



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0107449
(43) 공개일자 2017년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/32 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/7007 (2013.01)
A61K 31/196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7020498
(22) 출원일자(국제) 2015년12월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년07월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/002601
(87) 국제공개번호 WO 2016/102067
국제공개일자 2016년06월30일
(30) 우선권주장
10 2014 119 576.0 2014년12월23일 독일(DE)

- (71) 출원인
에른스트-모리츠-아른츠 유니버시테트 그라이프스발트
독일 17487 그라이프스발트 돔스트라쎄 11
- (72) 발명자
보그단 말테
독일 17489 그라이프스발트 귀츠코워 란트스트라쎄 8
키르슈 커스틴
독일 17489 그라이프스발트 히튼스트라쎄 10
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

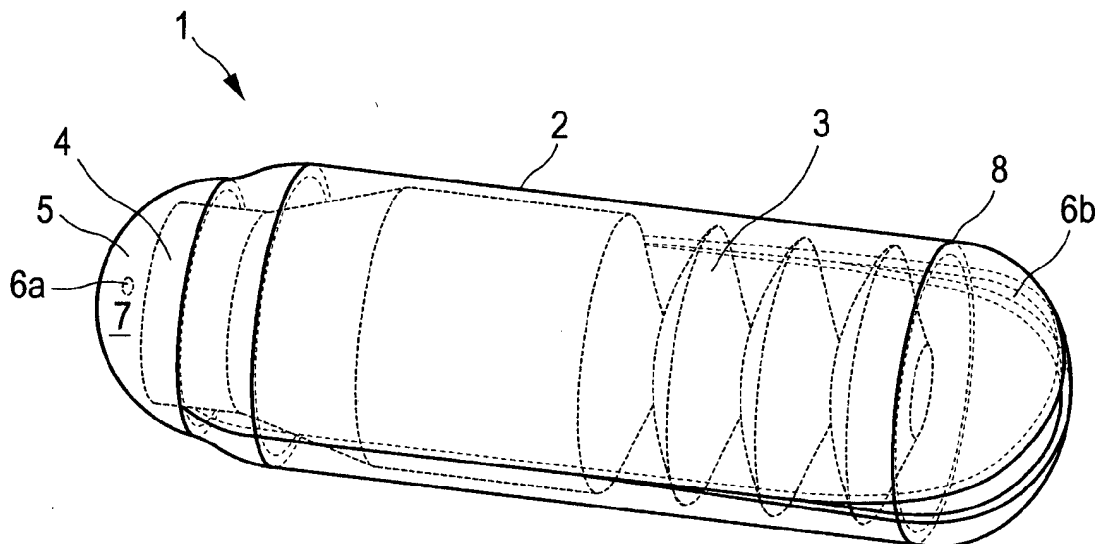
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 점막에 적용하기 위한 약제학적 제형

(57) 요약

본 발명은, 약제학적 활성 성분, 방출 메카니즘 및 촉발 메카니즘을 포함하는, 하나 이상의 시트형, 특히 필름형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물을 포함하는, 점막, 특히 볼 점막, 장 점막, 직장 점막 또는 질 점막에 적용하기 위한 약제학적 제형에 관한 것으로서, 촉발 메카니즘은 예정된 작용 부위에서, 특히, 위장관, 직장 또는 질에서 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하도록 되어 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/0031 (2013.01)
A61K 9/0034 (2013.01)
A61K 9/0036 (2013.01)
A61K 9/006 (2013.01)
A61K 9/703 (2013.01)
A61K 9/7069 (2013.01)
A61K 9/7084 (2013.01)

(72) 발명자

그립 미카엘

독일 17489 그라이프스발트 울가스터 스트라세 13
0비

코지오레크 미르코

독일 17489 그라이프스발트 펠릭스-하우스도르프-
스트라세 3, 씨/오 유니버시티 그라이프스발트 인
스티튜트 푸어 파르마지에

바이치스 베르너

독일 17489 그라이프스발트 펠릭스-하우스도르프-
스트라세 3 씨/오 유니버시티 그라이프스발트 인
스티튜트 푸어 파르마지에

명세서

청구범위

청구항 1

점막, 특히 볼 점막, 장 점막, 직장 점막 또는 질 점막에 적용하기 위한 약제학적 제형 (pharmaceutical dosage form, 1)으로서,

약제학적 활성 성분을 포함하는, 하나 이상의 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물 (3),

방출 메카니즘 (4), 및

촉발 메카니즘 (5)을 포함하며,

상기 촉발 메카니즘 (5)은 예정된 작용 부위, 특히 위장관, 직장 또는 질에서 상기 방출 메카니즘 (4)에 의한 상기 시트형 조제물 (3)의 방출을 촉발하도록 되어 있는, 약제학적 제형 (1).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약제학적 제형 (1)이 셸 (shell, 2)을 더 포함하며,

상기 셸 (2)이, 약제학적 활성 성분을 포함하는, 하나 이상의 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물을 포함하며,

바람직하게는, 상기 셸 (2) 또는 상기 촉발 메카니즘 (5)이, 상기 셸 (2) 주변의 유체가 통과하여 셸 (2)의 내부 공간 (7)과 접촉할 수 있는 하나 이상의 개구 (aperture, 6)를 포함하며,

바람직하게는, 상기 개구 (6)가 슬릿 (slit)으로서 형성되거나, 및/또는 상기 개구 (6)가 상기 촉발 메카니즘 (5)에 의해 적어도 부분적으로 덮여 있는, 약제학적 제형 (1).

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 촉발 메카니즘 (5)은, 상기 약제학적 제형 (1), 특히 상기 촉발 메카니즘 (5)이 주요 자극 (key stimulus)과의 접촉 후, 상기 방출 메카니즘 (4)에 의해 상기 시트형 조제물 (3)의 방출을 촉발하도록, 되어 있거나, 및/또는

상기 촉발 메카니즘 (5)은, 시간 제어된 방식으로 또는 즉각적으로, 상기 방출 메카니즘 (4)에 의해 상기 시트형 조제물 (3)의 방출을 촉발하도록 되어 있거나, 및/또는

상기 방출 메카니즘 (4)은, 시간 제어된 방식으로 (time controlled manner) 또는 상기 촉발 메카니즘 (5)의 촉발 후 즉시 상기 시트형 조제물 (3)을 방출하도록 되어 있는, 약제학적 제형 (1).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방출 메카니즘 (4)이 확장 메카니즘 (4)이고,

바람직하게는, 상기 확장 메카니즘 (4)이 기계적 확장 시스템, 기체 구동형 확장 시스템, 압축 폼 (compressed foam) 또는 압축 조직 (compressed tissue)으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

더 바람직하게는, 상기 확장 메카니즘 (4)의 확장으로 상기 셸 (2)의 개방이 발생하는, 약제학적 제형 (1).

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항, 바람직하게는 제4항에 있어서,
상기 제형 (1)이 상기 조제물 (3)을 접힌 형태 (folded form)로 포함하며,
바람직하게는, 상기 확장 메카니즘 (4)의 확장으로 상기 조제물 (3)의 언-폴딩 (unfolding)이 발생하는, 약제학적 제형 (1).

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 셀 (2)은 상기 방출 메카니즘 (4)으로서, 특히 상기 확장 메카니즘 (4)으로서 기체-발생제 (gas-forming agent)를 포함하며,
상기 기체-발생제는 상기 조제물 (3)이 수용되는 셀 (2) 파트의 반대쪽 셀 (2) 파트에 배치되는, 약제학적 제형 (1).

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 셀 (2), 특히 상기 확장 메카니즘 (4), 바람직하게는 기계적 확장 시스템이 적어도 제1 조인트 또는 레버 요소 (13), 바람직하게는 힌지 (hinge)를 포함하거나, 및/또는
상기 셀 (2), 특히 상기 확장 메카니즘 (4), 바람직하게는 기계적 확장 시스템이 하나 이상의 스프링 요소 (10)를 포함하는, 약제학적 제형 (1).

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조제물 (3)이 팽윤제 (11)를 포함하며,
상기 팽윤제 (11)는 바람직하게는 스폰지 및 섬유로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 제형 (1).

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 셀 (2)이 적어도 제1 관 요소 (11)를 포함하며, 바람직하게는 상기 셀 (2)이 적어도 추가의 제2 관 요소 (12)를 포함하며,
바람직하게는, 상기 제2 관 요소 (12)는 상기 제1 관 요소 (11) 보다 작은 관 직경을 가지며, 바람직하게는, 상기 제2 관 요소 (12)는 상기 제1 관 요소 (11) 내에 적어도 부분적으로 배치되며,
바람직하게는, 상기 셀 (2)이 스프링 요소 (10), 바람직하게는 압축 스프링을 포함하며,
상기 스프링 요소 (10)는, 상기 스프링 요소 (10)가 상기 제1 관 요소 (11)에 대해 길이 방향으로 하나 이상의 제2 관 요소 (12)를 이동시킬 수 있도록, 배치된, 약제학적 제형 (1).

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 셀 (2), 특히 상기 확장 메카니즘 (4)이 적어도 조인트 또는 레버 요소 (13)를 포함하며, 바람직하게는 상기 셀 (2), 특히 확장 메카니즘 (4), 바람직하게는 기계적 확장 시스템이 적어도 추가의 조인트 또는 레버 요소 (14)를 포함하며,
바람직하게는, 상기 제1 조인트 또는 레버 요소 (13) 및/또는 상기 추가의 조인트 또는 레버 요소 (14)가 상기 셀 (2)의 자유단 (free end)에 배치되는, 약제학적 제형 (1).

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 조인트 또는 레버 요소 (13) 및/또는 상기 추가의 조인트 또는 레버 요소 (14)가 상기 축발 메카니즘 (5)에 의해 적어도 부분적으로 덮여 있거나, 및/또는

하나 이상의 제1 조인트 또는 레버 요소 (13) 또는 하나 이상의 추가의 조인트 또는 레버 요소 (14)는, 한쪽 단부의 조인트 또는 레버 요소 (13, 14), 특히 레버가 다른쪽 단부의 대응 조인트 또는 레버 요소, 특히 레버에 인접하게 배치되도록, 배치된, 약제학적 제형 (1).

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시트형 조제물 (3)은, 상기 방출 메카니즘 (4)에 의한 방출 후, 상대적으로 넓은 표면적을 제공해주며, 바람직하게는, 상대적으로 넓은 표면적과 접촉하게 되거나; 및/또는

상기 방출 메카니즘 (4)은 점막을 따라 이동하면서 상기 시트형 조제물 (3)을 적어도 부분적으로 방출하도록 되어 있는, 약제학적 제형 (1).

청구항 13

제1항 내지 제5항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방출 메카니즘 (4)이 스트링 부재 (string member, 3)를 포함하고;

상기 스트링 부재 (3)는, 상기 방출 메카니즘 (4)이 활성화되면, 압축형, 바람직하게는, 접힌, 응축된 (collapsed), 말린 (rolling) 또는 코일-업 (coil up) 형태에서 확장형, 바람직하게는, 언-폴딩 (unfolding), 펼쳐진 (spreading out), 열린 (open up), 연장된 (elongating), 신장된 (stretching), 롤에서 펴진 (unrolling) 또는 장방형 형태로 확장가능하며,

상기 스트링 부재는 적어도 압축형으로 상기 시트형 조제물 (3)을 포함하는, 약제학적 제형 (1).

청구항 14

제1항 내지 제5항 또는 제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방출 메카니즘 (4)이, 외부적 움직임 (external movement), 힘 또는 압력을 이용함으로써, 상기 시트형 조제물 (3)을 확장, 바람직하게는 언-폴딩, 신장, 코일 풀림, 롤 풀림 또는 풀림 (unwinding)을 수행하도록 되어 있는, 확장 메카니즘 (4), 바람직하게는 연장 메카니즘 (4)인, 약제학적 제형.

청구항 15

제1항 내지 제5항 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 축발 메카니즘 (5)이, 상기 시트형 조제물 (3)의 일부이거나 또는 상기 시트형 조제물 (3)에 결합된, 고정 장치 (5)인, 약제학적 제형 (1).

청구항 16

제1항 내지 제5항 또는 제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

특히 경구 투여용이며,

상기 축발 메카니즘 (5), 특히 고정 장치 (5)가, 구강, 바람직하게는 치아, 혀, 입술 또는 구강 점막에 고정되거나, 및/또는 투여 시, 특히 상기 약제학적 제형 (1)을 삼키는 중에 손으로 잡도록 되어 있는, 약제학적 제형 (1).

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

특히 경구 투여용이며,

적어도 상기 시트형 조제물 (3)이 방출되는 동안, 상기 시트형 조제물 (3)의 방출된 부분과 상기 제형 (1)이 서로 상대적으로 움직여, 상기 제형 (1)의 이동 경로 (movement path, PM)를 규정하며,

상기 제형 (1)의 엔벨로핑 단면적 (enveloping cross-sectional area, AD), 특히 상기 제형 (1)의 삼킬 수 있는 부분, 바람직하게는 쉘 (2)은, 이동 경로의 방향에서 보았을 때, 상기 시트형 조제물 (3)의 상기 방출된 부분의 엔벨로핑 단면적 (AP) 보다 큰, 약제학적 제형 (1).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 점막, 특히, 볼 점막, 장 점막, 직장 점막 또는 질 점막에 적용하기 위한 약제학적 제형 (pharmaceutical dosage form)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 약제학적 제형, 즉 투여 형태는 약제학적 활성 성분, 방출 메카니즘 및 촉발 메카니즘을 포함하는, 하나 이상의 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물을 포함하며, 촉발 메카니즘이 예정된 작용 부위에서, 특히, 위장관, 직장 또는 질에서 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하도록 되어 있다.

[0003] 이로써, 특히, 약제학적 활성 성분의 생체이용성은, 유익하게는, 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물을 적용 부위에 밀착시켜, 제어된 접촉, 점막을 통한 혈액으로의 약물의 신속한 흡수 및 그에 따른 생체이용성의 증가를 달성함으로써, 향상된다.

[0004] 특히, 생체이용성은 약제학적 활성 성분과 약제학적 활성 성분을 포함하는 제형의 이용성에 매우 중요한 약리학적 척도이다. 일반적으로, 생체이용성은 약제학적 활성 성분이 얼마나 빨리, 어느 정도의 수준으로 각각 재흡수되어, 작용 부위에서 이용가능한 지를 나타낸다. 정맥내 투여된 약물의 경우, 정의상 생체이용성은 100%이다. 경구 투여 후 관찰되는 생체이용성을 일반적으로 경구 생체이용성이라 한다.

[0005] 많은 약물들이 생체이용성이 매우 낮거나 및/또는 혈장 농도의 개인내 차이도 상당히 가변적이기 때문에, 특히 경구 투여용으로는 적합하지 않다. 이에 대한 가능성있는 원인은 소화 분비물과 효소에 의한 약물의 분해 또는 불활화, 장액에 의한 희석 효과, 불량한 재흡수성, 높은 초회 통과 효과 및 흡수 영역 (absorption window)에서의 매우 짧은 체류 기간이다. 이러한 약물들로는, 예를 들어, 단백질 및 펩타이드, 예컨대 인슐린, 부세렐린, 오에스모프레신, 칼시토닌 및 에스트로젠 뿐만 아니라 항체, 예컨대 리툭시맵 (rituximab)과 같은 생물공학적으로 제조된 약물이 있다.

[0006] 포유류, 특히 인간의 다양한 점막의 특성을 연구하고, 약제학적 활성 성분의 생체이용성을 개선시키고자 하는 수많은 시도들이 이루어져 왔다. 본원에서는 특히 약물 투과성과 약물 흡수 영향에 대하여 여러 포유류, 특히 인간의 점막 특성에 초점을 두고 있다.

[0007] 이러한 연구들을 통해, 여러가지 약물에 대한 점막 투과성이 다음과 같은 순서로 높아지는 것으로 시사되었다: 장 점막 < 결장 점막 < 볼 점막 ~ 질 점막 (Alam, M.A. et al., "Everted gut sac model as a tool in pharmaceutical research: limitations and applications", Journal of Pharmacy and Pharmacology, **2011**, Vol. 64, pages 326-336; Berginc, K. et al., "Development and Evaluation of an In Vitro Vaginal Model for Assessment of Drug's Biopharmaceutical Properties: Curcumin", AAPS PharmSciTech, Vol. 13, No. 4, **2012**, pages 1045-1053; van der Bijl, P. et al., "Comparative in vitro permeability of human vaginal, small intestinal and colonic mucosa", International Journal of Pharmaceutics, **2003**, Vol. 261, pages 147-152; van der Bijl, P. et al., "Penetration of human vaginal and buccal mucosa by 4.4-kd and 12-kd fluorescein-isothiocyanatelabeled dextrans", Oral surgery oral medicine oral pathology, **1998**, Vol. 85, No. 6, pages 686-691; Hosoya, K. et al., "The structural Barrier of absorptive Mucosae: Site Difference of the Permeability of Fluorescein labeled Dextran in Rabbits", Biopharmaceutics & Drug Disposition, **1993**, Vol. 14, pages 685-696).

[0008] 아울러, 연구 결과, 약제학적 활성 성분을 점막에 직접 집중적으로 적용하면 용액 또는 환제를 투여하는 경우에 비해 생체이용성을 높일 수 있는 것으로 나타났다 (Gupta, V. et al. "Mucoadhesive intestinal devices for oral delivery of salmon calcitonin", Journal of Controlled Release, **2013**, Vol. 172, Issue 3, pages 753-762; Teutonico, D. et al. "Concentration and surface of absorption: Concepts and applications to gastrointestinal patch delivery", International Journal of Pharmaceutics, **2011**, Vol. 413, pages 87-92).

[0009] 점막에 상기한 약제학적 활성 성분의 직접적인 접촉 적용은, 약제학적 활성 성분을 함유한 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물, 특히 이른바 웨이퍼 형태의 제형을 사용해 달성할 수 있다. 기존 웨이퍼의 단점은 특히 공지된 웨이퍼가 작용 부위에 도달하기 전에 일부 또는 완전히 용해된다는 점이며, 특히 예를 들어 장, 직장 또는 질 웨이퍼의 경우 점막과의 접촉을 보장할 수 없다는 것이다. 또한, 예를 들어, 장, 직장 및 질용 다층형 웨이퍼 역시, 웨이퍼가 적절한 부위에 접촉하지 않으며, 특히 점막과의 충분히 긴 접촉을 보장할 수 없다.

발명의 내용

- [0010] 본 발명의 목적은 전술한 문제들을 해결하는 약제학적 제형을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 특히 경구, 질 또는 직장으로 투여되는 제형에 함유된 약제학적 활성 성분의 생체이용성을 높이는 약제학적 제형을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은, 예정된 작용 부위에서 약제학적 활성 성분의 방출이 달성되거나, 재흡수에 이용가능한 약제학적 활성 성분의 양이 증가되거나, 및/또는 강화된 생체이용성 및/또는 강화된 재흡수율이 달성되는, 약제학적 제형, 특히 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물, 바람직하게는 웨이퍼 형태로 약제학적 활성 성분을 포함하는 제형을 제공하는 것이다.
- [0013] 구체적으로, 본 발명의 또 다른 목적은 전신 효과를 가진 신속 방출형 제형을 제공하는 것이다. 마지막으로, 본 발명의 또 다른 목적은 낮은 생체이용성으로 인해 경구 투여할 수 없는 약제학적 활성 성분을 예정된 작용 부위에 적용할 수 있게 해주는 제형을 제공하는 것이다.
- [0014] 특히, 본 발명은, 국소 약물 치료 및/또는 진단 검사를 실시할 수 있는, 바람직하게는 목, 식도, 분문 (cardia) 및 위와 같은 상부 위장관에, 특히 해당 점막에 적용하기 위한 약제학적 제형에 관한 것이다. 국소 질환, 특히 식도의 질환은 국소 작용하는 약물로 치료할 수 있다. 그러나, 일반적으로, 현재의 약제학적 제형 또는 적용 시스템은 종종 특정한 발병 위치를 타겟팅하지 못하며, 특히 식도 및/또는 식도 점막을 타겟팅하지 못한다. 따라서, 일반적으로, 다량의 적용된 약물, 특히 약제학적 활성 성분이 전신으로 흡수되어, 부작용, 특히 유해 반응을 일으킬 수 있다. 따라서, 구체적으로, 본 발명의 목적은 약물, 특히 약제학적 활성 성분의 국소 적용을 개선하는 것이다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 특정 구현예들은 특히 본 발명의 상기한 목적을 달성하거나 및/또는 유일한 목표로 한다. 또한, 본 발명에 따른 특정 구현예는 본 발명의 추가적인 목적을 달성할 수 있다. 아울러, 본 발명의 특정 구현예는 약제학적 활성 성분의 생체이용성을 높이거나, 유용 물질, 바람직하게는 약제학적 활성 성분 등의 약물을 국소 전달하거나, 국소 작용하는 약물로 식도를 치료하거나, 및/또는 부작용, 특히 유해 반응을 낮추는 것을 목적으로 할 수 있다.
- [0015] 본 발명의 상기한 목적 및 그의 목적들은 본원의 독립항의 내용에 의해 달성된다. 바람직한 구현예들은 종속항의 내용이다.
- [0016] 특히, 본 발명자들은, 예정된 작용 부위에서 방출 후 제형을 점막과의 직접 접촉을 가능하게 하는 제형을 제공하기 위해, 다양한 점막들의 다양한 투과성을, 특히 분자 크기와 친지성에 차이가 있는 다양한 약물을 흡수하는 점막의 적합성을, 이로인 방식으로 이용한다.
- [0017] 특히, 본 발명은 점막, 특히 볼, 장, 직장 또는 질의 점막에 적용하기 위한 약제학적 제형에 관한 것으로서, 이는 약제학적 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물, 방출 메카니즘 및 촉발 메카니즘을 포함하며, 여기서 촉발 메카니즘은 예정된 작용 부위, 특히 위장관, 직장 또는 질에서 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하도록 되어 있다.
- [0018] 이러한 본 발명에 따른 약제학적 제형은 경구, 질 또는 직장 투여되는 약물에 함유된 약제학적 활성 성분에 대한 예정된 작용 부위에서의 생체이용성을 개선할 수 있다. 또한, 예정된 작용 부위에서 약제학적 활성 성분의 방출은 본 발명에 따른 약제학적 제형에 의해 달성되며, 따라서, 특히 재흡수에 이용가능한 약제학적 활성 성분의 양이 많아질 뿐만 아니라 증가된 생체이용성 및 증가된 재흡수율이 달성될 수 있다.
- [0019] 구체적으로, 이는, 본 발명에 따른 제형이 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물을 예정된 작용 부위에서 신속하게 방출시키고, 전신 효과를 가진다는 사실에 의해, 본 발명에 따른 제형으로 달성된다. 아울러, 본 발명에 따른 제형은 생체이용성이 좋지 않아 경구 투여할 수 없는 약제학적 활성 성분을 예정된 작용 부위에 적용가능하게 해준다.

- [0020] 바람직하게는, 예정된 작용 부위는 점막이며, 특히 볼 점막, 장 점막, 직장 점막 또는 질 점막이다.
- [0021] 본 발명에 따른 약제학적 제형은, 따라서, 유익하게는, 예정된 작용 부위, 특히 점막, 바람직하게는 약제학적 활성 성분을 흡수하는 조직과 접촉, 특히 직접 접촉할 수 있으며, 보다 유익하게는 혈액으로 약물을 흡수시킬 수 있다. 약제학적 활성 성분을 포함하는 조제물에 대한 구현에는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물이며, 특히 소위 웨이퍼이며, 유익하게는, 시트형 조제물을 점막 상으로 직접 방출하여, 미리 정해진 방출 부위 또는 작용 부위에서, 접촉할 수 있으며, 바람직하게는 상대적으로 넓은 표면적으로 접촉할 수 있으며, 그래서 시트형 조제물은 약제학적 활성 성분을 용해 및 방출시킬 수 있다. 이러한 예정된 작용 부위와의 접촉은 유익하게는 약제학적 활성 성분의 재흡수를 강화하며, 특히 약제학적 활성 성분의 점막으로의 재흡수를 가능하게 하며, 그래서 재흡수가능한 약제학적 활성 성분의 양이 많아진다. 생체이용성 증가 및/또는 흡수율 증가 역시 달성된다.
- [0022] 유익하게는, 약제학적 활성 성분, 특히 경구 투여된 제형의 장 소화 통과 효과, 즉, 장 점막을 경유하는, 잠재적으로 또한 간을 경유하는 소화 통과시의 컨버세이션 (conversation)을 본 발명에 따른 약제학적 제형에 의해 줄일 수 있다. 또한, 예정된 작용 부위에 도달하기 전에, 예를 들어, 위산 및/또는 소화 효소에 의한 약제학적 활성 성분의 분해를, 유익하게는, 본 발명에 따른 약제학적 제형에 의해 낮출 수 있다. 또한, 약제학적 활성 성분의 생체이용성이 유익하게는 본 발명에 따른 약제학적 제형에 의해 증가된다. 본 발명에 따른 약제학적 제형은 특히 유익하게는, 대략적으로 동일한 치료학적 효과를 유지하면서, 특히, 정제, 용액제, 질 크림 또는 좌제 등의 비슷한 기존 조제물을 적용한 경우와 비교해, 용량을 줄일 수 있다. 아울러, 본 발명에 따른 약제학적 제형은 유익하게는 약제학적 활성 성분의 보다 정확한 투여를 가능케할 뿐만 아니라, 필요한 경우, 부작용, 특히 위장 부작용을 낮출 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 제형은 또한 유익하게는 상대적으로 간편하고 개별적인 취급을 가능케할 뿐만 아니라, 단순한, 특히 공간 절약성 보관이 가능한데, 본 발명에 따른 약제학적 제형에 포함된 약제학적 활성 성분은 예를 들어 고열 및 고습 조건에서 특히 용액 및 겔과 비교해 개선된 안정성을 가질 수 있다.
- [0023] 본 발명에 의해 구현되는, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형 조제물과 촉발 메카니즘 및 방출 메카니즘의 조합은, 유익하게는, 시트형 조제물, 특히 웨이퍼의 긍정적인 특성들을 뒷받침해준다.
- [0024] 촉발 메카니즘은, 작용 부위와 동일한 또는 상이한 미리 정해진 촉발 부위에서, 예를 들어, 주요 자극에 의해 방출 메카니즘을 촉발하고, 그로 인해 시트형 조제물이 작용 부위에서 방출된다. 예를 들어, 주요 자극과의 접촉에 의해, 예를 들어, pH 값 변화, 압력 변화 또는 유체 변화에 의해, 촉발 메카니즘이 방출 메카니즘을 촉발한 이후에, 방출 메카니즘이 시트형 조제물을 확장시키고, 셸 (shell)로부터 방출할 것이다.
- [0025] 용어 "작용 부위" 및 "적용 부위"는 본원에서 상호 호환적으로 사용되는 것으로 이해되어야 한다. 이와 관련해, "작용 부위" 및 "적용 부위"는 조제물의 미리 정해진 방출 위치를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, "작용 부위" 및 "적용 부위"에서 각각 방출되는 약제학적 활성 성분은, 신체의 다른 위치 또는 생화학적 사이클에 따른 다른 부위에서, 예를 들어, 간에 의한 대사시 또는 대사 후, 또는 표적 분자에 항체의 도달 시 또는 도달 후에, 실제 생화학적 효과를 발휘할 수도 있다. 본원에서, "작용 부위" 또는 "적용 부위"가 반드시 약제학적 활성 성분의 생화학적, 의학적 효능 위치를 의미하는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명에 따른 약제학적 제형은, 특히 유익하게는 예정된 작용 부위 또는 적용 부위 각각에 도달할 때까지, 시트형 조제물, 특히 웨이퍼를 보호할 수 있으며, 시트형 조제물, 특히 웨이퍼를 예정된 작용 부위와, 특히 점막과 접촉되게 할 수 있다.
- [0027] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 제형은 예정된 작용 부위 또는 적용 부위 각각에의 타겟화된 완전한 접촉이 이루어지게 한다.
- [0028] 나아가, 이는, 유익하게는, 특히 흡수 영역에서 체류 시간의 연장, 시트형 조제물, 특히 웨이퍼의 조기 탈착 또는 용해로 이어질 수 있는 유체의 변위 (displacement)를 허용한다.
- [0029] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 제형은, 약제학적 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물을 함유하는 셸 (shell)을 포함하며, 바람직하게는, 셸 또는 촉발 메커니즘은 셸을 둘러싼 유체가 셸의 내부 공간과 접촉할 수 있는 하나 이상의 개구 (aperture)를 포함하며, 바람직하게는, 개구는 슬릿으로서 형성되거나, 및/또는 개구는 촉발 메카니즘에 의해 적어도 부분적으로 덮여있다.

