(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/00

(45) 공고일자 1999년05월01일
(11) 등록번호 10-0183058
(24) 등록일자 1998년12월15일

(21) 출원번호	10-1993-0702246	(65) 공개번호	특1993-0702957
(22) 출원일자	1993년07월29일	(43) 공개일자	1993년11월29일
번역문제출일자	1993년07월29일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 92/00635	(87) 국제공개번호	WO 92/13521
(86) 국제출원일자	1992년01월27일	(87) 국제공개일자	1992년08월20일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 핀란드 일본 대한민국 노르웨이 미국		
(30) 우선권주장	648,270 1991년01월30일 미국(US)		

(73) 특허권자 앨자 코포레이션 에드워드 엘.만델
미합중국 94303-0802 캘리포니아주 팔로 알토 페이지 밀 로드 950
(72) 발명자 왕 패트릭 에스.-엘.
미합중국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 코넬 스트리트 2030
테우웨스 펠릭스
미합중국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 팔렌 리프 레인 1634
라르센 스티븐 디.
미합중국 94568 캘리포니아주 베틀렌 드라이브 11732
(74) 대리인 주성민

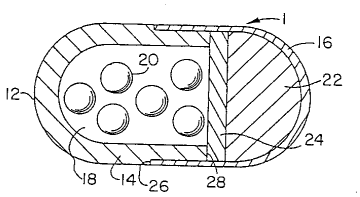
심사관 : 이미정

(54) 지연된 약물 전달을 위한 삼투장치

요약

본발명은 사용되는 유체 환경으로 활성 약물(20)의 초기 지연 전달을 위한 유체-흡수 투여 장치(1) 및 이 투여장치를 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 투여 장치는 서로 미끄러져 겹쳐질 수 있는 배열로 된 제1 벽면(14)과 제2벽면(16)을 갖는, 사용되는 환경에서 그의 원상태를 유지하고 있는 하우징(12); 하우징에 의해 둘러싸여 한정되는 내부영역(18); 내부영역에 있는 적어도 하나의 활성약물 제형(20); 확장수단(22) 및 사용되는 환경에 노출된 후에 사용되는 환경으로 활성약물 제형(20)을 노출시키는, 하우징의 제1벽면과 제2벽면(14, 16)을 분리시키기 위한 내부영역에 있는 간막이층(24)으로 이루어진다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

지연된 약물 전달을 위한 삼투장치

[발명의 분야]

본 발명은 활성 약물의 지연된 전달에 관한 것이다. 좀더 구체적으로는, 초기 지연후에 사용되는 생물학적 환경으로 활성 약물을 투여하기 위한 삼투현상에 의해 활성화되는 장치에 관한 것이다.

[발명의 배경]

치료학적 활성 약물의 전달을 위한 삼투성 투여 장치는 업계에 잘 알려져 있다. 그러한 장치는 수 시간, 수 일 또는 수 개월에 걸쳐 사용되는 환경으로 약물을 전달하기 위해 확장 수단을 사용한다. 확장 수단은 액체를 흡수하여 확장하고, 조절된, 통상은 일정한 방식으로 장치의 내부로부터 유익한 약물 제제가 방출

되도록 작용한다. 삼투성 확장 수단은 조절된 방식으로, 통상은 비교적 느리게, 그리고 일정시간에 걸쳐 약물을 전달하기 위해 사용된다. 따라서, 이러한 장치들은 신속 방출이 뒤따르는 약물의 초기 방출, 또는 한번에 모든 약물 또는 약물을 포함하는 모든 제형이 사용되는 환경으로 실질적으로 동시에 방출되는 것을 지연시키기 위해 일반적으로 사용되지는 않는다.

약물의 초기 방출을 지연시키는 것은 전에는 주로 약물 또는 약물을 포함하는 제제를 젤라틴과 같은 용해되기 쉬운 또는 생물학적으로 침식되기 쉬운 피복층으로 피복함으로써 이루어졌는데 이 피복층은 사용되는 환경에서 용해 또는 침식되어 약물이 이용되도록 한다. 지연된 초기 방출은 용해성 또는 침식성 매트릭스내에 약물을 분산시킴으로서도 달성되었다. 그러나, 이러한 시스템들은 대개 신뢰할만하지 못하며 침식 또는 용해의 다양성 및 상대적 조절의 곤란성 때문에 그 방출이 고도의 정확성으로 조절되지 않는다.

초기 방출의 지연을 위한 최근의 장치에 대해서는 EP-A-0 384 642에 개시되어 있다. 이 장치는 분리될 수 있는 두 개의 조각으로 이루어져 있고 물민감성 물질을 포함한다. 장치로부터의 활성 약물의 방출은 물민감성 물질이 젖으면 확장하여 장치의 내부벽에 가해질 적극적(positive) 압력을 일으키고, 이것이 장치의 두 조각이 분리되도록 함으로써 이루어진다. 그러나, 이러한 시스템은 두 조각이 서로 밀쳐질 때 전체 장치의 내부 부피가 증가하게 되고 이것이 환경과 장치 내부 사이에 소극적(negative) 압력 경도를 생기게 하고 진공을 생성하여 결국 환경으로부터 유체가 장치내로 유입되는 결과를 낳게 된다. 이러한 시스템은 장치 내에 있는 활성 약물이 희석 또는 오염되지 않아야 될 때 또는 활성 약물이 유체에 민감하여 유체에 노출되는 경우 깨어지거나 약효를 상실하게 될 때 특히 문제가 된다. 이 시스템의 또다른 단점은 물민감성 물질이 활성약물과 접촉하고 있어서 물민감성 물질이 젖게 되면 활성약물이 유체와 접촉하게 되는 점이다.

따라서, 신뢰할만하며 증대된 정확성을 가지고 특정 간격후에 약물을 전달하도록 계획할 수 있는, 사용되는 환경으로 활성 약물의 지연된 초기 방출을 제공할 수 있는 개선된 방법 및 시스템에 대한 필요가 계속적으로 있어 왔다.

[발명의 요약]

본 발명은 사용되는 유체 환경으로 활성 약물의 초기 지연 전달을 위한 유체-흡수 투여 장치에 관한 것이다. 이 투여 장치는 상호간에 미끄러져 겹쳐지는 배열로 된, 제2벽면내에 맞추어지도록 조절된 개방말단을 갖는 제1벽면과 적어도 한부분은 반투과성 조성물로 된 하나 또는 두개의 제2벽면을 가지며 사용되는 환경에서 원상태를 그대로 유지하는 하우징(housing); 하우징의 제1 및 제2 벽면들에 의해 둘러싸여 한정되는 적어도 하나의 내부영역; 제1벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있는 적어도 하나의 활성약물 제제; 제2벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있는 확장 수단; 확장 수단과 제1벽면의 개방 말단사이에 있는 간막이층; 및 사용되는 환경에 노출된 후 하우징의 제1벽면과 제2벽면을 분리시키기 위해 간막이층을 통해 확장수단의 추진력을 수용하기 위한, 내부 영역으로 돌출된 제1벽면의 릿지로 이루어진다.

본 발명은 또한 사용되는 유체 환경으로 활성약물의 초기 전달을 지연시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은, (a) 본 발명의 투여 장치를 사용되는 환경속에 배치하는 단계, (b) 투여장치의 하우징의 적어도 한 부분을 통해 유체가 흡수되도록 하고 그로인해 확장 수단이 확장하여 간막이층에 압력을 가하도록 하고, 이 간막이층이 제1벽면의 릿지상에 압력을 가하는 단계, 및 (c) 확장수단의 부피증가에 의해 간막이층을 이동시키고 이 간막이층이 릿지에 압력을 가하고 그로인해 장치의 하우징의 미끄러지도록 연결되어 있는 제1벽면과 제2벽면이 서로 밀쳐 분리되어 활성약물 제제를 환경에 노출시켜 투여장치로부터 활성약물을 전달하는 것으로 이루어진다. 환경내에서 지연시기 동안 활성약물을 포함하는 저장소의 부피는 일정하게 유지되므로 환경과 저장소 내부사이의 압력 경도는 무시할만하다. 결과적으로, 압력에 의해 저장소로 유입되는 환경 유체의 순 유입량은 극소수여서 활성약물은 오염되지도 희석되지도 않는다.

본 발명은 또한 사용되는 유체 환경으로 제2활성약물의 지연성, 파동성 전달과 함께 제1활성약물의 즉시 및 지속적 전달을 위한 유체-흡수 투여장치에 관한 것이다.

[도면의 간단한 설명]

도면들은 일정한 비율로 작성된 것은 아니지만 본 발명의 다양한 실시 태양들을 나타낸다. 동일한 번호는 동일한 구조를 나타낸다.

제1도는 밀폐된 형태 또는 사용되는 환경내에 배치되기 전에 준비된 형태인 본 발명의 한 실시태양에 의한 장치의 단면도이다.

제2도는 사용되는 환경내에 배치되어 활성화된 후 작동된 제1도의 장치로서 활성약물의 제제를 환경으로 방출하기 위해 개방된 장치를 보여준다.

제3도는 활성약물의 다른 형태의 제제를 포함하는 제1도의 장치의 단면도이다.

제4도는 밀폐된 또는 준비된 형태의 본 발명의 다른 실시태양의 단면도이다.

제5도는 다파동(multi-pulse) 투여장치에 관한 본 발명의 또다른 실시태양의 단면도이다.

제6도는 복수약물 및(또는) 다파동 투여장치에 관한 본 발명의 한 실시태양의 단면도이다.

제7도는 약물의 초기신속전달을 위한 적재투여수단(loading dose)을 포함하는 본 발명의 한 실시태양의 단면도이다.

제8도는 약물의 적재투여수단을 포함하는 본 발명의 또다른 실시태양의 단면도이다.

제9도는 한 활성약물은 조절된 방식으로 지속된 시기동안 전달되고 제2의 활성약물은 초기지연시기 후에 전달되는 본 발명의 또다른 실시태양의 장치로서 사용되는 환경에 배치되기 전의 밀폐된 형태로 도시된 장치의 단면도이다.

제10도는 활성화된 후 장치가 제2의 활성 약물을 방출하기 위해 개방되었을 때의 한 시점에서의 상태를

나타내는 제9도의 실시태양의 단면도이다.

제11도는 세로로 배열된 두개의 반쪽으로 이루어진 제1벽면을 가진 본 발명의 또다른 실시태양의 부분 단면도이다.

