



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월07일

(11) 등록번호 10-2564771

(24) 등록일자 2023년08월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 31/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61M 31/002 (2013.01)

A61K 9/0004 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7025677

(22) 출원일자(국제) 2018년02월01일

심사청구일자 2021년01월05일

(85) 번역문제출일자 2019년08월30일

(65) 공개번호 10-2019-0115035

(43) 공개일자 2019년10월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/016463

(87) 국제공개번호 WO 2018/144738

국제공개일자 2018년08월09일

(30) 우선권주장

62/453,333 2017년02월01일 미국(US)

62/480,744 2017년04월03일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120069715 A*

KR1020150130534 A*

KR1020160045777 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

타리스 바이오메디컬 엘엘씨

미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 하트웰 애비뉴 113

(72) 발명자

리, 혜진

미국 매사추세츠 01730 베드퍼드 1103 알비온 로드

아바테, 에밀리

미국 뉴햄프셔 03062 내슈아 론 스타 드라이브 6
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 40 항

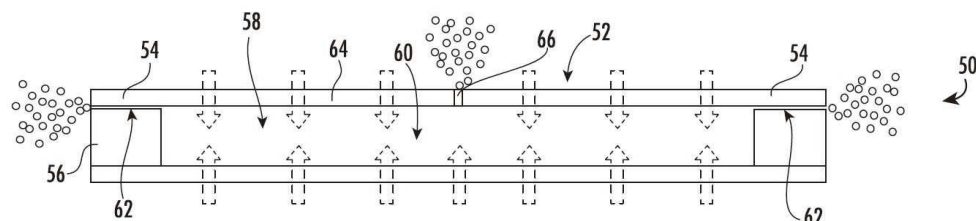
심사관 : 유재영

(54) 발명의 명칭 약물 전달을 위한 생체내 약물 전달 장치

(57) 요약

약물 전달 장치 및 환자에게 약물을 투여하는 방법이 제공된다. 장치(50)는 약물(58)을 함유하는 저장소(60)를 포함한다. 상기 저장소(60)는 수 투과성 부분을 갖는 벽(64)에 의해서 한정되므로, 상기 수 투과성 부분은 물이 상기 장치(50)에 도입되어 상기 약물(58)과 접촉하는 것을 허용한다. 리스트레이닝 플러그(56)는 상기 장치(50)의 개구부를 차단하여, 상기 저장소(60) 내에 충분한 압력이 생성될 때, 상기 장치(50)의 탄성 부분(54)과 상기 리스트레이닝 플러그(56) 사이에 일시적인 마이크로채널(62)이 형성되어, 상기 약물(58)을 상기 장치(50)로부터 방출한다. 척수 손상으로부터 초래한 신경성 배뇨 과잉활성 및/또는 특발성 과민성 방광 및 요실금에 대해서 환자를 치료하는 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 9/0034 (2013.01)

A61M 25/0017 (2013.01)

A61M 25/0043 (2013.01)

A61M 2025/0057 (2013.01)

A61M 2210/1085 (2013.01)

(72) 발명자

흑킹, 사라

미국 메사추세츠 01890 윈체스터 워싱턴 스트리트
345

지에싱, 데니스

미국 미주리 64082 리즈 십밋 에스더블유 굴 포인
트 드라이브 4421

명세서

청구범위

청구항 1

약물 전달 장치(50, 700)로서,
 벽(64, 82) 및 저장소(60)를 포함하는 본체(52);
 약물을 포함하는 약물 제형(58); 및
 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(restraining plug)(56);를 포함하며,
 상기 벽은 상기 본체 내에 획정된 상기 저장소의 경계를 나타내고,
 상기 벽은 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍(through-hole)(66)을 갖고,
 상기 사전 형성된 관통 구멍은 상기 벽을 관통하고,
 상기 본체는 탄성 부분(54)을 포함하고,
 상기 약물 제형은 상기 저장소 내에 배치되고,
 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 상기 본체의 말단에서 개구부를 차단하며, 상기 본체의 탄성 부분과 접촉하고,
 상기 개구부는 상기 저장소와 유체 소통하고,
 상기 벽은, 물이 상기 약물 전달 장치에 도입되어 상기 저장소에 배치된 상기 약물 제형과 접촉하는 것을 허용하고,
 상기 장치로부터의 상기 약물의 방출은, (i) 상기 벽 내의 상기 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 통한 약물의 방출; 및 (ii) 하나 이상의 마이크로채널(62)을 통한 약물의 방출;에 의해서 제어되고,
 상기 하나 이상의 마이크로채널은, 상기 저장소 내에서 하나 이상의 마이크로채널을 일시적으로 형성하기에 효과적인 정수압(hydrostatic pressure)의 생성에 따라, 상기 본체의 탄성 부분과 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그 사이에 일시적으로 형성되어 상기 개구부로 연장되며, 또한
 상기 하나 이상의 마이크로채널은 상기 정수압이 감소됨에 따라서 적어도 부분적으로 붕괴하도록 구성된,
 약물 전달 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 통한 상기 약물의 방출은 삼투압에 의해서 유도되는, 약물 전달 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,
 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 외경을 갖고,
 상기 본체의 상기 탄성 부분은 내경을 갖는 개구부를 획정하고,
 상기 리스트레이닝 플러그의 상기 외경은 상기 본체의 상기 탄성 부분의 상기 내경을 적어도 3% 초과하는, 약물 전달 장치.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 리스트레이닝 플러그의 상기 외경은 상기 본체의 상기 탄성 부분의 상기 내경을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25% 초과하는, 약물 전달 장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 본체는 비탄성 부분을 더 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 점착제를 사용하여 상기 본체의 상기 탄성 부분의 상기 개구부 내에 고정된, 약물 전달 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 약물 제형은 고체 형태로 존재하는, 약물 전달 장치.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 장치는 생체내에서, 물이 상기 벽을 통해서 상기 저장소 내로 확산되어 상기 고체 약물 제형을 가용화시키는 것을 허용하도록 구성되는, 약물 전달 장치.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약물은 트로스피움(trospium) 또는 또 다른 항무스카린제를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 10

제1항에 있어서, 삼투제(osmotic agent)를 더 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 삼투제는 상기 약물 제형의 구성성분인, 약물 전달 장치.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 원통형인, 약물 전달 장치.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 쐐기형(wedged), 테이퍼형(tapered), 각진형(angled), 또는 둥근형(rounded) 표면을 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분의 쇼어 경도(Shore durometer)는 40A 내지 60A이고, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 70A 내지 100A인, 약물 전달 장치.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분의 쇼어 경도는 45A 내지 55A이고, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 75A 내지 85A인, 약물 전달 장치.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분의 쇼어 경도는 50A이고, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 80A인, 약물 전달 장치.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 장치는 환자의 체강(body cavity) 내의 내강(lumen)을 통해서 삽입하기 위한 곧은 형상(straightened shape)과 상기 체강 내에 상기 장치를 유지시키기 위한 유지 형상(retention shape) 사이에서 탄성적으로 변형 가능한, 약물 전달 장치.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 본체는 엘라스토머성 튜브(elastomeric tube)로부터 형성된, 약물 전달 장치.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분은 수 투과성 재료로부터 형성된, 약물 전달 장치.

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 파릴렌 코팅을 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 22

약물 전달 장치(50)로서,

벽(64, 82) 및 저장소(60)를 포함하는 관형 본체(52);

약물을 포함하는 약물 제형(58); 및

상기 저장소 내에 고정된 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(56);를 포함하며,

상기 벽은 상기 관형 본체 내에 획정된 상기 저장소의 경계를 나타내고,

상기 벽은 탄성 부분(54)을 포함하고,

상기 탄성 부분은 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트(68)를 갖고,

상기 사전 형성된 방출 포트는 상기 벽의 상기 탄성 부분을 관통하고,

상기 약물 제형은 상기 저장소 내에 배치되고,

상기 벽은, 물이 상기 약물 전달 장치에 도입되어 상기 저장소에 배치된 상기 약물 제형과 접촉하는 것을 허용하고,

상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 상기 본체의 상기 탄성 부분과 접촉하고 상기 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트에 인접하며, 이로써 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그가, 상기 장치로부터 상기 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트를 통해 하나 이상의 마이크로채널(62)에 의한, 상기 약물의 방출을 제어하고,

상기 하나 이상의 마이크로채널은, 상기 저장소 내에서 하나 이상의 마이크로채널을 일시적으로 형성하기에 효과적인 정수압(hydrostatic pressure)의 생성에 따라, 상기 본체의 탄성 부분과 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그 사이에 일시적으로 형성되어 상기 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트에 연장되며, 또한

상기 하나 이상의 마이크로채널은 상기 정수압이 감소됨에 따라서 적어도 부분적으로 붕괴하도록 구성된,

약물 전달 장치.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트는 상기 벽에 배치된 관통 구멍 또는 슬릿을 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 24

제22항에 있어서,

상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 외경을 갖고,

상기 본체의 상기 탄성 부분은 내경을 갖고,

상기 리스트레이닝 플러그의 상기 외경은 상기 본체의 상기 탄성 부분의 상기 내경을 적어도 3% 초과하는, 약물 전달 장치.

청구항 25

제22항에 있어서, 상기 리스트레이닝 플러그의 외경은 상기 본체의 상기 탄성 부분의 내경을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25% 초과하는, 약물 전달 장치.

청구항 26

제22항에 있어서, 상기 본체는 비탄성 부분을 더 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 27

제22항에 있어서, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 접착제를 사용하여 상기 본체의 상기 탄성 부분 내에 고정된, 약물 전달 장치.

청구항 28

제22항에 있어서, 상기 약물 제형은 고체 형태로 존재하는, 약물 전달 장치.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 장치는 생체내에서, 물이 상기 벽을 통해서 상기 저장소 내로 확산되어 상기 고체 약물 제형을 가용화시키는 것을 허용하도록 구성되는, 약물 전달 장치.

청구항 30

제22항에 있어서, 상기 약물은 트로스피움 또는 또 다른 항무스카린제를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 31

제22항에 있어서, 삼투제를 더 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 삼투제는 상기 약물 제형의 구성성분인, 약물 전달 장치.

청구항 33

제22항에 있어서, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 원통형인, 약물 전달 장치.

청구항 34

제22항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분의 쇼어 경도는 40A 내지 60A이고, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 70A 내지 100A인, 약물 전달 장치.

청구항 35

제22항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분의 쇼어 경도는 45A 내지 55A이고, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 75A 내지 85A인, 약물 전달 장치.

청구항 36

제22항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분의 쇼어 경도는 50A이고, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 80A인, 약물 전달 장치.

청구항 37

제22항에 있어서, 상기 장치는 환자의 체강 내의 내강을 통해서 삽입하기 위한 끝은 형상과 상기 체강 내에 상기 장치를 유지시키기 위한 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능한, 약물 전달 장치.

청구항 38

제22항에 있어서, 상기 본체의 상기 탄성 부분은 수 투과성 재료로부터 형성된, 약물 전달 장치.

청구항 39

삭제

청구항 40

제22항에 있어서, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 파릴렌 코팅을 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 41

제22항에 있어서, 상기 본체의 상기 벽에 배치된 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 더 포함하되, 상기 장치로부터의 상기 약물의 방출은 상기 벽 내의 상기 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 통한 상기 약물의 방출에 의해서 더 제어되는, 약물 전달 장치.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 통한 상기 약물의 방출은 삼투압에 의해서 유도되는, 약물 전달 장치.

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

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 2월 1일자로 출원된 미국 가출원 제62/453,333호 및 2017년 4월 3일자로 출원된 제 62/480,744호의 우선권 이익을 주장하며, 이들의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 제어되는 약물 전달을 위해서 생체내에 배치 가능한 의료 장치에 관한 것이며, 보다 특별하게는 수 투과성 벽 부분 및 상기 장치로부터 제어된 약물 방출을 제공하기 위한 하나 이상의 기구 (mechanism)를 갖는 이러한 장치에 관한 것이다.

[0004] 다수의 현재 약물 전달 장치는, 그로부터의 약물의 방출을 허용하기 위해서, 장치의 측벽 또는 단부에 하나 이상의 오리피스가 필요하다. 그러나, 이러한 오리피스, 특히 장치의 측벽에 배치된 것은 약물 전달 장치가 환자에 배치된 후에 외피형성(encrustation) 및 폐색(clogging)에 취약하다. 폐색된 오리피스는 바람직하지 않은데, 그 이유는 그것은 종종 덜 재현 가능한 약물 방출로 이어지거나, 그것은 약물 방출을 완전히 방지할 수 있기 때문이다. 추가로, 장치의 단부에 배치된 오리피스는 단지 장치의 말단 부분에서 방출을 제공하는데, 이것은 모든 장치 구성 및 약물 제형에서 바람직한 것은 아닐 수 있다.

[0005] 다른 경우에, 약물 전달 장치는 방출 오리피스를 갖지 않을 수 있고, 약물의 방출은 매트릭스 재료로부터의 확산에 의해서 및/또는 약물의 저장소의 경계를 나타내는 벽을 통해서 제어된다. 그러나, 확산을 필요로 하는 이러한 구성은 달성될 수 있는 약물 방출 동력학을 제한할 수 있고/있거나 구조물의 적합한 재료의 범위를 목적하는 생체적합성, 안정성, 멸균성 및 기계적 특성, 예컨대, 제조성, 벽 두께, 가요성 등이 결여된 것으로 제한할 수 있다.

[0006] 따라서, 이러한 단점 중 하나 이상을 극복한 약물 전달 장치에 대한 요구가 존재한다. 또한 특발성 과민성 방광 (idiopathic overactive bladder) 및 요실금을 갖는 환자 및 척수 손상으로 초래한 신경성 배뇨 과잉활성을 갖는 환자를 치료하기 위한 개선된 방법 및 약물 전달 시스템을 제공하는 것에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

- [0007] 일 양상에서, 약물 전달 장치가 제공되는데, 이것은 본체 내에 획정된 저장소의 경계를 나타내는 벽을 갖는 본체로서, 벽은 내부에 배치된 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍(through-hole)을 갖고, 수 투과성 부분을 갖고, 본체는 탄성 부분을 포함하는, 상기 본체; 약물을 포함하는 약물 제형으로서, 약물 제형은 저장소 내에 배치된, 상기 약물 제형; 및 본체의 개구부를 차단하고, 본체의 탄성 부분과 접촉하는 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(restraining plug)로서, 개구부는 저장소와 유체 소통하는, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그를 포함하며, 여기서 벽의 수 투과성 부분은 물이 약물 전달 장치에 도입되어 저장소 내에 배치된 약물 제형과 접촉하는 것을 허용하도록 구성되고, 여기서 장치로부터의 약물의 방출은 (i) 벽 내의 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 통한 약물의 방출, 및 (ii) 하나 이상의 마이크로채널을 형성하기에 효과적인 정수압(hydrostatic pressure)이 저장소 내에서 생성될 때, 개구부에 연장되는, 본체의 탄성 부분과 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그 사이에서의 하나 이상의 마이크로채널의 일시적인 형성을 통한 약물의 방출에 의해서 제어된다.
- [0008] 또 다른 양상에서, 약물 전달 장치가 제공되는데, 이것은 본체 내에 획정된 저장소의 경계를 나타내는 벽을 갖는 관형 본체로서, 벽은 수 투과성 부분 및 내부에 배치된 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트를 갖는 탄성 부분을 갖는, 상기 본체; 약물을 포함하는 약물 제형으로서, 약물 제형은 저장소 내에 배치되고, 여기서 벽의 수 투과성 부분은 물이 약물 전달 장치에 도입되어 저장소 내에 배치된 약물 제형과 접촉하는 것을 허용하는, 상기 약물 제형; 및 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그로서, 본체의 탄성 부분과 접촉하고, 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트에 인접한 저장소 내에 고정되어, 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그는 하나 이상의 마이크로채널을 형성하기에 효과적인 저장소 내에서의 정수압이 발생할 때, 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트에 연장되는, 본체의 탄성 부분과 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그 사이에서의 하나 이상의 마이크로채널의 일시적인 형성에 의해서, 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트를 통해서, 장치로부터 상기 약물의 방출을 제어하는, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그를 포함한다.
- [0009] 추가의 또 다른 양상에서, 상기에 기술된 장치 중 하나를 사용하여 약물을 환자에게 투여하는 방법이 제공되며, 이 방법은 약물 전달 장치를 환자의 내강(lumen) 또는 체강(body cavity) 내에 삽입하는 단계; 및 저장소 내로의 물 유입을 허용하여 약물을 저장소로부터 장치 외부로 그리고 내강 또는 체강 내로 유동시키기에 효과적인 저장소 내에서의 압력을 생성시키는 단계를 포함한다.
- [0010] 추가의 더 또 다른 양상에서, 척수 손상(spinal cord injury: SCI)으로부터 초래한 신경성 배뇨 과잉활성(neurogenic detrusor overactivity: NDO)에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 트로스피움을 30 내지 60일의 치료 기간에 걸쳐서 연속적으로 환자의 방광 내에 국지적으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0011] 추가의 더 또 다른 양상에서, 특발성 과민성 방광(idiopathic overactive bladder: iOAB) 및 요실금에 대한 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 트로스피움을 30 내지 60일의 치료 기간에 걸쳐서 연속적으로 환자의 방광 내에 국지적으로 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 이제 예시이며, 제한이 아님을 의미하는 도면을 참고하며, 여기서 유사한 요소는 유사하게 번호 매겨져 있다. 상세한 설명을 본 개시내용의 예를 설명하는 첨부 도면을 참고로 제시하며, 여기서 동일한 참조 번호의 사용은 유사하거나 또는 동일한 목록을 나타낸다. 본 개시내용의 특정 실시형태는 도면에 도시된 것 이외의 요소, 구성 성분, 및/또는 구성을 포함할 수 있으며, 도면에 도시된 요소, 구성 성분 및/또는 구성의 일부는 특정 실시형태에 존재하지 않을 수 있다.
- 도 1A는 리스트레이닝 단부 플러그를 함유하는 장치의 탄성 부분의 일 실시형태의 측단면도.
- 도 1B는 도 1A의 실시형태의 단부 단면도.
- 도 1C는 저장소가 삼투압 하에 존재하지 않을 때 도 1A의 장치의 측단면도.
- 도 1D는 저장소가 삼투압 하에 존재할 때 도 1A의 장치의 측단면도.
- 도 2는 사전 형성된 측벽 오리피스 및 2개의 리스트레이닝 단부 플러그를 갖는 장치의 일 실시형태의 측단면도.

도 3A는 사전 형성된 측벽 오리피스 및 2개의 리스트레이닝 단부 플러그를 갖는 장치의 일 실시형태의 평면도.
 도 3B는 도 3A의 단부 플러그 중 하나의 단면 확대도.
 도 3C는 도 3B의 단부 플러그의 확대 사시도.
 도 4는 약물 전달 장치의 일 실시형태의 단부 단면도.
 도 5는 본 개시내용에 따른 리스트레이닝 플러그의 다양한 실시형태.
 도 6은 약물 전달 장치의 단부 플러그로서 사용 시에 도 5의 리스트레이닝 플러그를 도시한 단면도.
 도 7은 배치 장비로부터의 약물 전달 장치의 배치를 도시한 도면.
 도 8은 환자에서 약물 전달 장치의 배치를 도시한 도면.
 도 9A는 리스트레이닝 플러그 및 사전 형성된 방출 포트를 갖는 약물 전달 장치의 일 실시형태의 평면도.
 도 9B는 도 9A의 장치의 확대 단면도.
 도 10A는 리스트레이닝 플러그 및 사전 형성된 방출 포트를 갖는 약물 전달 장치의 일 실시형태의 평면도.
 도 10B는 도 10A의 장치의 확대 단면도.
 도 11은 실시예에서 시험된 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 12는 실시예에서 시험된 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 13은 실시예에서 시험된 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 14는 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 15는 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 누적 약물 방출을 나타낸 그래프.
 도 16은 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 17은 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 누적 약물 방출을 나타낸 그래프.
 도 18은 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 19는 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 20은 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 21은 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.
 도 22는 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 누적 약물 방출을 나타낸 그래프.
 도 23은 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 백분율을 나타낸 그래프.
 도 24는 실시예에서 시험된 다양한 약물 전달 장치에 대한 시간에 따른 약물 방출 속도를 나타낸 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

페이로드(payload)(58), 예컨대, 약물 제형을 함유하는 저장소(60)(본 명세서에서 "저장소 내강" 또는 "약물 저장소 내강"이라고도 지칭됨)의 경계를 나타내는 수 투과성 벽 부분(64)을 갖는 약물 전달 장치(50), 및 장치(50)로부터 페이로드(58)를 전달하는 방법이 제공된다. 도 2에 도시된 바와 같이, 수 투과성 벽 부분(64)은 일반적으로 물이 장치에 도입되어 저장소(60) 내에 배치된 약물 제형(즉, 페이로드)(58)과 접촉하는 것을 허용하여, 장치로부터의 약물(58)의 방출을 가능하게 하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 삼투압에 의해서 유도된 저장소(60) 내로의 물 유입이 저장소(60) 내에 압력을 생성시켜 하나 이상의 기구를 통한 저장소(60)로부터의 약물(58)의 방출을 유도한다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 실시형태에서, 장치로부터의 약물(58)의 방출은 하나 이상의 사전 형성된 측벽 오리피스(66)를 통해서(도 2 참고) 그리고/또는 사전 형성된 방출 포트(68) 또는 기타 개구부로 이어지는 하나 이상의 마이크로채널(62)의 일시적인 형성을 통해서(도 9 참고) 일어날 수 있다. 본 명세서에 기술된 특정 실시형태에서, 이러한 방출 기구의 조합물을 사용하여 목적하는 약물 방출 프로파일을 제공하고, 약물 방출을 위해서 하나 이상의 사전 형성된 오리피스 만을 필요로 하는 장치에서 발견되는 단점을 극복한다.

