(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0008018
(43) 공개일자 2012년01월25일

(51) Int. Cl.
A61K 9/22 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7007924
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년04월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/058810
(87) 국제공개번호 WO 2010/039722
국제공개일자 2010년04월08일
(30) 우선권주장
61/101,548 2008년09월30일 미국(US)
61/117,448 2008년11월24일 미국(US)

(71) 출원인
엔도 파마슈티컬즈, 솔루션스 아이엔씨.
미국 펜실베니아 19317, 채즈 포드, 엔도 블러바드 100
(72) 발명자
쿠즈마, 페트르
미국 뉴저지 08540, 프린스톤, 브룩 드라이브 이스트 4
크반트, 해리
미국 펜실베니아 19020, 벤살렘, 써드 애버뉴 4711
(74) 대리인
임훈빈

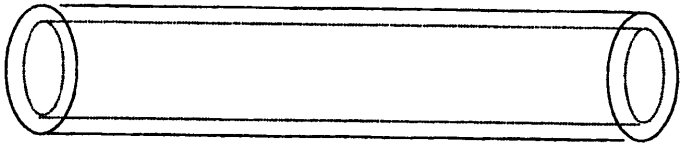
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 리스페리돈 전달용 이식형 장치 및 그의 사용방법

(57) 요 약

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

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

폴리우레탄계 폴리머로 실질적으로 둘러싸인 리스페리돈 또는 그의 제제를 포함하는 이식형 장치를 대상내에 이식하는 것을 포함하여, 대상에 유효량의 리스페리돈을 포함하는 제제를 전달하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머가 하나 이상의 폴리올로부터 형성되며, 상기 폴리올의 구조는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법:

$-[O-(CH_2)_n]_x-O-$;

$O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-$; 및

$O-[(CH_2)_6-CO_3]_n-(CH_2)-O-$

청구항 3

제 2 항에 있어서, 폴리올이 $-[O-(CH_2)_n]_x-O-$를 포함하고, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 평형 함수량은 약 5% 내지 약 200%인 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머의 평형 함수량이 적어도 약 15%인 방법.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 리스페리돈이 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 149 ㎍/일의 0차 속도로 방출되는 방법.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 폴리올이 $O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-$를 포함하고, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율은 약 1000 내지 약 92,000 psi인 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율이 약 2,300 psi인 방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 리스페리돈이 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 146 ㎍/일의 0차 속도로 방출되는 방법.

청구항 9

제 2 항에 있어서, 폴리올이 $O-[(CH_2)_6-CO_3]_n-(CH_2)-O-$를 포함하고, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율은 약 620 내지 약 92,000 psi인 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율이 약 620 psi인 방법.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 리스페리돈이 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 40 ㎍/일의 0차 속도로 방출되는 방법.

청구항 12

a) 중공 공간(hollow space)을 한정하도록 형성된 폴리우레탄계 폴리머; 및

b) 리스페리돈 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 제제를 포함하는 고체 약물 제제를 포함하며,

상기 고체 약물 제제는 중공 공간내로 한정되며, 장치는 이식후에 장치로부터 리스페리돈을 소정 방출 속도로 제공하는,

국소 또는 전신적인 약리 효과를 제공하도록 장시간에 걸쳐 리스페리돈의 방출을 조절하기 위한 약물 전달 장치.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 적어도 하나의 활성 약제의 수 용해성과 일치하도록 선택된 조건하에서 컨디셔닝(conditioned) 및 프라이밍되는(primed) 약물 전달 장치.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체가 스테아르산인 약물 전달 장치.

청구항 15

제 8 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머가 하나 이상의 폴리올로부터 형성되며, 여기에서 폴리올의 일반 구조는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 약물 전달 장치:

$$-[O-(CH_2)_n]_x-O-;$$

$$O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-;$$ 및

$$O-[(CH_2)_6-CO_3]_n-(CH_2)-O-$$

청구항 16

제 15항에 있어서, 폴리올이 $-[O-(CH_2)_n]_x-O-$를 포함하고, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 평형 함수량은 약 5% 내지 약 200%인 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머의 평형 함수량이 적어도 약 15%인 방법.

청구항 18

제 15 항에 있어서, 리스페리돈이 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 149 ㎍/일의 0차 속도로 방출되는 방법.

청구항 19

제 15 항에 있어서, 폴리올이 $O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-$를 포함하고, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율은 약 1000 내지 약 92,000 psi인 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율이 약 2,300 psi인 방법.

청구항 21

제 19 항에 있어서, 리스페리돈이 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 146 ㎍/일의 0차 속도로 방출되는 방법.

청구항 22

제 15 항에 있어서, 폴리올이 $O-[(CH_2)_6-CO_3]_n-(CH_2)-O-$를 포함하고, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율은 약 620 내지 약 92,000 psi인 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율이 약 620 psi인 방법.

청구항 24

제 22 항에 있어서, 리스페리돈이 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 40 ㎍/일의 0차 속도로 방출되는 방법.

청구항 25

제 12 항에 있어서, 적어도 하나의 활성 약제의 소정 전달 속도를 확립하도록 적절한 컨디셔닝 및 프라이밍 파라미터가 선택될 수 있으며, 여기에서 프라이밍 파라미터는 시간, 온도, 컨디셔닝 매질 및 프라이밍 매질인 약물 전달 장치.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 2008년 9월 30일 출원된 미국 임시출원 제61/101,548호 및 2008년 11월 24일 출원된 미국 임시출원 제61/117,448호를 우선권으로 주장하며, 이들의 전체내용은 본 원에 참고로 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 배경

[0004] 뛰어난 생체적합성, 생체안정성 및 물리적 성질로 인해, 폴리우레탄 또는 폴리우레탄-함유 폴리머는 심박동기 도선, 인공 심장, 심장 판막, 스텐트 피복물, 인공 힘줄, 동맥 및 혈관을 비롯한 많은 이식형 장치를 제조하는데 사용되고 있다. 그러나, 폴리우레탄 이식형 장치를 사용하여 활성 약제를 전달하기 위한 제제는 약물을 0차 속도로 확산하도록 액체 매질이나 담체를 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 요약

[0006] 본 원에는 하나 이상의 활성 약제를 포함하는 고체 제제가 폴리우레탄 이식형 장치의 코어에 사용되어 활성 약제가 이식형 장치로부터 0차로 조절 방출될 수 있다는 예기치 않은 발견에 기초한 방법 및 조성물이 개시된다. 활성 약제 및 폴리우레탄 코팅은 다양한 물리적 파라미터를 기초로 선택될 수 있으며, 이어 이식형 장치로부터 활성제의 방출 속도는 임상 및/또는 시험관내 시험을 기초로 하여 임상적으로 관련된 방출 속도로 최적화될 수 있다.

[0007] 일 구체예는 폴리우레탄계 폴리머로 실질적으로 둘러싸인 리스페리돈 또는 그의 제제를 포함하는 이식형 장치를 대상내에 이식하는 것을 포함하여, 대상에 유효량의 리스페리돈을 포함하는 제제를 전달하는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머는 하나 이상의 폴리올로부터 형성되며, 여기에서, 폴리올의 일반 구조는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된다:

[0008] $-[O-(CH_2)_n]_x-O-$;

[0009] $O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-$; 및

[0010] $O-[(CH_2)_6-CO_3]_n-(CH_2)-O-$.

[0011] 본 원에 기술된 조성물 및 방법에 있어서, *n* 및 *x* 값은 약 1 내지 약 1,000,000; 약 2 내지 약 500,000; 약 5 내지 약 250,000; 및 약 10 내지 약 100,000의 정수값이다. 특정 구체예에 있어서, 폴리올은 $-[O-(CH_2)_n]_x-O-$를 포함하며, 여기에서, 폴리우레탄계 폴리머의 평형 함수량은 약 5% 내지 약 200%, 예를 들면, 적어도 약 15%이다. 특정 구체예에 있어서, 리스페리돈은 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 149 ㎍/일의 0차 속도로 방출된다. 특정 구체예에 있어서, 폴리올은 $O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-$를 포함하며, 여기에서, 폴리우레탄계 폴리머

의 굴곡 탄성율은 약 1000 내지 약 92,000 psi, 예를 들면, 약 2,300 psi이다. 특정 구체예에 있어서, 리스페리돈은 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 146 ㎍/일의 0차 속도로 방출된다. 특정 구체예에 있어서, 폴리올은 O-[$(CH_2)_6$-CO_3]$_n$-(CH_2)-O-를 포함하며, 여기에서, 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율(flex modulus)은 약 620 내지 약 92,000 psi, 예를 들면, 약 620 psi이다. 특정 구체예에 있어서, 리스페리돈은 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 40 ㎍/일의 0차 속도로 방출된다.

[0012] 일 구체예는 국소 또는 전신적인 약리 효과를 제공하도록 장시간에 걸쳐 리스페리돈의 방출을 조절하기 위한 약물 전달 장치에 관한 것으로, 이는 a) 중공 공간(hollow space)을 한정하도록 형성된 폴리우레탄계 폴리머; 및 b) 리스페리돈 및 임의로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 제제를 포함하는 고체 약물 제제를 포함하며, 상기 고체 약물 제제는 중공 공간내로 한정되며, 장치는 이식후에 장치로부터 리스페리돈을 소정 방출 속도로 제공한다. 특정 구체예에 있어서, 약물 전달 장치는 적어도 하나의 활성 약제의 수 용해성과 일치하도록 선택된 조건하에서 컨디셔닝(conditioned) 및 프라이밍된다(primed). 특정 구체예에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체는 스테아르산이다. 특정 구체예에 있어서, 폴리우레탄계 폴리머는 하나 이상의 폴리올로부터 형성되며, 여기에서 폴리올의 일반 구조는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된다:

[0013] -[O-$(CH_2)_n$]$_x$-O-;

[0014] O-$(CH_2$-CH_2-CH_2-$CH_2)_x$-O-; 및

[0015] O-[$(CH_2)_6$-CO_3]$_n$-(CH_2)-O- .

[0016] 특정 구체예에 있어서, 폴리올은 -[O-$(CH_2)_n$]$_x$-O-를 포함하며, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 평형 함수량은 약 5% 내지 약 43%, 예를 들면, 적어도 약 15%이다. 특정 구체예에 있어서, 리스페리돈은 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 149 ㎍/일의 0차 속도로 방출된다. 특정 구체예에 있어서, 폴리올은 O-$(CH_2$-CH_2-CH_2-$CH_2)_x$-O-를 포함하며, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율은 약 1000 내지 약 92,000 psi, 예를 들면, 약 2,300 psi이다. 특정 구체예에 있어서, 리스페리돈은 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 146 ㎍/일의 0차 속도로 방출된다. 특정 구체예에 있어서, 폴리올은 O-[$(CH_2)_6$-CO_3]$_n$-(CH_2)-O-를 포함하며, 여기에서 폴리우레탄계 폴리머의 굴곡 탄성율은 약 620 내지 약 92,000 psi, 예를 들면, 약 620 psi이다. 특정 구체예에 있어서, 리스페리돈은 이식형 장치의 표면적 ㎠당 약 40 ㎍/일의 0차 속도로 방출된다. 특정 구체예에 있어서, 적절한 컨디셔닝 및 프라이밍 파라미터는 적어도 하나의 활성 약제의 소정 전달 속도를 확립하도록 선택되며, 상기 프라이밍 파라미터는 시간, 온도, 컨디셔닝 매질 및 프라이밍 매질이다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 두 개방 단부를 구비한 이식물의 측면도이다.

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

도 3은 하나의 개방 단부를 구비한 이식물의 측면도이다.

