



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0120263  
(43) 공개일자 2019년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/465 (2006.01)  
A61K 47/32 (2017.01) A61P 25/34 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/7084 (2013.01)  
A61K 31/465 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7027049  
(22) 출원일자(국제) 2018년02월26일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2019년09월17일  
(86) 국제출원번호 PCT/DE2018/100168  
(87) 국제공개번호 WO 2018/153413  
국제공개일자 2018년08월30일  
(30) 우선권주장  
10 2017 104 026.9 2017년02월27일 독일(DE)

(71) 출원인  
에르테에스 로만 테라피-시스템에 아게  
독일, 안테르나흐 56626, 로만스트라체 2.  
(72) 발명자  
힐레 토마스  
독일 56567 노이비트 스타인스트라세 39  
바우어 가브리엘  
독일 53474 아르바일러 알베르트-페데를레-스트라  
세 8  
(73) 대리인  
(뒷면에 계속)  
제일특허법인(유)

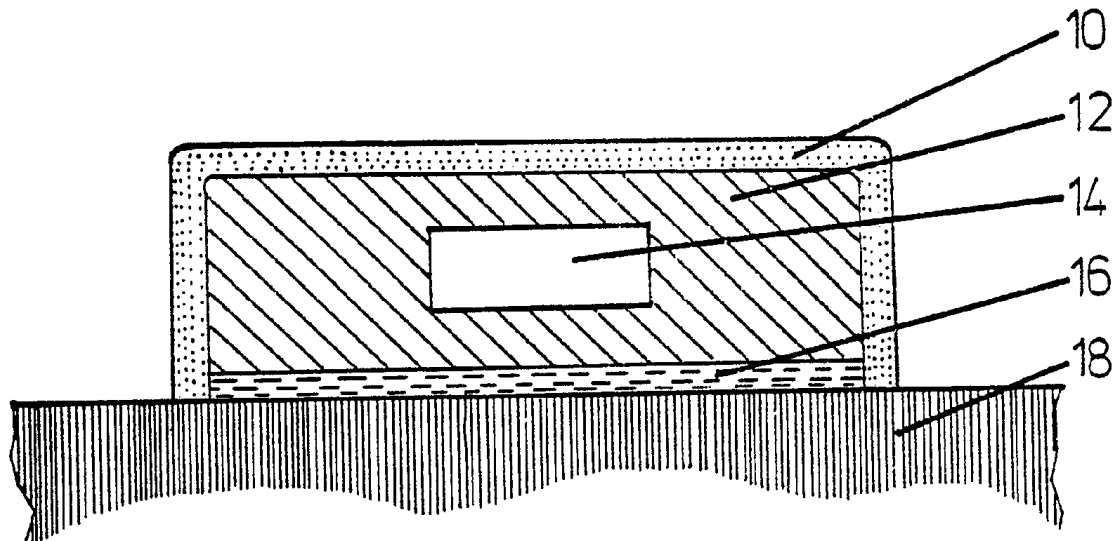
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 니코틴-함유 투명 경피 치료 시스템

(57) 요약

본 발명은 활성 물질 니코틴을 함유하고 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 추가로 함유하는 투명한 경피 치료 시스템(TTS)에 관한 것이다. TTS는 눈에 띄지 않는 사용을 위해 투명할 수 있다. 또한, 본 발명은 이들 TTS의 제조 방법, 및 상기 중합체를 사용하여 상기 방법에 의해 제조되고 인쇄 방법에 의해 활성 물질로 충전된 TTS에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 47/32** (2013.01)

**A61P 25/34** (2018.01)

(72) 발명자

**보첵 페트라**

독일 56626 안데르나흐 마르틴스베르그스트라세 40

---

**자이베르츠 프랑크**

독일 53498 바트 브라이지크 라인탈스트라세 13

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a) 니코틴에 불침투성인 후면 층,
  - b) 활성 물질로서 유리 염기의 형태의 니코틴, 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체를 포함하는 활성 물질-함유 층, 및
  - c) 탈착식 보호 층
- 을 포함하는 경피 치료 시스템(TTS).

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  
중합체의 산 아마이드 기가 락탐 기인, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  
측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖는 중합체가 폴리비닐피롤리돈 또는 비닐피롤리돈 공중합체이되, 상기 공중합체가 비닐피롤리돈, 및 N-비닐이미다졸, 비닐 아세테이트 및/또는 비닐 카프로락탐으로부터 선택된 하나 이상의 공단량체로부터 형성되고, 부분적으로 가수분해될 수 있는 폴리비닐피롤리돈 및 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체가 바람직한, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  
5 내지 400 mg, 바람직하게는 10 내지 300 mg, 특히 14 내지 150 mg의 니코틴을 함유하는 경피 치료 시스템.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  
후면 층이 폴리에스터의 군, 특히 폴리에틸렌 테레프탈레이트 및 폴리부틸렌 테레프탈레이트로부터 선택된 하나 이상의 중합체를 포함하는, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  
자기-접착성 층 또는 고정 장치가 후면 층에 마주하는 탈착식 보호 층의 표면 상에 배열되되, 상기 자기-접착성 층 또는 고정 장치가 활성 물질-함유 층, 또는 상이한 자기-접착성 층 또는 고정 장치일 수 있는, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  
경피 치료 시스템이 또한 d) 활성 물질의 방출을 조절하기 위한, 자기-접착성 층인 매트릭스 층을 포함하고/하거나 경피 치료 시스템이 또한 e) 탈착식 보호 층과 매트릭스 층 사이에 배열된 자기-접착성 층 또는 고정 장치를 포함하는, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

매트릭스 층; 및 탈착식 보호 층과 상기 매트릭스 층 사이에 자기-접착성 층 또는 고정 장치를 포함하는 경피 치료 시스템.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

활성 물질-함유 층이 자기-접착성 층인, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

자기-접착성 층 또는 고정 장치가 천연 또는 합성 고무, 폴리(메트)아크릴레이트, 폴리에스터, 폴리클로로프렌, 폴리이소부텐, 폴리비닐 에터, 폴리우레탄, 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 스티렌-다이엔 공중합체, 에컨대 스티렌-부타다이엔 블록 공중합체, 및 실리콘으로부터 선택된 중합체를 포함하는 감압성 접착제, 또는 핫-멜트형 접착제를 포함하는, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

매트릭스 층 및/또는 자기-접착성 층 또는 고정 장치가, 제공되는 경우, 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴산 에스터를 기반으로 한 양이온성 공중합체, 및 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기반으로 한 중성 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 물질을 포함하는, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

활성 물질-함유 층이 매트릭스에 매립되고/되거나 후면 층에 마주하는 매트릭스 층의 표면 상에 배열되는, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

니코틴에 불침투성인 후면 층이 투명한, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

후면 층 및 탈착식 보호 필름이 부재하는 경피 치료 시스템에서 산의 비율이 후면 층 및 탈착식 보호 필름이 부재하는 경피 치료 시스템의 중량을 기준으로 2 중량% 이하, 바람직하게는 0.5 중량% 이하, 보다 바람직하게는 0.02 중량% 이하이고, 활성 물질-함유 층이 바람직하게는 산을 실질적으로 미함유하는, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

니코틴 대 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아미드 기를 갖는 하나 이상의 중합체의 중량비가 10:1 내지 1:2, 바람직하게는 5:1 내지 1:1 범위인, 경피 치료 시스템.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

투명한 경피 치료 시스템.

#### 청구항 17

- 제1 담체 층을 제공하거나, 제1 담체 층을 포함하는 출발 라미네이트를 제조하는 단계,
  - 활성 물질로서 유리 염기의 형태의 니코틴, 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체를 포함하는 유동성 활성 물질-함유 조성물을 상기 제1 담체 층 또는 출발 라미네이트에 적용하는 단계, 및
  - 제2 담체 층을 포함하는 경피 치료 시스템의 나머지 층을 활성 물질-함유 조성물과 함께 제공되는 상기 제1 담체 층 또는 활성 물질-함유 조성물과 함께 제공되는 상기 출발 라미네이트에 적층하는 단계를 포함하는 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 경피 치료 시스템의 제조 방법으로서,
- 상기 경피 치료 시스템이, 활성 물질-함유 조성물의 적용 전에 또는 적용 후에, 그 시점까지 생성된 생성물 또는 라미네이트로부터 절단되고/되거나 편칭됨으로써 분리될 수 있고,
- 상기 제1 담체 층이 탈착식 보호 층을 형성하되, 이는 바람직하게는 니코틴에 불침투성이고, 상기 제2 담체 층이 니코틴에 불침투성인 후면 층을 형성하거나; 상기 제1 담체 층이 니코틴에 불침투성인 후면 층을 형성하고, 상기 제2 담체 층이 탈착식 보호 층을 형성하되, 이는 바람직하게는 니코틴에 불침투성인, 방법.

#### 청구항 18

- 제17항에 있어서,
- 제1 담체 층 및 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부를 포함하는 출발 라미네이트를 제조하는 단계로서, 자기-접착성 층 또는 고정 장치가 임의적으로 상기 제1 담체 층과 상기 매트릭스 층 사이에 배열되는, 단계,
  - 유동성 활성 물질-함유 조성물을 상기 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부에 적용하는 단계, 및
  - 제2 담체 층을 포함하는 경피 치료 시스템의 나머지 층을 활성 물질-함유 조성물과 함께 제공되는 상기 매트릭스 층에 적층하는 단계로서, 상기 출발 라미네이트가 매트릭스 층의 일부만을 포함하는 경우, 상기 매트릭스 층의 나머지가 활성 물질 조성물과 함께 제공되는 부분적 매트릭스 층에 제1 층으로서 적용되는, 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 19

- 제17항 또는 제18항에 있어서,
- 인쇄 방법에 의해 유동성 활성 물질-함유 조성물을 적용하기 위해, 유동성 활성 물질-함유 조성물의 개별적으로 투여되는 부분이 제1 담체 층, 또는 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부에 적용되는, 방법.