- [0014] 특히, 장치의 측벽 또는 단부 벽 내의 사전 형성된 오리피스가 장치로부터의 약물의 방출을 위해서 사용되는 이식 가능한 방광내 약물 전달 장치는 방광내 배치 또는 이식 이후에 오리피스의 외피형성 및 폐색에 취약하다는 것이 밝혀져 있다. 따라서, 특정 실시형태에서, 도 2에 도시된 바와 같이, 본 개시내용의 약물 전달 장치(50)는, 저장소(60) 내에 하나 이상의 마이크로채널을 형성하기에 효과적인 정수압이 발생할 때, 사전 형성된 방출 포트 또는 기타 개구부로 이어지는 하나 이상의 마이크로채널(62)의 일시적인 형성에 관여하는 단방향 밸브 구조물과 조합하여, 장치의 측벽 또는 단부 내에 사전 형성된 오리피스(66)를 함유한다. 예를 들어, 마이크로채널(62)의 일시적인 형성을 위한 역치 압력을 초과하는 저장소(60) 내의 정수압의 발생은, 사전 형성된 오리피스(들)(66)가 부분적으로 또는 완전히 폐색될 때 또는 오리피스(들)(66)를 통한 방출이 저장소(60) 내의 정수압을 감소시키기에 충분히 신속하게 일어나지 않을 때 일어날 수 있다. 일부 실시형태에서, 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 장치의 측벽 또는 단부 내의 사전 형성된 방출 포트(68)는 방출 포트(68)에 연장되는 하나 이상의 마이크로채널(62)을 형성하기에 효과적인 저장소 내의 정수압이 발생하지 않을 때, 방출 포트(68)에 대한 접근을 차단하는 리스트레이닝 플러그(56)와 조합하여 제공된다.
- [0015] 약물의 제어된 방출은 단독으로 또는 기타 방출 기구와 조합하여, 개선된 단방향 밸브 방출 기구를 갖는 장치로 달성될 수 있다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 약물의 제어된 방출은, 유동화된 약물이 전달 장치로부터 분배될 수 있는 마이크로채널의 일시적인 형성으로 달성될 수 있다. 마이크로채널은 약물 저장소에서 생성되는 정수압에 반응하여 장치 구성성분의 계면에서 형성된다. 이러한 마이크로채널(즉, 사전 형성된 오리피스와 상이함)을 유도 및 이용하도록 구성된 약물 전달 장치를 개발하였는데, 이것은 종래의 약물 방출 기구와 관련된 잠재적인 문제, 예컨대, 구성성분 비용 및 폐색 위험을 증가시킬 수 있거나, 또는 또 다른 재료를 통한 확산 또는 이로부터의 확산에 의해서 제한되는 정밀한 소형 오리피스가 회피되거나 완화된다.
- [0016] 실시형태에서, 약물 전달 장치(50)는 본체(52) 내에 형성된 약물 저장소(60)의 경계를 나타내는 적어도 하나의 수 투과성 벽 부분(64)을 갖는 장치 본체(52)를 포함한다. 약물을 포함하는 약물 제형(58)은 형성된 약물 저장소(60) 내에 적재된다. 본체(52)는 약물 저장소(60)와 유체 소통하는 탄성 부분(54)을 포함한다. 장치(50)는 본체(52)의 탄성 부분(54)과 접촉하고, 본체(52)의 탄성 부분(54)과 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(56) 사이에서 하나 이상의 마이크로채널(62)의 일시적인 형성에 의해서 장치(50)로부터의 약물(58)의 방출을 제어하는 리스트레이닝 플러그(56)를 추가로 포함한다.
- [0017] 용어 "마이크로채널"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 약물이 본 명세서에 기술된 장치를 빠져나갈 수 있는 통로 또는 통로의 시스템을 지칭한다. 실시형태에서, 마이크로채널은 삼투압에 의해서 유도된 물 유입으로 인해서 수 투과성 본체 내에 축적되는 정수압에 반응하여 형성되고; 정수압이 특정 역치를 초과하게 증가할 때, 마이크로채널이 형성되고, 이에 의해서 약물의 적어도 일부가 장치 외부로 밀려나고, 약물 저장소 내에 정수압 축적이 감소된다. 마이크로채널은 정수압이 감소됨에 따라서 적어도 부분적으로 붕괴될 수 있다. 이러한 과정은, 약물의 전부 또는 상당한 부분이 방출될 때까지, 또는 삼투압에 의해서 유도된 물 유입이 그 과정을 계속하기에 불충분해질 때까지 그 자체로 반복된다.
- [0018] 마이크로채널은 수 투과성 본체의 탄성 부분의 내부 표면을 따라서 어디에서든 형성될 수 있기 때문에, 불용성 부형체가 약물 제형에서 사용되는 경우에도 완전한 폐색 가능성이 상당히 그리고 이롭게 감소될 수 있다. 유리하게, 오리피스와 달리 마이크로채널은, 장치가 압축되거나 변형될 때 갑작스러운 약물 방출의 잠재적인 위험이 감소되거나 제거될 수 있다. 예를 들어, 약물 전달 장치가 체액에 의해서 둘러싸이고, 장치를 적당한 외부 기계적 스트레스(예컨대, 장치가 배치된 방광내 약물 전달 장치인 경우 배뇨 동안)에 노출하는 환경에 배치되는 경우, 약물은 마이크로채널을 통해서 방출될 가능성이 적다.
- [0019] 도 1A 내지 도 1D는 약물 전달 장치 내의 마이크로채널의 일 실시형태를 도시한다. 장치(50)는, 탄성 부분(54)이 리스트레이닝 플러그(56)의 외부 표면에 대해서(그 주변에) 배치되도록 본체(52) 내의 개구부 내에 삽입된 리스트레이닝 플러그(56)를 갖는 탄성 부분(54)을 갖는 본체, 또는 하우징(52)을 포함한다. 점선 화살표에 의해서 나타난 바와 같이, 물은 본체(52)의 수 투과성 벽(64)을 통해서 확산되어, 약물 저장소(60)에 유입되어, 유동화된 약물(58)을 형성하는데, 이것은 예를 들어, 저장소(60)에 초기에 적재된 약물(58)을 포함하는 수성 용액일 수 있다. 저장소(60) 내의 정수압은 예를 들어, 접촉된 면 중 하나 또는 둘 모두의 탄성 변형에 의해서, 그 사이에 형성된 마이크로채널(62)을 통해서, 유동화된 약물(58)이 탄성 부분(54)과 리스트레이닝 플러그(56) 사이의 저장소(60) 외부로 밀려나도록 한다. 도 1C는, 저장소 내의 정수압이, 임의의 마이크로채널이 탄성 부분(54)과 리스트레이닝 플러그(56) 사이에 형성되도록 하는 역치에 도달하지 않은 상태의 장치를 도시한다. 도 1A, 도 1B 및 도 1D에 도시된 실시형태에서, 마이크로채널(62)은 장치(50)의 저장소(60)와 말단(사전 형성된) 개구부(72) 사이에 형성된 것으로 도시되어 있지만; 하기에 기술된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 장치(50)는

마이크로채널(62)이 저장소(60)와, 측벽에 획정된 방출 포트(68) 또는 장치의 폐쇄 단부 사이에 형성되도록 구성된다.

[0020] 본 명세서에 개시된 장치, 시스템 및 방법은 특허 출원 공개 제U.S. 2016/0199544호(Lee 등); 제U.S. 2012/0089122호(Lee 등); 제U.S. 2012/0089121호(Lee 등); 제U.S. 2011/0152839호(Cima 등); 제U.S. 2010/0331770호(Lee 등); 제U.S. 2010/0330149호(Daniel 등); 제U.S. 2009/0149833호(Cima 등); 및 제U.S. 2007/0202151호(Lee 등)에 기술된 장치, 시스템 및 방법의 일부 특징부 및 양상을 기초로 하며, 이들은 적절한 부분에서 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0021] 약물 전달 장치

[0022] 약물 전달 장치의 실시형태를 도 3 및 도 4에 도시한다. 장치는 약물 저장소 부분(78) 및 유지 프레임 부분(76)을 갖는 수 투과성 본체(52)를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약물 저장소 부분"은 "약물 저장소" 또는 "약물 저장소 내강"을 형성 및 획정하는 장치의 부분을 지칭한다. 이와 같이, 이러한 용어는 장치의 동일하거나 유사한 중첩 특징부에 대한 언급과 함께 사용된다. 도 3A에서, 장치(50)는 신체, 예를 들어, 방광 내에서의 유지에 적합한 비교적 확장된 형상(relatively expanded shape)으로 도시되어 있다. 도 7에서, 장치(700)는 또한 배치 장비(702), 예컨대, 방광경 또는 기타 카테터의 채널을 통한 배치를 위해서 비교적 하위-프로파일 형상으로 배치될 수 있다. 신체 내의 배치 이후에, 장치는 약물 전달 장치를 방광, 또는 기타 체강 또는 내강 내에 유지시키기 위해서 비교적 확장된 형상을 취할 수 있다.

[0023] 일부 실시형태에서, 방광내 장치는 배치 형상 및 유지 형상을 포함한다. 예를 들어, 도 7에 도시한 바와 같이, 장치(700)는 환자의 방광 내의 내강을 통해서 삽입하기에 적절한 비교적 곧은 형상(straightened shape) 또는 비코일형 형상(배치 형상)과 방광 내에 장치를 보유시키기에 적절한 보유 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능할 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해서, 용어 "유지 형상"은 일반적으로 방광 내에서 장치를 유지시키기에 적절한 임의의 형상을 나타내며, 코일형 또는 프레첼(pretzel) 형상을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 프레첼 형상을 도 3A에 도시한다. 유지 형상은, 장치가 소변 내에 혼입되어, 환자가 배설할 때 배출되는 것에 저항하는 것을 가능하게 한다. 용어 "비교적 확장된 형상", "비교적 상위-프로파일 형상"은 "유지 형상"과 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 유사하게, 용어 "비교적 하위-프로파일 형상"은 "배치 형상"과 상호 교환 가능하게 사용될 수 있고, 일반적으로 신체에 약물 전달 장치를 배치하기에 적절한 임의의 형상, 예컨대, 신체의 내강, 예컨대, 요도에 위치한 카테터, 방광경, 기타 다른 배치 장비의 작업 채널을 통해서 장치를 배치하기에 적절한 도 7에 나타난 선형 또는 연장된 형상을 지칭한다. 실시형태에서, 약물 전달 장치는 자연적으로 비교적 확장된 형상을 취할 수 있고, 수동으로 또는 외부 장치의 도움으로, 신체 내로의 삽입을 위한 비교적 하위-프로파일 형상으로 탄성적으로 변형될 수 있다. 일단 배치되면, 장치는 신체 내에서의 유지를 위해서 초기의 비교적 확장된 형상으로 자발적으로 또는 자연적으로(예를 들어, 탄성적으로) 복귀될 수 있다. 일부 실시형태에서, 장치는 스프링과 같이 거동하여, 압축 하중에 감응하여 변형(예를 들어, 장치를 배치 형상으로 변형시킴)하지만, 하중이 제거될 때 유지 형상으로 자발적으로 복귀된다. 일부 실시형태에서, 방광내 장치의 이러한 형상 변화 기능성은 하기 본 명세서에 기술된 바와 같이, 장치 내에 형상 유지 프레임(즉, "유지 프레임")을 포함시킴으로써 제공된다.

[0024] 도 4의 도시된 실시형태에서, 약물 전달 장치의 약물 저장소 및 유지 프레임 부분(78, 76)은 종축으로 정렬되고, 이의 길이를 따라서 서로에 커플링되지만(또는 함께 통합되어 형성되지만), 다른 구성이 가능하다. 예를 들어, 약물 저장소 부분(78)은 개별 지점에서 유지 프레임 부분(76)에 부착될 수 있지만, 달리는 유지 프레임 부분(76)과 분리되거나 이격될 수 있다.

[0025] 도 4에 도시된 바와 같이, 약물 전달 장치는 약물 저장소 내강(60) 및 유지 프레임 내강(80)을 획정하는 탄성 또는 가요성 장치 본체(52)를 포함한다. 약물 저장소 내강(60)은 약물 제형, 예컨대, 다수의 고체 약물 정제(158)를 수납하여, 약물 저장소 부분(78)을 형성하도록 설계된다. 유지 프레임 내강(80)은 유지 프레임(74)을 수납하여 유지 프레임 부분(76)을 형성하도록 설계된다. 도시된 내강(78, 76)은 서로 별개이지만, 다른 구성이 가능하다.

[0026] 도 4의 단면도에 도시된 바와 같이, 장치 본체(52)는 약물 저장소 내강(60)을 획정하는 튜브 또는 벽(82) 및 유지 프레임 내강(80)을 획정하는 튜브 또는 벽(84)을 포함한다. 튜브(82, 84) 및 내강(60, 80)은 실질적으로 원통형일 수 있는데, 약물 저장소 내강(60)이 유지 프레임 내강(80)보다 비교적 더 큰 직경을 가질 수 있지만, 예를 들어, 전달될 약물의 양, 유지 프레임의 직경 및 배치 장비의 내경과 같은 배치 고려사항을 기초로 다른 구성이 선택될 수 있다. 장치 본체(52)는 예컨대, 성형 또는 압출을 통해서, 통합적으로 형성될 수 있지만, 튜브

(82, 84)의 별개의 구축 및 조립이 가능하다. 유지 프레임 내강(80)을 획정하는 벽(84)이 약물 저장소 내강(60)을 획정하는 벽(82)의 전체 길이를 따라 연장되어, 유지 프레임 내강(80)이 도시된 바와 같은 약물 저장소 내강(60)과 동일한 길이를 가질 수 있지만, 다른 실시형태에서 하나의 벽이 다른 벽보다 더 짧을 수 있다. 추가로, 두 벽(82, 84)이 도시된 실시형태에서 장치의 전체 길이를 따라 부착되어 있지만, 간헐적인 부착이 이용될 수 있다. 일례에서, 약물 저장소 내강(60)의 벽(82)은 약 1.5mm의 내경 및 약 1.9mm의 외경을 갖는 반면, 유지 프레임 내강(80)의 벽(84)은 약 0.5mm의 내경 및 약 0.9mm의 외경을 갖는다. 또 다른 실시예에서, 약물 저장소 내강(60)의 벽(82)은 약 2.16mm의 내경 및 약 2.56mm의 외경을 갖는다. 그러나, 약물 저장소 내강(60)의 벽(82) 및 유지 프레임 내강(80)의 벽(84)의 내경 및 외경은 임의의 적합한 직경일 수 있다. 장치(52)의 전체 본체의 단면적은 약 0.035cm^2 이하일 수 있다. 그러나, 장치(52)의 전체 본체의 단면적은 임의의 적합한 치수일 수 있다.

[0027] 도 3A에 도시된 바와 같이, 약물 저장소 내강은 일렬 배열로 다수의 약물 유닛(158)과 함께 적재될 수 있다. 약물 유닛은 정제, 예컨대, 미니-정제일 수 있다. 예를 들어, 약 10 내지 약 100개의 약물 유닛, 예컨대, 약 30 내지 약 70개의 약물 유닛, 또는 더 특별하게는 약 50 내지 60개의 약물 유닛이 적재될 수 있다. 그러나, 저장소 및 약물 유닛의 크기에 따라서, 본질적으로 임의의 수의 약물 유닛이 사용될 수 있다. 약물 저장소 내강은 개구부를 포함하고, 이것은 약물 저장소 내강의 반대 단부에서 비교적 원형인 개구부일 수 있다. 이러한 개구부는 장치 적재 및 조립 동안 약물 저장소 내강에 배치될 약물 유닛을 위한 인그레스(ingress)를 제공한다.

[0028] 리스트레이닝 플러그는, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 장치의 말단 개구부를 통해서 저장소에 배치된다. 리스트레이닝 플러그 및 탄성 부분은 약물 전달 장치의 길이를 따라서 임의의 적합한 위치에 배치될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 리스트레이닝 플러그는 장치의 말단에 또는 그 근처에 배치될 수 있다. 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그는 장치의 중심 부분에 또는 그 근처에 배치될 수 있다. 일 실시형태에서, 말단 장치 개구부 중 하나는 리스트레이닝 플러그를 갖고, 반대 개구부는 마이크로채널의 형성을 허용하지 않는 플러그 또는 다른 재료로 밀봉된다.

[0029] 일부 예에서, 도 1C 및 도 1D에 도시된 바와 같이, 리스트레이닝 플러그(56) 각각은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 약물 저장소 내강(60)의 내경보다 더 큰 외경을 갖는다. 일부 실시형태에서, 도 9A 및 도 10A에 도시된 바와 같이, 리스트레이닝 플러그(56)는 장치(50)의 말단 단부에서 약물 저장소 내강(60) 내에 고정되어, 장치(50)의 말단 단부 또는 개구부는 예컨대, 접착제(70) 또는 기타 적합한 고정 수단에 의해서 밀봉될 수 있다. 다른 실시형태에서, 도 1C 내지 도 1D에 도시된 바와 같이, 리스트레이닝 플러그(56)는 접착제(70)에 의해서 약물 저장소 내강(60) 내에 고정될 수 있지만, 내강을 밀봉하지 않는다. 추가의 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그는 약물 저장소 내강 주변에 배치된 외부 클램프에 의해서 약물 저장소 내강 내에 고정될 수 있다. 리스트레이닝 플러그는, 그것이 마이크로채널의 목적하는 형성을 허용하는 한, 본 명세서에 개시된 임의의 수단 또는 이들의 조합에 의해서 약물 저장소 내강 내에 고정될 수 있다.

[0030] 특정 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그 각각은 유지 프레임의 단부 부분을 수용하기 위한 공동을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 다수의 리스트레이닝 플러그가 개구부 또는 장치의 길이를 따라서 다른 곳에 위치될 수 있다. 리스트레이닝 플러그는 실리콘 플러그, 에틸렌 바이닐 아세테이트 플러그 또는 이들의 조합물일 수 있다. 리스트레이닝 플러그 중 하나가 생략되는 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그가 없는 개구부는 임의의 다른 적합한 생체적합성 재료로 폐쇄될 수 있다. 일례에서, 재료는 작업 가능한 형태로 약물 저장소 내강에 배치되고, 내부에서 경화되는 접착제 물질이다. 일부 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그는 약물 저장소 내강의 개구부에 삽입되고, 약물 저장소 내강의 다른 개구부는 접착제로 밀봉된다. 다른 실시형태에서, 약물 저장소 내강의 두 단부는 밀봉될 수 있고, 하나 이상의 리스트레이닝 플러그는 밀봉된 단부 근처에서 장치 내에 위치되거나 또는 밀봉된 단부로부터 멀리 이격될 수 있다.

[0031] 도 4에 도시된 바와 같이, 유지 프레임 내강(80)에는 탄성 와이어일 수 있는 유지 프레임(74)이 적재된다. 유지 프레임(74)은 유지 형상, 예컨대, 도시된 예의 "프레첼" 형상 또는 또 다른 코일형 형상, 예컨대, 상기에 확인되고 참고로 본 명세서에 포함된 특허 출원 공개에 개시된 것으로 자발적으로 복귀되도록 구성될 수 있다. 특히, 유지 프레임(74)은 신체에, 예컨대, 방광에 장치를 유지시킬 수 있다. 예를 들어, 유지 프레임(74)은 장치(50)가 비교적 하위-프로파일 형상으로 신체에 도입되는 것을 허용하고, 장치가 신체 내부에 존재할 때 비교적 확장된 형상으로 복귀하는 것을 허용하고, 장치가 예측된 힘, 예컨대, 배뇨근의 수축 및 배뇨와 연관된 유체역학적 힘에 반응하여 신체 내에서 비교적 하위-프로파일 형상을 취하는 것을 방해하는 탄성 한계치 및 모듈러스를 가질 수 있다. 따라서, 장치는 일단 배치되면 신체 내에 유지되어, 돌발적인 배출이 제한 또는 방지될 수 있다.

- [0032] 장치 본체(52)를 형성하는 데 사용되는 재료는, 적어도 부분적으로, 배치 형상과 유지 형상 사이에서 장치가 이동하는 것을 허용하도록 탄성 또는 가요성일 수 있다. 장치가 유지 형상으로 존재할 때, 유지 프레임 부분(76)은 약물 저장소 부분(78)의 내면에 놓이는 경향이 있을 수 있지만, 다른 경우에, 유지 프레임 부분(76)은 약물 저장소 부분(78)의 내부, 외부, 상부 또는 하부에 위치될 수 있다. 장치 본체(52)를 형성하는 데 사용되는 재료의 적어도 일부는, 장치가 일단 배치되면 가용화 유체(예를 들어, 소변 또는 다른 체액)가 약물 저장소 부분(60)에 도입되어 약물 유닛(158)을 가용화시킬 수 있도록 또한 수 투과성이다. 예를 들어, 실리콘, 에틸렌 바이닐 아세테이트(EVA), 열가소성 폴리우레탄 또는 또 다른 생체적합성 엘라스토머성 재료(elastomeric material)를 사용하여 장치 본체를 형성할 수 있다.
- [0033] 약물 전달 장치가 방광에 삽입되도록 설계되는 일 실시형태에서, 약물 전달 장치는 방광경에 의해서 요도를 통해서 방광 내로 삽입되도록(그리고 선택적으로 방광으로부터 회수되도록) 설계된다. 따라서, 장치는 배치 장비, 예컨대, 카테터 또는 방광경의 좁은 관형 통로를 통해서 정합하도록 하는 크기 및 형상일 수 있다.
- [0034] 약물 전달 장치의 정확한 구성 및 형상은 구체적인 배치 부위, 삽입 경로, 약물, 투약 요법 및 장치의 치료적 적용을 비롯한 다양한 인자에 따라 선택될 수 있다. 장치의 설계는 치료적 유효 용량의 약물을 환자의 조직 부위(예를 들어, 요로상피 조직)에 국소 전달하는 동안, 환자의 통증 및 불편을 최소화할 수 있다.
- [0035] *장치 본체/약물 저장소 부분*
- [0036] 도 1 내지 도 3, 도 9, 및 도 10에 도시된 바와 같이, 약물 전달 장치(50)는 약물 저장소(60)를 갖는 본체(52), 예를 들어, 하우징을 갖는데, 이것은 수 투과성 벽(64)을 포함하고, 리스트레이닝 플러그(56)와의 결속(engagement)을 위한 탄성 부분(54)을 포함한다. 약물 저장소(60)는 수 투과성 벽(64)에 의해서 적어도 부분적으로 고정된다. 즉, 장치는 "수 투과성 본체"를 포함하는데, 이것은 본 명세서에서 때때로 사용되는 어구로서, 수 투과성인 적어도 일부를 갖는 임의의 구조물을 포함한다. 실시형태에서, 수 투과성 본체는 수 투과성 재료로부터 완전히 제조된다. 다른 실시형태에서, 수 투과성 본체는 수 투과성 재료 및 비-수 투과성 재료로부터 제조된다. 추가 실시형태에서, 수 투과성 본체는 적어도 하나의 수 투과성 부분 및 적어도 하나의 비-수 투과성 부분을 갖는 재료로부터 제조된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 벽 또는 재료는, 그것이 예를 들어, 벽통과(transwall) 확산에 의해서 유체가 약물 전달 장치에 도입되어, 장치 본체 내의 저장소에 위치된 약물 제형과 접촉하는 것을 허용할 때 "수 투과성"이다.
- [0037] 본 명세서에 기술된 약물 전달 장치(50)의 본체(52)는 또한 적어도 하나의 탄성 부분(54)을 포함한다. 장치 본체(52)의 탄성 부분(54)은 이전 단락에 기술된 장치 본체(52)의 수 투과성 부분(64)과 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 특정 실시형태에서, 도 1A에 도시된 바와 같이, 리스트레이닝 플러그(56)는 장치 본체(52)의 적어도 하나의 탄성 부분(54)과 접촉하여 본체의 개구부를 차단하고(개구부는 장치 내의 약물 저장소(60)와 유체 소통함), 이에 의해서 약물 저장소(60) 내에서 약물(58)을 봉입시킨다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 장치 본체의 탄성 부분 모두는 본 명세서에 기술된 바와 같이 약물 방출을 허용하는 리스트레이닝 플러그와 접촉된다. 다른 실시형태에서, 장치 본체의 탄성 부분 중 하나 이상이 본 명세서에 기술된 바와 같이 약물 방출을 허용하는 리스트레이닝 플러그와 접촉하고 본체의 나머지 탄성 부분은 다른 적합한 수단, 예컨대, 캡, 접착제, 열-밀봉, 납땜, 용매 용접, 또는 이들의 조합물에 의해서 밀봉된다.
- [0039] 일반적으로, 탄성 부분의 길이는, 마이크로채널의 형성/사용이, 예를 들어 장치 본체의 비탄성 부분에 의해서 방해되지 않도록, 장치 본체의 탄성 부분과 접촉하는 리스트레이닝 플러그 부분의 길이와 동일하거나 이를 초과해야 한다.
- [0040] 실시형태에서, 본체(52)의 탄성 부분(54)은 정수압이 약물 저장소(60)에서 축적될 때 탄성 부분(54)의 내부 표면과 리스트레이닝 플러그(56) 사이에 마이크로채널(62) 또는 마이크로통로의 형성을 허용하는 재료로부터 형성된다. 본 명세서에 상세하게 기술된 바와 같이, 마이크로통로는 리스트레이닝 플러그의 표면/탄성 부분을 따라서 약물 저장소로부터 도 1 내지 도 3에 도시된 바와 같이 장치 본체의 밀봉된 원위 개구부로 또는 도 9 내지 도 10에 도시된 바와 같이 리스트레이닝 플러그에 인접한 사전 형성된 방출 포트에 연장될 수 있다. 탄성 부분은 수 투과성, 수 불투과성 또는 이들의 조합물인 재료를 포함할 수 있다.
- [0041] 제1 양상에서, 도 1A 내지 도 1D에 도시된 바와 같이, 본 명세서에 기술된 약물 전달 장치(50)는 본 명세서에 관련 부분이 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제2016/0008271호(Lee)에 기술된 바와 같이, 장치 본체(52)의 탄성 부분(들)(54)과 접촉하는 하나 이상의 리스트레이닝 플러그(56)를 포함하여, 장치 본체의 원위 개구부(들)를 통한 약물 방출을 허용한다. 그러나, 미국 특허 출원 공개 제2016/0008271호(Lee)의 비-오리피스(즉, 사

전 확정된 애퍼처 시스템 없음)에 반해서, 특정 실시형태에서, 도 2 및 도 3A에 도시된 바와 같이, 장치는 장치 본체(52)의 벽에 배치된 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍(즉, 오리피스)(66)을 포함한다.

