하나 이상의 루프 내에 존재할 수 있다. 탄성 와이어의 제1 및 제2 단부는 연결되고 매끄러운 것이 바람직하다. 탄성 와이어는 비압축 상태에서 2개 이상의 루프 형태로 만곡될 수 있으며, 대략 직선 형상으로 만곡이 제거됨으로써, 장치는 환자의 요도를 통해 삽입되는 크기를 가진 카테터의 루멘을 통과할 수 있다.

[0016] 한 실시 형태에서 의약 저장기 구성요소는, 제1 단부 부분과 반대쪽 제2 단부 부분을 구비하고 의약 제형(drug formulation)을 수용하는 적어도 하나의 세장형 탄력성 튜브(elongated elastomeric tube)를 포함하며, 튜브는 생체 내에서 제어된 속도로 의약을 분배하도록 작동될 수 있다. 한 실시 형태에서, 튜브는 실리콘과 같은 투수성 재료로 형성된다. 한 실시 형태에서, 튜브는 흡수성 재료로 형성될 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 튜브는 생체 적합성 저-탄성계수 엘라스토머를 포함하거나 이루어진 재료로 형성된다.

[0017] 의약 제형은 튜브 내에 코어(core)로서 배치될 수 있다. 의약은 체내에서 삼투 및/또는 확산에 의해 제어된 속도로 장치로부터 분배, 즉 튜브로부터 방출될 수 있다. 한 실시 형태에서, 튜브는 구멍(aperture)을 구비하지 않을 수 있고, 의약은 그 분자 크기 및/또는 구조에 따라서 튜브를 통해 확산할 수 있다. 한 실시 형태에서, 튜브는 하나 이상의 구멍을 포함할 수 있고, 의약은 삼투에 의해 제어된 속도로 방출될 수 있다. 한 실시 형태에서, 의약은 적어도 부분적으로 기질 재료(matrix material)의 확산 및/또는 흡수 또는 용해에 의해 제어된 속도로 분배되며, 예를 들면 튜브는 폴리머/의약 복합체와 같은 복합체를 포함한다. 의약 제형은 바람직하게는 고형 또는 반-고형이다. 이는 비교적 작은 용적으로 필요량을 적재하는 것을 용이하게 하여, 장치 이식 중에 그리고 후에 환자에게 가해지는 과도한 자극과 불편함을 최소화한다.

- [0018] 장치는, 예를 들면 의약 투여가 완료된 후에, 방광으로부터 방광경에 의한 장치의 인출을 용이하게 하는 적어도 하나의 자성 요소(magnetic element)를 포함할 수 있다. 특정 실시 형태에 있어서, 자성 요소는 낭 유지 프레임의 제1 단부, 제2 단부 또는 제1 및 제2 단부들 모두에 위치할 수 있다. 연결의 폴리머 코팅부는 자성 요소 상에 제공될 수 있다.
- [0019] 대안적 실시 형태에서, 장치는 장치의 회수가 불필요하도록 흡수성 재료로 형성될 수 있으며, 장치는 완전히 분해되거나 잔존물이 배출될 수 있게 충분히 분해된다.
- [0020] 의약의 방출을 위한 구멍은, 적어도 바람직한 실시 형태에서, 방출이 삼투에 의해 제어되는 크기 범위를 가진다. 한 실시 형태에서, 구멍은 원형이고 직경이 대략 25 μ m 내지 500 μ m의 범위이다. 구멍이 너무 크면, 의약 방출이 너무 급속히 일어나며, 수압은 의약 저장기 관상체를 변형시킬 수 있고, 구멍이 너무 작으면 수압은 구멍까지도 변형시킬 수 있다.
- [0021] 장치는 저밀도 재료 및/또는 장치 일부분 내의 공기 또는 가스의 개재에 의하여 부상(floatation) 특성을 가질 수 있다. 부상 특성은 방광(uninary bladder)의 삼각(trigone)에 발생할 수 있는 염증을 최소화할 수 있다. 장치는, 예를 들면 장치의 X-선 감시를 위하여, 매립형 방사선-불투과성 재료(embedded radioopaque material)를 포함할 수도 있다.
- [0022] 의약 저장기 구성요소의 관상체 루멘의 크기는 의약 적재 가능 용적을 결정한다. 한 실시 형태에서, 의약 저장기 구성요소의 중공형 튜브는 직경이 대략 0.3mm 내지 대략 2mm의 범위일 수 있고, 외경이 대략 0.6mm 내지 3mm의 범위일 수 있다. 하나의 유지 프레임에 부착된 관상체 구획들의 수가 변경될 수 있으므로, 단부 밀봉부(end seal)들 사이의 관상체의 길이는 변경될 수 있다.
- [0023] 특정 실시 형태에서, 제어된 의약 투여를 위한 이식형 의료 장치는, 제1 단부와 반대쪽 제2 단부를 구비하는 세장형 투수성 탄력성 튜브를 포함하는 적어도 하나의 의약 저장기 구성요소와, 튜브 내의 고정 또는 반-고형 의약 제형 코어를 포함할 수 있으며, 튜브는 제어된 속도로 의약을 분배하기 위한 하나 이상의 구멍을 구비하고, 의료 장치는 제1 단부와 반대쪽의 제2 단부와 이들 사이의 중간 영역을 구비하는 탄성 와이어를 포함하는 낭 유지 프레임을 또한 포함할 수 있으며, 탄성 와이어는 초탄성 합금 또는 기타 형상 기억 재료 또는 저-탄성계수 엘라스토머를 포함하고, 의약 저장기 구성요소의 탄력성 튜브는 낭 유지 프레임에 중간 영역 둘레에 부착된다. 바람직한 실시 형태에서, 탄력성 튜브는 실리콘으로 형성된다.
- [0024] 다른 태양에 있어서, 환자의 내강 내에 그리고/또는 내강에 인접한 국소 조직 위치에, 예를 들면 환자의 방광 내로 의약을 투여하기 위한 방법이 제공된다. 일례로 방법은, 말단부와, 반대쪽 기단부(proximal end)와, 이들 사이에 뻗어 있는 개방형 루멘을 구비하는 도뇨관 또는 방광경과 같은 루멘 장치를 제공하는 단계와; 치료가 필요한 환자의 방광 내에 도뇨관의 말단부를 삽입하되, 도뇨관의 기단부가 환자에 외측에 유지되게 하여 삽입하는 단계와; 이식형 의약 투여 장치를 변형(예를 들면, 만곡 제거(uncurling))시켜 도뇨관의 루멘의 기단부 내로 통과시키는 단계와; 변형된 장치를 루멘을 통과시켜 루멘으로부터 방출시키고, 방출 시에 장치가 방광 내에서의 유지를 위하여 변형 전의 형상으로 복원되게 하는 단계와, 환자로부터 도뇨관을 인출하는 단계를 포함할 수 있다. 그 후에, 의약은 장치의 의약 저장기 구성요소로부터 제어된 방식으로 방출된다. 본 방법의 특정 실시 형태에 있어서, 환자는 간질성 방광염, 과활동 방광 증후군 또는 방광암에 대한 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0025] 또 다른 태양에서, 환자의 방광 치료 방법이 제공된다. 한 실시 형태에서, 방법은 환자의 방광 내에 의약 투여 장치 전체를 이식하는 단계와, 방광의 요로상피(urothelium) 내에 지속적인 치료 유효 농도의 마취제를 제공하면서 마취제의 높은 피크 혈장 농도(peak plasma concentration)를 회피하는 방식으로, 의약 투여 장치로부터 국소 마취제를 제어 가능하게 방출하는 단계를 포함할 수 있다. 마취제는 리도카인일 수 있다. 한 실시 형태에서, 요로상피 내의 마취제의 농도는 혈장 농도에 비하여 적어도 1000배 높다. 한 실시 형태에서, 요로상피 내의 마취제의 치료 유효 농도는 1일 내지 30일 동안 지속된다.
- [0026] 또 다른 태양에 있어서, 환자의 방광의 치료를 위한 방법이 제공되며, 방법은 환자의 방광 내에 의약 투여 장치 전체를 이식하는 단계와,
- [0027] 방광의 요로상피 내에 지속적인 치료 유효 농도의 의약을 제공하면서 마취제의 높은 피크 혈장 농도를 회피하는 방식으로, 의약 투여 장치로부터 의약을 제어 가능하게 방출하는 단계를 포함하며, 의약은 리도카인의 반감기의 25%와 동등하거나 25% 이내의 반감기를 가진다.

발명의 효과

[0028] 본 발명에 따르면, 방광 또는 다른 체강 또는 내강 내에 이식 또는 유지를 위하여 개량형 의약 투여 장치가 제공된다. 장치는, 대량으로 한 번에 또는 펄스형으로 또는 일정하게 의약 투여를 필요로 하는 치료를 위하여, 미리 정해진 방식으로 연장 시간 동안에 하나 이상의 의약을 방출하도록 맞춤형으로 제조될 수 있다.

[0029] 본 발명에 따르면, 장치는 상당히 가요성일 수 있으며, 그에 따라 의약이 수용된 장치는 카테터의 루멘을 통해 방광 내로 전개되도록 예를 들면 코일 형상으로부터 직선 형상으로 용이하게 변형된다.

[0030] 본 발명에 따르면, 장치는 수술에 의하지 않고 예를 들면 방광경을 통해 이식될 수 있고, 방광경이 제거된 후에 장시간 동안 계속 의약을 투여할 수 있다. 박테리아가 방광으로 유입되는 경로로서 작용할 수도 있는 유치 카테터와는 대조적으로, 이식형 장치는 그 전체가 바람직하게 방광 내에 배치될 수 있다. 따라서, 본 발명의 장치에 의하여 감염의 위험이 상당히 감소한다.

[0031] 본 발명에 따르면, 장치는, 구체적으로 방광과 관련하여, 주입, 전신 투약, 및 방광 내에 방광경에 의해 이식된 장치를 통한 의약 투여와 같은 종래의 치료 선택안의 결점을 바람직하게 해소하기도 한다. 본 발명의 장치는 일단 이식되어 장기간에 걸쳐서 의약을 방출할 수 있으며, 수술이나 빈번한 개입(예를 들면, 종래 장치의 의약 저장기의 보충)을 필요로 하지 않는다. 본 발명의 국소적 의약 투여 시스템은, 치료 과정 중에 환자에게 시행될 필요가 있는 시술의 회수를 제한함으로써, 치료 과정 중에 환자의 생활의 질을 개선할 수 있다. 의약 투여 장치는 의약의 전신 투여와 연관된 잠재적 부작용을 방지하고 방광에 국소적으로 투여되는 의약의 양을 증가시킬 수 도 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 상대적 확장 형상의 의약 투여 장치의 실시 형태의 평면도이다.

도 2는 도 1에 도시된 의약 투여 장치의 실시 형태의 평면도로서, 카테터 내에서의 상대적 저-윤곽 형상의 의약 투여 장치를 나타낸다.

도 3은 의약 투여 장치의 의약 저장기 부재의 실시 형태를 나타내며, 도 3a는 측면도, 도 3b는 단면도, 도 3c는 단면도이다.

도 4는 격벽 구조체에 의해 분리된 다수의 저장기를 포함하는 의약 저장기 부재의 실시 형태의 단면도이다.

도 5는 일단에 오리피스 구조체와 오리피스 구조체를 관통하는 구멍을 구비하는 의약 저장기 부재의 실시 형태의 단면도이다.

도 6은 의약 투여 장치의 낭 유지 프레임 부재에 대한 예시적 형상을 나타내며, 형상은 하나 이상의 루프, 만곡부 및 원호부를 포함한다.

도 7은 2차원 또는 3차원 형상으로 배치된 하나 이상의 원 또는 타원을 포함하는 프레임에 대한 예시적 형상을 나타낸다.

도 8은 프레첼 형상의 유지 프레임의 예시적 실시 형태를 나타내며, 유지 프레임의 중간 영역에 하나 이상의 의약 저장기가 부착되어 있다.

도 9는 유지 프레임의 중간 영역에 다수의 의약 저장기 부재가 부착되어 있는 다른 실시 형태를 나타내며, 도 9a는 상대적 확장 형상으로 도시된 장치를 나타내고, 도 9b는 카테터 내에서의 상대적 저-윤곽 형상의 장치를 나타낸다.

도 10은 유지 프레임과 실질적으로 정렬된 의약 저장기 부재를 구비하는 의약 투여 장치의 예시적 실시 형태의 단면도를 나타낸다.

도 11은 유지 프레임과 실질적으로 정렬된 다수의 의약 저장기 부재들을 구비하는 의약 투여 장치의 예시적 실시 형태의 단면도를 나타낸다.

도 12는 유지 프레임 구성요소가 의약 저장기 구성요소의 일부를 통과하여 2개의 구성요소들이 서로 결합되어 있는 의약 투여 장치의 실시 형태를 나타낸다.

도 13은 방출 구멍 근방에 배치된 속도 제어 코팅부 또는 외장부를 나타내는 의약 투여 장치의 실시 형태의 측면도로서, 장치의 내부 구성요소는 해칭되어 도시되어 있다.

도 14 이식형 의약 투여 장치를 제조하는 방법의 실시 형태를 나타내는 블록도이다.

도 15는 방광내 의약 투여 장치를 이식하는 방법을 나타낸다.

도 16은 방광에 리도카인을 투여하는 방법을 나타내는 블록도이다.

도 17은 의약 투여 장치의 3가지 다른 실시 형태의 단면도를 나타낸다.

도 18은 도 17에 도시된 의약 투여 장치의 3가지 실시 형태에 대한 체외 의약 방출 프로파일을 나타내는 그래프이다.

도 19는 압축력이 프레임에 가해지는 압축 시험 중의 3개의 시점에서 프레첼 형상의 유지 프레임의 실시 형태를 나타낸다.

도 20은 도 19에 도시된 장치에 실시된 압축 시험 중에 수집된 힘과 변위 데이터를 나타내는 그래프이다.

도 21은 여러 이식형 의약 투여 장치에 있어서 시간 경과에 따른 체외에서의 리도카인을 방출을 나타내는 그래프이다.

도 22는 여러 주입 및 체내 이식 장치에 있어서 토끼 방광 내에서 시간 경과에 따른 리도카인 혈장 농도를 나타내는 그래프이다.

도 23은 여러 주입 및 체내 이식 장치에 있어서 토끼 방광 내에서 시간 경과에 따른 리도카인 혈장 농도를 나타내는 그래프로서, y축이 조정되어 있다.

도 24는 토끼 방광 내의 여러 체내 이식 장치에 있어서 시간 경과에 따른 리도카인 조직 농도를 나타내는 그래프이다.

도 25는 여러 주입 및 체내 이식 장치에 있어서 토끼 방광 내에서 리도카인 조직 농도와 리도카인 혈장 농도 사이의 상관 관계를 나타내는 그래프이다.

도 26은 3일 및 6일 동안 토끼 방광 내에 체내 이식된 장치에 의해 나타난 조직 및 소변 내의 리도카인 농도를 나타내는 그래프이다.

도 27은 1시간 및 1일 동안 각각 쥐 방광에 대해 체외에서 실시된 연구 중에 나타난 리도카인의 흡수에 미치는 pH의 영향을 나타내는 그래프이다.

도 28은 pH가 다른 10^{-5} 와 1% 리도카인 용액으로 쥐 방광에 대해 체외에서 실시된 연구 중에 나타난 시간에 따른 리도카인 조직 농도를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 방광 또는 다른 신체 낭(body vesicle) 또는 내강 내에 이식 또는 유지를 위하여 개량형 의약 투여 장치가 제공된다. 장치는, 대량으로 한 번에 또는 펄스형(pulsatile)으로 또는 일정하게 의약 투여를 필요로 하는 치료를 위하여, 미리 정해진 방식으로 연장 시간 동안에 하나 이상의 의약을 방출하도록 맞춤형으로 제조될 수 있다.

[0034] 중요하게는, 이식형 장치는 신체 내에, 예를 들면 방광 내에 유지되도록 설계된다. 즉, 장치는 배설에 저항하도록, 예를 들면 배뇨와 관련된 힘에 의하여 배설되지 않도록 설계된다. 예를 들면, 장치는 유지 프레임을 포함할 수 있다. 유지 프레임은 신체 내에 전개(deployment)를 위하여 비교적 저-윤곽(low profile)의 형상으로 이루어질 수 있으며, 일단 이식되면, 유지되기 용이하도록 상대적으로 확장된 윤곽(expanded profile)을 가질 수 있다. 장치는 상당히 가요성일 수 있으며, 그에 따라 의약이 수용된 장치는 카테터의 루멘을 통해 방광 내로 전개되도록 예를 들면 코일 형상으로부터 직선 형상으로 용이하게 변형된다.

[0035] 장치는 수술에 의하지 않고 예를 들면 방광경(cystoscope)을 통해 이식될 수 있고, 방광경이 제거된 후에 장시간 동안 계속 의약을 투여할 수 있다. 박테리아가 방광으로 유입되는 경로로서 작용할 수도 있는 유지 카테터(indwelling catheter)와는 대조적으로, 이식형 장치는 그 전체가 바람직하게 방광 내에 배치될 수 있다. 따라서, 본 발명의 장치에 의하여 감염의 위험이 상당히 감소한다.

[0036] 장치는, 구체적으로 방광과 관련하여, 주입(instillation), 전신 투약, 및 방광 내에 방광경에 의해 이식된 장치를 통한 의약 투여와 같은 종래의 치료 선택안의 결점을 바람직하게 해소하기도 한다. 본 발명의 장치는 일단 이식되어 장기간에 걸쳐서 의약을 방출할 수 있으며, 수술이나 빈번한 개입(intervention)(예를 들면, 종래 장

치의 의약 저장기의 보충)을 필요로 하지 않는다. 본 발명의 국소적 의약 투여 시스템은, 치료 과정 중에 환자에게 시행될 필요가 있는 시술의 회수를 제한함으로써, 치료 과정 중에 환자의 생활의 질을 개선할 수 있다. 의약 투여 장치는 의약의 전신 투여와 연관된 잠재적 부작용을 방지하고 방광에 국소적으로 투여되는 의약의 양을 증가시킬 수도 있다.

[0037] 한 실시 형태에서, 의약 투여 장치는 비교적 연장된 시간에 걸쳐서 방광에 국소적으로 리도카인(또는 기타 코카인 유사 의약)을 투여할 수 있게 한다. 따라서, 장치는 IC/PBS 치료를 위하여 리도카인 용액의 주기적인 방광내 주입(intravesical instillation)에 대한 바람직한 대안을 제공할 수 있다. 장치는 외래 환자에 대한 간단한 비-수술적 시술인 종래의 카테터 삽입에 의해 전개되고 회수될 수 있는 수동형 비-흡수성 장치(passive, non-resorbable device)이다. 비교적 짧은 시간 간격 동안에 비교적 고농도의 리도카인을 방광에 채우는 방광내 주입과는 달리, 본 발명의 장치는 비교적 더욱 긴 시간 간격 동안에 비교적 낮은 수준의 리도카인을 연속 방출할 수 있게 한다. 따라서, 환자는 IC/PBS의 증상이 나타난 때부터 지속적인 안정감을 경험할 수 있으며, 초기에 높은 농도의 리도카인을 투여 받지 않으며 반복적인 방광내 주입의 불편함이나 불안감을 경험하지 않게 된다. 또한, 효과적인 방광 조직 농도를 얻기 위하여 알칼리 용액의 리도카인을 투여할 필요도 없다.

[0038] I. 이식형 의약 투여 장치

[0039] 여러 실시 형태에 있어서, 의약 투여 장치는 2개의 주요 부품 또는 부재인 의약 저장기 부재(drug reservoir portion)와 낭 유지 프레임 부재를 포함할 수 있다. 의약 저장기 부재는 여기에서 "장치 본체"라고 지칭될 수 있고, 신체 내로 투여될 의약을 수용한다. 유지 프레임 부재는 의약 저장기 부재에 결합될 수 있고 신체 내에 장치를 용이하게 유지시킬 수 있다. 도 1은 장치(10)의 예시적 실시 형태를 나타내며, 장치는 의약 저장기 부재(12)와 유지 프레임 부재(14)를 구비한다. 장치가 방광 내에 이식을 위해 설계된 실시 형태에 있어서, 유지 프레임 부재는 방광으로부터 장치의 우발적 배출을 방지하고 따라서 의약 저장기 부재의 우발적 배출을 방지한다.

[0040] 더욱 구체적으로, 의약 투여 장치는 상대적 확장 형상과 상대적 저-윤곽 형상 사이에서 탄성 변형될 수 있다. 상대적 저-윤곽 형상은 신체 내에 의약 투여 장치를 삽입하는 데에 적합할 수 있다. 예를 들면, 상대적 저-윤곽 형상은 카테터를 통해 신체의 강(cavity) 내로, 예를 들면 도뇨관을 통해 방광 내로 의약 투여 장치를 삽입하는 데에 적합할 수 있다. 도 2에 도시된 일례는, 방광경 또는 기타 카테터의 작동 채널과 같은 채널(20) 내의 도 1의 장치(10)를 나타낸다. 그와 같은 실시 형태에서, 장치가 카테터를 통과할 수 있도록, 상대적 저-윤곽 형상은 도 2에 도시된 바와 같이 비교적 관형, 세장형 또는 직선형의 형상일 수 있다. 장치는 신체 내로 이동한 후에, 도 1에 도시된 형상과 같은 상대적 확장 형상을 가질 수 있으며, 이러한 형상은 체강 내에 의약 투여 장치의 유지를 용이하게 할 수 있다.

[0041] 여러 실시 형태에 있어서, 의약 투여 장치는 상대적 확장 형상을 물론 가질 수 있다. 장치는 신체 내로의 삽입을 위하여 상대적 저-윤곽 형상으로 탄성 변형될 수 있고, 장치는 이식된 후에 상대적 확장 형상으로 자발적으로 또는 자연히 복원되어 신체 내에 유지될 수 있다.

[0042] 유지 프레임은 소정의 탄성 한계를 가질 수 있고, 장치가 상대적 저-윤곽 형상으로 신체 내에 도입될 수 있게 하고 신체 내에 배치되면 상대적 확장 형상으로 복귀할 수 있게 하는 탄성 계수를 가질 수 있다. 예상되는 힘에 의해 장치가 신체로부터 우발적으로 방출되는 것을 제한하거나 방지하기 위하여, 장치는 이식된 후에 상대적 저-윤곽 형상을 가지는 것을 방지하는 충분한 탄성 계수를 가질 수도 있다. 예를 들면, 배뇨와 관련된 수압 또는 배뇨근(detrusor muscle)의 수축과 같이 방광 내에서 예상되는 힘이 작용하더라도, 유지 프레임의 특성은 상대적 확장 형상으로 장치를 용이하게 유지하도록 선택될 수 있다. 따라서, 방광으로부터의 방출은 방지되거나 예방된다.

[0043] 의약 투여 장치가 방광 내에 이식되도록 설계되는 실시 형태에 있어서, 의약 투여 장치는 방광경으로 요도를 통해 방광에 삽입되고 방광으로부터 회수되도록 설계될 수 있다. 따라서, 장치는 방광경의 좁은 관형 통로에 맞추어져 통과하도록 크기와 형상이 설정될 수 있다. 전형적으로, 성인용 방광경은 외경이 대략 5mm이고 작동 채널의 직경이 대략 2.4mm이다. 따라서, 장치는 크기가 비교적 소형이다. 예를 들면, 장치가 상대적 저-윤곽 형상으로 탄성 변형되면, 장치는 전체 외경이 대략 2.4mm보다 작을 수 있고, 예를 들면 2.0mm 내지 2.3mm일 수 있다.

[0044] 비교적 소형의 장치는 삽입을 가능하게 할 뿐만 아니라 환자의 불편감이나 방광에 가해지는 외상을 감소시킬 수 있다. 예를 들면 비교적 소형의 장치는, 급박성 변의(sensation of urgency of urination)의 생성을 담당하는 방광 삼각(bladder trigone)의 염증을 감소시킬 수 있다. 장치는 밀도가 소변 또는 물의 밀도보다 작을 수 있으며, 따라서 방광 내에서 부상(floatation)할 수 있다. 그러한 부상은 필요한 것은 아니지만, 장치가 방광 경부

(bladder neck) 근방의 민감성 방광 삼각 영역과 접촉하는 것을 방지할 수 있다. 예를 들면, 장치는 비교적 저 밀도 구조 재료로 형성될 수 있거나, 공기 또는 다른 가스가 장치 내에 포획될 수 있다. 또한, 장치의 외측 표면은 연질이고 매끄러울 수 있고, 날카로운 가장자리 또는 선단을 구비하지 않을 수 있다.