#### 청구항 20

- 제19항에 있어서,
- 인쇄 방법이 패드 인쇄 방법이거나, 인쇄 방법이, 유동성 활성 물질-함유 조성물이 하나 이상의 애플러와 함께 제공되는 적용 기기의 분배 플레이트에 의해 제1 담체 층, 또는 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부로 이동하는 방법인, 방법.

#### 청구항 21

- 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
- 제1 담체 층이 니코틴에 불침투성이고 탈착식 보호 층을 형성하는, 방법.

#### 청구항 22

- 니코틴-함유 경피 치료 시스템의 니코틴을 안정화시키기 위한, 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체의 용도.

#### 청구항 23

제22항에 있어서,

니코틴의 변색을 감속시키거나 피하기 위한, 용도.

## 청구항 24

생산 동안 경피 치료 시스템을 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체로 충전하는 단계를 포함하는 니코틴-함유 경피 치료 시스템의 니코틴을 안정화시키는 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 활성 물질 니코틴을 함유하는 경피 치료 시스템(TTS), 상기 TTS의 제조 방법, 및 상기 TTS의 니코틴을 안정화시키기 위한 특정 중합체의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 니코틴을 갖는 TTS는 종래 기술에 공지되어 있다. 이는 이미 승인되어 있고, 상표 니코티넬(하비트롤(Habitrol)), 니코렛(Nicorette) 및 니퀴틴(Niquitin) 하에 니코틴 중독을 방지하기 위한 의약품으로서 몇 년간 세계적으로 판매되었으나, 어떤 식으로든 최선이 아닌데, 이는 지나치게 많은 양의 독성의 니코틴 베이스가 많은 TTS에 남아있거나 니코틴 베이스의 변색이 심미적으로 매력적이지 못한 TTS를 야기하기 때문이다. 이와 관련하여, 니코틴의 광 민감성이 일반적으로 공지되어 있고 예를 들어 메르크 인덱스(문헌[Merck Index, 13th edition, 6551. Nicotine])에 기재되어 있음에 주목해야 한다.

[0003] 의약품의 적용은 재량권에 대한 환자의 요구를 고려해야 한다. 따라서, 또렷하게 가시적이며 눈길을 끄는 TTS를 특히 피해야 한다. 국제적으로 TTS를 출시할 필요성으로 인해, 후면 층(back layer)으로서 "피부색"의 불투명한 필름으로 공지된 것을 사용하지 않고, 대신에 전세계 사람들의 상이한 피부색을 고려하기 위해 투명한(즉, 광-투과성) 필름을 사용하는 것이 매우 바람직할 것이다. 종래 기술에 따른 니코틴 TTS의 단점은 하기에 간략히 기재된다:

[0004] 상업적 제품인 니퀴틴(투명한 후면 층을 갖는 TTS로서 EP-A-0525105에 기재되어 있음)은 폴리이소부틸렌 매트릭스 중의 114 mg의 니코틴을 함유하고, 환자의 정보에 따라 24시간 이내에 단지 21 mg의 활성 물질을 방출한다. 이는 언급된 함량의 18.4%에 불과하며, 이는 93 mg의 니코틴이 많은 TTS에 남아있고 결국 생활폐기물이 되는 것을 의미한다. 이는 극도로 높은 니코틴의 독성 때문에 허용되지 않는다.

[0005] 상업적 제품인 니코렛 및 니코티넬의 경우, 활성 물질 활용이 니퀴틴의 경우에서보다 훨씬 양호하다. 니코티넬(21 mg의 니코틴을 방출함)은 단지 52.5 mg의 니코틴을 함유하고, 따라서 단지 31.5 mg의 니코틴이 사용되지 않은 상태로 TTS에 남아있고, 40%의 활성 물질이 치료적으로 사용된다.

[0006] 이러한 상황은 니코렛의 경우에서도 유사하다. 이러한 TTS는 24시간 대신에 단지 16시간 동안 닳고 40 mg의 니코틴을 함유하고 14 mg을 방출하고, 이는 35%에 해당하며 단지 26 mg의 니코틴이 사용되지 않은 상태로 TTS에 남아 있음을 의미한다. 둘 모두의 상업적 제품은 투명한 후면 층을 가지지 않고, 대신에 베이지색 래커칠 된 후면 층 또는 무광 후면 층을 갖는다.

[0007] 그러나, 부적절한 활성 물질 활용은 TTS에 남아있는 활성 물질에 의해 야기될 뿐만 아니라, 니퀴틴 및 니코렛을 사용한 경우에서와 같이 이것이 웹-유사 물질로부터 펀칭될 때 TTS의 제조 동안에도 야기되는데, 이는 등그스름한 코너를 갖는 일회용 반창고-유사 의료 제품 및 점착성 일회용 반창고가 웹-유사 물질로부터 펀칭되기 때문이고, 여기서 개별적 일회용 반창고 사이의 그리드-유사 활성 물질-함유 물질이 유해 폐기물로서 폐기되고 처리되어야 한다.

[0008] US 4,908,213은 항소양 활성 물질이 추가로 함유된, 니코틴을 투여하기 위한 TTS를 개시한다. 금속화된 폴리프로필렌 필름이 바람직하게는 활성 물질-불침투성 상부 층으로서 사용된다.

[0009] JP 2007-262 007 A는 니코틴을 투여하기 위한 TTS를 개시하며, 여기서 이의 목적은 활성 물질이 연속적이고 지속적으로 방출되는 것을 보장하기 위함이다.

[0010] DE 602 01 134 T2는 금연용 니코틴-함유 겔에 관한 것으로서, 이는 니코틴의 저속 방출 및 지연된 방출을 보장

하는 것을 의도한다.

[0011] US 2015/0190349 A1은 니코틴을 투여하기 위한 다층 TTS를 개시하며, 이는 TTS가 안정한 방식으로 환자의 피부에 부착되는 것을 보장하도록 의도된다.

### 발명의 내용

[0012] 따라서, 본 발명의 목적은 특히 니코틴-함유 TTS를 제공하는 것으로서, 상기 니코틴-함유 TTS에 의해 저장 동안 변색이 방지되거나 적어도 유의미하게 감소된다. 이러한 방식으로, 이러한 변색에 의해 보기 흉해지지 않는 투명한 TTS를 제공하는 것이 가능하다. 상기 TTS의 제조 방법은 활성 물질 활용이 최적이고 생산-유도된 활성 물질 손실을 크게 또는 완전히 피할 수 있기 때문에 동일하게 유지되어야 한다.

[0013] 이러한 목적은 놀랍게도 니코틴을 포함하고 상기 니코틴을 안정화시키기 위해 위해 측면 작용기로서 산 아미드기를 갖는 중합체를 함유하는 경피 치료 시스템(TTS)에 의해 해결된다.

[0014] 따라서, 본 발명은 청구항 1에 정의된 활성 물질 니코틴을 함유하는 경피 치료 시스템(TTS)에 관한 것이다. 본 발명에 따른 TTS는 놀랍게도 종래 기술에 따른 니코틴-함유 TTS와 비교하여 시간에 따라 유의미하게 감소된 변색을 나타내고, 따라서 36개월의 의약 제품의 최소 저장 수명 동안 변색하지 않는 니코틴-함유 TTS를 제공할 수 있다.

[0015] 또한, 본 발명은 상기 경피 치료 시스템의 제조 방법에 관한 것으로서, 바람직한 실시양태에서, 상기 시스템은 인쇄 방법에 의해 활성 물질로 충전되고, 여기서 개별적 투여가 수행되는 조절 공정에 의해, 개별적 일회용 반창고가 그리드-유사 물질로부터 펀칭 아웃될 때 통상적으로 피할 수 없는 활성 물질-함유 그리드-유사 물질의 생산 손실을 피한다. 여기서, 그리드-유사 물질은 절단 및/또는 스탬핑에 의한 분리 후에 남아있고 일반적으로 그리드의 기하 형태를 갖는, 주위의 잔류 물질과 관련된다.

[0016] 본 발명은 하기에 상세히 설명된다.

[0017] TTS는 "경피 치료 시스템"에 대한 약어로서 사용된다.

[0018] 광-투과성 층은 투명하거나(= 속이 비치) 반투명한(= 부분적으로 속이 비치) 층을 의미하는 것으로 이해된다. 투명한 층은 광이 거의 방해 받지 않고 통과하는 것을 허용하는 반면에, 반투명한 층은 대부분의 광이 통과하는 것을 허용하나, 광이 널리 산란된다.

[0019] 표면은 광택 규모(100 GU(흑색 유리 기준물의 광택) 내지 0 GU(전적으로 무광 표면) 범위)에 대하여 단지 약간의 광택 유닛(GU)을 달성하는 경우 무광인 것으로 지칭된다. 이를 위해, 표면의 반사계 값을, 85℃ 기하학에서 반사계를 사용하는 광택 측정에 의해 결정할 수 있다. 무광 표면은 바람직하게는 10 미만의 광택 유닛(GU)의 반사계 값을 갖는다.

[0020] 본 발명에 따른 TTS의 바람직한 실시양태의 층은 투명하고 속이 비치다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 TTS는 투명하고, 특히 투명하고 무색이다. 대안적인 실시양태에서, TTS는 또한 무광 표면을 갖는 후면 층을 가질 수 있다.

[0021] 물질, 예컨대 TTS, 필름 또는 층의 투명도는 예를 들어 맥베스(Macbeth) 1500/플러스 색 측정 시스템(콜모르겐 인스트루먼트즈 코포레이션(Kollmorgen Instruments Corp., 미국 뉴욕주 뉴버그 소재))에 의해 물질을 통해 투과하거나 물질에 의해 흡수되는 광을 확인함으로써 결정될 수 있다. 물질을 통과할 때 흡수되는 입사광의 백분율은 불투명 지수이다.