[0042] 따라서, 특정 실시형태에서, 도 1 내지 도 4에 도시된 바와 같이, 약물 전달 장치(50)는, 본체(52) 내에 확정된 저장소(60)의 경계를 나타내는 벽을 갖는 본체(52)로서, 벽은 내부에 배치된 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍(66)을 갖고, 수 투과성 부분(64)을 포함하고, 본체(52)는 탄성 부분(54)을 포함하는, 상기 본체; 약물을 함유하는 약물 제형(58)으로서, 약물 제형(58)은 저장소(60) 내에 배치된, 상기 약물 제형; 및 본체(52)의 개구부를 차단하고, 본체(52)의 탄성 부분(54)과 접촉하는 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(56)로서, 개구부는 저장소(60)와 유체 소통하는, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그를 포함한다. 벽의 수 투과성 부분(64)은 물이 약물 전달 장치(50)에 도입되어 저장소(60) 내에 배치된 약물 제형(58)과 접촉하는 것을 허용하도록 구성되고, 장치(50)로부터의 약물(58)의 방출은 (i) 벽 내의 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍(66)(즉, 애퍼처(aperture), 오리피스)을 통한 약물(58)의 방출, 및 (ii) 하나 이상의 마이크로채널(62)을 형성하기에 효과적인 정수압이 생성될 때, 개구부에 연장되는, 본체(52)의 탄성 부분(54)과 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(56) 사이에서의 하나 이상의 마이크로채널(62)의 일시적인 형성을 통한 약물의 방출 중 적어도 하나에 의해서 제어된다. 이러한 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56)는 장치(50)의 원위 단부 개구부에서 부분적으로 또는 완전히 밀봉되지 않을 수 있다. 이러한 시스템은, 관통 구멍이 부분적으로 또는 완전히 폐쇄될 때 약물의 방출을 유익하게 제공하는 릴리프 밸브 시스템을 제공하면서, 일관되고 재생 가능한 약물 방출 프로파일을 제공하는 것을 발견하였다. 따라서, 장치는, 약물 저장소 내의 정수압이 리스트레이닝 플러그(들)의 역치 압력(그 지점에서 리스트레이닝 플러그를 통한 방출이 일어남)에 도달하지 않는 한 또는 도달할 때까지 사전 형성된 오리피스를 통해서 약물을 방출하도록 작동할 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 통한 약물의 방출은 삼투압에 의해서 유도될 수 있다.

[0043] 이롭게는, 이러한 장치 설계는, 장치의 측면 및/또는 중심에서 약물 방출을 제공하는데, 이것은 약물의 방출이 장치의 원위 개구부를 통해서만 일어나는 장치와 비교할 때, 증가된 장치 설계 융통성뿐만 아니라 잠재적인 제조성 개선을 제공한다.

[0044] 제2 양상에서, 도 9 내지 도 10에 도시된 바와 같이, 본 명세서에 기술된 약물 전달 장치(50)는, 장치 본체(52)의 탄성 부분(들)(54)과 접촉하는 하나 이상의 리스트레이닝 플러그(56)를 갖는 밀봉된 원위 단부(접착제(70)로 밀봉된 것으로 도시됨)를 포함하여, 리스트레이닝 플러그(56)에 인접한 장치 본체(52)(예를 들어, 측벽) 내의 사전 형성된 방출 포트(들)(68)를 통한 약물 방출을 허용한다. 탄성 부분(54)은 장치(50)의 단부에 또는 그 근처에 존재할 수 있거나(도 9 내지 도 10에 도시된 바와 같음), 또는 장치의 길이를 따라서, 예컨대, 장치의 중심에 또는 그 근처에 달리 배치될 수 있다. 리스트레이닝 플러그(들)(56)는 장치 본체(52)에서 하나 이상의 사전 형성된 방출 포트(들)(68)에 인접하게 위치될 수 있어서, 리스트레이닝 플러그(들)(56)는 약물 저장소(60) 내의 역치 정수압에 도달되지 않은 경우 사전 형성된 방출 포트(들)(68)를 피복하고, 효과적으로 폐쇄한다. 이러한 실시형태에서, 장치의 리스트레이닝 플러그(56) 및 탄성 부분(54)은, 약물 저장소(60)가 역치 정수압에 도달할 때 일시적으로 형성되는 하나 이상의 마이크로채널(62)이 약물 저장소(60)로부터 사전 형성된 방출 포트(들)(68)로 연장되는 것을 제외하고는, 상기 및 미국 특허 출원 공개 제2016/0008271호(Lee)에 기술된 것과 유사할 수 있다.

[0045] 따라서, 특정 실시형태에서, 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 약물 전달 장치(50)는 본체 내에 확정된 저장소(60)의 경계를 나타내는 벽을 포함하는 관형 본체(52)로서, 벽은 수 투과성 부분(64) 및 내부에 배치된 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트(68)(예를 들어, 관통 구멍, 애퍼처, 오리피스, 슬릿)를 갖는 탄성 부분(54)을 갖는, 상기 관형 본체; 약물을 함유하는 약물 제형(58)으로서, 약물 제형(58)은 저장소(60) 내에 배치되고, 여기서 벽의 수 투과성 부분(64)은 물이 약물 전달 장치에 도입되어 저장소(60) 내에 배치된 약물 제형(58)과 접촉하는 것을 허용하는, 상기 약물 제형; 및 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(56)로서, 본체(52)의 탄성 부분(54)과 접촉하고, 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트(68)에 인접한 저장소(60) 내에 고정되어, 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(56)는 하나 이상의 마이크로채널(62)을 형성하기에 효과적인 저장소(60) 내에서의 정수압이 발생될 때, 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트(68)에 연장되는, 본체의 탄성 부분(54)과 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그(56) 사이에서의 하나 이상의 마이크로채널(62)의 일시적인 형성에 의해서, 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트(68)를 통해서, 장치로부터 약물의 방출을 제어하는, 상기 적어도 하나의 리스트레이닝 플러그를 포함한다. 이러한 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트(68)는 본체(52)의 벽에 배치된 관통 구멍 또는 슬릿이다.

[0046] 목적하는 약물 방출 프로파일을 달성하기 위해서, 리스트레이닝 플러그(56) 및 사전 형성된 방출 포트(68)의 임

의의 적합한 수 및 위치가 사용될 수 있다. 예를 들어, 도 9B에 도시된 바와 같이, 장치(50)는 관형 장치 본체(52)에서 서로 180도 이격된 2개의 사전 형성된 포트(68)(여기서 애퍼처로서 도시됨)를 포함할 수 있어서, 단일 리스트레이닝 플러그(56)는 두 애퍼처에 인접하게 배치된다. 도 9B에 도시된 바와 같이, 한 쌍의 애퍼처(68) 및 상응하는 리스트레이닝 플러그(56)가 장치의 각각의 원위 단부에 또는 그 근처에 제공될 수 있다. 예를 들어, 도 10B에 도시된 바와 같이, 단일 사전 형성된 포트(68)(여기서 슬릿으로서 도시됨)가 각각의 리스트레이닝 플러그(56)에 인접하게 배치될 수 있다. 도 10B에 도시된 바와 같이, 사전 형성된 포트(68) 및 상응하는 리스트레이닝 플러그(56)가 장치의 각각의 원위 단부에 또는 그 근처에 제공될 수 있다.

[0047] 이러한 실시형태에서, 적합한 접착제(70), 또는 본 명세서에 기술된 다른 밀봉 수단이 장치 본체의 단부를 밀봉하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56)는 접착제(70)를 통해서 또는 장치 본체의 단부(들)를 밀봉하는 다른 밀봉 수단을 통해서, 또는 또 다른 접착제를 통해서 제자리에 밀봉된다. 이러한 장치 설계는, 방출이 장치의 적어도 부분적으로 밀봉되지 않은 단부 개구부로부터 일어날 때 사용되는 비스듬한 단부 플러그의 제조 및 조립과 연관된 복잡성 및 가변성을 감소시킬 수 있다. 추가로, 이러한 방출 포트는 장치의 측면 상에 그리고/또는 중간에 체크 밸브의 생성을 허용하여, 장치를 따른 임의의 위치로부터의 약물 방출을 허용하는데, 이는 설계의 제한을 감소시킨다. 추가로, 약물의 방출을 장치의 단부로부터 멀리 위치시키는 것은 등근형(즉, 비-절단된) 장치 단부, 예컨대, 구체 또는 공-형상의 단부 설계를 이롭게 허용하는데, 이는 단부에서, 외피형성에 대한 핵화 지점으로서 작용할 수 있는 결함을 감소시킨다. 추가로, 이러한 장치 설계는 장치의 말단 단부의 가요성 및 굽힘성 증가를 유리하게 허용한다.

[0048] 특정 실시형태에서, 장치는 또한 리스트레이닝 플러그에 인접한 사전 형성된 방출 포트와 조합하여, 상기에 기술된 바와 같이, 본체의 벽에 배치된 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 포함하여, 장치로부터의 약물의 방출은 벽 내의 적어도 하나의 사전 형성된 관통 구멍을 통한 약물의 방출에 의해서 추가로 제어된다.

[0049] 하기에 추가로 상세하게 기술된 바와 같이 약물 제형이 고체 또는 반고체인 실시형태에서, 장치는 생체내에서, 물이 벽의 수 투과성 부분을 통해서 저장소 내로 확산되어 약물 제형을 가용화시키는 것을 허용하도록 구성될 수 있다.

[0050] 본 명세서에 기술된 장치는, 단독으로 또는 기타 방출 기구, 예컨대, 펌프를 겪을 수 있는, 사전 형성된 측벽 오리피스와 조합하여, 이러한 개선된 단방향 밸브 방출 기구를 통해서 약물의 제어된 방출을 이롭게 제공하는 것을 발견하였다. 따라서, 본 명세서에 기술된 장치는 외피형성에 취약할 수 있는 측벽 방출 오리피스 만을 갖는 장치와 비교할 때, 더 긴 기간의 약물 전달을 제공한다.

[0051] 구체적으로, 약물의 제어된 방출은, 유동화된 약물이 전달 장치로부터, 장치의 원위 단부 개구부를 통해서, 또는 리스트레이닝 플러그에 인접한 하나 이상의 사전 형성된 방출 포트를 통해서 분배될 수 있는 마이크로채널의 일시적인 형성으로 달성될 수 있다. 마이크로채널은 약물 저장소에서 생성되는 정수압에 반응하여 장치 구성성분의 계면에서 형성되어, 장치 파라미터는 약물 저장소 내에서 특정 역치 정수압에 도달될 때 만이 약물을 방출하도록 조정될 수 있다.

[0052] 마이크로채널의 형성을 용이하게 하기 위해서, 장치 본체(52)의 탄성 부분(54) 및 리스트레이닝 플러그(56)는 특정 탄성 또는 경도를 갖는 재료로부터 형성될 수 있다. 실시형태에서, 본체의 탄성 부분의 쇼어 경도(Shore durometer)는 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도보다 낮다. 일 실시형태에서, 본체의 탄성 부분의 쇼어 경도는 약 40A 내지 약 60A이고, 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 약 70A 내지 약 100A이다. 또 다른 실시형태에서, 본체의 탄성 부분의 쇼어 경도는 약 45A 내지 약 55A이고, 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 약 75A 내지 약 85A이다. 추가 실시형태에서, 본체의 탄성 부분의 쇼어 경도는 약 50A이고, 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 약 80A이다. 또 다른 추가 실시형태에서, 본체의 탄성 부분의 쇼어 경도는 약 40A 내지 약 60A이고, 리스트레이닝 플러그의 쇼어 경도는 약 97A이다. 리스트레이닝 플러그가 장치의 단부에 또는 그 근처에 존재하고, 장치 본체의 사전 형성된 방출 포트가 리스트레이닝 플러그에 인접하는 일부 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 경도는 장치의 단부의 강성을 감소시키기 위해서 추가로 감소될 수 있다.

[0053] 실시형태에서, 장치 본체(52)는 상이한 탄성을 갖는 2개 이상의 리스트레이닝 플러그(56)와 접촉하는 상이한 탄성을 갖는 2개 이상의 탄성 부분(54)을 함유할 수 있다. 이러한 구성은 상이한 용해도, 목적하는 방출 속도 등의 약물을 갖는 2개의 상이한 저장소로부터 약물 방출을 제어하기에 유용할 수 있다. 예를 들어, 수 투과성 본체는 각각 45A 및 55A의 쇼어 경도를 갖는 2개의 상이한 재료로 제조된 제1 및 제2탄성 부분을 가질 수 있고, 제1 탄성 부분 및 제2 탄성 부분 내에 각각 75A 및 85A의 쇼어 경도를 갖는 2개의 상이한 재료로 제조된 제1 리스트레이닝 플러그 및 제2 리스트레이닝 플러그가 삽입될 수 있다.

- [0054] 일 실시형태에서, 장치 본체는 탄성 재료로 완전히 제조된다. 다른 실시형태에서, 본체는 적어도 하나의 탄성 재료 및 적어도 하나의 비탄성 재료로부터 제조된다. 추가 실시형태에서, 본체는 적어도 하나의 탄성 부분 및 적어도 하나의 비탄성 부분을 갖는 재료로부터 제조된다.
- [0055] 장치 본체(52)의 탄성 부분(54)은 탄성 부분(54)과 플러그(56) 사이에 리스트레이닝 플러그(56)의 삽입 및 억지 끼워맞춤(interference fit)의 생성을 허용하는 임의의 형상일 수 있다. 단면으로 볼 때, 탄성 부분의 내강은 비-다각형일 수 있다. 예를 들어, 단면은 원형이거나, 실질적으로 원형이거나, 타원-형상일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탄성 부분의 내강의 형상은 리스트레이닝 플러그의 형상에 실질적으로 합치된다.
- [0056] 장치 본체(52)는 일반적으로, 본체(64)의 적어도 일부가 수 투과성인 한, 임의의 생체적합성 재료로 제조될 수 있다. 리스트레이닝 플러그(56)와 접촉하는 본체(52)의 탄성 부분(54)은 약물이 장치(50)를 빠져나갈 수 있는 하나 이상의 마이크로채널(62)의 형성을 허용하는 임의의 생체적합성 재료로 제조될 수 있다.
- [0057] 일 실시형태에서, 장치 본체(52)는 연장된 튜브를 포함한다. 튜브의 내부는 하나 이상의 약물 저장소(60)를 획 정할 수 있고, 약물 제형(58)은 약물 저장소(들)(60)에 수납될 수 있다. 예를 들어, 연장된 튜브는 약물 저장소 로 제공된, 고리, 즉 튜브의 내강을 갖는 형상의 고리일 수 있다. 다른 실시형태에서, 약물 저장소 부분은 튜브 이외의 형태이다. 약물 저장 부분으로부터 약물 방출 속도는 일반적으로, 재료, 치수, 표면적, 사전 형성된 방 출 포트/관통 구멍 및 리스트레이닝 플러그를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 장치 구성성분의 조합의 설계, 뿐만 아니라 특히 특정 약물 제형 및 약물 적재물의 총 질량에 의해서 제어된다.
- [0058] 약물 저장소 부분(78), 즉, 장치 본체의 예를 도 4에 나타낸다. 도시된 바와 같이, 약물 저장소 부분(78)은 엘 라스토머성 튜브(82)로부터 형성된 본체를 포함할 수 있다. 튜브(82)는 다수의 약물 유닛(158)을 함유하는 저장 소(60)를 획정한다. 튜브(82)의 단부의 개구부 내에, 리스트레이닝 플러그가 삽입된다.
- [0059] 실시형태에서, 약물 저장소 부분(78) 및 약물 저장소(60)는 삼투 펌프로서 작동한다. 이러한 실시형태에서, 약 물 저장소 부분은, 적어도 부분적으로, 수 투과성 재료로부터 형성된다. 바람직한 실시형태에서, 수 투과성 재 료는 실리콘이다. 환자의 신체로의 삽입/이식 이후, 물 또는 소변이 약물 저장소 부분의 벽을 통해서 투과한다. 물이 저장소에 도입되고, 약물 제형과 접촉하여, 유동화된 약물(예를 들어, 약물 용액)을 형성하는데, 이것은 이어서 리스트레이닝 플러그와 약물 저장소 부분의 탄성 부분 사이에 형성되는 마이크로채널을 통해서 저장소 외부로 제어된 속도로 분배될 수 있다. 삼투 펌프의 전달 속도 및 전체 성능은 장치 파라미터, 예컨대, 특히 약 물 저장소 부분의 표면적; 약물 저장소 부분을 형성하는 데 사용된 재료의 액체에 대한 투과성; 장치 본체의 사 전 형성된 방출 포트/관통 구멍의 상대적인 치수, 형상, 및 위치; 리스트레이닝 플러그 및 약물 저장소 내강의 탄성 부분의 상대적인 치수, 형상 및 탄성 또는 경도; 및 약물 제형 용해 프로파일에 의해서 영향을 받는다. 일 부 실시형태에서, 장치는 최초로 0차(zero-order) 방출 속도를 나타낼 수 있고 그 다음 감소된 비-0차(non-zero-order) 방출 속도를 나타낼 수 있으며, 이 경우에 전체 약물 방출 프로파일은 최초의 0차 방출 속도 및 총 페이로드에 의하여 결정될 수 있다. 삼투 펌프 설계의 대표적인 예 및 그러한 설계를 선택하기 위한 수학적이 미국 특허 출원 공개 제2009/0149833(Cima 등)호에 기술된다.
- [0060] 약물 저장소 부분은, 적어도 부분적으로, 장치를 환자에게 삽입하는 동안, 예를 들어, 방광경 또는 카테터와 같 은 배치 장비를 통해서 배치하는 동안 장치가 탄성적으로 변형되는 것을 허용할 수 있는 엘라스토머성 재료로부 터 형성될 수 있다. 예를 들어, 튜브는 하기에 추가로 상세히 기술되는 것과 같이 방광내 삽입을 위해서 유지 프레임에 따라 탄성적으로 변형될 수 있다.
- [0061] 일 실시형태에서, 약물 저장소 부분은 엘라스토머성이고, 수 투과성인 재료로 형성된다. 엘라스토머성이고, 수 투과성인 재료의 예는 실리콘 및 관련 기술 분야에 공지된 열가소성 폴리우레탄을 포함한다. 비탄성 생체적합성 재료를 비롯한, 다른 적합한 생체적합성 재료가 또한 사용될 수 있다.
- [0062] 약물 저장소 부분의 길이, 직경 및 두께는 특히 함유될 약물 제형의 부피, 목적하는 약물 전달 속도, 신체 내의 장치의 의도된 배치 부위, 장치에 대한 목적하는 기계적 통합성, 목적하는 방출 속도 또는 물 및 소변에 대한 투과성, 최초 방출의 개시 이전의 목적하는 유도 시간(induction time) 및 신체 내로의 목적하는 삽입 방법 또 는 경로를 기초로 선택될 수 있다. 튜브 벽 두께는 튜브 재료의 기계적 특성 및 수 투과성을 기초로 결정될 수 있는데, 그 이유는 너무 얇은 튜브 벽은 충분한 기계적 통합성을 갖지 않을 수 있는 반면 너무 두꺼운 튜브 벽 은 장치로부터의 최초 약물 방출에 대한 바람직하지 않은 긴 유도 시간을 겪을 수 있기 때문이다.
- [0063] 일 실시형태에서, 장치 본체는 비-재흡수성이다. 이는 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이, 의료용 등급 실리콘 튜빙으로 형성될 수 있다. 다른 적합한 비-재흡수성 재료가 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 장치 본체는

적어도 부분적으로 생분해성이다. 생분해성 장치의 일 실시형태에서, 약물 저장소 부분은 생체분해성 또는 생체 재흡수성 중합체로 형성된다. 임의의 적합한 중합체가 사용될 수 있다.

[0064] 약물 저장소 부분이 튜브-형상인 실시형태에서, 약물 저장소 부분 튜브는 실질적으로 선형일 수 있고, 일부 경우에 원형 또는 타원형 단면을 갖는 실질적으로 원통형일 수 있지만, 특히 정사각형, 삼각형, 육각형, 및 다른 다각형 단면 형상이 사용될 수 있다.

