(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0142816
(43) 공개일자 2023년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61M 25/00* (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0034 (2013.01)
A61M 25/0009 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7033481(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년06월26일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7013798
원출원일자(국제) 2015년06월26일
심사청구일자 2022년04월25일
(85) 번역문제출일자 2023년09월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/037887
(87) 국제공개번호 WO 2015/200752
국제공개일자 2015년12월30일
(30) 우선권주장
62/017,775 2014년06월26일 미국(US)

(71) 출원인
타리스 바이오메디컬 엘엘씨
미국 매사추세츠 02421 렉싱턴 하트웰 애비뉴 113
(72) 발명자
이희진
미국 01730 매사추세츠 베드퍼드 알비온 로드 1103
다니엘, 카렌
미국 02458 매사추세츠 뉴튼 유닛 2 솔즈베리 로드 6
(74) 대리인
특허법인한성

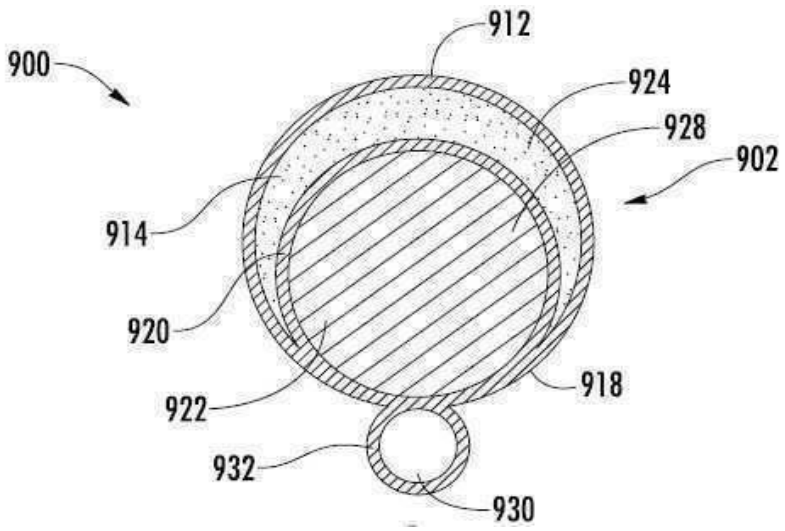
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **탄성 폴리머-약물 매트릭스 시스템을 포함하는 방광내 약물 전달 장치 및 방법**

(57) 요 약

실리콘에 분산된 약물의 매트릭스 시스템으로 형성된 세장형 본체를 포함할 수 있는 방광내 약물 전달 장치가 제공되되, 상기 세장형 본체는 제1 말단, 맞은편 제2 말단, 및 제1 말단과 제2 말단 사이에 있는 중간 부분을 가지고, 그리고 상기 매트릭스 시스템의 실리콘은 경화되어 코일형 유지 형상으로 세장형 본체를 편향시키고, 이로써, 상기 장치는 환자의 요도를 통해서 방광 안으로의 장치의 삽입에 적합한 상대적으로 곧은 형상과 방광 내에서 장치를 유지하기에 적합한 코일형 유지 형상 사이에서 탄성 변형 가능하다.

대 표 도 - 도9



(52) CPC특허분류
A61M 31/002 (2013.01)
A61M 2205/0216 (2013.01)
A61M 2207/00 (2013.01)
A61M 2210/1085 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

방광내 약물 전달 장치로서,

비-생체침식성, 생체적합성 폴리머 내에 분산된 약물의 매트릭스 시스템으로 형성된 세장형 본체를 포함하며, 상기 세장형 본체는 제1 말단 및 대향하는 제2 말단을 갖고, 상기 매트릭스 시스템은 상기 제1 말단과 상기 제2 말단 사이에서 연장되며,

상기 매트릭스 시스템의 상기 폴리머가 상기 장치를 유지 형상으로 편향시키고, 이로써, 상기 장치가, 요도를 통해서 환자의 방광 안으로의 장치의 삽입에 적합한 상대적으로 곧은 형상과 방광 내에서 장치를 유지하기에 적합한 코일형 유지 형상 사이에서 탄성 변형 가능한,

방광내 약물 전달 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원들에 대한 교차 참조**

[0002] 본원은 2014년 6월 26일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/017,775호에 대한 우선권을 주장하고, 이는 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 약물 전달 장치의 분야이고, 그리고 더 상세하게는 환자 내에, 예를 들면 방광 안에, 확장된 기간에 걸쳐 약물의 조절 방출을 위한 장치의 분야이다.

배 경 기 술

[0005] 방광에 약물의 국부 투여를 위한 장치가 공지되어 있다. 예를 들면, U.S. 특허 8,679,094는 확장된 기간에 걸쳐 약물의 조절 방출을 위해 환자의 방광 안으로 삽입될 수 있고 그리고 그 안에서 효과적으로 견디며 유지될 수 있는 약물 전달을 위한 방광내 장치를 기술한다. 그러나, 예를 들면 상이한 종류의 약물에 대해 적절한 방출 동력을 제공하기 위한 대안적인 약물 전달 장치 디자인을 제공하는 것이 요망될 것이다.

[0006] 또한, 잠재적 문제, 예컨대 용량 투약, 활성 약제학적 성분 (API)의 낭비 또는 환자의 몸 안으로 삽입되거나 이식된 장치로부터 고역가의 약물의 확장된, 계속되는 전달과 관련되어 질 수 있는 다른 문제들을 감소시키거나 제거하기 위해 종래의 약물 전달 시스템에 대안적인 디자인을 제공하는 것이 요망될 것이다. 특히, 제조/조립하기가 상대적으로 쉽고, 그리고 약물의 방출 동력에 부정적으로 영향을 미치지 않는 장치 또는 시스템을 제공하는 것이 요망될 것이다.

[0007] 마지막으로, 일부 경우에서, 장치의 형상 치우침 특징을 부여하기 위해 체류 프레임 요소의 사용 없이 방광 유지 형상을 유지할 수 있는 탄성 방광내 약물 전달 장치를 제공하는 것이 요망될 것이다.

[0008] 일 측면에서, 실리콘에 분산된 약물의 매트릭스 시스템으로 형성된 세장형 본체를 포함하는 방광내 약물 전달 장치가 제공되며, 상기 세장형 본체는 제1 말단, 맞은편 제2 말단, 및 제1 말단과 제2 말단 사이에 중간 부분을 가지고, 그리고 상기 매트릭스 시스템의 실리콘은 경화되어 코일형 유지 형상으로 세장형 본체를 치우치게 하고, 이로써, 상기 장치는 환자의 요도를 통해서 방광 안으로 장치의 삽입에 적합한 상대적으로 곧은 형상과 방광 내에서 장치를 유지하기에 적합한 코일형 유지 형상 사이에서 탄성으로 변형 가능하다.

[0009] 또 다른 측면에서, 제1 말단, 맞은편 제2 말단, 및 제1 말단과 제2 말단 사이에 중간 부분을 갖는 세장형 본체를 포함하는 방광내 약물 전달 장치가 제공되며, 여기서 신장 바디는 (i) 제1 및 제2 말단 사이의 방향에서 중간 부분을 통해 신장하고 그리고 약물을 함유하는 제1 내강, 및 (ii) 제1 및 제2 말단 사이의 방향에서 중간 부분을 통해 신장하고 그리고 코일형 유지 형상으로 세장형 본체를 치우치게 하도록 경화된 제1 실리콘을 함유하

는 제2 내강을 포함하고, 이로써, 상기 장치는 환자의 요도를 통해서 방광 안으로 장치의 삽입에 적합한 상대적으로 곧은 형상과 방광 내에서 장치를 유지하기에 적합한 코일형 유지 형상 사이에서 탄성으로 변형 가능하다. 상기 제1 내강 내 약물은 약물이 제1 실리콘보다 낮은 경도계 값을 가질 수 있는 제2 실리콘에 분산되어 있는 매트릭스 시스템 내에 있을 수 있다.

[0010] 또 다른 측면에서, 실리콘에 분산된 약물의 매트릭스 시스템으로 형성된 세장형 본체를 포함하는 방광내 약물 전달 장치가 제공되며, 상기 세장형 본체는 제1 말단, 맞은편 제2 말단, 및 제1 말단과 제2 말단 사이에 중간 부분; 및 세장형 본체와 연관되고 그리고 코일형 유지 형상 안으로 세장형 본체를 치우치도록 하기에 유효한 탄성 체류 프레임을 가진다. 상기 탄성 체류 프레임은 세장형 본체를 관통하는 내강 내에 또는 세장형 본체에 인접한 내강 내에 배치될 수 있는 니티놀 와이어 또는 다른 초탄성 와이어를 포함 할 수 있다.

[0011] 또 추가의 측면에서, 이들의 필요로 하는 환자에게 약물을 투여하기 위한 방법이 제공된다. 본 방법은 전술한 방광내 약물 전달 장치들 중의 하나를 환자 내의 조직 부위 안으로 삽입하는 것; 및 그 다음 약물을 상기 장치로부터 환자 내의 조직 부위로 방출하는 것을 포함한다. 삽입하는 단계는 장치를 환자의 요도를 통해 환자의 방광 안으로 통과시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 삽입하는 단계는 요도를 통한 장치의 통과에 적합한 상대적으로 곧은 형상으로 장치를 탄성적으로 변형시키는 것과 그리고 그런 다음 장치가 방광 내에서 코일형 유지 형상으로 탄성적으로 변형되도록 허용하는 것을 포함할 수 있다.

[0012] 또 다른 측면에서, 방광내 약물 전달 장치의 제조 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 이 방법은 제1 말단, 맞은편 제2 말단, 및 제1 말단과 제2 말단 사이에 중간 부분을 갖는 신장된 탄성 폴리머성 튜브를 제공하는 것, 상기 중간 부분은 제1 및 제2 말단 사이에서 신장하는 신장된 내강을 포함함; 실리콘 물질 내에 분산된 약물을 포함하는 유체 매트릭스 시스템을 제조하는 것; 상기 신장된 내강 안에 상기 유체 매트릭스 시스템을 주입하는 것; 그 안에 상기 유체 매트릭스 시스템을 갖는 신장된 폴리머성 튜브를 코일형 방광 유지 형상으로 형성하는 것; 및 코일형 방광 유지 형상으로 신장된 튜브가 치우치도록 상기 유체 매트릭스 시스템을 고체, 탄성 매트릭스 시스템으로 경화하는 것을 포함하고, 이로써, 고체, 탄성 매트릭스 시스템을 포함하는 방광내 약물 전달 장치는 환자의 요도와 방광을 통해서 장치의 삽입에 적합한 상대적으로 곧은 형상과 방광 내에서 장치를 유지하기에 적합한 코일형 유지 형상 사이에서 탄성으로 변형 가능하다. 매트릭스 시스템의 실리콘은 임의로 백금 경화 시스템을 사용하여 15℃ 내지 30℃ 온도에서 경화될 수 있다. 상기 신장된, 탄성 폴리머성 튜브는 추가로, 임의로 (i) 방광 안에서 장치의 부력을 증진하기 위해 그것의 말단에 가스-충전되어 밀봉될 수 있고, (ii) 니티놀 와이어 또는 다른 초탄성 와이어를 포함하는 탄성 체류 프레임을 함유할 수 있고, 또는 (iii) 약물 없이 높은 경도계 실리콘을 함유할 수 있는, 제1 말단과 제2 말단 사이에서 신장하는 제2 신장된 내강을 포함할 수 있다.