제12a 및 12b도는 9-9선을 따라 제11도의 실시태양의 제1벽면을 관통한 도면이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 사용되는 유체 환경으로의 활성약물제제의 초기지연전달에 유용한 장치를 제공하는 것으로 이 투여장치로부터 약물제제의 전달은 한번 시작되면 지속된 시기이상 계속되기보다는 신속히 완료된다. 지속된 시기(prolonged period time)란 수 시간, 수 일, 수 주 또는 수 개월과 같이 어떤 확장된 시기를 의미한다. 반면, 본 발명에서의 전달장치는 모든 활성약물제제(이 제제는 즉시방출 제형 또는 조절방출 제형중 하나가 될 수 있다.)를 사용되는 환경으로 실질적으로 동시에 도입시켜 초기지연시기 후에 실질적으로 한번에 노출시키도록 고안되어 있다.

여기에 사용된 치료학적으로 효과적인 양 또는 비율이라는 용어는 원하는 치료적, 때로는 유익한 결과를 얻기에 필요한 활성약물의 양 또는 비율을 말한다.

본 발명의 투여장치는 예를들면 인간이나 다른 동물에서 사용될 수 있다. 사용되는 환경은 유체환경으로 위, 장관, 또는 복막이나 질같은 체강으로 이루어질 수 있다. 하나의 투여장치 또는 다수의 투여장치들이 치료과정 중에 치료대상에게 투여될 수 있다.

제1도는 본 발명에 따른 전달장치의 바람직한 실시태양을 단면도로서 도시한다. 도시된 장치는 밀폐된 형태 또는 사용되는 환경에 배치되기 전의 준비된 형태이다. 투여장치(1)는 제1벽면(14)과 제2벽면(16)으로 구성된 하우징(12)으로 이루어져 있다. 제1벽면(14)과 제2벽면(16)은 상호간 미끄러져 겹쳐지는 배열로 되어 있다. 하우징(12)은 내부영역(18)을 둘러싸서 한정한다. 제1벽면(14)은 내부영역(18)에서 활성약물 제제를 포함하는 부분을 둘러싸는데, 본 실시태양에서 상기 제제는 다수의 활성약물 제형(20)으로 되어 있다. 제2벽면(16)은 내부영역(18)에서 공간을 점유하고 확장하기 위한 확장 수단(22)을 포함하는 부분을 둘러싸고 있다. 제2벽면(16)은 또한 간막이층(24)을 포함하고 있는데, 이 층(24)은 약물제제(20)와 확장 수단(22) 사이에 위치한다. 간막이층(24)은 바람직한 본 실시태양에서 실질적으로 유체에 불투과성인 조성물로 이루어지고 약물제제를 포함하는 내부영역(18)부분으로 확장 수단에 존재하는 유체의 이동을 제한하는 작용을 한다. 간막이층(24)은 기본적으로 활성약물 제제와 확장 수단층의 원상태를 유지하는 작용을 한다. 부가적으로 그리고 중요하게는, 간막이층(24)은 확장 수단(22)에 의해 발생된 확장 추진력이 두 벽면을 분리시키기 위해 제1벽면(14)에 직접적으로 적용되도록 보장하는 작용을 한다. 따라서, 간막이층(24)은 제1벽면(14)에 대해 추진력을 전달하기에 충분한 정도의 세기, 두께 및 강도를 가져야 한다.

제1벽면(14)은 제2벽면(16)의 개방말단을 미끄러지듯이 수용하여 맞물리도록 하는 수용수단(26)을 형성하는 오목한 외부 가장자리를 갖는 개방말단을 갖는다. 두 벽면은 각자의 개방말단에서 크기가 꼭 맞으며 그들 사이에서 마찰 접합부(friction fit)를 형성한다. 발생된 마찰은 확장수단의 활성화 전에 두 벽면을 함께 유지시키기에는 충분하지만 확장 추진력이 발휘될 때 두 벽면이 서로 미끄러져 분리되지 못하게 할 정도로 크지는 않다. 제1벽면(14)과 제2벽면(16)은 밀폐되고 연속적인 외부벽이 있는 형태로 완전히 겹쳐질 수 있다. 제1벽면(14)의 개방말단은 제2벽면(16) 내에 맞도록 조절된다. 제1벽면(14)의 개방말단의 바닥 가장자리는 내부영역(18)속으로 돌출된 플랫트폼 또는 릿지(28)을 제공한다. 릿지(28)는 간막이층(24)을 경유하는 확장 수단(22)의 추진력을 수용하고 두 벽면의 분리를 일으키기 위해 조절된다.

작용시에는, 확장 수단(22)이 사용되는 환경으로부터 제2벽면(16)을 통해 유체를 흡수할 때 확장되어 간막이층(24)을 밀어 간막이층이 내부영역(18)안으로 미끄러져 들어가도록 한다. 간막이층(24)은 움직여 들어가 릿지(28)를 접촉하게 되고 릿지(28)를 밀고 결국 제1벽면(14)을 밀게되어 확장 수단(22)이 확장을 계속할 때 제2벽면(16)으로부터 제1벽면(14)이 미끄러져 분리되도록 한다. 이것이 두 벽면을 분리시켜 활성약물 제형(20)이 제2도에 도시된 바와같이 사용되는 환경으로 노출되도록 한다.

제2도는 사용되는 환경내에 배치됨으로써 장치가 활성화된 후에 작동된 제1도의 투여장치를 예시한다. 제2도는 실질적으로 동시에 모든 활성약물 제형(20)을 환경으로 방출하기 위해 개방된 장치(1)를 보여준다. 제1벽면(14)은 환경으로부터 유체를 흡수한 결과 크기가 확장된 확장 수단(22)의 확장 추진력에 의해 제2벽면(16)으로부터 분리되게 된다. 제2도에 있는 화살표는 제1벽면(14)의 개방말단을 통해 내부영역(18)으로부터 나와 환경과 통하게 된 활성약물 제형(20)의 존재를 가리킨다.

제1벽면(14)은 반투과성인 조성물, 즉 유체에 대해서는 투과성이지만 활성약물 및 투여 장치에 포함된 다른 성분들에 대해서는 불투과성인 조성물로 구성되거나, 또다른 방법으로 유체, 약물 및 다른 성분들의 교환에 대해 불투과성인 조성물로 구성될 수 있다. 활성약제나 활성약물 제형이 사용되는 환경에 있는 외부 유체로부터 유입된 유체에 민감한 때에는 제1벽면(14)이 약물이나 제형을 실질적으로 보호하는 수단으로 작용하기 위해 외부 유체의 진입에 불투과성인 것이 바람직하다.

확장 수단(22)이 외부 유체를 흡수함으로써 작용하기 때문에 적어도 확장 수단(22)에 인접한 부위에 있는 제2벽면(16)은 투과성이거나 반투과성이어야 한다. 즉, 투여장치(1)에 포함된 다른 성분들의 통과에 대해서는 실질적으로 불투과성인 반면 유체의 통과에 대해서는 투과성이어야 한다.

벽면(14)과 벽면(16)은 예를들면 가소제와 같은 부가 성분을 임의로 포함할 수 있다. 부가제 뿐만 아니라 벽면(14)과 벽면(16)에 사용하기에 적당한 불투과성 및 반투과성 조성물은 업계에 공지되어 있으며, 미국 특허 제4,874,388호에 이들의 예들이 개시되어 있고 이 특허의 전 개시사항은 참조로서 여기에 삽입한다.

벽면(14)과 벽면(16)으로 이루어진 하우징(12)은 비독성이고, 생물학적으로 불활성이며, 생체 조직에 비알레르기성 및 비자극성이며, 그의 물리적, 화학적 상태를 유지하고 있다. 즉, 하우징(12)은 투여 시기동안 사용되는 환경에서 침식되거나 분해되지 않는다. 하우징(12)이 의도하는 용도에 필요한 기간동안만 불용성이고 그 후에는 그 장치의 환경에서 용해되어 버리는 것은 본 발명의 범위내에 속하는 것이다. 따라서, 환경이나 용해방식에 의해 또는 사용되는 위치에서 영향받지 않거나, 의도하는 용도에 필요한 기간동

안에는 약간 용해되고 그의 활성약물이 방출된 후에는 사용되는 위치에서 문제성있는 잔류물이나 빈 용기를 남기지 않은 채 용해되거나 침식되는 그러한 투여 장치가 본 발명이 의도하는 바이다.

본 발명의 투여 장치로부터 활성약물을 방출시키기 위해 제1 및 제2벽면을 분리시키는 작용을 하는 확장수단 또는 확장될 수 있는 추진수단(22)은 비독성, 비알레르기성 및 생물학적으로 불활성이다. 바람직한 하나의 실시태양에서 확장 수단(22)은 삼투폴리머로 이루어진다. 삼투폴리머는 물 및 수용성 생물학적 유체와 상호 반응하여 평형상태로 팽창 내지 확장한다. 삼투폴리머는 유체에서의 팽창 및 흡수한 유체의 상당량을 폴리머 구조내에 보유하는 능력을 발휘한다. 다른 바람직한 실시태양에서 확장 수단(22)은 삼투제(osmagent)이다. 삼투제는 삼투적으로 효과적인 용질로 알려져 있고 또한 삼투적으로 효과적인 화합물로 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있는 삼투제는 반투과성, 즉 유체 투과성 벽을 통해 삼투압 경도를 발휘할 수 있는 무기 및 유기 화합물을 포함한다. 또다른 바람직한 실시태양에서는 확장 수단(22)은 삼투폴리머내에 분산된 삼투제로 이루어진다. 확장 수단(22)은 정제 또는 피막층, 또는 다수의 정제나 피막층으로 구성될 수 있고, 또는 제2벽면(16)내로 압착될 수도 있다. 삼투제 또는 삼투폴리머는 정제 피복층 및 벽면(16)으로 압착되었을 때 입자, 결정, 펠렛, 과립등의 적당한 형태를 취할 수 있다. 삼투제 및 삼투폴리머는 업계에 공지되어 있으며 예를들면, 미국특허 제3,865,108, 4,002,173, 4,207,893, 4,327,725 및 4,612,008호에 기술되어 있다.

본 발명의 몇몇 실시태양에 존재하는 활성약물 제제와 확장 수단사이에 있는 간막이층(24)은 확장 수단에 의해 발생된 힘을 제1벽면(14)에 전달하고, 활성약물 제제와 확장수단의 분리된 상태를 유지시키고, 활성약물 제제와 확장 수단사이에 유체의 통과를 제한하는 수단이다. 간막이층(24)으로 유용한 대표적 물질들은 업계, 예를들면 미국특허 제4,874,388호에 알려져 있다.

