(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0120193
(43) 공개일자 2006년11월24일

(21) 출원번호 10-2006-7011334
(22) 출원일자 2006년06월09일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년06월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/037616
국제출원일자 2004년11월12일
(87) 국제공개번호 WO 2005/048981
국제공개일자 2005년06월02일

(30) 우선권주장 60/519,958 2003년11월14일 미국(US)

(71) 출원인 알자 코포레이션
미국 캘리포니아 94039-7210 마운틴 뷰 피.오.박스 7210 엠10-3비 찰스톤 로드 1900

(72) 발명자 리 샤오링
미국 캘리포니아주 94087 서니베일 스튜벤 드라이브 783
람 앤드류
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 베이파크 써클 56
동 리앙
미국 캘리포니아주 94086 서니베일 레오타 에비뉴181

(74) 대리인 최규팔
이은선

전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 액체 제형내 토피라메이트의 제어된 방출

(57) 요약

본 발명은 토피라메이트의 제어된 방출 전달을 위한 신규의 제제 및 방법; 그리고 이들 제제 및 방법의 질병치료용의 용도에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

a. 외부의 생체액의 투과를 허용하고(permeable to the passage), 약물 제제의 투과를 실질적으로 허용하지 않으며, 비수성 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 포함하는 약물층인 적어도 1개의 층과, 적어도 다른 1개의 팽창성 층을 포함하는 복수의 층을 수용하는 구획부(compartment)를 둘러싸서 형성하는 반투과성 벽; 및

b. 토피라메이트를 제형으로부터 환경에 전달하기 위하여 토피라메이트 제제와 제형의 외부를 연결하고 있는 상기 반투과성 벽 내의 오리피스를 포함하는, 액체 제제내 토피라메이트의 제어된 방출 전달용의 제형.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 액체 제제는 친지성 용매, 계면활성제, 친수성 용매 또는 이들의 조합물을 포함하는 제형.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 상기 친수성 용매는 액체 폴리머인 제형.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 팽창성 층은 삼투층인 제형.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 상기 팽창성 층은 유체 팽창성 폴리머를 포함하는 제형.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 구획부는 장벽층을 더 포함하는 제형.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 상기 장벽층은 물에 대해 불투과성인 제형.

청구항 8.

제 6항에 있어서, 상기 팽창성 층은 길이방향으로 압축되는 제형.

청구항 9.

제 7항에 있어서, 상기 토피라메이트 층은 연질 캡슐 속에 넣어져 있고, 상기 캡슐로부터 바깥쪽으로 장벽층, 팽창성 층 및 반투과성 벽이 이 순서대로 위치하는 제형.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 상기 장벽층은 상기 캡슐 상에 코팅으로서 형성되는 제형.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 상기 팽창성 층은 상기 장벽층 상에 피복된 삼투층으로서 형성되는 제형.

청구항 12.

제 11항에 있어서, 상기 반투과성 벽은 상기 삼투층상에 코팅으로서 형성되는 제형.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 상기 토피라메이트 층, 상기 장벽층 및 상기 팽창성 층은 경질 캡슐에 넣어져 있고, 상기 장벽층은 상기 토피라메이트 층과 상기 팽창성 층을 분리하고 있고; 상기 반투과성 벽은 상기 경질 캡슐을 둘러싸고 있는 제형.

청구항 14.

제 13항에 있어서, 상기 팽창성 층은 상기 장벽층상에 압축된 삼투층으로서 형성되는 제형.

청구항 15.

제 1항에 있어서, 상기 액체 제제는 친수성 용매를 포함하는 제형.

청구항 16.

제 15항에 있어서, 상기 친수성 용매는 액체 폴리머인 제형.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 상기 액체 폴리머는 폴리에틸렌 글리콜인 제형.

청구항 18.

제 13항에 있어서, 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 함유하는 제 2층을 더 포함하는 제형.

청구항 19.

제 18항에 있어서, 상기 제 2층은 상기 제 1층보다 높은 농도의 토피라메이트를 포함하는 제형.

청구항 20.

제 1항에 있어서, 상기 액체 제제는 용액 또는 현탁액인 제형.

청구항 21.

제 1항에 있어서, 상기 액체 제제는 자체 에멀젼화 제제(self-emulsifying formulation)인 제형.

청구항 22.

제 21항에 있어서, 상기 자체 에멀젼화 제제는 지질계인 제형.

청구항 23.

제 1항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 100 ㎎ 보다 적게 포함하는 제형.

청구항 24.

제 1항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 100 ㎎ 내지 약 800 ㎎ 포함하는 제형.

청구항 25.

제 1항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 1 ㎎ 내지 약 600 ㎎ 포함하는 제형.

청구항 26.

제 1항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 1 ㎎ 내지 약 400 ㎎ 포함하는 제형.

청구항 27.

제 1항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 1 ㎎ 내지 약 300 ㎎ 포함하는 제형.

청구항 28.

제 1항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 10 ㎎ 내지 약 600 ㎎ 포함하는 제형.

청구항 29.

제 1항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 25 ㎎ 내지 약 400 ㎎ 포함하는 제형.

청구항 30.

제 1항에 있어서, 상기 토피라메이트의 용량은 상기 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 60 중량%인 제형.

청구항 31.

제 1항에 있어서, 상기 액체 캐리어는 상기 제형의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%인 제형.

청구항 32.

제 1항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 10% 내지 약 60% 그리고 액체 캐리어를 약 40% 내지 약 90% 포함하는 제형.

청구항 33.

제 1항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 40% 내지 약 60% 그리고 친수성 액체 용매를 약 60% 내지 약 40% 포함하는 제형.

청구항 34.

제 33항에 있어서, 상기 친수성 액체 용매는 PEG400인 제형.

청구항 35.

제 1항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 40%, 계면활성제를 약 30% 그리고 친수성 액체 용매를 약 30% 포함하는 제형.

청구항 36.

제 35항에 있어서, 상기 계면활성제는 크레모포 EL(Cremohor EL) 및 솔루톨(solutol)이고, 상기 친수성 액체 용매는 PEG400인 제형.

청구항 37.

제 1항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 60%, 계면활성제를 약 20% 그리고 친수성 액체 용매를 약 20% 포함하는 제형.

청구항 38.

제 37항에 있어서, 상기 계면활성제는 크레모포 EL 또는 솔루톨이고, 상기 친수성 액체 용매는 PEG400인 제형.

청구항 39.

제 1항에 있어서, 상기 액체 캐리어는 계면활성제와 친수성 용매를 계면활성제 60% 대 친수성 액체 용매 40%의 비율로 포함하는 제형.

청구항 40.

제 39항에 있어서, 상기 계면활성제는 크레모포 EL 또는 솔루톨이고, 상기 친수성 용매는 PEG400인 제형.

청구항 41.

대상에게 토피라메이트의 서방성 액체 제제 제형을 투여하는 것을 포함하고, 상기 제형은,

a. 외부의 생체액의 투과를 허용하고, 약물 제제의 투과를 실질적으로 허용하지 않으며, 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 포함하는 약물층인 적어도 1개의 층과, 적어도 다른 1개의 팽창성 층을 포함하는 복수의 층을 수용하는 구획부를 둘러싸서 형성하는 반투과성 벽; 및

b. 토피라메이트를 기구로부터 환경에 전달하기 위하여 토피라메이트 제제와 기구의 외부를 연결하고 있는 상기 반투과성 벽 내의 오리피스를 포함하는, 액체 제제내 토피라메이트의 제어된 방출 전달 방법.

청구항 42.

제 41항에 있어서, 상기 액체 제제는 친지성 용매, 계면활성제, 친수성 용매 또는 이들의 조합물을 포함하는 방법.

청구항 43.

제 41항에 있어서, 상기 액체 캐리어는 친수성 용매인 방법.

청구항 44.

제 43항에 있어서, 상기 친수성 용매는 액체 폴리머인 방법.

청구항 45.

제 41항에 있어서, 상기 팽창성 층은 삼투층인 방법.

청구항 46.

제 41항에 있어서, 상기 구획부는 장벽층을 더 포함하는 방법.

청구항 47.

제 46항에 있어서, 상기 토피라메이트 층은 연질 캡슐 속에 넣어져 있고, 상기 캡슐로부터 바깥쪽으로 장벽층, 팽창성 층 및 반투과성 벽이 이 순서대로 위치하는 제형.

청구항 48.

제 46항에 있어서, 상기 토피라메이트 층, 상기 장벽층 및 상기 팽창성 층이 경질 캡슐 속에 넣어 있고, 상기 장벽층은 상기 토피라메이트 층과 상기 팽창성 층을 분리하고 있고, 상기 반투과성 벽은 상기 경질 캡슐을 둘러싸고 있는 제형.

청구항 49.

제 41항에 있어서, 상기 토피라메이트의 방출속도는 0차인 방법.

청구항 50.

제 48항에 있어서, 상기 토피라메이트의 방출속도는 상승형(ascending)인 방법.

청구항 51.

제 48항에 있어서, 비수성 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 함유하는 제 2층을 더 포함하는 방법.

청구항 52.

제 51항에 있어서, 상기 제 2층은 상기 제 1층보다 높은 농도의 토피라메이트를 포함하는 방법.

청구항 53.

제 52항에 있어서, 토피라메이트는 상기 제 2층으로부터, 그리고 이어서 제 1층으로부터 연속 방출되는 방법.

청구항 54.

제 41항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 100 ㎎ 보다 적게 포함하는 방법.

청구항 55.

제 41항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 100 ㎎ 내지 약 600 ㎎ 포함하는 방법.

청구항 56.

제 41항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 1 ㎎ 내지 약 400 ㎎ 포함하는 방법.

청구항 57.

제 41항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 1 ㎎ 내지 약 300 ㎎ 포함하는 방법.

청구항 58.

제 41항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 15 ㎎ 내지 약 600 ㎎ 포함하는 방법.

청구항 59.

제 41항에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 25 ㎎ 내지 약 400 ㎎ 포함하는 방법.

청구항 60.

제 41항에 있어서, 상기 토피라메이트의 용량은 상기 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 60 중량%인 방법.

청구항 61.

제 41항에 있어서, 상기 액체 캐리어는 상기 제형의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%인 방법.

청구항 62.

제 41항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 10% 내지 약 60% 그리고 액체 캐리어를 약 40% 내지 약 60% 포함하는 방법.

청구항 63.

제 41항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 40% 내지 약 60% 그리고 친수성 액체 용매를 약 60% 내지 약 40% 포함하는 방법.

청구항 64.

제 63항에 있어서, 상기 친수성 액체 용매는 PEG400인 방법.

청구항 65.

제 41항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 40%, 계면활성제를 약 30% 그리고 친수성 액체 용매를 약 30% 포함하는 방법.

청구항 66.

제 65항에 있어서, 상기 계면활성제는 크레모포 EL 또는 솔루톨이고, 상기 친수성 용매는 PEG400인 방법.

청구항 67.

제 41항에 있어서, 상기 약물층은 토피라메이트를 약 60%, 계면활성제를 약 20% 그리고 친수성 액체 용매를 약 20% 포함하는 방법.

청구항 68.

제 67항에 있어서, 상기 계면활성제는 크레모포 EL 또는 솔루톨이고, 상기 친수성 액체 용매는 PEG400인 방법.

청구항 69.

제 41항에 있어서, 상기 액체 캐리어는 계면활성제와 친수성 액체 용매를 계면활성제 60% 대 친수성 액체 용매 40%의 비율로 포함하는 방법.

청구항 70.

제 69항에 있어서, 상기 계면활성제는 크레모포 EL 또는 솔루톨이고, 상기 친수성 액체 용매는 PEG400인 방법.

청구항 71.

a. 외부의 생체액의 투과를 허용하고, 약물 제제의 투과를 실질적으로 허용하지 않으며, 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 포함하는 약물층인 적어도 1개의 층과, 적어도 다른 1개의 팽창성 층을 포함하는 복수의 층을 수용하는 구획부를 둘러싸서 형성하는 반투과성 벽; 및

b. 토피라메이트를 기구로부터 환경으로 대상에 전달하기 위하여 토피라메이트 제제와 기구의 외부를 연결하고 있는 상기 반투과성 벽 내의 오리피스를 포함하는 제형을 경구 투여하는 것을 포함하는, 액체 형태의 토피라메이트를 대상에게 투여하는 방법.

청구항 72.

제 71항에 있어서, 상기 대상은 발작을 앓는 것인 방법.

청구항 73.

제 71항에 있어서, 상기 대상은 기분장애를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 74.

제 71항에 있어서, 상기 대상은 비만인 것인 방법.

청구항 75.

제 71항에 있어서, 상기 대상은 당뇨병을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 76.

제 71항에 있어서, 상기 대상은 먹기 장애를 지닌 것인 방법.

청구항 77.

제 71항에 있어서, 상기 대상은 편투통을 앓고 있는 것인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 토피라메이트의 제어된 방출(controlled release), 즉 서방성 전달을 위한 신규의 제제 및 방법; 그리고 이들 제제 및 방법의 질병치료용의 용도에 관한 것이다.

배경기술

토피라메이트는 간질, 진전(震顫), II형 당뇨병, 우울증, 조증 및 양극성 장애 등의 기분장애, 비만증, 폭식 등의 먹기 장애, 외상후 스트레스 장애, 편두통, 군발성 두통, 뇌기능장애, 금연 및 신경병성 동통을 포함한 장애의 정도를 치료하는 데 유용한 잘 알려진 약물이다. 특히, 토피라메이트는 간질 등의 발작 및 발작 장애 치료용의 항경련제로서 승인되어 있다.

토피라메이트는 수산화 나트륨 또는 인산 나트륨을 함유하는 알칼리성 용액, 아세톤, 디메틸설폭사이드 및 에탄올에 용해되는 것으로 공지된 백색 결정 분말이다. 토피라메이트의 수중 용해도는 약 9.8 ㎎/㎖이다. 토피라메이트는 현재 미국 뉴저지주의 라리탄시에 소재하는 OrthoMcneil Pharmaceutical, Inc.에서 상품명 Topamax^{TM}으로 시판되고 있다. 토피라메이트는 25, 50, 100,200, 300 및 400 ㎎ 용량의 정제로서 고형 제형으로 시판되고 있다.

Topamax^{TM}과 같은 종래의 경구 제형은 일반적으로 투여 후 매우 단시간에, 즉, 수 분 내에 제형으로부터 약물의 전체량이 방출되기 때문에 "속방성"(immediate-relaese) 제형이라 기재할 수 있다. 이 일시 방출된 약물이 흡수되면, 혈장 약물 농도는 전형적으로 급속하게 집중되어 최대 혹은 최고로 상승하고, 이어서, 약물이 조직내에 분포, 결합 또는 편재화되어, 생체내 변환 및/또는 분비됨에 따라 저하되게 된다. 이 저하 기간은 약물마다 상이하고 많은 인자에 의존하지만, 이 기간은 특정 약물의 특징일 것이다. 일반적으로, 혈장 약물농도가 상승하여, 최고로 되고 나서 저하하는 기간의 일부 동안에, 약물이 그의 치료효과를 제공, 즉, 혈장 약물농도가 유효농도를 달성하거나 초과하게 된다. 게다가, 이 기간 중의 어느 시점에서는, 치료효과가 소멸, 즉, 혈장 약물 농도가 유효 농도 이하의 레벨로 저하된다. 또한, 최고 농도가 얻어지는 시각, 즉, 혈장 약물 농도가 그의 최고 범위에 있는 경우 그 부근의 이 기간의 일부 동안, 원하지 않는 부작용이 나타날 경우도 있다.

약물 치료를 개선시키기 위한 노력 중 하나는, 주로 제형으로부터 약물의 방출속도를 변경함으로써 약물의 흡수에 영향을 미치는 비속방성의 경구 약물 제형을 제공하고자 하는 것에 집중되고 있다. 특히 삼투 제형은 연장된 기간에 걸쳐서 약물의 일정한 방출을 제공하는 데 현저하게 성공적이었다. 일반적으로 삼투 제형은 약물 또는 삼투제(들)이 아니라 유체의 자유 확산을 허용하는 반투과성 벽(존재할 경우)에 의해 적어도 일부에 형성된 구획부 속으로 유체를 흡수시키기 위한 구동력을 발생시키는 삼투압을 이용한다. 약물 방출의 실질적으로 일정한 속도는, 비교적 일정한 삼투압을 제공하는 시스템을 설계하여, 비교적 일정한 삼투압의 결과로서 흡수된 유체의 속도에 상당하는 속도로 약제의 방출을 허용하도록 약제용의 적절한 출구수단을 지니게 함으로써 달성될 수 있다. 삼투시스템에 대한 유의한 이점은 작용이 pH 의존적이어서 제형이 위장관을 통과해서 상당히 다른 pH 값을 지닌 상이한 미소환경에 접할 경우에도 연장된 시간에 걸쳐서 삼투적으로 결정된 속도로 지속되는 점이다.

