



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월22일

(11) 등록번호 10-1738650

(24) 등록일자 2017년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C09J 123/22 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)

C08L 23/22 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7004362

(22) 출원일자(국제) 2010년07월19일

심사청구일자 2015년07월13일

(85) 번역문제출일자 2012년02월20일

(65) 공개번호 10-2012-0056830

(43) 공개일자 2012년06월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/042428

(87) 국제공개번호 WO 2011/011318

국제공개일자 2011년01월27일

(30) 우선권주장

61/271,398 2009년07월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

JP2007528392 A*

KR1019960005143 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

(73) 특허권자

필란 인크.

미국, 펜실베이니아 15317, 캐년즈버그, 사우스 4, 필란 블루바드 1000

(72) 발명자

베어드 러셀 애덤

미국 05478 버몬트주 세인트 알번즈 피.오. 박스 713

바네트 브라드 엘.

미국 05488 버몬트주 스완頓 존스 코트 24

베스티 러셀 디.

미국 05403 버몬트주 사우스 벌링톤 스토닝턴 서클 43

(74) 대리인

유미특허법인

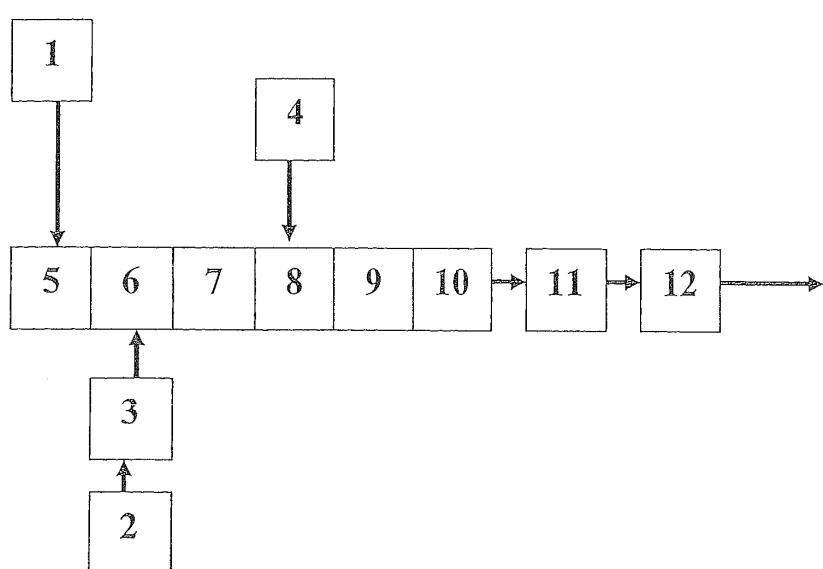
전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 류동언

(54) 발명의 명칭 폴리이소부틸렌계 경피 패치의 연속 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 후면층, 박리 라이너 및 상기 후면층과 박리 라이너 사이에 위치한 접착층을 포함하는 경피 전달 장치의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은, 접착층이 폴리이소부틸렌과 활성 약학 성분을 포함하는, 접착층의 제조 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

명세서

청구범위

청구항 1

접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법으로서,

- a) 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌(HMW PIB)을 압출 장치에 공급하는 단계로서, 상기 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 충전재, 용매 및 가소제가 함유되어 있지 않은 것인 단계;
- b) 상기 HMW PIB를, 상기 압출 장치에서 저 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌(LMW PIB)과 혼합하여, 충전재, 용매 및 가소제가 함유되어 있지 않은 용융물을 만드는 단계;
- c) 상기 용융물에 활성 약학 성분(API)을 첨가하여, API/PIB 용융물을 제조하는 단계; 및
- d) 상기 API/PIB 용융물을 다이에 부어, 충전재, 용매 및 가소제가 함유되어 있지 않은 접착 조성물을 제조하는 단계

를 포함하고,

상기 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 100,000 g/mol 내지 800,000 g/mol 범위의 수 평균 분자량을 가지고,

상기 저 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 35,000 g/mol 내지 100,000 g/mol 범위의 수 평균 분자량을 가지는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 상기 압출 장치에 공급하기 전에 단축 압출기 (single-screw extruder)에서 사전-가공(pre-process)되는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 단축 압출기는 85°F 내지 500°F의 온도로 가열되는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 200,000 g/mol 내지 425,000 g/mol 범위의 수 평균 분자량을 가지는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 HMW PIB와 상기 LMW PIB는 2축 압출기(twin-screw extruder)에서 혼합되는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 저 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 36,000 g/mol 내지 75,000 g/mol 범위의 수 평균 분자량을 가지는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 저 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 65°F 내지 500°F의 온도로 가열되는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌 대 상기 저 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌의 비율은 20:80 내지 85:15의 범위인 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 활성 약학 성분은 오피오이드(opioid) 수용체 길항제, 마취제, 국소 마취제, 항천식제, 항염증제, 오피에이트(opiate), 기관지 확장제, 진통제, 항-고혈압제, 호르몬제, 피임약, 항구토제(anti-nauseant), 항-히스타민제, 흥분제, 항협심증제, 오피오에이트 수용체 작용제, 도파민 작용제, 항아세틸콜린제, 신경근육제, 아나볼릭성 약물, 구토 방지제(anti-emetic), 충혈 완화제, 혈관 수축제, 진정제, 향정신약, 이뇨제, 혈관 확장제, 수면제, 해열제 및 항경련제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 활성 약학 성분은 리도카인(lidocaine), 피록시캄(piroxicam), 펜타닐(fentanyl), 수펜타닐(sufentanyl), 알부테롤(albuterol), 부프레노르핀(buprenorphine), 클로니딘(clonidine), 디클로페낙(diclofenac), 에스트라디올(estradiol), 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol), 그라니세트론(granisetron), 케토프로펜(ketoprofen), 로라타딘(loratadine), 메만틴(memantine), 메틸페니데이트(methylphenidate), 날트렉손(naltrexone), 니코틴(nicotine), 니트로글리세린(nitroglycerin), 노렐게스트로민(norelgestromin), 옥시부티닌(oxybutynin), 리스페리돈(risperidone), 리바스티그민(rivastigmine), 로티고틴(rotigotine), 스코폴라민(scopolamine), 셀레길린(selegiline), 테스토스테론(testosterone), 테슬로라타딘(desloratadine), 덱스메틸페니데이트(dexmethylphenidate) 및 툴로부테롤(tulobuterol)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 조성물 내 활성 약학 성분의 함량은 상기 API/PIB 용융물의 0.01 중량% 내지 40 중량%인 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 API/PIB 용융물에 하나 이상의 첨가제를 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 접착 조성물을 후면층(backing layer)과 박리 라이너(release liner) 사이에 라미네이션(lamination)하여, 경피 전달 장치를 제조하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 16

제1항의 방법으로 제조된, 충전재 무함유성 접착 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 API는 리도카인, 피록시캄, 펜타닐 및 수펜타닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 접착 조성물.

청구항 18

접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법으로서,

- a) 수 평균 분자량 100,000 g/mol 내지 800,000 g/mol을 가지는 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌(HMW PIB)을 2축 압출기에 공급하는 단계로서, 상기 고 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌은 충전재, 용매 및 가소제가 함유되어 있지 않은 것인 단계;
- b) 상기 HMW PIB를, 상기 압출 장치에서, 수 평균 분자량 35,000 g/mol 내지 100,000 g/mol을 가지는 저 수 평균 분자량의 폴리이소부틸렌(LMW PIB)과, 혼합하여, 충전재, 용매 및 가소제가 함유되어 있지 않으며, 용융물내 HMW PIB : LMW PIB의 함량 비율이 20:80 내지 85:15인, 용융물을 만드는 단계;
- c) 상기 용융물에 활성 약학 성분(API)을 첨가하여, API/PIB 용융물을 제조하는 단계; 및
- d) 상기 API/PIB 용융물을 다이에 부어, 충전재, 용매 및 가소제가 함유되어 있지 않은 접착 조성물을 제조하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 HMW PIB는 250,000의 수 평균 분자량을 가지며,

상기 LMW PIB는 51,000의 수 평균 분자량을 가지며,

상기 API는 리도카인인 것을 특징으로 하는 접착 조성물의 무용매성 연속 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2009년 7월 21일자 미국 가출원번호 61/271,398에 대한 우선권을 주장하며, 그 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 경피 약물 전달용 감압식 접착 매트릭스 층의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 피부를 통한 약물의 전달은 많은 이점들을 제공한다. 우선, 편안하고, 편리하고, 비-침습적인 약물 투여 방식이다. 아울러, 이러한 전달 방식은 지속적인 치료(uninterrupted therapy)를 제공하고 혈중 약물 농도에 대한 제어 수준을 높인다.

