



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0110378
(43) 공개일자 2010년10월12일

(51) Int. Cl.

A61L 27/54 (2006.01) A61L 27/14 (2006.01)
A61F 2/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7019034(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년05월27일

심사청구일자 2010년08월26일

(62) 원출원 특허 10-2004-7018988

원출원일자(국제출원일자) 2003년05월27일

심사청구일자 2008년05월27일

(85) 번역문제출일자 2010년08월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/016719

(87) 국제공개번호 WO 2003/099346

국제공개일자 2003년12월04일

(30) 우선권주장

60/383,419 2002년05월24일 미국(US)

(71) 출원인

안지오테크 인터내셔널 아게

스위스 6300 추크 인더스트리스트라쎄 7

(72) 발명자

현터 월리암 엘

캐나다 브리티ッシュ 콜럼비아 브이6알 3비2 밴쿠버
웨스트 15번 애비뉴 4444

그래빗 데이비드 엠

캐나다 브리티ッシュ 콜럼비아 브이5지이 1와이8 밴쿠
버 웨스트 21번 애비뉴 616
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이병호

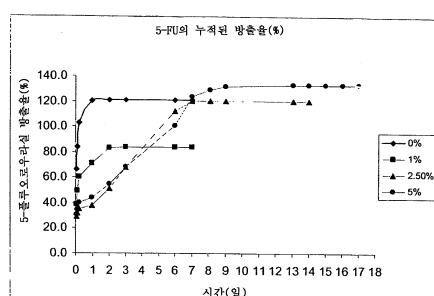
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 의료용 임플란트를 피복하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요 약

안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 및/또는 백금 촉체를 방출하여, 임플란트와 관련된 감염 발병을 억제하거나 감소시키는 의료용 임플란트가 제공된다.

대 표 도 - 도1



폴리우레тан 셈플로부터의 5-플루오로우라실의
방출 프로필에 대한 팔미트산의 효과

(72) 발명자

톨리키스 필립 엠

캐나다 브리티쉬 콜럼비아 브이6피 5엔8 벤쿠버 래
버넘 스트리트 8011

리긴스 리챠드 티

캐나다 브리티쉬 콜럼비아 브이3케이 5케이7 코퀴
틀램 레이크뷰 스트리트 407

로스 트로이 에이 이

캐나다 브리티쉬 콜럼비아 브이7엘 3쥐이1 노쓰 밴
쿠버 이스턴 애비뉴 1536-3번

특허청구의 범위

청구항 1

안트라사이클린, 플루오로피리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 촉체를 방출하는 의료용 임플란트

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 약제학적 조성물, 방법 및 장치, 및 보다 구체적으로는 의료용 임플란트와 관련된 감염 가능성을 감소시키는 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

의료용 임플란트와 관련된 감염은 주요한 건강관리 문제를 나타낸다. 예를 들면, 급성 요양시설에 수용된 5%의 환자가 병원감염을 나타낸다. 병원감염(병원내 감염)은 미국에서 사망원인 11위이고, 매년 2조 이상이 소비되고 있다. 병원내 감염은 미국에서 연간 19,000명의 사망을 직접적으로 야기하고 있고, 다른 나라에서는 58,000명 이상을 야기한다.

[0003]

병원내 감염의 4개의 가장 일반적인 원인은: 요로감염(28%); 외과수술 부위 감염(19%); 호흡기 감염(17%); 및 혈류 감염(16% 이상)이다. 이를 감염의 상당 비율은 이식된 의료용 임플란트, 예를 들어 폴리(Foley) 카테터(요로 감염); 수술 배출관, 그물, 봉합선, 인공관절, 혈관이식(상처 감염); 기관내 및 기관절개 투브(호흡기 감염); 및 혈관 주입 카테터(혈류 감염)의 세균성 콜로니 형성과 관련있다. 임의의 감염체가 의료용 임플란트를 감염시킬 수 있지만, 스타필로코키(*Staphylococci*)[에스. 아우레우스(*S. aureus*), 에스. 에피데미디스(*S. epidermidis*), 에스. 피오게네스(*S. pyogenes*)], 엔테로코쿠(*Enterococci*)[이. 콜라이(*E. coli*)], 그람 음성 호기성 바실리(*Bacilli*) 및 슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)가 통상적인 원인이다. 일단 의료용 임플란트에 세균에 의한 콜로니가 형성되면, 환자의 이환율이 높아지고 건강관리 시스템의 비용도 증가하기 때문에 종종 교체해야만 한다. 종종, 감염된 장치는 현저한 이환율 또는 사망을 야기할 수 있는 널리 퍼진 감염에 대한 공급원으로서 작용한다.

[0004]

이러한 중요한 임상적 문제를 제거하기 위한 시도로, 장치를 항균제로 피복하였다. 대표적 예로는 미국 특허 제5,520,664호[참조: "Catheter Having a Long-Lasting Antimicrobial Surface Treatment"], 미국 특허 제5,709,672호[참조: "Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties"], 미국 특허 제6,361,526호[참조: "Antimicrobial Tympanostomy Tubes"], 미국 특허 제6,261,271호[참조: "Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation"], 미국 특허 제5,902,283호[참조: "Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants"], 미국 특허 제5,624,704호[참조: "Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating catheters and other medical implants with an ANTIMICROBIAL AGENT"] 및 미국 특허 제5,709,672호[참조: "Silastic and Polymer-Based Catheters with Improved Antimicrobial/Antifungal Properties"]를 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005]

그러나, 이를 장치의 하나의 어려움은 이들이 항균 피복물에 내성인 세균에 의해 콜로니화될 수 있다는 것이다. 이는 2개 이상의 별개의 임상적 문제를 야기할 수 있다. 먼저, 장치는 국소 또는 널리 퍼진 감염의 발생을 야기하면서, 체내 감염의 공급원으로서 작용한다. 두번째는, 감염이 발생하는 경우, 장치를 피복하는데 사용된 항균제(들)로는 치료될 수 없다. 미생물들의 항생제-내성 균주의 발생은, 감염된 환자에서 뿐만 아니라 이것이

발생된 건강관리 시설에 대해서는 상당한 건강관리 문제를 남겨놓는다.

과제의 해결 수단

[0006] 따라서, 기술 분야에서는 관련된 감염의 가능성을 감소시키는 의료용 임플란트를 필요로 하고 있다. 본 발명은 의료용 임플란트에서의 감염 가능성을 감소시키고, 추가로 다른 관련 이점을 제공하는 이러한 장치(뿐만 아니라 이러한 장치를 제조하기 위한 조성물 및 방법)을 기재하고 있다.

발명의 효과

[0007] 안트라사이클린, 플루오로피리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 및/또는 백금 치료제를 방출하도록 의료용 임플란트에 대해 미생물 감염 억제제를 적용함으로써 미생물 감염을 효과적으로 억제할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 폴리우레탄 샘플로부터의 5-플루오로우라실의 방출 프로필에 대한 팔미트산의 효과를 나타내고 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 발명의 간단한 요약

[0010] 간단하게 언급해서, 본 발명은 의료용 임플란트와 관련된 감염 가능성을 예방, 감소 또는 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 보다 구체적으로는, 본 발명의 하나의 양태내에서, 화학요법제를 방출하는 의료용 임플란트 또는 장치가 제공되고, 여기서, 화학요법제는, 의료용 장치 또는 임플란트상에 존재하거나 이와 관련있는 이질적 유기체(예, 세균, 진균 또는 바이러스)의 증식 또는 감염을 감소, 억제 또는 예방한다. 예를 들면, 본 발명의 하나의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로피리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료제를 방출하는 의료용 임플란트 또는 장치가 제공된다. 각종 양태내에서, 임플란트는 안트라사이클린, 플루오로피리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료제를 포함하는 조성물로 전체 또는 부분적으로 피복된다.

[0011] 본 발명의 하나의 양태는 의료용 임플란트에 안트라사이클린, 플루오로피리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료제를 적용시킴((예, 임플란트의 피복)을 포함하여, 의료용 임플란트를 제조하는 방법을 제공한다. 특정 양태내에서, 목적하는 치료제는 의료용 임플란트 상에 피복되고/거나, 암 치료에 사용되는 경우 제제의 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 용량 및/또는 농도로 의료용 임플란트로부터 방출된다.

[0012] 예를 들어, 카테터(예, 혈관 및 투석 카테터), 심장 판막, 심박동조율기, 삽입형 제세동기, 이식편(예, 혈관이식편), 귀, 코 또는 목구멍 임플란트, 비뇨기 임플란트, 기관내 또는 기관절개 튜브, CNS 션트, 정형외과적 임플란트 및 안구 임플란트를 포함하는, 광범위한 종류의 의료용 임플란트가 본원에 제공된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 특정 양태내에서, 카테터(예, 혈관 및 투석 카테터), 심장 판막, 심박동조율기, 삽입형 제세동기, 이식편(예, 혈관이식편), 귀, 코 또는 목구멍 임플란트, 비뇨기 임플란트, 기관내 또는 기관절개 튜브, CNS 션트, 정형외과적 임플란트 및 안구 임플란트는, 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 용량 및/또는 농도로 플루오로피리미드(예, 5-FU)를 방출한다.

[0013] 본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로피리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 카테터가 제공된다. 하나의 양태에서, 카테터는 플루오로피리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로피리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 카테터는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 카테터상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 카테터는 폴리우레탄 또는 폴리(락티드-코-글리콜리드)(PLG)인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, 카테터는 혈관 카테터 또는 투석 카테터이다. 또한 다른 양태에서, 카테터는 카테터상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 용량 및/또는 농도로 방출한다.

[0014]

본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 심장판막이 제공된다. 하나의 양태에서, 심장판막은 플루오로페리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로페리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 심장판막은 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 심장판막상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 심장판막은 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, 심장판막은 인공 심장판막이다. 또한 다른 양태에서, 심장판막은 심장판막상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0015]

본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 심박동조율기가 제공된다. 하나의 양태에서, 심박동조율기는 플루오로페리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로페리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 심박동조율기는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 심박동조율기상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 심박동조율기는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 또한 다른 양태에서, 심박동조율기는 심박동조율기상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0016]

본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 삽입형 제세동기가 제공된다. 하나의 양태에서, 삽입형 제세동기는 플루오로페리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로페리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 삽입형 제세동기는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 삽입형 제세동기상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 삽입형 제세동기는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 또한 다른 양태에서, 삽입형 제세동기는 삽입형 제세동기상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0017]

본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 이식편이 제공된다. 하나의 양태에서, 이식편은 플루오로페리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로페리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 이식편은 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 이식편상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 이식편은 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, 이식편은 혈관 이식편 또는 혈액 투석 이식편이다. 또한 다른 양태에서, 이식편은 이식편상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0018]

본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 귀, 코 또는 목구멍 임플란트가 제공된다. 하나의 양태에서, 귀, 코 또는 목구멍 임플란트는 플루오로페리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로페리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 귀, 코 또는 목구멍 임플란트는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 귀, 코 또는 목구멍 임플란트는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, 귀, 코 또는 목구멍 임플란트는 고막천공술 관 또는 굴(sinus) 스텐트이다. 또한 다른 양태에서, 귀, 코 또는 목구멍 임플란트는 귀, 코 또는 목구멍 임플란트상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0019]

본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 비뇨기 임플란트가 제공된다. 하나의 양태에서, 비뇨기 임플란트는 플루오로페리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로페리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 비뇨기 임플란트는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 비뇨기 임플란트상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 비뇨기 임플란트는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, 비뇨기 임플란트는 비뇨기 카테터, 요관 스텐트, 요도 스텐트, 방광 팔약근 또는 음경 임플란트이다. 또한 다른 양태에서, 비뇨기 임플란트는 비뇨기 임플란트상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0020]

본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로페리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 기관내 또는 기관절개 튜브가 제공된다. 하나의 양태에서, 기관내 또는 기관절개 튜브는 플루오로페리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로페리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 기관내 또는 기관절개 튜브는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서,

제제는 기관내 또는 기관절개 투브상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 기관내 또는 기관절개 투브는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 또한 다른 양태에서, 기관내 또는 기관절개 투브는 기관내 또는 기관절개 투브상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0021] 본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로파리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 CNS 션트가 제공된다. 하나의 양태에서, CNS 션트는 플루오로파리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로파리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, CNS 션트는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 CNS 션트상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, CNS 션트는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, CNS 션트는 뇌실늑막 션트, VA 션트 또는 VP 션트이다. 또한 다른 양태에서, CNS 션트는 CNS 션트상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0022] 본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로파리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 정형외과적 임플란트가 제공된다. 하나의 양태에서, 정형외과적 임플란트는 플루오로파리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로파리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 정형외과적 임플란트는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 정형외과적 임플란트상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 정형외과적 임플란트는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, 정형외과적 임플란트는 인공 관절 또는 고정 장치이다. 또한 다른 양태에서, 정형외과적 임플란트는 정형외과적 임플란트상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0023] 본 발명의 추가의 양태내에서, 안트라사이클린, 플루오로파리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제제를 방출하는 안구 임플란트가 제공된다. 하나의 양태에서, 안구 임플란트는 플루오로파리미딘을 방출하고, 다른 양태에서, 플루오로파리미딘은 5-FU이다. 다른 양태에서, 안구 임플란트는 중합체를 추가로 포함하고, 여기서, 제제는 안구 임플란트상의 중합체로부터 방출된다. 특정 양태에서, 안구 임플란트는 폴리우레탄 또는 PLG인 중합체를 갖는다. 관련 양태에서, 안구 임플란트는 인공수정체 또는 콘택트 렌즈이다. 또한 다른 양태에서, 안구 임플란트는 안구 임플란트상에 존재하는 제제를 암 치료에 사용되는 전형적인 용량 및/또는 농도 미만의 농도로 방출한다.

[0024] 본 발명의 다른 양태내에서, 중합체 및 안트라사이클린, 플루오로파리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료를 포함하는 조성물이 제공되고, 여기서, 상기 안트라사이클린, 플루오로파리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료는 임의의 하나의 $10^{-4} M$, $10^{-5} M$, $10^{-6} M$ 또는 $10^{-7} M$ 미만의 농도로 상기 조성물내에 존재한다.

[0025] 또한, 안트라사이클린, 플루오로파리미딘, 엽산 길항제, 포도필로톡신, 캄프토테신, 하이드록시우레아 또는 백금 치료로 피복된 의료용 임플란트를 환자내로 도입하는 단계를 포함하여, 의료용 임플란트와 관련된 감염을 감소시키거나 억제하는 방법이 제공된다.

[0026] 상기의 각종 양태내에서, 안트라사이클린은 독소루비신 또는 미토잔트론이고, 플루오로파리미딘은 5-플루오로우라실이며, 엽산 길항제는 메토트렉세이트이고, 포도필로톡신은 에토포시드이다. 추가의 양태내에서, 조성물은 중합체를 추가로 포함한다.

[0027] 본 발명의 이러한 양태 및 다른 양태는 하기 상세한 설명 및 첨부된 도면을 참조로 증명될 것이다. 또한, 보다 상세한 특정 방법 또는 조성물(예, 화합물 또는 제제 및 이러한 화합물 또는 제제를 제조하는 방법 등)을 기재하여, 본원에 전문 참조로서 인용된 각종 참조문헌이 본원에 제시되어 있다. PCT 출원이 참조되는 경우, 또한 우선권 또는 인용된 미국 출원이 또한 본원에 전문 참조로서 인용되는 것으로 이해된다.

[0028] 본 발명을 제시하기에 앞서, 하기 사용될 특정 용어의 정의를 제시하는 것이 이의 이해를 도울 수 있다.

[0029] "의료용 임플란트"는 체내에 이식되거나 삽입되는 장치 또는 대상을 나타낸다. 대표적인 예로는, 혈관 카테터, 인공 심장판막, 심박동조율기, 삽입형 제세동기, 혈관 이식편, 귀, 코 또는 목구멍 임플란트, 비뇨기 임플란트, 기관내 또는 기관절개 투브, 투석 카테터, CNS 션트, 정형외과적 임플란트 및 안구 임플란트를 포함한다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "약" 또는 "필수적으로 이루어진"은 제시된 임의의 구조, 값 또는 범위의 ±15%를 나타낸다. 본원에 인용된 임의의 숫자 범위는 범위내의 임의의 정수, 및 적절하게는(예, 농도) 이의 분수, 예를 들어 정수의 1/10 및 1/100(달리 지시되지 않는 함)을 포함하는 것으로 이해된다.

[0031] 간단하게는, 상기 제시된 바와 같이 본 발명은 의료용 임플란트에서의 감염 가능성을 감소시키는 의료용 임플란트(뿐만 아니라 조성물 및 의료용 임플란트를 제조하는 방법)를 기재하고 있다. 보다 구체적으로는, 상기 제시된 바와 같이 감염은 의료용 장치와 같은 이물질 이식의 통상적인 합병증이다. 이물질은 미생물이 결합하여 콜로니를 이룰 수 있는 이상적인 부위를 제공한다. 또한, 이물질을 둘러싸고 있는 미세환경에서의 감염에 대한 숙주 방어의 손상이 있는 것으로 가정된다. 이들 인자는 의료용 임플란트가 특히 감염되기 쉽게 하고, 불가능하지 않은 경우 대부분의 경우 이러한 감염의 근절을 어렵게 만든다.

[0032] 감염과 같은 의료용 임플란트의 결합은 임플란트를 교체할 필요가 있거나 교체할 필요가 없는 경우 상당한 이환률, 사망률을 야기하고, 건강관리 시스템에도 비용을 증가시킨다. 의료용 임플란트 감염을 야기할 수 있는 감염체의 종류가 다양하기 때문에, 삽입형 장치상의 세균 및 진균의 광범위한 증식을 억제할 수 있는 요법에 대한 요구는 상당히 충족되지 않고 있다. 본 발명은 삽입형 장치로부터 방출될 수 있고 상당한 저 용량으로도 강한 항균 활성을 갖는 약물을 제공함으로써 이러한 요구를 충족시킨다. 추가로, 이들 제제는, 화학 요법제에 대한 내성이 생성될 경우, 피복에 사용된 약물은 후속적 감염을 예방하는데 사용되지 않을 것이라는 추가의 이점을 갖는다(즉, 세균 내성이 발생하는 경우, 제제는 항균제로서 사용되지 않는다).

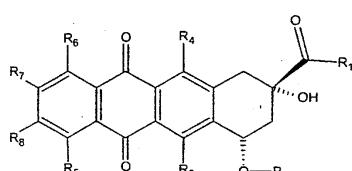
[0033] 하기에 (I) 제제; (II) 조성물 및 제형; (III) 장치 및 (IV) 임상 적용이 보다 상세히 논의되고 있다.

[0034] (I) 제제

[0035] 간단하게는, 광범위한 제제(또한, "치료제" 또는 "약물"로서 본원에 제시됨)가 담체(예, 중합체; 하기 II 부분 참조)와 함께 또는 담체 없이 본 발명의 문맥내에 사용될 수 있다. 하기, (A) 안트라사이클린(예, 독소루비신 및 미토잔트론), (B) 플루오로파리미딘(예, 5-FU), (C) 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트), (D) 포도필로톡신(예, 에토포시드), (E) 캡프토데신, (F) 하이드록시우레아, 및 (G) 백금 치료제(예, 시스플라틴)이 보다 상세히 논의된다.

[0036] A. 안트라사이클린

[0037] 안트라사이클린은 하기 구조식을 갖는다:



[0038]

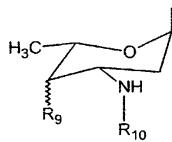
[0039] 상기식에서,

[0040] R 그룹은 각종 유기 그룹일 수 있다.

[0041] 미국 특허 제5,594,158호에 따르면, 적합한 R 그룹은 다음과 같다:

[0042] R₁은 CH₃ 또는 CH₂OH이고; R₂는 다우노사민 또는 H이며; R₃ 및 R₄는 서로 독립적으로 OH, NO₂, NH₂, F, CL, Br, I, CN, H 또는 이들로부터 유도된 그룹이고; R₅는 수소, 하이드록시 또는 메톡시이며; R₆₋₈은 모두 수소이다. 대안으로, R₅ 및 R₆은 수소이고, R₇ 및 R₈은 알킬 또는 할로겐이거나, 또는 그 반대이다.

[0043] 미국 특허 제5,843,903호에 따르면, R₁은 공액된 펩타이드일 수 있다. 미국 특허 제4,296,105에 따르면, R₅는 에테르 결합된 알킬 그룹일 수 있다. 미국 특허 제4,215,062호에 따르면, R₅는 OH 또는 에테르 결합된 알킬 그룹일 수 있다. 또한, R₁은 C(O) 이외의 그룹, 예를 들어 알킬 또는 말단에 C(O) 결합 잔기를 갖는 측쇄 알킬 그룹, 예를 들어 -CH₂CH(CH₂-X)C(O)-R₁[여기서, X는 H 또는 알킬 그룹이다]에 의해 안트라사이클린 환에 결합될 수 있다(예를 들어 미국 특허 제4,215,062호 참조). 대안으로, R₂는 작용 그룹 =N-NHC(O)-Y[여기서, Y는 페닐 또는 치환된 페닐 환과 같은 그룹이다]에 의해 결합된 그룹일 수 있다. 대안으로, R₃은 다음 구조를 가질 수 있다:



[0044]

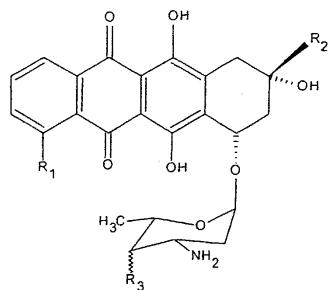
상기식에서,

[0046]

R_9 는 환의 면 내 또는 외의 OH이거나, R_3 과 같은 2급 당 잔기이다. R_{10} 은 H일 수 있거나, 방향족 그룹과 같은 그룹을 갖는 2급 아민, 하나 이상의 환 질소를 갖는 포화 또는 부분 포화 5 또는 6-원의 헤테로사이클릭을 형성한다(미국 특허 제5,843,903호 참조). 대안으로, R_{10} 은 구조식 $-C(O)CH(NHR_{11})(R_{12})$ [여기서, R_{11} 은 H이거나, R_{12} 와 함께 C_{3-4} 원의 알킬렌을 형성한다]의 아미노산으로부터 유도될 수 있다. R_{12} 는 H, 알킬, 아미노알킬, 아미노, 하이드록시, 머캅토, 폐닐, 벤질 또는 메틸티오일 수 있다(미국 특허 제4,296,105호 참조).

[0047]

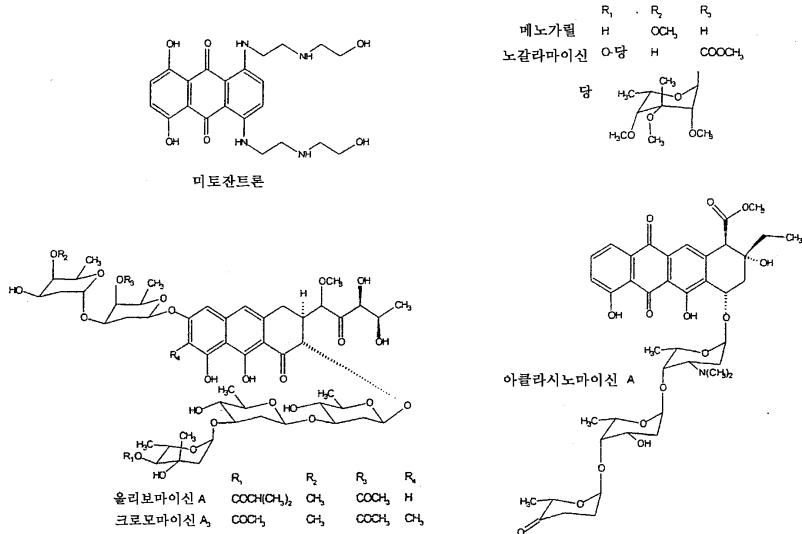
안트라사이클린의 예로는, 독소루비신, 다우노루비신, 이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신 및 카루비신이 있다. 적합한 화합물은 다음 구조를 갖는다:



	R_1	R_2	R_3
독소루비신:	OCH_3	$C(O)CH_2OH$	환 면 외부의 OH
에피루비신: (독소루비신의 4' 에피머)	OCH_3	$C(O)CH_2OH$	환 면내 OH
다우노루비신:	OCH_3	$C(O)CH_3$	환 면 외부의 OH
이다루비신:	H	$C(O)CH_3$	환 면 외부의 OH
피라루비신:	OCH_3	$C(O)CH_2OH$	
조루비신:	OCH_3	$C(CH_3)(=N)NHC(O)C_6H_5$	OH
카루비신:	OH	$C(O)CH_3$	환 면 외부의 OH

[0048]

다른 적합한 안트라사이클린은, 다음 구조식의 안트라마이신, 미토잔트론, 메노가릴, 노갈라마이신, 아클라시노마이신 A, 올리보마이신 A, 크로모마이신 A₃ 및 플리카마이신이다:



[0050]

[0051]

다른 대표적인 앤트라사이클린은, FCE 23762 독소루비신 유도체(참조: Quaglia et al., *J. Liq. Chromatogr.* 17 (18): 3911-3923, 1994), 안나마이신(참조: Zou et al., *J. Pharm. Sci.* 82 (11): 1151-1154, 1993), 루복실(참조: Rapoport et al., *J. Controlled Release* 58 (2): 153-162, 1999), 앤트라마이신 디사카라이드 독소루비신 유사체(참조: Pratesi et al., *Clin. Cancer Res.* 4(11): 2833-2839, 1998), N-(트리플루오로아세틸) 독소루비신 및 4'-0-아세틸-N-(트리플루오로아세틸)독소루비신(참조: Berube & Lepage, *Synth. Commun.* 28(6): 1109-1116, 1998), 2-페롤리노독소루비신(참조: Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 95(4): 1794-1799, 1998), 디사카라이드 독소루비신 유사체(참조: Arcamone et al., *J. Nat'l Cancer Inst.* 89(16): 1217-1223, 1997), 4-데메톡시-7-0-[2,6-디데옥시-4-0-(2,3,6-트리데옥시-3-아미노- α -L-일소-헥소피라노실)- α -L-일소-헥소피라노실]아드리아미시논 독소루비신 디사카라이드 유사체(참조: Monteagudo et al., *Carbohydr. Res.* 300(1): 11-16, 1997), 2-페롤리노독소루비신(참조: Nagy et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.* 94 (2): 652-656, 1997), 모르폴리닐 독소루비신 유사체(참조: Duran et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 38(3): 210-216, 1996), 엔아미노말로닐- β -알라닐 독소루비신 유도체(참조: Seitz et al., *Tetrahedron Lett.* 36(9): 1413-16, 1995), 세팔로스포린 독소루비신 유도체(참조: Vrudhula et al., *J. Med. Chem.* 38(8): 1380-5, 1995), 하이드록시루비신(참조: Solary et al., *Int. J. Cancer* 58(1): 85-94, 1994), 메톡시모르폴리노 독소루비신 유도체(참조: Kuhl et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 33(1): 10-16, 1993), (6-말레이미도카프로일)하이드라존 독소루비신 유도체(참조: Willner et al., *Bioconjugate Chem.* 4(6): 521-7, 1993), N-(5,5-디아세톡시펜트-1-일) 독소루비신(참조: Cherif & Farquhar, *J. Med. Chem.* 35(17): 3208-14, 1992), FCE 23762 메톡시모르폴리닐 독소루비신 유도체(참조: Ripamonti et al., *Br. J. Cancer* 65(5): 703-7, 1992), N-하이드록시설헥신이미드 에스테르 독소루비신 유도체(참조: Demant et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1118(1): 83-90, 1991), 폴리데옥시뉴클레오파이드 독소루비신 유도체(참조: Ruggiero et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1129(3): 294-302, 1991), 모르폴리닐 독소루비신 유도체(참조: EPA 434960), 미토잔트론 독소루비신 유사체(참조: Krapcho et al., *J. Med. Chem.* 34(8): 2373-80, 1991), AD198 독소루비신 유사체(참조: Traganos et al., *Cancer Res.* 51(14): 3682-9, 1991), 4-데메톡시-3'-N-트리플루오로아세틸독소루비신(참조: Horton et al., *Drug Des. Delivery* 6(2): 123-9, 1990), 4'-에피독소루비신(참조: Drzewoski et al., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 40(2): 159-65, 1988; Weenen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20(7): 919-26, 1984), 알킬화 시아노모르폴리노 독소루비신 유도체(참조: Scudder et al., *J. Nat'l Cancer Inst.* 80(16): 1294-8, 1988), 데옥시디하이드로요오도옥소루비신(참조: EPA 275966), 아드리블라스틴(참조: Kalishevskaya et al., *Vestn. Mosk. Univ., 16(Biol. 1): 21-7, 1988*), 4'-데옥시독소루비신(참조: Schoelzel et al., *Leuk. Res.* 10 (12): 1455-9, 1986), 4-데메티옥시-4'-0-메틸독소루비신(참조: Giuliani et al., *Proc. Int. Congr. Chemother.* 16: 285-70-285-77, 1983), 3'-데아미노-3'-하이드록시독소루비신(참조: Horton et al., *J. Antibiot.* 37(8): 853-8, 1984), 4-데메티옥시 독소루비신 유사체(참조: Barbieri et al., *Drugs Exp. Clin. Res.* 10(2): 85-90, 1984), N-L-루실 독소루비신 유도체(참조: Trouet et al., *Anthracyclines*(Proc. Int.

