



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0083061
(43) 공개일자 2016년07월11일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 31/00 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61M 31/002 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7014800</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년11월05일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년06월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/064063</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/069723
국제공개일자 2015년05월14일</p> <p>(30) 우선권주장
61/899,982 2013년11월05일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
타리스 바이오메디컬 엘엘씨
미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 스위트 100 하이든
애비뉴 99</p> <p>(72) 발명자
이, 회진
미국 매사추세츠 02476 알링턴 유닛 211 워터밀
플레이스 1
다니엘, 카렌
미국 매사추세츠 02458 뉴턴 유닛 넘버 2 솔즈베
리 로드 6</p> <p>(74) 대리인
특허법인 무한</p> |
|---|--|

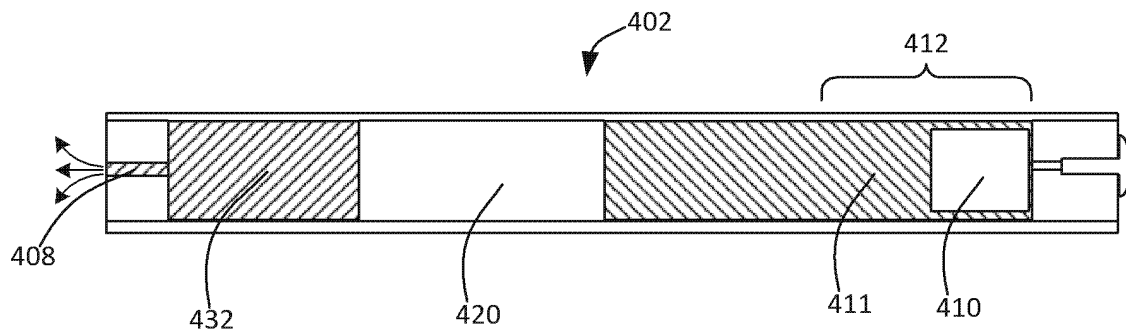
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 삼투 약물 전달 디바이스들, 키트, 및 방법들

(57) 요약

약물을 수용하는 유동체를 환자에 전달하기 위한 의료 디바이스들, 키트, 및 방법들이 제공된다. 디바이스(102, 402, 702)들은 루멘을 정의하는 하우징(104, 404, 704) 및 루멘내에서 움직일 수 있는 삼투에 의해 구동되는 피스톤(420)을 포함한다. 하우징은 환자의 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상과 환자의 방광내 디바이스의 체류에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능할 수 있다.

대표도 - 도4b



(52) CPC특허분류

A61K 9/0004 (2013.01)

A61K 9/0034 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

의료 디바이스에 있어서,

루멘(lumen)을 정의하는 하우징; 및

상기 루멘내에서 움직일 수 있는 삼투에 의해 구동되는 피스톤을 포함하되,

상기 하우징은 환자의 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상과 상기 환자의 방광내 상기 디바이스의 체류(retention)에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능한, 의료 디바이스.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 환자에 디스펜싱(dispense)될 물질을 더 포함하고, 상기 디바이스는 상기 피스톤을 상기 루멘내에서 움직이도록 동작가능하여 상기 물질을 상기 디바이스로부터 변위시키는, 의료 디바이스.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 하우징은 길게된 튜브(elongated tube)를 포함하고,

상기 피스톤은 가스를 포함하고, 및

상기 물질은 약물(drug)을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 길게된 튜브는 상기 물질을 배출하기 위한 배출 구조를 갖는 제 1 단부 및 반대쪽에 제 2 단부를 포함하고,

상기 하우징은 상기 길게된 튜브의 상기 제 2 단부에 연결되고 삼투 작용제(osmotic agent)가 배치되는 저장소를 추가로 정의하고,

상기 하우징은 물이 상기 저장소에 진입하여 상기 삼투 작용제와 접촉하는 것을 허용하기 위한 물 투과성 벽을 더 포함하고, 및

상기 피스톤은 상기 삼투 작용제에 의해 발생된 삼투압하에서 상기 길게된 튜브의 상기 제 1 단부 쪽으로 상기 루멘내에서 전진하도록 동작가능하여 상기 물질이 상기 배출 구조를 통하여 상기 루멘 밖으로 변위되게 하는, 의료 디바이스.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 하우징은 단일, 중앙 루멘(lumen)을 갖는 환형의 튜브를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 중앙 루멘은 1 mm 내지 3 mm의 직경을 갖는, 의료 디바이스.

청구항 7

청구항 3에 있어서,

상기 길게된 튜브는 탄성중합체의 폴리머로 형성되는, 의료 디바이스.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 탄성중합체의 폴리머는 실질적으로 물 및 가스 비투과성이거나 또는 실질적으로 물 및 가스 비투과성인 코팅을 갖는, 의료 디바이스.

청구항 9

청구항 7에 있어서,

상기 탄성중합체의 폴리머는 실리콘 또는 폴리우레탄을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 튜브는 파릴렌(parylene)으로 코팅된 실리콘을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 11

청구항 4에 있어서,

상기 저장소는 상기 물질을 수용하는 상기 길게된 튜브와 일체로 형성되거나 상기 길게된 튜브에 연결된 환형 튜브에 의해 형성되는, 의료 디바이스.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 물 투과성 벽은 상기 환형 튜브의 일단에 물 투과성 디스크를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 13

청구항 4에 있어서,

상기 하우징의 상기 물 투과성 벽은 친수성 폴리머를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 14

청구항 12에 있어서,

상기 친수성 폴리머는 열가소성 폴리우레탄을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 15

청구항 4에 있어서, 상기 삼투 작용제는 고체 형태인, 의료 디바이스.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 삼투 작용제는 하나이상의 정제(tablet)들의 형태인, 의료 디바이스.

청구항 17

청구항 4에 있어서,

상기 삼투 작용제는 모노소듐 시트르산, 다이소듐 시트르산, 트리소듐 시트르산, 락토오스, 소듐 클로라이드, 요소, 수크로오스, 및 그것의 조합들로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 의료 디바이스.

청구항 18

청구항 1에 있어서,

상기 디바이스를 상기 제 2 형상으로 몰아가는 체류 프레임(retention frame)을 더 포함하고, 상기 제 2 형상은 코일을 포함하되, 상기 디바이스를 상기 제 1 형상으로 변형시키는데 필요한 압축 부하(compressive load)가 없을 때인, 의료 디바이스.

청구항 19

청구항 3에 있어서,

상기 약물은 쥘시타빈, 옥살리플라틴, 및/또는 다른 화학치료제를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 20

청구항 3에 있어서,

상기 약물은 옥시부티닌, 트로스피움 및/또는 다른 항무스카린 작용제를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 21

청구항 3에 있어서,

상기 약물은 리도카인 및/또는 다른 마취 작용제를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 22

청구항 3에 있어서,

상기 길게된 튜브는 상기 튜브내에서 중력 힘에 비하여 모세관 힘(capillary force)이 지배적이게 하는 내경 사이즈를 갖는, 의료 디바이스.

청구항 23

청구항 4에 있어서,

상기 배출 구조는 개구 및/또는 체크 밸브를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 24

청구항 4에 있어서,

상기 길게된 튜브와 상기 저장소를 연결하는 커넥터를 더 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 25

청구항 3 내지 24 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피스톤은 공기 또는 다른 가스의 기포인, 의료 디바이스.

청구항 26

청구항 1에 있어서,

상기 하우징은 유동체를 배출하기 위한 배출 구조를 갖는 제 1 단부 및 반대쪽에 제 2 단부를 갖는 길게된 튜브를 포함하고, 상기 길게된 튜브는 유동체 약물 또는 그것의 전구체(precursor)를 수용하도록 구성되고,

상기 하우징은 상기 길게된 튜브의 상기 제 2 단부에 연결되고 삼투 작용제가 배치되는 저장소를 추가로 정의하고,

상기 하우징은 물이 상기 저장소에 진입하여 상기 삼투 작용제와 접촉하는 것을 허용하기 위한 물 투과성 벽을 더 포함하고,

상기 디바이스는 상기 유동체 또는 그것의 전구체의 수용시, 상기 피스톤이 상기 유동체와 상기 삼투 작용제 사

이에서 형성되는 가스를 포함하도록 구성되고, 및

상기 디바이스는 상기 물 투과성 벽을 통하여 상기 저장소내로 물을 빨아들이도록 구성되고 상기 삼투 작용제에 의해 발생된 삼투압을 통하여 상기 길게된 튜브를 통하여 상기 가스 피스톤을 전진시켜 상기 유동체를 상기 배출 구조를 통하여 상기 디바이스로부터 내보내는, 의료 디바이스.

청구항 27

청구항 26에 있어서,

상기 길게된 튜브 또는 상기 저장소와 유체 연통하는 에어 벤트(air vent)를 더 포함하되, 상기 에어 벤트는 상기 길게된 튜브가 상기 유동체 또는 그것의 전구체를 수용한 후에 플러깅(plug)되도록 구성되는, 의료 디바이스.

청구항 28

청구항 26에 있어서,

상기 디바이스는 상기 배출 구조를 통하여 상기 유동체 또는 유동체 전구체를 수용하도록 구성되는, 의료 디바이스.

청구항 29

청구항 26에 있어서,

상기 디바이스는 상기 길게된 튜브내에 수용되는 상기 약물의 고체 또는 반-고체 제제(formulation)를 더 포함하고, 및

상기 유동체 전구체는 상기 약물에 대한 용매이어서, 상기 길게된 튜브안에 상기 유동체 전구체의 수용시, 상기 유동체 전구체는 상기 약물을 용해시켜 상기 유동체를 상기 디바이스로부터 내보내도록 구성되는, 의료 디바이스.

청구항 30

청구항 29에 있어서,

상기 용매는 물 또는 디메틸 설펍사이드를 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 31

청구항 26에 있어서,

상기 저장소에 인접한 컴파트먼트(compartment)를 더 포함하고, 상기 컴파트먼트는 상기 물 투과성 벽을 통하여 상기 저장소내로 빨아들여진 물을 수용하도록 구성된, 의료 디바이스.

청구항 32

청구항 31에 있어서,

상기 저장소의 상기 물 투과성 벽은 상기 저장소와 상기 컴파트먼트 사이에 위치한 친수성 멤브레인(membrane)을 포함하는, 의료 디바이스.

청구항 33

청구항 31에 있어서,

상기 컴파트먼트와 유체 연통하는 에어 벤트를 더 포함하고, 상기 컴파트먼트가 상기 물을 수용한 후에 상기 에어 벤트는 플러깅되도록 구성되는, 의료 디바이스.

청구항 34

키트(kit)에 있어서,

청구항 3 내지 28 및 청구항 31 내지 33 중 어느 하나의 디바이스;

상기 물질, 상기 유동체, 또는 그것의 전구체를 수용하는 컨테이너; 및

상기 유동체 또는 전구체를 상기 컨테이너로부터 상기 길게된 튜브내로 전달하기 위한 디바이스를 포함하는, 키트.

청구항 35

청구항 34에 있어서,

상기 디바이스는 상기 길게된 튜브내에 수용되는 상기 약물의 고체 또는 반-고체 제제를 더 포함하고,

상기 컨테이너는 상기 약물에 대한 용매를 포함하는 전구체(precursor)를 수용하는, 키트.

청구항 36

청구항 34에 있어서,

상기 물질, 유동체 또는 전구체가 상기 길게된 튜브내에 도입된 후에 상기 배출 구조내에 삽입되도록 구성된 분해가능한 핀(degradable pin)을 더 포함하고, 상기 디바이스의 상기 방광내로의 삽입시에 상기 분해가능한 핀은 상기 유동체가 상기 배출 구조를 통하여 상기 디바이스로부터 배출되는 것을 허용하기 위해 분해되는, 키트.

청구항 37

청구항 36에 있어서,

상기 분해가능한 핀은 폴리(락트 산), 폴리(글리콜산), 폴리(락티드-코-글라이콜리드(lactide-co-glycolide)) 공중합체들, 또는 폴리디옥신을 포함하는, 키트.

청구항 38

청구항 34에 있어서,

상기 약물 전달 디바이스는 청구항 27 및 33 중 어느 하나의 디바이스이고, 및

상기 키트는 상기 에어 벤트를 플러징하도록 구성된 하나 이상의 플러그들을 더 포함하는, 키트.

청구항 39

약물 전달 방법에 있어서,

약물 전달 디바이스를 환자의 요도를 통하여 환자의 방광내에 배치하는 단계를 포함하되, 상기 디바이스는 상기 환자에 디스펜스(dispense)될 유동체 및 루멘(lumen)을 정의하는 하우징을 포함하고,

상기 디바이스는 상기 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상 및 상기 방광내 상기 디바이스의 체류에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능하고,

상기 디바이스는 상기 루멘내에서 삼투에 의해 구동되는 피스톤을 움직이도록 동작가능하여 상기 유동체를 상기 디바이스로부터 변위시키는, 약물 전달 방법.

청구항 40

청구항 39에 있어서,

상기 하우징은 길게된 튜브(elongated tube)를 포함하고,

상기 피스톤은 가스를 포함하고, 및

상기 유동체는 약물(drug)을 포함하는, 약물 전달 방법.

청구항 41

청구항 40에 있어서,

상기 길게된 튜브는 상기 유동체를 배출하기 위한 배출 구조를 갖는 제 1 단부 및 반대쪽에 제 2 단부를 포함하고,

상기 하우징은 상기 길게된 튜브의 상기 제 2 단부에 연결되고 삼투 작용제가 배치되는 저장소를 추가로 형성하고,

상기 하우징은 물이 상기 저장소에 진입하여 상기 삼투 작용제와 접촉하는 것을 허용하기 위한 물 투과성 벽을 더 포함하고, 및

상기 피스톤은 상기 삼투 작용제에 의해 발생된 삼투압하에서 상기 길게된 튜브의 상기 제 1 단부 쪽으로 상기 루멘내에서 전진하도록 동작가능하여 상기 유동체가 상기 배출 구조를 통하여 상기 루멘 밖으로 변위되게 하는, 약물 전달 방법.

청구항 42

청구항 39에 있어서,

상기 디바이스는 상기 디바이스를 상기 제 2 형상으로 몰아가는 체류 프레임(retention frame)을 더 포함하고, 상기 제 2 형상은 코일을 포함하되, 상기 디바이스를 상기 제 1 형상으로 변형시키는데 필요한 압축 부하(compressive load)가 없을 때인, 약물 전달 방법.

청구항 43

청구항 41에 있어서,

상기 유동체 또는 그것의 전구체를 상기 길게된 튜브내로 도입하는 단계를 더 포함하고, 상기 가스 피스톤은 상기 유동체와 상기 삼투 작용제 사이에 형성되는, 약물 전달 방법.

청구항 44

청구항 41에 있어서,

상기 디바이스는 상기 물 투과성 벽을 통하여 상기 저장소내로 물을 빨아들이도록 구성되어 상기 삼투 작용제에 의해 발생된 삼투압을 통하여 상기 길게된 튜브를 통하여 상기 가스 피스톤을 전진시켜 상기 유동체를 상기 배출 구조를 통하여 상기 디바이스로부터 내보내는, 약물 전달 방법.

청구항 45

청구항 43에 있어서,

상기 유동체 또는 그것의 전구체를 상기 길게된 튜브내로 도입하는 단계는 상기 유동체 또는 전구체를 상기 배출 구조를 통하여 상기 길게된 튜브내로 주입하는 단계를 포함하는, 약물 전달 방법.

청구항 46

청구항 43에 있어서,

상기 디바이스는 상기 길게된 튜브내에 수용되는 상기 약물의 고체 또는 반-고체 제제를 더 포함하고, 및

상기 유동체 전구체는 상기 약물에 대한 용매이어서, 상기 길게된 튜브 안으로의 상기 유동체 전구체의 도입시, 상기 유동체 전구체는 상기 약물을 용해시켜 상기 유동체를 상기 디바이스로부터 내보내도록 구성되는, 약물 전달 방법.

청구항 47

청구항 43에 있어서,

상기 유동체 또는 전구체가 상기 길게된 튜브내로 도입된 후에 상기 길게된 튜브 또는 상기 저장소와 유체 연통하는 에어 벤트를 플러징하는 단계를 더 포함하는, 약물 전달 방법.

청구항 48

청구항 41에 있어서,

상기 약물 전달 디바이스는 상기 저장소에 인접한 컴파트먼트(compartment)를 더 포함하고, 상기 컴파트먼트는 상기 저장소의 상기 물 투과성 벽을 통하여 상기 저장소내로 빨아들여진 물을 수용하도록 구성되고,

상기 방법은 상기 컴파트먼트내로 물을 도입하는 단계를 더 포함하는, 약물 전달 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서,

상기 물(water)이 상기 컴파트먼트내에 도입된 후에 상기 컴파트먼트와 유체 연통하는 에어 벤트를 플러징하는 단계를 포함하는, 약물 전달 방법.

청구항 50

청구항 41에 있어서,

상기 유동체 또는 진구체가 상기 길게된 튜브내에 도입된 후에 분해가능한 핀(degradable pin)을 상기 배출 구조내에 삽입하는 단계를 더 포함하고, 상기 디바이스의 상기 방광안에 배치시에 상기 분해가능한 핀은 상기 유동체가 상기 배출 구조를 통하여 상기 디바이스로부터 배출되는 것을 허용하기 위해 분해되는, 약물 전달 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2013년 11월 5일에 출원된, 미국 가 특허 출원 번호. 61/899,982에 대한 우선권을 주장하고, 그 전체가 참조로서 본 출원에 통합된다.

[0003] 본 발명은 전반적으로 약물 전달 디바이스들의 분야에 관한 것으로, 보다 상세하게는 환자로의 약물의 배출(release)을 제어하기 위해 삼투압을 이용하는 약물 전달 디바이스들, 키트, 및 방법들의 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 액체 약물 제제(formulation)들을 삼투에 의해 전달하는 알려진 방법들 및 디바이스들은 직선, 강체의 배럴(barrel)내에 위치한 탄성중합체의 피스톤을 갖는 플런저(plunger)를 사용하는 주사기-유형 디바이스(syringe-type device)들을 포함한다. 예를 들어, DUROS[®] 약물-디스펜싱 시스템은 탄성중합체의 재료들 및 강체의 티타늄 하우징으로 만들어진 피스톤을 갖는다. 이들 디바이스들은 심지어 배럴이 실리콘 또는 폴리디메틸실록산(PDMS) 유동체(fluid)로 매끄럽게 될 때조차 주사기 배럴내에서 고체 피스톤을 움직이기 위해 극복하여야 하는 상당한 마찰 힘을 경험한다. 디바이스 본체의 강성도는 또한 환자내에 환자 고통 또는 불편 없이 특별히 연장된 기간에 걸쳐 이런 디바이스들이 배치될 수 있는 위치들을 제한한다.

