

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 9/70

(11) 공개번호 특1998-077306
(43) 공개일자 1998년11월 16일

(21) 출원번호	특1997-014383
(22) 출원일자	1997년04월 18일
(71) 출원인	주식회사 엘지화학 성재갑 서울특별시 영등포구 여의도동 20번지
(72) 발명자	최미숙 대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 107-1104 류제필 대전광역시 유성구 도룡동 럭키아파트 9-202 최종근 대전광역시 서구 삼천동 1219 43동 5반
(74) 대리인	오규환, 이남경

심사청구 : 있음

(54) 테스토스테론이 함유된 경피흡수제형 및 이의 제조방법

요약

본 발명은 테스토스테론(testosterone)이 함유된 단순기질형의 경피흡수제형 및 이의 제법에 관한 것이다. 본 발명은 테스토스테론으로부터 결정이 생성되는 것을 억제하기 위해 부형제로서 소르비탄 에스테르 및 폴리비닐피롤리돈을 사용한다. 또한 경피흡수제형의 제조시 경피흡수 조성물을 포함하는 약물 점착층을 다단계로 온도를 상승시키면서 건조처리한다.

대표도

도 1a

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에서 제조된 단순기질형 경피흡수제형의 구조를 도식화한 단면도이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 테스토스테론(testosterone)이 함유된 경피흡수제형 및 이의 제법에 관한 것으로, 좀더 상세하게는 장기간 경과하여도 테스토스테론으로부터 결정이 생성되지 않는 경피흡수제형 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

현재까지 다양한 경피투여 제형들이 제안되었는데 이들은 크게 세가지 부류로 구분된다. 즉, i) 약물을 고분자막 내에 봉입시킨 저장형(reservoir type), ii) 약물을 고분자 기질(matrix)에 혼합 분산시킨 단순기질형(monolithic type), 및 iii) 약물을 함유하는 약물 저장층(reservoir layer), 피부에 부착하는 점착층(adhesive layer), 보호층(backing layer) 및 피부와 약물 저장층 사이에 위치하면서 약물의 방출속도를 조절하는 방출조절막(membrane) 등의 다층구조로 구성되는 적층형(laminated type)이 있다.

약물의 경피투여가 다른 투여 방법보다 좋은 점은 간 및 위장관에서 약물이 분해되거나 대사되어 약물이 불활성화되는 간초회 통과효과(first-pass effect)를 피할 수 있다는 것이다. 그 결과 약물의 생체내 이용률(bioavailability)이 높아져 원하지 않는 대사물에 의한 부작용을 피할 수 있으며, 낮은 투여용량과 적은 투여빈도로써 원하는 약물 치료 농도를 얻을 수 있다. 또한 위장관이나 대사와 관련하여 환자내에서의 편차 및 환자간의 편차를 최소화할 수 있으며, 체내 약물 농도를 일정하게 유지함으로써 약물의 효과를 높일 수 있다는 장점이 있다.

한편, 20 내지 50세 남성의 약 1%에서 발생하는 테스토스테론 부족 증상 즉, 성기능 부전증은 주된 발병 원인이 노화이고, 당뇨병, 암, 신부전, AIDS와 같은 질병과도 관련이 있다. 이러한 테스토스테론 부족 증상의 치료에 사용되는 테스토스테론 제제는 정제, 주사제, 펠렛 등으로 시판되고 있으며, 미합중국 특

허 제 5,116,606 호에서는 테스토스테론의 국소용액(topical solution) 제제에 대하여 개시하고 있다. 또한 테스토스테론의 경구투여제제의 경우에는 흡수된 테스토스테론이 위장관 및 간에서 광범위하게 대사되고, 반감기가 짧아 1일 2번 내지 3번 복용해야 하는 번거로움이 있으며, 근육 주사제나 펠렛은 투여시 통증이 수반되는 불편함 때문에 개선이 요구되고 있다. 이러한 문제점들을 해결하기 위하여 경피흡수를 통한 테스토스테론의 투여가 연구되어 왔다.

