



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월23일
(11) 등록번호 10-1128317
(24) 등록일자 2012년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) C09J 133/04 (2006.01)
C09J 123/00 (2006.01) A61L 15/58 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7003431(분할)
(22) 출원일자(국제) 2004년06월17일
심사청구일자 2011년02월14일
(85) 번역문제출일자 2011년02월14일
(65) 공개번호 10-2011-0019788
(43) 공개일자 2011년02월28일
(62) 원출원 특허 10-2005-7021186
원출원일자(국제) 2004년06월17일
심사청구일자 2008년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/008544
(87) 국제공개번호 WO 2004/112760
국제공개일자 2004년12월29일
(30) 우선권주장
JP-P-2003-179162 2003년06월24일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020030019203 A
전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자
니프로 패치 가부시킴가이샤
일본 사이타마켄 가스카베시 미나미사카에쵸 8반
지1
(72) 발명자
가와무라 나오히사
일본 사이타마켄 가스카베시 미나미사카에쵸 8반
지 1 사이타마 다이이치 세이야쿠 가부시킴가이샤
나이
사와다 히데노리
일본 사이타마켄 가스카베시 미나미사카에쵸 8반
지 1 사이타마 다이이치 세이야쿠 가부시킴가이샤
나이
고바야시 다카유키
일본 사이타마켄 가스카베시 미나미사카에쵸 8반
지 1 사이타마 다이이치 세이야쿠 가부시킴가이샤
나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 의료용 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제 및 의료용 경피 흡수 테이프 제제 및 그 제조법

(57) 요약

(a) 지지체, (b) 약제 및 비수성 감압 점착제를 함유하는 감압 점착제층 및 (c) 박리 필름을 순서대로 적층하여 이루어지는 의료용 경피 흡수 테이프 제제 및 상기 점착제를 사용하는 의료용 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 감압 점착제.

상기 점착제는 비수성 용매 및, 이에 포함된 아세토아세틸기를 분자 내에 함유하는 (메트)아크릴계 모노머(바람직하게 2-아세토아세톡시에틸 메타크릴레이트)와 아세토아세틸기를 갖지 않는 (메트)아크릴계모노머 및 공중합 가능한 가교제로부터 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 모노머를 공중합시켜 얻어지는 공중합체를 포함한다. 상기 공중합체를 함유하는 점착제는 가교제를 사용하지 않고 가소제와 같은 유상 물질을 함유한다.

의료용 경피 흡수 테이프 제제는 점착력 및 응집력이 우수하다. 이는 피부 자극성이 적고, 안정성이 우수하다. 이는 또한 약물의 방출성과 경피 흡수성이 우수하다.

특허청구의 범위

청구항 1

분자 내에 아세트아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계 모노머와, 아세트아세틸기를 갖지 않는 그 외의 (메트)아크릴계 모노머 또는 공중합 가능한 비닐모노머의 1종 또는 2종 이상의 모노머를 공중합하여 얻어지는 공중합체를, 비수성 용매 중에 함유하는 것을 특징으로 하는 자기 가교형의 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제로서, 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제를 제외한 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 공중합체가, 아세트아세톡시알킬아크릴레이트 또는 아세트아세톡시알킬메타크릴레이트와, 아세트아세틸기를 갖지 않는 그 외의 (메트)아크릴계모노머 또는 공중합 가능한 비닐모노머의 1종 또는 2종 이상의 모노머를 공중합하여 얻어지는 공중합체인 것을 특징으로 하는 자기 가교형의 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제로서, 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제를 제외한 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 공중합체가, 아세트아세톡시알킬아크릴레이트 또는 아세트아세톡시알킬메타크릴레이트와, 2-에틸헥실아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 디아세톤아크릴아미드, 부틸아크릴레이트, 에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 에틸렌글리콜디아크릴레이트, 디에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 트리에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 헥사에틸렌글리콜디메타크릴레이트 및 아크릴아미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 (메트)아크릴계모노머를 공중합하여 얻어지는 공중합체인 것을 특징으로 하는 자기 가교형의 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제로서, 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제를 제외한 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 공중합체가, 2-아세트아세톡시에틸메타크릴레이트와, 2-에틸헥실아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 디아세톤아크릴아미드, 부틸아크릴레이트, 에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 에틸렌글리콜디아크릴레이트, 디에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 트리에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 헥사에틸렌글리콜디메타크릴레이트 및 아크릴아미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 (메트)아크릴계모노머를 공중합하여 얻어지는 공중합체인 것을 특징으로 하는 자기 가교형의 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제로서, 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제를 제외한 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 공중합체의 총중량에 대하여, 1 중량% ~ 40 중량% 의 2-아세트아세톡시에틸메타크릴레이트와, 2-에틸헥실아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 디아세톤아크릴아미드, 부틸아크릴레이트, 에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 에틸렌글리콜디아크릴레이트, 디에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 트리에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 헥사에틸렌글리콜디메타크릴레이트 및 아크릴아미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 (메트)아크릴계모노머를 공중합하여 얻어지는 공중합체를 함유하는 것을 특징으로 하는 자기 가교형의 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제로서, 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제를 제외한 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 공중합체가, 2-아세트아세톡시에틸메타크릴레이트, 디아세톤아크릴아미드, 2-에틸헥실아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트를 공중합하여 얻어지는 공중합체인 것을 특징으로 하는 자기 가교형의 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제로서, 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제를 제외한 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 공중합체가, 그 계산상의 유리 전이 온도 (Tg) 를 $-60^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$ 로 갖는 것을

특징으로 하는 자기 가교형의 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제로서, 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제를 제외한 의료용 경피 흡수 제제용 비수성 점착제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 아세트아세틸기를 분자 내에 함유하는 (메트)아크릴계모노머와, 아세트아세틸기를 갖지 않는 다른 (메트)아크릴계모노머 및 공중합 가능한 비닐모노머로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 모노머를 공중합시켜 얻어지는 공중합체를, 비수성 용매 중에 함유하는 의료용 경피 흡수 테이프 제제용의 비수성 점착제와, 그 비수성 점착제를 약제 및 가소제와 함께 지지체 또는 박리 필름의 상면에 도포하고, 가열 건조시켜 점착제층을 형성한 후, 또한 점착제층 위에 박리 필름 또는 지지체를 적층하여 제조한 의료용 경피 흡수 테이프 제제와 그 제조법에 관한 것이다. 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제는, 제제로부터의 약물의 방출성과 약물의 피부 투과성이 우수하고, 피부 자극성이 적고, 또한 안정성이 우수한 경피 흡수 테이프 제제이다.

배경기술

[0002] 아세트아세톡시알킬메타크릴레이트와 다른 모노머를 중합하여 얻어지는 공중합체를, 폴리아민 화합물이나 이소시아네이트 화합물 등의 가교제로 가교된 도료, 피복제, 감압 점착제는 알려져 있다 (예를 들어, 특허문헌 1 및 특허문헌 2 를 참조). 그러나, 의료용 경피 흡수 테이프 제제에 사용되는 점착제로서, 아세트아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계모노머와, 다른 (메트)아크릴계모노머 및 공중합 가능한 비닐모노머로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 모노머를 공중합시켜 얻어지는 공중합체로 이루어지는 비수성 점착제를 사용한 특허문헌 및 비특허 문헌은 발견할 수 없다.

