

# TTS (Transdermal Therapeutic System) 의 개발 및 응용

제일약품(주) 중앙개발연구소  
수석연구위원 장 병 모

## - 목 차 -

### A. TTS 개요

A-1. TTS 정의 및 장/단점

A-2. TTS의 종류 및 응용

### B. TTS 제형 개발 및 제조 공정

B-1. 개발 공정

B-2. 제조공정 (Coating Type)



## A. TTS 개요

### A-1. TTS의 정의 및 장점



#### \*정의

경피흡수체계

(Transdermal Therapeutic System : TTS)

→ 약물을 일정한 형태로 피부에 적용하여 피부흡수를 통하여 전신작용 효과를 얻고자 한 약물전달체계 (Transdermal Drug Delivery System ; TDDS, TDS) 를 말한다.

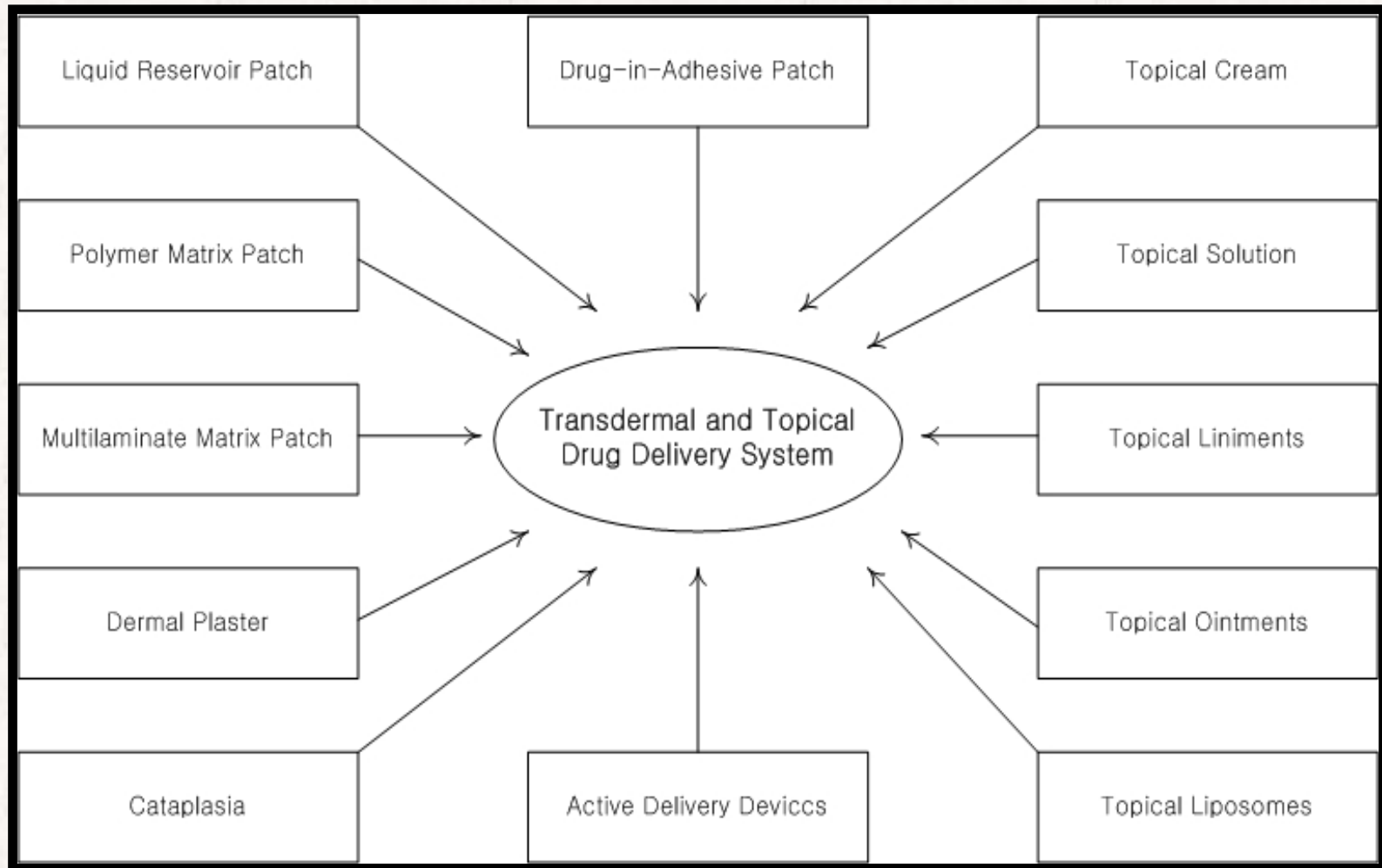
#### \*장점

- ① 위장관의 pH, 효소, 장내세균 등의 방해없이 약물을 체내에 전달 가능함
- ② 주사제의 위험성, 불편성배제 및 경구투여시 흡수, 대사 차이에 의한 개체편차가 적다  
→ 약물투여 간편 및 전신부작용 감소
- ③ 약물투여가 연속적이므로 반감기가 짧은 약물의 적용 가능함
- ④ 약물의 투여량과 흡수속도가 조절가능하며 3일이상 지속성 유지 가능함  
→ 유효혈중농도 유지 및 위장/간 장애 감소
- ⑤ 필요시 약물투여 차단 용이

#### \*단점 (개발과제)

- ① 피부 한계성 → 본질적인 피부 barrier 기능
- ② 약물의 한계성 → 낮은 경피 흡수율
- ③ 피부자극성 완화 → 피부 부작용( 발적, 발진 )
- ④ 피부 부착성 개량 → 발한, 목욕 등으로 인한 탈리성

# Selected Transdermal and Topical Drug Delivery Dosage Forms



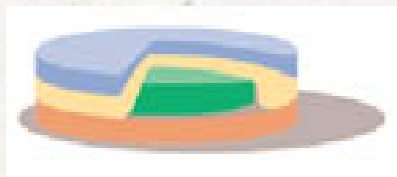
## A-2. TTS의 종류

### 1) Matrix diffusion Controlled transdermal delivery System

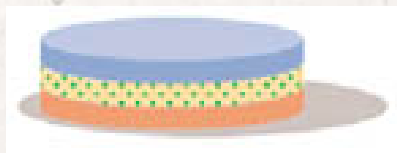
(메트릭스 확산제어 경피약물 전달체계)

→ Matrix System

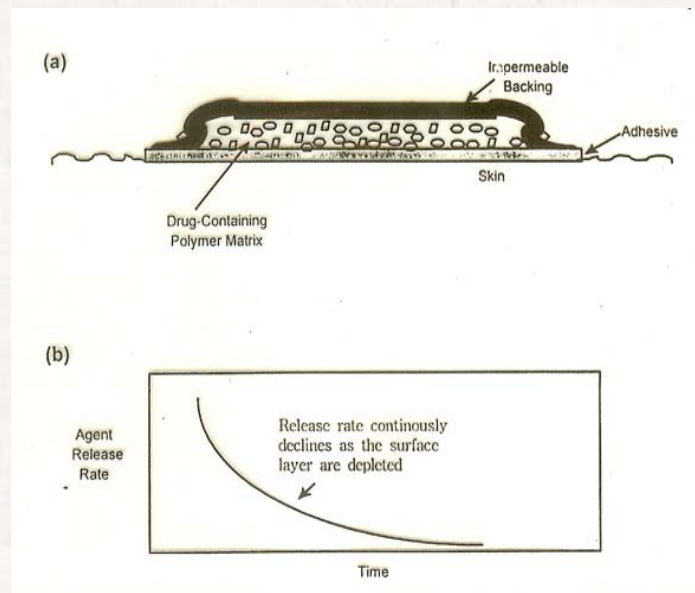
→ 정해진 표면적과 두께를 가지고 있는 Polymer matrix 상에 약물이 균일하게 분산되어 있는 형태로써 약물의 방출율은 분산율에 좌우된다