[0022] 물질, 예컨대 TTS, 필름 또는 층은 불투명 지수가 50% 미만인 경우 투명한 것으로 간주된다. TTS, 또는 탈착 필름이 제거된 TTS는 바람직한 실시양태에서 50% 미만, 바람직하게는 35% 미만의 불투명 지수를 갖는다. 후면 층은 바람직한 실시양태에서 50% 미만, 보다 바람직하게는 35% 미만, 특히 바람직하게는 20% 미만의 불투명 지수를 갖는다.

[0023] 달리 명시되지 않는 한, 약학적으로 허용되는 중합체는 하기에 언급되는 모든 중합체에 대하여 바람직하다.

[0024] 경피 치료 시스템은 피부를 통한 약학 활성 물질의 제어된 투여를 위한 시스템이다. 이는 다양한 질병, 물리적 기능 장애 및 정신적 기능 장애, 통증 및 질병의 치료를 위해 비교적 긴 시간 동안 사용되어 왔다. 경피 치료 시스템은 일반적으로 활성 물질-불침투성 후면 층, 하나 이상의 활성 물질-함유 저장소 또는 매트릭스 층, 임의적으로 활성 물질 방출 속도를 제어하기 위한 막, 및 사용 전에 TTS로부터 제거되는 탈착식 보호 층을

포함하는, 일회용 반창고 형태의 증상화된 제품이다.

[0025] 본 발명은 하기를 포함하는 경피 치료 시스템(TTS)에 관한 것이다:

[0026] a) 니코틴에 불침투성인 후면 층,

[0027] b) 활성 물질로서 유리 염기 형태의 니코틴, 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체를 포함하는 활성 물질-함유 층, 및

[0028] c) 탈착식 보호 층.

[0029] 활성 물질-함유 층은 활성 물질로서 니코틴을 포함한다. 니코틴은 유리 염기 형태이다. 따라서, 양성자화된 형태 또는 염 형태는 존재하지 않는다. 실온에서 순수한 니코틴은 무색의 오일성 액체이고, 이는 공기에 노출 시 신속히 갈색으로 변한다.

[0030] TTS는 예를 들어 10 내지 400 mg, 바람직하게는 15 내지 300 mg, 특히 20 내지 150 mg의 니코틴을 함유한다.

[0031] 또한, 활성 물질-함유 층은 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 상기 중합체는 특히 유기 중합체이다. 상기 중합체는 바람직하게는 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 약학적으로 허용되는 중합체이다.

[0032] 산 아마이드 기는 측면 작용기의 형태이다, 즉, 산 아마이드 기는 중합체의 측쇄에 위치한다. 대조적으로, 예를 들어 폴리아미드는 주쇄에 산 아마이드 기를 갖는다. 산 아마이드 기(아미드 기로도 지칭됨)는 일반적으로 구조적 단위  $-NR-C(=O)-$ 를 갖고, 여기서 R은 수소 또는 유기 기, 예컨대 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴일 수 있다. 산 아마이드 기는 락탐 기, 즉, 환형 산아미드 기일 수 있다. 산 아마이드 기는 바람직하게는 락탐 기이다. 산 아마이드 기는 또한 산 이미드 기, 특히 환형 산 이미드 기일 수 있다.

[0033] 산 아마이드 기의 질소 원자, 특히 락탐 기의 질소 원자가 중합체의 주쇄, 특히 주쇄의 탄소 원자에 직접 결합되는 것이 바람직하다. 따라서, 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체는 바람직하게는 N-비닐 아마이드 단독중합체 또는 N-비닐 아마이드 공중합체, 특히 N-비닐 락탐 단독중합체 또는 N-비닐 락탐 공중합체이다.

[0034] 또한, 산 아마이드 기가 산 아마이드 기의 카보닐 탄소를 통해 중합체의 주쇄, 특히 주쇄의 탄소 원자에 직접 결합하는 것이 가능하다. 예는 아크릴아미드 단독중합체 또는 아크릴아미드 공중합체이다. 또한, 산 아마이드 기가 중합체의 주쇄에 직접 위치하지 않으나, 측쇄에 위치하고, 연결 기, 예를 들어 알킬렌 기를 통해 주쇄에 결합하는 것이 가능하다.

[0035] 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체는 단독중합체 또는 공중합체(즉, 하나 이상의 단량체로부터 형성됨)일 수 있다. 중합체의 반복 단위 또는 단량체 단위의 전부 또는 단지 일부는 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 가질 수 있다.

[0036] 중합체를 형성하는 모든 단량체를 기준으로 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖는 단량체의 비율은 바람직하게는 30 내지 100 중량%, 바람직하게는 50 내지 100 중량% 범위이다. 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖지 않는 단량체의 비율은 이에 따라 0 내지 70 중량%, 바람직하게는 0 내지 50 중량% 범위이다. 측면 기로서 산 아마이드 기를 갖지 않는 소정의 비율의 단량체를 함유하는 중합체의 경우, 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 단량체 대 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖지 않는 하나 이상의 단량체의 중량비는 바람직하게는 80:20 내지 30:70, 보다 바람직하게는 70:30 내지 50:50 범위이다. 이는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체의 경우 특히 해당한다.

[0037] 중합체는 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 단량체 및 아마 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖지 않는 하나 이상의 단량체로부터 형성될 수 있다.

[0038] 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖는 단량체의 예는 아크릴아미드 및 N-비닐 아마이드, 특히 N-비닐 락탐이다. N-비닐 아마이드 및 N-비닐 락탐의 예는 N-비닐 아마이드, N-비닐-메틸 아세트아미드, 비닐-에틸 아세트아미드, N-비닐 메틸-이소부티르아미드, N-비닐-2-피롤리돈, N-비닐-3-피롤리돈, N-비닐-2-피페리돈, N-비닐 카프로락탐, N-비닐-5-메틸-2-피롤리돈, N-비닐-3-메틸-2-피롤리돈 및 N-비닐 이미드, 예컨대 N-비닐 석신이미드 및 N-비닐 프탈이미드이다. N-비닐-2-피롤리돈이 특히 바람직하다.

[0039] 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖지 않는 단량체의 예는 비닐 아세테이트 또는 N-비닐이미다졸이다.



- [0040] 측면 작용기로서 산 아마이드 기를 갖는 단독중합체의 예는 폴리아크릴아미드 및 폴리-N-비닐 아마이드, 특히 폴리-N-비닐 락탐이다. 폴리-N-비닐 아마이드 및 폴리-N-비닐 락탐의 예는 폴리-N-비닐 아마이드, 폴리-N-비닐-메틸 아세트아미드, 폴리-N-비닐-에틸 아세트아미드, 폴리-N-비닐 메틸-이소부티르아미드, 폴리-N-비닐-2-피롤리돈, 폴리-N-비닐-3-피롤리돈, 폴리-N-비닐-2-피페리돈, 폴리-N-비닐 카프로락탐, 폴리-N-비닐-5-메틸-2-피롤리돈, 폴리-N-비닐-3-메틸-2-피롤리돈 및 폴리-N-비닐이미드, 예컨대 폴리-N-비닐석신이미드 및 폴리-N-비닐프탈이미드이다.
- [0041] 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체는 특히 바람직하게는 비닐피롤리돈 단독중합체 또는 비닐피롤리돈 공중합체이되, 상기 공중합체는 바람직하게는 비닐피롤리돈; 및 N-비닐이미다졸, 비닐 아세테이트 및/또는 비닐 카프로락탐으로부터 선택된 하나 이상의 공단량체로부터 형성된다. 달리 명시되지 않는 한, 비닐피롤리돈은 바람직하게는 당분야에 통상적인 N-비닐-2-피롤리돈이다.
- [0042] 중합체는 매우 특히 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈, 특히 폴리(N-비닐-2-피롤리돈), 또는 부분적으로 가수분해될 수 있는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 특히 부분적으로 가수분해될 수 있는 N-비닐-2-피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체이다. 부분적 가수분해는 본원에서 아세테이트 기의 부분적 가수분해를 지칭한다. 또한, 폴리비닐피롤리돈은 PVP 또는 포비돈(povidone)으로 지칭되고, 예를 들어 상표 콜리돈(Kollidon) 하에 바스프(BASF)로부터 상업적으로 입수가능하다. 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체, 특히 폴리비닐피롤리돈은 바람직하게는 수용성이다. 폴리비닐피롤리돈은 특히 가교되지 않은 폴리비닐피롤리돈이다. 가교된 폴리비닐 피롤리돈(크로스포비돈(crospovidone)으로도 지칭됨)은 적합하지 않다. 적합한 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체는 예를 들어 바스프에 의해 상표 콜리돈 VA 64(60 대 40의 비닐피롤리돈 대 비닐 아세테이트의 중량비) 하에 판매된다. 또한, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체는 애슐랜드 인코포레이티드(Ashland Inc., 미국 소재)로부터 상업적으로 입수가능하다.
- [0043] 가용성 폴리비닐피롤리돈의 평균 몰 질량은 통상적인 약전 Ph.Eur., USP 및 JPE에 k 값으로 기재되어 있다. 이러한 값은 폴리비닐피롤리돈 수용액의 상대 점도에 의해 계산되고, 바스프의 폴리비닐피롤리돈의 경우 언제나 상표의 일부를 구성한다. 따라서, PVP K 90은 k 값이 90(81.0 내지 97.2)임을 의미한다.
- [0044] 점도계에 의한 시험 방법은 도입된 입자의 결과로서 액체가 입자의 부피에 비례하는 점도 증가를 경험한다는 지식에 기초한다. 중합체-동족 계열의 경우 거대 분자의 부피가 몰 질량에 따라 증가하기 때문에, 점도 증가와 몰 질량 사이에 상관 관계가 있어야 한다. 상대 점도 증가는 일반적으로 고유 점도를 지칭한다. 따라서, k 값은 폴리비닐피롤리돈 용액의 고유 점도이고, 여기서 고체 분율은 1 또는 5%이다.
- [0045] TTS에서 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체의 양은 예를 들어 10 mg 이상, 바람직하게는 15 mg 이상 및/또는 예를 들어 100 mg 이하, 바람직하게는 60 mg 이하이다.
- [0046] TTS에서 니코틴 대 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체의 중량비는 바람직하게는 10:1 내지 1:2, 특히 바람직하게는 5:1 내지 1:1, 보다 더 바람직하게는 3:1 내지 1:1이다.
- [0047] 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체의 첨가에 의해, TTS에 함유된 니코틴은 놀랍게도 안정화될 수 있어, 이는 변색되지 않거나, 유의미하게 보다 느리게 변색된다. 안정화 기능 이외에, 중합체는 또한 개별적 투여를 위한 TTS의 바람직한 제조의 경우 필요한 활성 물질-함유 조성물의 적합한 점도를 설정하는데 사용된다.
- [0048] 상기에 언급된 상업적 제품 콜리돈(폴리비닐피롤리돈) 또는 콜리돈 VA 64(비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체)는 통상적인 약전 Ph.Eur., USP 및 JPE에서 약학 부형제로서 기재되어 있다; 또한 예를 들어 문헌[Buhler, Volker, Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry BASF SE 9<sup>th</sup> edition, March 2008]을 참조한다. 둘 모두의 중합체 유형은 수소 결합을 통해 양성자성 물질 또는 산에 의해 부가 화합물을 형성하나, 비양성자성-극성 산화-민감성 물질의 안정화를 위한 이의 사용은 이전에 공지되지 않았고, 따라서 니코틴의 안정화에 대한 이의 효과는 더욱 더 놀랍고 약학 분야에서의 혁신을 이룬다.
- [0049] 놀랍게도, 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체의 사용은 시간에 따른 니코틴의 변색의 방지 또는 감속을 야기하여, 가시적인 보기 흉한 변색 없이 후면 층으로서 광-투과성 층 또는 필름의 사용을 가능하게 한다.
- [0050] TTS는 니코틴에 불침투성인 후면 층을 포함한다. TTS의 후면 층은 피부와 마주하는 TTS의 면으로부터 활성 물질의 바람직하지 않은 누출을 방지하기 위해 TTS에 함유된 활성 물질에 불침투성이어야 한다.

