



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0143461  
(43) 공개일자 2014년12월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61M 37/00* (2006.01) *A61K 38/11* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7032761(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년08월06일  
심사청구일자 空
- (62) 원출원 특허 10-2010-7004939  
원출원일자(국제) 2008년08월06일  
심사청구일자 2013년07월25일
- (85) 번역문제출일자 2014년11월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/072290
- (87) 국제공개번호 WO 2009/021007  
국제공개일자 2009년02월12일
- (30) 우선권주장  
60/954,159 2007년08월06일 미국(US)

- (71) 출원인  
알레간 인코포레이티드  
미합중국 캘리포니아 어빈 듀퐁 드라이브 2525(우:92612)
- (72) 발명자  
헤르쉬코비츠, 사무엘  
미국 11201 뉴욕주 브루클린 월로우 스트리트 122  
페인, 세이무어  
미국 06840 코네티컷주 뉴 가나안 카누 힐 로드 476
- (74) 대리인  
장수길, 양영준

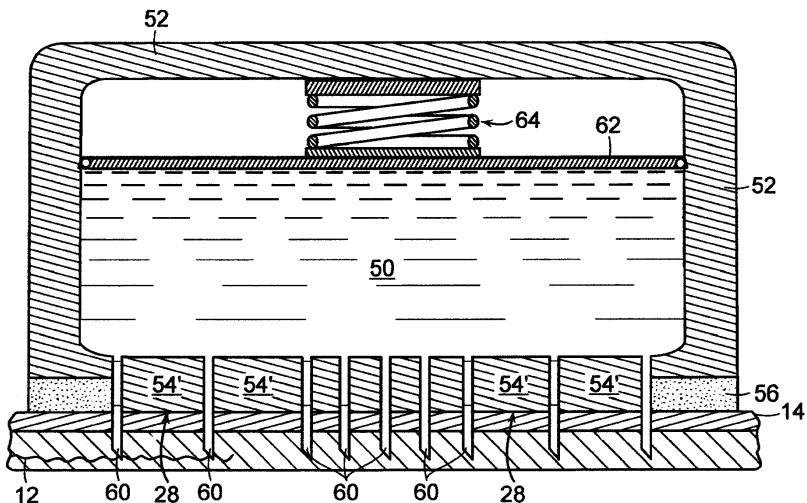
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **데스모프레신 약물 전달을 위한 방법 및 장치**

**(57) 요약**

배뇨 지연을 위한 장치, 및 중추성 요봉증, 유뇨증, 야뇨증, 빈뇨 또는 요실금과 같은 병태의 치료 방법이 개시되어 있다. 상기 장치는 젠나트륨혈증과 같은 바람직하지 않은 부작용 없이 원하는 항이뇨 효과의 달성을 필수적인 저용량으로 테스모프레신 유동을 환자의 피부를 통해 전달한다. 상기 장치는 테스모프레신 유동이 종결된 후 정상적인 요 생성 상태로 빠르게 복귀하도록 설계된다.

**대 표 도** - 도4



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- (a) 약 0.2 내지 5 pg/ml 범위 내의 혈중 데스모프레신 농도를 확립하기에 충분하고 5 pg/ml 초과의 혈중 데스모프레신 농도를 확립하기에 불충분한 데스모프레신을 환자의 피부에 또는 환자의 피부를 가로질러 투여하여, 환자에서 요 생성을 감소시키는 단계;
- (b) 소정의 시간 동안 상기 범위 내의 혈중 데스모프레신 농도를 유지하도록 데스모프레신을 계속 투여하는 단계; 및
- (c) 데스모프레신 투여를 종결하여, 종결 약 2시간 내에 요 생성을 회복시키는 단계
- 를 포함하는, 요 생성의 조정을 필요로 하는 환자에서 요 생성을 조정하는 방법.

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

&lt;관련 출원 참조&gt;

[0002]

본원은 2007년 8월 6일에 출원된 미국 출원 제60/954,159호의 이점 및 우선권을 주장하며, 상기 출원의 전문은 모든 목적을 위해 본원에 참고로 도입된다.

[0003]

&lt;기술분야&gt;

[0004]

본 발명은 배뇨 지연을 위한 의료 장치, 및 요의 과생성을 특징으로 하는 병태, 예를 들어 요붕증; 유뇨증, 야뇨증, 요실금, 빈뇨 또는 요절박의 치료 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005]

데스모프레신 (1-데스아미노-8-D-아르기닌 바소프레신, dDAVP®)은 바소프레신의 유사체이다. 데스모프레신은 바소프레신과 비교하여 감소된 혈압상승 활성 및 증가된 항이뇨 활성을 갖는다. 데스모프레신은 상기 약물학적 프로파일을 갖기 때문에 상당한 혈압 상승의 유발 없이 항이뇨를 위해 임상에서 사용될 수 있다. 데스모프레신은 정제 형태 및 비강 분무제의 아세테이트 염으로서 시판되고, 일차성 야간 유뇨증 (PNE) 및 중추성 요붕증에 대해 흔히 처방된다. 시판되는 투여형은 야뇨증, 배뇨 지연 또는 요실금의 치료에서의 사용에 대해 승인되지 않았다.

[0006]

데스모프레신은 정맥내로, 피하로, 비내로 및 경구로 투여되어 왔다. 정맥내 투여 경로는 수술전 인자 VIII의 혈액 수준의 상승을 위해 경증 혈우병 또는 폰 빌레브란드병을 갖는 환자의 치료에서 거의 독점적으로 임상에서 사용된다. 피하 주사는 중증 탈수를 야기할 수 있는 다량의 극히 희석된 요의 신장 생성을 초래하는 중추성 요붕증, 내인성 바소프레신의 결핍을 갖는 환자에서 주로 드물게 사용된다. 비강 분무제를 통한 데스모프레신의 비내 투여는 중추성 요붕증을 갖는 환자 및 일차성 야간 유뇨증을 갖는 아동 (6세 내지 16세 연령)의 유지 치료에 대해 승인되었다. 데스모프레신의 경구 정제 투여형은 또한 중추성 요붕증 및 일차성 야간 유뇨증의 치료에 대해 승인되었다.

[0007]

피하 주사의 주요 결점은 특히 아동에서 불량한 환자 순응도를 야기하는 어렵고 불쾌한 처치라는 것이다. 경구 또는 비강 투여 경로는 더 편리하나, 경구에서 0.1% 및 비강에서 3.4%의 낮고 가변적인 생체이용율을 생성하며, 피크 혈액 수준에 대해 10 내지 20배 범위이다. 데스모프레신 (1183 Da 분자)은 통상적으로 비강 투여에서 10 내지 20 마이크로그램 ( $\mu\text{g}$ ) 및 경구 투여에서 100 내지 400  $\mu\text{g}$ 으로 투여된다.

[0008]

현재, 데스모프레신에 대해 승인된 라벨은 임상 적응증 및 투여 경로에 의존하여 하기 범위로 투여하는 것을 추천한다:

임상 적응증	투여 경로 (생체이용율 %)	용량 범위 (1일)
쥘우병/폰 빌레브란드병	정맥내 (100)	0.3 mcg/kg (70 kg 환자의 경우 21 mcg)
중추성 요붕증 (CDI)	정맥내 (100) 피하 ( $\pm 90$ ) 비내 (3-5) 경구 (0.1)	2-4 mcg qd 또는 1-2 mcg bid 2-4 mcg qd 또는 1-2 mcg bid 5-40 mcg qd 또는 5-20 mcg bid 100-600 mcg bid
일차성 야간 유뇨증 (PNE)	비내 (3-5) 경구 (0.1)	10-40 mcg qhs 200-600 mcg qhs

[0009]

[0010]

중추성 요붕증 (CDI) 또는 PNE에 대한 테스모프레신의 전형적인 비내 용량 ( $20 \mu\text{g}$ , 각 콧구멍에  $10 \mu\text{g}$ )에 의해 달성된 평균 최대 혈장/혈청 농도 ( $C_{\max}$ )는 3 내지 5% 생체이용율을 기준으로 대략 20 내지 30 pg/ml이다. 오직 0.1 내지 0.15% 생체이용율을 갖는 테스모프레신 경구 정제의 경우, 200 내지 400  $\mu\text{g}$ 의 표준 용량이 또한 20 내지 30 pg/ml의 평균 피크 혈장/혈장/혈청 수준을 생성한다 (생체이용율은 사람마다 광범위하게 다양함).

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0011]

현존하는 테스모프레신 제형은 이들 임상 적응증에 대해 사용시 많은 환자에서 적절한 것으로 증명되었으나, 가변적인 효능 및 간헐성 저나트륨혈증은 상기 언급된 가변성과 관련하여 여전히 문제점이다. 정제는 사용 용이성, 자유재량 및 올바른 투여에 대한 불확실성의 결핍 때문에 환자에 의해 종종 선호된다. 그러나, 정제는 일반적으로 한잔의 물 또는 다른 음료와 함께 섭취해야 할 필요가 있으며, 이는 유체 섭취가 테스모프레신 치료와 관련하여 제한될 필요가 있기 때문에 문제점이고; 환자에 대한 메시지는 물 섭취가 전혀 없는 경우에 훨씬 더 명확하다. 또한, 상기 용량 및 혈장/혈청 농도는 CDI 및 PNE의 치료에 효과적이나, 테스모프레신의 표준 투여량은 저나트륨혈증의 높은 발생률을 포함하는 바람직하지 않은 부작용을 야기하는 것으로 나타났다.

[0012]

사실, 미국 식약청은 최근 의사 및 대중에게 "일차성 야간 유뇨증 (PNE)을 위한 [테스모프레신 아세테이트]의 비내 제형에 의해 치료된 아동을 포함하는 특정 환자는 빨작 또는 사망을 초래할 수 있는 중증 저나트륨혈증의 발병 위험이 있다"고 경고하였다.

### 과제의 해결 수단

[0013]

<발명의 요약>

[0014]

본 발명은 미리 결정된 단기간 동안 요 생성을 감소시키고 이후 정상적인 요 생성을 회복하기 위해 테스모프레신을 투여하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 따라서, 이들 방법 및 장치는 중추성 요붕증, 야간 유뇨증, 야뇨증, 빈뇨 및 요실금과 같은 병태의 치료에서 유용하다. 테스모프레신은 저나트륨혈증을 포함하는 바람직하지 않은 부작용을 방지하는 항이뇨 효과를 선택된 제어가능하고 일정한 시간 동안 달성하고 유지하기에 충분한 수준으로 환자의 피부에 또는 환자의 피부를 가로질러 투여된다. 필수적으로, 상기 방법 및 장치는 하수체 마소프레신 분비 활성을 보충하거나 대체하는 인공 장기로서 작용하나, 환자 및 그 또는 그녀의 의사에 의해 제어된다.

[0015]

항이뇨 효과의 지속시간은 공지되어 있거나 달리 언급되어 있고, 정상적인 이뇨는 환자의 혈류로의 약물의 유입의 종결후 약 1시간 반 내지 2시간 내에 복귀하고, 상기 종결 시간은 공지되어 있기 때문에, 환자가 항이뇨의 구간 동안 수성 액체를 무심코 소비하고 저나트륨혈증을 발병하는 위험이 본질적으로 제거된다.

