



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월01일

(11) 등록번호 10-1590209

(24) 등록일자 2016년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7029551

(22) 출원일자(국제) 2009년05월29일

심사청구일자 2014년03월19일

(85) 번역문제출일자 2010년12월29일

(65) 공개번호 10-2011-0025931

(43) 공개일자 2011년03월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/045739

(87) 국제공개번호 WO 2009/158120

국제공개일자 2009년12월30일

(30) 우선권주장

61/057,455 2008년05월30일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1019970009795 A

KR1020060049598 A

(73) 특허권자

밀란 인크.

미국, 펜실베이니아 15317, 캐넌즈버그, 사우스
4, 밀란 블루바드 1000

(72) 발명자

탕, 지아샹

미국, 웨스트 버지니아 26508, 물간타운, 산타나
플레이스 410

(74) 대리인

청운특허법인

전체 청구항 수 : 총 33 항

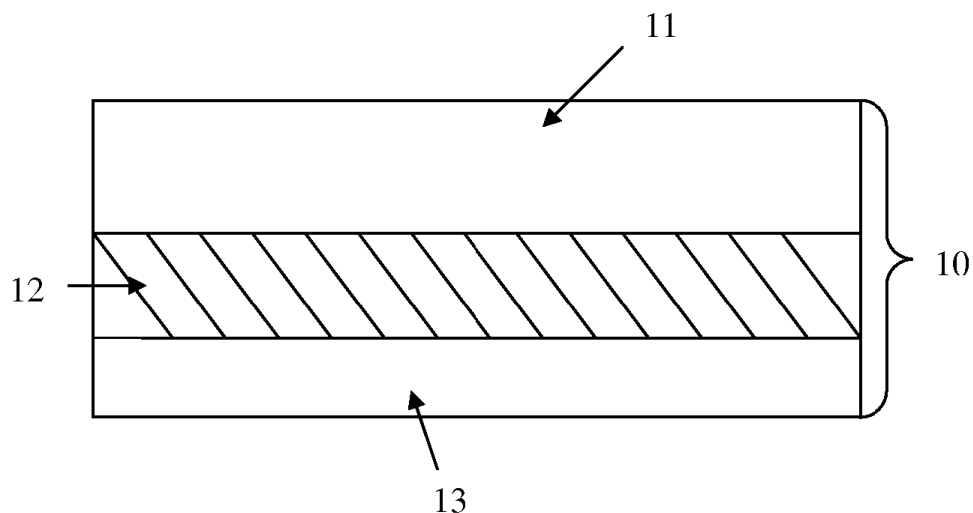
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 안정화 경피 약물 전달 시스템

(57) 요약

안정한 비정질형의 치료제 및 수소 결합-형성 관능기를 갖는 복합 폴리머 안정화 및 분산제를 포함하는 고형 분산 경피 약물 전달 시스템 및 이러한 시스템을 제조하는 방법을 제공한다. 복합 폴리머 안정화 및 분산제 대 치료제의 중량비가 또한 개시되어 있다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

(a) 배면 필름;

(b) 고휘 분산제를 포함하는 제1 점착층, 상기 분산제는:

제1 점착제,

비정질형의 제1 치료제로 스코폴라민 또는 날트렉손 및

수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제로 폴리비닐피롤리돈을 포함함

(c) 보호성 이형 라이너:

를 포함하는 경피 약물 전달 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 0.5 이상의 상기 폴리머 안정화/분산제 대 상기 비정질형의 치료제의 중량비를 가지는 약물 전달 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 6개월 이상 동안 상온에서 저장 후, 상기 치료제의 95% 이상이 비정질형인 약물 전달 장치.

청구항 4

제3항에 있어서, 6개월 이상 동안 상온에서 저장 후, 상기 치료제의 99% 이상이 비정질형인 약물 전달 장치.

청구항 5

제4항에 있어서, 18개월 이상 동안 상온에서 저장 후, 상기 치료제의 99% 이상이 비정질형인 약물 전달 장치.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 치료제는, 상기 폴리머 안정화/분산제 없는 동일한 경피 약물 전달에서의 상기 치료제의 피부 흡수율과 비교하여 50% 이상 증가된 피부 흡수율을 가지는 약물 전달 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 치료제는 (i) 스코폴라민, 날트렉손, (ii) 상기 (i)의 임의의 성분의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 임의의 (i), (ii), 또는 (i)과 (ii)의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 전달 장치.

청구항 8

제1항에 있어서,

(d) 제1 점착층과 상기 보호성 이형 라이너 사이의 제2 점착층을 추가로 포함하는 약물 전달 장치로서, 상기 제2 점착층은:

상기 제1 점착제와 같거나 다를 수 있는 제2 점착제, 상기 제1 치료제와 같거나 다를 수 있는 비정질형 제2 치료제, 및

상기 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제와 같거나 다를 수 있는 제2 복합 폴리머 안정화 및 분산제, 상기 분산제는 수소 결합-형성 관능기를 포함함:

를 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,

(e) 상기 제1 및 제2 점착층 사이의 막을 추가로 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1 점착층은 피부 투과 증진제, 점착성 강화제, 응집성 촉진제, 및 상기한 성분의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 추가로 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 제1, 제2, 또는 제1 및 제2 점착층은 독립적으로 피부 투과 증진제, 점착성 강화제, 응집성 촉진제, 및 상기한 성분의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 추가로 포함하는 약물 전달 장치.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 비정질형의 치료제는 하나 이상의 수소 결합-형성 기를 함유하는 약물 전달 장치.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 비정질형 치료제 및 상기 폴리머 안정화/분산제 사이에 하나 이상의 수소 결합이 있고, 그리고 상기 약물 전달 장치는 상기 폴리머 안정화/분산제가 없는 동일한 경피 약물 전달 장치와 비교하여 더 큰 분산성을 가지는 것인 약물 전달 장치.

청구항 14

제1항에 있어서, 0.5 또는 그 이상의 폴리머 안정화/분산제 대 비정질형 치료제의 중량비를 가지는 약물 전달 장치.

청구항 15

제1항에 있어서, 2 또는 그 이상의 상기 폴리머 안정제 대 비정질형 치료제의 중량비를 가지고, 상기 비정질형 치료제는 50℃ 미만의 유리 전이 온도를 가지는 것인 약물 전달 장치.

청구항 16

제15항에 있어서, 2 내지 10의 폴리머 안정제 대 비정질형 치료제의 중량비를 가지고, 상기 비정질형 치료제는 40℃ 미만의 유리 전이 온도를 가지는 것인 약물 전달 장치.

청구항 17

제1항에 있어서, 0.5 또는 그 이상의 폴리머 안정제 대 비정질형 치료제의 중량비를 가지고, 상기 비정질형 치료제는 60℃ 이상의 유리 전이 온도를 가지는 것인 약물 전달 장치.

청구항 18

제17항에 있어서, 0.5 내지 10의 상기 폴리머 안정제 대 상기 비정질형 치료제의 중량비를 가지고, 상기 비정질형 치료제는 70℃ 이상의 유리 전이 온도를 가지는 것인 약물 전달 장치.

청구항 19

제18항에 있어서, 0.5 내지 2의 상기 폴리머 안정제 대 상기 비정질형 치료제의 중량비를 가지는, 약물 전달 장치.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 비정질형 치료제는 1.0% 미만의 결정을 함유하는, 약물 전달 장치.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 점착층은 0.05 내지 40중량%의 치료제를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 점착층은 1 내지 20중량%의 비정질형 치료제를 포함하는, 약물 전달 장치.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 점착제는 폴리실록산, 폴리이소부틸렌, 아크릴 점착제, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약물 전달 장치.

청구항 24

(a) (i) 비정질형 제1 치료제로 스코폴라민 또는 날트렉손 및 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제로 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 제1 균질 용액을,

(ii) 제1 점착제 또는 점착 용액

과 혼합하여, 제2 용액 또는 현탁액을 형성하고,

(b) 이형 라이너를 상기 제2 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제1 코팅 이형 라이너를 형성하고, 그리고

(c) 제1 코팅 이형 라이너를 건조하는:

단계를 포함하는 경피 약물 전달 장치를 제조하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

(d) 배면 필름 상에 건조된 코팅 이형 라이너를 적층하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서,

(e) 적층체로부터 하나 이상의 유니트 투여 형태를 다이-컷하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 균질 용액, 점착제, 점착 용액, 제2 용액 또는 현탁액은 독립적으로 피부 투과 증진제, 점착성 강화제, 응집성 촉진제, 및 상기한 성분의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 추가로 포함하는 방법.

청구항 28

제24항에 있어서,

(a') (i) 상기 제1 치료제와 같거나 다를 수 있는 비정질형의 제2 치료제, 및 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제와 같거나 다를 수 있는 제2 복합 폴리머 안정화 및 분산제를 포함하는 제2 균질 용액을

(ii) 제1 점착제 또는 점착 용액과 같거나 다를 수 있는 제2 점착제 또는 점착 용액

과 혼합하여, 제3의 용액 또는 현탁액을 형성하고,

(b') 제1 이형 라이너와 같거나 다를 수 있는 제2 이형 라이너를 제3 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제2 코팅된 이형 라이너를 형성하고,

(c') 제2 코팅된 이형 라이너를 건조하고,

(d) 배면 필름 상에 제1 건조된 코팅 이형 라이너를 적층하고,

- (e) 상기 제1 코팅된 이형 라이너로부터 제1 이형 라이너를 제거하여 제1 건조된 코팅층을 형성하고, 그리고
(f) 상기 제1 건조 코팅층에 제2 건조 코팅 이형 라이너를 적층하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 제1 균질 용액, 제1 점착제 또는 점착 용액, 제2 용액 또는 현탁액, 제2 균질 용액, 제2 점착제 또는 점착 용액, 제3 용액 또는 현탁액 중 하나 이상이 독립적으로 피부 투과 증진제, 점착성 강화제, 응집성 촉진제, 및 상기한 성분의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 추가로 포함하는 방법.

