(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년10월12일
(11) 등록번호 10-1072230
(24) 등록일자 2011년10월05일

(51) Int. Cl.
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7004083
(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년09월03일
심사청구일자 2008년12월31일
(85) 번역문제출일자 2006년02월27일
(65) 공개번호 10-2007-0028278
(43) 공개일자 2007년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/012819
(87) 국제공개번호 WO 2005/023307
국제공개일자 2005년03월17일
(30) 우선권주장
JP-P-2003-00311904 2003년09월03일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2000136122 A*
Photochem. Photobiol., Vol. 73, No. 2, pp. 119-127*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
히사미쓰 제약주식회사
일본, 사가 841-0017, 토스시, 다시로다이칸마치 408
(72) 발명자
요시타케 카주히사
일본, 이바라키 305-0856, 츠쿠바시, 칸논다이 1-쵸메, 25-11,히사미쓰 제약주식회사 츠쿠바연구소내
아타라시 켄지
일본, 이바라키 305-0856, 츠쿠바시, 칸논다이 1-쵸메, 25-11,히사미쓰 제약주식회사 츠쿠바연구소내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 4 항 심사관 : 박정민

(54) 비스테로이드계 소염진통제를 함유하는 외용경피제제

(57) 요 약

본 발명은, 광감수성인 비스테로이드계 소염진통제와, 이에 의한 광독성 및 광알레르기를 억제하는 UVA차단제를 포함하는 외용경피제제에 관한 것이다. 본 발명은, 비스테로이드계 소염진통제를 함유하는 외용경피제제에 있어서, 광독성 및 광알레르기에 기인하는 광선과민증을 보다 확실하게 방지하는 것을 가능하게 한다.

(72) 발명자

쿠와하라 테츠지

일본, 이바라키 305-0856, 츠쿠바시, 칸노다이 1-쵸메, 25-11,히사미쓰 제약주식회사 츠쿠바연구소내

이케수에 코이치

일본, 이바라키 305-0856, 츠쿠바시, 칸논다이 1-쵸메, 25-11,히사미쓰 제약주식회사 츠쿠바연구소내

사카이 미치노리

일본, 이바라키 305-0856, 츠쿠바시, 칸논다이 1-쵸메, 25-11,히사미쓰 제약주식회사 츠쿠바연구소내

하시모토 요시아키

일본, 사가 841-0017, 토스시, 타시로다이칸마치, 408번지히사미쓰 제약주식회사내

츠루다 키요미

일본, 사가 841-0017, 토스시, 타시로다이칸마치, 408번지히사미쓰 제약주식회사내

특허청구의 범위

청구항 1

광감수성의 비스테로이드계 소염진통제와, 상기 소염진통제의 광독성 및 광알레르기 모두를 억제하는 UVA차단제를 함유하는 외용경피제제로서, 상기 비스테로이드계 소염진통제가 케토프로펜이고, 상기 UVA 차단제가 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르, 테레프탈리리덴-3,3'-디캠퍼-10,10'-디술폰산 및 디메톡시벤질리덴디옥소이미다졸리딘프로피온산2-헥실에스테르로 이루어진 군에서 선택되는 것인 외용경피제제.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 UVA 차단제가 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄인 외용경피제제.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제형이 첩부제, 겔제, 크림제, 연고제 및 리니먼트제로 이루어진 군으로부터 선택되는 외용경피제제.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 제형이 기제 및 지지체를 갖는 첩부제인 외용경피제제.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 비스테로이드계(nonsteroidal) 소염진통제(消炎鎭痛劑)를 함유하는 외용경피제제(外用經皮製劑)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 케토프로펜(ketoprofen) 등의 비스테로이드계 소염진통제는, 우수한 항염증(抗炎症) 작용 및 진통(鎭痛) 작용을 가지므로, 습포제(濕布劑)나 플라스터(plaster)제 등의 첩부제(貼付劑), 젤제, 크림제, 연고제, 리니먼트(liniment)제 등의 각종 형태의 외용경피제제에 약효 성분으로 함유되어 있다. 그러나, 비스테로이드계 소염진통제의 외용경피제제에는 광감수성(光感受性)인 것이 있어, 부작용으로 아주 드물게 광선과민증(光線過敏症)을 발현하는 일이 보고되고 있다.

[0003] 광선과민증을 억제하는 시험으로, 지금까지, 케토프로펜 함유 외용제제에 자외선 흡수제를 배합하여, 케토프로펜의 광분해를 방지하는 것으로, 광 분해물의 생성을 억제하고자 했던 예(특허문헌 1 참조)나, 비스테로이드계 소염진통제를 함유하는 첩부제의 지지체에 자외선 차단 가공을 한 예(특허문헌 2 참조), 또한, 항염증피부외용제에 산화티탄을 배합한 예(특허문헌 3 참조)가 보고되어 있지만, 어느 것도 광선과민증의 발현 방지에 충분한 것이라고는 할 수 없으며, 한 층 더 진보한 제제적 개선이 요구되고 있다.

[0004] 특허문헌 1: 일본 특허공개 소60-155111호 공보

[0005] 특허문헌 2: 국제공개 제01/68061호 팜플렛

[0006] 특허문헌 3: 일본 특허공개 평9-169658호 공보

[0007] 특허문헌 4: 일본 특허공개 소53-99316호 공보

[0008] 특허문헌 5: 일본 특허공개 소56-22711호 공보

[0009] 특허문헌 6: 일본 특허공개 2000-136122호 공보

발명의 상세한 설명

[0010] 발명이 해결하고자 하는 과제

[0011] 본 발명은 광감수성의 비스테로이드계 소염진통제를 함유하는 외용경피제제에 있어서, 광선과민증을 보다 확실하게 방지하는 것을 목적으로 한다.

[0012] 과제를 해결하기 위한 수단

[0013] 본 발명자들은, 상기 목적을 달성하기 위해 예의 검토를 행하던 중, 약제성(藥劑性)의 광선과민증에는, 약제가 일광조사를 받았을 때에 발생한 활성산소가 조직·세포에 손상을 가져오며, 비면역학적 메커니즘에 의해 발생하는 광독성(光毒性)과, 일광에의 폭로(曝露)에 의해 합텐(hapten)화한 약제가, 면역학적 메커니즘을 매개로 조직·세포에 장애를 가져오는 광알레르기가 있으며, 전자는, 개체의 소인과는 관계없이, 충분한 자외선 조사를 받으면 누구라도 발증할 가능성이 있는 것에 반해, 후자는, 합텐화한 약제에 알레르기성으로 감작(感作)된 일부 개체에서만 발증하고, 증상은 약제의 용량이나 일광 조사량과는 관계없이 발현하므로, 광선과민증을 확실하게 방지하는 데는 양쪽 모두의 메커니즘을 억제할 필요가 있는 것에 착안하였다.

[0014] 이러한 착안점을 기초로 더욱 연구를 진행한 결과, 자외선 중, 특히 장파장 자외선(UVA: 파장 320~400㎚)을 차단하는 UVA차단제를 제제에 배합하는 것에 의해, 약제성의 광선과민증의 원인으로 생각되는 광독성과 광알레르기 모두를 억제할 수 있는 것을 발견하고, 본 발명의 완성에 이르렀다.

