



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년02월14일
(11) 등록번호 10-1014074
(24) 등록일자 2011년02월01일

(51) Int. Cl.
A61K 9/70 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2002-7004866
(22) 출원일자(국제출원일자) 2000년10월06일
심사청구일자 2004년11월09일
(85) 번역문제출일자 2002년04월16일
(65) 공개번호 10-2002-0047240
(43) 공개일자 2002년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/009788
(87) 국제공개번호 WO 2001/28531
국제공개일자 2001년04월26일
(30) 우선권주장
19950066.5 1999년10월16일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
KR1019990062986 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에르테에스 로만 테라피-시스템에 아게
독일연방공화국, 56626 안데르나흐, 로만슈트라
쎄 2
(72) 발명자
브라트, 스테판
독일, 56299악텐더그, 윈테르그라벤슈트라쎄69a
(74) 대리인
한양특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 이선화

(54) 기관지확장제 튜로부테롤의 경피투여를 위한 튜로부테롤 염산염을 함유하는 경피 치료 시스템

(57) 요약

전체적으로 제거가능한 보호층뿐만 아니라 증기 불투과 지지층, 활성물질 튜로부테롤을 포함하며 적어도 하나의 활성물질을 함유하는 매트릭스층을 포함하는 경피 치료 시스템은 상기 매트릭스가 폴리아크릴레이트 감압 접착제의 기초위에 제조되며, 활성물질로서 튜로부테롤 염산염 형태의 튜로부테롤을 함유하는 것을 특징으로 한다.

(81) 지정국

AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NZ,
TR, US, PL, RU, ZA, IN, EP(AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE,
FI, CY),

특허청구의 범위

청구항 1

제거가능한 보호층, 수증기 불투과성 지지층 및 활성물질인 튜로부테롤을 포함하는 하나 이상의 활성물질 함유 매트릭스층을 포함하는 경피 치료 시스템으로서, 상기 매트릭스는 폴리아크릴레이트 감압(pressure-sensitive)접착제를 기초로 하여 제조되고, 측쇄에 아미노 작용기를 갖는 폴리머를 함유하며, 상기 폴리머의 질량 함유량은 활성물질 함유 매트릭스 질량에 대해 2 내지 20%이고, 상기 매트릭스는 활성물질로서 튜로부테롤 염산염(tulobuterol hydrochloride) 형태의 튜로부테롤 및 하나 이상의 지방산을 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 튜로부테롤 염산염의 질량 함유량은 상기 활성물질 함유 매트릭스 질량에 대하여 2.5 내지 20%인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 폴리머의 질량 함유량은 활성물질 함유 매트릭스 질량에 대해 10 내지 16%인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 아미노 작용기를 포함하는 폴리머로서 부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸-아미노에틸)-메틸 메타크릴레이트 코폴리머를 사용하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 제2의 튜로부테롤 염산염 함유 매트릭스층을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 폴리아크릴레이트 감압 접착제에 기초하는, 하나 이상의 추가 매트릭스층을 포함하고, 상기 추가 매트릭스층은 활성물질을 함유하지 않는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 침투증진 첨가제를 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 매트릭스층내에서의 상기 지방산이 라우린산(lauric acid) 또는 미리스틴산(myristic acid) 또는 올레산(oleic acid)인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 3일 이상의 적용 기간 동안, 0.5 내지 최대 6 mg의 튜로부테롤 염산염을 통상 하루 투여량으로 경피투여 가능한 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 하나 이상의 매트릭스층이, 하나 또는 그 이상의 약제학적 활성물질을 더욱 함유하고 있는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 활성물질 함유 매트릭스의 단위 면적당 중량이 120g/m^2 내지 172g/m^2 인

것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 항산화제 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 더욱 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 13

제 12 항에 있어서 금속이온착물제 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 더욱 함유하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 천식 또는 기관지 근육 이상에 관련된 질병의 치료에 사용하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 15

제 12 항에 있어서, 상기 항산화제가 부틸히드록시톨루엔 또는 부틸히드록시아니솔인 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 16

제 13 항에 있어서, 상기 금속이온착물제 그룹이 시트르산, 에틸렌디아민테트라아세트산 및 에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨염(Na_2EDTA)으로 구성되는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 지방산은 매트릭스의 총 질량에 대해 2 내지 20%의 농도로 포함되는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템.

