



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2007-0053267  
A61K 9/70 (2006.01) (43) 공개일자 2007년05월23일

(21) 출원번호	10-2007-7006117	(87) 국제공개번호	WO 2006/023644
(22) 출원일자	2007년03월16일	국제공개일자	2006년03월02일
심사청구일자	없음		
번역문 제출일자	2007년03월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2005/029397		
국제출원일자	2005년08월18일		

(30) 우선권주장 60/603,497 2004년08월20일 미국(US)

(71) 출원인 쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니  
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터

(72) 발명자 월드, 차드 알.  
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427쓰리엠 센터

(74) 대리인 장수길  
김영

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 반투명 보호 필름을 갖는 경피 약물 전달 장치

(57) 요약

본 발명은 제약 활성 물질의 방출가능하게 저장된 투여형태를 포함하는 저장소 및 상기 저장소의 적어도 일부에 인접한 반투명 필름을 포함하며, 상기 반투명 필름이 하나 이상의 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하는 것인 경피 약물 전달 장치를 포함한다. 본 발명은 또한 상기 장치를 이용하여 포유류에 약물을 전달하는 방법을 포함한다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

a) 제약 활성 물질의 방출가능하게 저장된 투여형태를 포함하는 저장소; 및

b) 하나 이상의 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하는, 상기 저장소의 적어도 일부와 관계되는 반투명 필름을 포함하는 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 저장소가 감압 접촉제인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 반투명 필름이 저장소와 인접하는 백킹(backing) 필름인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 반투명 필름이 상기 필름의 기본 구성성분에 존재하는 것들 외에 자외선-흡수 무기 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 것인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물이 이산화티탄, 산화아연 및 산화철로 이루어진 군에서 선택되는 것인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 6.

제 5 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물이 이산화티탄인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물이 미립자 형태로 존재하는 것인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 8.

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물의 평균 입자 크기가 약 100 나노미터 미만인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 9.

제 8 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물의 평균 입자 크기가 약 50 나노미터 미만인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 10.

제 9 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물의 평균 입자 크기가 약 25 나노미터 미만인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 11.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물이 반투명 필름에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분산되어 있는 것인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 12.

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물의 농도가 반투명 필름의 총 중량의 약 2.5 중량% 미만인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 13.

제 12 항에 있어서, 자외선-흡수 무기 화합물의 농도가 반투명 필름의 총 중량의 약 1 중량% 미만인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 14.

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 반투명 필름이 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 공중합체 또는 폴리에틸렌 블렌드를 포함하는 것인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 15.

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 활성 물질이 자외선 유도된 분해를 겪을 수 있는 것인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 16.

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 반투명 필름의 500 nm 파장에서의 흡광도가 약 2 흡광도 단위 미만인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 17.

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, 반투명 필름의 450 nm 파장에서의 흡광도가 약 2 흡광도 단위 미만인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 18.

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 반투명 필름의 300 nm 파장에서의 흡광도가 약 3 흡광도 단위 초과인 경피 약물 전달 장치.

#### 청구항 19.

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 반투명 필름의 350 nm 파장에서의 흡광도가 약 3 흡광도 단위 초과인 경피 약물 전달 장치.

## 청구항 20.

- a) 제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 따르는 경피 약물 전달 장치를 제공하고;
- b) 상기 장치를 포유동물의 피부 표면에 전달 관계로 위치시키고;
- c) 상기 장치를 치료 효과를 제공하기에 충분한 시간 동안 상기 피부에 전달 관계로 유지시키는 것을 포함하는, 포유동물에게 약물을 전달하는 방법.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 경피 약물 전달 장치에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 보호 필름 백킹(backing) 층을 갖는 경피 전달 장치에 관한 것이다. 본 발명은 또한 보호 필름 백킹을 갖는 경피 약물 전달 장치를 이용하는 약물의 전달 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

경피 약물 전달은 약품을 투여하기 위한 익히 공지된 방법이다. 경피 약물 전달 장치는 전형적으로 약물을 함유하는 저장소로 구성된다. 그러한 저장소의 예는 매트릭스에 걸쳐 분산되거나 용해된 약물을 갖는 접촉제 매트릭스, 또는 패치이다. 상기 접촉제 매트릭스는 사용 시 피부 표면과 접촉하게 위치하여, 약물이 상기 장치로부터 피부 내로 및 피부를 통해 통과한다. 피부 침투 향상제 또는 약물 가용화제와 같은 추가의 부형제가 상기 저장소 내에 도입될 수도 있다. 그러한 장치는 전형적으로 피부와 접촉하지 않는 상기 저장소의 부분을 보호하는 필름 백킹 재료를 갖는다.

알루미늄 포일을 포함하는 라미네이트와 같은 경피 장치에 사용되는 전형적인 보호 필름 백킹은 불투명하다. 일부 경우에, 반투명 패치 백킹이 사용되어, 신체의 노출된 면적 위에 착용되어 시각적으로 거슬리지 않게 하도록 한다. 경피 장치에 사용되는 전형적인 가요성 및 반투명 재료는 폴리에틸렌 필름이다.

### 발명의 요약

그러나, 반투명 백킹은 자외선 노출에 대한 그들의 보호 능력에 있어서 한계를 가질 수 있다. 특정 약물은 자외선 노출에 민감하고 환자에 의해 착용된 동안, 특히 노출된 면적에 착용될 경우에 분해되기도 한다. 경피 약물 전달 장치는 비교적 소량의 자외선-흡수 무기 화합물을 상기 장치의 보호 필름 백킹에 가하여 제약 조성물을 보호함으로써 제조될 수 있음이 본 발명에 이르러 발견되었다.