- [0051] TTS의 후면 층은 바람직하게는 광-투과성이고, 특히 투명하다. 대안적인 실시양태에서, 후면 층은 무광일 수 있어, TTS에서 후면 층의 밖으로 향하는 표면은 무광 표면이다.
- [0052] 폴리스틱, 예를 들어 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)로 제조된 층 또는 필름은 후면 층에 대해 가장 편리하다. 이들 폴리스틱 층 또는 폴리스틱 필름의 유리점은 이들이 경제적으로 제조되고 모든 약화 활성 물질에 사실상 불침투성이라는 사실에 있다. 니코틴에 불침투성인 후면 층은 바람직하게는 폴리스틱 필름, 특히 투명한 폴리스틱 필름이다.
- [0053] 폴리에스터, 특히 특정 강도를 특징으로 하는 폴리에스터, 예를 들어 폴리에틸렌 테레프탈레이트 및 폴리부틸렌 테레프탈레이트가 활성 물질-불침투성 후면 층, 특히 활성 물질-불침투성 투명 후면 층을 위한 플라스틱으로서 적합하나, 다른 피부-상용성 폴리스틱, 예컨대 아크릴로니트릴-메틸 아크릴레이트 공중합체, 예를 들어 아르보 플라스틱 아게(arbo plastic AG, 스위스 소재)의 바렉스(Barex, 등록상표) 필름이 또한 적합하다. 또한, 2개 이상의 폴리스틱 필름으로부터 형성된 복합 라미네이트가 후면 층을 위해 사용될 수 있다.
- [0054] 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)로부터 형성된 필름, 특히 PET로부터 형성된 투명한 필름이 특히 바람직하게는 후면 층을 위해 사용될 수 있다. 많은 수의 다양한 유형의 적합한 PET 필름이 미즈비시 폴리에스터 필름 게엠베하(Mitsubishi Polyester Film GmbH)로부터 상표 호스타판(Hostaphan, 등록상표) 하에 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0055] 금속성 알루미늄을 포함하는 층이 흔히 종래 기술에서 후면 층으로서, 특히 알루미늄 호일 및 폴리스틱 필름의 복합 라미네이트의 형태로 사용된다. 그러나, 이는 본 발명에 따라 바람직하지 않다, 즉, 바람직하게는 예를 들어 알루미늄 호일 형태의 금속성 알루미늄이 후면 층에 제공되지 않는다. 또한, 후면 층은 바람직하게는 유색 안료 또는 염료를 미함유하거나 실질적으로 미함유한다.
- [0056] 후면 층은 바람직하게는 무색이고, 특히 투명하고 무색이다. 후면 층은 특히 바람직하게는 투명하거나 속이 비친다. 적합한 투명한 필름 또는 속이 비치는 필름은 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0057] 또한, TTS는 탈착식 보호 층을 포함한다. 이러한 탈착식 보호 층은 상업적으로 입수가 가능하다. 탈착식 보호 층은 마찬가지로 니코틴에 불침투성이다.
- [0058] 원칙적으로, 후면 층에 사용된 것과 동일한 물질은, 이것이 탈착가능한 적합한 표면 처리, 예를 들어 실리코화에 의해 탈착성을 갖도록 제공된다면, 탈착식 보호 층에 사용될 수 있다. 그러나, 다른 탈착식 보호 층, 예를 들어 폴리테트라플루오로에틸렌으로 처리된 예를 들어 종이 또는 셀로판(Cellophan, 등록상표)(셀룰로스 수화물)이 사용될 수 있다.
- [0059] 하기에 논의되는 층 및 고정 장치는 TTS에서 니코틴에 불침투성인 후면 층과 탈착식 보호 층 사이에 배열된다.
- [0060] 피부에 대한 경피 치료 시스템을 획득하고 활성 물질의 제어된 투여를 보장하기 위해, TTS는 특히 자기-접착성 층과 함께 제공된다. 이러한 자기-접착성 층은 예를 들어 하기에 기재되는 매트릭스 층 또는 피부-면 활성 물질-함유 층과 동일할 수 있으나, 또한 활성 물질-함유 층 또는 임의적으로 제공된 막 또는 매트릭스 층이 자기-접착성이 아닌 경우 추가로 제공될 수 있다.
- [0061] 따라서, 본 발명에 따른 경피 치료 시스템은, 자기-접착성이며 니코틴에 불침투성인 후면 층에 마주하는 탈착식 보호 층의 표면 상에 배열되는 층 또는 고정 장치를 포함하되, 상기 자기-접착성 층 또는 고정 장치는 예를 들어 활성 물질-함유 층 또는 이와 상이한 자기-접착성 층 또는 고정 장치일 수 있다. 활성 물질-함유 층과 상이한 이러한 자기-접착성 층 또는 고정 장치는 예를 들어 하기에 추가로 설명되는 매트릭스 층 또는 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치일 수 있다. 특정 유형의 TTS는 어떤 자기-접착성 층 또는 고정 장치가 후면 층에 마주하는 탈착식 보호 층의 표면 상에 배열되는지를 결정하고, 이는 하기에 설명된다. 또한, 다른 층이 적절하게 자기-접착성일 수 있다.
- [0062] 탈착식 보호 층은 사용시 탈착되고, 이어서 탈착식 보호 층에 의해 노출된 TTS는 상기에 기재된 자기-접착성 층 또는 고정 장치에 의해 목적하는 위치에 피부에 부착된다.
- [0063] 자기-접착성인 층 또는 고정 장치가 활성 물질-함유 층, 매트릭스 층 또는 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치인지에 관계 없이, 자기-접착성인 층 또는 고정 장치는 특히 감압성(pressure-sensitive) 접착제를 포함한다. 감압성 접착제는 하나 이상의 중합체를 기반으로 한다. 이러한 중합체는 당분야에 주지되어 있다. 감압성 접착제에 적합한 중합체의 예는 하기에 제공된다.