[0003] 약제와 가소제를 점착제층 중에 함유하여, 실질적으로 케톤기를 함유하는 점착제를 폴리아민의 가교제로 가교한 경피 흡수 테이프 제제는 알려져 있다 (예를 들어, 특허문헌 3 을 참조). 그러나, 아세트아세틸기를 갖는 공중합체를 함유하는 점착제의 경피 흡수 테이프 제제는 예시되어 있지 않다.

[0004] 관혈관 확장약의 이소소르비드디니트레이트와, 지방산에스테르류를 아크릴산알킬에스테르 및 관능성 단량체를 필수 성분으로 하는 아크릴계 공중합체로 이루어지는 가교된 점착제 중에 함유하는 경피 흡수성 제제는 알려져 있다 (예를 들어, 특허문헌 4 를 참조). 그러나, 이 경피 흡수 제제는 가교제를 사용한 것이고, 가교하지 않은 것은 점착제층에 응집력이 없어지고 경피 흡수 제제로서 사용할 수 없는 것이 기재되어 있다. 또한, 특허문헌 3 및 특허문헌 4 에도 아세트아세틸기를 갖는 공중합체를 함유하는 점착제의 경피 흡수 테이프 제제의 예시도 되어 있지 않다.

[0005] 특허문헌 1 : 일본 공개특허공보 평6-108033호

[0006] 특허문헌 2 : 일본 공개특허공보 평7-238203호

[0007] 특허문헌 3 : 일본 특허공표 2002-535475호

[0008] 특허문헌 4 : 일본 공개특허공보 평8-81369호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은, 지지체 상에 약물을 함유하는 점착제층을 형성하고, 또한 그 위에 박리 라이너를 적층한 의료용 경피 흡수 테이프 제제에 있어서, 점착제층 중에 친유성 유상 물질을 다량으로 함유시키는 것이 가능하고, 점착성, 응집성, 안정성이 우수한 제제와, 그 제제를 위한 비수성 점착제를 제공하는 것에 있다.

[0010] 의료용 경피 흡수 테이프 제제의 점착제층에는 약물 외에, 약물을 용해시키기 위한 용매, 약물의 경피 흡수 속도를 촉진시키기 위한 경피 흡수 촉진제, 점착제의 가소성을 향상시키기 위한 가소제, 또는 점착력의 향상을 위해 점착 부여제 등을 배합하는 경우도 있어, 경우에 따라서는 상당한 양을 배합할 필요가 생길 수 있다. 점착제층 중에 약물과 함께 배합하는 약물의 용해제, 경피 흡수 촉진제, 가소제 및 점착 부여제는 친유성의 유상 물질인 경우가 많다.

[0011] 종래의 비가교성 점착제를 사용한 경피 흡수 테이프 제제로는, 다량의 유상물질을 유지시킬 수 없고, 다량의 유

상물(油狀物)을 함유하는 경우 테이프 제제로 할 수 없거나, 또는 제제 제작 후에 점착제층으로부터 유상 물질이 분리되거나 하여, 점착제층 중으로의 유상 물질의 배합량에 제한이 있는 등의 문제점이 있었다.

[0012] 이 문제점을 해결하기 위해 관능기를 갖는 모노머를 중합시킨 점착제에, 폴리아민 화합물, 이소시아네이트 화합물, 또는 다가금속킬레이트 화합물 등의 가교제에 의해서 가교를 실시한 테이프 제제도 검토되었다. 그러나, 이들의 가교제는, 독성이 있는 화합물이거나, 배합하는 약물에 따라서는 영향을 미칠 수도 있고, 사용하는 데 제한을 받을 수 있거나 또는 사용하는 양에 제한을 받을 수가 있다.

[0013] 또한, 가교제를 사용하지 않는 자기 가교형 점착제로서는, N-메틸올아크릴아미드를 구성 모노머로서 함유하는 점착제가 알려져 있지만, 유해 물질의 포름알데히드가 서서히 유리되기 때문에, 의료용 점착 테이프로서는 바람직하지 않다.

[0014] 또한, 아세토아세틸기를 갖는 모노머를 구성 모노머로서 함유하는 공중합체로, 도료, 피복제 또는 점착제로서의 용도가 알려져 있지만, 모두, 폴리아민 유도체, 이소시아네이트 화합물, 및 다가금속킬레이트 화합물과 같은 가교제를 사용하여 가교한 것이고, 의료용 경피 흡수 테이프 제제로서의 용도는 알려져 있지 않다. 또한, 이들의 가교제는 독성이나 사용하는 약물의 종류에 따라서는 사용할 수 없는 등의 문제점이 있다.

과제의 해결 수단

[0015] 그래서, 본 발명자 등은 상기 과제를 해결하기 위해서 연구를 거듭한 결과, 분자 내에 아세토아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계 모노머와, 아세토아세틸기를 갖지 않는 다른 (메트)아크릴계 모노머 및 공중합 가능한 비닐모노머로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 모노머를 공중합하여 얻어지는 공중합체를 비수성 용매 중에 함유하는 비수성 점착제를 사용함으로써, 가소제 등의 유상 물질을 다량으로 유지시킬 수 있는 것이 가능해짐을 알았다.

[0016] 본 발명에 사용되는, 아세토아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계 모노머와, 아세토아세틸기를 갖지 않는 다른 (메트)아크릴계 모노머 및 공중합 가능한 비닐모노머로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 비닐모노머를 공중합하여 얻어지는 공중합체를 수성 용매 중에 함유하는 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제는, 약물 및 가소제와 함께 지지체 또는 박리 필름에 도포하여 가열 건조시키는 공정에서, 용매가 증산됨과 함께 아세토아세틸기가 자기 가교하여 그물코 구조를 형성하고, 이 그물코 구조 중에 가소제 등의 유상 물질을 유지시키는 것이 가능해진다.

[0017] 원료의 아세토아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계 모노머의 양을 증감시킴으로써, 점착제의 자기 가교도를 변화시킬 수 있다. 그 결과 점착제층 중에 가소제, 경피 흡수 촉진제, 약물의 용해제 등의 친유성 유상 물질의 배합량을 조정하는 것이 가능해지고, 점착제와 가소제나 경피 흡수 촉진제의 배합비를 조정함으로써, 적절한 부착력, 응집력을 갖게 할 수 있고, 안정적인 경피 흡수 테이프 제제를 얻을 수 있는 것을 발견하고 본 발명을 완성하는 것에 달하였다.