[0013] 또 다른 구현예에서, 제조하는 방법은 제1 말단, 맞은편 제2 말단, 및 제1 말단과 제2 말단 사이에 중간 부분을 갖는 신장된, 탄성 폴리머성 튜브와 약물 저장기를 갖는 장치 본체를 제공하는 것, 상기 중간 부분은 제1 말단과 제2 말단 사이에서 신장하는 제1 및 제2 신장된 내강을 포함함; 제1 신장된 내강 안으로 약물을 적재하는 것; 제2 신장된 내강 안으로 유체 실리콘 물질을 주입하는 것; 그 안에 유체 실리콘을 갖는 신장된 폴리머성 튜브를 코일형 방광 유지 형상으로 형성하는 것; 및 코일형 방광 유지 형상에 장치 본체가 치우치도록 상기 유체 실리콘 물질을 고체, 탄성 실리콘 물질로 경화하는 것을 포함하고, 이로써, 장치 본체를 포함하는 방광내 약물 전달 장치는 환자의 요도와 방광을 통해서 장치의 삽입에 적합한 상대적으로 곧은 형상과 방광 내에서 장치를 유지하기에 적합한 코일형 유지 형상 사이에서 탄성으로 변형 가능하다. 실리콘 물질은 임의로 백금 경화 시스템을 사용하여 15℃ 내지 30℃ 온도에서 경화될 수 있다. 실리콘 물질은 높은 경도계 실리콘을 포함한다. 제1 신장된 내강 안에 적하된 약물은 제2 신장된 내강 내 경화된 실리콘 물질보다 낮은 경도계 값을 가질 수 있는, 제2 실리콘을 포함하는 매트릭스 시스템 내에 분산될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 상세한 설명은 수반되는 도면들을 참조하여 제시된다. 동일한 참조 번호의 사용은 유사하거나 동일한 항목을 나타낼 수 있다. 다양한 구현예는 도면에 도시된 것 이외의 요소 및/또는 성분을 이용할 수 있으며, 일부 요소 및/또는 성분은 다양한 구현예에서 존재하지 않을 수 있다. 도면의 요소 및/또는 성분은 필연적으로 축척대로 그려지는 것은 아니다.

도 1a는 약물-매트릭스 시스템을 함유하는 하나의 내강을 갖는, 두 내강을 포함하는 세장형 본체를 갖는 약물 전달 장치의 하나의 구현예의 투시도이다.

도 1b는 **도 1a**에서 선 **1B-1B**를 따라 취해진 약물 전달 장치의 단면도이다.

도 2는 약물-매트릭스 시스템을 함유하는 하나의 내강을 갖는, 두 내강을 포함하는 세장형 본체를 갖는 약물 전달 장치의 또 다른 구현예의 단면도이다.

도 3은 체류 프레임 없이, **도 1a** 및 **1b**에 도시된 약물 전달 장치의 대안적인 구현예의 단면도이다.

도 4는 체류 프레임 없이, **도 2**에 도시된 약물 전달 장치의 대안적인 구현예의 단면도이다.

도 5는 약물-매트릭스 시스템을 통해 신장하는 내강을 포함하는 세장형 본체를 갖는 약물 전달 장치의 하나의 구현예의 단면도이다.

도 6은 약물-매트릭스 시스템을 통해 신장하는 내강 및 약물-매트릭스 시스템에 대해 배치된 외부 벽 층을 포함하는 세장형 본체를 갖는 약물 전달 장치의 또 다른 구현예의 단면도이다.

도 7은 체류 프레임 없이, **도 5**에 도시된 약물 전달 장치의 대안적인 구현예의 단면도이다.

도 8은 체류 프레임 없이, **도 6**에 도시된 약물 전달 장치의 대안적인 구현예의 단면도이다.

도 9는 세 내강을 포함하는 세장형 본체를 갖는 약물 전달 장치의 하나의 구현예의 단면도로, 여기서 더 작은 내강을 한정하는 튜브는 최대 내강을 한정하는 튜브의 외부 표면을 따라 신장한다.

도 10은 세 내강을 포함하는 세장형 본체를 갖는 약물 전달 장치의 제2 구현예의 단면도로, 여기서 더 작은 내강을 한정하는 튜브는 최대 내강을 한정하는 튜브의 (환형 내의) 내부 표면을 따라 신장한다.

도 11은 본원에서 기재된 바와 같이, 비-원통형 입체배치의 형상인 세장형 본체의 구현예의 단면도이다.

도 12는 본원에서 기재된 바와 같이, 비-원통형 입체배치의 형상인 세장형 본체의 또 다른 구현예의 단면도이다.

도 13은 본원에서 기재된 바와 같이, 비-원통형 입체배치의 형상인 세장형 본체의 더욱 또 다른 구현예의 단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 특히 약물의 방광내 삽입 및 투여를 위해 구성될 수 있는 약물 전달 장치가 실리콘-약물 매트릭스 시스템, 코일형 유지 형상을 제공하기 위해 편향된 높은 경도계 실리콘 부분, 또는 이들의 조합을 포함하는 것으로 개발되어 왔다. 구현예에서, 약물의 방출은 실리콘-약물 매트릭스 시스템으로부터의 약물의 확산에 의해 제어된다. 이들 시스템은 유익하게는 종래의 약물 전달 시스템에 대한 대안적인 디자인을 제공하고, 그리고 잠재적 문제, 예컨대 용량 투약 또는 API의 낭비를 감소시키거나 제거할 수 있어--이는 상기 장치가 예를 들어, 암의 치료에 사용되는 것의 일부와 같은 높은 효력 약물에 특히 적합하게 할 수 있다. 더욱이, 일부 구현예에서, 시스템은 장치의 원하는 형상 치우침 특성을 부여하기 위해 탄성 와이어 체류 프레임 요소를 사용하지 않고 방광 체류 형태를 유지할 수 있는 탄성 방광내 약물 전달 장치를 가능하게 한다.

[0016] *약물 전달 장치*

[0017] 약물 전달 장치의 하나의 구현예가 **도 1a-1b**에 도시된다. 장치(100)는 제1 말단(104), 맞은편 제2 말단(106), 및 제1 말단과 제2 말단(104,106) 사이에서 신장하는 중간 부분(108)을 갖는 세장형 본체(102)를 포함한다. 장치(100)는 추가로 세장형 본체(102)와 연관된 탄성 체류 프레임(110)을 포함한다. 탄성 체류 프레임(110)은 니티놀 와이어 또는 다른 초탄성 와이어일 수 있다. 체류 프레임은 압축 하중의 부재에서 중첩하는 코일형 형상을 가진다. 다른 구현예에서, 탄성 체류 프레임(110)은 높은 경도계 실리콘으로 형성될 수 있다.

[0018] 탄성 체류 프레임(110)은 유지 형상, 예컨대 방광 또는 또 다른 체강 내에 장치(100)를 유지하기에 적합한 실증된 예인 "프레첼(pretzel)" 형상 또는 또 다른 코일 형상으로 세장형 본체(102)를 편향시키는데 유효하다. 예를 들면, 탄성 체류 프레임(110)은 장치(100)가 상대적으로 곧은 형상으로 체강 안으로 도입되도록 하고, 장치(100)가 일단 신체 내면에서는 유지 형상으로 복귀하도록 하며 그리고 장치(100)가 기대된 힘에 반응하여 신체 내에서 상대적으로 곧은 형상을 취하는 것을 방해하는 탄성 한계, 모듈러스, 및/또는 스프링 상수를 가진다. 그와 같은 입체배치는 기대된 힘 하에서 신체로부터의 장치(100)의 우발적인 축출을 제한하거나 방지할 수 있다. 예를 들면 장치(100)는 배뇨근 근육의 배뇨 또는 수축 중에 방광 내에 유지될 수 있다. 특정 구현예에서, 약물 전달 장치(100)는 환자의 요도를 통해 환자의 방광 내로 장치의 삽입에 적합한 상대적으로 곧은 형상과 방광 내에서 장치를 유지하기에 적합한 코일형 유지 형상 사이에서 탄성적으로 변형 가능하다. 이 구현예에서의 장치는

배치 기기의 좁은 관형 경로, 예컨대 카테터 또는 방광경을 통해 끼워지도록 되는 크기와 형상으로 된다.

[0019] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "코일형 유지 형상"은 일반적으로, 예를 들면, 방광 안에 장치를 보유하기에 적합한 **도 1a**에 도시된 코일형 형상을 비제한적으로 포함하는, 신체 내의 의도된 위치에 장치를 보유하기에 적합한 임의의 형상을 나타낸다. 유사하게, 용어 "상대적으로 곧은 형상"은 일반적으로 약물 전달 장치를 신체 내로 전개하는데 적합한 임의의 형상을 나타낸다. 예를 들면, 카테터, 방광경 또는 요도와 같은 신체의 내강에 배치된 다른 배치 기구의 작업 채널을 통해 장치를 전개하는데 적합한 선형 또는 신장된 형상이다. 구현예에서, 약물 전달 장치는 자연적으로 유지 형상을 취할 수 있고, 그리고 수작업으로 또는 외부 장치의 도움으로 신체 내로의 삽입을 위해 상대적으로 곧은 형상으로 변형될 수 있다. 일단 전개되면 장치는 동시에 또는 자연스럽게 신체 내 체류를 위한 초기의 유지 형상으로 되돌아 갈 수 있다.

[0020] **도 1b**에 도시된 바와 같이, 세장형 본체(110)는 제1 내강(114)을 한정하는 제1 탄성 관형 구조, 또는 튜브(112) 및 제2 내강(122)을 한정하는 제2 탄성 관형 구조, 또는 튜브(120)를 포함한다. 제1 내강(114)에는 실리콘 (또는 또 다른 가요성, 생체적합성 폴리머)에 분산된 약물의 매트릭스 시스템(124)이 로딩된다. 매트릭스 시스템(124)은 일반적으로 튜브(112)의 내부 표면(116)과 직접 접촉하고 이로써, 매트릭스 시스템으로부터의 약물이 매트릭스 시스템으로부터 그리고 *생체 내*에서 튜브(112)의 벽을 통해 확산한다. 이 구현예에서, 제2 내강(122)은 그 안에 위치한 탄성 체류 프레임(110)을 포함한다. 제1 및 제2 내강(114,122)은 그것의 길이를 따라 튜브의 외부 표면의 영역에서 서로 커플링되거나 또는 함께 완전하게 형성된 튜브(112 및 120)와 길이로 정렬된다. 튜브는 이러한 영역에서 벽 구조를 공유한다. 튜브(120)는 튜브(112)의 외부 표면(118)에 연결되는 것으로 간주될 수 있다. 다른 입체배치가 또한 구상된다. 예를 들면, 튜브(112)는 별개의 지점에서 튜브(120)에 부착될 수 있고 다른 지점에서 이것으로부터 분리되거나 이격될 수 있다.

[0021] 또 다른 구현예는 **도 2**에 실증된다. 약물 전달 장치(200)는 매트릭스 시스템(224)으로 충전된 제1 내강(214)을 한정하는 제1 탄성 관형 구조, 또는 튜브(212) 및 제2 내강(222)을 한정하는 제2 탄성 관형 구조, 또는 튜브(220)를 갖는 세장형 본체(202)를 포함한다. 매트릭스 시스템(224)은 실리콘 (또는 또 다른 가요성, 생체적합성 폴리머) 내에 분산된 약물을 포함하고 그리고 일반적으로 튜브(212)의 내부 표면(216)과 직접 접촉하여, 이로써, 매트릭스 시스템으로부터의 약물이 매트릭스 시스템으로부터 그리고 *생체 내*에서 튜브(212)의 벽을 통해 확산한다. 이 구현예에서, 제2 내강(222)은 그 안에 위치한 탄성 체류 프레임(210)을 포함한다. 제1 및 제2 내강(214,222)은 그것의 길이를 따라 튜브(212)의 내부 표면(216) 및 튜브(220)의 외부 표면의 영역에서 서로 커플링되거나 또는 함께 완전하게 형성된 튜브(212 및 220)와 길이로 정렬된다. 튜브는 이러한 영역에서 벽 구조를 공유한다.

[0022] 장치(200)는 체류 프레임 및 그것의 내강이 장치(200) 내 약물 매트릭스 시스템과 동일한 (더 큰) 내강 내에 효과적으로 위치되고, 반면에 체류 프레임 및 그것의 내강은 장치(100) 내 약물 매트릭스 시스템을 함유하는 내강의 외측에 위치되기 때문에, 장치(100)보다 더 작은 단면 프로파일을 가질 수 있다. 더 작은 프로파일은 배치 및 회수의 용이를 쉽게 할 수 있으며, 따라서 매트릭스 시스템 용적 (및 약물 페이로드)의 수반되는 손실이 허용가능하면 바람직할 수 있다.

