(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월17일
(11) 등록번호 10-2658706
(24) 등록일자 2024년04월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 31/00 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61L 31/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 31/002 (2013.01)
A61K 9/0034 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7027151
(22) 출원일자(국제) 2016년04월25일
심사청구일자 2021년03월25일
(85) 번역문제출일자 2017년09월26일
(65) 공개번호 10-2017-0140181
(43) 공개일자 2017년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/029204
(87) 국제공개번호 WO 2016/172704
국제공개일자 2016년10월27일
(30) 우선권주장
62/151,982 2015년04월23일 미국(US)
62/293,232 2016년02월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120046203 A*
US20140276636 A1*
US20130158675 A1
WO2015026813 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
타리스 바이오메디컬 엘엘씨
미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 하트웰 애비뉴 113
(72) 발명자
이, 희진
미국 매사추세츠 01730 베드포드 알비온 로드 1103
(74) 대리인
특허법인한성

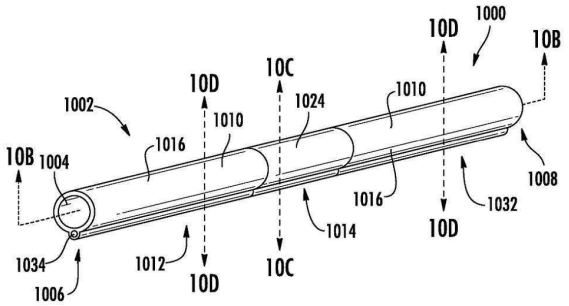
전체 청구항 수 : 총 50 항 심사관 : 이한나

(54) 발명의 명칭 **약물-투과성 성분을 구비한 약물 전달 장치 및 방법**

(57) 요 약

약물-투과성 성분을 구비한 약물 전달 장치(1000) 및 이의 제조 방법 및 사용 방법을 제공한다. 약물 전달 장치는 서로 인접하고 약물 저장소 내강(1004)을 정의하는 관(1010)을 함께 형성하는 제1 벽 구조(1012) 및 제2 벽 구조(1014)를 구비한 하우징(1002)을 포함한다. 제2 벽 구조, 또는 제1 벽 구조와 제2 벽 구조 둘 다는 물에 투과성이고, 제1 벽 구조는 약물에 불투과성인데 반해 제2 벽 구조는 약물에 투과성이어서, 약물이 제2 벽 구조를 통한 확산에 의해 생체내에서 방출 가능하도록 한다.

대 표 도 - 도10a



(52) CPC특허분류
A61K 9/20 (2013.01)
A61L 31/06 (2013.01)
B29C 48/0022 (2019.02)
B29C 48/09 (2021.08)
B29C 48/11 (2021.08)
B29C 48/19 (2021.08)
B29C 48/21 (2021.08)
A61M 2207/00 (2013.01)
A61M 2210/1085 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

약물 전달 장치로서,

서로 인접하는 제1 벽 구조 및 제2 벽 구조를 포함하는 하우징; 및

약물;을 포함하고,

상기 제1 벽 구조 및 제2 벽 구조는 함께 관을 형성하고,

상기 관은, 제1 밀폐 말단 및 제2 밀폐 말단 사이에서 밀폐된 약물 저장소 내강을 정의하고,

상기 약물은 상기 약물 저장소 내강에 수용되고,

상기 제2 벽 구조, 또는 상기 제1 벽 구조와 상기 제2 벽 구조 둘 다는 물에 투과성이고,

상기 제1 벽 구조는 상기 약물에 불투과성이고,

상기 제2 벽 구조는 상기 약물에 투과성이어서, 상기 약물이 상기 제2 벽 구조를 통한 확산에 의해 생체 내에서 방출 가능하도록 하고,

상기 제2 벽 구조는, 상기 관의 세로축에 법선방향인 단면에서, 상기 관의 단면 영역의 90% 미만을 포함하고,

상기 제1 벽 구조는 폴리카보네이트계 열가소성 폴리우레탄을 포함하고, 상기 제2 벽 구조는 친수성 열가소성 폴리우레탄을 포함하는,

약물 전달 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제2 벽 구조는 상기 단면에서 상기 관의 둘레의 15도 내지 90도의 원호 각도(arc angle)를 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제1 벽 구조는 카보탄(Carbothane) TPU를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 장치는, 와이어 유지 프레임의 부재 하에서, 환자의 방광 내에 상기 장치를 유지시키기에 적합한 코일형 유지 형상으로부터 상기 환자의 요도를 통해 상기 방광 내로 상기 장치를 삽입하기에 적합한 비코일형 형상으로 탄성적으로 변형 가능하도록 구성되는, 약물 전달 장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제1 및 제2 벽 구조는 공압출 공정에 의해 함께 일체로 형성되는, 약물 전달 장치.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제1 벽 구조 및 상기 제2 벽 구조가 0.2㎜ 내지 1.0㎜의 두께를 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제1 벽 구조는 상기 제2 벽 구조의 두께보다 큰 두께를 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 약물은 복수의 고형 정제의 형태인, 약물 전달 장치.

청구항 9

제1항에 있어서, 말단을 구비한 고리형 형상 벽 절편(annular-shaped wall segment)을 더 포함하며,

상기 고리형 형상 벽 절편의 말단은, 상기 제1 및 제2 벽 구조로 형성된 상기 관의 제1 말단과 일체로 형성되고 연결되며,

상기 고리형 형상 벽 절편은 내강을 정의하고,

상기 고리형 형상 벽 절편에 의해 정의된 내강은, 상기 약물 저장소 내강의 추가 부분을 정의하고,

상기 고리형 형상 벽 절편은 상기 폴리카보네이트계 열가소성 폴리우레탄으로 전체적으로 형성되는,

약물 전달 장치.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 관은, 환자의 방광 내에 상기 장치를 유지시키기에 적합한 코일형 유지 형상으로부터 상기 환자의 요도를 통해 상기 방광 내로 상기 장치를 삽입하기에 적합한 비코일형 형상으로 탄성적으로 변형 가능하며,

상기 관은 열적으로 형상 설정되어 상기 유지 형상을 갖는,

약물 전달 장치.

청구항 11

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하우징이

유지 프레임 내강을 그 안에 정의하는 세장형 몸체 부분; 및

상기 유지 프레임 내강 안에 배치되어, 장치가 환자의 요도를 통한 환자의 방광으로의 삽입을 위해 적합한 똑바른 형상과 방광 내에서 장치를 유지시키기에 적합한 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능하도록 하는, 탄성 유지 프레임;을 더 포함하는,

약물 전달 장치.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 탄성 유지 프레임은 니티놀 와이어를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 13

약물 전달 장치로서,

제1 밀폐 말단 및 제2 밀폐 말단 사이에서 연장된 약물 저장소 내강을 구비하는, 신장된 탄성 하우징; 및

상기 약물 저장소 내강에 수용된 약물;을 포함하고,

상기 하우징은 관형 벽 구조를 포함하고,

상기 관형 벽 구조는 제1 고리형 절편 및 제2 고리형 절편을 포함하고,

상기 제1 고리형 절편은, 상기 약물에 불투과성인 제1 재료로 전체적으로 형성되고,

상기 제2 고리형 절편은, 상기 약물에 투과성인 제2 재료로 적어도 부분적으로 형성되고, 상기 제2 고리형 절편의 상기 제2 재료를 통한 확산에 의해 생체 내에서 상기 약물을 방출시키도록 구성되며,

상기 제1 고리형 절편은 제1 말단을 구비하고,

상기 제1 고리형 절편의 제1 말단은, 상기 제2 고리형 절편의 제1 말단과 일체로 형성되고 연결되고,

상기 제1 재료는 제1 열가소성 폴리우레탄을 포함하고, 상기 제2 재료는 제2 열가소성 폴리우레탄을 포함하며,

상기 제2 열가소성 폴리우레탄은 상기 제1 열가소성 폴리우레탄과 조성에 있어서 상이한,

약물 전달 장치.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 제2 고리형 절편은 상기 제1 재료 및 상기 제2 재료로 형성되는, 약물 전달 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 제2 고리형 절편에서,

상기 제1 재료는 제1 아치형 부분(arcuate portion)을 형성하고, 상기 제2 재료는 제2 아치형 부분을 형성하며,

상기 제1 및 제2 아치형 부분은 일체로 연결되고 함께 상기 제2 고리형 절편의 고리부를 정의하는,

약물 전달 장치.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 제2 아치형 부분은 15도 내지 120도의 원호 각도를 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 제2 아치형 부분은 30도 내지 60도의 원호 각도를 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 제2 고리형 절편은 상기 제2 재료로 형성되는, 약물 전달 장치.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 제1 및 제2 고리형 절편은 압출 공정으로 함께 형성되는, 약물 전달 장치.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 관형 벽 구조는 제3 고리형 절편을 더 포함하고,

상기 제3 고리형 절편은, 상기 제1 재료로 전체적으로 형성되며 상기 제2 고리형 절편의 반대쪽 제2 말단과 일체로 형성되고 연결되는,

약물 전달 장치.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 제2 및 제3 고리형 절편은 압출 공정으로 함께 형성되는, 약물 전달 장치.

청구항 22

제13항에 있어서, 상기 관형 벽 구조는 상기 하우징의 양 말단들 사이에서 전체 길이(L_T)를 가지며, 상기 제2 고리형 절편은 상기 전체 길이(L_T)의 5% 내지 50%인 길이(L)를 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 23

제13항에 있어서, 상기 제1 재료는 폴리카보네이트계 열가소성 폴리우레탄을 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 24

제13항에 있어서, 상기 제2 재료는 친수성 열가소성 폴리우레탄을 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 25

제13항에 있어서, 상기 약물은 복수의 고형 정제의 형태인, 약물 전달 장치.

청구항 26

제13항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치는, 와이어 유지 프레임의 부재 하에서, 환자의 방광 내에 상기 장치를 유지시키기에 적합한 코일형 유지 형상으로부터 상기 환자의 요도를 통해 상기 방광 내로 상기 장치를 삽입시키기에 적합한 비코일형 형상으로 탄성적으로 변형 가능하도록 구성되는, 약물 전달 장치.

청구항 27

제13항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하우징이

유지 프레임 내강을 그 안에 정의하는 세장형 몸체 부분; 및

상기 유지 프레임 내강 안에 배치되어, 장치가 환자의 요도를 통한 환자의 방광으로의 삽입을 위해 적합한 똑바른 형상과 방광 내에서 장치를 유지시키기에 적합한 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능하도록 하는, 탄성 유지 프레임;을 더 포함하는,

약물 전달 장치.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 탄성 유지 프레임은 니티놀 와이어를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 29

약물 전달 장치로서,

밀폐된 약물 저장소 내강을 구비한 관형 하우징; 및

상기 약물 저장소 내강에 수용된 약물;을 포함하고,

상기 밀폐된 약물 저장소 내강은, 적어도 하나의 열가소성 재료를 포함하는 벽 구조에 의해 둘러싸이고,

상기 벽 구조의 적어도 일부분은 물 투과성이고,

상기 벽 구조의 적어도 일부분은 상기 약물에 투과성이어서, 상기 약물이 상기 벽 구조의 약물 투과성 부분을 통한 확산에 의해 생체 내에서 방출 가능하고,

상기 관형 하우징은, 환자의 방광 내에 상기 장치를 유지시키기에 적합한 코일형 유지 형상으로부터 상기 환자의 요도를 통해 상기 방광으로 상기 장치를 삽입하기에 적합한 비코일형 형상으로 탄성적으로 변형 가능하고,

상기 벽 구조는, 상기 약물에 불투과성인 제1 벽 구조; 및 상기 약물 투과성 부분인 제2 벽 구조;를 포함하고,

상기 제1 및 제2 벽 구조는 서로 인접하고 함께 상기 관형 하우징을 형성하고,

상기 제1 벽 구조는 제1 열가소성 폴리우레탄 조성물을 포함하고, 상기 제2 벽 구조는 제2 열가소성 폴리우레탄 조성물을 포함하며, 상기 제2 열가소성 폴리우레탄 조성물은 상기 제1 열가소성 폴리우레탄 조성물과 상이한,

약물 전달 장치.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 제2 벽 구조는, 상기 관형 하우징의 세로축에 법선방향인 단면에서, 상기 관형 하우징의 단면적의 90% 미만을 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 제2 벽 구조는 상기 단면에서 상기 관형 하우징의 둘레의 15도 내지 90도의 원호 각도를 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 제1 및 제2 벽 구조는 공압출 공정으로 일체로 형성되는, 약물 전달 장치.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 제2 열가소성 폴리우레탄 조성물은 친수성 폴리우레탄을 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 34

제29항에 있어서, 상기 제1 벽 구조는 50A 내지 70A의 쇼어 경도계 값을 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 35

제29항에 있어서, 상기 제2 벽 구조는 70A 내지 65D의 쇼어 경도계 값을 갖는, 약물 전달 장치.

청구항 36

제29항에 있어서, 상기 코일형 유지 형상은 적어도 0.5㎝의 곡률 반경을 갖는 적어도 하나의 루프를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물은 복수의 고형 정제의 형태인, 약물 전달 장치.

청구항 38

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하우징이

유지 프레임 내강을 그 안에 정의하는 세장형 몸체 부분; 및

상기 유지 프레임 내강 안에 배치되어, 장치가 환자의 요도를 통한 환자의 방광으로의 삽입을 위해 적합한 똑바른 형상과 방광 내에서 장치를 유지시키기에 적합한 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능하도록 하는, 탄성 유지 프레임;을 더 포함하는,

약물 전달 장치.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 탄성 유지 프레임은 니티놀 와이어를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 40

제1 말단 및 제2 말단 사이에서 연장되는 약물 저장소 내강을 구비하는 세장형의 탄성 하우징을 포함하는 약물 전달 장치의 제조 방법으로서,

전달되는 약물에 불투과성인 제1 재료로 전체적으로 제1 고리형 절편을 형성시키는 단계; 및

전달되는 약물에 투과성인 제2 재료로 적어도 부분적으로 제2 고리형 절편을 형성시키는 단계;를 포함하고,

상기 제1 고리형 절편의 형성은, 상기 제1 재료를 압출 스트림 내로 도입시키는 것을 포함하는 압출 공정에 의해 이루어지고,

상기 제2 고리형 절편의 형성은, 1개 이상의 제2 고리형 절편에 일체로 연결된 1개 이상의 제1 고리형 절편을 포함하는 관형 구조를 형성하기에 효과적이도록, 상기 제1 재료를 갖는 상기 압출 스트림 내에 상기 제2 재료를 사전선택된 위치에서 간헐적으로 도입시키는 것에 의해 이루어지고,

상기 제1 재료는 제1 열가소성 폴리우레탄을 포함하고, 상기 제2 재료는 제2 열가소성 폴리우레탄을 포함하며, 상기 제2 열가소성 폴리우레탄은 상기 제1 열가소성 폴리우레탄과 조성에 있어서 상이한,

약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 관형 구조를 하나 이상의 위치에서 절단하여 상기 세장형의 탄성 하우징을 형성하는 단계;

상기 약물을 상기 약물 저장소 내강에 장입하는(loading) 단계; 및

상기 하우징의 상기 제1 및 제2 말단을 밀봉하는 단계;를 더 포함하는,

약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 제2 고리형 절편은 상기 제1 재료 및 상기 제2 재료로 형성되는, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 제2 고리형 절편에서,

상기 제1 재료는 제1 아치형 부분을 형성하고, 상기 제2 재료는 제2 아치형 부분을 형성하며,

상기 제1 및 제2 아치형 부분은 일체로 연결되고 함께 상기 제2 고리형 절편의 고리부를 정의하는,

약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 제2 아치형 부분은 15도 내지 120도의 원호 각도를 갖는, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 제2 아치형 부분은 30도 내지 60도의 원호 각도를 갖는, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 46

제40항에 있어서, 상기 제2 고리형 절편은 제2 재료로 형성되는, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 47

제40항에 있어서, 상기 방법은 하나의 제2 고리형 절편의 양 말단들에 일체로 연결된 2개의 제1 고리형 절편들을 포함하는 관형 구조를 형성하는 방식으로 수행되는, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 48

제40항에 있어서, 상기 제1 재료는 폴리카보네이트계 열가소성 폴리우레탄을 포함하는, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 제2 재료는 친수성 열가소성 폴리우레탄을 포함하는, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 50

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 관형 구조를 열적으로 형상 설정하여 코일형 유지 형상을 구비하도록 하는 단계를 더 포함하며, 상기 코일형 유지 형상은 비코일형 형상으로 탄성적으로 변형 가능한 것인, 약물 전달 장치의 제조 방법.

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 4월 23일자로 출원된 미국 가출원 제62/151,982호, 및 2016년 2월 9일자로 출원된 미국 가출원 제62/293,232호의 우선권을 주장하며, 이들은 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0003] 본 개시내용은 대체로 의료 장치 분야, 보다 구체적으로 제한없이 방광으로의 약물의 투여를 위해 방광에 배치할 수 있는 장치를 포함하는, 약물의 제어된 방출을 위한 환자의 체내 삽입용 약물 전달 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 방광내 약물 전달 장치가 알려져 있다. 그러한 장치의 예는 Cima 등의 미국 특허 제8,679,094호, Lee 등의 미국 특허 제9,017,312호, Lee 등의 미국 특허 제9,107,816호, 및 Lee 등의 미국 공개 특허 출원 제2012/0089121 A1호에 기술되어 있다. 일부 실시형태에서, 방광내 장치는 고형 또는 반고형 약물 제제를 함유하는 약물 저장소 내강을 정의하는 물 투과성 하우징을 포함하고, 생체 내에서 약물의 방출은 약물이 가용화되도록 약물 저장소 내강으로 확산되는 방광으로부터의 물에 의해 일어난 후, 약물 저장소 내강 내 삼투압 증가가 방출 구멍을 통해 장치 밖으로 용해된 약물을 나가게 한다.

[0005] 일부 경우에서, 예를 들어 일정 약물 및 치료 용도에 있어서, 치료량의 약물이 방출되는 기간을 연장시키고/시키거나 너무 빨리 약물이 밖으로 나오지 않게 하는 것이 바람직하다. 이를 수행하는 한가지 방법은 물이 약물 저장소로 들어갈 수 있는 속도를 지연시키는 것에 의한다. Cima 등의 미국 공개 특허 출원 제2009/0149822 A1호는 하우징의 물 투과성을 감소시키기 위해 하우징의 외면 중 적어도 일부분 상에 정각 코팅 또는 시트를 부가하는 것을 개시한다. 그러나, 이러한 접근법은 제조를 복잡하게 만든다. 또한, 이들 방광내 장치의 장치 하우징이 전형적으로 탄성적으로 변형 가능하게 디자인되므로, 효과적인 코팅을 유지하는 것이 도전이 될 수 있는데, 코팅이 장치 변형 동안 층분리되고/되거나 갈라질 수 있어서, 약물 방출 동역학을 바람직하게는 않게 변경시킬 수 있고 결과의 재현성에 부정적으로 영향을 줄 수 있기 때문이다.

[0006] Lee 등의 미국 공개 특허 출원 제2014/0276636 A1호는 약물이 제1 벽 구조 및 친수성 제2 벽 구조로 만들어진 하우징으로부터 방출되는 장치를 개시하는데, 여기서 제1 벽 구조는 약물에 불투과성이고 제2 벽 구조는 약물에 투과성이다. 이들 장치에 개선 및/또는 대안적 실시형태를 제공하고, 상이한 약물 범위에 효과적인 방출 속도로 약물을 전달할 수 있는 장치를 제공하며, 2개 벽 구조의 상대적 크기 및 위치 상에서 더 큰 탈력성 및 제어성을 갖는 이들 장치를 제조하기 위한 방법을 제공하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0007] 제1 측면에서, 약물 전달 장치는 서로 인접하고 함께 약물 저장소 내강을 정의하는 관을 형성하는 제1 벽 구조 및 제2 벽 구조를 구비한 하우징, 및 약물 저장소 내강에 수용된 약물을 포함한다. 제2 벽 구조, 또는 제1 벽 구조와 제2 벽 구조 둘 다는 물에 투과성이고, 제1 벽 구조는 약물에 불투과성이고, 제2 벽 구조는 약물에 투과성이어서, 약물이 제2 벽 구조를 통한 확산에 의해 생체내에서 방출 가능하도록 한다. 제2 벽 구조는 관의 세로 축에 대해 법선방향인 단면에서, 관의 단면적의 90% 미만을 차지하고, 제1 벽 구조는 제1 폴리우레탄 조성물을 함유한다.

