(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0025883
(43) 공개일자 2020년03월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/27* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/24 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/7084 (2013.01)
A61K 31/27 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0103849
(22) 출원일자 2018년08월31일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
에스케이케미칼 주식회사
경기도 성남시 분당구 판교로 310 (삼평동)
(72) 발명자
김남호
경기도 용인시 수지구 푸른솔로 76, 402동 1703호(죽전동, 도담마을 한양수자인아파트)
최원재
경기도 성남시 분당구 판교로25번길 18-4(운중동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤온지

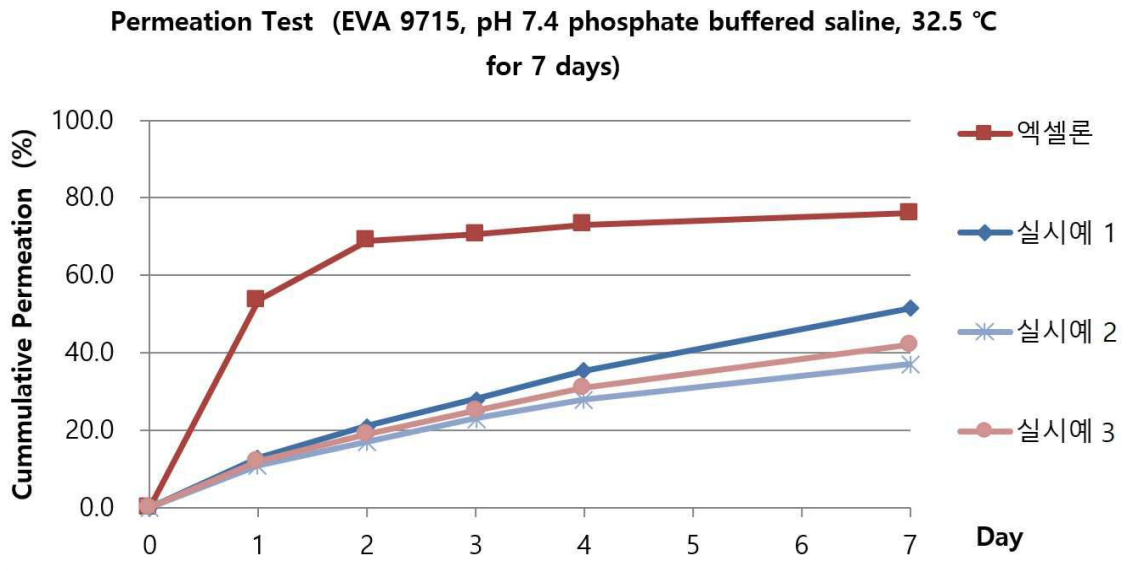
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **장기 투여용 리바스티그민 패취**

(57) 요 약

본 발명은 연속적인 장기 투여가 가능한, 리바스티그민을 단위 면적당 고함량으로 포함하는 패취에 관한 것이다. 본 발명에 따른 리바스티그민 패취는 부착 후 장기간, 바람직하게는 3일, 더 바람직하게는 4일 이상 동안 연속적인 리바스티그민의 방출이 가능하며, 물리적 및 화학적 안정성이 뛰어나다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)

(72) 발명자
유헌승
경기도 성남시 분당구 판교로 430, 307동 302호(이매동, 아름마을태영아파트)
이수민
서울특별시 용산구 이촌로87길 14, 106동 2201호(이촌동, 강촌아파트)
박여진
서울특별시 중랑구 용마산로 259, 101동 509호(면목동, 삼호아파트)
김성혁
경기도 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 111동 2101호(조원동, 수원 한일타운)
유종수
경기도 수원시 영통구 봉영로1482번길 7-16, 104호(영통동, 모정빌라)
이영미
서울특별시 광진구 뚝섬로34길 32, 901동 206호(자양동, 자양9차현대홈타운)

명 세 서

청구범위

청구항 1

백킹층(backing film), 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리바스티그민 매트릭스층, 피부에 점착하는 점착제를 포함하는 자기-점착성 매트릭스층, 및 사용 전에 제거되는 보호층(release liner)을 포함하는 경피 치료용 패취로,

상기 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 패취 면적당 함량은 리바스티그민 유리염기를 기준으로 2 내지 15 mg/cm^2이고,

상기 리바스티그민 매트릭스층은 비친수성 실리카를 포함하는 것을 특징으로 하는 리바스티그민 패취.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 패취 면적당 함량은 리바스티그민 유리염기를 기준으로 3.6 내지 10.8 mg/cm^2인, 리바스티그민 패취.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 패취 면적당 함량은 리바스티그민 유리염기를 기준으로 5.4 내지 9 mg/cm^2인, 리바스티그민 패취.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 비친수성 실리카는 비친수성 흄드(fumed) 실리카인, 리바스티그민 패취.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 비친수성 실리카의 함량은 리바스티그민 매트릭스층 총 중량 대비 10-50 중량%인, 리바스티그민 패취.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 리바스티그민 매트릭스층은 리바스티그민 매트릭스층 총 중량 대비 리바스티그민 10-50 중량%, 비친수성 실리카 5-30 중량%, 및 아크릴계 점착제 30-80 중량%를 포함하는, 리바스티그민 패취.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 아크릴계 점착제는 2-에틸헥실아크릴레이트 58-66 중량부, 메틸아크릴레이트 28-36 중량부 및 아크릴릭산 4-8 중량부의 랜덤 공중합체인, 리바스티그민 패취.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 리바스티그민 매트릭스층은 항산화제를 추가로 포함하는, 리바스티그민 패취.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 리바스티그민 패취는 리바스티그민 매트릭스층과 자기-점착성 매트릭스층 사이에 에틸렌 비닐 아세테이트 막인 방출제어막을 포함하는, 리바스티그민 패취.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 자기-점착성 매트릭스층은 서로 다른 물성을 가진 2종 이상의 실리콘 점착제의 혼합물을 포함하는, 리바스티그민 패취.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 자기-점착성 매트릭스층은 BIO-PSA 7-4201과 7-4301의 혼합물을 포함하는, 리바스티그민 패취.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 자기-점착성 매트릭스층은 BIO-PSA 7-4201과 7-4301의 1:1 중량비 혼합물을 포함하는, 리바스티그민 패취.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 장기간, 바람직하게는 3일 이상, 더 바람직하게는 4일 이상 연속적인 적용이 가능한, 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 약효성분으로 포함하는 패취(patch)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 리바스티그민(rivastigmine)은 알쯔하이머병 등의 치료 또는 개선을 위해 사용되며, 중추 신경계에서 아세틸콜린에스테라제를 억제한다. 이러한 리바스티그민은 패취 제형으로 시판되고 있다.