- [0030] 특히, 조제물의 셀은 셀에 의해 조제물의 원치않은 방출이 이루어지지 않도록 보호할 수 있게 한다.
- [0031] 본 발명에 따른 약제학적 제형은 약제학적 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 시트형 조제물을 함유한 셀을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 본 발명에 따른 약제학적 제형의 셀 및/또는 제형 자체는 방출 메카니즘 및/또는 촉발 메카니즘을 더 포함하며, 촉발 메카니즘은 예정된 작용 부위, 특히 위장관에서 방출 메카니즘에 의한 시트형 조제물의 방출을 촉발하도록 되어 있다.
- [0032] 방출 메카니즘에 의한 시트형 조제물의 방출은 바람직하게는 적어도 셀 파트로부터 조제물을 적어도 부분적으로 유출시킴으로써 이루어진다.
- [0033] 셀의 개구는 특히 유익한 방식으로 셀 주변의 유체, 특히 미리 지정된 촉발 부위에서의 유체, 예를 들어 위장관의 유체를, 유입시키거나, 및/또는 각각 셀의 내부 공간과, 특히 셀의 내부 공간에 위치한 촉발 메카니즘 및/또는 방출 메카니즘과 접촉되게 할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 개구는 슬릿으로서 형성된다.
- [0035] 이러한 슬릿은 여러가지 배치 및 형태로 구현될 수 있다. 예를 들어, 슬릿은 셀에 전체 둘레를 따라 (completely circumferentially) 또는 일부 둘레를 따라 (partially circumferentially) 배치될 수 있다. 셀에서 전체 둘레를 따라 배치된 슬릿은, 슬릿이 셀을 수개, 특히 2개의 파트로 분할하도록, 배치될 수도 있다.
- [0036] 본 발명에 따른 개구, 특히 슬릿은 또한 시트형 조제물의 방출시 시트형 조제물이 개구, 특히 슬릿을 통해 셀로부터 방출되도록 배치될 수도 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 개구는 적어도 부분적으로 또는 전체적으로 촉발 메카니즘에 의해 덮여 있을 수 있다.
- [0038] 바람직하게는, 촉발 메카니즘은 개구를 적어도 부분적으로 또는 전체적으로 덮고 있어, 셀 주변의 유체의 원치않은 유입을 제어, 특히 방지할 수 있게 한다.
- [0039] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘은 약제학적 제형가, 특히 촉발 메카니즘이 주요 자극과 접촉한 후 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하게 되어 있다.
- [0040] 용어 "주요 자극"은 본원에서 바람직하게는 촉발 메카니즘을 촉발하기에 적합한 본 발명에 따른 약제학적 제형의 환경 상태의 변화를 의미한다. 이러한 촉발 메카니즘을 촉발하기에 적합한 환경 상태의 변화는, 바람직하게는, 예정된 작용 부위, 예를 들어 위장관에서 특이적으로 발생하는 변화이다. 이러한 환경 상태의 변화는 제형의 환경에 대한 미리 정해진 물리적 또는 화학적 파라미터의 변화일 수 있다. 예를 들어, 작용 부위, 바람직하게는 위장관에서, 예정된 작용 부위에 특이적인 압력 또는 pH 수치, 예정된 작용 부위에 특이적인 환경, 예를 들어 이 작용 부위의 유체의 조성, 및 특히 이들의 변화가 주요 자극으로서 이용될 수 있다. 예를 들어, 목 부위, 구강 및 인두강에서의 통상적인 pH 값과 비교해, 위에서의 실질적으로 낮은 pH 값, 특히 목 부위, 구강 및 인두강 대비 위에서의 pH 변화가 주요 자극으로서 이용된다.
- [0041] 특히, 예정된 작용 부위에서 제형을 둘러싼 유체, 예를 들어, 예정된 작용 부위에서의 위액 및/또는 위장관의 그외 유체 또는 질 유체는, 촉발 메카니즘을 촉발하기에 적합한, 미리 정해진 pH 값, 미리 정해진 압력 또는 미리 정해진 조성 및 이들 각각의 변화를 포함할 수 있다.
- [0042] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘은 시간 제어된 방식 (time controlled manner)으로 또는 즉각적으로 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하게 되어 있거나, 및/또는 촉발 메카니즘은 촉발 메카니즘의 촉발 후 즉시 또는 시간 제어된 방식으로 시트형 조제물을 방출하게 되어 있다.
- [0043] 미리 정해진 촉발 부위에서 촉발 메카니즘을 촉발하도록 되어 있는 주요 자극이 즉각적으로 촉발 메카니즘을 촉발하거나, 또는 지연, 특히 시간 제어된 방식으로 촉발 메카니즘을 촉발할 수 있어, 촉발 메카니즘은 즉각적으로 또는 예정된 작용 부위, 특히 위장관, 질 또는 직장에서 방출이 이루어지도록 지연된 방식으로 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하게 되어 있는 것으로, 이해된다. 방출 메카니즘, 역시, 이런 방출 메카니즘이 촉발 메카니즘의 촉발 후 즉각적으로 또는 지연된, 특히 시간 제어된 방식으로, 예정된 작용 부위에서 시트형 조제물을 방출할 수 있는 방식으로, 구성될 수도 있다.
- [0044] 특히 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘은 즉시 및/또는 상대적으로 신속하게 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하도록 되어 있거나, 및/또는 방출 메카니즘은 촉발

메카니즘의 촉발 후 즉시 및/또는 상대적으로 신속하게 시트형 조제물을 방출하게 되어 있다.

- [0045] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘을 촉발하는 주요 자극은 특히 예정된 촉발 부위, 바람직하게는 위장관, 직장 또는 질에서 제형을 둘러싼 유체의 미리 정해진 물리적 또는 화학적 파라미터의 변화를 포함하며, 주요 자극은 바람직하게는 제형을 둘러싼 유체의 미리 정해진 pH 수치 변화, 미리 정해진 압력 변화, 또는 미리 정해진 조성물의 변화로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0046] 주요 자극은, 예정된 작용 부위에서 즉각적으로, 또는 작용 부위와는 다른 미리 정해진 촉발 부위에서 예정된 작용 부위에 도달하기 전에 미리, 촉발 메카니즘에 작용하도록 선택될 수 있다. 주요 자극은 촉발 메카니즘을 즉각적으로 촉발하거나 또는 지연시킬 수 있으며, 이는 특히 시간 제어된 방식으로 촉발 메카니즘을 촉발할 수 있다. 방출 메카니즘의 방출은 촉발 메카니즘의 촉발 후 즉각적으로 발생하거나 또는 지연, 특히 시간 제어된 방식으로, 지연될 수 있다. 특히, 촉발 메카니즘의 지연성 촉발, 특히 촉발 메카니즘의 시간 제어형 촉발은, 제형의 경구, 직장 또는 질 흡수에서의 패키징으로부터 제형의 배출시에, 위장관, 특히 직장 또는 질의 미리 정해진 구획으로의 유입 또는 배출시에, 미리 정해진 온도 도달에 의해, 주변 매질의 pH 수치에 의해 또는 제형을 둘러싼 매질내 특정 물질의 존재 또는 부재에 의해, 미리 영향을 받을 수 있다. 다른 구현예로, 제형의 경구 섭취시, 위장관, 직장 또는 질의 미리 정해진 구획으로의 도입 또는 구획에서의 배출시, 예정된 온도 또는 주변 매질의 pH 값 도달 또는 제형을 둘러싼 매질내 특정 물질의 존재 또는 부재에 의한, 촉발 메카니즘의 촉발은, 촉발 메카니즘의 즉각적인 및/또는 상대적으로 신속한 촉발을 유발할 수도 있다.
- [0047] 촉발 메카니즘의 즉각적인 및/또는 상대적으로 빠른 촉발 및/또는 방출 메카니즘의 즉각적인 및/또는 상대적으로 빠른 방출은, 아마도, 시트형 조제물을, 작용 부위, 특히 점막과 접촉시켜, 작용 부위에서 약제학적 활성 성분의 재흡수를 위한 유익하게 증가된 표면적을 제공하거나 및/또는 상대적으로 넓은 표면적으로 접촉시키는데 유익하다.
- [0048] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘은, 용해성 및/또는 건고성 (solidity)이 제형을 둘러싼 유체의 적어도 물리적 및/또는 화학적 파라미터에 의존하는, 바람직하게는 제형을 둘러싼 유체의 pH 값, 압력 또는 조성물로 이루어진 군으로부터 선택되는 파라미터에 의존하는, 물질을 포함한다.
- [0049] 바람직하게는, 촉발 메카니즘은, 미리 정해진 작용 부위에서 방출 메카니즘에 의한 시트형 조제물의 방출을 촉발시킬 수 있도록, 이의 및/또는 집합체 (aggregation)의 물리적 및/또는 화학적 특성, 예를 들어, 이의 기하학적 구조 (geometry)가 본원에 기술된 바와 같이 주요 자극에 의해 바뀌게 구성된다. 촉발 메카니즘의 특성 변화는 즉각적으로 발생하거나 또는 지연, 특히 시간 제어형 방식으로 지연되거나, 또는 미리 정해진 촉발 부위에서 주요 자극을 따라 동역학적으로 발생할 수 있다.
- [0050] 촉발 메카니즘의 특성 변화는 작용 부위에서 시트형 조제물의 즉각적이거나 또는 지연적, 특히 시간 제어형의 또는 동역학적인 방출을 촉발할 수 있다. 본원에서, 용어 "동역학"은, 바람직하게는, 촉발 부위 및/또는 작용 부위, 예를 들어 위장관에 존재하는 조건들에 순응된 반응이 존재하는 것으로 이해된다. 다시 말해, 이는, 예를 들어, 장 내용물이 산성인 상태로 남아있어, 촉발 메카니즘이 (아직) 촉발되지 않고 방출 메카니즘이 방출되지 않는 원리를 이용하는 것을 의미한다.
- [0051] 본원에서 "시간 제어된"은 바람직하게는 미리 정해진 시간을 의미한다. 예를 들어, 방출은 시간 제어형 방출의 경우 미리 정해진 기간 이후에 이루어진다.
- [0052] 또한, 방출 메카니즘의 방출이 촉발 메카니즘의 촉발 후 즉시 발생하는 것 역시 본 발명의 범위에 포함된다. 다른 예로, 방출 메카니즘의 방출은, 촉발 메카니즘의 촉발 후 미리 정해질 수 있거나 또는 동역학적으로 바뀔 수 있는 시간 지연된 양상으로, 발생할 수 있다.
- [0053] 촉발 메카니즘의 특성 변화는 촉발 메카니즘 또는 그 일부의 팽윤, 용해, 건고성 변화에 의해 유발될 수 있다.
- [0054] 이런 맥락에서, 촉발 메카니즘은 즉각적으로 또는 지연적인 양상으로, 특히 시간 제어된 양상으로 또는 동역학적으로, 예를 들어, 미리 정해진 시간 이후에, 주요 자극 이후에 후속적으로 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 촉발 메카니즘은, 주요 자극 이후에 후속적으로, 다른 인자, 예를 들어, 방출 메카니즘, 제형, 또는 셀 주변 액체의 셀 내부 공간내 유입을 조절하는 개구, 예를 들어, 위장관 또는 질의, 유동성 (mobility)을 차단 해제할 수 있다.
- [0055] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘은, 바람직하게는 개구 및/또는 방출

메카니즘 또는 그 일부를 적어도 부분적으로 덮고 있는, 코팅이다.

- [0056] 구체적으로, 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제형은 질 용도의 탐폰으로 제공되며, 이때 탐폰은 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물로 적어도 부분적으로 감겨있거나, 코팅되어 있거나 및/또는 싸여있다. 탐폰은 유익하게는 촉발 메카니즘으로서 이용할 수 있으며, 예를 들어, 탐폰이 주요 자극으로서 질 체액과 접촉하게 되면 팽윤하고, 탐폰 둘레 또는 직경의 확장으로 인해 방출 메카니즘에 의한 시트형 조제물의 방출을 촉발할 수 있다. 특히, 이러한 방출은 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물과 예정된 작용 부위, 특히 질 점막의 접촉을 확립할 수 있으며, 이 경우 시트형 조제물이 질 점막에 체류하게 된다. 부가적으로 또는 다른 예로, 이러한 탐폰 제형은 (부가적인) 촉발 메카니즘 및/또는 셸에 의해, 특히 코팅의 형태로, 적어도 부분적으로 코팅될 수 있다.
- [0057] 구체적으로, 개구 및/또는 방출 메카니즘 또는 그 일부를 적어도 부분적으로 또는 완전히 덮고 있는 촉발 메카니즘은, 촉발 메카니즘이 주요 자극 이후에 느슨해지거나, 용해되거나 또는 팽윤되어, 바람직하게는 시트형 조제물의 방출을 촉발하도록, 배치 및/또는 구성될 수 있다.
- [0058] 특히, 개구, 특히 슬릿은, 제형내로의, 바람직하게는 셸의 내부 공간으로의 유체 도입이 방지되는 방식으로, 클래딩 (cladding)으로서 구현된 촉발 메카니즘에 의해 각각 실링 또는 덮일 수 있으며, 이러한 촉발 메카니즘은 예정된 촉발 부위에서 주요 자극 이후에 용해되거나 및/또는 예정된 작용 부위에서 시트형 조제물의 방출시 파괴될 수 있다. 이의 기계적 특성과 관련하여, 상기한 클래딩은 바람직하게는 제형, 예를 들어, 질 또는 위장관 주변의 유체에 용해되지 않아 견고성 및 완전성을 유지하는 방식으로 되어 있다. 명백하게도, 방출 메카니즘이 방출 모멘트에서 클래딩을 파괴하기에 충분한 힘을 발휘할 수 있도록 클래딩을 구축하는 것이 유익하다. 만일 방출되기 전에, 즉, 방출 메카니즘이, 예를 들어 팽윤 또는 가스-발생에 의해 조제물을 언-폴딩 (unfold)하기에 충분한 힘을 발휘하기 전에, 용해된다면, 제형, 특히 캡슐 형태에서 주변의 유체가 제형로 충전되어 조제물을 방해 (jam)할 수 있다. 특히, 기계적으로 프리텐션 (pretension)된 방출 메카니즘의 경우, 임의의 시기에 힘을 발휘할 수 있으며, 그래서 클래딩이 용해될 수 있으므로, 따라서 동시에 촉발 메카니즘이 촉발될 수 있다.
- [0059] 개구 또는 슬릿을 적어도 부분적으로 실링 또는 덮고 있는 촉발 메카니즘은 주요 자극, 특히 주변 매질의 pH 값에 의존적인 용해성을 가진 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 촉발 메카니즘은 바람직하게는 용해성 폴리머, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 또는 Eudragit로부터 선택되는 물질로 적어도 부분적으로 구축될 수 있다.
- [0060] 특히, 예정된 작용 부위에서 시트형 약물의 방출은 촉발 메카니즘 및/또는 촉발 메카니즘을 구성하는 물질의 pH 의존적인 견고성 변화에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0061] 또한, 제형의 한가지 이상의 요소의 유동성, 특히 방출 메카니즘의 유동성이 서로에 대해 특히 촉발 메카니즘에 의해, 특히 이들이 초기 위치로 고정된 상태로 유지되는 방식으로, 특히 방출 메카니즘이 촉발 메카니즘이 촉발될 때까지 초기 위치로 고정된 상태로 남아있는 방식으로 제한되는 것 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0062] 유동성 제한의 해제 후, 특히 특성 변화 및/또는 구조 변화, 특히 촉발 메카니즘의 견고성 변화 후, 제형의 한가지 이상의 요소의, 특히, 방출 메카니즘의 위치 및/또는 특성은, 방출 메카니즘이 촉발되어 시트형 조제물이 방출 메카니즘에 의해 방출되는 방식으로, 서로 상대적으로 바뀌는 것으로 이해된다.
- [0063] 본원에서, 방출 메카니즘에 의한 방출은, 방출 메카니즘의 특성 변화 및/또는 형태적 변화 (conformational change), 특히 견고성 변화에 의해 직접, 및/또는 주요 자극에 의해, 시트형 조제물을 방출하도록 방출 메카니즘에 작용할 수 있으며, 이 주요 자극은, 직접, 또는 예를 들어, 핀, 레버, 스프링, 케이블 풀 (cable pull) 및 푸쉬 로드 또는 기타 등을 포함하는 군으로부터 선택되는 매개 요소 (intermediate element)를 이용함으로써, 촉발 메카니즘을 촉발하는 주요 자극과, 동일하거나 또는 상이하다.
- [0064] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제형, 특히 셸 및/또는 촉발 메카니즘은 하나 이상의 미리 정해진 파괴점 (breaking point)을 포함한다.
- [0065] 용어 "미리 정해진 파괴점"은, 본원에서, 바람직하게는, 지정된 압력에 노출되었을 때 이의 견고성 관련 특성 또는 그외 관련 특성에 변화를 주는, 노치 및/또는 천공으로서, 바람직하게는 노치로서 형성된다.
- [0066] 이러한 미리 정해진 파괴점은 셸의 일부, 특히 제형 캡슐의 일부, 방출 메카니즘의 일부 또는 촉발 메카니즘의 일부일 수 있다.

- [0067] 구체적으로, 상기한 미리 정해진 파괴점, 바람직하게는 물질에 노치로서 형성된 미리 정해진 파괴점은 미리 정해진 파괴점을 포함하는 요소를 구성하는 물질과 동일한 및/또는 상이한 물질로 만들어질 수 있다. 예를 들어, 경질 젤라틴으로 제조된 셸은, 역시 경질 젤라틴으로 형성된 미리 정해진 파괴점을 포함할 수 있으며; 특히 경질 젤라틴으로 제조된 셸은 경질 젤라틴 노치 형태로 미리 정해진 파괴점을 포함할 수 있다.
- [0068] 본 발명과 관련된 미리 정해진 파괴점의 특성, 특히 셰터 (shatter) 특성을 물질의 특성과 조성, 기하학적 형태 또는 견고성과 관련된 기타 파라미터에 의해 결정하는 것은, 당해 기술 분야의 당업자의 지식 범위내에 속한다.
- [0069] 예를 들어, 본 발명과 관련된 미리 정해진 파괴점은, 제형 상에, 특히 미리 정해진 파괴점 상에 지정된 압력이 가해진 후, 위장관 유체가 제형내로 유입되는 것을 조절하는, 제형의 다른 요소의, 특히 방출 메카니즘 및/또는 촉발 메카니즘, 특히 개구의 유동성을, 미리 정해진 파괴점이 차단 및 차단 해제하는 방식으로, 설계되거나 및/또는 배치될 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 예정된 촉발 부위 및/또는 예정된 작용 부위, 특히 위장관에 존재하는 체액에 기본적으로 불용성인 물질로 형성된다. 그러나, 이 셸은 예정된 촉발 부위에서만 불용성일 뿐만 아니라 촉발 부위 및/또는 작용 부위에 도달하기 위해 통과하여야 하는 다른 구획 - 즉, 이의 전체 경로 - 에서도 불용성일 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0071] 본 발명에 따른 바람직한 구현예에서, 셸은 예정된 촉발 부위 및/또는 예정된 작용 부위, 특히 직장, 질 또는 위장관에 존재하는 유체, 바람직하게는 질 체액 또는 위액에 기본적으로 불용성인 물질로 구성되거나 또는 주로 이들로 구성된다.
- [0072] 질 유체 또는 위액에 각각 기본적으로 불용성인 물질은, 바람직하게는 산성 폴리메타크릴레이트, 예를 들어 메타크릴산 : 메틸 메타크릴레이트 코폴리머 1:1 (Eudragit L), 메타크릴산 : 메틸 메타크릴레이트 코폴리머 1:2 (Eudragit L), 메타크릴산 : 에틸 아크릴레이트 코폴리머 1:1 (Eudragit L100-55), 산성 셀룰로스 유도체, 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) -LF, -MF 및/또는 -HF 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 비닐 알코올계 산성 폴리머, 예를 들어 폴리비닐 아세테이트 및 비닐 아세테이트: 크로토닉 산 코폴리머; 제인 (zein), 케라틴, 글루텐, 셸락 (shellac), 젤라틴 및 포름알데하이드 또는 글루타르알데하이드로 경화된 알긴산을 포함하는, 위액-내성 폴리머를 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0073] 이러한 맥락에서, 촉발 메카니즘, 특히, 촉발 메카니즘이 개구를 덮고 있는 촉발 메카니즘으로서 구현된 경우, 촉발 메카니즘은 바람직하게는 셸과는 다른 물질, 특히 예정된 촉발 부위 및/또는 예정된 작용 부위, 특히, 직장, 질 또는 위장관에 존재하는 유체, 바람직하게는 질 유체 또는 위액에는 기본적으로 용해성인 물질로 형성되는 것으로 이해된다.
- [0074] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 경질 젤라틴, 폴리머, 열가소성 플라스틱, 예를 들어 Eudragit 등을 포함하는 군으로부터 선택되는 물질로 형성된다. 이와 관련해, 특히, 예를 들어, 경구 제형으로 이미 성공적으로 검사, 사용 및/또는 허가된 물질이 유익할 수 있다.
- [0075] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 추가적으로 바람직한 구현예에서, 셸은 경질 젤라틴 또는 폴리머로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질로 구성된다.
- [0076] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 캡슐로서 형성된다.
- [0077] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 예정된 촉발 부위 또는 작용 부위, 특히 위장관에 존재하는 유체에 실질적으로 불용성인, 바람직하게는 위액에 불용성인 물질로 형성되며, 바람직하게는, 셸은 폴리머 및/또는 경질 젤라틴을 포함하는 군으로부터 선택되는 물질로 구성된다.
- [0078] 바람직하게는, 상기한 기본적으로 불용성인 물질, 특히 질 체액 또는 위액에 기본적으로 불용성인 물질은, 폴리메타크릴레이트, 예를 들어, 메타크릴산 : 메틸 메타크릴레이트 코폴리머 1:1 (Eudragit L), 메타크릴산 : 메틸 메타크릴레이트 코폴리머 1:2 (Eudragit L), 메타크릴산 : 에틸 아크릴레이트 코폴리머 1:1 (Eudragit L100-55), 암모니오 (ammonio) 메타크릴레이트 코폴리머 (예, Eudragit RS), 산성 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS) -LF, -MF 및/또는 -HF 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트; 비닐 알코올계 산성 폴리머, 예를 들어 폴리비닐 아세테이트 및 비닐 아세테이트: 크로토닉산 코폴리머; 제인, 케라틴, 글루텐, 셸락 (shellac), 젤라틴 및 포름알데하이드 또는 글루타르알데하이드로 경화된 알긴산을 포함하는, 위액-내성 폴리머를 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0079] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제형, 특히 셸 및/또는 촉발 메카니즘은 모세관 힘

에 의해 유체를 제형내로 안내하도록 되어 있는, 워 시스템 (wick system), 특히 모세관 시스템을 포함한다.

- [0080] 상기한 워 시스템은, 바람직하게는, 특히 모세관 힘에 의한 제형내로, 특히 워 시스템의 모세관 작용에 의한 셀의 내부 공간내로, 조직 외부 유체의, 바람직하게는 예정된 및/또는 제어된 유입을 가능하게 한다.
- [0081] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제형, 특히 셀 및/또는 촉발 메카니즘은 워 시스템을 포함한다.
- [0082] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 방출 메카니즘 또는 그 일부는 확장 메카니즘이거나 또는 확장 메카니즘을 포함한다.
- [0083] 용어 "확장 메카니즘"은 본원에서, 바람직하게는, 시트형 조제물이 방출 메카니즘에 의해 미리 정해진 수준으로 확장가능하도록, 즉, 방출 메카니즘의 활성화시, 시트형 조제물이 미리 정해진 수준까지 확장되거나 또는 연장하도록 되어 있는, 시트형 조제물을 방출하기 위한 방출 메카니즘을 의미한다. 예를 들어, 시트형 조제물, 특히 웨이퍼는 셀 안에 작은 공간 범위 안에, 예를 들어, 봉인, 접힌 또는 접힌 또는 다른 방식으로 더 작게 만든 형태로 수용될 수 있다. 확장 메카니즘을 포함하는 방출 메카니즘, 또는 방출 메카니즘 또는 그 일부로서 구현되는 확장 메카니즘은, 바람직하게는, 셀 안에 작은 공간 수준으로 수용된 시트형 조제물을 방출 메카니즘의 활성화시 미리 정해진 크기로 신장 또는 확장하거나, 특히 펼쳐, 시트형 조제물을 개봉 또는 언-폴딩하거나 또는 일부 다른 방식으로 더 큰 크기로 만들 수 있도록 되어 있다.
- [0084] 이는, 비교적 작은 제형을, 직장, 경구 또는 질 용도로 제공할 수 있게 한다는 점에서 유익하며, 시트형 조제물의 표면적은, 특히 활성 성분이 예정된 작용 부위에서 방출하기 위해, 특히 유익하게는, 시트형 조제물을 확장 시킴으로써 넓힐 수 있다. 또한, 시트형 조제물과 접촉되는, 예정된 작용 부위, 특히 질, 직장 또는 위장관의 표면, 예를 들어, 점막 또는 장벽이 넓어질 수 있다.
- [0085] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 확장 메카니즘, 기체-구동형 확장 시스템 (gas driven expansion system), 압축 폼 (compressed foam) 또는 압축 조직 (compressed tissue)을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0086] 본 발명에 대한 변형 예로, 확장 메카니즘은 기체-구동형 확장 시스템이다. 이러한 기체 구동형 확장 시스템은 기체 발생제 (gas-forming agent)로 충전될 수 있는 압력 용기를 포함할 수 있다.
- [0087] 유익하게는, 기체 발생제에 의해 형성된 기체는 시트형 조제물의 확장에 작용할 수 있다.
- [0088] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 방출 메카니즘, 특히 확장 메카니즘은, 바람직하게는 탄산수소나트륨 및 시트르산을 포함하는 군으로부터 선택되는 기체 발생제를 포함한다.
- [0089] 본 발명에 대한 변형 예에 있어서, 확장 시스템은 기계적 확장 시스템이다. 이러한 기계적 확장 시스템은 조인트 또는 레버 익스팬더 (lever expander)로서 구축될 수 있다. 특히, 이러한 기계적 확장 시스템은, 셀이 바람직하게는 셀의 자유단 (free end)에 배치된 하나 이상의 조인트 또는 레버 요소를 포함하도록, 구성될 수 있다.
- [0090] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 확장 메카니즘은, 확장 메카니즘의 확장에 의해 셀의 적어도 일부를 개방하는 방식으로 되어 있다.
- [0091] 셀의 적어도 일부 개방으로, 유익하게는, 예정된 작용 부위, 특히 질, 직장 또는 위장관에서 시트형 조제물을 방출시킬 수 있다.
- [0092] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제형은 접힌 형태 (folded form)로 조제물을 수용하고 있으며, 확장 메카니즘은 이의 확장으로 조제물의 언-폴딩이 발생하게 되어 있다.
- [0093] 바람직하게는, 조제물의 언-폴딩이 또한 셀, 특히 캡슐의 개방을 야기할 수도 있다.
- [0094] 이는, 유익하게는, 특히 예정된 적용 부위, 예컨대 점막에서 약제학적 활성 성분을 방출하기 위해, 유익한 방식으로 시트형 조제물의 표면적이 시트형 조제물의 언-폴딩에 의해 커질 수 있는, 비교적 작은 제형을 제공할 수 있다.
- [0095] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셀, 바람직하게는 워 시스템이, 존재한다면, 방출 메카니즘으로서, 특히 확장 메카니즘으로서 기체 발생제를 포함하며, 기체 발생제는 탄산수소나트륨, 시트르산, 인산이수소나트륨, 가압 기체, 액화 가스 및 비등 액체 (boiling liquid)를 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0096] 바람직하게는, 촉발 메카니즘에 의해 개구의 차단을 해제한 후, 워 시스템은 예정된 작용 부위, 특히, 직장, 질

또는 위장관에서 제형 주변의 유체를 기체 발생제에게 안내하고, 기체, 예를 들어 화학적 반응에 의해 이산화탄소가 발생되면 기체로 충전될 수 있는 기밀 셀 (gas tight shell), 특히 벌룬이 확장 또는 부풀어지는 것으로 이해된다.