[0008] 제2 측면에서, 약물 전달 장치는 제1 밀폐 말단 및 제2 밀폐 말단 사이에서 연장된 약물 저장소 내강을 구비한 세장형의 탄성 하우징, 및 약물 저장소 내강에 수용된 약물을 포함한다. 하우징은 약물에 불투과성인 제1 재료로 전체적으로 형성된 제1 고리형 절편(first annular segment), 및 약물에 투과성인 제2 재료로 적어도 부분적으로 형성된 제2 고리형 절편으로 형성되고 제2 고리형 절편에서 제2 재료를 통해 확산에 의해 생체내에서 약물을 방출하도록 구성된 관형 벽 구조를 포함한다. 제1 고리형 절편은 제2 고리형 절편의 제1 말단과 통합되어 형성되고 연결된 제1 말단을 구비한다.

[0009] 제3 측면에서, 약물 전달 장치는 적어도 하나의 열가소성 재료를 함유하는 벽 구조에 의해 결합된 밀폐된 약물 저장소 내강을 구비한 관형 하우징, 및 약물 저장소 내강에 수용된 약물을 포함한다. 벽 구조의 적어도 일부분은 물 투과성이고 벽 구조의 적어도 일부분은 약물에 투과성이어서 약물이 벽 구조의 약물 투과성 부분을 통한 확산에 의해 생체내에서 방출 가능하도록 한다. 관형 하우징은 환자의 방광 내에 장치를 유지시키기에 적합한 코일형 유지 형상으로부터 환자의 요도를 통해 방광으로 장치의 삽입을 위해 적합한 비코일형 형상으로 탄력적으로 변형 가능하고, 관형 하우징은 코일형 유지 형상을 구비하도록 형상 설정된다.

[0010] 제4 측면에서, 제1 말단과 제2 말단 사이에 연장된 약물 저장소 내강을 구비한 세장형의 탄성 하우징을 구비하는 약물 전달 장치를 제조하는 방법은 (i) 압출 스트림에 제1 재료를 도입시키는 것을 포함하는 압출 공정에 의해, 전달되는 약물에 불투과성인, 제1 재료로 전체적으로 제1 고리형 절편을 형성시키는 단계; 및 (ii) 1개 이상의 제2 고리형 절편에 일체로 연결된 1개 이상의 제1 고리형 절편을 구비하는 관형 구조를 형성시키기에 효과적으로, 사전선택된 위치에서 제1 재료와 함께 압출 스트림으로 제2 재료를 간헐적으로 도입시켜서, 전달되는 약물에 투과성인, 제2 재료로 적어도 부분적으로 제2 고리형 절편을 형성시키는 단계를 포함한다.

[0011] 제5 측면에서, 이를 필요로 하는 환자에게 약물을 투여하는 방법은 (i) 서로 인접하고 약물 저장소 내강을 정의하는 관을 함께 형성하는 제1 벽 구조 및 제2 벽 구조를 구비한 하우징, 및 (ii) 약물 저장소 내강에 수용된 약물을 포함하는 장치를 환자에게 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 제1 벽 구조는 약물에 불투과성이고 폴리우레탄을 함유하고, 제2 벽 구조는 약물에 투과성이고 관의 외면 영역의 90% 미만을 차지하며, 제2 벽 구조, 또는 제1 벽 구조와 제2 벽 구조 둘 다는 물에 투과성이다. 상기 방법은 약물을 가용화시키기 위해 오직 제2 벽 구조를 통해서 또는 제1 및 제2 벽 구조 둘 모두를 통해서 물이 흡수될 수 있게 하는 단계, 및 제2 벽 구조를 통한 확산에 의해 장치로부터 가용화된 약물이 방출될 수 있게 하는 단계를 더 포함한다.

[0012] 제6 측면에서, 이를 필요로 하는 환자에게 약물을 투여하는 방법은 (i) 제1 밀폐 말단 및 제2 밀폐 말단 사이에 연장된 약물 저장소 내강 및 관형 벽 구조를 구비한 세장형의 탄성 하우징, 및 (ii) 약물 저장소 내강에 수용된 약물을 포함하는 장치를 환자에게 삽입하는 단계를 포함하고, 여기서 벽 구조는 약물에 불투과성인 제1 재료로 전체적으로 형성된 제1 고리형 절편 및 약물에 투과성인 제2 재료로 적어도 부분적으로 형성된 제2 고리형 절편을 포함하고, 상기 제1 고리형 절편은 일체로 형성되고 제2 고리형 절편의 제1 말단과 연결된 제1 말단을 구비한다. 상기 방법은 약물을 가용화시키기 위해 관형 벽 구조를 통해 물이 흡수될 수 있게 하는 단계, 및 관형 벽 구조의 제2 고리형 절편을 통한 확산에 의해 가용화된 약물이 장치로부터 방출될 수 있게 하는 단계를 더 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0013] 첨부된 도면을 참조하여 상세한 설명을 기재한다. 동일한 참조 번호의 사용은 유사하거나 또는 동일한 아이템을 의미할 수 있다. 다양한 실시형태들이 도면에 예시된 것 이외의 요소 및/또는 성분을 이용할 수 있으며, 일부 요소 및/또는 성분이 다양한 실시형태에 존재하지 않을 수 있다. 도면의 요소들 및/또는 성분들은 반드시 일정 비율로 그려진 것은 아니다.

도 1A는 본 개시내용에 따른 코일형 유지 형상의 약물 전달 장치의 일 실시형태의 종단면도이다.

도 1B는 본 개시내용에 따른 도 1A의 약물 전달 장치의 횡단면도이다.

도 2는 본 개시내용에 따른 약물 전달 장치의 일 실시형태의 횡단면도이다.

도 3은 본 개시내용에 따른 약물 전달 장치의 일 실시형태의 횡단면도이다.

도 4는 본 개시내용에 따른 약물 전달 장치의 일 실시형태의 횡단면도이다.

도 5는 본 개시내용에 따른 약물 전달 장치의 일 실시형태의 횡단면도이다.

도 6은 본 개시내용에 따른 약물 전달 장치의 일 실시형태의 횡단면도이다.

도 7A는 본 개시내용에 따른 상대적으로 똑바른 형상의, 그 안에 배치된 약물 또는 탄성 유지 프레임이 없는, 약물 전달 장치의 다른 실시형태의 투시도이다.

도 7B는 선 7B-7B를 따라 그린, 도 7A에 도시된 약물 전달 장치의 종단면도이다.

도 7C는 선 7C-7C를 따라 그린, 도 7A에 도시된 약물 전달 장치의 횡단면도이다.

도 8A는 본 개시내용에 따른, 비교적 똑바른 형상의, 그 안에 배치된 약물 또는 탄성 유지 프레임이 없는, 약물 전달 장치의 다른 실시형태의 투시도이다.

도 8B는 선 8B-8B를 따라 그린, 도 8A에 도시된 약물 전달 장치의 종단면도이다.

도 8C는 선 8C-8C를 따라 그린, 도 8A에 도시된 약물 전달 장치의 횡단면도이다.

도 8D는 선 8D-8D를 따라 그린, 도 8A에 도시된 약물 전달 장치의 횡단면도이다.

도 9A는 본 개시내용에 따른, 상대적으로 똑바른 형상의, 그 안에 배치된 임의의 약물이 없는, 약물 전달 장치의 다른 실시형태의 부분 평면도이다.

도 9B는 선 9B-9B를 따라 그린, 도 9A에 도시된 약물 전달 장치의 부분 종단면도이다.

도 10a는 본 개시내용에 따른 약물 전달 장치의 다른 실시형태의 투시도이다.

도 10b는 선 10B-10B를 따라 그린, 도 10a에 도시된 약물 전달 장치의 종단면도이다.

도 10c는 선 10C-10C를 따라 그린, 도 10a에 도시된 약물 전달 장치의 횡단면도이다.

도 10d는 선 10D-10D를 따라 그린, 도 10a에 도시된 약물 전달 장치의 횡단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 개선된 이식가능한 약물 전달 장치, 이의 제조 방법, 및 약물 전달 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 장치는 방광내 삽입 및 지속된 약물 전달을 위해 구성되고, 바람직하게는 치료 유효량의 약물의 0차 방출 속도를 제공한다.

[0015] **확산-기반 약물 전달 장치**

[0016] 일정 약물을 위한 삼투압 전달 기전으로 3 내지 4일을 넘겨 0차 방출 속도를 획득하는 것이 어려울 수 있음을 발견하였다. 실험에서, 3 내지 4일 후, 약물 방출 속도가 급속하게 감소되었고, 이는 방광 내 약물 소변 농도를 치료 기간 종료 전에 최소 유효 농도 이하로 떨어지게 할 수 있다. 예를 들어 전체 이식 시스템 크기 한계로 인해, 단순히 더욱 더 조밀하게 포장된 삼투압제를 약물과 제공하여 0차 방출 기간을 연장하는 것이 항상 실현가능한 것은 아니다. 대신에 전체 치료 기간 동안 전체 1차 약물 방출을 제공하는 것도 역시 항상 실현가능하지 않은데, 치료 기간 종료 무렵에 약물 방출 속도의 감속에도 불구하고, 방출 속도가 여전히 약물의 최소 유효 농도 이상이도록 충분히 높은 초기 피크 약물 방출 속도를 갖는 것은 안전하지 않을 수 있기 때문이다.

[0017] 따라서, 본 명세서에 기술된 특정 장치를 개발하였고, 여기서는 삼투압 약물 방출 기전 대신, 약물 방출이 장치 하우징의 일부를 한정하는 약물-투과성 중합체 또는 매트릭스 성분을 통한 약물 확산에 의해 제어된다. 일 실시형태에서, 상기 장치는 약물-투과성 중합체 성분 또는 이의 일부를 포함한다. 예를 들어, 장치의 약물-투과성 성분 또는 일부분은 하우징의 나머지 부분과 구별되는 재료로 형성된 하우징의 일부분(예를 들어, 하우징의 길이의 적어도 일부분을 따라 연장된 재료의 스트립 또는 다수 스트립)일 수 있어서, 약물-투과성 벽 구조의 크기, 형상(예를 들어, 원호 각도(arc angle)), 두께, 및 재료 특성은 바람직한 약물 방출 속도를 획득하도록 선택될 수 있다. 일정 실시형태에서, 약물 투과성 부분, 약물 불투과성 부분, 또는 약물 투과성 및 불투과성 부분 둘 모두는 폴리우레탄 조성물로 형성되어, 유리하게 (i) 장치로부터 약물의 제어된 확산, (ii) 바람직한 기

계적 특성(예를 들어, 유순도), (iii) 바람직한 유지 형상을 갖도록 열적으로 형상 설정될 수 있는 장치, 및/또는 (iv) 공압출 공정으로 유리하게 제조될 수 있는 장치를 제공하게 된다.

[0018] 일 측면에서, 도 1A 및 도 1B에 도시된 바와 같이, 벽 구조(104)에 의해 결합된 폐쇄된 약물 저장소 내강(106)을 구비한 관형 하우징을 포함하는 약물 전달 장치(100)가 제공되고, 여기서 (i) 벽 구조(104)의 적어도 일부분은 물 투과성이고, (ii) 벽 구조의 적어도 일부분은 약물(고형 약물 유닛(108)에 함유)에 투과성이어서 약물이 벽 구조(104)의 약물 투과성 부분을 통한 확산에 의해 생체내에서 방출 가능하도록 한다. 일정 실시형태에서, 이하에 상세하게 더욱 설명하는 바와 같이, 벽 구조는 함께 하우징을 형성하는 제1 및 제2 벽 구조를 포함한다. 본 명세서에서 사용시, 어구 "약물 투과성 부분을 통한(예를 들어, "제2 벽 구조", "제2 고리형 절편" 또는 다른 "약물 투과성 부분"을 통한) 확산"은 약물이 분자 확산에 의해 벽을 통해 통과하여 방출되는 것을 의미하고, 그 벽을 통해 연장된 개방 구조 또는 구멍을 통해 통과하는 것이 아니다.

[0019] 일 측면에서, 도 2에 도시된 바와 같이, 서로 인접하고 약물 저장소 내강(208)을 정의하는 관을 함께 형성하는 제1 벽 구조(206) 및 제2 벽 구조(205)를 구비한 하우징을 포함하는 약물 전달 장치(200)를 제공하고, 여기서 (i) 제2 벽 구조(205), 또는 제1 벽 구조(206) 및 제2 벽 구조(205) 둘 모두는 물에 투과성이고, (ii) 제1 벽 구조(206)는 약물에 불투과성이고 제2 벽 구조(205)는 약물에 투과성이어서, 약물이 제2 벽 구조(205)를 통한 확산에 의해 생체 내에서 방출 가능하도록 한다. 본 명세서에서 사용시, 용어 "약물에 불투과성"은 벽이 가용화된 약물에 실질적으로 불투과성이어서, 실질적인 양의 가용화된 약물이 장치가 생체 내에 위치된 치료 기간에 걸쳐서 그를 통해 방출될 수 없는 것을 의미한다.

[0020] 일정 실시형태에서, 관은 원통형이거나 또는 다른 적합한 형상 또는 디자인이다. 본 명세서에서 사용시, 관형 하우징을 언급하여 사용할 때, 용어 "원통형"은 실질적으로 원통형 외벽을 구비한 하우징을 의미한다. 일 실시형태에서, 장치는 구멍을 포함하지 않고, 약물 방출은 오직 제2 벽 구조를 통한 확산에만 의한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이, 제1 벽 구조(206/306) 및 제2 벽 구조(205/305)는 서로 인접하고 함께 원통형 관을 형성한다. 예를 들어, 이러한 장치는 공압출 공정으로 형성될 수 있어서, 제1 및 제2 벽 구조는 일체로 형성된다. 일 실시형태에서, 공압출된 제1 및 제2 벽 구조는 바람직한 특성을 보유하는 열가소성 중합체이다.

[0022] 도 3에 도시된 바와 같이, 제1 벽 구조(306) 및 제2 벽 구조(306)는 약물 제제가 함유된 내강(308)을 구비한 원통형 관을 함께 형성한다. 제2 벽 구조(305)는 제1 벽 구조(306)의 길이의 적어도 일부분을 따라 연장된 스트립의 형태이고 약물에 투과성인 한편, 제1 벽 구조(306)는 약물에 투과성이 아니다. 일정 실시형태에서, 다수 약물 투과성 스트립이 단일 장치에 사용될 수 있다. 따라서, 제2 벽 구조의 크기, 형상, 두께, 및 재료 특성은 바람직한 약물 방출 속도를 획득하도록 선택될 수 있다.

[0023] 바람직한 실시형태에서, 이하에서 더욱 상세하게 설명하는 바와 같이, 장치는 환자의 요도를 통해 환자의 방광으로 삽입을 위해 적합한 상대적으로 똑바른 형상과 방광 내에서 장치를 유지시키기에 적합한 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능하다. 일 실시형태에서, 도 7A 내지 도 7C, 도 8A 내지 도 8D, 및 도 10A 내지 도 10D에 도시된 바와 같이, 장치는 유지 프레임 내강(734, 834, 1034)을 더 포함한다. 일정 실시형태에서, 유지 프레임 내강은 탄성 와이어, 예컨대 니티놀 와이어(nitinol wire)를 포함한다. 일정 다른 실시형태에서, 유지 프레임 내강은 형상 설정 탄성 중합체로 채워진다. 다른 실시형태에서, 도 1A 내지 도 1B 및 도 2 내지 도 6에 도시된 바와 같이, 장치는 유지 프레임 내강 또는 유지 프레임 또는 와이어를 포함하지 않는다. 대신, 하우징의 재료는 유지 프레임 또는 와이어 부재 하에서, 똑바른 형상과 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능하도록 구성된다. 일정 실시형태에서, 관형 하우징은 코일형 또는 다른 유지 형상을 구비하도록 열적으로 형상 설정된다. 따라서, 이러한 실시형태에서, 장치의 디자인 및 제조는 단순화되고, 장치의 전체 크기는 최소화된다(또는 장치의 크기가 일정하게 유지되면 약물 페이로드가 증가될 수 있음). 유리하게, 유지 프레임이 없는 실시형태에서, 관형 하우징 재료는 (i) 약물 저장소 내강의 형성, (ii) 약물 방출 제어, 및 (iii) 배치 시 방광 내에서 장치 유지의 기능을 제공한다.

[0024] 일 실시형태에서, 도 7A 내지 도 7C에 도시된 바와 같이, 제1 말단(706) 및 제2 말단(708) 사이에서 연장된 약물 저장소 내강(704)을 구비한 세장형의 탄성 하우징(702)을 포함하는 약물 전달 장치(700)를 제공한다. 탄성 하우징(702)은 서로 인접하고 약물 저장소 내강(704)을 정의하는 관을 함께 형성하는 제1 벽 구조(716) 및 제2 벽 구조(724)를 포함하는 관형 벽 구조(710)를 형성하고, 여기서 (i) 제2 벽 구조(724), 또는 제1 벽 구조(716) 및 제2 벽 구조(724) 둘 모두는 물에 투과성이고, (ii) 제1 벽 구조(716)는 약물에 불투과성이고 제2 벽 구조(724)는 약물에 투과성이어서, 약물이 제2 벽 구조(724)를 통한 확산에 의해 생체 내에서 방출 가능하도록

한다.

[0025] 제1 및 제2 벽 구조가 함께 원통형 관을 형성하는 실시형태에서, 임의의 적합한 말단 플러그 또는 클로저 또는 열적으로 형성된 밀봉부를 사용하여 약물을 장입(load)한 후 관의 말단을 밀봉할 수 있다. 이들 말단 플러그/클로저는 외부 관의 일부를 형성하는 약물 투과성 중합체 부분이 오직 약물 방출을 위한 경로임을 보장한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이, 벽(206, 205/306, 305)은 이의 둘레 상에서 실질적으로 일정한 두께를 갖는다. 예를 들어, 제1 및 제2 벽 구조(206, 205/306, 305)(함께 원통형 관을 형성)의 내경(210/310) 및 외경(212/312)은 동일하다.

[0027] 다른 실시형태에서, 벽은 예를 들어 도 4 내지 도 6에 도시된 바와 같이, 벽의 둘레 상에서 다양한 두께를 가질 수 있고, 여기서 약물 투과성 부분(405/505/605)은 약물 불투과성 부분(406/506/606)의 두께보다 작은 두께를 갖는다. 또한, 보다 얇은 약물 투과성 벽 구조(405/505/605)가 인접한, 보다 두꺼운 약물 불투과성 벽 구조(406/506/606)와 비교하여 다양한 위치에 배치될 수 있다. 도 4에 도시된 바와 같이, 보다 얇은 약물 투과성 벽 구조(405)는 약물 저장소 내강을 형성하는 약물 불투과성 벽 구조(406)의 내면으로 플러싱(flush)된다. 도 5에 도시된 바와 같이, 보다 얇은 약물 투과성 벽(505)은 약물 불투과성 벽 구조(506)의 두께에 비해 중심에 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, 보다 얇은 약물 투과성 벽 구조(605)는 약물 저장소 내강을 형성하는 표면 반대쪽에, 약물 불투과성 벽 구조(606)의 외면이 플러싱될 수 있다.

