



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년06월03일
 (11) 등록번호 10-0835074
 (24) 등록일자 2008년05월28일

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0094007

(22) 출원일자 2006년09월27일

심사청구일자 2006년09월27일

(65) 공개번호 10-2008-0028575

(43) 공개일자 2008년04월01일

(56) 선행기술조사문헌

KR 제10-2003-341호*

KR 제10-2000-47908호*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 서석동 375, 조선대학교 산학기
 획팀

(72) 발명자

최후균

광주광역시 동구 학동 768 평화맨션 3-1408

(74) 대리인

이병현

전체 청구항 수 : 총 3 항

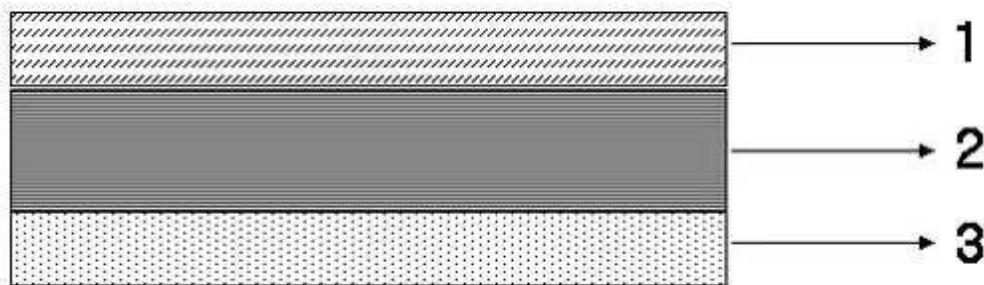
심사관 : 이선화

(54) 멜록시캄 경피 흡수제 조성물 및 그의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 유효 성분으로서 멜록시캄을 포함하고 소르비탄 지방산 유도체, 폴리글리세릴 지방산 유도체, 폴리에틸렌글리콜의 식물유 에스테르, 폴리에칠렌글리콜 콘오일 글리세라이드, 폴리에칠렌글리콜 아몬드오일 글리세라이드로 구성된 그룹 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 흡수촉진제를 함유하며 수산기를 가진 아크릴계 고분자와 관능기가 없는 아크릴계 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 점착제로 구성된 경피 흡수 조성물과 그의 제조에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

소르비탄 지방산 유도체 중에서 선택되는 1종 이상의 흡수촉진제를 1 내지 40 중량%, 수산기를 갖거나 관능기가 없는 아크릴계 고분자 점착제 1종 이상을 50 내지 95 중량%, 그리고 멜록시캄을 1 내지 20 중량%의 양으로 함유하는 것을 특징으로 하는 멜록시캄 경피투여 패취제.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, 흡수 촉진제는 소르비탄 모노올리에이트(스판 80)인 것을 특징으로 하는 멜록시캄 경피투여 패취제.

청구항 4

삭제

청구항 5

멜록시캄을 디메틸포름아미드에 가하여 용해시키고, 소르비탄 지방산 유도체 중에서 선택되는 1종 이상의 흡수 촉진제를 가하고 교반하여 혼화하고, 여기에 수산기를 갖거나 관능기가 없는 아크릴계 고분자를 함유한 점착제 용액을 가하여 교반한 다음, 실리콘이 도포된 이형지에 도포하고 건조시킨 후, 아크릴계 점착제 층을 배면층에 전사시켜 제조하는 것을 특징으로 하는 멜록시캄 경피투여 패취제의 제조 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<7> 새로운 비스테로이드성 소염진통성분인 멜록시캄은 적은 용량으로도 우수한 항염효과를 나타내지만 보통의 비스테로이드성 소염진통성분에서 발생하는 위장관계의 부작용을 나타낸다. 따라서 멜록시캄의 경피 패취제의 개발은 경구투여로 인한 부작용을 피하고 간에서의 초회통과효과 (first-pass metabolism)로 대사되는 것을 방지할 수 있다. 하지만 우수한 항염 효과를 지님에도 불구하고 낮은 용해도와 낮은 피부투과도 때문에 현재까지 멜록시캄을 함유한 경피 흡수 패취 제품이 개발되어 있지 못한 실정이다.

