



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0134058
(43) 공개일자 2010년12월22일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
A61K 47/32 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7023588</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년03월25일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년10월21일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/055964</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/119672
국제공개일자 2009년10월01일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2008-077903 2008년03월25일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
데이코꾸세이약꾸가부시끼가이샤
일본국 가가와쎄 히가시카가와시 산본마쎄 567만쎄</p> <p>(72) 발명자
이토, 다케시
일본국, 8190043 후쿠오카-켄, 후쿠오카-시, 니시-쿠, 노카타 5-2-23
이시구레, 미호
일본국, 7692695 카가와-켄, 히가시카가와-시, 산본마즈, 567, 데이코꾸세이약꾸가부시끼가이샤 내</p> <p>(74) 대리인
조영신, 이범일, 김윤배</p> |
|---|---|

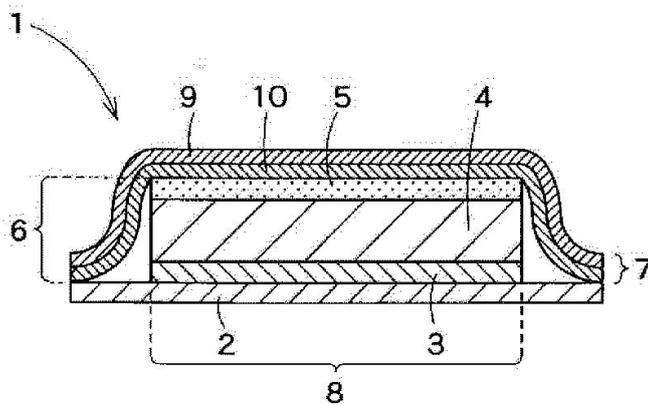
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) β -차단제의 안정화 조성물 및 이를 포함한 경피 흡수 제제

(57) 요약

본 발명은 β -차단제를 장기간 안정하게 유지할 수 있는 경피 흡수 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 아미노기를 가지는 고분자 화합물, 다가 카르복실산에스테르, 지방산 에스테르 및 아크릴계 고분자 화합물을 포함하는 β -차단제의 안정화 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

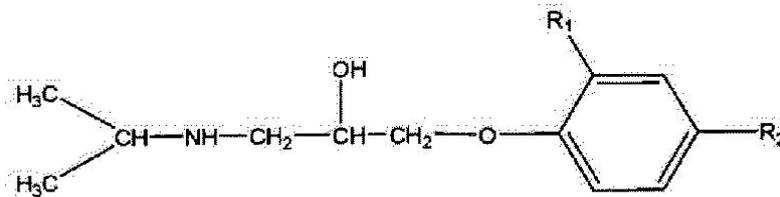
β-차단제, 아미노기를 가지는 고분자 화합물, 다가 카르복실산에스테르, 지방산 에스테르 및 아크릴계 고분자 화합물을 포함하는 것인 β-차단제의 안정화 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 경피 흡수 제제용인 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 β-차단제는 식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그것의 염으로:



[화학식 I]

상기 R₁은 수소 또는 C1-4 알킬카르복실기를 나타내고,

R₂는 임의로 C1-5 알킬옥시기로 치환되는 C1-6 알킬옥시 C1-3 알킬기, 아미노카르보닐 C1-5 알킬기, C1-6 알킬 카르보닐아미노기 또는 C1-3 알킬옥시카르보닐 C1-3 알킬기를 나타내는 것인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, R₁은 수소를 나타내고, R₂는 임의로 C1-5 알킬옥시기로 치환되는 C1-4 알킬옥시 C1-3 알킬기를 나타내는 것인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, R₁은 수소를 나타내고, R₂는 시클로프로필메톡시에틸기 또는 이소프로폭시에톡시메틸기를 나타내는 것인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 β-차단제의 함량은 10 중량% 또는 그 이상의 범위에 있는 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 β-차단제의 함량은 15-30 중량% 또는 그 이상의 범위에 있는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-6 알킬아미노 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체인 것인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-3 알킬아미노 C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체인 것인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 다가 카르복실산에스테르는 2 또는 3가 카르복실산 C1-6 알킬에스테르인 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 다가 카르복실산에스테르는 시트르산 디-C1-3 알킬에스테르 또는 세바스산 트리-C1-3 알킬에스테르인 것인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 지방산 에스테르는 C4-18 지방산 C1-6 알킬에스테르인 것인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 지방산 에스테르는 C12-16 지방산 C1-3 알킬에스테르인 것인 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 아크릴계 고분자 화합물은 C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬에폭사이드 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-6 카르복실레이트 공중합체인 것인 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 아크릴계 고분자 화합물은 C5-8 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-3 알킬에폭사이드 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-3 카르복실레이트 공중합체인 것인 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 조성물은 고급 알코올을 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 고급 알코올은 C6-20 알코올인 것인 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 고급 알코올은 올레일 알코올인 것인 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 β -차단제는 비소프롤롤, 베타솔롤 또는 그들의 염이고,

상기 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 메틸 (메트)아크릴레이트 - 부틸 (메트)아크릴레이트 - 디메틸아미노 에틸 (메트)아크릴레이트 공중합체이고,

상기 다가 카르복실레이트에스테르는, 디에틸 시트레이트이고,

상기 지방산 에스테르는 이소프로필 미리스테이트이고, 그리고

상기 아크릴계 고분자 화합물은 2-에틸헥실아크릴레이트 - 하이드록시에틸 아크릴레이트 - 글리시딜 (메트)아크릴레이트 - 비닐 아세테이트 공중합체인 것인 조성물.

청구항 20

피부-접촉면으로부터 순서대로, 외막 및 약물 함유층을 포함하는 적층체와 상기 적층체를 피부에 고정하기 위한 고정 수단을 포함하는 경피 흡수 제제로,

상기 약물 함유층은 제1항에 따른 조성물을 포함하고, 상기 외막은 피부로 β -차단제의 방출을 조절할 수 있는 약물 투과성 고분자막이고 상기 적층체의 피부-접촉면에 제공되는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 외막은 β -차단제 투과성 구멍을 가진 세공성 막인 것인 경피 흡수 제제.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 외막은 폴리프로필렌 또는 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체를 포함하는 것인 경피 흡수 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 β -차단제의 안정화 조성물 및 그것을 포함한 경피 흡수 제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 특허 출원은 2008년 3월 25일에 출원된 일본국 특허출원 제2008-077903호에 따른 우선권 주장을 수반하고, 그것의 전체 공지 내용은 참조로서 본 명세서에 병합된다.

