



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0112413
(43) 공개일자 2013년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0034779

(22) 출원일자 2012년04월04일

심사청구일자 2012년04월04일

(71) 출원인

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 서석동 375 조선대학교 내

(72) 발명자

최후균

광주광역시 동구 학동 768 평화맨션 3동 1408호

(74) 대리인

오국진

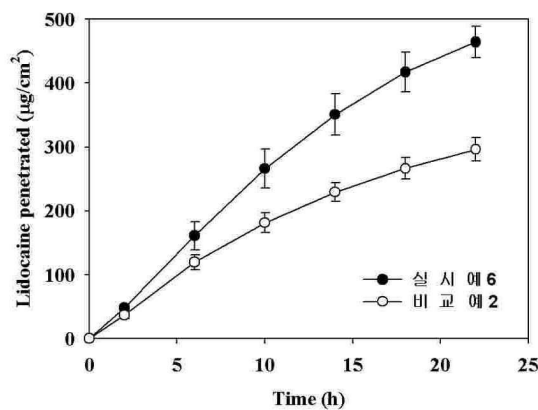
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 리도카인 또는 그의 염 및 프릴로카인 또는 그의 염을 포함하는 경피흡수제제

(57) 요약

본 발명은 리도카인 또는 그의 염과 프릴로카인 또는 그의 염과의 중량비가 5:1 내지 1.4:1인 혼합물을 포함하는 경피흡수제제를 제공한다. 본 발명에 따른 경피흡수제제는 리도카인의 피부투과도는 현저히 증가되는 반면, 프릴로카인의 피부투과도를 적정한 수준으로 억제시킬 수 있어, 프릴로카인의 과다 투여에 따른 부작용을 방지할 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	A092018
부처명	보건복지부
연구사업명	보건의료연구개발사업
연구과제명	슈퍼제네릭 DDS 기반기술개발사업
주관기관	성균관대학교
연구기간	2009.11.01 ~ 2014.10.31

특허청구의 범위

청구항 1

리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 중량비가 5:1 내지 1.4:1인 혼합물을 포함하는 경피흡수 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 중량비가 4:1 내지 3:1인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 혼합물이 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물 (eutetic mixture)인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 4

제3항에 있어서, (a) 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물; (b) 폴리아크릴산 또는 그의 염, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 및 폴리비닐알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 수용성 고분자; 및 (c) 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리세린, 디글리세롤, 및 소르비톨로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 다가 알코올을 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 경피흡수제제가 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성된 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.1 내지 20 중량%인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 수용성 고분자의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1 내지 30 중량%인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 다가 알코올의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 5 내지 60 중량%인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, (i) 리도카인 또는 그의 염 및 프틸로카인 또는 그의 염; 및 (ii) 아크릴계 점착제, 스타이렌-이소프렌-스타이렌 공중합체, 스타이렌-부타디엔-스타이렌 공중합체, 폴리이소부틸렌, 실리콘, 및 아크릴-고무 하이브리드 점착제로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 감압성 점착제를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 경피흡수제제가 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성된 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 감압성 점착제의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 60 내지 99.5 중량%인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

청구항 12

제9항에 있어서, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 올레인산, 이소프로필미리스테이트, 폴리글리세릴 지방산 에스테르, 올레일 폴리옥실-6 글리세라이드, 라우릴 폴리옥실-6 글리세라이드, 트리글리세라이드, 폴리에틸렌글리콜 지방산 에스테르, 프로필렌글리콜 지방산 에스테르, 올레일 알코올, 지방 알콜류(fatty alcohols), 폴리에틸렌글리콜 지방산 알코올 에테르, 당 에스테르, 터펜류(Terpenes), 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 프로필렌글리콜, 및 글리세린으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 흡수 증진제를 추가로 포함하는 경피흡수제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 흡수 증진제의 함량이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 5 내지 10 중량%인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 특정 중량비의 혼합물 즉, 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 중량비가 5:1 내지 1.4:1인 혼합물을 포함하는 경피흡수제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 이상적인 국소마취/진통제는 유효농도에서 전신독성이 없고 작용의 발현이 빠르며 약리작용이 일정시간 동안 지속되어야 한다. 또한 국소마취/진통제는 수용성이고 용액 중 안정하며 멸균소독이 가능하며 주사 또는 점막 적용시 효과적이고 가역적이어야 한다. 그러나 이상적인 국소마취/진통제의 특성을 모두 구비한 화합물의 합성은 매우 어려워져 적어도 어느 한 부분에서는 단점을 가지고 있으므로, 특정 상황에서 요구되는 국소마취/진통제를 적절하게 선택하여 효과적이고 안전하게 응용해야 한다.

