



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0063536
(43) 공개일자 2011년06월10일

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) A61K 38/09 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7008350

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월28일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년04월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/058571

(87) 국제공개번호 WO 2010/039641
국제공개일자 2010년04월08일

(30) 우선권주장
12/242,497 2008년09월30일 미국(US)

(71) 출원인

엔도 파마슈티컬즈, 솔루션스 아이엔씨.

미국 펜실베이니아 19317, 채즈 포트, 엔도 블러바드 100

(72) 발명자

쿠즈마, 페트르

미국 뉴저지 08540, 프린스턴, 브룩 드라이브 이스트 4

크반트, 해리

미국 펜실베이니아 19020, 벤살렘, 씨드 애버뉴 4711

(74) 대리인

임훈빈

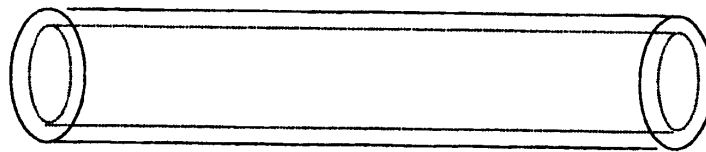
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 폴리우레탄계 폴리머를 함유한 장기 약물 전달 장치 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 생물학적 활성 화합물을 장기간에 걸쳐 일정한 속도로 전달하기 위한 약물 전달 장치로서의 폴리우레탄계 폴리머의 용도 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 상기 장치는 상당한 생체상용성 및 생체적합성이며, 환자(인간 및 동물)에서 조직 또는 기관에 적절한 생물활성 물질을 전달하기 위한 이식물로 유용하다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

대상에 활성 약제를 전달하는 방법에 있어서,

이식형 장치를 대상 내에 이식하는 것을 포함하며, 상기 이식형 장치는 폴리우레탄계 폴리머로 둘러싸인 활성 약제를 포함하고, 상기 폴리우레탄계 폴리머는 대상에 이식후 이식형 장치로부터 활성 약제의 방출을 최적화할 수 있는 하나 이상의 물리적 성질에 따라 선택되는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이식형 장치는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 폴리우레탄계 폴리머는 그의 평형 수함량 또는 굴곡 탄성율(flex modulus)에 기초해 선택되는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 폴리우레탄계 폴리머는 활성 약제의 분자량에 기초해 선택되는 방법.

청구항 5

국소 또는 전신적인 약리 효과를 제공하도록 장시간에 걸쳐 적어도 하나의 활성 약제의 방출을 조절하기 위한 약물 전달 장치에 있어서,

a) 친수성 펜던트(pendant) 그룹, 소수성 펜던트 그룹 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되고 폴리머의 소수성 또는 친수성 정도를 결정하는 하나 이상의 작용기를 포함하며 중공 공간(hollow space)을 한정하도록 형성된 폴리우레탄계 폴리머;

b) 적어도 하나의 활성 약제 및, 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 고체 약물 제제를 포함하고,

상기 고체 약물 제제는 원통형 저장소의 중공 공간내에 위치하며, 폴리머 성질 및 적어도 하나의 활성 약제의 수용해도 특성은 이식후에 장치로부터 적어도 하나의 활성 약제를 소정 방출 속도로 제공하도록 선택되는 약물 전달 장치.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 약물 전달 장치는 적어도 하나의 활성 약제의 수(水) 용해도 특성에 대응하도록 선택된 조건하에서 컨디셔닝(conditioned) 및 프라이밍(primed)되는 약물 전달 장치.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 컨디셔닝 및 프라이밍 조건은 적어도 하나의 활성 약제가 친수성인 경우 수성 매질의 사용을 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 수성 매질은 식염수인 약물 전달 장치.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 컨디셔닝 및 프라이밍 조건은 적어도 하나의 활성 약제가 소수성인 경우 소수성 매질의 사용을 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 소수성 매질은 유성 매질을 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 11

제5항에 있어서, 상기 적어도 하나의 활성 약제는 중추신경계에 작용할 수 있는 약물, 정신자극제, 신경안정제, 항경련제, 근육이완제, 항파킨슨씨병 약제, 진통제, 항염증제, 마취제, 항연축제, 근육수축제, 항미생물제, 항말라리아제, 호르몬제, 교감신경작용제, 심혈관계, 이뇨제 및 항기생충제로 구성된 그룹으로부터 선택되는 약물 전달 장치.

청구항 12

제5항에 있어서, 상기 친수성 펜던트 그룹은 이온성, 카복실, 에테르 및 하이드록실 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 약물 전달 장치.

청구항 13

제5항에 있어서, 상기 소수성 펜던트 그룹은 알킬 및 실록산 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 약물 전달 장치.

청구항 14

제5항에 있어서, 상기 고체 약물 제제는 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 스테아르산인 약물 전달 장치.

청구항 16

제5항에 있어서, 상기 폴리우레탄계 폴리머는 열가소성 폴리우레탄 또는 열경화성 폴리우레탄인 약물 전달 장치.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 열가소성 폴리우레탄은 마크로디올, 디이소시아네이트, 이작용성 사슬 연장제 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 열경화성 폴리우레탄은 다작용성 폴리올, 이소시아네이트, 사슬 연장제 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 열경화성 폴리우레탄은 불포화 결합을 갖는 폴리머 사슬을 포함하며, 여기에 적절한 가교제 및/또는 개시제가 폴리머 서브단위들을 가교화하기 위해 사용되는 약물 전달 장치.

청구항 20

제6항에 있어서, 상기 적절한 컨디셔닝 및 프라임िंग 파라미터가 적어도 하나의 활성 약제의 소정 전달 속도를 확립하기 위해 선택될 수 있으며, 상기 프라임िंग 파라미터는 시간, 온도, 컨디셔닝 매질 및 프라임링 매질인 약물 전달 장치.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 2008년 9월 30일 출원된 미국 출원 제12/242,497호를 우선권으로 주장하며, 그의 전체내용은 본원에 참고로 인용된다.

배경 기술

배경

뛰어난 생체적합성, 생체안정성 및 물리적 성질로 인해, 폴리우레탄 또는 폴리우레탄-함유 폴리머는 심박동기 도선, 인공 심장, 심장 판막, 스텐트 피복물, 인공 힘줄, 동맥 및 혈관을 비롯한 많은 이식형 장치를 제조하는데 사용되고 있다. 그러나, 폴리우레탄 이식형 장치를 사용하여 활성 약제를 전달하기 위한 제제는 약물을 0차 속도로 확산하도록 액체 매질이나 담체를 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

요약

본 원에는 하나 이상의 활성 약제를 포함하는 고체 제제가 폴리우레탄 이식형 장치의 코어에 사용되어 활성 약제가 이식형 장치로부터 0차로 조절 방출될 수 있다는 예기치 않은 발견에 기초한 방법 및 조성물이 개시된다. 활성 약제 및 폴리우레탄 코팅은 다양한 물리적 파라미터를 기초로 선택될 수 있으며, 이어 이식형 장치로부터 활성제의 방출 속도는 임상 및/또는 시험관내 시험을 기초로 하여 임상적으로 관련된 방출 속도로 최적화될 수 있다.

일 구체예에는 폴리우레탄계 폴리머로 둘러싸인 활성 약제를 포함하는 이식형 장치를 대상내에 이식하는 것을 포함하여, 대상에 활성 약제를 전달하는 방법에 관한 것으로, 상기 폴리우레탄계 폴리머는 대상에 이식후 이식형 장치로부터 활성 약제의 방출을 최적화할 수 있는 하나 이상의 물리적 성질에 준해 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 이식형 장치는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머는 그의 평형 수함량 또는 굴곡 탄성율(flex modulus)에 기초해 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머는 활성 약제의 분자량에 기초해 선택된다.

일 구체예에는 국소 또는 전신적인 약리 효과를 제공하도록 장시간에 걸쳐 적어도 하나의 활성 약제의 방출을 조절하기 위한 약물 전달 장치에 관한 것으로, 이는 a) 친수성 펜던트(pendant) 그룹, 소수성 펜던트 그룹 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되고 폴리머의 소수성 또는 친수성 정도를 결정하는 하나 이상의 작용기를 포함하며 중공 공간(hollow space)을 한정하도록 형성된 폴리우레탄계 폴리머; 및 b) 적어도 하나의 활성 약제 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 고체 약물 제제를 포함하며, 상기 고체 약물 제제는 원통형 저장소의 중공 공간내로 한정되고, 폴리머 성질 및 적어도 하나의 활성 약제의 수용해도 특성은 이식후에 장치로부터 적어도 하나의 활성 약제를 소정 방출 속도로 제공하도록 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 약물 전달 장치는 적어도 하나의 활성 약제의 수용해도 특성에 대응하도록 선택된 조건하에서 컨디셔닝(conditioned) 및 프라이밍된다(primed). 특정 구체예에 있어서, 컨디셔닝 및 프라이밍 조건은 적어도 하나의 활성 약제가 친수성인 경우 수성 매질(예를 들면, 식염수)의 사용을 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 컨디셔닝 및 프라이밍 조건은 적어도 하나의 활성 약제가 소수성인 경우 소수성 매질(예를 들면, 유성 매질)의 사용을 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 적어도 하나의 활성 약제는 중추신경계에 작용할 수 있는 약물, 정신자극제, 신경안정제, 항경련제, 근육이완제, 항과킨슨씨병 약제, 진통제, 항염증제, 마취제, 항연축제, 근육수축제, 항미생물제, 항말라리아제, 호르몬제, 교감신경작용제, 심혈관계, 이뇨제 및 항기생충제로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 친수성 펜던트 그룹은 이온성, 카복실, 에테르 및 하이드록실 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 소수성 펜던트 그룹은 알킬 및 실록산 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 특정 구체예에 있어서, 고체 약물 제제는 약제학적으로 허용되는 담체(예를 들면, 스테아르산)를 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머는 열가소성 폴리우레탄 또는 열경화성 폴리우레탄이다. 특정 구체예에 있어서, 열가소성 폴리우레탄은 마크로디올, 디이소시아네이트, 이작용성 사슬 연장제 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 열경화성 폴리우레탄은 다작용성 폴리올, 이소시아네이트, 사슬 연장제 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 특정 구체예에 있어서, 열경화성 폴리우레탄은 불포화 결합을 갖는 폴리머 사슬을 포함하며, 여기에서는 적절한 가교제 및/또는 개시제가 폴리머 서브단위들을 가교화하기 위해 사용된다. 특정 구체예에 있어서, 적절한 컨디셔닝 및 프라이밍 파라미터는 적어도 하나의 활성 약제의 소정 전달 속도를 확립하도록 선택될 수 있으며, 상기 프라이밍 파라미터는 시간, 온도, 컨디셔닝 매질 및 프라이밍 매질이다.

도면의 간단한 설명

[0009]

도 1은 두 개방 단부를 구비한 이식물의 측면도이다.

도 2는 이식물을 막기 위해 사용되는 사전 제작된 말단 플러그의 측면도이다.

도 3은 하나의 개방 단부를 구비한 이식물의 측면도이다.

도 4는 이식물을 사용한 히스트렐린의 용출 속도를 보여주는 그래프이다.

도 5는 이식물로부터 날트렉손의 용출 속도를 보여주는 그래프이다.

도 6은 폴리우레탄 이식물로부터 날트렉손의 용출 속도를 보여주는 그래프이다.

도 7은 폴리우레탄 이식물로부터 LHRH 작용제(히스트렐린)의 용출 속도를 보여주는 그래프이다.

도 8은 폴리우레탄 이식물로부터 클로니딘의 용출 속도를 보여주는 그래프이다.

도 9a 및 9b는 Carbothane[®] PC-3595A로부터 용출을 나타내는 그래프이다. 도 9a는 튜빙 섹션의 개시부, 중간부 및 말단부 섹션을 나타낸다. 용출은 수조 또는 오비탈 셰이커(orbital shaker)에서 수행하였다. 도 9b는 특정 로트내 재료의 균일성을 평가하기 위한 일환으로 튜빙 코일의 개시부, 중앙부 및 말단부를 구비한 튜빙 섹션으로 제조된 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 나타내는 그래프이다. 샘플은 수조를 사용한 경우 용출성을 알아보기 위해 1 년동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

도 10은 용출 매질로 염수 대 하이드록시프로필 베타셀룰로스 수용액(인산 완충염수중에 15%)을 사용한 경우 효과를 평가하기 위한 일환으로 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 보여주는 그래프이다. 샘플은 11 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

도 11a 및 11b는 친수성 및 소수성 폴리우레탄 물질로부터 활성제의 방출을 평가하기 위한 일환으로 Carbothane[®] PC-3595A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 4500 psi)과 Tecophilic[®] HP-60D-20 폴리우레탄 이식물(EWC, 14.9%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 비교한 그래프이다. 샘플은 Carbothane[®] 이식물에 대해 22 주동안 주 단위로 평가되었다. 샘플은 Tecophilic[®] 이식물에 대해 15 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다. 도 11b는 Tecophilic[®] HP-60D-20 폴리우레탄 이식물(EWC, 14.9%) 단독으로부터 15 주동안 주 단위로 샘플링된 리스페리돈의 방출 속도 그래프이다.