[0005] Lee et al. 의 U.S. 특허 번호. 8,182,464 및 Daniel et al.의 U.S. 특허 번호. 8,343,516는 방광으로의 약물의 국소 투여를 위한 약물 전달 디바이스들 및 방법들을 설명한다. TARIS Biomedical에 의한 또한 U.S. 특허출원 공개 번호. 2011/0060309 및 U.S. 특허 번호. 8,679,094는 가요성의 하우징으로부터 약물의 제어되는 배출을 제공하는 다양한 약물 전달 디바이스들을 설명한다. 이들 가요성의 디바이스들은 바람직하게는 연장된 기간 동안에 약물을 배출하면서 환자의 방광내에서 막힘없이 그리고 견딜 수 있을 만큼 유지될 수 있다. 약물을 밖으로 내보내기 위해 삼투압을 채용하는 이들 디바이스들의 실시예들은 피스톤이 없고 및 적어도 부분적으로, 삼투압 유도 힘(driving force)을 생성하기 위해서 디바이스내 가용성 약물의 제제에 의존한다. 이 방법에서, 임의의 저 용해도 약물들이 필요할 수 있는 임의의 삼투 작용제(osmotic agent)가 약물과 함께 디바이스로부터 배출된다.

[0006] 그러나, 삼투압 유도 힘을 생성하기 위해 디자인 고려사항들과는 독립적으로 디바이스내 가용성 약물의 제제가 주로 선택될 수 있는 새로이 삼투에 의해 구동되는 약물 전달 시스템들을 제공하는 것이 바람직할 것이다. 또한 방광내 사용에 적절한 이런 약물 전달 디바이스들 및 방법들을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0007] 일 측면에서, 루멘(lumen)을 정의하는 하우징 및 상기 루멘내에서 움직일 수 있는 삼투에 의해 구동되는 (osmotically-driven) 피스톤을 포함하는 의료 디바이스가 제공된다. 임의 실시예들에서, 상기 하우징은 환자의 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상과 환자의 방광내 상기 디바이스의 체류(retention)에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능하다.
- [0008] 다른 측면에서, 본 출원에서 설명된 의료 디바이스, 환자에 전달될 유동체 (또는 그것의 전구체)를 수용하는 컨테이너, 및 상기 유동체 (또는 전구체)를 상기 컨테이너로부터 상기 의료 디바이스내로 전달하기 위한 디바이스를 포함하는 키트(kit)가 제공된다.
- [0009] 또 다른 측면에서, 상기 환자의 요도를 통하여 환자의 방광내로 디스펜스될 유동체 및 루멘을 정의하는 하우징을 갖는 약물 전달 디바이스를 배치하는 단계를 포함하는 약물 전달 방법이 제공된다. 임의 실시예들에서, 상기 디바이스는 상기 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상과 상기 방광내 상기 디바이스의 체류에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능하고, 상기 디바이스는 상기 유동체를 상기 디바이스로부터 변위시키기 위해 상기 루멘내에서 삼투에 의해 구동되는 피스톤을 움직이도록 동작가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1 은 본 출원에서 설명된 일 실시예에 따른 의료 디바이스의 단면도를 포함하는 키트를 예시한다.
- 도 2 는 본 출원에서 설명된 의료 디바이스들의 실시예와 사용될 수 있는 플러그(plug)의 단면도이다.
- 도 3a는 본 출원에서 설명된 일 실시예에 따른 충전(fill) 중인 의료 디바이스의 단면도를 포함하는 키트를 예시한다.
- 도 3b는 충전후 도 3a의 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 3c는 에어벤트(air vent) 및 배출 구조를 플러그(plugging) 후 도 3a의 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 4a는 본 출원에서 설명된 일 실시예에 따른 충전후 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 4b는 디바이스로부터 유동체의 디스펜싱(dispensing) 중인 도 4a의 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 5a는 본 출원에서 설명된 일 실시예에 따른 디바이스 충전 전 고체 또는 반-고체(semi-solid) 약물 제제를 수용하는 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 5b는 충전 중인 도 5a의 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 5c는 에어 벤트의 플러그 및 저장소 충전 후의 도 5a의 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 6a는 본 출원에서 설명된 다른 실시예에 따른 충전 전 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 6b는 충전중인 도 6a의 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 6c는 충전 후 도 6a의 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 7 은 방광 체류를 위한 코일 구성에 본 출원에서 설명된 실시예에 따른 의료 디바이스의 일 실시예의 사시도 및 부분 단면도이다.
- 도 8 은 본 출원에서 설명된 일 실시예에 따른 단일 루멘을 갖는 디바이스 하우징의 단면도이다.
- 도 9 는 본 출원에서 설명된 다른 실시예에 따른 다수의 루멘들을 갖는 디바이스 하우징의 단면도이다.
- 도 10 은 예제들로 테스트된 비교 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 11은 예제들로 테스트된 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 12는 예제들로 테스트된 의료 디바이스의 단면도이다.
- 도 13 은 공기 기포 피스톤을 갖고 그리고 공기 기포 피스톤을 갖지 않는 디바이스들이 시간이 흐르면서 배출시킨 퍼센트 겐시타빈(percent gemcitabine)을 보여주는 그래프이다.

도 14 는 공기 기포 피스톤을 갖고 그리고 공기 기포 피스톤을 갖지 않는 디바이스들의 시간에 대한 젬시타빈 배출율(release rate)을 보여주는 그래프이다.

도 15는 공기 기포 피스톤을 갖고 그리고 공기 기포 피스톤을 갖지 않는 디바이스들이 시간이 흐르면서 배출시킨 퍼센트 시트르산(percent citrate)을 보여주는 그래프이다.

도 16은 공기 기포 피스톤을 갖고 그리고 공기 기포 피스톤을 갖지 않는 디바이스들의 시간에 대한 시트르산 배출율을 보여주는 그래프이다.

도 17 은 다양한 삼투 작용제 제제들을 갖는 디바이스들이 시간이 흐르면서 배출시킨 퍼센트 젬시타빈을 보여주는 그래프이다.

도 18 은 다양한 삼투 작용제 제제들을 갖는 디바이스들의 시간에 대한 젬시타빈 배출율을 보여주는 그래프이다.

도 19 는 다양한 삼투 작용제 제제들을 갖는 디바이스들이 시간이 흐르면서 배출시킨 퍼센트 요소를 보여주는 그래프이다.

도 20 은 다양한 삼투 작용제 제제들을 갖는 디바이스들의 시간에 대한 요소 배출율을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 일 측면에서, 삼투에 의해 구동되는 약물 전달 디바이스들, 방법들, 및 키트가 본 출원에 제공된다. 디바이스들은 삼투에 의해 구동되는, 가요성의 유동체 피스톤을 통하여 액체 약물 제제들을 전달하도록 구성될 수 있다. 피스톤은 피스톤의 구동 측면상에 삼투 용액 및/또는 피스톤의 디스펜싱 측면상에 액체 약물 제제로 실질적으로 혼합되지 않은 가스 또는 액체이다. 일 실시예에서, 피스톤은 공기 또는 다른 가스의 기포(bubble), 또는 슬러그(slug)이다. 예제들 및 도면들에서, 유동체 피스톤(fluid piston)은 공기(air)로 이루어지고 때때로 “공극(air gap)” 또는 “공기 기포(air bubble)”로 지칭된다. 일 실시예에서, 유동체 피스톤은 겔(gel) 또는 현탁액(suspension)을 포함한다. 피스톤은 바람직하게는 액체 약물 제제와 및/또는 삼투 용액과 실질적으로 반응하지 않는다(non-reactive).

[0012] 바람직하게는, 피스톤이 유동체이기 때문에, 피스톤에 변위될 때까지 약물 제제가 저장되는 길게된(elongated) 채널, 컴파트먼트(compartment), 또는 하우징인 가요성의 약물 저장소(drug reservoir)의 형상에 피스톤은 합치할 수 있다. 이런 식으로, 가요성의 유동체 피스톤은 바람직하게는 시스템이 피스톤에서의 누출 또는 약물 전달의 실패없이 구부러지거나(bent), 꼬이거나(kink) 또는 뒤틀리는(distort) 것이 가능하게 한다. 추가하여, 가요성의 유동체 피스톤은 거의 마찰이 없기 때문에, 피스톤의 전진은 유익하게는 더 반응을 잘 일으킨다. 예를 들어, 피스톤 전진은 동일한 삼투압 하에서 고체, 탄성중합체의 피스톤을 갖는 통상의 주사기 시스템의 전진보다 상당히 더 빠를 수 있다. 더욱이, 약물과 함께 삼투 작용제(osmotic agent)가 환자에게 배출되지 않는 것이 또한 유익할 수 있다.

[0013] 다른 측면에서, (i) 루멘을 정의하는 하우징; 및 (ii) 루멘내에서 움직일 수 있는 삼투에 의해 구동되는(osmotically-driven) 피스톤을 포함하는 의료 디바이스가 제공되고, 하우징은 환자의 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상 및 환자의 방광내에 디바이스의 체류에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능하다. 일 실시예에서, 의료 디바이스는 (iii) 환자에 투여될 물질을 더 포함하고, 디바이스는 디바이스로부터 물질을 변위시키기 위해 루멘내에서 피스톤을 이동시키도록 동작가능하다.

[0014] 의료 디바이스의 특정 실시예에서, 하우징은 길게된 튜브를 포함하고, 피스톤은 가스를 포함하고, 그리고 물질은 약물(drug)을 포함한다. 길게된 튜브인 하우징 부분에 수용되는 약물을 참고로 하여 임의의 실시예들이 설명되지만, 다른 적절한 하우징 디자인들이 또한 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0015] 본 출원에서 사용되는, 용어 “물질(substance)”은 환자에 전달될 유동체 약물 제제 또는 환자에 전달될 유동체 약물 제제의 전구체(precursor)를 지칭할 수 있다(예를 들어, 고체 또는 반-고체 약물 제제, 고체 또는 반-고체 약물 제제를 위한 용매). 예를 들어, 약물 제제는 사용전에 활성 제약 재료의 안정한 보관을 위해 건조한 고체 형태로 제공될 수 있고, 그런다음 바로 사용전에, 약물 제제는 약학적으로 수락할만한 매개체(vehicle), 예를 들어, 염분이 함유되거나 또는 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 수락할만한 부형제(excipient)들을 포함하는 다른 생체에 적합한 액체의 주입에 의해 재구성되는 즉, 가용성으로 된다.

[0016] 본 출원에 개시된 디바이스 및 방법은 남성이든 여성이든, 성인이든 어린이든, 사람에 사용을 위해 또는 가축병

치로나 가축 용례를 위한 것 같이 다른 동물에 사용을 위해 개조될 수 있다. 따라서, 용어 “환자(patient)”는 인간 또는 다른 포유 동물을 지칭할 수 있다.

[0017] 본 출원에 개시된 디바이스들, 키트, 및 방법들은 미국 특허들 No. 8,182,464 (MIT 11824 DIV), No. 8,343,516 (TB 102), No. 8,679,094 (TB 112), No. 8,690,840 (TB 117), No. 8,721,621 (TB 107), 뿐만 아니라 미국 특허 출원 간행물들 No. 2009/0149833 (MIT 12988), No. 2010/0331770 (TB 101), No. 2011/0060309 (TB 108), No. 2012/0089121 (TB 116), No. 2012/0191068 (TB 120), No. 2013/0158675 (TB 113), 및 No. 2014/0276636 (TB 134)에 설명된 약물 전달 디바이스들 및 방법들의 다양한 특징들에 기반될 수 있고, 이들의 각각은 적절한 부분에 본 출원에 참조로서 통합된다.

[0018] 의료 디바이스들, 방법들, 및 키트의 다양한 비 제한적인 실시예들 및 특징부들이 이하에서 상세하게 설명된다.

[0019] **약물 전달 디바이스들(drug delivery devices)**

[0020] 디바이스는 제조의 시점으로부터 온-보드(on-board)에 저장되는 약물 제제, 또는 유동체 약물 제제 또는 환자로의 삽입 전에 디바이스내로 로딩될 수 있는 그것의 전구체를 가지고 제공될 수 있다.

[0021] 따라서, 도 1에 도시된 바와 같이, 약물 로딩을 준비하는 일 실시예에서, 디바이스 (102)는 유동체를 배출하기 위한 배출 구조 (108)를 갖는 제 1 단부 및 반대쪽에 제 2 단부를 갖는 길게된 튜브(elongated tube) (106)를 포함하는 하우징 (104)을 포함한다. 길게된 튜브 (106)는 유동체 약물 또는 그것의 전구체를 수용하도록 구성된다. 하우징 (104)은 또한 길게된 튜브 (106)의 제 2 단부에 연결되고 삼투 작용제 (110)가 배치된 저장소 (114)를 정의한다. 하우징 (104)은 물이 저장소 (114)에 진입하고 삼투 작용제 (110)에 접촉하는 것을 허용하기 위해 물 투과성 벽 (112)을 포함한다. 디바이스 (102)는 유동체 또는 그것의 전구체의 수용시, 피스톤이 유동체와 삼투 작용제 (110)사이에서 형성되는 가스를 포함하도록 구성된다. 디바이스는 물 투과성 벽 (112)을 통하여 저장소 (114)내로 물을 빨아들이도록 구성되어 삼투 작용제에 의해 발생된 삼투압을 통하여 길게된 튜브 (106)를 통하여 가스 피스톤을 전진시켜 배출 구조 (108)를 통하여 디바이스로부터 유동체를 내보낸다.

[0022] 도면들 4a-4b에 도시된 바와 같이, 유동체가 사전 로딩된 일 실시예에서, 디바이스 (402)는 유동체(432)를 배출하기 위한 배출 구조 (408)를 갖는 제 1 단부 및 반대쪽에 제 2 단부를 갖는 길게된 튜브 (406)를 포함하는 하우징 (404)을 포함한다. 하우징 (404)은 길게된 튜브 (406)의 제 2 단부에 연결되고 삼투 작용제 (410)가 배치된 저장소 (414)를 추가로 정의한다. 하우징은 물이 저장소로 진입하고 삼투 작용제에 접촉하는 것을 허용하기 위해 물 투과성 벽 (412)을 포함한다. 도 4b에 도시된 바와 같이, 가스 피스톤 (420)은 삼투 작용제(410)에 의해 발생된 삼투압하에서 길게된 튜브 (406)의 제 1 단부쪽으로 길게된 튜브 (406)의 루멘내에서 전진하도록 동작가능하여 유동체 (432)를 배출 구조 (408)를 통하여 루멘 밖으로 변위시킨다.

[0023] 이들 실시예들에서, 도면들 4a-4b에 도시된 바와 같이, 디바이스는 물 투과성 벽 (412)을 통하여 물 (411)을 빨아들이도록 구성되어, 삼투압이 디바이스내에서 발생되어 피스톤 (420)을 전진시켜 약물-함유 유동체 (432)를 디바이스 (402)로부터 밖으로 내보낸다. 예를 들어, 디바이스는 수용성 신체 유동체가 존재하는 임의의 부위, 예컨대 신체 루멘에 환자에 삽입 또는 주입을 위해 구성될 수 있다. 예를 들어, 디바이스는 방광내로의 삽입을 위해 구성될 수 있고, 유동체 약물 제제의 배출을 실현하기 위해 소변이 디바이스내로 빨아들여질 수 있다.

[0024] 도 8에 도시된 바와 같이, 어떤 실시예들에서, 하우징 (804)은 단일, 중앙 루멘 (805)을 갖는 환형의 튜브 (806)를 포함한다. 다른 실시예에서, 길게된 튜브 (906)는 도 9에 도시된 바와 같이 다수의 루멘들 (905)을 포함한다. 각각의 루멘은 유동체 약물 제제 또는 그것의 전구체 (예를 들어, 약물을 위한 용매)로 로딩될 수 있거나 또는 그것들을 수용하도록 구성될 수 있다.

[0025] 도 1에 도시된 바와 같이, 어떤 실시예들에서, 저장소 (114)는 유동체를 수용하도록 구성되거나 또는 그것을 포함하는 길게된 튜브 (106)와 일체로 형성된 환형의 튜브 (113)에 의해 형성되거나 또는 정의된다. 일 실시예에서, 하우징은 제 1 컴파트먼트 (예를 들어, 약물 유동체 수용 컴파트먼트(compartment)) 및 제 2 컴파트먼트 (예를 들어, 삼투 작용제 수용 컴파트먼트)를 정의하는 단일 튜브를 갖는다.

[0026] 다른 실시예들에서, 저장소는 유동체를 수용하도록 구성되거나 또는 그것을 포함하는 길게된 튜브에 연결된 환형의 튜브에 의해 형성된다. 일 실시예에서, 디바이스는 길게된 튜브 및 저장소를 연결하는 커넥터를 포함한다. 예를 들어, 커넥터는 스페이스 오리피스(spacer orifice), 밸브, 또는 다른 적절한 연결 메커니즘일 수 있다. 예를 들어, 커넥터는 가시 돌진(barbed) 폴리프로필렌 피팅일 수 있다.

[0027] 도면들 3a-3c에 도시된 바와 같이, 길게된 튜브 (304)내 유동체 또는 전구체 (332)의 수용시, 가스 피스톤

(320) (공기의 기포 또는 슬러그(slug))가 유동체 (332)와 삼투 작용제 (310)사이에서 형성된다. 가스 피스톤 (320)은 삼투 작용제 (310)와 유동체 약물 제제 (332)사이에서 삽입되고 삼투 작용제(310)에 의해 발생된 삼투압 하에서 배출 구조 (308) (즉, 길게된 튜브의 제 1 단부)쪽으로 전진하도록 동작가능하여 유동체 약물 제제 (332)가 배출 구조를 통하여 디바이스 밖으로 변위되도록 한다.

[0028] 일 실시예에서, 길게된 튜브의 벽 및/또는 저장소의 벽은 폴리머, 예컨대 50 Shore A 내지 90 Shore A의 범위에 이르는 경도를 갖는 탄성중합체의 폴리머로 형성된다. 예를 들어, 폴리머는 실리콘 또는 폴리우레탄일 수 있다. 일 실시예에서, 도면들 3a-3c에 도시된 바와 같이, 길게된 튜브 (304)의 벽 (307)은 물 비투과성이다. 일부 실시예들에서, 물 투과성 부분 (312) 외에 저장소 (314)의 벽 부분 (307)도 또한 물 비투과성이다. 일 실시예에서, 길게된 튜브의 벽 및/또는 저장소의 벽은 또한 공기 비투과성이다. 예를 들어, 길게된 튜브 및/또는 저장소는 적어도 부분적으로 실질적으로 물 및 가스 비투과성이거나 또는 실질적으로 물 및 가스 비투과성인 코팅을 갖는 탄성중합체의 폴리머로 형성될 수 있다. 예를 들어, 길게된 튜브의 벽 및/또는 저장소의 벽은 파릴렌 코팅된 실리콘으로 형성될 수 있다. 일 실시예에서, 파릴렌(parylene)은 파릴렌 C이다.