본 발명의 장치는, 자외선-흡수 무기 화합물이 상기 반투명 필름으로부터 확산되는 것을 막고, 따라서 상기 저장소에 존재하는 약물과의 실질적인 접촉을 방지하며 자외선 흡수 첨가제에 의해 유도되는 임의의 가능한 화학적 분해를 감소시키기 때문에 유리하다.

뿐만 아니라, 상기 조성물은 상기 제약 조성물과 불리하게 상호작용할 수 있는 첨가제를 도입하지 않고 자외선으로부터 보호된다.

하나의 국면에서, 본 발명은 제약 활성 물질의 방출가능하게 저장된 투여형태를 갖는 저장소 및 상기 저장소의 적어도 일부와 관련된 반투명 필름을 포함하며, 상기 반투명 필름은 하나 이상의 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하는 것인 경피 약물 전달 장치를 제공한다.

또 하나의 국면에서, 본 발명은 제약 활성 물질을 포함하는 저장소 및 상기 저장소의 적어도 일부에 인접한 반투명 백킹 필름을 제공하고 (여기에서 상기 백킹 필름은 하나 이상의 자외선-흡수 무기 화합물을 포함함), 상기 백킹 필름에 반대되는

저장소의 표면을 포유동물의 피부 표면에 전달 관계로 위치시켜, 이것이 상기 저장소로 하여금 치료 효과를 제공하기에 충분한 시간 동안 피부에 전달 관계를 유지하게 하는 방법에 의해 조성물을 보호하고 분해를 방지하는, 포유동물에의 약물 전달 방법을 제공할 수 있다.

본 발명의 하나의 장점은 백킹에 자외선 흡수 무기 물질이 존재한다는 것이다. 통상의 자외선 흡수 유기 물질과 같은 작은 분자 화합물은 중합체 매트릭스 내에 비교적 쉽게 확산될 수 있다. 즉, 예를 들면 폴리에틸렌과 같은 중합체성 필름 내에 배합된 작은 분자는 일반적으로 상기 필름 내에 확산될 것이다. 작은 분자는 또한 감압 접착제 층과 같이, 필름을 접합시키는 임의의 층 내로 일반적으로 확산될 것이다. 이는 특히 상기 감압 접착제 층이 또한 약물 저장소로 기능하는 경우(즉, "접착제-중-약물(drug-in-adhesive)" 계)에 불리할 것이다. 감압 접착제 약물 저장소 내에 존재하는 임의의 작은 분자가 환자의 피부에 접촉하거나 이어서 피부를 통해 확산되어 전신 순환으로 확산되기 쉬울 것이다.

또한, 종래의 자외선 흡수 유기 물질과 약물 사이의 상호작용이 약물의 화학적 분해 또는 약물의 감압 접착제 매트릭스에 대한 결합과 같은 바람직하지 못한 작용을 초래할 수 있다. 뿐만 아니라, 유효 투여량의 소실이 자외선 흡수 유기 물질의 추가 단점일 수도 있다.

본 발명의 상기 요약은 본 발명의 각각의 개시된 구현예 또는 각각의 실시를 기재하고자 함이 아니다. 이하의 도면 및 상세한 설명은 예시적인 구현예를 더욱 특별하게 예시하지만, 본 발명을 부당하게 제한하는 것으로 여겨져서는 아니된다.

### 발명의 상세한 설명

도 1에 나타낸 구현예에서, 경피 약물 전달 장치(100)는 제약 활성 물질 및 마주보는 감압 접착제를 포함하는 저장소(110)를 갖는다. 반투명 필름 백킹(120)이 상기 저장소(110)에 직접 접촉한다. 상기 장치(100)는 또한 환자에게 적용하기 전에 피부-접촉 표면을 보호하기 위해 저장소(110)의 반대되는 표면에 인접하는 릴리스 라이너(130)를 갖는다. 이를 "접착제-중-약물" 패치라 한다.

적합한 경피 약물 전달 장치(100)는 미국 특허 제 4,834,979 호(Gale)에서와 같은, 소위 "저장소" 패치라 하는 겔화된 또는 액체 저장소; 미국 특허 제 6,004,578 호(Lee 등)에서와 같이 인접한 접착제 층에 의해 피부에 부착된 매트릭스 저장소를 함유하는, 소위 "매트릭스" 패치라 하는 장치; 미국 특허 제 6,365,178 호 (Venkateshwaran 등), 6,024,976 호 (Miranda 등) 및 6,149,935 호(Chiang 등)에서와 같은 감압 접착제 저장소를 함유하는, 소위 "접착제-중-약물" 패치라 하는 장치를 포함하며, 상기 개시내용은 여기에 참고문헌으로 도입된다.

상기 저장소(110)가 전달 관계로 유지되는 시간은 전형적으로 예를 들면 약 12 시간 내지 약 14일에 이르는 지연된 시간이다. 특정 구현예에서, 상기 저장소가 전달 관계로 유지되는 시간은 약 1 일(즉, 매일 투여), 약 3 내지 4 일 (주 2회 투여) 또는 약 7 일(주 1회 투여)이다.

