



- (51) 국제특허분류:
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/001186
- (22) 국제출원일: 2012 년 2 월 17 일 (17.02.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0014530 2011 년 2 월 18 일 (18.02.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 조선
대학교산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC CO-
OPERATION FOUNDATION, CHOSUN UNIVER-
SITY) [KR/KR]; 광주광역시 동구 서석동 375, 501-759
Gwangju (KR).
- (72) 발명자: 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 최후균 (CHOL, Hoo-
Kyun) [KR/KR]; 광주광역시 동구 학동 768 평화맨션 3
동 1408 호, 501-847 Gwangju (KR). 천명관 (CHUN,
Myung-Kwan) [KR/KR]; 서울특별시 강남구 개포 4 동
1196-5 세원빌딩 501 호, 135-962 Seoul (KR).
- (74) 대리인: 오국진 (OH, Kook-Jin); 서울특별시 서초구 서
초동 1708-6 두연빌딩 302 호, 137-884 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE,
PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

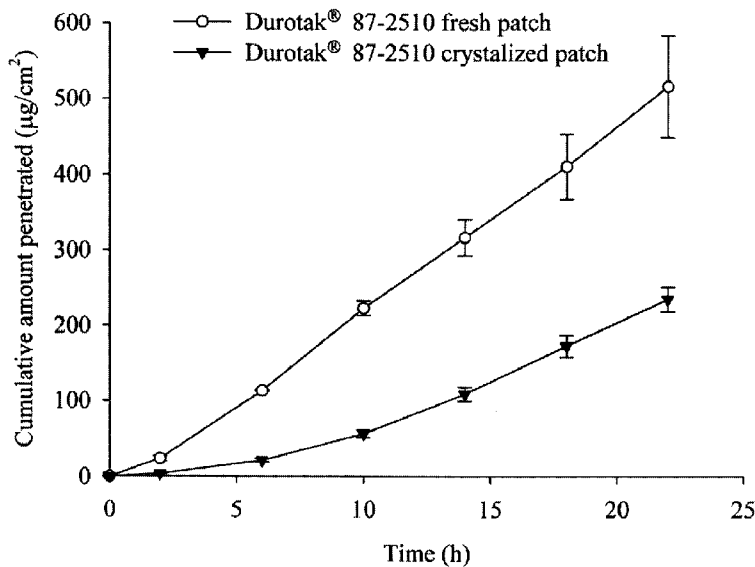
공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를
별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM CONTAINING GALANTAMINE OR SALTS THEREOF

(54) 발명의 명칭: 갈란타민 또는 그의 염을 함유하는 경피흡수제

[Fig. 3]



(57) Abstract: The present invention provides a transdermal delivery system comprising: galantamine or pharmaceutically acceptable salts thereof as active ingredients; and a drug-containing matrix layer including a styrene-butadiene-styrene copolymer or a styrene-isoprene-styrene copolymer as an adhesive.

(57) 요약서: 본 발명은 유효성분으로서 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 점착체로서 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.

명세서

발명의 명칭: 갈란타민 또는 그의 염을 함유하는 경피흡수제제 기술분야

- [1] 본 발명은 유효성분으로서 갈란타민 또는 그의 염을 포함한 경피흡수제제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 점착제로서 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체를 사용하여 매트릭스를 형성시킨 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 알츠하이머 질환은 치매(dementia)의 가장 일반적인 형태이다. 알츠하이머 질환은 정신적 능력의 상실을 특징으로 하는 신경계 질환으로서, 일상 생활의 정상적인 활동을 심각하게 방해한다. 알츠하이머 질환은 주로 노인에서 발병하며, 기억(remembering), 판단(reasoning), 및 계획(planning)과 같은 인지 기능의 저하가 나타난다. 발병한 환자의 평균 생존 기간은 증상 발현으로부터 약 8년인 것으로 알려져 있다(Coyle, J., Kershaw, P., 2001. Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*. 49, 289-299).
- 갈란타민(galantamine)은 3급 알칼로이드로서, 가역적이고 경쟁적인 아세틸 콜린에스터라아제 저해제이다(Zarotsky, V., Sramek, J.J., Cutler, N.R., 2001. Galantamine hydrobromide: an agent for Alzheimer's disease. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 60, 446-452). 갈란타민은 알츠하이머 질환의 증상 치료를 위하여 매우 효과적이며, 환자의 인지, 전체적인 기능(global function), 및 일상 생활 능력을 개선시킨다(Scott, L.J., Goa, K.L., 2000. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*. 60, 1095-1122; Corey-Bloom, J., 2003. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int. J. Clin. Pract.* 57, 219-223).
- [3] 현재, 갈란타민은 정제 또는 경구용 액제로서 시판되고 있다. 갈란타민의 경구투여는 복부 통증, 오심, 설사 등과 같은 부작용을 동반한다. 따라서, 갈란타민의 다른 투여방법은 치료 성공에 있어서 도움을 줄 수 있을 것이다.
- [4] 경피 약물 전달 시스템(transdermal drug delivery system, TDDS)은, 치료 중단에까지도 이르는 가장 공통적인 부작용인 오심, 구역질과 같은 위장관계 부작용을 감소시킬 수 있는 장점을 가진다. TDDS는 서방화된 및 조절된 혈장 약물 농도의 제공, 생체이용률 증진, 및 소화-통과 대사의 회피와 같은 장점을 제공한다. 이러한 TDDS의 장점에도 불구하고, 피부의 최외층, 즉 각질층으로 인하여 그 사용이 자주 제한된다. 각질층은 단지 20-25 μm 의 두께임에도 불구하고, 많은 화합물의 투과에 대한 강력한 장벽을 제공하며, 치료학적인 TDDS에 대하여 중요한 문제를 부과한다(Thomas, B.J., Finnin, F.C., 2004. The

transdermal revolution. *Drug Discov. Today*. 9, 697-703. Walters, K.A., Walker, M., Olejnik, O., 1987. Non-ionic surfactant effects on hairless mouse skin permeability characteristics. *J. Pharm. Pharmacol.* 40, 525-529).

- [5] 피부의 불투과성(impermeability)을 극복하기 위하여 다양한 시도가 사용될 수 있다. 이러한 시도들 중, 화학적인 투과 촉진제가 투여된 약물의 투과를 촉진하기 위하여 TDDS에서 주로 사용된다(Williams, A.C., Barry, B.W., 2004. Penetration enhancers. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 56, 603-618). 화학적인 투과 촉진제의 촉진 특성은 약물 및 기타 제제 성분들의 물리화학적 성질에 의존한다. 매트릭스-형태의 TDDS, 특히 점착제내-약물 형태(drug in adhesive (DIA) type)의 매트릭스-형태의 TDDS에 있어서, 감압 점착제(pressure sensitive adhesive, PSA)(이하, "점착제"라 칭함)는 피부에 대한 점착기능을 수행할 뿐만 아니라, 제제의 기재(foundation)로서도 작용한다. 약물, 점착제, 투과 촉진제 사이의 양립성(compatibility) 뿐만 아니라, 점착 특성도 적절한 점착제 선택 전에 고려되어야만 한다.

- [6] 미국특허 제5,700,480호는 갈란타민, 가소제, 및 점착제로서 폴리아크릴레이트(예를 들어, 아크릴레이트 공중합체/메타크릴레이트 공중합체)를 함유하는 약물 함유층(reservoir layer)를 포함하는 경피흡수제제를 개시한 바 있다. 미국특허 제5,700,480호에 따른 경피흡수제제는 약 $2.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 낮은 투과도를 나타낸다. 따라서, 이러한 문제점을 해결하고 또한 약물 로딩량을 높이기 위하여, 미국특허공개 제2007/0104771A1호는 극성 관능기 모노머 성분(polar functional monomer component)를 갖는 아크릴레이트 폴리머, 10 중량% 이상의 갈란타민, 및 $4.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상의 투과도로 갈란타민을 전달할 수 있는 투과 촉진제를 함유하는 약물함유층을 포함하는 경피흡수제제를 개시한 바 있다. 그러나, 미국특허공개 제2007/0104771A1호에 따른 경피흡수제제의 투과도는 최대 $11.35 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ (표 2)로서, 여전히 투과도가 낮은 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 본 발명은 갈란타민 또는 그의 염의 결정화를 방지함으로써, 치료적으로 유효한 혈중농도를 최소 24시간 이상 안정적으로 유지할 수 있으며 또한 높은 피부 투과도를 제공할 수 있는, 갈란타민 또는 그의 염을 포함한 경피흡수제제를 제공한다.
- [8] 즉, 본 발명은 24시간 이상 안정적으로 높은 피부투과도를 나타내는 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 경피흡수제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [9] 본 발명의 일 태양에 따라, 유효성분으로서 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 점착제로서 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는

스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제가 제공된다.

- [10] 본 발명의 일 구현예에 따라, 상기 경피흡수제제는 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성될 수 있다.
- [11] 본 발명에 따른 경피흡수제제에 있어서, 상기 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.5~20 중량%의 범위, 바람직하게는 10~20 중량%로 함유될 수 있다. 또한, 상기 점착제의 함량은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 70~95 중량%의 범위일 수 있다.
- [12] 본 발명에 따른 경피흡수제제는 프로필렌글리콜 라우레이트, 라우릴 알코올, 트리아세틴, 이소프로필 미리스테이트, 시네올, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 올레오일 마크로골 글리세라이드, 및 카프릴로카프로일 마크로골 글리세라이드로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택된 투과촉진제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 투과촉진제는 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 바람직하게 사용할 수 있으며, 투과촉진제의 함량은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.5~10 중량%의 범위, 바람직하게는 약 5 중량%일 수 있다.
- [13] 본 발명에 따른 경피흡수제제에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층의 두께는 50 μm 내지 100 μm 의 범위, 바람직하게는 50 μm 내지 80 μm 의 범위일 수 있다.

발명의 효과

- [14] 본 발명에 따른 경피흡수제제는 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체를 점착제로 사용하여 매트릭스를 구성함으로써, 매트릭스층 내에서 갈란타민 또는 그의 염의 결정화를 방지할 수 있어 치료적으로 유효한 혈중농도를 최소 24시간 이상 안정적으로 유지할 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 최대 38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 의 높은 피부투과도를 달성할 있다.

도면의 간단한 설명

- [15] 도 1은 15% w/w 약물 로딩량에서, 무모 마우스 피부를 통과한 갈란타민의 투과에 대한 점착제 종류의 영향을 평가한 결과이다. 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. (n=3)
- [16] 도 2는 15% w/w 약물 로딩량에서, 갈란타민의 투과에 대한 아크릴 점착제의 관능기의 영향을 평가한 결과이다. 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. (n=3)
- [17] 도 3은 15% w/w 약물 로딩량에서, 히드록실 관능기를 갖는 아크릴 점착제(Duro-Tak® 87-2510)를 사용하여 제조한 직후(fresh)의 패취 및 결정화된 패취를 비교한 결과이다. 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. (n=3)
- [18] 도 4는 80 μm 두께의 건조된 매트릭스에서 무모 마우스 피부를 통과한 갈란타민의 투과에 대한 SBS 매트릭스 중의 약물 로딩량의 영향을 평가한 결과이다. 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. (n=3)
- [19] 도 5는 SBS 매트릭스 중의 갈란타민의 투과에 대한 투과촉진제 존재하에서의

- 약물 로딩량을 평가한 결과이다. 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. (n=3)
- [20] 도 6은 48 시간 동안 5% w/w 약물 로딩량에서 갈란타민 투과에 대한 SBS 매트릭스의 건조된 두께의 영향을 평가한 결과이다. 값은 평균 $\pm$ 표준편차로 나타내었다. (n=3)

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [21] 본 발명은 유효성분으로서 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 점착제로서 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.
- [22] 본 발명자들은 종래의 아크릴계 점착제를 사용한 경피흡수제제의 낮은 피부투과율을 개선하고자, 점착제 특성, 약물 농도, 매트릭스층 두께, 투과촉진제 등에 대하여 다양한 연구를 수행하였다. 본 발명자들은 갈란타민의 낮은 투과율이 점착제의 카르복실 관능기와 갈란타민의 3급 아민 그룹과의 상호작용에 의해 발생되며; 또한 아크릴계 점착제를 사용한 매트릭스 중에서 갈란타민의 결정화에 의해 발생한다는 것을 밝혀냈다. 또한, 본 발명자들은 특정 점착제 즉, 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체(styrene-butadiene-styrene copolymer) 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체(styrene-isoprene-styrene copolymer)를 사용하여 약물 매트릭스층을 설계할 경우, 갈란타민-점착제 상호작용 및 갈란타민의 결정화를 효과적으로 방지하고 안정적으로 높은 피부투과도를 달성할 수 있다는 것을 밝혀냈다.
- [23] 상기 점착제, 즉 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체는 점착기능을 수행하고 또한 약물기체(foundation 또는 base)를 형성하며, 그 함량은 크게 제한되는 것은 아니나, 70~95 중량%의 범위, 바람직하게는 80~90 중량%의 범위일 수 있다.
- [24] 본 발명에 따른 경피흡수제제에 있어서, 상기 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염(예를 들어, HBr 염)은 치료학적으로 유효한(therapeutically effective) 혈중농도를 얻기에 충분한 양으로 사용될 수 있으며, 예를 들어 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.5~20 중량%의 범위, 바람직하게는 10~20 중량%, 더욱 바람직하게는 10~15 중량%의 범위, 특히 바람직하게는 약 15 중량%로 함유될 수 있다. 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 함량이 0.5 중량% 미만일 경우 약물의 치료효과를 나타내기 위한 경피흡수제제의 면적이 필요이상으로 넓어져 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있다. 또한, 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 함량이 20 중량%를 초과할 경우, 약물-함유 매트릭스층 중에서 약물의 결정이 생성되어 점착력이 감소하거나 약물의 투과율이 떨어질 수 있다.
- [25] 또한, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 투과촉진제를 포함할 수 있으며, 상기 투과촉진제의 함량은 사용되는 투과촉진제의 종류에 따라 상이하나, 약물-함유

매트릭스층 총 중량에 대하여 0.5~10중량%의 범위, 바람직하게는 약 5중량%일 수 있다. 투과촉진제의 함량이 0.5 중량% 미만인 경우에는 투과촉진효과가 미미할 수 있다. 또한, 투과촉진제의 함량이 10 중량%를 초과하는 경우, 투과촉진 효과가 그다지 높지 않을 수 있다. 너무 과량의 투과촉진제를 사용할 경우에는 피부에 대한 접착력이 떨어지거나 응집력의 약화로 콜드플로우(cold flow)가 발생할 수 있다.

