

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 47/10

(11) 공개번호 특2000-0068285
(43) 공개일자 2000년11월25일

(21) 출원번호	10-1999-7001425	(87) 국제공개번호	WO 1999/01137
(22) 출원일자	1999년02월22일	(87) 국제공개일자	1999년01월14일
번역문제출일자	1999년02월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1998/02953		
(86) 국제출원출원일자	1998년06월29일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드		
	국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 대한민국 미국		
(30) 우선권주장	9-177242 1997년07월02일 일본(JP)		
(71) 출원인	데이고쿠세이약구가부시끼가이샤 아까자와 쇼조		
	일본국 가가와켄 오오가와군 오오우찌쵸 산본마찌 567번찌		
(72) 발명자	미조부치노리코		
	일본국카가와켄오오카와군오오치초카와히가시336-2		
	세토사유리		
	일본국도쿄도메구로쿠카미메구로3-43-3그레이스세이난201		
(74) 대리인	최규팔, 김석중		

심사청구 : 없음

(54) 경피흡수성이 양호하며 또한 피부자극성이 적은 염산아젤라스틴함유 경피제제

요약

기제성분으로서,

탄화수소류 및/또는 밀랍,

계면활성제

를 함유하는 염산아젤라스틴함유 경피제제이다.

본 발명의 제제는, 피부자극성이 적고, 게다가 약효성분인 염산아젤라스틴의 경피흡수성이 뛰어나기 때문에 매우 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 약효성분으로서 염산아젤라스틴을 함유하는 경피제제에 있어서, 피부에 대한 자극성이 현저히 경감된 제제에 관한 것이다.

배경기술

염산아젤라스틴은 항알레르기약으로서 기관지천식, 심마진, 피부소양증등의 질병에, 주로 경구제제의 형태로 널리 사용되고 있다. 일반적으로 염기성약물의 피부투과속도는 비해리형으로서는 높고, 해리형으로서는 낮다고 일컬어지고 있다. 염산아젤라스틴도 염기성약물이기 때문에, 비해리형분자로서 존재하는 환경하, 즉 p H가 높을수록 그 흡수는 양호해 진다고 생각할 수 있다. 그러나, 아젤라스틴의 산해리정수(pKa)는 약 9.5로 높고, 피부투과성이 양호해 지는 비해리형분자의 분율을 50%로 하기 위해서는 제제의 pH를 약 9.5로 할 필요가 있으며, 이것으로는 피부나 점막 등의 생리적인 pH와는 큰 차이가 나게 된다. 즉, 이러한 pH가 높은 제제는 피부에의 자극성이 강하고, 피부장해를 가져올 우려가 있다. pH를 낮게 하기 위해서는 pH조정제를 첨가하는 것도 생각할 수 있으나, 저pH 환경하에서는 염산아젤라스틴은 대부분이 해리형분자로서 존재하기 때문에, 해당 pH 조정제를 다량으로 첨가하는 것은 흡수율의 저하를 초래한다. 또한 pH가 4 미만이면, 산에 의한 피부장해를 초래하는 등의 점을 고려한다면 pH 조정제의 첨가는 추장되는 방법은 아니다.

그래서 생리적으로 허용할 수 있는 pH 영역하에 있어서의 염산아젤라스틴의 흡수를 높이기 위한 기제성분에 대해서 여러 검토가 이루어지고 있다.

예를 들어 특개평 2-124824에는 탄소수 8~12의 지방산노글리세리드, 및/또는 탄소수 12~18의 지방족 알콜의 유산에스테르를 함유하는 제제가, 또한 특개평 6-40949에는, 탄소수 8 이상의 지방산을 함유하는

제제가 개시되어 있다.

