



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0048331
(43) 공개일자 2018년05월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) A61K 47/32 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/7061 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0138990
(22) 출원일자 2017년10월25일
심사청구일자 없음

(30) 우선권주장
1020160143368 2016년10월31일 대한민국(KR)

(71) 출원인
신신제약 주식회사
경기도 안산시 단원구 범지기로141번길 90 (원시동)

(72) 발명자
이정식
경기 수원시 영통구 인계로 254, 가동 306호
한문석
수원시 장안구 정자로 42번길 52, 740동 903호
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
박종혁, 김영신

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 수면장애 치료용 경피흡수제제

(57) 요약

불면증 및 수면장애 환자를 치료하는데 유용성을 갖는 약리학적 활성 물질인 멜라토닌을 함유하는 경피흡수제제를 개시한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

(72) 발명자

이우영

경기도 수원시 장안구 조원로 16, 201동 504호

김상린

서울시 노원구 석계로 49, 현대아파트 111동 1804호

김한기

경기도 용인시 수지구 동천로 153번길 6, 41F동 101호

이순호

경기 수원시 팔달구 창룡대로 194, 우만주공 401동 401호

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 유효성분으로서 멜라토닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 고분자점착기제를 함유하는 약물함유 점착층;

(b) 지지층; 및

(c) 박리층

을 포함하는 경피흡수제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 약물함유 점착층은 용해보조제, 결정억제제, 경피흡수증진제, 산화방지제를 더 포함하는 경피흡수제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 약물함유 점착층의 총 중량에 대하여, 멜라토닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 3.0 ~ 20중량%, 용해보조제는 1 ~ 30중량%, 결정억제제는 0.05 ~ 5중량%, 경피흡수증진제는 1 ~ 30중량%, 산화방지제는 0.1 ~ 5중량% 고분자점착기제는 50 ~ 94.85중량%로 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 4

제2항에 있어서, 용해보조제는 N-메틸피롤리돈, 디프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 탄산프로필렌, 에톡시디글리콜, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 트리에탄올아민, 트로메타민, 비스트리스, 아미노메틸프로판디올, 아미노에틸프로판디올, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노올리에이트, PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 5

제2항에 있어서, 약물의 결정생성을 억제하기 위한 결정억제제는 폴리비닐피롤리돈, 메타크릴릭 코폴리머, 아미노아크릴릭 메타크릴레이트 코폴리머, 부틸메타크릴릭 메타크릴레이트 코폴리머, 하이드록시프로필셀룰로오스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 6

제2항에 있어서, 경피흡수증진제는 C₈₋₁₈의 지방족 유도체인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 경피흡수증진제는 리놀렌산, 올레인산, 미리스틴산, 소르비탄모노올레이트, 프로필렌글리콜모노라우레이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 8

제2항에 있어서, 경피흡수증진제는 글리세롤 라우릴알코올, 올레일알코올, 이소프로필 미리스트레이트, 소르비탄 모노올레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노올레이트, 올레오일 마크로폴글리세라이드, 올레인산, 라우로일 마크로폴 글리세라이드, 리놀레오일 마크로폴 글리세라이드, 프로필렌글리콜 카프릴레이트/카프레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 글리세롤 모노올레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 라우릴 락테이트, PEG-8 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 옥수수유

PEG-8 에스터, 옥수수유 PEG-6 에스터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 9

제2항에 있어서, 산화방지제는 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 프로필갈레이트, 아스코브르산, 토코페롤, 토코페롤아세테이트, 아스코르빌 팔미테이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 고분자점착기제는 아크릴계 점착제인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 고분자점착기제는 아크릴레이트 또는 비닐아세테이트와 아크릴레이트의 코폴리머로 이루어지는 아크릴계 고분자점착기제로서 (i) 작용기가 없는 것, (ii) 작용기로서 하이드록실(-OH)기를 갖는 것, (iii) 작용기로서 카르복실(-COOH)기를 갖는 것, 및 (iv) 작용기로서 하이드록실기와 카르복실기 모두를 갖는 것으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 고분자점착기제는 아크릴레이트 또는 비닐아세테이트와 아크릴레이트의 코폴리머로 이루어지는 아크릴계 고분자점착기제로서 (i) 작용기로서 카르복실(-COOH)기를 갖는 것, 또는 (ii) 작용기로서 하이드록실기와 카르복실기 모두를 갖는 것인 경피흡수제제.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 고분자점착기제는 소수성 고분자를 포함하는 점착기제이며,

상기 소수성 고분자는 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리스틸렌부타디엔 공중합체, 폴리스틸렌 이소프렌 공중합체, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체, 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체, 부틸고무, 천연고무, 에틸렌비닐아세테이트 코폴리머, 폴리실록산 및 메타크릴산계 고분자로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 고분자점착기제는 점착부여 수지 및 가소제를 더 포함하되,

상기 소수성 고분자는 20 ~ 60중량%, 점착부여 수지는 20 ~ 50중량%, 가소제는 2 ~ 30중량%로 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 15