[0003] 미국특허 제6,335,031호는 리바스티그민 또는 그의 염을 함유한 경피투여 조성물에 관한 것으로서 안정화제를 사용하는 것을 특징으로 한다. 상기 발명에 따르면 리바스티그민을 함유한 경피투여 조성물은 밀폐된 보관 조건에서도 산소와 산화반응으로 분해되므로 상업적 유통에 필요한 보관기간을 확보하기 어렵다고 개시하고 있다. 상기 발명은 이를 해결하기 위하여 토코페롤(tocopherol), 아스코르빈산(ascorbic acid), 부틸히드록시톨루엔(butylhydroxytoluene), 부틸히드록시아니솔(butylhydroxyanisole), 및 프로필 갈레이트(propyl gallate)와 같은 항산화제를 함유한 리바스티그민의 경피투여 조성물을 개시하고 있다.

[0004] 현재까지, 상업적으로 이용 가능한 리바스티그민 패취는 단지 24시간에 걸친 연속 투여만 가능하다. 그러나, 환자 편의상 또, 치료 대상인 치매 환자의 특성상 보다 장기간 적용 가능한 패취가 필요하다. 24시간을 넘는 연장된 시간 간격에 걸쳐서, 리바스티그민을 적절한 방출 속도로 방출하기 위하여 장기 투여 패취는 많은 양의 리바스티그민을 함유할 수밖에 없으며, 이러한 고함량으로 인하여 저온 유동성(cold flow) 문제를 포함한 다양한 문제점이 발생하게 된다.

[0005] 즉, 고함량의 리바스티그민 또는 이의 염을 함유하더라도, 장기간 리바스티그민을 적절한 방출 속도로 방출함과 동시에 물리적 및 화학적 안정성이 확보된 패취가 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제1842309호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 장기간의 치료학적 적용을 위해 고함량의 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하더라도, 리바스티그민을 장기간 적절한 방출 속도로 방출할 수 있고, 패취의 물리적 안정성 및 리바스티그민의 안정성이 확보된 패취를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 출원은 (1) 패취를 보호하는 역할을 하며, 매트릭스의 성분들에 대해 불활성인 백킹층(backing film), (2) 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리바스티그민 매트릭스층, (3) 피부에 점착하는 점착제를 포함하는 자기-점착성 매트릭스층, 및 (4) 사용 전에 제거되는 보호층

(release liner)을 포함하는 경피 치료용 패취로, 상기 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 패취 면적당 함량은 리바스티그민 유리염기를 기준으로 2 내지 15 mg/cm^2, 바람직하게는 3.6 내지 10.8 mg/cm^2, 더욱 바람직하게는 5.4 내지 9 mg/cm^{2}이고, 상기 리바스티그민 매트릭스층은 비친수성 실리카를 포함하는 것을 특징으로 하는 리바스티그민 패취를 제공한다.

[0009] 장기간, 바람직하게는 적어도 2일 이상, 더 바람직하게는 3일 이상, 더욱더 바람직하게는 4일 이상 리바스티그민이 방출되어 피부로 흡수되는 패취를 제조하기 위하여, 리바스티그민의 함량을 높일 수밖에 없고, 이 때문에 리바스티그민 매트릭스층의 높이(두께)가 어느 정도를 넘어야 한다. 이 경우 패취의 저장 중 또는 피부 부착 동안 안정성, 특히 리바스티그민 함유 층의 안정성이 문제가 되었으며, 또한 리바스티그민의 방출 속도도 많은 영향을 받게 된다.

[0010] 본 발명자들은 다양한 수단을 연구하던 중, 본 발명과 같은 방법을 통하여 물리적 및 화학적 안정성을 확보함과 동시에 장기간 적용 동안에도 적절한 방출 속도를 유지할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0012] 본 발명의 리바스티그민 패취는 (1) 백킹층(backing film), (2) 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 리바스티그민 매트릭스층, (3) 피부에 점착하는 점착제를 포함하는 자기-점착성 매트릭스층, 및 (4) 보호층(release liner)을 포함하며, 이하 구체적으로 설명한다.

[0014] **리바스티그민 매트릭스층**

[0015] 본 발명은 리바스티그민 매트릭스층은 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 패취 면적당 함량이 리바스티그민 유리염기를 기준으로 2 내지 15 mg/cm^2, 바람직하게는 3.6 내지 10.8 mg/cm^2, 더욱 바람직하게는 5.4 내지 9 mg/cm^{2}이 되도록 형성되어 있고, 상기 리바스티그민 매트릭스층은 전술한 목적을 달성하기 위하여 비친수성 실리카를 포함한다.

[0016] 전술한 물리적 및 화학적 안정성이 비친수성 실리카를 통하여 확보될 수 있다. 뿐만 아니라, 리바스티그민 원료의 특성상 점착층에 혼합되어 점착력 부여 역할을 하는데, 피부 투과를 통해 리바스티그민이 소실될 경우 점착력 감소 효과가 발생할 수 있다. 이 경우 본 발명에서 사용되는 비친수성 실리카가 이러한 점착력 소실을 상쇄하면서 배킹층과 다른 층들간의 구조적 변형을 방지하는 역할도 하는 것으로 생각된다. 다만, 본 발명은 이러한 이론적 사상에 한정되는 것은 아니다.

[0017] 본 발명에 있어, 비친수성 실리카(hydrophobic silica)로는 비친수성 흄드(fumed) 실리카, 비친수성 콜로이달 실리카, 비친수성 침전 실리카(hydrophobic precipitated silica), 비친수성 플라즈마 고분자 코팅 실리카(hydrophobic plasma polymer coated silica) 등이 사용될 수 있으며, 저온 유동성(cold flow), 저장 안정성, 층간의 점착력 또는 부착력 유지, 방출 속도 측면에서 비친수성 흄드(fumed) 실리카가 가장 바람직하다.