하나의 구현예에서, 상기 저장소(110)는 제약 활성 물질에 더하여 다른 첨가제 또는 부형제를 함유할 수 있다. 그러한 첨가제는 경피 약물 전달 계에서 피부 침투 향상제(즉, 약물의 피부를 통과하는 또는 피부 내로의 침투 속도를 증가시키는 물질) 또는 가용화제(즉, 약물을 효과적으로 가용화시키는 물질)로서 사용될 수 있는 제약상 허용되는 물질을 포함한다. 피부 침투 향상제로 사용되는 적합한 물질은 이소스테아르산, 옥탄산 및 올레산과 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> 지방산; 올레일 알코올 및 라우릴 알코올과 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> 지방 알코올; 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 부틸 스테아레이트 및 메틸 라우레이트와 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> 지방산의 저급 알킬 에스테르; 디이소프로필 아디페이트와 같은 C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 이산의 디(저급) 알킬 에스테르; 글리세릴 모노라우레이트와 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub> 지방산의 모노글리세리드; 테트라글리콜 (테트라히드로푸르푸릴 알코올 폴리에틸렌 글리콜 에테르); 테트라에틸렌 글리콜 (에탄올, 2,2'-(옥시비스(에틸렌옥시))디글리콜); C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 알킬 피롤리돈 카르복실레이트; 폴리에틸렌 글리콜; 프로필렌 글리콜; 2-(2-에톡시에톡시)에탄올; 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; N,N-디메틸도데실아민-N-옥사이드 및 전술한 것들의 조합을 포함한다. 폴리에틸렌 옥사이드의 알킬아릴 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드 모노메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드 디메틸 에테르, 글리세롤 및 N-메틸 피롤리돈도 적합하다. 피넨, *d*-리모넨, 카렌, 터피네올, 터피넨-4-올, 카르베올, 카르본, 폴레곤, 피페리톤, 멘톤, 멘톨, 네오멘톨, 티몰, 캄피, 보르네올, 시트랄, 이오논 및 시네올을 단독으로 또는 임의의 조합으로 포함하는 테르펜이 제약 부형제의 또 하나의 유용한 부류이다. 다른 첨가제의 예는 점착부여제, 가소제 및 산화방지제를 포함한다.

상기 저장소(110)에 포함될 수 있는 예시적인 제약 활성 물질("약물"이라고도 함)은 피부에 투여될 경우에 국소적 또는 전신적 효과를 가질 수 있다. 몇 가지 예는, 경피 장치의 형태로 시판되는 클로니딘, 에스트라디올, 니코틴, 니트로글리세린,

스코폴아민, 및 펜타닐을 포함한다. 다른 예로서, 스테로이드계 (예, 히드로코르티손, 프레드니솔론, 트리암시놀론) 및 비스테로이드계(예, 나프록센, 피록시캠)를 모두 포함하는 소염성 약물; 세균 발육 저지제 (예, 클로르헥시딘, 핵실레소르시놀); 항균제 (예, 페니실린 V 와 같은 페니실린, 세팔렉신과 같은 세팔로스포린, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 겐타마이신, 설파티아졸, 니트로푸란토인 및 노르플록사신과 같은 퀴놀린, 플루메퀸, 및 이바플록사신); 항원충제 (예, 메트로니다졸); 항진균제 (예, 니스타틴); 심장혈관 확장제; 칼슘 채널 차단제 (예, 니페디핀, 딜티아젠프); 기관지 확장제 (예, 테오필린, 피르부테롤, 살메테롤, 이소프로테레놀); 콜라겐분해효소 저해제, 단백분해효소 저해제, 엘라스타아제 저해제, 지방산화효소 저해제(예, A64077), 및 안지오텐신 변환 효소 저해제(예, 캅토프릴, 리시노프릴)와 같은 효소 저해제; 기타 항고혈압제 (예, 프로프라놀롤); 류코트리엔 길항제 (예, ICI204,219); H2 길항제와 같은 항궤양제; 스테로이드계 호르몬 (예, 프로세스테론, 테스토스테론, 에스트라디올); 항바이러스제 및/또는 면역조절제 (예, 1-이소부틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, 및 아시클로버); 국소 마취제 (예, 벤조카인, 프로포폴); 강심제 (예, 디지탈리스, 디곡신); 기침약 (예, 코데인, 텍스트로메토르판); 항히스타민제 (예, 디펜히드라민, 클로르페니라민, 테르페나딘); 마약성 진통제 (예, 모르핀, 부프레노르핀); 펩티드 호르몬 (예, 인체 또는 동물 성장 호르몬, LHRH); 아트리오펩티드와 같은 심장작용약; 단백질성 생성물 (예, 인슐린); 효소 (예, 안티-플라그 효소, 라이소자임, 텍스트라나아제); 멸미약; 항경련제 (예, 카바마진); 면역억제제 (예, 사이클로스포린); 정신치료약 (예, 디아제팜); 진정제 (예, 페노바비탈); 항응고제 (예, 헤파린); 진통제 (예, 아세트아미노펜); 편두통약 (예, 에르고타민, 멜라토닌, 수마트리판); 부정맥약 (예, 플레카이니드); 구토약 (예, 메타클로프로미드, 온단세트론); 항암제 (예, 메토티렉세이트); 항불안제와 같은 신경약; 지혈제; 항비만약 등, 뿐만 아니라 이들의 제약상 허용되는 염 및 에스테르를 들 수 있다. 제약상 유효량을 구성하는 약물의 양은 특정의 약물, 특정의 담체 및 원하는 치료 효과를 고려하여 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 본 발명은 자외선에 민감한 약물의 경우에 특히 유용하다. 이는 예를 들면 탄소-탄소 이중 결합, 카르보닐 또는 방향족기와 같은 1종 이상의 자외선 흡수 작용기를 함유하는 화합물을 포함할 수 있다. 자외선에 민감한 약물의 예는 니코틴, 항생제, 칼슘 채널 차단제 (즉, 이페디핀, 펠로디핀 및 라시디핀), 비타민 (즉, B12) 및 프로세스틴(즉, 노르세스티메이트 및 레보노르세스티렐)을 포함한다.