도 12는 Tecoflex[®] EG-80A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 1000 psi) 및 2개 등급의 Tecophilic[®] 폴리우레탄 이식물, HP-60D-35 및 HP-60D-60(각각 EWC, 23.6% 및 30.8%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 비교한 그래프이다. 모두 10 주동안 주 단위로 샘플링되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

도 13은 실시예 8에 기술된 비글견 연구에 사용된 이식물에 대해 시험관내 대조군으로 제공되는 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 보여주는 그래프이다. 이들 이식물의 시험관내 용출 연구는 생체내-시험관내 상관관계를 평가하기 위한 일환으로 대상 이식물의 이식 당일 에 개시되었다.

도 14는 실시예 8에 기술된 비글견 연구에서 리스페리돈의 생체내 혈장 농도에 대한 그래프이다. 하부 플롯은 하나의 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다. 상부 플롯은 두개의 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다.

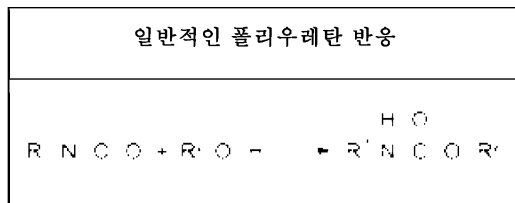
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

상세한 설명

[0011] 폴리우레탄계 폴리머의 우수한 특성을 이용하기 위한 것으로, 본 발명은 국소 또는 전신적인 약리 효과를 제공하도록 장시간에 걸쳐 약물을 속도 조절 방식으로 방출하기 위한, 약물 전달 장치로서 폴리우레탄계 폴리머의 용도에 관한 것이다. 약물 전달 장치는 저장소내에 약물의 전달 속도를 조절하는 폴리우레탄계 폴리머로 둘러싸인 원통형 저장소를 포함할 수 있다. 저장소는 하나 이상의 활성 성분 및, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제제, 예를 들면, 고체 제제를 함유한다. 담체는 폴리머를 통해 활성 성분을 용이하게 확산시키고, 저장소내 약물의 안정성을 확보하도록 제제화된다.

[0012] 폴리우레탄은 우레탄 결합으로 연결된 유기 단위 사슬로 이루어진 임의의 폴리머이다. 폴리우레탄 폴리머는 적어도 두 이소시아네이트 작용기를 함유하는 모노머를 적어도 두 알콜 그룹을 함유하는 다른 모노머와 축매의 존재하에 반응시킴으로써 형성된다. 폴리우레탄 제제는 매우 광범위한 강성, 경도 및 밀도를 포괄한다.



[0013]

[0014] 폴리우레탄은 에폭사이드, 불포화 폴리에스테르 및 페놀류를 포함하는 "반응 폴리머"로 불리는 부류의 화합물이다. 우레탄 결합은 이소시아네이트 그룹, $-N=C=O$ 와 하이드록실 (알콜) 그룹, $-OH$ 의 반응으로 생성된다. 폴리우레탄은 축매 및 다른 첨가제의 존재하에서 폴리이소시아네이트와 폴리알콜(폴리올)의 중부가 반응으로 생성된다. 이 경우, 폴리이소시아네이트는 2 이상의 이소시아네이트 작용기, $R-(N=C=O)_{n \geq 2}$ 를 가지는 분자이며, 폴리올은 2 이상의 하이드록실 작용기, $R'-(OH)_{n \geq 2}$ 를 가지는 분자이다. 반응 생성물은 우레탄 결합, $-RNHCOOR'$ 를 가지는 폴리머이다. 이소시아네이트는 활성 수소를 가지는 어떤 분자와도 반응한다. 중요하게도, 이소시아네이트는 물과 반응하여 우레아 결합 및 이산화탄소 가스를 생성하며; 이들은 또한 폴리테트라아민과 반응하여 폴리우레아를 형성한다.

[0015]

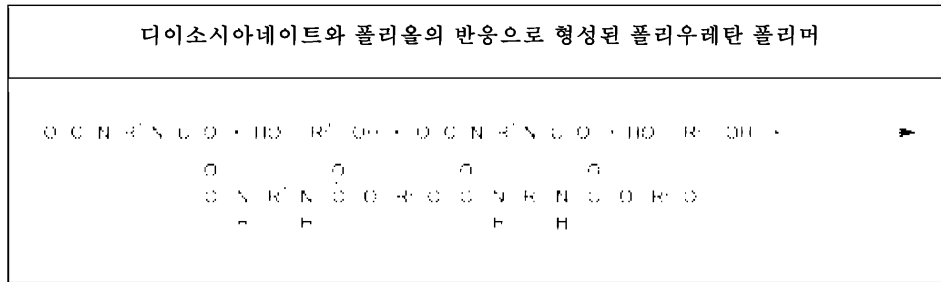
폴리우레탄은 액체 이소시아네이트와 폴리올, 축매 및 기타 첨가제의 액체 블렌드를 반응시킴으로써 상업적으로 생성된다. 이들 두 성분은 폴리우레탄 시스템, 또는 간단히 시스템으로 칭해진다. 이소시아네이트는 보통 북아메리카에서 "A-측(side)" 또는 단순히 "이소"로 불리며, 시스템의 강성 백본(또는 "경질 세그먼트")을 나타낸다. 폴리올 및 기타 첨가제의 블렌드는 보통 "B-측" 또는 "폴리"로 불리며, 시스템의 작용 부분(또는 "연질 세그먼트")을 나타낸다. 이러한 혼합물은 또한 "수지" 또는 "수지 블렌드"로 불릴 수도 있다. 수지 블렌드 첨가제는 사슬 연장제, 가교제, 계면활성제, 난연제, 취입제, 안료 및 충전제를 포함할 수 있다. 약물 전달 응용시, "연질 세그먼트"는 폴리머를 통해 활성 약제 성분(API)의 확산성을 결정하는 특성을 부여하는 폴리머 부분을 나타낸다.

[0016]

이들 물질의 탄성적 특성은 폴리머의 경질 및 연질 코폴리머 세그먼트의 상 분리로 유도되며, 우레탄 경질 세그먼트 도메인은 무정형 폴리에테르 (또는 폴리에스테르) 연질 세그먼트 도메인간의 가교제로 작용한다. 이러한 상 분리는 주로 비극성 저융점 연질 세그먼트가 극성 고평융점 경질 세그먼트와 비상용성이기 때문에 일어난다. 고분자량 폴리올로부터 형성되는 연질 세그먼트는 이동성이며, 보통은 코일 형상으로 존재하는 반면에, 이소시아네이트 및 사슬 연장제로부터 형성되는 경질 세그먼트는 강성이며 부동성이다. 경질 세그먼트는 연질 세그먼트에 공유 결합하기 때문에, 이들은 폴리머 사슬의 연성 유동을 억제하여 탄성 리질리언시(resiliency)를 만들게 된다. 기계적 변형시, 연질 세그먼트 부분은 코일이 풀림으로써 스트레스를 받게되고, 경질 세그먼트는 스트레스 방향으로 정렬되기 시작한다. 이러한 경질 세그먼트의 재배향 및 이에 따른 강력한 수소-결합은 높은 인장강도, 신장 및 내인열 값에 기여한다.

[0017]

중합 반응은 삼차 아민, 예를 들어, 디메틸사이클로헥실아민 등, 및 유기 금속성 화합물, 예를 들어, 디부틸틴 디라우레이트 또는 비스무스 옥타노에이트 등에 의해 촉매화된다. 또한, 축매는 우레탄(겔) 반응[예를 들어, 1,4-디아자비스사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO 또는 TEDA로도 불림)], 또는 우레아(취입) 반응[예컨대 비스-(2-디메틸아미노에틸)에테르], 또는 특히 이소시아네이트 삼량체화 반응[예컨대 포타슘 옥타노에이트] 선호 여부에 준해 선택될 수 있다.



[0018]

[0019]

폴리우레탄 폴리머를 형성하는 데에는 2 이상의 작용기를 가지는 이소시아네이트가 필요하다. 볼륨식(volume wise), 방향족 이소시아네이트가 전세계 다이소시아네이트 생산의 대부분을 차지한다. 지방족 및 지환식 이소시아네이트는 또한 폴리우레탄 물질에 중요한 빌딩 블록(building block)이나, 부피는 훨씬 작다. 여기에는 많은 이유가 있다. 첫째, 방향족-결합 이소시아네이트 그룹은 지방족 보다 훨씬 더 반응적이다. 둘째로, 방향족 이소시아네이트의 사용이 더 경제적이다. 지방족 이소시아네이트는 최종 생성물에 특별한 성질이 필요한 경우에만 사용된다. 예를 들자면, 안정한 경질 코팅 및 엘라스토머는 지방족 이소시아네이트로만 얻을 수 있다. 지방족 이소시아네이트는 또한 고유 안정성 및 탄성성으로 인해 폴리우레탄 생체물질을 생산하는데 유리하다.

[0020]

지방족 및 지환식 이소시아네이트의 예로는 예를 들어, 1,6-헥사메틸렌 다이소시아네이트(HDI), 1-이소시아네이트-3-이소시아네이트메틸-3,5,5-트리메틸사이클로헥산(이소포론 다이소시아네이트, IPDI) 및 4,4'-다이소시아네이트 디사이클로헥실메탄(H12MDI)을 들 수 있다. 이들은 안정한 경질 비황변 폴리우레탄 코팅 및 엘라스토머를 생산하는데 사용된다. H12MDI 예비폴리머는 광투명성 및 내가수분해성을 지니는 고성능 코팅 및 엘라스토머를 생산하는데 사용된다. Tecoflex[®], Tecophilic[®] 및 Carbothane[®] 폴리우레탄은 모두 H12MDI 예비폴리머로부터 제조된다.

[0021]

폴리올은 개시제 및 모노머 빌딩 블록으로부터 제조된 고분자량 물질이며, 폴리우레탄 시스템으로 도입된 경우, 폴리머의 "연질 세그먼트"를 나타낸다. 이들은 대부분 에폭사이드(옥시란)와 활성 수소-함유 개시 화합물의 반응으로 제조된 폴리에테르 폴리올, 또는 다작용성 카복실산 및 하이드록실 화합물의 중축합으로 제조된 폴리에스테르 폴리올로 용이하게 분류된다.

[0022]

Tecoflex[®] 폴리우레탄 및 Tecophilic[®] 폴리우레탄은 지환식 폴리머이며, 폴리에테르계 폴리올로부터 제조된 타입을 가진다. Tecoflex[®] 폴리우레탄의 경우, 폴리올 세그먼트의 일반 구조는 다음과 같이 나타내어진다:

[0023]



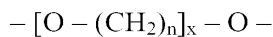
[0024]

상기 식에서, "x"의 증가는 유연성 증가(극률 탄성율; "FM" 감소)를 나타내며, 약 1000 내지 92,000 psi 범위의 FM을 산출한다. 이들 물질로부터 약물이 방출된다는 관점에서, FM이 증가함에 따라 상대적으로 소수성인 API의 방출이 감소한다.

[0025]

Tecophilic[®] (친수성) 폴리우레탄의 경우, 폴리올 세그먼트의 일반 구조는 다음과 같이 나타내어진다:

[0026]



[0027]

상기 식에서, "n" 및 "x" 증가는 친수성 변동을 나타내며, 약 5% 내지 43% 범위의 평형 함수량(%EWC)을 산출한다. 이들 물질로부터 약물이 방출된다는 관점에서, %EWC가 증가함에 따라 상대적으로 친수성인 API의 방출이 증가한다.

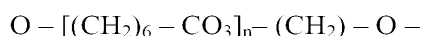
[0028]

특수 폴리올은, 예를 들어, 폴리카보네이트 폴리올, 폴리카프로락톤 폴리올, 폴리부타디엔 폴리올 및 폴리설파이드 폴리올을 포함한다.

[0029]

Carbothane[®] 폴리우레탄은 지환식 폴리머로서, 폴리카보네이트계 폴리올로부터 생성된 타입을 가진다. 폴리올 세그먼트의 일반 구조는 다음과 같이 나타내어진다:

[0030]



[0031] 상기 식에서, "n"의 증가는 유연성 증가(FM 감소)를 나타내며, 약 620 내지 92,000 psi 범위의 FM을 산출한다. 이들 물질로부터 약물이 방출된다는 관점에서, FM이 증가함에 따라 상대적으로 소수성인 API의 방출이 감소할 것이다.

[0032] 사슬 연장제 및 가교제는 폴리우레탄 섬유, 엘라스토머, 접착제 및 특정 인테그랄 스킨(integral skin) 및 미소 세포 폼의 폴리머 형태에 중요한 역할을 하는 저분자량 하이드록실- 및 아민-말단 화합물이다. 사슬 연장제의 예로서는 예를 들어, 에틸렌 글리콜, 1,4-부탄디올(1,4-BDO 또는 BDO), 1,6-헥산디올, 사이클로헥산 디메탄올 및 하이드로퀴논 비스(2-하이드록시에틸) 에테르(HQEE)를 들 수 있다. 이들 글리콜은 모두 상 분리가 용이하고, 명확히 규정된 경질 세그먼트 도메인을 형성하며, 용융 가공성인 폴리우레탄을 형성한다. 이들은 모두 열가소성 폴리우레탄에 적합하나, 유도된 비스-페닐 우레탄이 고 경질 세그먼트 수준에서 바람직하지 않은 분해를 겪기 때문에 에틸렌 글리콜은 제외된다. Tecophilic[®], Tecoflex[®] 및 Carbothane[®] 폴리우레탄은 모두 1,4-부탄디올을 사슬 연장제로 사용한다.

[0033] 본 발명은 치료 효과를 극대화하고 원치않는 부작용을 최소화하기 위해서 방출 속도 조절(예를 들면, 0차 방출 속도), 치료를 종료할 필요가 있는 경우 장치 회수 용이성, 흡수 변동성이 적은 생체이용성 및 일차 통과 대사 비존재와 같은 목적을 이룰 수 있는 약물 전달 장치를 제공한다.