- [0097] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 조제물은 기체로 채워질 수 있는 기밀 셀로서, 특히 벌룬으로 형성되거나, 및/또는 제형은 조제물을 접힌 형태로, 바람직하게는 기체로 채워질 수 있는 기밀 셀로서, 특히 벌룬으로서 포함한다.
- [0098] 기체로 채워질 수 있는 기밀 셀로서 형성된 상기한 조제물은, 바람직하게는 확장 메카니즘에 의해, 특히 기체-구동형 확장 시스템에 의해, 확장될 수 있으며, 예정된 작용 부위, 특히 위장관에서 방출될 수 있는 것으로 이해된다. 특히 유익한 방식으로, 기체로 채워질 수 있는 기밀 셀, 특히 벌룬은, 기체 충전성 셀, 특히 벌룬내 기체 유입에 의해 확장될 수 있으며, 특히 부풀어오를 수 있다. 이로써 기체로 채워질 수 있는 셀, 특히 벌룬내 형성된 압력은, 바람직하게는, 예정된 작용 부위, 특히 점막 또는 장벽에서, 기체 충전성 셀의 외표면적과의 기밀한 접촉을 유발한다. 부가적으로, 유익하게는, 점막 또는 장벽, 특히 점막 또는 장벽의 섹션은, 약제학적 활성 성분을 재흡수하기 위한 표면적으로 유익하게 증가시킬 수 있도록, 약간 신장될 수도 있다.
- [0099] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 또 다른 바람직한 구현예에서, 기밀 셀은 기체로 채워질 수 있으며, 특히 벌룬 및/또는 제형, 특히 셀은 기밀, 기체 충전성 셀을 접힌 상태로 포함하며, 이때 기체 충전성 셀, 특히 벌룬은 시트형 조제물로 코팅된다.
- [0100] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 기체 발생제는, 바람직하게는, 조제물이 수용된 셀 파트의 반대쪽 셀 파트에 및/또는 바람직하게는 조제물이 수용된 셀 파트와 인접한 쪽의 셀 파트에 배치된다.
- [0101] 아울러, 셀은, 조제물이 수용된 셀 파트와 반대쪽 셀 파트에서 및/또는 조제물이 수용된 셀 파트와 인접한 쪽의 셀 파트에서, 적어도 부분적으로 슬릿이 형성될 수 있어, 바람직하게는, 셀은 기체 충전에 의해 확장되면 기체 충전성 셀, 특히 벌룬에 의해 밀려 열릴 수 있으며, 기체로 채워질 수 있는 셀, 특히 벌룬이 직장, 질 또는 위장관의 내강으로 들어갈 수 있다.
- [0102] 상기한 배치에서, 셀은, 상기한 슬릿에서, 바람직하게는 유입된 기체를 이용함으로써 발생된 압력에 의해 밀려 벌어질 수 있으며, 기체로 채워질 수 있는 셀, 특히 벌룬이 방출될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0103] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제형은 조제물을, 바람직하게는 기체로 채워질 수 있는 기밀 셀, 특히 벌룬으로서 수용하며, 기체로 채워질 수 있는 기밀 셀은 셀의 이너 보더 (inner border)에 둘레를 따라 배치된 개구를 포함한다.
- [0104] 바람직하게는, 보더의 상기한 개구는, 셀의 내부 공간에서 나온 기체가 기체로 채워질 수 있는 기밀 셀, 특히 벌룬으로 흐를 수 있도록, 셀의 이너 보더에 결합된다.
- [0105] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셀은 주변부 (periphery)에서 분할된다.
- [0106] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셀, 확장 메카니즘, 바람직하게는 기계적 확장 시스템은 적어도 제1 조인트 또는 레버 요소, 바람직하게는 힌지 (hinge)를 포함한다. 이러한 조인트 또는 레버 요소, 특히 제1 조인트 또는 레버 요소는, 유익하게는, 셀, 바람직하게는 이의 주변부에서 분리된 셀, 특히, 수개의 파트를 포함하는 경우, 조인트 또는 레버 요소와 선회가능한 연결은 스윙 오픈 (swing open)되거나 또는 오픈 업 (open up)되는 방식으로, 배치된다. 이러한 조인트 또는 레버 요소, 특히 제1 조인트 또는 레버 요소는 유익하게는, 특히 기계적 힌지로서, 페이퍼로서 및/또는 탄성을 가진 병합 물질을 이용함으로써 구현될 수 있다. 특히, 조인트 또는 레버 요소는 셀의 일체형 파트 (integer part)로서 형성되거나 또는 셀에 연결 (예, 접착)될 수 있다.
- [0107] 시트형 제형, 특히 웨이퍼는, 접힌 형태로 셀의 내부 공간에 수용될 수 있으며, 제1 조인트 또는 레버 요소, 특히 힌지의 반대쪽 한 측에, 특히 바람직하게는 다중-파트, 셀의 하나 이상의 에지에, 제1 조인트 또는 레버 요소를 이용해 셀 또는 셀의 일부를 터닝 (turning) 또는 오픈, 또는 스윙 아웃 (swinging out) 또는 스윙 오픈하여 확장, 특히 언-폴딩하거나 및/또는 시트형 제형을 오픈 업하는 방식으로, 결합될 수 있다.
- [0108] 제형과 같은 시트형 조제물의 상기한 확장, 특히 언-폴딩을 보조하기 위해, 제형은 추가 요소를 포함할 수 있다.
- [0109] 특히, 상기한 추가 요소는, 플립 각도 (flip angle)가 유익하게 커져 시트형 조제물의 방출이 증대되는 방식으

로 배치될 수 있다. 이를 위해, 셸은 제1 조인트 또는 레버 요소에 부가적으로 하나 이상의 추가의 조인트 또는 레버 요소 또는 플렉시블 파트를 포함할 수 있다. 이런 맥락에서, 조인트 또는 레버 요소는, 이들이 조제물을 오픈 업할 수 있는 방식으로 되어 있을 수 있는 것으로 이해된다. 부가적으로 또는 다른 예로, 이러한 임무를 수행하는 추가의 요소들이 구현될 수 있다. 또한, 다중-파트 셸의 섹션들이 이 임무를 수행할 수도 있다. 다시 말해, 예를 들어, 조제물 및/또는 제형을 오픈 업하는 로드 (rod) 또는 보우 (bow)가, 특히 "텐트형" 구조를 달성하기 위해, 구비될 수도 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 스폰지 또는 이와 유사한 것이 유익한 방식으로 사용될 수 있으며, 이들은 제형을 오픈 업할 수 있지만, 특히 이들이 확장 움직임에 기여할 수 없거나, 또는 단지 일부 기여할 수 있다. 더욱이, 방출 메카니즘의 작은 움직임이 전체 제형의 큰 움직임으로 전환되는 일종의 전환 단계 (transmission stage)를 구현하는 레버 시스템이 제공될 수 있다.

- [0110] 주변에서 분할된 셸 및/또는 슬릿을 포함하는 셸에 대한 일 구현예에서, 셸 및/또는 제형의 주위 유체가 셸, 특히 셸의 2개의 에지 사이 공간으로 원치않게 유입되는 현상은, 슬릿 또는 주변에서 분할되는 셸의 2개의 파트의 에지에 형성된 슬릿을 적어도 부분적으로 실링에 의해 덮을 경우, 유익하게도 피할 수 있다. 특히, 실링은 왁스 또는 검화되는 플렉시블 물질로 형성될 수 있다. 특히, 가능하다면 셸의 에지에서 비-평탄한 부분을 이런 방식으로 보완하는 것이 좋다. 다른 예로 또는 추가적으로, 슬릿 및/또는 주변이 분할되는 셸의 2개의 파트의 에지에 존재하는 슬릿 역시 셸 및/또는 제형을 둘러싼 유체의 원치않은 셸내 유입을 방지하기 위해 실링될 수 있다. 나아가, 다른 예로, 또는 아울러, 슬릿 및/또는 주변이 분할되는 셸의 2개의 파트의 에지들에 형성된 슬릿은, 특히 셸의 내벽 및/또는 외벽에서 실링으로 완전히 또는 부분적으로 코팅될 수 있거나, 및/또는 촉발 메카니즘으로 적어도 부분적으로 코팅될 수 있다.
- [0111] 이런 맥락에서, 슬릿 및/또는 주변이 분할된 셸의 2개의 파트의 에지들에 형성된 슬릿은 본 발명의 다른 구현예에 따른 셸 및/또는 촉발 메카니즘의 개구일 수 있다는 것 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0112] 또한, 실링 및/또는 촉발 메카니즘은, 셸이 개방되었을 때, 특히 셸의 플리핑 오픈 (flipping open)시 파괴되거나, 또는 미리 용해되는 방식으로 되어 있을 수 있다는 것 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0113] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸, 특히 확장 메카니즘, 바람직하게는 기계적 확장 시스템은 하나 이상의 스프링 요소를 포함한다.
- [0114] 예를 들어, 상기한 스프링 요소는, 스프링 요소가 셸의 개방, 특히 셸의 플리핑 오픈을 발생시키는 방식으로 배치될 수 있다. 이를 위해, 스프링 요소는 셸 또는 이의 일부에, 플립 오픈을 유발할 만큼 충분한 스프링 힘을 인가하는 프리텐션 스프링 요소 (pretensioned spring element), 특히 프리텐션 스프링로서 구축될 수 있으며, 스프링 힘은 셸을 플립 오픈하기에 충분하다. 실링 및/또는 촉발 메카니즘이 스프링에 의해 구현되는 셸의 개방 또는 플립 오픈에 반대로 작용할 수 있다. 실링 및/또는 촉발 메카니즘이 용해 및/또는 파괴된 후, 스프링에 의해 구현되는 개방, 특히 플립 오픈이 발생할 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 또한, 스프링의 움직임을 전달하는 추가의 요소들이 존재할 수 있으며, 예를 들어, 이 기능은 본원에 기술된 바와 같이 힌지, 레버 또는 조인트 요소에 의해 달성될 수 있다.
- [0115] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 조제물은, 스폰지 및 섬유를 포함하는 군으로부터 바람직하게는 선택되는, 팽윤제 (swelling agent)를 포함한다.
- [0116] 바람직하게는, 팽윤제는 셸 안에 또는 셸의 일부 안에 배치된다. 촉발 메카니즘의 촉발 후, 팽윤제는 조제물이 예정된 작용 부위, 특히 위장관에서 특히 언-폴딩 상태로 방출되거나 및/또는 조제물이 예정된 작용 부위, 예를 들어 점막 또는 장벽에 적용되는 방식으로 배치될 수 있다. 이를 위해, 팽윤제는 방출 메카니즘, 특히 확장 메카니즘이거나 또는 그 일부를 구성하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 팽윤제는 스폰지이거나 또는 섬유, 특히 바람직하게는 셀룰로스를 포함하거나 및/또는 다른 적절한 팽윤성 물질로 구성되는 섬유 압축 층을 포함한다.
- [0117] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 적어도 제1 관 (tube) 요소를 포함하며, 선택적으로 하나 이상의 추가의 관 요소를 포함한다.
- [0118] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 제1 관 요소와 적어도 제2 관 요소를 포함하며, 여기서 제2 관 요소는 제1 관 요소 보다 작은 관 직경을 가진다.
- [0119] 바람직하게는, 셸은 하나 이상의 제1 관 요소 및/또는 하나 이상의 제1 관 요소와 하나 이상의 추가의 관 요소에 의해 구성된다.

- [0120] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 제1 관 요소와 적어도 제2 관 요소를 포함하며, 제2 관 요소는 제1 관 요소 보다 작은 관 직경을 가지며, 제2 관 요소는 제1 관 요소 안으로 적어도 일부 삽입되게 각각 배치된다.
- [0121] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 적어도 제1 관 요소, 적어도 제2 관 요소 및 스프링 요소, 바람직하게는, 압축 스프링을 포함하며, 스프링 요소는 스프링 요소가 제1 관 요소에 대해 길이 방향으로 하나 이상의 관 요소를 움직일 수 있도록 배치된다.
- [0122] 상기한 스프링 요소, 바람직하게는, 셸내, 특히 셸의 내부 공간내, 바람직하게는 적어도 관 요소내의 스프링 요소는, 스프링 요소가 스프링 힘을 셸에, 특히 하나 이상의 제1 관 요소 및/또는 하나 이상의 추가의 스프링 요소에 인가하고, 제2 관 요소를 제1 관 요소에 대해 길이 방향으로 이동시키기에 충분한 방식으로 배치된다. 실링 및/또는 촉발 메카니즘이 이러한 스프링에 의해 구동되는 셸의 언-폴딩 또는 개방을 상쇄시킬 수 있다. 실링 및/또는 촉발 메카니즘이 용해 및/또는 파괴된 후, 스프링에 의한 관 요소들의 변위 (displacement)가 발생할 수 있다. 이러한 관 요소의 변위로 인해 셸이 개방되거나 및/또는 시트형 조제물이 방출될 수 있다. 특히, 약물은 더 작은 관 상에 적용될 수 있으며, 이후, 이를 셸 밖으로 밀어낸 다음 조제물이 적용된 하나 이상의 추가의 관들이 심지어 방출될 수 있다. 다른 예로, 조제물을 방출하는 관을 밖으로 이동시킨 후, 추가적인 적절한 단계가 제공될 수 있다. 특히, 변위는 조제물의 방출로서 이용할 수 있다. 이런 맥락에서, 제형 및/또는 조제물의 원하는 최종 크기에 따라 구체적인 구성이 선택되는 것으로 이해된다.
- [0123] 아울러, 셸 및/또는 제1 관 요소 및/또는 추가의 관 요소는, 1개 이상의 제2 관 요소가 제1 관 요소에 대해 길이 방향으로 변위되는 것을 제한하는 기계적 정지를 포함할 수도 있다.
- [0124] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은, 바람직하게는 셸의 자유단에 배치되는, 하나 이상의 조인트 또는 레버 요소를 포함한다.
- [0125] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제1 조인트 또는 레버 요소는 셸의 자유단에 배치된다.
- [0126] 특히, 제1 조인트 또는 레버 요소는, 회전가능하게 탑재된 레버 (rotatably mounted lever)를 포함하는, 셸의 자유단에, 바람직하게는, 제1 및/또는 추가의 관 요소의 자유단에 배치될 수 있다.
- [0127] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 셸은 적어도 추가의 조인트 또는 레버 요소를 포함한다.
- [0128] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제1 조인트 또는 레버 요소 및/또는 추가의 조인트 또는 레버 요소는 조인트, 힌지 및/또는 레버로서 형성되거나, 또는 조인트, 힌지 및/또는 레버를 포함한다.
- [0129] 바람직하게는, 제1 조인트 또는 레버 요소 및/또는 적어도 추가의 조인트 또는 레버 요소는, 이들이 조인트 또는 레버를 서로 다른 방향, 바람직하게는 반대 방향으로 움직일 수 있는 방식으로, 정렬될 수 있다. 제1 조인트 또는 레버 요소 및/또는 하나 이상의 추가의 조인트 또는 레버 요소의, 특히 셸 또는 셸의 일부, 특히 관 요소와의 조인트 각도 (joint angle)는, 시트형 조제물의 확장이 달성되거나 및/또는 조인트 또는 레버의 이동에 의해 가능해질 수 있는 방식으로 선택되거나 및/또는 조정가능하게, 특히 스윙블링 (swiveling) 가능하게 선택될 수 있다. 특히, 조제물의 직경은 조인트 또는 레버 이동에 의해 커질 수 있다.
- [0130] 또한, 본 발명의 범위에서, 조인트 또는 레버 요소, 특히 레버는 스프링 요소에 의해 또는 매개 요소 (intermediate element)에 의해 직접 힌지될 수 있다.
- [0131] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제1 조인트 또는 레버 요소 및/또는 추가의 조인트 또는 레버 요소는 적어도 부분적으로 촉발 메카니즘으로 덮여있다.
- [0132] 예를 들어, 제형의 초기 상태에서는, 조인트 또는 레버 요소 또는 복수의 조인트 또는 레버 요소들, 특히 레버들이 제형의 셸을 구성하거나, 또는 적어도 그 일부를 구성할 수 있다. 조인트 또는 레버 요소의, 또는 조인트 또는 레버 요소들의 에지에서, 유체가 제형내로 원치않게 유입되는 현상은, 조인트 또는 레버 요소의 내벽 및/또는 외벽의 실링, 폼 피트 (form fit) 또는 코팅에 의해 방지할 수 있다. 상기한 실링 또는 코팅은 셸의 개방시, 특히 확장 시스템의 확장시 및/또는 조인트 또는 레버 요소들의 조인트 또는 레버 이동시 파괴될 수 있거나, 또는 그 전에 용해될 수 있다.
- [0133] 본 발명에 따른 억제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 하나 이상의 제1 조인트 또는 레버 요소 및/또는

하나 이상의 추가의 조인트 또는 레버 요소는, 한쪽 단부에는 각각의 조인트 또는 레버 요소, 특히 레버가 다른 쪽 단부의 조인트 또는 레버 요소, 특히 레버와 인접되게 배치되는 방식으로, 배치된다. 바람직하게는, 하나 이상의 제1 조인트 또는 레버 요소 및/또는 하나 이상의 추가의 조인트 또는 레버 요소는, 제1 또는 추가의 관 요소에 선회가능하게 및/또는 회전가능하게 탑재 (mounting)된다. 바람직하게는, 관 요소는, 적어도 하나 이상의 제1 조인트 또는 레버 요소의 일부분이 및/또는 하나 이상의 추가의 조인트 또는 레버 요소의 일부분이 - 바람직하게는 스프링에 의해 구동되는 - 특히 관의 단부 방향에서 슬라이딩 이동을 수행하는, 슬릿을 포함할 수 있다.

[0134] 바람직하게는, 제1 관의 조인트 또는 레버 요소 및 제2 관의 조인트 또는 레버 요소는, 바람직하게는 닫힌 상태에서 제1 관의 조인트 또는 레버 요소 및 제2 관의 조인트 또는 레버 요소가 클래딩 또는 셸을 형성하도록, 제형의 닫힌 상태에서 교대로 배치된다.

[0135] 특히, 제1 관의 조인트 또는 레버 요소 및 제2 관의 조인트 또는 레버 요소가 제형의 닫힌 상태에서 교대로 배치된 배치에서, 제1 관의 조인트 또는 레버 요소에서 제2 관의 조인트 또는 레버 요소까지의 레버 거리는 접힌 제형의 전체 길이 (whole length) 상에서 연장할 수 있다. 레버 또는 조인트 요소들이 서로 마주보게 배치된 경우, 최대 레버 거리는 제형의 길이의 절반으로 제한될 수 있으며, 특히 최대 달성가능한 연장이 더 작을 수 있는 것으로 이해된다.

[0136] 다른 예로, 제1 관의 조인트 또는 레버 요소 및 제2 관의 조인트 또는 레버 요소는 닫힌 상태에서 적어도 일부 겹치거나 및/또는 오버레이될 수 있으며, 이때 조인트 또는 레버 요소는 조인트 또는 레버 요소가 본 발명에 따른 방출시 서로를 방해하지 않도록 배치된다.

[0137] 제1 관 요소 및/또는 제2 관 요소의 배치 및 레버 및 조인트 요소의 배치는, 특히, 레버 및/또는 조인트 요소가, 제형을 뒤에서 보았을 때, 즉 제형의 최소 면적에서 보았을 때 뷰어 (viewer)가 마주 보게 되는 관 요소에서 결합될 수 있는, 리스 구조 (wreath structure)를 형성하도록 선택될 수 있다. 제1 관의 조인트 또는 레버 요소 및 제2 관의 조인트 또는 레버 요소가 바람직하게는 제형의 닫힌 상태에서 교대로 배치되는 것이 유익할 것이며, 그래서, 바람직하게는, 제1 관의 조인트 또는 레버 요소 및 제2 관의 조인트 또는 레버 요소가 셸 및/또는 클래딩을 형성하는 닫힌 상태에서, 제형의 제1 단부, 특히 제1 관 요소의 단부에서의 리스 구조 및 제형의 제2 단부, 특히 제2 관 요소의 단부에서의 리스 구조는, 회전가능하게 대칭적인 방식으로 오프셋된다. 이런 맥락에서, 바람직하게는, 제1 조인트 또는 레버 요소의 및/또는 하나 이상의 추가의 조인트 또는 레버 요소의 조인트 또는 레버 움직임이, 초기 상태에서 제형 안에 접힌 형태로 존재하는 시트형 조제물의 언-폴딩을 유발하여, 예정된 작용 부위에서 특히 유익한 방식으로 시트형 조제물을 언-폴딩시키고, 바람직하게는, 점막 또는 장벽에 접촉시킬 수 있는 것으로 이해된다.

[0138] 레버 또는 레버 요소는, 본원에서, 바람직하게는, 피벗점 (pivotal point)에 회전가능하게 결합된 단단한 본체를 포함하는 기계적 힘 변환기 (force transformer)를 지칭한다. 힌지는, 본원에서, 바람직하게는, 2개의 관, 특히 셸, 바람직하게는 에지의 2 파트가 가동적으로 연결된 것을 지칭한다. 특히, 힌지, 바람직하게는 하나 이상의 조인트 또는 레버 요소의 연결 조인트는, 예를 들어, 가동성 구성 요소 (moveable construction element)에 의해, 특히 셸의 파트들에 의해 내부 공간을 닫기 위해, 셸의 2 파트를 움직일 수 있도록 연결하는 방식으로 배치된다. 이를 위해, 힌지는 가동형 파트의 로딩 및 가동력을 지탱할 수 있는 방식으로 구성된다. 힌지는 본원에서 자유도가 1인 베어링으로서 형성될 수 있다.

[0139] 본 발명의 범위내에서, 시트형 조제물과 예정된 작용 부위, 특히 점막 또는 장벽의 접촉이, 서로 마주보는 조인트 또는 레버 요소들, 특히 레퍼, 바람직하게는 하나 이상의 추가의 플렉시블 요소를 포함하는 레버들을 연결함으로써 강화되도록, 조인트 요소, 특히 레버가 구성되어 있을 수 있다.

[0140] 바람직하게는, 기계적 확장 시스템 및/또는 바람직하게는 방출 메카니즘의 일환으로서 구현된 조인트 또는 레버 요소의 이동은 촉발 메카니즘에 의해 촉발된다. 이러한 촉발 메카니즘은, 예를 들어, 기계적 확장 시스템 및/또는 조인트 또는 레버 요소(들), 특히 레버를 잠그는 용해성 폴리머를 각각의 초기 포지션에서 포함할 수 있다. 예정된 작용 부위에서 유체, 특히 위장관의 유체와 계획대로 접촉되면, 폴리머가 풀어질 수 있으며, 존재한다면 스프링 요소가 기계적 확장 시스템 및/또는 조인트 또는 레버 요소, 특히 레버의 이동을 촉발 및/또는 구현할 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 기계적 확장 시스템 및/또는 조인트 또는 레버 요소(들), 특히, 레버는 초기 상태로 프리텐션될 수 있거나, 및/또는 기계적 확장 시스템 및/또는 조인트 또는 레버 요소, 특히 레버에 저장된 에너지가 이러한 방식으로 촉발 메카니즘의 촉발에 의해 방출되고, 기계적 확장 시스템 및/또는 조인트 또는 레버 요소, 특히 레버가 의도한 대로 움직이도록, 스프링 요소를 적어도 일부 형성할 수 있다. 예를 들어,

축발 메카니즘의 축발 후, 시트형 조제물은, 예를 들어, 스프링 요소에 의해, 확장 메카니즘 및/또는 조인트 또는 레버 요소에 의한 셀내 접힌 상태로 수용된 시트형 조제물의 신장 및/또는 언-폴딩에 의해, 텔레스코프 방식 (telescopic manner)으로 적어도 일부 결합된 관 요소들을 멀어지게 밀어냄으로써, 방출시킬 수 있다.

- [0141] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은 웨이퍼이다.
- [0142] 특히, 본 발명에 따른 제형의 시트형 조제물은 이른바 웨이퍼로서 형성될 수 있다. 이러한 웨이퍼는, 수분 흡수 후, 예정된 작용 부위, 특히 점막, 예를 들어, 장, 직장 또는 질 벽의 불규칙적인 표면 윤곽에 딱 맞출 수 있다. 아울러, 본 발명에 따른 제형의 시트형 조제물은 젤화가능하거나 또는 팽윤가능할 수 있다.
- [0143] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 제형의 시트형 조제물은, 셀 외부로 방출되기 전에 이미 플렉시블하고 신장가능할 수 있으며, 예를 들어 위장관으로부터 셀로 유입되는 유체를 흡수할 수 있다.
- [0144] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물의 두께는 0.01 mm 내지 2 mm이며, 바람직하게는 0.03 mm 내지 1 mm, 바람직하게는 0.05 mm 내지 0.1 mm이다.
- [0145] 특히, 상대적으로 두께가 얇은 시트형 조제물을 제공하는 것이 유익하다.
- [0146] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은 0.5 내지 25 cm², 바람직하게는 1 내지 10 cm²의 면적을 가진다.
- [0147] 시트형 조제물은 여러가지 형태를 취할 수 있다. 특히, 시트형 조제물은 원형, 삼각형, 사각형 또는 다각형 형태를 취할 수 있다.
- [0148] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은, 약물 함량 0.5 - 40 중량%, 바람직하게는 1 - 30 중량%, 가장 바람직하게는 5 - 20 중량%로 약제학적 활성 성분을 포함한다.
- [0149] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은, 하나 이상의 (바람직하게는 제1) 층에 약제학적 활성 성분이 포함된, 한개의 층 또는 다층으로 된, 단층 또는 다층 구조를 가진다.
- [0150] 약제학적 활성 성분을 포함하는 제1 층은, 이러한 배치와 관련해, 다층 조제물의 임의 층일 수 있으며, 특히 바깥층, 내층, 바닥층 또는 상부층으로 제한되지 않는 것으로 이해된다.
- [0151] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은, 적어도 제1 층이 제1 약제학적 활성 성분을 포함하며, 적어도 추가의 층이 적어도 추가의 약제학적 활성 성분을 포함하는, 다층으로 된 다층 구조를 포함한다.
- [0152] 또한, 본 발명의 범위내에서, 제1 층에 포함된 약제학적 활성 성분은 추가의 층에 포함된 약제학적 활성 성분과 동일하거나 또는 상이하다. 특히, 본 발명에 따른 제형의 시트형 조제물은 이른바 콤비네이션 웨이퍼 (combination wafer)로서 구현될 수 있는데, 하나 이상의 층에 각각 또는 연결된 방식으로 2종 이상의 약제학적 활성 성분으로 된 약제학적 활성 성분 조합을 포함할 수 있다.
- [0153] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은, 적어도 활성 성분을 포함하는 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층을 포함하며, 활성 성분을 포함하는 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층은 폴리머, 바람직하게는 필름 형성 폴리머 (film forming polymer)를 포함한다.
- [0154] 폴리머, 바람직하게는 필름 형성 폴리머를 포함하는 상기한 층은, 유익하게는, 활성 성분 저장체로서 이용되며, 이들 층은 유체의 작용 하에 약제학적 활성 성분을 방출할 수 있다.
- [0155] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층을 포함하며, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층은 폴리머를 포함하며, 폴리머를 포함하는, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층에서 폴리머 비율은 적어도 10 - 90 중량%, 바람직하게는 20 - 70 중량%, 더 바람직하게는 30 - 60 중량%이다.

- [0156] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은, 적어도 활성 성분을 포함하는 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층을 포함하며, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층은 접착층이다.
- [0157] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층은 폴리머, 바람직하게는 필름 형성 폴리머를 포함하며, 폴리머는 수 분산성 및/또는 분해성 및/또는 수 분해성 (water disintegrable) 필름 형성 폴리머이다.
- [0158] 활성 성분을 포함하는 제1 층 및/또는 활성 성분을 포함하는 추가의 층에서 폴리머는, 특히 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드 폴리머, 폴리우레탄, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 비닐 에테르-말레산 무수물), 전분, 전분 유도체, 천연 검류, 알기네이트, 펙틴 및 젤라틴, 폴룰란, 겔 형성 단백질, 키토산, 아가-아가, 아가로스, 카라기난, 크산탄, 트라가칸트, 텍스트란, 및 셀룰로스 에테르, 예를 들어, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 프로필 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 소듐-카르복시 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 포비돈 및 코포비돈으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0159] 폴리머는, 부착, 방출 또는 분해 특성과 같은 바람직한 특성을 가진 본 발명에 따른 제형을 위한 시트형 조제물을 제조하기 위해, 각각 사용되거나 또는 서로 조합하여 사용될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 시트형 조제물은 하나의 폴리머 층으로 구성될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 제형용 시트형 조제물은 하나 이상의 층에 약제학적 활성 성분이 포함되는 경우 2개 또는 복수의 층을 가진 구조를 가질 수 있다. 복수의 층이 약제학적 활성 성분 또는 약제학적 활성 성분들을 포함하는 경우, 이들 층은 활성 성분의 함유율 및 활성 성분의 조합이 서로 다를 수 있으며, 이의 폴리머 조성도 차이가 있어 부착 및/또는 분해 특성에 차이가 있을 수 있다.
- [0160] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은, 약제학적 활성 성분을 포함하지 않는, 하나 이상의 제1 활성 성분 무함유 층을 포함한다.
- [0161] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물은, 약제학적 활성 성분을 포함하지 않는, 적어도 추가의 활성 성분 무함유 층을 포함한다.
- [0162] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 활성 성분 무함유 제1 층 및/또는 하나 이상의 활성 성분 무함유 추가 층은, 바람직하게는, 에틸 셀룰로스와 및/또는 에틸 셀룰로스와 기타 수불용성 물질의 조합, 소수성 가소제, 특히 트리에틸 사이트레이트 및/또는 염료 및/또는 향제 및/또는 착향제로 이루어진 군으로부터 선택되는 수불용성 물질을 포함하는, 수불용성 층이다.
- [0163] 특히, 에틸 셀룰로스의 사용이, 양호한 가공성, 생체적합성 및 수 불용성을 포함하는 특성으로 인해 유익할 수 있다.
- [0164] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 활성 성분 무함유 제1 층 및/또는 하나 이상의 활성 성분 무함유 추가 층은, 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는, 접착층이다.
- [0165] 접착층은 바람직한 두께가 다를 수 있다. 추가적으로 또는 다른 예로, 접착층은 셀룰로스 유도체, 전분 및 전분 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴산 및 폴리아크릴레이트 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 코포비돈, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 잔탄검, 카라기난, 펙틴, 텍스트란, 렉틴, 키토산, 폴룰란, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 점막접착성 폴리머일 수 있다.
- [0166] 접착층은 바람직한 두께가 다를 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 접착층은 물, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 유기 용매 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 포함할 수 있다.
- [0167] 아울러, 접착층은 부가적으로 첨가제, 예를 들어, 착색제, 향제, 착향제, 보존제, 항산화제, 침투 강화제, 용해제, 붕괴 가속화제, 기공 형성제, 윤활제 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0168] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은, 바람직하게는 2 또는 3개의 층을 가진 다층 구조를 가지며, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 층과 하나 이상의 활성 성분 무함유 층을 포함한다.

다.