청구항 18

제1항 또는 제2항 기재의 경피 치료 시스템의 제조방법으로서, 하기의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 치료 시스템의 제조방법.

- 적합한 용매에 튜로부테롤 염산염을 용해시키는 단계,
- 폴리아크릴레이트 감압 접착제, 아미노 작용기를 갖는 폴리머 및 지방산을 상기 용액에 첨가하는 단계,
- 실리코화된 보호성 필름을 상기 용액으로 코팅하는 단계,
- 상기 보호성 필름위의 용액을 건조시키는 단계,
- 폴리아크릴레이트 감압성 접착제에 기초하고, 활성물질을 포함하지 않은, 추가의 매트릭스층상에, 상기 건조된 용액을 라미네이트 시키는 단계,
- 보호성 필름을 제거하는 단계, 및
- 보호성 필름에 의해 커버되었던 층 위에 폴리에틸렌테레프탈레이트의 층을 라미네이트 시키는 단계.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 피부를 통한 기관지확장제 튜로부테롤(tulobuterol)의 투여가 가능한 튜로부테롤 염산염(tulobuterol hydrochloride)을 함유한 경피 치료 시스템에 관한 것이다. 이 경피 약제는 천식의 치료에 적합하다.

배경기술

[0002] 튜로부테롤(tulobuterol)은 β -교감신경계중의 한 가지 약제이다. 이는 예를 들어 기관지에서 평활근의 β_2 -수

용체에 주로 작용한다. 튜로부테롤은 기관지 근육 톤(bronchial muscle tone)을 감소시키고 기관지 근육을 이완시키는 성질 때문에 천식의 치료에 사용되고 있다.

[0003] 경구투여용 이외에, 천식치료에 성공적으로 이용될 수 있는 튜로부테롤을 위한 경피 적용 시스템이 공지되어 있다. 튜로부테롤을 함유하고 있는 경피 치료 시스템은 예를 들면, JP 63-10716 A, US 5254348, US 5312627, US 5571530, 및 US 5639472 등에 기술되어 있다.

[0004] US 5254348은 튜로부테롤 함유 매트릭스가 스티렌-1,3-디엔-스티렌 블록 공중합체 또는 스티렌-이소프렌-스티렌 블록 공중합체를 기초로 하여 제조된 경피 치료 시스템에 관하여 기술하고 있다. US 5312627은 예를 들어 튜로부테롤과 같은 기관지확장 작용이 있는 활성물질을 투여하는데 적합한 경피 치료 시스템을 기술하고 있다. 매트릭스 폴리머로는 폴리이소부티렌을 사용한다.

[0005] US 5571530 에서는 폴리이소부티렌의 혼합물로 구성된 폴리머 매트릭스에 활성물질이 존재하는 활성물질 튜로부테롤을 포함하는 경피 조성물에 관해 기술한다.

[0006] US 5639472 에서는 경피흡수에 적합한 튜로부테롤 함유 조성물을 기술한다. 여기에서는 튜로부테롤이 고압의 감압(pressure sensitive) 접착층에서 결정형태뿐만 아니라 용해된 형태로 존재하고 있는 것을 특징으로 한다.

[0007] 마지막으로 EP 0922453 A2 에서는 튜로부테롤의 경피적 투여 장치를 기술한다. 상기 투여형태는 완전히 용해된 자유 활성물질로서 적어도 5중량%의 튜로부테롤을 함유하는 감압 아크릴레이트 접착층을 포함한다. 활성물질은 결정화에 의한 손실을 막기 위해 용해된 상태로 남아있다. EP 0922453 A2에서는 튜로부테롤염 또는 염산염의 사용가능성에 대해 제안하고 있지 않다.