[0015] 즉, 본 발명은, 광감수성의 비스테로이드계 소염진통제와, 이 소염진통제의 광독성 및 광알레르기 모두를 억제하는 UVA차단제를 함유하는 외용경피제제에 관한 것이다.

[0016] 또한 본 발명은, 비스테로이드계 소염진통제가, 케토프로펜, 티아프로펜산, 수프로펜, 톨메틴, 칼프로펜, 베녹사프로펜, 피록시캄, 벤지다민, 나프록센, 디크로페낙, 이부프로펜, 디플루니살, 아자프로파존 및 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염으로 이루어진 군에서 선택되는, 상기 외용경피제제에 관한 것이다.

[0017] 본 발명은 나아가, UVA차단제가 무기계 UVA차단제 및/또는 유기계 UVA차단제인, 상기 외용경피제제에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 또한, 무기계 UVA차단제가 산화아연인, 상기 외용경피제제에 관한 것이다.

[0019] 그리고 본 발명은, 유기계 UVA차단제가, 디벤조일메탄 유도체, 벤조페논 유도체, 계피산 유도체, 캠퍼 유도체, 벤조트리아졸 유도체, 아미노산계 화합물, 벤조일피나콜론 유도체로 이루어진 군에서 선택되는, 상기 외용경피제제에 관한 것이다.

[0020] 본 발명은, 나아가 또한, 유기계 UVA차단제가, 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르, 4-히드록시-3-메톡시계피산, 4-히드록시-3-메톡시계피산의 분기쇄상 알킬에스테르, 테레프탈리리덴-3,3'-디캠퍼-10,10'-디술폰산, 2-(2H-벤조트리아졸-2-일)-4-메틸-6-[2-메틸-3-[1,3,3,3-테트라메틸-1-[(트리메틸시릴)옥시]디실록사닐]프로필]페놀, 디메톡시벤질리덴디옥소이미다졸리딘프로피온산2-헥실에스테르, 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4-디메틸-1,3-펜탄디온으로 이루어진 군에서 선택되는, 상기 외용경피제제에 관한 것이기도 하다.

[0021] 발명의 효과

[0022] 본 발명의 외용경피제제에서는, 광감수성의 비스테로이드계 소염진통제에 의한 광선과민증의 발현이 현저히 억제된다. 즉, 본 발명에서는, UVA를 흡수 또는 산란 등에 의해 차단하는 UVA차단제에 의해, 광선과민증의 원인이 되는, 광감수성 약제에서의 활성산소나 생체단백과 반응하여 악영향을 가져오는 프리라디칼의 발생, 및 이 약제의 합텐화가 효과적으로 억제된다.

[0023] 지금까지, 자외선 흡수제를 배합한 외용제는 알려져 있지만(특허문헌1, 3~6 참조), 이 중 어느 것에서도, 광독성 및 광알레르기 모두를 억제하였다고 하는 보고는 없으며, 이러한 효과를 갖는 비스테로이드계 소염진통제의 외용경피제제는, 본 발명에서 처음으로 실현된 것이다.

[0024] UVA차단제와 비스테로이드계 소염진통제를 함유하는 본 발명의 외용경피제제는, 광독성 또는 광알레르기에 기인하는 접촉피부염·광선과민증 등의 피부질환의 발현을 충분히 방지하면서 소염진통효과를 발휘할 수 있는 것으로, 안전성이 극히 높은 의약품으로서의 응용이 기대되는 것이다.

[0025] 발명을 실시하기 위한 최적의 형태

[0026] 이하, 본 발명의 외용경피제제의 적합한 실시에 대해 상세히 설명한다.

[0027] 본 발명의 외용경피제제는, 광감수성의 비스테로이드계 소염진통제와, UVA차단제를 함유하는 것을 특징으로 하는 것이다.

[0028] 본 발명의 외용경피제제에 사용되는 UVA차단제는, 무기계 UVA차단제, 또는 디벤조일메탄 유도체, 벤조페논 유도체, 계피산 유도체, 캠퍼 유도체, 벤조트리아졸 유도체, 아미노산계 화합물, 벤조일피나콜론 유도체 등의 유기계 UVA차단제이어도 좋다. 본 발명의 외용경피제제에서, 무기계 UVA차단제로는, 산화아연, 디벤조일메탄 유도체로는, 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 벤조페논 유도체로는, 2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르, 계피산 유도체 및 그 에스테르로는, 4-히드록시-3-메톡시계피산, 4-히드록시-3-메톡시계피산이소스테아릴 등의 4-히드록시-3-메톡시계피산의 분기쇄상 알킬에스테르, 캠퍼 유도체로는, 테레프탈리리덴-3,3'-디캠퍼-10,10'-디술폰산, 벤조트리아졸 유도체로는, 2-(2H-벤조트리아졸-2-일)-4-메틸-6-[2-메틸-3-[1,3,3,3-테트라메틸-1-[(트리메틸시릴)옥시]디실록사닐]프로필]페놀, 아미노산계 화합물로는, 디메톡시벤질리덴디옥소이미다졸리딘프로피온산2-헥실에스테르, 벤조일피나콜론 유도체로는, 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4-디메틸-1,3-펜탄디온이, 각각 바람직하다.

[0029] 본 발명의 외용경피제제에서, 특히 바람직한 UVA차단제는 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄이다.

[0030] 본 발명의 외용경피제제에서의 상기 UVA차단제의 배합량은 특별히 제한되지 않지만, 제제 전량을 기준으로 0.01~20중량%인 것이 바람직하다. UVA차단제의 배합량이 상기 하한 미만에서는 광독성 및 광알레르기의 저감 효과가 충분히 발휘되지 않는 경향이 있고, 한편, 상기 상한을 넘게 되면 피부염이나 과민증을 일으킬 우려가 있

다.

[0031] 본 발명은, 상술한 바와 같이, 약효 성분으로 비스테로이드계 소염진통제를 함유하는 외용경피제제에서, 광독성 및 광알레르기에 의한 광선과민증을 보다 확실하게 방지하는 것이다. 이와 같은 비스테로이드계 소염진통제로는, 광선과민증을 발현할 가능성이 있는 것이면 특별히 제한되지 않고, 예를 들어, 케토프로펜, 티아프로펜산, 수프로펜, 톨메틴, 칼프로펜, 베녹사프로펜, 피록시캄, 벤지다민, 나프록센, 디크로페낙, 이부프로펜, 디플루니살, 아자프로파존 및/또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있고, 이 중에서도 구조 중에 벤조페논 유사 골격을 갖는 케토프로펜, 티아프로펜산, 수프로펜, 톨메틴이 바람직하고, 벤조페논 골격을 갖는 케토프로펜이 특히 바람직하다. 이와 같은 비스테로이드계 소염진통제는, 1종을 단독으로 사용하여도 좋고, 2종 이상을 조합하여 사용하여도 좋다.