여기에 사용된 활성약물 제제라는 용어는 액체, 고체, 반고체 또는 열민감성 조성물로서, 일반적으로는 운반물질내에서 및 부가 불활성 성분없이 또는 함께 전달될 활성약물로 이루어진다. 부가적으로 이 용어는 투여장치내에서 감싸지는 동안 물리적 구성 및 화학적 원상태를 유지할 수 있는 활성약물로 이루어진 제형도 포함할 수 있다. 이것들은, 제한없이, 밀도요소(density element)가 있는 또는 없는 정제; 매트릭스 정제; 구체; 펠렛 및 길게 늘인 정제; 캡슐; 미국특허 제3,845,770에 기술된 것과 같은 기본적인 삼투성 펌프; 미국특허 제3,995,631, 4,034,756 및 4,111,202에 기술된 것과 같은 미니 삼투성 펌프; 미국특허 제4,320,759 및 4,449,983에 기술된 것과 같은 푸시-풀(push-pull) 및 푸시-멜트(push-melt) 삼투성 펌프로서 언급된 멀티 챔버 삼투성 시스템을 포함한다. 상기 모든 특허들을 참조로서 삽입한다.

여기에서 약학적으로 허용되는 유용한 운반체는, 예를들면, 업계에 알려진 완충제, 점도 조절 매체, 계면활성제, 염료, 투과 강화제, 프로테이나제 억제제, 또는 다른 제제 성분 및 부가제와 같은 하나의 성분 이상으로 이루어질 수 있다. 운반체는 하나 이상의 활성약물을 포함할 수 있다. 활성약물 제제는 침식 및 분해할 수 있고 예를들면, 왁스 제제, 고형 코어나 정제등의 형태일 수 있다. 이 제제는 유체에 노출되었을 때 즉시 용해될 수 있으며 침식을 조절하기 위한 부형제의 존재 또는 부존재하에 서서히 침식될 수 있다.

활성약물 제제는 특정한 약물 전달 프로파일을 제공하기 위해 여러가지 방법으로 고안될 수 있다. 하나의 실시태양에서 제제는 환경유체에서 서서히 분산될 수 있는 생물학적으로 허용될 수 있는 고체 계면활성제를 함유한다. 다른 실시태양에서는, 제제가 환경에서 침식되기 쉽게 하기 위해서 유체-불용성 왁스와 계면활성제를 포함한다. 또 다른 실시태양에서는, 제제는 발포성이며 고르게 분산된 형태로 약제전달을 제공할 수 있다. 이것은 사용되는 환경에서 산의 존재하에 이산화탄소를 방출할 수 있는 고체 염기성 화합물을 첨가함으로써 달성된다. 적당한 염기성 화합물은 미국특허 제4,265,874호에 개시되어 있다. 다른 실시태양에서는 제제가 확장 수단(22)과 관련하여 위에서 기술한 것과 같은 삼투성 약물 또는 용질을 포함하여, 환경 유체와 접촉하게 되었을 때 즉시 용해된다. 또다른 실시태양에서는 약물 제제는 약물과 열반응성 조성물로 구성될 수 있다. 이런 방식으로, 제제는 21℃ 및 이 온도의 몇도 내인 상온에서 고체같은 성질을 발휘하며 포유동물 체온인 37℃ 내지 이 온도 근처 몇도내에서 녹는점을 갖는다. 여기에 사용된 열반응성이라는 용어는, 바람직한 실시태양에서 31℃까지의 온도에서는 고체 또는 고체같은 성질을 발휘하고 31℃이상의 온도에서, 대개는 31℃ 내지 45℃의 온도에서 열에 의해 동요되었을 때 유체, 반고체 또는 점성이 있게되는 약물 전달 조성물의 물리-화학적 성질을 나타낸다. 활성약물 전달물질 및 부형제로서 유용한 적당한 물질은 당업계에 공지되어 있고 예를들면, 미국특허 제4,595,583 및 4,874,388호에 개시되어 있다.

활성약물(active agent) 및 약제(drug)라는 용어는 상호 교환적으로 사용될 수 있으며 치료적, 때로는 유익한 효과를 제공할 수 있는 약물, 약제, 화합물, 조성물 및 이들의 혼합물을 뜻한다. 이것은 사용되는 환경을 유익하게 하는 모충박멸제(pesticide), 제초제, 살균제(germicide), 살생제(biocide), 살조제(algicide), 살서제(쥐약), 살진균제(fungicide), 살충제(insecticide), 항산화제, 식물성장 촉진제, 식물성장 억제제, 보존료, 항보존료, 소독제, 멸균제, 촉매, 화학 반응물질, 발효제, 음식, 음식 첨가물, 영양제, 화장품, 약제, 비타민, 불임제(sex sterilants), 수정 억제제, 수정 촉진제, 미생물 약화제(microorganism attenuators), 및 사용되는 환경을 유익하게 하는 다른 약물들을 포함한다. 여기에 사용된 것으로서, 상기 용어는 온혈 포유 동물, 사람 및 영장류; 조류; 고양이, 개, 양, 염소, 소, 말 및 돼지 같은 가축 또는 농장 동물; 쥐, 토끼 및 기니아 피그같은 실험동물; 어류; 파충류; 야생동물; 기타 등을 포함하는 동물에서 국소적 또는 전신 효과를 생성시키는 생리적 또는 약리학적으로 활성인 물질을 더 포함한다. 전달되어질 수 있는 활성약제는, 제한없이, 말초신경계, 아드레날린 수용체, 콜린 수용체, 골격근, 심혈관계, 평활근, 혈액순환계, 종관 부위, 신경종말기 접합 부위(neuroeffector junctional site), 내분비 및 호르몬계, 면역계, 생식계, 근육계, 오토코이드계, 소화 및 외분비계, 히스타민계 및 중추신경계에 작용하는 약제를 포함하는 무기 및 유기 화합물을 포함한다. 적당한 약물은, 예를들면, 단백질, 효소, 호르몬, 폴리뉴클레오티드, 핵단백질, 다당류, 당단백질, M. 지방단백질, 폴리펩티드, 스테로이드, 수면제 및 진정제, 신경 강화제, 신경안정제, 항경련제, 근육 이완제, 항파킨슨제, 진통제, 소염제, 국소마취제, 근육 수축제, 항생제, 항말라리아제, 피임제를 포함하는 호르몬제, 교감신경 흥분제, 생리적 효과를 유발하는 폴리펩티드 및 단백질, 이뇨제, 지방 조절제, 안드로겐 억제제, 구충제, 종양제, 항종양제, 저혈당제, 영양제 및 첨가제, 성장 보충제, 지방, 안약, 항장염제, 전해질 및 진단시약으로부터 선택되어질 수 있다.

본 발명에서 이용할 수 있는 유익한 약물의 예로서는, 프로클로르페라진 에디실레이트, 황산제일철, 아미노카프린산, 메카밀아민 히드로클로라이드, 프로카인아미드 히드로클로라이드, 암페타민 술페이트, 메탐페타민 히드로클로라이드, 벤즈페타민 히드로클로라이드, 이소프로테레놀 술페이트, 펜메트라진 히드로클로라이드, 베타네콜 클로라이드, 메타콜린 클로라이드, 필로카르핀 히드로클로라이드, 아트로핀술페이트, 스코폴아민 브로마이드, 이소프로프아미드 아이오다이드, 트리디헥세틸 클로라이드, 펜포르민 히드로클로라이드, 메틸페니데이트 히드로클로라이드, 테오필린 콜리네이트, 세팔렉신 히드로클로라이드, 디페니돌, 멕클리진 히드로클로라이드, 프로클로르페라진 말레이트, 페녹시벤즈아민, 티에틸페라진 말레이트, 아니신디온(anisindione), 디페나디온 에리트리틸 테트라니트레이트, 디곡신, 이소플루로페이트, 아세타졸아민, 메타졸아민, 벤드로플루메티아지드, 클로르프로프아미드, 톨라즈아미드, 클로르마디논 아세테이트, 페나글리코돌, 알로푸리놀, 알루미늄 아스피린, 메토트렉세이트, 아세틸 술피족사졸, 에리트로마이신, 히드로코티손, 히드로코티코스테론 아세테이트, 코티손 아세테이트, 덱사메타손 및 베타메타손 같은 그의 유도체, 트리암시놀론, 메틸테스토스테론, 17β-에스트라디올, 에티닐 에스트라디올, 에티닐 에스트라디올 3-메틸 에테르, 프레드니솔론, 17β-히드록시프로게스테론 아세테이트, 19-노르-프로게스테론, 노르게스트렐, 노르에틴드론, 노르에티스테론, 노르에티에데론, 프로게스테론, 노르게스테론, 노르에티노드렐, 아스피린, 인도메타신, 나프록센, 페노프로펜, 설린닥, 인도프로펜, 니트로글리세린, 이소소르비드, 디니트레이트, 프로프라놀롤, 티몰롤, 아테놀롤, 알프레놀롤, 시메티딘, 클로니딘, 이미프라민, 레보도파, 클로르프로마진, 메틸도파, 디히드록시페닐알라닌, 테오필린, 칼슘 글루코네이트, 케토프로펜, 이부프로펜, 세팔렉신, 에리트로마이신, 할로페리돌, 조메피락, 페러스 락테이트, 빈카민, 디아제팜, 페녹시벤즈아민, 딜티아젬, 밀리논, 캅토프릴, 만돌, 쿠안벤즈, 히드로클로로티아지드, 라니티딘, 플루르비프로펜, 펜부펜, 플루프로펜, 톨메틴, 알클로페낙, 메페나믹, 플루페나믹, 디푸니살, 니모디핀, 니트렌디핀, 니졸디핀, 니카르디핀, 펠로디핀, 리도플라진, 티아파밀, 갈로파밀, 암로디핀, 미오플라진, 리지노프릴, 에날라프릴, 캅토프릴, 라미프릴, 엔들라프리에이트, 파모티딘, 니자티딘, 수크랄페이트, 에틴티딘, 테트라톨롤, 미녹시딜, 클로르디아제폭사이드, 디아제팜, 아미트립틸린, 및 이미프라민이 있다. 상기 예들 외에도, 인슐린, 콜히친, 글루카곤, 갑상선 자극 호르몬, 부갑상선 및 뇌하수체 호르몬, 칼시토닌, 레닌, 프로락틴, 부신피질 자극 호르몬, 향갑상선성 호르몬, 여포 자극 호르몬, 융모 성선 자극 호르몬, 성선자극호르몬 방출 호르몬, 소 성장촉진 호르몬, 돼지 성장촉진 호르몬, 옥시토신, 바소프레신, 프로락틴, 소마토스타틴, 리프레신(lypressin), 판크레오지민, 황체 형성 호르몬, LHRH, 인터페론, 인터루킨, 인간 성장 호르몬, 소 성장 호르몬 및 돼지 성장 호르몬 등과 같은 성장 호르몬, 프로스타글란딘과 같은 수정 억제제, 수정 촉진제, 성장 인자, 및 인간 이자 호르몬 방출 인자등을 포함하는 단백질 및 펩티드가 있는데, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 장치에서 하나 이상의 활성약물이 활성약물 제제에 포함될 수 있고 약물 또는 약제라는 용어의 사용이 어떠한 방식으로든 둘 또는 그 이상의 이러한 약물 또는 약제의 사용을 배제하지 않는다고 이해되어야만 한다.