[0018] 이러한 비친수성 흄드 실리카로는 AEROSIL® R 972, R 974, R 104, R 106, R 202, R208, R 805, R 812, R 812 S, R 816, R 7200, R 8200, R 9200, R 711, RY 50, NY 50, NY 50 L, RY 200, RY 200 S, RX 50, NAX 50, RX 200, RX 300, R 504, NX 90 S, NX 90 G, RY 300, REA 90, REA 200, RY 51, NA 50 Y, RA 200 HS, NA 50 H, RA 200 H, NA 130 K, NA 200 Y, NX 130, RY 200 L, R 709, R 976 S, R972 Pharma과 CAB-O-SIL® CT-1111G, CT-1206, CT-1221, TG-308F, TG-3110, TG-3130, TG-3155F, TG-5110, TG-5115F, TG-5180, TG-5182, TG-5182F, TG-5185F, TG-6110G, TG-6120F, TG-709F, TG-7120, TG-7180, TG-810G, TG-811F, TG-815F, TG-818F, TG-820F, TG-828F, TG-5022, TS-530, TS-610, TS-612, TS-620, TS-622, TS-710, TS-720, TS-720D, TS-720J, ULTRABOND, TG-C110, TG-C243, TG-C390, TG-C413, TG-C6020N, TS-382, TS-500과 HDK® V15, N20, T30, H13L, H15, H20, H30, H2000, H17, H18 등이 사용될 수 있으며, 본 발명의 상기 목적상 AEROSIL® R 972 Pharma가 매우 바람직하다 (이하 R 972는 R 972 Pharma와 동일하다).

[0019] 상기 비친수성 콜로이달 실리카로는 AEROSIL® 200 Pharma, 300 Pharma, AEROPERL® 300 Pharma, AEROSIL R 972 Pharma 등이 바람직하다.

[0020] 상기 비친수성 침전 실리카로는 SIPERNAT® D 10, D 13, D 17 등이 바람직하며, 비친수성 플라즈마 고분자 코팅 실리카로는 plasma polymerized 1,7-octadiene (ppOD)-coated silica가 바람직하다.

[0021] 바람직하게, 이러한 비친수성 실리카의 함량은 리바스티그민 매트릭스층 총 중량 대비 10-30 중량%이다.

[0022] 바람직하게, 상기 리바스티그민 매트릭스층은 리바스티그민 매트릭스층 총 중량 대비 리바스티그민 10-50 중량%, 비친수성 실리카 5-30 중량%, 및 아크릴계 점착제 30-80 중량%를 포함한다. 보다 바람직하게, 상기 리바스티그민 매트릭스층은 리바스티그민 매트릭스층 총 중량 대비 리바스티그민 20-40 중량%, 비친수성 실리카 10-20 중량%, 및 아크릴계 점착제 40-70 중량%를 포함한다

[0023] 상기 리바스티그민 매트릭스층을 형성하는 아크릴계 점착제로는, 탄소수 1~12의 알킬기를 가지는 (메타)아크릴산 에스테르계 단량체와 이 단량체와 공중합이 가능한 극성 단량체가 공중합된 고분자가 사용될 수 있다. 상기 (메타)아크릴산 에스테르계 단량체의 예로는 부틸(메타)아크릴레이트, 헥실(메타)아크릴레이트, n-옥틸(메타)아크릴레이트, 이소옥틸(메타)아크릴레이트, 2-에틸헥실(메타)아크릴레이트, 이소노닐(메타)아크릴레이트 등이 있다. 또한, 상기 (메타)아크릴산 에스테르계 단량체와 공중합이 가능한 극성 단량체의 예로는 (메타)아크릴산, 말레인산, 푸마르산 등의 카르복실기를 함유한 단량체나, 아크릴아미드, N-비닐피롤리돈, N-비닐카프로락탐 등의 질소를 함유한 단량체 등을 들 수 있다. 상기 아크릴계 점착제에 있어서 (메타)아크릴산 에스테르계 단량체와 상기 극성 단량체의 비율은 특별히 제한되지 않으나, 일반적으로 99~80 : 1~20의 중량비의 범위를 가질 수 있다. 이러한 아크릴계 점착제로는 예를 들어, DURO-TAK™ 87-202A, 387-2510, 87-2510, 87-4287, 387-2287, 87-2287, 387-2516, 87-2516, 387-2525, 87-2525, 87-2979, 87-2074, 87-235A, 87-2353, 387-2353, 87-2852, 87-2051, 387-2051, 87-2052, 387-2052, 387-2054, 87-2054, 87-2677, 87-2194, 387-2196, 387-2825, 87-2825, 87-502A, 87- 503A, 87-504A, 87-9088, 87-4098 등이 사용될 수 있다. 바람직하게, 상기 아크릴계 점착제로는 혼화성(miscibility) 및 상용성(compatibility) 측면에서 2-에틸헥실아크릴레이트 58-66 중량부, 메틸아크릴레이트 28-36 중량부 및 아크릴릭산 4-8 중량부의 랜덤 공중합체(예를 들어, Duro-Tak® 87-235A)가 사용될 수 있다.

[0024] 본 발명의 상기 리바스티그민 매트릭스층은 부틸메타크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트의 공중합체(바람직하게는, 중량 평균 분자량이 130,000-170,000 g/mol인 공중합체, 예를 들어, PLASTOID™ B, EVONIK사), 메타크릴산 공중합체, 타입 A, B, C(바람직하게는, 메타크릴산 공중합체, 타입 A, 예를 들어, Eudragit L100) 등과 같은 아크릴계 중합체를 추가로 포함할 수 있다.

[0025] 상기 리바스티그민 매트릭스층은 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 화학적 안정성 확보를 위하여 항산화제를 추가로 포함할 수 있으며, 이러한 항산화제로, 바람직하게, 토코페롤, 부틸화하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT) 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 패취에 있어 항산화제로 토코페롤이 사용된다.

[0027] **자기-점착성 매트릭스층**

[0028] 본 발명의 리바스티그민 패취는 피부와 접촉하는 자기-점착성 매트릭스층을 포함하며, 이러한 피부 접촉 자기-점착성 매트릭스층으로는 기존에 알려진 피부 점착층이 이용될 수 있다.

[0029] 이러한 자기-점착성 매트릭스층은 점착성 중합체(점착제)로 아크릴계 점착제, 고무계 점착제, 실리콘계 점착제 중 선택된 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0030] 아크릴계 점착제로는 리바스티그민 매트릭스층에서 언급된 예들이 사용될 수 있다. 실리콘계 점착제로는, 바람직하게, 디메틸실록산 처리 트리메틸화 실리카가 사용될 수 있으며, 예를 들어, DOW CORNING 사의 BIO-PSA™ 7-4101, 7-4201, 7-4301, 7-4102, 7-4202, 7-4302, 7-4103, 7-4203, 7-4303, 7-4401, 7-4501, 7-4601, 7-4402, 7-4502, 7-4602, 7-4403, 7-4503, 7-4603, 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0031] 본 발명의 시스템에 있어, 상기 실리콘계 점착제로는 서로 다른 물성을 가진 2종 이상의 실리콘 점착제의 혼합물을 이용하는 것이 바람직하며, 특히 BIO-PSA 7-4201과 7-4301의 혼합물(더욱 더 바람직하게는 1:1 중량비 혼합물)이, 다량의 리바스티그민을 포함하는 패취에 있어 점착성 개선 등의 효과가 더욱 탁월하였다.