[0008] 상기 기술된 튜로부테롤 함유 경피 치료 시스템에서 튜로부테롤은 자유염기(free base)로 이용되는 것이 바람직 한데, 이는 튜로부테롤염(예를 들어 튜로부테롤 염산염, tulobuterol hydrochloride)은 강한 친수성이기 때문에 피부 침투력이 낮은 반면, 자유염기는 소수성 특성을 가지므로 피부를 통해 쉽게 흡수되기 때문이다. 상기 이유로 인해 튜로부테롤 염산염은 지금까지 경피적 투여가 아닌 경구적 치료에만 사용되어 왔다. US 5254348은 친수성문제 또는 염의 낮은 피부침투력 문제에 대해 더욱 자세히 다루지 않은 채 약제학적으로 수용 가능한 튜로부테롤염에 대해 일반적인 용어로 언급하고 있다.

[0009] 낮은 피부 침투력만 제외 한다면, 자유염기 대신에 튜로부테롤 염산염의 사용은 몇가지 주목할 만한 잇점이 있다. 첫째, 천식치료에 더욱 긴 시간동안 더욱 넓은 범위에서 사용할 수 있다. 이는 상기 활성물질의 독물학(toxicology)과 약리학에 관련하여 더욱 상당하게 광범위한 물질에 의존할 수 있다는 것을 의미한다. 둘째, 튜로부테롤 염산염은 전세계적으로 광범위하게 사용되기 때문에 자유염기보다 더 좋은 상업적 조건으로 더 많은 출처로부터 구입이 가능하다. 튜로부테롤 염산염이 일본약전(JP XIII)에 학술논문적으로 기술되어 있다는 것도 장점이다. 따라서 튜로부테롤과는 대조적으로 세계적 공인 사용을 위한 약제학적 품질 기준이 이미 존재하고 있다.

발명의 상세한 설명

[0010] 본 발명의 목적은 튜로부테롤 염산염의 형태로 튜로부테롤의 투여가 가능한 경피적 투여 제제를 제공함과 튜로부테롤 염산염 사용에 수반되는 잇점을 제공하는 것이다. 나아가, 본 발명의 목적은 상기 경피 투여 제제로서 치료에 적용하는 것을 보증하기에 충분한 피부침투율을 얻는 것이다.

[0011] 상기 목적은 놀랍게도 청구항 제 1 항에 따른 경피 치료 시스템에 의하여 달성된다. 본 발명에 따른 경피 치료 시스템은 크게 수증기 불투과성의 지지층(backing layer), 적어도 한가지의 활성물질을 함유한 매트릭스층(matrix layer) 및 제거가능 보호층(protective layer)을 포함하는 구조를 가진다. 본 발명에 따른 약제학적 제조물은 튜로부테롤 염산염의 형태인 튜로부테롤과 폴리아크릴레이트 감압 접착제를 기초로 하여 제조된 폴리머 매트릭스에 존재하는 활성물질을 포함한다.

[0012] 튜로부테롤 염산염을 사용한 본 발명에 따른 적용 시스템에 의하여 인 비트로(in vitro)에서 튜로부테롤의 인간 피부 침투율 $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{d}$ 이상의 값을 얻었다 (도 1 참조). 상기 물질이 활성 성분의 비교적 친수성염의 형태인 사실의 관점에서 본다면 상기결과는 놀랄만큼 높은 침투율이다. 튜로부테롤 염산염은 TTS로부터 방출된 후 자유염기 튜로부테롤의 형태로 피부를 통해 침투하는 것으로 보여진다.

[0013] 경구투여 방법으로서의 통상적 하루 복용량인 0.5 내지 6 mg의 튜로부테롤 염산염이 본 발명의 투여제제에 의하여 경피적 루트를 통해 투여될 수 있다. 바람직한경피투여 가능 하루 복용량은 2 내지 4mg이다. 도포 지속기간

은 3일 또는 그 이상이 될 수 있다. 따라서, 본 발명에서 기술된 튜로부테롤 염산염을 함유한 경피 치료 시스템은 활성물질 방출 특성 때문에 예를 들어 천식과 같은 질병치료 사용에 적합하다.