테스토스테론의 경피 흡수 제제에 대한 대표적인 예는 미합중국 특허 제 4,704,282 호 및 제 5,152,997 호에 등에 개시되어 있다. 미합중국 특허 제 4,704,282 호에서는 지지체 역할을 하는 보강층(reinforcing means), 아포화(subsaturation)되는 농도의 테스토스테론을 함유하는 폴리머 매트릭스층, 제형을 외부환경으로부터 보호하면서 사용시 떼어내게 되어있는 탈착층으로 구성된 패치를 개시하고 있다. 보강층은 테스토스테론의 2차 저장층(secondary reservoir) 역할을 하며 방출속도를 일정하게 조절하는 효과가 있다. 그러나 이 패치는 남성의 음낭에 적용해야 한다는 불편함이 있으며, 음낭에 많이 편재되어 있는 5α -환원효소에 의한 대사물인 DHT(dehydrotestosterone)가 많이 생성되는 부작용이 있다. 또한 테스토스테론의 정상 유효량이 1일 5 내지 10mg 정도인데 반해 상기 패치로부터는 1일 3.7mg 정도 밖에 흡수되지 않는다는 문제점도 있다. 미합중국 특허 제 5,152,997 호에서는 약물과 흡수 촉진제 및 결합제로 구성된 저장층(reservoir)과 이 저장층을 유지하는 수단으로 구성된 저장형 패치를 개시한다. 흡수 촉진제로서 글리세롤 모노올레이트, 메틸라우레이트를 사용하였다. 이 패치는 음낭을 제외한 전신의 피부에 부착하도록 되어 있고 피부 흡수율도 상당히 높은 반면, 저장형으로 제조되어서 단순기질형에 비해 제조과정이 번거롭고 그에 따라 제조원가가 상승한다는 문제점과 피부 자극의 가능성이 있다는 단점이 있다.

통상적으로 약물의 피부투과를 증진시키기 위하여 흡수 촉진제를 사용하는데 그 예로서 미합중국 특허 제 4,906,463 호에서는 C₂-C₄의 알칸디올의 지방산 에스테르 및 지방산 알콜 에테르를 이용하였고, 유럽 특허 출원 제 430,491 호에서는 올레인산과 프로필렌 글리콜을, 유럽 특허출원 제 328,806 호에서는 폴리에틸렌에스테르나 폴리소르베이트 80을, 미합중국 특허 제 4,973,468 호에서는 프로필렌글리콜모노라우레이트와 디에틸렌글리콜모노에틸에테르를 병용하여 사용하였으며, 미합중국 특허 제 4,942,158 호에서는 이소프로필, 이소부틸알코올을 사용하였고, 미합중국 특허 제 4,438,139 호에서는 폴리비닐피롤리돈과 폴리비닐알콜, 글리세롤을 병용하여 사용하였다. 또한 미합중국 특허 제 5,122,383 호에서는 흡수 촉진제로 소르비탄 에스테르를 사용한 바 있다.

그러나, 전술한 공지의 방법들에서 사용된 흡수 촉진제는 피부 흡수를 높이는 데 있어서 한계가 있고, 테스토스테론과 같은 스테로이드계 약물의 단순기질형 경피 투여 제형에 있어서, 시간이 경과함에 따른 결정물의 생성을 방지하기가 쉽지 않다는 문제점이 있다.

