(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
A61K 9/70

(45) 공고일자 2002년03월21일
(11) 등록번호 10-0306251
(24) 등록일자 2001년08월07일

(21) 출원번호 10-1994-0006256
(22) 출원일자 1994년03월28일

(65) 공개번호 특1994-0021053
(43) 공개일자 1994년10월17일

(30) 우선권주장 69895/1993 1993년03월29일 일본(JP)

(73) 특허권자
에스에스 세야쿠 가부시키 가이샤
타이도 나오카타
일본국 도쿄도 쥬오쿠 니혼바시하마죠 2-12-4

(72) 발명자
오쿠야마히로히사
일본국지바켄인바군토미사토마치히요시다이4초메3-1-B-501
이케다야수오
일본국지바켄나라시노시츠다누마6초메7-20-307
오츠카시게노리
일본국지바켄지바시추오쿠사무가와초3초메60
카사이슈이치
일본국지바켄나리타시아즈마2초메2-12-102
이와사아키라
일본국지바켄요츠카이도시시카와타시886-16

(74) 대리인
신용길

심사관 : 윤경애

(54) 소염진통플래스터

요약

본 발명은 피록시캄과 부가 에틸렌 옥사이드 5 15몰인 폴리옥시에틸렌 비이온성 계면활성제를 함유하는 기제를 담지한 소염 진통 플래스터를 개시한다.

대표도
도 1

명세서

도면의 간단한 설명

제 1도는 실시예 1 3에서 얻은 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터와 비교예 1 3에서 얻은 피록시캄 함유 소염 진통제 플래스터를 비교하여 피록시캄 플래스터의 혈장중 농도 추이에 따른 피록시캄의 경피흡수를 도식적으로 나타낸 것이고 :

제 2도는 참고예 1에서 얻은 피록시캄 함유 소면 진통 플래스터와 참고 비교예 1에서 얻은 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터를 비교하여 피록시캄 플래스터의 농도 추이에 따른 피록시캄의 경피흡수를 도식적으로 나타낸 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 피록시캄의 경피 흡수성이 우수하며, 소염 진통 효과가 높은 플래스터에 관한 것이다.

피록시캄은 소염 진통제로서 유용하며, 종래 경구제로서 만성관절 류마티즘, 변형성 관절증, 요통증, 견두완증후군등에 대하여 임상상 널리 사용되며, 또한 좌제, 연고제로서도 이용되고 있다.

그러나, 경구제 및 좌제에서는 천공을 수반하는 소화성 궤양, 토혈등의 소화기관 장해, 쇼크증상등의 중독한 부작용이 외에 구내염, 위복부통, 위의 팽만감, 식용 부진, 오심, 구토, 설사, 연변등의 부작용을 야기하는 것이 보고되어 있다.

이와 같은 부작용없이 국소에 약물을 효율좋게 공급하기 위하여는 소화관을 거치지 않고, 경피적으로 환부에 약물을 도달시키는 것이 바람직하다. 경피 흡수를 목적으로 한 제형의 대표적인 것으로는 연고제와 플래스터가 있다. 피록시캄을 함유하는 연고로서는 이미 알코올 및 물을 함유한 겔연고가 임상에 제공되고 있다. 그러나, 연고제의 경우, 그의 성질상 어떻게 하여도 투여량이 불확실하고, 의복 등에 부착하여 피부로부터 손실되는 결점이 있다.

한편, 플래스터는 이와 같은 결점이 없고 의도한 투여량을 의도한 시간 확실히 피부에 적용할 수 있는 양호한 투여형태이다.

이미, 피록시캄을 함유하는 플래스터로서는 로루녹시캄, 테녹시캄, 피록시캄 또는 수린다크를 1.0 30.0 중량%의 폴리아크릴산 나트륨, 0.01 5.0 중량%의 수산화 알루미늄 및 30.0 90.0 중량%의 정제수로 된 기제에 배합한 파프제가 보고되어 있다(특개평 1-3l63l4).

이 파프제는 인도메타신, 디클로페낙, 플루르비프로펜 또는 케토프로펜등의 비스테로이드성 소염 진통제를 배합한 파프제에 비하면 효과는 높으나, 경직흡수서에 대하여는 명백하지 않고, 아직 임상으로 제공되지 있지 않는 현상이다.

따라서, 본 발명의 목적은 피록시캄의 경피흡수성이 우수하고, 소염 진통 효과가 높은 피록시캄 함유 소염진통 플래스터를 제공하는 것이다.

이러한 상황하에서, 본 발명자는 피록시캄의 경피흡수 및 플래스터의 각종성질에 대해 광범위하게 연구한 결과, 피록시캄의 경피 흡수는 제제 및 기제의 pH와는 상관없이 피록시캄을 특정 비이온 계면활성제와 결합함으로서 안정화 및 향상 될 수 있음을 발견하고, 본 발명에 따른 양호한 경피흡수를 갖는 소염 진통 플래스터를 완성하게 되었다. 또한 소염 진통 플래스터 제제에 pH 5.5 8.0의 친수성 기제를 사용하면 경피흡수를 증진시키고, 동시에 플래스터로서 이상적인 특성, 즉 적당한 기제의 내부 점착력 및 점착탄성, 강한 피부부착, 경시에 따른 양호한 피록시캄 안정성을 갖는 소염 진통 플래스터를 제공할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 제 1 목적은 피록시캄 및 에틸렌 옥사이드의 부가 몰수가 5 15의 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제를 기제상에 담지시킨 소염 진통 플래스터를 제공하는 것이다.