[0023] 구현예에서, 방광내 장치가 니티놀 또는 다른 초탄성 합금 또는 다른 물질로 제조된 것과 같은 탄성 와이어의 사용 없이 탄성적으로 변형 가능한 코일형 유지 형상을 갖는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 물질을 원하는 코일형 유지 형상으로 하면서, 실리콘 (또는 다른 생체적합성 탄성 폴리머)을 경화시키는 것을 포함하는 몇 개의 상이한 방법 중 하나에서 달성될 수 있으며, 여기서 경화된 실리콘은 탄성 변형에 대해 충분하지만 너무 많지는 않다. 방광내 장치의 특정 구현예에서, 실리콘은 높은 경도계 값을 갖도록 선택된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "높은 경도계"는 Shore 75A에서 Shore 88A를 의미한다. 높은 경도계 실리콘은, 예를 들면, 실리콘이 관심 약물과 양립 가능하다면, 매트릭스 시스템에 사용될 수 있다. 약물이 높은 경도계 실리콘과 불양립성인 구현예에서는, 그러면 높은 경도계 실리콘은 약물로부터 별도의 영역에서, 예를 들면 그것의 자체의 장치 내강에서, 방광내 장치에 포함될 수 있다. 하나의 경우에서는, 낮은 경도계 실리콘이 장치의 일 부분에서 약물 매트릭스 시스템에 사용될 수 있고, 보다 높은 (및 높은) 경도계 실리콘은 원하는 형상 체류 특성을 부여하기 위해 장치의 별도의 부분에 제공된다.

[0024] **도 3** 및 **4**는 각각 장치(300) 및 장치(400)를 도시하고, 여기서 약물 매트릭스 시스템(324,424)은 그 자체로 장치(300,400)의 탄성 코일형 유지 형상 기능을 부여하는데 효과적이다. 세장형 본체(302,402)는 충분한 스프링 상수, 예를 들면, 높은 경도계 실리콘을 갖는 코일형 유지 형상으로 장치를 편향하기 위한 약물 및 적합한 실리콘 (또는 다른 생체적합성 탄성 폴리머성 물질)으로 형성된 매트릭스 시스템(324,424)을 각각 포함한다. 내강

(322 및 422)은 실리콘의 경화 동안 탄성 체류 프레임을 일시적으로 수용하는데 사용될 수 있다. 특히 유리한 구현예에서, 내강(322 및 422)은 공기 또는 또 다른 생체적합성 가스로 충전되고 그리고 그 다음 그것의 말단에서 밀봉된다. 갇힌 가스는 방광에서 소변 내 장치의 부력을 촉진하여 방광에서의 장치의 체류에 도움이 될 수 있고, 그리고 환자에 의한 장치의 내성, 또는 미감지가능성을 더욱 증진할 수 있다.

[0025] 장치(300 및 400)의 상대적인 이점 및 절충은 장치(100 및 200)에 대해 상기에서 기재된 것과 유사하다. 도시되지 않은 또 다른 구현예에서, 내강(322 및 422) (및 이들 내강을 한정하는 벽 구조)은 생략된다.

[0026] 약물 전달 장치의 또 다른 구현예는 **도 5**에 도시된다. 약물 전달 장치(500)는 매트릭스 시스템(524) (예를 들면, 실리콘 매트릭스에 분산된 약물)로 형성된 세장형 본체(502)를 포함하고 그리고 세장형 본체의 길이를 통해 신장하는 탄성 환상 튜브 구조(512)를 갖는다. 환상 튜브 구조는 세장형 본체(502)의 중간 부분을 통해 대향 말단들 사이에서 연장하는 내강(514)을 한정한다. 탄성 체류 프레임(510), 예컨대 니티놀 와이어가 내강(514)에 배치된다. 대안적인 구현예에서, 탄성 체류 프레임(510)은 코일형 유지 형상으로 경화된 높은 경도계 실리콘으로 대체된다.

[0027] **도 6**은 **도 5**에 도시된 약물 전달 장치(500)의 또 다른 가능한 변화를 도시한다. 약물 전달 장치(600)는 세장형 본체의 길이를 통해 연장하는 탄성 환상 튜브 구조(612)를 갖는 매트릭스 시스템(624) (예를 들면, 실리콘 매트릭스에 분산된 약물)로 형성된 세장형 본체(602)를 포함한다. 환상 튜브 구조는 세장형 본체(602)의 중간 부분을 통해 대향 말단들 사이에서 연장하는 내강(614)을 한정한다. 탄성 체류 프레임(610), 예컨대 니티놀 와이어가 내강(614)에 배치된다. 약물 전달 장치(600)은 추가로 적어도 세장형 본체(602)의 중간 부분을 커버하는 외부 벽 층(626)을 포함한다. 외부 벽 층(626)은 매트릭스 시스템(624)으로 탄성으로 변형 가능하고 그리고 예를 들면, 실리콘, 폴리우레탄, 또는 또 다른 물- 및 약물-투과성 엘라스토머 물질로 형성된 환상 튜브 구조일 수 있다. 외부 벽 층의 두께 및 조성물은 매트릭스 시스템의 제작을 용이하도록 하기 위해, 약물의 방출을 조절하기 위해 또는 둘 모두를 위해 선택될 수 있다.

[0028] 일부 구현예에서, 탄성 체류 프레임은 생략된다. 이러한 장치의 예가 **도 7** 및 **8**에 도시된다. **도 7**에서, 약물 전달 장치(700)는 매트릭스 시스템(724) (예를 들면, 실리콘 매트릭스에 분산된 약물)으로 형성된 세장형 본체(702)를 포함하고 그리고 세장형 본체의 길이를 통해 신장하는 탄성 환상 튜브 구조(712)를 갖는다. 환상 튜브 구조는 세장형 본체(702)의 중간 부분을 통해 대향 말단들 사이에서 연장하는 내강(714)을 한정한다. 유사하게, **도 8**에서, 약물 전달 장치(800)는 매트릭스 시스템(824) (예를 들면, 실리콘 매트릭스에 분산된 약물)로 형성된 세장형 본체(802)를 포함하고 그리고 세장형 본체의 길이를 통해 신장하는 탄성 환상 튜브 구조(812)를 갖는다. 환상 튜브 구조는 세장형 본체(802)의 중간 부분을 통해 대향 말단들 사이에서 연장하는 내강(814)을 한정한다. 약물 전달 장치(800)은 추가로 적어도 세장형 본체(802)의 중간 부분을 커버하는 외부 벽 층(826)을 포함한다. 외부 벽 층(826)은 매트릭스 시스템(824)으로 탄성으로 변형 가능하고 그리고 예를 들면, 실리콘, 폴리우레탄, 또는 또 다른 물- 및 약물-투과성 엘라스토머 물질로 형성된 환상 튜브 구조일 수 있다.

[0029] 이들 구현예에서, 매트릭스 시스템(724 및 824)은 충분한 스프링 상수, 예를 들면, 높은 경도계 실리콘을 갖는 코일형 유지 형상으로 장치를 편향하기 위한 약물 및 적합한 실리콘 (또는 다른 생체적합성 탄성 폴리머성 물질)으로 형성될 수 있다. 그와 같은 경우에, 내강(714 및 814)은 실리콘의 경화 동안 탄성 체류 프레임을 일시적으로 수용하는데 사용될 수 있다. 특히 유리한 구현예에서, 내강(714 및 814)은 공기 또는 또 다른 생체적합성 가스로 충전되고 그리고 그 다음 그것의 말단에서 밀봉된다. 갇힌 가스는 방광에서 소변 내 장치의 부력을 촉진하여 방광에서의 장치의 체류에 도움이 될 수 있고, 그리고 환자에 의한 장치의 내성, 또는 미감지가능성을 더욱 증진할 수 있다.

[0030] 일부 구현예에서, 하나의 이유 또는 또 다른 것을 위해 선택된 약물은 높은 경도계 실리콘에서 분산하는데 적합하지 않을 수 있다. 그와 같은 경우에, 높은 경도계 실리콘이 약물을 함유하는 구획과 별개의 구획 내에 있는 약물 전달 장치를 제공하는 것이 바람직할 수 있으며, 약물은 매트릭스 시스템에 있거나 그렇지 않을 수 있다. 이러한 장치의 예가 **도 9** 및 **10**에 도시되어 졌다.

[0031] 그와 같은 약물 전달 장치의 하나의 구현예가 **도 9**에 도시된다. 약물 전달 장치(900)는 세장형 본체의 말단 사이에서 동일한 방향으로 연장하는 세 내강(914,922,930)을 포함하는 세장형 본체(902)를 가진다. 제1 내강(914)은 제1 탄성 관형 구조, 또는 튜브(912)에 의해 부분적으로, 그리고 제2 탄성 관형 구조, 또는 튜브(920)에 의해 부분적으로 한정된다. 제1 내강(914)은 매트릭스 시스템(924) (예를 들면, 실리콘 매트릭스에 분산된 약물)으로 로딩된다. 제2 내강(922)은 제2 튜브(920)에 의해 한정되고 그리고 충분한 스프링 상수, 예를 들면, 높은 경도계 실리콘을 갖는 코일형 유지 형상으로 장치를 편향하기 위한 적합한 실리콘(928) (또는 다른 생체적

합성 탄성 폴리머성 물질)으로 로딩된다. 일 구현예에서, 실리콘(928)은 매트릭스 시스템(924)의 매트릭스 물질보다 더 큰 경도계 값을 가진다. 제1 및 제2 튜브(912 및 920)는 그것의 길이를 따른 영역에서 서로 커플링되거나 또는 완전하게 함께 형성된다. 제3 내강(930)은 또한 그것의 길이를 따른 영역에서 튜브(912 및/또는 920)에 커플링되거나 또는 이와 완전하게 함께 형성되고, 튜브(912 및 920)의 환형의 외측 위치에 연결된 제3 탄성 관형 구조, 또는 튜브(932)에 의해 부분적으로 한정된다. 실증된 구현예에서, 튜브(912, 920, 및 932)는 동일한 영역에서 벽 구조를 공유한다. 제3 내강(930)은 실리콘(928)의 경화 동안 탄성 체류 프레임을 일시적으로 수용하는데 사용될 수 있다. 특히 유리한 구현예에서, 내강(930)은 공기 또는 또 다른 생체적합성 가스로 충전되고 그리고 그 다음 그것의 말단에서 밀봉된다. 갇힌 가스는 방광에서 소변 내 장치의 부력을 촉진하여 방광에서 장치의 체류에 도움이 될 수 있고, 그리고 환자에 의한 장치의 내성, 또는 미감지가능성을 더욱 증진할 수 있다.

[0032] **도 10**은 세 내강을 갖는 약물 전달 장치의 또 다른 구현예를 도시한다. 약물 전달 장치(1000)는 세장형 본체의 말단 사이에서 동일한 방향으로 연장하는 세 내강(1014,1022,1030)을 포함하는 세장형 본체(1002)를 가진다. 제1 내강(1014)은 제1 탄성 관형 구조, 또는 튜브(1022)에 의해 부분적으로, 그리고 제2 탄성 관형 구조, 또는 튜브(1020)에 의해 부분적으로 한정된다. 제1 내강(1014)은 매트릭스 시스템(1024) (예를 들면, 실리콘 매트릭스에 분산된 약물)으로 로딩된다. 제2 내강(1022)은 제2 튜브(1020)에 의해 부분적으로 그리고 제3 관형 구조, 또는 튜브(1032)에 의해 부분적으로 한정된다. 제2 내강(1022)은 충분한 스프링 상수, 예를 들면, 높은 경도계 실리콘을 갖는 코일형 유지 형상으로 장치를 편향하기 위한 적합한 실리콘(1028) (또는 다른 생체적합성 탄성 폴리머성 물질)으로 로딩된다. 일 구현예에서, 실리콘(1028)은 매트릭스 시스템(1024)의 매트릭스 물질보다 더 큰 경도계 값을 가진다. 제1, 제2 및 제3 튜브(1012, 1020, 및 1032)는 그것의 길이를 따른 1종 이상의 영역에서, 튜브(1012 및 1020)의 환형 내에 위치에서 연결된 튜브(1032)와 서로 커플링되거나 또는 완전하게 함께 형성된다. 제3 내강(1030)은 실리콘(1028)의 경화 동안 탄성 체류 프레임을 일시적으로 수용하는데 사용될 수 있다. 특히 유리한 구현예에서, 내강(1030)은 공기 또는 또 다른 생체적합성 가스로 충전되고 그리고 그 다음 그것의 말단에서 밀봉된다. 갇힌 가스는 방광에서 소변 내 장치의 부력을 촉진하여 방광에서 장치의 체류에 도움이 될 수 있고, 그리고 환자에 의한 장치의 내성, 또는 미감지가능성을 더욱 증진할 수 있다.