- [0064] 감압성 접착제는 바람직하게는 폴리(메트)아크릴레이트, 폴리이소부틸렌, 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 천연 및/또는 합성 고무, 스티렌-다이엔 공중합체, 예컨대 스티렌-부타다이엔 블록 공중합체, 폴리에스터, 폴리클로로프렌, 폴리비닐 에터, 폴리우레탄, 실리콘 중합체(실록산으로도 지칭됨) 또는 핫-멜트형(hot-melt) 접착제로부터 선택된 하나 이상의 중합체를 포함한다.
- [0065] 천연 및/또는 합성 고무의 예는 아크릴로니트릴 부타다이엔 고무, 부틸 고무 또는 네오프렌 고무이다. 폴리(메트)아크릴레이트는 아크릴산 에스터 및/또는 메타크릴산 에스터 및/또는 아크릴산 및/또는 메타크릴산으로부터 선택된 하나 이상의 단량체 및 임의적으로 추가적 공단량체, 예컨대 비닐 아세테이트의 중합체이고, 여기서 하나 이상의 아크릴산 에스터 또는 메타크릴산 에스터가 바람직하게는 포함된다. 하나 이상의 아크릴산 에스터의 아크릴레이트 및 임의적으로 아크릴산 및/또는 하나의 추가적 공단량체, 예컨대 비닐 아세테이트가 바람직하다. 실리콘 중합체는 예를 들어 실리콘 고무일 수 있다.
- [0066] 감압성 접착제에 대한 중합체는 특히 0℃ 미만의 유리 전이 온도(Tg)를 갖는 중합체이고, 이는 매트릭스-형성 중합체로서 적합하다. 감압성 접착제에 대한 하나 이상의 중합체는 바람직하게는 광-투과성이거나 투명하다. 상기에 언급된 중합체 이외에, 감압성 접착제는 또한 임의적으로 추가적 구성성분, 예를 들어 하나 이상의 수지 및/또는 가소화제를 함유할 수 있다. 한 예는 지방산의 트라이글리세리드로 구성된다.
- [0067] 추가적 접착성 층 또는 고정 장치는 층으로 구성될 수 있다. 대안적으로, 이는 자기-접착성 고정 장치일 수 있고, 이는 탈착식 보호 층과 그 위의 층 사이에 배열된다. 고정 장치는 그 위의 층에 매립된 예를 들어 감압성 접착제 부분, 예를 들어 주변 접착제 가장자리 또는 접착제 스폿에 의해 형성될 수 있다.
- [0068] TTS는 임의적으로 추가적으로 막을 포함할 수 있다. 활성 물질-함유 층 또는 매트릭스 층이 특히 물질이 용해될 수 있는 0℃ 미만의 Tg를 갖는 하나 이상의 중합체를 포함하는 반면에, 임의적 막은 0℃ 초과 Tg를 갖는 하나 이상의 중합체로부터 형성된다. 물질은 이러한 중합체로부터 형성된 막에 의해 용해되지 않고, 따라서 막은 정공 또는 기공을 가져야 하고, 이를 통해 물질이 확산될 수 있다. 매트릭스 층 및 막으로부터 활성 물질의 방출은 상이한 동력학 원리를 따른다. 막은, 제공되는 경우, 예를 들어 활성 물질-함유 층 또는 매트릭스 층과 고정 장치 사이에 배열될 수 있다.
- [0069] 본 발명에 따른 TTS는 당분야에 공지된 상이한 유형의 TTS에 사용될 수 있다. 상이한 실시양태가 유형에 따라 제공되고 하기에 설명된다.
- [0070] 제1 실시양태에서, 활성 물질-함유 층은, 니코틴 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아미드 기를 갖는 하나 이상의 중합체 이외에, 매트릭스, 바람직하게는 접착성 매트릭스를 형성하기 위한 하나 이상의 중합체를 추가로 포함할 수 있다. 그러나, 매트릭스는 또한 자기-접착성이 아닐 수 있다. 매트릭스를 형성하기 위한 하나 이상의 중합체는 상기에 정의된 감압성 접착제를 위한 중합체일 수 있다. 본원에 제공된 실시예를 참고한다. 매트릭스를 형성하기 위한 하나 이상의 중합체에 적합한 다른 중합체는 원칙적으로 0℃ 미만의 유리 전이 온도(Tg)를 갖는 중합체인데, 이러한 중합체가 고무 상태일 때 매트릭스로서 작용하기 때문이다.
- [0071] 제1 실시양태에서, 활성 물질-함유 층은 자기-접착성일 수 있다. 따라서, 이는 바람직하게는 상기에 정의된 감압성 접착제를 위한 하나 이상의 중합체를 함유하는 감압성 접착제를 포함한다. 이러한 경우, TTS는 후면 층, 자기-접착성 활성 물질-함유 층 및 탈착식 보호 층을 포함할 수 있거나 이들로부터 형성될 수 있다. 또한, 이러한 종류의 TTS는 모놀리식(monolithic) 매트릭스 TTS로 지칭된다.
- [0072] 제1 실시양태에서, 매트릭스를 형성하기 위한 하나 이상의 중합체를 포함하는 활성 물질-함유 층 이외에, 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치가 또한 포함될 수 있고, 이는 활성 물질-함유 층과 탈착식 보호 층 사이에 배열된다. 이러한 변형에서, 활성 물질-함유 층은 반드시 자기-접착성일 필요는 없다. 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치는 상기에 정의되어 있고, 상기에 기재된 감압성 접착제를 위한 하나 이상의 중합체를 함유하는 감압성 접착제를 포함한다. 또한, 이러한 종류의 TTS는 다층 매트릭스 TTS로 지칭된다.
- [0073] 제1 실시양태에서, 활성 물질-함유 층에서 니코틴 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아미드 기를 갖는 하나 이상의 중합체의 합한 분율은 예를 들어 활성 물질-함유 층의 총 중량을 기준으로 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%이다.
- [0074] 제2의 바람직한 실시양태에서, TTS는 활성 물질 또는 니코틴의 방출을 조절하기 위한 매트릭스 층 및 임의적으로 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치(이는 매트릭스 층과 탈착식 보호 층 사이에 배열됨)를 추가로 포함한다. 매트릭스 층은 자기-접착성일 수 있다. 이러한 경우, 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치는 필요하지

않다. 제2 실시양태에서, TTS는 탈착식 보호 층과 매트릭스 층 사이에 자기-접착성 층 또는 고정 장치를 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 경우, 매트릭스 층은 반드시 자기-접착성일 필요는 없다.

[0075] 본 발명에 따른 TTS의 매트릭스 층 및 자기-접착성 층 또는 고정 장치는 동일한 물질로 이루어질 수 있거나 상이한 물질로 이루어질 수 있다.

[0076] 활성 물질의 방출을 조절하기 위한 매트릭스 층은 바람직하게는 매트릭스, 바람직하게는 접착성 매트릭스를 형성하기 위한 하나 이상의 중합체를 포함한다. 매트릭스를 형성하기 위한 하나 이상의 중합체는 상기에 설명된 접착제를 위한 중합체일 수 있다. 본원에 제공된 실시예를 참조한다. 또한, 매트릭스-형성 중합체는 자기-접착성이다.

[0077] 활성 물질의 방출을 조절하기 위한 매트릭스 층은 바람직하게는 원래 상태의 활성 물질을 미함유한다.

[0078] 임의적으로 바람직하게는 제2 실시양태에서 제공되는 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치는 상기에 이미 정의되어 있고, 바람직하게는 상기에 기재된 감압성 접착제를 위한 하나 이상의 중합체를 함유하는 감압성 접착제를 포함한다. 본원에 제공된 실시예를 참고한다.

[0079] 매트릭스 층 및/또는 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치는, 제공되는 경우, 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴산 에스터를 기반으로 한 양이온성 공중합체, 및 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기반으로 한 중성 공중합체로부터 선택된 물질을 임의적으로 포함할 수 있다. 예는 유드라짓(Eudragit, 등록상표) E 100(2:1:1의 비로 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기반으로 하는 양이온성 공중합체)이다.

[0080] 매트릭스 층이 자기-접착성인 경우, 이는 바람직하게는 상기에 기재된 감압성 접착제를 위한 하나 이상의 중합체를 함유하는 감압성 접착제를 포함한다. 또한, 매트릭스 층은 많은 층, 예를 들어 2개의 층으로 형성될 수 있되, 개별적 층은 예를 들어 상이한 유형의 성분 또는 상이한 농도의 성분을 예를 들어 경사를 형성하기 위해 함유할 수 있다.

[0081] 제2 실시양태에서, 활성 물질-함유 층은 니코틴 방출의 조절을 위해 매트릭스 층에 매립될 수 있고/있거나 후면 층에 마주하는 매트릭스 층의 표면 상에 배열될 수 있다. 활성 물질-함유 층이 후면 층에 매립되거나 예를 들어 매트릭스 층의 중심 영역에서 단지 면적의 일부에 매트릭스 층의 표면 상에 배열되는 것이 본원에서 바람직하다. 또한, 활성 물질-함유 층이 후면 층에 매립되지 않거나 연속적 층의 형태로 매트릭스 층의 표면 상에 배열되지 않고, 대신 2개 이상의 부분적 층의 형태로 매트릭스 층의 표면 상에 배열되는 것이 가능하다.

[0082] 상기에 이미 언급된 바와 같이, 본 실시양태에서, 상기에 정의된 추가적 자기-접착성 층 또는 고정 장치가 매트릭스 층과 탈착식 보호 층 사이에 제공되는 것이 바람직하다.

[0083] 제2 실시양태에서, 활성 물질-함유 층은, 니코틴 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아미드기를 갖는 하나 이상의 중합체 이외에, 바람직하게는 단지 적은 비율의 추가적 구성성분을 포함하거나 추가적 구성성분을 포함하지 않는다.

[0084] 제2 실시양태에서, 활성 물질-함유 층에서 니코틴 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아미드기를 갖는 하나 이상의 중합체의 합한 분율은 예를 들어 활성 물질-함유 층의 중량을 기준으로 1 내지 100 중량%, 바람직하게는 5 내지 100 중량%, 보다 바람직하게는 5 내지 75 중량%이다. 바람직한 실시양태에서, 활성 물질-함유 층에서 니코틴 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아미드기를 갖는 하나 이상의 중합체의 합한 분율은 활성 물질-함유 층의 중량을 기준으로 60 내지 100 중량%, 바람직하게는 80 내지 100 중량%, 보다 바람직하게는 90 내지 100 중량%이다.

