(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61F 13/02

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0195873
(24) 등록일자 1999년02월18일

(21) 출원번호	10-1996-0704599	(65) 공개번호	특1997-0701027
(22) 출원일자	1996년08월22일	(43) 공개일자	1997년03월17일
번역문제출일자	1996년08월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 95/00609	(87) 국제공개번호	WO 95/24172
(86) 국제출원일자	1995년01월17일	(87) 국제공개일자	1995년09월14일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 캐나다 중국 일본 대한민국 멕시코		
(30) 우선권주장	8/207,786 1994년03월07일 미국(US)		

(73) 특허권자 테라테크인코포레이티드 에버트 챨스 디
미국 유타 84108 솔트 레이크 시티 와카라 웨이 417 슈이트 100
(72) 발명자 에버트 챨스 디
미국 유타 84108 솔트 레이크 시티 사우스 칸테버리드라이브 1569
벤카테쉬와란 스리니바산
미국 유타 84108 솔트 레이크 시티 에머슨 에브뉴 2411
하이버 워너
미국 유타 84108 솔트 레이크 시티 사우스 2300 이스트 1569
보르사디아 슈레쉬
미국 유타 84117 솔트 레이크 시티 사우스 1710 이스트 4887
(74) 대리인 강명구

심사관 : 최차희

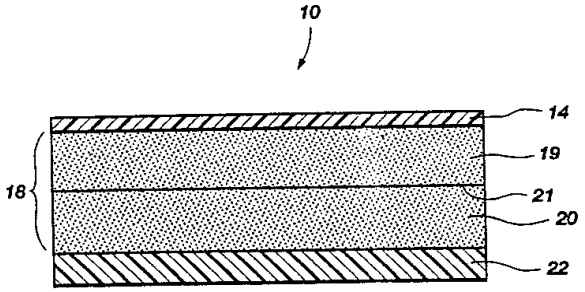
(54) 약물을 포함하는 접착성 복합 경피수송 장치

요약

열 민감성 그리고 휘발성 약물의 경피 약물 수송 장치를 만드는 방법에 관계한다. 장치에는 단면에 라미네이트된 불투과성 받침 물질과 전단면에 라미네이트 되어 피부 또는 점막으로 약물의 투여를 위해 제거하기에 적합한 벗겨낼 수 있는 약물 불투성 받침 물질로 구성된 약물 함유 접착제 복합층을 가진다. 도면은 약물 불투성 말단 받침층(14), 약물 저하 접착제 복합층(18) 그리고 약물 불투성 전단 방출 라이너(22)를 포함하는 경피 약물 수송 장치(10)의 부분 단면도이다.

접착제 복합층(18)은 말단 접착층(19), 전단 접착층(20) 그리고 겔화된 약물 층(21)으로 구성된다. 장치는 제1 또는 제2접착제 라미네이트의 적어도 하나의 노출된 표면위에 겔화된 약물을 압출하여 생산되어 접착층과 겔화된 약물은 각받침 물질에 의해 피복된 전단과 말단 표면을 가지는 약물-함유 접착 조성물층을 형성학 위해 복합된다. 이 공정은 니코딘-함유 첨제를 만드는데 특히 적합하다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

약물을 포함하는 접착성 복합 경피수송 장치

[기불분야]

본 발명은 경피와 경점막 약물 수송(TDD)장치에 관계한다. 좀더 구체적으로는 본 발명은 열민감성 또는 휘발성 약물의 수송을 위한 TDD 장치에 관계하고 이때 약물은 약물을 포함하는 접착성 복합 장치를 형성하기 위해 겔이 압출되는데 제2접착층과 박층을 이루는 접착성의 표면에서 겔로써 압출된다. 피부 또는 점막을 통하여 약물의 수송을 실행하는 화학적 보강제와 다른 첨가제는 약물과 혼합되거나 또는 합성물에 혼합될 수 있다. 따라서, 본 발명은 건조된 접착층내로 겔화된 약물을 결합시키기 위해 압출단계를 이용하고 이 방법을 이용하여 만들어진 약물 수송 장치에 결합키는 TDD장치를 만드는 방법이 포함된다. 이들 방법과 장치는 신체내로 니코틴을 수송하는데 특별히 유용하다.

[배경기술]

흡연은 관상 심장질환에서 주요 위험인자이고 이는 모든 암으로 인한 죽음에 약 30%이 원인이다. 그러나, 흡연은 포기하기가 어렵고 어떠한 흡연 중지 요법은 담배에 따라 제약학적 그리고 심리학적 치료를 모두 해야 한다. 가장 무난한 성공은 이들 두인자의 치료를 별도로 하는 것인데 심리적인 중독을 독립적으로 치료하는 동안에 니코틴 필로 약리학적인 충동을 만족시키거나 또는 껌을 씹게 하는 것이다.

가장 성공적인 접근 방식중에 하나는 니코틴 츄잉껌에 있는데 이는 구강 흡입에 의해 순환계로 니코틴의 직접 수송을 이루게 하는 것이다. 그러나 맛이 나쁜 니코틴 츄잉껌은 구강 궤양과 가슴 앓이를 유도하고 치아 외관을 파괴한다. 또한 환자의 수락이 효과 측면에 중요하다. 니코틴의 구강 투여와 관계한 다름 문제점들에는 위장 전복, 메스꺼움, 신속한 니코틴 분해 그리고 불규칙하고 예측불허한 혈중 수준등이 포함된다.

흡연에 관한 제약학적 치료에 효과를 증대시키는 또다른 접근법은 니코틴의 경피수송이다. 피부는 환경으로 부터 신체내로 물질의 통과에 대한 효과적인 장벽으로 작용한다. 그러나, 니코틴은 매우 휘발성이고, 매우 큰 지용성이라서 피부에 용이하게 침투한다. 예로써, 피부를 통하여 경피 투여되는 물질들의 평균 침투율을 보면 니트라글리세린이 10-25㎍/㎠.h 피부유동 스코폴라민 2-8㎍/㎠.h, 에스트라디올 0.01-0.03 ㎍/㎠.h, 클로니딘 0.5㎍/㎠.h 그리고 니코틴 100-300㎍/㎠.h을 가진다. 그러나, 니코틴은 피부에 매우 자극적이고 매우 독성이 있다. 따라서, 니코틴 수송을 위한 수용 가능한 TDD장치의 개발을 물질의 교과량을 공급하는 동안에 작극과 안전성 문제점을 최소화 하기 위한 방법을 요구한다.

니코틴 수송을 위한 TDD 장치 상당수가 상술되어 있다. 일본 공개 출원No. 61-251619에서는 소량의 물질을 보유하고 피부의 상대적으로 넓은 부위(70㎠)을 덮는 조절이 안되는 방출 장치에 대해 보고한다. Etscorn에 대한 미국 특허4,597,961에서는 피부에 니코틴 방출을 조건을 최소로 하는 미세공막이 있는 장치에 대해 상술하고 있는데 이는 약 45분간 동안 효과가 있었다. Rose의 미국 특허4,920,989와 5,016,652는 환자 입으로 수송되는 니코틴 패취에 대해 상술한다. Baker의 미국 특허 4,943,435에서는 피부를 통하여 니코틴 확산을 조절하는 니코틴 저장기와 속도-조절 고분자 매트릭스를 포함하는 12-24 시간 동안에 니코틴을 수송하는 경피패취에 대해 보고한다. Govil의 미국 특허 4,908,213에서 니코틴의 경피 수송에서 일어날 수 있는 심각한 가려움을 가라 앉히는 지양제를 포함하는 경피 니코틴 패취에 대해 상술한다. Reed의 미국 특허 4,877,618은 상당 시간 동안 피부를 통하여 상대적으로 일정한 속도를 제공하기 위해 또다른 접착충과 라멜라층 묶음을 포함하는 경피 니코틴 패취에 대해 상술한다.