[0003] β -차단제는 심장의 흥분, 혈관 수축과 관련되는 교감신경의 β 수용체를 차단하는 약물이고, 주로 본태성 고혈압, 협심증, 부정맥 등의 질환의 치료 또는 예방에 사용된다. β -차단제를 포함하는 의약 제제로서는, 예를 들면, Maintate™ (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 비소프롤롤 푸마레이트 함유) 및 Kerlong™ (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 베타솔롤 하이드로클로라이드)을 포함하여 주로 정제가 시판되고 있다.

[0004] 본태성 고혈압, 협심증, 부정맥 등의 질환의 치료 및 예방에서는, β -차단제의 혈중 농도를 장기간 유지하고, 혈압이나 심박동 수를 조절하는 것이 중요하다. 그래서, β -차단제를 생체에 장기간 투여하고, 혈중 농도를 조절하기 위해 β -차단제의 경피 흡수 제제의 개발이 최근 주목 되고 있다. 그러나, 유감스럽게도 β -차단제는 일반적으로 분해가 쉬우므로 경피 흡수 제제의 사용기한을 포함하는 장기간 동안 β -차단제를 경피 흡수 제제 내에서 유지하는 것이 곤란하게 되는 경우가 적지 않다. 예를 들면, 일본 특허공개 2002-308762에는 β -차단제인 비소프롤롤이 제제 중에서 가수분해되기 쉽다고 기재되어 있다.

[0005] 또, W02005/072716에는 비소프롤롤을 포함하는 경피 흡수 제제의 보관 안정성을 개선하기 위해 포장용기 내에 건조제를 넣어 상대 습도를 조절한 것이 기재되어있다. 그러나, β -차단제를 함유하는 경피 흡수 제제의 보관 안정성을 개선하는 방법은 기재되어 있지 않다.

[0006] 또, W02007/029781에는 비소프롤롤 및 폴리이소부틸렌을 함유하는 점착제층을 포함하는 경피 흡수 제제가 기재되어 있다. 이 경피 흡수 제제에 폴리이소부틸렌을 점착층에 첨가함으로써 비소프롤롤의 보관 안정성이 개선된다고 기재되어 있다. 그러나, 비소프롤롤 등의 β -차단제는 폴리이소부틸렌에 잘 녹지 않으므로 장기 투여에 필요한 고농도의 약물을 함유하기 어렵다. 예를 들면, 3일 내지 1주 정도의 장기 경피 투여시, 경피 흡수 제제 중의 약물은 고갈될 것이다.

[0007] 따라서, 장기 투여에 적합할 정도의 고용량 β -차단제를 함유하고 장기간 안정하게 유지할 수 있는 경피 흡수 제제로 사용할 수 있는 조성물이 여전히 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 특정 성분을 포함하는 조성물이 경피 흡수 제제를 통한 장기 투여에 적합한 β -차단제를 고용량으로 함유할 수 있고 상기 β -차단제를 장기간 안정하게 보유할 수 있다는 것을 알게 되었다. 본 발명은 이러한 발견을 기반으로 한다.

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 β -차단제를 장기간 경피 투여에 적합하게 고용량으로 함유하고 장기간 안정하게 유지할 수 있는 조성물 및 이것을 포함하는 경피 흡수 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 따라서, 본 발명에 따른 β-차단제의 안정화를 위한 경피 흡수 조성물은 β-차단제, 아미노기를 가지는 고분자 화합물, 다가 카르복실산에스테르, 지방산 에스테르 및 아크릴계 고분자 화합물을 포함한다.

[0011] 본 발명에 따른 경피 흡수 제제는 적어도 상기 조성물을 포함한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 안정화 조성물은 분해되기 쉬운 β-차단제일지라도 조성물 중의 β-차단제의 분해를 현저하게 억제할 수 있고, 예를 들면, 1개월 정도의 장기 간동안 안정화 작용이 있으므로, 본 조성물은 경피 흡수 제제의 보관에서 유리하다.

[0013] 게다가, 본 발명의 안정화 조성물에 따르면 장기 투여에 적합한 β-차단제를 고용량으로 유지하는 일이 가능하다. 그러므로, 안정화 조성물을 포함하는 약물 함유층을 가지는 경피 흡수 제제에 의하면 β-차단제의 분해를 조절하면서 β-차단제를 장기간 안정하게 생체에 투여하는 것이 가능하므로, β-차단제의 혈중 농도를 장기간에 걸쳐 일정 범위 내로 조절하는데 유리하다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 구현예를 도시한 단면도이다.

도 2는 본 발명에 따른 경피 흡수 제제를 이용한 생체 외 (in vitro) 인간 피부 투과 시험 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 정의

[0016] 본 명세서에서 "알킬"이란 선형, 분지형 또는 고리형의 알킬을 의미한다.

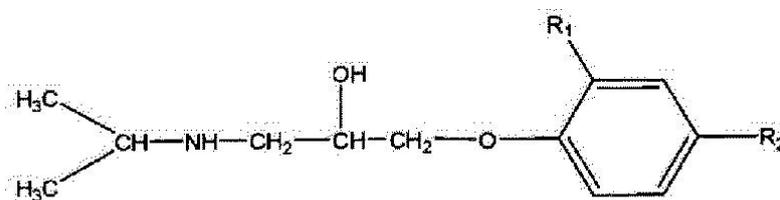
[0017] 또, 본 명세서에서 "알코올"이란 선형, 분지형 또는 고리형의 포화 또는 불포화 알코올을 의미한다.

[0018] 또, 본 명세서에서 "고급 알코올"이란 탄소수 6 이상의 알코올을 의미한다.

[0019] 또, 본 명세서에서 "다가 카르복실산"이란 탄소수 6-10의 2 또는 3가 카르복실산을 의미한다.

[0020] 본 발명에 따른 β-차단제의 조성물은 상기한 바와 같이 경피 흡수 제제에서 β-차단제를 안정적으로 유지하기 위해 사용되고, β-차단제, 아미노기를 가지는 고분자 화합물, 다가 카르복실산에스테르, 지방산 에스테르 및 아크릴계 고분자 화합물을 포함하는 것을 특징으로 한다. 이러한 성분을 포함하는 상기 조성물이 β-차단제를 고용량으로 함유할 수 있고 분해되기 쉬운 β-차단제일지라도 현저하게 안정화할 수 있다는 것은 놀라운 사실이다.

