



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0103077
 (43) 공개일자 2015년09월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/192* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
- (52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
A61K 9/703 (2013.01)
A61K 31/192 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7019836
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월27일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년07월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/077927
- (87) 국제공개번호 WO 2014/106009
 국제공개일자 2014년07월03일
- (30) 우선권주장
 61/747,039 2012년12월28일 미국(US)
- (71) 출원인
노엔 파머수티컬즈, 인코퍼레이티드
 미합중국 33186 플로리다 마이애미, 144 스트리트
 사우스웨스트 11960
- (72) 발명자
모리 케이타
 미국 33186 플로리다주 마이애미 사우스웨스트
 144번가 11960
리우 푸천
 미국 33186 플로리다주 마이애미 사우스웨스트
 144번가 11960
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

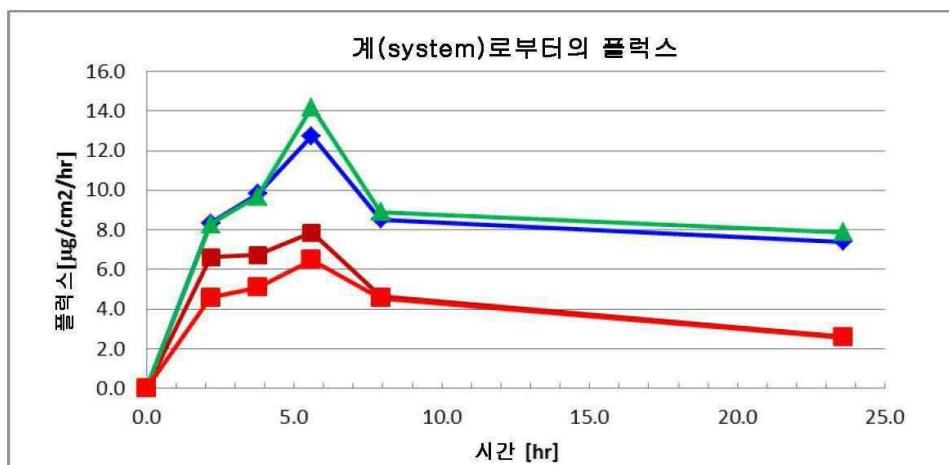
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **비스테로이드성 항염증제의 경피 전달을 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

NSAID의 경피 전달을 위한 가요성의 유한 형태의 조성물이 기재된다. 조성물은 NSAID 및 실리콘과 아크릴 중합체의 블렌드를 포함하는 중합체 매트릭스를 포함한다. 가요성의 차단성 지지 재료가 또한 개시된다. 조성물 및 지지체(backings)의 제조 및 사용 방법이 또한 기재된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 9/7061 (2013.01)

A61K 9/7069 (2013.01)

특허청구의 범위

청구항 1

국소 적용을 위한 가요성의 유한계(flexible finite system) 형태의 NSAID의 경피 전달용 조성물로서, (i) 치료적 유효량의 NSAID; (ii) 실리콘 중합체; 및 (iii) 아크릴 중합체 또는 아크릴 블록 공중합체를 포함하는 중합체 매트릭스를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 중합체 매트릭스는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 중합체 매트릭스는 침투 증강제(penetration enhancer)를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, NSAID는 플루르비프로펜(furbiprofen)을 포함하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 매트릭스는 비작용성 아크릴 중합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 매트릭스는 아크릴 블록 공중합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 매트릭스는 약 3% 내지 5% w/w 플루르비프로펜을 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 매트릭스는 약 4 내지 5% w/w 아크릴 중합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 매트릭스는 약 5% w/w 아크릴 블록 공중합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 매트릭스는 최대 약 1% w/w 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체 매트릭스는 약 80% w/w 이상의 실리콘 중합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 계는 8 시간 이상의 기간에 걸쳐 NSAID의 전달을 달성하는 것인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 계는 12 시간 이상의 기간에 걸쳐 NSAID의 전달을 달성하는 것인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 계는 24 시간 이상의 기간에 걸쳐 NSAID의 전달을 달성하는 것인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 지지층(backing layer)을 더 포함하는 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 가요성의 차단성 지지층을 더 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 가요성의 차단성 지지층은 신축가능한 것인 조성물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 가요성의 차단성 지지층은 차단성 코팅으로 코팅된 패브릭(fabric) 지지 재료를 포함하는 것인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 차단성 코팅은 폴리이소부틸렌 및/또는 스티렌-이소프렌-스티렌(SIS) 블록 공중합체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 20

NSAID의 경피 전달 방법으로서, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 피부 또는 점막에 국소적으로 적용하는 단계를 포함하는 경피 전달 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, NSAID를 이를 필요로 하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피적으로 전달하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 22

NSAID를 이를 필요로 하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피적으로 전달하기 위한 약제의 제조에 있어 NSAID의 용도로서, 약제가 (i) 치료적 유효량의 NSAID; (ii) 실리콘 중합체; 및 (iii) 아크릴 중합체 또는 아크릴 블록 공중합체를 포함하는 중합체 매트릭스를 포함하는 국소 적용을 위한 가요성의 유한계 형태인 용도.

청구항 23

(i) 활성제 및 하나 이상의 중합체를 포함하는 중합체 매트릭스 및 (ii) 차단성 코팅으로 코팅된 패브릭 지지 재료를 포함하는 가요성의 차단성 지지층을 포함하는, 활성제의 경피 전달을 위한 가요성의 유한계.

청구항 24

제23항에 있어서, 가요성의 차단성 지지층이 신축가능한 것인 가요성의 유한계.

청구항 25

제24항에 있어서, 가요성의 유한계가 신축가능한 것인 가요성의 유한계.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, NSAID를 이를 필요로 하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피적으로 전달하는 방법에 사용하기 위한 가요성의 유한계.

청구항 27

NSAID를 이를 필요로 하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피적으로 전달하기 위한 약제의 제조에 있어 NSAID의 용도로서, 약제가 (i) 활성제 및 하나 이상의 중합체를 포함하는 중합체 매트릭스 및 (ii) 차단성 코팅으로 코팅된 패브릭 지지 재료를 포함하는 가요성의 차단성 지지층을 포함하는 가요성의 유한계 형태인 용도.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2012년 12월 28일에 출원된 미국 가출원 제61/747,039호에 대해 35 USC § 119(e) 하에 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 그 전문이 본원에서 참고적으로 인용된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 비스테로이드성 항염증제(NSAID)의 경피 전달, 및 예컨대 통증 및/또는 염증을 치료하거나 감소시키기 위해 바람직할 수 있는 NSAID의 경피 전달을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 임의의 가요성의 유한 경피 약물 전달계를 이용한 사용에 적합한 가요성의 차단성 지지 재료에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] NSAID는 경구 투여시, 다양한 부작용, 예컨대 위장관 장애, 궤양, 및 출혈을 가질 수 있다. 게다가, NSAID는 국부 통증 치료를 위해 투여되는 경우, 경구 투여는 불필요한 및/또는 원치않은 전신 작용을 야기할 수 있다. 경피 전달은 경구 투여와 관련된 부작용을 피하면서 국부 통증에 대한 치료 가능성을 제공한다.

[0006] 다수의 인자가 경피 약물 전달 조성물의 디자인 및 성능에 영향을 미친다. 이들은 개개 약물 자체, 조성물의 성분들의 물리적 및 화학적 특성 및 다른 성분들에 대한 이들의 성능 및 거동, 제조 및 보관 동안 외부 및 환경적 조건, 적용 부위의 성질, 약물 전달 및 치료 개시의 원하는 속도, 원하는 약물 전달 프로파일, 및 의도된 전달 기간, 등을 포함한다.

[0007] NSAID의 경피 전달을 위한 조성물이 공지되어 있지만, 적합한 물리적 및 약동학적 성질을 나타내는 조성물에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] (i) 치료적 유효량의 NSAID, 예컨대 플루르비프로펜(플루비프로펜); (ii) 실리콘 중합체; 및 (iii) 아크릴 중합체 또는 아크릴 블록 공중합체를 포함하는 중합체 매트릭스를 포함하는, 국소 적용을 위한 가요성의 유한계 (flexible finite system) 형태의 NSAID의 경피 전달용 조성물이 기재된다. 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 더 포함한다. 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 침투 증강제(penetration enhancer)를 더 포함한다.

[0009] 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 비작용성(non-functional) 아크릴 중합체를 포함한다. 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 아크릴 블록 공중합체를 포함한다.

[0010] 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 약 4 내지 5% w/w 아크릴 중합체, 및/또는 약 5% w/w 아크릴 블록 공중합체, 및/또는 약 1% w/w 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 및/또는 적어도 약 80% w/w 실리콘 중합체를 포함한다.

[0011] 일부 실시양태들에서, 상기 계는 적어도 8 시간에 걸쳐, 또는 적어도 12 시간에 걸쳐, 또는 적어도 24 시간에 걸쳐 NSAID의 전달을 달성한다.

[0012] 일부 실시양태들에서, 조성물은 지지층(backing layer), 예컨대 가요성의 차단성 지지층, 경우에 따라 가요성의, 차단성의(occlusive) 그리고 신축성의(stretchable) 지지층을 더 포함한다. 일부 실시양태들에서,

가요성의 차단성 지지층은 차단성 코팅, 예컨대 폴리이소부틸렌 코팅으로 코팅된 패브릭(fabric) 지지 재료를 포함한다.

[0013] 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 이를 필요로하는 대상체의 피부 또는 점막에 국소 적용하는 단계를 포함하는, NSAID의 경피 전달 방법이 또한 기재된다.

[0014] NSAID를 이를 필요로하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피적으로 전달하는 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조성물이 또한 기재된다.

[0015] NSAID를 이를 필요로하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피적으로 전달하기 위한 약제의 제조에서 NSAID의 용도로서, 약제가 (i) 치료적 유효량의 NSAID; (ii) 실리콘 중합체; 및 (iii) 아크릴 중합체 또는 아크릴 블록 공중합체를 포함하는 중합체 매트릭스를 포함하는 국소 적용을 위한 가요성의 유한계 형태인 용도가 또한 기재된다.

