



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년07월04일
 (11) 등록번호 10-1996534
 (24) 등록일자 2019년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/30 (2017.01)
 A61K 47/34 (2017.01) A61P 29/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7013554
 (22) 출원일자(국제) 2012년12월04일
 심사청구일자 2017년12월01일
 (85) 번역문제출일자 2014년05월20일
 (65) 공개번호 10-2014-0098748
 (43) 공개일자 2014년08월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2012/053000
 (87) 국제공개번호 WO 2013/083965
 국제공개일자 2013년06월13일
 (30) 우선권주장
 1120908.7 2011년12월06일 영국(GB)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1019980000440 A
 (뒷면에 계속)
 전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자
 레킷트 벤키저 헬스케어 인터내셔널 리미티드
 영국 에스엘1 3유에이치 버크셔 슬로우 배스 로드
 103-105
 (72) 발명자
 야마, 세이지로
 일본, 도야마 930-0912, 도야마, 77-3 히마타, 리
 드 케미칼 가부시키키가이샤 내
 무라이, 나오키
 일본, 도야마 930-0912, 도야마, 77-3 히마타, 리
 드 케미칼 가부시키키가이샤 내
 (74) 대리인
 특허법인세신

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치**

(57) 요약

본 발명은 지지체에 경피 제제로 이루어진 접촉층을 포함하는, 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치에 관한 것이고, 상기 경피 제제는 a) 경피 제제 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량%의 비수용성 베이스 물질, b) 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 비스테로이드성 항염증 약물, 및 c) 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 5 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 및 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 폴리에틸렌 글리콜 성분을 포함한다.

- (56) 선행기술조사문헌
KR1020040018672 A
KR1020100100194 A
KR1020100126826 A
KR1020110118525 A
US20050124743 A1
US20070071688 A1
-

명세서

청구범위

청구항 1

지지체에 경피 제제로 이루어진 접착층을 포함하는 패치로서,

상기 경피 제제는,

- a) 경피 제제 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량%의 비수용성 베이스 물질,
- b) 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 비스테로이드성 항염증 약물, 및
- c) 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 5 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 및 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 폴리에틸렌 글리콜 성분을 포함하는, 패치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 저분자량 폴리에틸렌 글리콜의 함량이 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 2 중량%인, 패치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 비스테로이드성 항염증 약물은 이부프로펜, 케토프로펜, 플루비프로펜, 디클로페낙, 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 패치.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 비스테로이드성 항염증 약물은 이부프로펜, 케토프로펜, 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 패치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 비스테로이드성 항염증 약물은 이부프로펜인, 패치.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 이부프로펜의 함량은 경피 제제 총 중량에 대하여 2.5 내지 10 중량%인, 패치.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 비수용성 베이스 물질은 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체(SIS) 및 폴리아이소부틸렌으로 이루어지는, 패치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치에 관한 것이고, 특히 특정 양의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜과 특정 양의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 폴리에틸렌 글리콜 성분을 함유하는 경피 제제를 포함하는 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치에 관한 것이며, 상기 폴리에틸렌 글리콜 성분은 비스테

로이드성 항염증 약물의 결정화 또는 승화를 억제할 수 있고, 패치의 접착층(adhesive layer)이 쉽게 형성될 수 있고, 이 패치는 약물의 피부 투과성이 우수하다.

배경 기술

- [0002] 의약품(pharmaceutical drug)의 통상적인 투여 방법들의 일반적인 예시들은 경구 투여, 예를 들어 피부, 머리카락, 및 구강(oral cavity)(점막 포함)을 통한 경피 투여, 및 주입(injection)을 포함한다. 이 방법들 중, 경피 투여용 패치는 의약품 부작용이 발생할 가능성이 낮고 쉽게 투여되기 때문에 바람직한 투여 방법이다. 약물 전달을 위한 경피 패치들은 US 2005/0129748에 공지되어 있다. 경구 투여용 니코틴을 포함하는 용융사출된(melt-extuded) 얇은 스트립들은 WO 2011/081628에 공지되어 있다.
- [0003] 이러한 관점들로부터, 예를 들어 일본공개특허 JP-A-2002-193793, PCT 특허출원 WO-A-1-2004/82672 및 일본공개특허 JP-A-2006-045099에 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치의 개발이 개시되었다.
- [0004] 이러한 패치는 지지체(support)를 포함하는 제제로 흔히 사용되며, 이 지지체 위에 접착 조성물(연고 조성물)로 이루어진 접착층이 형성된다. 접착 조성물은 수용성 폴리머 등을 사용하는 "수용성 접착 조성물"과 수지(resin) 등을 사용하는 "비수용성 접착 조성물"을 포함한다.
- [0005] 여기에서, "비수용성 접착 조성물"은 물에 난용성인 의약품들을 용해시킬 수 있는 이점이 있다. 따라서, 조성물은 물에 난용성인 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치용 접착 조성물로서 바람직하게 사용될 수 있다.
- [0006] 그러나, 제조시 의약품에 첨가되는 "비수용성 접착 조성물"은 비스테로이드성 항염증 약물을 용해시킬 수 있지만, 일부 비스테로이드성 항염증 약물들은 시간이 흐르면 "비수용성 접착 조성물"에서 결정화될 수 있고 석출된 결정은 승화될 수 있다. 그 결과, 약물의 경피 흡수성이 감소될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 약물의 결정화 또는 승화를 억제시킬 수 있는 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치를 제공하는 것이고, 패치의 접착층이 쉽게 형성되고, 패치는 약물의 피부 투과성이 우수하다.
- [0008] 통상적으로, 접착층에서의 비스테로이드성 항염증 약물의 결정화는 예를 들어, 다가 알콜로서 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400)의 첨가량을 증가시킴으로써 억제될 수 있다. 그러나, 이처럼 폴리에틸렌 글리콜의 첨가량을 증가시키는 것은 접착층이 너무 높은 점착력(cohesiveness)을 갖게 되어 패치로의 가공(processing)을 방해하는 새로운 문제를 일으킨다.
- [0009] 이 문제점을 발생시키지 않기 위해, 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400)의 첨가량을 약 5 중량%로 억제해야 하는 것이 고려되었다.
- [0010] 본 발명의 발명자들은 상기의 문제점들을 해결하기 위하여 집중적으로 연구하였고, 그 결과 폴리에틸렌 글리콜 성분으로서 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400)과 같은 저분자량 폴리에틸렌 글리콜에 특정 비율로, 상온에서 고체인 고분자량 폴리에틸렌 글리콜의 첨가하는 것이 비스테로이드성 항염증 약물의 결정화 또는 승화를 억제할 수 있다는 것과 접착층을 쉽게 형성하는 적절한 범위 내에서 접착층의 유동성(flowability)이 유지될 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0011] 또한, 최종 접착층이 형성되는 패치는, 사용되는 비스테로이드성 항염증 약물의 우수한 피부 투과성을 갖는 것도 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명에 따르면, 지지체에(on) 경피 제제로 이루어진 접착층을 포함하는 패치를 제공하며, 상기 경피 제제는
- [0013] a) 경피 제제 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량%의 비수용성 베이스(base) 물질,
- [0014] b) 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 비스테로이드성 항염증 약물, 및
- [0015] c) 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 5 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 및 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 폴리에틸렌 글리콜 성분을 포함한다.