[0085] 매트릭스 층은 니코틴의 방출을 조절한다. 원래 상태에서, 매트릭스 층은 바람직하게는 활성 물질을 미함유한다. 활성 물질-함유 층에 함유된 니코틴은 아마 포화 농도에 도달할 때까지 매트릭스 층 내로 시간에 따라 확산되거나 유통한다. TTS가 사용되는 경우, 매트릭스 층의 니코틴 농도는 피부에 의해 흡수되어 감소된다. 따라서, 추가적 니코틴이 적절하게 매트릭스 층 내로 활성 물질-함유 층으로부터 확산된다. 매트릭스 층 내로 니코틴의 확산은, 활성 물질-함유 층을 매트릭스 층에 적용한 직후에 시작한다. 따라서, 활성 물질-함유 층의 조성이 시간에 따라 변할 수 있음은 말할 것도 없다. 따라서, 활성 물질-함유 층에 관해 상기에 제공된 세부사항은 활성 물질-함유 층을 형성하기 위해 사용된 활성 물질-함유 조성물에 관한 것이나, 일반적으로 TTS의 제조 후 활성 물질-함유 층에도 적용된다.

[0086] 제2 실시양태에서, 활성 물질-함유 층은 바람직하게는 반고체 층이다. 활성 물질-함유 층은 바람직하게는 실온



(20℃)에서 결정시 10 내지 100 dPa·s 범위, 특히 바람직하게는 15 내지 30 dPa·s 범위의 브룩필드(Brookfield) 점도를 갖는 활성 물질-함유 조성물을 적용함으로써 획득될 수 있다.

- [0087] 경피 치료 시스템은 하나 이상의 산, 예를 들어 유기 산, 예컨대 타르타르산 및 살리실산, 또는 무기 산, 예컨대 염산을 임의적으로 함유할 수 있으나, 이는 바람직하지 않다. TTS, 특히 활성 물질-함유 층은 바람직하게는 산을 실질적으로 미함유한다. 예를 들어, 후면 층 및 탈착식 보호 필름이 부재하는 TTS에서 산의 비율은 후면 층 및 탈착식 보호 필름이 부재하는 경피 치료 시스템의 중량을 기준으로 2 중량% 이하, 바람직하게는 0.5 중량% 이하, 보다 바람직하게는 0.02 중량% 이하여야 한다. 이는 특히 후면 층 및 탈착식 보호 층이 부재하는 TTS에서 산의 비율에 대해 해당한다. TTS는 특히 바람직하게는 니코틴 염이 피부를 통해 확산되지 않기 때문에 산을 미함유한다.
- [0088] 경피 치료 시스템은 상기에 언급된 층 중 하나 이상에 하나 이상의 산화방지제를 임의적으로 함유할 수 있다. 그러나, TTS는 바람직하게는 적어도 탈착식 보호 층 및 후면 층과 상이한 층에 산화방지제를 미함유한다.
- [0089] 본 발명에 따른 TTS의 전형적인 두께는 하기와 같다: 총 두께는 약 123 내지 5550  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 285 내지 1550  $\mu\text{m}$ 이고; 니코틴에 불침투성인 후면 층의 두께는 8 내지 50  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 15 내지 25  $\mu\text{m}$ 이다.
- [0090] 산 아마이드-함유 중합체에 의한 본 발명에 따른 니코틴의 안정화 때문에, 변색되지 않거나 매우 느리게 변색된다. 따라서, 투명한 TTS는 본 발명에 따라 제공될 수 있다. 특히 바람직한 실시양태에서, 투명한 후면 층이 따라서 사용되며, 여기서 반드시 광-투과성일 필요는 없는 탈착식 보호 층을 제외하고 TTS의 추가적 층이 또한 광-투과성이다. 이러한 적용례에서, 사용자의 피부색이 TTS를 통해 가시적이기 때문에, TTS는 이것이 부착되는 피부에 대해 거의 비가시적이다.
- [0091] 또한, 본 발명은 상기에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 경피 치료 시스템의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은
- [0092] - 제1 담체 층을 제공하거나, 제1 담체 층을 포함하는 출발 라미네이트를 제조하는 단계,
- [0093] - 활성 물질로서 유리 염기의 형태의 니코틴, 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체를 포함하는 유동성 활성 물질-함유 조성물을 상기 제1 담체 층 또는 출발 라미네이트에 적용하는 단계, 및
- [0094] - 제2 담체 층을 포함하는 경피 치료 시스템의 나머지 층을 활성 물질-함유 조성물과 함께 제공되는 제1 담체 층 또는 활성 물질-함유 조성물과 함께 제공되는 출발 라미네이트에 적층하는 단계
- [0095] 를 포함하되, 상기 경피 치료 시스템은, 활성 물질-함유 조성물의 적용 전에 또는 적용 후에, 그 시점까지 생성된 생성물 또는 라미네이트로부터 절단되고/되거나 편칭됨으로써 분리되고, 상기 제1 담체 층이 탈착식 보호 층을 형성하되, 이는 바람직하게는 니코틴에 불침투성이고, 상기 제2 담체 층이 니코틴에 불침투성인 후면 층을 형성하거나; 상기 제1 담체 층이 니코틴에 불침투성인 후면 층을 형성하고, 상기 제2 담체 층이 탈착식 보호 층을 형성하되, 이는 바람직하게는 니코틴에 불침투성이다.
- [0096] 유동성 활성 물질-함유 조성물에서 니코틴 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체의 합한 분율은 예를 들어 1 내지 100 중량%, 바람직하게는 5 내지 100 중량%이다. 추가적 바람직한 실시양태에서, 유동성 활성 물질-함유 조성물에서 니코틴 및 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체의 합한 분율은 유동성 활성 물질-함유 조성물의 중량을 기준으로 60 내지 100 중량%, 바람직하게는 80 내지 100 중량%, 보다 바람직하게는 90 내지 100 중량%이다.
- [0097] 제1 담체 층은 바람직하게는 탈착식 보호 층이고, 이는 바람직하게는 니코틴에 불침투성이다. 제2 담체 층은 바람직하게는 후면 층이고, 이는 니코틴에 불침투성이고 바람직하게는 투명하다.
- [0098] 제2 담체 층을 포함하는 경피 치료 시스템의 나머지 층의 적층은 나머지 층을 개별적으로 연속적으로 적용함으로써 또는 바람직하게는 나머지 층을 함께 전체로서 적층함으로써 수행될 수 있다. 물론, 적층은 또한 나머지 층 중 하나 이상을 개별적으로 적층 및/또는 나머지 층 중 2개 이상을 함께 적층의 조합에 의해 수행될 수 있다.
- [0099] 절단 및/또는 편칭에 의한 분리는 바람직하게는 활성 물질-함유 조성물의 적용 후에, 예를 들어 TTS의 모든 층이 서로 연결된 후에 수행된다. 그러나, 활성 물질-함유 체계의 적용 후에, 후면 층의 적용 전에, 그 시점까지 형성된 복합 라미네이트로부터 TTS를 분리하고, 이어서 단지 TTS를 후면 층으로 덮는 것이 가능하다.

- [0100] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0101] - 제1 담체 층 및 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부를 포함하는 출발 라미네이트를 제조하는 단계로서, 자기-접착성 층 또는 고정 장치가 임의적으로 상기 제1 담체 층과 상기 매트릭스 층 사이에 배열되는, 단계,
- [0102] - 유동성 활성 물질-함유 조성물을 상기 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부에 적용하는 단계, 및
- [0103] - 제2 담체 층을 포함하는 경피 치료 시스템의 나머지 층을 활성 물질-함유 조성물과 함께 제공되는 매트릭스 층에 적층하는 단계로서, 상기 출발 라미네이트가 매트릭스 층의 일부만을 포함하는 경우, 상기 매트릭스 층의 나머지가 활성 물질 조성물과 함께 제공되는 부분적 매트릭스 층에 제1 층으로서 적용되는, 단계.
- [0104] 매트릭스 층의 일부는 본원에서 두께 방향의 일부를 지칭한다. 예를 들어, 매트릭스 층의 전체 두께의 약 1/2 또는 2/3, 또는 임의의 다른 일부가 먼저 적용될 수 있고, 매트릭스 층의 나머지 두께가 활성 물질-함유 조성물의 적용 후에 적용될 수 있다.
- [0105] 유동성 활성 물질-함유 조성물은 바람직하게는 유동성 활성 물질-함유 조성물의 개별적으로 투여되는 부분이 출발 라미네이트, 또는 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부에 적용되는 인쇄 방법에 의해 적용된다. 특히, 상기 개별적으로 투여되는 부분이 면적의 일부에 적용된다.
- [0106] 상기에 언급된 인쇄 방법은 패드 인쇄 방법일 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어 그 전체가 참고되는 US 5,110,599로부터 공지되어 있다.
- [0107] 상기에 언급된 인쇄 방법은 또한 유동성 활성 물질-함유 조성물이 하나 이상의 애플러와 함께 제공되는 적용 기기의 분배 플레이트에 의해 활성 물질을 제공받도록 의도되는 매트릭스 층으로 이동하는 방법일 수 있다. 이러한 종류의 방법은 그 전체가 참고되는 US 6,187,322로부터 공지되어 있다.
- [0108] 활성 물질 니코틴은 2개의 상기에 언급된 인쇄 방법에 의해 직접 적용될 수 있다. 그러나, 본 발명에 따라, 활성 물질은 용액의 형태로 사용되며, 이는 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 하나 이상의 중합체의 첨가의 결과로서 바람직한 점도를 갖는다. 인쇄 매질로서 사용되는 활성 물질-함유 조성물의 브룩필드 점도는 이의 샘플에 대하여 20℃로 제어된 온도에서 측정시 바람직하게는 10 내지 100 dPa · s 범위, 특히 바람직하게는 15 내지 30 dPa · s 범위이다.
- [0109] 브룩필드 점도를 결정하기 위해, 회전 점도계, 예를 들어 하케(Haake)의 VT 500을 하기 조건 하에 사용한다: 시스템 번호 25, 속도 8, 회전체 ISO 3 d6.
- [0110] 분리는 바람직하게는, 절단 및/또는 편칭이 니코틴 용액이 인쇄되거나 부분적으로 인쇄된 면적의 바깥면에만 수행되도록 수행된다. 이러한 방식으로, 생산-유도된 활성 물질 손실이 크게 방지될 수 있다. 이러한 방식으로, 활성 물질-함유 층은 바람직하게는 형성된 TTS의 중심 영역에 위치되는 반면에, TTS의 가장자리 영역은 임의의 활성 물질-함유 층을 포함하지 않는다.
- [0111] 본 발명에 따른 TTS의 제조 방법은 특히 바람직한 실시양태에서
- [0112] - 활성 물질-불침투성 담체 층(탈착식 보호 층을 위함), 자기-접착성 고정 층, 및 매트릭스 층 또는 매트릭스 층의 일부로부터 형성된 라미네이트가 제조되고,
- [0113] - 유동성 활성 물질-함유 제제의 개별적으로 투여되는 부분이 인쇄 방법에 의해 상기 매트릭스 층, 특히 그 영역의 일부분에 적용되고,
- [0114] - 임의적으로, 추가적 매트릭스 층 또는 나머지 매트릭스 층이 그 위에 적층되고,
- [0115] - 생성된 라미네이트가 마지막으로 활성 물질-불침투성 후면 층과 함께 제공되는 것을 특징으로 하되,
- [0116] 상기 경피 치료 시스템은 활성 물질-함유 제제의 적용 전에 또는 후에 그 시점까지 생성된 복합 라미네이트로부터 절단 및/또는 편칭에 의해 분리될 수 있다.
- [0117] 분리는 특히 절단 및/또는 편칭이 니코틴 용액이 인쇄된 영역의 바깥면에만 수행되도록 수행된다.
- [0118] 또한, 본 발명은 니코틴-함유 경피 치료 시스템, 특히 본 발명에 따른 TTS의 니코틴의 안정화를 위한, 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체의 용도에 관한 것이다.
- [0119] 니코틴의 안정화의 결과로서, 특히 이러한 안정화 없이 TTS의 저장 동안 발생할 수 있는 TTS의 니코틴의 변색은 감속되거나 방지된다. 니코틴의 변색의 감속 또는 방지는 특히 예를 들어 25℃에서, 보다 바람직하게는 40℃에