본 발명의 제 2 목적은 피록시캄 및 에틸렌 옥사이드의 부가몰수가 5 15인 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제를 pH 5.5 내지 8.0의 친수성 기제 상에 담지시킨 소염 진통 플래스터를 제공하는 것이다.

본 발명에 따른 플래스터는 피록시캄의 경피흡수 및 플래스터로서의 물성이 우수하여 양호한 소염 진통효과를 얻을 수 있다. 특히, pH 5.5 8.0의 친수성 기제를 사용함으로서 피록시캄의 경적 흡수성 및 물리적 특성이 우수한 소염 진통 플래스터를 제공할 수 있다.

본 발명의 각각의 소염 진통 플래스터는 공지의 방법, 즉, 플래스터 기제내에 피록시캄과 폴리옥시에틸렌을 배합한 후, 생성 플래스터 기제를 기제 물질상에 담지 시킴으로서 얻어질 수 있다.

본 발명에서 유효성분인 피록시캄은 플래스터 기제(이하, 단순히 " 기제 " 라함) 0.05 5 중량%(이하, 단순히 " %" 로 기재한다), 특히 바람직하기로는 0.1 2%의 농도로 배합한다. 0.05% 미만의 농도에서는 충분한 효과를 나타낼 수 없고, 또한 5%를 초과하는 농도에서는 이 농도에 따른 효과가 실질적으로 향상되지 않는다.

본 발명에서 사용될 수 있는 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 알킬에테르류, 폴리옥시에틸렌 알케닐에테르류, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알킬 에테르류, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 알케닐 에테르류, 폴리옥시에틸렌 알킬 페닐에테르류, 폴리옥시에틸렌 경화캐스터유, 폴리옥시에틸렌 캐스터유 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류를 들 수 있다. 에테르 타잎 계면활성제에서 알킬 및 알케닐기의 바람직한 예로서는 데실, 라우릴, 미리스틸, 세틸, 스테아릴, 아라킬(arachyl), 베헤닐, 카르나우빌, 올레일, 이소스테아릴 및 헥사 데실기와 같은 탄소수 10 24개의 것을 들 수 있다. 지방산 에스테르 타잎 계면활성제중 아실 기의 바람직한 예로서는 라우로일, 올레오일, 미리스토일, 파르미토일, 스테아로일 및 베헤노일기와 같은 탄소수 10 24개의 것을 들 수 있다.

본 발명에서 기제중의 상기 계면활성제의 함량은 효과를 발휘하기 위하여 바람직하기로는 1 20%, 특히 바람직하기로는 2 10%이다. 1% 미만에서는 본 발명의 효과를 충분히 나타낼 수 없고, 20% 를 초과하여 배합하여도 효과의 상승은 적고, 경제적으로 바람직하지 않다.

본 발명에서 사용되는 기제는 바람직하기로는 pH 5.5 8.0의 것이다. 5.5 미만의 pH 값은 피록시캄이 배합할 때, 생성 플래스터가 경시적으로 변화를 일어나기 때문에 바람직하지 않다. 특히, pH가 8.0 초과하는 경우에는 플래스터가 연속하여 사용될 때 피부염증이 일어나 바람직하지 않다. pH를 조정하기 위하여 약리학적으로 허용되는 산, 알칼리 등이 사용될 수 있다.

본 발명에서 기제로는 수용성 폴리머, 2가 또는 3가의 금속염 또는 이들의 수화물 및(또는) 2가 또는 3가 금속 착화합물 및 물을 함유하는 친수성 기제를 사용 하는 것이 바람직하다.

친수성 기제는 피부 흡수가 극히 양호하여 효과를 증가시킬 뿐만 아니라, 다른 친수성 기제에 비해 우수한 물성을 나타내기 때문에 우수한 약제 효율이 기대된다.

상기 친수성 기제의 1 성분인 수용성 폴리머로서는 그의 분자내에 카르복시기를 함유하는 수용성 폴리머 및(또는) 그의 염이 천연, 합성 또는 반합성의 어느것에 관계없이 적합하게 사용될 수 있다. 수용성 폴리머의 예로서는 아르긴산 나트륨, 폴리아크릴산, 폴리아크릴산 나트륨, 카르복시 비닐 폴리머, 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 및 젤라틴을 들 수 있다. 친수성 기제에 첨가되는 수용성 폴리머의 양은 분자량, 물리적 성질등에 따라 다르나, 일반적으로 2 50%, 바람직하기로는 4 25%의 범위이다. 일반적으로 2% 미만에서는 약한 기제를 형성하는 반면, 50% 초과하는 양에서는 지나치게 높은 경도를 갖는 기제로 되어 피부의 접착력을 저하시킨다.