[0032] 본 발명의 외용경피제제에서의 상기 비스테로이드계 소염진통제의 배합량은 특별히 제한되지 않지만, 제제 전량을 기준으로 0.1~10중량%인 것이 바람직하다. 비스테로이드계 소염진통제의 배합량이 상기 하한 미만에서는 소염진통 효과가 충분히 발휘되지 않게 되는 경향이 있다.

[0033] 본 발명에서, 「억제한다」란, 본 발명의 UVA차단제를 함유하는 것에 의해, 광용혈(光溶血) 시험(실시예 1 참조), 이개(耳介, 귓바퀴) 광조사 시험(실시예 2 참조) 등으로 평가된 광독성에 관한 수치, 및, 국소임파절 시험(실시예 3 참조), 피부 광감작성(光感作性) 시험(실시예 4 참조) 등으로 평가된 광알레르기에 관한 수치가, 상기 UVA차단제를 함유하지 않는 경우에 비해 각각 감소되어 있는 것을 의미한다. 감소의 정도(억제율)는, 바람직하게는 30% 이상, 보다 바람직하게는 40% 이상, 더욱 바람직하게는 50% 이상, 가장 바람직하게는 60% 이상이다.

[0034] 본 발명의 외용경피제제에서는, 상술한 필수성분(상기 본 발명에 관계되는 비스테로이드계 소염진통제, UVA차단제)에 더하여, 이 제제의 제형에 따라 각 제제의 기제가 함유되는 것이 바람직하다. 본 발명의 외용경피제제의 제형으로는, 습포제 또는 플라스터제 등의 첩부제, 젤제, 크림제, 연고제, 리니멘트제 등을 들 수 있다. 이하에 본 발명의 외용경피제제의 각 제형에 따른 기제 및 처방예에 대해 설명한다.

[0035] 우선, 습포제에 대해 설명한다. 본 발명의 습포제에 이용되는 습포 기제는 특별히 제한되지 않고, 통상 사용되고 있는 것 중에서 선택된다. 이와 같은 습포 기제에 함유되는 성분으로는, 예를 들어, 증점제(폴리아크릴산 소다, 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리비닐메타아크릴레이트 등의 합성수용성 고분자, 아라비아고무, 전분(starch), 젤라틴 등의 천연물, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 알긴산, 알긴산나트륨, 알긴산암모늄, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등), 습윤제(요소, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 솔비톨 등), 충진제(카오린, 탈크, 벤나이트, 에폭시수지류, 유기산(구연산, 주석산, 말레인산, 무수말레인산, 호박산 등), 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 등), 물, 용해보조제(탄산프로필렌, 크로타미톤, 디이소프로필아디페이트 등), 발진방지제(염산디펜히드라민, 말레인산크롤페닐라민, 글리틸리틴산, 덱사메타존, 베타메타존, 플루오시놀론아세트아닐리드 등), 그 외의 첨가제(살리틸산, 살리틸산메틸, 살리틸산글리콜, 1-멘톨, 캠플, 노닐산바니릴아미드, 고추추출액, 박하기름, 에이존(등록상표) 등) 등을 들 수 있고, 이들 중에서 선택되는 여러 성분을 혼합하여 이루어진 습포 기제에 상술한 필수 성분을 배합하는 것에 의해, 본 발명의 습포제를 얻을 수 있다.

[0036] 다음으로, 습포제의 적합한 일 제조예(처방예)를 나타낸다. 즉, 우선, 상기 비스테로이드계 소염진통제 0.1~10중량부, 상기 UVA차단제 0.01~20중량부를 용해보조제 0.5~8중량부에 혼합 용해하여, 균일한 혼합물 A를 얻는다. 한편 증점제 5~20중량부(바람직하게는 10~15중량부)를 습윤제 5~40중량부 및 물 10~80중량부에 혼합 분산용해하고, 그리고 충진제 20중량부 이하를 첨가하여 균일한 연합물(練合物) B를 얻는다. 다음으로, 혼합물 A를 연합물 B에 첨가하고 혼합하여, 균일한 연합물을 얻는다. 얻어진 연합물을 통상의 방법으로 지지체 상에 전연(展延) 도포한 후, 그 위에 박리 피복물을 첩부하는 것에 의해 본 발명의 습포제가 얻어진다. 또한, 지지체로는, 신축성

또는 비신축성의 지지체를 이용할 수 있다. 이러한 지지체로는, 구체적으로는, 포(布), 부직포, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리초산비닐, 폴리염화비닐리덴, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 알루미늄시트, 또는 이들의 혼합 소재로 이루어진 것 등을 들 수 있다. 또한, 박리 피복물로는, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리염화비닐, 폴리에스테르, 폴리염화비닐리덴, 실리콘 가공지 등으로 이루어진 것 등을 들 수 있다.

[0037] 다음으로, 플라스터제에 대해 설명한다. 본 발명의 플라스터제로 이용되는 플라스터 기제는 특별히 한정되지 않으며, 통상 사용되고 있는 것 중에서 선택된다. 이와 같은 플라스터 기제에 함유되는 성분으로는, 예를 들어, 고분자 기제(메타아크릴산에스테르류, 아크릴로니트릴, 초산비닐, 프로피온산비닐 등의 비닐모노머와의 공중합물인 아크릴계 조성물, 실리콘 수지, 폴리이소프렌고무, 천연고무, 아크릴고무, 스티렌-부타디엔-스티렌 블록 공중합체, 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체 등), 유지 또는 고급 지방산(아몬드유, 올리브유, 동백나무 기름, 살구씨와 복숭아씨 기름, 땅콩 기름, 올레인유, 유동파라핀, 폴리부텐 등), 점착부여제(로진, 로진변성 말레인산, 수첨(水添) 로진에스테르 등), 지방산 금속염(운데실렌산아연, 스테아린산아연, 스테아린산칼슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산마그네슘, 스테아린산나트륨, 팔미틴산아연, 미리스틴산아연, 미리스틴산마그네슘, 라우린산나트륨, 라우린산아연 등), 발진방지제, 그외의 첨가물(살리실산, 살리실산메틸, 살리실산글리콜, 1-멘톨, 캠플, 노닐산바니릴아미드, 고추추출액, 박하 기름, 에이존(등록상표) 등) 등을 들 수 있고, 이들 중에서 선택되는 여러 성분을 혼합하여 이루어지는 플라스터 기제에 상술한 필수 성분을 배합하는 것에 의해, 본 발명의 플라스터제를 얻을 수 있다.

