

# (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. <sup>7</sup>  
A61K 47/32

(11) 공개번호 특2002 - 0002199  
(43) 공개일자 2002년01월09일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 0026202  
(22) 출원일자 2001년05월14일

(30) 우선권주장 1020000026091 2000년05월16일 대한민국(KR)

(71) 출원인 주식회사 삼양사  
김윤  
서울 종로구 연지동 263번지

(72) 발명자 김호진  
대전광역시서구둔산2동샘머리Apt.210 - 1004  
윤혜정  
대전광역시서구변동11 - 16번지

(74) 대리인 허상훈

심사청구 : 있음

(54) 경피투여용 하이드로젤 조성물

## 요약

본 발명은 경피투여용 하이드로젤 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 친수성 고분자로 이루어진 기체에 인체의 피부를 통하여 유효약물을 투여함에 있어 약물의 피부투과속도 조절을 위한 친수성 또는 친유성의 피부투과 촉진제가 모두 적용될 수 있도록 하는 상용화제로서 아크릴산 고분자, 메타크릴산 고분자, 알킬아크릴레이트 고분자, 알킬메타크릴레이트 고분자 또는 이들의 공중합체와 같은 아크릴레이트계 고분자를 함유하는 경피투여용 하이드로젤 조성물에 관한 것이다.

대표도  
도 1

색인어  
경피투여용 하이드로젤 조성물

명세서

## 도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 매트릭스형(matrix type) 경피투여용 기구의 개요도이다.

도 2는 친유성 피부투과 촉진제를 가진 하이드로젤 매트릭스와 친유성 피부투과 촉진제를 함유하지 않은 하이드로젤 매트릭스로부터 무모쥐(hairless mouse) 표피를 통과하는 부프레놀핀 염산염의 시간에 따른 누적투과량의 변화도이다.

도 3은 본 발명의 친유성 피부투과 촉진제에 대한 상용화제로서 아크릴레이트 고분자를 함유하는 하이드로젤 매트릭스와 함유하지 않는 하이드로젤 매트릭스로부터 친유성 성분의 침출현상에 의한 매트릭스 중량의 경시변화도이다.

< 도면의 주요 부분에 대한 부호의 설명 >

1 : 불투과성 기재

2 : 유효약물 및 피부투과 촉진제를 함유한 고분자 기재

3 : 사용시 제거하는 보호막

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 경피투여용 하이드로젤 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 친수성 고분자로 이루어진 기재에 인체의 피부를 통하여 유효약물을 투여함에 있어 약물의 피부투과속도 조절을 위한 친수성 또는 친유성의 피부투과 촉진제가 모두 적용될 수 있도록 하는 상용화제로서 아크릴산 고분자, 메타크릴산 고분자, 알킬아크릴레이트 고분자, 알킬메타크릴레이트 고분자 또는 이들의 공중합체와 같은 아크릴레이트계 고분자를 함유하는 경피투여용 하이드로젤 조성물에 관한 것이다.

약물을 인체내부로 전달하기 위한 방법으로서 일반적으로 사용되는 경구적 투여방법이나 주사에 의한 방법에 비해 피부를 통해 투여하는 경피제형은 약물의 효율, 투여속도의 제어, 사용상의 용이성 등에 있어 많은 장점을 갖고 있다. 그럼에도 불구하고 경피제형을 모든 약물에 적용할 수 없었던 것은 대부분의 약물이 손상되지 않은 피부를 통과하는 것이 용이하지 못하기 때문이다. 따라서, 유효약물의 적절한 피부투과속도를 만족시키기 위하여, 피부의 각질층이나 피하지방층 등의 성질을 물리화학적으로 바꾸거나 가역적인 손상을 통해 확산저항을 감소시키거나 또는 피부에서의 약물의 용해도를 증가시켜 약물의 분배를 촉진시키고 있다. 이러한 역할을 하는 첨가제들은 그 작용에 따라 침투증강제, 촉진제, 보조제 및 수착조제 등으로 분류할 수 있으며, 통칭하여 '피부투과 촉진제'라 한다.

약물, 약물에 대한 용매 및 상기의 피부투과 촉진제를 피부로 전달하기 위해 사용되는 기제로는 일반적으로 고분자로 이루어진 기제를 사용한다. 경피용 기제로서 사용되기 위해, 고분자 기제는 기계적 강도, 탄성, 피부와의 점착성 등의 물성이 만족되어야만 하며, 이러한 물성을 만족시키기 위해 종래로부터 많은 연구가 진행되어 왔다.

수용성 약제를 포함하는 점착성 기제에 대한 예로는 폴리아크릴아미드젤[Okabe K. et al., J. Control Rel., 4, 318(1986)], 폴리아크릴산 및 그의 염에 다가금속염을 첨가한 젤[일본특허공개 평3 - 167117호], 술폰산기를 갖는 단량체로 이루어진 젤[일본특허공개 평4 - 91021호] 등이 알려져 있다. 일반적으로 수용성 약제는 수용액 중에서 해리되는 경향이 크고, 단백질의 경우 대부분이 등전점 이하에서 양전하 또는 음전하를 띠기 때문에 이들 기제 중의 전하를 갖는 관능기가 해리한 약제와 이온결합하여 약제의 피부 이행에 문제가 있었다.

또한, 한천 젤[Makoto Haga et al., 일본약학회지 112회 강연요지집, 4, 52(1992)], 히드록시프로필메틸 셀룰로오우즈젤[Riviere J. E. et al., J. Pharm. Sci., 81(6), 504(1992)], 폴리(2 - 히드록시에틸메타아크릴레이트) 젤[Banga A. K. et al., Pharm. Res., 10(5), 697(1993)], 및 폴리글리코실옥시프로필(메타)아크릴레이트에 가소제를 혼합한 젤[일본특허공개 평3 - 193057호] 등이 알려져 있다. 이들 젤은 이온성을 갖지는 않지만 피부에 대한 점착력이 약하다는 문제점이 있다.

폴리비닐알콜에 고흡수성 또는 친수성 고분자를 혼합한 젤[일본특허공개 평5 - 230313호]도 알려져 있으나, 이 젤은 점착성은 있으나 기계적 강도가 약하고, 젤의 성형도 곤란하다는 문제점이 있었다. 이에 기계적 강도를 향상시킬 목적으로 글루탈알데히드 등의 축합제를 첨가시키거나 방사선을 조사함으로써 가교밀도를 증대시키는 시도가 있었으나, 이 방법에 의하여 기계적 강도는 어느 정도 향상시킬 수는 있었지만 함수율 및 점착성이 저하되기 때문에 경피용 고분자 기제로 사용하기는 부적합하다.

또한, 함수율을 저하시키지 않고 기계적 강도를 향상시키기 위하여 폴리비닐알콜의 농후수용액을 저온에서 단시간에 동결(freezing)시켜 융해(thawing)하는 동결융해법, 또는 저온에서 단시간에 동결시키고, 융해하지 않고 건조시키는 방법 동결건조법이 시도되어 왔다. 그러나 동결융해법의 경우 1회의 동결/융해 공정만으로는 젤이 형성되지 않기 때문에 동결/융해 과정을 반복처리하게 되는 바, 이러한 반복처리에 의하여 젤화도는 커지지만 기계적 강도가 떨어져 점착제로서의 적용은 곤란하다. 반면에, 동결건조법의 경우에는 젤 중의 함수율이 저하되는 문제점이 있다.