[0045]

방광내 의약 투여 장치의 정확한 구성과 형상은 구체적인 이식 위치, 이식 경로, 의약, 투약 계획(dosage regimen) 및 장치의 치료 적용 분야에 따라서 선택될 수 있다. 바람직하게는, 장치의 설계는 환자의 통증과 불편함을 최소화하면서, 환자에게 국소적으로 치료 유효량의 의약을 투여한다. 방광내 의약 투여 장치는, 의약 제형(drug formulation) 방출 후에 장치의 인출(explantation)이 필요하지 않도록, 완전히 또는 부분적으로 흡수될 수 있게 제조될 수 있다. 여기에서 사용된 용어 "흡수성(resorbable)"은 장치 또는 그 일부가 생체 내에서 용해, 효소 가수분해(enzymatic hydrolysis), 침식 또는 이들의 조합에 의해 분해된다는 것을 의미한다. 이러한 분해는 장치로부터 의약의 의도된 방출 속도와 간섭하지 않는 때에 일어난다. 예를 들면, 의약 제형이 실질적으로 또는 완전히 방출된 후에 장치의 실질적인 흡수가 일어난다. 대안적으로, 방광내 의약 투여 장치는 의약 제형 방출 후에 인출될 수 있도록 적어도 부분적으로 비-흡수성일 수 있다. 그와 같은 실시 형태에서, 장치는 완전히 흡수성이 아닐 수도 있다. 예를 들면, 장치는 부분 흡수 시에 방광으로부터 배출되기에 충분히 작은 비-흡수성 조각들로 파단되도록 부분적으로 흡수성일 수 있다. 유용한 생체 적합성의 흡수성 및 비-흡수성 구조 재료는 당해 분야에 공지되어 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 장치는 비뇨기학 분야에 적합한 재료, 예를 들면 의료용 실리콘(medical grade silicone), 천연 라텍스, PTFE, ePTFE, 스테인리스 강, 니티놀, 엘길로이(elgiloy)(비-강자성 금속 합금), 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리에스테르, 나일론, 또는 이들의 조합으로 형성될 수 있다.

[0046]

의약 저장기 부재

[0047]

장치의 의약 저장기 부재는 세장형 튜브(elongated tube)를 포함할 수 있다. 튜브는 제1 단부와 그 반대쪽의 제2 단부를 구비할 수 있다. 튜브의 내측은 저장기를 구획하고, 의약 제형 코어(drug formulation core)는 저장기 내에 수용될 수 있다. 의약 제형은 의약 봉(drug rod)과 같은 실질적으로 고상 형태일 수 있지만, 다른 구성도 가능하다. 튜브는 삼투, 확산 또는 이들의 조합에 의해 의약을 분배하기 위한 구멍을 하나 이상 구비할 수 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재로부터의 의약의 방출 속도는 제어될 수 있다. 예를 들면, 저장기로부터의 의약 제형 방출의 개시 제어를 위하여, 하나 이상의 구멍 내에 또는 위에 분해성 막이 배치될 수 있다. 다른 예로서, 튜브의 일부 위에 외장부(sheath)가 배치되어, 튜브의 삼투 표면적을 감소시키거나 튜브 벽을 통한 확산을 감소시킴으로써 방출 속도를 감소시킬 수 있다. 또한, 의약 저장기 부재는 기지의 속도(known rate)로 방출하도록 설계된 의약 폴리머 복합체로 형성될 수 있다.

[0048]

그와 같은 의약 저장기 부재의 예가 도 3a 내지 도 3c에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 의약 저장기 부재는 일반적으로 탄력성 튜브(30)로 형성된 본체를 포함한다. 튜브(30)는 의약 봉(34)을 수용하는 저장기(32)를 구획한다. 튜브(30)의 단부들은 이후에 설명되는 밀봉 구조체(35)로 밀봉될 수 있다. 일련의 구멍(36)들은 분해성 타이밍 막(timing membrane)(38)에 의해 폐색된 튜브(30)에 배치될 수 있다.

[0049]

바람직한 실시 형태에서, 의약 저장 부재는 삼투 펌프로서 작용한다. 그러한 실시 형태에서, 튜브는 실리콘과 같은 투수성 재료로 형성될 수 있다. 이식 후에, 물 또는 소변은 튜브의 벽을 통해 침투하여 저장기로 진입하고 의약 제형에 의해 흡입된다. 용해된 의약은 저장기 내의 삼투 압력을 구동력으로 하여 저장기로부터 하나 이상의 구멍을 통해 제어된 속도로 분배된다. 투여 속도는 튜브의 표면적, 튜브 벽의 두께, 튜브를 형성하는 데에 사용된 재료의 액체에 대한 투과성, 및 구멍의 형상, 크기 및 개수에 의해 특히 영향을 받는다. 투여 속도는 특정 의약 투여 시스템을 정의하는 생리화학적 파라미터로부터 공지의 원리에 따라서 예측될 수 있으며, 그러한 원리는 예를 들면 "테우웨스(Theeuwes), 저널 오브 파머슈티컬 사이언스(J. Pharm. Sci.), 64(12): 1987-91 (1975)"에 기재되어 있다. 예시적 삼투 펌프 설계 및 그와 같은 설계를 선정하기 위한 수식들이 이후의 실시예 1 내지 실시예 3에 기재되어 있다.

[0050]

대안적 실시 형태에서, 장치는 본질적으로 예를 들면 하나 이상의 구멍, 튜브의 벽, 또는 이들의 조합을 통한 튜브로부터의 의약의 확산에 의해 작동할 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 장치는 삼투와 확산의 조합에 의하여 작동할 수 있다.

[0051]

여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재는 탄력성 재료로 형성될 수 있으며, 이는 삽입을 위해 장치를 탄성 변형시키는 것을 가능하게 한다. 예를 들면, 튜브는 이후에 상세히 설명되는 바와 같이 방광내 이식을 위하여 낭 유지 프레임과 함께 탄성 변형될 수 있다.

- [0052] 여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재는 당해 분야에 공지된 생체 적합성의 투과성 재료로 형성될 수 있으며, 이는 삼투에 의해 저장기로부터 의약이 방출되는 것을 가능하게 한다. 대안적으로 의약 저장기 부재는 실질적으로 불투수성일 수 있다.
- [0053] 여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재는 탄성과 투수성을 겸비한 재료로 형성될 수 있다. 예시적인 재료는 탄성과 투수성을 겸비한 실리콘이지만, 다른 생체 적합성 재료가 사용될 수도 있다.
- [0054] 튜브의 길이, 직경 및 두께는, 특히 수용될 의약 제형의 용적, 물과 소변의 소망 방출 속도나 투과도, 및 신체 내로의 바람직한 삽입 방법이나 경로에 기초하여 선정될 수 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재는 길이가 대략 1cm 내지 대략 10cm의 범위이고, 내경이 대략 0.3mm 내지 대략 2mm의 범위이고, 외경이 대략 0.6mm 내지 대략 3mm의 범위이다.
- [0055] 한 실시 형태에서, 장치 본체는 비-흡수성이며, 당해 분야에 공지된 바와 같은 의료용 실리콘 관상체(tubing)로 형성될 수 있다. 적절한 비-흡수성 재료의 다른 예는 폴리(에테르), 폴리(아크릴레이트), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리(우레탄), 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(실록산), 폴리(에틸렌), 폴리(테트라플루오로에틸렌)와 기타 불소화 폴리머(fluorinated polymer), 폴리(실록산), 이들의 코폴리머, 및 이들의 조합으로부터 선택된 합성 폴리머가 포함된다.
- [0056] 또 다른 실시 형태에서, 장치 본체는 흡수성이다. 흡수성 장치의 한 실시 형태에서, 본체의 튜브는 생분해성 또는 생체 분해성 폴리머이다. 적절한 흡수성 재료의 예에는, 폴리(아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에스테르 아미드), 폴리(무수물), 폴리(오르토에스테르), 폴리포스파젠(polyphosphazene), 수도(pseudo) 폴리(아미노산), 폴리(글리세롤-세바케이트), 이들의 코폴리머, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 합성 폴리머가 포함된다. 바람직한 실시 형태에서, 흡수성 합성 폴리머는 폴리(젯산), 폴리(글리콜산), 폴리(락틱-코-글리콜릭 산), 폴리(카프로락톤) 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 다른 경화형 생체 흡수성(bioresorbable) 엘라스토머에는 폴리(카프로락톤)(PC) 유도체, 아미노 알코올계 폴리(에스테르 아미드)(PEA) 및 폴리(옥탄-디올 시트레이트)(POC)가 포함된다. PC계 폴리머는 탄성 특성을 얻기 위하여 리신 디이소시아네이트 또는 2,2-비스(-카프로락톤-4-yl)프로판과 같은 추가 가교제를 필요로 할 수 있다.
- [0057] 의약 저장기 부재는 리(Lee) 등의 미국 공개특허공보 제2007/0202151호에 기재된 바와 제조될 수 있고, 상기 공보는 참조되어 여기에 인용된다.
- [0058] 전술한 바와 같이, 의약 저장기가 튜브 내에 구획되도록 튜브는 중공형일 수 있다. 예를 들면, 튜브는 실질적으로 선형일 수 있고 예를 들면 실질적으로 형상이 원통형일 수 있다. 따라서, 튜브는 원형 단면을 가질 수 있지만, 특히 사각형, 삼각형, 육각형 및 기타 다각형과 같은 다른 단면 형상의 튜브도 가능하다. 튜브의 단부는 의약 제형의 누설이 제한되도록 밀봉될 수 있다. 예를 들면, 튜브의 단부는 밀봉 구조체, 의료용 실리콘 접착제, 당해 분야에 공지된 기타 밀봉 수단, 또는 이들의 조합에 의해 폐쇄될 수 있다. 단부가 밀봉 구조체로 밀봉되는 여러 실시 형태에 있어서, 밀봉 구조체는 볼, 디스크, 또는 튜브의 단부를 차단하여 밀폐하는 데에 적합한 기타 형상일 수 있다. 볼 형상의 밀봉 구조체(35)의 실시 형태가 도 3b에 도시되어 있다. 그러한 밀봉 구조체는 스테인리스 강과 같은 생체 적합성 금속 재료 또는 생분해성 또는 생체 분해성 폴리머와 같은 생체 적합성 폴리머 재료로 형성될 수 있지만, 다른 재료도 사용될 수 있다. 밀봉 구조체는 튜브의 내경보다 상대적으로 큰 직경을 가지며, 튜브는 확장되면서 밀봉 구조체 주위에 맞추어질 수 있다.
- [0059] 한 실시 형태에서, 튜브는 다수의 저장기를 구비한다. 다수의 구멍은 공통 의약 저장기를 공유할 수 있거나 개별 저장기를 구비할 수 있다. 그러한 복수-저장기 장치는 적어도 2가지 특별한 유형의 장치의 실시 형태에 유용하며, (1) 2개 이상의 개별 의약 제형이 단일 장치로부터 투여되어야 경우, 또는 (2) 하나의 의약이 2가지 다른 속도로 또는 다른 시간에 투여되어야 하는 경우, 예를 들면 제1 분량의 의약이 제1 시간에 방출되도록 사전에 설계되고 제2 분량의 의약이 그 후의 제2 시간에 방출되도록 사전에 설계된 경우에 유용하다. 여러 저장기에 대하여 여러 타이밍 막을 사용함으로써, 이러한 사전-설계(pre-programming)를 달성할 수 있으며, 예를 들면 2개 이상의 저장기는 튜브의 내측 표면과 적어도 하나의 격벽(partition)에 의해 구획된다. 튜브 내의 격벽 구조체는 세라믹 비드 또는 기타 미세 구체와 같은 회전 타원체(spheroidal object)의 형태일 수 있다. 격벽 구조체는 디스크 또는 원통 형상일 수도 있다. 다른 형상도 가능하다. 격벽은 비-흡수성 또는 흡수성일 수 있다. 한 실시 형태에서, 격벽 구조체는 생분해성 또는 생체 분해성 폴리머와 같은 생체 적합성 폴리머 재료로 이루어진다.
- [0060] 그러한 의약 저장기 부재의 실시 형태가 도 4에 도시되어 있다. 의약 저장기 부재는 선형 튜브(40)를 포함하는 본체를 구비한다. 튜브(40) 내의 중공형 공간은 3개의 저장기(42a, 42b, 42c)로 분할되고, 각 저장기는 하나의

해당 구멍(44a, 44b, 44c)을 구비한다. 저장기(42)는 튜브의 측벽을 의미하는 튜브의 내측 표면과, 튜브의 내부 공간에 이격 배치된 구형 격벽 구조체(46a, 46b, 46c, 46d)에 의해 구획된다. 도시된 바와 같이, 격벽 구조체는 확장 전의 탄력성 튜브의 내경보다 큰 직경을 가지며, 튜브는 확장되어 격벽 구조체 주위에 맞추어짐으로써, 격벽 구조체는 튜브 내의 소정 위치에 고정되고 각 저장기를 밀봉한다.

[0061] 저장기가 분할되어 있지 않으면, 생분해 속도가 빠른 막을 구비한 구멍은 수용된 의약 재료의 방출을 독점하고, 그 후에 분해되는 막을 구비한 구멍으로부터 방출되기 위한 의약 재료를 거의 또는 전혀 남겨두지 않을 수도 있는데, 여러 실시 형태에 있어서, 분할된 저장기들은 이러한 현상을 방지한다. 각 방출 구멍에 대해 개별 저장기를 제공하는 것은 다수의 생분해성 타이밍 막의 효과를 증가시킬 수 있다.

[0062] 바람직한 실시 형태에 있어서, 저장기(또는 조합된 저장기들)의 총 용적은 1회 치료 중에 국소 투여에 필요한 의약 모두를 수용하기에 충분하다. 즉, 소정 질병 또는 증상에 대해 처방된 치료를 완료하기 위하여, 의약 저장기 부재는 예상되는 모든 분량의 의약을 바람직하게 수용함으로써, 다수의 방광경 시술이 필요하지 않거나 회수/빈도가 감소한다.

[0063] 구멍

[0064] 한 실시 형태에서, 장치 본체는 튜브의 측벽 또는 단부를 관통하는 하나 이상의 구멍 또는 개구부를 포함한다. 하나 이상의 구멍은 의약 투여 장치로부터 의약 제형을 방출하는 통로를 제공한다. 한 실시 형태에서, 장치는 튜브 내에 이격 위치에 배열된 2개 이상의 개별 구멍들을 포함한다. 2개 이상의 구멍은 하나의 저장기 또는 다수의 저장기들과 유체 연통할 수 있다. 방광경 삽입 시에 접하게 되는 튜브의 부분 근방에 구멍을 배치하면, 구멍 상의 폴리머 생분해성 막이 파열될 수 있으므로, 이를 방지하기 위하여 그와 같은 구멍의 배치는 피하는 것이 바람직하다. 구멍(36)의 실시 형태는 도 3a에 도시된 의약 저장기 부재의 튜브(30)에 도시되어 있다.

[0065] 구멍의 크기는 의약의 제어된 방출 속도를 제공하도록 설정될 수 있다. 장치가 주로 삼투 펌프로서 작동하도록 계획된 실시 형태에 있어서, 구멍을 통한 의약의 확산을 최소화하거나 감소시키기에 충분히 작도록 구멍의 크기가 설정된다. 구멍은 튜브 내의 정수압의 과도 증가를 방지하도록 구성될 수도 있으며, 튜브 정수압의 과도 증가는 저장기의 유체 용적을 증가시켜 튜브를 팽창시킬 수도 있다. 예를 들면, 구멍의 크기를 충분히 크게 하고/하거나 튜브의 길이를 따라 다수의 구멍을 이격시킴으로써, 저장기 내의 정수압의 증가를 방지할 수 있다. 구멍 크기와 개수에 관한 이러한 제한 조건에 의하여, 방출되는 의약의 필요한 총 유량을 제공하기 위하여, 하나의 장치(또는 하나의 저장기) 내에 채용되는 그러한 구멍의 크기와 개수는 변경될 수 있다. 예시적 실시 형태에서, 구멍의 직경은 대략 20 μ m 내지 대략 300 μ m의 범위(예를 들면, 20 내지 100 μ m, 25 내지 75 μ m, 등)이다. 일례로, 구멍은 원형이고 직경이 대략 25 μ m 내지 대략 75 μ m이다. 특별한 예에서, 구멍은 직경이 대략 50 μ m이다. 장치가 주로 확산에 의해 작동하는 실시 형태에 있어서, 구멍은 이 범위이거나 그보다 클 수 있다.

[0066] 하나의 장치는 2개 이상의 다른 크기의 구멍을 구비할 수 있다. 구멍은 전형적으로 형상이 원형이지만, 다른 형상으로 이루어질 수도 있으며 제조 시에 고려되는 조건에 따라 달라진다.

[0067] 한 실시 형태에서, 구멍은 실리콘 튜브와 같은 튜브의 벽을 통해 레이저 절제(laser ablation)에 의해 천공된다. 예를 들면, 구멍은 자외선 엑시머 레이저 마이크로 가공 시스템(micromachining system)에 의해 생성될 수 있다. 그러한 실시 형태에서, 구멍은 튜브 외측으로부터 튜브 내측으로 약간 경사질 수 있다. 예를 들면, 구멍은 튜브 벽의 외측 표면을 따라 대략 55 μ m의 직경을 가질 수 있고, 튜브의 내측 표면을 따라 대략 45 μ m의 직경을 가질 수 있지만, 다른 형상도 가능하다. 구멍은 그 후에 생분해성 타이밍 막으로 덮일 수 있다. 당업자라면 의료용 폴리머 내에 천공하기 위하여 레이저 절제를 사용하여, 관통 천공 또는 깊이-제어 천공(depth-controlled drilling)을 통하여, 직경이 0.050mm만큼이나 작은 정밀한 구멍을 형성할 수 있다. 따라서, 구멍은 튜브 내에 의약이 수용되기 전에 또는 후에 생성될 수 있다.

[0068] 다른 실시 형태에서, 튜브의 단부에 배치된 오리피스 구조체(orifice structure) 내에 하나 이상의 구멍이 형성될 수 있다. 그러한 실시 형태가 도 5에 도시되어 있다. 의약 저장기 부재는 관형 실리콘 본체(50)를 포함하며, 정밀 오리피스 구조체(52)가 본체의 중앙 공동(central bore)의 일단을 차단한다. 오리피스 구조체(52)는 구멍(54)을 포함할 수 있다. 마이크로 구체(microbead)(56)와 같은 밀봉 구조체가 튜브의 반대쪽 단부를 차단할 수 있고, 의약 제형(58)이 오리피스 구조체(52)와 마이크로 구체(56) 사이에 구획된 저장기 내에 배치될 수 있다. 오리피스 구조체는 당해 분야에 공지된 정밀 오리피스일 수 있다(예를 들면, 스위스 주얼 컴퍼니(Swiss Jewel Company)의 버드 프리시전 오리피스즈(Bird Precision Orifices)로부터 입수 가능). 오리피스는 실리콘 튜브 내에 삽입되거나 실리콘 접착제에 의해 실리콘 튜브에 부착될 수 있다. 일례로, 장치는 내경이 305 μ m이고 외경이

635 μ m인 실리콘 관상체를 포함할 수 있으며, 외경이 대략 1.5mm 이하인 루비 또는 사파이어로 이루어진 정밀 오리피스 구조체를 구비할 수 있다.

[0069] 분해성 막

[0070] 한 실시 형태에서, 하나 이상의 각 구멍은, 의약 제형의 방출 개시 시간을 제어하기 위하여, 각 구멍 위에 또는 내에 (예를 들면 구멍과 정렬되어) 배치된 분해성 막을 구비한다. 한 실시 형태에서, 분해성 막은 장치 본체의 튜브의 외측 표면을 덮는 균일한 코팅부의 형태이다. 다른 실시 형태에서, 개별적인 분해성 막은 실질적으로 개구부 내에 제공될 수 있다. 2개 이상의 분해성 막의 조합이 사용되어 하나의 구멍으로부터의 방출을 제어할 수도 있다.

[0071] 특정 시스템에서 분해성 막의 두께는, 예를 들면 분해성 막 용도로 선정된 구조 재료의 화학적 성질과 기계적 특성(이는 주로 분해 속도를 지배)뿐만 아니라, 특정 의약 투여 장치를 위한 의약 방출의 소망 지연 시간에 따라 변경된다. 예를 들면, 리차드 그레이슨 등의 "폴리머 마이크로 저장 장치로부터의 분자 방출: 화학적 성질, 폴리머 팽창 및 적재가 장치 성능에 미치는 영향"(윌리 인터사이언스, 2004년 4월 6일)과, 그레이슨 등의 "다-펄스 의약 투여형 흡수성 폴리머 마이크로칩 장치"(네이처 머티리얼즈, 어드밴스 온라인 퍼블리케이션, 2003년 10월 19일)와, 미국 공개 특허 공보 제6,808,522호를 참조하기로 한다. 한 실시 형태에서, 분해성 막은 두께가 대략 100 μ m 내지 200 μ m의 범위이고, 예를 들면 145 μ m 내지 160 μ m이다.

[0072] 막은 생체 적합성 재료로 형성될 수 있다. 한 실시 형태에서, 막은 폴리에스테르, 폴리(무수물), 또는 폴리카프로락톤과 같은 흡수성 합성 폴리머로 형성된다. 다른 실시 형태에서, 막은 폴레스테롤, 기타 지질 및 지방과 같은 흡수성 생물학적 재료로 형성된다.

[0073] 단시간에 걸쳐서 의약을 방출하는 것이 바람직한 이러한 장치의 실시 형태에 있어서, 분해성 막은 예를 들면 글리콜리드(glycolide) 함량이 높은 폴리(락티드-코-글리콜리드) 코폴리머, 분해 시간이 빠른 폴리(락톤)의 코폴리머, 소정의 폴리(무수물), 하이드로겔, 올리고당(oligosaccharide) 및 다당류(polysaccharide)를 포함하는 신속 붕괴성 재료(quickly disintegrating material)로 제조될 수 있다. 연장되거나 지연된 방출 시간이 바람직한 분야에 있어서는, 분해성 막은 붕괴에 더 긴 시간이 걸리는 재료, 예를 들면 폴레스테롤, 기타 지질과 지방, 및 지질 이중층(lipid bilayer)과 같은 흡수성 생물학적 재료, 폴리(카프로락톤) 또는 소정의 폴리(무수물)과 같은 폴리머, 및 젖산 함량이 높은 PLGA 코폴리머로 제조될 수 있다.

[0074] 특정 실시 형태에서, 분해성 막은 하나의 의약 투여 장치로부터 복잡한 방출 프로파일을 달성할 수 있게 한다. 한 실시 형태에서, 이는 여러 구멍에 대하여 다른 막을 동일 저장기 또는 다수의 저장기에 구비함으로써 달성될 수 있다. 일례로, 막들 중 하나는 제1 재료로 형성되고, 막들 중 또 다른 하나는 제2 재료로 형성되며, 제1 재료는 제2 재료에 비하여 생체 내에서 다른 분해 속도를 가진다. 다른 예로, 막들 중 하나는 제1 두께를 가지고, 막들 중 다른 하나는 더 두꺼운 제2 두께를 가진다. 이러한 방안은 단독으로 또는, 이하에 기재된 바와 같이, 방출 제어 부형제 재료(excipient material)와 함께 의약을 제형하거나 의약 저장기 부재의 일부를 방출 변경 외장부로 덮는 것에 기초한 속도 변경 방안과 함께, 특정 방출 프로파일의 설계를 위하여 조합되어 매칭될 수 있다.