- [0014] 매트릭스의 활성물질 함유량 또는 활성물질 농도는 넓은 범위에서 변화시킬 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면 튜로부테롤 염산염의 질량 함유량은 활성물질 함유 매트릭스의 총중량에 대하여 2.5 내지 20%이고, 바람직하게는 5 내지 10% 이다.
- [0015] 매트릭스층 또는 적어도 한 층이 튜로부테롤 염산염을 함유하는 매트릭스층들의 기재는 폴리아크릴레이트 감압 접착제를 기초로 하여 만들어진다. 상기 목적에 적합한 폴리머 또는 폴리머 혼합물은 당해 분야 통상의 지식인에게 공지되어 있다; 우선적으로 고려되는 것은 아크릴산에스테르 코폴리머뿐 아니라 폴리아크릴산, 폴리메타아크릴산, 폴리메틸메타아크릴산 및 이들의 유도체들이다. 매트릭스의 기계적성질(예를들어 접착성, 탄력성)을 특별한 요구에 적합하게 하기 위해 부가적 폴리머 예를 들어 폴리비닐아세테이트, 실리콘폴리머, 폴리이소부티렌, 폴리이소프렌 또는 스티렌을 함유한 블록 코폴리머를 첨가할 수 있다.
- [0016] 특히 활성물질 함유 매트릭스의 폴리머 조성물이 측쇄(side chain)에 아미노 작용기를 가지는 폴리머를 함유하는 본 발명의 실시예에서 좋은 결과들을 얻을 수 있었다.
- [0017] 상기 폴리머의 질량부분은 활성성분을 함유하는 매트릭스의 질량에 대하여 2 내지 20%, 바람직하게는 10 내지 16%이다. 바람직하게, 아미노 작용기를 가진 폴리머로서, 단량체가 1:2:1의 몰비로 존재하는 부틸메타크릴레이트-(2-디메틸-아미노에틸)-메틸메타크릴레이트 공중합체(= 유드라지트(Eudragit®)E-100)가 사용된다.
- [0018] 가장 단순한 경우에 있어서, 본 발명에 따른 경피 시스템은 지지층과 보호층외에 활성물질을 함유하는 오직 단일 매트릭스층만을 포함한다. 그러나 특히 바람직한 실시예에는 튜로부테롤 염산염을 함유하는 두번째 매트릭스층을 특징으로 한다. 이 경우에 있어서 활성제를 함유하는 두 층은 서로 라미네이트(laminated)된다. 로드(load)되는 활성물질의 정도는 양층 모두에서 동일하도록 선택될 수 있으나 다르게 선택될 수도 있다. 일반적으로는 활성물질을 함유하는 두 개의 층은 동일한 부가 내용물을 가진다. 그러나 일정 적용에 있어서는 부가제의 내용의 면에서 두 층이 서로 다르면 바람직할 수 있다. 매트릭스에 상이한 폴리머 조성물을 선택하는 것도 가능하다.
- [0019] 더욱 바람직한 다양한 실시예는 제조 직후의 상태에서 매트릭스층중 적어도 한 층은 활성물질을 포함하지 않는 것을 제공한다. 예를 들어 두개 층으로 구성된 매트릭스의 경우 피부방향 매트릭스층(skin facing matrix layer)에는 활성물질이 존재하지 않을 수 있다. 반면 그 바로 위에 위치하는 두번째 매트릭스층(저장층)은 튜로부테롤 염산염을 함유한다. 제조된 후와 도포기간동안 활성물질은 상기 저장층으로부터 활성물질이 부존재하던 피부방향 상기 매트릭스층으로 확산되고 이곳으로부터 피부로 침투한다. 상기 활성물질 패치 저장층의 제조는 생산논리면에서 바람직하지만 약간 낮아진 활성물질방출속도는 감수해야 한다.
- [0020] 일정 경우 튜로부테롤 치료가 한가지 이상의 부가적 활성물질 치료와 결합되는 것이 바람직할 수 있다. 상기 이유로 한 가지 이상의 약제학적 활성물질을 함유하는 적어도 하나의 부가적 매트릭스층을 가진 실시예를 제공한다.
- [0021] 튜로부테롤 염산염의 방출을 향상시키기 위해서 부가적으로 매트릭스층에 피부 침투증진 첨가물을 첨가하는 것도 가능하다. 상기 목적에 특히 적합한 것은 포화 또는 불포화 지방산이고, 바람직하게는 라우린산(lauric acid), 미리스틴산(myristic acid) 또는 올레산(oleic acid)의 단독 또는 이들의 조합이다. 매트릭스층은 매트릭스층 총 질량에 대해 2 내지 20%, 바람직하게는 5 내지 10%의 지방산을 포함할 수 있다. 바람직하게는 상이한 지방산의 조합을 사용될 수 있다. 침투증진 부가물로서 적합한 물질은 소르비탄 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸레이트 소르비탄 지방산 에스테르뿐만 아니라 저분자량의 일가 또는 다가 알콜, 지방 알콜, 지방 알콜 에테르, 폴리옥시에틸레이트 지방 알콜, 지방산 에스테르(특히 모노글리세리드와 프로필렌 글리콜을 가진 모노에스테르)그룹이다.
- [0022] 나아가 활성물질 함유 매트릭스층은 가소제(plasticizers), 증점제(tackifiers), 응집 촉진 부가제(cohesion-promoting additives), 안정제(stabilizers), 충전제(filler) 및 유사한 부가물들을 함유할 수 있다. 상기 목적에 적합한 물질은 당업자에게 공지되어 있다. 더욱 바람직한 실시예에 따르면, 튜로부테롤 염산염 함유 경피 활성물질 패치의 활성물질 함유 매트릭스는 적어도 120 g/m²의 단위면적당 중량을 가진다. 특히 상기 매트릭스 평균 층두께는 24시간 이상의 기간 동안 일정하고 높은 방출속도를 보장한다.
- [0023] 실질적으로 방수성인 지지층 및 제거가능한 보호층에 사용될 수 있는 물질은 당업자에게 공지되어 있다. 지지층