청구항 30

제24항에 있어서,

(a') (i) 제1 치료제와 같거나 다를 수 있는 비정질형의 제2 치료제, 및 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제와 같거나 다를 수 있는, 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제2 복합 폴리머 안정화 및 분산제를 포함하는 제2 균질 용액을

(ii) 제1 점착제 또는 점착 용액과 같거나 다를 수 있는 제2 점착제 또는 점착 용액

과 혼합하여, 제3 용액 또는 현탁액을 형성하고,

(b') 제1 이형 라이너와 같거나 다를 수 있는 제2 이형 라이너를 제3 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제2 코팅된 이형 라이너를 형성하고,

(c') 제2 코팅된 이형 라이너를 건조하고,

(d) 막, 직조 메시, 또는 부직포 메시의 한 면 상에 제1 건조된 코팅 이형 라이너를 적층하고, 그리고

(e) 막, 직조 메시, 또는 부직포 메시의 제2 면 상에 제2 건조된 코팅 이형 라이너를 적층하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 단계 (d) 및 (e)는 동시에 일어나는 것인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 단계 (d)는 단계 (e) 전에 일어나는 것인 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 제1 균질 용액, 제1 점착제 또는 점착 용액, 제2 용액 또는 현탁액, 제2 균질 용액, 제2 점착제 또는 점착 용액, 제3 용액 또는 현탁액 중 하나 이상이 독립적으로 피부 투과 증진제, 점착성 강화제, 응집성 촉진제, 및 상기한 성분의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함되는, 2008년 5월 30일 출원된 미국 가출원 61/057,455에 대한 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 안정한 비정질형 치료제 및 상기 치료제와 수소 결합할 수 있는 폴리머 안정제를 포함하는 고형 분산 경피 약물 전달 시스템 및 이들 시스템을 제조하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 치료제를 안정화하는 폴리머 안정제 대 치료제의 중량비의 중요성에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 피부를 통한(경피) 약물 전달은 많은 이점을 제공한다. 주로, 이 전달 방법은 쉽고, 편하고, 비침습적인 약물

투여방식이다. 경피적으로 전달된 약물은 직접 피하의 혈관으로 들어가서, 일차 통과로 간 대사 및 분해를 거침으로써 표적 부위에 전달된다. 이 방법은 높은 약물 생물학적 이용가능성을 허용한다. 이 시스템은 상대적으로 적은 양의 약물을 요구하고, 지연된 약물 전달을 위한 효과적인 방법이 될 수 있어, 감소된 투여 빈도를 허용한다. 또한 이러한 전달 수단은 혈액 중의 약물 농도에 걸쳐 고도의 조절 및 방해받지 않는 치료를 제공한다. 이들 특징은 경구 투여 형태 및 주사 투여를 수반하는 약물의 일시적으로 높은 혈중 농도에 의한 부작용을 피하는 것을 돕는다.

[0004] 그러나, 각질층이라고 불리는 피부의 외부층은 거의 모든 화합물을 위한 약물 흡수에 대한 장벽을 형성하고 종종 유효량의 약물 전달을 방지한다. 각질층의 소수적 특성으로 인하여 약물의 친수성 염의 흡수가 특히 어렵다. 대형 분자 및 극도로 소수성인 약물 또한 피부를 통하여 흡수되기 어렵다.

[0005] 화학 증진제가 각질층 장벽을 극복하기 위하여 통상적으로 사용된다. 그러나, 이러한 증진제는 피부 자극 및 제형 비-상용성과 같은 부작용을 일으킬 수 있고, 종종 약물의 치료적 투여 요건을 충족하기 충분할 정도로 약물 흡수를 증가시킬 수 없다.

[0006] 더욱이, 물리적 수단은 각질층의 장벽 기능을 극복하는데 사용되는 일반적인 방법이다. 이들 수단은 이온 도입 치료(iontophoresis), 전기천공(electroporation), 초음파 치료(sonophoresis), 및 피부 미세 찰상(skin micro abrasion)을 포함한다.

[0007] 미국 특허 제4,409,206호는 내부에 매립된 비정질(amorphous) 활성 약리 성분을 갖는 폴리아크릴레이트 필름 형태의 제제를 개시한다.

[0008] 미국 특허 공개 제2005/0064022호는 테라조신 경피 장치 및 사용방법을 기재한다. 상기 공개 공보는 경피 전달 장치로 삽입 전 분무 건조, 롤러 건조, 및 동결 건조에 의하여 비정질 형태의 테라조신을 제조하는 것을 개시한다. 보다 구체적으로, 상기 공개 공보에는 배면층, 감압성 접착 저장층 및/또는 매트릭스 층과, 선택적으로 분리가능한 보호층을 포함하는, 피부에 비정질 테라조신을 투여하기 위한 경피 치료 시스템이 개시되어 있다.

[0009] 미국 특허 공개 제2005/0175678호는 로티고틴의 경피 투여에 적합한 폴리머 매트릭스와 이의 제조 방법에 관한 것이다. 폴리머 매트릭스는, 매트릭스 폴리머 점착제에 용해되지 않는 로티고틴의 부분이 비정질 입자로서 점착성 매트릭스 중에 분산되도록, 로티고틴 베이스는 과포화된 함량을 포함한다. 상기 공개 공보는, 매트릭스 점착제가 로티고틴의 경피 투여용 시스템의 한 성분일 수 있으며, 상기 시스템은 보호층, 배면층, 추가의 폴리머 점착층 및/또는 로티고틴의 방출을 조절하는 막과 같은 성분들을 가질 수 있다는 것을, 추가로 개시한다.

[0010] 미국 특허 제6,902,741호는, 비가교성 친수성 폴리머 내에 성 호르몬의 봉입체(inclusion)를 포함하는, 성 호르몬-함유 점착성 매트릭스를 포함하는 경피 시스템에 관한 것이다. 상기 봉입체에 포함된 활성 성 호르몬은 바람직하기는 활성 성분의 50% 이상이 비정질이다. 활성 성 호르몬-함유 라미네이트는 활성 물질 봉입체가 점착성 매트릭스에 용해 또는 분산된 형태로 포함되어 있고, 활성 성 호르몬 봉입체는 점착성 매트릭스로의 삽입 전에 미리 제조되는 것이다. 따라서, 상기 공정은 활성 호르몬 봉입물의 예비-제조 단계와 이에 이어지는 점착성 매트릭스 폴리머 용액으로 봉입물을 삽입하는 다른 단계를 요구한다.

[0011] 약물이 과포화되어 있는 경피 시스템을 제조하는 다양한 방법들이 알려져 있다. 미국 특허 제4,409,206, 4,490,322, 4,797,284, 4,880,633, 5,352,457 5,869,089, 5,906,830, 6,153,216, 6,156,335, 및 6,623,763호는 경피 시스템의 제조방법을 기재하고 있다. 미국 특허 제4,490,332호는 용매 중에서 약물과 냉동-건조된 라텍스 폴리아크릴레이트 공중합체의 용액을 형성하여 장기간 경피 투여용 폴리아크릴레이트 필름의 제조 방법을 개시한다. 미국 특허 제5,906,830호는, 불용성 약물과 저장소 매트릭스 물질의 혼합물을 소정의 온도로 가열한 다음 냉각시키는 단계를 포함하는 과포화 경피 시스템의 제조 방법을 개시한다.

[0012] 스코폴라민은 라미네이트 및 패치 전달 시스템 모두에서 분자가 재결정화하기 때문에 경피적으로 투여되기 어려운 분자이다. 이러한 재결정화가 일어날 때, 전달 속도는 감소된다. 몇몇 미국 특허(제4,832,953, 5,662,928, 6,569,448, 6,238,700호)는 재결정 스코폴라민 또는 이들의 수화물 형성을 제거 또는 방지하기 위하여 라미네이트 및 패치를 어닐링(annealing)하는 어닐링 방법을 개시한다. 이들 공정은 지루하고, 복잡하며, 비용이 든다.

[0013] 옥시부티닌 또한 경피 전달을 위한 다루기 힘든 분자이다. 미국 특허 제5,164,190호는, 약물이 포화 농도의 20 내지 80% 농도로 용해된 확산 기작을 거치는 소수성 약물의 경피 투여를 개시한다. 미국 특허 출원 제 2004/0057985호는, 매트릭스 층이 서로 혼합될 수 없는 두 상을 포함하는 경피 시스템을 개시한다.

[0014] 미국 특허 출원 제2004/0081683호는 점착성 폴리머 및 옥시부티닌을 포함하는 아민 기능성 약물로 이루어지고,

아민 기능성 약물의 염을 흡수하는 입자들이 없는 자가-접착성 매트릭스를 함유하는 경피 시스템을 개시한다.