[0032] 고무계 점착제로는, 예를 들어, 고분자와 저분자의 폴리부틸렌(Poly Butylene, PB) 또는 폴리이소부틸렌(Poly isobutylene, PIB)을 혼합하여 구성된 점착제 또는 스티렌 블록코폴리머 계통의 스티렌-이소프렌-스티렌(Styrene-Isoprene-Styrene, SIS)과 폴리이소부틸렌(PIB)을 혼합하여 구성된 점착제가 사용될 수 있다.

[0033] 이러한 자기-점착성 매트릭스층에는, 접촉되어 있는 리바스티그민 매트릭스층의 리바스티그민 안정성에 도움을

주기 위하여, 앞서 언급된 항산화제가 포함될 수 있다.

[0034] 이러한 자기-점착성 매트릭스층에는, 접촉되어 있는 리바스티그민 매트릭스층의 리바스티그민 흡수에 도움을 주기 위하여, 적절한 흡수촉진제가 포함될 수 있다.

[0035] 또, 이러한 자기-점착성 매트릭스층에는, 접촉되어 있는 리바스티그민 매트릭스층의 부착력을 증진시키기 위하여, 적절한 부착력 증강제가 포함될 수 있다.

[0037] **방출제어막**

[0038] 바람직하게, 본 발명의 리바스티그민 패취는 리바스티그민 매트릭스층과 자기-점착성 매트릭스층 사이에 방출제어막을 포함할 수 있으며, 이러한 방출제어막으로는 예를 들어, 폴리프로필렌 (예를 들어, Celgard™ 2400), 폴리에틸렌 (예를 들어, CoTran™ 9719 또는 9720), 또는 4.5-19%의 비닐 아세테이트 비율을 갖는 폴리에틸렌 (예를 들어, CoTran™ 9707, 9702, 9728) 막이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 상기 방출제어막은 90%까지의 다공성을 가질 수 있다 (예를 들어, Solupor™ 10P05A, Celgard™ 2400).

[0039] 이러한 방출제어막으로는 에틸렌 비닐 아세테이트 막이 바람직하며, 예를 들어, 이러한 에틸렌 비닐 아세테이트 막으로는 3M CoTran™ 9705, 9707 등이 바람직하게 이용될 수 있다.

[0040] 통상적으로, 방출제어막은 0.01 내지 0.15 ㎜의 두께를 갖는다. 막의 바람직한 두께는 0.025 내지 0.080 ㎜이다.

[0042] **백킹층 및 보호층(release liner)**

[0043] 백킹층은 폐쇄성이며, 즉 말단부이다. 바람직한 구체예에서, 이러한 백킹층은 폴리올레핀, 특히 폴리에틸렌, 또는 폴리에스테르뿐만 아니라 폴리우레탄으로 구성될 수 있다. 또, 바람직하게, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 호일과 같은 폴리에스테르 호일이 사용될 수 있다.

[0044] 보호층은 사용 직전에 제거되는 풀-오프층으로, 예를 들어, 폴리우레탄, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리프로필렌, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트뿐만 아니라, 이에 상응하는 폴리머에 의해서 표면 코팅된 종이가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 단면(one-sided) 실리콘화된 폴리머 호일이 사용된다.

발명의 효과

[0045] 본 발명은 패취 단위 면적당 리바스티그민을 고함량 포함하더라도, 다양한 측면의 물리적 및 화학적 안정성이 확보되고, 장기간 동안 리바스티그민을 양호한 속도로 방출하여 장기간 치료학적 적용이 가능한 리바스티그민 함유 패취를 제공한다.

[0046] 본 발명의 리바스티그민 패취는 리바스티그민 매트릭스층 또는 자기-점착성 매트릭스층의 방출제어제를 조정하거나, 방출제어막 등을 조정하여 리바스티그민의 방출 속도를 자유롭게 조절할 수 있으며, 이러한 조절을 거친 후에도 장기간 안정성이 확보된다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 투과 평가 실험에서 본 발명 실시예들과 시판되는 엑셀론™ 패취의 누적 투과 퍼센트를 보여주는 그래프이다.

도 2는 투과 평가 실험에서 본 발명 실시예들과 시판되는 엑셀론™ 패취의 누적 투과 양(㎍/cm^2)을 보여주는 그래프이다.

도 3은 투과 평가 실험에서 본 발명 실시예들과 시판되는 엑셀론™ 패취의 투과 속도(㎍/cm^2/hour) 변화를 보여주는 그래프이다.

도 4 내지 6은 함량 변화에 따른 영향을 평가하기 위한 실시예들로, 각각 누적 투과량(mg/cm^2), 투적 투과 퍼센트(%) 및 투과 속도(㎍/cm^2/hour) 변화를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 본 발명이 속한 분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0049] 하기 비교예들 및 실시예들에 있어, 단순히 %로 표시된 경우 중량%를 의미한다.

[0050] 하기 비교예들 및 실시예들에 있어, 백킹층(backing film)으로는 PET 필름을 사용하였으며, 보호층(release liner)로는 3M사의 Scotchpak 9744 제품을 사용하였고, 방출제어막으로는 에틸렌 비닐 아세테이트 막인 3M CoTran™ 9707을 이용하였다.

[0051] 하기 비교예들 및 실시예들에 있어, 별다른 언급이 없는 경우, 자기-점착성 매트릭스층으로는 DL-alpha-토코페롤 0.1%를 포함하는 자기-점착성 폴리실록산 중합체(Dow Corning® BIO-PSA, 7-4201과 7-4301의 1:1 혼합물)가 이용되었다.

[0053] 비교예 1 (엑셀론 patch의 4일 version)

[0054] (1) 백킹층, (2) 리바스티그민 30 중량%, 플라스토이드 B 20 중량%, DL-alpha-토코페롤 0.1 중량%, 및 자기-점착성 아크릴계 점착제 49.9 중량%로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (3) DL-alpha-토코페롤 0.1 중량%를 포함하는 자기-점착성 폴리실록산 중합체로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (4) 보호층으로 구성된 패취를 제조하였다. 약물층 기준 180 GSM (gram per square meter, g/m^2)으로 제조하였다 (리바스티그민 함량은 7.2 mg/cm^{2}에 해당함; Exelon™의 경우 1.8 mg/cm^2/day).

