

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
A61K 9/70

(45) 공고일자 1990년 10월 20일  
(11) 공고번호 90-007830

(21) 출원번호	특 1987-0700150	(65) 공개번호	특 1987-0700348
(22) 출원일자	1987년 02월 23일	(43) 공개일자	1987년 12월 28일
(86) 국제출원번호	PCT/JP 86/000317	(87) 국제공개번호	WO 87/00046
(86) 국제출원일자	1986년 06월 23일	(87) 국제공개일자	1987년 01월 15일

(30) 우선권주장	60-135917 1985년 06월 24일 일본(JP)
(71) 출원인	데이진 가부시끼가이사 나까오 마스 오 일본국 오오사까 541 오오사까시 히가시꾸 미나미촌마찌 1쵸메 11

(72) 발명자	히다카 오사후미 일본국 도오교 187 고다이라시 스즈끼쵸 2쵸메 772 사까이 도모끼 일본국 도오교 190 다찌까와시 다까마쓰쵸 2쵸메 30, 쿠웁, 가, 202호 사까노 도요아끼 일본국 도오교 111 다이또꾸 아사꾸사바시 2쵸메 21-12
(74) 대리인	이준구, 백락신

**심사관 : 이병현 (책자공보 제2078호)**

---

**(54) 서방화 첨부제의 제조방법**

---

**요약**

내용 없음.

**대표도**

**도1**

**명세서**

[발명의 명칭]

서방화 첨부제의 제조방법

[도면의 간단한 설명]

도면은, 본 발명의 바람직한 한 형태인 서방화 첨부제의 단면도를 나타낸 것이다 즉, 점착제층 및 이 점착제층을 지지하는, 지지체로써 주로된 제제로서, 외주방향으로 관통한 구멍을 가지며 이 중공성유의 중공부분에 약물을 함유시킨 중공성유를 이 점착제층의 내부에 형성하고, 또한 이 중공성유의 주변부에 공극을 형성한, 서방화 첨부제의 단면도를 나타낸 것이다.

도면의 1은 지지체, 2는 침착제층, 3은 중공성유(편물), 4는 중공성유의 주변부에 형성한 공극, 5는 박리시트를 나타낸다.

[발명의 상세한 설명]

기술분야

본 발명은, 서방화된 경피(經皮)투여용 의약제제에 관한 것이다. 더 상세하게는, 본 발명은 특정한 중공성유의 중공부분에 약물을 함유시킨 중공성유를 내부에 포함하는 점착제층과, 이 층을 지지하는 지지체로써 주로 구성된 서방화 첨부제에 관한 것이다.

본 발명의 서방화 첨부제는, 약물의 서방화에 있어서, 극히 뛰어나고, 또 인체에 적용한 경우에 피부가 무르거나 첨부자욱이 나는 것이 줄어들고, 공업적으로 간편하게 제조할 수가 있으므로 대단히 뛰어난 서방화 첨부제이다.

배경 기술

의약품의 개발에 있어서는, 뛰어난 약효를 갖는 신규한 화합물을 개발함과 동시에, 이를 신규 화학물질이나 이미 의약품으로서 사용되고 있는 화학물질이 갖는 약리 효과를 더욱 높이기 위하여, 재형을 변경하거나, 투여 형태를 최적화하는 것이 여러가지로 검토되고 있다.

예를 들면, 체내에 있어의 의약품의 유효 지속시간의 변수이기도한 반감기가 짧은 의약품의 지속시간을 길게하기 위한 목적으로, 의약품을 최소 유효 농도 이상과 최대 안전농도 이하사이의 농도, 즉, 유효 혈중농도의 전 범위에서 약효 성분이 장시간에 걸쳐서 인체에 흡수되는 소위 서방화제제의 개발이 활발히 행해지고 있다.

서방화제제의 일예로서는, 점착제층중에 일정량의 약물을 함유시켜서, 일정한 크기로 성형한 테이프제 또는 첨부제가 있다(일본 특개소 57-116011호 공보, 동 특개소 56-134020호 공보)

종래의 테이프제 또는 첨부제에 있어서는, 의약품을 최소 유효 농도 이상에서, 그리고 최대 안전 농도 이하에서, 가급적 긴기간 동안 투여하고자할 경우, 예를 들면, 단지 점착제층의 약물 농도를 높이면, 초기의 인체에의 흡수 농도가 높아지거나 피부장애를 일으키거나 한다.

또, 약물의 흡수 속도를 낮추기 위하여 점착제의 조성을 변경하여 약물의 확산 속도를 저연시키면, 약물의 초기 흡수 농도가 저하되어 버리는 문제가 있다.

테이프제, 첨부제의 서방 효과를 높이는 다른 방법으로서, 점착제층의 두께를 크게 하는 방법이 있으나, 이 경우, 피부자극을 증대시키거나, 피부에 점착제의 일부가 잔류물로서 남는 등의 문제가 생기기 쉽다.

다른 방법으로서는 점착제중의 약물 농도를 낮추고, 그리고 피부에 첨부하는 면적을 크게함도 행해지고 있다. 그러나 첨부하는 면적을 크게 했을 경우, 첨부제의 취급이 어렵게 되며 자극을 받는 피부의 면적이 커져서 바람직하지 못하다. 또는, 적용 부위가 한정되는 등의 문제가 있다.

테이프제, 첨부제가 개량된 것으로서, 약물을 함유하는 마이크로 캡슐을 점착제층중에 함유시킨, 첨부제가 있다(일본 특공소 54-16566호 공보), 그러나 이와 같은 첨부제는, 그 제조법이 복잡하여 약물이 서방효과가 충분하다고 보기 어렵다.

다른 테이프제, 첨부제로서, 중공 다공섬유중에 약물을 존재시키고, 이 중공 다공섬유를 첨착제층의 피부에 적용하는 위표면 부분에 성형시킨 첨부제가 있다(일본 특개소 57-31611호 공보)

그러나, 이와 같은 첨부제의 경우에는, 피부에 첨부하기 어려우며, 첨부제가 접촉하는 피부의 부분에서의 첨약물 농도가 이상하게 높아져서 피부에 바람직하지 못한 자극을 주어, 피부에 첨부자극이 나는 등의 문제를 일으키기 쉽다. 또 이와 같은 첨부제에 있어서도, 약물의 서방효과가 충분하다고 보기 어렵다.

#### 발명의 개시

본 발명자는, 이와 같은 결점에 감하여 약물이 확실하게 작은 첨부 면적으로 그리고 약물의 소망량이 장기간에 걸쳐서 서서히 투여되고, 그리고 피부가 무르거나 피부에 첨부자극이 나는 등의 부작용을 억제할 수가 있고, 또한, 용이하게 제조할 수 있는 서방화 첨부제를 얻는 것을 목적으로 하여 예의 검토한 결과, 외주방향으로 관통한 구멍을 갖는 중공섬유(hollow fiber) 및 이 중공섬유의 중공 부분에 약물을 함유시킨 중공섬유를 점착제층의 내부에 형성한 첨부제가 이와 같은 목적을 달성할 수 있고, 나아가서는, 상기 중공섬유의 중공부분에, 인체에 적용한 경우, 증발성을 갖는 약물을 함유시켜 이 중공섬유를 점착제층의 내부에 형성하고, 또한 이 중공섬유 주변에 공극을 형성함으로써, 특히 뛰어난 첨부제가 얻어짐을 발견하여 본 발명에 도달하였다.

즉, 본 발명은, 점착제층 및 이 점착제층을 지지하는 지지체로써 주로되는 제제로서, 외주방향으로 관통한 구멍을 가지며 이 중공섬유의 중공부분에 약물을 함유시킨 중공섬유를 이 점착제층의 내부에 형성하였음을 특징으로 하는 서방화 첨부제이다.

#### 발명을 실시하기 위한 최량의 형태

본 발명에서 사용하는 중공섬유는 외주방향으로 관통한 구멍을 갖는 것을 필수로 한다. 여기서 외주 방향으로 관통한 구멍을 갖는 중공섬유로서는 중공섬유 단면전체에 산재하고 섬유 축방향으로 배열하고, 그리고 그 적어도 일부는 중공부까지 연통해 있는 미세공을 갖는 중공섬유가 바람직하다.