- [26] 상기 투과촉진제는 프로필렌글리콜 라우레이트(propyleneglycol laurate)[예를 들어, 라우로글리콜® FCC(Lauraglycol® FCC)], 라우릴 알코올(lauryl alcohol), 트리아세틴(triacetin), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 시네올(cineole), 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르(polyoxyethylene lauryl ether)(예를 들어, Brij™ 30, Brij™ 52 등), 올레오일 마크로골 글리세라이드(oleoyl macrogol glyceride)(또는 폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴 리놀리에트(PEG-8 glyceryl linoleate))[예를 들어, 라브라필® 2609 CS(Labrafil® 2609) 등], 및 카프릴로카프로일 마크로골 글리세라이드(caprylocaproyl macrogol glycerides)(또는 폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(PEG-8 glyceryl caprylate/caprata))[예를 들어, 라브라솔®(Labrasol®) 등]로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택될 수 있다. 이 중, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 상기 투과촉진제로서 바람직하게 사용할 수 있다.
- [27] 본 발명에 따른 경피흡수제제에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층의 두께는 50 μm 내지 100 μm 의 범위, 바람직하게는 50 μm 내지 80 μm 의 범위일 수 있다.
- [28] 본 발명의 일 구현예에 따라, 약 15 중량%의 갈란타민, 약 5 중량%의 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 및 잔량은 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체로 구성된, 약 80 μm 두께의 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제가 제공된다.
- [29] 본 발명의 경피흡수제제는 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성될 수 있다. 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성된 본 발명의 경피흡수제제는 상기한 약물-함유 매트릭스 층을 박리층 위에 형성시키고, 다시 그 위에 지지층을 형성시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 박리층은 경피흡수제제 분야에서 통상적으로 사용되는 이형지(release liner)나 이의 적층물을 사용할 수 있으며, 예를 들어 실리콘 수지 또는 불소 수지를 도포한 폴리에틸렌, 폴리에스터, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드 등의 필름, 종이 또는 이들의 적층물을 사용할 수 있다. 또한, 지지층(혹은 보호층(backing membrane)이라고도 칭함)도 경피흡수제제 분야에서 통상적으로 사용되는 약물-비흡수성이고 유연성을 갖는 물질을 사용할 수 있으며, 예를 들어, 폴리올레핀(polyolefin), 폴리에테르(polyether), 다층 에틸렌비닐 아세테이트 필름(multi-layer ethylene vinyl acetate film), 폴리에스테르(polyester), 폴리우레탄(polyurethane) 등을 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 경피흡수제제는 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 적절한

용매(예를 들어, 클로로포름 등)에 용해시키고, 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체(및 필요에 따라 상기 투과촉진제)를 혼합한 후, 얻어진 혼합물을 예를 들어 실리콘이 코팅된 이형지에 도포하여 건조시킨 후, 지지층을 적층함으로써 제조할 수 있다.

[30] 이하, 본 발명을 구체적인 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[31]

[32] 1. 재료 및 시험방법

[33]

[34] (1) 재료

[35] 라우로글리콜® FCC(Lauraglycol® FCC)], 라우릴 알코올(lauryl alcohol), 트리아세틴(triacetin), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 시네올(cineole), 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르(polyoxyethylene lauryl ether)(예를 들어, Brij™ 30, Brij™ 52 등), 올레오일 마크로콜 글리세라이드(oleoyl macrogol glyceride)[예를 들어, 라브라필® 2609 CS(Labrafil® 2609) 등], 및 카프릴로카프로일 마크로콜 글리세라이드(caprylocaproyl macrogol glycerides)[예를 들어, 라브라솔®(Labrasol®) 등]

[36] 갈란타민은 Ivax Pharmaceuticals(Opava-Komarot, 체코 공화국)으로부터 구입하였다. 폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(PEG-8 glyceryl caprylate/caprate)(라브라솔®)은 Gattefosse (Gennevilliers, 프랑스)로부터 얻었다. 폴리에틸렌글리콜-8 글리세릴 리놀리에트(PEG-8 glyceryl linoleate)(라브라필® 2609)은 마성 주식회사(서울, 한국)로부터 구입하였다. 올레산(oleic acid), 프로필렌 글리콜 및 솔비탄 모노올리에이트(Span® 80)은 Junsei Chemical(도쿄, 일본)으로부터 구입하였다. 이소프로필 미리스테이트(IPM) 및 PEG-20 아몬드 글리세라이드(Crovol® A40)은 Croda(Parsippany, NJ, USA)로부터 구입하였다. 시네올, 라우릴 알코올 및 Brij® 30은 Sigma Chemical(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였다. 유기용매 중의 아크릴릭 점착제 용액, 폴리이소부틸렌(PIB) 점착제 용액 및 SBS 점착제 용액은 National Starch and Chemical Company (Bridgewater, NJ, USA)로부터 얻었다. 실리콘 점착제 용액(BioPSA® 7-4302)는 Dow Corning (Midland, MI, USA)으로부터 얻었다. 모든 다른 화학물질은 시약 등급 이상이었으며, 추가의 정제없이 사용하였다.

[37]

[38] (2) 시험방법

[39] <1> 갈란타민을 함유하는 점착 매트릭스의 제조

[40] 갈란타민을 클로로포름에 용해시킨 후, 투과촉진제 및 점착제와 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 이형지(release liner) 상에 캐스트하였다. 실온에서 10분 동안

방치한 후, 80°C에서 20분간 건조하여 잔류 유기용매를 제거하였다. 용매 제거 후, 건조된 필름을 폴리에스테르 지지필름(backing film)(ScotchPak® 9728, 3M, USA)과 적층시켰다.

[41] <2> 피부 막(Skin membrane) 제조

[42] 6-8 주령의 무모 마우스로부터 완전한 두께의 피부를 잘라내었다. 마우스를 디에틸 에테르 마취하에서 치사시켰다. 피하 지방, 조직 및 혈관을 가위 및 메스(scalpel)를 사용하여 제거하였다. 구멍 또는 다른 결함이 없는 피부만을 시험에 사용하였다. 시험관내 피부 투과 시험을 수행하기 위하여, 상기 피부를 약 6 cm²의 조각으로 잘랐다.

[43] <3> 시험관내 경피 투과 시험

[44] 무모 마우스 피부로부터 갈란타민의 시험관내 경피 투과 거동을 변형된 프란츠 확산 셀(modified Franz diffusion cells)을 사용하여 시험하였다. 플로우-쓰루 확산장치(Flow-through diffusion cell system)를 사용하였으며, 온도는 37°C로 유지하였다. 리시버 셀(receiver cell)의 개구(opening) 표면적은 2 cm²이었으며, 용적은 5.5 mL이었다. 리시버 셀은 인산 완충액(pH 6.0)으로 채웠고, 테프론-코팅된 마그네틱 바를 사용하여 500 rpm으로 교반하였다. 잘라낸 피부를 각각의 리시버 셀에 장착했다. O-링(O-ring) 및 셀 캡을 각각의 피부 상부에 놓고, 각각을 클램프하였다. 24시간 동안 4시간 마다 샘플을 취하고, 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하였다.

[45] <4> 분석 방법

[46] 갈란타민은 보고된 방법(Ang, C., Fen, H.E., Sub, H.E., 2006. Pharmacokinetics of galantamine Hbr in plasma and brain of mice. *Chin. J. Pharm.* 37, 55-61)을 사용하여, 약간 변형시켜 분석하였다. UV 검출기(SPD-10A), C18 컬럼(4.6 × 100 mm, 5 μm, Gemini), 펌프(LC-10AD), 및 자동 주입기(SIL-10A)로 구성된 HPLC 시스템(Shimadzu Scientific Instruments, MD)을 사용하였다. UV 검출기의 파장은 230 nm이었으며, 컬럼 온도는 30°C로 유지하였고, 유속은 1 mL/min 이었으며, 주입용적은 30 μL 이었다. 이동상은 0.2% 트리에틸아민을 함유하는 메탄올/물(35/65, v/v)로 구성되었으며, 인산을 사용하여 pH 6.4로 조절하였다.

[47] <5> 데이터 분석

[48] 투과 데이터는 플로우-쓰루 확산 시스템에 대하여 개발된 방법(Choi, H-K., Angello, J., 1994. The Mathematical analysis and optimization of a flow through diffusion cell system. *Pharm. Res.* 11, 595-599)에 의해 분석하였다.

[49]

[50] 2. 결과 및 고찰

[51]

[52] (1) 점착제의 영향 평가

[53] 적절한 점착제 매트릭스의 선택은 TDDS를 설계하는데 매우 중요하다. 점착제의 물리화학적 특성은 약물의 피부 투과에 크게 영향을 미칠 수

있다(Subedi, R.K., Jang, J.H., Kim, Jae-II, Park, Y.J., Choi, H.-K., 2010. Formulation and evaluation of transdermal patch containing sibutramine. *J. Kor. Pharm. Sci.* 40, 33-38). 갈란타민의 투과에 대한 점착제 매트릭스의 영향을 아크릴 매트릭스, 아크릴 고무 하이브리드 매트릭스, SBS 매트릭스, 실리콘 매트릭스, 및 PIB 매트릭스를 사용하여 평가하였다. 각각의 점착제의 물리화학적 특성은 다음 표 1과 같다.

[54] 표 1

[Table 1]

시험에 사용된 점착제의 물리화학적 특성

상표명	화학적 조성	관능기
Durotak® 87-2510	아크릴레이트(Acrylate)	OH
Durotak® 87-504 A	아크릴 고무 하이브리드(Acrylate rubber hybrid)	OH
Durotak® 87-2979	아크릴 비닐 아세테이트(Acrylate vinyl acetate)	OH/COOH
Durotak® 87-9301	아크릴 공중합체(Acrylate copolymer)	비-관능성(Non functional)
SBS 6174	열가소성 고무 블럭 공중합체(Thermoplastic rubber block copolymer)	비-관능성(Non functional)
BIO-PSA® 7-4302	실록산(Siloxane)	비-관능성(Non functional)
PIB 10711-62	폴리이소부틸렌(Polyisobutylene)	비-관능성(Non functional)

[55]

[56] 아크릴 매트릭스, 아크릴 고무 하이브리드 매트릭스, SBS 매트릭스, 실리콘 매트릭스, 및 PIB 매트릭스를 함유하는 폐취를 15% w/w의 약물 로딩량에서 평가하였다. 갈란타민의 투과율은 아크릴 점착제의 경우가 가장 높았으며, SBS, 아크릴 고무 하이브리드, 실리콘, PIB의 순이었다(도 1 참조). 갈란타민의 투과에 대한 아크릴 점착제에 있어서의 상이한 관능기의 영향을 또한 평가하였다(도 2 참조). 가장 높은 갈란타민 투과는 히드록시 관능기를 갖는 아크릴 점착제(Duro-Tak® 87-2510)를 함유하는 매트릭스에서 관찰되었다. 가장 낮은 갈란타민 투과는 카르복실 관능기를 갖는 아크릴 점착제(Duro-Tak® 87-2979)를 함유하는 매트릭스에서 관찰되었다. 이는 갈란타민 중의 3급 아민기와 Duro-Tak® 87-2979 중의 -COOH와의 상호작용에 기인할 수 있다. 이와 같은 약물-고분자

상호작용의 가능성은 다양하게 보고되어 있다(Kim, J.H., Cho Y.-J., Choi, H.-K., 2000. Effect of vehicles and pressure sensitive adhesives on the permeation of tacrine across hairless mouse skin. *Int. J. Pharm.* 196, 105-113; Morimoto, Y., Kokubo, T., Sugibayashi, K., 1992. Diffusion of drug in acrylic type pressure sensitive adhesive matrix. II. Influence of interaction. *J. Control. Release.* 18, 113-121; Subedi, R.K., Jang, J.H., Kim, Jae-II, Park, Y.J., Choi, H.-K., 2010. Formulation and evaluation of transdermal patch containing sibutramine. *J. Kor. Pharm. Sci.* 40, 33-38).

