

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.⁵
A61M 37/00
A61K 9/70(45) 공고일자 1993년03월27일
(11) 공고번호 특허1993-0002272

(21) 출원번호	특 1985-0009650	(65) 공개번호	특 1986-0004638
(22) 출원일자	1985년 12월 20일	(43) 공개일자	1986년 07월 11일
(30) 우선권주장	3447072 1984년 12월 22일 독일(DE)		
(71) 출원인	슈바르츠 지엠비에취 케이.-이. 대부슈 클라우스 령거 독일 몬헤임 디-4019 미텔스트라세 11-13		
(72) 발명자	군터 코드스 독일 레이츨링겐 디-5653 칼-후선스 스트라세 15 미카엘 울프 독일 몬헤임 디-4019 모짜르트 스트라세 28		
(74) 대리인	박천배		

심사관 : 정진수 (책자공보 제3189호)(54) 침투성 피부약제 패치(patch) 및 그 제조방법**요약**

내용 없음.

대표도**도 1****명세서**

[발명의 명칭]

침투성 피부약제 패치(patch) 및 그 제조방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 본 발명의 실시예 1 및 2에 의한 약제 방출량의 대비 그래프

제2도는 본 발명의 실시예 6에 의한 각 조성물의 약제 방출량의 대비 그래프

제3도는 본 발명의 실시예 10에 의한 시간경과에 따르는 부프라놀올(bupranolol) 혈장농도를 나타낸 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약제(drug), 특히 베타블로커(beta blockers), 스테로이드 호르몬(steroid hormones), 칼슘 길항질(calcium antagonists) 및 심장용 약제를 포함하는 각종 약제의 피부처리를 비교적 장기간에 걸쳐 조절하여 패치필름(patch film)의 형성 및 전개시에 약제방출 특성의 개량 및 잇점을 제공하는 러버(rubber)를 기재로 한 래치 혼합조성물에 관한 것이다. 수용성 약제를 불용성 기질(matrix)에 분산시킨 혼합조성물은 그 약제의 방출이 지연된다는 것은 공지된 사실이다. 단위 시간당 약제의 방출 누적량은 균일상이나 불균일상에서 그 경과 시간의 제곱근에 비례하는 것이 일반적이다.

따라서, 그 약제 방출커브(curve)는 다른 커브중에서 그 정위(定位.presentation)의 형상에 좌우된다. 이와같이, 커브가 구형계(sphericae systems)에서 필름형상 또는 평면계 쪽으로 이동할 때 그 방출커브, 즉 단위 시간당 방출약제의 커브는 급경사가 더 적어진다. 따라서, 더 장시간에 걸쳐 거의 일정량으로 그 약제를 방출한다. 이른바 침투성 피부약제 도출 패치(transdermal drug-delivery patches)에는 그 약제가 얇은 소수성 접착 필름내에 분산되어 있고 따라서 배열이 간단하며, 다량으로 제조할 수 있으며 처리 약제의 피부침투 방법에 원칙적으로 적합한 약학적 혼합조성물을 나타낸다. 그러나, 실제로 종래에 공지된 바와같이 이와같은 타입의 피부 침투성 약제 패치는 비교적 장기간에 걸쳐 침투성 피부약제 도출(delivery)을 조절하는데 적합하지 않는다. 그 패치를 기재로 한 그 약제나 환자의 피부내의 약제에 대한 열활성은 필요한 양의 약제방출을 얻기 위하여 종래에 공지되었거나 제안된 보조 조절물질을 사용하여도 적합하지 않으며, 특히 허용할 수 있는 패치크기로 필요한 시간동안 약제방출 작용을 얻기 위해서도 적합하지 않다. 다양한 약제가 패치의 필름형성 성분을 흡수할 수 있는 패치에 결합될 경우 그 약제는 그 접착 기질내에서 무정형으로 미세하게 분산되어야 한다.

따라서, 그 접착기질의 포화 상태는 가급적 가능한 한 그 약제의 양을 급속하게 재 용해 시킴으로서 유

지시될 수 있고, 그 패치가 그 약제를 방출하는 속도의 감소를 취소로 할 수 있다. 패치필름을 형성하기 위한 일반적으로 사용되는 브러시코팅 방법(brush-coating method)과 관련하여 볼때 이 방법은 필름형성 성분과 약제를 유기용매에 용해시켜 이 용액을 브러시로 칠할 수 있는 정도로 농축시킨 다음 이 약제 함유 접착용액을 큰 평면대(large areastrips)에 브러싱(brushing)하고 건조하도록 하는 하나의 방법이다. 그러나, 휘발성 있는 용액 또는 결정성 약제를 러버패치 필름으로서 일반적으로 사용되는 그 접착제 혼합 조성물을 사용할 때 이 방법은 약제의 방출을 조절할 수 없게 되고, 재생할 수 없게 되며 접착성이 감소되는 재결정과 증발로 인하여 안정성에 대한 문제가 야기된다. 더 나아가서, 그 피치 혼합 조성물을 그 접착성에 있어서나 특정약제 또는 관련약제에 대한 침투성에 있어서 모두 최적화(最適化)가 되어야 하기 때문에 이와같은 종류의 침투성 피부약제 혼합 조성물의 개발은 실제로 있어 어렵다. 따라서, 본 발명의 목적은 침투성 피부약제 패치의 약제 방출 특성과 이들 패치의 제조 및 개발에 대하여, 특히 부프라놀올(bupranolol), 프로프라놀올(propranolol), 에스트 라디올, 니트로 글리세린 및 이소소르비드 디 니트레이트 약제등 베타블로커, 스테로이드 호르몬, 칼슘 길항질 및 심장용 약제 있어서 종래에 공지된 그 침투성 피부약제 패치의 앞서 말한 결점을 극복 하며, 대량의 약제를 사용하여 재생할 수 있는 약제 방출 특성을 확실히 보장받을 수 있고 전 처리시간에 걸쳐 방출을 가급적 조절하는 허용할 수 있는 침투성 피부약제 패치를 제조하는데 있다.

