



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0126830
(43) 공개일자 2010년12월02일

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7023706

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월25일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년10월22일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/055965

(87) 국제공개번호 WO 2009/119673

국제공개일자 2009년10월01일

(30) 우선권주장

JP-P-2008-077903 2008년03월25일 일본(JP)

(71) 출원인

데이코꾸세이약꾸가부시끼가이샤

일본국 가가와켄 히가시카가와시 산본마찌 567만
찌

(72) 발명자

이토, 다케시

일본국, 8190043 후쿠오카-켄, 후쿠오카-시,
니시-쿠, 노카타 5-2-23

이시구레, 미호

일본국, 7692695 카가와-켄, 히가시카가와-시, 산
본마찌, 567, 데이코꾸세이약꾸가부시끼가이샤 내

(74) 대리인

조영신, 이범일, 김윤배

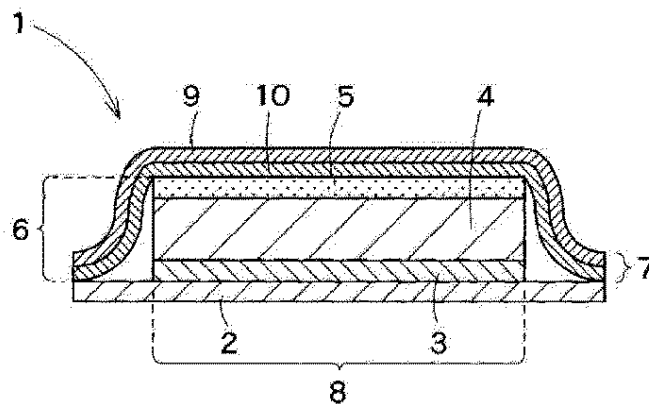
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 경피 흡수 제제

(57) 요약

본 발명은, 효율적으로 안정하게 장기간 약물을 생체에 투여할 수 있는 경피 흡수 제제에 관한 것이다. 더 구체적으로, 피부 쪽으로부터 순서대로, 외막, 약물 함유층, 및 지지체층을 포함하는 적층체와 상기 적층체를 피부에 고정하기 위한 고정 수단을 포함하는 경피 흡수 제제로서 상기 외막은 피부로 약물의 방출을 조절할 수 있는 약물 투과성 고분자막이고 적층체의 피부-접촉면에 제공된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

피부-접촉면으로부터 순서대로, 외막, 약물 함유층 및 지지체층을 포함하는 적층체와 상기 적층체를 피부에 고정하기 위한 고정 수단을 포함하는 경피 흡수 제제로,

상기 외막은 피부로 약물의 방출을 조절할 수 있는 약물 투과성 고분자막이고 상기 적층체의 피부-접촉면에 제공되는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고정 수단은 피부-접촉부로부터 순서대로, 점착층 및 덮개층을 포함하며 상기 적층체를 덮는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 제제는 상기 지지체층 및 상기 점착층과의 사이에 제공되고 상기 지지체층의 주변부로부터 밖으로 연장되는 내층을 추가로 포함하고,

상기 내층은 상기 경피 흡수 제제의 첩부시 상기 점착층 및 상기 약물 함유층을 분리할 수 있는 경피 흡수 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 점착층은 상기 내층으로 둘러싸여 있는 지지층의 한쪽 면에 직접적으로 접촉하고 상기 적층체를 고정하는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 내층 및 상기 지지층은 약물 비투과성인 것인 경피 흡수 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 내층 및 상기 지지층은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리프로필렌 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 재료를 포함하는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 약물 투과성 고분자막은 약물 투과성 구멍을 가진 세공성 막인 것인 경피 흡수 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 약물 투과성 고분자막은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴로니트릴, 폴리메틸메타크릴레이트 및 그것들의 가교 중합체를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 재료를 포함하는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약물 함유층은 약물 함유층의 15 중량% 또는 그 이상의 양으로 약물을 포함하는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 점착층은 감압성 점착제 (pressure-sensitive adhesive)를 포함하는 것인 경피 흡수 제제.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 효율적으로 안정하게 장기간 약물을 생체에 투여할 수 있는 경피 흡수 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본 특허 출원은 2008년 3월 25일에 출원된 일본국 특허 출원 제2008-077903호에 따른 우선권 주장을 수반하고, 그것의 전체 공지 내용은 참조로서 본 명세서에 병합된다.

[0003] 최근, 취급의 편리성 및 투약량 관리의 관점에서, 약물을 생체 내에 투여하기 위한 제제로서 경피 흡수 제제가 주목 되고 있다. 경피 흡수 제제의 제형은 주로 리저버 (reserver)형과 매트릭스 (matrix)형 경피 흡수 제제를 포함한다.

[0004] 리저버형 경피 흡수 제제란 피부 쪽으로부터 순서대로, 점착층, 방출 조절막 및 약물 함유층을 갖춘 제제를 말한다. 예를 들면, 일본 특허공개 제2003-63954호에는 리저버형 경피 흡수 제제의 점착층에 미립자 모양의 무기염 또는 수용성 고분자를 균일하게 분산시키는 것에 의해 점착층으로부터의 약물 방출성이 개선된다는 것이 기재되어 있다. 그렇지만, 리저버형 경피 흡수 제제는 약물의 성질이나 방출 기간 등을 고려하여 점착층의 구성을 최적화시키는 것이 필요하며, 시간과 노력이 소모된다. 더욱이, 리저버형 경피 흡수 제제는 장기 투여 경우 약물 등의 구성 성분이 점착층에 경시적으로 이동하여 점착층의 물성을 변화시킴으로써, 피부 부착능 및 약물 방출능을 현저하게 감소시키는 문제를 갖는다.

[0005] 또, 매트릭스형 경피 흡수 제제는 약물을 함유하는 점착층을 갖는 제제로서 알려져 있다. 매트릭스형 경피 흡수 제제는 리저버형에 비해 제조가 간편하다. 그러나, US 6,465,004에는 매트릭스형 경피 흡수 제제는 사용 기간 중에 약물이 결정화되려는 경향이 있고 그 결과, 피부 부착능에 영향을 미치고, 약물 방출능은 저하되는 것이 보고되어 있다. 더욱이, 매트릭스형 경피 흡수 제제에서는, 피부에 대한 부착능을 유지시키기 위한 약물이나 흡수 촉진제 등과 같은 구성 성분의 사용이 제한된다.

