



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2017-0131642

(43) 공개일자

2017년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0021 (2013.01)

A61K 31/573 (2013.01)

(21) 출원번호

10-2017-7031075

(22) 출원일자(국제)

2016년03월16일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2017년10월26일

(86) 국제출원번호

PCT/EP2016/025026

(87) 국제공개번호

WO 2016/155891

국제공개일자

2016년10월06일

(30) 우선권주장

15161262.9 2015년03월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

15176101.2 2015년07월09일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

레오 파마 에이/에스

덴마크 데카-2750 발레롭 인두스트리파르켄 55

(72) 발명자

페테르손 카르스텐

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파

마 에이/에스 내

앵겔 카렌 마르그레테

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파

마 에이/에스 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **피부에 활성 성분을 전달하기 위한 미세바늘 패치 제형**

(57) 요약

본 발명은 각각 하기를 포함하는 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 미세바늘 패치 조성물에 관한 것이다:

(a) 미세바늘 또는 미세바늘들을 피부 내로 삽입 후 적어도 2일의 기간 동안 치료적 활성 성분의 지속 방출을 제 공할 수 있는 생분해성 중합체의 매트릭스에 분산된 치료적 활성 성분을 함유하는 테이퍼된 팁 부분, 및

(b) 상기 팁 부분을 덮는 수용성 중합체를 함유하는 속용성 미세바늘 백킹 층 부분,

상기 미세바늘 또는 미세바늘들은 제거가능한 기관의 접촉 표면에 부착되고 이로부터 연장된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/593 (2013.01)

A61K 9/7023 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

안손 예르겐

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파
마 에이/에스 내

닐센 킴 트로엔세고르

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파
마 에이/에스 내

에릭손 안드레 후스

덴마크 2750 발레롭 인두스트리파르켄 55 레오 파
마 에이/에스 내

무어 앤

아일랜드 코크주 웨스턴 로드 유니버시티 칼리지
코크 내

부셴 손야

아일랜드 코크주 웨스턴 로드 유니버시티 칼리지
코크 내

오셜리번 케를라인

아일랜드 코크주 웨스턴 로드 유니버시티 칼리지
코크 내

크린 아비나

아일랜드 코크주 웨스턴 로드 유니버시티 칼리지
코크 내

명세서

청구범위

청구항 1

각각 하기를 포함하는 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 미세바늘 패치 조성물:

(a) 미세바늘 또는 미세바늘들을 피부 내로 삽입 후 적어도 2일의 기간 동안 치료적 활성 성분의 지속 방출을 제공할 수 있는 생분해성 중합체의 매트릭스에 분산된 치료적 활성 성분을 함유하는 테이퍼된 팁 부분, 및

(b) 상기 팁 부분을 덮는 수용성 중합체를 함유하는 수용성 미세바늘 백킹 층 부분,

상기 미세바늘 또는 미세바늘들은 제거가능한 기관의 접촉 표면에 부착되고 이로부터 연장된다.

청구항 2

제1항에 있어서, cm^2 당 2-100개의 미세바늘, 예컨대 cm^2 당 5-75개의 미세바늘, 10-50개의 미세바늘, 15-30개의 미세바늘 또는 20-25개의 미세바늘을 포함하는 패치 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 생분해성 폴리머는 폴리락트산 또는 이의 유도체, 예컨대 에스테르 말단 폴리락티드, 폴리글리콜산 또는 이의 유도체, 예컨대 에스테르 말단 폴리글리콜리드, 또는 폴리락트산 코-글리콜산 또는 이의 유도체, 예컨대 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드인 패치 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생분해성 폴리머는 >5000의 분자량, 예컨대 7000-17000, 24000-38000, 38000-54000, 54000-69000 또는 76000-116000의 분자량을 갖는 패치 조성물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 락티드 대 글리콜리드의 비율은 85:15 내지 50:50, 예컨대 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 또는 50:50인 패치 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생분해성 폴리머 매트릭스는 향산화제, 예를 들면 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔 또는 α -토코페롤, 또는 이의 혼합물을 추가로 포함하는 패치 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 향산화제의 농도는 건조 팁 부분의 0.01-3% w/w, 바람직하게는 0.03-2% w/w, 예컨대 0.05-1% w/w의 범위인 패치 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용성 폴리머는 폴리비닐피롤리돈, 당, 예컨대 수크로스 또는 트레할로오스, 텍스트란, 카르복시메틸셀룰로오스 및 나트륨 알기네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 패치 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 수용성 폴리머는 폴리비닐피롤리돈인 패치 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백킹 층 부분은 가소제, 예를 들면 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 글리세린 또는 트리에틸 시트레이트를 포함하는 패치 조

성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 가소제의 농도는 건조 백킹 층의 0.5-6중량%의 범위인 패치 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백킹 층은 수용성 폴리머의 매트릭스에 분산된 치료적 활성 성분을 포함하는 패치 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세바늘은 50-1000 μm , 예컨대 100-800 μm , 300-700 μm , 400-600 μm 또는 약 500 μm 의 길이를 갖는 패치 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 팁 부분은 미세바늘의 총 부피의 5-95%를 구성하는 패치 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관은 접착 의료용 테이프로 구성되는 패치 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백킹 층 부분은 각 미세바늘이 패치 상의 다른 미세바늘과 분리되어 피부 상에 패치를 도포시 기관이 제거될 때 개별 개체를 형성하는 방식으로 팁 부분의 기저부를 덮는 패치 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세바늘은 원추형 또는 피라미드형이며, 따라서 미세바늘을 피부 내로 삽입하는 것을 용이하게 하기 위해 많은 세로방향으로 연장되는 릿지 (ridge)를 포함하는 패치 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 미세바늘은 4-8개의 세로방향으로 연장되는 릿지를 포함하는 패치 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 활성 성분은 비타민 D 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 조절제, 인게놀 또는 인게놀 유도체, 칼시뉴린 억제제, JAK 억제제, PDE4 억제제, 비스테로이드성 항염증제, 항생제, 항진균제 또는 국소 마취제, 또는 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 패치 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 하기를 포함하는 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 패치 조성물:

(a) 에스테르 말단 폴리락티드, 에스테르 말단 폴리글리콜리드 및 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 생분해성 중합체의 매트릭스에 분산된 칼시포트리올 및 베타메타손 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료적 활성 성분을 함유하는 테이퍼된 팁 부분, 및

(b) 팁 부분을 덮는 수용성 중합체를 함유하는 수용성 미세바늘 백킹 층 부분,

상기 미세바늘 또는 미세바늘들은 제거가능한 기관의 접착 표면에 부착되고 이로부터 연장된다.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 베타메타손 에스테르는 베타메타손 디프로피오네이트 또는 베타메타손 발레레이트, 특히 베타메타손 디프로피오네이트인 패치 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, cm^2 당 0.08-30 μg 의 칼시포트리올을 포함하는 패치 조성물.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, cm^2 당 1-60 μg 의 베타메타손 디프로피오네이트를 포함하는 패치 조성물.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생분해성 폴리머는 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드인 패치 조성물.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생분해성 폴리머는 >5000의 분자량, 예컨대 7000-17000, 24000-38000, 38000-54000, 54000-69000 또는 76000-116000의 분자량을 갖는 패치 조성물.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 락티드 대 글리콜리드의 비율은 85:15 내지 50:50, 예컨대 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 또는 50:50인 패치 조성물.

청구항 27

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백킹 층은 수용성 폴리머의 매트릭스에 분산된 칼시포트리올 및/또는 베타메타손 에스테르를 포함하는 패치 조성물.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용성 폴리머는 폴리비닐피롤리돈인 패치 조성물.

청구항 29

하기를 포함하는 피부 병태를 치료하기 위한 방법:

- (a) 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 패치 조성물을 치료를 필요로 하는 환자의 피부의 표면적에 도포하는 단계,
- (b) 미세바늘이 각질층을 통과하여 피부의 살아있는 층으로 침투하도록 패치 조성물에 충분한 힘을 가하는 단계, 및
- (c) 패치 조성물로부터 접착 기관을 제거하는 단계.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 패치 조성물을 피부 내로 삽입하는데 필요한 힘은 cm^2 당 25개의 미세바늘을 함유하는 패치당 2-8N의 범위, 예를 들면 5N인 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 미세바늘의 적어도 90%는 기관의 제거시 120분의 기간 이내에, 바람직하게는 60분의 기간 이내에 기관의 접착 표면으로부터 분리되는 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 활성 성분은 2-21일, 바람직하게는 2-14일 예컨대 2-

7일의 기간 동안 미세바늘로부터 방출되는 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제29항의 방법의 단계 (b)는 손가락으로 또는 충격 삽입에 의해, 선택적으로 어플리케이터 장치를 사용하여 압력을 가함으로써 수행되는 방법.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피부 병태는 건선, 광선각화증, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 접촉 피부염, 아토피성 피부염, 습진, 수부 습진, 사마귀, 생식기 사마귀, 탈모증, 여드름, 주사비 또는 피부 감염인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피부에서 치료적 활성 성분의 지속 방출을 제공할 수 있는 미세바늘 패치 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 피부 병태의 치료에 사용하기 위한 것이다.

배경 기술

[0002] 인간의 피부, 특히 외층인 각질층은 미생물 병원체 및 독성 화학물질이 체내로 침투하는 것을 방지하는 효과적인 장벽을 제공한다. 피부의 이러한 특성은 일반적으로 유익하지만, 피부 질환을 겪고 있는 환자의 피부에 도포된 대부분은 아니지만 상당량의 활성 성분이 활성을 발휘하는 피부의 살아있는 층 안으로 침투하지 못할 수 있다는 점에서 약제의 피부 투여를 복잡하게 만든다. 피부 내로 활성 성분의 침투를 증가시키는 한 가지 방법은 바셀린 (petrolatum)과 같은 소수성 비히클에서 활성 성분을 제형화함으로써 차폐 (occlusion)를 제공하는 것이다. 진피 및 표피 내로의 침투는 침투 증강제로서 작용할 수도 있는 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 저분자량 용매와 함께 활성 성분을 용해된 상태로 제공함으로써 그리고/또는 또한 침투 증강제를 제형에 첨가함으로써 증진될 수 있다. 그러나, 이러한 조치는 충분한 침투를 야기하지 않을 수 있고, 또한 고농도의 소수성 부형제, 예컨대, 바셀린을 함유하는 제형은 일반적으로 도포 후 얼마 동안 지속되는 끈적거리거나 미끄러운 느낌을 가지므로, 미용적으로 덜 허용되는 것으로 간주된다.

[0003] 통상적인 국소 제형은 또한 하루에 1회 이상 도포되어야 한다. 이것은 덜 빈번한 투여를 선호하고 따라서 2 또는 3일 또는 그 이상마다 도포하는 것을 포함하는 요법에 고수할 가능성이 높은 많은 환자들에게 부담스러운 일로 간주된다.

[0004] 미세바늘을 포함하는 조성물은 피부를 통해 치료적 활성 성분 또는 백신을 전달하는 경피 패치 제형의 대안으로서 개발되었다. 활성 성분이 혼입된 미세바늘을 포함하는 조성물은 또한 연고 및 크림과 같은 통상적인 국소 제형의 대안으로서 개발되었다. 미세바늘은 각질층을 관통하여 활성 성분을 경피로 또는 표피 및 진피로 전달하도록 설계된 마이크론 규모의 구조물이다. 미세바늘 어레이는 실리콘, 스테인레스 강 및 생분해성 중합체와 같은 많은 다양한 물질로부터 제조되었다. 미세바늘 제형의 한 가지 예는 미세바늘이 각질층을 관통할 때 표피 및 진피 내로 방출되는 활성 성분의 제형으로 코팅된 고체 미세바늘이다. 미세바늘 제형의 또 다른 예는 중합체가 피부의 살아있는 층에서 분해됨에 따라 점진적으로 방출되는 활성 성분을 포함하는 중합체로부터 제조된 용해성 또는 생분해성 미세바늘이다.