특히, 위에서 설명한 약제에 있어서 방출을 피부상에서 조절하는 본 발명에 의한 침투성 피부약제 패치는, 종래에 알려진 침투성 피부약제 패치에서와 같이 폴리이소부틸렌, 스티렌-부타디엔 폴리메리세이트, 스티렌이소프렌 폴리메리-세이트, 스티렌에틸렌/부틸렌 폴리메리 세이드, 또는 cis-1,4 폴리 이소프렌 등의 천연 또는 합성고무를 기재로한 접착성 수지 및 고무와, 그 약제 또는 각종약제가 용해될 수 있는 또 일부용해되고 일부 용해되지 않은 상태에 있는 클로포늄(colophonium) 및 그 유도체 β -피넨의 폴리테르펜수지, 탄화수소 수지등의 수지 성분과의 혼합물로 구성된 물에 불용성인 접착성 필름을 접착하는 불침투성커버층과, 그 접착성 필름을 커버 하나 벗길수 있는 보호층으로 구성되어 있다.

본 발명에 의한 침투성 피부약제 패치는 그 약제 또는 각종 약제만이 아니라 물에 팽윤(swelling)할 수 있는 하나 또는 그 이상의 폴리머를 러버와 접착성 수지의 혼합물 3~30wt%의 량에 포함시킴을 특징으로 하며, 여기서 물에 팽윤성이 있는 폴리머는 러버와 접착성 수지의 혼합물에 불용성이다. 기대 이상으로 물에 팽윤성이 있고 러버와 접착성 수지의 혼합물에 불용성인 폴리머의 봉입(inclusion, 封入)로 단위시간당 약제 방출량을 증가시키며 특히 방출된 약제의 총량은 100% 또는 그 이상까지 증가한다. 이와 대비하여, 참고 문헌(Y. W. chien in J. H. Robinson, "sustained and contrlled Release Drug Delivery systems" 제4권, pp 255-256; MarcelDekker 간행, 1978)에서, 실리콘기재 또는 천연고무상의 폴리머 기질 계에서 실리콘 디 옥시드 또는 산화아연등 침투성 피부약제 패치에 일반적으로 사용되는 충전재는 고체 및 가스의 확산계수를 저하시키는 것으로 알려졌다. 또, 제조공정에서 물에 팽윤성이 있는 폴리머를 첨가시킴으로서 본 발명에 의한 침투성 피부약제 패치의 제조에 사용하는 그 접착용액의 점도를 증가시키고, 그 접착제에 과잉량의 약제를 안정성있게 결합하며 또 그 접착필름의 접착성 및 점착성을 향상 시킨다.

본 발명에 의해 러버와 접착성 수지의 혼합물에 첨가시키는 물에 팽윤성 있는 폴리머의 예로는 갈락토만난 등의 제품, 셀룰로스 제품, 트라가칸트(tragecanth), 폴리글리코시드, 폴리비닐 피롤리돈, 미분쇄폴리아미드, 수용성 폴리아크릴 아미드, 카트복시비닐 폴리메리세이트, 한천형상 조류제품(agar-like algaeproducts), 메틸비닐에테르와 말레인산 부수물의 혼합 폴리메리 세이트, 구아러버(Guar Rubber), 히드록시페닐-구아러버 또는 구아본알당의 타입, 아라비아검, 맥스트린 및 맥스트란, 폴리 삭카라이드 β -1459등 미생물학적으로 생성된 폴리 삭카라이드 러버 또는 수용성이 큰 타입의 켈트룰(keltrol) 또는 피콜(ficol1)등의 합성 폴리 삭카라이드, 메틸글루코스 유도체, 히드록시 메틸프로필 셀룰로스, 펙틴등의 폴리칼락투론 산유도체 또는 아미노 펙틴아미드가 있다. 갈락토만난, 미정질 셀룰로스 및 트라가칸트는 특히 적합하며, 따라서 바람직하다. 갈락토만난과 트라가칸트는 스테로이드 호르몬 에스트라 디올에 있어서 가장적합하며 가장 바람직하다. 미정질 셀룰로스는 부프라놀올 및 니트로 글리세린에 있어서 가장적합하고 가장 바람직하다.

본 발명의 바람직한 실시예에 의해 러버와 접착성 수지로 구성된 기질(matrix)를 활성제와 물-팽윤성 폴리머를 포함한 기질층과, 활성제를 포함 또는 불포함한 접착층과, 위 두층사이에서 러버/접착성수지 혼합물과 그 혼합물에 포함된 활성제에서 충분히 침투할 수 있으나 그 물-팽윤성 폴리머에 불침투성이 충분하거나 또는 일부만 침투성이 있는 분리층으로 세분할 수 있다. 그 접착성 수지필름을 상기 기질층과 상기 접착층으로 분리되는 경우 이 분리층을 가진 실시예가 바람직하다.