[0004] 다양한 활성 약학 성분("API")의 경피 전달과 API의 경피 전달용 감압식 접착 매트릭스 패치들이 약물 전달 분야에 잘 알려져 있다. 이를 매트릭스 패치는, 패치를 피부에 고정시켜 이러한 접착층에 직접 혼합되어 있는 API와 임의의 부형제를 신체에 전달하기 위한 감압식 접착층을 포함한다. 또한, 이를 접착 매트릭스 패치는 전형적으로 지지체로서 작용하는 무활성의 후면층과, 상기 접착제를 피복하여 보호하는 박리 라이너(release liner)를 포함한다. 박리 라이너는 피부에 패치를 적용하기 전에 벗겨내 제거한다. 이러한 패치는, 저장부 패치내 API가 층 또는 구획내에 혼입되며, 감압식 접착층과는 구별되는 다른 물질 조성을 가진다는 점에서, 저장부 패치들과 구분된다. 접착층에 일반적으로 사용되는 한가지 유형의 접착제는 폴리이소프틸렌 ("PIB")이다.

[0005] 이러한 접착제가 경피 전달 장치에 사용되었을 때, 전달되는 API에 대해 합리적인 투과성을 나타내어야 하며, 속도-조절 막과 조합하여 사용된다면, 접착층은 속도 조절 막에 비해 더 높은 API 투과성을 보이는 것이 바람직하다.

[0006] 고분자량의 PIB 및 저분자량의 PIB의 혼합물은 당해 기술 분야에서 접착제로서 공지되어 있지만, 이것은 다수의 API에 대해 상대적으로 불투과성을 나타낸다. 그 결과, 종래 기술에서, PIB 접착제에는, 일반적으로 API가 합리적인 크기의 시스템으로부터 치료학적으로 유용한 속도로 접착층을 통하여 이동할 수 있도록 하는 충분한 투과성을 달성하기 위해, 미네랄 오일("MO") 또는 폴리부텐과 같은 가소제가 포함된다.

[0007] 예컨대, 미국 특허 4,559,222는 활성제 클로니딘을 전달하기 위해 상당량의 미네랄 오일과 함께 PIB를 포함하는 조성물을 기술하고 있다. 구체적으로, 기술된 시스템에서 PIB에 대한 미네랄 오일의 비율은 1.0 이상이고,

바람직하게는 더 많은 양의 미네랄 오일이 API 전달 매트릭스에 사용된다. 여기에서, 미네랄 오일은 접착제를 가소화하고, 접착 조성물에 대한 API의 투과성을 증가시키는 작용을 한다.

[0008] 미국 특허 5,508,038은 경피 전달 장치에서 접착제로서 사용가능한 접착제를 개시하고 있다. 이 접착제는, 가소제와 접착제(tackifier)가 실질적으로 비함유된 고분자량("HMW") PIB 및 저분자량("LMW") PIB를 약 5-40 HMW PIB: 95-60 LMW PIB의 중량비로 포함하는 혼합물을 포함한다. 이 시스템은 PIB 혼합물과 API를 박리 라이너 상에 용매 코팅한 다음, API/PIB 접착 매트릭스에서 용매를 증발시켜, 제조된다. 공정은 용매화된 PIB와 API의 배치(batch)로 국한될 뿐만 아니라 접착 매트릭스에서 용매를 증발시키는데 드는 비용과 그 필요성으로 인해 한계가 있다. 아울러, 고휘발성의 API의 경우에는, API를 일정 부분 이상 증발시키지 않으면서 용매를 증발시키기가 어렵다.

[0009] 미국 특허 6,365,178은 API의 경피 전달을 위한 감압식 매트릭스 패치의 제조 방법을 기술하고 있다. 이 방법은, 소수성 감압식 접착제의 수계 분산물의 수상에 친수성 염 형태의 API를 용해하는 단계, 제조되는 혼합물을 박막으로 주조하는 단계, 및 물을 증발시키는 단계를 포함한다. 전술한 미국 특허 5,508,038과 유사하게, 용매 중의 PIB는 박리 라이너 코팅에 사용된다.

[0010] 미국 특허 6,555,130은 접착제/API 연속막의 제조에 2축 압출기(twin screw extruder)를 사용하는 것을 기술하고 있다. 그러나, 이 특허는, 과립화된 PIB의 응집을 방지하기 위해, 탈크와 같은 충전재 또는 코팅 물질을 수반하는, 과립화된 PIB의 사용에 대해서만 기술하고 있다. 과립화 단계 및 충전재 물질의 투입 단계는 비용이 많이 드는 가공 단계일 뿐만 아니라, 최종 포뮬레이션을 복잡하게 만들고, 화학적 안정성이나 물리적 특성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

[0011] 즉, 전술한 종래 기술 분야에서는 지금까지 API 방출 속도를 다변화하기 위해 미네랄 오일과 같은 부형제의 사용 또는 PIB 및 API 용매 코팅을 채용하고 있다. 그러나, 용매의 사용 또는 이러한 부형제의 사용은 실질적으로 피하는 것이 바람직하다.

[0012] 전술한 용매 사용의 이점은 기본적으로 코팅 공정의 단순화에 기초한 것이다. 가연성 용매를 피함으로써 드라이어 유닛의 필요성, 용매의 증발과 회수에 있어서의 고에너지 소비, 및 방폭(explosion-protected) 유닛의 사용 필요성을 제할 수 있다. 핫 멜트 코팅 유닛은 콤팩트하며, 훨씬 더 높은 코팅 속도로 사용가능하다. 기법도 환경친화적이며, 용매 배출이 없다. 아울러, 자가-접착 조성물에 원하지 않는 용매 잔류물이 잔류되지 않는다.

발명의 내용

[0013] 본 발명에 따라, 본 출원인은 접착층 또는 접착 조성물의 무용매성 제조 방법을 개발하였으며, 여기서 접착층은 PIB 및 API를 포함한다. 본 발명에 따라 제조되는 접착층 또는 접착 조성물은 경피 전달 장치 또는 패치에 적용될 수 있다.

[0014] 본 발명의 일 구현예에서, HMW PIB를 압출 장치에 제공하고 여기에서 LMW PIB와 혼합한 다음; 이 PIB의 혼합물에 API를 투입하여 API/PIB 용융물(melt)을 제조하고; 그 후, API/PIB 용융물을 다이(die)에 부어, 얇은 접착제 시트를 제조한다. 바람직한 구현예에서, 부가적인 용매가 첨가되지 않으며, 따라서 이 공정은 본원에 정의된 바와 같이 "무용매"성으로 간주된다. 이 공정에서는 충전재 또는 가소제와의 과립화는 필요없지만, 이들 성분들은 출발 물질에 허용량으로 존재할 수 있다. 예컨대, 충전재 또는 가소제는 각 출발 물질의 약 5 중량%의 함량으로 존재할 수 있다.

[0015] 본 발명의 다른 구현예에서, HMW PIB는 제2 압출 장치로 공급되기 전에 단축 압출기(single screw extruder)에서 사전-가공된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 단축 압출기는, HMW PIB의 열처리를 위해, HMW PIB의 대략 유리 전이 온도 - 약 500°F의 온도로 가열된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 단축 압출기는 약 150°F - 약 350°F의 온도로 가열된다.

[0016] 본 발명의 다른 구현예에서, HMW PIB는 약 100,000 g/mol - 약 800,000 g/mol 범위의 수 평균 분자량(M_n)을 가진다. 본 발명의 다른 구현예에서, HMW PIB는 약 200,000 g/mol - 약 425,000 g/mol 범위의 수 평균 분자량(M_n)을 가진다. 본 발명의 다른 구현예에서, HMW PIB에는 충전재가 첨가되지 않는다. 본 발명의 다른 구현예에서, HMW PIB에는 탈크가 첨가되지 않는다.

[0017] 본 발명의 다른 구현예에서, HMW PIB와 LMW PIB를 혼합하기 위해 사용되는 압출기는 2축 압출기이다. 본 발명

의 다른 구현예에서, 2축 압출기는 동시-회전식 스크류(co-rotating screw)를 사용한다.

[0018] 본 발명의 다른 구현예에서, LMW PIB는 약 35,000 g/mol - 약 100,000 g/mol의 분자량 범위를 갖는다. 본 발명의 다른 구현예에서, LMW PIB는 약 36,000 g/mol - 약 75,000 g/mol의 분자량 범위를 갖는다.

[0019] 본 발명의 다른 구현예에서, LMW PIB는 HMW PIB와 혼합하기 전에, 대략 실온 - 약 500°F의 온도로 열처리된다. 본 발명의 다른 구현예에서, LMW PIB는 HMW PIB와 혼합하기 전에, 약 150°F - 약 350 °F의 온도로 열처리된다.

[0020] 본 발명의 다른 구현예에서, PIB 용융물에서의 HMW PIB : LMW PIB의 비율은 약 20:80 - 약 85:15 범위이다.