제1항에 있어서, 지지층은 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 필름, 폴리에틸렌(PE) 필름, 폴리프로필렌(PP) 필름, 에틸렌비닐아세테이트(EVA) 필름, 나일론(Nylon) 필름, 부직포/PET 복합제, PET/PE 복합제 및 PET/EVA 복합제로 이루어진 군으로부터 선택되어지는 1종인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 16

제1항에 있어서, 박리층은, 폴리에스테르 필름, 폴리비닐클로라이드 필름, 폴리비닐리덴클로라이드 필름, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 필름, 폴리에틸렌(PE) 필름, 폴리에틸렌/종이 복합제, PET/PE 복합제, PET/EVA 복합제로 이루어진 군으로부터 선택되어지는 1종을 실리콘 또는 불소 처리제로서 표면 처리한 박리층인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 환자의 복약순응도를 높이기 위해 멜라토닌(Melatonin)을 유효성분으로 함유하며, 점착 매트릭스 내에서 고농도로 약물을 함유할 때에도 결정의 생성 없이 약물이 안정적으로 유지되며 유효한 약물을 피부를 통하여 체내로 전달할 수 있는 멜라토닌 경피흡수제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 멜라토닌은 포유류의 송과선(pineal gland)에서 분비되는 호르몬으로 활동일주기(Circadian rhythm)에 따라 분비가 조절되는 광주기적 특성을 지닌다. 혈장 중 멜라토닌의 농도는 밤 9시경부터 증가하기 시작하여 새벽 2~4시 사이에 최대에 달하며, 아침 7~9시 사이에 원래의 농도로 돌아온다.

[0003] 멜라토닌은 수면유도 작용이 있어 불면증 환자, 수면장애 환자의 치료에 사용된다. 그러나 멜라토닌은 경구 투여시 간-초회통과를 심하게 받고, 반감기가 약 1시간으로 짧아 생체이용률이 낮고, 혈중 농도의 변동이 크다. 따라서, 생체이용율도 20%에 불과한 것으로 보고되고 있다.

[0004] 그러므로 멜라토닌을 이용한 효과적인 치료를 위해서는, 간-초회통과를 회피할 수 있고, 장시간 동안 일정한 혈중 농도를 유지할 수 있으며, 신속하게 흡수되는 새로운 제형의 개발이 요구된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국 특허공개공보 제1999-0087057호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 저장소 타입(Reservoir type) 경피흡수 제제는, 겔상의 약물함유 저장층, 약물의 방출을 조절하는 방출조절막, 피부에 부착하는 점착제로 구성되는데, 보관이나 사용 중 저장소가 파손될 수 있고 환자가 사용 중에 저장소가 파손되는 경우에는 기준치 이상으로 약물이 흡수되어 환자의 위험을 초래할 수 있다는 문제가 있다.

[0007] 또한, 모노리틱 형태 제제의 제조시 아크릴 고분자를 직접 합성하는 경우에는 점착기체인 점착제의 독성 및 안정성이 검증되지 아니한 문제가 있다. 일반적으로 경피흡수제 생산 업체에서 상용화된 점착제를 사용하여 경피흡수제를 제조하는 것을 고려한다면, 이는 위험 요소가 있고 비효율적이다.

[0008] 따라서, 위에서 기술한 바와 같은 경피흡수제의 단점을 극복하고, 약물방출조절이 가능하며, 안정성이 높고, 보관 및 사용이 간편하며, 제조가 용이한 멜라토닌 경피흡수제의 개발이 필요하다.

