(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/22

(45) 공고일자 2000년04월01일
(11) 등록번호 10-0246157
(24) 등록일자 1999년12월03일

(21) 출원번호	10-1994-0702383	(65) 공개번호	특1994-0703654
(22) 출원일자	1994년07월09일	(43) 공개일자	1994년12월12일
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/00110	(87) 국제공개번호	WO 93/13759
(86) 국제출원일자	1993년01월08일	(87) 국제공개일자	1993년07월22일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 핀란드 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 노르웨이 뉴질랜드		
(30) 우선권주장	819.417 1992년01월10일 미국(US)		

(73) 특허권자 앨자 코포레이션 에드워드 엘.멘델
미국 캘리포니아주 94303-0802 팔로 알토 피.오. 박스 10950 페이지 밀로드 950
(72) 발명자 왕 패드릭 에스. -엘.
미합중국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 코넬 스트리트 2030
(74) 대리인 주성민

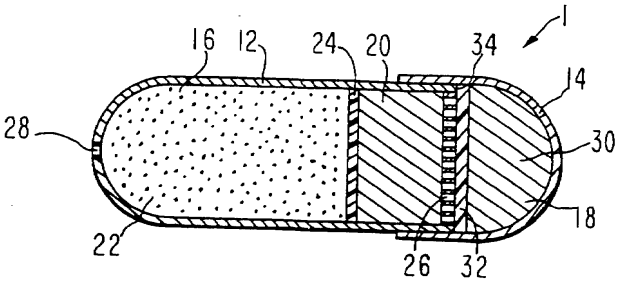
심사관 : 이미정

(54) 약물 전달의 지연 활성화 삼투 장치

요약

본 발명은 활성 약물 제제(16)을 예정된 기간동안 초기에 지연시켜 사용되는 유체 환경에 전달하는데 유용한 유체-흡수 약물 전달 장치(1)에 관한 것이다. 투약 장치(1)로부터의 약물 제제(16)의 전달은 일단 개시된 다음 예정된 기간동안 계속된다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

약물 전달의 지연 활성화 삼투 장치

[발명의 분야]

본 발명은 활성 약물의 지연 전달법에 관한 것이다. 더 구체적으로는 본 발명은 초기 지연 후에 사용되는 생물학적 환경에 활성 약물을 전달하기 위한 삼투적으로 활성화된 장치에 관한 것이다.

[발명의 배경]

치료 활성 약물의 전달을 위한 삼투 전달 장치는 당업계에 공지되어 있다. 이러한 장치는 약물을 사용되는 환경에 수 시간, 수 일 또는 수 개월에 걸쳐 전달하는 팽창 수단을 사용한다. 팽창 수단은 조절된 방식으로, 일반적으로 통상적인 방법으로 액체를 흡수하여, 팽창하고, 장치의 내부로부터 유리한 약물을 방출하는 작용을 한다. 삼투 팽창 수단은 일정한 시간에 걸쳐, 조절된 방식으로, 일반적으로 비교적 느리게 약물을 전달하는데 사용된다. 상기 수단은 유체 환경에 놓여진 즉시 활성화되므로, 이러한 장치는 약물의 초기 방출을 지연시키는 데에는 일반적으로 사용되지 않는다. 삼투 기법을 초기 지연을 제공하는데 사용하는 경우, 지연에 이어 모든 약물 또는 약물을 함유한 모든 제형(들)이 사용되는 환경에 한번에 신속히 방출되거나 또는 실질적으로 동시에 도입된다. 이러한 전달 방법은 항상 적절한 것은 아니며, 특히 연장된 기간에 걸쳐 일정한 속도로 약물을 전달하는 것이 목적일 경우에 적절하지 않다.

약물의 초기 방출을 지연시키는 것은 일차적으로 미리 약물 또는 약물을 함유한 제제를 용해성 또는 생침

식성 코팅 층, 예를 들어 젤라틴 또는 장용성 코팅으로 코팅시킴으로써 수행되며 코팅 층은 사용되는 환경에서 용해 또는 침식되어 약물이 작용할 수 있도록 한다. 지연된 초기 방출은 또한 약물을 용해성 또는 침식성 매질 중에 분산시킴으로써 제공된다. 그러나 이러한 시스템은 대개 신뢰성이 없으며, 침식 또는 용해의 다변성 및 다소의 통제불능성으로 인하여 방출이 매우 정확하게는 조절될 수 없다.

유럽 특허 출원 제 0384642호의 선행 기술은 한 구간은 풀러그, 활성 재료 및 팽창성 재료를 함유하고, 다른 구간은 캡으로 작용하는 2구간 캡슐을 개시하고 있다. 캡슐은 플러그가 이동하여 캡슐로부터의 캡에 힘을 가함으로써 개방된다. 미합중국 특허 제4,976,966호는 외부 커버, 워킹 층, 반투과성 멤브레인, 중간 삼투 층 및 가요성 백으로 이루어진 튜브형이 개시하고 있다. 튜브는 그를 관통하는 고정된 불투과성 플러그에 의해 밀폐된다. 미합중국 특허 제4,643,731호에 있어서, 약물을 함유한 공간을 둘러싼 반투과성 벽으로 이루어진 장치를 개시하고 있다. 장치는 가수분해 또는 용해되어 즉시 약물을 제공하는, 약물을 함유한 공간을 포함한 캡에 의해 포장되어 있다.

따라서, 지정된 시간 간격 이후에 증가된 정확도로 약물을 전달하는 것으로 계획될 수 있는, 신뢰성 있는 지연 활성화, 및 이에 따라 사용되는 환경에 활성약물의 초기 전달을 지연시키기 위한 개선된 방법 및 시스템이 계속 요구되어 왔다.

[발명의 요약]

본 발명은 초기에 활성 약물을 사용되는 유체 환경에 지연 전달하고, 이어서 연장된 기간 동안 약물을 환경에 연속 전달하기 위한 유체-흡수 투약장치에 관한 것이다. 본 발명의 전달 장치는 미끄러져 겹쳐지는 배열로 되어 있고, 유체 환경중에서 그의 형상을 유지하는 제1 하우징(housing) 및 개방 단부를 갖춘 제2 하우징; 1종 이상의 활성 약물을 함유한 1종 이상의 활성 약물 제제, 활성 약물 제제와 사용되는 환경 사이의 유통을 제공하는 출구 수단, 활성 약물 제제를 출구 수단을 통하여 환경에 투약하기 위한 제1 팽창 수단, 및 유체가 제1 팽창 수단 내로 통하도록 하는 수단('유체 통과 수단')을 포함한, 연장된 기간 동안 활성 약물을 환경에 연속 전달하기 위한 제1 하우징 내의 활성 약물 전달 챔버(chamber); 및 사용되는 환경에 노출된 후, 초기 지연을 제공하는, 제2 팽창 수단 및 밀판(push plate)을 포함한, 장치 내의 제1 하우징과 제2 하우징을 서로 분리시키기 위한 제2 하우징 내의 팽창 챔버로 형성되어 있다.

본 발명은 또한 사용되는 유체 환경에 활성 약물의 초기 전달을 지연시키기 위한 방법에 관한 것이며, 본 발명의 방법은 본 발명의 투약 장치를 사용되는 환경에 배치하고, 유체를 투약 장치의 제2 하우징의 적어도 일부를 통하여 흡수시켜 제2 팽창 수단이 시간이 흐름에 따라 팽창하여, 미끄러지도록 연결된 제1 및 제2 하우징에 압력이 가해져서 장치의 두 하우징이 서로 밀어내어 분리되도록 하여 제1 하우징의 유체-통과 수단이 환경에 노출되도록 하고, 유체를 유체-통과 수단을 통하여 흡수시켜 제1 팽창 수단이 팽창되어 활성 약물 제제를 전달 장치로부터 밀어냄으로써 활성 약물이 사용되는 환경에 전달되도록 하는 것으로 이루어져 있다.

[도면의 간단한 설명]

첨부 도면은 동일한 비율로 작동된 것은 아니나, 본 발명의 다양한 실시태양을 설명한다. 동일한 구조에는 동일한 번호가 표기되어 있다.

