(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/22
A61K 9/24
A61K 9/28

(45) 공고일자 1999년01월15일
(11) 등록번호 특0169145
(24) 등록일자 1998년10월09일

(21) 출원번호	특1992-702288	(65) 공개번호	특1993-700074
(22) 출원일자	1992년09월22일	(43) 공개일자	1993년03월13일
번역문제출일자	1992년09월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 91/01850	(87) 국제공개번호	WO 91/14426
(86) 국제출원일자	1991년02월20일	(87) 국제공개일자	1991년10월03일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스 국내특허 : 오스트레일리아 핀란드 일본 대한민국 노르웨이		
(30) 우선권주장	498,121 1993년03월23일 미국(US)		
(73) 특허권자	앨자 코포레이션 에드워드 엘. 맨델		
(72) 발명자	미합중국 94303-0802 캘리포니아주 팔로 알토 페이지 밀 로드 950 라이트, 제레미, 씨. 미합중국 94024 캘리포니아주 로스 알토스 쿠에스타 드라이브 631 귀타드, 죠오지, 브이. 미합중국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 세인트 앤드류스 애비뉴 22434		
(74) 대리인	주성민		

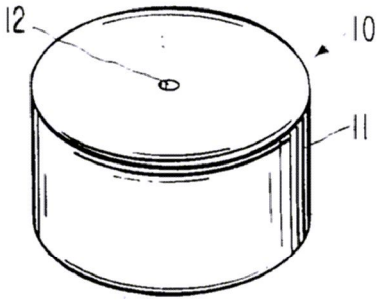
심사관 : 이미정

(54) 약물을 장으로 전달하기 위한 제형

요약

본 발명은 약물(17)을 장 및 결장으로 전달하기 위한 약물 전달장치(10)에 관한 것이다. 장치(10)은 위에서 약물(17)의 전달을 지연시키기 위한 외부 수단(13) 및 지연 외부 수단(13)을 통해 유체가 통과하는 것을 방지하기 위한 소수성 수단으로 이루어진다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

약물을 장으로 전달하기 위한 제형

[기술분야의 설명]

본 발명은 치료 약물을 위장관의 소정의 영역, 특히 장에 투여하기 위한 신규의 전달 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약물을 온혈 동물의 장에 경구로 투여하기 위한 방법에 관한 것이다.

[배경기술의 설명]

의약 및 제약 분야에 공지되어 있는 바와 같이, 장용피가 필요한 것은 경구로 투여되는 약물을 위의 환경으로부터 보호하기 위해서이다. 장용피는 위액, 위의 산도 위의 효소 및 위에서의 연동 운동을 포함하는 위의 환경으로부터 약물을 보호한다. 장용피는 약물이 위를 통과하여 장으로 들어가는데 필요한 시간

동안 그의 전체적인 형태를 유지하는 것이 또한 바람직하다.

지금까지 장용피는 위에서 약물을 보호하기 위해 사용되어 왔으나, 이들은 대부분 만족스럽지 못하였다. 이들이 만족스럽지 못하였던 한 이유는, 이들은 장용피를 통해 물이 이동할 수 있게 함으로써 약물이 너무 빨리 방출되게 되는 결과를 야기시키기 때문이다. 삼투 장치와 같은 몇몇 제형의 경우, 장용피를 통한 물의 통과가 장치를 수화시키고, 이것은 일단 장치가 장에 들어가서 장용피가 붕해되면 약물이 너무 빨리 그리고 너무 이르게 방출되도록 한다. 결과적으로, 이 작용의 결과로서, 약물은 장이 시작되는 곳에서 흡수되거나 또는 대사될 수 있으므로 약물의 의도하는 효과를 위해 장 전방에 걸쳐 조절된 속도로 전달되지 못한다. 이를 극복하기 위한 한 시도는 보다 두꺼운 장용피를 도포하는 것이나, 이것 역시 유체가 이를 통해 통과할 수 있으며, 보다 두꺼운 피막은 종종 위운동의 영향으로 파열된다.

상기한 면에서 볼 때, 장용피를 통해 물이 통과하는 것을 실질적으로 방지하기 위한 수단으로 이루어지는 장용피를 포함하는 체형에 대한 요구가 존재한다는 것은 자명한 것이다. 특히 제형이 위에 존재하는 동안 장용피를 통한 물의 흐름을 방지하기 위해 소수성인 장용피를 포함하는 제형에 대한 요구가 존재한다.

[본 발명의 목적의 설명]

본 발명의 목적은 선행 제형과 관련된 상기 단점들을 극복하는 장용피를 포함하는 신규의 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 장용피를 통해 물이 통과하는 것을 실질적으로 방지하는 장용피를 포함하는 삼투 장치로서 제조되는 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 장 특이적 치료를 개선시킨, 약제를 장으로 전달하는 것이 조절된 삼투 장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 장 및 결장 특이적 치료를 제공하는 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 삼투장치가 위를 통과하여 소장으로 들어갈 때까지 소요되는 시간 동안 삼투 장치로부터 약물의 방출이 시작되는 것을 지연시키는 삼투장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 물을 포함하는 생체액이 장용피를 통해 통과하는 것을 방지하기 위한 소수성 수단으로 이루어진 장용피를 포함하는 삼투 장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 삼투 장치 내부의 반투과성 벽이 유체에 노출될 때까지 삼투계내로 유체가 이동하는 것을 방해하는 소수성 조성물로 이루어진 외부 장용피를 포함하는 삼투장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 삼투 장치가 위를 통과하는데 소요되는 시간동안 약물의 전달을 지연시키기 위한 그의 외부 표면 수단을 갖는 반투과성 벽을 포함하는 삼투장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 약물을 장 및 결장으로 이루어진 위장관의 소정의 영역으로 전달하는 삼투장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 생체액이 무상 조성물을 통해 통과하는 것을 제한하기 위한 2개이상의 성분으로 이루어진 외부의 장용 조성물을 갖는 벽을 포함하는 삼투장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 유체가 장치에 접근하는 것을 방지하고 동시에 장치내로 유체가 흡입되는 것을 방지하기 위한 수단을 포함하는 삼투장치를 제공하는 것이다.

본 발명의 기타목적, 특징, 태양 및 잇점들은 도면과 관련하여 기술한 하기 상세한 설명란 및 수반되는 청구범위로부터 당 업계의 숙련인들에게 보다 명백해질 것이다.

[도면의 간단한 설명]

실크기로 그린 것이 아니지만 본 발명의 여러 실시태양을 설명하는 도면은 다음과 같다.:

제1도는 치료 약물을 장 영역 및 결장 영역으로 이루어지는 위장관 영역에 경구로 투여하기 위해 고안된 제형에 대한 도면이다.

제2도는 유체가 제형으로 통과하여 들어가는 것을 실질적으로 방지하기 위한 외피를 도시한 제1도의 제형에 대한 도면이다.

제3도는 제형의 구조를 나타내는 제1 및 제2도의 제형의 절개도이다.

제4도는 치료 약물을 위장관의 소정의 장 및 결장 영역에 투여하기 위해 제공된 본 발명의 다른 실시태양으로서의 제형에 대한 도면이다.

제5도는 먼저 인공위액 중에서 및 이어서 인공 장액 중에서의 전달장치로 부터의 방출량을 나타내는 그래프이다.

도면 및 명세서 중에서 관련 도면에서 유사 부분은 같은 번호로 나타내었다. 명세서의 전반부 및 도면의 설명란 및 그의 실시태양에서 사용한 용어들은 명세서의 그 밖의 부분에서 더욱 상세하게 설명된다.