[0038] 다음으로, 플라스터제의 적합한 일 제조예(처방예)를 나타낸다. 즉, 우선, 핫멜트(hot-melt)법으로 제조하는 경우는, 우선, 니더, 믹서 등의 혼합기를 이용하여 120~160℃에서 상기 고분자 기제 5~40중량부, 상기 유지 또는 고급지방산 20~70중량부, 상기 점착부여제 10~40중량부 및 상기 지방산 금속염 0.1~10중량부를 가열혼합하고, 이어서 상기 비스테로이드계 소염진통제 0.1~10중량부, 상기 UVA차단제 0.01~20중량부를 첨가 혼합한다. 얻어진 혼합물을, 직접 지지체 상에 전연하거나, 또는 이형처리된 종이, 필름 등의 위에, 일단 전연한 후에 원하는 지지체를 덮은 상태에서 압착 전사시켜도 좋다. 한편, 용제법으로 제조하는 경우는, 방폭대응 믹서 등의 혼합기를 이용하여 상기 성분을 톨루엔, 헥산, 염화메틸렌 등의 용매 중에 용해하고, 얻어진 용액을 이형처리된 종이, 필름 등의 위에 전연하고, 건조기에서 용매를 유거시킨 후, 원하는 지지체를 덮은 상태에서 압착전사시킨다. 지지체 상의 전연도포 상에 박리피복물을 첩부하는 것에 의해 본 발명의 플라스터제가 얻어진다. 이러한 지지체로는, 구체적으로는, 포, 부직포, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리초산비닐, 폴리염화비닐리덴, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 알루미늄시트, 또는 이들의 복합 소재로 이루어진 것 등을 들 수 있다. 또한, 박리피복물로는, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리염화비닐, 폴리에스테르, 폴리염화비닐리덴, 실리콘 가공지로 이루어진 것을 들 수 있다.

[0039] 다음으로, 연고제에 대해 설명한다. 본 발명의 연고제에 이용되는 연고 기제는 특별히 한정되지 않고, 통상 사용되고 있는 것 중에서 선택된다. 이와 같은 연고 기제에 함유되는 성분으로는, 예를 들어, 고급지방산 또는 이들의 에스테르류(아디핀산, 미리스틴산, 팔미틴산, 스테아린산, 올레인산, 아디핀산에스테르, 미리스틴산에스테르, 팔미틴산에스테르, 세바신산디에틸, 라우린산헥실, 이소옥탄산세틸 등), 납류(경납, 밀랍, 세실렌 등), 계면활성제(폴리옥시에틸렌알킬에테르인산에스테르 등), 고급알코올(세탄올, 스테아릴알코올, 세토스테아릴알코올 등), 실리콘유(디메틸폴리실록산, 메틸페닐폴리실록산, 글리콜메틸폴리실록산, 실리콘글리콜폴리머 등), 탄화수소류(친수 바셀린, 백색 바셀린, 정제 라놀린, 유동 파라핀 등), 물, 흡수촉진제(탄산프로필렌, 디이소프로필아디페이트, 크로타미톤, 에이존(등록상표) 등), 보습제(글리세린, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜, 솔비톨 등), 발진방지제, 그 외의 첨가물(살리실산, 살리실산메틸, 살리실산글리콜, 1-멘톨, 캠플, 박하유 등) 등을 들 수 있고, 이들 중에서 선택되는 여러 성분을 혼합하여 이루어지는 연고 기제에 상술한 필수 성분을 배합하는 것에 의해, 본 발명의 연고제를 얻을 수 있다.

[0040] 다음으로, 연고제의 적합한 일 제조예(처방예)를 나타낸다. 즉, 우선, 고급지방산에스테르 5~15중량부, 계면활성제 1~10중량부에 상기 비스테로이드계 소염진통제 0.1~10중량부, 상기 UVA차단제 0.01~20중량부를 실온 또는 가열하에서 혼합하고, 납류 4~10중량부, 탄화수소 50~90중량부를 첨가하여 가열하고, 50~100℃로 유지한다. 전

성분이 투명 용해액으로 된 후, 호모믹서로 균일하게 혼화한다. 그 후, 얻어진 혼화물을 교반하면서 실온까지 낮추는 것에 의해 본 발명의 연고제가 얻어진다.

[0041] 다음으로, 젤제에 대해 설명한다. 본 발명의 젤제에 사용되는 젤 기제는 특별히 제한되지 않고, 통상 사용되고 있는 것 중에서 선택된다. 이와 같은 젤 기제에 함유되는 성분으로는, 예를 들어, 저급 알코올(에탄올, 이소프로판올 등), 물, 젤화제(카르복시비닐 중합체, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산프로필렌글리콜에스테르 등), 중화제(트리에탄올아민, 디이소프로판올아민, 수산화나트륨 등), 계면활성제(세스키올레인산솔비탄, 트리올레인산솔비탄, 모노올레인산솔비탄, 모노스테아린산솔비탄, 모노라우린산솔비탄, 모노스테아린산폴리에틸렌글리콜, 폴리옥시에틸렌노닐페닐에테르, 폴리옥시에틸렌세틸에테르, 폴리옥시에틸렌라우린에테르 등), 흡수촉진제(탄산프로필렌, 디에틸세파케이트, 디이소프로필아디페이트, 크로타미톤, 에이존(등록상표), 프로필렌글리콜 등), 용해제(에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올, 베틸알코올, 베헤닐알코올, 올레일알코올, 헥사데실알코올, 옥틸도데칸올 등의 고급 알코올, 미리스틴산이소프로필, 미리스틴산옥틸도데실, 미리스틴산세틸, 미리스틴산미리스틸, 세바신산디에틸, 세바신산디이소프로필, 아디핀산디이소프로필, 올레인산올레일, 라우린산헥실, 이소옥탄산세틸, 중쇄지방산트리글리세라이드, 프로필렌글리콜지방산에스테르 등의 지방산에스테르, N-메틸-2-피롤리돈, 트리아세틴, 벤질알코올, 라놀린알코올, 1-멘틸글리세릴에테르 등), 글리콜류(글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 솔비톨, 1,3-부틸렌글리콜, 디프로필렌글리콜 등), 발진방지제, 그 외의 첨가제(살리실산, 살리실산메틸, 살리실산글리콜, 1-멘톨, 캠플, 박하유 등) 등을 들 수 있고, 이들 중에서 선택되는 여러 성분을 혼합하여 이루어지는 젤 기제에 상술한 필수 성분을 배합하는 것에 의해, 본 발명의 젤제를 얻을 수 있다.

[0042] 다음으로, 젤제의 적합한 일 제조법(처방예)을 나타낸다. 즉, 우선, 물 55중량부 이하에 젤화제 0.5~5중량부를 첨가하여 팽윤시켜 팽윤물 A를 얻는다. 한편, 상기 비스테로이드계 소염진통제 0.1~10중량부, 상기 UVA차단제 0.01~20중량부를 용해제 0.1~10중량부에 용해 또는 현탁하고, 나아가 이것을 글리콜류 40중량부 이하와 저급알코올 60중량부 이하의 혼합물에 용해하여 용해물 B를 얻는다. 이어서, 용해물 B를 팽윤물 A에 첨가한 후, 중화제를 첨가하여 pH값이 4~7이 되도록 조정하는 것에 의해, 본 발명의 젤제가 얻어진다.