또한, 폴리비닐피롤리돈과 폴리비닐알콜의 친수성 젤매트릭스에 극성가소제인 흡습제를 함유시킨 예[미국특허 제4,593,053호], 글리세롤, 솔비톨, 프로필렌글리콜, 1,3 - 부탄디올 등의 보습제를 함유한 카르복시메틸셀룰로오즈의 수용성 고분자젤[미국특허 제5,082,663호], 그리고 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 - 카르복시메틸셀룰로오즈, 알긴산 나트륨, 펙틴, 젤라틴 등의 수용성 필름형성제에 글리세롤, 프로필렌글리콜, 에틸렌글리콜 등의 보습제와 에탄올, 메탄올 등의 수분증발 촉진제를 함유시킨 예[대한민국특허 제104,709호]가 있다.

상기와 같은 고분자 젤매트릭스의 대부분은 수용성 또는 친수성을 갖기 때문에 이에 적용되는 약물이나 피부투과 촉진제 역시 수용성 내지는 친수성으로 한정된다. 그러나 대부분의 약물이 피부를 통과하는데 있어서 가장 큰 장벽으로 작용하는 각질층이나 피하지방 등의 피부구성층은 친유성 또는 친유성에 가깝기 때문에, 친수성 혹은 수용성의 피부투과 촉진제만으로는 충분한 투과속도를 얻을 수 없는 것으로 알려져 있다. 따라서, 피부투과 촉진제로서 친수성 물질과 친유성 물질을 모두 포함할 수 있는 친수성 고분자 기제의 제조기술이 필요하다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 생리학적으로 활성이 있는 유효약물을 인체내로 전달하기 위하여 친수성 기제 속에 피부투과 촉진제로서 친수성 물질은 물론 친유성 물질까지도 모두 적용할 수 있도록 하는 새로운 조성의 고분자 제형을 제공하는 것이다.

## 발명의 구성 및 작용

본 발명은 친수성 고분자 기재, 생리학적으로 활성이 있는 유효약물, 친수성 또는 친유성의 피부투과 촉진제, 그리고 상기한 유효약물과 피부투과 촉진제가 단일상으로 균일하고 열역학적으로 안정하게 상기한 고분자 기재에 상용화되도록 하는 특징의 아크릴레이트계 고분자가 함유되어 있는 국소 또는 전신투여를 목적으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 친수성 고분자로 이루어진 기재, 피부투과 촉진제 및 약리학적 유효량 이상의 생리활성 유효약물이 포함되어 있는 경피투여용 하이드로젤 조성물에 있어서, 상기 친수성 또는 소수성의 피부투과 촉진제가 모두 적용되도록 하는 상용화제로서 아크릴레이트계 고분자가 함유되어 있는 것을 그 특징으로 한다.

본 발명에 따른 경피투여용 하이드로젤 조성물의 구성을 더욱 구체화하면,

- (1) 친수성 고분자 기재;
- (2) 약리학적 유효량 이상의 생리활성 유효약물;
- (3) 피부투과 촉진제;
- (4) 상기한 피부투과 촉진제를 상기한 친수성 고분자 기재에 균일하고 안정적으로 함유할 수 있도록 상용화제 역할을 하는 알킬아크릴레이트, 알킬메타크릴레이트, 아크릴산, 메타크릴산 또는 이들의 공중합체인 아크릴레이트계 고분자; 및
- (5) 친수성 고분자의 용매로서의 정제수 등이 함유된다.

이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명에 따른 경피투여용 하이드로젤 조성물 중에 함유되는 각 성분에 대해 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

친수성 고분자 기재는 기계적 강도와 탄성도 및 점착성을 부여한다. 본 발명을 실시하는데 있어서 유용한 친수성 고분자로는 폴리비닐알콜과 폴리비닐피롤리돈, 무수말레인산/비닐에테르 공중합체, 젤라틴, 알지네이트, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 카리난, 히드록시에틸 셀룰로오스, 실리콘 고무, 아가, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시비닐 공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴 아마이드, 폴리히드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리디옥솔란, 폴리아크릴릭산, 폴리아크릴 아세테이트, 폴리아크릴 아마이드, 폴리비닐클로라이드 등의 친수성 고분자중에서 선택된 하나 또는 둘 이상을 사용할 수 있다. 그 중 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 무수말레인산/비닐에테르 공중합체, 히드록시에틸 셀룰로오스가 바람직하다.

본 발명의 친수성 고분자 기재의 피부에 대한 점착성은 상기 혼합물의 고분자 조성을 조절하는 것으로서 가능하다. 이는 극히 미약한 압력을 가하여도 대부분의 기관에 즉시 부착되어 점착부위의 변형에도 반영구적으로 점착상태를 유지할 수 있는 점탄성을 가지는 것을 의미한다. 기재로 사용되는 친수성 고분자는 그 자체가 상기와 같은 점착성을 갖거나 또는 점착성부여제, 가소제 또는 기타 첨가제와의 부가혼합물 형태로서 압감 점착제로서의 기능을 갖는다.

점착성을 고려할 때, 상기 친수성 고분자 기재 중 가장 바람직한 조성은 폴리비닐알콜과 폴리비닐피롤리돈의 혼합기재이며, 전체 경피투여용 하이드로젤 조성물에 폴리비닐알콜 2 ~ 30 중량% 보다 바람직하게는 6 ~ 15 중량%, 폴리비닐피롤리돈 2 ~ 20 중량% 보다 바람직하게는 4 ~ 15 중량%으로 사용된다.

친수성 고분자로서 폴리비닐알콜의 함량이 적을 경우에는 매트릭스의 기계적 강도 등의 물성이 저하되며, 함량이 많을

경우에는 최종기제내의 고형분 함량이 증가하여 상대적으로 약물, 친수성 또는 친유성 피부투과 촉진제 등의 기타 부형제를 유효한 함량이상으로 함유하기 어려우며 기제의 물리적 특성이 변화하여 유연성 점착성 등이 저하된다. 폴리비닐피롤리돈의 함량이 적을 경우에는 매트릭스의 점착력이 저하되고, 고분자가 약물에 대한 보조용매로서 작용되기 때문에 조성물에 대한 약물의 용해도가 감소하며, 함량이 많을 경우에는 점도의 상승으로 제조가 어려우며 피부투과 촉진제 등의 부형제의 상대적인 함유량이 감소된다.