[0016]

본원에 기재된 방법 및 장치는 항이뇨 효과에 대한 역치 약간 초과의 혈장/혈청 테스모프레신 농도를 유지하도록 테스모프레신의 투여 속도를 제어한다. 낮은 생체이용율 뿐만 아니라 가변적인 (환자간 및 환자내) 생체이용율을 특징으로 하는 선행 기술의 비-비경구 투여형과 대조적으로, 본 발명의 장치는 일반적으로 높은 (예를 들어, 70% 초과) 생체이용율, 및 더 중요하게는, 생체이용율의 더 낮은 가변성을 갖는다. 테스모프레신의 일정하고 제어된 낮은 투여량 요법의 투여는 절차 동안 가변적인 효능, 물 중독 (저나트륨혈증), 수면 장애 및 불쾌감을 포함하는 바람직하지 않은 부작용을 방지하도록 의도된다. 본 발명에 따라, 유입의 제어를 통한 혈중 일정하고 역치 약간 초과의 테스모프레신의 농도의 유지는 테스모프레신 유동의 중단시 항이뇨 효과의 신속한 종결 및 정상적인 요 생성의 급속한 회복을 가능하게 한다. 따라서, 환자의 신장 내의 수분 채널(water channel)은 필요하다면 활성화되거나 불활성화될 수 있고, 요 생성은 상대적으로 짧은 반응 시간 내에 적은 노

력과 개선된 정밀도로 개시되거나 억제될 수 있다. 본 발명에 의한 데스모프레신 치료의 정밀도 및 품질은 경구, 비강 또는 협측 경로와 비교하여 피부로 또는 피부를 통한 투여로 인한 약물의 높고 더 일정한 생체이용율에 의해 추가로 증진된다.

[0017] 한 측면에서, 본 발명은 요 생성의 조정을 필요로 하는 환자, 예컨대 요붕증, 유뇨증, 야뇨증, 요실금 또는 일차성 약간 유뇨증 (PNE)을 앓고 있는 환자에서 요 생성의 조정 방법을 제공한다. 상기 방법은 환자의 피부에 또는 환자의 피부를 가로질러 데스모프레신을 투여하는 것을 포함하고, 임의의 다양한 경피 또는 피부내 투여 방법을 도입할 수 있다. 데스모프레신은 약 0.2 내지 5 pg/ml 범위 내의 (또는 몇몇 실시양태에서, 0.5 내지 2.5 pg/ml 범위 내의) 혈중 데스모프레신 농도를 확립하기에 충분하고 혈중 더 높은 농도를 확립하기에 불충분한 속도 또는 양으로 투여된다. 투여된 데스모프레신은 환자에서 요 생성을 감소시킨다. 상기 방법은 약 2시간 이상 (예를 들어, 2 내지 8시간, 4 내지 7시간, 3시간 이상, 또는 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 12시간 이하)일 수 있는 소정의 시간 동안 상기 범위 내의 혈중 데스모프레신 농도를 유지하는 것을 포함한다. 데스모프레신의 농도가 효능 역치 약간 초과로 유지되기 때문에, 투여의 종결은 종결의 약 2시간 (예를 들어, 약 1시간, 약 1시간 반 또는 약 2시간) 내에 요 생성의 재확립을 허용한다. 투여는 예를 들어, 데스모프레신 전달 장치의 제거 또는 비활성화에 의해, 또는 전달 장치 중 약물의 소모에 의해 종결될 수 있다. 종결시, 전달은 완전히 멈출 수 있거나, 혈중 역치 초과의 데스모프레신 농도를 유지하기에 불충분한 수준으로 계속될 수 있다.

[0018] 데스모프레신은 원하는 범위 내의 혈중 농도를 확립하고 유지하기에 충분한, 상대적으로 일정한 유속으로 투여될 수 있다. 별법으로, 투여 속도는 투여 과정에 걸쳐 상당히 다양할 수 있다. 예를 들어, 원하는 농도는 혈중 역치 약간 초과의 농도를 확립하기에 충분한 양으로 데스모프레신의 볼루스(bolus)를 투여함으로써, 또는 원하는 농도를 신속하게 확립하는 유속으로 데스모프레신을 투여함으로써 초기에 달성될 수 있다. 그 후, 원하는 농도는 소정의 시간 동안 효과적인 농도를 유지하는 더 느린 유속으로 데스모프레신을 투여함으로써, 즉, 농도를 대략 일정하게 유지하기 위해 신체에 의한 청소 속도를 균형화함으로써 유지될 수 있다. 목적이 수분 채널을 활성화하는 역치 농도 바로 초과의 농도의 환자의 혈액 중 효과적인 농도를 확립하고 유지하는 것이기 때문에, 투여 용량 및 속도는 예를 들어 환자의 크기 및/또는 대사 속도를 기준으로 조절될 수 있다. 특정 실시양태에서, 데스모프레신은 약 5 내지 35 ng/시 (예를 들어, 약 10 내지 20 ng/시, 약 20 내지 35 ng/시, 또는 약 5 내지 15 ng/시)의 유속으로 투여된다. 더 큰 환자는 데스모프레신이 분포하게 될 더 큰 세포외 유체 부피를 가지므로, 역치 수준 약간 초과의 혈액 농도를 달성하기 위해 더 빠른 유속 (예를 들어, 약 30 내지 35 ng/시)을 필요로 할 수 있다.

[0019] 몇몇 실시양태에서, 상기 방법은 환자의 피부에 적용되는 전달 장치 (예를 들어, "패치")에 의해 데스모프레신을 투여하는 것을 포함한다. 이를 실시양태에서, 투여는 예를 들어, 전달 장치의 제거 또는 비활성화에 의해, 또는 약물 전달의 자동 멈춤에 의해 (예를 들어, 미리 결정된 시간후) 종결될 수 있다. 특정 실시양태에서, 전달 장치는 환자로의 데스모프레신의 흐름을 개시하거나 종결하기 위한 데스모프레신 흐름 스위치를 포함한다. 특정 실시양태에서, 전달 장치는 용액 흐름 제어 수단을 포함하고, 상기 방법은 혈중 데스모프레신 농도를 확립하기 위한 더 빠른 제1 유속을 개시하고 상기 농도를 유지하기 위한 더 느린 제2 유속을 개시하여, 실질적으로 일정한 미리 결정된 환자의 혈중 데스모프레신 농도를 유지하도록 제어 수단을 작동시키는 것을 포함한다.

[0020] 그러므로, 요 생성의 조정 방법의 제공 이외에, 본 발명은 또한 혈중 원하는 데스모프레신 농도를 확립하고 유지하는데 유용한 장치를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 장치는 제약상 허용되는 담체 중 데스모프레신의 용액을 함유하는 데포, 환자의 피부에 적용하기 위한, 데포와 유체 소통하는 피부 계면 구성원, 및 데스모프레신 용액을 데포로부터 계면 구성원으로 및 피부내 또는 경피 경로에 의해 환자의 혈액으로 전달하기 위한 수단을 포함한다.

[0021] 약물 전달은 약 0.2 pg/ml 이상 및 최대 약 5 pg/ml 만큼 높은 농도, 유리하게는 2 pg/ml 이하의 범위 내의 환자의 혈중 데스모프레신 농도를 확립하기에 충분한 유속으로 제어된다. 유속은 약 5, 10, 15 ng/시, 20 ng/시, 25 ng/시 또는 30 내지 35 ng/시 (즉, 5000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000 또는 30,000 내지 35,000 pg/시), 유리하게는 약 10 내지 20 ng/시, 보다 유리하게는 약 5 내지 15 ng/시일 수 있고, 본원에 개시된 바와 같이 다양할 수 있다. 약 10 ng/시의 유속은 70 kg 성인에서 약 1.3 pg/ml의 항정(steady) 혈액 농도를 유지할 수 있으며, 상기 농도는 수분 채널을 활성화하기에 충분한 역치 데스모프레신 농도에서 또는 대략 상기 농도 (즉, 상기 농도 바로 초과의 농도)라는 것을 주목해야 한다. 데스모프레신이 용액 중에 있는 장치의 실시양태에서, 데포에 배치된 데스모프레신 용액은 바람직하게는 5.0 µg/ml 미만, 및 바람직하게는 0.25 내지 2.0 µg/ml 범위의 농도를 가질 수 있다.

[0022]

역치 바로 초파의 데스모프레신 농도를 초래하는 데스모프레신 유동을 유지하는 것은 수분 채널을 활성화하고 정상적인 요 생성을 감소시키거나 종결하는 작용을 한다. 예를 들어, 장치를 피부와의 접촉으로부터 제거함으로써 데스모프레신 유동을 정지시키는 것은 수분 채널이 활성화되는 역치 미만으로 약물 농도의 급속한 감소 및 정상적인 요 생성의 재확립을 초래한다. 그러므로, 본원에 기재된 장치는 환자의 신장 내의 수분 채널을 활성화하고 불활성화하여, 상대적으로 짧은 반응 시간 내에 요 생성을 억제하거나 재개할 수 있다. 그러므로, 한 실시양태에서, 장치는 원하는 항이뇨 범위 내의 혈청 데스모프레신 농도를 급속하게 달성하기 위한 상대적으로 빠른 유동을 초기에 전달하고, 이어서 원하는 저용량 데스모프레신 농도를 유지하기 위한 더 느린 유동을 전달할 수 있다. 본원에 개시된 바와 같이 피부로부터 장치의 제거 또는 장치에 설치된 메카니즘이 이용에 의해 유동을 종결하는 것은 정상적인 청소 메카니즘이 데스모프레신 혈액 농도를 급속하게 감소시키게 한다. 농도가 개시를 위한 활성화 역치 바로 초파의 농도이기 때문에, 요 생성은 초기 데스모프레신 농도 및 환자의 생리에 의존하여 빠르게, 예를 들어 0.5시간, 1.0시간 또는 아마 2.0시간 내에 회복된다.

[0023]

경피 전달을 이용하는 실시양태에서, 데스모프레신 용액은 펩티드의 투여에 대해 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 경피 전달을 위해 제제화되고; 계면 구성원은 환자의 피부 (표피)의 외부와의 접촉을 위한 데스모프레신 용액-투과성 표면을 포함한다. 피부내 전달을 이용하는 실시양태에서, 계면 구성원은 하나 이상의 미세구조를 포함할 수 있다. 미세바늘, 천공기(perforator) 및 피부로의 삽입에 적합한 다른 작은 형태, 예컨대 마이크로 펠렛을 포함할 수 있는 미세구조는 환자의 각질층 또는 표피를 침투하기 위해 단독으로 또는 조합하여, 예를 들어 어레이로 사용될 수 있다. 데스모프레신은 혈액 및 림프로의 접근을 제공하는 미세구조를 통해 또는 미세구조로부터 진피로 전달된다. 또한, 건조된 또는 동결건조된 데스모프레신이 미세바늘과 같은 미세구조 내에 봉입되도록 적용될 수 있다는 것이 고려된다. 장치를 적용시, 미세바늘이 피부내 구획 내의 환자의 혈액 공급과 접촉하면 제제화된 데스모프레신이 용해되거나 용액에 방출되고, 원하는 유속으로 혈류로 흡수되며, 이는 데스모프레신 데포가 소모될 때 종결된다. 이러한 장치의 설계는 작동가능성을 위해 요구되는 매우 낮은 데스모프레신 유속 및 혈액 농도에 의해 상당히 용이하게 된다. 데스모프레신은 약물의 급속 또는 지속 방출을 허용하는 적절한 시린지-유사 장치에 의해 마이크로펠렛 형태로 피부내 또는 피하 구획으로 주입될 수 있는 압출 가능한 고체 투여형으로 도입될 수 있다는 것이 추가로 고려된다.