- [0016] 전형적으로, 패치에서 저분자량 폴리에틸렌 글리콜의 함량은 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 2 중량%이다.
- [0017] 비스테로이드성 항염증 약물은 이부프로펜, 케토프로펜, 플루비프로펜, 디클로페낙, 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는 비스테로이드성 항염증 약물은 이부프로펜, 케토프로펜, 및 나프록센으로 이루어진 군에서 선택된다. 보다 바람직하게는 비스테로이드성 항염증 약물은 이부프로펜이다.
- [0018] 전형적으로, 이부프로펜의 함량은 경피 제제 총 중량에 대하여 2.5 내지 10 중량%이다.
- [0019] 바람직하게는 패치의 비수용성 베이스 물질은 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체(styrene-isoprene-styrene block copolymer; SIS) 및 폴리아이소부틸렌(polyisobutylene)으로 이루어질 수 있다.

발명의 효과

- [0020] 본 발명에 따르면, 약물의 결정화 또는 승화를 억제할 수 있는 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치가 제공되는데, 여기에서 패치의 접착층은 쉽게 형성되고, 패치는 약물의 피부 투과성이 우수하다.
- [0021] 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치는 저장 안정성이 우수하며, 따라서 제제 내에 함유된 비스테로이드성 항염증 약물의 양은 심지어 장기간 보관하는 경우에도 저장 초기로부터 최소로 변한다.
- [0022] 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치는 환부 상에 플라스터(plaster) 또는 접착제(adhesive)를 남기지 않고 패치를 완전히 제거할 수 있기 때문에 플라스터 또는 접착제의 잔류로 발생하는 발진을 일으키지 않는 이점이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치는 지지체 위에 경피 제제로 이루어진 접착층을 포함하는 패치이다.
- [0024] 경피 제제는,
 - [0025] a) 경피 제제 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량%의 비수용성 베이스 물질,
 - [0026] b) 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 비스테로이드성 항염증 약물, 및
 - [0027] c) 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 5 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 및 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 폴리에틸렌 글리콜 성분을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0028] 경피 제제에 포함될 수 있는 비스테로이드성 항염증 약물의 특정 예시는 이부프로펜, 케토프로펜, 플루비프로펜, 디클로페낙, 및 나프록센을 포함한다.
- [0029] 이것들 중, 이부프로펜, 케토프로펜, 및 나프록센이 바람직하고, 이부프로펜이 보다 바람직하다.
- [0030] 사용되는 비스테로이드성 항염증 약물의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량% 범위이고, 바람직하게는 경피 제제 총 중량에 대하여 2.5 내지 10 중량% 범위이고, 보다 바람직하게는 경피 제제 총 중량에 대하여 5 내지 10 중량% 범위이다.
- [0031] 비스테로이드성 항염증 약물로서 경피 제제 총 중량에 대하여 2.5 내지 10 중량% 범위의 이부프로펜을 사용하는 것이 바람직하고, 경피 제제 총 중량에 대하여 5 내지 10 중량% 범위의 이부프로펜을 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [0032] 경피 제제에 포함될 수 있는 폴리에틸렌 글리콜 성분은 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진다.
- [0033] 저분자량 폴리에틸렌 글리콜의 예시들은 상온(25℃)에서 액체인 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 평균 분자량이 약 200 내지 600인 폴리에틸렌 글리콜들을 포함하고, 특정 예시로는 PEG 200, PEG 300, PEG 400, 및 PEG 600을 포함한다.
- [0034] 이것들 중, PEG 400 및 PEG 600이 바람직하다.
- [0035] 사용되는 저분자량 폴리에틸렌 글리콜의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 5 중량% 범위이고, 바람직

하계는 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 2 중량% 범위이고, 보다 바람직하게는 경피 제제 총 중량에 대하여 0.3 내지 1 중량% 범위이다.