본 발명에서, 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하는 반투명 필름 백킹(220)은 필름을 형성하는 임의의 통상적인 수단에 의해 제작될 수 있다. 반투명 필름은 하나 이상의 자외선 흡수 무기 화합물과 함께, 하나의 구현예에서, 상기 반투명 필름은 필름의 기본 구성성분에 존재하는 것들 외에 자외선 흡수 무기 화합물을 실질적으로 함유하지 않는다. 적합한 자외선-흡수 무기 화합물은 이산화티탄, 산화아연 및 산화철을 포함한다. 하나의 구현예에서, 이산화티탄은 자외선-흡수 무기 화합물이다. 상기 화합물은 전형적으로 미립자 형태로 제공되며, 분말, 박편, 침상 또는 과립의 형태일 수 있다. 뿐만 아니라, 상기 화합물은 단일의 입자로서, 여러 입자의 응집물로서, 또는 단일 입자와 응집물의 혼합물로 존재할 수도 있다.

자외선 흡수 무기 화합물은 건조 분말 형태로, 중합체성 매트릭스 중 분산액으로, 및 반투명 필름 중에 포함을 위한 임의의 다른 적합한 통상적인 수단에 의해 액체 매질 중 분산액으로 취급 및 가공될 수 있다. 상기 입자 또는 응집물은 가시광선의 과도한 흡수를 방지하도록 충분히 작다. 평균 입자 크기는 바람직하게는 약 100 나노미터보다 작고, 더욱 바람직하게는 약 50 나노미터보다 작으며, 가장 바람직하게는 약 25 나노미터보다 작다. 가시광선의 산란 또는 흡수에 관하여 입자 또는 응집물 크기에 하한은 없지만, 평균 입자 크기는 전형적으로 약 1 나노미터보다 크다. 그러한 작은 무기 입자는 그 개시가 여기에 참고문헌으로 도입되는 미국 특허 제 6,653,356 호 (Sherman), 6,440,383 호 (Duyvesteyn 등) 및 5,840,111 호 (Wiederhoft 등)에 개시된 것들과 같은 다양한 통상의 방법에 의해 제조될 수 있다. 자외선-흡수 무기 화합물은 필름이 일단 제조된 후에는 상기 반투명 필름 내에서 이동 또는 확산되지 않도록 하는 형태로 존재할 수 있다. 전술한 입자 및 응집물은 유기 흡수제 또는 단일 분자에 비하여 통상의 온도 조건 하에 유지되는 중합체성 필름 내에 확산 또는 이동되기에는 너무 크다.

하나의 구현예에서, 상기 자외선-흡수 무기 화합물은, 제약 활성 물질 및 상기 저장소(110) 내에 존재하는 임의의 다른 부형제와 같은 상기 저장소(110)의 성분들에 대하여 전형적으로 비활성이다. 그러나, 전적으로 비활성이 아닌 화합물도 그들이 상기 필름으로부터 이동 또는 확산되는 데 제한된 능력을 갖거나 그러한 능력을 갖지 않는 한 효과적으로 사용될 수 있다. 그러한 경우, 상기 화합물은 필름 내에 포획될 수 있고, 상기 저장소(110) 내에서 민감성 화합물에 나쁜 영향을 주지 않을 것이다.

자외선-흡수 무기 화합물은 반투명 필름 내에 균질하게 분산될 수 있다. 하나의 구현예에서, 상기 자외선-흡수 무기 화합물이 필름의 표면에 존재할 수 있고, 상기 자외선-흡수 무기 화합물의 실질적으로 전부가 필름 내부에 포획되고 필름의 외부 표면에 노출되지 않는다. 미립자 무기 화합물은 분말 유동, 분산성 및/또는 감광성의 감소에 도움을 주기 위하여 하나 이상의 얇은 표면 코팅을 선택적으로 포함할 수 있다. 그러한 표면 코팅의 예로서 알루미늄, 규소, 지르코늄, 주석, 마그네슘, 아연, 세륨 및 인의 산화물, 수산화물 또는 흡수 산화물과 같은 무기 코팅, 및 스테아르산 및 그의 유도체와 같은 유기 코팅을 포함한다.

경피 전달 장치의 화학적 안정성은 본 발명의 장치를 제조하고, 그들을 25°C 및 60% 상대 습도의 조건 하에 보관하고, 소정의 보관 시간에 1종 이상의 제약 활성 물질(또는 약물)의 농도에 대하여 상기 장치를 시험함으로써 측정될 수 있다. 하나의 구현예에서, 약물의 양은 6 개월 동안 25°C 및 60% 상대 습도에서 보관할 때 장치 (100) 중 약물의 초기 양을 기준으로 약 95 중량% 이상, 바람직하게는 약 97 중량% 이상이다. 또 하나의 구현예에서, 약물의 양은 1 년 동안 25°C 및 60% 상대 습도에서 보관할 때 장치 (100) 중 약물의 초기 양을 기준으로 약 95 중량% 이상, 바람직하게는 약 97 중량% 이상이다.

가속화된 화학적 안정성은 본 발명의 장치를 제조하고, 이들을 40°C 및 75% 상대 습도의 조건 하에 보관하고, 소정의 보관 시간에 1종 이상의 약물의 농도에 대하여 상기 장치를 시험함으로써 측정될 수 있다. 하나의 구현예에서, 약물의 양은 3 개월의 시간 동안 40°C 및 75% 상대 습도에서 보관 시 장치 내 약물의 초기 양의 약 95 중량% 이상, 바람직하게는 약 97 중량% 이상, 그리고 6 개월의 시간 동안 보관 시 장치 내 약물의 초기 양의 약 90 중량% 이상, 바람직하게는 약 93 중량% 이상이다.

필요한 자외선-흡수 무기 화합물의 농도는 화합물의 굴절률, 입자 크기, 입자 형태, 반투명 필름의 기본 구성성분의 굴절률, 필름 두께, 원하는 자외선 흡수도 및 원하는 가시광선 투명도를 포함하는 여러 요인들에 의존할 것이다. 필름에서 상기 입자의 높은 농도는 필름의 전체 투명도에서 허용가능하지 않은 감소를 초래할 수 있다. 자외선-흡수 무기 화합물의 전형적인 농도는 상기 반투명 필름 총 중량의 약 10% 미만, 종종 약 5% 미만, 때로는 약 2.5 중량% 미만일 것이다. 자외선-흡수 무기 화합물의 전형적인 농도는 상기 반투명 필름 총 중량의 약 0.05% 이상, 종종 약 0.1% 이상, 때로는 약 0.25 중량% 이상일 것이다.