[0075] 의약 제형

[0076] 의약 제형은 체강에 국소적으로 유용하게 투여되는 모든 치료제, 예방제 또는 진단제를 본질적으로 포함한다. 의약 제형은 의약만으로 이루어지거나, 약학적으로 허용 가능한 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

[0077] 바람직한 실시 형태에서, 의약 제형은 의약 제형의 전체 용적이 감소하도록 고형이거나 반-고형이며, 따라서 장치의 크기가 감소하여 이식이 더욱 용이해진다. 반-고형은 예를 들면 유상물(emulsion) 또는 현탁액; 겔 또는 페이스트(paste)일 수 있다. 일례로, 의약 제형은 고형 의약 봉의 형태이다. 의약 봉 및 그러한 의약 봉을 제조하는 방법의 실시 형태는 미국 특허 출원 제11/463,956호에 기재되어 있으며, 그 전체가 참조되어 인용된다. 의약 봉은 당해 분야에 공지된 다른 압출이나 주조 기술의 적용에 의해 형성될 수도 있다. 예를 들면, 튜브를 CSC 수용액으로 충전하고 용액이 증발할 수 있게 함으로써, 콘드로이틴 6-황산염 또는 황산콘드로이틴 C를 함유하는 의약 봉을 형성할 수 있다. 또 다른 예로서, 리도카인을 함유하는 수용액으로 튜브를 충전한 후에 얻어진 겔을 결정화시킴으로서, 리도카인을 함유하는 의약 봉을 형성할 수 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 의약 제형은 용적/크기 최소화의 동일 이유에서 최소량의 부형제를 함유하거나 전혀 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0078] 다른 실시 형태에서, 의약 제형은 액상, 용액, 현탁액, 유상액, 유상액들, 콜로이드 현탁액, 슬러리(slurry), 하이드로겔과 같은 겔 혼합물, 또는 이들의 조합의 형태일 수 있다. 의약 제형은 예를 들면 수화성(hydratable)

또는 수용성 고형으로서 분체 또는 마이크로 입자 형태일 수 있다.

- [0079] 약학적으로 허용된 부형제는 당해 기술 분야에 공지되어 있고, 점도 조정제(viscosity modifier), 팽화제(bulking agent), 표면 활성제, 분산제, 삼투제(osmotic agent), 희석제, 및 의약(활성 약제 성분 또는 진단제)의 취급성, 안정성, 분산성, 수화성(wettability) 및/또는 방출 운동성을 보조하기 위한 제형의 기타 비활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0080] 특정 실시 형태에서, 방광내 의약 투여 장치는 환자에게 통증 완화를 제공하기 위하여 사용된다. 다양한 마취제, 진통제 및 이들의 조합이 사용될 수 있다. 그러한 적절한 의약의 대표적인 예에는, 염산리도카인, 염산프로카인, 살리실알코올, 염산테트라카인, 염산페나조피리딘, 아세트아마노펜, 아세틸살리실산, 플루페니살(flufenisal), 이부프로펜, 인도프로펜, 인도메타신(indomethacin), 나프록센, 코데인, 옥시코돈(oxycodone), 및 구연산펜타닐 이 포함된다. 바람직한 실시 형태에서, 장치는 하나 이상의 국소 마취제를 투여하기 위해 사용된다. 국소 마취제는 코카인 유사제(cocaine analogue)일 수 있다. 장치의 특정 실시 형태에서, 국소 마취제는 아미노아미드, 아미노에스테르 또는 이들의 혼합물이다. 여러 아미노아미드들의 조합 또는 여러 아미노에스테르들의 조합이 가능하다. 가능한 아미노아미드의 대표적 예에는, 리도카인, 프릴로카인, 메피바카인 및 로피바카인이 포함된다. 가능한 아미노에스테르의 대표적 예에는, 벤조카인, 프로카인, 프로파라카인 및 테트라카인이 포함된다. 이러한 국소 마취제는 약염기(weak base)이고, 수용성이 되도록 일반적으로 염산염과 같은 염으로 제형된다.
- [0081] 바람직한 실시 형태에서, 방광내 의약 투여 장치는 간질성 방광염, 방사선 방광염(radiation cystitis), 동통성 방광 증후군(painful bladder syndrome), 전립선염 및 요도염과 같은 염증 상태의 치료를 위하여 사용된다. 이러한 증상을 위한 비-제한적인 특정 의약의 예에는, 염산리도카인, 글리코스아미노글리칸(예를 들면, 황산콘드로이틴, 설로덱사이드(sulodexide), 펜토산 폴리황산나트륨(PPS), 디메틸 술폭시드(DMSO), 옥시부티닌(oxybutynin), 마이트마이신 C, 헤파린, 플라복세이트(flavoxate) 또는 이들의 조합이 포함된다.
- [0082] 방광내 의약 투여 장치는 급박성 요실금(urge incontinence)과 신경성 요실금을 포함하는 요실금의 치료를 위해 사용될 수 있다. 사용 가능한 의약에는, 항콜린제(anticholinergic agent), 진정제, 항무스카린제(antimuscarinic agent), β -2 작용제, 노르에피네프린 흡수 저해제, 세로토닌 흡수 억제제, 칼슘 통로 차단제(calcium channel blocker), 칼륨 통로 개방제, 및 근육 이완제가 포함된다. 실금의 치료를 위한 적절한 의약의 대표적 예에는, 옥시부티닌, S-옥시부티닌, 에페프로넨, 베라파밀, 이미프라민, 플라복세이트, 아트로핀, 프로판테린, 툴데로딘, 로시베린, 클렌부테롤, 다리페나신, 테로딜린, 트로스피움, 히오시아민, 프로피베린, 데스모프레신, 바미카미드(vamicamide), YM-46303(아마노우치 컴퍼니, 일본), 란페리손(lanperisone)(니폰 카야쿠 컴퍼니, 일본), 이나페리손(inaperisone), NS-21(니폰 신야쿠 오리온, 포멘티, 일본/이탈리아), NC-1800(니폰 케미파르 컴퍼니, 일본), ZD-6169(케네카 컴퍼니, 영국) 및 스틸로늄 요오드화물(stilonium iodide)이 포함된다.
- [0083] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방광내 의약 투여 장치는 방광암과 전립선암과 같은 요로암(urinary tract cancer)의 치료를 위하여 사용된다. 사용 가능한 의약에는, 항증식제, 세포 독성제(cytotoxic agent), 화학요법제, 또는 이들의 조합이 포함된다. 요로암의 치료를 위한 적절한 의약의 대표적 예에는, 바실루스 칼멧 게랭(Bacillus Calmette Guerin, BCG) 백신, 시스플라틴, 독소루비신, 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 티오테파, 마이트마이신, 플루오로우라실, 루플롤리드, 플루타미드, 디에틸stil베스트롤, 에스트라무스틴, 메게스트롤 아세테이트, 시프로테론, 플라미드 및 시클로포스파미드가 포함된다. 의약 치료는 암 조직을 대상으로 하는 종래의 방사선 또는 수술 치료와 병행될 수 있다.
- [0084] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방광내 의약 투여 장치는 방광, 전립선 및 요도와 관련된 감염 치료를 위하여 사용된다. 그러한 감염의 치료를 위하여, 항생제, 항균제, 항진균제, 항원충제(antiprotozoal agent), 항바이러스제 및 기타 항감염제가 투여될 수 있다. 감염 치료에 적합한 의약의 대표적인 예에는, 마이트마이신, 시프로플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 메타나민, 니트로푸란토인, 암피실린, 아목시실린, 나프실린, 트리메토프림, 설파(sulfa), 트리메토프림설파메톡사졸, 에리트로마이신, 독시사이클린, 메트로니다졸, 테트라사이클린, 카나마이신, 페니실린, 세팔로스포린 및 아미노글리코사이드가 포함된다.
- [0085] 다른 치료를 위하여 그리고 방광 이외의 체강 영역에, 다른 의약 및 부형제가 사용될 수 있다. 동일 또는 별개의 저장기 내에 저장되고 저장기로부터 방출되는 2개 이상의 의약의 조합이 가능하다.
- [0086] 의약 제형의 부형제는 저장기로부터 의약의 방출 속도를 조정하거나 제어하도록 선정된 기질(matrix) 재료일 수 있다. 한 실시 형태에서, 기질 재료는 전술한 바와 같은 흡수성 또는 비-흡수성 폴리머일 수 있다. 또 다른 실

시 상태에서, 부형제는 (예를 들면, 지방산과 유도체, 모노-, 디- 및 트리-글리세리드, 인지질, 스펅고지질, 콜레스테롤과 스테로이드 유도체, 오일, 비타민 및 테르펜으로부터 선정된) 지질과 같은 양친매성 또는 소수성 화합물일 수 있다.

[0087] 의약 제형은 일시적으로 조정된 방출 프로파일 또는 더욱 연속적이거나 일관적인 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 다수의 저장기로부터 펄스형 방출(pulsatile release)이 달성될 수 있다. 예를 들면, 다른 분해성 막이 사용되어 여러 저장기들 각각으로부터의 방출을 일시적으로 엇갈리게 할 수 있다.

[0088] 낭 유지 프레임

[0089] 전술한 바와 같이, 의약 투여 장치는 낭 유지 프레임 부재를 포함한다. 유지 프레임 부재는 의약 저장기 부재와 결합되고, 방광과 같은 체내에 의약 저장기 부재가 유지될 수 있게 한다. 유지 프레임은 상대적 확장 형상과 상대적 저-윤곽 형상 사이에서 탄성 변형할 수 있다. 예를 들면, 유지 프레임은 자동적으로 상대적 확장 형상을 취하며, 신체 내로의 삽입을 위하여 상대적 저-윤곽 형상으로 조작될 수 있고, 신체 내에 삽입 시에 상대적 확장 형상으로 자발적으로 복원될 수 있다.

[0090] 상대적 확장 형상의 유지 프레임은 체강 내의 유지를 위한 형상을 가질 수 있고, 상대적 저-윤곽 형상의 유지 프레임은 카테터의 루멘을 통한 체내 삽입을 위한 형상을 가질 수 있다. 예를 들면 유지 프레임은, 방광경의 작동 채널을 통해 체내에 삽입되기에 적합한 형상과, 배뇨 또는 배뇨근의 수축과 연관된 힘에 노출되더라도 방광 내에 유지되기에 적합한 형상 사이에서 탄성 변형할 수 있다. 그러한 실시 형태의 예가 도 1과 도 2에 도시되어 있으며, 유지 프레임은 확장 위치에서 프레첼(pretzel) 형상을 취하고, 저-윤곽 위치에서 상대적으로 세장형의 직선 형상을 취한다.

[0091] 그러한 결과가 달성되도록, 유지 프레임은 장치 이식 후에 상대적 저-윤곽 형상을 취하는 것을 방지하도록 선정된 탄성 한계, 탄성 계수 및/또는 스프링 상수를 가질 수 있다. 그러한 구성은 예상된 힘이 작용하여 신체로부터 장치가 우발적으로 배출되는 것을 방지하거나 제한할 수 있다. 예를 들면, 장치는 배뇨 중에 또는 배뇨근의 수축 중에 방광에 유지될 수 있다.

[0092] 바람직한 실시 형태에서, 유지 프레임은 탄성 와이어를 포함한다. 한 실시 형태에서, 탄성 와이어는 당해 분야에 공지된 초탄성 합금 또는 기타 형상 기억 재료를 포함할 수 있다. 예를 들면, 초탄성 합금은 생체 적합성 니켈-티타늄 합금(예를 들면, 니티놀) 또는 티타늄-몰리브덴 합금(예를 들면, 플렉숨)을 포함할 수 있다. 랑거 등의 미국 특허 공보 제6,160,084호에는 생분해성 및 생체 적합성의 형상 기억 폴리머가 기재되어 있다. 다른 실시 형태에서, 탄성 와이어는 비교적 저-탄성계수의 엘라스토머이거나 그와 같은 엘라스토머를 포함할 수 있다. 저-탄성계수 엘라스토머는 이식 후에 방광에 자극을 가하거나 궤양을 일으키는 경향이 비교적 작다. 또한, 저-탄성계수의 일부 엘라스토머들은 완전히 생분해성일 수 있으므로, 이식 및 의약 투여 후에 인출될 필요가 없는 장치를 형성하는 것을 가능하게 한다. 저-탄성계수 엘라스토머의 예에는, 폴리우레탄, 실리콘, 스티렌 열가소성 엘라스토머 및 폴리(글리세롤-세바케이트)(PGS)가 포함된다. 탄성 와이어는 실리콘, 폴리우레탄, 스티렌 열가소성 엘라스토머, 실리텍(Silitek), 테코플렉스(Tecoflex), 시-플렉스(C-flex) 및 퍼쿠플렉스(Percuflex) 중 1종 이상으로 형성된 코팅부와 같은 생체 적합성 폴리머로 코팅될 수 있다.

[0093] 예를 들면, 도 1과 도 2에 도시된 실시 형태에서, 유지 프레임(14)은 초탄성 합금으로 형성되고 폴리머 코팅부(18) 내에 피복된 탄성 와이어(16)를 포함한다. 탄성 와이어(18)는 예를 들면 니티놀 와이어를 포함할 수 있다. 폴리머 코팅부(18)는 예를 들면 실리콘 외장부(silicone sheath)일 수 있다. 도 1에 도시된 상대적 확장 형상 또는 프레첼 형상에서, 장치(10)는 방광으로부터 배출이 방지되기에 적합한 치수를 가진 범위를 차지할 수 있다. 도 2에 도시된 상대적 저-윤곽 형상에서, 장치(10)는 신체 내로의 삽입에 적합한 범위를 차지할 수 있다. 따라서, 장치(10)는 상대적 저-윤곽 형상일 때에 방광경의 작동 채널과 같은 카테터(20) 내에 삽입될 수 있다. 탄성 와이어의 특성에 의하여, 장치는 스프링으로서의 기능을 할 수 있다. 따라서, 장치는 압축 하중에 반응하여 변형될 수 있지만, 하중이 제거되면 초기 형상으로 자발적으로 복원될 수 있다. 폴리머 코팅부는 장치의 외측 표면을 비교적 매끄럽고 부드럽게 함으로써, 방광의 자극이 방지된다.

[0094] 여러 실시 형태에 있어서, 유지 프레임은 방사선-불투과성 재료(radio-opaque material)를 포함할 수 있으며, 이는 X-선 또는 기타 촬상 기술에 의한 장치의 식별도를 향상시킬 수 있다. 도 1과 도 2에 도시된 실시 형태에서, 예를 들면 방사선-불투과성 재료는 탄성 와이어(16)의 단부에 감긴 백금 와이어(20)이며, 백금 와이어(20)는 탄성 와이어(16)의 다른 부분 주위에도 감길 수 있다. 탄성 와이어의 단부에는, 단부의 무딘 정도가 감소하도록 매끄럽게 하기 위한 재료(smoothing material)가 도포될 수도 있다. 도 1과 도 2에 도시된 실시 형태에

서, 예를 들면 매끄럽게 하기 위한 재료(22)는 단부에 도포된 자외선 경화형 에폭시이다. 자외선 에폭시는 백금 와이어(20)를 적소에 유지시키는 데 도움이 될 수도 있다.

[0095]

유지 프레임이 프레첼 형상을 취하는 실시 형태에 있어서, 유지 프레임은 압축력에 비교적 저항성을 가질 수 있다. 프레첼 형상은 본질적으로 2개의 원호부(sub-circle)를 포함하며, 각 원호부는 자체의 작은 아치(arch)를 구비하고, 원호부들은 큰 공통 아치를 공유한다. 우선 2개의 원호부가 함께 압축될 경우에, 최대 아치는 압축력을 대부분을 흡수하고 변형을 개시한다. 압축력이 계속 작용하면, 2개의 원호부의 작은 아치들은 중첩된다. 그 후에, 3개의 모든 아치가 압축력에 저항한다. 2개의 원호부가 중첩되면, 장치 전체의 압축에 대한 저항성은 증가한다. 그러한 구성은 배뇨 중의 방광 수축 시에 장치의 붕괴를 방지하여, 방광으로부터의 우발적 배출을 방지할 수 있다. 실시예 4는 이러한 결과를 더욱 상세히 나타낸다.

[0096]

유지 프레임이 형상 기억 재료를 포함하는 실시 형태에 있어서, 프레임을 형성하는 데에 사용된 재료는 상대적 확장 형상을 "기억"할 수 있고, 장치에 열이 가해지면 상대적 확장 형상을 자발적으로 취할 수 있다. 예를 들면, 유지 프레임은 체온에 노출되면 상대적 확장 형상으로 복원되도록 설계될 수 있고, 따라서 장치는 방광 내에 진입하면 확장될 수 있다.

[0097]

유지 프레임은 장치를 방광과 같은 체강 내에 유지시키기 위해 충분히 높은 스프링 상수를 가지는 형태일 수 있다. 이는 고-탄성계수 재료 또는 저-탄성계수 재료로 유지 프레임을 형성함으로써 달성될 수 있다. 특히, 유지 프레임 부재가 비교적 저-탄성계수 재료로 형성된 실시 형태에 있어서, 유지 프레임은 적절한 스프링 상수를 제공하는 형상 및/또는 직경을 가지는 구성으로 형성될 수 있다. 일례로, 탄성 와이어는 스프링 상수를 가지는 형태의 저-탄성계수 엘라스토머를 포함할 수 있으며, 스프링 상수를 가지지 않으면, 탄성 와이어는 배뇨와 연관된 힘이 가해졌을 때에 상당한 변형을 받게 된다. 예를 들면, 유지 프레임의 탄성 와이어는 하나 이상의 권회부(winding), 코일, 나선부, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으며, 이는 배뇨 중에 탄성 와이어가 변형되는 경향을 감소시킨다. 다시 말하자면, 탄성 와이어는 폴리우레탄 또는 실리콘과 같은 저-탄성계수 엘라스토머로 형성되더라도, 권회부, 코일 및/또는 나선부에 의해 스프링과 같이 작용할 수 있다.

[0098]

권회부, 코일 또는 나선부는 소망 스프링 상수를 달성하도록 구체적으로 설계될 수 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 스프링 상수는 대략 3N/m 내지 대략 60N/m의 범위일 수 있다. 예를 들면, 스프링 상수는 대략 3.6N/m 내지 대략 3.8N/m의 범위일 수 있다. 그와 같은 스프링 상수는 다음과 같은 방법들, 즉 프레임을 형성하는 데에 사용된 탄성 와이어의 직경을 증가시키는 방법, 탄성 와이어의 하나 이상의 권회부의 곡률을 증가시키는 방법, 및 탄성 와이어에 추가 권회부를 부가하는 방법 중 하나 이상에 의해 달성될 수 있다. 소정의 저-탄성계수 와이어에 대한 예시적 스프링 상수가 이후의 실시예 5에 제시되어 있다.

[0099]

프레임의 권회부, 코일 또는 나선부는 다양한 형상을 가질 수 있다. 예를 들면, 프레임은 하나 이상의 루프, 만곡부 또는 원의 일부를 포함하는 형상과 같은 만곡 형상일 수 있다. 도 6은 하나 이상의 루프, 만곡부 또는 원의 일부를 포함하는 프레임의 예시적 형상을 나타낸다. 만곡부들은 B, C, D 및 E의 예에 도시된 바와 같이 선형 방식으로, 또는 F와 G의 예에 도시된 바와 같이 방사상으로 일체형으로 연결될 수 있다. 만곡부들은 B와 E의 예에 도시된 바와 같이 동일 방향으로, 또는 C와 D의 예에 도시된 바와 같이 교번 방향으로 만곡될 수 있다. 만곡부들은 A, B 및 E의 예에 도시된 바와 같이 중첩될 수도 있다. 탄성 와이어의 양 단부들은 조직 자극 및 상해를 방지하도록 구성될 수 있다. 예를 들면, 단부들은 부드럽거나 무디거나 내측으로 향하거나 서로 접합될 수 있으며, 이들의 조합도 가능하다. 프레임은 하나 이상의 2차원 또는 3차원 형상으로 배치된 원 또는 타원(oval)을 포함할 수 있다. 도 7은 2차원 또는 3차원 형상으로 배치된 하나 이상의 원 또는 타원을 포함하는 프레임의 예시적 형상을 나타낸다. 프레임은 A의 예에 도시된 바와 같은 다수의 동심원 또는 B와 C의 예에 도시된 바와 같은 다수의 동심 타원을 포함할 수 있다. 각 원 또는 타원은 폐곡형일 수 있고, 원과 타원은 공통 연결 지점에서 접합될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 원과 타원은 개곡형일 수 있다. 원과 타원은 다수의 연결 지점에서 연결될 수도 있다. 프레임은 중첩된 다수의 원 또는 타원을 포함할 수도 있다. 중첩된 원 또는 타원은 D의 예에 도시된 바와 같이 각각의 크기가 실질적으로 동일할 수 있거나, E와 F의 예에 도시된 바와 같이 원과 타원의 크기가 변화할 수 있다. 원은 실시 형태에 따라서 타원에 조합될 수도 있다. 또한, 프레임은 G의 예에 도시된 바와 같이 개곡 단부형 나선일 수 있거나, 프레임은 폐곡 단부를 가진 나선일 수 있다.

[0100]

구성요소의 조합

[0101]

낭 유지 프레임은 의약 저장기 부재와 결합되어 의약 투여 장치를 형성한다. 다양한 여러 결합이 가능하다. 예를 들면, 의약 저장기 부재는 낭 유지 프레임의 중간 영역에 부착될 수 있다. 보다 구체적으로, 낭 유지 프레임은 제1 단부와, 반대쪽의 제1 단부와, 이들 사이의 중간 영역을 구비할 수 있고, 의약 저장기 부재는 낭 유지

프레임의 중간 영역에 부착된 제1 및 제2 단부를 구비한다. 의약 저장기의 단부는 낭 유지 프레임에서 종결될 수 있거나, 낭 유지 프레임과 중첩될 수 있거나, 그러한 구성들의 조합으로 이루어질 수도 있다. 의약 저장기 부재는 유지 프레임의 둘레 내에 또는 유지 프레임을 지나 배치되거나 이들의 조합으로 배치되도록 유지 프레임을 기준으로 배향된다. 또한, 장치의 구성에 따라서, 다수의 의약 저장기 부재가 하나의 유지 프레임에 결합될 수 있다.

[0102] 도 8은 프레첼 형상의 유지 프레임(80)의 예시적 실시 형태를 나타내며, 하나 이상의 의약 저장기(82)가 유지 프레임(80)의 중간 영역에 부착되어 있다. 구체적으로, A의 예는 하나의 의약 저장기를 구비하는 실시 형태를 나타내며, 의약 저장기는 유지 프레임의 둘레 내에 존재하고, 유지 프레임의 중간 영역에 부착되어 유지 프레임에서 종결되는 단부를 구비한다. B의 예는 하나의 의약 저장기를 구비하는 실시 형태를 나타내며, 의약 저장기는 유지 프레임의 둘레의 외측에 존재하고, 유지 프레임과 약간 중첩되어 유지 프레임의 중간 영역에 부착된 단부를 구비한다. C의 예는 다수의 의약 저장기 부재를 구비하는 실시 형태를 나타내며, 각 의약 저장기 부재는 유지 프레임의 둘레 내에 존재한다. D의 예는 다수의 저장기 부재를 구비하는 실시 형태를 나타내며, 의약 저장기 부재들 중 일부는 유지 프레임의 둘레 내에 존재하고, 의약 저장기 부재들 중 일부는 유지 프레임의 둘레의 외측에 존재한다.

[0103] 한 실시 형태에서, 다수의 의약 저장기 부재는 하나의 유지 프레임과 결합한다. 예를 들면, 도 9는 유지 프레임(90)의 중간 영역에 부착된 다수의 의약 저장기 부재(92)를 구비하는 실시 형태를 나타내며, 도 9a에는 장치가 상대적 확장 형상으로 도시되어 있고, 도 9b에는 장치가 카테터 내에 상대적 저-윤곽 형상으로 도시되어 있다. 다수의 개별적인 의약 저장기 부재들을 포함하면, 체내로 다수의 이종 의약들을 투여, 체내로 여러 형태의 의약들을 투여, 또는 체내로 여러 속도로 의약들을 투여하는 것이 용이해지거나, 이들의 조합이 용이해진다.