- [0036] 사용되는 저분자량 폴리에틸렌 글리콜의 양이 0.3 중량% 미만인 경우에는, 비스테로이드성 항염증 약물의 결정화의 억제를 방해하기 때문에 바람직하지 않고, 5 중량%를 초과하는 경우에는 접착층의 접착력이 증가하여 패치로의 가공을 방해하기 때문에 바람직하지 않다.
- [0037] 고분자량 폴리에틸렌 글리콜의 예시들은 상온(25℃)에서 고체인 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 평균 분자량이 약 2,000 내지 20,000인 폴리에틸렌 글리콜들을 포함하고, 특정 예시로는 PEG 2000, PEG 4000, PEG 6000, 및 PEG 20000을 포함한다.
- [0038] 이것들 중, PEG 4000, PEG 6000 및 PEG 20000이 바람직하다.
- [0039] 사용되는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 10 중량% 범위이고, 바람직하게는 경피 제제 총 중량에 대하여 1 내지 7.5 중량% 범위이고, 보다 바람직하게는 경피 제제 총 중량에 대하여 4 내지 6 중량% 범위이다.
- [0040] 사용되는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜의 양이 1 중량% 미만인 경우에는, 비스테로이드성 항염증 약물의 결정화의 억제를 방해하기 때문에 바람직하지 않고, 10 중량%를 초과하는 경우에는 접착층의 접착력이 증가하여 패치로의 가공을 방해하기 때문에 바람직하지 않다.
- [0041] 경피 제제에 포함될 수 있는 비수용성 베이스 물질의 예시들은 천연 고무, 폴리아이소프렌, 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체(SIS), 스타이렌-부타디엔-스타이렌 블록 공중합체(SBS), 스타이렌-부타디엔 고무, 폴리아이소부틸렌, 및 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함한다.
- [0042] 비수용성 베이스 물질은 이들 중 2 이상의 물질의 혼합물이 바람직하며, 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체(SIS)와 폴리아이소부틸렌의 혼합물이 바람직하다.
- [0043] 사용되는 비수용성 베이스 물질의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량% 범위이고, 바람직하게는 경피 제제 총 중량에 대하여 20 내지 40 중량% 범위이다.
- [0044] 사용되는 비수용성 베이스 물질의 양이 10 중량% 미만인 경우에는 점착부여제(tackifier) 첨가에 의해 경피 제제의 불충분한 점착력을 발생시켜 경피 제제를 제거할 때 접착층이 피부에 남아있기 때문에, 또는 급격하게 유지(retention) 특성이 감소하여 접착층이 지지체 내로 침전되기(sink) 때문에 바람직하지 않다. 40 중량%를 초과하는 경우에는 접착층의 점착력을 증가시켜 가공성(workability)과 접착 능력을 감소시키기 때문에 바람직하지 않다.
- [0045] 비수용성 베이스 물질로 사용될 수 있는 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체(SIS)와 폴리아이소부틸렌의 혼합물은 추가 기술할 것이다.
- [0046] 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체(SIS)의 예시들은 15 내지 25 중량%의 스타이렌(예를 들어, JSR SIS 5229 (스타이렌의 함량이 15 중량%: JSR사에서 제조), 및 JSR SIS 5002(스타이렌의 함량이 22 중량%: JSR사에서 제조))을 함유하는 블록 공중합체를 포함한다. 본 발명에서, 이들 블록 공중합체는 단독으로 또는 이들 중 2 이상의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0047] 사용되는 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체(SIS)의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여, 15 중량% 이상 내지 30 중량% 미만이고 바람직하게는 17 중량% 이상 내지 30 중량% 미만이다.
- [0048] 폴리아이소부틸렌의 예시들은 다양한 평균 분자량(예를 들어, 40,000 내지 1,500,000의 분자량)을 갖는 폴리아이소부틸렌을 포함한다. 본 발명에서, 이들 폴리아이소부틸렌은 단독으로 또는 이들 중 2 이상의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0049] 사용되는 폴리아이소부틸렌의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여, 1 내지 10 중량% 범위이고, 바람직하게는 3 내지 6 중량% 범위이다.
- [0050] 비스테로이드성 항염증 약물로 이부프로펜을 사용하는 경우, 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 비수용성 베이스 물질의 바람직한 조합의 예시들은 다음과 같다:
- [0051] (1) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 600), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 6000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프로펜-스타이렌 블록 공중합체

(SIS)(15 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌(polyisobutylene);

- [0052] (2) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 600), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(15 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0053] (3) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 6000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(15 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0054] (4) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(15 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0055] (5) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 600), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 6000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(22 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0056] (6) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 600), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(22 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0057] (7) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 6000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(22 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0058] (8) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 1 내지 7.5 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(22 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0059] (9) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 4 내지 6 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(15 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0060] (10) 5 내지 8 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 4 내지 6 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(22 중량%의 스타이렌 함량), 및 3 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌;
- [0061] (11) 5 내지 7.5 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 1 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 4 내지 6 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(15 중량%의 스타이렌 함량), 및 5 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌; 및
- [0062] (12) 5 내지 7.5 중량%의 이부프로펜, 0.3 내지 1 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 400), 4 내지 6 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(PEG 20000), 15 내지 20 중량%의 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체(SIS)(22 중량%의 스타이렌 함량), 및 5 내지 6 중량%의 폴리아이소부틸렌.
- [0063] 경피 제제는 점착부여제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0064] 경피 제제에 사용가능한 점착부여제의 예시들은, 특별히 제한되지는 않지만, 로진(rosin) 유도체들(예를 들어, 로진, 로진의 글리세린 에스테르, 수소화 로진(hydrogenated rosin), 수소화 로진의 글리세린 에스테르, 및 로진의 펜타에리스리톨 에스테르), 지방족 포화 탄화수소 수지, 지방족 탄화수소 수지, 테르펜 수지(terpene resin), 및 말레인 수지(maleic acid resin)를 포함한다. 수소화 로진의 글리세린 에스테르, 지방족 탄화수소 수지, 및 테르펜 수지가 바람직하다.
- [0065] 이들 점착부여제는 단독으로 또는 이들 중 2 이상의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0066] 사용되는 점착부여제의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여, 5 내지 70 중량% 범위이고, 바람직하게는 5 내지 80 중량% 범위이고, 보다 바람직하게는 10 내지 50 중량% 범위이다.
- [0067] 사용되는 점착부여제의 양이 5 중량% 미만인 경우에는 점착부여제의 첨가에 의한, 경피 제제의 점착 능력 개선

효과가 불충분할 가능성이 있고, 양이 70 중량%를 초과하는 경우에는 경피 제제가 피부에서 제거되는 경우 피부 자극을 증가시킬 가능성이 있다.