- [57] 놀랍게도, 상기 패취를 실온에서 보관하였을 때, 1주 내에 SBS를 제외한 모든 패취에서 결정화가 관찰되었다. 히드록시 관능기를 갖는 아크릴 매트릭스로 제조된 직후의 샘플(즉, fresh samples)로부터 가장 높은 투과도를 달성할 수 있음에도 불구하고, 패취에서의 약물의 결정화는 약물 투과에 있어서 심각한 감소를 야기하였다(도 3 참조). 약물 로딩 용량, 적절한 투과율 및 우수한 점착성을 고려할 때, SBS 매트릭스가 가장 바람직한 것으로 판단된다.

[58]

- [59] (2) 피부 투과에 대한 갈란타민 농도의 영향 평가

- [60] 도 4는 무모 마우스 피부를 통과한 갈란타민의 투과에 대한, SBS 매트릭스 중의 약물 로딩량의 영향을 나타낸다. 약물 로딩량을 폴리머 중량의 2.5 % w/w에서 15 % w/w 로 증가시켰을 때, 투과율 또한 비례적으로 증가하였다. 패취 중 갈란타민 농도와 평균 누적 투과량으로부터 얻어진 상관 계수(correlation coefficient) $R^2 = 0.998$ 이었다. 20% w/w의 약물 로딩시에, 72 시간 내에 결정이 매트릭스에서 관찰되었다. 15% w/w 을 초과하는 농도에서 갈란타민은 SBS 매트릭스 중에서 과포화되어, 매트릭스 중에서 약물의 재결정이 야기된 것으로 추정된다. 약물 로딩량을 추가로 증가시켜 보았으나, 투과에 있어서 유의성 있는 증가로 이어지지 않는 않았다. 약물 로딩량을 최적하기 위하여, 갈란타민의 투과에 대한 약물 로딩량의 영향을 투과촉진제의 존재하에서 시험하였다. 도 5는 5% v/w Brij® 30의 존재하에서, 12.5 % w/w 내지 20 % w/w의 약물 로딩에 따른 영향을 나타낸다. 갈란타민의 투과는 로딩된 약물의 15 % w/w 까지는 유의성 있게 증가하였다. 그러나, 약물 로딩량이 15% w/w를 초과하였을 때에는 투과가 거의 일정하였으며, 20 % w/w를 초과하여 약물을 로딩하였을 때에는 투과가 오히려 감소하였다. 이러한 투과의 감소는 매트릭스 중에서의 갈란타민의 결정화에 기인한다. 따라서, 약물 로딩은 15 % w/w가 가장 바람직한 것으로 판단된다.

[61]

- [62] (3) 매트릭스 두께의 영향 평가

- [63] 매트릭스 층의 두께는 매트릭스-형 TDDS의 개발에 있어서 중요한 파라미터 중 하나이다. 두꺼운 매트릭스일수록 상대적으로 장시간의 적용시간 동안 피부에 더욱 많은 양의 약물을 전달할 수 있다(Furuishi, T., Io, T., Fukami, T., Suzuki, T., Tomono, K., 2008. Formulation and in vitro evaluation of pentazocine transdermal

drug delivery system. *Biol. Pharm. Bull.* 31, 1439-1443). 이는 더욱 많은 양의 약물이 패취로부터 투과될 수 있기 때문이다. 그러나, 두꺼운 매트릭스일수록 콜드 플로우(cold flow)를 야기하는 경향이 높은 것으로 알려져 있다(Wokovich, A.M., Prodduturi, S., Doub, W.H., Hussain, A.S., Buhse, L.F., 2006. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 1-8). 따라서, 갈란타민이 로딩된 패취에 있어서의 두께의 영향을 시험하여, 투과 및 점착 특성을 평가하였다. 24시간 동안의 연구에서, 다양한 두께를 갖는 매트릭스로부터 투과 특성을 구분하는 것은 가능하지 않았다. 48 시간까지의 장기간의 시험에서, 두꺼운 점착 매트릭스는 더욱 우수하고 일관된 양상(profiles)을 나타내었다(도 6 참조). 특히, 얇은 매트릭스(40 μm)는 투과가 감소하는 양상을 나타내었다. 제조된 패취들의 점착 특성을 썸브-택(thumb tack) 시험에 의해 평가하였다. 그 결과, 50 μm 이상의 매트릭스 두께는 충분한 점착력을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. 80 μm 를 초과하는 매트릭스 두께에서는, 투과가 유의성있게 증가하지 않았고, 얻어진 양상(profile)도 거의 유사하였다. 상기한 바와 같이, 매트릭스 두께가 두꺼워질 경우 콜드 플로우를 야기할 수 있어 바람직하지 않을 수 있으므로, 점착 및 잠재적인 콜드 플로우를 감안할 때, 매트릭스 두께는 50 μm 내지 80 μm 가 바람직하며, 약 80 μm 가 가장 바람직한 것으로 판단된다.

[64]

[65] (4) 투과촉진제의 영향 평가

[66] 투과촉진제는 각질층의 투과 장벽을 가역적으로 낮추는 역할을 한다. 또한, 투과촉진제는 또한 매트릭스 중에서 약물의 이동성(mobility)을 증가시키는 가소제로서로서도 작용할 수 있다. 본 발명자들은 15 % w/w의 약물 로딩을 사용하여, SBS 매트릭스 중에서 다양한 투과촉진제(5% v/w)의 영향을 평가하였으며, 그 결과는 하기 표 2와 같다.

[67] 표 2

[Table 2]

투과촉진제	투과촉진율*
대조군	1.00 ± 0.00
라우릴 알코올(Lauryl alcohol)	1.28 ± 0.10
라브라필(Labrafil)® 2609	1.28 ± 0.03
라브라솔(Labrasol)®	1.16 ± 0.07
폴리에틸렌 글리콜(Propylene glycol)	0.76 ± 0.06
스판(Span)® 80	1.09 ± 0.07
크로볼(Crovol)® A40	0.98 ± 0.02
이소프로필 미리스테이트(IPM)	1.26 ± 0.14
PEG 400	0.92 ± 0.01
브리즈(Brij)® 30	1.68 ± 0.08
시네올(Cineole)	1.12 ± 0.03
트리아세틴(Triacetin)	1.19 ± 0.01
글리세린(Glycerin)	0.86 ± 0.01
라우로글리콜(Lauroglycol)® FCC	1.59 ± 0.04
트랜스큐톨(Transcutol)®	0.80 ± 0.02

- [68] * 투과촉진율 = 투과촉진제를 사용한 투과량 / 투과촉진제 비사용시의 투과량
- [69] 시험된 투과촉진제 중, 크로볼® A40, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400, 트랜스큐톨® 및 글리세린은 갈란타민의 투과를 촉진시키지 않았다. 반면에, 라우로글리콜® FCC, 라우릴 알코올, 트리아세틴, 이소프로필 미리스테이트(IPM), 시네올, 브리즈® 30, 라브라필® 2609, 및 라브라솔®은 갈란타민의 투과를 유의성있게 증가시켰다. 이들 중, 브리즈® 30 및 라우로글리콜® FCC는 갈란타민에 대하여 상대적으로 높은 증가를 나타내었다. 가장 높은 증가율을 나타낸 브리즈® 30을 상이한 농도(폴리머 중량당 2.5~10 % v/w)로 사용하여, 15% w/w 약물 로딩량으로, 갈란타민의 피부 투과에 미치는 영향을 평가하였다. 갈란타민의 투과 증가는 상기 투과촉진제의 증가에 따라 함께 증가하는 것으로 관찰되었다(도 7 참조). 브리즈® 30의 수준을 2.5 % v/w에서 5 % v/w 까지 증가시켰을 때, 유의성 있는 투과 증가 양상이 관찰되었다. 그러나, 브리즈® 30의 농도가 5% v/w를 초과하였을 때에는 투과 증가가 그다지 뚜렷하지는 않았다. 또한, 브리즈® 30의 농도가 5% v/w를 초과한 패취에서는, 점착성에 있어서 유의성있는 감소가 관찰되었다. 따라서, 투과 및 점착 특성을 고려할 때, 패취 중의 브리즈® 30의 적절한 수준은 약 5% v/w가 가장 바람직한

것으로 판단된다.

[70]

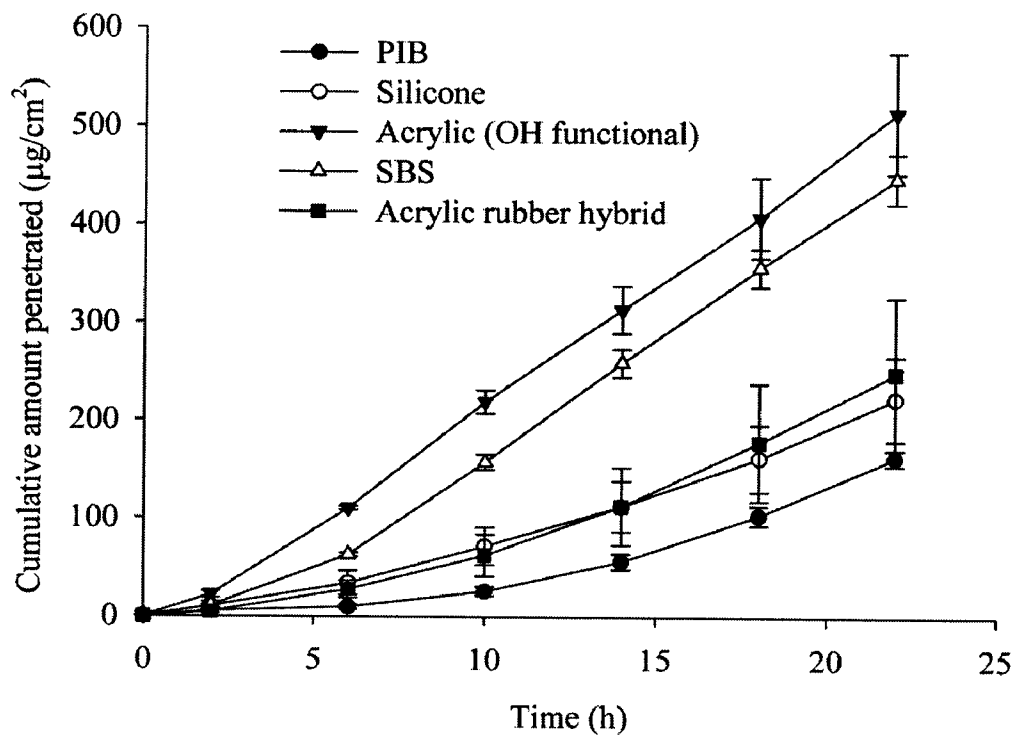
[71] 3. 결론

[72] 상기 연구결과로부터, 최적화된 제제 즉 약 15 중량%의 갈란타민, 약 5 중량%의 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 및 잔량은 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체로 구성된, 약 80 μm 두께의 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제는 38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 의 투과도를 제공할 수 있으며, 이는 9 cm^2 이하의 작은 패취크기로도 매일 8 mg의 갈란타민을 전달할 수 있을 것으로 판단된다.