[도면의 상세한 설명]

이제, 도면을 보다 상세하게 설명하자면, 도면은 본 발명에 의해 제공되는 전달 시스템의 예로서 이는 삼투 장치로 바람직하게 제조된 것이고, 이 예는 제1도에서 부호(10)으로 나타내어지는 삼투 장치의 한 예로 제한되는 것이 아니라는 것을 유념해야 한다. 제1도에서는, 삼투 장치(10)이 경구로 투여할 수 있는 삼투 제형으로 사용하기에 적당한 크기로 형상화되었다. 삼투장치(10)은 몸체(11) 및 제1도에서는 보

여지지 않지만, 삼투 장치(10)의 내부와 외부를 연결시키기 위한 통로(12)로 이루어진다.

제2도는 외피(13)을 포함하는 삼투 장치(10)을 도시한다. 외피(13)은 (a)삼투 장치(10)이 위에서 약물을 전달하는 것을 방지하고, 동시에 (b) 생체액 및 물과 같은 유체가 삼투장치(10)으로 유입되는 것을 방지할 수 있도록 고안된 장용피이다.

제3도는 삼투 장치(10)의 구조적 부재들을 설명하기 위해 삼투 장치(10)을 절개도로서 도시한다. 제3도에서는, 장치(10)은 몸체(11) 및 벽(14)로 이루어진다. 벽(14)는 장치(10)의 외부와 내부 격실(15)를 연결시키기 위해 벽(14)를 통해 연장되는 1개 이상의 통로(12)를 포함한다. 벽(14)는 전체적으로 또는 적어도 부분적으로 사용 환경 중에 존재하는 외부 유체의 통과, 예를 들면 생체액, 수용성 및 수용성 유사 유체의 통과에 대해 투과성인 반투과성 조성물로 이루어진다. 벽(14)는 반드시 약물의 통과에 대해서는 불투과성이다. 벽(14)는 실질적으로 불활성이고, 약물의 투약 기간동안 그의 물리적 및 화학적 전체적인 형태를 유지한다. 벽(14)는 인간을 비롯한 동물에 비독성인 조성물로 이루어진다.

제3도에서, 제형(10)은 (a)제형(10)이 위를 통과하는 동안 제형(10)으로부터의 약물의 전달을 반드시 지연시키고, (b)피막(13)을 통해 수용성 생체액이 통과하여 들어가는 것을 반드시 방지하고, (c)외부의 수용성 생체액이 벽(14)의 외부표면(16)과 접촉하는 것을 반드시 방지하기 위한 외피(13)을 포함한다. 벽(14)의 외부표면(16)은 사용 환경, 즉 위장관과 접하게 된다.

외피(13)은 위와 같은 산성 환경중에서 그의 물리적 및 화학적 전체적인 형태를 유지하는 조성물로 이루어지고, 외피(13)은 위운동 하에 그의 물리적 및 화학적 전체적인 형태를 유지한다. 본 발명의 목적을 위해 사용되는 어구 그의 물리적 및 화학적 전체적인 형태를 유지한다.는 것은 피막(13)이 위에서 용해되거나 붕해되거나 또는 파괴되지 않는 것을 의미한다. 결과적으로 벽(14)상에 위치하는 피막(13)은 피막(13)이 벽(14)의 외부 표면(16)상에 보유되는 기간동안 제형(10)으로부터 약물의 방출을 지연시킨다. 본 명세서에서 사용되는 용어 소수성이란 물에 대한 친화력이 상당히 부족하고, 물, 생체액 및 친유성 체액의 흐름에 대해 실절적으로 불투과성인 것을 의미한다.

한 바람직한 실시태양에서, 격실(15)는 점으로 나타내어지는 치료 약물(17)을 함유한다. 약물(17)은 결실 (!5)내로 흡입되는 외부 유체 중에 가용성 내지 매우 가용성일 수 있고, 이 약물은 벽(14)를 통해 삼투압 구배를 나타낸다. 다른 실시태양에서 격실(15)는 외부 유체 중에 불용성 내지 열등하게 가용성인 약물(17)을 함유하고, 이 경우에서 약물(17)은 벽(14)를 통해 제한된 삼투압 구배를 나타낸다. 이 실시태양에서, 약물(17)은 임의로 물결 모양의 선으로 표시되는 삼투제(osmagent)(18)과 혼합되는데, 이 삼투제(18)은 외부 유체 중에 가용성이고, 이는 외부 유체에 대해 벽(14)를 통해 삼투압 구배를 나타낸다.

제4도는 제형(10)의 다른 실시태양을 설명한다. 제4도에서, 제형(10)은 내부격실(15)를 둘러싸는 내벽(14)를 포함한다. 내벽(14)를 통한 통로 수단(12)는 제형(10)의 외부와 격실(15)를 연결시킨다. 외피(13)은 제형(10)이 위에서 약물을 전달하는 것을 방지하고, 동시에 유체가 벽(14)를 통과하는 것을 방지한다. 피막(13)은 그의 초기 실시태양에서는 피막(13)이 제형(10)으로부터 방출될 때까지 통로(12)를 밀봉한다. 제4도에서, 내부 결실(14)는 제1조성물(19) 및 제2조성물(20)으로 이루어진다. 제1조성물(19)는 이 격실내로 흡입되는 유체중에 불용성 내지 매우 가용성일 수 있는 치료적으로 활성인 약물(17)을 포함한다. 약물(17)은 격실(14)내로 흡입되는 유체 중에서 가용성이고, 외부 유체에 대해 반투과성 벽(14)를 통해 삼투압 구배를 나타내는, 대시(-)로 표시되는 삼투제(21)과 임의적으로 혼합된다. 다른 바람직한 실시태양에서 제1조성물(19)는 유체를 제1조성물(19)내로 흡입시켜 투약가능한 약물 제제를 형성하는, 반원으로 표시되는 삼투중합체(22)를 함유한다. 제1조성물(19)는 임의로, 윤활제, 결합제 등과 같은, 삼각형으로 표시되는 기타 치료 조성물 형성 성분(23)을 함유한다. 제1조성물(19)는 비독성이고, 제약학상 허용되는 성분들로 이루어진다.

제2조성물(20)은 제1조성물(19)와 접촉된다. 제2조성물(20)은 투약가능한 제1조성물(19)를 장치(10)으로부터 팽창시키 밀어내는 침투 추진력을 제공한다. 제2조성물은 작동시에 유체를 제2조성물내로 흡입시키고, 흡입된 유체를 제2조성물 내에 흡수하여 격실(15)중에서 팽창한다. 조성물(20)에 의한 유입유체의 연속적 흡수는 조성물을 연속적으로 팽창시켜 제1조성물(19)을 통로(12)를 통해 위장관의 소정의 영역으로 밀어낸다. 현재 바람직한 한 실시태양에서, 제2조성물(22)는 친수성 하이드로겔으로도 알려져 있는 삼투중합체(24)를 함유하는데, 이는 위장관 중에 존재하는 외부 유체에 대해 벽(14)를 통해 삼투압 구배를 나타낸다. 다른 바람직한 실시태양에서, 제2조성물(20)은 삼투중합체(24) 및 경사진 대시로 표시되는 삼투제(25)로 이루어진다. 삼투제는 또한 삼투적으로 유효한 화합물 및 삼투성 용질로도 알려져 있고, 이들은 동물체의 사용 환경 중에 존재하는 유체에 대해 반투과성 벽(14)를 통해 삼투압 구배를 나타낸다. 삼투중합체는 삼투제와 함께 장치(10)의 약물을 방출시키는 배출 수단(12)를 통해 투약가능한 조성물(19)을 밀어내기 위해 제2조성물(20)의 최대 팽창을 신장된 상태로 수화시키기 위해 유체를 제2조성물(20)내로 흡입시킨다.