그러나, 약물마다 그리고 전달 방식에 고유할 수도 있는 용해도, 대사과정, 흡수 및 기타 물리, 화학 및 생리적 변수로 인해 모든 약물이 이들 제형으로부터 적절하게 전달될 수 있는 것은 아니다. 토피라메이트는 예를 들면, 그의 낮은 수화속도, 특히 높은 토피라메이트 함유량(예를 들면 약물함량 > 15%)을 지닌 약물층 제형으로 인해, 삼투적으로 제어된 방출 고체 제형에 편입되기 매우 어려운 것으로 입증되어 있다. 따라서, 제어된 방출 속도로 토피라메이트를 전달할 수 있는 개선된 제어전달시스템에 대한 요구가 나오게 되었다. 본 발명은 이러한 요구 및 기타 요구에 부응하기 위한 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 무엇보다도 토피라메이트의 제어된 방출 전달용의 제형 및 그 제형을 대상에 투여하는 방법을 제공한다. 이 제형은 토피라메이트 처치에 반응하는 질병을 치료하기 위하여 대상에 투여될 수 있다. 토피라메이트 처치에 반응하는 질병으로서는, 예를 들면 우울증, 조증 및 양극성 장애 등의 기분장애, 비만증, 폭식 등의 먹기 장애, 외상후 스트레스 장애, 편두통, 군발성 두통, 뇌기능장애, 금연 및 신경병성 동통을 들 수 있다.

본 발명의 제형은, 반투과성 벽, 약물층 및 팽창성 층을 포함한다. 반투과성 벽은 외부의 생체액의 투과를 허용하고, 약물 제제의 투과를 실질적으로 허용하지 않으며, 복수 층을 포함하는 구획부(compartment)를 형성한다. 상기 복수의 층은 비수성 액체 캐리어(carrier)에 용해된 토피라메이트를 포함하는 적어도 1개의 약물층과, 적어도 1개의 팽창성 층을 포함한다. 반투과성 벽 내의 오리피스는 토피라메이트를 제형으로부터 환경에 전달하기 위하여 토피라메이트 제제와 제형의 외부를 연결한다. 임의의 실시형태에 있어서, 복수의 층은 예를 들면 장벽층 등의 추가의 층을 포함할 수 있다. 일부의 실시형태에 있어서, 장벽층은 물에 대해 불투과성이다.

본 발명의 제형은 일부의 실시형태에 있어서, 복수의 약물층을 포함한다. 예를 들면, 일측면에 있어서, 제형은 비수성의 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 포함하는 제 2층을 포함한다. 상기 제 2층은 제 1층과 같은 토피라메이트 농도를 함유할 수 있고 또는 다른 농도의 토피라메이트를 함유할 수 있다. 일측면에 있어서, 제 2층은 제 1층보다 높은 토피라메이트 농도를 함유한다. 제 1층은 제형의 코어에 가깝고, 약물은 제 2층으로부터, 이어서 제 1층으로부터 순차 방출된다.

상기 제형은 다른 방법으로 구성될 수 있다. 예를 들면, 임의의 실시형태에 있어서, 토피라메이트층은 캡슐 속에 포위되어 있고, 상기 캡슐로부터 바깥쪽으로 차례로 장벽층, 팽창성 층 및 반투과성 벽이 위치되어 있다. 일부의 실시형태에 있어서, 상기 장벽층은 상기 캡슐 상에 코팅으로서 형성된다. 소정의 실시형태에 있어서, 상기 팽창성 층은 상기 장벽층 상에 피복된 삼투층으로서 형성된다. 상기 반투과성 벽은 상기 삼투층 상에 코팅으로서 형성될 수 있다. 일 측면에 있어서, 상기 캡슐은 연질 캡슐이다. 이 캡슐은 젤라틴 또는 비젤라틴 친수성 폴리머를 포함한다.

다른 실시형태에 있어서, 토피라메이트층, 장벽층 및 팽창성 층은 캡슐, 예를 들면, 경질 캡슐 속에 포위되어 있고, 상기 장벽층은 상기 토피라메이트 층과 상기 팽창성 층을 분리하고 있고, 상기 반투과성 벽은 상기 경질 캡슐을 둘러싸고 있다. 일측면에 있어서, 상기 팽창성 층은 장벽층 상에 압축된 삼투층으로서 형성된다. 일부의 실시형태에 있어서, 상기 팽창성 층은 삼투층이다. 일부의 실시형태에 있어서, 팽창성 층은 유체 팽창성 폴리머이다. 또, 일부의 실시형태에 있어서, 상기 팽창성 층과 장벽층은 길이방향으로 압축되어 있다.

본 발명의 제형은 비수성 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 포함한다. 액체 캐리어는 친지성 캐리어, 계면활성제 또는 친수성 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 친수성 용매는 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 등의 액체 폴리머일 수 있다. 일부의 실시형태에 있어서, 상기 액체 제제는 용액이다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 제제는 현탁액이다. 또, 다른 실시형태에 있어서, 액체 제제는 자체 에멀젼화 제제(self-emulsifying formulation)이다. 일 측면에 있어서, 상기 자체 에멀젼화 제제는 지질계이다.

본 발명의 제형은 토피라메이트를 포함한다. 일실시형태에 있어서, 상기 제형은 토피라메이트를 약 1 ㎎ 내지 약 800 ㎎, 바람직하게는 약 1 ㎎ 내지 약 600 ㎎, 약 1 ㎎ 내지 약 300 ㎎, 약 10 ㎎ 내지 약 750 ㎎, 약 10 ㎎ 내지 약 400 ㎎ 또는 약 25 ㎎ 내지 약 400 ㎎ 포함하고, 기타 특정 수치로 모든 배합물을 함유하고 있다. 본 발명의 일측면에 있어서, 제형 중의 토피라메이트 용량은 예를 들면 상기 제형의 약 0.1 중량% 내지 약 60 중량%이다. 일실시형태에 있어서, 상기 액체 캐리어는 예를 들면 상기 제형의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%이다.

본 발명의 제형은 비수성 액체 캐리어에 가용화된 토피라메이트를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 약물층은 토피라메이트를 약 10% 내지 약 60% 및 액체 캐리어를 약 40% 내지 약 90% 포함하고, 그리고 특정 비율로 모든 배합물이 함유되어 있다. 일측면에 있어서, 약물층은 토피라메이트를 약 40% 내지 약 60% 그리고 액체 캐리어를 약 60% 내지 약 40% 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 약물층은 토피라메이트를 약 40%, 계면활성제를 약 30% 그리고 친수성 용매를 약 30% 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 약물층은 토피라메이트를 약 60%, 계면활성제를 약 20% 그리고 친수성 액체 용매를 약 20% 포함한다. 일측면에 있어서, 상기 계면활성제는 크레모포 EL(Cremohor EL) 및 솔루톨(solutol)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 친수성 용매는 PEG400 등의 친수성 액체 폴리머이다.

본 발명은 본 발명의 제형을 대상에게 경구 투여하는 것을 포함하는 토피라메이트의 제어된 방출 방법도 제공한다. 일측면에 있어서, 상기 제형으로부터의 토피라메이트의 방출속도는 0차(zero-order)이다. 다른 측면에 있어서, 상기 제형으로부터의 토피라메이트의 방출속도는 상승형(ascending 혹은 오름차수라고도 칭함)이다. 바람직한 실시형태에 있어서, 방출속도가 상승형인 경우, 경질 캡(hard cap) 제형이 이용된다.

상세한 설명

고체 제형 중 토피라메이트의 제어된 방출전달용의 삼투 기구(osmotic device)의 이용은 많은 결점을 지닌다. 약물전달용의 삼투 기구는 전형적으로 반투과성 벽으로 형성된 구획부 내에 적어도 2개의 성분층을 포함한다. 그 중, 하나의 성분은 필요에 따라 임의로 삼투 활성 성분을 포함한 부형제와의 혼합물 형태로, 상기 구획부내에 전달가능한 약물 제형을 형성하게 될 약물을 포함하고, 제 2성분층은 약물을 함유하지 않지만 삼투 활성 성분을 포함한다. 상기 제 2성분 중의 삼투 활성 성분은 전형적으로 비교적 고분자량을 지니고, 유체가 흡수될 때 "팽창"을 보이는 오스모폴리머(osmopolymer)를 포함하므로, 이들 성분의 약물 제제 출구수단을 통한 방출이 일어나지 않도록 한다. 유체가 흡수되면, 오스모폴리머는 팽창해서 제 1성분층의 전달가능한 약물 제제를 밀어붙임으로써(푸시함으로써), 약물 제제의 방출을 실질적으로 일정한 속도로 용이하게 한다. 이들 시스템은 약물층이 흡수된 유체에 의해 충분히 수화되므로 약물이 상기 기구로부터 효과적으로 빠져나가 체액에 용해되도록 하는 것을 필요로 한다. 그러나, 놀랍게도 토피라메이트는 속방성의 경구투여 정제를 통한 고체 제형에 효과적으로 투여될 수 있더라도, 삼투 기구를 이용한 토피라메이트의 고체 제형의 전달은 곤란한 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 100 ㎎ 이하의 양의 토피라메이트의 전달은 원하는 코어 수화속도 및 기능적으로 허용가능한 방출속도 프로필을 얻도록 약물층 중 높은 수준의 계면활성제를 배합시킴으로써만(예를 들면, 대략 계면활성제의 30 내지 50%가 1:15 및 1:2의 약물 대 계면활성제의 비로 필요함) 가능한 것으로 입증되었다. 게다가, 토피라메이트의 열등한 수화특징 및 높은 수준의 계면활성제 및 토피라메이트를 함유하는 약물층의 열적 특성 때문에, 100 ㎎ 이상의 토피라메이트의 제형은 제조가 곤란한 것으로 입증되었다. 연장된 기간에 걸쳐 실질적으로 일정한 약물 방출을 제공할 수 있는 토피라메이트의 서방성 경구 제형은 토피라메이트 처치에 반응하는 조건 및 수많은 질병의 처치에 대해서 유익할 것이다. 이에 대해서, 놀랍게도 삼투 기구와 함께 액체 제제 중의 토피라메이트의 전개 및 이용은 토피라메이트의 제어된 방출전달과 관련된 곤란성을 극복하는 것이 발견되었다. 액체 제제에 있어서 기능적으로 허용가능한 방출속도 프로필에서의 토피라메이트의 제어된 방출은 예를 들면 0차 또는 오름 차수의 방출속도로 가능하다.

본 발명은 부분적으로는 1회의 편리한 제형을 이용해서 6시간, 8시간, 12시간 또는 24시간에 걸쳐 치료 효과를 발휘하는 삼투 제형용의 신규한 약물 층 조성물에 관한 것이다. 상기 약물층은 액체 캐리어에 가용화된 액체 제제 내에 토피라메이트를 포함한다. 바람직하게는, 액체 캐리어는 비수성이다. 본 발명에 있어서서의 사용을 위해서, "비수성 액체 캐리어"는 해당 액체 캐리어가 현저하게 비수성인 한 소정량의 수성 액체(예를 들면, 약 10 내지 20%의 수성 액체)를 함유할 수 있다. 본 발명의 일실시형태에 있어서, 토피라메이트의 액제 제제 중의 용해도는 약 30 ㎎/㎖ 내지 약 400 ㎎/㎖, 바람직하게는 약 30 ㎎/㎖ 내지 약 200 ㎎/㎖일 수 있다.

본 발명은 특히 대상에 높은 투여량의 토피라메이트를 전달가능한 제형을 제공한다. 토피라메이트는 액체 약물 캐리어 중의 액체 제제로서 제공된다. 액체 제제는 용액, 현탁액 또는 자체 에멀젼 제제일 수 있다. 또, 액체 캐리어는 친지성 용매, 계면활성제 또는 친수성 용매, 또는 이들의 조합물일 수 있다. 일실시형태에 있어서, 1종 이상의 계면활성제 및 필요에 따라 선택적으로 1종 이상의 친수성 용매와 조합해서 친지성 용매를 사용함으로써 액제 제제 속으로 토피라메이트를 배합한다. 다른 실시형태에 있어서는, 1종 이상의 계면활성제를 이용해서 액제 제제 속으로 토피라메이트를 배합한다. 또 다른 실시형태에 있어서는, 1종 이상의 친수성 용매를 이용해서 액제 제제 속으로 토피라메이트를 배합한다. 따라서, 다성분 또는 단일 성분 액체 캐리어는 약물인 토피라메이트를 자체 에멀젼 제제를 포함하는 액제 제제 속으로 배합하기 위해 조제될 수 있다.

또, 본 발명은 특히 0차 방출속도 또는 상승 방출속도로 토피라메이트를 방출하기 위한 제형을 제공한다. 상승 방출속도는 활성제의 가변하는 방출속도를 제공하기 위해 순차 방출되는 각종 약물농도를 지닌 다수의 약물층을 포함하는 경질 캡 삼투 기구의 이용을 통해서 달성될 수 있다.

약물 "방출 속도"란 단위시간당 제형으로부터 방출된 약물의 양, 즉, 시간당 방출된 약물의 밀리그램(㎎/hr)을 의미한다. 약물 방출속도는 당업계에 공지된 시험관내 제형 용해시험조건하에 산출된다. 본 명세서에서 이용하는 바와 같이, "투여후" 특정 시간에 얻어진 약물방출속도는, 적절한 용해 시험의 수행후의 특정 시간에 얻어진 시험관내 약물방출속도를 의미한다. 용해시험 또는 방출속도 분석을 행하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 시험이나 분석은 USP 타입 VII 간격방출장치를 이용해서 시험한 제형으로부터 화합물의 방출속도를 결정하기 위한 표준 분석을 의미한다. 분석시에는 등가 등급의 시약을 일반적으로 허용된 절차에 따라 치환가능함은 물론이다. 예를 들면, 37℃ 항온수조에 있어서 평형을 이룬 탈이온수 약 50 ㎖에 침지된 USP 타입 VII 배스 인덱서(bath indexer)를 이용해서, 예를 들면, 시험될 약물의 분취량을 크로마토그래피 시스템에 주입하여 시험간격 동안 방출된 약물의 양을 정량화할 수 있다. 제형내의 약물의 특정 퍼센트가 방출

되는 시간은 "T_x"값을 기준으로 하고, 여기서, "x"는 방출된 약물의 퍼센트이다. 경구 제형으로부터의 약물 방출을 평가하기 위한 통상 이용되는 기준 계측치는 제형내의 약물의 70% 또는 90%가 방출된 시간이다. 이 계측치는 제형에 대한 "T_{70}" 또는 "T_{90}"이라 칭한다.

약물의 "즉방성" 용량이란, 약 1시간 이하, 바람직하게는 약 30분 이하에 실질적으로 완전히 방출되는 용량을 의미한다. 현재, 토피라메이트는 즉방성 형태로 시판되고 있다. 본 발명의 제형과 같은 삼투 제형은 전형적으로 투여후 충분히 수화되어 약물이 방출되기 시작하도록 하는 데는 짧은 기간을 요한다. 실시형태에 있어서, 초기 약물 방출의 약간의 지연은 바람직하지 않으므로, 즉방성 오버코트를 제형의 반투과성 벽의 표면에 도포시킬 수 있다. 제형의 표면상에 코팅으로서 도포된 약물의 즉방형 용량은, 투여시 신속하게 용해되는 코팅 용액을 형성하도록 적합한 약제학적으로 허용가능한 캐리어 속에서 조제됨으로써 약물의 즉방성 제형을 제공하는 약물의 용량을 의미한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 이러한 즉방성 약물 오버코트는 밑에 있는 제형내에 함유된 것과 동일 또는 상이한 약물 또는 약물들을 함유할 수 있다.

"주기적 방출속도"란, 특정 주기간격의 종료시 결정된 바와 같은 특정 주기간격 동안 제형으로부터 방출된 약물의 양을 의미하며, 즉, 결정이 행해진 경우 각 주기간격에서, 방출된 약물의 양이 그 주기간격 동안 주기적인 방출속도를 나타낸다. 예를 들면, t=1h에서 결정되된 약물의 방출량은 투여후 첫번째 시간 동안 제형으로부터 주기적인 방출속도를 나타내고, t=2h에서 결정된 약물의 방출량은 투여후 두번째 시간 동안 주기적인 방출속도를 나타낸다.