그러나, 상기 공보에서 배합되는 첨가제로서도 피부에 대한 자극성은 여전히 강해서 이것들의 첨가제를 배합한 경피제에 의해서 pH 상승에 따른 피부장해는 극복할 수 있다고 하여도, 첨가제자체에 의한 피부 자극의 발생이라고 하는 새로운 문제를 제기시키고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 상기 사정에 착안하여 이루어진 것으로, 그 목적은 피부자극성이 적고 게다가 약효성분인 염산 아젤라스틴의 경피흡수성이 뛰어난 염산아젤라스틴함유제제를 제공하는 것에 있다.

상기 과제를 해결할 수 있는 본 발명의 염산아젤라스틴함유 경피제제는, 기재성분으로서 ① 탄화수소류 및/또는 밀랍, ② 고급알콜 및/또는 다가알콜, 및 ③ 계면활성제를 함유하는 데에 요지를 갖는 것이다.

전술한 바와 같이 제제의 pH를 높이지 않고 염산아젤라스틴의 피부투과성을 개선하는 방법은 몇가지 개시되어 있지만, 이것들의 방법은 피부에 대한 자극성의 저감화에 관해서는 충분히 배려된 것은 아니었다. 예를 들어 특개평 6-40949에서 필수성분으로서 첨가하는 「탄소수 8 이상의 지방산」은 피부에 대한 자극성이 적은 안전성이 높은 것을 의식하여 선택한 취지의 기재는 되어 있으나, 본 발명자들이 실험하여 확인한 결과, 해당 지방산은 단독으로도 피부자극성이 강한 것이 있어 결과적으로 피부자극성은 그다지 개선되지 않았으며, 더구나 도포후 장시간 경과하여도 해당 자극성은 지속하는 것을 알 수 있었다.

이렇게, 종래에 있어서도 염산아젤라스틴함유 경피제제의 피부에 대한 자극성에 대해서 걱정되기는 하였지만, 이것을 정면에서 해결과제로서 몰두한 적은 없으며, 피부자극성의 개선은 아직까지 불충분하였다. 본 발명은 피부자극성의 개선을 해결과제로서 가장 먼저 문제삼은 것이며, 더구나 염산아젤라스틴의 경피흡수성에도 뛰어난 제제를 제공하기 위해 예의 검토한 결과, 상기 특성의 조합으로 이루어지는 기제를 사용함으로써 처음으로 소기의 목적을 달성할 수 있는 것을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

본 발명의 기본사상은, 기재성분으로서 피부자극성이 적은 첨가제만을 잘 조합시킴으로써 첨가제자체에 의한 피부에의 자극성을 저감함과 동시에 제제전체로서의 피부자극성도 더불어 저감하고, 게다가 피부장해를 일으키지 않는 생리적으로 허용할 수 있는 pH에 있어서의 염산아젤라스틴의 피부투과성도 향상시키고자 하는 것이다.

우선, 본 발명을 특징짓는 기재성분에 대해서 설명한다.

① 탄화수소류 및/또는 밀랍

이것들은 유기기제로서 빈번하게 사용되고 있는 것으로, 그 자체가 무자극이며 또한 안정하다.

상기 탄화수소류로서는, C_nH_{2n+2} 의 조성을 갖는 포화탄화수소류[예를 들어 바셀린(백색바셀린이나 황색바셀린등), 유동파라핀, 파라핀등] 외에, 탄화수소를 주성분으로 하는 것{예를 들어, 유동파라핀에 폴리에틸렌수지를 염용해한 겔화탄화수소[상품명 「플라스티베이스」(E.R. Squibb & Sons)], 왁스류(마이크로크리스탈린왁스, 파라핀왁스등)}도 포함된다. 그 중에서도 황색바셀린, 백색바셀린, 겔화탄화수소의 사용이 바람직하다.

또한, 밀랍은 고급지방산과 고급1가알콜의 에스테르를 주성분으로 하는 것으로, 황색밀랍, 표백밀랍등을 들 수 있다. 그 중에서도 표백밀랍의 사용이 바람직하다.

이것들은 단독으로 사용하여도 좋고, 2종 이상을 병용하여도 상관없다.