[0065] 일 실시형태에서, 약물 저장소 부분(78)은 다중 저장소를 갖는다. 각각의 저장소는 약물 저장소 내부 표면의 일부 및 적어도 하나의 파티션에 의해서 획정될 수 있다. 약물 저장소 부분이 튜브-형상인 실시형태에서, 파티션은 튜브에 삽입된 파티션 구조물 또는 플러그, 예컨대, 특히 원통, 구체, 또는 디스크일 수 있고, 이 경우에 파티션 구조물은 튜브보다 큰 단면적을 가져서, 파티션 구조물을 제자리에 고정하고, 인접한 저장소를 격리할 수 있다. 파티션은 비-다공성 또는 반-다공성, 비-재흡수성 또는 재흡수성일 수 있고 리스트레이닝 플러그에 관련하여 본 명세서에 기술된 재료로 형성될 수 있다. 파티션은 또한 예컨대, 성형에 의해서 튜브에 형성될 수 있다. 예를 들어, 튜브의 길이를 따라서 연장된 축방향 저장소를 격리시키도록, 하나 이상의 웹(web)이 튜브를 통해서 그 길이를 따라 연장될 수 있다. 파티션은 또한 개별 저장소 역할을 하는 2개의 상이한 튜브를 접합시키는 구조물일 수 있다.

[0066] 다중 저장소는 2종 이상의 상이한 약물 제형을 상이한 저장소에서 격리시키는 것, 배치 이후 상이한 속도 또는 시간에 상이한 저장소로부터 단일 약물을 전달하는 것, 또는 이들의 조합을 허용한다. 예를 들어, 2개의 상이한 저장소는 본 명세서에 기술된 바와 같이 상이한 구성을 갖는 2개의 상이한 리스트레이닝 플러그와 소통할 수 있고, 이는 2개의 상이한 저장소 내에서 약물이 상이한 속도로 방출되는 것을 허용한다. 2개의 상이한 저장소는 또한 동일하거나 상이한 형태(예컨대, 액체, 반-고체 및 고체)로, 또는 이들의 조합물로 동일하거나 상이한 약물 제형을 수납할 수 있다. 코팅 또는 외피가 또한 단일 약물 저장소의 상이한 부분을 따라서 또는 동일하거나 상이한 약물 제형을 수납하는 상이한 약물 저장소를 따라서 제공될 수 있다. 코팅 또는 외피는 수 투과성 본체의 수 투과성을 변경하기 위하여 사용될 수 있다. 이러한 실시형태는 목적하는 약물의 목적하는 방출 프로파일을 달성하기 위해서 조합되고 변화될 수 있다.

[0067] 예를 들어, 상이한 저장소에서 두 용량의 방출의 개시는, 예컨대, 상이한 저장소를 획정하는 튜브의 부분에 대해서 상이한 재료(예를 들어, 상이한 수 투과성을 갖는 재료)를 사용하거나, 상이한 용해도를 갖는 약물을 저장소에 넣거나, 또는 저장소에 상이한 형태, 예컨대, 즉각적인 방출을 위한 액체 형태 및 방출 전에 생체내에서 가용화될 고체 형태를 갖는 약물을 넣어서, 장치를 적절하게 구성함으로써 단계화될 수 있다. 따라서, 장치가 배치 이후에 비교적 신속하게 일부 약물을 방출할 수 있는 한편 다른 약물은 방출 시작 전에 유도 시간을 겪을 수 있다.

[0068] 사전 형성된 방출 애퍼처(aperture)/포트

[0069] 일부 실시형태에서, 장치는, 예컨대, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 약물 저장소 내에서의 삼투압의 발생을 통해서, 약물을 분배시키기 위한, 하나 이상의 포트(예를 들어, 애퍼처, 오리피스, 슬릿 등)를 포함한다. 애퍼처는 약물 제형의 방출을 위한 통로를 제공하도록 튜브를 따라서 이격될 수 있다. 애퍼처 또는 오리피스는 튜브의 측벽을 따라서 위치될 수 있다. 애퍼처는 하나 이상의 저장소와 유체 소통할 수 있거나(도 2 및 도 3A에서 오리피스(66)로 도시된 바와 같음) 또는 본 명세서에 기술된 바와 같이 리스트레이닝 플러그에 인접할 수 있다(도 9 및 10에서 포트(68)에 의해서 도시된 바와 같음).

[0070] 애퍼처(66)의 실시형태는 도 3A에서 약물 저장소 부분(78) 상에 도시되어 있다. 애퍼처(66)는 약물 저장소 부분(78)의 중간 부근에 위치될 수 있거나 또는 약물 저장소(60)의 단부에 인접할 수 있는데, 이것은 하기에 기술된 바와 같이 고체 약물 유닛(158)을 약물 저장소 부분(78) 내에 적재시키는 것의 용이성에 영향을 줄 수 있다. 애퍼처는 애퍼처 상의 분해 가능한 막의 파단을 제한하기 위해서 삽입 동안 접힐 튜브의 부분으로부터 떨어져서 위치될 수 있다.

[0071] 애퍼처의 크기, 수 및 배치는 약물의 제어된 방출 속도를 제공하도록 선택될 수 있다. 삼투 펌프로서 주로 작동하는 장치는 애퍼처(들)를 통한 약물의 확산을 감소시키기에 충분히 작지만, 튜브 내의 정수압의 축적을 감소시키도록 튜브를 따라서 적절하게 이격되고 충분히 큰 크기의 하나 이상의 애퍼처를 가질 수 있다. 이러한 제약 내에서, 단일 장치(또는 저장소)를 위한 애퍼처의 수 및 크기는 선택된 방출 속도를 달성하도록 달라질 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 애퍼처의 직경은 약 20 μ m 내지 약 500 μ m, 예컨대, 약 25 μ m 내지 약 300 μ m, 보다 특별하게는 약 30 μ m 내지 약 200 μ m이다. 특정 일례에서, 애퍼처는 약 100 μ m 내지 약 200 μ m, 예컨대, 약 150 μ m의

직경을 갖는다. 특정 일례에서, 애퍼처는 약 $25\mu\text{m}$ 내지 약 $100\mu\text{m}$, 예컨대, 약 $75\mu\text{m}$ 의 직경을 갖는다. 단일 장치는 2개 이상의 상이한 크기의 애퍼처를 가질 수 있다. 애퍼처는 원형일 수 있지만, 기타 형상이 가능하며, 형상은 전형적으로는 제조 고려사항에 따른다고 예상된다. 애퍼처의 형성 방법의 예는 기계적 펀칭, 레이저 천공, 레이저 절제 및 성형을 포함한다. 애퍼처는 튜브의 외부에서 내부까지 약간 테이퍼링될 수 있고, 애퍼처는, 약물이 튜브 내에 적재되기 전에 또는 적재된 후에 생성될 수 있다.

[0072] 일부 실시형태에서, 도 10에 도시된 바와 같이, 사전 형성된 방출 포트(68)는 장치 본체(52) 내의 슬릿인데, 이것은 포트(68)가 슬릿을 개방하도록 형성되고, 이에 의해서 약물 용액을 위한 관통 구멍을 제공하는 본체(52)의 탄성 부분(54)을 신축시키기에 충분한 압력의 생성 시에 약물(58)을 위한 유출구를 제공하도록 구성된다. 이러한 슬릿은 단방향 밸브로서 기능하도록 구성될 수 있어서, 내부 압력에 의해서 개방될 때 장치로부터의 방출을 허용하고, 다른 나머지에는 외부 유체가 장치 내로 통과하지 않도록 폐쇄된다.

[0073] *리스트레이닝 플러그*

[0074] 리스트레이닝 플러그(56)는 본 명세서에 기술된 바와 같이 마이크로채널(62)의 형성을 허용하는 본체(52)의 하나 이상의 탄성 부분(54)에 배치하기에 적합한 임의의 형상을 가질 수 있다. 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56)는 원통형 또는 실질적으로 원통형이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 원통형"은 단면을 볼 때 비-다각형인 임의의 형상을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그는 원통형 또는 실질적으로 원통형이고, 쐐기형(wedged), 테이퍼형(tapered), 각진형(angled), 또는 둥근형(rounded)인 적어도 하나의 부분을 갖는다. 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그는 중공형이 아니라 충실형(solid)이다.

[0075] 도 6은 상이한 형상을 갖는 일련의 리스트레이닝 플러그(502, 503, 504, 505 및 506)를 도시한다. 도 7은 장치 본체의 튜브-형상의 탄성 부분(501)에 삽입된 리스트레이닝 플러그(502, 503, 504, 505, 및 506)를 나타낸다. 리스트레이닝 플러그가 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 표면을 갖는 경우, 이러한 표면은 본 명세서에 기술된 마이크로채널이 더 용이하게 형성되는 것을 가능하게 할 수 있다. 임의의 특정한 이론에 얽매려고 함은 아니지만, 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 표면이 이러한 표면을 따라서 또는 그 근처에, 삼투 흐름에 선호되는 통로를 제공할 수 있다고 여겨진다. 그 결과, 리스트레이닝 플러그와 수 투과성 본체의 탄성 부분 사이에 하나 이상의 마이크로채널을 생성하기 위하여 더 적은 유체 정수압이 요구될 수 있다. 일반적으로, 리스트레이닝 플러그는 리스트레이닝 플러그의 종축의 한면 또는 양면에서 하나 이상의 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 표면을 가질 수 있다. 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 종방향 표면과 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 부분의 표면 사이의 각도는 약 30° 내지 약 60° 일 수 있다.

[0076] 도 7에 도시된 바와 같이, 리스트레이닝 플러그(502, 503, 504, 505, 506)의 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 표면이 튜브-형상의 탄성 부분(501)의 단부에 삽입되어 리스트레이닝 플러그의 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 표면이 약물 전달 장치의 내부(약물 저장소)와 유체 소통할 수 있다. 도 7에서, 리스트레이닝 플러그 면의 반대 기저부가 약물 전달 장치의 외부 표면으로서 바깥쪽으로 향한다. 대안적으로, 다른 실시형태에서, 약물 전달 장치의 외부 표면으로서 리스트레이닝 플러그의 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 표면이 바깥쪽으로 향하는 반면, 리스트레이닝 플러그의 기저부가 약물 전달 장치의 내부(약물 저장소)와 유체 소통하도록, 위치가 역전될 수 있다. 이러한 위치에서, 리스트레이닝 플러그의 쐐기형, 테이퍼형, 각진형, 또는 둥근형 표면은 탄성 부분의 단부에 또는 그 근처에 공극 공간을 생성할 수 있다. 공극 공간 또는 이의 일부는 도 3A 내지 도 3C에 도시된 것과 같이 접착제, 클램프, 플러그, 또는 리스트레이닝 플러그를 고정시키기 위한 다른 공지된 수단을 보유할 수 있다.

[0077] 특정 실시형태에서, 본체의 탄성 부분 및 리스트레이닝 플러그는 말단 단부가 아닌 장치의 위치에 배치될 수 있다.

[0078] 리스트레이닝 플러그(56)는 장치(50)가 배치 이후 신체 내에서 압축될 때 그리고/또는 유체 정력학적 힘(hydrostatic force)이 리스트레이닝 플러그(56) 상에 가해질 때 리스트레이닝 플러그(56)가 탄성 부분(54)으로부터 배출되는 것을 막는 방식으로 수 투과성 본체(52)의 탄성 부분(54)과 접촉해야 한다. 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56) 및 탄성 부분(54)은 억지 끼워맞춤에 의해서, 예를 들어, 마찰 결속에 의해서, 또 다른 것을 사용하여, 단독으로 또는 선택적으로 접착제의 도움으로 함께 고정된다. 리스트레이닝 플러그(56)는 장치(50)가 이의 유지 형상과 비교적 곧은 형상 사이에서 탄성적으로 변형될 때 또한 수 투과성 본체(52)의 탄성 부분(54)에 유지되어야 한다.

[0079] 바람직한 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56)는 배치 이후 및 약물 방출 동안 장치 본체(52)의 탄성 부분

(54) 내에서 이동하지 않는다. 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56)는 배치 이후 및 약물 방출 동안 수 투과성 본체(52)의 탄성 부분(54) 내에서 이동한다. 약물 방출이 바람직하지 않게 영향을 받지 않는 한 리스트레이닝 플러그(56)의 이동은 용인될 수 있다.

[0080] 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56)의 단면 형상은 장치 본체(52)의 탄성 부분(54)의 내부 치수에 실질적으로 합치한다. 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그(56)의 외경은 장치 본체(52)의 탄성 부분(54)의 내경을 초과한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "내경"은 단면을 볼 때 탄성 부분이 항상 원형임을 내포하도록 의도되지 않고; 대신 이 용어는 수 투과성 본체의 탄성 부분의 내강의 가장 큰 직경 또는 주축을 지칭한다. 유사하게, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 어구 "외경"은 단면을 볼 때 리스트레이닝 플러그가 항상 원형임을 내포하도록 의도되지 않고; 대신 이 용어는 리스트레이닝 플러그의 단면 또는 이의 기저부의 가장 큰 직경 또는 주축을 지칭한다.

[0081] 일 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 장치 본체의 탄성 부분의 내경을 적어도 3% 초과한다. 또 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 장치 본체의 탄성 부분의 내경을 적어도 5% 초과한다. 또 다른 추가 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 장치 본체의 탄성 부분의 내경을 적어도 10% 초과한다. 추가 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 장치 본체의 탄성 부분의 내경을 적어도 15% 초과한다. 더 추가의 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 장치 본체의 탄성 부분의 내경을 적어도 20% 초과한다. 특정 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 본체의 탄성 부분의 내경을 적어도 25% 초과한다.

[0082] 일 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 장치 본체의 탄성 부분의 내경을 약 5 % 초과하고, 장치 본체의 탄성 부분의 내경은 2.1mm 내지 2.2mm(예를 들어, 2.16mm)이고, 리스트레이닝 플러그의 외경은 2.2mm 내지 2.3mm(예를 들어, 2.27mm)이다. 리스트레이닝 플러그는, 이 실시형태에서, 약 2.5mm 내지 약 5mm의 길이를 갖는다.

[0083] 또 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 외경은 수 투과성 본체의 탄성 부분의 내경을 약 28 % 초과한다. 예를 들어, 한 경우에, 수 투과성 본체의 탄성 부분의 내경은 2.1 내지 2.2mm(예를 들어, 2.16mm)이고, 리스트레이닝 플러그의 외경은 2.7 내지 2.8mm(예를 들어, 2.77mm)이다. 리스트레이닝 플러그는, 이 실시형태에서, 약 2.5mm 또는 5mm 길이의 길이를 갖는다.

[0084] 리스트레이닝 플러그는 리스트레이닝 플러그와 장치 본체의 탄성 부분 사이에 마이크로채널의 형성을 허용하기에 적절한 임의의 길이일 수 있다. 리스트레이닝 플러그의 외부 표면은 리스트레이닝 플러그의 전체 길이를 따라 또는 리스트레이닝 플러그의 길이의 단지 일부에 대해서, 장치 본체의 탄성 부분의 내부 표면과 접촉할 수 있다. 예를 들어, 실린더와 같이 형상화된 리스트레이닝 플러그의 외부 표면이 리스트레이닝 플러그의 전체 길이를 따라 수 투과성 본체의 탄성 부분에서 개구부의 내부 표면과 접촉할 수 있다. 그러나 하나 이상의 쐼지형, 각진형, 또는 테이퍼형 표면을 갖는 리스트레이닝 플러그의 외부 표면이, 예를 들어, 도 3 및 도 6에 도시된 바와 같이, 리스트레이닝 플러그의 전체 길이의 일부를 따라 단지 수 투과성 본체의 탄성 부분의 내부 표면과 접촉할 수 있다.

[0085] 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그의 길이는 약 2mm 내지 약 10mm, 약 2mm 내지 약 8mm, 약 2 내지 약 6mm, 또는 약 2.5mm 내지 약 5mm일 수 있다.

[0086] 일반적으로, 수 투과성 본체의 탄성 부분의 내부 표면 및 리스트레이닝 플러그는 리스트레이닝 플러그 및 수 투과성 본체의 탄성 부분이 배치 동안 서로 접촉한 채로 유지되도록 형상화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 도 3에 도시된 바와 같이, 접착제(70)가 수 투과성 본체(52)의 탄성부분(54)과 리스트레이닝 플러그(56)를 함께 고정시키기 위해서 사용될 수 있다. 접착제의 양 및 배치가 본 명세서에 기술된 약물방출에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 한, 접착제의 단일 부분 또는 하나 이상의 개별 부분이 이용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그는 기계적으로 고정될 수 있다. 예를 들어, 외부 클램프가 수 투과성 본체의 탄성 부분과 리스트레이닝 플러그를 함께 고정시키기 위해서 사용될 수 있다. 임의의 적절한 클램프는 이것이 본 명세서에 기술된 바와 같이 환자에 대한 장치의 관용성(tolerability) 또는 약물 방출에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 한 사용될 수 있다. 리스트레이닝 플러그가 기계적으로, 접착제를 사용하여, 또는 둘 모두로 고정될 때, 마이크로채널의 형성을 보장하기 위해서, 탄성 부분 또는 리스트레이닝 플러그 또는 둘 모두를 더 연질의 재료로 형성할 필요가 있을 수 있다.

[0087] 리스트레이닝 플러그는 본 명세서에 기술된 바와 같은 장치로부터의 약물의 방출을 허용하는 임의의 생체적합성 재료 또는 생체적합성 재료의 조합물로 제조될 수 있다. 예를 들어, 리스트레이닝 플러그는 중합체, 예컨대, 실

리콘 또는 에틸렌 바이닐 아세테이트, 세라믹, 접착제, 또는 이들의 조합물로 제조될 수 있다.

[0088] 특정 실시형태에서, 리스트레이닝 플러그는 탄성 부분의 내부 표면과 리스트레이닝 플러그 사이에 바람직하지 않은 결합을 방지하기 위한 재료로 코팅되고, 예컨대, 조립된 장치가 예를 들어, 감마 조사에 의해서 멸균되는 경우 특정 중합체 재료로 수행될 수 있다. 예를 들어, 리스트레이닝 플러그는 실리콘일 수 있고, 파릴렌, 예컨대, 파릴렌 C로 코팅될 수 있다.

[0089] 유지 프레임 부분

[0090] 바람직한 실시형태에서, 도 3 및 도 4에 도시된 바와 같이 약물 전달 장치(50)는 유지 프레임 부분(76)을 포함한다. 유지 프레임 부분(76)은 약물 저장소 부분(78)과 연관되고, 약물 저장소 부분(78)이 신체에, 예컨대, 방광에 유지되는 것을 허용한다. 유지 프레임 부분(76)은 비교적 확장된 형상 및 비교적 하위-프로파일 형상 간에 변형 가능한 유지 프레임(74)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 유지 프레임(74)은 자연적으로 비교적 확장된 형상을 취할 수 있고, 신체로의 삽입을 위해서 비교적 하위-프로파일 형상으로 조작될 수 있고, 신체에 삽입되면 비교적 확장된 형상으로 자발적으로 복귀될 수 있다. 비교적 확장된 형상의 유지 프레임(74)은 체강 내에서의 유지를 위해서 형상화될 수 있고, 비교적 하위-프로파일 형상의 유지 프레임(74)은 배치 장비, 예컨대, 카테터 또는 방광경의 작업 채널을 통한 신체로의 삽입을 위하여 형상화될 수 있다. 그러한 결과를 달성하기 위해서, 유지 프레임(74)은 배치되면 장치가 비교적 하위-프로파일 형상을 취하는 것을 방해하도록 선택된 탄성 한계치, 모듈러스 및/또는 스프링 상수를 가질 수 있다. 그러한 구성은 예측된 힘 하에서 신체로부터 장치의 돌발적인 배출을 제한하거나 방지할 수 있다. 예를 들어, 장치는 배뇨 또는 배뇨근의 수축 동안 방광에 유지될 수 있다.

[0091] 바람직한 실시형태에서, 유지 프레임(74)은 탄성 와이어를 포함하거나 또는 이것으로 이루어진다. 예를 들어, 도 3 및 도 4에 도시된 실시형태에서, 유지 프레임(74)은 초탄성 합금, 예컨대, 니티놀로부터 형성된 탄성 와이어이고, 유지 프레임 내강(80)의 벽(84)에 의해서 둘러싸이는데, 이것은 유지 프레임(74) 주변에 보호성 외피를 형성한다. 벽(84)은 고분자 재료, 예컨대, 실리콘으로 형성될 수 있다. 일부 다른 실시형태에서, 유지 프레임은 초탄성 합금, 예컨대, 니티놀로부터 형성된 탄성 와이어일 수 있는데, 이것은 실리콘 외피와 같은 중합체 코팅으로 피복되고 약물 저장소 부분에 부착된다. 추가의 다른 실시형태에서, 탄성 와이어는 비교적 낮은 모듈러스의 엘라스토머로 형성될 수 있다.

[0092] 일부 실시형태에서, 유지 프레임 내강(80)은 유지 프레임(74) 및 충전 재료, 예컨대, 중합체 필링을 포함할 수 있다. 충전 재료의 예는 실리콘 접착제, 예컨대, 누실 테크놀로지 엘엘씨사(Nusil Technology LLC)의 MED3-4213 일 수 있지만 다른 충전 재료가 사용될 수 있다. 충전 재료는 유지 프레임(74) 주위의 유지 프레임 내강(80)에서 공극을 완전히 또는 부분적으로 충전시킬 수 있다. 예를 들어, 충전 재료는 유지 프레임(74) 주위의 유지 프레임 내강(80)에 부어질 수 있고 그 내에서 경화될 수 있다. 충전 재료는 약물 저장소 내강(60)이 유지 프레임(74)을 따라서 신장되거나, 이 주위로 비틀리거나 회전하는 경향성을 감소시키면서, 유지 프레임(74)에 대해서 선택된 배향으로 약물 저장소 내강(60)을 유지시킬 수 있다. 그러나 충전 재료는 필수적인 것은 아니며, 생략될 수 있다.

[0093] 유지 프레임(74)이 비교적 확장된 형상, 예컨대, 도 3A에 도시된 코일형 형상인 경우, 장치(50)는 방광으로부터의 배출을 방지하기에 적절한 치수를 갖는 공간을 차지할 수 있다. 유지 프레임이 비교적 하위-프로파일 형상, 예컨대, 도 8에 도시된 연장된 형상인 경우, 장치(700)는 예컨대, 배치 장비(702)의 작업 채널을 통해서 신체 내로의 삽입에 적절한 면적을 차지할 수 있다. 탄성 와이어의 특성은 장치가, 압축 하중에 반응하여 변형하지만 하중이 제거되면 초기 형상으로 자발적으로 복귀되는 스프링으로서 기능하도록 한다.