[0021] 본 발명에서, β-차단제는 바람직하기는 하기와 같은 식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그들의 염을 들 수 있다.



[0022] [화학식 I]

[0024] 상기 R₁은 수소 또는 C1-4 알킬카르복실기를 의미하고,

[0025] R₂는 임의로 C1-5 알킬옥시기로 치환되는 C1-6 알킬옥시 C1-3 알킬기,

[0026] 아미노카르보닐 C1-5 알킬기,

[0027] C1-6 알킬카르보닐아미노기, 또는

[0028] C1-3 알킬옥시카르보닐 C1-3 알킬기를 의미한다.

- [0029] 상기 구조를 가지는 β -차단제는 본 발명에 따른 안정화 조성물에서 장기간 안정하게 유지될 수 있고 β_1 -아드레날린 차단 작용을 가지는 β -차단제를 포함한다. β_1 -아드레날린 차단 작용을 가지는 β -차단제는 β_2 -아드레날린 수용체의 차단제가 금기되는 친식 환자에게도 사용될 수 있고, 고혈압이나 심질환이 동시에 발병한 환자도 유용하게 이용할 수 있다.
- [0030] 또, 상기 식 (I)로 표현되는 화합물에서 R_1 으로 표현되는 C1-4 알킬카르복실기는 바람직하기는 C1-3 알킬카르복실기이고, 더 바람직하기는 아세틸기이다.
- [0031] 또, R_2 로 표현되는 C1-6 알킬옥시 C1-3 알킬기는, 바람직하기는 C1-4 알킬옥시 C1-2 알킬기이고, 더 바람직하기는 메톡시에틸기, 에톡시메틸기 또는 시클로프로필메톡시에틸기이다.
- [0032] 또, R_2 로 표현되는 C1-6 알킬옥시 C1-3 알킬기의 하나 또는 그 이상의 수소 원자는 치환될 수 있고, 그러한 치환기로서는 C1-5 알킬옥시기이고, 바람직하기는 C1-3 알킬옥시기이고, 더 바람직하기는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기 또는 이소프로폭시기이고, 더욱더 바람직하기는 이소프로폭시기이다. 이와 관련하여, C1-6 알킬옥시 C1-3 알킬기에서 치환기인 C1-5 알킬옥시기는 바람직하기는 C1-6 알킬의 말단부에서 하나 또는 그 이상의 수소 원자로 치환된다.
- [0033] 또, R_2 로 표현되는 아미노카르보닐 C1-5 알킬기는 바람직하기는 아미노카르보닐 C1-3 알킬기이고, 더 바람직하기는 아미노카르보닐메틸기이다.
- [0034] 또, R_2 로 표현되는 C1-6 알킬카르보닐아미노기는 바람직하기는 C1-3 알킬카르보닐아미노기이고, 더 바람직하기는 프로필카르보닐아미노기이다.
- [0035] 또, R_2 로 표현되는 C1-3 알킬옥시카르보닐 C1-3 알킬기는 바람직하기는 C1-2 알킬옥시카르보닐 C1-2 알킬기이고, 더 바람직하기는 메틸옥시카르보닐에틸기이다.
- [0036] 더욱이, 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 식 (I)로 표현되는 화합물에서
- [0037] R_1 은 수소 또는 C1-3 알킬카르복실기를 나타내고, 그리고
- [0038] R_2 는 임의로 C1-3 알킬옥시기로 치환되는 C1-4 알킬옥시 C1-2 알킬기,
- [0039] 아미노카르보닐 C1-3 알킬기,
- [0040] C1-3 알킬카르보닐아미노기, 또는
- [0041] C1-2 알킬옥시카르보닐 C1-2 알킬기를 나타낸다.
- [0042] 또, 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따르면, 식 (I)로 표현되는 화합물에서,
- [0043] R_1 은 수소 또는 아세틸기를 나타내고,
- [0044] R_2 는 시클로프로필메톡시에틸기, 이소프로폭시에톡시메틸기, 프로필카르보닐아미노기, 아미노카르보닐메틸기, 메톡시카르보닐에틸기 또는 메톡시에틸기를 나타낸다. 상기 식 (I)로 표현되는 화합물은 베타솔롤, 비소프롤롤, 아세부톨롤, 아테놀롤, 에스몰롤 및 메토프롤롤 같은 β -차단제를 포함한다.
- [0045] 또, 본 발명의 다른 바람직한 구현예에 따르면, 식 (I)로 표현되는 화합물에서, R_1 은 수소를 나타내고, R_2 는 임의로 C1-5 알킬옥시기로 치환되는 C1-4 알킬옥시 C1-3 알킬기를 나타낸다.
- [0046] 본 발명에 따른 안정화 조성물에서 상기 식 (I)로 표현되는 화합물은 현저하게 안정화될 수 있고 분해도 억제될 수 있다.
- [0047] 또, 다른 바람직한 구현예에 따르면, 상기 식 (I)로 표현되는 화합물에서, R_2 는 임의로 C1-3 알킬옥시기로 치환되는 C1-4 알킬옥시 C1-2 알킬기를 나타낸다.
- [0048] 또한, 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 식 (I)로 표현되는 화합물에서, R_2 는 시클로프로필메톡시에틸기 또는 이소프로폭시에톡시메틸기를 나타낸다. 식 (I)로 표현되는 화합물은 베타솔롤 또는 비소프롤롤 같은 β -차단

제를 포함한다.