[0006] 또한, 경피 흡수 제제를 실제 사용하는 경우, 피부로부터 그것이 벗겨지지 않도록 운동 및 입욕이 제한되는 것이 일반적이다. 그러나, 이와 같은 제한에도 불구하고 제제의 약물 방출능이나 점착능이 경시적으로 저하되는 것을 피하기는 어렵다. 따라서, 효율적이며 안정하게 장기간 생체에 약물을 투여할 수 있는 경피 흡수 제제를 만드는 것이 여전히 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명자들은 효율적으로 안정하게 장기간에 걸쳐 약물을 생체에 투여할 수 있는 신규한 경피 흡수 제제를 얻었다. 본 발명은 이러한 발견을 기반으로 한다.

[0008] 따라서, 본 발명의 목적은 장기간에 걸쳐 효율적으로 안정하게 약물을 생체에 투여할 수 있는 신규한 경피 흡수 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 따라서, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제는 피부 쪽으로부터 순서대로, 외막, 약물 함유층 및 지지체층을 포함하는 적층체 및

[0010] 상기 적층체를 피부에 고정하기 위한 고정 수단을 포함하고,

[0011] 상기 외막은 약물이 피부로 조절 방출될 수 있도록 하는 약물 투과성 고분자막이고 적층체의 피부-접촉면에 제공된다.

발명의 효과

[0012] 본 발명의 경피 흡수 제제에 따르면 장기간에 걸쳐 효율적으로 안정하게 약물을 생체에 투여할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 한 구현예의 단면도이다.

도 2A-G는 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 적합한 구현예의 배면도이다.

도 3A는 제조 공정에서 본 발명에 따른 다른 적합한 다른 적합한 경피 흡수 제제를 나타내는 단면도이다. 도 B는 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 다른 적합한 구현예를 나타내는 배면도이다. 도 C는 본 발명에 따른 다른 적합한 경피 흡수 제제의 피부에서의 단면도이다.

도 4는 본 발명에 따른 경피 흡수 제제를 이용한 생체 외 (in vitro) 인간 피부 투과 시험 결과를 나타내는 그래프이다.

도 5는 본 발명에 따른 경피 흡수 제제를 이용한 부착시험 (patch test) 결과를 나타내는 그래프이다.

도 6은 40℃에서, 1개월의 보관 기간 전후에서의 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 용출시험 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 경피 흡수 제제

[0015] 본 발명에 따른 경피 흡수 제제는 상술한 바와 같이 약물 투과성 고분자막이피부-접촉면에 제공되는 것을 특징으로 한다. 본 발명에 따른 경피 흡수 제제는 약물의 유지 안정성 및 피부에서의 부착 안정성이 뛰어나고, 약물 방출 속도를 조절이 용이하므로, 장기간동안 효율적이고 안정하게 약물을 생체에 투여하는데 유리하게 사용될 수 있다.

[0016] 이하, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 바람직한 구현예를 도식을 참고로 하여 서술한다.

[0017] 도 1은 본 발명에 따른 경피 흡수 제제에 대한 한 구현예의 단면도이다.

[0018] 도 1에 나타난 바와 같이, 경피 흡수 제제 (1)는 피부 (2)-접촉면으로부터 순서대로, 외막 (3), 약물 함유층 (4), 및 지지체층 (5)를 포함하는 적층체와 상기 적층체 (6)를 피부 (2)에 고정할 수 있는 고정 수단 (7)을 구비한다. 게다가, 외막 (3)은 약물이 피부 (2)로 방출되는 것을 조절할 수 있는 약물 투과성 고분자막으로 구성되고, 적층체 (6)의 피부-접촉면 (8)에 제공된다. 점착층을 통하지 않고 약물 투과성 고분자막과 피부가 직접적으로 접촉시키는 것 만으로 약물이 피부를 효율적으로 투과한다는 것은 놀라운 사실이다.

[0019] 또, 도 1에서, 고정 수단 (7)은 피부 쪽으로부터 순서대로, 점착층 (10)과 덧개층 (9)를 포함하고, 적층체 (6)의 피부-접촉면 (8) 이외의 부분을 덮는다. 점착층 (10)은 적층체 (6)의 피부-접촉면 (8)의 주변부 및 말단부에 있는 피부 (2)와 붙고, 경피 흡수 제제 (1)을 피부 (2)위에 고정시킨다. 이와 같은 점착층의 배치는, 약물 외의 구성 성분이 약물 함유층에서 점착층으로 이동하여 점착층의 물리적 물성이 경시적으로 변화하는 것을 방지하고, 경피 흡수 제제의 피부로의 점착 안정성을 확보하는 데 있어 유리하다.

[0020] 또한, 도 2A-G는 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 적합한 구현예를 나타내는 피부에 접촉하는 쪽의 배면도이다.

[0021] 도 2A 및 B에 나타난 바와 같이, 경피 흡수 제제의 배면 (피부 접촉면)은 외막 (3)과 외막 (3)의 주변부 및 말단부에 위치한 점착층 (10)으로 구성되고, 외막 (3)은 피부 (2)와 직접 접촉할 수 있도록 구비된다. 이와 같이 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 피부 접촉면에서 점착층은 전면이 아니고, 외막의 주변부 및 말단부에 제공되므로 경피 흡수 제제의 박리시에 피부 자극을 감소시키는데 유리하다.

[0022] 또, 도 2C-G에 나타난 바와 같이, 외막 (3)의 피부 접촉 면에는 피부와 경피 흡수 제제와의 점착을 보조하기 위해 임의적으로 보조 점착제 (11)를 도포할 수 있다. 도 2C-G에 나타난 바와 같이, 보조 점착제 (11)의 배치는 외막 (3)이 피부 (2)와 직접적으로 접촉할 수 있는 한 적당히 변경할 수 있다. 그러므로, 보조 점착제 (13)는 피부에서 경피 흡수 제제의 안정성을 한층 더 향상시키는 데 있어서 유리하게 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 도 2G에서 알 수 있는 바와 같이, 외막 (3)과 보조 점착제 (13)는 벌집 구조로 번갈아 배치되었고, 본 발명은 또한 그와 같은 구현예를 포함한다.

[0023] 게다가, 경피 흡수 제제의 피부 접촉면에는 주지의 라이너가 구비될 수 있고, 제제 사용시에는 라이너가 제거될 것이다.

[0024] 또한, 도 3A-C에서는, 피부에의 부착 안정성 및 약물의 유지 안정성이 뛰어난 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 다른 바람직한 구현예를 도식을 참고로 하여 설명한다.