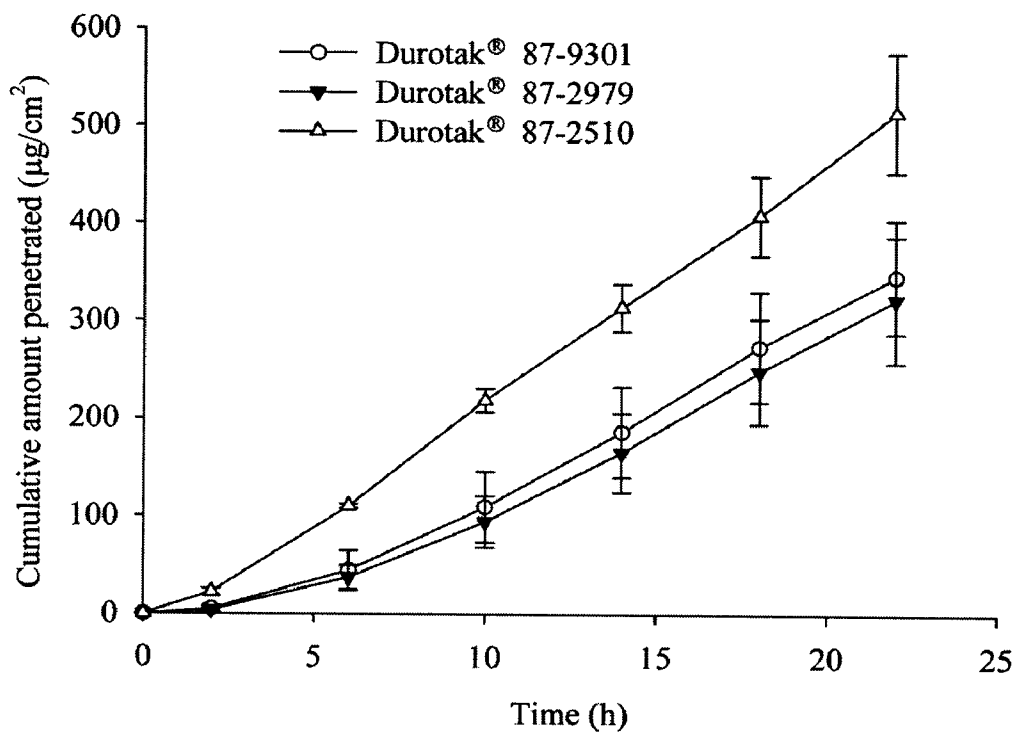
청구범위

- [청구항 1] 유효성분으로서 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 점착제로서 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 경피흡수제제가 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성된 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.5~20 중량%의 범위인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 10~20 중량%의 범위인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 점착제의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 70~95 중량%의 범위인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 프로필렌글리콜 라우레이트, 라우릴 알코올, 트리아세틴, 이소프로필 미리스테이트, 시네올, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 올레오일 마크로폴 글리세라이드, 및 카프릴로카프로일 마크로폴 글리세라이드로 이루어진 군으로부터 1 종 이상 선택된 투과촉진제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 투과촉진제가 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 투과촉진제의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.5~10중량%의 범위인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 9] 제6항에 있어서, 상기 투과촉진제의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 5중량%인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 10] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층의 두께가 50 μm 내지 100 μm 의 범위인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.
- [청구항 11] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층의 두께가 50 μm 내지 80 μm 의 범위인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

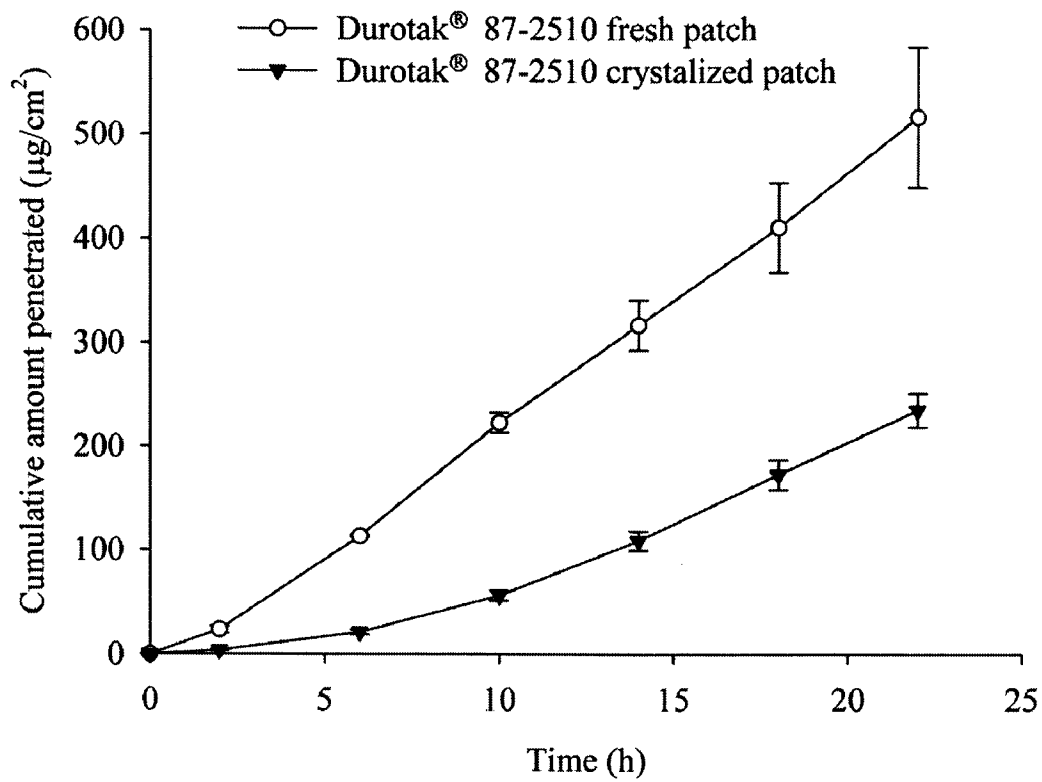
[Fig. 1]



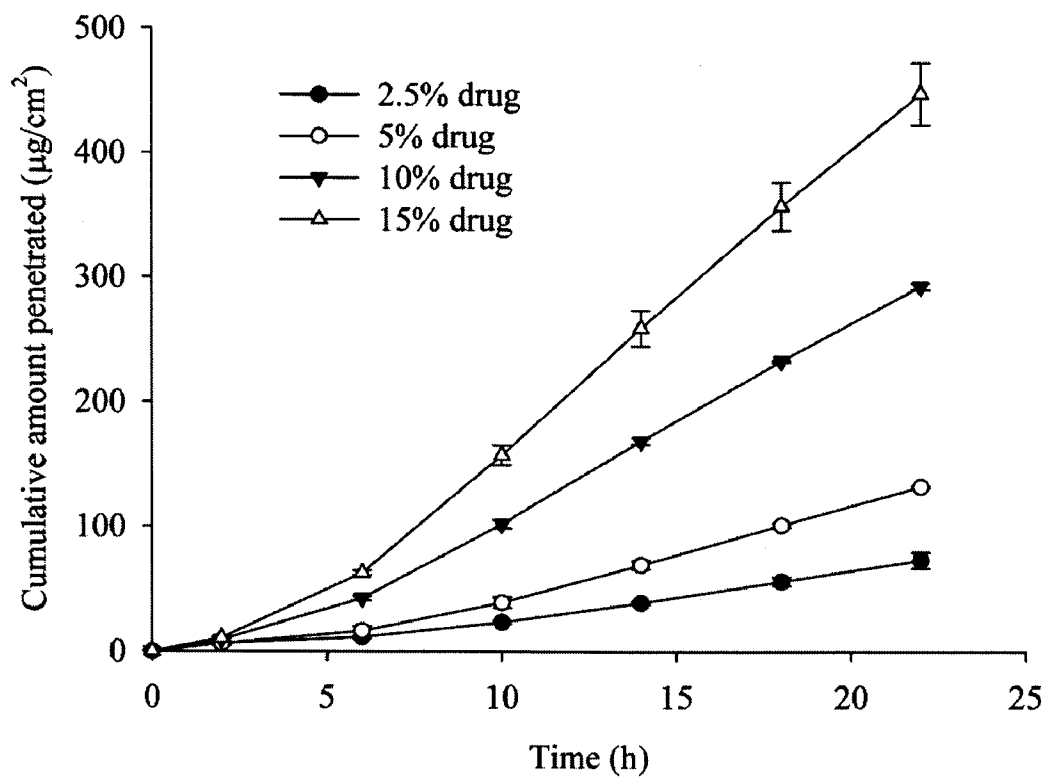
[Fig. 2]



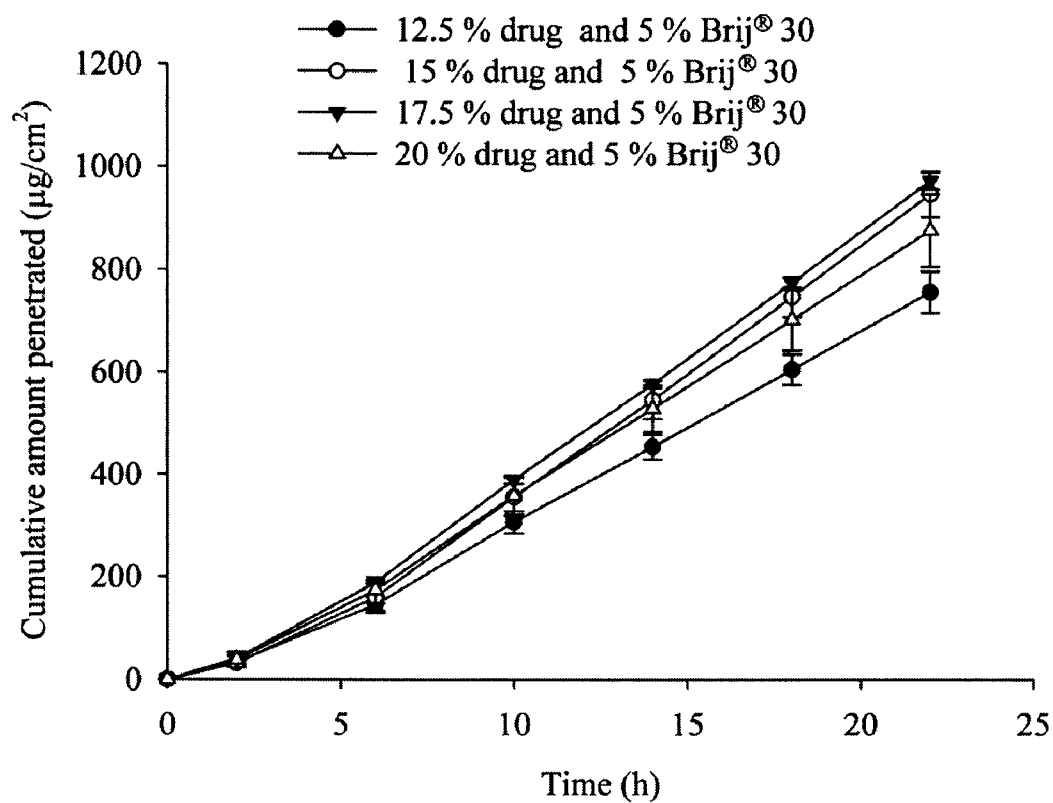
[Fig. 3]



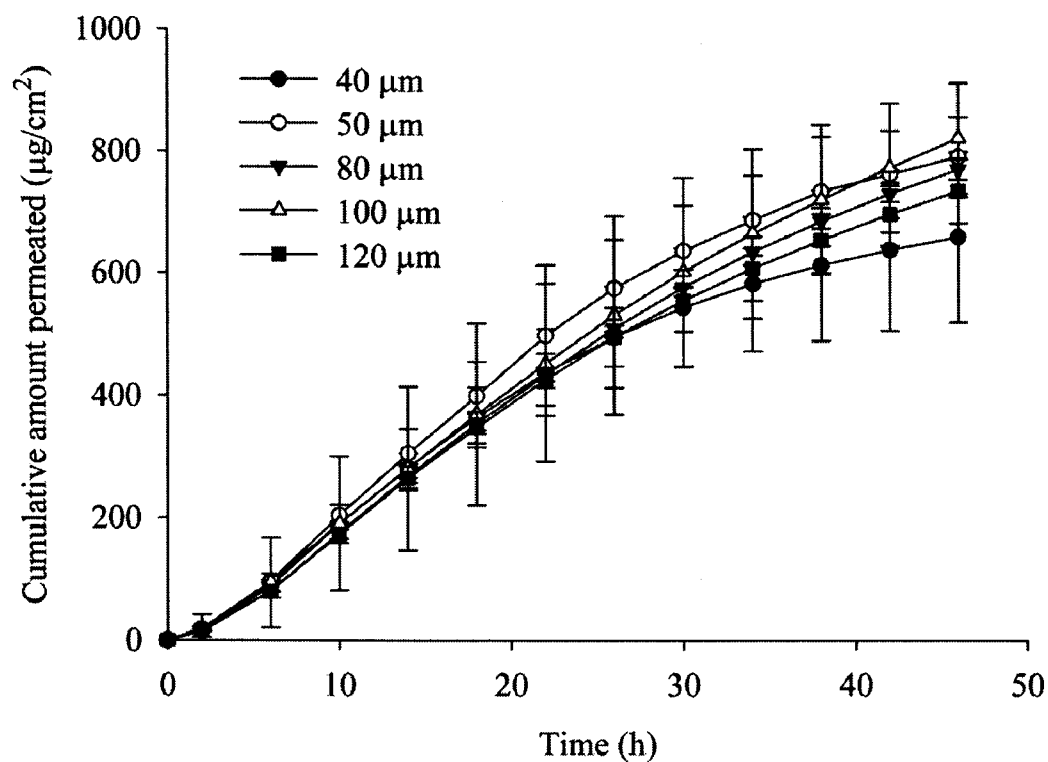
[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]





- (51) 국제특허분류:
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/001186
- (22) 국제출원일: 2012년 2월 17일 (17.02.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0014530 2011년 2월 18일 (18.02.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **조선대학교산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC CO-OPERATION FOUNDATION, CHOSUN UNIVERSITY)** [KR/KR]; 광주광역시 동구 서석동 375, 501-759 Gwangju (KR).
- (72) 발명자: **겸**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **최후균 (CHOL, Hoo-Kyun)** [KR/KR]; 광주광역시 동구 학동 768 평화맨션 3동 1408 호, 501-847 Gwangju (KR). **전명관 (CHUN, Myung-Kwan)** [KR/KR]; 서울특별시 강남구 개포 4동 1196-5 세원빌딩 501 호, 135-962 Seoul (KR).
- (74) 대리인: **오국진 (OH, Kook-Jin)**; 서울특별시 서초구 서초동 1708-6 두언빌딩 302 호, 137-884 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