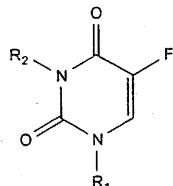
Symp. Tumor Pharmacother.), 179-81, 1983), 3'-데아미노-3'-(4-메톡시-1-페페리디닐) 독소루비신 유도체(미국 특허 제4,314,054호), 3'-데아미노-3'-(4-모르톨리닐) 독소루비신 유도체(미국 특허 제4,301,277호), 4'-데옥시독소루비신 및 4'-o-메틸독소루비신(참조: Giuliani et al., Int. J. Cancer 27(1): 5-13, 1981), 아글리콘 독소루비신 유도체(참조: Chan & Watson, J. Pharm. Sci. 67(12): 1748-52, 1978), SM 5887(참조: Pharma Japan 1468: 20, 1995), MX-2(참조: Pharma Japan 1420: 19, 1994), 4'-데옥시-13 (S)-디하이드로-4'-요오도독소루비신(참조: EP 275966), 모르폴리닐 독소루비신 유도체(참조: EPA 434960), 3'-데아미노-3'-(4-메톡시-1-페페리디닐) 독소루비신 유도체(미국 특허 제4,314,054호), 독소루비신-14-발레레이트, 모르폴리노독소루비신(참조: 미국 특허 제5,004,606호), 3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐) 독소루비신; 3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐)-13-디하이드로독소루비신; (3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐) 다우노루비신; 3'-데아미노-3'-(3"-시아노-4"-모르폴리닐)-3-디하이드로다우노루비신; 및 3'-데아미노-3'-(4"-모르폴리닐-5-이미노독소루비신 및 유도체(미국 특허 제4,585,859호), 3'-데아미노-3'-(4-메톡시-1-페페리디닐) 독소루비신 유도체(미국 특허 제4,314,054호) 및 3-데아미노-3-(4-모르폴리닐) 독소루비신 유도체(미국 특허 제4,301,277호)를 포함한다.

[0052]

B. 플루오로피리미딘 유사체

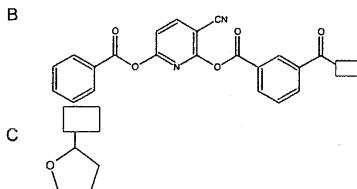
[0053]

또다른 양태에서, 치료제는 5-플루오로우라실과 같은 플루오로피리미딘 유사체, 또는 카르모푸르, 독시플루리딘, 에미테푸르, 테가푸르 및 플록스우리딘을 포함하는 이의 유사체 또는 이의 유도체이다. 예시적 화합물은 다음 구조를 갖는다:



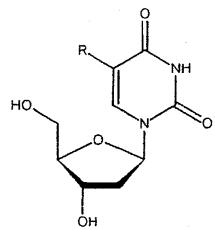
[0054]

	R ₁	R ₂
5-플루오로우라실	H	H
카르모푸르	C(O)NH(CH ₂) ₅ CH ₃	H
옥시플루리딘	A ₁	H
플록시우리딘	A ₂	H
에미테푸르	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	B
테가푸르	C	H



[0055]

다른 적합한 플루오로피리미딘 유사체는, 5-FudR(5-플루오로-데옥시우리딘), 또는 5-요오도데옥시우리딘(5-IudR), 5-브로모데옥시우리딘(5-BudR), 플루오로우리딘 트리포스페이트(5-FUTP) 및 플루오로데옥시우리딘 모노포스페이트(5-dFUMP)를 포함하는 이의 유사체 또는 이의 유도체를 포함한다. 예시적 화합물은 다음 구조를 갖는다:



5-플루오로-2'-데옥시우리딘: $R = F$
5-브로모-2'-데옥시우리딘: $R = Br$
5-요오도-2'-데옥시우리딘: $R = I$

[0057]

[0058]

플루오로파리미딘 유사체의 다른 대표적인 예로는, 5-플루오로우라실의 N3-알킬화 유사체(참조: Kozai et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(19): 3145-3146, 1998), 1,4-옥사헤테로에판 잔기를 갖는 5-플루오로우라실(참조: Gomez et al., Tetrahedron 54(43): 13295-13312, 1998), 5-플루오로우라실 및 뉴클레오시드 유사체(참조: Li, Anticancer Res. 17(1A) : 21-27, 1997), 시스- 및 트랜스-5-플루오로-5,6-디하이드로-6-알콕시우라실(참조: Van der Wilt et al., Br. J. Cancer 68(4): 702-7, 1993), 사이클로펜탄 5-플루오로우라실 유사체(참조: Hronowski & Szarek, Can. J. Chem. 70(4): 1162-9, 1992), A-OT-플루오로우라실(참조: Zhang et al., Zongguo Yiyao Gongye Zazhi 20(11): 513-15, 1989), N4-트리메톡시벤조일-5'-데옥시-5-플루오로시티딘 및 5'-데옥시-5-플루오로우리딘(참조: Miwa et al., Chem. Pharm. Bull. 38(4): 998-1003, 1990), 1-헥실카바모일-5-플루오로우라실(참조: Hoshi et al., J. Pharmacobio-Dun. 3(9): 478-81, 1980; Maehara et al., Chemotherapy (Basel) 34(6): 484-9, 1988), B-3839(참조: Prajda et al., In Vivo 2(2): 151-4, 1988), 우라실-1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실(참조: Anai et al., Oncology 45(3): 144-7, 1988), 1-(2'-데옥시-2'-플루오로-β-D-아라비노푸라노실)-5-플루오로우라실(참조: Suzuko et al., Mol. Pharmacol. 31(3): 301-6, 1987), 독시플루리딘(참조: Matuura et al., Oyo Yakuri 29(5): 803-31, 1985), 5'-데옥시-5-플루오로우리딘(참조: Bollag & Hartmann, Eur. J. Cancer 16(4): 427-32, 1980), 1-아세틸-3-0-톨루일-5-플루오로우라실(참조: Okada, Hiroshima J. Med. Sci. 28(1) : 49-66, 1979), 5-플루오로우라실-m-포르밀벤젠-설포네이트(참조: JP 55059173), N'-(2-푸라니딜)-5-플루오로우라실(참조: JP 53149985) 및 1-(2-테트라하이드로푸릴)-5-플루오로우라실(참조: JP 52089680)을 포함한다.

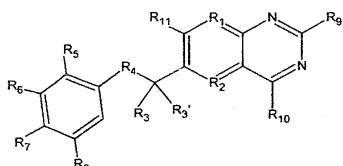
[0059]

이들 화합물은 피리미딘의 항대사산물로서 작용함으로써 치료제로서 작용하는 것으로 여겨진다.

[0060]

[0061]

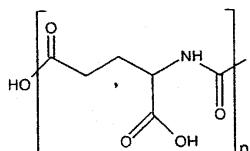
또 다른 양태에서, 치료제는 메토트렉세이트와 같은 엽산 길항제, 또는 에다트렉세이트, 트리메트렉세이트, 랄티트렉스드, 피리트렉심, 데노프테린, 토무넥스 및 프테로프테린을 포함하는 이의 유도체 또는 유사체이다. 메토트렉세이트 유사체는 다음 구조를 갖는다:



[0062]

[0063]

R 그룹은 특히 미국 특히 제5,166,149호 및 제5,382,582호에 제시된 유기 그룹으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, R_1 은 N일 수 있고, R_2 는 N 또는 $C(CH_3)$ 일 수 있으며, R_3 및 R_3' 는 H 또는 알킬, 예를 들어 CH_3 일 수 있고, R_4 는 단일 결합 또는 NR [여기서, R은 H 또는 알킬 그룹이다]일 수 있다. $R_{5,6,8}$ 은 H, OCH_3 일 수 있거나 대안으로 이들은 수소 또는 하이드로 그룹일 수 있다. R_7 은 다음 구조식의 단일쇄이다:



[0064]

상기식에서,

[0065]

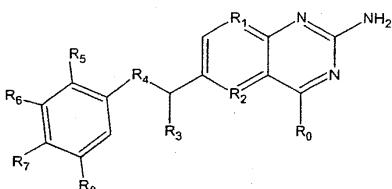
메토트렉세이트의 경우, n은 1이고, 프테로프테린의 경우, n은 3이다.

[0066]

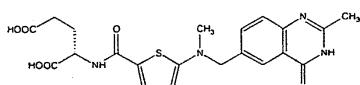
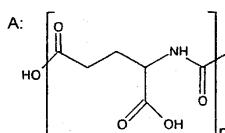
촉촉내 카복실 그룹은 에스테르화하거나 Zn^{2+} 염과 같은 염을 형성할 수 있다. R_9 및 R_{10} 은 NH_2 일 수 있거나 치환된 알킬일 수 있다.

[0067]

엽산 길항제 화합물의 예는 다음 구조를 갖는다:



	R_0	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
메토트렉세이트	NH_2	N	N	H	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
에나트렉세이트	NH_2	N	N	H	$CH(CH_2CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
트리메트렉세이트	NH_2	CH	$C(CH_3)$	H	NH	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3
프테로프테린	OH	N	N	H	NH	H	H	A (n=3)	H
페노프테린	OH	N	N	CH_3	$N(CH_3)$	H	H	A (n=1)	H
페리트렉신	NH_2	N	$C(CH_3)$	H	단일 결합	OCH_3	H	H	OCH_3



토무렉스

[0069]

다른 대표적 예로는, 6-S-아미노아실옥시메틸 머캅토푸린 유도체(참조: Harada et al., Chem. Pharm. Bull. 43(10): 793-6, 1995), 6-머캅토푸린(6-MP)(참조: Kashida et al., Biol. Pharm. Bull. 18(11): 1492-7, 1995), 7,8-폴리메틸렌이미다조-1,3,2-디아자포스포린(참조: Nilov et al., Mendeleev Commun. 2: 67, 1995), 아자티오프린(참조: Chifotides et al., J. Inorg. Biochem. 56(4): 249-64, 1994), 메틸-D-글루코파라노시드 머캅토푸린 유도체(참조: Da Silva et al., Eur. J. Med. Chem. 29(2): 149-52, 1994) 및 S-알키닐 머캅토푸린 유도체(참조: Ratsino et al., Khim.-Farm. Zh. 15(8): 65-7, 1981); 인돌 환 및 변형된 오르니틴 또는 글루탐산-함유 메토트렉세이트 유도체(참조: Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 45(7): 1146-1150, 1997), 알킬-치환된 벤젠 환 C 함유 메토트렉세이트 유도체(참조: Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(12): 2287-2293, 1996), 벤족사진 또는 벤조티아진 잔기-함유 메토트렉세이트 유도체(참조: Matsuoka et al., J. Med. Chem. 40(1): 105-111, 1997), 10-데아자아미노프테린 유사체(참조: DeGraw et al., J. Med. Chem. 40(3): 370-376, 1997), 5-데아자아미노프테린 및 5,10-디데아자아미노프테린 메토트렉세이트 유사체(참조: Piper et al., J. Med. Chem. 40(3): 377-384, 1997), 인돌린 잔기-함유 메토트렉세이트 유도체(참조: Matsuoka et al., Chem. Pharm. Bull. 44(7): 1332-1337, 1996), 친지성 아미드 메토트렉세이트 유도체(참조: Pignatello et al., World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol., 563-4, 1995), L-트레오-(2S,4S)-4-플루오로글루탐산 및 DL-3,3-디플루오로글루탐산-함유 메토트렉세이트 유사체(참조: Hart et al., J. Med. Chem. 39(1): 56-65,

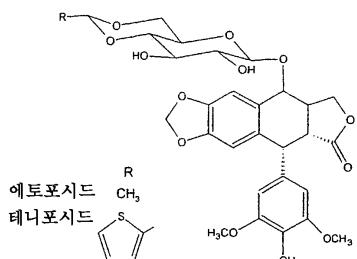
1996), 메토트렉세이트 테트라하이드로퀴나졸린 유사체(참조: Gangjee, et al., *J. Heterocycl. Chem.* 32(1): 243-8, 1995), N-(α -아미노아실) 메토트렉세이트 유도체(참조: Cheung et al., *Pteridines* 3(1-2): 101-2, 1992), 바이오틴 메토트렉세이트 유도체(참조: Fan et al., *Pteridines* 3(1-2): 131-2, 1992), D-글루탐산 또는 D-에리트로우, 트레오-4-플루오로글루탐산 메토트렉세이트 유사체(참조: McGuire et al., *Biochem. Pharmacol.* 42(12): 2400-3, 1991), β , γ -메타노 메토트렉세이트 유사체(참조: Rosowsky et al., *Pteridines* 2(3): 133-9, 1991), 10-데아자아미노프테린(10-EDAM) 유사체(참조: Braakhuis et al., *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1027-30, 1989), γ -테트라졸 메토트렉세이트 유사체(참조: Kalman et al., *Chem. Biol. Pteridines, Proc. Int. Symp. Pteridines Folic Acid Deriv.*, 1154-7, 1989), N-(L- α -아미노아실) 메토트렉세이트 유도체(참조: Cheung et al., *Heterocycles* 28(2): 751-8, 1989), 아미노프테린의 메타 및 오르토 이성체(참조: Rosowsky et al., *J. Med. Chem.* 32(12): 2582, 1989), 하이드록시메틸메토트렉세이트(참조: DE 267495), γ -플루오로메토트렉세이트(참조: McGuire et al., *Cancer Res.* 49(16): 4517-25, 1989), 폴리글루타밀 메토트렉세이트 유도체(참조: Kumar et al., *Cancer Res.* 46(10): 5020-3, 1986), 겹-디포스포네이트 메토트렉세이트 유사체(참조: WO 88/06158), α - 및 γ -치환된 메토트렉세이트 유사체(참조: Tsushima et al., *Tetrahedron* 44(17): 5375-87, 1988), 5-메틸-5-데아자 메토트렉세이트 유사체(참조: 4,725,687), N α -아실-N α -(4-아미노-4-데옥시프테로일)-L-오르니틴 유도체(참조: Rosowsky et al., *J. Med. Chem.* 31(7): 1332-7, 1988), 8-데아자 메토트렉세이트 유사체(참조: Kuehl et al., *Cancer Res.* 48(6): 1481-8, 1988), 악시비신 메토트렉세이트 유사체(참조: Rosowsky et al., *J. Med. Chem.* 30(8): 1463-9, 1987), 중합체성 플라티놀 메토트렉세이트 유도체(참조: Carraher et al., *Polym. Sci. Technol. (Plenum)*, 35(Adv. Biomed. Polym.): 311-24, 1987), 메토트렉세이트- γ -디미스토일포스파티딜에탄올아민(참조: Kinsky et al., *Biochim. Biophys. Acta* 917(2): 211-18, 1987), 메토트렉세이트 폴리글루타메이트 유사체(참조: Rosowsky et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem., Biol. Clin. Aspects: 985-8, 1986), 폴리- γ -글루타밀 메토트렉세이트 유도체(참조: Kisliuk et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem., Biol. Clin. Aspects: 989-92, 1986), 데옥시우리딜레이트 메토트렉세이트 유도체(참조: Webber et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv.*, Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.: Chem., Biol. Clin. Aspects: 659-62, 1986), 요오도아세틸 라이신 메토트렉세이트 유사체(참조: Delcamp et al., *Chem. Biol. Pteridines, Pteridines Folid Acid Deriv., Proc. Int. Symp. Pteridines Folid Acid Deriv.*: Chem., Biol. Clin. Aspects: 807-9, 1986), 2,..오메가.-디아미노알카노이드 산-함유 메토트렉세이트 유사체(참조: McGuire et al., *Biochem. Pharmacol.* 35(15): 2607-13, 1986), 폴리글루타메이트 메토트렉세이트 유도체(참조: Kamen & Winick, *Methods Enzymol.* 122 (Vitam. Coenzymes, Pt. G): 339-46, 1986), 5-메틸-5-데아자 유사체(참조: Piper et al., *J. Med. Chem.* 29(6): 1080-7, 1986), 퀴나졸린 메토트렉세이트 유사체(참조: Mastropaolet al., *J. Med. Chem.* 29(1): 155-8, 1986), 피라진 메토트렉세이트 유사체(참조: Lever & Vestal, *J. Heterocycl. Chem.* 22(1): 5-6, 1985), 사이스테산 및 호모사이스테산 메토트렉세이트 유사체(참조: 4,490,529), γ -3급-부틸 메토트렉세이트 에스테르(참조: Rosowsky et al., *J. Med. Chem.* 28(5): 660-7, 1985), 불소화 메토트렉세이트 유사체(참조: Tsushima et al., *Heterocycles* 23(1) : 45-9, 1985), 폴레이트 메토트렉세이트 유사체(참조: Trombe, *J. Bacteriol.* 160(3): 849-53, 1984), 포스포노글루탐산 유사체(참조: Sturtz & Guillamot, *Eur. J. Med. Chem.--Chim. Ther.* 19(3): 267-73, 1984), 폴리(L-라이신) 메토트렉세이트 접합체(참조: Rosowsky et al., *J. Med. Chem.* 27(7): 888-93, 1984), 디라이신 및 트리라이신 메토트렉세이트 유도체(참조: Forsch & Rosowsky, *J. Org. Chem.* 49(7): 1305-9, 1984), 7-하이드록시메토트렉세이트(참조: Fabre et al., *Cancer Res.* 43(10): 4648-52, 1983), 폴리- γ -글루타밀 메토트렉세이트 유사체(참조: Piper & Montgomery, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 163(Folyl Antifolyl Polyglutamates): 95-100, 1983), 3',5'-디클로로메토트렉세이트(참조: Rosowsky & Yu, *J. Med. Chem.* 26(10): 1448-52, 1983), 디아조케톤 및 클로로메틸케톤 메토트렉세이트 유사체(참조: Gangjee et al., *J. Pharm. Sci.* 71(6): 717-19, 1982), 10-프로파르길아미노프테린 및 일킬 메토트렉세이트 동족체(참조: Piper et al., *J. Med. Chem.* 25(7): 877-80, 1982), 메토트렉세이트의 렉틴 유도체(참조: Lin et al., *JNCI* 66(3): 523-8, 1981), 폴리글루타메이트 메토트렉세이트 유도체(참조: Galivan, *Mol. Pharmacol.* 17(1): 105-10, 1980), 할로겐화 메토트렉세이트 유도체(참조: Fox, *JNCI* 58(4): J955-8, 1977), 8-일킬-7,8-디하이드로유사체(참조: Chaykovsky et al., *J. Med. Chem.* 20(10): J1323-7, 1977), 7-메틸 메토트렉세이트 유도체 및 디클로로메토트렉세이트(참조: Rosowsky & Chen, *J. Med. Chem.* 17 (12): J1308-11, 1974), 친지성 메토트렉세이트 유도체 및 3',5'-디클로로메토트렉세이트(참조: Rosowsky, *J. Med. Chem.* 16(10): J1190-3, 1973), 데아자 아메토프테린 유사체(참조: Montgomery et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 186: J227-34, 1971), MX068(참조:

Pharma Japan, 1658: 18, 1999) 및 사이스테산 및 호모사이스테산 메토트렉세이트 유사체(참조: EPA 0142220)가 포함된다.

[0071] 이들 화합물은 엽산의 항대사산물로서 작용하는 것으로 여겨진다.

[0072] D. 포도필로톡신

또다른 양태에서, 치료제는 포도필로톡신, 또는 이의 유도체 또는 이의 유사체이다. 이러한 유형의 화합물의 예는, 다음 구조식의 에토포시드 또는 테니포시드이다:



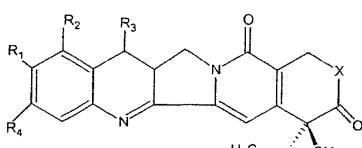
[0074]

포도필로톡신의 다른 대표적인 예로는, Cu(II)-VP-16(에토포시드) 복합체(참조: Tawa et al., Bioorg. Med. Chem. 6(7): 1003-1008, 1998), 피롤카복사미디노-함유 에토포시드 유사체(참조: Ji et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7(5): 607-612, 1997), 4 β -아미노 에토포시드 유사체(참조: Hu, University of North Carolina Dissertation, 1992), γ -락톤 환-변형된 아릴아미노 에토포시드 유사체(참조: Zhou et al., J. Med. Chem. 37(2): 287-92, 1994), N-글루코실 에토포시드 유사체(참조: Allevi et al., Tetrahedron Lett. 34(45): 7313-16, 1993), 에토포시드 A-환 유사체(참조: Kadow et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(1): 17-22, 1992), 4'-데스하이드록시-4'-메틸 에토포시드(참조: Saulnier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(10): 1213-18, 1992), 펜돌립 환 에토포시드 유사체(참조: Sinha et al., Eur. J. Cancer 26(5): 590-3, 1990) 및 E-환 데스옥시 에토포시드 유사체(참조: Saulnier et al., J. Med. Chem. 32(7): 1418-20, 1989)가 포함된다.

[0075] 이들 화합물은 토포이소머라제 II 억제제 및/또는 DNA 절단제로서 작용하는 것으로 여겨진다.

[0076] E. 캄프토테신

또다른 양태에서, 치료제는 캄프토테신, 또는 이의 유사체 또는 이의 유도체이다. 캄프토테신은 다음 구조를 갖는다:

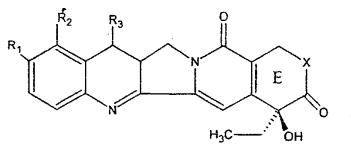


[0077]

[0078] 상기식에서,

X는 전형적으로는 O이지만, 다른 그룹, 예를 들어 21-락탐 유도체의 경우 NH일 수 있다. R₁은 전형적으로는 H 또는 OH이지만, 다른 그룹, 예를 들어 말단 하이드록실화 C₁₋₃ 알칸일 수 있다. R₂는 전형적으로는 H 또는 아미노 함유 그룹, 예를 들어 (CH₃)₂NHCH₂일 수 있지만, 다른 그룹, 예를 들어 NO₂, NH₂, 할로겐(예를 들어 미국 특허 제5,552,156호에 기재됨) 또는 단쇄 알칸 함유 그룹일 수 있다. R₃은 전형적으로는 H 또는 단쇄 알킬, 예를 들어 C₂H₅일 수 있다. R₄는 전형적으로는 H일 수 있지만, 다른 그룹, 예를 들어 R₁을 갖는 메틸렌디옥시 그룹일 수 있다.

[0079] 캄프토테신 화합물의 예로는, 토포테칸, 이리노테칸(CPT-11), 9-아미노캄프토테신, 21-락탐-20(S)-캄프토테신, 10,11-메틸렌디옥시캄프토테신, SN-38,9-나트로캄프토테신, 10-하이드록시캄프토테신을 포함한다. 예시된 화합물은 다음 구조를 갖는다:



	R ₁	R ₂	R ₃
캄프토테신:	H	H	H
토포테칸:	OH	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H
SN-38:	OH	H	C ₂ H ₅

X: 대부분의 유사체에서는 O, 21-락탐 유사체에서는 NH

[0083]

[0084] 캄프토테신은 상기 제시된 5개의 환을 갖는다. E 표시된 환은 최대 활성 및 최소 독성을 위해서 완전해야만 한다(카복실레니트보다는 락톤형).

[0085]

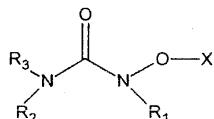
캄프토테신은 토포이성체 I 억제제 및/또는 DNA 절단제로서 작용하는 것으로 여겨진다.

[0086]

F. 하이드록시우레아

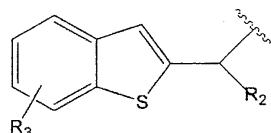
[0087]

본 발명의 치료제는 하이드록시우레아일 수 있다. 하이드록시우레아는 다음 구조를 갖는다:



[0088]

[0089] 적합한 하이드록시우레아는 미국 특허 제6,080,874호에 기재되어 있고, 여기서, R₁은



이고, R₂는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이며, R₃은 H, 아실, 메틸, 에틸중의 하나, 및 메틸에테르와 같은 이의 혼합물이다.

[0090]

다른 적합한 하이드록시우레아는 미국 특허 제5,665,768호에 기재되어 있고, 여기서, R₁은 사이클로알케닐 그룹, 예를 들어 N-[3-[5-(4-플루오로페닐티오)-푸릴]-2-사이클로펜텐-1-일]N-하이드록시우레아이고; R₂는 H 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹이며; R₃은 H이고; X는 H 또는 양이온이다.

[0091]

다른 적합한 하이드록시우레아는, 예를 들어 미국 특허 제4,299,778호에 기재되어 있고, 여기서, R₁은 하나 이상의 불소 원자로 치환된 페닐 그룹이고; R₂는 사이클로프로필 그룹이며; R₃ 및 X는 H이다.

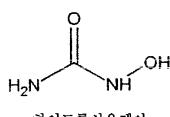
[0092]

다른 적합한 하이드록시우레아는, 예를 들어 미국 특허 5,066,658호에 기재되어 있고, 여기서, R₂ 및 R₃은 인접

한 질소 원자와 함께 을 형성하고, 여기서, m은 1 또는 2이고, n은 0 내지 2이며, Y는 알킬 그룹이다.

[0093]

하나의 양태에서, 하이드록시우레아는 다음 구조를 갖는다:

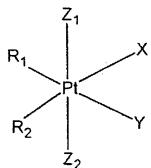


[0094]

[0095] 이들 화합물은 DNA 합성을 억제함으로써 작용하는 것으로 여겨진다.

[0096] G. 백금 치료제

[0097] 또 다른 양태에서, 치료제는 백금 화합물이다. 일반적으로, 적합한 백금 치료제는 Pt(II) 또는 Pt(IV)이고, 기본적인 하기 구조를 갖는다:

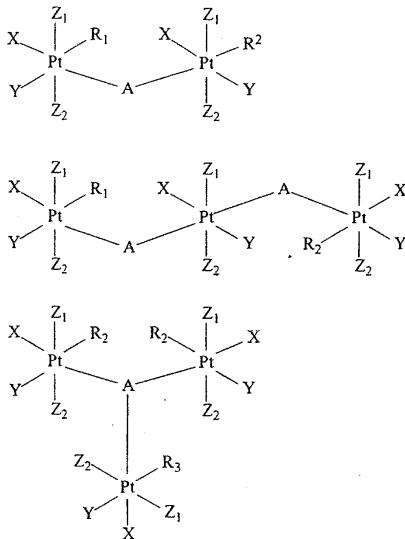


[0098]

상기식에서,

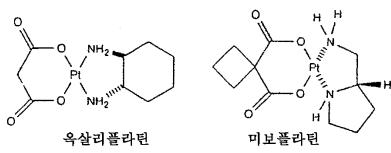
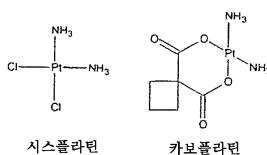
[0100] X 및 Y는 세페이트, 포스페이트, 카복실레이트 및 할로겐과 같은 음이온성 이탈 그룹이고; R₁ 및 R₂는 추가로 치환될 수 있고, 기본적으로 불활성이거나 브릿지 그룹인 알킬, 아민, 아미노 알킬이다. Pt(II) 복합체에 있어서, Z₁ 및 Z₂는 존재하지 않는다. Pt(IV)에 있어서, Z₁ 및 Z₂는 할로겐, 하이드록시, 카복실레이트, 에스테르, 세페이트 또는 포스페이트와 같은 음이온성 그룹일 수 있다. 예를 들어 미국 특허 제4,588,831호 및 제4,250,189호를 참조한다.