- [0025] 도 3A는 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 제조 공정에서, 각층이 적층된 상태를 나타내고, 경피 흡수 제제 (1)는 적층체 (6)와 고정 수단 (7)과의 사이에 내층 (12)을 한층 더 포함하고 있는 것을 특징으로 한다. 더욱이, 내층 (12)은 고정 수단 (7) 위에 있는 지지체층 (5)의 주변부로부터 밖으로 연장된다. 또 내층 (12)은 링상으로 구성되고, 안쪽 홀 (13)을 갖는다.
- [0026] 또 도 3B는 내층 (12)을 갖는 상기 경피 흡수 제제 (1)의 배면 (피부 접촉면)을 도시하고 있다. 경피 흡수 제제 (1)의 피부 접촉면에는, 외측부터 순서대로, 점착층 (10), 내층 (12) 및 외막 (3)이 구비된다.
- [0027] 또한, 도 3C는 피부에서 내층 (12)을 갖는 경피 흡수 제제 (1)의 단면도이다. 내층 (12)은 점착층 (10)으로부터 약물 함유층 (4)을 분리한다. 따라서, 내층 (12)의 구비는 약물의 점착층으로의 이동을 억제하고, 경피 흡수 제제 (1)의 부착 안정성 및 약물의 유지 안정성을 향상시키는데 있어서 유리하다.
- [0028] 게다가, 점착층 (10)은 내층 (12)의 안쪽 홀 (13)을 통해 내층 (12)에 의해 둘러싸인 지지층 (5)과 직접적으로 접촉하고 있어서 안쪽으로부터 적층체 (6)를 고정한다. 이와 같은 구성은 상기 제제의 부착 중에 적층체를 안정하게 피부에 고정하는데 있어서 유리하다.
- [0029] 이와 관련하여, 지지체층과 내층은 일체로 또는 개별적으로, 바람직하기는 개별적으로 구성될 수 있다. 본 발명자들의 실험으로 지지체층과 내층을 개별적으로 구성하는 것이 점착층과 약물 함유층과의 접촉 및 약물 함유층의 성분의 점착층으로의 이동을 방지하고, 약물의 보관 안정성의 향상시키고, 부착 중의 약물의 피부 흡수 안정화를 달성하는 데 있어서 특히 유리하다는 것이 명백하게 되었다.
- [0030] 또, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제에 있어서 약물 함유층의 약물 함유량은 종래의 리저버형 제제나 매트릭스형 제제와 달리, 피부와의 부착성을 감안하지 않고 설정될 수 있다. 약물 함유량은 바람직하기는 장기 투여를 감안하면 고용량으로 설정된다. 약물 함유층에서의 약물량은 바람직하기는 15 중량% 이상, 더 바람직하기는 15~50 중량%이다.
- [0031] 본 발명에서의 약물은 대상 질환 및 환자의 상태 등을 고려하여 적절하게 결정될 수 있다.
- [0032] 더욱이, 상기 약물은 유리체 또는 염일 수 있다.
- [0033] 상기 약물의 구체적인 예시는, 부피바카인 하이드로클로라이드 및 메피바카인 하이드로클로라이드 같은 국소 마취제; 소듐 발프로에이트 같은 항간질약; 모르핀 하이드로클로라이드, 펜타닐 시트레이트 및 부프레노르핀 하이드로클로라이드 같은 진통제; 설피린, 안티피린 및 아세트아미노펜 같은 해열 진통제; 클로로프로마진 하이드로클로라이드, 레보메프로마진 하이드로클로라이드 및 클로카프라민 하이드로클로라이드 같은 항정신병약; 이미프라민 하이드로클로라이드, 트라조돈 하이드로클로라이드 및 플루복사민 말레에이트 같은 항우울제; 디아제팜, 알프라졸람 및 탄도스피론 시트레이트 같은 항불안약; 하이드록시진 하이드로클로라이드 같은 신경 안정제; 티아프라이드 하이드로클로라이드 및 프로티렐린 타르트레이트 같은 뇌기능 부활약; 이소소르비드, 펜톡시필린 및 파수딜 하이드로클로라이드 같은 뇌순환 개선약; 벤세라자이드 하이드로클로라이드, 아만타진 하이드로클로라이드 및 탈리펙솔 하이드로클로라이드 같은 파킨슨 치료제; 에피리존 (epirizone) 하이드로클로라이드, 티자니딘 하이드로클로라이드 및 톨페리손 하이드로클로라이드 같은 근이완제; 스코포라민 부틸 브로마이드, 피렌제핀 하이드로클로라이드 및 티페디움 브로마이드 같은 소화성 궤양 치료약; 클로르페닐아민 말레에이트, 프로메타진 하이드로클로라이드 및 세티리진 하이드로클로라이드 같은 항히스타민제; 에메다스틴 푸마레이트, 서플라타스트 토실레이트 및 에피나스틴 하이드로클로라이드 같은 화학 전달 물질 유리 억제약; 아미노필린, 딜티아젠헤 하이드로클로라이드, 니코란딜, 프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 이소프레날린 하이드로클로라이드, 디소피라미드 포스페이트, 프로카인아미드 하이드로클로라이드 같은 심질환 치료약; 캅토프릴, 에날라프릴 말레에이트, 아모술라놀 하이드로클로라이드, 프라조신 하이드로클로라이드, 우라피딜 및 클로니딘 하이드로클로라이드 같은 고혈압 치료약; 톨라졸린 하이드로클로라이드 같은 혈관 확장약; 아메지늄메틸 설페이트, 에틸레프린 하이드로클로라이드, 페닐에프린 하이드로클로라이드, 미도드린 하이드로클로라이드 같은 혈관 수축약; 프라바스타틴 소듐, 플루바스타틴 소듐, 세리바스타틴 소듐 같은 고지혈증치료약, 텍스트로메토르판 하이드로브로마이드, 포미노벤 하이드로클로라이드, 아세틸시스테인 같은 진해거담제; 클렌부테롤 하이드로클로라이드, 페노테롤 하이드로브로마이드 및 프로카테콜 같은 천식 치료약; 라니티딘 하이드로클로라이드 및 록사티딘 아세테이트 하이드로클로라이드 같은 H2 차단약; 오메프라졸, 란소프라졸 및 라베프라졸 같은 프로톤 펌프 저해약; 그라니세트론 하이드로클로라이드, 아자세트론 하이드로클로라이드, 온단세트론 하이드로클로라이드 및 라모세트론 하이드로클로라이드 같은 제토제; 록소프로펜 소듐, 플루비프로펜, 디클로페낙 소듐 및 티아라미드 하이드로클로라이드 같은 비스테로이드성 항염증제; 부실라민 및 페니실라민 같은 항류마티스제; 옥시부티닌 하이드로클로라이드,

탐솔로신 하이드로클로라이드 및 프로피베린 하이드로클로라이드 같은 비뇨기 질환 치료약; 비소프롤롤 푸마레이트 및 베타솔롤 하이드로클로라이드 같은 β 차단약을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.