도 4는 특정 로트내 재료의 균일성을 평가하기 위한 일환으로 튜빙 코일의 개시부, 중앙부 및 말단부를 구비한 튜빙 섹션으로 제조된 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 보여주는 그래프이다. 샘플은 1 년동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

도 5는 용출 매질로 염수 대 하이드록시프로필 베타셀룰로스 수용액(인산 완충염수중에 15%)을 사용한 경우 효과를 평가하기 위한 일환으로 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 보여주는 그래프이다. 샘플은 11 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

도 6a 및 6b는 친수성 및 소수성 폴리우레탄 물질로부터 활성제의 방출을 평가하기 위한 일환으로 Carbothane® PC-3595A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 4500 psi)과 Tecophilic® HP-60D-20 폴리우레탄 이식물(EWC, 14.9%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 비교한 그래프이다. 샘플은 Carbothane® 이식물에 대해 22 주동안 주 단위로

평가되었다. 샘플은 Tecophilic® 이식물에 대해 15 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다. 도 6B는 Tecophilic® HP-60D-20 폴리우레탄 이식물(EWC, 14.9%) 단독으로부터 15 주동안 주 단위에 기초한 리스페리돈의 방출 속도 그래프이다.

도 7은 Tecoflex® EG-80A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 1000 psi) 및 2개 등급의 Tecophilic® 폴리우레탄 이식물, HP-60D-35 및 HP-60D-60(각각 EWC, 23.6% 및 30.8%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 비교한 그래프이다. 모두 10 주동안 주 단위로 샘플링되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

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

도 9는 실시예 8에 기술된 비글견 연구에서 리스페리돈의 생체내 혈장 농도에 대한 그래프이다. 하부 플롯은 하나의 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다. 상부 플롯은 두개의 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(굴곡 탄성율 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다.

도 10은 Tecoflex® 및 Carbothane® 이식물로부터 리스페리돈의 시험관내 방출을 보여주는 그래프이다. 리스페리돈 제제를 포함하는 펠렛의 직경은 3.5 mm이고, 길이는 약 4.5 mm이며, 무게는 5.4 mg이다. 이식물은 저장소 길이가 약 39 내지 40 mm이고, 벽 두께가 0.2 mm이며, 내경이 3.6 mm이고, 총 길이가 약 45 mm이다.

도 11은 Tecoflex® 및 Carbothane® 이식물로부터 리스페리돈의 생체내 방출을 대조군과 비교하여 보여주는 그래프이다. 리스페리돈 제제를 포함하는 펠렛의 직경은 3.5 mm이고, 길이는 약 4.5 mm이고, 무게는 5.4 mg이다. 이식물의 저장소 길이는 약 39 내지 40 mm이고, 벽 두께는 0.2 mm이며, 내경은 3.6 mm이고, 총 길이는 약 45 mm이다.

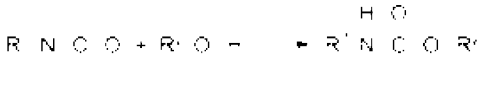
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 상세한 설명

[0019] 폴리우레탄계 폴리머의 우수한 특성을 이용하기 위한 것으로, 본 발명은 국소 또는 전신적인 약리 효과를 제공하도록 장시간에 걸쳐 약물을 속도 조절 방식으로 방출하기 위한, 약물 전달 장치로서 폴리우레탄계 폴리머의 용도에 관한 것이다. 약물 전달 장치는 저장소내에 약물의 전달 속도를 조절하는 폴리우레탄계 폴리머로 둘러싸인 원통형 저장소를 포함할 수 있다. 저장소는 하나 이상의 활성 성분 및, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제제, 예를 들면, 고체 제제를 함유한다. 담체는 폴리머를 통해 활성 성분을 용이하게 확산시키고, 저장소내 약물의 안정성을 확보하도록 제제화된다.

[0020] 폴리우레탄은 우레탄 결합으로 연결된 유기 단위 사슬로 이루어진 임의의 폴리머이다. 폴리우레탄 폴리머는 적어도 두 이소시아네이트 작용기를 함유하는 모노머를 적어도 두 알콜 그룹을 함유하는 다른 모노머와 촉매의 존재하에 반응시킴으로써 형성된다. 폴리우레탄 제제는 광범위 강성, 경도 및 밀도를 포괄한다.

일반적인 폴리우레탄 반응



[0021]

[0022] 폴리우레탄은 에폭사이드, 불포화 폴리에스테르 및 페놀류를 포함하는 "반응 폴리머"로 불리는 부류의 화합물이다. 우레탄 결합은 이소시아네이트 그룹, -N=C=O와 하이드록실 (알콜) 그룹, -OH의 반응으로 생성된다. 폴리우레탄은 촉매 및 다른 첨가제의 존재하에서 폴리이소시아네이트와 폴리알콜(폴리올)의 중부가 반응으로 생성된다. 이 경우, 폴리이소시아네이트는 2 이상의 이소시아네이트 작용기, $R-(N=C=O)_{n\geq 2}$를 가지는 분자이며,

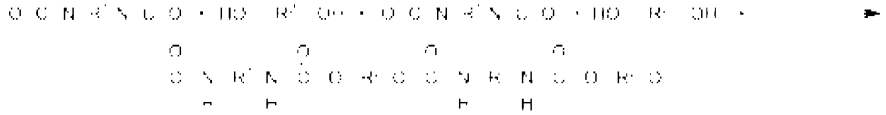
폴리올은 2 이상의 하이드록실 작용기, $R'-(OH)_{n\geq 2}$를 가지는 분자이다. 반응 생성물은 우레탄 결합, -RNHCOOR'-를 가지는 폴리머이다. 이소시아네이트는 활성 수소를 가지는 어떤 분자와도 반응한다. 중요하게도, 이소시아네이트는 물과 반응하여 우레아 결합 및 이산화탄소 가스를 생성하며; 이들은 또한 폴리에테르아민과 반응하여 폴리우레아를 형성한다.

[0023] 폴리우레탄은 액체 이소시아네이트와 폴리올, 촉매 및 기타 첨가제의 액체 블렌드를 반응시킴으로써 상업적으로 생성된다. 이들 두 성분은 폴리우레탄 시스템, 또는 간단히 시스템으로 칭해진다. 이소시아네이트는 보통 북아메리카에서 "A-측(side)" 또는 단순히 "이소"로 불리며, 시스템의 강성 백본(또는 "경질 세그먼트")을 나타낸다. 폴리올 및 기타 첨가제의 블렌드는 보통 "B-측" 또는 "폴리"로 불리며, 시스템의 작용 부분(또는 "연질 세그먼트")을 나타낸다. 이러한 혼합물은 또한 "수지" 또는 "수지 블렌드"로 불릴 수도 있다. 수지 블렌드 첨가제는 사슬 연장제, 가교제, 계면활성제, 난연제, 취입제, 안료 및 충전제를 포함할 수 있다. 약물 전달 응용시, "연질 세그먼트"는 폴리머를 통해 활성 약제 성분(API)의 확산성을 결정하는 특성을 부여하는 폴리머 부분을 나타낸다.

[0024] 이들 물질의 탄성적 특성은 폴리머의 경질 및 연질 코폴리머 세그먼트의 상 분리로 유도되며, 우레탄 경질 세그먼트 도메인은 무정형 폴리에테르 (또는 폴리에스테르) 연질 세그먼트 도메인간의 가교제로 작용한다. 이러한 상 분리는 주로 비극성 저융점 연질 세그먼트가 극성 고융점 경질 세그먼트와 비상용성이기 때문에 일어난다. 고분자량 폴리올로부터 형성되는 연질 세그먼트는 이동성이며, 보통은 코일 형상으로 존재하는 반면에, 이소시아네이트 및 사슬 연장제로부터 형성되는 경질 세그먼트는 강성이며 부동성이다. 경질 세그먼트는 연질 세그먼트에 공유 결합하기 때문에, 이들은 폴리머 사슬의 연성 유동을 억제하여 탄성 리질리언시(resiliency)를 만들게 된다. 기계적 변형시, 연질 세그먼트 부분은 코일이 풀림으로써 스트레스를 받게되고, 경질 세그먼트는 스트레스 방향으로 정렬되기 시작한다. 이러한 경질 세그먼트의 재배향 및 이에 따른 강력한 수소-결합은 높은 인장 강도, 신장 및 내인열 값에 기여한다.

[0025] 중합 반응은 삼차 아민, 예를 들어, 디메틸사이클로헥실아민 등, 및 유기 금속성 화합물, 예를 들어, 디부틸틴 디라우레이트 또는 비스무스 옥타노에이트 등에 의해 촉매화된다. 또한, 촉매는 우레탄(겔) 반응[예를 들어, 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO 또는 TEDA로도 불림)], 또는 우레아(취입) 반응[예컨대 비스-(2-디메틸아미노에틸)에테르], 또는 특히 이소시아네이트 삼량체화 반응[예컨대 포타슘 옥타노에이트] 선호 여부에 준해 선택될 수 있다.

디이소시아네이트와 폴리올의 반응으로 형성된 폴리우레탄 폴리머



[0026]

[0027] 폴리우레탄 폴리머를 형성하는 데에는 2 이상의 작용기를 가지는 이소시아네이트가 필요하다. 볼륨식(volume wise), 방향족 이소시아네이트가 전세계 디이소시아네이트 생산의 대부분을 차지한다. 지방족 및 지환식 이소시아네이트는 또한 폴리우레탄 물질에 중요한 빌딩 블록(building block)이나, 부피는 훨씬 작다. 여기에는 많은 이유가 있다. 첫째, 방향족-결합 이소시아네이트 그룹은 지방족 보다 훨씬 더 반응적이다. 둘째로, 방향족 이소시아네이트의 사용이 더 경제적이다. 지방족 이소시아네이트는 최종 생성물에 특별한 성질이 필요한 경우에만 사용된다. 예를 들자면, 안정한 경질 코팅 및 엘라스토머는 지방족 이소시아네이트로 얻을 수 있다. 지방족 이소시아네이트는 또한 고유 안정성 및 탄성성으로 인해 폴리우레탄 생체물질을 생산하는데 유리하다.

[0028] 지방족 및 지환식 이소시아네이트의 예로는 예를 들어, 1,6-헥사메틸렌 디이소시아네이트(HDI), 1-이소시아네이토-3-이소시아네이토메틸-3,5,5-트리메틸사이클로헥산(이소포론 디이소시아네이트, IPDI) 및 4,4'-디이소시아네이토 디사이클로헥실메탄(H12MDI)을 들 수 있다. 이들은 안정한 경질 비황변 폴리우레탄 코팅 및 엘라스토머를 생산하는데 사용된다. H12MDI 예비폴리머는 광투명성 및 내가수분해성을 지니는 고성능 코팅 및 엘라스토머를 생산하는데 사용된다. Tecoflex®, Tecophilic® 및 Carbothane® 폴리우레탄은 모두 H12MDI 예비폴리머로부터 제조된다.

[0029] 폴리올은 개시제 및 모노머 빌딩 블록으로부터 제조된 고분자량 물질이며, 폴리우레탄 시스템으로 도입된 경우, 폴리머의 "연질 세그먼트"를 나타낸다. 이들은 대부분 에폭사이드(옥시란)와 활성 수소-함유 개시 화합물의 반응으로 제조된 폴리에테르 폴리올, 또는 다작용성 카복실산 및 하이드록실 화합물의 중축합으로 제조된 폴리에스테르 폴리올로 용이하게 분류된다.

[0030] Tecoflex® 폴리우레탄, Tecogel® 폴리우레탄 및 Tecophilic® 폴리우레탄은 지환식 폴리머이며, 폴리에테르계 폴리올로부터 제조된 타입을 가진다. Tecoflex® 폴리우레의 경우, 폴리올 세그먼트의 일반 구조는 다음과 같이 나타내어진다:

[0031] $$O-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_x-O-$$

[0032] 상기 식에서, "x"의 증가는 유연성 증가(곡률 탄성율; "FM" 감소)를 나타내며, 약 1000 내지 92,000 psi 범위의 FM을 산출한다. 이들 물질로부터 약물이 방출된다는 관점에서, FM이 증가함에 따라 상대적으로 소수성인 API의 방출이 감소한다. 본 원에 기술된 조성물 및 방법에 있어서, *x* 값은 약 1 내지 약 1,000,000; 약 2 내지 약 500,000; 약 5 내지 약 250,000; 및 약 10 내지 약 100,000의 정수값이다. 또 다른 구체예에 있어서, *x*는 약 2 내지 500, 약 2 내지 100, 약 5 내지 50 및 10 내지 30 범위일 수 있다.