<8> 본 발명은 약효성분이 고분자 물질 내에 용해 또는 분산되어 있는 매트릭스형 경피투여 패취제로서 약효 성분으로 멜록시캄을 함유한다. 대한민국 특허 공개 제 0059365호는 농도구배를 이용하여 소염진통제의 경피투과도를 증진시킬 수 있다고 하였으나 멜록시캄과 같이 용해도가 매우 낮은 약물에는 적용하기 어렵다. 대한민국 특허 공개 제 0049598호는 멜록시캄을 디메틸설폭사이드와 디에탄올아민에 녹여 경피흡수제제를 제조하는 방법이 개시되어 있으나 디메틸설폭사이드는 피부 자극성이 강하여 사용상 문제점이 있다. 대한민국 특허 제 0406576호에서는 에탄올아민류와 염을 형성시켜 피록시캄의 투과도를 증진시킬 수 있는 방법이 제시되어 있으나 멜록시캄의 경우에는 염의 형성이 투과도 증진에 크게 기여하지 못함을 알 수 있었다. 대한민국 특허 제 0332210호에서는 트로메타민을 용해보조제로 사용하고 아크릴계 점착제를 사용하여 소염진통성분을 함유하는 경피 투여 패취제의 제조 방법이 개시되어 있으나 멜록시캄의 경우 다른 소염진통제와는 달리 아크릴계 점착제 중 카르복실기를 관능기로 가지는 아크릴계 점착제를 사용하면 피부투과도가 크게 떨어지는 문제점을 나타낸다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<9> 이에 본 발명자들은 치료효과를 극대화하기 위한 경피 투과성의 개선에 대하여 집중 연구한 결과 멜록시캄을 수산기를 가진 아크릴계 점착제나 관능기가 없는 아크릴계 점착제 또는 그 혼합물에 분산시키고 적절한 흡수 촉진

제를 함께 첨가하여 제조된 경피 흡수제 조성물이 피부투과성이 우수하고, 선행 패취제의 면적 당 약물양보다 훨씬 적은 양으로도 우수한 피부투과도를 나타냄을 알게 되었다. 또한 패취 제조과정에서 낮은 용해도로 인하여 약물의 분산이 어려운데 디메틸포름아미드에 멜록시감을 용해시키면 비교적 쉽게 휘발시킬 수 있어 멜록시감을 매트릭스에 고르게 분산시킬 수 있다.

<10> 따라서, 본 발명의 목적은 멜록시감의 낮은 용해도를 극복하고 매트릭스로부터 피부투과도를 극대화한 멜록시감의 경피제제 조성물과 그 제조 방법을 제공하는 데 그 목적이 있다.

발명의 구성 및 작용

<11> 본 발명은 우수한 항염 효과를 지니는 비스테로이드성 소염 진통성분인 멜록시감을 활성 성분으로 하는 경피투여 패취제 조성물로서 높은 피부 투과를 특징으로 한다.

<12> 이와 같은 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.

<13> 멜록시감은 두 개의 pKa (pKa1=1.09, pKa2=4.18)를 가지고 있는 양쪽성 이온으로서 높은 용점 및 낮은 용해도 등에 의해 낮은 피부 투과도를 보이기 때문에 피부 흡수율을 높이기 위해서는 흡수 촉진제의 사용이 불가피하다. 멜록시감은 알려진 대부분의 휘발성 용매에서 매우 낮은 용해도를 가지고 있기 때문에, 쉽게 휘발되는 용매는 아니지만 멜록시감의 용해도가 높은 용매 중 디메틸포름아미드를 사용하여 약물을 용해시켰다. 약물을 용해시키기 위하여 디메틸설폭사이드나 디메틸아세트아미드를 사용할 수도 있으나 이들 용매는 상대적으로 비점이 높아 디메틸포름아미드보다 불리하다.