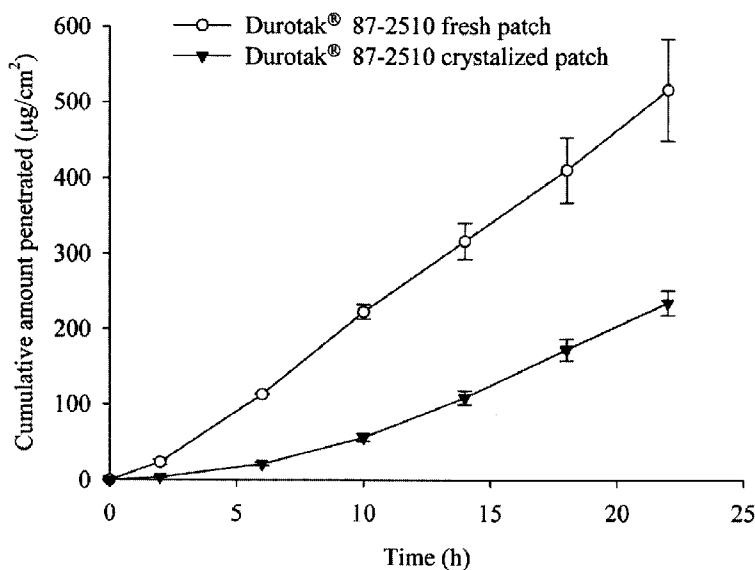
- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

[다음 쪽 계속]

(54) Title: TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM CONTAINING GALANTAMINE OR SALTS THEREOF

(54) 발명의 명칭: 갈란타민 또는 그의 염을 함유하는 경피흡수제

[Fig. 3]



(57) Abstract: The present invention provides a transdermal delivery system comprising: galantamine or pharmaceutically acceptable salts thereof as active ingredients; and a drug-containing matrix layer including a styrene-butadiene-styrene copolymer or a styrene-isoprene-styrene copolymer as an adhesive.

(57) 요약서: 본 발명은 유효성분으로서 갈란타민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 점착체로서 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2012/001186**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61K 9/70(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i, A61K 31/55(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/70; A61K 9/14; A01N 43/36; A61F 13/02; A61K 31/55; A01N 37/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: galantamine, percutaneous, Alzheimer, dementia, patch, styrene-butadiene-styrene, styrene-isoprene-styrene, backing layer, release layer, matrix, penetration enhancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 05700480 A (T. HILLE et al.) 23 December 1997 See abstract, lines 5-30, 46-49 of column 2, table 1, example 1 and all claims.	1-11
A	WO 2007-064407 A1 (NOVARTIS AG et al.) 07 June 2007 See abstract, lines 5-7 on page 3, lines 7-12 on page 6, lines 13-15 on page 7 and all claims.	1-11
A	US 05932238 A (K. OPITZ) 03 August 1999 See the entire document.	1-11
A	US 05089267 A (T. HILLE et al.) 18 February 1992 See the entire document.	1-11
A	US 6558696 B1 (T. HILLE et al.) 05 May 2003 See the entire document.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 AUGUST 2012 (27.08.2012)

Date of mailing of the international search report

27 AUGUST 2012 (27.08.2012)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2012/001186

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 05700480 A	23.12.1997	CA 2153572 A1 CA 2153572 C EP 0680325 A1 JP 08-505632 A KR 10-0300477 B1 WO 94-16707 A1	04.08.1994 03.01.2006 30.08.2000 18.06.1996 22.10.2001 04.08.1994
WO 2007-064407 A1	07.06.2007	AR 057152 A1 AT 11185 U1 AU 2006-320919 A1 AU 2006-320919 B2 BR PI 0619758 A2 CA 2563110 A 1 CN 101312717 A CN 101312717 C0 CN 102048713 A EC SP 088469 A EP 1959937 A1 EP 2286802 A1 EP 2292219 A1 JP 2009-517468 A JP 2009-517468 T KR 10-2008-0071581 A MA 30022 B1 NO 20082753 A NZ 568273 A RU 2008126459 A ZA 200803882 A	21.11.2007 15.06.2010 07.06.2007 28.04.2011 18.10.2011 01.06.2007 26.11.2008 26.11.2008 11.05.2011 30.07.2008 27.08.2008 23.02.2011 09.03.2011 30.04.2009 30.04.2009 04.08.2008 01.12.2008 19.08.2008 30.06.2011 20.01.2010 25.03.2009
US 05932238 A	03.08.1999	EP 0449247 A2 EP 0449247 B1 JP 07-068127 B2 JP 2055032 C JP 4221315 A US 05519017 A	02.10.1991 20.07.1994 26.07.1995 23.05.1996 11.08.1992 21.05.1996
US 05089267 A	18.02.1992	CN 1045355 A0 EP 0376067 A2 EP 0376067 B1 JP 07-084379 B2 JP 2066496 C JP 3015477 A KR 10-1995-0015058 B1	19.09.1990 04.07.1990 11.05.1994 13.09.1995 24.06.1996 23.01.1991 21.12.1995
US 6558696 B1	06.05.2003	AT 293442 T AU 2000-35519 A1 DE 19906977 C1 DK 1152751 T3 EP 1152751 A1	15.05.2005 04.09.2000 15.06.2000 01.08.2005 14.11.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2012/001186

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 1152751 B1	20.04.2005
		ES 2241588 T3	01.11.2005
		JP 2002-537244 A	05.11.2002
		JP 2002-537244 T	05.11.2002
		KR 10-0674768 B1	25.01.2007
		PT 1152751 E	31.08.2005
		PT 1152751 T	31.08.2005
		WO 00-48579 A1	24.08.2000

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/70(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i, A61K 31/55(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/70; A61K 9/14; A01N 43/36; A61F 13/02; A61K 31/55; A01N 37/34 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 갈란타민, 경피, 알쓰하이머, 치매, 패치, 스티렌-부타디엔-스티렌, 스티렌-이소프렌-스티렌, 배킹층, 박리층, 매트릭스, 투과 촉진제		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 05700480 A (T. HILLE 외 1명) 1997.12.23 초록, 컬럼 2의 5-30, 46-49 제줄, Table 1, 실시예 1 및 청구항 전항 참조.	1-11
A	WO 2007-064407 A1 (NOVARTIS AG 외 2명) 2007.06.07 초록, 3 페이지의 5-7제줄, 6 페이지의 7-12 제줄, 7 페이지의 13-15 제줄 및 청구항 전항 참조.	1-11
A	US 05932238 A (K. OPITZ) 1999.08.03 전체 문헌 참조.	1-11
A	US 05089267 A (T. HILLE 외 5명) 1992.02.18 전체 문헌 참조.	1-11
A	US 6558696 B1 (T. HILLE 외 1명) 2003.05.06 전체문헌 참조.	1-11
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2012년 08월 27일 (27.08.2012)		국제조사보고서 발송일 2012년 08월 27일 (27.08.2012)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 이선화 전화번호 82-42-481-5606 

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 05700480 A	1997. 12. 23	CA 2153572 A1 CA 2153572 C EP 0680325 A1 JP 08-505632 A KR 10-0300477 B1 WO 94-16707 A1	1994. 08. 04 2006. 01. 03 2000. 08. 30 1996. 06. 18 2001. 10. 22 1994. 08. 04
WO 2007-064407 A1	2007. 06. 07	AR 057152 A1 AT 11185 U1 AU 2006-320919 A1 AU 2006-320919 B2 BR PI 0619758 A2 CA 2563110 A1 CN 101312717 A CN 101312717 C0 CN 102048713 A EC SP 088469 A EP 1959937 A1 EP 2286802 A1 EP 2292219 A1 JP 2009-517468 A JP 2009-517468 T KR 10-2008-0071581 A MA 30022 B1 NO 20082753 A NZ 568273 A RU 2008126459 A ZA 200803882 A	2007. 11. 21 2010. 06. 15 2007. 06. 07 2011. 04. 28 2011. 10. 18 2007. 06. 01 2008. 11. 26 2008. 11. 26 2011. 05. 11 2008. 07. 30 2008. 08. 27 2011. 02. 23 2011. 03. 09 2009. 04. 30 2009. 04. 30 2008. 08. 04 2008. 12. 01 2008. 08. 19 2011. 06. 30 2010. 01. 20 2009. 03. 25
US 05932238 A	1999. 08. 03	EP 0449247 A2 EP 0449247 B1 JP 07-068127 B2 JP 2055032 C JP 4221315 A US 05519017 A	1991. 10. 02 1994. 07. 20 1995. 07. 26 1996. 05. 23 1992. 08. 11 1996. 05. 21
US 05089267 A	1992. 02. 18	CN 1045355 A0 EP 0376067 A2 EP 0376067 B1 JP 07-084379 B2 JP 2066496 C JP 3015477 A KR 10-1995-0015058 B1	1990. 09. 19 1990. 07. 04 1994. 05. 11 1995. 09. 13 1996. 06. 24 1991. 01. 23 1995. 12. 21
US 6558696 B1	2003. 05. 06	AT 293442 T AU 2000-35519 A1 DE 19906977 C1 DK 1152751 T3 EP 1152751 A1	2005. 05. 15 2000. 09. 04 2000. 06. 15 2005. 08. 01 2001. 11. 14

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 1152751 B1	2005.04.20
		ES 2241588 T3	2005.11.01
		JP 2002-537244 A	2002.11.05
		JP 2002-537244 T	2002.11.05
		KR 10-0674768 B1	2007.01.25
		PT 1152751 E	2005.08.31
		PT 1152751 T	2005.08.31
		WO 00-48579 A1	2000.08.24



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103429233 A

(43) 申请公布日 2013.12.04

(21) 申请号 201280009262.3

A61K 47/30(2006.01)

(22) 申请日 2012.02.17

A61K 31/55(2006.01)

(30) 优先权数据

10-2011-0014530 2011.02.18 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013.08.16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2012/001186 2012.02.17

(87) PCT申请的公布数据

W02012/111996 KO 2012.08.23

(71) 申请人 朝鲜大学产学合作基金会

地址 韩国光州市东区瑞石洞 375 号

(72) 发明人 崔厚均 全名宽

(74) 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理

有限责任公司 11139

代理人 孙皓晨

(51) Int. Cl.

A61K 9/70(2006.01)

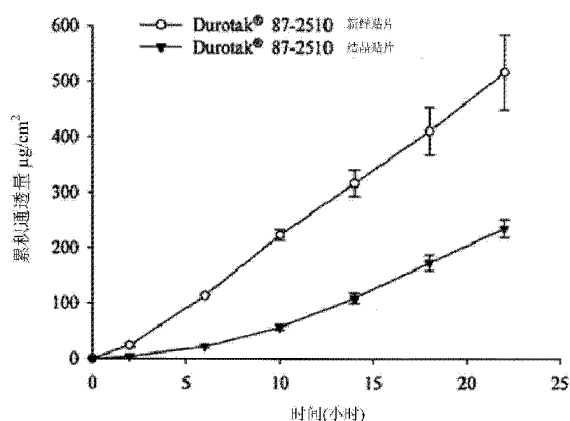
权利要求书1页 说明书9页 附图3页

(54) 发明名称

含有加兰他敏或其盐的经皮输送系统

(57) 摘要

本发明提供了一种经皮输送系统,其包含作为活性成份的加兰他敏或其医药上可接受的盐,以及含药物的基质层,此层包含作为黏着剂的苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物。



1. 一种经皮输送系统,其包含含药物的基质层,此层包含作为活性成份的加兰他敏或其医药上可接受的盐;及作为黏着剂的苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物。

2. 如权利要求1所述的经皮输送系统,其中该经皮输送系统是由背衬层、含药物的基质层及脱离层所组成。

3. 如权利要求1所述的经皮输送系统,其中加兰他敏或其医药上可接受的盐的存在量范围以该含药物的基质层的总重计为0.5至20重量%。

4. 如权利要求1所述的经皮输送系统,其中加兰他敏或其医药上可接受的盐的存在量范围以该含药物的基质层的总重计为10至20重量%。

5. 如权利要求1所述的经皮输送系统,其中该黏着剂的存在量范围以该含药物的基质层的总重计为70至95重量%。

6. 如权利要求1至5中任一所述的经皮输送系统,其进一步包含一或多种渗透促进剂,选自由以下组成的群:丙二醇月桂酸酯、月桂醇、三乙酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、桉油酚、聚环氧乙烷月桂醚、聚乙二醇油酰甘油酯及辛酸根基己酰基聚乙二醇甘油酯。

7. 如权利要求6所述的经皮输送系统,其中该渗透促进剂为聚环氧乙烷月桂醚。

8. 如权利要求6所述的经皮输送系统,其中该渗透促进剂的存在量范围以该含药物的基质层的总重计为0.5至10重量%。

9. 如权利要求6所述的经皮输送系统,其中该渗透促进剂的存在量以该含药物的基质层的总重计为5重量%。

10. 如权利要求1至5中任一项所述的经皮输送系统,其中该含药物的基质层的厚度范围为50 μm 至100 μm 。

11. 如权利要求1至5中任一所述的经皮输送系统,其中该含药物的基质层的厚度范围为50 μm 至80 μm 。

含有加兰他敏或其盐的经皮输送系统

技术领域

[0001] 本发明是关于一种经皮输送系统,其包含加兰他敏 (GALANTAMINE) 或其盐作为活性成份,更明确的是有关一种经皮输送系统,其包含有含药物的基质层,其基质是以苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物作为黏着剂形成。