[0024]

그러므로, 본 발명의 전달 장치의 많은 특정 실시양태가 특히 문헌에 개시되고 상업적으로 이용가능한 공지된 피부내 및 경피 약물 전달 기술 및 공학 원리를 개질함으로써 제작될 수 있다는 것이 명백할 것이다. 상기 개질은 유속을 달성하여 그러므로 본원에 개시된 혈액 농도 및 생체이용율 프로파일을 달성하기 위해, 데스모프레신 약물 농도의 제어, 용액 점도 및 다른 흐름 특성의 제어, 경피 유동을 증진/억제하는 첨가제를 함유하는 데스모프레신의 제형, 막을 통한 투과도 비율의 제어 (막 물질의 선택, 구멍 구조의 선택, 또는 양자의 몇몇 조합에 의해), 적절한 수 및 내부 직경의 미세바늘의 사용, 약물 코팅된 또는 매트릭스 봉입된 미세구조의 사용, 흐름 제어를 위한 메카니즘의 사용 등 중 하나 또는 이들의 조합을 포함한다. 또한, 이 공지된 기술은 상이한 환자군을 위한 특정 장치의 설계에서 사용될 수 있다. 그러므로, 유속 및 프로파일은 상이한 혈액 부피 및/또는 상이한 대사 속도를 갖는 환자군을 위해 의도된 장치에서 상이할 수 있다. 예를 들어, 노인 환자에 대한 최적 유속 프로파일은 중년 성인의 최적 유속 프로파일과, 남성에 대한 최적 유속 프로파일은 여성의 최적 유속 프로파일과, 아동에 대한 최적 유속 프로파일은 성인의 최적 유속 프로파일과 상이할 수 있다. 아동 체중 (예를 들어, 15 내지 35 kg)에 대해 개질된 장치는 환자가 저나트륨혈증을 발병할 최소 위험을 방지하면서 PNE의 치료에 대해 이상적일 수 있다.

[0025]

제제화된 데스모프레신 용액은 예를 들어, 용액을 장치로부터 미리 결정된 속도로 추진하기 위한 단순 수동 흡수 또는 흡착, 수압 부여 수단, 예컨대 용수철; 전기영동 구동 기구; 또는 음파영동 (초음파) 기구에 의해 장치 내의 데스모프레신 용액의 데포로부터 피부 계면 구성원으로 전달될 수 있다. 간단함에 대해 바람직한 한 실시양태에서, 전달 수단은 피부 계면 구성원의 배면 (피부와 접촉하는 표면에서 멀리 있음)과 접촉하는 다양한 용액을 포함할 수 있고, 데스모프레신 유동은 계면 구성원으로부터 환자의 피부를 통한 확산과 함께 계면 구성원으로의 용액의 흡수성 흐름에 의해 확립될 수 있다. 달리, 용액은 모세관현상에 의해 이동되거나, 계면 구성원으로부터 환자의 피부의 피부내 구획으로 연장하는 하나 이상의 미세바늘을 통한 추진된 흐름에 의해 이동된다.

[0026]

장치는 또한 환자의 혈액으로의 데스모프레신의 유속을 조절하기 위한 데스모프레신 용액 흐름 제어기를 포함할 수 있다. 이는 장치의 본래 특성의 형태 (예를 들어, 유입 속도가 빠르도록 최초에 혈액에 노출된 건조된 데스모프레신의 양이 많은 형태)를 취할 수 있다. 건조된 약물이 용해되고 적용 부위에서 멀리 이동됨에 따라, 더 적은 건조된 약물이 흡수에 대해 이용가능하고, 아주 적은 양의 약물이 전달될 때까지 유동이 감소하고, 항이뇨 효과가 멈춘다. 다른 실시양태에서, 능동 용액 흐름 제어기는 환자의 혈액 내의 사전 선택된 데스모프레신 농

도를 확립하기 위한 더 빠른 제1 유속 및 상기 농도를 유지하기 위한 더 느린 제2 유속을 확립한다. 이러한 능동 장치는 또한 유속 변화를 유발하기 위한 타이머, 및/또는 환자의 혈액으로의 데스모프레신의 흐름을 개시하거나 종결하기 위한 데스모프레신 용액 흐름 스위치를 포함할 수 있다.

[0027] 다른 실시양태에서, 장치의 계면 구성원은 환자의 각질층을 침투하는 미세구조(예를 들어, 미세바늘 또는 마이크로웰렛) 또는 미세구조들의 어레이를 포함한다. 미세구조(들)는 피부와 결착시, 환자의 혈액 내의 사전 선택된 낮은 데스모프레신 농도를 확립하기 위한 더 빠른 제1 유속을 확립하기에 충분한 양의 데스모프레신으로 코팅될 수 있다. 임의로, 미세구조(들)는 원하는 저용량 범위 내의 데스모프레신 농도를 확립하고 유지하기에 적합한 농도 및 유속으로 테포로부터 용액에 의해 공급된다. 별법으로, 용액 흐름 제어기는 미리 결정된 시간에 상기 농도를 유지하기 위한 더 느린 제2 유속을 확립하여, 실질적으로 일정한 미리 결정된 환자의 혈중 데스모프레신 농도의 미리 결정된 구간을 생성한다.

[0028] 본 발명의 다른 실시양태 및 세부사항은 하기 본원에 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0029] 본 발명은 첨부된 도면에 관하여 예시만에 의해서 본원에서 기술되며, 여기서 치수는 일정한 비율은 아니나, 논의된 다양한 장치의 구조 및 작동을 기술하는 수단으로서 선택되며, 여기서:

도 1은 본 발명을 구현하는 장치 및 방법의 7-시간 작동을 예시하는, 시간에 따른 데스모프레신 혈액 농도 및 가변적인 유속의 그래프이고;

도 2는 본 발명을 구현하는 장치 및 방법의 7-시간 작동을 예시하는, 시간에 따른 데스모프레신 혈액 농도 및 일정한 유속의 그래프이고;

도 3은 경피 전달을 이용하는 데스모프레신 전달 장치의 제1 형태의 개략적인 단면도이고;

도 4는 피부내 전달을 이용하는 데스모프레신 전달 장치의 제2 형태의 개략적인 단면도이고;

도 5는 데스모프레신의 제어된 낮은 투여량을 피부를 통해 환자로 전달하기 위해 수압을 이용하는 본 발명의 장치를 나타내는 개략적인 단면도이고;

도 6은 본 발명을 구현하는 배터리-전원 능동 장치의 외부의 개략적인 투시도이고;

도 7은 본 발명을 구현하는 배터리-전원 장치의 개략적인 단면도이다.

다양한 도면에서 유사한 참고 문자는 상응하는 부분을 지시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] <발명의 상세한 설명>

[0031] 편의상, 본 명세서 및 실시예에서 사용되는 특정 용어는 하기 기재된다.

[0032] "치료"는 병태, 질병, 질환 등의 개선 또는 조정을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어 완화, 감소, 조정 또는 제거를 포함한다.

[0033] "제약상 또는 약물학상 허용되는"은 필요하다면 동물 또는 인간에게 투여시 유해, 알레르기 또는 다른 바람직하지 않은 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 포함한다. "제약상 허용되는 담체"는 임의의 및 모든 생리학상 허용되는 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제, 보존제 등을 포함한다.

[0034] 본 발명은 요의 과생성, 부적절한 요 농도, 낮은 요 삼투질농도 또는 과도한 배뇨 빈도수를 특징으로 하는 병태, 예를 들어 중추성 요붕증, 일차성 야간 유뇨증, 야뇨증, 각성 시간 도중 요절박 및 빈뇨, 요실금, 또는 휴식시 또는 격심활동 또는 스트레스에 의해 요 누출을 초래하는 요의 원치않는 생성을 특징으로 하는 병태를 갖는 환자 치료의 문제점에 대한 새로운 해법을 제공한다.

[0035] 데스모프레신은 더 작은 부피의 더 높축된 요의 생성을 초래하는 공지된 항이뇨 약물학적 효과를 갖는다. 중추성 요붕증을 갖는 환자의 경우에, 하수체는 천연 항이뇨 호르몬인 바소프레신을 거의 생성하지 않거나 아예 생성하지 않는다. 이러한 결핍은 환자가 매우 큰 부피의 물을 소모하지 않는 한, 탈수 및 심각한 대사 이상을 초래할 수 있는 큰 부피의 매우 희석된 요의 생성을 야기한다. 1일마다 수회 투여되는 데스모프레신은 결핍된 바

소프레신을 대체하고, 이들 환자에서 요 농도 및 부피를 거의 정상적인 수준으로 회복한다. 당뇨병을 갖는 환자에게로의 인슐린 투여와 유사한 방법으로, 데스모프레신은 유체 섭취 및 요 배설의 균형을 추구하는 환자에 의해 적정된다.

[0036] 일차성 야간 유뇨증 (아뇨증)을 갖는 환자에서, 데스모프레신의 항이뇨 효과는 야간에 요 부피를 감소시키며, 방광이 보유해야 하는 요의 양을 감소시켜 유뇨증의 발생을 감소시키거나 제거한다.

[0037] 성인 약뇨증을 갖는 환자에서, 야간 다뇨증 (다량의 요의 생성), 적은 방광 용량, 불완전한 방광 배출, 또는 요 부피에 대한 증가된 방광 감수성이 존재한다. 이를 임의의 환경하에, 요 정체에 대한 방광의 역치가 야간 동안 초과되어, 배뇨에 대한 신경 신호를 초래한다. 이는 배뇨를 위해 환자를 각성시켜, 수면을 방해한다. 데스모프레신의 공지된 항이뇨 효과는 야간에 요 생성을 감소시키고, 배뇨 역치를 초과하는 시간을 지연시켜, 배뇨전 더 긴 수면 기간을 가져오고, 야간 배뇨의 횟수를 감소시킨다.

[0038] 과활성 방광 (OAB)과 종종 관련된 각성 시간 동안 요절박 및 빈뇨를 갖는 환자에서, 방광은 상대적으로 작은 부피의 요에 대해 과도하게 민감하며, 이는 소량의 요의 빈번한 배뇨에 대한 필요성을 초래한다. 데스모프레신의 공지된 항이뇨 효과는 요 생성을 감소시켜, 환자가 배뇨하기에 불편한 시간 동안 수시간 동안 배뇨 지연을 가져올 수 있다.

[0039] 수술, 출산 또는 노화로부터 방광 이상과 종종 관련된 다양한 유형 (스트레스, 절박 등)의 요실금을 갖는 환자에서, 방광은 심지어 정상적인 부피의 요를 보유할 수 없다. 배뇨에 대한 부피 역치는 낮고, 무의식적 배뇨 (요실금)의 높은 위험이 존재한다. 이는 물리적 활동 또는 스트레스에 의해 초래될 수 있다. 많은 환자, 특히 여성은 원치않는 요 누출의 당황 및 불편을 방지하기 위해 요 흡수성 패드를 착용한다. 데스모프레신의 공지된 항이뇨 효과는 요 생성을 감소시키며, 이는 이들 환자에서 배뇨에 대한 비정상적으로 낮은 부피 역치의 방해에 대한 지연이 존재하기 때문에 배뇨 지연을 허용한다.