0차 방출속도란 일정하고, 선형이며, 또한 연속적이고 지효성인 동시에 제어된 방출속도를 의미한다. "상승(ascending) 방출속도"란 주기간격이 동일할 경우, 즉시 진행되는 주기적 방출속도보다 증가된 주기적인 방출속도를 의미한다. 예를 들면, 제형으로부터 방출된 약물의 양은 시간적인 간격에서 측정되고, 투여후 5번째 시간 동안 방출된 약물의 양(t=5시간에 결정됨)이 투여후 4번째 시간 동안 제형으로부터 방출된 약물의 양(t=4시간에 결정됨)보다 큰 경우, 4번째 시간에서 5번째 시간까지 상승 방출속도가 일어난 것으로 된다. 측정된 제 1주기방출속도, 예를 들면 t=1시간(0이 아닌 한)에서의 주기적 방출속도는 항상 선행하는 주기, 예를 들면 제형이 투여되기 전의 시간 동안의 방출속도보다 클 것이므로, 제 1주기적 방출속도는 항상 상승 방출속도의 발생을 구성한다. 본 명세서에 기재된 이 상승 방출속도는, 약물의 서방성 방출을 제공하기에 적합한 제형으로부터의 방출속도를 의미하며, 제형에 도포될 수 있는 임의의 즉방성 약물 코팅으로부터의 약물방출은 포함하지 않는다. 밑에 있는 제형 위에 코팅으로서 도포된 약물의 즉방성 용량을 부가적으로 포함하는 제형 실시형태에 있어서, t=1시간에서 측정된 약물방출은 즉방성 약물코팅으로부터 방출된 약물과 밑에 있는 제형으로부터 방출된 임의의 약물의 양쪽 모두를 일반적으로 반영하지만, 약물 오버코트로부터 방출된 약물의 양은 결정시 무시되는 한편, t=2시간에서의 약물방출속도는 t=1시간에서의 약물방출보다 크다. 상기 정의에 준하여, "연장된 기간에 걸친 상승 방출속도"란 제형의 투여시간으로부터 제형에 대한 적절한 T_{90}의 중점을 통해, 바람직하게는 그 이하에서 얻어진 약물의 상승 방출속도를 의미한다. 예시를 위해, 제형이 약 8시간에 T_{90}을 갖는 상황을 고려하자. 이 상황에 있어서, "연장된 기간에 걸친 상승 방출속도"는, t=4시간에 걸친 각 시간 마다의 방출속도가 바로 선행하는 시간에서의 방출속도보다 큰 경우 얻어진다. 바람직하게는, 방출속도는 t=4시간 이하의 기간 동안 계속해서 상승한다.

"서방성 제형"이란 실질적으로 연속해서 많은 시간 동안 약물을 방출하는 제형을 의미한다. 본 발명에 의한 서방성 제형은 적어도 약 8 내지 20시간, 바람직하게는 15 내지 18시간, 더욱 바람직하게는 약 17시간 이상의 T_{90}값을 나타낸다. 상기 제형은 적어도 약 8시간, 바람직하게는 12시간 이상, 더욱 바람직하게는 16 내지 20시간 이상의 지속된 기간 동안 연속적으로 약물을 방출한다. 본 발명에 의한 제형은 서방성 기간 내의 연장된 기간 동안 치료제의 제어된 방출속도를 나타낸다.

"균일한 방출속도"란 누적시간이 약 25% 내지 약 75%인 경우 USP 타입 VII 간격방출장치에서 결정된 선행하는 혹은 후속의 평균 시간 방출속도로부터 약 30%이하, 바람직하게는 약 25% 이하, 가장 바람직하게는 10% 이하만큼 양의 값으로 혹은 음의 값으로 변하는 코어로부터의 평균시간방출속도를 의미한다.

"연장된 기간"이란, 적어도 약 4시간, 바람직하게는 6 내지 8시간 이상, 더욱 바람직하게는 10시간 이상의 연속적인 시간 기간이다. 예를 들면, 본 명세서에 기재된 예로서의 삼투 제형은 일반적으로 투여후 약 2 내지 약 6시간 내에 균일한 방출속도로 치료제의 방출을 개시하고, 상기 정의된 바와 같이 방출의 균일한 속도는 약 25%에서부터 약물의 적어도 약 75%, 바람직하게는 적어도 약 85%가 제형으로부터 방출될 때까지의 연장된 시간 기간 동안 계속된다. 그 후 치료제의 방출은 방출속도가 일반적으로 균일한 방출속도로부터 다소 느려지기는 하더라도 수시간 이상 동안 계속된다.

"C"는 일반적으로 단위 부피 당 질량, 전형적으로는 밀리리터 당 나노그램으로 표현되는, 대상의 혈장에서의 약물의 농도를 의미한다. 편의상, 이 농도는 본 명세서에서는 "혈장 약물 농도" 또는 "혈장 농도"로서 지칭될 수 있고, 이는 임의의 적당한 체액 또는 조직에서 측정된 약물 농도를 포함하는 것으로 의도된다. 약물 투여 후 임의의 시간에서의 혈장 약물 농도는 C_{9h} 또는 C_{24h}와 같이 C_{time}이라 칭한다.

"안정 상태"는 대상의 혈장에 존재하는 약물의 양이 연장된 기간에 걸쳐 유의적으로 변화하지 않는 상태를 의미한다. 일정한 용량 및 일정한 투여 간격에서의 제형의 계속적인 투여 후의 약물의 축적 패턴은, 혈장 농도 최고점 및 혈장 농도 최저점이 각 투여 간격 내에서 본질적으로 동일한 "안정-상태"를 궁극적으로 달성한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 안정-상태 최대(최고) 혈장 약물 농도는 C_{max}라 칭하고, 최소(최저) 혈장 약물 농도는 C_{min}이라 칭한다. 안정-상태 최고 혈장 농도 및 최저 혈장 농도가 일어나는 약물 투여 후의 시간은 각각 T_{max} 및 T_{min}이라 칭한다.

개별적인 대상에서 얻어지는 혈장 약물 농도가 약물 흡수, 분배, 대사 및 분비에 영향을 미치는 많은 변수에서 환자내 다양성에 기인하여 변화되는 것을 당업자가 이해할 수 있음은 물론이다. 이러한 이유로, 달리 나타내지 않는 한, 대상 군으로부터 얻어진 많은 수치들은 본 명세서에 있어서 혈장 약물 농도 데이터를 비교할 목적 및 시험관내 제형 용해 속도 및 생체내 혈장 약물 농도간의 관계를 분석할 목적으로 이용된다.

"높은 투여량"이란 약 100 ㎎ 이상의 토피라메이트를 함유하는 제형내에 치료제인 토피라메이트를 장전하고 있는 약물량을 의미한다.

따라서, 본 발명은 특히 연장된 기간에 걸친 높은 투여량의 토피라메이트의 제어된 방출을 위한 제형 및 방법을 제공한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 제형의 투여는 1일 1회일 것이다. 이것은 액체 제제를 이용하는 토피라메이트의 가용화를 통해 달성된다. 비수성 액체 캐리어 중에 토피라메이트를 가용화시킴으로써, 토피라메이트는 예비 가용화된 더욱 용이한 흡수 형태로 전달될 수 있다. 또한, 고체 제형과 달리, 액체 캐리어 중에 토피라메이트를 미리 가용화시킴으로써, 수화를 행하는 일 없이도 방출될 수 있으므로, 허용가능한 속도, 예를 들면 원활한 변동없는 방출속도에서 삼투 기구로부터 그의 제어된 방출을 제공할 수 있다.

토피라메이트의 액체 제제는 토피라메이트와 액체 캐리어를 다양한 비율로 함유한다. 액체 캐리어의 선택은 약물-부형제 상용성, 그리고 화합물의 물리적 및 화학적 안정성에 의거한다. 본 발명에 이용되는 구체적인 제제는 공지된 기술을 이용해서 당업계에서 통상의 지식을 가진 자(이하 "당업자"라 칭함)에 의해 확인될 수 있다. 본 발명의 액체 캐리어의 예로서는, 친지성 용매(예를 들면 유지류), 계면활성제 및 친수성 용매를 들 수 있다. 친지성 용매의 예로서는, 캅멀(Capmul) PG-8, 카프롤 MPGO, 카프리올 90, 플루롤 올레이크(Plurol Oleique) CC 497, 캅멀 MCM, 라브라팍(Labrafac) PC, N-데실알코올, 카프롤 10G100, 올레산, 비타민 E, 마이신(Maisine) 35-1, 겔루시레(Gelucire) 33/01, 겔루시레 44/14, 라우릴 알코올, 캅텍스 355EP, 캅텍스 500, 카프릴/카프르 트리글리세라이드, 페세올(Peceol), 카프롤 ET, 라브라필(Labrafil) M2125 CS, 라브라팍(Labrafac) CC, 라브라필 M 1944 CS, 캅텍스 8277, 마이바셋(Myvacet) 9-45, 이소프로필 나이리스테이트(isopropyl Nyristate), 카프롤 PGE 860, 올리브유, 플루롤 올레이크, 땅콩유, 캅텍스 300 로우 C6 및 카프르산 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 계면활성제의 예로서는, 비타민 E TPGS, 크레모포(Cremophor) EL-P, 라브라졸, 트윈 20, 크레모포 RH40, 플루로닉 L-121, 악코논(Acconon) S-35, 플루로닉 L-31, 플루로닉 L-35, 플루로닉 L-44, 트윈 80, 플루로닉 L-64, 솔루톨 HS-15, 스판(Span) 20, 크레포포 EL, 스판 80, 플루로닉 L-43 및 트윈 60 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 친수성 용매의 예로서는, 이소소르바이드 디메틸에테르, 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-3000), 트란스큐톨 HP, 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-4000), 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-300), 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-6000), 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-400), 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-8000), 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-600) 및 폴리에틸렌 글리콜(PG)를 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

토피라메이트의 바람직한 액체 제제는 토피라메이트 약 10% 내지 약 60%, 그리고 액체 캐리어 약 40% 내지 약 90% 포함한다. 예를 들면, 일부의 실시형태에 있어서, 액체 제제는 PEG400 등의 친수성 용매와 토피라메이트를 포함할 것이다. 이러한 실시형태에 있어서, 액체 제제는 토피라메이트를 약 10% 내지 약 60%, 그리고 액체 캐리어를 약 40% 내지 약 90% 포함할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 액체 제제는 토피라메이트를 약 40%, 그리고 액체 캐리어를 약 60% 포함할 수 있다. 이러한 하나의 바람직한 실시형태에 있어서, 액체 캐리어는 크레모포 EL, 솔루톨 또는 트윈 80과 같은 계면활성제를 약 50%, 그리고 PEG400과 같은 친수성 용매를 약 50% 포함할 수 있다. 다른 일례의 실시형태에 있어서, 액체 제제는 토피라메이트를 약 60% 그리고 액체 캐리어를 약 40% 포함할 수 있다. 이러한 바람직한 하나의 실시형태에 있어서, 액체 캐리어는 크레모포 EL 또는 솔루톨 등의 계면활성제를 50%, 그리고 PEG400 등의 친수성 용매를 약 50% 포함할 수 있다.

당업자라면 대상에게 투여하기 위해 그리고 삼투 기구에 사용하기 위해 적합한 액체 캐리어에 가용화된 충분한 투여량의 토피라메이트를 포함하는 임의의 제제가 본 발명에 이용될 수 있는 것을 이해할 수 있을 거이다. 본 발명의 일실시형태에 있어서, 액체 캐리어는 PEG400, 솔루톨, 크레모포 EL 또는 이들의 조합물이다.

토피라메이트의 액체 제제는 예를 들면, 산화방지제, 침투 증진제 등의 추가의 부형제를 더 포함할 수 있다. 산화방지제는, 캡슐 속에 존재하는 소정의 자동산화성 물질의 속도를 늦추거나 효과적으로 정지시키기 위해 제공될 수 있다. 대표적인 산화방지제는 아스코르빈산; 알파 토코페롤; 팔미트산 아스코빌; 아스코르베이트류; 이소아스코르베이트류; 부틸화 하이드록시아니솔; 부틸화 하이드록시톨루엔; 노르디하이드로귀아레트산; 갈산 프로필, 갈산 옥틸, 갈산 데실, 갈산 데실로 이루어진 군으로부터 선택되는 부재를 포함하는 적어도 3개의 탄소원자를 포함하는 갈산의 에스테르; 6-에톡시-2,2,4-트리메틸-1,2-디하이드로-구이놀린; N-아세틸-2,6-디-t-부틸-p-아미노페놀; 부틸 티로신; 3-tert-부틸-4-하이드록시아니솔; 2-tert-부틸-4-하이드록시아니솔; 4-클로로-2,6-디tert-부틸페놀; 2,6-디tert-부틸 p-메톡시 페놀; 2,6-디tert-부틸-p-크레졸; 폴리메릭 산화방지제; 아스크로빈산, 에리토르빈산 및 아스코르빌 아세테이트의 트리하이드록시부티로-페논 생리학적으로 허용가능한 염; 아스코르빈산 칼슘; 아스코르빈산 나트륨; 이황화 나트륨 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부재를 포함할 수 있다. 본 목적에 이용되는 산화방지제의 양은, 예를 들면 관내강(lumen) 속에 존재하는 조성물의 총 중량의 약 0.001% 내지 25%일 수 있다. 산화방지제는 미국특허 제 2,707,154호; 제 3,573,936호; 제 3,637,772호; 제 4,038,434호; 제 4,186,465호; 및 제 4,559,237호 공보에 있어서 당업계에 공지되어 있고, 이들 공보의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

액체 제제는 사용환경에 있어서 활성제의 흡수를 용이하게 하는 침투 증진제를 포함할 수 있다. 이러한 증진제는 예를 들면 위장관 내에서 소위 "폐쇄막"(tight junctions)을 개방하거나, p-당단백질 등의 세포성분의 효과를 변경시킬 수 있다. 적절한 증진제로서는, 살리실산 나트륨 등의 살리실산의 알칼리 금속염, 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨 등의 카프릴산 또는 카프르산 염의 알칼리금속염 등을 들 수 있다. 상기 증진제는, 예를 들면 데옥시콜산 나트륨 등의 담즙산염을 들 수 있다. 각종 p-당단백질 조절제는 미국특허 제 5,112,817호 및 제 5,643,909호 공보에 기재되어 있고, 이들 공보의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합되어 있다. 각종 기타 흡수 증진용 화합물 및 물질은 미국특허 제 5,824,638호 공보에 개시되어 있고, 이 공보의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합되어 있다. 증진제는 단독으로 혹은 다른 증진제와 조합해서 혼합물로서 이용될 수 있다.

소정의 실시형태에 있어서, 토피라메이트는 자체 에멀젼 제제로서 투여된다. 다른 액체 캐리어와 마찬가지로, 계면활성제는 응집을 방지하고, 구성 성분 간의 계면장력을 감소시키고, 구성 성분의 자유 유동을 증강시키고, 제형 중의 성분 잔류의 발생을 적게 하는 기능을 한다. 본 발명의 치료적 에멀젼 제제는 에멀젼화(유화)를 부여하는 계면활성제를 포함한다. 예시적인 계면활성제로서는, 예를 들면, 상기 열거한 계면활성제 이외에, 9몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 피마자유, 15몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 피마자유, 20몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 피마자유, 25몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 피마자유, 40몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 피마자유, 52몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 피마자유, 20몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 모노팔미테이트, 20몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 모노스테아레이트, 4몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 모노스테아레이트, 20몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 트리스테아레이트, 20몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 모노스테아레이트, 20몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 트리올레에이트, 40몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 스테아르산, 50몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 스테아르산, 2몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 스테아릴 알코올 및 2몰의 에틸렌 옥사이드를 포함하는 폴리옥시에틸렌화 올레일 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 부재를 포함할 수도 있다. 계면활성제는 Atlas Chemical Industries사로부터 입수가능하다.