다음 실시예 I 내지 10에서와 같이, 본 발명에 의해 러버와 접착성 수지의 혼합물을 기재로 한 접착성 필름에 사용한 물-팽윤성 폴리머는 호지성약제(lipophilic drugs)의 약제방출 특성에 대하여 증대한 결정적영향을 준다. 물-팽윤성 폴리머의 그룹중에서 본 발명의 특정제품중 하나를 선택하고 이들 생성물의 농도를 선택하여 그 패치의 서로 다른 기재로 변화시킴이 없이 본 발명의 특정범위 내에서 이들 제품의 서로 다른 결합물을 사용함으로써 특정약제에 대하여 치료학적으로 바람직한 방출곡선을 유리하게 얻을 수 있다.

특히, 니트로 글리세린과 이소 소르비드 디니트 레이트의 경우 용해 상태에서 그 약제를 함유한 간단한 접착 테이프를 사용할때 그 약제 방출이 급속하여 조절할 수 없는 위험성이 있고, 또 안정성, 사용량 및 처리에 있어서 여러가지 문제가 발생할 위험성이 있다는 것이 보고 되었다(독일 공개특허 DE-OS 3 200 369참조). 치료학적으로 필요한 양은 대형패치를 사용함으로써 얻을 수 있을 뿐이며 그 접착성 기재는 그 약제를 적당하게 결합할 수 있다. 따라서 장시간 치료에 대해서는 그 약제가 너무 신속하게 방출 한다. 제조 목적으로 필요로 하는 브러싱(brushing)할 수 있는 정도를 얻을 때까지 그 패치성분을 유기용매에 용해 또는분산 시키는 종래의 제조방법은 그 필름형성 성분의 수확량(sorption capacity) 보다 많은 약제량이 초기에 용해되므로 불안정한 과포화계를 생성하게 된다. 특히, 휘발성 물질을 사용할 경우, 건조시에 실질적인 성분 손실이 이미 발생하여 과잉액체가 저장시에 접착성필름에 결정화 된다.

본 발명에 의한 침투성 피부약제 패치에서는 증발 및 농축시에 그 약제의 결합력을 가진 불용성 생성물

을 사용함으로써 위와같은 문제를 극복할 수 있다.

본 발명의 패치는 또 그 접착성 기질내에서 그 약제를 미세 하게 분산시켜 그 필름형성 성분의 포화 용해도에 의해 허용되는 량보다 다량의 약제와 결합하도록 한다. 그 접착성 용액을 불침투성이며 또, 물-팽윤성 폴리머 또는 활성제에 흡수되는 상기 폴리머에 부분적으로만 침투성이 있는 웹(web)에 브러싱(brushing)함으로써 그 접착층의 접착력에 의해 또는 생체 약학적인 이유에 의해 필요로 할 경우 간단하게 이 러버 접착성 수지층에는 농도, 또는 각각의 활성제 및 물-팽윤성 폴리머의 고농도가 증가된다. 접착성수지에 침투성 있는 웹을 사용할 경우 접착층을 추가하여 사용할 필요는 없다.

본 발명에 의한 침투성 피부약제 패치의 접착층의 접착력을 충분하게 발생시키거나 불침투성 커버층을 사용하도록 하기 위해서는 물-팽윤성 폴리머의 농도에 따라 이와 같은 접착층을 추가로 필요하게 된다.

본 발명에 의한 침투성 피부약제 패치는 다음과 같이 제조 한다. 러버와 접착성 수지의 혼합물 성분을 용매에 용해시켜 얻어진 용액에 그 약제를 러버와 접착성 수지의 혼합물에 용해할 수 있는 물-팽윤성 폴리머또는 그 용액, 즉 그 접착성 필름에 용해할 수 없는 물-팽윤성 폴리머와 같이 러버와 접착성 수지 혼합물3-30wt%로 분산시켜, 그 용매의 일부를 필요로 할 경우 증발 제거하고, 브러싱(brushing)할 수 있는 경도를 얻은 다음 투과성 피부약제 패치의 분리 보호층 형성에 일반적으로 사용재료로된 접착성 보호 필름상에 그 분산제로 코팅시키며, 대부분의 용매를 증발제거하고 침투성 피부약제 패치의 일반적으로 사용되는 재질의 커버층을 붙인 다음 얻어진 패치필름을 요구되는 사용에 적합한 또는 필요로 하는 크기의 패치로 절단한다. 이 패치는 접착필름과 유기용매에 용해되지 않는 물-팽윤성 폴리머 및 약제와 같이 러버와 접착성 수지의 혼합물의 성분을 이와같이 하여 얻어진 약제 함유 폴리머 기질을 처리하기 전에 충분히 혼합시키는 방법으로 실시한다. 필요한 경우, 그 분산제 함유 패치제를 코팅하는 공정은 단위면적당 특정 코팅중량을 얻기 위하여 수개단계로 실시된다. 이와같은 경우 그 분산제의 대부분은 그 다음 코팅을 하기전에 세척하여 제거한다. 실시예 1 및 2에서 입증되는 바와같이 예로서 이 방법에 의해 그 패치내에서 약제의 농도를 변화시킴이 없이 약제 방출량을 증가 시킬수 있다.