[0021] 본 발명의 다른 구현예에서, API는 리도카인, 테스토스테론, 툴로부테롤(tulobuterol), 부프레노르핀(buprenorphine), 엑스트로암페타민(dextroamphetamine), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 로티고틴(rotigotine), 리스페리돈(risperidone), 덱스케토프로펜(dexketoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 코르티손(cortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니손(prednisone), 할시노니드(halcinonide), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 플루로코르트손(flurocortisone), 코르티코스테론(corticosterone), 파라메타손(paramethasone), 펜타닐(fentanyl), 수펜타닐(sufentanil), 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 펜부펜(fenbufen), 인도프로펜(indoprofen), 살리실산(salicylic acid), 메틸살리사이에이트(methylslicyate), 슬린닥(sulindac), 메페나믹산(mefenamic acid), 피록시캄(piroxican), 인도니실론(indonisolone), 톨메틴(tolmetin), 프로프라놀롤(propranolol), 이소소르비드 디나이트레이트(isosorbide dinitrate), 이소소르비드 모노나이트레이트(isosorbide mononitrates), 딜티아제(diltiazem), 니페디핀(nifedipine), 프로신아미드(procainamide), 메틸테스토스테론(methyltestosterone), 플루옥스메스테론(fluoxmesterone), 1-B 에스트라디올 발레레이트(estradol valerate), 에퀼린(equillin), 메스트라놀 에스트론(mestranol estrone), 에스트리올(estriol), 디에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 프로게스테론(progesterone), 19-노르프로게스테론(19-norprogesterone), 노르에틴드론(norethindrone), 멜렌게트롤 클로라디논(melengetrol chloradinone), 에티스테론(ethisterone), 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate), 하이드록시프로게스테론 카프로에이트(hydroxyprogesterone caproate), 노에티노드렐(noethynodrel), 디메티스테론(dimethisterone), 에티닐에스트레놀(ethinylestrenol), 노르게스트렐(norgestrel), 메게스트롤아세테이트(megestrol acetate), 에티노디올 디아세테이트(ethinodiol diacetate), 클로랄 하이드레이트(chloral hydrate), 벤즈디아제핀(benzodiazepine), 날록손(naloxone), 할로페리돌(haloperidol), 펜토바르비톨(pentobarbitol), 페노바르비톨(phenobarbitol), 세코바르비톨(secobarbitol), 코데인(codeine), 디부카인(dibucaine), 벤조카인(benzocaine), 펜타닐 유사체(fentanyl analog), 디펜하이드라민(diphenhydramine), 트리프롤리딘(triprolidine), 클로르사이클리진(chlorcyclizine), 프로메타진(promethazine), 사이클리진(cyclizine), 클로르프레날린(chlorprenaline), 테레나딘(terrenadine), 페닐프로파놀아민(phenylpropanolamine), 클로르페니라민(chlorpheniramine), 필로카르핀(pilocarpine), 아트로핀(atropine), 메탄텔린(methantheline), 파프베린(papverine), 신메드린(cinnmedrine), 메트스코폴라민(methscopolamine), 날트렉손(naltrexone), 이소카복사지드(isocaboxazide), 페넬진(phenerazine), 이미프라민(imipramine), 아미트립틸린(amitriptyline), 트리메프라민(trimepramine), 도제핀(dozepin), 데시프라민(desipramine), 노르트립틸린(nortriptyline), 프로트립틸린(protriptyline), 아목사핀(amoxapine), 마프로틸린(maprotiline), 타목시펜(tamoxifen), 테트라사이클린(tetracycline), 클로람페니콜(chloramphenicol), 설파세타미드(sulfacetamide), 설파디아진(sulfadiazine), 설파메라진(sulfamerazine), 설풍사졸(sulfoxazole), 이독스우리딘(idoxuridine), 에리트로마이신(erythromycin), 안타졸린(antazoline), 메타피리엔(metapyriene), 피릴아민(pyrilamine), 아스피린(aspirin), 살리실아미드(salicylamide), 디하이드로에르고타민(dihydroergotamine), 피조틸린(pizotyline), 레세르핀(reserpine), 클로르프로마진(chlorpromazine), 항불안성 벤조디아제핀, 헬페리돌 록사핀(helperidol loxapine), 몰린돈(molindone), 티오티센(thiothixene), 피모지드(pimozide), 케티아핀 푸마레이트(quetiapine fumarate), 올란자핀(olanzapine) 및 페노티아진 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0022] 본 발명의 일 구현예에서, 접착 조성물내 API의 양은 API/PIB 용융물의 약 0.01 중량% - 약 40 중량%의 범위이다. 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 방법은 API/PIB 용융물에 하나 이상의 첨가제를 첨가하는 단계를 더 포함한다.

[0023] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명은 후면층과 박리 라이너 사이에 형성된 접착 박막을 라미네이션(lamination)하여 경피 전달 장치를 만드는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, 경피 전달 장치는 모놀리식(monolithic)이다. 본 발명의 다른 구현예에서, 경피 전달 장치는 막층(membrane layer)과 피부-접촉층을 추

가로 포함할 수 있다.

[0024] 본 발명의 구현예에서, 출원인은 조성물에 실질적으로 충전재가 존재하지 않으며 본원에 기술된 방법에 따라 제조되는, API 및 PIB를 포함하는 접착 조성물을 발견하였다. 일 구현예에서, API는 리도카인이다. 다른 구현예에서, API는 피록시캄이다. 다른 구현예에서, API는 펜타닐이다. 다른 구현예에서, API는 수펜타닐이다. 다른 구현예에서, 접착 조성물은 경피 전달 장치에 통합된다.

[0025] 출원인은, 충전재나 다른 물질을 이용하여 접착제 및/또는 API를 과립화하지 않고도, 경피 전달 장치에 통합하기 위한 무용매 접착층을 연속하여 제조하는 것이 가능하다는 것을 놀랍게도 발견하게 되었다. 아울러, 출원인은, 이러한 방법이 중발 단계가 필요하지 않기 때문에 열에 취약하며 고취발성인 API에 매우 적합하다는 것을 알게 되었다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 폴리이소부틸렌계 경피 전달 장치의 제조 공정에 대한 개략도이다.

도 2는 본 발명에 따른 물질을 후면 물질 상에 적층하는 공정에 대한 개략도이다.

도 3은 본 발명에 따라 제조한 3층의 경피 전달 장치의 개략도이다.

도 4는 본 발명에 따라 제조한 5층의 경피 전달 장치의 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 일반적으로, 본 발명은 후면층, 박리 라이너 및 상기 후면층과 박리 라이너 사이의 접착층을 포함하는, 경피 전달 장치 또는 패치의 무용매성 제조 방법에 관한 것이다.

[0028] 보다 구체적으로, 본 발명은, 접착층이 폴리이소부틸렌과 활성 약학 성분을 포함하는, 접착층의 무용매성 제조 방법에 관한 것이다.

[0029] 본원에서, 용어 "활성 약학 성분" 또는 "API"는 경피 전달 장치의 기본 활성 성분을 지칭하는데 사용되며, 이는 생물 활성 화합물이거나, 또는 장치의 장착자에게 치료적, 예방적 및/또는 생리적 효과를 나타내는 화합물들의 혼합물이다.

[0030] 본원에서, 용어 "무용매"는 제조 공정에 용매가 사용되지 않거나, 또는 경피 전달 장치 또는 패치의 제조에 통상적으로 사용되는 함량의 약 85% 미만의 양으로 용매(출발 물질에 부가되거나 존재함)가 사용된다는 의미이다.

[0031] 본원에서, "경피"는 피부 또는 점막 조직을 통한 API 전달을 의미한다.

[0032] 첨부된 도면들을 참조하면, HMW PIB는, 압출기, 바람직하게는, 단축 압출기(1)에 벌크 형태로 공급되며, 이 압출기에서는 오거 블레이드(auger blade)가 회전하고 벌크 HMW PIB 물질을 추가적인 가공을 위한 연속 공급물(continuous feed)로 압착시킨다. 일부 구현예에서, 단축 압출기(1)에서 나오는 HMW PIB는, 일반적으로, 물질의 연속 블럭 또는 실린더 형태이다. 물론, 이 단계에서, 물질은 막대형 등의 임의의 형태를 취할 수 있다. 이는 2축 압출기(5)의 계량부(metering zone)로 HMW PIB의 일정한 정량식 공급이 이루어질 수 있게 하는 것으로 생각된다. 물론, 물질의 형태는, 후속 공정을 간섭하거나 방해가 되지 않는 한, 임의의 형태나 크기일 수 있다.