■ Backing  
■ Adhesive  
■ Drug  
■ Liner



■ Backing  
■ Drug-in-Adhesive  
■ Liner



매트릭스 확산 제어 경피약물 전달 체계(a)와 그 약물 방출패턴(b)의 도식도

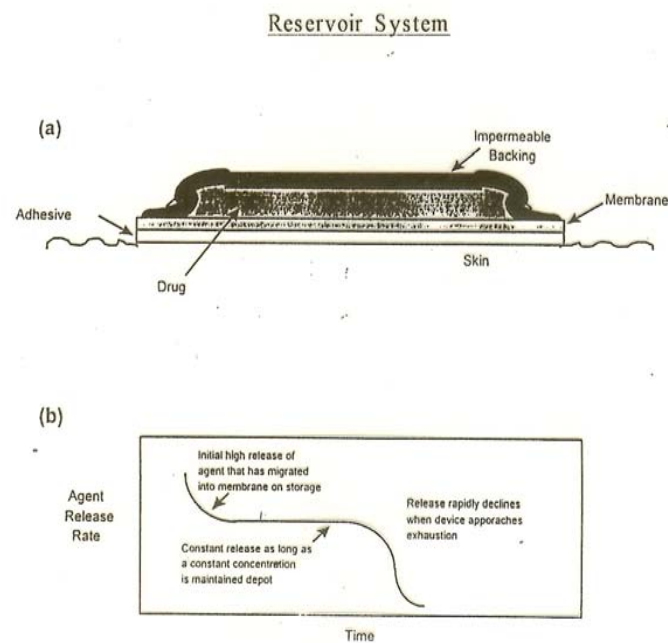
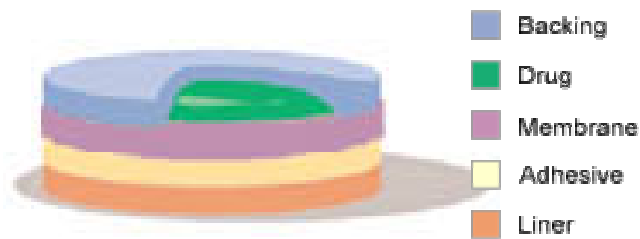


## 2) Membrane moderated transdermal drug delivery system

(분리막 조절 경피투과 약물 전달체계)

→ Reservoir System

→ 전달하고자 하는 약물 및 피부투과촉진제(enhancer)가 담체(Reservoir)안에 같이 있고 방출되는 면쪽에 분리막(membrana)이 있으며 방출율은 조성이나 두께로 조절한다.



분리막 조절 경피투과 약물 전달 체계(a)와  
그 약물 방출 패턴(b)의 도식도

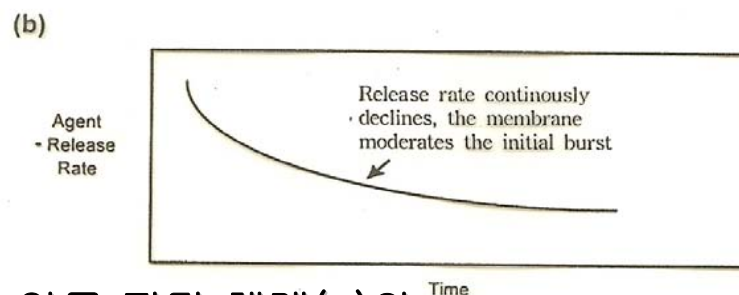
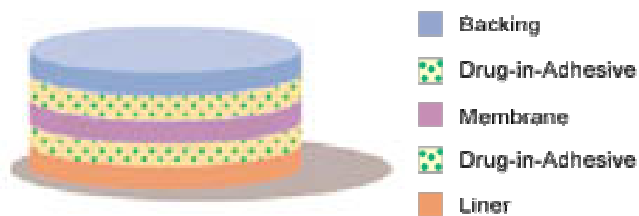
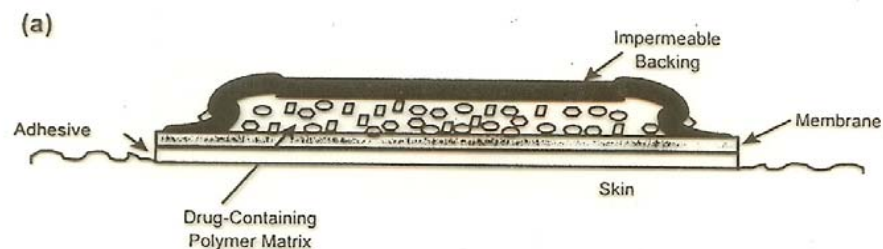
# Polymeric TTS의 비교

	Matrix형	Reservoir형
속도조절 매개체	약물저장층의 Polymer	Rate-Controlling Membrane
방출속도	First Order	zero Order
방출 속도 수단	Polymer Diffusion	Membrane Diffusion
지속적 속도조절	어려움	용이
제조	용이	어려움
Burst up 효과	有	無



### 3) Mixed matrix membrane transdermal drug delivery system (매트릭스-분리막 경피투여 약물전달체계)

- Mixed matrix reservoir system
- 약물이 균일하게 분산되어 있는 matrix의 방출면 쪽에 분리막이 있다. 초기에는 분리막에 의해 방출조절을 하다가 다음에는 matrix에 의해 조절된다.



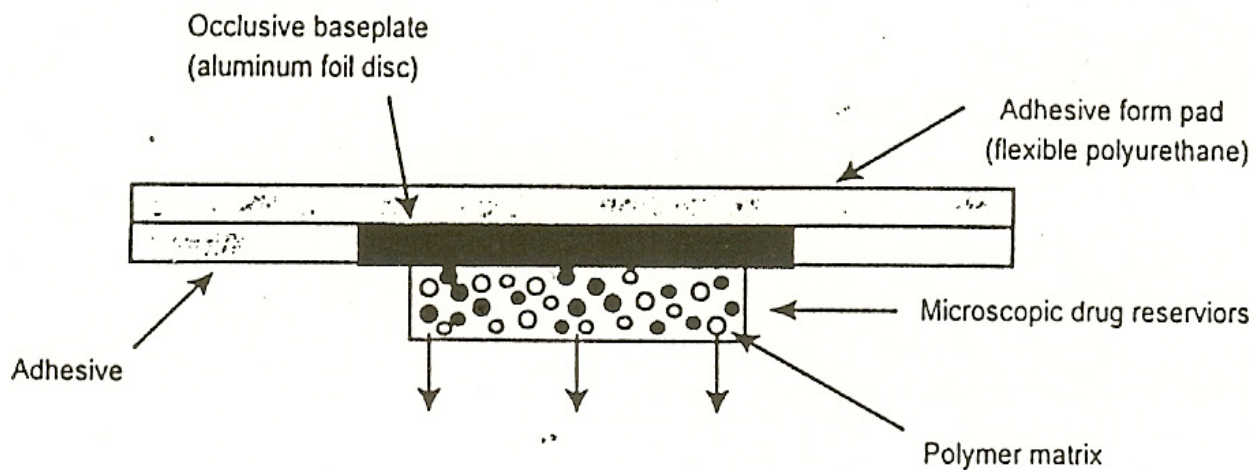
매트릭스-분리막 경피투여 약물 전달 체계(a)와  
그 약물 방출율(b)의 도식도



