



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0086862
(43) 공개일자 2011년08월01일

(51) Int. Cl.

A61K 9/02 (2006.01) A61F 6/06 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01) A61J 3/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7014232

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월16일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년06월20일

(86) 국제출원번호 PCT/FI2009/050921

(87) 국제공개번호 WO 2010/058070

국제공개일자 2010년05월27일

(30) 우선권주장

20086093 2008년11월19일 핀란드(FI)

(71) 출원인

바이엘 오와이

핀란드 20210 투르쿠 판시온티에 47

(72) 발명자

하칼라 올리

핀란드 에프아이-20900 투르쿠 페나알리카투 2

(74) 대리인

박장원

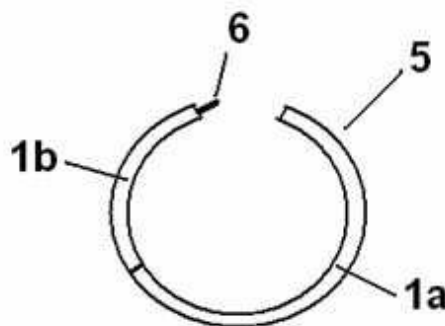
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 질내 전달 시스템 및 이를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 질내 전달 시스템에 관한 것으로, 상기 시스템은 1개의 코어와 이 코어를 둘러싸는 1개의 막을 포함하는 최소 1개의 구획을 포함하는데, 여기서 상기 코어와 상기 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 구성된다. 그 밖에, 상기 질내 전달 시스템은 연속적인 폐쇄형 전달 시스템을 형성하도록 커플링 수단을 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 질내 전달 시스템을 제조하는 방법에 관한 것이다. 상기 코어 및/또는 상기 막은 종기로는 사출 성형법 또는 압출법에 의하여 제조된다.

대표도 - 도3



특허청구의 범위

청구항 1

- 제1 횡단면 직경 (d_2)의 코어 (2)와 이 코어 (2)를 감싸는 막 (3)을 포함하고, 상기 코어 (2)와 상기 막 (3)은 본질적으로 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 구성되는 것으로, 제 1 단부 및 제1 횡단면과 제2 단부 및 제2 횡단면을 가진 코어-막 시스템 (5)을 형성하는 1개 이상의 구획 (1a, 1b)과,

- 상기 코어-막 시스템 (5)의 제1 단부 및 제2 단부를 연결하기 위한, 제2 횡단면 직경 (d_6) 및 길이 (L)를 가진 커플링 수단

을 포함하는 질내 전달 시스템 (1)으로서, 상기 커플링 수단 (6)의 (제2) 횡단면 직경 (d_6)은 상기 코어 (2)의 (제1) 횡단면 직경보다 본질적으로 더 작은 것이 특징인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 2

제1항에 있어서, 접착제가 상기 커플링 수단 (6)에 도포되는 것인 질내 전달 시스템.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 접착제는 상기 코어-막 시스템 (5)의 제1 및/또는 제2 횡단면 단부 표면에 도포되는 것인 질내 전달 시스템.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 커플링 수단의 길이 (L)의 절반은 본질적으로 상기 전달 시스템의 제1 단부 내에 위치하고, 상기 커플링 수단의 나머지는 상기 전달 시스템의 제2 단부 내에 위치하는 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 5

제4항에 있어서, 본질적으로 상기 코어-막 시스템 (5)의 제1 단부 및/또는 제2 단부 내의 코어 (2)의 중앙에 구멍 (4)이 있고, 이 구멍 (4) 또는 구멍들 내부에 상기 커플링 수단 (6)이 위치하는 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 6

제4항에 있어서, 본질적으로 상기 코어 (2)의 중앙에 구멍 (4)이 있고, 상기 구멍 (4)은 상기 코어-막 시스템 (5)의 전체 길이를 통하여 뚫려있으며, 상기 구멍 (4) 내에 상기 커플링 수단 (6)이 위치하는 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 커플링 수단 (6)은 생체 적합성 물질로 된 중합체 막대인 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 커플링 수단 (6)의 길이 (L)는 5~25 mm, 종기로는 10~20 mm인 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 코어 (2)의 횡단면 직경 (d_2)은 2~10 mm이고, 상기 커플링 수단 (6)의 횡단면 직경 (d_6)은 0.5~4.0 mm인 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항의 질내 전달 시스템은, 다양한 종류의 치료 활성 물질을 장시간에 걸쳐 예정 및 조절된 방출 속도로 투여하는 데 적합한 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 치료 활성 물질은 프로게스토겐 또는 황체 호르몬 활성을 가진 화합물 또는 에스트로겐 또는 이들의 혼합물인 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 12

제11항에 있어서, 1종 이상의 기타 치료학적 활성 물질 또는 건강 증진 물질이 존재하는 것인 질내 전달 시스템 (1).

청구항 13

코어 (2)와 상기 코어 (2)를 감싸는 막 (3)을 포함하는 1개 이상의 구획 (1a, 1b)으로 구성되는 질내 전달 시스템 (1)의 제조 방법으로서, 상기 코어 (2)와 상기 막 (3)은 본질적으로 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 이루어지며, 상기 방법은,

- 제1 횡단면 직경 (d_2)의 코어 (2) 또는 코어들을 형성하는 단계와,
- 코어 (2) 또는 코어들을 막 (3)으로 감싸서 2개의 단부를 가진 코어-막 시스템 (5)을 형성하는 단계와,
- 제2 횡단면 직경 (d_6)의 커플링 수단 (6)에 의하여 상기 코어-막 시스템 (5)의 단부를 연결하여 본질적으로 링형태의 전달 시스템 (1)을 형성하는 단계

를 포함하며, 상기 커플링 수단의 (제2) 횡단면 직경 (d_6)은 상기 코어 (2) 또는 코어들의 (제1) 횡단면 직경보다 본질적으로 더 작은 것이 특징인 질내 전달 시스템 (1)의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 코어 (2) 또는 코어들 및/또는 상기 막 (3)은 사출 성형법 또는 압출법에 의하여 제조되는 것인 질내 전달 시스템 (1)의 제조 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명의 목적은 질내 전달 시스템을 제공하는 것인데, 상기 시스템은 코어와 상기 코어를 감싸는 막을 포함하는 1개 이상의 구획을 포함하며, 상기 코어와 상기 막은 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 본질적으로 구성된다. 그 밖에, 상기 질내 전달 시스템은 연속적인 폐쇄형 전달 시스템을 형성하기 위한 커플링 수단을 포함한다. 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 질내 전달 시스템을 제조하기 위한 방법을 제공하는 것이다. 상기 코어 및/또는 막은 종기로는 사출 성형법 또는 압출법으로 제조된다.