TDD장치를 만드는 방법은 이 특허 문헌에서 상당한 주목을 받지 못했다. Baker의 미국 특허 4,943,435에서는 니코틴 패취를 만드는 방법에 대해 상술하고 있는데 이때 니코틴은 니코틴 방출 속도를 조절하는 비활성 고분자 매트릭스에 적절하게 용해된다. 니코틴 중량 %는 모뇨리튬 매트릭스층에 소요의 적하량에 따라 다양해 질 수 있는데 고분자의 약 50% 니코틴이 주조후에 적절하게 고형화되고 나머지는 겔 또는 유동형으로 남아 있게 된다. 따라서, 니코틴 패취를 만드는 방법은, 고분자와 혼합할 때 적절히 중합되는 니코틴 양에 따라 제한을 받는다.

고분자와 휘발성 약물을 포함하는 약물 수송 장치의 또다른 문제점은 비록 중합 반응이 약물이 존재하는 경우에 조차도 고분자-약물 복합물을 건조시켜야 한다. 이는 니코틴과 같은 휘발성 약물에서 문제가 되는데 휘발성 약물의 농도는 건조하는 동안에 감소하고 특히 고분자는 건조하는 동안에 감소하고 특히 고분자는 건조를 가속화시키는 오븐에서 가열하는 경우에 특히 그러하다. 따라서, 고분자 휘발성 약물의 추가 후에 가열 또는 건조가 필요한 직조방법을 피하기 위한 장점이 될 수도 있다.

Baker는 또한 받침층, 접착층, 막, 매트릭스와 방출 라이너와 같은 TDD 장치 복합물로 부터 많은 통상의 물질들이 니코틴에 의해 용해되거나 또한 분해된다고 말한다. 예로써 베이커는 접착층이 끈적하게 되고, 달라붙게 되거나 또는 니코틴이 너무 과중하게 적하되어 피부에 붙일 경우 갑자기 많은 양의 니코틴을 전달하게 된다. 베이커에 따르면, 1주동안에 니코틴에 노출된 경우 폴리이소부틸렌, 아크릴레이트. 또는 실리콘-기초한 접착층의 일반적인 등급은 이와 같이 작용한다. 베이커는 또한 니코틴 존재에서 상당히 팽창하고, 분해되고 또는 완전히 용해되는 고분자에는 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트. 폴리스티렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부티레이트, 폴리우레탄, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체(낮은 비율의 비닐 아세테이트 제외)그리고 폴리비닐리덴 클로라이드를 포함한다.

Miranda의 미국 특허 No 4,915,950에서는 약물-불침투 받침층에 고정 접착층를 라미네이트화하는 것과 관계하는 TDD 장치를 만드는 방법에 대해 상술한다. 유사하게 압력-민감성 접촉 접착층은 방출 라이너에 라미네이트된다. 그다음 흡수원층은 적절하게는 접촉층에 침착되거나 또는 고정층에 접착된다. 액상형 약물은 흡수원층의 노출된 면에 날인된다. 마지막으로, 고정 접착층/받침 라미네이트는 최종 장치를 만들기 위해 원료/접촉 접착층/방출 라이너 라미네이트에 적층화시킨다. 프린트 단계는 상당수의 기술을 이용하여 실제 균일한 방식으로 흡수원층에 액체 약 침착시키는 것과 관계한다. 액체형에서 약물 용도는 라미네이트 과정 동안에 장치 주변에 액체 압착이 예방되도록 약물이 원료층의 표면에 적게 하기 때문에 실제 문제를 가진다. 침착후에, 약물은 인접한 접착층의 하나 또는 모두내로 확산된다. 따라서, 원료층과 이의 표면 성질로 구성된 섬유 물질은 신중히 선택되어야 하고 따라서 섬유내 심지는 신중하게 조절되어야 한다. 액체 약물이 원료층에 프린트되는 속도와 접착성 라미네이트에 연속 라미네이션화는 아주 잘 신중하

게 조절되어야 하고 이는 실행하기가 어렵다.

Anhauser의 미국 특허 5,110,599는 또한 프린팅 과정을 통하여 경피 패취를 생산하는 방법에 대해 상술하고 있다.

[발명의 요약]

본 발명의 목적은 휘발성 또는 열-민감성 약물 증강제 또는 다른 성분들이 오분에서 일어날 수도 있는 건조 또는 가열되지 않도록 하기 위한 적층화된 TDD장치를 만드는 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 목적은 적층화된 TDD 장치를 만드는 방법을 제공하는데 흡수층내로 액체 약물 조성물의 흡수 또는 심지등은 요구되지 않는다.

본 발명의 목적은 약물 수송 프로파일의 선택과 최적화를 허용하는 적층화된 TDD장치를 만드는 방법을 제공한다.

이들과 다른 목적은 다음의 단계들로 구성된 TDD장치를 만드는 방법을 이용하여 실행할 수 있는데

a) 단부 받침 물질의 한 표면에 적층화되어 있고 노출되는 반대 표면도 가지는 제 1약물 침투 가능한 접착층으로 구성된 제 1 접착층 라미네이트를 제공하고;

b) 전단부 벗겨낼수 있는 방출 라이너의 한 표면에 적층화되어 있고 노출된 반대면도 가지는 제2 접착층으로 구성된 제 2 접착성 라미네이트를 제공하고;

c) 제 1 또는 제 2 접착성 라미네이트의 적어도 하나의 노출된 표면에 겔형의 약물을 밀어내고; 그리고

d) 제 1 과 제 2 접착성 라미네이트의 노출된 표면을 함께 라미네이트시켜 접착층과 겔화된 약물은 함면을 덮는 단부 받침 물질을 가지고 나머지 반대 표면을 덮는 전단부 벗겨낼 수 있는 방출 라이너를 약물 함유 접착성 복합층을 형성하기 위해 복합된다.

다른 말로, 증강제, 방부제, 항상화제, 자극방지제, 용해제를 선택적으로 포함하는 겔형의 약물은 약물 포함 접착성 복합물을 형성하기 위해 함께 적층화되는 제 1 또는 제 2 접착층의 노출된 면에서 압출될 수도 있다.

발명의 또다른 편은 접착 표면에 겔화된 약물의 압출하기 전에 제거되는 인-프로세스 방출 라이너가 있는 장치의 직조 동안에 제 1과 제 2 접착층의 노출된 표면을 보호하고 약물/접착성 조성물을 형성하기 위해 2개 접착층의 노출된 표면을 라미네이트시키는 것이다. 이 구체예에서 겔화된 약물의 압출은 라미네이션에 의해 이어지는 접착층에서 만들어 질수 있다. 또한 필요한 경우, 겔화된 약물의 압출은 접착층 모두에서 일어날 수 있다.

본 발명의 또다른 측면 그리고 좀더 특이적 구체예에서 흡연 중단 요법을 위한 니코틴을 투여하는 TDD장치를 만드는 것이다. 겔화된 니코틴은 하이드록시프로필셀롤로오즈와 같은 겔형성제와 혼합하여 만들어질 수 있다. 부틸화된 하이드록시톨루엔과 같은 방부제 또는 항산화제가 조성물에 첨가될 수도 있다.

[도면의 간단한 설명]

제1도는 본 발명에 따른 TDD 장치의 부분적 구조 단면도이다.

제2도는 피의 TDD 장치를 만드는데 사용되는 적층화된 제1접착성 중간물질의 부분적 단면도이다.

제3도는 피의 TDD 장치를 만드는데 사용되는 적층화된 제2접착성 중간물질의 부분적 단면도이다.

제4도는 겹쳐지는 전단 방출 라이너 탭의 추가와 함께 제1도에 따른 완성된 TDD 장치의 부분적 단면도이다.

* 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

10 : TDD 장치 14 : 받침층

18 : 약물포함 접착조성물 19 : 말단 접착층

20 : 전단 접착층 21 : 겔화된 약물층

[발명의 상세한 설명]

경피식 그리고 경점막식 약물 수송 장치를 만드는 본 발명을 설명하기 이전에 본 발명은 공정과 물질이 다양해 질 수 있기 때문에 여기에서 상술된 특정 공정 단계와 물질에 제한을 두지 않음을 이해할 것이다. 여기에서 사용된 용어들은 특정 구체예를 설명하기 위함이고 본 발명의 범위가 첨부된 청구 범위내에 한정되기 때문에 이에 제한을 투지 않음을 이해할 것이다.