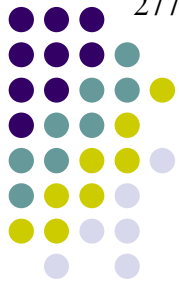


#### 4) Microsealed transdermal drug delivery system (미소봉합 경피약물 전달체계)

→ 약물을 유당(lactose)와 같은 분자량이 작은  
미세입자에 흡수시킨 후 Silicone elastomer에  
분산시키어 수천개의 미세약물을 elastomer matrix  
내에 저장시키어 방출을 조절한다



미소봉합 경피약물 전달체계의 도식도



## 5) Iontophoresis transdermal drug delivery system (이온영동 경피투과약물 전달체계)

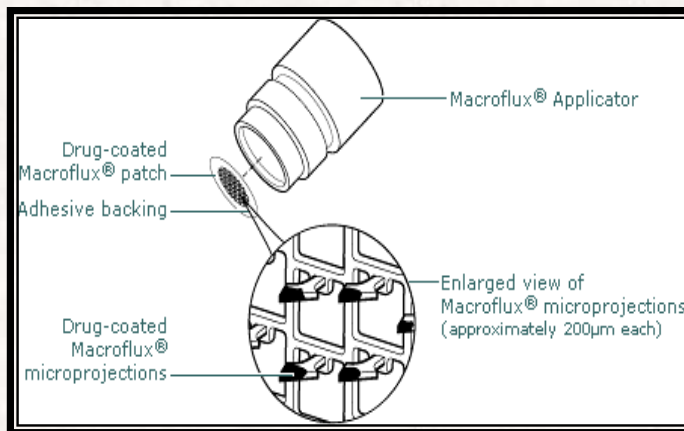
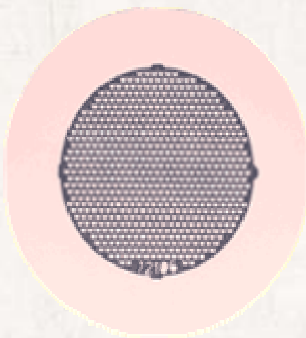
- 전기로 자극을 주어 약물을 피부침투 시키는 방법
- 낮은 전압으로 지속적인 전류 (0.025mA~1.2mA)의 흐름

## 6) 기타

- ① Electroporation : 수백볼트(100~200v)의 전기로 피부각질층을 확장시켜 약물의 전달을 유도함
- ② Electroosmosis : 약물의 삼투압 차이를 발생시켜 전달을 증가시킴
- ③ Sonophoresis : 초음파를 이용 각질층을 확장시켜 약물의 이동 증가시킴
- ④ Lazersonophoresis : Lazer를 피부에 조사하여 각질층의 진동을 유발시켜 피부의 약물투과 통과를 확장시킴
- ⑤ 수동적 방법 : Pap제

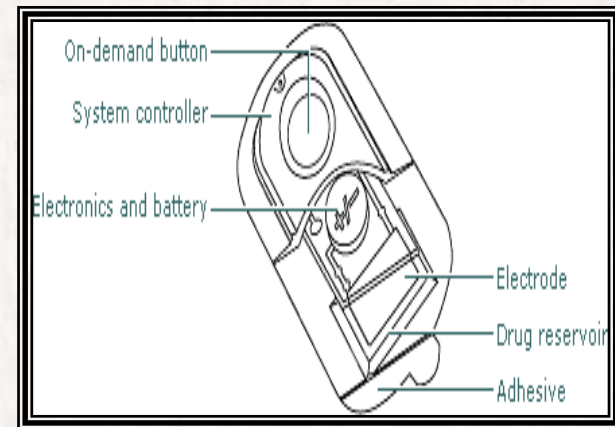
# Advanced TTS patches

## 1. Macroflux® (ALZA)



Macroflux® technology is designed

## 2. E-TRANS® (Alza)



E-TRANS® electrotransport technology enables patient-

### 3. Power Cosmetics

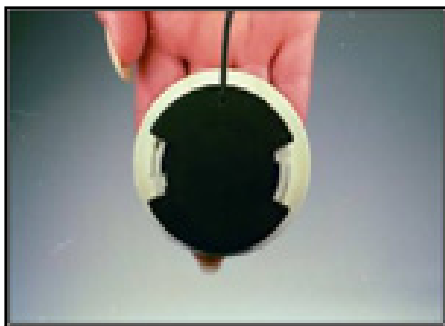


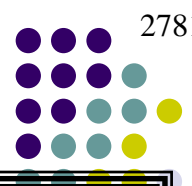
- Micro-electronic Cosmetic patch
- Thin and flexible micro-power source technology and device
- Micro-electric current and micro-stimulation
- Treat : age, wrinkle, dark spots, discoloration, whitening, firming, lifting, hydration, sliming, cellulite reduction