[0028] 즉, 약물 방출은 밀폐된 장치 하우징의 일부를 한정하는 약물-투과성 성분을 통한 약물 확산에 의해 제어된다. 약물-투과성 벽 구조는 장치로부터 제어된 약물 확산의 바람직한 속도를 제공하도록 위치되고, 치수화되고, 재료 특성을 가질 수 있다.

[0029] 약물 투과성 부분 또는 벽 구조의 구체적인 재료 및 원호 각도는 특정 약물 방출 프로파일, 즉 물 및 약물 투과 속도를 획득하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 일정 실시형태에서, 도 2 및 3에 도시된 바와 같이, 제2 벽 구조(205/305)는 관의 세로축에 법선방향인 단면에서, 관의 단면적의 90% 미만을 포함한다. 일 실시형태에서, 제2 벽 구조는 관의 세로축에 법선방향인 단면에서, 관의 단면적의 50% 미만을 포함한다. 일 실시형태에서, 제2 벽 구조는 관의 세로축에 법선방향인 단면에서, 관의 단면적의 25% 미만을 포함한다.

[0030] 일 실시형태에서, 도 2에 도시된 바와 같이, 제2 벽 구조(205)는 단면에서 원통형 관(200)의 둘레의 약 60도의 원호 각도(214)를 갖는다. 일 실시형태에서, 도 3에 도시된 바와 같이, 제2 벽 구조(305)는 단면으로 원통형 관(300)의 둘레의 약 30도의 원호 각도(314)를 갖는다. 일 실시형태에서, 제2 벽 구조는 약 10도 내지 약 170도의 원호 각도를 갖는다. 일 실시형태에서, 제2 벽 구조는 약 15도 내지 약 90도의 원호 각도를 갖는다. 본 명세서에서 사용시, 제2 벽 구조의 원호 각도와 관련한 어구 "약"은 3도를 더하거나 뺀 원호 각도를 의미한다. 제2 벽 구조는 장치가 도 1에 도시된 바와 같은 유지 형상을 갖도록 형성된 경우 내곡률(0도), 외곡률(180도), 상부(90도), 또는 중간에 위치될 수 있다. 상부(90도) 위치는 제2 벽 구조가 물을 흡수하면 상당히 팽창되는 재료로 형성되는 경우에 바람직할 수 있다.

[0031] 제2 측면에서, 제1 밀폐 말단 및 제2 밀폐 말단 사이에서 연장된 약물 저장소 내강을 갖는 세장형의 탄성 하우징을 구비한 약물 전달 장치는 약물에 불투과성인 제1 재료로 전체적으로 형성된 제1 고리형 절편, 및 약물에 투과성인 제2 재료로 적어도 부분적으로 형성된 제2 고리형 절편을 포함하는 관형 벽 구조를 갖고 제2 고리형 절편에서 제2 재료를 통한 확산에 의해 생체 내에서 약물을 방출시키도록 구성되고, 여기서 제1 고리형 절편은 일체로 형성되어 제2 고리형 절편의 제1 말단과 연결된 제1 고리 말단을 구비한다. 이러한 장치는 통상의 압출 공정과 연관된 일부 문제를 극복할 수 있다. 예를 들어, 2개 벽 구조를 구비한 관형 장치 몸체를 제조하는 일정한 통상의 압출 공정을 사용시에, 약물 투과성 재료를 포함하는 보다 작은 벽 구조의 일부(내강 축에 법선방향인 단면에서 볼 때 벽을 정의하는 원호 각도에 의해 수량화할 수 있음)는 제조 한계로 인해 일정 정도까지, 단지 감소되거나 또는 협소화될 수 있다. 가장 좁은 신뢰할만하게 제조가능한 원호 각도에서 이러한 벽 구조는 소정 길이의 장치에서 일정 약물에 대한 약물 확산을 위해 너무 큰 면적을 여전히 산출할 수 있음(즉, 약물이 너무 빨리 방출됨)을 발견하였다. 많은 다른 변수 또는 장치 사양이 이러한 상황에서 약물 방출 동역학을 변형시키기 위해 고려될 수 있지만, 이들 변수의 변화는 또한 기계적, 내성, 이용가능한 약물 페이로드 부피, 또는 장치의 다른 바람직한 특징을 바람직하지 않게 변경시킬 수 있다. 따라서, 압출 공정은 약물 투과성 재료가 장치 몸체의 전체 길이를 연장시킬 필요가 없도록 변형될 수 있음을 발견하였다. 즉, 압출 공정은 장치 몸체의 약물 불투과성 벽 재료를 압출하는 공정 동안 약물 투과성 재료의 불연속적(또는 간헐적) 공급을 실행하도록 변형될 수 있다. 이러한 방식으로, 관 구조의 전체 치수를 유지할 수 있지만, 유리하게 장치 벽 구조의 확산 부분의 길이 및 너비 둘 모두를 제어하여 방출을 위한 약물 확산의 선택된 영역, 및 그에 따른 속도를 제공할 수 있다.

[0032] 따라서, 관형 장치는 장치 배치 및 내성을 위한 적합한 치수 및 기계적 특성을 부정적으로 변경시키지 않고 약물 방출 속도를 감소시키거나 또는 제어하도록 디자인되게 개발되었다. 실시형태에서, 디자인은 길이가 오직 장치의 전체 길이의 일부분만을 따라서 이어지도록 약물 투과성 영역(들)의 길이를 감소시켜 약물 방출 속도를 감소시킨다. 유리하게, 따라서 약물 투과성 영역(들)의 보다 큰 원호 각도가 적용되어 장치로부터의 약물 방출 속도를 감소시킬 수 있다. 부가적으로, 약물 투과성 영역의 길이를 감소시켜, 통상의 장치와 비교해, 더 적은 양의 약물 투과성 재료를 사용하여 감소된 약물 방출 속도를 이룰 수 있다. 이는 특히 장치가 방광에 사용될 때, 장치의 기계적 특성에 이득이다.

[0033] 일 실시형태에서, 도 8A 내지 도 8D에 도시된 바와 같이, 제1 말단(806) 및 제2 말단(808) 사이에서 연장된 약물 저장소 내강(804)을 구비한 세장형의 탄성 하우징(802)을 포함하는 약물 전달 장치(800)를 제공한다. 탄성 하우징(802)은 제1 고리형 절편(812) 및 제2 고리형 절편(814)을 포함하는 관형 벽 구조(810)로 형성된다. 바람직한 실시형태에서, 제1 및 제2 고리형 절편(812, 814)은 압출 공정에서 함께 형성된다.

[0034] 제1 고리형 절편(812)은 약물 저장소 내강(804)에 배치된 약물(도시하지 않음)에 불투과성인 제1 재료(816)로 전체적으로 형성된다. 제1 고리형 절편(812)은 일체로 형성되어 제2 고리형 절편(814)의 제1 말단(820)과 연결된 제1 말단(818)을 구비한다. 제2 고리형 절편(814)은 제1 재료(816) 및 약물 저장소 내강(804)에 배치된 약물에 투과성인 제2 재료(824)로 형성되어, 약물이 제2 재료(824)를 통한 확산에 의해 생체 내에서 방출 가능하도록 한다.

[0035] 도 8A 내지 도 8D에 예시된 실시형태에서, 제2 고리형 절편(814)은 관형 벽 구조(810)의 외면(828) 및 내면(830) 사이에서 연장된 중심 부분(826)을 포함한다. 중심 부분(826)은 제2 재료(824)로 전체적으로 형성된다.

[0036] 제2 고리형 절편 내에 제2 재료의 특정 재료 및 원호 각도는 그들의 길이를 따라 연장된 약물 투과성 부분을 구비한 장치 내 약물 투과성 제2 벽 구조를 참조하여 상기에 기술된 바와 같이(예를 들어, 도 7A 내지 도 7C에 도시된 바와 같이), 특정 약물 방출 프로파일, 즉, 물 및 약물 투과 속도를 획득하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 일정 실시형태에서, 제2 재료를 포함하는 제2 고리형 절편의 일부는 중심 부분에서 취한 관형 벽 구조의 단면적의 약 25% 미만을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 재료를 포함하는 제2 고리형 절편의 일부는 제1 아치형 부분(arcuate portion)을 형성하고 제2 재료를 포함하는 제2 고리형 절편의 일부는 관형 벽 구조의 둘레의 약 15도 내지 약 120도의 원호 각도를 갖는 제2 아치형 부분을 형성한다. 제1 및 제2 아치형 부분은 일체로 연결되어 함께 제2 고리형 절편의 환형을 정의한다. 일 실시형태에서, 제2 재료를 포함하는 제2 고리형 절편의 일부는 약 30도 내지 약 60도의 원호 각도를 갖는다.

[0037] 약물이 약물 저장소 내강(804)에 장입되면, 임의의 적합한 말단 플러그 또는 클로저 또는 열적으로 형성된 밀봉부가 탄성 하우징(802)의 제1 및 제2 말단(806, 808)을 밀봉/밀폐시키는데 사용될 수 있다. 이들 말단 플러그/클로저는 탄성 하우징의 일부를 형성하는 제2 재료가 약물 방출을 위한 단독 경로임을 보장한다.

[0038] 일정 실시형태에서, 도 8A 내지 도 8D에 예시된 바와 같이, 관형 벽 구조는 일체로 형성되어 제2 고리형 절편(814)의 반대쪽 제2 말단(822)과 연결된, 제3 고리형 절편(832)을 더 포함한다. 일 실시형태에서, 제2 및 제3 고리형 절편(814, 832)은 압출 공정에서 함께 형성된다. 일 실시형태에서, 제3 고리형 절편(832)은 제1 재료(816)로 전체적으로 형성된다.

[0039] 도 9A 내지 도 9B는 도 8A 내지 도 8D에 도시된 약물 전달 장치(800)의 변형예이며, 도 9A 내지 도 9B는 장치(900)의 오직 부분 세로방향 도면 및 단면도를 보여준다. 약물 전달 장치(900)는 관형 벽 구조로 형성된 세장형의 탄성 하우징(902)을 포함한다. 관형 벽 구조는 제1 고리형 절편(912), 제2 고리형 절편(914), 및 제3 고리형 절편(932)을 포함한다. 제1 고리형 절편은 제1 재료(916)로 형성되고, 제2 고리형 절편(914)은 제1 재료(916) 및 제2 재료(924)로 형성되고, 제3 고리형 절편(932)은 제1 재료(916)로 형성된다.

[0040] 이러한 실시형태에서, 제2 고리형 절편(914)는 관형 벽 구조(910)의 외면(928) 및 내면(930) 사이에서 연장된 중심 부분(926)을 포함한다. 중심 부분(926)은 제2 재료(924)로 전체적으로 형성된다. 제2 고리형 절편(914)은 제1 및 제3 고리형 절편(912, 932) 각각으로 이어지는 전이 영역을 포함하도록 도시된다. 이러한 방식으로, 제2 고리형 절편(914) 내 제2 재료(924)의 전부가 관형 벽 구조의 외면 및 내면(928, 930)으로부터 연장되는 것은 아니다. (912)의 말단인 (918), 및 (914)의 말단인 (920)에 의해 형성된 경계면은 기울거나 또는 똑바를 수 있다.

[0041] 일부 실시형태에서, 관형 벽 구조는 제2 재료 또는 약물에 투과성인 다른 재료를 포함하는 1개 이상의 추가의 고리형 절편을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 관형 벽 구조는 일체로 형성되어 제2 고리형 절편

의 반대쪽 제2 말단과 연결된, 추가의 고리형 절편을 포함한다. 관형 벽 구조가 제2 고리형 절편의 반대쪽 제2 말단과 연결된 제3 고리형 절편을 포함하는 일 실시형태에서, 관형 벽 구조는 일체로 형성되어 제3 고리형 절편의 반대쪽 자유로운 말단과 연결된, 추가의 고리형 절편을 포함한다.

[0042] 대안적인 실시형태에서, 제2 재료의 부재가 관형 벽 구조에 1개 이상의 구멍을 정의하도록, 장치의 제2 재료가 생략된다. 압출 공정에 따라서, 이러한 구멍은 실질적으로 원형, 사각형, 직사각형이거나, 또는 슬릿일 수 있다. 약물 방출은 구멍을 통한 확산에 의해 일어날 수 있거나, 또는 충분히 작다면, 장치로부터의 방출은 삼투압에 의해 일어날 수 있다.

[0043] 약물 전달 장치의 다른 실시형태는 도 10a 내지 도 10d에 도시한다. 약물 전달 장치(**1000**)는 제1 말단(**1006**) 및 제2 말단(**1008**) 사이에서 연장된 약물 저장소 내강(**1004**)을 구비한 세장형의 탄성 하우징(**1002**)을 포함한다. 탄성 하우징(**1002**)은 제1 고리형 절편(**1012**) 및 제2 고리형 절편(**1014**)을 포함하는 관형 벽 구조(**1010**)로 형성된다. 바람직한 실시형태에서, 제1 및 제2 고리형 절편(**1012**, **1014**)은 압출 공정으로 함께 형성된다.

[0044] 제1 고리형 절편(**1012**)은 약물 저장소 내강(**1004**)에 배치된 약물에 불투과성인 제1 재료(**1016**)로 전체적으로 형성된다. 제1 고리형 절편(**1012**)은 일체로 형성되어 제2 고리형 절편(**1014**)의 제1 말단(**1020**)과 연결된 제1 말단(**1018**)을 갖는다. 제2 고리형 절편(**1014**)은 약물 저장소 내강(**1004**)에 배치된 약물에 투과성인 제2 재료(**1024**)로 주로 또는 독점적으로 형성되어, 약물이 제2 재료(**1024**)를 통한 확산에 의해 생체 내에서 방출 가능하도록 한다. 제2 고리형 절편은 전이 영역을 포함할 수 있어서, 제2 고리형 절편이 중심부에서 제2 재료로 독점적으로 형성되고, 중심부 주변 반대 말단에 전이 영역 내에서 제1 및 제2 재료의 점증적 조합으로 형성된다.

[0045] 약물이 약물 저장소 내강(**1004**)에 장입되면, 임의의 적합한 말단 플러그 또는 클로저 또는 열적으로 형성된 밀봉부가 탄성 하우징(**1002**)의 제1 및 제2 말단(**1006**, **1008**)을 밀봉/밀폐하는데 사용될 수 있다. 이들 말단 플러그/클로저는 탄성 하우징의 일부를 형성하는 제2 재료가 약물 방출을 위한 유일한 경로임을 보장한다.

[0046] 일정 실시형태에서, 도 10a 내지 도 10d에 예시된 바와 같이, 관형 벽 구조(**1010**)는 일체로 형성되고 제2 고리형 절편(**1014**)의 반대쪽 제2 말단(**1022**)과 연결된 제3 고리형 절편(**1032**)을 더 포함한다. 일 실시형태에서, 제2 및 제3 고리형 절편(**1014**, **1032**)은 압출 공정으로 함께 형성된다. 일 실시형태에서, 제3 고리형 절편(**1032**)은 제1 재료(**1016**)로 전체적으로 형성된다.

[0047] 상기에 예시된 실시형태의 변형에서, 구멍 또는 슬릿이 약물-불투과성 벽 구조(예를 들어, 제1 고리형 절편), 약물-투과성 벽 구조(예를 들어, 제2 고리형 절편), 또는 약물 저장소 내강을 밀폐하는 적어도 하나의 말단 플러그에 제공된다. 이러한 실시형태에서, 약물 방출은 생체 내에서 확산 및 삼투압 둘 모두(벽 경유)에 의해 일어난다. 홀 또는 슬릿을 통한 삼투압 방출 분담은 약물이 비교적 낮은 가용성을 가지면 유의하지 않을 수 있다. 그러나, 홀 또는 슬릿은 압출된 하우징의 원치않는 팽윤(swelling)을 방지할 수 있는 압력 방출구로서 제공될 수 있다.

[0048] 실시형태에서, 제2 고리형 절편의 길이(L)는 탄성 하우징의 전체 길이(L_T) 미만이다. 이는 통상의 장치에 의해 제공되는 약물 방출 속도를 이익이 되게 유지하거나 또는 장치의 길이를 증가시키지 않고 제2 재료의 원호 각도를 증가시켜 약물 방출 속도를 감소시킨다. 사실, 일정 실시형태에서, 여전히 낮거나 감소된 약물 방출 속도를 가지면서, 장치의 전체 길이는 감소될 수 있다.

[0049] 일 실시형태에서, 제2 고리형 절편의 길이는 탄성 몸체 길이의 약 5% 내지 약 50%이다. 다른 실시형태에서, 제2 고리형 절편의 길이는 탄성 몸체 길이의 약 10% 내지 약 30%이다. 일 실시형태에서, 탄성 몸체에 대한 제2 고리형 절편의 길이 비는 약 0.1 미만이다. 다른 실시형태에서, 탄성 몸체에 대한 제2 고리형 절편의 길이비는 약 0.4 미만이다. 본 명세서에서 사용시, 길이와 관련된 어구 "약"은 언급된 값의 10%를 더하거나 또는 뺀 길이를 의미한다. 일 실시형태에서, 제2 고리형 절편의 길이는 약 1㎝ 내지 약 8㎝이다.

[0050] 달리 언급하지 않으면, 본 명세서에서 사용시, 특정 요소의 길이는 이러한 요소가 이의 반대쪽 말단 사이에서 연장된 세로 거리이다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 각각의 고리형 절편의 길이는 이의 제1 및 제2 대향 말단 사이의 세로 거리이다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 탄성 몸체의 길이는 이의 반대쪽 제1 및 제2 말단 사이의 길이이다.

[0051] 전술한 실시형태에서, 제1 재료 또는 제1 벽 구조, 제2 재료 또는 제1 벽 구조, 또는 둘 모두는 물 투과성 재료로 형성된다. 바람직한 실시형태에서, 약물은 고체 형태(예를 들어, 정제 또는 복수개의 정제)이고, 관형 몸체의 적어도 일부분은 약물 저장 내에 있으면서 약물의 생체 내 가용화를 가능케 하도록 물 투과성이다. 실시형태

에서, 제1 재료 또는 제1 벽 구조는 오직 물 투과성 부분일 수 있다. 다른 실시형태에서 제1 및 제2 재료/벽 구조 둘 다는 물 투과성일 수 있다.

[0052] 본 발명의 장치의 벽 구조 및/또는 고리형 절편을 위한 재료(들)는 다양한 적합한 재료, 예를 들어 실리콘, 폴리우레탄, 에틸렌-비닐 아세테이트(EVA), 열가소성 실리콘 폴리에터 폴리우레탄, 지방족 열가소성 실리콘 폴리에터 폴리우레탄, 분절화 폴리에터 폴리우레탄, 열가소성 폴리에터 폴리우레탄, 열가소성 폴리카보네이트폴리우레탄, 바이오네이트(Bionate)(등록상표) PCU, 바이오스팬(BioSpan)(등록상표) SPU, 칼보실(CarboSil)(등록상표) TSPCU, 엘라스탄(Elasthane)(상표명) TPU, 퍼실(PurSil)(등록상표) TSPU(DSM), 지방족 및 방향족, 폴리카보네이트계 열가소성 폴리우레탄, 예컨대 카보탄(Carbothane)(상표명) TPU, 테코플렉스(Tecoflex)(상표명) TPU, 테코탄(Tecothane)(상표명) TPU, 테코탄(Tecothane)(상표명) 소프트 TPU, 펠레탄(Pellethane)(등록상표) TPU, 및 테코필릭(Tecophilic)(등록상표) TPU를 포함하는, 다른 열가소성 폴리우레탄(TPU), 및 이들의 조합물 또는 블렌드에서 선택될 수 있다.