[0033] 장치(900 및 1000)이 *생체내*에서 작동될 때, 약물은 매트릭스 시스템(924,1024)로부터 그리고 물- 및 약물-투과성 엘라스토머 물질로 형성된 튜브(912,1012)의 벽을 통해 확산한다.

[0034] 대안적인 구현예에서, 매트릭스 시스템(924,1024)은 매트릭스 물질을 포함하지 않을 수 있는, 또 다른 형태인 약물로 대체된다. 예를 들면, 약물은 분말 형태, 또는 형상화된 형태, 예컨대 필름으로 될 수 있어, 내강 안으로 삽입될 수 있다.

[0035] **도 5-8**에 도시된 장치 구현예의 작동에 있어서, 약물은 매트릭스 시스템의 원통형 표면으로부터 확산한다 (그리고 **도 6** 및 **8**의 장치의 경우에는 또한 외부 벽 층을 통해 확산한다). 일부 약물 및 매트릭스 시스템으로, 약물 방출 특징을 변경하기 위해 매트릭스 시스템의 표면적을 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 장치, 특히 요도를 통해 삽입될 수 있도록 의도된 방광내 장치는 전반적인 크기 제한을 가진다. 따라서, 매트릭스 시스템은 최대 단면 치수를 증가함이 없이 증가된 외부 표면적으로 설계될 수 있다. 이러한 비-원통형 세장형 본체의 비-제한적인 예는 **도 11-13**에 실증된다. 장치(1102)는 세장형 본체의 말단 사이에 연장하는 내강(1114)을 포함하는 매트릭스 시스템(1124)으로 형성된다. 장치(1202)는 세장형 본체의 말단 사이에 연장하는 내강(1214)을 포함하는 매트릭스 시스템(1224)으로 형성된다. 장치(1302)는 세장형 본체의 말단 사이에 연장하는 내강(1314)을 포함하는 매트릭스 시스템(1324)으로 형성된다. 다른 형상이 구상된다. 내강(1114,1214,1314)은 충분한 스프링 상수, 예를 들면, 높은 경도계 실리콘을 갖는 코일형 유지 형상으로 장치를 편향하기 위한 체류 프레임, 갇힌 가스, 또는 적합한 실리콘 (또는 다른 생체적합성 탄성 폴리머성 물질)을 함유할 수 있다. 장치(1102, 1202, 1302)는 임의로 매트릭스 시스템(1124,1224,1324) 상에 외부 벽 층 (도시되지 않음)을 추가로 포함할 수 있다.

[0036] 상기 기재된 장치의 세장형 본체의 길이는 전개의 특정 부위, 삽입의 경로, 약물, 투약량 요법, 및 장치의 치료적 적용을 포함하는 다양한 인자에 의존하여 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 세장형 본체는 길이가 10cm 내지 15cm이다. 구현예에서, 세장형 본체를 형성하기 위해 사용된 폴리머성 물질은 상대적으로 곧은 형상과 유지 형상 사이에서 장치를 움직일 수 있도록, 적어도 부분적으로, 탄성 또는 가요성일 수 있다. 세장형 본체는 유지 형상으로 장치를 편향시키는데 요구된 필요한 모듈러스 또는 스프링 상수를 갖는 물질이나 탄성 물질로 형성될 수 있다.

[0037] *매트릭스 시스템*

[0038] 매트릭스 시스템은 실리콘 또는 다른 적합한 폴리머성 매트릭스 물질에 분산된 1종 이상의 약물을 포함한다. 매

트릭스 시스템은 또는 추가로 당해 기술에 공지된 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 매트릭스 시스템 내 약물의 양은 변할 수 있다. 일 구현예에서, 약물은 약 1 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 매트릭스 시스템에 존재한다. 예를 들어, 이것은 매트릭스 시스템의 5 중량% 내지 20 중량% 사이 또는 5 중량% 내지 15 중량% 사이 일 수 있다. 예를 들면, 약물 및 폴리머성 물질에 의존하여, 보다 적거나 또는 보다 많은 양의 약물도 또한 가능하다.

[0039] 매트릭스 물질

[0040] 바람직한 구현예에서, 폴리머성 매트릭스 물질은 약물과 혼합될 수 있고 약물에 유해한 효과가 없거나 또는 무시해도 좋은 형상-설정(예를 들어, 경화)될 수 있는 것으로 선택된다. 특정 구현예에서, 폴리머성 매트릭스 물질은 생체적합성 엘라스토머를 포함한다. 비한정적인 그 예는 실리콘 및 폴리우레탄을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 실리콘 또는 다른 매트릭스 물질은 실온 또는 그 부근, 예를 들어, 약 15℃ 내지 약 30℃에서 경화될 수 있는 것이다. 일부 약물과 적합할 수 있는 또 다른 구현예에서, 실리콘 또는 다른 매트릭스 물질은 약 15℃ 내지 약 65℃ 또는 그 미만 온도에서 경화될 수 있는 것이다. 바람직한 구현예에서, 실리콘 또는 다른 매트릭스 물질은 백금 경화 시스템을 사용하여 경화되어, 퍼옥사이드 경화 시스템에 대한 예에 비교하여 유익하게는 임의의 추출가능물을 생성하지 않는다.

[0041] 일부 구현예에서, 실리콘 또는 다른 매트릭스 물질은 45 Shore A 내지 88 Shore A의 경도계 값을 갖는다. 바람직한 구현예에서, 실리콘 또는 다른 매트릭스 물질은 상기에서 정의된 바와 같은 높은 경도계 값을 가진다.

[0042] 매트릭스 물질은 생체붕괴성 또는 비-생체붕괴성일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "생체붕괴성"은 물질이 용해, 효소 가수분해, 침식, 재흡수, 또는 이들의 조합에 의해 *생체내*에서 분해한다는 것을 의미한다. 비-생체붕괴성 물질의 예는 폴리(에테르), 폴리(아크릴레이트), 폴리(메타크릴레이트), 폴리(비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리(우레탄), 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리(실록산), 폴리(에틸렌), 폴리(테트라플루오로에틸렌) 및 다른 플루오르화된 폴리머, 폴리(실록산), 및 그것의 코폴리머를 포함한다. 생체붕괴성 물질의 예는 폴리(아미드), 폴리(에스테르), 폴리(에스테르 아미드), 폴리(무수물), 폴리(오르토에스테르), 폴리포스파젠, 유사 폴리(아미노산), 폴리(글리세롤-세바케이트), 폴리(락트산), 폴리(글라이콜산), 폴리(락트산-co-글라이콜산), 폴리(카프로락톤), 폴리(카프로락톤) (PC) 유도체, 아미노 알코올-기반 폴리(에스테르 아미드) (PEA) 및 폴리 (옥탄-디올 시트레이트) (POC)를 포함한다. PC-기반 폴리머는 엘라스토머 특성을 얻기 위해 추가의 가교결합 제제 예컨대 라이신 디이소시아네이트 또는 2,2-비스(ε-카프로락톤-4-일)프로판을 필요로 할 수 있다.

[0043] 세장형 본체가 1종 이상의 벽 구조, 예를 들면, 튜브를 포함하는 구현예에서, 상기 벽 구조는 상기에 기재된 매트릭스 물질과 동일 또는 상이한 탄성 폴리머성 물질로부터 형성될 수 있다. 환자에 대한 약물 방출이 반드시 벽 구조 또는 따라서 그 일부를 통해 통과하도록 벽 구조가 약물 또는 매트릭스 시스템 상에 배치된 구현예에서는, 그런 다음 벽 구조는 바람직하게는 물- 및 약물-투과성 물질로 형성된다. 바람직한 구현예에서, 벽 또는 세장형 본체 내 하나 또는 그 이상의 내강을 한정하는 벽은 실리콘으로 형성된다.

[0044] 약물

[0045] 약물은 본질적으로 방광에 국소적으로 또는 또 다른 비뇨생식 조직 부위에 지역적으로 전달하는데 유용한 것과 같은, 임의의 치료제, 예방적, 또는 진단적 제제를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 임의의 특정 약물에 대한 언급으로 용어 "약물"은 그의 대안적인 형태, 예를 들어 염 형태, 유리산 형태, 유리 염기성 형태 및 수화물을 포함한다. 약물은 소분자 약물 또는 생물학적 약물일 수 있다. 약물은 대사물일 수 있다. 당해 기술에 공지된 약학적으로 허용가능한 부형제는 매트릭스 시스템에 약물과 함께 포함될 수 있다.

[0046] 약물은 다양한 형태로 생체적합성 물질에 분산될 수 있다. 이것은 예를 들면, 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 약물 및 폴리머성 매트릭스 물질은 당해 기술에서 공지된 임의의 적합한 공정 및 장비를 사용하여 함께 혼합될 수 있다. 약물은 균질하게 또는 불균질하게 폴리머성 매트릭스 물질에 분산될 수 있다.

[0047] 일부 구현예에서, 약물은 높은 용해도 약물이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "높은 용해도"는 37℃에서 약 10mg/mL 물 이상의 용해도를 갖는 약물을 언급한다. 다른 구현예에서, 약물은 낮은 용해도 약물이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "낮은 용해도"는 37℃에서 약 0.01 mg/mL 물 내지 약 10 mg/mL 물의 용해도를 갖는 약물을 언급한다. 약물의 용해도는 그것의 형태에 의해 적어도 부분적으로 영향을 받을 수 있다. 예를 들면, 수용성 염 형태인 약물은 높은 용해도를 가질 수 있는 반면, 염기 형태인 동일한 약물은 낮은 용해

도를 가질 수 있다.

[0048] 일 구현예에서, 장치는 환자에게 통증 완화를 제공한다. 다양한 마취제, 진통제, 및 이들의 조합이 사용될 수 있다. 구현예에서, 장치는 1종 이상의 마취제를 전달한다. 마취제는 코카인 유사체일 수 있다. 구현예에서, 마취제는 아미노아미드, 아미노에스테르 또는 이들의 조합이다. 아미노아미드 또는 아미드-부류 마취제의 대표적인 예로는 아티카인, 부피바카인, 카티카인, 신코카인, 에티도카인, 레보부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 프릴로카인, 로피바카인, 및 트리메카인을 포함한다. 아미노에스테르 또는 에스테르-부류 마취제의 대표적인 예는 아밀로카인, 벤조카인, 부타카인, 클로로프로카인, 코카인, 사이클로메티카인, 디메토카인, 헥실카인, 라로카인, 메프릴카인, 메타부톡시카인, 오르토카인, 피페로카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 프록시메타카인, 리소카인, 및 테트라카인을 포함한다. 이들 마취제는 전형적으로 약 염기이고 그리고 비록 상기 마취제가 또한 유리 염기 또는 수화물 형태로 사용될 수 있지만, 이들에 수용성을 부여하기 위해 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염으로 제형화될 수 있다. 다른 마취제, 예컨대 론토카인이 또한 사용될 수 있다. 약물은 또한 옥시부티닌 또는 프로피베린과 같이 마취제 효과를 나타내는 항무스카린 화합물일 수 있다. 약물은 또한 본 명세서에 기재된 다른 약물을 단독으로 또는 마취제와 병용하여 포함할 수 있다.

[0049] 특정 구현예에서, 진통제 제제는 오피오이드를 포함한다. 오피오이드 효능제의 대표적인 예는 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 베지트라마이드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 데소모르핀, 덱스트로모라마이드, 데조신, 디암프로마이드, 디아모르폰, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 디메녹사돌, 디메프헵타놀, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헵타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 하이드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베마이돈, 레보르파놀, 레보페나실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 메프타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 마이로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로르핀, 노르모르핀, 노르피파논, 아편, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라마이드, 프로헵타딘, 프로메돌, 프로페리딘, 프로파이람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 틸라이딘, 트라마돌, 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 다른 오피오이드 약물, 예컨대 뮤, 카파, 델타, 및 침해수용성 오피오이드 수용체 효능제가 고려된다.

[0050] 다른 적합한 통증 완화 제제의 대표적인 예는 살리실 알코올, 페나조피리딘 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜, 아세틸살리실 산, 플루페니살, 이부프로펜, 인도프로펜, 인도메타신, 및 나프록센과 같은 제제를 포함한다.