- [0015] 나트렉손은 피부를 통하여 잘 흡수되지 않으며, 따라서 피부 흡수를 증진시키기 위하여 프로드럭이 개발되어 왔다. 그러나, 이러한 프로드럭의 흡수율이 치료적 투여량을 달성하기에는 여전히 충분하지 않다.
- [0016] 테스토스테론 또한 높은 수준의 증진제 존재에서조차도 피부에 잘 흡수되지 않는다.
- [0017] 비록 요구되는 치료적 투여량은 낮지만, 결정성 에스트라디올의 경피 전달율은 치료적 수준에 종종 도달될 수 없다.
- [0018] 따라서, 다양한 치료제를 위하여 피부를 통한 흡수율을 향상시킬 수 있는 안정한 경피 시스템에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0019] 본 발명은 다양한 치료제의 경피 흡수율을 향상시킬 수 있는 안정한 경피 시스템 및 이러한 시스템을 제조하는 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

- [0020] 본 발명에 따르면, 다양한 치료제를 위하여 피부로부터 향산된 안정성과 흡수율을 갖는 고체 분산 경피 약물 전달 시스템이 제공된다. 본 발명의 경피 약물 전달 시스템은 안정한 비정질 형태의 치료제 및 상기 치료제와 수소 결합을 형성할 수 있는 분산제인 폴리머 안정제를 포함한다. 본 발명의 경피 약물 전달 시스템은 치료제 대 폴리머 안정제의 비에 따른 치료제의 장기간 안정성에 추가적인 특징이 있다.
- [0021] 본 발명의 경피 약물 전달 시스템은 다음의 최소 세 개 층을 추가로 포함한다: 배면 필름(backing film), 점착층(adhesive layer), 및 보호성 이형 라이너(protective release liner). 점착층은 점착제, 비정질형 치료제, 및 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 복합 중합체 안정화 및 분산제, 및 보호성 이형 라이너를 포함한다.
- [0022] 본 발명은 특히 경피 약물 전달 시스템에 적합하며, 상기 치료제는 예를 들면, (i) 스코폴라민, 옥시부티닌, 나트렉손, 테스토스테론, 에스트라디올, 로티고틴, 펜타닐, 에티닐 에스트라디올, 또는 노렐제스트랄, (ii) 임의의 (i) 성분의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 (i), (ii), 또는 (i) 및 (ii)의 임의의 조합을 포함한다.
- [0023] 본 발명의 다른 구체예는 네 번째 층을 포함한다. 제2 점착층 또는 피부 접촉 점착층, 또한 점착제, 비정질형 치료제, 및 수소 결합-형성 관능기 및 보호성 이형 라이너를 포함하는 복합 중합체 안정화 및 분산제를 포함한다. 제2 점착층은 제1 점착층(약물 저장 점착층)과 보호성 이형 라이너 사이에 존재한다. 제2 점착층은 제1 점착제와 같거나 다를 수 있고, 비정질형의 제2 치료제는 제1 치료제와 같거나 다를 수 있다. 제2 복합 폴리머 안정화 및 분산제는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제와 같거나 다를 수 있다.
- [0024] 본 발명의 다른 구체예에서 다섯 번째 층을 포함한다. 이 다섯 번째 층은 약물 저장 점착층과 피부 접촉 점착층 사이에 존재하는 막을 포함한다.
- [0025] 본 발명의 다른 구체예에서, 점착층 (약물 저장 점착층 및/또는 피부 접촉 점착층)은 피부 침투 증진제, 점착성 강화제, 및/또는 응집성 촉진제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명에 따르면, 또한 하나 이상의 수소 결합-형성기를 함유하는 폴리머 재료 매트릭스 내에 분산될 때, 하나 이상의 수소 결합-형성기를 함유하는 비정질형의 치료제는 장시간 동안 안정하게 남아 있다. 치료제 분자와 폴리머 재료 사이의 수소 결합 연합은 부가적 분산 능력을 제공하기도 한다. 분산능은 폴리머 안정화/분산제를 가지지 않는 동일한 약물 전달 장치와 비교하여 더 크다. 더 큰 분산능은 예를 들면, 수소 결합이 없는 분산과 비교하여 폴리머 재료를 통하여 분산된 치료제의 균일성이 더 크거나 폴리머 재료 내에 분산된 치료제의 양이 증가되는 것을 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명에 따르면, 하나 이상의 수소 결합-형성기를 함유하는 폴리머 재료 대 치료제의 중량비가 0.5 이상인 경우, 치료제의 안정성이 증가된다.
- [0028] 본 발명에 따르면, 경피 약물 전달 시스템에서 치료제의 안정성은 결정 형성없이 시간에 걸쳐 비정질로 남는 치

료제의 능력에 특징이 있다.

[0029] 본 발명의 한 면에서, 최소 6개월 동안 상온 보관 후 상기 치료제의 95% 이상이 비정질형이다. 본 발명의 다른 면에서는, 최소 6개월 동안 상온에서 보관 후 상기 치료제의 99% 이상이 비정질형이다. 본 발명의 또 다른 면에서, 최소 18개월 동안 상온에서 보관 후 상기 치료제의 99% 이상이 비정질형인 것이다.

[0030] 본 발명의 다른 면에서, 치료제는 상기 폴리머 안정화/분산제가 없는 동일한 경피 약물 전달에서의 치료제의 피부 흡수율과 비교하여, 25% 이상 증가된 피부 흡수율을 갖는다. 본 발명의 다른 면에서, 흡수율은 최소 50% 이상 증가한다. 본 발명의 다른 면에서, 피부 흡수율은 최소 75% 이상 증가한다.

[0031] 추가적으로, 치료제가 낮은 유리 전이 온도를 갖는다면, 치료제의 비정질형을 분산시키는 데 요구되는 폴리머 재료 대 비정질형 치료제의 중량비는 2 또는 그 이상이다. 본 발명의 한 면에서, 낮은 유리 전이 온도는 50℃ 미만인 것이다. 본 발명의 다른 면에서, 낮은 유리 전이 온도는 40℃ 미만인 것이다.

[0032] 높은 유리 전이 온도를 갖는 치료제의 비정질형을 안정화시키는 데 요구되는 폴리머 재료 대 비정질형 치료제의 중량비는 0.5 또는 그 이상이다. 본 발명의 한 면에서, 높은 유리 전이 온도는 60℃ 이상인 것이다. 본 발명의 다른 면에서, 높은 유리 전이 온도는 70℃ 이상인 것이다. 본 발명의 한 면에서, 높은 유리 전이 온도를 갖는 치료제의 비정질형을 안정화시키는 데 요구되는 폴리머 재료 대 비정질형 치료제의 중량비는 0.5와 10 사이이고; 다른 면에서, 이것은 0.5와 2 사이이다.

발명의 효과

[0033] 본 발명은 다양한 치료제를 위하여 피부로부터 향상된 안정성과 흡수율을 갖는 고휘 분산 경피 약물 전달 시스템 및 이를 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 경피 약물 전달 시스템은 치료제 대 폴리머 안정제의 비에 따른 치료제의 장기간 안정성에 추가적인 특징이 있다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 본 발명의 3-층 경피 전달 장치의 확대된 개략적 단면도이다.

도 2는 본 발명의 4-층 경피 전달 장치의 확대된 개략적 단면도이다.

도 3은 본 발명의 5-층 경피 전달 장치의 확대된 개략적 단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명은 고휘 분산 경피 약물 전달 시스템에 관한 것으로, 상기 시스템은 안정한 비정질형 치료제, 및 상기 치료제와 수소 결합을 형성할 수 있는 폴리머 안정제 및 분산제를 포함한다. 또한, 본 발명에 따른 고휘 분산 경피 약물 전달 시스템의 치료제 안정성은 치료제 대 폴리머 안정제의 중량비를 최적화하여 증가된다. 놀랍게도, 상기 안정성은 치료제 대 폴리머 안정제의 중량비를 최적화하여 증가되고, 이러한 최적의 비는 치료제의 유리 전이 온도에 의존한다는 것을 발견하였다. 본 명세서에 사용된, "경피(transdermal)"는 피부 또는 점막 조직 내부로 그리고 이를 통과하여 활성 약리 성분을 전달하는 것을 의미한다. 도면은 본 발명의 몇 가지 구체예를 도시하고 있는데, 여기서 경피 전달 장치는, 피부에 전달될 때 활성 약리 성분을 경피적으로 전달하도록 기능하는 피부 패치 형태인 것이다.

[0036] 본 명세서에 사용된, "유리 전이 온도" 또는 Tg라는 용어는 표준 대기압에서 측정되는, 액상으로부터 유리질 상태로 물질 전이되는 온도이다. 높은 유리 전이 온도를 갖는 약물은 예를 들면, 최소 60℃ 이상(즉, 80℃)의 Tg를 갖는 약물을 포함한다. 낮은 유리 전이 온도를 갖는 약물은 예를 들면, 50℃ 미만(즉, 30℃)의 Tg를 갖는 약물을 포함한다.

[0037] 본 명세서에 사용된, "결정" 및 "결정성"이라는 용어는 치료제의 X-선 회절 패턴이 비정질 화합물의 발산되어 분산된 X-선과 반대로 정렬된 예리한 패턴을 보인다는 것을 의미한다. 대안으로, 결정성은 FT-IR, 밀도 커팅, 또는 DSC와 같이 X-선 결정성으로 조정되는 기술로 측정될 수 있다. 본 명세서에 사용된, "비정질(amorphous)"이라는 용어는 치료제가 결정이 아니라는 것을 의미한다. 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. page 173; *The United States Pharmacopeia*, 23rd ed, (1995) pp.1843-1844 참조. 전형적으로, 본 발명의 비정질 치료제는, X-선 회절로 측정하여, 약 5% 미만, 바람직하기는 약 2% 미만, 더 바람직하기는 약 1% 미만, 그리고 가장 바람직하기는 약 0.5 내지 0%의 결정성을 갖는다.

