



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월27일
(11) 등록번호 10-1853082
(24) 등록일자 2018년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/30 (2017.01)
A61P 17/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7024740
(22) 출원일자(국제) 2013년03월22일
심사청구일자 2017년01월11일
(85) 번역문제출일자 2013년09월17일
(65) 공개번호 10-2014-0016293
(43) 공개일자 2014년02월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/030171
(87) 국제공개번호 WO 2012/129429
국제공개일자 2012년09월27일
(30) 우선권주장
61/467,337 2011년03월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20100040690 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 16 항

(73) 특허권자
테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애비뉴1718
(72) 발명자
햄린, 리차드
미국, 캘리포니아 94560, 뉴어크, 브레이드번 애비뉴 7471
웬, 지안예
미국, 캘리포니아 94303, 팔로 알토, 콜로라도 애비뉴 847
(74) 대리인
김순웅

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **활성제층 및 활성제 변환층을 포함하는 경피 조성물**

(57) 요약

본 발명은 경피 조성물을 제공한다. 경피 조성물은 활성제층 및 활성제 변환층을 포함하며, 변환층은 약염기 및 임의로 카복실화된 성분을 포함한다. 또한, 본 발명은 경피 조성물의 이용방법 및 경피 조성물을 함유하는 키트를 제공한다.

대표도 - 도1

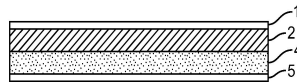


FIG. 1A

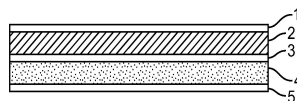


FIG. 1B

- 1 Backing
- 2 Converting layer or drug layer
- 3 Structural support and/or membrane
- 4 Drug layer or converting layer
- 5 Release liner

(56) 선행기술조사문헌

US20090136549 A1*

KR1020090089894 A

KR1020070072867 A

KR1020060114338 A

KR1020020002199 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

비-카복실화된 성분을 포함하는 매트릭스 내에 라사길린을 포함하는 활성제층; 및
매트릭스 내에 약염기 및 카복실화된 성분을 포함하는 변환층을 포함하는 경피 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 라사길린은 염으로서 존재하는 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항에 있어서, 변환층의 카복실화된 성분은 아크릴릭 카복실화된 고분자인 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제 1항에 있어서, 변환층의 카복실화된 성분은 저분자량 유기산인 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 저분자량 유기산은 아세트산인 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 변환층의 약염기는 양이온성 아크릴릭 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 양이온성 아크릴릭 공중합체는 아민화된(aminated) 메타크릴레이트 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 아민화된 메타크릴레이트 공중합체는 디에틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체인 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

제 1항에 있어서, 활성제층의 매트릭스는 카복실화된 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 경피 조성물은 압력 민감성 접착제를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 경피 조성물은 침투 촉진제를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 17

제 1항에 있어서, 경피 조성물은 활성제층과 활성제 변환층 사이에 속도-조절층을 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 18

제 1항에 있어서, 경피 조성물은 두 번째 변환층을 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 19

제 1항에 있어서, 경피 조성물은 72시간 동안 라사길린의 일정한 유량을 나타내는 것을 특징으로 하는 경피 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제 1항에 있어서, 상기 경피 조성물은 피부를 통해 72시간동안 라사길린의 유량을 달성하기 위해 제형화된 것인 경피 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

2개의 경피조성물을 포함하는 키트로서,

각 경피 조성물은 비-카복실화된 성분을 포함하는 매트릭스 내에 라사길린을 포함하는 활성제층; 및 매트릭스 내에 약염기 및 카복실화된 성분을 포함하는 변환층을 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

35 U.S.C. § 119(e)에 의하여, 이 출원은 2011년 3월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 제 61/467,337호의 우선권을 청구하고; 출원의 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

항파킨슨제(anti-Parkinson agents)와 같은 생리 활성 물질을 인체에 투여하는 것이 지속적으로 필요하다. 경구 투여는 투여하는데 비교적 간단하기 때문에 가장 일반적으로 사용되는 방법이다. 그러나, 경구 투여 경로는 종종 위장 자극 (gastrointestinal irritation) 및 간에서의 약물 대사를 악화시킨다.

인간의 피부를 통한 투여(경피 약물 전달)는 경구 투여의 대안적 경로이고, 초회통과대사의 회피(avoidance of first pass metabolism), 조절된 전달 (controlled delivery), 간단한 투여요법(dosing regime), 및 우수한 환자 순응도와 같은 몇몇 이점을 제공할 수 있다. 경피 패치 또는 피부 패치로도 알려진 경피 활성제 조성물은 활성제를 함유하는 접착성 패치로서, 피부를 통해 활성제를 전달하기 위해 피부 위에 놓는다. 경피 패치는 파손되지 않은 피부(unbroken skin)를 통해 물질을 흡수시키는 경피 흡수에 의해 활성제를 전달한다. 경피 패치를 피부에 적용시킨 후, 패치 내에 함유된 활성제는 피부로 통과 또는 침투하여 전신 혈액 순환(systemic blood flow)을 통해 작용 부위에 도달할 수 있다. 대안적으로, 경피 패치는 패치 내에 함유된 약물이 국소적으로 전달되도록 원하는 치료 부위에 놓여질 수 있다.

경피 경로의 한가지 주요 결점은 피부를 통해 수송될 수 있는 약물의 제한된 양이다. 피부를 통과하는 약물의 양을 증가시키기 위해, 경피 경로에 유리 염기 형태의 약물 분자를 국소적으로 사용한다. 일반적으로 유리 염기 형태의 약물은 염 형태의 약물만큼 안정하지 않다. 따라서, 경피 제형의 약물의 안정성은 종종 우려를 자아낸다. 피부 침투를 증가시키기 위한 다른 방법은 제형 내에 화학적 촉진제를 사용하는 것이다. 피부를 통한 전달이 종종 촉진제의 사용으로 증가될 수 있지만, 이들은 종종 피부 자극을 유발한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

본 발명은 경피 조성물을 제공한다. 경피 조성물은 활성제층 및 변환층을 포함하며, 변환층은 약염기 및 임의로 카복실화된 성분을 포함한다.

또한, 본 발명은 경피 조성물의 이용방법 및 경피 조성물을 함유하는 키트를 제공한다.

과제의 해결 수단

본 발명은 경피 조성물을 제공한다. 경피 조성물은 활성제층 및 변환층을 포함하며, 변환층은 약염기 및 임의로 카복실화된 성분을 포함한다.

또한, 본 발명은 경피 조성물의 이용방법 및 경피 조성물을 함유하는 키트를 제공한다.

본 발명을 더욱 상세히 기재하기 전에, 본 발명은 기재된 특정 실시예에 제한되지 않고 변경할 수 있다는 것을 이해하여야 할 것이다. 또한, 본 발명의 범위는 부가된 청구항에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 실시예를 설명하려는 목적인 것일 뿐, 이에 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 할 것이다.

값의 범위가 제공되는 경우, 문맥을 명확하게 지시하지 않는 한, 범위의 상한과 하한 사이에서 하한 단위의 10 번째의 중간값과 기타 명시된 또는 명시된 범위의 중간값은 본 발명 내에 포함된다고 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한과 하한은 독립적으로 더 작은 범위로 포함될 수 있으며, 이 또한 명시된 범위에서 구체적으로 제외된 제한을 적용받는 본 발명 내에 포함된다. 명시된 범위가 하나 또는 둘 모두의 제한을 포함하는 경우, 이러한 포함된 제한 중 하나 또는 둘 다를 제외한 범위 또한 본 발명에 포함된다.

특정 범위는 용어 "약(about)"이 선행된 수치와 함께 본 명세서에 나타난다. 용어 "약"은 선행된 정확한 숫자, 근접한(near) 숫자 또는 대략 용어가 선행된 숫자의 문자 지원을 제공하기 위해 본 명세서에 사용된다. 숫자가 근접한 또는 대략적으로 특별히 열거된 숫자인지 여부의 결정에서, 근접한 또는 대략적으로 열거되지 않은 숫자는, 숫자가 제시되는 문맥에서, 특히 열거된 숫자의 실질적인 등가를 제공하는 숫자일 수 있다.