배경기술

[0002] 일정한 속도로 장기간에 걸쳐 한 곳에서 다른 한 곳으로 1 가지 이상의 치료 활성 물질을 방출할 수 있는 질내 전달 시스템은 특정한 용도, 예컨대 피임 및 호르몬 대체 요법에 매우 유용하다. 여러 가지 상이한 구성의 전달 시스템, 특히 상기 시스템을 제조하기 위한 방법만 아니라, 질내 링이 문헌에 알려져 있다.

[0003] 특허 US 제3,920,805호는 본질적으로 약물 무함유 중앙 코어와 일정 두께의 약물 처리 코팅으로 구성되는 질내 링으로 형성된 고체 약제 장치의 제조에 대하여 기재하고 있다. 상기 제조 방법은, (1) 이른바 중앙 중합체 코어를 제공하기 위한 2개의 반분(半分) 주형 내에 상기 실록산과 촉매 혼합물을 넣어, 상기 주형을 고정시키고 상기 실록산 혼합물을 경화시키는 단계, (2) 상기 1개의 반분 주형 내에 상기 중합체 코어를 넣어, 1개의 반분 외부 주형을 촉매가 함유된 약물 함유 중합체 실록산 혼합물로 채우는 단계, 상기 (1) 단계의 코어 위에 채워진 상기 반분 내에 넣어 경화시키는 단계, (3) 상기 (2) 단계의 주형을 경화시킨 후, 반분 외부 주형을 촉매 반응 처리되고 약물 처리된 중합체 실록산 혼합물로 채우고, 이 반분 주형 및 상기 (2) 단계의 경화된 반분 주형을 함께 결합하여 그 전체 주형을 다시 경화시키는 단계를 포함한다. 이 방법은 상기 링을 형성시킬 때 그 링의 몇

가지 조작을 요하며, 비교적 집약적인 노동력을 필요로 한다. 이러한 방법에 의하여 제조되는 링은 스프루(sprue)와 상기 링의 외부 부분의 2개의 반분이 결합되는 가장자리를 손질할 필요가 있는데, 이는 상기 링을 신체 내에 넣을 때 그러한 가장자리가 자극을 줄 수 있기 때문이다.

[0004] 다우 코닝 에스아 (DOW CORNING SA)의 US 제4,888,074호는 그의 관절 중의 한 가지에 있어서 인간 또는 동물 신체 내에 치료제를 조절 방출할 수 있는 링을 제조하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은, 코어를 제공하기 위한 엘라스토머 형성 실리콘 조성물과, 치료제를 포함하는 조성물을 압출하는 단계와, 상기 코어를 둘러싸는 외피 (sheath)를 제공하기 위한 제2 엘라스토머 형성 실리콘 조성물을 압출하는 단계와, 상기 압출된 코어와 외피의 단부들을 함께 모아 링을 형성하는 단계와, 상기 코어와 상기 외피를 교차 결합시키는 단계를 포함한다.

[0005] 상기 외피는 코어가 압출되고 난 후에 코어 위로 압출시킬 수도 있지만, 코어와 동시에 압출시키는 것이 좋다. 이러한 공압출법을 사용하여 상기 외피 내에 상기 코어를 위치시키는 것을 충분히 조절할 수 있고, 이를 제조 중에 일관성 있게 유지한다. 종기로는, 상기 코어와 상기 외피를 실질적으로 동심원으로 유지시킨다. 압출된 코어와 외피는 이들의 형태를 유지하기에 충분한 결합력이 있다. 압출기의 단부들은, 예를 들면 링형태의 주형 내에 단편들을 함께 넣을 수 있다. 상기 단부들은, 예를 들면 적절한 접착제 화합물 또는 제2 엘라스토머 형성 실리콘 조성물과, 종기로는 상기 방법에 사용되는 제1 엘라스토머 형성 실리콘 조성물과 제2 엘라스토머 형성 실리콘 조성물의 양자와 가교 결합할 수 있는 미경화 엘라스토머를 형성하는 조성물의 층을 사용하여 함께 고정시킨다.

[0006] 알자 코르프사 (ALZA CORP)의 US 제4,215,691호에 기재되어 있는 질내 시스템은, 스티렌 부타디엔 블록 공중합체로 제조된 튜브를 적절한 길이로 절단하여, 링과 같은 부분으로 성형하고, 원환체로 성형함으로써 제조된다. 다음으로, 바깥 지름이 튜브의 내부 지름과 동등한 고체 중합체 플러그를 염화 메틸렌에 침지시키고 상기 튜브 내에 삽입시켜서 개구 튜브를 그의 양단부에서 결합시킴으로써, 폐쇄형 시스템을 형성한다. 이어서, 상기 중공 (中空) 저장부 내에 링은 스테로이드 캐리어 혼합물을 주입하여 채운다. 마지막으로, 바늘 구멍은 약간의 염화 메틸렌으로 봉하였다.