[0094] 프레첼 형상을 취하는 유지 프레임은 압축력에 비교적 저항성일 수 있다. 프레첼 형상은 본질적으로 2개의 하위-원을 포함하고, 각각은 그 자체의 더 작은 호를 가지며 공통의 더 큰 호를 공유한다. 프레첼 형상이 처음 압축될 때, 더 큰 호는 압축력의 대부분을 흡수하고 변형하기 시작하지만, 계속된 압축이 더 작은 호를 중첩시키고, 그 다음 3개의 호 모두가 압축력에 저항한다. 장치의 압축에 대한 저항은 2개의 하위-원이 중첩하면 전체적으로 증가하고, 배뇨 동안 방광이 수축할 때 장치의 붕괴 및 배출을 방해한다.

[0095] 유지 프레임이 형상-기억 재료를 포함하는 실시형태에서, 프레임을 형성하는 데 사용된 재료는 "기억"할 수 있고 장치에 열을 가하면, 예컨대, 방광에 도입되어 체온에 노출되었을 때 자발적으로 비교적 확장된 형상을 취할 수 있다.

[0096] 유지 프레임은 체강, 예컨대, 방광 내에서 장치를 유지시키기 위해 충분히 높은 스프링 상수를 갖는 형상을 가질 수 있다. 고 모듈러스 재료 또는 저 모듈러스 재료가 사용될 수 있다. 특히 저-모듈러스 재료가 사용되는 경우,

유지 프레임은 스프링 상수를 제공하는 직경 및/또는 형상을 가질 수 있는데, 스프링 상수 없이는 프레임이 배뇨의 힘 하에서 상당히 변형될 것이다. 예를 들어, 유지 프레임은 미국 공개특허 제2009/0149833호(Cima 등)에 기술된 바와 같이 바람직한 스프링 상수를 달성하도록 특수하게 설계된 하나 이상의 권선(winding), 코일(coil), 나선(spiral) 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다.

[0097] 유지 프레임은 실질적으로 평면에 국한되는 2-차원 구조, 3-차원 구조, 예컨대, 회전타원체의 내부를 차지하는 구조 또는 이들의 조합물을 가질 수 있다.

[0098] 약물 제형

[0099] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약물"은 임의의 적합한 약제학적 활성 성분을 포괄한다. 약물은 활성 성분의 다른 형태/유형 중에서 소분자, 거대분자, 생물체 또는 대사산물일 수 있다. 본 명세서에 기술된 약물은 이의 대안적인 형태, 예컨대, 염 형태, 유리 산 형태, 유리 염기 형태 및 수화물을 포함한다. 약물은 관련 기술 분야에 공지된 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 약물의 비제한적 예는 젬시타빈, 옥살리플라틴, 및/또는 또 다른 화학치료제; 트로스피움 및/또는 또 다른 항무스카린제; 및/또는 리도카인 및/또는 또 다른 마취제를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 구획에 2종 이상의 유형의 약물 정제(예를 들어, 상이한 약물)가 적재되어, 약물의 조합물이 전달될 수 있다.

[0100] 실시형태에서, 약물은 통증을 치료하기 위하여 사용되는 것이다. 다양한 마취제, 진통제 및 이들의 조합물이 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 약물은 마취제이다. 마취제는 코카인 유사체일 수 있다. 마취제는 아미노아마이드, 아미노에스터 또는 이들의 조합물일 수 있다. 아미노아마이드 또는 아마이드-부류 마취제의 대표적인 예는 아르티카인, 부피바카인, 카르티카인, 신초카인, 에티도카인, 레보부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 프릴로카인, 로피바카인 및 트라이메카인을 포함한다. 아미노에스터 또는 에스터-부류 마취제의 대표적인 예는 아밀로카인, 벤조카인, 부타카인, 클로로프로카인, 코카인, 사이클로메티카인, 다이메토카인, 헥실카인, 라로카인, 메프릴카인, 메타부톡시카인, 오르토카인, 피페로카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 프록시메타카인, 리소카인 및 테트라카인을 포함한다. 약물은 또한 옥시부티닌 또는 프로피페린과 같이, 마취효과를 나타내는 항무스카린 화합물일 수 있다. 실시형태에서, 진통제는 오피오이드를 포함한다. 오피오이드 효능제의 대표적인 예는 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질 모르핀, 벤지트라마이드, 부프레노르핀, 부토파놀, 클로니타젠, 코데인, 데소모르핀, 텍스트로모라마이드, 데조신, 다이암프로마이드, 다이아모르폰, 다이히드로코데인, 다이히드로모르핀, 다이메녹사돌, 다이메렙타놀, 다이메틸티암부텐, 다이옥사페틸 부티레이트, 다이피파논, 엡타조신, 에토헤타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 하이드록시페티딘, 아이소메타돈, 케토베미돈, 레보르파놀, 레보펜아실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 뱀타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 미로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로핀, 노르모르핀, 노르피파논, 아편, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레틴, 펜타조신, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리타마이드, 프로헵타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 술펜타닐, 티리딘, 트라마돌, 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 혼합물을 포함한다. 다른 오피오이드 약물, 예컨대, 뮤, 카파, 델타 및 통각 오피오이드 수용체 효능제가 고려된다. 기타 적합한 통증 완화제의 대표적인 예는 살리실 알코올, 페나조피리딘 염산염, 아세트아미노펜, 아세트일 살리실산, 플루페니살, 이부프로펜, 인도프로펜; 인도메타신, 나프록센과 같은 작용제를 포함한다.

[0101] 특정 실시형태에서, 약물은 염증성 병태, 간질성 방광염, 방사선 방광염, 고통 방광 증후군, 전립선염, 요도염, 수술후 통증 및 신장결석을 치료하기 위하여 사용되는 것이다. 이러한 병태를 위한 특정 약물의 비제한적 예는 리도카인, 글리코사미노글리칸(예를 들어, 콘드로이틴 설페이트, 설토텍사이드), 펜토산 폴리설페이트 소듐(PPS), 다이메틸 설펡사이드(DMSO), 옥시부티닌, 미토마이신 C, 해파린, 플라복세이트, 케토롤락 또는 이들의 조합물을 포함한다. IC의 치료에서 사용될 수 있는 약물의 다른 비제한적 예는 신경 성장 인자 단클론성 항체(MAB) 길항제, 타네주맙, 및 칼슘 채널 알파-2-델타 조절제, 예컨대, PD-299685 또는 가베펜틴을 포함한다.

[0102] 특정 실시형태에서, 약물은 절박 요실금 및 신경성 요실금, 뿐만 아니라 방광 삼각염을 비롯한, 요실금, 빈뇨, 또는 요절박을 치료하기 위하여 사용되는 것이다. 사용될 수 있는 약물은 항콜린제, 항연축제, 항무스카린제, (네모)-2-작용제, 알파 아드레날린성 약물, 항경련제, 노르에피네프린 흡수 저해제, 세로토닌 흡수 저해제, 칼슘 채널 차단제, 칼륨 채널 개방제, 및 근육이완제를 포함한다. 요실금의 치료를 위한 적절한 약물의 대표적인 예는 옥시부티닌, S-옥시부티닌, 에메프로니움, 베라파밀, 이미프라민, 플라복세이트, 아트로핀, 프로판테린, 톨테로딘, 로시페린, 클렌부테롤, 다리페나신, 테로딜린, 트로스피움, 히오스시아민, 프로피페린, 데스모프레신, 바미카마이드, 클리디니움 브로마이드, 사이사이클로민 HCl, 글리코피롤레이트 아미노알코올 에

스터, 이프라트로피움 브로마이드, 메펜졸레이트 브로마이드, 메트스코폴아민 브로마이드, 스코폴아민 하이드로 브로마이드, 이오트로피움 브로마이드, 페소테로딘 푸마레이트, YM-46303(야마노우치사(Yamanouchi Co.), 일본 소재), 란페리손(니뽀 카야쿠사(Nippon Kayaku Co.), 일본 소재), 이나페리손, NS-21(니뽀 시나쿠 오리온사(Nippon Shinyaku Orion), 포멘티(Formenti), 일본/이탈리아 소재), NC-1800(니뽀 케미파사(Nippon Chemiphar Co.), 일본 소재), Z D-6169(제네카사(Zeneca Co.), 영국 소재), 및 스틸로니움 아이오다이드를 포함한다.

[0103] 특정 실시형태에서, 약물은 요로암, 예컨대, 방광암 및 전립선암을 치료하기 위해서 사용되는 것이다. 사용될 수 있는 약물은 항증식제, 세포독성제, 화학치료제 또는 이들의 조합물을 포함한다. 요로암의 치료에 적합할 수 있는 약물의 대표적인 예는 바실러스 칼메트 게랭(*Bacillus Calmette Guérin*: BCG) 백신, 시스플라틴, 독소루비신, 발루비신, 젬시타빈, 마이코박테리아 세포벽-DNA 복합체(MCC), 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 티오테파, 미토마이신, 플루오로우라실, 류프롤라이드, 다이에틸스틸베스트롤, 에스트라무스틴, 메게스트롤 아세테이트, 사이프로테론, 플루타마이드, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절제(즉, SERM, 예컨대, 타목시펜), 보툴리눔 독소 및 사이클로포스파마이드를 포함한다. 약물은 생물제일 수 있고, 그것은 단클론성 항체, TNF 저해제, 항-루킨 등을 포함할 수 있다. 약물은 또한 면역조절제, 예컨대, 이미퀴모드를 비롯한 TLR 효능제 또는 또 다른 TLR7 효능제일 수 있다. 약물은 또한 카이나제 저해제, 예컨대, 특히 섬유모세포 성장인자 수용체-3(FGFR3)-선택성 타이로신 카이나제 저해제, 포스포티딜이노시톨 3 키나제(PI3K) 저해제 또는 미토젠-활성화 단백질 카이나제(MAPK) 저해제 또는 이들의 조합물일 수 있다. 다른 예는 셀레룩시브, 엘로티닙, 제피티닙, 파클리탁셀, 플레페논 E, 발루비신, 네오카지노스타틴, 아파지쿠온, 벨리노스타트, 인제놀 메부테이트, 유로시딘(MCC), 프록시니움(VB 4845), BC 819(바이오크셀 셰라퓨틱스사(BioCancell Therapeutics)), 키홀 림페트 헤모시아닌, LOR 2040(로루스 셰라퓨틱스사(Lorus Therapeutics)), 유로칸산, OGX 427(온코제넥스사(OncoGenex)), 및 SCH 721015(쉐링-플라우사(Schering-Plough))를 포함한다. 다른 방광내 암 치료는 소분자, 예컨대, 아파지쿠온, 아드리아마이신, AD-32, 독소루비신, 도세탁셀, 에피루비신, 젬시타빈, HTI-286(헤미아스텔린 유사체), 이다루비신, γ -리놀렌산, 미토잔트론, 메글루민 및 티오테파; 거대분자, 예컨대, 활성화 대식세포, 활성화 T 세포, EGF-텍스트란, HPC-독소루비신, IL-12, IFN- α 2b, IFN- γ , α -락탈부민, p53 아데노벡터, TNF α ; 조합물, 예컨대, 에피루비신+BCG, IFN+파마루비신, 독소루비신+5-FU(경구), BCG+IFN, 및 백일해 독소+방광절제; 활성화 세포, 예컨대, 대식세포 및 T 세포; 방광내 주입제, 예컨대, IL-2 및 독소루비신; 화학감작제, 예컨대, BCG+항섬유소용해제(파라메틸벤조산 또는 아미노카프로산) 및 독소루비신+베라피딘; 진단제/조영제, 예컨대, 핵심아미노레블리네이트, 5-아미노레블린산, 아이오도데옥시우리딘, HMF1 Mab+Tc99m; 및 국소 독성 관리를 위한 작용제, 예컨대, 폼알린(출혈방광염)을 포함한다.

[0104] 특정 실시형태에서, 약물은 방광, 전립선 및 요도 관련 감염을 치료하기 위해서 사용되는 것이다. 항생제, 항박테리아, 항진균제, 항원충제, 방부제, 항바이러스제 및 기타 항감염제가 이러한 감염의 치료를 위하여 투여될 수 있다. 감염의 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 미토마이신, 시프로플록사신, 노르플록사신, 오픈록사신, 메탄아민, 나이트로푸란토인, 암피실린, 아목시실린, 나프실린, 트라이메토프림, 설폰아마이드 트라이메토프림 설파메톡사졸, 에리트로마이신, 독시사이클린, 메트로니다졸, 테트라사이클린, 카나마이신, 페니실린, 세팔로스포린 및 아미노글리코사이드를 포함한다.

[0105] 특정 실시형태에서, 약물은 방광 또는 자궁과 같은 비뇨생식기 부위의 섬유증을 치료하기 위하여 사용되는 것이다. 섬유증의 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 펜톡스필린(잔틴 유사체), 항TNF, 항TGF 작용제, GnRH 유사체, 외인성 프로게스틴, 항프로게스틴, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 다나졸 및 NSAID이다.

[0106] 특정 실시형태에서, 약물은 신경성 방광을 치료하기 위해서 사용되는 것이다. 이러한 약물의 대표적인 예는 진통제 또는 마취제, 예컨대, 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 프릴로카인, 아르티카인 및 로피바카인; 항콜린성제; 항무스카린제, 예컨대, 옥시부티닌 또는 프로피베린; 바닐로이드, 예컨대, 캅사이신 또는 레시니페라톡신; 항무스카린제, 항무스카린제, 예컨대, M3 무스카린 아세틸콜린 수용체(mAChR)에 작용하는 것; GABAB 효능제를 비롯한 항연축제, 예컨대, 바클로펜; 보툴리눔 독소; 캅사이신; α -아드레날린 길항제; 항경련제; 세레토닌 재흡수 저해제, 예컨대, 아미트리프틸린; 및 신경 성장인자 길항제를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 약물은 문헌[Reitz et al., Spinal Cord 42:267-72 (2004)]에 기술된 바와 같이, 방광 구실에 작용하는 것 또는 원심성 콜린성 전달에 작용하는 것일 수 있다.

[0107] 특정 실시형태에서, 약물은 신경성 배뇨근 과잉활성 및/또는 저 순응성 배뇨근으로 인한 실금을 치료하기 위해서 사용되는 것이다. 이러한 유형의 약물의 예는 방광 이완 약물(예를 들어, 옥시부티닌(탁월한 근육 이완 활성과 국소 마취 활성을 갖는 항무스카린제), 프로피베린, 임프라트로프리움, 티오트로피움, 트로스피움, 테로딜린, 톨테로딘, 프로판텔린, 옥시펜사이클리민, 플라복세이트 및 삼환식 항우울제; 방광과 요도를 자극하

는 신경을 차단하기 위한 약물(예를 들어, 바닐로이드(캡사이신, 레시니페라톡신), 보툴리눔-A 독소); 또는 배뇨근 수축 강도, 배뇨반사, 배뇨괄약근 협동장애를 조정하는 약물(예를 들어 GABA_B 효능(바클로펜), 벤조디아제핀)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약물은 신경성 괄약근 기능부전으로 인한 실금의 치료에 대해서 공지된 것으로부터 선택된다. 이러한 약물의 예는 α -아드레날린 효능제, 에스트로겐, β -아드레날린 효능제, 삼환식 항우울제(이미프라민, 아미트립틸린)를 포함한다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 약물은 방광 비움을 촉진하는 것으로 공지된 것(예를 들어, α -아드레날린 길항제(펜톨아민) 또는 콜린성제)으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 약물은 항콜린성 약물(예를 들어, 다이사이클로민), 칼슘 채널 차단제(예를 들어, 베라파밀) 트로판 알칼로이드(예를 들어, 아트로핀, 스 코폴라민), 노시셉틴/오르파닌 FQ, 및 베타놀(예를 들어, M3 무스카린 효능제, 콜린 에스터)로부터 선택된다.

[0108] 일부 실시형태에서, 삼투압을 증가시키는 작용제가 수 투과성 본체에 배치되거나 약물 제형에 포함될 수 있거나, 또는 일부 실시형태에서, 약물 자체가 삼투제로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 약물 및 삼투제는 균질하게 혼합되거나 정제로 압축될 수 있다. 또 다른 예로서, 약물 정제가 리스트레이닝 플러그 근처에 배치될 수 있고, 삼투제가 약물 정제 옆에 배열될 수 있다. 삼투제의 비제한적 예는 유레아, 시트르산, 1-타르타르산, 락토스-프룩토스, 텍스트로스-프룩토스, 수크로스-프룩토스, 만니톨-프룩토스, 염화나트륨, 프룩토스, 락토스-수크로스, 염화칼륨, 락토스-텍스트로스, 만니톨-텍스트로스, 텍스트로스-수크로스, 만니톨-수크로스, 수크로스, 만니톨-락토스, 텍스트로스, 황산칼륨, 만니톨, 인산나트륨 삼염기 $\cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$, 인산나트륨 이염기 $\cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$, 인산나트륨 이염기 무수물, 및 인산나트륨 일염기 $\cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다.

[0109] 장치의 용도 및 응용

[0110] 장치는 체강 또는 내강에 배치될 수 있고, 그 다음 1종 이상의 병태의 치료를 위한 1종 이상의 약물을, 배치 부위의 하나 이상의 조직에 국소적으로 그리고/또는 배치 부위로부터 멀리 떨어진 다른 조직에 국지적으로 방출할 수 있다. 방출은 장기간에 걸쳐 제어될 수 있다. 이후 장치는 제거되거나, 재흡수되거나, 배설되거나, 이들의 일부의 조합일 수 있다.

[0111] 일례에서, 장치는 약물 전달 장치를 배치 장비에 통과시키고, 장치를 배치 장치로부터 신체로 방출시킴으로써 신체에 삽입된다. 장치가 체강, 예컨대, 방광에 배치되는 경우에, 장치가 배치 장비로부터 공동으로 빠져나가면, 장치가 유지 형상, 예컨대, 확장된 또는 더 고위의 프로파일 형상을 취한다. 예를 도 7에 도시하는데, 이것은 장치가 배치 장비(702)를 빠져나감에 따라서 장치(700)가 유지 형상을 취하는 것을 나타낸다. 배치 장비(702)는 임의의 적합한 내강 장치, 예컨대, 카테터, 요도 카테터, 또는 방광경일 수 있다. 배치 기구(702)는 상업적으로 입수 가능한 장치 또는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2011/0202036호(Boyko 등)에 기술된 것과 같이 본 발명의 약물 전달 장치를 위해서 특수하게 개작된 장치일 수 있다.

[0112] 일단 신체에 삽입되면, 장치는 제어된 방식으로 약물을 방출한다. 장치는 목적하는 미리 결정된 시간 기간에 걸쳐서 목적하는 양의 약물을 연장된, 연속적, 간헐적 또는 주기적 방출 제공할 수 있다. 실시형태에서, 장치는 약물의 목적하는 용량을, 연장된 기간, 예컨대, 12시간, 24시간, 5일, 7일, 10일, 14일 또는 20, 25, 30, 45, 60, 또는 90일, 또는 그 초과에 걸쳐서 전달할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 장치는 방광내 약물 전달 장치이며, 이것은 7일 내지 60일, 예를 들어, 14일 내지 30일 범위의 선택된 치료 기간에 걸쳐서 치료적 양의 약물을 방광 내의 소변으로 방출한다. 약물의 전달 속도 및 투여량은 전달될 약물 및 치료될 질환 또는 병태에 따라 선택될 수 있다.

[0113] 장치가 고체 형태의 약물을 포함하는 실시형태에서, 장치로부터의 약물 용출은 장치 내 약물의 용해 다음에 일어난다. 체액이 장치에 들어가고, 약물과 접촉하고, 약물을 가용화하고, 그 이후 용해된 약물이 본 명세서에 기술된 마이크로채널을 통해서 장치를 빠져나온다. 예를 들어, 장치가 방광에 배치되는 경우에 약물은 소변과 접촉할 때 가용화될 수 있다.

[0114] 그 다음, 장치가 비-재흡수성, 비-붕괴성, 또는 그렇지 않으면 제거될 필요가 있는 경우, 장치는 신체로부터 회수될 수 있다.

[0115] 장치는 또한 회수가 불필요하도록, 완전히 또는 부분적으로 생체재흡수성으로 구성될 수 있다. 한 경우에, 장치는 재흡수되거나, 배뇨 동안 방광으로부터 배출될 수 있기에 충분하게 분해된다. 일부 실시형태에서, 장치는 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제8,690,840호에 기술되는 바와 같이 배뇨 동안 요도를 통과하는 것을 허용하는 형상으로 붕괴될 수 있도록 생체분해성 링크를 포함한다. 장치는 약물의 일부 또는 바람직하게는 대부분 또는 전체 약물이 방출될 때까지, 회수 또는 재흡수되지 않을 수 있다.