[0104] 다른 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재와 낭 유지 프레임 부재는 적어도 부분적으로 정렬될 수 있다. 다시 말하자면, 의약 저장기 부재는 유지 프레임 부재의 길이의 적어도 일부를 따라 유지 프레임 부재와 실질적으로 평행하게 또는 동일 위치에 형성될 수 있다. 예를 들면, 의약 저장기 부재는 유지 프레임 부재의 전체 길이를 따라 뻗어 있을 수 있다. 그와 같은 실시 형태의 예가 도 10에 도시되어 있으며, 여러 대안적 실시 형태들이 단면도로 도시되어 있다. 하나의 단면만이 도시되어 있지만, 장치의 전체 길이를 따라서 또는 장치의 대부분을 따라서 장치는 동일 단면 또는 유사 단면 형상을 가질 수 있다. 유지 프레임은 A, B, C 및 D의 예에 도시된 바와 같이 의약 저장기 부재의 튜브(100)와 결합된 탄성 와이어(102)를 포함할 수 있다. 탄성 와이어(102)는 A의 예에 도시된 바와 같이 튜브(100)의 외측 표면을 따라 뻗어 있을 수 있다. 탄성 와이어(102)는 C의 예에 도시된 바와 같이 튜브(100)의 내측 표면을 따라 뻗어 있을 수 있다. 탄성 와이어(102)는 B의 예에 도시된 바와 같이 튜브(100)의 표면을 통해 뻗어 있을 수도 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 튜브(100)는 보강 영역(104)에 의해 탄성 와이어(102) 근방에서 강화될 수 있으며, 이는 탄성 와이어(102)가 파손되거나 튜브(100)로부터 분리되는 위험을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 보강 영역(104)은 추가 실리콘의 영역일 수 있다. 탄성 와이어(102)는 E, F 및 G의 예에 도시된 바와 같이 튜브(100)의 내부에 웹(web)(106)에 의해 지지되어 배치될 수도 있다. 웹(106)은 탄성 와이어(102)를 지지할 뿐만 아니라 튜브(100)를 다수의 격실로 분할할 수도 있다. 예를 들면, 웹(106)은 E의 예에서 튜브(100)를 2개의 격실로 분할하고, F의 예에서는 3개의 격실로, G의 예에서는 4개의 격실로 분할하지만, 다른 구성도 가능하다. 격실들이 서로 연통되도록, 웹(106)은 천공될 수 있거나 불연속적인 수도 있다. 대안적으로, 격실들이 서로 격리되도록, 웹(106)은 비교적 연속적일 수 있다. 그와 같은 실시 형태에서, 개별적인 격실들은 여러 의약 제형들을 수용하기에 적합할 수 있는 여러 저장기를 형성할 수 있다. 웹(106)은 튜브와 동일한 재료로 형성될 수 있거나, 실시 형태에 따라서 물 또는 소변에 대해 다른 투과성을 가진 재료로 형성될 수도 있다.

[0105] 또 다른 실시 형태에 있어서, 탄성 와이어는 다수의 튜브들과 결합되어 튜브들을 따라 또는 튜브들 사이에 뻗어 있을 수 있다. 그와 같은 실시 형태의 예가 도 11에 도시되어 있으며, 여러 대안적 실시 형태들이 단면도로 도시되어 있다. 그러한 실시 형태에 있어서, 다수의 개별 튜브(110)들은 A, B 및 C의 예에 도시된 바와 같이 보강 영역(114)에 의해 서로 접합될 수 있고, 보강 영역(114) 내에 탄성 와이어(112)가 매립된다. 튜브(110)의 개수는 변경될 수 있다. 예를 들면, A의 예에는 2개의 튜브(110)의 튜브가 도시되어 있고, B의 예에는 3개의 튜브(110)가 도시되어 있고, C의 예에는 4개의 튜브(110)가 도시되어 있지만, 여러 실시 형태에 있어서, 도시되지 않은 추가 튜브들이 제공될 수도 있다. 그와 같은 실시 형태에서, 개별적인 튜브(110)들에는 동종 또는 이종 의약 제형이 수용될 수 있다. 개별적인 튜브(110)들은 동종 또는 이종 구조 재료로 형성될 수 있으며, 예를 들면 소변 또는 기타 수용액 또는 체액에 대한 투과성이 다른 재료들로 형성될 수 있다.

[0106] 전술한 실시 형태들은 본 발명의 개시 범위 내에 속하는 다른 의약 투여 장치의 제조를 위하여 조합되고 변경될

수 있다. 예를 들면, 의약 저장기 부재는 유지 프레임의 중앙 영역 이외의 부분에 어떤 방식에 의해서라도 부착될 수 있다. 또한, 의약 저장기 부재는 유지 프레임의 탄성 와이어 주위에 1회 이상의 회수로 감길 수 있다. 유지 프레임은 설명의 간명화를 위하여 일반적으로 탄성 와이어인 것으로 기재되어 있고, 탄성 와이어는 도 1을 참조하여 전술한 바와 같이 여러 실시 형태에서 폴리머 관상체로 코팅될 수 있다는 점에 주목하여야 한다. 또한, "의약 저장기 부재"라는 용어는 유지 프레임과 결합된 개별적인 튜브를 일반적으로 지칭하지만, 도 4 내지 도 11을 참조하여 전술한 바와 같이, 이러한 튜브는 다수의 개별적인 의약 저장기로 분리되거나 분할될 수 있다. 다수의 의약 저장기 부재를 제공하거나 단일 의약 저장기 부재를 다수의 의약 저장기로의 분할하거나 이들을 조합하면, 다수의 여러 의약들을 체내로 투여하거나, 여러 형태의 의약들을 체내로 투여하거나, 의약들을 가변 속도로 체내로 투여하거나, 이들을 조합하여 실시하는 것이 용이해진다. 예를 들면, 장치는 이식 시에 초기 방출을 위하여 액체 형태의 의약을 수용할 수 있고, 의약의 용해 후의 방출을 위하여 고형 또는 반-고형의 의약을 수용할 수도 있다.

- [0107] 의약 저장기 구성요소는 본질적으로 모든 생체 적합성 재료 또는 구조체의 사용에 의해 낭 유지 프레임에 부착될 수 있다. 예를 들면, 의약 저장기 부재는 의료용 실리콘 접착제에 의해 유지 프레임에 부착될 수 있다.
- [0108] 여러 실시 형태에 있어서, 유지 프레임의 탄성 와이어가 의약 저장기 부재의 탄력성 튜브 내에 적어도 부분적으로 매립됨으로써, 의약 저장기 구성요소는 낭 유지 프레임에 부착될 수 있다. 도 12에 도시된 실시 형태에 있어서, 프레첼 형상의 탄성 와이어(120)의 일부는 의약 저장기 부재(122)의 제1 및 제2 단부들을 통과하지만, 다른 구성도 가능하다. 그와 같은 실시 형태에서, 의약 저장기 부재의 관상체는 내부에 와이어를 구비하도록 형성되거나, 2개의 부재들이 형성된 후에 이들의 연결을 위하여 튜브가 와이어에 의해 관통될 수도 있다.
- [0109] 또 다른 실시 형태에서, 의약 저장기 부재는 유지 프레임과 일체형으로 형성될 수 있다. 예를 들면, 경화형 실리콘을 몰드 내에 주입하는 단계와 실리콘이 경화되도록 하는 단계를 포함할 수 있는 주조 방법(casting method)이 이용될 수 있다. 그러한 일부 실시 형태들에 있어서, 탄성 와이어는 실리콘과 함께 몰드 내에 배치될 수 있다.
- [0110] 또한, 일부 실시 형태들에 있어서, 의약 저장기 부재와 유지 프레임 부재는 동일 구성요소일 수 있다. 그와 같은 경우에 장치는, 전술한 바와 같이, 체내에 장치를 유지시키기에 충분한 스프링 상수를 가진 형상으로 형성된 실리콘 관상체를 포함할 수 있다. 그와 같은 경우에, 부착은 필요하지 않을 수 있다.
- [0111] 장치의 기타 특성
- [0112] 하나의 장치로부터 방출된 의약의 속도와 총량은, 예를 들면 의약 저장기 부재의 표면적, 의약 저장기 부재의 구조 재료의 유형과 투과성, 의약 저장기 부재를 관통하여 형성된 구멍의 개수, 및 적재된 의약의 총량에 특히 의존한다. 이식 경로 및 특정 체강에 대한 특정 목표 치료 분량과 허용 가능 이식 치수는 여러 의약들 및 요법에 대하여 선정될 수 있다.
- [0113] 여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재는 부분적으로 또는 전체적으로 코팅부 또는 외장부로 코팅될 수 있으며, 이는 방출 속도의 제어를 용이하게 할 수 있다. 코팅부 또는 외장부는 의약 저장기 부재에 비하여 상대적으로 투과성이 작을 수 있다. 따라서, 코팅부 또는 외장부는 의약 저장기 부재의 투수성을 조정하거나 감소시켜, 장치로부터의 의약의 방출 속도를 제어하거나 감소시킬 수 있다. 일부 경우에 있어서, 코팅부 또는 외장부는 물에 대해 부분 투과성일 수 있고, 이 경우에 코팅부 또는 외장부는 의약 저장기 부재의 일부 또는 전부를 덮는다. 예를 들면, 코팅부 또는 외장부는 실질적으로 장치 전체를 덮는 망(mesh)을 포함할 수 있다. 다른 경우에, 코팅부 또는 외장부는 물에 대해 실질적으로 불투과성일 수 있고, 이 경우에 코팅부 또는 외장부는 장치의 일부만을 덮을 수 있다. 어느 경우에도, 코팅부 또는 외장부는 장치 본체의 삼투 표면적을 감소시키거나 변경시킬 수 있다. 감소되거나 변경된 삼투 표면적에 의하여, 의약 저장기 부재로부터의 의약의 방출 속도는 감소되거나 변경될 수 있다.
- [0114] 코팅부 또는 외장부는 방출 속도의 제어를 가능하게 할 수 있으므로, 의약 저장기 부재는, 특히 소정의 의약 적재 용적(payload volume)을 수용하고 소정의 유연성 또는 스프링 상수를 달성하고 이식 중에 또는 후에 소정 형상을 취하도록, 크기, 형상 및 구조가 설정될 수 있다.
- [0115] 의약 저장기 부재의 이러한 특징들은 방출 속도에 어떻게 영향을 미치는지와 관련하여 설정될 수 있는데, 그 이유는 코팅부 또는 외장부의 삼투 표면적의 제어에 의해 방출 속도가 독립적으로 제어될 수 있기 때문이다. 따라서, 장치의 전체 크기, 장치 본체의 형상, 또는 장치 본체를 형성하기 위해 사용된 재료의 변경 없이, 방출 속도가 변경될 수 있다.

- [0116] 의약 저장기 부재가 실리콘 관상체로 형성된 경우에, 코팅부 또는 외장부는 물 또는 소변에 대한 투과성이 실리콘에 비하여 상대적으로 작은 재료로 형성될 수 있다. 예를 들면, 코팅부 또는 외장부는 폴리머, 파릴렌(parylene), 경화형 실리콘, 또는 당해 분야에 공지는 다른 생체 적합성 코팅부 또는 외장부 재료로 형성될 수 있다. 한 실시 형태에서, 장치 본체는 실리콘 관상체로 형성될 수 있고, 외장부는 폴리우레탄으로 형성될 수 있다.
- [0117] 코팅부 또는 외장부는, 저장기로부터의 의약의 비교적 균일한 방출을 용이하게 하도록, 장치 본체를 따라서 비교적 균일할 수 있다. 대안적으로, 장치 본체의 일부가 장치 본체의 나머지 일부에 비하여 투수성이 높거나 낮도록, 코팅부 또는 외장부는 장치 본체를 따라서 변화할 수도 있다. 예를 들면, 코팅부 또는 외장부의 하나 이상의 특성은 소망 방출 속도의 달성을 위하여 장치 본체에 걸쳐서 변화할 수 있다. 변화할 수 있는 코팅부 또는 외장부의 예시적 특성은, 특히 코팅부 또는 외장부의 두께, 크기 또는 형상과, 장치 본체 상의 코팅부 또는 외장부의 배치, 위치 또는 배향과, 코팅부 또는 외장부를 형성하는 데에 사용된 재료를 포함한다.
- [0118] 또한, 다수의 코팅부 또는 외장부는 장치 본체의 여러 부분을 따라서 제공될 수도 있다. 일부 경우에 있어서, 다수의 코팅부 또는 외장부는 장치 본체에 형성된 다수의 저장기에 대응할 수 있고, 다수의 저장기들 각각은 서로 다른 의약을 수용한다. 그와 같은 경우에, 다수의 코팅부 또는 외장부는 여러 저장기로부터 여러 의약의 비교적 균일한 방출을 가능하게 하도록 동일한 특성을 가질 수 있다. 대안적으로, 다수의 코팅부 또는 외장부는 여러 저장기로부터 여러 의약의 서로 다른 방출 속도를 가능하게 하도록 다른 특성을 가질 수도 있다. 방출 속도를 변경시키기 위하여 다를 수도 있는 예시적 코팅부 또는 외장부 특성은, 전술한 바와 같이, 특히 두께, 크기, 형상, 위치 및 재료를 포함한다. 예를 들면, 제1 저장기 주위의 튜브는 제1 재료 및 제1 두께의 제1 코팅부로 코팅될 수 있고, 제2 저장기 주위의 튜브는 코팅되지 않거나, 다른 제2 코팅 재료로 코팅될 수 있거나, 두께가 다른 제2 두께의 제1 코팅 재료로 코팅될 수 있다. 따라서, 제1 저장기로부터의 방출 속도는 제2 저장기로부터의 방출 속도와 다를 수 있다.
- [0119] 여러 실시 형태에 있어서, 장치 본체 주위의 코팅부 또는 외장부의 배치는 고형 또는 반-고형의 의약의 용해를 증가시키거나 제어하도록 선정될 수 있다. 일례가 도 13에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 장치 본체(130)는 실리콘 튜브와 같은 튜브(132)로 형성될 수 있다. 튜브(132)는 2개의 양 단부(133)를 구비할 수 있다. 마이크로구체(134)가 단부(133)들을 차단할 수 있고, 저장기(135)는 단부(133) 사이에 형성될 수 있다. 튜브(132)를 관통하여 형성된 오리피스(136)는 저장기(135)로부터의 의약의 방출을 가능하게 한다. 오리피스(136)로부터의 의약 방출을 제어하기 위하여, 적어도 하나의 외장부(138)가 튜브(132) 주위에 배치될 수 있다. 예를 들면, 외장부(138)는 오리피스(136)와 단부(133) 사이에 튜브(132)의 양측에 배치될 수 있다. 의약이 외장부(138) 아래에 정체되지 않도록, 외장부(138)는 단부(133)로부터 내측으로 이격될 수 있다. 도시된 바와 같이, 외장부(138)는 단부(133)보다는 오리피스(136)에 비교적 근접할 수 있고, 예를 들면 오리피스(136)에 바로 인접할 수 있지만, 다른 구성도 가능하다. 외장부(138)의 그와 같은 배치는 오리피스(136)로부터의 의약 방출을 용이하게 할 수 있는데, 그 이유는 그러한 위치 설정에 의하여 물이 단부(133) 근방에서 튜브(132)를 투과할 수 있기 때문이다. 물이 단부(133) 근방에서 튜브(132)를 투과하므로, 의약은 외장부(138)에 의해 덮인 튜브(132)의 부분을 통해 이동하여 오리피스(132)를 통해 유출될 수 있다. 따라서, 외장부(138) 아래에 배치된 의약의 고립(isolation) 또는 정체(stagnation)가 방지될 수 있다. 이후의 실시예 11과 실시예 12는 외장부를 구비하는 의약 투여 장치에 대한 방출 속도 데이터를 제공하고, 외장부의 길이를 선정하여 소망 방출 속도를 달성하기 위한 예시적 수식을 또한 제공한다.
- [0120] 바람직한 실시 형태에서, 이식 또는 인출의 일부로서 장치의 검출 또는 관찰이 용이해지도록, 장치는 적어도 하나의 방사선-불투과성 부분 또는 구조체를 포함하는 것이 바람직하다. 한 실시 형태에서, 튜브는 황산바륨과 같은 방사선-불투과성 충전 재료(filler material) 또는 당해 분야에 공지된 기타 방사선-불투과성 재료를 포함하는 재료로 구성된다.
- [0121] 실리콘 관상체는, (X-선 촬영 또는 형광 투시법(fluoroscopy)을 위하여) 관상체 처리 중에 황산바륨이나 기타 적절한 재료와 같은 방사선-불투과성 충전제 또는 기타 적절한 재료의 배합에 의하여 방사선-불투과성으로 제조될 수 있다. 초음파 활상에 의해서도 생체 내의 실리콘을 검출할 수 있지만, 장치가 소형인 경우에, 초음파 활상은 장치를 정확히 활상할 수 있는 해상도가 부족하다. 형광 투시법은 비-흡수성 장치의 확장/회수 중에 시술을 하는 의사에게 장치의 위치와 방향에 관한 정확한 실시간 화상을 제공하므로 바람직한 방법일 수 있다.
- [0122] 한 실시 형태에서, 방광내 의약 투여 장치의 본체는 적어도 하나의 회수 특성부(retrieval feature)를 포함한다. 회수 특성부는, 예를 들면 의약 제형의 방출 후에 비-흡수성 장치 본체의 제거를 위하여, 체강으로부터

터의 장치 인출을 용이하게 하는 구조체일 수 있다. 회수 특성부의 실시 형태가 미국 특허 출원 제11/463,956호에 기재되어 있다. 이러한 실시 형태 및 다른 실시 형태에 있어서, 장치는 종래의 내시경의 파지 기구(endoscopic grasping instrument), 예를 들면 앨리게이터 핀셋(alligator forceps)이나 3 또는 4-갈래형 광학 파지기(optical grasper)에 의해 회수될 수 있다. 예를 들면, 장치가 O-형 또는 코일형 부분을 구비하면, 장치의 제거는 그러한 파지 기구에 의해 용이해질 수 있다.

[0123] 여러 실시 형태에 있어서, 장치는 급성 단계(acute phase) 중에 즉각적인 효과를 달성하고 유지 단계(maintenance phase) 중에 지속적인 효과를 달성하기 위하여 투약하도록 설계될 수 있다. 예를 들면, 장치는 2개의 의약 저장기 또는 의약 저장기 부재를 포함할 수 있으며, 그 중 하나는 이식 후에 비교적 신속히 의약을 방출하도록 구성되고, 다른 하나는 유도 시간(induction time)을 거친 후에 방출을 개시한다. 그러한 결과를 달성하기 위하여, 2개의 의약 저장기 또는 의약 저장기 부재는 다른 투과성과 같은 다른 구성을 가질 수 있거나, 2개의 의약 저장기 또는 의약 저장기 부재는 다른 형태의 의약, 예를 들면 즉시 방출을 위한 액체 형태와 방출 전에 용해되는 고체 형태의 의약을 저장할 수 있다. 이러한 실시 형태들은 여기에 기재된 다른 실시 형태들과 조합되고 변경되어 소망 방출 프로파일을 달성할 수 있다.

[0124] II. 장치 제조 방법

[0125] 다른 태양에 있어서, 이식형 의약 투여 장치를 제조하는 방법이 제공된다. 도 14는 그러한 방법(140)의 실시 형태를 설명하는 블록도이다. 블록 142에서, 의약 저장기 부재가 형성된다. 블록 144에서, 낭 유지 프레임 부재가 형성된다. 블록 146에서, 의약 저장기 부재는 낭 유지 프레임 부재와 결합된다.

[0126] 여러 실시 형태에 있어서, 블록 142에서 의약 저장기 부재를 형성하는 단계는 다음과 같은 하나 이상의 하위 단계들, 즉 의약 저장기 튜브를 형성하는 단계와, 비교적 고형의 의약 봉을 형성하는 단계와, 의약 봉을 튜브 내에 적재하는 단계와, 튜브 내에 의약 봉의 단부와 튜브의 단부 사이에 밀봉 재료를 삽입하는 단계와, 튜브에 하나 이상의 구멍을 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0127] 의약 저장기 튜브는 종래 방법에 의해, 예를 들면 사출 성형, 압축 성형, 압출 성형, 이송 성형(transfer molding), 삽입 성형, 열성형(thermoforming), 주조, 또는 이들의 조합에 의해 형성될 수 있다. 중공형 튜브는 생체 적합성, 투수성, 탄성 또는 이들의 조합을 가진 재료로 형성될 수 있다. 예를 들면, 튜브는 실리콘을 포함할 수 있다.

[0128] 의약 봉은, 의약을 포함하는 수용액으로 몰드를 충전하고 용액으로부터 용제가 증발할 수 있게 함으로써 형성될 수 있다. 예를 들면, 리도카인 의약 봉을 형성함에 있어서는, 몰드를 리도카인의 수용액으로 충전하고, 적어도 일부의 용제를 증발시켜 포화되거나 과포화된 의약의 용액을 형성하고, 얻어진 겔을 결정화시켜 리도카인 의약 봉을 형성할 수 있다. 포화 또는 과포화 용액 내에 종자 결정(seed crystal)이 도입됨으로써, 결정 성장이 개시되고 그에 따른 의약의 침전이 개시될 수 있다. 그와 같은 경우에, 증발과 결정화 단계는 하나 이상의 제어된 온도에서 실시될 수 있다. 다른 예로서, 염산리도카인은 예를 들면 70:30의 배합비로 황산콘드로이틴 C와 조합됨으로써, 약간의 강성을 가진 의약 봉이 제조되어 장치의 취급성이 향상될 수 있지만, 그러한 공정은 염산리도카인의 적재량의 일부를 희생시킨다. 그러한 희생이 허용 가능한지의 여부는 특정 장치 설계와 분야/용도에 의존한다.

[0129] 의약 봉이 형성된 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재의 튜브는 몰드로서 작용하거나 작용하지 않을 수 있다. 튜브가 몰드로서 작용하지 않는 실시 형태에 있어서, 예를 들면 의약 봉이 안내 와이어 및 핀셋(tweezers)에 의해 튜브 내로 이동 조작됨으로써, 완성된 의약 봉은 튜브 내에 적재될 수 있다.

[0130] 의약 제형이 액체 형태인 실시 형태에 있어서, 의약 제형은 구멍을 통하여 또는 후에 밀봉되는 또 다른 개방부(opening)를 통해서 의약 저장기 부재 내로 적재될 수 있다. 그러나, 고체 또는 반-고체 형태의 의약을 적재하는 것이 비교적 용이할 수 있고, 그러한 형태는 장치의 크기를 더욱 감소시킬 수 있으며, 이는 주위 조직의 자극을 용이하게 감소시킬 수 있다.

[0131] 하나 이상의 구멍은 튜브의 측벽, 튜브의 단부, 또는 이들의 조합 중에서 하나 이상의 위치에 형성될 수 있다. 튜브에 하나 이상의 구멍을 레이저 천공함에 의해, 하나 이상의 구멍이 형성될 수 있다. 레이저 천공은 의약 봉이 튜브 내에 적재되기 전에 또는 후에 실시될 수 있다. 대안적으로 구멍은, 리차드 등의 미국 특허 공보 제 6,808,522호에 기재된 바와 같은 압입기(indenter)를 사용한 성형에 의하여, 장치 본체와 동시에 형성될 수 있다.

[0132] 여러 실시 형태에 있어서, 블록 142에서 의약 저장기 부재를 형성하는 단계는 하나의 의약 저장기 부재 내에 다

수의 의약 저장기들을 형성하는 단계를 포함한다. 그러한 실시 형태에서, 튜브 내에는 하나 이상의 분할 구조체가 예를 들면 안내 와이어에 의해 삽입되어 배치될 수 있다. 다수의 저장기와 격벽이 사용되는 경우에, 격벽 구조체의 설치와 의약 제형의 적재는 교대로 실시될 수 있다. 격벽 구조체의 위치는 접착제 사용에 의해 고정되거나, 예를 들면 격벽의 외경이 튜브의 내경보다 약간 큰 경우에, 튜브와의 마찰 맞물림에 의해 고정될 수 있다.

[0133] 여러 실시 형태에 있어서, 블록 142에서 의약 저장기 부재를 형성하는 단계는 하나 이상의 방출 제어 구조체를 의약 저장기 부재와 결합시키는 단계를 또한 포함할 수 있다. 예를 들면, 의약의 방출 속도를 제어하기 위하여, 외장부 또는 코팅부가 튜브의 표면의 적어도 일부에 배치될 수 있다. 또한, 하나 이상의 구멍 위에 또는 내에는, 구멍을 통한 의약의 방출 개시 시간을 제어하도록 분해성 막이 배치될 수 있다. 분해성 막을 형성함에 있어서는, 유체를 마이크로 사출 또는 잉크젯 인쇄하여 하나 이상의 구멍에 예를 들면 튜브의 외측 표면 개방부 내에/상에 막을 형성할 수 있다. 예를 들면, 용제에 용해된 유체는 흡수성 재료를 함유하는 용액, 비-용제 내에 흡수성 재료를 함유하는 현탁액, 또는 액화 흡수성 재료일 수 있다. 또한, 의약 저장기 부재는 기지의 속도로 방출하도록 설계된 의약 폴리머 복합재로 형성될 수 있다.