[0007] 파퓰레이션 카운실 (POPULATION COUNCIL)사의 US 제4,292,965호는 질내 장치를 형성하는 링을 제조하기 위한 여러가지 방법들을 기재하고 있다. 상기 방법 중 하나는, 주형 내에 적절한 불활성 엘라스토머로 된 고리 모양의 코어 링을 형성하고, 피임 스테로이드와 불활성 미가황 엘라스토머 접착제의 혼합물을 함유하는 불활성 휘발성 용매의 혼합물 내에 상기 링을 침지시키는 것으로 이루어진다. 이어서, 상기 용매가 증발되도록 하고, 상기 링을 불활성의 휘발성 용매 중에 녹인 미가황 엘라스토머의 혼합물 내에 침지시켜서, 상기 불활성의 휘발성 용매를 증발시켜서 목적하는 두께의 외층을 얻을 수 있을 때까지 외층을 형성한다. 동체 IVRs을 제조하기 위한 별법은, 주형 내에서 코어를 형성하여, 이를 경화시키고, 적절한 길이로 절단하여 그 막대를 일정한 무게가 되도록 하고, 이를 엘라스토머 혼합물과 에스트라디올 및 프로게스테겐의 혼합물을 함유하는 피복 용액을 통하여 잡아당기고, 외피를 중합하는 것으로 구성된다. 상기 막대 위로 튜브 단편을 활주시켜서 막을 형성한다. 이어서, 의약급 접착제를 상기 막대의 단부와 상기 단부에 인접하는 막대의 표면에 도포한다. 길이가 약 4 cm인 팽윤된 튜브의 제2 단편을, 상기 막대의 양단에 배치하여 링을 형성하고 접착제가 경화될 때까지 상기 막대의 양단을 함께 유지한다.

[0008] 링으로부터의 치료제의 방출 속도를 조절하려면, 약제 무처리 물질로 된 외피로 둘러싸인 링의 코어 내에 약제가 포함되도록 하는 것이 바람직하다. 정확한 방출 속도를 보장하려면, 링 내의 코어의 중앙집권을 조절하는 것이 가장 중요하다. 본 발명은, 코어와 막을 포함하는 1개 이상의 구획을 포함하는 링을 형성하는 전달 시스템을 제공하는데, 여기서 상기 코어-막 시스템의 단부는 연결 지점에서 불침투성 플러그가 형성되지 않는 방식으로 결합 수단에 의하여 함께 결합된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 제1 횡단 직경의 코어와 이 코어를 감싸는 막을 포함하는 1개 이상의 구획을 포함하는 질내 전달 시스템에 관한 것으로, 상기 코어와 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 구성되며, 제1 단부 및 제1 횡단면과 제2 단부 및 제2 횡단면을 가진 코어-막 시스템을 형성한다; 그리고 상기 코어-막 시스템의 제1 단부 및 제2단부를 연결하기 위한, 제2 횡단면 직경 및 길이를 가진 커플링 수단, 여기서 상기 커플링 수단의 (제2) 횡단 직경은 상기 코어의 (제1) 횡단 직경보다 본질적으로 더 작다.

- [0010] 본 발명의 하나의 실시 상태에 따르면, 접착제가 상기 커플링 수단에 도포된다.
- [0011] 본 발명의 추가의 실시 상태에 따르면, 상기 접착제는 상기 코어-막 시스템의 제1 및/또는 제2 횡단면 단부 표면에 도포된다. 또한, 상기 접착제는 상기 커플링 수단 위와 상기 코어-막 시스템의 상기 횡단면 단부의 1개 이상에 도포될 수도 있다.
- [0012] 본 발명의 하나의 실시 상태에 따르면, 상기 커플링 수단의 길이의 절반은 본질적으로 코어-막 시스템의 제1 단부 내에 위치하고, 상기 커플링 수단의 나머지는 상기 코어-막 시스템의 제2 단부 내에 위치한다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 실시 상태에 따르면, 본질적으로 상기 코어-막 시스템의 제1 및/또는 제2 단부 내의 코어의 중앙에 구멍이 있는데, 상기 구멍 또는 구멍들 내에 커플링 수단이 위치한다. 상기 구멍은 상기 코어-막 시스템의 전체 길이를 통해 연장될 수 있다.
- [0014] 본 발명의 추가의 실시 상태에 따르면 상기 커플링 수단은 생체 적합성 물질로 된 중합체 막대이다.
- [0015] 본 발명의 하나의 실시 상태에 따른 질내 전달 시스템은 5~25 mm, 종기로는 10~20 mm 길이의 커플링 수단을 포함한다.
- [0016] 본 발명의 추가의 실시 상태에 따른 질내 전달 시스템은, 횡단면의 직경이 2~10 mm인 코어와 횡단면의 직경이 0.5~4.0 mm인 커플링 수단을 포함한다.
- [0017] 본 발명에 따른 질내 전달 시스템은, 다양한 종류의 치료 활성 물질을 장시간에 걸쳐 예정 및 조절된 방출 속도로 투여하는 데 적합하다. 상기 치료학적 활성 물질은, 예를 들면 프로게스테론 또는 황체 호르몬 활성을 가진 화합물 또는 에스트로겐 또는 이들의 혼합일 수 있다. 추가로, 상기 전달 시스템은 1종 이상의 기타 치료 활성 또는 건강 증진 물질을 포함할 수 있다.
- [0018] 또한, 본 발명은 코어와 이 코어를 감싸는 막을 포함하는 1종 이상의 구획으로 구성되는 질내 전달 시스템의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 코어와 상기 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 이루어지고, 상기 방법은 제1 횡단면 직경의 코어 또는 코어들을 형성하는 단계, 상기 코어 또는 코어들을 막으로 감싸서 2개의 단부를 가진 코어-막 시스템을 형성하는 단계, 그리고 제2 횡단면 직경의 커플링 수단에 의하여 상기 코어-막 시스템의 단부를 연결하여 링형태의 전달 시스템을 형성하는 단계로, 상기 커플링 수단의 상기 (제2) 횡단면의 직경은 상기 코어 또는 코어들의 (제1) 횡단면 직경보다 본질적으로 더 작은 것인, 단계를 포함한다.
- [0019] 본 발명의 하나의 실시 상태에 따르면, 상기 코어 및/또는 상기 막은 사출 성형법 또는 압출법으로 제조된다.