[0056] 비교예 2 (매트릭스 지지체를 포함하지 않는 4일 version)

[0057] (1) 백킹층, (2) 리바스티그민 40%, DL-alpha-토코페롤 0.1%, 및 자기-점착성 아크릴계 점착제 59.9%로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (3) DL-alpha-토코페롤 0.1%를 포함하는 자기-점착성 폴리실록산 중합체로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (4) 보호층으로 구성된 이중층 시스템의 패취를 제조하였다. 약물층 기준 180 GSM으로 제조하였다 (리바스티그민 함량은 7.2 mg/cm^{2}에 해당함).

[0059] 실시예 1

[0060] (1) 백킹층, (2) 리바스티그민 40%, 에어로실 (AEROSIL® R 972 Pharma) 20%, DL-alpha-토코페롤 0.1%, 자기-점착성 아크릴계 점착제(Duro-Tak® 87-235A) 39.9%로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (3) 방출제어막, (4) DL-alpha-토코페롤 0.1%를 포함하는 자기-점착성 폴리실록산 중합체(Dow Corning® BIO-PSA 7-4201과 7-4301의 1:1 혼합물)로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (5) 보호층으로 이루어진 삼중층 시스템을 가진 패취를 제조하였다. 약물층 기준 180 GSM으로 제조하였다.

[0062] 실시예 2

[0063] (1) 백킹층, (2) 리바스티그민 30%, 에어로실 (AEROSIL® R 972 Pharma) 15%, DL-alpha-토코페롤 0.1%, 플라스토이드 B 5%, 자기-점착성 아크릴계 점착제 49.9%로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (3) 방출제어막, (4) DL-alpha-토코페롤 0.1%를 포함하는 자기-점착성 폴리실록산 중합체으로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (5) 보호층으로 이루어진 삼중층 시스템을 가진 패취를 제조하였다. 약물층 기준 180 GSM으로 제조하였다.

[0065] 실시예 3

[0066] (1) 백킹층, (2) 리바스티그민 30%, 에어로실(AEROSIL® R 972 Pharma) 15%, DL-alpha-토코페롤 0.1%, 유드라짓 L100 5%, 자기-점착성 아크릴계 점착제 49.9%로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (3) 방출제어막, (4) DL-alpha-토코페롤 0.1%를 포함하는 자기-점착성 폴리실록산 중합체로 이루어진 자기-점착성 매트릭스층, (5) 보호층으로 이루어진 삼중층 시스템을 가진 패취를 제조하였다. 약물층 기준 180 GSM으로 제조하였다.

[0068] 실험예 1 (화학적 안정성 평가)

[0069] 다음과 같은 방법으로 실온 환경 및 가속 환경(40℃, 75%RH)에서 상기 비교예들 및 실시예들을 보관하면서 리바스티그민의 안정성 평가를 수행하였다.

[0070] 5 cm^2 크기의 10장의 원형 패취를 100 mL 용량 플라스크에 넣고 추출용매로 희석하였다. 60분 동안 초음파 진동 후 상온에서 이 용액 5 mL를 취하여 10 mL 용량 플라스크에 넣고 질소 기류 하에서 30분 동안 증발시켰다. 여기에 용량에 맞게 이동상을 넣은 후 0.45 μm membrane filter로 여과하였다.

[0071] - 이동상의 제조

[0072] 2.02 g의 1-헵탄설포네이트 나트륨을 1 L 용량 플라스크에 넣고 정제수로 희석한 후 묽은 인산으로 pH 3.0을 맞추었다. 그 후 0.45 μm membrane filter로 여과하였다.

[0073] - 추출용매의 제조

[0074] 메탄올 : 에탈아세테이트 : 트리에틸아민 = 70 : 30 : 0.4 (V/V/V)

[0075] - HPLC 분석 조건

[0076] Injection volume: 10 μL

[0077] Column: RP18 -C18, 250 mm X 4.6 mm, 5 μm

[0078] Detector: UV Detector (217 nm)

[0079] Flow rate: 1.0 mL / min

[0080] Run time: 30 minutes

[0081] Mobile phase: 10 mM Sodium-1-heptane sulphonate buffer: acetonitrile (72:28).

[0082] 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0083]

총 유연물질	가속 1개월	장기 3개월	장기 6개월
비교예 1	0.41%	0.24%	0.35%
비교예 2	0.45%	0.30%	0.41%
실시예 1	0.42%	0.29%	0.38%
실시예 2	0.41%	0.38%	0.39%
실시예 3	0.61%	0.40%	0.57%

[0084] 상기 표 1에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 리바스티그민 패취는 리바스티그민을 고함량으로 포함하더라도 그 안정성이 유지되었다. 다만, 리바스티그민 매트릭스층에 유드라짓 L100을 추가로 포함할 경우 리바스티그민 안정성이 상대적으로 다소 떨어졌다.

[0086] 실험예 2 (물리적 안정성 평가)

[0087] 다음과 같은 물리적 안정성을 측정하였다.

[0088] Shear 측정 방법: 5 cm^2 크기의 원형 패취를 성형한 후 200 g 무게의 추를 달아 static shear를 측정 실시함

[0089] Probe Tack 측정 방법: 1.7 cm^2 크기의 원형 패취를 성형한 후 probe tack을 측정 실시함

[0090] Cold flow 측정 방법: 5 cm^2 크기의 원형 패취를 성형한 후 1 kg 무게의 추로 위에서 1주일 동안 압력을 가한 후 cold flow 를 측정하거나 (creep test), 60-80℃에서 1주일 동안 open 방치한 후 cold flow를 측정함

[0091] 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

[0092]

	Shear	Tack (g)	Cold flow (creep & heat test)
비교예 1	24시간 이내 탈착	> 200 g	매우 심함
비교예 2	1시간 이내 탈착	> 200 g	매우 심함
실시예 1	72시간 이상	100~150 g	거의 없음
실시예 2	72시간 이상	100~150 g	거의 없음
실시예 3	72시간 이상	100~150 g	거의 없음

[0093] 상기 표 2의 결과에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 패취는 물리적 안정성이 매우 뛰어났다.

[0095] 실험예 3 (패취의 경피 투과율)

[0096] 시판 중인 Exelon® patch를 이용한 경피 투과율 실험을 아래와 같은 조건에서 실시하였다.