[0040] 두가지 문제점은 배뇨를 지연하거나 요 생성을 일시적으로 억제하기 위해 성인 (또는 성인의 감소하에 아동)에 의해 일상적이고 상대적으로 부정기적으로 데스모프레신을 사용하는 방법에 있다. 첫번째는 경구로 또는 비내로 투여시 데스모프레신의 과도하게 낮고 가변적인 생체이용율이다. 이는 예를 들어 낮으나 효과적인 용량의 약물의 자가 투여를 억제한다 (예를 들어, 약뇨증 또는 유뇨증을 예방하기 위해 배뇨후, 그러나 만성적으로 취침 전에 또는 테니스 운동 전에). 상기에 대한 "해결책"은 항이뇨 효과의 달성을 필요로 되는 것보다 낮은 생체이용율을 가지나 훨씬 더 활성인 투여형을 제공하는 것이었다.

[0041] 그러나, 상기 해결책은 두번째 문제점 (낮은 혈액 삼투질농도를 초래하는 체내 너무 많은 물의 정체) 때문에 불만족스러웠다. 높은 용량의 데스모프레신은 항이뇨 역치보다 훨씬 과도한 혈액 농도를 가변적으로 생성하며, 이는 전형적으로 공지되지 않은 지속시간의 연장된 항이뇨 효과 및 물 정체를 초래한다. 환자가 음료를 섭취하는 경우에, 수분 채널이 활성화되고 혈액 부피가 크게 유지되기 때문에 환자가 허용되는 범위 내의 염 균형을 유지하는 것이 불가능할 수 있다. "물 중독"이라고 공지된 이러한 상태는 혈청 나트륨이 비정상적으로 낮은 수준으로 강하하는, 데스모프레신 요법의 위험한 부작용인 저나트륨혈증을 생성한다. 저나트륨혈증은 발작, 심장부정맥, 뇌부종 및 사망을 초래할 수 있다. 데스모프레신이 비침윤적으로, 예를 들어 경구로 또는 경점막으로 투여되는 경우에, 환자마다 및 용량마다 낮고 가변적인 생체이용율은 제어하기 훨씬 더 어렵고 저나트륨혈증을 더 잘 발생하게 하는 광범위하고 예상불가능한 범위의 혈액 수준을 초래한다.

[0042] 본원에 개시된 장치의 군은 원하는 항이뇨 효과의 달성을 필수적인 수준으로 상대적으로 좁고 낮은 범위 내의 혈액 농도를 (바람직하게는 급속하게) 유도하기 위해 환자의 피부를 통해 데스모프레신 유동을 정밀하게 전달하여, 정상적인 약물 청소 메카니즘이 혈액 농도를 항이뇨 역치 미만으로 빠르게 감소시키고 저나트륨혈증과 같은 바람직하지 않은 부작용을 최소화시키게 한다. 그러므로, 저용량 지속 전달 장치는 데스모프레신의 혈액 농도가 수분 채널 활성화 역치 미만으로 상대적으로 빠르게 강하하도록 데스모프레신 유동이 차단되게 하며, 정상적인 요 생성의 상태로 복귀시킨다.

[0043] 본원에 개시된 장치 및 방법은 환자들 및 이들의 의료제공자들에게 명확하고 중요한 건강 및 사회적 혜택을 가져온다. 지금까지 중추성 요봉증, 유뇨증, 약뇨증, 빈뇨, 주간 배뇨 지연 또는 요실금의 치료에 대해 처방된 데스모프레신의 양은 항이뇨제로서 작용하고 요 생성을 억제하고 탈수를 예방하는, 원하는 효과의 달성을 필수적인 양보다 실제로 훨씬 더 다양이었다. 너무 높은 데스모프레신 혈액 농도는 정상적인 요 생성 (및 환자의 정상적인 일상)으로의 복귀가 불필요하게 연장되도록 데스모프레신이 혈액으로부터 청소되기 때문에 오래 유지되는 연장된 항이뇨 효과를 초래하며, 저나트륨혈증 발병의 증가된 위험을 초래할 수 있다는 것을 본 발명자들

이 밝혀내었다. 활성 역치 바로 초과의 약물의 지속된 저용량 (낮은  $C_{max}$ )을 경피 또는 피부내 경로에 의해 투여하는 장치의 제공은 항상성으로 급속하게 복귀하게 하고, 환자가 식별력 있고 안전하고 편리하게 요생성을 제어할 수 있게 한다.

[0044] 요실금, 유뇨증, 야뇨증, 빈뇨 또는 중추성 요봉증과 같은 비뇨계 병태의 치료시, 환자의 심리 안정은 아마도 물리적 편안함만큼 중요하다. 이들 병태는 수면 패턴 (유뇨증, 야뇨증) 및 정상적인 일상 활동 (요실금)을 파괴시킨다. 요 과생성을 완화시키고, 전지역을 대표하는 집단이 당연한 것으로 생각하는 정상적인 예측가능한 일과를 계속하거나 복귀하기 위한, 데스모프레신에 의한 치료에 대해 후보자인 이들 병태를 앓고 있는 환자의 능력은 상기 치료의 중요한 측면이다.

[0045] 그러므로, 본원에 개시된 장치 및 방법은 요의 과생성 또는 배뇨를 어느 정도 제어할 수 없는 것을 특징으로 하는 병태를 앓고 있는 환자를 위한 신뢰할 수 있는 비-침윤성의 저용량의 편리한 치료를 허용한다. 상기 장치는 피부 상에 착용되거나 피부에 부착되고, 데스모프레신 또는 그의 유사체의 일정하고 낮은 재현가능한 흐름을 환자에게 요 과생성의 억제에 필요한 수준으로 정밀하게 전달하고, 정상적인 요 생성이 복귀되는 시간에, 예를 들어 환자가 잠에서 깨 때 또는 환자 또는 의료제공자가 결정하는 간격으로, 예를 들어 장거리 여행의 끝에서 환자가 적절한 위치에서 배뇨하는 것이 가능하거나 편리할 때, 프로그래밍되거나 제거될 때 (유입이 종결될 때) 약물의 전달을 빠르게 차단한다. 유체 섭취는 항이뇨 효과가 지속되는 시간 동안 제한된다.

[0046] 한 실시양태에서, 환자에서 요 생성을 조정하기 위한 장치는 제약상 허용되는 담체 중 데스모프레신의 용액을 함유하는 데포를 포함한다. 환자의 피부로의 적용을 위한 계면 구성원, 예컨대 피부로의 부착을 위한 투파성 패드, 또는 1개의 미세바늘 또는 미세바늘들의 어레이는 데포와 유체 소통한다. 상기 장치는 데포로부터 계면 구성원으로 및 하류로 피부내 또는 경피 경로에 의해 환자의 혈액으로 데스모프레신 용액을 전달하기 위한 다양한 수단을 포함한다. 데스모프레신의 유속은 데포로부터의 용액의 흐름의 속도, 계면 구성원으로의 용액의 흐름의 속도, 계면 구성원으로부터 환자의 체내로의 용액의 흐름의 속도의 제어와 조합하여, 데포 중 데스모프레신의 농도의 설정에 의해, 또는 이들 제어점의 몇몇 조합의 이용에 의해 제어된다. 임의의 사건에서, 유입 속도는 수분 채널 활성화 역치의 바로 초과의 농도, 예를 들어 0.1 내지 약 2.5 pg/ml의 범위 내, 유리하게는 1, 1.5, 2 또는 2.5 pg/ml 이하의 환자의 혈중 데스모프레신 농도를 확립하기에 충분하도록 제어된다. 임의의 경우에 유속은 환자의 혈중 데스모프레신 농도를 약 15 또는 20 pg/ml 초과의 수준으로 유도하기에 불충분하다. 유속은 환자 또는 장치가 데스모프레신 흐름을 차단하기 전에 적당한 미리 결정된 시간 동안 원하는 혈액 농도를 확립하도록 하는 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30 내지 35 ng/시 (즉, 5,000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000 또는 30,000 내지 35,000 pg/시), 유리하게는 약 10 내지 20 ng/시 또는 20 내지 35 ng/시, 보다 유리하게는 약 5 내지 15 ng/시일 수 있다. 당업자는 본원의 개시내용에 비추어 소아과 사용을 위한 장치를 용이하게 개발 할 수 있을 것이다.

[0047] 상기 유속은 바람직하게는 데스모프레신 (약 1.5 내지 2.0시간의 반감기)의 원하는 혈액 농도 및 공지된 청소 속도를 고려하여, 환자가 적당한 시간, 예를 들어 1시간 미만 (및 일반적으로, 더 빠를수록 좋음) 내에 원하는 낮으나 역치 초과의 혈액 농도에 도달하도록 설정되고, 원하는 시간 동안 (예를 들어, 연습을 위해 2시간, 또는 야뇨증 치료를 위해 4-6 시간 또는 5-8 시간) 활성화 역치 바로 초과의 저용량 범위 내에서 (대략 0.5 내지 1.5 pg/ml의 범위 내에서) 유지된다. 장치에 설치된 자동 또는 수동 작동 메카니즘에 의한, 또는 피부와의 접촉으로부터 장치의 제거에 의한 유동의 종결은 환자의 체내 정상적인 약물 청소 메카니즘이 낮은 농도를 활성화 역치 미만의 훨씬 더 낮은 농도로 급속하게 감소시키게 한다.

[0048] 데스모프레신 및 임의의 그의 염 또는 유사체가 본 발명에서 사용될 수 있다. 데스모프레신은 유리 염기 또는 제약상 허용되는 염의 형태, 또는 임의의 다른 제약상 허용되는 형태일 수 있다. 아세테이트 염이 특히 유용하다. 적합한 데스모프레신 유사체에는 아르기닌 바소프레신, 리신 바소프레신 및 소분자 V2 효능제가 포함된다. 본원에서 용어 "데스모프레신"의 사용은 데스모프레신 또는 바소프레신의 이들 및 다른 유사체 형태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 데스모프레신 용액은 바람직하게는 효율적인 경피 전달 또는 바람직하게는 피부내 전달을 위해 제제화된다. 다양한 웨티드의 투여에 적합한 이러한 제형 및 제제화 방법은 당업자의 기술 내에 있고, 본원에서 구체적으로 예시된 것을 제외하고 본원에 나열될 필요는 없다. 제형은 장치의 유통 기한을 연장시키기 위해 보존제를 포함할 수 있다. 경피 투여형의 제형에 대한 다양한 옵션이 당분야에 개시되어 있다. 피부내 투여를 위해 설계된 투여형이 또한 익히 공지되어 있고, 정맥내 투여형과 동일하거나 유사할 수 있거나, 미세구조 내의 공동에 혼입되거나 그의 표면을 코팅하거나 이를 충전하는 탄수화물 기재 필름 또는 매트릭스를 포함한다.