<14> 본 발명의 멜록시감 경피투여 패취제에 있어서, 유효성분인 멜록시감은 조성물 전체 대비 1~20 중량% 함유한다.

<15> 또한, 본 발명에 사용되는 아크릴계 점착성 고분자는 수산기를 가지거나 관능기가 없는 아크릴계 고분자로서 각각 단독으로 사용하거나 또는 2종 이상을 혼합하여 사용하는 것이 바람직하다. 수산기를 가지는 아크릴계 점착성고분자의 예로서는 내쇼날 스타치사의 듀로텍 87-2510, 듀로텍 87-2516, 듀로텍 87-2287 또는 몬산토사에서 공급하는 젤바 787, 젤바 737 등이 있다. 관능기가 없는 아크릴계 점착성고분자의 예로서는 내쇼날 스타치사의 듀로텍 87-900A, 듀로텍 87-9301 등이 있다. 카르복실기를 가진 아크릴계 고분자는 멜록시감과의 상호작용으로 피부투과도가 저조한 문제점을 가지고 있다. 이와같은 문제점은 피록시감의 경우는 그렇지 않지만, 피록시감에서도 유사한 현상이 나타난다. 다만, 피록시감의 경우 염이 피록시감보다 높은 투과도를 나타내는 반면, 멜록시감의 경우 염 보다 멜록시감 자체가 더 높은 투과도를 나타내는 차이점이 있다. 아크릴계 고분자는 기질층을 구성하는 전체 조성물 중에 50~95중량%, 바람직하게는 60~90중량% 범위로 함유시키도록 한다. 아크릴계 고분자의 양이 50중량% 이하가 되면 점착력이 저하되며 95중량% 이상이 되면 활성성분의 양이 낮아지고 더 이상의 우수한 점착력을 기대할 수 없다. 건조 후 기질층의 두께는 10~300 μ m, 바람직하게는 40~200 μ m가 되게 한다. 두께가 10 μ m 이하가 되면 단위면적당 함유하는 약물의 양이 너무 적어서 효과를 나타내기 어렵고 300 μ m 이상에서는 피부를 투과하는 양이 더 증가하지 않을 뿐만 아니라 무릎과 같은 관절 부위에 적용시 기질층이 배면층 바깥으로 밀릴 수 있다. 활성성분의 피부흡수를 증진시키기 위해 첨가할 수 있는 흡수 촉진제로서 소르비탄 지방산 유도체, 폴리글리세릴 지방산 유도체, 폴리에틸렌글리콜의 식물유 에스테르, 폴리에틸렌글리콜 식물유 글리세라이드 등이 사용될 수 있으며 특히 바람직한 것은 소르비탄 지방산 에스테르 중에서 소르비탄 모노올리레이트(스판 80), 폴리글리세릴 지방산 유도체에서는 폴리글리세릴-6 올레이트(플루롤 올레이크)이며 폴리에틸렌글리콜의 식물유 글리세라이드 중에서는 폴리에틸렌글리콜-12 야자유 글리세라이드(크로볼 PK40)나 폴리에틸렌글리콜-20 아몬드유 글리세라이드(크로볼 A40)이다. 폴리에틸렌글리콜 식물유 에스테르에서는 콘오일 폴리에틸렌글리콜-8 에스테르(라브라필 2609)이다. 이러한 흡수 촉진제는 단독 혹은 2종 이상 혼합사용이 가능하며 매트릭스층을 구성하는 전체 조성물에 1~40중량%, 바람직하게는 5~30중량%가 함유된다. 만일 상기 흡수 촉진제가 1중량% 보다 적게 사용되면 피부 투과 증진 효과가 없으며, 40중량% 이상 사용 되면 점착력이 저하되고 매트릭스 형태 유지가 어려워진다.