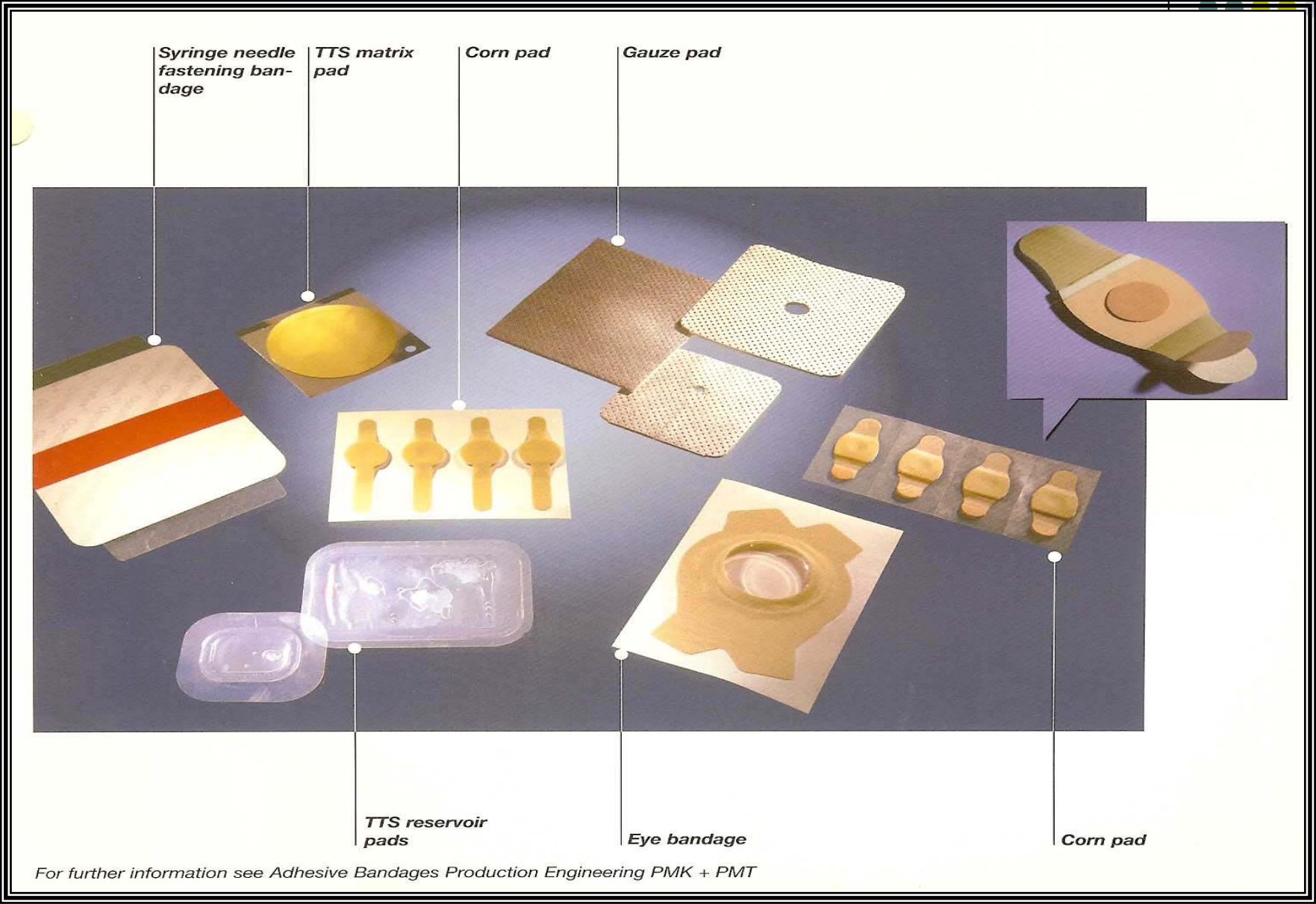
### 4. U-Strip (Dermisonics)

The U-Strip Drug Delivery System generates ultrasonic transmissions of variable intensity and frequency, which are pulsed through a modified transdermal patch, acting to kinetically motivate the drug contained within the patch.





# 5. Others





# Non-medicated Patches

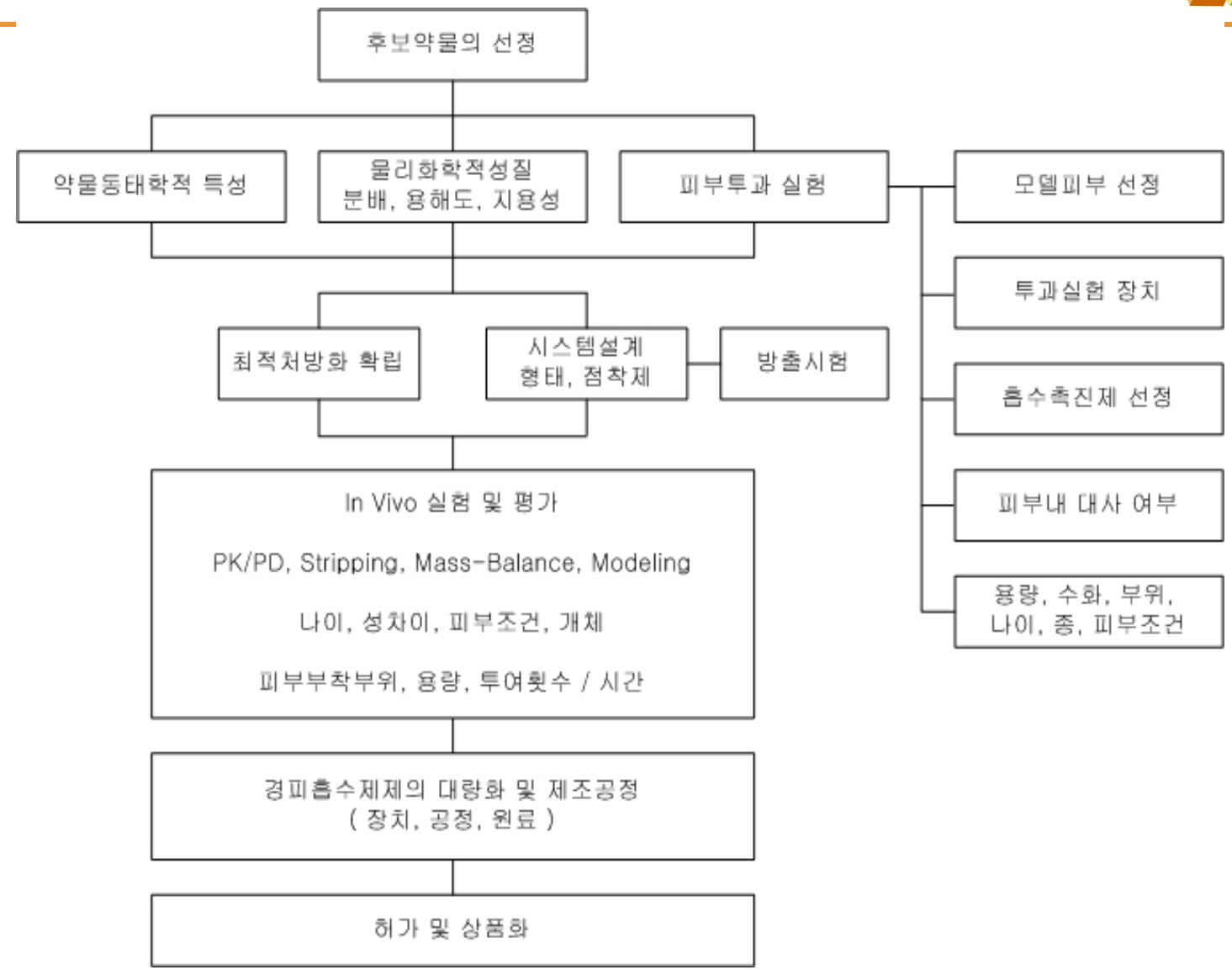
- Nutrient(Face, Body, Nail)
- Skin Care(Therapeutic and Cosmetic)
- Breast up/enhancement
- Whitening (Face/Tooth)
- Anti-acne
- Anti-itching(Atopy)
- Weight Loss
- Depilatories
- Aroma
- Tanning(Pad or Towel)



