



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년01월18일
(11) 등록번호 10-1105612
(24) 등록일자 2012년01월06일

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7017273

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월18일

심사청구일자 2008년11월25일

(85) 번역문제출일자 2005년09월15일

(65) 공개번호 10-2005-0107804

(43) 공개일자 2005년11월15일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/003664

(87) 국제공개번호 WO 2004/082672

국제공개일자 2004년09월30일

(30) 우선권주장

JP-P-2003-00074117 2003년03월18일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2001302502 A*

KR100191062 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이선화

(54) 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제

(57) 요 약

지지체와, 당해 지지체 위에 적층된 점착제층을 구비한 첨부제로서, 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제 및 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜이 상기 점착제층 중에 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제.

특허청구의 범위

청구항 1

지지체와, 당해 지지체 위에 적층되고, 디클로페낙나트륨을 함유하는 점착제층을 구비한 첨부제로서, 상기 점착제층은, 평균 분자량이 1300 이상 9300 이하인 폴리에틸렌글리콜을 함유하고 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜만을 점착체층 전체의 6 질량% 이하의 비율로 함유하는 것이고, 스테아르산아연을 함유하는 것을 특징으로 하는 디클로페낙나트륨 함유 첨부제.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 점착제층 중에 상기 스테아르산아연이 1~6질량% 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 디클로페낙나트륨 함유 첨부제.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1 항 또는 제 7 항에 있어서, 상기 점착제층 중에 디클로페낙나트륨이 1~25질량% 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 디클로페낙나트륨 함유 첨부제.

청구항 11

제 1 항 또는 제 7 항에 있어서, 상기 점착제층이 폴리에틸렌글리콜로서 평균 분자량이 1300 이상 9300 이하인 폴리에틸렌글리콜만을 점착체층 전체의 0.5~6 질량% 함유하는 것을 특징으로 하는 디클로페낙나트륨 함유 첨부제.

청구항 12

지지체와, 당해 지지체 위에 적층되고, 디클로페낙나트륨을 함유하는 점착제층을 구비한 첨부제의 상기 점착제층에, 스테아르산아연과 폴리에틸렌글리콜로서, 평균 분자량이 1300 이상 9300 이하인 폴리에틸렌글리콜을 함유하고 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜만을 점착체층 전체의 6 질량% 이하의 비율로 배합하는 것을 특징으로 하는 점착체층 중에 있어서의 디클로페낙나트륨의 보존 안정성 향상방법.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

제 12 항에 있어서, 상기 점착제층에 폴리에틸렌글리콜로서 평균 분자량이 1300 이상 9300 이하인 폴리에틸렌글리콜만을 점착제층 전체의 0.5~6 질량%의 비율로 배합하는 것을 특징으로 하는 점착제층 중에 있어서의 디클로페낙나트륨의 보존 안정성 향상방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은, 비스테로이드계 소염 진통제를 함유하는 첨부제에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

비스테로이드계의 소염 진통제에 관해서는 피부로부터 흡수시키는 목적으로 많은 경피 흡수형 첨부제가 알려져 있지만, 비스테로이드계의 소염 진통제, 특히 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제는 보존 안정성이 낮다는 문제가 있었다.

[0003]

그 때문에, 국제 공개 번호 WO96/08245호 공보에서는 베이스 폴리머로서의 스티렌-이소프렌-스티렌블록 공중합체 및 폴리이소부틸렌과, 용해제로서의 L-멘톨과, 점착 부여제로서의 로진에스테르 유도체와, 가소제로서의 유동 파라핀으로 이루어지는 기제(基劑)에 분자 중에 카르복실산기를 갖는 비스테로이드계 소염 진통제를 배합하고, 또한, 상기 비스테로이드계 소염 진통제와 L-멘톨의 에스테르화를 방지하는 에스테르화 억제제로서 지방산 금속염을 배합한 첨부제의 제안이 이루어지고 있다. 또한, 일본 공개특허공보 2002-226366호에서도, 분자 중에 카르복실산기를 갖는 비스테로이드계 소염 진통제와 L-멘톨의 에스테르화를 방지하는 에스테르화 억제제로서 금속 산화물을 배합한 첨부제의 제안이 이루어지고 있다. 또한, 일본 공개특허공보 2002-193793호에서는, 분자 중에 카르복실산기를 갖는 비스테로이드계 소염 진통제를 글리세린 및 탄소수 3~30의 글리콜에 용해시킴으로써 안정하게 하는 제안이 이루어지고 있다.

발명의 상세한 설명

[0004]

(발명의 개시)

[0005]

그러나, 상기 특허문헌에 기재된 종래의 첨부제라해도, 약효 성분으로서 보존 안정성이 낮은 카르복실기, 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제를 함유하는 경우, 40°C 이상의 고온이라는 가혹 조건 하에서의 보존 안정성은 아직 충분한 것은 아님을 본 발명자들은 발견하였다.

[0006]

본 발명은, 상기 종래기술이 갖는 과제를 감안하여 이루어진 것으로, 약효 성분으로서 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제를 함유하는 첨부제에 있어서, 40°C 이상의 고온이라는 가혹한 조건 하라고 해도 장기 보존 안정성이 우수한 첨부제를 제공하는 것을 목적으로 하는 것이다.