[0016] (i) 활성제 및 하나 이상의 중합체를 포함하는 중합체 매트릭스 및 (ii) 차단성 코팅으로 코팅된 패브릭 지지 재료를 포함하는 가요성의 차단성 지지층을 포함하는, 활성제의 경피 전달을 위한 가요성의 유한계가 또한 기재된다. 일부 실시양태들에서는, 가요성의 차단성 지지층이 신축가능하다. 일부 실시양태들에서는, 가요성의 유한계가 신축가능하다.

[0017] NSAID를 이를 필요로하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피 전달하는 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 가요성의 유한계가 또한 기재된다.

[0018] NSAID를 이를 필요로하는 대상체의 피부 또는 점막에 경피 전달하기 위한 약제의 제조에서 NSAID의 용도로서, 약제가 (i) 활성제 및 하나 이상의 중합체를 포함하는 중합체 매트릭스 및 (ii) 차단성 코팅으로 코팅된 패브릭 지지 재료를 포함하는 가요성의 차단성 지지층을 포함하는 가요성의 유한계 형태인 용도가 또한 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 실리콘 중합체 및 아크릴 중합체를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스와 다양한 지지층(◆ - PIB 코팅된 천소재(cloth) 지지체(backing); ■ - 폴리올레핀/천소재 라미네이팅된 필름 지지체; ▲ - Scotchpack® 9732; ■ - Yakuban Tape 시판용 플루비프로펜 패치(가장 아래 선))을 포함하는 계(system)로부터의 플루비프로펜의 시험관내 약물 풀러스(drug flux) 연구에 대한 결과를 도시한다.

도 2a-2e는 시판품과 비교하여 실리콘 중합체, 아크릴 중합체, 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스를 포함하는 계로부터의 플루비프로펜의 시험관내 약물 풀러스 연구에 대한 결과를 도시한다 (◆ - 본원에 기재된 바와 같은 조성물; ● 또는 ■ - Yakuban Tape 시판용 플루비프로펜 패치; ▲ - Mohrus Tape 시판용 케토프로펜(ketoprofen) 패치).

도 3a-3d는 시판품과 비교하여 실리콘 중합체 및 2종류의 상이한 아크릴 블록 공중합체(ABC) 중 하나를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스를 포함하는 계로부터의 플루비프로펜의 시험관내 약물 풀러스 연구에 대한 결과를 도시한다 (◆ - 제제(Formula) 4-1; ■ - 제제 4-2; ● 또는 ■ - Yakuban Tape 시판용 플루비프로펜 패치; ▲ - Mohrus Tape 시판용 케토프로펜 패치).

도 4a-4f는 시판품, Yakuban Tape(플루르비프로펜 시판용 패치)로부터의 약물 풀러스와 비교하여, 본원에 기재된 조성물(제제 5-1)로부터 제조된 중합체 매트릭스로부터의 약물 풀러스를 도시한다.

도 5a-5e는 시판품, Yakuban Tape(플루르비프로펜 시판용 패치)로부터의 약물 풀러스와 비교하여, 본원에 기재된 조성물(제제 5-2)로부터 제조된 중합체 매트릭스로부터의 약물 풀러스를 도시한다.

도 6은 시판용 Yakuban Tape 및 Mohrus Tape와 비교하여, 통증을 위한 이스트(yeast)-유도된 통각과민 동물(래트) 모델에서 본원에 기재된 조성물의 평가 결과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 가요성의 유한 형태(예를 들면, "패치"-형 시스템)의 NSAID의 경피 전달을 위한 조성물 및 방법이 본원에 기재된다. 가요성의 유한 형태의 조성물은 NSAID 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 중합체 매트릭스 및 지지층을 포함한다. 조성물은 만족스런 약동학적 프로파일을 달성하면서 만족스런 물리적 성질을 나타낸다. 특정 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 (i) 치료적 유효량의 NSAID; (ii) 실리콘 중합체; 및 (iii) 아크릴 중합체 또는 아크릴 블록 공중합체를 포함한다. 추가의 특정 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 스티렌-이소프렌

-스티렌 블록 공중합체를 더 포함한다. 임의의 실시양태들에 따르면, 중합체 매트릭스는 침투 증강제를 더 포함할 수 있다.

[0021] 정의

본원에서 사용된 기술 및 과학 용어는 달리 정의한 바가 없다면 본 발명이 속한 분야의 숙련인에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가진다. 당업자에게 공지된 다양한 방법학이 본원에서 참조될 수 있다. 참조되는 이러한 공지의 방법학을 기재하고 있는 공보 및 다른 자료들이 그 전체로서 충분히 본원에서 참고적으로 인용된다. 당업자에게 공지된 임의의 적당한 재료 및/또는 방법이 본 발명을 실시하는데 활용될 수 있다. 그러나, 구체적인 재료 및 방법이 기재된다. 이하의 상세한 설명 및 실시예에서 언급된 재료, 시약, 등은 달리 언급이 없다면 상업적 공급원으로부터 얻어질 수 있다.

[0023] 본원에서 사용된 단수 형태 "하나", "하나의", 및 "그"는 명시적으로 단수만을 지칭하는 것으로 기재하지 않은 단수와 복수 둘다를 나타낸다.

[0024] 용어 "약" 및 일반적으로 범위의 사용은, 용어 약에 의해 한정되거나 아니면 확장되거나, 포괄된 수치는 본원에 제시된 정확한 수치에 한정되지 않음을 의미하고, 본 발명의 범위에서 벗어남이 없이 실질적으로 제시된 범위 내의 범위를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에서 사용된 "약"은 당업자에 의해 이해될 것이고 사용되는 문맥에 비추어 어느 정도 달라질 것이다. 사용된 문맥에 비추어 당업자에게 명확하지 않은 용어의 사용이 있다면, "약"은 특정 용어의 최대 ± 10%를 의미할 것이다.

[0025] 본원에서 사용된 문구 "실질적으로 없는"은 기재된 조성물(예를 들면, 중합체 매트릭스, 등)이 해당 조성물의 총 중량을 기준으로 배제된 성분(들)을 약 5 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 또는 약 1 중량% 미만 포함하는 것을 의미한다.

[0026] 본원에서 사용된 "대상체"는 인간을 포함하여, 약물 요법이 필요한 임의의 포유동물을 지칭한다. 예를 들어, 대상체는 NSAID로 치료되거나 예방될 수 있는 병태(예컨대 통증 또는 염증)를 앓고있거나 이러한 병태로 진행할 위험이 있을 수 있거나, 또는 다른 목적을 위해 NSAID를 복용 중일 수 있다.

[0027] 본원에서 사용된 용어 "국소(적)" 및 "국소적으로"는 포유동물의 피부 또는 점막 표면으로의 적용을 의미하지만, 용어 "경피(적)" 및 "경피적으로"는 피부 또는 점막(경구, 볼(buccal), 코, 직장 및 질점막 포함)을 통한 전신 순환으로의 통과를 내포한다. 이에, 본원에 기재된 조성물은 NSAID의 경피 전달을 달성하기 위해 대상체에 국소적으로 적용될 수 있다.

[0028] 본원에서 사용된 문구 "치료적 유효량" 및 "치료 수준(therapeutic level)"은 치료가 필요한 대상체에 투여되는 약물의 특정 약리학적 효과를 제공하는, 각각 대상체에서의 약물 투여량 또는 혈장 농도를 의미한다. 약물의 치료적 유효량 또는 치료 수준은, 비록 그러한 투여량이 당업자에 의해 치료적 유효량인 것으로 간주되지만, 본원에 기재된 병태/질병을 치료하는데 항상 효과적이지는 않을 것임을 강조한다. 단지 편의를 위해, 이하에서는 성인 인간 대상체와 관련하여 예시적인 투여량, 약물 전달 양, 치료적 유효량 및 치료 수준이 제공된다. 당업자는 특정 대상체 및/또는 병태/질병을 치료하기 위해 필요시에 표준 프랙티스에 따라 그러한 양을 조절할 수 있다.

[0029] 본원에 기재된 조성물은 "가요성의 유한 형태"이다. 본원에서 사용된 문구 "가요성의 유한 형태"는 국소 적용을 촉진하기 위해 접촉하는 표면에 합치(conforming)될 수 있고 접촉을 유지할 수 있는 실질적으로 고체 형태를 의미한다. 이러한 시스템은 일반적으로 업계에 공지되어 있고 상업적으로 입수가능한, 예컨대 경피 약물 전달 폐치이다.

[0030] 조성물은 피부 (또는 앞서 언급된 임의의 다른 표면)에 적용시 NSAID를 방출하는 약물 함유 중합체 매트릭스를 포함한다. 가요성의 유한 형태의 조성물은 또한 약물 함유 중합체 매트릭스 층 이외에 지지층을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 가요성의 유한 형태의 조성물은 약물 함유 중합체 매트릭스 층과 지지층 이외에 이형재(release liner) 층을 포함할 수 있다.

[0031] 본원에서 사용된 "약물 함유 중합체 매트릭스"는 하나 이상의 약물, 예컨대 하나 이상의 NSAID, 및 중합체, 예컨대 압력-감응(pressure-sensitive) 접착성 중합체 또는 생접착성 중합체를 함유하는 중합체 조성물을 지칭한다. 중합체는 그 자체로 접착 성질을 가진다면 "접착제" 또는 "생접착제"이다. 다른 중합체는 접착제, 가소제, 가교제 또는 다른 부형제의 첨가에 의해 접착제 또는 생접착제로서 기능할 수 있다. 이에, 일부 실시양태들에서, 중합체는 경우에 따라 접착제, 가소제, 가교제 또는 업계에 공지된 다른 첨가제를 포함한다.

[0032] 본원에서 사용된 용어 "압력-감응 접착제"는 매우 약한 압력의 인가시 대부분의 기재에 순간적으로 부착하여 영구히 접성인 상태로 남는 접착성 재료를 지칭한다. 앞서 언급한 바와 같이, 중합체는 그 자체로 압력-감응 접착제의 성질을 가진다면 압력-감응 접착성 중합체이다. 다른 중합체는 접착제, 가소제 또는 다른 첨가제와의 혼합에 의해 압력-감응 접착제로서 기능할 수 있다. 용어 압력-감응 접착제는 또한 다양한 중합체들의 혼합물을 포함한다.