본 발명의 약물 에멀젼화 제제는 초기에 오일 및 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 에멀젼의 오일상은 물과 혼화되지 않는 임의의 약제학적으로 허용가능한 오일을 포함한다. 상기 오일은 불포화 지방산의 비극성 에스테르, 이러한 에스테르의 유도체 또는 이러한 에스테르의 혼합물 등의 식용 액체일 수 있다. 상기 오일은, 야채, 광물, 동물 또는 해산물로부터 유래할 수 있다. 비독성 오일의 예로서는, 상기 열거한 계면활성제 외에도, 땅콩유, 면실유, 참기름, 옥수수유, 아몬드유, 광유, 피마자유, 코코넛유, 팜유, 코코아버터, 해바라기, 탄소원자수 16 내지 18의 모노 및 디글리세라이드의 혼합물, 불포화 지방산, 코코넛유로부터 유래된 분류된 트리글리세라이드, 탄소수 10 내지 15개의 단쇄 지방산으로부터 유래된 분류된 액체 트리글리세라이드, 아세틸화 모노글리세라이드, 아세틸화 디글리세라이드, 아세틸화 트리글리세라이드, 글리세랄 트리올레에이트로도 공지된 올레인, 글리세릴 트리팔미테이트로도 공지된 팔미틴, 글리세릴 트리스테아레이트로도 공지된 스테아린, 라우르산 헥실에스테르, 올레산 올레일에스테르, 천연유의 글리콜화 에톡시화 글리세라이드, 에틸렌옥사이드 13 분자를 지닌 분지된 지방산 및 올레산 데실에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 부재를 포함할 수 있다. 에멀젼 제제 중의 오일 또는 오일 유도체의 농도는 100 중량%와 동등한 에멀젼 제제에 있어서의 모든 구성 성분의 중량%에 대해서 약

1 중량% 내지 약 40 중량%일 수 있다. 오일류는 마크 출판사(Mark Publishing Co.)에서 간행된 레밍톤에 의한 "Pharmaceutical Sciences" 제 17판 제 403페이지 내지 제 405페이지; 반 노스트란드 레인홀드사(Van Nostrand Reinhold Co.)에서 간행된 반 노스트란드 레인홀드에 의한 "Encyclopedia of Chemistry" 제 4판 제 644페이지 내지 제 645 페이지; 미국 특허 제 4,259,323호 공보에 개시되어 있고, 이들 각 문헌의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합되어 있다.

본 발명의 제형에 배합된 토피라메이트의 양은 일반적으로 치료 지시 및 예를 들면 6시간마다, 12시간마다, 24시간 마다, 48시간 마다 등의 소망의 투여기간에 따라 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 60 중량%이다. 투여될 소망의 약물의 용량에 따라, 1개 이상의 제형이 투여될 수 있다.

토피라메이트의 실제의 투여량은 물론 기타 현재 동시에 투여 중인 약물 또는 처치법뿐만 아니라 대상의 질병의 종류나 경중도 및 특정 상태(예를 들면 대상의 나이, 크기, 적합성, 증상의 정도) 등의 각종 인자에 따라 다양하다. 투약요법은 최적의 치료반응을 제공하도록 조절할 수 있다. 본 명세서에 있어서의 "치료적 유효용량"이란, 투여되는 효과를 일으키는 용량을 의미한다. 보다 구체적으로는, 본 발명의 화합물(들)의 치료적 유효 용량은 바람직하게는 토피라메이트 처치에 반응성인 질환의 증상, 합병증 또는 생화학적 징후를 경감시킨다. 정확한 용량은 당업자라면 공지의 수법(예를 들면, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding; 및 Pickar, 1999, Dosage Calculations)을 이용해서 확인할 수 있다. 치료적 유효 용량은 또한 활성제의 임의의 독성 혹은 유해부작용이 치료적으로 유익한 효과에 의해 임상학적 의미에 있어서 압도되는 것이다. 각 특정 대상에 대해서, 특정 용량 요법이 화합물의 투여를 감시하거나 투여하는 사람의 개별의 필요 및 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 평가 및 조정되어야 하는 것에 주의해야 한다. 본 발명의 제형은 예를 들면 토피라메이트 약 1 ㎎ 내지 약 800 ㎎, 1 ㎎ 내지 약 600 ㎎, 또는 1 ㎎ 내지 약 400 ㎎을 포함할 수 있고, 모든 배합과 그의 부속 조합 및 특정 수치도 여기에 포함된다. 바람직하게는, 본 발명의 제형은 토피라메이트를 약 10 ㎎ 내지 약 300 ㎎, 더욱 바람직하게는 토피라메이트를 약 25 ㎎ 내지 약 200 ㎎ 포함할 것이다.

본 발명의 방법에 의해 치료가능한 질병 혹은 상태는 토피라메이트 처치에 반응하는 질병 또는 상태이면 어느 것이라도 포함한다. 토피라메이트 처치에 반응하는 질병의 예로서는, 간질, II형 당뇨병, 우울증, 조증 및 양극성 장애 등의 기분장애 또는 정동장애, 비만증, 폭식 등의 먹기 장애, 외상후 스트레스 장애, 편두통, 군발성 두통, 뇌기능장애, 금연 및 신경병성 동통을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 특히, 토피라메이트는 간질 등의 발작 및 발작 장애의 치료용의 항경련제로서 승인되어 있다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같이 "대상" 또는 "환자"란 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 임의의 포유동물 환자 또는 대상을 의미한다. 본 발명의 일실시형태에 있어서는, 본 발명의 방법에 따른 처치를 위한 대상 환자를 확인하기 위해, 허용된 선별 방법을 채용해서, 표적 또는 의심되는 질환이나 상태와 관련된 위험인자를 결정하고, 대상에 있어서 현존하는 상태나 질환의 상황을 결정한다. 이들 선별방법은 예를 들면 표적 혹은 의심되는 상태나 질환과 연관될 수 있는 위험 인자를 결정하기 위한 종래의 일련의 정밀 검사를 포함한다. 이들 및 기타 통상의 방법에 의하면 임상의가 본 발명의 방법 및 제제를 이용한 치료가 필요한 환자를 선택할 수 있게 된다.

"치료" 또는 치료하는 것"이란, 증상감소; 완화; 증상을 감소시키거나 환자에게 허용되는 것 이상의 손상, 병상 또는 조건으로 하는 것; 퇴행 또는 저하 속도를 느리게 하는 것; 퇴행의 최종점을 덜 쇠약화시키는 것; 또는 대상의 신체적 혹은 정신적 행복을 향상시키는 것을 포함한 임의의 목적으로 하는 혹은 대상으로 하는 변수의 임의의 성공 지수를 의미한다. 증상의 치료 혹은 향상은 신체적 검사, 신경계 검사 및/또는 정신적 검사의 결과를 포함하는 목적으로 하는 혹은 대상으로 하는 변수에 의거할 수 있다. "치료하는 것" 또는 "토피라메이트 처치에 반응하는 질환 또는 상태의 치료"는 토피라메이트 처치에 반응하는 상태나 질환에 걸리기 쉽지만 그 질병의 증상을 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 대상에 있어서의 증상의 개시를 예방하는 것(예방적 치료), 질환의 증상을 억제하는 것(그의 발달을 늦추거나 정지시키는 것), 질환의 부작용이나 증상을 경감하는 것(완화 치료) 및/또는 질환의 증상을 경감하는 것(회귀 유발)을 포함한다. 따라서, "치료하는 것"이란 본 발명의 삼투 제형을 대상에 투여해서 토피라메이트 처치에 반응하는 질환이나 상태, 예를 들면 간질과 관련된 발작과 관련된 증상이나 상태의 발전을 예방, 지연, 완화, 또는 정지 혹은 억제하는 것을 포함한다. 의료업계의 진료의라면, 환자가 토피라메이트 처치에 반응하는 질환이나 상태를 앓고 있는 지의 여부를 판정하는 표준 방법을 이용하는 방식을 알고 있을 것이다.

"뇌기능 장애"란 노인치매, 알츠하이머형 치매, 기억상실, 기억상실증/기억상실 증후군, 의식장애, 혼수, 집중력 저하, 언어장애, 파킨슨병, 자폐장애, 자폐증, 과다운동 증후군 및 정신분열병 등의 지능 부족을 포함하는 장애를 포함한다. 이 용어의 의미에는, 증후군이 의식장애, 노인치매, 혼수, 집중력 저하 및 언어장애를 포함하는 뇌혈관질환(뇌경색증, 뇌출혈, 뇌동맥경화증, 대뇌 정맥 혈전증, 두부손상 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않음)에 의해 초래되는 장애를 포함한다.

본 명세서에서 이용하는 바와 같이, 용어 "발작"은 단순 부분발작, 복합 부분 발작 및 이차적 전신성 발작을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 부분발작; 소발작("실신발작"이라고도 칭함), 전형적 소발작, 비정형 소발작, 간대성 근경련발작, 긴장 발작, 간헐발작, 전신성 강직-간대성 발작("대발작"이라고도 칭함) 및 무긴장성 발작을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 대발작; 및 소아 간대성 근경련간질 및 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome)과 관련된 발작을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용되는 용어 "신경병성 동통"이란, 신경통, 삼차신경통, 당뇨성 신경병증 및 기타 신경손상, 무해 자극 통증, 지각착오, 지각과민, 환상통증, 환상팔다리통증, 통각과민 및 이명을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용하는 바와 같이, 용어 "정동장애"는 조증상태(예를 들면, 급성 조증), 급성 순환형 조증, 양극성 기분장애 또는 상태(예를 들면, 조울증 양극성 장애), 기분 안정화, 외상후 스트레스 장애, 우울증, 불안장애, 주의력 결핍 장애, 과다활동에 의한 주의력 결핍 장애, 강박 또는 강박반응성 장애, 기면증, 월경전증후군, 만성피로증후군, 계절정동장애, 물질 남용 또는 탐닉, 니코틴 탐닉 또는 갈망 및 비만증 또는 체중증가를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용하는 바와 같이, 용어 "주의력 결핍 장애"(ADD), "과다활동에 의한 주의력 결핍 장애"(ADDH) 및 "주의력결핍/과다활동장애"(AD/HD)는 당업계에 있어서 용인되고 있는 의미에 따라 사용된다. 예를 들면, 문헌 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Ed., American Phychiatric Association, 1997(DSM-IV^{TM}); 및 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed., American Psychiatric Association (1981)(DSM-III^{TM})을 참조할 수 있다.

본 명세서에서 이용하는 바와 같이 그리고 다른 언급이 없는 한, 용어 "우울증"은 기분변화, 강한 슬픈 감정, 절망, 정신기능저하, 집중 손실, 염세적 걱정, 초조 및 자기 비하를 특징으로 하는 질환 또는 상태를 포함한다. 본 발명의 방법에 의해 저감 또는 경감될 수 있는 우울증의 정신적 증상은, 불면증, 식욕부진, 체중손실, 에너지 및 활력 저하 및 비정상 호르몬 일주기성 리듬을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 이용하는 바와 같이 그리고 다른 언급이 없는 한, 용어 "군발성 두통"은 편두통성 신경통, 만성 편두통성 신경통, 에리쓰로프로소팔기아(erythroprosopalgia), 레이더증후군(Raeders syndrome), 접형구개신경통, 섬모성 신경통, 날개관 신경통, 히스타민 두통, 발작적 군발성 두통 및 만성 군발성 두통을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 경구제형은 단독으로 혹은 적어도 1종의 다른 처치 또는 치료제를 수반해서, 예를 들면 항경련제, 정신병 치료제, 항우울제 등을 수반해서 투여할 수 있다. 본 발명의 제형을 지닌 공지의 약물의 "수반투여"란 공지의 약물과 제형 모두가 치료효과를 지닐 때의 이들 약물과 제형의 투여를 의미한다.

토피라메이트는 미국특허 제 4,513,600호, 제 4,513,006호 및 제 5,387,700호 공보에 기재된 방법을 이용해서 제조할 수 있고, 이들 특허공보의 내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다. 토피라메이트는 화학명 2,3:4,5-디-O-이소프로필리덴-β-D-프럭토피라노스 설파메이트를 지닌 설파메이트 치환 단당류이다. 분자식은 $C_{12}H_{21}NO_8S$이다. 본 명세서에서 이용하는 바와 같은 용어 토피라메이트는 3:4,5-디-O-이소프로필리덴-β-D-프럭토피라노스 설파메이트 및 그의 이성질체 및 그 이성질체의 혼합물을 의미한다. 본 명세서에서 이용하는 바와 같이, 용어 토피라메이트는 토피라메이트 약산을 의미한다.

본 발명은 경구 삼투 기구와 함께 사용하기 위한 토피라메이트의 서방성 액체 제제를 제공한다. 액체 제제를 전달하기 위한 경구 삼투 기구 및 이들을 이용하는 방법은 예를 들면 알자 코포레이션 소유의 미국특허 제 6,419,952호; 제 6,174,547호; 제 6,551,613호; 제 5,324,280호; 제 4,111,201호 및 제 6,174,547호 공보에 설명 및 청구된 바와 같이 당업계에 공지되어 있으며, 상기 특허문헌의 내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다. 치료제를 상승하는 방출속도로 전달하기 위한 경구 삼투 기구를 이용하는 방법은 국제특허출원 공개공보 WO 98/06380, WO 98/23263 및 WO 99/62496에서 확인할 수 있고, 이들 특허문헌의 내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

본 발명의 삼투 제형은 2개의 분리 제형, 연질 캡슐형태 및 경질 캡슐형태를 지닐 수 있다. 본 발명에서 사용되는 바와 같이 바람직하게는 그의 최종 형태에 있어서 연질 캡슐은 원피스(one-piece)을 포함한다. 이 원피스형 캡슐은 캡슐 속에 약물 제제를 넣고 있는 봉합형 구조이다. 캡슐은 플레이트법, 회전다이법, 왕복다이법 및 연속법을 포함하는 각종 제법에 의해

제조될 수 있다. 플레이트법의 일례는 다음과 같다. 플레이트법은 1세트의 몰드를 사용한다. 제조된 캡슐판형성용 재료의 가온 시트를 하부 몰드 위에 놓고 그 위에 제제를 붓는다. 상기 캡슐판형성용 재료의 제 2시트를 상기 제제 위에 놓고 상부 몰드를 올려놓는다. 이 몰드세트를 프레스 밑에 놓고, 가열 상태 혹은 열을 가하지 않은 상태에서 압력을 가해서, 캡슐 유닛을 형성한다. 캡슐은 해당 캡슐의 외부로부터 과잉의 약제를 제거하기 위해 용매로 세척하고, 공기건조된 캡슐을 반투과성 벽으로 에워싼다. 회전다이법은 1쌍의 회전 다이와 인젝터 웨지(injector wedge) 사이에 집중되는 캡슐판형성용 재료의 2개의 연속막을 이용한다. 이 방법은 2회의 동일한 작업으로 충전 및 봉합을 행한다. 이 방법에 있어서, 캡슐판 형성용 재료의 시트는 안내롤 위에 공급되고 나서, 웨지 인젝터와 다이롤 사이로 내려간다. 캡슐화될 약제는 중력에 의해 정의 변위펌프 속으로 흘러간다. 이 펌프는 쐐기 인젝터를 통해 제제를 측량하고 다이롤 사이의 시트에 주입한다. 웨지의 바닥은 다이롤의 다이포켓과 일렬로 되어 있는 작은 오리피스를 포함한다. 캡슐은 펌핑된 제제의 압력이 다이포켓속으로 시트를 밀어넣을 때 절반 봉합되고, 이때의 캡슐은 동시에 충전되고 성형 및 기밀 봉합되어 판형성용 재료의 시트로 절단된다. 캡슐의 봉합은 다이롤의 기계적 압력에 의해 그리고 웨지에 의한 판형성용 재료의 시트의 가열에 의해 얻어진다. 제조 후, 약제 충전된 캡슐을 강제 공기의 존재하에 건조하고, 거기에 반투과성 판을 넣는다.