으로는 염화 폴리비닐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 비닐 아세테이트, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 셀룰로오스 유도체 및 다른 물질과 같은 거의 다른 내피부성(skin-tolerable)플라스틱이외에 특정 강도와 확산에 대한 내성을 특징으로 하는 폴리머필름 특히 폴리에스테르가 적합하다. 특별한 경우에 지지층에는 이산화 실리콘, 이산화 알루미늄 또는 당업자에게 공지된 유사한 물질과 같은 확산 방지 부가물 또는 금속으로 증착(vapour-deposited)한 부가층을 제공할 수 있다. 외관 향상을 위해 지지층 외부에 피부색 니스칠을 하거나 일정한 처리를 할 수 있다. 선택된 물질의 강도와 침투성에 따라 지지층 필름의 두께는 보통 8 내지 80 μm 이지만 특별한 목적인 경우 상기 두께보다 두껍거나 얇게 조정될 수 있다.

[0024] 패치의 도포에 앞서 제거되는 분리가능한 보호층은 바람직하게 폴리에스테르 (예를 들어 테레프탈렌 폴리에틸렌 필름)로 만들어진다. 그러나 염화폴리비닐, 에틸렌-비닐 아세테이트, 비닐아세테이트, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 또는 셀룰로오스 유도체와 같은 내피부성(skin-tolerable)플라스틱도 사용될 수 있다. 특별한 경우 이산화실리콘, 산화알루미늄과 같은 확산방지 부가물 또는 금속으로 증착(vaporization)될 수 있다. 어떤 경우든지 구성물이 쉽게 분리가능하게 유지되도록하기 위해 접착 매트릭스와 접하고 있는 쪽에 예를 들어 실리콘 또는 플루오르를 함유한 플라스틱과 같은 비접착물질(dehesive materials)을 표면코팅에 제공하는 것이 필요하다.