[0051] 특정 구현예에서, 약물 전달 장치는 염증성 병태 예컨대 간질 방광염, 방사선 방광염, 동통성 방광 증후군, 전립선염, 요도염, 수술후 통증, 및 신장결석을 치료하기 위해 사용된다. 이들 증상에 대한 특정 약물의 비-제한적인 예는 리도카인, 글리코사미노글리칸 (예를 들면, 콘드로이틴 설페이트, 설로덱사이드), 펜토산 폴리설페이트 나트륨 (PPS), 디메틸 설폭사이드 (DMSO), 옥시부티닌, 미토마이신 C, 헤파린, 플라복세이트, 케토록락, 또는 이들의 조합을 포함한다. 신장결석의 경우, 약물(들)은 통증 치료 및/또는 신장 결석의 용해 촉진을 위해 선택될 수 있다.

[0052] IC의 치료에 사용될 수 있는 약물의 다른 비-제한적인 예는 신경 성장 인자 단클론성 항체 (MAB) 길항제, 예컨대 타네주맵, 및 칼슘 채널 알파-2-델타 조절물질, 예컨대 PD-299685 또는 가베펜틴을 포함한다

[0053] 다른 방광내 암 치료는 소분자, 예컨대 아파지쿠온, 아드리아마이신, AD-32, 독소루비신, 독세탁셀, 에피루비신, 젬시타빈, HTI-286 (헤미아스테를린 유사체), 이다루비신, ɣ-리놀렌산, 미토잔트론, 메글루민, 및 티오테파; 큰 분자, 예컨대 활성화된 대식세포, 활성화된 T 세포, EGF-덱스트란, HPC-독소루비신, IL-12, IFN-a2b, IFN-ɣ, α-락트알부민, p53 아데노벡터, TNFα; 조합, 예컨대 에피루비신 + BCG, IFN + 파마루비신, 독소루비신 + 5-FU (경구), BCG + IFN, 및 백일해 독소 + 방광적출술; 활성화된 세포, 예컨대 대식세포 및 T 세포; 방광내 주입 예컨대 IL-2 및 독소루비신; 화학감작제, 예컨대 BCG + 항섬유소용해제 (파라메틸벤조산 또는 아미노카프로산) 및 독소루비신 + 베라피밀; 진단/조영제, 예컨대 헥실아미노레벌리네이트, 5-아미노레벌린산, 아이오도덱시우리딘, HMFG1 Mab+Tc99m; 및 국부 독성의 관리용 제제, 예컨대 포르말린 (출혈성 방광염)을 포함한다.

[0054] 일 구현예에서, 약물 전달 장치는 요관 스텐트 설치로 인한 통증, 절박뇨 또는 빈뇨를 치료하기 위한 것과 같이 요관 스텐트의 배치와 관련하여 사용된다. 이러한 치료를 위한 특정 약물의 비-제한적인 예는 기타 중에서 항-무스카린성, 베타-차단제, 마약, 및 페나조피리딘을 포함한다.

[0055] 약물 전달 장치는, 예를 들면, 절박 실금 및 신경성 실금, 뿐만 아니라 방광삼각염을 포함하는 요실금, 빈뇨, 또는 절박뇨를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 약물은 항콜린성 제제, 진경제 제제, 항-무스카

린성 제제, β-2 효능제, 알파 아드레날린, 항경련제, 노르에피네프린 흡수 저해제, 세로토닌 흡수 저해제, 칼슘 채널 차단제, 칼륨 채널 오프너, 및 근육 이완제를 포함한다. 실금의 치료를 위한 적합한 약물의 대표적인 예는 옥시부티닌, S-옥시부티틴, 에메프로니움, 베라파밀, 이미프라민, 플라복세이트, 아트로핀, 프로판테린, 톨테로딘, 로시베린, 클렌부테롤, 다리페나신, 테로딜린, 트로스피움, 히요스시아민, 프로피베린, 데스모프레신, 바믹아미드, 클리디늄 브로마이드, 디사이클로민 HCl, 글리코피롤레이트 아미노알코올 에스테르, 이프라트로피움 브로마이드, 메펜졸레이트 브로마이드, 메트스모폴아민 브로마이드, 스모폴라민 하이드로브로마이드, 이요트리피움 브로마이드, 페소테로딘 푸마레이트, YM-46303 (Yamanouchi Co., 일본), 란페리손 (Npippon Kayaku Co., 일본), 이나페리손, NS-21 (Nippon Shinyaku Orion, Formenti, 일본/이태리), NC-1800 (Nippon Chemiphar Co., 일본), Z D-6169 (Zeneca Co., 영국), 및 스틸로니움 아이오다이드를 포함한다.

[0056] 또 다른 구현예에서, 약물 전달 장치는 요로 암, 예컨대 방광암 및 전립선암을 치료하기 위해 사용된다. 사용될 수 있는 약물은 항증식성 제제, 세포독성 약물, 화학치료제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 요로 암의 치료에 적합할 수 있는 약물의 대표적인 예는 바실러스 칼메트 게랭 (BCG) 백신, 시스플라틴, 독소루비신, 발루비신, 젬시타빈, 마이코박테리아 세포 벽-DNA 복합체 (MCC), 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 티오테파, 미토마이신, 플루오로우라실, 류프롤라이드, 디에틸스틸베스트롤, 에스트라무스틴, 메게스트롤 아세테이트, 사이프로테론, 플루타미드, 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질 (즉 SERM, 예컨대 타목시펜), 보툴리늄 독소, 및 사이클로포스파마이드를 포함한다. 약물은 생물학적일 수 있고, 그리고 이것은 단클론성 항체, TNF 저해제, 항-류킨, 등을 포함할 수 있다. 약물은 또한 이미퀴모드 또는 또 다른 TLR7 효능제를 포함하는 TLR 효능제와 같은 면역조절물질일 수 있다. 약물은 또한 기타 중에서 키나제 저해제, 예컨대 섬유아세포 성장 인자 수용체-3 (FGFR3)-선택적 티로신 키나제 저해제, 포스파티딜이노시톨 3 키나제 (PI3K) 저해제, 또는 미토겐-활성화된 단백질 키나제 (MAPK) 저해제, 또는 이들의 조합일 수 있다. 다른 그 예는 셀레콕십, 에로로티닙, 게피티닙, 파클리탁셀, 폴리페논 E, 발루비신, 네오카르지노스타틴, 아파지쿠온, 벨리노스태트, 인게놀 메부테이트, 우로시딘 (MCC), 프록시니움 (VB 4845), BC 819 (BioCancell Therapeutics), 키홀 라임펫 헤모시아닌, LOR 2040 (Lorus Therapeutics), 우로칸산, OGX 427 (OncoGenex), 및 SCH 721015 (Schering-Plough)를 포함한다. 약물 치료는 암성 조직에 표적화된 종래의 방사선 또는 수술 요법과 결합될 수 있다.

[0057] 또 다른 구현예에서, 약물 전달 장치는 방광, 전립선, 및 요도를 포함하는 감염을 치료하기 위해 사용된다. 항생제, 항균, 항진균, 항원생생물, 방부, 항바이러스 및 다른 항감염제가 이러한 감염의 치료를 위해 투여될 수 있다. 감염의 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 미토마이신, 시프로플록사신, 노르플록사신, 오플록사신, 메탄아민, 니트로푸란토인, 암피실린, 아목시실린, 나프실린, 트리메토프림, 설폰아미드 트리메토프림설파메톡사졸, 에리트로마이신, 독시사이클린, 메트로니다졸, 테트라사이클린, 카나마이신, 페니실린, 세팔로스포린, 및 아미노글리코시드를 포함한다.

[0058] 다른 구현예에서, 약물 전달 장치는 비뇨생식 부위, 예컨대 방광 또는 자궁의 섬유증을 치료하기 위해 사용된다. 유섬유종의 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 펜톡스파일린 (잔틴 유사체), 항TNF, 항TGF 제제, GnRH 유사체, 외인성 프로게스틴, 항프로게스틴, 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질, 다나졸 및 NSAIDs를 포함한다.

[0059] 약물 전달 장치는 또한 신경성 방광을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 신경성 방광의 치료를 위한 약물의 대표적인 예는 진통제 또는 마취약, 예컨대 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 프릴로카인, 아티카인, 및 로피바카인; 항콜린제; 항무스카린 예컨대 옥시부티닌 또는 프로피베린; 바닐로이드, 예컨대 캡사이신 또는 레시니페라톡신; 항무스카린 예컨대 M3 무스카린성 아세틸콜린 수용체 (mAChRs)에 작용하는 것; $GABA_B$ 효능제 예컨대 바클로펜을 포함하는 진경제; 보툴리늄 독소; 캡사이신; 알파-아드레날린 길항제; 항경련제; 세로토닌 재흡수 저해제 예컨대 아미트립틸린; 및 신경 성장 인자 길항제를 포함한다. 다양한 구현예에서, 약물은 「Reitz et al., *Spinal Cord* 42:267-72 (2004)」에 기재된 바와 같이, 방광 구심성에 작용하는 것이나 또는 원심성 콜린성 신경 전달에 작용하는 것일 수 있다.

[0060] 일 구현예에서, 약물은 신경 배뇨근 과활성 및/또는 낮은 순응하는 배뇨근에 기인한 실금의 치료를 위해 공지된 것들로부터 선택된다. 이들 유형의 약물의 예는 방광 이완제 약물 (예를 들면, 옥시부티닌 (확연한 근육 이완제 활성 및 국부 마취제 활성을 갖는 항무스카린 제제), 프로피베린, 임프라트로프리움, 티오트로피움, 트로스피움, 테로딜린, 톨테로딘, 프로판테린, 옥시펜사이클이민, 플라복세이트, 및 트리사이클릭 항우울제; 방광 및 요도를 자극하는 신경 차단용 약물 (예를 들면, 바닐로이드 (캡사이신, 레시니페라톡신), 보툴리늄-A 독소); 또는 배뇨근 수축 강도, 배뇨 반사신경, 배뇨근 괄약근 근실조를 조절하는 약물 (예를 들면, GABAb 효능제

(바클로펜), 벤조디아자핀)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약물은 신경 괄약근 결핍에 기인한 실금의 치료를 위해 공지된 것들로부터 선택된다. 이들 약물의 예는 알파 아드레날린 효능제, 에스트로겐, 베타-아드레날린 효능제, 트리사이클릭 항우울제 (이미프라민, 아미트립틸린)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약물은 방광 배출을 촉진시키기 위해 공지된 것 (예를 들면, 알파 아드레날린 길항제 (펜톨아민) 또는 콜린성)으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 약물은 항콜린성 약물 (예를 들면, 디사이클로민), 칼슘 채널 차단제 (예를 들면, 베라파밀) 트로판 알칼로이드 (예를 들면, 아트로핀, 스모폴라민), 노시셉틴/오르파닌 FQ, 및 베타네콜 (예를 들면, m3 무스카린 효능제, 콜린 에스테르) 중에서 선택된다.

[0061] *탄성 체류 프레임*

[0062] 상기에서 기재된 바와 같이, 약물 전달 장치의 일부 구현예는 장치의 세장형 본체를 코일형 유지 형상으로 편향시키기 위한 탄성 와이어, 즉, 탄성 체류 프레임을 포함한다.

[0063] 탄성 체류 프레임은 장치가 유지 형상과 상대적으로 곧은 형상 사이에 탄성으로 변형할 수 있도록 장치 구조에 탄력성을 부여하도록 작동할 수 있다. 일 구현예에서, 탄성 체류 프레임은 코일형 유지 형상을 갖도록 편향(즉, 자연스럽게 가정)되고, 신체에 삽입하기 위해 상대적으로 곧은 형상으로 조작될 수 있고, 그리고 그 다음 환자의 방광 또는 다른 체강 안으로 삽입될 때 유지 형상으로 복귀한다. 상대적으로 곧은 형상인 탄성 체류 프레임은 카테터 또는 방광경과 같은 전개 기기의 작동 채널을 통해 몸체 내로 삽입되도록 형상화될 수 있다. 이러한 기능성을 달성하기 위해, 탄성 체류 프레임은 일단 환자에게 이것이 전개되면 장치가 상대적으로 곧은 형상을 취하는 것을 방해하도록 선택된 탄성 한계, 모듈러스 및/또는 스프링 상수를 갖는다. 그와 같은 입체배치는 기대된 힘 하에서 신체로부터의 장치의 우발적인 배출을 제한하거나 방지할 수 있다. 예를 들면, 장치는 배뇨 또는 배뇨근의 수축 동안에 방광 안에 유지될 수 있다. 탄성 체류 프레임의 다양한 예는 U.S. 특허 출원 공개 2009/0149833 및 U.S. 특허 출원 공개 2011/0152839에 기재된다.