- [0049] 더욱이, 식 (I)로 표현되는 화합물의 염으로서, 약학적으로 허용 가능한 염이면 특별히 제한되지 않지만, 바람직하기는 하이드로클로라이드, 프탈레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 베실레이트, 토실레이트, 시트레이트 및 석시네이트를 포함한다.
- [0050] 또한, 본 발명에 따른 안정화 조성물은 장기간 경피 투여에 적합한 고용량의 β -차단제를 함유할 수 있다. 이러한 β -차단제의 함량은 바람직하기는 10 중량% 이상, 더 바람직하기는 10-40 중량%, 좀 더 바람직하기는 15-30 중량%이다.
- [0051] 또, 본 발명에 따른 조성물에서, 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 바람직하기는 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-6 알킬아미노 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체, 더 바람직하기는 C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-3 알킬아미노 C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체, 좀 더 바람직하기는 메틸 (메트)아크릴레이트 - 부틸 (메트)아크릴레이트 - 디메틸아미노에틸 (메트)아크릴레이트 공중합체이다.
- [0052] 아미노기를 가지는 고분자 화합물의 분자량 (Mw) 및 분자량 분포는 β -차단제의 피부 투과 속도, 보관 기간 등을 고려하여 적절히 결정될 수 있다. 또, 아미노기를 가지는 고분자 화합물의 분자량 (Mw) 및 분자량 분포는 모노머량, 모노머와 중합 개시제의 몰비, 반응 온도 및 용매 등을 고려하여 적절히 조절될 수 있고, 상기 분자량은, 예를 들면 점도법으로 결정될 수 있다.
- [0053] 또한, 본 발명에 따른 조성물에서 상기 아미노기를 가지는 고분자 화합물의 함량은 바람직하기는 5-40 중량%, 더 바람직하기는 8-35 중량%, 좀 더 바람직하기는 12-26 중량%이다.
- [0054] 또, 본 발명에서 아크릴계 고분자 화합물은 바람직하기는 C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬에폭사이드 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-6 카르복실레이트 공중합체, 더 바람직하기는 C5-8 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-3 알킬에폭사이드 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-3 카르복실레이트 공중합체, 좀 더 바람직하기는 2-에틸헥실 아크릴레이트 - 하이드록시에틸 아크릴레이트 - 글리시딜 (메트)아크릴레이트 - 비닐아세테이트 공중합체이다.
- [0055] 상기 아크릴계 고분자 화합물의 분자량 (Mw) 및 분자량 분포는 β -차단제의 피부 투과 속도 및 보관 기간 등을 고려하여 적절히 결정될 수 있다. 이와 관련하여, 아크릴계 고분자 화합물의 분자량 및 분자량 분포는 아미노기를 가지는 고분자 화합물에서와 동일한 방법으로 잘 알려진 방법을 통해 조정 및 결정될 수 있다.
- [0056] 또, 본 발명에 따른 조성물에서 상기 아크릴계 고분자 화합물의 함량은, 바람직하기는 0.8-57 중량%, 더 바람직하기는 12-26 중량%이다.
- [0057] 또한, 본 발명에서 다가 카르복실산에스테르는 바람직하기는 2 또는 3가 카르복실산 C1-6 알킬에스테르이고, 더 바람직하기는 2 또는 3가 카르복실산 C1-6 알킬에스테르이고, 좀 더 바람직하기는 2 또는 3가 카르복실산 C1-3 알킬에스테르이고, 더욱더 바람직하기는 시트르산 트리-C1-3 알킬에스테르 또는 세바스산 디-C1-3 알킬에스테르, 좀 더 바람직하기는 트리에틸 시트레이트 또는 디에틸 세바케이트이다.
- [0058] 또, 본 발명에 따른 조성물에서 다가 카르복실산에스테르의 함량은 바람직하기는 5-20 중량%, 더 바람직하기는 8-13 중량%이다.
- [0059] 더불어, 본 발명에서의 지방산 에스테르는 C6-18 지방산 C1-6 알킬에스테르이고, 바람직하기는 C12-16 지방산 C1-3 알킬에스테르이다. 보다 구체적으로는 상기 지방산 에스테르는, 헥실 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트 또는 에틸 올레이트, 바람직하기는 이소프로필 미리스테이트이다.
- [0060] 또, 본 발명에 따른 조성물은 바람직하기는 고급 알코올을 추가로 포함한다.
- [0061] 상기 고급 알코올은 바람직하기는 C6-20 알코올이다. 보다 구체적으로, 고급 알코올은 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 스테아릴 알코올, 이소스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 올레일 알코올, 옥틸도데카놀 또는 세토스테아릴 알코올, 바람직하기는 올레일 알코올이다.
- [0062] 또, 본 발명에 따른 조성물에서, 고급 알코올의 함량은, 약 0-10 중량%범위 일 수 있지만, 바람직하기는 3-7 중량%이다.

- [0063] 또한, 한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서 구성 성분의 조합은 바람직하기는;
- [0064] 상기 식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그것의 염으로서, 여기서 상기 R_1 은 수소 또는 C1-4 알킬카르복실기를 나타내고, R_2 는 임의로 C1-5 알킬옥시기로 치환되는 C1-6 알킬옥시 C1-3 알킬기, 아미노카르보닐 C1-5 알킬기, C1-6 알킬카르보닐아미노기 또는 C1-3 알킬옥시카르보닐 C1-3 알킬기를 나타내는 화합물을 포함하는 β -차단제와;
- [0065] C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-6 알킬아미노 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체를 포함하는 아미노기를 가지는 고분자 화합물과,
- [0066] 2 또는 3가 카르복실산 C1-6 알킬에스테르를 포함하는 다가 카르복실산에스테르와,
- [0067] C4-18 지방산 C1-6 알킬에스테르를 포함하는 지방산 에스테르와,
- [0068] C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬에폭사이드 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-6 카르복실레이트 공중합체를 포함하는 아크릴계 고분자 화합물을 포함한다.
- [0069] 또한, 본 발명의 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서
- [0070] β -차단제는 상기 식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그것의 염을 나타내고,
- [0071] 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-6 알킬아미노 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체를 나타내고,
- [0072] 다가 카르복실산에스테르는 2 또는 3가 카르복실산 C1-6 알킬에스테르를 나타내고,
- [0073] 지방산 에스테르는 C12-16 지방산 C1-3 알킬에스테르를 나타내고, 그리고
- [0074] 아크릴계 고분자 화합물은 C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬에폭사이드 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-6 카르복실레이트 공중합체를 나타낸다.
- [0075] 또한, 본 발명에 따르는 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서
- [0076] β -차단제는 상기 식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그것의 염을 나타내고,
- [0077] 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-6 알킬아미노 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체를 나타내고,
- [0078] 다가 카르복실산에스테르는 시트르산 디-C1-3 알킬에스테르 또는 세바스산 트리-C1-3 알킬에스테르를 나타내고,
- [0079] 지방산 에스테르는 C4-18 지방산 C1-6 알킬에스테르를 나타내고,
- [0080] 아크릴계 고분자 화합물은 C1-10 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬에폭사이드 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-6 카르복실레이트 공중합체를 나타낸다.
- [0081] 또한, 본 발명의 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서
- [0082] β -차단제는 상기 식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그것의 염을 나타내고,
- [0083] 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 - 디-C1-6 알킬아미노 C1-6 알킬 (메트)아크릴레이트 공중합체를 나타내고,
- [0084] 다가 카르복실산에스테르는 시트르산 디-C1-3 알킬에스테르 또는 세바스산 트리-C1-3 알킬에스테르를 나타내고,
- [0085] 지방산 에스테르는 C12-16 지방산 C1-3 알킬에스테르를 나타내고, 그리고
- [0086] 아크릴계 고분자 화합물은 C5-8 알킬 (메트)아크릴레이트 - 하이드록시 C1-3 알킬 (메트)아크릴레이트 - 비닐 C1-3 카르복실레이트 공중합체를 나타낸다.
- [0087] 더욱이, 본 발명의 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서
- [0088] β -차단제는 상기 식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그것의 염을 나타내고,
- [0089] 아미노기를 가지는 고분자 화합물은 메틸 (메트)아크릴레이트 - 부틸 (메트)아크릴레이트 - 디메틸아미노에틸 (메트)아크릴레이트 공중합체를 나타내고,