[0009] 본 발명은 안전성(safety)이 검증된 원료들을 배합하여, 안전성이 높고 보관 및 사용이 간편한 모노리틱(monolithic) 형태의 박막형 멜라토닌 경피흡수제체를 제공하는 것이다. 모노리틱 형태의 경피흡수제는 종래의 저장소 타입(Reservoir type)과 달리 하나의 점착층 안에 약물의 저장 및 안정화, 경피흡수조절 등의 기능이 모두 가능하다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명자들은 레저버 타입을 취하지 않고, 적합한 점착제와 원료를 배합하여 약물의 안정성이 향상되고, 약물이 피부를 통해 일정하게 전달되는 모노리틱 형태의 박막형 멜라토닌 경피흡수제체를 완성하였다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따른 멜라토닌 경피흡수제체는 약물방출조절이 가능하고, 안정성이 높고, 보관 및 사용이 간편하며, 제조가 용이하다. 또한, 본 발명에 따른 경피흡수제체는 경구제보다 환자의 복약 순응도를 크게 향상시키면서, 환자에게 필요한 약물을 유효한 양만큼 전달할 수 있어 불면증 및 수면장애 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 제거 후에는 피부 내 잔류를 최소화할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 도 1은 본 발명에 의해 제조되는 모노리틱(Monolithic) 형태의 경피흡수제제 단면도로서, A는 지지층이고, B는 약물함유 점착층이며, C는 박리층 이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예 18 ~ 23 및 비교예 3에 대한 누적경피흡수율을 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 본 발명의 실시예 24 ~ 29에 대한 누적경피흡수율을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 본 발명은 멜라토닌을 유효성분으로 한 경피흡수제제에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 모노리틱 형태의 멜라토닌 경피흡수제제에 관한 것이다.
- [0014] 본 발명의 경피흡수제제는, (a) 유효성분으로서 멜라토닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 고분자점착기제를 함유하는 약물함유 점착층; (b) 지지층; 및 (c) 박리층을 포함하며, 불면증 및 수면장애 치료용으로 사용될 수 있다.
- [0015] 본 발명에서, 상기 약물함유 점착층은, 멜라토닌 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 고분자점착기제 외에, 용해보조제, 결정억제제, 경피흡수증진제 및 산화방지제를 더 포함할 수 있다.
- [0016] 본 발명에서 사용되는 고분자점착기제는, 어떠한 감압 점착제도 제한 없이 사용될 수 있으나, 아크릴계 점착제가 사용되는 것이 바람직하다.
- [0017] 본 발명에서 사용될 수 있는 아크릴계 점착제는, 아크릴레이트 또는 비닐아세테이트와 아크릴레이트의 코폴리머로 이루어지는 아크릴계 고분자점착기제로서 (i) 작용기가 없는 것, (ii) 작용기로서 하이드록실(-OH)기를 갖는 것, (iii) 작용기로서 카르복실(-COOH)기를 갖는 것, 및 (iv) 작용기로서 하이드록실기와 카르복실기 모두를 갖는 것으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 또는 2종 이상이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 카르복실기(-COOH)를 가지거나 카르복실기와 하이드록실기(-OH)를 동시에 함유하는 아크릴계 점착제가 사용될 수 있다.
- [0018] 멜라토닌에는 구조상 비공유 전자를 갖는 부분이 존재하기 때문에, 전자가 많은 하이드록실기를 갖는 점착제는 경피흡수에는 유리하나 결정이 생성되기 쉬운 문제가 발생할 수 있고, 작용기가 없는(non-functional) 아크릴계 점착제는 멜라토닌이 갖는 작용기로 인하여 점착제 자체의 용해도가 낮아져 결정이 생성되기 쉬운 문제가 발생할 수 있다.
- [0019] 반면, 카르복실기를 갖는 점착제는, 멜라토닌의 작용기와 작용하여 약물의 용해가 가능하고 약간의 용해보조제와 결정억제제를 사용하면 주성분의 결정 생성을 효과적으로 억제할 수 있다.
- [0020] 또한, 본 발명에서 사용되는 고분자점착기제는 소수성 고분자를 주성분으로 하는 점착기제일 수 있다. 상기 소수성 고분자로는 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리스틸렌부타디엔 공중합체, 폴리스틸렌이소프렌 공중합체, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체, 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체, 부틸 고무, 천연 고무, 에틸렌비닐아세테이트 코폴리머, 폴리실록산 및 메타크릴산계 고분자로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 것을 사용할 수 있다.
- [0021] 상기 고분자점착기제는 점착부여 수지 및 가소제를 더 포함할 수 있으며, 이 때 상기 소수성 고분자는 20~60중량%, 점착부여 수지는 20~50중량%, 가소제는 2~30중량%로 포함될 수 있다.
- [0022] 약물의 용해도 또는 점착력 측면을 고려할 때 아크릴계 점착제가 바람직하다.
- [0023] 본 발명에서, 경피흡수제제 내에 멜라토닌의 안정적인 용해를 위해 용해보조제를 사용할 수 있다. 용해 보조제로는, 피롤리돈(Pyrrolidone) 유도체, 글리콜류, 탄산프로필렌(Propylene carbonate), 에테르류, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 N-메틸피롤리돈(N-methylpyrrolidone), 디프로필렌 글리콜(Dipropylene glycol), 프로필렌 글리콜(Propylene glycol), 탄산프로필렌(Propylene carbonate), 에톡시디글리콜(Ethoxydiglycol), 디에틸렌글리콜모노에틸에테르(Diethylene glycol monoethyl ether), 트리아세틴(Triacetin), 트리에틸시트레이트(Triethyl citrate), 트롤아민(trolamine), 트로메타민(tromethamine), 비스 트리스(Bis-Tris), 아미노메틸프로판디올(Aminomethyl propanediol), 아미노에틸프로판디올(Aminoethyl propanediol), 폴리옥시에틸렌소르비탄모노올리에이트(polyoxyethylene sorbitan monooleate), PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세라이드(PEG-8 caprylic/capric glycerides)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상

을 사용한다.