- [0013] 별도로 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 이 발명이 속하는 기술분야에서 숙련된 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 같은 동일한 의미를 가진다. 비록 본 명세서에 기재된 것과 유사 또는 동등한 어느 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에 사용될 수도 있을지라도, 대표적인 예시적인 방법과 물질은 지금 기재된다.
- [0014] 이 명세서에 인용된 모든 간행물과 특허는 마치 각 개개의 간행물 또는 특허가 특별하게 별도로 참조로 포함된 것으로 나타내는 것처럼 참조로 본 명세서에 포함되고, 간행물이 인용된 것과 관련하여 방법 및/또는 물질을 개시 및 기재하기 위해 참조로 본 명세서에 포함된다. 어느 간행물의 인용은 제출 날짜 전에 이의 공개를 위한 것이고 본 발명은 선행 발명에 의하여 이러한 간행물을 앞서는 것에 대한 권리가 없는 것으로서 설명되지 않아야 한다. 또한, 제공된 간행물의 날짜는 독립적으로 확인되는 것에 필요할 수 있는 실제 간행물의 날짜와 다를 수 있다.
- [0015] 본 명세서 및 부가된 청구항에 사용된 대로, 문맥을 명확하게 지시하지 않는 한, 단일 형태 "a", "an", 및 "the"는 복수의 지시 대상을 포함하는 것으로 나타낸다. 청구항은 어느 임의의 요소를 제외하는 것으로 기초될 수 있다는 것을 더 나타낸다. 따라서, 이러한 설명서는 청구항 요소의 설명과 관련하여 "오직(solely)", "단지(only)" 등과 같은 이러한 제외 용어의 사용, 또는 "음성적(negative)" 제한의 사용을 위해 선행 기초로의 역할을 하는 것으로 생각한다.
- [0016] 이 설명서를 읽는 기술분야에서 숙련된 자에게 명백할 것처럼, 본 명세서에 기재되고 예시된 각 개개의 실시예는 본 발명의 범위 또는 정신으로부터 벗어남이 없이 다른 몇몇 실시예 중 어느 것의 특징으로부터 즉시 분리되거나 또는 조합될 수 있는 별개의 성분 및 특징을 가진다. 어느 상술된 방법은 상술된 결과의 순으로 또는 논리적으로 일어날 수 있는 어느 다른 순으로 수행될 수 있다.
- [0017] 본 발명의 다양한 실시예를 더 설명하면, 경피 조성물의 측면을 먼저 상세하게 검토하고, 이어서 경피 전달 시스템을 이용하는 실시예의 상세한 설명 및 경피 전달 시스템을 포함한 키트를 검토한다.
- [0018] **경피 조성물(TRANSDERMAL COMPOSITIONS)**
- [0019] 상기 요약된 바와 같이, 본 발명은 경피 조성물을 제공한다. 본 발명의 경피 조성물은 피험자의 피부 표면에 국소적으로 적용될 때 피험자에게 활성제를 경피 전달하도록 형성된 제형이다. 본 발명의 조성물은 2 이상의 층을 포함하며, 2 이상의 층은 적어도 활성제층 및 변환층을 포함하고, 2 이상의 층은 조성물이 상기 피험자에게 국소적으로 적용될 때 피험자에게 활성제의 치료적 유효량의 멀티데이 (multi-day) 전달을 제공하도록 형성된다.
- [0020] 멀티데이 전달은 조성물이 1일 이상, 2일 이상, 3일 이상, 5일 이상, 7일 이상, 10일 이상의 기간 동안 피험자의 피부 부위에 적용될 때 피험자에게 활성제의 치료적 유효량을 제공하도록 층이 제형화되는 것을 의미한다. 치료적 유효량은 조성물이 적용 기간 동안, 예를 들어 7일 이내의 적용 기간 동안 피험자의 피부 부위에 적용될 때 바람직한 치료적 활성을 제공하는 활성제의 전신적 양을 제공하는 것을 의미한다. 어떤 실시예에서, 조성물은 일주일 동안 0.5 mg/day 이상 (즉, 7일 또는 168시간), 일주일 동안 1.0 mg/day 이상, 일주일 동안 10 mg/day 이상인 활성제의 표적 용량의 전달을 제공한다.
- [0021] 본 발명의 특정 실시예에 따른 경피 조성물은 연장된 기간 동안 활성제, 예를 들어 프로피닐아미노인단(propynylaminoindan)의 충분히 일정한 유속을 나타낸다. 충분히 일정한 유속은 연장된 기간 동안 유속의 어느 편차 정도가 유속의 100% 편차 이하, 특히 유속의 80% 편차 이하, 유속의 50% 편차 이하, 유속의 40% 편차 이하, 유속의 30% 편차 이하, 유속의 25% 편차 이하, 유속의 20% 편차 이하, 유속의 15% 편차 이하, 유속의 10% 편차 이하인 것을 의미한다. 연장된 기간 동안 관찰된 충분히 일정한 유속은 24시간 이상, 특히 48시간 이상, 72시간 이상, 96시간 이상으로 변할 수 있다. 실제 유속이 변하는 동안, (예를 들어, 하기 실험 부분에서 기록된 피부 침투 어세이를 이용하여 측정된 바와 같이) 0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상의 피부 침투 속도, 특히 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상, 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이상의 피부 침투 속도가 조성물에 의해 제공된다. 어떤 경우, 압력 민감성 접착제가 카복실화된 기능성을 포함하지 않은 대조 제형(예를 들어, 하기 실험 부분에서 사용된 대조 압력 민감성 접착제)과 비교하여, 본 발명의 제형은 피부에 제형을 적용한 후 즉시 물질의 충분히 감소된 갑작스러운 전달을 나타낸다. 충분히 감소된 갑작스러운 전달은 10% 이상, 특히 20% 이상, 25% 이상, 33% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 66% 이상, 75% 이상, 90% 이상의 감소를 의미한다. 어떤 경우, 제형은 실질적으로 활성제의 영차 전달(zero-order

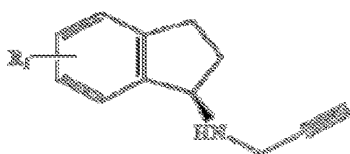
delivery)을 제공하도록 형성된다.

- [0022] 경피 조성물의 크기(즉, 면적)는 변할 수 있다. 특정 실시예에서, 조성물의 크기는 활성제의 바람직한 경피 유속과 표적 용량을 고려하여 선택된다. 예를 들어, 만일 경피 유속이 $3.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이고 표적 용량이 $5 \text{ mg}/\text{day}$ 이면, 경피 조성물은 약 43 cm^2 의 면적을 가지도록 선택된다. 또한, 예를 들어 만일 경피 유속이 $3.4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이고 표적 용량이 $10 \text{ mg}/\text{day}$ 이면, 경피 조성물은 약 87 cm^2 의 면적을 가지도록 선택된다. 특정 실시예에서, 조성물이 10 내지 200 cm^2 , 특히 20 내지 150 cm^2 , 40 내지 140 cm^2 범위의 피부 부위에 적용될 경우, 피부 면적을 덮도록 선택된 치수를 가진다.
- [0023] 조성물의 활성제 및 변환 층은 두께가 변할 수 있다. 어떤 경우, 층의 조합된 두께는 25 내지 250 마이크로미터, 특히 50 내지 200 마이크로미터, 100 내지 150 마이크로미터의 범위이다. 원한다면, 조성물의 다양한 층은 동일한 두께 또는 다른 두께를 가질 수 있다.
- [0024] 어떤 실시예에서, 활성제 및 변환 층은 물에서 불용성이다. 물에서 불용성은 이들 층이 1일 이상, 특히 1주일 이상, 한 달 이상 동안 물에 담귀 용해가 거의 나타나지 않고, 예를 들어 용해가 관찰되지 않는다는 것을 의미한다.
- [0025] 본 발명의 실시예에 따른 경피 조성물의 측면은 이들이 저장 안정하다는 것이다. 저장-안정성은 조성물이 활성제의 활성의 상당한 분해 및/또는 상당한 감소 없이 연장된 기간 동안 저장될 수 있다는 것을 의미한다. 특정 실시예에서, 대상 조성물은 멸균 조건 하에 25°C 에서 유지될 경우, 6개월 이상, 특히 1년 이상, 2년 이상, 3년 이상 동안 안정하다. 어떤 경우, 적어도 한 달 동안 약 60°C 에서 저장 후에 조성물 내 활성제의 양 대 조성물 내 활성제의 초기 양은 92% 이상, 93% 이상, 예를 들어 94% 이상, 95% 이상 이다.
- [0026] 어떤 실시예에서, 본 발명의 조성물은 도 1A에 나타난 바와 같이, 활성제층 (4), 변환층 (2), 후면층(backing layer) (1) 및 이면지(release liner) (5)를 포함한다. 어떤 실시예에서, 본 발명의 조성물은 도 1B에 나타난 바와 같이, 활성제층 (4), 변환층 (2), 활성제층과 변환층을 분리하는 지지층/속도 조절막 (3), 후면층 (1) 및 이면지 (5)를 포함한다. 각각의 이들 층은 지금 더 상세히 설명된다.

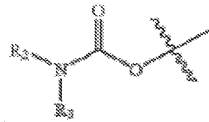
[0027] 활성제층(Active Agent Layer)

- [0028] 상기 검토한 바와 같이, 본 명세서에 기재된 경피 조성물은 활성제층을 포함한다. 중요한 활성제층은 매트릭스 내에 존재하는 활성제의 양을 포함한다. 다양한 활성제는 활성제층에 존재할 수 있다. 중요한 활성제는 염기 형태의 감소된 저장 안정성을 나타낸다. 이러한 활성제는 염기 형태일 경우 낮은 녹는점(T_m)을 가지는 활성제, 예를 들어 120°C 이하, 특히 90°C 이하의 T_m 을 가지는 활성제를 포함할 수 있다. 중요한 활성제는 염기 형태일 경우 높은 기체 압력을 가지는 활성제, 예를 들어 0.01 mmHg (25°C) 이상, 특히 0.05 mmHg 이상의 기체 압력을 가지는 활성제를 포함한다. 다양한 다른 활성제가 조성물 내에 존재할 수 있으며, 이러한 활성제는 프로피닐아미노인단, 예를 들어 라사길린(rasagiline); 리바스티그민 (rivastigmine); 메만틴(memantine); 아미노에스터, 예를 들어, 벤조카인 (benzocaine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 시클로메티카인(cyclomethycain), 디메토카인(dimethocaine)/라로카인(larocaine), 피페로카인(piperocaine), 프로폭시카인(propoxycaine), 프로카인(procaine)/노보카인(novocaine), 프로파라카인 (proparacaine), 테트라카인(tetracaine)/아메토카인(amethocaine); 아미노아미드 (aminoamides), 예를 들어 아르티카인(articaïne), 부피바카인(bupivacaine), 신코카인(cinchocaine)/디부카인(dibucaine), 에티도카인(etidocaine), 레보부피바카인 (levobupivacaine), 리도카인(lidocaine)/리그노카인(lignocaine), 메피바카인 (mepivacaine), 프릴로카인(prilocaine), 로피바카인(ropivacaine), 트리메카인 (trimecaine) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [0029] 어떤 경우, 활성제층 내에 존재하는 활성제는 프로피닐아미노인단이다. 중요한 프로피닐아미노인단은 하기 화학식으로 기재된 화합물을 포함한다.



[0030]



[0031] 여기서 R_1 은 H, $-OR_2$, 또는 이고, 여기서 R_2 는 $C_1\sim C_4$ 의 알킬이고, R_3 는 H 또는 $C_1\sim C_4$ 의 알킬이다.

[0032] 어떤 경우, 프로피닐아미노인단은 N-프로파길-1-아미노인단(N-propargyl-1-aminoindan) (즉, 라사길린)이다.

[0033] 활성제층 내 활성제, 예를 들어 프로피닐아미노인단 활성제는 유리 염기 또는 염으로서 매트릭스 내에 존재할 수 있으며, 특정 경우에 활성제는 염으로서 존재한다. 약학적으로 허용가능한 염은 메실레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 염산, 브롬산, 에실레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤조에이트, 아세테이트, 포스페이트 및 셀페이트 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 활성제, 예를 들어 프로피닐아미노인단은 라세믹 혼합물 또는 순수한 거울상이성질체로서, 예를 들어 활성제의 R 또는 L 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 활성제가 프로피닐아미노인단인 경우, 매트릭스 내 프로피닐아미노인단은 오직 $R(+)$ -N-프로파길-1-아미노인단 유리 염기일 수 있고, 어떤 경우에는 프로피닐아미노인단이 오직 $R(+)$ -N-프로파길-1-아미노인단 메실레이트일 수 있다.

[0034] 활성제층에 존재하는 활성제, 예를 들어 프로피닐아미노인단의 양은 변할 수 있다. 어떤 경우, 활성제의 양은 5 mg 내지 50 mg, 특히 10 mg 내지 40 mg, 및 15 mg 내지 30 mg의 범위일 수 있다. 어떤 경우, 활성제층 내 활성제의 중량%는 5 내지 25%, 특히 10 내지 20%의 범위이다.