[실시예 1]

층(layers)을 형성하는 분산영역에 미정질 셀룰로스를 가진 본 발명에 의한 니트로 글리세린 패치를 다음과 같이 하여 제조하였다. 니트로 글리세린과 미정질 셀룰로스가 없는 접착제는 다음과 같이 구성시켰다. 폴리 이소부틸렌(평균분자량 900,000~1,400,00:제품명 OPPANOL B 100)1,018g, 고휘 지방족 탄화수소수지(제품명 P ICCOTAC CBHT) 0,916g 수소첨가로진 수지(제품명 ABI-TOL) 0,916g, 에테르 히드로카르본기에서 중간체인의 트리글리세리드(제품명 MIGLYOL 812) 0,094g, n-헥산(용매)32g. 균일하게A1으로 증착된 알루미늄층을 가진 보호층에 이 생성물을 코팅하고 접착층의 양면에 코팅하며 용매를 증발시킨 다음 약 4.5mg/cm²의 접착층을 얻었다. 이와같이 하여 얻어진 접착층에는 니트로 글리세린과 미정질셀룰로스를 포함하는 분산(기질)층이 형성되었다. 이 층은 약 19.2mg/cm²의 평방단위당 중량을 가진다. 이층은 다음 성분을 구성하는 접착층으로 형성되었다. 폴리 이소부틸렌(평균분자량 900,000~1,400,000:제품명 OPPANOL B 100) 2,2671g, 고휘지방족 탄화수소 수지(제품명 PICCOTAC CBHT) 2,0409g, 수소첨가 로진 수지(제품명 ABI-TOL) 2,0409g, 에테르 탄화수소기에서 중간체인의 트리글리세리드(제품명MYGLYOL 812) 0,2071g, 니트로 글리세린-미정질 셀룰로스-분산 5%(w/w) 용액(제품명 5% 분산제품니트로 글리세린/AVCEL pH 10,5) 5,700g, n-헥산 38g, 분산층을 불침투성 커버층으로 커버한 다음 얻어진 패치 필름을 치료용으로 적합한 각각의 패치로 분리하였다.

[실시예 2(비교실시예)]

니트로 글리세린과 셀룰로스의 분말 조제를 니트로 글리세린과 락토스의 5% 분말조제로 대체시켜 실시예 1에서와 같이 제조 하였다.

약제방출

실시예 1과 2에 따라 제조한 크기 16cm²의 패치필름편(pieces)을 37℃에서 소듐클로리드 등장용액(isotonic solution)에 침지시킨 다음 각각 2,4,6,8 및 24시간후 방출된 니트로 글리세린량을 액체 크로마토그래피에 의해 측정하였다. 실험중에는 침전조건이 유지되도록 그 방출 매질량을 선택하였다. 그 결과를 제1도에 나타내었다.

[실시예 3]

물-팽윤성 폴리머로서 갈락토만난(제품명 MEYPROGAT 90)을 사용하는 약제 에스트라 디올을 접착분산층에 포함한 패치를 다음과 같이 제조하였다. 표 1(조성량 A,B,C,D)에 나타난 용매량과 성분을 가지며 에스트라 디올을 포함한 접착제를 보호층에 코팅하였다. 그 보호층의 일면은 알루미늄으로 증착하였고 두면은 그 용매를 증발제거한 다음 표 1에 특정된 단위면적당 중량으로 접착 필름을 얻도록 하는 방법으로 하여 접착성이 있도록 하였다. 에스트라 디올과 갈락토만난을 포함한 이 접착층을 커버하는 커버층을 붙인 다음 패치필름을 치료용으로 적합한 각각의 조각(piece)으로 분리하였다.

[표 1] 갈락토만난을 함유한 에스트라디올 패치(patch)의 조성

성분	함량(g/1000cm ²)			
	A	B	C	D
17 β -에스트라디올 미크론 (입자크기 < 9 μ m)	0.42	0.3	0.27	0.5
갈락토만난 (제품명 MEYPROGAT 90)	1.5	0.9	0.9	0.5
폴리 아소부틸렌 (제품명 OPPANOL B 100)	3.0	-	-	-
수화 클로로늄 (로전수지) (제품명 ABITOL)	3.0	-	1.5	-
고형 수소 첨가 탄화수소 수지 (제품명 PICCOTAC CBHT)	3.0	-	-	-
트리- <i>n</i> -부록 폴리 스티렌/폴리 이소프렌/ 폴리 스티렌 코폴리머	-	1.7	1.7	1.7
고형 방향족 탄화수소 수지 (제품명 PICCOVAR L 60)	-	2.2	2.2	2.2
폴리 테르펜 수지 (제품명 DERCOLYTE S 10)	-	1.5	-	1.5
1,2-프로판 디올	0.5	0.15	0.15	0.2
트리 글리세리드 (제품명 MIGLYOL 812)	0.5	-	-	-
벤진 80~100 단위 면적당 중량 (mg/cm ²)	64 11.9	19 6.75	19 6.72	19 6.60

대비의 목적으로, 성분 갈락토만난을 제외하고 상기 조성성분 A, B 및 C에 대응하는 조성물에 대한 일련의 에스트라디올 패치를 또 제조하였다. 다음 표2는 성분, 사용용매 및 폴리머를 포함하지 않은 접착필름의 단위 면적당 중량을 나타낸다. 표1에 나타난 제품에 대한 차이는 부분적으로 공정상의 필에 따라 또 부분적으로 생체약리화학적 이유 때문이다. 그 패치는 가능한 높은 활성제의 방출을 얻기 위한 목적으로 제조하였다.