제1내지 제4도에 나타낸 바와 같이, 전달시스템(10)은 장, 또는 위장관의 장 및 결장에서 국소적으로 또는 전적으로 활성인 치료 유효 약물을 투여하기 위해 경구로 사용할 수 있는 많은 실시태양으로 제조될 수 있다. 한 바람직한 실시태양에서는, 경구용 전달장치는 원형, 달걀형, 강남콩형 등과 같은 각종 통상의 형태 및 크기를 가질 수 있다. 경구용 전달 시스템은 0.79 ㎝내지 1.43cm($^{5}/_{16}$ in 내지 $^{9}/_{16}$ in)와 같은 다양한 범위의 직경을 가질수 있다. 다른 제제로서의 경구 투여용 시스템은 임의로 약 2㎜내지 10㎜의 직경을 갖는 작은 삼투성 환제로 크기화되고 형상될 수 있다. 작은 투여용 시스템은 개별적으로 또는 1조각 또는 2조각 캡슐 중의 다수의 작은 환제로서 투여될 수 있다. 캡슐은 1개 5개 또는 1 내지 100개의 다수의 작은 투여용 환제등을 저장할 수 있다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명의 실행에 따라, 벽(14)는 유체의 흐름에 대해서는 투과성이고, 약물, 삼투성용질, 결합제, 현탁화제등의 흐름에 대해서는 실질적으로 불투과성인 조성물로 이루어진다. 반투과성인 조성물은 활성 약물

및 숙주 동물 모두에게 악영향을 미치지 않는다. 벽(14)를 구성하는 선택적으로 투과성인 물질은 체액중에 불용성인 반투과성 물질이고, 이들은 비부식성이다. 벽(14)를 형성하는 대표적인 선택적 물질에는 반투과성 중합체, 단일중합체, 공중합체 등이 포함된다. 벽(14)를 제조하는데 바람직한 중합체 조성물은 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르 및 셀룰로오스 에스테르에테르로 이루어진 군 중에서 선택되는 성분으로 이루어진다. 예를 들면 반투과성 중합체로는, 셀룰로오스 에세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 디메틸셀룰로오스 에세테이트, 셀룰로오스 에세테이트 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트등을 들수 있다. 반투과성 중합체는 미합중국 특허 제3,173,876호: 제3,276,586호: 제3,541,005호: 제3,541,006호: 제3,546,142호: 제3,845,770호: 제3,916,899호: 제4,036,228호: 및 제4,111,202호에서 알려져 있다.

전달장치(10)이 위에서 약물을 방출하는 것을 실질적으로 방지하고, 동시에 유체가 피막(13)을 통해 통과하는 것을 실질적으로 방지하는 외부 장용피(13)은 전달장치(10)이 위를 통과하는데 소요되는 기간 동안 및 위에서 그의 구조적 특성을 용해시키거나, 붕해시키거나 또는 변화시키지 않는 조성물로 이루어진다. 본 발명에 의해 제공되는 외피(13)은 외부 장용피를 형성하는 1종 이상의 화합물 및 그를 통한 유체 흐름을 실질적으로 방지하는 1종이상의 소수성 화합물로 이루어진다. 위에서 그의 전체적인 형태를 유지하는 대표적 조성물은 하기(a)-(g)로 구성되는 군으로부터 선택된 성분을 포함한다.

(a) 케라틴, 케라틴 산디락-톨루, 살롤, 살롤 베타-나필 벤조에이트 및 아세토탄닌, 페루발삼을 갖는 살롤, 톨루를 갖는 살롤, 유향을 갖는 살롤, 살롤 및 스테아르산, 및 살롤 및 쉘락으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분:

(b) 규격화된 단백질, 규격화된 젤라틴, 및 규격화된 가교 결합된 젤라틴 및 교환수지로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분:

(c) 미리스트산-수소첨가된 피미자유-콜레스테롤, 스테아르산-양지, 스테아르산-톨루발삼, 및 스테아르산-피마자유로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분:

(d) 쉘락, 암모니아화 쉘락, 암모니아화 쉘락-살롤, 쉘락-양지, 쉘락-아세틸 알콜, 쉘락-스테아르산-톨루발삼 및 쉘락 n-부틸 스테아레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분:

(e) 아비에트산, 메틸 아비에테이트, 벤조인, 톨루발삼, 산디락, 톨루를 갖는 유향, 및 톨루를 갖는 유향 및 아세틸 알콜을 갖는 유향으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분:

(f) 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸 에스테르로부터 합성되는 음이온계 중합체로 대표되는 아크릴계수지, 메타크릴 및 메타크릴산 및 메타크릴산 알킬 에스테르의 공중합체 아크릴계 수지, 알카크릴산 및 알카크릴산 알킬 에스테르의 공중합체, 아크릴계 수지, 예를들면 분자량 150,000의 디메틸-아미노에틸메타크릴레이트-부틸메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체, 분자량 135,000의 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 50:50 공중합체, 분자량 135,000의 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 30:70 공중합체, 분자량 135,000의 트리메틸암모늄에틸-메타크릴레이트클로라이드-메틸메타크릴레이트-에틸아크릴레이트 10:60:30 공중합체, 분자량 150,000의 트리메틸암모늄에틸-메타크릴레이트클로라이드-메틸메타크릴레이트-에틸아크릴레이트 5:65:30 공중합체, 분자량 800,000의 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트 70:30 공중합체, 분자량 250,000의 메타크릴산-에틸아크릴레이트 50:50 공중합체, 분자량 750,000의 메타크릴산-디메틸아미노에틸-메타크릴레이트-에틸아크릴레이트, 분자량 1,000,000의 메타크릴산-메틸메타크릴레이트-에틸아크릴레이트, 및 분자량 550,000의 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트-에틸아크릴레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분: 및

(g) 셀룰로오스 아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 디아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 트리아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 소듐 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 에스테르 프탈레이트, 셀룰로오스 에테르 프탈레이트, 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 에스테르-에테르 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트의 알칼리염, , 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트의 알칼리토염, , 셀룰로오스 아세테이트프탈레이트의 칼슘염, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트의 암모늄염, , 셀룰로오스 아세테이트 헥사히드로프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 헥시히드로프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 디알킬 프탈레이트(여기서, 알킬은 1내지 7개의 직쇄 및 분지쇄 알킬기로 이루어짐.) 아릴 프탈레이트 등으로 이루어진 군으로부텅 선택되는 성분으로 이루어진 장용 조성물.

(a)내지 (g)군으로 예시화한 장용피와 함께 균질하게 블렌드된 소수성 화합물은 동일한 군으로부터 동종 화합물 또는 상이한 군으로부터의 소수성 화합물로 이루어진다. 바람직한 실시태양에서 (a)내지 (g)군으로 나타낸 장용피와 함께 균질하게 블렌드된 소수성 화합물은 셀룰로오스 아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 디아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 트리아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 소듐 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 에스테르 프탈레이트, 셀룰로오스 에테르 프탈레이트, 메틸 셀룰로오스 프탈레이트 셀룰로오스 에스테르-에테르 프탈레이트, 히드록시프로필 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트의 알칼리염, , 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트의 알칼리토염, , 셀룰로오스 아세테이트프탈레이트의 칼슘염, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트의 암모늄염, , 셀룰로오스 아세테이트 헥사히드로프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 헥시히드로프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트, 디알킬 프탈레이트(여기서, 알킬은 1내지 7개의 직쇄 및 분지쇄 알킬기로 이루어짐.) 아릴 프탈레이트 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분으로 이루어진다.