[0003] 국소마취/진통제는 신경에 충격이 전도되면 나트륨이온의 세포내 이동을 억제하여 전기적 흥분역치가 상승되고 활동전위의 생성율이 억제되어 충격의 전도를 지연시키며 약물농도가 증가되면 전도를 완전히 차단한다. 국소마취/진통제는 전위변화로 인한 나트륨이온의 순간적으로 폭발적인 막투과성의 증가를 차단하고 칼륨이온 전도의 증가를 감소하나 나트륨이온에 대한 효과가 훨씬 크고 신경전도의 차단보다는 재분극을 지연시켜 활동전위 기간을 연장시킨다.

[0004] 고농도의 국소마취/진통제는 중추신경 및 심혈관계에 영향을 미친다. 중추신경계의 증후는 심혈관 장애 전에 나타나며 불안정, 진율, 이명 및 떨림 등이 나타나며 고농도에서 발작을 일으키며 호흡억제, 혼수에 빠진다. 심장독성은 주로 심전도계의 억제(방실차단, 심실내 전도차단)와 전신 혈관이완을 나타내며 심한 저혈압과 심장발작을 일으킨다. 기타 알려진 반응 등이 프로카인(procaine)에서 나타나며 아마이드류의 국소마취/진통제는 대개 알려진 증후가 없다.

[0005] 아마이드류의 국소마취/진통제인 리도카인 또는 프틸로카인은 임상에서 광범위하게 사용되고 있다. 현재 국소마취/진통제를 임상에서 적용하기 위한 약제학적 제제로서, 주사제와 크림제 등이 상용화되어 있다. 하지만 주사제의 경우 약물을 타겟 부위에 전달하기 위해 주사 바늘이 피부를 투과해야 하는데 이는 또 다른 환자의 고통을 유발할 수 있는 여지가 있어 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있을 뿐만 아니라 반드시 의료인의 도움을 받아서 투여받아야 하는 불편한 점이 있었다. 한편 크림제의 경우 정확한 투여 용량을 조절하기가 용이하지 않을 뿐만 아니라 투여 초기에 정확한 용량을 투여할지라도 옷깃이나 땀 등에 의해 쉽게 제거가 되기 때문에 정확한 용량을 유지하기가 쉽지 않다. 최근 들어 리도카인을 함유한 카타플라스마 제제가 상용화되었지만 리도카인의 낮은 피부투과도로 인해 제제 전체 면적이 140 cm² 정도로 넓어 환자의 순응도를 떨어뜨릴 수 있을 뿐만 아니라 함유된 리도카인 양도 700 mg으로 비교적 많기 때문에 부주의한 취급시 심각한 부작용을 나타낼 수 있다.

[0006] 한편, 미국특허 제4529601호 및 제4562060호는 리도카인과 프틸로카인의 공용 혼합물을 국소마취제로 사용하는 것을 개시하고 있다. 상기 특허에 따르면, 프틸로카인과 리도카인의 중량비가 42:58 내지 80:20의 공용혼합물을