하나의 구현예에서, 본 발명은 필름의 기본 구성성분에 존재하는 것들 외에 자외선-흡수 무기 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 반투명 필름을 포함한다. 상기 반투명 필름의 기본 중합체성 구성성분은 자외선을 흡수하는 특정 능력을 가질 수 있는 무기 화합물임이 이해되어야 한다. 실질적으로 함유하지 않는다는 것은, 상기 반투명 필름의 자외선 흡수성을 향상시키기 위해 상기 반투명 필름의 기본 구성성분에 벤조트리아졸 또는 벤조페논과 같은 추가의 자외선-흡수 무기 화합물이 근본적으로 첨가되지 않는 것으로 이해된다. 상기 구현예에서, 상기 필름의 기본 구성성분에 첨가되는 상기 반투명 필름 내 임의의 자외선-흡수 무기 화합물은, 예를 들면 미량의 불순물로 존재하거나, 필름을 형성하기 위해 사용되는 중합체성 펠렛과 같은 원료에 사용되는 소량의 공정 첨가제로서 존재하는 등 대수롭지 않은 양으로만 존재한다. 대수롭지 않은 양이란, 반투명 필름의 기본 구성성분의 고유한 흡광도를 초과하는 자외선 흡광도의 증가가 주로 본 발명의 자외선-흡수 무기 화합물에 기인할 것임으로 이해된다. 상기 반투명 필름의 기본 구성성분의 고유한 흡광도를 초과하여 증가된 자외선 흡광도의 통상적으로 95% 이상, 일부 경우에 99% 이상은 자외선-흡수 무기 화합물에 기인할 것이다.

도 2에 나타낸 구현예에서, 장치(200)는 치료 활성 물질을 포함하는 저장소(210)를 갖는다. 상기 저장소(210)는 반투명 필름 백킹(220)과 접하며 그에 의해 보호된다. 저장소(210)는 또한, 막(250)과 접하며, 이는 필름 백킹(220)과 함께 상기 저장소(210)를 둘러싼다. 즉, 상기 저장소(210)는 그것이 백킹(220) 및 막(250)에 의해 둘러싸이므로, 액체 또는 겔 제제일 수 있다. 상기 막은, 상기 장치(200)를 피부 표면에 부착시키기 위해 사용되는 피부 접촉 접촉제 층(240)에 접한다. 장치(200)는 환자에게 적용되기 앞서 피부-접촉 접촉제 층(240)의 피부-접촉 표면을 보호하기 위해 릴리스 라이너(230)를 또한 갖는다. 상기 지적된 것과 같이, 이것이 소위 "저장소" 패치이다.

자외선-흡수 무기 화합물을 포함하는 반투명 필름 백킹(220)은 필름을 형성하는 임의의 통상적인 방법에 의해 제작될 수 있다. 그러한 하나의 예는 중합체성 물질의 펠렛 및 자외선-흡수 무기 화합물의 입자를 단일- 또는 이중-나사 압출기와 같은 혼합 장치에 가하는 것일 것이다. 상기 압출기는 상기 중합체성 물질을 용융시키고 또한 상기 중합체성 물질을 자외선-흡수 무기 화합물과, 균질의 용융된 혼합물이 제조될 때까지 혼합한다. 상기 균질의 용융된 혼합물을 그 후 압출 다이를 통해 밀어넣어 중합체성 물질의 편평한 시트를 형성하고, 이를 차가운 표면 상에서 냉각시키거나 공기-냉각시킬 수 있다. 냉각에 앞서, 상기 필름은 기계 및/또는 횡단 방향으로 신장되어 필름 두께(또는 캘리퍼)를 감소시키고/또는 필름에 배향을 유도할 수 있다.

또 다른 구현예에서, 자외선-흡수 무기 화합물의 입자는 중합체성 물질의 펠렛과 혼합 또는 배합되어, 중합체성 물질의 편평한 시트로 배합되기 전에 자외선-흡수 무기 화합물과 혼합된 수지의 "예비-" 또는 "마스터-" 배치를 형성할 수 있다. 상기 마스터-배치는 최종 생성물에서 요구되는 것보다 높은 농도의 자외선-흡수 무기 화합물을 가질 수 있고, 예를 들면 혼합 장치 중 중합체성 물질의 추가 펠렛과 배합되어 원하는 농도의 자외선-흡수 무기 화합물을 갖는 균질의 용융된 혼합물을 형성할 수 있다. 전술한 바와 같이, 균질의 용융된 혼합물이 필름으로 형성될 수 있다. 그렇지 않으면, 상기 마스터-배치가 최종 생성물을 위한 자외선-흡수 무기 화합물의 원하는 농도로 제조될 수 있으며, 이러한 경우, 마스터-배치의 배합된 펠렛은 단일-나사 압출기 및 압출 다이의 사용과 같은 임의의 통상적인 가공 방법에 의해 편평한 시트로 형성되어야만 할 필요가 있다.

반투명이라는 용어는 반투명 필름이 빛의 통과를 허용하는 것을 의미한다. 즉, 하나의 구현예에서, 그러한 필름은 맑거나 투명할 수 있다. 그렇지 않으면, 이는 상기 필름의 다른 면 위에 있는 물체가 관찰될 수 있지만 투명하게 보이지는 않도록 충분한 빛을 투과시킬 수 있다. 사람의 시각에 있어서 변화로 인해 가시광선을 포함하는 파장의 정확하게 정의된 범위는 없지만, 정의를 위해 가시광선 스펙트럼은 400 내지 700 나노미터 사이인 것으로 간주될 것이다.