발명의 효과

[0018] 본 발명의 아세토아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계모노머를 구성 모노머의 하나로서 함유하는 공중합체의 비수성 점착제는 가열 건조시키는 공정에서, 용매가 증산됨과 함께 아세토아세틸기가 자기 가교하여 그물코 구조를 형성하고, 이 그물코 구조 중에 가소제 등의 유상 물질을 많이 함유할 수 있다. 본 발명의 점착제는 가교제로서, 폴리아민 유도체, 이소시아네이트 화합물 및 다가 금속킬레이트 화합물 등을 사용하지 않기 때문에, 독성의 걱정이 없고, 또한 피부를 자극하거나 하는 일이 없기 때문에, 의료용으로 적합하다. 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제는 부착력, 응집력이 우수하고, 또한 피부 자극성도 적으며 안전성이 우수하다. 또, 약물의 방출성, 경피 흡수성도 우수하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제용의 비수성 점착제는, 동일 분자 중에 아세토아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계모노머와, 아세토아세틸기를 갖지 않는 (메트)아크릴계 모노머 및 공중합 가능한 비닐모노머로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 모노머를 비수성 용매 중에서 공중합하여 얻을 수 있다.

[0020] 아세토아세틸기를 갖는 (메트)아크릴계모노머로서는, 2-아세토아세톡시에틸메타크릴레이트, 2-아세토아세톡시에틸아크릴레이트, 3-아세토아세톡시프로필메타크릴레이트, 3-아세토아세톡시프로필아크릴레이트, 4-아세토아세톡시부틸메타크릴레이트, 4-아세토아세톡시부틸아크릴레이트 등의 아세토아세톡시알킬메타크릴레이트 또는 아세토

아세톡시알킬아크릴레이트류를 들 수 있고, 이 중에서 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있지만, 2-아세토아세톡시에틸메타크릴레이트 또는 2-아세토아세톡시에틸아크릴레이트를 사용하는 것이 바람직하다.

[0021] 아세토아세틸기를 갖지 않는 다른 (메트)아크릴계 모노머로서는, 분자 중에 공중합 가능한 2 중 결합을 갖는 (메트)아크릴계 모노머이면 되고, 1종 또는 2종이상의 (메트)아크릴계모노머를 사용할 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어 2-에틸헥실아크릴레이트, 2-에틸헥실메타크릴레이트, 디아세톤아크릴아미드, 부틸아크릴레이트, 부틸메타크릴레이트, 에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 디에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 트리에틸렌글리콜메타크릴레이트, 테트라에틸렌글리콜디아크릴레이트, 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 헥사에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 헥사에틸렌글리콜디메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 아크릴아미드, 메타크릴아미드, 2-히드록시에틸아크릴레이트 및 아크릴산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 (메트)아크릴계 모노머를 사용할 수 있고, 바람직하게는 2-에틸헥실아크릴레이트, 디아세톤아크릴아미드, 부틸아크릴레이트, 테트라에틸렌글리콜디아크릴레이트, 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 아크릴계 모노머를 사용하는 것이 바람직하다.

[0022] 또한, 아세토아세틸기를 갖는 모노머와 공중합하는 다른 비닐 화합물로서는 분자 내에 공중합 가능한 비닐기가 있으면 되고, 예를 들어 N-비닐-2-피롤리돈, 아세트산비닐 등의 비닐 유도체를 들 수 있다.

[0023] 본 발명의 비수성 점착제에 사용되는 공중합체에 있어서, 아세토아세틸기를 갖는 모노머의 함량은, 공중합체의 총중량에 대하여, 1 중량%~40 중량% 이면 되고, 더욱 바람직하게는 5 중량%~40 중량% 인 것이 더욱 바람직하다. 그 비율이 1 중량% 보다 적으면, 유상 물질의 유지 능력 및 응집력이 저하되기 때문에 바람직하지 않고, 또한 40 중량%을 넘으면, 그물코 구조가 지나치게 조밀해지므로, 가소제 등의 유지 능력이 저하하여 바람직하지 않다.

[0024] 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제용의 비수성 점착제의 용매로서는, 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제의 제조 공정 중의 가열 건조 공정에서 휘산하는 유기 용매이면 사용할 수 있다. 그러한 용매로서는, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산부틸 등의 아세트산에스테르류, 헥산, 헵탄, 옥탄, 시클로헥산 등의 지방족탄화수소류, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족탄화수소류, 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤류, 이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류 등의 유기 용매를 들 수 있고, 그 중에서 1종 또는 2종 이상의 용매를 단독, 또는 혼합하여 사용할 수도 있다.

[0025] 본 발명의 비수성 점착제는, 해당 기술 분야에서 주지의 방법으로 제조할 수 있다. 구체적으로는, 유기 용제 중에 모노머류를 용해시켜 라디칼개시제로서 중합하는 방법이 가장 바람직하다.

[0026] 미리 소정의 유기 용제에 전량의 모노머류를 용해하고, 질소 치환후, 가열에 의해 중합하는 것도, 또한 모노머류를 분할하여 순서대로 용제 중에 투입하여 중합을 실시하는 것도 가능하다. 이 때, 유기 용제 중의 모노머 농도는, 10 중량%~80중량% 가 바람직하다. 이 농도가 10중량% 미만에서는, 고중합도가 얻어지기 어렵고, 80 중량% 를 초과하면, 중합 중에 발생하는 중합열의 제어가 어려워지기 때문에 바람직하지 않다. 중합에 사용되는 유기 용제는 앞서 기재한 유기 용제의 군으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 용제를 단독, 또는 혼합하여 사용해도 된다. 또한, 중합 중에 동종 또는 별종의 용제를 순서대로 투입하는 것도 가능하다.

[0027] 본 발명에서 사용되는 라디칼 개시제는, 과산화물, 아조계 개시제 등으로부터 선택된 화합물 또는 그들의 혼합물을 사용할 수 있고, 그 사용량은 단량체 100 중량부에 대하여, 0.001 중량부~2.00 중량부가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.005 중량부~0.1 중량부이다.

[0028] 구체적인 과산화물로서는, 과산화벤조일, 라우로일퍼옥사이드, tert부틸하이드로퍼옥사이드, 디(2-에틸헥실)퍼옥사이드, 디카보네이트, 1,1'-디-tert부틸-퍼옥시-2-메틸시클로헥산 등을 들 수 있다. 또한, 구체적인 아조계 개시제로서는, 2,2'-아조비스(이소부틸올니트릴), 4,4'-아조비스-4-시아노발레르산, 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)2염산염 등을 들 수 있다.

[0029] 중합 온도는, 라디칼 개시제가 적당한 라디칼을 발생하는 온도이면 되고, 일반적으로는 50℃~120℃ 가 바람직하다.

[0030] 본 발명의 비수성 점착제의 잔존 모노머의 양은, 피부에 대한 자극성, 및 약제의 안정성을 위해 가능한 한 적게 하는 것이 바람직하고, 점착제 고형분에 대하여 20000ppm 이하가 바람직하다. 잔존 모노머를 저감시키기 위해서, 예를 들어, 중합이 완결된 후에 라디칼 개시제를 추가하거나, 또는 가압 상태에서 보다 고온에서의 처리

등을 실시하는 것도 가능하다.