[0005] WO 제02/064193호는 중합체 및/또는 금속, 예를 들어 폴리락트산 또는 폴리글리콜산과 같은 생분해성 중합체로 구성된 미세바늘의 어레이를 개시하고 있다. 상기 중합체는 미세바늘이 피부 내로 삽입될 때 방출되는 치료적 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0006] WO 제2008/130587호는 상이한 중합체, 예컨대, 폴리비닐 알콜 및 폴리락틱 코-글리콜산의 2개의 층을 각각 함유하는 미세바늘의 어레이를 개시하고 있다. 상기 층 중 하나는 치료적 활성 성분을 함유할 수 있다. 다른 중합체 층은 제1 층의 상부에 주조되고, 용매는 제거되며, 미세바늘 어레이는 금형으로부터 제거된다. WO 제2008/130587호는 구체적으로 속용성 중합체 (예컨대, 폴리비닐알콜)의 약물 로딩된 팁 및 생분해성 중합체 (폴리락틱 코-글리콜산)의 기저 층을 포함하는 미세바늘을 개시하고 있다.

[0007] WO 제2012/153266호는 금형 내의 미세바늘 모양의 공동 (cavity)을 용매로 충전하고, 상기 공동 위에 미세바늘-

형성 중합체 용액을 적용하여 용매 및 중합체 용액을 확산에 의해 혼합하고, 용매를 제거하고, 생성된 미세바늘을 금형으로부터 제거함으로써 미세바늘 어레이를 제조하는 방법을 개시하고 있다.

[0008] WO 제2012/066506호는 조성물을 금형 내로 분무하고, 상기 조성물을 건조시키고, 상기 건조된 조성물을 금형으로부터 제거함으로써 미세바늘을 제조하는 방법을 개시한다.

[0009] US 제2007/0134829호는 특정 모양 및 날카로움을 갖는 미세바늘을 생산하기 위해 충분한 시간 동안 많은 개구(opening)와 함께 제공되는 마스킹 물질을 사용하여 수산화칼륨 용액으로 실리콘을 습식 에칭함으로써 미세바늘 어레이를 생산하는 방법을 개시하고 있다. 상기 미세바늘 어레이는 의료용으로 사용되거나 또는 중합체성 물질의 미세바늘을 제조하기 위한 금형을 주조하는 마스터(master)로서 사용될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 피부, 특히 진피 및/또는 표피의 살아있는 층 내로의 치료적 활성 성분의 전달을 개선하기 위한 목적으로 생분해성 중합체의 미세바늘을 포함하는 국소 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 추가 목적은 조성물이 크림 또는 연고와 같은 통상적인 국소 제형보다 덜 빈번하게 투여될 수 있도록 활성 성분이 연장된 기간 동안 방출되는 피부 내에 약물 저장소(reservoir)를 형성하는 미세바늘 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명에 이르는 연구 과정에서, 틱을 형성하는 층을 포함하고 생분해성 지속 방출 중합체 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 미세바늘을 피부의 살아있는 층 내로 삽입하게 하는 층 구조를 갖는 미세바늘 조성물을 제공할 수 있음이 밝혀졌다. 상기 미세바늘은 제1 층의 상부에 제2 층을 추가로 포함하며, 상기 제2 층은 미세바늘의 삽입 직후에 용해되는 중합체를 포함하여, 미세바늘이 부착된 기관의 제거를 허용한다. 상기 미세바늘 조성물은 원하는 물리적 및 화학적 안정성 및 그것이 분산된 중합체로부터 활성 성분의 원하는 확산 속도 뿐만 아니라 연장된 기간 동안 활성 성분을 방출시키는 중합체의 원하는 분해 속도를 나타내어, 조성물이 연고 또는 크림일 때 필요한 매일 1회 이상보다 덜 빈번한 투여를 가능하게 한다.

[0012] 따라서, 일 측면에서 본 발명은 각각 하기를 포함하는 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 미세바늘 패치 조성물에 관한 것이다

[0013] (a) 미세바늘 또는 미세바늘들을 피부 내로 삽입 후 적어도 2일의 기간 동안 치료적 활성 성분의 지속 방출을 제공할 수 있는 생분해성 중합체의 매트릭스에 분산된 치료적 활성 성분을 함유하는 테이퍼된 팁 부분, 및

[0014] (b) 상기 팁 부분을 덮는 수용성 중합체를 함유하는 수용성 미세바늘 백킹 층 부분,

[0015] 상기 미세바늘 또는 미세바늘들은 제거가능한 기관의 접촉 표면에 부착되고 이로부터 연장된다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도1a는 피부 내로 삽입하기 전 본 발명의 미세바늘 패치의 그래픽 표현이다. 짙은 회색으로 표시된 미세바늘의 부분은 예를 들어 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 수용성 백킹 층을 나타내고, 십자 방격(cross-hatched) 미세바늘의 부분은 활성 성분(들)과 혼합된 생분해성 중합체를 포함하는 틱을 나타낸다(얇은 회색 타원형으로 표시됨).

도1b는 피부 내로 삽입 후 및 수용성 백킹 층이 용해된 후 도 1a에 나타난 미세바늘 패치의 그래픽 표현이다. 미세바늘의 틱 부분은 피부의 살아있는 층(들)에 존재한다.

도1c는 하 피부 내로의 활성 성분(들)의 방출을 나타내는 도 1b에 나타난 미세바늘 패치의 그래픽 표현이다.

도2a는 본 발명의 미세바늘 패치 조성물을 제조하는 방법의 개략적인 표현이다("DMN"은 용해가능한 미세바늘의 약어임).

도2b는 본 발명의 미세바늘 패치 조성물을 제조하는 대안적인 방법의 개략적인 표현이다("DMN"은 용해가능한 미세바늘의 약어임).

도3은 건조 오븐에서 $65\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 5시간 동안 미세바늘을 건조시킨 후에 취한 샘플에서 항산화제 부틸하이드록시톨루엔(BHT)의 존재 또는 부존재 하에 틱 부분에 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드(PLGA-E) 및

백킹 층에 폴리비닐피롤리돈 (PVP)을 포함하는 미세바늘에서 칼시포트리올의 총 농도에 대한 분해 산물 MC 1046의 피크 면적 비율을 나타내는 그래프이다.

도4는 Daivobet[®] 겔로 처리된 인간 피부 외식편 (explant)과 비교하여 본 발명의 미세바늘 패치 조성물로 처리된 인간 피부 외식편에서 베타메타손-17,21-디프로피오네이트 (BDP) 및 베타메타손-17-프로피오네이트 (B-17-P)의 도포 후 24 및 48시간에 피부 농도 (μM)를 나타내는 그래프이다. B-17-P는 주로 생물학적 매트릭스에서 형성되고 따라서 피부에서 BDP의 대리 (surrogate) 마커로 간주된다.

도5a는 Daivobet[®] 겔로 처리된 인간 피부 외식편과 비교하여 본 발명의 미세바늘 패치 조성물로 처리된 인간 피부 외식편에서 CYP24A1 (칼시포트리올 노출의 바이오마커)의 도포 후 24 및 48시간에 mRNA 수준을 나타내는 그래프이다.

도5b는 Daivobet[®] 겔로 처리된 인간 피부 외식편과 비교하여 본 발명의 미세바늘 패치 조성물로 처리된 인간 피부 외식편에서 CD14 (칼시포트리올 노출의 바이오마커)의 도포 후 24 및 48시간에 mRNA 수준을 나타내는 그래프이다.

도6a는 Daivobet[®] 겔로 처리된 인간 피부 외식편과 비교하여 본 발명의 미세바늘 패치 조성물로 처리된 인간 피부 외식편에서 CYP24A1의 도포 후 24시간 및 4일에 mRNA 수준을 나타내는 그래프이다.

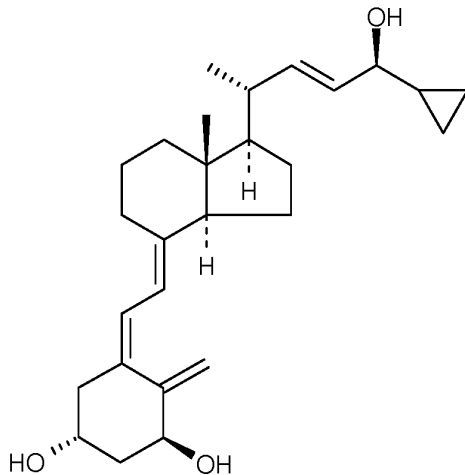
도6b는 Daivobet[®] 겔로 처리된 인간 피부 외식편과 비교하여 본 발명의 미세바늘 패치 조성물로 처리된 인간 피부 외식편에서 BDP 및 B-17-P의 도포 후 24시간 및 4일에 피부 농도 (μM)를 나타내는 그래프이다.

도7a-7e는 785 nm의 파장에서 Vivascope 1500 멀티레이저 시스템에 의해 촬영된, 인간 생체의 피부에 5x5 미세바늘 패치의 도포하고 45분 후 기관 (의료용 테이프)을 제거한 후 하나의 미세바늘의 일련의 반사형 공초점 현미경 이미지를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

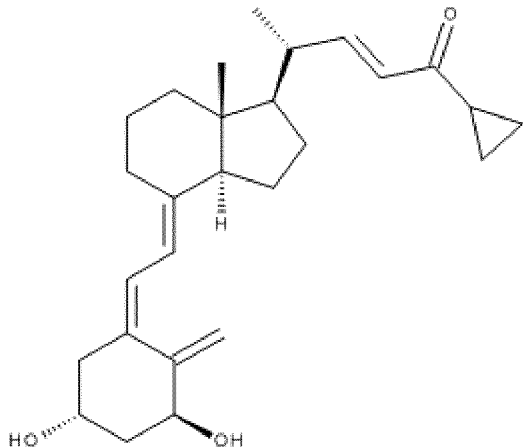
[0017] 정의

[0018] 본 문맥에서, 용어 " 칼시포트리올" 은 하기 식의 비타민 D 유사체를 나타내는 것으로 의도된다



[0019] 칼시포트리올은 2개의 결정형 형태, 무수물 및 일수화물로 존재하는 것으로 밝혀졌다. 칼시포트리올 일수화물 및 그의 제조는 WO 제94/15912호에 개시되어 있다. 용어 "칼시포트리올" 은 결정형, 무정형 및 용해된 형태를 포함하는, 화합물의 임의의 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

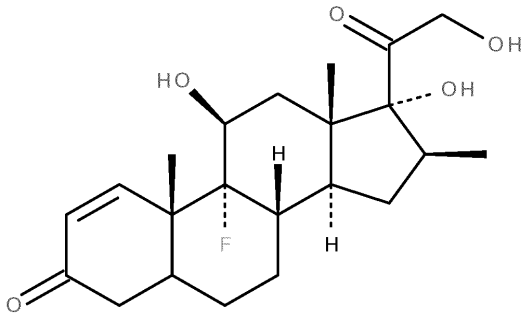
[0021] 용어 “MC1046”은 하기 식의 화합물을 가리키는 것으로 의도된다



[0022]

[0023] MC1046은 산화 조건 하에 칼시포트리올의 분해 산물로서 형성된다.

[0024] 용어 “베타메타손 에스테르”는 하기 식의 화합물의 카르복실산 에스테르를 가리키는 것으로 의도된다.



[0025]

[0026] 본 조성물에 포함될 수 있는 베타메타손 에스테르의 예는 베타메타손-17-발레레이트 또는 베타메타손-17,21-디프로피오네이트이다. 본 목적을 위한 바람직한 베타메타손 에스테르는 베타메타손-17,21-디프로피오네이트 (하기에서 베타메타손 디프로피오네이트로서 지칭됨)이다.

[0027] 용어 ” 분산된 ”은 활성 성분이 분자적으로 분산되거나 중합체 매트릭스 내에 고체 분산체로서 존재한다는 것을 가리키는 것으로 의도된다. 본 발명의 미세바늘 조성물의 라만 분광법 결과는 베타메타손 디프로피오네이트 및 칼시포트리올 모두가 중합체 매트릭스 내에 분자적으로 분산된 유리 (glass) 용액으로서 존재한다는 것을 시사한다.

[0028] 용어 ” 생분해성 ”은 중합체가 피부 내로 삽입된 후에 팽윤한 다음 물의 존재시 에스테르 연결의 가수분해로 인해 분해된다는 것을 가리키는 것으로 의도된다.