[0134] 여러 실시 형태에 있어서, 낭 유지 프레임 부재를 형성하는 단계는 프레임을 형성하는 데에 사용된 재료에 따라 변경될 수 있다.

[0135] 유지 프레임이 초탄성 합금 또는 형상 기억 재료로 형성된 탄성 와이어를 포함하는 실시 형태에 있어서, 예를 들면, 낭 유지 프레임을 형성하는 단계는 탄성 와이어를 상대적 확장 형상으로 형성하고 열처리를 통해 탄성 와이어 내에 형상을 "프로그래밍"하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 도 1에 도시된 유지 프레임(14)은, 탄성 와이어(16)를 프레스 형상으로 형성하고 탄성 와이어(16)를 500°C 초과 온도에서 5분 이상의 시간 동안 열처리함으로써 형성될 수 있다. 또한, 그러한 실시 형태에 있어서, 낭 유지 프레임 부재를 형성하는 단계는, 다음과 같은 단계들, 즉 탄성 와이어 상에 폴리머 코팅부 또는 외장부를 형성하는 단계와, 탄성 와이어의 단부를 매끄럽게 하는 단계와, 탄성 와이어의 적어도 일부에 방사선-불투과성 재료를 도포하는 단계 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다. 그와 같은 실시 형태에 있어서, 폴리머 외장부, 방사선-불투과성 재료 및 매끄럽게 하기 위한 재료는 순서에 무관하게 탄성 와이어에 도포될 수 있다. 예를 들면, X-선에 대한 장치의 방사선-불투과성이 향상되도록, 탄성 와이어의 단부 주위에 백금 와이어가 감길 수 있고, 탄성 와이어의 단부가 자외선-경화형 에폭시에 의해 매끄럽게 처리될 수 있고, 탄성 와이어에 폴리머 외장부 또는 코팅부가 배치될 수 있다.

[0136] 유지 프레임이 저-탄성계수 엘라스토머를 포함하는 실시 형태에 있어서, 낭 유지 프레임을 형성하는 단계는, 프레임이 스프링으로서 기능하도록, 프레임 내에 하나 이상의 권회부, 코일, 루프 또는 나선부를 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 유지 프레임은 특히 압출, 액체 사출 성형, 이송 성형, 또는 삽입 성형에 의해 형성될 수 있다.

[0137] 여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재를 낭 유지 프레임 부재에 결합시키는 단계는 유지 프레임 부재를 기준으로 의약 저장기 부재를 배향시키는 단계와, 이들 사이에 접착제를 도포하는 단계를 포함할 수 있다. 의약 저장기 부재는 전술한 바와 같이 다양한 방향으로 배향될 수 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 의약 저장기 부재를 낭 유지 프레임 부재에 결합시키는 단계는 의약 저장기 부재를 통해 적어도 부분적으로 유지 프레임 부재의 탄성 와이어를 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 의약 저장기 부재를 낭 유지 프레임 부재에 결합시키는 단계는 2개의 부재를 일체형으로 함께 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0138] III. 장치의 용도 및 응용 분야

[0139] 방광내 의약 투여 장치는 본질적으로 어떤 체강 장소에라도 국소적으로 의약을 투여하는 데에 사용될 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 체강은 치료가 필요한 남성 또는 여성 환자의 방광일 수 있다. 예를 들면, 방광내 의약 투여 장치는 간질성 방광염, 방사선 방광염, 과활동 방광 증후군(overactive bladder syndrome), 또는 방광암의 치료에 사용될 수 있지만, 장치는 다른 증상의 치료를 위하여 방광에 의약을 투여할 수도 있다. 다른 실시 형태에 있어서, 본 발명의 방광내 장치는 환자의 다른 체강 내에 사용될 수도 있다. 예를 들면, 소형 장치는 질(vagina), 위강(gastric cavity), 복막강(peritoneal cavity), 또는 안구 강(ocular cavity) 내에 이식될 수 있다.

[0140] 한 실시 형태에서, 방광내 의약 투여 장치는 환자의 방광 내에 이식되어, 소정 원인에 기인하는 복합 통증의 치료를 위하여 마취제를 국소적으로 투여한다. 예를 들면, 통증은 비뇨생식기 조직(genitourinary tissue) 내의 질병 또는 질환에 기인하거나, 방광 카테터 삽입 시술 자체로부터 예를 들면 카테터 삽입 시술 후에 기인할 수 있다.

- [0141] 장치는, 당해 분야에 공지된 카테터, 도뇨관, 또는 방광경으로 일반적으로 지칭되는 소정의 적정 루멘 장치에 의해 환자의 방광 내에 이식될 수 있다. 이러한 용어들은 달리 설명되지 않는다면 여기에서 호환되어 사용된다. 카테터는 상용화되어 있는 장치 또는 본 발명의 의약 투여 장치를 수용하도록 특별히 구성된 장치일 수 있다.
- [0142] 일례로, 방광내 의약 투여 장치를 체강 내에 이식하는 방법은 카테터를 통해 방광내 의약 투여 장치를 상대적 저-윤곽 형상으로 통과시키는 단계와 카테터로부터 체강 내로 장치를 방출하는 단계를 포함하며, 장치는 카테터로부터 방출된 후에 체강 내에 유지되도록 상대적 확장 형상을 취한다. 여러 실시 형태에 있어서, 상대적 저-윤곽 형상은 상대적으로 선형, 접힌 형상, 확장 형상, 또는 압축 형상일 수 있다. 카테터는 방광으로 접근할 수 있도록 요도에 삽입될 수 있다. 도 15는 방법의 방출 단계의 실시 형태를 나타낸다. 도 15에 도시된 바와 같이, 장치(152)는 카테터(150)를 통해 소식자(stylet)(154)에 의해 가압될 수 있다. 도시된 바와 같이, 장치(152)는 카테터(150)로부터 방출됨에 따라 형상이 변형되어 방광 내에 유지되도록 상대적 확장 형상으로 복원된다. 미국 특허 공보 제6,139,535호에는, 요도를 통해 방광 내에 의약 장치를 배치하는 방법과 장치가 기재되어 있다.
- [0143] 여러 실시 형태에 있어서, 방광내 의약 투여 장치는 의약 봉 또는 분말 형태의 비교적 고형의 의약을 포함한다. 장치로부터의 의약의 용출(elution)은 의약 봉의 용해 시에 발생한다. 즉, 의약이 체액 내에서 접촉하고 용해됨에 따라, 용해된 의약은 이식된 장치로부터 삼투압에 의해 확산되거나 유출된다. 예를 들면, 장치는 방광 내로 이송될 수 있고, 이 경우에 의약은 방광 내의 소변과 접촉 시에 용해될 수 있다.
- [0144] 한 실시 형태에서, 방광내 의약 투여 장치는 비-흡수성이거나, 이식 후에 인출될 필요가 있다. 그와 같은 경우에, 선행 단락에 기재된 방법은 의약 방출 후에 체강으로부터 방광내 의약 투여 장치를 인출하는 단계를 또한 포함한다. 구체적인 회수 장치는 당해 분야에 공지되어 있거나, 이러한 목적으로 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 공보 제5,499,997호에는 내시경 검사의 파지 방법과 장치가 기재되어 있다.
- [0145] 장치는 전신 투약의 대안으로서 국소적으로 방광으로 의약을 투여하는 데에 사용될 수 있는데, 이는 전신 투약이 바람직하지 않은 부작용을 일으키거나 의약의 생물학적 이용 효능이 불충분할 경우에 바람직할 수 있다.
- [0146] 본 발명의 방광내 의약 투여 장치 치료 방법은 소망 시간(사전 결정된 시간)에 걸쳐서 소망 분량의 의약의 연장적, 연속적, 간헐적 또는 주기적 방출을 제공한다. 한 실시 형태에서, 장치는 소망 분량의 의약을 연장된 시간 동안에, 예를 들면 24시간, 5일, 7일, 10일, 14일, 20, 25, 30, 45, 60, 90일 또는 그 이상의 시간 동안에 투여할 수 있다. 의약의 분량과 투여 속도는 투여되는 의약과 치료되는 질병/증상에 따라서 선정될 수 있다. 여러 분해 속도 및/또는 부형제 재료의 사용과 더불어 장치 내의 구멍의 개수와 크기 변경에 의하여, 장치는 여러 방출 속도를 가지도록 맞춤형으로 설계될 수 있다.
- [0147] 바람직한 실시 형태에 있어서, 장치는 환자의 방광에 공급(즉, 방광 내에 이식)되고 방광에 의약 제형을 제어된 방식으로 투여한다. 특정 실시 형태에서, 의약 제형은 과활동 방광 증후군, 방광암, 간질성 방광염의 치료나 통증 완화에 유용한 하나 이상의 의약을 포함한다.
- [0148] 예를 들면, 장치는 연장된 시간 동안에, 예를 들면 1일 이상의 시간 동안에 방광에 국소적으로 리도카인을 투여하는 데에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 장치는 예를 들면 리도카인의 방광으로의 투여를 가능하게 하여, 방광 조직 내에 리도카인의 국소적 농도의 증가를 제공하며, 전신에 높은 레벨을 생성하지는 않는다.
- [0149] 도 16은 방광에 리도카인을 투여하는 방법(160)을 설명하는 블록도이다. 블록 162에서, 리도카인이 적재된 장치가 방광에 이송된다. 블록 164에서, 리도카인은 연장된 시간 동안에 장치로부터 연속적으로 방출된다. 그러한 실시 형태에 있어서, 장치는 전술한 실시 형태의 장치일 수 있거나, 장치는 다른 장치일 수도 있다. 여러 실시 형태에 있어서, 리도카인의 적재량(payload)은 대략 50mg 내지 대략 100mg의 범위일 수 있다. 연장된 시간은 예를 들면 대략 1일 내지 대략 14일일 수 있다. 그와 같은 방법은 방광의 요로상피(urothelium) 내에 리도카인의 지속적인 레벨을 달성한다.
- [0150] 바람직하게는, 본 발명의 장치와 방법에 의해 달성 가능한 요로상피 내의 리도카인의 지속적 레벨은, 전신적으로 허용될 수 있다고 일반적으로 고려되는 레벨을 초과할 수 있다. 전신 농도가 상당히 않더라도, 의약의 국소적 고농도가 제공된다. 이는 비교적 소량의 리도카인의 효과적인 사용을 가능하게 하여, 요로상피 내에 리도카인의 치료 유효 농도를 생성시킨다. 요로상피 리도카인 농도는, 전신 효과(systemic effect)를 일으키지 않으면서 전신적으로 얻어질 수 있는 농도를 초과할 수 있다. 요로상피 리도카인 농도는 주입을 통해 얻어질 수 있는 농도를 초과할 수 있으며, 더욱이, 주입과 연관된 높은 초기 피크 농도가 회피될 수 있다. 장치가 파손되는 경우라도 바람직하지 않은 전신적 효과를 피할 수 있을 정도로 적재량이 충분히 작을 수 있기 때문에, 소량의 적재량은 장치의 안정성을 보조할 수 있다. 그러나, 국소적 투여 특성에 의하여, 소량의 적재량이라도 요로상피

내에 리도카인의 효과적인 리도카인 농도를 생성할 수 있다. 이후의 실시예 8을 참조하기로 한다.

[0151] 여러 실시 형태에 있어서, 장치는 소변의 pH와는 무관하게 리도카인을 투여할 수 있다. 예를 들면, 리도카인에는 중탄산나트륨과 같은 완충제(buffering agent)가 공급될 필요가 없다. 이후의 실시예 9를 참조하기로 한다.

[0152] 여러 실시 형태에 있어서, 방법은 비교적 고품으로 리도카인을 투여할 수 있으며, 이는 장치의 크기가 감소될 수 있게 하여 방광 자극과 환자 불편함을 방지한다.

[0153] 여러 실시 형태에 있어서, (1) 리도카인이 적재된 장치를 방광에 투여하는 단계는 제1 및 제2 적재량의 리도카인을 가진 장치를 방광에 이송하는 단계를 포함할 수 있고, (2) 장치로부터 연장된 시간 동안에 리도카인을 연속적으로 방출하는 단계는 제1 적재량의 리도카인의 방출을 개시하고 그 후에 제2 적재량의 리도카인의 방출을 개시하는 단계를 포함한다. 제1 적재량은 비교적 신속한 방출에 적합할 수 있고, 제2 적재량은 더욱 연속적인 방출에 적합할 수 있다. 예를 들면, 제1 적재량은 액체 형태일 수 있고, 제2 적재량은 고체 형태일 수 있다. 다른 예로서, 제1 적재량은 비교적 얇은 벽을 가진 실리콘 튜브와 같은 비교적 신속-작동형 삼투 펌프 내에 수용될 수 있고, 제2 적재량은 방출 전에 초기 지연 또는 유도 시간을 거치는 삼투 펌프, 예를 들면 비교적 두꺼운 벽을 구비하는 실리콘 튜브 내에 수용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 초기 급성 단계 중에 그리고 유지 단계 중에 리도카인을 방광 내에 연속적으로 방출할 수 있다. 그와 같은 방법은, 이후에 실시예 8의 참조에 의해 설명된 바와 같이, 장치의 초기 유도 시간을 보상할 수 있다.

[0154] 이하의 비제한적 실시예를 참조하여 본 발명을 더욱 명확히 이해할 수 있다.

[0155] 실시예 1: 관형 삼투 펌프의 설계

[0156] 이하에 실리콘으로 이루어진 관형 삼투 펌프의 설계에 대하여 기재되어 있다. 물(및 의약)에 대한 투과도 및 기계적 성질에 따라, 폴리우레탄과 같은 다른 생체 적합성 폴리머 튜브가 사용될 수 있다. 관형 삼투 펌프에 대한 설계 수식은 소망 의약 적재량과 방출 속도를 얻을 수 있게 한다. 튜브 두께는 기계적 보전성과 투수도와 관련이 있다. 튜브 내경과 튜브 벽 두께는 의약 적재량과 튜브의 외경을 결정한다. 튜브 길이는 의약 적재량뿐만 아니라 관형 삼투 펌프의 거시적 크기 또는 루프 직경에 영향을 미친다. 튜브를 통해 물 또는 소변이 투과할 수 있는 삼투 표면적은 튜브 외경과 튜브 기리에 의해 영향을 받는다. 이러한 파라미터들은 삼투 펌프의 전체 성능에 영향을 미친다.

[0157] 관형 삼투 펌프는 내부 저장기에 의약을 수용하고, 의약을 외측 매체에 이송할 수 있다. 관형 삼투 펌프의 파라미터들은 다음과 같이 정의된다.

[0158] C: 장치 저장기 내의 순간 의약 농도

[0159] ρ : 의약 밀도

[0160] S: 의약 용해도

[0161] d: 튜브 내경

[0162] h: 튜브 벽 두께

[0163] D: 튜브로 이루어진 거시적 루프의 직경

[0164] L: 튜브 전체 길이, $L = \pi D$

[0165] L_n : 투과 차단 외장부를 구비하지 않는 튜브 길이

[0166] L_s : 투과 차단 외장부를 구비하는 튜브 길이, $L_s = L - L_n$

[0167] V: 의약 저장기의 용적, $V = \frac{\pi d^2 L}{4}$

[0168] m: 장치 저장기 내에 잔존하는 순간 의약 양, $m = CV = C \frac{\pi d^2}{4} L$

[0169] m_p : 전체 의약 적재량, $m_p = \rho V = \rho \frac{\pi d^2}{4} L$

[0170] $\Delta \Pi$: 튜브의 내측과 외측 사이의 삼투압 차이

[0171] $\Delta \Pi_s$: 포화 시에 튜브의 내측과 외측 사이의 삼투압 차이

[0172] k: 용제 이송에 대한 투과 계수

[0173] A: 투수를 위한 삼투 표면적, $A = \pi (d+h)L_n$

[0174] t_z : 0차(zero order) 방출의 지속 시간

[0175] $\frac{dm}{dt}$: 저장기 내의 의약 질량 변화 속도, $\frac{dm}{dt} = -kA \frac{\Delta \Pi}{h} C$

[0176] \dot{m}_z : 0차 방출 속도, $\dot{m}_z = -\left. \frac{dm}{dt} \right|_{zero} = kA \frac{\Delta \Pi_s}{h} S$

[0177] m_z : 0차 방출 중에 방출된 양, $m_z = \dot{m}_z \cdot t_z$

[0178] 'm'은 장치 저장기 내에 남아 있는 순간 의약 양을 나타내므로, 파라미터 'dm/dt'는 장치 저장기 내의 의약 질량 손실의 속도로 정의된다. 'dm/dt'의 표현에서의 음의 부호는, 장치가 물 또는 소변에 침지된 후에 삼투 방출에 의해 의약을 손실한다는 사실을 반영한다. 의약 저장기 내측의 제형의 삼투압에 비하여 주위 매체의 삼투압이 충분히 작으면, 반트 호프 법칙(van't Hoff's law)이 사용되어 다음의 수식이 얻어질 수 있다.

[0179]
$$\frac{\Delta \Pi_c}{\Delta \Pi_s} = \frac{C}{S} \quad (1.1)$$

[0180] 여기서, 삼투압과 농도 사이의 비례 관계가 사용된다.

[0181] 의약 저장기 내측의 농도가 적재 의약의 용해도이면, 장치로부터의 의약 방출 속도는 초기 시간 동안에 일정하게 유지된다. 이러한 '초기 0차 방출 시간' 동안에 방출된 의약의 양은 다음과 같이 표현될 수 있다.

[0182]
$$m_z = \left(1 - \frac{S}{\rho}\right) m_p \quad (1.2)$$

[0183] 0차 방출 시간 후에 저장기 내측의 의약 농도가 감소함에 따라, 의약 방출 속도는 감소한다. 저장기 내의 의약 질량 변화 속도(dm/dt)는 계속 0차 방출 속도(\dot{m}_z)로 표현될 수 있다.

[0184]
$$\frac{dm}{dt} = -kA \frac{\Delta \Pi}{h} C = \left(-kA \frac{\Delta \Pi_s}{h} S\right) \frac{C}{S} \frac{\Delta \Pi}{\Delta \Pi_s} = -\dot{m}_z \frac{C^2}{S^2} \quad (1.3)$$

[0185] 저장기 내에 남아 있는 의약의 양(m) 및 의약 질량 변화의 속도(dm/dt)에 대한 표현은, 0차 방출 시간과 비-0차 방출 시간인 2개의 시간에 대하여 다르다. 0차 방출 시간($0 \leq t \leq t_z$)에 대한 표현은 다음과 같다.

[0186]
$$m = m_p - \dot{m}_z t \quad (1.4)$$

[0187]
$$\frac{dm}{dt} = -\dot{m}_z \quad (1.5)$$

[0188] 수식 (1.3)은 적분되어 비-0차 방출 시간($t \geq t_z$)에 대한 표현이 얻어질 수 있다. 의약 농도(C)와 의약 질량(m)은 시간-의존 변수이고 다음과 같은 관계가 있다.

[0189]
$$m = CV \quad (1.6)$$

[0190] 수식 (1.6)과 수식 (1.3)의 결합 후에, 수식 (1.3)은 t_z 부터 t까지 적분되어 아래의 수식이 얻어질 수 있다.

[0191]
$$\int_{SV}^m m^{-2} dm = \int_{t_z}^t -\frac{\dot{m}_z}{(SV)^2} dt \quad (1.7)$$

[0192] 시간 $t(\geq t_z)$ 에서 저장기 내측에 남아 있는 의약 질량은 아래와 같이 표현될 수 있다.

$$m = \frac{S}{\rho} m_p \left[1 + \frac{\rho}{S} \frac{\dot{m}_z}{m_p} (t - t_z) \right]^{-1} \quad (1.8)$$

[0194] 및

$$\frac{dm}{dt} = -\dot{m}_z \left[1 + \frac{\rho}{S} \frac{\dot{m}_z}{m_p} (t - t_z) \right]^{-2} \quad (1.9)$$

[0196] 여기서,

$$t_z = \left(1 - \frac{S}{\rho} \right) \frac{m_p}{\dot{m}_z} \quad (1.10)$$

[0198] t_z 후에 장치 저장기 내의 의약 질량은 다음과 같이 표현된다.

$$m = \alpha m_p \quad (\alpha \leq 1) \quad (1.11)$$

[0200] 여기서, α 는 초기 적재량에 대한 잔존 의약 질량을 나타내는 비율 파라미터이다(예를 들어, α 가 0.05이면, 전체 적재량의 5%가 장치 내에 잔존하고, 전체 적재량의 95%가 방출되어 있다). 수식 (1.11)을 수식 (1.12)에 대치하면, 시간 t 가 다음과 같이 얻어진다.

$$t = t_z + \frac{m_p}{\dot{m}_z} \left(-\frac{S}{\rho} + \frac{1}{\alpha} \frac{S^2}{\rho^2} \right) = \frac{m_p}{\dot{m}_z} \left(1 - 2 \frac{S}{\rho} + \frac{1}{\alpha} \frac{S^2}{\rho^2} \right) \quad (1.12)$$

[0202] 여기서, t_z 는 수식 (1.10)에 의해 대입된다. 수식 (1.12)이 나타내는 바에 의하면, $\frac{m_p}{\dot{m}_z}$ 는 방출 시간 스케일을 결정하는 인자이다. 이 결과는 전체 적재량과 초기 0차 속도가 시간에 따라 의약 방출 프로파일의 전체 거동을 결정한다는 것을 의미한다.

[0203] 실시예 2: 여러 장치에 대한 방출 프로파일의 비교

[0204] 수식 (1.12)의 응용의 예가 여기에 기재되어 있다. 도 17은 3개의 다른 장치 A, B 및 C를 나타내며, 도 18은 3개의 다른 장치 A, B 및 C에 대한 체외 의약 방출 프로파일을 나타내는 그래프이다. 각 장치는 삼투 펌프로서 기능하는 튜브이었다. 튜브는 실리콘으로 형성되었다. 각 튜브는 내부 저장기를 구획하였고, 소정 용적의 리도카인이 저장기 내에 적재되었다. 각 튜브는 외부 삼투 표면 영역을 또한 구획하였고, 삼투 표면 영역 내에는 오리피스가 형성되었다. 오리피스는 삼투압에 의해 저장기로부터의 리도카인의 방출을 가능하게 하였다.

[0205] 보다 구체적으로, 장치 A는 대략 2cm의 삼투 표면 영역과 대략 2mg의 저장기 용적을 가진 실리콘 튜브이었다. 장치 B는 대략 1cm의 삼투 표면 영역과 대략 1mg의 저장기 용적을 가진 실리콘 튜브이었다. 장치 C는 대략 2cm의 삼투 표면 영역과 대략 2mg의 저장기 용적을 가진 실리콘 튜브이었으며, 방출 오리피스 근방의 삼투 표면 영역의 반은 2개의 폴리우레탄 외장부로 덮여 있었다. 외장부에 의하여, 장치 C의 유효 삼투 표면적은 장치 B의 삼투 표면적과 대략 동일하였고, 장치 C의 저장기 용적은 장치 A의 저장기 용적과 대략 동일하였다. 각 장치에 있어서, 실리콘 튜브의 단부는 마이크로 구체로 밀봉되었고, 저장기에는 리도카인이 적재되었다. 장치 C의 경우에, 방출 중에 리도카인의 고립을 방지하기 위하여, 외장부는 비교적 오리피스 근방에 배치되었다.