[0035] 상기 요약한 바와 같이, 활성제층은 매트릭스 내 (예를 들어, 상기 기재된 바와 같은) 활성제의 양을 포함한다. 매트릭스는 원하는 대로 변할 수 있으며, 매트릭스는 접착제 또는 비-접착제일 수 있다. 중요한 매트릭스 물질의 예는 고분자 물질을 포함하며, 고분자 물질은 광범위하게 변할 수 있으며, 폴리우레탄; 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체(EVA), 폴리아크릴레이트, 스티렌 블록 공중합체, 셀룰로오스 고분자 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적당한 매트릭스 물질은 폴리아크릴레이트, 폴리실록산, 폴리이소부틸렌(PIB), 폴리이소프렌, 폴리부타디엔, 스티렌 블록 고분자, 혼합물 및 이들의 조합 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적당한 스티렌 블록 공중합체-기반 접착제는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체(SIS), 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체(SBS), 스티렌-에틸렌부텐-스티렌 공중합체 (SEBS), 및 이의 디-블록 유사체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적당한 아크릴릭 고분자는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합할 수 있는 제 2 단량체 또는 작용기를 갖는 단량체로부터 선택된 적어도 2 이상의 예시적인 성분을 포함하는 공중합체 또는 삼중합체(terpolymer)로 구성된다. 단량체의 예는 아크릴산, 메타크릴산, 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트리데실 아크릴레이트, 트리데실 메타크릴레이트, 히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시프로필 아크릴레이트, 아크릴아미드, 디메틸아크릴아미드, 아크릴로니트릴, 디메틸아미노에틸 아크릴레이트, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 아크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메톡시에틸 아크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0036] 원하는 경우 (예를 들어, 사용하는 동안 조성물은 활성제층이 피부와 접촉하도록 형성되는 배열로), 활성제층 매트릭스는 압력 민감성 접착제를 포함할 수 있다. 용어 "압력 민감성 접착제(pressure sensitive adhesive)", "자기 접착제 (self adhesive)", 및 "자기 스틱 접착제(self stick adhesive)"는 접착제를 표면에 부착하기 위해 압력을 적용할 때 결합을 형성하는 접착제를 의미한다. 어떤 경우, 접착제는 접착제를 활성화하기 위해 용매, 물, 또는 열이 필요하지 않다. 압력 민감성 접착제의 경우, 결합 강도 정도는 접착제를 표면에 적용하기 위해 사용된 압력의 양에 비례한다.

[0037] 중요한 활성제층의 압력 민감성 접착제는 아크릴레이트 공중합체를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 중요한 아크릴레이트 공중합체는 "부드러운" 단량체, "단단한" 단량체, 및 임의로 "기능적" 단량체일 수 있는 다양한 단량체의 공중합체를 포함한다. 또한 중요한 것은 이러한 공중합체를 포함하는 혼합물이다. 아크릴레이트 공중합체는 이중합체(bipolymer) (즉, 2개의 단량체로 제조됨), 삼중합체 (terpolymer) (즉, 3개의 단량체로 제조됨), 또는 사중합체(tetrapolymer) (즉, 4개의 단량체로 제조됨), 또는 더 큰 수의 단량체로부터 제조된 공중합체를 포함하는 공중합체로 구성될 수 있다. 아크릴레이트 공중합체는 가교결합된 및 비-가교결합된 고분자를 포함할 수 있다. 고분자는 바람직한 고분자를 제공하기 위해 알려진 방법으로 가교-결합될 수 있다.

- [0038] 아크릴레이트 공중합체를 생성하는 단량체는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합할 수 있는 제 2 단량체 또는 작용기를 갖는 단량체를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 2 이상의 예시적인 성분을 포함한다. 중요한 단량체("부드러운" 및 "단단한" 단량체)는 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트리데실 아크릴레이트, 트리데실 메타크릴레이트, 아크릴로니트릴, 메톡시에틸 아크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 아크릴릭 접착제 단량체의 추가 예는 Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)에 기재되어 있다. 몇몇 시판되는 아크릴릭 접착제는 상표명 AROSET, DUROTAK, EUDRAGIT, GELVA, 및 NEOCRYL로 판매되고 있다.
- [0039] 어떤 경우, 활성제층은 비-카복실화된 고분자, 예를 들어 Gelva 7883, 및 카복실화된 고분자를 포함하는 압력 민감성 접착제를 포함할 수 있다. 카복실화된 고분자의 경우, 특히 중요한 단량체 잔기는 -COOH 작용기를 제공한다. -COOH 작용기를 제공하는데 유용한 카복실산 단량체는 약 3 내지 약 6 탄소 원자를 함유할 수 있고, 특히 아크릴산, 메타크릴산, 이타콘산(itaconic acid) 등을 포함한다. 특정 실시예에서는 아크릴산, 메타크릴산 및 이의 혼합물이 사용된다. 특정 실시예에서 공중합체의 기능성 단량체는 2 wt% 이상, 특히 3-10 wt%의 양으로 존재한다.
- [0040] 어떤 실시예에서, 활성제 접착제층은 DuroTak[®] 87-2100 (Henkel), DuroTak[®] 87-2852 (Henkel) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 조성물, 또는 이와 실질적으로 동일한 조성물인 압력 민감성 접착제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한(substantially the same)"은 유기 용매 용액 내 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체이고 본 명세서에 기재된 바와 같은 기능성을 제공하는 조성물을 나타낸다. 어떤 실시예에서, 아크릴릭 압력-민감성 접착제는 DuroTak[®] 87-2100, DuroTak[®] 87-2852 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 활성제층은 단일의 압력 민감성 접착제, 또는 2 이상의 압력 민감성 접착제의 조합을 포함할 수 있다.
- [0041] 어떤 경우, 압력 민감성 접착제는 매트릭스의 50 내지 95 중량%, 특히 60 내지 90 중량%, 및 65 내지 85 중량%로 구성될 수 있다.
- [0042] **변환층(Conversion layer)**
- [0043] 변환층 (즉, 변환하는 층(converting layer), 변환하는 매트릭스 또는 활성제 변환층)은 조성물을 피부에 적용할 시 활성제층 내 활성제 염을 유리 염기 형태로 변환하는데 제공하는 층이다. 변환층은 적어도 저장 동안 및 피부 접촉 또는 사용 전에, 활성제층보다 충분히 적은 활성제(예를 들어, 5 중량% 이하, 특히 2.5 중량% 이하, 1 중량% 이하)를 갖는 것으로 특징지워진다. 어떤 경우, 변환층은 실질적으로 활성제를 포함하지 않는다 (예를 들어, 0.9 중량% 이하, 특히 0.5 중량% 이하, 검출할 수 있는 활성제 없음). 변환층은 활성제를 염 형태로부터 유리 염기 형태로의 변환 (단독 또는 하나 이상의 다른 성분과 조합)을 조정할 수 있는 어느 물질일 수 있는 변환제(converting agent)를 포함한다. 변환층 내에 존재할 수 있는 중요한 변환제는 약염기를 포함한다. 약염기는 10 이하, 특히 9 이하의 염기 해리 상수(K_b)를 갖는 염기를 의미한다. 고분자 약염기, 예를 들어 양이온성 아크릴릭 공중합체, 무기 염기, 예를 들어 수산화 칼슘 등과 같은 어느 알맞은 약염기가 사용될 수 있다. 중요한 양이온성 아크릴릭 공중합체는 2 이상의 다른 단량체 잔기의 고분자이며, 적어도 하나의 잔기는 아크릴릭 잔기, 예를 들어 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트이고, 적어도 하나의 잔기는 양이온성 펜던트 기, 예를 들어 아미노 펜던트 기를 포함하고, 이들의 특징은 공중합체를 구성하는 동일한 또는 다른 단량체 잔기에 포함될 수 있다. 원하는 경우, 양이온성 아크릴릭 공중합체는 아민화된 (aminated) 메타크릴레이트 공중합체일 수 있다. 아민화된 메타크릴레이트 공중합체는 디에틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체일 수 있다. 중요한 아민화된 메타크릴레이트 공중합체는 Eudragit[®] E100 아민화된 메타크릴레이트 공중합체와 실질적으로 동일하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한(substantially the same)"은 아민화된 메타크릴레이트 공중합체가 Eudragit[®] E100 아민화된 메타크릴레이트 공중합체와 마찬가지로 조성물에 대해 동일한 기능적 효과를 가지는 것을 의미한다. 어떤 경우, 아민화된 메타

크릴레이트 공중합체는 Eudragit[®] E100 아민화된 메타크릴레이트 공중합체이다. 존재하는 경우, 양이온성 아크릴릭 공중합체의 양은 변환층의 1 내지 15 중량%, 특히 2 내지 10 중량%, 및 4 내지 8 중량% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0044] 변환제, 예를 들어 약염기 이외에도, 변환층은 매트릭스를 더 포함한다. 어떤 경우, 매트릭스는 활성제층과 관련하여 상기 기재된 바와 같은 고분자 매트릭스이다.

[0045] 원하는 경우 (예를 들어, 사용하는 동안 조성물은 변환층이 피부와 접촉하도록 형성되는 배열로), 변환층은 상기 기재된 바와 같은 압력 민감성 접착제를 포함한다. 중요한 압력 민감성 접착제는 카복실화된 아크릴레이트 공중합체와 같은 카복실화된 고분자를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 중요한 아크릴레이트 공중합체는 "부드러운" 단량체, "단단한" 단량체, 및 임의로 "기능적" 단량체일 수 있는 다양한 단량체의 공중합체를 포함한다. 또한 중요한 것은 이러한 공중합체를 포함하는 혼합물이다. 아크릴레이트 공중합체는 이중합체 (즉, 2개의 단량체로 제조됨), 삼중합체 (즉, 3개의 단량체로 제조됨), 또는 사중합체 (즉, 4개의 단량체로 제조됨), 또는 더 큰 수의 단량체로부터 제조된 공중합체를 포함하는 공중합체로 구성될 수 있다. 아크릴레이트 공중합체는 가교 결합된 및 비-가교결합된 고분자를 포함할 수 있다. 고분자는 바람직한 고분자를 제공하기 위해 알려진 방법으로 가교-결합될 수 있다. 아크릴레이트 공중합체를 생성하는 단량체는 아크릴산, 알킬 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 공중합할 수 있는 제 2 단량체 또는 작용기를 갖는 단량체를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 2 이상의 예시적인 성분을 포함한다. 중요한 단량체("부드러운" 및 "단단한" 단량체)는 메톡시에틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트리데실 아크릴레이트, 트리데실 메타크릴레이트, 아크릴로니트릴, 메톡시에틸 아크릴레이트, 메톡시에틸 메타크릴레이트 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 아크릴릭 접착제 단량체의 추가 예는 Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)에 기재되어 있다.