[0029] 용어 ” 지속 방출 ”은 전체 기간 동안 활성 성분의 치료적 유효량의 전달을 가능하게 하여 덜 빈번한 투여를 허용하도록, 생분해성 중합체로부터 활성 성분의 확산 및/또는 생분해성 중합체의 팽윤, 용해 및/또는 분해의 결과로서 활성 성분의 방출이 연장된 기간, 예컨대 적어도 2일 동안 일어난다는 것을 가리키는 것으로 의도된다.

[0030] 용어 ” 속용성 ”은 미세바늘의 백킹 층 부분이 120분을 초과하지 않는 시간, 바람직하게는 60분을 초과하지 않는 시간 내에 용해되는 것을 가리키는 것으로 의도되며, 이는 피부 내로 삽입 후에 약 15분 정도로 짧을 수 있다.

[0031] 용어 “화학적 안정성” 또는 “화학적으로 안정한”은 적어도 1년, 바람직하게는 적어도 1.5년 이상, 바람직하게는 적어도 2년일 수 있는 제품의 저장 수명 동안 활성 성분의 10% 이하, 바람직하게는 5% 이하가 분해된다는 것을 가리키는 것으로 의도된다. 5 °C에서의 화학적 안정성의 근사치는 조성물을 25 °C에서 가속화된 안정성 연구에 적용함으로써 얻어진다. 25 °C에서 3개월 후 물질의 약 6% 미만이 분해된 경우, 이는 일반적으로 5 °C에서 2년의 저장 수명에 해당하는 것으로 간주된다. 더욱 구체적으로, 칼시포트리올의 “화학적 안정성”은 칼시포트리올이 시간 경과에 따라 최종 약제학적 제품에서 24-epi 칼시포트리올, MC1046 또는 칼시포트리올의 다른 분해

산물로 분해되지 않는다는 것을 의미하는 것으로 의도된다.

[0032] 용어 “물리적 안정성” 또는 “물리적으로 안정한”은 조성물이 제품의 저장 수명 동안 그의 거시적 및 미시적 외관 및 물리적 특성을 유지한다는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 급격한 구조적 실패의 특징인 미세바늘에서의 급격한 불연속 (예컨대, 균열)을 제공하는데 필요한 힘에 의해 결정된 바와 같은 이들의 기계적 강도와 더불어, 미세바늘이 시간 경과에 따라 이들의 모양 및 날카로움을 유지할 때 조성물은 물리적으로 안정한 것으로 간주된다.

[0033] 용어 “에스테르 말단 (ester-terminated)”은 폴리락틱산, 폴리글리콜릭산 또는 폴리락틱 코-글리콜산의 알킬 에스테르를 의미하는 것으로 의도된다. 알킬은 바람직하게는 C₁₋₂₀ 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등이다.

[0034] 본 발명의 미세바늘 패치 조성물을 제조하는 방법

[0035] 본 발명의 미세바늘 패치 조성물을 제조하는 방법이 도 2에 개략적으로 나타나 있다. 미세바늘을 주조하기 위한 금형을 제조하기 위해, 주형 (template)이 처음에 적합한 물질, 예컨대 실리콘 또는 금속, 예컨대 강철 또는 티타늄 또는 중합체, 예컨대 폴리카르보네이트 또는 폴리메타크릴산으로부터 제조된다. 주형은 패치 조성물에서 미세바늘의 원하는 모양에 대응하는 크기 및 모양, 즉, 전형적으로 테이퍼링 팁을 갖는 원추형 또는 피라미드형을 갖는 복수의 미세바늘을 포함한다. 이후, 미세바늘 주형 위에 폴리디메틸실록산과 같은 액체 중합체 물질을 주조함으로써 금형이 제조될 수 있다. 상기 물질이 건조되고 경화되는 경우, 금형은 그것이 주조되는 미세바늘의 음각 모양을 보유하는 미세함몰 (microdepression)을 포함한다.

[0036] 금형 내의 미세함몰의 길이 및 수는 최종 패치 내의 미세바늘의 길이 및 수를 결정한다. 단위 면적당 미세바늘의 수는, 전형적으로 cm²당 2 내지 100 미세바늘로 다양하게 달라질 수 있지만, 보다 흔히 cm²당 5-75 미세바늘, 보다 일반적으로 10-50 미세바늘, 바람직하게는 15-30 미세바늘, 예컨대 20-25 미세바늘의 범위이다. 유사하게, 미세바늘의 길이는 달라질 수 있지만, 이는 각질층을 침투하는데 충분한 길이여야 하고 진피 아래의 피부의 신경이 분포된 부분에 침투할 정도로 길지 않아야 하는데, 이러한 깊이의 침투는 미세바늘 패치가 피부에 도포될 때 고통스러운 느낌을 유발할 수 있기 때문이다. 그러므로, 미세바늘은 50-1000 μm, 예컨대, 100-800 μm, 300-700 μm, 400-600 μm 또는 약 500 μm의 길이를 가질 수 있다. 미세바늘의 이러한 길이는 일반적으로 약물-로딩된 팁 부분이 피부의 살아있는 층, 즉, 활성 성분이 활성을 발휘하는 진피 및 표피에 머물게 해준다. 상기 나타낸 바와 같이, 미세바늘의 모양은 또한 금형 내의 미세함몰의 모양에 의해 결정되며 이는 원추형 또는 피라미드형 모양이고 날카로운 팁을 가질 수 있다. 또한, 미세바늘의 모양이 피라미드형인 경우, 그것은 미세바늘을 피부 내로 삽입하는 것을 용이하게 하기 위해 많은, 전형적으로 4-8개의 세로방향으로 연장되는 릿지 (ridge)를 포함한다. 미세바늘의 중형비 (미세바늘의 기저부에서의 길이 때 폭)는 금형을 생산하기 위해 사용된 방법에 따라 달라질 수 있다. 금형 주형이 습식 에칭 (예컨대, 미국 제2007/0134829호에 기재된 바와 같음)에 의해 제조되는 경우, 중형비는 전형적으로 3:2이며, 즉, 길이가 기저부에서의 폭보다 1.5배 더 크다.

[0037] 이후, 본 발명에 따른 미세바늘 패치는 금형 내의 미세함몰을 적절한 용매, 예컨대, 디메틸포름아미드로 충전하고, 미세함몰의 상부에 동일한 용매 중의 활성 성분 및 생분해성 중합체의 용액을 적용하여 상기 2개의 액체를 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 그 후, 용매가, 예컨대, 진공하에 데시케이터에서 및/또는 적절한 온도의 건조 오븐에서 건조함으로써 제거된다. 그 후, 적절한 용매 중의 수용성 중합체의 제2 용액이 부분적으로 충전된 미세함몰의 상부에 적용된 다음, 예컨대, 진공하의 데시케이터에서 또는 적절한 온도의 건조 오븐에서 건조된다. 현재 바람직한 구현예에서, 각 미세바늘이 패치 상의 다른 미세바늘과 분리되어 피부 상에 패치를 도포시 기관이 제거될 때 개별 개체를 형성하는 방식으로 백킹 층 부분이 건조시 팁 부분의 기저부를 덮는 방식으로 수용성 중합체의 용액이 도포된다.

[0038] 각 패치로부터 전달되는 활성 성분의 용량에 따라, 약물-로딩된 팁 부분은 미세바늘의 총 부피의 5-95%를 차지할 수 있다.

[0039] 이후, 금형 위에 접착 테이프를 적용하고 테이프 및 미세바늘의 기저부 사이에 양호한 접촉을 보장하는 압력을 가한 다음 미세바늘을 금형 밖으로 당김으로써 건조된 미세바늘은 금형으로부터 제거될 수 있다. 상기 테이프는 바람직하게는 접착 의료용 테이프여야 하는데, 접착 의료용 테이프는 미세바늘의 기저부에 대해 양호한 접촉을 제공하여 상기 테이프가 당겨질 때 실질적으로 모든 미세바늘이 금형으로부터 제거되는 것으로 밝혀졌기 때문이다. 생성된 미세바늘의 조성물이 도1a에 그래프로 나타나 있다. 금형은 각 패치의 원하는 크기와 일치하도록 주조될 수 있거나 또는 더 큰 크기로 제조될 수 있고, 테이프를 원하는 모양 및 크기의 조각으로 절단함으로써 적

절한 크기의 개별 패치가 제조될 수 있다. 후자의 옵션은 건선을 치료할 때 이로울 수 있는데, 건선 플라크가 종종 상이한 크기 및 모양이기 때문이다.

[0040] 건조된 미세바늘 패치는 보관 동안 수증기의 흡수를 방지하기 위해, 선택적으로 적절한 건조제와 함께, 밀봉된 밀폐 바이알 또는 블리스터 팩에 보관될 수 있다.

[0041] 미세바늘 제조 및 대안적인 구현예의 추가 세부사항은 본원에 참조로 포함된 제W0 2012/153266호에 개시되어 있다.

[0042] 구현예

[0043] 본 발명에 이르는 연구 과정에서, 많은 상이한 생분해성 중합체를 미세바늘이 제조될 수 있는 매트릭스를 형성하는 적합성에 대해 시험하였다. 시험된 중합체 대부분은 본 발명의 미세바늘의 제조에 부적합한 것으로 나타났는데, 이들로부터 제조된 미세바늘은 그들의 모양, 특히 그들의 날카로운 팁을 보유하지 못하였고, 즉, 이들은 물리적으로 안정하지 못하였기 때문에, 또는 치료적 활성 성분(들)이 이의 빠른 용해로 인해 중합체로부터 허용될 수 없을 만큼 빠르게 방출되었기 때문에, 또는 치료적 활성 성분(들)이 그 내부에서 화학적으로 불안정한 것으로 밝혀졌기 때문이다. 따라서, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리(메트)아크릴레이트 또는 이러한 중합체의 혼합물로부터 제조된 미세바늘은 활성 성분(들)의 허용될 수 없을 정도로 빠른 방출을 야기하였다. 폴리비닐피롤리돈 단독으로부터 제조된 미세바늘은 일차 포장으로부터 제거될 때 연화되거나 용융되는 경향이 있었다.

[0044] 결국, 이러한 다양한 문제들은 폴리락트산 또는 이의 유도체, 예컨대 에스테르 말단 폴리락티드, 폴리글리콜산 또는 이의 유도체, 예컨대 에스테르 말단 폴리글리콜리드 또는 폴리락틱 코-글리콜산 (PLGA) 또는 이의 유도체, 예컨대 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드 중합체를 함유하는 약물-로딩된 팁 부분을 포함하는 미세바늘 조성물을 개발함으로써 해결되었다. 폴리비닐피롤리돈과 같은 수용성 중합체가 백킹 층으로 사용될 때 만족스러운 결과가 또한 얻어졌다. 폴리락트산, 폴리글리콜산 또는 폴리락틱 코-글리콜산 중합체 (또는 이러한 중합체의 에스테르 말단 유도체)가 사용된 경우, 활성 성분(들)이 연장된 기간, 예컨대 적어도 2일간 방출되는 조성물을 얻을 수 있는 것으로 밝혀졌다. 폴리비닐피롤리돈이 백킹 층으로 사용되는 경우, 생성된 미세바늘은 물리적으로 안정하고, 단단하고 날카로운 팁을 갖는 것으로 나타났다.

[0045] 특히 바람직한 구현예에서, 생분해성 중합체는 선택적으로 에스테르 말단일 수 있는 PLGA이다. PLGA는 바람직하게는 >5000의 분자량, 예컨대 7000-17000, 24000-38000, 38000-54000, 54000-69000 또는 76000-116000의 분자량을 가질 수 있고, 이는 제형을 금형 내로 분산시키고 건조시 만족스러운 물리적 안정성, 특히 날카로운 팁을 제공하는 점도를 야기한다. 락트산 대 글리콜산의 비율은 바람직하게는 85:15 내지 50:50, 예컨대 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 또는 50:50로 달라질 수 있다. 락티드 대 글리콜리드의 현재 바람직한 비율은 50:50이다.