- [0169] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은, 활성 성분 함유 제1 층 및/또는 활성 성분 함유 추가 층이 활성 성분 무함유 제1 층 및/또는 활성 성분 무함유 추가 층 사이에 배치되며, 바람직하게는, 활성 성분 무함유 제1 층이 바람직하게는 에틸 셀룰로스를 포함하는 수불용성 층이고, 하나 이상의 활성 성분 무함유 추가 층이 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 접착층인, 바람직하게는 3개의 층을 가진 다층 구조를 포함한다.
- [0170] 본 발명에 따른 약물, 특히 시트형 조제물은 부가적으로 하나 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 구체적으로, 아래 성분은 첨가제로서 이용가능하다: 윤활제, 윤활제, 유동화제, 결합제, 부가적인 활성 성분, 붕해제, 항산화제, 킬레이트제, 코팅제, 유동제 (flow agent), 보존제, 충전제, 계면활성제, 가소제 및 안료. 아울러, 첨가제는 다음과 같은 군으로부터 선택될 수 있다: 폴리에톡시화 소르비탄 지방산 에스테르, 에톡시화 지방 알코올 및 레시틴을 포함하는, 포어 형성제 (pore former), 침투 강화제, 용해제, 유화제; 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 및 기타 다가 알코올, 고급 알코올, 예를 들어, 도데카놀, 운데카놀 또는 옥타놀, 소르비톨, 만니톨 및 기타 당 알코올, 텍스판테놀 및 트리글리세라이드를 포함하는, 가소제; 고 분산성 (highly disperse) 규소 다이옥사이드, 티타늄 다이옥사이드, 아연 옥사이드, 초크 (chalk) 및 전분을 포함하는 충전제; 착색제; 감미제 및 착향제; 습윤제; 보존제; pH 조절제 및 항산화제; 붕해 가속화제; 점막으로의 에스트라디올의 흡수를 개선시키는 투과 강화제, 예를 들어, 지방산 및 지방산 에스테르, 다가 알코올, 예를 들어, 프로판다이올, 토코페롤 또는 에센셜 오일, 예를 들어, 멘톨 (menthol).
- [0171] 이들 첨가제의 비율은 시트형 조제물의 총 중량에 대해 60 중량% 이하일 수 있다. 바람직하게는, 첨가제의 비율은 5 내지 40 중량%이다. 하나 이상의 첨가제를 첨가함으로써, 당해 기술 분야의 당업자는, 예를 들어 원하는 가요성, 접착성, 팽윤성 또는 분해성 뿐만 아니라 확산성을 조정할 수 있도록, 활성 성분이 포함된 필름 형상의 약물의 화학적 및 물리적 특성에 구체적으로 영향을 미칠 수 있다.
- [0172] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른, 약제학적 제형, 특히 시트형 조제물은 시간 지연성 활성 성분 방출을 구현하도록 의도된다. 약제학적 활성 성분은 바람직하게는 4시간의 기간 동안, 바람직하게는 6시간의 기간 동안, 가장 바람직하게는 8시간의 기간 동안 방출된다. 2층 또는 다층 조제물의 경우 활성 성분의 지연성 방출을 달성하기 위해, 활성 성분을 포함하는 하나 이상의 층, 특히 폴리머 층은 활성 성분의 지연성 방출을 나타낸다.
- [0173] 활성 성분의 지연성 방출을 위해, 필름 형상의 약제는 바람직하게는 수 시간 경과 후에만 완전히 붕해 또는 용해되는 느린 용해성 또는 느린 분해성 필름으로서 제조된다. 바람직하게는, 이는 4시간 경과 후, 바람직하게는 6시간 후, 가장 바람직하게는 8시간 후 또는 심지어 24시간 이상이 경과된 후에만 완전히 붕해 또는 완전히 용해된다.
- [0174] 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 약제학적 제형, 특히 시트형 조제물은 약제학적 활성 성분을 1시간 내에, 바람직하게는 30분내에, 가장 바람직하게는 5분내에 방출하는 신속 방출형 제형이다. 활성 성분의 신속한 방출을 위해, 필름 형상의 조제물은 바람직하게는 신속 용해 또는 신속 붕해 필름으로서 제형화될 수 있다. 시트형 조제물은 바람직하게는 방출 후 수분내에 필연적으로 완전히 붕해, 젤라틴 상태로 전이, 또는 용해되도록 되어 있다. 바람직하게는, 시트형 조제물은 1시간내, 바람직하게는 30분내, 더 바람직하게는 15분내, 가장 바람직하게는 5분내에 완전히 붕해, 젤 상태로 전이 또는 완전히 용해된다.
- [0175] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 필름 형상의 약제는 접착성, 특히 점막접착성이다. 접착성, 특히 점막접착성 표면만을 포함하는 구현예가 특히 바람직하다. 이로써, 적용 기간 동안, 예정된 작용 부위, 특히 점막에 대한 약물 제형의 접착이 달성되며, 약제학적 활성 성분 또는 약제학적 활성 성분들이 직접 예정된 작용 부위에, 특히 점막을 통해 흡수될 수 있다.
- [0176] 아울러, 시트형 조제물은 접착성, 특히 점막접착성 표면 반대쪽에 층을 포함할 수 있는데, 이 층은 예정된 적용 부위에서의 적용시 지정된 활성 성분의 방출이 달성될 수 있도록 약제학적 활성 성분에 대해 비투과성이다.
- [0177] 약제학적 제형, 특히 시트형 조제물은 당해 기술 분야의 당업자에 의해, 기본적으로 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 불활성 지지체를 폴리머(들), 약제학적 활성 성분(들) 및 선택적으로 첨가제(들) 및 용매(들)를 포함하는 액체 조성물로 코팅함으로써, 예를 들어 도커 블레이드 (doctor blade), 스프레이 프로세서 또는 압출 프로세서를 이용한 방법을 이용함으로써, 제조할 수 있다. 이러 방법으로 수득되는 박막 층 (thin film layer)은 건조시킨다. 다층형 시트형 조제물의 경우, 하나 이상의 코팅제를 기존 필름 층 위에 동일한 방식으로 적용하거나 또는 별도로 제조한 다음 겹칠 수 있다.

- [0178] 약제학적 제형, 특히 셀 및/또는 시트형 조제물은 하나 이상의 맛-차폐용 첨가제를 더 포함할 수 있다. 이는 유익하게는 쓴맛 또는 어떤 다른 방식으로 불쾌한 맛을 나타내는 약제학적 활성 성분을 차폐할 수 있으며, 또한 약제학적 활성 성분의 효능 개시를 촉진하는데에도 유익할 수 있다. 맛-차폐용 첨가제들은 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지되어 있다. 이러한 맛-차폐용 첨가제는, 특히, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 에리트리톨, 트레일톨 및 이소말트로부터 선택되는 당 알코올 뿐 아니라 탄산수소나트륨을 포함할 수 있다.
- [0179] 본 발명에 따른 약제학적 제형의 시트형 조제물에 포함되는 약제학적 활성 성분은, 특히, 단백질 및 펩타이드, 특히 인슐린, 부세렐린, 오에스모스프레신 (oesmospressin), 칼신토닌 및 에스트로겐 뿐 아니라 생물공학적으로 제조된 약물, 예를 들어, 항체 리툽시맵 (rituximab)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, 단백질 및 펩타이드, 특히 인슐린, 부세렐린, 오에스모스프레신, 칼신토닌 및 에스트로겐은 특정 상황에서는 좋지 않은 - 특히 좋지 않은 경구 - 생체이용성을 나타낼 수 있어, 본 발명에 따른 제형을 이용해 적용하는데에는 훌륭한 후보물질인 것으로 이해된다.
- [0180] 아래 군으로부터 선택되는 물질이 특히 약제학적 활성 성분으로서 적합하다: 골격 및 근육에 작용하는 약물, 신경계에 작용하는 약물, 호르몬 및 호르몬계에 작용하는 약물, 여성생식계에 작용하는 약물, 심혈관계에 작용하는 약물, 호흡계에 작용하는 약물, 위장관에 작용하는 약물, 이노제, 감각 장기에 작용하는 약물, 더마틱스 (dermatics), 비타민 및 미세영양 (micronutrient), 펩타이드계 약물 및 단백질, 진통제, 항-감염제 및 구충제.
- [0181] 특히, 시트형 조제물은 적어도 제1 영역과 적어도 제2 영역을 포함할 수 있는데, 하나 이상의 제1 영역이 약제학적 활성 성분을 포함한다. 바람직하게는, 하나 이상의 제2 영역은, 시트형 조제물의 하나 이상의 제1 영역의 약제학적 활성 성분과는 다른, 추가의 약제학적 활성 성분을 포함한다. 또한, 바람직하게는, 하나 이상의 제2 영역은 시트형 조제물의 하나 이상의 제1 영역의 약제학적 활성 성분을 포함하지 않는다. 다른 구현예로, 바람직하게는, 하나 이상의 제2 영역은 시트형 조제물의 하나 이상의 제1 영역의 약제학적 활성 성분을 포함하나, 제1 영역의 약제학적 활성 성분의 농도와는 다른 면적 농도, 부피 농도 또는 중량 농도로 포함한다.
- [0182] 이런 맥락에서, 약제학적 활성 성분은 또한 약제학적 활성 성분 및/또는 첨가제의 혼합물을 지칭할 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 시트형 조제물의 하나 이상의 제2 영역은 하나 이상의 제1 영역의 혼합물과는 다른 혼합물을 포함할 수 있다. 특히, 하나 이상의 제1 영역의 혼합물과 하나 이상의 제2 영역의 혼합물은 약제학적 활성 성분 및/또는 첨가제의 조성 뿐만 아니라 해당되는 약제학적 활성 성분 및/또는 첨가제의 양에 차이가 있을 수 있다.
- [0183] 구체적으로, 이는 유익하게는 단일한 약제학적 제형을 사용해 신체의 여러 영역, 특히 여러 점막 또는 점막의 여러 부위, 예를 들어, 볼, 구강, 식도, 위, 장, 직장 또는 질 점막의 여러 영역에 서로 다른 약제학적 활성 성분의 방출을 가능하게 해준다. 바람직하게는, 한가지 약제학적 활성 성분 또는 약제학적 활성 성분들로 된 한가지 혼합물은 질 점막의 제2 영역 보다는 경부에 더 가까운 질 점막의 제1 영역에 적용하고, 또 다른 약제학적 활성 성분 또는 다른 혼합물은 제2 영역에 적용할 수 있다. 아울러, 약제학적 활성 성분은 질 점막의 제1 영역 또는 제2 영역에서 방출되지 않을 수 있다. 다른 구현예로, 바람직하게는, 시트형 조제물의 제1 영역은 식도 점막에 접촉하고, 시트형 조제물의 제2 영역은 볼 점막에 접촉할 수 있다. 이런 방식으로, 식도 점막을 약제학적 활성 성분으로 치료하면서 볼 점막을 또 다른 약제학적 활성 성분으로 치료하며, 볼 점막에는 첨가제가 처리 또는 방출되지 않는다. 특히, 타액 생산을 높이거나 또는 낮추기 위해 및/또는 약제학적 제형의 적용을 더 기분 좋게 만들거나 및/또는 구역질을 억제하기 위해, 착향제 및/또는 국소 마취제를 방출시킬 수도 있다.
- [0184] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물이 적어도 제1 영역과 적어도 제2 영역을 포함하는 경우, 제2 영역은 제1 영역의 약제학적 활성 성분과는 반대로 작용하는 추가의 약제학적 활성 성분을 포함할 수 있다. 이는, 제1 영역의 약제학적 활성 성분의 전신 효과를 억제하는데 유익하다. 특히, 점막을 따라 흐르는 유체가, 먼저 제1 영역을 통과한 다음 제2 영역을 통과하므로, 일차로 제1 영역의 약제학적 활성 성분을 흡수할 수 있으며, 그런 후 제2 영역의 추가의 약제학적 활성 성분으로 인해 상쇄, 바람직하게는 중화된다. 구체적으로, 다른 약제 성분과 반대로 작용하는 이러한 약제학적 활성 성분은 다음과 같은 리스트로부터 선택할 수 있다: 약제학적 활성 성분을 파괴하는 효소, 예, 에스테라제; 다른 약제학적 활성 성분과 착물을 형성하는 이온, 예를 들어 칼슘, 철 또는 마그네슘; 교감신경흥분제 및 교감신경차단제; 부교감신경흥분제 및 부교감신경차단제; 약물에 결합하는 항체; 다른 약제학적 활성 성분의 부작용을 치료하되 다른 약제학적 활성 성분의 효능을 상쇄하지 않는 약물. 부가적으로 또는 다른 예로, 시트형 조제물은 비슷한 방식으로 약제학적 활성 성분을 포함하는 제1 층과 제2 층의 약제학적 활성 성분을 중화하는 추가의 약제학적 활성 성분을 포함하는 제2 층을 포함할 수 있다. 이 경우, 전술한 이점들이 달성되며, 제1 층의 약제학적 활성 성분의 효과는 점막

방향으로 향하게 되거나 또는 이로부터 멀어진다.

- [0185] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예는 상부 위장관, 예를 들어, 목구멍, 식도, 분문 및/또는 위, 특히 해당 점막 및/또는 바람직하게는 볼 점막 및/또는 식도 점막에 적용하기 위한 것이다.
- [0186] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예는 비인두 점막에 적용하기 위한 것이다.
- [0187] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 특히 볼 점막 및/또는 식도 점막에 적용하기 위한 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 제형 또는 제형의 일부분, 특히 셀의 형상은 삼킬 수 있는 형상이다.
- [0188] 구체적으로, 캡슐 형상의 셀은 삼킬 수 있다. 바람직하게는, 캡슐의 둘레는 6 cm 미만, 바람직하게는 3 cm 미만, 바람직하게는 2 cm 미만일 뿐만 아니라 0.2 cm 보다 길며, 바람직하게는 0.5 cm 보다 길며, 바람직하게는 1 cm 보다 길다. 바람직하게는, 캡슐의 장축 (longitudinal axis)은 5 cm 미만, 바람직하게는 3 cm 미만, 바람직하게는 2 cm 미만일 뿐만 아니라 0.5 cm 보다 길며, 바람직하게는 1 cm 보다 길며, 바람직하게는 1.5 cm 보다 길다. 구체적으로, 셀은 00, 0, 1 또는 3과 같은 표준 캡슐 형태에 따른 형태를 가질 수 있으며, 장축에 따른 길이는 16.1 mm - 23.5 mm이고, 둘레 길이는 17.9 mm - 26.7 mm이다. 삼겨지는 약제학적 제형 또는 약제학적 제형의 일부분은 이와 유사한 방식으로 형태를 가질 수 있다. 아울러, 셀, 제형 또는 제형의 일부의 평활성 및/또는 활주성 (glidable) 표면은, 삼키는 과정을 용이하게 하는데 유리할 수 있다.
- [0189] 이는, 본 발명에 따른 약제의 경구 투여를 가능하게 해준다. 특히, 적합한 형상을 가진 제형 또는 제형의 일부, 바람직하게는 셀만 삼키게 된다. 이런 맥락에서, 제형의 일부분은 삼켜지도록 되어 있고, 제형의 또 다른 부분은 삼키지도록 되어 있지 않을 수 있다.
- [0190] 본 발명에 따른 약제학적 제형, 특히 볼 점막 및/또는 식도 점막, 비인두 점막, 위장 점막, 직장 점막 또는 질 점막에 적용하기 위한 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은 하기 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 포함한다: 진단 물질, 예를 들어, 염료 또는 착색제, 진통제, 바람직하게는 NSAID, 예를 들어, 이부프로펜 또는 플루로비프로펜; 국소 마취제, 예를 들어, 벤조카인, 부타벤, 디부카인, 리도카인, 옥시부프로카인 또는 노보카인; 항생제, 예를 들어, 페니실린, 아목시실린 또는 반코마이신; 소독제, 예를 들어, 2,4-다이클로로벤질 알코올, 아밀메타크레솔 또는 세틸피리디늄 클로라이드; 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 플루티카손 (fluticasone), 부데소니드 (budesonide), 클로코르톨론 (clocortolone), 페르데소니드 (perdesonide), 하이드로코르티손 (hydrocortisone), 클로베타손부티레이트, 플루메타손, 플루프레드니덴, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 트리암시놀론아세토니드, 암시노이드, 베타메타손-17,21-다이프로피오네이트, 베타메타손-17-발레레이트, 데스옥심타손, 다이플루코르톨론-21-발레레이트, 플루오시놀론아세토니드, 플루오시노니드, 플루티카손-17-프로피오네이트, 메틸프레드니솔론 (prednisolone) 아세포네이트, 모메타손푸로에이트, 페드니카르바트 (pednicarbat) 또는 클로베타솔-17-프로피오네이트; 구충제 (parasizide), 기생충제 (parasiticide)라고도 함, 예, 메벤다졸 (mebendazole), 알벤다졸 (albendazole), 티아벤다졸 (tiabendazole), 다이에틸카바마진, 다이아미노다이페닐 설펜, 벤즈니다졸, 이베르멕틴 (ivermectin), 피란텔, 프라지퀀텔 (praziquantel); 살진균제, 예를 들어, 니스타틴 (nystatin), 이미다졸, 트리아졸, 티아졸, 클로트림아졸 (clotrimazole), 케토코나졸 또는 운데실렌산; 핵사메틸 파라로사닐린 클로라이드, 암포테리신 B, 보툴리눔 독소, 수크랄팻 (sucralfat), 산화질소 또는 산화질소 형성제, 예를 들어, 이소소르비드다이아이트레이트 또는 니트로글리세린, 프라노쿠마린, 벤조산, 시트르산, 락트산, pH 완충제, 제산제, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 또는 알루미늄 카보네이트. 부가적으로 또는 다른 예로, 시트형 조제물은 특히 몬텔루카스트 (montelukast), 인터루킨 수용체 또는 인터루킨 항체와 같은 염증 조절제를 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 시트형 조제물은 특히 천식 치료에 매우 유익한 베클로메타손, 다이프로피오네이트, 부데소니드 또는 시클레소니드를 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 시트형 조제물은 특히 염증성 장 질환을 치료하는데 매우 유익한 메살라진 (mesalazine), 설파살라진 (sulfasalazine) 또는 올살라진 (olsalazine)을 포함할 수 있다.
- [0191] 구체적으로, 특정 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형 조제물은 유익하게는 해당 질환 또는 감염을 바람직하게는 국소 치료할 수 있다. 따라서, 특정 약제학적 활성 성분은 해당 적용 부위, 특히 점막에 적용될 수 있으며, 국소 농도 및/또는 치료학적 효과를 높이거나, 및/또는 부작용, 특히 유해 반응을 진신 적용시에 비해 낮출 수 있다. 이런 맥락에서, 국소 효과 외에도, 진신 효과도, 바람직하게는 약제학적 활성 성분을 점막을 통해 체내 흡수함으로써 가능할 수 있는 것으로 이해된다. 아울러, 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은 여러가지 약제학적 활성 성분을 포함할 수 있는데, 하나 이상의 약제학적 활성 성분은 적어도 필연적으로 점막에 및/또는 점막내에 잔류하도록 선택되고, 적어도 또 다른 약제학적 활성 성분은 점막을 통해 체내 흡수되어 특히 진

신 효과를 유발하도록 선택된다.

[0192] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예는 경구 투여용으로 설계된다. 따라서, 제형 또는 제형의 일부분, 특히 셀은 삼킬 수 있는 방식의 형태를 가진다. 바람직하게는, 이러한 제형은 전술한 바와 같이 형성된다. 아울러, 본 바람직한 구현예는, 특히 낮은 생체이용성, 개체별 또는 개체내 매우 가변적인 혈장 수준, 소화 분비물 및 효소에 의한 약물의 변성 또는 불활화, 소화액에 의한 희석 작용, 낮은 재흡수성, 높은 초회 통과 효과 및/또는 흡수 영역에서 매우 짧은 체류 시간으로 인해, 전통적으로 경구 투여용으로는 부적절한, 약제학적 활성 성분 또는 약제학적 활성 성분들을 약물로서 포함할 수 있다. 이러한 약물은, 예를 들어, 다음과 같다: 단백질 및 펩타이드, 예를 들어, 인슐린, 부세렐린, 칼시토닌 또는 데스모프레신, 이는 오에스모플신이라고도 함; 호르몬, 예를 들어, 에스트로겐; 또한, 생물공학적으로 제조된 약물, 예를 들어, 항체, 특히 리툽시맙.

[0193] 본 발명에 따른 약제학적 제형, 특히 볼, 장, 직장 또는 질 점막용 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은, 방출 메카니즘에 의한 방출 후, 상대적으로 큰 표면적을 제공해준다. 구체적으로, 시트형 조제물은, 방출 메카니즘에 의한 방출 후, 바람직하게는 예정된 방출 부위 또는 작용 부위에서, 상대적으로 넓은 표면적으로 바람직하게는 점막과 접촉되게 되어 있다. 따라서, 바람직하게는, 시트형 조제물은 점막의 상대적으로 넓은 표면적을, 특히 시트형 조제물의 부피 및/또는 약제학적 활성 성분의 양과 비교해 상대적으로 넓게 덮을 수 있다. 몇가지 특별한 이점은 상기에서 이미 설명하였다. 구체적으로, 시트형 조제물에 포함된 약제학적 활성 성분의 재흡수 강화가 달성될 수 있다. 또한, 이 구현예에 대한 바람직한 변형 예에서, 다층을 가진 시트형 조제물을 이용한 경우, 약제학적 활성 성분의 방출이 점막으로 인가될 수 있다. 따라서, 약제학적 활성 성분의 국소 농도 및/또는 생체이용성 및/또는 흡수율 및/또는 국소 효과가 증가될 수 있다. 또한, 점막 근처에 존재하는 유체내 약제학적 활성 성분의 농도는 유도 방출 (directed release)에 의해 감소될 수 있으며, 따라서 부작용이 감소되고, 및/또는 생체이용성 및/또는 국소 효과는 증가될 수 있다.

[0194] 용어 "상대적으로 넓은"은, 본원에서, 바람직하게는, 다른 것 보다 더 큰 어떤 것 및/또는 전통적인 구현예에서 그것 또는 대응되는 양 보다 더 큰 어떤 것을 지칭하며, 바람직하게는, 범위, 공간 범위, 길이, 면적, 부피, 표면적, 단면적, 인벨로핑 단면적 (enveloping cross-sectional area), 접촉면적, 피복면적 (covering area), 직경, 원주, 경로 길이, 크기, 양, 수, 범위, 용량 및/또는 평균 크기 또는 범위가 바람직하게는 125%, 바람직하게는 적어도 200%, 바람직하게는 적어도 500%, 바람직하게는 적어도 1000%, 바람직하게는 적어도 5000% 배만큼 더 크다. 구체적으로, 본 발명에 따른 시트형 조제물의 상대적으로 넓은 표면적은 전통적인 제형 또는 이의 조제물의 표면적 보다 더 넓다. 구체적으로, 본 발명에 따른 시트형 조제물의 표면적은 시트형 조제물의 부피에 비해 상대적으로 클 수 있다. 구체적으로, 면적, 바람직하게는 표면적은 대응되는 부피와 비교될 수 있다. 바람직하게는, 면적의 제공근이 부피의 세제공근 보다 크다면, 바람직하게는 적어도 125%, 바람직하게는 적어도 200%, 바람직하게는 적어도 500%, 바람직하게는 적어도 1000%, 바람직하게는 적어도 5000% 배만큼 크다면, 면적은 부피 보다 상대적으로 크다. 부가적으로 또는 다른 예로, 시트형 조제물의 상대적으로 넓은 표면적은, 바람직하게는, 시트형 조제물의 표면적이 동일한 양의 약제학적 활성 성분을 포함하는 전통적인 제형 또는 이의 조제물의 표면적 보다, 바람직하게는 상기한 정도로 크다는 것을 의미한다. 시트형 조제물의 표면적은, 적어도 기본적으로, 연속 (uninterrupted) 표면적이며, 특히, 분말이, 기본적으로 폐쇄 표면이 아니라 분말의 개개 입자들의 많은 수의 소형 표면적으로 된 넓은 표면적을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 특히, 준용하여, 이는 유체에 용해되는 약물 또는 약제학적 활성 성분에만 적용된다. 특히, 구체적으로 점막의 상대적으로 넓은 표면적과의 접촉은, 특히 시트형 조제물에 의해 덮이는 접촉 면적 및/또는 면적이, 전통적인 제형 또는 그 조제물에 의해 덮이거나 및/또는 접촉되는 면적 보다 큰 것을 의미한다. 특히, 전통적인 제형가 유체에 용해된다면, 이 유체는 해당 점막과 넓은 접촉 면적을 가질 수 있지만, 표면적은 전술한 바와 같이 기본적으로 연속 표면적이 아닐 것이며, 및/또는 유체내 약물 또는 약제학적 활성 성분의 농도는 시트형 조제물내 농도 및/또는 시트형 조제물에 의해 덮인 점막내 농도 및/또는 시트형 조제물과 해당 점막의 피복된 영역 사이의 갭을 채우고 있는 유체내 농도 보다 낮을 것이다.

[0195] 본 발명에 따른 약제학적 제형, 특히 볼, 식도, 비인두, 장, 직장 또는 질 점막에 적용하기 위한 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 방출 메카니즘은, 점막을 따라 이동하면서 시트형 조제물을 방출하도록 설계된다. 시트형 조제물이 점막을 따라 이동하면서 오직 부분적으로 방출될 수도 있는 것으로 이해된다. 또한, 약제학적 제형 또는 약제학적 제형의 오직 일부분, 특히 방출 메카니즘 및/또는 시트형 조제물 또는 이의 일부만 점막을 따라 이동할 수도 있는 것으로 이해된다. 또한, 방출은 이동 중에 발생할 수 있다. 특히, 이동은 경로, 바람직하게는 예정된 이동 경로에 따라 이루어질 수 있으며, 바람직하게는 시트형 조제물 또는 이의 일부가 이 경로를 따라서

또는 이 경로의 일부에서 방출된다. 또한, 이동은 능동 이동 또는 수동 이동일 수 있다.

[0196] 용어 "능동 이동"은, 본원에서, 바람직하게는, 제형 또는 이의 일부에 의해 능동적으로 수행되는, 바람직하게는 제형의 구동체 또는 이동 메카니즘에 의해 능동적으로 수행되는 이동을 의미한다. 즉, 구체적으로, 약제학적 제형 또는 이의 일부는 이동하기 위한 힘을 생성한다.

[0197] 용어 "수동 이동"은, 본원에서, 바람직하게는 외부적 힘 및/또는 움직임에 의한 이동을 의미한다. 구체적으로, 수동 이동시, 제형 또는 이의 일부는 외부적 움직임 및/또는 힘에 의해 이동하게 된다. 바람직하게는, 이러한 외부적 움직임 및/또는 힘은 중력, 점막 운동, 예정된 촉발 부위, 적용 부위 또는 작용 부위에 존재하는 유체의 이동, 근육의 움직임, 특히 해당 점막이 존재하는 장기 근처 또는 장기에 부착된 근육의 움직임, 또는 이들 움직임에 의해 발생하는 힘일 수 있다. 바람직하게는, 장기는 식도일 수 있으며, 특히 삼켰을 때 식도의 근육이 움직여, 바람직하게는 식도의 점막 및/또는 유체, 특히 음료, 물 또는 타액 등의 액체를 통해 힘을 발생되며, 이 힘이 제형 또는 이의 일부가 식도내 또는 그 근처, 바람직하게는 구강 영역에 존재할 때 작용하게 된다. 또한, 바람직하게는 및/또는 다른 예로, 장기는 코, 목 또는 비인두 영역일 수 있으며, 코 또는 입을 통해 흡입된 공기가 약제학적 제형 또는 이의 일부를 이동시킨다.

[0198] 구체적으로, 이는 유익하게는 점막의 연장된, 특히 긴 또는 장방형 영역을 따라 시트형 조제물을 방출시킬 수 있다. 바람직하게는, 시트형 조제물은 약제학적 제형 또는 이의 일부의 이동 경로를 따라 방출될 수 있다. 경로는 바람직하게는 점막 또는 장기 및/또는 상기 점막 또는 장기의 내강에 있는 유체의 구조 및/또는 움직임에 의해 결정된다. 따라서, 바람직한 변형 예에서, 약제학적 활성 성분은 점막의 연장된, 특히 긴 또는 장방형 영역 또는 점막 경로를 따라 방출될 수 있다. 따라서, 바람직하게는, 점막 또는 장기의 공간적으로 연장된 영역이, 특히 국소적으로 처리될 수 있다. 또한, 다른 또는 또 다른 바람직한 변형 예에서, 시트형 조제물은 상기 연장된 영역에 국소적으로 및/또는 연장된 시간 동안 약제학적 활성 성분을 방출할 수 있다. 시트형 조제물이 이동 중에 방출되는 경우, 시트형 조제물은 이동 방향, 특히 이동 경로를 따라서 배치될 수 있다는 점에서 또 다른 이점이 생길 수 있다. 구체적으로, 시트형 조제물이 제1 영역 및 제2 영역을 포함하는 제형에서, 이들 영역은 점막 및/또는 이동 경로의 서로 다른 부위에 배치될 수 있다. 이 외에도, 특히 수동 이동 중에 시트형 조제물을 방출함으로써, 상해 위험을 낮출 수 있다.

[0199] 구체적으로, 식도는 점막에 국소 적용되는 약제학적 활성 성분으로 처리될 수 있다. 그래서, 특히, 약제학적 활성 성분은 식도의 점막의 연장된 영역에 적용될 수 있다. 또한, 약제학적 활성 성분은 식도의 점막에 국소 작용할 수 있다. 따라서, 약제학적 활성 성분의 전신 효과로 인한 부작용이 줄어들 수 있으며, 및/또는 특히 약제학적 활성 성분의 국소 농도 증가로 인해 식도 점막에 대한 국소 효과는 강화될 수 있다. 아울러, 시트형 조제물이 약제학적 활성 성분을 국소적으로 및/또는 연장된 시간 동안 방출하는 경우, 치료학적 반응이 개선될 수 있으며, 특히, 약제학적 활성 성분의 국소 효과가 증가될 수 있다. 또한, 특히, 공간적으로 연장된 작용 부위로 인해, 전신 투여 필요성이 줄어들 수 있다. 특히 구체적으로, 식도염, 특히 호산구성 식도염을 이러한 약제학적 제형로 치료할 수 있다. 본원에서, 약물, 특히 약제학적 활성 성분은 식도의 점막을 표적화할 수 있거나 및/또는 바람직하게는 하기를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다: 스테로이드, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 플루티카손, 부테소니드, 클로코르톨론, 페르데소니드, 하이드로코르티손, 클로베타손부티레이트, 플루메타손, 플루프레드니덴, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 부테프레이트, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 트리암시놀론아세토니드, 암시노이드, 베타메타손-17,21-다이프로피오네이트, 베타메타손-17-발레레이트, 데스옥심타손, 다이플루코르톨론-21-발레레이트, 플루오시놀론아세토니드, 플루오시노니드, 플루티카손-17-프로피오네이트, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손푸로에이트, 페드니카르바트 또는 클로베타솔-17-프로피오네이트; 산화질소 또는 산화질소 발생제, 예, 이소소르비드다이나이트레이트 또는 니트로글리세린, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 시클레소니드, pH 완충제, 제산제, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 또는 알루미늄 카보네이트. 부가적으로 또는 다른 예로, 시트형 조제물 특히 몬텔루카스트, 인터루킨 수용체 또는 인터루킨 항체 등의 염증 조절제를 포함할 수 있다.