[0046] 중요한 아크릴레이트 공중합체는 극성 기능성 단량체 잔기를 포함한다. 특히 중요한 단량체 잔기는 -COOH 작용기를 제공한다. -COOH 작용기를 제공하는데 유용한 카복실산 단량체는 약 3 내지 약 6 탄소 원자를 함유할 수 있고, 특히 아크릴산, 메타크릴산, 이타콘산 등을 포함한다. 특정 실시예에서는 아크릴산, 메타크릴산 및 이의 혼합물이 사용된다. 특정 실시예에서 공중합체의 기능성 단량체는 2 wt% 이상, 특히 3-10 wt%의 양으로 존재한다.

[0047] 어떤 실시예에서, 접착제는 DuroTak[®] 87-2100 (Henkel), DuroTak[®] 87-2852 (Henkel) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 조성물, 또는 이와 실질적으로 동일한 조성물을 가질 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한"은 유기 용매 용액 내 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체이고 본 명세서에 기재된 바와 같은 기능성을 제공하는 조성물을 나타낸다. 어떤 실시예에서, 아크릴릭 압력-민감성 접착제는 DuroTak[®] 87-2100, DuroTak[®] 87-2852 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 변환층은 단일의 압력 민감성 접착제, 또는 2 이상의 압력 민감성 접착제의 조합을 포함할 수 있다. 압력 민감성 접착제는 활성제층에 존재하는 것과 동일하거나 또는 다를 수 있다.

[0048] 어떤 경우, 압력 민감성 접착제는 매트릭스의 50 내지 95 중량%, 특히 60 내지 90 중량%, 및 65 내지 85 중량%로 구성될 수 있다.

[0049] 약염기 이외에도, 변환층은 임의로 카복실화된 성분을 포함할 수 있다. 카복실화된 성분은 카복실 부분을 가지는 층의 성분, 예를 들어 매트릭스 또는 매트릭스 내 추가 화합물을 의미한다. 따라서, 어떤 경우 카복실화된 성분은 상기 기재된 바와 같은 고분자 성분, 예를 들어 매트릭스 성분, 예를 들어 압력 민감성 접착제의 카복실화된 고분자이다. 추가적으로 또는 대안적으로, 카복실화된 성분은 소분자, 예를 들어 유기산, 예를 들어 아스코르브산과 같은 변환층 내에 존재하는 몇몇 다른 화합물일 수 있다.

[0050] 침투 촉진제(Permeation Enhancer)

[0051] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 적어도 하나의 활성제층 및 변환층은 경피 흡수 촉진제를 함유할 수 있다. 경피 흡수 촉진제는 피험자의 피부에 의해 활성제의 흡수를 용이하게 할 수 있다. 경피 흡수 촉진제는 활성제의 경피

흡수 뿐만 아니라, 피험자의 피부를 통해 활성제의 경피 침투를 용이하게 할 수 있기 때문에 경피 침투 촉진제로서도 나타낼 수 있다.

- [0052] 경피 흡수 촉진제는 올레일 알콜 및 라우릴 알콜과 같은 12 내지 22 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 고급 알콜과 같으나 이에 제한되지 않는 지방족 알콜; 리놀레산(linolic acid), 올레산(oleic acid), 리놀렌산(linolenic acid), 스테아르산(stearic acid), 이소스테아르산(isostearic acid) 및 팔미트산(palmitic acid)과 같으나 이에 제한되지 않는 지방산; 이소프로필 미리스테이트, 디이소프로필 아디페이트, 및 이소프로필 팔미테이트와 같으나 이에 제한되지 않는 지방산 에스터; 트리에탄올아민, 트리에탄올아민 히드로클로라이드, 및 디이소프로판올아민과 같으나 이에 제한되지 않는 알콜 아민; 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디글리세롤, 폴리글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 소르비탄, 소르비톨, 이소소르비드(isosorbide), 메틸 글루코시드, 올리고당(oligosaccharides), 및 환원 올리고당(reducing oligosaccharides)과 같은 폴리히드릭 알콜의 알킬 에테르와 같으나 이에 제한되지 않는 폴리히드릭 알콜 알킬 에테르, 여기서 폴리히드릭 알콜 알킬 에테르 내 알킬기의 탄소 원자 수가 바람직하게는 6 내지 20이다; 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르, 및 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르와 같으나 이에 제한되지 않는 알킬기 부분의 탄소 원자의 수가 6 내지 20이고, 폴리옥시에틸렌 사슬의 반복 단위(예를 들어, $-O-CH_2CH_2-$)의 수가 1 내지 9인 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르와 같으나 이에 제한되지 않는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르; 6 내지 18 탄소 원자를 갖는 지방산의 글리세롤 에스터와 같으나 이에 제한되지 않는 글리세리드 (즉, 글리세롤의 지방산 에스터), 여기서 글리세리드는 모노글리세리드 (즉, 에스터 결합을 통해 하나의 지방산 사슬에 공유결합된 글리세롤 분자), 디글리세리드 (즉, 에스터 결합을 통해 두개의 지방산 사슬에 공유결합된 글리세롤 분자), 트리글리세리드 (즉, 에스터 결합을 통해 세개의 지방산 사슬에 공유결합된 글리세롤 분자), 또는 이의 조합일 수 있으며, 여기서 글리세리드를 형성하는 지방산 성분은 옥탄산(octanoic acid), 데칸산 (decanoic acid), 도데칸산(dodecanoic acid), 테트라데칸산(tetradecanoic acid), 헥사데칸산(hexadecanoic acid), 옥타데칸산(octadecanoic acid) (즉, 스테아르산) 및 올레산을 포함하나 이에 제한되지 않는다; 폴리히드릭 알콜의 중간-사슬 지방산 에스터; 락트산 알킬 에스터; 이염기산 알킬 에스터(dibasic acid alkyl esters); 아실화된 아미노산; 피롤리돈; 피롤리돈 유도체; 및 이의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0053] 경피 흡수 촉진제의 추가 유형은 락트산, 타르타르산, 1,2,6-헥산트리올, 벤질 알콜, 라놀린, 수산화 칼륨(KOH), 및 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0054] 경피 흡수 촉진제의 특정 예는 글리세롤 모노올레에이트 (GMO), 소르비탄 모노라우레이트 (SML), 소르비탄 모노올레에이트 (SMO), 라우레스-4(laureth-4, LTH), 및 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0055] 어떤 경우, 적어도 하나의 활성제층 및 변환층의 매트릭스는 2% 내지 25% (w/w), 특히 5% 내지 20% (w/w), 및 5% 내지 15% (w/w) 범위의 양의 경피 흡수 촉진제를 함유한다. 특정 경우, 매트릭스는 약 5% (w/w), 약 10% (w/w), 약 15% (w/w), 또는 약 20% (w/w)의 양의 경피 흡수 촉진제를 함유한다.
- [0056] 원하는 경우, BHA, BHT, 프로필 갈레이트, 피로갈롤(pyrogallol), 토크페롤 등과 같은 항산화제는 어느 하나 또는 모든 층에 포함될 수도 있다.
- [0057] **구조 지지체/속도-조절막 (Structural Support/Rate-Controlling Membrane)**
- [0058] 어떤 실시예에서, 경피 제형은 활성제층과 변환층 사이에 위치한 중간체 층, 예를 들어 부직 PET, 미세다공성 폴리프로필렌 등을 포함한다. 어떤 실시예에서, 중간체 층은 속도-조절막일 수 있다. 속도-조절막은 바람직한 활성제의 총량 (즉, 표적 용량)이 투여될 때까지 활성제가 충분히 일정한 속도로 경피 제형으로부터 방출되도록, 연장된 기간 동안 피부를 통해 투여된 활성제의 양을 측정한다.
- [0059] 특정 실시예에서, 속도-조절막은 활성제의 침투를 허용하는 공극을 가진 미세다공성 막일 수 있다. 이러한 실시예에서, 막에 의한 활성제의 유속 또는 방출 속도는 활성제가 막의 공극을 통해 확산될 수 있는 속도에 의해 조절된다. 속도-조절막은 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리아크릴로니트릴, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리디메틸실록산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 및 이의 조합과 같으나 이에 제한되지 않는 활성제의 침투를 허용하는 어느 다공성 물질일 수 있다. 추가적으로, 속도-조절막은 단일층 또는 다층 (즉, 함께 라미네이트된 동일한 또는 다른 물질로 구성된 하나 이상의 미세다공성막 층을 갖는)일 수 있다. 특정 실시예에서, 속도-조절막은 모노층 폴

리프로필렌 막이다.

[0060] 속도-조절막의 다공도, 공극 크기 및 두께는 물리화학적 특성, 예를 들어 활성제의 분자량, 요구된 유속 등에 의존한다. 예를 들어, 속도-조절막은 일반적으로 하기 특성을 가질 수 있다: 약 10% 내지 85%, 특히 약 20% 내지 75%, 30% 내지 50% 범위의 다공도; 0.03-0.25 $\mu\text{m} \times \mu\text{m}$, 특히 0.03-0.2 $\mu\text{m} \times \mu\text{m}$, 0.04-0.12 $\mu\text{m} \times \mu\text{m}$ 범위의 공극 크기; 및 10 μm 내지 70 μm , 특히 15 μm 내지 60 μm , 20 μm 내지 50 μm 범위의 두께. 특정 실시예에서, 속도-조절막은 37%의 다공도, 0.04-0.12 $\mu\text{m} \times \mu\text{m}$ 의 공극 크기, 및 25 μm 의 두께를 가질 수 있다.

[0061] 어떤 실시예에서, 속도-조절막은 Celgard[®] 2400 (Celgard LLC, Charlotte, NC)의 조성물과 실질적으로 동일한 조성물을 가질 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한"은 모노층 폴리프로필렌 막이고 본 명세서에 기재된 바와 같은 기능성을 제공하는 조성물을 나타낸다. 어떤 실시예에서, 속도-조절막은 Celgard[®] 2400이다.

[0062] 다층 구조(Multi-Layer Structure)

[0063] 상기 요약한 바와 같이, 본 명세서에 기재된 경피 조성물은 다층 구조를 가진다. 다층 구조는 후면층 (예를 들어, 하기 기재된 바와 같은) 이외에도 조성물이 다른 조성물의 2 이상의 별개의 층을 포함하고, 여기서 조성물 내 별개의 층의 총 수는 2 이상, 특히 3 이상, 4 이상, 5 이상 일 수 있다는 것을 의미한다. 어떤 경우, 별개의 층의 수는 2 내지 5, 특히 2 내지 4, 2 내지 3의 범위일 수 있다. 예를 들어, 변환층은 제 1 및 제 2 변환층 사이에 존재하는 배열을 가질 수 있다. 상기한 바와 같이, 조성물 내 각 층의 두께는 원하는 대로 동일하거나 또는 다를 수 있다.