상기 친수성 기제의 성분중의 다른 하나인 2가 또는 3가 금속염 또는 그의 수화물 및(또는) 2가 또는 3가 금속 착화합물(이하 " 다가금속염 " 이라 칭함)로서는 천연 또는 합성품인가에 관계없이 이들의 정제품 또는 이들을 함유하는 물질이 사용될 수 있다. 이들의 예로서는 아세트산 칼슘, 인산 칼슘, 2수소인산 칼슘, 브롬화 칼늄, 염화 칼슘, 시트르산 칼슘, 2수소인산 칼슘, 1수소인산 칼슘, 글루콘산 칼슘, 수산화 칼슘, 질산 칼슘, 타르타르산 칼슘, 암모늄 알루미늄 술페이트, 염화암모늄, 수산화 알루미늄, 젖산 알루미늄, 질산 알루미늄, 황산알루미늄 칼륨, 규산 알루미늄, 황산 알루미늄, 아세트산 마그네슘, 브롬화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 염화마그네슘, 시트르산 마그네슘, 수산화 마그네슘, 젖산 마그네슘, 질산 마그네슘, 황산 마그네슘, 규산 마그네슘 및 수산화 마그네슘 알루미늄과 이들의 수화물 ;과 N-아세틸-L-글루타민 알루미늄 착화합물 및 디히드록시알루미늄 아미노아세트산을 들 수 있다. 이들 중 황산알루미늄 칼륨, 황산알루미늄 암모늄, 수산화 알루미늄 마그네슘, 수산화 알루미늄, N-아세틸-L-글루타민 알루미늄 착화합물, 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 등이 적합하게 사용될 수 있다. 다가 금속염 또는 이를 함유하는 물질은 기제중에 소요되는 양이 다가 금속염 및 물질중 그의 함량에 따라 다르나, 일반적으로 기제중에 0.01 20% 농도로 배합될 수 있다.

친수성 기제중 수분 함량은 20 90%, 바람직하기로는 25 80%이다. 20% 미만의 함량에서는 기제의 유연성이 충분하지 못하고, 또한 90% 를 초과하는 경우에서는 기제가 약하게 된다. 따라서 상기 범위 밖의 수분 함량은 바람직하지 않다.

본 발명에서 사용되는 특히 바람직한 친수성 기제의 예로서는 수용성 폴리머로서 그의 분자내에 카르복시기를 함유하는 수용성 폴리머 및(또는) 그의 염 [이하" 성분(a)" 라 칭한다] 2 50%, 다가 금속염으로서 아미노산-알루미늄 착화합물 [이하 " 성분(b)" 라 칭함] 0.01 1% 및 물 20 90%를 함유하며 pH가 5.5 8.0인 것을 들 수 있다.

이들 친수성 기제는 다른 친수성 기제에 비하여 극히 양호한 경직 흡수 증진 효과를 가지며, 폴리옥시에틸렌 비이온성 계면활성제가 결합되지 않은 경우에도 피록시캄이 실제로 충분히 경피흡수가 관찰되는 것이 가능하다.

성분(a)로서 분자내에 카르복시기를 갖는 수용성 폴리머 또는 그의 염으로는 특별히 한정되지 않는다. 이들이 천연, 합성 또는 반합성에 관계없이 사용될 수 있다. 성분(a)의 예로서는 알긴산 나트륨, 폴리아크릴산, 폴리아크필산 나트륨, 카그복시비닐 폴리머, 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 및 젤라틴을 들 수 있다. 성분(a)는 기제에 2 50%, 특히 바람직하기로는 4 25%의 농도로 배합된다. 2% 미만에서는 기제를 약하게 하고, 50% 를 초가하면 경도를 지나치게 높게 하여 피부에 점착성을 저하시킨다. 따라서 상기 범위 밖의 함량은 바람직하지 않다.

성분(b)의 아미노산-알루미늄 착화합물의 예로서는 N-아세틸-L-글루타민-알루미늄 착화합물 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트를 들 수 있다. 성분(b)는 기제중에 0.01 1%, 특히 바람직하기로는 0.02 0.4% 농도로 배합된다. 0.01%미만에서는 기제를 약하게 하고, 1% 를 초과하는 경우에는 경도를 지나치게 높게 하여 피부에 점착성을 저하시킨다. 따라서, 상기 범위 밖의 함량은 바람직하지 않다.

본 발명에 따른 각각의 플래스터의 기제에 필요에 따라 상기 성분외에 통상의 기제에 사용되는 성분을 첨가할 수 있다. 이들 임의의 성분의 예로서는 공지의 흡수 촉진제, 보습제, 방부제, 항균 보존제, 증점제, 점착제, 산화방지제, 안정화제, 무기분말, 착색제, 향료, pH 조정제 등을 들 수 있으며, 이들의 구체예로는 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올레인산, 디이소프로필 아디페이트, 디에틸세바세이트, 이소프로펄 미리스테이트, 크로타미톤, 벤질알코올, 중쇄지방산 트리글리세라이드, 글리세린, 젖산나트륨, D-소르비톨액, 파라옥시 벤조에이트 에스테르, 폴리비닐알코올, 디부틸히드록시 톨루엔, 에디테이트 디나트륨, 탈크, 산화티타늄, ℓ-멘톨, 페퍼민트유, 시트르산, 시트르산 나트륨, 타르타르산, 타르타르산 나트륨, 인산, 인산 1 수소나트륨, 인산 2 수소나트륨, 암모니아 및 알칸올아민류를 들 수 있다.