- [0090] 다가 카르복실산에스테르는 트리에틸 시트레이트를 나타내고,
- [0091] 지방산 에스테르는 이소프로필 미리스테이트를 나타내고, 그리고
- [0092] 아크릴계 고분자 화합물은 2-에틸헥실 아크릴레이트 - 하이드록시에틸 아크릴레이트 - 글리시딜 (메트)아크릴레이트 - 비닐 아세테이트 공중합체를 나타낸다.
- [0093] 또한, 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 식 (1)로 표현되는 화합물에서 R₁은 수소 또는 C1-3 알킬카르복실기를 나타내고, R₂는 임의로 C1-3 알킬옥시기로 치환되는 C1-4 알킬옥시 C1-2 알킬기, 아미노카르보닐 C1-3 알킬기, C1-3 알킬카르보닐아미노기 또는 C1-2 알킬옥시카르보닐 C1-2 알킬기를 나타낸다.
- [0094] 또한, 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서 R₁은 수소를 나타내고, R₂는 임의로 C1-5 알킬옥시기로 치환되는 C1-4 알킬옥시 C1-3 알킬기를 나타낸다.
- [0095] 또한, 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서, R₁은 수소이고, R₂는 임의로 C1-3 알킬옥시기로 치환되는 C1-4 알킬옥시 C1-2 알킬기이다.
- [0096] 더욱이, 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서 R₁은 수소 또는 아세틸기를 나타내고 R₂는 시클로프로필 메톡시 에틸기, 이소프로폭시 에톡시 메틸기, 프로필카르보닐아미노기, 아미노카르보닐 메틸기, 메톡시 카르보닐 에틸기 또는 메톡시 에틸기를 나타낸다.
- [0097] 더욱이, 좀 더 바람직한 구현예에 따르면, 상기 조성물에서, R₁은 수소를 나타내고, R₂는 시클로프로필메톡시에틸기 또는 이소프로폭시에톡시메틸기를 나타낸다. 본 구현예에서 β-차단제는 베타솔롤 또는 비소프롤롤에 상당하고 이들 β-차단제는 현저하게 안정화되고 분해가 억제되므로 장기간 안정하게 보관할 수 있다.
- [0098] 이와 관련하여, 상기 바람직한 구성 성분은 상기한 고급 알코올, 바람직하기는 C6-20 알코올이고, 더 바람직하기는, 세틸 알코올, 라우릴 알코올, 스테아릴 알코올, 이소스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 올레일 알코올, 옥틸 도데카놀 또는 세토스테아릴 알코올, 더 바람직하기는 올레일 알코올을 추가로 포함할 수 있다.
- [0099] 경피 흡수 제제
- [0100] 본 발명에 따른 조성물은 상기한 바와 같이 β-차단제를 고용량으로 함유할 수 있고 장기간 안정하게 그 β-차단제를 함유할 수 있다. 그러므로, 경피 흡수 제제의 약물 함유층으로서 상기 조성물의 사용은 β-차단제를 장기간 효율적으로 피부에 투여하는데 유리하다. 그러므로, 한 구현예에 따르면, 상기 경피 흡수 제제는 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 적어도 하나의 약물 함유층을 포함하게 된다. 더욱이, 이러한 약물 함유층은 직접적으로 경피 흡수 제제로서 이용해도 되지만, β-차단제의 방출 조절을 감안하여 β-차단제의 피부로의 방출을 조절할 수 있는 약물 투과성 고분자막을 피부에 접부되는 쪽에 배치되는 것이 바람직하다. 또한, 경피 흡수 제제에서 상기 약물 투과성 고분자막은 피부에 직접적으로 접촉하도록 배치하는 것이 바람직하다. 이 같은 약물 투과성 고분자막의 배치는 장기간 약물의 피부 투과 속도를 유지하고 약물을 효율적으로 피부에 투여하는데 유리하다. 그러므로, 바람직한 구현예에 따르면 경피 흡수 제제는 피부 쪽으로부터 순서대로, 적어도 하나의 외막 및 약물 함유층을 포함하는 적층체, 상기 적층체를 피부에 고정하기 위한 고정 수단을 포함하고, 상기 약물 함유층은 본 발명에 따른 조성물을 포함하며, 외막은 적층체의 피부-접촉면에 배치되고 β-차단제의 피부로의 방출을 조절할 수 있는 약물 투과성 고분자 막이다.
- [0101] 이하, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 바람직한 구현예를 도식으로 설명한다.
- [0102] 도 1은, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 구현예를 도식화한 단면도이다.
- [0103] 도 1에 나타난 대로, 경피 흡수 제제 (1)은 피부 (2)쪽부터 순서대로, 외막 (3), 약물 함유층 (4) 및 지지체층 (5)을 포함하는 적층체 (6)과, 적층체 (6)을 피부 (2) 위에 고정하기 위한 고정 수단 (7)을 포함한다. 또, 외막 (3)은, β-차단제의 피부 (2)로의 방출을 조절할 수 있는 약물 투과성 고분자막을 포함하고, 적층체 (6)의 피부-접촉면 (8)에 제공된다.
- [0104] 더욱이, 고정 수단 (7)은 적층체 (6)을 덮는 덮개층 (9)와 덮개층 (9)를 피부 (2)에 접촉시키는 점착층 (10)을 포함한다. 덮개층 (9)는 적층체 (6)의 피부-접촉면 (8) 이외의 부분을 덮는다. 또, 점착층 (10)은 덮개층 (9)의 피부 측에 배치된다. 게다가 점착층 (10)은 적층체 (6)의 피부-접촉면 (8)에서 주변부 및 말단부에 배치되고 피부 (2)에 경피 흡수 제제 (1)을 고정시킨다. 점착층의 이와 같은 구성은 점착층의 물성의 경시적 변화를 가져오

는 약물을 포함하는 상기 구성 성분들의 이동을 막고 경피 흡수 제제의 피부에 대한 점착 안정성을 유지하는데 유리하다.