[0101] 적합한 백금 치료제는 특정 다수의 Pt 원자를 함유할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,409,915호 및 제5,380,897호를 참조한다. 2백금 및 3백금 치료제의 예로는 다음 유형이 있다:



[0102]

백금 화합물의 예로는, 다음 구조의 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴 및 미보플라틴이 있다:



[0104]

[0105]

다른 대표적인 백금 화합물로는, $(CPA)_2Pt[DOLYM]$ 및 $(DACH)Pt[DOLYM]$ 시스플라틴(참조: Choi et al., Arch. Pharmacal Res. 22(2): 151-156, 1999), 시스-[$PtCl_2(4,7-H-5-메틸-7-옥소)_{1,2,4}$ [트리아졸로[1,5-a]피리미딘]₂] (참조: Navarro et al., J. Med. Chem. 41(3): 332-338, 1998), [Pt (시스-1,4-DACH)(트랜스- Cl_2)(CBDCA)] · 1/2MeOH 시스플라틴(참조: Shamsuddin et al., Inorg. Chem. 36(25): 5969-5971, 1997), 4-페리독세이트 디아민 하이드록시 백금(참조: Tokunaga et al., Pharm. Sci. 3(7): 353-356, 1997), Pt (II) · Pt (II)($Pt_2[NHCHN(C(CH_2)(CH_3))]_4$)(참조: Navarro et al., Inorg. Chem. 35(26): 7829-7835, 1996), 254-S 시스플라틴 유사체(참조: Koga et al., Neurol. Res. 18(3): 244-247, 1996), o-페닐렌디아민 리간드 함유 시스플라틴 유사체(참조: Koeckerbauer & Bednarski, J. Inorg. Biochem. 62(4): 281-298, 1996), 트랜스, 시스-[$Pt(OAc)_2I_2$ (엔)](참조: Kratochwil et al., J. Med. Chem. 39(13): 2499-2507, 1996), 에스트로겐성 1,2-디아릴에틸렌디아민 리간드(황-함유 아미노산 및 글루타티온 함유) 함유 시스플라틴 유사체(참조: Bednarski, J. Inorg. Biochem. 62(1): 75, 1996), 시스-1,4-디아미노사이클로헥산 시스플라틴 유사체(참조: Shamsuddin et al., J. Inorg. Biochem. 61(4): 291-301, 1996), 시스-[$Pt(NH_3)(4-아미노TEMP-O)\{d(GpG)\}$]의 5' 배향 이성체(참조: Dunham & Lippard, J. Am. Chem. Soc. 117(43): 10702-12, 1995), 퀼레이트화 디아민-함유 시스플라틴 유사체(참조: Koeckerbauer & Bednarski, J. Pharm. Sci. 84(7): 819-23, 1995), 1,2-디아릴에틸렌디아민 리간드-함유 시스플라틴 유사체(참조: Otto et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 121(1): 31-8, 1995), (에틸렌디아민) 백금(II) 복합체(참조: Pasini et al., J. Chem. Soc., Dalton Trans. 4: 579-85, 1995), CI-973 시스플라틴 유사체(참조: Yang et al., Int. J. Oncol. 5(3): 597-602, 1994), 시스-디아민디클로로백금(II) 및 이의 유사체 시스-1,1-사이클로부탄디카보실라토(2R)-2-메틸-1,4-부탄디아민백금(II) 및 시스-디아민(글리콜라토)백금(참조: Claycamp & Zimbrick, J. Inorg. Biochem. 26(4): 257-67, 1986; Fan et al., Cancer Res. 48(11): 3135-9, 1988; Heiger-Bernays et al., Biochemistry 29(36): 8461-6, 1990; Kikkawa et al., J. Exp. Clin. Cancer Res. 12(4): 233-40, 1993; Murray et al., Biochemistry 31(47): 11812-17, 1992; Takahashi et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 33(1): 31-5, 1993), 시스-아민-사이클로헥실아민-디클로로백금(II)(참조: Yoshida et al., Biochem. Pharmacol. 48(4): 793-9, 1994), 캡-디포스포네이트 시스플라틴 유사체(참조: FR 2683529), (메소-1,2-비스(2,6-디클로로-4-하이드록시플레닐)에틸렌디아민)디클로로백금(II)(참조: Bednarski et al., J. Med. Chem. 35(23): 4479-85, 1992), 결합된 단일 그룹을 함유하는 시스플라틴 유사체(참조: Hartwig et al., J. Am. Chem. Soc. 114(21): 8292-3, 1992), 백금(II) 폴리아민(참조: Siegmann et al., Inorg. Met.-Containing Polym. Mater., (Proc. Am. Chem. Soc. Int. Symp.), 335-61, 1990), 시스-(3H)디클로로(에틸렌디아민)백금(II)(참조: Eastman, Anal. Biochem. 197(2): 311-15, 1991), 트랜스-디아민디클로로백금(II) 및 시스-($Pt(NH_3)_2(N_3-사이토신)Cl$)(참조: Bellon & Lippard, Biophys. Chem. 35(2-3): 179-88, 1990), 3H-시스-1,2-디아미노사이클로헥산디클로로백금(II) 및 3H-시스-1,2-디아미노사이클로헥산-말로나토백금(II)(참조: Oswald et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 64(1): 41-58, 1989), 디아미노카복실라토백금(참조: EPA 296321), 트랜스-(D,1)-1,2-디아미노사이클로헥산 담체 리간드-함유 백금 유사체(참조: Wyrick & Chaney, J. Labelled Compd. Radiopharm. 25(4): 349-57, 1988), 아미노알킬아미노안트라퀴논-유도된 시스플라틴 유사체(참조: Kitov et al., Eur. J. Med. Chem. 23(4): 381-3, 1988), 스피로플라틴, 카보플라틴, 이프로플라틴 및 JM40 백금 유사체(참조: Schroyen et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24(8): 1309-12, 1988), 비덴테이트 3급 디아민-함유 시스백금 유도체(참조: Orbell et al., Inorg. Chim. Acta 152(2): 125-34, 1988), 백금(II), 백금(IV)(참조: Liu & Wang, Shandong Yike Daxue Xuebao 24(1): 35-41, 1986), 시스-디아민(1,1-사이클로부탄디카복실라토-)백금(II)(카보플라틴, JM8) 및 에틸렌디아민-말로나토백금(II)(JM40)(참조: Begg et al., Radiother. Oncol. 9(2): 157-65, 1987), JM8 및 JM9 시스플라틴 유사체(참조: Harstrick et al., Int. J. Androl. 10(1): 139-45, 1987), ($NPr_4)_2((PtCl_4)_2\cdot PtCl_2\cdot (NH_2Me)_2)$ (참조: Brammer et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 6: 443-5, 1987), 지방족 트리카복실산 백금 착체(참조: EPA 185225), 및 시스-디클로로(아미노산)(3급-부틸아민)백금(II) 복합체(참조: Pasini & Bersanetti, Inorg. Chim. Acta 107(4): 259-67, 1985)가 포함된다. 이들 화합물은 DNA를 결합시킴으로써, 즉, DNA의 알킬화제로서 작용함으로써 작용하는 것으로 여겨진다.

[0106]

II. 조성물 및 제형

[0107]

상기 제시된 바와 같이, 본원에 기재된 치료제는, 각종 방법으로 제형화될 수 있고, 따라서 부가적으로 담체를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 각종 담체는 중합체성 또는 비-중합체성 기원중에서 선택될 수 있다. 하기 보다 상세히 논의될 중합체 및 비-중합체 기재의 담체 및 제형은 제한적인 방법이 아닌 단지 예시의 방법으로 제공된다.

[0108]

본 발명의 하나의 양태내에서, 각종 중합체가 상기 논의된 하나 이상의 제제를 함유하고/거나 전달하는데 사용될 수 있고, 예를 들어, 생체분해성 및 비-생체분해성 조성물 둘다를 포함한다. 생체분해성 조성물의 대표적인 예로는, 알부민, 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 하이알루론산, 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체(예, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트), 알기네이트, 카세인, 텍스트란, 폴리사카라이드, 피브리노겐, 폴리(L-락티드), 폴리(D,L-락티드), 폴리(L-락티드-코-글리콜리드), 폴리(D,L-락티드-코-글리콜리드), 폴리(글리콜리드), 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(하이드록시발레레이트), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(카프로락톤), 폴리(알킬카보네이트) 및 폴리(오르토에스테르), 폴리에스테르, 폴리(하이드록시발레르산), 폴리디옥사논, 폴리(말산), 폴리(타르트론산), 폴리무수물, 폴리포스파젠, 폴리(아미노산), 이러한 중합체의 공중합체 및 이러한 중합체의 혼합물을 포함한다[참조: Illum, L., Davids, S. S. (eds.) "Polymers in Controlled Drug Delivery" Wright, Bristol, 1987; Arshady, J. Controlled Release 17: 1-22, 1991 ; Pitt, Int. J. Phar. 59: 173-196, 1990; Holland et al., J. Controlled Release 4: 155-0180, 1986]. 비-생체분해성 중합체의 대표적인 예로는, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)(("EVA") 공중합체, 실리콘 고무, 아크릴산 중합체(예, 폴리아크릴산, 폴리메틸아크릴산, 폴리(하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리알킬시아노아크릴레이트), 폴리에틸렌, 폴리프로플렌, 폴리아미드(예, 나일론 6,6), 폴리우레탄(예, 폴리(에스테르 우레탄), 폴리(에테르 우레탄), 폴리(에스테르-우레아), 폴리(카보네이트 우레탄)), 폴리에테르(예, 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(프로필렌 옥사이드), 폴루로닉스 및 폴리(테트라메틸렌 글리콜)) 및 비닐 중합체[예, 폴리비닐파리돈, 폴리(비닐 알코올), 폴리(비닐 아세테이트 프탈레이트)]가 포함된다. 중합체는 또한 음이온(예, 알기네이트, 카라게닌, 카복시메틸 셀룰로스 및 폴리(아크릴산)), 또는 음이온(예, 키토산, 폴리-L-라이신, 폴리에틸렌이민 및 폴리(알릴 아민))으로 발달될 수 있다[참조: Dunn et al., J. Applied Polymer Sci. 50: 353-365, 1993; Cascone et al., J. Materials Sci.: Materials in Medicine 5: 770-774, 1994; Shiraishi et al., Biol. Pharm. Bull. 16(11): 1164-1168, 1993; Thacharodi and Rao, Int'l J. Pharm. 120: 115-118, 1995; Miyazaki et al., Int'l J. Pharm. 118: 257-263, 1995]. 특히 바람직한 중합체성 담체는, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리우레탄, 산, 폴리(카프로락톤), 폴리(발레로락톤), 폴리무수물, 폴리(카프로락톤) 또는 폴리(락트산)과 폴리에틸렌 글리콜과의 공중합체(예, MePEG), 및 이를 혼합물이 포함된다.

[0109]

다른 대표적인 중합체는, 카복실산 중합체, 폴리아세테이트, 폴리카보네이트, 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리비닐부티랄, 폴리실란, 폴리우레아, 폴리우레탄, 폴리옥사이드, 폴리스티렌, 폴리설파이드, 폴리설폰, 폴리설포니드, 폴리비닐할라이드, 피롤리돈, 고무, 열경화성 중합체, 가교-결합성 아크릴산과 메타크릴산 중합체, 에틸렌 아크릴산 공중합체, 스티렌 아크릴산 공중합체, 비닐 아세테이트 중합체와 공중합체, 비닐 아세탈 중합체와 공중합체, 에폭시, 멜아민, 기타 아미노 수지, 폐놀산 중합체, 및 이의 공중합체, 가용성 셀룰로스 에스테르 중합체(셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 및 이의 혼합물 포함), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알코올, 폴리에테르, 폴리사카라이드, 친수성 폴리우레탄, 폴리하이드록시아크릴레이트, 텍스트란, 크산탄, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 및 N-비닐피롤리돈, N-비닐락탐, N-비닐 부티로락탐, N-비닐 카프로락탐의 호모중합체 및 공중합체, 극성 펜던트 그룹을 갖는 기타 비닐 화합물, 친수성 에스테르화 그룹을 갖는 아크릴레이트 및 메타크릴레이트, 하이드록시아크릴레이트, 및 아크릴산, 및 이의 배합물; 셀룰로스 에스테르 및 에테르, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 폴리우레탄, 폴리아크릴레이트, 친연 및 합성 탄성체, 고무, 아세탈, 나일론, 폴리에스테르, 스티렌 폴리부타디엔, 아크릴산 수지, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리카보네이트, 비닐 화합물의 호모중합체 및 공중합체, 폴리비닐클로라이드, 폴리비닐클로라이드 아세테이트가 포함된다.

[0110]

중합체 및 이들 제조에 관한 특허의 대표적인 예로는, PCT 공개공보 제 W072827호, 제98/12243호, 제98/19713호, 제98/41154호, 제99/07417호, 제00/33764호, 제00/21842호, 제00/09190호, 제00/09088호, 제00/09087호, 제2001/17575호 및 제2001/15526호(뿐만 아니라 이에 상응하는 미국 특허원), 및 미국 특허 제

4,500, 676호 제4,582,865호 제4,629,623호, 제4,636,524호, 제4,713,448호, 제4,795,741호, 제4,913,743호, 제5,069,899호, 제5,099,013호, 제5,128,326호, 제5,143,724호, 5,153,174호, 제5,246,698호, 제5,266,563호, 제5,399,351호, 제5,525,348호, 제5,800,412호, 제5,837,226호, 제5,942,555호, 제5,997,517호, 제6,007,833호, 제6,071,447호, 제6,090,995호, 제6,099,563호, 제6,106,473호, 제6,110,483호, 제6,121,027호, 제6,156,345호, 제6,179,817호, 제6,197,051호, 제6,214,901호, 제6,335,029호, 제6,344,035호를 포함하고, 이들은 상기 제시된 바와 같이 본원에 전문 참조로서 인용된다.

[0111]

중합체는 목적하는 방출 특징 및/또는 특정 목적하는 특성을 갖는 각종 형태로 제조될 수 있다. 예를 들면, 중합체는 pH와 같은 특이적 유발 요인에 노출시 치료제를 방출하도록 제조될 수 있다[참조: Heller et al., "Chemically Self-Regulated Drug Delivery Systems," in *Polymers in Medicine III*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, pp. 175-188; Kang et al., *J. Applied Polymer Sci.* 48: 343-354, 1993; Dong et al., *J. Controlled Release* 19: 171-178, 1992 ; Dong and Hoffman, *J. Controlled Release* 15: 141-152, 1991; Kim et al., *J. Controlled Release* 28: 143- 152, 1994; Cornejo-Bravo et al., *J. Controlled Release* 33: 223-229, 1995; Wu and Lee, *Pharm. Res.* 10(10): 1544-1547, 1993; Serres et al., *Pharm. Res.* 13(2): 196-201, 1996; Peppas, "Fundamentals of pH-and Temperature-Sensitive Delivery Systems," in Gurny et al.(eds.), *Pulsatile Drug Delivery*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1993, pp. 41-55; Doelker, "Cellulose Derivatives," 1993, in Peppas and Langer(eds.), *Biopolymer I*, Springer-Verlag, Berlin]. pH-민감성 중합체의 대표적 예로는, 폴리(아크릴산)-기재의 중합체 및 유도체(예를 들어, 폴리(아미노카복실산), 폴리(아크릴산), 폴리(메틸 아크릴산)과 같은 호모중합체, 상기 호모중합체의 공중합체, 및 폴리(아크릴산)과 상기 논의된 바와 같은 아크릴단량체의 공중합체를 포함함)를 포함한다. 다른 pH 민감성 중합체는, 폴리사카라이드, 예를 들어 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필-메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리레이트, 키토산 및 알기네이트를 포함한다. 또한, 다른 pH 민감성 중합체는, pH 민감성 중합체와 가용성 중합체의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0112]

또한, 중합체는 온도 민감성인 것으로 제조될 수 있다[참조: Chen et al., "Novel Hydrogels of a Temperature-Sensitive Pluronic Grafted to a Bioadhesive Polyacrylic Acid Backbone for Vaginal Drug Delivery," in *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 22: 167-168, Controlled Release Society, Inc., 1995; Okano, "Molecular Design of Stimuli-Responsive Hydrogels for Temporal Controlled Drug Delivery," in *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 22: 111-112, Controlled Release Society, Inc., 1995; Johnston et al., *Pharm. Res.* 9(3): 425-433, 1992; Tung, *Int'l J. Pharm.* 107: 85-90, 1994; Harsh and Gehrke, *J. Controlled Release* 17: 175-186, 1991; Bae et al., *Pharm. Res.* 8(4): 531-537, 1991; Dinarvand and D'Emanuele, *J. Controlled Release* 36: 221-227, 1995; Yu and Grainger, "Novel Thermo-sensitive Amphiphilic Gels: Poly N-isopropylacrylamide-co-sodium acrylate-co-n-N-alkylacrylamide Network Synthesis and Physicochemical Characterization," Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, pp. 820-821; Zhou and Smid, "Physical Hydrogels of Associative Star Polymers," Polymer Research Institute, Dept. of Chemistry, College of Environmental Science and Forestry, State Univ. of New York, Syracuse, NY, pp. 822-823; Hoffman et al., "Characterizing Pore Sizes and Water'Structure' in Stimuli-Responsive Hydrogels," Center for Bioengineering, Univ. of Washington, Settle, WA, p. 828; Yu and Grainger, "Thermo-sensitive Swelling Behavior in Crosslinked N-isopropylacrylamid Networks: Cationic, Anionic and Ampholytic Hydrogels," Dept. of Chemical & Biological Sci., Oregon Graduate Institute of Science & Technology, Beaverton, OR, pp. 829-830; Kim et al., *Pharm. Res.* 9 (3): 283-290, 1992; Bae et al., *Pharm. Res.* 8(5): 624-628, 1991; Kono et al., *J. Controlled Release* 30: 69-75, 1994; Yoshida et al., *J. Controlled Release* 32: 97-102, 1994; Okano et al., *J. Controlled Release* 36: 125-133, 1995; Chun and Kim, *J. Controlled Release* 38: 39-47, 1996; D'Emanuele and Dinarvand, *Int'l J. Pharm.* 118: 237-242, 1995; Katono et al., *J. Controlled Release* 16: 215-228, 1991; Hoffman, "Thermally Reversible Hydrogels Containing Biologically Active Species," in Migliaresi et al.(eds.), *Polymers in Medicine III*, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1988, pp. 161-167; Hoffman, "Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics," in *Third International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Salt Lake City, UT, Feb. 24-27, 1987, pp. 297-305; Gutowska et al., *J. Controlled Release* 22: 95-104, 1992; Palasis and Gehrke, *J. Controlled Release* 18: 1-12, 1992; Paavola

et al., Pharm. Res. 12 (12): 1997-2002, 1995].

[0113] 열결화 중합체의 대표적인 예로는, 호모중합체, 예를 들어 폴리(N-메틸-N-n-프로필아크릴아미드), 폴리(N-n-프로필아크릴아미드), 폴리(N-메틸-N-이소프로필아크릴아미드), 폴리(N-n-프로필메타크릴아미드), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리(N-n-디에틸아크릴아미드), 폴리(N-이소프로필메타크릴아미드), 폴리(N-사이클로프로필아크릴아미드), 폴리(N-에틸메틸아크릴아미드), 폴리(N-메틸-N-에틸아크릴아미드), 폴리(N-사이클로프로필메타크릴아미드) 및 폴리(N-에틸아크릴아미드)를 포함한다. 추가로 열결화 중합체는, 상기의 단량체 사이에서 공중합체를 제조하거나, 상기 호모중합체를 다른 가용성 중합체, 예를 들어 아크릴단량체(예, 아크릴산 및 메틸아크릴산과 같은 이의 유도체, 아크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트와 같은 이의 유도체, 아크릴아미드 및 N-n-부틸 아크릴아미드)를 합하여 제조할 수 있다.

[0114] 다른 열결화 중합체의 대표적인 예로는, 셀룰로스 에테르 유도체, 예를 들어 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 에틸하이드록시에틸 셀룰로스, 및 F-127와 같은 플루로닉스가 있다.

[0115] 막대형 장치, 웰렛, 판, 미립자, 미셀, 필름, 주형물, 봉합사, 실, 젤, 크림, 연고, 스프레이 또는 캡슐을 포함하는, 광범위한 종류의 형태가 본 발명의 중합체에 의해 제조될 수 있다[참조: Goodell et al., Am. J. Hosp. Pharm. 43: 1454-1461, 1986; Langer et al., "Controlled release of macromolecules from polymers", in Biomedical Polymers, Polymeric Materials and Pharmaceuticals for Biomedical Use, Goldberg, E.P., Nakagin, A.(eds.) Academic Press, pp. 113-137, 1980; Rhine et al., J. Pharm. Sci. 69: 265-270, 1980; Brown et al., J. Pharm. Sci. 72: 1181-1185, 1983; and Bawa et al., J. Controlled Release 1 : 259-267, 1985]. 제제를 중합체중에 용해시키고, 중합체의 매트릭스중에 흡수시켜 혼입시키고, 공유결합으로 결합시키거나, 미세캡슐내에 캡슐화시킨다. 본 발명의 특정 바람직한 양태내에서, 치료 조성물은 비-캡슐 제형, 예를 들어 피복시킨 미세구(나노미터 내지 마이크로미터의 크기 범위), 페이스트, 실 또는 각종 크기의 봉합사, 필름 및 스프레이로 제공된다.

[0116] 본원에 제공된 제제를 함유하고/거나 전달하는데 사용될 수 있는 다른 화합물은, 비타민-기재의 조성물(예, 비타민 A, D, E 및/또는 K 기재)[참조: PCT 공개공보 WO 98/30205호 및 WO 00/71163호] 및 리포퓸[참조: 미국 특허 제5,534,499호, 제5,683,715호, 제5,776,485호, 제5,882,679호, 제6,143,321호, 제6,146,659호, 제6,200,598호, 및 PCT 공개공보 WO 98/34597호, WO 99/65466호, WO 00/01366호, WO 00/53231호, WO 99/35162호, WO 00/117508호, WO 00/125223호, WO 00/149,268호, WO 00/1565438호, 및 WO 00/158455호]을 포함한다.

[0117] 바람직하게는, 본 발명의 치료 조성물은 의도된 용도에 적합한 방법으로 제조된다. 본 발명의 특정 양태내에서, 치료 조성물은 생체흔화성이고, 수일 내지 수개월에 걸쳐 하나 이상의 제제를 방출해야한다. 추가로, 본 발명의 치료 조성물은 바람직하게는 수개월 동안 안정하고, 멸균 상태하에서 제조되고 유지될 수 있어야 한다.

[0118] 본 발명의 특정 양태내에서, 치료 조성물은 특정 용도에 따라서 50nm 내지 500 μm 의 임의의 크기 범위로 제조될 수 있다. 대안으로, 이러한 조성물은 또한 필름 또는 피복물로 고형화되는 "스프레이"로서 적용될 수 있다. 이러한 스프레이에는, 각종 범위의 크기의 미세구, 예를 들어 0.1 μm 내지 9 μm , 10 μm 내지 30 μm 및 30 μm 내지 100 μm 으로 제조될 수 있다.

[0119] 본 발명의 치료 조성물은 또한 각종 "페이스트" 또는 젤 형태로 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 하나의 양태내에서, 하나의 온도(예, 37°C 이상)에서 액체이고, 또 다른 온도(예, 주위 체온에서 또는 37°C 이하의 임의의 온도)에서 고체 또는 반-고체인 치료 조성물이 제공된다. 또한, 예를 들어 낮은 온도(예, 4°C)에서 액체이고, 체온에서 젤인, 플루로닉 F-127과 같은 중합체가 포함된다. 이러한 "열경화 페이스트"는 본원에 제공된 문헌에 따라 용이하게 제조될 수 있다.

[0120] 또한, 본 발명의 다른 양태내에서, 본 발명의 치료 조성물은 필름으로서 형성될 수 있다. 바람직하게는, 이러한 필름은 일반적으로, 5, 4, 3, 2 또는 1mm 두께 미만, 보다 바람직하게는 0.75mm 또는 0.5mm 두께 미만, 및 가장 바람직하게는 500 μm 미만이다. 이러한 필름은 바람직하게는 인장 강도(예, 50 이상, 바람직하게는 100 이상, 및 보다 바람직하게는 150 또는 200N/cm² 이상)가 우수하고, 부착 특성(즉, 습성 또는 습윤 표면에 용이하게 부착됨)이 우수한 탄력성을 갖고, 조절된 투과성을 갖는다.

[0121] 본 발명의 특정 양태내에서, 치료 조성물은 또한 계면활성제(예, F-127, L-122, L-92, L-81, 및 L-61과 같은 플루로닉스)와 같은 추가의 성분을 포함할 수 있다.

[0122]

본 발명의 추가의 양태내에서, 탄수화물, 단백질 또는 폴리펩티드와 배합된 소수성 물질을 함유하는 담체인 중합체는, 소수성 화합물을 함유하고 방출하도록 조절되어 제공된다. 특정 양태내에서, 중합체성 담체는 하나 이상의 소수성 화합물의 영역, 부분 또는 과립을 함유하거나 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 하나의 양태내에서, 소수성 화합물은 소수성 화합물을 함유하는 매트릭스내로 흡입된 후, 매트릭스를 중합체성 담체내로 흡입될 수 있다. 이와 관련하여, 예를 들어 탄수화물 및 폴리사카라이드, 예를 들어 전분, 셀룰로스, 텍스트란, 메틸셀룰로스, 및 하이알루론산, 단백질 또는 폴리펩티드, 예를 들어 알부민, 콜라겐 및 젤라틴을 포함하는 각종 매트릭스가 사용될 수 있다. 대안적 양태내에서, 소수성 화합물은 소수성 핵내에 함유될 수 있고, 이 코어는 친수성 쉘내에 함유된다.

[0123]

또한, 본원에 기재된 제제를 함유하고 전달하는데 사용될 수 있는 기타 담체는: 하이드록시프로필 β -사이클로덱스트린[참조: Cserhati and Hollo, Int. J. Pharm. 108: 69-75, 1994], 리포좀[참조: Sharma et al., Cancer Res. 53: 5877-5881, 1993; Sharma and Straubinger, Pharm. Res. 11(60): 889-896, 1994; WO 93/18751호; 미국 특허 제5,242,073호], 리포좀/겔[참조: WO 94/26254호], 나노캡슐[참조: Bartoli et al., J. Microencapsulation 7(2): 191-197, 1990], 미셀[참조: Alkan-Onyuksel et al., Pharm. Res. 11(2): 206-212, 1994], 임플란트[참조: Jampel et al., Invest Ophthalmol. Vis. Science 34(11): 3076-3083, 1993; Walter et al., Cancer Res. 54: 22017-2212, 1994], 나노입자[참조: Violante and Lanzafame PAACR], 나노입자-변형[참조: 미국 특허 제5,145,684호], 나노입자(표면 변형)[참조: 미국 특허 제5,399,363호], 탁솔 에멀젼/용액제[미국 특허 제5,407,683호], 미셀(계면활성제)[미국 특허 제5,403,858호], 합성 인지질 화합물[미국 특허 제4,534,899호], 가스 함유된 분산액[참조: 미국 특허 제5,301,664호], 품, 스프레이, 겔, 로션, 크림, 연고, 분산된 소포, 입자 또는 점적 고체- 또는 액체-에어로졸, 미세에멀젼[참조: 미국 특허 제5,330,756호], 중합체성 쉘(나노- 및 마이크로-캡슐)[참조: 미국 특허 제5,439,686호], 표면-활성제중의 탁소이드-기재 조성물[참조: 미국 특허 제5,438,072호], 액체 에멀젼[참조: Tarr et al., Pharm. Res. 4: 62-165, 1987], 나노구[참조: Hagan et al., Proc. Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22, 1995; Kwon et al., Pharm. Res. 12(2): 192-195; Kwon et al., Pharm. Res. 10(7): 970-974; Yokoyama et al., J. Contr. Rel. 32: 269-277, 1994; Gref et al., Science 263: 1600-1603, 1994; Bazile et al., J. Pharm. Sci. 84: 493-498, 1994] 및 임플란트[참조: 미국 특허 제4,882,168호]를 포함한다.

[0124]

본원에 제공된 제제는 또한 멸균 조성물(예, 조성물을 에틸렌 옥사이드로 처리하거나 조사함)로 제형화되고, 사람에게 투여하기에 적합한 방부제 또는 다른 적합한 부형제와 함께 패키지될 수 있다. 유사하게는, 본원에 제공된 장치(예, 피복 카테터)는 사람에게 이식하기에 적합하게 멸균되고 제조될 수 있다.