에멀전 형태로 국소로 적용하였을 때, 각각의 에멀전 및 플라세보 에멀전에 비하여 유의성 있게 효과적임을 개시하고 있다. 그러나, 상기 특허에 개시된 바와 같은 공용 혼합물을 경피흡수제에 적용할 경우, 프틸로카인에 따른 부작용의 발현을 피할 수 없다. 즉, 상기 특허에 개시된 프틸로카인과 리도카인의 중량비에 근거하여 공용 혼합물을 제조할 경우, 리도카인보다 프틸로카인의 비율이 비슷하거나 높게 제조해야 했다. 그러나, 프틸로카인의 경우 성인기준 8 mg/kg 이상 용량에서 메테모글로빈혈증(methemoglobinaemia)이라는 이상반응이 나타나기 때문에 많은 용량을 사용할 수 없다고 알려져 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명자들은 리도카인과 프틸로카인의 복합 경피흡수제제를 개발하고자 다양한 연구를 하였으며, 특히 동일한 경피흡수제제에서 리도카인의 피부투과도를 높일 수 있는 반면, 프틸로카인의 피부투과도는 적절한 수준으로 감소시켜 우수한 안전성을 갖는 경피흡수제제를 개발하고자 다양한 연구를 수행하였다. 놀랍게도, 본 발명자들은 리도카인과 프틸로카인을 특정 비율의 범위로 함유하는 경피흡수제제, 특히 리도카인과 프틸로카인을 특정 비율의 범위로 제조한 공용 혼합물을 함유하는 경피흡수제제가 프틸로카인의 피부투과도를 적절히 제어함으로써 프틸로카인으로부터 야기되는 부작용을 최소화할 수 있을 뿐만 아니라, 리도카인의 피부투과도는 현저히 높일 수 있다는 것을 발견하였다.

[0008] 따라서, 본 발명은 리도카인과 프틸로카인의 피부투과도를 이중으로 제어함으로써 우수한 안전성을 확보할 수 있는 경피흡수제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 태양에 따라, 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 중량비가 5:1 내지 1.4:1인 혼합물, 바람직하게는 4:1 내지 3:1인 혼합물을 포함하는 경피흡수제제가 제공된다.

[0010] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물(eutetic mixture)을 포함한다. 구체적으로, 본 발명의 경피흡수제제는 (a) 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물; (b) 폴리아크릴산 또는 그의 염, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 및 폴리비닐알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 수용성 고분자; 및 (c) 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리세린, 디글리세롤, 및 소르비톨로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 다가 알코올을 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함할 수 있다.

[0011] 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 (i) 리도카인 또는 그의 염 및 프틸로카인 또는 그의 염; 및 (ii) 아크릴계 점착제, 스타이렌-이소프렌-스타이렌 공중합체, 스타이렌-부타디엔-스타이렌 공중합체, 폴리이소부틸렌, 실리콘, 및 아크릴-고무 하이브리드 점착제로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 감압성 점착제를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함할 수 있다. 상기 경피흡수제제는 필요에 따라, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 올레인산, 이소프로필미리스테이트, 폴리글리세릴 지방산 에스테르, 올레일 폴리옥실-6 글리세라이드, 라우릴 폴리옥실-6 글리세라이드, 트리글리세라이드, 폴리에틸렌글리콜 지방산 에스테르, 프로필렌글리콜 지방산 에스테르류; 올레일 알코올, 폴리에틸렌글리콜 지방산 알코올 에테르, 당 에스테르, 터펜류(Terpenes), 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 프로필렌글리콜, 및 글리세린으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 흡수 증진제를 추가로 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0012] 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염이 특정 범위의 중량비로 혼합된 혼합물을 사용하여 경피흡수제제로 제제화할 경우, 리도카인의 피부투과도는 현저히 증가되는 반면, 프틸로카인의 피부투과도를 적절한 수준으로 억제시킬 수 있어, 프틸로카인의 과다 투여에 따른 부작용을 방지할 수 있다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 대상포진이나 대상포진후 신경통(postherpetic neuralgia) 등으로 고통받는 환자들의 통증을 효과적으로 완화시키는데 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1 및 도 2는 본 발명에 따라 제조한 경피흡수제제 및 리도카인:프틸로카인=1:1의 공용 혼합물을 포함하는 경피흡수제제에 대하여 무모마우스에서 시간에 따른 피부투과도를 평가한 결과이다. 도 1은 리도카인의 피부투과