[0034] 약물의 방출 속도는 원통형 저장소 장치(캐트리지)에 적합한 픽의 확산 법칙(Fick's Law of Diffusion)으로 제어된다. 하기 식은 서로 다른 파라미터간 관계를 기술한다:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{2 \pi h p \Delta C}{\ln (r_o/r_i)}$$

[0035]

[0036] 상기 식에서,

[0037] dM/dt 는 약물 방출 속도이고;

[0038] h는 충전된 장치 부분의 길이이며;

[0039] ΔC 는 저장소 벽을 통한 농도 구배이고;

[0040] r_o/r_i 는 장치의 외반경 대 내반경의 비이며;

[0041] p는 사용한 폴리머의 침투계수이다.

[0042] 침투계수는 주로 폴리머의 친수성 또는 소수성, 폴리머 구조 및 약물과 폴리머의 상호작용으로 조절된다. 폴리머 및 활성 성분이 선택되지만 하면, p는 상수이고, 원통형 장치가 생성되지만 하면, h, r_o 및 r_i 는 고정되며 일정하게 유지된다. ΔC 는 일정하게 유지된다.

[0043] 장치의 기하구조를 가능한 정밀하게 유지하기 위하여, 장치, 예를 들면, 원통형 장치는 열가소성 폴리우레탄 폴리머의 경우 정밀 압출 또는 정밀 성형 공정, 및 열경화성 폴리우레탄 폴리머의 경우 반응 사출 성형 또는 스피ن 캐스팅 공정으로 제조될 수 있다.

[0044] 캐트리지는 한쪽 단부가 폐쇄되거나 양 단부가 개방된 채로 제조될 수 있다. 개방 단부는, 예를 들어, 평활한 단부 및 단단한 밀봉을 위해 사전 제작된 말단 플러그(들), 또는 열가소성 폴리우레탄의 경우에는, 당업자들에게 주지된 가열 봉합 기술로 막을 수 있다. 활성제 적재를 극대화하기 위해 고체 활성제 및 담체를 펠렛형으로 압축할 수 있다.

[0045] 이식물의 위치를 식별하기 위해서, 방사선 불투과성 물질을 저장소에 삽입하거나, 캐트리지를 봉합하기 위해 사용되는 말단 플러그에 위치시켜 전달 장치로 도입할 수 있다.

[0046] 캐트리지가 충전 저장소를 갖는 양 단부상에서 봉합되면, 이들은 일정한 전달 속도를 확보하기 위해 적절한 시간동안 임의로 컨디셔닝 및 프라이밍될 수 있다.

[0047] 약물 전달 장치의 컨디셔닝은 활성제(약물)를 저장소를 둘러싼 폴리우레탄계 폴리머에 적재하는 것을 포함한다. 프라이밍은 약물이 폴리우레탄계 폴리머에 적재되는 것을 중단시킴으로써 이식물이 실제 사용되기 전 활성제의 손실을 방지한다. 컨디셔닝 및 프라이밍 단계에 사용되는 조건은 활성제, 온도 및 수행 매질에 좌우된다. 컨디

서닝 및 프라이밍 조건은 일부 경우에 동일할 수 있다.

- [0048] 약물 전달 장치의 제조공정에서 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 특정 약물의 방출을 예정 속도로 제공하도록 행해진다. 친수성 약물을 함유하는 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 수성 매질, 예를 들면, 식염수에서 행해질 수 있다. 소수성 약물을 함유하는 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 일반적으로 소수성 매질, 예를 들어, 유성 매질에서 수행된다. 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 세가지 특정 인자, 즉 온도, 매질 및 시간을 조절함으로써 수행될 수 있다.
- [0049] 당업자라면 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계가 장치가 놓이는 매질에 영향을 받을 것임을 알 것이다. 친수성 약물은 예를 들어, 수용액, 예를 들면, 식염수에서 컨디셔닝 및 프라이밍될 수 있다. 예컨대, 히스트렐린 및 날트렉손 이식물은 식염수, 보다 구체적으로는 나트륨 함량 0.9%의 식염수에서 컨디셔닝되고, 염화나트륨 함량 1.8%의 식염수에서 프라이밍될 수 있다.
- [0050] 약물 전달 장치를 컨디셔닝 및 프라이밍하는데 사용되는 온도는 광범위 온도로 달라질 수 있으며, 예를 들면, 약 37 °C이다.
- [0051] 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍에 이용되는 시간은 특정 이식물 또는 약물에 대해 원하는 방출 속도에 따라서 약 1 일 내지 수 주로 달라질 수 있다. 원하는 방출 속도는 펠렛 제제에 사용되는 특정 약제와 관련하여 당업자들이 결정한다.
- [0052] 당업자들이라면 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계가 이식물내에 함유된 약물의 방출 속도를 최적화한다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍에 시간 소요가 짧을수록 더 장시간의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계를 거친 유사 약물 전달 장치에 비해 약물의 방출 속도가 저하된다.
- [0053] 컨디셔닝 및 프라이밍 단계에서의 온도가 또한 방출 속도에 영향을 미칠 것이며, 온도가 낮을수록 고온 처리를 거친 유사 약물 전달 장치에 비해 약물의 방출 속도가 저하된다.
- [0054] 유사하게, 수용액, 예를 들면, 식염수의 경우, 용액의 염화나트륨 함량이 약물 전달 장치에 대해서 어떤 타입의 방출 속도가 얻어질지를 결정한다. 보다 구체적으로, 염화나트륨의 함량이 낮을수록 컨디셔닝 및 프라이밍 단계를 거친 염화나트륨 함량이 더 높은 약물 전달 장치에 비해 약물의 방출 속도가 높아진다.
- [0055] 컨디셔닝 및 프라이밍 단계의 주된 차이가 컨디셔닝 및 프라이밍 매질이 소수성 매질, 더욱 구체적으로 유성 매질인 소수성 약물에 동일한 조건이 적용된다.
- [0056] 전달될 수 있는 약물(활성제)로는 중추신경계에 작용할 수 있는 약물, 정신자극제, 신경안정제, 항경련제, 근육이완제, 항과킨슨씨병 약제, 진통제, 항염증제, 마취제, 항연축제, 근육수축제, 항미생물제, 항말라리아제, 호르몬제, 교감신경작용제, 심혈관계, 이뇨제, 항기생충제 등을 들 수 있다. 약물은 또한, 예를 들면 비뇨기과적 장애를 치료 또는 예방하기 위해 비뇨기과에서 사용하기 위한 약물 또는 피임용 약물을 포함하며, 이들로는 발루비신, 독소루비신, 방광암 세포독성제, 5-아미노 살리실산(5-ASA), 하이드로코르티손, 텍사메타손, 항염증제, 트로스피움 클로라이드, 탐솔로신, 옥시부티닌 및 임의의 호르몬(예를 들자면 에티닐 에스트라디올, 레보노르게스트렐, 에스트라디올, 테스토스테론 등)을 들 수 있으나, 이들로만 한정되지는 않는다. 비뇨기과 용도는 예를 들면 방광암, 간질성 방광염, 방광 염증, 과활동성 방광, 전립선 비대(BPH), 피임, 폐경후 증상 및 생식샘 기능 저하증을 포함한다. 방광에 사용하기 위한 이식형 장치의 치수는 예를 들면, 약 2 mm 내지 약 10 mm, 약 3 mm 내지 약 6 mm, 또는 직경 약 2.7 mm 및 길이 약 50 mm 이하일 수 있다.
- [0057] 본 발명은 생물학적 활성 화합물을 장시간동안 속도 조절 방식으로 전달하기 위한 이식형 약물 장치를 형성하도록 폴리우레탄계 폴리머, 열가소성 수지 또는 열경화성 수지를 적용하는 것에 중점을 둔다. 폴리우레탄 폴리머는, 예를 들어, 사용된 폴리우레탄 유형에 따라, 압출, (반응) 사출 성형, 압축 성형, 또는 스핀-캐스팅(참조예: 미국 특허 제5,266,325호 및 5,292,515호)을 통해 하나 이상의 개방 단부를 구비한 원통형 중공관으로 제조될 수 있다.
- [0058] 열가소성 폴리우레탄은 압출, 사출 성형 또는 압축 성형을 통해 가공될 수 있다. 열경화성 폴리우레탄은 반응 사출 성형, 압축 성형, 또는 스핀-캐스팅을 통해 가공될 수 있다. 원통형 중공관의 치수는 가능한 정밀하여야 한다.
- [0059] 폴리우레탄계 폴리머는 다작용성 폴리올, 이소시아네이트 및 사슬 연장제로부터 합성된다. 각 폴리우레탄의 특성은 그의 구조에 기인할 수 있다.

- [0060] 열가소성 폴리우레탄은 마크로디올, 디이소시아네이트, 및 이작용성 사슬 연장제로 제조된다(예: 미국 특허 제 4,523,005호 및 5,254,662호). 마크로디올은 연결 도메인을 구성한다. 디이소시아네이트 및 사슬 연장제는 경질 도메인을 구성한다. 경질 도메인은 폴리머에 대한 물리적 가교 부위로 제공된다. 이들 두 도메인의 비를 변화시킴으로써 폴리우레탄의 물리적 특성, 예를 들면, 굴곡 탄성율을 변경시킬 수 있다.
- [0061] 열경화성 폴리우레탄은 다작용성(이작용성 초과) 폴리올 및/또는 이소시아네이트 및/또는 사슬 연장제로 제조될 수 있다(예: 미국 특허 제 4,386,039호 및 4,131,604호). 열경화성 폴리우레탄은 또한 화학적 가교가 일어나도록 폴리머 사슬내에 불포화 결합, 적절한 가교제 및/또는 개시제를 도입함으로써 제조될 수도 있다(예: 미국 특허 제 4,751,133호). 가교 부위 및 분산 방법을 조절함으로써 활성제의 방출 속도를 조절할 수 있다.
- [0062] 목적하는 특성에 따라, 폴리올 백본의 변경을 통해 상이한 작용기가 폴리우레탄 폴리머 사슬에 도입될 수 있다. 장치가 수용성 약물을 전달하기 위해 사용되는 경우에는, 폴리머의 친수성을 증가시키기 위해 이온성, 카복실, 에테르 및 하이드록실 그룹과 같은 친수성 펜던트 그룹이 폴리올로 도입된다(예: 미국 특허 제 4,743,673호 및 5,354,835호). 장치가 소수성 약물을 전달하기 위해 사용되는 경우에는, 폴리머의 소수성을 증가시키기 위해 알킬, 실록산 그룹과 같은 소수성 펜던트 그룹이 폴리올로 도입된다(예: 미국 특허 제 6,313,254호). 활성제의 방출 속도는 또한 폴리우레탄 폴리머의 친수성/소수성으로 조절될 수 있다.
- [0063] 열가소성 폴리우레탄의 경우, 물리적인 치수가 일치하는 두개의 개방 단부 중공관을 제공하도록 정밀 압출 및 사출 성형을 선택하는 것이 바람직하다(도 1). 저장소는 활성제 적재량을 최대화시키기 위하여 활성제 및 담체를 함유하는 적절한 제제에 자유로이 적재되거나 사전 제작된 펠렛에 충전될 수 있다. 한쪽 개방 단부는 먼저 제제를 중공관에 적재하기 전에 봉합되어야 한다. 두 개방 단부를 봉합하기 위하여, 두개의 사전 제작된 말단 플러그(도 2)가 사용될 수 있다. 봉합 단계는 열 또는 용매나, 단부를, 바람직하게는 영구적으로 봉합하기 위한 임의의 다른 수단을 적용하여 수행될 수 있다.
- [0064] 열경화성 폴리우레탄의 경우에는, 경화 메카니즘에 따라 정밀 반응 사출 성형 또는 스핀 캐스팅을 선택하는 것이 바람직하다. 경화 메카니즘이 열을 이용하여 수행되는 경우에는 반응 사출 성형이 이용되며, 경화 메카니즘이 광 및/또는 열을 이용하여 수행되는 경우에는 스핀 캐스팅이 이용된다. 하나의 개방 단부를 구비한 중공관(도 3)은, 예를 들어, 스핀 캐스팅으로 제조될 수 있다. 두개의 개방 단부를 구비한 중공관은, 예를 들어, 반응 사출 성형으로 제조될 수 있다. 저장소는 열가소성 폴리우레탄과 동일한 방식으로 적재될 수 있다.
- [0065] 개방 단부를 봉합하기 위하여, 적절한 광-개시 및/또는 열-개시 열경화성 폴리우레탄 제제를 이용하여 개방 단부를 충전할 수 있으며, 이는 광 및/또는 열로 경화된다. 예를 들어, 사전 제작된 말단 플러그 및 개방 단부 사이의 계면에 적절한 광-개시 및/또는 열-개시 열경화성 폴리우레탄 제제를 적용하고, 이를 광 및/또는 열이나, 또는 단부를, 바람직하게는 영구적으로 봉합하기 위한 임의의 다른 수단으로 경화시킴으로써, 사전 제작된 말단 플러그가 또한 개방 단부를 봉합하기 위해 이용될 수도 있다.
- [0066] 최종 공정은 활성제에 필요한 전달 속도를 이루기 위한 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍을 포함한다. 활성 성분은 타입, 즉 친수성 또는 소수성에 따라, 적절한 컨디셔닝 및 프라이밍 매질이 선택된다. 친수성 활성제에는 수성 매질이 바람직하고, 소수성 활성제에는 유성 매질이 바람직하다.
- [0067] 당업자가 익히 알고 있는 바와 같이, 본 발명의 바람직한 구체예에는 그의 범주를 벗어나지 않고 다양하게 변형이 가해질 수 있다. 본원에 포함된 모든 것은 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 한정할 의도는 아닌 것으로 이해하여야 한다.
- [0068] **실시예**
- [0069] 실시예 1
- [0070] Tecophilic® 폴리우레탄 폴리머 튜브는 써머딕스 폴리머 프로덕츠사(Thermedics Polymer Products)에서 공급한 것이며, 정밀 압출 공정으로 제조된 것이다. Tecophilic® 폴리우레탄은 건조 수지 중량에 대해 150% 이하의 상이한 평형 함수량(EWC)으로 제제화될 수 있는 지방족 폴리에테르계 열가소성 폴리우레탄의 일종이다. 압출 등급 제제는 열성형된 튜빙 또는 다른 구성성분의 최대 물리적 성질을 제공하도록 설계되며, 말단 캡 구조는 도 1 내지 3에 도시되었다.
- [0071] 써머딕스 폴리머 프로덕츠사로부터 입수할 수 있는 폴리머의 물리적 데이터를 하기에 제공하였다(미국 재료 시

협회(American Society for Testing and Materials(ASTM)에서 제시하는 바와 같이 시험 수행, 표 1).