[0125]

III. 의료용 임플란트

[0126]

A. 대표적인 의료용 임플란트

[0127]

각종 임플란트 또는 장치는, 본원에 제공된 치료제를 함유하고/거나 방출하도록 피복되거나, 제조된다. 대표적인 예로는, 심혈관 장치(예, 삽입형 정맥 카테터, 정맥 포트, 관모양 정맥 카테터, 간동맥 주입 카테터를 포함하는 만성 주입관 또는 포트, 심박동조율기 및 심박동조율기 리드)[참조: 미국 특허 제4,662,382호, 제4,782,836호, 제4,856,521호, 제4,860,751호, 제5,101,824호, 제5,261,419호, 제5,284,491호, 제6,055,454호, 제6,370,434호 및 제6,370,434호], 삽입형 제세동기[참조: 미국 특허 제3,614,954호, 제3,614,955호, 제4,375,817호, 제5,314,430호, 제5,405,363호, 제5,607,385호, 제5,697,953호, 제5,776,165호, 제6,067,471호, 제6,169,923호 및 제6,152,955호]; 신경학적/신경외과적 장치(예, 심실 복막 션트, 심실 심방 션트, 신경 자극기 장치, 척추궁절제술-후 경막 섬유증을 예방하기 위한 경막 패치 및 임플란트, 연속적인 지주막하 주입을 위한 장치); 위장관 장치(예, 크로닉(chronic) 유치 카테터, 공급 관, 문맥전신순환 션트, 복수용 션트, 약물 전달을 위한 복막 임플란트, 복막 투석 카테터, 및 외과수술 유착을 예방하기 위한 혼탁액 또는 고체 임플란트); 비뇨생식 장치(예, 자궁내 장치(IUDS)를 포함하는 자궁 임플란트 및 자궁내막 증식증을 예방하는 장치, 가역 살균 장치를 포함하는 자궁관 임플란트, 자궁관 스텐트, 요실금용 인공 팔약근 및 요도주위 임플란트, 요관 스텐트, 크로닉 유치 카테터, 방광 확대술, 또는 정관복원수술용 랩 또는 부목, 중심 정맥 카테터[참조: 미국 특허 제3,995,623호, 제4,072,146호, 제4,096,860호, 제4,099,528호, 제4,134,402호, 제4,180,068호, 제4,385,631호, 제4,406,656호, 제4,568,329호, 제4,960,409호, 제5,176,661호, 제5,916,208호], 요로 카테터[참조: 미국 특허 제2,819,718호, 제4,227,533호, 제4,284,459호, 제4,335,723호, 제4,701,162호, 제4,571,241호, 제4,710,169호, 및 제5,300,022호]; 인공심장 판막[참조: 미국 특허 제3,656,185호, 제4,106,129호, 제

4,892,540호, 제5,528,023호, 제5,772,694호, 제6,096,075호, 제6,176,877호, 제6,358,278호, 및 제6,371,983호], 혈관 이식편[참조: 제3,096,560호, 제3,805,301호, 제3,945,052호, 제4,140,126호, 제4,323,525호, 제4,355,426호, 제4,475,972호, 제4,530,113호, 제4,550,447호, 제4,562,596호, 제4,601,718호, 제4,647,416호, 제4,878,908호, 제5,024,671호, 제5,104,399호, 제5,116,360호, 제5,151,105호, 제5,197,977호, 제5,282,824호, 제5,405,379호, 제5,609,624호, 제5,693,088호 및 제5,910,168호], 안과 임플란트(예, 신생혈관 뉴내장용 다중 임플란트 및 다른 임플란트, 익상편용 약물 용출 콘택트 렌즈, 상실된 비루관 수술용 부목, 각막 신생혈관용 약물 용출 콘택트 렌즈, 당뇨병성 망막병증용 임플란트, 위험성이 높은 각막 이식용 약물 용출 콘택트 렌즈); 이비인후과 장치(예, 이소골 임플란트, 유스타키안관 부목, 또는 중이염용 또는 고막경유 배출관에 대한 대안으로서 만성 이염용 스텐트); 성형외과적 임플란트(예, 유방 임플란트 또는 턱 임플란트), 카테터 커프 및 정형외과적 임플란트(예, 시멘트 정형외과적 보철)을 포함한다.

[0128]

B. 치료제를 함유하는 의료용 임플란트 제조 방법

[0129]

임플란트 및 다른 외과적 또는 의료용 장치는, 각종 방법으로 본 발명의 치료제 조성물로 도포되고, 피복되고, 접촉되고, 합해지고, 부하되고, 충전되고, 결합되거나, 또는 이들을 방출되도록 변형될 수 있고, 예를 들면: (a) (예, 임플란트 또는 장치를 중합체/약물 필름으로 스프레이하거나, 임플란트 또는 장치를 중합체/약물 용액 중에 침지시키거나, 다른 공유 또는 비공유 수단에 의해) 치료제 또는 조성물을 임플란트 또는 장치에 직접 붙이거나; (b) 피복물 또는 장치를 물질, 예를 들어 치료 조성물(또는 상기 치료 인자)을 흡수하는 하이드로겔로 피복하거나; (c) 치료 조성물 피복된 실(또는 그 자체가 실을 형성하는 중합체)로 임플란트 또는 장치를 섞어짜거나; (d) 임플란트 또는 장치를 치료 조성물을 포함하거나 이로 피복된 슬리브 또는 그물중에 삽입시키거나; (e) 임플란트 또는 장치 그 자체를 치료제 또는 조성물로 제조하거나; (f) 임플란트 또는 장치를 치료제를 방출하도록 변형시키는 것을 포함한다. 또한, 치료제 또는 조성물은 바람직하게는 삽입전 보관 동안 또는 삽입후 체내에서 체온으로 가온되는 경우(필요한 경우)에도 분해되어서는 안된다. 또한, 바람직하게는, 임플란트 또는 장치의 목적하는 영역은 치료제로 부드럽고 고르게 일정한 분포로 피복되거나 도포되어야 한다. 본 발명의 바람직한 양태내에서, 치료제 또는 조성물은 일단 배치된 임플란트 또는 장치를 둘러싸고 있는 조직내에서 치료 인자를 일정하고, 예측가능한 연장된 방출을 제공하여야 한다. 혈관 스텐트에 있어서, 상기 특성 이외에 조성물은 스텐트가 혈전을 형성하도록 해서는 안되거나(혈병 형성 원인), 혈류에서 상당한 소용돌이를 야기해서는 안된다(피복되지 않는 경우, 스텐트 그 자체가 소용돌이를 일으키는 것으로 예상됨).

[0130]

본 발명의 특정 양태내에서, 치료제는 장치의 모든 영역 또는 일정 영역상에 직접 침착될 수 있거나[참조: 미국 특허 제6,096,070호 및 제6,299,604호], 장치의 모든 또는 일정 영역에 적용되는 전달 시스템 또는 담체(예, 상기 논의된 중합체, 리포솜 또는 비타민)와 혼합될 수 있다[참조: 특허, 특허원 및 상기 "Compositions and Formulations"로 상기 나열된 참조문헌].

[0131]

본 발명의 특정 양태내에서, 치료제를 비-공유 결합을 사용하여 의료용 임플란트에 결합시킬 수 있다. 예를 들면, 상대적으로 난용성 또는 가용성인 화합물에 있어서, 화합물을 특정 농도로 유기 용매중에 용해될 수 있다. 이를 적용하기 위해 선택된 용매는 중합체성 장치 표면의 용해 또는 팽창을 야기하지는 않는다. 이어서, 의료용 임플란트를 용액중에 침지시키고, 꺼낸 후, 건조(공기 건조 및/또는 진공 건조)시킨다. 대안으로, 이 약물을 용액을 임플란트 표면상에 스프레이할 수 있다. 이는 최근의 스프레이 피복 기술을 사용하여 이루어질 수 있다. 이러한 피복 방법에 있어서, 방출 기간은 상대적으로 짧고, 위치된 체액에서의 약물 가용화 작용이 있다.

[0132]

또다른 양태에서, 치료제는 중합체성 임플란트의 표면을 팽창시키거나 부분적으로 용해시킬 수 있는 용매중에 용해될 수 있다. 용매/임플란트 중합체 배합에 따라서, 약물이 중합체성 장치의 표면 충내로 확산할 수 있도록 임플란트를 일정한 시간 기간 동안 약물 용액내로 침지시킬 수 있다. 대안으로, 약물 용액을 임플란트 표면의 모든 또는 일부상에 스프레이할 수 있다. 약물의 방출 프로필은 표면 중합체성 충에서의 약물의 용해도에 따라서 달라진다. 이러한 접근으로, 용매가 의료용 임플란트의 현저한 뒤틀림 또는 차원 변화를 야기하지 않는다는 것을 확실하게 한다.

[0133]

임플란트가 상기 용매 방법을 사용하여 치료제를 용매 충내로 혼입시킬 수 없는 물질로 이루어진 경우, 중합체성 박막이 장치 표면상에 침착되도록 하는 혈장 중합체화 방법으로 장치의 표면을 처리할 수 있다. 이러한 방법의 예로는, 장치의 파릴렌 피복을 포함하고, 하이드로사이클로실록산 단량체, 아크릴산, 아크릴레이트 단량체, 메타크릴산 또는 메타크릴레이트 단량체와 같은 각종 단량체의 사용을 포함한다. 이어서, 치료제를 임플란트의 피복된 표면내로 혼입시키기 위해서 상기 기재된 침지 피복법 또는 스프레이 피복법을 사용할 수

있다.

[0134]

어느 정도 수용성인 치료제에 있어서, 장치상의 이들 화합물의 제류는 상대적으로 짧은-기간이다. 이온 그룹을 함유하는 치료제에 있어서, 소수성 성분을 갖는 반대로 하전된 화합물과 이들 제제의 이온 복합체가 가능하다. 예를 들면, 아민 그룹을 함유하는 치료제는 나트륨 도데실 살레이트(SDS)와 같은 화합물과 복합체화될 수 있다. 카복실산 그룹을 함유하는 화합물은 트리도데실메틸암모늄 클로라이드(TDMAC)와 복합체화될 수 있다. 예를 들어, 미토잔트론은 2개의 2급 아민 그룹을 갖고, 클로라이드 염으로서 나타난다. 이 화합물을 복합체를 형성시키기 위해서 나트륨 도데실 살레이트에 첨가할 수 있다. 이 복합체를 유기 용매중에 용해시킨 후, 침지 피복하거나 스프레이 피복할 수 있다. 독소루비신은 아민 그룹을 가지므로, 또한 SDS와 복합체화될 수 있다. 이어서, 이 복합체를 침지 피복 또는 스프레이 피복법에 의해서 장치에 적용시킬 수 있다. 메토트렉세이트는 예를 들어 2개의 카복실산 그룹을 함유하므로, TDMAC와 복합체화될 수 있고, 이어서 의료용 임플란트 상에 피복될 수 있다.

[0135]

이온 복합체 또는 수소 결합을 형성할 수 있는 치료제에 있어서, 장치로부터의 이들 제제의 방출은, 치료제와 이온 결합 또는 수소 결합을 형성할 수 있는 유기 화합물을 사용하여 변형시킬 수 있다. 상기 기술된 바와 같이, 이온으로 하전된 치료제와 반대로 하전된 소수성 화합물 사이의 복합체는 이들 복합체를 의료용 임플란트에 적용하기 전 제조될 수 있다. 또다른 양태에서, 치료제와 이온 또는 수소 결합 상호작용을 형성할 수 있는 화합물은, 제조 공정 동안 또는 피복 공정 동안 임플란트내로 혼입될 수 있다. 대안으로, 이 화합물은 임플란트에 적용되는 피복 중합체내로 혼입되거나, 치료제를 임플란트내 또는 임플란트 상에 부하하는 공정 동안 혼입될 수 있다. 이들 제제는, 지방산(예, 팔미트산, 스테아르산, 라우르산), 지방족 산, 방향족 산(예, 벤조산, 살리실산), 사이클로지방족 산, 지방족(스테아릴 알코올, 라우릴 알코올, 세틸 알코올) 및 방향족 알코올 및 다중작용 알코올(예, 시트르산, 타르타르산, 펜타에리트라톨), 지질(예, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜에탄올아민), 탄수화물, 당, 스페르민, 스페르미딘, 지방족 및 방향족 아민, 천연 및 합성 아미노산, 펩티드 또는 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들면, 팔미트산과 같은 지방산이 임플란트로부터 5-플루오로우라실의 방출을 조절하는데 사용될 수 있다.

[0136]

이온 복합체 또는 수소 결합을 형성할 수 있는 치료제에 있어서, 임플란트로부터 이들 제제의 방출은, 치료제와 이온 결합 또는 수소 결합을 형성할 수 있는 중합체를 사용하여 조절할 수 있다. 예를 들면, 아민 그룹을 함유하는 치료제는 살폰산 또는 카복실산 펜던트 그룹 또는 중합체의 말단-그룹과 이온성 복합체를 형성할 수 있다. 이러한 적용에 사용될 수 있는 중합체의 예로는, 아크릴산, 메타크릴산, 나트륨 스티렌 살포네이트, 스티렌 살폰산, 말레산 또는 2-아크릴아미도-2-메틸 프로판 살폰산을 사용하여 제조된 중합체 및 공중합체를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 중합체-후 살폰화에 의해 변형된 중합체가 또한 이러한 적용에 사용될 수 있다. 예를 들면, 의료용 임플란트는 나파온, 살폰화 플루오로중합체를 포함하는 중합체로 피복되거나 제조될 수 있다. 이어서, 이러한 의료용 임플란트는 아민-함유 치료제를 포함하는 용액내로 침지될 수 있다. 또한, 아민-함유 치료제는 스프레이 피복 공정에 의해 적용될 수 있다. 메토트렉세이트 및 독소루비신은 이러한 적용에 사용될 수 있는 치료제의 예이다.

[0137]

임플란트 표면상의 세균의 존재가 pH의 국소적 감소를 야기할 수 있다고 공지되어 있다. 이온 교환 그룹, 예를 들어 카복실산 그룹을 포함하는 중합체에 있어서, 이들 중합체는 세균 존재의 결과로 국소 감소된 pH에 대한 반응으로 치료제의 방출을 국소적으로 증가시킬 수 있다. 카복실산 그룹을 함유하는 치료제에 있어서, 1급, 2급, 3급 또는 4급 아민을 포함하는 펜던트 말단-그룹을 갖는 중합체가 치료제의 방출을 조절하는데 사용될 수 있다.

[0138]

사용가능한 작용 그룹을 갖는 치료제는 수개의 화학 방법을 사용하여 의료용 임플란트 표면에 공유 결합될 수 있다. 임플란트를 제조하는데 사용된 중합체성 물질이 사용가능한 표면 작용 그룹을 갖는 경우, 이들은 이어서 제제의 공유 결합을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 임플란트 표면이 카복실산 그룹을 함유하는 경우, 이들 그룹은 활성화된 카복실산 그룹(예, 산 클로라이드, 석신이미딜 유도체, 4-나트로페닐 에스테르 유도체 등)으로 전환될 수 있다. 이어서, 이들 활성화된 카복실산 그룹은 치료제상에 존재하는 아민 작용 그룹(예, 메토트렉세이트, 미토잔트론)과 반응할 수 있다.

[0139]

적합한 작용 그룹을 함유하지 않는 물질에 있어서, 이들 그룹은 혈장 처리 요법을 통하여 중합체 표면에 도입될 수 있다. 예를 들면, 카복실산 그룹은 혈장 처리 공정(예, 주입 가스 혼합물중의 일정 성분으로서 O_2 및/또는 CO_2 를 사용)을 통하여 도입될 수 있다. 카복실산 그룹은 또한 가스 스텁중에 아크릴산 또는 메타크릴산을 사용하여 도입될 수 있다. 이어서, 이들 카복실산 그룹은 활성화된 카복실산 그룹(예, 산 클로라이드, 석신이미딜 유도체, 4-나트로페닐 에스테르 유도체 등)으로 전환된 후, 치료제상에 존재하는 아민 작용 그룹과 반응할 수

있다.

[0140] 임플란트 표면에 직접 공유 결합하는 것 이외에, 사용가능한 작용 그룹을 갖는 치료제는 링커를 통하여 의료용 임플란트에 공유 결합될 수 있다. 이들 링커는 분해성 또는 비-분해성이다. 가수분해 또는 효소분해로 절단되는 링커가 바람직하다. 이들 링커는 아조, 에스테르, 아미드, 티오에스테르, 무수물 또는 포스포에스테르 결합을 포함할 수 있다.

[0141] 의료용 임플란트로부터의 치료제 방출을 추가로 조절하기 위해서, 의료용 임플란트 부분 또는 전체를 중합체로 추가로 피복할 수 있다. 중합체 피복물은 상기 기술된 중합체를 포함한다. 중합체 피복을 침지 피복 공정, 스프레이 피복 공정 또는 혈장 침착 공정에 의해 적용시킬 수 있다. 바람직한 경우, 이 피복물은, 의료용 임플란트로부터 치료제의 방출을 추가로 조절하기 위해서, 열적, 화학적 또는 조사(예, 가시광선, 자외선, e-빔, 감마조사, x-선 조사) 기술을 사용하여 가교결합될 수 있다.

[0142] 이러한 중합체 피복물, 피복물의 탄력성(예, 가소화제-글리세롤, 트리에틸 시트레이트), 윤활성(예, 하이알루론산), 생체혼화성 또는 혈액혼화성(예, 혼파린)을 증가시킬 수 있는 제제를 추가로 함유할 수 있다.

[0143] 상기 방법은 의료용 임플란트내 또는 임플란트 상에 치료제를 혼입시키기 위한 방법을 기재하고 있다. 부가의 항균제 또는 항진균제가 또한 의료용 임플란트내 또는 임플란트상에 혼입될 수 있다. 이들 항균제 또는 항진균제는 치료제를 혼입시키기 전, 동시에 또는 이후에 의료용 임플란트내 또는 임플란트상에 혼입될 수 있다. 사용될 수 있는 제제는, 은 화합물(예, 염화은, 질산은, 산화은), 은 이온, 은 입자, 요오드, 포비돈/요오드, 클로르헥시딘, 2-p-설파닐아닐리노에탄올, 4,4'-설파닐디아닐린, 4-설파닐아미도살리실산, 아세디아설폰, 아세토설폰, 아미카신, 아목시실린, 암포테리신 B, 암피실린, 아팔실린, 아파사이클린, 아프라마이신, 아르베카신, 아스폭시실린, 아지담페니콜, 아지트로마이신, 아스트레오남, 박시트라신, 밤벼마이신(s), 비아페넴, 브로디모프립, 부티로신, 카프레오마이신, 카르베니실린, 카르보마이신, 카루모남, 세파드록실, 세파만돌, 세파트리진, 세프부페라존, 세프클리딘, 세프디니르, 세프디토렌, 세페팜, 세페타메트, 세핀심, 세페네녹심, 세프미녹스, 세포디짐, 세포니시드, 세포페라존, 세포라니드, 세포탁심, 세포테탄, 세포티암, 세포조프란, 세프피미졸, 세프피라미드, 세프피롬, 세프프로질, 세프록사딘, 세프타지딘, 세프테람, 세프티부텐, 세프트리악손, 세포조남, 세팔렉신, 세팔로글리신, 세팔로스포린 C, 세프라딘, 클로람페니콜, 클로르테트라사이클린, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클리나플록사신, 클린다마이신, 클로모사이클린, 콜리스틴, 사이클라실린, 다프손, 데메클로사이클린, 디아티모설폰, 디베카신, 디하이드로스트렙토마이신, 디리트로마이신, 독시사이클린, 에녹사신, 엔비오마이신, 에피실린, 에리트로마이신, 플로목세프, 포르티미신(s), 젠타미신(s), 글루코설폰 솔라설폰, 그라미시딘 S, 그라미시딘(s), 그레파플록사신, 구아메사이클린, 헤타실린, 이미페넴, 이세파미신, 조사마이신, 카나마이신(s), 루코마이신(s), 린코마이신, 로메플록사신, 루센소마이신, 리메사이클린, 메클로사이클린, 메로페넴, 메타사이클린, 마이크로노미신, 미데카마이신(s), 미노사이클린, 목살락탐, 무피로신, 나디플록사신, 나타마이신, 네오마이신, 네틸미신, 노르플록사신, 올레안도마이신, 옥시테트라사이클린, p-설파닐벤질아민, 파니페넴, 파로모마이신, 파주플록사신, 페니실린 N, 피파사이클린, 피페미드산, 폴리믹신, 프리마이신, 퀴나실린, 리보스타마이신, 리파미드, 리팜핀, 리파마이신 SV, 리파펜틴, 리팍시민, 리스토세틴, 리티페넴, 로키타마이신, 롤리테트라사이클린, 로사라마이신, 록시트로마이신, 살라조설플라디미딘, 산사이클린, 시소미신, 스파르플록사신, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스트렙토마이신, 석시설폰, 설파크리소이딘, 설파록산, 설파미도크리소이딘, 설파닐산, 설풀손, 테이코플라닌, 테마플록사신, 테모실린, 테트라사이클린, 테트록소프립, 티암페니콜, 티아졸설폰, 티오스트렙톤, 티카르실린, 티게모남, 토브라마이신, 토수플록사신, 트리메토프립, 우오스펙토마이신, 트로바풀록사신, 투베르악티노마이신, 반코마이신, 아자세린, 칸디시딘(s), 클로르페네신, 더모스타틴(s), 필리핀, 푼기크로민, 메파르트리신, 나이스타틴, 올리고마이신(s), 시프로플락사신, 노르플록사신, 오플록사신, 페플록사신, 에녹사신, 로속사신, 아미플록사신, 플레록사신, 테마플록악신, 로메플록사신, 페리마이신 A 또는 투레르시딘 등을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

IV. 임상 적용

[0144] 본 발명의 추가의 이해를 위해서, 본원에 제공된 조성물, 방법 및 장치에 대한 각종 임상 적용이 하기 보다 상세히 논의되어 있다.

[0145] 간단하게는, 상기 제시된 바와 같이, 본 발명의 하나의 양태내에서, 이질적 유기체(예, 세균, 진균 또는 바이러스)의 증식 또는 감염을 감소, 억제 또는 예방하는 화학치료제를 방출하는 의료용 임플란트를 환자내에 도입하

는 단계를 포함하여, 의료용 장치 또는 임플란트와 관련된 감염의 예방, 감소 및/또는 억제하는 방법이 제공된다. 본원에 사용된 바와 같이, 환자에서 이질적 유기체의 증식 또는 감염을 감소, 억제 또는 예방하는 제제는, 이질적 유기체의 증식 또는 감염이 통계적으로 유의적인 방법에 의하거나, 임상 결과를 측정하는데 진단 기준으로서 당해 기술분야 숙련가에 의해 통상적으로 사용된 임의의 측정에 의해 하나 이상의 임상적 결과에서 감소, 억제 또는 예방된다는 것을 의미한다. 바람직한 양태에서, 의료용 임플란트는, 안트라마이신(예, 독소루비신 및 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-FU), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트), 포도필록톡신(예, 에토포시드), 캄프토테신, 하이드록시우레아, 및/또는 백금 치료제(예, 시스플라틴)로 도포되거나 피복되었다.

[0147] 본 발명의 문맥내에서 사용되는 특히 바람직한 제제는, 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M 또는 10^{-7} M 중 임의의 하나 이하의 MIC를 가져야 한다. 추가로, 특히 바람직한 제제는, 화학치료 적용에 전형적으로 사용된 10%, 5%, 또는 1%의 농도 미만의 농도로 사용하기에 적합하다[참조: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Editors J.G. Hardman, L.L. Limbird. Consulting editor A. Goodman Gilman Tenth Edition. McGraw-Hill Medical publishing division. 10th edition, 2001, 2148 pp.]. 마지막으로, 장치는 바람직하게는 사람에게 사용하기에 적합하고 멸균으로 제공되어야 한다.

A. 혈관 카테터-관련 감염

[0149] 미국에서 3천만명 이상의 환자가 해마다 주입 치료를 받고 있다. 실제로, 30%의 모든 입원 환자가 병원에서 이들의 입원기간 동안 하나 이상의 혈관 카테터를 배치시킨다. 각종 의료용 장치는 주입 치료를 위해 사용되고, 말초 정맥 카테터, 중심 정맥 카테터, 전체 비경구 영양 카테터, 말초 삽입된 중심 정맥 카테터(PIC 라인), 전체 이식된 혈관내 접근 장치, 흐름-지시된 풍선-팁 폐동맥 카테터, 동맥 라인, 및 장기간 중심 정맥 접근 카테터(Hickman 라인, Broviac 카테터)를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0150] 불행히도, 혈관 접근 카테터가 각종 세균에 의해 감염되기 쉽고, 혈류 감염의 통상적인 원인이다. 매년 미국 병원에서 100,000건의 혈류 감염중에서, 다수가 혈관내 장치의 존재와 관련 있다. 예를 들면, 55,000건의 혈류 감염이 중심 정맥 카테터에 의해 야기되고, 상당한 비율의 나머지 경우는 말초 정맥 카테터 및 동맥 라인과 관련 있다.

[0151] 정맥 장치의 존재와 관련있는 균혈증은 사소한 임상적 관심사가 아니다: 이러한 유형의 감염이 발생한 모든 환자의 50%가 그 결과로 사망하고(매년 23,000명 이상 사망), 생존한 사람은, 평균 24일 그들의 입원이 연장될 것이다. 혈류 감염과 관련된 합병증은, 편도선 주위 봉와직염, 농염 형성, 패혈성 혈전 정맥염, 및 감염성 심내막염을 포함한다. 따라서, 혈관내 카테터 감염과 관련된 이환율 및 사망율을 감소시킬 상당한 임상적 필요가 있다.

[0152] 감염을 야기하는 세균에 있어서 가장 통상적인 침입 지점은, 피부내 삽입 부위로부터 장치를 따른 궤도이다. 장치의 외부를 따라 퍼진 피부 균무리는 최종적으로는 혈류에 접근한다. 다른 가능한 감염원은, 오염된 주입물, 카테터 허브-주입 관 이음부의 오염 및 병원 직원을 포함한다. 카테터가 더 오랫동안 배치되어 잔존하는 경우 감염 발병율은 증가하고, 72시간 이상 동안 동일계내에 잔존하는 임의의 장치가 특히 감염되기 쉽다. 가장 통상적인 감염체는, 모든 감염의 2/3을 차지하는, 코아글라제-음성 스타필로코키(예스, 에피데미디스, 에스. 사프로피티쿠스(*S. saprophyticus*)) 및 스타필로코쿠스 아우레우스(특히, MRSA-메티실린-내성 에스. 아우레우스)와 같은 통상적인 피부 균무리를 포함한다. 코아글라제-음성 스타필로코키(CNS)는, 입원 환자의 혈액으로부터 가장 통상적으로 분리된 유기체이다. CNS 감염은 무통성인 경향이 있다; 종종 오염(즉, 의료용 장치가 이식 동안 피부로부터 CNS 세균에 노출) 및 임상 질환의 발병 사이에 오랜 잡복 기간후 발생한다. 불행히도, 가장 임상적으로 현저한 CNS 감염은, 다중 항생제 내성이 있고, 이들을 특히 치료하기 어렵게 하는 세균 균주에 의해 야기된다. 혈관 접근 카테터-관련된 감염을 야기하는 공지된 다른 유기체는, 엔테로코키(*Enterococci*)(예. 이. 콜라이, VRE-반코마이신-내성 엔테로코키), 그람-음성 호기성 바실리, 슈도모나스 애루기노사, 클렙시엘라균, 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 베콜테리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 시트로박터 프룬디(*Citrobacter freundii*), 코리네박테리아균 및 칸디다류를 포함한다.

[0153] 대부분의 경우의 혈관 접근 카테터-관련 감염은, 카테터를 제거하고, (효과적인 항균제가 거의 없지만) 전신성 항균제인 반코마이신을 선택하여 치료할 필요가 있다. 이미 언급된 바와 같이, 혈관 접근 카테터-관련 감염과 관련된 사망률이 높고, 생존자를 치료하는 것과 관련된 이환율 및 치료비도 또한 꽤 상당하다.

[0154] 따라서, 혈류 감염 발병률을 감소시킬 수 있는 혈관 접근 카테터를 개발하는 것이 상당히 중요하다. 카테터가 감염될 것인지를 미리 예측할 수 없기 때문에, 2일 이상 배치될 것으로 예상되는 임의의 카테터는, 장치의 세균

콜로니 형성의 발병을 감소시킬 수 있는 치료 피복물로부터 도움이 된다. 이상적인 치료 피복물은 하나 이상의 다음 특성을 갖는다: (a) 상기 나열된 대부분 또는 모든 종류를 포함하는 광범위한 잠재적 감염체의 콜로니 형성을 사멸, 예방 또는 억제할 수 있는 능력; (b) 다중 항균제에 내성인 세균(예, CNS 및 VRE)의 콜로니 형성을 사멸, 예방 또는 억제할 수 있는 능력; (c) 발생할 경우, 혈류 감염 치료에 사용될 것 같지 않은 치료제를 사용할 수 있는 능력(즉, 항균제에 내성인 세균 균주가 장치상에 발생한다면, 감염체가 잠재적으로 유용한 치료제에 내성이기 때문에 환자의 전신성 치료를 위태롭게 할 것이고, 따라서 광범위하게-작용하는 항균제로 그 누구도 당해 장치를 피복하고자 하지 않을 것임).