- [0116] 도 8은 방광으로의 장치(800)의 배치를 도시하고, 여기서 성인 인간 남성 해부도를 예로서 낸다. 배치 장비(802)는 요도를 통해서 방광에 삽입될 수 있고, 예를 들어 장치(800)가 방광을 빠져나갈 때까지, 스타일렛(stylet) 및/또는 윤활제 또는 다른 유체의 유동에 의해서 추진되어 장치(800)가 배치 장비(802)를 통과할 수 있다. 따라서, 장치는 치료를 필요로 하는 남성 또는 여성 인간 환자의 방광에 배치된다.
- [0117] 장치는 독립적인 절차로 또는 또 다른 비뇨기과적 또는 기타 절차 또는 수술과 함께, 다른 절차 이전에, 절차 동안 또는 절차 이후에 환자의 방광에 배치될 수 있다. 장치는 수술 전후에(perio-operatively), 수술 후에(postoperatively), 또는 둘 모두에 치료 또는 예방을 위해서 국소적 및/또는 국지적 조직에 전달되는 1종 이상의 약물을 방출할 수 있다.
- [0118] 일 실시형태에서, 자가-함유된(self-contained) 약물 페이로드를 갖는 약물 전달 장치가 방광 내에 완전히 배치되어 치료를 필요로 하는 표적 조직에 치료적으로 유효한 양으로 방광에 대한 적어도 하나의 약물의 지속적인 전달을 제공한다. 이는 방광 자체이거나 방광에 국지적으로 근접할 수 있다. 이러한 국지적 전달은 바람직하지 않은 부작용을 수반하거나 또는 약물의 불충분한 생체이용률을 초래할 수 있는 전신 투여에 대한 대안을 제공할 수 있다. 장치의 생체내 배치 이후, 약물의 페이로드의 적어도 일부가 장치로부터 실질적으로 연속으로 연장된 기간에 걸쳐서, 요로상피 및 가능하게는 인근 조직에, 환자에서 방광 기능을 개선하거나 치료를 제공하기에 유효한 양으로 방출된다. 바람직한 실시형태에서, 장치는 미리 결정된 기간, 예컨대, 2주, 3주, 4주, 1개월 또는 그 초과에 걸쳐서 약물을 방출하면서 방광에 체류한다.
- [0119] 이러한 경우, 장치는 간질성 방광염, 방사선 방광염, 골반 통증, 과활동성 방광 증후군, 방광암, 신경성 방광, 신경성 또는 비-신경성 방광-괄약근 기능부전, 감염, 수술 후 통증 또는 방광으로 전달된 약물로 치료되는 기타 질환, 장애 및 병태를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 장치는 방광 기능, 예컨대, 방광 용적, 순응도 및/또는 비저해된 수축 빈도를 개선하거나, 방광 또는 다른 인근 영역의 통증 및 불편을 감소시키거나, 다른 효과를 갖거나, 또는 이들의 조합인 약물을 전달할 수 있다. 방광-배치 장치는 또한 치료적 유효량의 1종 이상의 약물을 신체 내의 다른 비뇨생식 부위, 예컨대, 특히 신장 중 하나 또는 둘 모두, 요도, 요관 중 하나 또는 둘 모두, 음경, 고환, 정낭 중 하나 또는 둘 모두, 정관 중 하나 또는 둘 모두, 사정관 중 하나 또는 둘 모두, 전립선, 질, 자궁, 난소 중 하나 또는 둘 모두, 또는 나팔관 중 하나 또는 둘 모두 또는 이들의 조합을 포함하는 신체의 비뇨기계 또는 생식기계 내의 기타 위치에 전달할 수 있다. 예를 들어, 방광내 약물 전달 장치는 다른 질환, 장애 및 병태 중에서 신장결석 또는 섬유증, 발기장애의 치료에서 사용될 수 있다.
- [0120] 일 실시형태에서, 방광내 약물 전달 장치는 방광에 배치되어, 비뇨생식 조직에서의 질환 또는 장애와 같은 임의의 기원으로부터 발생하는 통증, 또는 특히 수술, 카테터 삽입, 절제, 의료 장치 이식, 또는 결석 또는 외부 물체 제거와 같은 임의의 방광 절차로부터 기인하는 통증의 관리를 위해서 리도카인 또는 또 다른 마취제를 국소적으로 전달한다.
- [0121] 실시형태에서, 약물 전달 장치는, 예컨대, 장치가 제조/조립된 후 그리고 장치가 환자에 배치되기 전에 멸균된다. 일부 경우에, 장치는 장치가 포장된 후에, 예컨대, 포장에 감마 조사, 전자빔 조사, 또는 에틸렌 옥사이드 가스를 적용함으로써 멸균될 수 있다. 감마 조사가 약물 전달 장치의 특정 양상의 성능에 영향을 미칠 수 있지만, 재료 및 구성이, 본 명세서에 설명된 바와 같이, 임의의 부정적인 효과를 제거하거나 또는 실질적으로 중화시키도록 선택될 수 있다.
- [0122] 일 양상에서, 약물을 환자에게 투여하는 방법은, 본 명세서에 기술된 약물 전달 장치 중 임의의 것을 환자의 내강 또는 체강 내에 삽입하는 단계; 및 저장소 내로의 물 유입을 허용하여 약물을 저장소로부터 장치 본체에 존재하는 임의의 사전 형성된 관통 구멍을 통해서 그리고 장치 본체의 리스트레이닝 플러그와 탄성 부분 사이에 형성된 하나 이상의 마이크로채널을 통해서 (i) 약물 저장소 및 적어도 하나의 사전 형성된 방출 포트 또는 (ii) 약물 저장소 및 장치의 단부의 개구부로부터 장치 외부로 그리고 내강 또는 체강 내로 유도시키기에 효과적인 저장소 내에서의 압력을 생성시키는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 체강은 환자의 방광이다.
- [0123] 일부 특정 실시형태에서, 트로스피움은 척수 손상(SCI)으로부터 초래한 신경성 배뇨 과잉활성(NDO)의 치료를 위해서 환자의 방광에 국지적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 6개월 이상 동안 외상성 또는 비외상성 천수상부(suprasacral) SCI를 갖는 것으로 진단되고, NDO의 이력이 기록된 환자이다. 이러한 환자는 또한 방광을 비우기 위해서 방광내 카테터(비-유치(non-indwelling))를 사용하는 것이 필요할 수 있다. 이들 실시형태 중 일부에서, 트로스피움의 환자의 방광 내로의 국지적 투여는 본 명세서에 기술된 약물 전달 시스템 중 하나를 사용함으로써 달성된다. 일부 특정 실시형태에서, 장치(트로스피움의 페이로드, 예를 들어, 트로스피움 클로라이드를 포함하는 정제를 함유함)는 삽입기를 통해서 방광에 놓이고, 그 다음 장치는 30 내지 60일 이후에,

예컨대, 42일 이후에 제거된다. 장치는 트로스피움을 유지 시간 동안, 점진적으로, 연속적으로 방출한다. 이들 실시형태 중 일부에서, 장치는 트로스피움을 치료 기간에 걸쳐서, 예를 들어, 42일의 유지 기간에 걸쳐서, 약 2 mg/일 내지 약 30mg/일, 예를 들어 약 5mg/일 내지 약 25mg/일, 예컨대, 약 5mg/일 내지 약 15mg/일, 또는 약 10mg/일의 1일 평균 속도로 방출한다. 일부 다른 실시형태에서, 트로스피움은 관련 기술 분야의 공지된 기타 전달 시스템, 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된, 미국 특허 출원 공개 제2015/0182516호(Giesing)에 기술된 바와 같은 기타 전달 시스템에 의해서 방광에 국지적으로 투여될 수 있다.

[0124] 일부 특정 실시형태에서, 트로스피움은 특발성 과민성 방광(iOAB) 및 요실금의 치료를 위해서 환자의 방광에 국지적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 적어도 6개월 동안 절박 요실금 또는 두드러진 절박 구성성분을 갖는 혼합 요실금을 갖는 OAB(빈뇨/절박성)의 증상을 갖는 것으로 진단된 환자이다. 이들 실시형태 중 일부에서, 트로스피움의 환자의 방광 내로의 국지적 투여는 본 명세서에 기술된 약물 전달 시스템 중 하나를 사용함으로써 달성된다. 일부 특정 실시형태에서, 장치(트로스피움의 페이로드, 예를 들어, 트로스피움 클로라이드를 포함하는 정제를 함유함)는 삽입기를 통해서 방광에 놓이고, 그 다음 장치는 30 내지 60일 이후에, 예컨대, 42일 이후에 제거된다. 장치는 트로스피움을 유지 시간 동안, 점진적으로, 연속적으로 방출한다. 이들 실시형태 중 일부에서, 장치는 트로스피움을 치료 기간에 걸쳐서, 예를 들어, 42일의 유지 기간에 걸쳐서, 약 2 mg/일 내지 약 30mg/일, 예를 들어 약 5mg/일 내지 약 25mg/일, 예컨대, 약 5mg/일 내지 약 15mg/일, 또는 약 10mg/일의 1일 평균 속도로 방출한다. 일부 다른 실시형태에서, 트로스피움은 관련 기술 분야의 공지된 기타 전달 시스템, 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된, 미국 특허 출원 공개 제2015/0182516호(Giesing)에 기술된 바와 같은 기타 전달 시스템에 의해서 방광에 국지적으로 투여될 수 있다.

[0125] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예를 참고로 추가로 이해될 수 있다.

[0126] 실시예 1

[0127] 중심 레이저-천공된 오리피스를 갖는 장치의 프로토타입을 제조하였고, 트로스피움 클로라이드 정제를 적재하였다. 한 세트의 장치는 각각의 단부에 2개의 스페이서 오리피스(즉, 내부에 형성된 종축 오리피스를 갖는 플러그)를 포함하였고, 제2 세트의 장치는 단부에 2개의 리스트레이닝 플러그를 갖는다. 프로토타입의 예시들은 도 11 및 도 12에 나타낸 그래프들의 중간에 포함되어 있다. 도 11의 장치는 3개의 약물 방출 애퍼처를 갖는데: 2개는 반대 단부에 존재하고, 하나는 측면에 존재한다. 장치는 2.64mm의 약물 저장소 내강 내경 및 0.2mm의 벽 두께를 가졌다. 벽은 50A의 경도를 가졌다. 도 12의 장치는 하나의 방출 애퍼처와, 마이크로채널을 형성하기에 충분한 삼투압이 발생할 때 방출을 제공할 수 있는 2개의 반대 단부를 갖는다. 장치는 2.64mm의 약물 저장소 내강 내경 및 0.2mm의 벽 두께를 가졌다. 벽은 50A의 경도를 가졌다.

[0128] 장치를 탈이온수의 용기에 넣고, 시간에 따라서 방출되는 트로스피움 클로라이드의 양을 측정하였다. 시험관내 시험의 결과(각각의 프로토타입 설계에 대해서 5회)를 도 11 및 도 12에 나타낸다. 인지될 수 있는 바와 같이, 리스트레이닝 플러그는 스페이서 오리피스 장치의 덜 재현 가능한 방출 프로파일과 비교할 때 일관되고 재현 가능한 방출 프로파일을 달성한다. 두 시스템 간의 관찰된 차이는 예측 가능하지 않았다.

[0129] 실시예 2

[0130] 도 3에 도시된 장치를 하기와 같이 제조하였다. 장치는 레이저 가공된 오리피스, 약물을 함유할 뿐만 아니라 약물 내강 내의 약물 구획의 각각의 단부에서 단방향 밸브를 형성하기 위한 파릴렌 C 코팅된 실리콘 엘라스토머 플러그, 및 플러그를 제자리에 고정시키기 위한 큰 내강 내의 백색 실리콘 접착제, 유지 프레임 내강 내에 수납된 사전 형성된 슈퍼탄성 니티놀 와이어폼, 및 반투명 실리콘 접착제로 밀봉된 유지 내강 단부를 갖는 이중 내강 실리콘 튜브였다. 약물을 트로스피움 클로라이드(약제학적 활성 성분), 포비돈(폴리비닐피롤리돈(PVP)) K29/32(결합제 부형제), 및 폴리에틸렌 글리콜 8000(윤활성 부형제)을 함유하는 정제로서 형성하였다. 각각의 장치는 850mg의 트로스피움 클로라이드를 함유하였다. 장치는 크기가 소형(종축이 5cm 미만)이고, 가요성이고, 잠재적인 자극 및 감염을 최소화하기 위한 윤곽이다. 약물 저장소 내강은 2.64mm의 내경 및 0.41mm의 벽 두께를 가졌다. 니티놀 와이어는 0.279mm의 두께를 가졌다.

[0131] 장치 본체는 삼투압 펌프로서 제공되며, 약물이 충전되는 경우 약물의 제어된 방출을 제공하는 반면, 니티놀 와이어폼은 시스템이 방광 내에서 자유롭게 움직이게 하면서 치료 기간 동안 시스템의 방광 유지를 제공한다. 삼투압 펌프로서의 장치는 삼투현상에 의해서 제어된 속도로 치료제를 전달한다. 트로스피움 미니-정제를 수납한 실리콘 튜브 벽은 반투과성 막으로 작용하고, 벽의 두께는 시스템 내로의 물 유입을 조정하여, 결국 약물 방출 속도를 제어할 수 있다. 다수의 약물 방출 채널이 시스템에 존재하는데; 하나는 시스템의 중간에 존재하고, 나

머지는 단부에 존재한다. 약물 전달 속도는 반투과성 막의 물 투과성 및 내강 내의 치료제 및 삼투제의 삼투 특성에 의해서 제어된다. 트로스포움 클로라이드는 높은 수 용해도를 가지며, 그 자체의 삼투제이고; 어떠한 추가적인 삼투제도 포함되지 않는다. 이러한 특정 장치를 대략 10mg/일의 속도로 트로스포움 클로라이드를 방출하도록 설계하였다.

[0132] 시스템을 37℃에서 탈이온수 중에 넣고, 트로스포움의 방출 속도를 결정하였다. 시험관내 결과(평균 $\pm$ SD, n=3)를 도 13에 나타낸다. 인지될 수 있는 바와 같이 평균 1일 방출 속도는 대략 10mg/일이었다. 따라서, 시스템은 트로스포움 클로라이드의 목적하는 1일 방출 프로파일을 제공하도록 조정될 수 있다고 결정되었다.

[0133] 실시예 3

[0134] 트로스포움 방출 방광내 장치를 표 1의 파라미터에 따라서, 시험관내 방출 특징규명을 위해서 제조하였다. 장치를 2가지 유형의 실리콘 하우징 부분 중 하나를 사용하여 제조하였다. 한 유형(RW)은 약물 저장소 내강의 경계를 나타내는 0.2mm의 벽 두께를 갖고, 50A 경도를 갖는 고리형 튜브를 포함하였다. 나머지 유형(TW)은 약물 저장소 내강의 경계를 나타내는 0.4mm의 벽 두께를 갖고, 35A 경도를 갖는 고리형 튜브를 포함하였다. 실리콘 부분의 유형 둘 모두는 2.64mm의 약물 저장소 내강 내경을 가졌다. 장치 모두는 150 μ m 직경의 레이저 천공된 오리피스를 가졌는데, 이것은 실리콘 부분의 측면의 대략 중심에 존재하였다. 시스템을 상이한 길이의 플러그를 사용하여 조립하였다. 시스템 중 어느 하나는 2개의 플러그를 함유하였는데, 각각의 단부에 하나씩이었거나, 또는 하나의 플러그는 (즉, 어떠한 마이크로채널도 단부에서 형성될 수 없도록) 저장소의 단부를 밀봉하는 시스템의 나머지 단부 상의 스페이서를 갖는다. 각각의 시스템의 약물 저장소 내강을 대략 996mg의 트로스포움 클로라이드 정제로 충전하였는데, 이것은 질량 기준으로, 97:3 비(백분율 w/w)를 갖는 95%의 트로스포움 클로라이드-폴리비닐피롤리돈(PVP) 과립, 및 5%의 폴리글리콜 8000 PF(PEG 8k)의 조성을 갖는다. 트로스포움 클로라이드는 활성제 및 삼투성 약물 방출 기구를 구동하는 삼투제 둘 모두로서 작용하였다. 총 42개의 장치 시스템을 이러한 시험관내 안정성 특징규명을 위해서 사용하였다. 모든 시스템을 방사선 처리(irradiating)하였다.

[0135] RW 시스템의 경우, 7일째에 대략 18 내지 24mg/일의 초기 피크 방출 속도 이후에 1차 트로스포움 방출 동력학이 관찰되었다. TW 시스템은 10 내지 15mg/일의 초기 피크 방출 속도를 가졌고, 다음 35일에 걸쳐서 10 내지 14mg/일의 지속적인 방출 속도를 가졌다. RW 시스템은 TW 시스템보다 더 높은 누적 방출을 나타내었지만, 시스템에 존재하는 플러그의 수 및 플러그의 길이는 시스템의 방출 속도에 어떠한 효과도 갖지 않았다.

표 1

시스템 번호	정제 질량(mg)*	약물 코어 길이(cm)**	실리콘 본체 부분의 유형	플러그 길이(mm)	플러그 수	스페이서 수
1	1000.6	15.6	RW	5	1	1
2	993.5	15.6			2	0
3	1003.3	15.5				
4	999.8	15.7				
5	998.3	15.8				
6	989.9	15.5				
7	990.9	15.6		8	1	1
8	994.5	15.4			2	0
9	995.3	15.6				
10	993.2	15.5				
11	999.8	15.5				
12	992.9	15.5				
13	992.7	15.5		16	1	1
14	991.1	15.4			2	0
15	993.9	15.6				
16	996.8	15.7				
17	991.3	15.6				
18	986.6	15.7				
19	992	15.4	TW	5	1	1
20	994.5	15.3			2	0
21	1000.6	15.4				
22	997.6	15.5				
23	990.5	15.3				
24	1000.8	15.5				
25	990.9	15.4		8	1	1
26	1001.3	15.4			2	0
27	992.1	15.4				
28	1000.9	15.6				
29	1002.8	15.6				
30	1002.2	15.7				
31	997.8	15.3		16	1	1
32	994.9	15.5			2	0
33	1000.7	15.5				
34	996.7	15.6				
35	998.9	15.5				
36	992.2	15.5				

[0136]

37	-	15	RW	8	2	0
38	-	15				
39	-	15				
40	-	15	TW			
41	-	15.1				
42	-	15.1				
장치 정보						
*정제의 총 선형 길이는, 정제를 연속적으로 배치했을 때 대략 14.9cm 였다.						
**스페이서를 공개했을 때 정제를 향하는 2 개의 스페이서 표면 사이의 대략적인 선형 길이						

[0137]

[0138]

모든 방사선 처리된 유닛을 시험관내 방출 시험을 위해서 사용하였다. 각각의 유닛을 300.00 +/- 0.05g의 탈기된 탈이온수로 충전된 유리병에 넣고, 37℃에서 유지되는 환경 챔버에 넣었다. 샘플을 미리 결정된 시간 지점(T= 1, 2, 4, 7, 10, 14, 21, 28, 35 및 42일)에서 각각의 병으로부터 꺼냈다. 각각의 시간 지점에서, 방출병

을 15회 뒤집고, 1mℓ의 샘플을 취하고, 1mℓ의 새로운 방출 매질로 대체하였다. 14일 및 28일에, 방출 매질을 완전히 대체하였다. 트로스피움 시간 지점 샘플을 MassLynx에 의해서 작동되는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 분석하였다.

주어진 시간 지점 T(i)에서의 트로스피움 클로라이드 방출 속도(mg/일)를 하기 수학적 식 1에 따라서 후방 차분법(backward difference method)을 사용하여 예측하였다:

[수학적 식 1]

$$T(i) \text{에서의 방출 속도 (mg FBE/일)} = \frac{M(i) - M(i-1)}{T(i) - T(i-1)}$$

식 중, M(i) 및 M(i-1)은 각각 현재 시간 지점 T(i) 및 이전 시간 지점 T(i-1)에서 방출된 누적량이다. 도 22에서 인지된 트로스피움의 방출 데이터의 누적량을 사용하여 도 18 내지 도 21에서 인지된 트로스피움 클로라이드 방출물 프로파일을 생성한다. 초기 약물 적재물을 사용하여 도 23에서 인지될 수 있는 방출된 트로스피움의 % 양을 예측하였다. 각각의 구성 유형에 대해서 방출된 트로스피움의 평균 누적 백분율을 하기 표 2에서 인지할 수 있다.

표 2

시스템 특징					방출된 평균 누적 백분율(%)					
튜브 유형	플러그/스페이서 구성	플러그 길이 (mm)	n	매질 유형	4일		21일		42일	
					평균	RSD(%)	평균	RSD(%)	평균	RSD(%)
RW 50A	1개의 플러그 및 1개의 스페이서	5	3	탈이온수	1.64	33.45	38.76	2.81	57.19	4.88
	2개의 플러그	5			2.36	8.28	38.31	2.62	57.33	2.43
	1개의 플러그 및 1개의 스페이서	8			0.54	124.04	37.42	3.70	56.62	2.82
	2개의 플러그	8			2.41	8.68	38.56	4.83	58.31	4.76
	1개의 플러그 및 1개의 스페이서	16			1.29	34.07	37.29	2.76	56.17	1.44
	2개의 플러그	16			1.20	55.14	37.54	1.77	55.75	0.94
TW 35 A	1개의 플러그 및 1개의 스페이서	5	3	탈이온수	0.59	38.33	23.77	5.97	45.81	2.95
	2개의 플러그	5			1.09	15.34	24.28	1.30	46.43	0.77
	1개의 플러그 및 1개의 스페이서	8			0.58	31.10	24.55	2.03	46.71	2.57
	2개의 플러그	8			0.93	36.62	23.68	4.07	45.62	1.26
	1개의 플러그 및 1개의 스페이서	16			0.48	49.24	23.52	5.14	45.24	3.46
	2개의 플러그	16								

	스페이서									
	2개의 플러그	16			0.58	45.41	22.75	5.11	45.15	2.86
RW 50A	2개의 플러그	8			4.92	11.95	44.77	1.32	68.10	6.76
TW 35A	2개의 플러그	8			2.02	15.43	24.82	0.52	49.24	4.25
각각의 장치 구성에 대한 4, 21 및 42일에 방출된 평균 백분율										

[0144]

[0145]

2개의 플러그를 갖는 RW 및 TW 시스템(도 18 참고). 5, 8 및 16mm의 상이한 플러그 길이를 갖는 RW 시스템에 대해서 시작된 방출 실험 이래로 대략 7일에 대략 18 내지 20mg/일의 초기 방출 속도 이후에 1차 트로스피움 방출 동력학이 관찰되었다. 7일 후에, RW 시스템의 방출 속도에서 꾸준한 감소가 관찰되었다. 42일 실험 마지막에, 방출 속도는 평균 5 내지 6mg/일이었다. TW 시스템에 대한 초기 방출 속도는 대략 12 내지 13mg/일인 것으로 관찰되었다. 최초 10일 이후에, 방출 속도는 최초 35일 동안 약 11 내지 13mg/일로 대략 일정하게 유지되었다. 최초 35일 이후에, 1차 트로스피움 방출 동력학이 관찰되었다. 42일 실험 마지막에, 방출 속도는 평균 8 내지 9mg/일이었다. 방출 속도는 플러그 길이의 변화에 따라서 변화되지 않았다. 5, 8 또는 16mm의 플러그 길이를 갖는 모든 RW 시스템은 동일한 방출 프로파일을 나타내었고, 5, 8 또는 16mm의 플러그 길이를 갖는 모든 TW 시스템은 동일한 방출 프로파일을 나타내었다.

[0146]

하나의 플러그 및 하나의 스페이서를 갖는 시스템(도 19 참고). 5, 8 및 16mm의 상이한 플러그 길이를 갖는 RW 시스템에 대해서 시작된 방출 실험 이래로 대략 7일에 대략 20 내지 23mg/일의 초기 방출 속도 이후에 1차 트로스피움 방출 동력학이 관찰되었다. 7일 후에, RW 시스템의 방출 속도에서 꾸준한 감소가 관찰되었다. 42일 실험 마지막에, 방출 속도는 평균 5 내지 6mg/일이었다. TW 시스템에 대한 초기 방출 속도는 대략 13 내지 15mg/일인 것으로 관찰되었다. 최초 10일 이후에, 방출 속도는 최초 35일 동안 약 10 내지 13mg/일로 대략 일정하게 유지되었다. 최초 35일 이후에, 1차 트로스피움 방출 동력학이 관찰되었다. 42일 실험 마지막에, 방출 속도는 평균 8 내지 9mg/일이었다. 방출 속도는 플러그 길이의 변화에 따라서 변화되지 않았다. 5, 8 또는 16mm의 플러그 길이를 갖는 모든 RW 시스템은 동일한 방출 프로파일을 나타내었고, 5, 8 또는 16mm의 플러그 길이를 갖는 모든 TW 시스템은 동일한 방출 프로파일을 나타내었다.