[0033] 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 실온에서 압력-감응 접착제이고 원하는 물리적 성질, 예컨대 피부에 대한 우수한 부착, 피부로의 실질적인 외상없이 박리되거나 제거되는 능력, 에이징시 접성 보유, 등을 나타낸다. 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 시차 주사 열량계를 사용하여 측정시 약 -70°C 내지 0°C의 유리 전이 온도(T_g)를 가진다.

[0034] 일부 실시양태들에서, 가요성의 유한 형태의 조성물은 약물 함유 중합체 매트릭스 층이 지지층 및 이형재(존재한다면)를 제외한 존재하는 유일한 중합체 층이도록 하는 "모놀리식(monolithic)" 또는 "단층" 시스템이다. 이러한 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 약물 담체, 및 이 시스템을 피부 또는 점막에 부착하는 수단 둘다로서 기능한다.

중합체 매트릭스

[0035] 일부 실시양태들에 따르면, 본원에 기재된 조성물은 NSAID 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(들) 및 실리콘 중합체, 아크릴 중합체 및/또는 아크릴 블록 공중합체 및, 경우에 따라, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 포함하거나, 이들로 실질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성되는 중합체 매트릭스를 포함한다. 이러한 맥락에서, 문구 "실질적으로 구성되다"는, 다른 부형제가 조성물의 물리적 및/또는 약동학적 성질을 약학적으로 허용되지 않는 수준으로 약화시키지 않는 한 경피 조성물에 유용한 것으로 알려진 다른 부형제(예컨대 접착제, 가소제, 가교제 또는 업계에 공지된 다른 부형제)를 포함할 수 있지만, 중합체 매트릭스가 다른 중합체 성분들이 실질적으로 존재하지 않음(예를 들면, 실리콘 중합체(들), 아크릴 중합체(들), 및 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체(들) 및 피부 침투 증강제를 제외한 중합체가 실질적으로 존재하지 않음)을 의미한다. 일부 실시양태들에 따르면, 본원에 기재된 조성물은 NSAID 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(들), 실리콘 중합체, 아크릴 중합체 및/또는 아크릴 블록 공중합체 및, 경우에 따라, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 및, 경우에 따라, 하나 이상의 피부 침투 증강제를 포함하거나, 또는 이들로 실질적으로 구성되거나, 또는 이들로 구성되는 중합체 매트릭스를 포함한다.

NSAID

[0036] NSAID는 업계에 공지되어 있으며 이부프로펜, 텍시부프로펜, 나프록센, 폐노프로펜, 케토프로펜, 텍스케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 롤소프로펜, 인도메타신, 툴메틴, 술린닥, 에토돌락, 케토롤락, 디클로페낙, 나부메톤, 피록시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 이속시캄, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 툴페남산, 니플루isman, 아스피린, 디플루니살, 및 살살레이트를 포함한다.

[0037] 특정 실시양태들에서, NSAID는 플루르비프로펜이다. 플루르비프로펜은 항염, 진통 및 해열 성질들을 가진다. 이는 예를 들어, 류머티스 관절염, 골관절염을 치료하고, 안과 수술 동안 동공 축소를 방지하는데 사용된다.

[0038] 본원에 기재된 조성물은 NSAID를 유리 산 형태, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 또는 이의 임의의 조합으로 제제화될 수 있다. 예시적인 적합한 약학적으로 허용가능한 염은 약한 무기 및 유기 산의 염, 및 4급 암모늄 염이다. 이들은 산 예컨대 황산, 인산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 설판산, 시트르산, 락트산, 말레산, 말산, 속신산, 타르타르산, 신남산, 아세트산, 벤조산, 글루콘산, 또는 아스코르브산을 갖는 염, 또는 황산, 할로겐화수소산, 또는 방향족 설판산의 유기 에스테르, 예컨대 메틸 클로라이드, 메틸 브로마이드, 에틸 클로라이드, 프로필 클로라이드, 부틸 클로라이드, 이소부틸 클로라이드, 벤질클로라이드, 벤질 브로마이드, 펜에틸 브로마이드, 나프틸메틸 클로라이드, 디메틸 셀酹이트, 메틸 벤젠설포네이트, 에틸 톨루엔설포네이트, 에틸렌 클로로히드린, 프로필렌 클로로히드린, 알릴 브로마이드, 메틸알릴 브로마이드 또는 크로틸 브로마이드 에스테르를 갖는 4급 암모늄 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0039] 본원에 기재된 조성물은 치료적 유효량의 NSAID 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(들)을 포함한다. 일반적으로, NSAID의 양은 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%이며, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 예컨대 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 예컨대 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9 또는 약 10 중량%가 포함된다. 특정 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 3 - 5 중량의 NSAID, 예컨대 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 3 중량% 또는 약

5 중량%의 NSAID를 포함한다.

[0042] 조성물이 국소 효과를 위해 사용되는 경우, 이는 약 20 내지 약 35 mg의 NSAID(예컨대 플루트비프로펜)를 포함할 수 있다. 조성물은 국소 효과를 위해 사용되는 경우, 예를 들면, 적용 부위에서 또는 적용 부위 근처에서 병태를 치료하는데 특유의 효과를 가진다. 위장관 및 관련 부작용을 피하는 것 이외에, 조성물은 원치않은 전신 작용을 감소시키거나 최소화하면서 치료될 부위에 직접적으로 고 용량의 NSAID를 전달할 수 있다.

실리콘 중합체

[0044] 앞서 언급한 바와 같이, 일부 실시양태들에서 중합체 매트릭스는 하나 이상의 실리콘 중합체, 예컨대 하나 이상의 압력-감응 접착성 실리콘 중합체를 포함한다. 중합체 매트릭스 조성물에 사용하기 적합한 실리콘 중합체는 공지되어 있다.

[0045] 용어 "실리콘계" 중합체는 본원에서 사용되고 업계에 공지된 용어 실리콘 중합체, 실록산, 폴리실록산, 및 실리콘과 상호 교환적으로 사용된다. 적합한 실리콘계 중합체는 또한 압력-감응 접착제일 수 있다. 이에, 일부 실시양태들에서, 실리콘계 중합체는 접착성 중합체이다. 다른 실시양태들에서, 실리콘계 중합체는 점착제, 가소제, 가교제, 또는 다른 첨가제의 첨가에 의해 접착제로서 기능한다.

[0046] 적합한 폴리실록산은 두가지 주요 성분: (i) 중합체(폴리머) 또는 검(gum) 및 (ii) 점착 수지에 기초한 실리콘 압력-감응 접착제를 포함한다. 폴리실록산 접착제는 삼차원 실리케이트 구조를 생성하기 위해 적절한 유기, 휘발성 용매, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 헵탄에서 축합 반응에 의해 검, 전형적으로 고분자량 폴리디유기실록산을 수지와 가교결합시켜 제조될 수 있다. 수지:중합체의 비는 폴리실록산 접착제의 물리적 성질을 변경시키기 위해 조절될 수 있다. 문헌[참조: Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)].

[0047] 예시적인 실리콘계 중합체는 압력-감응 접착제를 포함한 (예를 들면, 국소 적용 부위에 부착할 수 있는) 접착제이다. 감소된 실라놀 농도를 가진 실리콘계 중합체의 실증적 예로는 실리콘계 접착제 (및 캡핑된 폴리실록산 접착제) 예컨대 미국 특히 재발행 제35,474호 및 미국 특히 제6,337,086호(본원에서 그 전문이 참고적으로 인용됨)에 기재되고 BIO-PSA® 7-4100, -4200 및 -4300 제품 시리즈로서 다음 코닝사(Dow Corning Corporation, Medical Products, 미국 미시간주 미들랜드 소재)로부터 상업적으로 입수 가능한 것들, 및 상용성 유기 휘발성 용매(예컨대 에틸 아세테이트 또는 헵탄)를 사용하여 제조되고 BIO-PSA® 7-4400 시리즈, -4200 시리즈, 예컨대 -4202 및 -42-3, 및 -4500 시리즈, 예컨대 -4502, 예컨대 -4503, 및 -4600 시리즈 하에 상업적으로 입수 가능한 민감도가 미미한(non-sensitizing), 압력-감응 접착제를 포함한다.

[0048] 본원에 기재된 중합체 매트릭스 및 조성물 및 방법에 유용한 실리콘 압력-감응 접착제의 추가의 상세한 설명 및 예시는 미국 특히 제4,591,622호; 제4,584,355호; 제4,585,836호; 및 제4,655,767호에서 언급되고 있으며, 이들은 모두 그 전문이 본원에서 명시적으로 참고적으로 인용된다. 실리콘 유체가 또한 본원에 기재된 중합체 매트릭스 및 방법에 사용하기 위해 고려되는 점 또한 이해되어야 한다.

아크릴 중합체

[0050] 앞서 언급한 바와 같이, 일부 실시양태들에서 중합체 매트릭스는 하나 이상의 아크릴 중합체, 예컨대 하나 이상의 압력-감응 접착성 아크릴 중합체를 포함한다. 중합체 매트릭스 조성물에 사용하기 적합한 아크릴 중합체는 공지되어 있다.

[0051] 용어 "아크릴 중합체"는 업계에서 "폴리아크릴레이트", "폴리아크릴 중합체" 및 "아크릴 접착제"와 상호교환적으로 사용된다. 아크릴계 중합체는 다양한 아크릴산 또는 에스테르의 단독중합체, 공중합체, 삼원공중합체, 등의 임의의 것일 수 있다. 일부 실시양태들에서, 아크릴계 중합체는 접착성 중합체이다. 다른 실시양태들에서, 아크릴계 중합체는 점착제, 가소제, 가교제 또는 다른 첨가제의 첨가에 의해 접착제로서 기능한다.

[0052] 아크릴 중합체는 공중합체, 삼원공중합체 및 멀티중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 아크릴 중합체는 다양한 아크릴산의 단독중합체, 공중합체, 삼원공중합체, 등의 임의의 것일 수 있다. 일부 실시양태들에서, 아크릴 중합체는 중합체 매트릭스의 중합체 함량의 약 2 중량% 내지 약 95 중량%를 구성하며, 여기에는 약 3% 내지 약 90% 및 약 5% 내지 약 85%, 예컨대 2% 내지 95%, 3% 내지 90% 및 5% 내지 85%가 포함된다. 일부 실시양태들에서, 아크릴 중합체의 양 및 종류는 사용되는 치료적 활성제의 종류 및 양에 좌우된다.