본 발명에 따른 소염 진통 플래스터에 사용되는 이면재로는 이면재가 직포, 부직포, 유연한 필름 또는 시이트인 한 특별한 제한은 없다. 사용될 수 있는 것으로는 레이욘, 폴리에스테르, 폴리올레핀, 폴리우레탄 섬유로 된 직포 또는 부직포; 폴리머 필름; 및 발포 시이트를 들 수 있다. 이들은 단독 또는 적층물로 사용될 수 있고, 또한 이들을 알루미늄 포일에 적층시킨 복합체로 사용할 수도 있다. 모든 방향에서 탄성을 갖는 이면재가 특히 바람직하다 필요에 따라, 이들에 앵커 코팅을 적용할 수 있다.

이면재에 기제를 도포하는 방법에 특별한 제한은 없다. 예를 들면 조제된 기제를 이면재상에 도포하고, 이렇게 도포된 기제의 표면을 보호 필름으로 덮든지 또는 기제를 보호 필름상에 도포한 다음, 이면재를 도포된 기제 상에 점착시키는 것이다. 진술한 바에 의해 얻어진 플래스터는 필요에 따라 밀봉용기에 넣어 보관한다. 이하 실시예로서 본 발명을 상술하나, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

미리 가열한 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르 5g에 피록시캄 0.25g, 중쇄지방산 트리글리세라이드 1g 및 ℓ-멘톨 0.5g을 가하고, 교반하여 균일한 혼합물(성분 A)을 얻었다. 글리세린 20g에 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 3g, 폴리아크릴산 나트륨 5g 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.15g을 가하고, 교반하여 균질혼합물(성분 B)을 얻었다. 미리 60℃로 가열한 정제수 30g에 젤라틴 1g, 폴리비닐 알코올 2g 및 에디테이트 디나트륨 0.05g을 용해했다(성분 C).

이렇게 얻어진 성분 A C와 D-소르비톨 용액(70%) 20g중의 카올린 4g의 분산액과 타르타르산 0.1g을 믹서에 함께 넣고, 정제수를 가해 총중량 100g으로 한 다음, 교반하여 균일하게 하여 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g을 얻었다.

그런 다음, 피록시캄 함유 플래스터 기제를 ㎡당 75g의 폴리에스테르와 폴리프로필렌 섬유로 된 부직포에 0.1g/㎠의 양으로 도포했다. 기제가 도포된 부직포 표면을 폴리에스테르 필름으로 덮어 피록시캄 0.25mg/㎠ 를 함유하는 소염 진통 플래스터를 얻었다.

실시예 2

실시예 1에서 나타낸 조성 성분 A에서 폴리옥시애털렌 (9) 라우릴 에테르 대신에 폴리옥시에틸렌 (10) 올레일 에테르를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여 피록시캄 0.25mg/㎠를 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터를 얻었다.

실시예 3

실시예 1에서 나타난 조성 성분 A에서 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르 대신에 미리 가열 용용시킨 폴리옥시에틸렌 (10) 모노스테아레이트 5g을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여 피록시캄 0.25mg/㎠를 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터를 얻었다.

실시예 4

실시예 1에서 나타난 조성 성분 A에 프로필렌 글리콜 5g을 첨가하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하여 피록시캄 0.25mg/㎠을 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터를 얻었다.

실시예 5

미리 가열한 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르 3g에 피록시캄 0.5g, 중쇄지방산 트리글리세라이드 1g 및 ℓ-멘톨 0.5g을 첨가하고, 교반하여 균일 혼합물(성분 A)을 얻었다. 글리세린 20g에 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 3g, 폴리아

크릴산 나트륨 5g, 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.175g을 첨가하고, 교반하여 균일한 혼합물(성분 B)을 얻었다. 미리 60℃로 가열한 정제수 30g에 젤라틴 1g, 폴리 비닐 알코올 2g 및 에디테이트 디나트륨 0.05g을 용해하였다(성분 C).

이렇게 얻어진 성분 A C를 D-소르비탄액(70%) 20g중의 카올린 4g의 분산액과 타르타르산 0.4g을 믹서에 가하였다. 그런 다음, 정제수를 가하여 총 100g으로 하고, 교반하여 균일한 혼합물을 얻음으로서 피록시캄 함유 플래스터 100g을 얻었다.

그런 다음, 피록시캄 함유 플래스터 기제를 폴리에스테르 및 폴리프로필렌 섬유로 된 부직포 100g/㎡ 상에 0.1g/㎠ 양으로 도포했다. 기제가 도포된 섬유 표면을 폴리프로필렌 필름으로 커버함으로서 프록시캄 0.5mg/㎠를 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터가 얻어졌다.