[0046] 일부 경우, 산화 조건하에 활성 성분의 분해 산물의 형성을 감소시키기 위해, 항산화제, 예컨대, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔 또는 α -토코페롤, 또는 이의 혼합물을 생분해성 중합체 매트릭스에 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 항산화제는 적절하게는 건조 팁 부분의 0.01-3% w/w, 바람직하게는 0.03-2% w/w, 예컨대 0.05-1% w/w의 범위의 농도로 존재할 수 있다. 현재 바람직한 항산화제는 부틸하이드록시톨루엔이며, 이는 0.03-2 중량%, 예컨대, 건조 팁 부분의 0.05 중량% 범위 의 농도로 첨가될 수 있다.

[0047] 백킹 층에 포함되는 수용성 중합체는 조성물이 적용된 후 빠르게 용해되고 다른 성분과 양립가능한 임의의 중합체일 수 있다. 수용성 중합체는 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 당, 예컨대 수크로스 또는 트레할로스, 텍스트란, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 알긴산 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 현재 바람직한 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일반적으로 폴리비닐피롤리돈의 사용은 미세바늘의 물리적 안정성 측면에서 백킹 층 부분에 유리한 특성을 부여하지만, 그것은 다소 취약할 수 있으며 그의 특성은 취약성을 감소시키기 위하여 가소제, 예컨대, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 글리세린 또는 트리에틸 시트레이트를 포함시킴으로써 개선될 수 있다. 백킹 층 부분에서 가소제의 농도는 적절하게는 건조 백킹 층의 0.5-6 중량%의 범위일 수 있다. 미세바늘의 백킹 층 부분에 포함되는 현재 바람직한 소거제는 글리세롤이며, 이는 적절하게는 건조 백킹 층의 약 2 중량%의 농도로 존재할 수 있다. 조성물이 건조된 후 백킹 층에 남아있는 잔류 용매는 또한 가소제로서 작용할 수 있음에 유의해야 한다. 이러한 용매의 예는 건조 후 조성물 내에 잔류물로서 존재할 수 있는 에탄올이다.

[0048] 특정 구현예에서, 본 조성물은 수용성 중합체의 백킹 층에 활성 성분을 포함할 수 있다. 이것은 환자에게 투여된 활성 성분(들)의 일부분의 즉각적인 (즉, 2시간 또는 바람직하게는 1시간 이내) 방출을 제공할 것이다. 백킹 층에 포함된 활성 성분은 미세바늘의 팁 부분에 포함된 활성 성분과 동일하거나 상이할 수 있다.

- [0049] 본 조성물에 포함된 활성 성분(들)은 피부 병태의 치료에 적합한 활성 성분(들)일 수 있으며, 여기서 덜 빈번한 투여 (하루에 1회 미만)가 환자에 의해 유리한 것으로 인식된다. 활성 성분은 적절하게는 비타민 D 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 조절제, 인게놀 또는 인게놀 유도체, 칼시뉴린 억제제, JAK 억제제, PDE4 억제제, 비스테로이드성 항염증제, 항생제, 항진균제 또는 국소 마취제, 또는 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0050] 비타민 D 유사체의 예는 칼시포트리올, 칼시트리올, 막사칼시톨 또는 타칼시톨이다.
- [0051] 글루코코르티코이드 수용체 조절제의 예는 코르티코스테로이드, 예컨대 암시노이드, 베타메타손, 부데노이드, 클로베타솔, 클로베타손, 코르티손, 데소니드, 데속시코르티손, 데속시메타손, 텍사메타손, 디플루코르톨론, 디플로라손, 플루코르티손, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시노이드, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손, 할시노이드, 할로베타솔, 하이드로코르티손, 메프레드니손, 메틸프레드니손, 모메타손, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니손, 프레드니솔론 및 트리암시놀론 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 또는 아세토니드이다. 코르티코스테로이드는 바람직하게는 베타메타손, 부데노이드, 클로베타솔, 클로베타손, 데속시메타손, 디플루코르톨론, 디플로라손, 플루오시노이드, 플루오시놀론, 할시노이드, 할로베타솔, 하이드로코르티손, 모메타손 프레드니카르베이트, 또는 트리암시놀론 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르로부터 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드 에스테르는 예를 들어 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트, 플루메타손 피발레이트, 플루티카손 프로피오네이트, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트 또는 모메타손 푸로에이트일 수 있다. 아세토니드는 플루오시놀론 아세토니드 또는 트리암시놀론 아세토니드로부터 선택될 수 있다.
- [0052] 인게놀 유도체의 예는 인게놀 메부테이트이다.
- [0053] 칼시뉴린 억제제의 예는 타크로리무스 또는 피메크로리무스이다.
- [0054] JAK 억제제의 예는 토파시티닙이다.
- [0055] PDE4 억제제의 예는 아프레밀라스트, 로플루밀라스트 또는 실로밀라스트이다.
- [0056] 비스테로이드성 항염증제의 예는 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 인도메타신, 텍사이부프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 피록시캄, 테녹시캄, 로록시캄 또는 나부메톤이다.
- [0057] 항생제의 예는 푸시드산 또는 무피로신이다.
- [0058] 국소 마취제의 예는 리도카인, 부피바카인, 메피바카인 또는 로피바카인이다.
- [0059] 항진균제의 예는 케토코나졸, 테르비나핀, 미코나졸, 클로트리마졸, 시클로피록스, 비포나졸, 니스타틴, 에코나졸 또는 아모롤핀이다.
- [0060] 치료적 활성 성분은 또한 항증식제, 예컨대 메토크세이트 또는 면역억제제, 예컨대 사이클로스포린으로부터 선택될 수 있다.
- [0061] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 피부 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다:
- [0062] (a) 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 패치 조성물을 치료를 필요로 하는 환자의 피부의 표면에 도포하는 단계,
- [0063] (b) 미세바늘이 각질층을 통과하여 피부의 살아있는 층으로 침투하도록 패치 조성물에 충분한 힘을 가하는 단계, 및
- [0064] (c) 패치 조성물로부터 접착 기관을 제거하는 단계.
- [0065] 미세바늘이 피부 내로 삽입시 파괴되는 것을 방지하기 위해, 미세바늘의 기계적 강도는 미세바늘을 균열시키는 데 필요한 힘이 미세바늘을 피부 내로 삽입하는데 필요한 힘보다 상당히 큰 강도이어야 한다. 일반적으로, 미세바늘 패치를 피부 내로 삽입하고 미세바늘 패치가 각질층을 침투하도록 하는데 필요한 힘은 cm^2 당 25개의 미세바늘을 함유하는 패치당 0.4-8N, 예를 들어 2-7N, 예컨대 5N 범위이다. 미세바늘의 실패 힘은 균열 힘 또는 미세바늘을 정해진 길이로 압축하는데 필요한 힘으로서 평가될 수 있다. 이러한 힘은 텍스처 분석기 (예컨대, TA.XT Plus Texture Analyzer, Stable Micro Systems, Surrey, UK) 또는 컴퓨터 제어 강제 변위 스테이션 (Model

5565, Instron, Buckinghamshire, UK)을 사용하여 결정될 수 있다.

- [0066] 상기 나타난 바와 같이, 수용성 중합체를 포함하는 백킹 층은 미세바늘이 피부 내로 삽입될 때 용해되기 개시한다. 이것은 피부에 패치의 도포의 약 120분 이내 바람직하게는 60분 또는 45분 이내 는 심지어 약 15분 정도에 기관의 제거를 가능하게 한다. 일반적으로, 기관이 떨어져 나갈 때 상당수의 미세바늘이 다시 당겨지는 것을 피하기 위해 이 시간 내에 기관을 제거할 때 미세바늘의 적어도 90%가 접착 표면으로부터 분리되는 것이 바람직하다.
- [0067] 본 발명은 연장된 시간 동안 치료적 활성 성분의 전달을 제공할 수 있는 것으로 나타났다. 따라서, 치료적 활성 성분은 2-21일, 바람직하게는 2-14일, 예컨대 2-7일 또는 4-7일의 기간 동안 미세바늘로부터 방출될 수 있다. 하기 실시예 2에 나타난 바와 같이, 칼시포트리올을 함유하는 미세바늘 패치의 도포 후 4일에 바이오마커 CYP24A1의 증가된 mRNA 수준이 관찰되며, 이는 칼시포트리올이 적어도 4일 동안 미세바늘로부터 방출된다는 것을 가리킨다.
- [0068] 본 방법에서, 단계 (b)는 손가락으로 또는 충격 삽입에 의해, 예컨대, 어플리케이터 장치를 사용하여 압력을 가함으로써 수행될 수 있고, 후자는 삽입 재현성을 증가시키기 때문에 바람직하다 (참조: van der Maaden 등, AAPS Journal 16(4), July 2014, pp. 681-684. 어플리케이터 장치의 예는 US 2002/0123675호 또는 WO 2008/091602호에 개시되어 있다.
- [0069] 본 발명의 미세바늘 패치 조성물을 사용하여 치료되는 피부 병태는 건선, 예컨대, 판상 건선 (plaque psoriasis), 역 건선 (inverse psoriasis), 손톱 건선 또는 반점 건선, 수장족저농포증 (pustulosis palmoplantaris), 광선각화증 (actinic keratosis), 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 접촉 피부염, 아토피성 피부염, 습진, 수부 습진(hand eczema), 사마귀 (warts), 생식기 사마귀 (genital warts), 탈모증(alopecia), 여드름, 주사비 (rosacea) 또는 피부 감염으로부터 선택될 수 있다.
- [0070] 건선은 과다각화증(hyperkeratosis)으로부터 비롯되는 홍반성의 건조한 스케일링 플라크 (scaling plaque)로 나타나는 만성 염증성 피부 질환이다. 플라크는 팔꿈치, 무릎 및 두피에서 가장 흔하게 발견되지만, 신체의 다른 부분, 특히 요천 (lumbosacral) 영역에 더 광범위한 병변이 나타날 수 있다. 경증 내지 보통의 건선의 일반적인 치료는 활성 성분으로서 코르티코스테로이드를 함유하는 조성물의 국소 도포를 포함한다. 효과적이긴 하지만, 코르티코스테로이드의 도포는 피부 위축, 선 (striae), 여드름모양 발진 (acneiform eruption), 구위 피부염 (perioral dermatitis), 피부 곰팡이 및 박테리아의 과증식, 색소침착된 피부 및 주사비의 색소침착저하 (hypopigmentation)와 같은 많은 부작용의 단점을 갖는다.
- [0071] 건선의 치료를 위한 조합 제품은 상표명 Daivobet[®] 연고 및 Daivobet[®] 겔 하에 수년간 LEO Pharma에 의해 판매되었다. 상기 제품은 용매로서 폴리옥시프로필렌 스테아릴 에테르를 포함하는 연고 또는 겔 비히클로 제형화된 활성 성분으로서 칼시포트리올 및 베타메타손 디프로피오네이트를 포함한다. 조합 제품의 효능이 활성 성분 자체의 효능보다 훨씬 뛰어나지만, 상기 제품은 1일에 1회 도포되어야 하고, 많은 환자, 특히 광범위한 건선 병변을 가진 환자는 덜 빈번한 도포와 같은 더 큰 도포 용이성을 선호할 것이다. 활성 성분의 피부 내로의 전달이 상업적인 제품과 비교하여 연장되는 제형 비히클을 제공함으로써 2개의 활성 성분의 조합의 생물학적 효능을 더 개선하는 것이 바람직하다고 여겨진다.
- [0072] 따라서, 현재 선호되는 구현예에서, 본 발명은 각각 하기를 포함하는 하나 이상의 미세바늘을 포함하는 미세바늘 패치 조성물에 관한 것이다:
- [0073] (a) 에스테르 말단 폴리락티드, 에스테르 말단 폴리글리콜리드 및 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 생분해성 중합체의 매트릭스에 분산된 칼시포트리올 및 베타메타손 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료적 활성 성분을 함유하는 테이퍼된 팁 부분, 및
- [0074] (b) 상기 팁 부분을 덮는 수용성 중합체를 함유하는 속용성 미세바늘 백킹 층 부분,
- [0075] 상기 미세바늘 또는 미세바늘들은 제거가능한 기관의 접착 표면에 부착되고 이로부터 연장된다.
- [0076] 이 구현예에서, 베타메타손 에스테르는 베타메타손 디프로피오네이트 또는 베타메타손 발레레이트일 수 있다. 연장된 전달은 패치의 cm²당 칼시포트리올 0.08-30 μg의 칼시포트리올의 용량 및 패치의 cm²당 베타메타손 에스테르 1-60 μg의 베타메타손 에스테르의 용량을 이용하여 지속될 것으로 예상된다. 베타메타손 에스테르는 바람직하게는 베타메타손 디프로피오네이트이다.