도를 측정된 결과이고, 도 2는 프틸로카인의 피부투과도를 측정된 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 본 발명은 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 중량비가 5:1 내지 1.4:1인 혼합물, 바람직하게는 4:1 내지 3:1인 혼합물을 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.
- [0015] 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염이 특정 범위의 중량비로 혼합된 혼합물을 사용하여 경피흡수제제로 제제화할 경우, 리도카인의 피부투과도는 현저히 증가되는 반면, 프틸로카인의 피부투과도를 적정한 수준으로 억제시킬 수 있어, 프틸로카인의 과다 투여에 따른 부작용을 방지할 수 있다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 대상포진이나 대상포진후 신경통(postherpetic neuralgia) 등으로 고통받는 환자들의 통증을 효과적으로 완화시키는데 유용하게 사용될 수 있다.
- [0016] 본 발명에 따른 경피흡수제제에 있어서, 리도카인(lidocaine) 또는 그의 염 및 프틸로카인(prilocaine) 또는 그의 염은 치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amounts)으로 사용될 수 있으며, 특별히 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 단위 제제당 약 40 mg 내지 약 65 mg의 리도카인 또는 그의 염을 함유할 수 있으며, 약 20 mg 내지 약 35 mg의 프틸로카인 또는 그의 염을 함유할 수 있으나, 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 중량비가 상기한 범위 내라면 특별히 제한되는 것은 아니다.
- [0017] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물(eutetic mixture)을 포함한다. 구체적으로, 본 발명의 경피흡수제제는 (a) 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물; (b) 폴리아크릴산 또는 그의 염, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 및 폴리비닐알코올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 수용성 고분자; 및 (c) 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리세린, 디글리세롤, 및 소르비톨로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 다가 알코올을 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함할 수 있다. 상기 경피흡수제제는 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성될 수 있다.
- [0018] 상기 리도카인 또는 그의 염과 프틸로카인 또는 그의 염과의 공용 혼합물의 함량은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.1 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 15 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 10 중량의 범위일 수 있다. 상기 경피흡수제제에서 겔화제 및 점착제의 역할을 하는 상기 수용성 고분자의 함량은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1 내지 30 중량%, 바람직하게는 3 내지 25 중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 20 중량%의 범위일 수 있다. 상기와 같이 수용성 고분자를 포함하는 약물-함유 매트릭스층은 건조 후 얻어지는 층이 소량의 용매(예를 들어, 에탄올, 물 등)를 포함하는 하이드로겔 제제(건조 제제)의 형태가 되며, 따라서 상기 수용성 고분자의 중량은 소량의 용매를 포함하는 하이드로겔 건조 제제를 기준으로 한 것이다. 또한, 흡수 증진 및 보습제의 역할을 하는 상기 다가 알코올의 함량이 약물-함유 매트릭스층(즉, 하이드로겔 건조 제제 형태의 약물-함유 매트릭스층) 총 중량에 대하여 5 내지 60 중량%, 바람직하게는 10 내지 55 중량%, 더욱 바람직하게는 20 내지 50 중량%의 범위일 수 있다.
- [0019] 다른 구현예에서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 (i) 리도카인 또는 그의 염 및 프틸로카인 또는 그의 염; 및 (ii) 아크릴계 점착제[예를 들어, 듀로텍 87-2510TM(Durotak 87-2510TM), 듀로텍 87-2979TM(Durotak 87-2979TM), 듀로텍 87-9301TM(Durotak 87-9301TM) 등], 스타이렌-이소프렌-스타이렌 공중합체, 스타이렌-부타디엔-스타이렌 공중합체, 폴리이소부틸렌, 실리콘, 및 아크릴-고무 하이브리드 점착제[예를 들어, 듀로텍 87-502ATM(Durotak 87-502ATM) 등]로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 감압성 점착제를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함할 수 있다. 상기 경피흡수제제는 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성될 수 있다. 본 구현예에 따른 경피흡수제제는 활성성분 즉, 리도카인 또는 그의 염 및 프틸로카인 또는 그의 염을 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.1 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 15 중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 10 중량의 범위로 함유할 수 있으며, 리도카인 또는 그의 염 및 프틸로카인 또는 그의 염의 중량비는 상기한 바와 같다. 상기 감압성 점착제의 함량은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 60 내지 99.5 중량%, 바람직하게는 70 내지 95 중량%, 더욱 바람직하게는 75 내지 90 중량%의 범위일 수 있다. 또한, 본 구현예에 따른 경피흡수제제는 비이온성 계면활성제를 포함한 흡수 증진제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0020] 상기 흡수 증진제는 소르비탄 지방산 에스테르[예를 들어, 스팸TM(SpanTM) 등], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르[예를 들어, 트윈TM(TweenTM) 등], 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르[예를 들어, 브리지TM(BrijTM) 등], 올레인