- [0024] 멜라토닌은 친수성과 소수성을 같이 가지고 있는 물질에 용해가 잘 되는데, 이는 멜라토닌이 친수성과 소수성 부분을 동시에 가지고 있는 분자적 특성에 기인한다. 본 발명의 용해보조제는 약물 함유 점착층의 총 중량에 대하여 1 ~ 30중량%가 되도록 사용하나, 바람직하게는 1 ~ 15중량% 사용한다. 만일, 30중량%를 초과하는 경우 사용자의 피부를 손상시킬 가능성이 있고, 경피흡수제의 물리적 강도를 저하시킬 수도 있다.
- [0025] 본 발명에서 멜라토닌의 경피흡수제 내 결정화를 방지하기 위하여 약물의 결정억제제를 함유할 수 있다. 결정억제제로서 폴리비닐피롤리돈(Polyvinylpyrrolidone), 메타크릴릭 코폴리머(Methacrylic copolymer), 아미노 아크릴릭 메타크릴레이트 코폴리머(Amino acrylic methacrylate copolymer), 부틸메타크릴릭 메타크릴레이트 코폴리머(Butyl methacrylic methacrylate copolymer), 하이드록시프로필셀룰로오스(Hydroxypropyl cellulose)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 아미노 아크릴릭 메타크릴레이트 코폴리머, 또는 폴리비닐피롤리돈중 1종 또는 2종 이상을 포함하여 사용한다.
- [0026] 결정억제제는 약물 함유 점착층의 총 중량에 대하여 0.05 ~ 5중량%가 되도록 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.05 ~ 2.5중량% 사용한다. 결정억제제는 고분자류이기 때문에 5중량% 이상 사용하면 아크릴점착제와 영검 등의 문제가 발생할 수 있으며 점착력 또한 감소할 수 있다.
- [0027] 본 발명에서는 경피흡수제 내에 경피흡수증진제를 더 포함할 수 있다. 경피흡수증진제로는 지방산에스테르, 비이온성계면활성제류, 피롤리돈계 유도체, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에테르류를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 지방산 에스테르류를 사용한다.
- [0028] 본 발명에서 경피흡수증진제로서 사용될 수 있는 C₈₋₁₈의 지방족 유도체로는, 글리세롤 라우릴알코올(Glycerol lauryl alcohol), 올레일알코올(Oleyl alcohol), 미리스트산, 이소프로필 미리스트레이트(isopropyl myristate), 소르비탄 모노올레이트(sorbitan monooleate), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate), 프로필렌 글리콜 모노올레이트(propylene glycol monooleate), 올레오일 마크로골글리세라이드(oleoyl macrogolglycerides), 올레인산(oleic acid), 라우로일 마크로골 글리세라이드(Lauroyl macrogol glyceride), 리놀렌산, 리놀레오일 마크로골 글리세라이드(Linoleoyl macrogol glyceride), 프로필렌글리콜 카프릴레이트/카프레이트(Propylene glycol dicaprylate/caprate), 소르비탄 모노스테아레이트(Sorbitan monostearate), 소르비탄 모노올레이트(Sorbitan monooleate), 글리세롤 모노올레이트(Glycerol monooleate), 글리세롤 모노라우레이트(Glycerol monolaurate), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(Propylene glycol monolaurate), 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(Propylene glycol monocaprylate), 소르비탄 모노라우레이트(Sorbitan monolaurate), 라우릴 락테이트(Lauryl lactate), PEG-8 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(PEG-8 caprylic/capric triglycerides), 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트(polyoxyethylene sorbitan monolaurate), 옥수수유 PEG-8 에스터(Corn oil PEG-8 esters), 옥수수유 PEG-6 에스터(Corn oil PEG-6 esters)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있다.
- [0029] 더욱 바람직하게는, 상기 C₈₋₁₈의 지방족 유도체로서, 글리세롤 모노올레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 옥수수유 PEG-8 에스터 및 옥수수유 PEG-6 에스터로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 경피흡수증진제는 약물 함유 점착층의 총 중량에 대하여 1 ~ 30중량%를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1 ~ 15중량%를 사용한다. 만일 경피흡수증진제가 30중량%를 초과하는 경우에는 약물의 경피흡수가 더 이상 개선되지 않으며, 경피흡수제제의 물리적 강도 저하를 가져올 수 있고, 경우에 따라 사용자의 피부 트러블을 일으킬 수 있다.
- [0031] 본 발명은 멜라토닌 경피흡수제 내 분해 및 변성을 억제하기 위하여 산화방지제를 더 포함할 수 있다. 멜라토닌이 체내에서 산소라디칼에 대한 라디칼 스카벤저(Radical scavenger)로도 작용하기 때문에, 산소와 반응을 억제하기 위해 산화방지제를 함유하거나 그에 준하는 산화방지제를 함유할 수 있다.
- [0032] 산화방지제로는 부틸히드록시톨루엔(Butyl hydroxy toluene), 부틸히드록시아니솔(Butyl hydroxy anisole), 프로필갈레이트(Propyl galate), 아스코르브산(Ascorbic acid), 토코페롤(Tocopherol), 토코페롤아세테이트(Tocopherol acetate), 아스코르빌 팔미테이트(Ascorbyl palmitate)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 부틸히드록시톨루엔, 토코페롤, 토코페롤아세테이트, 부틸히드록시아니솔을 사용한다.