[0031] 본 발명 점착제의 공중합체의 분자량이 커지면 점착성이 떨어지는 결과가 되고, 또한 분자량이 작아지면 응집력이 떨어지는 결과가 된다. 공중합체의 분자량은, 중량 평균 분자량으로 수만~수백만의 분자량이면 된다.

[0032] 본 발명 점착제의 공중합체의 유리 전이 온도 (이하 Tg 라고 한다) 도, 점착제의 점착력, 응집력에 주는 영향이 크고, Tg 가 높아지면 점착제가 단단해지는 경향을 나타내고, 낮아지면 부드러워지는 경향이 있기 때문에, 공중합체의 Tg 는 -60℃ ~ -5℃ 의 범위에 있는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 -50℃ ~ 10℃ 이다. -60℃ 미만이면 가소제를 첨가한 경우에 점착제의 응집력이 지나치게 약해지고, 한편 -5℃ 를 초과한 Tg 에서는, 가소제를 대량으로 첨가하더라도 점착력을 발현시키기 어렵다.

[0033] 일반적으로 유리 전이점은, DSC 장치에 의한 측정이나 점탄성의 측정 등으로 얻을 수 있다. 또한, 호모폴리머의 유리 전이점으로부터 하기 식 1 에 따른 계산에 의해서 도출해도 된다.

[0034] [수학식 1]

$$\frac{100}{T_g} = \sum \frac{W_i}{T_{gi}} \quad (1)$$

[0035]

[0036] (식중, W_i 는, i 성분의 단량체의 중량분율(%), T_{gi} 는, i 성분의 호모폴리머의 유리 전이점 (° K) 을 나타낸다.)

[0037] 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제의 점착제층에 배합하는 가소제로서는, 일반적으로 고비점을 갖는 유상물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 미리스트산이소프로필, 세바크산디에틸, 아디프산디이소프로필, 올레산에틸, 팔미트산이소프로필, 라우르산에틸, 팔미트산옥틸, 미리스트산이소트리테실, 중쇄(中鎖)지방산트리글리세리드 등과 같은 지방산에스테르유도체; 헥실데카놀, 옥틸데카놀과 같은 고급 알코올 유도체; 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜과 같은 폴리알킬렌글리콜류; 올리브유, 피마자유 등과 같은 유지류를 사용할 수 있다. 이들은 단독 또는 2종 이상의 것을 혼합하여 사용할 수도 있지만, 그 중에서도 미리스트산이소프로필, 또는 팔미트산이소프로필이 점착제의 가소제로서 작용함과 함께, 테이프 제제 중에서의 약물 확산성의 촉진 효과와, 약물의 피부투과성을 촉진시키는 작용이 있는 점에서 가장 바람직하게 사용된다. 가소제의 배합량은 점착제층의 총 중량에 대하여, 50 중량% 이하인 것이 바람직하고, 또한 더욱 바람직하게는 10 중량% ~ 40 중량% 이다.

가소제의 배합량이 50 중량% 를 넘으면 점착제층 중에 유지할 수 없고, 점착제층으로부터 유상물이 새어 나오거나 블리딩이 일어나기 때문에 바람직하지 않다.

[0038] 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제의 점착제층에는, 비수성 점착제 이외에 경피 흡수성의 약제와 가소제를 함유하고, 본 발명의 점착제만으로도 적절한 점착력이 얻어지지만, 더욱 강한 점착력을 원하는 경우에는, 점착제층 중에 점착 부여제를 배합하여 점착력을 높이는 것도 가능하고, 점착 부여제로서는, 예를 들어, 지환식포화탄화수소 수지나 로진에스테르 유도체가 바람직하게 사용된다. 지환식 포화탄화수소로서는 알콘 P-100 (상품명; 아라카와 화학 공업제) 등이 있고, 또한 로진에스테르 유도체로서는 에스테르점 H (상품명; 아라카와 화학 공업제조) 등이 있으며, 그들의 1종 또는 2종 이상을 혼합하여 사용하는 것도 가능하다.

[0039] 본 발명의 경피 흡수 테이프 제제에 배합하는 약물은, 특별히 한정되는 것이 아니라, 그 치료 목적에 따라서 임의로 선택할 수 있고, 예를 들어 스테로이드호르몬, 비스테로이드 진통항염증제, 정신 안정제, 항고혈압약, 허혈성심질환치료약, 항히스타민약, 항천식약, 항과기손약, 뇌순환 개선약, 제토제, 항울제, 항치매약, 쇼그렌증후군 치료약, 항부정맥약, 항응고약, 항통풍약, 항진균약, 마약성 진통약, 베타 차단약, β1 작용약, β2 작용약, 항종양약, 이뇨약, 항혈전약, 히스타민H1리셉터 길항약, 히스타민H2리셉터 길항약, 항알레르기약, 세로토닌 리셉터 길항약, 항고콜레스테롤약 및 금연 보조제 등의 여러 가지 약물로서, 피부면 상에 체류하는 것이 아니라, 피하 또는 혈중까지 침투하여 국소 작용 또는 전신 작용을 발휘하는 경피 흡수 가능한 약물이면 사용할 수 있다. 이들의 약물은 필요에 따라서는 2종 이상의 약물을 병용하는 것도 가능하다. 또한, 이들 약물의 배합량은, 약물의 종류, 약효, 및 투여 목적에 따라서 적절히 설정할 수 있다.

[0040] 본 발명의 경피 흡수 테이프 제제의 점착제층 중에 배합하는, 상기의 약물, 점착제 및 가소제 이외에, 필요에 따라 약물의 용해제, 경피 흡수 촉진제, 그 밖의 부형제 등을 배합하는 것도 가능하다.