본 발명의 중공섬유의 횡단면에 있어서의 위형 및 중공부의 형상은 모두 임의이다. 예를 들면, 외형 및 중공부가 모두 거의 원형인 경우, 외형 및 중공부의 어느 일방이 거의 원형으로서 타방이 다른형인 경우, 외형 및 중공부가 모두 유사 또는 비유사의 다른형인 경우 등이어도 무방하다. 또, 외형의 크기에 대하여는, 특히 제한은 없다.

본 발명의 중공섬유의 중공율은, 임의이지만 특히 5%이상이 바람직하며, 또, 외주방향으로 관통한 구멍의 섬유 횡단면적에 점하는 비율은 중공부분을 제외한 섬유 횡단 면적의 0.001~70%가 바람직하며, 특히 0.01~50%, 더욱 1~50%가 바람직하다.

본 발명에 있어서는, 이와 같은 중공섬유로는, 섬유외경이 10배 이상의 길이의 중공섬유를 사용함이 바람직하다. 10배 이상인 경우, 중공부에 충전된 약물의 대개가 횡단면으로부터 방출되기 보다는, 외주방향으로 관통하는 구멍을 통하여, 방출되게 되어, 약물의 서방화 효과가 높아지므로 바람직하다. 또 10배 이상이면, 사람의 피부에 달았을때, 찌르는듯한 자극을 덜주므로 바람직하다.

본 발명의 중공섬유는, 특히 섬유 외경을 거의 무한히 긴 형상으로 하여 직물, 편물, 부직포 등의 조직형태로 사용할때 취급이 양호하게 되어 피부에 대한 양호한 감촉, 약물의 뛰어난 서방화 효과가 얻어지게되므로, 바람직하다. 그중 편물이 신축성이 크며, 제제로 하여 사람의 피부에 첨부했을때의 위화감이 적으로, 특히 바람직하다. 편물은  $5\sim200\text{g}/\text{m}^2$ , 특히  $100\text{g}/\text{m}^2$ 의 단위 중량의 것이 바람직하다.

본 발명에 사용하는 중공섬유의 재질로서는, 예를 들면, 폴리에틸렌테레프탈레이트등의 폴리에스테르; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등의 폴리올페핀; 나이론 6, 나이론 66등의 폴리아미드; 폴리우레탄,

초산 셀룰로스, 폴리아크릴로니트릴, 폴리염화비닐, 폴리초산비닐 등 임의의 것을 선택할 수가 있다. 이중에서도, 폴리에스테르가 바람직하며, 특히, 폴리에틸렌테레프탈레이트가 열안정성이 양호하고, 화학적으로도 안정하여 약물과의 상호작용이 적고, 또 제제로서의 안전성의 면에서도 바람직하다.

본 발명에서 사용하는 중공섬유는, 예를 들면, 일본 특개소 56-20612호 공보, 동 특개소 56-20613호 공보, 동 특개소 56-43420호 공보 등에 기재된 방법에 의하여 제조한 수가 있다.

본 발명에 있어서는, 이상에 설명한 외주 방향으로 관통한 구멍을 갖는 중공섬유의 중공부분에 약물을 함유시킨 중공섬유를 사용한다. 약물은 약물 단독으로 중공부분에 존재하여 있어도 무방하고, 또는 후술하는 접착제와 함께 존재하여 있어도 무방하며, 또는, 통상 사용되는 공지의 부형제, 용해조제, 확산조제, 흡수촉진제 등과 함께 존재하여 있어도 무방하다. 약물은 임의의 방법에 의하여 중공섬유의 중공부분에 충전할수가 있다. 예를 들면, 약물을 용해한 용액중에 중공섬유를 일단 침지한 후, 취출하여 용매를 제거하는 방법, 접착제 용액중에 약물을 용해시키고 이어서 중공 섬유를 침지하는 방법, 또는 약물을 부형제, 용해조제, 확산조제, 흡수촉진제 등과 함께 혼합한 후, 용액상 연고상 등으로 하고, 이에 중공섬유를 침지, 또는 접촉시키는 방법 등이 사용된다. 중공섬유의 중공부에의 약물 또는 약물 혼합물의 침입을 돋기 위하여, 가열, 가압, 진공감압, 초음파진동등의 수단도 사용할수가 있다.

본 발명에서 사용되는 약물로서는, 예를 들면 다음의 것이 있다.