[0053] 본 발명을 실시함에 있어 유용한 아크릴 중합체는 하나 이상의 아크릴산 단량체와 다른 공중합가능한 단량체의

중합체를 포함한다. 아크릴 중합체는 또한 알킬 아크릴레이트 및/또는 메타크릴레이트 및/또는 공중합가능한 이차 단량체 또는 작용기를 가진 단량체의 공중합체를 포함한다. 작용기에 기초한 아크릴계 중합체들의 조합이 또한 고려된다. 작용기를 가진 아크릴계 중합체는 비작용성 단량체 단위 이외에 유리 작용기를 가진 추가 단량체 단위를 포함하는 공중합체 및 삼원공중합체를 포함한다. 단량체는 일작용성 또는 다작용성일 수 있다. 첨가되는 각 타입의 단량체의 양을 변경함으로써, 결과적인 아크릴 중합체의 응집(cohesive) 성질이 업계에 알려진 바와 같이 변화될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 아크릴 중합체는 적어도 50 중량%의 아크릴레이트 또는 알킬 아크릴레이트 단량체, 0 내지 20 중량%의, 아크릴레이트와 공중합가능한 작용성 단량체, 및 0 내지 40 중량%의 다른 단량체로 구성된다.

[0054] 사용될 수 있는 아크릴레이트 단량체는 아크릴산 및 메타크릴산 및 알킬 아크릴산 또는 메타크릴산 에스테르 예컨대 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 프로필 아크릴레이트, 아밀 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 헥실 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 헥실 메타크릴레이트, 헵틸 아크릴레이트, 옥틸 아크릴레이트, 노닐 아크릴레이트, 2-에틸부틸 아크릴레이트, 2-에틸부틸 메타크릴레이트, 이소옥틸 아크릴레이트, 이소옥틸 메타크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 데실 아크릴레이트, 데실 메타크릴레이트, 도데실 아크릴레이트, 도데실 메타크릴레이트, 트리데실 아크릴레이트, 트리데실 메타크릴레이트, 글리시딜 아크릴레이트, 및 상응하는 메타크릴산 에스테르를 포함한다.

[0055] 비작용성 아크릴계 중합체는 유리 작용기를 가지지 않거나 실질적으로 가지지 않는 임의의 아크릴계 중합체를 포함할 수 있다.

[0056] 상기 알킬 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트와 공중합가능한, 사용될 수 있는 작용성 단량체는 아크릴산, 메타크릴산, 말레산, 말레산 무수몰, 히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시프로필 아크릴레이트, 아크릴아미드, 디메틸아크릴아미드, 아크릴로니트릴, 디메틸아미노에틸 아크릴레이트, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 아크릴레이트, tert-부틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메톡시에틸 아크릴레이트 및 메톡시에틸 메타크릴레이트를 포함한다.

[0057] 본원에서 사용된 "작용성 단량체 또는 작용기"는 아크릴계 중합체를 직접적으로 변경하거나 또는 추가 반응을 위한 부위를 제공하는 반응성 화학 기를 가진 전형적으로 아크릴계 중합체 내의 단량체 단위이다. 작용기의 예는 카르복실, 에폭시, 히드록실, 셀ектив, 및 아미노 기를 포함한다. 작용기를 가진 아크릴계 중합체는 상술한 비작용성 단량체 단위 이외에 유리 작용기를 가진 추가 단량체 단위를 포함한다. 단량체는 일작용성 또는 다작용성일 수 있다. 이들 작용기는 카르복실기, 히드록시기, 아미노기, 아미도기, 에폭시기, 등을 포함한다. 전형적인 카르복실 작용성 단량체는 아크릴산, 메타크릴산, 이타콘산, 말레산, 및 크로톤산을 포함한다. 전형적인 히드록시 작용성 단량체는 2-히드록시에틸 메타크릴레이트, 2-히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시메틸 아크릴레이트, 히드록시메틸 메타크릴레이트, 히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 히드록시프로필 아크릴레이트, 히드록시프로필 메타크릴레이트, 히드록시부틸 아크릴레이트, 히드록시부틸 메타크릴레이트, 히드록시아밀 아크릴레이트, 히드록시아밀 메타크릴레이트, 히드록시헥실 아크릴레이트, 히드록시헥실 메타크릴레이트를 포함한다. 앞서 언급한 바와 같이, 일부 실시양태들에서, 아크릴 중합체는 이러한 작용기를 포함하지 않는다. 다른 실시양태들에서, 아크릴 중합체는 히드록시 작용기를 포함하지 않는다.

[0058] 특정 실시양태들에 따르면, 중합체 매트릭스는 중합체 성분으로서 하나 이상의 비 산-작용성(non acid-functional) 아크릴 중합체를 포함하거나 이러한 중합체로 이루어진다. 비 산-작용성 아크릴 중합체는 산-작용기를 포함하지 않는 다른 단량체와 공중합된 아크릴산 에스테르로부터 형성된 중합체를 포함한다. 비 산-작용성 아크릴 중합체는 아크릴산 및 에스테르의 단독중합체, 공중합체, 삼원공중합체, 등을 포함한다. 본원에서 사용된 "비 산-작용성 아크릴 중합체"는 하나 이상의 아미드기를 갖는 단량체를 포함하는 중합체를 포함한다. 특정 실시양태들에서, 비 산-작용성 아크릴 중합체는 메타크릴레이트 단량체 및 2-에틸헥실 아크릴레이트 단량체를 포함한다. 특정 실시양태들에서 비 산-작용성 아크릴 중합체는 메타크릴레이트 단량체, 2-에틸헥실 아크릴레이트 단량체, 및 아미드기 함유 단량체를 포함한다.

[0059] 일부 실시양태들에서, 중합체 매트릭스의 아크릴 중합체 성분은 단일 아크릴 중합체로 이루어진다. 다른 실시양태들에서, 중합체 매트릭스의 아크릴 중합체 성분은 제1 아크릴 중합체와 제2 아크릴 중합체의 블렌드를 포함하고, 경우에 따라 부가적인 (예를 들면, 제3 또는 그 이상의) 아크릴 중합체를 포함한다.

[0060] 아크릴 중합체 성분이 하나 초과의 아크릴 중합체를 포함하는 경우, 중합체는 만족스런 물리적 및 약동학적 성질을 갖는 생성물을 제공하는 임의의 비로 존재할 수 있다. 예를 들어, 아크릴 중합체 성분은 아크릴 성분의 총 전증량을 기준으로 0~100%의 제1 아크릴 중합체 및 100~0%의 제2 아크릴 중합체를 포함할 수 있으며, 여기에

는 약 10 내지 약 90%, 약 15 내지 약 85%, 약 20 내지 약 80%, 약 25 내지 약 75%, 약 33 내지 약 66%, 및 약 50%의 제1 아크릴 중합체가 포함되고, 벨런스는 제2 (또는 제3, 등) 아크릴 중합체(들)이다. 특정 실시양태들에서, 아크릴 중합체 성분은 총 중합체 함량을 기준으로 약 80%의 제1 아크릴 중합체 및 약 20%의 제2 아크릴 중합체를 포함한다.

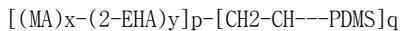
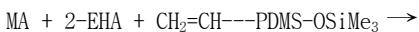
[0061] 상업적으로 입수 가능한 적합한 아크릴 중합체는 Duro-Tak® 브랜드 예컨대 Duro-Tak 900A 또는 Duro-Tak 87-9900 하에 Henkel(독일 두셀도르프)에서 판매되는 중합체, 및 Gelva® Multipolymer Solution 브랜드, 예컨대 Gelva 3087 및 Gelva-3235 하에 Monsanto(미국 미주리주 세인트루이스)에서 판매되는 중합체를 포함한다. 다른 적합한 아크릴 중합체는 업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[Satas, "Acrylic Adhesives, HANDBOOK OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE TECHNOLOGY, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, N. Y. (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers," POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING, Vol. 1, 2nd ed., pp 234-268, John Wiley & Sons, (1984)]에 기재된 비 산-작용성 아크릴 중합체가 참조된다.

[0062] 본 발명의 실시에 적합한 아크릴 접착제의 추가 상세한 설명 및 예는 문헌[Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers," Polymer Science and Engineering, Vol. 1, 2nd ed., pp 234-268, John Wiley & Sons, (1984)]; 미국 특허 제4,390,520호; 및 미국 특허 제4,994,267호에 기재되어 있으며, 이들 모두 그 전문이 명시적으로 참고적으로 인용된다.

아크릴 블록 공중합체

[0064] 앞서 언급한 바와 같이, 일부 실시양태들에서 중합체 매트릭스는 하나 이상의 아크릴 블록 공중합체, 예컨대 하나 이상의 압력-감응 접착성 아크릴 블록 공중합체를 포함한다.

[0065] 일부 실시양태들에 따르면, 중합체 매트릭스는 비작용성 아크릴 압력-감응 접착제(예컨대 앞서 기재된 임의의 것)와 실리콘 유체 폴리디메틸실록산(PDMS)의 컨쥬게이트인 아크릴 블록 공중합체를 포함한다. 이러한 블록 공중합체는 하기 반응식으로 제조될 수 있다:



[0068] (MA/2-EHA 공중합체와 PDMS의 컨쥬게이트)

[0069] 식 중:

[0070] $p = 50\%, q = 50\%$

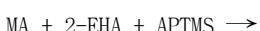
[0071] $x=50\%, y=50\%$ 또는 $x=80\%, y=20\%$ 또는 $x=100\%, y= 0\%$

[0072] MA = 메틸 아크릴레이트 = $CH_2=CH-COOCH_3$

[0073] 2-EHA = 2-에틸헥실 아크릴레이트 = $CH_2=CH-COO-CH_2CH(CH_2CH_3)(CH_2)_3CH_3$

[0074] 이중 결합을 갖는, 바람직하게는 앞서 지적한 바와 같이 OH 무함유 PDMS는 $CH_2=CH-PDMS$, 또는 $CH_2=CH-\text{알킬렌}-PDMS$, 또는 $CH_2=CH-O-PDMS$, 또는 $CH_2=CH-COO-\text{알킬렌}-PDMS$ 일 수 있으며, 여기서 알킬렌은 알킬렌기이다.