[0029] 일 실시예에서, 삼투 작용제를 수용하는 저장소, 또는 하우징은 물 투과성 튜브이다. 예를 들어, 도 1에 도시된 바와 같이, 저장소 (114)는 물 투과성 벽 영역 (112)을 갖는 튜브일 수 있다. 다른 실시예에서, 도면들 6a-6c에 도시된 바와 같이, 저장소 (614)의 벽의 물 투과성의 부분은 저장소 (614)의 일단에 물 투과성 멤브레인 (650)을 포함한다. 예를 들어, 도 7에 도시된 바와 같이, 저장소 (714)는 관형(tubular)일 수 있고 튜브의 단부에 물 투과성 디스크 (750)를 포함한다. 예를 들어, 저장소의 벽의 물 투과성의 부분은 친수성의 폴리머, 열가소성 폴리우레탄, 예컨대 Tecophilic[®] (Lubrizol Advanced Materials, Inc.), HydroThane[™] (AdvanSource Biomaterials), Quadrphilic[™] (Biomerics), 또는 친수성의 폴리에테르 블록 아미드 공중합체들(block amide copolymers), 예컨대 친수성의 Pebax[®] MV 1074 SA 01 MED (Arkema)를 포함할 수 있다.

[0030] 일 실시예에서, 유동체를 포함하거나 또는 수용하는 길게된 튜브는 튜브내에서 중력 힘에 비하여 모세관 힘이 지배적하도록 하는 내경 사이즈를 갖는다. 즉, 튜브는 유동체 약물 제제가 실질적으로 중력의 보조 없이 디스펜싱 단부(dispensing end)쪽으로 튜브를 통하여 흐르는 것이 가능하게 하는 사이즈 및 형상일 수 있다. 단일 루멘 튜브 및 멀티-루멘 튜브의 단면도들이 개별적으로 도면들 8 및 9에 도시된다. 만약 멀티-루멘 튜브의 총 구멍 면적이 단일 루멘 튜브의 면적과 동일하다면, 멀티-루멘 튜브는 바람직하게는 유동체 약물 제제, 유동체 피스톤, 및 삼투 용액의 신뢰할 수 있는 분리를 제공할 수 있다. 각각의 개별 루멘의 내경은 부력 또는 중력에 비하여 모세관 힘이 지배적일 수 있도록 충분히 작아야 한다. 그런다음, 압축된 공기 슬러그는 유동체 약물 제제와 분리된 채로 있을 것이고 삼투성 유입에 의해 지지되는 피스톤 또는 플런저로서 역할을 할 수 있다. 도 8와 비교되었을 때, 도 9의 튜브는 유동체 제제에 대한 경로의 역할을 할 수 있는 다수의 작은 모세관 채널들 (즉, 루멘들) (905)을 갖는다.

[0031] 부력/중력에 비하여 지배적인 모세관 힘에 대하여, 차원 분석(dimensional analysis)은:
$$Bo = \frac{\rho a L^2}{\gamma}$$
에 의해 표시되는 결합 수(Bond number)에 기초하여 수행될 수 있다. 일반적으로, 결합 수는 신체 (중력의) 힘들에 비하여 표면 장력 힘들의 영향을 측정한다. 높은 결합 수는 시스템이 상대적으로 표면 장력 영향들에 의해 영향을 받지 않을 것을 표시하지만 그러나 낮은 수는 (전형적으로 일(one)보다 작은) 표면 장력이 지배적인 것을 나타낸다. 1 ($Bo \ll 1$) 보다 상당히 작은 결합 수를 갖는 분석 디바이스는 $L \ll \sqrt{\gamma/(\rho g)} = 2.67 \text{ mm}$ 를 낳고, 여기서 $\gamma = 0.07 \text{ N/m}$ (공기와 접촉하는 물의 인터페이스의 표면 장력), $\rho = 1 \text{ g/cc}$, $g = 9.8 \text{ m/s}^2$, 및 L은 특성 길이 스케일(characteristic length scale), 즉, 관형 하우징이 사용되는 경우 튜브 내경이다. 따라서, 어떤 실시예들에서, 튜브는 2.67 mm보다 작은, 예를 들어 1.52 mm 내지 2.64 mm의 내경을 갖는다. 또한, 만약 물이 다른 분자들, 예컨대 NaCl 또는 수크로오스(sucrose) (둘 모두는 삼투 작용제들로 사용될 수 있다)와 혼합되면, 표면 장력은 20 °C에서의 NaCl 6.0M 수용액에 대하여 0.083 N/m 및 20 °C에서의 수크로오스 55% w/w 수용액에 대하여 0.076 N/m일 것이다. 더 높은 표면 장력들은 튜브내에서 압축된 공기 슬러그, 및 두개의 유동체 영역들의 직렬(serial) 분포에 도움이 될 것이다.

[0032] 일 실시예에서, 길게된 튜브 및 저장소는 약 1 mm 내지 약 3 mm의 내경을 갖는 실리콘 튜브로 형성된다. 예를 들어, 하우징은 1 mm 과 3 mm 사이의 직경을 갖는 중앙 루멘을 가질 수 있다.

[0033] 일 실시예에서, 도면들 3a-3c에 도시된 바와 같이, 디바이스는 또한 길게된 튜브 또는 저장소 (314)와의 유체

통로 (저장소 (314)와 연통하게 예시된)내 에어 벤트 (315)를 포함한다. 일단 길게된 튜브가 유동체 또는 전구체 (332)를 수용한 후 에어 벤트 (315)는 예컨대 플러그 (316)에 의해 플러징되도록 구성된다. 유동체 충전 중인, 도 3a에서와 같이, 에어 벤트 (315)는 충전 후 (가스 피스톤에 의해) 유동체가 배출되지 않도록 개방된 채로 있을 수 있다. 이 실시예에서, 하나 이상의 삼투 정제들 (310)뒤에 에어 벤트 (315)가 위치될 수 있기 때문에, 정제(들) (314)은 저장소 (314)에 시일(seal)을 생성하는 것을 피하도록 크기되고 형상화되어야하고 그렇게 함으로써 공기가 충전 중에 에어 벤트 (315)쪽으로 정제(들) (310) 주위에 흐르는 것을 허용한다.

[0034] 대안적인 일 실시예에서, 에어 벤트는 일시적으로 정의되고 플러그는 생략된다. 즉, 단부 플러그는 공기가 충전 프로세스 동안에 벤트될 수 있는 통로를 제공하도록 중공 바늘(hollow needle)이 삽입될 수 있고, 충전 후, 탄성 재료가 중공 바늘에 의해 만들어진 홀(hole)을 자체-밀봉하는 것을 허용하도록 중공 바늘이 인출될 수 있는 탄성 재료로 형성될 수 있다. 이 방법에서, 플러그는 요구되지 않는다.

[0035] 일 실시예에서, 유동체 배출 구조는 오리피스 및/또는 체크 밸브를 포함한다. 예를 들어, 체크 밸브는 외측으로부터 디바이스의 내부로의 모세관 또는 불필요한 뒤로의 확산을 방지할 수 있다. 예를 들어, 도 3a에 도시된 바와 같이, 디바이스는 배출 구조 (308)를 통하여, 예컨대 주사기 (334)를 통하여 유동체 또는 전구체 (332)를 수용하도록 구성될 수 있다.

[0036] 일 실시예에서, 도 12에 도시된 바와 같이 디바이스는 유동체 약물 제제 (1232)로 로딩되고 스페이서 오리피스 커넥터 (1282)에 의해 연결된 두개의 컴파트먼트들 (1206)을 포함한다.

[0037] 일 실시예에서, 도면들 6a-6c에 도시된 바와 같이, 디바이스는 또한 저장소 (614)에 인접하고 저장소의 벽의 물 투과성 부분 (650)을 통하여 저장소내로 빨아들여진 물 (660)을 저장하도록 구성된 컴파트먼트 (652)를 포함한다. 예를 들어, 온-보드(on-board) 물 컴파트먼트를 갖는 디바이스들은 예컨대 환자의 자궁내, 약물 전달을 위해 물이-귀한 조직 부위들에서의 사용에 적절할 수 있다.

[0038] 어떤 실시예들에서, 도면들 6a-6c에 도시된 바와 같이, 저장소 (614)의 물 투과성 벽 (650)은 저장소 (614)와 컴파트먼트 (652) 사이에 위치한 친수성 멤브레인을 포함한다. 일 실시예에서, 디바이스는 컴파트먼트 (652)와 유체 연통하는 에어 벤트 (654)를 더 포함한다. 이 실시예에서, 일단 컴파트먼트가 물 (660)을 수용한 후 에어 벤트는 예컨대 플러그 (655)로 플러징될 수 있도록 구성된다. 컴파트먼트는 물 (660)이 컴파트먼트내로 도입될 수 있는 포트 (656)를 또한 포함할 수 있다. 포트 (656)는 물이 컴파트먼트 (652)로부터 삼투 저장소 (614)내로 빨아지는 동안에 컴파트먼트 (652)가 붕괴하지 않도록 개방된 채로 있을 수 있다. 다른 실시예에서, 컴파트먼트의 벽은 접을 수 있는 재료, 예컨대 얇은 플라스틱 필름로 만들어질 수 있어서, 물이 컴파트먼트로부터 삼투 저장소내로 빨아지는 동안에 벽은 쉽게 붕괴될 수 있다. 이 경우에, 컴파트먼트내 임의 포트는 물의 수용시에 개방된 채로 있지 않는다.

[0039] 임의 실시예들에서, 도면들 6a-6c에 도시된 바와 같이, 디바이스는 또한 길게된 튜브 (606) 또는 저장소 (614)와 유체 연통하는 에어 벤트 (615)를 포함한다. 일단 길게된 튜브(606)가 유동체 또는 전구체 (632)를 수용한 후 에어 벤트 (615)는 예컨대 플러그 (616)에 의해 플러징되도록 구성된다. 유동체 충전 중인, 도 6b에서와 같이, 에어 벤트 (615)는 충전 후 (가스 피스톤에 의해) 유동체가 배출되지 않도록 개방된 채로 있을 수 있다.

[0040] 일 실시예에서, 디바이스는 약물 용액을 수용하기 위한 제 1 컴파트먼트, 삼투 작용제를 수용하는 제 2 컴파트먼트, 및 또한 유동체를 수용 및 배출하기 위한 제 3 컴파트먼트를 포함한다. 예를 들어, 디바이스는 디바이스의 중심에 삼투성 영역 및 거기에 인접하여 다수의 공기 슬러그/약물 컴파트먼트들을 갖는 듀얼 배출 디자인을 가질 수 있다.

[0041] 일 실시예에서, 도 7에 도시된 바와 같이, 약물 전달 디바이스 (702)는 : (i) 액체 약물 제제 (732)로 그 내부가 로딩되는 루멘을 갖는 길게된 가요성의 튜브 (706)로서, 상기 튜브는 (a) 액체 약물 제제 (732)를 배출하기 위한 디스펜싱 개구 (708)를 갖는 제 1 단부 및 (b) 반대쪽에 제 2 단부를 갖고; (ii) 길게된 튜브 (706)의 제 2 단부에 연결되고 삼투 작용제 (710)가 그 안에 배치되는 저장소를 정의하는 하우징 부분 (714)으로서, 상기 하우징 부분은 물이 저장소에 진입하여 삼투 작용제 (710)를 접촉하는 것을 허용하기 위해 물 투과성 벽 (750)을 갖고; 및 (iii) 삼투 작용제 (710)와 액체 약물 제제 (732) 사이에 삽입된 루멘내 유동체 피스톤 (720)를 포함하고, 유동체 피스톤 (720)은 삼투 작용제(710)에 의해 발생된 삼투압하에서 제 1 단부쪽으로 루멘내에서 전진하도록 동작가능하여 액체 약물 제제 (732)가 디스펜싱 개구 (708)를 통하여 (화살표의 방향으로) 루멘 밖으로 변위되게 한다. 사용시에, 물은 벽 (750)을 통과하여 빨아들여지고, 루멘내로 진입하여 삼투 작용제 (710)를 가용화(solubilize)하여 삼투 용액을 형성한다. 물은 계속 빨아들여져서, 유동체 피스톤 (720)의 변위에 의해

경감되는 삼투압을 생성한다.

- [0042] 디바이스 (702)는 체류 프레임 (772)이 그 안에 고정된 체류 프레임 루멘(retention frame lumen) (770)을 더 포함한다. 도 7 에 도시된 바와 같이, 탄성 와이어 (예를 들어, 초탄성 합금 예컨대 니티놀(nitinol))을 포함할 수 있는 체류 프레임은, 디바이스에 코일 형상을 부여한다. 예시된 실시예에서, 체류 프레임은 의료 디바이스를 압축 로드(load)가 없을 시의 코일을 포함하는 형상으로 밀어낸다. 예를 들어, 이 형상은 환자의 방광내 디바이스의 체류에 적절할 것이지만 그에 반해서 도 11에 도시된 실시예 디바이스는, 압축 로드(load)가 의료 디바이스를 환자의 요도내 루멘을 통한 디바이스의 삽입에 적절한 도시된 직선으로 된 형상으로 유지시킨다.
- [0043] 일 실시예에서, 도 1 에 도시된 바와 같이, 길게된 튜브내에 로딩된 유동체는 약물의 용액이다, 즉, 그것은 배출될 유동체 약물 제제이다. 다른 실시예에서, 도면들 5a-5c에 도시된 바와 같이, 약물 (531)의 고체 또는 반-고체 제제는 길게된 튜브내에 수용되고, 길게된 튜브내로 로딩되는 유동체 (533)는 유동체 약물 제제를 위한 전구체 (예를 들어, 약물 제제를 위한 용매)이어서, 길게된 튜브에 유동체 전구체의 수용시에, 용매는 약물을 용해시켜 디바이스로부터 배출될 유동체 약물 제제를 형성한다. 예를 들어, 약물은 파우더 또는 하나 이상의 정제들, 캡슐들, 또는 펠릿(pellet)들의 형태로 있을 수 있다. 용매는 예를 들어, 물, 디메틸 설펍사이드 (DMSO) 및/또는 디메틸 포름아미드 (DMF)일 수 있다. 특정 실시예에서, DMSO는 방광 상태 소위 간질성 방광염(interstitial cystitis)의 증상들을 완화하기 위한 방광내 작용제로서의 사용을 위해 이미 알려져 있기 때문에 선호되는 용매일 수 있다.
- [0044] 본 출원에서 사용되는 용어 “약물(drug)”는 임의의 적절한 약학적으로 활성 재료(active ingredient)를 아우른다. 약물은 다른 형태들/유형들의 활성 재료들 가운데 작은 분자, 매크로분자, 생물학, 또는 대사물질일 수 있다. 본 출원에서 설명되는 약물은 염 형태, 자유 산 형태들, 자유 염기 형태들, 및 수산화물(hydrates) 같은 그 대안적 형태를 포함한다. 약물은 관련 기술 분야에서 알려진 하나 이상의 약학적으로 수락할만한 부형제(excipient)들과 함께 제형될 수 있다. 약물의 비 제한적인 예들은 젬시타빈, 옥살리플라틴, 및/또는 다른 화학요법제; 옥시부티닌, 트로스피움, 및/또는 다른 항무스카린 작용제(antimuscarinic agent); 및/또는 리도카인 및/또는 다른 마취 작용제를 포함한다. 일 실시예에서, 제 1 컴파트먼트 (예를 들어, 길게된 튜브)는 두개 이상의 유형들의 약물 정제들 (예를 들어, 상이한 약물들)로 로딩될 수 있고, 약물들의 조합이 전달될 수 있다.
- [0045] 일부 실시예들에서, 약물은 고통을 치료하기 위해 사용되는 것이다. 다양한 마취제, 진통제 및 그 조합이 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 약물은 마취제(anesthetic agent)이다. 마취제는 코카인 유사물질일 수 있다. 마취제는 아미노아미드, 아미노에스테르 또는 그 조합일 수 있다. 아미노아미드 또는 아미드 부류 마취제의 대표적 예는 아티카인(articaine), 부피바카인(bupivacaine), 카르티카인(carticaine), 신코카인(cinchocaine), 에티도카인(etidocaine), 레보부피바카인(levo bupivacaine), 리도카인(lidocaine), 메피바카인(mepivacaine), 프릴로칼인(prilocaine), 로피바카인(ropivacaine) 및 트리메카인(trimecaine)을 포함한다. 아미노에스테르 또는 에스테르 부류 마취제의 대표적 예는 아밀로칼인(amylocalne), 벤조카인(benzocaine), 부타카인(butacaine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 코카인(cocaine), 사이클로메타카인(cyclomethycaine), 디메토카인(dimethocaine), 헥실카인(hexylcaine), 라로카인(larocaine), 메프릴카인(meprylcaine), 메타부톡시카인(metabutoxycaine), 오르소카인(orthocaine), 피페로카인(piperocaine), 프로카인(procaine), 프로파라카인(proparacaine), 프로폭시카인(propoxycaine), 프록시메타카인(proxymetacaine), 리소카인(risocaine) 및 테트라카인(tetracaine)을 포함한다. 또한, 약물은 옥시부티닌(oxybutynin) 또는 프로피베린(propiverine) 같은 마취 효과를 나타내는 항무스카린 화합물일 수 있다. 실시예들에서, 진통제는 오피오이드(opioid)를 포함한다. 오피오이드 작용제의 대표적 예는 알펜타닐(alfentanil), 알릴프로딘(allylprodine), 알파프로딘(alphaprodine), 아닐에리딘(anileridine), 벤질모르핀(benzylmorphine), 베지트라미드(bezitramide), 부프레노르핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 클로니타젠(clonitazene), 코데인(codeine), 데소모르핀(desomorphine), 텍스트로모르아미드(dextromoramide), 데코신(dezocine), 디암프로미드(diampromide), 디아모르폰(diamorphone), 디하이드로코데인(dihydrocodeine), 디하이드로모르핀(dihydromorphine), 디메노사돌(dimenoxadol), 디메페프타놀(dimepheptanol), 디메틸티암부텐(dimethylthiambutene), 디옥사페틸 부티레이트(dioxaphetyl butyrate), 디피판논(dipipanone), 에프타조신(eptazocine), 에토헵타진(ethoheptazine), 에틸메틸티암부텐(ethylmethylthiambutene), 에틸모르핀(ethylmorphine), 에토니타젠 펜타닐(etonitazene fentanyl), 헤로인(heroin), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 하이드록시페티딘(hydroxypethidine), 이소메타돈(isomethadone), 케토베미돈(ketobemidone), 레보르파놀(levorphanol), 레보페나사일모르판(levophenacymorphan), 로펜타닐(lofentanil), 메페리딘(meperidine), 페프타지놀(meptazinol), 메타조신(metazocine), 메타돈(methadone), 메토폰(metopon), 모르핀(morphine), 마이로파인(myrophine), 날부

핀(nalbuphine), 나르세인(narceine), 니코모르핀(nicomorphine), 노르레보르파놀(norlevorphanol), 노르메타돈(normethadone), 날로르핀(nalorphine), 노르모르핀(normorphine), 노르피파논(norpipranone), 오피움(opium), 옥시코돈(oxycodone), 옥시보르폰(oxymorphone), 파파베레틴(papaveretum), 펜타조신(pentazocine), 페나독손(phenadoxone), 페노모르판(phenomorphan), 페나조신(phenazocine), 페노페리딘(phenoperidine), 피미노딘(piminodine), 피리트라미드(piritramide), 프로헵타진(proheptazine), 프로메돌(promedol), 프로페리딘(properidine), 프로피람(propiram), 프로폭시펜(propoxyphene), 수펜타닐(sufentanil), 틸리딘(tilidine), 트라마돌(tramadol), 그 약학적으로 수용가능한 염 및 그 혼합물을 포함한다. 무, 카파, 델타 및 통각 오피오이드 수용체 작용제 같은 다른 오피오이드 약물이 고려된다. 다른 적절한 고통 경감 작용제들의 대표적인 예들은 살리실 알코올, 페나조피리딘 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜, 아세틸살리실산, 플루페닐산, 이부프로펜, 인도프로펜; 인도메타신, 나프록센과 같은 작용제들을 포함한다.