바람직한 실시태양에서 소수성 화합물은 과도한 장용피내 용해도로 장용피내로 블렌드된다. 장용피 중의 소수성 화합물은 유체 이동물을 전달 시스템(10)내로 흡입시키는 장용피의 표면으로 이동한다. 이 제조에서, 본 발명는 분해되지 않으면서 유체가 위의 pH에서 흐를 수 있도록 하는, 표준 장용피에 대해 개선

점을 제공한다. 본 발명은 장용피를 통한 유체 이동을 실질적으로 방지하기 위한 장용피 중의 소수성 화합물을 제공한다. 바람직한 한 실시태양에서 소수성 화합물은 먼저 결정, 입자, 펠렛, 과립, 분말, 건조 및 동결 건조 형태로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약학상 허용되는 형태로 장용피와 혼합된다. 이 실시태양에서 첨가되는 소수성 화합물은 장용피와 함께 균질하게 또는 비균질하게 블렌드될 수 있고, 이들은 즉시 장용피의 표면으로 이동가능하다. 외부 장용피 중의 소수성화합물의 양은 약 1중량% 내지 50중량%, 보다 바람직하게는 10 중량% 내지 50중량%이다. 장용피는 50 중량%까지이다. 장용 화합물은 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 제13판, 604-605페이지(1965년), Mack Publishing Co,(Eaton. PA), 출판: Eudragit® (coatings Rohm Pharma., (1985년): 및 미합중국 특허 제4,627,851호)에 알려져 있다.

본 발명의 목적을 위해 사용되는 용어 약물(17)은 하부 위장관에 투여되어 치료 효과를 제공할 수 있는 약물을 포함한다. 약물에는 결장염, 궤양성 대장염, 크론병(Cron's disease), 자연발생적 프로토티스(prototis) 및 기타 하부 위장관 질병의 치료에 통상 사용되는 약물이 포함된다. 대표적인 약물로는 술파살라진으로도 알려져 있는 살리실라조술파피리딘 및 살라조피린: 아드레노코르티코스테로이드, 예를 들면 히드로코르티손, 프레드니솔론, 프레드니솔론 포스페이트, 프레드니솔론 술페이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드니솔론 메타술포-벤조에이트 소듐, 프레드니솔론 소듐 포스페이트 등: 코르티코스테로이트,예를들면 베클로메타손, 베클로메타손 아세테이트, 베클로메타손 발레레이트, 베클로메타손 프로피오네이크, 베클로메타손 디프로피오네이트 등: 시클로스포린 등을 들 수 있다. 다른 면에서, 약물(17)은 또한 감응성 장 증후군의 치료용 약물이 포함되거나, 또는 약물(17)은 장 운동성 및 유체 흡수성을 변화시키고, 상기 약물은 칼슘채널 차단 약물, 오피아드(opiads),항콜린성 약제 및 벤조디아제피드로 나타내어진다. 전달장치(10)중의 약물의 양은 10ng내지 1.5g일 수 있고, 작은 투여 형태중에서의 약물의 양은 10ng내지 25mg이다.

본 발명의 목적을 위해 약물과 혼합하거나 또는 삼투중합체와 혼합하는데 사용될 수 있는 삼투적으로 유효한 화합물은 외부 유체에 대해 반투과성 막을 통해 삼투압 구배를 나타내는 무기 및 유기 화합물로 이루어진다. 삼투적으로 유효한 화합물은 유체를 장치내로 흡입시켜 유체가 그 자리에서 삼투중합체에 의해 흡입되도록 하여 그의 팽창을 향상시키거나 또는 유체가 그 자리에서 전달시스템으로부터 통로를 통해 약물을 전달하기 위한, 약물을 함유하는 용액 또는 현탁액을 형성할 수 있게 한다. 삼투적으로 유효한 화합물은 또한 삼투적으로 유효한 용질 또는 삼투제로도 알려져 있고, 이들의 예로는 황상 마그네슘, 염화마그네슘, 황산칼륨, 황산 나트륨, 황산 리튬, 염화나트륨, 인산 칼륨, 만니톨, 글루코오스, 우레아, 이노시톨, 숙신산 마그네슘, 염화 칼륨, 타르타르산, 탄수화물, 예를들면 라피노오스, 슈크로오스, 알파-d-락토오스 일수화물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 약물과 혼합되는 삼투제의 양은 일반적으로 0.01%내지 30%, 또는 그 이상이고, 삼투중합체와 혼합되는 삼투제의 양은 0.01% 내지 40%, 또는 그 이상이다. 삼투제는 미합중국 특허 제4,765,989호에 알려져 있다.

제1조성물(19)는 제4도에 나타낸 바와 같이, 예를들면 유체를 흡수하거나 또는 유체를 흡입시키고 유체를 보유하여 점성 용액 등을 형성할 수 있는 친수성 중합체로 이루어진 투약가능한 약물 제제를 형성하는 비독성 중합체를 함유한다. 바람직한 실시태양에서 친수성 중합체는 약물 운반 수단으로서 통상 비가교결합된 하이드로겔이고, 바람직하게는 제2조성물(20)을 구성하는 팽창가능한 하이드로겔과는 상이한 하이드로겔이다. 일반적으로, 약물 운반용 하이드로겔은 5% 유사농도에서 1000cp인 용액 점도에 대해 5% 농도에서 약 100cp의 점도를 갖는다. 중합체의 용액 점도는 브룩필드 점도계를 사용하여 측정할 수 있다. 점도 측정방법은 문헌(Remington의 Pharmaceutical Sciences, 제14판, 361-371페이지, (1970년), Mack Publishing Co.(Easton, PA), 출판]에 기재되어 있다. 점도 측정바업은 문헌[Clark의 Encylopedia of Chemists, 제2판, 663-667페이지, (1966년), Van Nostrand Reinhold Co.(New York)출판; 및 Scot의 Handbook of Common Polymers, 52편 487-493페이지(1971년), Chemical Rubber Co.(Cleveland, OH)출판]에 기재되어 있다.

제4도에서, 제1조성물(19)는 한 바람직한 실시태양으로서 분자량 100,000의 폴리에틸렌 산화물, 분자량 200,000의 폴리에틸렌 산화물, 분자량 300,000의 폴리에틸렌 산화물등으로 이루어진 군으로부터 선태되는 폴리에틸렌 산화물 75내지 95중량%; 수평균 분자량 9,000내지 20,000의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 0 내지 20 중량%와 같은 수용성 비이온계 친수성 중합체로 이루어진다. 제1조성물은 임의로 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 0내지 3중량% 및 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제 0 내지 10 중량%를 함유할 수 있고, 모든 성분들의 총 중량%는 100중량%이다.

제4도에서 제2조성물(20)은 수용성 생체액과 상호작용하기 위한 수단, 운반장치로부터 제1조성물(19)를 밀어내기 위해 팽윤시키거나 팽창시키기 위한 수단을 함유한다. 제2조성물(20)은 그의 분자 구조 내에서 흡입되고 흡수된 유체의 상당 부분을 보유하기 위한 수단을 함유한다. 대표적인 조성물은 공유 결합또는 이온 결합에 의해 약간 가교결합되거나 또는 가교결합되지 않은 삼투중합체로 이루어진다. 삼투중합체는 천연의 또는 합성된 것일수 있다. 삼투 중합체는 친수성 중합체이다. 제2조성물을 형성하는 대표적인 충합체(17)로는 분자량 30,000내지 5,000,000의 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트); 분자량 10,000 내지 360,000의 폴리(비닐피롤리돈); 음이온계 및 양이온계 하이드로겔; 다전해질 복합체; 글리옥살, 포름알데히드 또는 글루타르알데히드와 함께 가교결합되고 중합도가 20,000 내지 30,000인 폴리(비닐알콜); 가교결합된 한천, 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸 셀룰로오스의 혼합물; 공중합체중의 말레산 무수물1몰당 다가불포화 가교결합제0.001내지 약 0.5몰로 가교결합된 스티렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 이소부틸렌과 말레산 무수물의 미분된 공중합체의 분산액을 형성함으로써 감소된 수불용성, 수팽윤성 공중합체;N-비닐 락탐의 수팽윤성 중합체등을 들 수 있다.