[0075] 일부 실시양태들에 따르면, 중합체 매트릭스는 트리메틸실록시실란 모이어티를 갖는 비작용성 아크릴 압력-감응 접착제(예컨대 앞서 기재된 임의의 것)인 아크릴 블록 공중합체를 포함한다. 이러한 블록 공중합체는 하기 반응식으로 제조될 수 있다:



[0078] (APTMS와 MA/2-EHA 공중합체)

[0079] 식 중:

[0080] $p = 50\%, q = 50\%$

[0081] $x=50\%$, $y=50\%$ 또는 $x=80\%$, $y=20\%$ 또는 $x=100\%$, $y= 0\%$

[0082] APTMS = 3-아크릴옥시프로필 트리(트리메틸실록시)실란

[0083] $= \text{CH}_2=\text{CH}-\text{COO}-(\text{CH}_2)_3-\text{Si}(\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_3$

[0084] 적합한 아크릴 블록 공중합체는 예컨대 Henkel로부터 상업적으로 입수 가능하다 (예를 들면, Henkel 14700-14 또는 Duro-Tak 87-9900).

기타(다른) 중합체

[0086] 앞서 언급한 바와 같이, 일부 실시양태들에서 중합체 매트릭스는 하나 이상의 고무계 중합체 예컨대 하나 이상의 고무계 압력-감응 접착제, 예컨대 천연 또는 합성 폴리이소프렌, 폴리부틸렌, 폴리이소부틸렌, 스티렌-부타디엔 중합체, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체, 탄화수소 중합체, 예컨대 부틸 고무, 할로겐 함유 중합체, 예컨대 폴리아크릴-니트릴, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드, 및 폴리클로로디엔, 및 이의 다른 공중합체를 포함한다. 특정 실시양태들에서, 중합체 매트릭스는 하나 이상의 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 포함한다. 중합체 매트릭스 조성물에 사용하기 적합한 이러한 중합체는 공지되어 있고 상업적으로 입수 가능하며, 예컨대 Kraton® D111 KT이다.

[0087] 앞서 언급한 바와 같이, 일부 실시양태들에서, 본원에 기재된 조성물의 중합체 매트릭스는 실질적으로 NSAID 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(들) 및 앞서 기재된 중합체(들) 중 하나 이상으로 구성되지만, 이러한 조성물은 조성물의 물리적 및/또는 약동학적 성질을 약학적으로 허용되지 않는 수준으로 약화시키지 않는 여타의 비-중합체 성분, 예컨대 하나 이상의 침투 증강제를 포함할 수 있으며, 이는 이하에서 보다 상세히 논의될 것이다.

침투 증강제

[0089] 앞서 언급한 바와 같이, 일부 실시양태들에서, 본원에 기재된 조성물의 중합체 매트릭스는 하나 이상의 침투 증강제를 더 포함한다. "침투 증강제"는 피부를 통한 약물의 전달을 촉진하는 것으로 알려진 작용제(agent)이다. 이들 작용제는 또한 가속제, 아쥬번트, 및 흡수 촉진제(sorption promoter)로 지칭되어져 왔으며, 본원에서는 "증강제"로서 총칭된다. 이러한 부류의 작용제는 다양한 작용 메커니즘을 갖는 작용제를 포함하며, 여기에는 예를 들어, 수분을 유지하는 각질층의 능력을 변화시키거나, 피부를 연화시키거나, 피부 투과성을 개선하거나, 침투 보조제 또는 모낭 개방제로서 작용하거나, 또는 경계층을 포함한 피부의 상태를 변화시킴으로써, 경피 흡수를 개선하는 기능을 가진 작용제가 포함된다. 특정 실시양태들에서 증강제(들)는 각질층을 통한 NSAID의 침투를 증진시키고 투여될 국소 부위에 NSAID를 유지하는 작용을 수행한다.

[0090] 예시적인 침투 증강제는 다가 알콜 예컨대 디프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 글리콜; 오일 예컨대 올리브 오일, 스쿠알렌, 및 라놀린; 지방 에테르 예컨대 세틸 에테르 및 올레일 에테르; 지방산 에스테르 예컨대 이소프로필 미리스테이트; 지방산의 글리세롤 모노-, 디- 및 트리- 에스테르, 예컨대 글리세롤 모노올레이트; 수분을 보유하는 캐라틴의 능력에 영향을 미치는 우레아 및 우레아 유도체 예컨대 알란토인; 캐라틴 투과성에 영향을 미치는 극성 용매 예컨대 디메틸데실포스포시드, 메틸옥틸술포시드, 디메틸라우릴아미드, 도데실피롤리돈, 이소소르비톨, 디메틸아세토나이드, 디메틸술포시드, 테실메틸술포시드, 및 디메틸포름아미드; 캐라틴을 연화시키는 살리실산; 침투 보조제인 아미노산; 모낭 개방제인 벤질 니코티네이트; 및 투여되는 약물 및 피부의 표면 상태를 변화시키는 고분자량의 지방족 계면활성제 예컨대 라우릴 설레이트 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 기타 작용제는 올레산 및 리놀레산, 아스코르브산, 판테놀, 부틸화된 히드록시톨루엔, 토코페롤, 토코페릴 아세테이트, 토코페릴 리놀레이트, 프로필 올레이트, 및 이소프로필 팔미테이트를 포함한다.

[0091] 일부 실시양태들에서, 증강제들의 조합이 이용된다. 예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 올레산을 포함하는 이중 증강제 시스템이 NSAID, 예컨대 플루비프로펜을 제제화하는데 특히 유용할 수 있다.

[0092] 일반적으로 말해서, 중합체 매트릭스는 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 NSAID를 약 1 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로 포함할 수 있으며, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 예컨대 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 또는 약 10 중량%, 약 3-5 중량%, 약 3 중량% 및 약 5 중량%가 포함된다.

[0093] 일반적으로 말해서, 실리콘 압력-감응 접착제(들)는, 존재한다며, 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 약 99 중량% 범위로 존재할 수 있으며, 약 50 중량% 내지 약 99 중량%, 예컨대 약 80 중량% 내지

약 99 중량%, 약 90 중량% 내지 약 99 중량%, 약 80 중량%, 약 81 중량%, 약 82 중량%, 약 83 중량%, 약 84 중량%, 약 85 중량%, 약 86 중량%, 약 87 중량%, 약 88 중량%, 약 89 중량%, 약 90 중량%, 약 91 중량%, 약 92 중량%, 약 93 중량%, 약 94 중량%, 약 95 중량%, 약 96 중량%, 약 97 중량%, 약 98 중량%, 또는 약 99 중량%가 포함된다.

[0094] 일반적으로 말해서, 아크릴 중합체(들)는, 존재한다면, 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 약 50 중량% 범위로 존재할 수 있으며, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 예컨대 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 또는 약 10 중량%가 포함된다.

[0095] 일반적으로 말해서, 아크릴 블록 공중합체(들)는, 존재한다면, 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 1 중량% 내지 약 50 중량% 범위로 존재할 수 있으며, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 예컨대 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 또는 약 10 중량%가 포함된다.

[0096] 일반적으로 말해서, 다른 중합체(들)(예컨대, 예를 들어, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체(들))는, 존재한다면, 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량% 범위로 존재할 수 있으며, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 예컨대 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6 중량%, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1.0 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 또는 약 5 중량%가 포함된다.

[0097] 일반적으로 말해서, 침투 증강제(들)는, 존재한다면, 중합체 매트릭스의 총 건중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 예컨대 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.6 중량%, 약 0.8 중량%, 약 1.0 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 또는 약 10 중량%가 포함된다. 하나 초과의 증강제를 이용하는 실시양태들에서는, 각각이 본원에 기재된 임의의 양(예를 들면, 약 0.1% 내지 약 10%)으로 존재할 수 있거나 또는 증강제들의 총량이 본원에 기재된 양(약 0.1% 내지 약 10%) 이내일 수 있다.

[0098] 어떠한 이론에 구속하고자 하는 것은 아니지만, 본원에 기재된 중합체 블렌드는 약물 용해도 및 약물 전달의 경쟁 목표들 및 성질들을 양립시키는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 실리콘 중합체계 시스템은 장기간에 걸쳐 전달을 달성하도록 충분한 양의 NSAID를 제제화하기가 어려운 그러한 낮은(예를 들면, 1%) NSAID(예컨대 플루르비프로펜)에 대한 용해도를 가질 수 있다. 한편, 아크릴 중합체계 시스템은 시스템 밖으로 약물 플러스를 달성하기 위해 매우 높은 약물 로딩이 요구되는 그러한 높은(예를 들면, 15%) NSAID(예컨대 플루르비프로펜)에 대한 용해도를 가질 수 있다. 본 발명자들은 실리콘 중합체 및 아크릴 중합체 및/또는 아크릴 블록 공중합체 및, 경우에 따라, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 포함하는 본원에 기재된 중합체 블렌드가 이를 경쟁 성질들을 양립시키고 높은 약물 로딩을 요구함이 없이 우수한 약물 플러스를 달성하는 것을 발견했다.

지지층

[0100] 가요성의 유한 형태의 조성물은 중합체 매트릭스, 예컨대 앞서 기재된 중합체 매트릭스, 및 지지층을 포함한다. 지지층은 약물에 대해 불침투성이고(예를 들면, 암페타민에 불침투성이) 중합체 매트릭스의 일 면(face)에 인접한다. 지지층은 환경으로부터 중합체 매트릭스를 보호하고 사용 도중 환경으로 약물의 손실 및/또는 다른 성분의 방출을 방지한다. 일부 실시양태들에서는, 지지층이 신축가능하다. 일부 실시양태들에서는, 가요성의 유한 계가 신축가능하다.

[0101] 일부 실시양태들에서, 지지층은 경피 약물 전달 시스템을 위한 업계에 공지된 통상의 지지층이다. 예를 들어, 일부 실시양태들에서 지지층은 3M CoTran 9719 지지층(9.1 g/m²/일의 MVTR을 갖는 폴리에틸렌의 1.7 mm 단층) 등일 수 있다.