[0046] 일부 실시예들에서, 약물은 염증 상태들 예컨대 간질성 방광염, 방사선 방광염, 방광통증 증후군, 전립선염, 요도염, 수술 후 통증, 및 신장 결석을 치료하기 위해 사용되는 것이다. 이들 상태들에 대한 약물의 비제한적 예는 리도카인(lidocaine), 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycans)(예를 들어, 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 설로렉시드(sulodexide)), 펜토산 폴리설페이트 소듐(pentosan polysulfate sodium)(PPS), 디메틸 설펡사이드(dimethyl sulfoxide)(DMSO), 옥시부티닌(oxybutynin), 미토마이신 C(mitomycin C), 헤파린(heparin), 플라복사이트(flavoxate), 케토롤락(ketorolac) 또는 그 조합을 포함한다. IC의 치료에 사용될 수 있는 약물의 다른 비제한적인 예는 타네주마브(Tanezumab) 같은 신경 성장 인자 단일클론 항체(MAB) 길항제(antagonists) 및 PD-299685나 가바펜틴(gabapentin) 같은 칼슘 채널 알파-2-델타 모듈레이터를 포함한다.

[0047] 일부 실시예들에서, 약물은 급성 실금 및 신경성 실금과 방광삼각염을 포함하는 요실금, 빈뇨 또는 급뇨(urgency)를 치료하기 위해 사용되는 것이다. 사용될 수 있는 약물은 항콜린제, 진경제, 항무스카린제, β -2 작용제, 알파 아드레날린작용제, 경련방지제, 노르에피네프린 흡수 억제제, 세로토닌 흡수 억제제, 칼슘 채널 차단제, 포타슘 채널 개방제 및 근육 이완제를 포함한다. 요실금의 치료를 위한 적절한 약물의 대표적 예는 옥시부티닌(oxybutynin), S-옥시부티린(S-oxybutylin), 에메프로늄(emepronium), 베라파밀(verapamil), 이미프라민(imipramine), 플라복세이트(flavoxate), 아트로핀(atropine), 프로판텔린(propanteline), 톨테로딘(tolterodine), 로시베린(rociverine), 클렌부테롤(clenbuterol), 다리페나신(darifenacin), 테로딜린(terodiline), 트로스피움(trospium), 하이오시아민(hyoscyamin), 프로피베린(propiverine), 데스모프레신(desmopressin), 바미사미드(vamicamide), 클리디늄 브로미드(clidinium bromide), 디사이클로민 CHL(dicyclomine HCl), 글리코피롤레이트 아미노알코올 에스테르(glycopyrrolate aminoalcohol ester), 이프라트로피움 브로미드(ipratropium bromide), 메펜졸레이트 브로미드(mepenzolate bromide), 메스코폴라민 브로미드(methscopolamine bromide), 스코폴라민 하이드로브로미드(scopolamine hydrobromide), 이오토로피움 브로미드(iotropium bromide), 페소테로딘 푸마레이트(fesoterodine fumarate), YM-46303(Yamanouchi Co., 일본), 램퍼리손(lanperisone)(Nippon Kayaku Co., 일본), 이나페리손(inaperisone), NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, 일본/이탈리아), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., 일본), Z D-6169 (Zeneca Co., 영국) 및 스틸로늄 이오디드(stilonium iodide)를 포함한다.

[0048] 일부 실시예들에서, 약물은 방광암 및 전립선암 같은 요도암을 치료하기 위해 사용되는 것이다. 사용될 수 있는 약물은 항증식제, 세포독성 제제, 화학요법제 또는 그 조합을 포함한다. 요도암의 치료를 위해 적합할 수 있는 약물의 대표적 예는 바실루스 칼멧 구에린(Bacillus Calmette Guerin)(BCG) 백신, 시스플라틴(cisplatin), 독소루비신(doxorubicin), 발루비신(valrubicin), 겐시타빈(gemcitabine), 마이코박테리아 세포 벽-DNA 착체(MCC), 메토트렉세이트(methotrexate), 빈블라스틴(vinblastine), 티오테파(thiotepa), 미토마이신(mitomycin), 플루오로우라실(fluorouracil), 레우프로리드(leuprolide), 디에틸stilbestrol(diethylstilbestrol), 에스트라무스틴(estramustine), 메게스트롤 아세타이트(megestrol acetate), 사이프로테론(cyproterone), 플루아미드(flutamide), 선택 에스트로겐 수용체 조절제(즉, 타목시펜(tamoxifen) 같은 SERM), 보툴리눔 독소 및 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)를 포함한다. 약물은 생물학제일 수 있으며, 단일 클론 항체, TNF 억제제, 안티-루킨 또는 유사한 것을 포함할 수 있다. 또한, 약물은 이미퀴모드(imiquimod) 또는 TLR7 작용제를 포함하는 TLR 작용제 같은 면역조절제일 수 있다. 또한, 약물은 파이프리블라스트 성장 인자 수용체-3(FGFR3)-선택 아이로신 키나제 억제제, 포스포티딜리노스톨 3 키나제(PI3K) 억제제 또는 미토젠-활성 단백질 키나제(MAPK) 억제제 등 또는 그 조합 같은 키나제 억제제일 수 있다. 다른 예는 셀레콕시브(celecoxib), 에롤로티니브(erlotinib), 게피티니브(gefitinib), 파실탁셀(paclitaxel), 폴리페논 E(polyphenon E), 발루비신(valrubicin), 네오크아르지노스타틴(neocarzinostatin), 아파지큐온(apaziquone), 벨

리노스타트(Belinostat), 인게놀 메부테이트(Ingenol mebutate), 우로시딘(Urocidin)(MCC), 프록시늄(Proxinium)(VB 4845), BC 819(BioCancell Therapeutics), 키홀 림페트 하에모시아닌(Keyhole limpet haemocyanin), LOR 2040(Lorus Therapeutics), 우로칸 산(urocanic acid), OGX 427(OncoGenex) 및 SCH 721015(Schering-Plough)를 포함한다. 다른 방광암 치료제는 아지큐온(Apaziquone), 아드리아마이신(adriamycin), AD-32, 독소루비신(doxorubicin), 독세탁셀(doxetaxel), 에피루비신(epirubicin), 겐시타빈(gemcitabine), HTI-286(헤미사스텔린 유사체(hemiassterlin analogue)), 이드라우비신(idarubicin), γ -리놀레닉 산(γ -linolenic acid), 미토잔트론(mitozantrone), 메글루민(meglumine) 및 티오테파(thiotepa) 같은 작은 분자들; 활성화 대식구(Activated macrophages), 활성화 T 세포, EGF-텍스트란, HPC-독소루비신, IL-12, IFN- α 2b, IFN- γ , α -락탈부민, p53 아데노벡터 및 TNF α 같은 큰 분자; 에피루비신 + BCG, IFN + 파르마루비신, 독소루비신 + 5-FU (경구), BCG + IFN 및 페르투스시스 독소(Pertussis toxin) + 사이스텍토미(cystectomy) 같은 조합; 대식구 및 T 세포 같은 활성화 세포; IL-2 및 독소루비신 같은 방광내 주입물; BCG+안티피리놀리틱스(antifirinolitics) (파라메틸벤조익 산 또는 아미노카프로익 산) 및 Doxorubicin + verapamil 같은 화학증감제(chemosensitizer); 헥실아미노레볼리네이트(Hexylaminolevulinate), 5-아미노레볼리닉 산(aminolevulinic acid), 이오도텍시우리딘(Iododexyuridine), HMPG1 Mab+Tc99m 같은 진단/영상화 제제; 및 포르말린(Formaline)(출혈성 방광염) 같은 국지적 독성의 관리를 위한 제제를 포함한다.

[0049] 일부 실시예들에서, 약물은 방광, 전립선 및 요도를 포함하는 감염의 치료에 사용되는 것이다. 이런 감염의 치료를 위해 항생제, 항박테리아제, 항진균제, 항원충제, 살균제, 항바이러스제 및 기타 항감염제가 투약될 수 있다. 감염의 치료를 위한 약물의 대표적 예는 미토마이신, 시프로플록사신(ciprofloxacin), 노르플록사신(norfloxacin), 오픈록사신(ofloxacin), 메탄아민(methanamine), 니트로푸란션(nitrofurantoin), 암피실린(ampicillin), 아목시실린(amoxicillin), 나프실린(nafcillin), 트리메토프림(trimethoprim), 설펜아미드 트리메토프림설펜아미드(sulfonamides trimethoprim sulfamethoxazole), 에리트로마이신(erythromycin), 독시사이클린(doxycycline), 메트로니다졸(metronidazole), 테트라사이클린(tetracycline), 카나마이신(kanamycin), 페니실린(penicillins), 세팔로스포린(cephalosporins) 및 아미노글리코사이드(aminoglycosides)를 포함한다.

[0050] 일부 실시예들에서, 약물은 방광 또는 자궁 같은 비뇨생식기 부위의 섬유증을 치료하기 위해 사용되는 것이다. 자궁근종의 치료를 위한 약물의 대표적 예는 펜톡시필린(pentoxifylline)(산틴 유사체(xanthine analogue)), 안티TNF(antiTNF), 안티TGF(antiTGF) 제제, GnRH 유사체, 외인성 프로게스틴, 항프로게스틴(antiprogestins), 선택적 에스트로겐 조절제, 다나졸(danazol) 및 NSAID를 포함한다.

[0051] 일부 실시예들에서, 약물은 신경인성 방광(neurogenic bladder)을 치료하기 위해 사용되는 것이다. 이런 약물들의 대표적인 예들은 진통제 또는 마취제, 예컨대 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 프릴로케인(prilocaine), 아티카인, 및 로피바케인; 항콜린제; 항무스카린 예컨대 옥시부티닌 또는 프로피베린; 바닐로이드, 예컨대 캡사이신 또는 레지니페라톡신; 항무스카린 예컨대 M3 무스카린 아세틸콜린 수용체 (mAChRs)에 작용하는 것들; GABA_B 작용제 예컨대 바클로펜을 포함하는 진경제; 보툴리눔 독소; 캡사이신; α -아드레날린성 길항제; 항경련제; 세로토닌 재흡수 억제제 예컨대 아미트리프탈린; 및 신경 성장 인자 길항제를 포함한다. 다양한 실시예에서, 약물은 Reitz 등의 Spinal Cord (42:267-72 (2004))에 설명된 바와 같은 수출성(efferent) 콜린 전달에 작용하는 것이나 방광 수입체(bladder afferent) 상에 작용하는 것일 수 있다.

[0052] 일부 실시예들에서, 약물은 신경계 배뇨근(detrusor) 과활동 및/또는 저 순응 배뇨근에 기인한 요실금을 치료하기 위해 사용되는 것이다. 이들 유형의 약물의 예는 방광 이완 약물 (예를 들어, 옥시부티닌(국소 마취 작용 및 두드러진 근육 이완 작용을 갖는 항무스카린제), 프로피베린(propiverine), 임프라트로프륨(impratroprrium), 티오토프륨(tiotropium), 트로스프륨(trospium), 테로딜린(terodiline), 톨레로딘(tolterodine), 프로판텔린(propanteline), 옥시펜사이클리민(oxyphencyclimine), 플라복세이트(flavoxate) 및 트리사이클릭 항우울제); 방광과 요도를 자극하는 신경을 차단하기 위한 약물(예를 들어, 바닐로이드(vanilloids)(캡사이신, 레지니페라톡신(resiniferatoxin)), 보툴리눔-A 독소); 또는 배뇨근 수축 강도, 배뇨 반사, 배뇨근 조임근 장애를 조절하는 조절하는 약물(예를 들어, GABA_B 작용제(바클로펜(baclofen)), 벤조디아제핀)을 포함한다. 다른 실시예에서, 약물은 신경성 조임근 결손에 기인한 실금의 치료를 위해 알려진 것들로부터 선택된다. 이들 약물의 예는 α -아드레날린 작용제, 에스트로겐, β -아드레날린 작용제, 트리사이클릭 항우울제(이미프라민, 아미트리프탈린)를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 약물은 방광 비움을 촉진하기 위해 알려진 것들로부터 선택된다(예를 들어, α -아드레날린 작용제(펜톨라미티에(phentolamitie)) 또는 콜린작용제). 또 다른 실시예에서, 약물은 항콜린 약물 (예를 들어, 디사이클로민), 칼슘 채널 차단제(예를 들어, 베라파밀), 트로판 알칼로이드(예를 들어, 아트로핀, 스코폴라민), 노시셉틴/오파닌 FQ 및 베타네콜(예를 들어, M3 무스카린 작용제, 콜린 에스테르)로부터

선택된다.

- [0053] 삼투 작용제(osmotic agent)는 고체, 반-고체, 또는 용액 형태 일 수 있다. 일 실시예에서, 삼투 작용제는 파우더 또는 하나 이상의 정제들, 캡슐들, 또는 펠릿들의 형태이다. 예를 들어, 관형 저장소(tubular reservoir)는 하나 이상의 원통형의 삼투 작용제 정제들을 수용할 수 있다. 삼투 작용제는 모노소듐 시트르산, 다이소듐 시트르산, 트리소듐 시트르산, 락토오스, 소듐 클로라이드, 요소, 수크로오스, 및 그것의 조합들로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 다른 삼투 작용제들이 또한 계획된다.
- [0054] 도 7 에 도시된 예제인 바람직한 실시예에서, 디바이스 (702)는 탄력적으로 변형 가능하다. 예를 들어, 디바이스는 환자의 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상과 환자의 방광내 디바이스의 체류에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능하다. 예를 들어, 방광내 배치후에 체류 형상으로 있을 때, 디바이스는 바람직하게는 배뇨의 힘들 또는 다른 힘들에 응답하는 배설을 견뎌낼 수 있다. 디바이스들은 루멘 또는 체강내에 유지되도록 디자인되기 때문에, 그것들은 통상의 처치들, 예컨대 방광에 관련된 것들의 일부 결점들을 극복하는 것이 가능하다.
- [0055] 본 출원에서 설명된 디바이스들은 한번 삽입될 수 있고 수술 또는 빈번한 개입들 없이 희망하는 시간 기간 동안에 약물을 배출할 수 있다. 결과적으로, 디바이스들은 감염 및 부작용들에 대한 기회를 줄일 수 있고, 국부적으로 또는 광역적으로(regionally) 방광에 전달되는 약물의 양을 늘릴 수 있고, 치료 프로세스 동안에 환자의 삶의 질을 개선할 수 있다. 약물 배출이 완료된 후에, 디바이스는 환자로부터 제거된다. 제거는 예를 들어 카테터 또는 방광경을 이용하여 의사에 의한 인출을 포함하여, 요도를 통하여 연장되어 디바이스에 연결된 회수 스트링 인출에 의해, 체내에서 자연분해되거나 또는 생침식(bioerode)되는 디바이스를 가짐으로써, 또는 디바이스 (또는 그것의 부분들)가 배뇨 동안에 배설될 수 있도록 그것의 체류 형상을 상실케하는 수단들과 함께 디바이스를 제공함에 의한 많은 상이한 방법들에 의해 성취될 수 있다. 이들 수단들은 디바이스를 부분적으로 또는 완전히 생분해성 재료들로 형성하거나 및/또는 예를 들어 포획된(entrapped) 가스가 디바이스를 빠져나가는 것을 허용하여 디바이스가 부력을 상실케하는 것을 포함할 수 있다.
- [0056] 일 실시예에서, 약물 전달 디바이스는 당연히 임의의 체류 형상(retention shape)을 가정할 수 있고, 외부 기기의 도움으로 또는 수동으로, 신체 내로의 삽입을 위해 비교적 직선형태의 형상(straightened shape)으로 변형될 수 있다. 일단 배치된 후, 디바이스는 신체 내에서 체류를 위해 그 초기의 체류 형상으로 자발적으로 또는 자연적으로 회귀할 수 있다. 본 개시의 목적상, 용어 “체류 형상(retention shape)”은 일반적으로 의도된 이식 위치에서 디바이스를 보유하기에 적합한 임의의 형상을 나타내고, 방광 내에 디바이스를 보유하기에 적합한 코일형 또는 “프레즐(pretzel)” 형상을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 유사하게, 용어 “비교적 직선형태의 형상(relatively straightened shape)”은 일반적으로 신체내로의 약물 전달 디바이스의 배치에 적절한 임의의 형상을 나타내고, 카테터, 방광경 또는 요도 같은 신체의 루멘에 위치한 다른 배치 기구의 작업 채널을 통해 디바이스를 배치하기에 적합한 선형 또는 길게된 형상을 포함하되 이에 제한되지는 않는다.
- [0057] 일 실시예에서, 약물 전달 디바이스는 비교적 직선형태의 형상과 체류 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능하게 하는 체류 프레임을 필요로 하지 않는다. 이들 실시예들에서, 하우징이 형성되는 재료가 디바이스가 두개의 형상들사이에서 탄력적으로 변형되는 것을 가능하게 한다. 다른 실시예에서, 약물 전달 디바이스는 하우징 (704)과 관련된 체류 프레임 (772), 예를 들어 도 7 에 도시된 바와 같은 체류 프레임 (772)을 수용하는 별도의 루멘 (770)을 포함한다. 체류 프레임의 특성들은 디바이스를 스프링처럼 작용하게 하여, 압축 부하(compressive load)에 응답하여 변형되지만 부하가 제거된 후 그것의 처음의 형상으로 자발적으로 회귀한다. 일 실시예에서, 체류 프레임 (772)은 일체로 형성되거나 또는 그렇지 않으면, 도 7 에 도시된 바와 같이 하우징 (704)에 연결된 체류 프레임 루멘 (770)내에 위치된다. 다른 실시예에서, 체류 프레임은 적절한 수단들, 예컨대 접착제에 의해 하우징에 부착된다.
- [0058] 어떤 실시예들에서, 디바이스들처럼 체류 프레임은 당연히 해당 체류 형상을 가정할 수 있고, 비교적 직선형태의 형상으로 변형될 수 있고, 그리고 자발적으로 신체내로의 삽입시 체류 형상으로 회귀될 수 있다. 체류 형상에서의 체류 프레임은 체강내에서의 체류를 위한 형상일 수 있고, 비교적 직선형태의 형상에 체류 프레임은 배치 도구 예컨대 카테터 또는 방광경의 작업 채널을 통하여 신체내로의 삽입을 위한 형상일 수 있다. 이런 결과를 달성하기 위해서, 체류 프레임은 디바이스가 주입된 후에 상대적으로 더 낮은-프로파일 형상을 띠는 것을 저해하도록 선택된 탄성 한계치, 계수, 및/또는 스프링 상수를 가질 수 있다. 이런 구성은 예상되는 힘들하에서 신체로부터 돌발적인 디바이스의 배출을 제한 또는 방지할 수 있다. 예를 들어, 디바이스는 배뇨 또는 배뇨근의 수축동안에 방광내에 유지될 수 있다.