폴리비닐알콜과 폴릴비닐피롤리돈 혼합기제에 첨가될 수 있는 고분자로는 무수말레인산/비닐에테르 공중합체 또는 히드록시에틸 셀룰로오스가 있으며 히드록시에틸셀룰로오스 0 ~ 15 중량%, 보다 바람직하게는 3 ~ 10 중량%, 무수말레인산/비닐에테르 공중합체 0 ~ 20 중량%, 보다 바람직하게는 0.2 ~ 10 중량%를 첨가한다. 히드록시에틸셀룰로오스는 기제내부의 응집력(cohesion)을 향상시키는 효과가 있으며 피부자극 경감에도 미소한 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 함량이 많은 경우에는 점도의 상승으로 제조가 어려우며 점착력이 떨어지고 피부투과 촉진제 등의 부형제의 상대적인 함유량이 감소된다. 무수말레인산/비닐에테르 공중합체는 소량 함유되어도 매트릭스의 점착성 및 기계적 강도 등의 물성이 개선되지만 과량으로 사용할 경우 점도의 상승 및 아민기나 양전하를 갖는 약물의 경우 무수말레인산/비닐에테르 고분자중의 카르복시기와 결합하여 약물 방출을 지연시킬 수도 있다.

본 발명에서의 피부투과 촉진제는 피부에 대한 작용제로서 다양한 작용 메카니즘을 가진 것들을 포함한다. 그 예로서는 고분자 기제내에서 약물의 용해도 및 확산도를 증가시키는 작용을 가진 작용제, 각질층의 수분 보유능을 변화시키거나, 피부를 부드럽게 하거나, 피부의 투과성을 향상시키는 용해증강제, 침투조제, 또는 모낭 개방제로서 작용하거나 또는 계면층을 포함하는 피부의 상태를 변화시켜 경피투과를 향상시키는 작용제를 들 수 있다. 이러한 작용제들 중 일부는 하나 이상의 작용 메카니즘을 가질 수 있지만, 본질적으로는 약물의 투과를 증가시키는 작용을 한다.

피부투과촉진제로는  $C_8 \sim C_{18}$ 의 디올류 또는  $C_2 \sim C_8$ 의 알코올류 등의 친수성 피부투과 촉진제 또는  $C_8 \sim C_{18}$ 의 포화 또는 불포화 지방산,  $C_8 \sim C_{18}$ 의 포화 또는 불포화 지방족 알콜,  $C_2 \sim C_4$ 의 알칸디올류,  $C_8 \sim C_{18}$  지방산의 에스테르 화합물, 지방알콜의 에테르 화합물,  $C_8 \sim C_{18}$ 의 포화 또는 불포화 지방산,  $C_1 \sim C_4$ 알콜의 에스테르 화합물 및 테르펜화합물과 같은 양친성 또는 친유성을 갖는 피부투과 촉진제가 사용되며 전체 조성물중에 약 65 중량% 이하의 양으로 포함될 수 있다. 피부투과 촉진제의 예로서는 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜과 같은 다가 알콜류, 올리브유, 스쿠알렌 및 라놀린과 같은 오일류, 세틸 에테르, 올레일 에테르와 같은 지방족 에테르류, 및 폴리에틸렌글리콜 에테르 등 약물의 용해도를 증진시키는 촉진제류와 약물 확산도를 증가시키는 이소프로필 미리스테이트와 같은 지방산 에스테르 또는 올레일 알콜과 같은 지방족 알코올류, 피부조직 중에 있는 케라틴의 수분보유능에 영향을 미치는 알란토인과 같은 우레아 및 우레아 유도체류, 케라틴의 투과성에 영향을 미치는 극성 용매, 예컨대 디메틸데실포스폭사이드, 메틸옥틸설파이드, 디메틸라우릴아미드, 도데실피롤리돈, 이소소르비톨, 디메틸아세토나이드, 디메틸설파이드, 데실메틸설파이드 및 디메틸포름아미드, 케라틴을 연화시키는 살리실산, 침투조제인 아미노산, 모낭 개방제인 벤질 니코티네이트 및 투여되는 약물과 피부의 표면 상태를 변화시키는 고분자량 지방족 계면활성제, 예컨대 라우릴 황산염 등을 들 수 있다.

특히, 친수성의 시스템 중에 쉽게 용해될 수 없는 약물 분자에 대해서는, 약물 및 중합체에 대한 보조용매를 첨가할 수 있다. 본 발명에서는 친수성 고분자 혼합물 시스템내의 약물의 용해도에 따라 레시틴, 레티놀 유도체, 토코페롤, 디프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 포화 및 불포화 지방산, 광유, 실리콘액, 부틸벤질 프탈레이트 등과 같은 보조용매가 유용하다.

기타 작용제의 예로서는 올레인산과 리놀레인산, 아스코르빈산, 판테놀, 부틸화 히드록시톨루엔, 토코페롤, 토코페릴 아세테이트, 토코페릴 리놀레이트, 프로필 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 올레아미드 및 아이씨아이(ICI) 아메리카즈사가 상표명 브리즈(Brij™) 30, 93, 97 및 트윈(Tween™) 20으로서 시판하는 폴리옥시에틸렌(4) 라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌(2) 올레일 에테르 및 폴리옥시에틸렌(10) 올레일 에테르 및 폴리소르베이트 20을 들 수 있다.



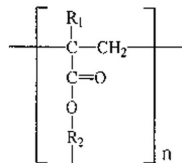
상기의 피부투과촉진제, 보조용매 및 기타작용제는 작용기전은 서로 상이하나 효과의 측면에서 약물의 피부투과를 촉진하는 역할을 하게 되므로 넓은 의미에서 피부투과 촉진제로 분류할 수 있다. 이와 같은 피부투과 촉진제는 성질에 따라 친수성과 친유성 또는 양친성으로 분류할 수 있으며 이중 C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>의 디올류 또는 C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>의 알코올류 등과 같이 탄소수가 적고 분자구조중 친수기를 함유하여 전체적으로 친수성을 띠는 친수성 피부투과 촉진물질을 제외하면 피부투과 촉진제의 특성상 친유성의 피부에 작용하여 약물의 피부투과를 촉진시키기 위해서는 대부분의 피부투과 촉진제는 친유성 또는 양친성으로 분류할 수 있다. 피부투과 촉진제를 보다 구체적으로 예시하면, 프로필렌글리콜, 글리세롤, 에탄올, 이소프로필알콜, 디메틸설폭사이드 및 놀말 메틸피롤리돈 중에서 선택된 친수성 화합물; 및 라우릴 알콜, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 라우로글리콜, 이소프로필 미리스테이트, 트리아세틴, 노나놀, 올레일알콜, 리놀레일알콜, 메틸라우레이트, 글리세롤 모노라우레이트 및 글리세롤 모노올리레이트 중에서 선택된 친유성 화합물 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 것들이다.

본 발명을 실시하는데 있어서, 유용한 피부투과 촉진제로는 당해 기술분야에 알려져 있는 상기 화합물을 포함하며, 구체적인 예와 추가 세부사항은 문헌 [Pharm. Tech., 1990 sept., 132 - 136; Pharm. Tech., 1990 Oct., 54 - 60; Pharm. Tech., 1993 March, 72 - 98; Pharm. Tech., 1993 Apr., 62 - 90; Pharm. Tech., 1993 May, 68 - 76]에 기술되어 있다.

본 발명의 고분자 하이드로젤 조성물은 피부를 통한 약물의 전달을 촉진하는 것으로 공지된 기타의 작용제를 추가로 함유할 수 있다.