[0034] 약물 함유층은 약물 이외에, 약물 보유를 고려하여, 기재를 비롯한 다른 재료를 포함할 수 있다.

[0035] 약물의 성질 및 함유량 등에 따라 적당하게 결정될 수 있는 약물 함유층 내의 기재는 바람직하기는 디알킬아미노알킬 (메트)아크릴레이트- 알킬 (메트)아크릴레이트- 하이드록시알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체, (메트)아크릴레이트 에스테르- 비닐 에스테르 공중합체, 폴리아크릴레이트, 폴리디메틸실록산, 폴리이소부틸렌, 스티렌-이소프렌- 스티렌 블럭 공중합체, 폴리이소프렌 또는 그것의 조합, 더 바람직하기는 디알킬아미노알킬 (메트)아크릴레이트- 알킬 (메트)아크릴레이트- 하이드록시알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체, (메트)아크릴레이트 에스테르- 비닐 에스테르 공중합체 또는 그것의 조합, 좀 더 바람직하기는 디-C1-12 알킬아미노 C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트- C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체, C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트- 하이드록시 C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트- 글리시딜 (메트)아크릴레이트- 비닐 아세테이트 공중합체 또는 그것의 조합, 더욱더 바람직하기는 디-C1-6 알킬아미노 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트- C1-8 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체, C1-12 알킬 (메트)아크릴레이트- 하이드록시 C1-8 알킬 (메트)아크릴레이트- 글리시딜 (메트)아크릴레이트- 비닐 아세테이트 공중합체 또는 그것의 조합, 좀 더 바람직하기는 메틸 (메트)아크릴레이트- 부틸 (메트)아크릴레이트- 디메틸아미노에틸 (메트)아크릴레이트 공중합체, 2-에틸헥실 아크릴레이트- 하이드록시에틸 아크릴레이트- 글리시딜 (메트)아크릴레이트- 비닐 아세테이트 공중합체, 또는 그것의 조합이다.

[0036] 또, 약물 함유층은 흡수 촉진제를 추가로 더 포함할 수 있다. 흡수 촉진제는 약물의 성질 및 예상되는 약물의 피부 침투 속도를 고려하여 선택될 수 있고, 바람직하기는 알코올, 유기산, 유기산 에스테르 또는 그것의 조합, 더 바람직하기는 고급 알코올, 다가 알코올, 2~4가 카르복실산, 지방산, 지방산 에스테르 또는 그것의 조합, 더욱더 바람직하기는 C8~18의 고급 알코올, 2~3가 알코올, C6~10의 2~3가 카르복실산, C7~19 지방산, 소르비탄 C7~19 지방산 에스테르, C7~19 지방산 C2~8 알킬 에스테르 또는 그것의 조합이다.

[0037] 또, 외막을 구성하는 약물 투과성 고분자막은 직접 피부에 붙일 수 있으므로, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제에서 상기 약물의 방출 속도는 종래의 리저버형 제제나 매트릭스형 제제와 달리 점착층의 성질을 고려함이 없이 약물 투과성 고분자막의 종류에 따라 용이하게 조절될 수 있다.

[0038] 약물 투과성 고분자막은 약물이 피부로 방출되는 것을 조절할 수 있는 한 특별히 한정되지 않지만, 약물이 투과될 수 있는 구멍을 갖는 세공성 막이 바람직하다. 미세한 구멍의 크기 및 밀도는 상기 약물의 피부 투과 속도를 포함하는 예상 요소를 고려하여 대략 결정할 수 있다. 예를 들면, 상기 구멍은 평균 0.03~0.25 μm 범위의 크기를 갖는다. 또 상기 약물 투과성 막의 피부측 한쪽 면의 면적은 약물 방출 속도 및 첩부 부위 같은 예상 요소를 고려하여 대략 결정될 수 있다.

[0039] 또, 약물 투과성 고분자막의 구성 재료는 바람직하기는 EVA (에틸렌-비닐-아세테이트 공중합체), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴로니트릴, 폴리 메틸 메타크릴레이트 또는 그것의 조합을 포함한다.

[0040] 또한, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제에 있어서 내층은 바람직하기는 고정 수단의 점착층과 약물 함유층을 분리하기 위해 사용된다.

[0041] 이와 같은 내층의 재료는 바람직하기는 약물 불투과성 재료, 특히 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리우레탄, 폴리아미드, 폴리프로필렌 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체를 포함한다.

[0042] 또, 지지체층은 내층과 같은 재료로 구성될 수 있다.

[0043] 또, 덮개층의 구성 재료는 신축성이든 비신축성이든 가능하지만, 약물 비투과성 재료가 바람직하다. 덮개층을 구성하는 재료는 구체적으로 직포, 부직포, PET (폴리에틸렌 테레프탈레이트), 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리에틸렌 또는 그것의 복합재를 포함한다.

[0044] 또, 점착층은 피부와 경피 흡수 제제를 접착할 수 있는 생체 적합성 재료이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하기는 감압성 접착제, 더 바람직하기는 폴리아크릴레이트, 폴리디메틸실록산, 폴리이소부틸렌 또는 그것의 조합을 포함한다. 또한 점착층의 구성 재료는 잘 알려진 점착증진제와 같은 첨가제가 적당히 추가될 수 있다. 상술한 재료는 약물 투과성 막의 표면에 추가되는 보조 점착제로서도 사용될 수 있다.

[0045] 또한, 점착층의 피부에의 접촉면은 약물 투과성 막의 면적, 투여 기간, 첩부 부위 등을 고려하여 적절히 결정될 수 있다.

[0046] 제조 방법

[0047] 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 제조 방법은 아래와 같다.

[0048] 먼저, 약물 함유층을 포함하는 재료를 혼합하여 얻어지는 플라스틱 용액을 라이너 위에 도포한다. 그 다음, 플라스틱 용액을 60~120℃ 정도에서 건조시켜 약물 함유층을 얻고, 그 위에 지지체층을 적층한다. 그 다음, 상기 라이너를 약물 함유층에서 제거하고, 외층을 약물 함유층의 한쪽 면에 적층한다. 한쪽 면으로 점착층이 구비된 덮개층을 준비한다. 이때, 필요한 경우 점착층에 내부 구멍을 갖는 내층을 한층 추가로 배치할 수 있다. 그 다음, 피부 접촉면 밖의 적층체를 덮개면으로 덮어 경피 흡수 제제를 만든다. 이때, 고정 수단의 위치 및 크기를 미리 설정하고 점착층을 외막의 피부 접촉면의 주변부 또는 말단부에 놓는다. 더불어, 내층이 제공되는 경우, 내층이 지지체층과 점착층 사이에 제공되고, 지지층 및 점착부의 주변부로부터 말단부로 연장하여 첨부시 약물 함유층이 분리되도록 설정한다.