背景技术

[0002] 爱滋海默症 (Alzheimer's disease) 是最常见的一种痴呆形式。此症是一种以丧失心智能力为特征的神经性疾病,严重性足以妨碍日常生活的正常活动。爱滋海默症通常发生在老年,特点是诸如记忆、推理及规画等认知功能的减退。患者自症状开始出现起的中位数存活时间约为 8 年 (Coyle, J., Kershaw, P., 2001. Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimers disease. Biol. Psychiatry. 49, 289-299)。加兰他敏是一种第三生物碱且为可逆、竞争型乙酰胆碱酯酶抑制剂 (Zarotsky, V., Sramek, J. J., Cutler, N. R., 2001. Galantamine hydrobromide: an agent for Alzheimer's disease. Am. J. Health-Syst. Pharm. 60, 446-452)。加兰他敏对于爱滋海默症的症状治疗有效且耐受性佳;且改善患者的认知、全脑功能及日常生活活动 (Scott, L. J., Goa, K. L., 2000. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs. 60, 1095-1122; Corey-Bloom, J., 2003. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease and vascular dementia. Int. J. Clin. Pract. 57, 219-223)。

[0003] 目前,市面上可取得的加兰他敏为锭剂及 / 或口服溶液。加兰他敏经口投药后有如腹痛、恶心及腹泻的副作用。因此,加兰他敏的另一种投药方式可能有助于治疗的成功。

[0004] 经皮药物输送系统 (TDDS) 的优势是使肠胃副作用减至最少,最常见的副作用诸如恶心及呕吐,甚至会导致治疗中断。TDDS 提供的优点有诸如产生持续且受控制的血中药物浓度,增进生物可利用性且绕过首程代谢。尽管 TDDS 具有此等优点,其用途仍因皮肤最外层-角质层-而受限。虽然此层仅有 20 至 25 微米厚,但其提供针对许多化合物的渗透障壁且具有针对治疗性 TDDS 的主要问题 (Thomas, B. J., Finnin, F. C., 2004. The transdermal revolution. Drug Discov. Today. 9, 697-703. Walters, K. A., Walker, M., Olejnik, O., 1987. Non-ionic surfactant effects on hairless mouse skin permeability characteristics. J. Pharm. Pharmacol. 40, 525-529)。

[0005] 可采用各种方法来克服皮肤的不渗透性。在此等方法中,最常在 TDDS 中采用化学促进剂,以帮助所投予的药物的通透性 (Williams, A. C., Barry, B. W., 2004. Permeation enhancers. Adv. Drug Deliver. Rev. 56, 603-618)。众所周知化学促进剂的促进性质视药物及其他调配组份的物化性质而定。在以基质为主的 TDDS 中,尤其是黏着剂包药物 (DIA) 型,感压性黏着剂 (PSA, 以下称为“黏着剂”) 兼具有对皮肤黏着性及作为调合物基底的两项功能。在选择适当的黏着剂之前必需考虑药物、黏着剂及促进剂之间的兼容性以及黏着剂性质。

[0006] 美国专利编号 5,700,480 已揭示一种经皮输送系统,其包含一储存层,此层含有加兰他敏、塑化剂及作为黏着剂的聚丙烯酸酯(例如,丙烯酸酯共聚物/甲基丙烯酸酯共聚物)。美国专利编号 5,700,480 的经皮输送系统显示极低的通透性,即,约 $2.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。为解决该项问题并提高载药量,美国专利公告编号 2007/0104771A1 已揭示一种经皮输送系统,其包含药物储存器,此储存器含有具有极性官能单体组份的丙烯酸酯、大于 10 重量%的加兰他敏及用以在大于 $4.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 的通量下输送加兰他敏的渗透促进剂。然而,美国专利公告编号 2007/0104771A1 的经皮输送系统具有其通量仍低的缺点,即,最高 $11.35 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ (表 2)。

发明内容

[0007] 本发明提供一种经皮药物输送系统,其包含作为活性成份的加兰他敏或其盐,其可抑制加兰他敏或其盐的结晶,借此不仅保持治疗有效血中浓度历经至少 24 小时,亦提供高度皮肤通透率。

[0008] 即,本发明提供一种经皮输送系统,其含有加兰他敏或其医药上可接受的盐,其连续显现多于 24 小时的皮肤通透率。

[0009] 根据本发明的一方面,提供一种经皮输送系统,其包含含药物的基质层,此层包含加作为活性成份的兰他敏或其医药上可接受的盐;及作为黏着剂的苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物。

[0010] 本发明具体实施例中,经皮输送系统可由背衬层、含药物的基质层及脱离层组成。

[0011] 在本发明经皮输送系统中,加兰他敏或其医药上可接受的盐可存在量的范围以含药物的基质层的总重计为 0.5 至 20 重量%,较佳为 10 至 20 重量%。而且,黏着剂可存在量的范围以含药物的基质层的总重计为 70 至 95 重量%。

[0012] 本发明经皮输送系统可进一步包含一或多种通透促进剂,选自由以下组成的群:丙二醇月桂酸酯、月桂醇、三乙酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、桉油酚、聚环氧乙烷月桂醚、聚乙二醇油酰甘油酯及辛酸根基己酰基聚乙二醇甘油酯。较佳,该通透促进剂可为聚环氧乙烷月桂醚。该通透促进剂可存在量的范围以该含药物的基质层的总重计为 0.5 至 10 重量%,较佳为约 5 重量%的量。

[0013] 在本发明经皮输送系统中,含药物的基质层可具有 $50 \mu\text{m}$ 至 $100 \mu\text{m}$ —较佳 $50 \mu\text{m}$ 至 $80 \mu\text{m}$ 范围内的厚度。

[0014] 本发明经皮输送系统包含通过使用苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物作为黏着剂所制得的基质,其抑制基质中加兰他敏或其盐的结晶,因而可使血液浓度稳定的保持治疗有效浓度至少 24 小时。尤其,本发明经皮输送系统可提供高皮肤通透率,例如最大值 $38 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。

附图说明

[0015] 图 1 显示通过评估黏着剂类型对在 15%w/w 载药量下的加兰他敏渗透跨经无毛小鼠皮肤的影响所得结果。数值表示成平均值 $\pm$ 标准偏差。(n=3)

[0016] 图 2 显示通过评估丙烯酸黏着剂中官能基对于在 15%w/w 载药量下的加兰他敏渗透性的影响所得结果。数值表示成平均值 $\pm$ 标准偏差。(n=3)

[0017] 图 3 显示使用具有羟基官能基的丙烯酸系黏着剂在 15%w/w 的载药量下制备的新鲜及结晶贴片之间进行比较所得结果 (Duro-Tak® 87-2510)。数值表示成平均值 $\pm$ 标准偏差。(n=3)

[0018] 图 4 显示通过在 80 μ m 干燥基质厚度下评估在 SBS 基质中的载药量对于加兰他敏渗透跨经无毛小鼠皮肤的效果所得到的结果。数值表示成平均值 $\pm$ 标准偏差。(n=3)

[0019] 图 5 显示通过评估在促进剂存在下载药量对于加兰他敏于 SBS 基质中渗透的影响所得到的结果。数值表示成平均值 $\pm$ 标准偏差。(n=3)

[0020] 图 6 显示通过评估 SBS 基质干燥厚度在 15% 载药量下历经 48 小时对于加兰他敏渗透的影响而得到的结果。数值表示成平均值 $\pm$ 标准偏差。(n=3)

具体实施方式

[0021] 本发明提供一种经皮输送系统,其包含含药物的基质层,此层包含作为活性成份的加兰他敏或其医药上可接受的盐;及作为黏着剂的苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物。

[0022] 为了解决现有使用丙烯酸系黏着剂的经皮输送系统对皮肤通透性低的问题,本发明者针对黏着剂特征、药物浓度、基质厚度、渗透促进剂等进行各种研究。本发明发现低通透率是因为加兰他敏中的第三胺基与黏着剂中羧基官能基之间相互作用;及因为其中使用丙烯酸黏着剂的基质中的加兰他敏结晶。而且,本发明者发现当使用特定黏着剂(即,苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物)设计含药物的基质层时,加兰他敏与黏着剂之间的相互作用连同加兰他敏的结晶受到有效的抑制,因而可达成高的皮肤通透性。

[0023] 黏着剂,即,苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物,不仅执行黏着功能,而亦形成药物基底或底质。黏着剂可存在量的范围为 70 至 95 重量%,较佳为 80 至 90 重量%的范围,但不受限于此。

[0024] 在本发明经皮输送系统中,加兰他敏或其医药上可接受的盐(例如,HBr 盐)可使用足以得到治疗有效血液浓度的量,例如用量范围以该含药物的基质层的总重计为 0.5 至 20 重量%,较佳为 10 至 20 重量%,更佳为 10 至 15 重量%,特佳为约 15 重量%。若加兰他敏或其医药上可接受的盐的量低于 0.5 重量%,则用以得到所需药物疗效的经皮输送系统的尺寸(即,面积)可能变成超大,因而降低患者的服药顺从性。同样,若加兰他敏或其医药上可接受的盐的量大于 20 重量%,含药物的基质层中可能形成药物结晶,导致黏着力降低或药物通透率降低。

[0025] 而且,本发明经皮输送系统可包含渗透促进剂。该渗透促进剂可存在量的范围以该含药物的基质层的总重计为 0.5 至 10 重量%,较佳为约 5 重量%,唯其量是随着渗透促进剂的种类而改变。若渗透促进剂的量低于 0.5 重量%,可能难以得到充分的通透性增进效果。此外,若渗透促进剂的量大于 10 重量%,则通透性增进效果无法明显增加。使用过量的渗透促进剂可能造成对皮肤的黏着力降低;或因内聚力减弱而造成冷流。

[0026] 该渗透促进剂可为选自由以下组成的群的一种或多种:丙二醇月桂酸酯[例如 Lauroglycol® FCC]、月桂醇、三乙酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、桉油酚、聚环氧乙烷月桂醚[例如,Brij™30,Brij™52 等)、聚乙二醇油酰甘油酯(或聚乙二醇-8 甘油亚油酸酯)[例

如, **Labrafil®** 2609 等] 及辛酸根基己酰基聚乙二醇甘油酯 (或聚乙二醇-8 甘油辛酸酯 / 癸酸酯) [例如, **Labrasol®** 等]。其中, 可优选的使用聚环氧乙烷月桂醚。

[0027] 在本发明经皮输送系统中, 含药物的基质层可具有 50 μm 至 100 μm — 较佳 50 μm 至 80 μm 范围内的厚度。

[0028] 本发明具体实施例中, 提供一种经皮输送系统, 其包含厚度约 80 μm 的含药物基质层, 该含药物基质系由约 15 重量 % 的加兰他敏、约 5 重量 % 的聚环氧乙烷月桂醚及其余量的苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物所组成。

[0029] 本发明经皮输送系统可由背衬层、含药物的基质层及脱离层所组成。由背衬层、含药物的基质层及脱离层所组成的本发明经皮输送系统可通过在脱离层上形成含药物的基质层且随的在该层上形成背衬层而制备。就脱离层而言, 可使用经皮输送系统领域中所使用的脱离衬垫或其层积物。例如, 可使用由聚乙烯、聚酯、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯等制得而涂覆有聚硅氧树脂或氯化物树脂的薄膜、纸或其层积物。而且, 可使用经皮药物输送系统领域所常用的不吸收药物且可弯曲的材料作为背衬层 (亦称为“背衬膜”)。例如, 可使用聚烯烃、聚酯、多层乙烯乙酸乙烯酯薄膜、聚酯、聚胺基甲酸乙酯等。本发明经皮输送系统可例如通过将加兰他敏或其医药上可接受的盐溶于适当的溶剂 (例如氯仿等) 中; 与苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物或苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物 (及若需要则使用的渗透促进剂) 混合; 将形成的混合物铸造于涂覆有例如聚硅氧的脱离衬垫上, 之后将混合物干燥; 及随之于其上层积背衬层。

[0030] 现在, 参考以下实施例进一步详细描述本发明。这些实施例仅供说明, 而不限本本发明范围。

[0031] 1. 材料及方法

[0032] (1) 材料

[0033] **Lauroglycol®** FCC、月桂醇、三乙酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、桉油酚、聚环氧乙烷月桂醚 (例如 **Brij™**30, **Brij™**52 等)、聚乙二醇油酰甘油酯 (例如 **Labrafil®** 2609CS 等] 及辛酸根基己酰基聚乙二醇甘油酯 (例如 **Labrasol®** 等)。