[0053] 제2 재료 또는 벽 구조, 또는 약물 저장소에 함유되는 약물에 투과성인 다른 재료는 친수성 중합체, 예를 들어 친수성 폴리우레탄, 친수성 폴리에스터, 및 친수성 폴리아마이드일 수 있다. 일 실시형태에서, 약물 투과성 벽 구조는 테코필릭 TPU, 하이드로탄(HydroThane)(상표명) TPU(AdvanSource Biomaterials Corp.), 콰드라필릭(Quadraphilic)(상표명) TPU(Biomerics, LLC)(ALC 등급은 지방족 폴리카보네이트계이고 ALE 등급은 지방족 폴리에터계 친수성 폴리우레탄임), 하이드로메드(HydroMed)(상표명)(AdvanSource Biomaterials Corp.), 또는 드라이플렉스(Dryflex)(등록상표)(HEXPOLTPE)이다. 약물 투과성 부분(들) 또는 벽 구조(들)를 형성할 수 있는 다른 친수성 중합체는 탄성 및 친수성 폴리에터 및 강성 폴리아마이드로 제조된 열가소성 엘라스토머인, 폴레에터 블록 아마이드 페박스(Pebax)(등록상표) MV 1074 SA 01 MED(Arkema)이다.

[0054] 일정 실시형태에서, 제1 재료 및/또는 제2 재료 또는 제1 벽 구조 및/또는 제2 벽 구조는 적어도 하나의 열가소성 재료를 포함한다. 일정 실시형태에서, 제1 재료 또는 제1 벽 구조, 제2 재료 또는 제2 벽 구조, 또는 둘 모두는 폴리우레탄 조성물, 예컨대 열가소성 폴리우레탄을 포함한다. 일정 실시형태에서, 제1 벽 구조/재료는 제1 폴리우레탄 조성물을 포함하고 제2 벽 구조/재료는 제1 폴리우레탄 조성물과 상이한 제2 폴리우레탄 조성물을 포함한다.

[0055] 일 실시형태에서, 제1 재료 또는 제1 벽 구조는 테코플렉스(예를 들어, EG-80A), 테코탄 소프트(예를 들어, AR-62A), 카보탄 TPU(예를 들어, AC-4075A 및 PC-3575A), 또는 이들의 조합물 또는 블렌드로 형성되고, 제2 재료 또는 제2 벽 구조는 테코필릭 TPU(예를 들어, HP-60D-20, HP-60D-35, HP-60D-60, 및 HP-93A-100), 다른 친수성 TPU, 또는 이들의 조합물 또는 블렌드로 형성된다.

[0056] 일 실시형태에서, 원통형 관의 내경은 약 1.0㎜ 내지 약 2.5㎜일 수 있다. 일 실시형태에서, 원통형 관의 외경은 약 2.0㎜ 내지 약 4.1㎜이다. 일 실시형태에서, 제1 벽 구조, 제2 벽 구조, 또는 둘 모두의 두께는 약 0.2㎜ 내지 약 1.0㎜이다. 일정 실시형태에서, 제2 벽 구조의 두께는 제1 벽 구조와 상이하다.

[0057] 따라서, 약물 투과성 관을 형성하기 위해 균질한 재료(예를 들어, 투과성 및 불투과성 열가소성 재료의 블렌드)를 이용하는 약물 전달 시스템과 비교하여, 이중 벽 구조를 이용한 관(예를 들어, 약물 투과성 스트립 실시형태)의 기계적 특성은 유리하게 관의 약물 방출(예를 들어, 확산) 특성에서 분리될 수 있다. 예를 들어, 단일 재료 관에서, 관의 재료 변화는 장치의 기계적 특성 및 확산 특성 둘 모두에 본래 영향을 미친다. 게다가, 블렌딩된 중합체의 약물 방출 특성은 쉽게 예상가능하지 않을 수 있다. 또한, 2종의 열가소성을 혼합시 진정하게 균질한 블렌드를 획득하는 것은 종종 도전적이다. 따라서, 이러한 관형 약물 전달 시스템으로 약물 방출 속도를 조정하기 위한 실험이 요구된다.

[0058] 방광에서 사용을 위해, 환자에게 불편함 및 자극을 피하거나 또는 완화시키기 위해 배뇨근 근육 수축 동안 장치가 유연(즉, 쉽게 수축되는, 부드러운 촉감)한 것이 중요하다. 따라서, 구성물의 제1 및 제2 재료의 경도계가 중요하고, 높은 경도계 재료의 비율은 방광 내에서 적합하게 유연함을 유지하면서 소정 크기의 장치 하우징을 구축하는데 있어 제한적일 수 있음을 주의한다. 예를 들어, 테코필릭 열가소성 폴리우레탄(Lubrizol Corp.)은 70A 보다 큰 쇼어 경도, 예컨대 80A 내지 65D를 가질 수 있는데 반해, 다른 약물 불투과성 열가소성 폴리우레탄은 테코필릭보다 작거나 또는 큰, 예컨대 90A 미만의 쇼어 경도를 가질 수 있다. 따라서, 관의 바람직한 기계적 특성을 획득하기 위해서, 수-팽윤성 친수성, 약물-투과성 제2 재료로 전체적으로 장치를 제조하기 보다는, 2가지 상이한 중합체 재료의 조합을 이용하는 것이 유리할 수 있다.

[0059] 일 실시형태에서, 제1 재료 또는 제1 벽 구조는 약 50A 내지 약 70A의 쇼어 경도계 값을 갖는다. 일 실시형태에

서, 제1 재료 또는 제1 벽 구조는 90A 미만의 쇼어 경도계 값을 갖는다. 일정 실시형태에서, 제2 재료 또는 제2 벽 구조는 약 70A 내지 약 65D의 쇼어 경도계 값을 갖는다. 특정 재료 및 이의 두께 및 벽 면적, 예를 들어, 원호 각도는 특정한 약물 방출 프로파일, 즉 물 및 약물 투과 속도를 획득하도록 선택될 수 있다.

[0060] 일 실시형태에서, 제1 및 제2 재료/벽 구조는 각각 열가소성 폴리우레탄을 포함하고, 관형 벽 구조는 방광 내에서 장치를 유지시키는데 적합한 유지 형상에서 내강을 통해 방광으로 삽입을 위해 적합한 비교적 똑바른 형상으로 탄성적으로 변형 가능하고, 관형 벽 구조는 유지 형상을 갖도록 열적으로 성형된다.

[0061] 약물 불투과성 부분이 대부분의 관 단면적을 차지하고 물에 유의하게 투과성(예를 들어, 테코플렉스 EG-80A)이고 관 조직이 오리피스를 갖는 실시형태에서, 시스템은 저장소 내용물(예를 들어, API 및 부형제)이 관 조직 벽에 걸쳐 삼투압 구배를 생성시킬 수 있는 한, 확산과 삼투압 둘 모두를 통해 약물을 방출하도록 작동될 수 있다. 따라서, 삼투 오리피스의 존재는 삼투압으로 인한 저장소의 가능한 팽윤을 감소시키는데 도움을 줄 수 있다.

[0062] 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 장치는 치료 유효량의 약물을 방출하도록 구성되며, 여기서 약물 전달 장치로부터 약물의 방출 속도는 적어도 36시간에 걸쳐서 0차이다. 일 실시형태에서, 약물 전달 장치로부터 약물의 방출 속도는 적어도 7일에 걸쳐서 본질적으로 0차이다. 실시형태에서, 장치는 3일 내지 90일의 기간, 예를 들어, 7일 내지 30일, 7일 내지 14일에 걸쳐서 치료적 유효량의 약물을 방출하도록 구성된다. 바람직하게, 약물 전달 장치로부터 약물의 방출 속도는 적어도 7일, 예를 들어 7일 내지 14일, 또는 그 이상에 걸쳐서 0차이다. 일정 실시형태에서, 장치는 예를 들어 내부 세탁기 내 진공으로 인해, 지체 시간 후 약물의 방출을 시작하도록 구성된다. 일정 실시형태에서, 지체 시간은 적어도 약 30분, 약 12시간 내지 약 24시간, 또는 최대 약 2일일 수 있다.

[0063] 바람직한 실시형태에서, 약물은 젬시타빈 하이드로클로라이드 및 트로스퓸 클로라이드이다. 일 실시형태에서, 적어도 25 mg/일의 젬시타빈이 7일에 걸쳐서 방출된다. 다른 실시형태에서, 적어도 1 mg/일의 트로스퓸 클로라이드가 7일 내지 3개월에 걸쳐서 방출된다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에서 보다 상세하게 설명하는 바와 같이, 다른 약물이 본 명세서에 기술된 장치로 전달될 수 있다.

[0064] **약물 전달 장치의 다른 측면**

[0065] 본원에 개시된 장치 및 방법은 각각 참고로 본 명세서에 편입되는 미국 특허 제8,182,464호 및 미국 특허 제8,343,516호를 비롯하여, 미국 공개 특허 출원 제2009/0149833호(MIT 12988); 미국 공개 특허 출원 제2010/0331770호(TB 101); 미국 공개 특허 출원 제2010/0060309호(TB 108); 미국 공개 특허 출원 제2011/0202036호(TB 107); 미국 공개 특허 출원 제2011/0152839호(TB 112); 2011년 8월 5일 출원된 PCT/US11/46843(TB 113); 2011년 10월 6일 출원된 미국 특허 출원 제13/267,560호(TB 116); 및 2011년 10월 6일 출원된 미국 특허 출원 제13/267,469호(TB 117)에 기술된 것을 기반으로 한다.

[0066] 일정 실시형태에서, 장치는 환자에서 방광내 삽입 및 유지를 위해 구성된다. 예를 들어, 장치는 예컨대 도 1A에 도시된 바와 같이, 내강을 통한 환자의 체강에 삽입을 위해 적합한 비교적 똑바른 형상과 체강 내에 장치를 유지시키기에 적합한 유지 형상 간에 탄성적으로 변형 가능할 수 있다. 방광에 배치 후 유지 형상으로 있을 때, 예를 들어, 장치는 배뇨 힘 또는 다른 힘에 대응한 배출을 견딜 수 있다. 장치는 내강 또는 체강 내에 유지하도록 디자인되므로, 그들은 예컨대 방광과 관련된 것들과 같은 통상적 치료의 일부 결함을 극복할 수 있다. 본 명세서에 기술된 장치는 한번 삽입되면 수술 또는 빈번한 중재 없이 바람직한 기간에 걸쳐서 약물을 방출할 수 있다. 그 결과, 장치는 감염 및 부작용의 기회를 감소시킬 수 있고, 방광에 국소적으로 또는 국지적으로 전달되는 약물의 양을 증가시킬 수 있거나, 또는 치료 과정 동안 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있다. 약물 방출 후, 장치는 예를 들어 방광경 및 겸자에 의해 제거될 수 있거나, 또는 회수 시술을 피하도록, 적어도 부분적으로 생체침식성일 수 있다.

[0067] 장치는 하나 이상의 고형 약물 유닛, 예컨대 정제, 캡슐, 또는 알약의 형태로 적어도 하나의 약물이 장입될 수 있다. 환자에게 고체 형태의 1종 이상의 약물을 제공하는 것이 종종 유리하다. 고체 약물은 전체 장치 부피에 대해 비교적 큰 약물 페이로드 부피를 제공할 수 있고 운송, 저장 동안, 사용 전, 또는 약물 방출 전 약물의 안정성을 잠재적으로 향상시킬 수 있다. 그러나, 고체 약물은 치료적으로 유효한 양으로 약물-투과성 성분을 통해 환자의 주변 조직으로 확산되기 위해 생체 내에서 가용화되어야 한다.

[0068] 약물 저장소 내강은 1개 또는 몇개의 약물 정제 또는 다른 고체 약물 유닛을 수용할 수 있다. 일 실시형태에서, 장치는 수많은 개별 약물 저장소 내강 중에, 약 10 내지 100개의 원통형 약물 정제, 예컨대 미니-정제를 수용한

다. 일정 실시형태에서, 미니-정제는 각각 약 1.0 내지 약 3.3㎜, 예컨대 약 1.5 내지 약 3.1㎜의 직경, 및 약 1.5 내지 약 4.7㎜, 예컨대 약 2.0 내지 약 4.5㎜의 길이를 가질 수 있다.

[0069] 장치는 방광경 또는 카테터를 사용해 환자에게 삽입될 수 있다. 전형적으로 성인 인간에 대한 방광경은 약 5㎜의 외경을 가지며 작업 채널은 약 2.4㎜ 내지 약 2.6㎜의 내경을 갖는다. 실시형태에서, 방광경은 보다 큰 내경, 예컨대 4㎜ 이상의 내경을 갖는 작업 채널을 가질 수 있다. 따라서, 장치는 크기가 비교적 작을 수 있다. 예를 들어, 장치가 상대적으로 똑바른 형상으로 탄성적으로 변형될 때, 성인 환자용 장치는 약 2.6㎜ 미만, 예컨대 약 2.0㎜ 내지 약 2.4㎜의 전체 외경을 가질 수 있다. 소아 환자의 경우, 장치의 치수는 예를 들어, 성인 및 소아 환자 간 해부학적 크기 차이 및/또는 약물 용량 차이를 기반으로 비례하여 더 작을 것으로 예상된다. 삽입을 허용하는 것 이외에도, 장치의 비교적 작은 크기는 또한 환자의 불편함 및 방광에 대한 외상을 감소시킬 수 있다.

[0070] 일 실시형태에서, 장치의 전체적인 구성은 대부분의 환자에서 생체 내 내성을 촉진시킨다. 특정 실시형태에서, 장치는 참고로 본 명세서에 편입되는 미국 공개 특허 출원 제2011/0152839호(TB 112)에 기술된 디자인 사양 및 방광 특징을 기반으로 내성을 위해 구성된다.

[0071] 유지 형상의 장치가 차지하는 3차원 공간 내에서, 임의 방향으로 장치의 최대 치수는 바람직하게는 충전시 방광의 대략적인 직경인, 10㎝ 미만이다. 일부 실시형태에서, 임의 방향으로 장치의 최대 치수는 약 9㎝ 미만, 예컨대 약 8㎝, 7㎝, 6㎝, 5㎝, 4.5㎝, 4㎝, 3.5㎝, 3㎝, 2.5 또는 더 작을 수 있다. 특정 실시형태에서, 임의 방향으로 장치의 최대 치수는 약 7㎝ 미만, 예컨대 약 6㎝, 5㎝, 4.5㎝, 4㎝, 3.5㎝, 3㎝, 2.5㎝ 또는 더 작을 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 임의 방향으로 장치의 최대 치수는 약 6㎝ 미만, 예컨대 약 5㎝, 4.5㎝, 4㎝, 3.5㎝, 3㎝, 2.5㎝ 또는 더 작을 수 있다. 보다 구체적으로, 장치가 차지하는 3차원 공간은 3개의 수직 방향에 의해 정의된다. 이들 방향 중 하나를 따라서, 장치는 이의 최대 치수를 가지고, 다른 2개 방향을 따라서 장치는 보다 작은 치수를 가질 수 있다. 예를 들어, 다른 2개 방향의 보다 작은 치수는 약 4㎝ 미만, 예컨대 약 3.5㎝, 3㎝, 2.5㎝ 또는 그 이하일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 장치는 이들 방향 중 적어도 하나에서 3㎝ 미만인 치수를 갖는다.

[0072] 일부 실시형태에서, 장치는 3개 방향 중 적어도 2개 방향, 및 일부 경우에서 3개 방향 각각에서 상이한 치수를 가져서, 장치는 형상이 비균일하다. 비균일한 형상으로 인해, 장치는 역시 비균일한 형상인 빈 방광 내에서 감소된 압축 배향을 획득할 수 있다. 다른 말로, 빈 방광 내에서 장치의 특정 배향은 장치가 방광벽에 대해 접촉압을 덜 가할 수 있게 하여, 장치가 환자에 더욱 견딜 수 있게 만든다.

[0073] 장치의 전체 형상은 방광벽과 이의 맞물림 또는 접촉을 감소시키기 위해 방광 내에서 장치 그 자체가 재배향될 수 있게 한다. 예를 들어, 장치의 전체 외부 형상은 곡선을 이룰 수 있고, 장치의 전부 또는 대부분의 외부 또는 노출 표면은 실질적으로 둥글 수 있다. 장치는 또한 실질적으로 날카로운 모서리가 없을 수 있고, 외부 표면은 방광벽과의 감소된 마찰 맞물림을 경험하는 재료로 형성될 수 있다. 이러한 구성은 장치가 빈 방광 내에서 그 자체가 재배치될 수 있어서 장치가 방광벽에 낮은 접촉압을 가한다. 다른 말로, 장치는 장치가 압축을 덜 경험하는 위치를 의미하는, 낮은 에너지 위치로 방광벽에 대항해 미끄러지거나 또는 감겨질 수 있다.

[0074] 일 실시형태에서, 장치는 이 장치가 3차원 공간을 차지하더라도 형상이 대체로 평면이다. 이러한 장치는 그 주변에서 장치가 실질적으로 대칭인 단축, 및 단축에 실질적으로 수직인 장축을 정의할 수 있다. 장치는 약 6㎝를 넘지 않는, 특정 실시 형태에서 5㎝ 미만, 예컨대 약 4.5㎝, 약 4㎝, 약 3.5㎝, 약 3㎝, 또는 보다 작은, 장축 방향으로의 최대 치수를 가질 수 있다. 장치는 약 4.5㎝를 넘지 않는, 특정 실시형태에서 4㎝ 미만, 예컨대 약 3.5㎝, 약 3㎝, 또는 그보다 작은, 단축 방향으로의 최대 치수를 가질 수 있다. 주단면 및 소단면 둘 모두에서 실질적으로 이의 전체 외부 둘레에 대해 곡선을 이룬다. 다른 말로, 장치의 전체 외부 형상은 곡선을 이루고 장치의 단면 형상은 둥글다. 따라서, 장치는 장치가 평면에 놓이는 경우 장치의 내부에서 완벽하게 보호되는, 2개의 편평한 말단 상의 모서리를 제외하고, 실질적으로 모서리가 없다. 이들 특징은 장치가 빈 방광에 존재 시 감소된 압축 위치로 그 자체가 재배향될 수 있게 한다.

[0075] 장치는 또한 방광내 이동을 가능하게 하도록 유지 형상이 충분히 작을 수 있다. 구체적으로, 배치시 장치는 방광 내에서 이동하기에, 예컨대 대부분의 방광 충만 상태 하에서 전체 방광 전반에서 자유롭거나 또는 방해없이 이동하기에 충분히 작아서, 장치의 환자 내성을 용이하게 할 수 있다. 장치의 자유 이동은 또한 전체 방광 전반에서 균일한 약물 전달을 용이하게 한다.

[0076] 장치는 또한 예를 들어 참고로 본 명세서에 편입된 미국 공개 특허 출원 제2012/0089121호(TB 116)에 기술된 바

와 같이, 예컨대 하우징 성분을 위한 저밀도 구성 재료의 사용 및/또는 하우징으로 가스 또는 가스 생성 재료의 도입에 의해 부력을 용이하게 하도록 구성될 수 있다. 대체로, 건조 및 약물-장입 상태인 장치는 약 0.5 g/mL 내지 약 1.5 g/mL, 예컨대 약 0.7 g/mL 내지 약 1.3 g/mL 범위의 밀도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 건조 및 약물-장입 상태의 장치는 1 g/mL 미만의 밀도를 갖는다.

[0077] 이식가능한 약물 전달 장치는 약물 제제의 방출 후 장치의 외식 또는 회수를 요구하지 않도록 완전하게 또는 부분적으로 생체침식성이도록 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 장치는 부분 침식 시, 장치가 방광으로부터 배출되도록 충분히 작은 비침식성 조각으로 부서지도록 부분적으로 생체침식성이다. 본 명세서에서 사용시, 용어 "생체침식성"은 장치, 또는 이의 일부가 용해, 효소 가수분해, 침식, 재흡수 또는 이들의 조합에 의해 생체 내에서 분해되는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 이러한 분해는 장치로부터 의도하는 약물 방출 동역학을 방해하지 않게 일시에 일어난다. 예를 들어, 장치의 실질적인 침식은 약물 제제가 실질적으로 또는 완전하게 방출된 후까지 일어나지 않을 수 있다. 다른 실시형태에서, 장치는 침식성이고 약물 제제의 방출은 적어도 부분적으로 침식가능한 장치 몸체의 분해 또는 침식 특징에 의해 제어된다. 본 명세서에 기술된 방법은 참고로 본 명세서에 편입되는, 미국 공개 특허 출원 제2012/0089122호(TB 117)에 기술된 것의 특징과 일치하도록 디자인될 수 있다.