- [0059] 일 실시예에서, 체류 프레임은 탄성 와이어 또는 탄성의 스트립(strip)으로 구성되거나 또는 포함한다. 일 실시예에서, 탄성 와이어는 관련 기술 분야에서 알려진 생체에 적합한 형상-메모리 재료 또는 생분해가능한 형상 메모리 폴리머를 포함할 수 있다. 예를 들어, 체류 프레임은 니티놀(nitinol) 합금 와이어를 포함할 수 있다. 탄성 와이어는 또한 상대적으로 저 계수 탄성중합체를 포함할 수 있고, 이는 비교적 방광 또는 다른 주입 부위내에서 팽창을 일으키거나 또는 염증을 일으킬 가능성이 적을 수 있고 디바이스가 제거될 필요가 없도록 생분해가능할 수 있다. 저 계수 탄성중합체들의 예들은 폴리우레탄, 실리콘, 스티렌 열가소성 탄성중합체, 및 폴리(글리세롤-세바케이트) (PGS)를 포함한다. 탄성 와이어는 생체에 적합한 폴리머로 코팅, 예컨대 실리콘, 폴리우레탄, 스티렌 열가소성 탄성중합체, 실리텍(Silitek), 테코플렉스(Tecoflex), C-플렉스(C-flex), 및 퍼큐플렉스(Percuflex) 중 하나이상으로 형성된 코팅될 수 있다.
- [0060] 체류 프레임은 평면으로 제한된 2차원 구조, 회전 타원체의 내부, 또는 일부 그것의 조합을 차지하는 구조와 같은 3 차원의 구조를 가질 수 있다. 프레임들은 선형으로 또는 방사상으로 연결된 하나 이상의 루프들, 컬들, 또는 반원들을 포함할 수 있고, 동일한 방향에서 또는 교번하는 방향에서, 및 중첩 또는 중첩하지 않고서 회전한다. 프레임들은 2차원 또는 3 차원의 구성으로 배열된 하나 이상의 원들 또는 오벌(oval)들을 포함할 수 있고, 폐쇄되거나 또는 개방된 원들 또는 오벌들은 동일하거나 상이한 사이즈들, 중첩 또는 중첩하지 않고, 하나 이상의 연결 지점들에서 함께 연결될 수 있다. 체류 프레임 부분은 또한 회전 타원체(spheroid)-형상의 공간, 예컨대 구형 공간, 안분 비례한(prorate) 회전 타원체 형상을 갖는 공간, 또는 편원의(oblate) 회전 타원체 형상을 갖는 공간 주위를 감거나 또는 차지하는 형상인 3차원 구조일 수 있다. 체류 프레임 부분들은 구형 공간 주위를 감거나 또는 차지하는 형상일 수 있다. 체류 프레임 부분은 일반적으로 상이한 평면들에 놓여 있는 두개의 교차 원들, 안쪽을 향하여 컬링된(curl) 단부들을 갖는 상이한 평면들에 놓여 있는 두개의 교차 원들, 상이한 평면들에 놓여있는 세개의 교차 원들, 또는 구형 나선형의 형상을 취할 수 있다. 각각의 이들 예들에서, 체류 프레임 부분은 배치 도구를 통한 배치를 위해 선형 형상으로 늘어질 수 있다. 체류 프레임 부분은 구형 공간, 또는 다른 회전 타원체-형상의 공간 주위에 또는 그런 공간을 통과하여, 여러 가지 다른 방법으로 감길 수 있다. 체류 프레임 및 체류 프레임 루멘의 하나 또는 둘모두는 생략될 수 있는데, 이런 경우에 하우징 그 자체는 본 출원에서 설명된 임의의 체류 형상을 띠거나 또는 그런 형상으로 변형될 수 있다. 본 출원에 참조로서 통합된 미국 특허들 및 출원들에 대한적인 구성들의 예들이 설명된다.
- [0061] 디바이스는 방광경 또는 카테터(catheter)를 이용하여 환자내에 삽입될 수 있다. 통상적으로, 성인 인간을 위한 방광경은 약 5 mm의 외경을 가지며, 작업 채널은 약 2.4 mm 내지 약 2.6 mm의 내경을 가진다. 실시예들에서, 방광경은 더 큰 내경, 예컨대 4 mm 또는 그 이상의 내경을 갖는 작업 채널을 가질 수 있다. 따라서, 디바이스는 크기가 비교적 작을 수 있다. 예로서, 디바이스가 삽입에 적합한 비교적 직선형태의 형상으로 탄력적으로 변형될 때, 성인 환자를 위한 디바이스는 약 2.6 mm 보다 작은 예컨대 2.0mm과 약 2.4mm 사이에 총 외경을 가질 수 있다. 소아과 환자들을 위하여, 디바이스의 치수는 예를 들어, 예를 들어 성인 환자와 소아과 환자사이의 약물 도즈량 차이들에 및/또는 해부 크기 차이들에 비례하여 더 적을 것으로 예상된다. 삽입을 허용하는 것에 추가하여, 디바이스의 상대적으로 작은 사이즈는 환자 불편 및 방광에 대한 트라우마를 또한 줄일 수 있다.
- [0062] 일 실시예에서, 디바이스의 전체 구성은 대부분의 환자들을 위한 방광에서의 생체내(in vivo) 내약성(tolerability)을 촉진시킨다. 특정 실시예에서, 디바이스는 U.S. 특허 번호. 8,679,094 (TB 112)에 설명된 디자인 사양들 및 방광 특성들에 기초하여 내약성을 위해 구성되고, 이는 적절한 부분에 참조로서 본 출원에 통합된다.
- [0063] 일 실시예에서, 디바이스는 디바이스가 균일하지 않은 형상이도록 세개의 방향들 중 적어도 두개의 방향들에서, 및 일부 경우들에서 각각의 세개의 방향들에서 상이한 치수를 가질 수 있다. 균일하지 않은 형상 때문에, 디바이스는 또한 균일하지 않은 형상인 비어있는 방광에서 축소된 압축 방위를 달성할 수 있다. 다시 말해서, 비어있는 방광내에서 디바이스의 특정 방위는 디바이스가 방광 벽에 부딪쳐서 더 적은 접촉 압력을 가하는 것을 허용할 수 있어서, 디바이스를 환자가 더 참을 수 있게 한다.
- [0064] 디바이스의 전체 형상은 방광 벽과의 그 맞물림 또는 접촉을 감소시키도록 방광 내에서 자체적으로 디바이스가 재배향되는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 디바이스의 전체 외형 형상은 만족될 수 있고, 디바이스의 전부의 또는 다수의 외부 또는 노출된 표면들은 실질적으로 동그랄 수 있다. 디바이스는 또한 실질적으로 날카로운 에지들이 없을 수 있고, 그것의 외부 표면들은 방광 벽과의 축소된 마찰 맞물림을 느끼는 재료로 형성될 수 있다. 이런 구성은 디바이스가 방광 벽에 더 낮은 접촉 압력들을 가하도록 비어있는 방광내에서 디바이스 그 자체가 재위치되는 것을 가능하게 할 수 있다. 다시 말해서, 디바이스가 더 작은 압축을 느끼는 위치를 의미하는 더 낮

은 에너지 위치로 디바이스는 방광 벽에 부딪쳐 구르거나 미끄러질 수 있다.

[0065] 디바이스는 또한 적절한 부분에 참조로서 본 출원에 통합된 예를 들어 U.S. 특허 출원 공개 번호. 2012/0089121 (TB 116)에 설명된 대로 하우징 컴포넌트들 구성의 저 밀도 재료들의 사용으로 및/또는 하우징내에 가스 또는 가스 생성 재료들을 통합함으로써 부력을 촉진시키도록 구성될 수 있다.

[0066] 주입형 약물 전달 디바이스는 약물 제제의 배출에 이어 디바이스의 외식(explantation) 또는 회수가 요구되지 않도록 완전히 또는 부분적으로 생침식가능(bioerodible)하도록 만들어질 수 있다. 일부 실시예에서, 디바이스는 부분적으로 생침식성이어서, 부분적 침식시 디바이스는, 방광으로부터 추출되기에 충분히 작은 비침식성 단편으로 쪼개질 수 있다. 본 출원에서 사용되는, 용어 “생침식가능한(bioerodible)” 것은 디바이스, 또는 그것의 일부가 용해, 효소의 가수분해, 침식, 흡수, 또는 그것의 조합들에 의해 생체내에서 분해되는 것을 의미한다. 일 실시예에서, 이 분해는 디바이스로부터 약물의 배출의 의도된 속도(kinetics)를 방해하지 않는 시기에 발생한다. 예로서, 약물 제제가 실질적으로 또는 완전히 방출된 이후까지 디바이스의 실질적 침식(erosion)은 발생하지 않을 수 있다. 다른 실시예에서, 디바이스는 침식가능하고 약물 제제의 배출은 적어도 부분적으로 침식가능한 디바이스 본체의 분해(degradation) 또는 침식에 의해 제어된다. 본 출원에서 설명된 디바이스들은 본 출원에 참조로서 통합된 U.S. 특허 번호. 8,690,840 (TB 117)에 설명된 것들의 특성들에 일치하도록 디자인될 수 있다.

[0067] 대안적으로, 주입형 약물 전달 디바이스는 적어도 부분적으로 생침식가능하지 않을 수 있다. 관련 기술 분야에서 알려진 의료 등급 실리콘 또는 폴리우레탄 또는 이들 재료들의 조합들로 형성될 수 있다. 구성의 다른 적절한 재료들이 계획된다. 약물 배출에 이어, 디바이스는 실질적으로 완전하게 제거되거나 다중 단편들로 제거될 수 있다.

[0068] 키트(KITS)

[0069] 본 출원에서 설명된 약물 전달 디바이스들은 키트의 일부로서 제공될 수 있어서, 예를 들어, 약물 및/또는 삼투작용제가 상온에서 오래 상하지 않는(shelf-stable) 또는 저장 적합한 형태로 유지될수 있다. 일 실시예에서, 도 1 에 도시된 바와 같이, 키트 (100)는 : (i) 개시되거나 또는 다른 적절한 디바이스 특징부들의 임의의 조합을 포함하는 본 출원에서 설명된 약물 전달 디바이스 (102); (ii) 디바이스 (102)내에 로딩될 물질, 유동체, 또는 그것의 전구체 (132)를 보유하는 컨테이너 (130); 및 (iii) 컨테이너 (130)로부터 및 약물 전달 디바이스 (102) (예를 들어, 길게된 튜브내로)내로 유동체 컴포넌트를 전달하기 위한 수단들 (134)을 포함한다. 도 1 에 도시된 바와 같이, 키트 (100)는 유동체 약물 제제 (132)를 수용하는 앰플 (130)을 포함할 수 있다.

[0070] 일 실시예에서, 컨테이너내에 수용된 유동체는 디바이스에 의해 전달될 유동체 약물 제제이다. 다른 실시예에서, 유동체(fluid) 는 약물(drug)을 수용하는 유동체를 형성하기 위해 길게된 튜브에 로딩된 고체/반-고체 약물을 용해시키는 약물을 위한 용매와 같은 유동체 약물 제제의 전구체(precursor)이다. 일 실시예에서, 도 1 에 도시된 바와 같이, 유동체를 전달하기 위한 수단들은 관련 기술 분야에서 알려진 디바이스, 예컨대 바늘-및-주사기 (134)를 포함한다. 다른 실시예들에서, 전달하기 위한 수단들은 펌프, 깔때기, 피펫, 또는 유사한 것을 포함할 수 있다.

[0071] 일 실시예에서, 도 3c에 도시된 바와 같이, 키트는 또한 약물 전달 디바이스가 거기를 통하여 충전되거나 및/또는 충전 중에 벤트되는 개구(들)내에 삽입되도록 구성된 하나 이상의 핀들 (309) (즉, 폐쇄 디바이스(closure device)들)를 포함한다. 일 실시예에서, 핀은 분해가능한 재료로 구성되고 유동체가 길게된 튜브내에 도입된 후에 배출 구조에 고정되도록 크기되어, 분해가능한 핀의 생체내 삽입시에 분해되어 약물-함유 유동체가 디바이스로부터 배출 구조를 통하여 배출되는 것을 허용한다. 분해가능한 핀은 예를 들어, 폴리(락트 산) (PLA), 폴리(글리콜 산) (PGA), 폴리(락티드-코-글라이콜리드(lactide-co-glycolide)) 공중합체들 (PLGA), 폴리디옥신 (PDS) 또는 본 출원에서 설명된 또는 관련 기술 분야에서 알려진 다른 생체에 적합한 침식가능한 재료, 또는 그것의 조합으로 만들어질 수 있다.

[0072] 일 실시예에서, 도 1 에 도시된 바와 같이, 디바이스는 상기에서 설명된 것 처럼 하나 이상의 에어 벤트 (115)를 포함하고, 키트 (100)는 길게된 튜브 및/또는 물 컴파트먼트내로의 유동체, 전구체, 및/또는 물의 도입시에 에어 벤트 (115)를 플러징하도록 구성된 하나 이상의 플러그들(116)를 포함한다. 도 2는 플러그 (216)의 대안적인 구성을 도시한다.

[0073] 방법들

[0074] 하나 이상의 약물들을 환자에 전달하기 위해 본 출원에서 설명된 삼투성 약물 전달 디바이스들을 이용하는 다양

한 방법들이 계획된다. 약물 전달 디바이스들은 본 출원에서 설명된 임의의 약물 전달 디바이스일 수 있고, 개시된 디바이스 특징부들의 임의의 적절한 조합을 포함한다.

[0075] 일 실시예에서, 약물 전달의 방법은 환자의 요도를 통하여 환자의 방광내로 약물 전달 디바이스를 배치하는 단계를 포함하되, 디바이스는 환자에 디스펜스될 유동체 및 루멘을 정의하는 하우징을 포함한다. 디바이스는 요도를 통한 삽입에 적절한 제 1 형상과 방광내 디바이스의 체류에 적절한 제 2 형상 사이에서 탄력적으로 변형 가능하다. 디바이스는 유동체를 디바이스로부터 변위시키기 위해서 루멘내에서 삼투에 의해 구동되는 피스톤을 움직이도록 동작가능할 수 있다. 특정 실시예에서, 하우징은 길게된 튜브를 포함하고, 피스톤은 가스를 포함하고, 그리고 유동체는 약물(drug)을 포함한다.

[0076] 임의 실시예들에서, 길게된 튜브는 유동체를 배출하기 위한 배출 구조를 갖는 제 1 단부 및 반대쪽에 제 2 단부를 갖고 하우징은 추가로 길게된 튜브의 제 2 단부에 연결되고 삼투 작용제가 배치되는 저장소를 정의한다. 하우징은 물이 저장소에 진입하여 및 삼투 작용제에 접촉하는 것을 허용하기 위해 물 투과성 벽을 포함할 수 있고, 피스톤은 유동체가 배출 구조를 통하여 루멘 밖으로 변위되도록 삼투 작용제에 의해 발생된 삼투압하에서 길게된 튜브의 제 1 단부쪽으로 루멘안에서 전진하도록 동작가능할 수 있다.

[0077] 어떤 실시예들에서, 약물 전달의 방법은: (i) 약물 전달 디바이스를 제공하는 단계를 포함하되, 약물 전달 디바이스는: (a) 액체를 수용하도록 구성된 제 1 컴파트먼트(compartment); (b) 제 1 컴파트먼트와 연통하고 삼투 작용제를 수용하는 제 2 컴파트먼트, 제 2 컴파트먼트의 벽의 적어도 일부는 물 투과성(water permeable)이고; 및 (c) 제 1 컴파트먼트와 유체 연통하는 액체 배출 구조를 포함하고; (ii) 액체를 제 1 컴파트먼트내로 도입하는 단계로서, 유동체 피스톤이 액체 (및 그 내부에 수용된 약물)와 삼투 작용제 사이에 형성되고; (iii) 약물 전달 디바이스를 환자에, 예를 들어, 환자의 방광내에 삽입하는 단계; 및 (iv) 물이 (예를 들어, 삽입 부위로부터) 물 투과성 벽을 통하여 그리고 물 투과성 벽을 통하여 제 2 컴파트먼트내로 (즉, 물이 제 2 컴파트먼트내에 빨아들여지는 것을 허용하는 단계) 통과하는 것을 허용하는 단계를 포함한다. 이것은 그렇게 함으로써 제 2 컴파트먼트가 삼투 펌프로써 기능하게 하여 약물-함유 액체를 디바이스로부터, 액체 배출 구조를 통하여, 환자 신체내로 내보내기 위해 유동체 피스톤이 제 1 컴파트먼트를 통하여 변위 즉, 전진되게 하는 삼투압을 생성한다.

[0078] 도 1 에 도시된 바와 같이, 키트 (100)는 약물 전달 디바이스 (102), 플러그 (116), 바늘을 갖는 주사기(134), 및 앰플(ampoule) (130)를 포함할 수 있다. 약물 전달 디바이스는 탄력적으로 구부러지도록 디자인될 수 있고, 시스템은 비록 도 1에서는 직선으로 도시되었지만 처음에는 만곡 (예를 들어, 체류 형상으로) 질 수 있다. 도 1의 디바이스는 키트 (100)와 함께 포함된 플러그 (116)로 폐쇄될 유동체 배출 구조 (108) 및 에어 벤트 (115)를 가진다.