(1) 니트로글리세린, 1,2,3-프로판트리올모노니트레이트, 1,2,3,-프로판트리올디니트레이트 및 이들의 에스테르 유도체, 질산이소소르비드, 이소소르비드-5-모노니트레이트, 4질산펜타에리트리톨, 염산 파파베린, 해프로니케이트, 올시도민, 니코몰, 심피브레이트, 베라파밀, 염산딜티아젠, 신나리진, 디피리다톨, 클로니딘, 니페디핀, 니카르디핀, 트라피지딘, 염산트리메타지딘, 카르보크로멘, 유산프레닐라민, 이염산딜라제프, 트라피딜 등의 관혈관 확장제,(2) 핀돌롤, 디소피라미드, 염산부프라놀롤, 트리크롬메티아지드, 푸로세미드, 염산프라조신, 주석산메토프롤롤, 염산카르티올롤, 염산옥스프레놀롤, 염산프로파라놀롤 등의 항부정맥제 또는 혼심증제; (3) 염산프라조신, 염산에카라진, 염산히드롤라진 등의 혈압 강하제;(4) 메틸디곡신, 안식향산나트륨카페인, 카페인, 염산도파민, 염산도부타민, 염산옥토파민, 디프로필린, 유비데카레논, 부크라데신나트륨, 염산옥스프레놀롤, 디지탈레인, 디곡신 등의 강심제;(5) 염산프로카티롤, 염산피리부타롤, 염산클로로페타놀, 황산살부타롤, 염산프로프라놀롤, 염산트리메토퀴놀, 메실산비톨테롤, 핀들롤, 이소프로테렌올, 구연산이소아미닐, 카르보시스테인, 세프라дин, 트라닐라스트, 테오필린, 염산클렌브테롤 등의 기관지 천식제;(6) 아스피린, 살리실산, 살리실산메틸, 살리실산에틸, 살리실산코린, 살리실산나트륨, 살리실로살리실산, 살리실산아미드, 살리실산글러콜,  $\beta$ -멘톨, 아미노피린, 안티피린, 콜로페존, 케토페닐부타존, 캄포르, 박하유, 티몰, 이소프로필안티피린, 페닐부타존, 페프라존, 니코틴산벤질에스테르, 고추액스, 카프사이신, 아세트아미노펜, 옥시펜부타존, 펜타조신, 엡타조신, 디푸니살, 페나졸, 메피리졸, 피록시캄, 벤지다민, 페나세틴, 티아라미드, 부펙사막, 플루페낭산, 플루페낭산알루미늄, 인도메타신, 염산트라마돌, 이브프로펜, 알크로페낙, 아세메타신, 솔피린, 구아이아줄렌, 케토프로펜, 폴루비프로펜, 디클로페낙나트륨, 페노프로펜, 나프록센, 클리다낙, 술린닥, 인도프로펜, 베녹사브로펜, 메페낭산, 톨루메틴, 메티아진산, 프로티진산, 구연산 폐리속살, 프라노프로펜, 페프라존, 페닐부타존, 펜부펜, 펜티작, 디아프로펜산, 지페니살티아프로펜산, 염산티노리진, 조메피락, 피에프로펜, 벤다작, 페노프로펜칼슘, 프레드니솔론, 밀프로펜, 알크로페낙, 암페낙, 스프로펜등의 소염진통제 또는 피부질환용제 ; (7) 리도카인, 벤조카인, 아미노안식향산에틸, 염산프로카인, 디부카인, 프로카인 등의 국소마취제; (8) 메푸르시드, 펜플루티지드, 부메타니드, 하이드로티아지드, 벤트로플루메티아지드 및 레세르핀 등의 이뇨제; (9) 메타쿠알론, 글루테티미드, 플루라제팜, 브로모발레릴우레아, 염산플루라제팜, 니트라제팜, 할록사졸람, 트리아졸람, 페노바르비탈, 클로랄히드레이트, 니메타제팜, 에스타졸람등의 최면진정제; (10) 레보도파, 폴루페나진, 폴루타졸람, 페노바르비탈, 페노바르비탈나트륨, 메틸페노바르비탈, 티오리다진, 디아제팜, 벤즈브로마론, 레세르핀, 술피리드, 알프라졸람, 염산칼로캄프라민, 클로티아제팜, 클로르프로마진, 할로페리돌, 니트라제팜, 탄산리튬등의 중추신경작용제;(11)초산코르티존, 초산히드로코르티존, 히드로코르티존, 프레드니솔론, 호박산히드로코르티존나트륨, 트리암시놀론아세토니드, 트리암시놀론디아세테이트, 맥사메타손, 인산에스테르, 메틸프레드니솔론, 초산디클로리손, 초산메틸프레드니솔론, 폴루오시놀론아세트니드, 초산덱사메타손, 덱사메타손 등의 부신피질출문제; (12) 술파디메톡신, 술프이속사졸, 술프이소미딘과 같은 술파제, 염산에탐부토르, 이소니아지드, 파라아미노살리실산칼슘등의 항결핵제;(13)염산호모콜로르시콜리진, 염산디펜히드라민, 콜로르펜하리민, 디페닐이미다졸, 말레이산클로르페니라민, 글리실레틴산, 트라닐라스트, 케토티펜 등의 항히스타민제 또는 항알러지제;(14) 브롬화파리도스티그민 등의 근무력증제;(15) 주석산이펜프로딜등의 뇌경색 후유증제;(16)페니실린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 클로로테트라사이클린, 크로琅페니콜, 술폰아마이드, 옥시테트라사이클린, 염산탈琅피실린, 황산프라디오마이신, 에리트로마이신, 염산태트라사이클린, 염산바캄피실린, 프라디오마이신, 로이코마이신, 세프락사딘, 세팔로스포린, 암피실린, 세파렉신 등의 항생제;(17) 요도, 포피든요도, 봉산, 봉사, 옥시돌, 과망간산칼륨, 에탄올, 이소프로판올, 포르말린, 크레졸, 염산디마졸 시카닌, 페닐요도운데시노에이트, 헥사클로로펜, 크레오소트, 래소르신, 아크리놀, 염화메틸로살리늄, 염화벤제토늄, 라우릴황산나트륨, 염화 제2수은, 메콜로소르브 등의 항균 또는 항진균제; (18)목타르, 크리사로빈 등의 각질연화제 ; (19)프리미돈, 발프로산나트륨, 니트라제팜, 메프로바메이트클로나제팜 등의 항간질제; (20) 블레오마이신, 악클라시노마이신, 아드리아마이신, 카르모푸르, 피포브로만, 멜팔란, 카르브콘, 티오이노신, 구연산타목시펜 폐플로마이산, 테가푸르, 5-플루오로우라실 및 그 유도체, 마이토마이신 등의 항악성종양제; (21) 프로게스테론, 카프론산히드록시프로게스테론, 초산히드록시 프로게스테론, 테스토스테론, 에난토산테스토스테론, 트리에티스테론, 초산클로로마디논, 메틸에스토스테론 등의 성출문제,(22) 염산피리독신, 코바마이드, 니코틴산아미드, 판테인, 판토텐산칼슘, 플라빈 아데닌 디누클레오티드, 염산, 인산피리독살, 아스코르빈산, 비타민 A, 비타민 D3, 비타민 E, 에르고칼시페놀, 1 $\alpha$ -히드록시비타민 D3, 1 $\alpha$ ,25-디히드록시비타민 D3, 1 $\alpha$ , 24-디히드록시비타민D3, 염산옥타파닌, 리보플라빈, 리보플라빈 테트라부티레이트 등의 비타민제; (23)

프로피온산 베클로메타존, 황산헥소프레날린, 황산살부타몰, 아편 분말, 영산에틸올핀, 영산올핀, 영산아핀알칼로이드 등의 진해거담제;(24) 글리벤클라이드, 글리미딘나트륨 등의 당뇨병 치료제 ;(25) 피코솔파나트륨, 단트롤렌나트륨, 센노시드 A,B 칼슘염, 카스카라사그라다류 액기스 등의 변비 치료제; (26) D-페니실라민, 베스타틴, 레바미졸, 카르페실린소듐 등의 면역조절제;(27) 카린다실린 나트륨, 영산피브메실리날나트륨, 세프록사신, 칼페실린나트륨, 세파클, 에녹사신, 세파드록실, 만델산헥사민, 솔파메티졸 등의 방광염제, 만성 방광염제 또는 요도염제; (28) 카탈린 등의 안과용제; (29) 아세글루타미드알루미늄, 영산세트락세이트, 영산파린제핀, 시메티딘, L-글루타민, 게파르네이트 등의 항궤양제; (30) 클리노피브레이트, 엘라스타제, 시미피브레이트, 푸말산벤시클란, 니세리트 를등의 동맥효과용제 :(31) 솔피소미딘나트륨, 솔파메톡사졸나트륨, 솔파디아진은 황산겐타마이신, 조산마페니드 등의 가능성 질환용제 ;(32) 클로트리마졸, 시카닌, 액살라미드, 피마리신 등의 기생성 피부질환용제

이들 약물은 1종 또는 2종 이상이 적의 배합되어 사용된다. 약물로서는, 관혈관확장제, 항부정맥제, 협심증제, 강신제, 헬압강하제등이 적합하며, 특히 관혈확장제가 적합하다. 약물의 사용량은, 사용하는 약물의 악리작용의 강도, 피부에의 흡수성 등에 따라서, 적의 결정된다.

본 발명의 첨부제에 있어서는, 접착제층의 내부에, 상기에서 설명한 바와 같은 약물을 중공 부분에 함유하는, 중공섬유가 형성된다. 여기서, 접착제층의 내부란, 접착제층의 피부에 적용하는 의표면 부분이 아니고, 접착제층의 내부란 뜻이다. 본 발명에 있어서는, 중공섬유를 접착제층의 중앙부분에 형성함이 바람직하다. 접착제층의 내부에 중공섬유를 형성함으로써, 피부에 적용한 경우에, 피부에 첨부자욱이 나는 등의 부작용이 억제되며, 또, 약물의 서방화 효과가 현저하게 뛰어난 첨부제로 된다.

본 발명에서, 접착제층에 사용하는 접착제로서는, 통상의 감압 접착제가 사용되며, 예를 들면, 아크릴계수지; 실리콘 고무, 폴리이소프렌고무, 스틸렌-부타디엔 공중합고무, 아크릴고무, 천연고무 등을 주성분으로 하는 고무계 접착제; 폴리비닐알콜, 에틸렌-초산비닐 공중합과 같은 비닐계 접착제; 실리콘계 접착제, 폴리우레탄 탄성체, 폴리에스테르탄성체, 폴리부타디엔탄성체등을 주성분으로하는, 접착제으로서, 선택할 수가 있다. 그중에서도, 아크릴계 수지가 바람직하며, 특히 피부 자극성이 보다 적고, 적당한 접착성 접착성과 고도의 내부응집력, 그리고 뛰어난 내용제성의 관점에서,(1) 탄소수 4이상의 알킬기의 (메타)아크릴산 알킬에스테르를, 적어도 50~98몰%, (2) 아크릴산 또는/및 메타아크릴산 2~50몰%를 공중합한 아크릴계 수지가 특히 바람직하다. 탄소수 4이상의 알킬기의 (메타)아크릴산 에스테르의 예로서는, 예를 들면, 부틸(메타)아크릴레이트, 아민(메타)아크릴레이트, 헥실(메타)아크릴레이트, 헬틸(메타) 아크릴레이트, 옥틸 (메타) 아크릴레이트, 노닐 (메타) 아크릴레이트, 데실(메타) 아크릴레이트, 2 -에틸헥실(에타)아크릴레이트 등을 들 수 있다. 이를 접착제는 1종 또는 2종 이상을 복합하여 사용할 수도 있다.