[표 2] 갈락토만난을 함유하지 않은 에스트라디올 패치의 조성

성분	함량(g/1000cm ²)		
	A'	B'	C'
17 β -에스트라디올 미크론 (입자크기 < 9 μ m)	0.39	0.51	0.51
폴리 아소부틸렌 (제품명 OPPANOL B 100)	1.95	-	-
수화 클로로늄 (colophory) (제품명 ABITOL)	2.34	-	1.19
고형 수화 탄화수소 수지 (제품명 PICCOTAL CBHT)	2.34	-	-
트리- <i>n</i> -부록 폴리 스티렌/폴리 이소프렌/폴리 스티렌 코폴리머 (제품명 CARIFLEX TR 1107)	-	1.32	1.32
고형 방향족 탄화수소 수지 (제품명 PICCOVAR L 60)	-	1.98	1.98
폴리 테르펜 수지 (제품명 DERCOLYTE S 10)	-	1.19	-
1,2-프로판 디올	0.39	1.10	0.10
트리 글리세리드 (제품명 MIGLYOL 812)	0.39	-	-
단위면적당 중량 (mg/cm ²)	7.8	5.1	5.1

[시험관내의 약제방출]

실시에 1 및 2의 방법에 의해 34°C에서 10cm² 크기의 패치를 측정하였다.

본 발명에 의해 제조된 패치 A, B 및 C의 약제누적 방출량은, 갈락토만난이 함유 되지 않으나 기타는 동일한 대비패치 A', B' 및 C'의 약제 누적 방출량을 나타낸 표3과 대비하였다.

단일층 구조의 에스트라디올 패치필름에 물-팽윤성 폴리머로서 갈락토만난을 봉입(封入)하여 에스트라디올(=E2)의 누적 방출량을 증가시키는 효과를 갖고 있음을 나타내었다.

[표 3] E₂10cm²당 μ g)의 방출, n=2

시간(h)	조 성					
	A	A'	B	B'	C	C'
2	74.4	17.5	42.7	35.3	70.1	36.6
4	79.1	33.7	—	—	—	—
6	108.2	—	—	—	—	—
8	—	55.4	—	—	—	—
24	252.1	123.4	323.3	182.5	395.4	229.9

[생체내의 약제 방출]

(a) 상기 조성 B에 의해 제조된 10cm²의 1패치와

(B) 상기 조성 D에 의해 제조된 10cm²의 2패치를 두사람의 엉가슴에 붙였다.

72시간 후 그 패치를 떼고 그 패치에 잔류된 에스트라 디올 함량을 크로마토 그래피의 방법으로 측정하였다.

10cm²의 단일패치에 대하여 측정한 생체내 약제 방출량은

(a) 조성 B와 사용자 1...203 μ g

(b) 조성 D와 사용자 1...208 μ g

(c) 조성 B와 사용자 2...925 μ g

(d) 조성 D와 사용자 2...110 μ g

[생체 이용성]

상기 생체내의 실험에서 사용자의 피부에 그 패치를 붙이기 전 즉시, 14시간, 24시간, 38시간 48시간에 걸쳐 혈액샘플을 채취하였다. 사용자의 혈장내의 에스트라 디올 농도를 방사선 면역학적 방법에 의해 측정하였다. 패치를 붙친후 혈액샘플을 10, 24, 34, 48, 58, 72시간 후에 각각 채취하여 혈장내의 에스트라 디올 농도를 방사선 면역학적 방법에 의해 측정하였다.

일반적으로 사용자의 혈장내 에스트라 디올 농도의 증가는 다음과 같이 측정되었다(10cm²의/패치에 대한 것임).

(a) 사용자 1, 조성 B...6.45pg/ml

(b) 사용자 1, 조성 D...6.65pg/ml

(c) 사용자 1, 조성 B...3.90pg/ml

(d) 사용자 2, 조성 D...1.47pg/ml

따라서, 다음과 같은 결과를 얻었다.

에스트라 디올 패치를 붙이면 남자의 혈장내의 에스트라 디올 농도가 증가된다. 에스트라 디올 함량은 감소되나 갈락토만난 함량(실시에 3의 조성 D에 대한 조성 B)을 증가시키면 혈액내의 팽윤에 스트라 디올 농도가 생체내에서 증가된다.

[실시에 4]

접착분산층에 물-팽윤성 폴리머로서 미정질 셀룰로스(제품명 AVICEL pH 10.5)를 사용하여 약제 부프라놀올을 처리한 본 발명의 패치를 다음과 같이 제조하였다.

표 4(조성 A)에 나타난 성분으로 되어 있고 부프라놀올을 포함하고 러버/접착재를 보호층에 코팅하여 다음 공정으로 처리하였다. 이 보호층의 일면은 알루미늄으로 증착시켰으며 두면은 용매를 증발제거한 다음 14.7mg/cm²의 접착필름을 얻도록 하는 방법으로 하여 접착성이 있도록 하였다. 부프라놀올과 미정질 셀룰로스를 함유한 상기 접착층을 커버한 불침투성 커버층을 붙인 다음 그 패치필름을 치료용에 적합한 각각의 조각으로 분리하였다.

[실시에 5(대비실시에)]

물-팽윤성 폴리머로서 미정질 셀룰로스를 사용하지 않고 실시에 4에 따라 제품을 제조하였다. 그 결과 얻어진 필름의 단위면적당 중량은 13.5mg/cm²이었다.

접착기질층에 사용된 용매량과 성분을 표 4에 나타낸다.