[0200] 본 발명에 따른 약제학적 제형, 특히 볼 및/또는 식도 점막 및/또는 비인두 점막에 적용하기 위한 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 방출 메카니즘은 스트링 부재 (string member)를 포함하며, 이 스트링 부재는 압축형에서 확장형으로 확장가능하다. 특히, 방출 메카니즘 활성화시, 스트링 부재는 방출 메카니즘의 다른 파트에 의해 또는 외부 움직임 및/또는 힘에 의해, 바람직하게는 예정된 촉발 부위에서의 유체의 이동, 점막의 이동 또는 중력에 의해, 확장된 형태로 확장되거나 또는 확장될 수 있다. 바람직하게는, 스트링 부재는 시트형 조제물을 포함한다. 스트링 부재는 시트형 조제물을 압축형 및/또는 확장형으로 포함할 수 있다. 다른 예로, 바람직하게는, 시트형 조제물은 스트링 부재를 형성하게 되어 있을 수 있다. 즉, 스트링 부재는 약제학적 활성 성분을 포함한다.

다. 스트링 부재가 단지 부분적으로 시트형 조제물을 포함할 수 있거나, 또는 시트형 조제물이 단지 부분적으로 스트링 부재를 형성할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 스트링 부재의 단지 일부만 압축형에서 확장형으로 변환될 수 있으며, 이때 스트링 부재의 하나 이상의 다른 파트는 압축형 또는 확장형으로 존재한다.

[0201] 용어 "압축형"은, 본원에서, 바람직하게는, 접힌 형태, 코일형 (coiled form), 말린 형태 (rolled form), 코일-업 형태 (coiled up form) 또는 응축형 (collapsed form)을 지칭한다. 특히, 시트형 조제물은 압축형에서는 압축형이 아닌 형태, 특히 확장형 보다 더 작은 공간 범위를 가지거나 및/또는 더 작은 표면적을 노출한다. 바람직하게는, 압축형에서 시트형 조제물은 접히거나, 응축되거나, 코일형이거나, 말린 상태이거나, 코일-업 형태이거나, 압착된 형태이거나, 겹친 형태이거나 또는 다른 방식으로 더 작게 된 형태이다. 특히, 시트형 조제물은 압축형으로 존재하는 경우 미리 정해진 크기 또는 공간 범위를 가질 수 있다.

[0202] 용어 "확장형"은, 본원에서, 바람직하게는, 언-폴딩 형태, 펼쳐진 형태 (spread out form), 오픈 업 형태 (opened up form), 연장된 형태 (elongated form), 신장된 형태 (stretched form) 또는 장방형 형태 (oblong form)를 지칭한다. 특히, 시트형 조제물은 확장형에서는 확장형이 아닌 형태, 특히 압축형 보다 더 큰 공간 범위를 가지거나 및/또는 더 넓은 표면적을 노출한다. 바람직하게는, 확장형에서 시트형 조제물은 언-폴딩되거나, 펼쳐진 상태이거나, 오픈 업 상태이거나, 코일 형태에서 풀리거나, 말린 상태에서 퍼진 상태이거나, 개방된 상태이거나, 연장된, 신장된, 확장된 형태이거나 또는 다른 방식으로 더 크게 된 형태이다. 특히, 시트형 조제물은 확장형으로 존재하는 경우 미리 정해진 크기 또는 공간 범위를 가질 수 있다. 다른 예로, 시트형 조제물의 크기 또는 공간 범위는 환경 및 작용 부위 또는 적용 부위에 따라 결정될 수 있으며, 따라서, 미리 정할 수 없다.

[0203] 스트링 부재는 유익하게는 약제학적 활성 성분을 식도관 또는 비강과 같은 작은 내강 또는 공동 (cavity)을 싸고 있는 점막에 방출할 수 있다. 아울러, 스트링 부재의 압축형은 유익하게는 상대적으로 작은 약제학적 제형, 특히 경구 투여용 제형을 제공할 수 있게 해주어, 제형을 삼키는 행위를 용이하게 만들어 준다. 또한, 스트링 부재는 확장형으로 확장, 특히 언-폴딩, 코일 형태에서 풀리거나, 말린 상태에서 퍼지거나, 신장 또는 연장될 수 있으며, 따라서 약제학적 활성 성분을 점막, 특히, 볼 점막 및/또는 식도 점막 및/또는 비인두 점막의 긴 영역에 방출시킬 수 있다. 특히, 스트링 부재가 압축형에서 확장형으로 확장, 특히 연장 또는 신장되는 경우에, 환경, 특히 점막에 노출되는 스트링 부재 또는 시트형 조제물의 노출 표면적 및/또는 길이가 증가한다는 점에서 유익하다. 이런 유익한 방식에 의해, 약제학적 활성 성분은 압축형에서는 보호되며, 및/또는 약제학적 활성 성분의 방출은 확장형에서 오히려 넓은 및/또는 긴 접촉 면적에 의해 강화된다. 이 구현예에 대한 바람직한 변형예의 이점은 시트형 조제물을 지지 및/또는 전달하기 위해 스트링 부재가 사용되며, 그래서 시트형 조제물용으로 여러가지 물질 및 조성을 선택가능하다는 것이다. 시트형 조제물이 스트링 부재를 형성하며, 그래서 제형의 구성 성분의 수를 줄일 수 있으며, 바람직하게는 방출 메카니즘 및/또는 시트형 조제물의 제조를 단순화할 수 있게 한다는 점은, 또 다른 바람직한 변형 예의 또 다른 이점이다.

[0204] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은, 특히 확장형인 경우, 스트링 형태, 코드 (cord) 형태, 스트립 (strip) 형태 또는 관 형태이다. 바람직하게는, 또는 다른 예로, 시트형 조제물은 휨성 (bendable)을 나타낸다.

[0205] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 또 다른 개선된 또는 대안적인 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은 특히 확장된 형태, 스트링, 코드, 스트립 또는 관 형태를 취할 수 있다. 바람직하게는, 시트형 조제물은, 압축형, 특히 바람직하게는 스트링 유사, 코드 유사, 스트립 유사 또는 관 유사 형태를 가질 수 있는 시트형 조제물이 접힌, 응축된, 코일 형태로 감긴 또는 말린 (rolling) 또는 코일 업 형태를 취한 압축형에서 확장형으로 변환될 수 있도록, 휨성을 가진다.

[0206] 구체적으로, 이는, 유익하게는, 상당히 작은 내강을 둘러싸고 있는, 특히 직경이 작은 점막으로의, 제형의 적용 및 시트형 조제물의 방출을 허용하며, 및/또는 넓은 영역이 시트형 조제물로 덮이거나 또는 내강 또는 그 일부가 시트형 조제물에 의해 막혔을 때 유해 작용을 나타내는 점막 또는 점막을 가진 장기를 치료할 수 있다. 구체적으로, 이러한 유해 작용은 구토 반사 (gag reflex), 재채기 자극 또는 액체, 물, 장액 또는 공기 등의 유체의 차단일 수 있다. 또 다른 이점은 잠재적으로 단순한 제조법이다. 부가적으로, 바람직하게는, 확장형의 공간 범위, 특히 확장형에서의 시트형 조제물의 길이, 특히 장축 및/또는 연장 축 (elongation axis)에 따른 길이는 압축형의 공간 범위, 특히 압축형의 시트형 조제물의 최대 직경 보다 실질적으로 클 수 있다. 용어 "실질적으로 크다"는 본원에서 바람직하게는, 특히, 중형비, 면적비 또는 부피비에 대해 3:1, 바람직하게는 6:1, 바람직하게는 10:1, 바람직하게는 20:1, 바람직하게는 30:1 이상의 비율을 지칭한다. 이는 또한 최대 공간 연장을 제한하

는 것이 유익할 수 있으며, 따라서, 비율은 바람직하게는 최대 200:1, 바람직하게는 100:1, 바람직하게는 60:1 및 바람직하게는 40:1까지로 제한하는 것이 유익한 것으로 이해된다. 이러한 방식으로, 특히 시트형 조제물의 부피가 일정하게 유지되는 경우, 적어도 기본적으로, 확장형일 때 시트형 조제물의 장축에 대해 직각인 횡단면의 최소 직경을 보장할 수 있다. 한편, 적어도 확장형이며, 상대적으로 직경이 큰, 바람직하게는 해당 점막에 의해 둘러싸인 해당 내강의 직경과 일치하는 직경을 가진 관 형태를 가진, 시트형 조제물의 경우, 더 작은 직경을 가진 시트형 조제물, 예를 들어, 스트링 형상의 시트형 조제물과 비교해 점막을 더 많이 덮을 수 있다.

[0207] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물, 적어도 확장형의 시트형 조제물은 5 cm 보다 길며, 바람직하게는 10 cm 보다 길며, 바람직하게는 30 cm 보다 길며, 바람직하게는 40 cm 보다 길며, 바람직하게는 95 cm 보다 짧고, 바람직하게는 70 cm 보다 짧고, 바람직하게는 50 cm 보다 짧다. 이런 맥락에서, 삼켜지는 동안에 고정되는 하나 이상의 단부를 포함하는, 제형, 특히 시트형 조제물은, 상기 언급된 수치 보다는 상대적으로 더 긴, 바람직하게는 적어도 5 cm, 바람직하게는 적어도 10 cm, 바람직하게는 적어도 20 cm 정도 더 긴, 시트형 조제물의 길이가 필요한 것으로 이해된다. 즉, 이러한 시트형 조제물은 바람직하게는 적어도 기본적으로 60 cm의 길이를 가질 수 있다.

[0208] 이런 맥락에서, 및/또는 본 발명에서, 용어 "길이" 또는 "더 길며" 또는 "더 짧고" 등의 길이에 대한 용어들은 바람직하게는 해당 대상, 특히 시트형 조제물의 길이 및/또는 확장 및/또는 긴 축을 따라 측정된 길이를 의미한다. 구체적으로, 확장형 상태, 바람직하게는 연장된 형태의 시트형 조제물의 길이는 줄자로 측정할 수 있다. 보다 구체적으로, 시트형 조제물은 제1 단부 및 제2 단부를 포함할 수 있으며, 시트형 조제물의 길이를 측정하기 위해 줄자를 제1 단부에서 제2 단부까지 시트형 조제물을 따라 놓을 수 있다. 구체적으로, 해당 대상, 예를 들어, 시트형 조제물이 적어도 기본적으로 직선인 경우, 해당 대상의 길이는 그 직선의 길이이다. 구체적으로, 길이가 최장 공간 범위인 경우, 이 직선의 방향은 장축에 해당된다.

[0209] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은 $0.5 - 25 \text{ cm}^2$, 바람직하게는 $2 - 25 \text{ cm}^2$, 바람직하게는 $5 - 25 \text{ cm}^2$, 바람직하게는 $5 - 15 \text{ cm}^2$, 바람직하게는 0.5 cm^2 보다 큰, 바람직하게는 40 cm^2 보다 작은 면적 및/또는 표면적을 가진다. 바람직하게는, 시트형 조제물의 길이와 시트형 조제물의 너비의 비는 40:1 - 400:1, 또는 바람직하게는 60:1 - 300:1, 또는 바람직하게는 80:1 - 200:1이다. 너비는, 예를 들어 시트형 조제물의 길이에 대해 직각으로 측정된 시트형 조제물의 평균 폭일 수 있다. 상기한 비율은 시트형 조제물의 길이와 시트형 조제물의 둘레 (circumference), 특히 평균일 수 있으며, 이때 둘레 길이는 스트립 형상의 시트형 조제물인 경우 시트형 조제물의 너비의 예를 들어 2배일 수 있다.

[0210] 구체적으로, 이는 점막에 적용하기 유익하다. 구체적으로, 식도의 점막을 약제학적 활성 성분을 포함하는 상기한 시트형 조제물로 덮거나 및/또는 국소 처리할 수 있다. 제형에 대한 구체적인 구현예에 따라, 시트형 조제물은 적어도 부분적으로, 바람직하게는 실질적으로 넓은 범위로 식도 점막을 덮을 수 있거나 및/또는 적어도 부분적으로, 바람직하게는 실질적으로 긴 길이로 식도의 길이 축을 따라 연장할 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 바람직한 변형예에서, 약제학적 활성 성분은 식도 점막의 연장된 영역 상에 방출될 수 있으며, 그래서 이 연장된 영역을 치료할 수 있다. 또한, 즉각 용해되지 않지만, 바람직하게는 시간 제어된 방식으로 용해되거나 및/또는 점막에 부착하는 시트형 조제물에 대한 다른 또는 개선된 바람직한 변형 예에서, 약제학적 활성 성분이 장기간에 걸쳐 방출될 수 있으며, 따라서, 특히 치료학적 효과가 향상될 수 있다.

[0211] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 방출 메카니즘은 외부적 움직임, 힘 또는 압력 행사에 의해 시트형 조제물을 확장시킬 수 있는, 확장 메카니즘, 바람직하게는 연장 메카니즘이다.

[0212] 외부적 움직임, 힘 또는 압력이 특히 예정된 촉발 부위, 적용 부위 또는 작용 부위에 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 즉, 이를 촉발 메카니즘의 주요 자극으로 또한 이용할 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 외부적 움직임, 힘 또는 압력은 방출 메카니즘과 더불어 시트형 조제물을 확장시킬 수 있다. 이런 맥락에서, 외부적 움직임, 힘 또는 압력은 약제학적 제형에 대해 외인성인 움직임, 힘 또는 압력을 지칭한다. 바람직하게는, 상기한 움직임, 힘 또는 압력은, 적어도 부분적으로, 약제학적 제형을 투여받을 인간 또는 동물의 신체에 의해 발생되며, 따라서, 신체에 외인성은 아니다. 따라서, 이러한 움직임은 특히 수동 이동일 수 있다. 바람직하게는, 상기한 외부적 움직임은 점막의 움직임, 예정된 촉발 부위, 적용 부위 또는 작용 부위에 존재하는 유체의 이동, 근육의 움직임, 특히 해당 점막을 가진 장기에 부착되거나 근처에 있는 근육의 움직임, 연동 운동 또는 연하 운동이다. 구체적으로, 제형 또는 그 일부는 신체에 대해, 특히 점막 또는 장기에 대해 바람직하게는 수동적으로 이동한다. 바람직하게는, 상기한 외부적 힘은 상기한 외부적 움직임에 의해 유발될 수 있거나, 또는 제형을 둘러

싼 유체에 의해 발생하는 힘, 특히 약제학적 제형 또는 그 일부와 접촉된 점막에 의해 발생하는 힘, 해당 점막을 가진 장기에 부착된 또는 근처에 위치한 근육에 의해 발생하는 힘이다. 바람직하게는, 유사한 방식으로, 상기한 외부적 압력은 상기한 외부적 움직임에 의해 유발될 수 있거나, 또는 약제학적 제형을 둘러싼 유체의 압력, 특히 해당 점막 또는 대응되는 근육에 의해 발생하는 압력, 또는 특히 해당 점막 또는 대응되는 근육에 의해, 특히 위장벽에 의해, 제형 또는 그 일부에 직접 적용되는 압력일 수 있다. 부가적으로, 중력이 제형 및 그 일부들에 작용할 수 있으며, 따라서, 상기한 외부적 움직임, 힘 또는 압력을 개선, 증가, 감소, 방해 또는 촉진할 수 있는 것으로 이해된다. 구체적으로, 부력 (buoyancy force)이 외부적 힘으로서 간주될 수 있거나 및/또는 시트형 조제물의 확장에 이용될 수 있다.

[0213] 구체적으로, 경구 투여되는, 바람직하게는 식도에 적용하기 위한 제형의 경우, 외부적 움직임은 삼킬 때의 제형의 이동일 수 있다. 즉, 식도 근육이 제형 또는 그 일부에 작용하는 힘을 발생시킨다. 특히, 식도의 점막은 제형에 직접 작용하거나 및/또는 제형에, 바람직하게는 제형과 함께 섭취되는 유체를 통해, 특히 음료, 물 또는 타액 등의 액체를 통해 간접적으로 작용할 수 있다. 상기한 움직임, 힘 또는 압력 이외의 것도 발생할 수 있다. 다른 관점에서, 식도, 이의 점막 및 근육의 힘 및/또는 압력이 상기한 이동을 유발할 수 있다. 특히, 삼켜진 유체의 압력 변화를 촉발 메카니즘의 주요 자극으로서 사용할 수 있다. 따라서, 시트형 조제물의 확장이 개선되거나, 및/또는 방출 메카니즘이 간단해질 수 있다. 바람직하게는, 방출 메카니즘은 시트형 조제물을 기본적으로 수동으로 방출할 수 있으며; 그래서, 시트형 조제물의 확장은 약제학적 제형에 의한 추가적인 힘을 발휘하지 않고도 이루어질 수 있다. 따라서, 에너지 저장체 (energy storage), 예를 들어 기체 발생제 또는 스프링을 포함하는 능동 방출 메카니즘이 필요없거나, 또는 적어도, 수동 확장을 단지 일부 촉진하는 방출 메카니즘에 대한 에너지 요구 (energetic requirement)가 줄어든다. 또한, 이러한 바람직한 구현에는, 특히, 제형이 삼켜지는 동안에 시트형 조제물을 방출시킬 수 있다. 마지막으로, 제조 단가를 낮출 수 있으며, 안전성을 높이고, 사용자 편의성을 향상시키고 및/또는 신뢰성을 높일 수 있다.

[0214] 약제학적 제형에 외부적 움직임, 힘 또는 압력을 발휘하는 바람직한 구현예의 이점은, 특히 상해 위험성 감소 및 안전성 증가, 사용자 편의성 개선 및/또는 제조 단가 경감일 수 있다. 바람직하게는, 시트형 조제물을 확장시키기 위해 필요한 움직임, 힘 또는 압력이 외인성이므로 제형에 의해 발생되기 보다는 오히려 사용자 자신의 신체에 의해 발휘되기 때문에 상해 위험성을 줄일 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 방출 메카니즘, 바람직하게는 확장 메카니즘은, 필요한 힘, 움직임 또는 압력을 자체적으로 생성할 필요 없이 외부적 움직임, 힘 또는 압력을 이용하므로, 따라서 그에 따른 부가적인 구조 및/또는 파트를 절약할 수 있기 때문에, 제조 방법이 단순해질 수 있다.

[0215] 부가적으로 또는 다른 예로, 시트형 조제물을 확장하기 위한 외부적 움직임, 힘 또는 압력 발휘는 유익하게는 점막을 따라 이동하면서 시트형 조제물을 방출하는 것을 겸비할 수 있다. 구체적으로, 이러한 조합은 이동 경로를 따라 적어도 부분적으로 시트형 조제물을 방출시킬 수 있으며, 이러한 방출은 이 움직임을 그대로 이용함으로써 촉진되거나 또는 완전히 수행된다. 따라서, 제조 방법이 간단할 수 있으며, 비용은 감소되고, 안전성은 높아지고, 사용자 편의성은 향상되고, 및/또는 신뢰성은 향상될 수 있다.

[0216] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 방출 메카니즘 및/또는 촉발 메카니즘은 시트형 조제물에 의해 적어도 일부 구성된다. 이는, 유익하게는, 단순한 구축 및/또는 제조를 가능하게 해준다. 특히, 제조 단가를 낮출 수 있다. 바람직하게는, 약제학적 제형의 신뢰성이, 특히 부품 수 감소로 인해 높아질 수 있다.

[0217] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 제형, 특히 셀은 시트형 조제물을, 압축형으로, 바람직하게는, 접힌, 응축된, 코일로 감긴, 둘둘 말린 또는 코일-업 형태로 포함하며, 방출 메카니즘, 특히 확장 메카니즘, 바람직하게는 연장 메카니즘에 의한 시트형 조제물의 방출로 시트형 조제물의 확장, 바람직하게는 언-폴딩, 폴림 (unwinding), 신장 또는 연장되며, 특히 확장형이 된다. 이는, 특히, 압축형 및/또는 연장형에 대한 전술한 이점들을 제공해준다. 특히, 시트형 조제물이 확장된 상태로 축 또는 이동 경로, 바람직하게는 장축을 따라 연장되면, 유익하게는, 점막의 장방형 영역 상으로 약제학적 활성 성분을 방출시킬 수 있을 뿐 만 아니라 상기 장방형 영역 보다 작은 제형이 가능해지며, 바람직하게는 경구 투여가능한 제형이 가능해진다.

[0218] 본 발명에 따른 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘은 시트형 조제물의 일부이거나 또는 이에 결합된, 고정 장치 (holding device)이다. 특히, 이는, 적어도 부분적으로, 바람직하게는 시트형 조제물 및/또는 스티어링 부재의 단부는 고정된 상태로 유지하고, 시트형 조제물 또는 제형의 또 다른 부분은 움직이게 유지되는 것이 좋다. 바람직하게는, 고정 장치는 사용자 신체의 예정된 영역 또는 부위 또는 예정된 위치에 고정, 특히

부착, 위치 설정 또는 장착하게 되어 있다. 아울러, 고정 장치에 작용하는 힘을 주요 자극으로서 이용할 수 있다. 특히, 약제학적 제형에 작용하는 외부적 움직임, 힘 또는 압력이 고정 장치에 작용하는 힘을 유발할 수 있다. 고정 장치는 또한 간접적인 방식으로 시트형 조제물에 결합될 수 있는 것으로 이해된다. 구체적으로, 시트형 조제물은 약제학적 제형의 다른 부분에 의해, 고정 장치에 힘을 전달할 수 있으며, 그 역도 가능하다. 특히, 스트링 부재 또는 그 일부가 고정 장치를 형성할 수 있는 것으로 이해된다.

[0219] 본 발명에 따른 제형, 특히 경구 투여용 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메카니즘, 특히 고정 장치는 구강내, 바람직하게는 치아, 혀, 입술 또는 구강 점막에 고정하는데 적합하다. 부가적으로 또는 다른 예로, 촉발 메카니즘은 약제학적 제형을 삼키는 동안 바람직하게는 사용자의 손으로 잡기에 적합하다.

[0220] 구체적으로, 이는 유익하게는 촉발 메카니즘, 바람직하게는 고정 장치를, 특히 약제학적 제형을 투여, 예를 들어 삼키는 동안 원하는 위치 (desired position)를 잡을 수 있게 한다. 바람직하게는, 이런 방식으로, 촉발 메카니즘, 특히 고정 장치의 위치는 적용하기 위해 미리 정해질 수 있다. 바람직하게는, 다른 구현예에서, 촉발 메카니즘의 위치는 랜덤 접촉, 특히 해당 점막 영역에의 랜덤 접촉으로 이루어질 수 있다. 구체적으로, 촉발 메카니즘, 바람직하게는 고정 장치는 접촉성을 가질 수 있으며, 그래서, 약제학적 제형을 삼키기 전에 볼 점막 또는 혀 영역에 랜덤으로 접촉할 수 있다. 이는, 사용자가 약제학적 제형을 단순히 입안으로 넣은 후 바람직하게는 액체와 함께 이를 삼키기 때문에, 특히 유익하며, 이때 촉발 메카니즘, 바람직하게는 고정 장치는 사용자의 추가적인 밋/또는 특별한 행위 없이도 구강에 접촉된다.

[0221] 용어 "고정 장치"는 본원에서 바람직하게는 그 자체를 고정할 수 있으며, 가능하게는 이에 연결된 다른 파트, 예를 들어 시트형 조제물의 파트를 원하는 위치에서 고정할 수 있는 장치를 지칭한다. 구체적으로, 고정 장치는 핸들, 슬링 또는 집착 테이프이거나, 또는 집착 영역을 포함한다. 또한, 고정 장치는 고정 장치와 이것이 접촉되는 영역 간에 힘을 전달할 수 있는 커넥션을 구축 및 유지하는데 적합할 수 있다. 또한, 상기한 커넥션은, 제형 밋/또는 시트형 조제물이 압축형 밋/또는 확장형 상태로 있을 때에도 구축 또는 유지될 수 있다. 바람직하게는, 고정 장치는 그 자체를 고정할 수 있으며, 잠재적으로는 압력 맞춤 (force fit), 특히 마찰 결합 방식 (frictionally engaged manner)으로, 형태에 딱 맞게 (form-fittingly) 또는 물질적 결합 (material engagement), 특히 점막 접촉, 바람직하게는 집착 결합 (adhesive bond)에 의해 지정된 위치 또는 영역에서 다른 파트들을 고정할 수 있다.

[0222] 이러한 고정 장치의 이점은, 약제학적 제형에 작용하는 힘 또는 약제학적 제형의 움직임이 촉발 메카니즘의 주요 자극으로서 사용될 수 있다는 점에서 나타날 수 있으며, 바람직하게는 고정 장치는 시트형 조제물의 방출을 촉발하기 위한 촉발 메카니즘이거나 또는 촉발 메카니즘의 일부이다. 바람직하게는, 고정 장치를 포함하는 본 발명에 따른 구현예는 유익하게는 시트형 조제물을 확장하기 위해 외부적 움직임, 압력 또는 힘의 이용을 조합할 수 있다. 특히, 외부적 움직임 밋/또는 힘은 촉발 메카니즘의 주요 자극으로서 이용할 수 있는데, 촉발 메카니즘은 바람직하게는 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물의 방출을 촉발하며, 그런 후 외부적 움직임, 힘 또는 외압을 이용해 바람직하게는 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물을 확장시킨다. 구체적으로, 이는 본 발명에 따른 제형이 고정 장치가 고정된 위치에 대해 수동적으로 이동되는 경우이다. 또한, 바람직하게는, 고정 장치 밋/또는 외부적 움직임, 힘 또는 압력 행사를 포함하는 구현예들은, 제형 또는 그 일부가 점막을 따라 이동하는 동안에 시트형 조제물을 방출하는 것을, 유익하게는 조합할 수 있다. 이 경우, 방출에 대한 제어된 밋/또는 타겟화된 촉발이 달성될 수 있으며, 원하는 점막 영역에서 시트형 조제물의 방출 밋/또는 접촉을 보장할 수 있으며, 밋/또는 외부적 움직임, 힘 또는 압력을 이용하기 때문에, 방출 메카니즘이 단순해질 수 있으며, 제조 단가를 낮추고, 사용자 편의성을 높이고, 밋/또는 안전성을 높일 수 있다.

[0223] 특정 구현예들에서, 구강에 고정 장치를 고정하는 것은 사용자 편의성을 높일 수 있다. 또한, 구강에 고정할 수 있는 고정 장치는 간단히 제조할 수 있으며, 따라서, 비용 효율적이며, 밋/또는 사용자가 제형을 계속 투여하기 전에, 예를 들어 제형 또는 그 일부를 삼키기 전에 고정 장치가 적절히 고정되었는지를 알 수 있기 때문에, 특히 믿을 수 있다. 유사한 이점은 제형을 투여하면서 손을 잡을 수 있는 고정 장치에서도 있을 수 있다.

[0224] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물 밋 약제학적 제형의 방출된 부분은 서로 상대적으로 이동하며, 따라서 제형의 이동 경로가 규정된다. 아울러, 이동 경로 방향에서 보았을 때, 제형의 엔벨로핑 단면적이 시트형 조제물의 엔벨로핑 단면적 보다 크다. 구체적으로, 제형의 엔벨로핑 단면적은 제형, 바람직하게는 쉘의 삼킬 수 있는 부분의 엔벨로핑 단면적을 지칭할 수 있다. 구체적으로, 시트형 조제물의 엔벨로핑 단면적은 시트형 조제물의 방출된 부분의 엔벨로핑 단면적을 지칭할 수 있다. 이들 관계는 시트형 조제물의 방출시 특히 유효한 것으로 이해된다. 구체적으로, 시트형 조제물은 확장할 수 있으며, 따라서 향후 제

형 보다 큰 엔벨로핑 단면적을 가질 수 있다. 전술한 관계는 제형에 의해 막 방출된 시트형 조제물의 포션 (portion)에 매우 중요한 것으로 이해된다. 바람직하게는, 이동 경로를 따라 측정된, 상기 영역의 길이는, 적어도 기본적으로, 이동 경로를 따라 측정된 제형의 길이 만큼 길며, 바람직하게는 2배 길이, 바람직하게는 5배 길이, 바람직하게는 20배 길이이다. 구체적으로, 엔벨로핑 단면적의 관계는, 각 횡축에서 측정되는 또는 각각의 장축 또는 이동 방향에 대해 적어도 기본적으로 직각인, 각각의 최대 직경 또는 최소 직경 관계를 반영하거나 및/또는 이에 부합할 수 있다.

[0225] 이는, 유익하게는, 제형을 삼키는 행위에 의해 또는 연동 운동에 의해, 제형의 이동을 촉진할 수 있다. 이 구현예에 대한 변형 예는 사용자 편의성을 개선하며 및/또는 상해 위험성을 낮출 수 있다. 특히, 적어도 방출된 시트형 조제물의 섹션은 제형 다음으로 더 작은 단면적을 가지고 있기 때문에, 이러한 제형은 삼키기 더 용이하다. 구체적으로, 이러한 제형 뒷쪽에서의 테이퍼링 (tapering)은 식도 근육이 제형을 삼키는데 도움이 된다. 바람직하게는, 제형, 특히 캡슐 등의 쉘 역시 의도한 이동 경로 방향에서 및/또는 방향의 반대쪽으로 적어도 가늘어지며, 따라서 또한 이의 연하 행위가 용이해지게 해준다. 아울러, 제형은, 이의 장축이 적어도 기본적으로 의도한 이동 경로와 평행하도록, 될 수 있다. 아울러, 제형은 의도한 이동 경로의 방향에 반대쪽으로, 예를 들어 제형의 의도한 이동 경로 또는 이동에 대해 제형의 후면 (rear side)에서 시트형 조제물을 방출할 수 있다.