제1도는 사용되는 환경에 배치되기 이전의 밀폐형 또는 제조형으로 도시한 본 발명의 전달 장치의 한 실시태양의 단면도.

제2도는 제1도의 장치가 사용되는 환경에 배치된 후 작동하여, 제2 팽창 수단이 팽창하여 장치의 제1 및 제2 하우징이 분리됨으로써 제1 팽창 수단이 활성화되어 활성 약물 제제가 환경에 전달되기 시작하는 것을 나타낸 도면.

제3도는 제1도의 장치의 제1 하우징이 그의 유효 수명의 만료까지 작동하여 제1 팽창 수단이 팽창하고 활성 약물 제제의 대부분이 환경에 전달된 것을 나타낸 도면.

제4도는 밀폐형 또는 제조형으로서 도시한 본 발명의 전달 장치의 다른 실시태양의 단면도.

제5도는 밀폐형 또는 제조형으로 도시한 본 발명의 전달 장치의 또 다른 실시태양의 단면도.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 사용되는 유체 환경에 활성 약물 제제를 초기 지연 전달하는데 유용한 장치를 제공하며, 개시 또는 활성화의 초기 지연 기간은 예정된 시간 길이이다. 투약 장치로부터 약물 제제의 전달은 일단 시작된 후, 예정된 연장된 기간동안 계속된다. 본 명세서에서 사용한 '연장된 기간'은 약 24시간 이내의 수 시간의 연장된 시간을 의미한다.

본 발명의 투약 장치는 예를 들어 인체 또는 다른 동물에 대하여 유용한 것으로 밝혀진다. 사용되는 환경은 유체 환경으로서 위장, 장관, 또는 복강이나 질등의 체강으로 이루어질 수 있다. 단일 투약 장치 또는 수 개의 투약 장치를 치료 계획 동안 치료 대상에 투여할 수 있다.

제1도는 본 발명에 따른 전달 장치의 현재 바람직한 실시태양의 단면도를 도시한 것이다. 장치는 사용되는 환경에 배치되기 이전의 밀폐형 또는 제조형을 나타낸다. 투약 장치(1)은 제1 하우징(12) 및 제2 하우징(14)로 이루어진다. 제1 하우징(12) 및 제2 하우징(14)는 서로 미끄러져 겹쳐지는 배열로 되어 있다. 제1 하우징(21)는 활성 약물 전달 챔버(16)를 둘러싸서 한정시키고 제1 팽창 수단(20) 및 활성 약물 제제(22)를 포함하며, 바람직한 실시태양에서 이동가능한 불투과성 분할층(24)에 의해 분리되어 약물 제제(22)와 제1 팽창 수단(20)의 분리 체제를 유지한다. 제1 하우징(21)는 또한 사용되는 환경과, 활성 약물 제제(22)를 함유한 활성 약물 전달 챔버(16)의 대응 부분 사이에 유통을 제공하는 출구 수단 또는 통로(28)로 이루어져 있다. 제1 팽창 수단(20)에 인접하여 약물 제제(22)의 반대쪽에, 사용되는 환경으로부터 팽창 수단(20)내로 유체가 통과되도록 하는 유테-통과 수단(26)이 있다.

제2 하우징(14)는 팽창 챔버(18)를 둘러싸고, 제2 팽창 수단(30) 및 이동 가능하고 투과가능한 밀층 또는 밀판(32)를 포함하며, 밀판(32)는 제2 팽창 수단(30)과, 유체 통과 수단(26)을 포함한 제1 하우징(12)의 단부 사이에 위치한다.

제1 하우징(12) 및 제2 하우징(14)에서 그들의 단부는 거의 동일한 크기이며, 그 사이에 마찰 접합부를 형성한다. 발생하는 마찰은 제2 팽창 수단(30)을 활성화시키기 전에 두 하우징을 함께 유지시키는데 충분하나, 팽창 가동력이 한번 가해진 다음, 두 하우징이 미끄러져 떨어지지 않을 정도로 크지 않다. 제1 하우징(12) 및 제2 하우징(14)는 완전히 겹쳐져서 밀폐되고 연속된 외부의 격벽을 형성할 수 있다. 제1 하우징(12)의 단부는 제2 하우징(14)내에 들어맞도록 되어있다. 제1 하우징(21)의 단부의 바닥 연부는 플랫홀 또는 릿지(34)를 제공한다. 릿지(34)는 제2 팽창 수단(30)의 가동력을 밀판(32)를 통하여 수용하여 두 하우징을 분리시키도록 되어있다.

작동시, 투약 장치(1)을 사용되는 유체 환경에 배치하고, 제2 팽창 수단(30)은 제2 하우징(14)를 통하여 환경으로부터 유체를 흡입 또는 흡수한다. 제2 팽창 수단(30)은 팽창하여 밀판(32)를 통하여 제1 하우징(12)의 단부 또는 릿지(34)에 대하여 가동력을 발휘하여 제2 하우징(14)로부터 제1 하우징(12)가 미끄러져 분리되기 시작하도록 한다. 시점 t_a에서, 제1 하우징(12) 및 제2 하우징(14)는 제2 팽창 수단(30)이 밀판(32)를 통하여 제1 하우징 릿지(34)에 작용함으로써 서로 격리된다. 상기와 같은 방법으로, 이어서 유체 통과 수단(26)은 유체 환경에 노출되고, 제1 팽창 수단(20)은 유체-통과 수단(26)을 통하여 유체를 흡수하기 시작한다. 제1 팽창 수단(20)이 유체를 흡수함에 따라 팽창하여 분할 층 (24)를 밀어내고, 수단(20)의 팽창 가동력이 분할 층(24)를 통하여 활성 제제 약물(22)에 대하여 작용하도록 전달된다. 이어서 약물 제제(22)는 즉시 조절된 연속적인 방법으로 활성 약물 전달 챔버(16)으로부터 출구 포트(28)를 통하여 사용되는 환경에 방출되기 시작한다. 팽창 수단(20)은 계속 팽창하여 연장된 기간, t_b동안 활성 약물을 전달한다.

제2도는 유체 환경에 배치시킴으로써, 장치의 두 하우징을 분리시킨 다음 시점 t_a에서 작동하는 제1도의 투약 장치를 나타낸다. 제1 하우징(12)는 제2 팽창수단(30)의 팽창 가동력에 의하여 제2 하우징(14)로부터 분리되었으며, 환경으로부터 유체를 흡수한 결과 크기가 팽창되었다. 유체-통과 수단(26)은 환경에 노출됨으로써 장치(1)이 활성화되어 활성 약물을 전달하기 시작한다.

제3도는 대부분의 활성 약물이 환경에 전달된 다음, 연장된 기간 t_b의 만료까지 작동하는 제1도의 투약 장치(1)의 제1 하우징(12) 및 활성 약물 전달 챔버(16)을 나타낸다. 제1 팽창 수단(20)은 유체 통과 수단(26)을 통하여 유체를 흡수한 결과 크기가 팽창되어 출구 포트(28)을 통하여 활성 약물 제제(22)를 밀어낸다.

제4도는 본 발명의 장치의 또 다른 실시태양을 도시한 것이다. 상기 도면에 도시된 바와 같이, 투약 장치(2)는 제1도 및 제2도의 투약 장치(1)과 유사하며, 릿지(34)를 갖춘 제1 하우징(12), 제2 하우징(14), 제1 하우징(12)에 의해 둘러싸이고 한정된 활성 약물 전달 챔버(16), 제2 하우징(14)에 의해 한정된 팽창수단(18), 제1 팽창 수단(20), 제2 팽창 수단(30), 밀판(32), 및 출구 수단(28)을 갖는다. 투약 장치(2)에 있어서, 활성 약물 제제는 층 또는 정제(36, 38, 40 및 42)로서 복수개의 활성 약물 투여 형태로 존재한다. 4개의 투여 형태가 도시되어 있으나 그 수량은 결정적이지 않으며, 본 발명하에서 임의의 수량의 투여 형태가 포함된다. 임의로 장벽 재료의 층(나타내지 않음)을 약물 투여 형태 사이에 교대로 배치시켜 연장된 기간 동안 파형 전달을 제공할 수 있다. 출구 수단 또는 통로(28)을 침식성 재료(44), 예를 들어 미세결정왁스 또는 젤라틴에 의해 밀봉시켜, 사용되는 환경에 배치되기 이전에 활성 약물 제제를 보호할 수 있고, 또는 임의로 환경 내에 투약될 때까지 장치내에 투여 형태를 보유하기 위한 스크린 또는 그물 등의 보유 구조물이 제공될 수 있다. 임의로 분할 층(나타내지 않음), 예를 들어 제1도, 제2도 및 제3도의 장치(1)의 분할 층(24)를 장치(2)내의 제1 팽창 수단(24)와 용량 정제(42) 사이에 포함시킬 수 있다.