- [0077] 이 구현예의 개발 동안, 칼시포트리올은 아마도 내부의 산성 잔류물 또는 불순물의 존재로 인해, 폴리락트산, 폴리글리콜산 또는 폴리락틱 코-글리콜산의 매트릭스에서 화학적으로 안정하지 않은 반면, 칼시포트리올은 에스테르 말단 폴리락티드, 폴리글리콜리드 또는 폴리락티드 코-글리콜리드가 생분해성 중합체로서 사용되었을 때 화학적으로 안정하였다.
- [0078] 이 구현예에서, 생분해성 중합체는 바람직하게는 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드이다. 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드는 바람직하게는 >5000의 분자량, 예컨대 7000-17000, 24000-38000, 38000-54000, 54000-69000 또는 76000-116000의 분자량을 가질 수 있고, 이는 제형을 금형 내로 분산시키고 건조시 만족스러운 물리적 안정성, 특히 날카로운 팁을 제공하는 점도를 야기한다. 락티드 대 글리콜리드의 비율은 바람직하게는 85:15 내지 50:50, 예컨대 85:15, 82:18, 75:25, 65:35 또는 50:50로 달라질 수 있다. 락티드 대 글리콜리드의 현재 바람직한 비율은 50:50이다.
- [0079] 이 구현예에서, MC 1046의 형성을 감소시키기 위해, 항생제, 예컨대 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔 또는 α -토코페롤, 또는 이의 혼합물을 생분해성 중합체 매트릭스에 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 항산화제는 적절하게는 건조 팁 부분의 0.03-3% w/w, 바람직하게는 0.05-2% w/w, 예컨대 0.05-1% w/w의 범위의 농도로 존재할 수 있다. 현재 바람직한 항산화제는 부틸하이드록시톨루엔이며, 이는 건조 팁 부분의 0.05-2 중량%의 범위의 농도로 첨가될 수 있다.
- [0080] 이 구현예에서, 수용성 중합체는 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 당, 예컨대 수크로스 또는 트레할로스, 텍스트란, 카르복시메틸셀룰로오스 및 알긴산 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 현재 바람직한 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 백킹 층 부분은 부가적으로 소거제, 예컨대, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 글리세린 또는 트리에틸 시트레이트를 포함할 수 있고, 이는 건조 백킹 층의 0.5-6 중량% 범위의 농도로 포함될 수 있다. 미세바늘의 백킹 층 부분에 포함되는 현재 바람직한 소거제는 글리세롤이며, 이는 적절하게는 건조 백킹 층의 약 2 중량%의 농도로 존재할 수 있다.
- [0081] 특정 구현예에서, 본 조성물은 수용성 중합체의 백킹 층에 분산된 칼시포트리올 및/또는 베타메타손 에스테르를 포함할 수 있다.
- [0082] 이 구현예에서, 제거가능한 기판은 적합하게는 접착 의료용 테이프로 구성될 수 있다.
- [0083] 본 발명은 하기 실시예에 추가로 기재되어 있으며, 이는 청구된 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [0084] 실시예
- [0085] **실시예 1**
- [0086] **본 발명의 조성물**
- [0087] 약 45 g의 폴리디메틸실록산 (PDMS) 엘라스토머 베이스 (Sylgard 184 silicone elastomer kit, part A) 및 약 4.5 g의 경화제 (Sylgard 184 silicone elastomer kit, part B)를 주걱 및 비이커를 사용하여 완전히 혼합될 때까지 혼합함으로써 미세바늘 금형을 제조하였다. 생성된 혼합물을 약 20분간 진공하에 데시케이터에 넣었다. PDMS를 미세바늘 주형 (Tyndall National Institute, Ireland로부터 취득되고 US 제2007/0134829호에 개시된 바와 같이 본질적으로 제조된 패터화된 실리콘 웨이퍼)에 부어넣고 약 60분간 100^{°C}의 건조 오븐에서 경화시켰다. 냉각 후, 금형을 미세바늘 주형으로부터 박리하고 1x1 cm (5x5 미세함물 함유)의 개별 금형으로 절단하였다.
- [0088] PDMS 금형을 유리 비이커에 넣고 30분간 진공하에서 디메틸포름아미드 (DMF)로 세정하고 실온에서 추가 30분간 초음파 배스에서 세정하였다. 세정된 금형을 유리 비이커에 넣고 미세함물을 진공하에 DMF로 미리 충전하였다.
- [0089] 300 mg 에스테르 말단 폴리락티드 코-글리콜리드 (락티드:글리콜리드 50:50, Mw 7000-17000, PLGA-E)를 PLGA-E가 완전히 용해될 때까지 약 10분간 볼텍스 혼합기를 사용하여 1 ml DMF에 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 일부 구현예에서, 0.5 mg/ml 부틸하이드록시톨루엔 (BHT)을 PLGA-E 용액에 첨가하였다. 20 mg 칼시포트리올 및 40 mg 베타메타손 디프로피오네이트 (BDP)를 활성 성분이 완전히 용해될 때까지 약 10분간 볼텍스 혼합기를 사용하여 1 ml의 생성된 용액에 용해시켰다. 약물 로딩된 PLGA-E 용액을 주사기 펌프 및 모세관 디스펜서 및 금형당 0.15±0.03 μ l의 총 부피까지 0.5 μ l/분의 유속을 사용하여 DMF가 미리 충전된 PDMS 금형의 미세함물 내로 분배하였다.

[0090] 금형을 진공하에 데시케이터에서 약 18시간 동안 건조시킨 다음 60 ± 2 °C에서 약 5시간 동안 500 mbars 하에 진공 오븐에서 건조시켰다.

[0091] 약 5분간 볼텍스 혼합기를 사용하여 400 mg의 폴리비닐피롤리돈 (PVP, Kollidon® 17 PF)을 1 ml의 에탄올에 용해시킴으로써 제2 용액을 제조하였다. 10 mg의 글리세롤을 첨가하고 상기 혼합물을 볼텍스 혼합기를 사용하여 2-3분간 교반하였다. PVP 용액을 1.5 μ l/분의 유속으로 주사기 펌프 및 모세관 디스펜서를 사용하여 건조된 약물 로딩된 PLGA-E 용액을 함유하는 PDMS 금형의 미세함몰 내로 분배하여 분배된 부피가 금형당 0.75 ± 0.15 μ l가 되게 하였다.

[0092] 충전된 금형을 약 2시간 동안 진공하에 데시케이터에서 건조시켰다.

[0093] 의료 접착용 테이프 (3M)를 손가락 압력을 사용하여 금형의 표면에 도포하고 미세바늘을 금형에서 꺼냈다.

[0094] 패치를 질소가 퍼징된 밀폐된 바이알에 보관하고 고무 마개, 알루미늄 캡 및 크립퍼로 막았다.

[0095] 건조된 미세바늘 패치는 하기 조성을 갖는다.

성분	μ g/패치	% w/w	mg/g
베타메타손 디프로피오네이트	6	1.66	16.60
칼시포트리올 일수화물	3	0.83	8.30
PLGA-E	45	12.45	124.48
PVP	300	82.99	829.88
글리세롤 99.5%	7.5	2.07	20.75
총	378.82	100	1000

[0096]

[0097] 상기 조성물의 물리적 및 화학적 안정성은 하기 표에 나타나 있다. PLGA-E가 40 °C에서 물리적으로 안정하지 않으므로 가속화된 안정성 연구를 위한 일반적인 온도인 40 °C에서 미세바늘 패치의 보관은 실현가능하지 않았음에 주목해야 한다.

보관 온도/ 시간	외관	칼시포트리올 시작의 %	24-epi- 칼시포트리올% 면적	MC104 6% 면적	BDP 시작의 %
시작	OK	100.0 %	0.8 %	1.2 %	100.0 %
25°C/ 1 개월	OK	95.5 %	1.0 %	1.5 %	98.3 %
25°C/ 3 개월	평가되지 않음	116.4 %	0.7 %	2.1 %	118.6 %
40°C/ 2주	허용가능하지 않음	95.5 %	0.9 %	평가되지 않음	101.7 %

[0098]

[0099] 건조 팁의 0%, 0.5% 또는 1 중량% BHT를 함유한 것을 제외하고 상기 기재된 바와 같이 미세바늘 패치 조성물을 제조하였다.

[0100] 결과가 도3에 나타나 있으며, 이는 BHT가 없는 샘플 및 0.5% w/w 및 1% w/w BHT를 갖는 샘플에 대하여 분해 산물 MC 1046 대 총 칼시포트리올 피크 면적의 백분율 비율을 나타낸다. 칼시포트리올의 총량 대비 MC 1046의 백분율 피크 면적은 유의하게 감소하였고, 이는 조성물에 BHT를 첨가하는 것이 칼시포트리올의 분해를 유의하게 감소시켰음을 가리킨다.

[0101] 실시예 2

[0102] 인간 외식편 피부 노출

[0103] 인간 피부 외식편에서 시간 경과에 따른 노출을 조사하기 위해 2개의 실험을 수행하였다.