[0033] 본 발명의 목적에 따라 적절하게 HMW PIB를 처리할 수 있는 한, 임의의 단축 압출기(1)가 사용될 수 있다. 예컨대, 단축 스크류는 추가적인 공정을 위한 일관된 결과물을 제공할 수 있어야 하며, 즉 혼합 중인 물질과, 이후 결과물의 크기, 형태 및 정량 측면에서 일관되어야 한다. 즉, 임의의 추가적인 하류 공정에 과도한 동력을 요하지 않으면서 물질의 충분한 작업량을 제공하는 한, 임의의 크기의 스크류를 사용할 수 있다. 예를 들어, 박막 형성에 약 10kg/hr의 작업량을 제공하기 위해 2인치 스크류를 사용할 수 있다. 본 예에서, 이러한 작업량은 동종 등급의 2축 압출기를 비롯하여 하류 공정에 과도한 부담을 전가하지 않을 것으로 생각된다.

[0034] 적합한 단축 압출기 또는 단일 공급 압출기의 예로는, The Bonnot Company (1520 Corporate Woods Parkway, Uniontown, Ohio 44685), Diamond America, Coperion, Troester/ESI, 및 Davis-Standard 사로부터 입수 가능한 것을 포함한다.

[0035] 일부 구현예에서, 오거 또는 단축 압출기는, 일반적으로, HMW PIB 유리 전이 온도(약 -85°F) - 약 500°F 범위의 온도를 이용한다. 다른 구현예에서, 오거 또는 단축 압출기는 약 150°F - 약 350°F 범위의 온도로 열처리된다.

또다른 구현예에서, 오거 또는 단축 압출기는 약 200°F - 약 300°F의 온도로 열처리된다. 물론, 압출기가 물질 전체를 보유하며 일관된 결과물을 제공하도록, 임의의 온도 또는 압력을 적용할 수 있다.

[0036] HWM PIB의 분자량으로서는, 분자량이 공정 또는 제조되는 경피 전달 장치를 방해하지 않으며, 예컨대 오거 및/ 또는 압출기의 부품을 포함하는 기계적인 부분을 방해하지 않거나, 전단이나 압착에 어려움이 없거나, 고온에 의해 분해되지 않거나, 또는 콜드 플로(cold flow)되지 않는 한, 임의의 분자량의 HWM PIB를 사용할 수 있다. 전형적으로, 분자량 범위가 약 100,000 g/mol 이상 내지 약 800,000 g/mol인 HWM PIB를 사용한다. 일부 구현 예에서, HWM 범위는 약 200,000 g/mol 내지 425,000 g/mol이다. 다른 구현예에서, HWM PIB는 수 평균 분자량 약 250,000 g/mol을 가진다. 약 800,000 g/mol 이상의 HWM PIB는 적절하게 가공될 수 없을 것으로 생각되는데, 즉, 물질이 압출기(들)에서 전단 분해(shear degradation)될 수 있을 것으로 생각된다. 아울러, HWM PIB는 분자량 100,000 g/mol 이하인 경우 콜드 플로되고 변형될 것으로 생각된다. 따라서, 분자량은, 완료된 시스템이, a) 콜드 플로되지 않거나 또는 콜드 플로가 최소한으로 이루어지며, b) 제조되는 패치가 유연하고 착용이 용이하도록 충분한 연질 접착제를 제공하도록 선택되어야 한다.

[0037] 접착제의 "콜드 플로"는 통상적으로, 사용 전, 주위 보관 조건에서, 시스템의 바깥쪽 경계에서의 접착제 매트릭스에 대한 중력 효과에 의해 유발되는 지속적인 치수 변화인 것으로 설명된다. 신체의 활성 물질의 흡수는 제어할 수 없는 방식으로 영향을 받기 때문에, 경피 요법 시스템에 API를 함유하는 접착층에서의 콜드 플로는 특히 좋지 않다. 또한, 보관 과정에서 시스템을 꺼내기 어렵게 만들며 보기에도 좋지 않다.

[0038] 당해 기술 분야의 당업자는, PIB를 탈크, 건식 실리카(fumed silica), 칼슘 카보네이트, 벤토나이트, 바륨 설피아트, 왁스, 클레이, 카본 블랙 및 전분과 같은 임의의 적합한 변형제와 혼합할 수 있음을 이해할 것이다.

[0039] HWM PIB는 상품명 Oppanol[®] (BASF Corporation, 100 Campus Drive, Florham Park, New Jersey 07932 USA)로 판매하고 있는 BASF 등의 여러 제조사로부터 구입가능하다. 다른 제조사로는 Exxon과 Rit-Chem이 있다.

[0040] 존 1에서 나온 물질은, 이후, 2축 압출기(5)의 계량부(metering zone)에서 더 작은 크기(domain)로 다시 가공된다. 이는 HWM PIB 물질을 추가로 전단시킨 다음, 이를 2축 압출기에서 계량함으로써, 달성된다.

[0041] 2축 압출기가 본 발명의 목적에 따라 PIB와 API를 적절하게 가공할 수 있다면, 임의의 2축 압출기를 사용할 수 있다. 예컨대, 2축 압출기는 PIB와 API를 적절하게 혼합할 수 있어야 하며, 추가적인 가공을 위한 일관된 결과물을 제공할 수 있어야 한다. 또한, 적합한 2축 압출기는, 추가적인 성분(예, PIB, API 또는 첨가제)을 도입시킬 수 있는 하나 이상의 계량부를 포함하여야 한다. 일부 구현예에서, 압출기는 1 내지 10개의 계량부를 가진다. 적합한 2축 압출기의 예로는, American Leistritz (169 Meister Ave., Somerville, NJ 08876-3464), Prism, Farrel, Coperion, Berstorff 및 Buhler 사로부터 입수가능한 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 2축 압출기는 역방향 회전 스크류를 포함한다. 다른 구현예에서, 2축 압출기는 동시-회전하는(co-rotating) 스크류를 포함한다. 일부 구현예에서, 동시-회전하는 스크류는, 역방향 회전 스크류에 비해 보다 일관된 혼합물을 제공하고 물질의 일관된 공급을 제공하는 것으로 보인다.

[0042] 2축 압출기에서 가공되고 있는 물질은, 선택적으로 불활성 대기, 예컨대 질소 및/또는 아르곤을 포함하는 대기에서 유지될 수 있다. 불활성 대기의 사용은, 예컨대, 선택된 API가 산소가 포함된 환경에서 불안정하거나 고온이 사용되는 경우에 필요할 수 있다.

[0043] 2축 압출기는, 열에 민감한 PIB 또는 활성 약학 성분의 사용을 허용하는 온도 요법을 용인하기 위해, 별개의 온도 제어기 또는 냉각 회로를 하나, 또는 바람직하게는 복수개로 포함하여야 한다. 이러한 것이 불필요한 경우, 온도 제어 장치의 수를 최소화하기 위해, 온도 제어 회로를 다른 것과 조합시킬 수도 있다.

[0044] 5에서 배출되는 HWM PIB 물질은, 그 후, 2축 압출기의 개별 계량부(6)에서 저분자량 PIB ("LMW PIB")와 혼합된다. LMW PIB는 2축 압출기의 유입구를 통해, 예컨대 표준 액체 주입 포트를 통해 투입된다.

[0045] LMW PIB는 2축 압출기로 주입되기 전에 먼저 준비 과정을 거쳐야 한다. 실온에서 콜드 시럽의 농도 (consistency)를 갖는 LMW PIB(예, 약 65°F - 약 75°F의 온도 및 약 10^6 - 약 10^8 센티포아즈의 점도 범위)는, 플레넘(plenum)-타입의 드럼 언로더(unloader)에 의해, 대략 실온 (65-75°F) - 약 500°F, 바람직하게는 약 150°F - 약 350°F 범위의 온도로 열처리된다.

[0046] 드럼 언로더 상의 펌프는 LMW PIB 후면에 일정한 압력을 제공하여, 기어 펌프(3)로의 수송을 촉진시킨다. 전형적으로, 약 30 psi - 약 150 psi의 압력, 바람직하게는, 약 65 psi - 약 100 psi가 적용된다.