[표 4] 물-팽윤성 폴리머로서 미정질 셀룰로스를 포함하거나 포함하지 않은 부프라놀올을 패치조성(실시

예 4 및 5)

성 분	함량(g/1000cm ²) 조성	
	A 폴리머포함	B 폴리머포함
부프라놀올 마이크로(입자크기 <50 μ m)	1.2	1.2
미정질 셀룰로스	1.2	—
폴리 이소부틸렌(제품명 OPPANOL B 100)	3.71	3.71
고형 방향족 탄화수소 수지 (제품명 PICCOVAR L 60)	6.69	6.69
1,2-프로판 디올	0.5	0.5
고형 파라핀	1.4	1.4
벤진 80~100	55	55

[약제방출]

니트로 글리세릴 함유 패치에 대하여 실시예 1에서와 같이 측정하였다.

본 발명과 실시예 4에 의한 부프라놀올의 방출량과 실시예 5에 의한 미정질 셀룰로스가 없는 패치의 방출량을 표 5에서 대비 하였다.

표 5에서와 같이, 물-팽윤성 폴리머로서 미정질 셀룰로스를 그 단일층에 부가시키면 활성제의 누적 방출량이 증가됨을 알 수 있다.

[표 5] 부프라놀올-방출(mg/25cm²), n=2

시 간(h)	실시예 4	실시예 5
2	6.46	4.04
4	10.04	5.77
8	15.37	8.21
24	26.95	14.20

[실시예 6]

물에 팽윤성이 다른 폴리머를 가진 러버를 기재로한 에스트라 디올 패치를 다음과 같이 제조하였다.

에스트라 디올을 포함하며, 표6(조성 A,B, 및 C)에 나타난 성분과 용매를 구성하는 접착재를 보호층에 코팅하였다. 그 보호층의 일면은 A1로 증착하였으며, 용매를 증발제거 한다음 표6에 나타난 단위면적당 각종량의 접착필름을 얻을 수 있도록 하는 방법으로 하여 두면을 접착성이 있도록 하였다.

에스트라 디올과 팽윤재를 포함하는 상기 접착층을 거버하는 불침투성 커버층을 붙인 다음 그 패치필름을 피로용에 적합한 각각의 조각으로 분리시켰다.

[표 6] 물에 팽윤성이 다른 각종의 폴리머를 함유한 에스트라 디올 패치의 조성

성 분	함량(g/3000cm ²) 조성		
	A	B	C
17 β -에스트라 디올 마이크로 (입자크기 <9 μ m)	1.5	1.5	1.5
갈락토만난(MEYPROGAT 90)	1.5	—	—
트라가칸트	—	1.5	—
미정질 셀룰로스(AVICEL pH 10.5)	—	—	1.5
트리-불록 폴리 스티렌/폴리 이소프렌 폴리 스티렌 코폴리머(CARIFLEX TR 1107)	5.1	5.1	5.1
고형 수화 탄화수소 수지 (PICCOTAC CBHT)	6.6	6.6	6.6
폴리 테르펜 수지(DERCOLYRE S 10)	4.5	4.5	4.5
1,2-프로판디올	0.6	0.6	0.6
벤진 80~100	27	27	27
단위면적당, 중량(mg/cm ²)	6.6	6.6	6.6

다음 표 7은 시료의 중량%로서 실온에서 포화수증기압 하에서 폴리머 제품의 시간변화에 따르는 흡수량을 나타낸다.

[표 7]

실험물질	흡수량(吸水量)		
	48시간	96시간	168시간
갈락토만난(MEYPROGAT 90)	69.72	97.86	113.14
트라가칸트	68.08	84.51	96.7
미정질 셀룰로스	14.7	16.7	21.5

[약제방출]

제2도는 에스트라 디올을 플라스터(plaster) 6A 내지 6C의 시간에 따르는 경로를 나타낸다.

온도 34℃에서 크기 5cm²의 패치를 사용하여 실시예 1에서와 같이 측정하였다. 이 그래프는 물-수용성폴리머 타입에 따르는 약제방출의 의존성을 분명하게 나타낸다.

표 7과 대비할때 약제 방출은 사용 폴리머의 흡수량을 증가시킴에 따라 증가됨을 나타낸다.

[실시예 7]

물-팽윤성 폴리머로서 미정질 셀룰로스를 사용한 프로프라놀롤 패치를 다음과 같이 제조하였다.

접착재를 포함하는 프로프라놀롤은 다음과 같이 구성하였다.

프로프라놀롤 미크론 1.2g

미정질 셀룰로스(AVICEL pH 10.5) 1.2g

트리-불록 폴리 스티렌/폴리 에틸렌-부틸렌/ 3.71g

폴리 스티렌 코폴리머(KRATON G 1657)

고형 방향족 탄화수소 수지(PICCOVAR L 60) 5.0g

액상 탄화수소 믹스처(ONDINA OLL G 33) 1.7g

1,2-프로판디올 0.34g

벤젠 80~100 30g

일면을 A1으로 증착시키고, 용매를 증발시킨 다음 약 13.1mg/cm²의 접착필름을 얻을 수 있도록 하는 방법으로 하여 두면을 접착성이 있도록 하는 축차적 구분공정으로 상기 접착재를 보호층에 코팅하였다.

그리고, 프로파놀올과 팽윤성재를 함유하는 상기 접착층을 커버하는 불침투성 커버층을 붙인 다음 그 패치필름을 치료용에 적합한 각각의 조각으로 분리하였다.

[약제방출]

실시예 1에서와 같이 34℃에서 측정하였다.