[0147]

2개의 플러그 시스템과 비교한 하나의 플러그 및 하나의 스페이서를 갖는 시스템(도 20 참고). 5, 8 또는 16mm의 플러그 길이를 갖는 모든 RW 시스템은 동일한 방출 프로파일을 나타내었고, 5, 8 또는 16mm의 플러그 길이를 갖는 모든 TW 시스템은 동일한 방출 프로파일을 나타내었다. 추가로, RW 및 TW 시스템은, 미니피그에서 시험된 로트로부터의 1 플러그 시스템과 2 플러그 8mm 시스템을 비교할 때, 방출 속도에서 변화를 나타내지 않았다. 플러그 길이 및 존재하는 플러그 수의 변화 둘 모두는 트로스피움 클로라이드 시스템의 방출 속도를 변화시키지 않았다.

[0148]

8mm 플러그를 갖는 시스템(도 21 참고). 8mm의 길이의 상이한 플러그 양을 갖는 RW 시스템에 대해서 시작된 방출 실험 이래로 대략 7일에 대략 19 내지 24mg/일의 초기 방출 속도 이후에 1차 트로스피움 방출 동력학이 관찰되었다. 7일 후에, RW 시스템의 방출 속도에서 꾸준한 감소가 관찰되었다. 42일 실험 마지막에, 방출 속도는 평균 5 내지 6mg/일이었다. TW 시스템에 대한 최초 방출 속도는 대략 10 내지 13mg/일인 것으로 관찰되었다. 최초 10일 이후에, 방출 속도는 최초 35일 동안 약 10 내지 14mg/일로 대략 일정하게 유지되었다. 최초 35일 이후에, 1차 트로스피움 방출 동력학이 관찰되었다. 42일 실험 마지막에, 방출 속도는 평균 8 내지 10mg/일이었다. 8mm 길이인 각각의 시스템에 함유된 플러그의 수의 변화에 따라서 방출 속도가 변화되지 않았다. 8mm의 플러그 길이를 갖는 모든 RW 시스템은, 시스템에 하나 또는 2개의 플러그가 존재하는 경우 동일한 방출 프로파일을 나타내었고, 8mm의 플러그 길이를 갖는 모든 TW 시스템은 시스템에 하나 또는 2개의 플러그가 존재하는 경우 동일한 방출 프로파일을 나타내었다.

[0149]

결론적으로, 대략 917mg의 트로스피움 클로라이드가 적재된 0.2mm 벽 두께(RW) 및 0.4mm 벽 두께(TW)로 조립된 삼투압 트로스피움 방출 장치를 제조하였고, 방출 매질로서 37°C 탈이온수에서 시험관내 방출 실험을 수행하였다. RW 시스템의 경우, 방출 실험이 시작된 후 대략 7일에 대략 18 내지 24mg/일의 초기 방출 속도 이후에 1차 트로스피움 방출 동력학이 관찰되었다. TW 시스템에 대한 최초 방출 속도는 대략 10 내지 15mg/일이었다. TW 시

시스템의 경우, 최초 10일 이후에, 방출 속도는 최초 28일 동안 약 10 내지 14mg/일로 대략 일정하게 유지되었다. 최초 35일 이후에, 1차 트로스포움 방출 동력학이 관찰되었다. 따라서, RW 시스템은 실험 마지막까지 전체 약물 적재물의 높은 초기 피크 방출 속도 및 더 높은 누적 방출을 가졌다. TW 시스템은 최초 35일 동안 보다 일관된 방출 속도 및 전체 약물 적재물의 더 낮은 누적 방출을 가졌다. 존재하는 플러그의 수 또는 플러그의 길이의 변화에 따라서 방출 속도 프로파일이 변화되지 않았다. 모든 RW 시스템은 대략 동일한 방출 속도, 누적 방출, 및 % 방출을 나타내었다. 모든 TW 시스템은 대략 동일한 방출 속도, 누적 방출, 및 % 방출을 나타내었다.

[0150] 실시예 4

[0151] 시험관내 방출 시험을 위해서 약물 방출 개구부(들)를 갖는 트로스포움 방출 방광내 장치를 제조하였다. 이중 내강 실리콘 튜브를 사용하여 시스템을 작제하였다. 작은 내강은 이중 타원형(bi-oval) 형상의 와이어폼을 함유하였고, 큰 내강은 92%의 트로스포움 클로라이드, 3%의 PVP, 및 5%의 PEG 8K의 조성(백분율 w/w)을 갖는 트로스포움 미니-정제로 충전되었다. 각각의 시스템에 적재된 트로스포움 클로라이드의 양은 대략 910 내지 920mg이었다.

[0152] 4 펀칭 구멍 구성. 도 9A 및 도 9B는, 4개의 펀칭된 구멍이 존재하는 구성을 도시하는데, 약물 코어의 각각의 단부 근처에 하우징의 측벽에 2개의 펀칭된 구멍이 존재한다. 구멍은 5mm의 길이 및 2.77mm의 외경(OD)을 갖는 파틸렌 C 코팅된 실리콘 리스트레이닝 플러그 위에 배치되었다. 리스트레이닝 플러그 뒤에 실리콘 접착제를 사용하여 리스트레이닝 플러그를 제자리에 고정시키고, 접착제는 내강의 단부를 밀봉하였다. 이중 타원형 형상의 와이어폼을 튜브의 작은 내강에 삽입하고, 실리콘 접착제를 작은 내강에 도포하여 와이어폼을 제자리에 고정시키고, 대략 24시간 동안 경화시켰고, 그 시간 후 단부를 리스트레이닝 플러그의 단부로부터 5mm로 절단하였다. 실리콘 리스트레이닝 플러그는 오버사이즈(oversize)였고, 실리콘 튜브의 내경은 2.64mm인 반면, 실리콘 리스트레이닝 플러그의 외경은 2.77mm였다. 리스트레이닝 플러그 상의 파틸렌 코팅을 사용하여, 제품 멸균을 위해서 감마 조사를 사용한 후, 실리콘-대-실리콘 계면에서 감마 조사 유도된 접착을 예방하였다. 펀칭된 구멍은 약물 코어의 각각의 단부로부터 2 내지 3mm에 위치되었다. 약물 챔버의 내부에서 삼투압이 측정될 때 약물 방출 배출구로서 작용하도록, 오버사이즈의 리스트레이닝 플러그 위에 펀칭된 구멍을 설계하였다.

[0153] 구멍의 위치 및 수는 리스트레이닝 플러그가 튜브의 길이를 따라서 위치한 수 및 장소에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들어, 단지 하나의 리스트레이닝 플러그 및 2개의 펀칭된 구멍이 튜브의 중간에 존재하는 경우, 튜브의 중간에 2개의 약물 방출 개구부가 존재할 것이다.

[0154] 2 슬릿 개구부 구성. 도 10A 및 도 10B는, 2개의 슬릿이 장치에 존재하는 구성을 도시하는데, 약물 코어의 각각의 단부 근처에 하우징의 측벽에 하나의 슬릿이 존재한다. 5mm의 길이 및 2.77mm의 외경을 갖는 파틸렌 C 코팅된 실리콘 리스트레이닝 플러그를 튜브에 삽입하고, 이어서 면도날에 의해서 슬릿을 생성하였다. 벽 재료가 제거된 펀칭된 구멍과 상반되게, 벽으로부터 실리콘 재료가 제거되지 않도록, 면도날을 튜브 벽에 통과시켜, 리스트레이닝 플러그를 부분적으로 관통시켰다. 리스트레이닝 플러그 뒤에 실리콘 접착제를 사용하여 리스트레이닝 플러그를 제자리에 고정시키고, 접착제는 내강의 단부를 밀봉하였다. 슬릿은 약물 코어의 각각의 단부로부터 2 내지 3mm에 위치되었다. 이중 타원형 형상의 와이어폼을 튜브의 작은 내강에 삽입하고, 실리콘 접착제를 작은 내강에 도포하여 와이어폼을 제자리에 고정시키고, 대략 24시간 동안 경화시켰고, 그 시간 후 단부를 리스트레이닝 플러그의 단부로부터 5mm로 절단하였다. 실리콘 리스트레이닝 플러그는 오버사이즈였고, 실리콘 튜브의 내경은 2.64mm인 반면, 실리콘 리스트레이닝 플러그의 외경은 2.77mm였다. 리스트레이닝 플러그 상의 파틸렌 코팅을 사용하여, 제품 멸균을 위해서 감마 조사를 사용한 후, 실리콘-대-실리콘 계면에서 감마 조사 유도된 접착을 예방하였다. 작은 조각의 종이를 각각의 슬릿에 삽입하여 조사 동안 벽의 가능한 접착 및 폐쇄를 예방하였고, 그 다음 조사 이후에 제거하였다. 약물 챔버의 내부에서 삼투압이 측정될 때 약물 방출 배출구로서 작용하도록, 오버 사이즈의 리스트레이닝 플러그 위에 슬릿을 설계하였다.

[0155] 슬릿의 위치 및 수는 리스트레이닝 플러그가 튜브의 길이를 따라서 위치한 수 및 장소에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들어, 단지 하나의 리스트레이닝 플러그가 튜브의 중간에 존재하는 경우, 튜브의 중간에 하나의 슬릿이 존재할 수 있다.

[0156] 3 개구부 시스템(하나의 레이저 천공된 오리피스 및 2개의 플러그). 도 2 및 도 3A는 튜브의 중간에 150마이크론의 직경을 갖는 레이저 천공된 애퍼처 및 2.77mm의 외경 및 8mm의 길이를 갖는 2개의 플러그(도 3B 및 도 3C 참고)를 갖는 3개의 개방 시스템을 나타낸다. 플러그는 실리콘으로 제조되었고, 파틸렌 C로 코팅되었고, 각각의 플러그는 하나의 단부에서 베벨(bevel)을 포함하였다(도 3A 내지 도 3C 참고). 실리콘 접착제를 베벨 단부 및 큰 내강에 의해서 생성된 영역에 도포하여 플러그를 제자리에 고정시켰지만, 접착제는 내강의 단부를 밀봉하지

않았다. 도 3B 및 도 3C는 3 개구부 시스템의 한 단부를 나타내고, 플러그를 도시한다. 도 1C 및 도 1D는 이러한 단방향 밸브의 다이어그램을 나타내는데; 큰 내강 내엔 삼투압이 축적되면, 큰 내강 내의 오버사이즈의 각각의 플러그는 단방향 밸브를 형성한다.

[0157] 오버사이즈의 리스트레이닝 플러그 위의 편칭된 구멍(도 9A 및 도 9B), 및 큰 크기의 리스트레이닝 플러그 위의 슬릿(도 10A 및 도 10B) 및 플러그(도 1C, 도 1D, 도 3B, 도 3C)와 달리, 레이저 천공된 구멍은 미리 확정된 개구부를 갖는 애퍼처이며, 이것은 약물 저장소(즉, 큰 내강 또는 약물 구획 내강) 내의 삼투압의 존재에 관계없이 존재한다.

[0158] 시험관내 방출 시험. 6가지 유형의 시스템을 표 3의 파라미터에 따라서, 시험관내 방출에 대해서 시험하였다. 모든 유형의 시스템의 형상은 이중-타원형이었다. 그러나, 약물 방출 개구부의 수 및 구성, 실리콘 튜브 벽 두께(RW 또는 TW), 및 실리콘 튜브 경도(50A 및 35A)는 시스템 유형에 따라서 상이하였다. 시험관내 방출에 대해서 시험하기 전에, 시스템 모두를 감마 조사하였다(25 내지 40kGy).

표 3

유형	시스템	실리콘 튜브
1	4 개의 편칭된 구멍 및 RW 튜브를 갖는 4 개구부 시스템(도 9A 및 도 9B에서와 같음)	2.64mm의 ID를 갖는 큰 내강 및 0.20mm의 벽 및 50A의 듀로미터를 갖는 보통 벽(RW) 실리콘 튜브
2	2 개의 슬릿 및 RW 튜브를 갖는 2 개구부 시스템(도 10A 및 도 10B에서와 같음)	
3	레이저 천공된 오리피스 및 2 개의 플러그 및 RW 튜브를 갖는 3 개구부 시스템(도 2 및 도 3에서와 같음)	
4	4 개의 편칭된 구멍 및 TW 튜브를 갖는 4 개구부 시스템(도 9A 및 도 9B에서와 같음)	2.64mm의 ID를 갖는 큰 내강 및 0.41mm의 벽 및 35A의 듀로미터를 갖는 두꺼운 벽(TW) 실리콘 튜브
5	2 개의 슬릿 및 TW 튜브를 갖는 2 개구부 시스템(도 10A 및 도 10B에서와 같음)	
6	레이저 천공된 오리피스 및 2 개의 플러그 및 TW 튜브를 갖는 3 개구부 시스템(도 2 및 도 3에서와 같음)	
시험관내 방출에서의 시험된 시스템의 목록		

[0159]

[0160] 0.20mm의 벽(RW) 튜브를 사용한 시험관내 방출. 시스템을 37°C에서 300그램의 탈이온수 중에 넣고, 시간 지점 샘플을 미리 결정된 시간 지점에서 수집하여 시험관내 방출 프로파일을 구축하였다. 도 14 및 도 15는, 표 3에서의 유형 1, 2, 3에 대한 시간에 따른 트로스피움 클로라이드 방출 속도 및 방출된 누적량을 도시한다. 2 개구부 시스템(슬릿을 가짐)과 4 개구부 시스템(편칭된 홀을 가짐) 사이에서 약물 방출 특징에서는 어떠한 인지 가능한 차이도 관찰되지 않았으며, 이는 삼투압에 의해서 제어되는 약물 방출을 뒷받침한다. 그러나, 사전 확정된 레이저 천공된 애퍼처 및 2개의 플러그를 갖는 3 개구부 시스템은, 2 개구부 시스템 및 4 개구부 시스템과 비교할 때 더 높은 총 누적 방출량을 나타내었다.

[0161] 0.41mm의 벽(TW) 튜브를 사용한 시험관내 방출. 시스템을 37°C에서 300그램의 탈이온수 중에 넣고, 시간 지점 샘플을 미리 결정된 시간 지점에서 수집하여 시험관내 방출 프로파일을 구축하였다. 도 16 및 도 17은, 표 3에서의 유형 4, 5, 6에 대한 시간에 따른 트로스피움 클로라이드 방출 속도 및 방출된 누적량을 도시한다. 2 개구부 시스템(슬릿을 가짐)과 4 개구부 시스템(편칭된 홀을 가짐) 사이에서 약물 방출 특징에서는 어떠한 인지 가능한 차이도 관찰되지 않았으며, 이는 삼투압에 의해서 제어되는 약물 방출을 뒷받침한다. 그러나, 사전 확정된 레이저 천공된 애퍼처 및 2개의 플러그를 갖는 3 개구부 시스템은, 2 개구부 시스템 및 4 개구부 시스템과 비교할 때 더 높은 총 누적 방출량을 나타내었다.

[0162] 실시예 5

[0163] 2개의 단부 리스트레이닝 플러그를 갖고, 측벽 오리피스를 갖지 않는 시스템(예컨대, 미국 특허 출원 공개 제 2016/0008271호(Lee)에 개시됨)과, 리스트레이닝 플러그에 인접한 측벽에 사전 형성된 포트를 갖고, 측벽 오리피스를 갖지 않는 시스템(예컨대, 도 9에 도시됨)을 비교하기 위해서 장치를 제조하였다. 장치 파라미터를 하기 표 4에 제공한다.

[0164] 장치를 탈이온수 중에 담그고, 약물의 방출 속도를 시간에 따라서 측정하였다. 결과를 도 24에 도시하는데, 이것은 사이에 마이크로 채널을 형성하기 위해서 인접한 리스트레이닝 플러그와 함께 펀칭된 구멍을 갖는 시스템이, 이전의 플러그 단독 시스템과 비교할 때, 84일 시험관내 방출 시험에 걸쳐서 유사한 방출 프로파일을 생성한다는 것을 입증한다. 사실, 리스트레이닝 플러그와 함께 펀칭된 구멍을 갖는 시스템은, 플러그 단독 시스템과 비교할 때 더 매끄러운 방출 프로파일을 나타내었다.

표 4

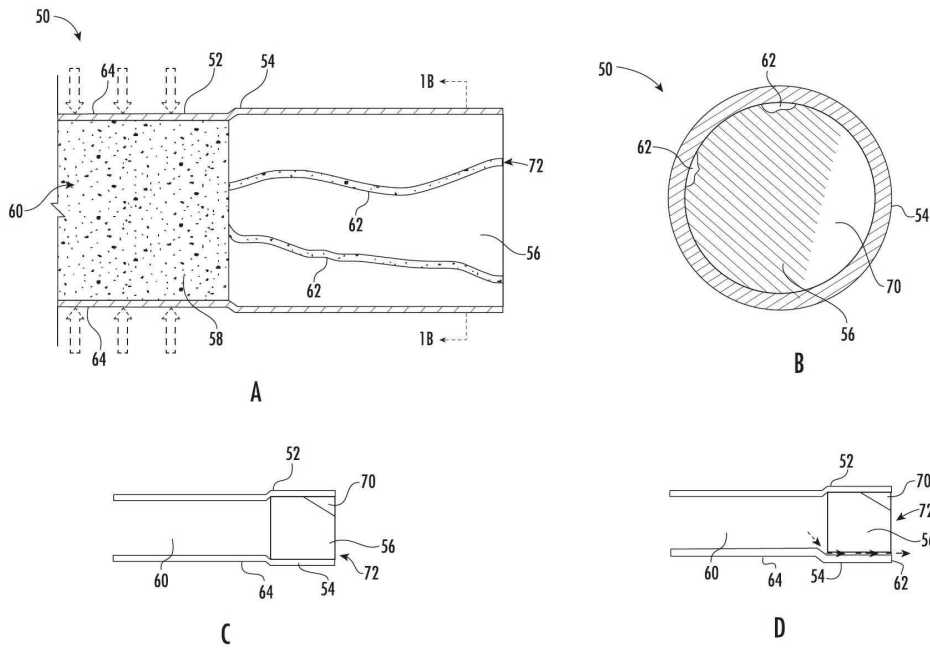
샘플 번호	약물 구성요소	장치 구성요소	IVR 조건
1	에머슨(Emerson) 정제, 로트 CU06-050, 95% Tros/PVP 과립 (97:3), 5% PEG8K, 2.16mm OD	2.16mm ID x 0.4mm 벽 두께, 두꺼운 벽, 35A, 오리피스가 없는 플러그	최초 14일 동안 100.00±0.05g 의 탈이온수 및 그 다음 84일 동안 300.00±0.05g 의 탈이온수로 증가됨. 37°C 에서 저장됨.
2		2.16mm ID x 0.4mm 벽 두께, 두꺼운 벽, 35A, 각각 0.76mm 직경의 4 개의 펀칭된 구멍 오리피스 없음	84일 동안 300.00±0.05g 의 탈이온수, 37°C 에서 저장됨.
실시에 5에 대한 장치 파라미터			

[0165]

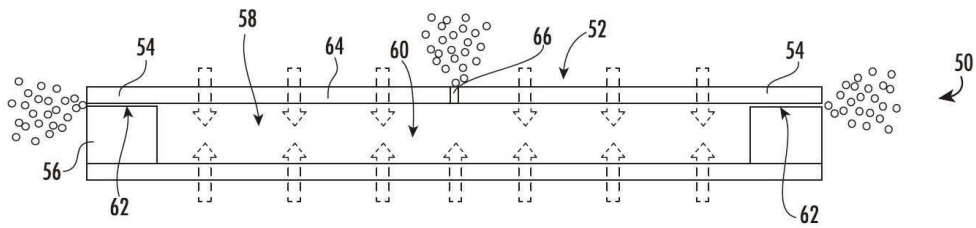
[0166] 본 명세서에 인용된 간행물 및 그 간행물이 언급하는 재료는 구체적으로 참고로 포함된다. 본 명세서에 기술된 방법 및 장치의 변형 및 변경은 상기 상세한 설명으로부터 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 이러한 변형 및 변경은 첨부된 청구범위의 범주에 포함되도록 의도된다.