약물들은 비전하성 분자, 분자성 착물의 구성성분 또는 비자극성이며 약학적으로 허용되는 염과 같은 다양한 화학적 및 물리적 형태일 수 있다. 체내 pH, 효소등에 의해 용이하게 가수분해될 수 있는 (에테르, 에스테르, 아미드 등과 같은) 약물의 단순 유도체들도 사용될 수 있다.

전달 장치에 사용된 활성 약물의 양은 전달되는 위치에서 원하는 결과를 얻기 위해 치료학적으로 유효한 약물의 양을 전달하기에 필요한 만큼의 양이 될 것이다. 실제로 이 양은 특정 약물, 전달 위치, 조건의 정도, 및 원하는 치료적 효과에 따라 다양하게 변할 것이다. 따라서, 장치내에 삽입될 치료학적으로 효과적인 활성약물의 양에 대한 특정범위를 한정하는 것은 실질적이지 못하다.

제3도는 본 발명의 투여장치(1)의 또다른 실시태양을 나타낸다. 이 도면에서 나타난 바와같이, 투여장치(1)는 하우징(12), 제1벽면(14), 제2벽면(16), 하우징(12)으로 둘러싸여 한정된 내부영역(18), 확장 수단(22), 간막이층(24), 수용수단(26) 및 릿지(28)로 이루어진 제1 및 2도의 투여 장치에 유사하나 다만 제1 및 2도의 것과는 다른 형태인 활성약물 제형(30)을 포함하고 있다. 활성약물 제형(30)은 하나의 균일한 또는 불균일한 덩어리로 존재하며, 고체, 액체 또는 반고체 형태일 수 있고, 열민감성 조성물로 구성될 수 있다. 활성약물 제형(30)은 활성약물 외에 약물이 균일하게 또는 불균일하게 분산되어져 있는 약학적으로 허용될 수 있는 운반체로 이루어질 수 있다.

제4도는 본 발명의 또다른 투여장치를 나타낸다. 투여장치(2)는 제1벽면(14)과 제2벽면(16)으로 구성된 하우징(12)으로 이루어진다. 제1벽면(14)과 제2벽면(16)은 서로 미끄러져 겹쳐질 수 있는 배열로 되어 있다. 하우징(12)는 내부영역(18)을 둘러싸 한정한다. 내부영역(18)은 활성약물 제제를 포함하는데, 본 실시태양에서 이 제제는 다수의 활성약물 제형(20)이다. 별법으로, 활성약물 제제는 고체, 반고체 또는 내부영역(18)에 분산된 활성약물 제제의 액체입자로서 존재할 수 있다. 내부영역(18)은 또한 한 부분에, 바람직하기로는 실질적인 모든 내부영역(18)에 확장하여 내부영역에 있는 공간을 점유하기 위한 확장 수단(22)을 포함한다. 활성약물 제제는 내부영역(18)내에 확장 수단(22)을 통해 분산될 수 있다. 유체가 내부영역으로 흡수되어 확장 수단(22)을 활성화시키기 위해 제1벽면(14)과 제2벽면(16)중 적어도 하나, 바람직하기로는 둘다 적어도 일부분은 반투과성 조성물로 구성된다. 확장 수단(22)이 유체를 흡수하여 확장하면 높은 내부 압력이 생성되어 그로인한 추진력이 벽면(14)과 벽면(16)의 꼭 맞물린 말단에 가해져, 둘 사이의 마찰 접합부로 함께 유지되어 있던 두 벽면의 개방말단이 미끄러져 분리되므로써 사용되는 환경으로 활성약물 제형(20)이 방출된다.

24시간과 같이 확장된 시간에 걸쳐 활성약물 제제를 다파동 전달시키는 것은 본 발명의 더 작은 투여장치들을 서로서로 연속적으로 둘러싸게 함으로써 제공될 수 있다. 그러한 다파동 투여장치가 제5도에 예시되어 있다. 제5도에서, 다파동 투여장치(3)는 다수의 하우징 12a, 12b, 12c으로 이루어져 있는데, 이들은 각각 그 중 하나보다는 더 작은데 바로 위의 더 큰 하우징의 내부영역에 포함된다. 따라서, 하우징(12c)는 하우징(12b)의 내부영역(18b)에 포함되어 있고, (하우징(12c)를 포함하는) 하우징(12b)는 그 자체가 하우징(12a)의 내부영역(18a)에 포함된다. 또한, 내부영역 18a, 18b 및 18c 각각에 포함된 활성약물 제형은 확장 수단 22a, 22b 및 22c 각각에 분산된 활성약물 제형 20a, 20b 및 20c이다. 하우징(12a)가 확장 수단(22a)의 확장 추진력에 의해 열리면서 활성약물 제형(20a)를 방출할 때 하우징(12b)를 사용되는 환경으로 방출한다. 그 후 하우징(12b)는 환경유체에 노출되고 확장 수단(22b)의 확장 추진력에 의해 지연시

기 후에 개방되어 하우징(12c)와 함께 활성 약물 제형(20b)를 방출한다. 하우징(12c)는 이어 환경유체에 노출되어 확장 수단(22c)의 확장에 의해 활성약물 제형(20c)를 방출한다.

제6도는 두개의 활성약물이 동일한 장치로부터 전달되는 본 발명의 한 실시태양을 나타낸다. 이러한 투여 장치는 예를들면, 두 약물이 물리적 또는 화학적으로 상호 양립할 수 없어서 분리시켜야 할 때 또는 약물들이 다른 시간에 환경으로 전달되어야 할 때 바람직하다. 투여장치(4)는 제1벽면(14)과 두개의 제2벽면 16a 및 16b로 구성된 하우징(12)으로 이루어진다. 제1벽면(14)은 반대편에 위치하는 두개의 개방말단을 가지며, 하우징(12)에 의해 둘러싸인 공간을 두개의 내부영역 18a 및 18b로 나누는 불투과성 내부 분리벽(17)을 포함한다. 제1벽면(14)의 두개의 개방말단 중의 하나와 분리벽(17)으로 둘러싸인 제1벽면(14)의 부분은 활성약물 제형(30a)를 포함하는 내부영역(18a) 부분을 둘러싼다. 제1벽면(14)의 두개의 개방말단 중의 다른 하나와 분리벽(17)으로 둘러싸인 제1벽면(14)의 부분은 활성약물 제형(30b)를 포함하는 내부영역(18b) 부분을 둘러싼다. 제형 30a와 30b는 동일한 활성약물 또는 다른 활성 약물로 이루어질 수 있다. 이 두 제형은 같거나 또는 다를 수 있다; 예를들면, 두 제형 모두 액체이거나, 하나는 고체이고 다른 하나는 액체이거나, 또는 하나는 액체이고 다른 하나는 다수의 제형들일 수 있다. 제형 30a 및 30b는 동일한 활성약물이거나 기본 약제 및 그의 염과 같은 화학적으로 다른 형태일 수 있다.

투여장치(4)의 제2벽면(16a)은 확장하여 내부영역(18a)에 있는 공간을 점유할 확장 수단(22a)를 포함하는 내부영역(18a)의 부분을 둘러싼다. 제2벽면(16a)는 또한 약물제형(30a)와 확장 수단(22a) 사이에 위치하는 간막이층(24a)를 포함한다. 제2벽면(16b)는 확장하여 내부영역(18b)에 있는 공간을 점유할 확장 수단(22b)를 포함하는 내부영역(18b)의 부분을 둘러싼다. 제2벽면(16b)는 또한 약물제형(30b)와 확장수단(22b) 사이에 위치하는 간막이층(24b)를 포함한다. 제1벽면(14)의 개방말단 각각의 바닥 가장자리는, 간막이층(24a) 및 간막이층(24b)을 통과하여 제1벽면과 제2벽면들을 분리시키기 위한 확장수단의 추진력을 수용하기 위한 내부영역(18a) 및 내부영역(18b) 각각으로 돌출한 플랫트폼 또는 릿지(28a) 및 릿지(28b)를 제공한다.

활성약물 제형(30a) 및 활성약물 제형(30b)을 실질적으로 동시에 전달하는 것이 필요한 곳에서는 확장 수단(22a) 및 확장 수단(22b)은 실질적으로 동시에 제2벽면들로부터 제1벽면을 분리시키기 위해 동일한 확장 프로필을 갖도록 동일한 조성을 갖게 될 것이다. 반면, 활성약물 제형(30a) 및 활성약물 제형(30b)을 다른 시간에, 즉 다른 초기지연 시기 후에 전달하는 것(다파동 시스템)이 요구되는 곳에서는 다른 초기지연 시기를 제공하기 위해 두 확장수단의 조성은 달라질 것이다.

또 다른 실시태양은 불투과성 내부 분리벽(17)을 포함하지 않는다는 것을 제외하고는 제6도에 예시된 것과 유사하다. 따라서, 이 유사한 실시태양의 투여 장치는 제1벽면(14)과 두개의 제2벽면 16a 및 16b로 구성된 하우징(12), 확장 수단 22a 및 22b, 간막이층 24a 및 24b, 및 릿지 28a 및 28b로 이루어진다. 제1벽면(14)은 반대편에 위치하는 두개의 개방말단을 가지며, 하나의 활성약물 제제(30)과 다수의 제형(20)을 포함하는 하나의 내부영역(18) 부분을 둘러싼다. 이러한 이중캡으로 된 실시태양은 일단 약물 제제가 사용되는 환경에 노출되고 나면 장치로부터 활성약물 제형(30)이나 활성약물 제형(20)의 방출을 촉진시키는 것이 요구될때 유용하다. 그러한 용도에서는, 확장 수단(22a) 및 확장 수단(22b)의 조성은 보통 동일하여 확장 수단이 활성약물 제형(30)이나 활성약물 제형(20)을 방출시키기 위해 제2벽면들로부터 제1벽면을 실질적으로 동시에 분리시킬 것이다.