본 명세서와 첨부된 청구 범위에 사용된 것과 같이, 단수 a, an와 the에는 그 내용이 분명하게 다른 것을 지시하지 않는 한 복수형도 포함을 한다. 따라서,약물을 포함하는 적층화된 구조를 언급할 때 두개 또는 2이상의 약물의 혼합물을 포함하고, 첨가제에는 이와 같은 첨가제와 2개 이상을 포함한다는 것을 의미하고 증강제는 2개 이상의 증강제의 혼합물을 포함한다는 것을 의미한다.

본 발명을 설명하고 청구하는데 있어서, 다음의 용어들은 하기 정의에 따라서 사용된다.

여기에서 사용하였을 때, 용어 활성화 겔, 겔형 약물, 겔화된 약물 그리고 유사의 것들은 약물을 의미하고 겔형성제는 적층화된 첨제에 사용을 하기 위한 선택된 흐름과 표면 장력을 얻기 위해 분산되어 있다. 따라서, 활성겔은 점성이 있으나 유동이 가능한 상태에 액체 약물이고 이는 겔 형성제 혼합물에 액체 약물과 콜로이드성/양쪽성 이거나 용해될 수 있다. 액체 약물은 약물 자체가 액상이거나 또는 선택된 용매 또는 담채에 용해될수 있거나, 현탁되거나 또는 분산된 약물이 된다. 용매는 에탄올, 물 그리고 유사의 것과 같은 액체인 경우 도는 저 분자량 반고형 고분자, 왁스, 페트록륨 젤리 그리고 유사한 것과 같이 압

출될 수 있는 낮은 점도의 반고형이 될 수도 있다. 활성겔은 피부 또는 점막을 통하여 신체내로 약물의 수송을 실행하기 위한 조성물에 첨가될 수 있는 증강제를 포함할 수도 있다. 활성겔은 약물, 겔형성제, 증강제, 방부제, 항산화제, 자극방지제, 용해제의 복합물을 포함할 수도 있다. 겔은 겔의 기술적 정의가 만나는지 아닌지 간에 농후된 약물 성분의 기능적 특징에 이용될 수 있다는 것을 의미한다.

여기에서 사용된 것과 같이, 용어약물 또는 제약학적 활성제 또는 임의 다른 유사한 용어는 본 발명에서 가르치는 방법 그리고/또는 이미 공지의 기술에 의한 방법으로 경피식 또는 경점막식 투여에 적합한 임의 화학적 또는 생물학적 물질 또는 화합물을 의미하는데 이들은 소요의 생물학적 또는 제약학적 효과를 유도하는데 여기에는

1) 생존 과정에 영향을 주고

2) 유기체에 예방효과를 가지고 그리고 감염을 예방하는 것과 같은 바람직하지 못한 생물학적 효과를 예방하고

3) 질명의 결과로써 발생되는 통증 또는 염증을 경감시키는 것과 같은 질병으로 인한 상태를 완화시키거나. 그리고/또는

4) 유기체로 부터 질병을 경감시키거나, 감소시키거나 또는 완전히 제거하는 등을 포함하나 이에 한정시키지는 않는다. 효과는 국소 마취 효과를 제공하는 것과 같은 국소적이거나 또는 전신적일 수 있다. 본 발명은 신규 약물을 유도하거나 새로운 종류의 활성제를 끌어내는 것은 아니다. 본 발명에 의해 수송하기에 적합한 활성 약물 또는 물질로써 후에 확립되거나 또는 기술 분야에 존재하는 약물 또는 약제의 수송을 위한 장치와 이 장치를 만드는 방법에 한정시킨다.

이와 같은 물질에는 신체 표면과 피부와 점막을 포함하는 막을 포함한 신체를 포함한 신체내로 통상 수송되는 광범위한 종류의 화합물을 포함한다. 일반적으로, 항생제와 항바이러스제와 같은 항감염제; 무통제와 무통제 복합물; 식욕감퇴제; 구충제; 항 관절염제; 항 천식제; 항 경련제; 항 억제제; 항 당뇨병제; 항 설사제; 항히스타민제; 항 염증제; 항 편두통 제제; 항 메스꺼움제; 항-신조직형성제; 항 파킨슨제 약물; 항지양제; 항 정신병제; 항발열제; 항 경련제; 항 콜린제; 교감신경 흥분제; 산틴 유도체; 칼륨과 칼슘 통로 차단 물질, 베타-차단물질, 알파-차단물질과 항 부정맥제를 포함하는 심장혈관 준비물; 항 고혈압제; 이뇨제와 항 이뇨제; 일반 관생, 말초 그리고 뇌를 포함한 혈관 확장제; 중추 신경계 자극제; 혈관수축제; 충혈 제거제를 포함한 기침과 감기약; 코리티코스테로이드를 포함하는 다른 스테로이드와 에스트라디올과 같은 호르몬; 수면제; 면역억제제; 근육 이완제; 부교감신경 작용 차단제; 신경 흥분제; 안정제; 신경 안정제; 그리고 니코틴과 이의 산 첨가염을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

피부 또는 점막을 통하여 약물의 흐름은 저항(확산 상수) 또는 구동력(확산을 위한 농도)을 변화시킴으로써 증가될 수 있다. 유사하게 신체의 외부에서 수집 또는 분석용으로 피부 또는 점막을 통하여 본석물질(신체내에 농도 도는 활성도는 알기를 원하는 개인의 생물학적 막을 통과하기에 적합한 화학적 또는 생물학적 물질)의 유동은 증가될 수도 있다. 흐름은 소위 침투 또는 화학적 증강제의 사용에 의해 강화될 수도 있다. 화학적 증강제들은 세포-외피 혼란 화합물과 같은 성분들의 2개 주요 범주로 구성되거나 또는 세포-외피 혼란 화합물과 용매를 포함하는 이중 시스템으로 구성된다.

세포 외피 혼란 화합물은 피부를 통하여 분석 물질의 회수에도 기능을 하고 국소 제약학적 준비물에 유용한 본 기술 분야에 공지되어 있다. 이들 화합물은 피부 각질층 세포-외피의 지질구조를 혼란시킴으로써 피부 침투에 도움을 주는 것으로 보인다. 이들 화합물들의 리스트는 1982년 6월 13일자 공고된 유럽 특허 출원 43,738에 상술되어 있다. 본 발명의 목적을 위해 임의 세포 외피 혼란 화합물이 유용한 것으로 보인다. 세포 이피 혼란화합물의 예로는 다음기 구조식으로 나타내는데;

R-X

이때 R은 탄소 원자 7～16의 직쇄 사슬 알킬, 탄소원자 7 내지 22의 비-단부 알케닐 또는 약 13내지 22탄소원자의 분지쇄-사슬 알킬이고 X는 솔비탄, 글리세린, -OH, $-COOH_3$, $-COOC_2H_5$, $-OCOCH_3$, $-SOCH_3$, $-P(CH_3)_2O$, $-COOC_2H_4OC_2H_4OH$, $-COOCH(CHOH)_4CH_2OH$, $-COOCH_2CHOHCH_3$, $-COOCH_2CH(OR)CH_2OR$, $-(OCH_2CH_2)mOH$, -COOR', or $-CONR_2'$ 이고, 이때 R'는 -H, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H7$ 또는 C_2H_4OH; R -H 또는 7 내지 22 탄소원자의 비-단부 알케닐; 그리고 m은 2-6;R가 알케닐이고 X가-OH 또는 -COOH인 경우 적어도 하나의 이중 결합은 시스-모양이다. 적절한 세포 외피 혼한 화합물은 이소프로필 미리스테이트, 메틸 라우레이트, 올레인산, 올레일 알코올, 글리세롤 모노오레이트, 글리세롤 디올레이트, 글리세롤 트리올레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 프로펠렌 글리콜 모노라우레이트 와 솔비탄 에스테르와 이의 혼합물을 포함한다.

적절한 용매에는 물; 프로필렌 글리콜과 글리세롤과 같은 디올; 에탄올, 프로판올과 고가 알코올과 같은 모노-알코올; DMSO;디메틸포름아미드; N, N-디메틸아세티아미드; 2-피롤리돈;N-(2-하이드록시에틸)피롤리든, N-메틸피롤리든, 1-도데실라자 사이클로헵탄-2-온과 다른 n-치환된-알킬-아자사이클로알킬-2-온(아존)과 그 유사체를 포함한다.