- [0038] 본 발명의 고휘 분산 경피 약물 전달 시스템은 적어도 3개 이상의 층을 포함한다. 도 1은 배면층(11), 비정질형 치료제, 및 치료제와 수소 결합할 수 있는 수소 결합-형성 관능기를 갖는 안정화제를 포함하는 점착층(12), 및 보호성 이형 라이너(13)를 포함하는 3-층 경피 전달 장치(10)를 도시한다. 도 2는 각각 비정질형 치료제 및 상기 치료제와 수소 결합할 수 있는 수소 결합-형성 관능기를 갖는 안정화제를 포함하는 약물 저장층(22) 및 피부 접촉층(23), 배면층(21), 및 보호성 이형 라이너(24)를 포함하는 4-층 경피 전달 장치(20)를 도시한다. 도 3은 각각 비정질형 치료제 및 상기 치료제와 수소 결합할 수 있는 수소 결합-형성 관능기를 갖는 안정화제를 포함하는 약물 저장층(32) 및 피부 접촉층(34), 약물 저장층(32)과 피부 접촉층(34) 사이에 끼워진 막(33), 배면층(31), 및 보호성 이형 라이너(35)를 포함하는 5-층 경피 전달 장치(30)를 도시한다.
- [0039] 피부에 대한 이들 고휘 분산 경피 전달 장치의 최외부층이 배면층 (11), (21), 또는 (31)이다. 배면층은 상기 장치를 위한 지지체를 제공하고, 약물 전달의 의도된 방향에서 벗어나는 활성 약리 성분의 이동을 저지하는 장벽을 제공하는 가요성 기재이다. 배면층의 조성물은 중요하지 않다. 상기한 품질을 보유하는 임의의 공지된 배면층이 본 발명에서 사용될 수 있다. 예를 들면, 다음의 재료를 포함하는 배면층이 사용될 수 있다: 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 나일론, 폴리프로필렌, 폴리에스테르, 폴리에스테르/에틸렌-비닐 아세테이트, 금속화 폴리에스테르 필름, 폴리비닐리덴 클로라이드, 알루미늄 포일과 같은 금속 필름, 폴리비닐리덴 플루오라이드 필름, 또는 이의 코폴리머 또는 라미네이트의 혼합물. 사용될 수 있는 특정 배면층은 Mediflex® 1200 (Mylan Technologies, Inc.에서 구입 가능함), Mediflex® 1501, Mediflex® 1502, Mediflex® 1503, 및 Scotchpak® 1109를 포함한다. 바람직하기는 배면층이 폴리에틸렌 및 폴리에스테르를 포함하는 것이다. 가장 바람직하기는 배면층으로서 Mediflex® 1501 및 Mediflex® 1200을 사용하는 것이다.
- [0040] 이러한 배면층의 두께 또한 중요하지 않다. 약 1 mil 내지 약 10 mil 범위의 두께를 가지는 배면층이 본 발명의 수행에 사용될 수 있다. 바람직하기는, 배면층이 약 1.5 mil 내지 약 6 mil 범위의 두께를 가질 것이다. 가장 바람직하기는, 배면층이 약 3 mil의 두께를 가질 것이다.
- [0041] 장치가 적용될 때 환자의 얼굴에, 배면층의 면 상에 배면층에 인접하는 하나 이상의 점착층을 배치한다. 점착층은 점착제, 하나 이상의 비정질형 치료제, 및 치료제와 수소 결합할 수 있는 하나 이상의 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 안정화제를 포함한다. 안정화제는 또한 분산제로도 작용하여, 치료제의 점착층 활성을 증가시킨다.
- [0042] 점착층은 시스템의 원하는 구조, 전달될 약물, 및 경피 장치의 방출 특성에 따라, 약물 저장 점착층 또는 피부 접촉 점착층일 수 있다. 또한, 상기 장치는 하나 이상의 약물 저장 점착층을 함유할 수 있다. 약물 저장 점착층 및 피부 접촉 점착층이 동일한 구성 성분을 함유할 수 있는 반면, 어떤 하나의 성분의 함량 및/또는 특정 형태는 두 층 사이에서 달라질 수 있다.
- [0043] 점착층의 크기 및 형태는 중요하지 않으며, 구조, 전달될 약물, 및 장치의 방출 특성에 의존할 것이다. 유일한 제한은 점착층이 배면층을 지나서 연장되지 않을 것이라는 점이다.
- [0044] 점착층에 함유된 "점착 재료"는 당해 분야에 공지된 임의의 생체적합성 폴리머 또는 폴리머 재료일 수 있다. 예를 들면, 상기 점착 재료는 실리콘, 천연 및 합성 고무, 폴리에틸렌-스티렌-에틸렌 블록 폴리머, 폴리스티렌-부타디엔, 폴리이소부틸렌("PIB"), 폴리부텐, 네오프렌, 폴리부타디엔, 폴리이소부텐, 폴리이소프렌, 폴리실록산, 가교 및 비가교 아크릴 코폴리머를 포함하는 아크릴 점착제, 비닐 아세테이트 점착제, 폴리아크릴레이트, 에틸렌비닐아세테이트 코폴리머, 스티렌-이소프렌 코폴리머, 폴리우레탄, 가소화 중량 폴리에테르 블록 아미드 코폴리머, 가소화 스티렌-고무 블록 코폴리머, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 한 층 이상의 점착층을 포함하는 구체예에서, 선택되는 점착 재료의 형태는 각 점착층마다 같거나 다를 수 있다. 바람직하기는, 점착 재료가 폴리실록산, PIB, 및 아크릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다. 가장 바람직하기는, 점착 재료가 하나 또는 그 이상의 폴리실록산인 것이다.
- [0045] 하나 이상의 점착층에 존재하는 점착 재료의 함량은 점착층의 약 30% 내지 약 95중량% 범위이고, 바람직하기는 점착층의 약 35% 내지 약 90중량% 범위이고, 가장 바람직하기는 점착층의 약 36% 내지 약 80중량% 범위인 것이다. 하나 이상의 점착층을 포함하는 구체예에서, 점착 재료의 함량은 각 점착층마다 같거나 다를 수 있다.
- [0046] 바람직한 구체예에서, 점착 재료는 PIB이다. 다른 바람직한 구체예에서, PIB 블렌드는 저분자량 PIB (약 25,000 내지 약 50,000 점도 평균 분자량) 및 고분자량 PIB (약 700,000 내지 약 1,500,000 점도 평균 분자량)를 포함하여 사용된다. PIB 블렌드가 사용되는 구체예에서, 저분자량 PIB 대 고분자량 PIB의 비율이 약 95:5 내지 약 55:45 범위이다.