[0206] 장치는 그 후에 37°C의 수중에서 체외 테스트되었고, 얻어진 방출 프로파일이 도 18에 도시되어 있다. 각 장치에 대한 의약 적재량(m_p), 0차 의약 방출 속도(\dot{m}_z), 및 투여 시간 스케일(m_p/\dot{m}_z)이 장치 A의 값에 대한 상대값으로 표 1에 기재되어 있다. 장치 B는 그 길이가 장치 A의 길이의 대략 반이므로, 장치 B에 대한 의약 적재량과 0차 방출 속도는 장치 A의 값의 대략 반이었으며, 그에 따라 장치 A와 장치 B에 대한 투여 시간 스케일은 동일하였다. 도 18은 시간에 대한 전체 체외 방출 프로파일이 장치 A와 장치 B에 있어서 유사하다는 것을 나타낸다. 장치 C는 장치 A의 길이와 대략 동일한 길이를 가졌으나, 투수의 감소 또는 최소화를 위하여, 장치 C의 길의 대략 반은 폴리우레탄 외장부로 덮여 있었다. 따라서, 장치 C의 0차 방출 속도는 장치 A의 0차 방출 속도의 대략 반이었다. 따라서, 장치 C의 투여 시간 스케일은 장치 A에 비하여 대략 2배이었다. 도 18은 장치 C의 의약 방출

이 장치 A에 비하여 2배 느리다는 것을 나타낸다.

변수 장치	의약 적재량 (m_p)	0차 방출 속도 (\dot{m}_z)	투여 시간 스케일 (m_p / \dot{m}_z)
A	1	1	1
B	1/2	1/2	1
C	1	1/2	2

표 1: 도 17에 A, B 및 C로 표기된 3개의 장치의 비교

실시예 3: 소망 방출 속도를 달성하기 위한 장치 특성의 선정

소망 방출 속도의 달성을 위하여 장치 특성의 선정을 가능하게 하는 수식들이 이하에 기재되어 있다. 보다 구체적으로, 수식들에 의하여, 소망 적재량에 대해 소망 방출 속도를 달성하기 위하여 장치의 어느 정도가 코팅부 또는 외장부로 덮여야 하는지가 결정될 수 있다. 체외 테스트 중에 대조 방출 프로파일(control release profile)에 따라 대조 의약 적재량을 방출하는 대조 치수의 대조 장치(control device)의 참조에 의하여, 장치 특성이 결정될 수 있다. 이러한 대조 파라미터들이 확인되면, 수식들은 목표 방출 속도를 나타내는 목표 장치의 특성을 대조 장치와 대비하여 결정할 수 있다.

예시적인 목적으로, 도 17의 장치 A는 대조 장치이다. 장치 A는 다음과 같은 설계 파라미터를 가진다.

튜브 내경: $d_o = 0.3048\text{mm}$

튜브 벽 두께: $h_o = 0.1651\text{mm}$

튜브 길이: $L_o = 2\text{cm}$

적재량: $m_{p,o} = 2\text{mg}$

치료 기간: 대략 3일

장치 A의 대조 방출 속도($m_{z,o}$)가 도 18에 도시되어 있다. 대조 장치에 관한 그러한 파라미터들을 비롯하여 이하의 수식들은, 소망 적재량에 대한 소망 투여 속도를 나타내는 목표 장치의 장치 특성을 대조 장치와 대비하여 얻을 수 있게 한다. 더욱 구체적으로, 2개의 변수들은 다음과 같이 각각 정의된다.

a = 목표 0차 투여 속도의 증배 인자(multiplication factor)

b = 목표 적재의 증배 인자

이 정의는 다음과 같은 소망 목표 조건을 생성한다.

0차 투여 속도(\dot{m}_z): 기준 조건(base condition)에 비하여 a 배 증가

의약 적재량(m_p): 기준 조건에 비하여 b 배 증가

여기에서 기준 조건과 목표 조건에 대하여 의약과 튜브 재료는 동일하게 유지되는 것으로 가정되었다. 목표 조건의 파라미터들은 첨자를 가지지 않는다. 0차 투여 속도 조건에 의하면 다음과 같고,

$$\frac{d+h}{h}L_n = \left(\frac{d_o+h_o}{h_o}L_o \right) a \quad (1.13)$$

의약 적재량 조건에 의하면 다음과 같다.

$$d^2L = (d_o^2L_o) b \quad (1.14)$$

튜브 벽 두께는 변경될 수 있지만, 여기에서는 간명화를 위하여 일정하다.

[0228]
$$h = h_o \quad (1.15)$$

[0229] 너무 얇은 튜브 벽은 충분한 기계적 보전성(mechanical integrity)을 가지지 않을 수 있으며, 너무 두꺼운 튜브 벽은 장치로부터의 초기 의약 방출에 대하여 바람직하지 않은 긴 유도 시간을 일으킬 수 있다는 점에 주목하여야 한다. 따라서, 폴리머 튜브를 형성하는 데에 사용된 재료의 기계적 물성과 투수도에 기초하여, 합리적인 범위의 튜브 벽 두께가 결정될 수 있다.

[0230] 튜브 내측에 의약이 적재되었을 때에, 벽이 적절히 얇은 실리콘 튜브는 투수성 막으로서 작용할 수 있다. 이하의 수식들은 투수성 튜브가 폴리머 외장부로 덮이지 않은 경우를 우선 고려한다. 도 18에서의 장치 A와 장치 B는 그러한 경우를 나타낸다. 물은 튜브의 전체 길이를 통하여 의약 저장기 내로 투과할 수 있고, 따라서 다음과 같다.

[0231]
$$L = L_n \quad (1.16)$$

[0232] 수식 (1.13)과 수식 (1.14)로부터 내경에 대한 2차 방정식이 다음과 같이 얻어질 수 있다.

[0233]
$$d^2 - \frac{(b/a)d_o^2}{d_o + h_o}d - \frac{(b/a)d_o^2}{d_o + h_o}h_o = 0 \quad (1.17)$$

[0234] 여기서, 하나의 해는 양수이고 다른 하나의 해는 음수이다. 양수의 해는 d_1 으로 표기되고, 따라서 튜브 길이에 대한 해는 다음과 같다.

[0235]
$$L_1 = \frac{d_o^2 L_o b}{d_1^2} = \frac{d_o + h_o}{d_1 + h_o} L_o a \quad (1.18)$$

[0236] 따라서, 투여 속도와 의약 적재량에 대한 증배 인자가 선정되면, 튜브 내경과 튜브 길이가 산출될 수 있다. 2개의 예가 아래의 표 2에 기재되어 있다. 서로 다른 폴리머들로 형성되거나 다른 의약들을 수용하는 튜브들에 대하여, 그러한 폴리머와 의약의 특정 조합의 기준 조건을 얻기 위하여 추가 체외 방출 연구가 수행될 수 있다.

설계 파라미터 \ 증배 인자	투여 속도에 대해 (a): 10 적재량에 대해 (b): 50	투여 속도에 대해 (a): 20 적재량에 대해 (b): 200
튜브 내경 (d_1)	1.1326 mm	2.1303 mm
튜브 길이 (L_1)	7.2418 cm	8.1885 cm
거시적 루프 직경 (D_1)	2.3051 cm	2.6065 cm
의약 적재량 (m_p)	100 mg	400 mg
처리 기간	15일	30일

[0237]

[0238] 표 2. 신체에 응용되는 2종의 예시적 장치의 사양

[0239] 전술한 바와 같이, 외장부로 덮인 길이는 L_s 로 표기된다. 장치의 직경을 감소시키는 것이 일반적으로 바람직하므로, $L_s=0$ 인 경우가 일반적이며, 이전 설명은 그러한 경우에 해당한다. 예를 들어, 외장부가 생략되면, 직경이 대략 2.4mm 이하일 수 있는 방광경의 작동 채널을 통해 장치가 용이하게 삽입될 수 있다. 그러나, 이후의 수식들은, 튜브의 투수도를 감소시키는 재료로 투수성 튜브가 적어도 부분적으로 덮인 경우, 즉 $L_s>0$ 를 의미하는 경우를 고려한다. 도 18의 장치 C는 그와 같은 경우를 나타낸다. 장치 C는 폴리우레탄과 같은 투수성이 비교적 낮은 폴리머로 이루어진 외장부 또는 코팅부로 적어도 부분적으로 코팅되며, 이는 튜브 내로의 투수를 감소시키거나 최소화할 수 있다. 투수성이 감소되도록 파릴렌과 같은 특별한 코팅이 사용될 수도 있다. 식 (1.13)과 식 (1.14)는, 튜브 내경(d)이 감소함에 따라, 외장부로 덮인 길이(L_n)보다 튜브의 길이(L)가 빠르게 증가한다는 것을 나타낸다($L \propto 1/d^2$ 및 $L_n \propto 1/(d+h)$). 외장부로 덮인 부분의 길이는 다음과 같다.

[0240]
$$L_s = L - L_n \quad (1.19)$$

[0241] 수식 (1.13), (1.14) 및 (1.19)에 의해, 외장부로 덮인 길이는 다음과 같이 표현된다.

$$L_s = \pi D - \frac{(d_o + h_o)L_o a}{d_o \sqrt{(L_o b)/(\pi D) + h_o}} \quad (1.20)$$

[0243] 또는, 수식 (1.18)에 의하여, 다음과 같은 수식이 얻어진다.

$$\frac{L_s}{L_1} = \frac{D}{D_1} - \frac{d_1 + h_o}{d + h_o} \quad (1.21)$$

[0245] 여기서 첨자 1은 외장부가 사용되지 않은 경우를 나타낸다. 외장부로 덮인 튜브 길이의 부분은 튜브 내경(d)의 함수로서 다음과 같이 표현될 수 있다.

$$\frac{L_s}{L} = 1 - \frac{a(d_o + h_o)}{b d_o^2} \left(\frac{d^2}{d + h_o} \right) \quad (1.22)$$

[0247] 또는, 루프 직경(D)의 함수로서 다음과 같이 표현될 수 있다.

$$\frac{L_s}{L} = 1 - \frac{(d_o + h_o)L_o a}{d_o \sqrt{\pi b L_o D + \pi h_o D}} \quad (1.23)$$

[0249] 실시예 4: 탄성 와이어의 특성 선정

[0250] 도 19에 도시된 프레첼 형상의 유지 프레임에 압축 시험이 실시되어, 다양한 설계 인자들이 유지 프레임의 스프링 상수에 미치는 영향이 조사되었다. 프레첼 형상의 탄성 와이어는 직경 0.009 인치, 즉 0.02286cm의 초탄성 니티놀 와이어로 제조되었다. 압축 시험이 실시될 대에, 힘과 변위에 관한 데이터가 수집되었다. 이 데이터는 도 20의 그래프에 도시되어 있다.

[0251] 유지 프레임에 압축 하중이 가해짐에 따라, 프레임은 A에 도시된 형상으로부터 B에 도시된 형상으로, 최종적으로 C에 도시된 형상으로 변형되었다. 구체적으로, 도 19에 도시된 장치의 3개의 형상 A, B 및 C는 도 20의 그래프에서의 데이터 점 A, B 및 C에 대응한다.

[0252] 도 19에 도시된 바와 같이, 프레임이 형상 A에서 형상 B로 변형됨에 따라, 압축 하중은 프레첼 형상의 탄성 와이어의 큰 공통 아치에 의해 일반적으로 흡수되었다. 프레임이 형상 B를 취하였을 때에, 탄성 와이어를 구성하는 2개의 반원은 중첩되었다. 하중/변위 그래프는, 프레임이 형상 B에서 형상 C로 변형될 때에 유지되는 기울기의 증가(대략 15배)를 나타낸다.

[0253] 시험 및 그 후의 분석에 의해, 저-탄성계수 엘라스토머의 작은 영률 E는, 아치의 반경 감소, 와이어 직경 증가, 및 다수의 그리고/또는 중첩된 원 또는 권회부 구비 중에서 하나 이상에 의해 보상될 수 있다. 예를 들면, 프레임에 의해 형성된 아치 반경의 인자 2만분의 감소와 프레임을 형성하는 데에 사용된 와이어 직경의 인자 2만분의 증가는, 스프링 상수를 인자 2^7 즉 128만큼 상당히 증가시킨다.

[0254] 실시예 5: 특정 저-탄성계수 와이어의 예시적 스프링 상수

[0255] 대략 30GPa의 영률, 대략 0.2286mm의 직경, 대략 1.5cm의 아크 반경 및 하나의 코일을 가진 니티놀 와이어는 대략 3.7N/m의 스프링 상수를 가질 수 있다. 대략 25MPa의 영률, 대략 1mm의 직경, 대략 1cm의 아크 반경 및 하나의 코일을 가진 폴리우레탄 와이어는 대략 3.8N/m의 스프링 상수를 가질 수 있다. 대략 2.41MPa의 영률, 대략 1.2mm의 직경, 대략 0.75cm의 아크 반경 및 2개의 코일을 가진 실리콘 와이어는 대략 3.6N/m의 스프링 상수를 가질 수 있다. 대략 1.7MPa의 영률, 대략 1.2mm의 직경, 대략 0.76cm의 아크 반경 및 3개의 코일을 가진 폴리(글리세롤-세바케이트)(PGS)는 대략 3.7N/m의 스프링 상수를 가질 수 있다.

[0256] 실시예 6: 여러 장치들로부터 리도카인의 체외 투여

[0257] 5개의 다른 장치들에 대하여 체외 리도카인 방출 연구가 수행되었다. 각 장치는 결정화된 리도카인 소편이 적재된 실리콘 튜브이었다. 크기가 다른 2개의 실리콘 튜브가 사용되었다. 장치의 사양은 표 3에 기재되어 있다. 각 튜브는 단부 내에 삽입된 스테인리스 강 마이크로 볼에 의해 밀봉되었다. 대조 장치 이외의 각 튜브에는 오리피스 마이크로 볼들 사이에 천공되었다. 각 오리피스는 직경이 대략 50 μ m이었다. CSC로 실시된 체외 방출 실험으로부터의 결과에 기초하여, 직경은 0차 방출 프로파일이 얻어지도록 선정되었다. 표 내에 유형 III으로 표기

된 장치는, 장치 내로의 투수 감소를 위하여, 도 13에 도시된 외장부와 유사한 폴리우레탄 외장부를 구비하였다. 표 내에 '대조'로 표기된 장치는 오리피스를 구비하지 않았다. 실험 중에, 마이크로 붙은 튜브 내부에 증대된 정수압에 의하여 외측으로 가압되었다. 장치들에 대한 체외 리도카인 방출 곡선이 도 21에 도시되어 있다.

유형	적재량	I.D×O.D. (인치) [(mm)]	튜브 벽 두께 (인치) [(mm)]	전체 튜브 길이 (cm)
I	2mg	0.012×0.025 [0.30×0.65]	0.0065 [0.17]	2
II	1mg	0.012×0.025 [0.30×0.65]	0.0065 [0.17]	1
III	2mg	0.012×0.025 [0.30×0.65]	0.0065 [0.17]	2 (밖은 외장부로 덮임)
IV	4mg	0.020×0.037 [0.51×0.94]	0.0085 [0.22]	2
대조	4mg	0.020×0.037 [0.51×0.94]	0.0085 [0.22]	2 (오리피스 없음)

표 3. 체외 리도카인 방출 연구를 위해 사용된 장치들의 사양

실시예 7: 토끼 방광 내의 장치의 유지 및 체내 투여

낭 유지 프레임은 실리콘 관상체로 덮인 니티놀 와이어(직경 0.009 인치)로 제조되었다. 니티놀 와이어의 선단 부에는 백금 와이어가 권취되었고, 니티놀 와이어 상에 매끄러운 선단부가 형성되도록 생체 적합성 UV 에폭시가 도포되고 건조되었다. 선단부는 방광과 같은 낭 조직(vesicle tissue) 표면에 가해질 수도 있는 자극과 상해를 방지하도록 매끄럽고 연결이다. 코팅된 와이어 장치는 2개의 중첩 루프의 형상이었고, 단부는 루프에 의해 구획된 원형 외주 내에 위치하였다. 낭 유지 프레임은 그 후에 프레첼 형상으로 성형되었다.

유지 장치는 10 프렌치(Fr.) 도뇨관에 의해 토끼 방광 내에 이식되었다. 장치의 형상은 2개의 루프(즉, 원호부)의 압축 시에 압축에 대한 저항성이 증가하도록 선정되었다. 이러한 스프링과 같은 특징은 구조체가 붕괴되어 요도에 진입하는 것을 방지하기 위함이었다. 장치는 압축 제거 시에 니티놀의 초탄성에 의하여 원래 형태로 즉시 복원되었다. 카테터 고어 내에 장치를 압축하는 대신에, 장치는 소식자에 의해 카테터 루멘을 통해 전개되고 가압되었다. 장치는 카테터의 말단부로부터 나온 후에 원래의 형상으로 다시 만족되었다. 장치는 방광으로부터 배설되지 않았다.

실시예 8: 토끼 방광 내의 리도카인의 체내 투여

토끼 체내에서 의약 노출 연구가 수행되어, 방광에 의한 리도카인의 흡수가 조사되었다. 뉴질랜드 백토끼가 사용되어 연구가 수행되었다. 리도카인은 방광 내에 이식된 의약 투여 장치를 통하여 일부 토끼들에 투여되었으며, 다른 토끼들에 대해서는 비교 목적으로 주입이 실시되었다.

주입에 의해 치료된 토끼에 대해서는, 10mL의 리도카인 수용액이 방광 내로 주입되었다. 종래 임상 연구에 기초하여, 리도카인 분량은 체중 kg당 2mg 또는 5mg이었다. 용액은 요도를 통해 삽입된 10-Fr 소아과용 폴리 카테터에 의해 주입되었고, 용액은 1시간 또는 2시간 동안 방광 내에 유지되었다. 주입 전후의 여러 시점에서 혈액 샘플의 수집되었다. 주입 후 하루 경과 후에 방광이 수집되었고, 그 시점에 소변 샘플도 수집되었다.

방광내 이식에 의해 치료된 토끼들에는 "3일" 장치 또는 "6일" 장치가 이식되었다. 두 장치 모두는 그 형태가 도 1에 도시된 장치에 상당하였으며, 각 장치는 실리콘 의약 저장기 구성요소와 결합된 프레첼 형상의 유지 프레임을 구비하였다. 3일 장치의 의약 저장기 구성요소는 두께가 대략 0.0065인치이고, 내경이 대략 0.012인치이고, 외경이 대략 0.025인치이고, 리도카인의 의약 적재량이 대략 2mg이었으며, 6일 장치의 의약 저장기 구성요소는 두께가 대략 0.0085인치, 내경이 대략 0.020인치, 외경이 대략 0.037인치, 리도카인의 의약 적재량이 대략 2mg이었다. "3일 장치"와 "6일 장치"라는 용어는 이식 기간이 아니라 장치의 구성을 지칭하는 것이다. 각 토끼에 대하여, 장치는 도 16의 참조에 의해 전술한 시술에 의하여 개량형 10 Fr. 도뇨관을 통해 삽입되었다. 카테터는 장치 이식 후에 인출되었다. 혈액 샘플은 장치 이식 전후에 다수의 시점에서 수집되었다. 또한, 1마리 토끼에 대해서는 이식 직후, 이식 후 2일 및 이식 후 9일에 좌측으로 가로누운 자세와 뒤로 누운 자세로 X-선 화상이 촬영되었다. 여러 시점에 촬영된 다수의 X-선 화상에 의하면, 장치는 방광 내에서 일정 위치에 고정되지 않고 자유로이 이동하는 것으로 나타났다. 장치는 체내 연구 과정 중에 토끼의 건강에 어떠한 문제도 일으키지 않고 수용된다. 이식 후 1일, 2일, 3일 및 4일을 비롯한 여러 시점에서 토끼로부터 방광이 수집되었다. 방광이

제거될 때에 소변 샘플도 수집되었다.

- [0267] 혈액, 방광 및 소변 샘플이 분석되어, 혈장(plasma), 방광 조직 및 소변 내의 리도카인 농도가 결정되었다. 도 22는 여러 치료에 있어서 시간에 따른 리도카인 혈장 농도를 나타내는 그래프이고, 도 23은 y-축이 조정된 동일 그래프이다. 이 그래프들에서, 주입 치료는 점선으로 도시되어 있고, 장치 치료는 실선으로 도시되어 있다. 범례(key)는 각 토끼의 중량과 함께 치료 유형을 나타낸다. 도 22에서의 데이터 도시는 여러 주입 치료와 여러 방광내 이식 치료의 비교를 전체적으로 비교할 수 있게 하며, 도 23에서의 데이터 도시는 여러 방광내 이식 치료들을 전체적으로 서로 비교할 수 있게 한다.
- [0268] 도 22에 도시된 바와 같이, 리도카인 용액의 주입은 리도카인 혈장 농도의 초기 급증(initial surge)을 일으키지만, 1일 후에는 혈장 내에 리도카인이 더 이상 검출되지 않는다. 따라서, 주입 치료는 리도카인 혈장 농도의 급작스러운 증가를 가능하게 하지만, 이러한 증가 후에 급격한 감소가 일어난다. 5mg/kg 리도카인 용액의 주입에 의해 2일간 치료된 토끼의 경우에, 피크 혈장 농도는 인자 10만큼 리도카인의 알려진 독성 한계 내에 있는 100ng/mL를 초과한다. 그러나, 그와 같은 높은 초기 피크 농도는 반복되는 주입들 사이에 안정감을 제공하기 위하여 필요할 수도 있으나, 전신적으로는 바람직하지 않다.
- [0269] 도 22는 주입에 의해 치료된 토끼보다 이식 장치에 의해 치료된 토끼의 리도카인 혈장 농도가 비교적 낮다는 것을 또한 나타낸다. 그러나, 이식 장치로 치료된 토끼는 시간 경과에 따라 비교적 높은 리도카인 혈장 농도를 유지하였다.
- [0270] 도 23은 3일 장치로부터의 방출이 12시간 후에 감소하는 것을 나타내며, 이는 실시예 6의 체외 방출 연구에서 얻어진 결과와 부합한다. 3일 장치의 2배 적재량을 가진 6일 장치는 더욱 연장된 방출 프로파일을 나타낸다. 그러나, 6일 장치는 초기 유도 시간을 나타내며, 이는 실시예 6의 체외 방출 연구에서 얻어진 결과와 부합한다. 유지 시간은 6일 장치에 사용된 두꺼운 튜브에 기인하며, 튜브가 유도 시간 동안 수화되어 장치로부터의 리도카인 방출이 개시된다. 전반적인 결과에 의하면, 이식 장치에 의한 리도카인 저장부(depot)의 투약은, 주입에 의한 투약에 비하여, 시간 경과에 따라 비교적 높은 리도카인 혈장 농도를 유지하면서, 높은 피크의 리도카인 혈장 농도의 방지를 가능하게 한다.
- [0271] 방광내 치료를 위한 목표 위치가 방광 조직이므로, 리도카인의 방광 조직 농도는 혈장 농도보다도 방광내 이식에 의한 치료의 효능을 더욱 직접적으로 나타내는 지표이다. 도 24는 방광내 이식에 의한 여러 치료에 있어서 시간에 따른 방광 내의 리도카인 농도를 나타낸다. 3일 장치에 대하여, 이식 후 1일, 이식 후 2일, 및 이식 후 3일을 비롯한 이식 후 여러 시점에서의 리도카인 조직 농도가 도시되어 있다. 다시 말하자면, 장치는 반드시 3일 동안 방광 내에 유지되는 것은 아니다. 6일 장치에 대하여, 이식 후 6일의 시점에서의 리도카인 조직 농도가 또한 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 3일 장치는 3일 경과 중에 리도카인 조직 농도의 감소를 나타내지만, 6일 장치는 6일 후에 나타내는 리도카인 조직 농도는, 3일 장치의 1일 후에 나타난 리도카인 조직 농도에 상당한다. 리도카인 조직 농도는 방광내 주입 후 1일에 또한 측정되었으나, 조직 농도는 검출 레벨 미만이었다. 리도카인 조직 농도는 조직 g당 마이크로 g 수준이었다는 점에 주목하여야 한다.
- [0272] 도 25는 방광내 이식에 있어서 리도카인 혈장 농도와 리도카인 조직 농도 사이의 상관 관계를 나타낸다. 주입 치료에 대해서도 주입 후 1일에 상관 관계가 또한 도시되어 있지만, 이 상관 관계는 장치 치료에 비하면 무시할 만하다. 도시된 바와 같이, 높은 리도카인 혈장 농도는 일반적으로 높은 리도카인 조직 농도와 관련이 있다. 그러나, 리도카인 조직 농도는 리도카인 혈장 농도보다도 대략 1000배 높다. 따라서, 이식 장치에 의한 리도카인의 저장부의 투약은 높은 피크의 혈장 농도를 방지하면서 방광 조직에 더욱 증가된 의약 노출을 제공할 수 있다.
- [0273] 3일 장치와 6일 장치 각각으로 치료된 2마리에 대하여 리도카인 소변 농도가 또한 측정되었다. 그 결과가 도 26에 도시되어 있다. 3일 장치가 이식된 토끼에 대해서는 이식 후 3일에, 그리고 6일 장치에 이식된 토끼에 대해서는 이식 후 6일에, 방광 조직과 소변 샘플이 수집되었다. 도시된 바와 같이, 리도카인 소변 농도의 크기 차수는 리도카인 조직 농도에 상당하며, 이하의 실시예 9와 도 27의 참조에 의해 이하에서 설명되는 체외 연구와 부합된다.
- [0274] **실시예 9: 쥐 방광 내의 리도카인의 체외 흡수**
- [0275] 쥐 방광에 대해 체외 연구가 수행되어, 방광의 요로상피 내로의 리도카인의 흡수에 미치는 pH와 시간의 효과가 조사되었다. 서로 다른 다수의 리도카인 용액들이 인공 소변과 방사선 표식 리도카인(radiolabeled lidocaine)으로부터 제조되었다. 각 리도카인 용액은 리도카인 농도가 $10^{-5}\%$ (10^{-4} mg/mL) 또는 1% (10mg/mL)이었고 pH가 4.0

내지 8.5의 범위이었다.