- [0068] 경피 제제는 가소제(plasticizer)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0069] 경피 제제에 사용가능한 가소제의 예시들은, 특별히 제한되지는 않지만, 석유계 오일(petroleum oil)(예를 들어, 파라핀계 처리 오일(paraffinic process oil), 나프탈렌계 처리 오일(naphthenic process oil), 및 방향족계 처리 오일(aromatic process oil)), 스쿠알란(squalane), 스쿠알렌(squalene), 식물성 오일(plant oil)(예를 들어, 올리브 오일(olive oil), 동백 오일(camellia oil), 피마자 오일(castor oil), 툴 오일(tall oil), 피넛 오일(peanut oil)), 실리콘 오일(silicon oil), 이염기산 에스테르(dibasic acid ester)(예를 들어, 디부틸 프탈레이트(dibutyl phthalate) 및 디옥틸 프탈레이트(dioctyl phthalate)), 액상 고무(liquid rubber)(예를 들어, 폴리부텐(polybutene) 및 액상 아이소프렌 고무(liquid isoprene rubber)), 액상 지방산 에스테르(liquid fatty acid ester)(예를 들어, 아이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 헥실 라우레이트(hexyl laurate), 디에틸 세바케이트(diethyl sebacate), 및 디아이소프로필 세바케이트(diisopropyl sebacate)), 디에틸렌 글리콜(diethylene glycol), 글리콜 살리실레이트(glycol salicylate), 프로필렌 글리콜(propylene glycol), 디프로필렌 글리콜(dipropylene glycol), 트리아세틴(triacetin), 트리에틸 시트레이트(triethyl citrate), 및 크로타미톤(crotamiton)을 포함한다. 액상 파라핀, 아이소프로필 미리스테이트, 디에틸 세바케이트, 및 헥실 라우레이트가 바람직하고, 액상 파라핀이 보다 바람직하다.
- [0070] 이들 가소제는 단독으로 또는 이들 중 2 이상의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0071] 사용되는 가소제의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여, 5 내지 70 중량% 범위이고, 바람직하게는 10 내지 60 중량% 범위이고, 보다 바람직하게는 10 내지 50 중량% 범위이다.
- [0072] 경피 제제는 향료(perfume) 또는 흡수 촉진제(absorption promoter)로서 L-멘톨을 추가로 포함할 수 있다.
- [0073] 사용되는 L-멘톨의 양은 경피 제제 총 중량에 대하여, 0.1 내지 1 중량% 범위이고, 바람직하게는 0.3 내지 0.8 중량% 범위이다.
- [0074] 경피 제제는 약물의 피부 투과성을 향상시키기 위하여 흡수 촉진제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0075] 경피 제제에서 사용가능한 흡수 촉진제에는, 피부 흡수 촉진 효과를 갖는 임의의 화합물을 제한없이 사용할 수 있다. 특정 예시들은 C₆₋₂₀ 지방산(C₆₋₂₀ fatty acid), 지방 알콜(fatty alcohol), 지방산 에스테르(fatty acid ester), 지방산 아마이드(fatty acid amide), 지방산 에테르(fatty acid ether), 방향족 유기산(aromatic organic acid), 방향족 알콜(aromatic alcohol), 방향족 유기산 에스테르(aromatic organic acid ester), 및 방향족 유기산 에테르(aromatic organic acid ether)를 포함한다.
- [0076] 이들 화합물은 포화되거나 또는 불포화될 수 있을 뿐아니라, 직쇄형(straight), 분쇄형(branched) 또는 고리형(annular)일 수 있다. 본 발명에서 사용가능한 흡수 촉진제는 젖산 에스테르(lactic acid ester), 아세트산 에스테르(acetic acid ester), 모노테르펜 화합물(monoterpene compound), 세스퀴테르펜 화합물(sesquiterpene compound), 아존(azone), 아존 유도체(azone derivative), 글리세린 지방산 에스테르(glycerin fatty acid ester), 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르(propylene glycol fatty acid ester), 소르비탄 지방산 에스테르(sorbitan fatty acid ester)(스팬(Span) - RTM), 폴리소르베이트 화합물(polysorbate compound)(트윈(Tween) - RTM), 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(polyethylene glycol fatty acid ester), 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일 화합물(polyoxyethylene hydrogenated castor oil compounds; HCOs), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(polyoxyethylene alkyl ether), 수크로오스 지방산 에스테르(sucrose fatty acid ester), 및 식물성 오일을 추가로 포함한다.
- [0077] 이들 흡수 촉진제 중에서, 카프릴산(caprylic acid), 카프르산(capric acid), 카프로산(caproic acid), 라우르산(lauric acid), 미리스트산(myristic acid), 팔미트산(palmitic acid), 스테아르산(stearic acid), 아이소스테아르산(isostearic acid), 올레산(oleic acid), 리놀레산(linoleic acid), 리놀렌산(linolenic acid), 라우릴 알콜(lauryl alcohol), 미리스틸 알콜(myristyl alcohol), 올레일 알콜(oleyl alcohol), 아이소스테아릴 알콜(isostearyl alcohol), 세틸 알콜(cetyl alcohol), 메틸 라우레이트(methyl laurate), 헥실 라우레이트(hexyl laurate), 라우르산 디에탄올아마이드(lauric acid diethanolamide), 아이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 미리스틸 미리스테이트(myristyl myristate), 옥틸도데실 미리스테이트(octyldodecyl myristate), 세틸 팔미테이트(cetyl palmitate), 살리실산(salicylic acid), 메틸 살리실레이트(methyl

salicylate), 에틸렌 글리콜 살리실레이트(ethylene glycol salicylate), 신남산(cinnamic acid), 메틸 신나메이트(methyl cinnamate), 크레졸(cresol), 세틸 락테이트(cetyl lactate), 라우릴 락테이트(lauryl lactate), 에틸 아세테이트(ethyl acetate), 프로필 아세테이트(propyl acetate), 제라니올(geraniol), 티몰(thymol), 유게놀(eugenol), 테르피네올(terpineol), 1-멘톨(1-menthol), 보르네올(borneol), d-리모넨(d-limonene), 아이소유게놀(isoeugenol), 아이소보르네올(isoborneol), 네롤(nerol), dl-캄퍼(dl-camphor), 글리세린 모노카프릴레이트(glycerin monocaprylate), 글리세린 모노카프레이트(glycerin monocaprinate), 글리세린 모노라우레이트(glycerin monolaurate), 글리세린 모노올레이트(glycerin monooleate), 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate), 슈크로오스 모노라우레이트(sucrose monolaurate), 폴리소르베이트 20(polysorbate 20), 프로필렌 글리콜(propylene glycol), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate), 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트(polyethylene glycol monolaurate), 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트(polyethylene glycol monostearate), 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르(polyoxyethylene lauryl ether), HCO-6.0, 피로티오데칸(pyrothiodecane), 및 올리브 오일(olive oil)이 바람직하고, 라우릴 알콜(lauryl alcohol), 미리스틸 알콜(myristyl alcohol), 아이소스테아릴 알콜(isostearyl alcohol), 라우르산 디에탄올아마이드(lauric acid diethanolamide), 글리세린 모노카프릴레이트(glycerin monocaprylate), 글리세린 모노카프레이트(glycerin monocaprinate), 글리세린 모노올레이트(glycerin monooleate), 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate), 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르(polyoxyethylene lauryl ether), 및 피로티오데칸(pyrothiodecane)이 보다 바람직하다.