본 발명에 있어서 상기와 같은 소수성 또는 친유성의 피부투과 촉진제를 친수성 기재 조성물과 상용화하기 위하여 사용할 수 있는 상용화제로는 다음 화학식 1로 표시되는 아크릴레이트계 고분자를 들 수 있다.

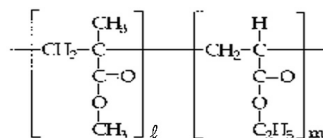
#### 화학식 1



상기 화학식 1에서 : R<sub>1</sub>와 R<sub>2</sub> 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬기를 나타내고, n은 한 분자내에 반복단위(괄호안)의 수를 나타내며 500 내지 50,000의 정수이다. 본 발명에 사용되는 아크릴계 고분자의 평균분자량은 50,000 내지 5,000,000 이며, 바람직하기로는 100,000 내지 1,000,000 이다.

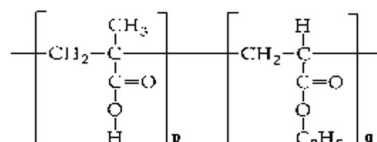
상기 화학식 1로 표시되는 아크릴계 고분자 중에서도 보다 바람직하기로는 R<sub>1</sub>이 수소원자 또는 메틸기이고, R<sub>2</sub>가 메틸기 또는 에틸기인 경우이다. 특히 바람직하기로는 다음 화학식 1a로 표시되는 바와 같이 메틸메타크릴레이트와 에틸아크릴레이트가 1 : 2의 비율로 공중합된 공중합체 또는 다음 화학식 1b로 표시되는 바와 같이 메타크릴산과 에틸아크릴레이트가 1 : 1의 비율로 공중합된 공중합체의 경우이다.

#### 화학식 1a



상기 화학식 1a에서, ℓ : m의 비가 1 : 2 이고, ℓ은 200 내지 10,000의 정수이고, m은 400 내지 20,000의 정수이다.

#### 화학식 1b



상기 화학식 1b에서,  $p : q$ 의 비가 1 : 1 이고,  $p$ 와  $q$ 는 각각 300 내지 10,000의 정수이다.

본 발명에 있어서는 상기 화학식 1a로 표시되는 공중합체로는 독일의 뢰프마(Rohm Pharma)사에 의해 상표명 유드라짓(Eudragit™) 시리즈로 판매되는 폴리메타크릴레이트계 화합물을 사용하였고, 상기 화학식 1b로 표시되는 공중합체로는 미국의 바스프(BASF)사에 의해 상표명 콜리코트(Kollicoat™)로 판매되는 폴리메타크릴레이트계 화합물을 사용하였다.

본 발명에서는 상용화제로서 사용되는 아크릴레이트계 고분자는 전체 경피투여용 하이드로젤 조성물 중에 0.1 ~ 10 중량%, 보다 바람직하게는 2 ~ 8 중량%로 함유된다. 경피투여용 하이드로젤 조성물 중에 함유되는 상용화제의 함량이 너무 적을 경우에는 상용성이 저하되어 친유성 성분이 분리(syneresing)되어 나올 수 있으며, 함량이 너무 많을 경우에는 상용성은 증가하지만 매트릭스의 기계적 강도 등의 물성이 저하된다.

본 발명에 따른 경피투여용 하이드로젤 조성물 중에 함유될 수 있는 유효약물은 치료, 예방 및 약리적 또는 생리적으로 효과적인 활성 물질로서 생체 유기체로 전달되었을 때 목적하는 효과를 나타내는 것으로 광범위한 의미를 가진다. 보다 구체적으로는, 식물이나 동물내에서 치료, 진단 또는 예방적 특성을 나타내는지와는 무관하게 국소적 또는 전신적으로 약리 반응을 산출할 수 있는 약물이라면 어떠한 것도 본 발명의 범주내에서 속하는 것으로 간주된다. 또한, 본 발명에는 유효약물로서 살충제, 방충제, 선스크린, 화장품 등과 같은 생체활성제가 포함된다. 유효약물은 단독 또는 2종 이상의 혼합물 형태로 질환이나 기타 증세를 예방, 처치, 진단 또는 치료하기에 충분한 양으로 사용할 수 있다.

유효약물은 약리학적 유효량으로 사용된다. 이는 바람직하게는 경피투과제형이 적용되는 기간동안 약물이 0차의 투과 속도로 피부를 투과하여 전달된 약물량이 치료 목적량 만큼 되도록 하는 조성물내 약물의 농도를 의미한다. 이러한 농도는 약물, 개별 투여 단위가 적용되는 기간, 시스템으로부터 약물의 유동속도 및 다수의 기타 인자를 포함하여 많은 변수에 따라 좌우된다. 유효약물의 요구량은 피부투과 촉진제와 함께 시스템을 통하여 피부를 통과하는 약물의 유동 속도에 의거하여 실험적으로 결정될 수 있다. 요구되는 유동 속도가 결정되면, 치료제 사용 기간동안 방출되는 속도가 최소한 유동 속도와 같게 되도록 경피 전달 시스템을 고안한다. 물론, 경피 전달 시스템의 표면적은 시스템으로부터 방출되는 약물의 전달에 영향을 미친다. 또한, 본 발명이 사용하는 '피부투과속도'란 용어는 피부를 통과하는 약물의 속도를 의미하며, 이는 당해 기술분야에 알려져 있는 바와 같이 담체로써 약물의 방출 속도에 의해 영향받을 수도 있고 또는 그렇지 않을 수도 있다.

구체적으로 본 발명에 사용될 수 있는 유효약물로는 베타 - 아드레날린성 작용물질, 베타 - 아드레날린성 차단제, 진통제, 항안지나제, 항부정맥제, 항우울제, 항에스트로겐제, 항고나도트로핀제, 항고혈압제, 항염증성 약물, 항종양성 약물, 항전립선비대증 약물, 항정신병성 약물, 진경제 약물, 불안제거제 약물, 기관지 확장제, 칼슘 조절제, 강심제, 킬레이트제, 도파민 수용체, 간장 효소 유도제, 에스트로젠, 클루코코르티코이드류, 미네랄코르티코이드류, 모노아민 옥시다제, 근육이완제, 마취성 길항제, 프로세스토겐류, 말초 혈관 확장제 등이 있다. 본 발명에 의한 신규의 경피투여용 약물전달 시스템에 의해 투여할 수 있는 약물은 상기와 같은 것들을 들 수 있으나 본 발명이 이들에 국한되는 것은 아니다.

본 발명의 유효약물 및 이의 혼합물은 어떠한 형태가 최적의 전달 특성을 산출하는가의 여부에 좌우되어 다양한 형태의 조성물로 제공될 수 있다. 따라서 약물은 유리된 염기 또는 산의 형태로, 또는 염, 에스테르 또는 기타 약리학적으로 허용되는 유도체의 형태로, 또는 분자 복합체의 형태로서 존재할 수 있다.