[0079] 실시예들에서, 삼투 작용제를 둘러싸는 적어도 일부의 벽(들), 예를 들어, 저장소 벽들은 물 투과성이다. 삼투 작용제는 하나 이상의 정제들의 형태일 수 있다. 도 1에 예시된 실시예에서 물 투과성의 영역 (112)이 도시된다. 이 물 투과성의 영역은 물이 삼투에 의해 시스템내로 빨아들여지는 것을 허용한다. 오리피스와 삼투 작용제 사이의 임의의 공간은 처음에 비어있거나 또는 공기로 충전될 수 있다.

[0080] 일 실시예에서, 유동체를 길게된 튜브로 도입하는 단계는 배출 구조를 통하여 유동체 또는 전구체를 길게된 튜브내에 주입하는 단계를 포함한다.

[0081] 도 3 에 도시된 바와 같이, 유동체 (332)는 오리피스 (308)를 통하여 바늘-유형 주사기 (334)에 의해 길게된 튜브내로 도입될 수 있다. 유동체 충전 중에, 충전 후 주사기가 당겨졌을 때 유동체 제제가 배출되지 않도록 (압축된 공기에 의해) 에어 벤트 (315)는 개방된 채로 있을 수 있다. 유동체가 로딩된 후에, 플러그 (316)는 에어 벤트 (314)를 폐쇄하기 위해 사용될 수 있다. 즉, 방법은 유동체 또는 전구체가 길게된 튜브내로 도입된 후에 길게된 튜브 또는 저장소와 유체 연통하는 에어 벤트를 플러그하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 에어 벤트와 플러그 사이에 마찰 피트(friction fit)이 있을 수 있고, 피트는 디바이스가 물을 빨아들인 후에 발생하는 디바이스내에서의 삼투압을 견디기에 충분하도록 딱 조여진다. 대안적인 플러그 디자인이 또한 도 2 에 도시되고, 에어 벤트는 탄성중합체의 폴리머로 만들어지고 일단에 비드(bead)를 갖는 플러그는 삽입되기에 충분하도록 뾰뚱하고 에어 벤트에 있다. 예를 들어, 유동체는 의사 또는 다른 의료 직원에 의해 디바이스내에 도입될 수 있다.

[0082] 도 3 에 도시된 바와 같이, 유동체 제제가 로딩되는 (예를 들어, 길게된 튜브) (307) 벽 부분은 유동체 약물 제제에 실질적으로 비투과성일 수 있다. 유동체 제제와 삼투성 정제 사이에 도시된 공기는 가스 피스톤 (320)인/가스 피스톤이 되는 공기이다. 디바이스의 벽은 일반적으로 디바이스 동작동안에 유동체 피스톤의 공기가 루멘

내에 남아 있도록 공기에 대하여 충분하게 비투과성이다. 플러그가 에어 벤트에 삽입된 후에, 만약 유동체 제제가 삼투에 의해서가 아니라 중력에 의해 오리피스 밖으로 흐르는 경향이 있다면 음의 게이지 압력이 만들어지고, 이는 핸들링 프로세스 동안에 유동체의 돌발적인 방출을 방지하는데 도움이 될 수 있다.

[0083] 추가적으로, 도 3 에 도시된 바와 같이, 유동체 또는 전구체가 길게된 튜브내에 도입된 후에 분해가능한 핀 (309)이 배출 구조내에 삽입될 수 있고, 방광내 디바이스의 배치시에 분해가능한 핀은 약물을 수용하는 유동체가 배출 구조를 통하여 디바이스로부터 배출되는 것을 허용하기 위해 분해된다. 예를 들어, 생분해가능한 핀은 예컨대 마찰 피트로 오리피스내에 삽입될 수 있고, 핸들링 및 삽입 프로세스 동안에 유동체의 원치않는 방출의 위험을 더 줄인다. 분해가능한 핀은 물과 접촉한 후에는 상대적으로 빠르게 (예를 들어, 하루안에) 용해하는 분해가능한 재료로 만들어질 수 있다.

[0084] 그런다음 디바이스는 충분한 신체의 유동체 또는 물이 이용 가능한 환자의 신체 루멘내에 삽입될 수 있다. 예를 들어, 디바이스는 소변과 접촉하는 방광에 주입될 수 있다. 도면들 4a-4b에 도시된 바와 같이, 물 (411)은 그런 다음 저장소의 물 투과성 벽 (412)을 통하여 삼투에 의해 빨아들여지게 되고, 가스 피스톤 (420)의 공기는 압축되고 길게된 튜브를 통하여 전진되어, 공압 압력이 유동체 제제 (약물/용매)에 인가되어서, 유동체 제제가 오리피스 (408) 밖으로 디스펜스되게 된다. 공기의 초기 슬러그/기포는 심지어 소량의 공기가 유동체내에 용해되거나 또는 디바이스의 벽을 통하여 밖으로 확산될 수 있을 지라도 디바이스 동작 동안에 두개의 유동체 영역들을 분리시키기에 충분한 양을 가져야 한다.

[0085] 만약 처음에 디바이스에 로딩된 삼투 작용제의 충분한 양이 있다면, 비록 삼투성 인플럭스(influx) 영역이 증가할지라도 작용제가 가용성으로 될 때 삼투 용액의 농도는 일정하게 남아 있을 수 있다. 따라서, 삼투성 인플럭스 영역(influx region)이 증가하고 삼투 용액이 포화 상태에 있을 때 벽을 통하여 전체 삼투성 물 인플럭스의 양은 시간이 흐르면서 증가한다. 그러나, 만약 처음에 로딩된 삼투 작용제의 불충분한 양이 있다면, 삼투 용액의 농도는 시간이 흐르면서 줄어들지만 삼투성 인플럭스 영역은 증가할 것이다. 따라서, 시간-의존 삼투 용액 농도와 시간-의존 삼투성 인플럭스 영역의 곱(multiplication)은 삼투 용액이 약물 유동체 제제를 밖으로 얼마나 빨리 밀어내는지를 결정할 것이다.

[0086] 일 실시예에서, 도면들 6a-6c에 도시된 바와 같이, 약물 전달 디바이스는 저장소 (614)에 인접한 컴파트먼트 (652)를 포함하고, 컴파트먼트 (652)는 저장소의 벽의 물 투과성의 부분 (650) 을(예를 들어, 컴파트먼트와 저장소 사이에 위치한 친수성의 멤브레인)을 통하여 저장소 (614)내로 빨아들여진 물 (660)을 수용하도록 구성된다. 예를 들어, 이 디바이스 실시예는 충분한 신체의 유동체 또는 물이 이용 가능하지 않은 주입 부위들, 예컨대 자궁에 적절할 수 있다. 이들 실시예들에서, 방법은 포트를 통하여 물을 컴파트먼트내로 도입하는 단계를 포함한다. 임의 실시예들에서, 방법은 또한 물이 컴파트먼트내에 도입된 후에 컴파트먼트와 유체 연통하는 에어 벤트를 플러깅하는 단계를 포함한다. 따라서, 에어 벤트는 충전 프로세스 동안에 개방된 채로 있을 수 있다. 컴파트먼트내 물이 친수성의 멤브레인을 통하여 저장소 내로 이동할 때 음의 게이지 압력이 생성될 수 없도록 컴파트먼트와 관련된 물 주입 포트는 개방된채로 남아 있을 수 있다.

[0087] 일 실시예에서, 약물 전달 디바이스를 환자에 삽입하는 단계는 환자의 요도를 통하여 환자의 방광에 약물 전달 디바이스를 배치하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 디바이스는 신체의 자연 루멘, 예컨대 요도내에 위치한 배치 도구, 예컨대 카테터 또는 방광경을 통하여, 체강, 예컨대 방광내에 배치될 수 있다. 배치 도구는 전형적으로 신체 루멘로부터 제거되지만 약물 전달 디바이스는 미리 규정된 치료 기간동안 방광 또는 다른 체강에 남아 있다. 예를 들어, 디바이스는 비-수술적으로 주입될 수 있고 주입 절차가 종료된 이후 몇 일, 몇 주, 몇 달, 또는 그 이상 동안 약물을 전달할 수 있다.

[0088] 디바이스는, 일부 실시예들에서, 다른 절차전에, 다른 절차동안에 또는 그 후에 독립적인 절차로 또는 다른 비뇨기과 또는 다른 절차 또는 수술과 함께 환자의 방광내로 배치될 수 있다. 일 실시예에서, 디바이스는 배치 도구를 통하여 약물 전달 디바이스를 통과시키고 디바이스를 배치 도구로부터 신체내로 배출함으로써 주입된다. 디바이스가 체강 예컨대 방광내에 배치되는 경우에서, 디바이스가 배치 도구로부터 공동내에 출현된 후에 디바이스는 체류 형상, 예컨대 확대된 또는 더 높은 프로파일 형상을 띌 수 있다. 디바이스는 사전-작동식으로, 사후-작동식으로, 또는 둘모두로 치료 또는 예방을 위해 국부 및/또는 광역의 조직들에 전달되는 하나 이상의 약물들을 배출할 수 있다. 배출은 제어될 수 있고 유효량으로 연장된 기간동안 약물을 배출할 수 있다. 그 후에, 디바이스는 제거되거나, 흡수되거나, 배설될 수 있거나, 또는 그것의 일부 조합일 수 있다. 어떤 실시예들에서, 디바이스는 미리 결정된 기간, 예컨대 2주, 3주, 4주, 한달, 또는 그 이상동안 약물을 배출하면서 방광내에 상주한다. 따라서, 일단 주입된 후, 디바이스는 회망하는, 미리 결정된 기간동안 약물의 회망하는 양의 연장된,

연속적인, 간헐적인, 또는 주기적인 배출을 제공할 수 있다. 어떤 실시예들에서, 디바이스는 연장된 기간, 예컨대 12 시간, 24 시간, 5 일, 7 일, 10 일, 14 일, 또는 20, 25, 30, 45, 60, 또는 90 일, 또는 그 이상 동안 희망하는 도우즈의 약물을 전달할 수 있다. 전달 비율 및 약물의 도즈량은 전달되고 있는 약물 및 질병 또는 치료되고 있는 상태에 의존하여 선택될 수 있다.

[0089] 일 실시예에서, 도면들 3a-3c에 도시된 바와 같이, 유동체는 약물의 용액이다. 다른 실시예에서, 도면들 5a-5c에 도시된 바와 같이, 약물전달 디바이스는 길게된 튜브내에 수용된 약물(531)의 고체 또는 반-고체 제제, 유동체 전구체(533)는 약물을 위한 용매이어서, 길게된 튜브내로의 유동체 전구체의 도입시에, 유동체 전구체는 약물을 용해시켜 디바이스로부터 배출될 약물을 수용하는 유동체를 형성한다. 예를 들어, 만약 약물이 보다 안정하고 및/또는 액체 형태에서 보다는 고체 형태에서 개선된 핸들링을 보여주거나, 또는 만약 핸들링 약물과 관련된 안전성 이슈들이 있다면, 디바이스는 약물의 고체 형태로 사전-로딩될 수 있다.

[0090] 디바이스는 간질성 방광염, 방사선 방광염, 골반통, 과활동성 방광 증후군, 방광암, 신경인성 방광, 신경병질 또는 비신경병질 방광-괄약근 기능장애, 감염, 수술 후 통증 또는 방광으로 전달되는 약물들로 치료되는 다른 질병들, 장애들, 및 상태들을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 디바이스는 국부적으로 방광에 및 방광 근처의 다른 부위들에 광역적으로(regionally) 약물을 배출할 수 있다. 디바이스는 방광 용량, 컴플라이언스(compliance), 및/또는 방광 또는 다른 근처의 영역들에 고통 및 불편을 줄이는 아무 제약을 받지 않는(uninhibited) 수축들의 빈도, 또는 다른 효과들, 또는 그것의 조합들을 갖는 것과 같은 방광 기능을 개선시키는 약물들을 전달할 수 있다. 방광-배치된 디바이스는 또한 신체내 다른 비뇨 생식기 부위들, 예컨대 그 중에서도 신장, 요도, 수뇨관, 페니스, 정소, 정낭, 정관, 사정관, 전립샘, 질, 자궁, 난소, 또는 나팔관을 포함하는 신체의 비뇨기과 또는 출산(reproductive) 시스템들내에 다른 부위들 또는 그것의 조합들에 하나 이상의 약물들의 치료에 유효 양을 전달 할 수 있다. 예를 들어, 약물 전달 디바이스는 다른 질병들, 장애들, 및 상태들 가운데 신장 결석 또는 섬유증, 발기부전의 치료에 사용될 수 있다. 약물은 켄시타빈, 옥살리플라틴, 및/또는 다른 화학 요법제, 트로스피움, 및/또는 다른 항무스카린 작용제(antimuscarinic agent), 또는 리도카인 및/또는 다른 마취 작용제를 포함할 수 있다.

[0091] 이어서, 디바이스는 예컨대 디바이스가 재흡수불가능하거나 또는 그렇지 않으면, 제거될 필요가 있는 경우에 신체로부터 회수될 수 있다. 이 용도를 위한 회수 디바이스들이 관련 기술 분야에서 알려져 있거나 또는 특별히 생산될 수 있다. 디바이스는 또한 완전히 또는 부분적으로 생침식가능하거나, 재흡수가능하거나 또는 생분해가능할 수 있어서, 전체 디바이스가 재흡수되거나 또는 디바이스가 예를 들어, 배뇨동안에 방광으로부터 방출을 위해 충분히 분해되는 때는 회수가 불필요하다. 디바이스는 약물의 일부, 또는 바람직하게는 약물의 대부분 또는 전부가, 배출되어질 때 까지 회수되지 않거나 또는 재흡수되지 않을 수 있다. 만약 필요하다면, 새로운 약물-로딩된 디바이스가 회수와 같은 절차동안에 또는 나중에 후속하여 주입될 수 있다.

[0092] 본 발명은 다음의 비제한적인 예제들을 참조하여 추가하여 이해될 수 있다.

[0093] 예들

[0094] 본 출원에 개시된 디바이스들의 실시예들이 제조되었고 테스트되었다. 일 예에서, 길이 10 cm (1.02 mm ID x 2.16 mm OD)의 길이를 갖는 실리콘 튜브가 230 mg/2.3 cm의 양에 NaCl 정제들로 충전된 친수성의 HP-93a-100 튜브 (2.64 mm ID x 3.05 mm OD)에 연결되었다. 다른 예에서, 길이 13.5 cm (0.51 mm ID x 0.94 mm OD)의 길이를 갖는 실리콘 튜브가 241 mg/2.2 cm의 양에 NaCl 정제들로 충전된 친수성의 HP-93a-100 튜브 (2.64 mm ID x 3.05 mm OD)에 연결되었다. 실리콘 튜브들은 메틸렌 블루 (MB) 수용액으로 충전되었고 탈가스의(degassed) 디아이(DI) 워터에 잠입되었다. 시각적 관측들에 기초하여, 공기 슬러그(air slug)가 피스톤 또는 분리기로서의 역할을 하는 동안 수용액은 친수성의 튜브내로 물 플럭스(water flux)에 의해 전진되었다.

[0095] 다른 예에서, 고체와 액체 섹션들 사이에 공기 기포 (즉, 공기(air gap) 또는 유동체 피스톤)을 가지는 그리고 그것을 가지지 않는 유닛들에 대하여 켄시타빈 (약물) 및 트리소듐 시트르산 (삼투 작용제)은 배출 프로파일(release profile)들이 테스트되었다. 도면들 10-11에 도시된 것들과 유사한 디바이스들이 제조되었고 테스트되었다.

[0096] 구체적으로, ~7.5 cm 고체 93% 트리소듐 시트르산 정제들 (1010, 1110) 및 물 (5 mg FBE/mL)에 ~15 cm 액체 켄시타빈 HCl (1032, 1132)을 수용하는 디바이스들이 제조되었다. 5 mm 길이 및 500 μ m 오리피스 ID (1080, 1180)를 갖는 에어 벤트 스페이스 오리피스(air vent spacer orifice)가 실리콘 접착제로 삼투성 정제들에 인접한 튜브 단부에 고정된다. 5 mm 길이 및 300 μ m 오리피스 ID (1008, 1108)를 갖는 용액 주입/배출 스페이스 오

리퍼스가 실리콘 접착제로 반대 튜브 단부에 고정된다. 젬시타빈 용액이 주사기로 주입 오리피스를 통하여 주입된다. 약물 용액이 유닛내에 주입된 후에 니티놀 핀 (1016, 1116)이 에어 벤트 스페이스 오리피스내에 끼워진다. 액체 약물 용액 및 삼투 정제들이 접촉하는 세개의 유닛들이 준비되었고(도 10 에 도시된 바와 같이), 뿐만 아니라 ~2 cm 길이 (1120)에 공기 슬러그가 삼투성 정제들과 액체 약물 용액(도 11에 도시된 바와 같이)사이에 제공되었다. 유닛들은 37 °C에 100 mL 탈 이온수 안에 배치되었고 배출 매체들은 각각의 측정 샘플이 취득되기전에 5 mL 출력/세번에 피펫팅에 의해 혼합되었다.

[0097] 도면들 13-16이 이들 테스트들의 결과들을 도시한다. 공극을 갖는 유닛들 대 공극이 없는 유닛들에 대하여 도 13은 시간이 흐르면서 측정된 배출된 퍼센트 젬시타빈을 도시하는 반면, 도 14는 시간에 대한 젬시타빈 배출율 (release rate)을 도시한다. 도시된 바와 같이, 공극 유닛들은 디바이스들이 물에 잠입된 이후에 즉각적으로 젬시타빈 배출을 시작하지만, 공극이 없는 유닛들은 24 시간 후까지 약물 배출이 시작되지 않았다. 놀랍게도, 도 13은 단지 약 20%의 젬시타빈 용액을 배출하는 공극이 없는 유닛들에 비하여 공극을 갖는 유닛들은 젬시타빈 용액의 100% 배출이 가능한 것을 보여준다. 게다가, 공극 유닛들은 차후 지점들에서 더 높은 젬시타빈 배출율을 가지며, 이는 확장된 배출 프로파일들이 바람직한 약물들에 대하여 원해진다.

[0098] 공극을 갖는 유닛들 대 공극이 없는 유닛들에 대하여 도 15는 시간이 흐르면서 배출된 퍼센트 시트르산 (삼투 작용제)를 도시하는 반면, 도 16는 시간에 대한 시트르산 배출율을 도시한다. 전반적으로, 도면들 13-16은 7 일 동안 삼투성 정제들과 약물 용액사이에 공극이 유지되는 것을 보여준다. 게다가, 젬시타빈의 100% 가 배출될 때까지 공극은 삼투 작용제의 배출을 방지한다. 따라서, 공극은 피스톤으로서 동작하고 약물 배출 동안에 삼투성 및 약물 섹션들을 분리시키고, 나중 날짜들에서 더 높은 퍼센티지의 젬시타빈 배출 및 더 높은 배출율로 이어진다.