다른 바람직한 실시태양에서, 제2조성물(20)은 분자량 450,000내지 4,000,000의 산성 카르복시 중합체; 폴리아크릴아미드; 가교결합된 수팽윤성 인덴-말레산 무수물 중합체; 분자량 80,000 내지 200,000의 폴리아크릴산; 분자량 100,000내지 8,000,000의 폴리알킬렌 옥사이드 중합체; 전분 그라프트 공중합체; 아크릴레이트 중합체; 디에스테르 가교결합된 폴리글루칸 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 함유한다. 하이드로겔을 형성하는 대표적인 중합체는 하톱(Hartop)의 미합중국 특허 제3,865,108호;

만닝(Manning)의 미합중국 특허 제4,002,173호; 마이클스(Michaels)의 미합중국 특허 제4,207,893호, 및 문헌[Scott 및 Roff의 Handbook of Common Polymers, Chemical Rubber Company(Cleveland, OH)출판]에서 선행 기술로 알려져 있다.

본 명세서에서 사용되는 표현 배출수단은 제형(10)의 내부 격실로부터 유익약물을 조절 방출하기에 적합한 수단 및 방법을 포함한다. 배출수단은 벽을 통해 격실과 연결하기 위한 1개이상의 통로, 구멍등을 포함한다. 1개이상의 통로란 표현은 구, 구멍, 관강, 기공, 이를 통해 약물이 이동할 수 있는 다공성 요소, 중공섬유, 모세관, 다공성 오버레이, 다공성 삽입물등을 포함한다. 이 표현은 또한 유체의 사용환경중에서 부식되거나 또는 벽으로부터 삼출되어 제형(10)중에 1개이상의 통로를 생성시키는 물질을 포함한다. 1개이상의 통로 또는 다중 통로를 형성하기 위해 적합한 물질의 예로는 벽 중에서 부식가능한 폴리(글리콜)산 또는 부식가능한 폴리(락트)산 성분; 젤라틴 필라멘트; 폴리(비닐 알콜); 삼출가능한 물질, 예를들면 유체 제거가능한 기공 형성 다당류; 염, 산화물등을 들수 있다. 통로 또는 다수의 통로는 솔비톨, 락토오스 등과 같은 물질을 벽으로부터 삼출시킴으로써 형성될 수 있다. 통로는 제형으로부터 약물을 조절방출시키는 것을 돕기 위해 원형, 삼각형, 사각형, 타원형 등과 같은 임의의 형태를 가질 수 있다. 제형은 서로 떨어져 위치하는 한 개 이상의 통로 또는 제형의 단일 표면 상의 1개이상의 통로와 함께 형성될 수 있다. 통로 및 통로를 형성하기 위한 장치는 미합중국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제4,063,064호 및 제4,088,864호에 기재되어 있다. 삼출에 의해 형성되는 약물 투여용 통로 및 조절되는 기공 형성은 미합중국 특허 제4,200,098호 및 제4,285,987호에 기재되어 있다.

제형의 벽 및 외피는 에어 현탁액 방법을 사용하여 개별적인 단계로서 형성될 수 있다. 이 방법은 에어흐름중에서 약물 형성 격실을 현탁시키고, 텀블링(tumbling)시킨 다음, 벽 형성 조성물로 코팅시키거나 또는 이어서 외피 조성물로 코팅시켜 이들 중 어느 한 조작에서 벽 또는 외피가 층을 형성한 약물 형성 격실에 도포되는 것으로 이루어진다. 에어 현탁액 방법은 장용피 상에 벽을 독립적으로 형성하는데 매우 적합한다. 에어 현탁액 방법은 미합중국 특허 제2,799,241호 및 문헌[J.Am.Pharm.Assoc, 제48권, 451-59 페이지(1959년); 및 ibid, 제49권, 82-4 페이지(1960년)]에 기재되어 있다. 제형 형성 장치는 또한 메틸렌디클로라이드-메탄올 공용매 80/20(w/w)와 같은 각종 용매 및 2.5내지 4%의 고상물을 사용하는 워스터(Wurster®)에어 현탁액 코터로써 벽 형성 조성물로 또는 장용 형성 조성물로 피복될 수 있다. 메틸렌 티클로라이드/메탄올 공용매 87/13(w/w)를 사용하는 에어로마틱(Aeromatic®)에어현탁액 코터를 또한 벽 또는 장용피를 도포하는데 사용할 수 있다. 기타 벽 및 팬 코팅과 같은 지연 코팅 기술을 전달장치를 제공하는데 사용할 수 있다. 팬 코팅 시스템에서, 벽 형성 또는 장용피 조성물은 격실 형성 코어 조성물을 연속 분무시키고, 이어서 회전 팬층에서 텀블링시킴으로써 부착시킬 수 있다. 팬 코터는 또한 보다 두꺼운 벽 또는 보다 두꺼운 장용피를 생성하는데 사용된다. 보다 얇은 벽 또는 장용피를 생성시키기 위해서는 많은 부피의 용매가 공용매로 사용될 수 있다. 최종적으로, 외부 피복된 격실을 갖는 벽을 강제 대기 오븐 중에서 50。C에서 1주동안 건조시켜 제형으로부터 용매를 제거시킨다. 일반적으로 이들 기술에 의해 형성된 벽은 2내지 20mil의 두께를 가지고, 바람직하게는 4내지 10mil의 두께를 갖는다. 외피는 일반적으로 0.5내지 15mil, 통상 0.5내지 7.5mil의 두께를 갖는다.

벽 또는 외피를 제조하는데 적합한 용매의 예에는 벽, 외피 및 최종 전달 시스템 모두에게 악영향을 미치지 않는 무기 및 유기 용매가 포함된다. 용매는 광범위하게는 알콜, 케톤, 에스테르, 에테르, 지방족 탄화수소, 할로겐화 용매, 지환족 용매, 방향족, 헤테로시클릭, 수용성 용매 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 포함한다.

제3도에 나타낸 바와 같은 제형은 건식 과립화 제조 방법에 의해 제조될 수 있다. 건식 방법은 먼저 윤활제를 제외한 모든 조성물 형성 성분들을 혼합하고, 혼합된 성분들을 분쇄 밀을 통과시켜 작은 메쉬 크기로 한 다음 크기화된 분말을 건식 압축기로 이동시키는 것으로 이루어진다. 압축기는 분말을 조밀화시켜 시트 또는 리본으로 압출시키고, 이어서 이들은 크기화 밀을 통과하여 조성물을 재분쇄된다. 조성물은 작은 크기, 전형적으로 20메쉬 이하로 분쇄된다. 최종적으로 건조 윤활제를 첨가하고, 성분들을 블렌드시켜 최종 조성물을 생성시킨다. 이어서, 각 조성물을 이층 정제 프레스에 공급시키면 각 조성물을 균질하게 결합하여 접촉 층들을 형성하고 이는 제형(10)을 구성한다.

다른 제조 방법에서, 제형은 습식 과립화 기술에 의해 제조된다. 습식 과립화 기술에서는 약물 및 성분들을 유기 용매를 사용하여 블렌드시킨다. 먼저, 성분들을 개별적으로 메쉬 스크린을 통해 통과시켜 건조시킨 다음 혼합기 중에서 철저하게 블렌드시킨다. 이어서, 기타 성분들을 과립화 유체 일부분 중에 용해시키고, 나중에 제조한 과립화 용액을 블렌더 중에서 계속적으로 혼합하면서 약물 블렌드에 서서히 첨가한다. 과립화 유체를 습식 블렌드가 생성될 때까지 첨가하고, 이어서 이 습식 덩어리를 20메쉬 스크린을 통해 강제로 통과시켜 오븐 트레이 상에 위치시킨다. 블렌드를 50。C에서 18내지 24시간 동안 건조시킨다. 이어서 건조 과립을 20메쉬 스크린을 사용하여 일정 크기로 하였다. 이어서 윤활제를 스크린을 통해 통과시켜 건조 과립 블렌드에 첨가한다. 과립화물을 블렌더 내에 위치시키고 5내지 10분 동안 혼합시킨다. 이어서 조성물을 약물 코어로 압축시키고, 내부 반투과성 막 벽 및 외피로 피복시킨다.