실시예 6

미리 가열한 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르 3g에 피록시캄 0.25g, 중쇄지방산 트리글리세라이드 1g 및 ℓ-멘톨 0.5g을 첨가하고 교반하여 균일한 혼합물(성분 A)을 얻었다. 글리세린 20g에 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 3g, 폴리아크릴산나트륨 5g 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.15g을 첨가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 B)을 얻었다. 미리 60℃로 가열한 정제수 30g에 젤라틴 1g, 폴리비닐 알코을 2g 및 에디테이트 디나트륨 0.05g을 용해했다(성분 C).

이렇게 얻어진 성분 A C를 D-소르비탄액(70%) 20g중의 카올린 4g의 분산액과 함께 타르타르산 0.4g을 믹서에 넣었다. 그런 다음, 정제수를 가해 총 100g으로 가하고 교반하여 균일 혼합물을 얻음으로서 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g을 얻었다.

그런 다음, 피록시캄 함유 플래스터 기제를 폴리에스테르 및 폴리프로필렌 섬유로 된 부직포 100g/㎡ 상에 0.1g/㎠ 양으로 도포했다. 기제가 도포된 섬유 표면을 폴리프로필렌 필름으로 커버함으로서 프록시캄 0.25mg/㎠를 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터가 얻어졌다.

실시예 7

미리 가열한 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르 3g에 피록시캄 0.75g, 중쇄지방산 트리글리세라이드 1g 및 ℓ-멘톨 0.5g을 첨가하고 교반하여 균일한 혼합물(성분 A)을 얻었다. 글리세린 20g에 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 3g, 폴리아크릴산나트륨 5g 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.175g을 첨가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 B)을 얻었다. 미리 60℃로 가열한 정제수 30g에 젤라틴 1g, 폴리비닐 알코올 2g 및 에디테이트 디나트륨 0.05g을 용해했다(성분 C).

이렇게 얻어진 성분 A C를 D-소르비탄 액(70%) 20g중의 카올린 4g의 분산액과 함께 타르타르산 0.4g을 믹서에 넣었다. 그런 다음, 정제수를 가해 총 100g으로 가하고 교반하여 균일 혼합물을 얻음으로서 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g을 얻었다.

그런 다음, 피록시캄 함유 플래스터 기제를 폴리에스테르 및 폴리프로필렌 섬유로 된 부직포 100g/㎡ 상에 0.1g/㎠ 양으로 도포했다. 기제가 도포된 섬유 표면을 폴리프로필렌 필름으로 커버함으로서 피록시캄 0.75mg/㎠를 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터가 얻어졌다.

실시예 8

글리세린 20g에 피록시캄 5g을 가한 후, 교반했다. 생성 혼합물에 나트륨카르복시메틸셀루로오즈 3g, 폴리아크릴산 나트륨 5g 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.1g을 가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 A)을 얻었다. D-소르비톨액 (70%) 10g에 카올린 4g을 균일하게 분산시켰다(성분 B), 미리 가열한 정제수 30g에 젤라틴 1g을 용해시켰다(성분 C).

이렇게 얻어진 성분 A C를 폴리아크릴산 10% 수용액 3.5g, 폴리옥시에틸렌 (10) 모노라우레이트 5g 및 에디테이트 디나트륨 0.05g과 함께 믹서에 넣었다. 그런다음 정제수를 가하여 총 100g으로 함으로서, 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g을 얻었다.

이렇게 얻어진 피록시캄 함유 플래스터 기제를 폴리에스테르 필름상에 0.05g/㎠의 양으로 도포했다. 기제 도포 필름의 표면을 30-㎛ 두께 폴리우레탄 필름과 레이욘 섬유로 된 10g/㎡ 부직포 섬유의 라미네이트인 시이트로 커버함으로서 피록시캄 2.5mg/㎠을 함유하는 소염 진통 플래스터가 얻어졌다.

실시예 9

미리 가열된 폴리옥시에틸렌 (15) 올레일 에테르 8g에 프로필렌 글리콜 5g, 메틸 파라옥시 벤조에이트 0.1g, 프로필 파라옥시 벤조에이트 0.05g 및 피록시캄 1.0g을 첨가한 후, 교반했다. 생성 혼합물에 글리세린 10g, 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 3g, 폴리아크릴산 나트륨 4g, 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.2g을 첨가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 A)을 얻었다. D-소르비톨액(70%) 35g에 카올린 4g을 균일하게 분산시켰다(성분 B).

이렇게 얻어진 성분 A와 B를 타르타르산 0.4g과 함께 믹서에 넣었다. 그런 다음, 정제수를 가하여 총 100g로 하고, 교반하여 균일 혼합물을 얻음으로서 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g이 얻어졌다.

이렇게 얻어진 피록시캄 함유 플래스터 기제를 레이욘 섬유로 된 부직포 80g/㎡ 상에 0.1g/㎠ 양으로 도포했다. 기제 도포 섬유 표면을 폴리에스테르 필름으로 커버하여 피록시캄 1.0mg/㎠를 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터가 얻어졌다.