본 발명자들은 약물의 체내 흡수를 보조하면서 약물점착층내의 약물의 용해도를 높이는 부형제를 선택함으로써 원하는 피부 흡수율을 달성하고, 약물점착층 내의 결정 생성을 방지하는 제형의 제조방법을 발견함으로써 본 발명을 완성하게 되었다. 결정 생성 방지에 관련된 특허로는 유럽특허 제 0304227A2 호가 있는데, 이는 비수성 매트릭스에서의 용액 분산시 결정수화물을 방지하는데 국한되어 있어 본 발명과 차이가 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 장기간 동안 결정생성이 없고, 경피흡수율이 증진된 테스토스테론을 함유하고 있는 단순기질형의 경피흡수제형 및 이의 제법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명에서는 테스토스테론(testosterone) 1 내지 30 중량%, 소르비탄 에스테르 5 내지 30 중량%, 폴리비닐피롤리돈 5 내지 30 중량% 및 잔량의 점착성 고분자 기질을 포함하는 경피흡수 조성물을 수용하는 동시에 피부에 대한 점착성을 부여하는 약물점착층과 테스토스테론에 불투과성인 보호층을 포함하는 단순기질형 경피흡수제형 및 이의 제조방법을 제공한다.

이하 본 발명을 좀더 상세히 설명한다.

도 1은 본 발명에서 제조된 단순기질형 경피흡수제형의 구조를 도식화한 단면도이다.

본 발명의 단순기질형 경피흡수제형은 경피 수송되는 약물에 불침투성인 보호층(A), 약물 및 부형제를 수용하는 동시에 피부에 대해 점착성을 부여하는 약물점착층(B)으로 이루어지며, 그리고 필요에 따라 경피 투여 시스템을 외부환경으로부터 보호하면서 사용시에는 쉽게 제거가능한 탈착층(C)이 부가될 수 있다(도 1a). 또한 도 1b에서 보듯이, 피부 점착성을 좋게 하기 위하여 보조 점착층(D)이 부가될 수도 있다.

본 발명의 제형의 제조방법의 특징은 테스토스테론이 함유된 약물점착층을 건조시킴에 있어서 온도를 단계로 상승시키면서 건조시키는데 있다.

본 발명에 따른 제형의 약물점착층은 점착성 기질인 폴리아크릴레이트계 점착제에, 테스토스테론과 부형제로서 소르비탄 에스테르와 폴리비닐피롤리돈을 일정비율로 조합하여 약물과 함께 미분산시킴으로써 구성된다. 폴리아크릴레이트 점착제로는 에틸-, 부틸-, 2-에틸헥실 아크릴레이트 등이 포함된다. 특히, 약물의 약물점착층에 대한 용해도를 향상시키기 위하여 폴리비닐피롤리돈을 사용하며, 폴리비닐피롤리돈의 분자량은 10,000 내지 80,000인 것을 사용하는 것이 바람직하다. 소르비탄 에스테르와 폴리비닐피롤리돈을 1:1 또는 2:1 중량비로 혼합하여 사용하는 것이 흡수 촉진효과도 양호하고, 약물점착층 내의 결정 생성을 지연시키는 효과도 있으며, 또한 온도를 단계적으로 상승시키면서 상기 조성으로 구성된 약물점착층을 건조시키면 약물점착층 내의 테스토스테론 결정 생성 방지효과가 더욱 향상된다.

본 제형의 약물이 테스토스테론일 경우 바람직한 피부 흡수율은 보통 2.0 내지 12.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 이며, 경우에 따라 피부 흡수 조절인자들을 적당히 조절함으로써 피부 흡수율을 변화시킬 수 있다. 상기의 피부 흡수

을을 달성하기 위해 바람직한 약물의 함량은 점착성 고분자 기질층 총량의 1 내지 30 중량%이고, 보다 바람직하게는 2 내지 8 중량%로서, 이 범위내에서는 약물 함량과 약물의 피부 흡수율이 일정한 비례관계를 가진다. 소르비탄 에스테르와 폴리비닐피롤리돈의 함량은 각각 5 내지 30 중량%가 바람직하고, 5 내지 20 중량%가 더욱 바람직하며, 약물점착층의 습식 두께(wet thickness)는 500 내지 2000 μm 가 바람직하고, 600 내지 1200 μm 가 더욱 바람직하며, 제형의 크기는 5 내지 80 cm^2 가 바람직하다.