본 발명에 있어서는, 중공섬유의 중공부분에 약물을 함유시키는 이외에 또한 이들 접착제중에 약물을 함유시킬 수도 있다.

접착제층의 두께는 통상 5~1,000미크론, 바람직하기는 10~500미크론이 적합하다.

본 발명에 있어서는 전기와 같이 접착제층의 내부에 형성한 약물을 그 중공부분에 함유하는 중공섬유의 주변부에, 다시 공극을 형성함으로써 종래의 제제에 있어서 미해결이었던 소면적에서 지체없이 극히 고효율로 서방적으로 약물을 공급할 수 있고, 그리고 피부 무름, 피부에 첨부자욱이 남을 현저하게 억제할 수 있게 되므로 바람직하다.

이와 같은 중공섬유의 주변부의 공극은 중공섬유의 전단사의 표면적의 총합의 10%~95%, 바람직하기는 50%~95%가 접착제층에 접착되지 않도록 형성된 것이 바람직하다.

표면적의 총합의 10% 미만으로 하면, 충분한 공극을 확보하기가 곤난하여, 따라서 약물의 방출의 조절이 곤난하게 된다. 표면적의 총합이 95%를 넘으면, 첨부제가 일정한 형태를 유지할 수 없게 된다.

중공섬유의 주변부에 상기와 같은, 공극을 효율적으로 설치하기 위하여는 직물, 편물, 부직포 등의 형태로 있는 중공섬유를 사용하여, 후술하는 바와 같이, 이 중공섬유를 접착제층에서 상하양측으로부터 접합하도록 하면 공극이 생기기 쉬우므로 편리하다.

중공섬유의 주변부에 공극을 형성한 경우에는, 약물로서는 특히 인체에 적용한 경우에 증발성을 갖는 약물이 바람직하다.

여기서 인체에 적용한 경우, 증발성을 갖는 약물로서는, 본래 고체이면서 승화함으로써 증발하는 것이나, 또 본래 액체로서, 그 상태로부터 증발하는 것이어도 무방하다 이와 같은 약물의 예를 들면, 질산이소소르비드, 니트로글리세린과 같은 질산에스테르류가 그 전형적인 예인데, 구아이아줄렌, 할로메탄, 클로랄히드레이트, 멘톨, 영산크렌부테롤, 캄포르, 살리실산메틸, 살리실산모노글리콜레이트와 같은 살리실산 에스테르류,  $1\alpha$ -히드록시비타민D<sub>3</sub>,  $1\alpha$ , 25-디히드록시비타민D<sub>3</sub>,  $1\alpha$ , 24-디히드록시비타민D<sub>3</sub>과 같은 비타민D<sub>3</sub> 유도체등도 예시할 수가 있다.

중공섬유의 주변부에 공극을 형성하고 약물로서, 특히 인체에 적용한 경우에는, 증발성을 갖는 약물을 사용함으로써 거의 일정한 속도로 보다 부드럽게 약물을 공급할 수가 있다. 그 원인은 중공섬유 표면으로부터 기화된 약물이 기상으로부터 공극부로 넓은 표면을 갖는 접착제층에 흡수되어 확산하는 편이, 중공섬유로부터 실질적으로 기화함이 없이 접착제층에 확산할 경우에 비하여 보다 완만히, 그리고 일정속도로 된다고 생각할 수가 있다.

또, 공극은 피부면에 개구하여 있는 것이 아님에도 불구하고, 무름, 피부에 첨부자욱나는 것을 보다 강하게 억제할 수 있는 원인에 대하여도, 분명하지는 않지만 중공섬유 주변에 공극부를 형성함으로써 제제의 유연성이 현저하게 개선되므로, 피부에 첨부한 경우에 물리적 자극이 대폭으로 감소되는 것이 피부에 첨부자욱이 남는 것이 감소되는 것에 기여하고 있다고 생각된다. 또, 첨부제가 수분과 접촉한 경우에, 무름, 피부에 첨부자욱이 나는 일등이 생기기 쉽게 되나, 이와 같은 경우, 본 발명

의 첨부제에 있어서는 수분과 접촉했을 때 피부로부터 점착제층의 속을 거쳐서 중공섬유 주변에 달은 수분이 이 공극부를 통하여 단부로부터 방출되므로, 후술하는 바와 같은 지지체를 통하여서만 방출되는 경우에 비하여 무름, 피부에 첨부자욱이 나는 일등이 생기기 어렵다고 생각된다.

이상 설명한 바와 같은, 중공섬유의 주변부에 공극을 형성한 본 발명의 뛰어난 서방화 첨부제를 도면에 의하여 설명한다.

도면은, 편물인 중공섬유의 주변부에 공극을 형성한 본 발명의 서방화 첨부제의 단면도를 나타낸 것이다.

도면중, 1은 지지체, 2는 점착제층, 3은 중공섬유, 4는 공극, 5는 박리시트를 나타낸다. 도면에 나타낸 바와 같이, 중공섬유 주변부의 공극은 중공섬유의 단사의 표면의 일부가 점착제층에 점착되어 있지 않도록 하여 형성된 것이다. 중공섬유의 섬유속과 섬유속과의 사이는 공극에서 연통해 있어도 무방하고, 또 점착제층에서 매입되어 있어도 무방하다.

본 발명의 첨부제에 있어서는, 중공섬유를 포함한 점착제층중에 존재하는 첨부제를 제조할 때, 사용한 용제의 전잔존량이 중공섬유를 함유하는 점착제층 중량의 50ppm 이하임이 바람직하다. 50ppm이하로 함으로써, 신경쓰이는 일등의 부작용을 억제할 수가 있다.

여기서, 용제로서는, 예를 들면 점착제층을 제조할 때 통상 사용하는 용제, 예를 들면, 초산에틸, 초산프로필, 초산부틸, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤, 툴루엔, 크실렌, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 4염화탄소, 디에틸에테르 등을 들수가 있다.

본 발명의 첨부제는 이상과 같은 점착제층에 지지체를 형성한다. 지지체로서는, 점착제층중의 약물의 이동을 막지 않고 점착제층의 피부에의 밀착성을 저하시키지 않고, 피부적용시 위화감을 주지 않는 요건을 충족하는 것이 바람직하며, 예를 들면, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌과 같은 폴리올레핀; 폴리에틸렌테레프탈레이트와 같은 폴리에스테르; 나이론 6이나 나이론 66과 같은 폴리아미드; 폴리비닐알콜, 염화비닐리덴, 폴리우레탄, 에틸렌-초산비닐공중합체, 금속박, 고무 등의 시트, 필름, 직물, 편물, 부직포, 박동을 사용할 수가 있다. 이들 지지체는 단체로 사용할 수도 있고, 복합하거나, 또는 적층하여 사용할 수도 있다.

이들 지지체중에도, 폴리에스테르, 특히 폴리에틸렌테레프탈레이트로써된 지지체가 약물유지성, 적당한 유연성, 강도를 갖고 있어, 제제의 생산성, 제제의 약물 방출성, 안정성, 피부의 무름 및 피부의 첨부자욱이 나는 일의 방지라는 점에서 뛰어나서 바람직하다.

또 본 발명의 첨부제에 있어서는, 지지체는 두께가 4.9미크론~0.5미크론인 필름이 바람직하다.

두께가 4.9미크론을 넘게 되면, 제제의 유연성이 떨어지게 되어 장시간 첨부한 경우, 피부의 무름, 피부의 첨부자욱 상태가 커진다. 또 제제로부터의 약물 방출성도 변동하기 쉽게 된다.

두께가 0.5미크론 미만이 되는 의류, 손톱, 마찰 등에 의한, 약간의 외력에 의하여 필름이 찌져져서 제제의 안정성이 악화된다. 또 제제의 보존중이나, 첨부시에 약물이 필름면으로부터 도산하여 시간 경과에 따라 안정성이 악화된다.