[0078] 약물 전달 장치는 환자에게 삽입되기 전에 멸균될 수 있다. 일 실시형태에서, 장치는 적합한 공정 예컨대 감마 조사 또는 에틸렌 산화물 멸균을 사용해 멸균되지만, 다른 멸균 공정을 사용해도 된다.

[0079] **체강 내 장치의 유지**

[0080] 본 명세서에 기술된 장치는 내강을 통해 환자의 방광(또는 다른 체강)으로 삽입을 위해 적합한 상대적으로 똑바르거나 또는 비코일형 형상과 방광(또는 다른 체강) 내에 장치를 유지시키기에 적합한 유지 또는 코일형 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능하다. 일정 실시형태에서, 약물 전달 장치는 자연스럽게 유지 형상을 취할 수 있고 수동적으로 또는 외부 장치의 도움으로, 체내에 삽입을 위한 상대적으로 똑바른 형상으로 변형될 수 있다. 배치되면 장치는 자발적으로 또는 자연스럽게 체내 유지를 위한, 초기 유지 형상으로 복귀될 수 있다.

[0081] 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "유지 형상"은 일반적으로 방광에 장치를 유지시키기에 적합한, 예컨대 도 1A에 도시된 바와 같이, 제한없이 코일형 또는 "프레첼" 형상을 포함하는, 의도하는 이식 위치에 장치를 유지시키기에 적합한 임의의 형상을 의미한다. 유사하게, 용어 "상대적으로 똑바른 형상"은 일반적으로, 신체 내강, 예컨대 요도 내에 위치된 카테터, 방광경, 또는 다른 배치 장비의 작업 채널을 통해서 장치를 배치시키는데 적합한, 예컨대 도 7A, 도 8A, 도 10A에 도시된 바와 같은, 제한 없이, 선형 또는 세장형 형상을 포함하는, 체내에 약물 전달 장치를 배치하기에 적합한 임의 형상을 의미한다.

[0082] 일부 실시형태에서, 도 7A 내지 도 7C, 도 8A 내지 도 8D, 및 도 10A 내지 도 10D에 도시된 바와 같이, 장치는 유지 프레임 내강(**734**, **834**, **1034**) 및 유지 프레임 내강에 위치된 유지 프레임(도시하지 않음)을 더 포함한다. 예를 들어, 유지 프레임 내강 및 유지 프레임은 미국 공개 특허 출원 제2010/0331770호(TB 101); 미국 공개 특허 출원 제2010/0060309호(TB 108); 미국 공개 특허 출원 제2011/0202036호(TB 107); 및 미국 공개 특허 출원 제2011/0152839호(TB 112)에 기술된 바와 같을 수 있다.

[0083] 다른 실시형태에서, 도 1A 내지 도 1B 및 도 2 내지 도 6에 도시된 바와 같이, 장치는 유지 프레임 내강 또는 유지 프레임 또는 와이어를 포함하지 않는다. 대신, 하우징의 재료는 유지 프레임 또는 와이어 부재 하에서, 똑바른 형상과 유지 형상 사이에 탄성적으로 변형 가능하도록 구성된다. 이러한 실시형태에서, 장치의 디자인 및 제조는 단순하고, 장치의 전체 크기는 최소화된다(또는 약물 페이로드는 장치의 크기가 일정하게 유지되는 경우에 증가될 수 있음). 유리하게, 유지 프레임이 없는 실시형태에서, 관형 하우징 재료는 (i) 약물 저장소 내강 형성, (ii) 약물 방출 제어, 및 (iii) 배치 시 방광 내 장치 유지의 기능을 제공한다.

[0084] 예를 들어, 관형 하우징은 유지 형상을 갖도록 열적으로 형상 설정될 수 있다. 따라서, 하우징은 유지 형상으로 열적으로 형성되기에 적합한 1종 이상의 열가소성 재료를 포함할 수 있다. 일정 실시형태에서, 약물 전달 장치는 적어도 하나의 열가소성 재료를 포함하는 벽 구조에 의해 결합된 밀폐된 약물 저장소 내강을 구비한 관형 하우징을 포함하고, 여기서 (i) 벽 구조의 적어도 일부는 물 투과성이고 벽 구조의 적어도 일부는 약물 투과성이고, (ii) 관형 하우징은 방광 내에 장치를 유지시키기에 적합한 유지 형상에서 내강을 통해 방광으로 삽입을 위해 적합한 상대적으로 똑바른 형상으로 탄성적으로 변형 가능하고, (iii) 관형 벽은 유지 형상을 갖도록 열적으로 성형된다.

[0085] 벽 구조가 제1 및 제2 벽 구조 또는 제1 및 제2 고리형 절편을 포함하는 일정 실시형태에서, 제1 및 제2 벽 구조/절편은 각각 열가소성 폴리우레탄이고 관형 하우징은 유지 형상을 갖도록 열적으로 성형된다. 일 실시형태에

서, 관형 벽은 방광에 이식되면 장치가 상대적으로 똑바른 형상을 취하는 것을 방해하기에 효과적인 용수철 상수를 갖는다. 따라서, 관형 벽의 특성은 압축 하중에 대응하여 변형되지만 하중이 제거되면 이의 초기 형상으로 자발적으로 복귀되는, 용수철처럼 장치가 기능할 수 있게 한다.

[0086] 일정 실시형태에서, 장치는 자연스럽게 유지 형상을 취할 수 있고, 상대적으로 똑바른 형상으로 변형될 수 있고, 체내에 삽입시 유지 형상으로 자발적으로 복귀될 수 있다. 유지 형상의 관형 벽 구조는 체강 내에서 유지를 위해 성형될 수 있고, 상대적으로 똑바른 형상은 배치 장비 예컨대 카테터 또는 방광경의 작업 채널을 통해 체내로 삽입을 위해 성형될 수 있다. 이러한 결과를 얻기 위해, 관형 벽 구조는 이식되면 장치가 비교적 낮은-프로파일 형상을 취하는 것을 방해하도록 선택된, 탄성 한계, 계수, 및/또는 용수철 상수를 가질 수 있다. 이러한 구성은 예상되는 힘 하에서 신체로부터 장치의 우연한 배출을 제한하거나 또는 방지할 수 있다. 예를 들어, 장치는 배뇨 또는 배뇨근 근육의 수축 동안 방광에 유지할 수 있다.

[0087] 바람직한 실시형태에서, 장치는 환자의 환자 요도를 통해 연장된 카테터 또는 방광경을 통한 삽입을 위해 적합한 비교적 똑바른 형상과 카테터 또는 방광경의 말단으로부터 장치의 방출 후 방광 내에 장치를 유지시키는데 적합한 곡선 또는 코일형 형상(배뇨 동안 방광으로부터 이의 배출을 방지하기 위함) 사이에서 탄성적으로 변형 가능하다.

[0088] 도 1A에 도시된 바와 같이, 유지 형상은 코일형 또는 "프레첼" 형상을 포함할 수 있다. 프레첼 형상은 각각이 그 자신의 보다 작은 아치(arch)를 갖고 공통의 보다 큰 원호를 공유하는, 적어도 2개의 작은 원형을 본질적으로 포함한다. 프레첼 형상이 먼저 압출되면, 보다 큰 아치는 대부분의 압축력을 흡수하여 변형을 시작하지만, 연속되는 압축으로, 보다 작은 아치가 중첩되어, 이후에 모든 3개의 아치는 압축력을 견딘다. 전체로서 장치의 내압성은 2개의 작은 원형이 중복되면 증가되어, 배뇨시 방광 수축에 따른 장치의 붕괴 및 배뇨를 방해한다.

[0089] 유지 형상의 벽 구조는 평면에 국한된 2차원 구조, 3차원 구조, 예컨대 회전 타원체의 내부를 차지하는 구조, 또는 이의 일부 조합을 가질 수 있다. 유지 형상은 선형으로 또는 방사상으로 연결되고, 동일 방향 또는 교차 방향으로 회전되고, 중첩되거나 또는 중첩되지 않는, 1가지 이상의 루프, 컬, 또는 작은 원형을 포함할 수 있다. 유지 형상은 2차원 또는 3차원 구성으로 배열된 1가지 이상의 원형 또는 타원형을 포함할 수 있고, 원형 또는 타원형은 폐쇄되거나 또는 개방될 수 있고, 동일하거나 또는 상이한 크기를 가지며, 중첩되거나 또는 중첩되지 않을 수 있고, 함께 1개 이상의 연결 지점에서 연결될 수 있다. 유지 형상은 또한 회전타원체-형상의 공간, 예컨대 구체 공간, 비례배분 회전타원체 형상을 갖는 공간, 또는 편구 회전타원체 형상을 갖는 공간을 차지하거나 또는 그를 감게 성형된 3차원 구조일 수 있다. 유지 형상의 벽 구조는 구체 공간을 차지하거나 또는 그를 감도록 성형될 수 있다. 유지 형상의 벽 구조는 일반적으로 상이한 평면에 위치된 2개의 교차된 원형, 안쪽으로 말려진 말단을 갖는 상이한 평면에 놓인 2개의 교차된 원형, 상이한 평면에 놓은 3개의 교차된 원형, 또는 구면 나선의 형상을 취할 수 있다. 각각의 이들 예에서, 벽 구조는 배치 장치를 통한 배치를 위해 선형 형상으로 펴질 수 있다. 벽 구조는 다양한 다른 방식으로, 구체 공간, 또는 다른 회전타원체-형상 공간 주변 또는 그를 통해 감길 수 있다. 대안적인 구성의 예는 본원에 참조로 편입된 미국 특허 출원에 기술되어 있다.

[0090] 유리하게, 약물 투과성 및 약물 불투과성 부분을 갖는 열적으로 형성된 공압출된 관조직을 이용하는 약물 전달 장치는 3가지 기능적 성분(약물 저장소/하우징, 약물 투과 경로, 및 유지 특징부)을 단일한 열적으로 성형된 공압출 관조직에 통합시켜, 장치 디자인 및 약물 방출 속도를 제어하는 능력을 단순화시켰다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 이러한 장치에서, 약물 방출 속도는 전체 관 하우징 재료를 변화시키지 않고 약물 투과 부분(예를 들어, 스트립)의 두께 및 각을 제어하여 비교적 쉽게 변형시킬 수 있다.

[0091] 열적으로 성형된 공압출된 관형 하우징은 약물 정제가 장입될 수 있고 양쪽 말단은 열적으로 또는 접착제(예컨대 테코플렉스 1-MP TPU 접착제, Lubrizol)로 밀봉될 수 있다. 국소 관 단면 변형 또는 관 꼬임이 발생하면, 정제의 장입이 어려워진다. 따라서, 관 치수는 관이 열적으로 성형시 꼬임을 방지하도록 선택되어야 한다. 순수한 휨 조건 하에서 탄성 관의 임계 휨 곡률 반경(R^*)은 하기 방정식을 사용해 추정할 수 있다:

[0092] $$R^* \approx \frac{3}{\sqrt{2}} \frac{r^2\sqrt{1-v^2}}{w}$$

[0093] 상기 식에서, v는 푸아송비이고, r은 평균 반경(즉, (ID+OD)/4)이고, w는 관 벽 두께이다(*Guarracino, F. 2003. On the analysis of cylindrical tubes under flexure: theoretical formulations, experimental data and finite element analyses. Thin Wall Struct; 41:127-147*). 예시한 바와 같이, 도 6은 내경이 2.16㎜이고

벽 두께가 0.81㎜인 다수-코일형 폴리우레탄 관이다. 폴리우레탄에 대한 0.49의 푸아송비(*v*)(*H.J. Qia, M.C. Boyce, Stress-strain behavior of Thermoplastic polyurethanes, 2005 Mechanics of Materials; 37(8):817-839*)에서, 추산된 임계 반경은 0.5㎝이다. 따라서, 폴리우레탄 관을 열적으로 성형 시, 곡률 반경은 꼬임을 방지하기 위해 관의 길이를 따라 모두 0.5㎝ 이상이어야 한다. 따라서, 일 실시형태에서, 유지 형상은 적어도 0.5㎝의 곡률 반경을 갖는 적어도 하나의 루프를 포함한다.

[0094] **약물 제제 및 고형 약물 정제**

[0095] 약물 저장소 내강은 고형, 반고형, 액상, 현탁물, 겔 등을 포함하는, 다양한 형태의 약물을 함유할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 도 1A 및 1B에 도시한 바와 같이, 약물 제제는 장치(100)의 약물 저장소 내강(106)에 장입된 고형 약물 유닛(108)으로 형성된다. 각각의 고형 약물 유닛은 (전달 장치가 정상적으로 이식 전에 조립, 저장, 및 취급 동안 노출되는 온도 및 압력 조건에서) 선택적으로 주어진 형상을 실질적으로 유지하는 고형의, 개별 대상이다. 약물 유닛은 정제, 캡슐, 알약, 또는 비드의 형태일 수 있지만, 다른 구성이 가능하다.

[0096] 고형 약물 유닛은 안정하게 측정할 수 있는 제조 공정을 사용해 형성될 수 있다. 구체적으로, 약물 정제는 최소의 침습성 방식으로 환자의 방광 또는 다른 체강, 내강, 또는 조직 부위에 배치될 수 있는 약물 전달 장치의 하우징에 장입되고 정제를 효과적으로 저장하기 위해 치수화되고 성형될 수 있다.

[0097] 고형 약물 유닛은 직접 분말 타정법 또는 정제화 공정, 성형 공정, 또는 약학 분야에 공지된 다른 공정으로 제조될 수 있다. 적합한 약물 정제 형성 방법은 참고로 본 명세서에 편입된 미국 공개 특허 출원 제2010/0330149호(TB 102)에 기술되어 있다. 약물 제제는 또한 가공가능한 형태의 장치 하우징에 장입될 수 있고 그 안에서 경화될 수 있다. 예를 들어, 약물 제제가 용융 및 고화되도록 구성된 실시형태에서, 약물 제제를 용융시키고 용융된 형태의 장치 하우징에 주입시킨 후 고화시킬 수 있다. 약물 제제는 또한 장치 하우징과 압출될 수 있고, 하우징 내에서 경화될 수 있으며, 이후에 약물의 노출된 표면적을 갖는 절편을 형성하도록 하우징의 길이를 따라 간격을 둔 위치에서 절단될 수 있다.

[0098] 고형 약물 유닛은 약물 함량을 포함하고 부형제 함량을 포함해도 되는, 약물 제제를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 약물 함량은 1종 이상의 약물, 또는 활성 약학 성분(API)을 포함하는 한편, 부형제 함량은 1종 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 약물 제제는 본질적으로 임의의 치료제, 예방제, 또는 진단제, 예컨대 체강 또는 내강에 국소적으로 또는 체강 또는 내강에 국지적으로 전달하는데 유용한 것을 포함할 수 있다. 약물 제제는 API만으로 이루어질 수 있거나, 또는 1종 이상의 부형제를 포함해도 된다.

[0099] 본 명세서에서 사용시, 본 명세서에 기술된 임의의 특정 약물에 대한 용어 "약물"은 이의 대안적인 형태, 예컨대 염 형태, 유리산 형태, 유리염기 형태, 및 수화물을 포함한다. 용어 "부형제"는 당분야에 공지되어 있고, 본 약물 유닛에 유용한 부형제의 대표적인 예는 성분들 예컨대 결합제, 윤활제, 활택제, 붕해제, 착색제, 충전제, 희석제, 코팅제, 또는 보존제를 비롯하여, 약물의 제조, 안정성, 분산성, 습윤성, 및/또는 방출 동역학 또는 약물 유닛의 투여를 용이하게 하는 다른 비활성 성분을 포함할 수 있다. 약물은 다른 형태/유형의 활성 성분 중에서도, 소형 분자, 거대분자, 생물학적 제제, 또는 대사산물일 수 있다.

[0100] 선택된 (소형) 크기의 소정 약물 전달 장치에 저장할 수 있고 그로부터 방출될 수 있는 약물의 양을 극대화하기 위해, 약물 유닛은 바람직하게는 고형 약물 유닛 제조 및 장치 조립 및 사용 고려 사항의 요구에 따라 감소되거나 또는 낮은 중량 분율의 부형제와, 높은 중량 분율의 약물 또는 API를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 약물, 또는 API에 대한 용어 예컨대 "중량 분율", "중량 비율" 및 "중량%"는 적용되는 형태, 예컨대 염 형태, 유리산 형태, 유리 염기 형태, 또는 수화물 형태의 약물 또는 API를 의미한다. 예를 들어, 염 형태로 90 중량%의 약물을 갖는 고형 약물 유닛은 유리 염기 형태의 약물을 90 중량% 미만으로 포함할 수 있다.

[0101] 일 실시형태에서, 고형 약물 유닛은 50중량%가 넘는 약물이다. 다른 실시형태에서, 고형 약물 유닛의 75 중량% 이상이 약물이고, 나머지 중량은 부형제, 예컨대 고형 약물 유닛의 제조를 용이하게 하는 윤활제 및 결합제를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 약물 또는 API에 대한 용어 "고중량 분율"은 부형제가 고형 약물 유닛의 25 중량% 미만, 바람직하게는 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 15 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 10 중량% 미만을 구성함을 의미한다. 일부 경우에서, 약물 함량은 고형 약물 유닛의 약 75 중량% 이상을 포함한다. 보다 구체적으로, 약물 함량은 약물 정제의 약 80 중량% 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물 함량은 고형 약물 유닛의 약 85 중량% 내지 약 99.9 중량%를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제 함량은 완전하게 생략될 수 있다.

[0102] 일 실시형태에서, 약물 및 부형제가 선택되고 고형 약물 유닛은 수용성이게 제제화되어, 고형 약물 유닛은 방광

내에 장치가 위치될 때 가용화되어, 가용화된 약물이 방출될 수 있다.

[0103] 개별 고형 약물 유닛은 본 명세서에 기술된 장치 내에 적합화시킨 본질적으로 임의의 선택된 형상 및 치수를 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 고형 약물 유닛은 하우징 내 약물 저장소 내강이 선택된 수의 고형 약물 유닛으로 실질적으로 충전되도록 크기화되고 성형된다. 각각의 고형 약물 유닛은 특정 하우징의 약물 저장소 내강의 단면 형상에 실질적으로 상응하는 단면 형상을 가질 수 있다. 예를 들어, 약물 유닛은 실질적으로 원통형인 약물 저장소 내강에 위치되기 위해 형상이 실질적으로 원통형일 수 있다. 장입되면, 고형 약물 유닛은 일부 실시형태에서, 약물 하우징 부분을 형성하는 약물 저장소 내강을 실질적으로 충전시킬 수 있다.

[0104] 일 실시형태에서, 고형 약물 유닛은 장치가 이의 배치 구성으로 존재 시 열로 배열되도록 성형된다. 예를 들어, 각각의 고형 약물 유닛은 하우징 내 약물 저장소 내강의 단면 형상에 상응하는 단면 형상을 가질 수 있고, 각각의 고형 약물 유닛은 인접한 고형 약물 유닛의 말단면에 상응하는 말단 면 형상을 가질 수 있다. 고형 약물 유닛 사이의 간극 또는 틈은 개별 약물 유닛이 그들 고체 형태를 유지하게 하면서, 예컨대 배치 동안, 장치의 변형 또는 이동을 수용할 수 있다. 따라서, 약물 전달 장치는 각각의 약물 유닛이 인접한 약물 유닛에 대해 이동을 허용할 수 있으므로, 고형 약물이 장입됨에도 불구하고 상대적으로 가요성이거나 또는 변형 가능할 수 있다.