[0033] Tecophilic® (친수성) 또는 Tecogel® 폴리우레탄의 경우, 폴리올 세그먼트의 일반 구조는 다음과 같이 나타내어진다:

[0034] $$-[O-(CH_2)_n]_x-O-$$

[0035] 상기 식에서, "n" 및 "x" 증가는 친수성 변동을 나타내며, 약 5% 내지 200% 범위의 평형 함수량(%EWC)을 산출한다. 본 원에 기술된 조성물 및 방법에 있어서, *n* 및 *x* 값은 약 1 내지 약 1,000,000; 약 2 내지 약 500,000; 약 5 내지 약 250,000; 및 약 10 내지 약 100,000의 정수값이다. 또 다른 구체예에 있어서, *n* 및 *x*는 동일하거나 상이한 값일 수 있으며, 약 2 내지 500, 약 2 내지 100, 약 5 내지 50 및 10 내지 30이다. 이들 물질로부터 약물이 방출된다는 관점에서, %EWC가 증가함에 따라 상대적으로 친수성인 API의 방출이 증가한다.

[0036] 특수 폴리올은, 예를 들어, 폴리카보네이트 폴리올, 폴리카프로락톤 폴리올, 폴리부타디엔 폴리올 및 폴리설파이드 폴리올을 포함한다.

[0037] Carbothane® 폴리우레탄은 지환식 폴리머로서, 폴리카보네이트계 폴리올로부터 생성된 타입을 가진다. 폴리올 세그먼트의 일반 구조는 다음과 같이 나타내어진다:

[0038] $$O-[(CH_2)_6-CO_3]_n-(CH_2)-O-$$

[0039] 상기 식에서, "n"의 증가는 유연성 증가(FM 감소)를 나타내며, 약 620 내지 92,000 psi 범위의 FM을 산출한다. 본 원에 기술된 조성물 및 방법에 있어서, *n* 값은 약 1 내지 약 1,000,000; 약 2 내지 약 500,000; 약 5 내지 약 250,000; 및 약 10 내지 약 100,000의 정수값이다. 또 다른 구체예에 있어서, *n*은 약 2 내지 500, 약 2 내지 100, 약 5 내지 50 및 10 내지 30 범위일 수 있다. 이들 물질로부터 약물이 방출된다는 관점에서, FM이 증가함에 따라 상대적으로 소수성인 API의 방출이 감소할 것이다.

[0040] 사슬 연장제 및 가교제는 폴리우레탄 섬유, 엘라스토머, 접착제 및 특정 인테그랄 스킨(integral skin) 및 미소세포 폼의 폴리머 형태에 중요한 역할을 하는 저분자량 하이드록실- 및 아민-말단 화합물이다. 사슬 연장제의 예로서는 예를 들어, 에틸렌 글리콜, 1,4-부탄디올(1,4-BDO 또는 BDO), 1,6-헥산디올, 사이클로헥산 디메탄올 및 하이드로퀴논 비스(2-하이드록시에틸) 에테르(HQEE)를 들 수 있다. 이들 글리콜은 모두 상 분리가 용이하고, 명확히 규정된 경질 세그먼트 도메인을 형성하며, 용융 가공성인 폴리우레탄을 형성한다. 이들은 모두 열가소성 폴리우레탄에 적합하나, 유도된 비스-페닐 우레탄이 고 경질 세그먼트 수준에서 바람직하지 않은 분해를 겪기 때문에 에틸렌 글리콜은 제외된다. Tecophilic®, Tecoflex® 및 Carbothane® 폴리우레탄은 모두 1,4-부탄디올을 사슬 연장제로 사용한다.

[0041] 본 발명은 치료 효과를 극대화하고 원치않는 부작용을 최소화하기 위해서 방출 속도 조절(예를 들면, 0차 방출 속도), 치료를 종료할 필요가 있는 경우 장치 회수 용이성, 흡수 변동성이 적은 생체이용성 및 일차 통과 대사

비존재와 같은 목적을 이룰 수 있는 약물 전달 장치를 제공한다.

[0042] 약물의 방출 속도는 원통형 저장소 장치(캐트리지)에 적합한 픽의 확산 법칙(Fick's Law of Diffusion)으로 제어된다. 하기 식은 서로 다른 파라미터간 관계를 기술한다:

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

[0043]

[0044] 상기 식에서,

[0045] dM/dt는 약물 방출 속도이고;

[0046] h는 충전된 장치 부분의 길이이며;

[0047] △C는 저장소 벽을 통한 농도 구배이고;

[0048] r_o/r_i는 장치의 외반경 대 내반경의 비이며;

[0049] p는 사용한 폴리머의 침투계수이다.

[0050] 침투계수는 주로 폴리머의 친수성 또는 소수성, 폴리머 구조 및 약물과 폴리머의 상호작용으로 조절된다. 폴리머 및 활성 성분이 선택되기만 하면, p는 상수이고, 원통형 장치가 생성되기만 하면, h, r_o 및 r_i는 고정되며 일정하게 유지된다. △C는 일정하게 유지된다.

[0051] 장치의 기하구조를 가능한 정밀하게 유지하기 위하여, 장치, 예를 들면, 원통형 장치는 열가소성 폴리우레탄 폴리머의 경우 정밀 압출 또는 정밀 성형 공정, 및 열경화성 폴리우레탄 폴리머의 경우 반응 사출 성형 또는 스핀 캐스팅 공정으로 제조될 수 있다.

[0052] 캐트리지는 한쪽 단부가 폐쇄되거나 양 단부가 개방된 채로 제조될 수 있다. 개방 단부는, 예를 들어, 평활한 단부 및 단단한 밀봉을 위해 사전 제작된 말단 플러그(들), 또는 열가소성 폴리우레탄의 경우에는, 당업자들에게 주지된 가열 봉합 기술로 막을 수 있다. 활성제 적재를 극대화하기 위해 고체 활성제 및 담체를 펠렛형으로 압축할 수 있다.

[0053] 이식물의 위치를 식별하기 위해서, 방사선 불투과성 물질을 저장소에 삽입하거나, 캐트리지를 봉합하기 위해 사용되는 말단 플러그에 위치시켜 전달 장치로 도입할 수 있다.

[0054] 캐트리지가 충전 저장소를 갖는 양 단부상에서 봉합되면, 이들은 일정한 전달 속도를 확보하기 위해 적절한 시간동안 임의로 컨디셔닝 및 프라이밍될 수 있다.

[0055] 약물 전달 장치의 컨디셔닝은 활성제(약물)를 저장소를 둘러싼 폴리우레탄계 폴리머에 적재하는 것을 포함한다. 프라이밍은 약물이 폴리우레탄계 폴리머에 적재되는 것을 중단시킴으로써 이식물이 실제 사용되기 전 활성제의 손실을 방지한다. 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 활성제, 온도 및 수행 매질에 좌우된다. 컨디셔닝 및 프라이밍 조건은 일부 경우에 동일할 수 있다.

[0056] 약물 전달 장치의 제조공정에서 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 특정 약물의 방출을 예정 속도로 제공하도록 행해진다. 친수성 약물을 함유하는 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 수성 매질, 예를 들면, 식염수에서 행해질 수 있다. 소수성 약물을 함유하는 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 일반적으로 소수성 매질, 예를 들어, 유성 매질에서 수행된다. 컨디셔닝 및 프라이밍 단계는 세가지 특정 인자, 즉 온도, 매질 및 시간을 조절함으로써 수행될 수 있다.

[0057] 당업자라면 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계가 장치가 놓이는 매질에 영향을 받을 것임을 알 것이다. 친수성 약물은 예를 들어, 수용액, 예를 들면, 식염수에서 컨디셔닝 및 프라이밍될 수 있다. 약물 전달 장치를 컨디셔닝 및 프라이밍하는데 사용되는 온도는 광범위 온도로 달라질 수 있으며, 예를 들면, 약 37 ℃이다.

[0058] 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍에 이용되는 시간은 특정 이식물 또는 약물에 대해 원하는 방출 속도에 따라서 약 1 일 내지 수 주로 달라질 수 있다. 원하는 방출 속도는 펠렛 제제에 사용되는 특정 약제와 관련하여 당업자들이 결정한다.

[0059] 당업자들이라면 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계가 이식물내에 함유된 약물의 방출 속도를 최적화한다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 약물 전달 장치의 컨디셔닝 및 프라이밍에 시간 소요가 짧을수록 더 장시간의 컨디셔닝 및 프라이밍 단계를 거친 유사 약물 전달 장치에 비해 약물의 방출 속도가 저하된다.

[0060] 컨디셔닝 및 프라이밍 단계에서의 온도가 또한 방출 속도에 영향을 미칠 것이며, 온도가 낮을수록 고온 처리를 거친 유사 약물 전달 장치에 비해 약물의 방출 속도가 저하된다.

[0061] 유사하게 수용액, 예를 들면, 식염수의 경우, 용액의 염화나트륨이 약물 전달 장치에 대해서 어떤 타입의 방출 속도가 얻어질지를 결정한다. 보다 구체적으로, 염화나트륨의 함량이 낮을수록 컨디셔닝 및 프라이밍 단계를 거친 염화나트륨 함량이 더 높은 약물 전달 장치에 비해 약물의 방출 속도가 높아진다.

[0062] 컨디셔닝 및 프라이밍 단계의 주된 차이가 컨디셔닝 및 프라이밍 매질이 소수성 매질, 더욱 구체적으로 유성 매질인 소수성 약물에 동일한 조건이 적용된다.

[0063] 리스페리돈 전달은 예를 들어, 정신분열병, 조증 상태, 양극석 장애, 과민성, 자폐, 강박반응성 장애, 정신병적 소견을 보이거나 보이지 않는 중증 치료 저항성 우울증, 뚜렛 증후군, 아동 파탄행동 장애; 및 섭식 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 리스페리돈은 "비정형 신경이완제"로 알려진 항정신병 약물의 일종에 속한다. 이는 강력한 도파민 길항제이다. 이는 D2 도파민성 수용체에 고친화성이다. 이는 수개의 5-HT(세로토닌) 수용체 서브타입에서 작용한다. 이들은 체중 증가에 연루되는 5-HT2C, 항정신병 작용에 연루되는 5-HT2A 및 5-HT1A에서의 작용을 통해 비정형 신경이완제로 경험하게 되는 일부 추체외로 부작용 경감이다. 후자의 작용으로 뇌의 중피질 뉴런으로부터 도파민 방출이 증가하게 된다. 혈중 리스페리돈의 유효 수준은 공지 및 확립되었으며, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 10 ng/ml, 약 0.5 내지 약 8 ng/ml 또는 약 1.0 내지 약 5 ng/ml 범위일 수 있다.

[0064] 당업자들이라면 이식물의 각종 인자를 변경하여 리스페리돈 방출을 조정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 실시예에서 입증된 바와 같이, 상이한 부류의 폴리우레탄은 상이한 방출 속도의 리스페리돈을 제공한다. 또한, 폴리우레탄 부류에서, 폴리우레탄의 EWC 및/또는 굴곡 탄성율을 변화시켜 상이한 리스페리돈 방출 속도를 이룰 수 있다. 그밖에, 당업자들이라면 이식물의 크기를 증감시켜 이식물의 표면적을 변화시킴으로써 이식물로부터 리스페리돈의 방출 속도를 변경시킬 수 있다. 이러한 변경에 따라 방출 속도는 생리학적-관련 범위내, 예를 들면, 약 0.001 내지 약 15 mg/일, 약 0.1 내지 약 15 mg/일, 약 1 내지 약 12.5 mg/일, 약 7.5 내지 약 12.5 mg/일 또는 약 12.5 mg/일로 이어질 수 있다. 예를 들어, 리스페리돈 제제에 함유된 부형제의 양 및 종류를 조정함으로써 이식물로부터 방출 속도가 또한 변경될 수 있다.