실시예 10

글리세린 15g에 폴리아크릴산 나트륨 4.5g, 나트륨카르복시메틸셀루로오즈 2.5g 및 N-아세틸-L-글루타민 알루미늄 0.15g을 첨가하고 교반하여 균질 혼합물(성분 A)을 얻었다. 미리 가열한 정제수 20.0g에 젤라틴 1g을 용해했다(성분 B). 폴리옥시에틸렌 (10) 베헤닐 에테르 3.0g과 중쇄지방산 트리글리세라이드 1.0g에 피록시캄 0.25g을 가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 C)을 얻었다.

이렇게 얻어진 성분 A C를 카올린 2g, 타르타르산 0.8g 및 D-소르비톨(70%) 20g과 함께 믹서에 넣는다. 정제수를 가해 총 100g으로 하여 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g을 얻었다. 이렇게 얻은 피록시캄 함유 플래스터 기제를 프로필렌 섬유로 된 80g/㎡의 부직포 상에 0.1g/㎠의 양으로 도포했다. 기제 도포 섬유 표면을 폴리프로필렌 필름으로 커버하여 피록시캄 0.25mg/㎠을 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터를 얻었다.

실시예 11

글리세린 20g에 폴리아크릴산 나트륨 5g, 나트륨카르복시메틸셀루로오즈 3g 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.15g을 가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 A)을 얻었다. 미리 가열한 정제수 20.0g에 젤라틴 1g과 폴리비닐알코올 2g을 용해했다(성분 B). 폴리옥시에틸렌 (10) 모노올레이트 5g 과 중쇄지방산 트리글리세라이드 1g를 가열한 후, 피폭시캄 0.25g을 가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 C)를 얻었다.

이렇게 얻은 성분 A C를 카올린 4g, 타르타르산 0.1g 및 D-소르비톨 용액 (70%) 20.0g과 함께 믹서에 넣었다. 그런 다음 정제수를 가해 총 100g로 하고, 교반하여 균일 혼합물로 함으로서 피록시캄 함유 플래스터 기제가 얻어졌다.

이렇게 얻어진 피록시캄 함유 플래스터 기재를 폴리에스테르 및 폴리프로필렌으로 된 100g/㎡의 부직포상에 0.1g/㎠의 양으로 도포했다. 기제 도포 섬유 표면을 폴리프로필렌 필름으로 커버하여 피록시캄 0.25mg/㎠을 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터를 얻었다.

실시예 12

프로필렌 글리콜 5g 및 글리세린 5g의 혼합물에 폴리아크릴산 나트륨 5g 및 N-아세틸-L-글루타민 알루미늄 0.3g을 가하고, 교반하여 균질 혼합물(성분 A)을 얻었다. 미리 가열한 정제수 40.0g에 카르복시 비닐폴리머 3g을 심하게 교반하면서 가하여 균질 혼합물(성분 B)을 얻었다. 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르 8g에 ℓ-멘톨 0.5g, 중쇄지방산 트리글리세라이트 0.3g 및 피록시캄 4.0g을 가하고 교반하여 균질 혼합물(성분 C)을 얻었다. 미리 가열한 정제수 12.85g에 젤라틴 1g 및 에디테이트 디나트륨 0.05g를 용해했다(성분 D).

이렇게 얻어진 성분 A D를 D-소르비탄 용액(70%) 15g파 함께 믹서중에서 교반함으로서 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g을 얻었다.

이렇게 얻어진 피록시캄 함유 플래스터 기제를 폴리프로필렌 섬유로 된 20g/㎡의 부직포상에 0.025g/㎠의 양으로 도포했다. 기제 도포 섬유 표면을 폴리프로필렌 필름으로 커버하여 피록시캄 1.0mg/㎠을 함유하는 퍼록시캄 함유 소염 진통 플래스터를 얻었다.

참고예 1

표 1에 나타낸 바와 같이, 각종 pH 값에 따른 플래스터 기제를 조제했다.

즉, 각 플래스터 기제를 다음 방법으로 조제했다 : 글리세린 15g에 피록시캄 0.25g을 첨가하고, 교반했다. 생성 혼합물에 나트륨 카르복시메틸셀루로오즈 4g, 폴리아크릴산 나트륨 5g 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 0.1g을 가하고 교반하여 균질 혼합물(성분 A)을 얻었다. 미리 가열한 정제수 50g에 젤라틴 1g, 폴리옥시에틸렌(60) 경화 캐스터유 1g 및 에디테이트 디나트륨 0.05g을 용해했다(성분 B).

이렇게 얻은 성분 A와 B를 카올린 4g과 표 1에 나타난 상응하는 양의 타르타르산을 믹서에 함께 넣었다. 그런 다음, 정제수를 가해 총 100g으로 하고 교반하여 균일한 슬러리를 얻음으로서 피록시캄 함유 플래스터 기제 100g을 얻었다.