[0049] 상기 제조 방법에 있어서, 약물 함유층 및 점착층을 제조할 때 사용되는 용매는 예를 들면, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 톨루엔, n-헥산, n-헵탄, 테트라하이드로퓨란, 디메틸포름아미드, 메탄올 또는 에탄올을 포함한다.

[0050] 적용

[0051] 본 발명에 따른 경피 흡수 제제는 약물을 안정하고 효율적으로 생체에 투여할 수 있도록 하므로 바람직하기는 장기간의 약물 투여를 필요로 하는 질환에 사용되는 것이 바람직하다.

[0052] 또, 경피 흡수 제제의 첨부 기간은 단회 투여로 설정되거나 장기간, 바람직하기는 3~7일, 더 바람직하기는 1주에 걸쳐 투여될 수 있다. 구체적인 투여 계획은 약물의 종류, 환자의 증상, 투여 기간 및 제제의 사이즈 등에 따라 당업자에 의해 적절히 결정된다.

[0053] 또한, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제를 첨부하는 생체는 예를 들면, 토끼, 개 또는 인간, 바람직하기는 인간을 포함한다.

[0054] 실시예

[0055] 이하, 본 발명을 실시예를 참조하여 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이러한 실시예로써 제한되지 않는다.

[0056] 실시예 1: 내층 없는 경피 흡수 제제의 조제

[0057] 적층체의 조제

[0058] 제형: 약물 함유층

표 1

성분	중량%
비소프롤롤 푸마레이트	25
아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E	20
트리에틸 시트레이트	10
이소프로필 미리스테이트	10
올레일 알코올	5
Duro-Tak TM 387-2516	30
외막: 세공성 폴리프로필렌막 (Celgard TM 2400, Celgard)	

[0060] 비소프롤롤 푸마레이트 (Parmachem Asia), 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E (Degussa), 트리에틸 시트레이트 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 이소프로필 미리스테이트 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) 및 올레일 알코올 (Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.)을 상기 기재된 양으로 준비하고, 적당량의 에틸 아세테이트로 교반하여 혼합하였다. 얻어진 혼합액에 Duro-TakTM 387-2516 (National Starch & Chemical)를 상기 제형 비율로 첨가하여 플라스틱 용액을 얻었다.

[0061] 상기 플라스틱 용액을 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고, 70℃에서 15분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후의 약물 함유층의 중량이 100 g/m²가 되도록 조정하였다.

[0062] 그 다음, 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 지지체층 (Scotchpak™ 9732, 3M)을 적층하였다. 그 후 약물 함유층에서 상기 라이너를 벗기고, 세공성 폴리프로필렌 막(외막)을 붙여서 적층체를 얻었다.

[0063] 고정 수단의 준비

[0064] Duro-Tak™ 87-2287 (National Starch & Chemical)을 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고, 80℃에서 15분간 건조시켜 점착층을 얻었다. 건조 후의 점착층의 중량을 100 g/m²로 조정하였다. 그 다음, 라이너 반대쪽에 있는 점착층의 한쪽 면에 덮개층 (폴리에스테르제 직포)을 적층하여, 고정 수단을 얻었다.

[0065] 그리고나서, 상기 라이너를 고정 수단의 점착층으로부터 벗겨내고, 미리 45 × 45 mm로 재단해 놓은 적층체의 지지체층과 고정 수단의 점착층을 함께 붙였다. 그 다음, 점착층과 세공성 폴리프로필렌막으로 형성되는 면에 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너를 붙이고, 피부 접촉면에 맞춰 잘라내서 경피 흡수 제제 (형상: 정방형, 65 × 65 mm)를 얻었다.

[0066] 실시예 2: 내층없는 경피 흡수 제제의 조제

[0067] 적층체의 조제

[0068] 제형: 약물 함유층

표 2

성분	중량%
비소프롤롤 푸마레이트	30
아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E	24.1
트리에틸 시트레이트	10
이소프로필 미리스테이트	10
Duro-Tak™ 387-2516	25.9
외막: 세공성 폴리프로필렌막 (Celgard™ 2400, Celgard)	

[0070] 비소프롤롤 푸마레이트(Parmachem Asia), 아미노 알킬 메타크릴레이트 공중합체 E, 트리에틸 시트레이트 및 이소프로필 미리스테이트를 상기 기재된 양으로 준비하고, 이것을 적당량의 에틸 아세테이트에 교반하여 혼합하였다. 얻어진 혼합액에, Duro-Tak™ 387-2516 (National Starch & Chemical)를 상기 제형 비율로 첨가하여 플라스틱 용액을 얻었다.

[0071] 상기 플라스틱 용액을 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고 70℃에서 15분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후 약물 함유층의 중량이 100 g/m²가 되도록 조정하였다.

[0072] 그 다음, 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 지지체층 (Scotchpak™ 9732, 3M)을 적층하였다. 그 후, 상기 라이너를 벗기고, 세공성 폴리프로필렌 막 (외막)을 붙여서 적층체 (10 cm²)를 얻었다.

[0073] 그 후, 실시예 1과 같이 고정 수단을 준비하고 적층체에 처리하여 경피 흡수 제제를 얻었다.

[0074] 실시예 3: 경피 흡수 제제 (내층 없음)의 조제

[0075] 적층체의 조제

[0076] 제형: 약물 함유층

표 3

성분	중량%
폴루비프로펜	20
이소프로필 미리스테이트	10
글리세린	10
소르비탄 모노라우레이트	5
Duro-Tak™ 87-2194	55
외막: 세공성 폴리프로필렌막 (Celgard™ 2400, Celgard)	

폴루비프로펜, 이소프로필 미리스테이트, 글리세린 및 소르비탄 모노라우레이트를 상기 제형 비율로 혼합하고 균일하게 분산시켰다. 그 다음, 얻어진 혼합액에 Duro-Tak™ 87-2194 (National Starch & Chemical)를 상기 제형 비율이 되도록 첨가하여 플라스틱 용액을 얻었다.

상기 플라스틱 용액을 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고, 80℃에서 15분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후 약물 함유층의 중량이 100 g/m²가 되도록 조정하였다.

그 다음, 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 지지체층 (Scotchpak™ 9732, 3M)을 적층하였다. 그 후, 상기 라이너를 벗기고, 약물 함유층과 세공성 폴리프로필렌 막을 적층하여 적층체를 얻었다.