산, 이소프로필미리스테이트, 폴리글리세릴 지방산 에스테르[예를 들어, 폴리글리세릴-6 디올레이트 등], 올레일 폴리옥실-6 글리세라이드, 라우릴 폴리옥실-6 글리세라이드, 트리글리세라이드[예를 들어, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 등], 폴리에틸렌글리콜 지방산 에스테르, 프로필렌글리콜 지방산 에스테르류[예를 들어, 프로필렌글리콜 모노라우레이트 등], 지방 알콜류(fatty alcohols), 폴리에틸렌글리콜 지방산 알코올 에테르, 당 에스테르(sugar esters), 터펜류(Terpenes), 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 프로필렌글리콜, 및 글리세린으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 상기 흡수 증진제의 함량은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 5 내지 10 중량%의 범위일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0021] 본 발명에 따른 경피흡수제제는 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성될 수 있다. 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성된 본 발명의 경피흡수제제는 상기한 약물-함유 매트릭스 층을 박리층 위에 형성시키고, 다시 그 위에 지지층을 형성시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 박리층은 경피흡수제제 분야에서 통상적으로 사용되는 이형지(release liner)나 이의 적층물을 사용할 수 있으며, 예를 들어 실리콘 수지 또는 불소 수지를 도포한 폴리에틸렌, 폴리에스터, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드 등의 필름, 종이 또는 이들의 적층물을 사용할 수 있다. 또한, 지지층(혹은 보호층(backing membrane)이라고도 칭함)도 경피흡수제제 분야에서 통상적으로 사용되는 약물-비흡수성이고 유연성을 갖는 물질을 사용할 수 있으며, 예를 들어, 폴리올레핀(polyolefin), 폴리에테르(polyether), 다층 에틸렌비닐 아세테이트 필름(multi-layer ethylene vinyl acetate film), 폴리에스테르(polyester), 폴리우레탄(polyurethane) 등을 사용할 수 있다.

[0022] 이하, 본 발명을 구체적인 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0023] 실시예 1-7. 공용 혼합물을 함유한 경피흡수제제

[0024] 하기 표 1의 성분 및 함량에 따라 리도카인과 프틸로카인의 공용 혼합물을 함유하는 경피흡수제제를 제조하였다. 즉, 리도카인 염산염 및 프틸로카인 염산염을 혼합한 후, 32℃로 가열하여 용융시켜 리도카인과 프틸로카인의 공용 혼합물을 제조하였다. 이와 별도로, 폴리아크릴산 및 폴리비닐알코올을 에탄올과 정제수의 혼합용매에 넣고 80℃에서 약 25분간 혼합한 후, 글리세린 및 프로필렌글리콜을 첨가하여 37℃에서 추가로 12시간 동안 혼합하여 점착성 겔을 제조하였다. 제조된 점착성 겔에 상기에서 제조한 공용 혼합물을 첨가하여 2시간 동안 혼합한 후, 이형지 위에 도포하고, 40분 동안 공기 중에서 건조시킨 후, 보호층으로 덮어 경피흡수제제를 제조하였다.

표 1

성분	실시예 (중량, g)						
	1	2	3	4	5	6	7
리도카인 염산염	0.048	0.053	0.057	0.06	0.062	0.064	0.06
프틸로카인 염산염	0.032	0.027	0.023	0.02	0.018	0.016	0.02
폴리비닐알코올	0.145	0.145	0.145	0.145	0.145	0.145	0.145
폴리아크릴산	0.029	0.029	0.029	0.029	0.029	0.029	0.029
프로필렌글리콜	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
글리세린	0.438	0.438	0.438	0.438	0.438	0.438	0.438
정제수	0.868	0.868	0.868	0.868	0.868	0.868	0.868
에탄올	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37
제제 두께(μm)*	160	160	160	160	160	160	225