상기 탄화수소류 및 밀랍의 함유량은, 합계로 제제전체에 대해서 10~97%로 하는 것이 바람직하다. 10% 미만으로는 반고형상태를 유지하는 것의 곤란하며, 예를 들어 크림제로는 고상과 수상의 상분리를 초래하고, 제제의 안정화를 꾀할 수가 없다. 보다 바람직하게는 15% 이상, 더욱 바람직하게는 20% 이상이다. 한편, 97%를 넘으면 염산아젤라스틴을 용해하는 데에 충분한 물을 첨가할 수 없고, 제제중에 염산아젤라스틴의 결정이 석출하여, 주약의 분산성이 나빠진다. 보다 바람직하게는 95% 이하, 더욱 바람직하게는 90% 이하이다.

② 고급알콜류 및/또는 다가알콜류

상기 고급알콜류로서는, 탄소수 12~18의 포화 또는 불포화알콜류가 바람직하며, 예를 들어 지방족포화알콜[도데카놀(라우릴알콜)(C=12), 미리스틸알콜(C=14), 세탄올(팔미틸알콜)(C=16), 세토스테아릴알콜(세탄올과 스테아릴알콜의 등량혼합물), 스테아릴알콜(C=18)등]이나 지방족불포화알콜[올레일알콜(C=18)등]등을 들 수 있다. 그 중에서도, 세탄올, 세토스테아릴알콜, 스테아릴알콜의 사용이 권장된다.

또한 상기 다가알콜류로서는, 탄소수가 2 이상의 것을 들 수 있으며, 예를 들어 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 솔비톨 등이 포함된다. 그 중에서도, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜의 사용이 권장된다.

이것들은 단독으로 사용하여도 좋고, 혹은 2종 이상을 병용하여도 상관없다.

상기 고급알콜류 및/또는 다가알콜류의 함유량은, 합계로 제제전체에 대해서 0.5~35%로 하는 것이 바람직하다. 0.5% 미만으로는 크림제제의 경우, 수상과 유상의 균형이 나빠져 크림상으로 할 수 없다. 보다 바람직하게는 1% 이상, 더욱 바람직하게는 2% 이상이다. 한편, 35%를 넘으면 제제가 딱딱해져 사용에 있어서 도포하기 어렵게 된다. 보다 바람직하게는 30% 이하이며, 더욱 바람직하게는 25% 이하이다.

③ 계면활성제

본 발명에 사용되는 계면활성제로서는, 비이온성계면활성제[지방산다가알콜에스테르(예를 들어 모노스테아린산글리세린, 모노올레인산솔비탄, 자당지방산에스테르, 콜레스테롤등), 폴리옥시알킬렌지방산다가알콜에스테르(예를 들어 폴리옥시에틸렌야자유지방산솔비탄등), 지방산폴리옥시알킬렌다가알콜(예를 들어

올레인산폴리옥시에틸렌솔비트등), 지방산폴리알킬렌글리콜(예를 들어 모노올레인산폴리옥시에틸렌글리콜, 디올레인산폴리에틸렌글리콜등), 다가알콜의 알킬에테르(예를 들어 이소스테아릴글리세릴에테르등), 폴리옥시알킬렌알킬에테르(예를 들어 폴리옥시에틸렌라우릴알콜에테르, 폴리옥시에틸렌스테아릴에테르등)], 음이온성계면활성제(도데실황산나트륨, 알킬벤젠설포산나트륨등), 양이온성계면활성제(염화벤잘코늄등)을 들 수 있다. 이것들중, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 폴리옥시에틸렌라우릴알콜에테르, 모노스테아린산글리세린, 콜레스테롤의 사용이 바람직하다.

이것들은 단독으로 사용하여도 좋고, 또는 2종 이상을 병용하여도 상관없다.