제1 조성물(19) 및 제2 조성물(20)은 잘 혼합된 개개의 조성물 형성 성분들로부터 제조된다. 예를 들면 제1 조성물은 하기와 같이 제조된다 : 먼저, 제형을 구성하는 각 성분들을 개별적으로 스크리닝시킨 다음 윤활제를 제외한 모두를 함께 블렌드시킨다. 이어서, 균질 블렌드를 무수 에탄올과 같은 용매를 첨가하여 습식 과립화시키고, 습식 성분들은 상기 방법에 의해 균일 블렌드가 얻어질 때까지 혼합한다. 이어서, 습식 블렌드를 스크린을 통해 통과시키고, 건조시켜 용매를 증발시킨다. 생성 과립을 다시 체를 통과시킨다. 이어서, 소량의 미분된 윤활제를 건조 과립에 첨가하고, 윤활제 및 과립을 블렌드시켜 균일 블렌드를 생성시킨다. 이어서, 제1 조성물을 2층 정제 프레스의 호퍼에 공급하고, 제1 조성물을 제1층 조성물로 압착시킨다. 이 방법을 제2 조성물에 대해서도 반복한다. 전형적으로 약 ¼내지 2톤의 압력을 적용시켜 투약형을 얻고, 이를 내부 반투과성막 벽에 이어 외피로 도포시킨다.

하기 실시예는 본 발명을 단지 설명하는 것으로서 어떤 경우에서든 본 발명의 영역을 한정하는 것으로 간주되어서는 안되고, 본 실시예 및 이들의 등가물은 본 발명의 설명 및 수반되는 청구 범위에 비추어

볼 때 약물 전달 분야의 숙련된 자들에게는 자명한 것이다.

[본 발명을 제공하는 실시예의 설명]

[실시예 1]

치료제를 온혈 동물의 장 및 결장에 투여하기 위한 전달 장치를 다음과 같이 제조하였다. : 먼저, 표준 블렌더 중에서 분자량 9,600의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1,000g을 분자량 300,000의 폴리에틸렌 산화물 18,114g과 블렌드시켜 균일한 덩어리를 생성시켰다. 이어서, 폴리비닐피롤리돈 800g을 무수 에틸 알콜 6리터 중에 교반하면서 용해시키고, 모든 폴리비닐피롤리돈이 용해되었을 때, 베클로메타손 디프로피오네이트 86g을 용액에 일정하게 교반하면서 첨가하여 과립화 용액을 얻었다. 이어서, 과립화 용액을 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 산화물 블렌드에 서서히 첨가하고, 알콜 함량을 10리터로 올렸다. 이어서, 습윤 덩어리를 블렌더 중에서 10분 동안 혼합시켰다. 이어서, 습윤 덩어리를 8메쉬 스크린을 통해 통과시켜 습윤 과립을 형성하였다. 습윤 과립을 강제 대기 순환 오븐 중에서 25。C에서 밤동안 건조시켰다. 최종적으로, 오븐 온도를 50。C로 올리고, 계속해서 2시간 동안 건조시켜 남아 있는 에틸 알콜 미량을 제거하였다. 마지막으로, 건조 과립을 20메쉬 스텐레스 스틸 스크린을 통과시키고, 밀폐 용기 중에 보관하였다.

이어서, 제2 조성물을 다음과 같이 제조하였다. : 먼저, 분자량 5,000,000의 폴리에틸렌 산화물 9,705g, 염화 나트륨 4,395g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 750g 및 산화 제2철 150g을 블렌드시켜 균질 블렌드를 생성시키고, 블렌드를 40메쉬 스텐레스 스틸 스크린을 통해 통과시켰다. 스크리닝시킨 입자를 이어서 무수 에탄올로 이루어진 과립화 유체와 블렌드시켜 습윤 블렌드를 생성시킨다. 사용되는 과립화 유체의 총 부피는 약8리터이다. 습윤 덩어리를 15메쉬 크기화스크린을 통해 통과시켜 습윤 과립을 형성하였다. 습윤 과립을 건조 시트에 이동 시키고, 강제 대기 순환 오븐 중에서 25。C에서 16내지 24시간에 걸쳐 건조시켜 과립화 유체인 에틸 알콜을 제거하였다. 건조 과립을 전달 장치의 추가의 처방이 필요할 때까지 밀폐 용기 중에 보관하였다.

이어서, 제1 조성물 및 제2 조성물을 정제화기 중에서 제1층 및 제2 층으로 압축시켰다. 제1 조성물을 제2조성물에 대해 적층시켜 약물-추진 코어를 생성시켰다. 제1 조성물은 베클로메타손 디프로피오네이트 0.4348 줄량%, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 5.0 중량%, 폴리에틸렌 산화물 90.57 중량% 및 폴리비닐피롤리돈 4.0 중량%로 이루어진다. 제2 조성물을 폴리에틸렌 산화물 64.70 중량%, 염화 나트륨 29.30 중량%, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 5.0 중량% 및 산화 제2철 1.0 중량%로 이루어진다.

이어서, 반투과성 벽을 접촉하고 있는 적층된 조성물 주위에 도포시켰다. 벽 형성 조성물은 아세틸 함량이 43.5%인 셀룰로오스 트리아세테이트 97 중량% 및 폴리에틸렌 글리콜 3350 3 중량%로 이루어진다. 벽 형성 용매는 메틸렌 클로라이드 80부(wt/wt) 및 메탄올 20부(wt/wt)로 이루어진다. 벽 형성 조성물은 고상물 3%를 함유한다. 벽 형성 성분들을 용매 중에 용해시키고, 투명한 용액이 얻어질 때까지 교반시켰다. 벽을 아쎌라-코타(Accela-Cota®) 팬 코터 중에서 두께 약 0.076 mm(3mil)로 형성시켰다. 건조시키고, 공용매를 제거시킨 후, 0.23mil의 구멍을 반투과성 벽 중에 레이저로 드릴링시켜 제1의 약물 층과 연결되도록 하였다. 드릴링시킨 시스템을 습도를 50%의 상대 습도로 맞추어 놓은 오븐 중의 개방 된 트레이 상에 50。C에서 24시간 동안 위치시켜 잔류 용매를 제거하였다.

이어서, 외피를 에틸 알콜 95부(wt/wt) 및 증류수 5부(wt/wt)를 함유하는 블렌더 중에서 제조하고, 여기에 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체 90% 및 소수성 화합물 10%로 이루어지고 외피의 고상물은 3%였다.

이어서, 반투과성 벽 도포된 전달 시스템을 에어 현탁액 코터내에 위치시키고, 외피 조성물을 코터에 첨가하여 전달 시스템을 외피로 균일하게 피복시켰다. 외부 도포된 전달 시스템을 코터로부터 제거하여 트레이 상에 위치시키고, 강제 대기 오븐 중에서 50。C에서 24시간 동안 건조시켜 최종 전달 시스템을 얻었다.

[실시예 2]

외피가 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체 75 중량%, 및 소수성 디부틸 프탈레이트 25 중량%로 이루어진 것을 제외하고는 실시예1의 방법을 상기한 바와 가이 모든 단계를 행함으로써 반복하였다. 이 전달 시스템의 경우 시간당 방출량을 제5도에 나타내었는데, 여기서 AGF는 인공 위액이고, AIF는인공 장액이며, 베클로메타손 디프로피오네이트의 양을 30시간에 걸쳐 측정하였다. 인공위액 및 장액은 문헌[The United States Pharmacopoeia, Twentieth Revision, 1105페이지, 1980년 출간]에 알려져 있다.