- [0104] 실험 1:
- [0105] 실험 개시 최대 24시간 전에 복부성형술 (abdominoplasty)을 받은 여성 기증자로부터 얻은 전층 (full-thickness) 인간 피부를 사용하였다. 22 mm 펀치 생검 (punch biopsy)을 24 mm Transwell® 삽입물에 넣고 0.2 ng/mL 인간 EGF, 0.2 % 소 뇌하수체 추출물 (BPE), 5 µg/mL 소 인슐린, 5 µg/mL 소 트랜스페린, 0.18 µg/mL 하이드로코르티손 및 겐타마이신이 보충된 1 ml EpiLife® 조직 배양 배지를 갖는 6개의 웰 플레이트에 넣었다.
- [0106] cm² 미세바늘 패치당 2 µg 칼시포트리올 및 6 µg BDP 및 cm2당 10 µl Daivobet® 겔 및 Daivobet® 겔 비히클을 함유하는 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 조성물을 삼반복으로 국소 도포하였다. 하기 치료 스케줄을 시험하였다: 24시간 및 48시간에 피부 샘플링과 함께 t=0시간에 Daivobet® 겔의 하나의 용량. 48시간에 피부 샘플링과 함께 각각 t=0 및 24시간에 Daivobet® 겔의 2개의 용량, 실험의 전체 기간 동안 피부상에 백킹 테이프를 남기는 24시간 및 48시간에 피부 샘플링과 함께 t=0시간에 도포된 하나의 패치, 및 t=48시간에 피부 샘플링을 하지만 24시간에 백킹 테이프를 제거하는 t=0시간에 도포된 하나의 패치. 피부 생검을 24시간에 배지를 교체하면서 48시간 동안 5% CO2를 갖는 37 °C의 생체의 배양에 유지시켰다. 실험 말기에, 각 외식편의 투여 면적을 포함하는 14 mm 생검을 도려낸 다음, 화합물 분석 (10회 테이프가 박리됨) 및 바이오마커 분석을 위해 각각 2개로 분할하였다.
- [0107] 유기 용매를 사용하여 피부 생검으로부터 활성 화합물을 추출한 다음 LC/MS-MS를 사용하여 추출물을 분석함으로써 화합물 분석을 수행하였다.
- [0108] 제공된 지침에 따라 mirVana (Life Technologies, Grand Island, NY, USA)를 사용하여 세포로부터 총 RNA를 추출하였다. cDNA 합성을 하기를 이용하여 수행하였다:
- [0109] 대용량 (High-Capacity) cDNA 역전사 키트 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Taqman 유전자 발현 분석 (CYP24A1 (Hs00167999_m1), CD14 (Hs02621496_s1), PPIA (Hs99999904_m1) GAPDH (Hs99999905_m1), TBP (Hs99999910_m1) 및 HMBS (Hs00609297_m1)) 및 Applied Biosystems로부터의 PRISM7900HT 서열 검출 시스템 (SDS 2.3)을 사용한 정량적 실시간 PCR에 의해 각 샘플로부터 2.5 µL의 cDNA (5 ng RNA에 해당함)를 10 µL의 총 부피로 증폭하였다.
- [0110] PPIA, GAPDH, TBP 및 HMBS를 정규화에 사용하였다.
- [0111] 도4로부터 도포 후 BDP가 미세바늘 패치 조성물 내에 또는 Daivobet® 겔 도포 후 피부의 각질층에 존재할 수 있으며 따라서 약리학적 작용에 이용가능하지 않은 것으로 보인다. B-17-P는 주로 생물학적 매트릭스에서 형성되며, 따라서 피부에서 약리학적 작용에 이용가능한 BDP의 대리 마커로 간주된다. 피부에서 형성된 B-17-P의 양은 Daivobet® 겔 및 본 발명의 미세바늘 패치 조성물로 처리된 외식편에 대해 시간이 경과함에 따라 증가하는 것으로 보인다. Daivobet® 겔의 도포 후 관찰된 B-17-P의 피부 농도는 본 발명의 미세바늘 패치 조성물의 도포 후에 관찰된 것보다 더 높지만, 시간 경과에 따른 증가는 패치로부터의 연장된 방출을 가리킬 수 있다.
- [0112] 도5(a) 및 5(b)로부터 칼시포트리올, CYP24A1 및 CD14에 대한 PD 바이오마커는 Daivobet® 겔에 의해 시간이 경과함에 따라 유도되는 것으로 보인다. 미세바늘 패치에 의해 유발된 바이오마커 유도 수준은 더 낮지만 시간이 경과함에 따라 증가하였고, 이는 개시는 더 느리지만 Daivobet® 겔로부터 관찰된 것보다 칼시포트리올의 잠재적으로 연장된 효과를 가리킨다.
- [0113] 실험 2:
- [0114] 2.5 cm²의 이용가능한 표면적을 갖는 NativeSkin®Plus 피부 모델을 Genoskin, France로부터 획득하여 제조사의 지침에 따라 배양하였다.
- [0115] cm² 미세바늘 패치당 0.5 µg 칼시포트리올 및 6 µg BDP 및 cm2당 4.3 µl Daivobet® 겔 및 Daivobet® 겔 비히클을 함유하는 실시예 1에 개시된 바와 같이 제조된 조성물을 삼반복으로 국소 도포하였다. 하기 치료 스케줄을 시험하였다: 24시간 및 96시간에 피부 샘플링과 함께 Daivobet® 겔 또는 위약 (placebo) 겔의 1일 1회 용량. 24시간 동안 피부 상에 백킹 테이프를 남기는 24시간 및 96시간에 피부 샘플링과 함께 t=0시간에 도포된 하나의 패치, 및 t=96시간에 피부 샘플링과 함께 t=0시간 및 t=48시간에 도포된 2개의 패치. 실험 말기에, 2개의

4 mm 생검을 도려낸 다음 화합물 (10회 테이프를 박리한 후) 또는 바이오마커의 존재에 대해 분석하였다.

[0116] 도6(a)로부터 칼시포트리올의 바이오마커인 CYP24A1은 실험의 시간 0, 1일 및 2일에 도포되고 4일에 샘플링된 Daivobet[®] 겔에 의해 시간이 경과함에 따라 유도되는 것으로 보인다. 1회 도포된 미세바늘 패치에 의해 유발된 바이오마커 유도의 수준은 초기에는 낮았지만 (1일), 시간이 경과함에 따라 증가하였는데, 이는 개시는 느리지만 Daivobet[®] 겔로부터 관찰된 것과 비교하여 4일 동안 칼시포트리올의 잠재적으로 오래 지속된 효과를 보여준다.

[0117] 도6b로부터 피부에서 형성된 B-17-P의 양은 Daivobet[®] 겔 및 본 발명의 미세바늘 패치 조성물로 처리된 외식편에 대해 시간이 경과함에 따라 증가하는 것으로 보인다. 실험의 시간 0, 1일 및 2일에 도포된 Daivobet[®] 겔의 도포 후 관찰된 B-17-P의 피부 농도는 본 발명의 미세바늘 패치 조성물의 1회 도포 후에 관찰된 농도보다 4일에 더 높지만, 시간 경과에 따른 증가는 패치로부터의 연장된 방출을 가리킬 수 있다.

[0118] 실시예 3

[0119] 인간 외식편 피부에서 미세바늘 조성물의 반사형 공초점 현미경법

[0120] 실시예 1에 기재된 바와 같은 미세바늘 패치를 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 신선한 인간 생체의 피부에 도포하였다. 도포 45분 후, 의료용 접착 테이프를 제거하였고, 어떤 미세바늘도 테이프 상에 남아 있지 않았음을 확인한 후, 하기에 기재된 절차에 따라 Vivascope 1500 멀티레이저 시스템을 사용하여 반사형 공초점 현미경(RCM) 영상화를 수행하였다: H.Skvara 등 Dermatol Pract Concept 2(1), 2012, pp. 3-12, 및 Calzavara-Pinton 등, Photochemistry and Photobiology, 84, 2008, pp.1421-30. 이 기술에서, 785 nm의 파장을 갖는 레이저 광은 피부와 접촉하는 빔 스플리터와 광학 렌즈를 통과한다. 피부에서, 빛은 직경이 몇 마이크로인 작은 조직 부위에 초점이 맞춰진다. 반사 (후방 산란)는 상이한 굴절률을 갖는 2개의 구조물 사이의 경계에서 발생한다. 초점으로부터 반사된 빛은 편광을 통해 렌즈 쪽으로 다시 전파된다. 초점이 맞는 지점 위와 아래에서 반사된 빛은 편광에 의해 마스크되어 검출기가 초점이 맞는 표본의 얇은 평면에서만 빛을 받는다. 대물 렌즈가 수직면에서 초점을 맞추는 깊이를 변경함으로써, 수평 이미지가 피부 내의 특정 깊이에서 생성될 수 있다.

[0121] 스캔된 시야는 500 x 500 μm 였다. 깊이 측정을 < 5 μm 의 축방향 해상도로 3 μm 의 단계로 수행하였다. RCM의 검출 한계는 약 150 μm 의 깊이이다.

[0122] 상기 결과가 도7에 나타나 있으며, 여기서

[0123] 도7a는 12 μm 의 깊이에서 각질층을 침투하는 미세바늘을 나타낸다. PVP 백킹 층은 기판을 제거하기 전에 용해되었고, PLGA-E 중합체의 얇은 팔각형 셀만이 이 평면 상에서 빛을 반사시킨다.

[0124] 도7b는 27 μm 의 깊이에서 각질층을 침투하는 미세바늘을 나타낸다. PVP 백킹 층은 기판의 제거 전에 용해되었고, PLGA-E 생분해성 중합체의 얇은 팔각형 셀의 중앙에서 원으로만 나타난다.

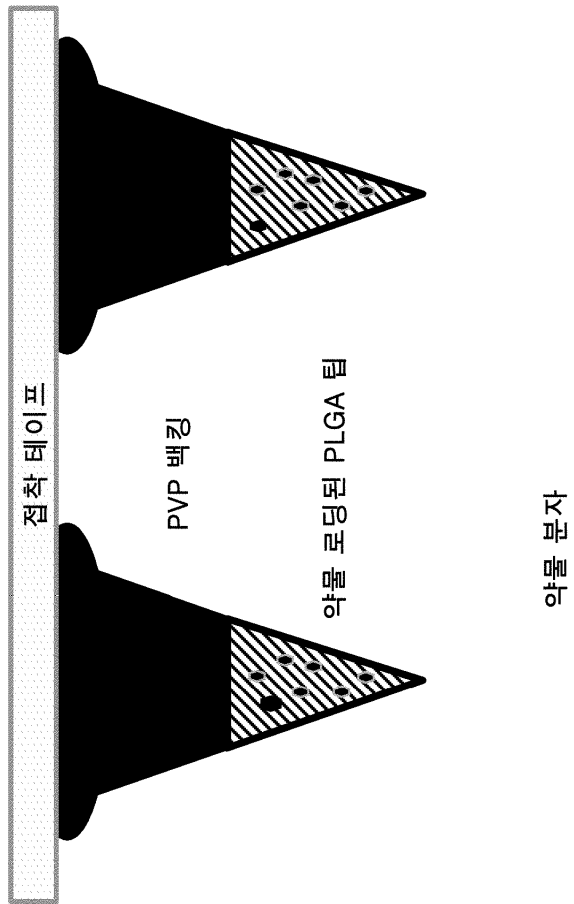
[0125] 도7c는 45 μm 의 깊이에서 각질층을 침투하는 미세바늘을 나타낸다. PLGA-E 중합체 미세바늘 팁은 PLGA-E 중합체의 얇은 팔각형 셀과 마찬가지로 이 평면상에서 빛을 반사시킨다.

[0126] 도7d는 96 μm 의 깊이에서 표피를 침투하는 미세바늘을 나타낸다. PLGA-E 생분해성 중합체로 구성된 바늘의 팁만이 보인다.

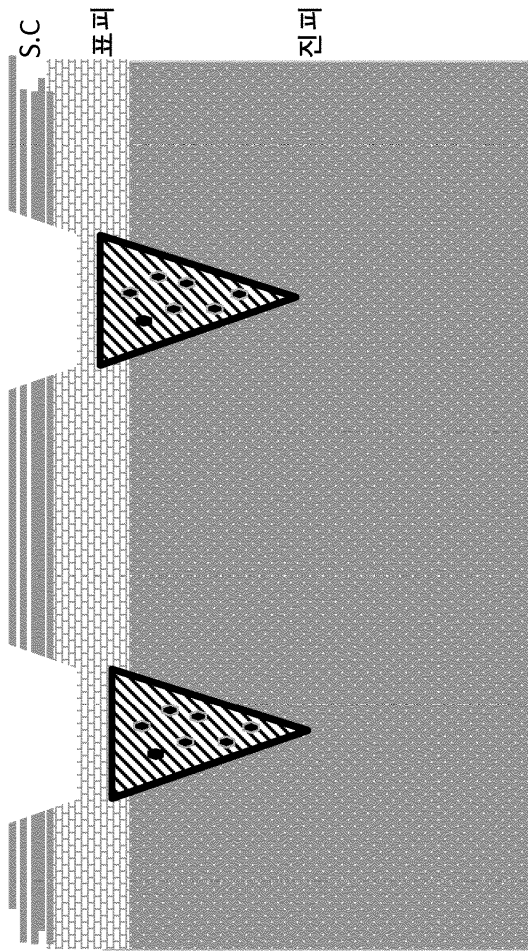
[0127] 도7e는 150 μm 의 깊이에서 표피를 침투하는 미세바늘을 나타낸다. PLGA-E 생분해성 중합체로 구성된 바늘의 팁만이 이 깊이에서 보인다.