[0226] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은, 특히 이동 경로의 방향에서 보았을 때, 서로 다른 엔벨로핑 단면적을 가진 적어도 제1 영역과 제2 영역을 가지며, 한 영역 보다 앞서 방출되는 영역이 더 작은 단면적을 가진다. 다른 바람직한 구현예에서, 시트형 조제물은 시트형 조제물의 제2 단부에서 시트형 조제물의 제1 단부까지 점차 가늘어지며, 시트형 조제물의 제1 단부가 일차로 방출되는 시트형 조제물의 사이드 상에 존재한다. 특히, 이들 양 구현예에서 식도에 적용하는 경우, 방출 후, 식도 및 구강의 상부 영역에서 작고, 식도의 하부 영역에서 보다 큰, 시트형 조제물이 형성된다. 이는, 유익하게는, 제형의 연하 행위를 용이하게 해줄 수 있거나, 및/또는 사용자의 편의성을 높일 수 있으며, 특히 구토 반사를 억제 또는 피할 수 있다. 바람직한 변형 예에서, 제1 영역은 스트링 부재이다.

[0227] 용어 "약제학적 제형" 및 "제형"은, 본원에서, 바람직하게는 상호 호환가능하게 이해된다. 바람직하게는, 제형은 비-약제학적 용도를 가질 수 있다. 특히, 제형은 질환을 치료 및/또는 진단하기 위해 사용될 수 있다.

[0228] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 일부 구현예들은, 적어도 기본적으로 투여 후 사용자의 신체에 의해 완전히 둘러싸인다는 점에서 카테터와는 차이가 있는 것으로 이해된다. 부가적으로 또는 다른 예로, 투여는, 부가적인 툴 및/또는 사용자 신체에 대해 외인성인 힘 또는 움직임을 적용하지 않고, 수행된다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제학적 제형은 전문가의 도움없이 사용자가 투여할 수 있다. 이는, 제형을 정기적으로, 특히 매일 투여하여야 한다면, 특히 유익하다. 또한, 사용자 편의성을 개선할 수 있으며, 안전성을 높일 수 있고, 및/또는 상해 위험성을 낮출 수 있다. 특히, 편리한 투여는 또한 동물을 치료하는데에도 유익하다. 마찬가지로, 본 발명에 따른 약제학적 제형은 스텐트와 다른 것으로 이해된다. 구체적으로, 스텐트는 일반적으로 본 발명의 의미에서 촉발 메커니즘을 포함하지 않는다. 또한, 스텐트 범용의 목적은 중공 장기를 개방된 상태로 유지시키는 것이다. 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 소정의 구현예들은 중공형 장기를 열린 상태로 유지할 수도 있지만, 중공형 장기를 열린 상태로 유지하기 위한 목적 외에도, 적어도 약물, 특히 약제학적 활성 성분의 국소 적용을 개선시키기 위한 것이다. 본 발명의 약제학적 제형에 대한 일부 다른 구현예는 약물, 특히 약제학적 활성 성분의 국소 적용을 개선하고, 중공형 장기를 특히 심지어 제형을 적용하는 동안에 밀폐시키는 것을 목표로 한다. 구체적으로, 이는 특히 확장형일 때 특히, 스트링 형상, 코드 형상, 스트립 형상 또는 관 형상인 시트형 조제물 또는 스트링 부재를 포함하는 약제학적 제형에 의해 달성될 수 있다. 특히, 이는 식도를 치료하는데 매우 유익하다.

[0229] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 약제학적 제형, 특히 쉘은 하나 이상의 개구를 포함하며, 하나 이상의 개구를 통해 통과시킴으로써 시트형 조제물을 방출하도록 되어 있다. 이러한 구현예에 대한 바람직한 변형 예는 유익하게는 이를 쉘 안에 수용함으로써 시트형 조제물을 보호한다. 또한, 개구를 통해 시트형 조제물을 방출하는 제형의 신뢰성도 높일 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 투여를 개선할 수 있으며; 개구가 유익하게는 시트형 조제물의 제어된 및/또는 유도된 방출을 가능하게 해줄 수 있어, 특히 사용자 편의성이 증대될 수 있다.

[0230] 하나 이상의 개구를 포함하는 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 촉발 메커니즘 및 시트형 조제물은, 적어도 부분적으로, 하나 이상의 개구의 반대측에 존재한다. 바람직하게는, 촉발 메커니즘은 제

형의 셀 안에 수용되지 않거나 또는 오직 일부만 수용된다. 바람직하게는, 시트형 조제물은, 적어도 부분적으로, 제형의 셀 안에 수용된다. 이는 약제학적 제형의 신뢰성 및/또는 사용자 편의성을 향상시킬 수 있다. 구체적으로, 저장성이 개선될 수 있다. 이 외에도, 이는 유익하게는 제형에 대해 외인성이며, 제형의 내부 파트, 특히 제형의 셀내 전달이 필요 없는, 주요 자극으로 촉발 메카니즘을 촉발시킬 수 있게 해준다. 아울러, 촉발 메카니즘은 바깥면 (outside)이 노출될 수 있으며, 따라서 가능한 주요 자극에 보다 민감할 수 있다. 바람직하게는, 촉발 메카니즘은 바깥면이 노출될 수 있거나 및/또는 구강에 고정되거나 또는 손으로 잡을 수 있는, 고정 장치를 포함하거나, 또는 고정 장치일 수 있다.

[0231] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 바람직한 구현예에서, 방출 메카니즘은 이를 풀어 (unwinding) 시트형 조제물을 방출하도록 된 풀림 장치 (unwinding device)를 포함하거나 또는 풀림 장치이다. 이는, 유익하게는, 압축형으로 둘둘 감긴 (rolling), 코일형으로 감긴 (coiling) 또는 감긴 (winding) 시트형 조제물의 방출을 허용할 수 있다. 아울러, 이러한 풀림 장치는 시트형 조제물 또는 이의 일부에 의해, 바람직하게는 코일 형태로 만듦으로써 편리하게 만들 수 있다. 바람직하게는, 이러한 코일은 로드 (rod)로 지지될 수 있으며, 이는 이의 풀림성을 향상시킬 수 있다.

[0232] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 특정 구현예들에서, 시트형 조제물은 고체 상태, 특히 압축형일 때 및/또는 방출 직후에 고체 상태이다. 이는, 유익하게는, 전술한 이점들 중 일부를 강화, 달성 또는 촉진할 수 있다. 특히, 이는 방출 전에 고체 상태인 경우 저장성을 높일 수 있다. 구체적으로, 이는 방출 후 고체 상태인 경우 약제학적 활성 성분의 타겟화된 및/또는 지속 방출 (sustained release)을 강화 및/또는 구현할 수 있다. 부가적으로 또는 다른 예로, 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 특정 구현예들에서, 시트형 조제물은, 즉각적으로, 지연 후, 시간 제어된 방식으로 또는 방출 후 자극시 용해, 예를 들어 생분해되게 되어 있다. 이는, 유익하게는, 전술한 이점들 중 일부를 강화, 구현 또는 촉진할 수 있다. 구체적으로, 이는 시트형 조제물을 제거할 필요가 없어 사용자 편의성을 증진시킬 수 있다.

[0233] 본 발명에 따른 약제학적 제형에 대한 모든 구현예들은 투여되는 제형에 수용된 약제학적 활성 성분의 생체이용성이 개선되거나 또는 구체적으로 부가적으로 또는 다른 예로 약제학적 활성 성분의 국소 효과가 개선된 약제학적 제형을 제공하는 이점을 나타낸다. 아울러, 본 발명에 따른 약제학적 제형을 이용함으로써, 예정된 작용 부위에서의 약제학적 활성 성분의 방출이 개선된 제형을 제공한다. 본 발명에 따른 약제학적 제형의 또 다른 이점은 다음과 같다:

- [0234] - 보다 적은 용량에서 동일한 효과 가능성
- [0235] - 저 용량으로 인한 부작용 감소
- [0236] - 적용 부위와의 직접 접촉에 의한 보다 신속한 효능 개시.

도면의 간단한 설명

[0237] 본 발명에 대한 예시적인 구현예들은 첨부된 도면 및 추가적인 특징, 이점 및 구현예들을 학습할 수 있는 샘플을 참조하여 아래에서 보다 상세히 기술될 것이다.

도 1은 본 발명의 제1 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형을 초기 상태로 도시한 투시도이다;

도 2는 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물을 방출한 이후의 본 발명의 제1 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형을 도시한 투시도이다;

도 3은 본 발명의 제2 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형을 초기 상태로 도시한 투시도이다;

도 4는 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물을 방출한 이후의 본 발명의 제2 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형을 도시한 투시도이다;

도 5a, 5b는 본 발명의 제3 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형을 초기 상태로 도시한 투시도이다;

도 5c는 본 발명의 제3 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형의 초기 상태를 촬영한 사진이다;

도 6a, 6b는 본 발명의 제4 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형을 초기 상태로 도시한 투시도이다;

도 6c는 본 발명의 제4 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형의 초기 상태를 촬영한 사진이다;

도 7은 본 발명에 따른 일 예로서 3층형 필름-형상의 조제물의 구조 도식도이다;

도 8a, 8b는 본 발명의 제4 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형을 도식적으로 예시한 것이다;

도 8c는 본 발명의 제4 구현예에 따른 엔벨로핑 단면적 (enveloping cross-sectional area)을 예시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0238] 도 1에서, 초기 상태의, 본 발명의 제1 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형 (1)의 투시도를 예시한다. 도 2는 도 1의 약제학적 제형 (1)이 방출 메카니즘 (4)에 의해 시트형 조제물 (3)을 방출 이후의 형태를 도시한 것이다. 도 1 및 2에서, 예시된 약제학적 제형 (1)은, 특히 경구 투여용이며, 캡슐-형상의 셸 (2) 뿐만 아니라 방출 메카니즘 (4) 및 예정된 작용 부위, 특히 위장관에서 방출 메카니즘 (4)에 의해 시트형 조제물 (3)의 방출을 촉발하도록 되어 있는 촉발 메카니즘 (5)을 포함하며, 상기 셸이 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물 (3)을 접힌, 특히 언-폴딩할 수 있는 웨이퍼 (unfoldable wafer, 3) 형태로 수용함을 볼 수 있다. 셸 (2)은 한면에 개구 (aperture 6a)와 제형 (1)의 반대면에 개구 (6b)를 포함하며, 특히 개구 (6b)는 슬릿으로서 형성된다. 개구 (6a)는 촉발 메카니즘 (5)으로 덮여 있다. 이 개구가, 작용 부위에서, 제형을 둘러싼 유체와 접촉하게 되면, 용해되어, 유체가 셸 (2)의 내부 공간 (7)으로 들어와 접촉할 수 있다. 개구 (6a)는, 약제학적 제형 (1), 특히 촉발 메카니즘 (5)이 주요 자극과 접촉한 후, 방출 메카니즘 (4)에 의해 시트형 조제물 (3)의 방출을 촉발하도록 되어 있는, 촉발 메카니즘 (5), 예를 들어, 용해성 폴리머로 적어도 일부 덮여 있다. 여기서, 미리 정해진 물리적 또는 화학적 파라미터의 변화, 또는 구강 및 인강에 비해 pH 값이 실질적으로 낮은, 제형 (1)을 둘러싼 유체, 특히 위의 위액 또는 다른 예로 소장의 유체가, 촉발 메카니즘 (5)을 촉발하기 위한 주요 자극원으로서 이용한다. 촉발 메카니즘 (5)은 위내 pH 값에 의존적인 용해성 및/또는 견고성을 가진 물질로 형성된다.
- [0239] 도 2에서, 촉발 메카니즘 (5)은 이미 용해되어, 더 이상 표시되어 있지 않다. 셸 (2)은, 자체 안정적인 (예, Eudragit 등), 위액에 기본적으로 불용성인 물질, 예를 들어, 위액에서 안정적으로 남아있기 위해 다른 폴리머로 추가적으로 코팅된, 경질 젤라틴 또는 전분으로 제조된다. 방출 메카니즘 (4)은, 모세관 힘에 의해 유체를 워 시스템을 통과시키게 하는, 워 시스템, 보다 구체적으로, 기체 구동형 확장 시스템을 포함하는 확장 메카니즘 (4)으로서 구현된다. 확장 메카니즘 (4)의 확장은 미리 정해진 파괴점 (8)에서 셸 (2)의 개방을 발생시킬 수 있거나, 또는 다른 예로 개구 (6b)의 코팅 실링을 파괴하는데 적합하다. 이 코팅은 초기 상태에서는 개구 (6b)을 통해 유체가 원치않게 유입되지 않게 제형 (1)을 보호한다. 이는 도 1과 도 2 간의 인터플레이에서 볼 수 있다. 조제물 (3)은 도 1에 도시된 접힌 형태로 셸 (2)에 수용되어 있으며, 도 2에 나타난 바와 같이, 확장 메카니즘 (4)의 확장시 조제물 (3)은 언-폴딩되고, 조제물 (3)이 슬릿 (6b)을 통해 탈출하여, 별론처럼 팽창하게 된다. 이를 위해, 기체 발생제, 예를 들어, 워 시스템에 선택적으로 병합시킬 수 있는 분말, 특히 유체를 흡수할 수 있는 모세관, 예를 들어 섬유를 포함하는 분말이, 도 1 및 도 2의 좌측에 나타난 셸 (2) 영역에, 방출 메카니즘 (4) 및 확장 메카니즘 (4)으로서 배치된다. 예를 들어, 탄산수소나트륨 또는 구연산, 또는 다른 예로 가압 기체가 기체 발생제로서 적합하다.
- [0240] 구체적으로, 방출 메카니즘 및 확장 메카니즘은 발생된 기체를 오직 웨이퍼, 특히 별론 (3)으로만 향하게 하고 다른 곳으로는 누출될 수 없는 방식으로 구성된다. 방출시, 기체 발생제 분말과 워 시스템 (4)은 접촉된 상태로 유지된다. 따라서, 기체 발생제가 워 시스템에 통합된 경우가 유리하다.
- [0241] 액체 또는 일부 액체성 기체 발생제인 경우, 분리된 구획에 기체 발생제가 수용될 수 있으며, 이 구획은 제형의 바깥 셸 (2)의 외부에 적어도 부분적으로 형성된다. 따라서, 기체 발생제는, 도면에서 셸의 우측에 배치된 조제물 (3)을 수용하고 있는 셸의 파트와 반대쪽 셸 (2) 파트에 배치된다. 기체가 충전될 수 있는 기밀 셸 (2)은 셸 (2)의 내연부 (inner edge)의 둘레를 따라 결합된 중앙 개구 (6a)를 포함한다. 방출 메카니즘이 촉발된 후, 액체는 워 시스템 (4)을 통해 기체 발생제의 형태로 방출 메카니즘으로 인도되고, 기체 발생제에 의해 기체가 발생하여, 시트형 조제물 (3)의 내부 공간 안으로 안내된다. 이를 위해, 본 조제물은 도 2에 구체적으로 나타난 바와 같이, 기체가 충전될 수 있는 기밀 셸, 특히 별론으로서 형성된다.
- [0242] 도 1에서, 기밀 기체-충진성 셸로서 구성된 조제물 (3)은 접힌 형태로 존재하다. 또한, 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 셸은 주변부에서 분할되어 있다. 또한, 도 1에서 보여지듯이, 셸은 하나 이상의 미리 정해진 파괴점을 포함한다. 실제 구현예에 따라, 별론 (3)은 슬릿 (6b)을 통해서만 돌출되기에 충분할 수 있는 것으로 이해된다. 그러나, 추가의 실험들에서, 별론을 완전히 언-폴딩하기 위해, 셸 (2)에서 미리 정해진 파괴점 (8)이, 특히 별론 (3)내 형성된 기체 압력에 의해, 완전히 파괴되거나 또는 폴드 오픈 (fold open)될 수 있는 것으로 확인된 바 있다. 특히, 이 메카니즘은 초기 상태에서는 슬릿 (6b)을 코팅함으로써 묶어 둘 수 있다. 코팅은 또한, 특히

촉발 메카니즘 (5)과 유사한 또는 동일한 물질로부터 선택되는 경우에, 촉발 부위, 특히 작용 부위에서 코팅이 에칭 또는 용해되도록, 그래서 기체 압력이 캡슐 (2)을 열 수 있도록, 선택될 수 있다. 이를 위해, 슬릿 (6b)의 코팅은 촉발 메카니즘 (5) 보다 더 느리게 용해되는 것이 유익할 수 있다. 미리 정해진 파괴점 (8) 또는 이 위치에서 폴딩 메카니즘 (folding mechanism)은 하나만 제공되거나, 또는 슬릿 (6b)만 제공되거나, 또는 이들의 조합이 여러가지 다른 실제 구현예들에 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 실제 구현예는 적용 크기 및 범위, 그리고 실제 사용되는 물질에 따라 당해 기술 분야의 당업자가 선택할 수 있다.

[0243] 위액 또는 장액이 예정된 촉발 부위, 예를 들어, 위 또는 장내에서 개구 (6a)를 통해 셸의 내부 공간 (7)으로 유입되어, 기체 발생체에 의한 기체 발생을 유발한다. 이와 더불어, 기체는 적용 부위에서 벌룬처럼 부풀어 팽창하게 되는 웨이퍼 (3)의 내부 공간으로 향하게 된다. 이와 더불어, 캡슐-형상의 셸 (2)은 예를 들어 확장 중인 벌룬 (3)의 압력에 의해 및/또는 개구 (6b)를 통한 벌룬 (3)의 돌출에 의해 미리 정해진 파괴점 (8)의 파괴에 의해 한쪽 - 우측 단부 - 이 열리게 된다. 이런 방식으로, 캡슐 (2)내 웨이퍼 (3)의 완벽한 언-폴딩과 방출이 가능해진다. 구체적으로, 이러한 구성 (construction)은 약제학적 활성 성분을 방출하기 위해 위벽의 상대적으로 넓은 면적 위에 배치할 수 있는 상대적으로 큰 웨이퍼 표면을 형성시킬 수 있다. 다른 예로, 이러한 구성은 약제학적 활성 성분을 방출하기 위해 장벽의 상대적으로 넓은 면적 위에 놓일 수 있는 상대적으로 넓은 웨이퍼 표면적을 형성할 수 있게 해준다. 또한, 워 시스템 (4)의 일부는 셸 밖으로 튀어나올 수 있으며, 셸의 내부 공간으로 유체를 유입시킬 수 있다. 셸 밖에 위치한 워 시스템 (4)의 일부는, 초기 상태에서는 방출 메카니즘 (5)에 의해 임시적으로 덮여 있으며, 활성화되면 표출된다.

[0244] 도 3은 본 발명의 제2 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형 (1)을 초기 상태로 도시한 투시도이다. 다시 설명하면, 경구 적용에 적합한 약제학적 제형 (1)은, 셸 (2) 뿐만 아니라 방출 메카니즘 (4) 및 예정된 작용 부위, 특히 장에서 방출 메카니즘 (4)에 의해 웨이퍼 (3)의 방출을 촉발하도록 되어 있는 촉발 메카니즘 (5)을 포함하며, 상기 셸 (2)은 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물 (3)을 접힌 웨이퍼 (3) 형태로 수용한다. 셸 (2)은 양쪽에, 예를 들어 용해성 코팅 또는 어떤 유사 물질로 코팅에 의해 밀폐된, 중앙 개구 (6a, 6b)를 포함한다. 적용 후, 개구 (6a, 6b)는 유체와 접촉할 수 있는 촉발 메카니즘 (5)에 의해 덮여 있다. 그러나, 촉발 메카니즘 역시 제형 (1)의 둘레에 위치될 수 있기 때문에, 개구가 존재하여야 하는 것은 아니다. 셸 (2)을 둘러싼 위장관 또는 소장의 유체는, 코팅이 용해된 후, 셸의 내부 공간 (7)과 접촉하게 된다. 촉발 메카니즘 (5)은, 약제학적 제형, 특히 촉발 메카니즘 (5)이 주요 자극과 접촉한 후, 방출 메카니즘에 의해 시트형 조제물 (3)의 방출을 촉발하도록 되어 있다. 예를 들어, 예시된 구현예에서, 장의 연동 운동에 의해 유발되는 압력 작용 또는 작용 부위에 통상 우세적인 또는 형성되는 특정 pH 수치가 주요 자극으로서 이용된다. 예시된 구현예에서, 촉발 메카니즘은 관 요소 (11, 12)의 내측에 위치한 용해성 폴리머에 의해 형성된다. 특히, 캡슐의 레버가 압력 작용시 파괴되는 물질로 묶여 있다면, 압력의 작용은 주요 영향로서 이용할 수 있다. 방출 메카니즘 (4)은 확장 메카니즘 (4), 특히 기계적 확장 시스템으로서 해석되며, 확장 메카니즘 (4)이 확장되면 웨이퍼 (3)의 언-폴딩이 발생한다.

[0245] 도 4는 도 3에 예시된 구현예의 언-폴딩 상태를 도시한 것이다. 나타난 구현예는, 기계적 확장 시스템의 일부로서, 복수의 조인트 또는 레버 요소 (13)와, 서로 슬릿 (slit into each other)된 관 요소 (11, 12) 안에 배치된 스프링 요소 (10)를 포함하며, 복수의 조인트 및 레버 요소는 양쪽 셸 자유단에 중앙 개구 (6) 영역내에 배치된다. 구체적으로, 제1 관 (11)의 조인트 또는 레버 요소 (13a)와 제2 관 (12)의 조인트 또는 레버 요소 (13b)는, 도 3에 나타난 밀폐된 초기 상태에서 제1 관 (11)의 조인트 또는 레버 요소 (13a)와 제2 관의 조인트 또는 레버 요소 (13 b)가 셸 (2), 특히 방출시 플립 오픈되어 조제물 (3)을 오픈 업하는 클래딩을 형성하도록, 도 3에 도시된 제형 (1)의 밀폐된 초기 상태에서 엇갈리게 배치된다.

[0246] 구체적으로, 제1 관 (11)의 조인트 또는 레버 요소 (13a)와 제2 관 (12)의 조인트 또는 레버 요소 (13b)의 길이는, 이 배치에서는, 접힌 제형 (1)의 전장 길이이다. 레버 또는 조인트 요소 (13a, 13b)가 서로 마주보게 배치된 경우, 레버의 최대 길이는 제형 (1)의 길이의 절반으로 제한되는 것으로 이해된다. 이 경우, 제1 관 요소 (11) 및 제2 관 요소 (12) 뿐만 아니라 레버 및 조인트 요소 (13a, 13b)는, 제형 (1)을 후방 또는 전방에서 보았을 때, 즉 제형 (1)의 최소 표면적으로 보았을 때, 레버 및/또는 조인트 요소 (13a, 13b)가 리스 구조를 형성하도록, 그리고 관 요소 (11)에서의 레버 및/또는 조인트 요소 (13a)와 관 요소 (12)에서의 레버 및 조인트 요소 (13b)가 각각 관 요소 (11) 및 관 요소 (12) 각각에서 슬릿 안에 결속되도록, 배치된다. 스프링 (10)의 회복력 (resilient force)이 이 슬릿 (16)을 통해 레버 및 조인트 요소 (13a, 13b)를 밖으로 밀어내고, 레버 및 조인트 요소 (13a, 13b)에 선회가능하게 결합된 클래딩 또는 셸 파트 (17)가 바깥쪽으로 선회하게 되어 웨이퍼 (3)는 언-폴딩된다. 이러한 맥락에서, 선회가능하게 결합된 클래딩 또는 셸 파트 (17)는 또한 레버 또는 조인트

요소를 형성할 수 있으며, 이와 같이 이해될 수 있는 것으로 이해된다.

- [0247] 상기한 배치에서, 도 3에 나타난 바와 같이, 제형 (1)의 밀폐된 상태에서, 조인트 또는 레버 요소를 형성하는 제1 관 (11)의 클래딩 또는 셸 파트 (17)와 조인트 또는 레버 요소를 형성하는 제2 관 (12)의 클래딩 또는 셸 파트 (17)는, 바람직하게는 밀폐된 상태에서, 제1 관 (11)의 클래딩 또는 셸 파트 (17)와 조인트 또는 레버 요소를 형성하는 제2 관 (12)의 클래딩 또는 셸 파트 (17)가 셸 및/또는 클래핑 (2)을 형성하도록, 엇갈리게 배치되는 것이, 유익하다. 제형 (1)의 제1 단부, 특히 제1 관 요소 (11)의 단부에서의 리스 구조와 제형 (2)의 제2 단부, 특히 제2 관 요소 (12)의 단부에서의 리스 구조는 회전가능하게 대칭적인 방식으로 오프셋된다. 시트형 조제물 (3)이 특히 유익한 방식으로 예정된 작용 부위에서 언폴딩되어, 바람직하게는 점막 또는 장벽과 접촉할 수 있도록, 조인트 요소 (13a 및 13b)의 조인트 또는 레버의 움직임은, 클래딩 또는 셸 파트 (17)이 바깥쪽으로 선회함에 따라 슬릿 (16)내 스프링 힘에 의해 인가된 외부로 이동함으로써, 제형 (1)에서 초기 상태시 접혀져 있는 시트형 조제물 (3)의 언-폴딩을 유발한다.
- [0248] 셸 (2)은, 관 요소들 (11 및 12)내에 배치된 스프링 (16)에 의해 서로를 밀어내는 관 요소들 (11 및 12)을, 서로에 대해 상대적으로 이동할 수 있으며 제형 (1)의 주 장축에 중심에 배치되는 방식으로, 포함한다. 장의 연동 운동에 의한 압력 또는 코팅의 용해 작용과 후속적인 방출 메카니즘을 촉발하기 위한 유체의 유입에 의해, 기계적 확장 시스템은 촉발되며, 스프링 구동형 조인트 또는 레버 요소 (13a, 13b)와 셸 또는 클래딩 요소 (17)의 조합에 의해, 웨이버 (3)의 언-폴딩과 그에 따른 셸 밖으로의 웨이퍼 방출이 수행된다. 특히, 이런 확장은 적어도 추가의 조인트 또는 레버 요소를 제공함으로써 보조 또는 지시될 수 있다.
- [0249] 도 5a, 5b는 본 발명의 제3 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형 (1)을 초기 상태로 도시한 투시도이고, 도 5c는 본 발명의 제3 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형의 초기 상태를 촬영한 사진이다. 도 5a는 본 구현예의 측면도이고, 도 5b는 본 구현예의 정면도 (view to the tip)이다. 본 발명에 따른 약제학적 제형 (1)은 점막, 특히 질 점막에 적용하는데 적합하며, 또한 한쪽이 가늘어지는 제형 (1)의 원통형 본체에서 종단면에 둘레를 따라 배치된 웨이퍼 (3) 형태로 약제학적 활성 성분을 포함하는 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물 (3)을 포함한다. 특히, 본체는 기본적으로 팽윤성 물질로 만들어진 탐폰일 수 있다. 상기한 팽윤성 물질은, 제형 (1)이 유체, 특히 질액과 접촉하였을 때 팽창하여 조제물 (3)을 언-폴딩하는, 방출 메카니즘 (4) 및 촉발 메카니즘 (5) 둘다를 형성할 수 있다. 팽윤으로 인한 제형 (1)의 직경 증가로 인해, 조제물 (3)의 둘레 역시 증가한다. 이는, 조제물 (3)이 제형의 본체의 홈 (grooves) 또는 함몰부에서 접여질 수 있기 때문이다.
- [0250] 도 6a, 6b 및 6c는, 조제물 (3)가 일부 바깥쪽으로 접혀 있다는 점에서 도 5a, 5b 및 5c에 나타난 구현예와는 다른 또 다른 구현예를 도시한다. 예정된 작용 부위, 특히 직장, 바람직하게는 질에서 제형 본체의 팽윤으로 인해, 방출 메카니즘 (4)에 의한 시트형 조제물 (3)의 방출이 촉발된다.
- [0251] 제형 (1)의 본체는 구현예에 따라 홈을 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있는 것으로 이해된다.
- [0252] 그러나, 구체적으로, 접착제인 폴리머는 추가적인 촉발 메카니즘 (5)으로 이용할 수 있으며, 이 폴리머는 촉발 부위에서 유체와 접촉하면 적어도 일부 또는 완전히 용해된다. 구체적으로, 이러한 폴리머는 조제물 (3)을 본체에 접착시킬 수 있거나, 또는 부가적으로 또는 다른 예로, 웨이퍼 (3)의 폴딩들을 함께 접착할 수 있다. 구체적으로, 이는, 촉발 메카니즘 (5)으로 작용하는 폴리머가 용해되지 않거나 또는 일정 부분 이상 용해되지 않기 때문에, 웨이퍼 (3)는 언-폴딩되지 않는, 결과가 될 수 있다. 도 5 및 6에 나타난 구현예들의 맥락에서, 이는 신속 및 즉각적인 방출 및 용해, 따라서 상대적으로 신속하고 즉각적인 웨이퍼의 적용 부위, 특히 질 점막과의 접촉이 의도된 구현예들에 특히 적합한 것으로 이해된다.
- [0253] 도 7은 3개의 층으로 된 시트형 조제물의 구조를 도시한 것이다. 본 발명에 따른 약제학적 제형 (1)에 수용된 것과 마찬가지로, 시트형 조제물은 0.01 mm - 2 mm, 바람직하게는 0.03 mm - 1 mm, 바람직하게는 0.05 mm - 0.1 mm의 두께를 가질 수 있으며, 시트형 조제물 (3)은 0.5 - 20 cm², 바람직하게는 1 - 10 cm²의 면적을 가질 수 있다. 구체적으로, 시트형 조제물 (3)은 약제학적 활성 성분을 포함하는 층을 하나 이상 포함한다. 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물 (3)은, 바람직하게는 웨이퍼 (3) 형상을 가지며, 활성 성분의 함량 0.5 - 40 중량%, 바람직하게는 1 - 30 중량%, 더 바람직하게는 5 - 20 중량%로 약제학적 활성 성분을 포함한다. 시트형 조제물 (3)은 하나 이상의 층 (9)으로 된 단층 또는 다층 구조일 수 있으며, 하나 이상의 제1 층 (9a)이 약제학적 활성 성분을 포함한다. 도 7은 활성 성분을 포함하는 단일 층 (9a)을 가진 3층형 웨이퍼 (3)에 대한 예시적인 구조를 보여준다.