[0102] 일부 실시양태들에서, 지지층은 차단성이면서 가요성이고, 경우에 따라, 신축가능하여, 우수한 약물 플러스를 제공하면서, 굴곡지고/거나 움직임을 겪는 신체의 영역, 예컨대 관절에 사용하기 특히 적합하다. 이러한 지지층은 예를 들어, 차단성 코팅, 예컨대 폴리이소부틸렌(PIB) 및 스티렌-이소프렌-스티렌(SIS) 블록 공중합체를 포함한 고무계 중합체를 포함하는 코팅을 천소재 지지 재료에 적용함으로써, 형성될 수 있다. 가요성의 (그리고, 경우에 따라, 신축성의), 차단성 지지층이 일반적으로 낮은 차단도(occlusivity) 및 높은 수분 증기 투과율(MVTR)로 인해 낮은 약물 플러스를 나타내는 통상의 비-차단성 신축성 지지체(예를 들어, 부직물)에 비해 증가된 플러스를 나타낸다.

[0103] 본원에 기재된 바와 같은 지지층의 수분 증기 투과율은 예를 들어, 이하의 실시예에 기재된 바와 같이 코팅 두께를 제어함으로써, 제어될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 이러한 지지층은 이하의 실시예에 기재된 바와 같이 플라스틱 지지체를 갖는 필적할만한 시스템과 동일하거나 이보다 낮은 수분 증기 투과율을 갖는 시스템을 제작하는데 사용될 수 있다.

[0104] 비록 가요성의 (그리고, 경우에 따라, 신축성의), 차단성 지지층이 NSAID의 경피 전달을 위한 가요성의 유한계를 언급하면서 본원에서 논의되고 설명되고 있지만, 이는 임의의 가요성의, 유한 경피 약물 전달 시스템을 위한 (예를 들면, 임의의 경피성 약물 패치를 위한) 지지층으로서 사용될 수 있다. 실제로, 앞서 논의한 바와 같이, 가요성의 (그리고, 경우에 따라, 신축성의), 차단성 지지층은 우수한 약물 플러스를 제공하면서 굴곡지고/거나 움직임을 겪는 신체의 영역, 예컨대 관절에 적용될 수 있는 시스템에 특히 유용하며, 이에 임의의 활성제를 갖도록 제제화된 시스템에 유용할 수 있다.

이형재

[0105] 가요성의 유한 형태의 조성물은 이형재를 더 포함할 수 있으며, 이는 전형적으로 지지층에 비해 시스템의 대향면에 인접하게 위치한다. 존재한다면, 이형재는 국소 적용 이전에 중합체 매트릭스 층을 노출시키기 위해 사용 전에 시스템으로부터 제거된다. 이형재로서 사용하기 적합한 재료는 업계에 의해 알려져 있으며, 상업적으로 입수 가능한, 예컨대 코팅된 폴리에스테르 이형재를 포함한 폴리에스테르 이형재가 있다.

제조 방법

[0106] 본원에 기재된 조성물은 업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 일 단계로서, 본원에 기재된 중합체 매트릭스는 업계에 공지된 방법에 의해, 예컨대 적절한 용매, 예컨대 휘발성 유기 용매의 존재하에, 분말 또는 액체 형태의 중합체 성분들을 적절한 양의 약물과, 경우에 따라 다른 부형제와, 블렌딩(혼합)함으로써 제조될 수 있다. 최종 생성물을 얻기 위해, 약물/중합체/용매 혼합물은 (경우에 따라, 주위 온도 및 압력에서) 이형재 상에 캐스팅된 다음 예를 들어, 실온, 약간 고온에서, 휘발성 용매(들)를 증발시키거나 또는 가열/건조 단계를 실시하여 이형재 상에 약물 함유 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다. 지지층이 적용되어 최종 생성물을 형성할 수 있다.

[0107] 가요성의 유한 형태의 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 단위 최종 생성물을 제조하기 위한 예시적인 일반적 방법은 하기와 같다:

[0108] 1. 적절한 양의 하나 이상의 중합체, 용매(들) 및/또는 공용매(들), 및 임의적인 부형제(들)를 용기에서 배합하고 철저히 혼합한다.

[0109] 2. NSAID를 혼합물에 첨가하고 약물이 균일하게 혼합될 때까지 교반을 시행한다.

[0110] 3. 조성물을 코팅 작업으로 옮겨 이형재 상에 제어된 정해진 두께로 코팅한다. 이후 코팅된 조성물을 오븐에 통과시켜 모든 휘발성 프로세싱 용매를 제거한다.

[0111] 4. 이후, 이형재 상에 코팅된 조성물을 미리 준비한 라미네이팅된 지지층과 접촉시켜 를로 와인딩시킨다.

[0112] 5. 적절한 크기 및 형상 전달 시스템을 롤 재료로부터 다이-컷팅한 다음 파우칭한다.

[0113] 앞서 기재한 바와 같이, 가요성의 차단성 지지층은 차단성 코팅을 페브릭 지지 재료에 적용함으로써 제조될 수 있다.

[0114] 단계의 순서, 성분의 양, 및 교반 또는 혼합의 양과 시간은 조성물에 사용되는 특정 중합체, 활성제, 용매 및/또는 공용매, 및 선택적인 부형제에 의존하는 중요한 공정 변수일 수 있지만, 이를 인자는 업계의 숙련인에 의해 조절될 수 있다. 각 방법 단계가 실시되는 순서는 필요하다면 본 발명에서 벗어남이 없이 변경될 수 있다.

[0115] 본원에 기재된 조성물의 실시양태들 중 임의의 실시양태에 따르면, 최종 생성물의 크기는 일부 실시양태들에서, 약 2 cm² 내지 약 140 cm²의 범위이며, 5 cm², 10 cm², 20 cm², 25 cm², 30 cm², 40 cm², 50 cm², 60 cm², 70 cm², 75 cm², 80 cm², 90 cm², 100 cm², 110 cm², 120 cm², 130 cm², 및 140 cm²가 포함된다.

사용 방법

[0116] 본원에 기재된 조성물은 NSAID의 경피 전달 방법에 유용하며, 여기에는 국소 통증의 치료 방법이 포함되고, 이는 예컨대 관절염, 예컨대 류마티스 관절염 또는 골관절염과 연관될 수 있는 만성 또는 지속성 통증이 포함된다. 이러한 실시양태들에서는, 본원에 기재된 바와 같은 치료적 유효량의 NSAID, 예컨대 플루르비프로펜

을 포함하는 조성물이 이를 필요로하는 대상체에 국소 적용된다.

[0120] 일부 실시양태들에서, 조성물은 적어도 약 8 시간에 걸쳐(적어도 약 8 시간 내지 적어도 약 12 시간, 적어도 약 24 시간, 또는 이보다 긴 시간이 포함됨) NSAID의 경피 전달을 달성한다.

[0121] 본원에 기재된 조성물은 치료적 효과를 달성하기에 충분한 NSAID (및/또는 이의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염(들))의 경피 플럭스(transdermal flux)를 달성한다. 본원에서 사용된 "플럭스(flux)" ("침투율(permeation rate)"이라고도 함)는 피부 또는 점막 조직을 통한 약물의 흡수로서 정의되며, Fick의 제1 확산 법칙에 의해 기술된다:

$$J = -D \left(\frac{dC_m}{dx} \right)$$

식 중, J 는 플럭스($\text{g}/\text{cm}^2/\text{sec}$)이고, D 는 피부 또는 점막을 통한 약물의 확산 계수(cm^2/sec)이고 dC_m/dx 는 피부 또는 점막을 가로지르는 약물의 농도 구배이다.

[0124] 하기의 구체적인 실시예들은 본원에 기재된 조성물에 대한 예시로서 포함된다. 이들 실시예는 어떠한 형태로든 본 발명의 범위를 제약하지 않는다. 본 발명의 다른 양태들은 본 발명이 속한 업계의 숙련인에게 명확할 것이다.

실시예 1

[0126] 폴리이소부틸렌(PIB) 코팅을 천소재 지지 재료에 도포하여 가요성의 차단성 지지층을 제조했다. 상이한 양의 코팅을 사용하여 얻어진 지지층들의 수분 증기 투과율(MVTR)을 평가하고 Scotchpak® 9732(3M, 미네소타주 세인트폴 소재), 폴리에스테르 층과 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체 층으로 구성된 폴리에스테르 필름 라미네이트의 MVTR과 비교하였다.

[0127] 예를 들면, MVTR 평가를 위해 정해진 컵을 사용하여, 표준 과정에 의해 MVTR을 측정했다. 컵에 염화칼슘을 로딩하고, 청량한 다음, 지지 재료로 시일링했다. 컵을 $40^\circ\text{C}/100\% \text{RH}$ 로 설정된 습한 챔버에 두었다. 24-시간 시험을 실행하여 얼마나 많은 수분이 습한 대기로부터 지지 재료를 통해 컵 안으로 들어갔는지를 평가했다.

샘플	MVTR ($\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$)
Scotchpak 9732	27.13
PIB 5mg/cm ² /직조된 천소재(woven cloth)	19.38
PIB 4mg/cm ² /직조된 천소재	42.63
PIB 3mg/cm ² /직조된 천소재	302.25

[0128]

실시예 2

[0130] 상이한 지지체를 갖는 시스템으로부터 약물 플럭스를 평가했다.

[0131] 하기 중합체 매트릭스를 각 시스템에 사용했다:

[0132] 플루르비프로펜: 3.00%

[0133] Duro-Tak 900A: 4.85%

[0134] Bio-PSA 4502: 92.15%

[0135] 하기 지지층을 사용했다:

[0136] RN037 72-5: PIB 코팅된 천소재 지지체

[0137] RN037 79-7: 폴리올레핀 / 천소재 라미네이팅된 필름 지지체

[0138] RN037 79-8: Scotchpack® 9732

[0139] FP-ref: Yakuban Tape (플루르비프로펜 시판용 패치)

[0140] 결과는 도 1에 도시되어 있으며, PIB-코팅된 천소재 지지체를 갖는 시스템이 Scotchpack® 9732 지지층을 갖는 시스템에 필적할 만한 약물 플러스를 달성하는 것을 보여준다. (◆ - PIB 코팅된 천소재 지지체; ■ - 폴리올레핀/천소재 라미네이팅된 필름 지지체; ▲ - Scotchpack® 9732; ■ - Yakuban Tape 시판용 플루르비프로펜 패치(가장 아래 선)).