[0105] 고형 약물 유닛이 신체의 내강 또는 체강, 예컨대 방광에, 약물 전달 장치를 통한 삽입 또는 이식을 위해 디자인된 실시형태에서, 약물 유닛은 신체의 자연 내강, 예컨대 요도를 통한 삽입을 위해 적합하게 크기화되고 성형된 "미니-정제"일 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "미니-정제"는 대체로 실질적으로 원통형인 측면 및 말단면을 갖는, 형상이 실질적으로 원통형인 고형 약물 유닛을 의미한다. 미니-정제는 약 1.0 내지 약 3.2㎜, 예컨대 약 1.5 내지 약 3.1㎜ 범위의, 말단면을 따라 연장된, 직경을 갖는다. 미니-정제는 약 1.7㎜ 내지 약 4.8㎜, 예컨대 약 2.0㎜ 내지 약 4.5㎜ 범위의, 측면을 따라 연장된 길이를 갖는다. 정제의 취성(friability)은 약 2% 미만일 수 있다. 고형 약물 유닛 및 시스템 및 이의 제조 방법의 실시형태는 본원에 참조로 편입된 미국 특허 및 특허 출원을 참조하여 이하에 더욱 기술한다.

[0106] 일 실시형태에서, 약물 제제는 고체 형태이다. 다른 실시형태에서, 약물 제제는 반고체 형태, 예컨대 에멀션 또는 현탁물, 겔 또는 페이스트이다. 예를 들어, 약물 제제는 고점성 에멀션 또는 현탁물일 수 있다. 본 명세서에서 사용시, 고체 형태는 달리 언급하지 않으면 반고체 형태를 포함한다. 일 실시형태에서, 약물 제제는 액체 형태이다.

[0107] 약물은 낮은 가용성 약물일 수 있다. 본 명세서에서 사용시, 용어 "낮은 가용성"은 약물이 37℃의 물에서 약 0.01 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 가용성을 갖는 것을 의미한다. 다른 실시형태에서, 약물은 높은 가용성 약물이다. 본 명세서에서 사용시, 용어 "높은 가용성"은 약물이 37℃의 물에서 약 10 mg/mL 이상의 가용성을 갖는 것을 의미한다. 예를 들어, 일정 약물 제제의 대략적인 가용성은 트로스퓸 클로라이드: 500 mg/mL; 리도카인 HCl: 680 mg/mL; 리도카인 염기: 8 mg/mL, 젬시타빈 HCl: 80 mg/mL; 젬시타빈 염기: 15 mg/mL; 옥시부티닌 HCl: 50 mg/mL; 옥시부티닌 염기: 0.012 mg/mL; and 톨테로딘 타르트레이트: 12 mg/mL이다.

[0108] 일정 실시형태에서, 약물 전달 장치는 신장 또는 요로 암, 예컨대 방광암 및 전립선암을 치료하는데 사용된다. 사용해도 되는 약물은 항증식제, 세포독성제, 화학요법제, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 요로암의 치료에 적합할 수 있는 약물의 대표적인 예는 바실러스 칼메트 게렝(BCG) 백신, 도세탁셀, 시스플라틴, 독소루비신, 발루비신, 젬시타빈, 마이코박테리아 세포벽-DNA 복합체(MCC), 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 티오테파, 미토마이신(예를 들어, 미토마이신 C), 플루오로우라실, 류프롤리드, 다이에틸스틸베스트롤, 에스트라무스틴, 메게스트롤 아세테이트, 시프로테론, 플루타마이드, 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자(즉, SERM, 예컨대 타목시펜), 보툴리늄 독소, 및 사이클로포스파마이드를 포함한다. 약물은 단일클론 항체, TNF 억제제, 항류킨 등을 포함해도 된다. 약물은 또한 면역조절인자, 예컨대 이미퀴모드를 포함하는, TLR 작용제 또는 다른 TLR7 작용제일 수 있다. 약물은 또한 키나제 억제제, 예컨대 특히 섬유아세포 성장 인자 수용체-3(FGFR3)-선택적 티로신 키나제 억제제, 포스파티딜이노시톨 3 키나제(PI3K) 억제제, 또는 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MAPK) 억제제, 또는 이들의 조합물일 수 있다. 다른 예는 셀레콕시브, 에롤로티닙, 제피티닙, 파클리탁셀, 폴리페논 E, 발루비신, 네오칼지노스타틴, 아파지퀴온, 벨리노스타트, 인게놀 메부테이트, 우로시딘(MCC), 프록시늄(VB 4845), BC 819(BioCancell Therapeutics), 키홀 림펫 헤모사이아닌, LOR 2040(Lorus Therapeutics), 우로칸산, OGX 427(OncoGenex), 및 SCH 721015(Schering-Plough)를 포함한다. 약물 치료는 암성 조직을 표적으로 하는 통상의 방사선 또는 수술 요법과 결합시켜도 된다.

[0109] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 장치는 마취제, 진통제, 및 이들의 조합물을 장입한다. 마취제는 아미노아마이드, 아미노에스터, 또는 이들의 조합물일 수 있다. 아미노아마이드 또는 아마이드-부류 마취제의 대표적

인 예는 아티카인, 부피바카인, 칼티카인, 신코카인, 에티도카인, 레보부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 프릴로카인, 로피바카인, 및 트리메카인을 포함한다. 아미노에스터 또는 에스터-부류 마취제의 대표적인 예는 아밀로카인, 벤조카인, 부타카인, 클로로프로카인, 코카인, 사이클로메티카인, 다이메토카인, 헥실카인, 라로카인, 메프릴카인, 메타부톡시카인, 올쏘카인, 피페로카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 프록시메타카인, 리소카인, 및 테트라카인을 포함한다. 이들 마취제는 전형적으로 약염기이고, 그들이 수용성이 되도록 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염으로서 제제화될 수 있지만, 마취제는 또한 유리 염기 또는 수화물 형태로 사용될 수도 있다. 다른 마취제, 예컨대 론토카인이 또한 사용될 수 있다. 약물은 또한 마취 효과를 나타내는 항무스카린성 화합물, 예컨대 옥시부티닌 또는 프로피베린일 수도 있다. 약물은 또한 본 명세서에 기술된 다른 약물을 단독으로 또는 국소 마취제와 조합하여 포함해도 된다.

[0110] 일정 실시형태에서, 진통제는 오피오이드를 포함한다. 오피오이드 작용제의 대표적인 예는 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질몰핀, 벤지트라마이드, 부프레놀핀, 부톨파놀, 클로니타젠, 코데인, 데소몰핀, 덱스트로몰라마이드, 데조신, 다이암프로마이드, 다이아몰폰, 다이하이드로코데인, 다이하이드로몰핀, 다이메녹사돌, 다이메펩타놀, 다이메틸티암부텐, 다이옥사페틸 부티레이트, 다이피파논, 엡타조신, 에토펩타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸몰핀, 에토니타젠 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 하이드록시페티딘, 아이소메타돈, 케토베미돈, 레볼파놀, 레보페나실몰판, 로펜타닐, 메페리딘, 멥타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 몰핀, 마이로핀, 날부핀, 날세인, 니코몰핀, 노르레볼파놀, 노르메타돈, 날롤핀, 노르몰핀, 노르피파논, 오피움, 옥시코돈, 옥시몰폰, 파파베레텀, 펜타조신, 페나독손, 페노몰판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라마이드, 프로펩타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 서펜타닐, 틸리딘, 트라마돌, 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 혼합물을 포함한다. 다른 오피오이드 약물, 예컨대 뮤, 카파, 델타, 및 통각 오피오이드 수용체 작용제가 고려된다.

[0111] 다른 적합한 통증 경감제의 대표적인 예는 살리실 알콜, 페나조피리딘 하이드로클로라이드, 아세타미노펜, 아세틸살리실산, 플루페니살, 이부프로펜, 인도프로펜, 인도메타신, 및 나프록센과 같은 작용제가 포함된다.

[0112] 일정 실시형태에서, 약물 전달 장치는 염증성 병태 예컨대 간질성 방광염 (IC), 방사선 방광염, 통증성 방광 증후군, 전립선염, 요도염, 수술후 통증, 및 신장 결석을 치료하는데 사용된다. 이들 병태에 대한 특정 약물의 비제한적인 예는 리도카인, 글리코사미노글리칸(예를 들어, 콘드로이틴 설페이트, 설로덱시드), 펜토산 폴리설페이트 나트륨(PPS), 다이메틸 설폭사이드(DMSO), 옥시부티닌, 미토마이신 C, 헤파린, 플라복세이트, 케토롤락, 사이클로스포린, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 신장 결석의 경우, 약물(들)은 통증을 치료하고/하거나 신장 결석의 용해를 촉진하도록 선택될 수 있다.

[0113] IC의 치료에 사용될 수 있는 약물의 다른 비제한적인 예는 신경 성장 인자 단일클론 항체(MAB) 길항제, 예컨대 타네주맙, 및 칼슘 통로 알파-2-델타 조절인자, 예컨대 PD-299685 또는 가베펜틴을 포함한다. 증거들은 방광이 신경 성장 인자(NGF)를 국지적으로 발현한다고 시사하였는데, 방광에 외생적으로 전달된 NGF가 방광 활동항진을 유도하고 해리된 방광 구심성 뉴런의 흥분성을 증가시키기 때문이다(*Nature Rev Neurosci* 2008; 9:453-66). 따라서, 치료 효능에 필요한 총 용량을 유의하게 감소시키는, 기술된 전달 장치를 사용해 NGF에 대한 MAB 또는 다른 작용제를 국지적으로 전달하는 것이 유리하다. 증거는 또한 예컨대 가바펜틴과, 전압-감응성 칼슘 통로의 알파-2-델타 유닛의 결합이 신경병증 통증의 질환 예컨대 섬유근육통의 치료에 효과적일 수 있고 IC와 신경병증 통증의 질환 간에 공통 기전이 존재할 수 있음을 시사한다(*Tech Urol*. 2001 Mar, 7(1):47-49). 따라서, IC의 치료에서 용량-관련 전신 독성을 최소화하는, 기술된 전달 장치를 사용하여, 칼슘 통로 알파-2-델타 조절인자, 예컨대 PD-299685 또는 카베펜틴을 국지적으로 전달하는 것이 유리하다.

[0114] 다른 방광내 암 치료는 소형 분자, 예컨대 아파지퀴온, 아드리아마이신, AD-32, 독소루비신, 도세탁셀, 에피루비신, 젬시타빈, HTI-286(헤미아스텔린 유사체), 이다루비신, γ-리놀렌산, 마이토잔트론, 메글루민, 및 티오페타; 거대 분자, 예컨대 EGF-덱스트란, HPC-독소루비신, IL-12, IFN-a2b, IFN-γ, α-락트알부민, p53 아데노벡터, TNFα; 조합, 예컨대 에피루비신 + BCG, IFN + 파마루비신, 독소루비신 + 5-FU(경구), BCG + IFN, 및 백일해 독소 + 방광절제술; 활성화된 세포, 예컨대 마크로파지 및 T 세포; 방광내 주입 예컨대 IL-2 및 독소루비신; 화학감작제, 예컨대 BCG + 항섬유소용해제(파라메틸벤조산 또는 아미노카프로산) 및 독소루비신 + 베라피밀; 진단제/조영제, 예컨대 헥실아미노레불리네이트, 5-아미노레불린산, 요오도덱시우리딘, HMFG1 Mab + Tc99m; 및 국소 독성(출혈성 방광염)의 관리를 위한 작용제, 예컨대 포르말린을 포함한다.

[0115] 약물 전달 장치는 예를 들어 삼각염을 비롯하여, 절박 요실금 및 신경성 요실금을 포함하는, 요실금, 빈뇨, 또는 요절박을 치료하는데 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 약물은 항콜린제, 진경제, 항무스카린제, β-2

작용제, 알파 아드레날린성제, 항경련제, 노르에피네프린 흡수 억제제, 세로토닌 흡수 억제제, 칼슘 통로 차단제, 칼륨 채널 개방제, 및 근육 이완제를 포함한다. 요실금의 치료를 위해 적합한 약물의 대표적인 예는 옥시부티닌, S-옥시부티린, 에머프로늄, 베라파밀, 이미프라민, 플라복세이트, 아트로핀, 프로판테린, 톨테로딘, 로시베린, 클렌부테롤, 다리페나신, 테로딜린, 트로스퓸, 히오스시아민, 프로피베린, 데스모프레신, 바미카마이드, 클리디늄 브로마이드, 다이사이클로민 HCl, 글리코피롤레이트 아미노알콜 에스터, 이프라트로퓸 브로마이드, 메펜졸레이트 브로마이드, 메트스코폴라민 브로마이드, 스코폴라민 하이드로브로마이드, 이오트로퓸 브로마이드, 페소테로딘 푸마레이트, YM-46303(Yamanouchi Co., 일본 소재), 란페리손(Nippon Kayaku Co., 일본 소재), 이나페리손, NS-21(Nippon Shinyaku Orion, Formenti, 일본/이탈리아 소재), NC-1800(Nippon Chemiphar Co., 일본 소재), ZD-6169(Zeneca Co., 영국 소재), 및 스틸로늄 아이오다이드를 포함한다.

[0116] 또 다른 실시형태에서, 본원의 방광내 약물 전달 장치는 방광, 전립선, 신장 및 요도를 포함한 감염을 치료하는데 사용된다. 항생제, 항박테리아제, 항진균제, 항원충제, 소독제, 항바이러스제 및 다른 항감염제가 이러한 감염의 치료를 위해 투여될 수 있다. 감염 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 미토마이신, 시프로플록사신, 노르플록사신, 오프록사신, 메탄아민, 나이트로푸란토인, 암피실린, 아목시실린, 나프실린, 트라이메토프림, 설폰아마이드, 트라이메토프림설파메톡사졸, 에리쓰로마이신, 독시사이클린, 메트로니다졸, 테트라사이클린, 카나마이신, 페니실린, 세팔로스포린, 및 아미노글리코사이드를 포함한다.

[0117] 다른 실시형태에서, 약물 전달 장치는 비뇨생식기 부위, 예컨대 방광 또는 자궁의 섬유증을 치료하는데 사용된다. 유섬유종의 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 펜톡스필린(잔틴 유사체), 항TNF, 항TGF제, GnRH 유사체, 외생성 프로제스틴, 항프로제스틴, 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자, 다나졸 및 NSAID를 포함한다.

[0118] 이식가능한 약물 전달 장치는 또한 강직성 또는 이완성 신경인성 방광을 치료하는데 사용될 수 있다. 신경인성 방광의 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 진통제 또는 마취제, 예컨대 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 프릴로카인, 아티카인, 및 로피바카인; 항콜린제; 항무스카린제 예컨대 옥시부티닌 또는 프로피베린; 바닐로이드, 예컨대 캡사이신 또는 레시니페라톡신; 항무스카린제 예컨대 M3 무스카린성 아세틸콜린 수용체(mAChR)에 작용하는 것; $GABA_B$ 작용제 예컨대 바클로펜을 포함하는 진경제; 보툴리늄 독소; 캡사이신; 알파-아드레날린성 길항제; 항경련제; 세로토닌 재흡수 억제제 예컨대 아미트립틸린; 및 신경 성장 인자 길항제를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 약물은 문헌[Reitz et al., *Spinal Cord* 42:267-72 (2004)]에 기술된 바와 같이, 원심성 콜린작용성 전달에 작용하는 것 또는 방광 구심에 작용하는 것일 수 있다.

[0119] 일 실시형태에서, 약물은 신경성 배뇨근 과다활동 및/또는 저유연성 배뇨근으로 인한 요실금의 치료를 위해 알려진 것에서 선택된다. 이들 유형의 약물의 예는 방광 이완 약물(예를 들어, 옥시부티닌(확연한 근육 이완 활성 및 국소 마취 활성을 갖는 항무스카린제), 프로피베린, 임프라트로프리움, 티오트로피움, 트로스퓸, 테로딜린, 톨테로딘, 프로판텔린, 옥시펜사이클리민, 플라복세이트, 및 삼환 항우울제); 방광 및 요도에 신경분포된 신경 차단용 약물(예를 들어, 바닐로이드(캡사이신, 레시니페라톡신), 보튤리늄-A 독소); 또는 배뇨근 수축 강도, 배뇨 반사, 배뇨근 조임근 협동장애를 조정하는 약물(예를 들어, GABAb 작용제(바클로펜), 벤조다이아자핀)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 약물은 신경성 조임근 결함에 의한 요실금의 치료를 위해 알려진 것들에서 선택된다. 이들 약물의 예는 알파 아드레날린작동성 작용제, 에스트로겐, 베타-아드레날린작동성 작용제, 삼환식 항우울제(이미프라민, 아미트립틸린)를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약물은 배뇨를 촉진하는 것으로 알려진 것들(예를 들어, 알파 아드레날린작동성 길항제(펜톨라민) 또는 콜린제)에서 선택된다. 또 다른 실시형태에서 약물은 항콜린성 약물(예를 들어, 다이사이클로민), 칼슘 통로 차단제(예를 들어, 베라파밀) 트로판 알칼로이드(예를 들어, 아트로핀, 스코폴라민), 노시셉틴/올파닌 FQ, 및 베타네콜(예를 들어, m3 무스카린 작용제, 콜린에스터) 중에서 선택된다.

[0120] 일정 실시형태에서, 약물은 스테로이드, 예컨대 트라이암시놀론, 부데소나이드, 또는 프레드니솔론이다. 일정 실시형태에서, 약물은 리도카인, 젬시타빈, 도세탁셀, 카보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 트로스피움, 톨테로딘, 옥시부티닌, 또는 미토마이신 C이다.

[0121] **다른 장치 특징**

[0122] 본 명세서에 기술된 장치는 이식 또는 회수 시술의 일부로서 의사가 장치의 검출 또는 관측(예를 들어, X-선 영상법 또는 형광 투시법에 의함)이 용이하도록 방사선-불투과 부분 또는 구조를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 하우징은 방사선-불투과성 충전 재료, 예컨대 바륨 설페이트 또는 당분야에 공지된 다른 방사선-불투과성 재료를 포함하는 재료로 제작된다. 일부 하우징은 하우징이 형성되는 재료의 처리 동안, 방사선-불투과성 충전제, 예컨대 바륨 설페이트 또는 다른 적합한 재료를 블렌딩하여 방사선-불투과성으로 만들 수 있다. 방사선-불

투과성 재료는 유지 프레임을 포함하는 실시형태에서 유지 프레임과 연합될 수 있다. 초음파 영상법 또는 형광 투시법을 사용해 생체 내에서 장치를 영상화할 수 있다.

[0123] 약물 전달 장치는 체강으로부터 장치의 제거를 용이하게 하는, 예를 들어 고형 약물 유닛으로부터 약물 제제의 방출 후 비재흡수 장치 몸체의 제거를 위한 회수 특징부, 예컨대 스트링, 루프, 또는 다른 구조를 더 포함해도 된다. 한가지 경우에서, 장치는 요도를 통해 장치를 당기기 위한 스트링을 관여시켜 방광에서 제거될 수 있다. 장치는 회수 특징부에 의해 카테터 또는 방광경의 내강 또는 요도로 장치를 당길 때 비교적 좁거나 선형인 형태를 취하도록 구성될 수 있다.

[0124] **약물 전달을 위한 방법**

[0125] 본원에 개시된 장치 및 방법은 남성 또는 여성, 성인 또는 어린이에 무관하게 인간에서 사용을 위해, 또는 동물, 예컨대 수의학적 또는 가축 분야에서 사용을 위해 적합화될 수 있다. 따라서, 용어 "환자"는 인간 또는 다른 포유동물 피험체를 의미할 수 있다.