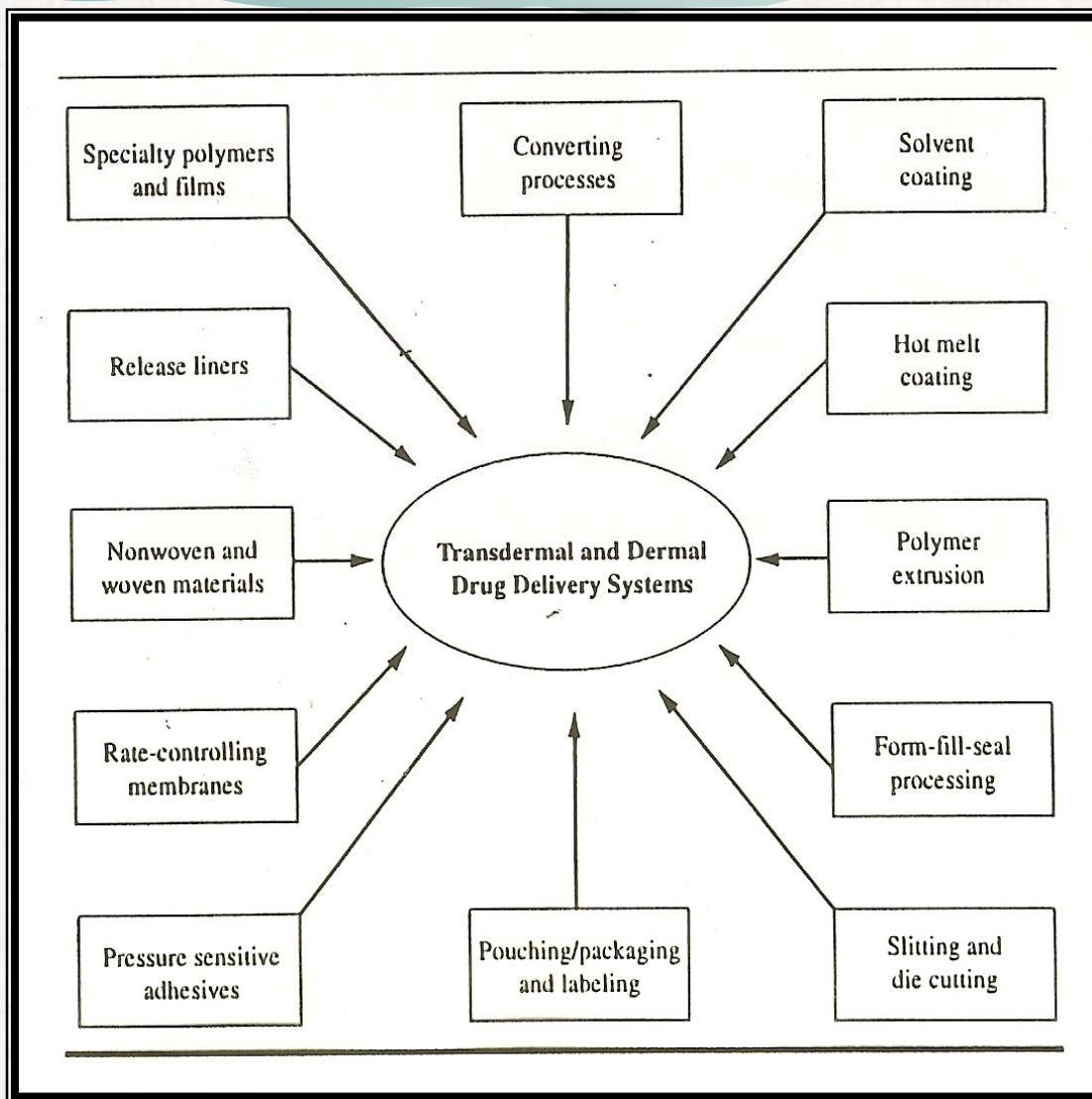
# B. TTS 제형 개발 및 제조공정



## B-1. 경피흡수 제제 개발화 공정



# Materials and Processing Technology Used in TTS and TDS



# Formulation

## - 주요 구성 성분 -

### \*주성분(Key Component, Drug)

→ Ketoprofen, Piroxicam,  
Nicotine ....

### \*용해제(Solubilizer)

→ Triacetin, Lactic acid,  
Ethanol ....