- [0049] 장치의 계면 구성원은 환자의 피부와의 접촉을 위한 표면을 한정하는 테스모프레신 용액-투과성 막을 포함할 수 있다. 테스모프레신 용액-투과성 표면은 데포로부터 환자의 피부를 통해 또는 환자의 피부로 테스모프레신이 전달되게 한다. 가장 높은 생체이용율 및 전달의 정밀도를 위해, 피부내 전달이 바람직하다. 피부내 전달은 전신 순환으로의 급속한 흡수 및 상응하여 급속한 온오프 효과를 가져오는 맥관 구획으로의 직접 전달을 허용한다. 경피 전달이 고려되는 경우에, 그의 사용은 표피에 도달하는 약물에 대한 물리적 장벽으로서 기능하는 각질층 및 표피 중 약물의 데포의 생성으로 인해 가변적인 생체이용율에 더 지배받는다.
- [0050] 따라서, 경피 전달 방법 및 장치는 약물 진입에 대한 장벽으로서의 각질층의 효능을 감소시키는 기술로부터 이익을 얻을 수 있다. 이에는 예를 들어 경피 테스모프레신 전달 장치를 적용하기 전에 각질층의 일부를 제거하는 기계적인 방법이 포함된다. 환자의 피부로부터 테이프를 잡아당기는 "테이프-벗겨내기"는 피부 세포를 제거하여, 피부 투과도를 증가시킬 수 있으나, 통증이 있고 상대적으로 제어되지 않는다. 더 바람직한 각질층 제거 방법은 미국 특허 제5,441,490호 (그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 기재되어 있으며, 여기서 블리스터를 형성하는데 흡입이 사용된다. 블리스터의 제거는 문헌 [Svedman et al. (1991) *The Lancet* 337:1506-1509] (그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 기재된 바와 같이 각질층의 방해 없이 테스모프레신의 후속적인 경피 전달을 허용한다. 피부는 또한 후속적인 경피 전달을 증진하기 위해 각질층을 가로질러 "미세통로" 또는 "미세열구"를 도입하기 위해 "미세천공"될 수 있다. 이러한 장치 및 방법은 예를 들어 미국 특허 제5,611,806호; 제5,843,114호 및 제5,879,326호, 및 문헌 [Wermeling et al. (2008) "Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans," *PNAS* 105(6):2058-2063] (이들은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 기재되어 있다. 각질층이 천공되거나 벗겨지거나 흡입에 의해 제거되면, 본 발명의 경피 전달 장치는 바람직한 약력학을 갖는 저용량 테스모프레신을 전달하도록 적용될 수 있다.
- [0051] 각질층의 투과도는 또한 화학적 투과도 증진제, 예컨대 디메틸솔록시드, 데실메틸솔록시드, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 나트륨 라우레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 벤잘코늄 클로라이드, 레시틴 (예를 들어, 미국 특허 제4,783,450호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨) 참조), 1-n-도데실아자시클로헵탄-2-온 (예를 들어, 미국 특허 제3,989,816호; 제4,316,893호; 제4,405,616호 및 제4,557,934호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨) 참조), 에탄올, 프로판올, 옥탄올, 벤질 알콜, 라우르산, 올레산, 발레르산, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 메틸프로파오네이트, 에틸 올레이트, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 부탄디올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 우레아, 히드록시드 (예를 들어, 미국 특허 제6,558,695호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨) 참조), 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 2-피롤리돈, 1-메틸-2-피롤리돈, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 살리실산, 시트르산, 숙신산 및 투과도 증진 웨პ티드 (예를 들어, 미국 특허 제5,534,496호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨) 참조)에 의한 처리에 의해 증진될 수 있다.
- [0052] 에너지가 또한 각질층을 용삭하거나 달리 각질층의 투과도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 전극이 각질층에 미세채널을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 장치는 미국 특허 제6,148,232호에 기재되어 있고, 경피 웨პ티드 투여 전에 피부를 전처리하기 위한 그의 용도 (인쇄된 "패치"의 건조된 또는 동결건조된 구성성분으로서)는 미국 특허 제7,383,084호에 기재되어 있으며, 상기 특허들은 각각 본원에 참고로 도입된다. 레이저가 또한 투과도의 개선을 위한 각질층의 용삭에서 유용하나, 대중은 의료 레이저에 대한 접근이 제한되기 때문에 일반적으로 다른 피부 투과화 기술보다 덜 편리하다.
- [0053] 수동 경피 전달 시스템 이외에, 능동 시스템이 테스모프레신의 저용량을 경피로 구동하기 위해 사용될 수 있다. 폴리웨პ티드의 전해질 전달을 기초로 하는 능동 경피 전달 시스템의 한 예는 미국 특허 제4,878,892호 (그 교시 내용은 본원에 참고로 도입됨)에 개시되어 있다. 이 시스템은 유의한 피부 독성 없이 생물학적으로 효과적인 양의 폴리웨პ티드를 전달할 수 있다 (미국 특허 제4,878,892호 및 문헌 [Meyer et al. (1988) "Successful transdermal administration of therapeutic doses of a polypeptide to normal human volunteers," *Clin. Pharmacol. & Therapeutics* 44(6):607-612] 참조).
- [0054] 데포로부터 피부로의 테스모프레신 전달의 효율적인 수단은 환자의 각질층을 침투하고 데포와 표피 간에 유체 소통하게 할 수 있는 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 계면 구성원을 통한, 또는 테스모프레신에 의해 코팅되거나 테스모프레신을 함유하는 미세바늘 내의 공동 또는 표면과의 직접 접촉을 통한 피부내 투여이다. 미세바늘의 길이 및 크기는 각질층을 침투하기에 적절하나, 환자가 임의의 감각을 느끼는 경우에 이를 거의 생성하기 않기에 충분히 작다. 예를 들어, 적합한 길이는 약 0.3 내지 1.5 mm, 유리하게는 약 0.8 내지 1.1 mm이다. 단일 바늘 장치의 예는 미국 특허 제6,939,324호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨)에 제공된다.

[0055]

전달을 위한 더 넓은 표면적 또는 더 가용성인 패치가 바람직한 경우에 다수의 미세바늘 (예를 들어, 어레이)이 바람직할 수 있다. 미세바늘은 데포로부터 바늘로 유체를 이동시키는 채널을 각각 가질 수 있거나, 미세바늘은 달리 예를 들어 천공된 또는 다공성 벽에 의해 데포로부터의 유체 전달을 허용할 수 있다. 별법으로, 역치 활성화 농도의 급속한 달성을 보조하기 위해 적용시 데스모프레신의 집단방출(burst)을 제공하기 위해, 미세바늘은 데스모프레신 제제로 코팅되거나, 미세바늘의 공동 내에 또는 미세바늘 그 자체의 물질 구조 내에 데스모프레신의 필름 또는 매트릭스를 함유할 수 있으며, 임의로 데스모프레신 용액은 바늘을 통해 통과하여, 원하는 농도를 달성하는 것을 돋거나 유지한다.

[0056]

미세바늘 장치에 대한 이점은 미세바늘이 또한 이에 의해 생성된 채널이 후속적인 약물 전달 또는 체액 모니터링을 위해 개방된 상태로 유지하는 것을 돋는 작용을 한다는 것이다. 한 실시양태에서, 미세바늘은 임의로 미리 결정된 양의 데스모프레신을 보유하는 용해성 (용융성 포함) 또는 생분해성 물질의 고체 매트릭스로부터 제조될 수 있다. 매트릭스는 급속-용해성 및/또는 팽윤성 물질로 구성될 수 있다. 용해성 또는 생분해성 미세바늘의 변형은 피부내 또는 피하 구획으로 주사되는 "마이크로펠렛"이고, 이는 급속-용해성 및/또는 팽윤성 물질로 구성될 수 있다. 마이크로펠렛 또는 다른 주사가능한 미세구조는 미국 특허 출원 공개 제2003/0054044호 및 제2006/0161111호 (그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 기재된 것과 같은 주사 시스템을 사용하여 투여될 수 있다.

[0057]

미세바늘의 제조에서 사용되는 적합한 매트릭스 물질에는 예를 들어, 세라믹; 금속, 예컨대 스테인레스 스틸 또는 티타늄; 및 중합체, 예컨대 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리비닐 알콜 (PVA), 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 텍스트린, 단당류 및 다당류, 나이트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리알콜, 젤라틴, 아라비아 검, 알기네이트, 키토산, 시클로텍스트린 및 다른 생물중합체가 포함된다. 유용한 생분해성 중합체에는 예를 들어, 폴리-락트산 (PLA), 폴리-글리콜산 (PGA) 및 이들의 공중합체 (PLGA)가 포함된다. 탄수화물 유도체, 예컨대 당 유도체 (트레할로스, 글루코스, 말토스, 락토스, 말툴로스, 이소-말툴로스, 락툴로스, 프룩토스, 투라노스, 멜리토스, 멜레지토스, 텍스트란, 말티톨, 소르비톨, 크실리톨, 팔라티니트 및 만니톨)가 사용될 수 있다. 수용성 성분, 예컨대 포스페이트, 니트레이트 및 카르복실레이트 유리, 염화마그네슘, 염화칼륨 및 염화칼슘이 또한 단독으로 또는 매트릭스 중합체와 혼합하여 매트릭스 물질을 위해 사용될 수 있다.

[0058]

친유성 첨가제에는 알콜, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 지방산, 담즙산, 글리세롤 지방산 에스테르, 아세틸화된 글리세롤 지방산 에스테르, 저급 알콜 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 글리세리드, 모노/디글리세리드의 락트산 유도체, 프로필렌 글리콜 디글리세리드, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 에스테르교환된 식물성유, 스테롤, 스테롤 유도체, 당 에스테르, 당 에테르, 수크로글리세리드, 폴리옥시에틸렌 식물성유, 폴리옥시에틸렌 수소화된 식물성유, 지방산, 글리세리드, 식물성유, 수소화된 식물성유 및 스테롤로 구성된 군의 하나 이상의 구성원과 폴리올의 반응 혼합물, 및 이들의 혼합물이 포함될 수 있다.

[0059]

본 발명의 미세바늘 피부내 약물 전달 장치에서, 데스모프레신 전달은 미세바늘의 치수, 매트릭스의 용해 속도, 미세바늘의 개수, 약물 저장부의 크기 및 조성물, 및 장치 사용의 빈도수를 포함하는 설계 인자의 변화에 의해 제어될 수 있다. 예를 들어, 약물을 빠른 속도로 전달하도록 설계된 장치는 더 활성인 약물-로딩된 장치 및/또는 더 빠른 용해성 매트릭스를 가질 수 있다. 지속 약물 방출을 위해, 더 적은 미세바늘 및/또는 (더) 느린 용해성 또는 반고체 매트릭스의 사용이 유용할 수 있다. 빠른 초기 유속에 이어서 지속되는 더 느린 유속을 달성하기 위해 이러한 미세바늘의 조합물이 사용될 수 있다.

[0060]

몇몇 경우에 금속 바늘 또는 피어싱 요소에 의해 유발되는 통증 및/또는 자극으로 인해 이를 사용이 방지되기 때문에 용해성 미세바늘의 사용이 또한 고려된다. 예를 들어, 미국 특허 제7,182,747호에는 본원에 개시된 본 발명에서 사용하기 위해 개질될 수 있는 "고체 용액 천공기"가 개시되어 있다. 종래의 중공 바늘 기술과 대조적으로, 이를 미세바늘은 임의로 1종 이상의 선택된 약물을 보유하고 하나 이상의 천공기로 형성된 용해성 또는 생분해성 물질의 고체 매트릭스로부터 제조된다. 매트릭스는 급속-용해성 및/또는 팽윤성 물질로 구성될 수 있다. 고체 용액은 균일한 또는 불균일한 상 또는 다공성 고체 용액 (예를 들어, 에멀젼 또는 혼탁액으로 제조된 고체)일 수 있다. 미세바늘에 대한 입자는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2002/0082543호 및 국제 (PCT) 공개 제WO 2007/127976호에 기재된 바와 같은 원하는 형태로 성형될 수 있다 (상기 문현들은 각각 그 교시내용이 본원에 참고로 도입됨). 생분해성 단백질-함침된 PLGA 중합체로부터 성형된 미세바늘은 문현 [Park et al.