도면

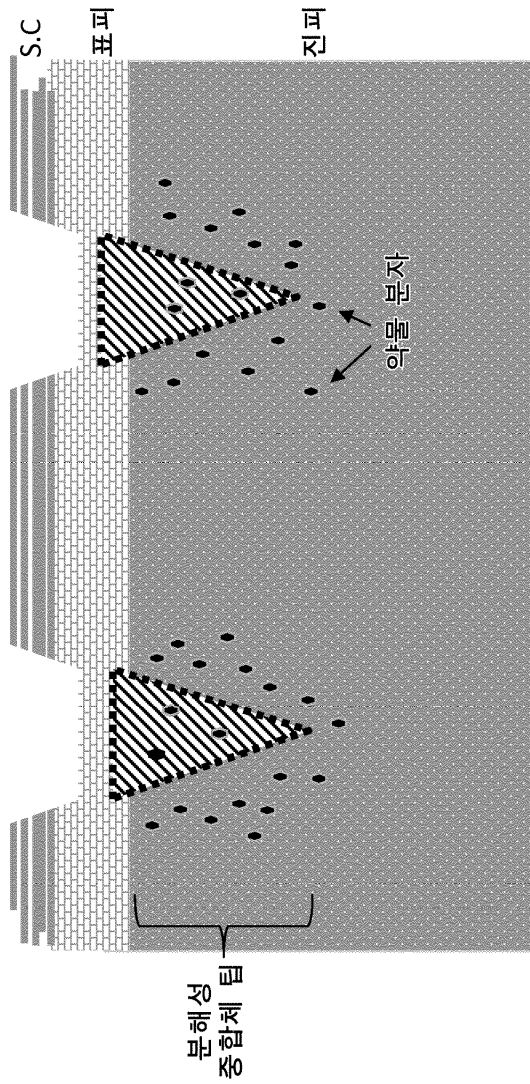
도면1a



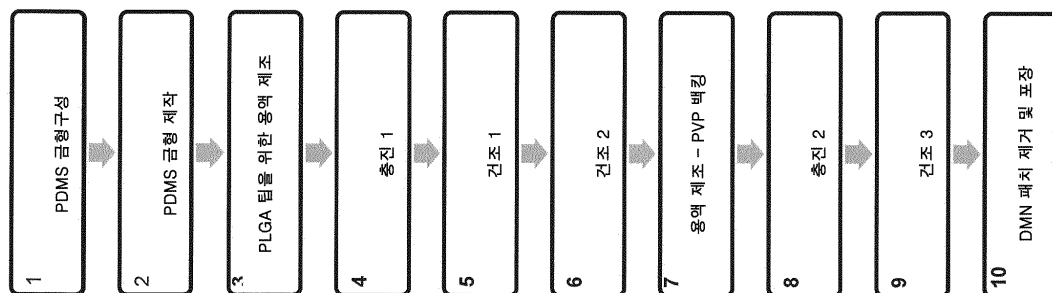
도면1b



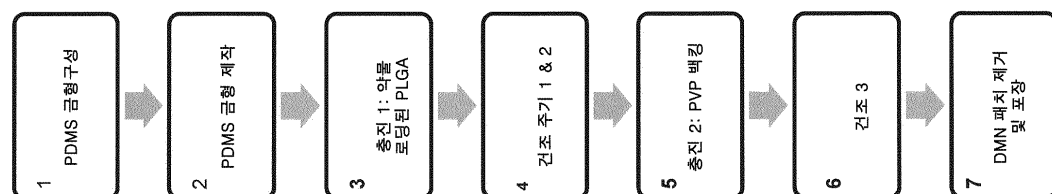
도면1c



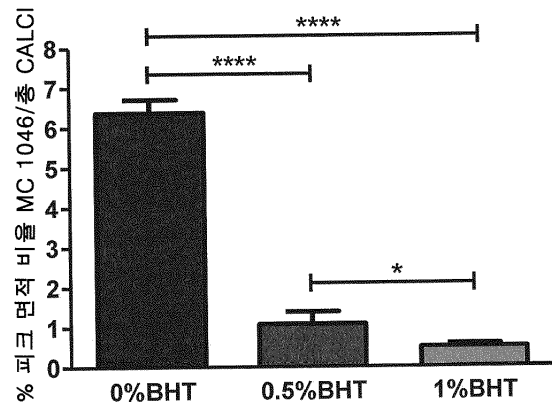
도면2a



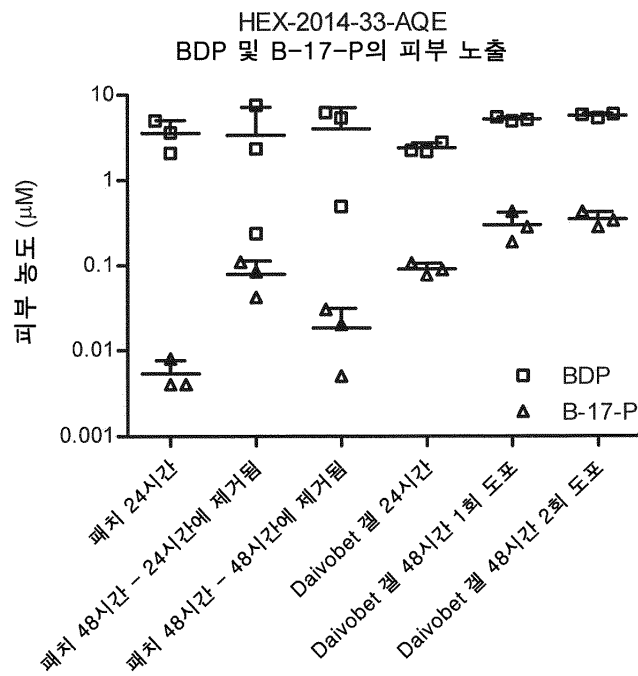
도면2b



도면3

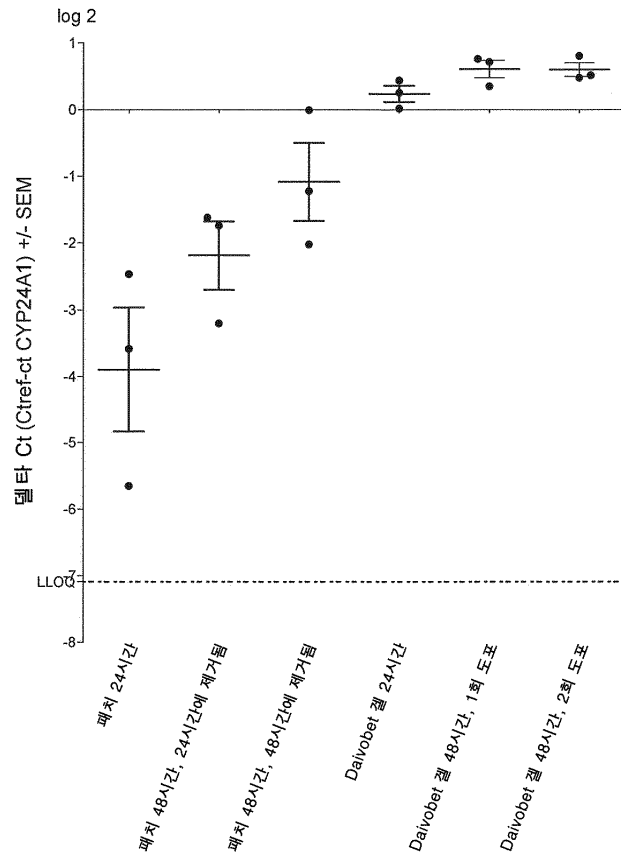


도면4



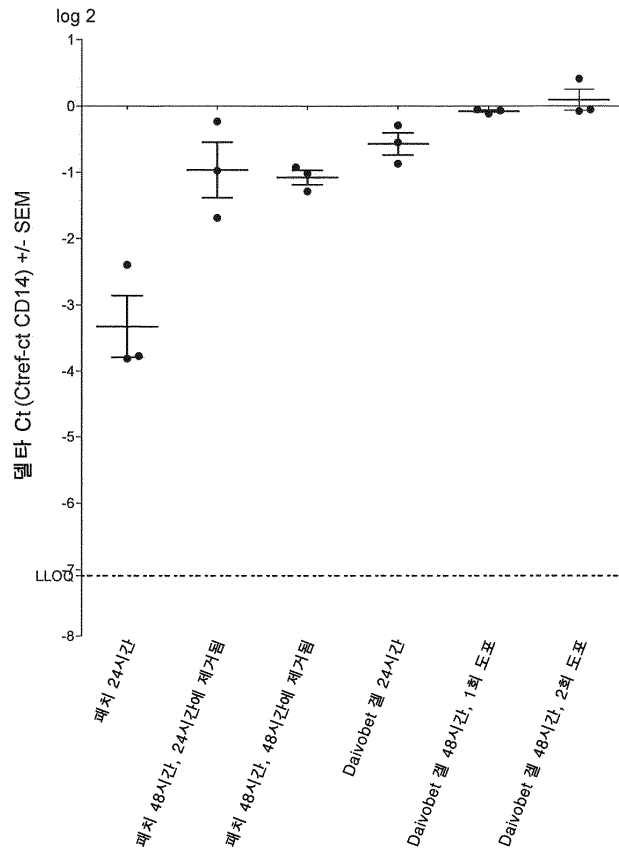
도면5a

EXP-HND-2014-31/HEX-2014-33-AQE.