한편, 본 발명에 따른 경피투여용 하이드로젤 조성물은 각종의 농축제, 충전제 및 경피 약물 전달 시스템에 유용한 것으로 공지된 기타 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 조성물이 물을 흡수하는 경향이 있는 경우 점토와 같은 물질을 첨가하면 약물 전달 속도를 감소시키지 않고 점착성이 향상되는 것으로 알려져 있다. 적당한 점토의 예로서는 바

올리나이트, 아나크사이트, 디카이트 및 나크라이트와 같은 카올리나이트류, 몬트모릴로나이트, 벤토나이트, 베르델라이트 및 몬트로나이트와 같은 몬트모릴로나이트류, 일라이트 및 그라우코나이트와 같은 일라이트/무스코바이트류, 클로라이트류, 아타풀가이트, 할로이사이트, 메타볼로이사이트, 알로판 및 알루미늄 실리케이트 점토와 같은 폴리고르사이트류 등을 들 수 있다.

본 발명의 조성물은 방부제를 함유할 수 있으며, 이러한 방부제의 예로는 나트륨 아지드, 아미노에틸술폰산, 벤조산, 벤조산 나트륨, 에데트산 나트륨, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 무수 황산 나트륨, 이소부틸 파라옥시벤조에이트, 이소프로필 파라옥시벤조에이트, 에틸 파라옥시벤조에이트, 부틸 파라옥시벤조에이트, 프로필 파라옥시벤조에이트 및 메틸 파라옥시벤조에이트 등을 들 수 있다.

한편, 본 발명은 상기한 바와 같은 경피투여용 하이드로젤 기재 조성물을 임의의 경피 전달 시스템의 점착제 부분으로서 사용되거나, 점착제 단일층으로 이루어진 매트릭스 형태(matrix type)의 기구로 구성될 수 있다. 첨부도면 도 1은 대표적인 매트릭스형 경피투여기구의 단면도로서 본 발명의 하이드로젤 조성물은 도 1의 부호 2에 해당하는 고분자 지지체로서 사용이 가능하다. 또한 본 발명의 하이드로젤 기재 조성물은 통상적으로 사용되는 기지의 보조기제(도 1의 불투과성 지지체)에 부착시켜 사용하는 것도 가능하다. 기지의 보조기제로서는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 비닐론, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 나일론 등의 플라스틱 시이트나 레이온, 폴리에스테르 등의 부직포 및 폴리에스테르, 아크릴, 실크, 면 등의 직포 또는 이들 지지체의 적층혼성물 등을 들 수 있다.

이와 같은 본 발명은 다음의 실시예 및 비교예를 통하여 보다 구체적으로 설명하고자 하는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

#### 비교예 1 및 비교예 2

비교예 1로서 소수성 피부투과 촉진제를 함유하는 매트릭스의 제조는 다음과 같다: 적합한 용기내에 부프레놀핀 염산염을 취하고, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 에탄올, 라우릴알콜, 글리세롤 및 정제수를 혼합하고 완전히 균질해질 때까지 교반하였다. 여기에 히드록시에틸셀룰로오즈(수평균분자량(Mn) : 250,000) 및 폴리비닐피롤리돈을 가하여 균일하게 녹이고 다시 폴리비닐알콜(중합도 : 500 ~ 2,000) 수용액을 가하여 균일하게 혼합하고 4 ~ 10 °C 냉장고에서 10 시간 정도 방치하여 제조하였다.

비교예 2로는 소수성 피부투과 촉진제를 함유하지않는 매트릭스로서, 트리아세틴 및 라우릴알콜을 제외하고는 비교예 1과 같이 제조하였다. 비교예 1과 2의 조성은 표 1과 같다.



| 조 성 성 분                       | 함량(중량%) |       |
|-------------------------------|---------|-------|
|                               | 비교예 1   | 비교예 2 |
| 부프레놀핀 염산염                     | 2.0     | 2.0   |
| 프로필렌 글리콜                      | 19.0    | 24.0  |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)           | 8.5     | -     |
| 에탄올                           | 14.0    | 12.0  |
| 라우릴알콜                         | 0.5     | -     |
| 글리세롤                          | 4.0     | 4.0   |
| 정제수                           | 14.0    | 20.0  |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn:250,000)       | 4.0     | 4.0   |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90*)             | 10.0    | 10.0  |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도:500~2,000) | 24.0    | 24.0  |
| 총 함 량                         | 100.0   | 100   |

상기 비교예 1과 2에서 제조된 매트릭스로부터의 약물의 피부투과 시험방법은 다음과 같으며, 그 결과는 첨부도면 도 2 및 다음 표 2와 같다: 프란츠셀(Franz Cell)의 수용 상(receptor phase)은 정제수로 채워  $32\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 로 유지시키고, 피부는 웅성 무모쥐(Hairless mouse, male)의 등피를 실험 1시간전에 적출하여 안정화시켰다. 제조된 매트릭스를 공여셀(donor cell)크기에 맞게 절단하여 적용시키고, 2, 4, 8, 18, 24, 48, 72 시간에 각각 300  $\mu\text{l}$ 를 취하여 액체크로마토그래피법으로 약물량을 정량하였다.

| 구 분                                                 | 비교예 1 | 비교예 2 |
|-----------------------------------------------------|-------|-------|
| 약물투과 속도(flux, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ) | 18.49 | 1.76  |
| 지연시간( $T_{\text{lag}}$ , hrs)                       | 1.19  | 0.50  |

친유성의 피부투과 촉진제를 사용한 비교예 1은 피부투과 촉진제를 사용하지 않은 비교예 2보다 10배 정도의 높은 피부투과속도를 보이고 있다. 지연시간의 경우, 비교예 2의 경우가 짧게 보이나 도 2에 나타난 바와 같이 투과속도, 즉 투과량의 증가정도가 낮기 때문에 지연시간 자체가 큰 의미를 갖지 못한다. 비교예 1에서 사용한 소수성의 피부투과 촉진제(트리아세틴 및 라우릴알콜)는 제조후 시간이 지남에 따라 친유성 성분과 친수성 기재와의 상용성 부족으로 침출(syneresis)되어 나온다.

이러한 문제점을 해결하기 위한 본 발명의 구성을 다음의 실시예를 통해 설명하고자 한다.