[0155] 수 종류의 항암제, 즉 안트라사이클린(예, 독소루비신 및 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-FU), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트), 및 포도필로톡신(예, 에토포시드)이 혈관 카테터에 있어서 피복물내로 혼입되기에 특히 적합하다. 이들 제제는, 가장 통상적인 혈관 카테터 감염원인 CNS(에스. 에피더미디스) 및 스타필로코쿠스 아우레우스에 대한 상당한 정도의 항균 활성을 갖는다. 특히 바람직한 제제는, 에스케리키아 콜라이 및 슈도모나스 에루기노사에 대한 활성도 또한 갖는 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및 이의 유도체이다. 2-머캅토푸린, 6-머캅토푸린, 하이드록시우레아, 시타라빈, 시스백금, 투베르시딘, 파클리탁셀 및 캄프토테신을 포함하는 수개의 제제가 혈관 접근 카테터-관련 감염원으로서 공지된 유기체에 대한 항균 활성을 갖지 않기 때문에, 모든 항암제가 본 발명의 실행에 적합한 것은 아니라는 것을 주지하는 것이 중요하다.

1. 중심 정맥 카테터

[0157] 본 발명의 목적에 있어서, 용어 "중심 정맥 카테터"는, 액체를 체내의 대(중심)정맥(예, 목정맥, 폐정맥, 대퇴정맥, 장골정맥, 아래 대정맥, 위 대정맥, 액와정맥 등)에 전달하는데 사용되는 임의의 카테터 또는 라인을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 카테터의 예로는, 중심 정맥 카테터, 전체 비경구 영양 카테터, 밀초삽입된 중심 정맥 카테터, 흐름-지시된 풍선-팁 폐동맥 카테터, 장기간 중심 정맥 접근 카테터(예, Hickman 라인, Broviac 카테터)를 포함한다. 이러한 카테터의 대표적인 예는, 미국 특히 제3,995,623호, 제4,072,146호, 제4,096,860호, 제4,099,528호, 제4,134,402호, 제4,180,068호, 제4,385,631호, 제4,406,656호, 제4,568,329호, 제4,960,409호, 제5,176,661호 및 제5,916,208호에 기재되어 있다.

[0158] 상기 기재된 바와 같이, 미국에서 55,000건의 혈류 감염이 23,000명의 사망을 야기하면서, 해마다 중심 정맥 카테터에 의해 야기되고 있다. 감염 위험은 카터테가 보다 길게 배치되어 잔존할수록, 특히 72시간 이상 사용되는 경우 증가한다. 또한, 중심 정맥 카테터 감염의 몇몇 합병증은, 감염성 심내막염 및 대정맥의 화농성 정맥 염을 포함한다. 장치가 감염된 경우, 이는 (오버-더-와이어 교환이 허용되지 않는) 새로운 위치로 재배치되어야 하고, 이는, 환자에게 출혈, 기흉 및 혈흉과 같은 기계적 삽입 합병증의 추가의 발생 위험이 있다. 이외에도, 전신성 항균 치료가 또한 요구된다. 효과적인 치료로 장치 감염의 발병을 저하시키고, 혈류 감염의 발병을 감소시키며, 사망율을 감소시키고, 합병증(심내막염 또는 화농성 정맥염)의 발병을 감소시키며, 중심 정맥 카테터의 효과를 연장시키고/거나 카테터를 재배치시킬 필요를 감소시킨다.

[0159] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 혈관 카테터의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 중심 정맥 카테터 시스템에 적용될 수 있다: (a) 피복물을 카테터의 혈관내 부분 및/또는 피부를 관통하는 카테터 단편의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 카테터의 혈관내 부분 및/또는 피부를 관통하는 카테터 단편의 내부 및 외부 표면에 적용시키는 방법; (c) 카테터의 혈관내 부분을 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법; (d) 카테터 둘레의 피하 "커프"의 표면내로 혼입시키거나 적용하는 방법; (f) 피복물로서 카테터 허브 이음부 및/또는 주입 관내로 혼입시키거나 적용시키는 방법; 및 (g) 상기 언급된 임의의 배합 방법.

[0160] 중심 정맥 카테터의 약물-피복 또는 중심 정맥 카테터내로의 약물 혼입으로, 항균 약물 수준을 카테터 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 혈관 카테터의 세균 콜로니 형성 (및 후속적인 혈액 함유된 감염의 발생)의 발병율을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 카테터 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0161] 중심 정맥 카테터가 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적 및 디자인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 중심 정맥 카테터에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0162] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 장치를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg 을 초과해서는 안된다($0.1\mu\text{g}$ 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 약물의 총량은 $1\mu\text{g}$ 내지 5mg 범위이어야 한다. 장치의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 장치 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.01\mu\text{g}$ 내지 $100\mu\text{g}$ 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 장치 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 장치 표면상에 최소 10^{-7} 내지 10^{-4}M 의 독소루비신 농도가 유지되도록 장치 표면으로부터 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 장치 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 장치의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 30일 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0163] 안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 장치를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg 을 초과해서는 안된다($0.01\mu\text{g}$ 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 약물의 총량은 $0.1\mu\text{g}$ 내지 1mg 범위이어야 한다. 장치의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 장치 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.01\mu\text{g}$ 내지 $20\mu\text{g}$ 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 장치 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 장치 표면상에 최소 10^{-5} 내지 10^{-6}M 의 미토잔트론 농도가 유지되도록 장치 표면으로부터 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 장치 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 장치의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 30일 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 절반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 절반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0164] (b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 장치를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg 을 초과해서는 안된다($1.0\mu\text{g}$ 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 약물의 총량은 $10\mu\text{g}$ 내지 25mg 범위이어야 한다. 장치의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 장치 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.1\mu\text{g}$ 내지 1mg 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-

플루오로우라실은 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 장치 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 장치 표면상에 최소 10^{-4} 내지 10^{-7}M 의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 장치 표면으로부터 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 장치 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 장치의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 30일 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0165]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 장치를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg 을 초과해서는 안된다($0.1\mu\text{g}$ 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 중심 정맥 카테터(및 주입 시스템의 다른 성분)에 적용된 약물의 총량은 $1\mu\text{g}$ 내지 5mg 범위이어야 한다. 장치의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 장치 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.01\mu\text{g}$ 내지 $100\mu\text{g}$ 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 장치 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 장치 표면상에 최소 10^{-5} 내지 10^{-6}M 의 에토포시드 농도가 유지되도록 장치 표면으로부터 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 장치 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 장치의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 30일 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0166]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 중심 정맥 카테터 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다. 카테터의 혈전형성은 높아진 감염 위험과 관련이 있으므로, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)의 배합물은, 항혈전제 및/또는 항혈소판제(예, 헤파린, 텍스트란 살페이트, 다나파로이드, 레피루딘, 히루딘, AMP, 아데노신, 2-클로로아데노신, 아스피린, 폐닐부타존, 인도메타신, 메클로페나메이트, 하이드로클로로퀸, 디피리다몰, 일로프로스틴, 티클로피딘, 클로피도그렐, 아브식사맙, 에프티피바티드, 티로피반, 스트렙토카니제 및/또는 조직 플라스미노겐 활성화제)와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0167]

2. 말초 정맥내 카테터

[0168]

본 발명의 목적에 있어서, 용어 "말초 정맥 카테터"는 액체를 체내의 보다 작은(말초) 표재 정맥에 전달하는데 사용되는 임의의 카테터 또는 라인을 포함하는 것으로 이해되어야 한다

[0169]

말초 정맥 카테터는, 특히 이들이 72시간 미만 동안 배치되는 경우, 중심 정맥 카테터보다 훨씬 낮은 감염율을 갖는다. 현저히 보다 높은 감염율을 갖는, 하나의 예외로는, 대퇴정맥(소위 "대퇴 라인")내로 산입된 말초 카테터가 있다. 말초 정맥 카테터에서 감염을 야기하는 유기체는 (중심 정맥 카테터에 있어서)상기 기재된 것과

동일하다

[0170] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 말초 혈관 카테터의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 말초 정맥 카테터 시스템에 적용될 수 있다: (a) 피복물을 카테터의 혈관내 부분 및/또는 피부를 관통하는 카테터 단편의 외부 및/또는 내부 표면에 적용시키는 방법; (b) 카테터의 혈관내 부분을 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법; (c) 카테터 둘레의 피하 "커프"의 표면내로 혼입시키거나 적용하는 방법; (e) 주입물중의 용액 방법; (f) 피복물로서 카테터 허브 이음부 및/또는 주입 관내로 혼입시키거나 적용시키는 방법; 및 (g) 상기 언급된 임의의 배합 방법.

[0171] 이의 양태에 대한 제형 및 용량 지침은 중심 정맥 카테터에 있어서 기재된 것과 동일하다.

3. 동맥 라인 및 변환기

[0173] 동맥 라인은 동맥혈 가스를 끌어내고, 정확한 혈압 판독을 수득하며, 액체를 전달하는데 사용된다. 이들은 말초 동맥(전형적으로는 요골동맥)에 배치되고, 종종 수일 동안 그 위치에서 유지된다. 동맥 라인은 상당히 높은 감염율(동맥 라인의 12 내지 20%가 감염됨)을 갖고, 원인 유기체는 (중심 정맥 카테터에 있어서) 상기 기재된 것과 동일하다.

[0174] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 몇가지 방법으로 동맥 라인에 적용된 피복물내로 제형화된다: (a) 피복물을 카테터의 혈관내 부분 및/또는 피부를 관통하는 카테터 단편의 외부 및/또는 내부 표면에 적용시키는 방법; (b) 카테터의 혈관내 부분을 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법; (c) 카테터 둘레의 피하 "커프"의 표면내로 혼입시키거나 적용하는 방법; (e) 주입물중의 용액 방법; (f) 피복물로서 카테터 허브 이음부 및/또는 주입 관에 혼입시키거나 적용시키는 방법; 및 (g) 상기 언급된 임의의 배합 방법.

[0175] 이의 양태에 대한 제형 및 용량 지침은 중심 정맥 카테터에 있어서 기재된 것과 동일하다.

B. 인공 심장판막 심내막염(PVE)

[0177] 기계적 및 생물학적 인공 심장판막은, 감염 발생에서 상당히 위험하다. 실제로, 3 내지 6%의 환자가 판막 교체 수술 5년내에 판막 감염이 발생하고, 인공 판막 심내막염은 모든 심내막염의 15%까지 차지한다. 감염 발생의 위험은 일정하지 않고-수술후 1년이 가장 위험하고, 수술후 2 내지 3개월 사이의 발병율이 최고이다. 특히, 기계적 판막은 수술후 3개월에 감염되기 쉽고, 미생물학은 병원 감염을 시사하고 있다. 따라서, 수술후 그달에 판막의 콜로니 형성 및 감염을 예방하도록 디자인된 약물 피복물이 중요한 의학적 문제의 예방에서 상당히 유리 할 수 있다. 인공 판막 심내막염의 발병은 외과적 및 살균 기술이 상당히 진보하였는데도 불구하고 지난 40년 동안 변화되지 않았다.

[0178] 인공 심장판막의 대표적 예로는, 미국 특허 제3,656,185호, 제4,106,129호, 제4,892,540호, 제5,528,023호, 제5,772,694호, 제6,096,075호, 제6,176,877호, 제6,358,278호 및 제6,371,983호에 기재되어 있는 것들을 포함하다.

[0179] 판막 이식 직후, 인공 판막을 봉합하는 령 및 고리는 아직 내피세포증식을 하지 않는다. 그 부위에서 혈소판 및 혈전의 축적은 미생물의 부착 및 콜로니 형성에 있어서 우수한 장소를 제공한다. 세균은 수술 과정 그 자체 동안 또는 수술후 초기 기간에 발생하는 균혈증의 결과(일반적으로, 카테터, 심장 배출량을 측정하기 위한 카테터, 종격 판, 흉부 판으로부터의 오염 또는 상처 감염)로서 시دة될 수 있다. PVE의 통상적인 원인은, 코아글라제 음성 스타필로코키(스타필로코쿠스 에피데미디스; 30%), 스타필로코쿠스 아우레우스(23%), 그람 음성 엔테로코키(엔테로박테리아세아, 슈도모나스 아루게노사; 14%), 곰팡이(캔디다 알비칸스, 아스페질러스; 12%) 및 코리네박테리움 디프테리아를 포함한다. 생물학적 인공 판막의 PVE는 주로 첨판에 한정되는 반면(고리에는 거의 없음), 고리는 기계적 판막의 PVE의 다수의 경우와 관련 있다(82%).

[0180] 불행히도, 항균 요법을 단독 사용하여 감염시키는 미생물을 박멸하는 것은 종종 어렵거나 불가능하다. 그 결과, 이러한 합병증이 발생한 다수의 환자는, 감염된 판막의 교체를 위해 심장-개방 수술을 반복할 필요가 있고, 이는 상당한 이화율 및 사망율을 야기한다. 감염이 성공적으로 의학적 치료가 된 경우에도, 생물학적 인공 판막내 첨판에 대한 손상은 판막의 수명을 감소시킨다. 특히, 스타필로코쿠스 아우레우스에 의해 야기된 감염이 발생한 환자는, 50 내지 85%의 사망율 및 대략 50 내지 65%의 재수술율을 갖기 때문에 문제가 된다. 또한, 스타필로코쿠스 에피데미디스에 의해 야기된 감염은, 이들 대부분이 모든 최근에 사용가능한 베타-락탐 항균제에 내성인 유기체에 의해 야기되기 때문에 치료가 어렵다. 인공 판막 심내막염의 다른 합병증은, 판막 기능장

애(협착증, 역류), 농양 형성, 색전 합병증(예, 뇌출증, CNS 출혈, 뇌염), 전도 기형 및 사망(수술후 첫 2개월에 감염이 발생한 환자의 55 내지 75%)을 포함한다.

[0181] 효과적인 치료 판막 피복물은 인공 판막 심내막염의 발병을 감소시키고, 이환율을 감소시키며, 합병증의 발병을 감소시키고, 인공 판막의 효과를 연장시키고/거나 판막을 교체할 필요를 감소시킨다. 이는 인공 심장판막을 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 이환율 및 사망율을 야기한다.

[0182] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 생물학적 또는 기계적 인공 판막의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇 가지 방법으로 인공 판막에 적용될 수 있다: (a) 피복물을 고리 링(특히 기계적 판막)에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 판막 첨판(특히 생물학적 인공 판막)에 적용시키는 방법; (c) 고리 링을 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법; 및/또는 (d) 상기 언급된 임의의 배합 방법.

[0183] 인공 심장판막내로의 약물-피복 또는 약물 혼입으로, 항균 약물 수준을 판막 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 PVE의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 판막 고리 링 및/또는 첨판을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.

[0184] 인공 심장판막이 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적 및 디자인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 인공 심장판막에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0185] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공 심장판막을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 인공 심장판막에 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 인공 심장판막에 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 판막의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 판막 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 판막 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개 변수는, 표면상에 최소 10⁻⁷ 내지 10⁻⁴ M의 독소루비신 농도가 유지되도록 판막 표면으로부터 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 판막 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 판막의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개 변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개 변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개 변수의 2배로 투여됨).

[0186] 안트라사이클린의 또다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공 심장판막을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 인공 심장판막에 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 인공 심장판막에 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 판막의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 판막 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다.

특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 판막 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 판막 표면상에 최소 10^{-5} 내지 10^{-6}M 의 미토잔트론 농도가 유지되도록 판막 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 판막 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 판막의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0187]

(b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공 심장판막을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 인공 심장판막에 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다($1.0\mu\text{g}$ 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 인공 심장판막에 적용된 약물의 총량은 $10\mu\text{g}$ 내지 25mg 범위이어야 한다. 판막의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 판막 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.1\mu\text{g}$ 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 판막 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 판막 표면상에 최소 10^{-4} 내지 10^{-7}M 의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 판막 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 인공 심장판막 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 판막의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0188]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공 심장판막을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 인공 심장판막에 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다($0.1\mu\text{g}$ 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 인공 심장판막에 적용된 약물의 총량은 $1\mu\text{g}$ 내지 5mg 범위이어야 한다. 판막의 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 판막 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.01\mu\text{g}$ 내지 100 μg 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 인공 심장판막 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 판막 표면상에 최소 10^{-5} 내지 10^{-6}M 의 에토포시드 농도가 유지되도록 판막 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 판막 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 판막의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0189]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 인공 심장판막 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다. 인공 심장판막의 혈전형성은 높아진 감염 위험과 관련이 있으므로, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)의 배합물은, 항혈전제 및/또는 항혈소판제(예, 헤파린, 텍스트란 셀페이트, 다나파로이드, 레피루딘, 히루딘, AMP, 아데노신, 2-클로로아데노신, 아스피린, 페닐부타존, 인도메타신, 메클로페나메이트, 하이드로클로로퀸, 디피리다몰, 일로프로스트, 티클로피딘, 클로피도그렐, 아브식사맙, 에프티피바티드, 티로피반, 스트렙토키나제 및/또는 조직 플라스미노겐 활성화제)와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0190]

C. 심박동조율기 감염

[0191]

전반적으로, 심박동조율기의 5% 이상 경미하게 이식후 감염된다. 심박동조율기는 2개의 일반적인 방법으로 감염되기 쉽다: (a) 맥박 발생기 포켓 및/또는 리드(lead)의 피하 부분을 포함하는 감염, 및 (b) 정맥경유 혈관내 전극 및/또는 발생기 장치를 포함하는 감염. 심박동조율기 및 심박동조율기 리드를 기재하고 있는 대표적인 특허의 예로는, 미국 특허 제4,662,382호, 제4,782,836호, 제4,856,521호, 제4,860,751호, 제5,101,824호, 제5,261,419호, 제5,284,491호, 제6,055,454호, 제6,370,434호 및 제6,370,434호를 포함한다.

[0192]

가장 통상적인 유형의 심박동조율기 감염은, 배치시킨 직후 기간의 피하 발생기 장치 또는 리드 와이어를 포함한다. 이러한 유형의 감염은, 배치시킬 때 피부 균무리에 의한 수술 부위의 오염의 결과로 여겨진다. 스타필로코쿠스 아우레우스, 스트렙토코키, 코리네박테리움, 프로프리오니박테리움 아크네스, 엔테로박테리아세아 및 칸디다 종류가 종종 이러한 유형의 감염의 원인이다. 이 시점의 감염 치료는 비교적 직접적이고, 장치의 감염된 부분은 제거되며, 환자는 항균제로 치료되고, 새로운 심박동조율기를 상이한 위치에 삽입한다. 불행히도, 발생기 포켓의 감염은, 후속적으로 보다 심각한 합병증, 예를 들어 심낭염, 종격염 및 균혈증을 야기하면서 심외막 전극으로 퍼질 수 있다.

[0193]

정맥통과 전극의 혈관내 부분의 감염은 보다 상당한 임상적 문제가 있다. 이러한 감염은 장치의 혈관내 및 심장내 부분내의 장치를 따라 있는 조율 기구의 피하 부분의 감염에 의해 야기되는 것을 여겨진다. 이러한 감염은 보다 늦은 시기에 나타나는 경향이 있고(절차-후 1 내지 6개월), 패혈증, 심내막염, 폐렴, 기관지염, 폐색전증, 심장 중식증 및 사망 조차 야기할 수 있다. 코아큘레이트 음성 스타필로코키(감염의 56%), 스타필로코쿠스 아우레우스(27%), 엔테로박테리아세아(6%), 슈도모나스 아루제노사(3%) 및 칸디다 알비坎스(2%)가 각종 형태의 심박동조율기 감염의 가장 통상적인 원인이다. 이러한 형태의 감염 치료는 보다 복잡하다. 발생기 및 전극은 (종종 외과수술로) 제거되어야만 하고, 항균제를 장기간 필요로 하며, 전체 새로운 심박동조율기 시스템을 삽입해야만 한다. 이러한 상태와 관련된 사망율은 꽤 높을 수 있다-항균제 단독으로 치료하는 경우 41%, 전극을 제거하고 항균제로 치료하는 경우 20%.

[0194]

효과적인 심박동조율기 피복은 피하 감염의 발병 및 후속적으로 심장의 심장막 및 심장내 표면의 감염을 따르는 발병을 감소시킨다. 임상적으로, 이는 전체 감염율을 감소시키고, 보다 중증의 합병증, 예를 들어 패혈증, 심내막염, 폐렴, 기관지염, 폐색전증, 심장 중식증 및 사망의 발병도 감소시킨다. 효과적인 피복은 또한 심박동조율기의 효과를 연장시키고, 교체할 필요가 있는 심박동조율기 수를 감소시키며, 이들 임플란트를 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 사망율 및 이환율을 야기한다.

[0195]

바람직한 양태에서, 안트라사이클린(예, 독소루비신 및 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-FU), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)는 심박동조율기 성분의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇 가지 방법으로 심박동조율기에 적용될 수 있다: (a) 피복물을 발생기 장치의 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 리드 와이어의 피하 영역의 표면에 적용시키는 방법; (c) 피하 삽입 부위 둘레의 피하 "커프"의 표면내로 흔입시키거나 적용하는 방법; (d) 피복물을 심장외막 전극의 표면에 피복하는 방법; (e) 피복물을 정맥통과 전극의 표면에 피복하는 방법; 및/또는 (f) 상기 언급된 임의의 배합 방법.

[0196]

심박동조율기의 약물-피복 또는 심박동조율기내로의 약물 흔입은, 항균 약물 수준을 심박동조율기 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 발생기 장치, 리드 및 전극을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특

히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0197] 심박동조율기가 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적, 디자인 및 피복된 심박동조율기의 부분에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 심박동조율기에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0198] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 심박동조율기 성분을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 심박동조율기에 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 심박동조율기 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 심박동조율기 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10⁻⁷ 내지 10⁻⁴M의 독소루비신 농도가 유지되도록 심박동조율기 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 심박동조율기의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0199] 안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 심박동조율기를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 심박동조율기 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 심박동조율기 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 심박동조율기 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 심박동조율기 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁵M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 심박동조율기의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0200] (b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 심박동조율기를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오

로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 장치 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 심박동조율기 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7} M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 심박동조율기 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 심박동조율기 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0201]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 심박동조율기를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 장치 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 심박동조율기 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 에토포시드 농도가 유지되도록 심박동조율기 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 심박동조율기 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0202]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 심박동조율기 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다. 정맥통과 전극의 혈관내 부분의 혈전형성을 높아진 감염 위험과 관련이 있으므로, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)의 배합물은, 항혈전제 및/또는 항혈소판제(예, 헤파린, 텍스트란, 셀페이트, 다나파로이드, 레페루딘, 히루딘, AMP, 아데노신, 2-클로로아데노신, 아스피린, 페닐부티준, 인도메타신, 메클로페나메이트, 하이드로클로로퀸, 디페리다몰, 일로프로스트, 티클로피딘, 클로피도그렐, 아브식사맙, 에프티피바티드, 티로피반, 스트렙토키나제 및/또는 조직 플라스미노겐 활성화제)와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0203]

D. 삽입형 제세동기(ICD)의 감염

[0204]

전반적으로, 삽입형 제세동기의 대략 5 내지 10%가 이식후 감염된다(비율은 외과적 배치가 필요한 경우 가장 높다). 심박동조율기와 같이, 삽입형 제세동기도 2개의 일반적인 방법으로 감염되기 쉽다: (a) 장치(폐하 전극

및 맥박 발생기 장치)의 피하 부분을 포함하는 감염, 및 (b) 가슴내 성분(속도 검출 전극, SVC 코일 전극 및 심외막 전극)을 포함하는 감염. ICD 및 관련 성분의 대표적 예는, 미국 특허 제3,614,954호, 제3,614,955호, 제4,375,817호, 제5,314,430호, 제5,405,363호, 제5,607,385호, 제5,697,953호, 제5,776,165호, 제6,067,471호, 제6,169,923호, 및 제6,152,955호에 기재되어 있다.

[0205] 대부분의 감염은 배지 직후 기간 나타나고, 피부 균무리에 의한 외과수술 부위의 오염의 결과인 것으로 간주된다. 종종 스타필로코쿠스 에피데미디스, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스트렙토코키, 코리네박테리움, 프로프리오니박테리움 악센스, 엔테로박테리아세아 및 칸디다 종류가 이러한 유형의 감염의 원인이다. 불행히도, 종종 치료는 전체 시스템의 제거를 포함하고, 항균제 요법을 연장시킨다.

[0206] 효과적인 ICD 피복은 감염-관련 부작용, 예를 들어 피하 감염, 폐혈증 및 심막염의 발병을 감소시킨다. 또한, 효과적인 피복은 ICD의 효과를 연장시키고, 교체를 필요로 하는 환자의 수를 감소시키며, 이들 임플란트와 관련된 보다 낮은 사망율 및 이환율을 야기한다.

[0207] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 ICD 성분의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 맥박 별새기 장치의 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 리드 와이어의 피하 부분의 표면에 적용시키는 방법; (c) 피하 삽입 부분 둘레의 피하 "커프"의 표면내로 흔입시키거나 적용하는 방법; (d) 피복물을 SVC 코일 전극의 표면에 적용시키는 방법; (e) 피복물을 심장외막 전극의 표면에 적용시키는 방법; 및/또는 (f) 상기 언급된 임의의 배합 방법.

[0208] 인공 심장판막의 약물-피복 또는 인공 심장판막내로의 약물 흔입으로, 항균 약물 수준을 ICD 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발생을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 발생기 장치, 리드 및 전극을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0209] 삽입형 제세동기는 심박동조율기에서 발견되는 것과 유사한 많은 디자인 특성을 갖고, ICD를 피복하는 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및 에토포시드의 용량 지침은 심박동조율기에 있어서 상기 기재된 것과 동일하다.

E. 혈관 이식편 감염

[0211] 합성 혈관 이식편에 있어서 감염율은 1 내지 5% 범위이고, 서혜부를 가로지르는 이식편(예, 대동맥-대퇴 이식편 및 대퇴-오금 이식편)에서 가장 높다. 감염이 인접한 오염된 조직 또는 혈행성 시딩으로부터의 감염 확장으로부터 야기될 수 있지만, 감염의 가장 통상적인 원인은 수술중의 오염이다. 실제로, 모든 경우의 반 이상이 수술후 처음 3개월내 나타난다. 감염의 가장 통상적인 원인은, 스타필로코쿠스 아우레우스(건의 25 내지 35%), 엔테로박테리아세아, 슈도모나스 에루게노사 및 코아글라제 음성 스타필로코키를 포함한다.

[0212] 혈관 이식편 감염으로부터 발생하는 합병증은, 폐혈증, 피하 감염, 가성 동맥류 형성, 이식편 혈전증, 출혈, 감염성 또는 혈전성 색전증 및 이식편 혈전증을 포함한다. 치료는, 모든 경우 전신성 항균제와 배합하여 근본적으로 이식편을 제거할 필요가 있다. 종종, 외과수술은 단계적인 방법으로 수행되어야 하고(감염된 이식편의 완전한 절제, 인접한 감염된 조직의 제거, 건강한 동맥 스텁프의 발생, 감염되지 않은 경로를 통한 재판류), 이는 이러한 상태와 관련된 이환율 및 사망율을 보다 더 높인다. 예를 들면, 대동맥 이식편이 감염되는 경우, 사망율은 37%이고, 생존자중 21%는 다리를 절단해야 하며; 서혜부 아래 이식편의 경우, 사망율은 18%이고, 생존자중 40%는 다리를 절단해야 한다.

[0213] 혈관 이식편의 대표적인 예는, 미국 특허 제3,096,560호, 제3,805,301호, 제3,945,052호, 제4,140,126호, 제4,323,525호, 제4,355,426호, 제4,475,972호, 제4,530,113호, 제4,550,447호, 제4,562,596호, 제4,601,718호, 제4,647,416호, 제4,878,908호, 제5,024,671호, 제5,104,399호, 제5,116,360호, 제5,151,105호, 제5,197,977호, 제5,282,824호, 제5,405,379호, 제5,609,624호, 제5,693,088호 및 제5,910,168호에 기재되어 있다.