[0065] 리스페리돈의 생리학적 방출 속도를 이룬 이식물은 그 크기가, 예를 들어, 사용한 폴리우레탄 종류에 따라 달라질 수 있다. 원통형 이식물은, 예를 들어, 내경이 약 1 mm 내지 약 10 mm, 약 1.5 mm 내지 약 5 mm, 약 1.8 mm 내지 약 3.6 mm, 약 3.6 mm 또는 약 1.8 mm 범위일 수 있다. 이식물은 길이가 예를 들어, 약 5 mm 내지 약 100 mm, 약 7.5 mm 내지 약 50 mm, 약 10 mm 내지 약 40 mm, 약 15 mm 내지 약 30 mm, 약 37 mm, 약 40 mm 또는 약 15.24 mm 범위일 수 있다.

[0066] 본 발명은 생물학적 활성 화합물을 장시간동안 속도 조절 방식으로 전달하기 위한 이식형 약물 장치를 형성하도록 폴리우레탄계 폴리머, 열가소성 수지 또는 열경화성 수지를 적용하는 것에 중점을 둔다. 폴리우레탄 폴리머는, 예를 들어, 사용된 폴리우레탄 유형에 따라, 압출, (반응) 사출 성형, 압축 성형, 또는 스핀-캐스팅(참조예: 미국 특허 제5,266,325호 및 5,292,515호)을 통해 하나 이상의 개방 단부를 구비한 원통형 중공관으로 제조될 수 있다.

[0067] 열가소성 폴리우레탄은 압출, 사출 성형 또는 압축 성형을 통해 가공될 수 있다. 열경화성 폴리우레탄은 반응 사출 성형, 압축 성형, 또는 스핀-캐스팅을 통해 가공될 수 있다. 원통형 중공관의 치수는 가능한 정밀하여야 한다.

[0068] 폴리우레탄계 폴리머는 다작용성 폴리올, 이소시아네이트 및 사슬 연장제로부터 합성된다. 각 폴리우레탄의 특성은 그의 구조에 기인할 수 있다.

[0069] 열가소성 폴리우레탄은 마크로디올, 디이소시아네이트, 및 이작용성 사슬 연장제로 제조된다(예: 미국 특허 제4,523,005호 및 5,254,662호). 마크로디올은 연질 도메인을 구성한다. 디이소시아네이트 및 사슬 연장제는 경질 도메인을 구성한다. 경질 도메인은 폴리머에 대한 물리적 가교 부위로 제공된다. 이들 두 도메인의 비를 변화시킴으로써 폴리우레탄의 물리적 특성, 예를 들면, 굴곡 탄성율을 변경시킬 수 있다.

[0070] 열경화성 폴리우레탄은 다작용성(이작용성 초과) 폴리올 및/또는 이소시아네이트 및/또는 사슬 연장제로 제조될

수 있다(예: 미국 특허 제4,386,039호 및 4,131,604호). 열경화성 폴리우레탄은 또한 화학적 가교가 일어나도록 폴리머 사슬내에 불포화 결합, 적절한 가교제 및/또는 개시제를 도입함으로써 제조될 수도 있다(예: 미국 특허 제4,751,133호). 가교 부위 및 분산 방법을 조절함으로써 활성제의 방출 속도를 조절할 수 있다.

[0071] 목적하는 특성에 따라, 폴리올 백본의 변경을 통해 상이한 작용기가 폴리우레탄 폴리머 사슬에 도입될 수 있다. 장치가 수용성 약물을 전달하기 위해 사용되는 경우에는, 폴리머의 친수성을 증가시키기 위해 이온성, 카복실, 에테르 및 하이드록실 그룹과 같은 친수성 펜던트(pendant) 그룹이 폴리올로 도입된다(예: 미국 특허 제4,743,673호 및 5,354,835호). 장치가 소수성 약물을 전달하기 위해 사용되는 경우에는, 폴리머의 소수성을 증가시키기 위해 알킬, 실록산 그룹과 같은 소수성 펜던트 그룹이 폴리올로 도입된다(예: 미국 특허 제6,313,254호). 활성제의 방출 속도는 또한 폴리우레탄 폴리머의 친수성/소수성으로 조절될 수 있다.

[0072] 열가소성 폴리우레탄의 경우, 물리적인 치수가 일치하는 두개의 개방 단부 중공관을 제공하도록 정밀 압출 및 사출 성형을 선택하는 것이 바람직하다(도 1). 저장소는 활성제 적재량을 최대화시키기 위하여 활성제 및 담체를 함유하는 적절한 제제에 자유로이 적재되거나 사전 제작된 펠렛에 충전될 수 있다. 한쪽 개방 단부는 먼저 제제를 중공관에 적재하기 전에 봉합되어야 한다. 두 개방 단부를 봉합하기 위하여, 두개의 사전 제작된 말단 플러그(도 2)가 사용될 수 있다. 봉합 단계는 열 또는 용매나, 단부를, 바람직하게는 영구적으로 봉합하기 위한 임의의 다른 수단을 적용하여 수행될 수 있다.

[0073] 열경화성 폴리우레탄의 경우에는, 경화 메카니즘에 따라 정밀 반응 사출 성형 또는 스핀 캐스팅을 선택하는 것이 바람직하다. 경화 메카니즘이 열을 이용하여 수행되는 경우에는 반응 사출 성형이 이용되며, 경화 메카니즘이 광 및/또는 열을 이용하여 수행되는 경우에는 스핀 캐스팅이 이용된다. 하나의 개방 단부를 구비한 중공관(도 3)은, 예를 들어, 스핀 캐스팅으로 제조될 수 있다. 두개의 개방 단부를 구비한 중공관은, 예를 들어, 반응 사출 성형으로 제조될 수 있다. 저장소는 열가소성 폴리우레탄과 동일한 방식으로 적재될 수 있다.

[0074] 개방 단부를 봉합하기 위하여, 적절한 광-개시 및/또는 열-개시 열경화성 폴리우레탄 제제를 이용하여 개방 단부를 충전할 수 있으며, 이는 광 및/또는 열로 경화된다. 예를 들어, 사전 제작된 말단 플러그 및 개방 단부 사이의 계면에 적절한 광-개시 및/또는 열-개시 열경화성 폴리우레탄 제제를 적용하고, 이를 광 및/또는 열이나, 또는 단부를, 바람직하게는 영구적으로 봉합하기 위한 임의의 다른 수단으로 경화시킴으로써, 사전 제작된 말단 플러그가 또한 개방 단부를 봉합하기 위해 이용될 수도 있다.

[0075] 최종 공정은 활성제에 필요한 전달 속도를 이루기 위한 이식물의 컨디셔닝 및 프라이밍을 포함한다. 활성 성분의 타입, 즉 친수성 또는 소수성에 따라, 적절한 컨디셔닝 및 프라이밍 매질이 선택된다. 친수성 활성제에는 수성 매질이 바람직하고, 소수성 활성제에는 유성 매질이 바람직하다.

[0076] 당업자가 익히 알고 있는 바와 같이, 본 발명의 바람직한 구체예에는 그의 범주를 벗어나지 않고 다양하게 변경이 가해질 수 있다. 본 원에 포함된 모든 것은 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 한정할 의도는 아닌 것으로 이해하여야 한다.

[0077] **실시예**

[0078] 실시예 1

[0079] Tecophilic® 폴리우레탄 폴리머 튜브는 써머딕스 폴리머 프로덕츠사(Thermedics Polymer Products)에서 공급한 것이며, 정밀 압출 공정으로 제조된 것이다. Tecophilic® 폴리우레탄은 건조 수지 중량에 대해 150% 이하의 상이한 평형 함수량(EWC)으로 제제화될 수 있는 지방족 폴리에테르계 열가소성 폴리우레탄의 일종이다. 압출 등급 제제는 열성형된 튜빙 또는 다른 구성성분의 최대 물리적 성질을 제공하도록 설계되며, 말단 캡 구조는 도 1 내지 3에 도시되었다.

[0080] 써머딕스 폴리머 프로덕츠사로부터 입수할 수 있는 폴리머의 물리적 데이터를 하기에 제공하였다(미국 재료 시험협회(American Society for Testing and Materials(ASTM)에서 제시하는 바와 같이 시험 수행, 표 1).

[0081] 표 1

대표적인 Tecophilic® 물리적 시험 데이터

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

[0082]

[0083] 실시예 2

[0084] 표 2A 내지 2C는 상이한 3종 폴리우레탄 화합물(Tecophilic®, Tecoflex® 및 Carbothane®)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 예시한다. 방출 속도를 이식물의 표면적에 정규화하여 다양한 이식형 장치의 미미한 크기 차이를 조정한다. Log P 값으로 알 수 있는 바와 같이, 리스페리돈은 소수성(물에 잘 용해되는 편이 아님)인 것으로 판단된다; 제공된 데이터상, 약 2.0을 초과한 Log P 값은 수용액에 난용성인 것으로 간주한다. 폴리우레탄은 수용성 약제에 다양한 친화성을 보이고 가요성이 다양하게 선택하였다(굴곡 탄성율 변동으로 제시).

[0085] 본 원에 기술된 장치 및 방법에 유용한 폴리우레탄의 응용시, 폴리우레탄은 리스페리돈 제제를 전달하는데 적합한 물리적 특성을 나타낸다. 폴리우레탄은 입수할 수 있거나, 또는 예를 들어, 특정 범위의 EWC 또는 굴곡 탄성율을 가지도록 제조될 수 있다(표 2). 표 2A 내지 2C는 폴리우레탄 화합물로부터 다양한 활성 성분에 대해 정규화된 방출 속도를 나타낸다. 표 2D 내지 2F는 이식물 조성과 함께, 동일한 활성 성분에 대한 비정규화 방출 속도를 나타낸다.