서, 특히 바람직하게는 60℃에서 공기에서 어둠에서 3개월 동안 저장한 후에 무색에서 연황색으로의 변색이 컬러 팬톤(Pantone) 1215, 특히 바람직하게는 팬톤 2015 C를 넘어서지 않음을 의미한다.

[0120] 또한, 본 발명은 제조 동안 경피 치료 시스템을 측면 작용기로서 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체로 충전하는 단계를 포함하는, 니코틴-함유 경피 치료 시스템의 니코틴을 안정화시키는 방법에 관한 것이다.

[0121] 또한, 본 발명은 피부에 대한 치료 시스템을 위한 본 발명에 따른 TTS의 용도에 관한 것으로서, 여기서 활성 물질은 예방적으로 또는 치료적으로 효과적인 양으로, 바람직하게는 24시간 이상의 기간 동안 경피로 방출된다.

[0122] 본 발명에 따른 TTS는 매우 양호한 활성 물질 수율을 나타낸다. 피부에 24시간의 사용 후에 TTS의 잔여 니코틴 함량은 60% 이하일 수 있다(실온 환경에서).

### 도면의 간단한 설명

[0123] 본 발명은 본 발명을 이에 제한하지 않으면서 실시예, 및 본 발명에 따른 TTS의 예의 구조를 개략적으로 도시하는 첨부된 도면을 참고로 하기에 설명될 것이다.

도 1은 본 발명에 따른 TTS의 바람직한 실시양태의 단면도를 보여준다;

도 2는 활성 물질-함유 층이 니코틴에 대한 저장조의 형태로 후면 층과 매트릭스 층 사이에 위치한 치료 시스템의 추가적 바람직한 실시양태의 단면도를 보여준다. TTS는 탈착식 보호 층의 제거 후에 피부에 부착된다.

도 1 및 도 2의 활성 물질-함유 층은 니코틴, 및 하나 이상의 산 아마이드 기를 갖는 중합체를 포함한다.

도 1은 자기-접착성 고정 층(16)에 의해 피부(18)에 고정된 본 발명에 따른 치료 시스템의 단면도를 개략적으로 보여준다. 바람직하게는 제조 시점에 활성 물질을 미함유하는 매트릭스 층(12)(저장 동안 활성 물질에 의한 포화가 발생함)은 자기-접착성 층(16) 상에 위치된다. 활성 물질-함유 층(14)은 매트릭스 층에 매립되고, 니코틴은 활성 물질-함유 층에 용해되거나 활성 물질-함유 층으로부터 확산되어 나가 자기-접착성 층(16)을 통해 피부에 전달된다. 치료 시스템은, 활성 물질 니코틴에 불침투성이고 바람직하게는 습기에도 불침투성이고, 동시에 시스템의 지지 기능을 수행하는 투명한 후면 층(10)에 의해 표면상으로 종결된다.

도 2에서, 활성 물질-함유 층(14)은 후면 층(10)과 매트릭스 층(12) 사이에 위치된다. 매트릭스 층(12)은 자기-접착성이고 피부(18)에 고정된다. 대안적으로, 자기-접착성 층(도 1의 층(16)에 해당함) 또는 자기-접착성 장치가 매트릭스 층(12)과 피부(18) 사이에 배열될 수 있다(도시되지 않음). 이러한 경우, 매트릭스 층은 반드시 자기-접착성일 필요는 없다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] 실시예

[0125] 참고 실시예

[0126] 폴리이소부틸렌이 말단 이중결합을 가져 산화방지제 부틸 하이드록시톨루엔에 의해 안정화되어야 하기 때문에, 니코틴 변색의 방지가 산화방지제에 의해 달성될 수 있는지 여부를 시험하였다. 따라서, 약학적으로 허용되는 산화방지제를 니코틴에 단계별 농도로 2개의 시험 시리즈에 첨가하여 유드라짓 E 100의 용액(2:1:1의 비로 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트를 기반으로 하는 양이온성 공중합체)을 형성하였다. 이들 용액을 60℃ 또는 80℃에서 4주 동안 어둠에서 저장하였다.

[0127] 부틸 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르빌 팔미테이트 및 토코페롤을 산화방지제로서 시험하였다. 시험된 샘플의 조성을 하기 표 1에 나타냈다.

표 1

60°C 및 80°C에서 저장된 니코틴 유드라짓 E 100 용액													
	기준	기준*	Nic 0001	Nic 0002	Nic 0003	Nic 0004	Nic 0005		Nic 0006	Nic 0007	Nic 0008	Nic 0009	Nic 0010
물질	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w		[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w
니코틴	58.30	58.30	99.95	99.85	99.50	99.00	99.95		99.85	99.50	99.95	99.85	99.50
유드라짓 E 100	41.70	41.70											
부틸 하이드록시-톨루엔(BHT)	/	/	0.05	0.15	0.50	1.00	/		/	/	/	/	/
아스코르빌 팔미테이트	/	/	/	/	/	/	0.05		0.15	0.50	/	/	/
토코페롤 (VIE)	/	/	/	/	/	/	/		/	/	0.05	0.15	0.50
N <sub>2</sub> 플로잉법													

[0128]

[0129] 샘플을 저장 후에 시각적으로 시험하고, 샘플의 색에 대한 적절한 팬톤 컬러 코드를 결정하였다. 팬톤 컬러 코드는 팬톤 엘엘씨(미국 소재)에 의해 개발된, 국제적으로 사용되는 컬러 시스템이다. 결과적으로, 산화방지제가 니코틴의 변색을 억제할 수 없다는 것을 결정하는 것이 가능하였다. 예를 들어, 80°C에서 니코틴/유드라짓 용액, 및 0.05, 0.15 및 0.5% 아스코르빌 팔미테이트(AP, Nic 0005 내지 Nic 0007)는 4주 후에 유의미한 갈색을 나타냈다:

[0130] Nic 0005 (+ 0.05% AP) 팬톤 컬러 코드: 7580C

[0131] Nic 0006 (+ 0.15% AP) 팬톤 컬러 코드: 7675C

[0132] Nic 0007 (+ 0.5% AP) 팬톤 컬러 코드: 7589C

[0133] 니코틴의 어떤 분해 생성물이 갈색을 야기하는 지를 확인하기 위해, 샘플 Nic 0007을 분석하였다. 결과를 표 2에 나타냈다.

표 2



[0134]

분해 생성물 비교(평균값, n=3) [%]

샘플	코티닌	미오스민	알려지지 않음
기준	0.06	0.13	< 0.05
Nic0001	0.05	0.15	< 0.05
Nic0007	0.03	0.09	< 0.05

[0135]

아스코르빌 팔미테이트가 니코틴의 갈색 변색을 방지하지 않으나 이의 분해를 방지함을 알 수 있다.

[0136]

따라서, 이르가녹스(Irganox)를 또한 니코틴 안정화 효과에 대해 BHT와 비교하여 시험하였고, 여기서 보다 낮은 온도가 저장에 사용되었다. 샘플의 조성 및 혼합비를 표 3에 나타냈다.