표 1

대표적인 Tecophilic[®] 물리적 시험 데이터

	ASTM	HP-60D-20	HP-60D-35	HP-60D-60	HP-93A-100
듀로미터 (쇼어 경도)	D2240	43D	42D	41D	83A
비중	D792	1.12	1.12	1.15	1.13
굴곡 탄성율 (psi)	D790	4,300	4,000	4,000	2,900
건조시 최대 인장력 (psi)	D412	8,900	7,800	8,300	2,200
습윤시 최대 인장력 (psi)	D412	5,100	4,900	3,100	1,400
건조시 신장율 (%)	D412	430	450	500	1,040
습윤시 신장율 (%)	D412	390	390	300	620

HP-60D-20을 내경 1.75 mm이고 두께 0.30 mm인 튜브로 압출하였다. 이어, 튜브를 25 mm 길이로 절단하였다. 튜브의 한 단부를 가열 밀봉기로 봉합하였다. 봉합 시간은 1 분 미만이다. 4개의 히스트렐린 아세테이트 펠렛을 튜브에 로딩하였다. 각 펠렛의 무게는 대략 13.5 mg 정도로 총 54 mg이다. 각각의 펠렛은 98% 히스트렐린 및 2% 스테아르산의 혼합물로 구성되었다. 튜브의 제2 개방 단부를 제1 단부와 동일한 방식으로 열 봉합하였다. 이어, 로딩된 이식물을 컨디셔닝하고 프라이밍 처리하였다. 컨디셔닝은 0.9% 식염수에서 하루동안 실온에서 수행하였다. 컨디셔닝 완료후, 이식물을 프라이밍 처리하였다. 프라이밍은 1.8% 식염수에서 하루동안 실온에서 수행하였다. 각각의 이식물을 인체의 pH를 모방하도록 선택된 매질에서 시험관내 시험하였다. 시험동안 선택된 매질의 온도는 대략 37 °C였다. 방출 속도를 도 4 및 표 2에 나타내었다.

표 2

히스트렐린 용출 속도

용출 주수	HP-60D-20 (µg/일)
1	451.733
2	582.666
3	395.9
4	310.29
5	264.92
6	247.17
7	215.93
8	201.78
9	183.22
10	174.99
11	167.72
12	158.37
13	153.95
14	146.46
15	139.83
16	129.6
17	124.46
18	118.12
19	120.35

[0078] HP-60D-35를 내경 1.75 mm이고 두께 0.30 mm인 튜브로 압출하였다. 이어, 튜브를 32 mm 길이로 절단하였다. 튜브의 한 단부를 가열 밀봉기로 봉합하였다. 봉합 시간은 1 분 미만이다. 6개의 날트렉손 펠렛을 튜브에 로딩하고, 튜브의 양 개방측을 열로 봉합하였다. 각 펠렛의 무게는 대략 15.0 mg 정도로 총 91 mg이다. 튜브의 제 2 개방 단부를 제1 단부와 동일한 방식으로 열 봉합하였다. 이어, 로딩된 이식물을 콘디셔닝하고 프라이밍 처리하였다. 콘디셔닝은 0.9% 식염수에서 1주동안 실온에서 수행하였다. 콘디셔닝 완료후, 이식물을 프라이밍 처리하였다. 프라이밍은 1.8% 식염수에서 1주동안 실온에서 수행하였다. 각각의 이식물을 인체의 pH를 모방하도록 선택된 매질에서 시험관내 시험하였다. 시험동안 선택된 매질의 온도는 대략 37 °C였다. 방출 속도를 도 5 및 표 3에 나타내었다.

[0079] 표 3

날트렉손 용출 속도

방출 주수	HP-60D-35 -1	HP-60D-35 -2	HP-60D-35 -3
0	($\mu\text{g}/\text{일}$)	($\mu\text{g}/\text{일}$)	($\mu\text{g}/\text{일}$)
1	1529.26	767.38	1400.95
2	1511.77	1280.03	1498.86
3	1456.01	1635.97	1449.49
4	1378.27	1607.13	1500.42
5	1393.05	1614.52	1558.37
6	1321.71	1550.39	1436.03
7	1273.07	1424.24	1300.73
8	1172.82	1246.48	1221.57

[0080]

[0081] 실시예 3

[0082] 도 6에 두 상이한 함수량에서 두 등급의 폴리머를 사용한 경우 시험관내 날트렉손의 방출 속도를 비교하여 나타내었다. 이식물 폴리머의 함수량을 24%로 하여 3회 실시를 행하고 분석하였으며, 이식물 폴리머의 함수량을 30%로 하여 3회 실시를 행하고 분석하였다. 방출 속도를 시간에 대해 플롯팅하였다. 함수량 24% 실행에 사용된 폴리머는 써머딕스사(Thermedics) 제품인 Tecophilic® HP-60-D35이었다. 함수량 30% 실행에 사용된 폴리머는 써머딕스사(Thermedics) 제품인 Tecophilic® HP-60-D60이었다. 본 실시예에서 얻은 데이터로부터 본 발명에 따라 제조된 이식물의 재현성이 우수함이 입증되었다.

[0083] 실시예 4

[0084] 도 7은 히스트렐린(LHRH 작용제)의 방출 속도를 시간에 대해 플롯팅하여 나타낸 것이다. 본 실시예에서 사용한 폴리머의 함수량은 15%이었다. 사용한 폴리머는 써머딕스사(Thermedics) 제품인 Tecophilic® HP-60-D20이었다. 데이터점을 주마다 취하였다.

[0085] 실시예 5

[0086] 도 8은 클로니딘의 방출 속도를 시간에 대해 플롯팅하여 나타낸 것이다. 본 실시예에서 사용한 폴리머의 함수량은 15%이었다. 사용한 폴리머는 써머딕스사(Thermedics) 제품인 Tecophilic® HP-60-D20이었다. 데이터점을 주마다 취하였다.

[0087] 실시예 6

[0088] 표 4a 내지 4c는 상이한 3종 폴리우레탄 화합물(Tecophilic®, Tecoflex® 및 Carbothane®)로부터 활성 약제의 방출 속도를 예시한다. 방출 속도를 이식물의 표면에 정규화하여 다양한 이식형 장치의 미미한 크기 차이를

조정한다. 활성 약제는 광범위 용해도(Log P 값의 변화로 제시; 제공된 데이터상, 약 2.0을 초과한 Log P 값은 수용액에 난용성인 것으로 간주한다) 및 분자량을 포괄하도록 선택되었다. 폴리우레탄은 수용성 활성 약제에 다양한 친화성을 보이고 가요성이 다양하게 선택하였다(굴곡 탄성을 변동으로 제시).

[0089]

본 원에 기술된 장치 및 방법에 유용한 폴리우레탄의 응용시, 폴리우레탄은 활성 약제를 전달하는데 적합한 물리적 특성을 나타낸다. 폴리우레탄은 입수할 수 있거나, 또는 예를 들어, 특정 범위의 EWC 또는 굴곡 탄성을 가지도록 제조될 수 있다(표 4). 표 4A 내지 4C는 폴리우레탄 화합물로부터 다양한 활성 성분에 대해 정규화된 방출 속도를 나타낸다. 표 4D 내지 4F는 이식물 조성과 함께, 동일한 활성 성분에 대한 비정규화 방출 속도를 나타낸다.

[0090]

표 4A

	폴리우레탄 타입	Tecophilic				
	폴리우레탄 등급	HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
	%EWC / 굴곡 탄성율	31% EWC	24% EWC	15% EWC	8.7% EWC	5.5% EWC
활성제	상대 수용해도					
옥트레오티드 아세테이트 (M.W. 1019)	매우 잘 용해됨, Log P = 0.43	—	2022 µg/일/cm² 2% SA 50 mg API	758 µg/일/cm² 5% HPC, 2% SA; 50 mg API	11 µg/일/cm² 10% HPC, 2% SA, 50 mg API	0 10% HPC, 2% SA, 50 mg API
히스트렐린 아세테이트 (M.W. 1323)	매우 잘 용해됨 Log P = (n/a)	309 µg/일/cm² 2% SA 50 mg API	248 µg/일/cm² 2% SA 50 mg API	93 µg/일/cm² 2% SA 50 mg API	—	—
셀레길린 HCL (M.W. 224)	잘 용해됨 Log P = (n/a)	—	—	294 µg/일/cm² 2% SA 66.8 mg API	—	—
덱사메타손 (M.W. 392)	Log P = 1.93	—	—	85 µg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 47.5 mg API	—	—
날트렉손 염기 (M.W. 285)	Log P = 2.07	883 µg/일/cm² 10% CC, 2% SA+ PEG 400, 79.2 mg API	704 µg/일/cm² 2% SA 91.3 mg API	263 µg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 193.6 mg API	127 µg/일/cm² 10% CC, 2% SA+ PEG 400, 197.1 mg API	12.7 µg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 144.6 mg API
메플라존 (M.W. 366)	Log P = 2.50	—	—	50 µg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 82.7 mg API	—	—
클로니딘염기 (M.W. 230)	Log P = 2.56	—	—	1011 µg/일/cm² 2% SA ~50 mg API	—	—
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	—	—	149 µg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 28.5 mg API	—	—

[0091]

[0092] 표 4B

	폴리우레탄 타입	Tecoflex		
	폴리우레탄 등급	EG-85A	EG 100A	EG-65D
	%EWC / 굴곡 탄성률	F.M.: 2,300	F.M.: 10,000	F.M.: 37,000
활성제	상대 수용해도			
옥트레오티드 아세테이트 (M.W. 1019)	매우 잘 용해됨, Log P = 0.43	16 μg/일/cm ² 10% HPC, 2% SA, 50 mg API	—	—
히스트렐린 아세테이트 (M.W. 1323)	매우 잘 용해됨 Log P = (n/a)	—	0.3 μg/일/cm ² 2% SA 50 mg API	—
셀레길린 HCL (M.W. 224)	잘 용해됨 Log P = (n/a)	1518 μg/일/cm ² 2% SA 67.2 mg API	7.2 μg/일/cm ² 2% SA 63.5 mg API	4.1 μg/일/cm ² 2% SA 63.1 mg API
텍사메타손 (M.W. 392)	Log P = 1.93	40 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 47.3 mg API	2.6 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 54.5 mg API	0.5 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 53.1 mg API
날트렉손 염기 (M.W. 285)	Log P = 2.07	—	23 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 75.5 mg API	—
메플라존 (M.W. 366)	Log P = 2.50	32 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 82.7 mg API	2.3 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 82.0 mg API	—
클로니딘염기 (M.W. 230)	Log P = 2.56	1053 μg/일/cm ² 20% CC, 2% SA, 80.3 mg API	88 μg/일/cm ² 20% CC, 2% SA, 65.7 mg API	25 μg/일/cm ² 20% CC, 2% SA, 66.3 mg API
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	146 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 27.9 mg API	7.6 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 29.8 mg API	1.9 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 29.7 mg API

[0093]

[0094]

표 4C

	폴리우레탄 타입	Carbothane	
	폴리우레탄 등급	PC-3575A	PC-3595A
	%EWC / 굴곡 탄성률	F.M.: 620	F.M.: 4,500
활성제	상대 수용해도		
옥트레오티드 아세테이트 (M.W. 1019)	매우 잘 용해됨, Log P = 0.43	—	—
히스트렐린 아세테이트 (M.W. 1323)	매우 잘 용해됨 Log P = (n/a)	—	0.2 μg/일/cm ² 2% SA 50 mg API
셀레길린 HCL (M.W. 224)	잘 용해됨 Log P = (n/a)	36 μg/일/cm ² 2% SA 65.3 mg API	15 μg/일/cm ² 2% SA 66.8 mg API
덱사메타손 (M.W. 392)	Log P = 1.93	6.2 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 47.1 mg API	2.3 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 53.2 mg API
날트렉손 염기 (M.W. 285)	Log P = 2.07	—	5.5 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 189.2 mg API
메톨라손 (M.W. 366)	Log P = 2.50	8.4 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 82.7 mg API	2.6 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 81.6 mg API
클로니딘염기 (M.W. 230)	Log P = 2.56	202 μg/일/cm ² 20% CC, 2% SA, 66.5 mg API	136 μg/일/cm ² 20% CC, 2% SA, 64.6 mg API
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	40 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 27.8 mg API	11 μg/일/cm ² 10% CC, 2% SA, 29.7 mg API