[0043] 다음으로, 크림제에 대해 설명한다. 본 발명의 크림제에 사용되는 크림 기제는 특별히 제한되지 않으며, 통상 사용되고 있는 것 중에서 선택된다. 이와 같은 크림 기제에 함유되는 성분으로는, 예를 들어, 고급지방산에스테르류(아디핀산에스테르, 미리스틴산에스테르, 팔미틴산에스테르, 세바신산디에틸, 라우린산헥실, 이소옥탄산세틸 등), 저급알코올(에탄올, 이소프로판올 등), 탄수화물(유동파라핀, 스쿠알렌 등), 다가알코올(프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜 등), 고급알코올(2-헥실데칸올, 세탄올, 2-옥틸도데칸올 등), 유화제(폴리옥시에틸렌알킬에테르류, 지방산에스테르류, 폴리에틸렌글리콜지방산에스테르 등), 방부제(파라옥시안식향산에스테르 등), 흡수촉진제(탄산프로필렌, 디에틸세파케이트, 디이소프로필아디페이트, 크로타미톤, 에이존(등록상표), 프로필렌글리콜 등), 발진방지제, 그 외의 첨가물(살리실산, 살리실산메틸, 살리실산글리콜, 1-멘톨, 캠플, 박하유 등) 등을 들 수 있고, 이들 중에서 선택되는 여러 성분을 혼합하여 이루어진 크림 기제에 상술한 필수 성분을 배합하는 것에 의해, 본 발명의 크림제를 얻을 수 있다. 또한, 크림제와 젤제의 중간 성질을 갖는 젤상 크림제로 하기 위해서는, 상기의 크림제에 젤화제(카르복시비닐중합체, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산프로필렌글리콜에스테르 등), 및 중화제(트리에탄올아민, 디이소프로판올아민, 수산화나트륨 등)을 첨가하고, pH를 4~8(바람직하게는 5~6.5)로 조정하는 것에 의해, 본 발명의 젤상 크림제를 얻을 수 있다.

[0044] 다음으로, 젤상크림제의 적합한 일 제조예(처방예)를 나타낸다. 즉, 우선, 상기 비스테로이드계 소염진통제 0.1~10중량부, 상기 UVA차단제 0.01~20중량부를 고급지방산에스테르 25중량부 이하와 저급알코올 40중량부 이하의 혼합물에 용해하고, 그리고 방부제 0.5중량부 이하, 유화제 5중량부 이하를 첨가하여 혼합물 A를 얻는다. 한편, 물에 농도가 0.5~5중량부가 되도록 젤화제를 첨가하여 팽윤시켜 팽윤물 B를 얻는다. 이어서, 팽윤물 B를 혼합물 A에 첨가하여 호모믹서로 균일하게 유화시킨 후, 얻어진 유화물에 중화제를 첨가하여 pH값이 4~8이 되도록

조정하는 것에 의해, 본 발명의 젤상 크림제가 얻어진다.

[0045] 다음으로, 리니멘트제에 대해서 설명한다. 본 발명의 리니멘트제에 사용되는 리니멘트 기제는 특별히 제한되지 않으며, 통상 사용되고 있는 것 중에서 선택된다. 이와 같은 리니멘트 기제에 함유되는 성분으로는, 예를 들어, 알코올류(에탄올, 프로판올, 이소프로판올 등의 1가 알코올, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 부틸렌글리콜 등의 다가 알코올 등) 10~70중량부, 지방산에스테르(아디핀산, 세바신산, 미리스틴산의 각종 에스테르 등) 60중량부 이하, 계면활성제(폴리옥시에틸렌알킬에테르, 폴리옥시에틸렌경화피마자유 등) 10중량부 이하를 혼합하여 이루어진 것을 들 수 있고, 이와 같은 리니멘트 기제에 상기 비스테로이드계 소염진통제 0.1~10중량부, 상기 UVA차단제 0.01~20중량부를 배합하는 것에 의해, 본 발명의 리니멘트제를 얻을 수 있다. 또한, 본 발명의 리니멘트제에서는, 필요에 따라 pH 조정을 위한 중화제 또는 메틸셀룰로오스 등의 점성부여제, 발진방지제, 그 외의 첨가물(살리실산, 살리실산메틸, 살리실산글리콜, 1-멘톨, 캠플, 박하유, 고추추출액, 노닐산바니릴아미드, 크로타미톤, 에이존(등록상표), 탄산프로필렌, 디이소프로필아디페이트 등) 등을 배합하여도 좋다.

[0046] 상기 처방예 및 제조법은 단순한 일례이며, 당연히 공지의 리니멘트 제조법으로 본원 발명의 리니멘트제는 얻을 수 있는 것이다. 또한, 배합 조성에서도, 공지의 리니멘트제의 약효 성분을 케토프로펜 등으로 치환하고, UVA차단제를 배합하는 것에 의해, 간단히 본원 발명의 리니멘트제를 얻을 수 있다.

[0047] 이상, 본 발명의 외용경피제제의 각 제형에 따른 기제 및 처방예의 적합한 실시 형태에 대하여 설명하였지만, 제형 및 처방예는 이들에 한정되지 않으며, 각 성분의 배합 순서도 특별히 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 종래 공지의 점안제(點眼劑)의 처방, 또는 종래 공지의 에어졸제의 처방에서, 약효 성분을 상기 비스테로이드계 소염진통제 0.1~10중량부로 치환하고, 나아가 상기 UVA차단제 0.01~20중량부를 배합하는 것에 의해, 본 발명의 점안제 또는 에어졸제를 얻을 수 있다.

[0048] 또한, 본 발명의 외용경피제제에서는, 상기 처방에 더하여 항산화제가 배합되어도 좋다. 이와 같은 항산화제로는, tert-부틸히드록시아니솔, 디-tert-부틸히드록시톨루엔, 티몰, 몰식자산(沒食子酸)프로필 등의 페놀 유도체, 토코페롤 및 그 에스테르 유도체, 아스콜빈산 및 그 에스테르 유도체 등이 바람직하다. 이와 같은 항산화제는, 1종을 단독으로 사용하여도 좋으며, 2종 이상을 조합하여 사용하여도 좋다. 그 배합량은 특별히 제한되지 않지만, 제제 전량을 기준으로 하여 0~10중량%인 것이 바람직하며, 0~5중량%인 것이 보다 바람직하다.

실 시 예

[0049] 이하, 실시예에 기초하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이하의 실시예에 한정되는 것은 아니다. 또한 이하의 실시예에서, 특별히 언급하지 않는 한 [%]는 [중량%]를 의미한다.