- [0047] 점착층 내에 함유된 안정화제는 장치 내의 치료제와 수소 결합할 수 있는 하나 이상의 수소 결합-형성 관능기를 포함한다. 점착층의 안정화제에 존재할 수 있는 수소 결합-형성 관능기의 비제한적인 예는 하이드록시, 저급 알콕시, 에테르, 아미노, 플루오로, 및 카르보닐을 포함한다.
- [0048] 안정화제는 저장시 환경 조건 하에서 치료제가 분해하는 속도를 낮추는 화합물 또는 중성 약제학적 베이스이다. 안정화제는 치료제의 장기간 안정성을 향상시킬 수 있는데, 여기서 "장기간"이라는 용어는 최소 6개월을 포함한다. 한 면에서, 12개월 이상의 시간에 걸친 안정성이 향상된다. 한 면에서, 18개월 이상의 시간에 걸친 안정성이 향상된다. 한 면에서, 24개월 이상의 시간에 걸친 안정성이 향상된다. 한 구체예에서, 향상된 안정성은 치료제 중 5% 미만이 결정인 것을 의미한다. 다른 구체예에서, 향상된 안정성은 치료제 중 1% 미만이 결정인 것을 의미한다.
- [0049] 점착층에 사용되는 안정화제의 비제한적인 예는 폴리비닐피롤리돈, 폴리(비닐피롤리돈-비닐아세테이트) 코폴리머, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 또는 이의 조합을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 안정화제는 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리(비닐피롤리돈-비닐아세테이트) 코폴리머이다. 가장 바람직하기는, 안정화제가 폴리비닐피롤리돈인 것이다.
- [0050] 점착층에 존재하는 안정화제의 함량은 다양하며, 안정화제의 특성 및 점착 재료 및/또는 치료제의 함량 및 특성에 의존할 것이다. 일반적으로, 안정화제의 함량은 점착 재료 중량을 기준으로 약 2 내지 약 40 wt.% 범위일 것이다. 바람직하기는, 그 함량이 동일한 기준으로 약 5 내지 약 30 wt.% 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이 함량이 각각 동일한 기준으로 약 5 내지 20 wt.% 함량 또는 약 10 내지 약 20중량% 함량으로 존재하는 것이다.
- [0051] "치료제" 또는 "활성 약리 성분"이라는 용어는 고형 경피 전달 장치의 주요 활성 성분을 설명하기 위하여 사용되는데, 이는 장치의 사용자에게 대하여 치료적, 예방적, 그리고/또는 생물학적 효과를 가지는 생물학적 활성 화합물 또는 이들 화합물의 혼합물이다. 이는 안정한 비정질형으로 존재하고, 치료제와 수소 결합할 수 있는 폴리머 안정화제와 함께 고체 분산을 형성한다.
- [0052] 활성 약리 성분의 비제한적인 예는 항염증 성분, 진통제 수용기 길항제, 항아세틸콜린제, 관상 동맥 확장제, 대뇌 확장제, 말초혈관 확장제, 알파 - 아드레날린 차단제, 항-전염제, 항전신약, 항-조울제, 각성제, 항-히스타민제, 충혈완화제, 위장 진정제, 항-협심 약물, 혈관 확장제, 항-부정맥제, 항-고혈압성 약물, 혈관수축제, 편두통 치료제, 항-응고 및 항-혈전 약물, 진통제, 해열제, 수면제, 진정제, 항-구토제, 항-최토제, 항-경련제, 신경근육 약제, 고- 및 저-혈당제, 갑상선 및 항-갑상선 제제, 이뇨제, 항-경련제, 항-구토제, 자궁 이완제, 항-비만 약물, 근육 강화 약물, 적혈구조혈제, 항-천식약, 기관지 확장제, 거담제, 뮤코다당제, 항-요산혈증약 등을 포함한다.
- [0053] 점착층 중의 치료제는 수소 결합-형성 관능기를 함유하는 임의의 활성 약리 성분이다. 이러한 관능기는 하이드록시, 저급 알콕시, 에테르, 아미노, 플루오로, 및 카르보닐을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 점착층 내에 사용될 수 있는 바람직한 치료제의 비제한적 예는 스코폴라민, 옥시부티닌, 날트렉손, 테스토스테론, 에스트라디올, 로티고틴, 펜타닐, 에티닐 에스트라디올, 메틸페니데이트, 노렐제스트랄 및 피록시카를 포함한다. 치료제에 대하여 언급된 것은 또한 상기한 임의의 치료제의 염, 용매화물, 수화물, 프로드럭, 및 유도체 화합물을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 스코폴라민은 유도체 화합물 부틸스코폴라민을 포함한다.
- [0054] 점착층에 존재하는 치료제의 함량은 다양하며, 다른 인자 중에서, 장치의 의도된 투여량, 이의 특성, 존재하는 점착층의 수, 및 치료제의 특성에 의존할 것이다. 일반적으로, 치료제의 함량은 점착 재료 중량을 기준으로 약 0.5 내지 약 40 wt.% 범위일 것이다. 바람직하기는, 그 함량이 동일한 기준으로 약 1 내지 약 25 wt.% 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이 함량이 각각 동일한 기준으로 약 5 내지 15 wt.% 함량으로 존재할 것이다.
- [0055] 도 1에 도시된 바와 같은 단일 점착층을 함유하는 구체예에서, 점착층에 존재하는 활성 약리 성분의 함량은 점착 재료의 약 1% 내지 약 25중량%, 바람직하기는 점착 재료의 약 5% 내지 약 20중량%, 및 가장 바람직하기는 점착 재료의 약 7% 내지 약 9중량%의 범위이다.
- [0056] 도 2 및 3에 도시된 바와 같은 이중 점착층을 함유하는 구체예에서, 약물 저장층 중의 활성 약리 성분의 함량은 약물 저장 점착 재료의 약 1% 내지 약 30중량%, 바람직하기는 약물 저장 점착 재료의 약 4% 내지 약 20중량%, 및 가장 바람직하기는 약물 저장 점착 재료의 약 5% 내지 약 15중량%의 범위이다. 유사하게, 도 2 및 3에 도시된 바와 같은 이중 점착층을 함유하는 구체예에서, 피부 접촉 점착층 중의 활성 약리 성분의 함량은 피부 접촉 점착 재료의 약 0% 내지 약 5중량%, 바람직하기는 피부 접촉 점착 재료의 약 2% 내지 약 4중량%, 및 가장 바람직하기는 피부 접촉 점착 재료의 약 1% 내지 약 2.5중량%의 범위이다.

- [0057] 한 구체예에서, 안정화제 대 치료제의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다. 사용되는 특정 비율은 치료제의 유리 전이 온도에 의존한다. 낮은 유리 전이 온도를 갖는 치료제는, 안정화제 대 치료제의 비가 2 또는 그 이상일 때 경피 약물 전달 시스템에서 안정하게 잔존할 것이다. 스코폴라민과 옥시부티닌과 같이 비교적 낮은 유리 전이 온도를 갖는 치료제는, 치료제를 분산하고 안정화하기 위하여, 중량으로, 증가된 함량의 안정화제를 필요로 한다. 높은 유리 전이 온도를 갖는 치료제는, 안정화제 대 치료제의 비가 2 또는 그 이상일 때 경피 약물 전달 시스템에서 안정하게 잔존할 것이다. 날트렉손과 같이 비교적 높은 유리 전이 온도를 갖는 치료제는, 치료제를 분산하고 안정화하기 위하여, 중량으로, 낮은 함량의 안정화제를 필요로 한다. 따라서, 경피 약물 전달 시스템 내 치료제의 안정성은, 치료제의 유리 전이 온도와 안정화제 대 치료제의 중량비 사이에 반비례 관련성에 기초한다.
- [0058] 스코폴라민의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 18 wt.% 이하의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 13 wt.% 이하의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 1 내지 약 12 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 스코폴라민의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다. 바람직하기는, 상기 중량비가 약 2 또는 그 이상일 것이다.
- [0059] 옥시부티닌의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 25 wt.% 이하의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 20 wt.% 이하의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 1 내지 약 15 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 옥시부티닌의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다. 바람직하기는, 상기 중량비가 약 2 또는 그 이상일 것이다.
- [0060] 날트렉손의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 5 내지 약 25 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 7.5 내지 약 20 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 10 내지 약 15 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 날트렉손의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다. 바람직하기는, 안정화제 대 날트렉손의 중량비가 약 1 내지 1.5인 것이다.
- [0061] 테스토스테론의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 5 내지 약 25 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 5 내지 약 20 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 5 내지 약 15 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 테스토스테론의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다.
- [0062] 에스트라디올의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 1 내지 약 10 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 1 내지 약 8 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 1 내지 약 6 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 에스트라디올의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다.
- [0063] 로티고틴의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 1 내지 약 20 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 5 내지 약 15 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 5 내지 약 10 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 로티고틴의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다.
- [0064] 펜타닐의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 1 내지 약 20 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 2 내지 약 10 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 2 내지 약 5 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 펜타닐의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다.
- [0065] 에티닐 에스트라디올의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 0.1 내지 약 10 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 0.2 내지 약 6 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 0.5 내지 약 5 wt.%의 범위일 것이다.
- [0066] 메틸페니데이트의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 1 내지 약 25 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 5 내지 약 20 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 5 내지 약 15 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 메틸페니데이트의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다.
- [0067] 노렐제스트랄의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 0.5 내지 약 10 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 0.5 내지 약 8 wt.%의 범위일 것이다.

가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 0.5 내지 약 5 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 노렐제 스트랄의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다.

[0068] 피록시캄의 경우, 안정화제는 일반적으로, 점착 재료의 중량을 기준으로 약 0 내지 약 18 wt.%의 범위를 갖는 함량으로 존재할 것이다. 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 0 내지 약 13 wt.%의 범위일 것이다. 가장 바람직하기는, 이는 동일한 기준으로 약 1 내지 약 12 wt.%의 범위일 것이다. 또한, 안정화제 대 피록시캄의 중량비는 약 0.5 또는 그 이상이다.

[0069] 점착층은 하나 이상의 약리학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 첨가제의 비제한적인 예는 응집-촉진 첨가제, 침투 증진제, 가소제, 점착성 강화제, 및 유사한 첨가제를 포함한다. 이 목적에 적합한 성분은 해당 분야의 기술자에게 알려져 있다.

[0070] 점착층에 존재하는 첨가제의 양은 점착 재료의 0.05% 내지 약 40중량%, 바람직하기는 점착 재료의 약 1% 내지 약 20%, 그리고 보다 바람직하기는 점착 재료의 약 3% 내지 약 20중량% 범위이다. 하나 이상의 점착층을 갖는 구체예(즉, 제1 점착층 및 적어도 제2 점착층을 가짐)에서, 첨가제의 함량 및/또는 형태는 각 점착층에서 같거나 다를 수 있다.

[0071] 응집 촉진제의 비제한적 예는 콜로이드성 이산화 실리콘, 산화 아연, 폴리비닐피롤리돈, 아크릴레이트 코폴리머, 크로스포비돈, 에틸 셀룰로오스, 아크릴 코폴리머, 벤토나이트, 크레이, 및 이의 혼합물을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 상기 응집 촉진제는 콜로이드성 이산화 실리콘이다.

[0072] 점착층에 존재하는 응집 촉진제의 양은 점착 재료의 0% 내지 약 15중량%, 바람직하기는 점착 재료의 약 3% 내지 약 10%, 그리고 가장 바람직하기는 점착 재료의 약 5% 내지 약 8중량% 범위이다. 하나 이상의 점착층을 갖는 구체예에서, 응집 촉진제의 함량 및/또는 형태는 각 점착층에서 같거나 다를 수 있다.