[0095]

[0096] 표 4D

	활성제	플리우레탄	Tecophilic				
		등급	HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
		%EWC	31% EWC	24% EWC	15% EWC	8.7% EWC	5.5% EWC
	상대 수용해도						
옥트레오티드 아세테이트 (M.W. 1019)	매우 잘 용해됨, Log P = 0.43	-	4000 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 30 mm 1.978 cm²	1500 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 30 mm 1.978 cm²	25 µg/일 ID: 1.83 mm 벽: 0.30 mm L: 34 mm 2.274 cm²	0	
히스트렐린 아세테이트 (M.W. 1323)	매우 잘 용해됨 Log P = (n/a)	500 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 24.5 mm 1.616 cm²	400 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 24.5 mm 1.616 cm²	150 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 24.5 mm 1.616 cm²	-	-	
셀레길린 HCL (M.W. 224)	잘 용해됨 Log P = (n/a)	-	-	600 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.3 mm L: 30.9 mm 2.038 cm²	-	-	
덱사메타손 (M.W. 392)	Log P = 1.93	-	-	170 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 30.24 mm 1.994 cm²	-	-	
날트렉손 염기 (M.W. 285)	Log P = 2.07	2200 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 37.8 mm 2.492 cm²	1500 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 32.3 mm 2.130 cm²	1000 µg/일 ID: 2.87 mm 벽: 0.38 mm L: 37.2 mm 3.796 cm²	500 µg/일 ID: 3.05 mm 벽: 0.30 mm L: 37.3 mm 3.924 cm²	50 µg/일 ID: 3.05 mm 벽: 0.30 mm L: 37.4 mm 3.934 cm²	
메플라존 (M.W. 366)	Log P = 2.50			124 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 37.4 mm 2.466 cm²			
클로니딘염기 (M.W. 230)	Log P = 2.56	-	-	2000 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 30.0 mm 1.978 cm²	-	-	
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	-	-	150 µg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 15.24 mm 1.005 cm²	-	-	

[0097]

[0098] 표 4E

	폴리우레탄 타입	Tecoflex		
	폴리우레탄 등급	EG-85A	EG 100A	EG-65D
	굴곡 탄성율	F.M.: 2,300	F.M.: 10,000	F.M.: 37,000
활성제	상대 수용해도			
옥트레오티드 아세테이트 (M.W. 1019)	매우 잘 용해됨, Log P = 0.43	30 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30 mm 1.931 cm ²	—	—
히스트렐린 아세테이트 (M.W. 1323)	매우 잘 용해됨 Log P = (n/a)	—	0.5 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 25.56 mm 1.645 cm ²	—
셀레길린 HCL (M.W. 224)	잘 용해됨 Log P = (n/a)	3000 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30.7 mm 1.976 cm ²	14 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.2 mm L: 30.2 mm 1.944 cm ²	8 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30.4 mm 1.957 cm ²
텍사메타손 (M.W. 392)	Log P = 1.93	80 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30.9 mm 1.989 cm ²	5 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30.0 mm 1.931 cm ²	1.0 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30.7 mm 1.976 cm ²
날트렉손 염기 (M.W. 285)	Log P = 2.07	—	55 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 37.49 mm 2.413 cm ²	—
메플라존 (M.W. 366)	Log P = 2.50	77 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 37.7 mm 2.427 cm ²	5.5 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 37.15 mm 2.391 cm ²	
클로니딘염기 (M.W. 230)	Log P = 2.56	2000 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 29.5 mm 1.899 cm ²	175 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30.8 mm 1.983 cm ²	50 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 30.8 mm 1.983 cm ²
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	150 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 16.0 mm 1.030 cm ²	8 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 16.4 mm 1.056 cm ²	2 µg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 16.2 mm 1.043 cm ²

[0099]

[0100] 표 4F

	폴리우레탄 타입	Carbothane	
	폴리우레탄 등급	PC-3575A	PC-3595A
	굴곡 탄성률	F.M.: 620	F.M.: 4,500
활성제	상대 수용해도		
옥트레오티드 아세테이트 (M.W. 1019)	매우 잘 용해됨, Log P = 0.43	—	—
히스트렐린 아세테이트 (M.W. 1323)	매우 잘 용해됨 Log P = (n/a)	—	0.4 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 25.25 mm 1.625 cm ²
셀레킬린 HCL (M.W. 224)	잘 용해됨 Log P = (n/a)	70 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 29.9 mm 1.925 cm ²	30 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 30.6 mm 1.970 cm ²
텍사메타손 (M.W. 392)	Log P = 1.93	12 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 30.0 mm 1.931 cm ²	4.5 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 30.7 mm 1.976 cm ²
날트렉손 염기 (M.W. 285)	Log P = 2.07	—	25 µg/일 ID: 3.63 mm 박: 0.18 mm L: 38.19 mm 4.569 cm ²
메톨라손 (M.W. 366)	Log P = 2.50	20 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 37.0 mm 2.382 cm ²	6.1 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 37.02 mm 2.383 cm ²
클로니딘염기 (M.W. 230)	Log P = 2.56	400 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 30.8 mm 1.983 cm ²	270 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 30.8 mm 1.983 cm ²
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	40 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 15.6 mm	11 µg/일 ID: 1.85 mm 박: 0.20 mm L: 16.2 mm

[0101]

	폴리우레탄 타입	Carbothane	
	폴리우레탄 등급	PC-3575A	PC-3595A
	굴곡 탄성률	F.M.: 620	F.M.: 4,500
		1.004 cm ²	1.043 cm ²

[0102]

[0103]

수성 환경중에 활성 약제의 용해도는 그의 분배 계수(수상중에 화합물의 농도 대 비혼화성 용매중에 화합물의 농도비로 정의됨)를 기초로 하여 측정되고 예측될 수 있다. 분배 계수(P)는 물질이 리피드(오일)와 물 사이에 얼마나 잘 분배되는지를 보여주는 척도이다. P에 기초한 용해도 측정은 종종 Log P로 주어진다. 일반적으로, 용해도는 Log P 및 용점(화합물의 크기 및 구조에 영향을 받음)으로 결정된다. 전형적으로, Log P 값이 작을수록, 화합물이 물에 더 잘 용해된다. 그러나, Log P 값이 높아도 예를 들면, 그의 용점이 낮으면 화합물이 잘 용해될 수 있다. 마찬가지로, 용점이 높은 저 Log P 화합물은 매우 불용성일 가능성이 있다.

- [0104] 주어진 폴리우레탄에 대한 굴곡 탄성율은 스트레스(stress) 대 스트레인(strain) 비이다. 이는 화합물의 "강성(stiffness)" 척도이다. 강성은 전형적으로 파스칼(Pa) 또는 파운드/inch²(psi)로 표시된다.
- [0105] 폴리우레탄 화합물로부터 활성 약제의 용출 속도는 예를 들어, 폴리우레탄의 상대 소수성/친수성(예를 들어, logP로 제시됨), 폴리우레탄의 상대 강성(예를 들어, 굴곡 탄성율로 제시됨), 및/또는 방출되는 활성 약제의 분자량을 비롯하여 각종 인자에 따라 달라질 수 있다.
- [0106] 실시예 7
- [0107] 폴리우레탄 이식형 장치로부터 리스페리돈의 용출
- [0108] 도 9 내지 14는 다양한 이식형 장치로부터 다양한 시간에 걸쳐 리스페리돈의 용출 프로파일을 나타내는 그래프이다.
- [0109] 특정 로트내 재료의 균일성을 평가하기 위한 일환으로 튜빙 코일의 개시부, 중앙부 및 말단부를 구비한 튜빙 섹션으로 제조된 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 9). 샘플은 1 년동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.
- [0110] 용출 매질로 염수 대 하이드록시프로필 베타셀룰로스 수용액(인산 완충염수중에 15%)을 사용한 경우 효과를 평가하기 위한 일환으로 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 10). 샘플은 11 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.
- [0111] 친수성 및 소수성 폴리우레탄 물질로부터 활성제의 방출을 평가하기 위한 일환으로 Carbothane[®] PC-3595A 폴리우레탄 이식물(F.M. 4500 psi)과 Tecophilic[®] HP-60D-20 폴리우레탄 이식물(EWC, 14.9%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 11a 및 11b). 샘플은 Carbothane[®] 이식물에 대해 22 주동안 주 단위로 평가되었다. 샘플은 Tecophilic[®] 이식물에 대해 15 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.
- [0112] Tecoflex[®] EG-80A 폴리우레탄 이식물(F.M. 1000 psi) 및 2개 등급의 Tecophilic[®] 폴리우레탄 이식물, HP-60D-35 및 HP-60D-60(각각 EWC, 23.6% 및 30.8%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 12). 모두 10 주동안 주 단위로 샘플링되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.
- [0113] 실시예 8에 기술된 비글견 연구에 사용된 이식물에 대해 시험관내 대조군으로 제공되는 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다. 이들 이식물의 시험관내 용출 연구는 생체내-시험관내 상관관계를 평가하기 위한 일환으로 대상 이식물의 이식 당일에 개시되었다.
- [0114] 실시예 8
- [0115] 비글견에서 리스페리돈을 함유하는 폴리우레탄 피하 이식 장치의 평가
- [0116] 본 연구의 목적은 1 또는 2개의 이식물로부터 리스페리돈의 혈중 수준 및 이식물의 약물 방출 기간을 결정하는 것이다. 리스페리돈 함유 펠렛을 포함하는 폴리우레탄계 이식형 장치를 비글견에 이식하여 리스페리돈의 생체내 방출 속도를 측정하였다. 샘플 분석 결과를 표 5 및 도 14에 요약하여 나타내었다. 리스페리돈은 3 개월 말미에도 개 혈장중에 고 수준으로 존재한다. 본 연구는 WCFP의 표준 작업 절차(SOP), 프로토콜 및 임의의 프로토콜 수정에 따라 수행되었다. 모든 절차는 실험동물 사용 관리(Care and Use of Laboratory Animal)(National Research Center, National Academy Press, Washington, DC, 1996) 가이드에 따라 수행되었고, WCFP내 실험동물 사용관리 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받았다.
- [0117] 이식물은 초기에 약 80 mg의 리스페리돈을 함유하였으며, 3 개월동안 약 130 mcg/일을 전달하도록 설계되었다. 시험 물질을 사용전에 2 내지 8 °C에서 보관하였다.

[0118] 다음의 동물이 사용되었다:

[0119] 종: 개

[0120] 혈통: 비글견

[0121] 공급처: Guangzhou Pharm. Industril Research Institute,

[0122] 증명서 번호: SCXK(YUE)2003-0007

[0123] 처리 개시 시점에 연령: 6 내지 9 개월령

[0124] 체중: 8 내지 10 kg

[0125] 마리수 및 성별: 6 마리의 수컷

[0126] 연구 개시전에, 동물에 전처리 식별번호를 배정하였다. 투여전에 1주 1회 모든 동물의 체중을 재고, 순화 시기 동안 수의사 자격증을 가진자가 매일 우리측을 관찰하였다. 연구용으로 선별하기전에 모든 동물을 임상 조사하였다. 질병이나 신체적 이상 소견을 보이는 동물은 연구에서 제외되었다. 이식전 제 3 일 및 2 일에 혈액을 샘플링하여 베이스라인으로 취하였다. 이어, 동물을 두 그룹으로 무작위 추출하고, 다음과 같은 투약 계획을 실시하였다:

그룹	투여 경로	동물 마리수 수컷	투여 비율 (mcg/일)	총 투여량 (mg)
1	피하 이식물	3	130	23 (단일 이식물)
2	피하 이식물	3	260	46 (이중 이식물)

[0127]

[0128] 장치를 이식하기 위해, 각 동물에 펜토바비탈 나트륨을 30 mg/kg의 용량으로 투여함으로써 일반 마취제로 마취하였다. 약물은 수개월동안 일정한 속도로 방출되었다. 동물의 반에는 하나의 이식물을 투여하고(그룹 1), 나머지 반에는 두개의 이식물을 투여하였다(그룹 2). 어깨중 5 cm² 면적의 털을 깎고, 마케인 2 mL를 감각이 없는 피부에 주입하였다. 어깨를 소절개하고, 장치를 피부 아래로 밀어 넣었다. 소절개한 것을 닫고, 동물을 회복시켜서 자유롭게 놔 주었다. 다음 5 내지 7 일간 이식 부위에 대해 감염 또는 반응 징후가 있는지를 조사하였다. 피부가 충분히 치유되면, 피부 스테이플을 제거하였다. 임상적으로 행동할 수 있기 때문에, 3 개월 마지막에 장치를 제거하였다.

[0129] 혈액을 샘플링하기전에 동물을 적어도 4 시간 굶겼다. 혈액 샘플링은 아침에 행해지기 때문에, 밤새도록 음식물을 주지 않았다. 20G 바늘로 혈액 샘플을 채취하여 헤파린 나트륨을 함유하는 5 mL 튜브에 직접 모으고, 원심 분리시까지 냉장시켰다. 그 다음에, 샘플을 4 °C에서 5000 RPM으로 5 분간 원심분리하였다. 분리된 혈장을 두개의 3 mL 크리오관(cryo tube)으로 옮겼다. 샘플에 샘플을 취한 실제 날짜, 상응하는 조사일, 개 신원 및 중복 샘플 지정자(A 또는 B)를 표시하였다. 샘플을 분석시까지 -20 °C에서 보관하였다.