실시예 3

[0142] 하기와 같이 제조된 중합체 매트릭스로부터의 약물 플러스를 평가하고 2종류의 시판품, Yakuban Tape(플루르비프로펜 시판용 패치) 및 Mohrus Tape(케토프로펜 시판용 패치)로부터의 약물 플러스와 비교했다.

[0143] 플루르비프로펜: 3.00%

[0144] Duro-Tak 87-900A: 4.85%

[0145] KRATON D1111 KT: 0.97%

[0146] Bio-PSA 4503: 91.18%

[0147] 5개의 복제 샘플 각각에 대한 결과를 도 2a-2e에 도시하고 있으며, 본원에 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스가 시판품보다 더 큰, 지속형 약물 플러스를 달성함을 입증하고 있다(◆ - 본원에 기재된 바와 같은 조성물; ● 또는 ■ - Yakuban Tape 시판용 플루르비프로펜 패치; ▲ - Mohrus Tape 시판용 케토프로펜 패치).

실시예 4

[0149] 2종류의 상이한 아크릴 블록 공중합체(ABC) 중 하나를 사용하여 제조된 중합체 매트릭스로부터의 약물 플러스를 평가하고 2 종류의 시판품, Yakuban Tape(플루르비프로펜 시판용 패치) 및 Mohrus Tape(케토프로펜 시판용 패치)로부터의 약물 플러스와 비교했다.

제제 4-1

[0151] 플루르비프로펜: 3.00%

[0152] Henkel 14700-14 (ABC) 4.9%

[0153] Bio-PSA 4502: 92.2%

제제 4-2

[0155] 플루르비프로펜: 3.00%

[0156] Duro-Tak 87-9900 (ABC) 4.9%

[0157] Bio-PSA 4502: 92.2%

[0158] 결과는 도 3a-3d에 도시되어 있으며, 본원에 기재된 바와 같은 중합체 매트릭스가 시판품보다 더 큰, 지속형 약물 플러스를 달성함을 입증한다. (◆ - 제제 4-1; ■ - 제제 4-2; ● 또는 ■ - Yakuban Tape 시판용 플루르비프로펜 패치; ▲ - Mohrus Tape 시판용 케토프로펜 패치).

실시예 5

[0160] 하기 제제로부터 제조된 중합체 매트릭스로부터의 약물 플러스를 평가하고 시판품, Yakuban Tape(플루르비프로펜 시판용 패치)로부터의 약물 플러스와 비교했다.

제제 5-1

성분	%
플루르비프로펜	5.0
Bio-PSA 4202	83.6
Duro-TAK 87-9900	4.4
이소프로필 미리스테이트	2.0
올레산	2.0
포비돈 30	3.0

[0161]

제제 5-2

성분	%
플루르비프로펜	5.0
Bio-PSA 4203	82.7
Duro-Tak 87-900A	4.4
SIS D1111	0.9
이소프로필 미리스테이트	2.0
올레산	2.0
포비돈 30	3.0

[0162]

[0163] 제제를 10 mg/cm²의 코트 중량으로 Scotchpak 1022 이형재 재료에 도포하고 여기에 3M CoTran 9719 지지층(9.1 g/m²/day의 MVTR을 갖는 폴리에틸렌의 1.7 mm 단층)을 제공했다.

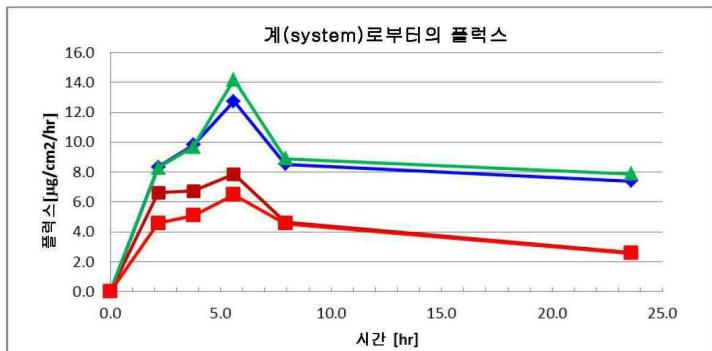
[0164] 결과가 도 4a-4f(제제 5-1) 및 도 5a-5e(제제 5-2)에 도시되어 있으며, 본원에 기재된 바와 같은 종합체 매트릭스가 시판품보다 더 큰, 지속형 약물 퍌리스를 달성을 입증한다.

실시예 6

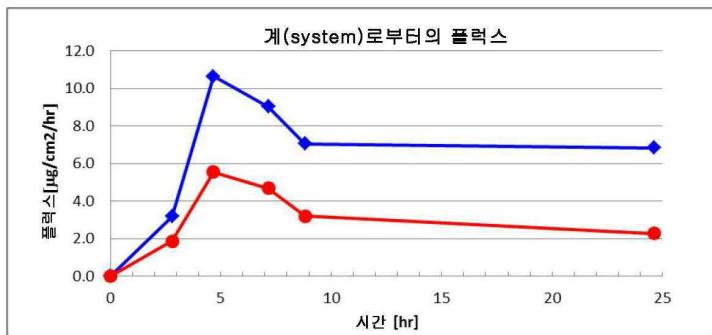
[0166] 앞서 기재된 제제를 사용하여 제조된 시스템을 통증을 위한 동물 모델, 래트에서 이스트-유도된 통각과민 모델에서 사용했다. 시스템(1 cm² 또는 2 cm²)을 이스트 주입 전 3시간 동안 동물의 우측 뒷발에 국소 적용했다. 이스트 주입 후 3시간째 통증 역치를 측정했다. 결과가 도 6에 도시되어 있다. 각 값은 동물 10 마리의 평균 ± S.E.를 나타낸다. 플루르비프로펜 시판용 패치(Yakuban Tape) 및 케토프로펜 시판용 패치(Mohrus Tape)는 참조용으로서 또한 평가했다. 본원에 기재된 제제는 시판품에 상응하는 강력한 진통 효과를 보여주었다.