1985년 8월 27일자 공고된 Cooper의 미국 특허 4,537,776에는 기존 기술의 요약과 침투 증강을 위한 특정 이중 시스템의 사용을 상세히 설명하는 기본 정보를 포함하고 있다. 상기 내용의 완벽함으로 여기에 이용된 정보와 용어는 여기에 참고 문헌으로 결합시켜 둔다.

유사하게, 상기 유럽 특허 출원 43,738은 친지성 제약학적-활성화합물의 수송을 위한 광범위한 세포-외피 혼란 화합물과 용매로써 선택된 디올을 사용하는 것을 가르친다. 세포-외피 혼란 화합물과 디올을 설명하는 상세함 때문에 유럽 특허 출원 43,748의 내용은 참고 문헌으로써 결합시켜 둔다.

메타클로프라미드 침투를 증가시키는 이중 시스템은 1985년 8월 21일자 공고된 UK 특허 출원 GB 2,153,223A에 대해 상술하고 C8-32 지방족 모노 카르복실산(분포화된 그리고/또는 C18-32인 경우 분지쇄)의 단가 알코올 에스테르 또는 C6-24 지방족 모노알코올(C14-24인 경우 불포화된 그리고/또는 분지

쇄)그리고 2-피롤리돈, N-메틸피롤리돈과 그 유사체와 같은 N-고리 화합물로 구성된다.

디에틸렌 글리콜 모노에틸 또는 모노메틸에테르와 프로필렌 글리콜 모노라우레이트와 메틸라우레이트로 구성된 증강제 복합물은 프로제스토겐과 에스트로겐과 같은 스테로이드의 경피수송을 증가시키는 것으로써 미국 특허 4,973,468에 상술되어 있다. 미국 특허 4,820,720에서는 약물의 경피수송을 위한 글리세롤 모노라우레이트와 에탄올로 구성된 이중 증강제에 대해 나타낸다. 미국 특허 5,006,32에서는 지방산 에스테르 또는 C_2-C_4알칸디올의 지방 알코올 에테르로 구성된 경피 약물 토여용 상당수 증강제에 대해 나열하는데 에스테르/에테르의 각 지방산/알코올 부분은 약 8내지 22 탄소 원자이다. 미국 특허 4,863,970은 올레인산, 올레일 알코올과 올레인산 글리세롤 에스테르와 같은 하나이상의 세포-외피 혼란 화합물과; C_2 또는 C_3알카놀과 물과 같은 비활성 희석물 특정양을 포함하는 침투-증가 담체에 포함된 활성 침투제로 구성된 국소용 침투-증가 조성물을 보여준다.

이중 시스템과 반드시 연합할 필요는 없지만 다른 화학 증강제에는 DMSO 또는 Herschler, U. S. Patent 3,711,602; and Herschler, U. S. Patent 3,711,606에서 나타낸 DMSO수용액과 Copper미극 특허 4,557,943에서의 아존(n-치환된-알킬-아자사이클로알킬-2-온)이다.

일부 화학적 증강제 시스템에서는 독성과 피부자극과 같은 음성적 부작용을 가질수 있다. 미국 특허 4,855,298에서는 항-자극 효과를 제주하는데 충분한 양의 글리세린과 피부 자극 성질을 가지는 화학적 증강제를 포함하는 주성물에 의한 피부 자극을 감소시키는 조성물에 대해 상술하고 있다. 따라서, 항-자극제는 본 발명의 영역내에 약물/증강제 조성물에 유익하게 첨가될 수 있다.

여기에서 상술하는 접착제 라미네이트에 사용되는 일부 접착제에 특정 약물의 용해도는 불리하게도 상당히 낮다. 용해도 증강제, 용해제 또는 용해도 변경제가 약물 용해도를 기성시키고 따라서 접착제 라미네이트에 약물 농도를 개선시키기 위해 약물 조성물에 첨가될 수 있다. 접착제 라미네이트에 약물 농도 증가는 경피 또는 경피유량을 또한 증가시킨다. 이와 같은 용해제의 예에는 낮은 사슬 알코올, 디올, 트리올, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리 프로필렌 글리콜과 같은 저분자량 고분자와 같은 용매 그리고 접착층에 약물의 용해도를 증가시키기에 적합한 다른 물질을 포함할 수 있다.

제1도-제4도에 상술된 수체예에서, 활성 약물로써 니코틴이 있다. 그러나, 본 기술에 숙지된 자는 경피 또는 경점막으로 수송될 수 있는 활성겔에 포함된 다른 액체 약물이 니코틴으로 대체될 수 있다. 본 발명은 특히, 상승된 온도가 요구되는 조건하에 제조될 수 없는 휘발성 또는 열민감성 조성물의 다른 성분, 약물, 증강제의 조성물에 적합하다. 휘발성또는 열민감성은 약물, 증강제 또는 조성물의 다른 성분의 정의를 위해 관계되어 있는데 이들이 100℃이하, 특별히는 75℃더욱 특별하게는 50℃이하의 융점을 가지고, 분해되거나 또는 이이하의 온도에서 비활성화되는 경우 휘발성또는 열민감성이라 한다.

제1도를 참고하면, 본 발명에 의해 제공되는 TDD장치는 일반적으로 참고 번호 10이다. 장치(10)은 상처없는 피부 또는 점막 조직의 예정부위에 부착하기에 적합한 약물 포함 접착성 복합층형이다. 장치(10)의 개별층은 실제 약물투성 말단 받침층(14), 약물 부과 접착성 조성물(18)이는 피부 또는 점막에 부착하기에 적합한 것이고 그리고 약물 불투성 전단 방출 라이너(22)을 포함한다. 접착성 조성물(18)은 말단 접착층(19), 전단 접착층(20)과 이들 사이에 배치된 겔화된 약물층(21)으로 구성된다. 이들 층들은 후에 더 상세히 설명한다.

사용할 때에 말단 받침층(14)은 피부 또는 점막말단에 환경에 마주하는 첨재의 측면을 한정한다. 받침층(14)의 기능은 첨제를 보호하고 환경에 니코틴(또는 다른 약물 또는 휘발성 약물)의 손실을 막기위해 불투과층을 제공하는 것이다. 따라서, 선택된 물질은 니코틴 저항성이고 니코틴에 대해 최소 투과성이다. 유익하게는 받침 물질은 UV에 노출로 인한 니코틴의 분해를 보호하기 위해 불투과성이 된다. 또한 받침층(14)은 장치의 다른 층들에 결합하고 지지할 수 있으며 장치(10)를 사용함으로써 사람의 움직임에 적응할 수 있도록 유연하다. 적절한 물질에는 폴리에스테르 또는 알루민화된 폴리에스테르인데 예로써 3M 코오퍼레이션의 상표 Scotchpak^{R} 1009 또는 1109로 시판되는 폴리에스테르 의료용 필름이다. 알루민화된 폴리에스테르는 0.2㎍ · 100㎛/㎠ · h이하의 니코틴 침투성을 가진다. 저장 또는 사용동안에 저잘하게 적하된 니코틴을 보유하기 위해 니코틴에 불투과성인 제한된 물질이다. 그러나, 수정 유무 없이 사용 될 수 있는 다른 낮은 침투성 물질은 금속 호일, 금속화된 폴리포일, 복합포일 또는 폴리에스테르 네레프탈레이트, 폴리테트라플로로에틸렌(TEFLON^{R1})-형 물질, 이의 등가체, 폴리에테르 블록 아미드 공중합체(예로 REBAX 중합체), 폴리에틸렌 메틸 메타아크릴레이트 블록 공중합체 예로써 NUKRELL, PELLATHANETH,와 같은 폴리우레탄 또는 ESTANE^{TM}, 고분자, 염화 폴리비닐리덴(Saran^{R}),나일론, 실리콘 탄성체, 고무계 폴리이소부틸렌, 스티렌, 스티렌-부타디엔과 스티렌-이소프렌 공중합체, 폴리에틸렌과 폴리프로틸렌으로 구성된 집단에서 선택될 수 있다.