[0276] 요로상피 또는 방광의 내막(inner lining)이 노출되도록, 쥐 방광은 표리가 반전되었다. 반전된 방광들은 서로 다른 농도와 pH를 가진 리도카인 용액들 내에 배치되었다. 방광은 10분, 1시간, 1일, 3일 또는 5일 중 어느 하나의 시간 동안 리도카인 용액 내에 유지되었다. 지정된 유지 시간 경과 후에, 각 방광은 리도카인 용액으로부터 인출되었고, 조직 내의 리도카인 농도가 측정되었다.

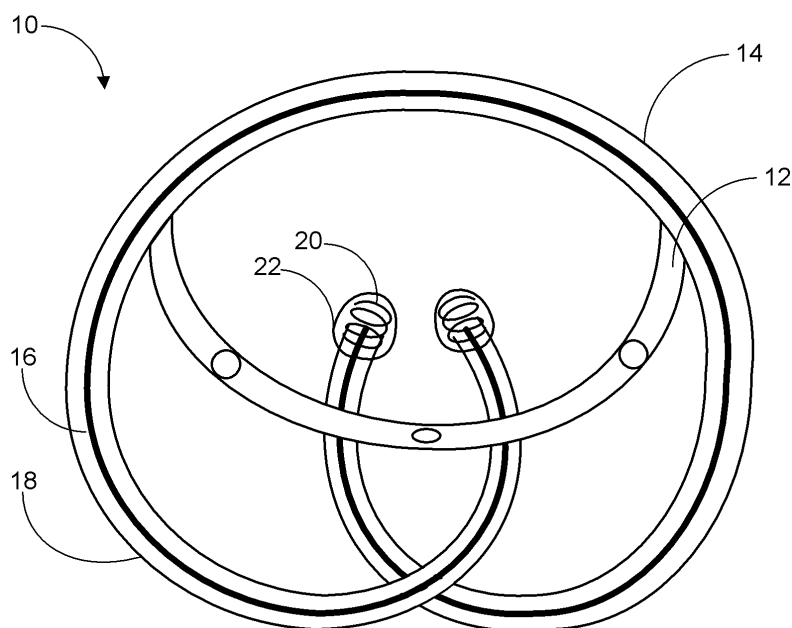
[0277] 도 27은 체외에서 1시간 및 1일 동안에 쥐 방광 조직으로의 리도카인 용액의 흡수에 미치는 pH의 효과를 나타내는 그래프이다. 그래프는 1% 리도카인 농도를 가지는 리도카인 용액에 관한 것이다. 도시된 바와 같이, 리도카인 용액의 pH는 1시간 후에 방광 조직으로의 리도카인의 흡수에 약간 영향을 미치지만, 1일 후에는 리도카인 흡수에 큰 영향을 미치지 않는다. 각 방광에 대하여, 안정 수준(plateau)의 조직 농도(또는 방광 조직 질량 당 흡수 리도카인 질량)는, 방광이 침지된 리도카인 용액의 리도카인 농도인 대략 1000mg/kg 또는 1%이었다. 이 결과는 연장 시간 동안에 방광 내로의 리도카인의 국소 흡수(topical absorption)가 리도카인 용액의 pH에 무관할 수 있다는 것을 암시한다. 이 결과가 또한 의미하는 바에 의하면, 방광 내에서 장시간 체내 노출을 통하여 요로상피에 의한 리도카인의 국소 흡수를 위하여, 리도카인 용액의 완충이 불필요할 수도 있다.

[0278] 도 28은 시간에 따른 리도카인 조직 농도를 나타내는 그래프로서, 여러 pH의 10^{-5} 및 1% 리도카인 용액으로 쥐 방광에 대해서 체외에서 수행된 연구 중에 얻은 결과이다. 그래프는 시간에 따라 쥐 방광 내로의 리도카인의 흡수에 미치는 리도카인의 농도와 pH의 영향을 나타낸다. 10^{-5} 농도를 가진 리도카인 용액에 대한 결과는 1% 농도에 관한 결과와는 별도로 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 10^{-5} 및 1% 리도카인 용액 모두에 있어서, 조직 농도는 (대략 10분 내에) 급속히 증가하고 안정적인 수준에 도달한다. 도시된 바와 같이, 10^{-5} 리도카인 용액에 있어서 안정화된 리도카인 조직 농도는 0.1mg/kg 또는 10^{-5} 의 정도이고, 1% 리도카인 용액에 있어서 안정화된 리도카인 조직 농도는 10000mg/kg 또는 1%의 정도이다. 이 결과는 요로상피 내로의 체외 리도카인 흡수에 있어서 리도카인 용액에 대한 리도카인 조직의 분배 계수(partition coefficient)가 대략 1이라는 것을 나타낸다. 리도카인 농도가 증가하면, 요로상피 내로의 리도카인 흡수도 증가한다.

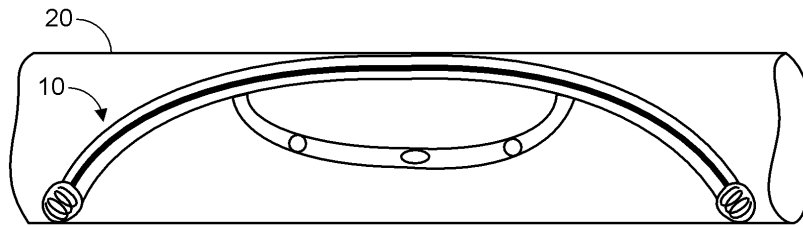
[0279] 여기에 기재된 방법과 장치의 개량 및 변경은 당업자에게는 전술한 상세 설명으로부터 자명할 것이다. 그와 같은 개량과 변경은 첨부된 청구범위에 속하는 것으로 의도된다.