제1 팽창 수단(20)은 외부 유체를 흡수함으로써 작동하므로, 제1 하우징(12)의 격벽은 바람직하게는 제1 팽창 수단(20)과 접촉하는 하우징의 적어도 일부가 불투과성 재료인 것으로 이루어져 제1 팽창 수단이 장치의 두 하우징의 분리예정 시간 t_a 이전에 조기 활성화되지 않게 한다. 활성 약물 또는 활성 약물 투여 형태가 사용되는 환경에 존재하는 외부 유체에 기인한 유체에 대하여 민감할 경우, 제1 하우징(12)는 전체가 외부 유체의 진입에 대하여 실질적으로 불투과성이 되어 제1 팽창 수단 뿐만 아니라 약물 또는 투여 형태를 실질적으로 보호하는 수단으로 작용하는 것이 바람직하다.

제1 팽창 수단(20)은 외부 유체를 흡수함으로써 작동하므로, 제1 팽창 수단(20)에 인접한 유체 통과 수단(26)은 팽창 수단의 성분에 대하여 불투과성이면서 팽창 수단을 활성화시키기 위하여 유체가 통과되어야 한다. 이는 세공성 멤브레인 또는 스크린, 또는 반투과성 조성물 또는 그의 배합물로 이루어진 유체-통과 수단에 의해 달성될 수 있다. 용어 '반투과성'은 유체에 대하여 투과성이나, 투약 장치 내에 함유된 다른 성분에 대하여는 불투과성인 것을 의미한다.

제5도는 유체-통과 수단이 반 투과성 멤브레인과 배합된 스크린으로 이루어진 장치의 실시태양을 도시한 것이다. 제5도의 장치(3)은 제1 하우징(12), 제2 하우징(14), 활성 약물 전달 챔버(16), 팽창 챔버(18), 제1 팽창 수단(20), 활성 약물 제제(22), 분할 층(24), 제2 팽창 수단(30), 밀판(32) 및 릿지(34)로 이루어진다. 장치(3)에 있어서, 유체-통과 수단은 반투과성 멤브레인(48)과 함께 스크린(46)으로 이루어진다. 본 실시태양에서 스크린(46)은 제1 하우징(12)의 연속된 일부로서 성형 또는 다른 방법으로 형성된다. 스크린(46)은 팽창 수단 내에 유체를 통과시키는 것에 추가하여 제1 팽창 수단(20)의 성분을 사용되는 환경 내에 통과시킬 수 있는 크기의 개구 또는 공극을 갖는다. 따라서, 반투과성 멤브레인(48)은 스크린(46)과 제1 팽창 수단(20) 사이에 위치하여 유체를 환경으로부터 스크린(46)을 거쳐 제1 팽창 수단(20)으로 통과시키는 반면, 수단(20)의 성분들은 장치(3)내에 유지되도록 한다. 장치(3)의 임의의 실시태양에 있어서, 하우징(12)의 스크린 부분(46)의 하우징에 대한 연속성은 어떠한 실시태양에서는 제2 팽창 수단(30)의 팽창 가동력을 적절히 지지하므로 밀판(32)는 존재하지 않는다. 스크린(46) 및 반투과성 멤브레인(48)의 반대편에 있는 제1 하우징(12)의 단부는 활성 약물 전달 챔버(16)을 수용하기 위하여 출구 수단 또는 통로(28)을 갖춘 캡(50)에 의해 밀폐된다. 캡(50)은 활성 약물 제제(22)의 성질에 따라서 반투과성 또는 불투

과성일 수 있다. 한편, 출구수단(28)은 제4도에서 나타낸 바와 같이 대형일 수 있고, 임의로 침식성 재료에 의해서, 또는 스크린 또는 그물 등의 보유 구조물에 의해서 밀폐될 수 있다.

제2 팽창 수단(30)은 또한 외부 유체를 흡수함으로써 작동하므로, 적어도 제2 팽창 수단(30)과 인접한 부분의 제2 하우징(14)의 격벽은 반투과성이어야 한다.

하우징(12 및 14)의 격벽은 임의로 추가의 성분, 예를 들어 가소제로 이루어진다. 적합한 첨가제 뿐만 아니라 하우징(12 및 14)에 사용되기에 적합한 불투과성 및 반투과성 조성물이 당 업계에 공지되어 있고, 그 예가 본 명세서에 참고 문헌으로 인용된 미합중국 특허 제4,874,388호에 개시되어 있다.

본 발명의 전달 장치는 인체 조직에 대하여 무독성, 생물학적 불활성, 비알러지성 및 비자극성이고, 투약 기간 동안 사용되는 환경에서 장치가 침식 또는 분해되지 않는 등, 그의 물리적 및 화학적 성질을 유지한다. 본 발명의 범위내에 있는 것은 상기 장치가 의도한 사용기간 동안만 불용성이고, 이후에 사용되는 환경에서 용해될 수 있는 것으로 한다. 따라서, 본 발명에서는 환경에 영향을 받지 않고, 용해도 폭이 넓고, 한편 사용되는 환경에서 의도한 사용 기간 동안만은 단지 경미하게 가용성이며 그의 활성 약물 함량이 제거된 즉시, 용해 또는 침식되는 투약기가 고려된다.

제1 및 제2 팽창 수단 또는 팽창 가동 수단(20 및 30)은 무독성, 비알러지성이고 생물학적으로 불활성이다. 팽창 수단(20 및 30)은 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명의 한 바람직한 실시태양에 있어서, 수단(20 및(또는) 30)은 삼투중합체로 이루어진다. 삼투 중합체는 물 및 수성의 생물학적 유체와 반응하여 평형 상태까지 팽윤 또는 팽창한다. 삼투 중합체는 유체 중에서 팽윤하여 흡입 또는 흡수한 유체의 상당 부분을 보유하는 능력을 나타낸다. 다른 바람직한 실시태양에서 팽창 수단(20 및(또는) 30)은 삼투제로 이루어진다. 삼투제는 또한 삼투 유효 용질로 공지되어 있고, 또한 삼투 유효 화합물로 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있는 삼투제는 반투과성, 즉 유체-투과성 벽을 따라 삼투압 구배를 나타내는 무기 또는 유기 화합물을 포함한다. 또 다른 바람직한 실시 태양에서, 팽창 수단(20 및(또는) 30)은 삼투 중합체 내에 분산된 삼투제로 이루어진다. 팽창 수단은 정제 또는 층, 또는 복수 개의 정제 또는 층으로 이루어질 수 있고, 장치 내에 위치할 수 있거나 또는 적절한 격벽 구역 내로 압축될 수 있다. 삼투제 또는 삼투 중합체는 정제 층 및 격벽 구역 내로 압축될 때, 임의의 적합한 형태, 예를 들어 입자, 결정, 펠릿, 과립 및 기타의 형태일 수 있다. 삼투제 및 삼투 중합체는 당 업계에 공지되어 있고, 예를 들어 미합중국 특허 제3,865,108호, 동 제4,002,173호, 동 제4,207,893호, 동 제4,327,725호 및 동 제4,612,008호에 개시되어 있다.