이렇게 얻어진 피록시캄 함유 플래스터 기제를 폴리에스테르, 폴리프로필렌 및 레이욘 섬유로 된 75g/㎡의 부직포상에 0.1g/㎠양으로 도포했다. 기제 도포 섬유의 표면을 폴리에스테르 필름으로 커버했다.

피록시캄 0.25mg/㎠을 함유하는 피록시캄 함유 소염 진통 플래스티 a, b, c 및 d가 얻어졌다.

(단위 : g)

	(a)	(b)	(c)	(d)
피록시캄	0.25	0.25	0.25	0.25
글리세린	15.00	15.00	15.00	15.00
폴리옥시에틸렌(60) 경화 캐스터유	1.00	1.00	1.00	1.00
나트륨카르복시메틸 셀루로오즈	4.00	4.00	4.00	4.00
폴리아크릴산 나트륨	5.00	5.00	5.00	5.00
젤라틴	1.00	1.00	1.00	1.00
카올린	4.00	4.00	4.00	4.00
디히드록시알루미늄 아미노아세테이트	0.10	0.10	0.10	0.10
타르타르산	0.05	0.45	0.80	1.20
에디테이트 디나트륨	0.05	0.05	0.05	0.05
정제수	69.55	69.15	68.80	68.40
합계	100.00	100.00	100.00	100.00
pH	7.6	6.8	6.2	5.6

비교예 1

실시예 1에서 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르를 첨가하지 않은 것을 제외하고는 실시예 1과 유사하게 하여 퍼록시캄 0.25mg/㎠을 함유하는 피록시캄 플래스터를 얻었다.

비교예 2

실시예 2에서 나타난 조성 성분 A중 폴리옥시에틸렌 (10) 올레일 에테르 5g 대신에 폴리옥시에틸렌(2)올레일 에테르 5g을 가하는 것을 제외하고는 실시예 2와 유사한 방법으로 피록시캄 0.25mg/㎠을 함유하는 피록시캄 플래스터를 얻었다.

비교예 3

실시예 2에서 나타난 조성 성분 A중 폴리옥시에틸렌 (10) 올레일 에테르 5g 대신에 폴리옥시에틸렌 (20) 올레일 에테르 5g을 가하는 것을 제외하고는 실시예 2와 같은 방법으로 피록시캄 0.25mg/㎠을 함유하는 피록시캄 플래스터를 얻었다.

참고 비교예

타르타르산 1.85g을 첨가하는 것을 제외하고는 참고예 1에 유사한 방법으로 수행하여 피록시캄 0.25mg/㎠ 함유하며 pH 5.2인 피록시캄 플래스터를 얻었다.

시험예 1

실시예 1 3에서 제조한 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터와 비교예 1 3에서 제조한 피록시캄 함유 플래스터를 숫컷 기니어 피그(하트리 종: 4주령: 250 300g)의 삭모 등부위에 30㎠로 각각 부착하고, 투여전 및 투여후 2, 4, 6 및 8시간마다 경정맥에 삽입한 캐뉼러로부터 채혈하고, HPLC로 혈장중 피록시캄의 농도 추이를 관찰했다. 그 결과를 제 1도에 나타냈다.

제 1도에 나타난 바와 같이 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제를 함유하지 않은 피록시캄 함유 플래스터 부착후의 피록시캄의 혈장 농도는 부착 6 8시간 후 약 10ng/㎖ 이었으나, 폴리옥시에틸렌 (9) 라우릴 에테르를 5% 함유하는 즉, 부가 에틸렌 옥사이드 9몰을 함유하는 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제를 함유하는 실시예 1에서 얻은 본 발명의 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터의 부착후의 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터는 부착 8시간 후의 피록시캄의 혈장 농도는 64ng/㎖이었으며, 폴리옥시에틸렌 (10) 올레일 5%을 함유하는 즉, 부가 에틸렌 옥사이드 10 몰을 함유하는 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제를 함유하는 실시예 2에서 얻은 본 발명에 따른 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터 부착후 피록시캄의 혈장 농도는 부착 8시간 후 42ng/㎖이었고, 또한 폴리옥시에틸렌 (10) 모노스테아레이트 5%를 함유하는 즉, 부가 에틸렌 옥사이드 10몰을 함유하는 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제를 함유하는 실시예 3에서 얻은 본 발명에 따른 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터 부착후의 피록시캄의 혈장 농도는 부착 8시간 후 54ng/㎖인 것으로, 실시예 1 3의 플래스터 부착후의 피록시캄의 혈장 농도는 모두 높다. 더욱이 폴리옥시에틸렌(2) 올레일 에테르 및 폴리옥시에틸렌 (20) 올레일 에테르 5%를 함유하는, 즉, 부가 에틸렌 옥사이드 2 및 20몰을 함유하는 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제를 각각 함유하는 비교예 2 및 3의 피록시캄 함유 플래스터 부착후의 피록시캄의 혈장농도는 부착 6 8시간 후 약 10ng/㎖이었다.