- [0254] 본 발명에 따른 제형은 하기 실시예들에서 추가로 설명된다.
- [0255] **실시예 1**
- [0256] 본 발명에 따른 단층 또는 다층 조제물은 바람직하게는 종이-유사 형태 (paper-like form)를 가진다.
- [0257] 본 발명에 따른 조제물은, 작용 부위, 특히 점막과 접촉한 후, 바람직하게는 1시간내에, 더 바람직하게는 30분 내에, 가장 바람직하게는 15분내에, 특히 가장 바람직하게는 5분내에 용해된다.
- [0258] 이는, 기본적으로, 점막접착성 활성 물질 함유 층을 포함하며, 바람직하게는 하기를 포함한다: 점막접착성 폴리머, 예를 들어, 셀룰로스 유도체, 전분 및 전분 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴산, 및 폴리아크릴 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 코포비돈, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 잔탄검, 구아르 검, 카라기난, 펙틴, 텍스트란, 렉틴, 키토산, 풀룰란, 및 이들의 혼합물, 가소제, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨, 및 이들의 혼합물, 및 용매, 예를 들어, 물, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 유기 용매, 및 이들의 혼합물. 아울러, 첨가제, 예를 들어, 착색제, 향제, 착향제, 보존제, 항산화제, 침투 강화제, 용해제, 붕해 가속화제, 윤활제 및 이들의 혼합물도 포함될 수 있다.
- [0259] 구체적으로, 하기 군의 물질이 약제학적 활성 성분으로서 적합하다: 골격 및 근육에 작용하는 약물, 신경계에 작용하는 약물, 호르몬 및 호르몬계에 작용하는 약물, 여성생식계에 작용하는 약물, 심혈관계에 작용하는 약물, 호흡계에 작용하는 약물, 위장관에 작용하는 약물, 이뇨제, 감각 장기에 작용하는 약물, 더마틱스 (dermatics), 비타민 및 미세영양 (micronutrient), 펩타이드계 약물 및 단백질, 진통제, 항-감염제 및 구충제.
- [0260] **개발 및 검사**
- [0261] 본 발명에 적합한 웨이퍼 형태로 조제물을 개발 및 검사하기 위해, 하기 검사 및 선별 프로토콜 1에 기반한 검사 방법을 수행하였다.
- [0262] 이런 방식으로, 제형에 대한 용법의 조건들을 충족시키는 조제물들을 수득한다.
- [0263] 구체적으로, 본 발명에 따른 웨이퍼는, 앞서 유체와 약간 접촉되었을 때 용해되지 않고 비교적 높은 신축성과 파괴 저항성을 가진다는 점에서 기존에 공지된 웨이퍼와 구별된다.

[0264] 검사 및 선별 프로토콜 1

필름 제형 개발

광학적 평가:

- 균질한 외양
- 기포 없음
- 평활한 표면

아님 → 폐기

↓ 네

- 릴리즈 라이너에서 웨이퍼를 잘 탈착시킬 수 있나
- 웨이퍼 절단이 용이한가

아님 → 폐기

↓ 네

측정

- 층 두께
- 무게/cm²

↓ 붕해 시간

- 물 10 mL 에서
- 알기네이트 필름 위에서 (점막 시뮬레이션)

120 초 이상 → 폐기

↓ 120 초 미만

탄성/가요성

- 인장 강도 (< 0.005 Mpa)
- 파단 신장 = 신축성 (> 40%)
- 폴딩 내구성 (> 100)

아님 → 폐기

↓ 네

추가적인 개발에 적합함

[0265]

[0266]

질, 직장 또는 장 점막 투여용인 경우, 안전성, 사용자 편의성을 높이고 및/또는 시트형 조제물이 해당 점막에 딱 붙으면서도 유연성을 유지할 수 있기 위해서는 3.5 MPa 미만의 인장 강도가 유리할 수 있다.

[0267]

식도 점막 및/또는 식도 투여용인 경우, 적용시, 특히 제형을 삼킬 때 시트형 조제물이 파손되는 것을 방지하기 위해, 15 MPa 이상의 인장 강도가 유리할 수 있다.

[0268]

실시예 2 - 단층 조제물

[0269]

본 발명에 따른 용도로 적합한 단층 조제물, 특히 웨이퍼는 특히 아래 제제를 포함할 수 있다:

[0270]

A 10 % PVA

[0271]

20 % PEG 400

[0272]

5 % HPMC

[0273]

x % 약제학적 활성 성분

[0274]

ad 100 % 탈이온수

[0275]

B 5 % PVA

[0276]

15 % Kollicoat[®] IR

[0277]

x % 약제학적 활성 성분

[0278] ad 100 % 탈이온수

[0279] 또는

[0280] C 5 % PVA

[0281] 15 % Kollicoat[®] IR

[0282] 8 % 글리세롤 85 %

[0283] x % 약제학적 활성 성분

[0284] ad 100 % 탈이온수

[0285] 실시예 3 - 2층형 조제물

[0286] 본 발명에 따른 2층형 조제물, 특히 웨이퍼는 활성 물질을 포함하는 점막접착층과 배면층 (backing layer)으로 지칭되는 수-비투과성 층을 포함한다. 활성 물질을 포함하는 점막접착층은 바람직하게는 점막접착성 폴리머, 예로, 셀룰로스 유도체, 전분 및 전분 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴산 및 폴리아크릴레이트 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 코포비돈, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 잔탄검, 구아르 검, 카라기난, 펙틴, 텍스트란, 렉틴, 키토산, 풀룰란 및 이들의 혼합물, 가소제, 예로, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨 및 이들의 혼합물, 및 용매, 예로 물, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 유기 용매 및 이들의 혼합물로 구성된다. 아울러, 첨가제, 예를 들어, 착색제, 향제, 착향제, 보존제, 항산화제, 침투 강화제, 용해제, 붕해 가속화제, 윤활제, 및 이들의 혼합물도 포함될 수 있다. 하기 군의 물질이 약제학적 활성 성분으로서 적합하다: 골격 및 근육에 작용하는 약물, 신경계에 작용하는 약물, 호르몬 및 호르몬계에 작용하는 약물, 여성생식계에 작용하는 약물, 심혈관계에 작용하는 약물, 호흡계에 작용하는 약물, 위장관에 작용하는 약물, 이뇨제, 감각 장기에 작용하는 약물, 더마틱스, 비타민 및 미세영양, 펩타이드계 약물 및 단백질, 진통제, 항-감염제 및 구충제.

[0287] 배면층은, 바람직하게는, 다양한 두께의 에틸 셀룰로스 층을 포함하며, 여러가지 점성의 에틸 셀룰로스가 사용될 수 있다. 또한, 다른 첨가제, 예를 들어, 착색제, 향제, 착향제, 보존제, 항산화제, 용해제, 포어 형성제, 윤활제, 및 이들의 혼합물을 첨가할 수도 있다.

[0288] 본 발명에 따른 2층형 웨이퍼 (3)를 구성하는 층들의 다양한 조성물 예를 나타낸 표 1

[0289] 표 1:

표 1

[0290]

활성 물질을 포함하는 접착층					
PVA	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %
PEG 400	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %
HPMC	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
약제학적 활성 성분	x %	x %	x %	x %	x %
물	ad 100 %	ad 100 %	ad 100 %	ad 100 %	ad 100 %
수-비투과층 (배면층)					
에틸 셀룰로스 10 (아세톤 중의 4% 용액)	300 $\mu\text{g EC/cm}^2$	400 $\mu\text{g EC/cm}^2$	500 $\mu\text{g EC/cm}^2$	750 $\mu\text{g EC/cm}^2$	5000 $\mu\text{g EC/cm}^2$
에틸 셀룰로스 45 (아세톤 중의 4% 용액)	300 $\mu\text{g EC/cm}^2$	400 $\mu\text{g EC/cm}^2$	500 $\mu\text{g EC/cm}^2$	750 $\mu\text{g EC/cm}^2$	5000 $\mu\text{g EC/cm}^2$

[0291] 약제학적 활성 성분을 포함하는, 시트형, 특히 필름 형상, 호일 형상, 웨이퍼 형상의 조제물 (3)은 활성 물질을 포함하는 제1 층 (9a)을 하나 이상 포함한다. 활성 물질을 포함하는 층 (9a)은 바람직하게는 폴리머, 더 바람직하게는, 필름-형성 폴리머를 포함하며, 활성 물질을 포함하는 층 (9a)에서 폴리머의 비율은 10 - 90 중량%, 바람직하게는 20 - 70 중량%, 더 바람직하게는 30 - 60 중량%이며, 특히 2층형의 웨이퍼에서 활성 물질을 포함하는 층은 접착층 (9a)이며, 폴리머는 수-분산성 및/또는 수-분해성 및/또는 수-불해성 필름-형성 폴리머이다.

[0292] 아울러, 약제학적 활성 성분을 포함하는, 시트형, 특히 필름 형상 또는 웨이퍼 형상의 조제물 (3)은 약제학적 활성 성분을 포함하지 않는 성 물질 무함유 층 (9c)을 하나 이상 포함한다. 3층형 웨이퍼 (3)의 경우, 웨이퍼

(3)는 약제학적 활성 성분을 포함하지 않는 활성 물질 무함유 추가 층 (9d)를 포함하거나 및/또는 상기한 활성 물질 무함유 추가 층 (9d)은 바람직하게는 수-불용성 층이며, 예를 들어 에틸 셀룰로스를 포함하거나 또는 이로 제조된 층이다. 활성 물질 무함유 층 (9c) 및/또는 활성 물질 무함유 추가 층 (9d)은 2층형 웨이퍼 (3)에서 접착층으로서 형성될 수 있으며, 그 층은 예를 들어 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로 구성되거나 또는 이를 포함한다. 다층형의 경우, 특히 3층형 웨이퍼 (3)의 경우, 활성 물질을 포함하는 층 (9a)은 바람직하게는 활성 물질 무함유 층 2개 (9c, 9d) 사이에 배치되며, 활성 물질을 포함하는 층 (9a)은 제1 활성 물질 무함유 층 (9c)과 추가의 활성 물질 무함유 층 (9d) 사이에 배치되며, 바람직하게는, 제1 활성 물질 무함유 층 (9c)은 수-불용성 층이며, 더 바람직하게는 에틸 셀룰로스를 포함하며, 하나 이상의 추가적인 활성 물질 무함유 층 (9d)은 접착층이며, 더 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다.

[0293] 실시예 4 - 3층형 조제물

[0294] 본 발명에 따른 3층형 조제물, 특히 웨이퍼는 활성 물질을 포함하는 점막접착층, 배면층으로 지칭되는 수-비투과층 및 접착보호층을 포함한다. 활성 물질을 포함하는 점막접착층은 바람직하게는 점막접착성 폴리머, 예로, 셀룰로스 유도체, 전분 및 전분 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴산 및 폴리아크릴레이트 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 코포비돈, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 잔탄검, 구아르 검, 카라기난, 펙틴, 텍스트란, 렉틴, 키토산, 풀룰란 및 이들의 혼합물, 가소제, 예로, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨 및 이들의 혼합물, 및 용매, 예로 물, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 유기 용매 및 이들의 혼합물로 구성된다. 아울러, 첨가제, 예를 들어, 착색제, 향제, 착향제, 보존제, 향산화제, 침투 강화제, 용해제, 붕해 가속화제, 윤활제, 및 이들의 혼합물도 포함될 수 있다. 특히, 하기 군의 물질이 약제학적 활성 성분으로서 적합하다: 골격 및 근육에 작용하는 약물, 신경계에 작용하는 약물, 호르몬 및 호르몬계에 작용하는 약물, 여성생식계에 작용하는 약물, 심혈관계에 작용하는 약물, 호흡계에 작용하는 약물, 위장관에 작용하는 약물, 이뇨제, 감각 장기에 작용하는 약물, 더마틱스, 비타민 및 미세영양, 펩타이드계 약물 및 단백질, 진통제, 항-감염제 및 구충제. 배면층은, 다양한 두께의 에틸 셀룰로스 층으로 형성되며, 여러가지 점성의 에틸 셀룰로스가 사용될 수 있다. 또한, 다른 첨가제, 예를 들어, 착색제, 향제, 착향제, 보존제, 향산화제, 용해제, 포어 형성제, 윤활제, 및 이들의 혼합물을 첨가할 수도 있다. 접착보호층은 두께가 다양할 수 있으며, 점막접착성 폴리머, 예를 들어, 셀룰로스 유도체, 전분 및 전분 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴산, 및 폴리아크릴 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 코포비돈, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 잔탄검, 구아르 검, 카라기난, 펙틴, 텍스트란, 렉틴, 키토산, 풀룰란, 및 이들의 혼합물, 및 용매, 예로 물, 에탄올, 메탄올, 아세톤, 유기 용매, 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 아울러, 첨가제, 예를 들어, 착색제, 향제, 착향제, 보존제, 향산화제, 침투 강화제, 용해제, 붕해 가속화제, 포어 형성제, 윤활제, 및 이들의 혼합물도 첨가할 수 있다.

[0295] 본 발명에 따른 3층형 웨이퍼 (3)를 구성하는 층들의 다양한 조성물 예를 나타낸 표 2

[0296] 표 2:

표 2

접착보호층				
HPMC (0.5 % 수용액)	50-100 μm 층	50-100 μm 층	50-100 μm 층	50-100 μm 층
활성 물질을 포함하는 점막접착층				
PVA	10 %	10 %	10 %	10 %
PEG 400	20 %	20 %	20 %	20 %
HPMC	5 %	5 %	5 %	5 %
약제학적 활성 성분	x %	x %	x %	x %
물	ad 100 %	ad 100 %	ad 100 %	ad 100 %
수-비투과층 (배면층)				
에틸 셀룰로스 10 (아세톤 중의 4% 용액)	300 $\mu\text{g EC/cm}^2$	400 $\mu\text{g EC/cm}^2$	500 $\mu\text{g EC/cm}^2$	750 $\mu\text{g EC/cm}^2$
에틸 셀룰로스 45 (아세톤 중의 4% 용액)	300 $\mu\text{g EC/cm}^2$	400 $\mu\text{g EC/cm}^2$	500 $\mu\text{g EC/cm}^2$	750 $\mu\text{g EC/cm}^2$

[0298] 본 발명에 따른 약제학적 제형 (1)의 시트형 조제물 (3)은 단층 또는 다층, 특히 2개의 층으로 형성될 수도 있

다.

실시예 5

웨이퍼 1개 당 활성 성분의 양 계산:

구체적으로, 습식 폴리머 필름의 층 두께를 기준으로 활성 성분의 양을 하기 식으로 계산할 수 있다:

$$m(\text{약제학적 활성 성분}) = \frac{m(\text{제형}) * m\left(\frac{\text{약제학적 활성 성분}}{\text{웨이퍼}}\right) * 1000}{p(\text{폴리머 중량}) * A(\text{웨이퍼}) * h(\text{독터 블레이드})}$$

상기 식에서,

m 중량 [g]

p 밀도 [g/cm^3]

A 면적 [cm^2]

h 높이 [μm]

이런 맥락에서, 독터 블레이드의 높이는 습식 웨이퍼의 층 두께와 동일하지 않다는 점에 유의하는 것이 중요하다. 그 이유는, 예를 들어, 도포 중의 폴리머 필름의 전단, 도포 후 폴리머 조성물의 개별 유동성 또는 동시적 유도성 및 폴리머 필름의 에지에서 더 두꺼운 부분이 형성되는 현상이 있기 때문이다. 이들 프로세스의 정도는 특히 폴리머 용액의 점성과 사용되는 약제학적 활성 성분에 좌우된다. 따라서, 각 약제학적 활성 성분에 대해, 구체적인 개개 비율로 계산된 물질을 활성 성분의 양에 첨가할 수 있다. 이러한 추가적인 물질은 하기와 같다:

- 소듐 플루오레세인 35 %

- 퀴닌 40 %

- 소듐 디클로페낙 35 %

아울러, 계산된 양을 조정하기 위해 약물 특수 인수 (drug specific factor)를 이용할 수 있는데, 특히 약물 특수 인수는 $100\% + \text{부가적인 분획 (additional fraction)}$ 이며, 식은 다음과 같다:

$$m(\text{약제학적 활성 성분}) = \frac{m(\text{제형}) * m\left(\frac{\text{약제학적 활성 성분}}{\text{웨이퍼}}\right) * 1000}{(p(\text{폴리머 중량}) * A(\text{웨이퍼}) * h(\text{독터 블레이드}))} * \text{약물 특수 인수}$$

실시예 6 - 단층 웨이퍼 제조:

단층 웨이퍼의 제조는, 먼저 모든 성분을 용매에 용해하고, 균질화한 후 적절한 이형지 (release liner) 위에 원하는 두께로 독터 블레이드를 사용해 도포하는, 용매 캐스팅 방법으로 수행한다. 그런 후, 제조된 필름을 지정된 조건에서 건조한 다음 적절한 크기의 조각으로 자른다.

이후, 상기 실시예 2에 언급된 조제물의 제조 방법을 자세히 설명한다:

A 먼저, 폴리비닐 알코올 (PVA)을 비이커에서 탈이온수에 90°C 및 400 rpm 교반 속도 하에 용해한다. 이후, 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG 400)과 약제 물질 또는 약제 물질의 용액을 각각 첨가하고, 용액을 균질화한다. 마지막으로, 교반하면서 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)를 첨가하고, 균질화한 다음 증발로 인한 감량은 탈이온수로 보충한다. 폴리머 용액을 덮은 다음 밤새 방치하고, 다음날 4400 rpm으로 50분간 원심분리하여 기포를 제거한다. 그런 후, 용액을 독터 블레이드를 사용해 이형지 위에 고르게 도포하고, 폴리머 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40°C 에서 6시간 동안 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지에서 분리한다. 단층의 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 씌운다.

B 먼저, 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 Kollicoat[®] IR을 비이커에서 탈이온수에 90°C 및 400 rpm 교반 속도 하에 용해한다. 이후, 약제 물질 또는 약제 물질의 용액을 각각 첨가하고, 용액을 균질화한 다음 증발로 인한 감량은 탈이온수로 보충한다. 폴리머 용액을 덮은 다음 밤새 방치하고, 다음날 4400 rpm으로 15분간 원심분리하여 기

포를 제거한다. 그런 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 이형지 위에 고르게 도포하고, 폴리머 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 5시간 동안 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지에서 분리한다. 단층의 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 쓴다.

[0319] C 먼저, 폴리비닐 알코올 (PVA) 및 Kollicoat[®] IR을 비이커에서 탈이온수에 90℃ 및 400 rpm 교반 속도 하에 용해한다. 그런 다음 글리세롤 85%와 약제 물질 또는 약제 물질의 용액을 각각 첨가하고, 용액을 균질화한 다음 증발로 인한 감량은 탈이온수로 보충한다. 폴리머 용액을 덮은 다음 밤새 방치하고, 다음날 4400 rpm으로 15분간 원심분리하여 기포를 제거한다. 그런 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 이형지 위에 고르게 도포하고, 폴리머 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 5시간 동안 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지에서 분리한다. 단층의 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 쓴다.

[0320] 실시예 7 - 다층형 웨이퍼의 제조

[0321] 실시예 3 및 4에 언급된 것과 같은 다층형 웨이퍼를 제조하기 위해, 각각의 층을 먼저 용매 캐스팅 방법으로 제조한다. 따라서, 층을 구성하는 모든 성분들을 용매에 용해하고, 균질화한 다음 독터 블레이드를 이용해 원하는 두께로 도포한다. 그런 후, 각 층을 다른 층 위에 도포하거나 또는 다양한 방식으로, 예를 들어, 압력 또는 "접착 (gluing)"하여 붙인다. 이후 제조된 필름을 적절한 크기의 조각으로 자른다.

[0322] 이하, 2층 및 3층형 웨이퍼 제형의 제조 방법을 상세히 설명한다:

[0323] 2층형 웨이퍼의 제조:

[0324] 1 먼저, 활성 물질을 포함하는 점막접착층용 폴리머 용액을 "단층 웨이퍼 제조 A"에 따라 제조하고, 아세톤 중의 4 % (w/v) 에틸 셀룰로스 용액 EC 용액을 준비한다. 그런 후, EC 용액을 원하는 층 두께로 이형지 위에 고르게 도포하여, 실온에서 15분간 건조시킨다. 그 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 고르게 도포하고, 제조된 2층형 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 6시간 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지에서 분리한다. 2층형 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 쓴다.

[0325] 2. 먼저, 활성 물질을 포함하는 점막접착층용 폴리머 용액을 "단층 웨이퍼 제조 A"에 따라 제조하고, 아세톤 중의 4 % (w/v) EC 용액을 준비한다. 그런 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 고르게 도포하고, 폴리머 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 4시간 건조시킨다. 그런 후, EC 용액을 일부 건조된 여전히 점착성이 있는 폴리머 필름 위에 원하는 두께로 고르게 도포한다. 마지막으로, 제조된 2층형 필름을, 2개의 층이 견고하게 서로 붙도록 다시 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 2시간 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지를 벗겨낸다. 2층형 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 쓴다.

[0326] 3. 먼저, 활성 물질을 포함하는 점막접착층용 폴리머 용액을 "단층 웨이퍼 제조 A"에 따라 제조하고, 아세톤 중의 4 % (w/v) EC 용액을 준비한다. 그런 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 고르게 도포하고, 폴리머 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 4시간 건조시킨다. 이와 동시에, EC 용액을 제2 이형지 위에 원하는 층 두께로 고르게 도포하고, 실온에서 15분간 건조시킨다. 그런 후, 제조된 EC 필름을 조심스럽게 이형지로부터 분리하고, 일부 건조된 여전히 점착성이 있는 폴리머 필름 위에 놓고 롤러를 사용해 누른다. 마지막으로, 2층형 필름을, 2개의 층이 견고하게 서로 붙도록 다시 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 2시간 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지를 벗겨낸다. 2층형 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 쓴다.

[0327] 3층형 웨이퍼의 제조:

[0328] 1. 먼저, 활성 물질을 포함하는 점막접착층용 폴리머 용액을 "단층 웨이퍼 제조 A"에 따라 제조하고, 아세톤 중의 4 % (w/v) EC 용액 및 차가운 탈이온수 중의 0.5 % (w/v) HPMC 용액을 준비한다. 그런 후, EC 용액을 원하는 층 두께로 이형지 위에 고르게 도포하여, 실온에서 15분간 건조시킨다. 그 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 고르게 도포하고, 제조된 2층형 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 6시간 건조시킨다. 마지막으로, HPMC 용액을 독터 블레이드를 사용해 3번째 층으로서 그 위에 도포하고, 제조된 3층형 필름을 다시 건조용 캐비닛에 넣어 층들이 모두 서로 잘 붙도록 40℃에서 2시간 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지에서 분리한다. 3층형 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 쓴다.

[0329] 2. 먼저, 활성 물질을 포함하는 점막접착층용 폴리머 용액을 "단층 웨이퍼 제조 A"에 따라 제조하고, 아세톤 중의 4 % (w/v) EC 용액 및 차가운 탈이온수 중의 0.5 % (w/v) HPMC 용액을 준비한다. 그런 후, EC 용액을 원하는

는 층 두께로 이형지 위에 고르게 도포하여, 실온에서 15분간 건조시킨다. 그 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 고르게 도포하고, 제조된 2층형 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 6시간 건조시킨다. 이와 동시에, HPMC 용액을 제2 이형지 위에 원하는 층 두께로 고르게 도포하고, 건조용 캐비닛에서 2시간 동안 40℃에서 건조시킨다. 그런 후, HPMC 필름을 조심스럽게 이형지로부터 분리하고, 2층형 필름 위에 결합제로서 물을 사용해 접착시킨다. 마지막으로, 제조된 2층형 필름을, 모든 층이 견고하게 서로 붙도록 다시 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 1시간 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지에서 분리한다. 3층형 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 씌운다.

[0330] 3. 먼저, 활성 물질을 포함하는 점막접착층용 폴리머 용액을 "단층 웨이퍼 제조 A"에 따라 제조하고, 아세톤 중의 4 % (w/v) EC 용액 및 차가운 탈이온수 중의 0.5 % (w/v) HPMC 용액을 준비한다. 그런 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 고르게 도포하고, 폴리머 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 6시간 건조시킨다. 이와 동시에, HPMC 용액을 제2 이형지 위에 원하는 층 두께로 고르게 도포하고, 건조용 캐비닛에서 1시간 동안 40℃에서 건조시킨다. 그런 후, 제조된 폴리머 필름을 조심스럽게 이형지로부터 분리하고, 일부 건조된 여전히 점착성이 있는 HPMC 필름 위에 놓고 롤러를 사용해 누른다. 그 후, 이 2층형 필름을, 2개의 층이 견고하게 서로 붙도록 다시 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 1시간 건조시킨다. 마지막으로, EC 용액을 원하는 층 두께로 이층형 필름 위에 고르게 도포하여, 제조된 3층형 필름을 실온에서 30분간 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지를 벗겨낸다. 2층형 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 씌운다.

[0331] 4. 먼저, 활성 물질을 포함하는 점막접착층용 폴리머 용액을 "단층 웨이퍼 제조 A"에 따라 제조하고, 아세톤 중의 4 % (w/v) EC 용액 및 차가운 탈이온수 중의 0.5 % (w/v) HPMC 용액을 준비한다. 그런 후, HPMC 용액을 이형지 위에 원하는 층 두께로 고르게 도포하고, 건조용 캐비닛에서 2시간 동안 40℃에서 건조시킨다. 그런 후, 폴리머 용액을 독터 블레이드를 사용해 고르게 도포하고, 제조된 2층 필름을 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 4시간 건조시킨다. 이와 동시에, EC 용액을 원하는 층 두께로 제2 이형지 위에 고르게 도포하고, 실온에서 15분간 건조시킨다. 그런 후, 제조된 EC 필름을 조심스럽게 이형지로부터 분리하고, 일부 건조된 여전히 점착성이 있는 2층형 필름 위에 놓고 롤러를 사용해 누른다. 마지막으로, 이 3층형 필름을, 모든 층이 견고하게 서로 붙도록 다시 건조용 캐비닛에 넣어 40℃에서 2시간 건조시킨다. 검사 및 사용 전에, 필름을 적절한 크기의 조각으로 자르고, 이형지를 벗겨낸다. 2층형 웨이퍼는 이형지 위에서 보관하고, 알루미늄 호일로 씌운다.

[0332] 진술한 설명, 청구항 및 도면에 기술된 본 발명의 특징들은 다양한 구현예로 본 발명을 구현하기 위해 기본적으로 각각이거나 또는 임의 조합된 형태일 수 있다.

[0333] 도 8a에서, 본 발명의 제4 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형 (1)을 도식적으로 나타낸다. 특히, 이 도면은, 시트형 조제물 (3)이 압축형인 약제학적 제형 (1)을 도시한다. 아울러, 도 8a는 약제학적 제형 (1)의 측면도이나, 이러한 예의 범위를 제한하는 것은 아니다. 시트형 조제물 (3)의 일부는 로드 (10)를 중심으로 감겨있다. 이 시트형 조제물 (3) 롤과 로드 (19)는, 시트형 조제물 (3)의 연장부와 함께, 방출 메카니즘을 구성한다. 제4 구현예에 대한 몇가지 변형 예에서, 로드 (19)가 방출 메카니즘 (4)에 필수는 아니며, 따라서 생략된다. 셀 (2)은 셀 (2)의 내부 공간 (7) 안에 방출 메카니즘 (4)을 수용한다. 따라서, 시트형 조제물 (3)과 방출 메카니즘은 보호된다. 바람직하게는, 셀 (2)은 캡슐로서 형성된다. 이 캡슐 (2)은 제형이나, 또는 원하는 용도를 위해 제형의 삼켜지는 파트를 삼키는 행위를 용이하게 만들어준다. 아울러, 셀 (2)은, 시트형 조제물 (3)이 셀 (2)에서 나갈 수 있는 개구 (6)를 포함한다. 또한, 개구 (6)가 시트형 조제물 (3)의 방출을 돕기 때문에, 방출 메카니즘 (4)의 일부로 간주될 수 있다. 축발 메카니즘 (5)은 시트형 조제물 (3)과 연결되며, 셀 (2)의 외부이다. 축발 메카니즘 (5)의 일부는 셀 (2)의 내부에 있을 수 있거나, 맞/또는 시트형 조제물 (3)의 일부는 셀 (2)의 바깥쪽에 있을 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 축발 메카니즘 (5)은 시트형 조제물 (3)의 복잡한 파트 (sophisticated part)에 의해 형성될 수 있다. 또한, 셀 (2)은, 적어도 제형 (1)의 초기 상태에서, 특히 제형 (1)이 특히 보관하기에 적합한 상태에서, 개구 (6)를 막는, 실링 (18)을 포함한다. 이런 방식으로, 셀의 내부 공간 (7)은 습기, 액체 또는 미생물과 같은 환경으로부터 보호될 수 있다.