본 발명에서는, 필요에 따라서, 지지체와 점착제층의 사이에, 에틸렌-초산비닐공중합물, 폴리초산비닐등의 고분자 물질층을 형성하여도 무방하다. 이 고분자 물질층은, 점착제층에 존재하는 약물을 일시적으로 흡수하여 약물의 결정화를 방지하는 한편, 약물을 일시적으로 흡수하여 약물이 감소하면, 고분자 물질층의 약물이 점착제층중에 이행하여 서방 효과를 높이는 작용이 있으므로 바람직하다.

본 발명에서는, 약물이 예를 들면, 니페지핀과 같이 내광성이 나쁜 경우에는, 지지체와 점착층 사이에 또는 적층한 지지체의 중간에, 황색 4호 등의 착색제 함유 점착제층을 형성할 수도 있다.

본 발명에서는, 점착제층의 위에 박리시트를 형성할 수도 있다. 박리시트는, 통상 사용되는 것으로서, 가하여 예를 들면 표면을 코팅 한 종이, 필름 등을 들 수 있다.

본 발명의 서방화 첨부제는, 예를 들면 다음과 같이하여 제조할 수가 있다.

즉, 미리 지지체에 점착시킨 점착제층에 외주방향으로 관통한 구멍을 갖는 중공섬유로 그리고 이 중공섬유의 중공부분에 약물을 함유시킨 중공섬유, 이어서, 점착제층을 적층시킴으로써 제조할 수가 있다.

지지체상에 점착제층을 점착시키기 위하여는, 지지체상에 점착제층 용액을 도포하여도 되고, 또는, 미리 점착제층을 작성하여, 이 점착제층과 지지체를 접합할 수도 있다. 중공섬유, 이어서 점착제층을 적층시키기 위하여는 중공섬유를 놓은 다음, 점착제층 용액을 도포하여도 되고, 또는 미리 작성한 점착제층을 또는 미리 박리시트, 필름 등에 점착시킨 점착제층을 놓고, 적당한 압력을 가하여 접합시킬 수도 있다.

본 발명에 있어서는, 직물, 편물 또는 부직포의 형태의 중공섬유를 사용하여 지지체상에 형성한 적당한 정도를 갖는 점착제층상에 중공섬유, 이어서 적당한 정도를 갖는 점착체층을 놓고 필요에 따라서 가열하고, 적당한 압력을 가하여 접합함으로써, 전술한 바와 같은 중공섬유의 주변부에 공극을 갖는 첨부제를 제조할 수가 있다.

또, 본 발명의 첨부제는 외주방향으로 관통한 구멍을 갖는 중공섬유로, 그리고 이 중공섬유의 중공부분에 약물을 함유시킨 중공섬유의 양면에 점착제층을 형성하고, 얹어진 점착제층에 지지체를 적층시킴으로써 제조할 수가 있다.

이 경우에 있어서도 직물, 편물 또는 부직포의 형태의 중공섬유, 적당한 정도를 갖는 점착제층을 사용하여 가압하에 접합함으로써 중공섬유의 주변부에 공극을 갖는 첨부제를 얻을 수가 있다.

또 본 발명의 첨부제는 지지체의 위에 중공부에 약물을 함유하는 중공섬유를 놓고, 점착제 용액을

도포함으로써도 제조할 수가 있다.

본 발명에 있어서는, 전술한 바와 같이 무름, 피부에 첨부자극 나는일 등 부작용을 억제하기 위하여 얻어지는 첨부제의 중공섬유를 함유한 점착제층중의 용제의 잔존량은 50ppm 이하로 함이 바람직하다. 따라서 첨부제의 제조에 있어 점착제층 또는 중공섬유중에 잔류하는 용제를 가열 처리 등에 의하여 감소시킴이 바람직하다. 특히, 약물을 중공섬유에 함유시켜 놓고, 점착제층은 따로 작성하여 약물을 함유하는 중공섬유, 점착제층, 지지체를 적층하여 제제를 만드는 전술한 바와 같은 방법에 의하면, 약물이 열에 대하여 불안정하여도 점착제층을 충분히 가열하여 용매를 제거할 수가 있다.

본 발명의 첨부제는 필요에 따라서 흡수조제, 용해조제, 확산조제, 충전제등을 함유하여 있어도 무방하다.

본 발명에서 사용되는 흡수조제 또는 확산조제로서는, 예를 들면 라우릴황산나트륨, 도데실벤젠솔폰산나트륨, 알킬디페닐에테르디솔폰산나트륨, 디옥틸솔포호박산염, 폴리옥시알킬페닐에테르솔페이트 암모늄염등의 계면활성제, 에탄올, 글리세린, 디에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 고급지방산안올 등의 알콜류; 디메틸솔폭시드 및 알킬메틸유도체; 살리실산, 우레아 디메틸아세트아미드, 디옥틸세바케이트, 라놀린, 알란토인, 스쿠알렌, 카르보풀, 디이소프로필아디페이트, 파로글루타민산라우릴에스테르, 에틸라우레이트, 니고틴산메틸, 소르비톨 및 도데실피롤리돈, 메틸피롤리돈과 같은 피롤리돈유도체, 올리브유, 피마자유, 유동파라핀, 와세린, 젤라틴, 아미노산, 니고틴산벤질, 1-멘톨, 캄포르, 도데실아자시클로헵탄-2온등을 사용할 수가 있다.

용해조제로서는 예를 들면, 벤질알콜, 부틸벤조에이트, 미리스틴산이소프로필, 옥탄올, 1,3-부탄디올, 크로타미톤, 폴리프로필렌글리콜 등이 있다.

충전제로서는 예를 들면, 산화티탄, 탄산칼슘, 카본블랙, 베니가라, 각종의 염안료, 유동 파라핀, 와세린, 유당, 향료, 탈취제, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에스테르, 폴리스티렌등의 합성수지의 분말이나 성형물을 들 수가 있다.

다음의 실시예를 들어서 본 발명을 더 상세히 설명한다. 실시예 및 참고예중의 부는 중량부를 나타낸다.

#### 참고예 1

##### 중공시료의 작성

###### (1) 중공사(Hollow fiber) 시료(1)

테레프탈산디메틸297부, 에틸렌글리콜265부, 3,5-디(카르보메톡시)벤젠솔폰산나트륨53부(테레프탈산디메틸에 대하여 11.7몰비), 초산망간 4 수영 0.084부 및 초산나트륨 3 수영 1.22부를 정류탑이 달린 유리플라스크에 넣고 상법에 의하여 에스테르 교환 반응을 행하여 이론량의 메탄올을 유출한 후, 반응 생성물을 정류탑이 달린 중축합용 플라스크에 넣고, 안정제로서 인산의 56% 수용액 0.090부 및 중축합촉매로서 3산화안티몬 0.135부를 가하고 온도 275°C, 상압하에서 20분간, 그리고 30mmHg에서 15분간 반응시켜 얻어진 공중합 폴리머의 극한점도는 0.405, 연화점은 200°C이었다. 반응 종료 후 공중합 폴리머를 상법에 의하여 침(chip)화 하였다.

이 공중합 폴리머의 침 15부와 극한 점도 0.640의 폴리에틸렌 테레프탈레이트의 침 85부를 나우타·믹서(NAUTA mixer, 호소까와철공소제)중에서 5분간 혼합한 후, 질소기류중에서 110°C에서 2시간, 다시 150°C에서 7시간 건조하였다. 2축의 스크류식 압출기를 사용하여 290°C로 용융 혼련하에 침화하였다. 이 침의 극한 점도는 0.520, 연화점은 262°C이었다.

이 침을 상법에 의하여 건조하여 방사구금에 폭 0.5mm, 경 0.6mm인 원형슬릿의 2개소가 닫힌 원호상 개구부를 갖는 것을 사용하여 상법에 의하여 방사하고 외경과 내경의 비가 2:1인 중공섬유(중공율 25%)을 만들었다. 이 원사는 300데니어/24필라멘트로서 이 원사를 사용하여 상법에 의하여 연신배율 4. 2배로 연신하여 71데니어/24필라멘트의 멀티필라멘트를 얻었다. 이 멀티필라멘트를 메리야스편지로 하고, 상법에 의하여 정련, 건조후 1%의 가성소다 수용액으로 비등온도로써 2시간 처리하여 알카리 강량을 15%, 흡수속도 3초, 흡수율 80%, 무게 38g/m<sup>2</sup>의 포박을 얻었다.