[0007]

본 발명자들은, 상기 목적을 달성하기 위해 예의 검토를 실시한 결과, 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제를 함유하는 첨부제에 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜을 함유시킴으로써, 비스테로이드계 소염 진통제의 용해성이 향상될 뿐만 아니라, 가혹 조건 하에서의 장기 보존 안정성이 현저하게 향상되는 것을 발견하고, 본 발명에 이르렀다.

[0008]

즉, 본 발명은, 지지체와 지지체 상에 적층된 점착제층을 구비한 첨부제로서, 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제 및 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜이 점착제층 중에 함유되는 것을 특징으로 하는 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제를 제공한다.

[0009]

본 발명의 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제는, 40°C 이상의 고온이라는 가혹한 조건 하라고 해도 장기 보존 안정성이 우수하다. 또한, 이에 더하여 비스테로이드계 소염 진통제의 방출성에도 우수하다. 이러한 효과를 얻을 수 있는 이유는, 반드시 명백한 것은 아니지만, 점착제층에 폴리에틸렌글리콜을 함유시키고, 또

한, 그 분자량을 1000 이상으로 함으로써, 비스테로이드계 소염 진통제를 접착제층 중에 양호하게 분산시킬 수 있고, 그 용해도도 적합한 범위 내로 받아들일 수 있는 것에 기인하는 것으로 생각된다. 또한, 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜은, 단위 중량당의 수산기가 저분자량의 폴리에틸렌글리콜 (평균 분자량 200~600 정도)에 비교해서 적을 뿐만 아니라, 접착제층 중에서의 분자의 모빌리티도 낮기 때문에, 비스테로이드계 소염 진통제를 안정화시키고 있는 것으로도 생각된다.

[0010] 본 발명의 첨부제에 있어서는, 접착제층 중에 지방산 금속염이 추가로 함유되어 있는 것이 바람직하고, 운데실 렌산아연, 스테아르산아연, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산나트륨, 팔미트산아연, 미리스트산아연, 미리스트산마그네슘, 라우르산아연, 라우르산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 일종이 지방산 금속염으로 함유되어 있는 것이 보다 바람직하고, 그 중에서도 스테아르산아연이 함유되어 있는 것이 특히 바람직하다.

[0011] 또한, 본 발명의 첨부제에 있어서는, 비스테로이드계 소염 진통제로서, 케토프로펜, 디클로페낙, 플루르비프로펜, 케토로락, 펠비낙, 및 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 일종이 함유되어 있는 것이 바람직하고, 디클로페낙 및 그 약학적으로 허용할 수 있는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 일종이 함유되어 있는 것이 보다 바람직하다.

[0012] 또한, 본 발명의 첨부제에 있어서는, 디클로페낙 및 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 일종이 1~25질량%, 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜이 1~6질량%, 및, 상기 지방산 금속염이 1~6질량% 함유되어 있는 것이 특히 바람직하다.

[0013] (발명을 실시하기 위한 최선의 형태)

[0014] 이하, 본 발명의 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제의 적합한 실시형태에 관하여 설명한다. 본 발명의 첨부제는, 지지체와 지지체 위에 적층된 접착제층 (감압성(感壓性) 접착제층)을 구비한 것이며, 사용시에는 벗겨지는 이형 필름이 추가로 적층 되어 있어도 된다. 그리고, 본 발명의 첨부제의 접착제층 중에는, 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제와 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜이 함유되어 있다.

[0015] 먼저, 본 발명의 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제에 관련되는 접착제층에 관하여 설명한다. 본 발명에 관련된 접착제층은, 접착 기제에 대해서 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제와 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜을 함유하는 것이다.

[0016] 본 발명에 관련된 접착 기제로는, 스티렌-이소프렌-스티렌블록 공중합체, 스티렌-부타디엔-스티렌블록 공중합체, 스티렌-이소프렌고무, 스티렌-부타디엔고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔고무, 실리콘고무, 아크릴계 폴리머 (부틸아크릴레이트, 2-에틸헥실아크릴레이트, 아세트산비닐, 메타크릴레이트, 히드록시에틸아크릴레이트, 글리시딜메타크릴레이트, 메톡시에틸아크릴레이트 및 아크릴산 중 적어도 2 종류의 공중합체), 천연고무, 폴리우레탄계 고무 등을 들 수 있고, 그 중에서도 응집성, 내후성, 내노화성, 내약품성의 관점으로부터 스티렌-이소프렌-스티렌블록 공중합체, 폴리이소부틸렌이 바람직하고, 스티렌-이소프렌-스티렌블록 공중합체와 폴리이소부틸렌의 혼합물이 특히 바람직하다.