[0073] 침투 증진제의 비제한적 예는 메틸 라우레이트, 에틸 올리에이트, 글리세롤 모노올리에이트, 올레인산, 올레일 알코올, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트, 옥틸도데카놀, ω -펜타데카락톤, 시클로펜타데카논, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 유칼립톨, 세라필 31, 1-도데카놀, 트란스쿠톨 P, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 에탄올, 옥탄올, 리모넨, 솔비탄 모노올리에이트, n-알킬페놀 에테르 에톡실레이트, n-알킬 에테르 에톡실레이트, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0074] 점착층에 존재하는 침투 증진제의 양은 점착 재료의 0% 내지 약 40중량%, 바람직하기는 점착 재료의 약 0% 내지 약 30%, 그리고 가장 바람직하기는 점착 재료의 약 0% 내지 약 20중량% 범위이다. 하나 이상의 점착층을 갖는 구체예에서, 침투 증진제의 함량 및/또는 형태는 각 점착층에서 같거나 다를 수 있다.

[0075] 가소제의 비제한적인 예는 미네랄 오일, 실리콘 유체, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0076] 점착층에 존재하는 가소제의 양은 점착 재료의 0% 내지 약 40중량%, 바람직하기는 점착 재료의 약 0% 내지 약 30%, 그리고 가장 바람직하기는 점착 재료의 약 0% 내지 약 20중량% 범위이다. 하나 이상의 점착층을 갖는 구체예에서, 가소제의 함량 및/또는 형태는 각 점착층에서 같거나 다를 수 있다.

[0077] 점착성 강화제의 비제한적인 예는 실리콘 유체, 미네랄 오일, 폴리부텐, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0078] 점착층에 존재하는 점착성 강화제의 양은 점착 재료의 0% 내지 약 40중량%, 바람직하기는 점착 재료의 약 0% 내지 약 30%, 그리고 가장 바람직하기는 점착 재료의 약 0% 내지 약 10중량% 범위이다. 하나 이상의 점착층을 갖는 구체예에서, 점착성 강화제의 함량 및/또는 형태는 각 점착층에서 같거나 다를 수 있다.

[0079] 이들 고형 분산 경피 전달 장치의 최내부층은 보호성 이형 라이너 (13), (24), 또는 (35)이다. 이 층은, 배면층에서 떨어져, 점착층의 면에 인접하여 배치된다. 고형 분산 경피 전달 장치의 적용 및 사용에 앞서, 보호성 이형 라이너는 점착층/피부 접촉층, (12), (23), 또는 (34)로부터 떨어져 벗겨지고 폐기된다. 이것은 장치의 적용에 앞서 약물 이동에 대한 장벽을 제공하고, 점착층으로부터 쉽게 제거될 수 있다. 보호성 이형 라이너의 조성물은 중요하지 않다. 이러한 품질을 갖는 임의의 공지된 이형 라이너 층이 본 발명에서 사용될 수 있다. 전형적으로, 이형 라이너는 광개시제/촉매의 존재 하에서 자외선으로 열적 경화 또는 경화되는 실리콘 또는 플루오로폴리머로 코팅된 기저 필름을 포함한다.

[0080] 도 1에 도시된 바와 같은 3-층 고형 경피 전달 장치에서, 단 한 층의 점착층인 약물 저장 점착층(12)이 존재하고, 배면층(11)과 보호성 이형 라이너(13) 사이에 배치된다. 이러한 구체예에서, 이형 라이너(13)의 제거 및 장치의 적용 뒤에 피부에 접촉하여 점착되는 약물 저장 점착층(12)이 있다.

- [0081] 도 2에 도시된 바와 같은 4-층 고휘 경피 전달 장치에서, 약물 저장 점착층(22) 및 피부 접촉 점착층(23) 양자가 존재하고, 상호 인접한다. 약물 저장 점착층(22)은 배면층(21) 및 피부 접촉 점착층(23) 사이에 배치되는 반면, 피부 접촉 점착층(23)은 약물 저장 점착층(22) 및 보호성 이형 라이너(24) 사이에 배치된다. 이러한 구체예에서, 피부 접촉 점착층(23)은 이형 라이너(24)의 제거 및 장치의 적용 뒤에 피부에 접촉하여 점착된다.
- [0082] 도 3에 도시된 바와 같은 5-층 고휘 경피 전달 장치에서, 약물 저장 점착층(32) 및 피부 접촉 점착층(34) 양자가 존재하지만, 막 층(33)에 의하여 분리된다. 약물 저장 점착층은 배면층(31) 및 막 층(33) 사이에 배치되는 반면, 피부 접촉 점착층은 막 층(33) 및 이형 라이너(35) 사이에 배치된다. 이러한 구체예에서, 피부 접촉 점착층(34)은 이형 라이너(35)의 제거 및 장치의 적용 뒤에 피부에 접촉하여 점착된다.
- [0083] 5-층 고휘 경피 전달 장치에서와 같이, 두 층의 점착층을 갖는 구체예는 막, 직조 메시 또는 부직포(33)를 포함한다. 막(33)은 약물 저장 점착층(32) 및 피부 접촉 점착층(34) 사이에 존재한다. 막 층은 확산 조절 및 활성 약리 성분(들)의 조절된 방출과 같은 다양한 목적을 제공할 수 있다. 막 층은 속도 조절, 즉 막을 갖지 않는 유사 장치와 비교하여, 장치 내 막 층의 존재는 장치의 피부 투과 프로파일을 변화시킬 수 있는 식으로 선택된다. 막, 직조 메시 또는 부직포는 점착제 전달을 줄이기 위하여 두 점착층 사이의 계류 층(anchorage layer)으로 작용할 수도 있다.
- [0084] 적절한 막은 연속적 필름 막 및 미세다공성 막을 포함하고, 직조 또는 부직포 재료일 수 있다. 이 막은 바람직하기는 해당 분야의 기술자에 의하여 통상적으로 사용되는 가요성, 폴리머 재료이다. 막 층을 제조하는 데 사용될 수 있는 폴리머 필름은, 제한없이, 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 에틸 비닐 아세테이트 코폴리머, 폴리프로필렌 및 다른 적절한 폴리머를 포함하는 필름을 포함한다. 한 구체예에서, 막 층은 약 0.5 내지 약 28 wt. %의 비닐 아세테이트를 함유하는 에틸렌: 비닐 아세테이트 코폴리머로부터 제조되는 미세다공성 필름 막이다. 적절한 직조 메시는 Saatitech, Inc.로부터 구입할 수 있는 PES 105/52와 같은 Saatifil® PES이다. 적절한 부직포는 DuPont Nonwovens Sontara® Technologies 사의 Sontara®이다.
- [0085] 바람직한 구체예에서, 막 층은 Celgard® 2400 (Celgard, Inc.에서 구입 가능), Solupor; Cotran 9702, Cotran 9705, Cotran 9706, Cotran 9707, Cotran 9712Cotran 9715, Cotran 9716, Cotran 9728 (3M™에서 구입 가능), 및 Solupor® 10P05 A (DSM SoluTech에서 구입 가능)와 같은 미세다공성 폴리프로필렌 막이다. 막 두께는 일반적으로 약 10 μ m 내지 약 100 μ m 범위일 수 있고, 바람직하기는 상기 두께가 약 15 μ m 내지 약 50 μ m의 범위일 수 있다.
- [0086] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 고휘 경피 전달 장치를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0087] 한 구체예는 배면층(11), 비정질형의 치료제 및 치료제와 수소 결합할 수 있는 수소 결합-형성 관능기를 갖는 안정화제를 포함하는 점착층(12), 및 보호성 이형 라이너(13)를 포함하는 3-층 고휘 장치(10)의 제조방법에 관한 것이다. 우선, 약물 저장 점착층은 용매 중에서 치료제와 폴리머 안정제를 완전히 용해시켜 균질한 용액을 형성하고, 상기 용액을 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여 새 용액 또는 현탁액을 형성하고, 그 다음 이형 라이너를 상기 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제조된다. 상기 용액 또는 현탁액은 투과 증진제와 같은 임의의 성분을 함유할 수 있다. 그 다음 코팅된 이형 라이너는 건조 점착제를 형성하기 위하여 건조된다. 그 다음 건조 점착제를 배면 필름에 적층(laminate)하여 3-층 필름을 형성한다. 3층을 갖는 개별 장치 (또는 패치)를 적층체로부터 다이-컷(die-cut)한다. 해당 분야에 공지된 전통적인 방법이 적층체로부터 층들을 다이-컷하기 위하여 사용될 수 있다. 다른 구체예는 (a) (i) 비정질형의 제1 치료제 및 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제를 포함하는 제1 균질 용액을 (ii) 제1 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여, 제2 용액 또는 현탁액을 형성하고, (b) 이형 라이너를 제2 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제1 코팅 이형 라이너를 형성하고, 그리고 (c) 제1 코팅 이형 라이너를 건조하는 단계를 포함하는 고휘 약물 전달 장치를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0088] 다른 구체예는 약물 저장층(22) 및 피부 접촉층(23)-이들 각각이 비정질형 치료제 및 치료제와 수소 결합할 수 있는 수소 결합-형성 관능기를 갖는 안정화제를 포함함, 배면층(21), 및 보호성 이형 라이너(24)를 포함하는 4-층 고휘 전달 장치(20)를 제조하는 방법이다. 첫째, 이형 라이너 상에 약물 저장 점착층이 제조된다. 약물 저장 점착층은 용매 중에서 치료제와 폴리머 안정제를 완전히 용해시켜 균질한 용액을 형성하고, 상기 용액을 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여 새 용액 또는 현탁액을 형성하고, 그 다음 이형 라이너를 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제조된다. 상기 용액 또는 현탁액은 또한 투과 증진제와 같은 임의의 성분을 함유할 수 있다. 그 다음 코팅된 이형 라이너는 건조 점착제를 형성하기 위하여 건조된다. 그 다음 건조 점착제를 배면층에 적층하여 3-

층 필름을 형성한다.