CYP24A1

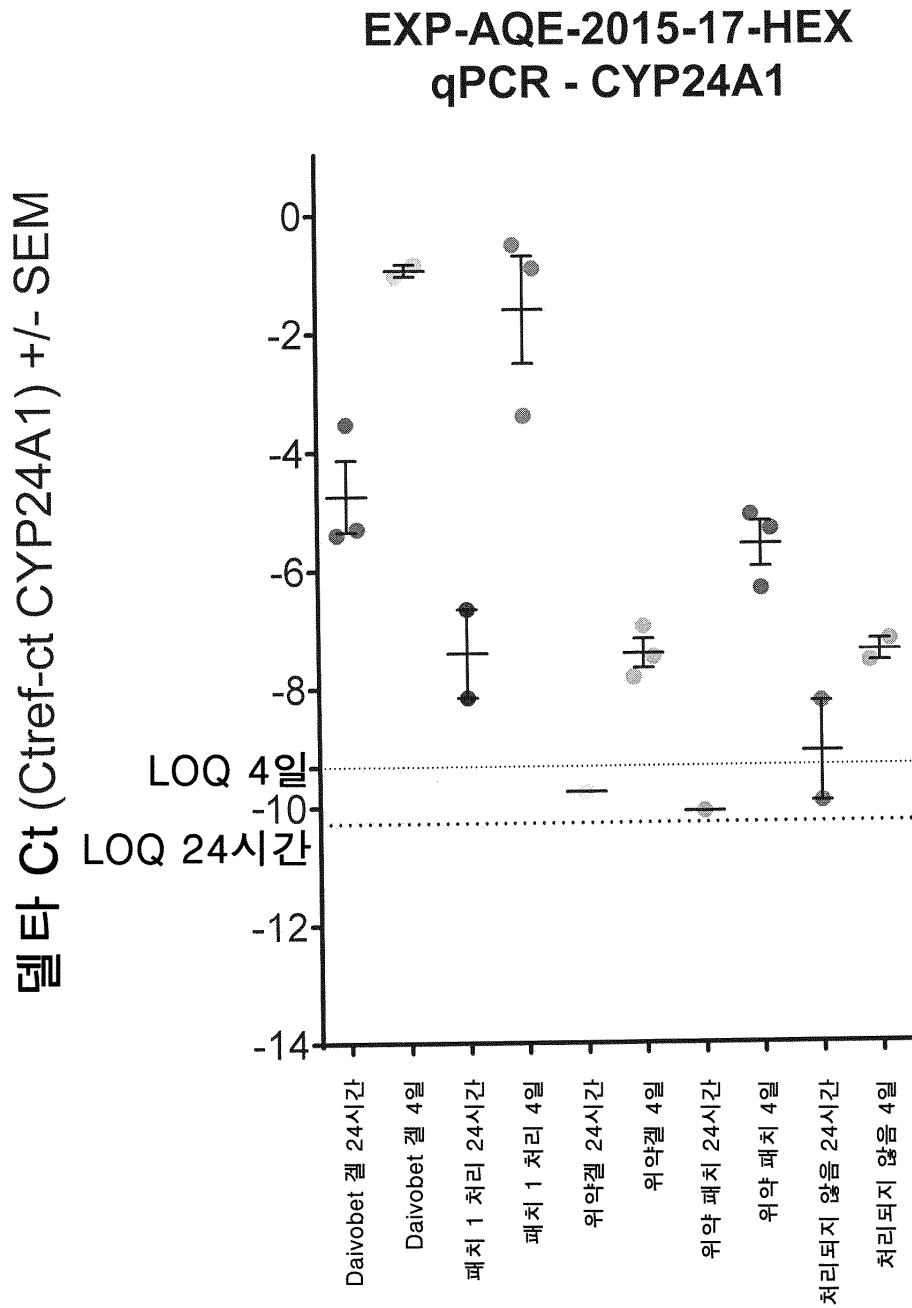


도면5b

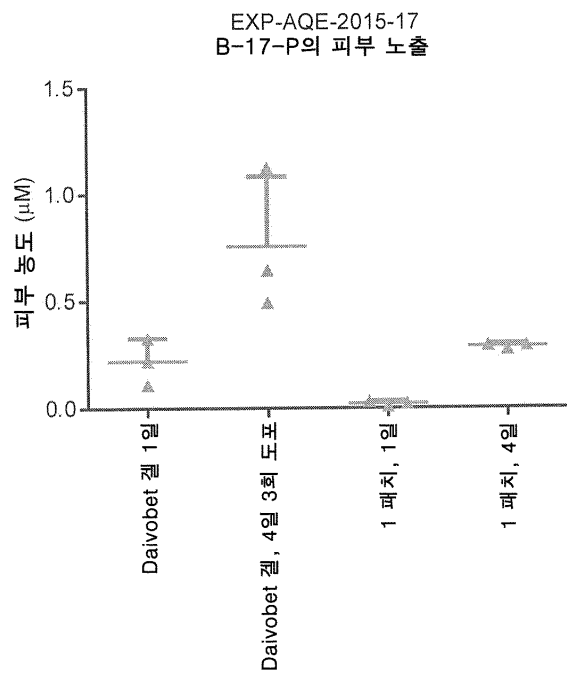
EXP-HND-2014-31/HEX-2014-33-AQE.
CD14



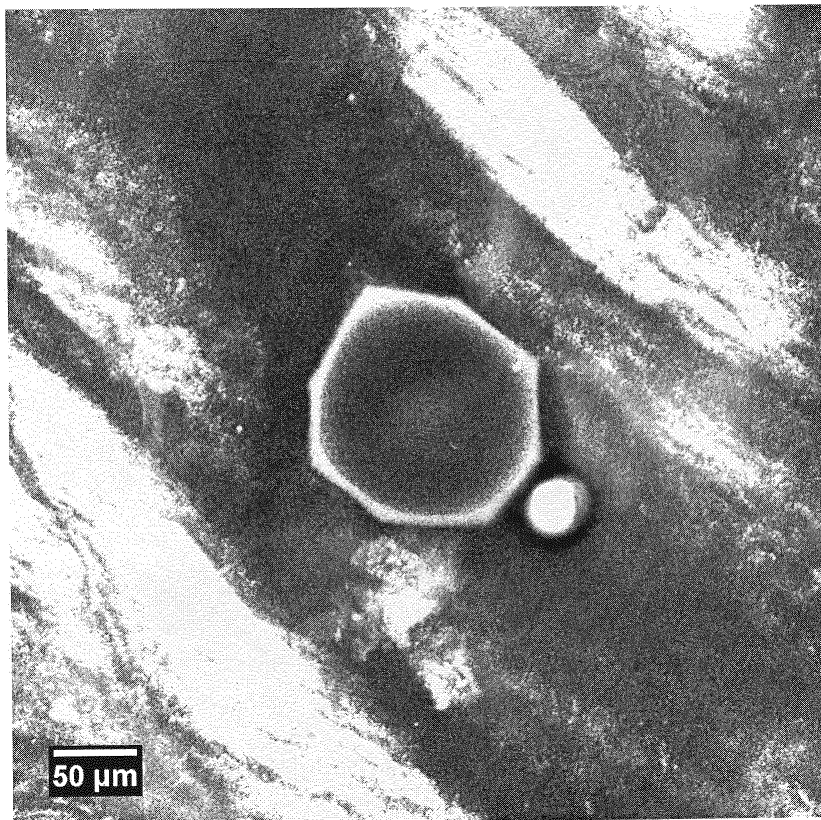
도면6a



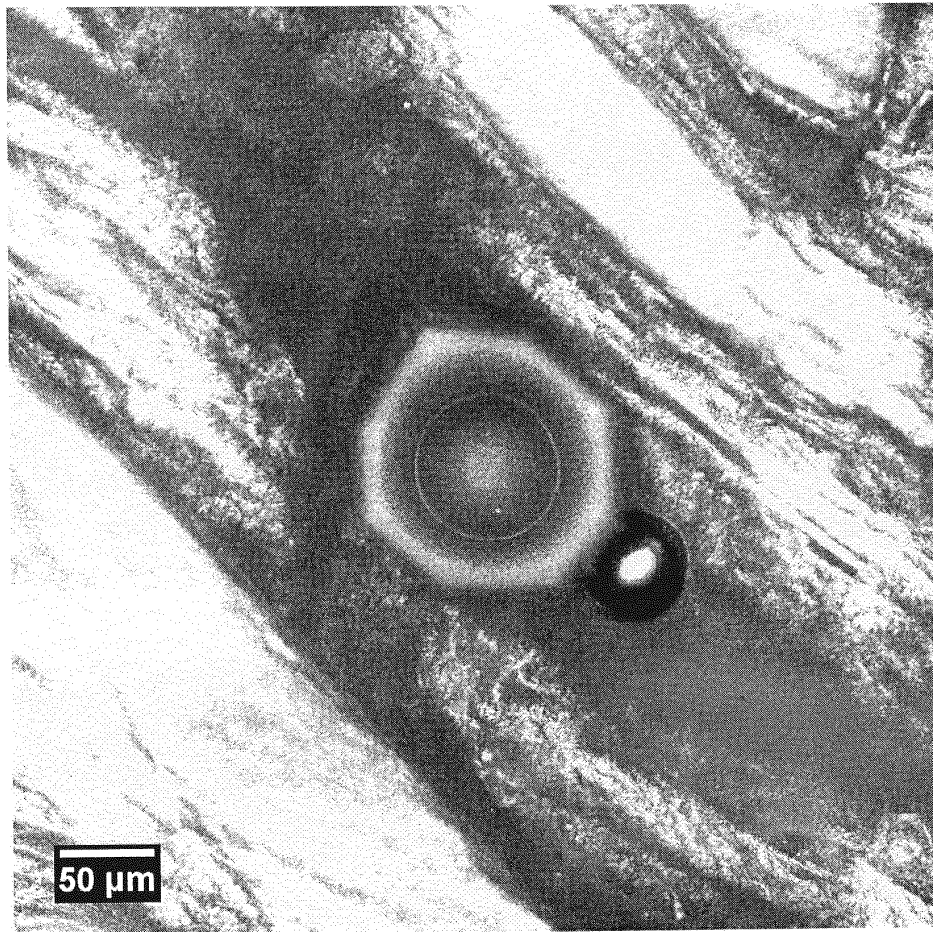
도면6b



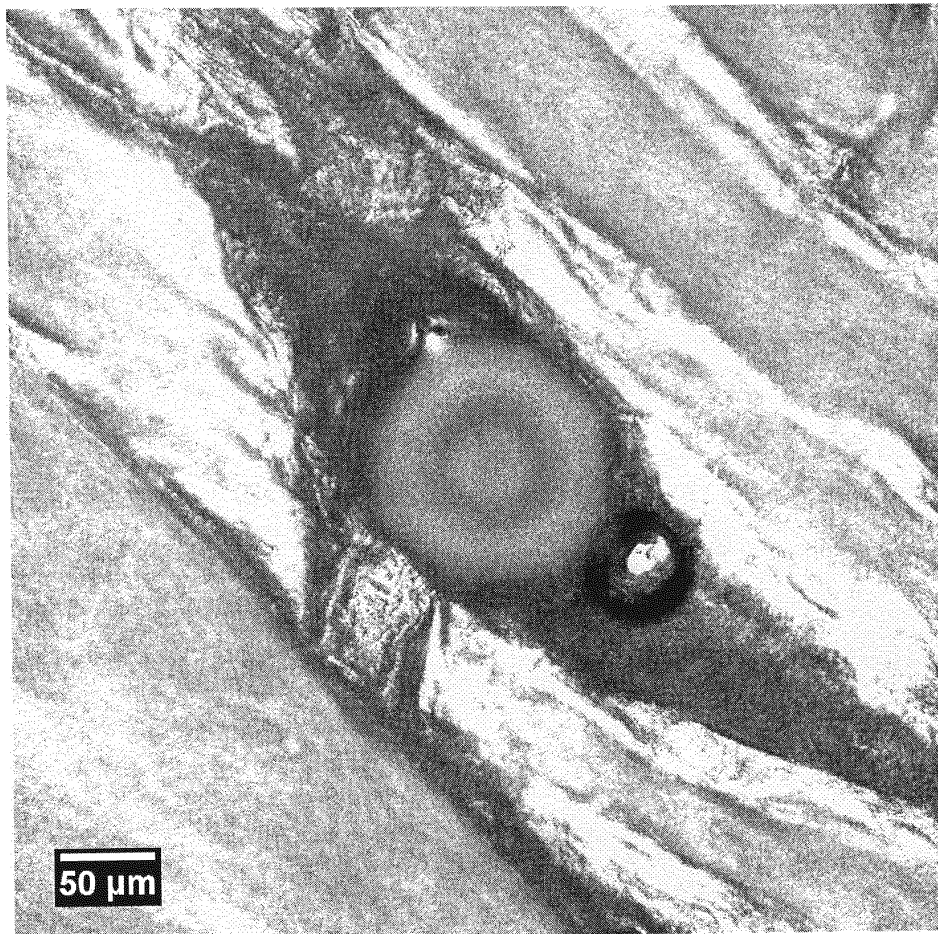
도면7a



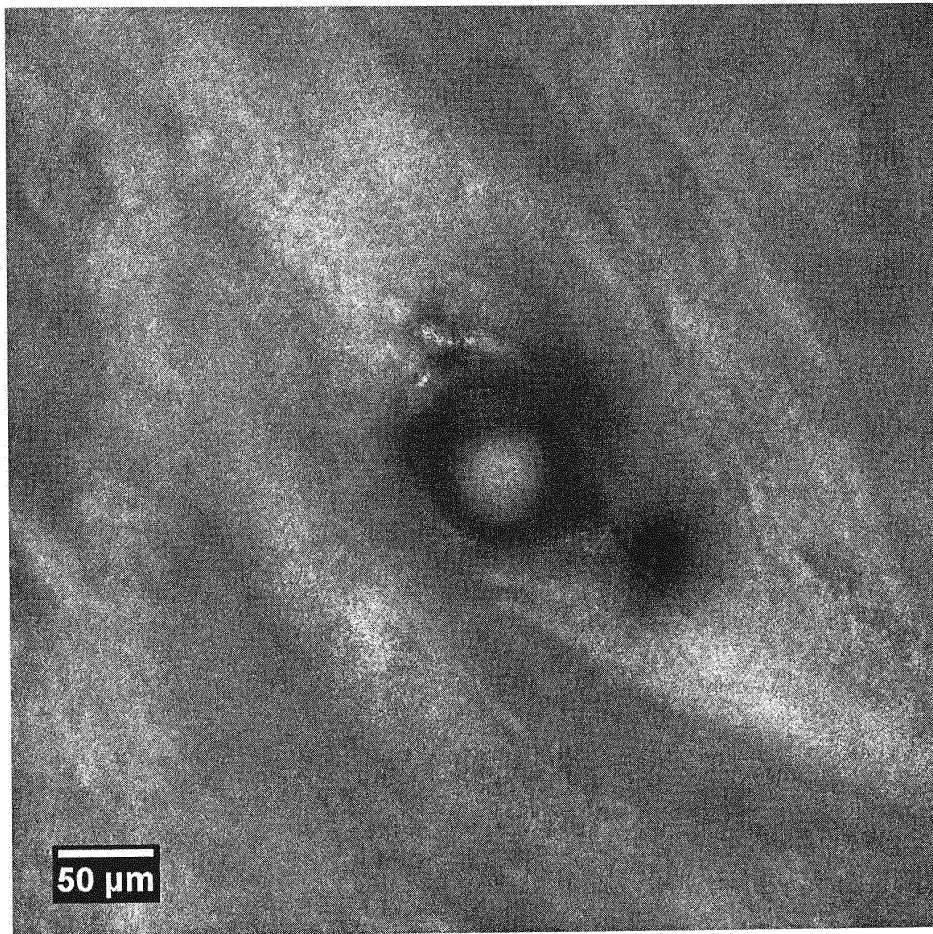
도면7b



도면7c



도면7d



도면7e