이들 물질이 니코틴 이용에는 적합하지 않다고 Baker 미국 특허 4,943,435에 언급하고 있으나, 여기에서 상술된 방식으로 제조 하였을때 나열된 물질들은 본 발명에서 상술한 것과 같이 유용한 니코틴에 의한 분해에 충분한 저항성을 가지낟, 두께는 0.001내지 0.004 인치이나 적절하게는 0.002 내지 0.003인치가 된다.

접착제/약물 조성물(18)을 형성하는데 사용되는 접착제는 니코틴 적응성이고 그리고 유용한 니코틴 유동을 허용한다. 전다(10)과 말단(18) 접착층은 장치(10)로 부터 니코틴이 방출되는 속도를 결정하는데 중요한 역할을 한다. 전단 접착층(20)을 구성하는 물질은 제약학적 수용 가능한 물질로 구성된 압력-민감성 피부 접착제이다. 이는 생체 적응성, 용이한 사용성 그리고 용이한 제거를 포함하는 경피첨제에 사용되는 접착제에 일반 기준을 만족시켜야 한다. 전단(20)과 말단(19) 접착층에 접착제는 이에서 니코틴의 중간정도의 확산성을 가지는 물질이 적절하다.

균등화후에 물질은 접착제 조성(18)을 통하여 확산되고 이는 방출 역학의 조절에 유용하다. 따라서 접착제 조성(18)에 사용되는 물질을 신중하게 선택함으로써 전체 시스템을 통한 니코틴 분포를 조절할 수 있다. 다른 유용한 기준에는 저장능을 제공하기 위해 접착층에 적잘한 약물 용해도를 포함한다. 적절하게는

접착 조성물(18)은 0.001내지 0.20인치의 두께, 더욱 적절하게는 0.002 내지 0.010 인치 가장 적절하게는 0.002 내지 0.005인치 범위의 두께를 가진다. 본 발명의 실행시에 사용하는 적잘한 접착제에는 Monsanto Co에서 상표 RA2484, RA2333, RA2397, R363, R362하에 시판되는 아크릴성 접착제; PUROTAKR 80-1196(National Starch, 교차 결합된 또는 교차 결합안된 아크릴성 공중합체), SP18305TM(Avery International), MSX435TM(3M), 그리고 NEOCRYLTM,(Polyvinyl Chemicals, Ltd)와 같은 다른 아크릴성 접착제; Air Products 사의 플렉스크릴TM-1614, -1617, -1618와 -1625와 같은 비닐 아세테이트 접착제; 그리고 폴리이소부틸렌, 네오프렌, 폴리부타디엔과 폴리이소프렌을 포함하는 천연과 합성 고무를 포함한다. 다른 적절한 물질은 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 폴리실옥산, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄과 가소화된 중량 폴리에테르 블록 아미드 공중 합체(PEBAX 공중합체)를 포함한다. 받침층물질의 경우에서와 같이, 이들 물질의 일부는 니코틴에 의해 용해되고, 공격 받고 또는 분해되는 것으로써 Baker의 미국 특허 4,943,435에서 보고하고 있으나, 본 발명에 따라서 적절하게 제조하였을 때 니코틴을 포함하는 수송 장치를 만들기 위한 적절한 물질이다.

전단 접착제층(19)와 말단 접착층(20)으로 구성되는 접착제는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 상이한 경우, 접착제의 선택은 접착제 조성(18)내에 약물 분포를 조절하거나 제어하는데 사용될 수 있다. 예로써 약물이 전단층(20)으로 구성된 접착제 보다 말단층(19)으로 구성된 접착제에 더 가용성이고 침투성인 경우 전단층(20)으로 구성된 접착층은 장치(10)로 부터 피부 또는 점막의 표면으로 확산되는것이 한정하여 속도를 제한할 수 있다. 말단(19)과 전단(20)층의 두께는 저장기 용량의 소용량과 확산 조절을 위해 선택될 수 있다. 약물이 전단층(20)에 더 용해성이 있고 침투성이 있는 경우, 선택 기간 동안에 선택된 약물의 양이 말단층(19)로 부터 서서히 방출되고 전단층(20)으로 부터 선택된 약물의 양이 신속하게 방출시키는 것이 가능하다. 또다른 가능한 배열은 말단(19) 또는 전단층(20) 또는 두개다 복합층을 가질 수 있다. 예로써, 전단층(20)이 전단층 조성인 경우 약물은 말단층에 매우 용해성이고 침투성이고 이때 약물이 덜 용해성이고 덜 침투성인 경우 말단층(19)는 약물이 매우 용해성이고 투과성인 고분자로 구성되고 약물은 전단층(20)의 말단층의 속도 제한 성질에 의해 조절되는 말단층(19)으로 부터 방출과 전단층(20)으로 부터 신속하게 방출된다. 본 기술에 숙지된 자는 이들 원리에 기초하여 다른 유용한 배열을 가진 장치를 고안할 수 있을 것이다.

전단 방출 라이너(22)는 장치(10)가 사용될때까지 TDD장치(10)의 피부에 마주하는 또는 전단측부를 덮고 있다. 따라서, 전단 방출 라이너(22)는 받침층(14)의 것과 유사한 동일 성질을 가질수 있는데 동일 물질이 적절하다. 장치의 사용전에 전단 방출 라이너(22)는 피부 또는 점막 표면에 물질이 적절하다. 장치의 사용전에 전단 방출 라이너(22)는 피부 또는 점막 표면에 접촉과 고정을 위해 니코틴-포함하는 접착 조성물 층(18)에 노출시키기 위해 제거된다.

다음의 설명에서 알수 있는 것과 같이, 약물 함유 접착층(18)은 이들중 적어도 하나의 표면에 겔형으로 니코틴 침착에 이어 2개 접착층을 가져서 형성된 복합물이다. 각 층을 형성하는 접착층은 동일하거나 상이 할 수 있으나 서로 적응성이 있어야 하고 니코틴을 흡수 할 수 있어야 하며 적절한 유속에서 피부 또는 점막으로 확산하는 것을 호용해여 한다.

[활성 겔]

니코틴은 물과 동일한 점성을 가지는 맑은 액체이다. 그러나, 압출 코팅은 점성액체 피부 속도에 영향을 주는 점성과 정확한 침착을 요구하고 적절하게는 점성도는 1,000내지 200,000 센티포이즈이고 더욱 적절하게는 1,000 내지 50,000 센티포이즈 가장 적절하게는 2,000 내지 20,000 센티포이즈이다. 압출 슬롯 다이를 통하는 것과 같이 조절 가능한 방식으로 접착층에 니코틴을 효과적으로 압출시키기 위해서 약물은 수용 가능한 점성으로 농후해야 한다.

제약학적 등급형에서 이용할 수 있는 수용성 고분자인 하이드록시프로필셀로오즈(HPC)는 이의 점성을 증가시키기 위해 니코틴에 첨가될 수 있는 적절한 겔형성제이다. HPC는 중금속 수준에 대해 국가 처방서의 요구에 부응한다. HPC는 1-5%(w/w) 더욱 적절하게는 2-4%(w/w), 더욱 적절하게는 2.5-3.5%(w/w)범위에서는 니코틴에 첨가한다. HPC의 특별히 적합한 소스는 Aqualon(Wilmington, Delaware)이고 이는 상표 KLUCEL^{R}로 HPC가 시판된다. 다른 겔화제가 유익하게 사용될 수 있는데 아크릴 고분자 농후제[AMSCO 6038A^{TM}(Unocal)],메틸 셀롤로오즈, 하이드록시메틸 셀롤로오즈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 저분자량 고분자, 페트롤륨젤리와 유사물등이다.

문제가 될 수 있는 니코틴의 또다른 특징은 빛과 공기 존재하에 산화된다는 것이다. 저장 동안에 산화를 피하기 위해 니코틴은 어두은 용기내에 적절하게는 어두운 캐비넷에 저장해 둔다. 질소와 같은 비활성시체를 저장 용기에 흐르게 하는 것 또한 산화를 감소시킬 수 있다. 니코틴 첨제를 만드는 동안에 산화는 활성겔에 산화제를 첨가함으로써 조절될 수 있다. 적절한 항산화제는 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT)이다. BHT는 0.01-1.0%(w/w), 더욱 적절하게는 0.03-0.3%(w/w), 가장 적절하게는 0.05-0.2%(w/w) 범위에서 니코틴과 혼합된다. 다른 적절한 항산화제는 부틸화된 하이드록시아니졸(BHA), 메타비셀페이트 나트륨, 말레인산, EDTA, 시스테인 하이드로 클로라이드와 α-토코페롤을 포함한다.