부형제의 하나인 소르비탄 에스테르, 특히 소르비탄 모노라우레이트는 스테로이드계 약물의 피부 흡수 촉진효과를 일으키는 장점이 있고, 다른 부형제인 폴리비닐피롤리돈은 약물점착층 내에서 약물의 용해도를 높여 결정 생성을 지연시키는 효과를 나타낸다. 따라서, 본 발명에 의해 이 두가지 성분을 혼합하여 사용함으로써 결정생성을 지연시키면서 필요한 피부 흡수율을 갖는 제형이 제공된다.

또한 본 발명은 제형의 제조과정에서 약물점착층의 건조시 약물점착층을 50 내지 165 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도범위에서 순차적으로 온도를 상승시키면서 건조시킨다. 바람직하게는 50 내지 65 $^{\circ}\text{C}$ 에서 8 내지 15 분, 70 내지 90 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 내지 8 분, 90 내지 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 내지 8 분 및 110 내지 125 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 내지 8 분간 건조시키고, 특히 바람직하게는 50 내지 65 $^{\circ}\text{C}$ 에서 8 내지 15 분, 70 내지 90 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 내지 8 분, 90 내지 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 내지 8 분, 110 내지 125 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 내지 8 분 및 130 내지 165 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 내지 5 분간 건조시킨다.

이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 좀더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 제한되는 것은 아니다.

실 시 예 1

테스토스테론 3.5 중량%와 소르비탄 모노라우레이트(SML) 10 중량% 및 폴리비닐피롤리돈(PVP) 10 중량%를 점착성 기질인 폴리아크릴레이트계 접착제 듀로락 87-2074 접착제(Dowcorning)에 첨가하고, 약물이 점착성 기질층에 골고루 혼합될 때까지 충분히 교반하였다. 불투과성 보호층인 스킨팩 1109 위에 상기 혼합용액을 부어 약물점착층을 코팅시킨 후 초기 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분, 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6분, 100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6분, 이어서 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 분간 단계적으로 건조시켰다. 이 때 습식 코팅두께는 1000 μm 로 하였다. 코팅된 약물점착층을 1 시간 정도 공기 건조시킨 후, 그 위에 탈착층을 적층시켜 상온에서 보관하였다.

실 시 예 2

상기 실시예 1과 동일한 조성비 및 동일한 방법으로 제형을 제조하되, 약물점착층의 순차적 건조단계중, 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 분간 건조시킨 후 추가로 160 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 분간 건조시켜 제형을 제조하였다.

비 교 예 1

부형제를 어느 것도 첨가하지 않은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 제형을 제조하였다.

비 교 예 2

부형제로서 폴리비닐피롤리돈을 첨가하지 않고 소르비탄 모노라우레이트 만을 첨가한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 제형을 제조하였다.

효과 시험예

상기와 같이 제조된 각 제형의 피부 흡수 실험을 위해, 발리아-취엔(Valia-Chien) 확산 셀에 인간 사체 피부를 각질층이 셀 바깥을 향하도록 부착하고, 이 피부 위에 상기에서 제조한 각 제형을 부착시킨 후 고정기의 나사로 고정시켰다. 셀에 폴리에틸렌글리콜 400을 40% 함유하는 생리식염수 용액을 일정량 채우고 교반시켰다. 정해진 시간에 일정량(100 μl)의 샘플을 채취하여 고속 액체 크로마토그래피로 정량한 후 피부흡수 촉진효과 및 제형의 안정성(결정생성 여부)을 비교하였으며, 그 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

	건조 조건($^{\circ}\text{C}$)	테스토스테론의 피부 흡수율($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) 평균 \pm 표준편차	제조후 결정이 생성되기까지의 경과일수
실시예 1	60/80/100/120	2.48 \pm 0.20	4개월
실시예 2	60/80/100/120/160	2.87 \pm 1.67	6개월 이상
비교예 1	60/80/100/120	0.70 \pm 0.32	10일
비교예 2	60/80/100/120	2.94 \pm 0.61	7일