본 발명에 유용할 수 있는 통상의 테이프 백킹으로 사용되는 가요성 필름의 전형적인 예는 폴리프로필렌; 폴리에틸렌, 특히 저밀도 폴리에틸렌, 선형 저밀도 폴리에틸렌, 메탈로센 폴리에틸렌, 중밀도 폴리에틸렌 및 고밀도 폴리에틸렌; 폴리비닐 클로라이드; 폴리에스테르 (예, 폴리에틸렌 테레프탈레이트); 폴리비닐리덴 클로라이드; 폴리에틸렌 공중합체, 예를 들면 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체; 스티렌계 블록 공중합체, 예를 들면 스티렌-에틸렌/부틸렌 공중합체; 폴리우레탄; 셀룰로오스 아세테이트; 및 에틸 셀룰로오스와 같은 중합체 필름으로부터 제작된 것들을 포함한다. 공압출된 다층 중합체 성 필름도 적합하며, 예를 들면 1종 이상의 상기 언급된 중합체를 포함할 수 있다. 다층 중합체 성 필름의 추가예는 미국 특허 제 5,783,269 호(Heilmann 등) 및 미국 특허 출원 공보 제 2004/0219198 호(Johnson 등)에 기재되어 있으며, 그 개시 내용은 여기에 참고문헌으로 도입된다. 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 블렌드 및 폴리프로필렌이 바람직한 중합체 필름이다. 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 공중합체 및 폴리에틸렌 블렌드가 가장 바람직한 중합체 필름이다. 점착부여제, 가소제, 착색제 및 산화방지제와 같은 첨가제가 또한 상기 반투명 필름에 첨가될 수 있다.

하나의 구현예에서, 반투명 필름의 두께는 10  $\mu\text{m}$  이상, 전형적으로 20  $\mu\text{m}$  이상, 통상적으로 40  $\mu\text{m}$  이상이다. 또 다른 구현예에서, 상기 반투명 필름 두께는 150  $\mu\text{m}$  미만, 전형적으로 125  $\mu\text{m}$  미만, 통상적으로 100  $\mu\text{m}$  미만이다.

상기 반투명 필름의 자외선 및/또는 흡광도는 입사 빔에 90도 각에서 시료 홀더에 필름 시료를 위치시키고, 이어서 필름 흡광도를 입사 파장의 함수로 측정함으로써 표준 자외선-가시광선 분광광도계를 이용하여 측정될 수 있다. 관심있는 자외선 스펙트럼은 200 내지 400 나노미터 사이의 범위를 포함한다. 가시광선 스펙트럼에서 반투명 필름의 낮은 흡광도를 갖는 것이 실질적인 광 투과를 허용하기 위해 일반적으로 바람직하다. 또한, 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하는 반투명 필름의 흡광도는 자외선-흡수 무기 화합물이 없는 같은 반투명 필름의 흡광도보다 실질적으로 높지 않은 것이 일반적으로 바람직하다.

하나의 구현예에서, 500 나노미터의 파장에서 반투명 필름의 흡광도는 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하지 않는 동일한 필름의 흡광도보다 약 1.0 흡광도 단위 미만, 바람직하게는 약 0.5 흡광도 단위 미만 더 크다. 하나의 구현예에서, 상기 반투명 필름의 흡광도는 약 2.5 흡광도 단위 미만이고, 일부 경우에는 500 나노미터의 파장에서 약 2.0 흡광도 단위 미만이다.

하나의 구현예에서, 450 나노미터의 파장에서 상기 반투명 필름의 흡광도는 약 2 흡광도 단위 미만이다. 하나의 구현예에서, 450 나노미터의 파장에서 상기 반투명 필름의 흡광도는 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하지 않는 동일한 반투명 필름의 흡광도보다 약 1.0 흡광도 단위 미만, 일부 경우에 약 0.5 흡광도 단위 미만 더 크다.

자외선 흡수 무기 화합물을 갖는 반투명 필름은 자외선의 일부를 흡수할 것이고 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하지 않는 동일한 필름보다 더 많은 자외선을 바람직하게 흡수할 것이다. 하나의 구현예에서, 반투명 필름의 흡광도는 350 나노미터의 파장에서 약 3.0 흡광도 단위보다 크다. 하나의 구현예에서, 반투명 필름의 흡광도는 300 나노미터의 파장에서 약 3.0보다 크다.

하나의 구현예에서, 300 나노미터의 파장에서 반투명 필름의 흡광도는 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하지 않는 동일한 필름의 흡광도보다 약 0.5 흡광도 단위 이상, 전형적으로 약 1.0 흡광도 단위 이상 더 크다. 하나의 구현예에서, 350 나노미터의 파장에서 상기 반투명 필름의 흡광도는 자외선-흡수 무기 화합물을 포함하지 않는 동일한 필름의 흡광도보다 약 0.5 흡광도 단위 이상, 전형적으로 약 1.0 흡광도 단위 이상 더 크다.

중합체 필름의 기본 구성성분으로 사용되는 전형적인 유기 물질은 200 나노미터 미만의 파장에서 방사선에 불투명하다. 하나의 구현예에서, 반투명 필름의 흡광도는 200 내지 300 나노미터 사이의 모든 파장에서 약 3.0 흡광도 단위를 초과한다. 하나의 구현예에서, 반투명 필름의 흡광도는 200 내지 350 나노미터 사이의 모든 파장에서 약 3.0 흡광도 단위를 초과한다.