[0097] Franz Diffusion Cell Experimental Parameters

[0098] Apparatus: Hansen Automated Franz diffusion cell sampling system

[0099] Cell volume: 7.0 mL

[0100] Receptor solution: solution phosphate buffered saline (PBS, 1.0 M)

[0101] Dose: 1.8 mg over a 1.0 cm^2 area as rivastigmine base; occluded

[0102] Duration: 7일

[0103] Temperature: 32.5℃

[0104] Sample volume: 0.9 mL

[0105] Rinse volume: 1.6 mL

[0106] Sample analysis: HPLC

[0107] Membrane: 3M EVA 9715 membrane

[0108] 그 결과를 표 3 내지 5 및 도 1 내지 2에 나타내었다.

표 3

[0109]

	Flux rate at 1 day (μg/cm^2/h)	Flux rate at 4 day (μg/cm^2/h)	Decreasing rate of penetration from 24 hours to 96 hours (%)
Exelon® patch	25~30 μg	0~5 μg	80~90%
실시예 1~3	26~32 μg	13~23 μg	15~20% 이내

표 4

[0110]

Day	Exelon® patch	실시예 1	실시예 2	실시예 3
0	0.0	0.0	0.0	0.0

1	53.6	12.8	11.0	12.0
2	68.9	21.1	17.0	19.0
3	70.6	28.0	23.0	25.0
4	72.9	35.3	28.0	31.0
7	76.0	51.4	37.0	42.0
함량(mg/cm^2)	1.80	5.68	5.52	5.46

[0111] 표 4는 누적 투과율 (단위: %) 평가 결과이다.

표 5

[0112]

Day	Exelon® patch	실시예 1	실시예 2	실시예 3
1	965	725	620	630
2	1239	1198	940	980
3	1271	1592	1260	1300
4	1312	2007	1540	1590
7	1367	2919	2040	2310
함량(mg/cm^2)	1.80	5.68	5.52	5.46

[0113] 표 5는 누적 투과량 ($\mu g/cm^2$) 평가 결과이다.

표 6

[0114]

Day	엑셀론	실시예 1	실시예 2	실시예 3
0.5	40.2	30.2	25.9	26.3
1.5	11.4	19.7	13.3	14.4
2.5	1.3	16.4	13.4	13.5
3.5	1.7	17.3	-	-
4.5	-	-	-	-
5.0	-	-	8.1	8.9
5.5	0.8	12.7	-	-
함량(mg/cm^2)	1.80	5.68	5.52	5.46

[0115] 표 6은 Flux rate ($\mu g/cm^2/hour$) 평가 결과이다.

[0116] 얻어진 실험결과들로부터 특허 발명의 실시예들은 적용 기간 동안 지속적 약물의 방출 제어가 가능함을 확인하였다.

[0118] 실험예 4 (실리카의 종류에 따른 영향 평가)

[0119] 리바스티그민 매트릭스층의 성분 및 함량을 하기 표 7과 같이 제조하였다는 점을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 리바스티그민 패취를 제조하고, 상기 실험예들과 실질적으로 동일한 방법으로 평가하였다. 그 결과를 종합하여 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

[0120]

Sample No.	처방특징	API 함량 (mg/cm^2)	Probe Tack	Release peel	Shear (200 g, 5 cm^2)
실시예 a	리바스티그민 50% Aerosil A200P 12% DT 235A 잔량	10.0	160.0±22.8	우수	부적합

실시예 b	리바스티그민 44% Aerosil A200P 22% DT 235A 잔량	8.9	63.4±7.2	우수	N/A
실시예 c	리바스티그민 50% Aerosil A200P 12%DT 235A 잔량	9.3	154.2±23.2	우수	우수
실시예 d	리바스티그민 44% Aerosil A200P 22% DT 235A 잔량	제조 불가능하였음			
실시예 e	리바스티그민 50% Aerosil A300P 12% DT 235A 잔량	10.0	131.5±11.2	부적합	우수
실시예 f	리바스티그민 44% Aerosil A300P 22%DT 235A 잔량	8.9	35.4±4.6	부적합	N/A
실시예 g	리바스티그민 50% Aeroperl 300P 12%DT 235A 잔량	10.5	120.9±27.3	B/F과 membrane 분리 현상 발생	부적합
실시예 h	리바스티그민 44% Aeroperl 300P 22%DT 235A 잔량	-	Cohesion Failure	제조가 어려웠음	N/A
실시예 i	리바스티그민 44% Aerosil R972P 22% DT 235A 잔량	9.5	150.2±19.4	Release Peel 우수	우수 (> 24 h 유지)

[0121] 상기 표 7에서, A200P는 A 200 Pharma, A300P는 A 300 Pharma, Aeroperl 300P는 300 Pharma, R972P는 R 972 Pharma을 의미한다. 상기 표 7에서, B/F는 backing film을 의미한다.

[0122] 리바스티그민 매트릭스층의 성분 및 함량을 하기 표 7과 같이 제조하였다는 점을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 리바스티그민 패취를 제조하고, 상기 실험예들과 실질적으로 동일한 방법으로 평가하였다. 그 결과를 종합하여 하기 표 7에 나타내었다.

[0123] 표 7에 나타나는 바와 같이, Aerosil A200 및 A300을 사용할 경우 tap density가 낮고, 성상이 늘어져(floppy) 사용하기 어려웠고, 조제물 제조시 문제가 있었다. Aeroperl 300의 경우 solid 성상이 좋아서 사용은 용이하나, 양이 적으면 tack 개선 효과가 적고 cold flow도 심하게 나타났다. 양이 늘어나면 tack이 아예 없어지고, 점착력 상실 수준의 cohesion failure 발생하였다. Aerosil R972의 경우 solid 성상이 좋아서 사용하기 용이하였다. 친수성 흄드 실리카를 사용할 경우 제조하기가 어렵거나 cold flow 등의 제품 품질 문제가 발생하였다.

[0125] 실험예 5 (리바스티그민 함량에 따른 평가)

[0126] 하기 표 8에 따라, 실시예 1과 유사한 방법으로 리바스티그민 패취를 제조하였다. 하기 샘플들은 약물층 기준 180 GSM으로 제조하였다.