<16> 본 발명에 있어서 배면층으로는 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 에틸렌비닐아세테이트, 폴리우레탄을 비롯한 경피흡수제제 분야에서 이미 잘 알려진 고분자막을 사용할 수 있으며 배면층으로 사용되는 막은 활성성분에 대하여는 불투과성이어야 하고, 공기나 수분에 대하여는 투과성 또는 불투과성일 수 있다. 이형지로는 실리콘 코팅 된 폴리에틸렌 필름이나 플로로카본디아크릴레이트 코팅지 등 이미 널리 알려져 상업화 된 제품을 사용할 수 있다. 패취제로부터 이형지를 제거할 때 매트릭스의 잔해가 이형지에 남지 않고 쉽게 제거될 수 있어야 한다.

<17> 매트릭스는 주요하게는 활성성분, 아크릴계 점착제 및 용해보조제, 흡수촉진제, 결정생성 억제제, 보습제등으로

구성되고 또 필요에 따라 피부자극 방지제나 가소제 등이 첨가될 수 있다. 용해보조제로는 다양한 알칼리화제를 사용할 수 있으나 특히 바람직한 것은 모노에탄올 아민 및 디에탄올아민이며 단독 또는 2종 이상 혼합 사용이 가능하고 당량비로 메록시캅 당량의 5-100%를 사용할 수 있다.

- <18> 이하, 본 발명을 실시예에 의거 상세히 설명하면 다음과 같은 바, 본 발명이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- <19> [실시예 1]
- <20> 멜록시캅 50mg을 디메틸포름아미드 1ml에 가하여 용해시키고 362 μl의 소르비탄 모노올리에이트 (Span® 80)을 첨가하여 완전히 혼화할 때까지 교반하여 준다. 이 용액에 아크릴계 고분자 1.4g을 함유한 아크릴계 점착제 용액(National Starch Chemical Co. Durotak 2516) 3.27g을 가하여 10분간 교반한다. 상기 용액을 실리콘이 도포된 이형지에 건조 후 두께가 160 μm가 되도록 도포한 후 80℃에서 30분, 110℃에서 15분간 차례로 건조시켰다. 건조 후 아크릴계 점착제 층을 배면층에 압력을 가하여 전사시켜 패취제를 제조하였다.
- <21> [실시예 2]
- <22> 실시예 1에서, 소르비탄 모노올리에이트 (Span® 80) 대신에 폴리글리세릴-6 올레이트 (Plural oleique®)로 사용한 것 이외에는 동일한 방법으로 패취제를 제조하였다.
- <23> [실시예 3]
- <24> 실시예 1에서, 소르비탄 모노올리에이트 (Span® 80) 대신에 폴리에틸렌글리콜-12 야자유 글리세라이드 (Crovol® PK40)로 사용한 것 이외에는 동일한 방법으로 패취제를 제조하였다.
- <25> [실시예 4]
- <26> 실시예 1에서, 아크릴계 점착제 듀로택 2516 (Durotak® 2516) 3.27g 대신에 듀로택 2516 (Durotak® 2516 (solid content = 42.84%))과 듀로택 9301 (Durotak® 9301(solid content = 37.3%))를 각각 4:1 비율인 2.61g과 0.75g씩 첨가하는 것 이외에는 동일한 방법으로 패취제를 제조하였다.
- <27> [실시예 5]
- <28> 실시예 1에서, 아크릴계 점착제 듀로택 2516 (Durotak® 2516) 3.27g 대신에 듀로택 2516 (Durotak® 2516 (solid content = 42.84%))과 듀로택 9301 (Durotak® 9301(solid content = 37.3%))를 각각 2:1 비율인 2.18g과 1.25g씩 첨가하는 것 이외에는 동일한 방법으로 패취제를 제조하였다.
- <29> [실시예 6]
- <30> 실시예 1에서, 아크릴계 점착제 듀로택 2516 (Durotak® 2516) 3.27g 대신에 듀로택 2516 (Durotak® 2516 (solid content = 42.84%))과 듀로택 9301 (Durotak® 9301(solid content = 37.3%))를 각각 1:2 비율인 1.09g과 2.5g씩 첨가하는 것 이외에는 동일한 방법으로 패취제를 제조하였다.
- <31> [비교예 1]
- <32> 멜록시캅 50mg을 디메틸포름아미드 1ml에 가하여 용해시킨다. 이 용액에 아크릴계 고분자 1.726g을 함유한 점착제 용액(National Starch Chemical Co. Durotak® 2516) 4.11g을 가하여 10분간 교반하였다. 상기 용액을 실리콘이 도포된 이형지에 건조 후 두께가 160 μm가 되도록 도포한 후 80℃에서 30분 110℃에서 15분 차례로 건조시켰다. 건조 후 아크릴계 점착제 층을 배면층에 압력을 가하여 전사시켜 패취제를 제조하였다.
- <33> [비교예 2]
- <34> 실시예 1에서, 아크릴계 점착제 듀로택 2516 (Durotak® 2516) 3.27g 대신에 카르복실기를 가지는 듀로택 2677 (Durotak® 2677)을 첨가하는 것 이외에는 동일한 방법으로 패취제를 제조하였다.
- <35> [비교예 3]
- <36> 피록시캅 함유 시판품 (트라스트)
- <37> [비교예 4]
- <38> 실시예 4에서 소르비탄 모노올리에이트 (Span® 80)를 제외하고 동일하게 제조하였다.