[0050] 실시예 1(in vitro에 의한 광독성 시험)

[0051] 이하의 실험을, "Guidelines for basic biological tests of medical materials and device", part VII "Hemolysis Test"에 준거하여 행하였다. 즉, 각 시험 물질{4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄(BM-DBM), 테레프탈리리덴-3,3'-디캠퍼-10,10'-디술폰산(TP-DCS), 2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르(DHB-BH)} 및 케토프로펜(KP)은, N,N-디메틸포름아미드(DMF)를 이용하여 용해한 후, 인산완충생리식염수(PBS)로 시험 농도의 2배 농도로 희석 조제하였다. 이것을 24공(穴) 멀티 웰 플레이트에 각 1㎖ 분취(分取)한 후, 5㎖당 40㎕의 헤파린첨가 토끼 정맥혈(靜脈血)(전혈(全血))을 첨가한 PBS 1㎖씩을 첨가하여 반응액으로 하였다. 또한, KP의 최종 농도는 50㎍/㎖로 하였다. 또한, 콘트롤로서, 시험물질 용액 대신에 DMF만 첨가한 웰을 준비하였다. 반응액을 넣은 플레이트는 뚜껑을 열고, 37℃에서 자외선 조사 장치(UVP Lamp Fixture, UVP)를 이용하여 UVA를 7.5J/㎠ 조사하였다. 자외선 조사시, 광원과 반응액 사이에는 두께 3㎜의 유리판을 두어, 파장 320㎚ 이하의 자외선을 커트하였다. 보온 시간은, 조사 시간을 포함하여 60분으로 하였다. 반응 종료 후

원심(遠心)하고, 얻어진 상청 100㎕을 96공 엇세이플레이트에 취하여 540㎚의 흡광도(Abs_{540})으로 측정하여 용혈의 지표로 하였다. 각 시험 물질의 KP에 의한 광용혈 반응에 미치는 영향은 Abs_{540}을 이용하여 평가하고, 콘트롤군에 대한 용혈저해율(%)에서 50% 저해투여량(ID_{50} 값)을 산출하였다. 얻어진 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

[0052]

시험 물질	ID50 값(㎍/㎖)
BM-DBM	2.7
TP-DCS	5.4
DHB-BH	2.1

[0053] 표 1에 나타낸 결과에서 알 수 있듯이, 약효 성분으로 케토프로펜을 함유하는 외용경피제제에서 UVA차단제를 배합하면, 광독성이 현저히 저감되는 것이 확인되었다.

[0054] 실시예 2(in vivo에 의한 광독성 시험)

[0055] 이하의 실험을, Gerberick 등의 방법(Food Chem. Toxicol., 27, 813-819(1989))을 참고로, 일부 개량하여 행하였다. 즉, 시험 동물로 Balb/c 마우스(암컷, 9~11 주령)를 이용하여, 에탄올로 용해 조제한 각 시험물질 {4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄(BM-DBM), 디메톡시벤질리덴디옥소이미다졸리딘프로피온산2-헥실에스테르(DB-DIH), 테레프탈리리덴-3,3'-디캠퍼-10,10'-디술폰산(TP-DCS), 2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르(DHB-BH)} 및 2% 케토프로펜(KP)을 귓바퀴(耳介)에 도포한 후에, UVA를 40J/㎠ 조사하였다. UVA조사 24시간 후의 귀 두께를 측정하고, 시험 개시 전의 귀 두께에서의 증가분을 산출하였다. 각 시험물질의 KP에 의한 광독성 억제 효과는, KP에 의한 귀 두께 증가분을 어느 정도 억제할 수 있었는가 하는 지표, 즉 KP군에 대한 귀 부종 억제율(%)로 평가하였다. 얻어진 결과를 표 2 및 표 3에 나타낸다.

표 2

[0056]

시험물질(농도: 0.5%)	귀 부종 억제율(%)
BM-DBM	98
DB-DIH	34
TP-DCS	65
DHB-BH	84

표 3

[0057]

시험물질(농도: %)	귀 부종 억제율(%)
BM-DBM(0.1)	41
BM-DBM(0.3)	81
BM-DBM(0.5)	98

[0058] 표 2 및 표 3에 나타낸 결과에서 알 수 있듯이, 약효 성분으로 케토프로펜을 함유하는 외용경피제제에서 UVA차단제를 배합하면, 광독성이 현저히 저감되는 것이 확인되었다.

[0059] 실시예 3(in vivo에 의한 광알레르기 시험 1)

[0060] The Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods(ICCVAM)에서 제안된

Murine Local Lymph Node Assay(LLNA)를 참고로 개량하여, KP 광알레르기를 검출 시험으로 행하였다. 즉, 시험동물로 Balb/c 마우스(암컷, 8~12 주령)을 이용하여, 아세톤-올리브유(4:1, v/v)에서 용해 조제한 시험물질{4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄(BM-DBM)} 및 2% 케토프로펜(KP)을 이익(耳翼, 귀 날개) 뒷면에 도포한 후에, UVA를 20J/㎠ 조사하였다. 이 감작(感作)유도처치를 3일간 연속하여 실시하였다. 감작 개시 5일 후에, 마우스 1예(例) 당 20㎕Ci의 ^{3}H-메틸티미딘(^{3}H-TdR)/PBS 용액을 꼬리에 주사하고, 5시간 후에 귓바퀴 임파절을 적출하였다. 적출한 임파절을 셀스트레이너로 단일 임파세포 현탁액으로 한 후에, PBS로 2회 세정 후, 5% 트리클로로초산(TCA) 용액에 4℃로 하룻밤 정치하여, DNA를 침전시켰다. 침전물을 1㎖의 5% TCA용액에 현탁 후, 액체 신틸레이션 카운터로 방사활성을 측정하였다. 시험 물질의 KP에 의한 광알레르기 억제 효과는, KP에 의한 ^{3}H-TdR 취입 증가분을 어느 정도 억제할 수 있었는가 하는 지표, 즉 KP군에 대한 ^{3}H-TdR 취입 억제율(%)로 평가하였다. 얻어진 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

[0061]

BM-DBM 농도(%)	^{3}H-TdR 취입 억제율(%)
0.06	30
0.13	51
0.25	24
0.50	94
1.00	99

[0062] 표 4에 나타낸 결과에서 알 수 있듯이, 약효 성분으로 케토프로펜을 함유하는 외용경피제제에서, UVA차단제를 배합하는 것에 의해, 광알레르기가 현저히 저감되는 것이 확인되었다.

[0063] 실시예 4(in vivo에 의한 광알레르기 시험 2)

[0064] 마멋(marmot)를 이용한 피부 광알레르기 시험을, 사토 등에 의한 어저번트 앤드 스트립(Adjuvant and Strip)법(니시니혼 피부과, 42, 831-837(1980))을 참고로 일부 개량하여 행하였다. 즉, 하트레이계 백색 암컷 마멋(1군 8마리)의 목 뒷부분을 제모하고, 어저번트를 2×2㎝의 4 모서리에 투여, 에탄올에 용해한 2%의 케토프로펜(KP) 또는 2% KP+2% 시험물질 {4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄(BM-DBM)} 용액을 2×2cm 부분에 개방 도포하고, 1시간 후에 UVA(10J/㎠)를 조사하였다. 이 감작유도 처치를 5일간 연속하여 실시하였다. 감작 개시 3주 후에 허리 뒷부분을 제모하고, 2×2㎝의 영역에 감작시와 같은 용액을 개방 도포하고, 1시간 후에 UVA(10J/㎠)를 조사하여 광야기(光惹起)를 행하였다. 조사 24, 48시간 후의 피부 반응을, 상기 사토 등의 기준에 따라 평가하였다. BM-DBM의 KP에 의한 광알레르기 억제 효과는, KP군에 대한 홍반 및 부종의 억제율(%)로 평가하였다. 얻어진 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

[0065]

시험물질	홍반·부종의 억제율(%)	
	24시간 후	48시간 후
BM-DBM	69	74

[0066] 표 5에 나타낸 결과에서 알 수 있듯이, 약효 성분으로 케토프로펜을 함유하는 외용경피제제에서, UVA차단제를 배합하는 것에 의해, 광알레르기가 현저히 저감되는 것이 확인되었다.