표 3

25°C, 40°C 및 60°C에서 저장된 니코틴 유드라젯 E 100 용액											
물질	기준	니코틴	Nic + BHT	Nic + Irgan.	997Nic 0001	997Nic 0002	997Nic 0003	997Nic 0004	997Nic 0005	997Nic 0006	997Nic 0007
니코틴	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w	[%] w/w
유드라젯 E 100	58.30	100.0	99.0	99.0	99.995 <sup>a</sup>	99.99 <sup>a</sup>	99.97 <sup>a</sup>	99.91 <sup>a</sup>	99.97 <sup>a</sup>	99.91 <sup>a</sup>	99.5 <sup>a</sup>
부틸 하이드록시-톨루엔 (BHT)	/	/	1.0	/	0.005	0.01	0.03	0.09	/	/	/
이르가녹스(도록상표) 1010	/	/	/	1.0	/	/	/	/	0.03	0.09	0.5
<sup>a</sup> 니코틴(58.30 w/w %) 및 유드라젯 E 100(41.70 w/w %)의 비											
											1.0

[0137]

[0138]

결과로서, 이러한 시험 시리즈에서 또한 니코틴의 변색을 억제하는 것이 가능하지 않았음을 결정할 수 있었다. 예를 들어, 니코틴 유드라젯 E 100과 0.03% 이르가녹스는 3개월의 저장 후에 하기 변색을 나타냈다:

- [0139] 25℃에서 저장된 997Nic0005-1 팬톤 컬러 코드: 120C
- [0140] 40℃에서 저장된 997Nic0005-3 팬톤 컬러 코드: 7549C
- [0141] 60℃에서 저장된 997Nic0005-5 팬톤 컬러 코드: 7618C
- [0142] 분명히, 니코틴의 변색이 산화방지제에 의해 억제될 수 없기 때문에, 이를 달성하기 위한 다른 방법을 모색하였다. 중성 중합체를 인쇄 방법을 위해 고점도를 달성하기 위해 니코틴에 용해시켰다.
- [0143] 하기에 지정된 중합체를 니코틴과 혼합하여 시험하였다. 혼합물을 25℃, 40℃ 및 60℃에서 3개월 동안 어둠에서 공기에서 저장하였다. 샘플의 조성 및 혼합비를 표 4에 나타냈다.
- [0144] 니코틴과의 혼합물을 위해 사용된 중합체
- [0145] 플라스토이드(Plastoid) B: 에보니크(Evonik)의 메틸 메타크릴레이트-부틸 메타크릴레이트 공중합체(1:1)
- [0146] 유드라짓 L100-55: 에보니크 인더스트리즈의 메트크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체(1:1)
- [0147] 12500 cST 실리콘 오일: 실리콘 오일
- [0148] 포비돈 K-90: 폴리비닐피롤리돈, 바스프의 콜리돈(등록상표) 90 F
- [0149] 포비돈 VA 64: 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 바스프의 콜리돈(등록상표) VA 6:4

표 4

25℃, 40℃ 및 60℃에서 저장된 니코틴 중합체 용액

물질	플라스토이드 B	유드라짓 L100-55**	실리콘 오일 12500 cSt**	포비돈 K-90	997Nic0009	997Nic0010**	997Nic0011**	997Nic0013	997Nic0014*	536
니코틴	/	/	/	/	58.30	58.30	58.30	90.0	100.0	67.0
플라스토이드 B	100.0	/	/	/	41.70	/	/	/	/	/
유드라짓 L100-55	/	100.0	/	/	/	41.70	/	/	/	/
실리콘 오일 12500 cSt	/	/	100.0	/	/	/	41.70	/	/	/
포비돈 K-90	/	/	/	100.0	/	/	/	10.0	/	/
포비돈 VA 64	/	/	/	/	/	/	/	/	/	33.0

\* 순수한 니코틴  
\*\* 유드라짓 L100-55 및 실리콘 오일 12500 cSt는 니코틴과 상용성을 갖지 않는다.

[0150]

[0151] 유드라짓 L100-55 및 실리콘 오일 12500 cSt는 니코틴과 상용성을 가지지 않았다. 플라스토이드 B는 상 분리를 나타냈다.

[0152] 니코틴 및 10% PVP(폴리돈 K-90 F)의 경우, 샘플을 60℃에서 저장하였고 3개월 동안 저장 후에 단지 약간 변색되었다. 25℃ 및 40℃에서 저장된 샘플은 훨씬 더 적게 변색하였고 사실상 변하지 않았다. PVP를 사용한 샘플에 대해 팬톤 컬러 코드에 따라 색을 하기에 명시하였다:

[0153] 997Nic0013-1 초기 팬톤 컬러 코드: 7401C

[0154] 25℃에서 저장된 997Nic0013-1 팬톤 컬러 코드: 2015C

[0155] 40℃에서 저장된 997Nic0013-3 팬톤 컬러 코드: 2015C

[0156] 60℃에서 저장된 997Nic0013-5 팬톤 컬러 코드: 7549C

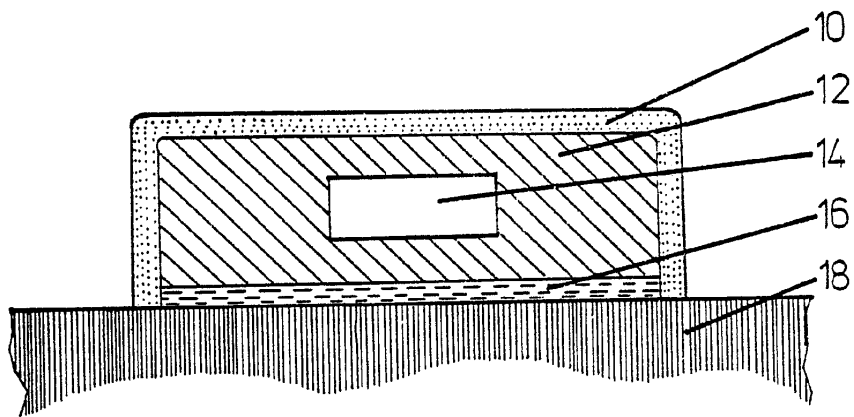
[0157] 니코틴 유드라짓 E 100 용액은, 제조 직후에, 컬러 팬톤 1205를 갖고 25℃ 또는 40℃에서 저장 3개월 이내에 팬

톤 1215 C로 변색한 반면에, 갈색이 60℃에서 달성되었다.

- [0158] PVP 용액과 유사하게, 니코틴 용액과 PVP VA 64는 함께 7401C에서 출발하였고, 저장 온도 25℃, 40℃ 또는 60℃와 관계 없이, 단지 컬러 팬톤 1215 C에 도달하였다.
- [0159] 따라서, 니코틴 베이스의 점도를 증가시키는 데 유드라짓 E 100을 사용하지 않고, 대신 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(콜리돈(등록상표) VA 6:4(60:40)의 비닐피롤리돈 대 비닐 아세테이트의 중량비, 바스프))를 사용하여 니코틴 TTS를 제조하였다.
- [0160] **실시예**
- [0161] 감압성 접착제 화합물 HS를 먼저 하기를 균질화하여 제조하였다:
- [0162] a) 933 g의 상업적 제품(헨켈(Henkel, 독일 뒤셀도르프 소재)의 듀로-탁(Duro-Tak) 387-2516(등록상표) - 이는 에틸 아세테이트, 에탄올, 헵탄 및 메탄올의 용매 혼합물 중의 2-에틸헥실 아크릴레이트, 비닐 아세테이트, 아크릴산 및 티타늄 킬레이트 에스터를 기반으로 한 자기-가교 아크릴레이트 중합체의 40% 용액임), 및
- [0163] b) 8 g의 분별된 코코넛 지방산의 트라이글리세리드(C8-C10; 에보니크(독일 비텐 소재)의 미글리올(Miglyol) 812(등록상표)).
- [0164] 또한, 듀로-탁(등록상표) 387-2516(6210 g), 에틸 아세테이트(553 g) 및 에탄올(311 g)을 상기에 언급된 트라이글리세리드(66 g), 및 다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 중성 메타크릴산 에스터로부터 형성된 아크릴 수지(뮌-파르마(Rohm-Pharma, 독일 다름슈타트 소재)의 유드라짓 E 100((등록상표))(접착제 화합물 MS)(626 g)와 혼합하고 균질화시켰다.
- [0165] 또한, 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(콜리돈(등록상표) VA 64)(33 g)를 니코틴(66 g)에 도입하고 이에 용해시켰다. 활성 물질 제제가 생성되었다.
- [0166] 감압성 접착제 화합물 HS를 접착성 보호 층 (A)에 적용하여, 용매의 증발 후에, 40 g/m<sup>2</sup>의 단위 면적 당 중량을 갖는 감압성 접착제 층이 형성되었다.
- [0167] 접착제 화합물 MS를 또 다른 접착성 보호 층 (B)에 적용하여, 용매의 증발 후에, 220 g/m<sup>2</sup>의 단위 면적 당 중량을 갖는 필름을 생성하였다. 이러한 필름은 보호 층 (A)에 적용된 감압성 접착제 층에 적층된다. 이는 하부 웹을 야기하였다.
- [0168] 추가적 코팅 단계에서, 접착제 화합물 MS를 추가적 접착성 보호 층 (C)에 적용하여, 용매의 증발 후에, 110 g/m<sup>2</sup>의 단위 면적 당 중량을 갖는 필름을 형성하고, 여기에 활성 물질에 불침투성인 투명한 후면 층을 적층하였다. 상부 웹이 이에 따라 형성되었다.
- [0169] 하부 웹으로부터 접착성 보호 층 (B)의 제거 후에, 활성 물질 제제를 6의 쇼어 경도를 갖는 계란형 실리콘-발포 고무 패드에 의해 접착성 웹에 인쇄하였다. 활성 물질 제제의 양은 각각의 TTS가 나중에 30 mg의 니코틴 비닐 피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체를 함유하게 하는 양이다.
- [0170] 접착성 보호 층 (C)의 제거 후에, 상부 웹을 하부 웹에 적층하고(도핑된 활성 물질 제제와 함께 제공됨), TTS를 펀칭 아웃하였다.
- [0171] 도 1의 개략적 구조에 따른 TTS를 수득하였다.

도면

도면1



도면2