[0130] 전달 장치 이식전 2 연속일에 베이스라인 혈액 샘플을 취하였다. 또한, 최초 1 주동안 혈액 샘플을 매일 취하고, 주 단위 혈액 샘플을 이식후 3 개월간 취하였다. 각 비글견으로부터 5 mL 혈액 샘플을 매회 2 번 채취하였다. 혈액 샘플은 주로 두부 정맥으로부터 채취되었다; 예비용으로 두령 또는 목 정맥이 사용됨. 단일 및 이중 이식물 그룹 모두에서, 혈액 샘플은 하기 표 5에 예시되는 바와 같이 적절한 시기에 채취되었다. 분석에는 적어도 2 mL의 혈장이 필요하며, 각 샘플에 대해 10 mL 이상의 혈액 채취가 필요하다. 이러한 화합물용으로 개발된 LC/MS 분석을 이용하여 리스페리돈의 혈장 농도를 분석하였다. 각 샘플에 대해 단일 분석이 시행되었다. 샘플을 모아 적절한 조건에 유지한 다음, 배치로 분석하였다.

[0131] 표 5

개 혈장중의 리스페리돈 농도													
날짜	주	일	그룹 1(단일 이식물)			그룹 2(이중 이식물)			그룹 1		그룹 2		
			1M01	1M02	1M03	2M01	2M02	2M03	평균	S.D.	평균	S.D.	
		-3	—	—	—	—	—	—					
		-2	—	—	—	—	—	—					
1.29	1	1	BLQ	BLQ	0.26	BLQ	0.54	BLQ	0.26	/	0.54	/	
1.30	1	2	0.77	BLQ	0.24	0.53	1.86	0.46	0.51	0.37	0.95	0.79	
1.31	1	3	1.16	0.78	0.37	1.15	2.70	0.92	0.77	0.40	1.59	0.97	
2.01	1	4	1.26	0.79	0.66	1.21	3.85	0.94	0.90	0.32	2.00	1.61	
2.02	1	5	1.15	0.66	1.03	1.02	3.13	0.77	0.95	0.26	1.64	1.30	
2.03	1	6	1.14	0.58	0.52	0.97	2.96	0.79	0.75	0.34	1.57	1.20	
2.04	1	7	1.17	0.72	0.44	0.89	3.27	0.73	0.78	0.37	1.63	1.42	
2.11	2	14	1.26	1.03	0.38	1.15	2.81	1.01	0.89	0.46	1.66	1.00	
2.18	3	21	1.09	0.70	0.62	1.38	3.09	0.91	0.80	0.25	1.79	1.15	
2.25	4	28	1.34	0.84	1.02	1.71	3.55	1.10	1.07	0.25	2.12	1.28	
3.03	5	35	2.07	2.23	1.65	1.97	4.54	1.12	1.98	0.30	2.54	1.78	
3.10	6	42	1.53	1.13	1.87	1.86	3.34	1.40	1.51	0.37	2.20	1.01	
3.17	7	49	1.33	1.09	1.16	1.67	2.23	1.29	1.19	0.12	1.73	0.47	
3.24	8	56	1.56	1.29	1.30	1.28	2.09	1.54	1.38	0.15	1.64	0.41	
3.31	9	63	1.06	0.83	1.39	1.13	2.27	0.97	1.09	0.28	1.46	0.71	
4.07	10	70	1.39	1.00	1.36	1.42	3.51	1.48	1.25	0.22	2.14	1.19	
4.14	11	77	1.23	1.15	1.41	1.61	3.47	1.07	1.26	0.13	2.05	1.26	
4.21	12	84	1.29	1.10	1.21	1.23	3.47	1.23	1.20	0.10	1.98	1.29	
4.28	13	91	1.38	0.88	1.10	1.09	3.22	1.38	1.12	0.25	1.90	1.16	
5.05	14	98	1.94	1.01	1.32	1.28	3.76	1.19	1.42	0.47	2.08	1.46	
5.12	15	105	1.54	0.98	1.23	1.37	3.48	1.31	1.25	0.28	2.05	1.24	
5.19	16	112	1.61	0.94	1.30	1.22	3.98	1.59	1.28	0.34	2.26	1.50	
5.26	17	119	1.36	0.97	1.49	1.48	2.66	1.65	1.27	0.27	1.93	0.64	
6.02	18	126	1.40	0.93	0.95	0.99	3.25	1.16	1.09	0.27	1.80	1.26	
6.09	19	133	1.47	1.19	1.33	1.36	3.36	0.98	1.33	0.14	1.90	1.28	
6.16	20	140	1.16	1.25	0.85	3.2*	3.46	1.03	1.09	0.21	2.25	1.72	
6.23	21	147	1.16	1.23	1.26	1.17	5.56	1.53	1.22	0.05	2.75	2.44	
6.30	22	154	1.63	2.02*	1.44	1.41	5.21	1.34	1.54	0.13	2.65	2.21	
7.07	23	161	1.26	1.04	0.92	1.41	44.82**	1.36	1.07	0.17	1.39	0.04	
7.14	24	168	1.85	0.9	BLQ	1.5	3.78	1.26	1.38	0.67	2.18	1.39	
7.21	25	175	1.69	1	BLQ	1.29	3.46	1.3	1.35	0.49	2.02	1.25	
7.28	26	182	1.42	1.09*	0.34	1.7	4.48	1.82	0.88	0.76	2.67	1.57	

*: 재분석

** : 재분석, 이상 데이터

[0132]

[0133] 도 14는 비글견 연구에서 리스페리돈의 생체내 혈장 농도에 대한 그래프이다. 하부 플롯은 하나의 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다. 상부 플롯은 두개의 Carbothane[®] PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다.

[0134] 동등성

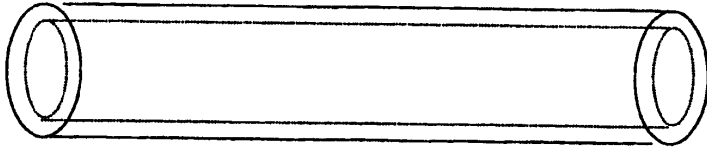
[0135] 본 발명의 개시내용은 다양한 측면을 설명할 목적으로 주어진 본 출원에 기술된 특정 구체예로 한정되지 않는다. 당업자들에 의해 인지되는 바와 같이, 개시내용의 취지 및 영역을 벗어나지 않고 다양한 변형 및 변경이 가해질 수 있다. 본 원에 기술된 것 이외에, 개시내용의 영역내에 있는 기능적으로 동등한 방법, 시스템 및 장치는 당업자들이 상기 기술내용으로부터 용이하게 알 수 있을 것이다. 이같은 변형 및 변경은 하기 청구범위의 영역내에 포함되도록 의도된다. 본 개시내용은 청구범위에서 부여하는 모든 동등 영역과 함께, 하기 청구범위로만 한정된다. 상기 개시내용은 특정 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않는 것으로 이해하여야 하며, 이들은 당연히 변할 수 있다. 본 원에 사용된 용어들은 특정 구체예를 설명할 목적으로만 주어진 것이며, 제한의 의도는 없다. 당업자들이 알고 있는 바와 같이, 명세서에 제공된 것과 관련하여, 모든 목적상, 본 원에 기술된 모든 범위는 모든 가능한 하위 범위 및 이들 하위 범위의 조합을 포괄한다.

[0136] 다양한 측면 및 구체예가 본 원에 기술되었지만, 당업자들에게는 그밖의 다른 측면 및 구체예도 자명할 것이다.

본 원에 인용된 모든 문헌들은 그의 전체내용이 참고로 포함된다.