어떤 경우에는, 본 발명에 의해 제공되는 활성 약물의 지연된 전달외에도 사용되는 환경으로 활성 약물을 초기에 신속히 전달하는 것이 요구되는 경우도 있을 것이다. 그러한 초기 약물 전달은 초기 약물 투여를 제공하는 수단에 의해 달성될 수 있다. 제7도는 초기 약물 전달의 한 수단을 예시한다. 제7도에서, 투여장치(5)는 제1벽면(14)과 제2벽면(16)을 갖는 하우징(12), 내부영역(18), 활성약물 제형(20), 확장 수단(22), 간막이층(24), 수용수단(26) 및 릿지(28)로 이루어진다. 투여장치(5)는 추가로 초기 약물 전달 수단 또는 적재투여수단(32)을 포함한다. 적재투여수단(32)은 적당한 전달 수단 - 이 전달 수단은 고체, 페이스트, 겔, 반고체, 또는 그와 유사한 것, 또는 사용되는 환경에 분산될 수 있는 물질을 제공하는 열민감성 물질이 될 수 있다 - 에 균일하게 또는 불균일하게 분산되거나 용해된 적어도 하나의 활성약물로 이루어진다. 적재투여수단(32)은 예를들면 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있고 둥글거나 구형, 토로이드(toroid), 원통형, 사각형등일 수 있다. 적재투여수단(32)은 장치를 사용되는 환경에 적용할 때 적재투여수단이 즉시 환경에 노출될 수 있는 방식으로 투여장치(5) 위 또는 내에 위치한다. 이것은 예를들면, (보유릿지(46)에 의해 예시된 것과 같은) 릿지 또는 스크린같은 보유장치에 의해 달성될 수 있다. 장치(5)가 사용되는 환경에 놓이게 되면, 적재투여수단(32)은 용해, 침식, 삼투현상에 의해 파열되거나 그렇지 않으면 포함된 활성 약물을 투여하기 시작한다. 동시에, 확장 수단(22)은 유체를 흡수하기 시작하여 제1벽면(14)과 제2벽면(16)을 분리시키기 위해 확장하기 시작한다. 이것은 제1시기에서는 적재투여수단(32)으로부터, 제2시기에서는 활성약물 제형(20)으로부터의 약물의 파동적 전달을 제공한다. 적재투여수단(32)의 제제는 초기 약물의 전달이 제형(20)의 전달전에 완료될 수 있게, 또는 다른 방법으로 초기 약물이 일정기간까지 및 제형의 전달후까지 연속적인 전달을 제공할 수 있도록 고안될 수 있다. 적재투여수단 및 약물 제형은 같거나 또는 다른 활성 약물을 포함할 수 있다.

초기 약물의 전달은 또한 제8도에 예시된 바와같이, 오버코트 또는 활성 약물을 포함하는 적재투여수단으로 하우징(12)의 외부에 피복함으로써 달성될 수 있다. 제8도에서, 투여장치(6)가 하우징(12)을 둘러싸는 오버코트 또는 적재투여수단(34)으로 구성된다는 것을 제외하고는 투여장치(6)은 제6도의 장치(4)와 동일하다. 사용되는 환경에 일단 놓이게 되면, 적재투여수단(34)는 즉시 용해, 침식 또는 그렇지 않으면 적재투여수단에 포함된 활성 약물을 투여하기 시작한다. 본 실시태양에서, 본 장치의 확장 수단(22a) 및 확장 수단(22b)은 적재투여수단(34)이 제2벽면(16a) 및 제2벽면(16b)의 반투과성 막으로부터 용해 또는 침식되는 그러한 시간까지는 물을 흡수하여 활성화될 수 없으므로 적재투여수단에 있는 활성 약물의 모든 부분은 아닐지라도 상당부분이 활성약물 제형(30a) 및(또는) 활성약물 제형(30b)에 있는 약물의 분산전에 분산되어질 것이고 따라서 약물의 다(둘 또는 셋)파동 전달을 제공하게 된다.

제9도 및 제10도는 본 발명의 투여 장치의 또다른 실시태양의 단면도로서, 제9도는 사용되는 환경으로 장치가 전달되기 전의 상태를 제10도는 사용되는 환경으로 장치가 전달되고 난 후의 상태를 나타낸다. 투여장치(7)은 제1벽면(14) 및 제2벽면(16)으로 구성된 하우징(12)으로 이루어지는데, 두 벽면은 미끄러져 겹

쳐질 수 있는 배열로 되어 있고 내부영역(18)을 둘러싼다. 제1벽면(14)에 의해 싸이는 내부영역(18)의 부분은 제1확장 수단(35) 및 제1활성약물 제형(36)을 포함하고 있다. 바람직한 실시태양에서 제1확장 수단(35) 및 제1활성약물 제형(36)은 이들의 분리된 형태를 유지시켜 주는 이동성 불투과성 제1간막이층(38)에 의해 분리되어 있다. 상기 내부영역의 부분은 또한 제2활성약물 제형(30) 및 제2활성약물 제형(30)으로부터 제1확장 수단(35)를 분리시키는 불투과성 차단층(40)을 포함하고 있다. 차단층(40)은 장치내에서 비이동성인 것이 바람직하다. 제1벽면(14)은 또한 사용되는 환경과 활성약물 제형(36)을 포함하는 내부영역(18)의 상기 부분사이에 통로를 제공하는 출구수단 또는 관문(42)을 포함한다.

출구수단 또는 관문은 하나의 구멍 또는 다수의 구멍으로 구성되고 문헌에 기술된 관용수단에 의해 형성된다. 이러한 방법에는 기계적 천공, 레이저 천공, 및 사용된 약물의 성질아 따라 침식, 추출, 용해, 파열 또는 침출과 같은 구멍-형성제를 사용하는 것과 같이 액체를 사용하는 기술들이 포함된다. 제1벽면(14)은 적어도 하나의 그러한 관문을 포함하며 대부분의 구성에서는 하나의 구멍으로 충분하다. 직경 및 길이의 면에서 본 구멍의 크기는 삼투적 흡수에 의해 야기되는 제1확장수단의 부피확장에 의해 발생되는 압력경도에 대한 반응으로 장치로부터 약물이 방출되는 속도에 영향을 줄 것이다. 특정 장치 또는 약제를 위한 구멍의 적정 크기를 결정하는데 포함되어야 할 고려사항은 선행기술의 삼투장치의 구멍에 대한 것과 동일하며, 적절한 크기의 선택은 당업자에게는 매우 명백하다.

제2벽면(16)에 의해 둘러싸인 내부영역(18)의 부분은 제2확장 수단(22) 및 이동성 불투과성 제2간막이층(24)을 포함하는데, 제2간막이층(24)은 제2확장 수단(22)과 제2활성약물 제형(30)사이에 있고 제1벽면(14)의 개방말단의 끝부분 또는 릿지(28)와 접촉할 수 있는 위치로 되어 있다.

적어도, 제1확장 수단(35)에 인접한 제1벽면(14)의 부분은 반투과성 조성이어야 하는데, 이는 확장 수단이 물의 흡수에 의해 활성화되기 때문이다. 동일하게, 제2벽면(16)도 반투과성 조성이어야 한다. 제2활성약물 제형(30)에 인접한 제1벽면(14)이 반투과성일 때, 환경으로부터 유입되는 유체로부터 활성 약물을 보호할 필요가 있을 때 제1벽면(14)과 활성약물 제형(30) 사이에 불투과성 내부벽(44)이 존재할 수 있다. 이러한 추가의 불투과성 벽은 환경으로부터 유입되는 유체로부터 제제(36)에 있는 활성약물을 보호할 필요가 있을 때 벽면(14)과 제1활성약물 제형(36)사이에 존재할 수 있다.

실제적으로, 제1확장 수단(35)에 의해 유체가 흡수될 때, 확장 수단(35)의 확장 추진력은 제1활성약물 제형(36)을 향해 제1간막이층(38)을 통해 전달되고, 약물 제형(36)은 즉시 초기 활성 약물 투여를 제공하면서 내부영역(18)으로부터 사용되는 환경으로 출구관문(42)을 통해 조절되고 연속적인 방식으로 방출되기 시작한다. 동시에, 제2확장 수단(22)도 확장하기 시작하여 제1벽면(14)의 말단 또는 릿지(28)를 향해 제2간막이층(24)을 통해 추진력을 가하기 시작하고 이로인해 제2벽면(16)으로 부터 제1벽면(14)이 분리되기 시작한다. 제2약물 제형(30)은 제1벽면(14)과 제2벽면(16)이 서로 분리된 그 시점에서만 사용되는 환경으로 전달된다. 그러한 방식으로, 제1활성약물 제형(36)은 환경으로 연속적으로 전달되는 반면 한 파동의 제2약물 제형(30)은 지연된 시간후에 전달된다. 제1약물 제형(36) 및 제2약물 제형(30)은 동일한 활성약물 또는 다른 활성 약물로 이루어지거나 또는 다른 형태를 갖는 동일한 활성약물로 이루어질 수 있다.

제11도는 제1벽면(14)과 제2벽면(16)으로 이루어진 하우징(12), 하우징(12)으로 둘러싸여 한정된 내부영역(18), 다수의 제형(20), 확장 수단(22), 간막이층(24), 수용수단(26) 및 릿지(28)를 가지고 있는, 제1도 내지 제3도에 도시된 장치에 유사한 장치(1)를 부분단면도로서 도시한다. 제11도는 제1벽면(14)이 세로접합부(48)에서 서로 접촉하고 있는 세로로 배열된 두개의 반쪽으로 구성된 본 발명의 또다른 실시태양을 보여준다. 세로로 배열된 두개의 부분이 도면에서와 같이 예시되었다 하더라도 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다. 제2벽면(16)은 1 내지 4 또는 그 이상의 세로로 배열된 부분으로 이루어질 수 있다. 세로로 배열된 두개의 반쪽은 제1벽면(14)의 개방 말단과 중복된 제2벽면(16)의 개방 말단 부분에 의해 가해지는 압력에 의해 함께 유지되고 있다. 두 벽면이 확장 수단(22)의 작용에 의해 분리될 때, 제1벽면(14)의 세로로 배열된 두개의 반쪽은 제2벽면(16)의 제한하는 압력으로부터 자유로와져 세로로 배열된 두개의 반쪽은 사용되는 환경으로 활성약물 제제의 추가의 노출을 제공하거나 또는 활성약물 제제의 방출을 도와주기 위해 서로서로로부터 분리될 수 있게 된다.

제11도에 도시된 장치(1)의 9-9선을 따라 절단한 단면도인 제12a도 및 제12b도에 예시된 바와같이, 제1벽면(14)의 두개의 반쪽의 세로벽면은 세로접합부(48)에서 두개의 반쪽 사이에 연결수단(50)을 제공할 수 있는 형태를 가지고 있다. 연결 수단(50)은 예를들면, 두개의 반쪽의 세로벽면의 길이를 따라 연속적으로 연결되는 연결릿지(제12a도) 또는 두개의 반쪽의 세로벽면을 따라 해당 지점에 위치한 다수의 연결 요철구조(제12b도)로 될 수 있다. 연결수단(50)은 장치(1)이 밀폐된 형태로 있을 때 세로로 배열된 두개의 반쪽을 서로 유지시켜주는 추가의 메카니즘을 제공한다.