[0086] 표 2a

	폴리우레탄 타입	Tecophilic				
	폴리우레탄 등급	HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
	%EWC / 굴곡 탄성율	31% EWC	24% EWC	15% EWC	8.7% EWC	5.5% EWC
활성제	상대 수용성					
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	–	–	149 μg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 28.5 mg API	–	–

[0087]

[0088] 표 2b

	폴리우레탄 타입	Tecoflex		
	폴리우레탄 등급	EG-85A	EG 100A	EG-65D
	%EWC / 굴곡 탄성율	F.M.: 2,300	F.M.: 10,000	F.M.: 37,000
활성제	상대 수용성			
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	146 μg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 27.9 mg API	7.6 μg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 29.8 mg API	1.9 μg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 29.7 mg API

[0089]

[0090] 표 2c

	폴리우레탄 타입	Carbothane	
	폴리우레탄 등급	PC-3575A	PC-3595A
	%EWC / 굴곡 탄성율	F.M.: 620	F.M.: 4,500
활성제	상대 수용성		
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	40 μg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 27.8 mg API	11 μg/일/cm² 10% CC, 2% SA, 29.7 mg API

[0091]

[0092] 표 2d

	폴리우레탄	Tecophilic				
	등급	HP-60D-60	HP-60D-35	HP-60D-20	HP-60D-10	HP-60D-05
	%EWC	31% EWC	24% EWC	15% EWC	8.7% EWC	5.5% EWC
활성제	상대 수용성					
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	–	–	150 μg/일 ID: 1.80 mm 벽: 0.30 mm L: 15.24 mm 1.005 cm²	–	–

[0093]

[0094] 표 2e

	폴리우레탄 타입	Tecoflex		
	폴리우레탄 등급	EG-85A	EG 100A	EG-65D
	굴곡 탄성율	F.M.: 2,300	F.M.: 10,000	F.M.: 37,000
활성제	상대 수용성			
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	150 μg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 16.0 mm 1.030 cm²	8 μg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 16.4 mm 1.056 cm²	2 μg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 16.2 mm 1.043 cm²

[0095]

[0096] 표 2f

	폴리우레탄 타입	Carbothane	
	폴리우레탄 등급	PC-3575A	PC-3595A
	굴곡 탄성율	F.M.: 620	F.M.: 4,500
활성제	상대 수용성		
리스페리돈 (M.W. 410)	Log P = 3.28	40 μg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 15.6 mm 1.004 cm²	11 μg/일 ID: 1.85 mm 벽: 0.20 mm L: 16.2 mm 1.043 cm²

[0097]

[0098] 수성 환경중에 활성 약제의 용해도는 그의 분배 계수(수상중에 화합물의 농도 대 비혼화성 용매중에 화합물의 농도비로 정의됨)를 기초로 하여 측정되고 예측될 수 있다. 분배 계수(P)는 물질이 액체(오일)와 물 사이에 얼마나 잘 분배되는지를 보여주는 척도이다. P에 기초한 용해도 측정은 종종 Log P로 주어진다. 일반적으로, 용해도는 Log P 및 융점(화합물의 크기 및 구조에 영향을 받음)으로 결정된다. 전형적으로, Log P 값이 작을수록, 화합물이 물에 더 잘 용해된다. 그러나, Log P 값이 높아도 예를 들면, 그의 융점이 낮으면 화합물이 잘 용해될 수 있다. 마찬가지로, 융점이 높은 저 Log P 화합물은 매우 불용성일 가능성이 있다.

[0099] 주어진 폴리우레탄에 대한 굴곡 탄성율은 스트레스(stress) 대 스트레인(strain) 비이다. 이는 화합물의 "강성(stiffness)" 척도이다. 강성은 전형적으로 파스칼(Pa) 또는 파운드/inch^2(psi)로 표시된다.

[0100] 폴리우레탄 화합물로부터 활성 약제의 용출비는 예를 들어, 폴리우레탄의 상대 소수성/친수성(예를 들어, logP로 제시됨), 폴리우레탄의 상대 강성(예를 들어, 굴곡 탄성율로 제시됨), 및/또는 방출되는 활성 약제의 분자량을 비롯하여 각종 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0101] 실시예 3

[0102] 폴리우레탄 이식형 장치로부터 리스페리돈의 용출

[0103] 도 5 내지 10은 다양한 이식형 장치로부터 다양한 시간에 걸쳐 리스페리돈의 용출 프로파일을 나타내는 그래프이다.

[0104] 특정 로트내 재료의 균일성을 평가하기 위한 일환으로 튜빙 코일의 개시부, 중앙부 및 말단부를 구비한 튜빙 섹션으로 제조된 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 5). 샘플은 1 년동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

[0105] 용출 매질로 염수 대 하이드록시프로필 베타셀룰로스 수용액(인산 완충염수중에 15%)을 사용한 경우 효과를 평가하기 위한 일환으로 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 6). 샘플은 11 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

[0106] 친수성 및 소수성 폴리우레탄 물질로부터 활성제의 방출을 평가하기 위한 일환으로 Carbothane® PC-3595A 폴리우레탄 이식물(F.M. 4500 psi)과 Tecophilic® HP-60D-20 폴리우레탄 이식물(EWC, 14.9%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 7A 및 7B). 샘플은 Carbothane® 이식물에 대해 22 주동안 주 단위로 평가되었다. 샘플은 Tecophilic® 이식물에 대해 15 주동안 주 단위로 평가되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

[0107] Tecoflex® EG-80A 폴리우레탄 이식물(F.M. 1000 psi) 및 2개 등급의 Tecophilic® 폴리우레탄 이식물, HP-60D-35 및 HP-60D-60(각각 EWC, 23.6% 및 30.8%)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다(도 8). 모두 10 주동안

주 단위로 샘플링되었다. 모든 이식물은 기하 구조 및 약물 적재량이 동등하였다.

[0108] 실시예 4에 기술된 비글견 연구에 사용된 이식물에 대해 시험관내 대조군으로 제공되는 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)로부터 리스페리돈의 방출 속도를 구하였다. 이들 이식물의 시험관내 용출 연구는 생체내-시험관내 상관관계를 평가하기 위한 일환으로 대상 이식물의 이식 당일에 개시되었다.

[0109] 실시예 4

[0110] 비글견에서 리스페리돈을 함유하는 폴리우레탄 피하 이식 장치의 평가

[0111] 본 연구에서는 1 또는 2개의 이식물로부터 리스페리돈의 혈중 수준 및 이식물의 약물 방출 기간에 대해 조사한다. 리스페리돈 함유 펠렛을 포함하는 폴리우레탄계 이식형 장치를 비글견에 이식하여 리스페리돈의 생체내 방출 속도를 측정하였다. 샘플 분석 결과를 표 3 및 도 10에 요약하여 나타내었다. 리스페리돈은 3 개월 말미에도 개 혈장중에 고 수준으로 존재한다. 본 연구는 WCFP의 표준 작업 절차(SOP), 프로토콜 및 임의의 프로토콜 수정에 따라 수행되었다. 모든 절차는 실험동물 사용 관리(Care and Use of Laboratory Animal)(National Research Center, National Academy Press, Washington, DC, 1996) 가이드에 따라 수행되었고, WCFP내 실험동물 사용관리 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받았다.

[0112] 이식물은 초기에 약 80 mg의 리스페리돈을 함유하였으며, 3 개월동안 약 130 mcg/일을 전달하도록 설계되었다. 시험 물질을 사용전에 2 내지 8 ℃에서 보관하였다.

[0113] 다음의 동물이 사용되었다:

[0114] 종: 개

[0115] 혈통: 비글견

[0116] 공급처: Guangzhou Pharm. Industril Research Institute,

[0117] 증명서 번호: SCXK(YUE)2003-0007

[0118] 처리 개시 시점에 연령: 6 내지 9 개월령

[0119] 체중: 8 내지 10 kg

[0120] 마리수 및 성별: 6 마리의 수컷

[0121] 연구 개시전에, 동물에 전처리 식별번호를 배정하였다. 투여전에 1주 1회 모든 동물의 체중을 재고, 순화 시기 동안 수의사 자격증을 가진자가 매일 우리측을 관찰하였다. 연구용으로 선별하기전에 모든 동물을 임상 조사하였다. 질병이나 신체적 이상 소견을 보이는 동물은 연구에서 제외되었다. 이식전 제 3 일 및 2 일에 혈액을 샘플링하여 베이스라인으로 취하였다. 이어, 동물을 두 그룹으로 무작위 추출하고, 다음과 같은 투약 계획을 실시하였다:

[0122]

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

[0123] 장치를 이식하기 위해, 각 동물에 펜토바비탈 나트륨을 30 mg/kg의 용량으로 투여함으로써 일반 마취제로 마취하였다. 약물은 수개월동안 일정한 속도로 방출되었다. 동물의 반에는 하나의 이식물을 투여하고(그룹 1), 나머지 반에는 두개의 이식물을 투여하였다(그룹 2). 어깨중 5 cm^2 면적의 털을 깍고, 마케인 2 mL를 감각이 없는 피부에 주입하였다. 어깨를 소절개하고, 장치를 피부 아래로 밀어 넣었다. 소절개한 것을 닫고, 동물을 회복시켜서 자유롭게 놔 주었다. 다음 5 내지 7 일간 이식 부위에 대해 감염 또는 반응 징후가 있는지를 조사하였다. 피부가 충분히 치유되면, 피부 스테이플을 제거하였다. 임상적으로 행동할 수 있기 때문에, 3 개월 마지막에 장치를 제거하였다.

[0124] 혈액을 샘플링하기전에 동물을 적어도 4 시간 굶겼다. 혈액 샘플링은 아침에 행해지기 때문에, 밤새도록 음식물

을 주지 않았다. 20G 바늘로 혈액 샘플을 채취하여 헤파린 나트륨을 함유하는 5 mL 튜브에 직접 모으고, 원심분리시까지 냉각시켰다. 그 다음에, 샘플을 4 ℃에서 5000 RPM으로 5 분간 원심분리하였다. 분리된 혈장을 두개의 3 mL 크리오관(cryo tube)으로 옮겼다. 샘플에 샘플을 취한 실제 날짜, 상응하는 조사일, 개 신원 및 중복 샘플 지정자(A 또는 B)를 표시하였다. 샘플을 분석시까지 -20 ℃에서 보관하였다.

[0125] 전달 장치 이식전 2 연속일에 베이스라인 혈액 샘플을 취하였다. 또한, 최초 1 주동안 혈액 샘플을 매일 취하고, 주 단위 혈액 샘플을 이식후 3 개월간 취하였다. 각 비글견으로부터 5 mL 혈액 샘플을 매회 2 번 채취하였다. 혈액 샘플은 주로 두부 정맥으로부터 채취되었다; 예비용으로 두렁 또는 목 정맥이 사용됨. 단일 및 이중 이식물 그룹 모두에서, 혈액 샘플은 하기 표 3에 예시되는 바와 같이 적절한 시기에 채취되었다. 분석에는 적어도 2 mL의 혈장이 필요하며, 각 샘플에 대해 10 mL 이상의 혈액 채취가 필요하다. 이러한 화합물용으로 개발된 LC/MS 분석을 이용하여 리스페리돈의 혈장 농도를 분석하였다. 각 샘플에 대해 단일 분석이 시행되었다. 샘플을 모아 적절한 조건에 유지한 다음, 배치로 분석하였다.

[0126] 표 3

개 혈장중의 리스페리돈 농도

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

*: 재분석

**: 재분석, 이상 데이터

[0127]

[0128] 도 9는 비글견 연구에서 리스페리돈의 생체내 혈장 농도에 대한 그래프이다. 하부 플롯은 하나의 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다. 상부 플롯은

두개의 Carbothane® PC-3575A 폴리우레탄 이식물(F.M. 620 psi)이 이식된 개에서 일어난 평균 혈장 농도를 나타낸다.

[0129] 실시예 5

[0130] 비글견에서 리스페리돈을 함유하는 폴리우레탄의 피하 이식 장치 평가

[0131] 실시예 4에 제시된 데이터에 대한 연장으로, 본 연구에서는 1 또는 2개의 대형 이식물로부터 리스페리돈의 혈액 수준 및 이식물의 약물 방출 기간을 조사한다. 리스페리돈 함유 펠렛을 포함하는 폴리우레탄계 이식형 장치를 비글견에 이식하여 리스페리돈의 생체내 방출 속도를 측정하였다. 대형 이식물 데이터의 결과를 도 10(시험관내 용출 프로파일) 및 도 11(비글견내 용출)에 요약하여 나타내었다.

[0132] 본 연구에 이용된 리스페리돈 제제를 포함하는 펠렛은 직경이 3.5 mm이고, 길이가 약 4.5 mm이며, 무게가 5.4 mg이다. 이식물은 저장소 길이가 약 39 내지 40 mm이고, 벽 두께가 0.2 mm이며, 내경이 3.6 mm이고, 총 길이가 약 45 mm이다. 초기에는 약 80 mg의 리스페리돈을 함유하였으며, 3 개월동안 130 mcg/일을 전달하도록 설계되었다.