- [0033] 산화방지제는 약물함유 점착층의 총 중량에 대하여 0.1 ~ 5중량%가 되도록 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.1 ~ 1중량%가 되도록 사용할 수 있다. 산화방지제를 5중량% 이상 사용하게 되면 산화방지 효과가 더 이상 개선되지 않는다.
- [0034] 본 발명에서 약물함유 점착층에서 멜라토닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약물함유 점착층의 총 중량에 대하여 3~20중량%로 포함될 수 있다. 한편, 약물함유 점착층에서 멜라토닌 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 외에 용해보조제, 결정억제제, 경피흡수증진제 및 산화방지제가 위에서 언급한 중량비로 더 포함될 수 있으며, 추가로 적량(50~94.85중량%)의 고분자 점착기제를 포함할 수 있다.
- [0035] 본 발명에서 지지층은 피부에 부착 또는 보관하는 동안 제제로부터 멜라토닌이 손실되는 것을 방지하기 위하여, 얇고 유연성이 있으며 피부에 알러지 반응을 야기시키지 않는 것을 사용한다. 지지층으로는 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 에틸렌비닐아세테이트코폴리머(EVA), 나일론(Nylon) 등의 재질이 사용될 수 있으며, 이러한 재질의 필름은 단독 또는 2개 이상의 필름이 복합된 적층 필름을 사용할 수 있다. 또한 2개 이상의 필름이 적층될 때 차광 및 투습의 차단을 위해 알루미늄을 증착시킨 필름을 사용할 수 있다. 또한 패취의 성형성을 향상시키기 위해 이러한 필름에 얇은 부직포 또는 면포, 직물 등을 적층하여 사용이 가능하고 위에서 언급한 직물의 단독으로도 사용이 가능하다.
- [0036] 본 발명에서 박리층은 제품이 포장 또는 보관되는 동안에 약물함유 제품을 보호하고, 제품 사용시 쉽게 제거될 수 있도록 편리성을 제공하는 것이면 특별히 제한되지 않으며, 폴리에스테르, 폴리비닐클로라이드, 폴리비닐리덴클로라이드, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 폴리에틸렌, 에틸렌비닐아세테이트 등으로부터 제조되는 필름 또는 종이류로서 상질지나 글라스지와 폴리올레핀과 적층된 필름을 사용할 수 있다. 박리 필름은 점착층에 닿는 표면을 실리콘 수지 또는 불소수지로 도포한 것으로, 약물의 장기안정성이 우수한 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0037] [실시예]
- [0038] 이하, 실시예에서 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0039] 1. 실시예 1~5 및 비교예 1~2
- [0040] 70mL 바이알에 멜라토닌 10중량%를 넣고 메탄올에 녹인 후 점착제 90중량%를 넣어 롤믹서에서 2시간 동안 혼합하였다. 이후 30분간 방치하여 기포를 제거한 다음 코팅기위에 실리콘이 처리된 폴리에틸렌테레프탈레이트 박리 필름을 놓고 배합된 점착제를 건조후 70 μ m가 되도록 코팅하였다. 이후 80 $^{\circ}$ C 오븐에서 3분간 건조한 후에 지지층 필름을 합지하고 압착롤러를 이용하여 압착한 후 패취 절단기를 이용하여 면적 10cm²의 패취를 제작하였다. 각 실시예에 따른 배합량은 아래의 표1에 나타내었으며 이후 패취의 물성 및 결정생성을 관찰하였고 경피흡수실험을 진행하였다. 관찰 및 실험결과 또한 아래의 표1에 나타내었다.
- [0041] 경피흡수실험
- [0042] 프란쯔 타입의 확산기구(Franz-type diffusion cell)의 내에 리셉터로 등장인산염완충액(Phosphate buffered saline)용액, PBS용액 pH=7.4)를 넣고 피부온도와 유사한 32 $^{\circ}$ C를 유지시키며 마그네틱교반기로 600rpm의 교반속도로 일정하게 교반하여 용액내의 용존기체를 제거하였다. 이후 프란쯔 타입의 확산기구의 상부 공여셀에 맞게 절단한 패취를 경피흡수용 멤브레인(Strat-M, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)에 붙이고 프란쯔 타입의 확산기구에 장착하였다. 이후 일정 시간마다 리셉터 부분의 용액을 채취하고 채취한 양만큼의 새로운 완충용액을 보충해 주었다. 채취한 시료는 고성능액체크로마토그래피(HPLC)로 분석하였으며 분석조건은 다음과 같다.
- [0043] 분석조건
- [0044] 컬럼: C18, 4.6mm , 5 μ m (Agilent eclips SB-18)
- [0045] 이동상: Methanol:Water = 35:65 (V/V)
- [0046] 유속: 1mL/min
- [0047] 컬럼온도: 35 $^{\circ}$ C
- [0048] 주입량: 20 μ l
- [0049] 검출: UV 229nm