활성약물의 적절한 전달을 위해, 어떤 경우에는 사용되는 특정 환경으로 투여 장치가 활성 약물을 전달하는 것이 요구될 수 있다. 따라서, 약물 제형이 전달되어지는 그러한 시간까지 장치가 사용되는 특정 환경에 남아 있거나, 또는 다른 방법으로 장치가 약물 제형을 전달하기 전에 특정 환경에서 다른 환경으로 이동하도록 할 필요가 있다. 그러한 경우에는, 추가의 요소들이 장치에 포함되거나, 또는 장치가 그러한 특정 전달을 제공하는 방식으로 고안된다. 예를들면, 사용되는 환경이 반추동물의 위일 경우 투여 기간동안 장치가 위내에 남아 있을 무게가 되도록 투여 장치에 밀도 요소가 포함될 수 있다. 밀도 요소는 당업계에 공지되어 있으며 예를 들면 미국특허 제4,874,388호에 논의되어 있다. 사용되는 환경이 사람의 위인 경우 장치가, 예를 들면, 낮은 초기 밀도를 갖거나 또는 활성 약물을 포함하는 장치의 내부영역 부분에 공기를 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 방식으로, 장치는 위 내용물의 표면 위에 떠다닐 것이고 제제를 방출하기 위해 장치가 개방될 때까지 위내에 남아 있을 것이다. 한편, 예를들어 위 내용물에 의해 불활성화되거나 또는 자극적인 위점액에 의해 메스꺼움 내지 출혈을 야기시키기 때문에 위내에서의 전달이 요구되지 않는 그러한 활성약물의 방출을 지연시키는 것이 요구되는 곳에서는 투여 장치의 하우징의 적어도 반투과성막으로 이루어진 부분에는 장용피층을 적용할 수 있다. 장용피층은 위내에서는 손상되지 않은 채 남아있다가 소장에 도착하면 신속히 용해되어 그후 유체가 흡수되게 하여 투여 장치를 활성화시킨다. 장용피층은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를들면, 이스톤 펜실베니아에 위치한 맥 출판사가 발행한 Remington's Pharmaceutical Sciences에 논의되어 있다.

투여 장치의 분리 및 활성 약물제형의 전달전의 총 지연시간은 여러가지 수단에 의해 조절할 수 있다. 예

를들면, 확장 수단안으로 유체가 흡수되는 비율은 특정 반투과성막의 선택에 의해 조절할 수 있다. 확장 수단의 확장 비율은 확장수단의 조성의 선택에 의해 조절할 수 있다. 제1벽면 및 제2벽면의 개방 말단 부분사이에 중복되는 거리는 두 벽면이 분리되는데 필요한 시간 간격을 조절할 수 있다. 이러한 수단들을 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 조절 수단은 당업계에 공지되어 있으며 과도한 실험부담없이 결정될 수 있다.

위 기재내용은 단지 용이한 이해를 위해 기술되었을 뿐이다. 본 발명의 개조는 당업자에게 용이하게 될 수 있기 때문에 상기 기재내용으로부터 어떠한 불필요한 제한도 가해지는 것으로 이해되어서는 안된다.

다음의 실시예들이 본 발명을 예시하나 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 이러한 실시예들의 변형물 및 균등물은 본 발명의 개시, 도면 및 특허청구범위에 비추어 당업자가 용이하게 할 수 있다.

[실시예 1]

본 발명에 의한 투여 장치를 다음과 같이 제조하였다.

장치의 삼투성 엔진 부분은 150mg의 중합체 삼투성 제형(확장 수단)과 50mg의 왁스 기재의 차단제로 이루어진 압착 이층 정제이다.

중합체 삼투성 제형은 폴리에틸렌 옥사이드(Polyox® 303, Union Carbide) 60 중량%, 염화나트륨 29 중량%, 폴리아크릴산(Carbomer® 934P, B.F. Goodrich) 5 중량%, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 E-5 5 중량%, 및 산화철 1 중량%의 조성을 갖는다. 제조 과정에서, 상기 각각의 성분들을 40 메쉬 스크린을 통해 스크린하였고, 크기가 정해진 성분들을 적당한 비율로 혼합 용기에 첨가하였다. 건조한 성분들을 10분간 완전히 혼합하였고, 젖은 덩어리가 생성될 때까지 SDA 3A 에탄올을 천천히 첨가하며 계속 혼합하였다. 젖은 덩어리를 20 메쉬 스크린을 통해 스크린하며 젖은 과립을 18시간동안 공기중에서 건조시켰다. 건조후, 과립들을 20 메쉬 스크린을 한번이상 통과시켰다.

왁스 차단제는 미세결정상 왁스(MF-2JH Durawax® · Astor Wax Corp.) 95 중량% 및 젤라틴 (A-타입, 275-300 bloom) 5 중량%의 조성23을 갖는다. 제조하는 동안, 각 성분은 혼합 용기에 정확한 무게 비율로 첨가되기 전에 40 메쉬 스크린을 통해 스크린하였다. 건조한 물질들을 10분간 완전히 혼합하였고, 계속적으로 교반하면서 정제된 물을 그 혼합물에 천천히 첨가하였다. 젖은 덩어리가 형성된 후, 혼합물을 20 메쉬 스크린을 통과시켰다. 과립을 40℃에서 24시간 오븐-건조시켰다. 과립을 건조시킨 후, 20 메쉬 스크린으로 재스크린시켰다.

삼투성 제형 및 왁스 차단제형을 수압 또는 회전 프레스에서 원통형 이층 정제로 압착하였다. 투여 장치의 외형에 일치하기 위해 정제의 삼투면은 볼록했다. 반면, 정제의 차단면은 평평했다. 정제화(tableting)는 두 층사이에 깨끗하고 뚜렷한 경계면을 생성하기 위해 수행되었다.

장치의 용기부분(제1벽면)을 제조하기 위해, 셀룰로오즈 아세테이트 320 70 중량% 및 폴리프로필렌 글리콜 30 중량%를 함께 완전히 혼합하고 스크루우 압출기의 호퍼에 첨가하였다. 이 중합체 혼합물을 127℃에서 가열하면 압출기의 가열된 통을 통해 용기를 제조하기 위한 주형으로 밀려나왔다. 중합체 혼합물을 주형으로 주입시켜 냉각시킨 후, 용기를 개방된 주형으로부터 제거하였다.

장치의 캡 부분(제2벽면)은 용기와 동일한 방법으로 제조하였는데, 캡의 조성은 셀룰로오즈 아세테이트 320 70 중량%와 폴리프로필렌 글리콜 30 중량%로 조성된다. 가열된 중합체 혼합물을 캡을 제조하기 위한 주형으로 주입시켜 냉각시킨 후, 완료된 캡을 이탈시켰다.

투여 장치를 조립하기 위해서는, 원하는 활성약물 제형을 수동 또는 자동화된 필(fill) 메카니즘에 의해 완성된 용기내에 배치한다. 삼투성 엔진 이층 정제를 캡의 밀폐된 말단안으로 향한 볼록한 삼투성 층과 캡 입구를 향해 노출된 차단층을 가진 완성된 캡안에 배치한다. 채워진 용기의 개방 말단을 캡의 개방 말단안에 맞추어 넣고 두 조각을 캡, 삼투성 이층 정제 및 용기가 함께 단단히 맞추어질 때까지 압착한다.

[실시예 2]

전달 장치를 중합체 삼투성 제형이 130mg인 것을 제외하고는 실시예 1에서 처럼 제조하였다. 조립된 장치를 메타크릴산 공중합체 장용피(Eudragit L 100-55, Röhm Pharma) 약 20mg으로 피복하였다.

[실시예 3]

본 발명에 의한 전달 장치를 다음과 같이 제조하였다.

캡(제2벽면)은 젤라틴 캡슐을 셀룰로오즈 아세테이트 기재 막으로 다음과 같은 방식으로 피복함으로써 형성되었다. 아세톤/에탄올(90/10 중량비) 용액에 셀룰로오즈 아세테이트 398 5 중량% 및 폴리에틸렌 글리콜 3350 (95/5 중량비)로 조성된 피복액을 워스터(Wurster) 피복기에서 크기 0의 깨끗한 젤라틴 캡슐위에 분무하였다. 캡슐을 3~4 밀리미터의 막 두께로 피복하였다. 이어 잔류 용매를 제거하기 위해 50℃ 오븐에서 건조시킨 후에 캡슐의 두 부분을 손상되지 않게 덮고 있는 각각의 막을 가진채 분리시켰다. 피복된 캡슐의 긴 조각은 버리고 짧은 조각을 요구하던 캡으로서 보관하였다.

용기(제1벽면)는 하나의 개방 말단을 갖는 원통형 용기를 머쉬닝(machining) 함으로써 폴리카보네이트 중합체로부터 형성되었다. 머쉬닝된 크기는 피복된 젤라틴 캡안에 용기의 개방 말단이 적절하게 맞는 정도였다.

장치를 조립하기 위해, 실시예 1의 과정 후에 실시예 1로부터 제조된 삼투성 엔진 이층 정제를 캡 부분에 배치하고 원하는 활성 약물 제형을 용기 부분에 배치하고 용기부분의 개방 말단을 캡 부분의 개방 말단안으로 맞추어 넣었다. 두 조각을 단단히 맞추어지도록 함께 압착하였다.

또다른 장치는 캡 부분을 제조하는 동안 젤라틴 캡슐을 8~9 밀리미터 두께의 셀룰로오즈 아세테이트/폴

리프로필렌 글리콜 막으로 피복한 것을 제외하고는 위의 과정에 따라 제조하였다.

[실시예 4]

캡을 덮는 막에서 폴리프로필렌 글리콜에 대한 셀룰로오즈 아세테이트의 중량비가 80/20인 것을 제외하고는 실시예 3에서처럼 제조하였다.

[실시예 5]

실시예 1로부터 제조되었지만 활성 약물 제형을 포함하지 않는 9개의 장치를 조립하여 37℃ 진동 중탕기(shaker bath)에 있는 인공 소장액(USP XIX, 모의 소장액, TS; 효소를 포함하지 않도록 변형시킴)에 방치하였다. 또한 장치에 마멸을 제공하기 위해 소장액에 대리석을 첨가하여 소장 환경을 시뮬레이션화 하였다. 캡과 용기 부분이 서로 분리되는 때를 결정하기 위해서 장치를 관찰하였다. 장치의 평균 방출 시점은 3.84 시간(SD = 0.18 시간)이었다.