[0017] 이러한 스티렌-이소프렌-스티렌블록 공중합체로는, 칼리프렉스 TR-1107, TR-1111, TR-1112, TR-1117 (상품명, 웰화학(주)), 퀸텍 3530, 3421, 3570C (상품명, 낫폰제온(주)), JSR SIS-5229, 5002 (상품명, 낫폰합성고무(주)), 클레이튼 D-KX401CS, D-1107CU (상품명, 웰화학(주)), 솔프렌 428 (상품명, 필립 페트롤리엄(주)) 등을 들 수 있고, 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 사용할 수 있다. 상기 스티렌-이소프렌-스티렌블록 공중합체의 배합량은, 접착제층 (접착 제제) 전체의 바람직하게는 5~40질량% 가고, 보다 바람직하게는 10~35질량% 가다. 이 배합량이 상기 하한 미만에서는 기제의 응집력이나 유형성 등이 저하되는 경향에 있고, 한편으로, 상기 상한을 초과하면 기제의 응집력이 증가해서 접착력의 저하나 작업성의 저하 등을 초래하기 쉬워지는 경향에 있다.

[0018] 또한, 폴리이소부틸렌으로는, 오파놀 B-3, B-10, B-15, B-50, B-100, B-200 (상품명, BASF(주)), 비스타넥스 LM-MS, LM-MH, MML-80, LLM-100, LLM-120, LLM-140 (상품명, 엑손화학(주)), 테트락스 3T, 4T, 5T, 6T (상품명, 낫폰석유화학(주)) 등을 들 수 있고, 1 종 또는 2종 이상의 조합을 사용할 수 있다. 상기 폴리머의 배합량은 접착제층 (접착 제제) 전체의 바람직하게는 1~25질량% 이고, 보다 바람직하게는 2~20질량% 가다. 이 배합량이 상기 하한 미만에서는 기제의 접착력이 저하되는 경향에 있고, 한편으로, 상기 상한을 초과하면 장기 보존시의 기제의 유형성이 저하되는 경향에 있다.

[0019]

본 발명에 관련된 점착제층에는, 상기 점착 기체와 함께 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제가 약효 성분으로서 배합된다. 이러한 소염 진통제로는, 카르복실기를 갖는 소염 진통제 (예를 들면, 인도메타신, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 펠비낙, 디클로페낙, 록소프로펜, 케토로락), 및 그 카르복실기의 수소원자가 약학적으로 허용되는 염에서 치환된 소염 진통제가 포함되는 것이며, 그 중에서도 케토프로펜, 디클로페낙, 플루르비프로펜, 케토로락, 펠비낙, 및 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염이 바람직하고, 그 중에서도 케토프로펜, 디클로페낙, 및 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염이 특히 바람직하다. 또한, 상기 약물의 약학적으로 허용할 수 있는 염을 구성하는 화합물로는, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄화합물 등을 들 수 있고, 구체적으로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모니아, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 테트라메틸암모늄, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에타놀아민 등이 함유된다.

[0020]

본 발명에 관련된 점착제층에 있어서의 비스테로이드계 소염 진통제의 배합량은 특별히 한정되지 않지만, 점착제층 전체의 0.5~30질량% 정도가 일반적이고, 특히 디클로페낙, 또는, 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염 (특히 바람직하게는 디클로페낙나트륨)을 사용하는 경우에는 점착제층 전체의 1~25질량% 가 바람직하다.

소염 진통제의 배합량이 상기 하한 미만에서는 충분한 약효를 얻을 수 없는 경향에 있고, 한편으로, 배합량이 상기 상한을 초과하면 과잉 투여에 의한 피부 자극 등의 폐해의 발현이나 경제성 면에서 부적당해지는 경향에 있다. 또한, 비스테로이드계 소염 진통제는 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 사용할 수 있다.

[0021]

또한, 본 발명에 관련된 점착제층에는, 상기한 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제에 대하여 용해제로서 작용하는 폴리에틸렌글리콜이 배합된다. 그리고, 종래 용해제로서 사용되는 폴리에틸렌글리콜은 평균 분자량이 200~600 정도인 것에 비해서, 본 발명에서는 평균 분자량이 1000 이상, 바람직하게는 1500~20000 의 폴리에틸렌글리콜이 사용된다. 폴리에틸렌글리콜의 평균 분자량이 1000 미만인 경우, 가혹한 보존 조건 하에서의 장기 보존 안정성이 저하한다. 한편으로, 폴리에틸렌글리콜의 평균 분자량이 20000을 초과하고 있을 경우, 약제와의 친화성이 증가하고, 방출성이 저하되는 경향에 있다. 또한, 상기 폴리에틸렌글리콜에 의한 장기 보존 안정성의 향상 효과는 상기 기술한 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제에 대하여 양호하게 발휘되지만, 디클로페낙 또는 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염 (특히 바람직하게는 디클로페낙나트륨)에 대하여 더 효과적으로 발휘된다.

[0022]

본 발명에 관련된 점착제층에 있어서의 상기 폴리에틸렌글리콜의 배합량은 특별히 한정되지 않지만, 점착제층 전체의 0.5~20질량% 정도가 일반적이고, 특히 약효 성분으로서 디클로페낙 또는 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염 (특히 바람직하게는 디클로페낙나트륨)을 사용하는 경우에는 상기 폴리에틸렌글리콜의 배합량은 점착제층 전체의 1~6질량% 가 바람직하다. 상기 폴리에틸렌글리콜의 배합량이 상기 하한 미만에서는 약제의 기체로의 용해성이 저하하고, 결정이 석출되기 쉬워지는 경향에 있고, 한편으로, 배합량이 상기 상한을 초과하면 폴리에틸렌글리콜이 과잉이 되어, 점착력의 저하나 경피 흡수성의 저하를 초래하는 원인이 되는 경향에 있다. 또한, 상기 폴리에틸렌글리콜은 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 사용할 수 있다.