### \*투과촉진제(Enhancer)

→ Polyols, Fatty Acid, Amides

### \*습윤제(Moisturizer)

→ PG, 1,3 BG, Glycerol.  
Sorbitol

### \*항산화제(Antioxidant)

→ BHT, BHA,  $V_E$

### \*충진제(Filler)

→ ZnO,  $TiO_2$ ,  $Baso_4$ , 전분

### \*계면활성제(Surfactant)

→ Span, Tween, Brij

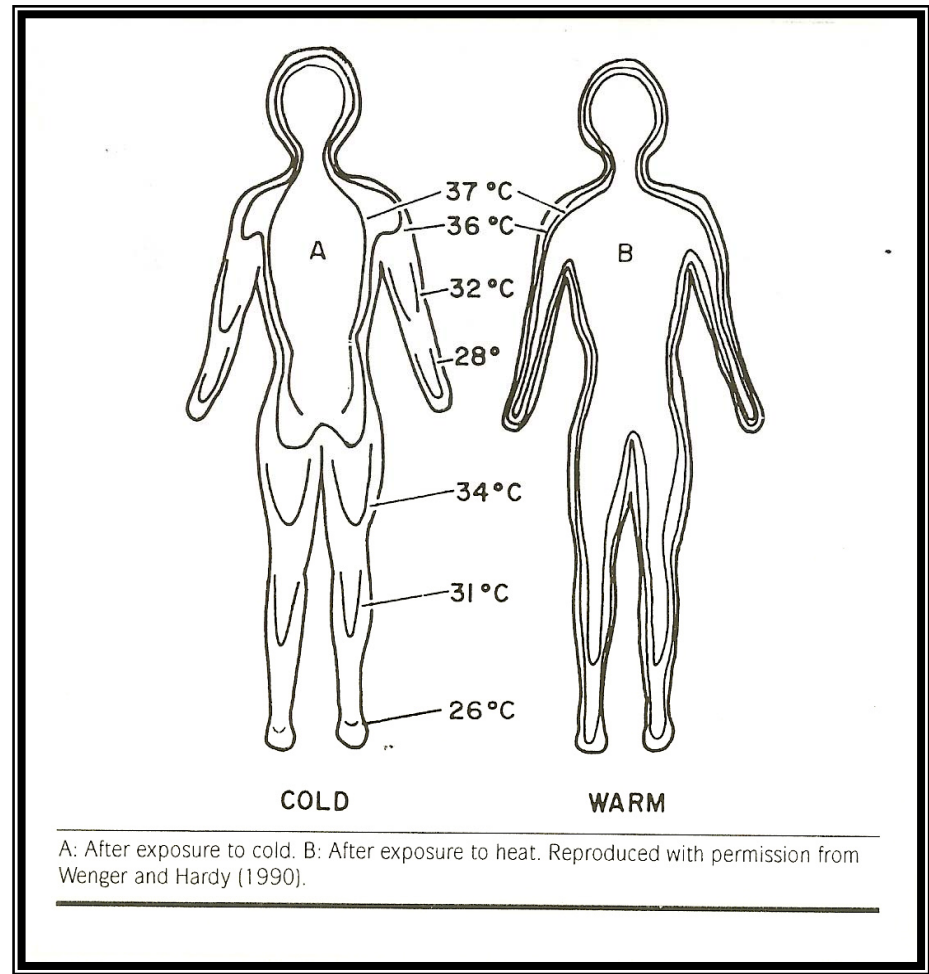
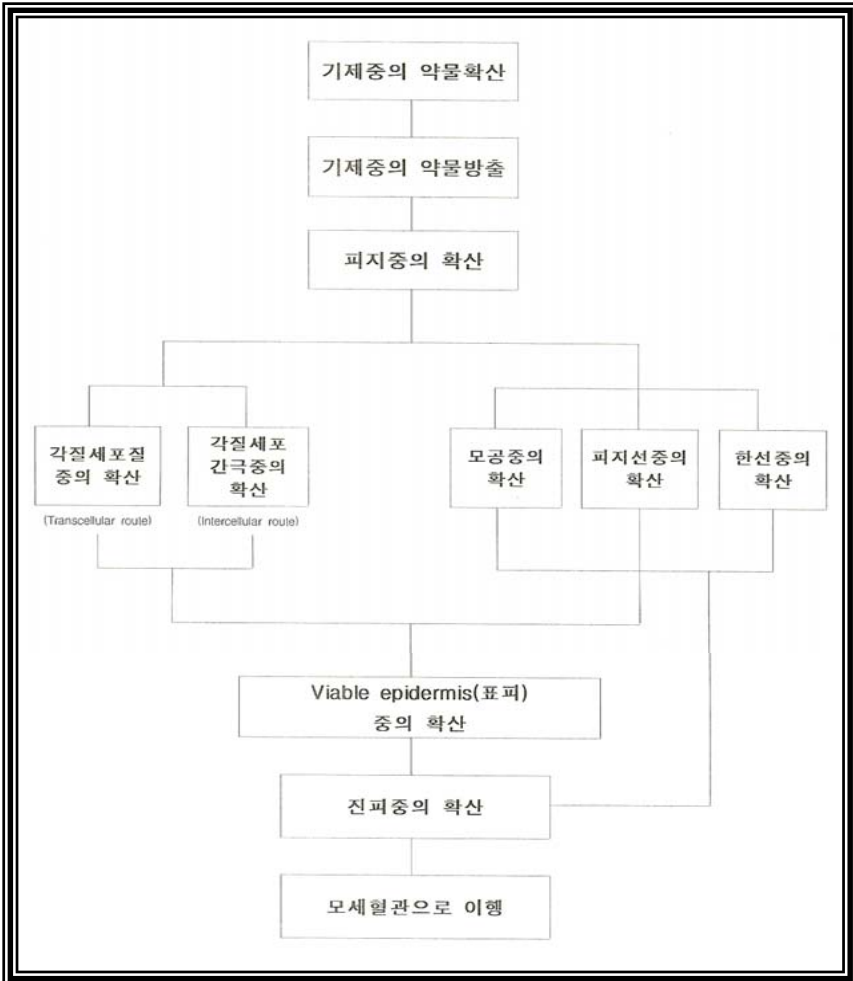
### \*점착제(Adhesive)

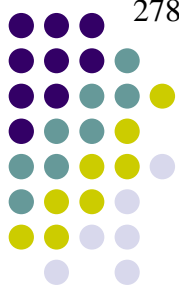
→ Solvent borne, Water borne,  
Hot melt



# 약물의 피부투과 경로

# 신체의 조직온도와 등온선의 분포도





## B-2. 경피흡수제제의 구조 및 제조공정

### ① 구조

지지체(Backing film)

-피부에 부착시 제품을 보호하는 불투과성층

약물저장층(Drug reservoir)

-약물의 대부분을 함유하는 점착제층

조절막(Control membrane)

-약물이 투과될 때 그 흡수율을 조절하는 고분자막

부착점착제층(Contact adhesive)

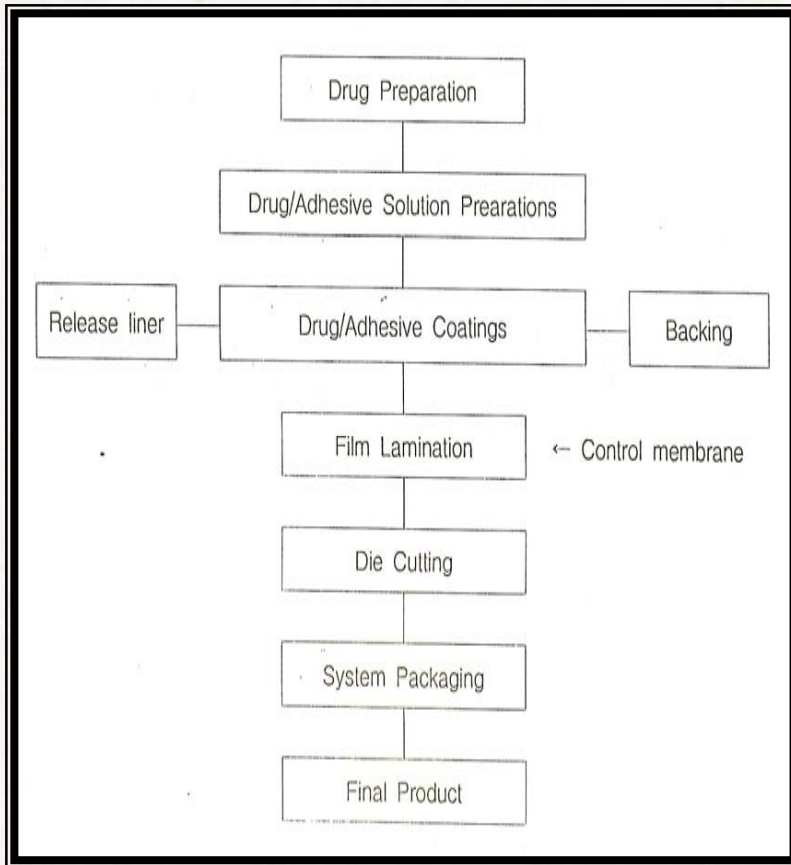
-7일 동안 피부에 부착하도록 설계된 저자극 점착제층  
(PSA : Pressure Sensitive Adhesive)

박리지(Release liner)