[실시예 6]

실시예 2로부터 제조되었지만 활성 약물제형을 포함하지 않는 두개의 장용피복된 장치를 조립하여 인공 위액(USP XIX, 모의 위액, TS; 효소를 포함하지 않도록 변형시킴)에 2시간 방치한 후, 위액에서 꺼내어 인공 소장액에 방치하였다. 캡과 용기 부분이 서로 분리되는 때를 결정하기 위해서 소장액에서 장치를 관찰하였다. 두 장치의 평균 방출 시점은 6.33 시간이었다.

[실시예 7]

3~4 밀리미터 두께의 캡 막을 가지며 활성 약물 제형으로서 카디즘 펠렛을 포함하는 실시예 3으로부터 제조된 4개의 장치를 인공 소장액에 방치하고 분리되는 때를 관찰하였다. 유체에 방치한 후 평균 약 1.4 시간에 장치가 분리되고 카디즘 펠렛이 유체 환경으로 방출되었다.

동일한 방식으로, 8~9 밀리미터 두께의 캡 막을 가지며 카디즘 펠렛을 포함하는 실시예 3으로부터 제조된 3개의 장치를 인공 소장액 환경에 방치하였다. 방치한 후 평균 약 7.1시간에 장치가 분리되고 카디즘 펠렛이 유체 환경으로 방출되었다.

[실시예 8]

8~9 밀리미터 두께의 캡 막을 가지며 활성 약물 제형으로서 시메티딘 과립을 포함하는 실시예 3으로부터 제조된 5개의 장치를 인공 소장액에 방치하고 분리되는 때를 관찰하였다. 유체에 방치한 후 평균 약 6.4 시간에 장치가 분리되고 카디즘 펠렛이 유체 환경으로 방출되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a) 서로 미끄러져 겹쳐질 수 있는 배열로 된, 제2벽면내에 맞추어지도록 조정된 개방 말단을 갖는 제1벽면[14]과 적어도 한 부분에서는 반투과성 조성물로 이루어진 하나 또는 두 개의 제2벽면[16]을 갖는, 사용되는 환경에서 그의 원상태를 유지하고 있는 하우징[12]; (b) 하우징의 제1벽면과 제2벽면에 의해 둘러싸여 한정되는 적어도 하나의 내부영역[18]; (c) 제1벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있는 적어도 하나의 활성약물 제형[20, 30]; (d) 제2벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있는 확장 수단[22]; (e) 확장 수단과 제1벽면의 개방 말단 사이에 있는 간막이층[24]; 및 (f) 사용되는 환경에 노출된 후에 하우징의 제1벽면과 제2벽면을 분리시키기 위해 간막이층을 통해 확장수단의 추진력을 수용하는, 내부영역으로 돌출된 제1벽면의 개방말단의 바닥 가장자리에 의해 제공되는 릿지[28](활성약물 제제를 포함하고 제1벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분의 부피는 제1 및 제2벽면이 분리될 때까지 일정하게 유지된다.); 로 이루어진, 사용되는 유체 환경으로 활성약물의 초기 지연 전달을 위한 유체-흡수 투여 장치[1, 4].

청구항 2

제1항에 있어서, 제1벽면이 실질적으로 불투과성인 조성물로 이루어진 투여 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 활성약물 제형이 액체, 고체, 반고체, 열민감성 조성물, 또는 다수의 제형으로 이루어진 투여 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 제1벽면[14]과 두개의 제2벽면[16a, 16b] 및 내부 분리벽으로 둘러싸여 한정되고 제1벽면에 의해 한정된 내부영역 각각의 부분에 적어도 하나의 활성약물제제[30a, 30b]를 갖는 두개의 내부영역[18a, 18b]을 형성하기 위한 제1벽면에 있는 불투과성 내부분리벽[17], 제2벽면에 의해 한정되는 내부영역 각각의 부분에 있는 확장 수단[22a, 22b], 및 제2벽면 각각에 있는 확장수단들과 제1벽면의 개방 말단들 사이에 있는 간막이층[24a, 24b]을 더포함하는 투여 장치.

청구항 5

제4항에 있어서, 내부영역 각각에 있는 활성약물 제형이 동일한 활성약물로 이루어진 투여 장치.

청구항 6

제4항에 있어서, 내부영역 각각에 있는 확장수단의 조성물로 이루어진 투여 장치.

청구항 7

제4항에 있어서, 내부영역 각각에 있는 확장수단의 조성물이 서로 다른 투여 장치.

청구항 8

(a) 제2벽면내에 맞추어지도록 조정된 개방 말단을 갖는 제1벽면과 제1벽면 및 제2벽면이 적어도 한 부분에서는 반투과성 조성으로 이루어진, 서로 미끄러져 겹쳐질 수 있는 배열로 된 제1벽면[14]과 제2벽면[16]으로 이루어진, 사용되는 환경에서 그의 원상태를 유지하고 있는 하우징[12]; (b) 하우징의 제1벽면과 제2벽면에 의해 둘러싸여 한정되는 내부영역[18]; (c) 제1벽면의 개방 말단 반대편쪽의 제1벽면에 있는 출구 수단[42]; (d) 제1벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있고 출구수단에 인접한 제1 활성약물 제형[36]; (e) 제1벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있는 제1확장 수단[35]; (f) 제1벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있고 제1벽면의 개방 말단에 인접한 제2활성약물 제형[30]; (g) 제2활성약물 제형과 제1확장 수단 사이에 있는 불투과성 차단층[40]; (h) 제2벽면에 의해 한정되는 내부영역의 부분에 있는 제2확장수단[22]; (i) 확장수단과 제1벽면의 개방 말단 사이에 있는 간막이층[24]; 및 (j) 사용되는 환경에 노출된 후에 하우징의 제1벽면과 제2벽면을 분리시키기 위해 간막이층을 통해 확장수단의 추진력을 수용하는, 내부영역으로 돌출된 제1벽면의 개방말단의 바닥 가장자리에 의해 제공되는 릿지[28](활성약물 제제를 포함하고 제1벽면에 의해 한정되는 내부 영역의 부분의 부피는 제1 및 제2벽면이 분리될 때까지 일정하게 유지된다.); 로 이루어진, 사용되는 유체 환경으로 제2활성약물의 지연성, 파동성 전달과 함께 제1활성약물 제형의 즉시 및 지속적인 전달을 위한 유체-흡수 투여 장치[7].

청구항 9

제8항에 있어서, 제1활성약물 제형과 제1확장 수단사이에 간막이층[38]을 더 포함하는 장치.

청구항 10

제8항에 있어서, 제1활성약물 제형 및 제2활성약물 제형이 동일한 활성약물로 이루어진 장치.

청구항 11

제8항에 있어서, 제1활성약물 제형 및 제2활성약물 제형이 서로 다른 활성약물로 이루어진 장치.

청구항 12

제1항 또는 제4항에 있어서, 초기 활성 약물 투여를 제공하는 수단[32, 34]를 추가로 포함하는 투여 장치.

청구항 13

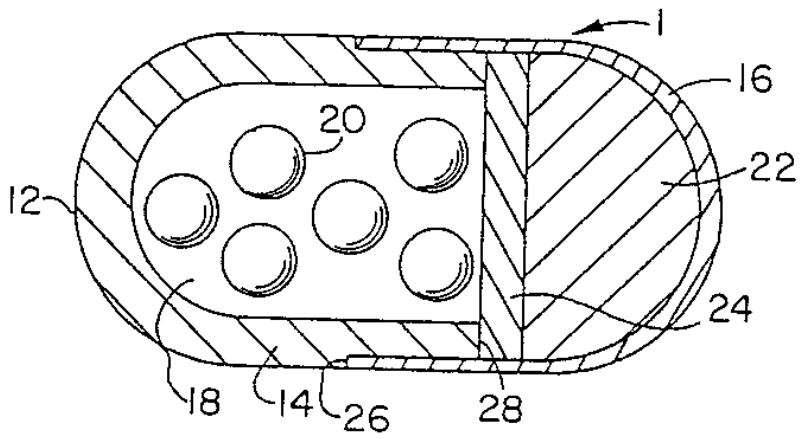
제1항에 있어서, 제1벽면[14]가 세로 접합부[48]에서 서로 접촉하고 있는 세로로 배열된 두개의 반쪽으로 구성되는 장치.

청구항 14

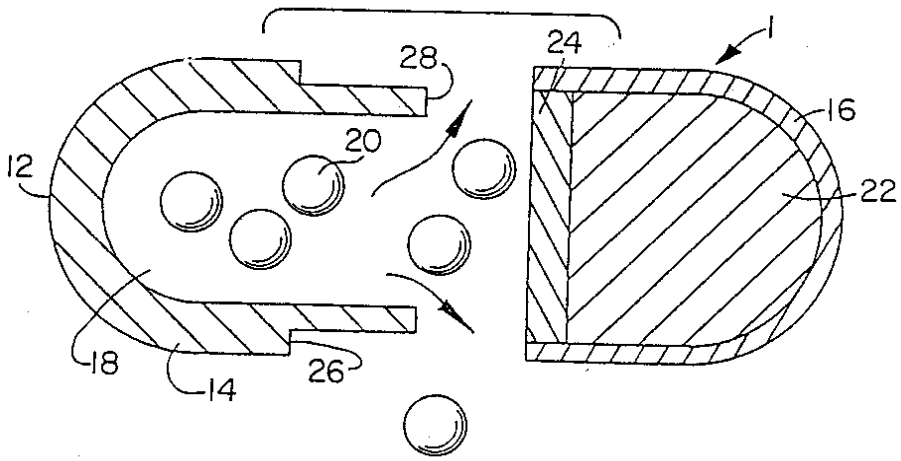
제8항 또는 제9항에 있어서, 제1벽면[14]와 제2활성약물제형[30] 사이에 또는 제1벽면[14]와 제1활성약물 제형[36] 사이에, 또는 제1벽면[14]와 제2활성약물제형[30]사이 및 제1벽면[14]와 제1활성약물제형[36] 사이 모두에 불투과성 내부벽[44]를 추가로 포함하는 장치.