그리고 흡수속도 및 흡수율은 다음의 방법에 의하여 측정하였다.

###### (a) 흡수속도 시험법(JIS-L 1018에 준함)

섬유를 직물(fabric)로 만들고, 이 직물을 음이온성 세제 자부(zabu, 가오비누사제)의 0.3% 수용액으로 가정용 전기세탁기에 의하여 40°C에서 30분의 세탁을 10회 반복하고, 이어서 건조하여 얻어지는 시료를 수평으로 펴서 시료의 위 1cm의 높이에서 물방울을 1방울(0.04cc) 적하하고, 물이 완전히 시료에 흡수되어 반사광이 관측되지 않을때까지의 시간을 측정한다.

###### (b) 흡수율 측정법

직물을 건조하여 얻어지는 시료를 수중에 30분 이상 침지한후 가정용 전기세탁기의 탈수기로 5분간 탈수한다. 건조 시료의 중량과 탈수 후의 시료의 중량으로 부터 다음식에 의하여 흡수율을 구한다.

$$\text{흡수율} = \frac{\text{탈수후의 시료중량} - \text{건조시료중량}}{\text{건조시료중량}} (\%)$$

전기한 방법으로 얻어진 중공섬유는 이 중공섬유 단면 전체에 산재하여 섬유방향으로 배열하고, 그리고 그 적어도 1부는 중공부까지 연통해 있는 미세공을 갖는 중공섬유이었다.

## (2) 중공사 시료(2)

중공사 시료(1)의 작성에 있어서 얻어진 메라야스편지에 알칼리 처리를 행하지 않은 것으로서 흡수 속도는 230초, 흡수율은 38%의 직물이었다.

이 중공사는 외주방향으로 관통한 구멍을 갖지 않는다.

## 참고예 2

## 침착체 용액 및 점착제층의 작성

2-에틸헥실아크릴레이트 97.4부, 메타아크릴산 2.5부, 폴리에틸렌글리콜(종합도 14) 디메타크릴레이트 0.1부, 과산화벤조일 1.0부 및 초산에틸 100부를 환류 냉각기, 교반기를 갖는 반응용기에 사입하고 질소분위기하 60°C에서 서서히 교반하면서 9시간 종합을 계속하였다. 종합 첨가율은 99.9%이었다.

얻어진 종합체 용액에 초산에틸 500부를 가하고 고형분 농도를 약 20%로 조절하여 점착제 용액을 얻었다. 이 점착제 함유 초산 에틸용액을 실리콘 코팅한 이형지의 위에 건조 후의 두께가 20 μ로 되도록 도공하고 90°C에서 10분간 건조하여 점착제층을 얻었다.

## 실시예 1

질산이소소르비드 50부를 함유하는 아세톤 용액 100부가 들은 용기에 중공사 시료(1) 10부를 침지한 상태에서 1분 장치한 후, 중공사 시료(1)를 인취하여 풍건하였다.

이 질산이소소르비드를 함유한 중공사 시료를 두께 5 μ의 폴리에틸렌테레프탈레이트로 써된 지지체의 위에 놓고 점착제 용액의 고형분 100부에 대하여 질산이소소르비드 5부를 첨가한 점착제 용액을 도포, 건조하여 두께 약 200 μ이고, 그리고 점착제층중의 거의 중앙부에 질산이소소르비드를 함유한 중공사 시료를 형성한 겹착제층을 형성하여 질산이소소르비드를 15g/m<sup>2</sup> 함유하는 제제를 얻었다.

## 실시예 2

점착제 용액의 고형분 100부에 대하여 20부의 질산이소소르비드를 함유하는 점착제 용액중에 중공사 시료(1)를 강압하에 교반 침지한 상태에서 한방 방치한 후 중공사 시료(1)를 인취하고, 초산에틸을 1초 이내로 통과한 후 60°C에서 2시간 건조하였다. 다시 이 점착체와 약물을 함유하는 중공사 시료에 대하여 재차상기의 조작을 반복하여 질산이소소르비드를 함유하는 점착체를 충전한 중공사 시료를 얻었다. 이 중공사시료를 두께 5 μ의 폴리에틸렌테레프탈레이트로 이루어진 지지체의 위에 놓고, 이하 실시예 1과 같은 방법에 의하여 제제를 얻었다.

## 비교예 1

중공사 시료(1) 대신에 중공사 시료(2)를 사용한 이의는 실시예 1과 같은 방법으로 질산이소소르비드를 함유한 두께 200 μ의 점착제층을 갖는 제제를 얻었다. 제제중의 질산이소소르비드의 함량은 8g/m<sup>2</sup>이었다.

## 비교예 2

중공사 시료(1)을 사용하지 않은 이의는 실시예 2와 같은 방법으로 질산이소소르비드를 함유한 두께 200 μ의 점착제층을 갖는 제제를 얻었다.

## 시험예 1

실시예 2에서 얻은 제제를 2cm × 4cm로 재단하고, 비교예 1에서 얻어진 제제를 3cm × 5cm로 재단하여 질산이소소르비드의 함량을 동일하게 하고 각각 체중 약 2.8kg의 토끼의 탈모한 등부에 첨부하고 소정시간에 혈액을 채취하여 혈중 농도를 측정하였다.

질산이소소르비드의 혈중 농도는 다음의 방법에 의하여 측정하였다.

즉, 3ml의 채취 혈액으로 부터 결정을 분리한 후 4ml의 n-헥산으로 추출하여 농축하고 초산에틸을 가하여 100 μ로 하고 GC-ECD에 의하여 정량하였다. 결과는 제1표에 나타낸 바와 같다.

[표 1]

제 제	질산이소소르비드의 접토끼 혈중 농도						(단위 : ng/ml)
	첨부시간(hr)						
	1	3	6	12	24	48	
실시예 1로 얻어진 제제	4.2	5.1	4.7	4.8	4.1	3.9	
비교예 1로 얻어진 제제	5.4	9.3	8.2	6.0	2.1	1.3	

제1표에 의하여 명백한 바와 같이 특정한 중공섬유를 사용한 본 발명의 제제는 약물의 서방화 효과가 뛰어났음을 알 수 있다.

## 실시예 3

점착제 용액의 고형분 100부에 대하여 20부의 니페디핀을 함유하는 점착제 용액중에 중공사 시료

(1)을 감압하여 교반 침지한 상태에서 한밤 방치한 후, 중공시료(1)을 인취하여 초산에틸중을 1초이내로 통과한 후 40°C에서 6시간 건조하였다. 다시 이 니페디핀과 점착제를 함유하는 중공사 시료에 대하여 재차 상기의 조작을 반복하여 니페디핀을 함유하는 점착제를 충전한 중공사 시료를 얻었다.

한편 5 μ의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름의 편면에 점착 용액중의 고형분 100분에 대하여 5부의 일국황색 5호를 함유한 점착제 용액을 도포하고, 60°C에서 2시간 건조하고 점착제층의 두께 100 μ으로 하여 착색제 함유 점착제층을 형성한 후, 이면 부착재로서 5 μ의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 압착한 지지체를 만들었다.

이 지지체의 위에 니피디핀을 함유하는 점착제를 충전한 중공사 시료를 놓고 점착제의 고형분 100부에 니피디핀 10부를 첨가한 점착제 용액을 도포하고, 40°C에서 6시간 건조하여 두께  $200\text{ }\mu$ 이고, 그리고 점착제총중의 거의 중앙부에 중공사 시료를 매몰한 점착제층을 형성하였다.

이 제제를  $2\text{cm} \times 4\text{cm}$ 로 재단하고 체중 약 2.7kg의 토끼의 탈모한 등부에 협부하고 12시간 및 24시간 후의 제제중의 잔존 니피디틴을 가스 크로마로그래피법에 의하여 측정한 결과, 각각 76%, 53%이었다.