활성겔은 교반하면서 겔이 덩어리 형성하는 것을 피하도록 주의하면서 니코틴에 HPC를 첨가하여 만들 수 있다. BHT는 첨가하고 교반하면서 혼합한다. 니코틴, HPC와 BHT의 혼합물은 용기내에 밀봉하고 겔 형성제가 완전히 용해되고 혼합물이 균일해지도록 충분히 연장된 시간 동안 혼합한다.

[실시예]

[실시예 1]

활성겔은 자유염기형 니코틴 96.9%(w/w), HPC(KLUCEL GF^{TM}, 분자량이 약 370,000인 HPC의 저분자량형) 3.0%(w/w) 그리고 BHT 0.1%(w/w)를 실온에서 복합하여 준비한다. 이들 성분들은 롤러밀에서 26.5시간 동안 혼합되고 그 다음 활성겔은 질소하에 실온에서 저장된다.

[주요 중간 접착층 라미네이트]

제2도에서는 제1도에 나타낸 TDD 장치(10)를 만드는 공정에 사용된 주요 중간 접착층 라미네이트(26)를 나타낸다. 주요 중간 라미네이트(26)은 불투성 받침층(14), 접착층(19)와 작동중에 방출 라이너(30)로 구성된다. 받침층(14)은 제1도에서 나타낸 것과 같은 TDD 장치의 외부 또는 말단부 커버를 형성하기 위한 동일한 받침층(14)으로 이미 설명한 것과 같다. 접착층(19)은 제1도의 최종 장치(10)의 약물 적하된 접착제 복합물(18)과 관계하여 상술되었고 이는 최종 장치(10)에서 단부 접착층(19)로 구성된다. 주요 중간 접착층 라미네이트(26)에 접착층(19)의 두께는 이들이 TDD로 만들어진 경우 장치(10)의 적하된 접착제(18) 복합물(제1도)의 두께의 일부만이 되는데 그 이유는 주요 중간 접착층 라미네이트(26)의 접착층(26)과 제2주요 중간 접착층 라미네이트(34)(도3에 상술되 것과 같이)의 접착층은 장치(10)의 약물-포함 접착제 복함물(18)을 형성하기 위해 겔화된 약물과 함께 라미네이트된다.(제1도) 제조의 적절한 방식에서 진행중 방출 라이너(30)는 주요 중간층(26)의 제조동안에 접착층(19)에 라미네이트되나 장치(10)의 제조를 위한 공정의 일부로써 다시 제거될 수 있다. 그러나, 특정 상황하에서 접착층(19)이 적절하게 보호될 때 진행중 방출 라이너(30)는 TDD제조 공정으로 부터 제거될 수 있다. 진행중 방출 라이너(30)는 도1의 주요 방출 라이너(22)에서 상술된 물질들중 하나로 구성될 수 있다. 그러나 설명한 것과 같이, 진행중 방출 라이너(30)는 니코틴과 접촉하지 않기 때문에, 니코틴에 의해 분해 또는 침투에 저항성이 있는 물질로 만들어질 필요는 없다.

주요 중간 접착제 라미네이트(26)는 확립된 공정들중 임의 수를 사용하여 코팅기계에서 만들어질 수 있다. 이와 같은 공정 중에 하나가 슬롯 다이 압출(Slot die extrusion)인데 주조액의 얇은 박막은 받침물질로 압출된다. 이공정의 적절한 구체예에서 적절한 용매에 접착물질의 액상형, 주조용액은 노출된 접착층을 가지는 피복된 웹을 형성하는 방출 라이너(30)위에 제어된 속도에서 압축 슬롯 다이로 펌프된다. 그 다음 접착제-피복된 방출 라이너의 피복된 웹 또는 연속 롤은 건조 오분을 통과하는데 초과용매는 접착제 피복 또는 층(19)으로 부터 제거된다. 받침층(14)는 방출 라이너(30)에 건조된 주조 접착제(19)의 노출된 표면에 라미네이트되고 따라서 주요 라미네이트(26)의 형성을 완료하는데 이는 롤형으로 감긴다. 적절한 피복 변수들은 선택된 접착제와는 무관하게 결정할 수 있다. 범위의 완전한 적응성, 주조 용액 흐름 그리고 건조 변수들은 이공정이 상이한 접착제형에서 사용될 수 있게 한다. 공정의 이시점에서는 접착제에는 약물을 포함하지 않는다. 방출 라이너(30)위에 주조 용액을 압출하는 또다른 방법은 받침층(14)위에 주조 용액을 압출하는 것이다.

[실시예 2]

주조 중간층 접착제 라미네이트(26)는 아크릴성 접착제 코팅(19)으로 만들어진다. 아크릴성 접착제(National Starch 80-1196)은 45% 접착제, 8.25% 에틸아세테이트, 25.30% 이소프로필 아코올, 2.75% 톨루엔과 18.70% 헵탄으로 구성된 주조 용액을 형성하기 위해 용매에 용해시틴다. 주조용액은 2개 지역 주조/건조/라미네이트 기계에서 실리콘 폴리에스테르 경 방출 라이너(30(Release Technologies 3EST-A-S242M)위에 슬롯 다이 압출에 의해 압출된다. 기계의 건조 오분내에 가열지역은 80℃와 100℃이고 라인 속도는 분당 6피트로 되어 있다. 건조된 라미네이트 예로써 접착제(19)와 방출 라이너(30)은 알루미나된 살빛Scotchpak® 1109(3M)받침 필름(14)로 피복하고 나중에 사용하기 위해 다시 감는다.

[2차 중간 접착제 라미네이트]

제3도에서, 2차 중간 접착제 라미네이트(34)는 진행중 방출라이너(30)와 전단 방출 라이너(22) 사이에 라미네이트된 접착층(20)으로 구성된 것을 볼 수 있다. 이들 보든 성분들은 상기 기술한 바와 같다. 2차 중간층 접착 라미네이트(34)는 주요 1차 중간 접착제 라미네이트(26)와 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 슬롯 다이 압출에 의해 방출 라이너(22)위에 접착제(20)주조액이 피복되고 건조된다. 그다음 1차 중간층으로써 받침층 필름을 라미네이트하는 대신에 공정중 방출 라이너(30)를 접착제 방출 라이너 구조로 라미네이트할 수 있다.

[활성 라미네이트 제조]

활성 라미네이트 TDD(10)는 전술한 것과 같이 활성 겔 2개 중간 라미네이트(26,34)에서 만들어 진다. 진행중 방출 라이너(30)가 있는 경우 1차(26)와 2차(34)중간 라미네이트에서 각각 벗겨낸다. 겔화된 약물은 1차(26) 또는 2차(34) 중간 라미네이트는 접착제 복합물(18)내에 접착층(19)(20)과 겔화된 약물층(21)을 결합시키기 위해 함께 프레스된다. 또는 겔화된 약물은 이들이 접착제 복합물(18)을 형성하기 위해 라미네이트될 때 접착층(19)와 (20) 사이에 라미네이션 닙(nip)으로 입출된다. 이 공정의 결과로써 활성 라미네이트(10)가 된다.