[0099] 다른 예에서, 정제들 내 삼투 작용제를 변화시키는 것이 젬시타빈 배출 프로파일을 어떻게 변화시키는 지를 결정하기 위해서 고체와 액체 섹션들 사이에 공극을 갖는 유닛들은 상이한 삼투 작용제들로 제조되었다. 도면들 13-16에 보고된 테스트들에 대하여 준비된 것들과 유사한 디바이스들이 준비되었지만, ~30 cm의 더 긴 액체 코어 길이를 갖는다. 테스트된 삼투 작용제들은 : (1) 90% 요소, 10% Lubritab[®] (J. Rettenmaier & Sohne GmbH + Co. KG); (2) 90% 요소, 600,000 ("PEO((600)K)")의 평균 분자량을 갖는 9% 폴리(에틸렌 옥사이드), 0.5% Neusilin[®] UFL2 (Fuji Chemical Industry Co., Ltd), 0.5% 마그네슘 스테아르산염; (3) 87% 락토오스 모노하이드레이트, 8,000의 평균 분자량을 갖는 8% 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 5% Plasdane[™] K-29/32 (ISP Pharmaceuticals); 및 (4) 90% NaCl, 10% Polyasdone[™] XL10 (ISP Pharmaceuticals)가 포함되었다. 도 17은 디바이스들에 대하여 시간이 흐르면서 배출된 퍼센트 젬시타빈을 도시하지만, 그러나 도 18은 디바이스들에 대하여 시간에 대한 젬시타빈 배출율을 도시한다. 도 19는 삼투 작용제에 요소를 수용하는 두개의 디바이스들에 대하여 시간이 흐르면서 배출된 퍼센트 요소를 도시하지만, 도 20은 삼투 작용제에 요소를 수용하는 두개의 디바이스들에 대하여 시간에 대한 요소 배출율을 도시한다.

[0100] 도면들 17-20에 도시된 바와 같이, 요소:Lubritab[®] 디바이스들은 3 일 내지 14 일에 거의 일정한 젬시타빈 플럭스를 보여주고, 100% 젬시타빈이 14일에 배출된다. 요소:Lubritab[®] 결과들은 또한 요소 회석물이 증가된 표면적 만큼 오프셋되는 것을 나타낸다. 요소:PEO((600)K) 디바이스들은 3일 내지 7일에 거의 일정한 젬시타빈 플럭스를 나타낸다. 요소:PEO(600K)는 또한 요소 회석물이 증가된 표면적 만큼 처음에 오프셋되는 것을 나타낸다. 그러나, 결과들은 공극들이 젬시타빈 과 요소:PEO(600K)사이에 공극들이 유지되지 않은 것을 나타내는데, 이는 PEO에 의한 표면 장력에서의 축소에 기인할 수 있다. 락토오스 디바이스들은 약물 배출에 매우 긴 지연 시간 (lag time)을 보여준다. NaCl 디바이스들은 2 일 내지 9 일에 젬시타빈 플럭스에 증가를, 9일 내지 11일에 일정한 젬시타빈 플럭스를 나타내고, 100% 젬시타빈이 11일에 배출된다.

[0101] 이들 예들은 공극 디바이스들이 공극을 갖지 않는 유사한 디바이스들을 상당히 능가하는 것을 보여준다. 공극 디바이스들은 일정하거나 또는 증가하는 배출율로 그것들의 액체 약물 페이로드의 100%를 배출하는 것이 가능하다. 따라서, 약물 전달 디바이스들은 희망하는 약물 배출 프로파일에 기초하여 조정될 수 있다.

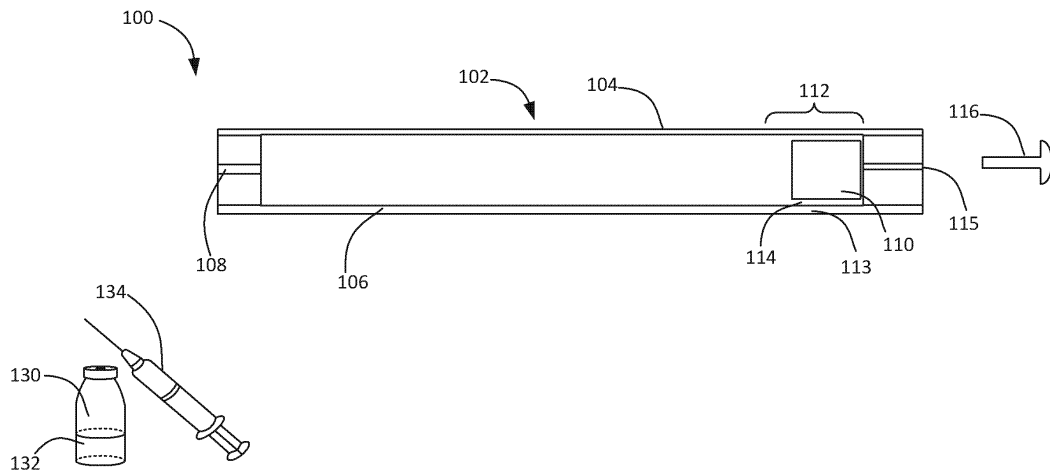
[0102] 이들 디바이스들은 바람직하게는 액체 형태로만 이용 가능한 약물들로 또는 고체 형태로의 저장에 더 안정하고/안전한 약물들로 이용 가능한 약물들을 전달하는 것이 가능하다. 즉, 이들 디바이스들은 약물이 디바이스의 삼투 동작 또는 배출율을 변화시키지 않고 최적의 안정도/용해도로 제제되는 것을 허용한다. 게다가, 이들 디바이스들은 가요성의, 실질적으로 마찰없는 피스톤을 제공함으로써 알려진 강체의삼투 약물 전달 디바이스들과 관련된 문제들을 해결한다. 가요성의 피스톤이 그것의 길이를 따라서 킹크(kink)들 및/또는 곡률들을 갖는 디바이스

의 외형을 따르는 것이 가능하기 때문에 이 피스톤 디자인은 디바이스 본체가 가요성의 탄성중합체의 재료들로 만들어지는 것을 허용한다. 그에 반해서, 피스톤 뒤에 삼투압 때문에 하우징이 부풀려지기 때문에 강체의 피스톤을 갖는 가요성의 디바이스는 피스톤에서 누출을 경험하는 것이 알려져 있다. 가요성의 디바이스는 또한 바람직하게는 강체의 디바이스보다 애플리케이션들 및 삽입/주입 부위들의 더 폭넓은 다양성에 사용될 수 있다.

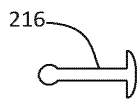
[0103] 본 명세서에 인용된 공보 및 이들이 인용하는 자료는 참조로 명시적으로 통합되어 있다. 본 명세서에 설명된 방법들 및 디바이스들의 수정들 및 변형들은 이전의 상세한 설명으로부터 당해 기술에서 통상의 기술자들에게 분명한 것이다. 그러한 수정들 및 변형들은 첨부된 청구항들의 범위 내에 있도록 의도된다.