[0064] 탄성 체류 프레임은 세장형 본체에, 그리고 따라서 장치에 적합한 모듈러스 또는 스프링 상수를 부여하기에 유효한 임의의 탄성 물질로 형성될 수 있다. 탄성 와이어는 초탄성 합금, 예컨대 니티놀 또는 또 다른 초탄성 합금으로부터 형성될 수 있다.

[0065] 구현예에서, 탄성 체류 프레임은 체강, 예컨대 방광 내에 장치를 보유하기 위한 높은 충분한 스프링 상수를 갖는 형태로 될 수 있다. 높은 모듈러스 물질이 사용될 수 있거나, 또는 낮은 모듈러스 물질이 사용될 수 있다. 특히 낮은-모듈러스 물질이 사용될 때, 탄성 체류 프레임은 프레임이 배뇨의 힘 하에서 유의미하게 변형함이 없는 스프링 상수를 제공하는 직경 및/또는 형상을 가질 수 있다. 예를 들면, 탄성 체류 프레임은 약 3 N/m 내지 약 60 N/m 범위, 또는 더 상세하게는 약 3.6 N/m 내지 약 3.8 N/m의 범위의 스프링 상수와 같은 요망되는 스프링 상수를 달성하도록 특이적으로 설계된 하나 이상의 권선, 코일, 나선형 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 프레첼 형상을 취하는 탄성 체류 프레임은 압축력에 대해 상대적으로 내성일 수 있다. 프레첼 형상은 본질적으로 두 개의 하위-서클을 포함하며, 각각은 그것의 자체의 더 작은 아치를 가지고 공통의 더 큰 아치를 공유한다. 프레첼 형상이 처음 압축될 때, 더 큰 아치는 대부분의 압축력을 흡수하고 변형을 시작하지만, 그러나 계속된 압축으로 더 작은 아치가 중첩되고, 그리고 그 뒤에 아치 3개 모두가 압축력에 저항한다. 일단 두 개의 하위-서클이 중첩되면 장치의 압축에 대한 내성이 전체적으로 증가하여, 배뇨 중에 방광이 수축함에 따라 장치의 붕괴 및 배뇨가 방지된다.

[0066] *다른 장치 특징*

[0067] 약물 전달 장치는 또한 장치가 비-흡수성이거나 그렇지 않으면 제거될 필요가 있는 경우와 같이 환자로부터 장치의 회수를 용이하게 하는 회수 줄을 포함할 수 있다. 예를 들면, 회수 줄은 환자의 방광에 있는 장치의 수동 제거를 용이하게 하기 위해 환자의 요도로부터 연장할 (또는 선택적으로 연장 가능할) 수 있다.

[0068] 일 구현예에서, 장치는 이식, 삽입 또는 회수 절차의 일부로서 개업의에 의해 장치의 검출 또는 관찰(예를 들면, X-선 영상화 또는 형광투시법에 의함)을 용이하게 하는 적어도 하나의 방사선-불투명한 부분 또는 구조를 포함한다. 일 구현예에서, 장치는 방사선-불투명한 충전제 물질, 예컨대 바륨 설페이트 또는 당해 기술에서 공지된 또 다른 방사선-불투명한 물질을 포함하는 물질로 적어도 부분적으로 구성된다. 형광투시법이 절차를 수행하는 의사에게 장치의 위치 및 방향의 정확한 실시간 영상화를 제공함에 의해 장치의 전개 및/또는 회수 동안에 사용될 수 있다.

[0069] *장치를 제조하는 방법*

[0070] 본 명세서에 기재된 장치는 일반적으로 약물 및 폴리머성 물질, 및 임의로 탄성 체류 프레임을 조립함에 의해

제조될 수 있다.

[0071] 일 구현예에서, 이 방법은 튜브의 말단 사이에서 연장하는 신장된 내강을 갖는 신장된, 탄성 폴리머성, 환상 튜브를 제공하는 것; 실리콘 물질 (또는 다른 적합한 엘라스토머 물질 또는 전구체) 내에 분산된 약물을 포함하는 유체 매트릭스 시스템을 제조하는 것; 상기 신장된 내강 안으로 상기 유체 매트릭스 시스템을 주입하는 것; 그 안에 상기 유체 매트릭스 시스템을 갖는 신장된 폴리머성 튜브를 코일형 방광 유지 형상으로 형성하는 것; 및 코일형 방광 유지 형상으로 신장된 튜브가 편향하도록 상기 유체 매트릭스 시스템을 고체, 탄성 매트릭스 시스템으로 경화하는 것을 포함한다. 상기 환상 튜브는 당해 기술에서 공지된 압출 공정에 의해 생산된, 실리콘일 수 있다. 상기 매트릭스 시스템의 실리콘은 당해 기술에서 공지된 백금 경화 시스템을 임의로 사용하여 15℃ 내지 30℃ 온도에서 경화될 수 있다. 적합할 수 있는 다른 물질 및 경화 시스템이 또한 당해 기술에서 공지되어 있다. 신장된, 탄성 폴리머성 튜브는 추가로 튜브를 통해 연장하는 제2 신장된 내강을 포함할 수 있다. 그 제2 내강은 가스 (예를 들면, 공기)로 임의로 충전될 수 있고 그리고 그 다음 그것의 말단에서 밀봉될 수 있다. 상기 제2 내강은 또한 탄성 체류 프레임, 예컨대 니티놀 와이어 또는 다른 초탄성 와이어로 임의로 로딩될 수 있고 그리고 그 다음 상기 프레임을 상기 내강 내면에 유지하기 위해 밀봉될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 예를 들면 약물 매트릭스 시스템이 그 자체로 그렇게 유효하지 않을 때, 상기 제2 내강은 약물 없이 높은 경도계 실리콘으로 충전될 수 있어, 상기 신장된 튜브를 코일형 방광 유지 형상으로 편향시키기에 유효한 고체, 탄성 형상으로 그런 다음 경화된다.

[0072] 일부 구현예에서, 탄성 체류 프레임은 코일형 유지 형상을 제공하는 매트릭스 물질, 실리콘, 또는 다른 엘라스토머 물질의 경화 동안에, 유체 매트릭스 물질의 형상, 유체 실리콘 (약물 없음)의 형상, 또는 둘 모두를 유지하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 탄성 체류 프레임은 별도의 내강, 즉 경화를 받는 물질을 함유하지 않는 내강 내로 일시적으로 삽입된다. 또 다른 구현예에서, 유동 물질의 형상은 몰드 또는 다른 강성 지지 구조에 일시적으로 유지됨으로써 경화하는 동안에 유지된다.

[0073] 또 다른 구현예에서, 방광내 약물 전달 장치의 제조 방법은 제1 말단, 맞은편 제2 말단, 및 상기 말단들 사이에 중간 부분을 갖는 신장된, 탄성 폴리머성 튜브와 약물 저장기를 갖는 장치 본체를 제공하는 것, 상기 중간 부분은 제1 말단과 제2 말단 사이에서 신장하는 제1 및 제2 신장된 내강을 포함함; 제1 신장된 내강 안으로 약물을 적재하는 것; 제2 신장된 내강 안으로 유체 실리콘 물질을 주입하는 것; 그 안에 유체 실리콘을 갖는 신장된 폴리머성 튜브를 코일형 방광 유지 형상으로 형성하는 것; 및 그 다음 코일형 방광 유지 형상에 장치 본체가 치우치도록 상기 유체 실리콘 물질을 고체, 탄성 실리콘 물질로 경화하는 것을 포함한다. 약물은 유동화된 형태 또는 고체 형태로 제1 내강 안으로 적재될 수 있다. 유동화된 형태는 그 뒤에 제1 내강 내에서 고형화될 수 있다.

[0074] 탄성 체류 프레임을 형성하는 것은 상대적으로 팽창된 형상을 자연적으로 취하도록, 예를 들면, 초탄성 합금 또는 형상-기억 물질 및 "프로그래밍" 탄성 와이어로부터 탄성 와이어를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 열처리는 탄성 와이어가 팽창된 형상을 취하도록 프로그램하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 탄성 체류 프레임은 탄성 와이어를 코일형 (예를 들면, "프레첼") 형상으로 형성하고 500℃ 이상의 온도에서 5분 이상 기간 동안 열처리함에 의해 형성될 수 있다. 탄성 체류 프레임이 높은 모듈러스 엘라스토머를 포함하는 구현예에서, 체류 프레임을 형성하는 단계는 프레임이 스프링으로 기능하도록 프레임에 하나 이상의 권선, 코일, 루프 또는 나선형을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 체류 프레임은 기타 중에서 압출, 액체 사출 성형, 이송 성형 또는 인서트 성형에 의해 형성될 수 있다. 유사한 기술이 체류 프레임과 관련되지 않고 체류 형태를 취할 수 있는 세장형 본체를 형성하기 위해 사용될 수 있다.

[0075] 탄성 체류 프레임과 세장형 본체를 결합시키는 것은 세장형 본체의 내강 내로 체류 프레임을 삽입하는 것 또는 접착제, 탄성 밴드 또는 기계적 패스너에 의해 세장형 본체의 외부 표면에 탄성 체류를 고정시키는 것을 포함할 수 있다.

[0076] 약물 전달 장치를 제조하는 방법의 일부 단계 또는 하위-단계는 다른 순서로 또는 동시에 수행될 수 있다.

[0077] *약물 전달 장치의 사용 및 적용*

[0078] 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약물 전달 장치는 이들의 필요로 하는 환자에게 1종 이상의 약물을 투여하기 위해 사용된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 주로 인간 성인 또는 어린이를 언급하지만, 그러나 또한 예를 들면 전-임상시험 또는 수의과 치료에서 다른 적합한 포유류 동물을 포함할 수 있다. 유익하게는, 방법은 확장된 기간에 걸쳐 치료적으로 유효한 양으로 하나 이상의 약물을 신체 내로 국부로, 연속적인 전달을 가능하게 한다.

[0079] 장치는 이들의 필요로 하는 환자의 방광 또는 다른 체강 또는 내강을 포함하는 임의의 원하는 부위에 이식, 삽입, 또는 전개될 수 있다. 본 명세서에 제공된 약물 전달 장치는 또한 피하, 근육내, 안구내, 복강내, 및/또는 자궁내 이식을 위해 구성될 수 있다. 이어서, 상기 장치는 하나 이상의 증상의 치료를 위해 하나 이상의 약물을 전개 부위에서 1종 이상의 조직에 국소로 및/또는 전개 부위로부터 원위의 다른 조직에 지역적으로 방출할 수 있다. 그 후에, 장치는 회수되거나, 재흡수되거나, 배설되거나, 또는 이들의 몇몇 조합일 수 있다.

[0080] 일 예에서, 장치는 약물 전달 장치를 전개 기기를 통해 통과함에 의해 그리고 장치를 전개 기기로부터 신체 내로 방출함으로써 환자에게 삽입된다. 장치가 방광과 같은 체강 내로 삽입되는 경우에서, 일단 장치가 전개 기기로부터 공동 내로 들어가면 장치는 유지 형상을 취한다.

[0081] 일단 삽입되면, 장치는 예를 들면 매트릭스 시스템으로부터 약물의 확산에 의해 약물을 방출할 수 있다. 상기 장치는 원하는, 예정된 기간에 걸쳐 원하는 양의 약물의 확장된, 계속되는, 간헐적, 또는 주기적 방출을 제공할 수 있다. 구현예에서, 장치는 확장된 기간, 예컨대 12시간, 24시간, 5일, 7일, 10일, 14일, 또는 20, 25, 30, 45, 60, 또는 90일, 또는 그 이상에 걸쳐 원하는 용량의 약물을 전달할 수 있다. 일 구현예에서, 약물은 치료적으로 유효한 양으로 약 1일 내지 약 30일의 기간에 걸쳐 계속해서 방출된다. 약물의 전달 속도 및 복용량은 전달되는 약물 및 치료되는 질환 또는 병태에 의존하여 선택될 수 있다.