분할 층(24) 및 밀판(32)는 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 각각 유체의 통로에 대하여 실질적으로 불투과성인 조성물로 이루어지고, 팽창 수단 내에 존재하는 유체가 제1 또는 제2 하우징의 다른 영역으로 이동하는 것을 제한하는 작용을 한다. 이들은 필수적으로 활성 약물 제제(22)의 체제 또는 유체 통과 수단(26) 및 팽창 수단 층을 유지하도록 작동한다. 추가로 중요하게는, 밀판(32)는 제2 팽창 수단(30)에 의해 유발된 팽창 가동력이 제1 하우징(12)에 대항하여 직접 적용되어 제1 및 제2 하우징을 분리시키는 작용을 하도록 작동한다. 따라서, 밀판(32)는 가동력을 제1 하우징(12)에 대항하여 전달하도록 충분한 강도, 두께 및 견고성을 가져야 한다.

분할 층(24) 및 밀판(32)로서 유용한 대표적인 불투과성 재료는 당 업계에 공지되어 있으며 예를 들어 미합중국 특허 제4,874,388호에 개시되어 있다.

본 명세서에서 사용한 용어 '활성 약물 제제'는 일반적으로 담체 기재 중의, 추가의 불활성 약물이 존재 또는 부재하는 액체, 고체, 반고체 또는 열감지성 조성물로서 전달되는 활성 약물로 이루어진다. 상기 용어는 추가로 투약기 내에 수용되는 동안 그의 물리적 형상 및 화학적 성질을 유지할 수 있는 활성 약물로 이루어진 제형을 포함할 수 있다. 상기는 제한 없이, 부형제를 가한 또는 가하지 않은 정제; 매트릭스 정제; 구; 펠릿 및 연장 정제; 캡슐; 예를 들어, 미합중국 특허 제3,845,770호에 개시된 원소성 삼투 펌프; 예를 들어 미합중국 특허 제3,995,631호, 동 제4,034,756호 및 동 제4,111,202호에 개시된 소형-삼투 펌프; 및 예를 들어 미합중국 특허 제4,320,759호 및 동 제4,449,983호에 개시된 추진-견인(push-pull) 및 추진-용융 삼투 펌프로 명명되는 다중 챔버 삼투 시스템(상기 특허는 모두 본 명세서의 참고 문헌으로 인용됨)을 포함한다.

본 발명에서 유용한 제약상 허용가능한 담체는 당 업계에서 공지된 하나 이상의 약물, 예를 들어 완충제, 점도 조절 비히클, 계면활성제, 안료, 투과 촉진제, 프로테이나제 억제제, 또는 다른 제제 약물 및 첨가제로 이루어질 수 있다. 담체는 하나 이상의 활성 약물을 함유할 수 있다. 활성 약물 제제는 침식 또는 붕해될 수 있고, 예를 들어 왁스 제제, 고상 핵정 또는 정제의 형태일 수 있다. 제제는 유체에 노출된 즉시 용해될 수 있거나 또는 침식을 조절하는 첨가제의 존재 또는 부재하에 서서히 침식될 수 있다.

활성 약물 제제는 고유한 약물 전달 프로필을 제공하는 다수의 방법으로 계획될 수 있다. 한 실시태양은 유체 환경 중에 서서히 분산할 수 있는 생물학적으로 허용가능한 고상 계면활성제를 함유한 제제로 이루어질 수 있다. 다른 실시태양에서, 제제는 환경 중에 침식 가능하도록 유체-용해성 왁스 및 계면활성제를 함유할 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 제제는 발포성일 수 있으며, 미세 분산된 형태로 약물 전달을 제공한다. 상기는 사용되는 환경에서 산의 존재하에 이산화탄소를 발생시킬 수 있는 고상의 염기성 화합물을 가함으로써 달성된다. 적합한 염기성 화합물은 미합중국 특허 제4,265,874호에 개시되어 있다. 추가의 실시태양에서, 제제는 삼투제 또는 용질, 예를 들어 상기 팽창 수단에 관하여 언급한 화합물 등을 함유하여 제제가 유체 환경과 접촉할 때, 즉시 분해되도록 할 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 약물 제제는 약물 및 열반응성 조성물로 이루어질 수 있다. 상기 방법으로, 제제는 21℃전후의 실온에서, 고상-유사 성질을 나타내고, 37℃전후의 포유 동물의 체온에서 융점을 갖는다. 본 명세서의 바람직한 실시 태양에서 사용한 용어 '열반응성'은 31℃이하의 온도에서 고상 또는 고상-유사성질을 나타내고, 31℃의 온도에서 열을 가하여 통상 31℃ 내지 45℃의 온도에서 반-고상 또는 점성을 나타내는 약물 담체 조성물의 물리-화학적 성질을 나타낸다. 활성 약물 담체 및 첨가제로서 유용한 적합한 재료는 예를 들어 미합중국 특허 제4,595,583호 및 동 제4,874,388호에 개시되어 있다.

용어 '활성 약물' 또는 '약물'은 본 명세서에서 바꾸어 사용할 수 있으며, 종종 유리한 어떠한 치료 효과를 제공하는 약물, 화합물, 그의 조성물 또는 그의 혼합물을 지칭한다. 상기는 모충박멸제, 제초제, 살균

제, 살생제, 살조제, 살서제, 살진균제, 살충제, 항산화제, 식물 성장 촉진제, 식물 성장 억제제, 보존제, 항보존제, 감염방지제, 멸균제, 촉매, 화학 반응물, 발효제, 식품, 식품 첨가제, 영양제, 화장품, 약품, 비타민, 성 불임제, 번식 억제제, 번식 촉진제, 미생물 감독제 및 사용되는 환경에 유리한 다른 약물을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 상기 용어는 추가로 온혈 포유 동물을 포함하여 인간, 영장류; 조류; 가축 또는 축산 동물, 예를 들어 고양이, 개, 양, 염소, 소, 말, 돼지; 실험 동물, 예를 들어 새앙쥐, 쥐 및 기니아 픽; 어류; 파충류; 동물원 및 야생 동물; 및 기타의 동물에게 국소 또는 전신 작용을 나타내는 임의의 생리학적 또는 약리학적 활성 물질을 포함한다. 전달될 수 있는 활성 약물은 제한 없이 말초 신경, 아드레날린성 수용체, 콜린성 수용체, 골격근, 심혈관계, 평활근, 혈액순환계, 공관 위치, 신경작용기 접합 위치, 내분비 및 호르몬계, 면역계, 생식계, 골격계, 오타코이드계, 섭취 및 분비계, 히스타민계 및 중추 신경계에 작용하는 약물을 포함한 무기 또는 유기 화합물을 포함한다. 적합한 약물은 예를 들어, 단백질, 효소, 호르몬, 폴리누클레오티드, 누클레오단백질, 다당체, 당단백질, 지단백(M. lipoprotain), 폴리펩티드, 스테로이드, 수면제 및 진정제, 정신 작용제, 정온제, 항경련제, 근육 이완제, 항파킨슨 치료제, 진통제, 소염제, 국소 마취제, 근육 수축제, 항미생물제, 항말라리아제, 피임제를 포함한 호르몬제, 교감신경흥분제, 생리학적 효과를 일으킬 수 있는 폴리펩티드 및 단백질, 이뇨제, 항아드레날린성 화합물, 항기생충제, 항신생물제, 혈당강하제, 영양제 및 영양 보조제, 성장 보조제, 지방, 안약, 장염 치료제, 전해질 및 진단 시약으로부터 선택될 수 있다.