도면

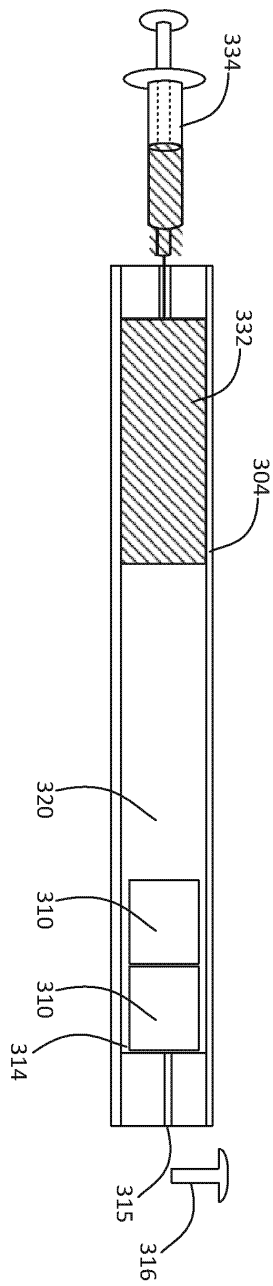
도면1



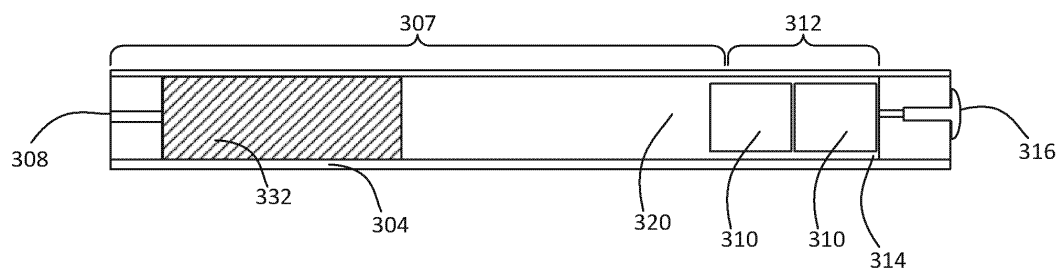
도면2



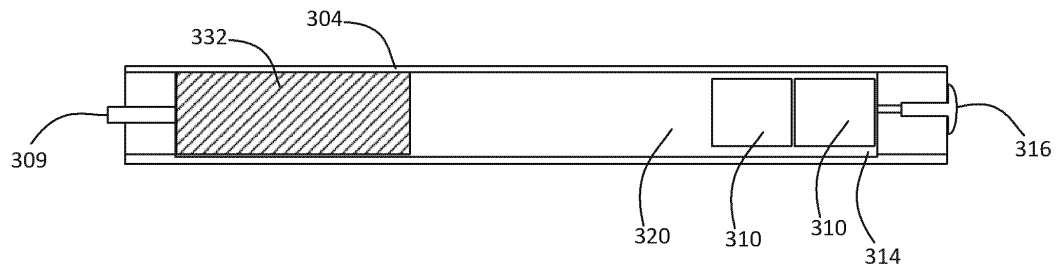
도면3a



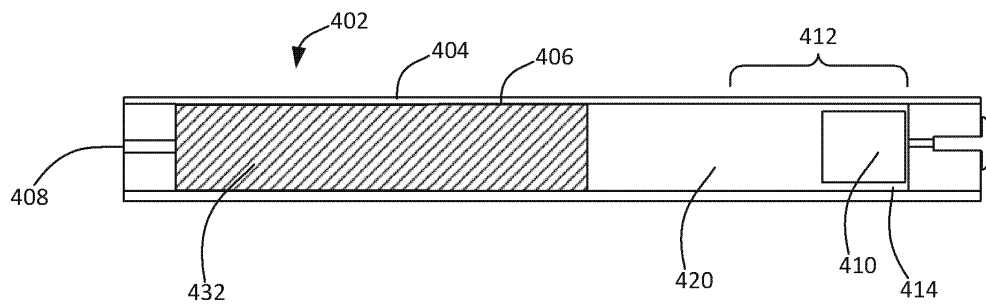
도면3b



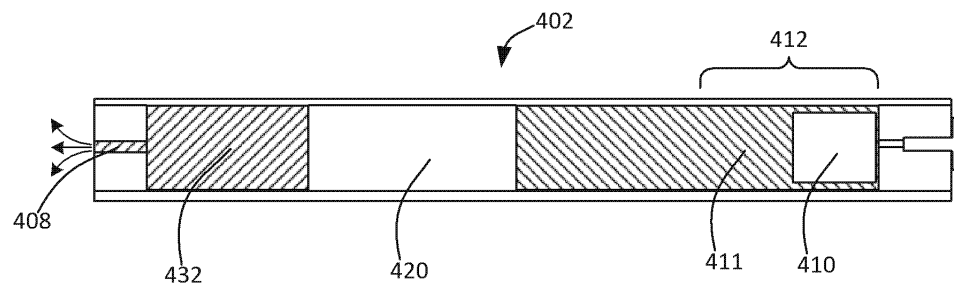
도면3c



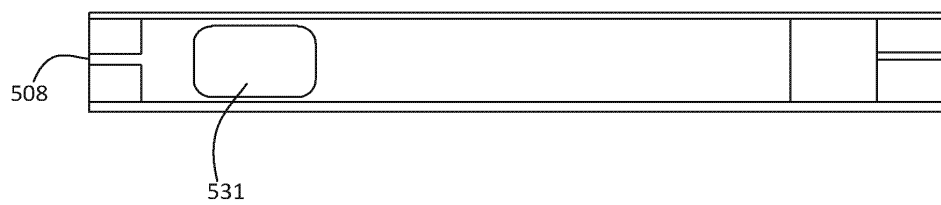
도면4a



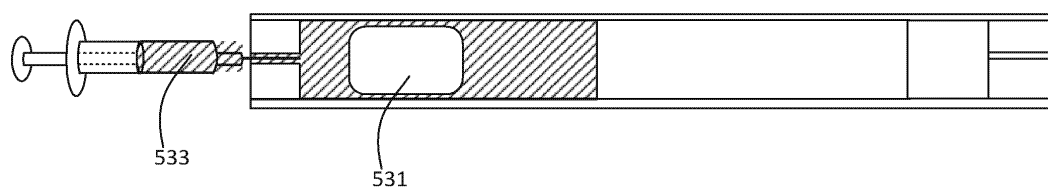
도면4b



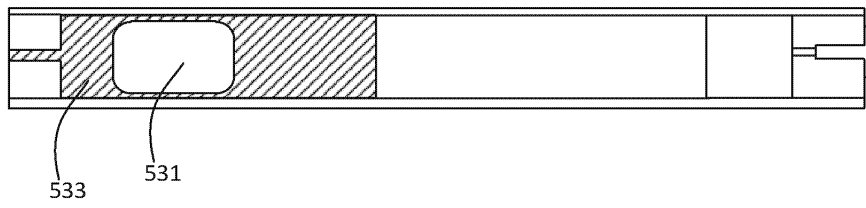
도면5a



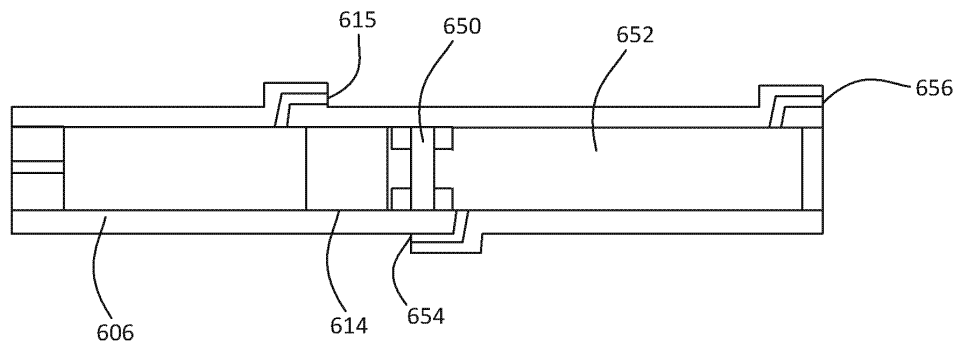
도면5b



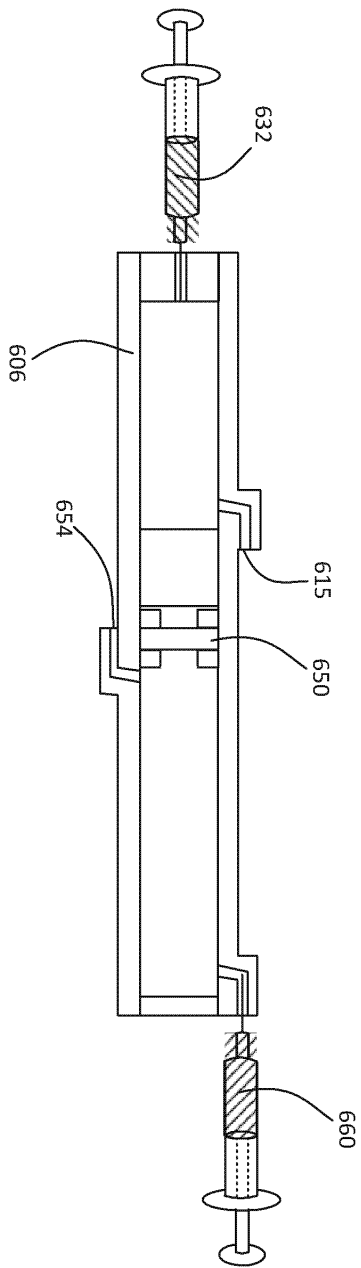
도면5c



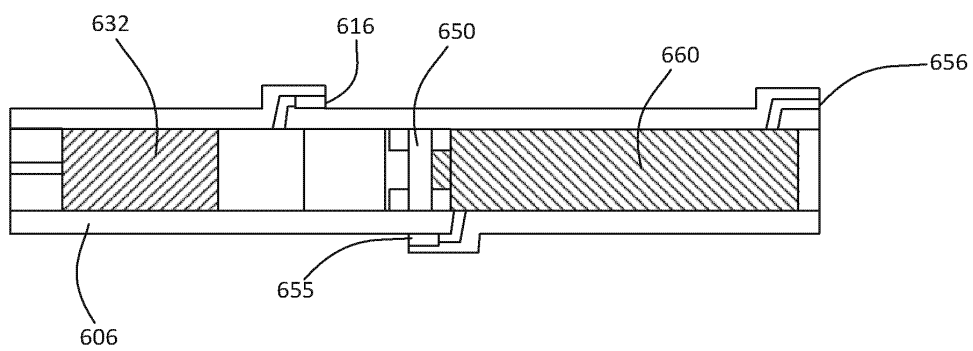
도면6a



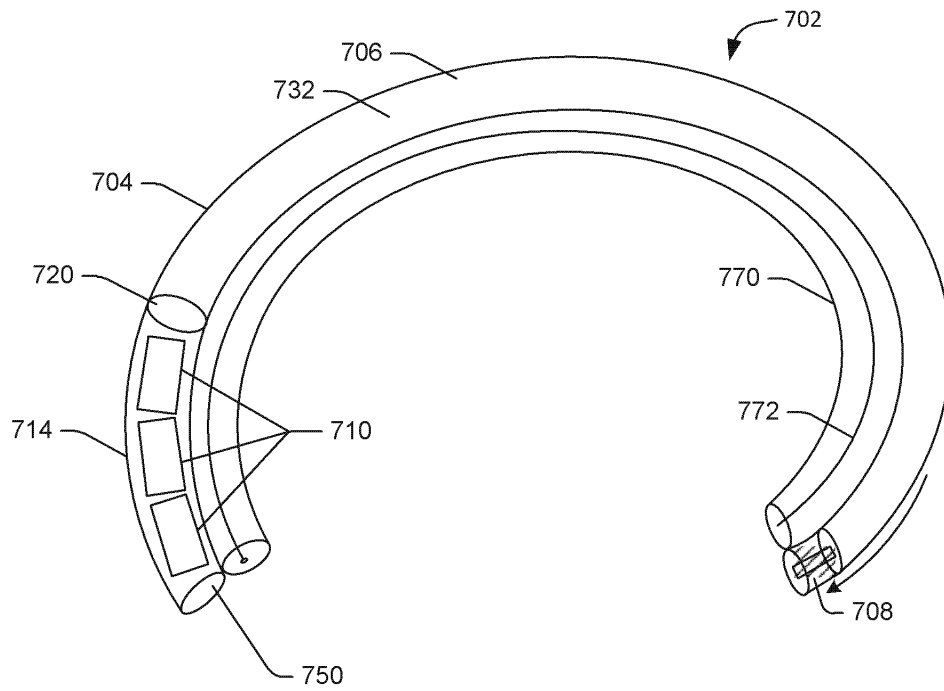
도면6b



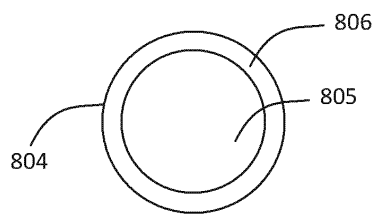
도면6c



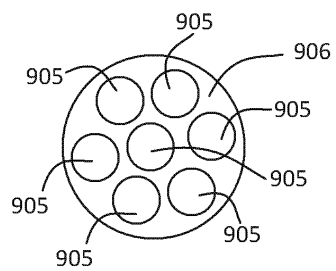
도면7



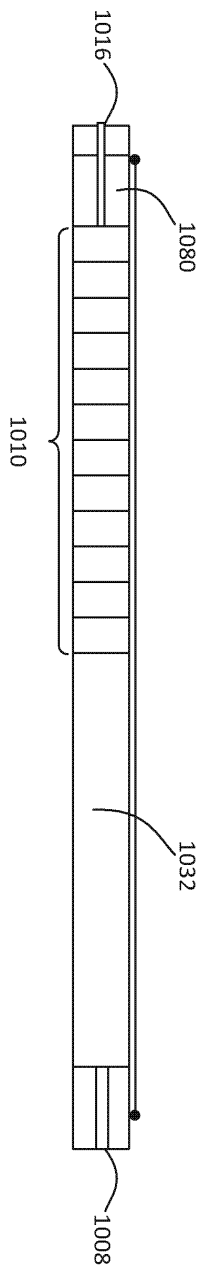
도면8



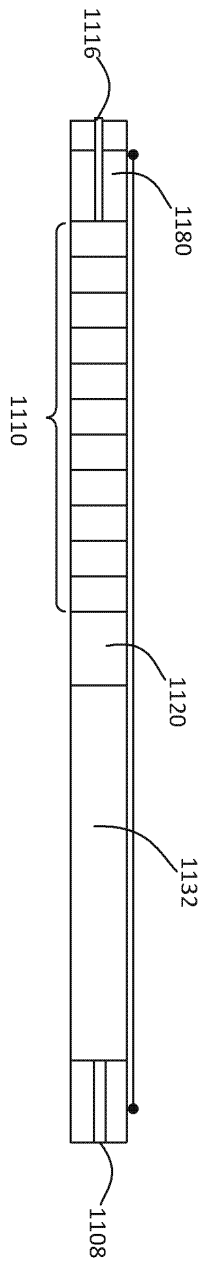
도면9



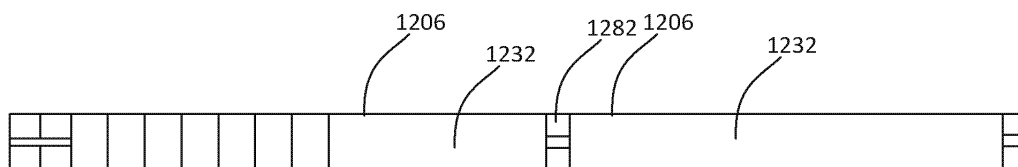
도면10



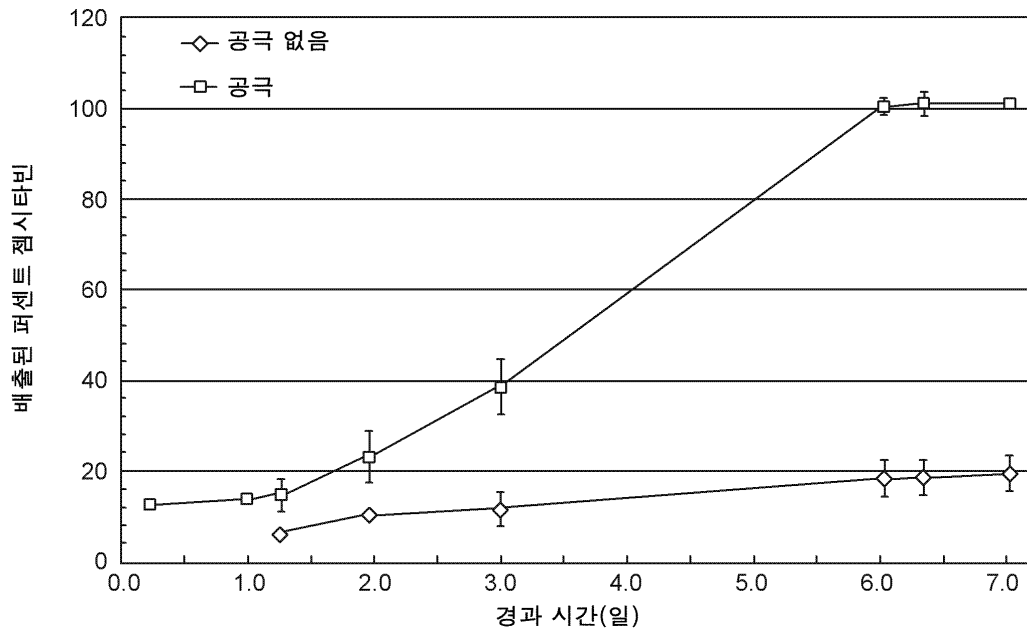
도면11



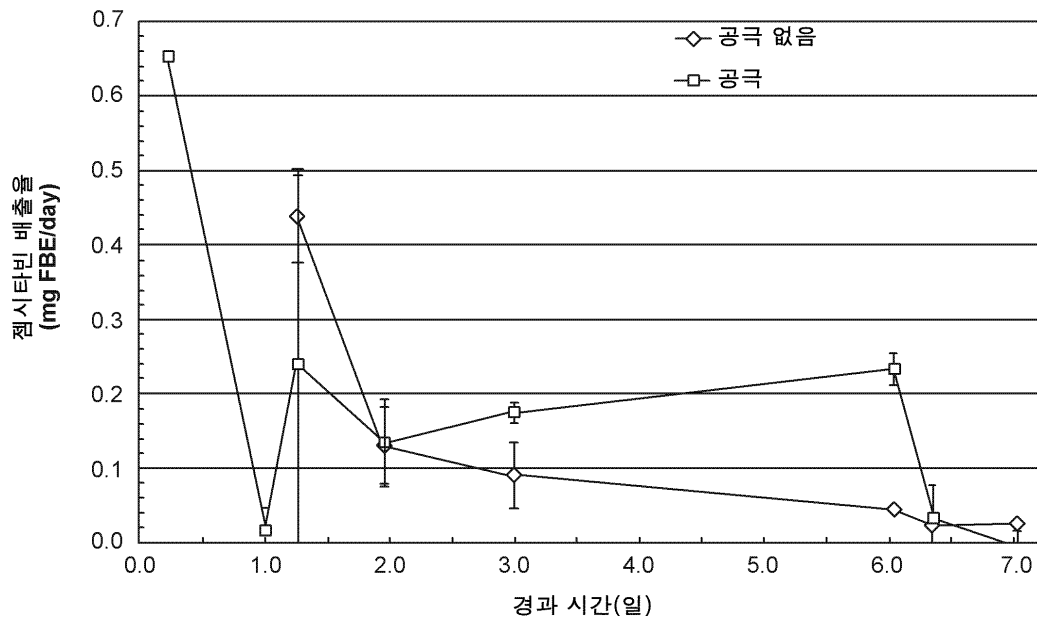
도면12



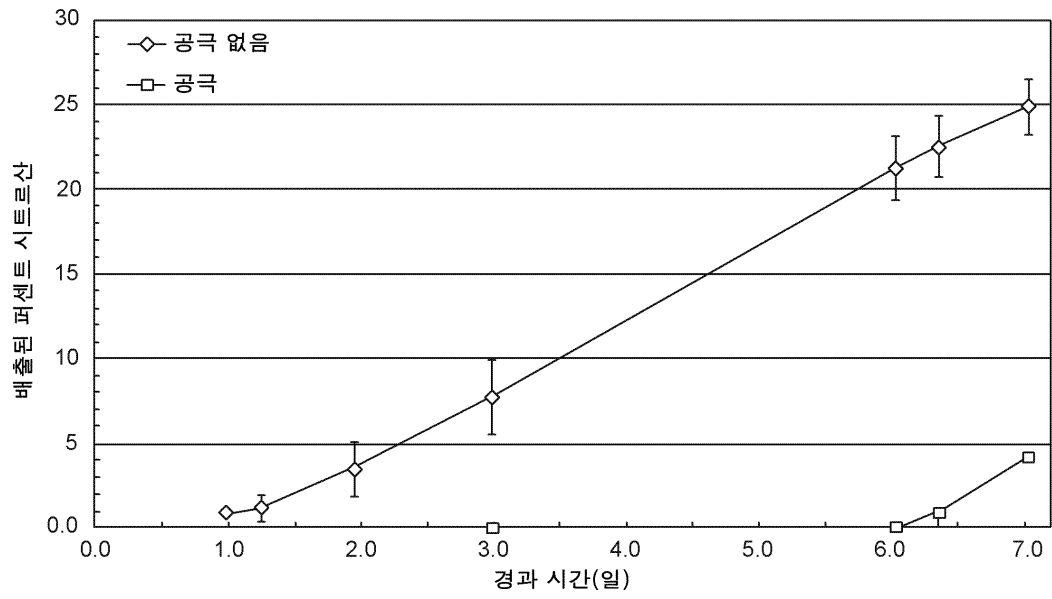
도면13



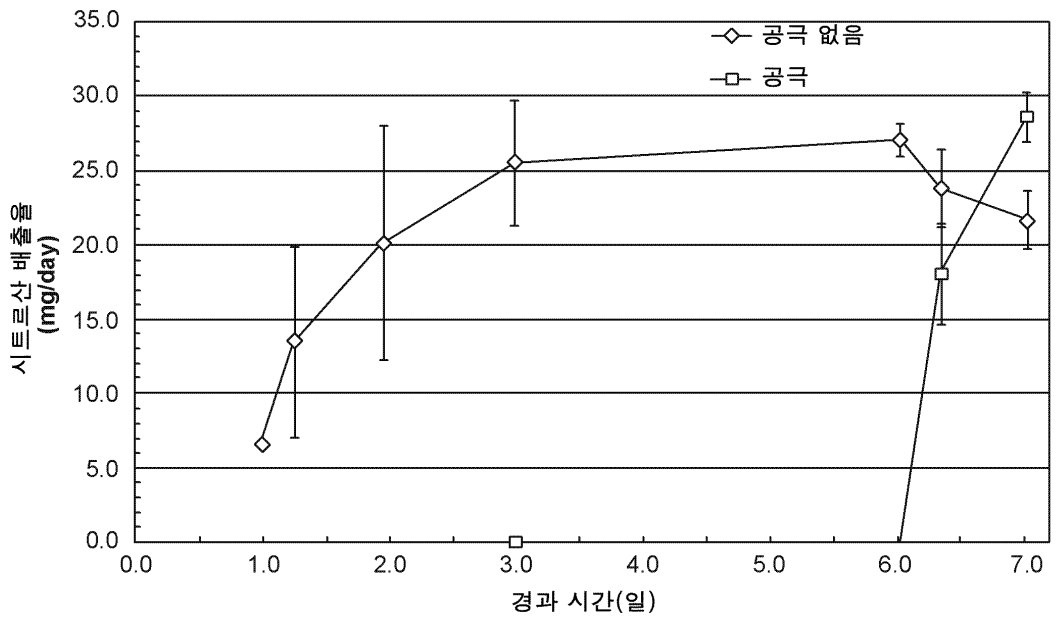
도면14



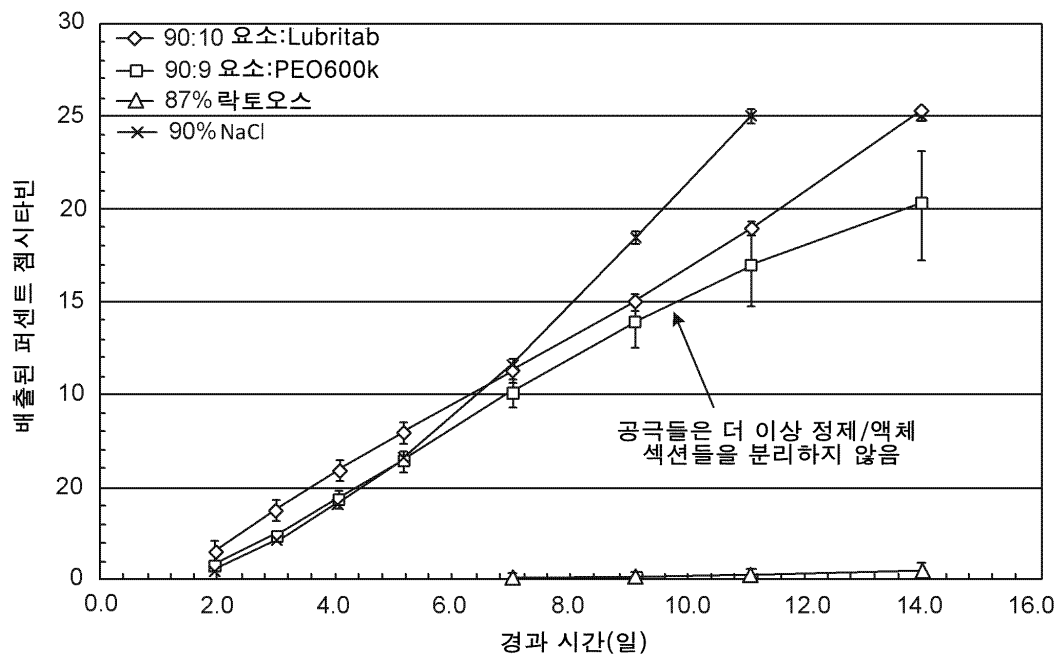
도면15



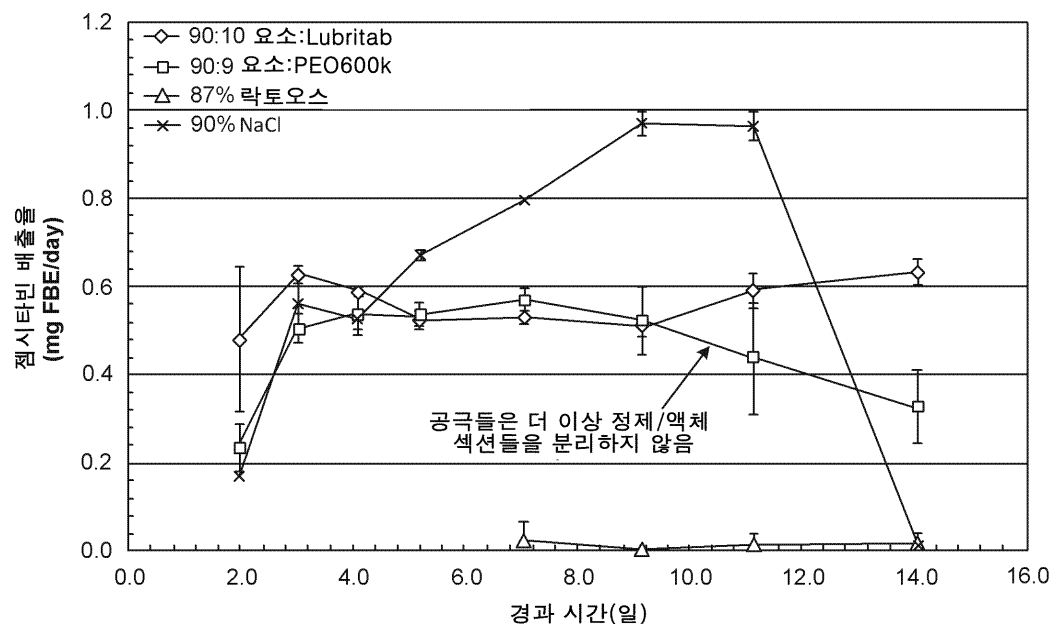
도면16



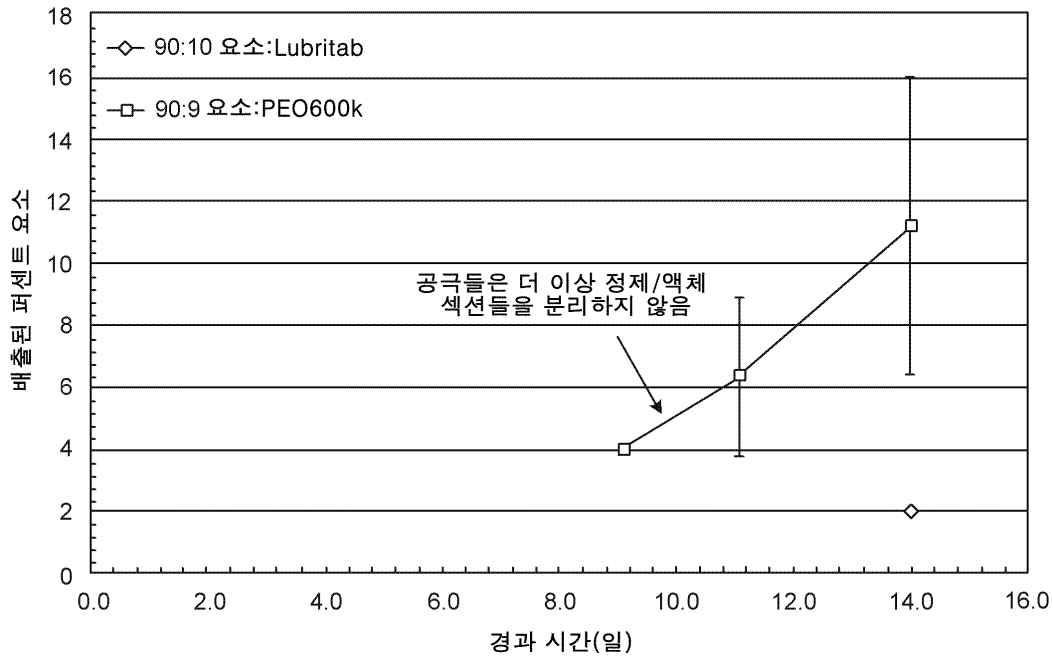
도면17



도면18



도면19



도면20