[0082] 장치가 방광에 삽입되는 경우에서, 장치는 독립적인 절차로 또는 다른 절차 전, 도중 또는 후에, 또 다른 비뇨기 또는 다른 절차 또는 수술와 조합하여 전개될 수 있다. 장치는 수술-주위로, 수술-후 또는 둘 모두에서 치료 요법 또는 예방을 위해 국부 및/또는 영역 조직에 전달된 하나 이상의 약물을 방출할 수 있다.

[0083] 구현예에서, 장치는 방광에 전달된 약물로 치료되는 간질 방광염, 방사선 방광염, 골반 통증, 과민성 방광 증후군, 방광암, 신경성 방광, 신경병성 또는 비-신경병성 방광-괄약근 기능이상, 감염, 수술후 통증 또는 다른 질환, 장애, 및 병태를 치료하기 위해 방광 안으로 1종 이상의 약물의 국부 투여에 사용하기 위해 방광내 삽입을 위해 구성된다. 장치는 방광 기능, 예컨대 방광 수용력, 순응도, 및/또는 억제되지 않은 수축의 빈도를 개선하고, 방광 또는 다른 인근 영역에서 통증 및 불편을 감소하거나, 또는 다른 효과, 또는 이들의 조합을 갖는 약물을 전달할 수 있다. 방광-전개된 장치는 또한 치료적 유효량의 1종 이상의 약물을, 신장 중 하나 또는 둘 모두, 요도, 요관 중 하나 또는 둘 모두, 음경, 고환, 정낭 중 하나 또는 둘 모두, 수정관 중 하나 또는 둘 모두, 사정관 중 하나 또는 둘 모두, 전립선, 질, 자궁, 난소 중 하나 또는 둘 모두, 또는 나팔관 중 하나 또는 둘 모두, 기타 또는 이들의 조합을 포함하는 신체의 비뇨기 또는 생식계 내의 다른 위치와 같은 신체 내의 다른 비뇨생식 부위에 전달할 수 있다. 예를 들면, 방광내 약물 전달 장치는 다른 질환, 장애, 및 병태 중에서 신장결석 또는 섬유증, 발기 부전의 치료에 사용될 수 있다.

[0084] 일부 구현예에서, 약물 전달 장치는 비뇨생식 부위 근처 하나 이상에 영역의 약물 전달을 위해 환자의 방광 안에 전개된다. 장치는 방광에 국소로 그리고 방광 근처 다른 부위에 지역적으로 약물을 방출할 수 있다. 이러한 전달은 바람직하지 않은 부작용을 수반할 수 있거나 약물의 불충분한 생체이용률을 초래할 수 있는 전신 투여에 대한 대안을 제공할 수 있다.

[0085] 본 발명은 하기 비-제한적인 실시예를 참조로 추가로 이해될 수 있다.

[0086] **실시예 1 - 코일 형상화된 실리콘 장치 원형의 제작**

[0087] 두 개의 상이한 장치 본체가 이중 내강 실리콘 튜브로 형성되었다. 튜브 각각은 (내경 2.64mm를 갖는) 큰 내강과 (내경 0.51mm를 갖는) 작은 내강을 가졌다. 튜브 각각은 0.2mm의 벽 두께를 가지며 탄성으로 변형 가능하다. 이중 내강 실리콘 튜브의 큰 내강은 실리콘으로 주입에 의해 실질적으로 충전되었다: 50 Shore A의 경도계 (경도)를 갖는 MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA)로 하나의 큰 내강, 및 55 (000) Shore A의 경도계 (경도)를 갖는 MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA)으로 다른 큰 내강. 주입된 실리콘은 그런 다음 곧은 형상으로 유지된 튜브로 대략 3일 동안 37℃에서 경화된다. 그런 다음 이중-타원형 코일형 형상을 가지고 0.011 인치 (대략 0.27mm)의 직경을 갖는 니티놀 와이어가 각 작은 내강 안에 삽입되어 실리콘 튜브에 코일형 형상을 부여한다.

[0088] **실시예 2 - 코일 형상화된 실리콘 약물 전달 장치의 제작**

[0089] 예언적인 실시예에서, MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) 및 MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA)이 각각 약물과 혼합되어 실리콘 튜브의 큰 내강에 주입되기 전에 유체 매트릭스 시스템을 형성하는 것을 제외하고는 실시예 1에 기술된 방법이 반복되었다. 약물 매트릭스 시스템을 포함하는 수득한 탄성 신장 구조는 약물 전달 장치로서 적합할 것이다.

[0090] **실시예 3 - 코일 형상화된 실리콘 장치 원형의 제작**

[0091] 두 개의 상이한 장치 본체가 이중 내강 실리콘 튜브로 형성되었다. 튜브 각각은 (내경 2.64mm를 갖는) 큰 내강과 (내경 0.51mm를 갖는) 작은 내강을 가졌다. 튜브 각각은 0.2mm의 벽 두께를 가지며 탄성으로 변형 가능하다. 먼저, 이중-타원형 코일형 형상을 가지고 0.011 인치 (대략 0.27mm)의 직경을 갖는 니티놀 와이어가 각 작은 내강 안에 삽입되어 실리콘 튜브에 이중-타원형(코일형) 형상을 부여한다. 그런 다음, 이중 내강 실리콘 튜브의 큰 내강은 실리콘으로 주입에 의해 실질적으로 충전되었다: MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA)로 하나의 큰 내강, 및 MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA)으로 다른 큰 내강. 주입된 실리콘은 그런 다음 코일형 형상인 튜브로 대략 3일 동안 37℃에서 경화된다. 경화된 실리콘으로 충전된 각 튜브와 이중-타원형 형상화된 니티놀 와이어 (와이어폼)는 방광내 장치로서 기능하기에 적합한 기계적 특성을 가지고 있는 것으로 관찰되었다.

[0092] **실시예 4 - 인접한 와이어폼을 갖는 실리콘 약물 전달 장치의 제작**

[0093] 예언적인 실시예에서, MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA) 및 MED-4286 (NuSil, Carpinteria, CA)이 각각 약물과 혼합되어 실리콘 튜브의 큰 내강 안에 주입되기 전에 유체 매트릭스 시스템을 형성하는 것을 제외하고는 실시예 3에 기술된 방법이 반복되었다. 약물 매트릭스 시스템을 포함하는 수득한 탄성 신장 구조는 약물 전달 장치로서 적합할 것이다.

[0094] **실시예 5 - 중심 와이어폼을 갖는 실리콘 장치 원형의 제작**

[0095] 0.020 인치의 내부 직경 및 0.037 인치 (대략 0.93 mm)의 외부 직경을 갖는 실리콘 튜브가 0.118 인치 (대략 2.99 mm)의 내부 직경 및 0.020 인치 (대략 0.50 mm)의 벽 두께를 갖는 희생적 9G 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE) 튜브 (Zeus, Standard Wall Tubing)의 내강 안으로 삽입된다. 실리콘 튜브의 양쪽 말단은 PTFE 튜브로부터 확장된다. 실리콘 튜브의 PTFE 튜브 외측의 내강 내 환상 공간이 실리콘 (MED-6015, NuSil, Carpinteria, CA)으로 주입에 의해 충전되고, 이것은 그런 다음 150℃에서 30분 동안 또는 실온에서 24시간 동안 경화된다. 그런 다음 PTFE 튜브는 절단 및 박리함에 의해 제거되어, 주입된/경화된 실리콘에 의해 한정된 본체에 포매된 실리콘 튜브를 남긴다. 그런 다음, 0.011 인치 (대략 0.27 mm)의 두께를 갖는 이중-타원형 형상 니티놀 와이어 폼이 실리콘 튜브 안에 삽입되어 신장된 실리콘-실리콘 구조에 코일형 형상을 부여하였다.

[0096] **실시예 6 - 인접한 와이어폼을 갖는 실리콘 약물 전달 장치의 제작**

[0097] 예언적인 실시예에서, MED-6015 (NuSil, Carpinteria, CA)가 약물과 혼합되어 PTFE 튜브의 내강 내 환상 공간 안으로 주입되기 전에 유체 매트릭스 시스템을 형성하는 것을 제외하고는 실시예 5에 기술된 방법이 반복되었다. 약물 매트릭스 시스템을 포함하는 수득한 탄성 신장 구조는 약물 전달 장치로서 적합할 것이다.

[0098] **실시예 7 - 와이어폼 없는 형상화된 실리콘 장치 원형의 제작**

[0099] 1.52 mm의 큰 내강 내부 직경, 0.51 mm의 작은 내강 내부 직경 및 0.2 mm의 벽 두께를 갖는 이중 내강 실리콘 튜브가 원형 탄성 장치를 제작하기 위해 사용되었다. 0.011 인치 (대략 0.27 mm)의 두께를 갖는 이중-타원형 형상화된 니티놀 와이어가 먼저 이중 내강 실리콘 튜브의 작은 내강 안으로 삽입되어, 실리콘 튜브에 코일형 유지 형상을 부여하였다. 그런 다음, 이중 내강 실리콘 튜브의 큰 내강은 75 Shore A의 경도계를 갖는 실리콘 (MED-6019, NuSil, Carpinteria, CA)로 주입에 의해 충전되었다. 주입된 실리콘은 그런 다음 대략 2시간 동안 150℃에서 코일형 유지 형상으로 경화되었다. 다음으로, 니티놀 와이어가 작은 내강으로부터 제거되어, 주입된/경화된 실리콘에 의해 편향된, 코일형 유지 형상으로 실리콘 튜브를 남긴다.

[0100] 이러한 절차는 그런 다음, 각각 상이한 큰 내강 내부 직경 (ID): 2.16 mm의 ID를 갖는 것과 2.64 mm의 ID를 갖는 것을 갖는 다른 이중 내강 실리콘 튜브로 반복된다.

[0101] 니티놀 와이어 (와이어폼) 없이 경화된 실리콘으로 충전된 각 튜브는 방광내 장치로서 기능하기에 적합한 기계적 특징을 가지고 있는 것으로 관찰되었다.

[0102] **실시예 8 - 와이어폼 없는 실리콘 약물 전달 장치의 제작**

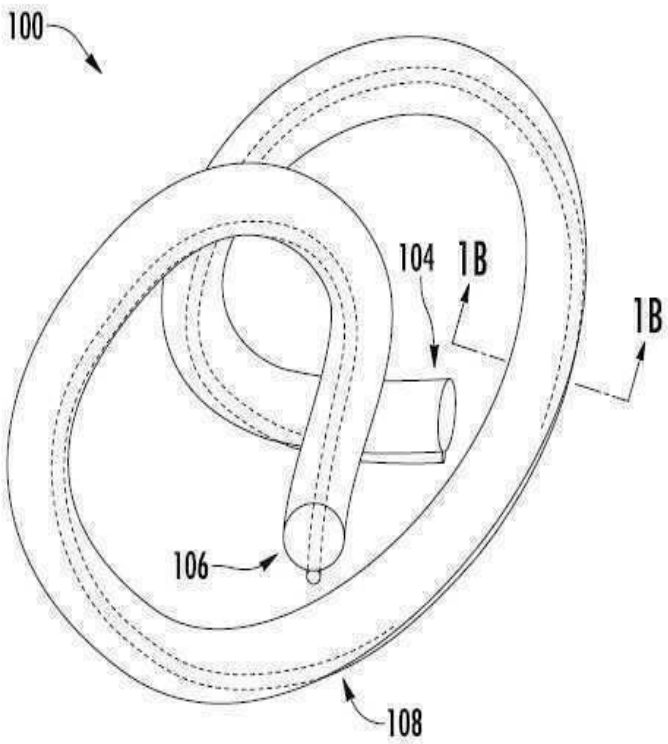
[0103] 예언적인 실시예에서, MED-6019 (NuSil, Carpinteria, CA)가 약물과 혼합되어 실리콘 튜브의 큰 내강 안으로 주입되기 전에 유체 매트릭스 시스템을 형성하는 것을 제외하고는 실시예 7에 기술된 방법이 반복되었다. 약물 매트릭스 시스템을 포함하는 수득한 탄성 신장 구조는 약물 전달 장치로서 적합할 것이다.