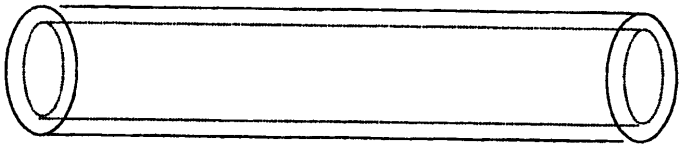
[0133] 동등성

[0134] 본 발명의 개시내용은 다양한 측면을 설명할 목적으로 주어진 본 출원에 기술된 특정 구체예로 한정되지 않는다. 당업자들에 의해 인지되는 바와 같이, 개시내용의 취지 및 영역을 벗어나지 않고 다양한 변형 및 변경이 가해질 수 있다. 본 원에 기술된 것 이외에, 개시내용의 영역내에 있는 기능적으로 동등한 방법, 시스템 및 장치는 당업자들이 상기 기술내용으로부터 용이하게 알 수 있을 것이다. 이같은 변형 및 변경은 하기 청구범위의 영역내에 포함되도록 의도된다. 본 개시내용은 청구범위에서 부여하는 모든 동등 영역과 함께, 하기 청구범위로만 한정된다. 상기 개시내용은 특정 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않는 것으로 이해하여야 하며, 이들은 당연히 변할 수 있다. 본 원에 사용된 용어들은 특정 구체예를 설명할 목적으로만 주어진 것이며, 제한의 의도는 없다. 당업자들이 알고 있는 바와 같이, 명세서에 제공된 것과 관련하여, 모든 목적상, 본 원에 기술된 모든 범위는 모든 가능한 하위 범위 및 이들 하위 범위의 조합을 포괄한다.

[0135] 다양한 측면 및 구체예가 본 원에 기술되었지만, 당업자들에게는 그밖의 다른 측면 및 구체예도 자명할 것이다. 본 원에 인용된 모든 문헌들은 그의 전체내용이 참고로 포함된다.

도면

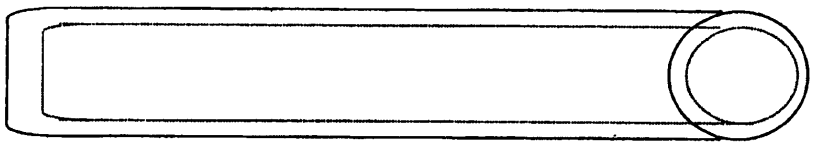
도면1



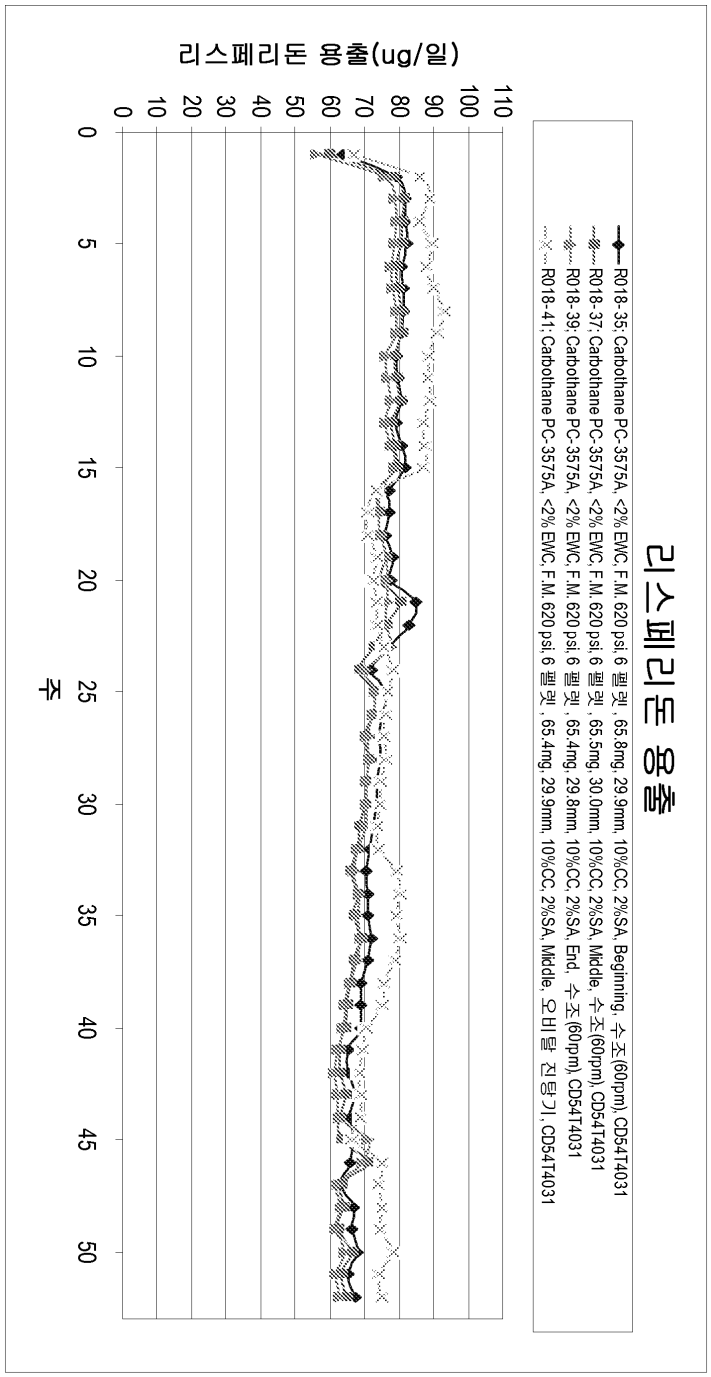
도면2



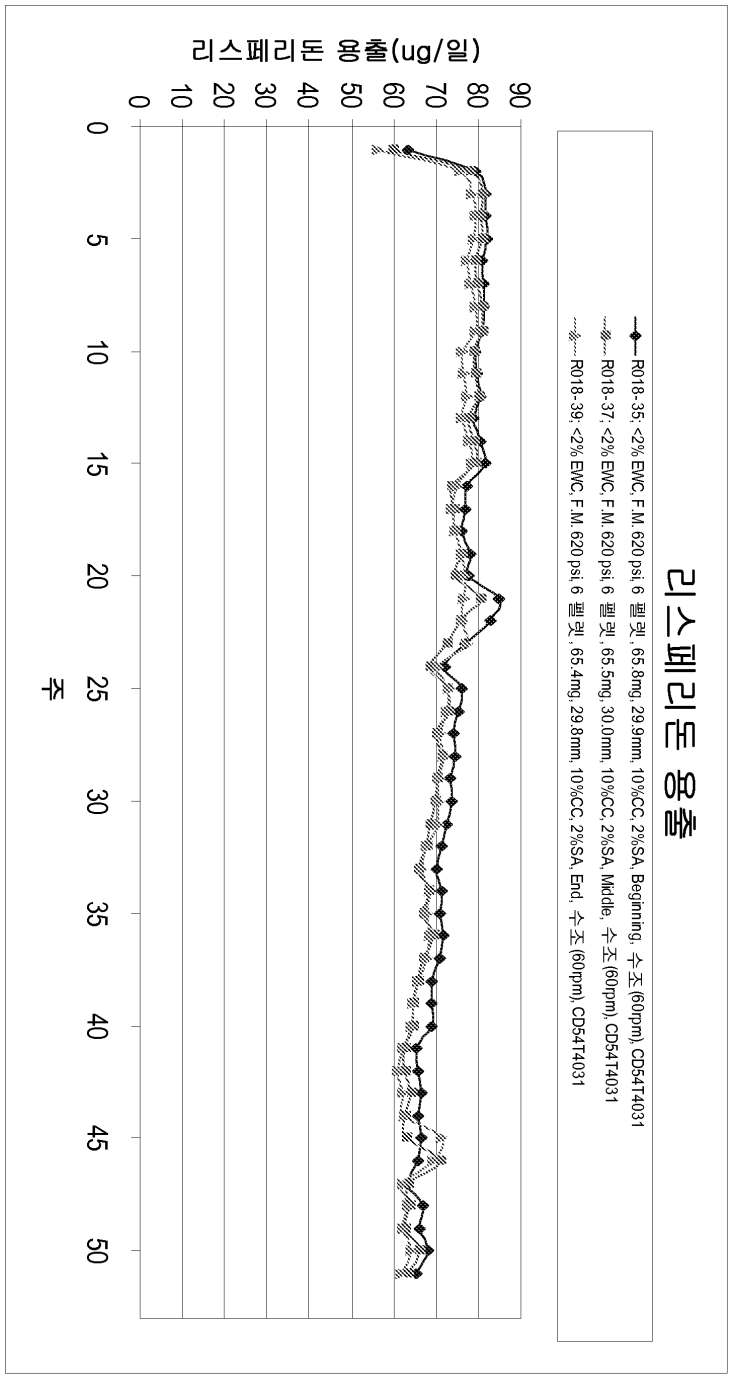
도면3



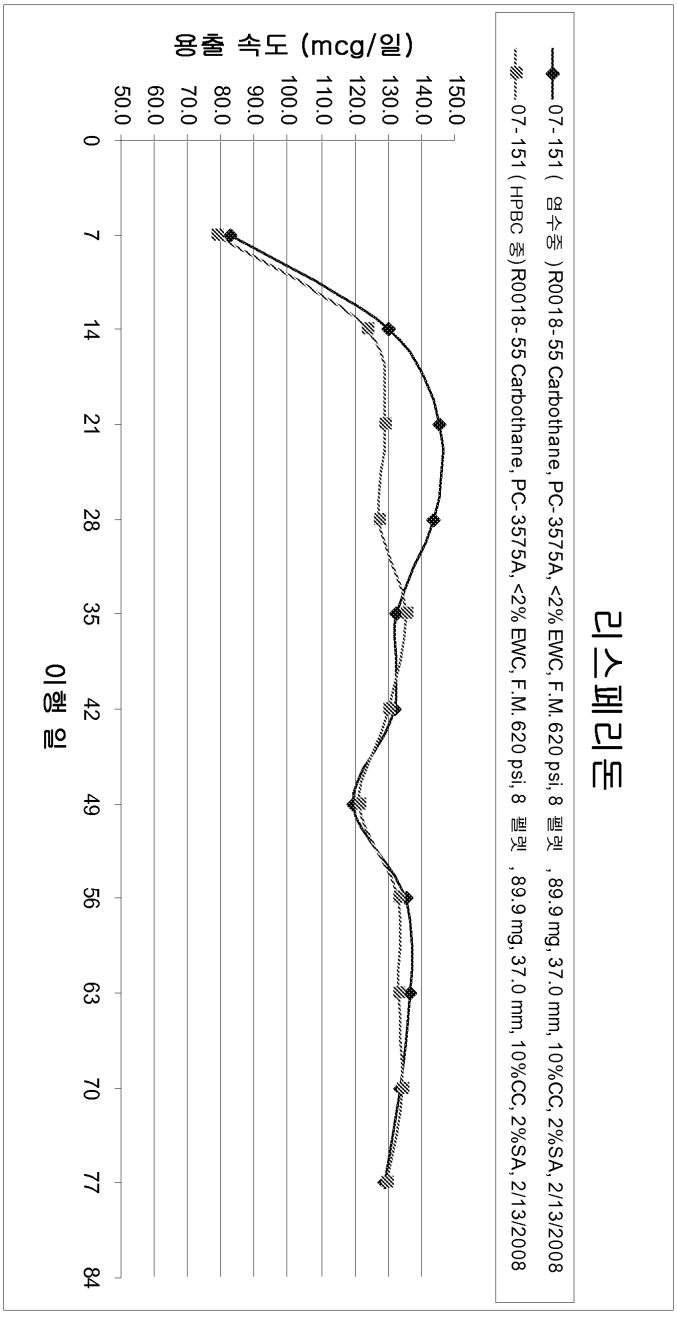
도면4a


리스페리돈 용출
R018-35;Carbothane PC-3575A, <2% EWC, F.M. 620 psi, 6 펄렛 , 65.8mg, 29.9mm, 10%CC, 2%SA, Beginning , 수조(60rpm), CD54T4031
R018-37;Carbothane PC-3575A, <2% EWC, F.M. 620 psi, 6 펄렛 , 65.5mg, 30.0mm, 10%CC, 2%SA, Middle, 수조(60rpm), CD54T4031
R018-39;Carbothane PC-3575A, <2% EWC, F.M. 620 psi, 6 펄렛 , 65.4mg, 29.8mm, 10%CC, 2%SA, End, 수조(60rpm), CD54T4031
R018-41;Carbothane PC-3575A, <2% EWC, F.M. 620 psi, 6 펄렛 , 65.4mg, 29.9mm, 10%CC, 2%SA, Middle, 오비탈 진탕기, CD54T4031
리스페리돈 용출(ug/일)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
주