표 8

[0127]

Item (단위: 중량%)		796-169-DT235A-RVS10	796-169-DT235A-RVS15	796-169-DT235A-RVS20	796-169-DT235A-RVS25	796-169-DT235A-RVS30	796-169-DT235A-RVS35	796-169-DT235A-RVS40
리바스티그민 매트릭스층	Rivastigmine	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%
	(단위면적 당 리바스티그민 함량 mg/cm^2)	1.8 mg/cm^2	2.7 mg/cm^2	3.6 mg/cm^2	4.5 mg/cm^2	5.4 mg/cm^2	6.3 mg/cm^2	7.2 mg/cm^2
	R972	20%	20%	20%	20%	20%	20%	20%
	DT235A (고형분 40%)	70%	65%	60%	55%	50%	45%	40%
	DL-Alpha-Tocopherol	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
방출제어막		3M Cotran 9707						
자기-점착성 매트릭스층	BIO-PSA 7-4201	99.9%						
	DL-Alpha-Tocopherol	0.1%						

[0128] 그 후, 실험예 3과 유사하게, 경피 투과율을 7일 동안 측정하였으며, 그 결과를 도 4 내지 6에 나타내었다. 도 4 내지 6에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 리바스티그민 패취들은 시간이 경과하더라도 flux가 어느 정도 일정하게 유지될 수 있었다.

[0130] 실험예 6 (리바스티그민 화학적 안정성 평가)

[0131] 하기 표 9에 따라, 실시예 1과 유사한 방법으로 리바스티그민 패취를 제조하였다. 하기 샘플들은 약물층 기준 180 GSM으로 제조하였다.

표 9

[0132]

Item		796-185-SK	796-185-SK (No R972)
리바스티그민 매트릭스층	Rivastigmine	40%	40%
	(단위면적 당 리바스티그민 함량 mg/cm^2)	7.2 mg/cm^2	7.2 mg/cm^2
	R972	20%	0%
	DT235A (고형분 40%)	40%	60%
	DL-Alpha-Tocopherol	0.1%	0.1%
방출제어막		3M Cotran 9707	
자기-점착성 매트릭스층	BIO-PSA 7-4201	99.9%	
	DL-Alpha-Tocopherol	0.1%	

[0133] 상기 표 9에서 제조한 샘플들을 가혹 조건에서 2주 동안 보관한 후에 리바스티그민의 분해 정도를 평가한 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

표 10

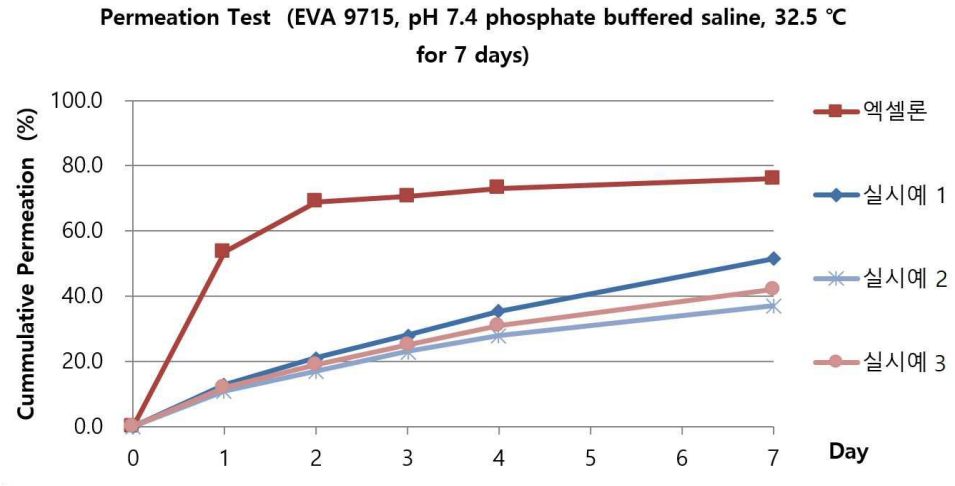
[0134]

Sample ID	Patch (가혹, 60℃ 2주)		
	Single Max Impurity	Total Impurities	Purity at Final
796-185_SK	0.24%	0.37%	99.63%
796-185_SK (NO R972)	1.20%	1.98%	98.02%

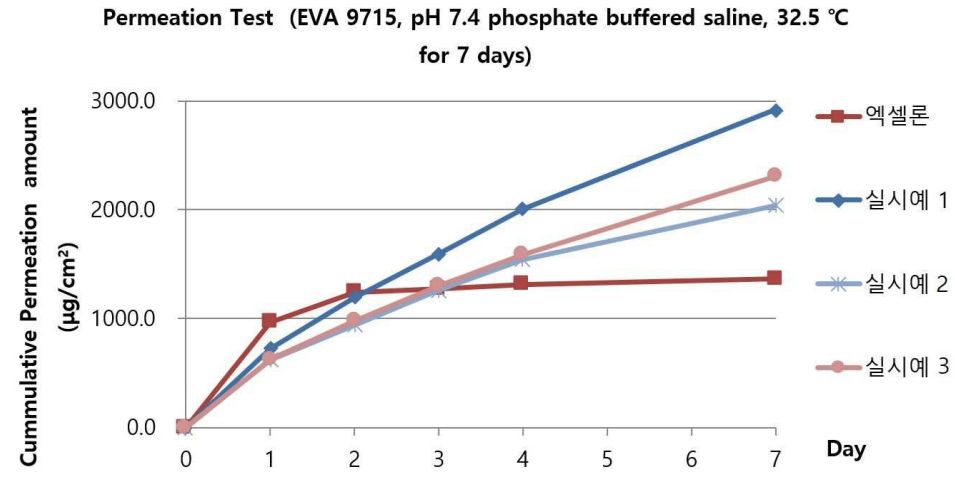
[0135] 상기 표 10에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따라 비친수성 실리카를 포함할 경우 리바스티그민의 안정성에도 큰 도움이 됨을 확인할 수 있었다.