[0104] 본 명세서에 인용된 공보 및 이들에 인용된 자료는 참고로 특이적으로 편입된다. 본 명세서에 기재된 방법 및 장치의 변형 및 변화는 전술한 상세한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 이러한 변형 및 변

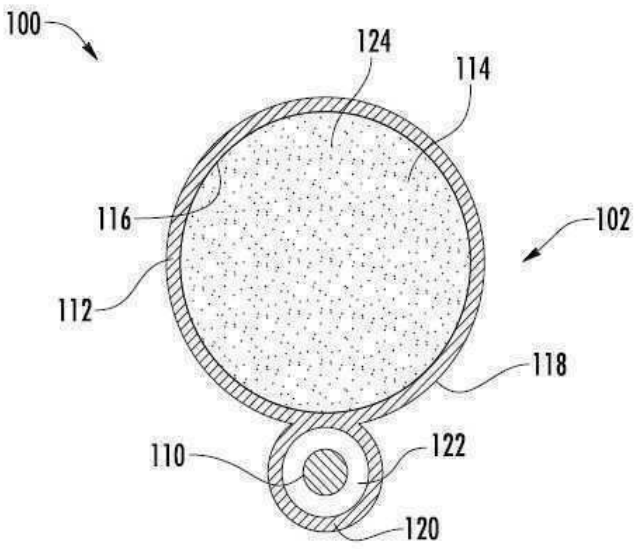
화는 첨부된 청구항들의 범주 내로 되는 것으로 의도된다.

도면

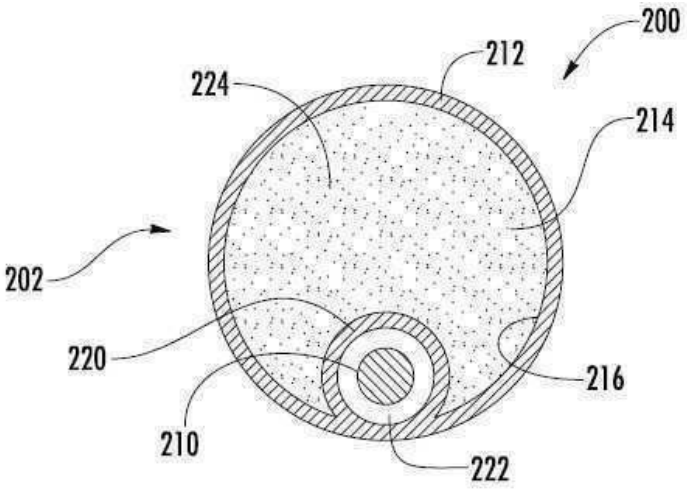
도면1a



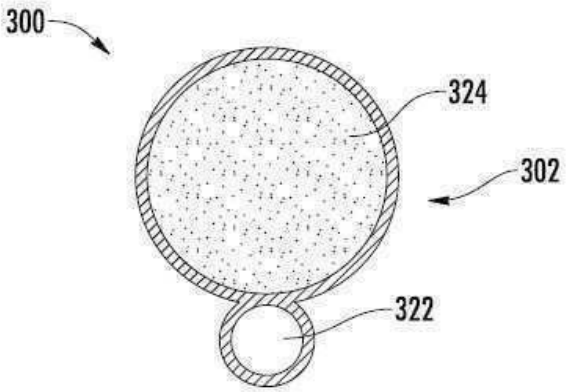
도면1b



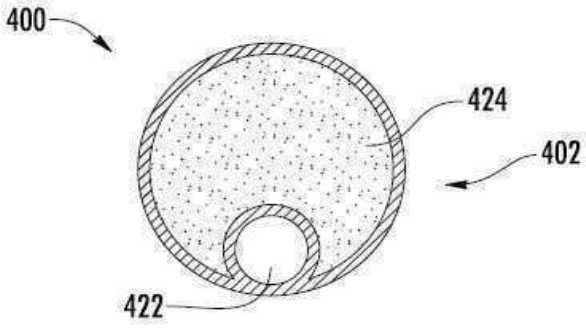
도면2


200
212
224
214
202
220
216
210
222

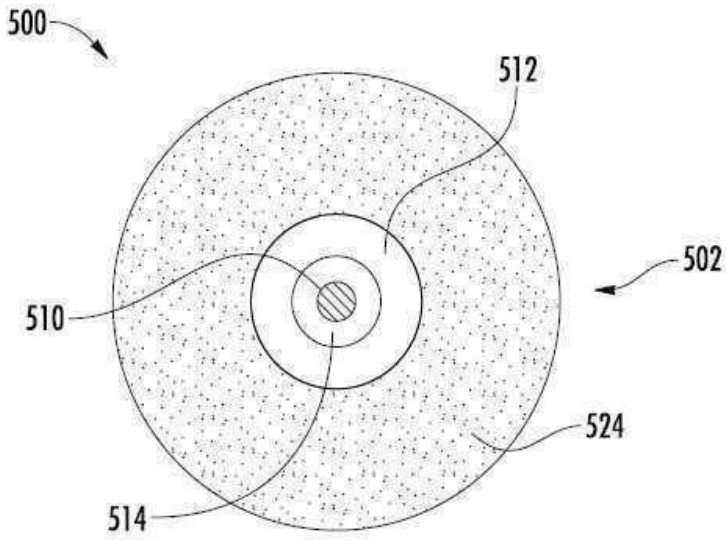
도면3


300
324
302
322

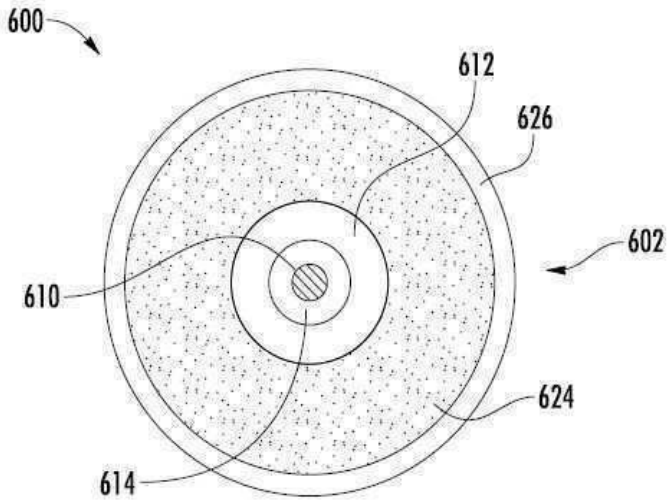
도면4


400
424
402
422

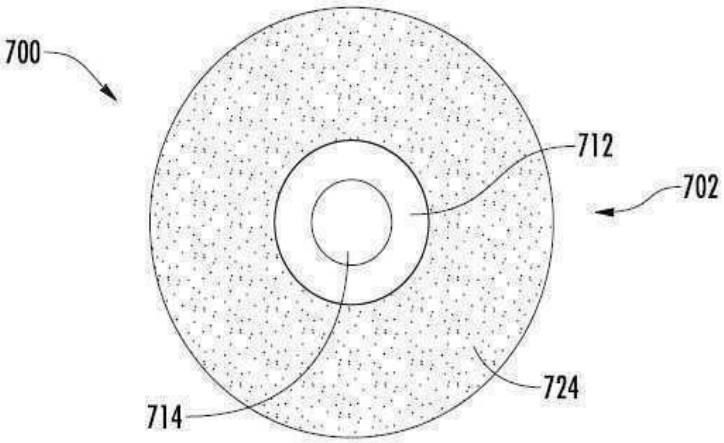
도면5


500
512
502
510
524
514

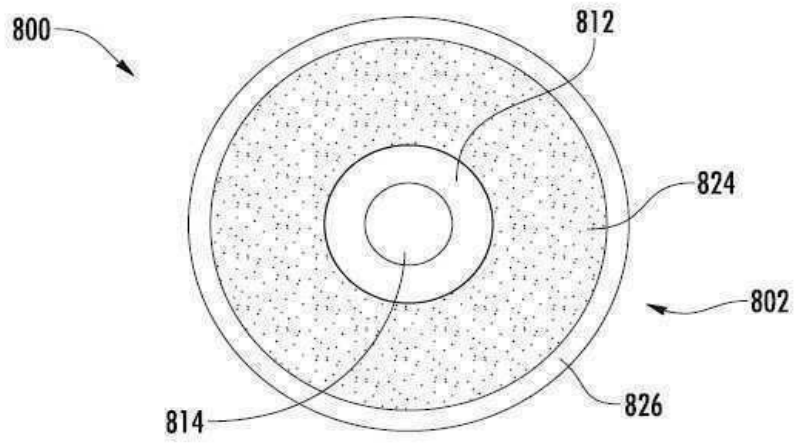
도면6


600
612
626
602
610
624
614

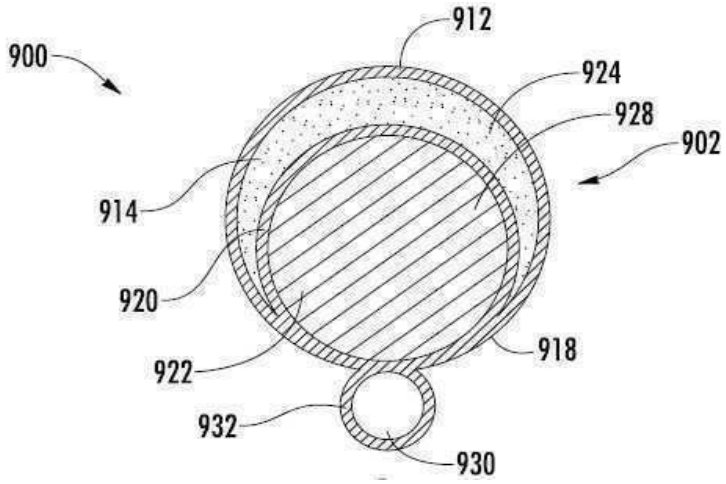
도면7


700
712
702
724
714

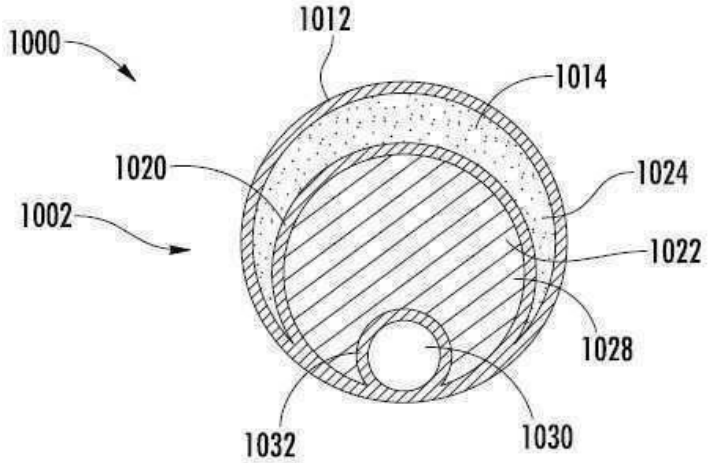
도면8


800
812
824
802
826
814

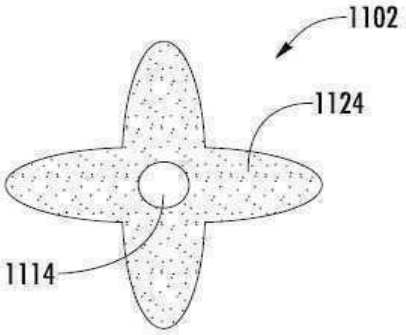
도면9


900
912
924
928
902
914
920
922
918
932
930

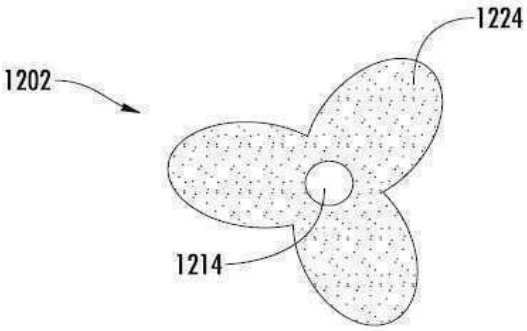
도면10


1000
1012
1014
1020
1024
1002
1022
1028
1032
1030

도면11



도면12



도면13