[0067] 다음으로 본 발명의 외용경피제제의 처방예를 나타내지만, 본 발명은 하기의 처방에 한정되는 것은 아니다.

[0068] 처방예 1(플라스터제)

[0069] 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체(SIS5200P:제이에스알 제조) 16중량부, 폴리이소부틸렌 10중량부(L-100:엑손모빌 제), 석유수지(아르콘P-70:아라카와 카화학공업 제조) 19중량부, 유동파라핀(크리스톨J-352:엣소석유 제조) 45중량부 및 합성규산알루미늄 1.99중량부를, 질소가스 분위기하에서 가열 교반하여 용해물을 얻었다(공정 A). 교반시의 온도는 110~200℃이고, 교반 시간은 30~120분간이다. 다음으로, 크로타미톤 3중량부, 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄 0.01중량부, 케토프로펜 2중량부 및 1-멘톨 3중량부를, 상기 용해물의 교반시 온도가 110~200℃의 범위내에서 첨가하고, 5~30분간 혼합하여 균일한 용해물로서의 플라스터제용 기제를 얻었다(공정 B). 이 기제를 중량이 70㎠당 1g이 되도록, 실리콘 처리한 폴리에스테르 필름에 전연한 후, 폴리에스테르 직포로 덮어 압착전사시키고, 원하는 크기로 재단하여, 본 발명의 플라스터제를 얻었다.

[0070] 처방예 2~10(플라스터제)

[0071] 표 6에 나타내는 성분 및 배합량으로 처방예 1과 동일하게 조제하여, 본 발명의 플라스터제를 얻었다.

표 6

[0072]

	처방예 2	처방예 3	처방예 4	처방예 5	처방예 6	처방예 7	처방예 8	처방예 9	처방예 10
케토프로펜*	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	
디클로페낙*									2.00
4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄*		5.00	20.00	3.00	3.00		3.00		5.00
2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르*	3.00					3.00			
산화아연*								5.00	
스티렌-이소프렌-스티렌블록공중합체**	15.00	17.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	26.00
폴리이소부틸렌**	9.00	9.00	8.00	10.00	10.00	8.00	8.00	7.00	9.00
석유수지**									2.00
유동파라핀**	50.00	50.00	40.00	50.00	45.00	50.00	50.00	50.00	35.00
합성계핀산알루미늄**						1.49			3.00
말레인산수첨로진에스테르**	14.00	11.00	10.00	13.00		15.00		10.00	
스테아린산나트륨**	2.00						4.00		
스테아린산아연**		1.00			2.00				
스테아린산마그네슘**			1.00					2.00	
스테아린산칼슘**				1.99					
수첨로진글리세린에스테르**					13.00		10.00		
크로타미톤*				2.00	2.00			1.00	
1-멘톨*	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
세바신산디에틸*	2.00								
프로필렌글리콜*		2.00							
아디핀산디이소프로필*			1.00			1.00			
몰식자프로필*				0.01		0.01	2.00	2.00	
디-tert-부틸히드록시톨루엔*					5.00	1.50	3.00	3.00	
디프로필렌글리콜*							1.50		1.00
전량(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0073] 처방예 11(플라스터제)

[0074] 아크릴산2-에틸헥실에스테르 50중량부, 아크릴산메톡시에틸에스테르 25중량부, 초산비닐 14.7중량부, 아조비스이소부틸로니트릴 0.3중량부, 합성규산알루미늄 3중량부, 및 초산에틸 100중량부를 반응 용기에 넣고, 질소 분위기하에서 65℃로 승온하여 중합을 개시시키고, 10시간 반응을 계속하고, 나아가 80℃에서 2시간 숙성하여 공중합체 용액을 얻었다. 얻어진 공중합체 용액에 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄 5중량부, 케토프로펜 2중량부를 첨가 혼합하고, 균일한 혼합 용액으로서의 플라스터제용 기제를 얻었다. 얻어진 기제를, 중량이 70㎠당 1g이 되도록 실리콘 처리한 폴리에스테르 필름에 전연하고, 초산에틸을 열풍으로 휘산시킨 후, 폴리에스테르 직포로 덮어, 압착전사시키고, 원하는 크기로 재단하여, 분 발명의 플라스터제를 얻었다.

[0075] 처방예 12(플라스터제)

[0076] 아크릴산2-에틸헥실에스테르 45중량부, 아크릴산메톡시에틸에스테르 25중량부, 비닐피롤리돈 12중량부, 과산화벤조일 1중량부, 합성규산알루미늄 3중량부, 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄 5중량부, 디-tert-부틸히드록시톨루엔 5중량부, 및 초산에틸 100중량부를 반응 용기에 넣고, 질소 분위기하에서 65℃로 승온하여 중합을 개시시키고, 10시간 반응을 계속하고, 나아가 80℃에서 2시간 숙성하여 공중합체 용액을 얻었다. 얻어진 공중합체 용액에 케토프로펜 4중량부를 첨가 혼합하고, 균일한 혼합 용액으로서의 플라스터제용 기제로 하였다. 얻어진 기제를, 중량이 70㎠당 1g이 되도록 실리콘 처리한 폴리에스테르 필름에 전연하고, 초산에틸을 열풍으로 휘산시킨 후, 폴리에스테르 직포로 덮어, 압착전사시키고, 원하는 크기로 재단하여, 본 발명의 플라스터제를 얻었다.

[0077] 처방예 13(습포제)

[0078] 케토프로펜 0.3중량부 및 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄 1중량부를, 크로타미톤 0.5중량부에 혼합 용해하고, 균일한 혼합물 A를 얻었다. 한편, 폴리아크릴산소다 6중량부, 폴리아크릴산 3중량부, 젤라틴 2중량부 및 폴리비닐알코올 1중량부를, 글리세린 20중량부, 솔비톨 5중량부 및 물 59.6중량부에 혼합 분산 용해하고, 나아가 합성계피산알루미늄 0.5중량부, 아미노초산디히드록시알루미늄 0.1중량부, 메타규산알루민산마그네슘 0.3중량부 및 주석산 0.2중량부를 첨가하여 균일한 연합물 B를 얻었다. 이어서, 혼합물 A를 연합물 B에 첨가하고 혼합하여, 균일한 연합물을 얻었다. 얻어진 연합물을 폴리에스테르 부직포 상에 전연 도포한 후, 그 위에 폴리프로필렌 필름을 첩부하는 것에 의해 본 발명의 습포제를 얻었다.

[0079] 처방예 14~16(습포제)

[0080] 표 7에 나타내는 성분 및 배합량으로 처방예 13과 동일하게 조제하여, 본 발명의 습포제를 얻었다.