본 발명이 사용될 수 있는 유리한 약물의 예는 프로클로로페라진 에디실레이트, 황산제일철, 아미노카프론산, 메카밀라민 염산염, 프로카인아미드 염산염, 황산암페타민, 메탐페타민 염산염, 벤즈페타민 염산염, 이소프로테레놀 염산염, 펜메트라진 염산염, 베타네콜 클로라이드, 메타콜린 클로라이드, 필로카핀 염산염, 아트로핀 황산염, 스코폴라민 브로마이드, 이스프로파미드 요오다이드, 트리디헥세닐 클로라이드, 펜포르민 염산염, 메틸페니데이트 염산염, 테오필린 콜리네이트, 세팔렉신 염산염, 디페니돌, 메클로진 염산염, 프로클로로페라진 말레이트, 페녹시벤즈아민, 트리에틸페라진 말레이트, 아니신디온, 디페나디온 에리트리틸 테트라나이트레이트, 디곡신, 이소플루오페이트, 아세트아졸아미드, 메타졸아미드, 벤드로플루메티아자이드, 클로로프로파미드, 톨라자미드, 클로르마디논 아세테이트, 펜아글리코돌, 알로푸리놀, 알루미늄 아스피린, 메토트렉세이트, 아세틸 술피속사졸, 에리트로마이신, 히드로코르티손, 히드로코르티코스테론 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 덱사메타손 및 그의 유도체, 예를 들어 베타메타손, 트리암시놀론, 메틸테스토스테론, 17-β-에스트라디올, 에티닐 에스트라디올, 에티닐 에스트라디올 3-메틸 에스테르, 프레드니솔론, 17-β-히드록시프로게스테론 아세테이트, 19-노르-프로게스테론, 노르게스트렐, 노르에틴드론, 노르에티스테론, 노르에티에데론, 프로게스테론, 노르게스테론, 노르에티노드렐, 아스피린, 인도메타신, 나프록센, 페노프로펜, 술린닥, 인도프로펜, 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트, 프로프라놀올, 티몰올, 안테놀올, 알프레놀올, 시메티딘, 클로니딘, 이미프라민, 레보도파, 클로르프로마진, 메틸도파, 디히드록시페닐알라닌, 테오필린, 칼슘 글루코네이트, 케토프로펜, 이부프로펜, 세팔렉신, 에리트로마이신, 할로페리돌, 조메피락, 유산제일철, 빈카민, 디아제팜, 페녹시벤즈아민, 딜티아젬, 밀리논, 캅토프릴, 만돌, 콴벤즈, 염산티아자이드, 라니티딘, 플루비프로펜, 펜부펜, 플루프로펜, 톨메틴, 알클로페낙, 메페나믹, 플루페나믹, 디푸니날, 니모디핀, 니트렌디핀, 니솔디핀, 니카르디핀, 펠로디핀, 리도플라진, 티아파밀, 갈로파밀, 암로디핀, 미오플라진, 리시노프릴, 에날라프릴, 캅토프릴, 라미프릴, 에날라프릴레이트, 파모티딘, 니자티딘, 수크랄페이트, 에틴티딘, 테트라톨롤, 미녹시딜, 클로로티아제폭사이드, 디아제팜, 아미트립틸린, 및 이미프라민 등이다. 추가의 예는 이에 국한되지는 않으나 인슐린, 콜히친, 글루카곤, 갑상선 자극 호르몬, 부갑상선 및 뇌하수체 호르몬, 칼시토닌, 레닌, 프로락톤, 코르티코트로핀, 향갑상선 호르몬, 난포 자극 호르몬, 융모막 향생식선 호르몬; 향생식선 호르몬분비 호르몬, 소 소마토트로핀, 돼지 소마토트로핀, 옥시토신, 바소프레신, 프로락틴, 소마토스타틴, 리프레신, 판크레오지민, 황체 호르몬, LHRH, 인터페론, 인터루킨, 성장 호르몬, 예를 들어 인체 성장 호르몬, 소 성장 호르몬 및 돼지 성장 호르몬, 번식 억제제, 예를 들어 프로스타글란딘, 번식 촉진제, 성장 인자, 및 인체 췌장 호르몬 분비 인자를 포함한 단백질 및 펩티드이다.

1종 이상의 활성 약물을 본 발명의 장치 내의 활성 약물 제제 중에 배합시킬 수 있고 용어 '약물' 또는 '약물'의 용도는 2종 이상의 상기 약물 또는 다른 약물을 사용하는 것을 배제하지 않는다.

약물은 다양한 형태, 예를 들어 비하전 분자, 분자 착물의 성분 또는 비자극성이고 약리학상 허용가능한 염일 수 있다. 또한 체내 pH, 효소 등에 의해서 용이하게 가수분해되는 약물의 단순 유도체(예, 에테르, 에스테르, 아미드 등)등을 사용할 수 있다.

전달 장치에 사용되는 활성 약물의 양은 전달된 부위에서 목적하는 결과를 달성하는 치료학상 유효량의 약물을 전달하는데 필요한 양이다. 사실상, 상기는 환자의 연령, 전달되는 부위, 상태의 심각도, 및 목적하는 치료 효과에 따라 광범위하다. 따라서, 장치 내에 혼입시키는 활성 약물의 치료학상 유효량의 특정 범위를 한정하는 것은 현실적이지 않다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 '치료학상 유효한' 양 또는 비율은 목적하는 치료학상의 종종 유리한 결과를 달성하는데 필요한 활성 약물의 양 또는 비율을 지칭한다.

본 명세서에서 사용한 용어 '출구 수단' 및 '출구 통로'는 본 발명의 전달장치의 약물 전달 챔버(16)으로부터 활성 약물 제제를 계수량씩 방출하는데 적합한 수단 및 방법으로 이루어진다. 출구 수단(28)은 제1 하우징(12)를 통하여 약물 전달 챔버(16)과 유통하기 위하여 하나 이상의 통로, 개구 등을 포함한다. '하나 이상의 통로'라는 표현은 입구, 개구, 구멍, 세공, 그를 통하여 약물이 이동할 수 있는 다공성 부재, 공동 섬유, 모세 튜브, 다공성 덧층, 다공성 삽입물 등을 포함한다. 상기 표현은 또한 사용되는 유체 환경 내에서 제1 하우징의 격벽으로부터 방출, 침식 또는 침출되는 재료를 포함한다. 하나 이상의 통로, 즉 다수의 통로를 형성하는데 적합한 대표적인 통로는 격벽 내의 침식성 폴리(글리콜린)산 또는 폴리(락틴)산 부재; 젤라틴상 필라멘트; 폴리(비닐 알콜); 침출성 재, 예를 들어 유체-제거 가능한 세공-형성 다당체, 염 또는 산화물; 침식성 또는 방출성 재료, 예를 들어 천연 또는 합성 왁스; 기타 등을 포함한다. 상기 표현은 격벽의 특정 지점에 압력을 집중시켜 소량의 힘만으로 격벽의 파괴를 유발하여 격벽을 통하여 약물 전달 챔버(16)으로부터 장치의 외부로 통로를 제공하는 구조적 특징을 포함한다. 통로 또는 다수의 통로는 격벽으로부터 소르비톨, 락토스 및 기타 수용성 고상물 등의 재료를 침출시킴으로써 형성될 수 있다. 통로(들)은 팽창성 가동 수단에 의해 생긴 압력의 결과로서 예를 들어 왁스 등의 재료를 방출함으로

써 형성된다. 상기 출구 수단 또는 통로는 전달 수단으로부터 활성 약물을 계수량씩 방출하는 것을 보조하기 위하여 구형, 삼각형, 사각형, 타원형 등의 임의의 형태를 갖는다. 전달 수단은 이격된 하나 이상의 통로 또는 제형이 하나 이상의 단일 표면을 갖도록 구성될 수 있다. 통로 및 통로를 형성하기 위한 장치는 미합중국 특허 제3,845,770호, 동 제3,916,899호, 동 제4,063,064호 및 동 제4,088,864호에 개시되어 있다. 침출에 의해 형성되는 통로는 미합중국 특허 제4,200,098호 및 동 제4,285,987호에 개시되어 있다.

전달 수단의 두 하우징의 총 지연 시간 및 활성 약물 제제의 총 지연 시간은 특정 시점에서 높은 정확도로 전달의 정각 개시를 제공하는 다수의 수단에 의해 조절될 수 있다. 예를 들어, 각각의 팽창 수단내로 유체가 흡수되는 속도 및 이에 따른 수단의 팽창 속도는 반투과성 멤브레인 또는 미세공성 스크린을 특정하여 선택함으로써 조절될 수 있다. 팽창 수단의 팽창 속도는 또한 팽창 수단의 조성을 선택함으로써 조절될 수 있다. 제1 하우징 및 제2 하우징이 겹쳐지는 중첩 거리는 두 하우징이 분리되는데 요구되는 기간을 결정할 수 있다. 상기 조절 수단을 조합하여 사용할 수 있다. 상기 조절 수단은 당 업계에 공지되어 있고, 과도한 실험없이 결정할 수 있다.