[0064] 후면(Backing)

[0065] 상기 요약한 바와 같이, 중요한 경피 조성물은 후면 (즉, 지지층)을 포함할 수 있다. 후면은 피험자의 원하는 국소 위치와 가깝게 접촉할 수 있을 정도로 유연할 수 있다. 후면은 활성제를 흡수하지 않고, 활성제가 지지체의 측면으로부터 방출되지 않도록 하는 물질로 제조될 수 있다. 후면은 부직포, 직포, 필름 (시트 포함), 다공성 체(porous bodies), 발포체(foamed bodies), 종이, 부직포 또는 직포 위에 필름을 라미네이팅 하여 얻어진 혼성 물질, 및 이의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0066] 부직포는 하기의 것을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다: 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌과 같은 폴리올레핀 수지; 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트와 같은 폴리에스터 수지; 레이온 (rayon), 폴리아미드, 폴리(에스터 에테르), 폴리우레탄, 폴리아크릴릭 수지, 폴리비닐 알콜, 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 및 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 공중합체; 및 이의 조합. 직포는 면, 레이온, 폴리아크릴릭 수지, 폴리에스터 수지, 폴리비닐 알콜, 및 이의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 필름은 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌과 같은 폴리올레핀 수지; 폴리메틸 메타크릴레이트 및 폴리에틸 메타크릴레이트와 같은 폴리아크릴릭 수지; 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 및 폴리에틸렌 나프탈레이트와 같은 폴리에스터 수지; 셀로판, 폴리비닐 알콜, 에틸렌-비닐 알콜 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 폴리아크릴로니트릴, 불소수지(fluororesins), 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔 고무, 폴리부타디엔, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리아미드, 및 폴리설폰; 및 이의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 종이는 함침지(impregnated paper), 코팅지(coated paper), 백상지(wood free paper), 크라프트지(Kraft paper), 일본 종이(Japanese paper), 글라신지(glassine paper), 합성지(synthetic paper), 및 이의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 혼성 물질은 상기 기재된 부직포 또는 직포 위에 상기 기재된 필름을 라미네이팅 하여 얻어진 혼성 물질일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0067] 후면의 크기는 변할 수 있으며, 어떤 경우 후면은 원하는 국소 표적 부위를 덮을 정도의 크기이다. 어떤 실시예에서, 후면은 2 내지 100 cm, 특히 4 내지 60 cm 범위의 길이, 및 2 내지 100 cm, 특히 4 내지 60 cm 범위의 넓이를 가진다.

[0068] 어떤 실시예에서, 후면층은 물에서 불용성이다. 물에서 불용성은 후면 층이 1일 이상, 특히 1주일 이상, 한 달

이상 동안 물에 담귀 용해가 거의 나타나지 않고, 예를 들어 용해가 관찰되지 않는다는 것을 의미한다.

[0069] 조성물을 피험자에게 적용할 시 변환층 또는 활성제층이 피부와 접촉하도록 형성되는지에 따라, 원한다면 후면층은 변환층 또는 활성제층의 표면과 접촉될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 적용 시 활성제층이 피부와 접촉하도록 형성되는 경우, 후면은 활성제층의 표면과 접촉될 것이다. 대안적으로, 조성물은 적용 시 변환층이 피부와 접촉하도록 형성되는 경우, 후면은 변환층의 표면과 접촉될 것이다.

[0070] 이면지(Release Liner)

[0071] 어떤 실시예에서, 존재한다면, 이면지는 활성제층(즉, 매트릭스) 위에, 특히 후면층으로부터 먼 부위(즉, 반대)의 활성제층의 표면 위에 제공된다. 이면지는 활성제층의 보호를 용이하게 한다. 이면지는 폴리에틸렌-코팅된 백상지, 폴리올레핀-코팅된 글라신지, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (폴리에스터) 필름, 폴리프로필렌 필름 등의 한쪽 면을 실리콘 처리로 처리하여 제조될 수 있다. 조성물을 피험자에게 적용할 시 변환층 또는 활성제층이 피부와 접촉하도록 형성되는지에 따라, 원하는 바와 같이, 이면지는 변환층 또는 활성제층의 표면과 접촉시킬 수 있다. 예를 들어, 조성물을 적용할 시 활성제층이 피부와 접촉하도록 형성되는 경우, 이면지는 활성제층의 표면과 접촉될 것이다. 대안적으로, 조성물을 적용할 시 변환층이 피부와 접촉하도록 형성되는 경우, 이면지는 변환층의 표면과 접촉될 것이다.

[0072] 이용방법(METHODS OF USE)

[0073] 생성물 경피 조성물의 이용방법은 하기 유용성 부문에서 기재된 바와 같이, 중요한 표적 질병의 피험자를 치료하기 위해, 활성제의 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다. "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 병을 앓고 있는 피험자와 연관된 증상을 적어도 억제 또는 완화하는 것을 의미하고, 억제 및 완화는 치료받는 질병과 연관된 매개변수, 예를 들어 증상의 심각성에서 적어도 감소를 나타내는 넓은 의미로 사용된다. 따라서, 피험자가 더 이상 질병을 경험하지 않도록, 치료 또한 질병이 완전히 저해된, 예를 들어 발생하는 것으로부터 예방된, 또는 중지된, 예를 들어, 종결된 상태를 포함한다. 따라서, 치료는 질병의 예방 및 처리 모두를 포함한다.

[0074] 방법의 실행에서, 본 명세서에 기재된 경피 조성물은 피험자에게 국소적으로 투여될 수 있다. 즉, 경피 조성물은 어느 알맞은 국소 부위 (예를 들어, 피부 부위)에 투여될 수 있다. 적용은 경피 조성물의 형성에 따라, 피험자의 피부 부위에 활성제층 또는 변환층을 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 중요한 국소 부위는 점막 부위와 각화성 피부 부위(keratinized skin sites) 모두를 포함하고, 구강, 코, 눈, 직장, 질, 팔, 다리, 몸통(torso), 머리 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적용 후 국소 조성물에 의해 덮여진 표면적은 바람직한 양의 활성제 투여를 제공하기에 충분하고, 어떤 실시예에서는 1 내지 200 cm², 특히 10 내지 180 cm², 100 내지 150 cm², 예를 들어 140 cm² 범위이다.

[0075] 경피 조성물은 바람직한 양의 활성제 전달을 위해 바람직한 시간 동안 적용하여 국소 부위에서 유지될 수 있다. 어떤 경우, 조성물이 적용 부위에서 유지되는 기간은 24시간 이상, 특히 48시간 이상, 72시간 이상, 96시간 이상이다.

[0076] 대상 방법의 실행에서, 주어진 용량의 경피 조성물은 주어진 기간 동안, 예를 들어 치료받는 질병의 과정 동안 일회 또는 수회 적용될 수 있으며, 다수의 조성물이 주어진 기간 동안 투여될 때 투여 계획(dosing schedule)은 매일, 일주일, 이주일, 한달 등일 수 있다.

[0077] 적용될 때 국소 조성물에 의해 덮여진 피부 면적은 변할 수 있다. 어떤 경우, 적용 시 국소 조성물에 의해 덮여진 피부 면적은 1 내지 200 cm², 특히 10 내지 180 cm², 100 내지 150 cm² 범위이다.

[0078] 경피 활성제 조성물을 바람직한 시간 (즉, 피험자에게 활성제의 표적 용량을 전달하기에 충분한 시간) 동안 피부 부위에 적용한 후, 조성물을 피부 부위로부터 제거할 수 있다. 새로운 경피 조성물은 동일한 또는 다른 피부 부위에 적용될 수 있다. 새로운 경피 조성물은 부위에 적용하기 전에 피부 자극 및/또는 피부 민감의 발생 가능성을 감소시키기 위해 다른 피부 부위에 적용될 수 있다.

[0079] 특정 실시예에서, 대상 방법은 진단 단계를 포함한다. 개개인은 어느 알맞은 프로토콜을 이용하여 대상 방법을 필요로 하는 대상으로서 진단될 수 있다. 또한, 개개인은 대상 방법을 필요로 하는 것으로 알려질 수 있으며,

예를 들어 이들은 파킨슨병을 앓고 있다. 표적 질병의 진단 또는 평가는 어느 알맞은 진단 프로토콜을 이용하여 수행될 수 있다.

[0080] 본 발명의 방법은 국소 마취 에멀전 조성물의 투여를 포함하는 치료 프로토콜의 효능을 평가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 치료의 효능 평가 단계는 어느 알맞은 프로토콜을 이용하여 수행될 수 있다.

[0081] 어떤 경우, 경피 조성물은 중요한 표적 질병에 특이적인 하나 이상의 추가 치료와 관련하여 투여될 수 있다. 따라서, 경피 조성물은 표적 질환을 치료하기 위해 단독으로 사용될 수 있으며, 또는 대안적으로 파킨슨병의 경우, 이들은 통상의 L-DOPA 치료에 부가물로서 사용할 수 있다.

[0082] 본 발명의 경피 조성물은 다양한 다른 유형의 피험자에게 투여될 수 있다. 중요한 피험자는 서열 육식동물(예를 들어, 개 및 고양이), 쥐목(rodentia)(예를 들어, 마우스, 기니아 피그, 및 랫트), 토끼목(lagomorpha)(예를 들어, 토끼) 및 영장류(primates)(예를 들어, 인간, 침팬지, 및 원숭이)를 포함하는 인간 및 비-인간인 포유동물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정 실시예에서, 피험자, 예를 들어, 환자는 인간이다.

[0083] 유용성(UTILITY)

[0084] 본 발명의 경피 조성물은 피험자가 활성제, 특히 프로피닐아미노인단, 예를 들어 라사길린을 경피 투여하는 어느 적용에서의 용도를 확인한다. 라사길린 및/또는 이의 염은 파킨슨병, 알츠하이머병, 기억상실, 뇌졸중 및 기타 질환과 같으나 이에 제한되지 않는 다양한 다른 질병의 치료에서의 용도를 확인한다. 예를 들어, 미국특허번호 5,387,612; 5,453,446; 5,457,133; 5,668,181; 5,576,353; 5,532,415; 5,599,991; 5,786,390; 5,519,061; 5,891,923; 5,744,500 및 6,316,504에 기재되고, 참조로 본 명세서에 포함된다. 치료는 질병을 앓는 피험자와 연관된 증상을 적어도 완화하는 것을 의미하고, 완화는 치료받는 질병과 연관된 매개변수, 예를 들어 증상의 심각성에서 적어도 감소를 나타내는 넓은 의미로 사용된다. 따라서, 치료는 병적 상태, 또는 피험자가 더 이상 질병에 걸리지 않도록, 완전히 저해된, 예를 들어 발생하는 것으로부터 예방된, 또는 중지된, 예를 들어, 종결된 적어도 이와 연관된 증상, 또는 적어도 질병을 특징짓는 증상의 상태를 포함한다.