[0334] 특히, 제4 구현예는 식도 점막을 치료하기 위한 경구 투여용 제형에 관한 것이다. 이 경우, 이것은 식도 점막에, 시트형 조제물 (3)을 풀어 (unrolling), 삼켰을 때 식도를 따라 이동하면서 유용 물질, 예를 들어, 약제학적 활성 성분을 전달할 수 있다. 따라서, 시트형 조제물 (3)에 포함된 약제학적 활성 성분이 식도 점막으로 국소 방출될 수 있다. 국소 식도 질환에 대한 현행 치료법은 일반적으로 폐의 흡입 치료용으로 고안된 적용 시스템의 내용물을 삼키거나 또는 특정 약물이 함유된 젤을 삼키는 것이다. 그러나, 일반적으로, 상기한 적용 시스템 또는 젤의 삼켜진 내용물은 식도 점막과 짧은 시간 동안만 접촉하게 된다. 따라서, 특히 접촉 시간이 긴

적용 형태와 비교해, 국소 효과는 낮고, 전신 효과는 높다. 본 발명의 제4 구현예에 따른 약제학적 제형 (1)은 식도 점막에 시트형 조제물 (3)을 적용함으로써, 국소 식도 질환을 치료를 개선시킬 수 있으며, 특히 접촉 시간을 늘릴 수 있다. 식도 점막에 적용되었을 때, 시트형 조제물 (3)이 점막과 접촉한 상태로 머무면서 국소 치료 또는 진단을 달성하기 위해 약제학적 활성 성분을 제어된 방식으로 방출한다. 바람직하게는, 제어식 방출은 즉각적, 지속적 또는 연장된 방출 어느 것도 아닐 수 있으며, 또한, 바람직하게는 약제학적 활성 성분 또는 약제학적 활성 성분들이 방출되기 전 또는 이후에, 시트형 조제물 (3)은 용해되거나, 바람직하게는 삼켜진다. 또한, 셀 (2)은, 시트형 조제물 (3)의 방출 직후에 시트형 조제물 (3)로부터 분리되거나, 또는 시트형 조제물 (3)에 여전히 부착된 상태로 용해될 수 있다. 바람직하게는, 셀 (2)은 용해성 및/또는 수화성 물질로 만들어진다. 또한, 촉발 메카니즘 (5)은 고정 장치 (5)이다. 특히, 고정 장치 (5)는 구강에 고정되게 되어 있다. 따라서, 고정 장치 (5)는, 바람직하게는, 셀룰로스 유도체, 전분 및 전분 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴산 및 폴리아크릴레이트 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 포비돈, 코포비돈, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 잔탄검, 구아르 검, 카라기난, 펙틴, 텍스트란, 렉틴, 키토산, 폴룰란 및 이들의 혼합물을 포함하는, 점막접착성 표면을 가진다. 그래서, 바람직하게는, 고정 장치 (5)는 구강 점막에, 특히 볼 점막, 즉 볼 내측에 고정될 수 있다.

[0335] 보다 더 구체적으로, 본 발명의 제4 구현예는 호산구성 식도염을 치료하기 위한 약제학적 제형에 관한 것일 수 있다. 호산구성 식도염은 위장 장애에 비해 발병율이 높은 염증성 면역-매개 질환이다. 이 질환은 국소 스테로이드로 치료할 수 있다. 바람직하게는, 셀 (2)은 경질 젤라틴으로 만들어진 캡슐이다. 제형 (1)의 초기 상태에서는, 시트형 조제물 (3)은 압축형, 특히 코일 형태이며, 촉발 메카니즘 (5)과 연결되어 있다. 촉발 메카니즘 (5)은 전술한 바와 같은 고정 장치 (5)이다. 투여시, 고정 장치는 바람직하게는 점막에 접촉함으로써, 구강, 바람직하게는 볼 점막에 고정된다. 다음으로, 제형 (1)은 바람직하게는 음료 또는 물과 함께 삼켜지게 되고, 그래서 제형 (1)은 식도를 따라 이동하며, 고정 장치 (5)에 힘이 작용하여 방출 메카니즘 (4)에 의해 시트형 조제물 (3)의 방출을 촉발하게 된다. 제형 (1)이 식도 아래로 이동하면서, 시트형 조제물 (3)은 감긴 상태에서 풀어지게 되고, 따라서 방출된다. 바람직하게는, 시트형 조제물은 점막접착성이며, 따라서 식도의 점막에 붙을 수 있다. 이 경우, 시트형 조제물의 접촉 및/또는 위치는 고정 장치 (5)에 의존하지 않거나 또는 고정 장치에만 의존하는 것은 아니다. 그 후, 식도 점막의 장방형 영역이 시트형 조제물 (3)로 덮이거나 또는 적어도 가깝게 위치하게 된다. 따라서, 시트형 조제물 (3)에 의해 방출된 약제학적 활성 성분, 특히 국소 스테로이드로 치료할 수 있다. 바람직하게는, 시트형 조제물 (3)은 플루티카손 또는 부테소니드를 포함 및 방출할 수도 있다.

[0336] 바람직하게는, 시트형 조제물 (3), 특히 본 발명의 제4 구현예에 따른 시트형 조제물의 제조는, 먼저 모든 성분을 용매에 용해하고, 균질화한 후 적절한 이형지 위에 원하는 두께로 독터 블레이드를 사용해 도포하는, 용매 캐스팅 방법에 의해 수행된다. 그런 후, 제조된 필름을 지정된 조건에서 건조한 다음 적절한 크기의 조각으로 자른다.

[0337] 바람직한 변형예에서, 성분, 특히 폴리머 매트릭스는 20% m/m Kollicoat IR 수용액에 현탁된 10% m/m 폴리비닐 알코올 (PVA) (Mowiol 40-88)로 구성된다. 또한, 약제학적 활성 성분, 예를 들어, 플루티카손 또는 부테소니드 뿐만 아니라 첨가제, 예를 들어, 시각적 대조군 (visual control)으로서 메틸렌 블루가 첨가된다.

[0338] 본 바람직한 변형예에 따라 제조된 시트형 조제물 (3)은 실험을 통해 분석하였다. 이를 위해, 시트형 조제물 (3)을 필름 두께 및 질량 균일성에 대해 검사하였다. 또한, 봉해 시간을 정제수와 점막을 시뮬레이션하기 위한 젯신 알기네이트 겔 (3% m/m)에서 검사하였다. 완전 봉해는 어떠한 매트릭스 입자 고체가 없는 것으로 정의하였다. 인장 강도, 연장 및 추출 힘 (extraction force)을 텍스처 분석기로 측정하였다. 모든 검사는 3배수로 수행하였으며, 평균 $\pm$ 표준 편차를 기록하였다. 제조된 시트형 조제물 (3)의 두께는 $114 \pm 5 \mu\text{m}$ 였고, 평균 무게는 $9.39 \pm 0.03 \text{ mg/cm}^2$ 이었다. 봉해 시간은 물에서 $760 \pm 35 \text{ s}$ 였고, 알기네이트 겔에서는 1200 s 보다 길었다. 인장 강도는 31.35 MPa였다. 과단 연장 (elongation at break)은 $7.41 \pm 0.90\%$ 였다.

[0339] 바람직하게는, 약제학적 제형 (1), 특히 본 발명의 제4 구현예에 따른 약제학적 제형은 하기 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

[0340] - 용매 캐스팅 기법으로 제조한 필름을 400 mm * 4 mm의 스트립으로 자른다;

[0341] - 제조된 시트형 조제물 (3)을 접거나 또는 둘둘 만다;

[0342] - 사이즈 1인 경질 젤라틴을 셀 (2)로 사용한다;

- [0343] - 경질 젤라틴 캡슐 (2)의 일부분에, 특히 예시된 바와 같이 상단부에 개구 (6)을 만든다;
- [0344] - 개구 (6)을 통해 시트형 조제물 (3)의 한쪽 단부를 끼워 넣는다;
- [0345] - 캡슐 (2)을 밀봉한다.
- [0346] 이때, 촉발 메카니즘, 특히 고정 장치 (5)는 셀 (2)의 외부에 있는 시트형 조제물 (3) 파트에 의해 구성되고, 방출 메카니즘 (4)은 셀 (2), 바람직하게는 개구 (6) 안에 있는 시트형 조제물 (3) 파트에 의해 구성된다.
- [0347] 시트형 조제물 (3)에 대한 바람직한 변형 예를 포함하는, 특히 본 발명의 제4 구현예에 따른, 전술한 바와 같이 제조된 제형 (1)은 전술한 바와 같이 실험적으로 분석하였다. 캡슐 (2)에서 시트형 조제물 (3)이 나오는 힘은, 돌돌 말린 시트형 조제물 (3)의 경우 0.31 ± 0.09 N이었고, 접힌 시트형 조제물 (3)인 경우에는 0.24 ± 0.45 N이었다.
- [0348] 도 8b에서, 본 발명의 제4 구현예에 따른 본 발명의 약제학적 제형 (1)을 예시적으로 도시한다. 구체적으로, 이 도면은, 시트형 조제물 (3)이 적어도 부분적으로 확장형인, 약제학적 제형 (1)을 보여준다. 또한, 도 8b는 약제학적 제형 (1)의 평면도를 도시하나, 이 구현예의 범위를 제한하는 것은 아니다. 셀 (2)은 로드 (19)와, 방출 메카니즘 (4)을 형성하는, 여전히 돌돌 말려있거나 또는 코일형으로 감긴 시트형 조제물 (3)의 일부를 수용하고 있다. 이 시트형 조제물 (3)은 개구 (6)를 통해 셀 (2)에서 나온다. 특히, 이는 셀 (2) 안에서, 즉, 셀의 내부 공간 (7)에서 풀린 다음 개구 (6)의 방향으로 연장된다.
- [0349] 아울러, 시트형 조제물 (3)은 2개의 영역, 즉 시트형 조제물의 제1 영역 (3a)과 시트형 조제물의 제2 영역 (3b)으로 나뉜다. 제1 영역 (3a)과 제2 영역 (3b)은 서로 다른 약제학적 활성 성분을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 제1 영역 (3a)은 국소 마취제, 예를 들어, 벤조카인, 부타벤, 다부카인, 리도카인, 옥시부프로카인 또는 보노카인을 포함할 수 있으며, 제2 영역 (3b)은 스테로이드, 예를 들어 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 플루티카손, 부데소니드 또는 클로코르톨론을 포함할 수 있다. 특히, 이런 방식으로, 식도를 치료할 때, 구토 반사를 국소 마취제로 억제할 수 있으며, 식도 점막은 스테로이드로 치료할 수 있다. 또한, 제1 영역 (3a)이 제2 영역 (3b) 보다 작은 단면적을 가진다. 특히, 이는 유익하게는 제형을 삼키는 행위를 쉽게 만든다.
- [0350] 아울러, 고정 장치 (5)가 시트형 조제물 (3)에 연결되어 있거나, 또는 고정 장치 (5)는, 바람직하게는, 점막접착성 폴리머, 예를 들어, 셀룰로스 유도체, 전분 및 전분 유도체, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 잔탄검, 구아르검, 카라기난, 펙틴, 텍스트란, 텍틴, 및 이들의 혼합물을 포함하는 점막접착층을 구비한 시트형 조제물 (3)의 전개된 파트 (broadened part)이다.
- [0351] 또한, 제형 (1)의 이동 경로, PM이 예시된다.
- [0352] 바람직하게는, 조제물 (3)은 본원에 기술된 한가지 제조 방법에 따라 제조된다. 특히, 복수의 영역, 특히 적어도 제1 영역 (3a) 및 적어도 제2 영역 (3b)을 구비한 시트형 조제물은 다층 조제물과 유사하게 제조할 수 있으며, 층들 중 적어도 일부가 서로 오프셋되지만, 여전히 부분적으로 겹친다. 또한, 이런 방식으로 고정 장치 (5)를 제조하거나 및/또는 시트형 조제물 (3)에 연결할 수 있다.
- [0353] 도 8c는 본 발명의 제4 구현예의 엔벨로핑 단면적을 예시한다. 약제학적 제형 (1), 특히 셀 (2) 및 시트형 조제물 (3), 특히 방출된, 예를 들어 영역 (3b)의 일부인, 시트형 조제물 (3)의 일부가, 이동 경로의 방향에서, 도시되어 있다. 즉, 도 8c에서 이동 경로는 그런 면적으로 표시된다. 예시된 바와 같이, 제형 AD의 엔벨로핑 단면적이 시트형 조제물 AP의 방출된 파트의 엔벨로핑 단면적 보다 넓다. 특히, 이는 경구 투여가능한 약제학적 제형 (1)을 삼키기 쉽게 해준다.
- [0354] 특히, 도 8a, b 및 c는 동일한 축적이다. 시트형 조제물 (3)은 예시된 것 보다 캡슐 (2)에 비해 더 넓거나 또는 더 좁을 수 있는 것으로 이해된다. 바람직하게는, 시트형 조제물은 셀의 내부 공간 (7)을 더 잘 이용하기 위해 더 넓어질 수 있다. 다른 예로, 시트형 조제물은 돌돌 말려있을 수 있으며, 이때 시트형 조제물 (3)의 몇몇 와인딩 (winding)이 유익하게는 서로 오프셋된다. 따라서, 특히, 내부 공간 (7)이 보다 효율적인 방식으로 사용된다. 또한, 바람직하게는, 시트형 조제물 (3)은 돌돌 말려있거나 또는 코일형으로 감긴 스트링 부재에 의해 형성되거나 또는 포함될 수 있다. 특히, 상기한 스트링 부재는 효율적이며, 신뢰성있고, 및/또는 공간 효율적인 방식으로 감을 수 있다.

부호의 설명

- [0355] 1 약제학적 제형

2 셀

3 시트형 조제물

3a, 3b 시트형 조제물의 영역들, 특히 제1 영역 및 제2 영역

4 방출 메카니즘

5 촉발 메카니즘

6 개구

7 셀의 내부 공간

8 미리 정해진 파괴점

9 층

9a, 9b 활성 물질 함유 층

9c, 9d 활성 물질 무함유 층

10 스프링 요소

11 제1 관 요소

12 추가의 관 요소

13 제1 조인트 요소

14 추가의 조인트 요소

15 웨이퍼 벌론의 중앙 개구

16 슬릿

17 클래딩 또는 셀 파트

18 실링

19 로드

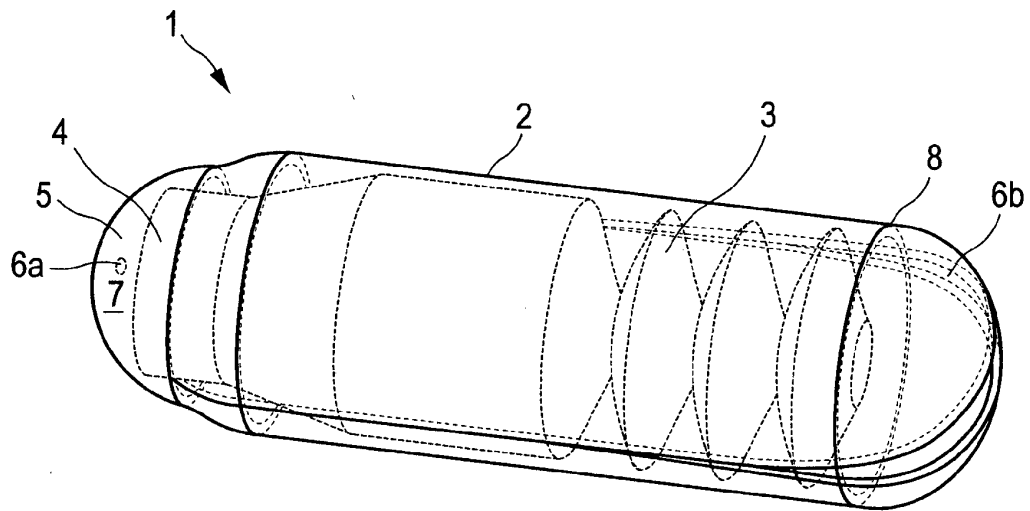
PM 이동 경로

AD 제형의 엔벨로핑 단면적

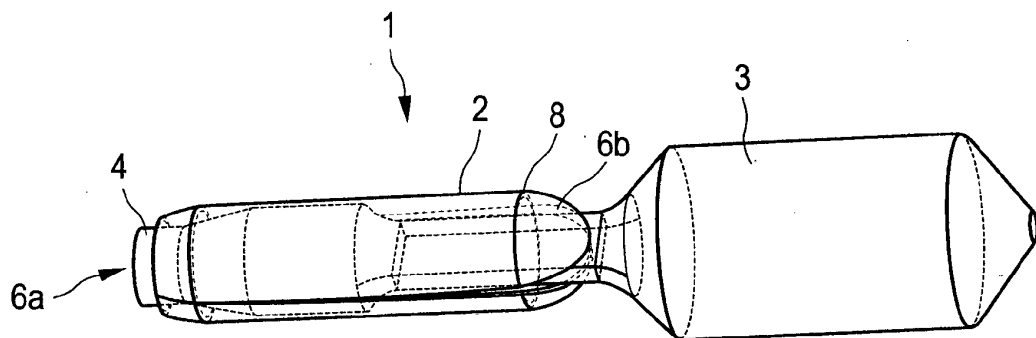
AP 시트형 조제물의 방출된 부분의 엔벨로핑 단면적

도면

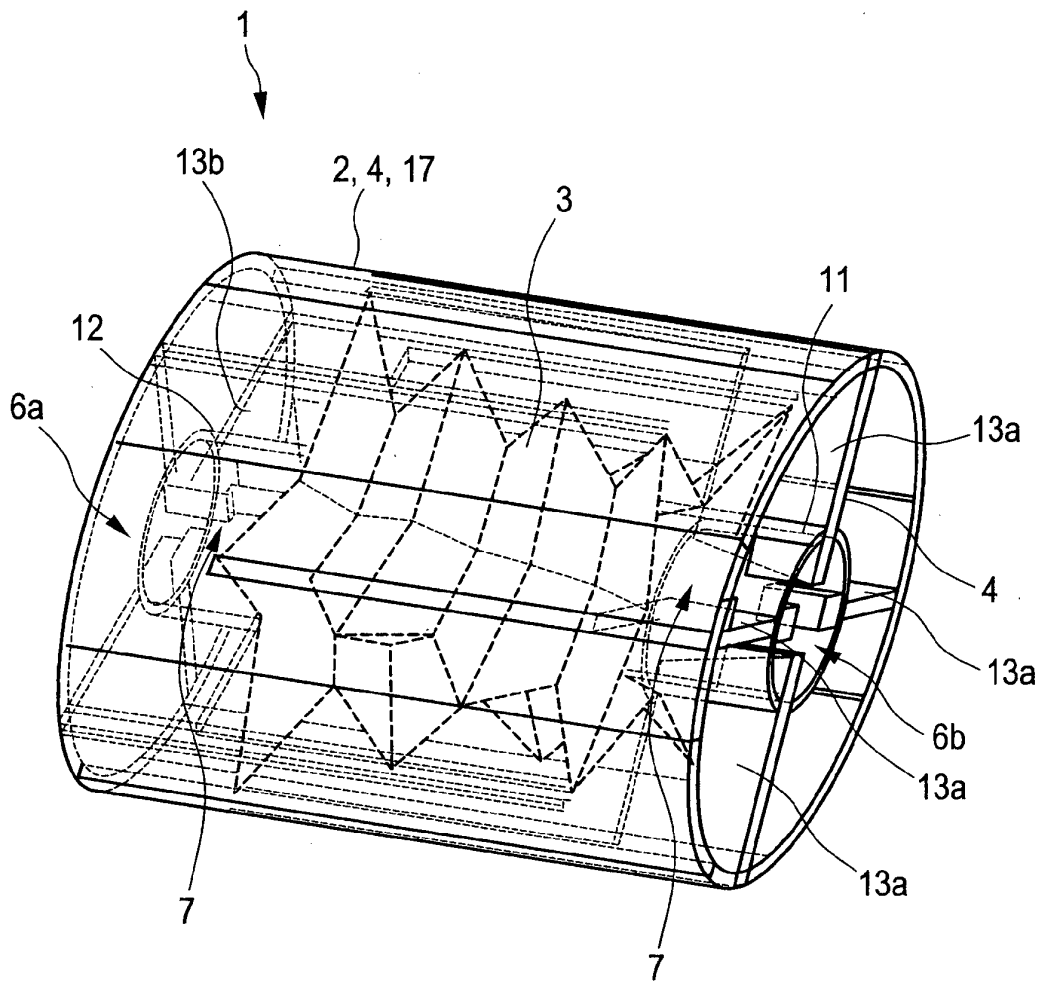
도면1



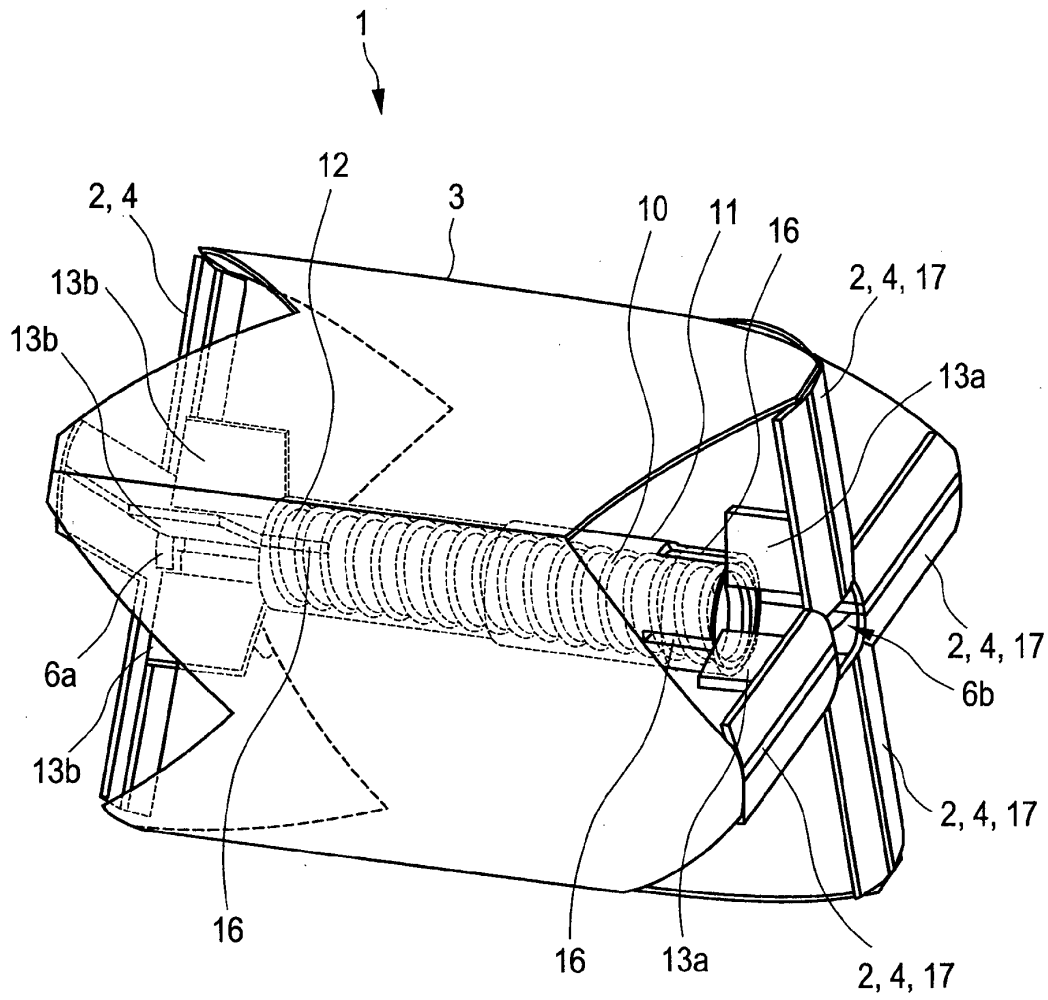
도면2



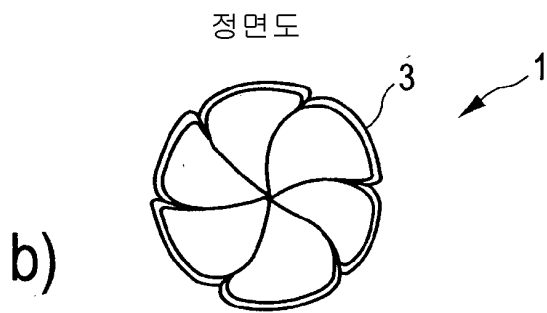
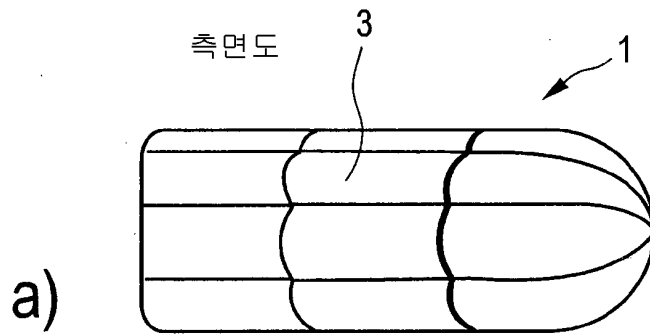
도면3



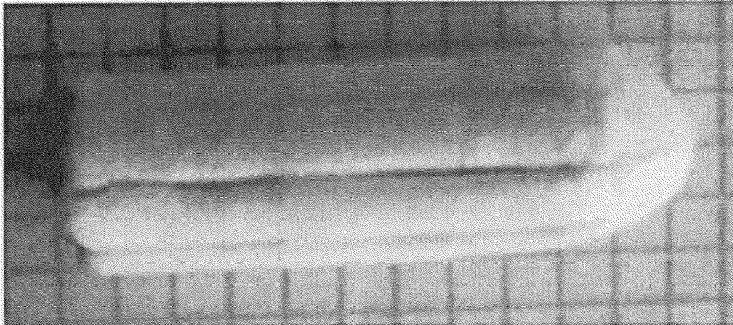
도면4



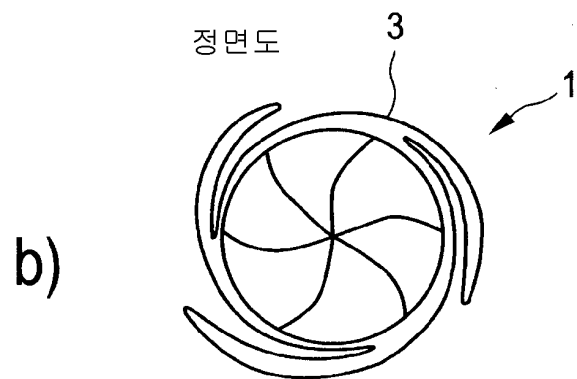
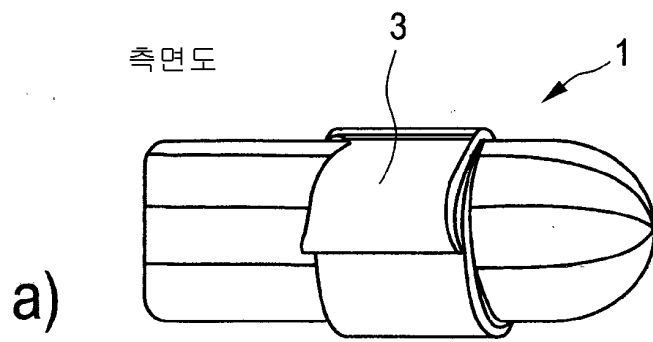
도면5



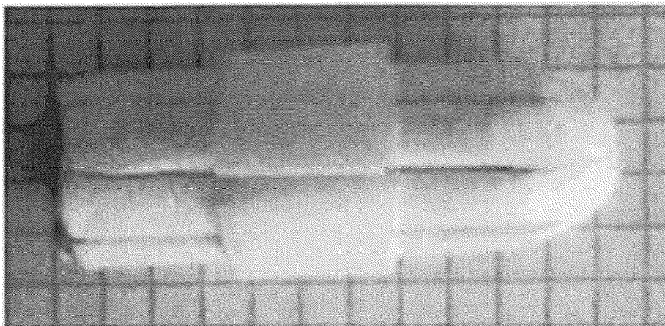
c) 프로토타입의 사진



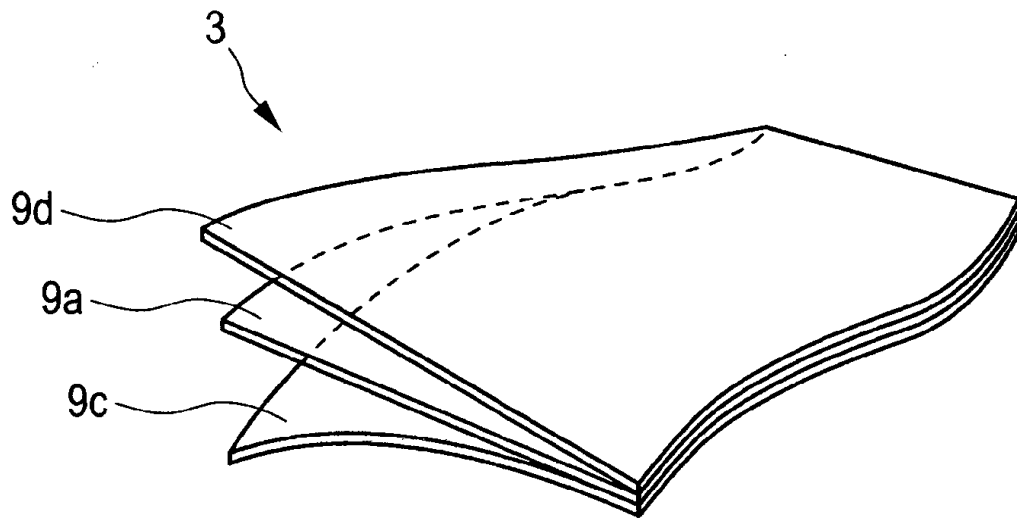
도면6



c) 프로토타입의 사진



도면7



도면8