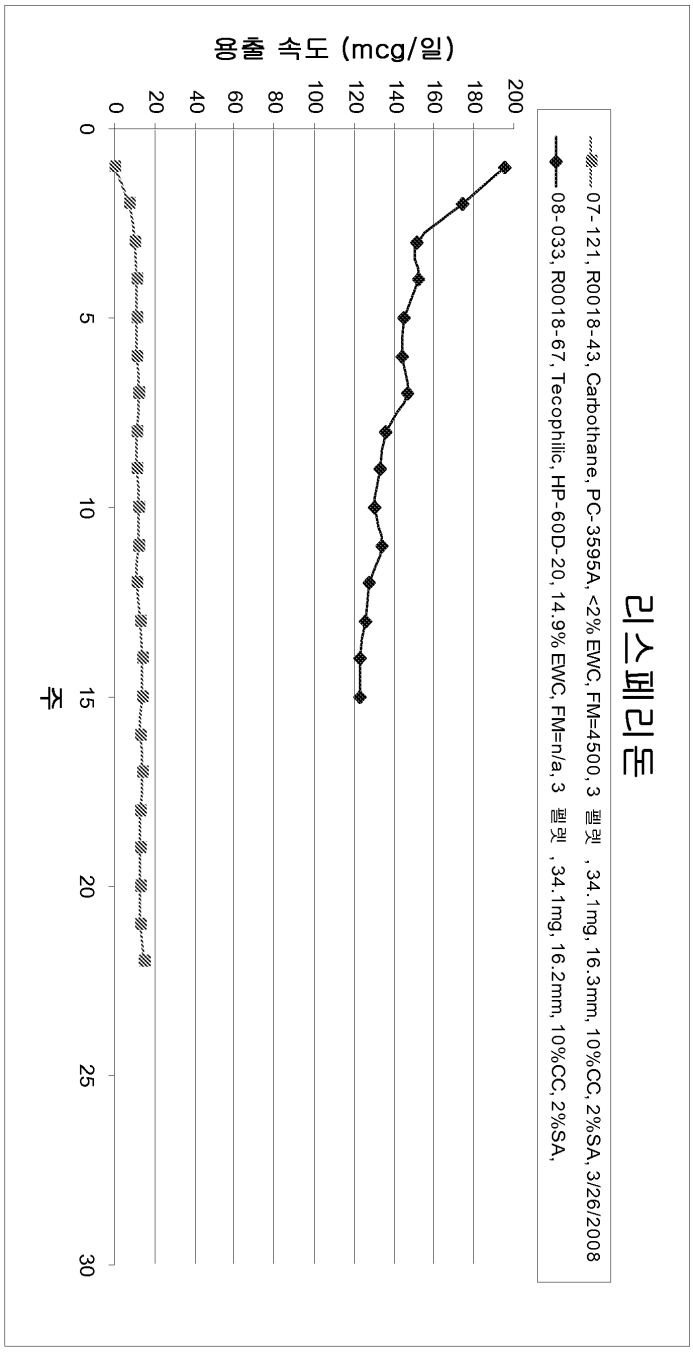
도면4b


리스페리돈 용출
R018-35; <2% EWC, F.M. 620 psi, 6 팰렛, 65.8mg, 29.9mm, 10%CC, 2%SA, Beginning, 수조 (60rpm), CD54T4031
R018-37; <2% EWC, F.M. 620 psi, 6 팰렛, 65.5mg, 30.0mm, 10%CC, 2%SA, Middle, 수조 (60rpm), CD54T4031
R018-39; <2% EWC, F.M. 620 psi, 6 팰렛, 65.4mg, 29.8mm, 10%CC, 2%SA, End, 수조 (60rpm), CD54T4031
리스페리돈 용출(ug/일)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
주

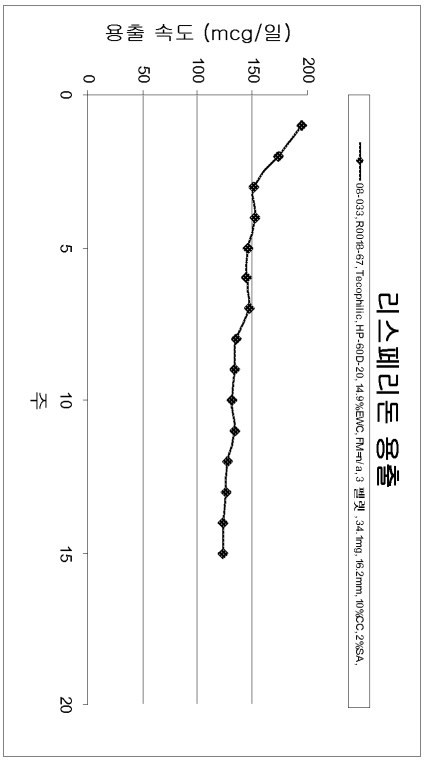
도면5


리스페리돈
07-151 (염수중)R0018-55 Carbothane, PC-3575A, <2% EWC, F.M. 620 psi, 8 펠릿 , 89.9 mg, 37.0 mm, 10%CC, 2%SA, 2/13/2008
07-151 (HPBC 중)R0018-55 Carbothane, PC-3575A, <2% EWC, F.M. 620 psi, 8 펠릿 , 89.9 mg, 37.0 mm, 10%CC, 2%SA, 2/13/2008
용출 속도 (mcg/일)
150.0
140.0
130.0
120.0
110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
이행 일

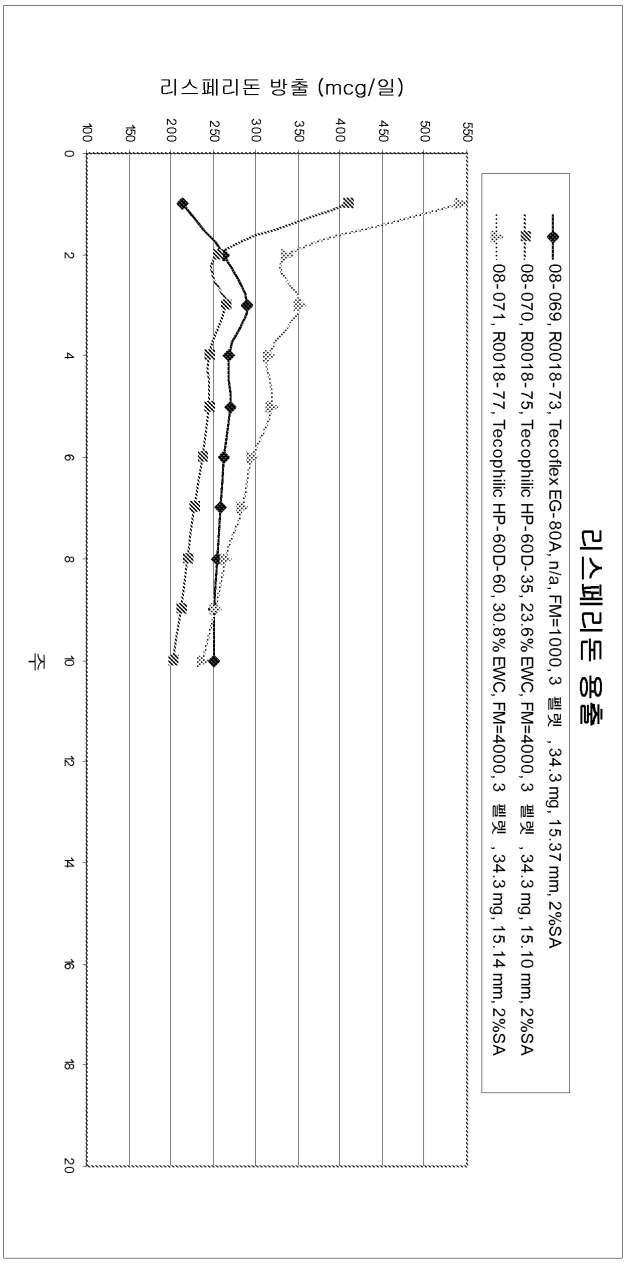
도면6a


리스페리돈
07-121, R0018-43, Carbothane, PC-3595A, <2% EWC, FM=4500, 3 필렛 , 34.1mg, 16.3mm, 10%CC, 2%SA, 3/26/2008
08-033, R0018-67, Tecophilic, HP-60D-20, 14.9% EWC, FM=n/a, 3 필렛 , 34.1mg, 16.2mm, 10%CC, 2%SA,
용출 속도 (mcg/일)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
0
5
10
15
20
25
30
주

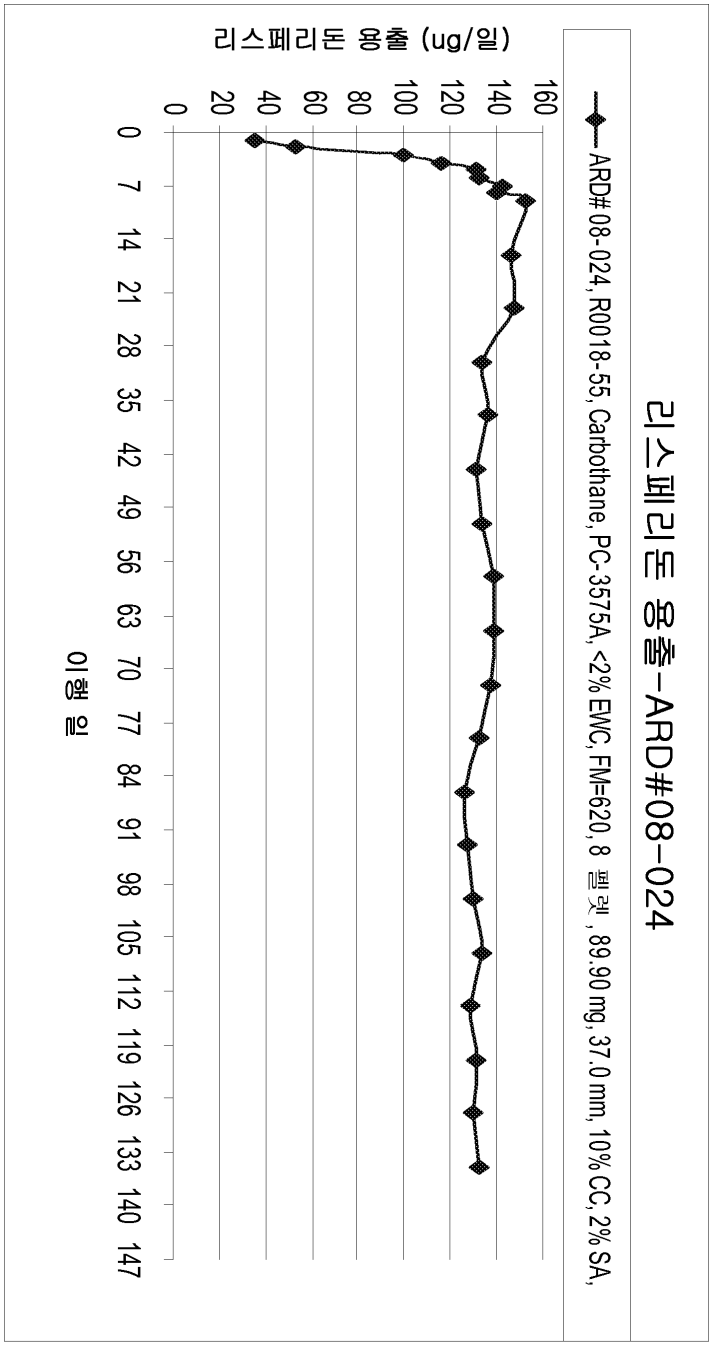
도면6b


리스페리돈 용출
08-033; R0078-87; Tecophilic; HP-60D-20; 14.9%EWC; RM=n/a; 3 뱀켓; 34 mg; 16.2mm; 10%CC; 2%SA;
용출 속도 (mcg/일)
0
50
100
150
200
0
5
10
15
20
주