도면

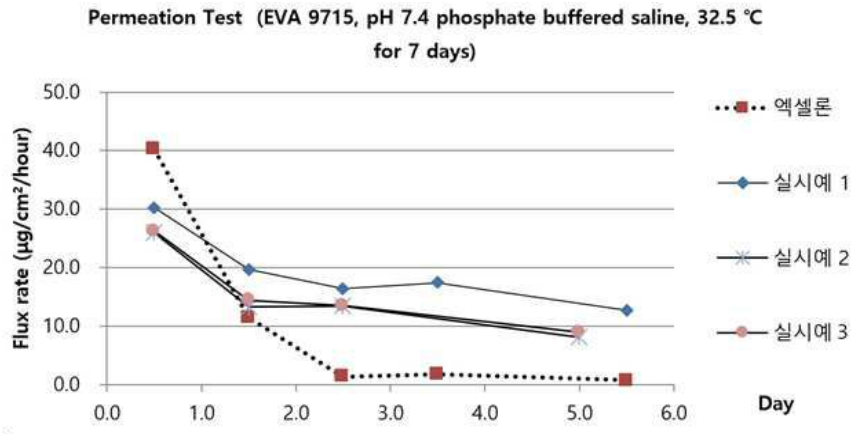
도면1



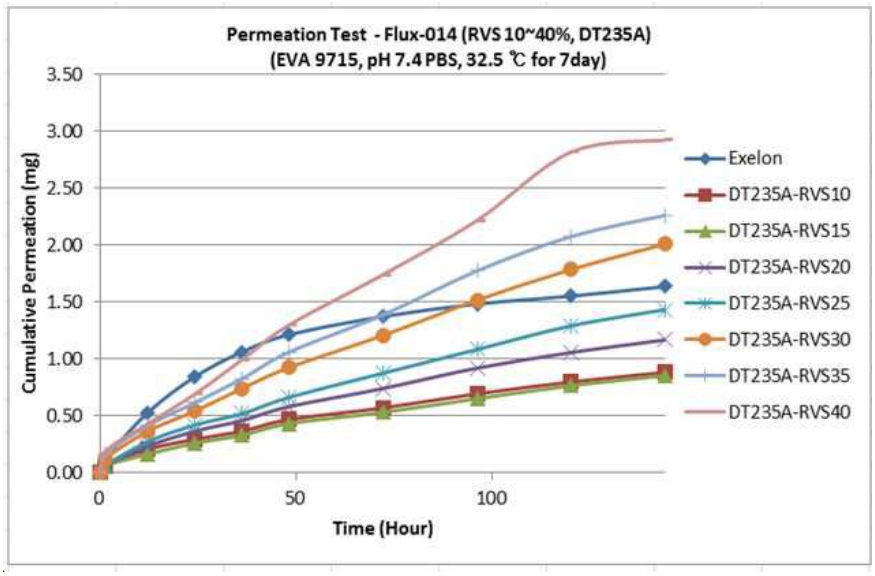
도면2



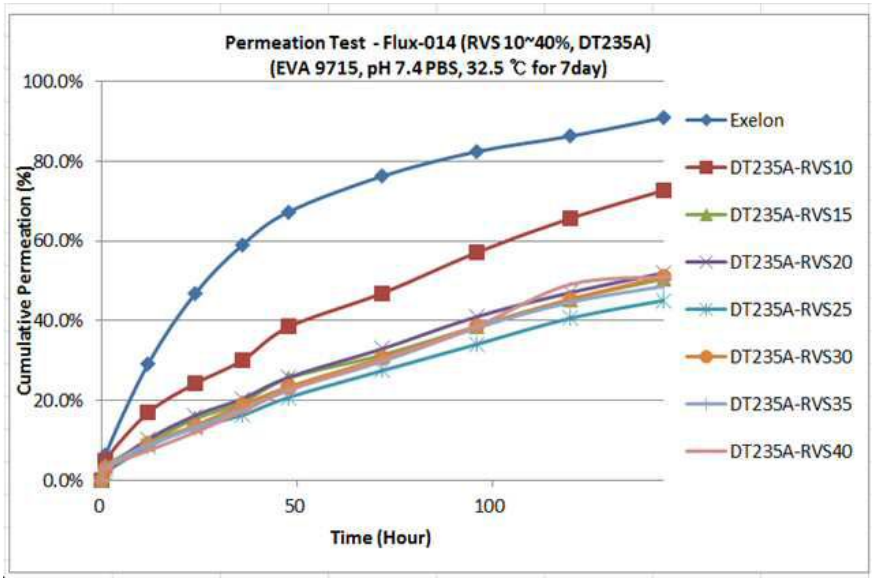
도면3



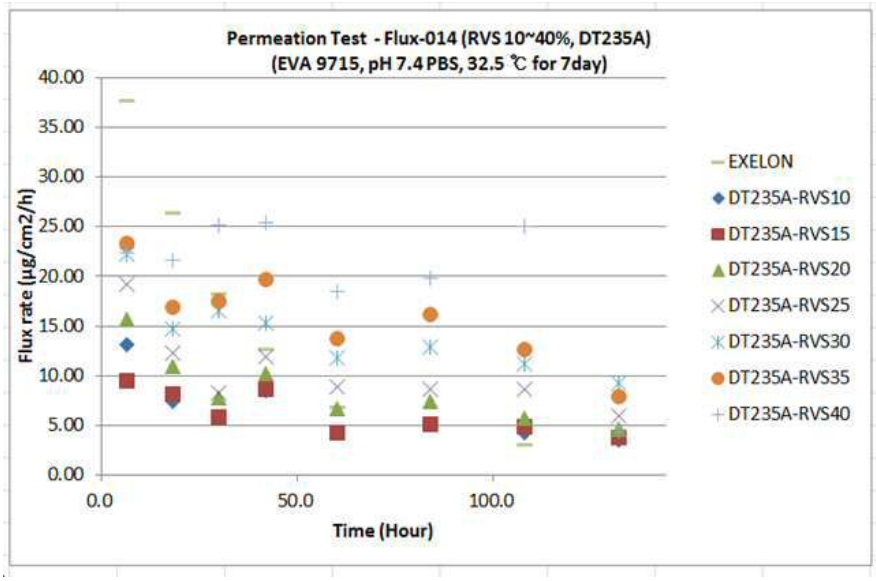
도면4


Permeation Test - Flux-014 (RVS 10~40%, DT235A)
(EVA 9715, pH 7.4 PBS, 32.5 ℃ for 7day)
Cumulative Permeation (mg)
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
50
100
Time (Hour)
Exelon
DT235A-RVS10
DT235A-RVS15
DT235A-RVS20
DT235A-RVS25
DT235A-RVS30
DT235A-RVS35
DT235A-RVS40

도면5


Permeation Test - Flux-014 (RVS 10~40%, DT235A)
(EVA 9715, pH 7.4 PBS, 32.5 ℃ for 7day)
Cumulative Permeation (%)
100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
0.0%
0
50
100
Time (Hour)
Exelon
DT235A-RVS10
DT235A-RVS15
DT235A-RVS20
DT235A-RVS25
DT235A-RVS30
DT235A-RVS35
DT235A-RVS40

도면6


Permeation Test - Flux-014 (RVS 10~40%, DT235A)
(EVA 9715, pH 7.4 PBS, 32.5 ℃ for 7day)
Flux rate (μg/cm2/h)
40.00
35.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
0.0
50.0
100.0
Time (Hour)
EXELON
DT235A-RVS10
DT235A-RVS15
DT235A-RVS20
DT235A-RVS25
DT235A-RVS30
DT235A-RVS35
DT235A-RVS40