왕복다이법은 1세트의 수직 다이 사이에 2매의 캡슐판형성용 재료 막을 유입시켜 캡슐을 제작한다. 다이가 폐쇄, 개방 및 폐쇄를 수행함에 따라, 필름에 대해서 연속적인 수직 판형성 포켓열이 형성된다. 포켓이 약제로 채워진 후, 포켓이 다이를 통해 이동함에 따라, 이동 중인 막으로부터 약제로 채워진 캡슐이 봉합, 성형 및 절단된다. 반투과성 캡슐판을 그 위에 코팅하여 캡슐을 얻는다. 연속법은 회전 다이를 사용하는 제조시스템으로, 해당 방법은 캡슐용 액체 이외에도 건조분말형태의 활성제를 연질 캡슐 속에 성공적으로 충전시킬 수 있는 부가적인 특징을 지닌다. 연속법의 충전된 캡슐은 반투과성 폴리머 재료로 에워싸서 캡슐을 얻고 있다. 연질 캡슐을 제조하는 방법은 예를 들면 미국 특허 제 4,627,850호 및 미국특허 제 6,419,952호 공보에 개시되어 있으며, 이 특허문헌의 내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

본 발명의 제형은 사출성형기술에 의해 사출성형성 조성물로부터 제조될 수도 있다. 반투과성 벽 속에 사출성형하기 위해 제공되는 사출성형성 조성물은 열가소성 폴리머를 포함하고, 또는 상기 조성물은 열가소성 폴리머와 임의의 사출성형용 성분을 포함한다. 본 발명의 목적에 이용가능한 열가소성 폴리머는 저연화점, 예를 들면 200℃ 이하, 바람직하게는 40 ℃ 내지 180℃의 범위 내를 지닌 폴리머를 포함한다. 상기 폴리머는 바람직하게는 합성수지, 부가중합수지, 예를 들면폴리아마이드류, 디에폭사이드류 및 1차 알칸올아민류로부터 얻어진 수지류, 글리세린 및 프탈산 무수물로부터 얻어진 수지류, 폴리메탄, 폴리비닐수지, 말단위치에 예를 들면 아크릴산, 아크릴산 아마이드 또는 아크릴산 에스테르 등의 유리 또는 에스테르화카복실 또는 카복스아마이드기를 지닌 폴리머수지, 폴리카프로락톤 및 그의 디락티드, 디글리콜라이드, 발레로락톤 및 데카락톤과의 공중합체, 폴리카프롤락톤 및 폴리알킬렌 옥사이드를 포함하는 수지조성물, 그리고 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 옥사이드 등의 폴리알킬렌옥사이드, 폴리(하이드록시프로필메틸셀룰로오스), 폴리(하이드록시에틸메틸셀룰로오스) 및 폴리(하이드록시프로필셀룰로오스) 등의 폴리(셀룰로오스)를 포함하는 수지조성물이다. 막형성용 조성물은 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 폴리비닐알코올, 락토오스 또는 폴리비닐피롤리돈 등의 임의의 막형성 성분을 포함할 수 있다. 사출성형용 폴리머조성물을 형성하기 위한 조성물은 열가소성 폴리머를 100% 함유할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서의 조성물은 열가소성 폴리머 10% 내지 90%, 그리고 다른 폴리머 1% 내지 90%를 포함하고, 이들은 총 100%로 된다. 본 발명은 제 1열가소성 폴리머 1% 내지 98%, 상이한 제 2폴리머 1% 내지 90%, 상이한 제 3폴리머 1% 내지 90%를 포함하고, 이들은 총 100%로 된다. 대표적인 조성물로서는 열가소성 폴리카프로락톤 20% 내지 90% 및 폴리(알킬렌 옥사이드) 10% 내지 80%; 폴리카프로락톤 20% 내지 90% 및 폴리(에틸렌 옥사이드) 10% 내지 60%를 함유하고 모든 성분의 합계는 100%인 조성물; 폴리카프로락톤 10% 내지 97%, 폴리(알킬렌 옥사이드) 10% 내지 97% 및 폴리(에틸렌 글리콜) 1% 내지 97%를 함유하고 모든 성분의 합계는 100%인 조성물; 폴리카프로락톤 20% 내지 90% 및 폴리(하이드록시프로필셀룰로오스) 10% 내지 80%를 함유하고 모든 성분의 합계는 100%인 조성물; 및 폴리카프로락톤 1% 내지 90%, 폴리(에틸렌 옥사이드) 1% 내지 90%, 폴리(하이드록시프로필셀룰로오스) 1% 내지 90% 및 폴리(에틸렌 글리콜) 1% 내지 90%를 함유하고 모든 성분의 합계는 100%인 조성물을 들 수 있다. 표시된 퍼센트는 중량%이다.

본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 막을 제공하기 위한 사출성형용 조성물은 폴리카프로락톤 63 중량%, 폴리에틸렌옥사이드 27 중량% 및 폴리에틸렌 글리콜 10 중량%를 포함하는 조성물을 종래의 혼합기인 Moriyama^{TM} Mixer에서 65℃ 내지 95℃에서 배합하고, 이때, 이하의 첨가 수순, 즉, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리에틸렌글리콜의 순으로 상기 혼합기에 이들 성분으로 첨가한다. 일례에 있어서, 모든 성분은 회전자 속도 10 내지 20rpm에서 135분간 혼합한다. 다음에, 배합물을 펌프속도 10rpm, 스크류속도 22rpm, 80℃ 내지 90℃에서 Baker Perkins Kneader^{TM} 압출기에 공급하고 나서, 10 ℃ 내지 12℃로 냉각하여 균일한 온도에 이르게 한다. 이어서, 냉각된 압출 조성물을 Albe Pelletizer에 공급하여, 250℃에서 5㎜의 길이의 펠릿으로 변환시킨다. 다음에, 이 펠릿을 사출성형기인 Arburg Allrounder^{TM}에 200°F 내지 350°F(93℃ 내지 177℃)에서 공급하여, 용융 폴리머조성물을 가열하고, 액체폴리머조성물을 몰드가 채워질 때까지 고압 고속으로 몰드공동에 강제로 주입하여, 상기 폴리머를 포함하는 조성물을 미리 선택된 형상으로 고형화시킨다. 사출

성형용의 변수는 배럴의 영역 1 내지 영역 5를 통한 밴드 온도 195°F(91℃) 내지 375°F(191℃), 사출성형압력 1818bar, 속도 55㎤/s 및 몰드 온도 75℃로 구성된다. 사출성형용 조성물 및 사출성형 절차는 미국특허 제 5,614,578호 공보에 개시되어 있고, 이 특허문헌의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

또는, 캡슐은 팽창성 층에 의해 힘이 작용하는 하에 변형가능하고 또한 몸체와 캡의 포개지는 부분 사이에서 액체인 활성 약제의 누설을 방지하기 위해 봉합되어 있는 한, 슬립(slip)하는 한 부분("캡")과 덮는 다른 부분("몸체")의 두 부분으로 통상 제조될 수 있다. 상기 두 부분은 유용한 첨가제를 함유할 수 있는 액체인 활성 약제를 함유하는 내부 관내강을 완전히 둘러싸서 캡슐화한다. 상기 두 부분은 몸체가 미리 선택된 제제로 채워진 후 함께 끼워맞춤될 수 있다. 이 조립체는 몸체부위에 캡부를 슬립해서 포개고, 이 몸체와 캡을 봉합함으로써, 활성제의 제제를 완전히 둘러싸서 캡슐화할 수 있게 된다.

연질 캡슐은 전형적으로 경질 캡슐의 벽두께보다 큰 벽두께를 지닌다. 예를 들면, 연질 캡슐은 예를 들면 10 내지 40 mils 정도, 전형적으로 약 20 mils의 벽두께를 지니는 반면, 경질 캡슐은 예를 들면 2 내지 6 mils, 전형적으로는 약 4 mils의 벽두께를 지닌다.

투약 시스템의 일실시형태에 있어서, 연질 캡슐은 하나의 단일 구성일 수 있고, 팽창성 층으로서 비대칭 하이드로액티브 층으로 둘러싸여 있을 수 있다. 팽창성 층은 일반적으로 비대칭일 것이고 출구 오리피스로부터 떨어진 두꺼운 부분을 지닌다. 하이드로액티브 층이 외부 유체를 흡입 및/또는 흡수함에 따라, 캡슐의 벽 및 임의의 장벽층에 대해서 푸쉬 압력을 전개 및 가해서 출구 오리피스를 통해 활성약제를 강제로 나오게 한다. 비대칭 층의 존재는 통로로부터 떨어진 층의 두꺼운 부분이 팽창해서 오리피스를 향해 감에 따라, 약제의 최대 투여량이 제형으로부터 전달되는 것을 확보하는 역할을 한다.

또 다른 구성에 있어서, 팽창성 층은 임의의 장벽층 피복된 캡슐을 전체적으로 둘러싸지 않는 분리된 부분으로 형성될 수도 있다. 팽창성 층은 접촉영역에서 캡슐의 형상을 꼭맞게 하도록 성형된 단일 요소일 수 있다. 팽창성 층은 통상 장벽 피복된 캡슐의 외부면에 상보적인 오목면을 형성하도록 정제화함으로써 제조될 수 있다. 종래의 정제화 프레스에 있어서의 볼록형 펀치 등의 적절한 기구가 팽창성 층에 대해 필요한 상보적인 형상을 제공할 수 있다. 이 경우, 팽창성 층은 코팅으로서 형성되기 보다는 오히려 제립화 및 압출된다. 정제화에 의한 팽창성 층의 형성방법은 예를 들면 미국특허 제 4,915,949호; 제 5,126,142호; 제 5,660,861호; 제 5,633,011호; 제 5,190,765호; 제 5,252,338호; 제 5,620,705호; 제 4,931,285호; 제 5,006,346호; 제 5,024,842호 및 제 5,160,743호 공보에 충분히 공지되어 있고, 이들 특허문헌의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

일부의 실시형태에 있어서, 장벽층은 캡슐 상에 먼저 피복되고, 이어서 이 장벽피복된 캡슐에 정제화된 팽창성 층이 생체적합성 접착제에 의해 부착된다. 적절한 접착로서는, 예를 들면 전분 풀, 수성 젤라틴용액, 수성 젤라틴/글리세린 용액, Duro-Tak 접착제(National Starch and Chemical company) 등의 아크릴레이트-비닐아크릴레이트계 접착제, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스 등의 수용성 친수성 폴리머의 수성 용액을 들 수 있다. 이 중간체 제형은 이어서 반투과성 층으로 피복될 수 있다. 출구 오리피스는 팽창성 층 부분과는 반대쪽의 캡슐의 측면 또는 단부에 형성된다. 팽창성 층은 유체를 흡수함에 따라 팽창하게 될 것이다. 이것은 팽창됨에 따라 반투과성 층에 의해 규제를 받으므로, 장벽피복된 캡슐을 압출시켜 캡슐의 내부로부터 그의 사용환경으로 액체인 활성 제제를 배어나오게 할 것이다.

경질 캡슐은 전형적으로 캡과 몸체의 두 부분으로 구성되고, 이들은 보다 큰 몸체가 미리 선택된 제제로 채워진 후 함께 끼워맞춤된다. 이것은 캡부분을 몸체부분 위에 슬립시키거나 포갬으로써, 유용한 약제를 완전히 둘러싸 캡슐화함으로써 수행될 수 있다. 경질 캡슐은 예를 들면 캡슐판형성용 재료의 용액을 수용하고 있는 탱크속에 스테인레스 스틸제 몰드를 침지해서 해당 몰드를 상기 재료로 피복시킴으로써 제작될 수 있다. 다음에, 몰드를 들어올려, 냉각시키고 현재의 공기 중에서 건조시킨다. 캡슐은 몰드로부터 빼내고 다듬어 내부 관내강을 지닌 판부재를 얻는다. 약제 수용 몸체를 포개지도록 덮는 결합형 캡도 마찬가지 방법으로 제조된다. 다음에, 폐쇄되고 채워진 캡슐을 반투과성 판으로 포위시킬 수 있다. 반투과성 판은 캡슐부분 앞 뒤에 해당 캡슐부분에 적용되어 최종 캡슐 속에 연결된다. 다른 실시형태에 있어서, 경질 캡슐은 약제를 채운 후 위에 씌워진 캡과 몸체를 함께 연결해서 고정을 허용하는 그들의 개방 단부 근방에 합체된 연결고리를 지닌 각 부분으로 제조될 수 있다. 본 실시형태에 있어서, 1쌍의 합체된 연결고리는 캡부와 몸체부로 형성되고, 이들 고리는 캡슐을 함께 고정해서 유지하기 위한 고정수단을 제공한다. 캡슐은 수동으로 약제를 충전시킬 수 있고, 또는 이들은 약제를 기계로 충전시킬 수도 있다. 최종 제조에 있어서, 경질 캡슐은 체액을 투과시키는 한편 유용한 약제는 실제로 투과시키지 않는 반투과성 판으로 캡슐화되어 있다. 이 경질 캡 제형을 형성하는 방법은 예를 들면 미국특허 제 6,174,547호, 제 6,596,314호, 제 6,419,952호 및 제 6,174,547호에 기재되어 있고, 이들 특허문헌의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

경질 캡슐 및 연질 캡슐은 예를 들면 젤라틴; 점도가 15 내지 30 밀리포아즈이고 블룸 강도(bloom strength)가 150 g인 젤라틴; 블룸 값이 160 내지 250인 젤라틴; 젤라틴, 글리세린, 물 및 이산화 티탄을 포함하는 조성물; 젤라틴, 에리트로신, 산화철 및 이산화티탄을 포함하는 조성물; 젤라틴, 글리세린, 소르비톨, 소르브산 칼륨 및 이산화티탄을 포함하는 조성물; 젤라틴, 아카시아 글리세린 및 물을 포함하는 조성물 등을 포함할 수 있다. 캡슐 벽 형성에 유용한 재료는 미국특허 제 4,627,850호 및 제 4,663,148호 공보에 개시되어 있고, 이들 특허문헌의 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다. 또는 캡슐은 젤라틴 이외의 재료로 제조될 수 있다(예를 들면, BioProgres plc. 참조).

캡슐은 전형적으로 예를 들면 약 3 내지 약 22 minim(1 minim은 0.0616 ㎖와 동일함)의 크기와, 타원형, 오블롱(obling) 등의 형상으로 제공될 수 있다. 이들은 (000), (00), (0), (1), (2), (3), (4) 및 (5)로 통상 지칭되는 표준 형상 및 각종 표준 크기로 제공될 수 있다. 가장 큰 수는 가장 작은 크기에 상당한다. 표준형이 아닌 형상도 이용될 수 있다. 연질 캡슐 또는 경질 캡슐의 어느 경우에도, 특정 용도를 위해 필요하다면 통상적이지 않은 형상과 크기가 제공될 수 있다.

본 발명의 삼투 기구는 외부 생체액의 투과를 허용하고 약제의 투과는 실질적으로 허용하지 않는 반투과성 벽을 포함한다. 상기 벽을 형성하는 데 이용되는 선택적 투과형 조성물은 본질적으로 비침식성이며 이들은 삼투 시스템의 수명 동안 생체액에 불용성이다. 반투과성 벽은 호스트, 약제, 오스모폴리머, 오스모겐트(osmogent) 등에 악영향을 주지 않는 조성물을 포함한다. 대표적인 반투과성 벽형성용 폴리머는 반투과성 호모폴리머, 반투과성 코폴리머 등을 포함한다. 현재 바람직한 일실시형태에 있어서, 상기 조성물은 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르 및 셀룰로오스 에스테르-에테르를 포함할 수 있다. 셀룰로오스 폴리머는, 전형적으로 그들의 무수글루코스단위 상에 0 초과 3 이하의 치환도 "D.S"를 지닌다. 치환도는 치환기로 대체되거나 또는 다른 기로 변환되는 무수글루코스 단위 상에 원래 존재하는 수산기의 평균 개수를 의미한다. 무수글루코스 단위는 아실기, 알카노일기, 아케노일기, 아로일기, 알킬기, 알콕시기, 할로겐, 카보알킬기, 알킬카바메이트, 알킬카보네이트, 알킬설포네이트, 알킬설파메이트, 반투과성 폴리머 형성기 등으로 부분적으로 혹은 완전히 치환될 수 있다. 반투과성 조성물은 전형적으로 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 모노-, 디- 및 트리-알카닐레이트, 모노-, 디- 및 트리-알케닐레이트, 모노-, 디- 및 트리아로일레이트 등을 포함한다. 그 폴리머의 예로서는, 예를 들면 D.S 1.8 내지 2.3이고 아세틸함유량이 32 내지 39.9%인 셀룰로오스 아세테이트; D.S 1 내지 2이고 아세틸함유량이 21 내지 35%인 셀룰로오스 디아세테이트, D.S 2 내지 3이고 아세틸함유량이 34 내지 44.8%인 셀룰로오스 트리아세테이트 등을 포함한다. 더욱 구체적인 셀룰로오스 폴리머는 D.S 1.8이고 프로피오닐 함유량이 38.5%인 셀룰로오스 프로피오네이트; 아세틸함유량이 1.5 내지 7%이고 아세틸함유량이 39 내지 42%인 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트; 아세틸함유량이 2.5 내지 3%, 평균프로피오닐함유량이 39.2 내지 45%, 그리고 수산기 함유량이 2.8 내지 5.4%인 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트; D.S 1.8, 아세틸 함유량 13 내지 15% 및 부틸함유량 34 내지 39%인 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트; 아세틸 함유량 2 내지 29%, 부티릴 함유량 17 내지 53% 및 수산기 함유량 0.5 내지 4.7%인 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트; 셀룰로오스 트리발레레이트, 셀룰로오스 트리라메이트, 셀룰로오스 트리팔미테이트, 셀룰로오스 트리옥타노에이트 및 셀룰로오스 트리프로피오네이트 등의 D.S가 2.6 내지 3인 셀룰로오스 트리아실레이트류; 셀룰로오스 디숙시네이트, 셀룰로오스 디팔미테이트, 셀룰로오스 디옥타노에이트, 셀룰로오스 디카프릴레이트 등의 D.S가 2.2 내지 2.6인 셀룰로오스 디에스테르류; 셀룰로오스 아세테이트 발레레이트, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 옥타노에이트, 셀룰로오스 발레레이트 팔미테이트, 셀룰로오스 아세테이트 헵타노에이트 등의 혼합 셀룰로오스 에스테르를 들 수 있다. 반투과성 폴리머는 미국특허 제 4,077,407호 공보에 공지되어 있고, 이들은 또한 미국의 뉴욕주에 소재한 인터사이언스 퍼블리셔 주에서 간행된 문헌 "Encyclpedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, pages 325 ~354, 1964"에 개시된 절차에 의해 합성될 수 있고, 이들 문헌의 개시내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다. 반투과성 벽 형성용의 부가의 반투과성 폴리머로서는, 예를 들면, 셀룰로오스 아세트알데하이드 디메틸 아세테이트; 셀룰로오스 아세테이트 에틸카바메이트; 셀룰로오스 아세테이트 메틸카바메이트; 셀룰로오스 디메틸아미노아세테이트; 반투과성 폴리아마이드; 반투과성 폴리우레탄; 반투과성 설폰화 폴리스티렌; 미국특허 제 3,173,876호, 제 3,276,586호, 제 3,541,005호, 제 3,541,006호 및 제 3,546,142호(이들 특허문헌의 개시내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합됨)에 개시된 바와 같은 폴리아니온과 폴리카티온의 공침에 의해 형성된 가교된 선택적 반투과성 폴리머; 미국특허 제 3,133,132호 공보에 개시된 반투과성 폴리머(이 특허문헌에 개시된 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합됨); 반투과성 스티렌 유도체; 반투과성 폴리(나트륨 스티렌설포네이트); 반투과성 폴리(비닐벤질트리메틸암모늄 클로라이드); 반투과성 벽에 걸쳐 정압 또는 삼투압 차가 있는 분위기에 따라서 표현된 유체 투과율이 10^{-5} 내지 10^{-2}(cc.mil/㎠·hr·atm)로 표시되는 반투과성 폴리머를 들 수 있다. 상기 폴리머는 미국특허 제 3,845,770호, 제 3,916,899호 및 제 4,160,020호 공보; 오하이오주의 크리브랜드시에 소재한 CRC Press사에서 1971년 간행된 Scott, J. R. 및 Roff, W. J.에 의한 "Handbook of Common Polymers"에 공지되어 있으며, 이들 문헌의 개시내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