도면

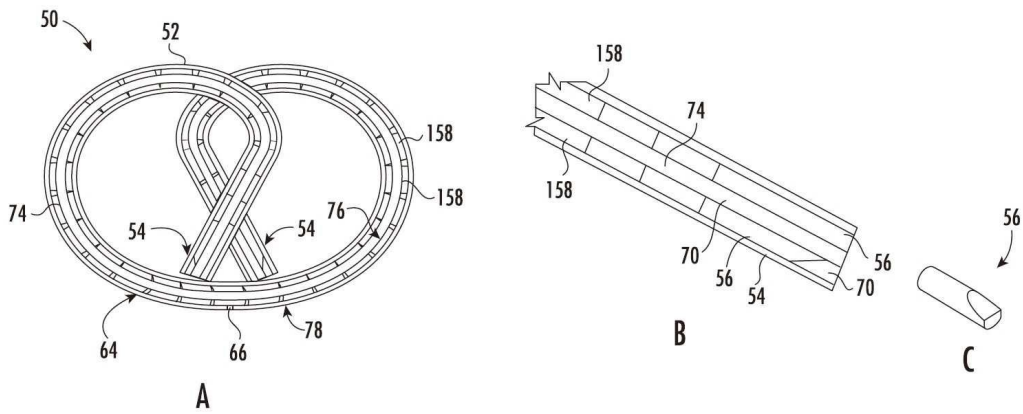
도면1



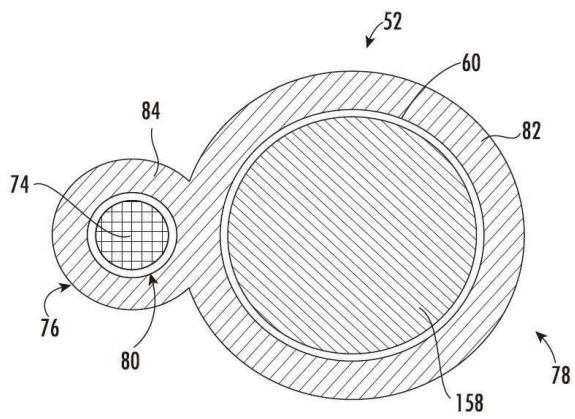
도면2



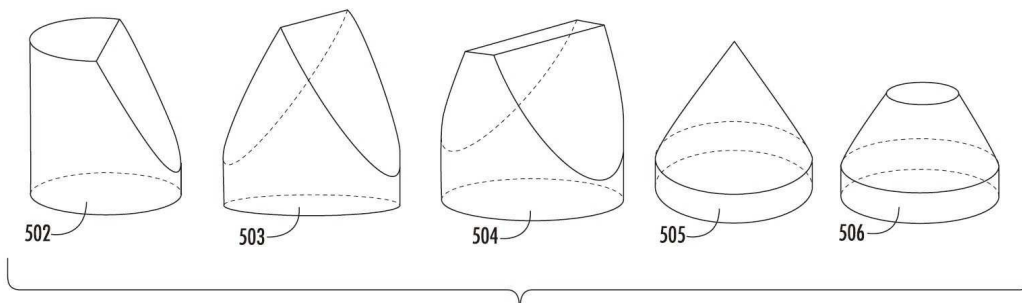
도면3



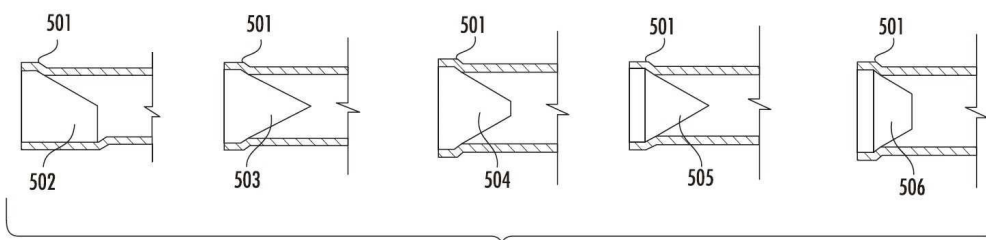
도면4



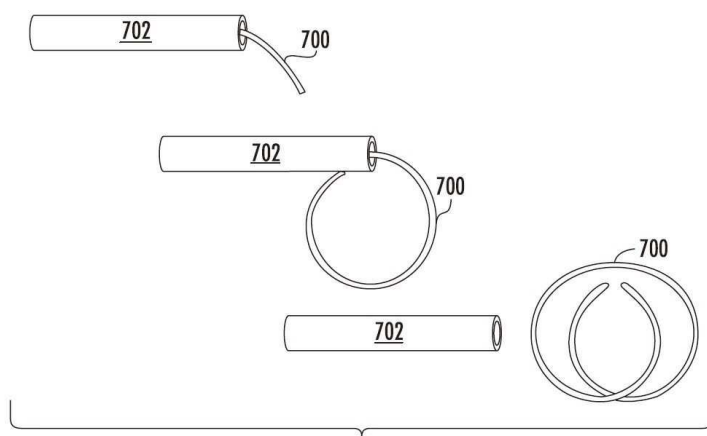
도면5



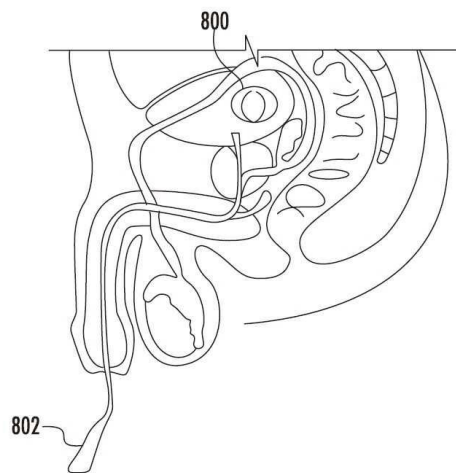
도면6



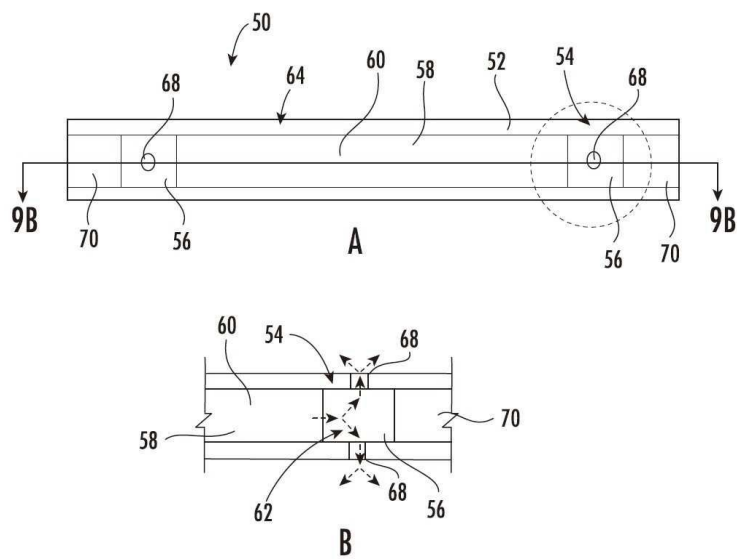
도면7



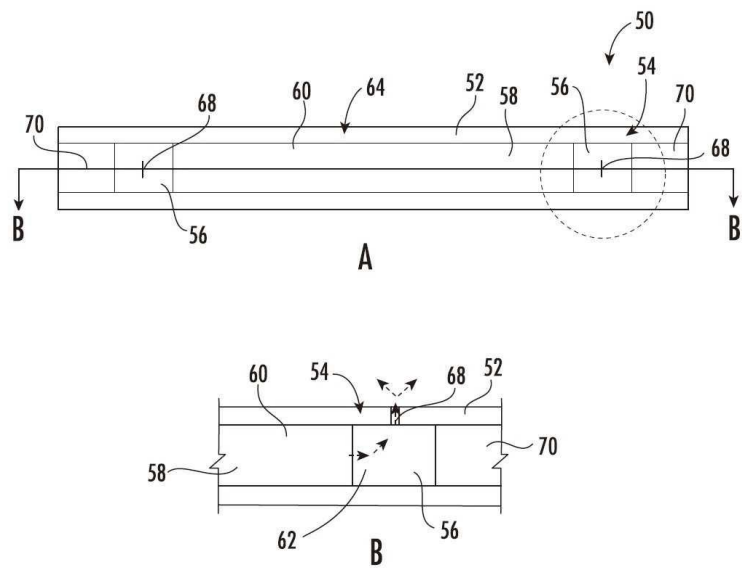
도면8



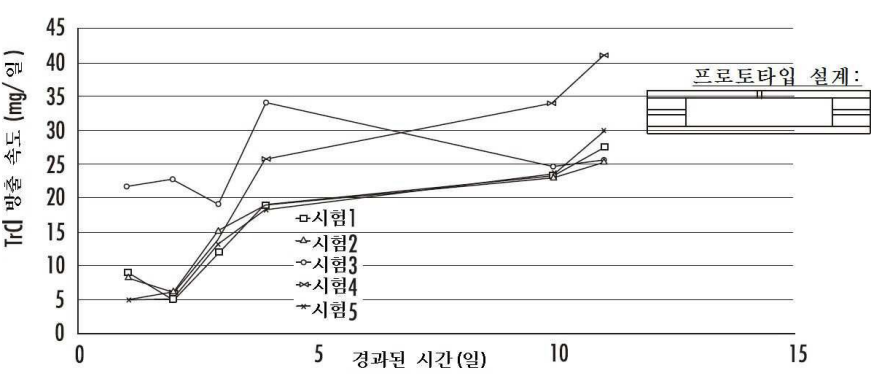
도면9



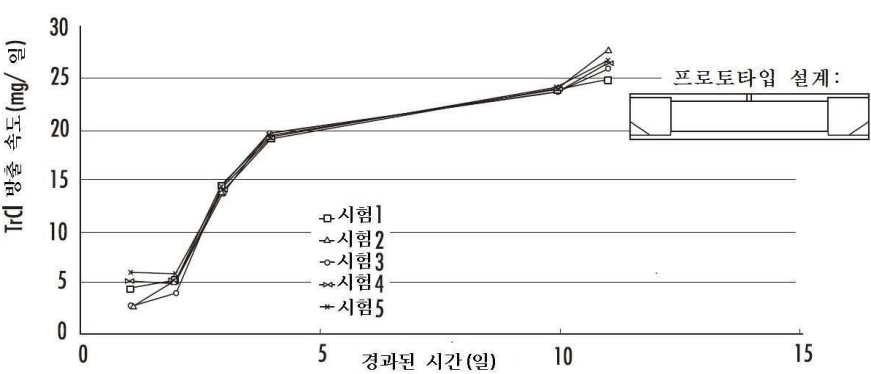
도면10



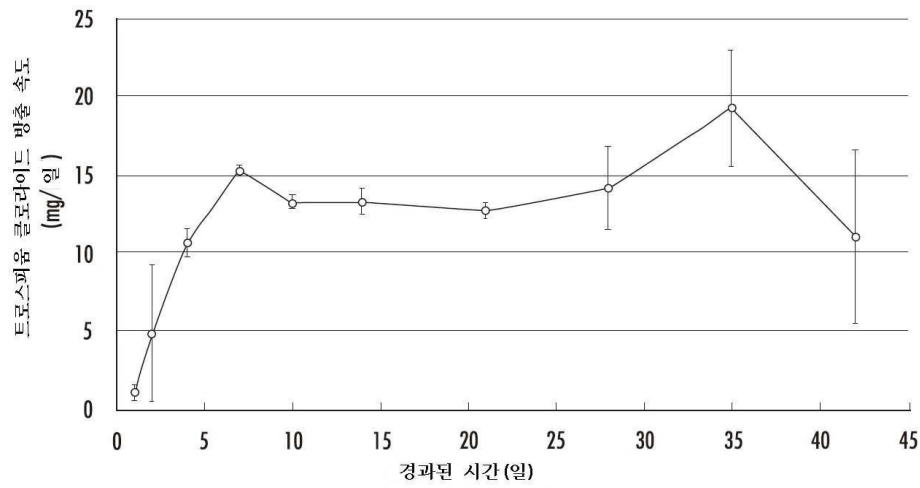
도면11



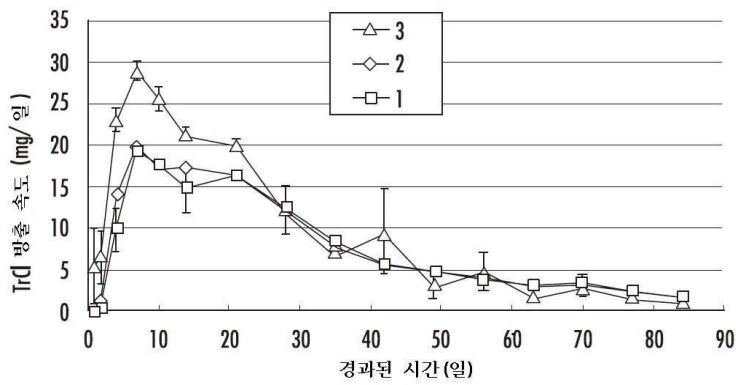
도면12



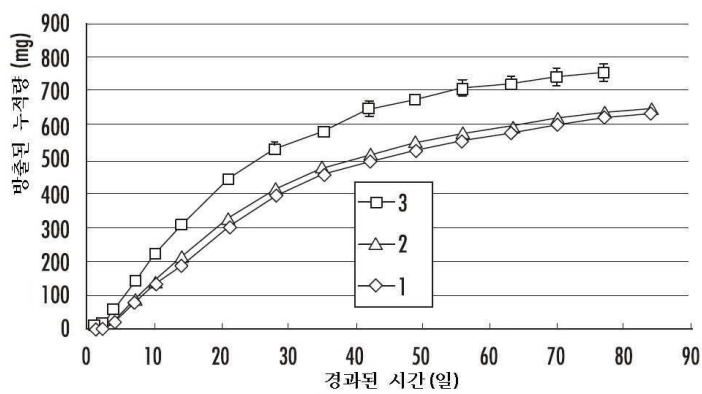
도면13



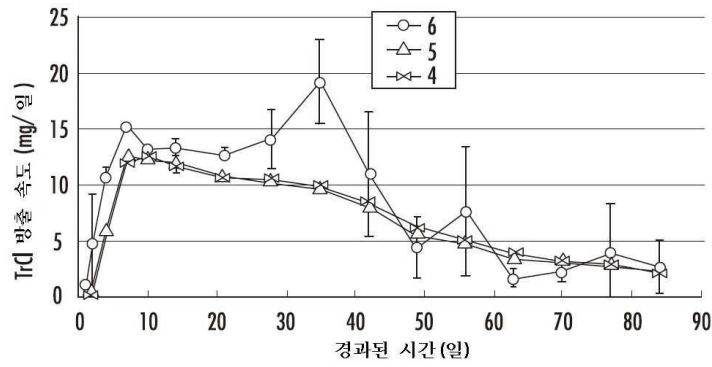
도면14



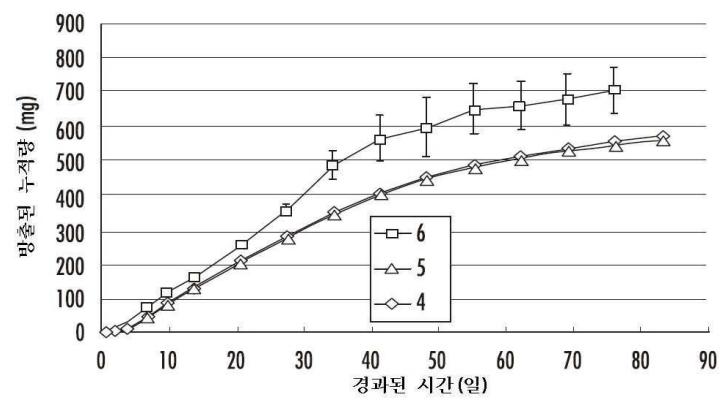
도면15



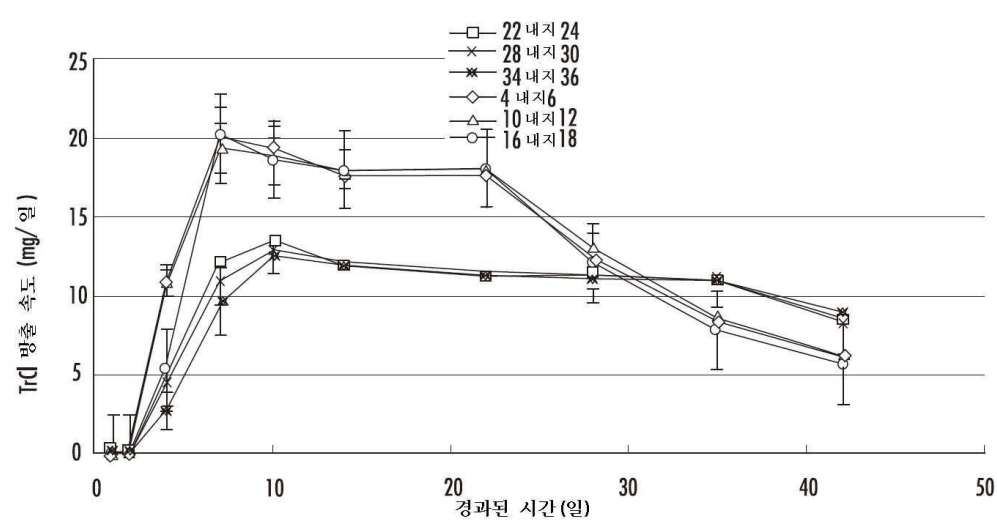
도면16



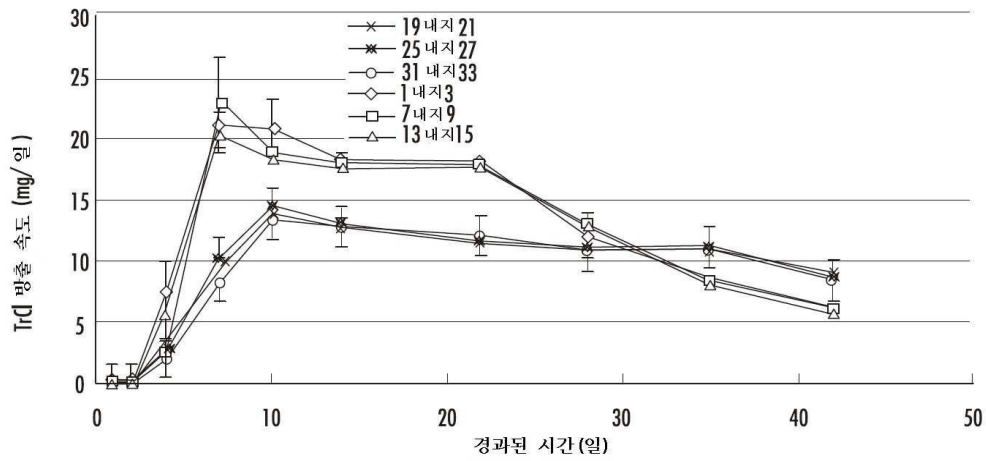
도면17



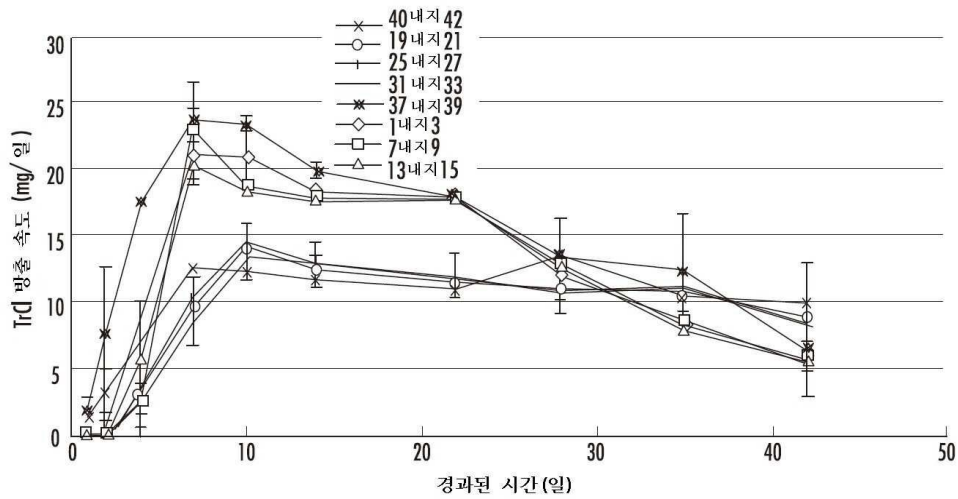
도면18



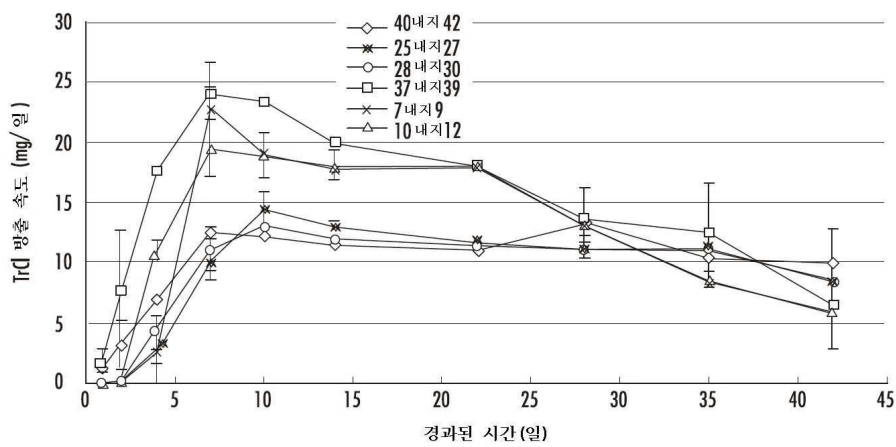
도면19



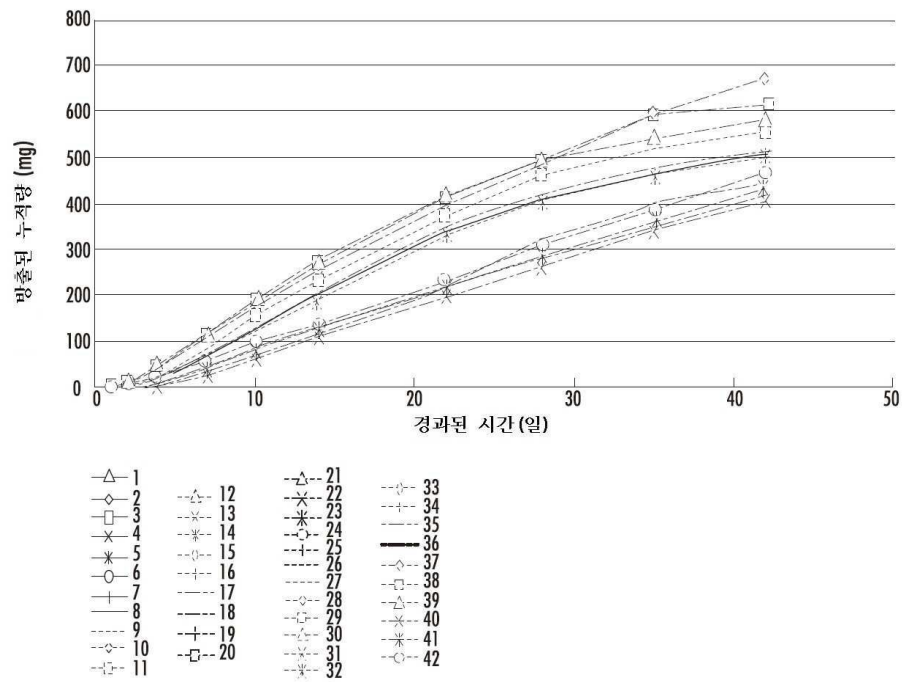
도면20



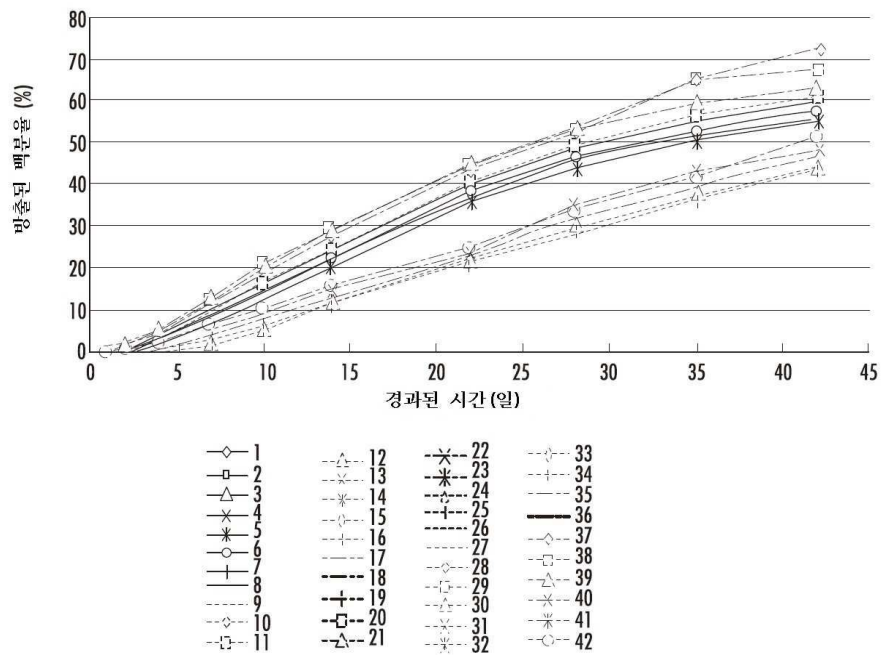
도면21



도면22



도면23



도면24