그 후, 실시예 1과 같이 준비한 고정 수단을 적층체에 처리하여 경피 흡수 제제를 얻었다.

실시예 4: 내층 있는 경피 흡수 제제의 조제

먼저, 정방형상의 구멍을 갖는 내층 (Scotchpak™ 9732; 50 mm × 50 mm, 구멍; 40 mm × 40 mm)을 준비하고, 내층과 실시예 1과 같은 방법으로 준비한 고정 수단 (65 mm × 65 mm)의 점착층을 서로 붙였다. 그 다음, 실시예 1과 같은 방법으로 준비한 적층체 (45 mm × 45 mm)의 지지체층과 내층을 서로 붙여서 경피 흡수 제제를 얻었다. 이와 관련하여, 본 경피 흡수 제제에 있어서 내층은 지지체층의 주변부로부터 밖으로 연장되도록 배치되고, 지지체층은 내층이 갖는 구멍을 통해 고정 수단의 점착층과 직접 접촉되도록 하였다.

실시예 5: 내층 있는 경피 흡수 제제의 조제

먼저, 정방형상의 구멍을 갖는 내층 (Scotchpak™ 9732; 50 mm × 50 mm, 구멍; 40 mm × 40 mm)을 준비하고, 고정 수단으로서 발포 테이프 (65 mm × 65 mm)를 준비하였다. 그리고 나서, 내층과 발포 테이프의 점착층을 서로 붙였다. 그 다음, 실시예 1과 같은 방법으로 준비한 적층체 (45 mm × 45 mm)의 지지체층과 내층을 서로 붙여 경피 흡수 제제를 얻었다. 이와 관련하여, 본 경피 흡수 제제에 있어서 내층은 지지체층의 주변부로부터 밖으로 연장되도록 배치하고, 지지체층은 내층이 갖는 구멍을 통해 발포 테이프의 점착층과 직접 접촉되도록 하였다.

참고예 1: 리저버형 경피 흡수 제제

제형 4: 점착층

표 4

성분	중량%
Duro-Tak™ 387-2516	85
이소프로필 미리스테이트	10
올레일 알코올	5

Duro-Tak™ 387-2516, 이소프로필 미리스테이트 및 올레일 알코올을 제형 4에 기재된 비율로 혼합하여 플라스틱 용액을 얻었다.

상기 플라스틱 용액을 건조 후 중량이 50 g/m²가 되도록 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고, 70

℃에서 10분간 건조시켜 점착층을 얻었다.

이 점착층을 실시예 1의 제조 공정으로 얻어진 적층체의 외막에 붙여서 리저버형 경피 흡수 제제를 얻었다.

시험예 1

생체 외 (in vitro) 헤어 레스 마우스 피부 투과 시험

실시예 1~3의 제조 공정에서 얻어진 적층체 또는 참고예 1의 리저버형 경피 흡수 제제 (각각 4.5cm²의 적용 면적을 가짐)를 헤어 레스 마우스 (7 주령, 암컷, n=3)의 피부 각질층에 배치하고, flow-through-cell로 설정하여 온수를 순환시켜 피부 표면이 약 32℃가 되도록 하였다. 인산 완충 생리 식염수 (pH 7.4)를 리시버액으로 사용하고, 24시간 동안 5 mL/hr의 양으로 2시간마다 회수하였다. 회수한 용액의 유속을 측정하고, HPLC로 약물량을 측정하였다. 얻어진 결과로 시간당 피부 투과 속도 및 약물 함유층에서 약물 이용률 (24시간 총계)을 산출하였다.

실시예 1~3의 적층체의 피부 투과 속도 및 약물 이용률을 표1에 나타내었다. 실시예 1~3의 적층체의 피부 투과 속도 및 약물 이용률은 리저버형 경피 흡수 제제인 참고예 1에 비해 더 높았다.

표 5

표 1

제형	피부 투과 속도 (mcg/cm ² /hr)	제제내 약물 이용률 (%)
참고예 1	21.42	15.76
실시예 1	34.65	26.87
실시예 2	38.68	24.35
실시예 3	28.50	27.65

시험예 2

생체 외 인간 피부 투과 시험

인간 피부의 각질층 위에 실시예 2의 적층체 (각각 4.5cm²의 적용 면적을 가짐)를 처리하고, flow-through-cell로 설정하여 온수를 순환시켜 피부 표면이 약 32℃가 되도록 하였다. 인산 완충 생리 식염수 (pH 7.4)를 리시버액으로 사용하고, 168시간 동안 5 mL/hr의 양으로 2시간마다 회수하였다. 회수한 용액의 유속을 측정하고, HPLC로 약물량을 측정하였다. 얻어진 결과로 시간당 피부 투과 속도 및 약물 함유층에서 약물 이용률 (1주간 총계)을 산출하였다.

시간당 피부 투과 속도 및 제제 중의 약물 이용률 (1주간 총계)을 표 2에 나타내었다.

또, 누적 약물 투과량은 도 4에 나타내었다. 실시예 2의 적층체가 1주간 (168시간) 거의 일정한 피부 투과 속도로 약물을 방출하는 것이 확인되었다.

표 6

표 2

제형	피부 투과 속도 (mcg/cm ² /hr)	제제내 약물 이용률 (%)
실시예 2	10.50	37.25

시험예 3: 경피 흡수 제제의 피부에서의 안정성 확인

플라시보 제제 (placebo preparation)의 조제

약물 함유층의 제형에서 비소프롤롤 푸마레이트를 제외하고 실시예 4와 같은 방법으로 플라시보 제제를 조제하였다.

침부 시험

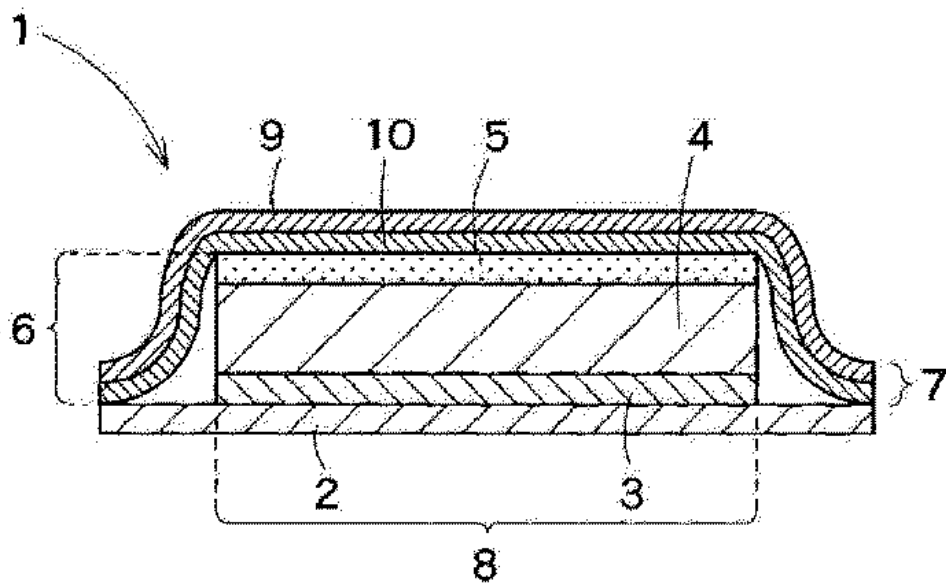
플라시보 제제를 각각, 성인 남성 왼쪽 또는 오른쪽 흉부에 1주간 침부하였다. 시험기간 중, 피험자는 24시간마

다 샤워하였다.