상기 계면활성제의 함유량은, 합계로 제제전체에 대해서 0.5~10%로 하는 것이 바람직하다. 0.5% 미만으로는 제제가 딱딱해져서 도포하기 어렵게 된다. 보다 바람직하게는 1% 이상, 더욱 바람직하게는 1.5% 이상이다. 한편, 10%를 넘게 첨가하면 피부자극성이 발생하기 쉽게 됨과 동시에 제제의 적도한 건조감이 손상되어 끈끈한 느낌이 발생한다. 보다 바람직하게는 8% 이하, 더욱 바람직하게는 6% 이하이다.

본 발명의 기재성분은 상기 성분을 필수성분으로서 포함하는 것으로, 그 밖의 자극성을 갖는 첨가제(예를 들어 지방산등)는 함유하지 않는다. 그 의미에서 지방산을 필수성분으로서 함유하는 상기 특개평 6-40949와는 구성이 상위하며, 게다가 해결과제도 상위하기 때문에, 본 발명과는 명료하게 구별되는 것이다.

또한, 본 발명 제제에는 그 밖에 제제의 pH를 조절하기 위한 pH 조정제(예를 들어 수산화나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨등); 제제의 조제에 통상 사용되는 첨가제[예를 들어 보존제(예를 들어 파라히드록시안식향산에스테르, 티올, 안식향산, 살리실산등), 산화방지제(예를 들어 디부틸히드록시톨루엔, 토코페롤등), 착향료(예를 들어 l-멘톨, dl-캄퍼등), 착색료(예를 들어 식용타르계색소, 아나토색소등)등]들을 필요에 따라서 가할 수 있다.

본 발명제제에 있어서, 약효성분으로서 사용되는 염산아젤라스틴의 함유량은 제제전체에 대해서 0.001~5%로 하는 것이 바람직하다. 0.001% 미만의 경우는 충분한 약리효과를 얻을 수 없다. 보다 바람직하게는 0.005% 이상, 더욱 바람직하게는 2% 이상이다. 한편, 5%를 넘게 첨가하면 제제중에 균일하게 염산아젤라스틴을 용해분산시키는 것이 곤란해진다. 보다 바람직하게는 3% 이하, 더욱 바람직하게는 2% 이하이다.

본 발명제제의 제형으로서, 경피흡수시에 적용되는 제형이라면 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 점안제, 점비제, 로션제, 시럽제, 스프레이제 등의 액체제; 연고제, 크림제, 겔제, 테이프제, 파프제등의 반고형제; 좌제등의 고형제등을 들 수 있다.

이것들의 제형으로 제제하기 위해서는 상기 필수성분외에 일반적으로 의약품제제의 원료로서 사용되는 성분을 적의 배합하여 원하는 제형으로 할 수가 있다. 구체적으로는 하기 실시예를 참고로 할 수 있다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세하게 설명하지만, 하기 실시예는 본 발명을 한정하는 성질의 것이 아니며, 전·후기의 취지에 적합한 범위에서 적당하게 변경하여 실시하는 것은 모두 본 발명의 기술적 범위에 포함되는 것이다.

실시예

제제예 1 [친수연고의 조제(1)]

성분	배합량
염산아젤라스틴	0.3g
백색바셀린	적량
폴리옥시에틸렌라우릴에테르	5.0g
프로필렌글리콜	2.5g
8N수산화나트륨수용액	0.01g
정제수	2.5g
전량	100g

우선, 정제수와 프로필렌글리콜의 혼합중에 염산아젤라스틴을 가하고, 80℃로 가열하여 용해하였다. 그것과는 별도로 백색바셀린과 폴리옥시에틸렌라우릴에테르를 혼합하고, 80℃로 가열해서 용융하였다. 이 용융액중에 상기 염산아젤라스틴용액을 가하고 진공유화장치를 사용하여 혼합한 후, 8N수산화나트륨수용액으로 제제의 pH를 35℃에서 약 7이 되도록 조정하였다.

다음으로, 이 용액에 백색바셀린을 가하고 균일하게 혼합해서 전량을 100g이 되도록 조정한 후, 냉각함으로써 염산아젤라스틴을 0.3% 함유하는 친수바셀린연고를 얻었다.