(2006) "Polymer Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery," Pharm. Res. 23(5):1008-1019] (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨)에 기재된 바와 같이, 피부를 관통하고 단백질을 제어된 속도로 소정의 시간 동안 방출할 수 있다.

[0061] 데스모프레신 용액은 당업자에게 공지된 임의의 정밀 수단, 예를 들어 용액을 데포로부터 계면 구성원으로 미리 결정된 속도로 추진하기 위한 수압 부여 수단, 전기영동 수단 또는 음파영동 (초음파) 수단에 의해 장치로부터 전달될 수 있다. 전달 수단의 한 예는 미국 특허 제5,848,991호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨)에 상세히 개시되어 있다.

[0062] 이러한 전달 수단은 원하는 유속으로 프로그래밍 가능하거나 조절될 수 있거나, 필요에 따라 수동으로 또는 자동으로 스위치가 켜지거나 꺼질 수 있다 (예를 들어, 환자의 각성 전에 또는 환자의 각성시 정상적인 요 생성이 재확립되게 하기에 충분하게). 그러므로, 장치는 환자의 혈액으로의 데스모프레신의 유속을 조절하기 위한 데스모프레신 용액 흐름 제어기를 포함할 수 있다. 흐름 제어기는 환자의 혈액 내의 사전 선택된 데스모프레신 농도를 확립하기 위한 더 빠른 제1 유속 및 상기 농도를 유지하기 위한 더 느린 제2 유속을 확립할 수 있다. 장치는 바람직하게는 또한 유속 변화를 유발하기 위한 타이머 (예를 들어, 사용자 개입이 필요 없음); 및/또는 환자의 혈액으로의 데스모프레신의 흐름을 개시하거나 종결하기 위한 데스모프레신 용액 흐름 스위치를 포함할 수 있으며; 환자가 더 잘 제어할 수 있어서 환자가 정상적인 요 생성을 개시하기를 원하는 시기를 결정할 수 있는 후자 특징부가 유용할 것이다. 프로그래밍 가능한 경피 또는 피부내 전달 장치의 예는 미국 특허 제6,723,077호 및 국제 (PCT) 공개 제WO 2006/060106호에 기재되어 있다 (상기 문현들은 각각 그 교시내용이 본원에 참고로 도입됨).

[0063] 별법으로, 전달용 수단은 환자의 피부와의 접촉을 위한 표면에서 멀리 있는 계면 구성원의 표면과 접촉하는 다량의 용액을 포함할 수 있고, 데스모프레신 유동은 계면 구성원으로의 용액의 흡수성 흐름 및 계면 구성원으로부터 환자의 피부를 통한 확산에 의해 확립된다.

[0064] 장치는 유리하게는 작아서 (예를 들어, 대략 0.5 x 1 x 1 cm 또는 그 이하), 환자는 수면 도중 피부 상의 지각 가능한 "덩어리"에 의해; 또는 낮 동안 (이때 무심코 벗질되거나 떨어질 수 있음) 방해받지 않는다. 장치는 마찰력에 의해 (예를 들어, 피부 상의 미세바늘의 결착); 탄성 팔 밴드 등에 의해, 또는 접착제 (예컨대, 계면 구성원의 바닥 표면의 주변부 상의 접착제의 고리)를 사용하여 피부에 고정될 수 있다.

[0065] 본원에 기재된 장치는 요 생성의 조정을 필요로 하는 환자에서 요 생성의 조정에서 사용된다. 환자는 상기 치료가 이로운 환자, 예를 들어 요통증, 유뇨증, 예를 들어 일차성 야간 유뇨증 (PNE), 야뇨증 또는 요실금을 앓고 있는 환자일 것이다. 장치는 환자의 피부에 적용되고 피부에 고정되며, 그 결과로 상기 기재된 범위 내의 혈중 데스모프레신 농도를 확립하고 유동이 종결될 때까지 사전 선택된 시간 동안 환자에서 항이뇨 상태를 유도하기에 충분한 데스모프레신의 유동이 개시될 수 있다. 흐름은 단순히 장치를 환자의 피부에 고정시킴으로써 개시될 수 있고/거나, 종결 단계는 환자의 피부로부터 장치를 제거함으로써 수행될 수 있다. 장치는 또한 데스모프레신의 흐름을 개시하거나 종결하기 위한 데스모프레신 용액 흐름 스위치; 환자의 혈액 내의 사전 선택된 데스모프레신 농도를 확립하기 위한 더 빠른 제1 유속 및 상기 농도를 유지하기 위한 더 느린 제2 유속을 확립하여 실질적으로 일정한 미리 결정된 환자의 혈중 데스모프레신 농도의 미리 결정된 구간을 생성하는 용액 흐름 제어기를 포함할 수 있다.

[0066] 몇몇 경우에, 예를 들어 더 저렴한 대체물로서 용액 흐름 제어기가 생략된 단순화된 장치가 적절할 수 있다. 사용후 버리는 일회용 장치가 바람직한 형태이다. 예를 들어, 장치의 계면 구성원은 피부와의 결착시 사전 선택된 시간 구간에 걸쳐 안정화된 후 감소되는 유속을 확립하기에 충분한 양의 데스모프레신으로 코팅된 미세바늘 또는 미세바늘들의 어레이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 단일 미세바늘 또는 미세바늘 어레이는 국제 (PCT) 공개 제WO 2006/138719호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨)에 기재된 바와 같은 PLGA와 같은 생분해성 중합체를 함유하는 저장부에서 딥코팅될 수 있다. 미세바늘 상에 코팅된 데스모프레신의 양은 경험적으로, 예를 들어 체중을 기준으로 결정될 수 있다. 약 5 내지 15 ng/시의 유지 유속이 통상적으로 적절하다.

[0067] 특히 유리한 실시양태는 환자가 요 생성을 차단하기를 원하는 활동의 몇몇 다른 구간 전에 또는 수면 전에 사용자가 적용하는 패치이다. 그러나, 패치는 예를 들어, 사용자-선택가능한 타이밍 기능을 갖는 능동 용액 흐름 제어 메카니즘을 반드시 포함할 필요가 있는 것은 아니므로, 사용자는 정상적인 요 생성을 억제하기 원하는 시간의 길이 (즉, 수면의 경우에 원하는 수면 시간과 대략 동일하거나 더 짧음)를 선택할 수 있다. 환자는 패치를 그의 포장으로부터 제거하고, 필요하다면 전달 시간을 설정하고, 패치를 피부의 구역에 적용한다. 본원에 기재된 수준 및 속도로 데스모프레신 전달이 개시된 후, 원하는 시간 동안 요 생성이 억제된다. 흐름 제어기가

차단되거나, 패치가 제거되거나 데스모프레신 데포가 소모될 때, 정상적인 요 생성이 빠르게 복귀한다. 바람직한 단순 버전의 장치에서, 데포 중 데스모프레신의 양 및 데포의 소모를 통한 그의 설계된 유속은 패치 전달의 소모에 단순히 상응하는 유동의 종결에 의해 전달 시간 (예를 들어, 5 내지 7시간)을 고정한다. 그러므로, 환자는 수면 시간 도중 아마 반복적으로 각성할 필요 없이 수면하거나, 무의식적 배뇨에 대한 염려 없이 다른 활동에 몰두할 수 있다.

[0068] 도면을 참조하여, 본 발명의 장치의 작동이 이하 기술될 것이다.

[0069] 도 1은 요 생성 차단을 원하는 환자의 치료, 예를 들어 야뇨증 치료에서의 본 발명의 예시적 실시양태의 작동을 예시한다. 환자에게 데스모프레신의 낮은 투여량/낮은 가변적인 유동을 전달하는 본 발명에 따른 장치를 환자의 피부에 고정하고, 환자는 배뇨하고, 장치를 10:00 P.M.에 활성화하였다. 도 1은 장치의 적용 또는 활성화 후 다양한 시간에 이 환자에 대한 설명적이고 예시적 혈액 데스모프레신 농도 및 유속을 나타낸다. 1시간에 (11:00 P.M.), 데스모프레신 유속은 약 20 ng/시에서 피크를 이루고, 환자의 혈액 데스모프레신 농도를 약 1.0 pg/ml 초과, 즉, 신장 수분 채널을 활성화하고 항이뇨 효과를 유도하기에 충분한 농도 (여기서, 약 0.8 pg/ml의 혈액 농도인 것으로 예시됨) 초과로 상승시켰다. 2시간에 (자정), 유속은 약간 감소하였으나, 여전히 20 ng/시 범위 내에 있었고, 혈액 데스모프레신 농도는 약 1.5 pg/ml로 상승하였다. 이들 값은 천천히 감소하였으나, 다음 2.5 내지 3시간 동안 상대적으로 일정하였다. 약 5시간 후 (3:00 AM), 유속은 데스모프레신의 활성화 농도가 지속될 수 있는 수준으로 감소하였다. 유속이 계속 감소함에 따라, 혈액 데스모프레신 농도는 수분 채널 활성화 수준 미만으로 감소하였고, 요 생성이 개시되었다 (여기에서, 약 3:45 AM에). 5:00 AM까지 혈액 농도는 약 0.5 pg/ml 미만이었고, 유속은 0으로 감소하였다. 6:00 AM까지, 환자는 수면의 마지막 1시간 반쯤 동안 요가 생성되었기 때문에 각성하고 배뇨에 대한 정상적인 절박을 느꼈다. 수면 동안 지속된 항이뇨 구간이 있었고, 요 생성은 거의 없거나 아예 없었고, 성가시거나 수면을 방해하는 배뇨에 대한 절박은 없었다.

[0070] 도 2는 요 생성을 차단하기 위한 환자의 치료, 예를 들어 야뇨증 치료에 대한 본 발명의 다른 예시적 실시양태를 예시한다. 데스모프레신의 낮은 투여량 일정한 유동을 전달하는 본 발명에 따른 장치를 환자의 피부에 고정하였다. 장치를 활성화하고 (필요하다면), 환자는 10:00 PM에 배뇨하였다. 도 2는 데스모프레신의 항이뇨 효과에 대한 역치 혈액 농도와 비교하여 10:00 PM부터 3:00AM까지 5시간 주입에 걸친 10 ng/시의 유동으로부터 초래된 설명적이고 예시적 혈액 데스모프레신 농도를 나타낸다. 유동 개시로부터 약 1시간 내에, 혈액 데스모프레신 농도는 역치 수준을 초과하였고, 항이뇨 효과를 발휘하기 시작하였다. 혈액 농도는 약 2 내지 3시간 내에 대략 안정한 범위 (약 1.0 내지 1.5 pg/ml)에 접근하였고, 이는 3:00AM까지 5시간 유동의 나머지 동안 지속되었다. 이때 유동을 중단하였다 (예를 들어, 시간이 다되었거나 소모됨). 이제 혈액 데스모프레신 농도는 약물의 배설 반감기에 따라 청소 메카니즘으로부터 감소하였고, 대략 2시간 후 (5:00AM) 역치 미만으로 감소하였다. 7:00 AM까지 환자는 요를 생성하였고, 배뇨를 위해 각성하였다.