반투과성 벽은 유동량 조정제를 더 포함할 수 있다. 유동량 조정제는 상기 벽을 통한 유체의 투과율이나 유동량을 조절할 때 돕기 위해 첨가되는 화합물이다. 유동량 조정제는 유동량 증강제 또는 감소제일 수 있다. 상기 유동량 조정제는 액체 유동량을 증가시키거나 감소시키기 위해 미리 선택될 수 있다. 물과 같은 유체에 대한 침투성의 현저한 증가를 나타내는 제제는 주로 친수성인 경우가 있는 반면, 물과 같은 유체에 대한 침투성의 현저한 감소를 나타내는 제제는 주로 소수성이다. 배합할 때의 상기 벽 중의 조정제의 양은 일반적으로 약 0.01 중량% 내지 20 중량% 이상이다. 유동량을 증가시키는 일실시형태에 있어서의 유동량 조정제는 예를 들면 다가 알코올, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌디올, 알킬렌 글리콜의 폴리에스테르 등을 들 수 있다. 전형적인 유동량 증강제는 폴리에틸렌 글리콜 300, 400, 600, 1500, 4000, 6000, 폴리(에틸렌 글리콜-코-프로필렌 글리콜) 등, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리부틸렌 글리콜 및 폴리아밀렌 글리콜 등의 저분자량 글리콜; 폴리(1,3-프로판디올), 폴리(1,4-부탄디올), 폴리(1,6-헥산디올) 등의 폴리알킬렌디올류; 1,3-부틸렌 글리콜, 1,4-펜타메틸렌 글리콜, 1,4-헥사메틸렌 글리콜 등의 지방족 디올류; 글리세린, 1,2,3-부탄트리올, 1,2,4-헥산트리올, 1,3,6-헥산트리올 등의 알킬렌 트리올; 에틸렌 글리콜 디프로피오네이트, 에틸렌 글리콜 부티레이트, 부틸렌 글루콜 디프로피오네이트, 글리세롤 아세테이트 에스테르 등의 에스테르류 등을 포함한다. 대표적인 유동량 감소제는 예를 들면 디에틸 프탈레이트, 디메톡시에틸 프탈레이트, 디메틸 프탈레이트 및 [디(2-에틸헥실)프탈레이트] 등의 알킬 또는 알콕시 또는 알킬과 알콕시 양쪽 모두에 의해 치환된 프탈레이트류, 트리페닐 프탈레이트 및 부틸벤질 프탈레이트 등의 아릴프탈레이트류; 황산칼슘, 황산 바륨, 인산칼슘 등의 불용성 염; 산화티탄 등의 불용성 산화물; 폴리스티렌, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리카보네이트 및 폴리설폰 등의 분말, 과립 등 형태의 폴리머; 장쇄 알킬기로 에스테르화된 규연산 에스테르 등의 에스테르류; 셀룰로오스계 벽형성용 재료와 상용성인 수지류 등을 포함한다. 벽에 대해 가요성 및 신장성을 부여하고, 덜 무르지 않은 벽을 형성하고, 또한 인열강도를 부여하기 위해 반투과성 벽을 형성하는 데 이용될 수 있는 기타 재료로서는, 예를 들면 디벤질 프탈레이트, 디헥실 프탈레이트, 부틸 옥틸 프탈레이트, 탄소수 6 내지 11개의 직쇄형 프탈레이트, 디이소노닐 프탈레이트, 디-이소데실 프탈레이트 등의 프탈레이트계 가소제를 들 수 있다. 상기 가소제는 트리아세틴, 디옥틸 아젤레이트, 에폭시화 탈레이트, 트리-이소옥틸 트리멜리테이트, 트리-이소노닐 트리멜리테이트, 슈크로오스 아세테이트 이소부티레이트, 에폭시화 콩기름 등의 비프탈레이트계를 포함한다. 배합할 경우의 벽 중의 가소제의 양은 약 0.01 중량% 내지 20 중량% 이상이다.

반투과성 벽은 복수의 층을 수용하는 구획부를 둘러싸서 형성하며, 상기 복수의 층 중의 하나는 일부의 실시형태에 있어서 삼투제를 함유할 수 있는 팽창성 층이다. 상기 팽창성 층은 일실시형태에 있어서 위액에 존재하는 것과 같은 물의 존재하에 팽윤되는 하이드로액티브 조성물을 포함한다. 이것은 통상 사용환경에 존재하는 외부 유체에 대해서 반투과성 층을 통해 삼투압 구배(기울기)를 발현하는 삼투 용질을 포함하는 삼투조성물을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 하이드로액티브 층은 외부 반투과성 벽을 통해 상기 층으로 유체를 흡입 및/또는 흡수하는 하이드로겔을 포함한다. 반투과성 벽은 비독성이다. 이것은 작동 중에 그의 물리적 및 화학적 일체성을 유지하고, 본질적으로 팽창성 층과의 상호작용이 없다.

바람직한 일실시형태에 있어서의 팽창성 층은 오스모폴리머로도 알려져 있는 친수성 폴리머를 포함하는 하이드로액티브 층을 포함한다. 오스모폴리머는 유체흡수성을 발현한다. 오스모폴리머는 팽창성의 친수성 폴리머이고, 이 오스모폴리머는 물 및 수성 체액과 상호작용하여, 평형상태로 팽윤 혹은 팽창된다. 오스모폴리머는 물 및 체액 중에서 팽윤되고, 그 폴리머 구조 내에 흡수된 유체의 상당부분을 유지하는 능력을 발현한다. 오스모폴리머는 매우 높은 정도로 팽윤 혹은 팽창하며, 통상 2 내지 50배의 체적증가를 나타낸다. 오스모폴리머는 비가교 또는 가교될 수 있다. 팽윤성의 친수성 폴리머는 일실시형태에 있어서 약간 가교되며, 이러한 가교는 공유 또는 이온결합에 의해 형성되며 또는 팽윤후 결정성 영역을 잔류시킬 수 있다. 오스모폴리머는 식물, 동물 또는 합성물에서 유래될 수 있다.

오스모폴리머는 친수성 폴리머이다. 본 목적에 적합한 친수성 폴리머는 분자량이 30,000 내지 5,000,000인 폴리(하이드록시-알킬 메타크릴레이트); 분자량이 10,000 내지 360,000인 폴리(비닐피롤리돈); 음이온 및 양이온 하이드로겔; 고분자량 전해질 착물; 글리옥살, 포름알데하이드 또는 글루타르알데하이드와 가교된 아세테이트 잔량이 낮고 중합도가 200 내지 30,000인 폴리(비닐알코올); 메틸셀룰로오스, 가교한천 및 카복시메틸 셀룰로오스의 혼합물; 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스와 카복시메틸셀룰로오스 나트륨과의 혼합물; 하이드록시프로필 에틸셀룰로오스와 카복시메틸셀룰로오스 나트륨과의 혼합물; 카복시메틸셀룰로오스와 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨과의 혼합물; 카복시메틸셀룰로오스 칼륨; 공중합체 당 무수 말산의 몰에 대해서 포화 가교제 0.001 내지 약 0.5몰로 가교된 스티렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 이소부틸렌과 무수 말산과의 미세분리된 공중합체의 분산액으로부터 형성된 수불용성의 수팽윤성 공중합체; N-비닐락탐류의 수팽윤성 폴리머; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 겔; 카로브 검(carob gum); 폴리아크릴 겔; 폴리에스테르 겔; 폴리우리아 겔; 폴리에테르 겔; 폴리아마이드 겔; 폴리셀룰로오스 겔; 폴리검 겔; 물을 흡입 및 흡수해서 유리질 하이드로겔을 침투하여 그의 유리온도를 낮추는 초기에 건조한 하이드로겔 등을 들 수 있다.

대표적인 기타 오스모폴리머는 Carbopol™ 산성 카복시폴리머, 카복시폴리메틸렌으로도 알려진 폴리알릴 슈크로오스와 가교된 아크릴산의 폴리머 및 분자량 250,000 내지 4,000,000을 지닌 카복시비닐폴리머; Cyanamer™ 폴리아크릴아마이드류; 가교된 수팽윤성 인덴말레산무수물 폴리머; 분자량 80,000 내지 200,000인 Good-rite™ 폴리아크릴산; 분자량 100,000 내지 5,000,000 이상인 Polyox™ 폴리에틸렌 옥사이드 폴리머; 전분 그래프트 공중합체; 디에스테르 가교된 폴리글루란 등의 축합 글루코오스 단위로 이루어진 Aqua-Keeps™ 아크릴레이트 폴리머 다당류 등의 하이드로겔을 형성하는 폴리머를 포함할 수 있다. 하이드로겔을 형성하는 대표적인 폴리머는 미국특허 제 3,865,108호 공보; 미국특허 제 4,002,173호 공보; 미국특허 제4,207,893호 공보; 및 미국 오하이오주의 클리브랜드시에 소재한 Chemical Rubber Co. 사에서 간행된 Scott 및 Roff에 의한 "Handbook of Common Polymers"에 공지되어 있으며, 이들 문헌의 개시내용은 각각 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다. 하이드로액티브 층을 포함하는 오스모폴리머의 양은 약 5% 내지 100%일 수 있다.

다른 제조에 있어서의 팽창성 층은 외부 유체에 대해서 반투과성 벽을 거쳐 삼투압 구배를 발현하는 무기 및 유기 화합물을 포함하는 삼투 유효 화합물을 포함할 수 있다. 삼투 유효화합물은, 오스모폴리머에서처럼, 삼투계에 유체를 흡수시킴으로써 내벽, 즉, 일부 실시형태에 있어서는 장벽층 및/또는 제형으로부터 활성제를 푸시하기 위한 연질 혹은 경질 캡슐의 벽에 대해서 유체를 푸시하는 데 이용된다. 삼투 유효 화합물은 삼투 유효 용질 또는 오스마겐트로서도 공지되어 있다. 사용가능한 삼투 유효 용질은 황산 마그네슘, 염화 마그네슘, 황산 칼륨, 황산 나트륨, 황산 리튬, 포타슘 애시트 포스페이트, 만니톨, 우레아, 이노시톨, 숙신산 마그네슘, 타르타르산, 라피노오스, 슈크로오스, 글루코오스, 락토오스, 소르비톨 및 이들의 혼합물 등의 탄수화물을 포함한다. 오스마겐트의 양은 층의 중량의 약 5% 내지 100%일 수 있다. 팽창성 층은 임의로 오스모폴리머 및 오스마겐트를 포함하며, 이때의 오스모폴리머와 오스마겐트의 총량은 100%이다. 삼투 유효 용질은 미국특허 제 4,783,337호 공보에 개시되어 있는 바와 같이 종래기술에 공지되어 있으며, 상기 특허문헌에 개시된 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다.

임의의 실시형태에 있어서, 제형은 또한 장벽층을 포함할 수 있다. 임의의 실시형태에 있어서의 장벽층은 팽창성 층에 가해진 압력에 의해 변형가능하며, 활성제제의 전달 동안, 팽창성 층, 액체 활성제제 및 그의 사용환경에 존재할 수 있는 유체 및 물질을 투과시키지 않는다(또는 투과시키기 어렵다). 활성제제의 전달속도가 유해하게 작용되지 않는다면 장벽층의 임의의 투과도는 허용가능하다. 그러나, 장벽층은 활성제의 전달기간 동안 사용환경 및 제형 중의 유체 및 물질을 해당 장벽층을 통해 완전히 전달하지 않는 것이 바람직하다. 장벽층은 캡슐의 압축에 의해 액체인 활성제제를 출구 오리피스로부터 강제로 밀어내도록 팽창성 층에 가해진 압력하에 변형가능하다. 일부의 실시형태에 있어서, 장벽층은 출구 오리피스가 형성되어 있는 영역에 있어서의 팽창성 층과 반투과성 층 사이에 시일(seal)을 형성할 정도로 변형가능할 것이다. 이 방법에 있어서, 장벽층은 드릴작업 등에 의해 출구 오리피스가 형성 중인 경우, 또는 초기의 동작 단계 동안, 팽창성 층과 반투과성 층의 초기에 노출된 영역을 실링하도록 제한된 정도로 변형되거나 유동적일 것이다. 실링되면, 팽창성 층 속으로의 액체침투용의 통로는 단지 반투과성 벽을 통하게 되며, 출구 오리피스를 통해서 팽창성 층 속으로 유체가 역류하는 일은 없다.

장벽층을 형성하는 적절한 재료로서는, 예를 들면 폴리에틸렌, 폴리스티렌, 에틸렌-아세트산 비닐 공중합체, 폴리카프로락톤 및 Hytrel™ 폴리에스테르 엘라스토머(Du Pont), 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 유사라텍스(예를 들면, 미국특허 제 5,024,842호 공보에 기재되어 있음), 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 에틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 유사락텍스(미국 펜실베니아주의 웨스트포인트시에 소재한 10 Colorcon 사에서 공급되는 Surelease™, 또는 미국 펜실베니아주의 필라델피아시에 소재한 FMC Corporation사에서 공급되는 Aquacoat™), 니트로셀룰로오스, 폴리아세트산, 폴리글리콜산, 폴리락티드 글리콜라이드 공중합체, 콜라겐, 폴리비닐알코올, 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌 비닐아세테이트, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부타디엔 스티렌, 폴리이소부틸렌, 폴리이소부틸렌 이소프렌 공중합체, 폴리염화비닐, 폴리염화비닐리덴-염화비닐 공중합체, 아크릴산과 메타크릴산 에스테르의 공중합체, 메틸메타크릴레이트와 에틸아크릴레이트의 공중합체, 아크릴레이트 에스테르의 라텍스(독일의 다름쉬타아트에 소재한 RohmPharma사에서 공급되는 Eudragit™), 폴리프로필렌, 프로필렌 옥사이드와 에틸렌옥사이드의 공중합체, 프로필렌 옥사이드 에틸렌옥사이드 블록 공중합체류, 에틸렌비닐 알코올 공중합체, 폴리설폰, 에틸렌 비닐알코올 공중합체, 폴리크실릴렌류, 폴리알콕시실란류, 폴리디메틸실록산, 폴리에틸렌 글리콜-실리콘 엘라스토머류, 전자기조사가교 아크릴류, 실리콘류 또는 폴리에스테르류, 열가교 아크릴류, 실리콘류 또는 폴리에스테르류, 부타디엔-스티렌 고무 및 상기 열거한 것의 배합물을 들 수 있다.