도면

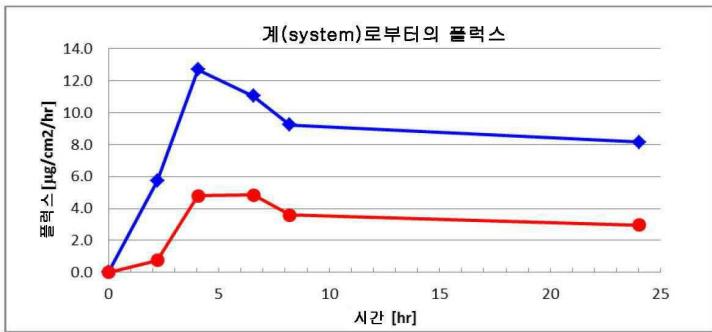
도면1



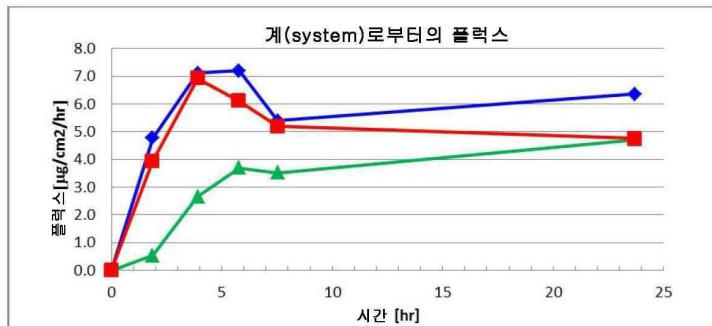
도면2a



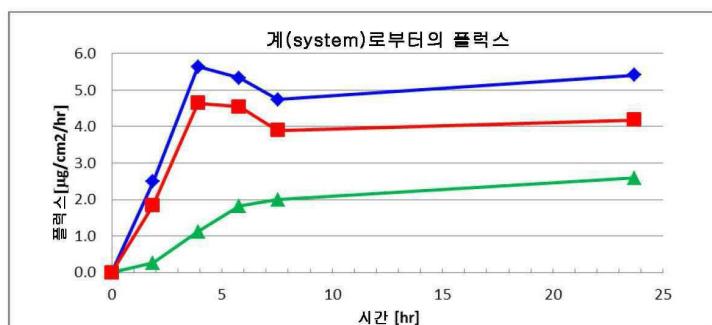
도면2b



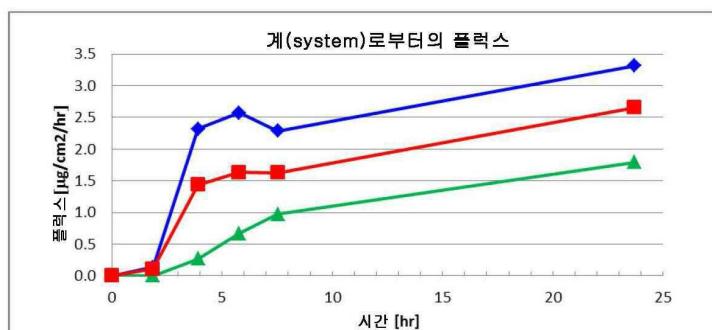
도면2c



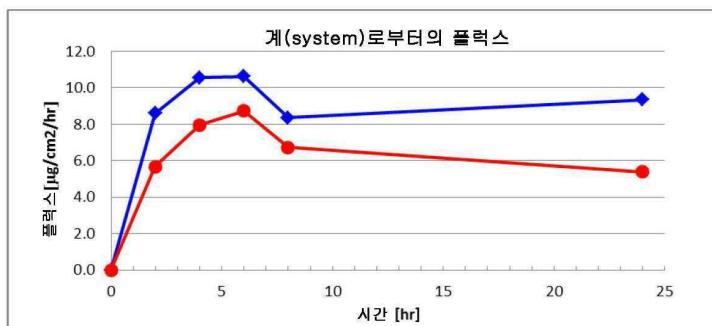
도면2d



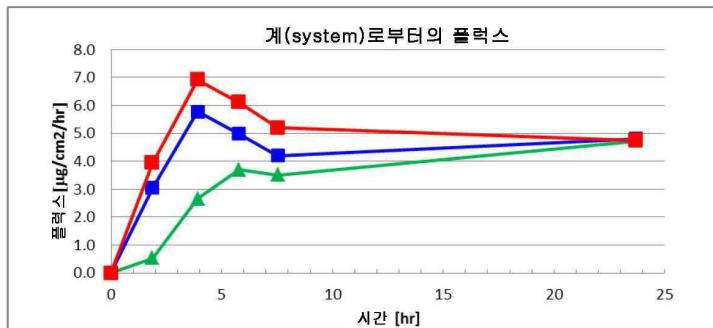
도면2e



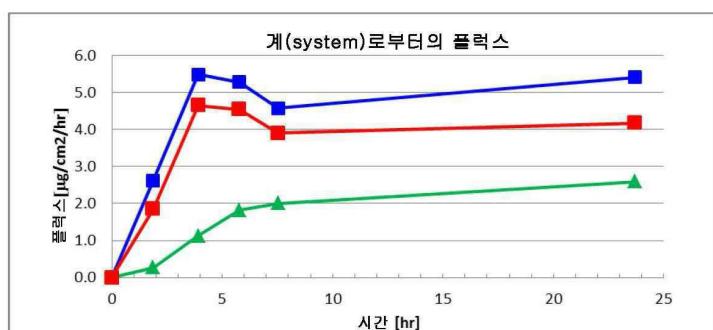
도면3a



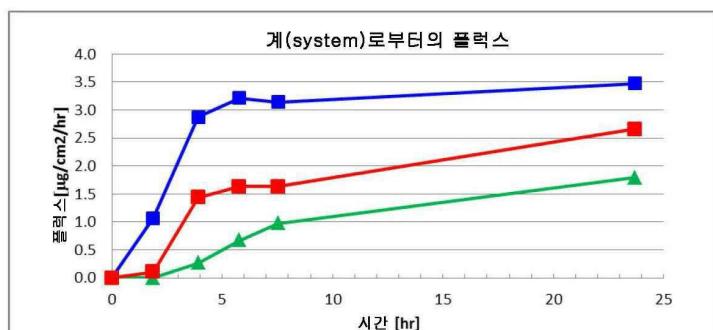
도면3b



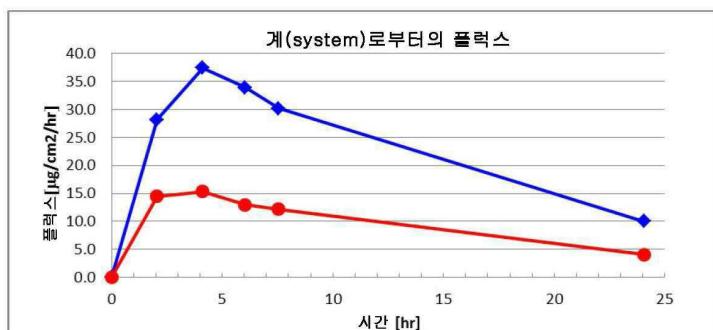
도면3c



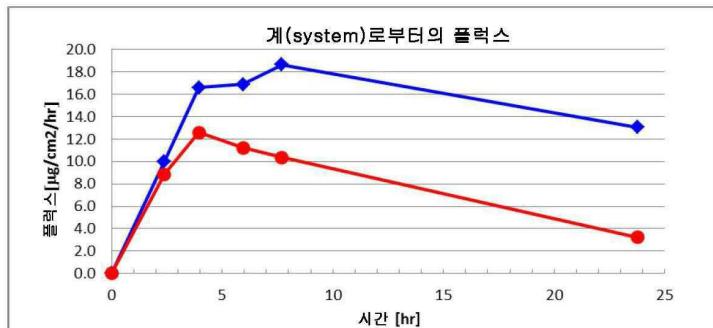
도면3d



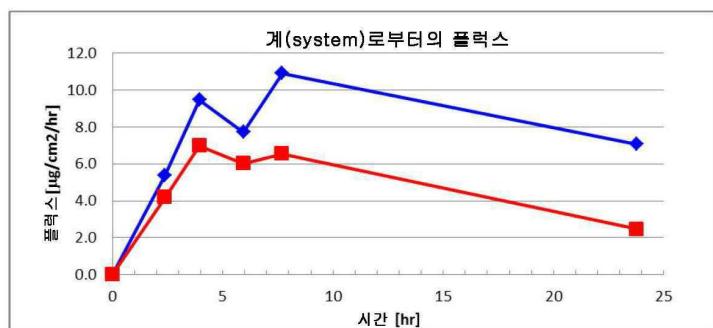
도면4a



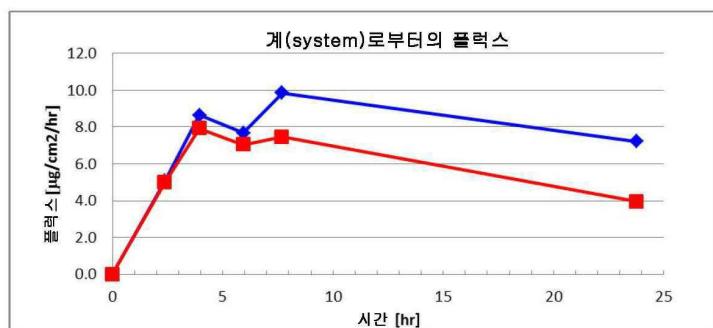
도면4b



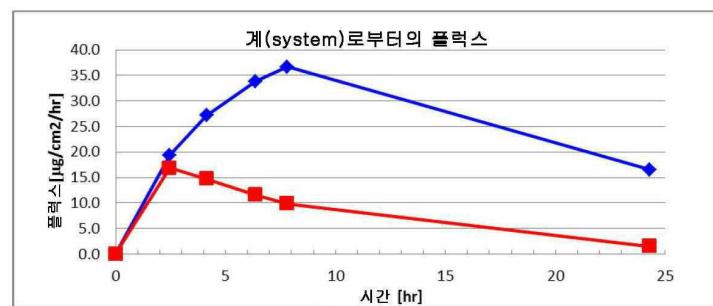
도면4c



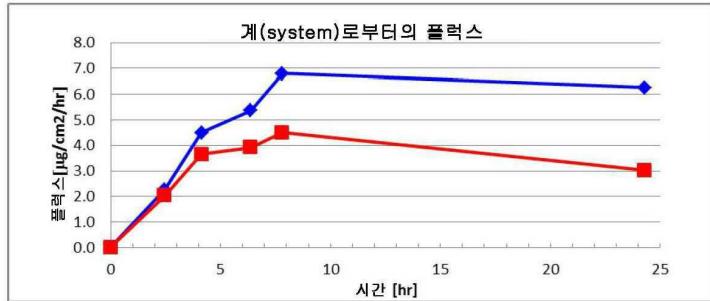
도면4d



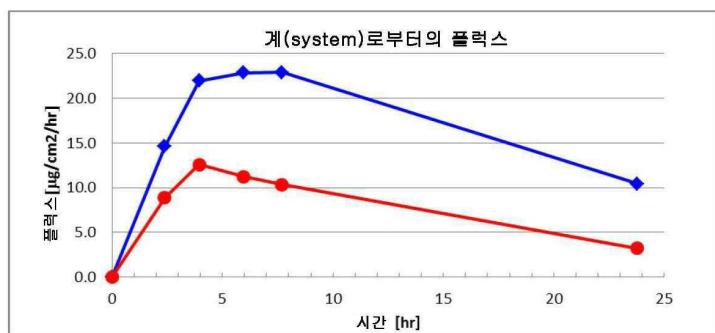
도면4e



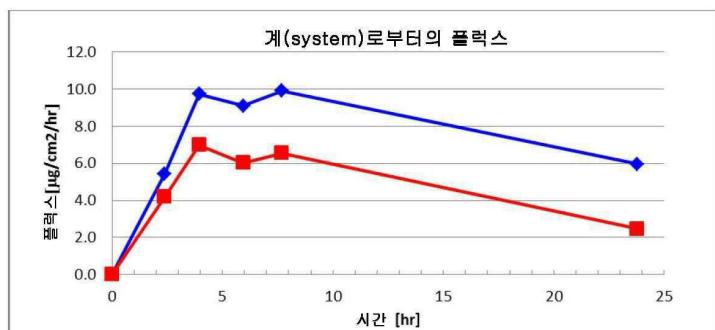
도면4f



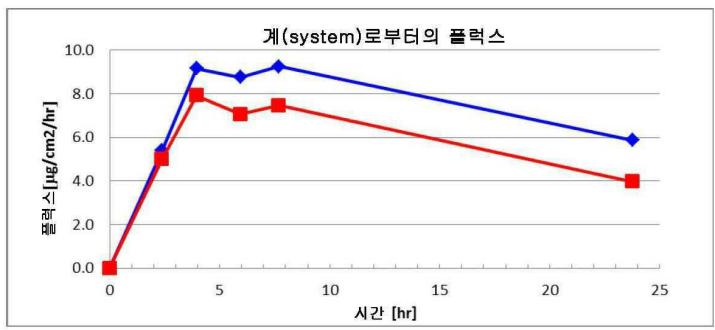
도면5a



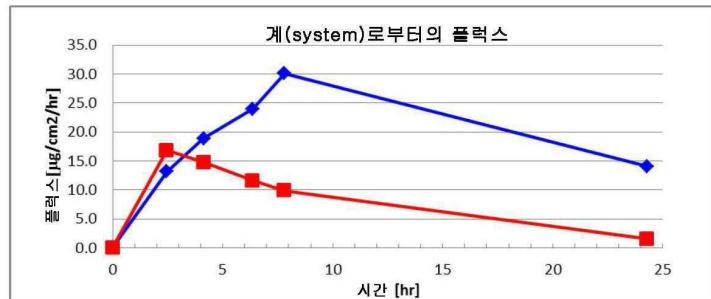
도면5b



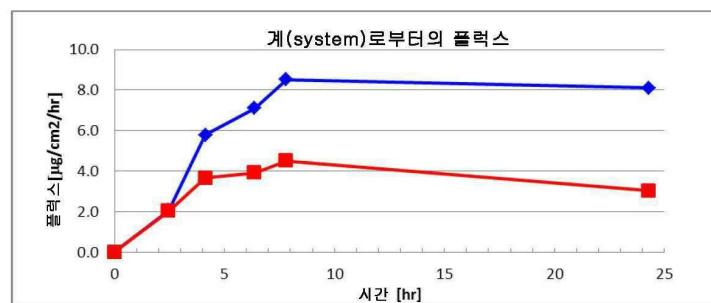
도면5c



도면5d



도면5e



도면6