또 동일 조성의 제제를 따라 2cm × 4cm로 재단하고 박리시트를 부착하고 실내 조명하에 방치한 결과 24시간 후의 니페디핀 잔존량은 99.7%이었다.

## 실시예 4

질산이소소르비드 40부를 함유하는 아세톤 용액 100부가 들은 용기에 중공사 시료(1) 8부를 침지한 상태에서 1분 후에 인상하여 풍건하였다. 이 중공사 1부중에 질산이소소르비드는 약 0.1부 존재하였다.

두께 5 μ의 폴리에틸렌테레프탈레이트로 써된 필름을 지지체로서 그위에 참고예 2에서 얻은 점착제 용액을 건조 후의 두께가 60 μ이 되도록 도공하고 90°C에서 10분간 건조한 후, 이 점착제층의 위에 상기 질산이소소르비드 함유 중공사 시료를 놓고, 다시 그 위에 참고예 2에서 얻은 점착제층을 이 중공사 시료를 덮도록 놓고, 중공사 시료가 점착제층의 중앙부에 형성된 제제를 얻었다. 이 제제중의 질산이소소르비드 함량은 10g/m<sup>2</sup>이며, 이 제제의 단면을 확대 관찰한 결과, 섬유단사의 표면적의 총화의 약 80%는 점착제층에 직접은 접촉해 있지 않으며, 중공섬유 조직 주변에 다수의 공극의 존재가 나타났다. 이 제제를 제제 A로 한다.

한편, 전기와 같이하여 얻은 두께 60의 점착제층의 위에 놓인 질산이소소르비드를 함유하는 중공사 시료의 위에, 참고예 2에서 얻은 점착제층을 공기가 취입하지 않도록 양단으로 부터 강하게 가압하면서 압착하여 중공사 시료가 점착제의 중앙부에 형성된 제제를 얻었다. 질산이소소르비드는 전체에서 10g/m<sup>2</sup> 함유되어 있었다. 이 제제의 단면을 확대 관찰한 결과, 섬유 조직 주변에 공극은 전혀 나타나지 않았다. 이 제제를 제제 B로 한다.

이 제재를  $2\text{cm} \times 2\text{cm}$ 로 재단하고 체중 약 2.7kg의 토끼의 탈모한 등부에 첨부하고 소정시간에 혈액을 채취하여 혈중 농도를 측정하였다.

[표 2]

제제		침부시간(hr)					
		1	3	6	12	24	48
제제 A		0.9	2.5	2.6	2.8	2.5	1.6
제제 B		1.3	3.9	4.2	2.9	0.7	0.2

제2표에 의하여 명백한 바와 같이 제제 A 및 B의 약물의 서방화 효과는 모두 뛰어나 있지만 특히 중증변부에 공극을 형성한 제제 A는 서방화 효과가 극히 뛰어나 있다.

## 시험예 2

본 발명의 제제의 무름감만을 평가하기 위하여, 약물을 함유하지 않는 형태의 제제에서의 테스트를 행하였다. 즉, 실시예 4에 있어, 중공사 시료중에 질산이소소르비드를 함유시키는 공정을 생략한 이 외의 상기와 같은 조작을 행하여 소위 플라세보에 상당하는 시료를 제조하였다. 단면 관찰에 의하여 중공섬유의 주변에 공극이 존재하는 시료의 무름정도를 조사한 결과, 무름감이 없고, 피부에 가려움을 느끼지 않았다.

## 실시예 5

중공사 시료(1) 10부에 질산이소소르비드 2부를 함유하는 아세톤 용액 10부를 함유시킨 후 풍건하여 아세톤을 제거하였다.

이 질산이소르비드를  $10\text{g}/\text{m}^2$  함유한 중공사 시료를 참고예 2에서 얻은 접착제층 2층의 사이에 끼우고 다시 접착제층의 하나의 면에 두께  $3\mu$ 의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 접착가압하여 중공사 시료가 접착제층의 중앙부에 형성된 제제로서 섬유단사의 표면적의 총합의 약 84%는 접착제층에 직접은 접촉해 있지 않으며, 중공섬유 주변에 다수의 공극의 존재가 나타난 제제를 얻었다.

실시예 6

중공사 시료(1) 10부에 질산이소소르비드 2부를 함유하는 아세톤 용액 10부를 함유시킨 후 풍건하여 아세톤을 제거하였다.

이 질산이소소르비드를 함유한 중공사 시료를 참고예 2에서 얻은 점착제층 2층의 사이에 끼우고 공기가 취입하지 않도록 다시 점착제층의 하나의 면에 두께 3 $\mu$ 의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 점착 가압하고 중공섬유의 주변에 공극이 없는 제제를 얻었다.

### 비교예 3

중공사 시료(1) 10부에 필산이소소르비드 2부를 함유하는 아세톤 용액 10부를 함유시킨 후 풍건하여 아세톤을 제거하였다.

두께 3 $\mu$ 의 폴리에틸렌테레프탈레이트로 써된 필름을 지지체로서 그위에 참고예 2에서 얻은 점착제 용액을 건조 후의 두께가 40 $\mu$ 으로 되도록 도공하고, 이어서 질산이소소르비드를 함유하는 중공사 시료를 매울시키고, 점착제층의 외표면 부분에 중공섬유를 형성한 제제를 얻었다.

### 시험예 3

실시예 5, 6 및 비교예 3에서 얻어진 제제를 각각 2cm×4cm로 재단하고 제제중에 5mg의 질산이소소르비드를 함유하는 제제를 만들고 제중 약 1kg의 토끼의 탈모한 등부에 첨부하고 소정시간에 혈액을 채취하여 혈중 농도를 측정하였다. 결과를 제3표에 나타낸다.

[표 3]

질산이소소르비드의 접토끼 혈중 농도 (단위 : ng/ml)

제제	첨부시간(hr)					
	1	3	6	12	24	48
실시예 5에서 얻어진 제제	6.3	9.2	11.8	9.5	7.7	5.1
실시예 6에서 얻어진 제제	6.8	11.5	16.0	10.3	6.2	2.7
비교예 3에서 얻어진 제제	16.1	8.2	14.0	7.9	—	—

그리고 비교예 3에서 얻어진 제제 첨부후 12시간 이후에는 토끼의 등부로 부터 제제가 박리되었으므로 그이상의 데이터는 얻지 못하였다.

제3표에 의하여 명백한 바와 같이, 점착제층의 외표면 부분에 중공섬유를 갖는 제제는 피부에의 점착성이 나쁘고, 또 약물의 서방화 효과도 충분하지 못하다. 이에 대하여 점착제층의 내부에 중공섬유를 갖는 본발명의 제제는 피부에의 점착성이 뛰어나고 그리고 약물의 서방화 효과도 뛰어나다.

### 시험예 4

지지체의 바람직한 두께를 조사하기 위하여 다음의 시험을 행하였다.

즉 질산이소소르비드를 사용하지 않은점 및 3 $\mu$ 의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름 대신에 제4표에 나타낸 필름을 사용한 점을 제외하고는 실시예 5와 같은 방법에 의하여 소위 폴라세보 제제를 만들고 연령 20세~30세, 체중 56~72kg의 건강한 성인 3명의 등중앙부에 랜덤(random)하게 각인에게 6매씩 첨부하고 첨부2일 후에 제거한 때의 피부의 첨부자욱 상태를 판정하였다.

판정은 무반응을 0으로 하고 약간 붉게된 것 1, 명백하게 붉게 된 것 2, 부풀음 등이 나타난 것을 3으로하여 3인의 판정점의 합계로 판정한 결과를 제4표에 나타냈다.

[표 4]

사람 첨부 시험

	필름 재질	필름 두께(미크론)	피부 첨부자욱 상태
실험 예 1	폴리에틸렌 테레프탈레이트	4.5	4
실험 예 2	폴리에틸렌 테레프탈레이트	3.5	2
실험 예 3	폴리에틸렌 테레프탈레이트	1.5	2
실험 예 4	폴리에틸렌 테레프탈레이트	6	5
실험 예 5	폴리에틸렌 테레프탈레이트	0.43	2*
실험 예 6	염화비닐리덴	15	7

(\*) 첨부 6시간째에서 필름의 찢어짐이 발생

제4표에 의하여 명백한 바와 같이, 지지체의 두께가 특히 0.5미크론~4.9미크론의 범위의 제제가 첨부자욱 등이 없으며 특히 뛰어난 것이다.