바람직한 물질은 셀룰로오스 아세테이트, 아크릴산과 메타크릴산 에스테르와의 공중합체, 메틸메타크릴레이트와 에틸아크릴레이트와의 공중합체 및 아크릴레이트 에스테르의 라텍스를 포함할 수 있다. 바람직한 공중합체로서는, 상품명 EUDRAGIT E로 판매중인 폴리(부틸메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 1:2:1, 150,000; 상품명 EUDRAGIT NE 30 D로 판매중인 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트) 2:1, 800,000; 상품명 EUDRAGIT L로 판매중인 폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트) 1:1, 135,000; 상품명 EUDRAGIT L로 판매중인 폴리(메타크릴산, 에틸아크릴레이트) 1:1, 250,000; 상품명 EUDRAGIT S로 판매중인 폴리(메타크릴산, 메틸메타크릴레이트) 1:2, 135,000; 상품명 EUDRAGIT RL로 판매중인 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드) 1:2:0.2, 150,000; 상품명 EUDRAGIT RS로 판매중인 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드) 1:2:0.1, 150,000을 들 수 있다. 각 경우에 있어서, 비 x:y:z는 모노머 단위의 몰비율을 나타내고, 마지막 숫자는 폴리머의 수평균분자량이다. Eudragit NE 등의 에틸아크릴레이트 메틸메타크릴레이트 공중합체 및 아세틸 트리부틸 시트레이트 등의 가소제를 함유하는 셀룰로오스 아세테이트가 특히 바람직하다.

장벽층으로서 이용되는 상기 물질은 가소제와 배합되어, 팽창성 층에 의해 가해진 힘이 장벽층에 의해 형성된 구획부를 붕괴시켜 액체인 활성 제제를 분배시키도록 적절하게 변형가능한 장벽층을 만들 수 있다. 전형적인 가소제의 예로서는, 다가 알코올류, 트리아세틴, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 아세테이트 에스테르류, 글리세롤 트리아세테이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 글리세라이드, 아세틸화 모노글리세라이드, 오일류, 광유, 피마자유 등이 있다. 가소제는 상기 물질의 중량에 의거해서 10 내지 50 중량%의 양으로 상기 물질에 배합될 수 있다.

장벽층, 팽창성 층 및 반투과성 벽을 형성하는 각종 층은, 미국특허 제 5,324,280호 공보에 기재된 바와 같은 종래의 코팅 방법에 의해 도포될 수 있고, 이 특허문헌에 개시된 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다. 장벽층, 팽창성 층 및 반투과성 벽은 편의상 단일층으로서 예시되어 설명되어 있지만, 이들 각 층은 수개의 층의 복합체일 수 있다. 예를 들면, 특정 용도에 대해서 원한다면, 장벽층의 침투성 특징을 지닌 제 2층의 코팅을 용이하게 하는 재료의 제 1층으로 캡슐을 코팅해도 된다. 그 예로서, 제 1층 및 제 2층은 장벽층을 포함한다. 반투과성 벽 및 팽창성 층에도 마찬가지의 배려가 적용가능하다.

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "오리피스" 또는 "출구 오리피스"는 제형으로부터 활성제를 방출하는 데 적합한 수단을 의미한다. 상기 표현은 개구, 구멍(hole), 뚫린 구멍(bore), 다공성 요소, 다공성 오버레이(overlay), 다공성 삽입구, 중공 섬유, 모세관, 미세다공성 삽입구, 미세다공성 오버레이 등을 포함한다. 출구 오리피스는 기계적 천공, 레이저 천공, 부식성 요소에 의한 침식, 추출, 용해, 파열 또는 복합체 벽으로부터의 통로의 침출 등에 의해 형성될 수 있다. 출구 오리피스는 미국특허 제 4,200,098호 공보에 개시된 바와 같이 벽 또는 층으로부터 소르비톨, 락토오스 등을 침출시킴으로써 형성된 구멍일 수 있고, 상기 특허문헌에 개시된 내용은 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합된다. 이 특허문헌은 셀룰로오스 아세테이트로부터 소르비톨 등과 같이 벽으로부터 물질을 용해, 추출 또는 침출시킴으로써 형성된 크기가 제어된 다공도를 지닌 구멍을 개시하고 있다. 바람직한 레이저 천공의 형태는 복합체 벽으로부터 물질을 소정의 깊이로 증가하는 방식으로 제거해서 출구 오리피스를 형성하는 펄스 레이저를 이용하는 것이다.

약제학적 조성물은 일반적으로 미국 식약청의 모든 GMP(Good Manufacturing Practice) 규약을 충분히 준수하여 무균성의 실질적으로 등장액으로서 조제된다.

본 발명의 삼투 기구는 임의로 1개 이상의 약물층을 포함할 수 있다. 다층의 약물층을 지닌 삼투 기구에 있어서, 층 간의 약물농도 구배는 연장된 기간 동안 상승하는 약물방출속도를 얻기에 용이하다. 예를 들면, 본 발명의 일실시형태에 있어서, 삼투 제형은 제 1약물층 및 제 2약물층을 포함하며, 제 1층 내에 함유된 약물의 농도는 제 2층 내에 함유된 약물의 농도보다 크며, 팽창성 층은 제 2층 내에 포함되어 있다. 제형의 코어로부터 바깥쪽으로 순차 제 1약물층, 제 2약물층 및 제 3약물층이 배치되어 있다. 제형 성분과 협동을 통한 작용에 있어서, 토피라메이트는 연장된 기간에 걸쳐 상승되는 방출속도가 얻어지도록 제 2토피라메이트층으로부터, 이어서 제 1토피라메이트층으로부터 연속적으로 서방성의 제어된 방식으로 방출된다.

본 발명으로부터의 방출은 예를 들면 24시간에 걸친 유효 치료를 제공할 수 있다. 본 발명의 제형은 제형의 조성에 따라 균일한 0차 또는 균일한 상승속도로 코어로부터 토피라메이트를 방출할 수 있다.

본 발명의 제형은 본 명세서에 기재된 바와 같은 표준 방출 속도분석에 있어서 결정된 균일한 방출속도로 약물이 방출될 경우 연장된 시간을 포함하는 연속적인 기간에 걸쳐 약물의 서방성 방출을 발휘한다. 본 방법에 의하면 장기간에 걸친 치료처방에 따라 다양한 방출속도로 화합물을 방출하는 데 적합한 제형이 실현된다.

전술한 본 발명은 이해를 명확하게 할 목적으로 예를 통해 상세히 설명하였지만, 당업자라면 변경과 수정이 본 명세서에 개시된 내용에 의해 용이하며 또한 제한을 위한 것이 아니라 예시의 목적으로 제시된 첨부된 청구범위의 범주 내에서 과도한 실험 없이도 실행가능함을 명백하다.

상기 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은 각각 개별적으로 표시된 것처럼 동일한 정도로 모든 목적을 위해 전체로서 참조로 본 명세서에 병합되는 것으로 한다.

각 인용된 범위는 그에 포함된 특정 수치뿐만 아니라 모든 조합과 종속 조합도 포함한다.

실시예

실시예 1

경질 캡 경구 삼투기구 시스템은 G.I.관에 있어서 유익한 토피라메이트를 분배하기 위해 제조되었다. 먼저, FBG(Glatt fluid bed granulator)에 의해 삼투층 제제를 과립화하였다. 21-메쉬 스크린을 지닌 Quardo mill을 이용해서 최대로 설정된 속도로 하나의 건조 성분-NaCl을 크기조절/분류하였다. 이하의 건조 성분, 즉 NaCMC 58.75%, 크기조절/분류한 NaCl 30%, HPMC E-5 5.0% 및 적색 산화제2철 1.0%를 제립기 볼(bowl)에 가하였다. 상기 성분들을 볼 속에서 배합하였다. 별도의 용기에 있어서, 정제수중 HPC EF 5.0%를 용해시켜 과립화 용액을 제조하였다. 얻어진 과립화 용액을 해당 용액 전체가 도포되어 유동상 분말이 과립으로 될 때까지 상기 유동상 분말 상에 분무하였다. 얻어진 과립에 스테아르산 마그네슘 0.25%를 배합하였다.

두번째로, 삼투층 과립 및 콜리돈(Kollidone) SR을 정제화 프레스기 또는 Carver 프레스로 2층 정제로 압축하였다. 삼투층 과립 270 ㎎을 0.7 ㎝ 펀치(하부 펀치: 변형 볼, 상부 펀치: 변형)에 가하고, 다져서 굳히고 나서, 콜리돈 SR 80㎎을 첨가해서 약 1 미터톤(metric ton)의 힘 적용하에 최종적으로 압축해서 삼투/장벽 2층 정제로 하였다.

세번째로, 기계식 교반기를 이용해서 크레모포(Cremophor) EL 30% 및 PEG 400 30%에 토피라메이트 40%를 용해시켰다.

다음에, HMPC 경질 캡슐(투명, 크기 0)을 먼저 2개의 분절(몸체 및 캡)로 분리하였다. 캡슐의 몸체에 약물층 조성물(500 ㎎)을 채우고 나서, 그 채워진 캡슐 몸체에 상기 삼투/장벽 정제를 놓았다.

이어서, 셀룰로오스 아세테이트 398-10 80% 및 플루로닉(Pluronic) F-68 20%를 포함하는 막 조성물을 코팅용액 중 고형분 4%를 지닌 아세톤에 용해시켰다. 이 용액을 12" 프로이트 하이코터(Freud Hi-coater)에 있어서의 프리코팅 조립체상에 분사하였다. 상기 조립체를 속도조절막 50 내지 100 ㎎으로 피복하였다.

막의 피복 후, 상기 시스템을 블루오븐(Blue oven)에서 30℃에서 하룻밤 건조시켰다. 기계식 드릴을 이용해서 상기 약물층 쪽에 0.5 ㎜의 오리피스를 천공 깊이를 제어하면서 천공하였다. 각 시스템은 토피라메이트 200 ㎎을 포함하였다. 막의 중량을 조절함으로써, 시스템의 방출기간을 조절할 수 있었다.

실시예 2

이하의 시스템을 제공하기 위해 본 실시예에서는 실시예 1의 절차를 반복하였다. 삼투/장벽 2층 정제 및 속도조절막의 조성은 실시예 1과 마찬가지였다. 하지만, 약물층 조성은 토피라메이트 60 중량%, 크레모포 EL 20 중량% 및 PEG 400 20 중량%를 포함하였다. 시스템의 용량은 300 ㎎이었다.

실시예 3

본 발명의 경구 제형의 이하의 용량 범위 및 약물농도는 단지 예에 불과하며, 용해도 연구결과에 의거해서 제안된 것이다.

[표 1] 경질 캡 제형

			%TPM(g/g) 0.1	%TPM(g/g) 5	%TPM(g/g) 16	%TPM(g/g) 40

캡슐 크기	용량(㎖)	용량(g)	투여량(㎎)	투여량(㎎)	투여량(㎎)	투여량(㎎)
000	1.37	0.99	0.99	49.32	157.82	394.56
00	0.91	0.66	0.66	32.76	104.83	262.08
0el	0.78	0.56	0.56	28.08	89.86	224.64
0	0.68	0.49	0.49	24.48	78.34	195.84
1	0.50	0.36	0.36	18.00	57.60	144.00
2	0.37	0.27	0.27	13.32	42.62	106.56
3	0.30	0.22	0.22	10.80	34.56	86.40
4	0.21	0.15	0.15	7.56	24.19	60.48
5	0.10	0.07	0.07	3.60	11.52	28.80

2] 연질 캡 제형

			%TPM(g/g) 0.1	%TPM(g/g) 5	%TPM(g/g) 16	%TPM(g/g) 40
캡슐 크기	용량(㎖)	용량(g)	투여량(㎎)	투여량(㎎)	투여량(㎎)	투여량(㎎)
16	1.22	0.88	0.88	43.92	140.54	351.36
14	1.08	0.78	0.78	38.88	124.42	311.04
12	0.89	0.64	0.64	32.04	102.53	256.32
10	0.76	0.55	0.55	27.36	87.55	218.88
9	0.66	0.48	0.48	23.76	76.03	190.08
8	0.56	0.40	0.40	20.16	64.51	161.28
6	0.42	0.30	0.30	15.12	48.38	120.96
5	0.36	0.26	0.26	12.96	41.47	103.68
4	0.30	0.22	0.22	10.80	34.56	86.40
3	0.23	0.17	0.17	8.28	26.50	66.24

3] 경질 캡 제형

			%TPM(g/g) = 45	%TPM(g/g) = 60
캡슐 크기	용량(㎖)	용량(g)	투여량(㎎)	투여량(㎎)
000	1.37	0.69	308.25	411.00
00	0.91	0.46	204.75	273.00
0el	0.78	0.39	175.50	234.00
0	0.68	0.34	153.00	204.00
1	0.50	0.25	112.50	150.00
2	0.37	0.19	83.25	111.00
3	0.30	0.15	67.50	90.00
4	0.21	0.11	47.25	63.00
5	0.10	0.05	22.50	30.00

[표 4] 연질 캡 제형

			%TPM(g/g) = 45	%TPM(g/g) = 60
캡슐 크기	용량(㎖)	용량(g)	투여량(㎎)	투여량(㎎)
16	1.22	0.61	274.50	366.00
14	1.08	0.54	243.00	324.00
12	0.89	0.45	200.25	267.00
10	0.76	0.38	171.00	228.00
9	0.66	0.33	148.50	198.00
8	0.56	0.28	126.00	168.00
6	0.42	0.21	94.50	126.00
5	0.36	0.18	81.00	108.00
4	0.30	0.15	67.50	90.00
3	0.23	0.12	51.75	69.00

[표 5] 경질 캡 제형

			%TPM(g/g) = 70	%TPM(g/g) = 80
캡슐 크기	용량(㎖)	용량(g)	투여량(㎎)	투여량(㎎)
000	1.37	0.69	479.50	548.00
00	0.91	0.46	318.50	364.00
0el	0.78	0.39	273.00	312.00
0	0.68	0.34	238.00	272.00
1	0.50	0.25	175.00	200.00
2	0.37	0.19	129.50	148.00
3	0.30	0.15	105.00	120.00
4	0.21	0.11	73.50	84.00
5	0.10	0.05	35.00	40.00

[표 6] 연질 캡 제형

			%TPM(g/g) = 70	%TPM(g/g) = 80
캡슐 크기	용량(㎖)	용량(g)	투여량(㎎)	투여량(㎎)
16	1.22	0.61	427.00	488.00
14	1.08	0.54	378.00	432.00
12	0.89	0.45	311.50	356.00
10	0.76	0.38	266.00	304.00
9	0.66	0.33	231.00	264.00
8	0.56	0.28	196.00	224.00
6	0.42	0.21	147.00	168.00
5	0.36	0.18	126.00	144.00
4	0.30	0.15	105.00	120.00
3	0.23	0.12	80.50	92.00

실시예 4

상승하는 방출속도용의 토피라메이트 다층 경질 캡 250 ㎎ 시스템을 제조하는 예상 예.

삼투 약물 전달 기구로서 채택되어 설계 및 정형화된 제형을 다음과 같이 제조하였다. 즉, 약물층 1: 40℃(겔루시레(Gelucire) 44/14에 대해서는 50℃)로 예열된 탱크를 지닌 재킷부착 혼합용 탱크에 솔루톨 HS-15(또는 예를 들면, 겔루시레 44/14) 4500 g 및 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-400) 1500 g을 가하고, 이어서 이 탱크 속의 부형제를 액화시켜 충분히 혼합한 후 상기 혼합 탱크에 토피라메이트 400 g을 가하였다. 탱크 속의 모든 성분이 균질한 혼합물로 될 때까지 혼합을 계속하였다. 냉각시, 상기 제형은 고형화되어 자연에서 반고형화될 것이다.

다음에, 약물층 2를 다음과 같이 제조하였다. 즉, 솔루톨 HS-15(또는 겔루시레 44/14)가 미리 용융되어 있는 혼합용 탱크에 솔루톨 HS-15(또는 겔루시레 44/14) 3000 g 및 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG-400) 1000 g을 가하였다. 이어서, 이 탱크 속의 부형제를 액화시켜 충분히 혼합한 후 상기 혼합 탱크에 토피라메이트 6000 g을 가하였다. 탱크 속의 모든 성분이 균질한 혼합물로 될 때까지 혼합을 계속하였다. 냉각시, 상기 제형은 고형화되어 자연에서 반고형화될 것이다.