[0025] 특히 지연된 보관기간 후에 튜로부테롤 염산염을 함유한 경피 치료 시스템에는 황색현상(yellowing)이 발생할 수 있다; 나아가 튜로부테롤 염산염이 과포화되었음을 나타내는 경미한 재결정화가 몇개월 후에 관찰되었다. 상기의 원치않는 변화를 피하기 위해 항산화제(antioxidants) 및 금속이온착물제(metal ion complexing agent) 계열의 다양한 부가제를 테스트하였다. 페놀계 항산화제와 다가 산(또는 그 염)을 결합함으로써 황색현상을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 발견하였다. 항산화제(antioxidants)로 부틸히드록시톨루엔(BHT) 또는 부틸히드록시아니솔(BHA)이 바람직하게 이용된다. 산으로는 시트르산 또는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 또는 이나트륨-EDTA염((Na_2EDTA))이 사용된다. 상기 항산화제(antioxidants) 및 착물제(complexing agent)를 첨가함으로써 탈색현상이 억제될 뿐만 아니라 동시에 재결정화도 발생하지 않는다는 것을 발견하였다.

[0026] 상기 이유로 바람직하게 시트르산(citric acid) 또는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 특히 바람직하게 이나트륨에틸렌디아민테트라아세트산염(Na_2EDTA)의 금속이온착물제(metal ion complexing agent)그룹으로부터의 적어도 하나의 부가제 뿐만아니라, 바람직하게 페놀계 더욱 바람직하게 부틸히드록시톨루엔 또는 부틸히드록시아니솔의 항산화 그룹으로부터의 적어도 하나의 부가제를 포함하는 튜로부테롤 함유 경피 치료 시스템이라는 본 발명의 가장 바람직한 실시예를 제공한다.

실시예

[0027] 본 발명을 하기의 실시예에 의해 설명한다. 하기 실시예는 어떠한 방식으로든지 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

[0028] 표. 1 에 나타나 있는 본 발명에 따른 경피 치료 시스템의 실시예는 모두 지지층, 튜로부테롤 염산염을 함유한 저장층(최초 매트릭스층), 선택적으로 활성물질이 부존재하는 피부 방향(skin facing)의 감압 접착층으로 구성되어 있다. 피부방향 매트릭스 또는 감압 접착층은 제거가능한 필름으로 덮여있다. "선택적으로 활성물질이 부존재하는"은 피부 방향층에 제조과정에서 튜로부테롤 염산염이 로드되지 않는다는 것을 의미하므로 최종상태에 활성물질이 존재하지 않는다. 제조되고 난 후 도포기간동안 활성물질의 확산이 저장층(reservoir layer)으로부터 활성물질 부존재 피부 방향층을 통해서 피부측 방향으로 일어나고 피부를 통한 활성물질 침투가 이어진다.

[0029] 활성물질함유 매트릭스층을 제조하기 위해 먼저 튜로부테롤 염산염(튜로부테롤-HCl)을 에탄올에 용해시키고, 매트릭스 폴리머를 포함한 나머지 구성성분을 통상의 유기용매의 적절한 양으로 상기 용액에 첨가하였다.

[0030] 상기 유기용매를 실리콘 처리한 폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름에 핸드 풀 프레임(hand pull frame)을 사용하여 코팅하고, 진공오븐에서 80 $^{\circ}\text{C}$ 10분간 건조시켰다. 상기 방법으로 얻어진 저장층(reservoir layer)과 피부 방향층을 서로 기계적으로 라미네이트(laminated)시켰고, 저장층의 보호층을 제거한 후 여기에 영구 지지층으로서 테레프탈레이트 필름(두께 15 μm)으로 씌웠다.

[0031] 표.1 에 따라 제조된 적용 시스템 실시예의 튜로부테롤 경피 치료 적합성을 절제한 전체 두께 인간 피부 모델에서 테스트하였다. 상기 테스트는 FRANZ에 따른 변형된 침투세포를 사용하여 32 $^{\circ}\text{C}$ 에서 당업자에게 공지된 방법에 따라 행하였다. 피부샘플을 통과한 튜로부테롤의 양의 측정은 HPLC를 사용하여 수행하였다. 그 결과를 도 1 에 나타내었다. 표시된 수치는 평균값과 n=3 인 피부 샘플에 대한 표준편차를 나타낸다.