도면

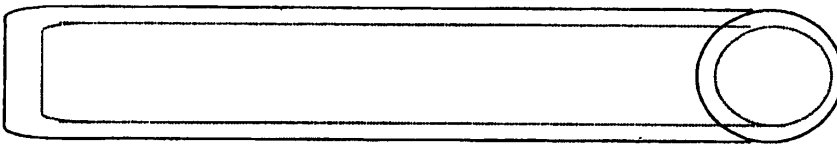
도면1



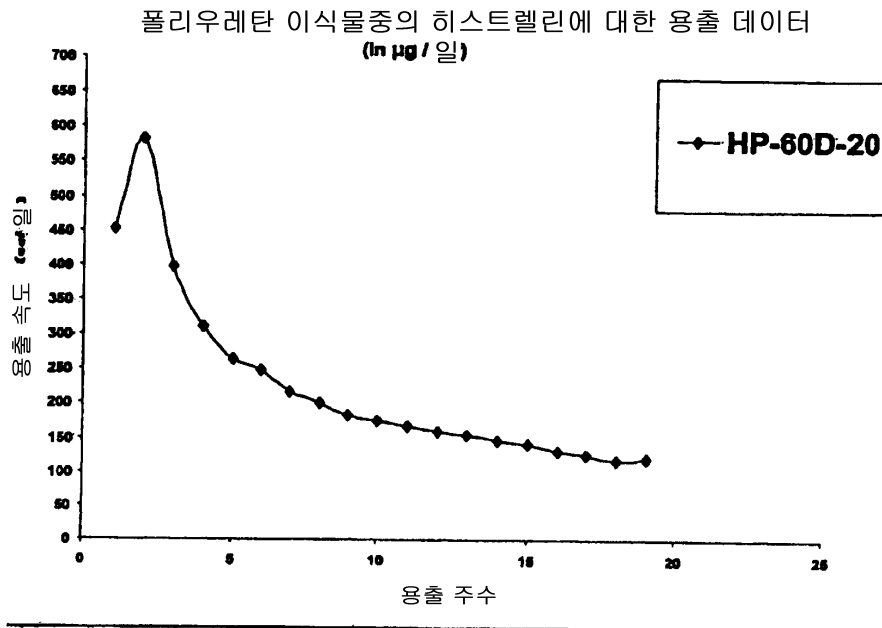
도면2



도면3

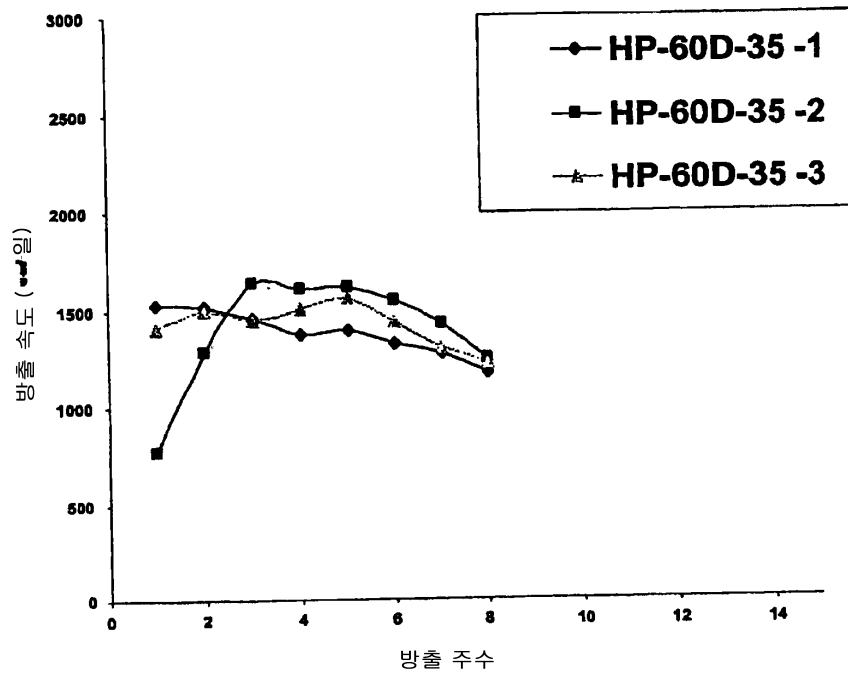


도면4

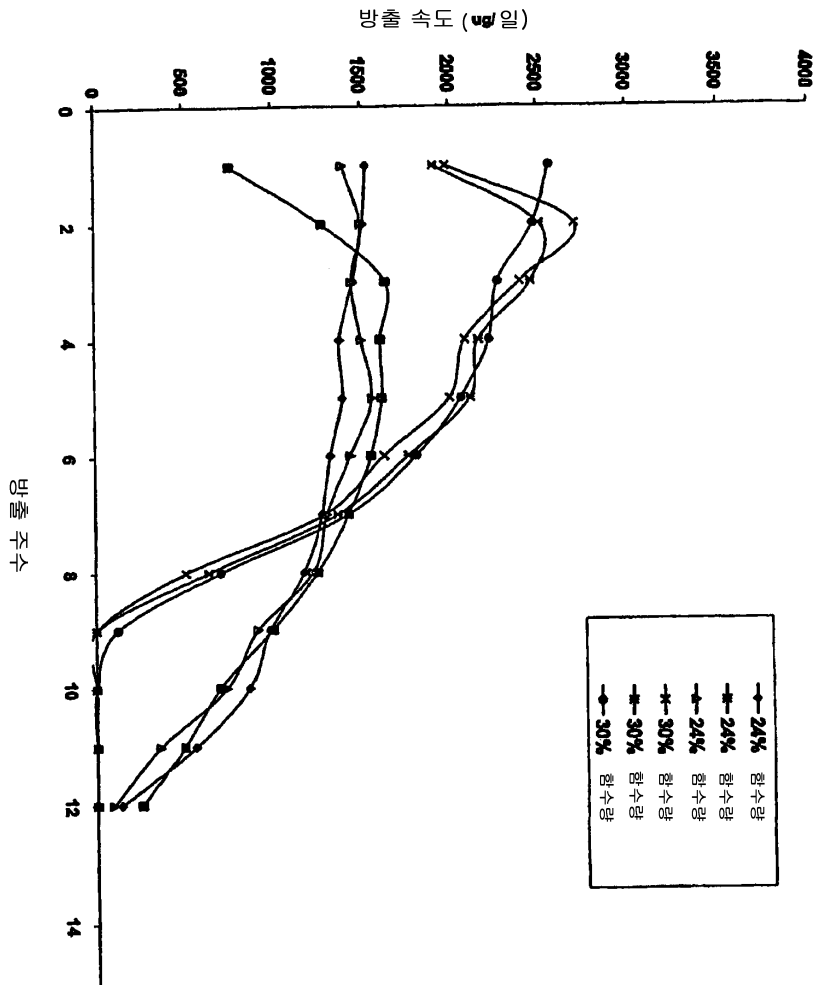


도면5

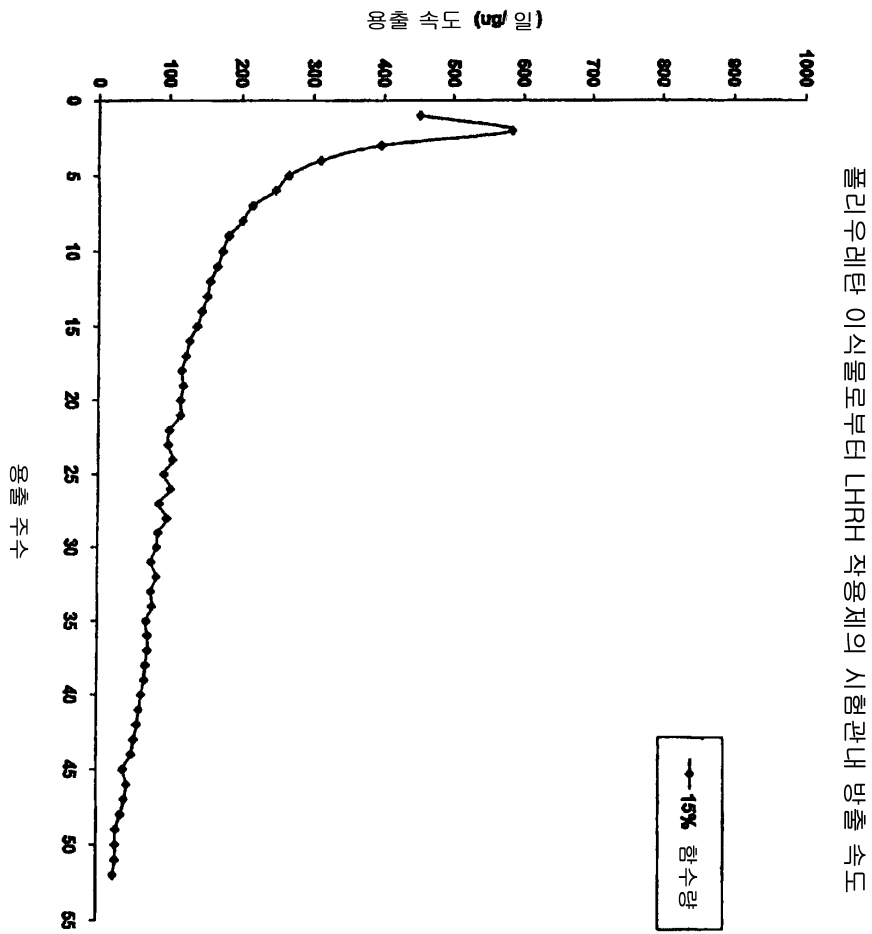
폴리우레탄 이식물중 날트렉손의 방출 속도 (in $\mu\text{g}/\text{일}$)