제제예 2[친수연고의 조제(2)]

성분	배합량
염산아젤라스틴	0.1g
겔화탄화수소	적량
폴리옥시에틸렌라우릴에테르	5.0g
마크로골600	2.5g
8N수산화나트륨수용액	0.005g

정제수	2.5g
전 량	100g

우선, 정제수와 마크로콜600(폴리에틸렌글리콜600)의 혼액중에 염산아젤라스틴을 가하고, 80℃로 가열하여 용해하였다. 이것과는 별도로 겔화탄화수소와 폴리옥시에틸렌라우릴에테르를 혼합한 혼액중에 상기 염산아젤라스틴용액을 가하고 반죽기를 사용하여 혼합한 후, 8N수산화나트륨수용액으로 제제의 pH를 35℃에서 약 7이 되도록 조정하였다. 다음으로, 이 용액에 겔화탄화수소를 가하고, 균일하게 혼합하여 전량을 100g이 되도록 조정 후, 냉각함으로써 염산아젤라스틴을 0.1% 함유하는 연고를 얻었다.

제제에 3[친수연고의 조제(3)]

성 분	배합량
염산아젤라스틴	0.001g
백색바셀린	적량
표백밀랍	8.0g
콜레스테롤	3.0g
스테아릴알콜	3.0
8N수산화나트륨수용액	미량
정제수	5.0g
전 량	100g

우선, 정제수중에 염산아젤라스틴을 가하고, 80℃로 가열하여 용해하였다. 이것과는 별도로 백색바셀린, 표백밀랍, 콜레스테롤 및 스테아릴알콜을 80℃로 가열하고 용융하였다. 이 용융액중에 상기 염산아젤라스틴용액을 가하고, 80℃ 가열하로 진공유화장치를 사용하여 혼합한 후, 8N수산화나트륨수용액으로 제제의 pH를 35℃에서 약 7이 되도록 조정하였다. 마지막으로, 이 용액중에 백색바셀린을 가하고, 균일하게 혼합해서 전량을 100g이 되도록 조정 후, 냉각함으로써 염산아젤라스틴을 0.001% 함유하는 연고를 얻었다.

제제에 4[친수연고의 조제(4)]

성 분	배합량
염산아젤라스틴	2.0g
백색바셀린	적량
표백밀랍	8.0g
콜레스테롤	3.0g
세토스테아릴알콜	3.0g
8N수산화나트륨수용액	0.05g
정제수	5.0g
전 량	100g

제제에 3에 있어서, 스테아릴알콜을 세토스테아릴알콜로 변경한 것 이외는 제제에 3과 같게 처리함으로써 염산아젤라스틴을 2% 함유하는 연고를 얻었다.

제제에 5[친수연고의 조제(5)]

성 분	배합량
염산아젤라스틴	0.5g
백색바셀린	적량
표백밀랍	8.0g
콜레스테롤	3.0g
스테아릴알콜	1.5g
세탄올	1.5g
8N수산화나트륨수용액	0.015g
정제수	5.0g
전 량	100g

제제에 3의 스테아릴알콜을 스테아릴알콜과 세탄올의 등량혼합물로 변경한 것 이외는 제제에 3과 같게 처리함으로써 염산아젤라스틴을 0.5g 함유하는 연고를 얻었다.

제제에 6[크림제의 조제(1)]

성 분	배합량
-----	-----

염산아젤라스틴	5.0g
백색바셀린	35.0g
폴리옥시에틸렌경화피마자유	4.0g
모노스테아린산글리세린	1.0g
세탄올	10.0g
프로필렌글리콜	10.0g
8N수산화나트륨수용액	1.6g
정제수	적량
전 량	100g

우선, 정제수중에 염산아젤라스틴을 가하고, 80℃로 가열하여 용해하였다. 이것과는 별도로 백색바셀린, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 모노스테아린산글리세린 및 세탄올을 80℃로 가열하고 용융하였다. 이 용융액중에 상기 염산아젤라스틴용액 및 프로필렌글리콜을 가하고 진공유화장치를 사용하여 혼합한 후, 8N수산화나트륨수용액으로 제제의 pH를 35℃에서 약 7이 되도록 조정하였다. 마지막으로, 이 용액중에 정제수를 가하고 전량을 100g이 되도록 조정한 후, 더욱 혼합유화함으로써 염산아젤라스틴을 5% 함유하는 크림제를 얻었다.