- [0047] 기어 펌프(3)를 이용하여, LMW PIB를, HMW PIB와 혼합되는 2축 압출기의 유입구(6)로 일정하게 계량 공급한다. 또한, 기어 펌프는 대략 실온, 즉 약 65°F - 약 75°F 내지 약 500°F의 온도, 바람직하게는 약 200°F - 약 300°F의 온도로 가열된다.
- [0048] LMW PIB의 분자량으로서는, 분자량이 공정을 방해하지 않고, 예컨대, 2축 압출기 또는 이의 임의 부품을 포함하는 기계적인 부분을 방해하지 않거나, 전단이나 압착에 어려움이 없거나, 고온에서 분해되지 않는다면, 임의 분자량의 LMW PIB를 사용할 수 있다. 전형적으로, 분자량 약 100,000 g/mol - 약 35,000 g/mol의 LMW PIB를 사용한다. 일부 구현예에서, 약 75,000 g/mol - 약 36,000 g/mol 중량 범위의 LMW를 사용한다. 다른 구현예에서, LMW PIB는 수 평균 분자량 약 51,000 g/mol을 가진다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 약 100,000 g/mol 이상의 LMW PIB는 접착 매트릭스가 피부에 적절하게 접착될 만큼 충분한 접착성을 부여할 수 없을 것으로, 생각된다. 또한, 분자량 35,000 g/mol 미만의 LMW PIB는 본원에 정의된 바와 같이 콜드 플로되어 변형될 것으로 생각된다.
- [0049] LMW PIB는 상품명 Oppanol[®]으로 BASF 등의 여러 제조사로부터 구입가능하다. 다른 제조사로 Exxon과 Rit-Chem 이 있다.
- [0050] (a) 제조되는 경피 전달 장치가 환자의 피부에 잘 붙을 정도로 너무 뻣뻣하지(이는 HMW PIB를 훨씬 다량 사용한 결과일 수 있는 것으로 보임) 않고; (b) 피부에서 장치의 제거가 어렵지 않거나(이는, LMW PIB를 훨씬 많이 사용한 결과일 수 있는 것으로 보임); 또는 (c) 접착층이 콜드 플로(이는 LMW PIB를 훨씬 다량 사용한 결과일 수 있는 것으로 보임)되지 않는 한, 임의 비율의 HMW PIB : LMW PIB를 사용할 수 있다.
- [0051] 일부 구현예에서, PIB 혼합물 또는 최종 장치에서의 HMW PIB : LMW PIB 비율은 약 20:80 - 약 85:15의 범위이다. 다른 구현예에서, HMW PIB : LMW PIB 비율은 약 35:65 - 약 85:15의 범위이다. 또 다른 구현예에서, HMW PIB : LMW PIB 비율은 약 50:50 - 약 70:30의 범위이다. 또 다른 구현예에서, HMW PIB : LMW PIB 비율은 약 65:35이다. 물론, HMW PIB : LMW PIB 비율은 사용되는 API 타입과 양 및 원하는 API 전달율에 따라 결정된다.
- [0052] 접착층내 PIB의 총 양(즉, HMW PIB와 LMW PIB를 더한 양)은, 접착층의 약 60 중량% - 약 99.99 중량%의 범위이고, 바람직하게는 접착층의 약 85 중량% - 약 99 중량%의 범위이며, 더 바람직하게는 접착층의 약 93 중량% - 약 97 중량%의 범위이다. 즉, PIB의 양은 사용되는 API의 타입과 양에 따라 달라진다.
- [0053] 이후, HMW PIB와 LMW PIB의 혼합물을, 이후, 용융물 형성에 사용되는, 2축 압축기의 고전단 혼합존(7)을 통과시킨다. 용융 밀봉(melt seal)에 의해 PIB 접착제에 API가 도입될 수 있다.
- [0054] API는 경피 전달 장치 내부에 포함될 수 있는 임의의 치료 제제일 수 있다. 활성 약학 성분은, 비제한적인 예로서, 항염증 물질, 오피오이드 수용체 길항제, 오피에이트(opiate), μ -오피오이드 작용제, 항아세틸콜린제, 관상 확장제, 뇌 확장제, 말초 혈관확장제, 알파-아드레날린성 차단제, 항-감염제, 항정신약, 항조제(anti-manic), 흥분제, 항-히스타민제, 충혈 완화제, 위장 진정제, 항협심증제, 혈관 확장제, 항부정맥제, 항-고혈압제, 혈관 수축제, 편두통 치료제, 항응고제, 항혈전제, 진통제, 마취제, 국소 마취제, 해열제, 수면제, 진정제, 구토 방지제, 항구토제, 항경련제, 신경근육제, 고혈당제, 저혈당제, 갑상선 및 항-갑상선 조제물, 이뇨제, 진경제, 구토 방지제, 자궁 이완제, 항비만제, 아나볼릭성 약물, 에리트로포이에틴 약물, 진정제, 항천식제, 기관지 확장제, 거담제, 뮤코분해제(mucolytic), 항-요산혈증제(anti-uricemic drug), 피임약 등을 포함한다.
- [0055] 본 발명의 일부 구현예에서, 활성 약학 성분은, 테스토스테론, 툴로부테롤, 부프레노르핀, 텍스트로암페타민, 플루르비프로펜, 로티고틴, 레스페리돈, 엑스캐토프로펜, 케토프로펜, 디클로페낙, 리바스티그민, 그라니세트론, 니코틴, 메틸페니데이트, 리도카인, 테트라카인, 프릴로카인, 부피비카인, 하이드로코르티손, 코르티손, 텍사메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 할시노니드, 메틸프려드니솔론, 플루로코르티손, 코르티코스테론, 파라메타손, 이부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 펜부펜, 인도프로펜, 살리실산, 메틸살리사이아이트(methylslicyate), 술린탁, 메페나믹산, 피록시캄, 인도니실론, 툴메틴, 프로프라놀롤, 이소소르비드 디나이트레이트, 이소소르비드 모노나이트레이트, 딜티아젬, 니페디핀, 프로신아미드, 메틸테스토스테론, 플루옥스메스테론, 1-B 에스트라디올 발레레이트, 에用微信, 메스트라놀 에스트론, 에스트리올, 디에틸스틸베스트롤, 프로게스테론, 19-노르프로게스테론, 노르에틴드론, 멜렌게트롤 클로라디논, 에티스테론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 노에티노드렐, 디메티스테론, 에티닐에스터레놀, 노르게스트렐, 메게스트롤아세테이트, 에티노디올 디아세테이트, 클로랄 하이드레이트, 벤즈디아제핀, 날록손, 할로페리돌, 펜토바르비톨, 페노바르비톨, 세코바르비톨, 코데인, 디부카인, 벤조카인, 펜타닐 유사체, 디펜하이드라민, 트리프롤리딘, 클로르사이클리진, 프로메타진, 사이클리진, 클로르프레날린, 테레나딘, 페닐프로파놀아민, 클로르페

나라민, 필로카르핀, 아트로핀, 메탄텔린, 파프베린, 신메드린, 메트스코폴라민, 날트렉손, 이소카복사지드, 페넬진, 이미프라민, 아미트립틸린, 트리메프라민, 도제핀, 데시프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 아목사핀, 마프로틸린, 타목시펜, 테트라사이클린, 클로람페니콜, 살파세타미드, 살파디아진, 살파메라진, 살폭사졸, 이독스우리딘, 에리트로마이신, 안타졸린, 메타피리엔, 피릴아민, 아스피린, 살리실아미드, 디하이드로에르고타민, 피조틸린, 레세르핀, 클로르프로마진, 항불안성 벤조디아제핀, 헬페리돌 록사핀, 몰린돈, 티오티센, 피모지), 퀘티아핀 푸마레이트, 올란자핀, 로라타딘(loratadine), 테스로라타딘(desloratadine), 텍스메틸페니데이트(dexmethylphenidate) 및 페노티아진 유도체 등의 화합물로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 활성 약학 성분은, 펜타닐, 스코폴라민, 니트로글리세린, 클로니딘, 17-에스트라디올, 에티닐 에스트라디올, 노렐게스트로민(및 그의 출산 조절용 호르몬), 셀레길린, 메틸페니데이트, 옥시부티닌, 니코틴, 디클로페낙 또는 리바스티가민 등의 화합물로부터 선택된다. 물론, 이들 활성 약학 조성물들 중 임의의 것은 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 혼합물의 형태일 수 있다. 또한, 이들 화합물의 유도체 또는 유사체도 고려된다. 일부 구현예에서, 2 이상의 API(임의 형태)를 조합할 수 있다.

[0056] 본 발명의 다른 구현예에서, 활성 약학 성분은 리도카인이다. 본원에서, 용어 "리도카인"은 리도카인, 리도카인의 염, 용매화물 및 수화물, 또는 이들의 혼합물, 및 이의 관련 화합물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 활성 약학 성분은 피록시캄, 펜타닐 및 수펜타닐(sufentanil, sufentanyl), 또는 이의 염, 용매화물, 수화물 또는 혼합물로부터 선택된다.

[0057] API는 HMW/LMW PIB 혼합물내에 용해될 수 있으며; 일부는 용해되고 일부는 비용해될 수 있으며, PIB 혼합물내에 분산될 수 있으며; PIB 혼합물내에 결정 형태로 분산될 수 있으며; PIB 혼합물내에 비정질 형태로 분산될 수 있으며; PIB 혼합물에 일부 용해되고 일부가 용해되지 않고 분산된 비정질 형태일 수 있으며; 또는 이러한 형태들의 임의의 한가지 이상의 혼합물(예, 비정질과 결정의 혼합물)일 수 있다. 임의의 특정한 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니라, 결정화는, 전통적인 용매 주조(cast) 방법에 비해, 본 발명의 압출 공정을 이용하였을 때, 매우 신속하고 균일하게 개시되는 것으로 생각된다.