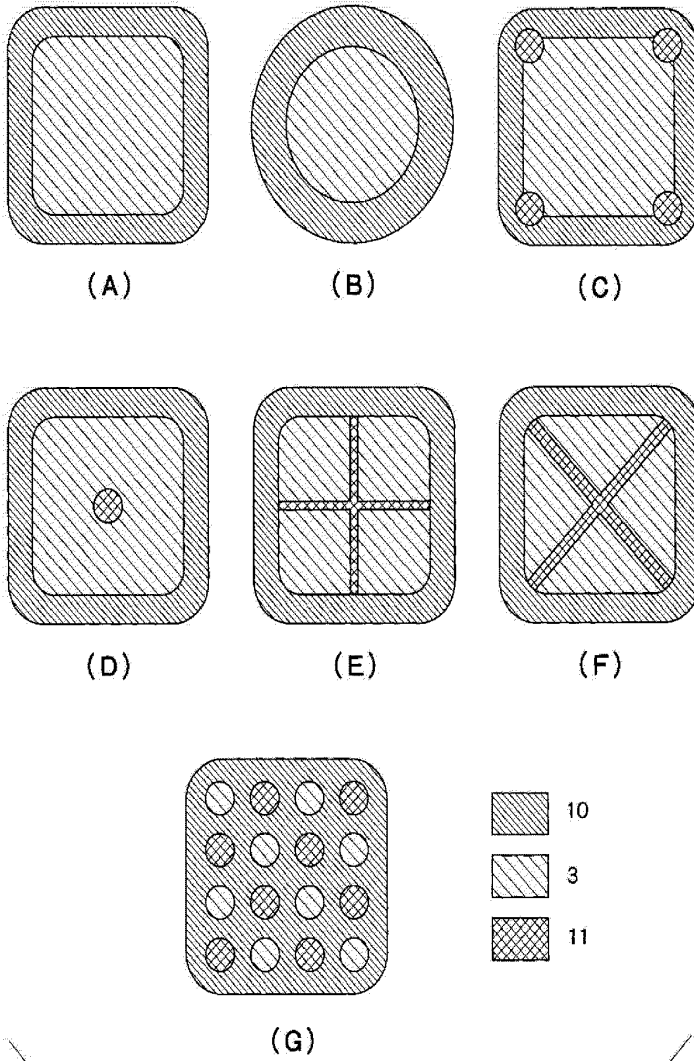
- [0108] 침부 시험 시작 후, 플라시보 제제의 적용 면적에 대한 실제 피부 부착 비율을 매 24시간마다 이하의 식에 따라 측정하였다.
- [0109] [식1]
- [0110] $(\text{부착률}) = (\text{실제 피부 부착 면적}) / (\text{플라시보 제제의 침부 면적}) \times 100$
- [0111] 상기 결과를 도 5에 나타내었다.
- [0112] 내층을 갖는 상기 플라시보 제제는 1주일 동안 90% 이상의 부착률을 유지하고 있었다.
- [0113] 시험예 4: 경피 흡수 제제의 약물 보관 안정성
- [0114] 4-1: 보관 안정성 시험
- [0115] 내층을 갖는 실시예 5의 경피 흡수 제제를 시험 대상으로 선택하고 경피 흡수 제제를 알루미늄 포장용기에 동봉하여 40℃에서 1개월간 보관하였다. 그리고, 보관 전, 후의 경피 흡수 제제의 약물 방출 속도를 다음에 기재된 방법으로 측정하였다.
- [0116] 먼저, 탈기한 정제수 (900 mL)를 시험액으로 준비하고, 액체 온도를 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하면서 용출액 용기에 따랐다. 그 다음, 보관 전, 후의 경피 흡수 제제를 준비하고, 경피 흡수 제제의 지지체층 측의 한쪽 면과 용출시험기 (VK7010, Vankel)의 회전 실린더의 하단의 면을 양면 테이프 (NicetackTM, Nichiban Co., Ltd.)에 붙이고, 경피 흡수 제제의 라이너를 제거하였다. 그 다음, 회전 실린더의 하단과 용출액 용기의 안쪽 바닥 사이의 거리를 25 ± 2 mm가 되도록 고정하고, 회전 실린더의 회전수를 50 회/분으로 설정한 후, 일본약국방 14 개정판에 준하여 용출시험을 행하였다.
- [0117] 시험 개시 1, 3, 6, 12, 24시간 후에 시험액 5 mL을 취하였고, 상기 시험액을 즉각 시험 용액에 보충하였다.
- [0118] 각 샘플링 시간의 비소프롤롤 푸마레이트의 방출량을 HPLC로 측정하였고, 상기 비소프롤롤 푸마레이트의 방출량을 경피 흡수 제제 중의 약물량을 기준으로 산출하였다.
- [0119] 상기 결과를 도 6에 나타내었다.
- [0120] 내층을 갖는 실시예 5의 경피 흡수 제제를 이용한 경우, 40℃에서 1개월 동안 보관된 비소프롤롤 푸마레이트의 방출량은 초기값 (40℃, 1개월 보관 전)에 비해 유의성 있는 저하가 관찰되지 않았으며, 상기 경피 흡수 제제의 보관 안정성이 확인되었다.