[0026] * 제제 두께(μm): 상기한 바와 같이, 40분 동안 공기 중에서 건조시켰을 때의 약물-함유 매트릭스 층의 두께

[0027] 실시예 8-10. 리도카인과 프틸로카인의 용해를 통한 경피흡수제제

[0028] 하기 표 2의 성분 및 함량에 따라 리도카인과 프틸로카인을 유기용매를 사용하여 용해시킨 후, 경피흡수제제로 제제화하였다. 즉, 리도카인 유리염기(free base) 및 프틸로카인 유리염기(free base)를 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 흡수증진제(스판 80TM 또는 올레일 알코올)와 감압성 점착제[듀로텍 87-2510TM, 듀로텍 87-2287TM, 또는 듀로텍 87-502ATM]의 용액에 가하여 혼합한 후, 이형지 위에 도포하고 10분 동안 공기 중에서 건조시킨 후,

80℃에서 20분 동안 추가 건조하였다. 건조된 매트릭스층을 보호층으로 덮어 경피흡수제제를 제조하였다.

표 2

[0029]

성분		실시에 (중량, g)		
성분명	기능	8	9	10
리도카인	활성성분	0.06	0.06	0.06
프릴로카인	활성성분	0.02	0.02	0.02
듀로텍 87-2510™	감압점착제*	0.75		
듀로텍 87-2287™	감압점착제*		0.75	
듀로텍 87-502A™	감압점착제*			0.75
스판 80™	흡수증진제	0.07		
올레일 알코올	흡수증진제		0.07	0.07
에틸 아세테이트	용매	2.6	2.6	2.6
제제 두께 (μm)**		120	120	120

[0030] * 단, 감압점착제의 중량은 고형분의 중량을 나타낸다.

[0031] ** 제제 두께(μm): 상기한 바와 같이, 20분 동안 건조시켰을 때의 약물-함유 매트릭스 층의 두께

[0032] **비교예 1. 시판 제제(리도카인 단독 함유)**

[0033] 시판 중인 리도카인 경피흡수제제인 "리도덤(Lidoderm)" (Endo laboratories, USA)을 사용하였다.

[0034] **비교예 2. 리도카인과 프릴로카인의 중량비 1:1의 공용 혼합물을 포함하는 경피흡수제제**

[0035] 리도카인과 프릴로카인의 중량비 1:1의 공용 혼합물을 사용하여 경피흡수제제를 제조하였다. 즉, 리도카인과 프릴로카인의 중량을 각각 0.04 g씩 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 6과 동일한 성분 및 함량에 따라 경피흡수제제를 제조하였다.

[0036] **시험예 1. 피부투과도 측정**

[0037] 실시예 1 내지 6에서 제조한 경피흡수제제의 피부투과도를 무모 마우스 피부에 적용하여 평가하였다. 구체적으로는 무모 마우스(6~8주령)의 피부를 실험 직전에 적출하여 실시예 1 내지 5의 경피흡수제제를 3 cm²의 면적으로 원형으로 잘라 피부에 부착한 후 플로우-쓰루 확산장치(Flow-Through Diffusion Cell)에 클램프로 고정하고, 리셉터에는 등장 인산염 완충용액(pH 6.0)를 넣고 37℃로 유지시키며 마그네틱 교반기로 일정하게 교반하면서 4시간 간격으로 24시간 동안 시료를 취하여 하기 표 3의 분석조건으로 고속액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하였다. 그 결과는 하기 표 4와 같다.

표 3

[0038]

분석조건

분석칼럼	C18 (Gemini, 10 cm, 5 μm)
이동상	아세트니트릴/10mM 인산염 완충액(pH 5.5) = 25/75, v/v
유속	1 ml/min
분석파장	230 nm
온도	30℃

표 4

	리도카인 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$)	프릴로카인 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$)
실시예 1	310	116
실시예 2	344	100
실시예 3	362	90
실시예 4	396	70
실시예 5	416	66
실시예 6	454	61

[0039]

[0040] 상기 표 4의 결과로부터, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 우수한 피부투과도를 나타내며, 특히 리도카인의 비율이 높아짐에 따라 전체적인 플럭스가 증가함을 알 수 있다.

[0041] 시험예 2. 피부투과도 비교(1)

[0042] 실시예 7의 경피흡수제제 및 비교예 1의 시판 제제를 대상으로 시험예 1과 동일한 방법으로 피부투과도를 평가하였으며, 그 결과는 하기 표 5와 같다.