- [0214] 효과적인 혈관 이식편 피복은 합병증, 예를 들어 폐혈증, 출혈, 혈전증, 색전증, 절단 및 사망의 발병을 감소시킨다. 효과적인 피복은 또한 교체할 필요가 있는 혈관 이식편의 수를 감소시키고, 이를 임플란트를 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 사망율 및 이환율을 야기한다.
- [0215] 바람직한 양태에서, 안트라사이클린(예, 독소루비신 및 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-FU), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필로톡신(예, 에토포시드)는 혈관 이식편 성분의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇 가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 이식편 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 이식편 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; 및/또는 (c) 피복물을 양쪽 표면 모두 또는 부분에 적용시키는 방법.
- [0216] 혈관 이식편의 약물-피복 또는 혈관 이식편내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 이식편 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물 결합에 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.
- [0217] 혈관 이식편이 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적, 디자인 및 피복된 이식편의 부분에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복된 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 혈관 이식편에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:
- [0218] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈관 이식편 성분(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 혈관 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈관 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10⁻⁷ 내지 10⁻⁴ M의 독소루비신 농도가 유지되도록 혈관 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 혈관 이식편의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).
- [0219] 안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈관 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 심박동조율기 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈관 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶ M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 혈관 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되

어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 혈관 이식편의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0220]

(b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈관 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 혈관 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈관 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7} M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 혈관 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 혈관 이식편 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0221]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈관 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 혈관 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈관 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 에토포시드 농도가 유지되도록 혈관 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 혈관 이식편의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0222]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필로톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 혈관 이식편 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린과 같은 항암제를 혈관 이식편 표면에 적용하거나, 혈관 이식편 표면으로부터 방출되는 혈관 이식편 피복물의 항암 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다.

이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다. 혈관 이식편의 혈전형성은 높아진 감염 위험과 관련이 있으므로, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)의 배합물은, 항혈전제 및/또는 항혈소판제(예, 헤파린, 텍스트란, 세페이트, 다나파로이드, 레페루딘, 히루딘, AMP, 아데노신, 2-클로로아데노신, 아스파린, 페닐부타존, 인도메타신, 메클로페나메이트, 하이드로클로로퀸, 디피리다몰, 일로프로스트, 티클로피딘, 클로피도그렐, 아브식사맙, 에프티피바티드, 티로피반, 스트렙토키나제 및/또는 조직 플라스미노겐 활성화제)와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0223] F. 귀, 코 및 목구멍 임플란트와 관련된 감염

[0224] 귀, 코 및 목구멍과 관련된 세균 감염은 아동 및 성인 모두에서 통상적으로 발생한다. 지속적인 감염에 대한 2차 만성 폐쇄증의 관리에 있어서, 이식된 의학적 관의 사용이 빈번한 치료 형태이다. 구체적으로는, 만성 중이염은 종종 고막절개관의 외과적 이식으로 치료되고, 만성적 부비동염은 종종 외과적 배출 및 굴 스텐트의 배치로 치료된다.

[0225] 고막절개관

[0226] 급성 중이염은 가장 통상적인 세균 감염이고, 가장 흔한 수술치료에 대한 정후이며, 청력소실을 야기하고, 아동에서 통상적인 언어 발달 장애의 원인이다. 5세 이하의 아동에서 이러한 상태를 치료하는 비용은 미국에서만 해마다 50억으로 추정된다. 실제로, 모든 아동의 85%가 중이염에 대한 하나 이상의 애피소드를 갖고, 600,000명은 해마다 수술 치료를 필요로 할 것이다. 중이염의 유병율은 증가하고 있고, 중증의 경우, 수술 치료가 보존 관리보다 비용에서 효과적이다.

[0227] 급성 중이염(중이의 세균 감염)은 중이 청소 기작의 기능상실을 야기하는 유스타키안관 기능부전을 특징으로 한다. 중이염의 가장 통상적인 원인은, 스트렙토코쿠스 뉴모니에(30%), 헤모필루스 인플루엔자(20%), 브란하멜라카타랄리스(12%), 스트렙토코쿠스 피오케네스(3%) 및 스타필로코쿠스 아우레우스(1.5%)이다. 최종 결과는, 유스타키안관을 통한 배출 능력의 부재로 세균, 백혈구 및 액체가 축적되고, 이는 중이내의 압력 증가를 야기한다. 많은 경우에 있어서, 항균 치료가 충분한 치료이고, 그 상태는 해결된다. 그러나, 상당한 수의 환자에 있어서, 상태는 종종 재발되거나 완전하게 해결되지 않는다. 재발된 중이염 또는 삼출액을 갖는 만성 중이염에서, 액체 및 세균이 연속적으로 축적되고, 이는 통증 및 손상된 청력을 야기하는 고막 교차 압력 구배를 생성시킨다. 고막 천공술(전형적으로, 고막절개관 배치)은 압력 구배를 경감시키고, 중이의 배출을 용이하게 한다(유스타키안관 대신에 외이를 통한—"유스타키안관 우회" 형태).

[0228] 만성 중이염에 있어서, 고막절개관의 외과수술 배치가 가장 광범위하게 사용되는 치료이고, 이는 치유력이 좋지는 않지만, 청력을 향상시키고(이는, 또한 언어 발달을 향상시킨다), 급성 중이염의 발병을 감소시키기 때문이다. 고막절개관 배치는, 해마다 130만건의 외과수술 배치를 하는 미국에서 가장 통상적인 외과수술 방법 중 하나이다. 거의 모든 7세 이하 아동 및 대부분의 7세 이상 아동이 배치를 위해 전신마취를 필요로 한다. 전신마취는 아동에서 보다 높은 상당한 부작용의 발병을 갖기 때문에(위험 및 절차 관련 비용에서도 가장 큰 부분을 나타낸다), 아동에게 노출시키는 마취의 수를 제한하는 것이 바람직하다. 고막절개관 삽입의 몇몇 합병증은, 만성 이루(종종, 에스. 뉴모니에, 에이치. 인플루엔자, 슈도모나스 애루게노사, 에스. 아우레우스 또는 칸디다에 의해 감염), 육아 조직 형성 및 감염과 이물질과의 반응, 막힘(일반적으로, 육아 조직, 세균 및/또는 혈병에 의해 막힘), 고막 천공, 고막 경화증, 고막 위축(퇴축, 무기폐) 및 진주종을 포함한다.

[0229] 효과적인 고막절개관 피복은, 필요한 경우에 한해서 용이하게 삽입시키고 배치되어 잔존할 수 있으며, 마취없이 사무실에서 용이하게 제거할 수 있고, 감염을 억제할 수 있으며, 관내 육아 조직의 형성(이는 막힘을 야기할 뿐만 아니라, 관을 고정시켜, 마취하에 관을 외과수술로 제거할 필요가 있게 한다)을 예방할 수 있다. 효과적인 고막절개관은 또한 합병증, 예를 들어 만성 이루(종종, 에스. 뉴모니에, 에이치. 인플루엔자, 슈도모나스 애루게노사, 에스. 아우레우스 또는 칸디다에 의해 감염)의 발병을 감소시키고; 효능을 유지시키며(육아 조직, 세균 및/또는 혈병에 의한 막힘 예방); 및/또는 고막 천공, 고막 경화증, 고막 위축 및 진주종을 감소시킨다. 따라서, 육아 조직에 의해 막히게 되지 않고, 위치내 상처를 남기지 않으며, 보다 덜 감염되는 경향이 있는(따라서, 관의 제거/교체의 필요성이 감소된) 관의 개발은 상당한 의학적 진보이다.

[0230] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 고막절개관 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 고막절개관의 외부 표면

에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 고막절개관 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 양쪽의 고막절개관의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법; 및/또는 (d) 피복물을 고막절개관을 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.

[0231] 고막절개관의 약물-피복 또는 고막절개관내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 관 표면상에 국소적으로 이루어 지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 중이 감염 발생)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 고막절개관 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0232] 고막절개관에는 2개의 일반적인 디자인이 있다: 1년 미만 동안 배치되어 존재하지만 고막의 지속적인 천공 발병은 낮은(1%), 쇄고리-모양 관, 및 수년 동안 배치되어 존재하고 보다 높은 지속적인 천공율을 갖는(5%), T-관. 고막절개관은 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적, 디자인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 고막절개관에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0233] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 고막절개관 성분을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 고막절개관 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 고막절개관 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10^{-7} 내지 10^{-4} M의 독소루비신 농도가 유지되도록 고막절개관 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 고막절개관의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0234] 안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 고막절개관을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 고막절개관 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 고막절개관 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 고막절개관 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이

수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 고막절개관의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0235]

(b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 고막절개관을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다($1.0\mu\text{g}$ 내지 $250\mu\text{g}$ 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 $10\mu\text{g}$ 내지 $25\mu\text{g}$ 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 고무절개관 부분의 표면적의 합수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.1\mu\text{g}$ 내지 $1\mu\text{g}$ 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 고막절개관 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7}M 의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 고막절개관 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 고막절개관 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0236]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 고막절개관을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다($0.1\mu\text{g}$ 내지 $25\mu\text{g}$ 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 $1\mu\text{g}$ 내지 $5\mu\text{g}$ 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 고막절개관 부분의 표면적의 합수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.01\mu\text{g}$ 내지 $100\mu\text{g}$ 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 고막절개관 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6}M 의 에토포시드 농도가 유지되도록 고막절개관 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 고막절개관 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0237]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 고막절개관 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0238]

골 스텐트

- [0239] 골에는 두개골의 뼈안에 함유된 4쌍의 빈 공간(사골, 상악골, 이마뼈 및 접형골)이 있고, 이들은 이들이 위치한 뼈 다음의 부위를 나타낸다. 모두, 뼈에 직접 결합되어 있는 호흡기 점막을 따라 나열되어 있다. 상기도 감염 또는 알러지성 비염과 같은 염증 순상후, 부비동염의 화농 형태가 발생할 수 있다. 때때로, 분비물이, 변형된 섬모 작용 또는 골을 배출하는 개방구(뼈)의 막힘으로 인하여 골내에 보유될 수 있다. 불완전한 배출로 골은 헤모필루스 인플루엔자, 스트렙토코쿠스 뉴모니에, 모락셀라 카타랄리스, 베일로넬라, 펩토코쿠스, 코리네박테리움 아크네스 및 특정 종류의 진균에 감염되기 쉽게 된다.
- [0240] 항생제, 비강내 스테로이드 스프레이 및 비충혈제거제와 같은 초기 치료가 효과가 없는 경우, 감염된 골의 외과 수술 배출을 수행할 필요가 있을 수 있다. 종종, 수술 치료는 해부학적 막힘을 제거하는 뼈의 제거 및 점막 부분의 제거를 포함한다. 때때로, 스텐트(개방된 뼈의 내강을 물리적으로 유지시키는 원통형 관)를 뼈에 위치시키고, 이는 수술후 부기가 존재할 때조차 배출을 확실하게 지속시켜준다. 전형적으로는 스테인레스 스틸 또는 플라스틱으로 제조된 스텐트는 제거되기 전 수일 또는 수주 동안 배치되어 유지된다.
- [0241] 불행히도, 스텐트는, 스텐트를 효과가 없게 만드는 육아 조직에 감염되거나 과증식될 수 있다. 효과적인 골 스텐트 피복은, 필요한 경우에 한해서 용이하게 삽입시키고 배치되어 잔존할 수 있으며, 마취없이 사무실에서 용이하게 제거할 수 있고, 감염을 억제할 수 있으며, 스텐트내 육아 조직의 형성(이는 막힘을 야기할 뿐만 아니라, 스텐트를 고정시켜, 수술 제거를 필요로 하게 된다)을 예방할 수 있다. 따라서, 육아 조직에 의해 막히게 되지 않고, 위치내 상처를 남기지 않으며, 보다 덜 감염되는 경향이 있는 골 스텐트의 개발이 유리할 것이다.
- [0242] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 골 스텐트 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 골 스텐트의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 골 스텐트의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 양쪽의 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법; 및/또는 (d) 피복물을 골 스텐트를 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.
- [0243] 골 스텐트의 약물-피복 또는 골 스텐트내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 관 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 부비동염 발생)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 골 스텐트 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.
- [0244] 골 스텐트는 동일한 합병증 및 동일한 세균으로부터의 감염이 있기 쉬우므로, 골 스텐트를 피복하는 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및 에토포시드에 대한 용량 지침은 고막절개관에 있어서 상기 기재된 것과 동일하다.
- [0245] G. 비뇨기 임플란트와 관련된 감염
- [0246] 이식된 의료용 장치는 임의의 다른 체내 시스템에서보다 자주 요로에서 사용되고, 몇몇 가장 높은 감염율을 갖는다. 실제로, 대다수의 요로 장치는 이들이 연장된 시간 기간 동안 위치하여 잔존하는 경우 감염되고, 이는 병원 감염의 가장 통상적인 원인이다.
- [0247] 요로(폴리) 카테터
- [0248] 미국에서 400만 내지 500만개의 방광 카테터가 해마다 입원한 환자내로 삽입된다. 카테터삽입 기간이, 임상적으로 상당한 감염이 발생하는 환자에 있어서 중요한 위험 인자이다-카테터를 삽입한 환자의 감염율은 하루마다 5 내지 10% 증가한다. 간단한 방광염은 단기 과정의 항균제(카테터를 제거하거나 제거하지 않고)를 사용하여 치료할 수 있지만, 심각한 합병증이 자주 일어나고, 상당히 위험할 수 있다. 감염은 급성 신우신장염을 일으키는 신장으로 올라갈 수 있고, 이는 흉터를 남기고 장기간 신장 손상을 야기할 수 있다. 아마도 가장 큰 우려는 1 내지 2% 위험의 그람 음성 패혈증이고(위험은 카테터를 삽입한 환자에서 3배 더 높고, 모든 건의 30%를 차지 한다), 이는 치료하기 상당히 어렵고, 감염 쇼크 및 사망을 야기할 수 있다(환자의 50% 이하). 따라서, 카테터를 삽입한 환자에서 요로 감염의 발생을 감소시킬 수 있는 개선된 요로 카테터를 제조하는 상당한 의학적 요구

가 존재한다.

[0249] 감염의 가장 통상적인 원인은, 정상적으로 멸균된 방광에 접근하는 카테터를 끌어올릴 수 있는 장 또는 회음부에서 통상적으로 발견되는 세균이다. 세균은, 카테터가 삽입될 때 방광내로 전달되고, 카테터를 둘러싸고 있는 삼출물의 집을 통해 진입하며/거나, 카테터 관 내부의 관내로 이동한다. 수종류의 세균이 카테터에 부착하여, 증식을 위한 보호된 부위를 제공하는 생체막을 형성할 수 있다. 단기간 카테터를 삽입하는 경우, 단일 유기체 감염이 가장 통상적이고, 전형적으로는 에스카리키아 콜라이, 엔테로코카, 슈도모나스 에루기노사, 클렙시엘라, 프로테우스, 엔테로박터, 스타필로코쿠스 에피데미디스, 스타필로코쿠스 아우레우스 및 스타필로코쿠스 사프로 피티쿠스이다. 장시간 기간 동안 카테터를 삽입한 환자는 상기 언급된 모든 유기체 뿐만 아니라 프로비텐시아 스투아르티, 모르가넬라 모르가니 및 칸디다에 의해 야기된 다중미생물로 감염되기 쉽다.

[0250] 효과적인 요로 카테터 피복은 방광내 삽입을 용이하게 하고, 감염을 억제하며, 카테터에서 생체막 형성을 예방할 수 있다. 효과적인 피복은 요로 감염, 신우신장염 및/또는 폐혈증의 발병을 예방하거나 감소시킨다. 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 요로 카테터 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 요로 카테터의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 요로 카테터의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 양쪽 표면의 모든 또는 부분에 피복하는 방법; 및/또는 (d) 요로 카테터를 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.

[0251] 요로 카테터의 약물-피복 또는 요로 카테터내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 카테터 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 요로 감염 및 균혈증)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 요로 카테터 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리 우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.

[0252] 요로 카테터(예, 폴리 카테터, 치골위 카테터)가 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적 및 디자인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 요로 카테터에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0253] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 요로 카테터 성분을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 요로 카테터 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 요로 카테터 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10^{-7} 내지 10^{-4} M의 독소루비신 농도가 유지되도록 요로 카테터 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 요로 카테터의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0254]

안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 요로 카테터를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 요로 카테터 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 요로 카테터 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶ M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 요로 카테터 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁵ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 요로 카테터의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0255]

(b) 플루오로페리미딘. 예로서, 플루오로페리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 요로 카테터를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 요로 카테터 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 요로 카테터 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁴ 내지 10⁻⁷ M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 요로 카테터 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 요로 카테터 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0256]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 요로 카테터를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 요로 카테터 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 요로 카테터 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶ M의 에토포시드 농도가 유지되도록 요로 카테터 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁵ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 요로 카테터 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성

을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0257] (d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 요로 카테터 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

요관 스텐트

[0259] 요관 카테터는 옆을 따라 구멍을 갖는 빈 관이고, 이동을 예방하기 위해 한쪽 끝이 감겨 있다. 요관 스텐트는 (결석 또는 종양에 의해 야기된) 막힘을 경감시키고, 결석의 통과를 용이하는데 사용되거나, 수술 또는 외상후 요관 단축연결 또는 배뇨를 회복시킬 수 있다. 이들은, 방광을 통하여 내시경으로 배치되거나, 신장을 통하여 경피로 배치된다. 미생물 생체막은 요관 스텐트의 90% 이하를 형성하고, 30%는 현저한 세균뇨증으로 발생하고, 스텐트의 배치가 길어질수록 발병이 증가한다. 슈도모나스 애루기노사가 가장 통상적인 병원체이지만, 엔테로코키, 스타필로코쿠스 아우레우스 및 칸디다도 또한 감염 원인이다. 종종 효과적인 치료는 항균 치료 이외에 스텐트 제거를 필요로 한다.

[0260] 불행히도, 요관 스텐트는, 스텐트를 효과가 없게 만드는 요로 염(salt)에 감염되거나 덜하게 될 수 있다. 효과적인 요관 스텐트 피복은, 필요한 경우에 한해서 용이하게 삽입되고, 배치되어 잔존할 수 있으며, 용이하게 제거될 수 있고, 감염을 억제할 수 있으며, 요로 염의 형성을 예방할 수 있다. 따라서, 육아 조직에 의해 막히게 되지 않고, 위치내 상처를 남기지 않으며, 보다 덜 감염되는 경향이 있는 요관 스텐트의 개발이 유리할 것이다.

[0261] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 요관 스텐트 표면에 적용된 피복물로 재형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 요관 스텐트의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 요관 스텐트의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 양쪽의 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법; 및/또는 (d) 피복물을 요관 스텐트를 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.

[0262] 요관 스텐트의 약물-피복 또는 요관 스텐트내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 관 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 신우신장염 및/또는 균혈증 발생)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 요관 스텐트 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부터레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0263] 요관 스텐트는 동일한 합병증 및 동일한 세균으로부터의 감염이 있기 쉬우므로, 요관 스텐트를 피복하는 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및 에토포시드에 대한 용량 지침은 요로 카테터에 있어서 상기 기재된 것과 동일하다. 그러나, 요로 카테터에 있어서 기재된 제형과는 다르게, 약물 방출은 2 내지 24주 기간에 걸쳐 발생하여야 한다.

요도 스텐트

[0265] 요도 스텐트는, 재발된 요도 협착, 배뇨-외부근 팔약근 협동 장애 및 양성 전립선 비대증으로 인한 방광 출구 막힘의 치료에 사용된다. 스텐트는 전형적으로는 자가-팽창하고, 금속 초합금, 티타늄, 스테인레스 스틸 또는 폴리우레탄으로 이루어진다. 감염은 종종 코아글라제 음성 스타필로코키, 슈도모나스 애루기노사, 엔테로코키, 스타필로코쿠스 아우레우스, 세라티아 및 칸디다 때문이다. 감염된 스텐트의 치료는 종종 전신성 항균제 치료 및 장치의 제거를 필요로 한다.

- [0266] 효과적인 요도 스텐트 피복은, 필요한 경우에 한해서 용이하게 삽입되고, 배치되어 잔존할 수 있으며, 용이하게 제거될 수 있고, 감염을 억제할 수 있으며, 요로 염의 형성을 예방할 수 있다. 따라서, 육아 조직에 의해 막히게 되지 않고, 위치내 상처를 남기지 않으며, 보다 덜 감염되는 경향이 있는 요도 스텐트의 개발이 유리할 것이다.
- [0267] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 요도 스텐트 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇 가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 요도 스텐트의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 요도 스텐트의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 양쪽의 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법; 및/또는 (d) 피복물을 요도 스텐트를 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.
- [0268] 요도 스텐트의 약물-피복 또는 요도 스텐트내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 관 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 신우신장염 및/또는 균혈증 발생)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 요도 스텐트 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.
- [0269] 요도 스텐트는 동일한 합병증 및 동일한 세균으로부터의 감염이 있기 쉬우므로, 요로 스텐트를 피복하는 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및 에토포시드에 대한 용량 지침은 요로 카테터에 있어서 상기 기재된 것과 동일하다. 그러나, 요로 카테터에 있어서 기재된 제형과는 다르게, 약물 방출은 2 내지 24주 기간에 걸쳐 발생하여야 한다.
- [0270] 인공 방광 팔약근
- [0271] 인공 방광 팔약근은 요실금을 치료하는데 사용되고, 일반적으로 요도주위 임플란트로 이루어져 있다. 인공 방광 팔약근의 배치는 코아큘라제 음성 스타필로코키(스타필로코쿠스 에피더미디스 포함), 스타필로코쿠스 아우레우스, 슈도모나스 애루기노사, 엔테로코키, 세라티아 및 칸디다의 감염(일반적으로 수술후 처음 6개월내)에 의해 합병증화될 수 있다. 감염은 열, 홍반, 수술 부위로부터의 경화 및 화농 배출을 특징으로 한다. 감염의 통상적인 경로는 수술할 때의 절개를 통해서이고, 인공 방광 팔약근의 3%가 최상의 멸균 외과수술 기술에도 불구하고 감염된다. 감염 제거를 돋기 위해서, 항균 용액을 사용한 수술중 세척이 종종 사용된다.
- [0272] 인공 방광 팔약근의 감염 치료는 장치의 완전한 제거 및 항균 치료를 필요로 한다: 장치의 제배치는 종종 감염이 제거된 후 3 내지 6개월로 미루어야 한다. 효과적인 인공 방광 팔약근 피복은 감염을 억제하고 재-수술의 발생을 감소시킨다.
- [0273] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 인공 방광 팔약근 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇 가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 인공 방광 팔약근의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 인공 방광 팔약근을 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.
- [0274] 인공 방광 팔약근의 약물-피복 또는 인공 방광 팔약근내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 요도염 및/또는 상처 감염 발생)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 인공 방광 팔약근 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.
- [0275] 인공 방광 팔약근은 요로 카테터에서 발생하는 것과 같은 동일한 세균에 의해 감염되기 쉬우므로, 인공 방광 팔

약근을 피복하는 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및 에토포시드에 대한 용량 지침은 요로 카테터에 있어서 상기 기재된 것과 동일하다. 그러나, 요로 카테터에 있어서 기재된 제형과는 다르게, 약물 방출은 2 내지 24주 기간에 걸쳐 발생하여야 한다.

[0276] 음경 임플란트

음경 임플란트는 발기부전 치료에 사용되고, 일반적으로 유연한 막대, 경첩된 막대 또는 펌프를 갖는 팽창 장치이다. 음경 임플란트의 배치는 코아큘라제 음성 스타필로코키(스타필로코쿠스 에피데미디스 포함), 스타필로코쿠스 아우레우스, 슈도모나스 에루기노사, 엔테로코키, 세라티아 및 칸디다의 감염(일반적으로 수술후 처음 6개월내)에 의해 합병증화될 수 있다. 장치 유형 및 감염 경로는 감염 발병에 영향을 미치지 않는다. 감염은 열, 홍반, 수술 부위로부터의 경화 및 화농 배출을 특징으로 한다. 감염의 통상적인 경로는 수술할 때의 절개를 통해서이고, 음경 임플란트의 3% 이하는 최상의 멸균 외과수술 기술에도 불구하고 감염된다. 감염 제거를 돋기 위해서, 항균 용액을 사용한 수술중 세척이 종종 사용된다.

[0278] 음경 임플란트의 감염 치료는 장치의 완전한 제거 및 항균 치료를 필요로 한다: 장치의 재배치는 종종 감염이 제거된 후 3 내지 6개월로 미루어야 한다. 효과적인 음경 임플란트 피복은 감염을 억제하고 재-수술의 발병을 감소시킨다.

[0279] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 음경 임플란트 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 음경 임플란트의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 음경 임플란트를 포함하는 중합체내로 흔입시키는 방법.

[0280] 음경 임플란트의 약물-피복 또는 음경 임플란트내로의 약물 흔입은, 항균 약물 수준을 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 국소 감염 및 장치 기능상실의 발생)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 음경 임플란트 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다.

[0281] 음경 임플란트는 요로 카테터에서 발생하는 것과 같은 동일한 세균에 의해 감염되기 쉬우므로, 음경 임플란트를 피복하는 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및 에토포시드에 대한 용량 지침은 요로 카테터에 있어서 상기 기재된 것과 동일하다. 그러나, 요로 카테터에 있어서 기재된 제형과는 다르게, 약물 방출은 2 내지 24주 기간에 걸쳐 발생하여야 한다.

H. 기관내 및 기관절개 튜브와 관련된 감염

[0283] 기관내 튜브 및 기관절개 튜브는 환기 보조가 필요한 경우 기도를 유지하는데 사용된다. 기관내 튜브는 급성 상황에서 기도를 자리잡는데 사용되는 반면, 기관절개 튜브는 환기를 연장시킬 필요가 있는 경우 또는 상기도에서 고정된 막힘이 있는 경우 사용된다. 병원입원 환자에서, 병원내 폐렴은 해마다 300,000건 발생하고, 병원에서 얻은 감염의 두번째 통상적인 원인(요로 감염 다음)이며, ICU 환자에서 가장 통상적인 감염이다. 응급실에서, 병원내 폐렴은 50%의 치명율의 빈번한 사망 원인이다. 생존자는 병원에서 평균 2주 더 있어야 하고, 연간 치료 비용은 20억에 가깝다.

[0284] 세균성 폐렴은 삽관을 필요로 하는 환자에서 높은 이환율 및 사망율을 갖는 가장 통상적인 원인이다. 비응급으로 관을 삽입한 환자(즉, 비응급 수술)에서, 1% 미만은 병원내 폐렴이 발생할 것이다. 그러나, ARDS(성인성 호흡 곤란 증후군)인 중증 질병인 환자는, 병원성 폐렴이 발생할 확률이 50% 이상이다. 새로운 유기체는 삽관된 환자의 구강인두에 콜로니를 형성하고, 삼켜져서 위를 오염시키며, 흡입으로 하부 기도를 접종시키고 결국 기관내 튜브를 오염시키는 것으로 여겨진다. 세균은 튜브에 결합하고, 생체충을 형성하며, 분무되고 폐내로 말단 전달될 수 있는 세균에 대한 공급원으로서 작용하며 번식한다. 또한, 만성 기관절개 튜브는 또한 폐렴을 야기하는 것으로 공지된 병원성 세균으로 콜로니 형성된다. 환기된 환자에서 폐렴의 가장 통상적인 원인은, 스타필로코쿠스 아우레우스(17%), 슈도모나스 에루기노사(18%), 클렙시엘라 뉴모니에(9%), 엔테로박터(9%) 및 헤모필루스 인플루엔자(5%)이다. 치료는 항균제를 사용한 공격적 치료를 필요로 한다.

[0285] 효과적인 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 피복은 감염을 억제하고 튜브내 생체막의 형성을 예방한다. 효과적인 피복은 폐렴, 폐혈증 및 사망 발병을 예방하거나 감소시킨다. 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 클렙시엘라 뉴모니에에 대한 이의 활성으로 인하여, 메토트렉세이트가 또한 이의 양태에 있어서

유용할 수 있다. 시스플라틴 및 하이드록시우레아는 슈도모나스 에루게노사에 대한 몇몇 활성을 갖기 때문에, 이들도 또한 이의 양태 실행에서 유용할 수 있다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 양쪽 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법; 및/또는 (d) 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브를 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.