표 7

[0081] (wt%)

	처방예 14	처방예 15	처방예 16
디크로페낙	0.5	5.0	
이부프로펜			10.0
4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄	3.0		
2-(2H-벤조트리아졸-2-일)-4-메틸-6-[2-메틸-3-[1,3,3,3-테트라메틸-1-[(트리메틸시릴)옥시]디시록사닐]프로필]페놀		10.0	15.0
크로타미톤	3.0	5.0	8.0
1-멘톨	0.5	0.5	0.5
폴리아크릴산소다	6.0	6.0	6.0

폴리아크릴산	3.0	3.0	3.0
젤라틴	2.0	2.0	2.0
폴리비닐알코올	1.0	1.0	1.0
글리세린	20.0	20.0	20.0
솔비톨	5.0	5.0	5.0
합성규산알루미늄	0.5	0.5	0.5
아미노초산디히드록시알루미늄	0.1	0.1	0.1
메타규산알루민산마그네슘	0.3	0.3	0.3
주석산	0.2	0.2	0.2
물	54.9	41.4	28.4

[0082] 처방예 17(연고제)

[0083] 세바신산디에틸 4.7중량부 및 모노올레인산글리세린 4.4중량부에, 케토프로펜 2중량부 및 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄 0.4중량부를 실온 또는 가열하에서 혼합하고, 밀납 6.8중량부, 유동파라핀 8.1중량부 및 백색 바셀린 73.6중량부를 첨가하여 가열하고, 50~100℃로 유지하였다. 전 성분이 투명 용해액이 된 후, 호모믹서로 균일하게 혼화하였다. 그 후, 얻어진 혼화물을 교반하면서 실온까지 낮추는 것에 의해 본 발명의 연고제를 얻었다.

[0084] 처방예 18~22(연고제)

[0085] 표 8에 나타내는 성분 및 배합량으로 처방예 17과 동일하게 조제하여, 본 발명의 연고제를 얻었다.

표 8

[0086]

	처방예 18	처방예 19	처방예 20	처방예 21	처방예 22
케토프로펜	2.0				
수프로펜		3.0	3.0		
피록시캄				1.0	1.0
4-tert-부틸-4'-메톡시벤조일메탄	2.1				
테레푸탈리리덴-3,3'-디캠퍼-10,10'-디술폰산		0.2	5.3		
2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르				1.4	17.6
세바신산디에틸	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
모노올레인산글리세린	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
밀납	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
유동파라핀	8.1	8.1	8.1	8.1	8.1
백색 바셀린	71.9	72.8	67.7	73.6	57.4
전량(wt%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0087] 처방예 23(젤제)

[0088] 정제수 30.2중량부에 카르복시비닐폴리머 1.8중량부를 첨가하고 팽윤시켜, 팽윤물 A를 얻었다. 한편, 티아프로펜산 3중량부, 4-히드록시-3-메톡시계피산이소스테아릴 2.5중량부 및 디부틸히드록시톨루엔 0.5중량부를, 프로필렌글리콜 13.7중량부와 무수에탄올 42.5중량부의 혼합물에 용해하여 용해물 B를 얻었다. 이어서, 용해물 B를 팽윤물 A에 첨가한 후에, 트리에탄올아민 0.9중량부를 첨가하여 pH를 조정하여, 본 발명의 젤제를 얻었다.

[0089] 처방예 24~30(젤제)

[0090] 표 9에 나타내는 성분 및 배합량으로 처방예 23과 동일하게 조제하여, 본 발명의 젤제를 얻었다.

표 9

[0091]

	처방예 24	처방예 25	처방예 26	처방예 27	처방예 28	처방예 29	처방예 30
티아프로펜산	3.00						
톨메틴		1.00	1.00				
나프록센				5.00	5.00		
디플루니살						2.00	2.00
4-히드록시-3-메톡시계피산이소스테아릴	8.40						
4-히드록시-3-메톡시계피산		0.04	3.90				
디메톡시벤질리덴디옥소이미다졸리딘프로피온산2-헥실에스테르				4.20	12.20		
1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4-디메틸-1,3-펜탄디온						1.60	7.30
무수에탄올	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50	42.50
프로필렌글리콜	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70	13.70
디이소프로필아디페이트	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90
디부틸히드록시톨루엔	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
카르복시비닐폴리머	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
트리에탄올아민	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
정제수	24.30	34.66	30.80	26.50	18.50	32.10	26.40
전량(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0092] 처방예 31~38(크림제)

[0093] 표 10에 나타내는 성분을 동표의 배합량으로 혼합하는 것에 의해, 본 발명의 크림제를 얻었다.

표 10

[0094]

	처방예 31	처방예 32	처방예 33	처방예 34	처방예 35	처방예 36	처방예 37	처방예 38
칼프로펜	3.00	3.00						
베녹사프로펜			1.00	1.00				
벤지다민					5.00	5.00		
아자프로파존							2.00	2.00
테레프탈리리덴-3'3-디캠퍼-10,10'-디술폰산	2.50	8.40						
2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르			0.04	3.90				
4-히드록시-3-메톡시계피산이소스테아릴					4.20	12.20		
산화아연							1.60	7.30
세바신산디에틸	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
세탄올	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60	9.60
유동파라핀	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80
백색 바셀린	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40	12.40
디부틸히드록시톨루엔	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
폴리옥시에틸렌스테아릴에테르	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30	4.30
파라옥시안식향산메틸	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
정제수	57.40	51.50	61.86	58.00	53.70	45.70	59.30	53.60
전량(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0095] 처방예 39~46(리니멘트제)

[0096] 표 11에 나타내는 성분을 동표의 배합량으로 배합하는 것에 의해, 본 발명의 리니멘트제를 얻었다.

표 11

[0097]

	처방예 39	처방예 40	처방예 41	처방예 42	처방예 43	처방예 44	처방예 45	처방예 46
디크로페낙	5.0	5.0						
나프록센			2.0	2.0				
케토프로펜					3.0	3.0		
디플루니살							1.0	1.0
2-(4-디에틸아미노-2-히드록시벤조일)안식향산n-헥실에스테르	0.7	3.2						
4-tert-부틸-4'-메톡시벤조일메탄			4.8	13.9				
디메톡시벤질리덴디옥소이미다졸리딘프로피온산2-헥실에스테르					2.7	9.4		
4-히드록시-3-메톡시계피산이소스테아릴							1.7	7.3
무수에탄올	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8	48.8
프로필렌글리콜	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8
세바신산디에틸	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
폴리옥시에틸렌경화피마자유	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
디부틸히드록시톨루엔	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
정제수	32.2	32.2	32.2	32.2	32.2	32.2	32.2	32.2
전량(wt%)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

산업상 이용 가능성

[0098] 이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 의하면, 광선과민증을 발증할 가능성이 있는 약효성분으로 비스테로이드계 소염진통제를 함유하는 외용경피제제에 있어서, 광독성 및 광알레르기에 의한 광선과민증을 보다 확실하게 방지하면서, 소염진통 효과를 얻을 수 있게 되어, 안정성이 극히 높은 의약품으로서의 응용이 기대된다.