[0023]

또한, 본 발명에 관련된 점착제층에는, 상기 비스테로이드계 소염 진통제 및 폴리에틸렌글리콜에 더해서 지방산 금속염이 배합되는 것이 바람직하다. 이러한 지방산 금속염은 안정화제로서 기능하여, 지방산 금속염의 배합에 의해 점착제층의 안정성이 보다 향상되는 경향에 있다. 이러한 지방산 금속염으로는, 운데실렌산아연, 스테아르산아연, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산나트륨, 팔미트산아연, 미리스트산아연, 미리스트산마그네슘, 라우르산아연, 라우르산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 일종을 들 수 있고, 그 중에서도 스테아르산아연이 특히 바람직하다. 또한, 상기 지방산 금속염에 의한 안정화제로서의 효과는 상기 기술한 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제에 대하여 양호하게 발휘되지만, 디클로페낙 또는 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염 (특히 바람직하게는 디클로페낙나트륨)에 대하여는 스테아르산아연을 사용하면 보다 효과적이다.

[0024]

본 발명에 관련된 점착제층에 있어서의 상기 지방산 금속염의 배합량은 특별히 한정되지 않지만, 점착제층 전체의 0.5~10질량% 정도가 일반적이고, 특히 약효 성분으로서 디클로페낙 또는 그것들의 약학적으로 허용할 수 있는 염 (특히 바람직하게는 디클로페낙나트륨)을 사용하는 경우는 상기 지방산 금속염 (바람직하게는 스테아르산아연)의 배합량은 점착제층 전체의 1~6질량% 가 바람직하다. 상기 지방산 금속염의 배합량이 상기 하한 미만에서는 지방산 금속염에 의한 안정화 효과가 충분하게 얻어지지 않고, 점착제층 중에 결정이 발생하기 쉬워지는 경향에 있으며, 한편으로, 배합량이 상기 상한을 초과하면 점착제의 응집력의 저하에 의해 점착성이 악화하는 경향에 있다. 또한, 상기 지방산 금속염은 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 사용할 수 있다.

[0025]

또한, 본 발명에 관련된 점착제층에 있어서는, 상기 기술한 여러가지 성분에 더하여, 점착 부여제로서 로진계

수지 및/ 또는 석유계 수지를 함유시키는 것이 바람직하다. 이러한 로진계 수지로는, 천연수지 로진, 변성 로진, 로진에스테르 (로진글리세린에스테르, 로진펜타에리트리톨에스테르 등), 수소 침가 로진에스테르 (수소 침가 로진글리세린에스테르, 수소 침가 로진펜타에리트리톨에스테르 등) 를 들 수 있고, 그 중에서도 피부 자극성, 내노화성의 관점으로부터 수소 침가 로진 에스테르가 바람직하며, 수소 침가 로진글리세린에스테르가 특히 바람직하다. 이러한 로진계 수지로는, 구체적으로는 에스테르검 H (상품명, 아라카와화학공업(주)), 파인크리스탈 KE-100, KE-311 (상품명, 아라카와화학공업(주)), 포랄 85, 105 (상품명, 이카헤라클레스(주)), 스테베라이트에스테르 7, 10 (상품명, 이카헤라클레스(주)) 등을 들 수 있고, 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 사용할 수 있다.

[0026] 또한, 석유계 수지로는, C5계 합성 석유 수지 (이소프렌, 시클로펜타디엔, 1,3-펜타디엔, 1-펜타디엔 중 적어도 2 종의 공중합체; 2-펜타디엔, 디시클로펜타디엔 중 적어도 2 종의 공중합체; 1,3-펜타디엔 주체의 수지 등), C9계 합성 석유 수지 (인텐, 스티렌, 메틸인텐, α -메틸스티렌 중 적어도 2 종의 공중합체 등), 디시클로펜타디엔계 합성 석유 수지 (디시클로펜타디엔을 주체로 하는 이소프렌 및/또는 1,3-펜타디엔과의 공중합체 등) 등을 들 수 있고, 내후성, 점착 기제와의 상용성의 관점으로부터 C9계 합성 석유 수지가 바람직하다. 또한, 석유계 수지로는, 별도의 분류의 관점으로부터, 지환족계 석유 수지 (지환족계 탄화수소 수지), 지환족계 수소 침가 석유 수지, 지방족계 석유 수지 (지방족계 탄화수소 수지), 지방족계 수소 침가 석유 수지, 방향족계 석유 수지 등을 들 수 있고, 점착력, 점착 기제와의 상용성, 내노화성의 관점으로부터 지환족계 석유 수지, 지환족계 수소 침가 석유 수지가 바람직하며, 지환족계 수소 침가 석유 수지가 특히 바람직하다. 이러한 석유계 수지로는, 구체적으로는 알콘 P-70, 알콘 P-90, 알콘 P-100, 알콘 P-115, 알콘 P-125 (상품명, 아라카와화학공업(주)), 에스코렛 8000 (상품명, 엣소석유화학(주)) 등을 들 수 있고, 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 사용할 수 있다.