[0286] 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브의 약물-피복 또는 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 카테터 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 (및 후속적인 폐렴 및 폐혈증의 발생)의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물과 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM [CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM [CT Biomaterials], HYDROTHANETM [CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체 (예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0287] 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브가 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적 및 디자인에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0288] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 성분을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10⁻⁷ 내지 10⁻⁴ M의 독소루비신 농도가 유지되도록 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 기관내 튜브로부터 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출되는 반면, 기관절개 튜브로부터의 방출은 1일 내지 3개월 범위이다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제시된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0289] 안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶ M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균

을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 기관내 튜브로부터 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출되는 반면, 기관절개 튜브로부터의 방출은 1일 내지 3개월 범위이다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개 변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0290]

(b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7} M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 기관내 튜브로부터 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출되는 반면, 기관절개 튜브로부터의 방출은 1일 내지 3개월 범위이다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0291]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 에토포시드 농도가 유지되도록 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 기관내 튜브로부터 1시간 내지 1개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출되는 반면, 기관절개 튜브로부터의 방출은 1일 내지 3개월 범위이다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0292] (d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로파리미딘(예, 5-플루오로우라실), 염산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 기관내 튜브 또는 기관절개 튜브 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로파리미딘(예, 5-플루오로우라실), 염산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0293] I. 투석 카테터와 관련된 감염

[0294] 1997년, 미국에서는 말기 신장 질환인 환자가 300,000명 이상이었다. 물론, 63%는 혈액투석으로 치료되었고, 9%는 복막투석으로, 38%는 신장 이식으로 치료되었다. 혈액투석은, 합성 브릿지 이식편(일반적으로 아래팔 또는 다리에서 PTEE 동정맥 삽입 이식; 50%)을 통한 전형적으로는 외과수술로 형성된 동정맥루(AVF; 18%) 또는 중심 정맥 카테터(32%)와 같은 혈관 시스템으로의 확실한 통로를 필요로 한다. 복막 투석은 이중-커프되고 터널화된 복막 투석 카테터를 통하여 복막을 통한 투석물의 규칙적 교환을 필요로 한다. 사용된 투석 형태에 상관없이, 감염은 신부전증 환자에서 사망을 야기하는 두번째 원인이다(모든 사망의 15.5%). 상당한 수의 이러한 감염이 투석 과정 그 자체에 벼금간다.

[0295] 혈액투석 통로 이식편

[0296] 신부전증 환자는 특히 감염되기 쉬운 기능부전 면역 반응을 갖는다. 혈액투석 통로 이식편의 감염은, 초기(1개 월내; 수술 합병증으로 간주됨) 및 말기(1개월후; 통로 관리와 관련된 것으로 간주됨)로서 특징지워진다. 2년 기간에 걸쳐, 대략 2%의 AVF가 감염되는 반면, 11 내지 16%의 PTEE 이식편이 하나 이상의 경우에 감염될 것이다. 감염은, 인접한 오염 조직 또는 혈행 시딩으로부터의 감염 확장으로부터 야기될 수 있지만, 가장 통상적인 감염 원인은, 수술중 오염이다. 가장 통상적인 감염 원인은, 스타필로코쿠스 아우레우스, 엔테로박테리아 세아, 슈도모나스 애루게노사 및 코아귤라제 음성 스타필로코키를 포함한다.

[0297] 혈액투석 통로 이식편 감염으로부터 발생하는 합병증은, 폐혈증, 피하 감염, 가성 동맥류 형성, 심내막염, 골수염, 감염성 관절염, 출혈, 감염성 또는 혈전성 색전증, 이식 혈전증 및 감염성 사망(모든 감염의 2 내지 4%)를 포함한다.

[0298] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드는 합성 혈액투석 통로 이식편의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇 가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 이식편의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 이식편의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; 및/또는 (c) 피복물을 양쪽 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법.

[0299] 혈액투석 통로 이식편의 약물-피복 또는 혈액투석 통로 이식편내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 이식편 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)), 콜라겐, PLG 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.

[0300] 효과적인 혈액투석 통로 이식편 피복은, 폐혈증, 출혈, 혈전증, 색전증, 심내막염, 골수염 및 사망과 같은 합병증 발병을 감소시킨다. 효과적인 피복은 또한 교체할 필요가 있는 혈액투석 통로 이식편 수를 감소시키고, 이를 임플란트를 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 사망율 및 이환율을 야기한다.

[0301] 혈액투석 통로 이식편이 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적, 디자인 및 피복된 이식편의 부분에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 혈액투석 통로 이식편에 적용하는 방법

과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0302]

(a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈액투석 통로 이식편 성분(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 혈액투석 통로 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈액투석 통로 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10^{-7} 내지 10^{-4} M의 독소루비신 농도가 유지되도록 혈액투석 통로 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 혈액투석 통로 이식편의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0303]

안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈액투석 통로 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 혈액투석 통로 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈액투석 통로 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 혈액투석 통로 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 혈액투석 통로 이식편의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0304]

(b) 플루오로페리미딘. 예로서, 플루오로페리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈액투석 통로 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 혈액투석 통로 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈액투석 통로 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7} M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 혈액투석 통로 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가

있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 혈액투석 통로 이식편 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0305]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 혈액투석 통로 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 혈액투석 통로 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 혈액투석 통로 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 에토포시드 농도가 유지되도록 혈액투석 통로 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 혈액투석 통로 이식편 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0306]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 혈액투석 통로 이식편 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다. 혈액투석 통로 이식편의 혈전형성을 높아진 감염 위험과 관련이 있으므로, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로페리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)의 배합물은, 항혈전제 및/또는 항혈소판제(예, 혜파린, 텍스트란 셀페이트, 다나파로이드, 레피루딘, 히루딘, AMP, 아데노신, 2-클로로아데노신, 아스피린, 페닐부타존, 인도메타신, 메클로페나메이트, 하이드로클로로퀸, 디피리다몰, 일로프로스트, 티클로피딘, 클로피도그렐, 아브식사맙, 에프티피바티드, 티로피반, 스트렙토카니제 및/또는 조직 플라스미노겐 활성화제)와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0307]

중심 정맥 카테터

[0308]

각종 중심 정맥 카테터는 혈액투석 용도로 시판중이고, Lifesite[참조: Vasca Inc., Tewksbury, Mass.] 및 Dialock[참조: Biolink Corp., Middleboro, Mass.]과 같은 완전히 이식된 카테터를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 중심 정맥 카테터는 감염되기 쉽고, 그러한 목적의 양태는 상기 기재되어 있다.

[0309]

복막 투석 카테터

[0310]

복막 투석 카테터는, 전형적으로는 이중-커프되고 터널화된 카테터이고, 복막 통과를 제공한다. 가장 통상적인 복막 투석 카테터 디자인은, Tenckhoff 카테터, Swan Neck Missouri 카테터 및 Toronto Western 카테터이다. 복막 투석에서, 복막은 반투과성 막으로서 작용하고, 이를 통과하여 용질이 농도 구배 아래로 교환될 수 있다.

[0311]

복막 투석 감염은, 전형적으로는 복막염 또는 출구-부위/터널 감염(즉, 카테터 감염)으로서 분류된다. 출구-부

위/터널 감염은, 출구 부위 또는 카테터의 피하 부분으로부터의 충혈, 경화 또는 화농 배출을 특징으로 한다. 복막염은 복부 통증, 구역질, 열 및 전신성 감염 발생을 야기하는 보다 중증의 감염이다. 불행히도, 복막 투석 카테터는 두개의 모든 유형의 감염에서 역할을 하는 것 같다. 출구-부위/터널 감염에서, 카테터 그 자체가 감염된다. 복막염에서, 감염은 종종 카테터 관내를 통해 피부로부터 따라가거나, 카테터의 외부 표면(카테터주위 경로)상에서 복막내로 이동하는 세균때문이다. 복막 카테터-관련 감염은 전형적으로는 스타필로코쿠스 아우레우스, 코아큘라제 음성 스타필로코키, 에스케리키아 콜라이, 비리단스 그룹 스트렙토코키, 엔테로박테리아세, 코리네박테리움, 브란하렐라, 악티노박터, 세라티아, 프로테우스, 슈도모나스 에루기노사 및 곰팡이에 의해 야기된다.

[0312] 복막염의 치료는 투석물의 급속한 부정기적 교환, 전신성 항균제(정맥내 및/또는 복막내 투여)를 포함하고, 종종 카테터 제거를 필요로 한다. 합병증은 병원입원을 포함하고, 또다른 형태의 투석으로의 교체를 필요로 하며 (30%), 사망할 수 있다(2%; 엔테로코키, 에스. 아우레우스 또는 다중미생물에 의한 감염의 경우 보다 높다).

[0313] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실, 및/또는 에토포시드는 합성 복막 투석 이식편 성분의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 이식편의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 이식편의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 표면의 커프에 적용시키는 방법; (d) 피복물을 심부 커프에 적용시키는 방법; (e) 이식편을 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법; 및/또는 (f) 피복물을 이들 표면의 배합에 적용시키는 방법.

[0314] 복막 투석 이식편의 약물-피복 또는 복막 투석 이식편내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 이식편 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.

[0315] 효과적인 복막 투석 이식편 피복은 병원입원, 복막염, 패혈증 및 사망과 같은 합병증 발병을 감소시킨다. 또한, 효과적인 피복은 교체할 필요가 있는 복막 투석 이식편 수를 감소시키고, 이를 임플란트를 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 사망율 및 이환율을 야기한다.

[0316] 복막 투석 이식편이 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적, 디자인 및 피복된 이식편의 부분에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 복막 투석 이식편에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0317] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 복막 투석 이식편 성분(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 복막 투석 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 복막 투석 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10⁻⁷ 내지 10⁻⁴ M의 독소루비신 농도가 유지되도록 복막 투석 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 복막 투석 이식편의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루

비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0318]

안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 복막 투석 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 복막 투석 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위 내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 복막 투석 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 복막 투석 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 복막 투석 이식편의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0319]

(b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 복막 투석 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 복막 투석 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 복막 투석 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7} M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 복막 투석 이식편 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 복막 투석 이식편 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0320]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 복막 투석 이식편(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 복막 투석 이식편 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 복막 투석 이식편 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 에토포시드 농도가 유지되도록 복막 투석 이식편 표면으로부터의 약물 방출

율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 복막 투석 이식편 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 6개월 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

- [0321] (d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 복막 투석 이식편 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

J. 중추신경계(CNS) 션트의 감염

- [0323] 뇌의 수두증 또는 뇌척수액(CSF)의 축적은, 선천성 기형, 감염, 출혈 또는 암으로부터 야기되는 신경외과수술 상태에서 종종 발생한다. 비압축성 액체가 뇌에 압력을 가하여 뇌 손상을 야기하거나, 심지어 치료되지 않는 경우 사망까지 이른다. CNS 션트는 뇌의 심실에 배치된 통로이고, 이는 CSF의 흐름을 뇌에서 다른 체내 부분으로 전환시켜 액체 압력을 경감시킨다. 심실 CSF는 인공 션트를 통하여 흥막(뇌실득막 션트), 목정맥, 대정맥(VA 션트), 담당 및 복막(VP 션트; 가장 통상적임)을 포함하는 다수의 배출 영역으로 전환된다.

- [0324] 불행히도, CSF 션트는 감염 발생이 상대적으로 쉽고, 발병율은 개선된 외과수술 기술의 결과로 20년전 25%에서 최근 10%로 감소되었다. 대략 25%의 모든 션트 합병증은, 션트의 감염 발생으로 인한 것이고, 이들은 상당한 임상적 문제, 예를 들어 뇌실염, 심실 구획화, 수막염, 경막하 축농, 신장염(VA 션트 사용), 발작, 피질막 박막화, 정신지체장애 또는 사망을 야기할 수 있다. 대부분의 감염은 열, 구역질, 구토, 권태감 또는 두통과 같은 증가된 두개내 압력의 징후 또는 의식장애를 나타낸다. CNS 션트 감염을 야기하는 가장 통상적인 유기체는, 코아큘라제 음성 스타필로코키(67%; 스타필로코쿠스 에피데미디스가 가장 흔하게 분리되는 미생물이다), 스타필로코쿠스 아우레우스(10 내지 20%), 비리단스 스트렙토코키, 스트렙토코쿠스 피오게네스, 엔테로코쿠스, 코리네박테리움, 에스카리키아 콜라이, 클렙시엘라, 프로테우스 및 슈도모나스 애루기노사이다. 다수의 감염은 수술하는 동안 또는 수술후 기간에 션트를 조작하는 동안의 유기체의 접종때문인 것으로 여겨진다. 그 결과, 대부분의 감염은 수술후 첫 몇주내에 임상적으로 나타난다.

- [0325] 다수의 감염이 에스. 에피데미디스에 의해 야기되기 때문에, 카테터가, 유기체를 면역계로부터 보호하고, 감염 박멸을 어렵게 하는 세균-생성된 "점액"으로 피복된 것을 발견하는 것은 통상적이지 않다. 따라서, 대부분의 감염 치료는, 전신성 및/또는 심실내 항균 치료 이외에 션트 제거 (및 종종 수두증을 경감시키기 위한 임시적 외부 심실 션트의 배치)를 필요로 한다. 션트가 치료하는 동안 위치내에 남겨지는 경우 불충분한 치료 결과가 발생하는 경향이 있다. 항균 치료는 많은 항균제가 혈액-뇌 막을 효과적으로 통과하지 않는다는 사실때문에 복잡하다.

- [0326] 효과적인 CNS 션트 피복은 합병증, 예를 들어 뇌실염, 심실 구획화, 수막염, 경막하 축농, 신장염(VA 션트 사용), 발작, 피질막 박막화, 정신지체장애 또는 사망을 감소시킨다. 또한, 효과적인 피복은 교체를 필요로 하는 CNS 션트의 수를 감소시키고, 이들 임플란트를 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 사망율 및 이환율을 야기한다.

- [0327] 바람직한 양태에서, 안트라사이클린(예, 독소루비신 및 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-FU), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)는, CNS 션트 성분의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 션트의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 션트의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; 및/또는 (c) 피복물을 양쪽 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법.

- [0328] CNS 션트의 약물-피복 또는 CNS 션트내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 션트 표면상에 국소적으로 이루어지

도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로파오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0329] CNS 션트가 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적, 디자인 및 피복된 션트의 부분에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 CNS 션트에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0330] (a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, CNS 션트 성분(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 CNS 션트 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 CNS 션트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10⁻⁷ 내지 10⁻⁴M의 독소루비신 농도가 유지되도록 CNS 션트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 CNS 션트의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0331] 안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, CNS 션트(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 CNS 션트 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 CNS 션트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 CNS 션트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁵M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 CNS 션트의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0332] (b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나,

CNS 선트(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 CNS 선트 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 CNS 선트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁴ 내지 10⁻⁷M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 CNS 선트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 CNS 선트 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0333]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, CNS 선트(예, Dacron 또는 Teflon)을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 CNS 선트 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 CNS 선트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶M의 에토포시드 농도가 유지되도록 CNS 선트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁵M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 CNS 선트 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0334]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 CNS 선트 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0335]

(g) 외부 심실 배출(EVD) 장치 및 두개내 압력(ICP) 모니터 장치

[0336]

EVD 및 ICP 모니터 장치가 또한 수두증을 관리하는데 사용된다. 약물-피복된 EVD 및 약물-피복된 ICP 모니터 장치의 개발에 있어서, 치료제, 용량, 피복물 및 방출 동력학은 CNS 선트에 있어서 상기 기재된 바와 동일하다.

[0337]

K. 정형외과적 임플란트의 감염

[0338]

엉덩이, 무릎, 팔꿈치, 어깨, 손목, 손바닥뼈 및 발허리뼈 보철과 같은 인공 관절 등이 이식된 정형외과 장치는, 임플란트 감염의 결과로 합병증을 야기하기 쉽다. 정형외과적 임플란트 감염은, 통증, 부동성, 보철

그자체의 기능상실, 보철의 상실/제거, 재수술, 감염된 사지의 상실 또는 사망을 포함하는 각종 후유증을 갖는다. 각종 감염을 치료하는 비용은 1차적 관절 성형술의 비용보다 3 또는 4배 높다(건당 \$50,000 초과). 기타 내부 및 외부 고정 장치, 판 및 나사와 같은 기타 정형외과적 임플란트 하드웨어는 또한 이러한 감염 및 감염-관련된 합병증을 야기하기 쉽다. 본 치료는, 항균제 사용을 배합한, 그 자체의 고유의 위험을 가지고서 감염된 보철을 제거하는 복합 수술을 포함한다.

[0339] 정형외과적 보철 감염율은 수술후 처음 1개월이 가장 높고, 이어서 그 이후로는 계속 감소한다. 예로서, 2년 동안의 보철 관절 감염의 합한 발병율은 대략 1,000건의 관절당 5.9%이고; 이어서, 2년 내지 10년에는 1,000건 당 2.3%로 떨어진다. 또한, 감염율은 관절에 따라서 달라진다. 무릎 보철은 엉덩이보다 2배 빈번하게 감염된다. 어깨 보철 감염은 0.5% 내지 3% 범위이고, 팔꿈치는 12% 이하이며, 손목은 1.5% 내지 5.0%이고, 발목은 1.4% 내지 2.4% 범위이다.

[0340] 감염에는 3개의 주요 메카니즘이 있다. 가장 통상적인 것은 이식시 직접 또는 상처의 공기 오염을 통한 임플란트(보철, 고정 판, 나사-기타 이식형 정형외과적 장치)의 콜로니 형성이다. 두번째 방법은 상처 감염, 농양 또는 누관(sinus tract)과 같은 인접한 감염원으로부터의 확산이다. 세번째는 모든 임플란트 감염의 대략 7%를 차지하는, 전신성 균혈증 동안의 혈행 시딩이다.

[0341] 위험 인자는 여러개다. 숙주는 전신성 상태, 질병, 국소 상태의 결과 또는 숙주 방어 능력을 감소시키는 투약의 결과로서 손상될 수 있다. 또한, 환자가 이전 수술, 수술전후 상처 경험 또는 류마티스 관절염을 갖는 경우, 감염에 대한 소인을 갖는다. 반복된 수술 과정은, 1차적 보철 재배치 과정과 비교하여 8배 높아진 감염 위험을 나타내면서 감염 가능성성을 높인다. 심부 감염의 존재는 보철 감염 위험을 6배 높인다. 또한 각종 질병은 감염 위험을 높인다. 예를 들어, 류마티스 관절염인 환자는, 이들의 면역수행능력을 포함하는 투약의 결과로서 보다 높은 감염 위험 가능성을 갖고, 건선성 관절염인 환자는 미생물이 진입할 수 있는 손상된 피부 막에 의해 매개 가능한 보다 높은 감염율을 갖는다.

[0342] 임플란트 그 자체 및 이를 위치내에 고정시키는 시멘트는 이해하기 어려운 국소적 면역손상 상태를 야기할 수 있다. 상이한 임플란트 물질은 그들 자체 고유의 감염율을 갖는다. 예를 들면, 금속과 금속이 경첩된 보철 무릎은 금속과 플라스틱이 경첩된 무릎 감염율의 20배이다.

[0343] 이식된 장치는 초기에 가장 감염되기 쉽다. 래빗 모델에서, 감염을 야기시키기 위해서는, 이식시 몇몇 스타필로코쿠스 아우레우스만을 접종할 필요가 있지만, 수술 3주후의 세균(혈행) 시딩은 실질적으로 보다 어렵고, 현저하게 보다 많은 세균을 필요로 하는 것으로 나타났다. 이는 이식시 초기 개시되는 항균 전략의 중요성을 강조하고 있다.

[0344] 모든 보철 관절 감염의 65%는 그람 양성 코키, (스타필로코쿠스 아우레우스, 코아큘라제 음성 스타필로코키, 베타-용혈성 스트렙토코쿠스, 비리단스 그룹 스트렙토코키) 및 엔테로코키에 의해 야기된다. 종종 스타필로코쿠스의 여러 균주가 단일 보철 감염내에 존재할 수 있다. 다른 유기체로는, 호기성 그람 음성 바실리, 엔테로박테리아세아, 슈도모나스 애루기노사 및 혐기성 미생물(예, 웨토스트렙토코쿠스 및 박테로이드 종)이 포함된다. 다중미생물 감염은 감염의 12%를 차지한다.

[0345] 감염된 임플란트의 진단은 상당히 다양한 제시로 인하여 어렵다; 열, 전신성 권태감, 부종, 홍반, 관절 통증, 임플란트의 느슨해짐 또는 급성 패혈증. 폭발적인 제시는 전형적으로는 보다 독성의 유기체, 예를 들어 스타필로코쿠스 아루레우스 및 화농성 베타-용혈성 스트렙토코키에 의해 야기된다. 만성 무통성 진행은 코아큘라제-음성 스타필로코키가 보다 전형적이다.

[0346] 감염된 정형외과적 임플란트의 관리는 일반적으로 연장된 항균제의 사용 및 감염된 장치를 제거하기 위한 외과 수술을 필요로 한다. 외과수술은 감염된 조직, 연조직, 뼈, 시멘트의 제거 및 감염된 임플란트의 제거를 필요로 한다. 연장된 항균제 사용 기간후(미생물 박멸을 확실하게 하기 위해서 주, 개월 및 때때로 1년), 재배치 보철을 이식할 수 있다. 몇몇 저자들은, 항균제가 주입된 시멘트 사용을 옹호하고 있지만, 항균제 내성; 특히 메테실린 내성의 발생 위험에 관한 주의를 인용하고 있다. 뼈 손실이 광범위한 경우, 종종 관절고정술이 수행되고, 몇몇 경우 절단이 필요하다. 감염이 박멸된 경우 조차, 환자는 육체적으로 심각하게 손상된채 남아있을 수 있고, 상당한 통증을 가지며, 높은 재-감염 위험을 가질 수 있다.

[0347] 따라서, 감염율을 억제하거나 감소시킬 수 있는 정형외과적 임플란트의 개발이 임상적으로 상당히 중요하다. 효과적인 정형외과적 임플란트 피복은 관절 및 하드웨어 감염의 발병을 감소시킨다; 보다 낮은 보철 기능부전, 패혈증, 절단 및 사망의 발병; 및 또한 교체를 필요로 하는 정형외과적 임플란트의 수를 감소시키며, 이들 임플

란트를 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 이환율을 야기한다.

[0348] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실, 및/또는 에토포시드는 정형외과적 임플란트 성분의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇 가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 보철의 외부 골내 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 보철의 외부(관절) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 양쪽 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법; (d) 피복물을 정형외과적 관절(예, 판, 나사 등)의 표면에 적용시키는 방법; (e) 보철 관절(예, 관절 표면 및 다른 표면 피복물) 및 하드웨어(예, 폴리액티산 나사 및 판)를 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법; 및/또는 (f) 정형외과적 임플란트를 위치내에 고정시키는데 사용된 시멘트의 성분내로 혼입시키는 방법.

[0349] 정형외과적 임플란트의 약물-피복 또는 정형외과적 임플란트내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 임플란트 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이들 혼합물이 특히 중요하다.

[0350] 본 약물은 또한 의료용 장치상의 인산칼슘 또는 하이드록시아파타이트 피복물내로 혼입될 수 있다.

[0351] 정형외과적 임플란트는 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 임플란트 크기, 표면적, 디자인 및 피복된 임플란트의 부분에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 임플란트 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 정형외과적 임플란트에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

(a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 정형외과적 임플란트 성분을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 정형외과적 임플란트 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 정형외과적 임플란트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10^{-7} 내지 10^{-4} M의 독소루비신 농도가 유지되도록 정형외과적 임플란트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 파량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 정형외과적 임플란트의 표면으로부터 방출된다. 상기 기재된 바와 같이, 임플란트의 감염성 오염의 위험은 처음 3일이 가장 높다. 따라서, 특히 바람직한 양태에서, 대부분(또는 모든) 약물은 처음 72시간에 걸쳐 방출되어 감염을 예방하고, 이후에 발생하는 감염은 통상적으로 치유할 수 있다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0353] 안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 정형외과적 임플란트를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 정형외과적 임플란트 부분의 표

면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.01\mu\text{g}$ 내지 $20\mu\text{g}$ 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 $0.05\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 정형외과적 임플란트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-5} 내지 10^{-6}M 의 미토잔트론 농도가 유지되도록 정형외과적 임플란트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 정형외과적 임플란트의 표면으로부터 방출된다. 상기 기재된 바와 같이, 임플란트의 감염성 오염 위험은 처음 3일이 가장 높다. 따라서, 하나의 양태에서, 대부분(또는 모든) 약물은 처음 72시간에 걸쳐 방출되어 감염을 예방하고, 이후 발생하는 감염은 통상적으로 치유할 수 있다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0354]

(b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 정형외과적 임플란트를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg 을 초과해서는 안된다($1.0\mu\text{g}$ 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 $10\mu\text{g}$ 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 정형외과적 임플란트 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.1\mu\text{g}$ 내지 1mg 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 $1.0\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $50\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 정형외과적 임플란트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7}M 의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 정형외과적 임플란트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 정형외과적 임플란트 표면으로부터 방출된다. 상기 기재된 바와 같이, 임플란트의 감염성 오염의 위험은 처음 3일이 가장 높다. 따라서, 특히 바람직한 양태에서, 대부분(또는 모든) 약물은 처음 72시간에 걸쳐 방출되어 감염을 예방하고, 이후 발생하는 감염을 통상적으로 치유할 수 있다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0355]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 정형외과적 임플란트를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg 을 초과해서는 안된다($0.1\mu\text{g}$ 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 $1\mu\text{g}$ 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 정형외과적 임플란트 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 $0.01\mu\text{g}$ 내지 $100\mu\text{g}$ 의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 $0.1\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 내지 $10\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 의 용량으로 정형외과적 임플란트 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6}M 의 에토포시드 농도가 유지되도록 정형외과적 임플란트 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5}M ; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 정형외과적 임플란트 표면으로부터 방출된다. 상기 기재된 바와 같이, 임플란트의 감염성 오염의 위험은 처음 3일이 가장

높다. 따라서, 특히 바람직한 양태에서, 대부분(또는 모든) 약물은 처음 72시간에 걸쳐 방출되어 감염을 예방하고, 이후 발생하는 감염을 통상적으로 치유할 수 있다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0356] (d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 정형외과적 임플란트 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

L. 기타 의료용 장치 및 임플란트와 관련된 감염

[0358] 임플란트는 광범위한 목적으로 의학 및 외과수술의 실행에서 통상적으로 사용된다. 이들은 배출관, 담즙 T-관, 클립, 봉합선, 그물, 막(부착 예방용), 연결 장치, 통로, 세척액, 충전제, 스텐트, 스테이플, 아래 대정맥 필터, 색전형성제, 펌프(치료제 전달용), 지혈성 임플란트(스폰지), 조직 충전물, 미용 임플란트(유방 임플란트, 안면 임플란트, 보형물), 골 이식, 피부 이식, 자궁내 장치(IUD), 뮤기, 티타늄 임플란트(특히, 치과에서), 흉관 튜브, 비위관, 경피 금식관, 결장루 장치, 골 왁스 및 펜로즈 배출관, 머리털 마개, 귀고리, 코고리, 및 기타 피어싱-관련 임플란트 뿐만 아니라 몇몇 마취 용액을 포함한다. 임의의 이물질이 체내에 배치되는 경우, 감염 발생 위험이 있다-특히 이식직후 기간에.

[0359] 이들 임플란트의 약물-피복, 용량, 표면 농도 및 방출 동력학은 정형외과적 임플란트에 있어서 상기 기재된 양태와 동일하다. 또한, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드를 의약(보존 용액, 세척액, 염수, 만니톨, 글루코스 용액, 지질, 영양액 및 마취 용액)에 사용된 용액에 첨가하여, 환자 관리에서 사용된 감염된 용액/액체를 통한 전염된 감염을 예방할 수 있다.

M. 안과 임플란트와 관련된 감염

[0361] 눈에서 의료용 장치 임플란트의 주요 감염은, 백내장 수술을 위한 인공수정체 이식과 관련된 눈속염증 및 콘텍트 렌즈 사용에 대한 2차적 각막 감염이다.

인공수정체의 감염

[0363] 미국에서 이식된 인공수정체의 수는 지난 10년에 걸쳐 기하급수적으로 증가하고 있다. 최근에, 100만개 이상의 인공수정체가 해마다 이식되고 있고, 상당 대다수(90%)가 눈 후방에 배치된다. 눈속염증은 인공수정체 배치의 가장 통상적인 감염성 합병증이고, 대략 0.3%의 외과수술(년간 3,000건)에서 발생한다. 상당 대다수는 외과수술 오염으로 인한 것이고, 수술 48시간내 발병한다.

[0364] 눈속염증의 가장 통상적인 원인은, 코아글라제 음성 스타필로코키(주로 스타필로코쿠스 에피더미디스), 스타필로코쿠스 아우레우스, 엔테로코키 및 프로테우스 미라빌리스이다. 그 상태의 증상은 시력 저하, 안구 통증, 두통, 눈부심 및 각막 부종을 포함한다. 백내장 수술과 관련된 눈속염증의 치료는 유리체절제술 및 전신성 및/또는 유리체내 항균 요법의 치료를 포함한다. 대부분의 경우 수정체를 제거할 필요는 없지만, 복잡한 경우, 시력이 영구히 감염될 수 있고/거나 수정체가 후일 제거되고 교체되어야만 한다. 효과적인 인공수정체 피복은 눈속염증의 발병을 감소시키고, 또한 교체를 필요로 하는 인공수정체의 수를 감소시키며, 이들 임플란트를 갖는 환자에 있어서 보다 낮은 이환율을 야기한다.