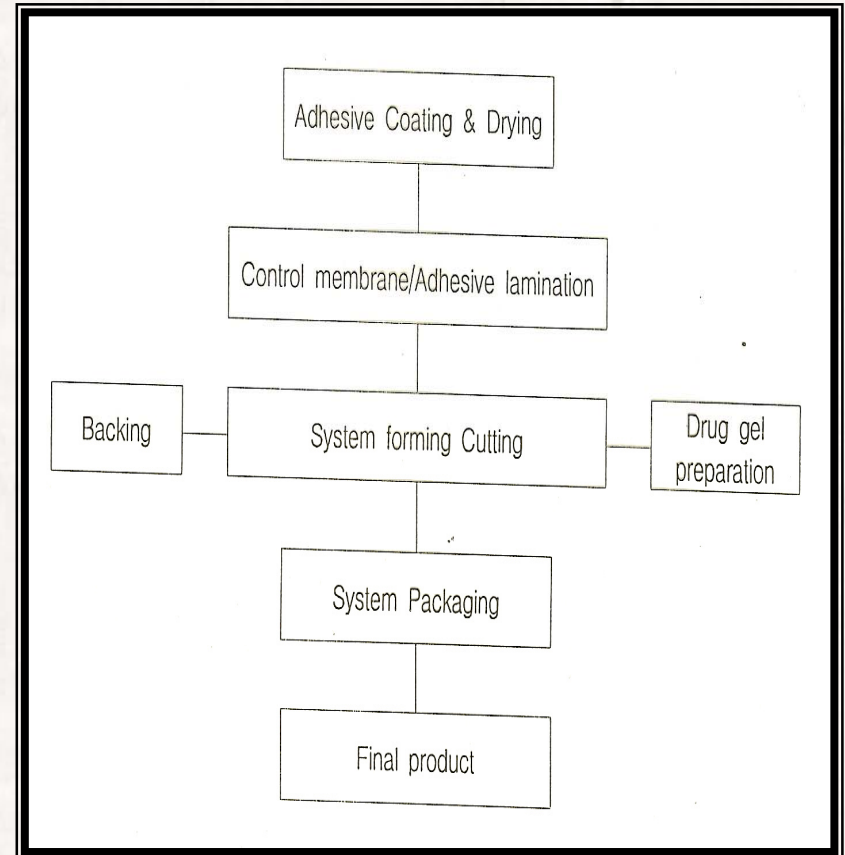
-포장시 제품을 보호하는 film으로서 사용시 제거함

## ② 제조공정 flow

### i) Multilaminating process



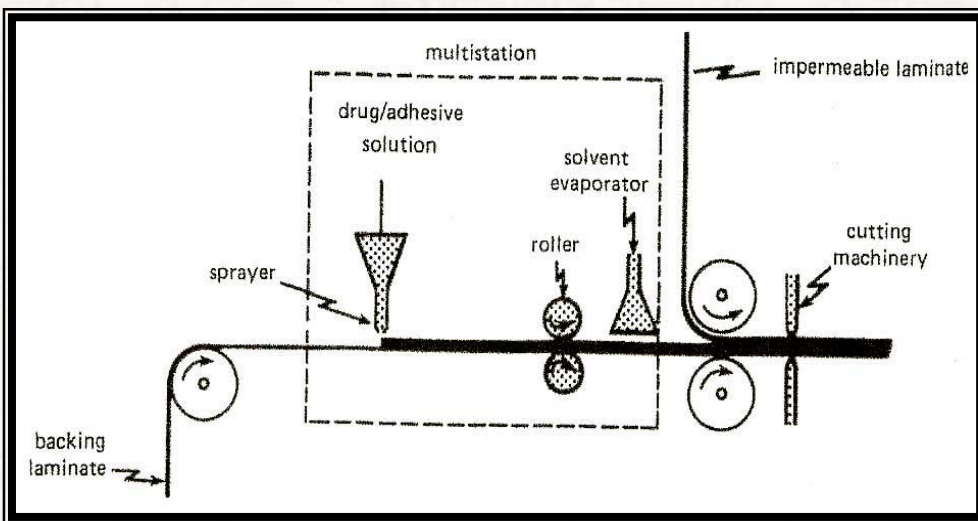
### ii) Form and seal process



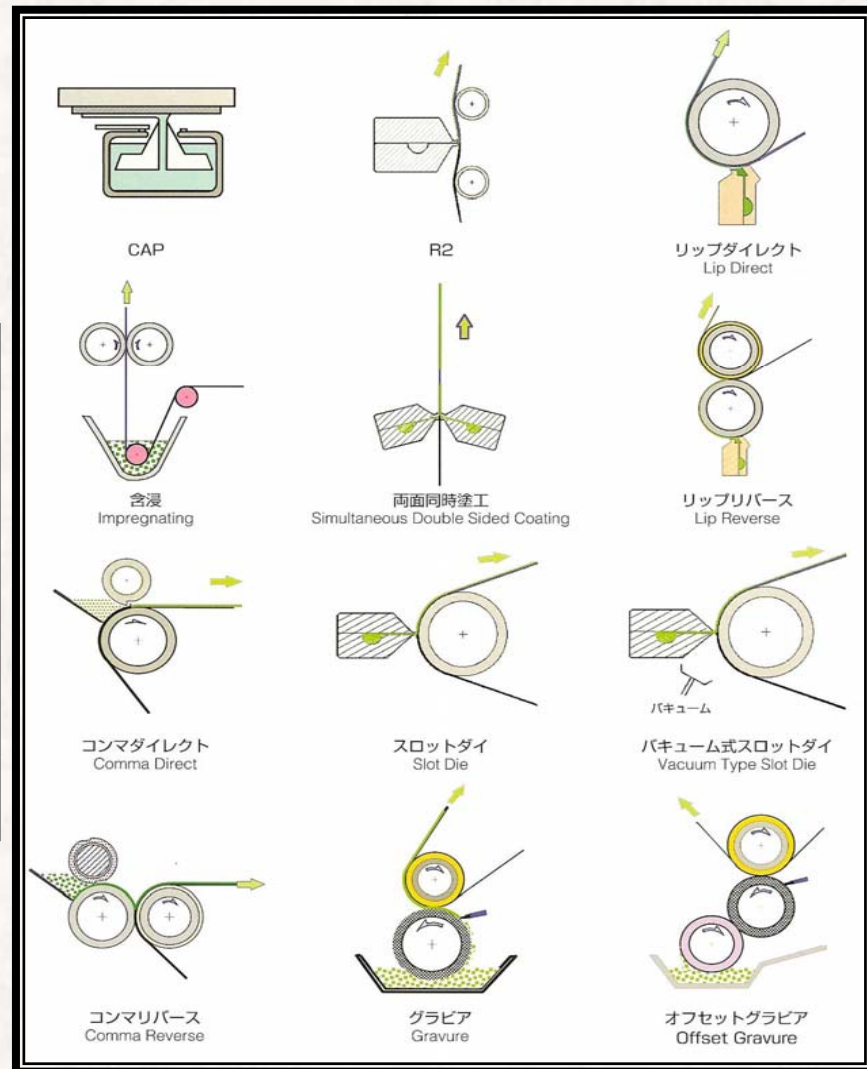


# Coating System

## ① Type of Coaters



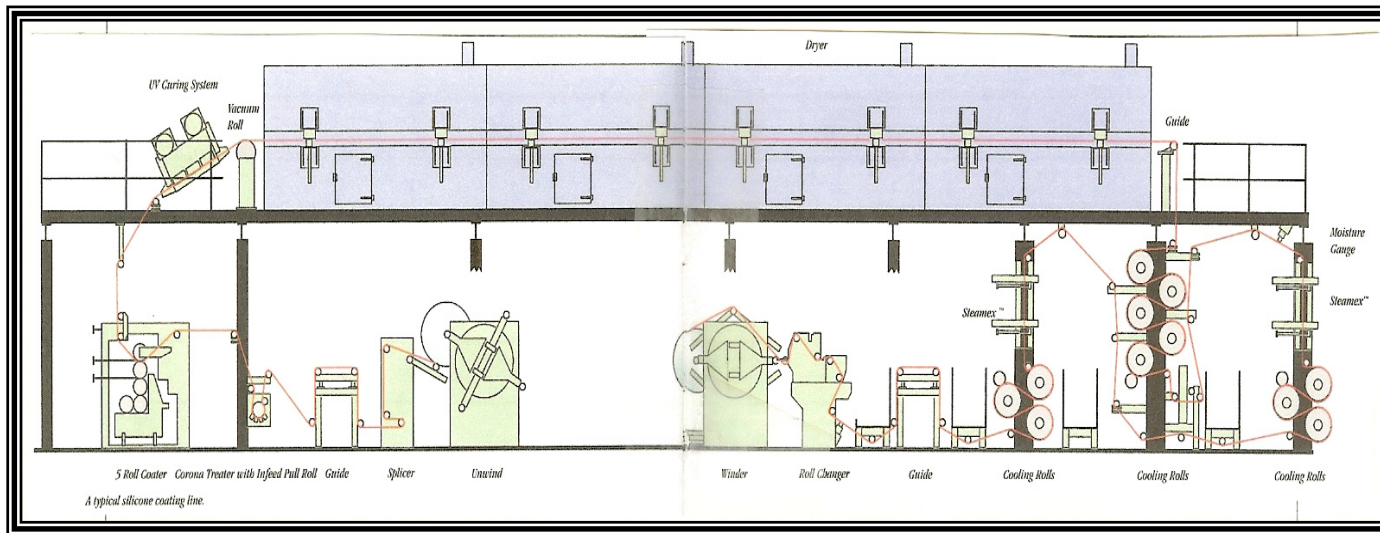