- [0105] 이와 관련하여, 경피 흡수 제제와 피부의 점착을 보조하기 위해, 약물 투과성 막이 피부와 직접적으로 접촉할 수 있는 한 상기 약물 투과성 막의 피부 측 일부를 점착제로 추가로 코팅하는 것도 가능하다. 본 발명은 이러한 구현에도 포함한다.
- [0106] 또한, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제에서 외막을 구성하는 약물 투과성 고분자막은, 약물의 피부에의 방출을 조절할 수 있는 한 한정되지 않지만, 바람직하기는 약물이 투과할 수 있는 구멍을 가지는 세공성 막이다. 상기 세공성 막은 약물 방출 속도를 조정하고, 약물의 혈중 농도를 안전하고 유효한 범위로 조절하는 데 유리하다. 세공성 막의 크기 및 밀도는 예를 들면 β -차단제의 예상 피부 투과 속도 등을 감안해 적절히 결정될 수 있다. 또, 약물 투과성 고분자막의 피부 측 한쪽 면의 면적도 예상 피부 투과 속도, 첩부 부위 등을 감안해 적절히 결정될 수 있다.
- [0107] 또한, 약물 투과성 고분자막의 구성 재료의 바람직한 예는 EVA (에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴로니트릴, 폴리메틸메타크릴레이트 및 그들의 조합을 포함하고, 바람직하기는 폴리프로필렌 또는 EVA이다.
- [0108] 더욱이, 점착층은 피부와 경피 흡수 제제를 점착할 수 있는 생체 적합성 재료이면 특별히 한정되지 않지만, 바람직하기는 폴리아크릴레이트, 폴리디메틸실록산, 폴리이소부틸렌 또는 그들의 조합을 포함한다. 또한, 점착층의 구성 재료는 예를 들면, 알려진 점착 부여제 등이 적당히 추가될 수도 있다. 상기 재료는 약물 투과성 막의 표면에 첨가하는 보조 점착제로도 사용될 수 있다.
- [0109] 또, 점착층의 피부에 대한 접촉 면적은 약물 투과성 막의 면적, 투여 기간 및 첩부 부위 등을 감안해 적절히 결정될 수 있다.
- [0110] 또, 지지체층은 신축성이거나 비신축성이어도 된다. 지지체층을 구성하는 구체적인 재료는 약제 함유층을 다른 재료부터 격리할 수 있는 한 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 직포, 부직포, PET (폴리에틸렌 테레프탈레이트), 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리에틸렌 또는 그들의 복합체를 포함한다.
- [0111] 또, 덮개는 지지체층과 같은 재료를 사용할 수 있다.
- [0112] 제조 방법
- [0113] 본 발명에 따른 경피 흡수 제제의 바람직한 제조 방법은 아래와 같다.
- [0114] 본 발명에 따른 안정화 조성물의 구성 성분을 용매 중에서 적당하게 혼합하여 용매 중 안정화 조성물을 함유하는 혼합물을 준비한다. 그 다음, 플라스터 용액을 60~120°C 정도에서 건조시켜 약물 함유층을 얻고, 그 위에 지지체층을 적층한다. 그 다음, 상기 라이너를 약물 함유층에서 제거하고, 약물 투과성 막을 적층체가 제공되도록 라이너가 제거된 약물 함유층의 한쪽 면에 적층한다. 그 다음, 한쪽 면으로 점착층이 구비된 덮개층을 준비한다. 그 다음, 상기 덮개의 점착층 측의 한쪽 면과, 적층체의 지지체층 측의 한쪽 면을 서로 붙여서 경피 흡수 제제를 얻는다. 이와 관련하여, 점착층이 약물 투과성 막의 피부 측의 한쪽 면의 주변부 또는 말단부 덮을 수 있도록 점착층의 위치 및 사이즈를 미리 조정한다.
- [0115] 상기 제조 방법에서, 약물 함유층 및 점착층을 조제할 때 사용되는 용매는, 예를 들면, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 톨루엔, n-헥산, n-헵탄, 테트라하이드로퓨란, 디메틸포름아미드, 메탄올 또는 에탄올을 포함한다.
- [0116] 용도
- [0117] 본 발명에 따른 경피 흡수 제제는 약물을 안정하고 효율적으로 생체에 투여할 수 있다. 그러므로, 경피 흡수 제제의 첩부 기간은, 단회 투여로 설정되거나 장기간, 바람직하기는 3~7일, 더 바람직하기는 1주일에 걸쳐 투여될 수 있다. 또, 경피 흡수 제제 중의 β -차단제는 현저하게 안정화되므로 건조제 등을 사용하지 않더라도 경피 흡수 제제는 적어도 1개월 이상 안정하게 보관할 수 있다.
- [0118] 또한, 대상 질환은 약물의 종류 또는 성질에 따라 적절히 선택될 수 있고, 약물의 투여 계획은 약물의 종류, 환자의 증상, 투여 기간, 약물의 크기 등에 따라 당업자에 의해 적절하게 결정된다.
- [0119] 더욱이, 본 발명에 따른 경피 흡수 제제를 첩부하는 생체는 예를 들면, 토끼, 개 또는 인간을 포함하지만, 바람직하기는 인간이다.

[0120] 실시예

[0121] 이하, 본 발명을 실시예를 참조하여 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이러한 실시예로써 제한되지 않는다.