<39> [실험예 1]

<40> 상기 제조된 멜록시캄 패취의 피부 투과도를 알아보기 위하여 무모마우스 피부를 이용하였다. 여기서 멜록시캄과 같은 계열의 약물인 피록시캄을 함유하는 시판 제품인 트라스트를 비교예로 사용하였다. 무모마우스(6~8주령)의 피부를 실험 직전에 적출하여 시험하고자 하는 제품을 그 면적이 2cm²가 되도록 원형으로 잘라 피부에 부착한 후 플로우-쓰루 확산장치(Flow-Through Diffusion Cell)에 클램프로 고정하고 4시간 간격으로 28시간 동안 시료를 받아 고속액체 크로마토그래피를 이용하여 정량 하였으며 이 값으로부터 약물의 투과량을 계산하여 표 1에 나타내었다. 리셉터 셀 (receptor cell)에는 등장인산염 완충용액(pH 7.4)을 넣고 37℃로 유지시키며 마그네틱 교반기로 일정하게 교반하였다. 분석 조건은 다음과 같다.

<41> <분석조건>

<42> 칼럼: Luna C8(4x150mm)

<43> 이동상: 메탄올/물/인산(700:299:1)

<44> 검출기: 자외선 320nm

<45> 유속: 1ml/min

표 1

<46>

	피부 흡수도($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
실시예 1	3.91
실시예 2	2.64
실시예 3	2.25
실시예 4	5.88
실시예 5	4.27
실시예 6	3.76
비교예 1	0.60
비교예 2	1.9
비교예 3	1.22
비교예 4	0.58

<47> 상기 표에서 볼 수 있는 바와 같이 점착제로 비닐아세테이트-아크릴레이트 공중합체 또는 아크릴레이트에서 선택되는 수산기를 가지거나 관능기가 없는 아크릴계 고분자 1종 이상을 함유하는 경우에 높은 투과도를 나타내는 것을 알 수 있다. 비교예 1부터 4의 경우 투과도가 만족스럽지 못하였다. 특히 피록시캄을 함유하는 시판품(비교예 3)과 비교해도 실시예에서 월등히 우수한 투과도를 나타내는 것을 알 수 있다. 특히 듀로텍 2516 (Durotak® 2516 (solid content = 42.84%))과 듀로텍9301 (Durotak® 9301(solid content = 37.3%))을 각각 4:1 및 2:1 비율로 혼합하여 사용한 실시예 4 및 실시예 5에서 가장 우수한 효과를 나타내었다.