- [0041] 약물의 용해제로서는, 약제를 용해하는 용매로서, 피부 자극성이 없는 용매이면 사용할 수 있다. 구체적으로는 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 등의 저급알코올류, 헥산올, 옥탄올 등의 중급알코올, 글리세린, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌글리콜 등의 다가 알코올류, 지방산에스테르류, 폴리비닐알코올, N-메틸피롤리돈, 크로타미톤 등이 사용되고, 이들의 용매를 단독, 또는 2종 이상을 혼합하여 약물의 용해제로서 사용할 수 있지만, 이들의 용매에 한정되는 것이 아니다.
- [0042] 약물의 경피 흡수 촉진제로서는, 미리스트산이소프로필, 팔미트산이소프로필, 아디프산디이소프로필 등의 지방산에스테르류, 카프릴산노도글리세리드, 카프릴산트리글리세리드, 소르비탄지방산에스테르 등의 지방산다가알코올에스테르류, 1-멘톨, 박하유, 리모넨 등의 테루펜류 등 경피 흡수 테이프 제제에 일반적으로 이용할 수 있는 것이면 사용할 수 있다.
- [0043] 부형제로서는, 예를 들어, 무수규산, 경질무수규산 등의 규소 화합물, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐알코올 등의 수용성 고분자, 디부틸히드록시톨루엔 등의 항산화제, 카울린, 산화티탄 등의 분말이 있고, 기타 향료, 착색료 등을 의약적으로 허용할 수 있는 범위 내에서 첨가할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 경피 흡수 테이프 제제의 지지체로서는, 특별히 한정되지 않고, 사용 목적에 따라서, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에스테르 등의 신축성 또는 비신축성의 직포, 부직포, 포 또는 니트와 같은 포류, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에스테르, 에틸렌아세트산비닐공중합체, 염화비닐 등의 플라스틱제 필름, 또는 폴리우레탄 등의 발포성 필름을 사용할 수 있고, 이들은 단독 또는 적층된 것 중 어느 것이어도 된다.
- [0045] 본 발명의 경피 흡수 테이프 제제의 박리 라이너로서는, 보존 중의 점착제층을 보호하는 것으로서, 테이프 제제를 사용할 때에는 박리하여 사용하는 것이고, 폴리에스테르, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌아세트산비닐공중합체 수지, 폴리우레탄, 금속박이 얹은 필름 또는 그들의 소재를 조합한 적층 구조의 필름이나, 점착제층에 접착하는 표면에 규소 처리한 필름, 또는 필름 표면에 알루미늄 등의 금속을 증착시킨 필름도 사용할 수 있다. 또한, 박리 라이너에는 박리를 보다 쉽게 하기 위해서, 연속 또는 비연속의 직선 또는 곡선의 자국을 형성하는 것도 가능하다.
- [0046] 본 발명의 경피 흡수 테이프 제제는, 약물, 가소제, 필요에 따라 약제의 용해제 또는 경피 흡수 촉진제 및 점착제를 함유하는 액을, 박리 라이너의 표면에 도포한 후, 40~150℃의 온도로 가열 건조시켜 점착제층을 형성한 후, 점착제층의 박리 라이너가 부착한 면과는 반대측의 표면에, 지지체를 적층한 후, 적당한 크기로 절단하여 제조할 수 있다. 이 때, 지지체에 물의 비투과성의 지지체를 사용하는 경우에는, 지지체 상에 약제, 가소제 등을 함유하는 점착제액을 도포하여, 가열 건조 후에, 박리 라이너를 적층하는 것도 가능하다. 가열 건조시키는 온도는 용매류의 휘산하는 온도이면 된다. 이 온도가 지나치게 낮으면 용매류가 완전히 휘산하여 없어지기 때문에 바람직하지 않고, 또한 150℃를 넘으면 약물, 가소제, 경피 흡수 촉진제에 영향을 미치는 것이 예상되어 바람직하지 않다.
- [0047] [실시예]
- [0048] 이하에 실시예에 따라서, 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제용 비수성 점착제 및 의료용 경피 흡수 테이프 제제에 관해서, 더욱 구체적으로 설명하지만, 이들은 본 발명을 한정하는 것이 아니다.
- [0049] 실시예 1 비수성 점착제 1의 제조
- [0050] 짐로트 냉각기, 온도계, 질소가스 흡입관 및 교반날개를 구비한 2 리터의 4구 플라스크에, 2-에틸헥실아크릴레이트 (이하, 2 EHA 라고 약기한다) 157.5g, 2-아세토아세톡시에틸메타크릴레이트 (이하, AAEM 이라고 약기한다) 35g, 디아세톤아크릴아미드 (이하, DAAM 라고 약기한다) 80.5g, 메틸메타크릴레이트 (이하, MMA 라고 약기한다) 76g 을 주입하고, 용제로서 아세트산에틸 525g 을 첨가하여 균일해질 때까지 용해하였다. 100ml/분의 유량의 질소가스를 불어 넣으면서 75℃ 까지 승온하였다. 75℃ 에서 30 분간 유지한 후, 개시제로서 과산화벤조일 0.21g 을 5g 의 아세트산에틸에 용해하여 첨가하고, 외온을 85℃ 로 설정하였다. 개시제 투입후, 3, 5, 7 시간 후에 톨루엔 300g 을 3 회 100g 씩 분할하여 투입하였다. 중합 중에는, 100ml/분의 유량의 질소가스를 계속 불어 넣었다.
- [0051] 최후의 톨루엔 투입으로부터 12 시간 후에, 과산화벤조일 0.35g 을 추가 촉매로서 투입하고, 그 후, 외온 설정을 95℃ 로 하여 12 시간, 열처리한 후에 냉각하고 비수성 점착제 1 을 얻었다.
- [0052] (비수성 점착제 1 의 용액의 물성)

- [0053] 용액 점도 (B형 점도계로 측정): 30000mPa · s
- [0054] 고형분 (150℃×1 시간 처리): 28.5%
- [0055] 잔존 모노머: 2 EHA; 300ppm, AAEM 20ppm, DAAM 1000ppm, MMA 150ppm (HPLC로 측정)
- [0056] 실시예 2 비수성 점착제 2 의 제조
- [0057] 미리 2EHA 78.8g, n부틸아크릴레이트 (이하, BA 라고 약기한다) 78.8g, AAEM 105g, MMA 87.5g, 디에틸렌글리콜 메타크릴레이트 (이하, DEGMA 라고 약기한다) 1.05g 을 균일하게 용해하여 모노머액을 조제하였다. 이 모노머액 100g 짐로트 냉각기, 온도계, 질소가스 흡입관 및 교반 날개를 구비한 2 리터의 4구 플라스크에 주입하고, 용제로서 아세트산에틸 350g 을 가하였다. 100ml/분의 유량으로 질소가스를 불어 넣으면서 75℃ 까지 승온하여, 75℃ 에서 30 분간 유지한 후, 개시제로서 과산화벤조일 0.35g 을 5g 의 아세트산에틸에 용해하여 첨가하고, 외온을 85℃ 로 설정하였다. 용제의 환류를 확인한 후, 나머지 모노머액을 3 시간 연속해서 투입하였다. 모노머액을 연속 투입개시로부터, 1 시간 후에 아세트산에틸 500g 을 3시간 연속해서 투입하였다. 아세트산에틸 투입 후 12 시간 교반을 계속한 후, 과산화벤조일 0.5g 을 추가 촉매로서 투입하여, 12 시간 열처리하고 그 후에 냉각하여 비수성 점착제 2 를 얻었다. 중합 중에는, 100ml/분의 유량의 질소가스를 계속 불어 넣었다.
- [0058] (비수성 점착제 2 의 용액의 물성)
- [0059] 용액 점도 (B형 점도계로 측정): 25000mPa · s
- [0060] 고형분 (150℃×1 시간 처리): 27.5%
- [0061] 잔존 모노머: 2EHA; 1000ppm, BA 200ppm, AAEM 100ppm, MMA 250ppm, DEGMA; 검출 한계 이하 (HPLC 로 측정)
- [0062] 실시예 2 에 나타난 방법으로, 표 1 에 나타난 실시예 3~10 의 비수성 점착제 3~10 을 제조하였다.
- [0063] 비교예 1 비교예 점착제 1 의 제조
- [0064] 2EHA 90g, BA 90g, DAAM 80.5g, MMA 87.5g, DEGMA 1.0g 의 모노머 조성으로, 실시예 1 의 점착제 1 과 동일한 방법으로 중합 합성을 실시하고, 비교예 점착제 1 을 제조하였다.
- [0065] (비교예 점착제 1 의 용액의 물성)
- [0066] 용액 점도 (B형 점도계로 측정): 38000mPa · s
- [0067] 고형분 (150℃×1 시간 처리): 28.5%
- [0068] 잔존 모노머: 2EHA 300ppm, BA 200ppm, DAAM 1500ppm, MMA 100ppm, DEGMA 검출 한계 이하 (HPLC 로 측정)
- [0069] 비교예 2 (비교예 점착제 2 의 조제)
- [0070] 2EHA 130g, BA 130g, MMA 90g, 모노머 조성으로, 실시예 2 와 동일한 방법으로 중합 합성하여 비교예 점착제 2 를 제조하였다.
- [0071] (비교예 점착제 2 의 용액의 물성)
- [0072] 용액점도 (B형 점도계로 측정): 28000mPa · s
- [0073] 고형분 (150℃×1 시간 처리): 27.5%
- [0074] 잔존 모노머: 2EHA 500ppm, BA 300ppm, MMA 150ppm (HPLC 로 측정)
- [0075] 실시예 1~10 및 비교예 1 및 2 의 비수성 점착제에 있어서의 모노머 조성, 용매, 계산 Tg치를 표 1 에 나타낸다.