[0085] 키트

[0086] 본 명세서에 기재된 특정 방법의 실행에 사용되는 키트를 제공한다. 특정 실시예에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 경피 조성물을 포함한다. 특정 실시예에서, 키트는 상기 기재된 바와 같은 접착제 덮개를 포함한다. 어떤 실시예에서, 키트는 약물을 함유하는 층, 및 어떠한 약물과 기타 부형제를 함유하거나 또는 함유하지 않는 층과 같은 다층을 포함한다. 2 이상의 조성물을 포함하는 주어진 키트에서, 조성물은 개별적으로 포장되거나 또는 통상의 용기 내에 존재할 수 있다.

[0087] 특정 실시예에서, 키트는 동일한 것(예를 들어, 설명서를 제공하는 웹페이지로 사용자를 유도하는 웹사이트 URL)을 얻기 위해 대상 방법 또는 수단을 실행하기 위한 설명서를 더 포함할 것이다. 이러한 설명서는 기질 위에 프린트될 수 있고, 기질은 하나 이상의 포장 삽입, 포장, 시약 용기 등일 수 있다. 대상 키트에서, 하나 이상의 성분은 알맞게 또는 바람직하게 동일한 또는 다른 용기에서 존재한다.

도면의 간단한 설명

[0088] 도 1A 및 1B는 본 발명에 따른 경피 활성제 제형의 2개의 다른 실시예의 횡단면도를 나타낸다.

도 2 내지 6은 다양한 제형에 대한 시간의 기능(2개의 샘플링 시점 사이의 중간점)으로서 유속의 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] 하기 실시예는 실례로서 제공되고 이에 제한되지 않는다. 특히, 하기 실시예는 본 발명을 수행하기 위한 특정 실시예이다. 실시예는 단지 예시적인 것일 뿐, 어떤 방법으로 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0090] 실시예

[0091] I. 서론

[0092] 특정 실시예에서, 활성제는 프로피닐아미노인단, 특히 라사길린이다. 본 발명의 실시예는 다른 경피 라사길린 제형의 결점을 극복한다. 라사길린은 연장된 기간 동안, 특히 7일까지 치료적 유효량을 전달하기 위해 유리 염기 형태로 피부를 통해 침투된다. 라사길린 유리 염기는 실온에서 안정하지 않고, 실온 저장 동안 빨리 분해될 수 있다. 따라서, 제형에서 라사길린 유리 염기의 사용은 실현가능한 방법이 아니다. 라사길린 염은 일반적으로 높은 녹는점을 가지고 더 안정하기 때문에, 분해 문제를 설명하기 위해, 염 형태의 라사길린, 예를 들어 라사길린 메실레이트가 본 발명의 제형에 사용된다. 염 형태의 약물은 피부를 통해 매우 낮은 침투 속도를 가지기 때문에, 본 발명의 패치는 제형 내에 약염기, 예를 들어 유드라짓 또는 디메틸 트리아민을 포함하여, 라사길린 염을 염기로 변환하는 것을 용이하게 한다. 갑작스러운 전달을 피하기 위해, 염으로부터 염기로의 변환을 더 균형 잡기 위해, 본 발명의 실시예는 카복실화된 성분, 예를 들어 카복실화된 기능성을 함유하는 압력 민감성 접착제, 또는 카복실화된 기능성을 포함하는 저분자량 성분, 예를 들어 유기산을 추가적으로 이용할 수 있다. 이러한 실시예에서, 약염기, 활성 카복실화된 성분 사이의 상호작용은 피부를 통해 약물, 예를 들어 라사길린의 최적화된 전달을 제공한다.

[0093] 본 발명에 따른 제형에서, 저장 동안 제형의 안정성은, 만일 저장 기간 동안 충분히 제거되지 않는다면 약물이 약염기와 조합시 유리 염기로의 변형이 최소화될 정도의 제형을 형성함으로써 향상된다. 저장 안정성을 제공하기 위해, 본 발명의 실시예는 다층, 예를 들어 2층 시스템 디자인을 사용할 수 있다. 이 배열에서, 약물은 하나의 층 (즉, 활성제층)에 존재하고, 약물을 염 형태에서 유리 염기 형태로 변형시키기 위해 사용될 수 있는 물질은 두 번째 층 (즉, 활성제 변환층)에 제공된다. 매트릭스 물질 및 약염기의 선택은 저장 기간 동안 이동이 발생하지 않을 것이다. 패치를 피부에 놓자마자, 수분의 정상 증산은 활성제의 염 형태를 유리 염기로 변환하는 것을 활성화한다. 이것을 확실하게 하기 위해, 본 발명의 특정 실시예에서, 염 형태의 약물은 약물의 낮은 용해도를 가지는 매트릭스에 분산시키기 위해 사용된다. 또한, 낮은 이동도를 가진 약염기가 사용된다. 새로운 다층, 예를 들어 2층의 경피 조성물의 배열은 라사길린 뿐만 아니라, 이의 유리 염기 형태에서 유사한 안정성 문제를 가질 수 있는 어느 약물도 사용될 수 있다.

[0094] II. 약물층과 변환층의 제조

[0095] 유기 용매에서 약물, 부형제 및 저장 용액 접착제 (일반적으로 에틸 아세테이트, 및/또는 메탄올, 에탄올, 톨루엔 내 30-60 wt% 고체 함량)를 혼합한 다음, 혼합 과정에 따라 제형을 제조하였다. 일단 균일한 혼합물이 형성되면, 용액을 이면지(2-3 mils의 실리콘화된 폴리에스터) 위에서 주조하고 65-80℃에서 10-90 분 동안 건조하였다. 접착제 필름을 PET 후면에 라미네이팅 하였다. 유속 실험 전에 약물층과 변환층을 함께 라미네이팅하여 최종 제형을 제조하였다.

[0096] III. 경피 유속 시험(Transdermal Flux Tests)

[0097] 인간 시체 피부를 사용하였고, 피부막으로서 전층 피부(full-thickness skin)로부터 표피층 (각질층(stratum corneum) 및 표피(epidermis))를 분리하였다. 샘플을 아치 펀치(arch punch)로 약 2.0 cm²의 최종 직경으로 절단하였다. 이면지를 제거하고, 각질층에 직면하는 약물 접착제층과 함께 표피/각질층의 꼭대기에 시스템을 놓았다. 접착제층과 각질층 사이의 우수한 접촉 효과를 위해 부드러운 압력을 적용하였다. 프란츠 세포(Franz cell)의 제공자(donor) 및 수용자(receptor) 면을 함께 고정하고, pH 6.5에서 인산염 완충액을 함유하는 수용자 용액을 프란츠 세포에 가하였다. 실험 동안 세포를 33℃로 유지시켰다. 수용자 용액의 샘플을 정기적으로 얻었으며, HPLC로 활성제 농도를 측정하였다. 제거된 수용자 용액을 신선한 용액으로 대체하고 싱크조건(sink conditions)을 유지하였다. 수신기 구획 (receiver compartment) 대 시간 플롯에서 약물의 축적 양의 기울기로부터 유속을 계산하였다.

[0098] IV 특정 실시예

[0099] A. 아크릴레이트 접착제 내 라사길린 메실레이트의 유속: 2층 디자인

[0100] 이전에 기재된 일반적인 방법을 이용하여, 하기 표에 나타난 구체적인 내용으로 일련의 경피 시스템을 제조하였다. 인간 시체 피부를 통해 유속을 측정하였으며, 결과를 도 2에 그래프로 나타내었다. 하나의 층의 디자인에

비해, 2층 디자인이 처음에 낮은 유속을 가지고 변동 없는 전달 프로파일을 나타낸다. 또한, 테이터는 변환제 E100을 이용하지 않고 더 낮은 유속을 나타낸다.

표 1

[0101]

샘플	약물층	변환층	적용/디자인
1	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 ² 내 10% 라사길린 메실레이트, 3% E100 ¹ (접착제 비율 1:3)	없음	후면으로서 Scotchpak 9723을 갖는 하나의 층 디자인
2	Gelva 7883 내 20% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
3	Gelva 7883 내 20% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 0% E100 (접착제 비율 1:3)	변환층 내 E100 없는 것을 제외하고는 #2와 동일

[0102]

주석:

[0103]

1. Duro-Tak 2100 (Henkel) 및 Gelva 7883 (Cytec) 모두 아크릴레이트 기반 압력 민감성 접착제이다.

[0104]

2. E100은 Eudragit E100 (Evonik) 이다.

[0105]

B. 아크릴레이트 접착제 내 라사길린 메실레이트의 유속: 시스템 디자인의 효과

[0106]

이전에 기재된 일반적인 방법을 이용하여, 하기 표에 나타난 구체적인 내용으로 일련의 경피 시스템을 제조하였다. 인간 시체 피부를 통해 유속을 측정하였으며, 결과를 도 3에 그래프로 나타내었다. 이러한 특정 실험에서, 피부와 접촉하는 약물층과 피부와 접촉하는 변환층을 가진 샘플 사이를 비교하였다. 약물층이 피부 접촉층 일때 높은 유속을 나타내었다.

표 2

[0107]

샘플	약물층	변환층	적용/디자인
1	Gelva 7883 내 20% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 ¹ 내 6% E100 (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
4	Gelva 7883 내 20% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 ² (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 변환층을 갖는 2층 디자인

[0108]

주석:

[0109]

1. Duro-Tak 2100 (Henkel) 및 Gelva 7883 (Cytec) 모두 아크릴레이트 기반 압력 민감성 접착제이다.

[0110]

2. E100은 Eudragit E100 (Evonik) 이다.

[0111]

C. 아크릴레이트 접착제 내 라사길린 메실레이트의 유속: 접착제의 효과

[0112]

이전에 기재된 일반적인 방법을 이용하여, 하기 표에 나타난 구체적인 내용으로 일련의 경피 시스템을 제조하였다. 인간 시체 피부를 통해 유속을 측정하였으며, 결과를 도 4에 그래프로 나타내었다. 이러한 특정 실험에서, 다른 약물 로딩과 다른 접착제 비율을 가진 샘플 사이를 비교하였다.

표 3

[0113]

샘플	약물층	변환층	적용/디자인
1	Gelva 7883 내 20% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인

5	Gelva 7883 내 20% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 3% E100 (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
6	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 20% 라사길린 메실레이트 (접착제 비율 1:3)	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 (접착제 비율 5:17)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
7	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 ¹ 내 20% 라사길린 메실레이트 (접착제 비율 1:3)	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 ² (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
8	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 10% 라사길린 메실레이트 (접착제 비율 1:3)	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 3% E100 (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인

[0114] 주석:

[0115] 1. Duro-Tak 2100 (Henkel) 및 Gelva 7883 (Cytec) 모두 아크릴레이트 기반 압력 민감성 접착제이다.