과제의 해결 수단

- [0020] 본 발명은, 제1 횡단면 직경(d_2)의 코어(2)와 이 코어(2)를 감싸는 막(3)을 포함하는 최소 1종의 구획(1a와 1b)을 포함하는 질내 전달 시스템(1)에 관한 것으로, 상기 코어(2)와 상기 막(3)은 본질적으로 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 이루어지고, 제1 단부 및 제2 단부를 가진 코어-막 시스템(5)을 형성한다. 또한, 본 발명에 따른 질내 전달 시스템은, 본질적으로 링형태의 전달 시스템(1)을 형성하기 위하여 상기 코어-막 시스템(5)의 제1 단부 및 제2 단부를 연결하기 위한, 제2 횡단면 직경 (d_6)을 가진 커플링 수단(6)을 포함하는데, 시스템 내의 상기 커플링 수단(6)의 (제2) 직경(d_6)은 상기 코어(2)의 (제1) 직경 (d_2)보다 본질적으로 작다.
- [0021] 도 1에서 나타난 예시적인 질내 전달 시스템(1)은, 1개의 코어(2)와 상기 코어(2)를 감싸는 1개의 막(3)을 각각 포함하는 2개의 구획들 (1a와 1b)을 포함한다.
- [0022] 도 2a에는, 본 발명의 하나의 실시 상태에 따른 질내 전달 시스템 (1)의 횡단면이 나타나 있다. 상기 전달 시스템 (1)은 1개의 코어 (2), 1개의 막 (3), 그리고 1개의 구멍 (4)을 포함하는데, 이러한 특징의 케이스는 상기 코어-막 시스템의 전체 길이를 통하여 연장된다. 상기 코어 (2)의 횡단면 직경 (d_2)은 일반적으로 2 내지 10 mm, 종기로는 3.0 내지 5.5 mm이고, 더 종기로는 4.0 내지 5.0 mm이다.
- [0023] 도 2b는 도 2a에 나타난 질내 전달 시스템의 직경들, 즉 상기 코어 (2)의 제1 횡단면 직경 (d_2), 상기 커플링 수단 (6)의 제2 횡단면 직경 (d_6), 그리고 상기 구멍 (4)의 횡단면 직경 (d_4)을 나타낸다. 상기 커플링 수단 (6)의 길이 (L)는 단부들 간의 거리이다.
- [0024] 도 3은 오픈 구조인 본 발명의 질내 전달 시스템 (1), 즉 연결되지 않은 코어-막 시스템의 단부를 나타낸 것이

다. 각각 막 (3)으로 둘러싸인 1개의 코어 (2)를 갖는 2개의 구획들 (1a와 1b)을 포함하는 코어-막 시스템 (5)은 기지의 방법으로 제조되고, 적절한 길이로 절단된다. 커플링 수단 (6)은, 상기 코어-막 시스템 (5)의 한쪽 단부에서 부분적으로 구멍 (4) 내로 도입된다. 도 1에서 나타난 바와 같이, 연속적인 폐쇄 전달 시스템 (1)을 형성하기 위하여, 상기 코어-막 시스템 (5)의 다른 쪽 단부를 상기 커플링 수단 (6)에 붙인다. 연결 지점, 즉 상기 코어-막 시스템의 각 단부 사이에 틈이 남지 않도록 하는 것이 가장 중요하다.

[0025] 상기 커플링 수단 (6)의 횡단면 직경 (d_6)은 0.5 내지 4.0 mm, 일반적으로는 1.0 내지 3.0 mm이다. 상기 커플링 수단 (6)의 길이 (L)는 일반적으로 약 5~25 mm, 종기로는 10~20 mm이다. 한편으로는, 원한다면 그리고 사용된 물질에 따라, 구멍 (4)이 상기 전체 코어-막 시스템 (5)을 통해 세로로 연장되는 경우, 상기 커플링 수단 (6)은 상기 코어-막 시스템 (5)만큼 길어질 수 있다. 상기 커플링 수단 (6)에 의한 상기 코어-막 시스템의 단부 간의 단단하고 영구적인 결합을 위하여, 도 2b에 나타난 구멍 (4)은 상기 커플링 수단 (6)의 횡단면 직경 (d_6)과 양립할 수 있는 횡단면 직경 (d_4)을 갖는다. 상기 구멍 (4)은 일반적으로, 정확한 방출 속도를 보장하기 위하여 도 2a에서 나타난 바와 같은 코어-막 시스템의 중앙 내에 위치된다. 상기 커플링 수단 (6)의 횡단면 직경 (d_6)은 상기 구멍 (4)의 횡단면 직경 (d_4)과 동일할 수 있다. 사용된 물질에 따라, 상기 구멍 (4)의 상기 횡단면 직경 (d_4)은 또한, 상기 커플링 수단 (6)의 상기 횡단면 직경 (d_6)보다 약간 길 수 있다. 일반적으로, 상기 구멍 (4)의 횡단면 직경 (d_4)은 상기 커플링 수단 (6)의 횡단면 직경 (d_6)보다 약간 짧다. 몇몇 경우에 있어서, 상기 코어-막 시스템 (5)의 어느 쪽 단부에도 구멍이 없을 수 있는데, 즉, 정확한 방출물을 보장하기 위하여 상기 코어 재료 내에, 종기는 코어 재료의 중앙 내로 상기 커플링 수단 (6)을 밀어넣는 것이 가능하다.