- [0089] 둘째, 이형 라이너 상의 피부 접촉 점착층이 제조된다. 피부 접촉 점착층은 용매 중에서 치료제와 폴리머 안정제를 완전히 용해시켜 균질한 용액을 형성하고, 상기 용액을 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여 새 용액 또는 현탁액을 형성하고, 그 다음 이형 라이너를 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제조된다. 상기 용액 또는 현탁액은 투과 증진제와 같은 임의의 성분을 함유할 수 있다. 그 다음 코팅된 이형 라이너는 건조 점착제를 형성하기 위하여 건조된다.
- [0090] 최종적으로, 4-층 적층체를 형성하기 위하여, 피부 접촉 점착층 및 약물 저장층의 이용가능한 면이 같이 적층된다. 4층을 갖는 개별 장치 (또는 패치)를 적층체로부터 다이-컷한다. 해당 분야에 공지된 전통적인 방법이 적층체로부터 층들을 다이-컷하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0091] 다른 구체예는 (a) (i) 비정질형의 제1 치료제 및 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제를 포함하는 제1 균질 용액을 (ii) 제 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여, 제2 용액 또는 현탁액을 형성하고, (b) 이형 라이너를 제2 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제1 코팅된 이형 라이너를 형성하고, 그리고 (c) 제1 코팅된 이형 라이너를 건조하는 단계를 포함하는 경피 약물 전달 장치를 제조하는 방법을 포함한다.
- [0092] 다른 구체예는 약물 저장층(32) 및 피부 접촉 점착층(34)-이들 각각이 비정질형 치료제 및 치료제와 수소 결합할 수 있는 수소 결합-형성 관능기를 갖는 안정화제를 포함함, 약물 저장층(32) 및 피부 접촉층(34) 사이에 끼워진 막(33), 배면층(31), 및 보호성 이형 라이너(35)를 포함하는 5-층 경피 전달 장치(20)를 제조하는 방법이다. 우선, 이형 라이너 상에 약물 저장 점착층이 제조된다. 약물 저장 점착층은 용매 중에서 치료제와 폴리머 안정제를 완전히 용해시켜 균질한 용액을 형성하고, 상기 용액을 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여 새 용액 또는 현탁액을 형성하고, 그 다음 이형 라이너를 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제조된다. 상기 용액 또는 현탁액은 또한 투과 증진제와 같은 임의의 성분을 함유할 수 있다. 그 다음 코팅된 이형 라이너는 건조 점착제를 형성하기 위하여 건조된다. 그 다음 건조 점착제를 배면층에 적층하여 3-층 필름을 형성한다. 그 다음 이형 라이너가 배면층 상의 약물 저장 점착층으로부터 떼어진다.
- [0093] 다른 구체예는 (a) (i) 비정질형의 제1 치료제 및 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제를 포함하는 제1 균질 용액을 (ii) 제1 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여, 제2 용액 또는 현탁액을 형성하고, (b) 이형 라이너를 제2 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제1 코팅된 이형 라이너를 형성하고, 그리고 (c) 제1 코팅된 이형 라이너를 건조하는 단계를 포함하는 경피 약물 전달 장치를 제조하는 방법이다. 이 방법은 추가로: (a') (i) 제1 치료제와 같거나 다를 수 있는 비정질형의 제2 치료제, 및 수소 결합 형성 관능기를 포함하는 제1 복합 폴리머 안정화 및 분산제와 같거나 다를 수 있는, 수소 결합-형성 관능기를 포함하는 제2 복합 폴리머 안정화 및 분산제를 포함하는 제2 균질 용액을 (ii) 제1 점착제 또는 점착 용액과 같거나 다를 수 있는 제2 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여, 제3 용액 또는 현탁액을 형성하고, (b') 제1 이형 라이너와 같거나 다를 수 있는 제2 이형 라이너를 제3 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제2 코팅된 이형 라이너를 형성하고, (c') 제2 코팅된 이형 라이너를 건조하고, (d) 막, 직조 메시, 또는 부직포 메시의 한 면 상에 제1 건조된 코팅 이형 라이너를 적층하고, 그리고 (e) 막, 직조 메시, 또는 부직포 메시의 제2 면 상에 제2 건조된 코팅 이형 라이너를 적층하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0094] 피부 접촉 점착층 및 약물 저장층은 막, 직조 메시, 또는 부직포에 동시에 적층될 수 있다. 이러한 동시 적층을 위하여, 피부 접촉 점착층은 먼저 용매 중에 치료제 및 폴리머 안정제를 완전히 용해시켜 균질한 용액을 형성하여 제조된다. 이 용액을 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여 새 용액 또는 현탁액을 형성한다. 상기 용액 또는 현탁액은 또한 투과 증진제와 같은 임의의 성분을 함유할 수 있다. 그 다음 이형 라이너 상에 상기 용액 또는 현탁액을 코팅한다. 그 다음 코팅된 이형 라이너는 건조 점착제를 형성하기 위하여 건조된다. 그 다음 막, 직조 메시, 또는 부직포를 피부 접촉 점착층의 활용가능한 면에 적층하고, 동시에 약물 저장 점착층을 막, 직조 메시, 또는 부직포의 다른 면에 적층하여 5층 적층체를 형성한다. 5층을 함유하는 개별 장치 (또는 패치)를 적층체로부터 다이-컷한다.
- [0095] 비-동시 적층을 위하여, 막, 피부 접촉 점착층, 및 이형 라이너를 갖는 적층체가 제조된다. 피부 접촉 점착층은 용매 중에 치료제와 폴리머 안정제를 완전히 용해시켜 균질한 용액을 형성하여 제조된다. 이 용액을 점착제 또는 점착 용액과 혼합하여 새 용액 또는 현탁액을 형성한다. 상기 용액 또는 현탁액은 투과 증진제와 같은 임의의 성분을 함유할 수 있다. 그 다음 이형 라이너 상에 용액 또는 현탁액을 코팅한다. 그 다음 코팅된 이형 라이너는 건조 점착제를 형성하기 위하여 건조된다. 그 다음 막을 피부 접촉 점착층의 활용가능한 면에 적층한다. 최종적으로, 5층 적층체를 형성하기 위하여, 피부 접촉 점착 적층체로부터 막의 활용가능한 면을 약물 저장 점

착층의 활용 가능한 면에 적층한다. 5층을 함유하는 개별 장치 (또는 패치)를 적층체로부터 다이-컷한다. 해당 분야에 공지된 전통적인 방법이 적층체로부터 층들을 다이-컷하기 위하여 사용될 수 있다.

[0096] 본 발명의 공정을 실시하는데 있어, 특정 버퍼, 매질, 시약, 세포, 배양액 조건 등에 대한 설명은 제한하고자 하는 것은 아니며, 해당 분야의 기술자는 논의가 제공되는 특정 문맥에서 관심이나 가치가 있는 것으로 인정하는 모든 관련 물질을 포함하는 것을 인지한다는 것이 물론 이해되어야 한다. 예를 들면, 한 버퍼 시스템이나 배양 매질을 다른 것으로 바꾸어, 동일하지는 않지만 여전히 유사한 결과를 얻는 것이 종종 가능하다. 과도한 실험없이 본 명세서에 개시된 방법 및 과정을 사용하는 데 있어 그 목적을 최적으로 제공하기 위하여, 상기한 바와 같이 치환할 수 있도록, 당해 분야의 기술자는 이러한 시스템 및 방법에 대한 충분한 지식을 가질 것이다.

[0097] 지금부터 본 발명은 다음의 비제한적 실시예에 의하여 추가로 설명될 것이다. 이들 실시예의 개시 내용을 적용할 때, 본 발명에 따라 개시된 방법의 다른 구체예가 의심의 여지 없이 관련 분야의 기술자에게 제한될 것임을 명백하게 알고 있어야만 한다.

[0098] 본 명세서 전반에 인용된 모든 출원, 특허, 및 공보의 전체 개시 내용은 전체로서 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0099] 다음의 실시예는 본 발명 및 특징적인 특성을 추가로 설명한다. 이들 실시예는 어떠한 식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0100] 실시예

[0101] 실시예 1 내지 9: 안정한 비정질형의 스코폴라민 및 스코폴라민과 수소 결합을 형성할 수 있는 폴리머 분산제 및 안정화제를 함유하는 스코폴라민 경피 시스템의 고형 분산제.