[0116] 2. E100은 Eudragit E100 (Evonik) 이다.

[0117] D. 아크릴레이트 접착제 내 라사길린 메실레이트의 유속: 로딩의 효과

[0118] 이전에 기재된 일반적인 방법을 이용하여, 하기 표에 나타난 구체적인 내용으로 일련의 경피 시스템을 제조하였다. 인간 시체 피부를 통해 유속을 측정하였으며, 결과를 도 5에 그래프로 나타내었다. 이러한 특정 실험에서, 구조 지지체 및/또는 속도 대조군으로 작용할 수 있는 막을 가진 또는 없는 샘플 사이를 비교하였다.

표 4

[0119]

샘플	약물층	변환층	적용/디자인
9	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 ¹ 내 10% 라사길린 메실레이트 (접착제 비율 1:3)	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 ² (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
10	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 10% 라사길린 메실레이트 (접착제 비율 1:3)	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 (접착제 비율 1:3)	2층 사이에 Celgard 2400 막이 있는 것을 제외하고는 #9와 동일
11	Gelva 7883 내 10% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
12	Gelva 7883 내 10% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 3% E100 (접착제 비율 1:3)	2층 사이에 Celgard 2400 ³ 막이 있는 것을 제외하고는 #9와 동일

[0120] 주석:

[0121] 1. Duro-Tak 2100 (Henkel) 및 Gelva 7883 (Cytec) 모두 아크릴레이트 기반 압력 민감성 접착제이다.

[0122] 2. E100은 Eudragit E100 (Evonik) 이다.

[0123] 3. Celgard 2400은 Celgard로부터 구입하고, 구조 지지체 및 속도 대조군으로 작용한다.

[0124] E. 아크릴레이트 접착제 내 라사길린 메실레이트의 유속: 로딩의 효과

[0125] 이전에 기재된 일반적인 방법을 이용하여, 하기 표에 나타난 구체적인 내용으로 일련의 경피 시스템을 제조하였다. 인간 시체 피부를 통해 유속을 측정하였으며, 결과를 도 6에 그래프로 나타내었다. 이러한 특정 실험에서, 변환제 E100의 사용 또는 사용하지 않는 샘플 사이를 비교하였다.

표 5

샘플	약물층	변환층	적용/디자인
13	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 ¹ 내 10% 라사길린 메실레이트 (접착제 비율 1:3)	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 10% E100 ² (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
14	Gelva 7883 내 10% 라사길린 메실레이트	Duro-Tak 2100 및 Gelva 7883 내 6% E100 (접착제 비율 1:3)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인
15	Gelva 7883 내 10% 라사길린 메실레이트	없음	후면으로서 Scotchpak 9723을 가지며 E100 없는하나의 층의 디자인

주석:

1. Duro-Tak 2100 (Henkel) 및 Gelva 7883 (Cytec) 모두 아크릴레이트 기반 압력 민감성 접착제이다.

2. E100은 Eudragit E100 (Evonik) 이다.

V. 안정성 시험

상기 기재된 프로토콜을 이용하여 하기 요약된 2층 패치를 제조하였다.

표 6

샘플	약물층	변환층	적용/디자인
16	Gelva 7883 ² 내 10% 라사길린 메실레이트, 0.5% BHT ³	Duro-Tak 2052 및 Gelva 7883 내 10% E100 ² (접착제 비율 3:97)	후면으로서 Scotchpak 9723, 피부와 접촉하는 약물층을 갖는 2층 디자인

주석:

1. E100은 Eudragit E100 (Evonik) 이다.

2. Duro-Tak 2100, Duro-Tak 2052, Duro-Tak 900a, Duro-Tak 9301 (Henkel), Gelva 7883, 및 Gelva 2999 (Cytec)는 아크릴레이트 기반 압력 민감성 접착제이다.

3. BHT는 항산화제 부틸화된 히드록시톨루엔이다.

시험 패치를 4 cm² 크기로 준비하고, 주머니에 넣고, 폴리아크릴로니트릴 (PAN) 물질을 이용하여 밀봉하였다. 패치를 실온, 30℃ 및 40℃ 챔버에서 저장하였다. 선택된 시점에서, 패치를 추출하여 라사길린 메실레이트 및 1-아미노인단 농도를 측정하였다. HPLC(high performance liquid chromatography)로 패치의 안정성을 측정하였다. 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

조건	T=0		1달		2달		3달	
	API	1-AI	API	1-AI	API	1-AI	API	1-AI
RT	100 (±0.4)	0.01	98.4 (±1.6)	0.00	99.7 (±2.4)	0.13	102.0 (±2.5)	0.02
30℃	-	-	96.0 (±6.1)	0.00	98.0 (±5.8)	0.13	98.2 (±5.8)	0.12
40℃	-	-	96.3 (±7.1)	0.05	95.1 (±6.7)	0.47	99.2 (±3.9)	0.37

[0139] 비록 상기 발명이 이해의 명료성의 목적을 위해 예증 및 실시예에 의하여 다소 상세하게 기재되었을 지라도, 어떤 변화 및 변형은 부가된 청구항의 정신 또는 범위로 부터 벗어남이 없이 본 발명의 가르침에 비추어 기술분야에서 숙련된 자에게 쉽게 명백하다.

[0140] 따라서, 전술한 것은 단지 발명의 원리를 예시한다. 비록 본 명세서에 명백히 기재되거나 나타내지 않을지라도, 기술분야에서 숙련된 자는 발명의 원리를 구체적으로 나타내고 이의 정신 및 범위 내에 포함된 다양한 배열을 발명할 수 있을 것으로 인식할 것이다. 또한, 본 명세서에 열거된 모든 실시예 및 조건부 언어는 발명의 원리 및 기술에 추가하여 발명자에 의해 기여된 개념을 이해하여 주로 독자를 돕기 위한 것으로 생각되고, 이러한 상세하게 열거된 실시예 및 조건에 제한되지 않은 것으로 설명된다. 또한, 본 명세서에 언급된 모든 열거하는 발명의 원리, 견해, 및 실시예, 이의 특정 실시예는 이의 구조적 및 기능적 등가물 모두를 포함하는 것으로 생각된다. 또한, 이러한 등가물은 현재 공지된 등가물 및 미래에 개발된 등가물 모두, 즉 구조에도 불구하고 동일한 기능을 수행하도록 개발된 어느 요소를 포함한다고 생각한다. 따라서, 본 발명의 영역은 본 명세서에 나타나고 기재된 예시적인 실시예에 제한되는 것으로 생각되지 않는다. 다소, 본 발명의 범위 및 정신은 부가된 청구항에 의해 구체적으로 표현된다.

도면

도면1

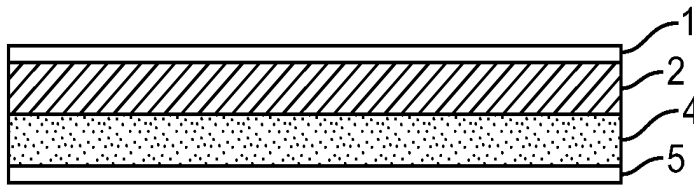


FIG. 1A

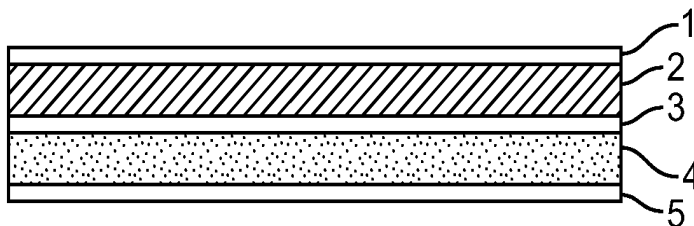
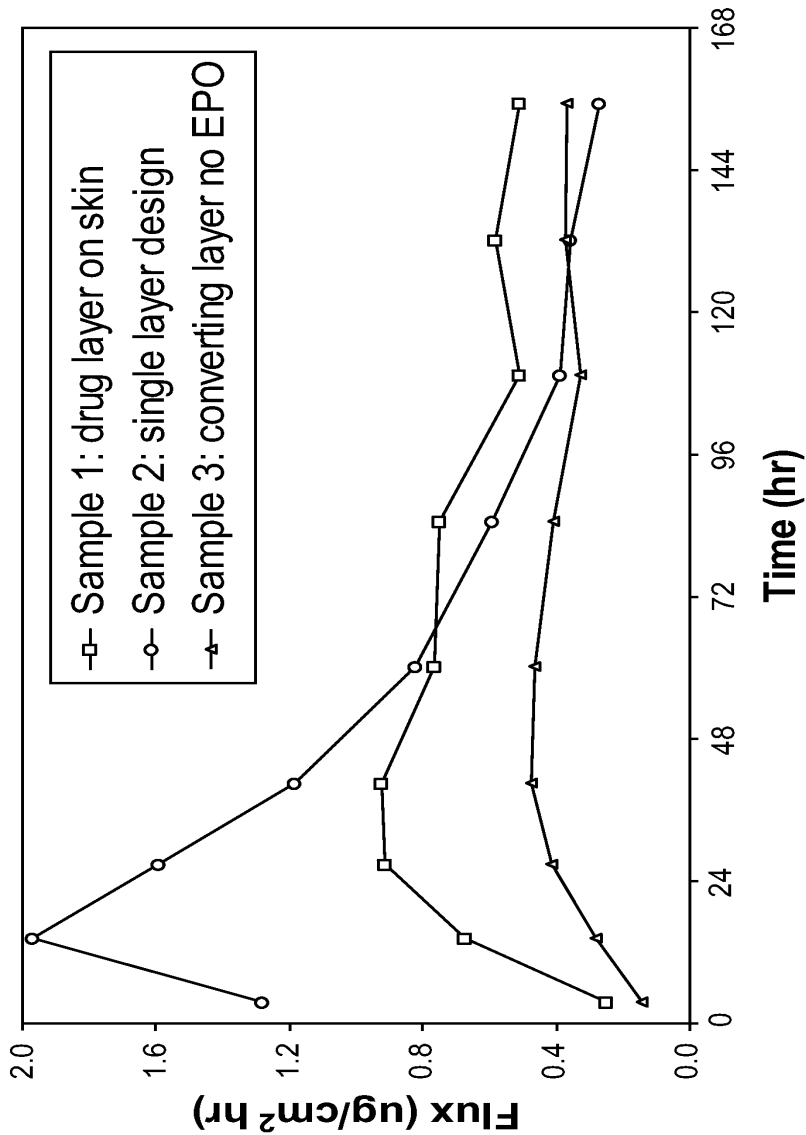