[0365] 바람직한 양태에서, 독소루비신, 미토잔트론, 5-플루오로우라실, 및/또는 에토포시드는 인공수정체 성분의 표면에 적용된 피복물로 제형화된다. 약물(들)은 몇가지 방법으로 적용될 수 있다: (a) 피복물을 수정체의 외부 표면에 적용시키는 방법; (b) 피복물을 수정체의 내부(내강) 표면에 적용시키는 방법; (c) 피복물을 수정체 양쪽 표면의 모든 또는 부분에 적용시키는 방법; 및/또는 (d) 수정체를 포함하는 중합체내로 혼입시키는 방법.

[0366]

인공수정체의 약물-피복 또는 인공수정체내로의 약물 혼입은, 항균 약물 수준을 수정체 표면상에 국소적으로 이루어지도록 하여, 무시할 만한 약물의 전신성 노출을 가져오면서, 세균의 콜로니 형성 및 후속적인 감염성 합병증의 발생의 발병을 감소시킬 수 있을 것이다. 몇몇 제제에서는, 약물을 결합시키는데 중합체성 담체가 필요하지 않지만, 수개의 중합체성 담체가 이러한 양태에서 사용하기에 특히 적합하다. 폴리우레탄(예, ChronoFlex AL 85A[CT Biomaterials], HydroMed640TM[CT Biomaterials], HYDROSLIP CTM[CT Biomaterials], HYDROTHANETM[CT Biomaterials]), 아크릴산 또는 메타크릴산 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-아크릴산), 셀룰로스-유도된 중합체(예, 니트로셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프로페오네이트), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체(예, 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트)) 뿐만 아니라 이를 혼합물이 특히 중요하다.

[0367]

인공수정체는 각종 배열 및 크기로 제조되기 때문에, 정확한 투여 용량은 장치 크기, 표면적, 디자인 및 피복된 수정체의 부분에 따라 달라질 것이다. 그러나, 특정 원리가 당해 기술분야의 적용에 사용될 것이다. 약물 용량은, (피복될 장치 부분의) 단위 면적당 용량의 함수로서 계산될 수 있고, 투여된 총 약물 용량이 측정될 수 있고, 활성 약물의 적합한 표면 농도가 측정될 수 있다. 약물을 인공수정체에 적용하는 방법과 무관하게, 단독 사용되거나 배합되어 사용된 바람직한 항암제는, 다음 용량 지침하에 투여되어야 한다:

[0368]

(a) 안트라사이클린. 예로서, 안트라마이신 독소루비신을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공수정체 성분을 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 독소루비신의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 인공수정체 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 독소루비신은 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 인공수정체 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 독소루비신을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 표면상에 최소 10⁻⁷ 내지 10⁻⁴ M의 독소루비신 농도가 유지되도록 인공수정체 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 독소루비신 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁴ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 독소루비신이 인공수정체의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 독소루비신의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 독소루비신 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 독소루비신 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0369]

안트라사이클린의 또 다른 예로서, 미토잔트론을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공수정체를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 미토잔트론의 총 용량은 5mg을 초과해서는 안된다(0.01 μ g 내지 5mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 0.1 μ g 내지 1mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 인공수정체 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 20 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 미토잔트론은 0.05 μ g/ mm^2 내지 3 μ g/ mm^2 의 용량으로 인공수정체 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 미토잔트론을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10⁻⁵ 내지 10⁻⁶ M의 미토잔트론 농도가 유지되도록 인공수정체 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면상의 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 미토잔트론 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10⁻⁵ M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 미토잔트론이 인공수정체의 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 미토잔트론의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 미토잔트론 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 미토잔트론 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0370]

(b) 플루오로피리미딘. 예로서, 플루오로피리딘 5-플루오로우라실을 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공수정체를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 5-플루오로우라실의 총 용량은 250mg을 초과해서는 안된다(1.0 μ g 내지 250mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 10 μ g 내지 25mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 인공수정체 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.1 μ g 내지 1mg의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 5-플루오로우라실은 1.0 μ g/ mm^2 내지 50 μ g/ mm^2 의 용량으로 인공수정체 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 5-플루오로우라실을 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 최소 10^{-4} 내지 10^{-7} M의 5-플루오로우라실 농도가 유지되도록 인공수정체 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 5-플루오로우라실의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-4} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 5-플루오로우라실이 인공수정체 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 5-플루오로우라실의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 5-플루오로우라실 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 5-플루오로우라실 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0371]

(c) 포도필로톡신. 예로서, 포도필로톡신 에토포시드를 사용하여, 중합체 피복물로서 적용하거나, 인공수정체를 형성하는 중합체내로 혼입시키거나, 중합체성 담체없이 적용시키는 모든 경우, 적용된 에토포시드의 총 용량은 25mg을 초과해서는 안된다(0.1 μ g 내지 25mg 범위). 특히 바람직한 양태에서, 적용된 약물의 총량은 1 μ g 내지 5mg 범위이어야 한다. 단위 면적당 용량(즉, 약물이 적용되고/거나 혼입된 인공수정체 부분의 표면적의 함수로서의 약물의 양)은 표면적 mm^2 당 0.01 μ g 내지 100 μ g의 범위내에 속해야 한다. 특히 바람직한 양태에서, 에토포시드는 0.1 μ g/ mm^2 내지 10 μ g/ mm^2 의 용량으로 인공수정체 표면에 적용되어야 한다. 상이한 중합체 및 비-중합체 피복물이 상이한 속도로 에토포시드를 방출하기 때문에, 상기 용량 매개변수는, 10^{-5} 내지 10^{-6} M의 에토포시드 농도가 유지되도록 인공수정체 표면으로부터의 약물 방출율과 조합하여 사용되어야 한다. 표면 약물 농도가 여러 종류의 세균 및 진균을 치사시키는 것으로 공지된 에토포시드의 농도를 초과함을 확실히 할 필요가 있다(즉, 과량의 10^{-5} M; 그러나, 몇몇 양태에 있어서, 보다 적은 농도로도 충분함). 바람직한 양태에서, 항-감염 활성이 수시간 내지 수개월 범위의 기간 동안 유지되도록 에토포시드가 인공수정체 표면으로부터 방출된다. 특히 바람직한 양태에서, 약물은 1주 내지 12주 범위의 기간 동안 유효 농도로 방출된다. 유사한 작용 활성을 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 에토포시드의 유사체 및 유도체가 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다는 것은 본원에 제공된 논의에서 용이하게 증명되어야 한다; 이어서, 본 화합물과 비교하여 유사체 또는 유도체의 상대적 효능에 따라 상기 용량 매개변수는 조절된다(예를 들어, 에토포시드 효능의 2배인 화합물은 상기 매개변수의 반으로 투여되고, 에토포시드 효능의 반인 화합물은 상기 매개변수의 2배로 투여됨).

[0372]

(d) 배합 요법. 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 배합하여 사용하여 인공수정체 피복물의 항균 활성을 증강시킨다는 것은, 본원에 제공된 논의를 근거로 용이하게 증명되어야 한다. 유사하게, 안트라사이클린(예, 독소루비신 또는 미토잔트론), 플루오로피리미딘(예, 5-플루오로우라실), 엽산 길항제(예, 메토트렉세이트) 및/또는 포도필록톡신(예, 에토포시드)을 통상적인 항균제 및/또는 항진균제와 배합하여 효능을 증강시킬 수 있다.

[0373]

콘텍트 렌즈 사용에 대한 2차적 각막 감염

[0374]

콘텍트 렌즈는 주로 굴절 이상 교정을 위해 사용되지만, 또한 백내장 수술후에도 사용되고(아파키 렌즈), "안대" 렌즈는 각막 외상후 사용된다. 2천 4백만 이상의 사람들이 콘텍트 렌즈를 착용하고 있고, 이들 다수는 콘텍트 렌즈-관련 염증으로부터 야기되는 궤양성 각막염으로 고생할 것이다. 이들 감염은 전형적으로는 천연 세균성이고, 2차적으로는 각막 손상/결손이며, 주로 그람 음성 코키 및 슈도모나스 에루기노사에 의해 야기된다.

[0375]

콘텍트 렌즈의 약물-피복은 인공수정체에 있어서 상기 기재된 양태와 동일하다. 또한, 독소루비신,

미토잔트론, 5-플루오로우라실 및/또는 에토포시드를 콘텍트 렌즈 보관 용액에 첨가하여 감염된 세척/보관 용액을 통해 전염된 감염을 예방할 수 있다.

[0376] 상기 언급된 제제 또는 이의 유도체 및 유사체를 본 발명의 취지 및 범위를 벗어남이 없이 상기 조성물을 변화시켜 사용할 수 있음을 당해 기술분야 숙련가에게 용이하게 증명되어야 한다.

[0377] 실시예 1

[0378] 미세역가 액체배지 희석법에 의한 MIC 측정

[0379] A. 각종 그룹 음성 및 양성 세균의 MIC 검정

[0380] MIC 검정을 문헌[참조: [참조: Amsterdam, D. 1996. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media, p.52-111. In Loman, V., ed. Antibiotics in laboratory medicine, 4th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, MD]에 기재된 바와 같이 본질적으로 수행하였다. 간단하게는, 각종 화합물을 MIC(96웰의 폴리스티렌 미세역사 플레이트(Falcon 1177) 및 37°C에서 24시간 동안 배양시킨 Mueller Hinton 액체배지를 사용한 호기적 조건하의 최소 억제 농도 검정)에서 피. 에루기노사, 케이. 뉴모니에, 이. 콜라이, 에스. 에피데미더스 및 에스. 아우레우스의 분리물에 대한 항균 활성을 대하여 시험하였다. (Todd Hewitt 액체배지를 사용한 C721(에스. 피오제네스) 및 헤모필루스 시험 배지(HTM)를 사용한 헤모필루스 인플루엔자를 제외하고는 MHB를 대부분 시험에 있어서 사용하였다). 결과를 하기 표 1에 제공하고 있다.

표 1

각종 그룹 음성 및 양성 세균에 대한 치료제의 최소 억제 농도

세균 균주	피. 에루기노사	케이. 뉴모니에	이. 콜라이	에스. 아우레우스	에스. 에피데미더스	에스. 피오제네스
PAE/K79 9	ATCC1388 3	UB1005	ATCC2592 3			
H187	C238	C498	C622	C621	C721	
WT	wt	wt	wt	wt	wt	
약물	그룹 -	그룹 -	그룹 -	그룹 +	그룹 +	그룹 +
독소루비신	10 ⁻⁶	10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
미토잔트론	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
5-플루오로우라실	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁴
메토트렉세이트	N	10 ⁻⁶	N	10 ⁻⁵	N	10 ⁻⁶
에토포시드	N	10 ⁻⁶	N	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
캄프토테신	N	N	N	N	10 ⁻⁴	N
하이드록시우레아	10 ⁻⁴	N	N	N	N	10 ⁻⁴
시스플라틴	10 ⁻⁴	N	N	N	N	N
투베르시딘	N	N	N	N	N	N
2-미캅토푸린	N	N	N	N	N	N
6-미캅토푸린	N	N	N	N	N	N
시타라빈	N	N	N	N	N	N

몰 농도내 활성이다.

WT = 암생형

N = 활성없음.

[0381]

B. 항생제-내성 세균의 MIC

[0382] 다음 화합물, 미토잔트론, 시스플라틴, 투베르시딘, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 에토포시드, 2-미캅토푸린, 독소루비신, 6-미캅토푸린, 캄프토테신, 하이드록시우레아 및 시타라빈의 각종 농도를, 상기 기재된 바와 같이 MIC 검정에서 메티실린 내성인 에스. 아우레우스의 임상 분리물 및 반코마이신 내성인 페디오코쿠스 임상 분리물에 대한 항균 활성을 대하여 시험하였다. 증식 억제를 나타낸 화합물(1.0×10^{-3} 미만의 MIC 값)은: 미토잔트론(균주 둘다), 메토트렉세이트(반코마이신 내성 페디오코쿠스), 5-플루오로우라실(균주 둘다), 에토포

시드(균주 둘다) 및 2-머캅토푸린(반코마이신 내성 페디오코쿠스)를 포함하였다.

[0384] 실시예 2

카테터 - 침지 피복 - 비-분해성 중합체

20g의 ChronoFlex Al 85A(CT Biomaterials)를 50°C에서 100mL의 DMAC:THF(40:60)중에 교반하면서 용해시킴으로써 피복 용액을 제조한다. 일단 용해되면, 중합체 용액을 실온으로 냉각시킨다. 20mg의 미토잔트론을 2mL의 폴리우레탄 용액에 첨가한다. 용액을 균질한 혼합물이 수득될 때까지 교반한다. 폴리우레탄 7 French 튜브를 중합체/약물 용액에 침지시킨 후, 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다((80°C). 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0387] 실시예 3

카테터 - 침지 피복 - 분해성 중합체

2g의 PLG(50:50)를 10mL의 디클로로메탄:메탄올(70:30)중에 용해시켜 피복 용액을 제조한다. 일단 용해되면, 20mg의 미토잔트론을 중합체 용액에 첨가한다. 용액이 균질한 용액이면, 폴리우레탄 7 French 튜브를 용액내에 침지시킨 후 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다. 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0390] 실시예 4

카테터 - 침지 피복 - 약물만

1mL의 메탄올을 20mg의 미토잔트론에 첨가한다. 폴리우레탄 7 French 튜브를 용액내에 침지시킨 후, 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다. 이어서, 피복물중에 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0393] 실시예 5

카테터 - 침지 피복 - 약물 주입

0.6mL의 메탄올을 20mg의 미토잔트론에 첨가한다. 1.4mL의 DMAC를 서서히 첨가한다. 폴리우레탄 7 French 튜브를 용액중에 침지시킨다. 여러 시간 기간 후(2분, 5분, 10분, 20분, 30분) 튜브를 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다(80°C). 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0396] 실시예 6

고막천공술 관 - 침지 피복 - 비-분해성 중합체

20g의 ChronoFlex Al 85A(CT Biomaterials)를 100mL의 DMAC:THF(50:50)중에 50°C에서 교반하면서 용해시켜 피복 용액을 제조한다. 일단 용해되면, 중합체 용액을 실온으로 냉각시킨다. 20mg의 미토잔트론을 2mL의 폴리우레탄 용액에 첨가한다. 용액을 균질한 혼합물이 수득될 때까지 교반한다. 스테인레스 스틸 고막천공술 관을 중합체/약물 용액에 침지시킨 후 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다(80°C). 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0399] 실시예 7

카테터 - 침지 피복 - 비-분해성 중합체

20g의 ChronoFlex Al 85A(CT Biomaterials)를 100mL의 THF중에 50°C에서 교반하면서 용해시켜 피복 용액을 제조한다. 일단 용해되면, 중합체 용액을 실온으로 냉각시킨다. 20mg의 에토포시드를 2mL의 폴리우레탄 용액에

첨가한다. 용액을 균질한 혼합물이 수득될 때까지 교반한다. 폴리우레탄 7 French 튜브를 중합체/약물 용액에 침지시킨 후 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다(80°C). 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0402] 실시예 8

카테터 - 침지 피복 - 분해성 중합체

2g의 PLG(50:50)를 10mL의 디클로로메탄:메탄올(70:30)중에 용해시켜 피복 용액을 제조한다. 일단 용해되면, 20mg의 에토포시드를 중합체 용액에 첨가한다. 용액이 균질한 용액이 되면, 폴리우레탄 7 French 튜브를 용액에 침지시킨 후 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다. 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0405] 실시예 9

카테터 - 침지 피복 - 약물만

1mL의 THF를 20mg의 에토포시드에 첨가한다. 폴리우레탄 7 French 튜브를 용액에 침지시킨 후 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다. 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공 건조시킨다.

[0408] 실시예 10

카테터 - 침지 피복 - 약물 주입

0.6mL의 메탄올을 20mg의 에토포시드를 함유하는 1.4mL의 DMAC에 첨가한다. 폴리우레탄 7 French 튜브를 용액에 침지시킨다. 여러 시간 기간 후(2분, 5분, 10분, 20분, 30분), 튜브를 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다(80°C). 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0411] 실시예 11

고막천공술 관 - 침지 피복 - 비-분해성 중합체

20g의 ChronoFlex Al 85A(CT Biomaterails)를 100mL의 DMAC:THF(50:50)중에 50°C에서 교반하면서 용해시켜 피복 용액을 제조한다. 일단 용해되면, 중합체 용액을 실온으로 냉각시킨다. 20mg의 에토포시드를 2mL의 폴리우레탄 용액에 첨가한다. 용액을 균질한 혼합물이 수득될 때까지 교반한다. 스테인레스 스틸 고막천공술 관을 중합체/약물 용액에 침지시킨 후 빼낸다. 피복된 튜브를 공기 건조시킨다(80°C). 이어서, 피복물중의 잔사 용매를 더 감소시키기 위해서 샘플을 진공하에 건조시킨다.

[0414] 실시예 12

독소루비신과 중합체 피복된 장치와의 공유 결합

산소 혈장 예비처리 단계를 갖거나 갖지않은, 하나의 폴리우레탄 7 French 튜브를 THF중의 5%(w/w) 폴리(에틸렌-코 아크릴산)중에 침지시킨다. 샘플을 45°C에서 3시간 동안 건조시킨다. 이어서, 피복된 튜브를 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(EDC) 및 20mg/mL의 독소루비신을 함유하는 물:메탄올(30:70) 용액에 침지시킨다. 여러 시간 후(15분, 30분, 60분, 120분), 튜브를 용액으로부터 제거하고, 60°C에서 2시간 동안 건조시킨 후, 24시간 동안 진공 건조시킨다.

[0417] 실시예 13

독소루비신과 장치 표면의 공유 결합

산소 혈장 예비처리 단계를 거친, 하나의 폴리우레탄 7 French 튜브를 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디

이미드(EDC) 및 20mg/mL의 독소루비신을 함유하는 물:메탄올(30:70) 용액에 침지시킨다. 여러 시간 후(15분, 30분, 60분, 120분),튜브를 용액으로부터 제거하고, 60°C에서 2시간 동안 건조시킨 후, 24시간 동안 진공 건조시킨다.

[0420] 실시예 14

5-플루오로우라실을 폴리우레탄 카테터내로 주입

100mg의 5-플루오로우라실을 20mL의 메탄올 무수물중에 용해시켜 용액을 제조하였다. 폴리우레탄 카테터 튜브를 16시간 동안 이 용액에 침지시켰다. 카테터 튜브를 50°C에서 16시간 동안 진공 건조시켰다.

[0423] 실시예 15

미토잔트론을 폴리우레탄 카테터내로 주입

20mg의 미토잔트론-2HCl을 20mL의 메탄올 무수물중에 용해시켜 용액을 제조하였다. 폴리우레탄 카테터 튜브를 16시간 동안 이 용액에 침지시켰다. 카테터 튜브를 50°C에서 16시간 동안 진공 건조시켰다.

[0426] 실시예 16

독소루비신을 폴리우레탄 카테터내로 주입

20mg의 독소루비신-HCl을 20mL의 메탄올 무수물중에 용해시켜 용액을 제조하였다. 폴리우레탄 카테터 튜브를 16시간 동안 이 용액에 침지시켰다. 카테터 튜브를 50°C에서 16시간 동안 진공 건조시켰다.

[0429] 실시예 17

5-플루오로우라실을 사용한 폴리우레탄 침지 피복

125mg의 5-플루오로우라실 및 2.5g의 Chronoflex AL85A(CT Biomaterials)를 50mL의 THF에 55°C에서 용해시켜 용액을 제조하였다. 용액을 실온으로 냉각시켰다. 폴리우레탄 카테터를 한쪽 끝을 무겁게 하여 용액에 침지시킨 후 바로 제거하였다. 이 과정을 각각의 침지 공정 사이에 1분의 건조 시간 간격을 가지면서 3회 반복하였다. 카테터 튜브를 50°C에서 16시간 동안 진공 건조시켰다.

[0432] 실시예 18

5-플루오로우라실 및 팔미트산을 사용한 폴리우레탄 침지 피복

125mg의 5-플루오로우라실, 62.5mg의 팔미트산 및 2.437g의 Chronoflex AL85A(CT Biomaterials)를 50mL의 THF에 55°C에서 용해시켜 용액을 제조하였다. 용액을 실온으로 냉각시켰다. 폴리우레탄 카테터를 한쪽 끝을 무겁게 하여 용액에 침지시킨 후 바로 제거하였다. 이 과정을 각각의 침지 공정 사이에 1분의 건조 시간 간격을 가지면서 3회 반복하였다. 카테터 튜브를 50°C에서 16시간 동안 진공 건조시켰다.

[0435] 실시예 19

나파온 및 미토잔트론을 사용한 카테터 침지 피복

카테터를 한쪽 끝을 무겁게 하여 5% 나파온 용액(Dupont)에 침지시킨 후, 바로 제거한다. 이 공정을 각각의 침지 공정 사이에 1분 건조 시간 간격을 가지면서 3회 반복하였다. 카테터 튜브를 실온에서 2시간 동안 건조시켰다. 용액을 40mL의 탈이온수중의 1mg의 미토잔트론-2HCl로 제조하였다. 카테터 튜브를 5분 동안 용액에 침지시킨 후, 탈이온수로 세척하고 실온에서 건조시켰다.

[0438] 실시예 20

[0439] 나피온 및 독소루비신을 사용한 카테터 침지 피복

[0440] 카테터를 한쪽 끝을 무겁게 하여 5% 나피온 용액(Dupont)에 침지시킨 후, 바로 제거한다. 이 공정을 각각의 침지 공정 사이에 1분 건조 시간 간격을 가지면서 3회 반복하였다. 카테터튜브를 실온에서 2시간 동안 건조시켰다. 용액을 40ml의 탈이온수중의 1mg의 독소루비신-HCl로 제조하였다. 카테터튜브를 5분 동안 용액에 침지시킨 후, 탈이온수로 세척하고 실온에서 건시켰다.

[0441] 실시예 21

[0442] 방출 완충액의 제조

[0443] 8.22g의 염화나트륨, 0.32g의 일염기성 인산나트륨(일수화물) 및 2.60g의 이염기성 인산나트륨(무수물)을 비아커에 첨가하여 방출 완충액을 제조하였다. 1L의 HPLC 등급 물을 첨가하고, 용액을 모든 염이 용해될 때까지 교반하였다. 필요한 경우, 용액의 pH를 0.1N NaOH 또는 0.1N 인산을 사용하여 pH 7.4 ± 0.2로 조절하였다.

[0444] 실시예 22

[0445] 카테터로부터의 치료제 방출 프로필을 측정하는 방출 연구

[0446] 치료제-부하된 카테터 샘플을 15mL의 배양 튜브에 위치시켰다. 15mL의 방출 완충액(실시예 21)을 배양 튜브에 첨가하였다. 튜브를 Teflon계 나사 캡으로 밀봉시키고, 37°C 오븐에서 회전 훈상에 위치시켰다. 여러 시간 지점에서, 완충액을 배양 튜브로부터 빼내고, 신선 완충액으로 교체한다. 이어서, 빼낸 완충액을 이 완충 용액중에 함유된 치료제의 양에 대하여 분석한다.

[0447] 실시예 23

[0448] 방출 완충액중의 치료제의 HPLC 분석

[0449] 다음 크로마토그래피 조건을 사용하여 방출 배지중의 치료제의 양을 정량하였다.

치료제	질량	이동 쟝	유속 (mL/분)	전개 (시간 (분))	주입 용적 (uL)	검출 파장 (nm)
5-플루오로우라실	YMC ODS-AQ 150x4.6 mm, 5 μ m	PBS, pH 6.8 20% CAN, 20% 메탄올, 54% PBS (pH 3.6)	1	8	100	268
독소주비신	ACE 5 (V02-742) 150x4 mm		1	10	10	254
미토콘트론	ACE 5 C18, 150x4 mm, 5 μ m	인산 원증액(pH 2.3)	1	4	10	658

[0450]

[0451] 실시예 24

[0452] 폴리우레탄 막으로부터의 5-플루오로우라실의 방출 프로필에 대한 팔미트산의 효과

[0453] 25%(w/v) Chronoflex AL 85A(CT Biomaterials) 용액을 THF중에서 제조하였다. 50mg의 5-플루오로우라실을 각각 4개의 신틸레이션 유리병내에서 중량을 측정하였다. 각종 양의 팔미트산을 각각의 유리병에 첨가하였다. 20mL의 폴리우레탄 용액을 각각의 신틸레이션 유리병에 첨가하였다. 샘플을 고체가 모두 용해될 때까지 37°C에서 회전시켰다. 이어서, 샘플을 하나의 방출 라이너 상에서 주조 나이프를 사용하여 막으로서 주조하였다. 샘플을 공기 건조시킨 후, 진공하에서 밤새 건조시켰다. 이를 샘플의 일부분을 사용하여 방출 연구를 수행하였다 (실시예 22). 도 1은 5-플루오로우라실의 방출 프로필에 대한 팔미트산의 효과를 제시하고 있다.

[0454] 실시예 25

[0455] 각종 세균 균주에 대한 약물 주입된 카테터를 시험하기 위한 방사형 확산 검정

[0456] 밤새 배양한 세균 배양물을 1 내지 5개의 최종 용적 5mL의 신선 Mueller Hinton 액체배지로 희석시켰다. 이어서, 100 μ L의 희석된 세균 배양액을 Mueller Hinton 한천 플레이트상에 도포하였다. 약물을 함유하거나 함유하

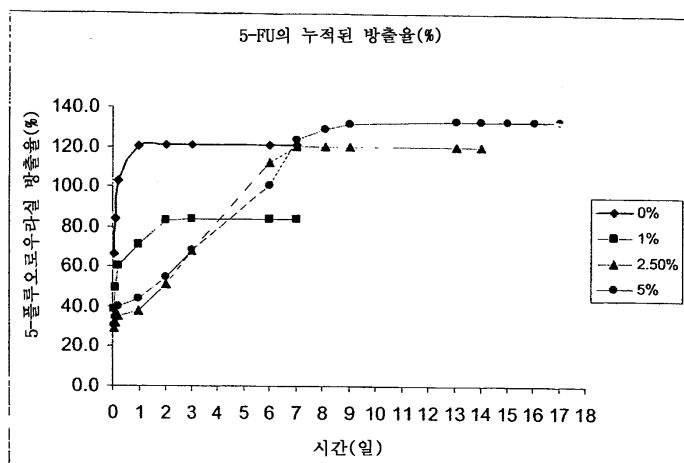
지 않은 시험 물질(예, 카테터튜브)을 플레이트의 중심에 위치시켰다. 예를 들면, 카테터는 전형적으로는 길이가 1cm이고, 직경은 약 3mm이며(폴리우레탄, 실리콘 또는 기타 적합한 물질로 제조될 수 있음), 침지-피복을 통하거나 약물-주입된 피복물을 사용하여 약물이 부하된다. 플레이트를 37°C에서 16 내지 18시간 동안 배양하였다. 이어서, 시험 물질의 둘레 투명 영역을 측정하였고(예, 카테터로부터 세균 증식이 억제된 곳의 거리), 이는 세균 증식 예방 정도를 나타내었다. 시험될 수 있는 각종 세균 균주는 다음을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다: 이. 콜라이 C498 UB1005, 피. 에루기노사 H187, 에스. 아우레우스 C622 ATCC 25923, 및 에스. 에피데미디스 C621.

[0457] 여러 농도(2.5mg/mL 및 5.0mg/mL)의 5-플루오로우라실로 피복된 1cm의 폴리우레탄 카테터를 에스. 아우레우스에 대한 이들의 효과에 대하여 연구하였다. 2.5mg/mL의 5-플루오로우라실 용액중에 피복되고, 상기 기재된 바와 같이 Mueller Hinton 한천 플레이트상에 놓인 카테터 주위의 억제 영역은 $35 \times 39\text{mm}$ 였고, 5.0mg/mL의 5-플루오로우라실 용액중에 피복된 카테터에 있어서는 $30 \times 37\text{mm}$ 였다. 약물이 없는 카테터는 어떠한 억제 영역도 나타나지 않았다. 이들 결과는 에스. 아우레우스의 증식을 억제하는 카테터상에 피복된 5-플루오로우라실의 효과를 증명하고 있다.

[0458] 상기로부터, 예시의 목적으로 본원에 제시된 본 발명의 특이적 양태를 통하여, 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어남이 없이 각종 변형이 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구항을 제외하고는 제한되지 않는다.

도면

도면1



폴리우레탄 샘플로부터의 5-플루오로우라실의
방출 프로필에 대한 팔미트산의 효과