시험예 2

비교예 1에서 제조한 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터(a) (d)와 참고 비교예에서 제조한 피록시캄 함유 플래스터를 숫컷 기니어 피그(하트리 종,5주령, 300 350g)의 삭모 등부위에 30㎠(넓이)로 각각 부착했다. 플래스터가 부착된 부위의 각각을 " SARAN Wrap" (상품명 : 폴리비닐리덴 클로라이드 필름;아사히 케미칼 사제품)으로 커버했다. 각 기니어 피그에 플래스터를 부착하기 전에 경정맥에 캐뉼러를 삽입하고, 플래스터 부착 2, 4, 6 및 8시간 후 혈액 시료를 채

취했다. 각 혈액시료의 혈장 중의 퍼록시캄 농도를 HPLC로 측정하여 혈장중의 피록시캄 농도추이를 관찰했다. 그 결과를 제 2도에 나타냈다.

제 2도로부터 명백한 바와 같이, 기제의 pH가 5.2인 참고 비교예의 피록시캄 함유 플래스터의 부착후에 피록시캄의 혈장 농도는 10ng/㎖ 이하로 피록시캄의 혈장 농도의 측정 하한치인 반면에. 기제의 pH가 5.5 이상인 비교예 la-1d의 피록시캄 함유 소염 진통 플래스터 부착후의 피록시캄의 혈장 농도는 더 높은 피록시캄의 혈장 농도를 명백히 나타냈다. 따라서, pH 5.5이상의 기제가 양호한 피록시캄 경피 흡수를 나타냄을 알 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

i) 피록시캄;

ii) 부가 에틸렌 옥사이드의 몰수가 5 15몰의 폴리옥시에틸렌

비이온 계면활성제; 및

iii) 하기 성분의 친수성 기제

a) 수용성 폴리머

b) 2가 또는 3가의 금속염, 또는 수화물 및(또는) 2가 또는

3가의 금속 착화합물 및

c) 물

를 함유하는 기제에 담지한 소염 진통 플래스터.

청구항 2.

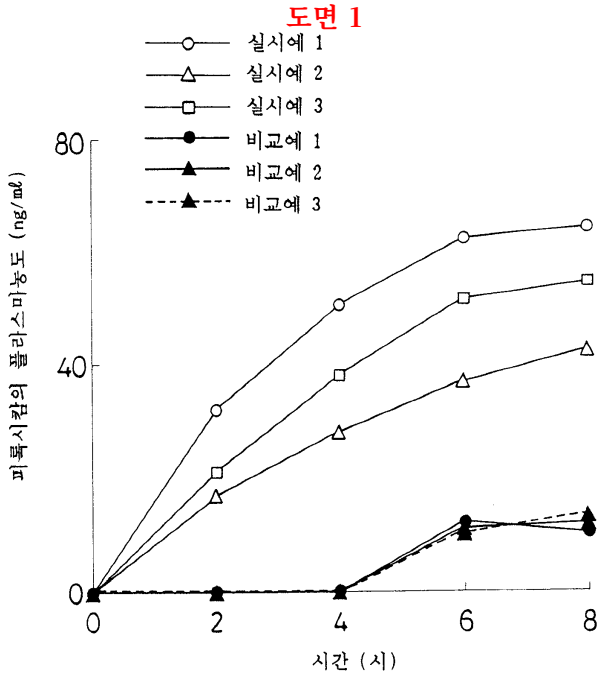
제 1항에 있어서, 기제중의 폴리옥시에틸렌 비이온 계면활성제의 함량이 1중량% 내지 20중량%임이 특징인 소염 진통 플래스터.

청구항 3.

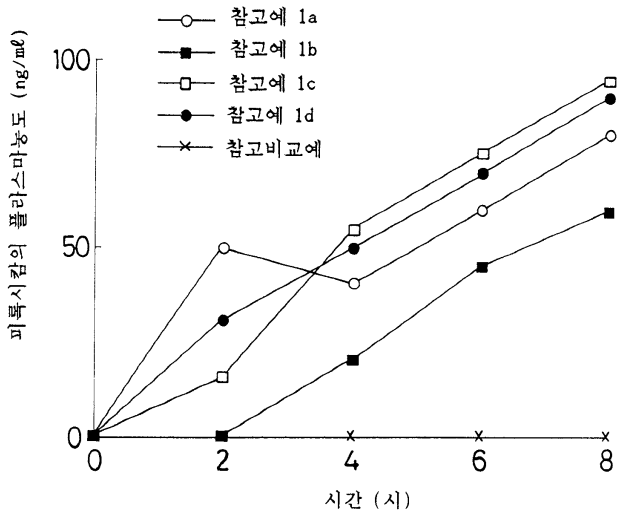
제 1항 또는 제 2항에 있어서, 기제가 pH 5.5 8.0인 친수성 기제임이 특징인 소염 진통 플래스터.

도면

도면 1


실시예 1
실시예 2
실시예 3
비교예 1
비교예 2
비교예 3
80
40
0
0
2
4
6
8
피록시캄의 플라스마농도 (ng/㎖)
시간 (시)

도면 2


참고예 1a
참고예 1b
참고예 1c
참고예 1d
참고비교예
100
50
0
0
2
4
6
8
피록시캄의 플라스마농도 (ng/㎖)
시간 (시)