- [0078] 이들 흡수 촉진제는 단독으로 또는 이들 중 2 이상의 혼합물로서 사용될 수 있다.
- [0079] 사용되는 흡수 촉진제의 양은, 특별히 제한되지는 않지만, 경피 제제 총 중량에 대하여, 0.01 내지 20 중량% 범위이고, 바람직하게는 0.05 내지 10 중량% 범위이고, 보다 바람직하게는 0.1 내지 10 중량% 범위이다.
- [0080] 사용되는 흡수 촉진제의 양이 0.01 중량% 미만인 경우에는 흡수 촉진제가 첨가에 의한 의약품의 피부 투과성 개선 효과가 불충분할 가능성이 있고, 양이 20 중량%를 초과하는 경우에는 부종과 같은 피부 자극이 증가할 가능성이 있고 피부에 대한 접착성(adhesiveness)을 감소시킬 가능성이 있다.
- [0081] 경피 제제는 필요에 따라, 상기 화합물들에 추가 성분들, 예를 들어 항산화제, 충전제(filler), 가교제(cross-linking agent), 방부제(antiseptic agent), 자외선 흡수제(ultraviolet absorber)를 포함한다. 경피 제제에 사용가능한 항산화제는, 패치에 통상적으로 사용되지만 하면, 임의의 항산화제를 제한없이 사용할 수 있다. 항산화제로 사용되는 바람직한 특정 예시는, 토코페롤(tocopherol)과 이것의 에스테르 유도체, 아스코르브산(ascorbic acid), 아스코빌 스테아레이트(ascorbyl stearate), 노르디하이드로구아이아레트산(nordihydroguaiaretic acid), 디부틸하이드록시톨루엔(dibutylhydroxytoluene; BHT), 및 부틸하이드록시애니솔(butylhydroxyanisole)이다.
- [0082] 경피 제제에 사용가능한 충전제는, 패치에 통상적으로 사용되지만 하면, 임의의 충전제를 제한없이 사용할 수 있다. 충전제로 사용되는 바람직한 특정 예시는, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 마그네슘 카보네이트(magnesium carbonate), 실리케이트(silicate)(예를 들어, 알루미늄 실리케이트(aluminum silicate) 및 마그네슘 실리케이트(magnesium silicate)), 규산(silicic acid), 바륨 설페이트(barium sulfate), 칼슘 설페이트(calcium sulfate), 칼슘 진케이트(calcium zincate), 아연 옥사이드(zinc oxide), 및 티타늄 옥사이드(titanium oxide)를 포함한다.
- [0083] 경피 제제에 사용가능한 가교제는, 패치에 통상적으로 사용되지만 하면, 임의의 가교제를 제한없이 사용할 수 있다. 가교제로 사용되는 바람직한 특정 예시는, 열경화성 수지(thermosetting resin) 예를 들어, 아미노 수지(amino resin), 페놀 수지(phenol resin), 에폭시 수지(epoxy resin), 알키드 수지(alkyd resin), 및 불포화 폴리에스테르(unsaturated polyester), 아이소시아네이트 화합물(isocyanate compound), 블록 아이소시아네이트 화합물(blocked isocyanate compound), 유기 가교제(organic cross-linking agent), 및 무기 가교제(inorganic cross-linking agent) 예를 들어, 금속 및 금속 화합물을 포함한다.
- [0084] 경피 제제에 사용가능한 방부제는, 패치에 통상적으로 사용되지만 하면, 임의의 방부제를 제한없이 사용할 수 있다. 방부제로 사용되는 바람직한 특정 예시는, 에틸 파라-하이드록시벤조에이트(ethyl para-hydroxybenzoate), 프로필 파라-하이드록시벤조에이트(propyl para-hydroxybenzoate), 및 부틸 파라-하이드록시벤조에이트(butyl para-hydroxybenzoate)를 포함한다.
- [0085] 경피 제제에 사용가능한 자외선 흡수제는, 패치에 통상적으로 사용되지만 하면, 임의의 자외선 흡수제를 제한없

이 사용할 수 있다. 자외선 흡수제로 사용되는 바람직한 특정 예시는, p-아미노벤조산 유도체(p-aminobenzoic acid derivative), 안트라닐산 유도체(anthranilic acid derivative), 살리실산 유도체(salicylic acid derivative), 쿠마린 유도체(coumarin derivative), 아미노산 화합물(amino acid compound), 이미다졸린 유도체(imidazoline derivative), 피리미딘 유도체(pyrimidine derivative), 및 디옥산 유도체(dioxane derivative)를 포함할 수 있다.