#### 실시예 1

적합한 용기내에 부프레놀핀 염산염을 취하고, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 에탄올, 라우릴알콜, 글리세롤, 아크릴레이트계 상용화제로서 바스프(BASF)사의 콜리코트(Kollicoat MAE 30D™) 및 정제수를 혼합하고 완전히 균질해질 때까지 교반하였다. 여기에 히드록시에틸셀룰로오즈(분자량 : 250,000) 및 폴리비닐피롤리돈을 가하여 균일하게 녹이고, 다시 폴리비닐알콜(중합도 : 500 ~ 2,000) 수용액을 가하여 균일하게 혼합하고 4 ~ 10°C 냉장고에서 10시간 정도 방치하여 제조했다. 실시예 1의 조성은 다음 표 3에 나타내었다.

| 조 성 성 분                        | 함량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 부프레놀핀 염산염                      | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                       | 19.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 8.5     |
| 에탄올                            | 14.0    |
| 라우릴알콜                          | 0.5     |
| 글리세롤                           | 4.0     |
| 콜리코트(Kollicoat MAE 30D™)       | 8.3     |
| 정제수                            | 5.7     |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)       | 4.0     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 10.0    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 24.0    |
| 총 함 량                          | 100.0   |

본 발명의 아크릴레이트 고분자에 의한 상용성의 증가를 확인하기 위해, 실시예 1과 비교예 1을 제조한 후 알루미늄 포장지로 기밀포장하여 상온에서 보관하면서, 각각 0, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 48, 72, 96 시간이 지난 후 포장을 개봉하여 매트릭스의 표면에 침출되어 나온 액상의 성분을 킴와이프스로 제거한 뒤 매트릭스의 무게를 측정하여 시간에 따른 매트릭스의 중량 변화를 초기 무게에 대한 변화%로 나타내었다. 시험결과는 첨부도면 도 3 및 다음 표 4와 같다.

| 시간(hrs) | 매트릭스의 중량유지 변화도(%, 평균 $\pm$ 표준편차) |                 |
|---------|----------------------------------|-----------------|
|         | 비교예 1                            | 실시에 1           |
| 1       | 96.4 $\pm$ 0.84                  | 99.0 $\pm$ 1.34 |
| 2       | 95.6 $\pm$ 0.89                  | 99.7 $\pm$ 1.21 |
| 4       | 94.8 $\pm$ 1.21                  | 98.3 $\pm$ 1.74 |
| 8       | 93.2 $\pm$ 1.16                  | 99.3 $\pm$ 1.52 |
| 16      | 92.0 $\pm$ 0.96                  | 99.0 $\pm$ 1.14 |
| 24      | 90.8 $\pm$ 0.91                  | 98.3 $\pm$ 1.38 |
| 48      | 90.4 $\pm$ 1.38                  | 98.0 $\pm$ 1.78 |
| 72      | 90.0 $\pm$ 1.27                  | 97.7 $\pm$ 1.34 |
| 96      | 90.0 $\pm$ 1.41                  | 98.0 $\pm$ 1.24 |

제조된 매트릭스로의 중량변화에 있어서, 에탄올 등의 휘발성 용매의 휘발도 영향을 미치지만 비교예 1에서와 같이 상용성이 떨어지는 친유성 성분들은 친수성의 하이드로젤 매트릭스 내부에 열역학적으로 안정한 상태로 존재하지 못하기 때문에 상분리에 의해 매트릭스 밖으로 침출되어 나옴을 알 수 있다. 아크릴레이트계 상용화제를 사용한 실시예 1은 상온 보관에서 96 시간까지도 상분리에 의한 중량변화가 거의 없는 것으로 보아 우수한 상용성을 갖는 것으로 판단된다.

약물 및 기재로서의 하이드로젤 형성성 고분자, 친수성 및 친유성 피부투과 촉진제 등의 조성성분을 변화시켜가며, 본 발명의 실시예 2 14를 실시하였다.

#### 실시예 2

| 조 성 성 분                            | 함량(중량%) |
|------------------------------------|---------|
| 에스트라디올                             | 1.0     |
| 프로필렌 글리콜                           | 30.0    |
| 프로필렌글리콜 모노라우레이트                    | 7.0     |
| 에탄올                                | 14.0    |
| 크레모포어(Cremophore RH 40™)           | 0.8     |
| 유드라겟(Eudragit NE 30D™)             | 6.7     |
| 정제수                                | 15.3    |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 30™)                  | 4.0     |
| 무수말레인산/비닐에테르 공중합체(Gantrez AN 169™) | 21.2    |
| 총 합 량                              | 100.0   |

#### 실시예 3

| 조 성 성 분                           | 함량(중량%) |
|-----------------------------------|---------|
| 프로세스테론                            | 1.0     |
| 프로필렌 글리콜                          | 27.0    |
| 라우로글리콜(Lauroglycol FCC™)          | 7.0     |
| 에탄올                               | 15.0    |
| 크레모포어(Cremophore RH 40™)          | 6.0     |
| 유드라겟(Eudragit NE 30D™)            | 6.7     |
| 정제수                               | 15.3    |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 30™)                 | 4.0     |
| 말레이 안하이드라이드 공중합체(Gantrez AN 169™) | 18.0    |
| 총 합 량                             | 100.0   |

#### 실시예 4

| 조 성 성 분                          | 함량(중량%) |
|----------------------------------|---------|
| 알부테롤                             | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                         | 20.0    |
| 이소프로필 미리스테이트                     | 6.0     |
| 이소프로필알콜                          | 12.0    |
| 크레모포어(Cremophore RH 40™)         | 15.0    |
| 유드라겟(Eudragit NE 30D™)           | 11.7    |
| 정제수                              | 11.8    |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)                | 4.0     |
| 말레익 안히드라이드 공중합체(Gantrez AN 169™) | 17.5    |
| 총 합 량                            | 100.0   |

#### 실시예 5

| 조 성 성 분                          | 함량(중량%) |
|----------------------------------|---------|
| 니트로글리세린                          | 3.0     |
| 프로필렌 글리콜                         | 15.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)              | 10.0    |
| 에탄올                              | 14.0    |
| 라우릴알콜                            | 3.5     |
| 락탁산                              | 2.0     |
| 콜리코트(Kollicoat MAE 30D™)         | 18.3    |
| 정제수                              | 7.2     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)                | 4.0     |
| 말레익 안히드라이드 공중합체(Gantrez AN 169™) | 23.0    |
| 총 합 량                            | 100.0   |

#### 실시예 6

| 조 성 성 분                          | 함량(중량%) |
|----------------------------------|---------|
| 캡토프릴                             | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                         | 12.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)              | 7.0     |
| 에탄올                              | 8.0     |
| 라우릴알콜                            | 2.5     |
| 락탁산                              | 2.0     |
| 콜리코트(Kollicoat MAE 30D™)         | 11.7    |
| 정제수                              | 12.8    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000)   | 32.0    |
| 말레익 안히드라이드 공중합체(Gantrez AN 169™) | 10.0    |
| 총 합 량                            | 100.0   |

#### 실시예 7

| 조 성 성 분                        | 함량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 펠로카핀                           | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                       | 19.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 9.0     |
| 에탄올                            | 14.0    |
| 라우릴알콜                          | 0.7     |
| 유드라겟(Eudragit NE 30D™)         | 11.7    |
| 정제수                            | 6.6     |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)       | 4.0     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 8.0     |
| 20% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 25.0    |
| 총 합 량                          | 100.0   |

실시예 8

| 조 성 성 분                        | 함량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 디아제팜                           | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                       | 11.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 5.5     |
| 에탄올                            | 17.5    |
| 라우릴알콜                          | 0.6     |
| 노나놀(노닐 알콜)                     | 0.6     |
| 유드라짓(Eudragit NE 30D™)         | 9.3     |
| 정제수                            | 14.0    |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)       | 4.5     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 11.0    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 24.0    |
| 총 합 량                          | 100.0   |