도면

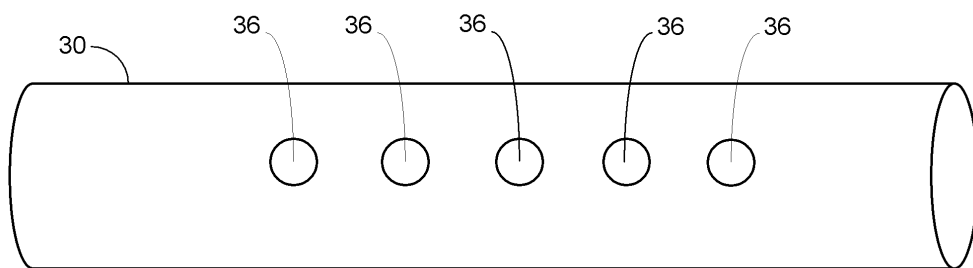
도면1



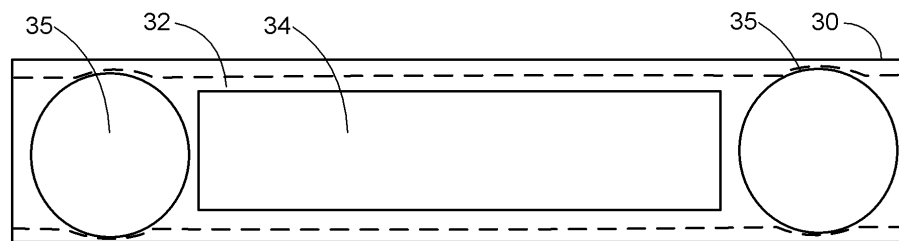
도면2



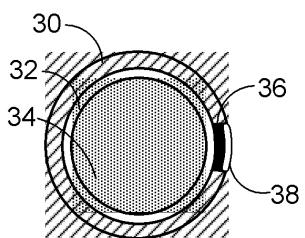
도면3a



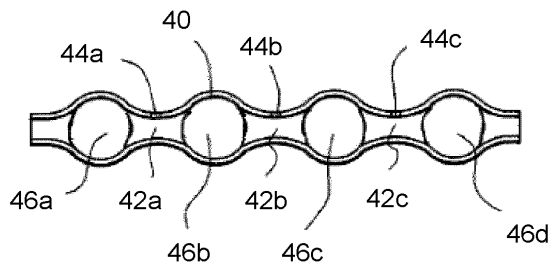
도면3b



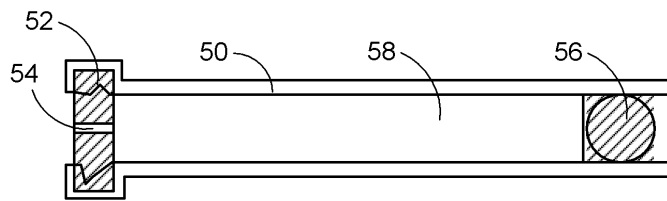
도면3c



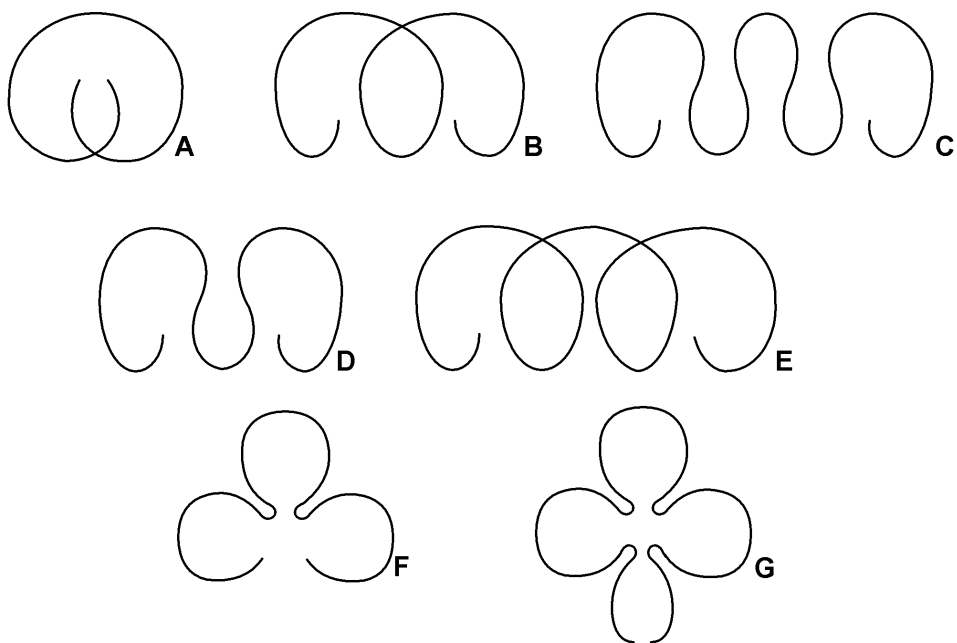
도면4



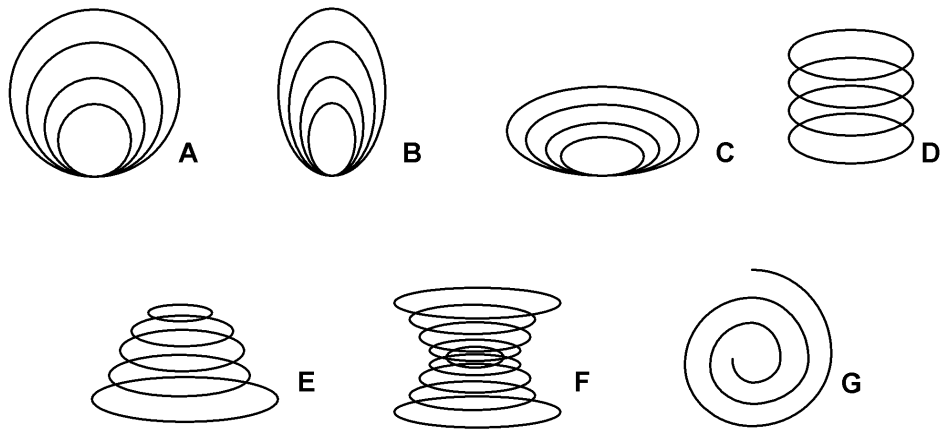
도면5



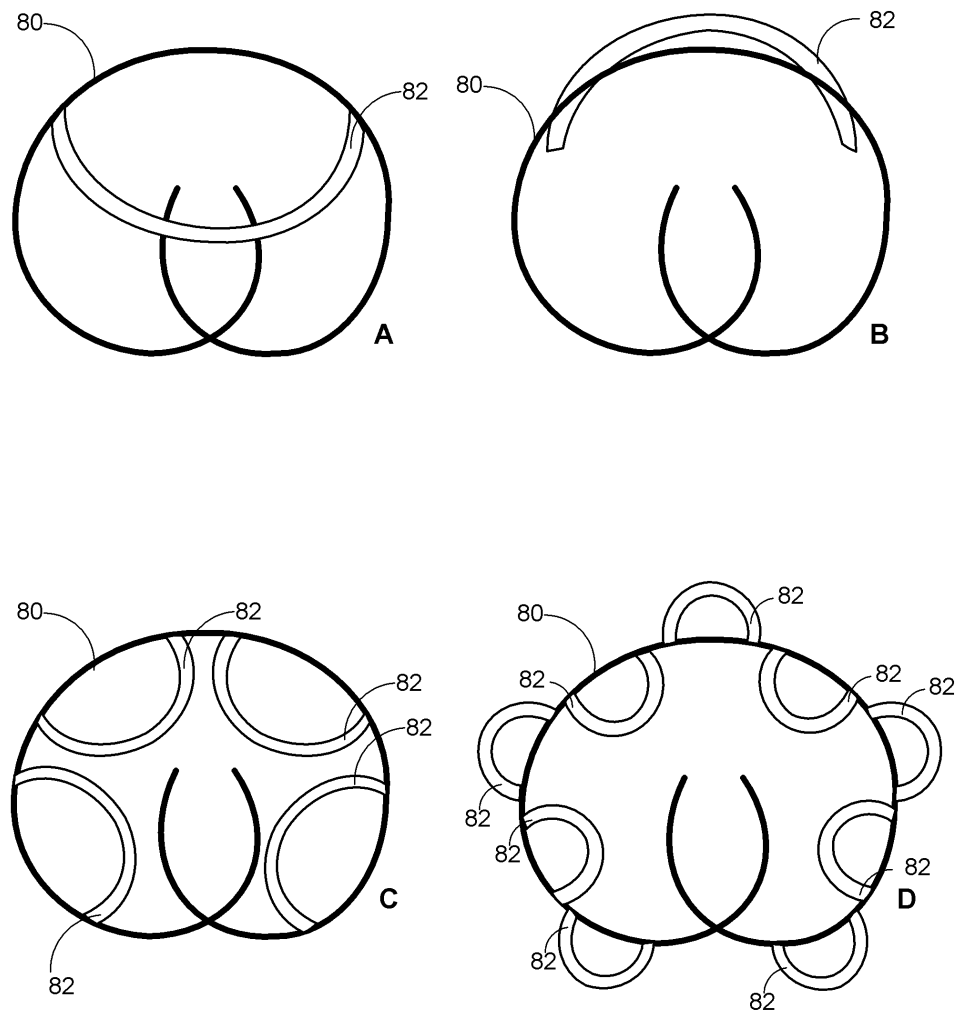
도면6



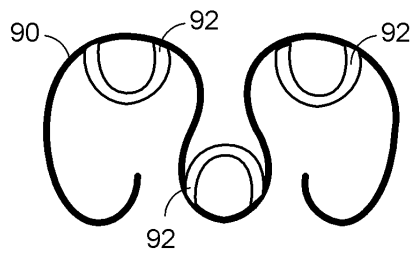
도면7



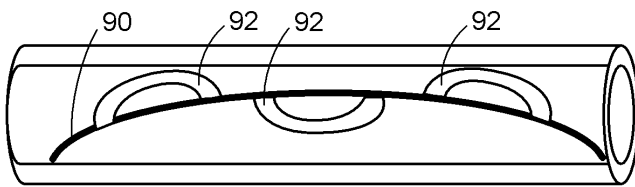
도면8



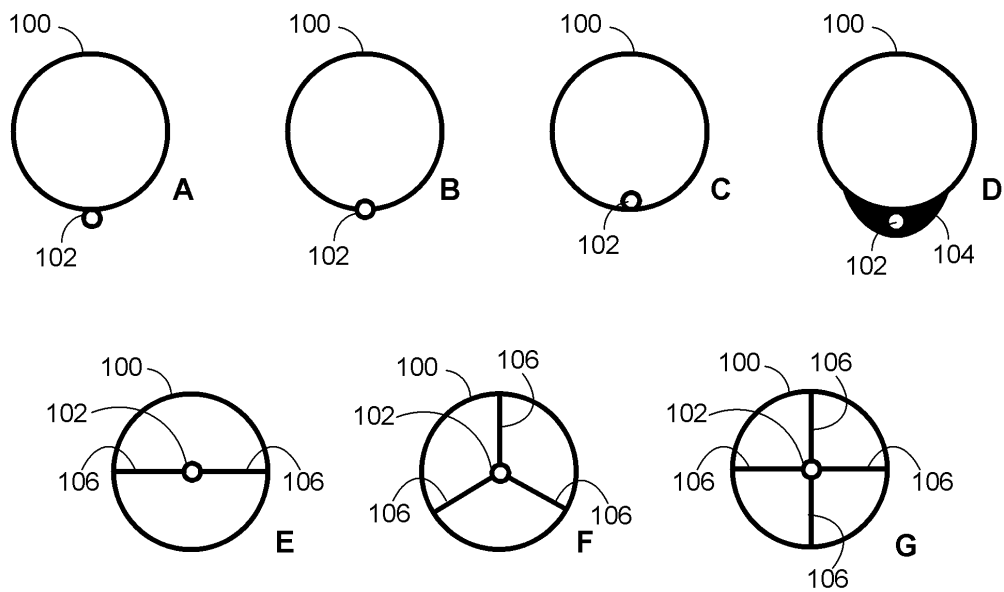
도면9a



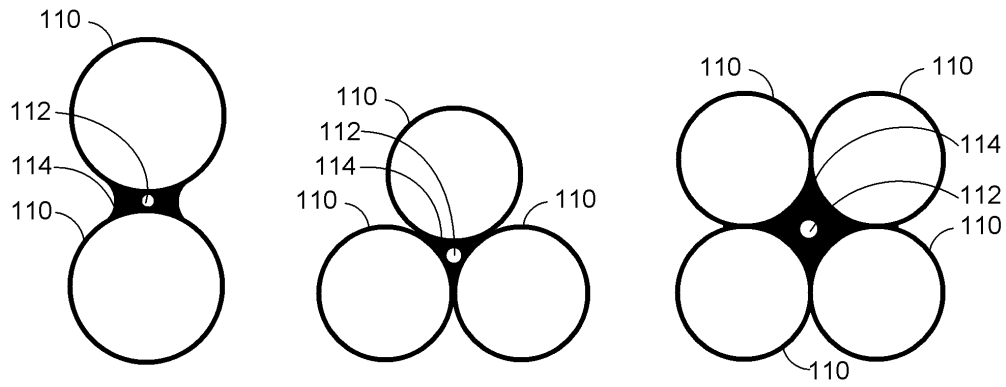
도면9b



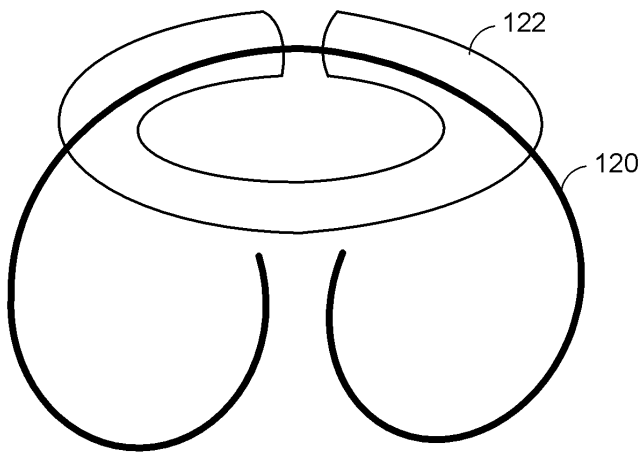
도면10



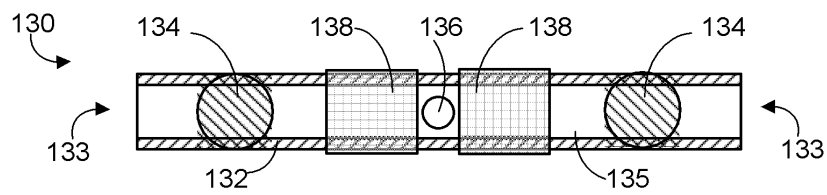
도면11



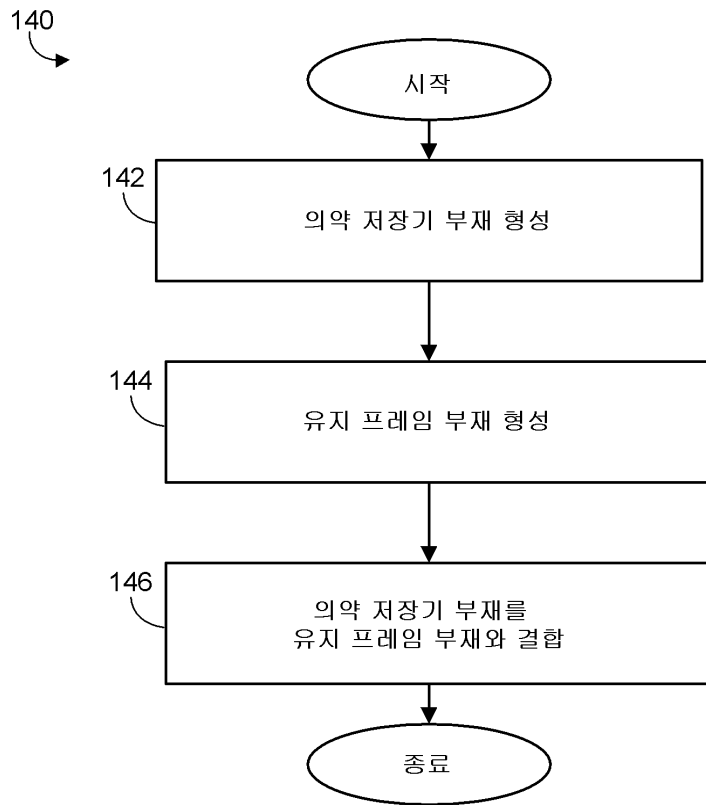
도면12



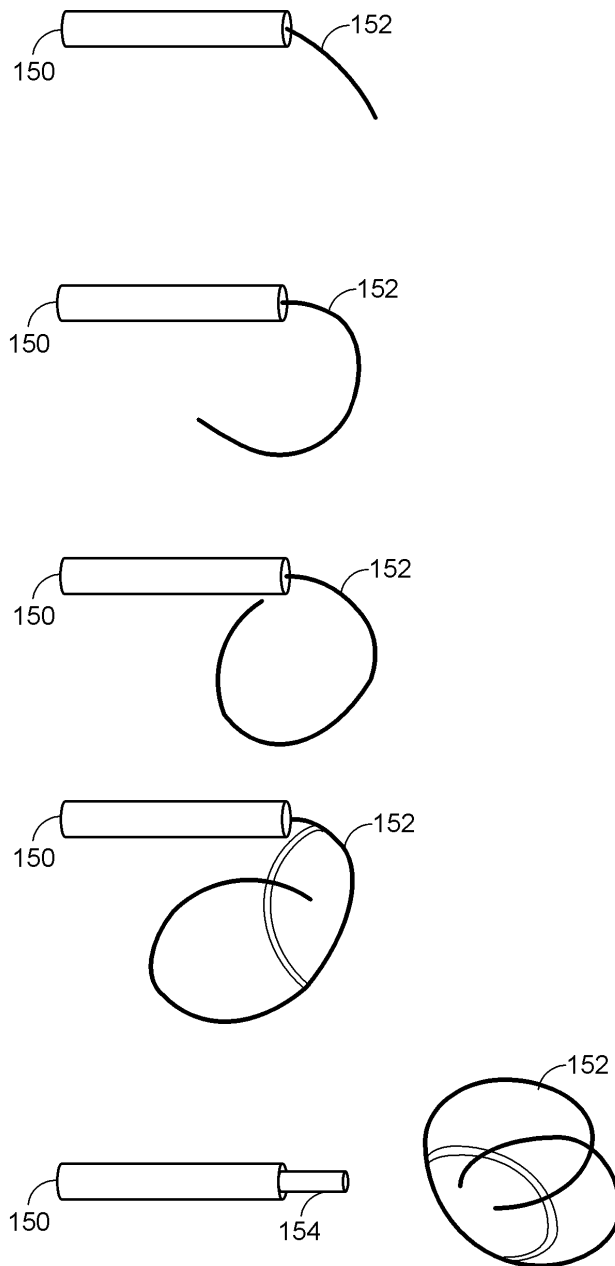
도면13



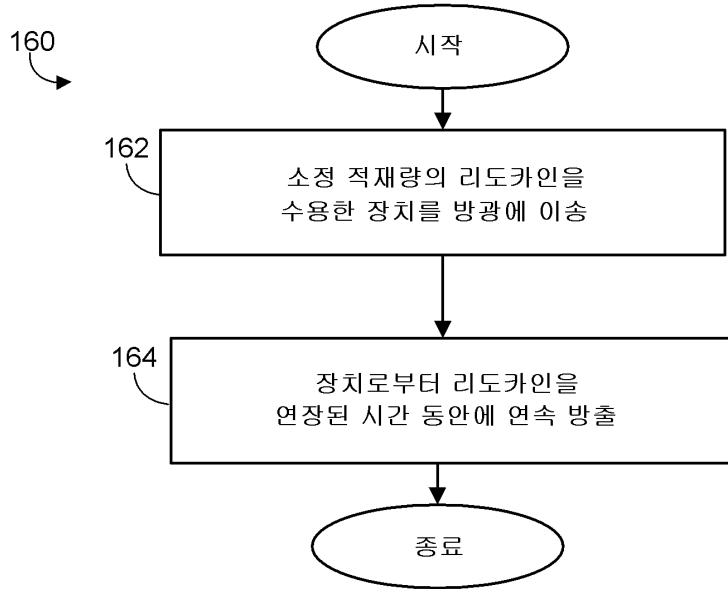
도면14



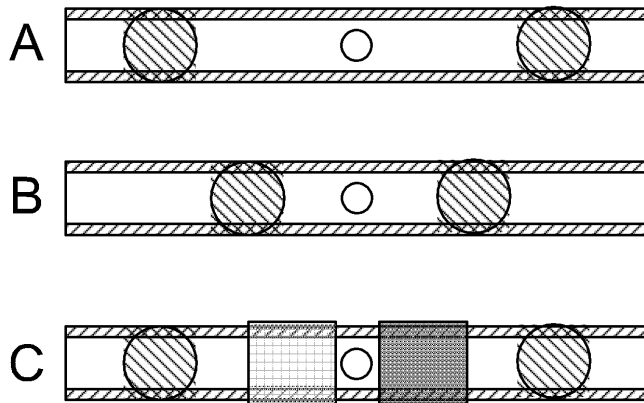
도면15



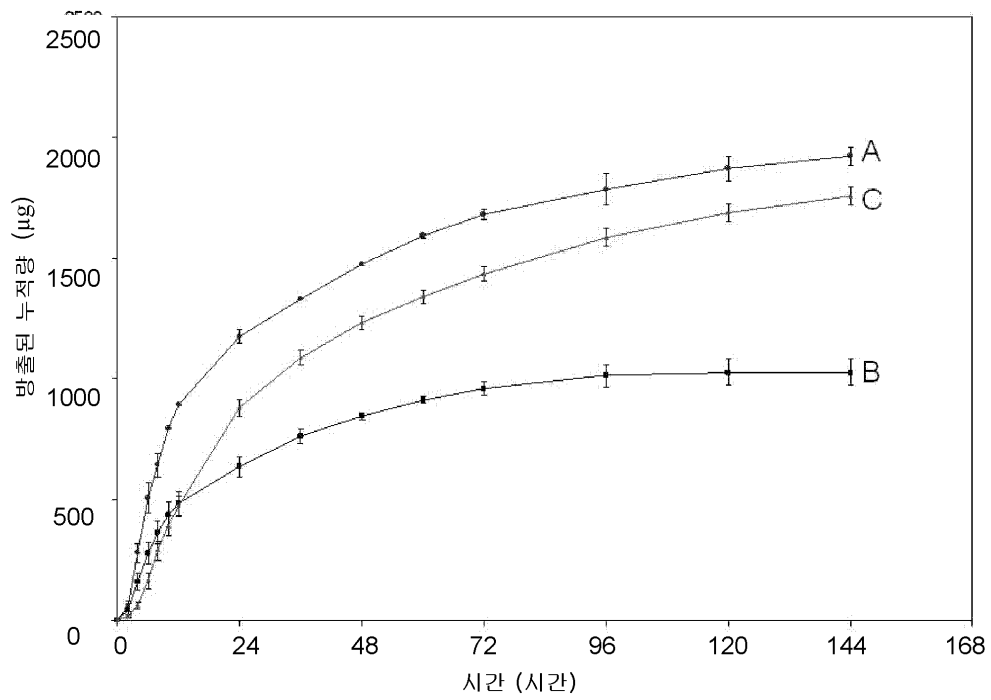
도면16



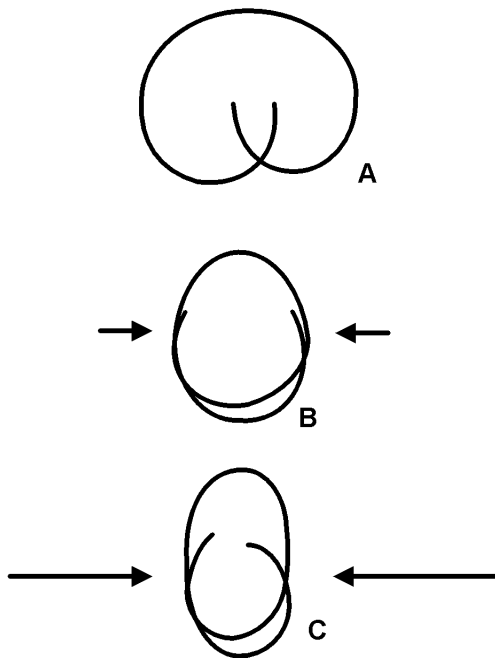
도면17



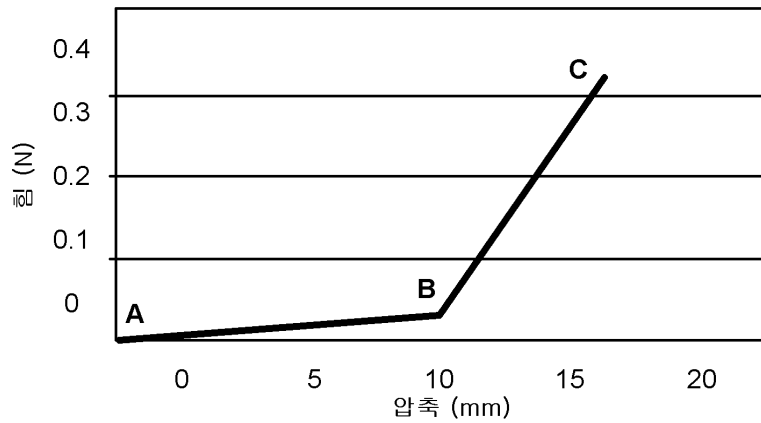
도면18



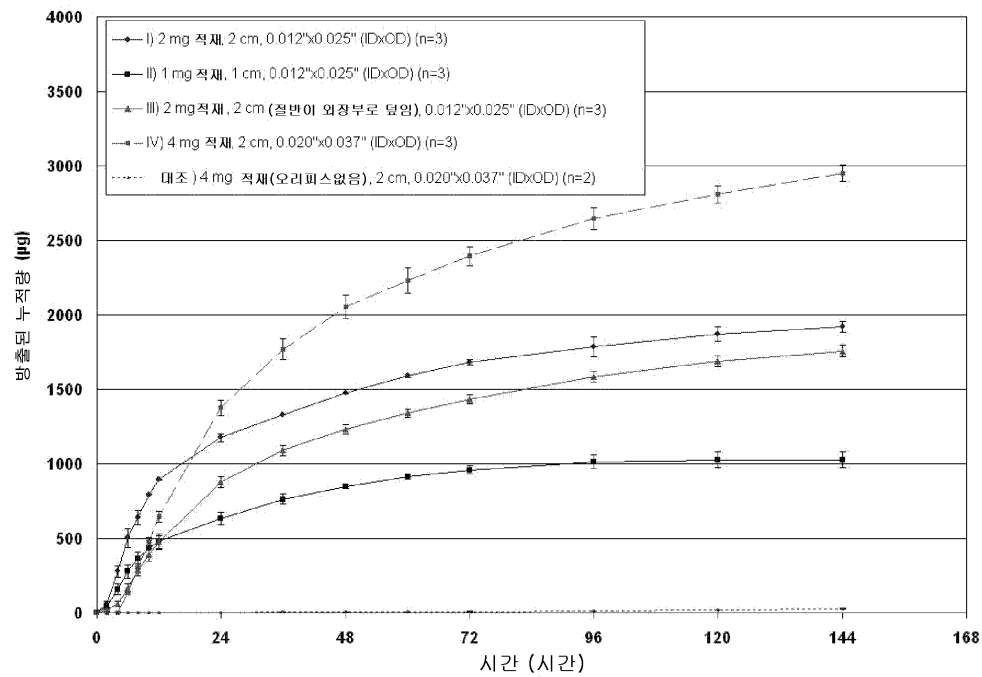
도면19



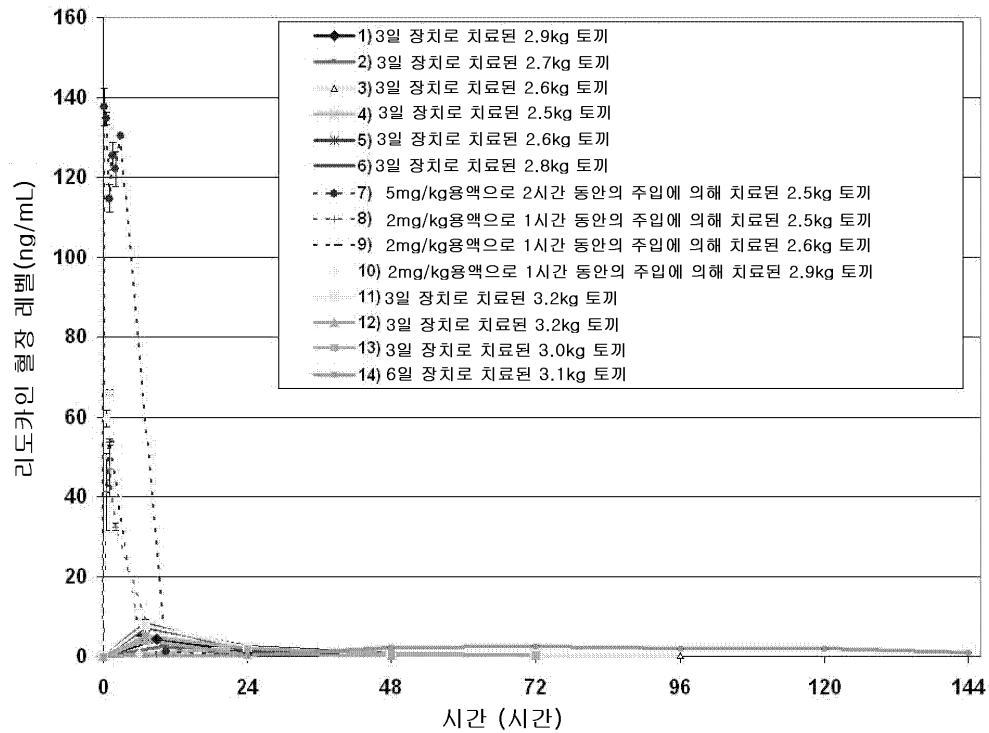
도면20



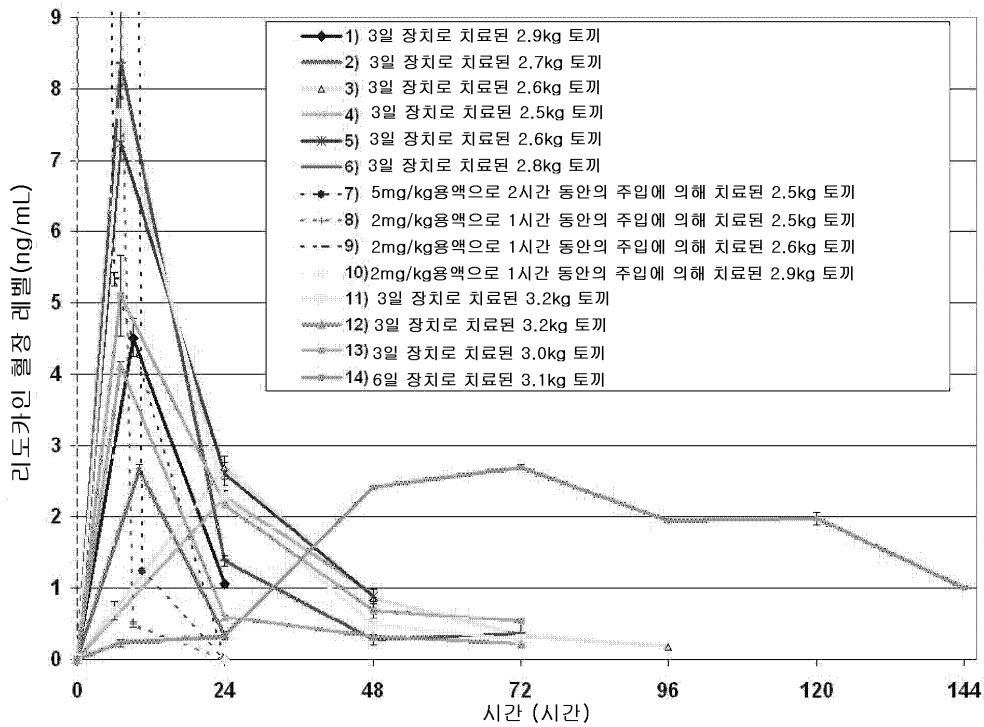
도면21



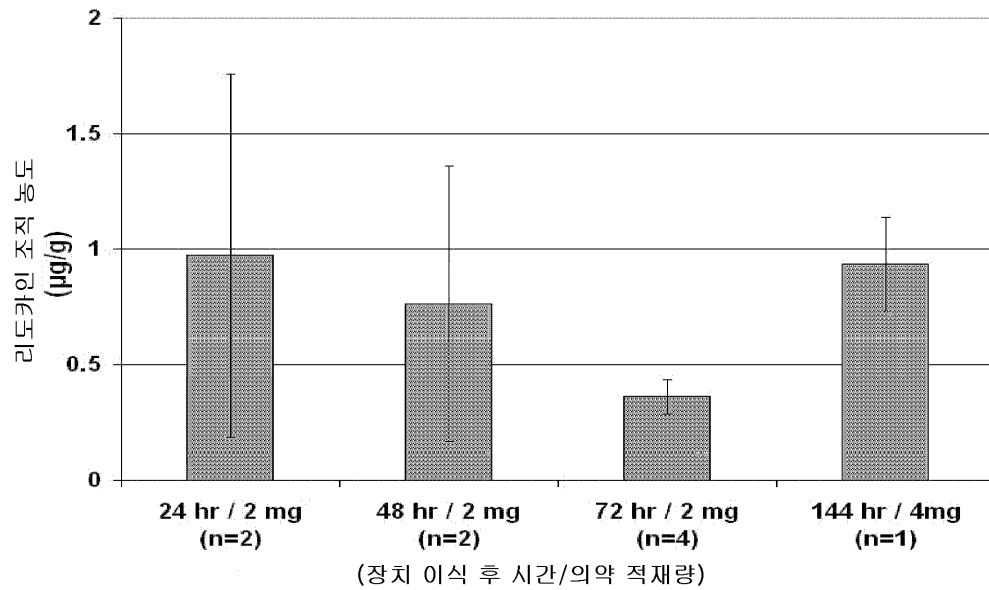
도면22



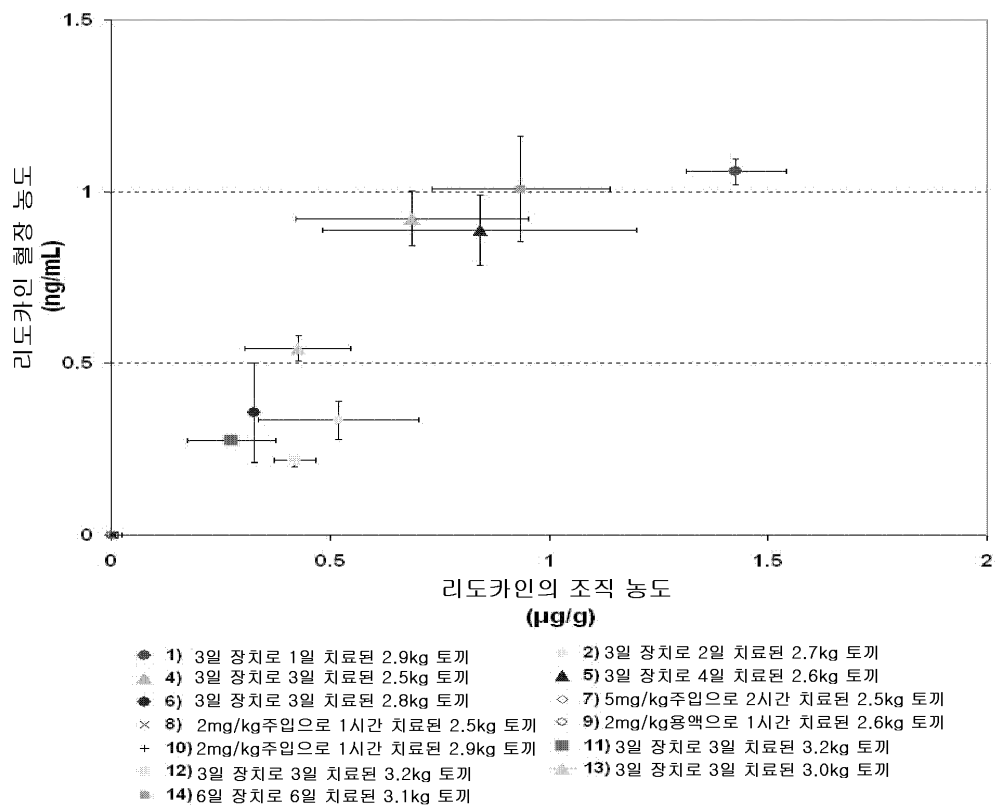
도면23



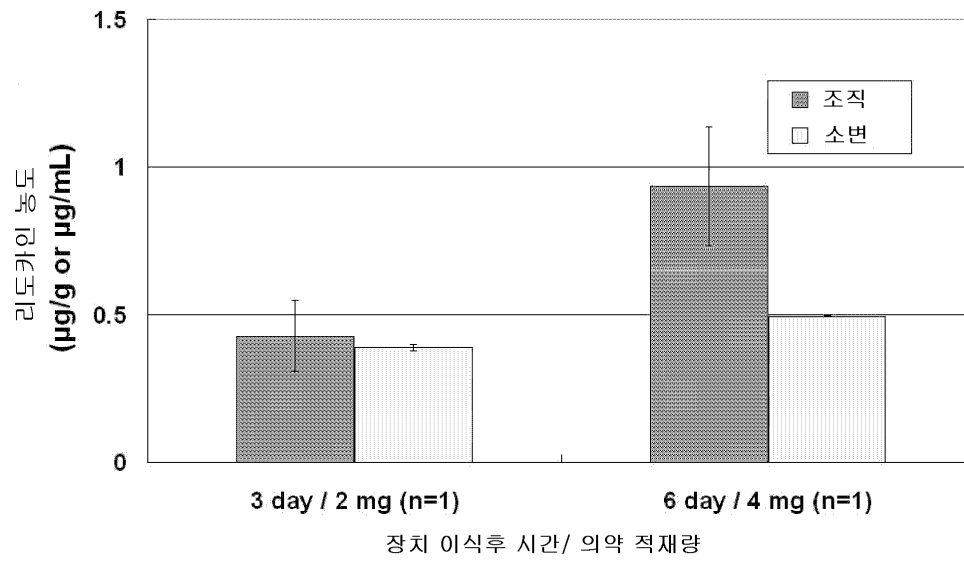
도면24



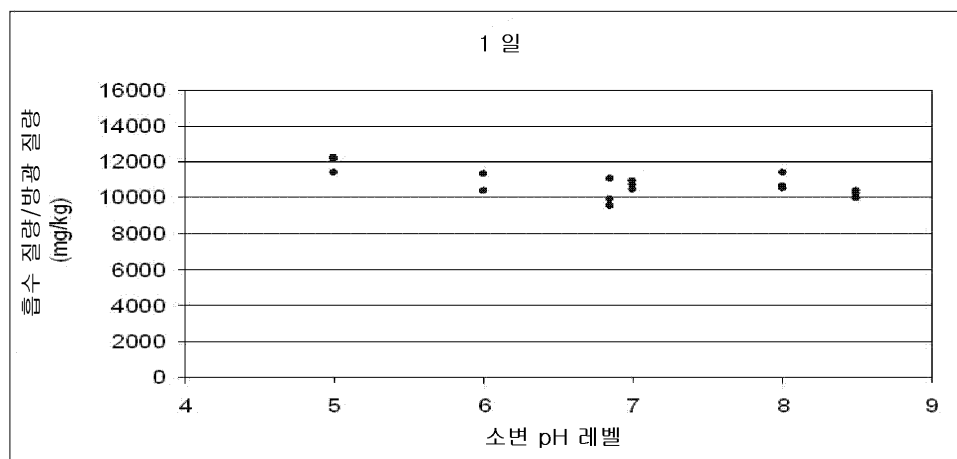
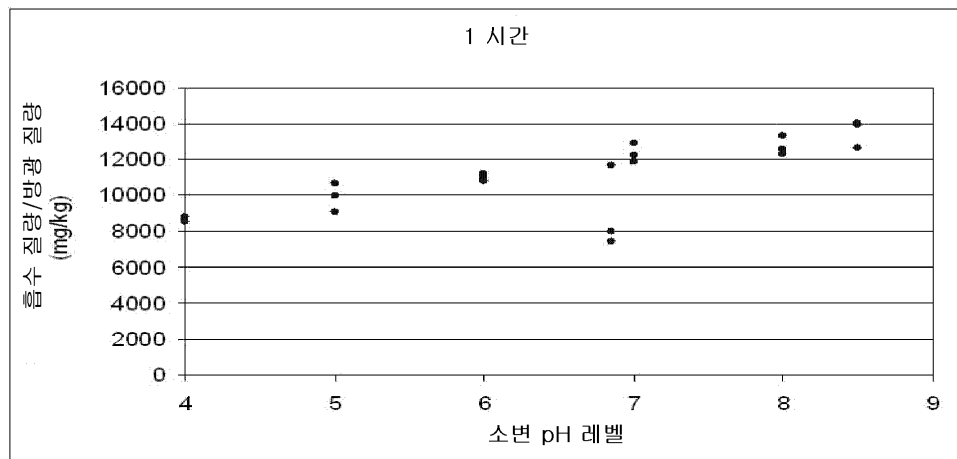
도면25



도면26



도면27



도면28