실시예 7에 의한 프로파놀올 플라스터의 약제방출 누적량을 2, 4, 8, 24시간후 5.64, 11.31, 20.0, 26.76mg/25cm²으로 측정하였다(평균치)

[실시예 8]

단일층 기질내에 활성제로서 베라파밀(verapamil)과 물-팽윤성 폴리머로서 갈락토만난(제품 MEYPROGAT 90)을 함유한 패치를 다음과 같이하여 제조하였다.

갈락토만난이 없는 접착재는 다음과 같이 구성하였다.

폴리 이소부틸렌 1.08g

(평균분자량 900,000~1,400,000 : 제품명 OPPANOL B 100)

고형방향족 탄화수소 수지(PICCOVAR L 60) 1.35g

폴리 테르펜 수지(DERCOLYTE S 10) 0.96g

폴리 에틸렌 글리콜(평균분자량 300, LUTROL 300) 0.24g

베라파밀과 실리슘 디옥사이드 1 : 1 혼합물(AEROSIL 200) 0.30g

벤진 80~100(용매) 10.0g

일면이 A1으로 증착되고, 용매를 증발제거한 후 단위면적당 중량이 약 1.3mg/cm²의 접착필름이 얻어지도록 하는 방법으로 하여 두면이 접착성이 있도록 하는 보호층에 상기 접착재를 코팅하였다.

이와같이 하여 얻어진 접착필름상에 기질층을 포함하는 갈락토만난을 16.6mg/cm²으로 코팅하였다. 이 기질층을 다음 접착재에서 동일하게 제조하였다.

폴리 이소부틸렌 1.08g

(평균분자량 900,000~1,400,000 : 제품명 OPPANOL B 100)

고형방향족 탄화수소 수지(PICCOVAR L 60)	13.5g
폴리 테르펜 수지(DERCOLYTE S 10)	9.6g
폴리 에틸렌 글리콜(평균분자량 300 : LUTROL 300)	2.4g
갈락토만난(MEYPROGAT 90)	1.5g
베라파밀과실리슘디옥시드의 1 : 1 혼합물(AEROSIL 200)	12.0g
벤진 80~100	100.0g

그 결과 얻어진 필름은 불침투성 커버층으로 커버하였으며 최종 필름을 치료용으로서 필요에 따라 조각으로 절단하였다.

[실시에 9(대시실시에)]

물-팽윤성 폴리머로서 갈락토만난을 사용하지 않고 실시에 8에서와 같이 제조하였다.

[생체내의 억제방출]

사용자의 전완(前腕) 내측에 실시에 8 및 9에 의해 얻어진 5cm²의 패치를 붙히고, 그 패치를 붙힌후 24시간에 떼어 그 패치에 남아있는 베라파밀량을 크로마토 그라피법으로 측정하였다.

방출된 베라파밀량은 (a) 실시에 8(갈락토만난함유)에 의한 패치에서: 0.31mg/cm², (b) 실시에 9(갈락토만난없음)에 의한 패치에서: 0.15mg/cm²이었다.

이와같은 결과에서 패치조성물에 팽윤성 폴리머 갈락토만난을 사용함으로써 생체내에서 베라파밀의 억제방출량을 배로할 수 있음을 나타내었다.

[실시에 10]

접착기질층내에 물-팽윤성 폴리머로서 미정질 셀룰로스(제품명 AVICEL pH 10.5)와 활성제로서 부프라놀올을 함유한 패치를 다음과 같이 제조하였다.

러버/접착성수지재를 함유한 부프라놀올을 다음과 같이 구성시켜 제조하였다.

부프라놀올	6.0g
미정질 셀룰로스(제품 AVICEL pH 10.5)	6.0g
폴리 이소부틸렌(제품명 OPPANOL B 100)	18.55g
고형방향족 탄화수소 수지(제품 PICCOVAR L 60)	33.45g
액체 탄화수소 수지(제품 ONDINA OLL G 33)	11.1g
1,2-프로판디올	1.7g
벤진 80~100	191.15g

부프라놀올 함유하고 위에서 보인 성분 및 용매로 구성하는 접착재를 일면이 Si으로 증착되고, 그 용매를 증발제거한 후 약 15.4mg/cm²의 접착필름이 얻어지도록 하는 방법으로 하여 두면이 접착성이 있도록하는 보호층에 코팅하였다.

부프라놀올과 물-팽윤성재로서 미정질 셀룰로스를 함유한 상기 접착층을 커버한 불침투성 커버층을 붙힌 다음 그 패치필름 치료용으로 적합한 각각의 조각으로 부리시켰다.

[실험관내의 억제방출]

16cm²의 패치를 34℃에서 억제방출 매질로서 포스페이스 완충 용액(pH5.5)내에 처리하여 실시에 1에서와 같이 결과를 얻었다.

2,4,8 및 24시간 후 활성제의 방출 누적량은 3.12,4.30,5.89 및 10.44mg 이었다.

[생체내의 억제방출]

6명의 옆가슴에 각각 3일간에 걸쳐 각각 24시간 동안 실시에 10에 의해 얻어진 25cm²의 패치를 붙였다. 각각 24시간후에 그 패치를 떼고 부프라놀올의 잔류량을 크로마토 그라피 법으로 측정하였다.

활성제의 각각 방출량의 평균치는 13.49, 1.26, 13.70, 10.44, 14.76, 12.81mg/25mg/cm²/24 시간이었다.

이들 각각의 측정치중에서 평균값은 패치당 12.74±1.89mg(n=3×6)이었다. 위시험에서, 생체내에서 의약제방출의 재생성이 양호하며 그 대응하는 실험관내의 값 16.31mg/25cm²/24시간(=10.44mg/25mg/cm²/24시간: 위 참조)과 좋은 대비가 됨을 나타낸다.