표 1

[0050]

구분		실시예(중량%)					비교예(중량%)	
		1	2	3	4	5	1	2
멜라토닌		10	10	10	10	10	10	10
점착제	Duro-Tak™ 87-9301	90						
	Duro-Tak™ 87-2516		90					
	Duro-Tak™ 87-2074			90				
	Duro-Tak™ 87-4098				90			
	Duro-Tak™ 87-2852					90		
	Duro-Tak™ 87-608A (PIB)						90	
	Sanicare HM 8663 (SIS)							90
패취성상	초기	무색 반투명	황색 반투명	무색 투명	흰색 반투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
	1개월 후	황색 반투명	황색 반투명	황색 투명	황색 반투명	황색 투명	황색 투명	황색 투명
물성 및 점착력		양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호
경피흡수 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$)		0.37	1.01	0.44	0.4	0.23	1.12	0.89
결정생성(1개월후)		결정 석출	결정 석출	없음	결정 석출	없음	결정 석출	결정 석출
사용 점착기제								
원료명		종류				작용기(Functional group)		
Duro-Tak™ 87-9301		아크릴계 고분자점착기제				Non		
Duro-Tak™ 87-2516		아크릴계 고분자점착기제				-OH		
Duro-Tak™ 87-2074		아크릴계 고분자점착기제				-COOH/-OH		
Duro-Tak™ 87-4098		아크릴-비닐아세테이트계 고분자점착기제				Non		
Duro-Tak™ 87-2852		아크릴계 고분자점착기제				-COOH		
Duro-Tak™ 87-608A		폴리이소부틸렌 점착기제				N/A		
Sanicare HM 8663		스틸렌-이소프렌-스틸렌 코폴리머 점착기제				N/A		

[0051]

경피흡수가 가장 잘 이루어진 점착제는 Duro-Tak™ 87-2516이었으나 결정이 석출되었다. 결정이 석출되지 않은 점착제는 Duro-Tak™ 87-2074, Duro-Tak™ 87-2852이고 경피흡수는 Duro-Tak™ 87-2074가 Duro-Tak™ 87-2852보다 높았으며 비교예의 고무계 점착제는 경피흡수는 양호하나 결정이 석출되었다.

[0052]

실시예 6 ~ 10

[0053]

70mL 바이알에 멜라토닌과 용해보조제를 넣고 메탄올에 녹인 후 점착제를 넣어 물믹서에서 2시간 동안 혼합하였다. 이후 30분간 방치하여 기포를 제거한 다음 코팅기위에 실리콘이 처리된 폴리에틸렌테레프탈레이트 박리필름을 놓고 배합된 점착제를 건조후 70 μm 가 되도록 코팅하였다. 이후 80℃ 오븐에서 3분간 건조한 후에 지지층 필름을 합치하고 압착롤러를 이용하여 압착한 후 패취 절단기를 이용하여 면적 10 cm^2 의 패취를 제작하였다. 각 실시예에 따른 배합량은 아래의 표2에 나타내었으며 이후 패취의 물성 및 결정생성을 관찰하였다. 관찰 및 실험결과 또한 아래의 표2에 나타내었다.

표 2

[0054]

구분		실시예(중량%)				
		6	7	8	9	10
멜라토닌		10	10	10	10	10
점착제	Duro-Tak™ 87-2074	85	85	85	85	85
용해보조제	NMP	5				
	Transcutol CG		5			
	Transcutol P			5		
	Labrasol				5	
	DPG					5
패취 성상	초기	무색 반투명	황색 반투명	무색 투명	흰색 반투명	무색 투명
	1개월 후	황색 반투명	황색 반투명	황색 투명	황색 반투명	황색 투명
물성 및 점착력		양호	양호	양호	양호	양호
결정생성(1개월후) (현미경관찰)		미세결정 생성	미세결정 생성	결정 생성	결정 생성	미세결정 생성

NMP : N-메틸 피롤리돈
 Transcutol CG : 에톡시디글리콜
 Transcutol P : 디에틸렌글리콜모노에틸에테르
 Labrasol : PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세라이드
 DPG : 디프로필렌글리콜

[0055]

제작된 패취를 관찰시 육안상으로 N-메틸피롤리돈과 Transcutol CG, 디프로필렌글리콜이 결정이 생성되지 않았으나 현미경으로는 미세한 결정이 관찰되었고 제조한 패취들에서 황변현상이 나타났다. 따라서 패취내에서 결정생성을 효과적으로 억제하기위해 결정억제제에 대한 추가 연구와 황변현상을 막기 위한 산화방지제 처방 연구를 진행하였다.