<48> [실험예 2]

<49> 제조된 본 발명의 멜록시캄 패취와 시판품인 트라스트의 점착력을 점착력 측정기 (Auto peeling tester)를 이용하여 측정하였다. 테스트 기질로 스테인리스 스틸 판 또는 플라스틱 판을 사용해 보았지만 스테인리스 스틸판에서는 너무 쉽게 떨어져서 비교 할 수 없었고 플라스틱판에서는 붙어서 잘 떨어지지 않아서 서로 비교가 불가능하다고 판단되어 실제 사람 피부에 붙여서 비교하였다. patch를 각각 가로 1cm 세로 5cm가 되게 잘라서 3cm만큼 붙여서 20초간 엄지손가락으로 가볍게 눌러준 후 90° 각도에서 300rpm의 속도로 patch를 분리시키며 측정하였으며 결과를 표2에 나타내었다. [참고 문헌 D. G. Maillard-Salinet al. International Journal of Pharmaceutics. 199 (2000) 29-38]

표 2

<50>

	점착력 (Kgf)
실시예 4	0.33
실시예 5	0.27
실시예 6	0.26
비교예 3	0.18

<51> 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이 실시예 4-6의 경우 피록시캄을 함유하는 시판품에 비하여 점착력도 우수함을 알 수 있다.

<52> [실험예 3]

<53> 제조된 본 발명의 멜록시캄 패취와 시판품인 트라스트의 피부투과도를 비교하고 투과촉진제의 효능을 알아보기 위하여 실시예 4와 비교예 4 및 시판품인 트라스트를 각각 10 cm² 되도록 자른 후 레트의 피부에 부착시키고 일정 시간에 혈액을 채취하여 혈중농도를 비교하였다. (도 2참조)

<54> 도 2의 결과에서 볼 수 있는 바와 같이 실시예 4가 비교예 4 또는 트라스트보다 월등히 높은 혈중 농도를 나타내는 것을 볼 수 있다.

발명의 효과

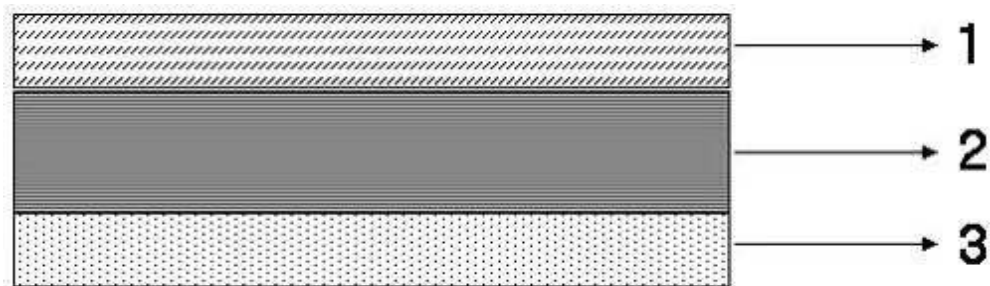
<55> 본 발명의 멜록시캄 경피투여 패취제는 경구투여로 인한 부작용을 피하고 간에서의 초회통과효과 (first-pass metabolism)로 대사되는 것을 방지할 뿐만 아니라, 경피를 통한 멜록시캄의 투여시 문제점인 낮은 피부투과도를 개선하여 멜록시캄의 치료효과를 극대화 하고 그 부작용을 최소화 할 수 있을 것으로 기대한다.

도면의 간단한 설명

- <1> 도 1은 본 발명의 경피 흡수패취제의 구조를 나타낸 도이다.
- <2> 도 2는 본 발명의 멜록시캄 패취와 시판품인 트라스트의 피부부착후 시간별 혈중농도를 비교한 것이다.
- <3> <도면의 중요부분에 대한 부호의 설명>
- <4> 1: 배면층
- <5> 2: 기질층
- <6> 3: 이형지

도면

도면1



도면2