표 5

	실시예 7	비교예 1
제제 두께 (μm)	225	900
단위면적당 리도카인 함유량(mg/cm^2)	1.05	4.05
단위면적당 리도카인 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$)	518	489

[0043]

[0044] 상기 표 5의 결과로부터, 상대적으로 훨씬 작은 양의 약물이 함유되어 있는 실시예 7의 경피흡수제제의 피부투과도가 비교예 1의 경피흡수제제 보다 높은 것을 알 수 있다. 따라서 본 발명에 따른 경피흡수제제는 리도카인의 우수한 피부투과도를 달성할 수 있다.

[0045] 시험예 3. 피부투과도 비교(2)

[0046] 실시예 6의 경피흡수제제 및 비교예 2의 경피흡수제제를 대상으로 시험예 1과 동일한 방법으로 피부투과도를 평가하였으며, 그 결과는 도 1 및 도 2와 같다. 도 1은 리도카인의 피부투과도를 측정한 결과이고, 도 2는 프릴로카인의 피부투과도를 측정한 결과이다.

[0047] 도 1 및 도 2의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 리도카인의 경우 본 발명의 경피흡수제제(실시예 6)의 피부투과도가 비교예 2의 경피흡수제제에 비하여 훨씬 높았으며, 프릴로카인의 경우에는 본 발명의 경피흡수제제 조성물(실시예 6)의 피부투과도가 비교예 2의 경피흡수제제에 비하여 훨씬 낮았다. 따라서, 리도카인과 프릴로카인을 특정 비율로 혼합하여 경피흡수제제로 제제화할 경우, 리도카인의 피부투과도는 현저히 증가되는 반면, 프릴로카인의 피부투과도를 적정한 수준으로 억제시킬 수 있어, 프릴로카인의 과다 투여에 따른 부작용을 방지할 수 있다.

[0048] 시험예 4. 안정성 평가

[0049] 실시예 4에서 제조한 경피흡수제제를 40°C /상대습도 75%의 조건에서 1개월, 2개월 및 3개월 동안 보관하면서, 약물 함량변화를 측정하였다. 그 결과는 하기 표 6과 같다.

표 6

보관기간	리도카인 (중량%)	프릴로카인 (중량%)
1개월	101.41 ± 2.47	97.67 ± 2.38

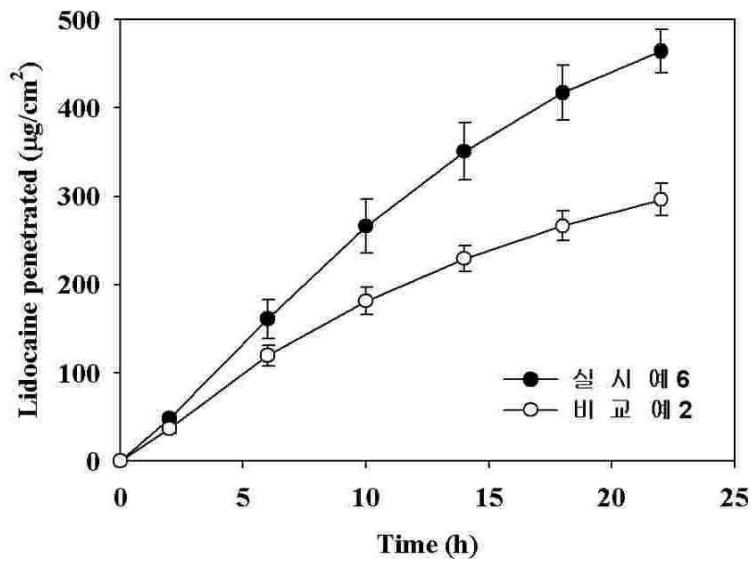
[0050]

2개월	96.84 ± 5.65	97.71 ± 5.36
3개월	101.12 ± 8.25	96.53 ± 7.54

[0051] 상기 표 6의 결과로부터, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 3개월 동안 유의성 있는 약물 함량변화를 나타내지 않아, 우수한 안정성을 가짐을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2