다음에, 이층 삼투 엔진을 다음과 같이 제조하였다. 즉, 푸쉬 과립을 제조하고 나서 다층 코르쉬 프레스(Korsch press) 상에서 이층 삼투엔진(푸쉬 과립 300 ㎎ 및 장벽 재료 150 ㎎)에 푸쉬과립 및 장벽 재료(콜리돈 50% 및 미세 왁스 50%)의 압출을 행하였다. 이층 엔진의 직경은 해당 이층 엔진이 제로 사이즈의 HPMC 또는 젤라틴 경질 캡슐에 단단히 끼워맞춤되도록 충분히 규정될 필요가 있다. 푸쉬 과립은 다음과 같이 제조하였다. 즉, 먼저, 바인더 용액을 제조하였다. 평균분자량 40,000을 지닌 K29-32와 동일한 폴리비닐피롤리돈 15.6 ㎏을 물 104.4 ㎏에 용해시켰다. 다음에, 21-메쉬 스크린을 지닌 Quardo mill을 이용해서 염화나트륨 24 ㎏ 및 산화제2철 1.2 ㎏을 크기 조절하였다. 다음에, 크기조절된 재료와 폴리에틸렌 옥사이드(분자량이 대략 2,000,000임)를 유동상 제립기 볼에 가하였다. 얻어진 분말에 바인더 용액 46.2 ㎏을 3개의 노즐로부터 분사하면서 건조 재료를 유동화 및 혼합하였다. 과립을 유동상 챔버에서 허용가능한 수분 레벨까지 건조시

켰다. 7-메쉬 스크린을 지닌 유체 에어 밀(Fluid Air mill)을 이용해서 피복된 과립의 크기조절을 행하였다. 이 과립을 토테 텀블러(tote tumbler)로 옮기고, 부틸화 하이드록시톨루엔 15 g과 혼합하고, 스테아르산 마그네슘 294 g으로 윤활처리하였다.

다음에, 2개의 액제 제제층과 이층 삼투엔진을 경질 캡 조립기상에서 경질 캡 전달시스템으로 조립하였다. 이 제조 과정은 다음과 같다. 즉, HPMC 캡슐의 절반 부분(제로 사이즈의 HPMC 캡슐이 충전처리가 시작되기 전에 열려 있음)에 250 ㎎의 미리 액화된 제제층 1을 충전하였다. 급냉 과정시 제제층 1이 고형화되도록 하였다. 다음에, 캡슐 속의 상기 층 1의 상부에 250 ㎎의 미리 액화된 제제층 2를 충전하였다. 급냉 과정시 제제층 2가 고형화되도록 하였다. 이어서, 캡슐 속의 상기 제제 층 2의 상부에 이층 삼투엔진을 삽입하였다.

다층 구성을 반투과성 벽으로 피복하였다. 벽형성용 조성물은 아세틸 함량 39.8%를 지닌 셀룰로오스 아세테이트 99%와, 3.350 점도평균분자량을 지닌 폴리에틸렌 글리콜 1%를 포함하였다. 이 벽형성용 조성물을 아세톤:물(95:5 wt:wt) 공용매에 용해시켜 5% 고형용액을 제조하였다. 이 벽형성용 조성물을 각 정제에 대해 대략 39 ㎎의 막이 도포될 때까지 팬 코터에서 상기 다층 구성 위 및 둘레에 분사하였다.

다음에, 반투과성 벽에 1개의 30 mil(0.76 ㎜) 출구 통로를 레이저 천공하여 제형 시스템의 외부와 약물층을 연결하였다. 잔류하는 용매는 40℃ 분위기 습도에서 대략 48 내지 72 시간 동안 건조에 의해 제거하였다.

다음에, 천공 및 건조된 시스템을 컬러 오버코팅하였다. 컬러 오버코트는 수중 오파드라이(Opadry)의 12% 고형분 현탁액이었다. 약물이 오버코트된 시스템상에 상기 컬러 오버코트 현탁액을 시스템당 대략 25 ㎎의 평균 습윤 피복 중량이 얻어질 때까지 분사하였다.

이 제법에 의해 조제된 제형은 상승하는 방출패턴에서 토피라메이트 250 ㎎을 전달하도록 설계되었다.

실시예 5: 각종 캐리어 중의 약물 용해도

PEG 400 100% 중 토피라메이트 45%는 완전히 용해되어 크기 0인 캡슐을 이용한 투여량 200 내지 250 ㎎을 지닌 경질 캡 제형의 제조를 허용하였다. PEG 400/크레모포 EL 90/10, 80/20 또는 70/30 중 토피라메이트 20 내지 30%가 완전히 용해되어 크기 0인 캡슐을 이용해서 토피라메이트 100 내지 150 ㎎을 지닌 경질 캡 제형의 제조를 허용하였다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 경질 캡 제형을 표시한 도면;

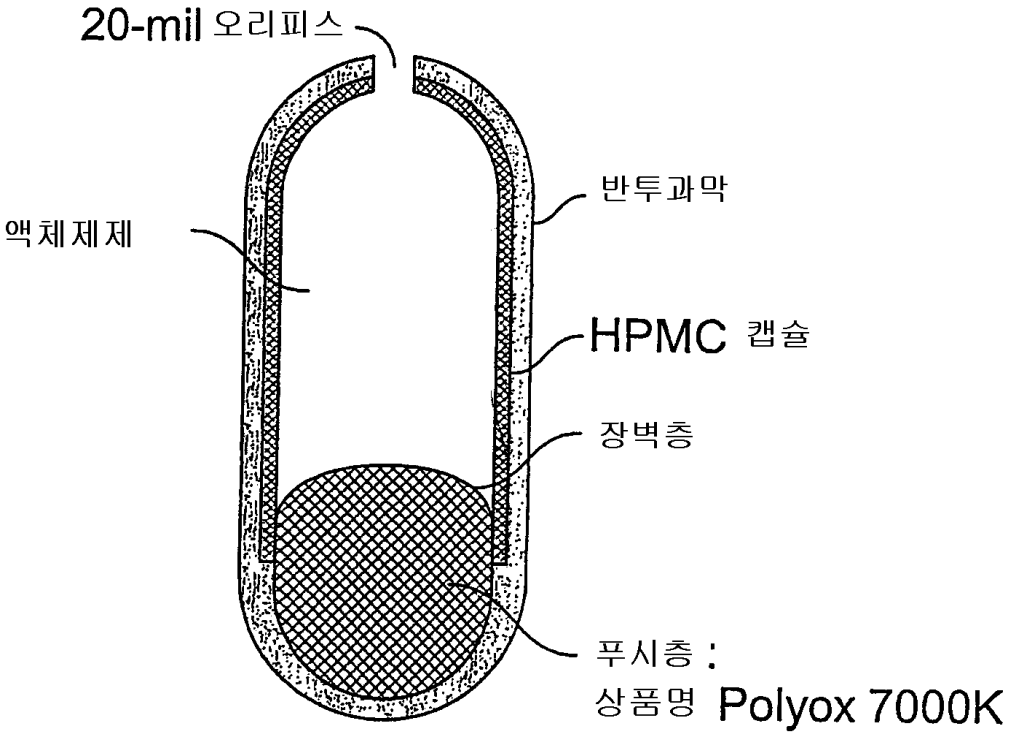
도 2는 본 발명의 연질 캡 제형을 표시한 도면;

도 3은 본 발명에 의해 제공된 제형으로부터의 토피라메이트의 방출패턴을 표시한 도면으로, 기본형의 경질 캡 제형(토피라메이트 200 ㎎)을 16시간까지 탈이온수에 방출시키고, 이 약물농도를 RI 검출기를 갖춘 HPLC에 의해 분석한 결과의 그래프;

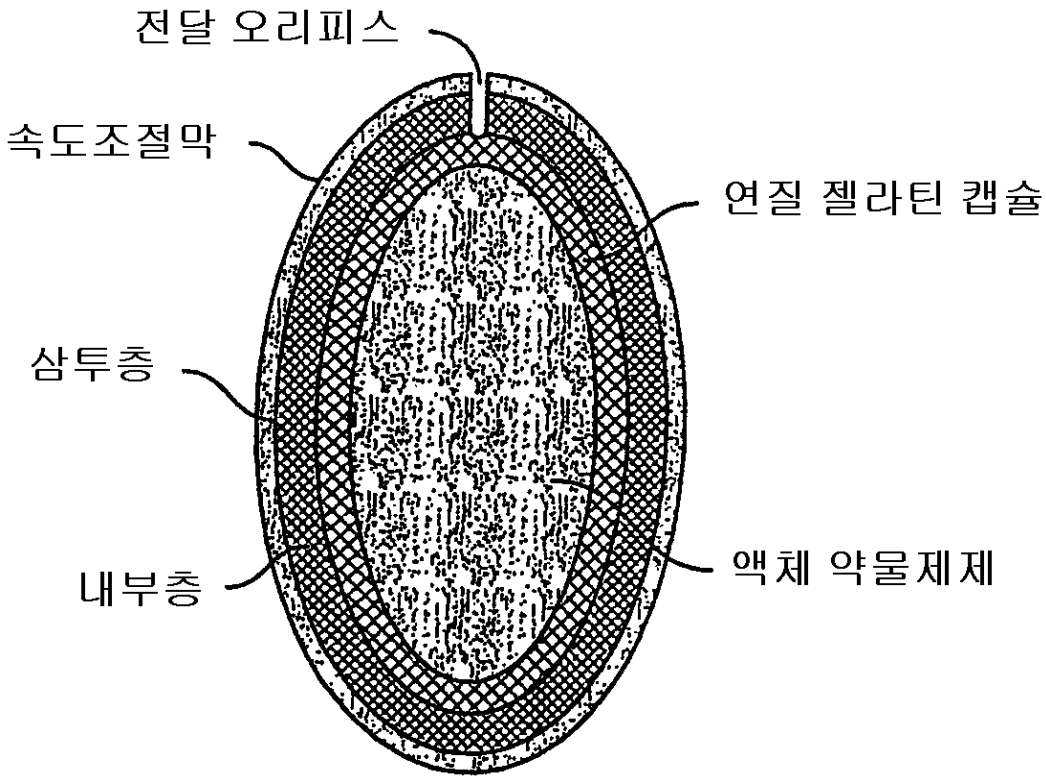
도 4는 복수 층의 약물을 구비한 제형에 대해 예상되는 상승하는 방출속도를 표시한 예상 예의 그래프.

도면

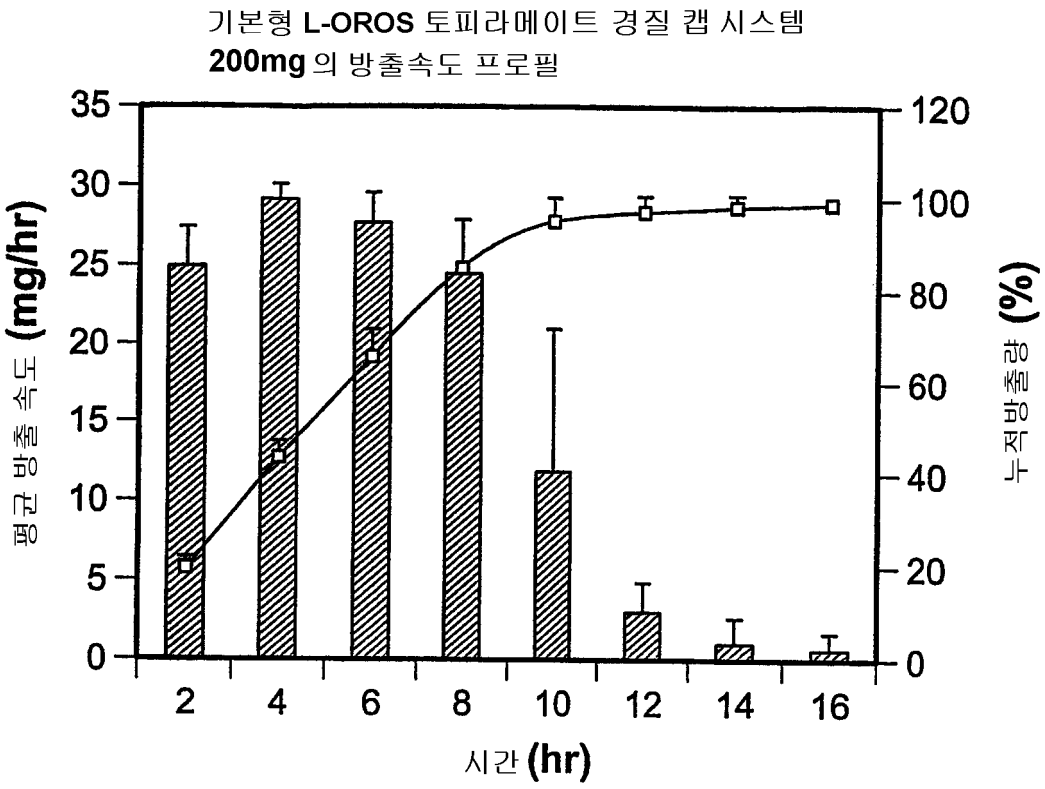
도면1


20-mil 오리피스
반투과막
액체제제
HPMC 캡슐
장벽층
푸시층 :
상품명 Polyox 7000K

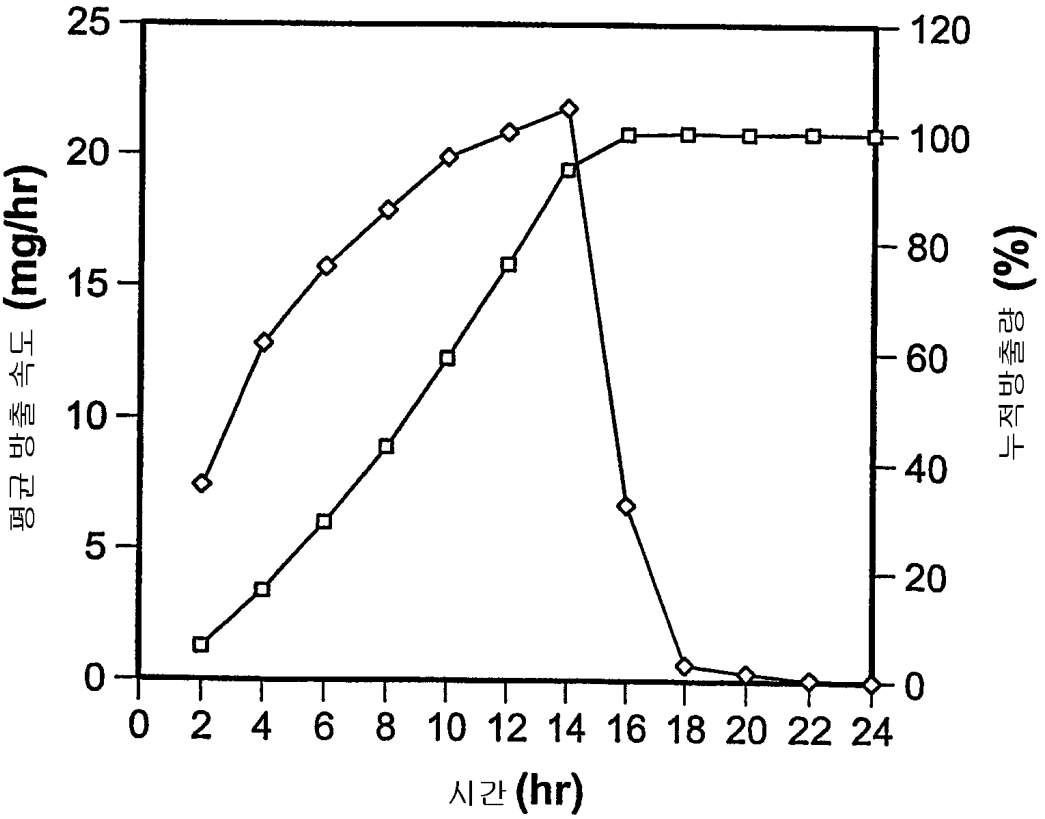
도면2


전달 오리피스
속도조절막
연질 젤라틴 캡슐
삼투층
내부층
액체 약물제제

도면3


기본형 L-OROS 토피라메이트 경질 캡 시스템
200mg 의 방출속도 프로필
평균 방출 속도 (mg/hr)
누적방출량 (%)
시간 (hr)
0
5
10
15
20
25
30
35
0
20
40
60
80
100
120
2
4
6
8
10
12
14
16

도면4


평균 방출 속도 (mg/hr)
누적방출량 (%)
시간 (hr)
0
5
10
15
20
25
0
20
40
60
80
100
120
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24