[0027] 또한, 본 발명에 관련된 점착제층은, 상기한 로진계 수지 및/또는 석유계 수지에 더하여 다른 종류의 점착 부여제 (테르펜계 수지, 페놀계 수지, 자일렌계 수지등) 를 추가로 함유하고 있어도 된다.

[0028] 본 발명에 관련된 점착제층에 있어서는, 상기한 점착 부여제의 배합량이 15질량%~50질량% 인 것이 바람직하고, 20질량%~45질량% 인 것이 보다 바람직하다. 이 배합량이 상기 하한 미만에서는 장시간의 첨부를 가능하게 하는 충분한 점착력을 얻기 어려워지는 경향에 있고, 한편으로, 상기 상한을 초과하면 약물 방출성의 저하나 박리시의 통증이 발생하고, 또한, 접촉 피부염이 발생하기 쉬워지는 경향에 있다.

[0029] 또한, 배합되는 약물이 디클로페낙 또는 그 약학적으로 허용할 수 있는 염과 같은 산성 약물의 경우, 점착제층에 염기성 물질의 부가염 화합물 (예를 들면, 염기성 물질의 산부가염) 이 추가로 함유되는 것이 바람직하다.

또한, 이러한 염기성 물질의 부가염 화합물이란, 염기성 물질에 다른 물질이 부가하여 염을 형성한 화합물이며, 염기성 물질로는 루이스염기가 바람직하고, 다른 물질로는 루이스산 등의 전자쌍 수용체 또는 유기 할로겐화물로부터 유도되는 전자 부족 화합물 등의 물질이 바람직하다. 이러한 염기성 물질의 부가염 화합물로는, 구체적으로는 암모늄 화합물의 염류를 들 수 있고, 염화암모늄 등의 암모니아의 산부가염이나 디에틸아민염산염 등의 아민류의 산부가염이 바람직하다. 염기성 물질의 부가염 화합물을 첨가하면, 그 양이온 부분이 산성 약물의 양이온 부분의 일부 또는 전부와 이온 교환 또는 복합 이온성 물질을 형성하여, 결과적으로 형성된 이온 교환체 또는 복합 이온성 물질이 약물의 경피 흡수성을 개선하는 경향에 있다.

[0030] 본 발명에 관련된 점착제층에 있어서의 염기성 물질의 부가염 화합물의 배합량은, 산성 약물과 이온대를 형성하는데에 충분한 양이면 되고, 일반적으로는 산성 약물에 대하여 0.5~10배 몰의 범위가 바람직하다. 또한, 염기성 물질의 부가염 화합물은 1 종 또는 2 종 이상의 조합을 사용할 수 있다.

[0031] 본 발명의 첨부제에 있어서는, 점착제층 중에 추가로 유기산을 함유시켜도 된다. 이러한 유기산으로는, 지방족 (모노, 디, 트리) 카르복실산 (아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 카프론산, 카프릴산, 유산, 말레산, 피루브산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산 등), 방향족 카르복실산 (프탈산, 살리실산, 벤조산, 아세틸살리실산 등), 알킬슬론산 (메탄슬론산, 에탄슬론산, 프로필슬론산, 부탄슬론산, 폴리옥시에틸렌알킬에테르슬론산 등), 알킬슬론산 유도체 (N-2-히드록시에틸피페리딘-N'-2-에탄슬론산 등), 콜산 유도체 (디하이드로콜산 등) 를 들 수 있고, 그 중에서도 모노카르복실산류 또는 알킬슬론산류가 바람직하며, 특히 아세트산이 바람직하다. 또 이들의 유기산은, 그 염으로서, 혹은 유기산과 그 염과의 혼합물로서 사용해도 된다.

[0032] 이러한 유기산 및/ 또는 그 염은, 약물의 피부 투과성 및 피부에 대한 자극성을 고려하면, 점착제층을 구성하는 조성물 전체의 질량에 기초하여 바람직하게는 0.01~20질량%, 더욱 바람직하게는 0.1~15질량%, 특히 바람직하게는 0.1~10질량%의 범위 내에서 적당하게 배합된다. 이 배합량이 0.01질량% 미만이면, 약물의 피부 투과성이 충분하지 않게 되는 경향에 있고, 한편으로, 20질량% 를 초과하면 피부 자극이 생기기 쉬워지는 경향

에 있다.

- [0033] 본 발명의 첨부제에 있어서는, 점착제층에 흡수 촉진제를 추가로 함유시키는 것이 바람직하다. 이러한 흡수 촉진제로는, 종래 피부에서의 흡수 촉진 작용이 인정되고 있는 화합물의 어느 것이어도 되고, 예를 들면,

[0034] (1) 탄소 사슬수 6~20의 지방산, 지방족계 알코올, 지방산 아미드, 지방산 에테르 (이상은 포화, 불포화의 어느 것이어도 되고, 또한, 고리상, 직쇄상, 분지상의 어느 것이어도 된다),

[0035] (2) 방향족계 유기산, 방향족계 알코올, 방향족계 유기산에스테르 또는 에테르,

[0036] (3) 유산에스테르류, 아세트산에스테르류, 모노테르펜계 화합물, 세스키태르펜계 화합물, 에이존 (Azone), 에이존 (Azone) 유도체, 글리세린 지방산에스테르류, 프로필렌글리콜 지방산에스테르류, 소르비탄 지방산에스테르류 (Span계), 폴리소르베이트계 (Tween계), 폴리에틸렌글리콜 지방산에스테르류, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유계 (HCO계), 폴리옥시에틸렌알킬에테르류, 자당 지방산에스테르류, 식물유 등을 들 수 있다.