표 1

비수성 점착제									
실시예	모노머							용매	계산치 T _g
	AAEM	DAAM	MMA	2EHA	BA	DEGMA	TEGMA		
1	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	-12.3
2	29.9		24.9	22.5	22.5	0.2		EtOAc, 톨루엔	-15.0
3	0.1		28.9	35.4	35.4	0.2		EtOAc, 톨루엔	-32.2
4	1.0		29.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc, 톨루엔	-31.6
5	5.0		25.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc, 톨루엔	-33.7
6	10.0		10.0	40.0	39.8	0.2		EtOAc, 톨루엔	-47.6
7	10.0	22.9	21.8	45.0			0.3	EtOAc, 톨루엔	-12.0
8	20.0		20.0	29.8	30.0	0.2		EtOAc, 톨루엔	-29.3
9	30.0		25.0	22.4	22.4	0.2		EtOAc, 톨루엔	-15.0
10	40.0		19.9	20.0	19.9	0.2		EtOAc, 톨루엔	-27.5
비교예 1	0	23.1	25.1	25.8	25.8	0.2		EtOAc, 톨루엔	-9.2
비교예 2	0		25.8	37.1	37.1			EtOAc, 톨루엔	-36

[0076]

[0077] AAEM: 2-아세토아세톡시에틸메타크릴레이트; DAAM: 디아세톤아크릴아미드;

[0078] MMA: 메틸메타크릴레이트; 2EHA: 2-에틸헥실아크릴레이트;

[0079] BA: n부틸아크릴레이트; DEGMA: 디에틸렌글리콜디메타크릴레이트;

[0080] TEGMA: 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트; EtOAc: 아세트산에틸

[0081] 모노머란의 수치는, 건조 공중합체의 총중량을 100 으로 했을 때의 각 모노머의 중량을 나타낸다.

[0082] 시험예 1

[0083] 표 1 에 나타낸 본 발명의 비수성 점착제 1~10 과, 비교예 점착제 1, 2, 및 시판된 아크릴계 용매형 (비수성) 점착제 아크릴계 용제형 점착제 S-3403 (상품명 아론택 S-3403 토아합성) 을 사용하여, 지지체에 도고(途膏), 건조시켜 각각 테이프 2-1~2-21, 비교예 테이프 3~5 를 제조하여, 점착제와 유상 물질의 상용성, 점착제의 부착력, 응집력의 평가를 실시하였다.

[0084] 1) 테이프의 제조법

[0085] 테이프 2-1 의 제조

[0086] 나사구 병에 점착제 1 을 38.69g 채어 넣고, 병속에서 1 시간 이상 교반하였다. 건조시킨 후의 피막 중량이 70mg/10cm² 가 되도록, 코팅시험기 (LTE-S, Wener Mathis AG사) 를 사용하여, 지지체 (폴리에스테르 필름) 상에 본 액을 도고·건조시킨 후, 라이너 (규소 처리가 실시된 폴리에스테르 필름) 의 규소면이 점착제와 접하도록 피복하여 테이프 2-1 을 얻었다.

[0087] 테이프 2-2 의 제조

[0088] 나사구 병에 점착제 1 을 38.69g 채어 넣고, 이어서 미리스트산이소프로필 (IPM) 1.2g, 각각 채어 넣고, 병속에서 1 시간 이상 교반하였다. 건조시킨 후의 피막 중량이 70mg/10cm² 가 되도록, 코팅시험기 (LTE-S, Wener Mathis AG사) 를 사용하여, 지지체 (폴리에스테르 필름) 상에 본 액을 도고·건조시킨 후, 라이너 (규소 처리가 실시된 폴리에스테르 필름) 의 규소면이 점착제와 접하도록 피복하여 테이프 2-2 를 얻었다.

[0089] 점착제 및 대응하는 가소제를 사용하여 테이프 2-2 의 제조법과 동일 방법으로 실시하여, 테이프 2-3~2-21 및 비교예 테이프 3~5 를 제조하였다.

[0090] 2) 점착제와 유상 물질의 상용성의 평가

[0091] 제제의 라이너를 벗기고, 라이너의 표면에 액상의 물질이 부착되지 않은 것을 광학 현미경을 사용하여 관찰한다.

- [0092] 평가 기준
- [0093] ○: 라이너 표면 상에 액상 물질 없음
- [0094] ×: 라이너 표면 상에 액상 물질 있음
- [0095] 3) 테이프의 부착력의 평가
- [0096] 제제의 라이너를 벗긴 후, 점착제면을 손가락으로 만져, 하기의 평가 기준에 기초하여 평가한다.
- [0097] ○: (우수) 스티렌-이소프렌-스티렌공중합체를 사용한 몰리스테이프 (상품명: 히사미쓰 제약), 야쿠반 (상품명: 미카사 제약) 과 동일한 정도의 부착력
- [0098] △: (양호) 천연고무 라텍스를 사용한 셀라스터 (상품명: 야마노우찌 제약), 파루 (상품명: 사와이 제약) 와 동일한 정도의 부착력
- [0099] ×: (불량) 시판품 이하의 부착력
- [0100] -: 응집력이 현저히 낮기 때문에 (반고형의 상태) 평가 불능
- [0101] 4) 테이프의 응집력 (단단함) 의 평가
- [0102] 테이프의 라이너를 벗기고, 점착제면을 손가락으로 만져, 하기의 평가 기준에 따라서 평가한다.
- [0103] 평가 기준
- [0104] ○: (우수) 천연고무 라텍스를 사용한 셀라스터 (상품명: 야마노우찌 제약), 파루 (상품명: 사와이 제약) 과 동일한 정도의 응집력
- [0105] △: (양호) 스티렌-이소프렌-스티렌공중합체를 사용한 몰리스테이프 (상품명: 히사미쓰 제약), 야쿠반 (상품명: 미카사 제약) 과 동일한 정도의 응집력
- [0106] ×: (불량) 시판품 이하의 응집력
- [0107] 테이프 2-1~2-21, 및 비교예 테이프 3~5 를 사용하여 상기의 점착제와 유상물질의 상용성, 부착력, 응집력을 평가하여, 결과를 표 2 에 나타내었다. 그 결과, 비교예 테이프 3 및 4 와, 시판된 아크릴계 점착제를 사용한 비교예 테이프 5 는 어느 것이나, 불충분한 부착력과 응집력이었던 것에 비하여, 본 발명의 비수성 점착제를 사용하여 제조한 테이프 2-1~2-21 은 충분한 부착력과 응집력을 나타내었다.