[0071] 상기 예들은 오직 예시만을 위한 것이다. 활성화 농도는 물론 혈액 부피와 같이 개인에 따라 다양할 것이다. 장치의 작동에서 중요한 원리는 이뇨 작용이 약물의 계속적인 낮은 유입에 의해 낮은 데스모프레신 농도를 유지함으로써 유지되고, 유입의 차단이 몸이 약물을 급속하게 배설하고 정상적인 요 생성을 재확립하게 하기 때문에 항이뇨 효과가 안전하게 제어될 수 있다는 것이다. 이는 본 발명의 패치 장치가 지시된 대로 사용시 물 중독의 발병 위험 거의 또는 전혀 없이 공지된 데스모프레신 투여형과 비교하여 개선된 안정성을 특징으로 한다는 것을 의미한다.

[0072] 도 3 내지 6은 본 발명의 저용량 데스모프레신 전달 장치의 실시양태를 개략적으로 예시한다.

[0073] 도 3은 경피 작동을 위해 설계된 본 발명의 수동 실시양태를 표시한다. 이는 벽 및 상단 부분을 포함하는 하우징 (52) 및 투과성 막 계면 구성원 (54)에 의해 한정된 데포 (50) 내에 배치된 데스모프레신 용액을 포함한다. 중요하게는, 데포 (50)는 도 3에 단일 저장부로서 표시되어 있으나 수많은 저장부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 데포 (50)는 미국 특히 제6,893,655호 (그 교시내용은 본원에 참고로 도입됨)에 기재된 바와 같이 다수의 저장부로서 작용하는 다각형 또는 다른 구조로 형성된 구조화된 층 (나타내지 않음)을 포함할 수 있다. 장치는 접착제 (56)의 주변 고리를 통해 환자의 피부 (12)에 부착된다. 데스모프레신의 유속은 데스모프레신 용액에서 활성인 제형 및 농도의 제어에 의해, 및 투과성 막 계면 구성원 (54)의 투과도의 고정에 의해 제어된다. 이것이 달성하는 항이뇨 구간의 지속시간은 데포에 배치된 용액의 중량과 함께 유속에 의해 고정된다. 이 실시양태는 계면 구성원 (54)을 통해 약물을 추진하는 능동 펌핑 또는 기계적 압력을 이용하지 않으나, 확산 효과를 통해 작동한다. 작동시, 보호 방출 커버 스트립 (나타내지 않음)이 벗겨지고 장치가 환자의 피부의 선택된 구역에 부착되면, 데포 (50) 중 약물은 흡수에 의해 투과성 막 (54) (예를 들어, 미세다공성 또는 반투과성 막)으로

및 이를 통해 전달되고, 확산에 의해 피부를 통해 통과한다. 데스모프레신을 함유하는 용액은 활성이 경피로 확산에 의해 순환으로 전달되기 때문에 막 (54) 및 피부 (12)의 계면에서 제거되고, 데포 또는 저장부로부터 더 많은 용액의 흡수에 의해 대체된다. 이는 데포 중 용액이 소모되거나 더이상 막으로 흐르지 않을 때까지 계속된다. 이 실시양태의 데스모프레신 유속은 확립되면 소모될 때까지 본질적으로 일정하게 유지된다.

[0074] 도 4는 약물을 피부내로 및 가변적인 유속으로 전달하는 장치의 구조를 개략적으로 예시한다. 이는 계면 구성원 (54') 내에 고정되고 약물 데포 (50)와 유체 소통하는 다수의 중공 미세바늘 (60)을 포함한다. 바늘의 끝은 장치가 피부 표면에 적용되고 부착시 대상체의 피부 (12)의 각질층 (14)을 침투하고 모세혈관이 풍부한 진피 (16)를 침윤하기에 충분한 짧은 거리만큼 계면 구성원 (54')의 바닥 표면 (28)의 밖을 향하여 돌출한다. 미세바늘의 길이 및 크기는 각질층을 침투하기에 적절하나, 환자에게 제한된 불쾌감을 주기에 충분히 작다. 미세바늘 (60)은 대상체의 피부의 표피를 통해 침투하기에 단지 충분한 0.3 내지 1.0 mm의 거리만큼 평평한 표면 (28)의 밖을 향하여 돌출할 수 있다. 각 바늘의 외부 직경은 (예시에 의해) 0.1 내지 0.2 mm이고 그의 내부 직경은 0.05 내지 0.075 mm일 수 있다. 이를 치수는 약물 데포 (14)로부터 약물의 느리고 정밀하게-제어된 전달을 허용한다. 중공 바늘의 내부 끝 (27)은 막히는 것을 억제하기 위해 필터 막 (나타내지 않음)에 의해 덮일 수 있다.

[0075] 압력은 하류 이동을 위해 탑재되고, 밀봉으로 꼭 맞게 되고, 데포에 압력을 가하고 그의 부피를 감소시키기 위해 용수철 (64)의 동력에 의해 움직이는 축방향으로 이동가능한 피스톤 (62)을 통해 데포 (50)에 가해지며, 이 때 환자의 순환계로의 유동을 확립하기 위해 미세바늘을 통해 용액이 배출된다. 여기서 용수철 (64)은 가변적인 유속을 얻기 위해 가변적인 압력을 가하기 위한 수단으로서 예시적으로 사용된다. 용수철, 대시포트 또는 다른 미세기계 요소의 조합은 동력을 제어하고 고정하기 위해 개질될 수 있다. 유속은 용수철 또는 다른 힘 부여 기계 요소의 힘 거동, 데포 중 용액의 흐름 특성, 용액 중 데스모프레신의 농도, 및 미세바늘의 내부 직경, 이를 통한 흐름 특성 및 개수를 포함하는 인자들의 조합에 의해 제어된다. 항이뇨 구간의 지속시간은 유속 및 저장부 중 용액의 중량에 의해 제어된다.

[0076] 작동시, 환자 또는 그의 의료제공자가 장치의 피부 측면으로부터 보호 층을 제거한 후, 장치는 예를 들어, 적절한 바늘 침투를 최대화하기 위해 어플리케이터를 사용하여 환자의 피부에 부착되고, 용수철은 시작 제어 버튼 등을 통해 메카니즘 (나타내지 않음)을 통해 이완되고, 용수철 (64)은 피스톤 (62)을 가압하여, 데포 (50) 중 액체에 압력을 가하고 미세바늘의 루멘을 통해 환자의 피부내 구획으로 약물을 가압한다. 최초에 용수철은 높은 압축 상태에 있으며, 피스톤에 상대적으로 큰 힘을 부여하고, 더 빠른 유속은 역치 초과의 혈액 데스모프레신 농도의 급속한 확립을 가져온다. 용수철이 팽창함에 따라 용수철이 부여하는 힘은 점차적으로 감소하고, 유속은 데스모프레신 농도가 지속될 수 없을 때까지 시간에 따라 느려지고, 역치 미만으로 감소하고, 정상적인 요생성이 개시된다.

[0077] 도 5는 본 발명의 또 다른 실시양태를 예시한다. 도 5는 지속 방출을 위해 표면 상에 또는 미세바늘 내에 배치된 건조된 데스모프레신을 특징으로 하는, 피부내 작동을 위해 설계된 수동 장치를 나타낸다. 이는 직각으로 배치된 튀어나온 미세바늘 (72)의 어레이를 바닥 표면 상에 보유하는 강성 몸체 부분 (70)을 포함한다. 도 4의 실시양태와 같이, 이를 미세바늘은 장치가 피부 표면에 적용되고 부착시 대상체의 피부 (12)의 각질층 (14)을 침투하고 모세혈관-풍부 진피 (16)를 침윤하기 위한 치수를 갖는다. 그러나, 이 경우에, 건조된 데스모프레신은 원하는 데스모프레신 유동을 확립하기 위해 체액 (예: 용해됨)에 의해 재구성되기 때문에 미세바늘의 텁에서 걸러진다. 데스모프레신이 소모된 후, 장치는 제거되고 폐기된다.

[0078] 도 6은 능동 배터리-전원 전자적으로 제어되는 저용량 데스모프레신 전달 장치의 실시양태의 외면을 표시한다. 도 6에 예시된 전달 장치 (1)는 온 보드 단순 마이크로프로세서에 의해, 수동으로 작동가능한 컨트롤에 의해 또는 양자 모두에 의해 제어되는 속도 및 개시 및 종료 시간에 약물을 추진하는 미세-계량 펌프를 포함한다. 이 유형의 장치는 환자의 피부에 고정되고, 환자에 의한 요구에 따라 안전한 항이뇨의 다중 구간을 유도하기 위해 설계된다. 이는 피부로의 적용을 위한 근위 표면, 및 장치의 외부 주변부를 따라 립 (4)으로부터 위를 향해 연장하는 튀어나온 부분 (6)을 갖는 원위 구조 (5)를 포함하며, 이는 데스모프레신 용액 데포 및 그의 제어된 전달을 위한 구조를 넣어둔다. 시작 스위치 (2) 및 구간 입력부 (3)는 데스모프레신 유동을 개시하고 데스모프레신 유동의 지속시간을 설정한다. 장치 내의 마이크로프로세서 (나타내지 않음)는 사용자가 수동으로 입력부 (3)를 약물 전달의 원하는 지속시간 및 속도에 따라 원하는 항이뇨 구간으로 설정함으로써 프로그래밍될 수 있다 (또는 예비프로그래밍될 수 있다). 마이크로프로세서는 계속적인 주입으로, 임의로 2개 이상의 상이한 속도로 맥동성 방식으로 또는 간헐적으로 약물의 용액의 전달을 작동할 수 있다. 예를 들어, 마이크로프로세서는 3, 5 또는 7시간 주기 동안 속도를 변화시키기 위해 전달을 제어할 수 있으며, 이는 유체 섭취와 관련된 대상체

의 요구를 고려하여 활동, 비활동 및 수면의 기간 동안 약물 투여량의 상이한 요구량으로 인해 필수적이다. 장치가 시작된 시간, 항이뇨 구간의 지속시간, 장치가 현재 활성화되어 있는가, 배터리 체크 알람 등을 나타내는 표시창과 같은 임의의 특징부가 또한 제공될 수 있다.

[0079] 도 7은 전자적으로-제어되는 저용량 테스모프레신 전달 장치의 한 실시양태의 단면을 개략적으로 표시한다. 도 7의 장치는 하우징 (52')으로부터 뛰어나온 여러 중공 미세바늘 (60)을 포함한다. 표시된 5개의 중공 미세바늘 (60)은 대표적이고, 수배의 숫자 (예를 들어, 50, 150 또는 250)가 장치에 도입될 수 있다. 각 중공 미세바늘 (60)은 테스모프레신 용액을 함유하는 하나 이상의 테포 (50')와 유체 소통한다. 테포 (50')는 전극 (82)을 통해 로직 장치 (80)에 의해 제어되는 활성화 요소 (84)를 도입하거나 이에 작동가능하게 연결된다. 활성화시 활성화 요소 (84)는 중공 미세바늘(들) (60)을 통해 부착된 테포(들) (50')로부터 테스모프레신 용액을 배출하기 위해 힘을 가한다. 예를 들어, 활성화 요소 (84)는 전극 (82)에 의해 활성화되는 가열 요소를 포함할 수 있다. 가열 요소에 의해 생성된 열은 그 근처의 액체를 증발시킨다. 얻어진 기체의 생성 및 팽창은 테포 (50) 중 테스모프레신 용액에 직접 작용할 수 있거나 막, 피스톤 또는 탄성 물질에 의해 매개될 수 있는 배출힘을 생성한다. 별법으로, 활성화 요소 (84)는 활성화 요소 (84)에서 전극 (82)에 의해 반응이 유발되는 1종 이상의 화학 물질을 포함할 수 있으며, 이는 기체를 생성하여 테포 (50) 중 테스모프레신 용액에 대해 배출힘을 생성한다.