### 시험예 5

중공성유를 함유한 점착제총중의 잔존용제의 양의 바람직한 범위를 조사하기 위하여 다음의 실험을 행하였다.

(i) 실험예 1

점착제 용액을 실리콘 코팅한 박형자의 위에 건조 후의 두께가 30 $\mu$ 로 되도록 도포하고 90°C에서 3분, 다시 110°C에서 10분간 건조하였다. 얻어진 점착제총을 메탄올에 침지하여 잔류 용매를 추출 제거하고 가스 크로마토그래피에 의하여 초산에틸량을 측정한 결과 12ppm이었다.

약물을 함유하지 않은 중공사 시료(1)의 양면에 이 점착제총을 중첩하고 다시 점착제총이 자유로 되어 있는 하나의 면에 두께 5 $\mu$ 의 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 중첩하고 가압하여 약물을 함유하지 않은 폴라세보 제제를 얻었다.

폴라세보 제제를 크기 2cm $\times$ 2cm로 재단하고 연령 20세~30세, 체중 55~72kg의 건강한 성인 3명의 등중앙부에 2일간 첨부한 후 제제 제거 후의 피부의 상태를 판정하였다. 판정은 무반응을 0으로, 약간 붉은 것 1, 명백히 붉은 것 2, 부풀음 등 첨부자극이 나타난 것 3으로 하여 3인의 판정점의 합계로 판정한 결과를 제5표에 나타냈다.

(ii) 실험예 2 및 3

건조 조건이 변경되어 잔류 용매량이 변경된 이외는 상기 실험예 1과 같이하여 폴라세보 제제를 얻고 같은 시험을 행하였다. 결과는 제5표에 나타낸 바와 같다.

[표 5]

	잔류초산에틸(ppm)	피부 첨부자극의 상태
실험예 1	15	3
실험예 2	46	4
실험예 3	72	6

제5표에 의하여 명백한 바와 같이 용제의 잔존량은 50ppm이하가 바람직하다.

시험예 6

본 발명 제제에서 무름감이 없고, 피부의 첨부자극이 없는 이유를 조사하기 위하여 제제종에서의 수분의 투습성 및 약물의 안정성을 다음과 같이 시험을 행하였다.

실시예 5에서 얻은 질산을 10g/m<sup>2</sup> 함유한 제체를 7cm $\times$ 7cm로 재단하여 시험용 제제로 하고 점착면을 유리판에 첨부한 후, 이 시험용 제제를 30초간 수중에 침지하고 꺼낸 직후의 제제 전체에 함유되어 있는 수분율을, 메탄올을 이용하여 제제로 부터 수분을 추출하여 칼피셔(karl Fischer) 법에 의하여 측정한 결과, 2 1%이었다. 질산이소소르비드의 함량은 49mg이었다.

이와같이 하여서 얻어진 흡습 시험 제제를 실온에서 방치한 때의 수분율과 질산이소소르비드 함량의 변화를 측정한 결과를 제6표에 나타낸다.

[표 6]

수분율(단위 : %)과 질산이소소르비드 함량(단위 : mg)의 경시 변화

경시(hrs)	0	1	3	6	9	12	24
수 분 율	2.1	1.7	1.2	0.8	0.6	0.6	0.6
질산이소소르비드 함량	49	19	48	49	51	49	49

제6표에 의하여 명백한 바와 같이 약물인 질산이소소르비드는 전여 도산하지 않았음에도 불구하고 수분만이 급속히 도산하였다. 본 현상이 본 발명 제제를 사용했을때, 피부의 첨부 자극이 없는 것과 관계가 있는 것으로 사료된다.

실시예 7

질산이소소르비드를 함유한 중공사 시료 대신에 중공사 시료(1) 10부에 살리실산 모노글리콜레이트 1.2부, 멘톨 1.2부를 함유하는 아세톤 용액 5부를 함유시킨 후, 풍건하여 아세톤을 제거하여 얻은 살리실산 모노글리콜레이트와 멘톨을 함유한 중공사 시료를 사용한 이외는 실시예 5와 같은 방법에 의하여 제제를 얻었다.

본 제제를 6cm $\times$ 8cm의 크기로 재단하고, 건강한 성인의 피부에 첨부한 결과 소염·진통 효과를 나타내는 냉각감이 1일 이상 계속하였다.

실시예 8

질산이소소르비드를 함유한 중공사 시료 대신에 중공사 시료(1) 10부에, 클렌부테롤 0.003부를 함유한 메탄올 용액 0.1부를 함유시킨 후 풍건하여 메탄올을 제거하여 얻은 클렌부테롤을 함유한 중공사 시료를 사용한 이외는 실시예 5와 같은 방법에 의하여 제제를 얻었다.

**실시예 9**

질산이소소르비드를 함유한 중공사 시료 대신에 중공사 시료(1) 10부에 구아이아졸렌 0.1부를 함유한 메탄을 용액 2부를 함유시킨 다음 풍건하여 메탄올을 제거하여 얻은 구아이아졸렌을 함유한 중공사 시료를 사용한 이외는 실시예 5와 같은 방법에 의하여 제제를 얻었다.

**실시예 10**

질산이소소르비드를 함유한 중공사 시료 대신에 중공사 시료(1) 10부에  $1\alpha,25$ -디히드록시비타민 D<sub>3</sub> 0.02부를 함유하는 폴리에틸렌글리콜(분자량 약 500)을 함유시켜서 얻은 중공사 시료를 사용한 이외는 실시예5와 같은 방법에 의하여 제제를 얻었다. 같이하여  $1\alpha$ -히드록시비타민 D<sub>3</sub>,  $1\alpha,24$ -디히드록시비타민 D<sub>3</sub>을 사용한 제제도 제조하였다.

**산업상의 이용분야**

본 발명은 특정한 중공섬유의 중공 부분에 약물을 함유시킨 중공섬유를 내부에 함유하는 점착제층과 이층을 지지하는 지지체로써 주로 구성되는 서방화 첨부제에 관한 것으로서, 본 발명의 서방화 첨부제는 약물의 서방화에 있어 극히 뛰어나고, 또 인체에 적용한 경우에 무르거나 피부에 첨부자극이 나는 일이 적으며, 공업적으로 간편하게 제조할 수가 있는 극히 뛰어난 서방화 첨부제이다. 따라서 본 발명의 제제는 각종 질환의 치료제로서 유용하다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

미리 지지체에 점착시킨 점착제층에, 외주 방향으로 관통한 구멍을 갖고 중공 섬유의 중공 부분에 약물을 함유시킨 중공섬유를 적층시키고, 이어서 점착제층을 적층시킴을 특징으로 하는 서방화 첨부제의 제조방법으로서, 상기 중공섬유의 모든 필라멘트의 총표면적의 10~95%가 점착제층에 점착되지 않도록 주변의 공극이 형성된 주변의 공극이 형성된 서방화 첨부제의 제조방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 약물이 첨부제를 인체에 적용한 경우에 증발성을 갖는 약물인 제조방법.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 첨부제를 인체에 적용한 경우에 증발성을 갖는 약물이 질산에스테르류, 할로메탄, 클로랄하이드레이트, 구아이아졸렌, 멘톨, 캄포르, 클렌부테롤, 살리실산 에스테르 또는 비타민 D<sub>3</sub> 유도체인 제조방법.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 중공섬유가 직물, 편물 또는 부직포의 형태로 있는 제조방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 중공섬유가 폴리에스테린 제조방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 지지체가 0.5 미크론~4.9 미크론의 필름인 제조방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 점착제층이 아크릴계 수지로써 된 제조방법.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 중공섬유를 함유하는 점착제층중에 존재하는 첨부제를 제조함에 있어 사용한 용제의 전잔존량이 중공섬유를 함유하는 점착제층 중량 50ppm 보다 적은 제조방법.

**도면**

도면1