표 2

비수성 점착제 테이프의 상용성, 부착력, 응집력										
테이프 No	모노머							용매	가소제	상용성
	AAEM	DAAM	MMA	2EHA	BA	DEGMA	TEGMA			
2-1	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	—	○
2-2	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	IPM 10	○
2-3	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-4	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	IPM 30	○
2-5	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	IPM 40	○
2-6	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	IPP 20	○
2-7	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	HD 20	○
2-8	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	DES 20	○
2-9	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	DPA 20	○
2-10	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	MFTG 20	○
2-11	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	PETA 20	○
2-12	10.0	23.1	21.8	45.1				EtOAc, 톨루엔	피마지유 20	○
2-13	29.9		24.9	22.5	22.5	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-14	0.1		28.9	35.4	35.4	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-15	1.0		29.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-16	5.0		25.0	34.8	35.0	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-17	10.0		10.0	40.0	39.8	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-18	10.0	22.9	21.8	45.0			0.3	EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-19	20.0		20.0	29.8	30.0	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-20	30.0		25.0	22.4	22.4	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
2-21	40.0		19.9	20.0	19.9	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
비교예 3	0	23.1	25.1	25.8	25.8	0.2		EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
비교예 4	0		25.8	37.1	37.1			EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○
비교예 5	아크릴계 용제형 점착제 S-3403 (상품명 아론택 S-3403) 토아 합성							EtOAc, 톨루엔	IPM 20	○

[0108]

[0109] AAEM: 2-아세토아세톡시에틸메타크릴레이트; DAAM: 디아세톤아크릴아미드;

[0110] MMA: 메틸메타크릴레이트; 2EHA: 2-에틸헥실아크릴레이트;

[0111] BA: n부틸아크릴레이트; DEGMA: 디에틸렌글리콜디메타크릴레이트;

[0112] TEGMA: 테트라에틸렌글리콜디메타크릴레이트; EtOAc: 아세트산에틸;

[0113] IPM: 미리스탄이소프로필; IPP: 팔미트산이소프로필; HD: 헥실데카놀;

[0114] DES: 세바크산디에틸; DPA: 아디프산디이소프로필;

[0115] MFTG: 중쇄지방산트리글리세리드; PETA: 아디프산폴리에스테르

- [0116] 모노머란의 수치는, 건조 공중합체의 총중량을 100 으로 했을 때의 각 모노머의 중량을 나타낸다. 가소제란의 수치는, 점착제층의 총중량을 100 으로 했을 때의 각 가소제의 중량% 를 나타낸다.
- [0117] 실시예 11 경피 흡수 테이프 제제 11 의 제조
- [0118] 나사구 병에 점착제 7 을 36.2g 재어 넣고, 이어서 케토프로펜 1.5g 을 각각 재어 넣고, 병속에서 1 시간 이상 교반하였다. 건조시킨 후의 피막 중량이 $140\text{mg}/10\text{cm}^2$ 가 되도록, 코팅시험기 (LTE-S, Wener Mathis AG사) 를 사용하여, 지지체 (폴리에스테르 필름) 상에 액을 도고·건조시킨 후, 라이너 (규소처리가 실시된 폴리에스테르 필름) 의 규소면이 점착제와 접하도록 피복하여, 경피 흡수 테이프 제제 11 을 얻었다. 얻어진 제제 중의 케토프로펜은 10w/w% 이었다.
- [0119] 실시예 12 경피 흡수 테이프 제제 12 의 제조
- [0120] 나사구 병에 점착제 7 을 35.69g 재어 넣고, 이어서 IPM 3.0g 케토프로펜 1.5g 을 각각 재어 넣고, 병속에서 1 시간 이상 교반하였다. 건조시킨 후의 피막 중량이 $140\text{mg}/10\text{cm}^2$ 가 되도록, 코팅시험기 (LTE-S, Wener Mathis AG사) 를 사용하여, 지지체 (폴리에스테르 필름) 상에 본 액을 도고·건조시킨 후, 라이너 (규소처리가 실시된 폴리에스테르 필름) 의 규소면이 점착제와 접하도록 피복하여, 경피 흡수 테이프 제제 12 를 얻었다. 얻어진 제제 중의 케토프로펜은 10w/w% 이었다.
- [0121] 실시예 13~16 경피 흡수 테이프 제제 13~16 의 제조
- [0122] 실시예 11 또는 실시예 12 와 동일한 방법으로, 점착제 7 과 약물, 및 필요하면 가소제의 IPM 을 사용하여 실시하여, 경피 흡수 테이프 제제 13~16 을 제조하였다.
- [0123] 비교예 6~9 비교예 경피 흡수 테이프 제제 6~9 의 제조
- [0124] 원하는 약물, 가소제를 사용하여, 비교예 8, 9 는 시판된 용매형 아크릴계 점착제를 사용하고, 비교예 6 및 7 은 이소시아네이트 가교제를 추가하여, 실시예 12 와 동일한 방법으로 실시하여, 비교예 경피 흡수 테이프 제제 6~9 를 제조하였다.
- [0125] 실시예 11~16 에서 얻어진 경피 흡수 테이프 제제 11~16 및 비교예 경피 흡수 테이프 제제 6~9 를 사용하여, 시험예 1 에 나타낸, 상용성의 평가, 테이프의 부착력과 응집력의 평가를 실시하였다. 본 발명의 경피 흡수 테이프 제제는, 양호한 부착력과 응집력을 나타낸 것에 반하여, 비교예 경피 흡수 테이프 제제는 부착력과 응집력이 떨어지는 결과이었다. 결과를 표 3 에 나타낸다.