표 1에서 보듯이, 본 발명의 실시예 1 및 2에서 제조한 제형은 비교예들에 비해 약물의 피부흡수율이 우수하다. 뿐만 아니라 제형의 안정성을 보면, 실시예 1에서 제조한 제형은 약 4 개월간 결정화 현상이 나타나지 않았으며, 실시예 2에서 제조한 제형은 6 개월 이상 결정화 현상이 나타나지 않아 결정생성 방지 효과가 우수함을 알 수 있었다. 이에 비해, 비교예 1의 제형은 약물의 피부흡수율도 현저히 낮고 10 일 만에 결정생성이 일어나고, 비교예 2의 제형은 약물의 피부 흡수율은 양호하나 7 일만에 결정생성이 일어나 제형의 안정성 면에서 바람직하지 못하다.

발명의 효과

본 발명에 따른 테스토스테론을 함유한 단순기질형 경피흡수제형은 장시간 보관하여도 테스토스테론 결정이 생성되지 않고, 약물의 피부흡수율도 우수하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

테스토스테론(testosterone) 1 내지 30 중량%, 소르비탄 에스테르 5 내지 30 중량%, 폴리비닐피롤리돈 5 내지 30 중량% 및 잔량의 점착성 고분자 기질로 된 약물점착층과 테스토스테론 불투과성인 보호층을 포함하는 단순기질형 경피흡수제형.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 약물점착층이 테스토스테론 2 내지 8 중량%, 소르비탄 에스테르 5 내지 20 중량%, 폴리비닐피롤리돈 5 내지 20 중량% 및 잔량의 점착성 고분자 기질로 이루어진 제형.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 소르비탄 에스테르가 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트 또는 이들의 혼합물인 제형.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 폴리비닐피롤리돈이 분자량 10,000 내지 80,000를 가지는 제형.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 점착성 고분자 기질이 폴리아크릴레이트계 점착제인 제형.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 폴리아크릴레이트계 점착제가 에틸-, 부틸 또는 2-헥실부틸 아크릴레이트 점착제인 제형.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 있어서,

약물점착층에 인접된 탈착층을 추가로 포함하는 제형.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

보호층에 인접된 보조 점착층을 추가로 포함하는 제형.

청구항 9

테스토스테론에 불투과성인 보호층상에 테스토스테론 1 내지 30 중량%, 소르비탄 에스테르 5 내지 30 중량%, 폴리비닐피롤리돈 5 내지 30 중량% 및 잔량의 점착성 고분자 기질로 된 약물점착층을 적층한 후 50 내지 165℃의 온도범위에서 단계적으로 온도를 높이면서 건조시키는 단계를 포함하는 단순기질형 테스토스테론 경피흡수제형의 제조방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

적층된 약물점착층을 50 내지 65℃에서 8 내지 15 분, 70 내지 90℃에서 4 내지 8 분, 90 내지 110℃에서 4 내지 8 분 및 110 내지 125℃에서 4 내지 8 분간 건조시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

적층된 약물점착층을 110 내지 125℃에서 건조시킨 후 추가로 130 내지 165℃에서 3 내지 5 분간 건조시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

제 9 항 내지 제 11 항중 어느 한 항에 있어서,

약물점착층에 인접하게 탈착층을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

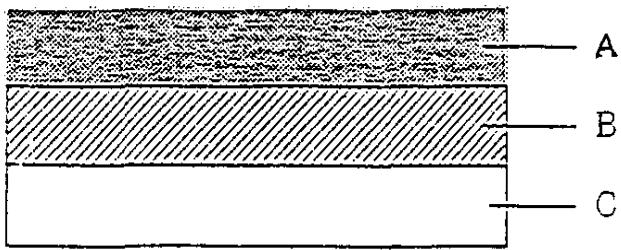
청구항 13

제 12 항에 있어서,

보호층에 인접하게 보조 점착층을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

도면

도면 1a



도면 1b