[실시예 3]

치료제 전달용 전달장치를 다음과 같이 제조하였다 ; 먼저, 분자량 약300,000의 플리에틸렌 옥사이드 22,642.85g 및 분자량 9,500의 히드록시프로필 메틸셀룰로오스1,250g을 35 메쉬 스텐레스 스틸 스크린을 사용하는 핏쯔밀(Fitzmill®)분쇄기를 통해 건식 스크리닝시킨 다음 호바트(Horbart®)블렌더로 이동시켰다. 이어서, 베클로메타손 디프로피오네이트 107.15g을 폴리비닐피롤리돈1000g과 함께 무수 에탄올 중에 용해시켰다. 이 과립화 유체를 서서히 블렌더에 첨가하여 균질 블렌드를 생성시켰다. 이어서, 습윤 블렌드를 8 메수; 스텐레스 스틸 스크린을 사용하는 분쇄기를 통해 통과시켰다. 스크리닝 공정으로부터 생성되는 습윤 과립을 강제 대기 오븐중에서 30。C에서 약 18시간 동안 건조시켰다.

최종적으로, 건조 과립을 16메쉬 스텐레스 스틸 스크린을 사용하는 분쇄기를 통해 통과시켜 약물 베클로메타손 디프로피오네이트를 함유하는 제1조성물을 얻었다.

이어서, 제2조성물을 다음과 같이 제조하였다; 먼저, 분자량 5,000,000의 폴리에틸렌 산화물12,940g, 염화나트륨 5,860g, 분자량 11,300의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1000g 및 산화 제2철 200g을 첨가하고 35 메쉬 스텐레스 스틸 스크린을 사용하는 분쇄기를 통해 통과시켰다. 스크리닝 시킨 입자를 이어서 블

렌더에 이동시키고, 블렌드시켜 잘 혼합된 블렌드를 생성시키고, 블렌딩 성분에 무수 에탄올을 과립화 유체로서 첨가하였다. 이어서, 습윤 블레드를 7메쉬 스텐레스 스틸 스크린을 사용하는 핏쯔밀 분쇄기에 이동시켰다. 이어서, 습윤 과립을 건조 시트에 이동시키고, 강제 대기 순환 오븐중에서 30。C에서 약 18시간 동안 건조시켰다. 건조 과립을 16메쉬 스텐레스 스틸 스크린을 사용하는 분쇄기를 통해 통과시켜 전달 장치로부터 제1조성물을 밀어내기 위한 수단을 포함하는 제2조성물을 얻었다. 이어서 제1조성물 및 제2조성물을 0.48㎝(3/16 in)펀치 및 다이를 사용하는 정재화기 중에서 제1층 및 제2층으로 압축시켰다. 제1조성물은 23㎎으로서, 베클로메타손 디프로피오네이트 0.100㎎, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 1.1666㎎, 폴리에틸렌 산화물 21.1321㎎ 및 폴리비닐피롤리돈 0.9333㎎으로 이루어지고: 제2조성물은 폴리에틸렌 산화물 응집체10,784㎎,염화나트륨 4.8837 ㎎, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 0.8384㎎ 및 산화 제2철 0.1667㎎으로 이루어진다.

이어서, 반투과성 벽을 압축된 적층 조성물 주위에 도포시켰다. 벽 형성 조성물은 아세틸 함량이 43.5%인 셀룰로오스 트리아세테이트 97 중량% 및 폴리에틸렌 글리콜 3350 3 중량%로 이루어진다. 벽 형성 성분은 고상물을 5% 함유하며 메틸렌 클로라이드 80부(wt/wt) 및 메탄올 20부(wt/wt)로 이루어진 공용매 중에 용해시켰다. 벽을 아쎌라-코타® 팬 코터 중에서 코팅 중량 5㎎을 제공하는 두께 약 0.076㎜(3mil)로 형성시켰다. 건조시키고, 공용매를 제거시킨후, 0.25mil의 구멍을 반투과성 벽 중에서 제1조성물에 대해 레이저로 드릴링시켰다.

이어서, 장치가 산성 환경을 통과하는 동안 장치로부터 약물의 방출을 지연시키고, 동시에 외부 유체가 장치로 유입되는 것을 방지하기 위한 수단을 포함하는 바깥쪽의 외벽을 반투과성 벽의 바깥 표면 상에 피복시켰다. 바깥쪽 벽 형성 조성물은 95%에탄올 중에서 코트를 포화시켜 3%고상물을 제공하기 위해 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸 에스테르의 공중합체(Endragit® S-100으로도 알려져 있음) 85 중량% 및 소수성 셀룰로오스 아세틸 프탈레이트 15중량%로 이루어진다.

바깥쪽 벽을 60.96 ㎝(24in)아쎌라-코타® 팬 코터 중에서 도포시켜 3mil(0.076㎜)두께의 벽을 도포하였다.

상기한 방법으로 제조된 전달장치를 50%의 상대 습도에서 48시간 동안 습도 오븐 중에서 건조시켰다. 이어서 전달 장치를 강제 대기 오븐 중에서 50。C에서 추가로 24시간 동안 건조시켰다.

다른 바람직한 실시태양에서 5개의 전달 장치는 2개의 젤라틴 캡슐 중에서 캡슐화되었다. 각 전달 장치는 베클로메타손 디프로피오네이트 0.100㎎(100 ㎍)을 함유하고, 총 전달시스템으 베클로메타손 디프로피오네이트 500㎍을 장 및 결장으로 전달한다.

[실시예 4]

약물 스테로이드가 베클로메타손, 베클로메타손 17-프로피오네이트, 베클로 메타손 21-아세테이트, 베클로메타손 부티레이트 및 베클로메타손 디프로피오네이트 일수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분인 것을 제외하고는 상기한 바와 같은 모든 조건에 따라 실시예 2의 방법을 행하였다.

[실시예 5]

크론병을 치료하기 위한 살리실라조술파피리딘을 함유하는 전달 장치를 제조하였는데, 이때 외피는 셀룰로오스 아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 디아세틸 프탈레이트, 디알킬 프탈레이트, 셀룰로오스 트리아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 소듐 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 에테르 프탈레이트, 셀룰로오스 에스테르 프탈레이트 및 메틸 셀룰로오스 프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 막과 블렌드된 분자량 150,000의 디메틸아미노에틸메타크릴레이트-부틸메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 막으로 이루어진다.

[실시예 6]

약물이 히드로코르티손, 프레드니솔론, 프레드니솔론 포스페이트 및 프레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분이고, 산성 환경중에서 약물 방출을 지연시키고 피막을 통해 물이 흐르는 것을 방지하기 위한 외피가 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸 에스테르의 중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 및 트리메틸암모늄 에틸메타크릴레이트 클로라이드-메탈아크릴레이트-에틸아크릴레이트 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분이고, 이는 셀룰로오스 아세틸프탈레이트, 셀룰로오스 디아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 트리아세틸 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 소듐 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 에테르 프탈레이트, 셀룰로오스 에스테르 프탈레이트 및 메틸셀룰로오스 프탈레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 소수성 성분과 블렌드되는 본 실시예에 따른 약물 전달용 전달 장치를 제조하였다.

[실시예 7]

외피 형성 조성물이 95%에탄오르 중에서 트리메틸암모늄 에틸메타크릴레이트 클로라이드-메틸메타크릴레이트-에틸아크릴레이트의 5:65:3 비율의 공중합체 75중량%, 디부틸 프탈레이트 20 중량% 및 아세틸트리에틸시트레이트 5중량%로 이루어지고, 3%고상물을 제공하며, 약물이 5-아미노살리실산인 것을 제외하고는 앞에서 기술한 제조방법을 따라 실시예 1의 방법을 행하였다.