표 3

의약품 경피 흡수 테이프의 상용성, 부착력, 응집력

실시예	점착제	가교제(량)	가소제(량)	약물(량)	상용성	부착력	응집력
11	점착제7	—	—	케토프로펜10	○	○	○
12	점착제7	—	IPM 20	케토프로펜10	○	○	○
13	점착제7	—	—	인도메타신10	○	○	○
14	점착제7	—	IPM 20	인도메타신10	○	○	○
15	점착제7	—	—	쓰로부테롤10	○	○	○
16	점착제7	—	IPM 20	쓰로부테롤10	○	○	○
비교예 6	니제프 PE300	CK101 0.1	IPM 20	케토프로펜10	○	—	×
비교예 7	니제프 PE300	CK101 0.1	IPM 20	인도메타신10	○	—	×
비교예 8	니제프 PE300			쓰로부테롤10	○	—	×
비교예 9	니제프 PE300		IPM 20	쓰로부테롤10	○	—	×

[0126]

- [0127] CK101: 이소시아네이트 가소제 CK101 (닛폰 카바이드사);
- [0128] 니세즈 PE300; 용제형 아크릴계 점착제 니세즈 PE300 (닛폰 카바이드사);
- [0129] IPM: 미리스탄산 이소프로필
- [0130] 가교제, 가소제, 약물의 수치는 점착체층의 건조 총중량을 100 으로 했을 때의 중량% 를 나타낸다.
- [0131] 시험예 2 방출 시험
- [0132] 제제를 유카탄마이크로피그 (YMP) 적출 피부에 적용하여, 32℃-60%RH 조건 하에서 정치하였다. 24 시간 후 제제를 벗기고, 제제 중의 약물 잔존량을 HPLC 로 측정하였다. 약물 잔존량으로부터, 제제로부터의 약물 방출률 (%) 을 산출하였다.
- [0133] $(\text{적용전 약물 함량}-\text{약물 잔존량})/\text{적용전 약물 함량} \times 100 = \text{약물 방출률}(\%)$
- [0134] 시험예 3 헤어리스마우스 적출 피부 투과 시험
- [0135] 세로형 확산셀의 적출 피부의 진피측 (receiver 측) 에 0.05mol/L Mc Ilvaine Buffer(pH7.4) 를 넣어, 각질층 측 (donor 측) 에 제제를 적용하였다. 각 시점에서 receiver 액을 샘플링한 후 0.05mol/L Mc Ilvaine Buffer 를 동량 가하였다. 샘플링 용액 중 약물 농도를 HPLC 로 측정하고, flux, lag time, 및 24 시간의 누적 투과량을 산출하였다.

표 4

의약품 경피 흡수 테이프의 약물 방출성, 피부 투과성

	점착제	가소제 (량)	약물 (량)	방출률 (%)	Lag Time (hr)	FLUX ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	누적 투과량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{hr}$)
실시예 15	점착제 7	—	707*테오-10	95.7±0.8	2.31±0.98	1.757±0.398	17.71±4.27
실시예 16	점착제 7	IPM 20	707*테오-10	96.1±0.3	0.17±0.17	3.620±0.057	29.40±1.23
비교예 8	니세즈 PE-300	—	707*테오-10	88.9±0.2	5.14±1.93	0.335±0.133	3.30±1.12
비교예 9	니세즈 PE-300	IPM 20	707*테오-10	83.0±0.4	1.10±0.28	2.238±0.008	20.98±2.24

- [0136]
- [0137] IPM: 미리스탄산 이소프로필;
- [0138] 니세즈 PE300; 용제형 아크릴계 점착제 니세즈 PE300 (닛폰 카바이드사);
- [0139] 가소제와 약물의 수치는 점착체층의 총중량을 100 으로 했을 때의 중량% 를 나타낸다.
- [0140] 실시예의 경피 흡수 테이프 제제 15, 16, 및 비교예의 경피 흡수 테이프 제제 8, 9 를 사용하여, 시험예 2 및 시험예 3 의 방출 시험과 피부 투과 시험을 실시하였다. 그 결과를 표 4 에 나타내었다. 본 발명의 실시예의 경피 흡수 테이프 제제는, 비교예의 경피 흡수 테이프 제제보다도 약물의 방출과 피부 투과성이 현저히 우수하였다.
- [0141] 시험예 4 누적 피부 자극 시험 (토끼)
- [0142] 전날까지 토끼의 등부 피모를 전기 바리칸을 사용하여 깎고, 시험에 사용하였다.
- [0143] 토끼 또는 물모트의 등부에, 제제를 적용하여, 불침투 기름 종이를 얹고, 그 위를 부직포 점착성 봉대 (메슈포어, 니치반) 로 첨부 고정하여, 적용부 전체를 가제로 덮고, 점착성포 신축 봉대 (엘라스토포어, 니치반) 로 피복하였다. 6 시간 후에 피험 제제를 제거하고, 적용 부위를 미지근한 물을 적신 탈지면으로 가볍게 닦아, 30 분간 방치시킨 후, 적용부를 관찰하였다. 관찰 종료 후, 동일 부위에 피험 제제를 적용하여, 동일한 조작을 7 일간 반복하였다. 또한, 최종 제제 제거 48, 72 시간 후에도 동일하게 적용부를 관찰하여, 하기의 Draize 등의 평가 기준에 따라서 채점하였다.
- [0144] Draize 등의 평가 기준
- [0145] A: 붉은 반점 및 부스럼 형성

- [0146] 붉은 반점 없음 ○; 극히 정도의 붉은 반점 1; 분명한 붉은 반점 2;
- [0147] 중간 정도 강도의 붉은 반점 3; 강도의 붉은 반점으로부터 정도의 부스럼 형성 4
- [0148] B: 부종 형성
- [0149] 부종 없음 ○; 극히 정도의 부종 1; 정도의 부종 2;
- [0150] 중간 정도 부종 (약 1mm 용기) 3; 강도의 부종 4
- [0151] 일본 약국 반창고와, 표 2 에 나타낸 본 발명의 테이프 2-18 을 사용하여, 시험예 4 에 나타내는 7 일간의 누적 피부 자극 시험을 실시하고, 토끼 피부 누적 피부 자극 스코어를 구하였다. 그 결과, 본 발명의 점착제를 사용한 테이프 2-18 의 스코어는 4.0 이고, 일본 약국 반창고의 스코어는 14.6 이고, 본 발명의 점착제의 토끼 피부에 대한 피부자극은 적고, 안전성이 높은 것이 나타났다.

표 5

[0152] 토끼 7 일간 누적 피부 자극성 시험

	누적자극량 (7일간)
일본 약국 반창고	14.6
본발명 테이프 2-18	4.0

- [0153] 평균 스코어수는 하기의 식으로부터 산출하였다. 7 일간 누적 자극량은 제 1 일째~제 9 일째의 평균 스코어의 누계를 나타내었다.
- [0154] $\text{평균 스코어} = [(\text{발적 스코어의 총점}) + (\text{부종 스코어의 총점})] / 5$

산업상 이용가능성

- [0155] 본 발명의 비수성 점착제는 가열 건조시키는 공정에서, 아세토아세틸기가 자기 가교하여 그물코 구조를 형성하고, 이 그물코 구조 중에 가소제 등의 유상 물질을 많이 함유할 수 있다. 본 발명의 점착제는, 가교체로서, 폴리아민유도체, 이소시아네이트 화합물 및 다가금속킬레이트 화합물 등을 사용하지 않기 때문에, 독성이 없고, 또한 피부의 자극이 없기 때문에 의료용으로 적합하다. 또한, 본 발명의 의료용 경피 흡수 테이프 제제는 부착력, 응집력, 안전성, 약물의 방출성, 경피 흡수성에 있어서 우수하다.