본 발명의 경피 약물 전달 장치는 테이프, 패치, 시트, 드레싱 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 형태와 같은 물품의 형태로 제작될 수 있다. 일반적으로, 상기 장치는 선택된 양의 약물을 피부를 통해 전달하는 데 적합한 크기의 패치 형태일 것이다.

일반적으로, 상기 장치는 약  $1\text{ cm}^2$  이상, 더욱 전형적으로 약  $5\text{ cm}^2$  이상의 표면적을 가질 것이다. 일반적으로, 상기 장치는 약  $100\text{ cm}^2$  미만, 종종 약  $40\text{ cm}^2$  미만, 때로는 약  $20\text{ cm}^2$  미만의 표면적을 가질 것이다. 본 발명의 장치는 보관을 위해 포일로 라이닝한 파우치에 개별 포장될 수 있다. 그렇지 않으면 본 발명의 장치는 분배 장치와 함께 사용하기 적합한 롤의 형태 또는 적층 형태로 제공될 수도 있다.

도 3에 나타낸 구현예에서, 장치(100)는 저장소(310)가 피부-접착제 층이거나 아닐 수 있는 것 외에는 도 1에 나타낸 것과 유사하다. 상기 장치가 피부 표면에 부착되는 것을 보장하도록 피부-접착제 층(340)의 주변 고리가 구비된다. 릴리스 라이너(330)는 환자에게 적용하기 전, 피부-접착제 층(340)의 피부-접착제 표면 및 저장소(310)를 보호한다. 이는 소위 "매트릭스" 패치이다.

하나의 국면에서, 본 발명의 장치(300)는 환자에 의해 사용되기 전 상기 피부-접착제 표면을 덮고 보호하는 릴리스 라이너(330)를 포함한다. 적합한 릴리스 라이너는 적합한 플루오로중합체 또는 실리콘 기재 코팅으로 코팅된 폴리에스테르 웹, 폴리에틸렌 웹, 폴리프로필렌 웹, 또는 폴리에틸렌-코팅된 종이와 같은 공지의 시트 재료를 포함하는 통상적인 릴리스 라이너를 포함한다.

## 실시예

### 실시예 1

경피 약물 전달 장치에 사용하기 적합한 반투명 필름을 이하의 일반적 방법에 따라 제조하였다. 15 나노미터의 명목상 결정자 크기를 갖는 산화알루미늄 및 스테아르산으로 코팅된 이산화티탄(Sachtleben Chemie GmbH, Duisburg, Germany)로부터 입수가 가능한 Hombitec<sup>(R)</sup> RM 130F)을 자외선-흡수 무기 화합물로 사용하였다. 상기 물질은 폴리에틸렌 내에 분산된 20 중량% 이산화티탄 농축물로 구입되었다.

상기 20% 이산화티탄 농축물을 단일-나사 압출기에서 저밀도 폴리에틸렌(Equistar, Morris, Illinois)로부터 입수가 가능한, LDPE, NA 964-085 NT)과 1:39의 비로 혼합하고, 무광택의 마무리를 갖는 3 mil(76  $\mu\text{m}$ ) 두께 필름으로 압출하였다. 수득되는 필름은 0.5 중량%의 이산화티탄 농도를 가졌다.

휴렛-패커드 (Hewlett-Packard) 8452A 다이오드 어레이 자외선-가시광선 흡수 분광광도계를 이용하여 필름의 자외선-가시광선 흡수 스펙트럼을 측정하였다. 상기 필름 시료를 빔에 대하여 직각의 입사 각에서 시료 챔버에 위치시키고 실온에서 공시험으로 공기를 이용하여 200 내지 800 nm의 주사 범위에 걸쳐 측정하였다. 측정된 자외선-가시광선 흡수 스펙트럼을 도 4에 나타낸다.

### 실시예 2

저밀도 폴리에틸렌/이산화티탄 블렌드를 추가의 저밀도 폴리에틸렌과 1:19 비로 더 혼합하여 1.0 중량%의 이산화티탄의 농도를 갖는 필름을 제조한 것 외에는 실시예 1의 일반적 방법에 따라 반투명 필름을 제조하였다. 측정된 자외선-가시광선 흡수 스펙트럼을 도 4에 나타낸다.

### 실시예 3

저밀도 폴리에틸렌/이산화티탄 블렌드를 추가의 저밀도 폴리에틸렌과 1:9 비로 더 혼합하여 2.0 중량%의 이산화티탄의 농도를 갖는 필름을 제조한 것 외에는 실시예 1의 일반적 방법에 따라 반투명 필름을 제조하였다. 측정된 자외선-가시광선 흡수 스펙트럼을 도 4에 나타낸다.

### 실시예 4

저밀도 폴리에틸렌/이산화티탄 블렌드를 추가의 저밀도 폴리에틸렌과 1:3 비로 더 혼합하여 5.0 중량%의 이산화티탄의 농도를 갖는 필름을 제조한 것 외에는 실시예 1의 일반적 방법에 따라 반투명 필름을 제조하였다. 측정된 자외선-가시광선 흡수 스펙트럼을 도 4에 나타낸다.

### 비교예 1

이산화티탄을 가하지 않은 것을 제외하고는 실시예 1의 일반적 방법에 따라 반투명 필름을 제조하였다. 측정된 자외선-가시광선 흡수 스펙트럼을 도 4에 나타낸다.