활성 라미네이트(10)가 만들어진 후에 첨제는 수요 크기와 모양으로 절단된다. 이목적을 위한 적절한 수단의 예로는 표준 Webtron 650다이 컷팅기와 같은 회전 다이 절단기가 된다. 활성 라미네이트(10)는 약량 요구량에 따라 다양한 크기의 첨제로써 절단될 수 있다. 라미네이트(10)가 다이 절단기내로 통과하고 접착제 복합물(18)을 덮고 있는 방출 라이너(22)를 벗겨낸다. 방출 라이너(22)의 위치에 방출 라이너 물질의 좁은 스트립은 접착제 표면위에서 다시 라미니에트된다. 제4도에서 볼수 있는 것과 같이, 사용할 때에 방출 라이너를 요이하게 벗겨내기 위해 작은탭(36)을 형성할 수 있도록 좁은 스크립을 겸쳐지게 한다. 절단부 패턴은 탭(36)이 첨제의 중앙에 있도록 좁은 방출 라이너 스트립의 겹쳐짐이 중아에 오게 한다. 이와 같은 타입의 방출 라이너는 이들이 장치내에 TDD장치의 접착층을 보호하고 장치내에 약물을 보유하는 기능을 모두 실행하기 때문에 초기 제작에 사용된 방출 라이너와 동일하게 생각할 수 있다. 따라서, 하나의 방출 하이너를 제거하고 또다른 것으로 이를 대체하는 것은 본 발명의 영역에 속한다. 따라서, 방출 라이너 그리고/또는 벗길수 있는 필름은 라이너 그리고/ 또는 필름을 보호하는 모든 구체예를 포함하는 경향이 있다. 생성된 첨제는 주머니 모양으로 열복합 될수 있다.

[실시예 3]

활성 라미네이트(10)는 코팅/라미네이트 기계를 이요하며 이미 설명한 것과 같이 2개 중간층(26)(34)로부터 만들어 질 수 있다. 2차 중간 접착제 라미네이트(34)는 기계를 통하여 공급되어 진행중 방출라이너(30)은 벗겨내고 접착층(20)과 방출 라이너(22)웹의 단부 표면을 노출시킨다. 활성 니코틴겔 슬롯 다이를 통하여 압출에 의해 접착층(20)에 제공할 수 있다. 겔화된 약물은 슬롯 다이로 펌프되고 Zenith기어 펌프

(0.66㎖/회전능)로 접착제 표면위에 압출된다. 1차 중간 접착제 라미네이트(26)으로 부터 방출 라이너(30)은 접착제층(19)으로 부터 벗겨내고 1차 중간 접착제 라미네이트(26)의 나머지 접착제/받침층 필름(19,14)은 접착제 복합물(18)을 형성하기 위해 2차 중간 접착제 라미네이트(34)의 활성 겔-피복된 접착제층(20)위에 라미네이트된다. 라미네이트 샌드위치의 생성된 접착제 중량은 16.2㎎/㎠이다. 활성 라미네이트 의 약물 함량은 ㎠당 1.98㎎ 니코틴에서 검사한다. 이와 같은 활성 라미네이트(10)는 포일 백에 저장하고 약물 손실을 최소화하기 위해 빛으로부터 보호한다.

활성 라미네이트(10)는 활성 라미네이트가 만들어진 후 가능한 한 빨리 첨제로 전환시키고 주머니로 봉한다. 방출 라이너(22)는 활성 라미네이트(10)로 부터 제거하고 방출 라이너(22)의 용이한 제거를 위해 탭(36)이 형성되도록 방출 라이너 물질의 조베 겹쳐지는 스트립으로 재체한다. 활성 10㎠첨제들은 표준 다이 기구가 있는 회전대 절단기를 이용하여 활성 라미네이트로 부터 잘라낸다. 첨제는 절단후 검사하고 폴리에틸렌 라인된 알루미늄 호일 주머니내에 열봉합시킨다. 완성된 첨제는 검사하고 여기에는 1.96㎎/㎠의 니코틴이 포람되어 있음을 알수 있다.

[실시예 4]

니코틴 첨제는 접착 표면(19)(20)이 함께 라미네이터되는 동안에 니코틴 겔을 직접 라미네이견 닙으로 압출시팀으로써 준비할 수 있다. 실시예 1에 상술된 것과 같이 니코틴겔을 준비하고 180㎎/min에서 주사가 펌프를 사용하여 라미네이션 닙으로 압출시킨다. 약물 적하량은 라미네이션 라인 속도가 1.6내지 4.0fit/min로 변화시킨으로써 다양하게 될 수 있다. 니코틴 적하된 접착제 라미네이트는 포일라인된 백에 저장할 수 있다. 첨제(10㎠)는 회전대 절단기를 사용하여 절단할 수 있고 전술한 것과 같이 보호성 폴리에틸렌 라인된 포일 주머니에 밀봉할 수도 있다. 니코틴 주머니는 니코틴 함량에 대해 검사하고 그 결과는 표 1에 나타낸다.

[표 1]

라 미 네 이 트 번 호	니 코 틴 농 도
101	63.64
102	73.77
103	94.15
104	109.06
105	130.90

농도는 접착제 라미네이트 g당 니코틴 ㎎ 으로 표현된다.

[실시예 5]

시험관내 피부 유동 연구는 수정된 Franz 확산 세포를 사용하여 실행하엿다. 열분 리한 사람 상피막은 Klingman and Christopher, 88 Arch, Dermatol. 702(1963)방법에 의해 사람 시신 전체 피부로 부터 준비한다. 총 두께 피부는 60초간 60℃에 노출시키고 그 다음 각층과 상피(상피막)의 일부는 피부로 부터 부드럽게 벗겨낸다. 상피막과 니코틴 첨제는 1㎠ 조각으로 절단한다. 전단 방출 라이너 제거후에 노출된 니코틴-포함하는 접착 매트릭스는 상피막의 각층 표면위에 라미네이트된다. 피부/접착제 매트릭스 샌드위치는 수용 격실과 마주하는 상피측과 함께 확산 세포위에 두고 이 위치에 고정시킨다. 수용자 격실은 pH4.0의 시트레이트/포스페이트 완충액으로 채운다. 그다음 피부 표면온도를 32±1℃에서 유지시키기 위해 계산된 순환 수조에 세포를 위치시킨다.

예정된 시간 간격에서 수용자 격실의 전체 내용물은 니코틴 정량을 위해 수집하고 수용작 urtlf은 피부/완충액 사이면에서 기포를 제거하기 위해 신중하게 새로운 시트레이트/포스페이트 완충액으로 다시 채운다. 임의 시간 t(Qt, ㎍/㎠)에서 단위 면적당 침투된 약물의 누적량은 다음의 식에 따라 결정될 수 있는데;

$$Qt = \sum_{n=0}^{t} \frac{Cn \times V}{A}$$

이때 Cn은 상응하는 시간의 수용자 시료에서 약물 농도(㎍/㎖)이고, V는 수용자 실(=6.3㎠)에 액체 용적이고. A는 세포의 확산 면적 (0.6.4㎠)이다. Qt V. t플롯에 직선의 기울기는 일정 상태 유동 (Jss, ㎕/㎠/h)이다.

표 2에서 실시예 4에서 준비된 활성 라미네이트로 부터 시험관 피부 유동을 나타낸다. 제5도에서 볼 수 있는 것과 같이 니코틴 피부 유동은 약물 적하량과 나란하게 증가한다. 직선 방정식은 y=-31.505 + 0.71447x이고 상관계수는 R^2=0.987이다.

[표 2]

라미네이트 번호	니코틴 농도(㎎/g)	시험관내 유동(㎍/㎠/h)	피 부 번 호
101	63.64	16.45 ± 3.99	2
102	73.77	20.20 ± 3.57	2
103	94.15	33.84 ± 5.25	2
104	109.06	44.61 ± 8.05	5
105	130.90	64.26 ± 12.74	5

[실시예 6]

실시예 2에 상술된 기술과 투명한 받침 필름(Scotchpark 1012, 3M)를 이용하여 휘발성 증강제 조성물을 포함하는 활성 알부테롤 라미네이트가 준비된다. 증강제는 에탄올/물/글리세롤 모노올레이트/메틸라우레이트/라우릴 알코올이 79/15/5/5/5 용적비로된 혼합물로 구성된다. 알부테롤 없는 염기는 최종 농도100㎎/㎖에서 증강제에 용해된다. pH는 아세트산으로 pH5.5로 조정하고 혼합물은 2% HPC(Klucel GF)로 겔화된다. 활성겔은 활성 라미네이트를 형성하기 위해 접착층 사이에서 압출된다. 활성 라미네이트 5㎠ 첨제로 즉시 절단하고 폴리에틸렌 라인된 포일 주머니에 봉한다. 알부테롤 함량은 4.14±0.29㎎/첨제에서 검사한다. 실시예5에 상술한 것과 같이 시험관 피부유동은 0.2㎍/㎠/h으로 결정된다.