[0032] 실시예 1과 2는 초기상태에서 피부 방향층에 활성물질이 부존재하는 구조이다. 제조된 후 활성물질이 상기 피부

방향층으로 확산된다. 상기 구조는 생산논리 면에서 바람직하지만 시스템이 전체적으로 튜로부테롤-HCl의 낮은 전체 로드로만이 가능하기 때문에 인 비트로(in vitro)에서 얻어진 인간 피부 통과 방출속도는 비교적 느렸다.

[0033] 실시예 3과 4는 튜로부테롤-HCl이 양층 모두에 동일한 농도로 함유되어 있기 때문에 전체 로드는 실시예 1과 2보다 더 높았다. 또한 인 비트로에서 현저히 증가된 방출 수행을 반영하였다.

[0034] 실시예 3은 방출속도 면에서 실시예 4보다 약간 우수하였다. 실시예 4에 비하여 유드라지트(Eudragit®) E100이 분명히 약간 적은 양이기 때문에 방출수행에 있어서 긍정적 효과를 나타냈다.

[0035] 모든 네가지 실시예에서 적어도 72시간까지 유지되는 튜로부테롤 활성물질에 대한 선형 방출 반응이 얻어졌다는 것에 주목해야 한다 (도. 1).

[0036] 실시예 5는 본 발명의 가장 바람직한 실시예에 따른 제제이다. 저장층(reservoir layer)뿐 아니라 피부방향층(skin facing layer)도 페놀계 항산화제(부틸히드록시톨루엔, BHT)와 에틸렌디아민테트라아세트산(이나트륨염)의 결합물을 함유하며, 이는 TTSS의 황색현상과 저장기간동안 튜로부테롤 활성물질의 재결정화를 신뢰성있게 방지하였다.

표 1

[0037]

실시예 No.	단위면적당 중량 [g/m ²] ^{**}	저장층 구성성분 %	피부방향층 %
1	154.3	튜로부테롤-HCl 11.6 유드라지트®E100 13.7 듀로탁®2287 [*] 74.7 올레산 ----	튜로부테롤-HCl ---- 유드라지트®E100 10.0 듀로탁®2287 [*] 77.5 올레산 12.5
2	166	튜로부테롤-HCl 16.3 유드라지트®E100 19.3 듀로탁®2287 [*] 64.4 올레산 ----	튜로부테롤-HCl ---- 유드라지트®E100 10.0 듀로탁®2287 [*] 72.7 올레산 17.3
3	162.1	튜로부테롤-HCl 11.6 유드라지트®E100 13.7 듀로탁®2287 [*] 68.5 올레산 6.2	튜로부테롤-HCl 11.6 유드라지트®E100 15.1 듀로탁®2287 [*] 67.1 올레산 6.2
4	171.3	튜로부테롤-HCl 11.6 유드라지트®E100 15.1 듀로탁®2287 [*] 67.1 올레산 6.2	튜로부테롤-HCl 11.6 유드라지트®E100 15.1 듀로탁®2287 [*] 67.1 올레산 6.2
5	159.0	튜로부테롤-HCl 11.6 유드라지트®E100 13.7 듀로탁®2287 [*] 67.9 올레산 6.2 BHT 0.1 Na ₂ EDTA 0.5	튜로부테롤-HCl 11.6 유드라지트®E100 15.1 듀로탁®2287 [*] 67.1 올레산 6.2 BTH 0.1 Na ₂ EDTA 0.5

[0038] * 알루미늄이온에 의해 가교됨 (0.05 질량 퍼센트)

[0039] ** 저장층과 피부방향층의 합에 대한 것임

[0040] BHT = 부틸히드록시톨루엔

[0041] Na₂EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산 이나트륨염

[0042] 상기 표에 주어진 퍼센트는 각 매트릭스층의 전체 질량에 대한 질량부분(m/m)을 나타낸다.

산업상 이용 가능성

[0043] 본 발명은 피부를 통하여 기관지확장제 튠로부테롤의 투여가 가능한 튠로부테롤 염산염을 함유한 경피 치료 시스템에 관한 것이다.

도면

도면1