본 발명의 전달 수단은 표준 제조 기법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 장치의 제조에 있어서, 제1 하우징(12)(용기) 및 제2 하우징(14)(캡)을 각각 목적하는 형태로 성형 또는 압출시킬 수 있다. 제2 하우징(14)를 제조할 수 있는 가능한 반투과성 재료는 예를 들어 하이트렐®(Hytrel®) 폴리에스테르 탄성중합체(Du Pont), 셀룰로오스 에스테르, 수 용제 촉진 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 강성 중합체를 저분자량의 수용성 화합물과 혼합하여 제조한 반투과성 멤브레인, 및 당 업계에 공지된 다른 반투과성 재료를 포함한다. 제1 하우징(12)를 제조할 수 있는 불투과성 재료는, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리스티렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 하이트렐®폴리에스테르 탄성 중합체 및 당 업계에 공지된 다른 불투과성 재료를 포함한다. 한편, 경질 젤라틴 캡슐의 두 부분은 하나는 불투과성 재료로, 및 다른 하나는 셀룰로오스 에스테르-기재 중합체 혼합물 등의 반투과성 재료로 코팅될 수 있다. 최근의 바람직한 실시태양에 있어서, 집적된 배열로 조립된 장치는 '0' 내지 '0'의 경질 젤라틴 캡슐 크기이다. 출구 수단(28)은 성형 가공 중에 형성될 수 있으며, 용기 부분이 제조된 다음, 천공될 수 있다.

불투과성 분할 층(24) 및 제1 삼투 층 또는 팽창 수단(20)으로 이루어진 '제1 이중층 삼투 플러그'는 용기(12)내에 맞는 형태로 제조된다. 2개의 층은 회전 이중층 정제 프레스 상에서 정제로 압축된다.

제2 삼투층 또는 팽창 수단(30) 및 불투과성 밀판(32)로 이루어진 '제2 이중층 삼투 플러그'는 용기(14)내에 맞는 형태로 제조된다. 삼투 플러그는 회전이중층 정제 프레스 상에서 압축된다.

장치는 가용성 밀봉물 또는 경질 젤라틴 캡을 용기(12)내의 출구 수단(28)상에 우선 배치함으로써 조립될 수 있다. 이어서 활성 약물 제제(22)를 그의 단부가 출구 수단에 대향하여 초기 개방된 위치로 용기 내에 배치하고; 제제는 예를 들어 액체, 고체, 반-고체, 분말, 정제 형상 또는 정제일 수 있다. 이어서 제1 이중층 삼투 플러그를 충진 작용층과 제1 이중층 삼투 플러그사이에 적어도 공기 틈이 존재하도록 주의하면서 충진 약물에 인접한 플러그의 분할층을 갖춘 약물 제제의 상단에 투입한다. 이어서 유체-통과 수단(26)을 통과 부분(26)의 최종 부분이 제1 삼투 플러그의 팽창 수단 부분과 접하여 있고, 또한 용기의 개방단부와 동일 평면이 되는 방법으로 용기(12)내에 배치한다. 유체 통과 수단을 제 위치에 고정시킬 수 있다(예를 들어, 접착 결합, 초음파 접착 또는 기계적 조립에 의해서). 제2 이중층 삼투 플러그를 캡(14)내에 배치시키고 캡 조립물을 충진된 용기(14)의 단부 상에 배치함으로써 밀판(32)를 유체-통과 수단(26)에 인접시켜 제1도에서 설명한 장치를 얻었다. 다른 조립 방법에 있어서, 활성 약물 제제를 가하지 않고 상기 언급한 바와 같이 장치를 조립할 수 있다. 조립을 완결한 다음, 장치를 캡 부분이 아래로 향하도록 배치하고, 액체 또는 용융된 약물 제제를 입구(28)을 통하여 용기 부분에 배치한다. 충전시킨 다음, 바람직한 경우, 개방된 입구를 밀봉할 수 있다.

본 발명의 장치가 제4도의 구조를 가질 경우, 제1 하우징 또는 용기(12)를 2개의 초기 개방 단부로 성형 또는 압출시킴으로써 제조될 수 있다. 유체-통과수단(26)을 용기 실린더의 한 단부에 넘치도록 맞추고 실린더 내에(예를 들어, 접착 결합, 초음파 접착 또는 기계적 조립에 의해서)고정시킨다. 이어서 제1 이중층 삼투 정제(상기 언급한 바와 같이 제조한)를 함유한 반투과성 제2 하우징 또는 캡(14)를 통과 수단을 함유한 용기의 단부 상에 배치시킨다. 제1 이중층 삼투 플러그(상기에 나타냄)를 삽입시키고 팽창 수단층을 우선, 용기(12)의 다른 또는 약물 전달 단부를 통하여 유체-통과 수단(26)이 넘치게 하여 배치한다. 용기의 남은 부분을 전형적으로는 하나 이상의 활성 약물 정제의 형태인 활성 약물로 충전시킨다. 활성 약물 정제를 임의로 불활성 약물 함유 층 또는 정제에 의해 분리하여 사용되는 환경에 약물의 간헐적 전달을 제공할 수 있다. 모든 약물 제제를 용기 내에 배치한 다음, 캡(44), 스크린 또는 다른 포장물을 바람직한 경우 개방된 단부 상에 배치할 수 있다.

본 발명의 장치가 제5도의 구조를 가질 경우, 제1 하우징 또는 용기(12)를, 컵의 기재가 유체의 통과를 위해 형성된 공극 또는 다른 개방구를 갖는 컵의 형태로 성형 또는 압출될 수 있다. 상기는 유체-통과 수단의 스크린 부분(46)을 형성한다. 반투과성 멤브레인(48)을 용기(12)내에 배치하여 컵 바닥 또는 스크린(46)에 인접하도록 한다. 제2 이중층 삼투 정제(상기 언급한 바와 같이 제조한)를 용기의 스크린 단부 상에 배치한다. 제1 이중층 삼투 플러그(상기에 나타냄)를 삽입시키고 팽창 수단 층을 우선, 용기(12)의 개방된 또는 약물 전달 단부를 통하여 반투과성 멤브레인(26)이 넘치게 하여 배치한다. 용기의 남은 부분을 전형적으로는 하나 이상의 활성 약물 정제의 형태인 활성 약물로 충전시킨다. 활성 약물 정제를 임의로 불활성 약물 함유 층 또는 정제에 의해 분리하여 사용되는 환경에 약물의 간헐적 전달을 제공할 수 있다. 한편 활성 약물은 유체, 고체, 반고체 또는 열반응성 재료로 될 수 있다. 모든 약물 제제를 용기 내에 배치한 다음, 출구 수단(28)은, 캡(50)이 성형 또는 다른 방법으로 제조될 때 형성될 수 있거나, 또는 출구 수단(28)은, 예를 들어 천공에 의해서 나중에 형성될 수 있다. 한편, 약물 제제의 함량 및(또는) 형태 또는 의도하는 방출 프로필에 근거하여 장치상에 캡을 전혀 갖지 않거나, 또는 유체 환경에 배치된후 용해 또는 침식되는 캡을 갖거나 용기의 개방 단부 상에 스크린 또는 다른 투과성 보유 수단을 배치하는 것이 바람직할 수 있다.

하기의 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이다. 이는 본 발명의 범위를 제한하고자 구성된 것이 아니다. 이러한 실시예의 변법 및 그와 동등한 방법이 본 발명의 명세서, 도면 및 특허 청구의 범위의 견지에

서 당 업계의 기술자들에게 명백하다.

[실시예 1]

본 발명에 따른 전달 장치를 하기와 같이 제조하였다.

제1 삼투 기관 부분은 중합 삼투 제제(제1 팽창 수단) 200mg 및 왁스-기재분할층 50mg으로 이루어졌다.