제제에 7[크림제의 조제(2)]

성 분	배합량
염산아젤라스틴	0.3g
백색바셀린	20.0g
황색바셀린	15.0g
폴리옥시에틸렌경화피마자유	4.0g
모노스테아린산글리세린	1.0g
스테아릴알콜	10.0g
пара히드록시안식향산메틸	0.1g
пара히드록시안식향산프로필	0.1g
프로필렌글리콜	10.0g
8N수산화나트륨수용액	0.11g
정제수	적량
전 량	100g

우선, 정제수중에 염산아젤라스틴을 가하고, 80℃로 가열해서 용해하였다. 이것과는 별도로 백색바셀린, 황색바셀린, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 모노스테아린산글리세린 및 스테아릴알콜을 80℃로 가열하고 용융하였다. 이 용융액중에 상기 염기아젤라스틴용액을 가하고, 진공유화장치를 사용하여 혼합하였다. 이 혼합액중에 파라히드록시안식향산메틸 및 파라히드록시안식향산프로필을 프로필렌글리콜에 용해한 용액을 가하고 혼합하여 유화시킨 후, 8N수산화나트륨수용액으로 제제의 pH를 35℃에서 약 7이 되도록 조정하였다. 마지막으로, 이 용액중에 정제수를 가하고, 전량을 100g이 되도록 조정한 후, 더욱 혼합유화함으로써 염산아젤라스틴을 0.3% 함유하는 크림제를 얻었다.

비교제제에 1[연고제의 조제(1)]

성 분	배합량
염산아젤라스틴	0.3g
모노올레인산글리세린	9.0g
겔화탄화수소	적량
디프로필렌글리콜	6.0g
8N수산화나트륨수용액	0.01g
라우린산	0.3g
전 량	100g

소정량의 염산아젤라스틴, 올레인산, 디프로필렌글리콜 및 모노올레인산글리세린을 가온하여 용해한 후, 겔화탄화수소를 가하고, 반죽기를 사용하여 혼합하였다. 이 혼합액중에 8N수산화나트륨수용액을 가하고, 제제의 pH가 35℃에서 약 7이 되도록 조정한 후, 겔화탄화수소를 가하고 전량이 100g이 되도록 균일하게 혼합하고 나서 냉각함으로써 염산아젤라스틴을 0.3% 함유하는 연고제를 얻었다.

비교제제에 2[연고제의 조제(2)]

성분	배합량
염산아젤라스틴	0.3g
카르복시비닐폴리머	0.6g
레시틴	0.2g
프로필렌글리콜	5.0g
에탄올	5.0g
8N수산화나트륨수용액	0.14g
정제수	적량
올레인산	0.5g
전량	100g

프로필렌글리콜과 에탄올과의 혼합액중에 소정량의 염산아젤라스틴, 올레인산 및 레시틴을 가하고 용해하였다. 이것과는 별도로 카르복시비닐폴리머를 정제수중에 용해하고 겔화시켰다. 이 겔중에 상기 염산아젤라스틴용액을 가하고 교반하여 8N수산화나트륨수용액으로 제제의 pH를 약 7로 조정 한 후, 정제수를 가하여 전량을 100g으로 하여 교반하면서 균일하게 함으로써 염산아젤라스틴 0.3%를 함유하는 겔연고제를 얻었다.