[0034] 加兰他敏购自 Ivax Pharmaceuticals (Opava-Komarot, Czech Republic)。聚乙二醇-8 甘油辛酸酯 / 癸酸酯 (**Labrasol®**) 得自 Gattefosse (Gennevilliers, France)。聚乙二醇-8 甘油亚油酸酯 (**Labrafil®** 2609) 购自 Masung Co. (Seoul, Korea)。油酸、丙二醇及山梨醇酐单油酸酯 (**Span®** 80) 购自 Junsei Chemical (Tokyo, Japan)。肉豆蔻酸异丙酯 (IPM) 及 PEG-20 杏仁甘油酯 (**Crovol®** A40) 得自 Croda (Parsippany, NJ, USA)。桉油酚、月桂醇及 **Brij®** 30 购自 Sigma Chemical (St. Louis, MO, USA)。丙烯酸、聚异丁烯 (PIB) 及苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物 (SBS) 黏着剂在有机溶剂中的溶液得自 National Starch and Chemical Company (Bridgewater, NJ, USA)。聚硅氧黏着剂溶液 (**BioPSA®** 7-4302) 得自 Dow Corning (Midland, MI, USA)。所有其他化学品皆为试剂级或以上, 都在不进一步纯化下使用。

[0035] (2) 方法

[0036] <1> 含加兰他敏的黏着剂基质的制备

[0037] 药物溶液是借着将加兰他敏溶于氯仿而制备且与促进剂及黏着剂混合。形成的混合物铸于脱离衬垫上。于室温固化 10 分钟,之后于 80℃干燥 20 分钟,以移除残留的有机溶剂。移除溶剂后,干燥薄膜与聚酯背衬膜 (ScotchPak® 9728, 3M, USA) 层积。

[0038] <2> 皮肤膜制备

[0039] 自 6 至 8 周大的无毛小鼠身上切下全厚皮肤。小鼠在以二乙醚麻醉的情况下人道处死。以剪刀及手术刀谨慎的取出皮下脂肪、组织及血管。仅使用无孔洞或任何其他缺陷的皮肤。为进行体外皮肤渗透研究。将皮肤切成约 6cm² 的小片。

[0040] <3> 体外经皮渗透实验

[0041] 使用修正版 Franz 扩散池研究加兰他敏自该经皮输送系统跨经无毛小鼠皮肤的体外经皮渗透特性。使用流通式扩散池系统且温度保持在 37℃。接收池开口的表面积为 2cm²,而其体积为 5.5mL。接收池装满磷酸盐缓冲剂溶液 (pH6.0),培养基藉涂覆铁弗龙的磁性搅拌棒于 500rpm 搅拌。切下的皮肤装置于各接收池上。将 O 形环及接收池盖放置于各片皮肤顶部。此等组份随后夹住。每 4 小时收集试样历经 24 小时,且通过高效液相色谱层析检测 (HPLC)。

[0042] <4> 分析方法

[0043] 加兰他敏使用先前记录的方法进行分析 (Ang, C., Fen, H. E., Sub, H. E., 2006. Pharmacokinetics of galantamine Hbr in plasma and brain of mice. Chin. J. Pharm. 37, 55-61),只有轻度修正。使用由以下组成的 HPLC 系统 (Shimadzu Scientific Instruments, MD):UV 侦测器 (SPD-10A)、C18 管柱 (4.6×100mm, 5 μm, Gemini)、泵 (LC-10AD) 及自动注射器 (SIL-10A)。UV 侦测器的波长为 230nm;管柱温度保持于 30℃;流速为 1mL/min;且注射体积为 30 μL。移动相是由含有 0.2% 三乙基胺的甲醇 / 水组成,用磷酸 (35/65, v/v) 调至 pH6.4。

[0044] <5> 数据演算

[0045] 渗透数据是通过针对流通式扩散池系统 (Choi, H-K., Angello, J., 1994. The Mathematical analysis and optimization of a flow through diffusion cell system. Pharm. Res. 11, 595-599) 发展的方法分析。

[0046] 2. 结果与讨论:

[0047] (1) 黏着剂效应

[0048] 设计 TDDS 时,选择适当的黏着剂基质相当重要。众所周知黏着剂的物化性质可明显影响跨经皮肤的药物通量 (Subedi, R. K., Jang, J. H., Kim, Jae-II, Park, Y. J., Choi, H. -K., 2010. Formulation and evaluation of transdermal patch containing sibutramine. J. Kor. Pharm. Sci. 40, 33-38)。黏着剂基质对加兰他敏的渗透的影响是使用丙烯酸、丙烯酸橡胶混合物、SBS、溶剂及 PIB 基质进行研究。所筛选的物化性质列于表 1。

[0049] <表 1> 研究中所使用的物化性质

[0050]

商标	化学组成	官能基
Durotak® 87-2510	丙烯酸酯	OH
Durotak® 87-504 A	丙烯酸酯橡胶;混合物	OH
Durotak® 87-2979	丙烯酸酯乙酸乙烯酯	OH/COOH
Durotak® 87-9301	丙烯酸酯共聚物	非官能性
SBS 6174	热塑性橡胶嵌段共聚物	非官能性
BIO-PSA® 7-4302	硅氧烷	非官能性
PIB 10711-62	聚异丁烯	非官能性

[0051] 含有丙烯酸、丙烯酸橡胶混合物、SBS、聚硅氧及 PIB 基质的贴片在 15%w/w 载药量下筛选。加兰他敏由丙烯酸黏着剂渗透的速率最高,接着为 SBS、丙烯酸橡胶混合物、聚硅氧及 PIB(参见图 1)。丙烯酸黏着剂中不同官能基对于加兰他敏的渗透性的影响亦进行研究(参见图 2)。由含有具羟基官能基的丙烯酸黏着剂的基质观察到加兰他敏的最高渗透(Duro-Tak® 87-2510)。由含有具羧基官能基的丙烯酸黏着剂观察到加兰他敏的最低渗透(Duro-Tak® 87-2979)。此可能因为加兰他敏中的第三胺基与 Duro-Tak® 87-2979 中 -COOH 基团相互作用。此类药物聚合物相互作用的机率被广泛的记录(Kim, J. H., Cho Y. -J., Choi, H. -K., 2000. Effect of vehicles and pressure sensitive adhesives on the permeation of tacrine across hairless mouse skin. Int. J. Pharm. 196, 105-113; Morimoto, Y., Kokubo, T., Sugibayashi, K., 1992. Diffusion of drug in acrylic type pressure sensitive adhesive matrix. II. Influence of interaction. J. Control. Release. 18, 113-121; Subedi, R. K., Jang, J. H., Kim, Jae-II, Park, Y. J., Choi, H. -K., 2010. Formulation and evaluation of transdermal patch containing sibutramine. J. Kor. Pharm. Sci. 40, 33-38)。

[0052] 出乎意料的是当贴片储存室温下时,发现所有基质(SBS 除外)皆在一周内发展出结晶。虽然最高通量是得自在具有羟基官能基的丙烯酸基质中制备的新鲜试样,但贴片中药物结晶确实造成药物通量的明显降低(参见图 3)。考虑载药能力、适当的渗透率及良好黏着性,决定 SBS 基质最优异。

[0053] (2) 加兰他敏浓度对皮肤渗透性的效应

[0054] 图 4 显示在 SBS 基质中的载药量对于加兰他敏渗透跨经无毛小鼠皮肤的效果。当载药量自 2.5 增至 15%w/w 聚合物重量时,渗透率亦成比例的增加。在加兰他敏于贴片中的浓度与平均累积通量之间的相关系数 $R^2=0.998$ 。在载药量为 20%w/w 时,在 72 小时内观察基质中的结晶。加兰他敏在 SBS 基质中高于 15%w/w 浓度下可能超饱和,造成基质中药物的再结晶。载药量的进一步增加未能使渗透明显增加。为将载药量优化,亦研究于促进剂存在下载药量对加兰他敏通量的影响。图 5 显示 12.5%w/w 至 20%w/w 的载药量于 5%v/w Brij®

30 存在下的影响。加兰他敏的渗透性大幅增高至 15%w/w 的载药量。然而,超过 15%w/w 的载药量,通量保持几乎定值,在 20%w/w 的载药量时甚至降低。此通量降低可能是因为基质中加兰他敏结晶。因此,决定最优异的载药量为 15%w/w。

[0055] (3) 基质厚度的效应

[0056] 基质层厚度是发展以基质为主的 TDDS 中重要参数之一。较厚基质可在相对长的施用时间下将较高量药物输送到皮肤 (Furuishi, T., Io, T., Fukami, T., Suzuki, T., Tomono, K., 2008. Formulation and in vitro evaluation of pentazocine transdermal delivery system. Biol. Pharm. Bull. 31, 1439-1443)。因为有较高量的药物可自贴片渗透。然而,较厚基质亦具有导致冷流的较高倾向 (Wokovich, A. M., Prodduturi, S., Doub, W. H., Hussain, A. S., Buhse, L. F., 2006. Transdermal delivery system(TDDS)adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. Eur. J. Pharm. Biopharm. 64, 1-8)。因此,在负载加兰他敏的贴片中研究厚度的影响,以评估渗透性以及黏着特征。在 24 小时研究期间,不可能与不同厚度基质的渗透特征作出区隔。将该研究延长到 48 小时,较厚黏着基质显示较佳且较固定的特性走势(参见图 6)。尤其,较薄基质(40 μ m)显示下降的渗透特性走势。所制备贴片的黏着剂也可藉图钉测试(thumb tack test)手动的评估。结果,发现高于 50 μ m 的基质厚度具有充足的黏着力。基质厚度超过 80 μ m 时,通量无法明显增加且所得到的特性走势几乎相同。如前文所述,可能不期望较厚的基质,因可能在施加于皮肤上时造成冷流。因此,考虑黏着及潜在冷流的下,决定基质厚度较佳为 50 μ m 至 80 μ m,最佳是 80 μ m。

[0057] (4) 渗透促进剂的效应

[0058] 渗透促进剂可逆的降低角质层的渗透障壁。渗透促进剂亦可作为塑化剂,增加药物在基质中的移动性。评估各种渗透促进剂(5%v/w)在 SBS 基质中而载药量为 15%w/w 的效应。其结果列示于表 2。

[0059] <表 2>

[0060]

渗透促进剂	增进比*
对照组	1.00 ± 0.00
月桂醇	1.28 ± 0.10
Labrafil® 2609	1.28 ± 0.03
Labrasol®	1.16 ± 0.07
丙二醇	0.76 ± 0.06
Span® 80	1.09 ± 0.07
Crovol® A40	0.98 ± 0.02
肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	1.26 ± 0.14
PEG 400	0.92 ± 0.01
Brij® 30	1.68 ± 0.08
桉油酚	1.12 ± 0.03
三乙酸甘油酯	1.19 ± 0.01
甘油	0.86 ± 0.01
Lauroglycol® FCC	1.59 ± 0.04
Transcutol®	0.80 ± 0.02

[0061] * 增进比 = 使用渗透促进剂时的通量 / 无渗透促进剂时的通量

[0062] 在所筛选的渗透促进剂中, Crovol® A40、丙二醇、聚乙二醇 (PEG) 400、Transcutol®及甘油无法增进加兰他敏的渗透。而 Lauroglycol® FCC、月桂醇、三乙酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)、桉油酚、Brij® 30、Labrafil® 2609 及 Labrasol® 明显增进加兰他敏的渗透性。其中, Brij® 30 及 Lauroglycol® FCC 显示相对较高的加兰他敏增进比。显示最高增进比的 Brij® 30 对加兰他敏的皮肤渗透性的增进效果是在不同浓度下评估 (聚合物重量的 25 至 10%v/w), 15%w/w 的载药量。观察到随着渗透促进剂浓度的增加, 加兰他敏渗透的倾向增加 (参见图 7)。当 Brij® 30 的水平自 2.5 增至 5%v/w 时, 观察到渗透特性走势明显增加。然而, 超过 5%v/w 的 Brij® 30 浓度时, 渗透性的增加不明显。此外, 观察到含

有多于 5%v/w 的 Brij® 30 的贴片的黏着性明显降低。因此,考虑渗透性及黏着性,决定贴片中 Brij® 30 最佳水平是约 5%v/w。

[0063] 3. 结论

[0064] 根据前述研究,可自优化调配物得到 $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的通量。例如,该经皮输送系统包含有含药物的而厚度约 $80 \mu\text{m}$ 的基质层,该含药物基质是由约 15 重量%的加兰他敏、约 5 重量%的聚环氧乙烷月桂醚及其余量的苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物组成。因此,认为甚至是小于 9cm^2 的贴片尺寸,亦可输送 8mg 加兰他敏/日。