[0037] 구체적으로는 카프릴산, 카프르산, 카프론산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 이소스테아르산, 올레산, 리놀산, 리놀렌산, 라우릴알코올, 미리스틸알콜, 올레일알코올, 이소스테아릴알코올, 세틸알코올, 라우르산디에탄올아미드, 미리스트산미리스틸, 미리스트산옥틸도데실, 팔미트산세틸, 살리실산메틸, 살리실산에틸렌글리콜, 신남산, 신남산메틸, 크레졸, 유산라우릴, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 계라니올, 티몰, 오이게놀, 테르피네올, L-멘톨, 보르네오롤, d-리모넨, 이소오이게놀, 이소보르네올, 네롤, d1-캡플, 글리세린 모노카프릴레이트, 글리세린모노카프레이트, 글리세린모노라우레이트, 글리세린모노올레이트, 소르비탄모노라우레이트, 자당모노라우레이트, 폴리소르베이트 20, 프로필렌글리콜모노라우레이트, 폴리에틸렌글리콜모노라우레이트, 폴리에틸렌글리콜모노스테아르산, 폴리옥시에틸렌올레이에테르, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르, HCO-60, 피로티오데칸, 올리브유가 바람직하고, 그 중에서도 올레산, 라우릴알코올, 미리스틸알콜, 올레일알코올, 이소스테아릴알코올, 라우르산디에탄올아미드, L-멘톨, 글리세린모노카프릴레이트, 글리세린모노카프레이트, 글리세린 모노올레이트, 소르비탄모노라우레이트, 프로필렌글리콜모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌올레이에테르, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르, 피로티오데칸이 보다 바람직하며, 올레산, 올레일알코올, L-멘톨이 특히 바람직하다. 배합되는 약물이 디클로페낙 또는 그 약학적으로 허용할 수 있는 염과 같은 산성 약물의 경우, 흡수 촉진제로서 올레산, 올레일알코올, L-멘톨을 사용하면 약물의 피부 투과성이 보다 향상되는 경향에 있고, L-멘톨을 사용하면 특히 향상되는 경향에 있다.

[0038] 이러한 흡수 촉진제는, 2 종 이상 혼합해서 사용해도 되고, 특히 올레산과 L-멘톨의 조합, 올레일알코올과 L-멘톨의 조합이 바람직하다. 이들의 조합에 의하면 약물의 피부 투과성이 특히 현저하게 향상되는 경향에 있다. 또한, 상기 흡수 촉진제는, 첨부제로서의 충분한 투과성 및 발적, 부종 등의 피부로의 자극성 등을 고려하여, 점착제층을 구성하는 조성물 전체의 질량에 따라 바람직하게는 0.01~20질량%, 더욱 바람직하게는 0.05~10질량%, 특히 바람직하게는 0.1~5질량%의 범위 내에서 적당하게 배합된다.

[0039] 본 발명의 첨부제에 있어서는, 점착제층에 추가로 가소제를 함유시켜도 된다. 이러한 가소제로는, 유동 파라핀, 석유계 오일 (파라핀계 프로세스 오일, 나프텐계 프로세스 오일, 방향족계 프로세스 오일 등), 스쿠알란, 스쿠알렌, 식물계 오일 (올리브유, 동백 기름, 피마자유, 톨유, 아라키스유 등), 규소 오일, 이염기산 에스테르 (디부틸프탈레이트, 디옥실플탈레이트 등), 액상고무 (폴리부텐, 액상 이소프렌고무 등), 살리실산글리콜 등을 들 수 있고, 그 중에서도 유동 파라핀, 액상 폴리부텐이 특히 바람직하다.

[0040] 이러한 가소제는 2 종 이상 혼합해서 사용해도 되고, 점착제층을 구성하는 조성물 전체에 기인하는 가소제의 배합량은 충분한 투과성 및 첨부제로서의 충분한 응집력의 유지를 고려해서 합계로, 바람직하게는 5~70질량%, 보다 바람직하게는 10~60질량%, 특히 바람직하게는 10~50질량%의 범위 내에서 적당하게 배합된다.