상기 실시예와 설명은 경피수송에 적합한 활성 니코틴 라미네이트조성물을 설명하나 동일 기술이 피부 또는 점막을 통하여 다른 활성 침투물 또는 약물의 수송에 이용될 수도 있다. 따라서 이들 실시예는 본 발명의 작동에 사용될 수 있는 완전하고 적절한 구체예의 설명일 뿐이다. 본 발명은 사람 또는 다름 동물의 각질층 또는 점막으로 수송을 위해 제조될 수 있는 다양한 휘발성 그리고/또는 열민감성 약물의 적절한 제조물에 대한 것이다. 따라서 여기에서 제시한 가이드라인내에서 적절한 조성물을 수득하기 위한 상당량의 실험이 본 기술에 숙지된 자에 의해 실행 될 수 있을 것이다. 따라서 본 발명은 다음의 청구 범위와 이의 기능적 등가체에 한정한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

경피 또는 경점막 약물 수송 장치를 만드는 방법에 있어서, 복합층의 단부면에 라미네이트된 약물이 불투과성인 단부 받침물질을 가지는 약물 포함접착 복합층과 피부 또는 점막으로 복합층의 전단면에 라미네이트된 약물의 투여를 위해 제거하기에 적합하고 약물이 불투과하는 저난 벗겨질 수 있는 필름을 가지는 장치를 만드는 단계에 있어서, a) 단부 받침 물질의 한 표면에 적층화되어 있고 노출되는 반대 표면도 가지는 제 1약물 침투 가능한 접착층으로 구성된 제 1 접착층 라미네이트를 제공하고; b) 전단부 벗겨낼수 있는 방출 라이너의 한 표면에 적층화되어 있고 노출된 반대면도 가지는 제2 접착층으로 구성된 제 2 접착성 라미네이트를 제공하고; c) 제 1 또는 제 2 접착성 라미네이트의 적어도 하느의 노출된 표면에 겔형의 약물을 밀어내고; 그리고 d) 제 1 과 제 2 접착성 라미네이트의 노출된 표면을 함께 라미네이트시켜 접착층과 겔화된 약물은 함면을 덮는 단부 받침 물질을 가지고 나머지 반대 표면을 덮는 전단부 벗겨낼 수 있는 방출 라이너를 약물 함유 접착성 복합층을 형성하기 위해 복합되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 라미네이트의 노출된 표면과 겔화된 약물의 압출은 연속공정인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제3항에 있어서, 압출과 라미네션 단계는 실제 동시에 일어나는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 약물은 100℃이하에 융점을 가지는 분해되고 또는 비활성화되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 온도는 75℃이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 약물은 니코틴 또는 이의 산첨가염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 약물을 니코틴 염기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 약물은 하이드록시프로셀롤로오즈, 하이드록시메틸 셀롤로오즈, 메틸 셀롤로오즈와 아크릴 형 농후제로 구성된 것에서 선택된 것이 소량을 첨가함으로써 겔화되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 제1가 제2접착층으로 구성되는 이는 아크릴, 비닐 아세테이트, 천연과 합성 고무, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 폴리실옥산, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄과 가소화된 중량 폴리에테르 블록 아미드 공중 합체와 이의 혼합물에서 선택되는 것이 소량을 첨가함으로써 겔화되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 접착제는 서로 상이한 제1과 제2접착층으로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 약물은 제2 접착층으로 구성된 접착제보다 제1 접착층으로 구성된 접착제에 더 큰 침투성을 가지고 장치 밖으로 부터 피부 또는 점막으로 약물이 확산될 수 있도록 제2 접착층을 속도 제한층으로 만드는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 약물은 제1 접착층으로 구성된 접착제보다 제2 접착층으로 구성된 접착제에 더 큰 침투성을 가지고 이는 제2 접착층으로 부터 약물은 신속하게 방출되고 제1접착응으로 부터 약물은 서서히 방출되게 하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 제 1접착층과 제2접착층으로 구성된 집단들의 기소들중 적어도 하나는 전단 접착층과 말단 접착층을 가지는 복합 접착층으로 구성되고 이때 접착층은 약물에 대해 투과성이 상이한 전단층과 말단층으로 구성되고 따라서 장치에 의한 약물 수송에 영향을 주는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 접착층은 동일한 제1과 제2접착층으로 구성된 것을 특징으로 하는 방법,

청구항 15

제14항에 있어서, 접착제는 교차 결합된 그리고 교차 결합 안된 아크릴성 공고분자로 구성된 집단에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법,

청구항 16

제9항에 있어서, 겔화된 약물에는 항산화제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제3항에 있어서, 겔화된 약물에는 침투증강제, 항-자극제 그리고 용해제로 구성된 집단을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법,

청구항 18

제 17항에 있어서, 겔화된 약물은 피부 또는 점막을 통하여 약물의 수송을 실행하는 침투 증강제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 침투 증강제는 유기 용매와 세포-외피 혼란 화합물과 이의 혼합물에서 선택된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 유기 용매는 물; 디올; C_1-C_3 알코올; DMSO;디메틸포름아미드; N,

N-디메틸아세티아미드; 2-피롤리돈;N-(2-하이드록시에틸)피롤리든, N-메틸피롤리든, 1-도데실라자사이클로헵탄-2-온과 1-알릴아자사이클로알킬-2-온 에서 선택되고 세포-외피 혼란 화합물은 이소프로필 미리스테이트, 메틸 라우레이트, 올레인산, 올레일 알코올, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 디올레이트, 글리세롤 트리올레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트와 솔비탄 에스테르에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 약물은 용매에 용해시키고, 소량의 겔형성제를 첨가하여 겔로 만드는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

경피 또는 경점막을 통한 약물 수송장치에 있어서, 복합층의 말단에 적층화된 약물에는 불토과성인 말단 받침층을 가지고, 복합층의 전단면에 적층화된 피부 또는 점막으로 약물을 투여하기 위해 제거하도록 된

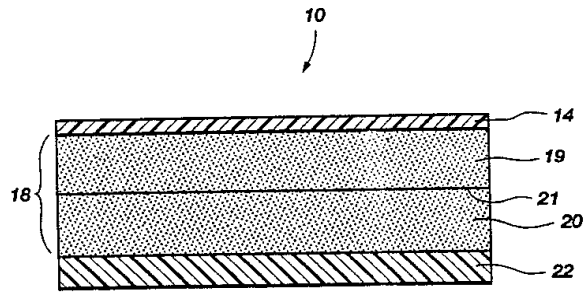
약물은 불투과성인 전단 벗겨내는 층을 포함하고, 제1내지 21항의 방법에 따라 형성된 접착성 복합충에 약물이 포함된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

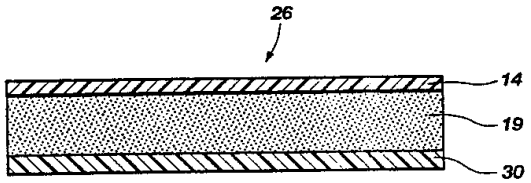
개인의 점막 또는 피부를 통하여 약물을 수송하는 방법에 있어서, a) 복합층의 말단에 적층화된 약물에는 불투과성인 말단 받침층을 가지고, 복합층의 전단면에 적층화된 피부 또는 점막으로 약물을 투여하기 위해 제거하도록 된 약물은 불투과성인 전단 벗겨내는 층을 포함하고, 제1내지 21항의 방법에 따라 형성된 접착성 복합층에 약물이 포함된 경피 또는 경점막을 통한 약물 수송장치를 제공하고; 그리고 b) 장치에서 전단 벗겨내는 층을 떼어내고 접착성 복합층과 피부 또는 점막층과 접촉시키는 것으로 구성된 것을 특징으로 하는 방법.

도면

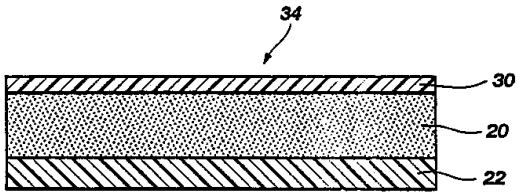
도면1



도면2



도면3



도면4