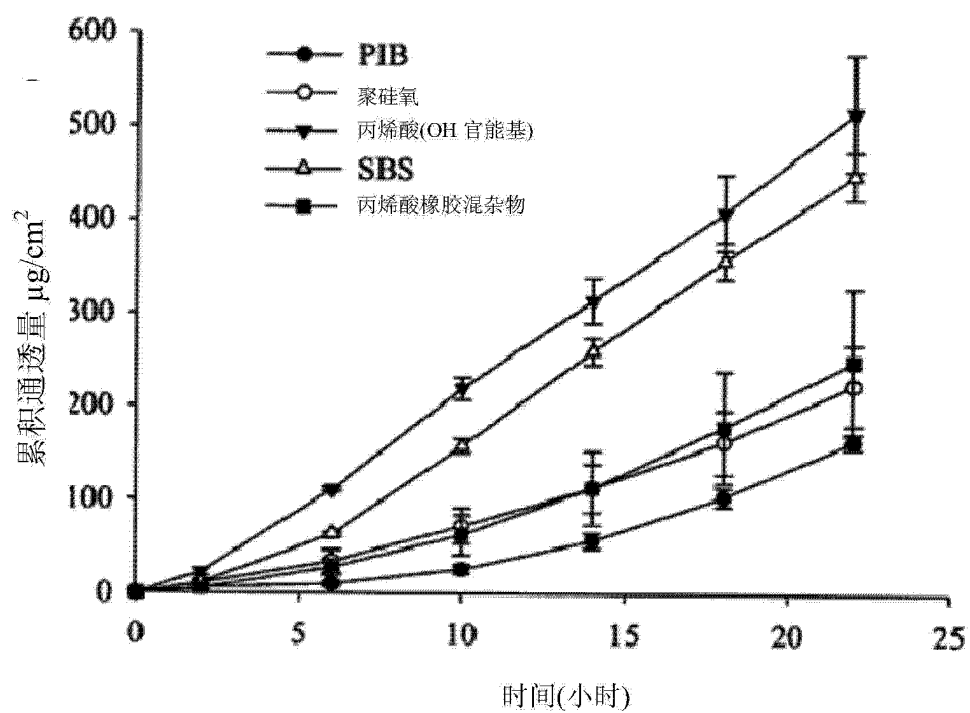


图 1

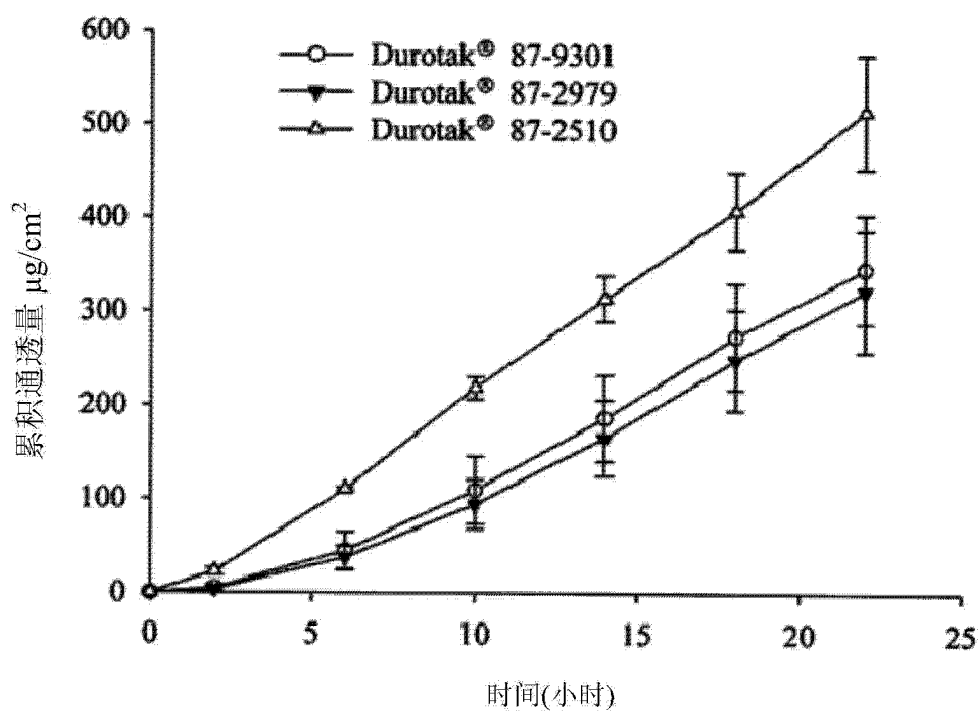


图 2

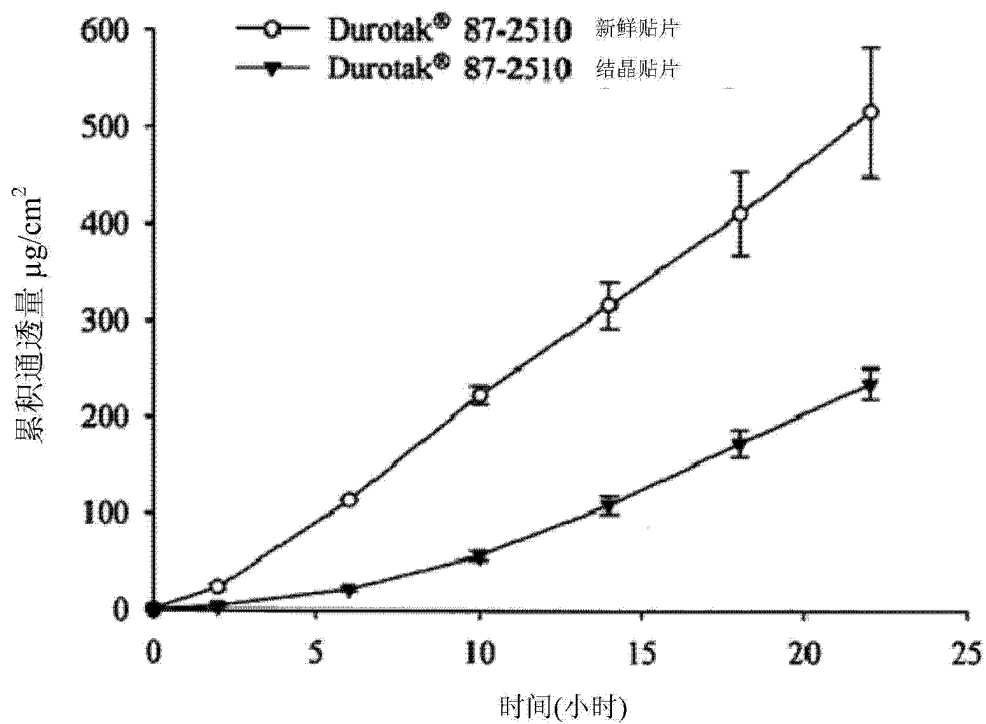


图 3

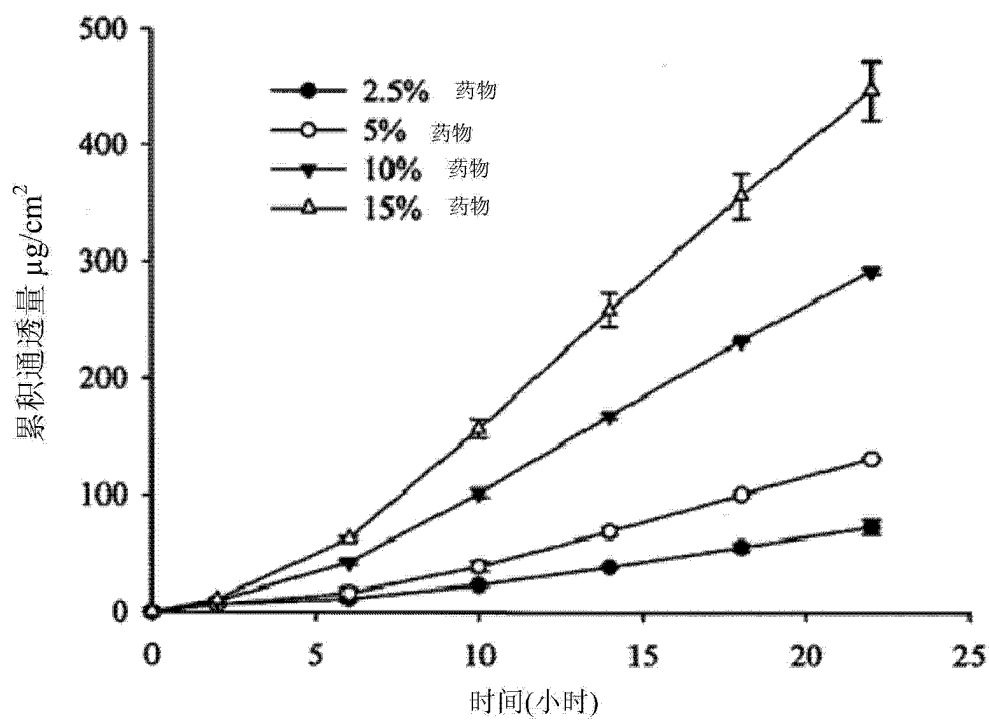


图 4

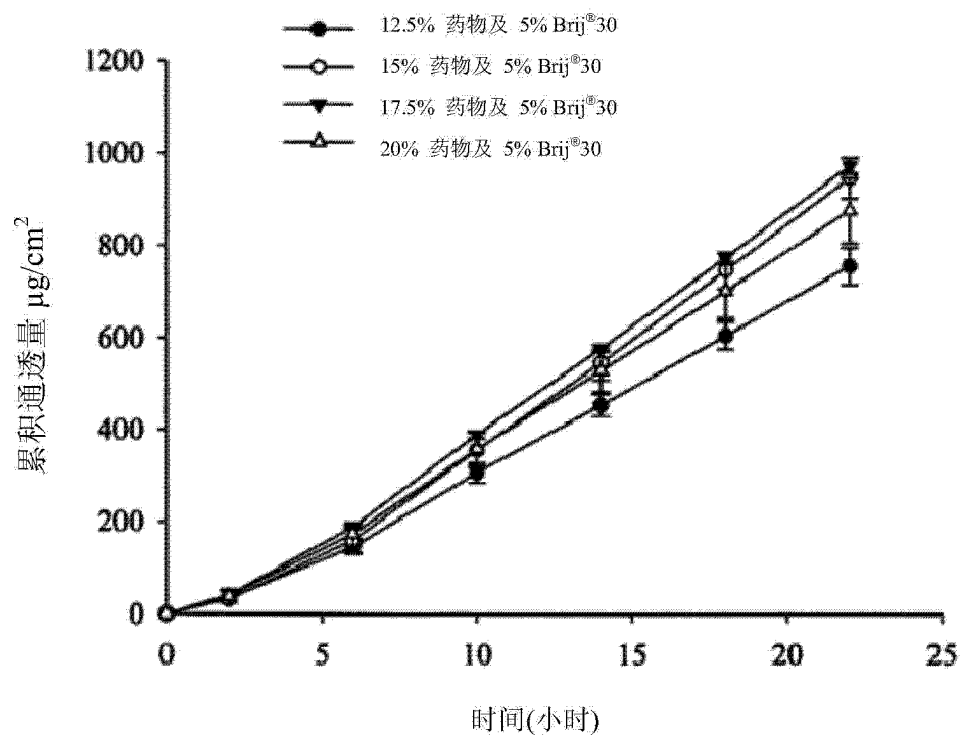


图 5

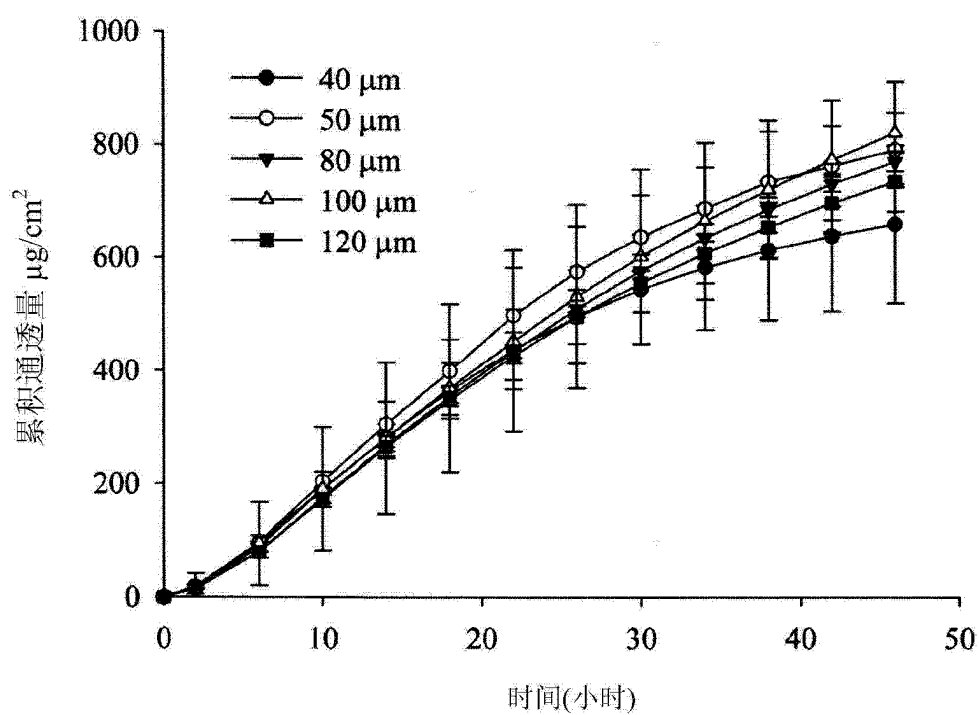


图 6