[0126] 일정 실시형태에서, 환자에게 약물을 투여하는 방법은 약물 전달 장치를 환자에게 삽입하는 단계 및 약물이 장치로부터 방출될 수 있게 하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 장치는 본 명세서에 기술된 임의의 특징, 또는 특징의 조합을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 약물은 벽 구조의 제2 고리형 절편의 제2 재료를 통한 확산을 통해서 약물 저장소 내강으로부터 방출된다. 벽 구조가 제1 및 제2 벽 구조를 포함하는 실시형태에서, 상기 방법은 제2 벽 구조를 통한 확산을 통해서 약물 저장소 내강으로부터 약물을 방출시키는 단계를 포함한다.

[0127] 일정 실시형태에서, 약물이 장치로부터 방출될 수 있게 하는 단계는 물이 물 투과성 벽 부분 또는 절편을 통해 (예를 들어, 약물이 가용화되도록 오직 제2 벽 구조/제2 재료를 통하거나 또는 제1 및 제2 벽 구조/재료 둘 모두를 통해) 흡수될 수 있게 하는 단계, 및 가용화된 약물이 제2 벽 구조/재료를 통한 확산에 의해 장치로부터 방출될 수 있게 하는 단계를 포함한다. 즉, 일정 실시형태에서, 장치로부터 약물의 용리는 장치 내에서 약물의 용해 후에 일어난다. 체액이 장치로 들어가서 약물과 접촉하여 약물이 가용화된 후, 용해된 약물이 장치로부터 확산된다. 예를 들어, 약물은 장치가 방광에 이식된 경우에 소변과 접촉시 가용화될 수 있다. 일 실시형태에서, 장치로부터 약물의 방출은 제2 벽 구조/재료, 또는 제1 및 제2 벽 구조/재료 둘 모두를 통해 흡수된 물로 약물을 가용화시키는 것을 포함한다.

[0128] 일정 실시형태에서, 삽입은 환자의 요도를 통해 환자의 방광에 장치를 배치시키는 것을 포함한다. 장치는 비외과적으로 이식될 수 있고 이식 시술이 종료된 후 수 일, 수 주, 수 개월, 또는 그 이상동안 약물을 전달할 수 있다. 일 실시형태에서, 환자에 약물 전달 장치의 배치는 배치 장비를 통한 환자의 체강 또는 내강으로 장치의 삽입을 포함한다. 예를 들어, 장치는 배치 장비, 예컨대 신체의 자연 내강, 예컨대 요도, 또는 체강, 예컨대 방광에 위치시킨, 카테터 또는 방광경을 통해 배치될 수 있다. 배치 장비는 전형적으로 약물 전달 장치를 처방된 치료 기간 동안 방광 또는 다른 체강에 유지시키면서 신체 내강으로부터 제거된다.

[0129] 장치는, 일부 실시형태에서, 다른 시술 전, 그 동안, 또는 그 후에, 다른 비뇨학적 또는 다른 시술 또는 수술과 함께 또는 독립적인 시술로 환자의 방광에 배치될 수 있다. 장치는 수술기 주위, 수술기 후, 또는 둘 모두에, 치료 또는 예방을 위하 국소 및/또는 국지 조직에 전달되는 1종 이상의 약물을 방출할 수 있다.

[0130] 일례에서, 장치는 배치 장비를 통해 약물 전달 장치를 통과하고 배치 장비로부터 장치를 체내로 방출시켜 배치된다. 장치에 체강 예컨대 방광에 배치되는 경우에, 장치는 이 장치가 배치 장비로부터 체강으로 빠져 나오면, 유지 형상, 예컨대 확장되거나 또는 고프로파일 형상을 취한다. 배치 장비는 임의의 적합한 내강 장치, 예컨대 카테터 예를 들어 요도 카테터 또는 방광경일 수 있다. 이들 용어는 달리 명확하게 표시하지 않으면 상호교환적으로 본 명세서에서 사용된다. 배치 장비는 상업적으로 입수가능한 장치이거나 또는 본원의 약물 전달 장치를 위해 특별히 적합화된 장치일 수 있다. 일 실시형태에서, 환자에 약물 전달 장치의 배치는 (i) 상대적으로 똑바른 형상으로 장치를 탄성적으로 변형시키는 단계; (ii) 환자의 요도를 통해 장치를 삽입시키는 단계; 및 (iii) 코일형 유지 형상을 취하도록 환자의 방광으로 장치를 방출시키는 단계를 포함한다.

[0131] 약물 전달 장치는 예를 들어, 약물 전달 장치가 방광으로 통과하면서 장치의 내강을 빠져나올 때까지, 윤활제 또는 다른 유체의 흐름 또는 탐침에 의해 구동된, 배치 장비를 통해서 통과할 수 있다. 따라서, 장치는 성인 또는 어린이인, 치료를 필요로 하는 남성 또는 여성 인간 환자의 방광에 이식될 수 있다.

[0132] 생체 내에 배치되면, 이후에 장치는 한 가지 이상의 병태의 치료를 위한 1 이상의 약물을 배치 위치에서 하나 이상의 조직에 국소적으로 및/또는 배치 부위에서 먼 다른 조직에 국지적으로 방출할 수 있다. 방출은 제어될 수 있고 약물은 유효량으로 연장된 기간에 걸쳐서 방출될 수 있다. 이후, 장치는 제거되거나, 재흡수되거나, 배

출되거나, 또는 이의 일부 조합일 수 있다. 일정 실시형태에서, 장치는 사전결정된 기간, 예컨대 2주, 3주, 4주, 1개월 또는 그 이상에 걸쳐서 약물을 방출하면서 방광에 존재한다.

[0133] 이식되면, 장치는 바람직한, 사전결정된 기간 동안 약물의 바람직한 분량의 장기간, 연속적, 간헐적, 또는 주기적 방출을 제공할 수 있다. 실시형태에서, 장치는 연장된 기간, 예컨대 12시간, 24시간, 5일, 7일, 10일, 14일, 또는 20, 25, 30, 45, 60, 또는 90일, 또는 그 이상에 걸쳐서 약물의 바람직한 용량을 전달할 수 있다. 약물의 전달 속도 및 용량은 전달하려는 약물 및 치료하려는 질환 또는 병태에 따라 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 약물 전달 장치로부터 약물의 방출 속도는 적어도 36시간에 걸쳐서 0차이다. 일 실시형태에서, 약물 전달 장치로부터 약물의 방출 속도는 적어도 7일에 걸쳐서 본질적으로 0차이다.

[0134] 장치는 간질성 방광염, 방사선 방광염, 골반 통증, 방광 염증, 과활동성 방광 증후군, 방광암, 신경인성 방광, 신경병증성 또는 비신경병증성 방광-조임근 기능장애, 감염, 수술후 통증 또는 방광으로 전달된 약물로 치료되는 다른 질환, 질병, 및 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 장치는 약물을 방광에 국소적으로 그리고 방광 근처 다른 부위에 국지적으로 방출할 수 있다. 장치는 방광 기능, 예컨대 방광 용적, 유순도, 및/또는 비억제적 수축 빈도를 개선시키거나, 방광 또는 다른 근처 영역의 통증 및 불편함을 감소시키거나, 또는 다른 효과를 가지거나, 또는 이들의 조합인 약물을 전달할 수 있다. 방광-배치된 장치는 또한 치료적 유효량의 1종 이상의 약물을 체내 다른 비뇨 생식기 부위, 예컨대 특히 신장, 요도, 자궁, 음경, 고환, 정낭, 수정관, 사정관, 전립선, 질, 자궁, 난소, 또는 나팔관, 또는 이들의 조합을 포함하는, 체내 비뇨계 또는 생식계 내 다른 위치에 전달할 수 있다. 예를 들어, 약물 전달 장치는 다른 질환, 질병, 및 병태 중에서, 신장 결석 또는 섬유증, 발기 부전의 치료에 사용될 수 있다.

[0135] 일 실시형태에서, 장치는 상이한 시점에 방출되는 약물의 2가지 페이로드를 가질 수 있다. 제1 페이로드는 상대적으로 신속한 방출을 위해 적합화될 수 있는 반면, 제2 페이로드는 보다 연속적인 릴리즈(release)를 위해 적합화될 수 있다.

[0136] 후속하여, 장치는 예컨대 장치가 재흡수성이 아니거나 또는 아니면 제거할 필요가 있는 경우에, 신체로부터 회수될 수 있다. 이러한 목적을 위한 회수 장치는 당분야에 공지되어 있거나 또는 특별히 제조될 수 있다. 장치는 또한 전체 장치가 재흡수되거나 또는 장치가 예를 들어 배뇨 동안 방광으로부터 배출을 위해 충분하게 분해되므로, 회수가 불필요하도록, 완전하게 또는 부분적으로 생체침식성, 재흡수성, 또는 생체분해성일 수 있다. 장치는 약물의 일부, 또는 바람직하게는 약물의 대부분 또는 전부가 방출될 때까지 회수되거나 또는 재흡수되지 않아도 된다. 필요하다면, 새로운 약물-장입 장치가 회수와 동일한 시술 동안 또는 이후에 후속하여 이식될 수도 있다.

[0137] **장치의 제조 방법**

[0138] 본 명세서에 기술된 장치는 일반적으로 장치의 세장형의 탄성 하우징을 형성하기 위한 공압출 공정을 사용하는 단계, 약물 저장소 내강에 적합한 양의 약물(경우에 따라 1종 이상의 부형제와 함께 제제화됨)을 장입하는 단계, 및 관형 하우징의 말단을 밀폐하는 단계에 의해 형성된다.

[0139] 약물 투과성 부분이 신장된 하우징의 전체 길이를 따라 연장되지 않는 실시형태에서, 장치를 제조하는 방법은 제1 재료를 압출 스트림에 도입시키는 것을 포함하는 압출 공정에 의해 제1 고리형 절편을 형성시키는 단계, 및 1개 이상의 제2 고리형 절편에 일체로 연결된 1개 이상의 제1 고리형 절편을 포함하는 관형 구조를 형성시키기에 효과적인 방식으로, 사전선택된 위치에서 제1 재료와 함께 압출 스트림에 제2 재료를 간헐적으로 도입시켜 제2 고리형 절편을 형성시키는 단계를 포함한다. 구체적으로, 제1 및 제2 재료는 압출 스트림에 위치되어서 제2 고리형 절편에서, 제1 재료는 제1 아치형 부분을 형성하고 제2 재료는 제2 아치형 부분을 형성하며, 여기서 제1 및 제2 아치형 부분은 일체로 연결되어 함께 제2 고리형 절편의 고리를 정의한다. 상기 방법은 세장형의 탄성 하우징을 형성하도록 1개 이상의 위치에서 관형 구조를 절단하는 단계, 약물을 약물 저장소 내강에 장입하는 단계, 및 약물 저장소 내강의 제1 및 제2 말단을 밀봉하는 단계를 더 포함한다. 이 방법을 사용해, 최종 장치는 도 8A 내지 도 8D, 도 9A 내지 도 9B에 예시된 바와 같은 관형 벽 구조를 가질 수 있다.

[0140] 다른 실시형태에서, 장치를 제조하는 방법은 제1 재료를 압출 스트림에 도입시키는 것을 포함하는 압출 공정에 의해 제1 고리형 절편을 형성시키는 단계, 및 2개 이상의 제2 고리형 절편에 일체로 연결된 2개 이상의 제1 고리형 절편을 포함하는 관형 구조를 형성하기에 효과적인 방식으로, 압출 스트림의 선택된 길이를 따라 제1 재료를 교체하기 위해 압출 스트림에 제2 재료를 간헐적으로 도입시켜 제2 고리형 절편을 형성시키는 단계를 포함한다. 구체적으로, 제1 고리형 절편은 약물에 불투과성인 제1 재료로 전체적으로 형성되고, 제2 고리형 절편은 약

물에 투과성인 제2 재료로 주로 형성되며 제2 재료를 통한 확산에 의해 생체 내에서 약물을 방출하도록 구성된다. 용어 "주로"는 설명의 목적을 위해 임의의 전이 영역이 제2 고리형 절편에 포함됨을 의미하는데 사용된다. 상기 방법은 세장형의 탄성 하우징을 형성시키기 위해 1개 이상의 위치에서 관형 구조를 절단하는 단계, 약물 저장소 내강에 약물을 장입하는 단계, 및 하우징의 제1 및 제2 말단을 밀봉하는 단계를 더 포함한다. 이 방법을 사용하여, 최종 장치는 도 10a 내지 도 10d에 예시된 바와 같은 관형 벽 구조를 가질 수 있다.

[0141] 일부 실시형태에서, 관형 벽 구조는 구조를 통해 연장된 유지 내강을 포함할 수 있다. 유지 내강은 경우에 따라 탄성 유지 프레임, 예컨대 니티놀 와이어 또는 다른 초탄성 와이어가 장입될 수 있고, 다음으로 내강 내부에 프레임을 유지시키기 위해 밀봉되고/되거나 가스(예를 들어, 공기)가 충전될 수 있고 이후 장치의 약물 장입 전 또는 후에 이의 말단에서 밀봉될 수 있다. 다른 실시형태에서, 유지 내강은 장치의 약물 장입 전에, 높은 경도계 실리콘이 채워진 후, 코일형 방광 유지 형상으로 관형 벽 구조를 치우치게 하기에 효과적인 고형, 탄성 형태로 경화시킨다.

[0142] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 비코일형 형상으로 탄성적으로 변형 가능한 코일형 유지 형상을 구비하도록 관형 구조를 열적으로 형상 설정하는 단계를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 유지 내강 및 프레임은 유리하게 필수적이지 않아도 된다.

[0143] 약물 전달 장치를 제조하는 방법의 일부 단계 또는 하위 단계는 다른 순서로 또는 동시에 수행될 수도 있다.

[0144] 본 개시내용은 이하의 비제한적인 실시예를 참조하여 더욱 이해될 수 있다.

[0145] **실시예**

[0146] 방광 내에 약물 하우징을 유지시키는데 적합한 유지 형상을 구비하도록 열적으로 성형되고 유지 프레임 또는 와이어 없이, 내강을 통해 방광으로 삽입을 위해 적합한 비교적 똑바른 형상으로 탄성적으로 변형 가능한 관형 약물 하우징을 형성시키는데 열가소성 재료를 사용할 수 있는지 여부를 결정하기 위한 실험을 수행하였다. 50중량%의 지방족 폴리에터계 열가소성 폴리우레탄 테코플렉스(Tecoflex)(상품명)(EG-80A)(Lubrizol Corp.), 및 50중량%의 지방족, 친수성 폴리에터계 열가소성 폴리우레탄 테코필릭(Tecophilic)(상표명)(HP-93A-100)(Lubrizol Corp.)을 함유하는 블렌딩된 중합체 재료를 약 2.16㎜의 내경 및 약 0.81㎜의 벽 두께를 갖는 관으로 형성시켰다.

[0147] 약 15㎝의 길이를 갖는 관을 열판, 열선총, 및 와이어 픽스처를 사용해 열적으로 구부리고 성형시켜서, 각각이 그 자체의 보다 작은 아치를 갖고 공통의 보다 큰 아치를 공유하는, 2개의 작은 원형으로 본질적으로 이루어진, 코일형, 또는 프레츨-유사 형상을 갖게 하였다. 다음으로, 락토스 정제(약 2.16㎜의 직경)를 약 13㎝의 길이에 삽입시키고, 관의 말단들을 그 말단에 기계적으로 삽입시킨 2.77㎜(외경) 실리콘 스페이서에 의해 밀봉시켰다.

[0148] 탈가스 탈이온된 물(300g)을 비이커에 붓고 관 시스템을 비이커에 위치시켰으며, 이후 윗쪽을 파라필름으로 피복시킨 37℃ 챔버에 위치시켰다.

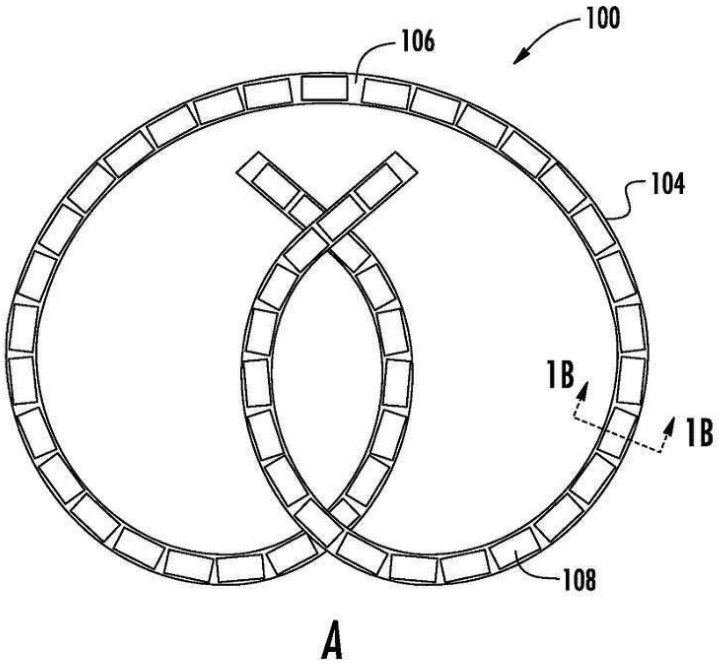
[0149] 따라서, 열가소성 재료(예를 들어, 폴리우레탄 블렌드)는 유지 프레임 또는 와이어 부재 하에서, 유지 형상을 갖도록 열적으로 성형된 관형 약물 하우징을 형성시키는데 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0150] 다른 길이의 관 조직을 상기 기술된 방법에 따라 형성시켰지만, 열판, 열선총, 및 와이어 고정물을 사용해서 열적으로 구부리고 성형시켜서, 각각이 그 자체의 보다 작은 아치를 갖고 인접한 작은 원형(들)과 공통의 보다 큰 아치를 공유하는, 4개의 보다 작은 원형으로 본질적으로 이루어진 다중-코일 형상을 구비하게 하였다.

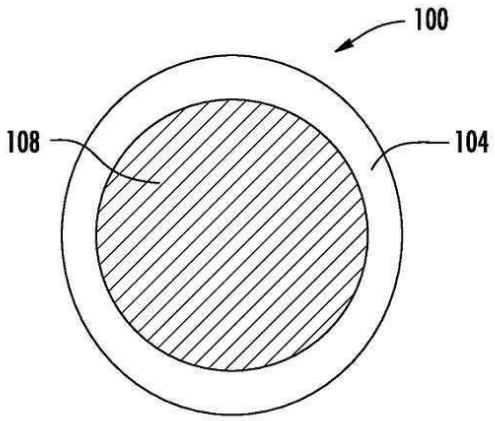
[0151] 본 명세서에 제시된 본 명세서의 많은 변형 및 다른 실행들이 전술한 설명 및 관련 도면에 제시된 교시의 이점을 갖는 것이 자명하다. 따라서, 본 개시내용은 개시된 특정 실행으로 제한되는 것이 아니고 변형 및 다른 실행을 첨부된 청구범위의 범주에 포함시키고자 함을 이해해야 한다. 특정 용어들이 본 명세서에서 적용되었지만, 그들은 오직 포괄적이고 기술적인 의미로만 사용되며 제한의 목적이 아니다.