[생체 이용성]

위 생체 실험에서 패치를 붙힌 후 혈액시료를 6,12,24,36,48,60 및 72시간에 채취하였다.

부프라놀올 혈장 농도는 방사선 면역학적 방법으로 측정하였다. 그 결과는 제3도에서와 같다. 억제방출을 계속적으로 함으로서 3일간 붙칠때 일정한 혈장농도 레벨이 형성된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

약제가 전부 또는 부분적으로 용해할 수 있는 고무와 접착성 수지로된, 수불용성의 접착필름이 접속된 커버층과, 접착성 필름을 덮는 분리할 수 있는 보호층으로 이루어지고, 고무와 접착성 수지재 속의 약제가, 갈락토만난, 미정질 셀룰로스, 및 트라가칸트로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 접착성 필름에, 수팽창가능하고 불용성인 폴리머와 함께 존재하고, 폴리머의 양을 고무와 접착성 수지 혼합의 3~30중량%의 범위에 있음을 특징으로 하는, 피부에의 약제의 방출을 조절하는 침투성 약패치.

청구항 2

제1항에 있어서, 약제는 베타블록커(beta blockers), 스테로이드 호르몬, 칼슘 길항약(antagonists), 강심작용 약제(cardiac-acting)의 그룹의 화합물임을 특징으로 하는, 침투성 약패치.

청구항 3

제1항에 있어서, 물에 팽윤할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 폴리머는 갈락토만난임을 특징으로하는, 상기 에스트라디올(estradiol)의 침투성 약패치.

청구항 4

제1항에 있어서, 물에 팽창할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 폴리머는 셀룰로스임을 특징으로 하는 부프라놀올(bupranolol)의, 침투성 약패치.

청구항 5

제1항에 있어서, 물에 팽창 할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 상기 폴리머는 미정질 셀룰로스임을 특징으로 하는, 상기 니트로글리세린의 침투성 약패치.

청구항 6

제1항에 있어서, 물에 팽창 할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 상기 폴리머는 미정질 셀룰로스임을 특징으로 하는, 상기 프로프라날올(propranolol)의, 침투성 약패치.

청구항 7

고무와 접착성 수지 혼합물의 성분을 유기 용매에 용해시키고, 이 용액에 약제를, 물에 팽윤할 수 있고 고무와 접착성 수지의 혼합물을 불용성인 폴리머와, 그리고 갈락토만난, 미정질 셀룰로스 및 타라가칸트로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 접착성 수지혼합물과 함께, 용해시키거나 그 용매를 분산시키며, 필요할때 그 용매의 일부를 증발제거시킨 다음, 그 분산액을 접착성을 가진 보호층에 코팅하며, 다음에 대부분의 용매를 증발제거한 다음 커버층을 붙여, 그 패치 필름을 치료용에 필요한 크기의 조각으로 분리시킴을 특징으로 하는, 침투성 약 패치의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 약제는 에스트라디올이며, 물에 팽윤 할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 폴리머는 갈락토만난임을 특징으로 하는, 침투성 약 패치의 제조방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 약제는 부프라놀올이며, 물에 팽윤할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 폴리머는 미정질 셀룰로스임을 특징으로 하는, 침투성 약 패치의 제조방법.

청구항 10

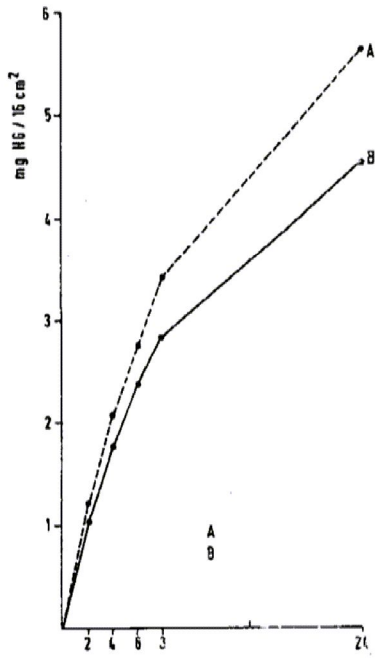
제7항에 있어서, 약제는 니트로글리세린이며, 물에 팽윤할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 폴리머는 미정질 셀룰로스 임을 특징으로 하는, 침투성 약 패치의 제조방법.

청구항 11

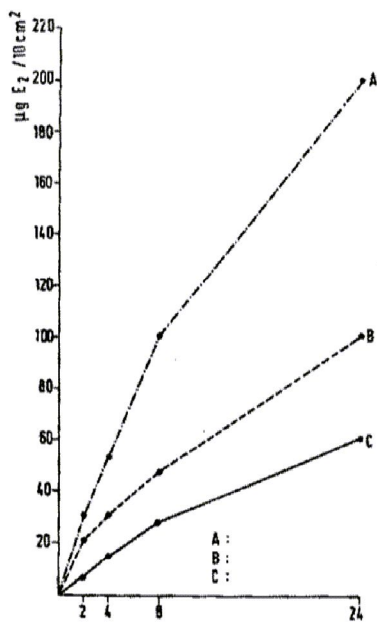
제7항에 있어서, 약제는 프로프라날올이고, 물에 팽윤할 수 있고 접착성 필름에 불용성인 폴리머는 미정질 셀룰로스임을 특징으로 하는, 침투성 약 패치의 제조방법.

도면

도면1



도면2



도면3