[0056]

실시예 11~17

[0057]

70mL 바이알에 결정억제제를 넣고 녹인 후 용해보조제, 산화방지제, 멜라토닌을 넣어 녹인 후 점착제를 넣어 롤믹서에서 2시간 동안 혼합하였다. 이후 30분간 방치하여 기포를 제거한 다음 코팅기위에 실리콘이 처리된 폴리에틸렌테레프탈레이트 박리필름을 놓고 배합된 점착제를 건조후 70 μ m가 되도록 코팅하였다. 이후 80 $^{\circ}$ C 오븐에서 3분간 건조한 후에 지지층 필름을 합지하고 압착롤러를 이용하여 압착한 후 패취 절단기를 이용하여 면적 10cm²의 패취를 제작하였다. 각 실시예에 따른 배합량은 아래의 표3에 나타내었으며 이후 패취의 물성 및 결정생성을 관찰하였다. 관찰 및 실험결과 또한 아래의 표3에 나타내었다.

표 3

[0058]

구분		실시예(중량%)						
		11	12	13	14	15	16	17
멜라토닌		10	10	10	10	10	10	10
점착제	Duro-Tak™ 87-2074	83	83	83	83	83	83	83
용해보조제	DPG	5	5	5	5	5	5	5
산화방지제	BHT	0.5		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	TA		0.5					
결정억제제	PVP	1.5	1.5					
	Eudragit L-100			1.5				
	Eudragit S-100				1.5			
	Plastoid B					1.5		
	Eudragit E-100						1.5	
	Klucel-LF							1.5

패취 성상	초기	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
	1개월 후	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
물성 및 접착력		양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호
결정생성(1개월후) (현미경관찰)		없음	없음	미세결 정생성	미세결 정생성	미세결 정생성	없음	결정 생성
DPG : 디프로필렌글리콜 BHT: 부틸히드록시톨루엔 TA : 토코페롤아세테이트 PVP : Polyvinyl Pyrrolidone Eudragit RL-100 : Ammonio Methacrylate Copolymer, Type A Eudragit RS-100 : Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B Plastoid B : Butyl methacrylic methacrylate copolymer Eudragit E-100 : Amino Methacrylate Copolymer Klucel-LF : Hydroxypropyl cellulose								

[0059] 실험결과 산화방지제는 성분에 상관없이 주성분의 산화를 억제하여 패취의 약물층에서 황변현상이 나타나지 않았고 주성분의 결정 생성을 가장 잘 억제하는 것은 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 아미노 메타크릴레이트 코폴리머(Eudragit E-100)이었다.

[0060] **실시예 18-23, 비교예 3**

[0061] 70mL 바이알에 결정억제제를 넣고 녹인 후 용해보조제, 산화방지제, 경피흡수증진제, 멜라토닌을 넣어 녹인 후 점착제를 넣어 롤식에서 2시간 동안 혼합하였다. 이후 30분간 방치하여 기포를 제거한 다음 코팅기위에 실리콘이 처리된 폴리에틸렌테레프탈레이트 박리필름을 놓고 배합된 점착제를 건조후 70 μ m가 되도록 코팅하였다. 이후 80 $^{\circ}$ C 오븐에서 3분간 건조한 후에 지지층 필름을 합지하고 압착롤러를 이용하여 압착한 후 패취 절단기를 이용하여 면적 10cm²의 패취를 제작하였다. 각 실시예에 따른 배합량은 아래의 표 4에 나타내었으며 이후 패취의 물성 및 결정생성을 관찰하였고 경피흡수실험을 진행하였다. 관찰 및 실험결과 또한 아래의 표 4와 도 2에 나타내었다.

표 4

구분		실시예(중량%)						비교예 (중량%)
		18	19	20	21	22	23	
멜라토닌		10	10	10	10	10	5	10
점착제	Duro-Tak TM 87-2074	78	78	78	78	80.5	83	83
용해보조제	DPG	5	5	5	5	5	5	5
산화방지제	TA	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
결정억제제	PVP	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
경피흡수 증진 제	GML	5				2.5	5	
	GMO		5					
	SMO			5				
	GMC				5			
경피흡수 (μ g/cm ² /24h)		47.82	42.15	34.23	37.95	33.27	13	7.4
패취성상	초기	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명
	1개월 후	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명	무색 투 명
물성 및 접착력		양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호
결정생성(1개월후) (현미경관찰)		없음	없음	없음	없음	없음	없음	없음

DPG : 디프로필렌글리콜
TA : 토코페롤아세테이트
PVP : 폴리비닐피롤리돈
GML : 글리세롤모노라우레이트
GMO : 글리세롤모노올리에이트
SMO : 소르비탄모노올리에이트
GMC : 글리세롤모노카프릴레이트

[0063] 제작된 패취는 표 4의 실험결과와 같이 멜라토닌을 효과적으로 경피흡수가 이루어짐을 확인할 수 있었다.

[0064] 비교예 4와 비교시 실시예 18~22는 경피흡수증진제를 사용하여 경피흡수량이 증가됨을 확인할 수 있다. 또한, 실시예 18~22 사이에서도 경피흡수증진제 등 첨가제의 종류 및 사용량에 따라 경피흡수가 변화함을 확인할 수 있다.