[0058] 용해성, 즉 접착 매트릭스에서의 API의 용해성은 사용 중인 개별 시스템에 따라 결정된다. 그러나, 일반적으로, 접착층에서의 API의 용해성은 실온에서 약 0.1 중량% - 약 20 중량%의 범위이다. 일부 구현예에서, 시스템은 용해 한계 이상으로 약물을 포함한다. 일 특정 예에서, HMW와 LMW PIB의 혼합물에서의 리도카인의 용해성은 실온에서 약 0.1 중량% - 약 10 중량% 범위, 바람직하게는 실온에서 약 2 중량% - 약 4 중량%의 범위이다.

[0059] 접착층내 API의 양은 접착층의 약 0.01 중량% - 약 40 중량%의 범위, 바람직하게는 접착층의 약 0.1 중량% - 약 15 중량%의 범위, 더 바람직하게는 접착층의 약 3 중량% - 약 7 중량%의 범위이다. 물론, 포함되는 API의 양은 API의 효능, 무게 및 PIB에 대한 용해성에 따라 결정된다.

[0060] 공급부(feeder), 바람직하게는 사이드 공급부(side feeder)는, API를 중량계량식 공급부(gravimetric feeder, 4)에서 2축 압출기(8)로 계량하여 공급한다. 일부 구현예에서, 사이드 공급부의 온도는 API의 용점 미만의 온도로 유지된다. 2축 압출기가 가열되는 일부 구현예에서, 압출기의 열은 금속 대 금속의 접촉으로 인해 사이드 공급부를 통과할 가능성이 있기 때문에, 사이드 공급부를 냉각시키는 것이 필수적이다. API는 임의 단계에서 압출 장치로 도입될 수 있는데, 당해 기술 분야의 당업자는, 이러한 것이 API 용해성, 이동성, 휘발성, 용점 및 분해 온도에 따라 결정될 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 약물 공급 기구의 유형은 예컨대 액체 내지 조분말(coarse powder)인 API의 형태에 영향을 받을 수 있다.

[0061] API는 pH 변형제, 결합제, 충전제, 전단 빌더(shear builder), 흡수제, 착색제, 염료, 색소, 봉괴제, 분산제, 유동 보조제, 투파 강화제, 가소제, 안정화제, 항산화제, 산소 포착제, 건조제(dessicant) 및 부착 방지제(anti-tacking agent) 등의 한가지 이상의 첨가제와 혼합할 수 있다. 이들 각각의 예는 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 공지되어 있다. 바람직하게는, 첨가제는 2축 압출기로의 도입 전에 사이드 공급부에서 API와 혼합된다. 그러나, 첨가제는 임의의 양으로 사용될 수 있지만, 일반적으로는 첨가제는 접착층의 최대 70 중량%를 차지할 수 있다.

[0062] 일부 구현예에서, 용이한 API 도입이 가능하도록, 압출기(8)의 이러한 구획(zone)에 오픈 플라이트(open flight)를 사용한다. API가 도입되는 압출기의 구획은, 선택적으로, API를 용융시키도록 열처리할 수 있다. 통상적으로, 이러한 온도는 약 175°F - 약 250°F이지만, 궁극적으로는 앞서 상세히 기술한 바와 같이 API의 특징에 따라 결정될 것이다.

- [0063] 이후, API와 PIB는, 바람직하게는 다양한 고전단 혼합 요소들을 이용하여 혼합(9)하여, API 및 PIB의 균질한 혼합물("API/PIB 용융물")을 제조한다.
- [0064] 그런 후, API/PIB 용융물에 압력을 가하여, 이후 하위 공정을 위한 물질의 일정한 흐름(steady stream)을 제공한다. 일반적으로, 압출기 사이드에 적용되는 압력은 약 1500 psi 미만, 바람직하게는 약 200 psi - 약 500 psi이다. 적용되는 실제 압력은 API 퍼센트, HMW PIB : LMW PIB 비율, 또한 각 해당 문자량에 대한 함수이다.
- [0065] 2축 압출기의 말단은 기어 펌프(11)와 소통된다. 기어 펌프(11)를 사용하여 상류 공급부에서의 편차를 완화시키고, 이후 가공용 물질의 일관된 결과물을 제공한다. 일반적으로, 기어 펌프는 대략 API 용융 온도 보다 높게, 바람직하게는 API 용융 온도의 약 +/- 50°F 이내의 온도로 가열될 수 있다. 물론, 당해 기술 분야의 당업자는, API의 분해나 또는 API의 과도한 휘발성 유실을 유도할 수 있는 온도는 피할 것이다. 기어 펌프에 의해 발생되는 압력은 HMW PIB : LMW PIB 비율과 다이 온도의 함수이다. HMW PIB의 양이 증가할수록, 유효 압력은 높아진다. 마찬가지로, 기어 펌프의 온도가 낮을수록, 유효 압력은 높아진다.
- [0066] API/PIB 용융물은 압출기에서 나온 후, 다이, 예컨대 "코오트-행거(coat-hanger) 다이(12)를 사용하여 용융물의 모양을 만든다(예, "튜브형" 횡단면 내지는 보다 전통적인 평평한 시트). 코오트-행거 다이의 성능은 그것의 유출구에서의 유동 균일성(flow uniformity)에 의해 구분된다. 다이의 디자인은, 슬롯 두께, 다이의 폭, 매니폴드 프로파일(manifold profile) 및 각도 측면에서, 다양한 용융 특징들에 대한 허용가능한 성능에 대해 최적화될 수 있다. 임의의 적합한 다이를 사용할 수 있는데, 그 예로는 미국 특허 4,285,655에 기술된 것이 있으며, 상기 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.
- [0067] 다이(20)로 계량 투입된 후, 롤러, 바람직하게는 약 30°F - 약 100°F 온도로 냉각된 롤러(22)를 이용하여, 평평한 시트(21)를 후면층(30)과 박리 라이너(32) 사이에 적층시킨다. 박리 라이너(32)는 후면층 반대편에서 접착층(31)에 접착된다. 냉각된 롤러는 PIB 및/또는 API의 모든 변형을 정지 또는 방지하는데 바람직하다.
- [0068] 후면층(30)은 보관, 취급 및 장착하는 동안에 접착제의 지지체로서 작용하는 유연한 물질이다. 이러한 목적에 맞는 임의의 잘 알려져 있는 후면층을 본 발명에 이용할 수 있다.
- [0069] 후면층을 구성하는 물질의 예로는, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 다양한 나일론류, 폴리프로필렌, 폴리에스테르, 폴리에스테르/에틸렌-비닐 아세테이트, 메탈화된 폴리에스테르 필름, 폴리비닐리덴 클로라이드, 금속 필름, 예컨대 알루미늄 호일, 폴리비닐리덴 플루오라이드 필름 또는 이들의 혼합물이나 공중합체를 포함한다.
- [0070] 후면층용 물질에 대한 다른 예는, 비제한적으로, 폴리에스테르에 라미네이팅된 에틸렌 비닐 아세테이트 필름, 메탈화된 폴리에스테르에 라미네이팅된 에틸렌 비닐 아세테이트 필름, Mylan Technologies Inc. 사의 Mediflex® 1200, Mylan Technologies Inc. 사의 Mediflex® 1501, Mylan Technologies Inc. 사의 Mediflex® 1505, Mylan Technologies Inc. 사의 Mediflex® 1201, Mylan Technologies Inc. 사의 Mediflex® 1502, Dupont 사의 Dupont polyester type S, The Dow Chemical Company 사의 Dow BLF® 2050, 3M 사의 3M™ Scotchpak® 1109, 3M 사의 3M™ Scotchpak® 9723, 3M 사의 3M™ Scotchpak® 9733, 3M 사의 3M™ Scotchpak® 9735 및 3M 사의 3M™ Scotchpak® 9730을 포함한다.
- [0071] 후면층으로 적합한 또 다른 물질로는 Mediflex® 1000, 3M™ Cotran® 9722 및 3M™ Cotran™ 9720 등의 폴리에틸렌 또는 폴리올레핀 후면을 포함한다.
- [0072] 바람직한 구현예에서, 후면층은 Mylan Technologies, Inc. 사의 Mediflex® 1501 등의 폴리에스테르에 라미네이팅된 에틸렌 비닐 아세테이트로 구성된다.
- [0073] 일부 구현예에서, 후면층은 접착층과 동일한 크기일 수 있다. 다른 구현예에서, 후면층은 접착층에 비해 오버사이즈, 즉 후면층이 접착층 보다 더 클 수 있다. 또다른 구현예에서, 후면층은 접착 매트릭스층 보다 약 0.01 mm - 10 mm 이상으로 더 큰 범위일 수 있으며, 바람직하게는 접착 매트릭스층 보다 약 0.05 mm - 약 5 mm 더 크며, 가장 바람직하게는 접착 매트릭스층 보다 약 0.1 mm - 약 3 mm 더 큰 크기 범위일 수 있다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 오버사이즈의 후면층의 사용이, 취급 및/또는 운송하는 동안에 접착 매트릭스가 파괴되거나 이완되지 않도록 돋는 것으로 보인다.
- [0074] 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 공지되어 있는 박리 라이너가 본 발명에 사용될 수 있다. 박리 라이너를 구성

할 수 있는 물질은, 비제한적인 예로서, 폴리에틸렌 테레프탈레이트/실리콘(즉, 폴리디메틸 실록산)("PET/SI"), 폴리에틸렌 테레프탈레이트/실리콘으로 코팅된 알루미늄화된 폴리에스테르(즉, 폴리디메틸 실록산)("PET/MET/SI"), 실리콘으로 코팅된 폴리에스테르 또는 폴리우레탄 라이너, 플루오로카본 또는 플루오로실리콘으로 코팅된 폴리에스테르 또는 폴리우레탄 라이너, 또는 실리콘으로 코팅된 폴리에스테르 또는 폴리우레탄 라이너를 포함한다.