도면

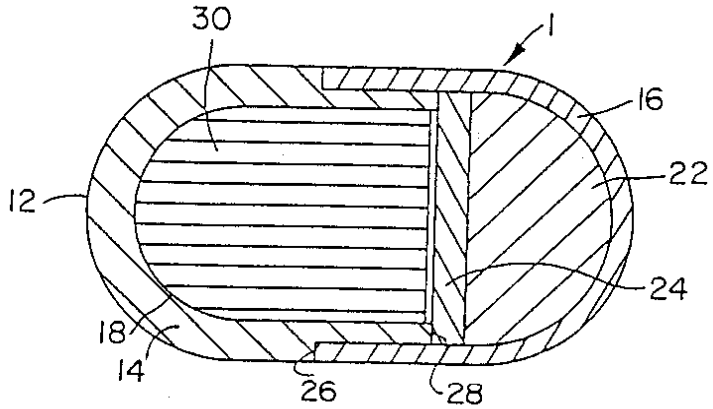
도면1



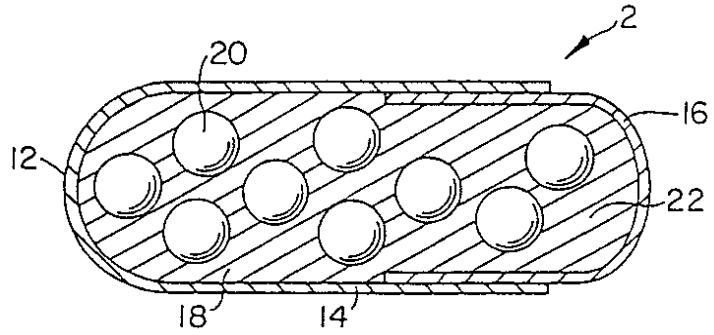
도면2


28
24
1
16
20
12
22
18
14
26

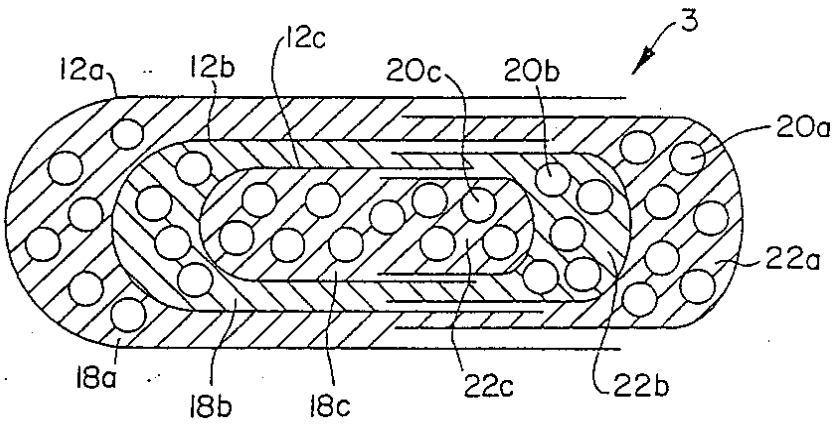
도면3


30
1
16
12
22
24
18
14
26
28

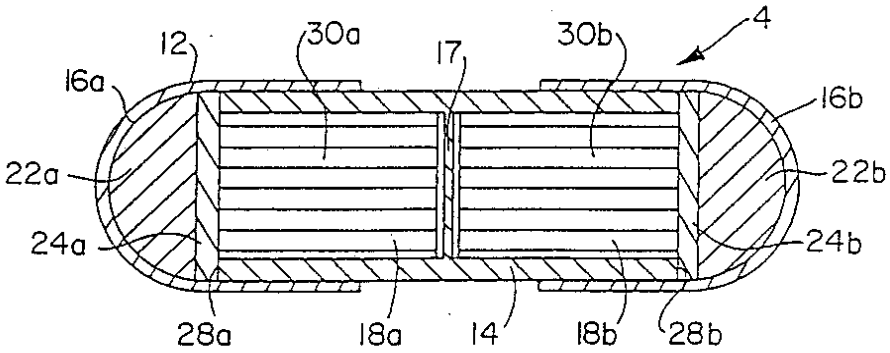
도면4


2
20
16
12
22
18
14

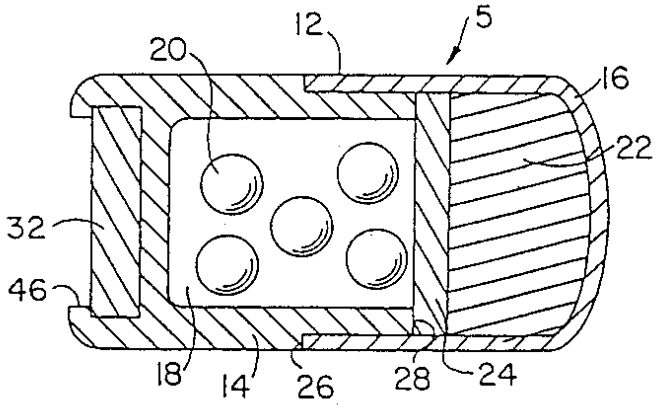
도면5


3
12a
12b
12c
20c
20b
20a
22a
18a
18b
18c
22c
22b

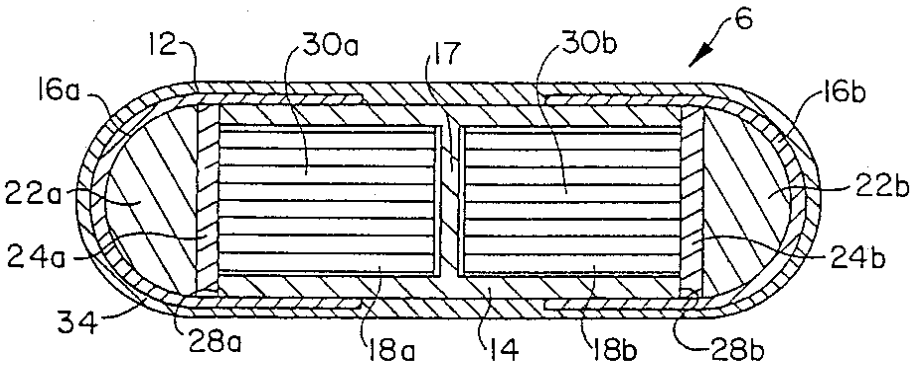
도면6


4
12
30a
17
30b
16a
16b
22a
22b
24a
24b
28a
18a
14
18b
28b

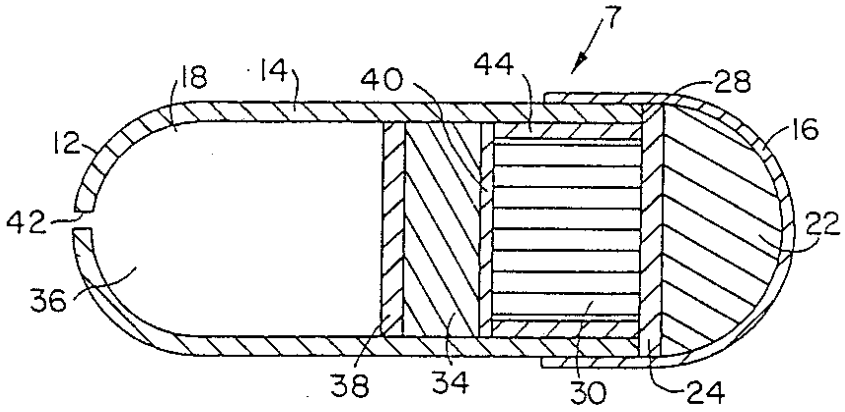
도면7


5
12
20
16
22
32
46
18
14
26
28
24

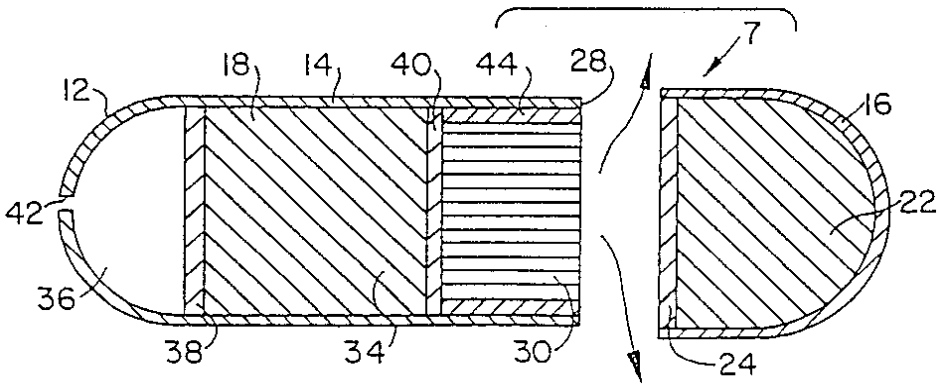
도면8


12
30a
17
30b
6
16a
16b
22a
22b
24a
24b
34
28a
18a
14
18b
28b

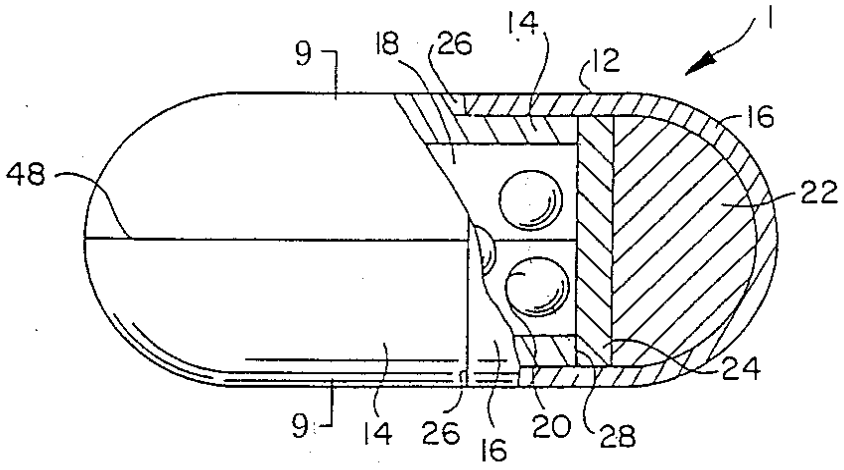
도면9


7
18
14
40
44
28
16
12
42
22
36
38
34
30
24

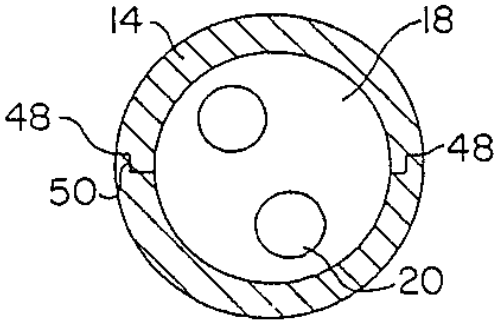
도면10


7
18
14
40
44
28
12
16
42
22
36
38
34
30
24

도면11



도면12a



도면12b