[0026] 본 발명에 따르면, 커플링 수단 (6)은 코어-막 시스템 (5) 내에 위치하는데, 일반적으로는 구멍 (4) 내에 위치하고, 상기 코어-막 시스템 (5)의 단부들로부터 고리 모양의 폐쇄 전달 시스템 제품의 구조적 지지 및 지속성을 부과하는 거리로 연장된다. 일반적으로, 상기 커플링 수단 길이 (L)의 약 절반 정도의 길이가 상기 코어-막 시스템 (5)의 제1 단부 내에 위치하고, 상기 커플링 수단 (6)의 나머지는 상기 코어-막 시스템 (5)의 제2 단부 내에 위치한다. 따라서, 도 2 내에 나타난 구멍 (4)이 단지 몇 밀리미터 정도, 일반적으로 상기 코어-막 시스템 (5)의 단부로부터 5 내지 10 mm 정도, 즉 상기 코어-막 시스템 (5)의 각 단부 내의 구멍 (4)의 길이가 본질적으로 단부 내에 주입된 상기 커플링 수단의 길이에 상응하는 정도로 연장되는 것이 가능하다. 또한, 추가로 임의의 다른 양립 가능한 구멍 (4)- 커플링 수단 (6) 구성은, 본 발명의 범위 내에서 상기 코어-막 시스템의 단부들의 결합이 단단하고 상기 단부 간의 매끄러운 연속성이 실행되는 한 가능하다. 예를 들어 도 2의 설명 내에 기술한 바와 같이, 구멍 (4)은 전체 코어-막 시스템 (5)을 통하여 세로로 연장될 수 있고, 5~25 mm 길이 (L)를 갖는 커플링 수단의 길이 (L)의 약 반 정도가 상기 코어-막 시스템 (5)의 제1 단부 내로 주입되고, 상기 커플링 수단 (6)의 나머지는 상기 시스템 (5)의 제2 단부 내로 주입된다.

[0027] 실제로, 인간 여성에게 있어서, 바깥 링 직경은 일반적으로 35 내지 70 mm, 종기로는 35 내지 58 mm 또는 45 내지 65 mm, 더욱 종기로는 50 내지 58 mm이다. 상기 코어-막 시스템의 적절한 길이는 상황에 따라 결정할 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 질내 전달 시스템 (1), 즉 코어 (2), 막 (3), 그리고 커플링 수단 (6)은 목적한 용도와 전달 시스템의 목적한 제조 공정에 따라 적합한 다양한 물질들을 포함할 수 있다. 가능한 물질들은 생체학적으로 적합성이고 질 내의 일반적인 환경 내에서 충분한 기간 동안 변경되지 않고 유지되는 것이다. 이들 물질들은 당업자들에게 알려져 있다. 적당한 재료의 예에는, 디메틸실록산 및 메틸비닐실록산의 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체 (EVA), 폴리에틸렌과 폴리프로필렌 등의 폴리올레핀, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 아크릴산 중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 폴리우레탄, 폴리우레탄 엘라스토머, 폴리부타디엔, 폴리이소프렌, 폴리(메타크릴레이트), 폴리디메틸실록산, 실록산 단위의 규소 원자에 부착되는 3,3,3-트리플루오로프로필기 또는 폴리(알킬렌 옥사이드)기를 포함하는 폴리실록산 등과 같은 변형 폴리실록산 (여기서, 상기 폴리(알킬렌 옥사이드)기는 실리콘-탄소 결합에 의한 폴리실록산에 결합된 알콕시 단부 그래프트 또는 블록으로서 존재한다), 폴리메틸 메타크릴레이트, 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리에테르, 폴리아크릴로니트릴, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리메틸펜텐 및 폴리부타디엔, 또는 이들 중 2개 이상의 혼합물이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 양호한 재료는, 폴리(알킬렌 옥사이드)기를 포함하는 엘라스토머 조성물 (여기서, 상기 폴리(알킬렌 옥사이드)기는 실리콘-탄소 결합에 의한 폴리실록산에 결합된 알콕시 단부 그래프트 또는 블록으로서, 또는 이들 형태의 혼합물로서 존재한다)로서, 여기서 폴리(알킬렌 옥사이드)기를 포함하는 폴리디메틸 실록산의 양은 총 중합체의 5 내지 80 중량%이다.