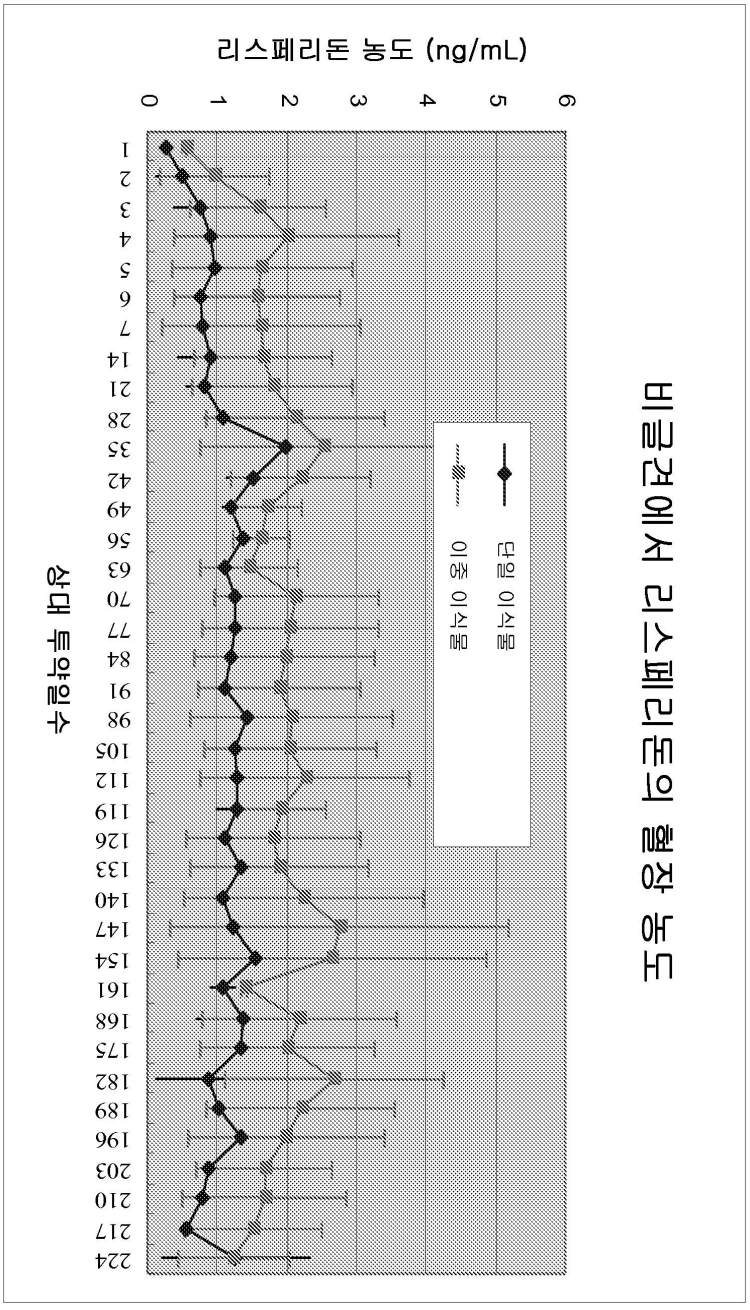
도면7


리스페리돈 용출
08-069, R0018-73, Tecoflex EG-80A, n/a, FM=1000, 3 펠렛 , 34.3 mg, 15.37 mm, 2%SA
08-070, R0018-75, Tecophilic HP-60D-35, 23.6% EWC, FM=4000, 3 펠렛 , 34.3 mg, 15.10 mm, 2%SA
08-071, R0018-77, Tecophilic HP-60D-60, 30.8% EWC, FM=4000, 3 펠렛 , 34.3 mg, 15.14 mm, 2%SA
리스페리돈 방출 (mcg/일)
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
주

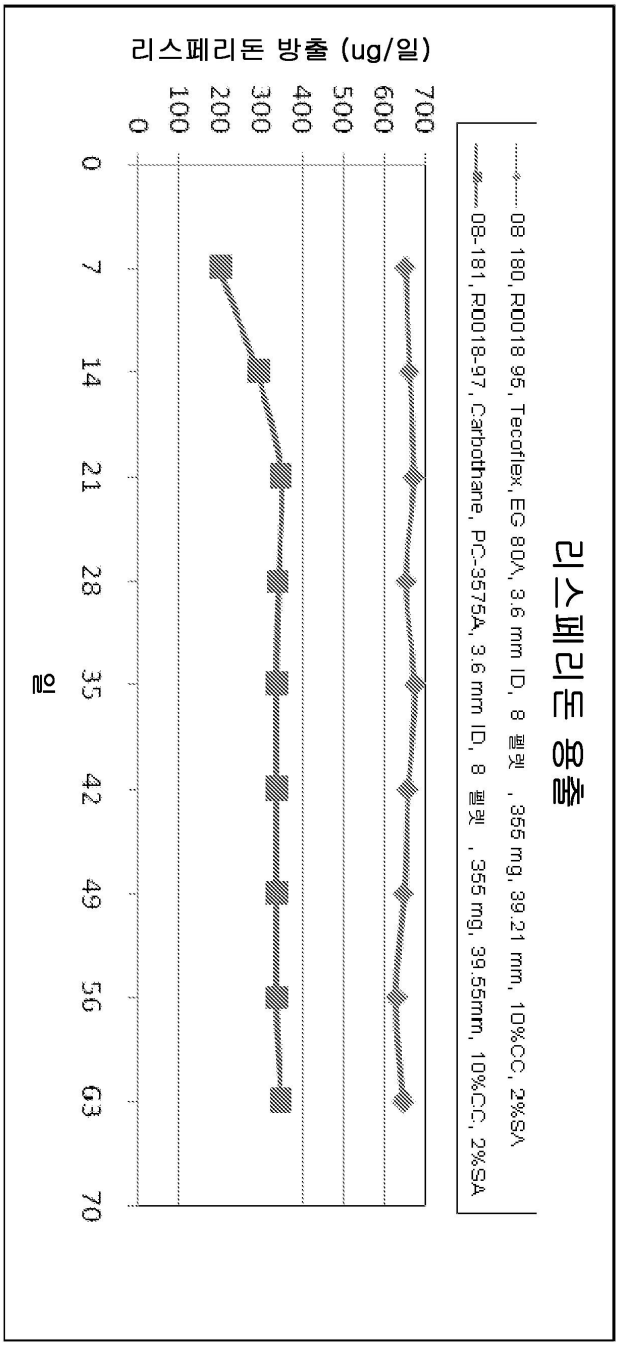
도면8


리스페리돈 용출-ARD#08-024
ARD# 08-024, R0018-55, Carbothane, PC-3575A, <2% EWC, FM=620, 8 펠렛, 89.90 mg, 37.0 mm, 10% CC, 2% SA,
리스페리돈 용출 (ug/일)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91 98 105 112 119 126 133 140 147
이행 일

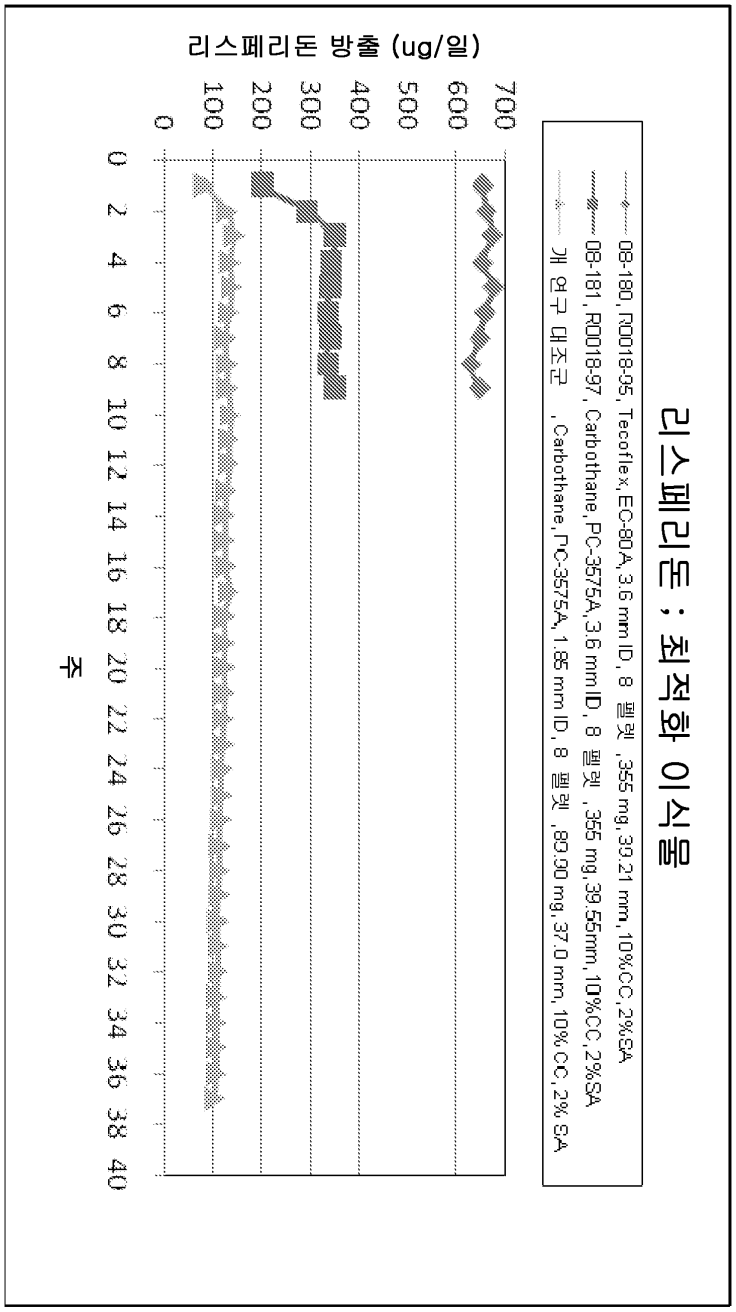
도면9


비글견에서 리스페리돈의 혈장 농도
리스페리돈 농도 (ng/mL)
0
1
2
3
4
5
6
상대 투약일수
1
2
3
4
5
6
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
175
182
189
196
203
210
217
224
단일 이식물
이중 이식물

도면10


리스페리돈 용출
08 180, R0018 95, Tecoflex, EG 80A, 3.6 mm ID, 8 퍼킷 , 355 mg, 39.21 mm, 10%CC, 2%SA
08-181, R0018-97, Carbothane, PC-3575A, 3.6 mm ID, 8 퍼킷 , 355 mg, 39.55mm, 10%CC, 2%SA
리스페리돈 방출 (ug/일)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
일

도면11


리스페리돈 방출 (ug/일)
700
600
500
400
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
주
리스페리돈 ; 최적화 이식물
08-180, R0018-95, Tecoflex, EC-80A, 3.6 mm ID, 8 펠렛, 355 mg, 39.21 mm, 10% CC, 2% SA
08-181, R0018-97, Carbothane, PC-3575A, 3.6 mm ID, 8 펠렛, 355 mg, 39.55mm, 10% CC, 2% SA
개 연구 대조군 , Carbothane, PC-3575A, 1.85 mm ID, 8 펠렛, 80.90 mg, 37.0 mm, 10% CC, 2% SA