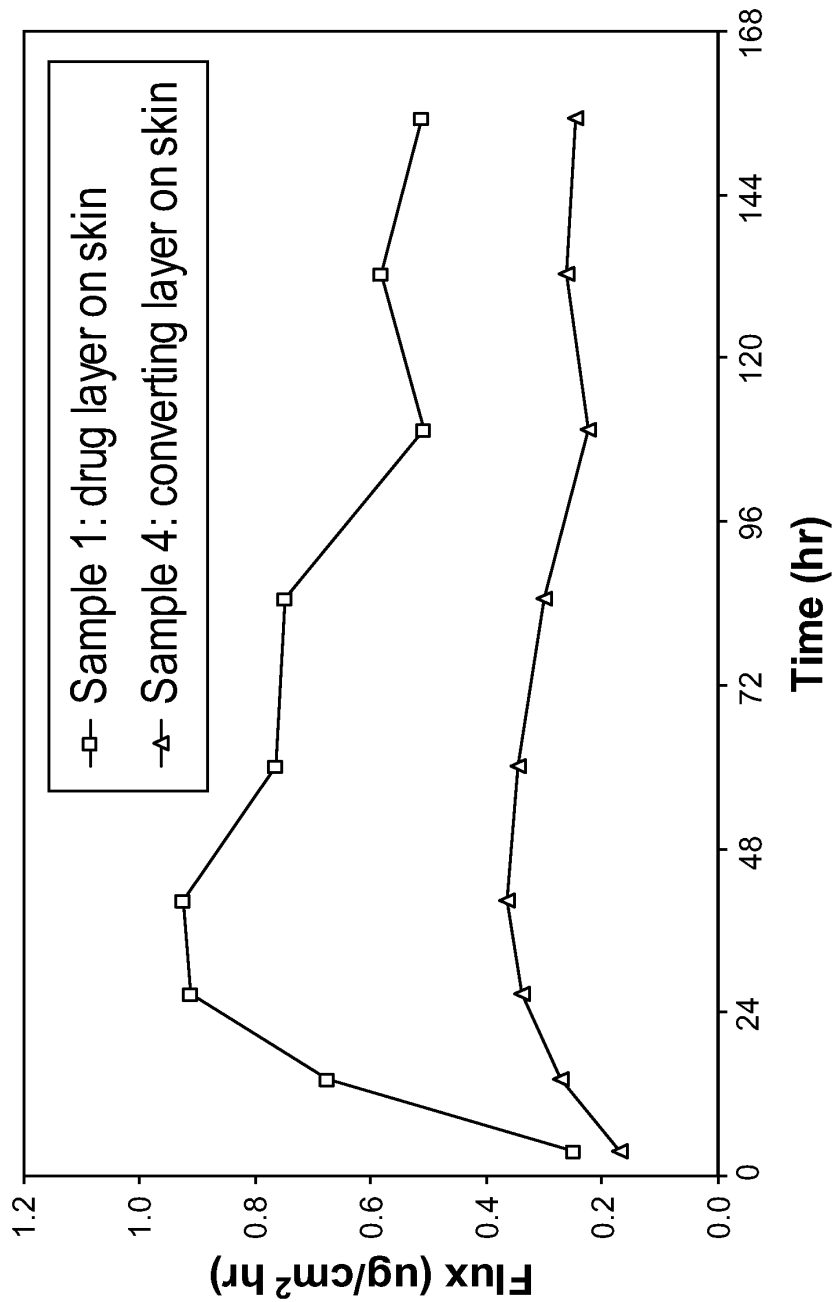
FIG. 1B

- 1 Backing
- 2 Converting layer or drug layer
- 3 Structural support and/or membrane
- 4 Drug layer or converting layer
- 5 Release liner

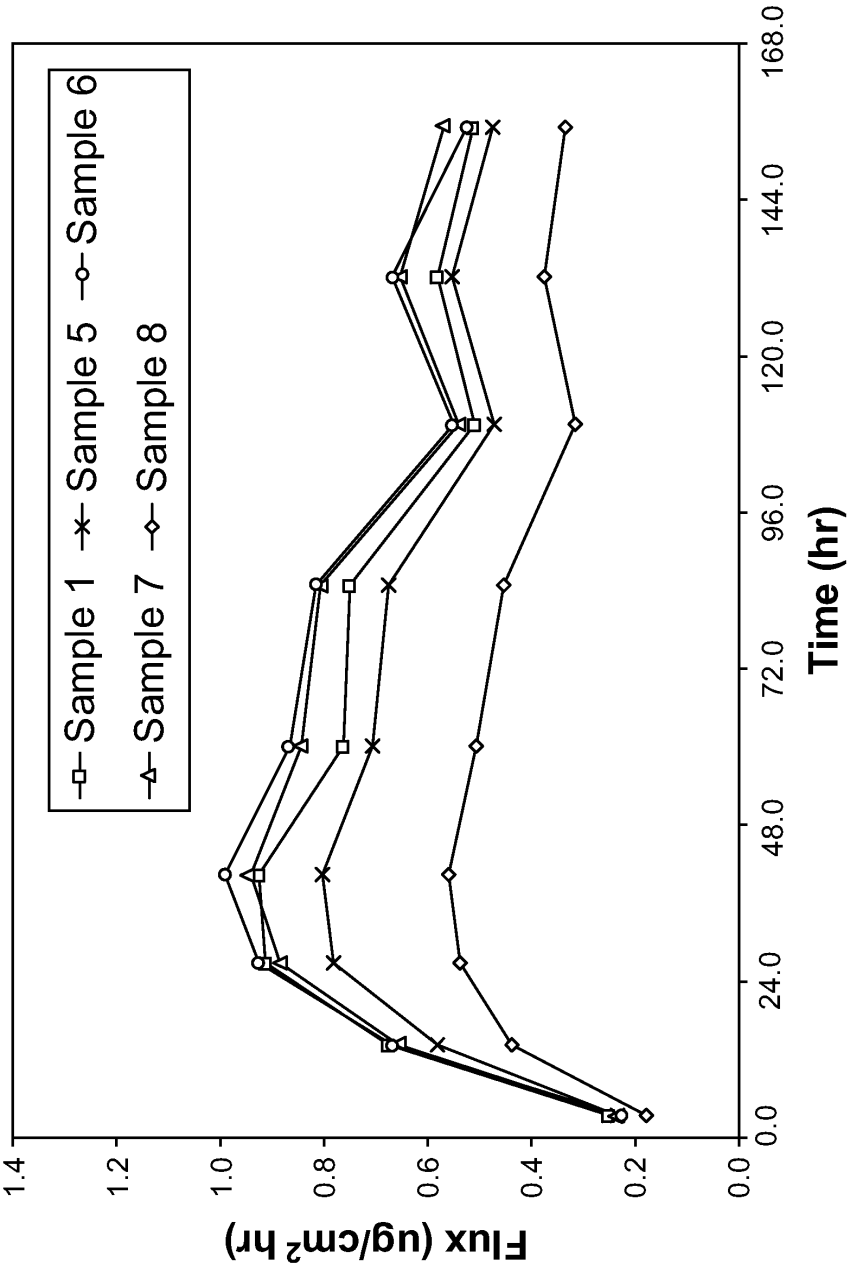
도면2



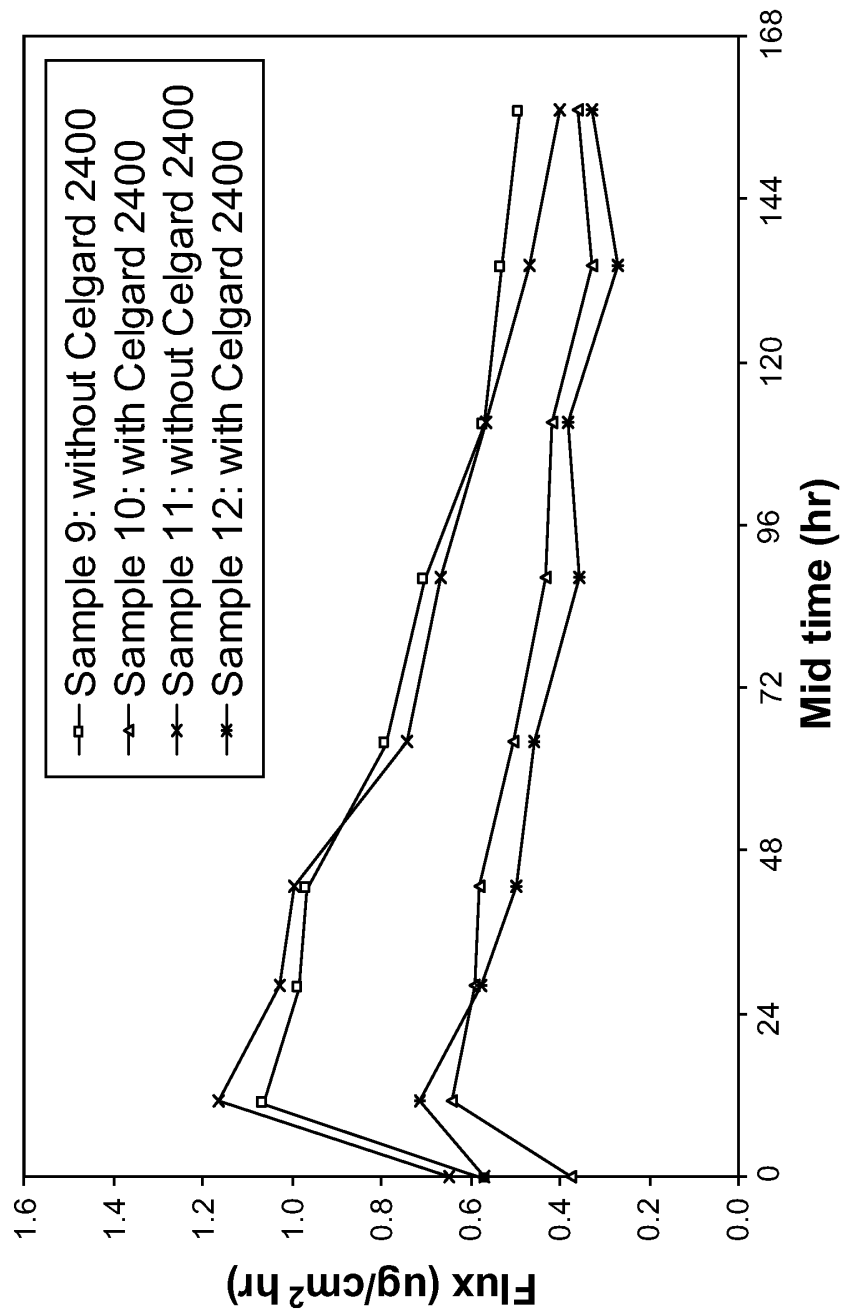
도면3



도면4



도면5



도면6