도면

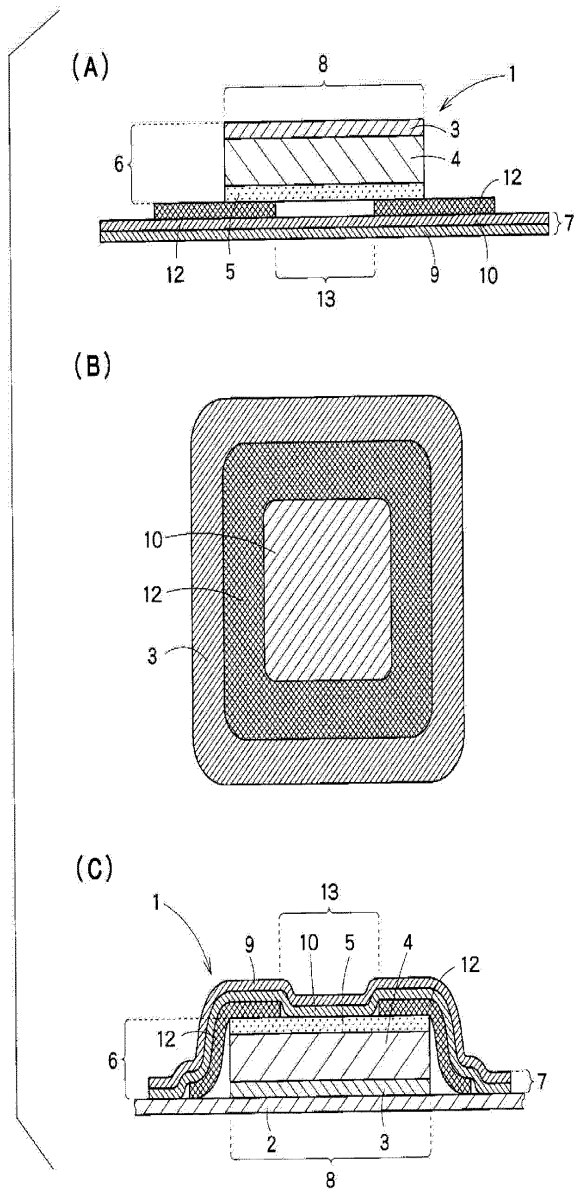
도면1



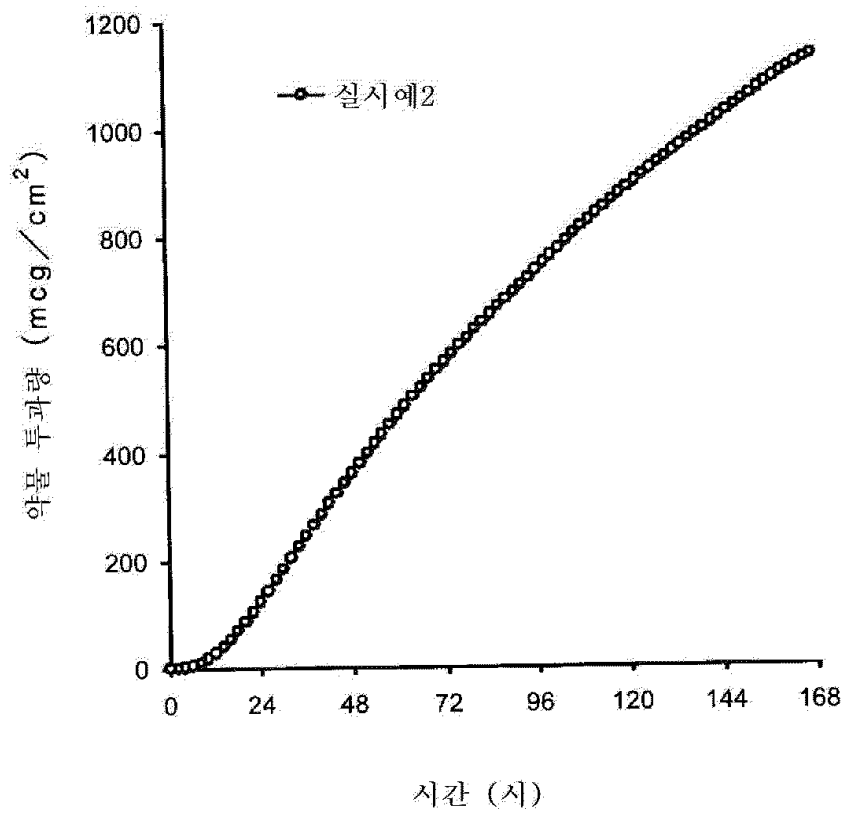
도면2



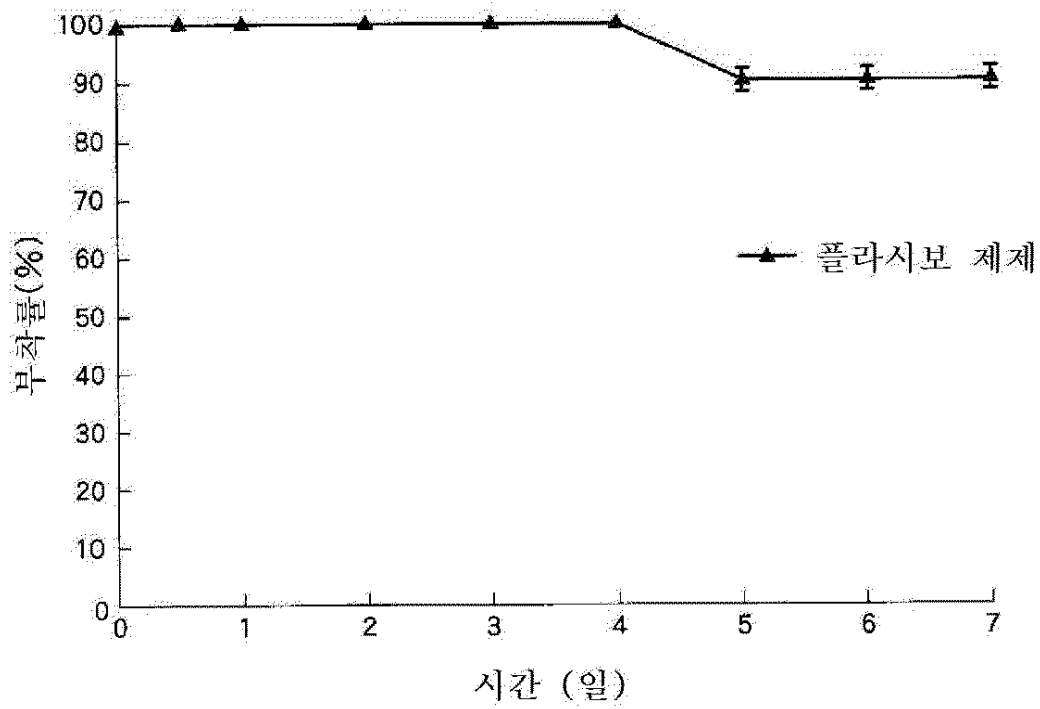
도면3



도면4



도면5



도면6