- [0029] 좋기로는, 상기 커플링 수단은 실질적으로 불활성인 재료를 포함한다. 상기 "실질적으로 불활성인"이라는 용어는, 이 연결 내에서 활성제가 실질적인 정도로 코어에서 상기 커플링 수단 내로 확산 또는 다른 방식으로 이동될 수 없는 것을 의미한다. 또한, 상기 커플링 수단은 전달 시스템의 치료학적 활성 물질(들)로 어느 정도의 양은 통과 가능한 재료로 제조될 수 있다.
- [0030] 코어-막 시스템의 단부 간의 단단한 결합을 위하여, 그리고 결합 지점에서 틈이 남지 않는 것을 확실히 하기 위하여, 상기 커플링은 예컨대 용매 결합법, 접착제 접착법, 열융합법, 열결합법, 가압법 등을 사용하여 추가로 개선되거나 강화시킬 수 있다. 용매가 사용되는 경우, 상기 코어-막 시스템의 단부를 표면은 점성 상태로 느껴지도록 만드는 유기 용매로 적시게 되고, 상기 표면들이 접촉하도록 두게 되면, 이들은 유체 밀폐 결합으로 결합 및 접착한다. 상기 코어-막 시스템의 단부 간의 결합은 필요한 경우, 접착제나 셸런트를 상기 시스템의 최소 1개의 단부, 그것의 횡단면 및/또는 커플링 수단의 횡단면에 도포하고, 이어서 단부들을 접촉시킴으로써 개선할 수 있다.
- [0031] 접착제를 상기 코어-막 시스템 (5) 단부의 횡단면의 한쪽 또는 양쪽에 도포하는 경우, 사용된 접착제는 좋기로는 플러그가 연결 지점 내에 형성되지 않도록 상기 코어 내에 포함된 치료학적 활성 물질로 통과할 수 있다.
- [0032] 본 발명에 따른 질내 전달 시스템은, 다양한 종류의 치료학적 활성 물질을 장시간에 걸쳐 예정 및 조절된 방출 속도로 투여하는 데 특히 적합하다. 본 발명에 따른 전달 시스템은 프로게스테론 또는 황체 호르몬 활성을 가진 화합물 또는 에스트로겐 또는 이들의 혼합물을 치료학적 활성 물질로서 포함할 수 있다. 추가로 상기 전달 시스템은, 박테리아 및 진균 감염에 대한 보호 효과를 낼 수 있고/있거나 향상시킬 수 있고/있거나 성관계로 전달될 수 있는 질병에 대한 보호를 향상시킬 수 있는 1종 이상의 치료 활성 물질 또는 건강 증진 물질을 포함할 수 있다.
- [0033] 본 발명에 따른 질내 전달 시스템은 1개의 코어와 이 코어를 감싸는 1개의 막을 포함하는 최소 1개의 구획으로 이루어지며, 여기서 최소 1종의 코어 및/또는 막, 또는 상기 막의 표면은 1개 이상의 치료 활성 또는 건강 증진 물질들을 포함한다. 따라서, 상기 전달 시스템은, 예를 들면 1개의 코어와 1개의 막을 포함하는 1개의 구획으로 구성될 수 있는데, 여기서 상기 코어는 1개 이상의 치료학적 활성 또는 건강 증진 물질들을 포함한다.
- [0034] 별법으로, 상기 전달 시스템은 최소 2개의 구획들로 구성될 수 있는데, 각각은 1개의 코어와 이 코어를 감싸는 1개의 막을 포함하며, 여기서 상기 코어들 중 최소 1개 이상은 1종 이상의 치료학적 활성 또는 건강 증진 물질들을 포함한다. 또한, 상기 전달 시스템은 1개의 코어와 상기 코어를 감싸는 1개의 막을 포함하는 최소 1개의 구획으로 구성될 수 있는데, 여기서 최소 상기 막 또는 상기 막의 표면은 1종 이상의 치료 활성 또는 건강 증진 물질들을 포함한다.
- [0035] 전달 시스템의 임의의 적절한 고안 또는 구조의 임의의 조합은 자연적으로 가능하고 본 발명의 범위 내이다.
- [0036] 또한, 본 발명은 1개의 코어와 이 코어를 감싸는 1개의 막을 포함하는 최소 1개의 구획으로 구성되는 질내 전달 시스템의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 코어와 상기 막은 본질적으로 동일하거나 상이한 중합체 조성물로 구성되며, 상기 방법은, 제1 횡단면 직경의 코어 또는 코어들을 형성하는 단계, 코어 또는 코어들을 막으로 감싸서 2개의 단부를 가진 코어-막 시스템을 형성하는 단계, 그리고 본질적으로 링형태의 전달 시스템을 형성하는 단계, 상기 코어 또는 코어들의 (제1) 직경보다 본질적으로 더 작은 제2 횡단면 직경을 가진 커플링 수단으로 상기 코어-막 시스템의 단부를 연결하는 단계를 포함한다.
- [0037] 본 발명의 일 실시 상태에 따르면, 상기 코어 (2) 또는 코어들과 막 (3)은 별도로 제조되는데, 코어 (2)는 막 (3)으로 둘러싸인다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 실시 상태에 따르면, 상기 코어 (2) 또는 코어들과 막 (3)은 사출 성형법 또는 공압출법을 사용하여 동시에 제조된다.
- [0039] 전달 시스템을 제조하기 위하여, 치료학적 활성 물질은 코어 또는 막의 중합체 물질 내에서 혼합되는데, 상기 혼합물은 물딩법, 사출 성형법, 공압출법 및/또는 배합 압출법 등과 같은 압출법 또는 기타 적절한 방법을 사용하여 목적한 형태로 제조된다. 막은 기계적으로 연신시키는 것, 또는 공기 등의 가압 기체를 사용하여 조립식의 관형막을 확장시키는 것, 예컨대 사이클로헥산, 디글라임, 프로판올, 이소프로판올 또는 용매의 혼합물 등의 적당한 용매 중에서 팽윤시키는 것, 그리고 압출, 물딩, 분무 또는 침지를 사용하여 상기 코어에 상기 확장된 막 튜브를 슬라이딩하는 것으로 제조될 수 있다.
- [0040] 막 또는 막들 중 1개의 표면은 치료 활성 물질 또는 건강 증진 물질의 입자, 결정, 미세 결정, 분말 또는 현탁

액에 의하여 둘러싸이거나, 코팅되거나, 더스팅 (dusted)될 수 있다. 이는 기지의 방법으로, 예를 들면 전달 시스템 전부 또는 이의 일부를 적당한 용매 중의 상기 물질의 현탁액으로 분무하거나, 이러한 현탁액 중에 상기 전달 시스템을 침지시킴으로써 수행할 수 있다.

[0041] 전체 전달 시스템을 제조하기에 특히 적합한 방법은 핀란드 특허 FI 97947호에 기재되어 있다. 이 특허는 활성 성분을 함유하는 조립식 봉(棒)이 외부막에 의하여 코팅되는 압출법을 설명하고 있다. 치료 활성 제제를 코어 매트릭스 중합체 조성물 중에 혼합하고, 기지의 압출 기술을 사용하여 원하는 형태 및 크기로 가공한다. 이어서, 상기 막층을 압출기에 조립식 코어를 공급한 다음, 또 다른 코어 또는 활성 성분이 없는 코어, 즉 위장 구획, 또는 상기 압출 과정 도중에 막 물질을 채워서 격리막을 형성하게 되는, 공기로 채워진 빈 공간을 이들 코어에 적용할 수 있다. 또한, 상기 약물이 로딩된 코어와 막층은 공압출법으로 동시에 제조될 수 있다.