[본 발명의 수행 방법의 설명]

본 발명의 바람직한 실시태양은 하기(A)내지 (E)단계로 이루어지는, 약물을 조절된 속도로 및 연속적으로 인간의 장관으로 전달하기 위한 방법에 관한 것이다;

(A)(1) 내부 격실을 둘러싸서 형성시키는 내면을 포함하고, 생체액의 통과에 대해 투과성인 조성물로 이

루어진 벽:

(2) 유체가 벽에 접근하는 것을 실질적으로 방지하고, 결과적으로 투여 장치가 위를 통과하는 기간동안 벽을 통해 유체가 통과하여 들어가는 것을 방지하기 위한, 벽의 바깜쪽 표면 상의 피복수단;

(3) 약물을 장으로 전달하기 위한 격실내의 약물 수단;

(4) 약물 수단을 장치로부터 밀어내기 위한 격실 내의 수단; 및

(5) 장치로부터 약물을 전달하기 위한 장치내의 배출수단으로 이루어진 투약 장치를 인간의 위장관으로 경구로 투여하는 단계;

(B) 외피 수단이 벽으로부터 방출되는 단계;

(C)유체가 벽을 통해 격실내로 흡입되어 약물 수단을 투약 제제로 전환시키는 단계;

(D)유체를 벽의 투과성 및 벽을 통한 삼투압 구배에 의해 결정되는 속도로 격실내로 흡입하여 약물 투약 제제를 팽창시켜 장치로부터 밀어내는 단계; 및

(E) 연속적으로 팽창시키는 팽창가능한 수단에 의해 격실로부터 유익한 약물 제제를 운반하여 약물이 배출수단을 통해 일정 기간에 걸쳐 인간의 장관으로 조절된 속도로 치료 유효량 투약되는 단계.

상기 설명들은 본 발명의 바람직한 실시태양을 포함하고 있기 때문에, 여기서 본 발명의 원리에 따라 본 발명의 영역을 벗어나지 않는 각종 변화 및 변형이 행해질 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a)장 및 결장 유체 환경과 접하는 표면으로 이루어지고 적어도 일부분이 유체의 통과에 대해서는 투과성이고 약물의 통과에 대해서는 실질적으로 불투과성인 조성물로 이루어지는 둘러싸는 벽, (b)격실, (c) 격실내의 약물, (d) 약물 전달 장치로부터 약물을 밀어내기 위한 격실내의 추진 수단, (e) 상기 장치로부터 약물을 전달하기 위한 벽내의 배출 수단 및 (f) 상기 장치로부터 약물의 전달을 지연시키기 위한, 상기 환경과 접하는 벽의 표면과 접촉하는 외부 장용피로 이루어진, 약물을 장 및 결장 유체 환경으로 전달하기 위한 장치에 있어서, (g) 주위 환경중에 존재하는 유체가 외부 장용피(f)를 통과하여 들어가는 것을 실질적으로 방지하기 위한 외부 장용피(f)중 소수성 화합물 1 내지 50중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 전달장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 유체환경이 산성인 약물 전달장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 외부 장용피(f)중의 1내지 50중량%가 소수성 화합물(g)로 대치되어 외부 장용피(f)가 소수성 화합물(g)로 포화된 약물 전달 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약물이 베클로메타손, 베클로메타손 모노에스테르, 베클로메타손 디에스테르, 베클로메타손 아세테이트, 베클로메타손 부티레이트, 베클로베타손 벨레레이트, 베클로메타손 피로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트 및 베클로메타손 디발레리아네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 전달장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 약물이 히드로코르티손, 프레드니솔론, 프레드니솔론 포스페이트, 프레드니손, 프레드니솔론 메타술포벤조에이트 및 프레드니솔론 소듐 포스페이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 스테로이드인 약물 전달장치.

청구항 6

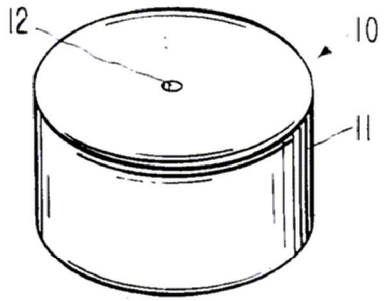
제1항에 있어서, 상기 약물이 살리실라조술파피리딘인 약물 전달장치.

청구항 7

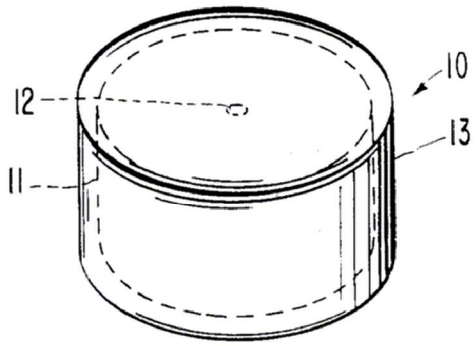
(a) 적어도 일부분이 유체의 통과에 대해 투과성인 조성물로 이루어진 둘러싸는 벽, (b) 격실, (c) 약물을 함유하고, 약물 전달장치로 유입되는 유체 존재하에 투약가능한 제제를 형성하는, 격실내의 제1조성물, (d) 상기 장치로부터 제1조성물을 밀어내기 위한 수단으로 이루어진, 격실 내의 제2조성물, (e) 상기 장치로부터 약물을 전달하기 위한 벽내의 1개이상의 배출통로 및 (f) 상기 장치로부터 약물의 전달을 지연시키기 위한 사용환경과 접하는 벽 상의 외부 장용피로 이루어진, 약물을 사용되는 장 및 결장 유체 환경으로 전달하기 위한 장치에 있어서, (g) 유체가 외부 장용피(f)를 통과하여 들어가는 것을 실질적으로 방지하기 위한, 과도한 외부 장용피(f)내 용해도로 외부 장용피(f)중에 블렌드된 소수성 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약물전달장치.

도면

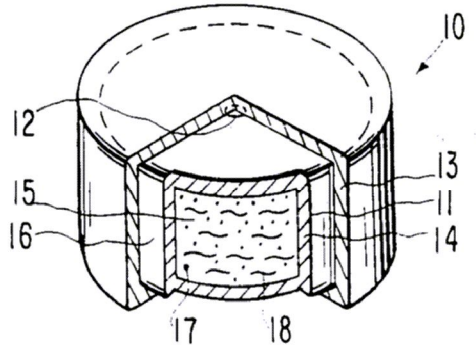
도면1



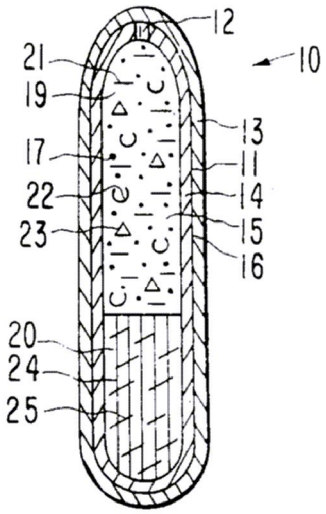
도면2



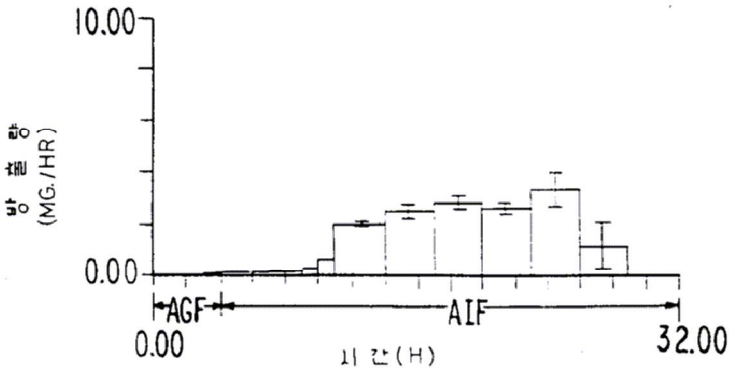
도면3



도면4


12
10
21
19
13
17
11
22
14
23
15
16
20
24
25

도면5


10.00
0.00
방출량 (MG./HR)
AGF
AIF
0.00
32.00
시간(H)