[0102] 실시예 1: 유리병에, Plastone 29/32 (12g) 및 에탄올 (7.56g)을 첨가하였다. 혼합물을 스파툴라로 혼합하고, 점성 용액이 형성될 때까지 45℃에서 수조에서 가열하고 초음파처리하였다. 이 용액에, 스코폴라민 베이스 (4.00g)를 첨가하였다. 혼합물을 스파툴라로 혼합하고, 맑은 점성 용액이 형성될 때까지 가열하고, 초음파처리하고, 와류시켰다. 이 용액을 잠시 동안 냉각한 후, Dow Corning 실리콘 점착제 7-4302 (40.82g, 60% 고형물) 및 에틸 아세테이트 (8.34g)를 첨가하였다. 이 재료를 높은 진단으로 빠르게 혼합하여 크림-같은 균일한 현탁액을 제공하였다. 밤새 롤링하여 공기 방울을 제거한 후, 현탁액을 이형 라이너에 코팅하고, 5분 동안 상온에서, 5분 동안 40℃에서 셋팅된 오븐에서, 그리고 5분 동안 85℃에서 셋팅된 오븐에서 건조시켜, 이형 라이너 상에 점착제의 박막을 형성하였다. 배면 필름 Mediflex® 1502를 점착제 면에 적층하였다. 개별 패치를 다이-컷하고 파우치에 넣었다. 배면층과 이형 라이너 사이에 생성된 점착층은 불투명하고 현미경 분석으로 관찰한 결과 스코폴라민 결정이 없었다. 다이-컷 패치의 DSC 분석은 스코폴라민이 실리콘 점착제 매트릭스 내에 분산된 Plastone (PVP) 매트릭스에 분산된 비정질형임을 나타내었다. 패치에 분산된 비정질 스코폴라민은 29℃의 유리 전이 온도 (Tg)를 가졌다. 비분산 비정질 스코폴라민의 유리 전이 온도는 약 10℃이다. 분산된 비정질 스코폴라민의 유리 전이 온도가 더 높은 것은 분산제 PVP와 수소 결합을 포함하는 스코폴라민 분자 사이의 분자간 상호작용의 결과이다. X-선 회절은 스코폴라민이 패치에서 비정질형이었음을 나타내었다. 인 비트로 플럭스 연구는 72 시간 내에 211μg/cm² 전달되었음을 나타내었다. 안정한 비정질형의 스코폴라민을 함유하는 이러한 고형 경피 시스템의 플럭스는 결정형 스코폴라민 제제의 플럭스(88μg/cm²)보다 훨씬 더 높다.

[0103] 개별로 파우치된 패치는 40℃와 상온에서 보존되었다. 40℃에서 8개월 또는 상온에서 19 개월 후, 현미경, DSC, 및 X-선 분말 회절 분석에 의하여 결정이 관찰되지 않았으며, 이는 스코폴라민이 파우치 내에서 비정질형으로 남아있다는 것을 나타낸다.

[0104] 고형 분산 스코폴라민 경피 시스템 요약

표 1

실시예 번호	조성물	PVP/ scop 비	인 비트로 플럭스, 72hr., μg/cm ²	결정 존재	완전한 비정질형 으로 존재, 시간 0	노화 샘플에서 완전히 분산된 비정질형으로 존재			
						40℃에서 3개월	RT에서 19개월	40℃에서 6개월	RT에서 6개월
1	10% scop, 30% PVP, 60% 실리 콘 점착제	3 대 1	211	아니오	예	예	예	예	예

2	10% scop, 20% PVP, 70% 실리콘 점착제	2 대 1	463	아니오	예	예	예	예	예
3	5% scop, 10% PVP, 80% 실리콘 점착제, 5% 실리콘 유체	2 대 1	295	아니오	예			예	예
4	4% scop, 8% PVP, 88% 실리콘 점착제	2 대 1	249	아니오	예			예	예
5	4% scop, 8% PVP, 83% 실리콘 점착제, 5% 실리콘 유체	2 대 1	213	아니오	예			예	예
6	6% scop, 12% PVP, 82% 실리콘 점착제	2 대 1	271	아니오	예			예	예
7	6% scop, 12% PVP, 77% 실리콘 점착제, 5% 실리콘 유체	2 대 1	251	아니오	예			예	예
8	5% scop, 10% PVP, 85% 실리콘 점착제	2 대 1	307	아니오	예			예	예
9	6% scop, 12% PVP, 79% 실리콘 점착제, 3% 실리콘 유체	2 대 1	627	아니오	예			예	예

[0106] 표 1의 데이터는 2 대 1의 PVP 대 스코폴라민(scop)의 중량비가 장기간 동안 분산된 스코폴라민 비정질형을 안정화하기 충분하다는 것을 나타낸다.

[0107] 실시예 10 내지 15: 안정적인 비정질형의 날트렉손 및 날트렉손과 수소 결합을 형성할 수 있는 폴리머 분산제 및 안정화제를 함유하는 날트렉손 경피 시스템의 고형 분산제.

[0108] 표 2의 데이터는, 비정질형 스코폴라민의 유리 전이 온도보다 더 높은 유리 전이 온도 (79.5℃)를 가지는 비정질형 날트렉손이 이를 분산시키고 안정화시키기 위하여 더 적은 PVP를 요구한다는 것을 나타낸다. 고형 분산 경피 시스템은 실시예 15의 결정성 현탁 경피 시스템보다 더 높은 플럭스를 가진다.

[0109] 고형 분산 날트렉손 경피 시스템 요약

표 2

[0110]

실시예 번호	조성물	PVP/NTX 비	인 비트로 플럭스, 168hr., $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	결정 존재	완전한 비정질형으로 존재, 시간 0?	노화 샘플에서 완전히 분산된 비정질형으로 존재-1개월
10	15% NTX, 20% PVP, 65% 실리콘 7-4302	1.3 대 1	488	아니오	예	예
11	10% NTX, 10% PVP, 80% 실리콘 7-4301	1 대 1	279	아니오	예	예
12	10% NTX, 10% PVP, 45% 실리콘 7-4302, 35% 도데카놀	1 대 1	1185	아니오	예	예
13	15% NTX, 15% PVP, 35% 실리콘 7-4302, 35% 도데카놀	1 대 1	1297	아니오	예	예
14	20% NTX, 20% PVP, 35% 아크릴 87-2979, 25% 도데카놀	1 대 1	669	아니오	예	예
15	15% NTX, 85% 아크릴 87-2979	0 대 1	106	예	아니오	아니오

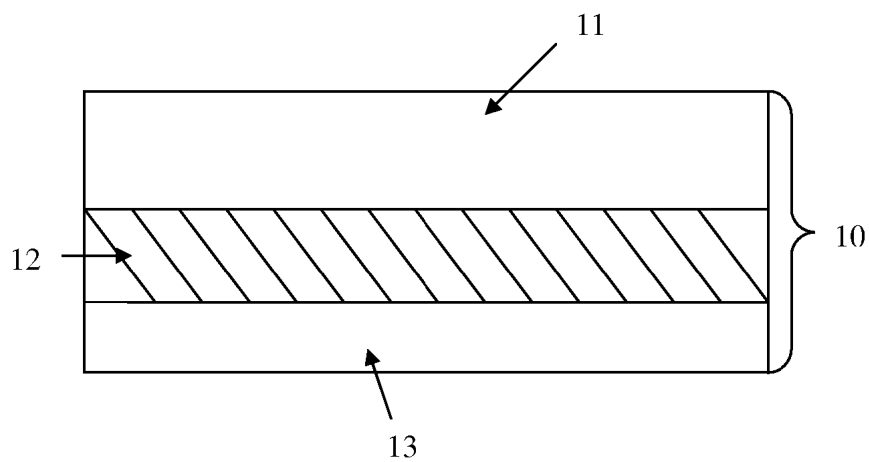
[0111] 표 2의 데이터는 1 대 1의 PVP 대 날트렉손(NTX)의 중량비가 장기간 동안 분산된 날트렉손 비정질형을 안정화하기에 충분하다는 것을 나타낸다.

부호의 설명

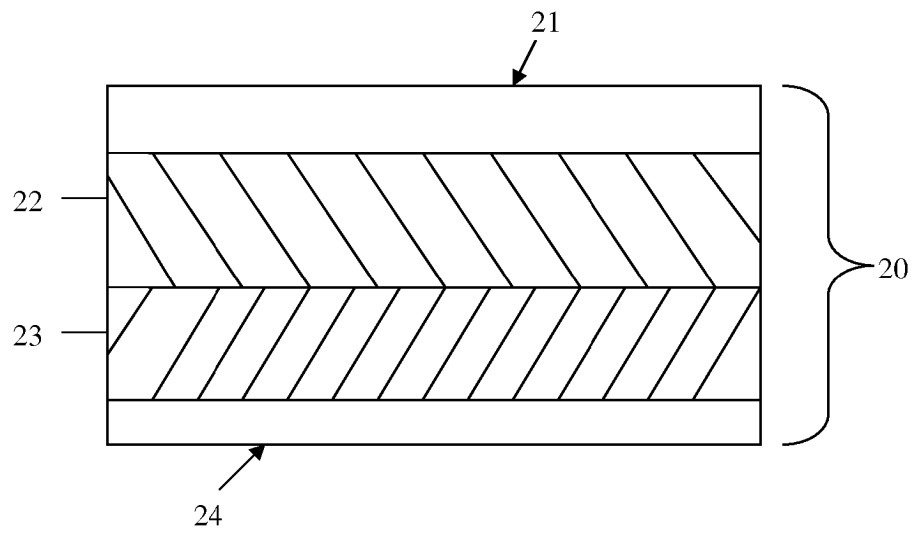
[0112] 10: 장치(3-층)	11: 배면층
12: 점착층	13: 보호성 이형 라이너
20: 장치(4-층)	21: 배면층
22: 약물 저장층	23: 피부 접착층
24: 보호성 이형 라이너	
30: 장치(5-층)	31: 배면층
32: 약물 저장층	33: 막, 직조 메쉬, 또는 부직포
34: 피부 접착층	35: 보호성 이형 라이너

도면

도면1



도면2



도면3