[0042] 얻은 코어들 또는 구획들은 원하는 길이의 조각으로 절단할 수 있고, 각 조각은 임의의 적당한 방법으로 질 내에서 형태가 맞고, 크기가 맞으며 적용가능한 형태로 조립된다. 장치는 예컨대, 다양한 연속적인 곡선형 형태, 예컨대, 환형, 링 모양, 난형, 나사형, 장방형, 타원형 (toroidal) 등의 형태를 취할 수 있다. 장치의 횡단면은 거의 모든 매끄러운 형태가 가능하며, 예를 들면 원형, 난형, 편평형, 타원형, 별 모양 등일 수 있다.

[0043] 본 발명에 따르면, 상기 코어-막 시스템의 단부는 안전하고 단단한 결합을 위하여, 커플링 수단으로서 얇은 중합체 봉을 사용하여 연속적인 폐쇄 전달 시스템을 형성하도록 함께 연결된다.

[0044] 본 발명에 따르면, 상기 코어-막 시스템의 단부는 폐쇄된 연속적 전달 시스템을 형성하도록, 안전하고 단단한 결합을 하도록 커플링 수단으로서 얇은 중합체 봉을 사용하여 함께 결합된다. 상기 커플링 수단의 바깥 직경은 기본적으로 상기 코어의 직경보다 작다. 따라서, 연결 지점에서 불침투성의 플러그를 형성하지 않지만, 치료학적 활성 물질(들)의 확산 또는 투과는 가능하게 한다. 원하는 경우, 생체 적합성 접착제는 코어-막 시스템의 하나의 단부에서 또 다른 단부, 또는 상기 구획에 대한 상기 커플링 수단의 더 나은 밀봉 또는 더 나은 접착을 위하여 사용될 수 있다.

[0045] 본 발명에 따른 전달계는 요구되는 바와 같은 크기로 제조될 수 있고, 그 정확한 크기는 포유류 및 특정한 용도에 따라 달라진다. 실제로, 여성 인간을 위하여, 장치 (링)의 외부 직경은 보통 35 내지 70 mm이고, 종기로는 35 내지 58 mm이거나, 45 내지 65 mm이다. 약물 전달 시스템의 코어의 길이는 원하는 성능을 하도록 선택된다. 구획을 함유하는 약물의 길이는 예를 들면, 5 mm 내지 160 mm일 수 있고, 또는 최대로는 전달 시스템의 총 길이일 수 있다.

[0046] 본 발명에 따라 제조된 질내 전달 시스템은 기지의 방법들, 예를 들면 열, 에틸렌 옥사이드 또는 방사능을 사용하여 멸균할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 본 발명에 따른 하나의 예시적인 질내 전달 시스템을 도시한 것이다.

도 2a와 도 2b는 본 발명에 따른 질내 전달 시스템의 횡단면을 도시한 것이다.

도 3은 본 발명의 질내 전달 시스템의 준비 단계를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 실시예 1

[0049] 질내 전달 시스템의 일반적인 제조 방법

[0050] 99.3부의 상업적으로 판매되는 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산), 0.4부의 폴리(하이드로젠메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제, 0.05부의 에틸렌사이클로헥산을 저해제 및 비닐-메틸-실록산 중의 0.02부의 Pt 촉매제 (반응물 대비)를 니팅 밀 (kneating mill) 내에서 혼합하였다. 상기 혼합물을 1.1 mm의 내부 직경과 3.9 mm의 외부 직경을 갖는 튜브형으로 압출하고, +115℃에서 30분간 열로 경화시키고 냉각하였다.

[0051] 막은, 72.3부의 상업적으로 판매되는 비닐 단부 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산), 25.5부의 실리카 충전제, 0.1부의 에치닐사이클로헥산을, 2부의 폴리(하이드로젠메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제 및 공촉매제로서 0.05부의 α-토코페롤의 혼합물 50부와, 97.5부의 상업적으로 판매되는 비닐 단부 폴리(디메틸실록산-코-비닐메틸실록산), 0.1부의 에치닐사이클로헥산을, 2부의 폴리(하이드로젠메틸실록산-코-디메틸실록산) 가교제와 0.3부의 Pt-촉매제 (반응물 대비)로 구성되는 혼합물 50부를 비닐-메틸-실록산 내에서 혼합하여 제조하였다. 상기

혼합물들은 별도로 혼합하였다.

[0052] 막 재료를 결합시키고, 상기 제조된 코어 위에 코팅 압출하고, 외부 직경이 4.4 mm인 튜브형 막대를 생산하기 위하여 열 경화시켰다.

[0053] 실시예 2

[0054] 드로스피레논과 에스트라디올을 포함하는 전달 시스템의 제조

[0055] 드로스피레논과 에스타리디올 발레르에이트를 포함하는 질내 전달 시스템을 제조하였다. 드로스피레논 (30 중량%)을 포함하는 제1 코어는 PEO-b-PDMS (총 중합체 양의 18 중량%)와 PDMS로 구성되며, 상기 코어의 길이는 130 mm이다. 상기 코어의 외부 직경은 3.9 mm이다. 코어 부분은 20:80의 비율인 PEO-b-PDMS/ PDMS로 구성되는 막으로 감쌌다. 상기 막층은 공압출을 사용하여 조립식 코어 위에 적용하였다. 코어를 함유하는 약제 간의 3 mm 여분의 빈 공간은 공정 중 막 물질로 채워서 상기 코어 간에 분리 막을 형성하였다. 상기 막 벽의 두께는 0.4 mm이고, 상기 코어-막 시스템의 외부 직경은 4.7 mm이다. 외부 직경이 1.2 mm인 10 mm 길이의 폴리에틸렌 막대는 커플링 수단으로 사용하였다. 접착제 (Nusil Med 1-4213)은 코어-막 시스템의 횡단면 표면과 코어-막 시스템의 기타 단부에 도포하고, 이어서 상기 코어 내로 대략 5 mm 밀어넣었다. 이제, 코어-막 시스템의 외부 단부의 횡단면 표면에 동일한 접착제를 사용하여 접착시키고, 접착된 폴리에틸렌 막대를 밀어넣어, 코어-막 시스템의 단부가 서로 만나도록 하였다. 접착제는 1시간 동안 100℃에서 경화시켰다.