실시에 1(래트를 이용한 히스타민유발 혈관투과성 항진반응억제시험)

시험군으로서 제제에 1 및 비교제제에 1의 각 제제를 사용하여, 하기에 가리키는 순서로 래트를 이용한 히스타민유발 혈관투과성 항진반응억제시험을 행하였다. 제제를 투여하지 않은 군은 대조군으로 하고, 이것들의 시험군 및 대조군에는 체중 400~450g의 위스타(Wistar)래트를 1군당 10마리씩 이용하였다.

래트의 등부를 제모(除毛)한 후, 기염(起炎)물질(=히스타민)주사예정부위에 상기 각 제제를 0.05g씩 도포하였다(제 1회째의 도포). 도포종료 1시간후에 제 1회째의 도포와 같이 제 2회째의 도포를 행하고, 도포종료 1시간후에 기염물질로서 0.2% 히스타민생리식염수용액을 피내 주사하였다(0.05mL, 1개소). 피내주사 후, 곧바로 1% 에반스블루의 생리식염수용액을 정맥내 투여(0.8~0.9mL/마리)하고, 투여 30분후에 래트를 도살해서 피부를 박리하였다. 캘리퍼스를 이용하여 에반스블루로 파랗게 물든 부위의 장경 및 단경을 측정하고, 그 부피를 청염(靑染)면적으로 하였다.

대조군에서는 제제를 도포하지 않은 것이외는 상기 시험군의 경우와 같이 처리하여 에반스블루로 파랗게 물든 청염면적을 산출하였다.

각 제제에 있어서의 혈관투과성 억제율을 하기 식에 따라서 산출하였다.

히스타민에 의한 혈관투과성 억제율(%)

$$= [\text{각 시험군의 청염면적} / \text{대조군의 청염면적}] \times 100$$

이것들의 결과를 표 1에 가리킨다.

표 1

	제제에 1	비교제제에 1
히스타민에 의한 혈관투과성율(%)	26.84±4.84	24.30±5.37

표 1로부터 명백하듯이, 히스타민에 의한 혈관투과성 억제율은 어떠한 제제를 사용하여도 대체로 같았다. 따라서, 본 발명의 제제에 1은 경피흡수성이 뛰어나며, 염산아젤라스틴의 약리효과를 충분히 발휘할 수 있는 것을 알 수 있었다.

실시에 2(in vitro 피부투과성시험)

제제에 1, 7 및 비교제제에 1을 이용하여, 각 제제에 대해서 10마리의 래트를 이용한 in vitro 피부투과 시험을 하기의 요령으로 행하였다.

위스타게 래트(수컷, 6주령)의 복부를 이발기계와 면도기로 제모한 후, 적출한 피부를 프란쯔형 확산셀(유효투과면적 1.77cm², 리시버용량 10mL)에 표피가 상면이 되도록 장착하였다. 또한, 리시버액에는 생리식염수를 사용하였다. 다음으로, 표피에 각 제제를 100mg 도포한 후, 32℃의 수욕상에서 마그네틱교반기를 사용하여 해당 리시버액을 교반하였다. 교반 24시간후, 리시버액을 샘플링하고, 고속액체크로마토그래피로 해당 액중의 아젤라스틴농도를 염산아젤라스틴량(μg)로서 측정하였다.

각 제제에 있어서의 피부투과량은 하기 식에 따라서 산출하였다.

피부투과율(%)

피부를 투과한 염산아젤라스틴량

$$= \frac{\text{피부를 투과한 염산아젤라스틴량}}{\text{제제(100mg)중의 염산아젤라스틴량}} \times 100$$

제제(100mg)중의 염산아젤라스틴량

얻어진 결과를 표 2에 가리킨다.

표 2

	약물량(μ g)	피부투과량(%)
제제예 1	140	47
제제예 7	214	71
비교제제예 1	152	51

표 2에 가리키는 바와 같이, 본 발명제제는 모두 비교제제예 1과 거의 동등 또는 그 이상의 투과성을 나타내고 있고, 약물의 방출특성이 뛰어난 것을 알 수 있다.