- [0086] 사용되는 항산화제, 충전제, 가교제, 방부제, 자외선 흡수제의 각각의 양은 특별히 제한되지는 않지만, 사용되는 항산화제, 충전제, 가교제, 방부제, 자외선 흡수제의 전체 양은 경피 제제 총 중량에 대하여, 0 내지 10 중량% 범위이고, 바람직하게는 0 내지 5 중량% 범위이고, 보다 바람직하게는 0 내지 2 중량% 범위이다.
- [0087] 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치에 사용되는 지지체는 접착층을 지지하는데 사용될 수 있으면 특별히 제한되지 않으며, 확장성 지지체(expandable support) 및 비확장성 지지체(non-expandable support)를 사용할 수 있다.
- [0088] 이러한 지지체의 특정 예시는 직물(cloth), 부직포(non woven fabric), 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리비닐 아세테이트, 염화폴리비닐리덴, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 알루미늄 시트, 및 이들의 복합 재료(composite material)를 포함한다.
- [0089] 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치는, 예를 들어 지지체 상에 경피 제제를 도포함으로써 접착층을 형성하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0090] 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치는 라이너(liner)(연고면에 대해 물품을 커버함)를 이용하여(with), 도포에 의해 지지체 상에 형성된 접착층의 코팅된 면(face)(연고면(ointment face))을 커버함으로써 제조될 수 있다.
- [0091] 사용되는 라이너의 바람직한 예시는, 약학적 첨가제 규격(pharmaceutical additive specification)에 따른 폴리에틸렌 테레프탈레이트 분리기(polyethylene terephthalate separator), 비닐 클로라이드 필름(vinyl chloride film), 폴리에틸렌 필름(polyethylene film), 폴리프로필렌 필름(polypropylene film), 폴리에스테르 필름(polyester film), 및 이형지(release paper)(박리지(exfoliate paper))를 포함한다.
- [0092] 비스테로이드성 항염증 약물을 함유하는 패치는 지지체를 이용하여(with), 도포에 의해 라이너 상에 형성된 접착층의 코팅된 면을 커버하는 방법에 의해 제조될 수도 있다.
- [0093] 본 발명은 다음의 실시예들을 참조하여 추가로 기술될 것이다. 본 발명의 범위 내의 추가 실시예들은 해당 기술 분야의 당업자에게 명백할 것이다.
- [0094] 실시예 1 내지 31 및 비교예 1 내지 5
- [0095] 표 1의 성분 표에 기술된 내용에 따라, 각 성분은 혼합되고 교반되어 경피 제제를 제조하였다. 제제는 표 1에 기술된 코팅 양(coating amount)으로 코팅기(coater)를 이용하여 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너에 도포되었다. 코팅된 라이너는 폴리에틸렌 테레프탈레이트 필름/니트(knit) 적층(lamination) 지지체로 덮어서, 실시예 1 내지 31 및 비교예 1 내지 5의 패치를 각각 제조하였다.
- [0096] 표에서, NSAID는 비스테로이드성 항염증 약물을 의미하고, SIS는 스타이렌-아이소프렌-스타이렌 블록 공중합체를 의미한다.
- [0097] SIS (15), JSR SIS 5229 (스타이렌의 함량이 15 중량%: JSR사에서 제조)가 사용되었고, SIS (22), JSR SIS 5002 (스타이렌의 함량이 22 중량%: JSR사에서 제조)가 사용되었고, 폴리아이소부틸렌(polyisobutylene), OPPANOL (등록 상표: BASF에서 제조됨)가 사용되었고, 수소화 로진 글리세린 에스테르(hydrogenated rosin glycerin ester), KE-311 (알라카와 케미칼사(Arakawa Chemical Industries, Ltd.)에서 제조됨)가 사용되었다.
- [0098] 성분 표

표 1

실시예 번호	NSAID	성분 (중량%)													총 중량 (중량%)	코팅량 (g/140 cm ²)
		폴리에틸렌 글리콜 성분						비수용성 매이스 물질		수소화 로진 글 리세린 에스테르	액체 파 라핀	L-멘톤	디부틸 하이드 록시톨 루엔	수화된 (Hydrour) 실리 콘 디옥 사이드		
		저분자량			고분자량			SIS								
이부프로 펜	PBG 600	PBG 400	PEG 2000	PBG 6000	PEG 4000	SIS (15)	SIS (22)									
실시예 1	10	-	5	10	-	-	20	-	3	30	20.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 2	5	-	5	10	-	-	20	-	3	30	25.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 3	5	-	0.5	5	-	-	20	-	3	30	35	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 4	5	-	0.5	1	-	-	20	-	3	30	39	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 5	5	-	2	5	-	-	20	-	3	30	38.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 6	7.5	-	5	7.5	-	-	20	-	3	30	25.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 7	7.5	-	0.5	5	-	-	25	-	6	27.5	27	0.5	0.5	0.5	100	3.3
실시예 8	7.5	-	0.5	5	-	-	27.5	-	3	30	25	0.5	0.5	0.5	100	3.3
실시예 9	7.5	-	0.5	5	-	-	-	18	6	27.5	34	0.5	0.5	0.5	100	3.3
실시예 10	7.5	-	0.5	5	-	-	-	18	6	25	37	0.5	-	0.5	100	3.3
실시예 11	7.5	0.5	-	5	-	-	-	17	6	25	38	0.5	0.5	-	100	2.0
실시예 12	10	-	5	-	10	-	20	-	3	30	20.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 13	10	-	2.5	-	2.5	-	20	-	3	30	30.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 14	5	-	2.5	-	5	-	20	-	3	30	33	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 15	5	-	5	-	10	-	20	-	3	30	25.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 16	10	-	5	-	10	-	20	-	3	30	20.5	0.5	0.5	0.5	100	2.5
실시예 17	5	-	5	-	-	5	20	-	3	30	30.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 18	5	-	5	-	-	10	20	-	3	30	25.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0

[0099]