- Manufacture of an adhesive dispersion-type TTS -



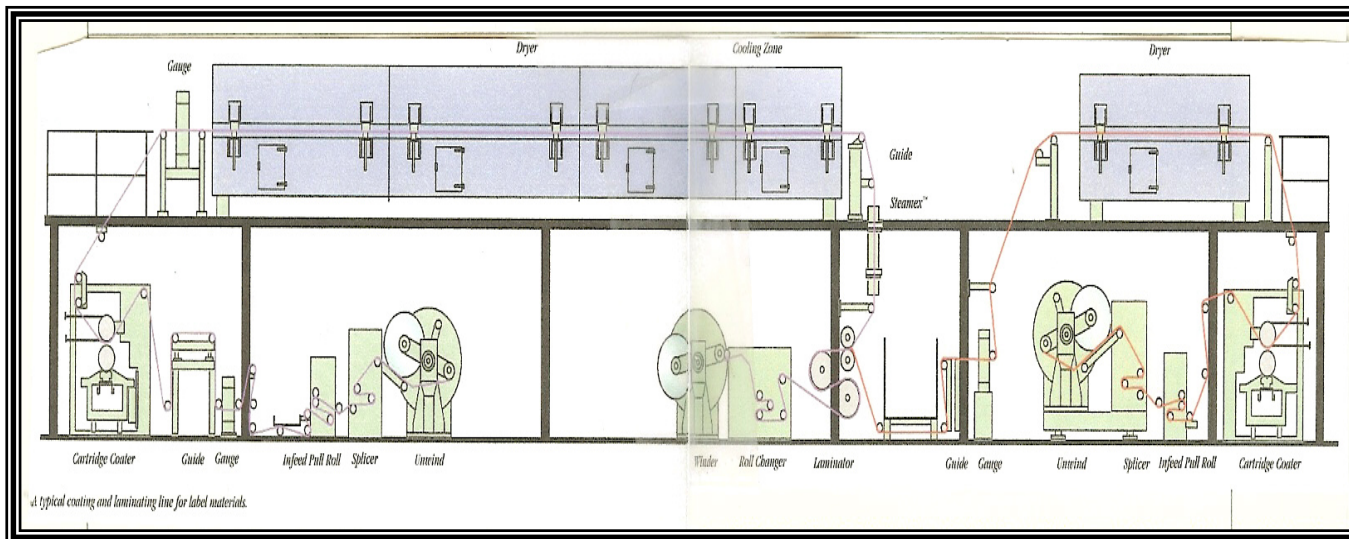


## ② Type of Coating Line

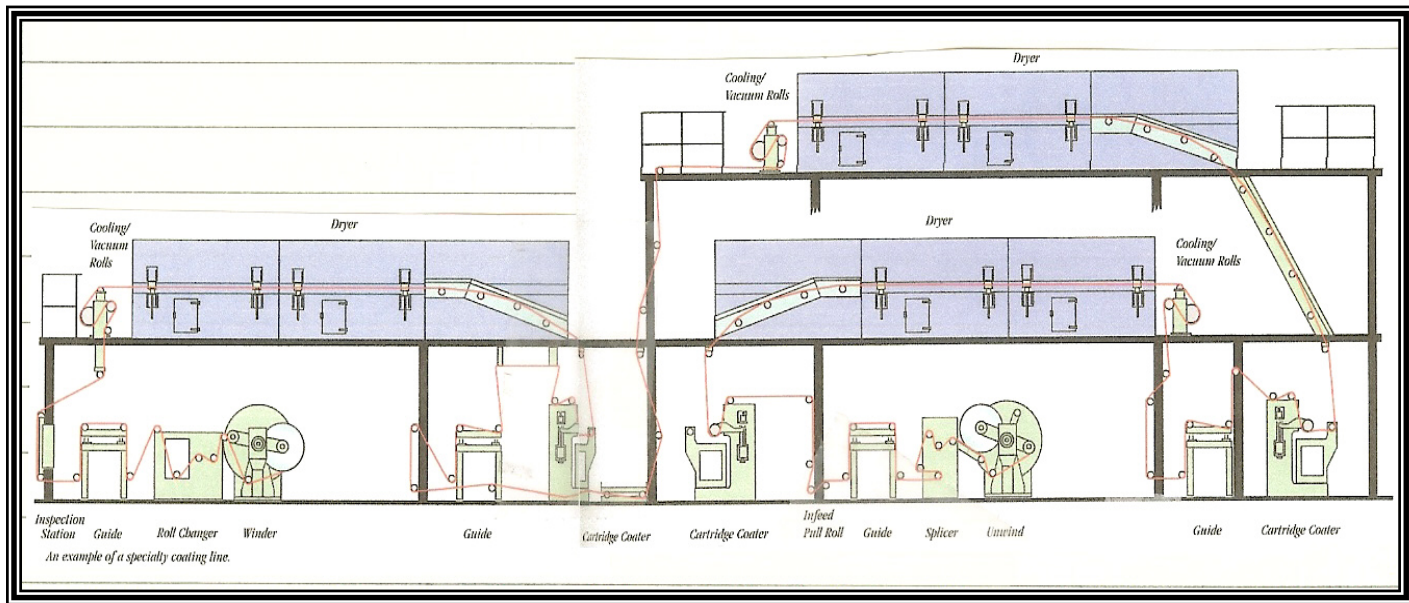
### Ⓐ Multicoating Line



### Ⓑ Hybrid Coating Line (two chambers)



# © Hybrid Coating Line (three chambers)



# © Returning Line