실시예 9

| 조 성 성 분                        | 함량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 클로르프로마진                        | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                       | 11.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 4.5     |
| 에탄올                            | 17.5    |
| 프로필렌글리콜 모노라우레이트                | 2.0     |
| 노나놀(노닐 알콜)                     | 0.6     |
| 유드라짓(Eudragit NE 30D™)         | 8.0     |
| 정제수                            | 14.9    |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)       | 4.5     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 11.0    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 24.0    |
| 총 합 량                          | 100.0   |

실시예 10

| 조 성 성 분                        | 함량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 리도카인                           | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                       | 19.5    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 9.0     |
| 에탄올                            | 14.0    |
| 라우릴알콜                          | 0.7     |
| 유드라짓(Eudragit NE 30D™)         | 12.7    |
| 정제수                            | 6.1     |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000™)      | 5.0     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 11.0    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 20.0    |
| 총 합 량                          | 100.0   |

실시예 11

| 조 성 성 분                          | 함량(중량%) |
|----------------------------------|---------|
| 부프레노르핀                           | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                         | 19.5    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)              | 9.0     |
| 에탄올                              | 14.0    |
| 라우릴알콜                            | 0.7     |
| 글리세롤                             | 2.0     |
| 유드라짓(Eudragit NE 30D™)           | 12.7    |
| 정제수                              | 12.1    |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)         | 5.0     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)                | 11.0    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000)   | 12.0    |
| 말레익 안히드라이드 공중합체(Gantrez AN 169™) | 2.0     |
| 총 합 량                            | 100.0   |

## 실시예 12

| 조 성 성 분                        | 함량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 부프레노르핀 염산염                     | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                       | 19.5    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 9.0     |
| 에탄올                            | 14.0    |
| 라우릴알콜                          | 0.7     |
| 글리세롤                           | 2.0     |
| 유드라짓(Eudragit NE 30D™)         | 12.7    |
| 정제수                            | 12.1    |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)       | 5.0     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 11.0    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 12.0    |
| 총 합 량                          | 100.0   |

## 실시예 13

| 조 성 성 분                        | 함량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 니코틴                            | 14.0    |
| 프로필렌 글리콜                       | 10.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 4.0     |
| 에탄올                            | 15.6    |
| 라우릴알콜                          | 1.2     |
| 노나놀(노닐 알콜)                     | 1.2     |
| 유드라짓(Eudragit NE 30D™)         | 6.7     |
| 정제수                            | 15.3    |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)       | 4.0     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 8.0     |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 20.0    |
| 총 합 량                          | 100.0   |

## 실시예 14



| 조 성 성 분                        | 합량(중량%) |
|--------------------------------|---------|
| 프로스타글란딘-E1                     | 2.0     |
| 프로필렌 글리콜                       | 17.0    |
| 트리아세틴(글리세롤 트리아세테이트)            | 8.5     |
| 에탄올                            | 12.0    |
| 라우릴알콜                          | 0.5     |
| 글리세롤                           | 4.0     |
| 콜리코트(Kollicoat MAE 30D™)       | 13.3    |
| 정제수                            | 4.7     |
| 히드록시에틸셀룰로오즈(Mn: 250,000)       | 4.0     |
| 폴리비닐피롤리돈(콜리돈 90™)              | 10.0    |
| 25% 폴리비닐알콜 수용액(중합도: 500~2,000) | 24.0    |
| 총 합 량                          | 100.0   |

## 발명의 효과

이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 경피투여용 하이드로젤 조성물은 아크릴레이트계 고분자를 상용화제로 함유시켜 친수성 하이드로젤을 제조함으로써 친수성 및 친유성의 피부투과 촉진제를 동시에 적용시킬 수 있고, 이로써 생리학적으로 활성이 있는 유효약물의 국소 또는 전신을 통한 피부투과가 용이해지는 효과를 얻고 있다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

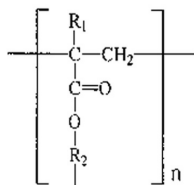
친수성 고분자로 이루어진 기재, 피부투과 촉진제 및 약리학적 유효량 이상의 생리활성 유효약물이 포함되어 있는 경피투여용 하이드로젤 조성물에 있어서,

상기 친수성 또는 친유성의 피부투과 촉진제가 모두 적용되도록 하는 상용화제로서 아크릴레이트계 고분자가 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 아크릴레이트계 고분자가 다음 화학식 1로 표시되는 고분자인 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

### 화학식 1



상기 화학식 1에서 : R<sub>1</sub> 와 R<sub>2</sub> 서로 같거나 다른 것으로서 수소원자 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬기를 나타내고, n 은 500 내지 50,000의 정수이다.

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 아크릴레이트계 고분자가 전체 조성물중에 0.1 ~ 10 중량% 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

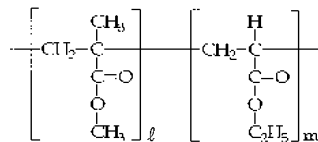
#### 청구항 4.

제 3 항에 있어서, 상기 아크릴레이트계 고분자가 전체 조성물중에 2 ~ 8 중량% 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

#### 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 아크릴레이트계 고분자는 메틸메타크릴레이트와 에틸아크릴레이트가 1 : 2의 비율로 공중합되어 있는 다음 화학식 1a로 표시되는 공중합체인 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

화학식 1a

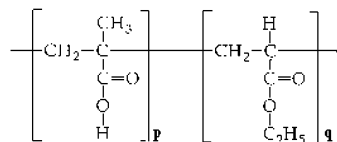


상기 화학식 1a에서,  $\ell : m$ 의 비가 1 : 2 이고,  $\ell$  은 200 내지 10,000의 정수이고,  $m$ 은 400 내지 20,000의 정수이다.

#### 청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 아크릴레이트계 고분자는 메타크릴산과 에틸아크릴레이트가 1 : 1의 비율로 공중합되어 있는 다음 화학식 1b로 표시되는 공중합체인 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

화학식 1b



상기 화학식 1b에서,  $p : q$ 의 비가 1 : 1 이고,  $p$ 와  $q$ 는 각각 300 내지 10,000의 정수이다.

#### 청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 유효약물이 베타 - 아드레날린성 작용물질, 베타 - 아드레날린성 차단제, 진통제, 항안지나제, 항 부정맥제, 항우울제, 항에스트로겐제, 항고나도트로핀제, 항고혈압제, 항염증성 약물, 항종양성 약물, 항전립선비대증 약물, 항정신병성 약물, 진경제 약물, 불안제거제 약물, 기관지 확장제, 칼슘 조절제, 강심제, 킬레이트제, 도파민 수용체, 간장 효소 유도제, 에스트로젠, 클루코코르티코이드류, 미네랄코르티코이드류, 모노아민 옥시다제, 근육 이완제, 마취성 길항제, 프로세스토겐류, 말초 혈관 확장제 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상인 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

#### 청구항 8.

제 7 항에 있어서, 상기 유효약물이 부프레노르핀 또는 펜타닐, 노펜타닐, 수펜타닐, 알펜타닐 등의 펜타닐류 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상인 진통제임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