실시예 번호	성분 (총합*)													총 중량 (총합*)	코팅량 (g/140 cm ²)		
	NSAID	폴리에틸렌 글리콜 성분					비수용성 베이스 물질		수소화 토진 글리세 린 에 스테르	액체 파라 핀	I-펜 톤	디부틸 하이드 록시톨 루엔	수화된 실리콘 디옥사 이드				
		이부 프로 펜	저분자량	고분자량			SIS										
PEG 600	PEG 400	PEG 20000	PEG 6000	PEG 4000	SIS (15)	SIS (22)	폴리아 이소부 틸렌										
실시예 19	5	-	0,5	5	-	-	-	17	6	25	40,5	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 20	5	-	1,0	5	-	-	-	17	6	25	40,0	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 21	5	-	2,0	5	-	-	-	17	6	25	39,0	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 22	5	-	0,5	7,5	-	-	-	17	6	25	38,0	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 23	5	-	1,0	7,5	-	-	-	17	6	25	37,5	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 24	5	-	2,0	7,5	-	-	-	17	6	25	36,5	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 25	7,5	-	0,5	5	-	-	-	17	6	25	38,0	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 26	7,5	-	1,0	5	-	-	-	17	6	25	37,5	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 27	7,5	-	2,0	5	-	-	-	17	6	25	36,5	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 28	7,5	-	0,5	7,5	-	-	-	17	6	25	35,5	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 29	7,5	-	1,0	7,5	-	-	-	17	6	25	35,0	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 30	7,5	-	2,0	7,5	-	-	-	17	6	25	34,0	0,5	0,5	-	100	3,3	
실시예 31	7,5	-	0,3	5	-	-	-	18	6	25	36,7	0,5	0,5	0,5	100	3,3	
비교예 1	5	-	-	10	-	-	-	20	-	3	30	30,5	0,5	0,5	0,5	100	2,0
비교예 2	5	-	-	5	-	-	-	20	-	3	30	35,5	0,5	0,5	0,5	100	2,0
비교예 3	10	-	2	-	-	-	-	20	-	3	15	48,5	0,5	0,5	0,5	100	2,0
비교예 4	10	-	-	-	-	-	-	20	-	5	40	23,5	0,5	0,5	0,5	100	2,0
비교예 5	7,5	-	0,2	5	-	-	-	18	6	25	36,7	0,5	0,5	0,5	100	3,3	

[0100]

[0101]

[0102]

테스트 실시예 1: 절개된(excised) 래트(rat) 복부 피부를 이용하여 시험관 내(in vitro) 피부 투과도 테스트

털이 없는 래트(HWY/Slc, 수컷, 7주령)의 복부 피부를 절개하여 진피층이 아래로 위치하도록 수직 확산 세포 (vertical diffusion cell)(프란츠 세포(Franz cell))에 고정시켰다. 1 cm의 직경을 갖는 원형으로 절단된, 실시예 1, 3, 5, 12, 14, 15, 16, 18, 19 및 25 내지 30의 각 패치는 라이너를 제거한 후에 각질층(horny layer) 위에 도포되었다. 진피층 쪽에 수용 용액(receiver solution)(pH 7.4 포스페이트 버퍼)을 넣고, 32°C에서 물 순환으로 교반하였다. 수용 용액을 순차적으로 수집하였고, 함유된 약물의 양은 HPLC로 측정하였다. 표 2는 각 실시예의 패치에서 측정된 결과로부터 계산된 24시간 축적된 투과량을 나타낸다.

표 2

표 2: 시험관 내 피부 투과도 테스트 결과

[0103]

실시예 번호	24시간 축적된 투과량 (mg/cm ²)
실시예 1	544
실시예 3	460
실시예 5	383
실시예 12	477
실시예 14	564
실시예 15	340
실시예 16	627
실시예 18	369
실시예 19	392.5
실시예 25	525.9

실시예 26	388.4
실시예 27	328.1
실시예 28	315.3
실시예 29	381.5
실시예 30	401.2

[0104] 결과:

[0105] 각 패치는 24시간 동안 약 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 을 초과하는 투과량을 나타내었다. 이부프로펜(이부겔(ibugel))을 함유하는 상업적으로 이용가능한 패치에 대한 동일한 테스트에서는 24시간 축적된 투과량이 300 내지 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 패치가 이부프로펜을 함유하는 상업적으로 이용가능한 패치의 투과도보다 동일하거나 더 높은 투과도를 갖는다는 것이 밝혀졌다.

[0106] 테스트 실시예 2: 결정화 및 승화 확인

[0107] 실시예 1 내지 31 및 비교예 1 내지 5의 각 패치는 복합 알루미늄(composite aluminum) 포장 백에 독립적으로 밀봉하였고 실온에서 4주 동안 저장하였다. 그 다음, 패치 및 포장 백의 내부와 외부를 시각적으로 관찰하여 결정 석출과 승화의 준부를 확인하였다.

[0108] 결과들은 표 3에 나타내었다.

표 3

표 3: 결정화 및 승화 확인

[0109]

실시예 번호	결정 석출 및 승화의 존재 또는 부재
실시예 1	부재
실시예 2	부재
실시예 3	부재
실시예 4	부재
실시예 5	부재
실시예 6	부재
실시예 7	부재
실시예 8	부재
실시예 9	부재
실시예 10	부재
실시예 11	부재
실시예 12	부재
실시예 13	부재
실시예 14	부재
실시예 15	부재
실시예 16	부재
실시예 17	부재
실시예 18	부재
실시예 19	부재
실시예 20	부재
실시예 21	부재
실시예 22	부재
실시예 23	부재
실시예 24	부재
실시예 25	부재
실시예 26	부재
실시예 27	부재
실시예 28	부재
실시예 29	부재
실시예 30	부재
실시예 31	부재

비교예 1	존재
비교예 2	존재
비교예 3	존재
비교예 4	존재
비교예 5	존재

[0110] 결과:

[0111] 폴리에틸렌 글리콜 성분으로서 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 단독으로 함유하는 비교예 1 및 2의 패치들, 저분자량 폴리에틸렌 글리콜을 단독으로 함유하는 비교예 3의 패치, 폴리에틸렌 글리콜 성분을 함유하지 않는 비교예 4의 패치, 및 0.3 내지 5중량% 보다 적은 단지 0.2 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 비교예 5의 패치에서, 경피 제제 내에서, 라이너 표면에서, 또는 포장재의 내부 표면에서 결정을 확인하였다. 반면에, 폴리에틸렌 글리콜 성분으로서 저분자량 폴리에틸렌 글리콜과 고분자량 폴리에틸렌 글리콜의 조합을 사용하고 0.3 내지 5 중량%의 저분자량 폴리에틸렌 글리콜과 1 내지 10 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는, 실시예 1 내지 31의 각 패치에서는, 이와 같은 결정 석출 및 승화가 확인되지 않았다.