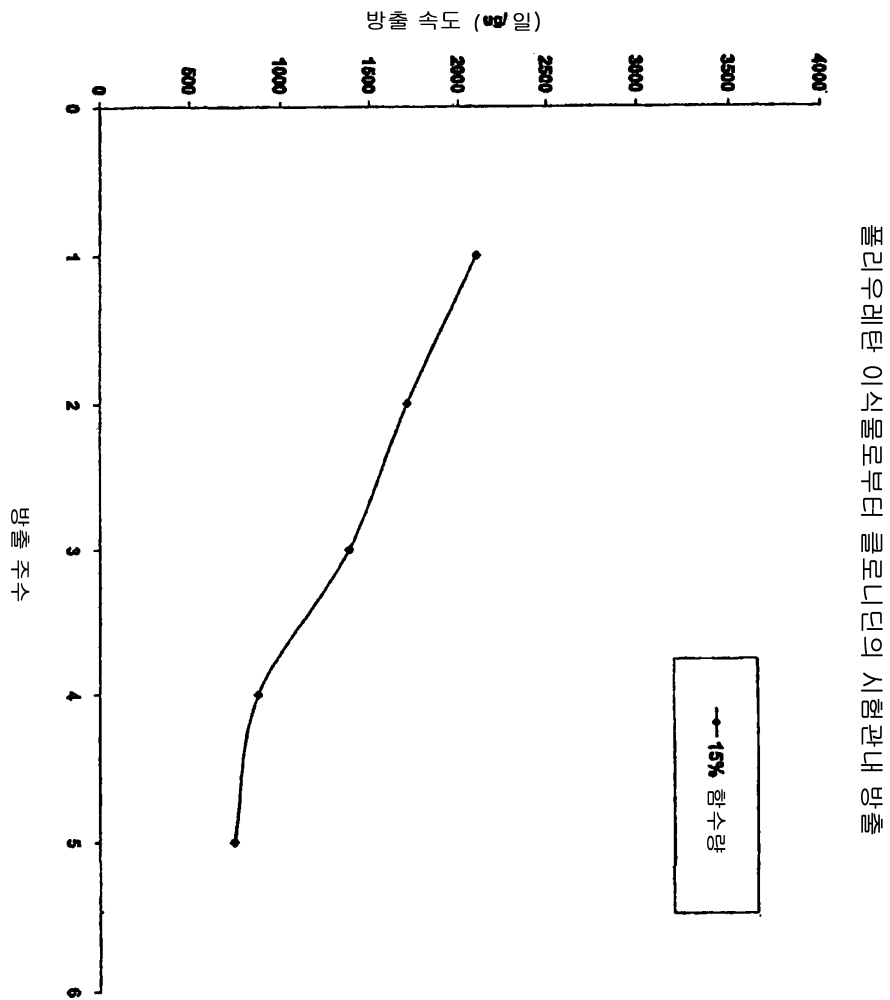
도면6



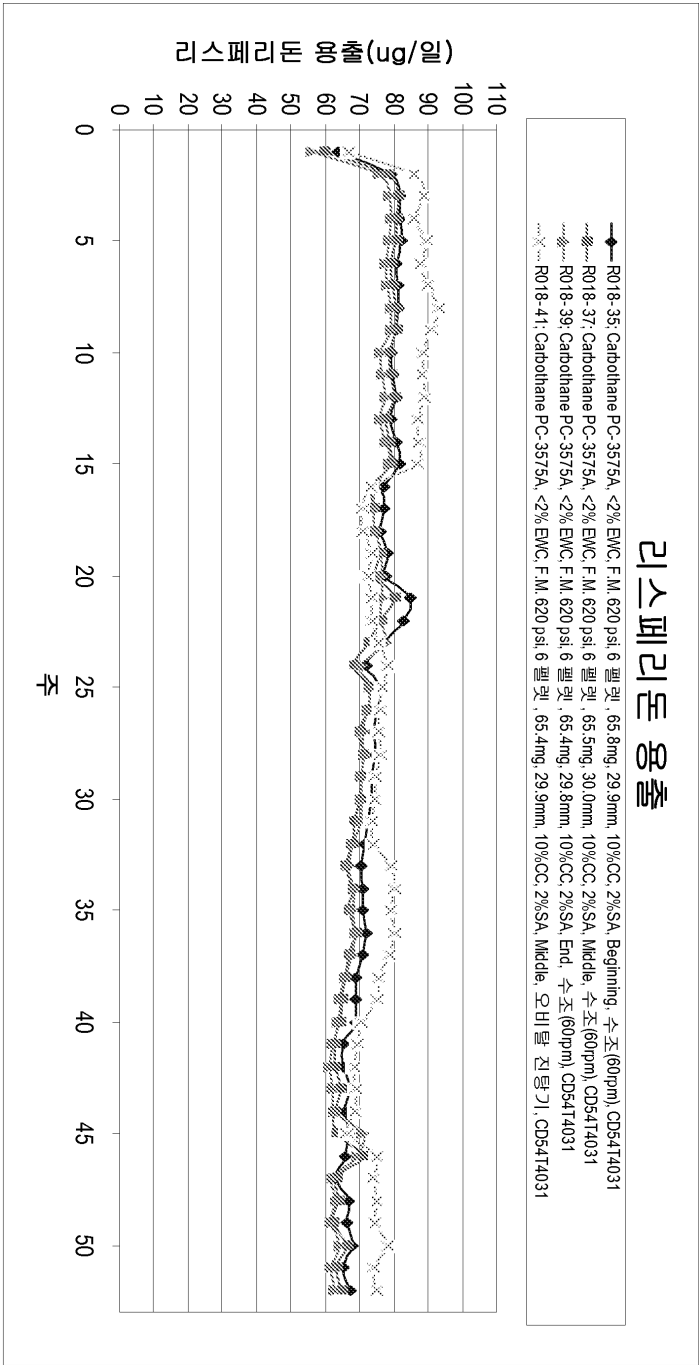
도면7



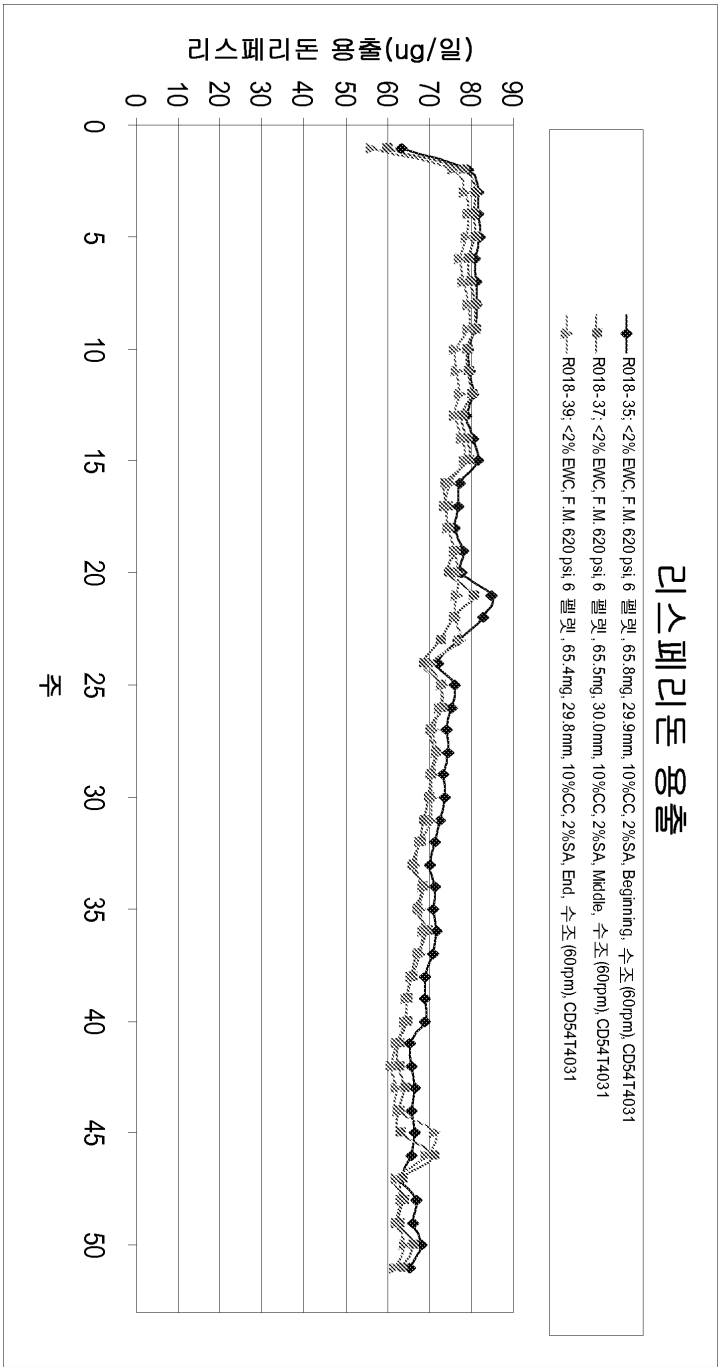
도면8



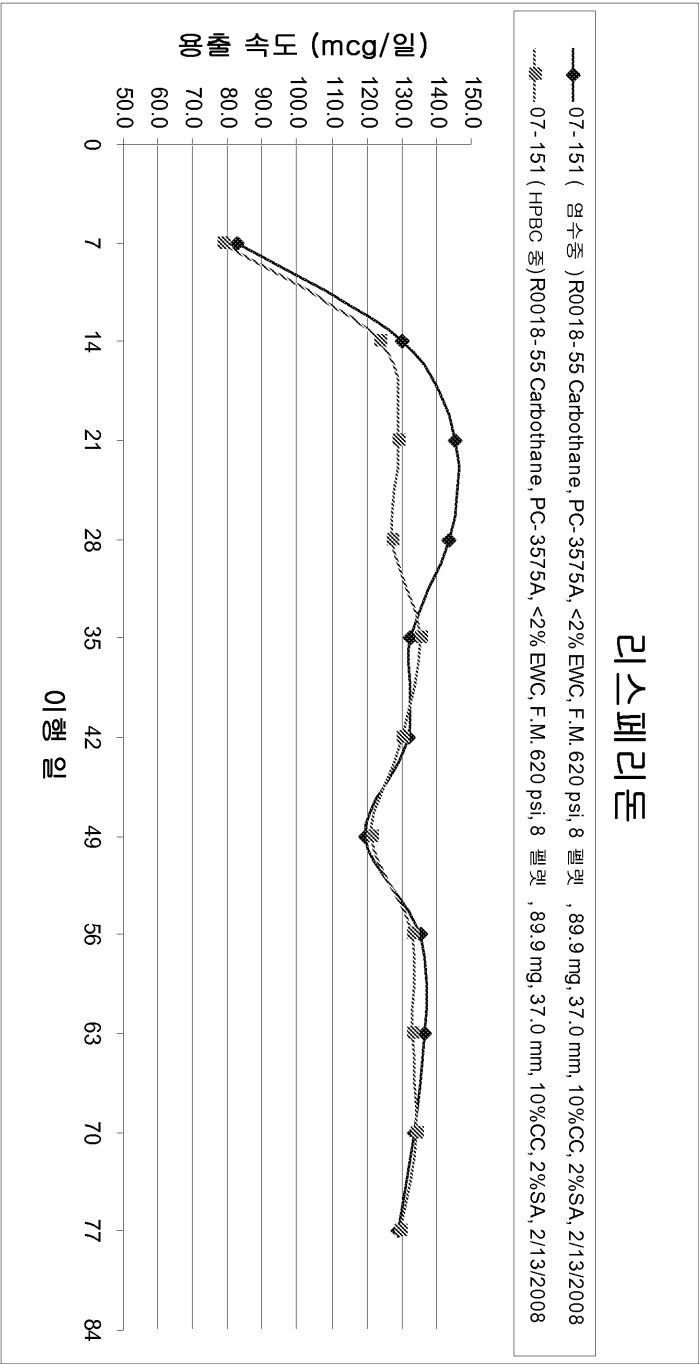
도면9a



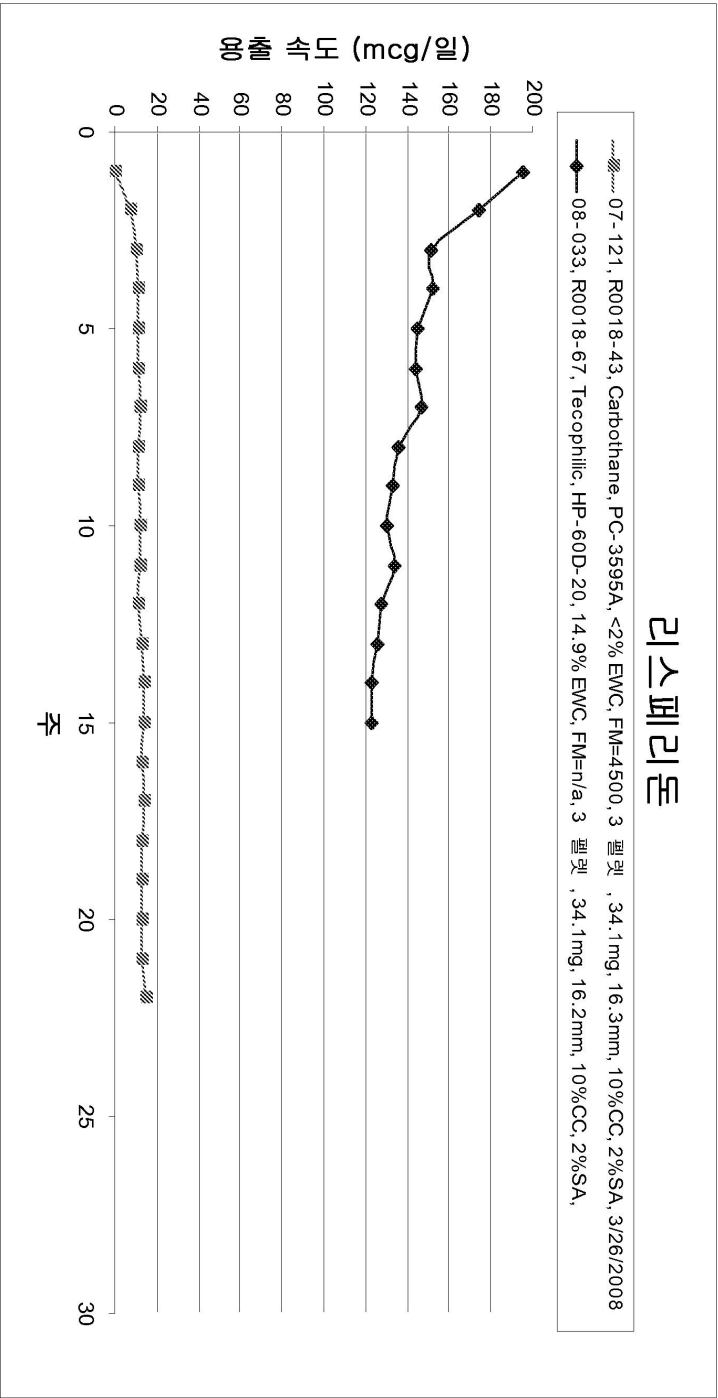
도면9b



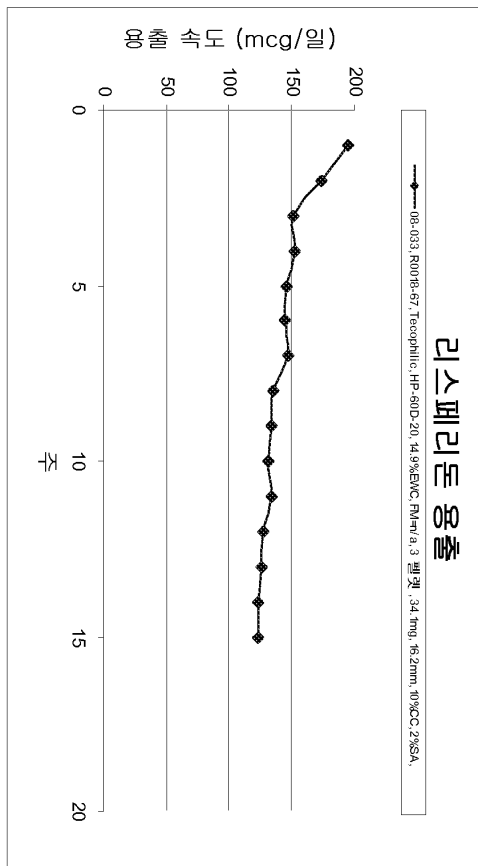
도면10



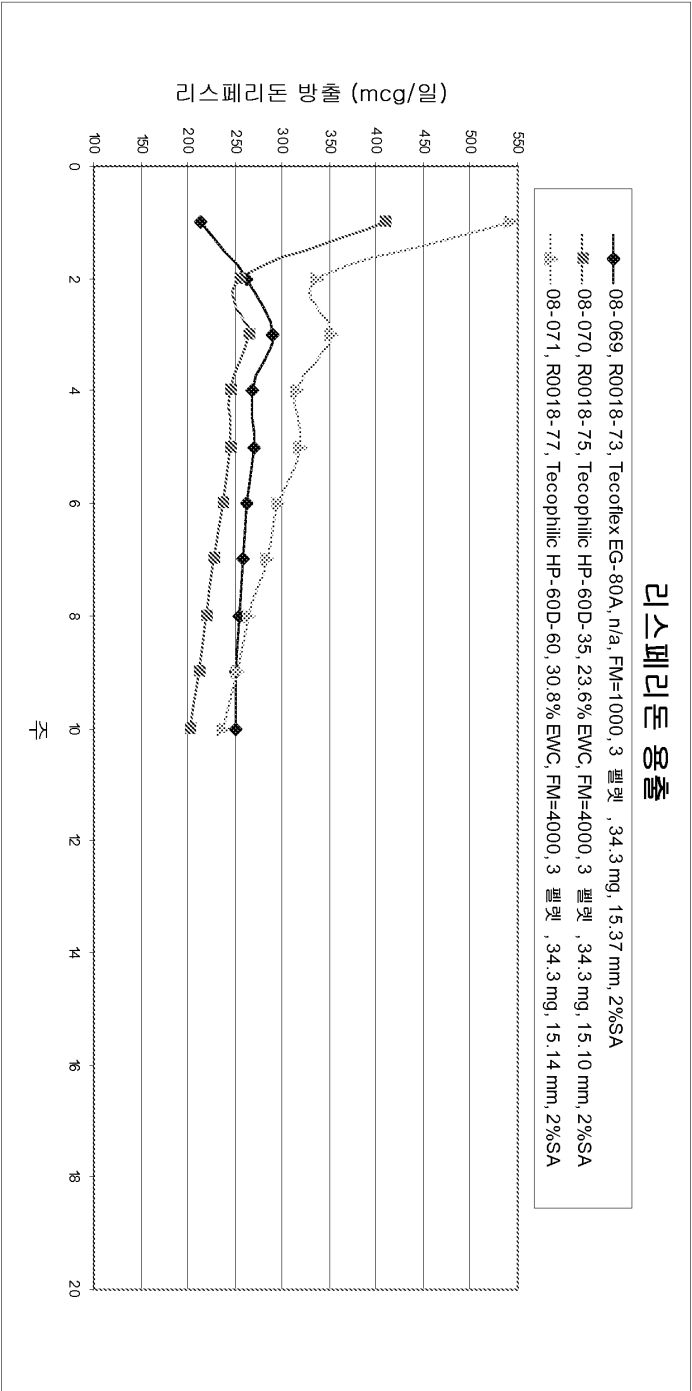
도면11a



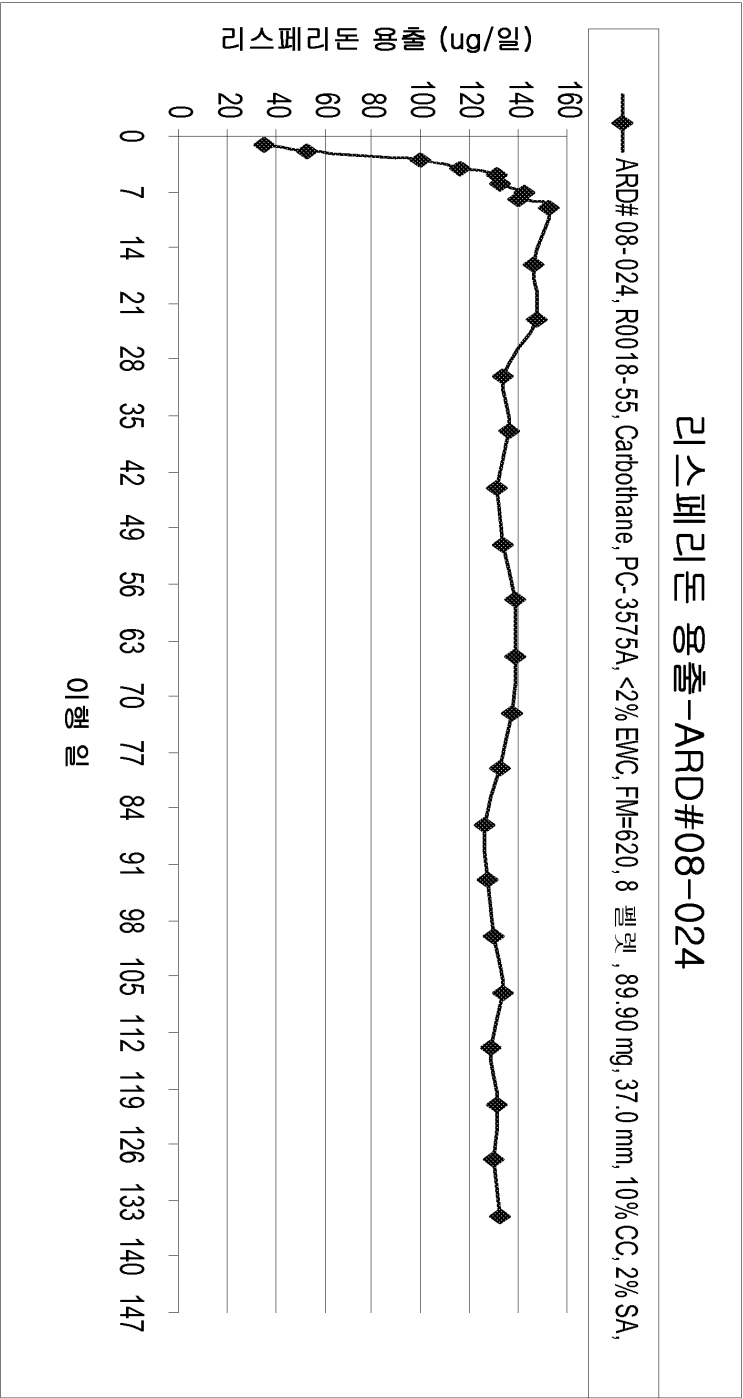
도면11b



도면12



도면13



도면14