[0041] 또한, 본 발명의 첨부제에 있어서는, 점착제층에 필요에 따라, 항산화제, 충전제, 가교제, 방부제, 자외선 흡수제 등을 추가로 배합해도 된다. 이러한 항산화제로서는, 토코페롤 및 이들의 에스테르 유도체, 아스코르브산, 아스코르브산 스테아르산 에스테르, 노르디히트로구아야레틴산, 디부틸히드록시톨루엔 (BHT), 부틸히드록시아니솔 등이 바람직하다. 충전제로는, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 규산염 (예를 들면, 규산알루미늄, 규산마그네슘 등), 규산, 황산바륨, 황산칼슘, 아연산칼슘, 산화아연, 산화티탄 등이 바람직하다. 가교제로는, 아미노수지, 폐놀수지, 에폭시수지, 알키드수지, 불포화 폴리에스테르 등의 열경화성수지, 이소시아네이트화합물, 블록이소시아네이트 화합물, 유기계 가교제, 금속 또는 금속화합물 등의 무기계 가교제가 바람직하다. 방부제로는, 파라옥시벤조산에틸, 파라옥시벤조산프로필, 파라옥시벤조산부틸 등이 바람직하다. 자외선 흡수제로는, p-아미노벤조산 유도체, 안트라닐산 유도체, 살리실산 유도체, 쿠마린 유도체, 아미노산계 화합물,

이미다졸린 유도체, 피리미딘 유도체, 디옥산 유도체 등이 바람직하다.

[0042] 이러한 항산화제, 총전제, 가교제, 방부제, 자외선 흡수제는, 첨부제의 점착제층을 구성하는 조성물 전체의 질량에 기초하여 합계로, 바람직하게는 10질량% 이하, 더욱 바람직하게는 5질량% 이하, 특히 바람직하게는 2질량% 이하의 범위 내에서 적당하게 배합된다.

[0043] 상기의 여러가지 성분을 이용하여 조제되는 본 발명에 관련된 점착제층의 두께 (후술하는 지지체 및 박리 피복물의 두께는 포함하지 않는다)는 $50\sim300\mu\text{m}$ 인 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 $80\sim200\mu\text{m}$ 이다. 또한, 상기한 두께가 $50\mu\text{m}$ 미만에서는 점착성이거나 부착성의 지속이 저하되는 경향에 있고, 한편으로, 상기 두께가 $300\mu\text{m}$ 을 초과하면 응집력 또는 보형성(保型性)이 저하되는 경향에 있다.

[0044] 본 발명의 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제에 관련되는 지지체로는, 약물의 방출에 영향을 주지 않는 것이 바람직하고, 신축성 또는 비신축성의 것을 사용할 수 있다. 본 발명에 사용 가능한 지지체로는, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리부타디엔, 에틸렌아세트산비닐 공중합체, 폴리염화비닐, 폴리에스테르, 나일론, 폴리우레탄 등의 합성 수지의 필름, 시트, 시트 형상 다공질체, 시트 형상 발포체, 직포 또는 부직포; 종이; 이들의 적층체 등을 들 수 있다.

[0045] 다음으로 본 발명의 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제의 제조 방법의 적합한 일례에 관하여 설명한다. 먼저, 상기 점착제층을 구성하는 여러가지 성분 (약물 이외)을 각각 소정의 비율로 질소 등의 불활성 분위기 하에서 가열 혼합하고, 약물을 첨가한 후에 더욱 교반하여 균일한 용해물을 얻는다. 또한, 상기여러가지 성분 및 약물을 각각 소정의 비율이 되도록 헥산, 톨루엔, 아세트산에틸 등의 유기 용제에 첨가하고, 교반하여 균일한 용해물을 얻어도 된다.

[0046] 다음으로, 이 용해물을 통상의 방법으로 직접 지지체 상에 전연(展延)하고, 박리 피복물로 덮은 후에 원하는 형상으로 절단하거나, 또는 일단 이 용해물을 박리 피복물 위에 전연하고, 추가로 지지체 위에 씌워서 용해물을 지지체 위에 압착 전사시킨 후에 원하는 형상으로 절단해도 된다. 또한, 유기 용제를 이용하여 균일한 용해물을 얻고 있는 경우에는, 지지체 위에 전연 후 건조기에 의해 건조시켜서 유기 용제를 휘발 제거시킨 후에 박리 피복물로 덮거나, 또는 박리 피복물에 전연 후 건조기에 의해 건조시켜 유기 용제를 휘발 제거시킨 후에 지지체를 압착 전사시키는 것이 바람직하다.

[0047] 이러한 박리 피복물로는, 박리 처리 (예를 들면, 실리콘 처리)를 실시한 박리지, 셀로판 또는 합성 수지 필름 (폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에스테르, 폴리염화비닐, 폴리염화비닐리덴 등)을 들 수 있다.

[0048] 또한, 상기 제조 방법에 있어서의 각 기제 성분, 약물, 그 밖의 첨가 성분을 배합하는 순서는 그 일례를 서술하는데 지나지 않고, 첨부제의 제조 방법은 이 배합 순서의 방법에 한정되는 것은 아니다.

실시 예

[0049] 이하, 실시예 및 비교 예에 의거하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들의 실시예에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 기술적 사상을 일탈하지 않는 범위에서의 각종 변경이 가능하다.

[0050] (실시예 1)

[0051] 이하의 처방에 나타내는 여러가지 성분을 톨루엔에 혼합해서 혼합물로 하고, 교반하여 균일한 용해물을 얻었다.

다음으로, 이 용해물을 건조 후의 두께가 $100\mu\text{m}$ 가 되도록 박리 피복물 (폴리에스테르필름) 위에 전연하고, 건조기에 의해 톨루엔을 휘발 제거시킨 후에 지지체 (두께 약 $550\mu\text{m}$ 의 폴리에스테르 천) 위에 씌워서 점착제층을 지지체 위에 압착 전사시켜서 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제를 얻었다. 또한, 하기 처방의 수치는 「질량%」를 의미한다.