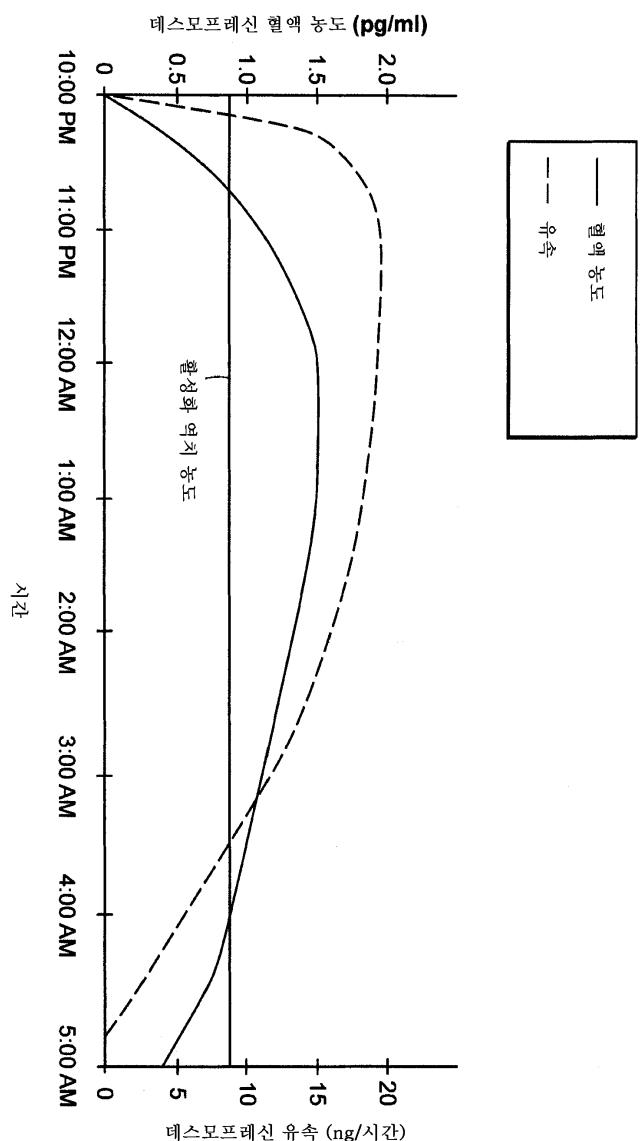
[0080] 장치를 피부에 적용시, 중공 미세바늘 (60)은 각질층을 침투한다. 로직 장치 (80)는 선택된 개수 (예를 들어, 2개)의 활성화 요소 (84)를 활성화하고, 상기 활성화 요소는 각각 부착된 테포 (50) 중 테스모프레신 용액을 중공 미세바늘 (60)을 통해 환자의 피부로 배출하여, 혈중 역치 약간 초과 테스모프레신 농도를 유도한다. 시간에 따라, 로직 장치 (80)는 예를 들어, 미리 결정된 스케줄 (예를 들어, 5분 또는 1시간마다 1개의 활성화 요소) 또는 환자 중 나트륨 이온 또는 테스모프레신 농도를 검출하는 임의의 센서 (나타내지 않음)로부터의 피드백을 기초로 하여 혈중 테스모프레신 농도를 유지하기 위해 필요에 따라 추가 활성화 요소 (84)를 활성화한다. 테스모프레신 투여는 로직 장치 (80)의 프로그램이 완료하거나 장치가 환자에 의해 비활성화되거나 제거될 때까지 계속된다.

#### <균등론>

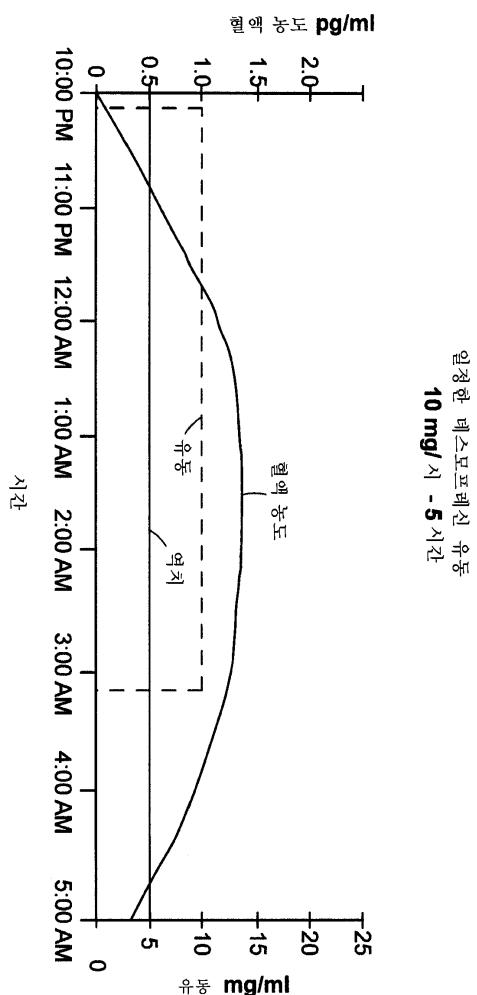
[0082] 당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본원에 기재된 특정 절차와 균등한 수많은 균등물을 인식하거나 확인 할 수 있다. 이러한 균등물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 고려된다. 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않고 본 발명에 대해 다양한 치환, 변경 및 변형이 이루어질 수 있다. 다른 측면, 장점 및 변형은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본원에서 인용된 모든 참고문헌, 허연된 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 본원에 참고로 도입된다. 상기 특허, 출원 및 기타 문헌의 적절한 구성성분, 프로세스 및 방법은 본 발명 및 그의 실시양태를 위해 선택될 수 있다.

## 도면

## 도면1

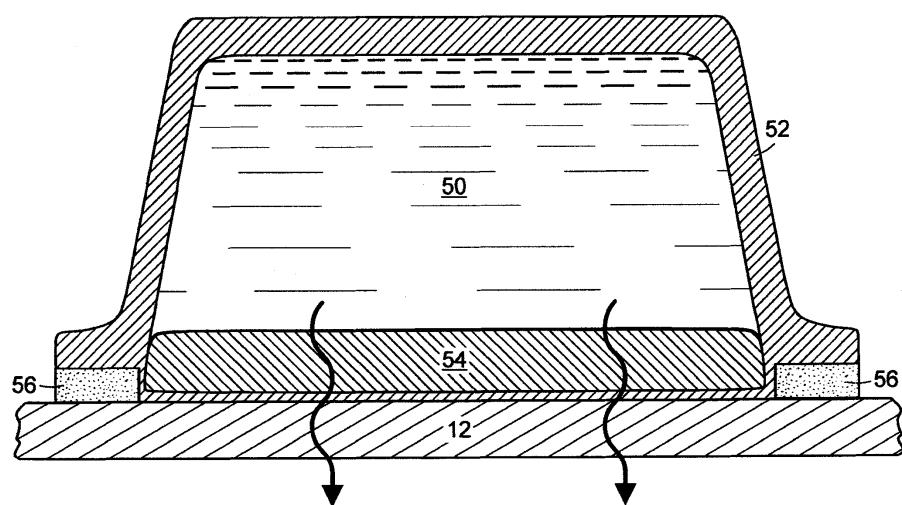


도면2

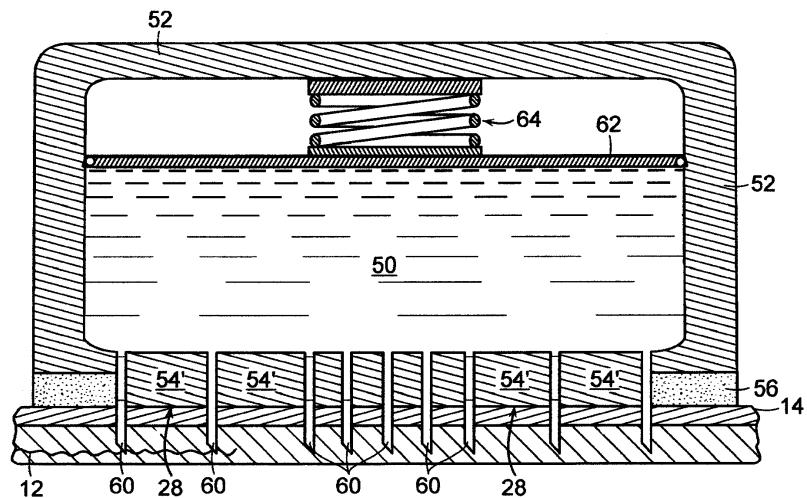


일정한 테스모프레신 용동  
10 mg/<sup>시</sup> - 5 시간

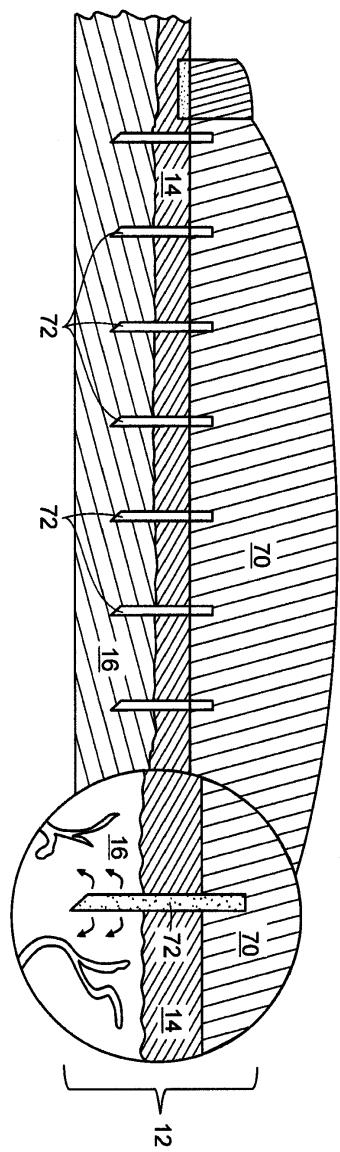
도면3



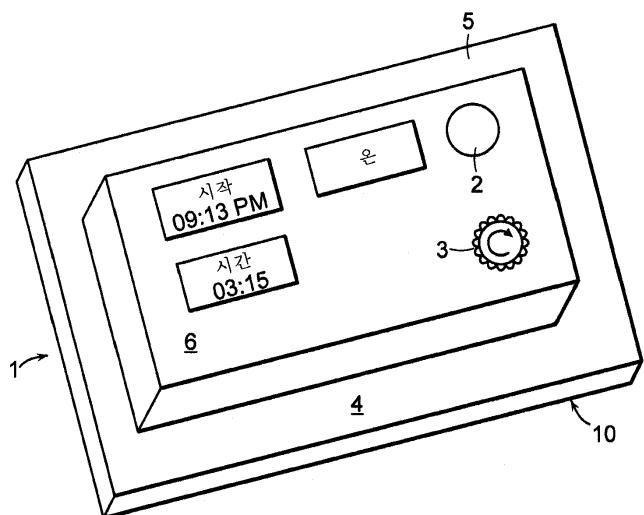
도면4



도면5



도면6



도면7