[0065] **실시예 24-29**

[0066] 70mL 바이알에 결정억제제를 넣고 녹인 후 용해보조제, 산화방지제, 경피흡수증진제, 멜라토닌을 넣어 녹인 후 점착제를 넣어 롤믹서에서 2시간 동안 혼합하였다. 이후 30분간 방치하여 기포를 제거한 다음 코팅기위에 실리콘이 처리된 폴리에틸렌테레프탈레이트 박리필름을 놓고 배합된 점착제를 건조후 70 μ m가 되도록 코팅하였다. 이후 80 $^{\circ}$ C 오븐에서 3분간 건조한 후에 지지층 필름을 합지하고 압착롤러를 이용하여 압착한 후 패취 절단기를 이용하여 면적 10cm²의 패취를 제작하였다. 각 실시예에 따른 배합량은 아래의 표 5에 나타내었으며 이후 패취의 물성 및 결정생성을 관찰하였고 경피흡수실험을 진행하였다. 관찰 및 실험결과 또한 아래의 표 5에 나타내었다.

표 5

[0067]

구분		실시예(중량%)					
		24	25	26	27	28	29
멜라토닌		10	10	10	10	10	10
점착제	Duro-Tak TM 87-2074	78	78	78	78	73	73
용해보조제	DPG	5	5	5	5	5	5
산화방지제	TA	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
결정억제제	PVP	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
경피흡수 증진제	LNA	5					
	MYA		5			10	
	OLE			5			10
	PML				5		
경피흡수 (μ g/cm ² /24h)		33.27	41.04	37.25	32.13	98.52	87.41
패취성상	초기	무색	무색	무색	무색	무색	무색
	1개월 후	투명	투명	투명	투명	투명	투명
물성 및 점착력		양호	양호	양호	양호	양호	양호
결정생성(1개월후) (현미경관찰)		없음	없음	없음	없음	없음	없음
LNA : 리놀렌산 MYA : 미리스트산 OLA : 올레인산 PGML : 프로필렌글리콜모노라우레이트							

[0068] 제작된 패취는 표 5의 실시예 23~28과 같이 경피흡수증진제 중 C₈₋₁₈의 지방족 유도체인 것을 사용한 경우에 경피흡수가 잘 이루어짐을 확인할 수 있었다.

산업상 이용가능성

[0069] 본 발명에 따른 멜라토닌 경피흡수제제는 약물방출조절이 가능하고, 안정성이 높고, 보관 및 사용이 간편하며,

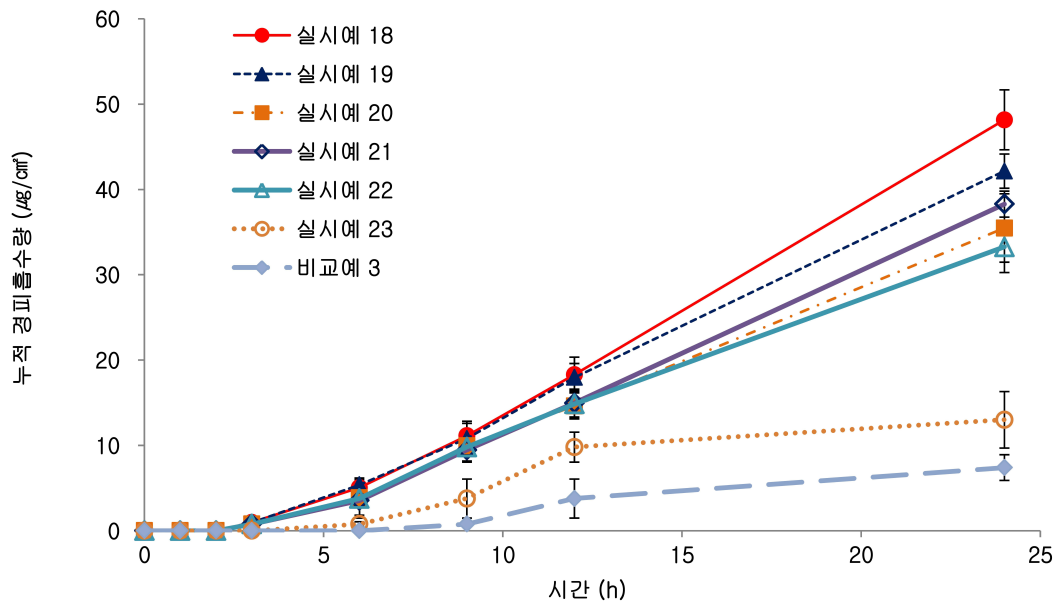
제조가 용이하다. 또한, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 경구제보다 환자의 복약 순응도를 크게 향상시키면서, 환자에게 필요한 약물을 유효한 양만큼 전달 할 수 있어 불면증 및 수면장애 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