[0052] (처방)

[0053] SIS 10

[0054] PIB 15

[0055] 유동 파라핀 31

[0056] 지환족계 석유 수지 30

[0057] 염화암모늄 1

- [0058] 올레산 2
- [0059] L-멘톨 2
- [0060] 폴리에틸렌글리콜 2
- [0061] 스테아르산아연 4
- [0062] 디클로페낙나트륨 3
- [0063] 또한, 상기 처방에 나타내는 여러가지 성분으로는 이하의 것을 사용하였다.
- [0064] SIS (스티렌-이소프렌-스티렌블록 공중합체): 낫폰합성고무(주)사 제조, 상품명: SIS-5229 ;
- [0065] PIB (폴리이소부틸렌): BASF 사 제조, 상품명: 오파놀 B-200;
- [0066] 유동 파라핀: 가네다(주)사 제조, 상품명: 하이콜 M-352;
- [0067] 지활족계 석유 수지: 아라카와화학공업(주)사 제조, 상품명: 아르콘P-100;
- [0068] 폴리에틸렌글리콜: 산요화성공업(주)사 제조, 상품명: 마크로콜 1500, 평균 분자량: 1300~1600.
- [0069] (실시예 2~3 및 비교예 1~3)
- [0070] 폴리에틸렌글리콜로서 하기의 것을 사용한 것 이외에는 실시예 1 과 동일한 방법으로 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제를 얻었다.
- [0071] 실시예 2: 산요화성공업(주)사 제조, 상품명: 마크로콜 4000, 평균 분자량: 2600~3800;
- [0072] 실시예 3: 산요화성공업(주)사 제조, 상품명: 마크로콜 6000, 평균 분자량: 7300~9300;
- [0073] 비교예 1: 산요화성공업(주)사 제조, 상품명: 마크로콜 200, 평균 분자량: 190~210;
- [0074] 비교예 2: 산요화성공업(주)사 제조, 상품명: 마크로콜 400, 평균 분자량: 380~420;
- [0075] 비교예 3: 산요화성공업(주)사 제조, 상품명: 마크로콜 600, 평균 분자량: 570~630.
- [0076] (실시예 4)
- [0077] 스테아르산아연을 배합하지 않은 것 이외에는 실시예 1 과 동일한 방법으로 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제를 얻었다.
- [0078] 시험예 1 (가혹한 보존 조건 하에서의 약물 안정성 시험)
- [0079] 실시예 1~3 및 비교예 1~3 으로 얻을 수 있는 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제의 약물 안정성을 아래와 같이 하여 평가했다. 즉, 첨부제를 40°C 에서 2 개월, 3 개월, 6 개월 및 50°C 에서 2 개월, 3 개월간 저장한 후, 보존 후의 첨부제 중에 있어서의 약물 (디클로페낙) 의 잔존량을 액체 크로마토그래피에 의해 측정하여 약물 잔존율 (%) 을 산출했다. 또한, 측정은 3 회 반복해 실시하여, 얻어진 결과의 평균치를 표 1 에 나타냈다

표 1

	40°C · 2개월 보존	40°C · 3개월 보존	40°C · 6개월 보존	50°C · 2개월 보존	50°C · 3개월 보존
실시예 1	99.2	98.5	97.5	97.3	96.0
실시예 2	98.9	98.8	98.2	98.0	96.8
실시예 3	99.0	99.0	98.2	98.1	97.2
비교예 1	94.0	93.2	88.1	89.3	84.8
비교예 2	95.2	94.7	90.2	90.2	85.3
비교예 3	96.1	95.3	90.3	90.5	86.0

- [0081] 표 1 에 나타낸 결과로부터 명백한 바와 같이, 평균 분자량이 1000 이상인 폴리에틸렌글리콜을 사용한 본 발명의 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제 (실시예 1~3) 는, 평균 분자량이 그 조건을 만족하지 않는 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제 (비교예 1~3) 에 비교해서 가혹한 조건 하에서의 장기 보존 안정성이 현저

히 우수한 것이 확인되었다. 또한, 약물 잔존율이 90% 이하의 것은 일반적으로 상품으로서 부적합하다.

[0082] 시험예 2 (첨부제충 중에 있어서의 결정의 유무의 관찰)

[0083] 실시예 1 및 실시예 4에서 얻어진 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제의 첨부제충 중에 있어서의 결정 유무를 마이크로스코프에 의해 관찰하여 평가했다. 그 결과, 실시예 1에서 얻어진 첨부제충 중에는 결정의 발생이 전혀 인정받지 못했던 것에 비해, 실시예 4에서 얻어진 첨부제충 중에는 결정의 발생이 약간 인정되었다.

산업상 이용 가능성

[0084] 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 의하면, 약효 성분으로서 카르복실기 또는 그 염을 갖는 비스테로이드계 소염 진통제를 함유하는 첨부제에 있어서, 40°C 이상의 고온이라는 가혹한 조건이라고 해도 장기 보존 안정성이 우수한 비스테로이드계 소염 진통제 함유 첨부제를 얻는 것이 가능해진다.