중합 삼투 제제는 폴리에틸렌 산화물(Polyox®303, Union Carbine) 59.5중량%, 염화나트륨 29중량%, 폴리아크릴산(Carbomer® 934P, B. F. Goodrich) 5중량%, 히드록시프로필메틸셀룰로스 E-5(Aqualon) 5중량% 및 산화제이철 1중량%를 함유하였다. 제조 과정 동안, 상기 성분 각각을 40 메쉬 스크린을 통하여 검색하였고, 규격의 성분을 적합한 비율로 혼합 용기에 가하였다. 건조 성분을 10분간 격렬히 교반하고; 습윤한 덩어리가 형성될 때까지 혼합하면서 에탄올을 서서히 가하였다. 습윤한 덩어리를 2-메쉬 스크린을 통하여 검색하고, 습윤한 입자를 18시간 동안 공기 건조시켰다. 건조시킨 다음, 입자를 20메쉬 스크린을 통하여 한번 더 통과시켰다. 이어서 마그네슘 스테아레이트(0.5중량%)를 입자에 가하고 입자를 5분간 격렬히 혼합하였다.

분할층은 미세결정 왁스(MF-2JH Durawax®, Astor Wax Corp.) 95중량%, 젤라틴(Type A, 250-300 bloom, Knox Gelatin) 5중량%의 조성물이었다. 제조 과정동안, 정확한 중량비로 혼합 용기에 가하기 전에 상기 성분 각각을 40 메쉬 스크린을 통하여 검색하였다. 건조 성분을 10분간 격렬히 교반하고; 교반을 계속하면서 정제수를 혼합물에 서서히 가하였다. 습윤한 덩어리를 형성시킨 다음, 혼합물을 20메쉬 스크린에 통과시키고 입자를 40℃에서 24시간 동안 오븐 건조시켰다. 입자를 건조시킨 다음, 상기를 20메쉬 스크린을 통하여 재검색하였다.

기관을 위한 삼투 제제(200mg) 및 분할층을 위한 왁스 제제(50mg)을 회전프레스에서 함께 압축시켜 정제의 삼투 기관 면과 분할 면이 모두 편평하게 되는 원통형 이중 정제를 형성하였다. 타정을 수행하여 두 층 사이에 명백하고 구별되는 간격을 제공하였다.

장치의 제2 삼투 기관 부분은 왁스-기재 밀판 50mg 및 중합 삼투 제제(제2팽창 수단) 150mg로 이루어진 압축 이중 정제이다. 제2 삼투 제제의 조성물은 상기 제1 삼투 제제와 동일하거나 또는 상이할 수 있고, 밀판의 조성은 상기 분할층과 동일한 것이었다. 삼투 제제(150mg) 및 밀판 제제(50mg)을 회전 프레스에서 압축하여 원통형 이중 정제를 제조하였다. 정제의 밀판면은 편평한 반면, 정제의 삼투면은 요면으로 장치의 형태를 구성하였다. 타정을 수행하여 두 층 사이에 명백하고 구별이 되는 간격을 제공하였다.

밀폐된 한 단부와 개방된 한 단부를 갖춘, 장치의 용기 부분(제1 하우징)은 배럴 온도를 130℃로 하여 압출기 내에 폴리에틸렌을 배치하고 재료를 용기를 위한 주형내에 압출시킴으로써 제조된다. 폴리에틸렌을 주형내에서 냉각시키고 완성된 용기를 제거하였다. 용기의 밀폐된 단부를 천공하여 출구로 하였다. 장치의 캡 부분(제2 하우징)을 제조하기 위하여, 셀룰로스 아세테이트 320 70 중량% 및 폴리프로필렌 글리콜 30 중량%를 함께 완전히 교반하고 혼합물을 나사 압출기의 호퍼에 가하였다. 중합체 혼합물을 압출기의 가열된 배럴을 통하여 압출시키면서 127℃까지 가열하고 캡을 위한 주형내에 압출시켰다. 중합체 혼합물을 주형내에 주입시킨 다음, 냉각시킨 후 캡을 제거하였다.

유체-통과 수단은 미세 개구를 갖춘 스크린으로서 형성되었고, 용기 부분과 동일한 중합체 재료로 이루어졌다. 가열시킨 다음, 폴리에틸렌을 그를 통과하는 미세한 개구를 갖춘 원반형(개방 단부에서 용기의 외경은 내경과 같음)으로 성형하였다.

한편, 유체 통과 수단을 고 밀도 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌(Porex®로 시판됨)의 중합체 입자를 함께 소결시킴으로써 제조된 다공성 플러그(개방 단부에서 용기의 외경은 내경과 같음)로서 형성하였다.

전달 장치를 조립하기 위해서, 제1 삼투 기관 이중층 정제를 정제의 분할층 부분이 용기에 면하도록 용기 내에 배치한다. 이어서 유체 통과 스크린 또는 플러그를 용기 내에 배치하고, 이중층 정제로 플러쉬(flush)하고, 또한 용기의 개방단부로 플러쉬하였다. 스크린 또는 플러그를 초음파 접착에 의해서 제 자리에 고정시켰다. 이어서 용기를 뒤집고 목적하는 활성 약물 제제를 수동 또는 자동 충전 기전에 의해서 출구를 통하여 용기 내에 위치시켰다. 출구를 융점이 약 34℃인 왁스로, 용기의 출구 단부를 용융 왁스에 침지시키고 약 20초간 냉각시킴으로써 밀폐한 후 과잉의 왁스를 닦아내었다. 이어서, 제2 삼투 기관 이중층 정제를, 삼투층의 요면이 캡의 밀폐 단부를 향하도록 하고, 밀판이 캡 입구를 향하여 노출되도록 완성된 캡 내에 배치하였다. 충진된 캡의 개방 단부는 캡의 개방 단부의 내부에 들어 맞도록 하고, 두 조각을 함께 압축하여 캡, 제1 삼투 이중층 정제 및 용기가 함께 치밀하게 들어맞도록 하였다. 전달 장치가 37℃(예, 인체의 체온)의 환경에 노출되었을 때, 왁스로 밀폐된 출구는 용융되어 떨어져나가 활성 약물의 전달을 가능케하였다.

[실시예 2]

본 발명에 따른 전달 장치의 다른 실시태양을 하기와 같이 제조하였다.

제1 삼투 기관 부분을 실시예 1에서와 같이 제조하였다.

제2 삼투 기관 부분을 실질적으로 실시예 1에 따라 제조하되 단 제2 삼투 부분은 밀판을 포함하지 않고 요면 및 편평한 면을 갖는 단일층 정제로 압축된 중합삼투 제제 150mg으로만 이루어졌다.

폴리에틸렌으로 이루어진 장치의 용기 부분(제1 하우징)을 실시예 1의 방법에 따라 주형 내에 압출시켰다. 생성된 용기는 개방된 한 단부 및 밀폐된 한 단부를 가지며 밀폐된 단부는 편평하고, 성형되어 유체 통과 수단의 스크린 부분을 형성하는 복수개의 개구를 가졌다.

유체 통과 수단의 반투과성 멤브레인 부분을 반투과성 멤브레인으로서 형성하고, 하기의 제1 캡 부분과 동일한 중합체 재료로 이루어졌다. 가열시킨 다음, 중합체 혼합물을 시트로서 압출시키고, 시트를 냉각시킨 다음, 밀폐된 단부에서 용기 부분의 내경과 동일한 직경을 갖는 원 또는 원반형 구멍을 시트에 내어

반투과성 멤브레인 원반을 제조하였다.

장치의 제1 캡 부분(제2 하우징)을, 110℃에서 에틸렌 비닐 아세테이트 60중량%(비닐 아세테이트 함량 9 중량%) 및 폴리비닐 피롤리돈 40 중량%를 함께 용융 혼합하고, 주입 성형 또는 혼합물을 캡을 위한 주형에 압출시킴으로써 제조하였다. 중합체 혼합물을 주입시킨 다음, 냉각시킨 후, 주형으로부터 캡을 제거하였다.

에틸렌 비닐 아세테이트(비닐 아세테이트 함량 9%)를 캡을 위한 주형에 압출시켜 용기 부분의 개방 단부 상에 적합시킴으로써 제2 캡 부분을 제조하였다. 완성된 제2 캡을 주형으로부터 제거한 다음, 캡을 통한 출구를 천공하였다.