[0075] 박리 라이너로는, 구체적으로, Medirelease[®] 2249, Medirelease[®] 2226, Medirelease[®] 2500, 3MTM Scotchpak[®] 1020, 3MTM Scotchpack[®] 1022, 3MTM Scotchpak[®] 9741, 3MTM Scotchpak[®] 9742, 3MTM Scotchpak[®] 9744, CPFilms Inc. Clearsil[®] UV5A, CPFilms Inc., Clearsil[®] UV510, CPFilms Inc. Sil[®] UV5A 및 CPFilms Inc. Sil[®] UV510[이 있다.

[0076] 일부 구현예에서, 박리 라이너는 접착 매트릭스층과 동일한 크기이거나 및/또는 후면층과 동일한 크기일 수 있다. 다른 구현예에서, 박리 라이너는 접착 매트릭스층 보다 크거나 및/또는 후면층 보다 클 수 있다. 또다른 구현예에서, 박리 라이너는 후면층 또는 접착 매트릭스층의 크기 보다 약 0.1 mm 내지 20 mm 이상 더 클 수 있으며, 바람직하게는 후면층 또는 접착 매트릭스층 보다 약 0.5 mm - 약 10 mm 더 크거나, 가장 바람직하게는 후면층 또는 접착 매트릭스층 보다 약 1 mm - 약 5 mm 더 클 수 있다. 오버사이즈의 박리 라이너의 사용은 사용자가 피부에 사용하기 전에 제거하기 쉽게 해주며, 또한 취급 및 운송 과정에서 접착 매트릭스가 파괴되거나 이완되지 않도록 도울 수 있을 것으로 보인다.

[0077] 본 발명에 따라 제조되는 경피 전달 장치는 추가로 막층을 포함할 수 있다. 전형적으로, 막층(42)은, 포함된 경우에는, 피부 접촉층(41)과 접착층(43) 사이에 위치된다(피부 접촉층은 박리 라이너(40)에 접하며, 접착층은 후면층(44)에 접해있음). 당해 기술 분야의 당업자는, 피부 접촉층과 막층은, 적어도 부분적으로 접착제로 구성되며, 접착층(31 또는 43)과 혼동하지 않아야 한다는 것을 알 것이다.

[0078] 막층(42)은 API(들)의 확산 조절 및 조절된 방출 제공과 같은 다양한 목적을 제공할 수 있다. 막층은, 속도 조절성 막층으로, 즉 장치에서의 막층의 존재가 막이 없는 유사 장치와 비교하여 장치의 피부 침투 프로파일을 바꿀 수 있도록, 설정된다.

[0079] 적합한 막은 연속 필름막 및 미소공막(microporous membrane)이다. 막은 바람직하게는 당해 기술 분야의 당업자들이 통상적으로 사용하는 유연한 폴리머성 재료로 제조된다. 막 제조에 사용될 수 있는 폴리머 필름은, 비제한적인 예로서, 저밀도 폴리에틸렌, 고밀도 폴리에틸렌, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 폴리프로필렌 및 그외 적합한 폴리머를 포함하는 것을 포함한다.

[0080] 막의 두께는 통상적으로 약 0.25 mil - 약 4 mil이고, 바람직하게는 약 0.7 mil - 약 1.3 mil의 범위일 수 있다.

[0081] 당해 기술 분야의 당업자는, API를 피부에 최적의 전달 속도로 제공하기 위해, 피부, 물질, 다공성 등을 기준으로 크기, 형태, 두께, 위치를 변경시킴으로써, 적절한 막층을 정할 수 있을 것이다.

[0082] 막층에 인접한 피부 접촉층은 접착제를 포함한다. 접착제는, 실리콘, 천연 및 합성 고무, 폴리이소부틸렌 ("PIB") (HMW PIB, LMW PIB, 또는 HMW와 LMW PIB의 혼합물), 네오프렌, 폴리부타디엔, 폴리이소프렌, 폴리실록산, 가교 및 비가교된 아크릴 공중합체 등의 아크릴 접착제, 비닐 아세테이트 접착제, 폴리아크릴레이트, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체, 스티렌-이소프렌 공중합체, 폴리우레탄, 가소화된 폴리에테르 블럭 암이드 공중합체, 가소화된 스티렌-고무 블럭 공중합체 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0083] 일부 구현예에서, 피부 접촉층은 HMW PIB와 LMW PIB의 혼합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 피부 접촉층은 API를 포함하며, 이 층에서의 API의 농도는, 바람직하게는 접착층에 사용되는 농도와 동일하다. 또다른 구현예에서, 피부 접촉층은 상기 정의된 바와 같이 하나 이상의 첨가제를 포함한다.

[0084] 도 4에서와 같이, 5층으로 구성된 장치를 제조하는 경우, 박리 라이너, 피부 접촉층 및 막층을 하나의 그룹으로써 함께 제공한다. 그런 후, 이 그룹에 접착층을 제공한 다음, 적절한 후면층을 추가한다. 물론, 4층 또는 6층 이상의 층으로 구성된 패치도 이러한 공정으로 제조할 수 있다.

[0085] 본 발명의 공정은 모든 크기의 패치에 사용할 수 있지만, 특히 약 50 cm² 보다 표면적이 큰 패치, 바람직하게는 표면적 약 75 cm² - 약 300 cm² 범위의 패치에 사용하기 적합하다.