[0122] 실시예 1

[0123] 제형

표 1

구성요소	중량%
베탁솔롤 하이드로클로라이드(β -차단제)	20
아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E	17.1
트리에틸 시트레이트	10
이소프로필 미리스테이트	10
올레일 알코올	5
Duro-Tak [®] 387-2516	37.9
외막: 에틸렌-비닐 에세테이트 공중합체막 (CoTran [™] 9702, 3M)	

[0125] 베탁솔롤 하이드로클로라이드 (LUSOCHIMICA S.P.A), 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E (Degussa), 트리에틸 시트레이트 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 이소프로필 미리스테이트 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) 및 올레일 알코올 (Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.)을 상기 제형의 비율에 따라 준비하고, 적당량의 에틸 아세테이트로 교반하여 혼합하였다. 얻어진 혼합액에 Duro-Tak[™] 387-2516 (National Starch & Chemical)을 상기 제형 비율로 첨가하여 플라스틱 용액을 얻었다.

[0126] 상기 플라스틱 용액을 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고, 70°C에서 15분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후의 약물 함유층의 중량은 100 g/m²가 되도록 조정하였다.

[0127] 그 다음, 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 지지체층 (Scotchpak[™] 9732, 3M)을 적층하였다. 그 후 약물 함유층에서 상기 라이너를 벗기고, 에틸렌-비닐 에세테이트 공중합체막 (외막)을 붙여서 경피 흡수 제제를 얻었다.

[0128] 실시예 2

[0129] 제형

표 2

구성요소	중량%
비소프로롤 푸마레이트 (β -차단제)	30
아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E	24.1
트리에틸 시트레이트	10
이소프로필 미리스테이트	10
Duro-Tak [™] 387-2516	25.9
외막: 세공성 폴리프로필렌막 (Celgard [™] 2400, Celgard)	

[0131] 비소프로롤 푸마레이트 (Parmachem Asia), 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E, 트리에틸 시트레이트 및 이소프로필 미리스테이트를 상기 제형의 비율에 따라 준비하고, 이것을 적당량의 에틸 아세테이트에 교반하여 혼합하였다. 얻어진 혼합액에 Duro-Tak[™] 387-2516 (National Starch & Chemical)을 상기 제형 비율로 첨가하여 플라스틱 용액을 얻었다.

[0132] 상기 플라스틱 용액을 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고 70°C에서 15분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후 약물 함유층의 중량이 100 g/m²가 되도록 조정하였다.

[0133] 그 다음, 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 지지체층 (Scotchpak™ 9732, 3M)을 적층하였다. 그 후, 상기 라이너를 벗기고 세공성 폴리프로필렌 막 (외막)을 붙여서 적층체 (10 cm²)를 얻었다. 다음으로, 덮개로서 발포 테이프 (9773, 3M, 21.3 cm²)를 준비하고, 상기 발포 테이프의 점착층 면과 적층체의 지지체층 면을 서로 붙여서 경피 흡수 제제를 얻었다.

[0134] 실시예 3

[0135] 제형

표 3

구성요소	중량%
비소프롤롤 푸마레이트 (β-차단제)	25
아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E	20
트리에틸 시트레이트	10
이소프로필 미리스테이트	10
올레일 알코올	5
Duro-Tak™ 387-2516	30
외막: 세공성 폴리프로필렌막 (Celgard™ 2400, Celgard)	

[0137] 비소프롤롤 푸마레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E, 트리에틸 시트레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 올레일 알코올을 상기 제형의 비율에 따라 준비하고, 이것을 적당량의 에틸 아세테이트에 교반하여 혼합하였다. 얻어진 혼합액에 Duro-Tak™ 387-2516 (National Starch & Chemical)을 상기 제형 비율로 첨가하여 플라스터 용액을 얻었다.

[0138] 상기 플라스터 용액을 폴리에틸렌 테레프탈레이트 라이너 위에 도말하고 70℃에서 15분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후 약물 함유층의 중량이 100 g/m²가 되도록 조정하였다.

[0139] 그 다음, 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 지지체층 (Scotchpak™ 9732, 3M)을 적층하였다. 그 후, 상기 라이너를 벗기고 세공성 폴리프로필렌 막 (외막)을 붙여서 적층체 (10 cm²)를 얻었다. 다음으로, 덮개로서 발포 테이프 (9773, 3M, 21.3 cm²)를 준비하고, 상기 발포 테이프의 점착층 면과 적층체의 지지체층 면을 서로 붙여서 경피 흡수 제제를 얻었다.

[0140] 참고예 1

[0141] 제형

표 4

구성요소	중량%
베타솔롤 하이드로클로라이드 (β-차단제)	5
디이소프로판올아민	2
액상 파라핀	23.3
오파놀 B100	1.7
오파놀 B10	5.2
스티렌-이소프렌-스티렌 차단 공중합체	16.3
알리시클릭 포화 하이드로카본 수지	46.5

[0143] 베타솔롤 하이드로클로라이드 (β-차단제), 디이소프로판올아민 및 액상 파라핀을 상기 제형 비율에 따라 교반, 혼합하여 혼합액을 만들었다. 그 다음, 오파놀 B100 (BASF), 오파놀 B10 (BASF), 스티렌-이소프렌-스티렌 차단 공중합체 (QUINTAC 3670C, Zeon Corporation) 및 알리시클릭 포화 하이드로카본 수지 (ARKON P-100, Arakawa Chemical Industries, Ltd.)를 톨루엔에 녹이고 상기 혼합액에 더하고, 상기 혼합액을 교반하여 상기 제형 비율에 서술된 비율로 각각의 성분을 함유하는 코팅액을 얻었다. 상기 코팅액을 폴리에스테르 라이너 위에 도말하고, 80℃에서 15 분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후의 약물 함유층의 두께는 100 μm가 되도록

록 조정했다. 다음으로, 지지체층으로 폴리에스테르 필름 (Scotchpak™ 9732, 3M)을 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 적층하여 매트릭스형의 경피 흡수 제제를 얻었다.