#### 청구항 9.

제 1 항에 있어서, 상기 친수성 고분자가 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 무수말레인산/비닐에테르 공중합체, 젤라틴, 알지네이트, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 카리기난, 히드록시에틸 셀룰로오스, 실리콘 고무, 아가, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시비닐 공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴 아마이드, 폴리히드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리디옥솔란, 폴리아크릴릭산, 폴리아크릴 아세테이트, 폴리아크릴 아마이드 및 폴리비닐클로라이드 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상인 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

#### 청구항 10.

제 9 항에 있어서, 상기 친수성 고분자로서 전체 조성물중에 폴리비닐알콜 2 ~ 30 중량% 및 폴리비닐피롤리돈 2 ~ 20 중량%가 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

#### 청구항 11.

제 10 항에 있어서, 상기 친수성 고분자에 추가하여 히드록시에틸셀룰로오스 0.1 ~ 15 중량%, 또는 무수말레인산/비닐에테르 공중합체 0.1 ~ 20 중량%가 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

#### 청구항 12.

제 1 항에 있어서, 상기 피부투과 촉진제가 프로필렌글리콜, 글리세롤, 에탄올, 이소프로필알콜, 디메틸설폭사이드 및 놀말 메틸피롤리돈 중에서 선택된 친수성 화합물; 및 라우릴 알콜, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 라우로글리콜, 이소프로필 미리스테이트, 트리아세틴, 노나놀, 올레일알콜, 리놀레일알콜, 메틸라우레이트, 글리세롤 모노라우레이트 및 글리세롤 모노올리에이트 중에서 선택된 소수성 화합물 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상인 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

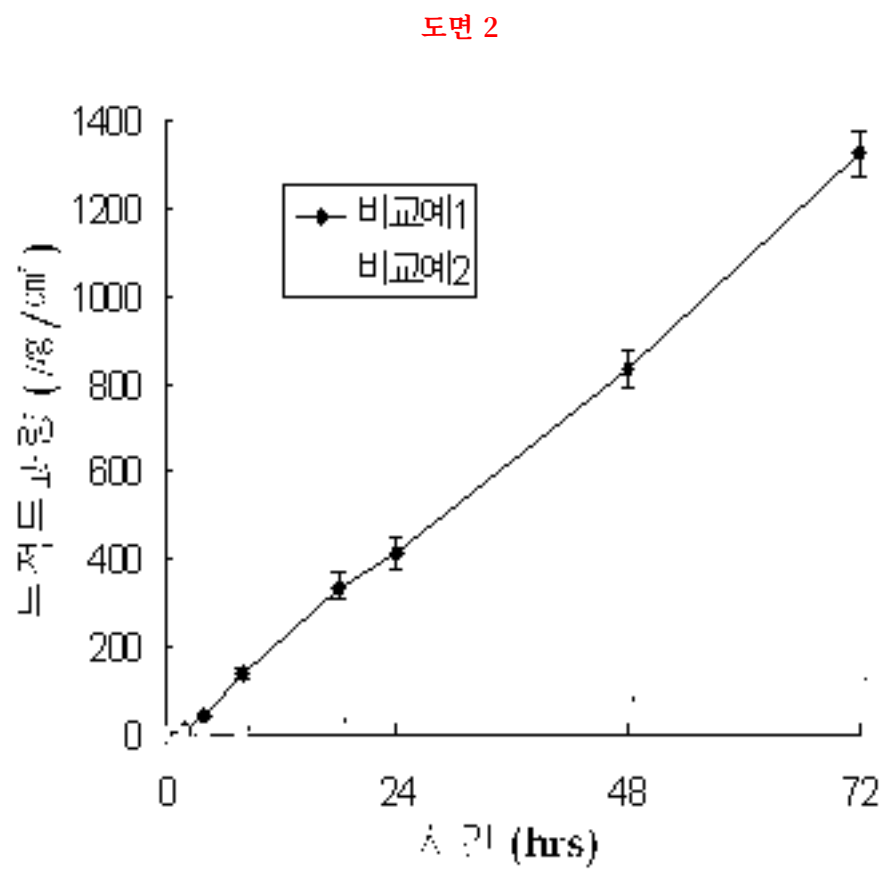
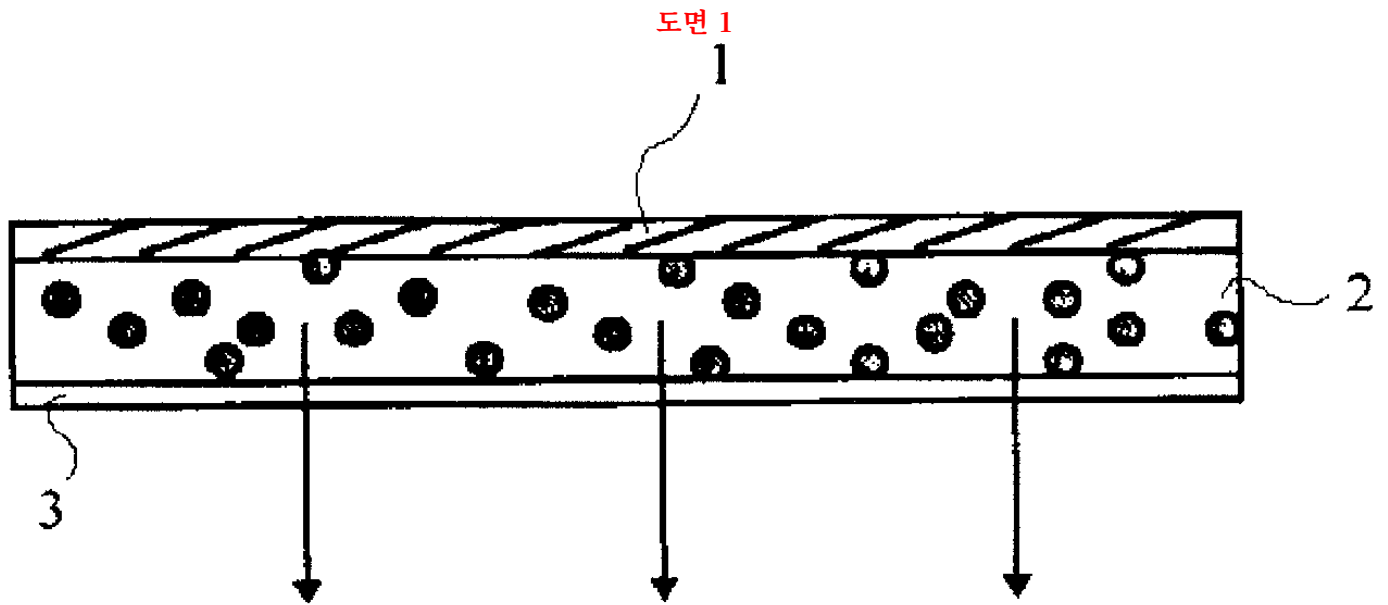
#### 청구항 13.

제 12 항에 있어서, 상기 피부투과 촉진제가 전체 조성물중에 0.1 ~ 65 중량% 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 경피투여용 하이드로젤 조성물.

#### 청구항 14.

청구항 1의 경피투여용 하이드로젤 조성물을 이용한 경피투여용 패취제제.

도면



도면 3