도면

도면1

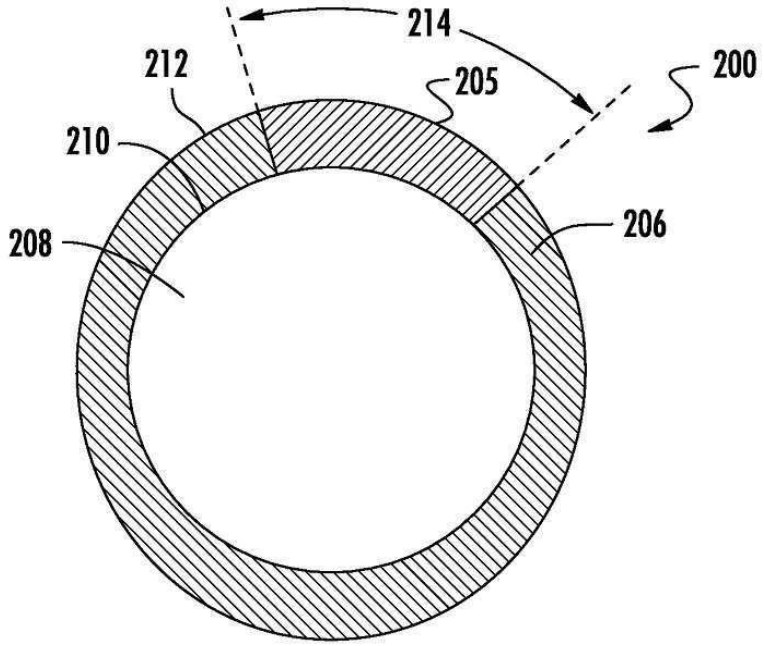


A

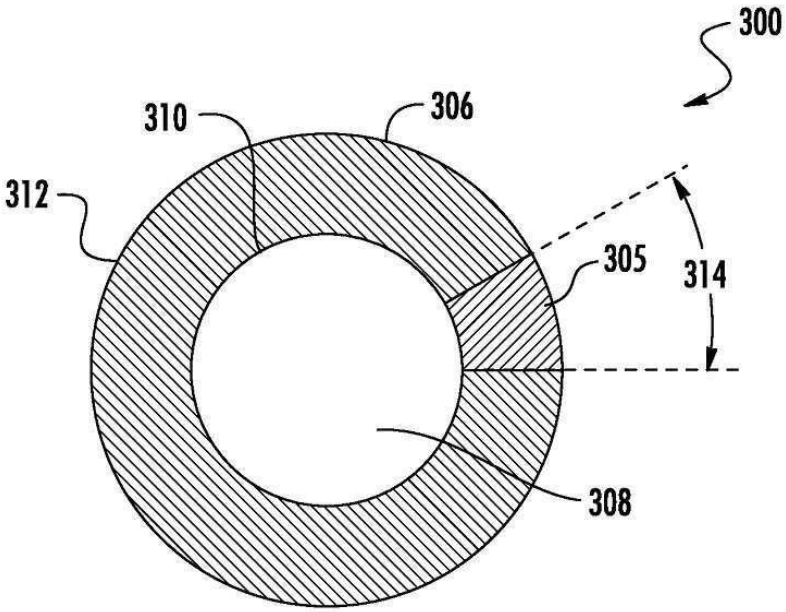


B

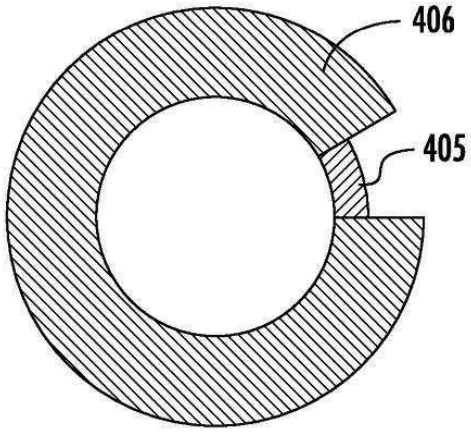
도면2



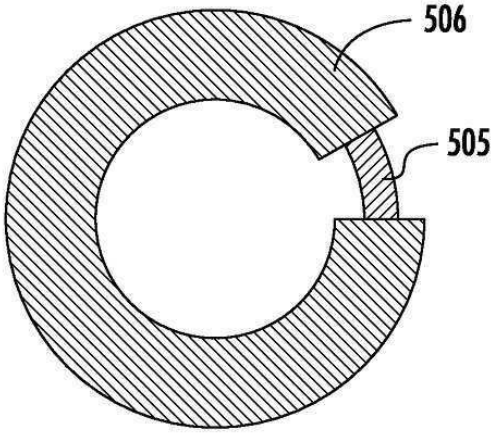
도면3



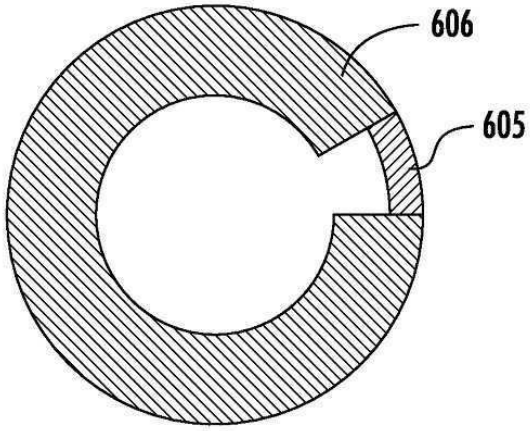
도면4



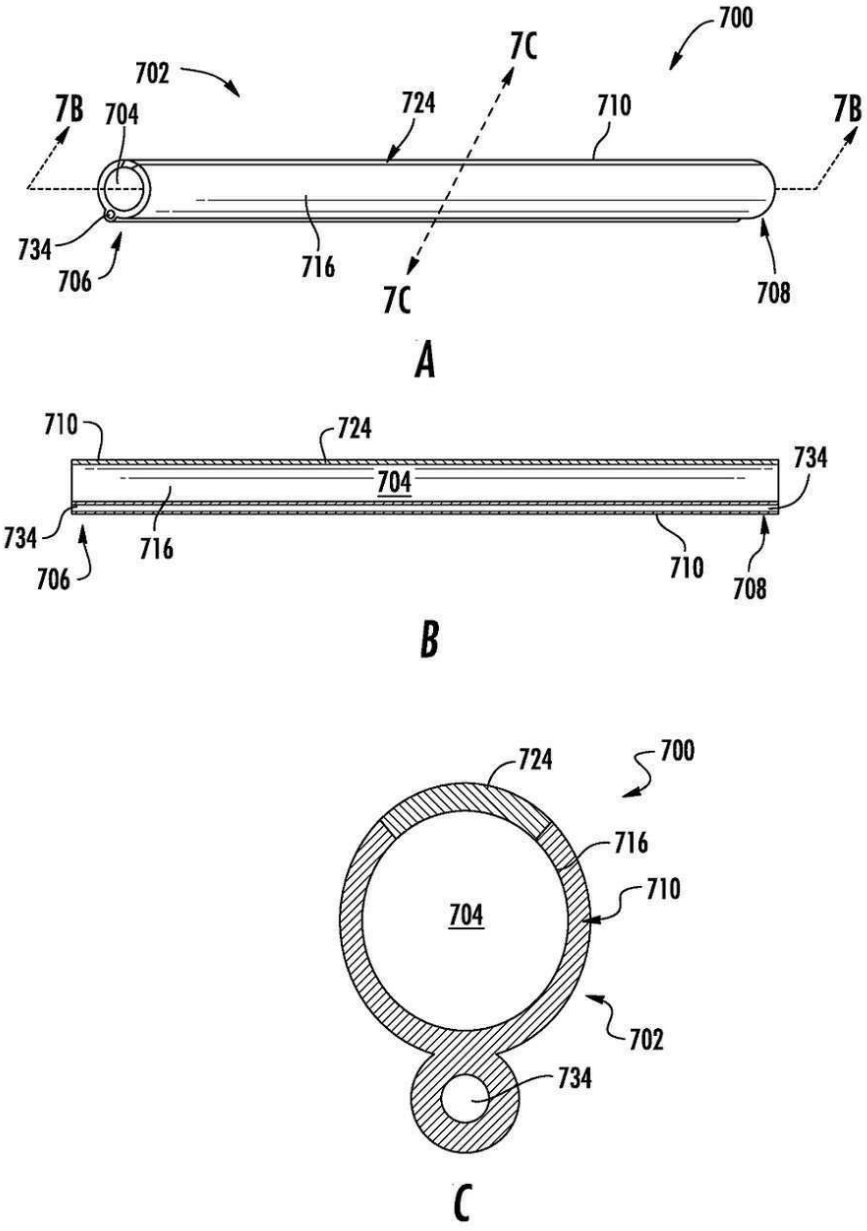
도면5



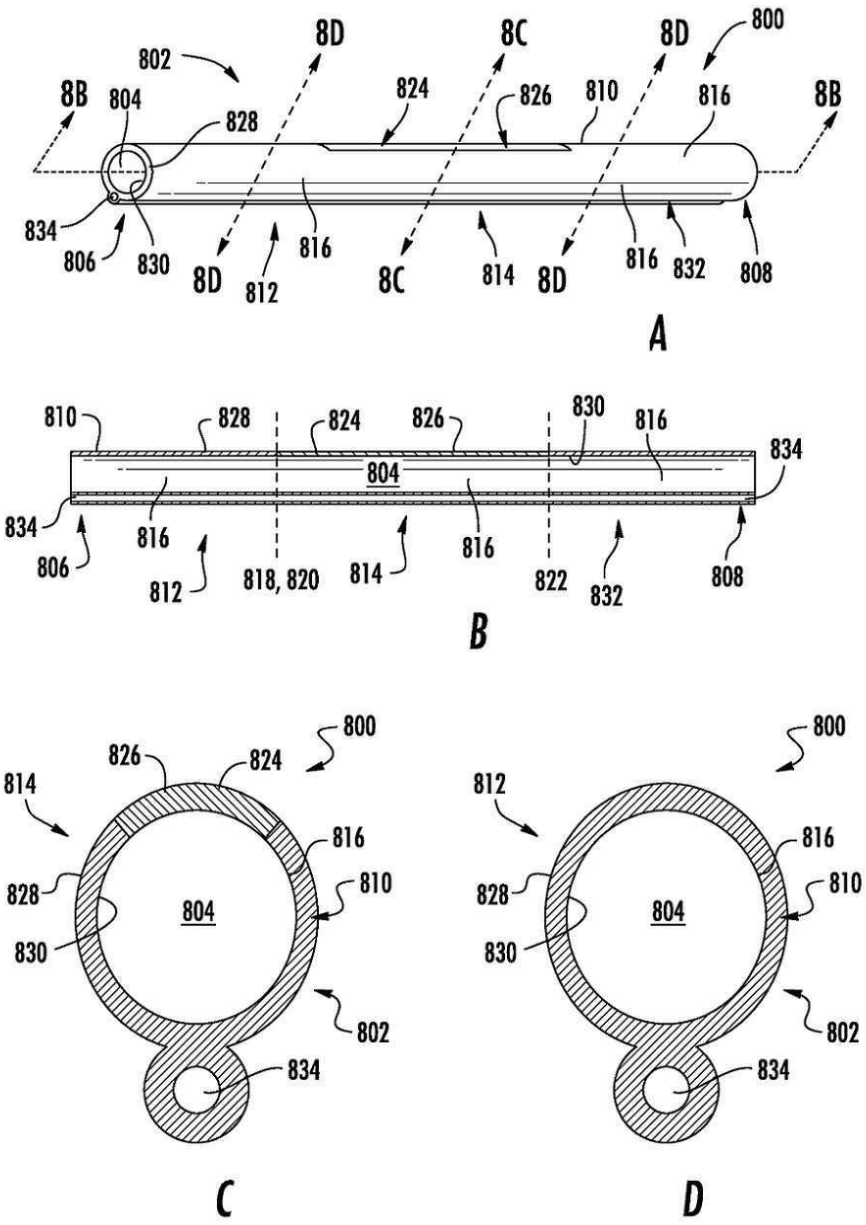
도면6



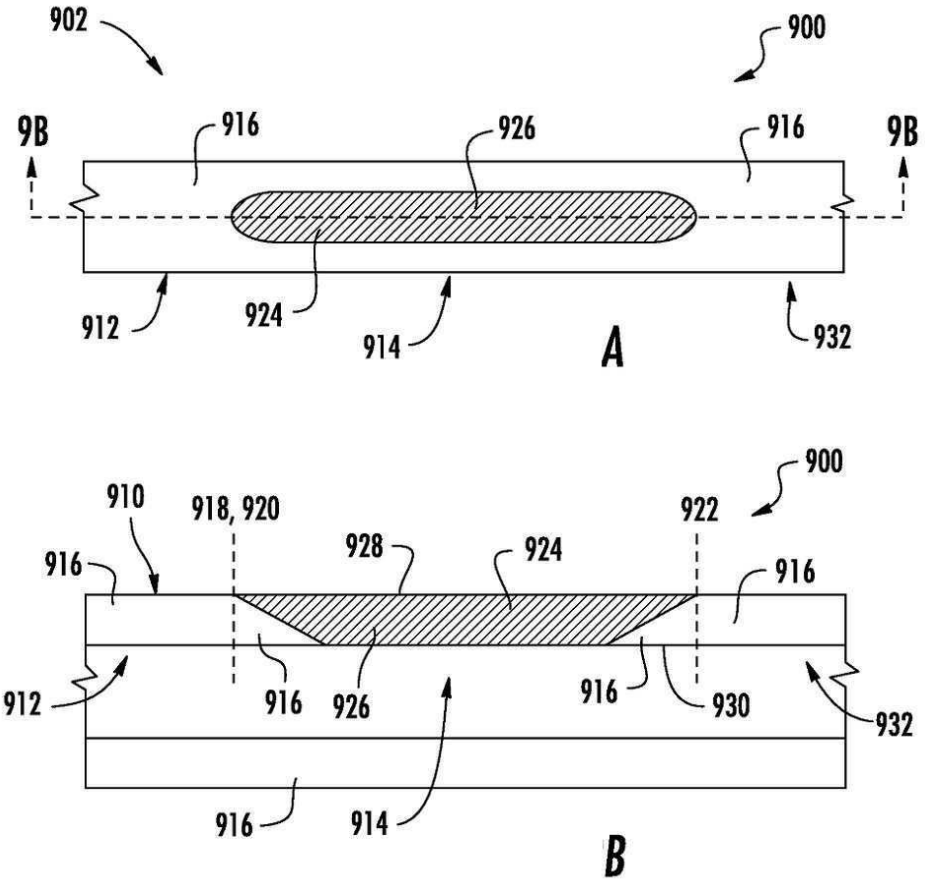
도면7


700
7C
702
7B
704
724
710
7B
734
706
716
7C
708
A
710
724
704
734
734
716
706
710
708
B
724
700
716
710
704
702
734
C

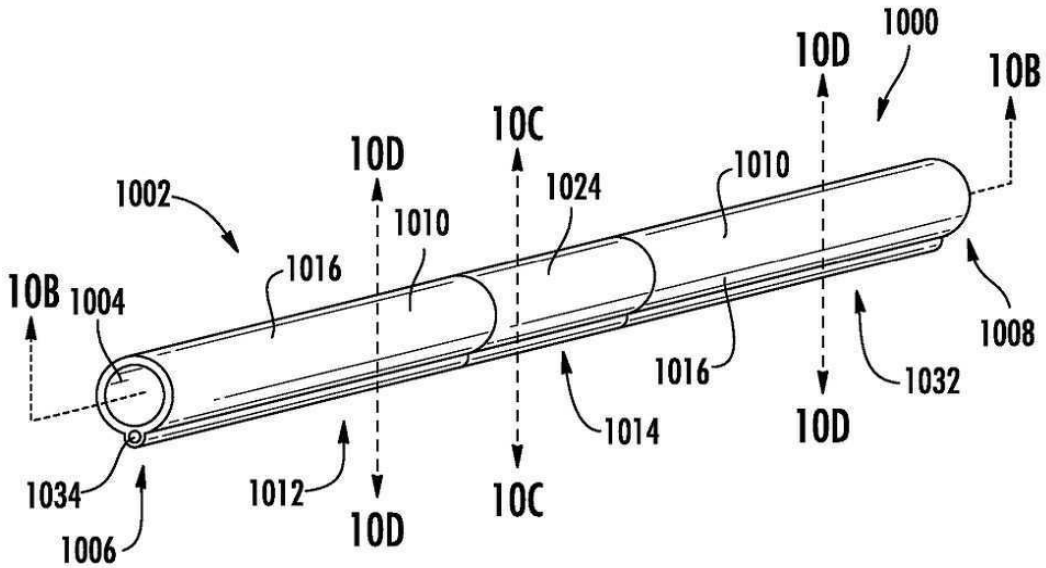
도면8


8D
8C
8D
800
802
8B
804
824
826
810
816
8B
828
834
806
830
8D
812
816
8C
814
8D
816
832
808
A
810
828
824
826
830
816
834
804
834
816
806
812
818, 820
814
816
822
832
808
B
800
826
824
814
816
828
804
810
830
802
834
C
800
812
816
828
804
810
830
802
834
D

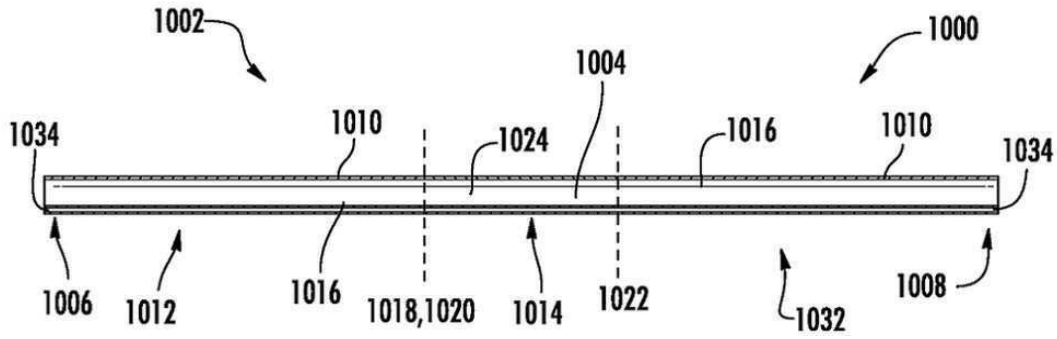
도면9


902
900
9B
916
926
916
9B
912
924
914
932
A
910
918, 920
922
900
916
928
924
916
912
916
926
916
930
932
916
914
B

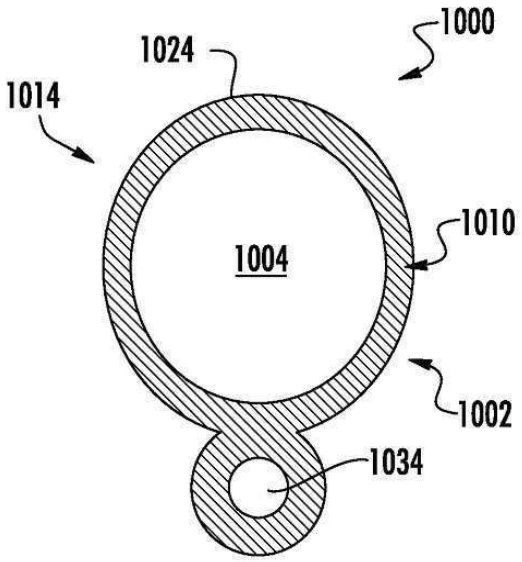
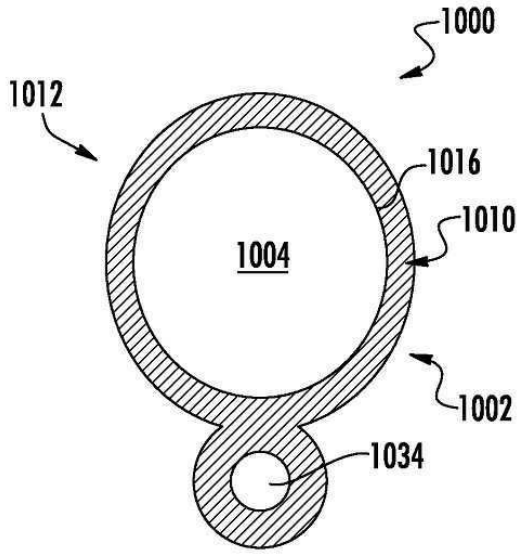
도면10a


1000
10D
10B
10C
10D
1002
1024
1010
1010
1016
10B
1004
1008
1016
1032
1014
10D
1034
1012
10C
1006
10D

도면10b



도면10c



도면10d