전달 장치를 조립하기 위해서, 반투과성 멤브레인 원반을 개방 단부를 통하여 용기 내에 배치하고, 그의 밀폐 단부에 대향하여 위치시켰다. 제1 삼투 기관 이중층 정제를, 정제의 삼투 층 부분이 반투과성 멤브레인과 접촉하도록 용기 내에 배치하였다. 이어서 목적하는 활성 약물 제제를 수동 또는 자동 충전 기전에 의해 용기 내에 배치하였다. 이어서 용기의 개방 단부 상에 출구를 갖춘 제2 캡 을 배치함으로써 용기를 밀폐하였다. 캡을 접착 밀봉법에 의하여 그자리에 고정시켰다. 이어서, 제2 삼투 기관 단일층 정제를, 정제의 요면이 캡의 밀폐된 단부를 향하도록 완성된 제1 캡 내에 배치하였다. 용기의 편평한 스크린 단부를 제1 캡의 개방 단부 내부에 맞추고 2개의 조각을 함께 압축시켜 캡, 제2 삼투 층 및 용기가 함께 치밀하게 들어맞도록 하였다.

[실시예 3]

본 발명의 전달 장치의 추가의 실시태양을 실시예 2의 방법에 따라 제조하되 제2 캡 부분은 유체 환경에 배치되었을 때, 침식하는 젤라틴으로 이루어졌다. 본 제2 캡에서는 출구를 천공하지 않았다. 활성 약물 제제는 용기 부분 내에 세로로 배치되는 복수개의 각각의 정제로 이루어졌다. 활성 약물 정제는 분할층과 동일한 조성을 갖는 불활성 약물 함유 층에 의해 분리되었다.

상기 설명은 단지 이해의 편의를 위해서 제시된 것이다. 상기에 의해 본 발명이 불필요하게 국한되지 않음을 이해하여야 하며, 그의 변법이 당 업계의 기술자들에게는 명백함을 이해하여야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a) 서로 가역적으로 미끄러져 겹쳐질 수 있는 배열로 된, 유체에 대하여 불투과성이고 그 단부가 제2 하우징 내에 맞추어지도록 조정된 제1 하우징, 및 유체에 대하여 반투과성인 제2 하우징; (b) (ⅰ) 1종 이상의 활성 약물 제제, (ⅱ) 활성 약물 제제를 전달 장치로부터 방출시키기 위한 제1 유체-활성화 팽창 수단, (ⅲ) 출구 수단, 및 (ⅳ) 유체-통과 수단으로 이루어진 제1 하우징 내의 활성 약물 전달 챔버; 및 (c) (ⅰ) 제1 및 제2 하우징을 분리시키기 위한 제2 유체-활성화 팽창수단, 및 (ⅱ) 제1 하우징의 겹쳐지는 단부에 인접한 밀판으로 이루어진 제2 하우징 내의 팽창 챔버로 이루어지고, 유체 환경 내에서 그의 원형을 유지하는, 초기의 예정된 지연전달 개시 후에 연장 기간에 걸쳐(24시간 이내의 수 시간 동안) 활성 약물을 사용되는 유체 환경에 투여하기 위한 유체-흡수 전달 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 활성 약물 제제와 제1 팽창 수단 사이에 분할 층을 더 포함하는 전달 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 활성 약물 제제가 액체, 고체, 반고체, 열반응성 조성물 또는 복수개의 투여 형태인 전달 장치.

청구항 4

(1) (a) 서로 가역적으로 미끄러져 겹쳐질 수 있는 배열로 된, 유체에 대하여 일부분이 불투과성이고 그 단부가 제2 하우징 내에 맞추어지도록 조정된 제1 하우징, 및 유체에 대하여 반투과성인 제2 하우징; (b) (ⅰ) 1종 이상의 활성 약물 제제, (ⅱ) 활성 약물 제제를 전달 장치로부터 방출시키기 위한 제1 유체-활성화 팽창 수단, (ⅲ) 출구 수단, 및 (ⅳ) 유체-통과 수단으로 이루어진 제1 하우징 내의 활성 약물 전달 챔버; 및 (c) (ⅰ) 제1 및 제2 하우징을 분리시키기 위한 제2 유체-활성화 팽창수단, 및 (ⅱ) 제1 하우징의 겹쳐지는 단부에 인접한 밀판으로 이루어진 제2 하우징 내의 팽창 챔버로 이루어지고, 유체 환경 내에서 그의 원형을 유지하는 유체-흡수 전달 장치를 유체 환경(인체의 유체 환경은 제외함)에 배치하는 단계: (2) 유체를 전달 장치의 제2 하우징의 적어도 일부를 통하여 흡수하도록 함으로써 제2 팽창 수단이 팽창하여 미끄러지도록 연결된 제1 및 제2 하우징에 압력을 주어 2개의 하우징이 서로 밀어내어 분리되도록 하여 유체-통과 수단을 환경(인체의 환경은 제외함)에 노출시키는 단계: 및 (3) 유체를 유체-통과 수단을 통하여 흡수되도록 함으로써 제1 팽창 수단이 팽창하여 전달 장치로부터 활성 약물 제제를 밀어내도록 하는 단계로 이루어진, 초기의 예정된 지연 전달 개시 후에 연장 기간에 걸쳐(24시간 이내의 수 시간 동안) 활성 약물을 사용되는 유체 환경(인체의 유체 환경은 제외함)에 전달하는 방법.

청구항 5

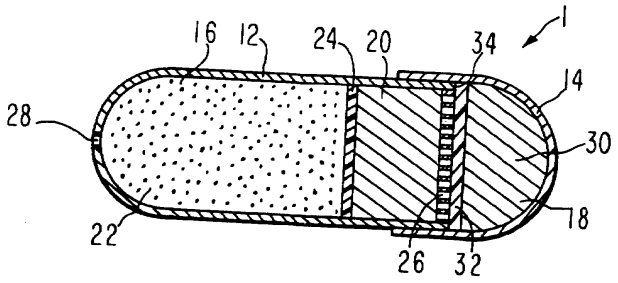
제4항에 있어서, 장치가 활성 약물 제제와 제1 팽창 수단 사이에 분할 층을 더 포함하는 방법.

청구항 6

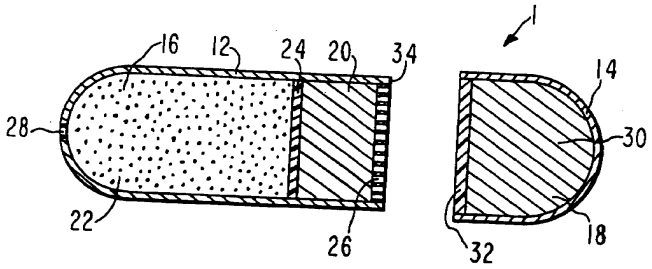
제5항에 있어서, 활성 약물 제제가 액체, 고체, 반고체, 열반응성 조성물 또는 복수개의 투여 형태인 방법.

도면

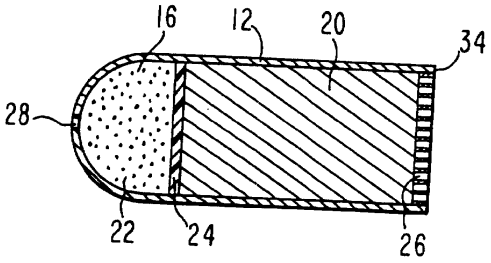
도면1



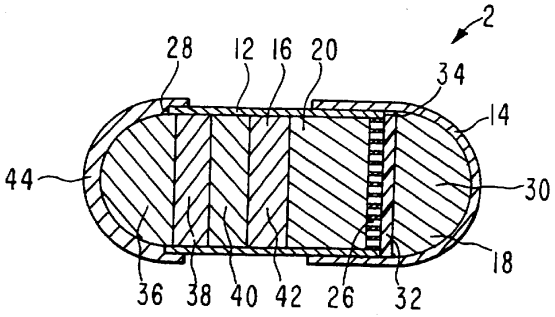
도면2



도면3



도면4



도면5