[0112] 테스트 실시예 3: 안정성 테스트

[0113] 실시예 3, 5, 10, 11 및 19 내지 30의 각 패치는 소정의 기간(predetermined period) 동안 40°C에서 저장되었고, 경피 제제에서의 약물 함량(이부프로펜)과 분해 생성물의 양을 측정하였다.

[0114] 결과는 표 4에 나타내었다.

표 4

[0115] 표 4: 40°C에서 저장 후 약물 함량과 분해 생성물의 양

실시예 번호	보존 기간	초기에 대한 비율 (%)	분해 생성물(%)
실시예 3	3 달	98.6	0.66
실시예 5	3 달	98.6	1.79
실시예 10	6 달	97.9	0.95
실시예 11	6 달	97.7	0.77
실시예 19	2 달	99.9	0.40
실시예 20	2 달	98.8	0.72
실시예 21	2 달	98.0	1.31
실시예 22	2 달	100.3	0.32
실시예 23	2 달	99.7	0.59
실시예 24	2 달	98.9	1.05
실시예 25	2 달	98.1	0.39
실시예 26	2 달	98.2	0.74
실시예 27	2 달	97.3	1.55
실시예 28	2 달	98.9	0.34
실시예 29	2 달	98.8	0.72
실시예 30	2 달	98.1	1.29

[0116] 결과:

[0117] 40°C에서 저장 후 경피 제제의 각 약물 함량(이부프로펜)은 초기 함량과 비교하여 97% 이상의 비율을 유지하였다. 따라서, 본 발명 패치의 경피 제제는 우수한 안정성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0118] 테스트 실시예 4: 산업 적응성(industrial adaptability) 테스트

[0119] 실시예 2의 패치 및 실시예 2의 패치와는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 함량이 다른 실시예 32 및 33의 패치들,

실시예 15의 패치 및 실시예 15의 패치와는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 함량이 다른 실시예 34 및 35의 패치들, 및 실시예 17 및 18의 패치들 및 실시예 17 및 18의 패치들과는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 함량이 다른 실시예 36의 패치에 대해 산업 적응성을 평가하였다.

[0120] 각 패치의 성분 함량은 표 5에 나타내었다.

표 5

실시예 번호	NSAID	성분 (중량%)										총 중량 (중량%)	코팅량 (g/140 cm ²)			
		폴리에틸렌 글리콜 성분					비수용성 베이스 물질									
		저분자량		고분자량			SIS		폴리아이 소부틸렌	수소화 로진 글리세 린 에 스테르	액체 파라 핀			L-펜 톨	디부틸 하이드 록시톨 루엔	수화된 실리콘 디옥사 이드
이부 프로 펜	PEG 600	PEG 400	PEG 20000	PEG 6000	PEG 4000	SIS (15)	SIS (22)									
실시예 2	5	-	5	10	-	-	20	-	3	30	25.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 32	5	-	5	7.5	-	-	20	-	3	30	28.0	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 33	5	-	5	5	-	-	20	-	3	30	30.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 15	5	-	5	-	10	-	20	-	3	30	25.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 24	5	-	5		7.5	-	20	-	3	30	28.0	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 35	5	-	5		5	-	20	-	3	30	30.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 18	5	-	5		-	10	20	-	3	30	25.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 36	5	-	5		-	7.5	20	-	3	30	28.0	0.5	0.5	0.5	100	2.0
실시예 17	5	-	5		-	5	20	-	3	30	30.5	0.5	0.5	0.5	100	2.0

[0121]

[0122] 표 6에 나타난 평가 방법과 평가 기준에 따라 니딩 성능(kneading performance), 전송 성능(transfer performance) 및 연고 스프레딩 성능(ointment spreading performance)을 평가함으로써 산업 적응성을 평가하였다. 그 동안, 니딩 성능, 전송 성능 및 연고 스프레딩 성능 중에서 최저 평가는 패치의 산업 적응성의 평가로 사용되었다.

표 6

표 6: 산업 적응성의 평가 방법과 평가 기준

[0123]

항목	평가 방법	평가 기준
산업 적응 성	니딩 성능	니딩 연고에서 교반(agitation) 성능을 평가한다. A: 우수함. B: 교반이 가능함. C: 교반이 가능하나 바람직하지 않음. D: 불량함.
	전송 성능	니딩된 연고가 연고 스프레더로 전달되는 성능을 평가한다. A: 우수함. B: 수송이 가능함. C: 수송이 가능하나 바람직하지 않음. D: 불량함.
	연고 스프레딩 성능	스프레딩 성능을 평가한다. A: 우수함. B: 스프레딩이 가능함. C: 스프레딩이 가능하나 바람직하지 않음. D: 불량함.

[0124] 산업 적응성의 평가 결과들은 24시간 축적된 투과량(오직 실시예 2, 15 및 18)과 결정 석출과 승화의 준부와 함께 표 7에 나타낸다.

표 7

[0125]

실시예 번호	24시간 축적된 투과량 (mg/cm ²)	결정 석출 및 승화의 존재 또는 부재	산업 적응성
실시예 2	294	부재	C
실시예 32		부재	B
실시예 33		부재	A
실시예 15	340	부재	C
실시예 34		부재	B
실시예 35		부재	A
실시예 18	369	부재	C
실시예 36		부재	B
실시예 17		부재	A

[0126]

결과:

[0127]

10 중량%의 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 실시예 2, 15, 18의 패치들 중 임의의 것은 우수한 24시간 축적 투과량, 결정 석출 또는 승화 없음을 나타내었으나, 이 패치들은 다소 낮은 산업 적응성을 나타낸 것으로 판명되었다.

[0128]

반면에, 실시예 2, 15 및 18의 고분자량 폴리에틸렌의 양보다 적은 7.5 중량%의 양을 함유하는 패치들은 산업 적응성이 개선되었고(실시예 32, 34 및 36), 실시예 32, 34 및 36의 고분자량 폴리에틸렌의 양보다 적은 5 중량%의 양을 함유하는 패치들은 산업 적응성이 더 개선되었다(실시예 33, 35 및 17).