[0056] 실시예 3

[0057] 드로스피레논, 에티닐 에스트라디올 및 락토바실러스를 포함하는 전달 시스템의 제조

[0058] 드로스피레논, 에티닐 에스트라디올 및 락토바실러스 람노서스를 포함하는 전달 시스템을 제조하였다. 드로스피레논 (30 중량%)를 포함하는 제1 코어는 PEO-b-PDMS (총 중합체 양의 45 중량%)와 PDMS로 구성되며, 상기 코어의 길이는 140 mm이다. 에티닐 에스트라디올 (10 중량%)를 포함하는 제2 코어는 PEO-b-PDMS (총 폴리머 양의 15 중량%)와 PDMS로 구성되며, 상기 코어의 길이는 20 mm이다. PDMS로 구성되는 10 mm의 불활성 위약 코어는 이들을 분리하도록 코어들을 함유하는 약제 간에 첨가하였다. 외부 직경이 3.8 mm이고, 내부 직경이 1.1 mm인 튜브형 코어를 생산하도록 압출에 의하여 모든 코어를 제조하였다.

[0059] 상기 코어 부분은 20:80 비율의 PEO-b-PDMS/ PDMS로 구성되는 막으로 감쌌다. 상기 막 벽의 두께는 0.3 mm이고, 상기 튜브의 내부 직경은 3.7-3.75 mm이고, 외부 직경은 4.3-4.35 mm이다. 전달 시스템의 단부는 커플링 수단으로서 외부 직경이 1.2 mm인 10 mm 길이의 폴리에틸렌 막대를 사용하여 함께 결합시켰다. 접착제 (Nusil Med 1-4213)은 커플링 수단의 다른 단부에 분무하고, 폴리에틸렌 막대는 상기 코어 내로 대략 5 mm 밀어넣었다. 코어 막 튜브의 횡단 표면과 커플링 수단의 외부 단부는 동일한 접착제로 소량 바르고, 코어-막 시스템의 다른 단부는 폴리에틸렌 막대 위로 밀어넣어, 코어-막 시스템의 단부가 서로 만나도록 하였다. 접착제는 1시간 동안 100℃에서 경화시켰다. 마지막으로, 하드 팻 (Witepsol®) 내로 락토바실러스 람노서스의 현탁액 내에 상기 전달 시스템을 침지하여 얇게 코팅하였다.

[0060] 실시예 4

[0061] 드로스피레논을 포함하는 전달 시스템의 제조

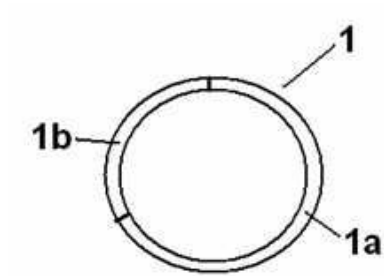
[0062] 드로스피레논을 포함하는 질내 전달 시스템을 제조하였다. 드로스피레논 (30 중량%)을 포함하는 코어는 PEO-b-PDMS (총 중합체 양의 45 중량%)와 PDMS로 구성되며, 상기 코어의 길이는 167 mm이다. 코어는, 외부 직경이 4.1 mm이고 내부 직경이 1.1 mm인 튜브형 코어를 생산하도록 압출하여 제조하였다.

[0063] 상기 코어는 20:80 비율의 PEO-b-PDMS/ PDMS로 구성되는 막으로 감쌌다. 상기 막 벽의 두께는 0.4 mm이고, 상기 튜브의 내부 직경은 4.05 mm이고, 외부 직경은 4.85 mm이다. 전달 시스템의 단부는 커플링 수단으로서 외부 직경이 1.1 mm인 12 mm 길이의 폴리에틸렌 막대를 사용하여 폐쇄 시스템 내로 함께 결합시켰다. 접착제 (Nusil Med 1-4213)는 커플링 수단의 다른 단부에 분무하고, 폴리에틸렌 막대는 상기 코어 내로 대략 6 mm 밀어넣었다. 코어 막 튜브의 횡단 표면과 커플링 수단의 외부 단부는 동일한 접착제로 소량 바르고, 코어-막 시스템의 다른

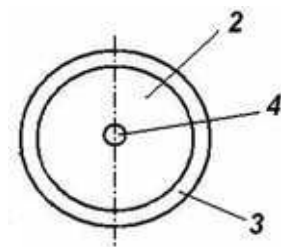
단부는 폴리에틸렌 막대 위로 밀어넣어, 코어-막 시스템의 단부가 서로 만나도록 하였다. 접착제는 1시간 동안 100℃에서 경화시켰다.

도면

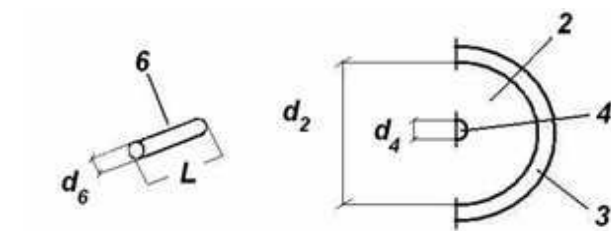
도면1



도면2a



도면2b



도면3