실시예 5

실시예 1의 일반적 방법에 따라 반투명 폴리에틸렌 필름을 제조하였다. 경피 접착제 조성물은 이소프로판올, 레보노르제스트렐, 에스트라디올, 아크릴레이트 공중합체 접착제, 및 콜리돈<sup>(R)</sup> VA 64를 혼합하여 제조하였다. 수득되는 접착제 조성물을 플루오로중합체-코팅된 폴리에스테르 릴리스 라이너(ScotchPak<sup>TM</sup> 1022) 상에 나이프 코팅하고 건조시켜 약 10 mg/cm<sup>2</sup>의 코팅 중량을 갖는 접착제 층을 수득하였다. 약물 농도를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정하여, 중량-중량 기준으로 약물 대 총 접착제 조성의 비로 보고한다. UV 방사에 노출되지 않은 시료 중 에스트라디올의 평균 농도는 접착제 1 그램 당 20.45 mg이었다. UV 방사에 노출되지 않은 시료 중 레보노르제스트렐의 평균 농도는 접착제 조성물 1 그램 당 6.59 mg이었다. 릴리스 라이너에 반대되는 접착제 층의 면을 반투명 폴리에틸렌 필름(또는 백킹)에 적층하여 경피 약물 전달 장치로 사용하기 적합한 3-층 라미네이트(백킹-접착제-라이너)를 제조하였다.

2 인치(5.08 cm) x 8 인치(20.32 cm)의 치수를 갖는 3-층 라미네이트의 시료를 UV 방사에 노출시키고 이어서 약물 농도에 대하여 시험하였다. UV-가시광선 노출은 ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 품질 문서 Q1B에 기재된 선택 1 필터를 가지고 450 W/m<sup>2</sup>의 300-800 nm 방사도를 이용하는 아틀라스 선테스트(Atlas SunTest) CPS+ 로 10 시간 동안 수행되어, 1.2 메가룩스 시 및 300-400 nm UV 노출의 200 와트 시 이상의 조명을 수득하였다. UV 방사에 노출 후 약물 농도를 표 1에 보고한다. 또한, UV 노출 후 약물 농도의 감소 백분율도 보고한다.

**[표 1]**

UV 노출 후 약물 농도					
실시예 번호	필름 중 % TiO <sub>2</sub> 농도	에스트라디올		레보노르제스트렐	
		농도 [mg/g]	% 감소율	농도 [mg/g]	% 감소율
5	0.5	19.42	5.0	5.38	18.4
6	1.0	19.77	3.3	5.92	10.1
7	2.0	20.19	1.3	6.38	3.2
C2	0	18.75	8.3	4.34	34.1

실시예 6

반투명 폴리에틸렌 필름을 실시예 2의 일반적 방법에 따라 제조한 것 외에는 실시예 5에 따라 경피 약물 전달 장치로 사용하기 적합한 3-층 라미네이트(백킹-접착제-라이너)를 제조하였다.

실시예 7

반투명 폴리에틸렌 필름을 실시예 3의 일반적 방법에 따라 제조한 것 외에는 실시예 5에 따라 경피 약물 전달 장치로 사용하기 적합한 3-층 라미네이트(백킹-접착제-라이너)를 제조하였다.

비교예 2

반투명 폴리에틸렌 필름을 비교예 1의 일반적 방법에 따라 제조한 것 외에는 실시예 5에 따라 경피 약물 전달 장치로 사용하기 적합한 3-층 라미네이트(백킹-접착제-라이너)를 제조하였다.

본 발명을 그 몇 가지 구현예를 참고하여 기재하였다. 전술한 상세한 설명 및 실시예는 단지 이해를 분명하게 하기 위해 제공한 것이며, 그로부터 불필요한 제한으로 생각되어서는 아니된다. 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 기재된 구현예에 많은 변화가 가해질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 여기에 기재된 조성 및 구조의 정확한 세부사항에 국한되어서는 아니되며, 첨부되는 청구항의 언어로 한정되어야 한다.

### 도면의 간단한 설명

본 발명의 바람직한 구현예를 첨부 도면을 들어 이하에 더욱 상세히 기재할 것이다.

도 1은 장치가 감압 접착제를 포함하는 저장소를 갖는 본 발명의 구현예의 도식적 단면도이다.

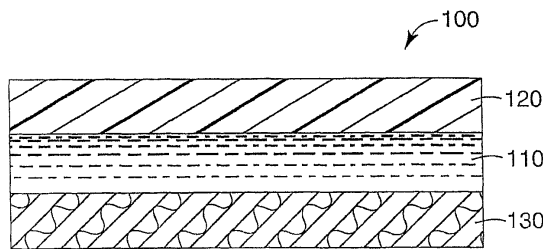
도 2는 장치가 필름 백킹과 막에 의해 둘러싸인 저장소를 갖는 본 발명의 구현예의 도식적 단면도이다.

도 3은 장치가 저장소 주위에 피부-접촉 접착제의 주변 고리를 갖는 본 발명의 구현예의 도식적 단면도이다.

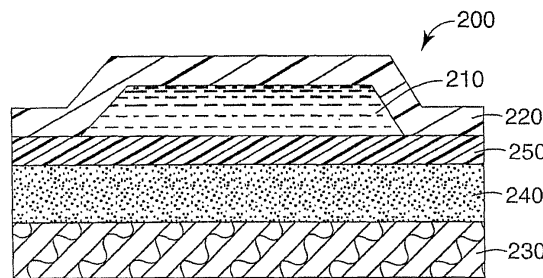
도 4는 실시예 1 내지 4 및 비교예 1의 필름에 대한 자외선-가시광선 흡광도 스펙트럼이다.

### 도면

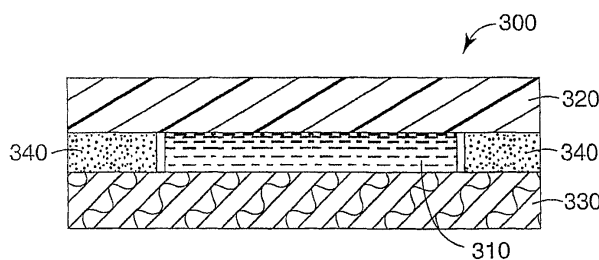
도면1



도면2



도면3



도면4