[0144] 참고예 2

[0145] 제형

표 5

구성요소	중량%
비소프롤롤 푸마레이트 (β -차단제)	10
트리에탄올아민	7.8
액상 파라핀	5
이소프로필 미리스테이트	5
스티렌-이소프렌-스티렌 차단 공중합체	24.1
알리시클릭 포화 하이드로카본 수지	48.2

[0147] 비소프롤롤 푸마레이트, 트리에탄올아민, 액상 파라핀 및 이소프로필 미리스테이트를 상기 제형 비율에 따라 교반하여서 혼합하여 혼합액을 만들었다. 그 다음, 스티렌-이소프렌-스티렌 차단 공중합체와 알리시클릭 포화 하이드로카본 수지를 톨루엔에 녹이고 상기 혼합액에 더하고, 상기 혼합액을 교반하여 상기 제형 비율에 서술된 비율로 각각의 성분을 함유하는 코팅액을 얻었다. 상기 코팅액을 폴리에스테르 라이너 위에 도말하고, 80℃에서 15 분간 건조시켜 약물 함유층을 얻었다. 건조 후의 약물 함유층의 두께는 100 μm 가 되도록 조정했다. 다음으로, 지지체층으로 폴리에스테르 필름 (Scotchpak™ 9732, 3M)을 약물 함유층의 라이너와 반대쪽 면으로 적층하여 매트릭스형의 경피 흡수 제제를 얻었다. 더불어, 라이너는 경피 흡수 제제의 사용시 벗겨졌다.

[0148] 시험예 1

[0149] 생체 외 인간 피부 투과 시험

[0150] 실시예 1 및 2에서 약물 함유층과 외막을 붙여서 얻은 적층체의 일부를 인간 피부의 각질층 위에 위치시켜 외막이 피부-접촉면 (접부 면적 :4.5 cm^2)에 배열 되도록 하였다. 상기 샘플은 flow-through-cell로 설정되어 온수를 순환시켜 피부 표면이 약 32℃가 되도록 하였다. 인산 완충 생리 식염수 (pH 7.4)를 리시버액으로 사용하고, 24 시간 동안 5 mL/hr의 양으로 2시간마다 회수하였다. 회수한 용액의 유속을 측정하였고, β -차단제의 누적 약물 투과량을 HPLC로 측정하였다. 얻어진 결과로 시간당 피부 투과 속도를 산출하였다.

[0151] 상기 결과는 도 2에 나타내었다. 실시예 1 및 2의 경피 흡수 제제는 양측 모두 1주일간 거의 일정한 피부 투과 속도로 방출된다는 것이 확인되었다.

[0152] 또, 실시예 1 및 2의 경피 흡수 제제의 정상 상태에서의 피부 투과 속도 ($\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{hr}$)는 표 1에 나타내었다.

표 6

[0153] 표 1

제형	피부 투과 속도 ($\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
실시예 1	2.75
실시예 2	10.50

[0154] 시험예 2

[0155] 약물 보관 안정성 시험

[0156] 실시예 1-3의 경피 흡수 제제를 알루미늄 포장용기에 각각 넣어 40℃에서 1개월간 보관하였다. 한편, 참고예 1 및 2의 경피 흡수 제제는 실시예 1-3과 같이 알루미늄 포장용기에 각각 넣어 40℃에서 1개월간 보관하였다.

[0157] 그리고나서, 각 경피 흡수 제제 중의 약물 함유량을 HPLC로 측정하고, 시험 개시시와 시험 종료시의 약물 함유량의 비율을 산출했다.

[0158] 결과는 표 2에 나타내었다. 시험 개시 1개월 후에 참고예 1 및 2에서는 약물 함유량의 5%정도의 저하가 관찰되었다. 반면, 실시예 1-3에서의 약물 함유량은 101.0-99.7%였고 약물 함유량의 저하는 관찰되지 않았다.

[0159] 이와 관련하여, 본 시험에서의 표준 오차는 약 2%였다 (n=5).

표 7

	약물 함유량 (%)
실시예 1	101.0
실시예 2	99.7
실시예 3	101.0
실시예 4	94.6
실시예 5	94.7

[0161] 시험예 3

[0162] 약물 보관 안정성 시험

[0163] 실시예 1 및 3의 경피 흡수 제제와 관련하여 보관 안정성을 40℃에서 6 개월간에 걸쳐 시험예 2와 동일한 방법으로 확인하였다.

[0164] 상기 결과는 표 3에 나타내었다. 실시예 1 및 3의 약물 함유량은 시험 개시 6개월 후 각각 100.0% 및 98.4%였고, 시험예 2의 시험 개시 1개월 후의 참고예 1 및 2의 약물 함유량보다 높았다.

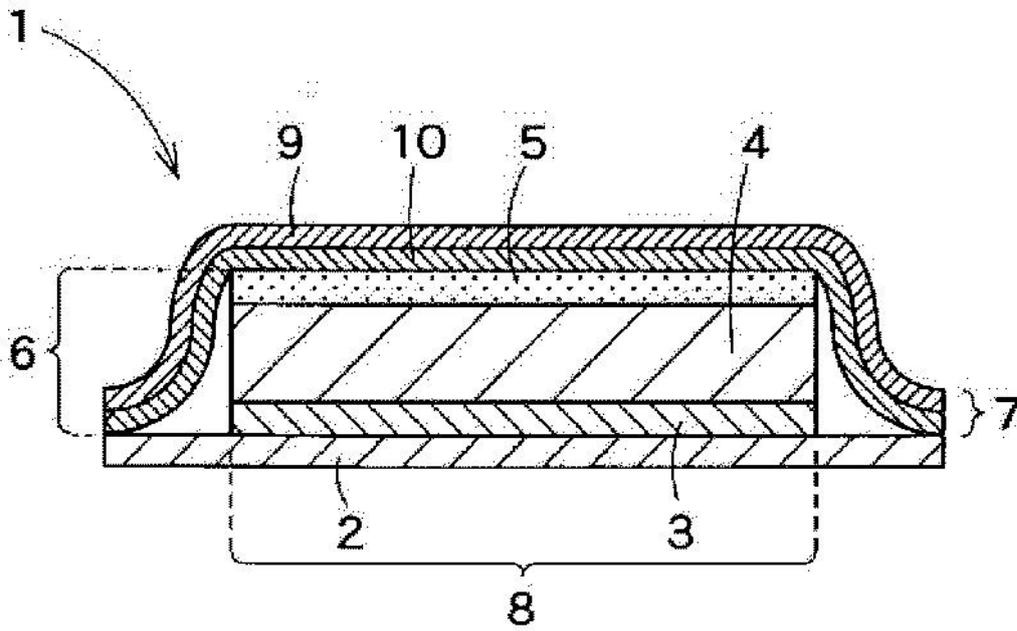
[0165] 이와 관련하여, 본 시험에서의 표준 오차는 약 2%였다 (n=5).

표 8

	약물 함유량 (%)
실시예 1	100.0
실시예 3	98.4

도면

도면1



도면2