- [0086] 임의의 특정 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니나, 용매 주조 PIB 코팅 과정은 전형적으로 80 또는 100 g/m^2 코팅 두께로 한정되지만, 본 발명에 따른 공정은 1000 g/m^2 이상으로 코팅할 수 있는 것으로 생각된다.
- [0087] 아울러, 패치는 임의 두께를 가진 패치, 예컨대 두께가 약 1 mil 이상인 접착 코팅, 바람직하게는 두께가 약 5 mil - 약 50 mil의 범위인 접착 코팅을 가진 패치에, 적합하다. 일부 구현예에서, 패치는 10 mil의 두께를 가진다.
- [0088] 나아가, 본 발명은, 고점도의 접착층 또는 열에 취약하거나 및/또는 고휘발성인 API를 포함하는 층의 가공이 가능하다.
- [0089] 또한, 본 발명의 공정은, 제조되는 장치에서 접착층 또는 층의 특성/배치의 제조에 사용되는 공정의 기술을 변경하여, API의 전달율을 미세하게 조정 및 조절할 수 있다. 예컨대, 당해 기술 분야의 당업자는, 최적의 API 전달율을 제공하기 위해, 접착층내의 약물 하중, 접착층의 두께, 추가적인 층, 예컨대 막층의 포함을 변경시킬 수 있을 것이다. 아울러, 당해 기술 분야의 당업자는, 사용되는 오거/스크류의 크기 및 형태, 압출 속도 및 여러가지 특징을 가진 접착층을 만들기 위한 처리 공정 중에 사용되는 온도 등의 압출 공정의 파라미터들을 조정할 수 있다.
- [0090] 실시예
- [0091] 27mm Leistritz 브랜드의 2축 압출기 ("TSE")를 본 실시예에서 사용하였다(스크류의 유효장(L/D)이 40인 10 존 유닛(ten zone unit)). 10 존은, 존 1 및 존 3에 상부 공급 유입구와 존 6에 측면 공급부가 배치되어 있다. 기계의 온도 프로파일은, 존 1은 330°F, 존 10은 160°F로 설정하였고, 그외 존들은 그러한 트랜드를 따랐다. 다이는 250°F로 가열하였고, 다른 하위 스트립 온도(압출기에서 기어 펌프까지의 어댑터, 기어 펌프 및 기어 펌프에서 다이까지의 어댑터)는 최소 160°F의 용융 온도가 되도록 하였다.
- [0092] 존 1에서는, 보노트(Bonnot) 2'' 수평 단축 압출기로부터 Oppanol[®] B-100 (수 평균 분자량 약 250,000)을 오버 사이즈의 오거를 이용하여 공급받고, B-100을 단축 압출기에 밀어넣었다. 보노트는 열수로 250°F로 가열하였고, 이의 스크류 속도는 6.3 kg/hr 작업량의 결과를 제공하도록 설정하였다. 이 시점과 존 2를 통과하는 시점에, TSE 스크류는 최소량의 전단을 제공하지만 B-100을 신속하게 하류로 수송하도록 설정되었다.
- [0093] 존 3에 Oppanol[®] B-12 (약 51,000의 수 평균 분자량)를 공급하고, 장치의 2가지 구획에 의해 연속하여 가공 처리하였다. 먼저, 전기에 의해 250°F로 가열시킨 피스톤 스타일의 펌프가 장착된 드럼-언로더를 이용하여, 스틸 드럼으로부터 B-12의 일정한 결과물을 공급하였다. 가열된 테플론 라이닝된 호스를 이용하여 드럼 펌프를 전기적으로 열처리된 기어 펌프, 250°F인 기어 펌프에 연결시켰다. 기어 펌프의 속도는 결과물을 5.1 kg/hr로 제공하도록 보정하였다. 가느다란 파이프를 사용하여, 기어 펌프를 TSE에 연결하였다. 이 때, TSE에, 높은 수준의 전단과 혼합을 제공하도록 스크류를 배치시켰다. 이는, B-100의 도메인 크기(domain size) 감소 및 B-12 전면으로의 이의 분산 둘다를 위한 것으로, 이로써, 2가지 폴리머는 다분산 분자량의 하나의 폴리머가 될 수 있었다. 이러한 전단과 혼합은 존 4-5에서 수행하였고, 존 6에서는 용융 밀봉 과정을 수행하였다.
- [0094] 존 6에서는, 0.6 kg/hr로 공급되도록 보정된, K-Tron T-20을 보충하는 K-Tron T-12 중량계량 공급기를 사용하여, 중량계량식으로 리도카인<USP>을 대기 중인 사이드-스터퍼(side-stuffer)로 공급시켰다. 사이드-스터퍼를 냉각시켜 API가 압출기로 도입되기 전에 용융되지 않도록 예방하였고(~90°F), 트윈 스크류를 사용하여 API를 TSE로 이동시켰다. TSE 스크류 플라이트는 바로 열어, 용이한 분말 도입이 가능하게 하였다.
- [0095] TSE에서 7번 - 9번 존들을 사용하여, 접착제와 API를 균일한 용융 블랜드로 혼합하였다. 압출기의 마지막 존에서는 용융물을 기어 펌프에 도입시키기 전에 압력을 형성시키기 위해 로우 피치의 스크류 플라이트를 사용하였다. 이렇게 증가된 압력은, 기어 펌프가 회전(revolution) 물질 전부를 공급할 수 있게 보조하였다. 다음으로, 기어 펌프를 이용하여 코오트-헹거 다이에 채워 넣었다. 이때, 접착제 12 kg/hr과 API(리도카인 5 중량%)는 시트 형태로 제조되었다. 다이는, 다이에서 좌에서 우측으로 일정한 두께가 확보되도록 조정가능한 다이 립을 사용하여 코오트를 폭 ~265 mm으로 설정하였다. 코오트 중량은 200 g/m^2 을 목표로 하였다. 최종 접착 조성물은 95% PIB (Oppanol[®] B100 약 65% - Oppanol[®] B-12 약 35%) - 약 5% 리도카인을 포함하였다.
- [0096] 박리 라이너, MediRelease[®] 2249를 코팅 물질로 사용하여, 그 위에 핫 멜트 적층을 실시하였다. 후면층, Mediflex 1501[®] (Mylan)을 압출물의 상단에 라미네이션 하였다. 이 다층 라미네이트(multilayer laminate)를

105°F로 유지되는 냉각된 캘린더링 롤(calendering roll)을 통과시키고, 계속하여 3-롤 S-랩(wrap)을 통과시킨 후, 라미네이트로 냉각시켰다.

[0097] 냉각된 롤들은 3" 직경 코어에 권취하였다. 권취된 라미네이트는 잘라, 압출물과 오버 사이즈의 후면층 및 피부 접촉층으로부터 가장자리 여분을 정리하였다. 또한, 슬릿팅(slitting)으로 약간 오버사이즈의 물질이 다이 컷(die cut)될 수 있도록 컷을 할당하였다. 그런 후, 회전식 다이를 이용하여 주머니에 넣기 직전의, 적절한 크기의 완성된 시스템을 만들었다.

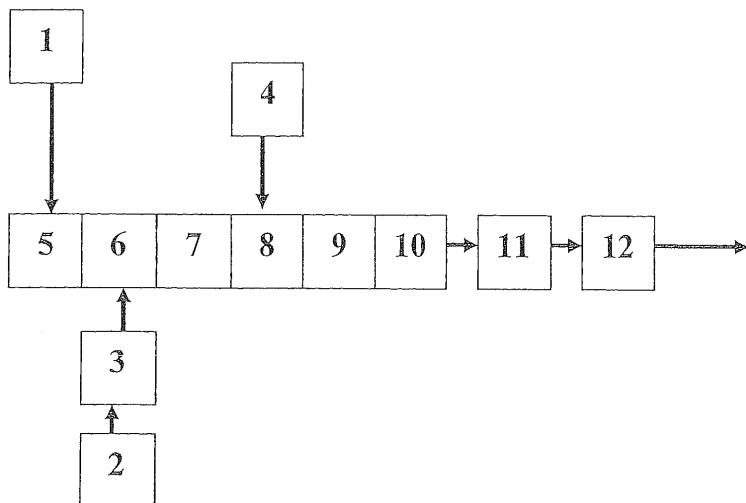
[0098] 추가적인 실시예

[0099] 본 발명은 또한 사이드 스타uffing(side stuffing) API 공급기를 제거하거나 사용하지 않고, PIB 공급 속도를 API의 결여를 보상하도록 조정함으로써, 플라시보 물질 제작에 이용할 수 있다. 이렇게 변형하여, 플라시보 물질을 다이에 투입하고, 전술한 바와 같이 후면층과 박리 라이너 사이에 시트로 제작하였다. 기본형은 65/35 및 45/55 B-100 내지 B-12에서 각각 200 및 1000 g/m²의 코팅 두께가 만들어졌으며, 이는 넓은 범위의 두께와 PIB 비율이 제조될 수 있음을 입증해준다.

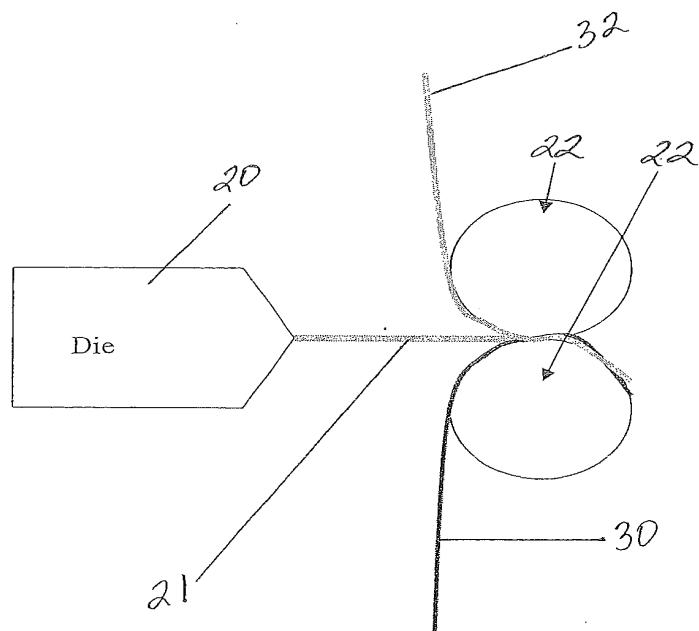
[0100] 본 발명은 구체적인 구현예를 참조하여 설명하고 있지만, 이러한 구현예들은 본 발명의 원리와 이용을 예시하기 위한 것으로 이해하여야 한다. 따라서, 첨부된 청구항에 의해 규정되는 본 발명의 사상 및 범위내에서, 예시적인 구현예들에 여러가지 변화를 가할 수 있으며 다른 배열도 고려할 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

도면

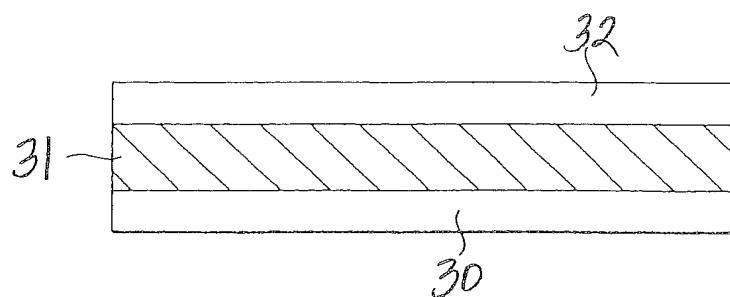
도면1



도면2



도면3



도면4