실시에 3(피부자극성시험)

제제예 1, 7 및 비교제제예 1, 2의 각 제제를 이용하여, 하기의 요령으로 피험자 5명(A~E)에 의해 피부 자극성시험을 행하였다.

핀체임버를 이용하여, 피험자의 가슴에 각 제제를 20mg씩 도포한 후, 보호커버를 부착하였다. 24시간 경과후 보호커버를 제거하고, 제거후 1시간, 24시간 및 48시간후의 피부증상을 목적으로 판정하였다. 판정기준은 하기와 같다.

2점 : 전체적으로 자극이 인지되었다(강한 자극)

1점 : 곳곳에서 자극이 인지되었다(중간정도의 자극)

0점 : 자극이 전혀 없다(자극없음)

이것들의 결과를 표 3에 가리킨다.

표 3

		A	B	C	D	E	합계	평균
제제예 1	1시간24시간48시간	0	+100	+200	+200	0	500	100
제제예 7	1시간24시간48시간	0	+100	+1+10	+100	0	310	0.60.20
비교제제예 1	1시간24시간48시간	+200	+2+1+2	+200	+200	0	812	1.60.20.4
비교제제예 2	1시간24시간48시간	0	+2+2+2	+200	+2+1+1	+100	733	1.40.60.6

본 발명제제는 제거 1시간후에는 중간정도 이상의 자극이 반수가까이 인지되었지만(10예중 6예), 제거 24시간이 되면, 자극은 거의 소실하였고(10예중 1예), 제거 48시간후에는 자극은 전혀 인지되지 않게 되었다(10예중 0).

이에 대해서 비교제제예 1 및 2에서는, 제거 1시간후에 5예중 3예 또는 4예에 강한 자극이 보여졌고, 제거 24시간후에 있어서도 여전히 1예에 강한 자극이, 2예에 중간정도의 자극이 남아 있었으며, 이 중 강한 자극은 제거 48시간이 경과하여도 여전히 경감치 않고 반대로 2예로 증가함과 동시에 1예에 중간정도의 자극이 남아 있었다.

이와 같이 본 발명제제로는 자극이 인지되지 않았다고 하여도 비교적 경도이고, 게다가 단시간에 소실하는 것에 대해, 비교제제예에서는 자극의 정도가 강하며, 더구나 장시간 지속하여 좀체 소실하지 않는 이유로 본 발명제제를 이용하면, 피부자극성을 현저히 저감할 수 있고, 소실의 정도도 신속하다는 것을 알 수 있다.

산업상이용가능성

본 발명제제는 이상과 같이 구성되어 있기 때문에 피부에 대한 자극성이 저감되며, 게다가 자극의 소실도 신속하게 행하여진다고 하는 현저한 효과를 가짐과 동시에 염산아젤라스틴의 약리작용도 충분히 발휘되며, 경피흡수성에도 뛰어난 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

기제성분으로서,

탄화수소류 및/또는 밀랍,

고급알콜 및/또는 다가알콜, 및 계면활성제

를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피흡수성이 양호하며 또한 피부자극성이 적은 염산아젤라스틴 함유 경피제제.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 탄화수소류가 백색바셀린, 황색바셀린 및 겔화탄화수소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 제제.

청구항 3

제 1항 또는 2항에 있어서, 상기 고급알콜이 스테아릴알콜, 세탄올 및 세토스테아릴알콜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 제제.

청구항 4

제 1항 내지 3항중 어느 한 항에 있어서, 상기 다가알콜이 프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 제제.

청구항 5

제 1항 내지 4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 모노스테아린산글리세린, 폴리옥시에틸렌라우릴알콜에테르 및 콜레스테롤로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 제제.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 제제중에, 종량%로(이하, 동일)

탄화수소류 및/또는 밀랍 : 10~97%,

고급알콜 및/또는 다가알콜 : 0.5~35%,

및

계면활성제 : 0.5~10%

를 함유하는 것인 제제.

청구항 7

제 1항 내지 6항중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제중에 염산아젤라스틴:0.001~5%를 함유하는 것인 제제.