



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0105866
(43) 공개일자 2010년09월30일

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01) *A61K 47/18* (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7017007

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월09일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년07월29일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/010426

(87) 국제공개번호 WO 2009/095057

국제공개일자 2009년08월06일

(30) 우선권주장

10 2008 006 791.1 2008년01월30일 독일(DE)

(71) 출원인
에르테에스 로만 테라피-시스테메 아게
독일, 안데르나흐 56626, 로만스트라쎄 2.

(72) 발명자
호르스트만 미카엘
독일 56564 뉘비에드 프리에드리흐-칼-스트라쎄 9
호프만 게르드
독일 56566 뉘비에드 플루르스트라쎄 17
비에테르스베르그 산드라
독일 06268 알베르스로다 슈넬로아더 스트라쎄 4

(74) 대리인
김창세, 장성구

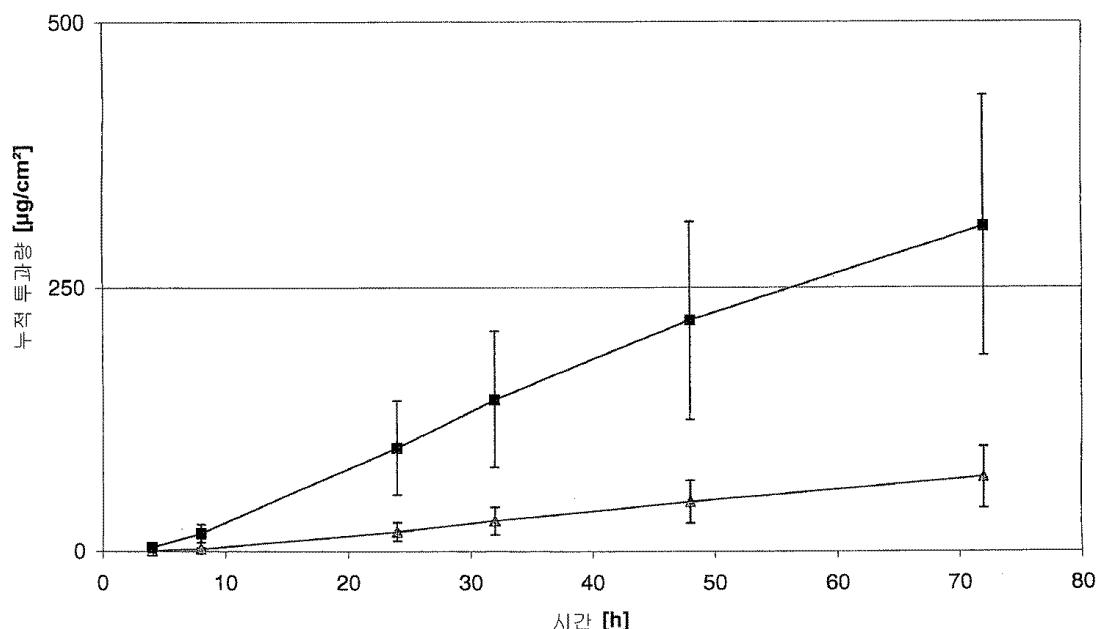
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 우레아 성분을 가진 경피 치료 시스템

(57) 요 약

본 발명은 약제에 대한 불투과성을 나타내는 백킹 층(R) 및 상기 약제를 포함하는 1개 이상의 층(S)을 포함하는, 피부를 통한 약제의 투여를 위한 경피 치료 시스템(TTS)에 관한 것으로서, 피부에 대향하는 층(H)이 고체 형태의 우레아를 포함하여 다량의 약제가 장시간에 걸쳐 연속적으로 투여되게 한다.

대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

성분-불투과성 백킹 층(R) 및 1종 이상의 성분-함유 층(S)을 포함하는, 피부를 통한 활성 약학적 성분의 전달을 위한 경피 치료 시스템(TTS)으로서, 피부-대향 층(H)이 고체 우레아를 포함하는, TTS.

청구항 2

제1항에 있어서,

TTS의 피부-대향 층(H)의 기재 물질의 비율로서 우레아의 중량 분율이 20 %(질량/질량) 이상임을 특징으로 하는 TTS.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

피부-대향 층(H)에 존재하는 우레아가 실질적으로 고체 조질 결정질 형태로 존재함을 특징으로 하는 TTS.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

1종 이상의 성분-함유 층(S)이 피부-대향 층(H)이기도 하고, 이 층이 1 내지 20 %(질량/질량)의 1종 이상의 활성 약학적 성분 이외에 20 내지 50 %(질량/질량)의 우레아를 포함함을 특징으로 하는 TTS.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

피부-대향 층(H)에 존재하는 우레아가, 입자 크기가 50 μm 를 초과하는 입자 형태로 50 중량% 이상의 정도로 존재함을 특징으로 하는 TTS.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

피부-대향 층(H)에 존재하는 우레아가, 입자 크기가 70 μm 를 초과하는 입자 형태로 50 중량% 이상의 정도로 존재함을 특징으로 하는 TTS.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

피부-대향 층(H)에 존재하는 우레아가, 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 입자 형태로 50 중량% 이상의 정도로 존재함을 특징으로 하는 TTS.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

1종 이상의 성분-함유 층(S)이 2 내지 18 %(질량/질량)의 1종 이상의 활성 약학적 성분 이외에 20 내지 40 %(질량/질량)의 우레아를 포함하는 중합체 매트릭스임을 특징으로 하는 TTS.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

1종 이상의 성분-함유 층(S)이 폴리아크릴레이트 및/또는 폴리메타크릴레이트를 기재로 한 중합체 매트릭스이고 5 내지 18 %(질량/질량)의 1종 이상의 활성 약학적 성분 이외에 입자 크기가 50 μm 를 초과하는 입자 형태로 50

중량% 이상의 정도로 존재하는 20 내지 60 %(질량/질량)의 우레아를 포함함을 특징으로 하는 TTS.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

성분-함유 층(S)이 폴리아크릴레이트 및/또는 폴리메타크릴레이트를 기재로 한 중합체 매트릭스이고 근육 이완제, 항고혈압제, 정신자극제 및 구토 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 활성 약학적 성분 이외에 입자 크기가 70 μm 를 초과하는 입자 형태로 70 중량% 이상의 정도로 존재하는 20 내지 40 %(질량/질량)의 결정질 우레아를 포함함을 특징으로 하는 TTS.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 청구된 TTS의 제조 방법으로서, 1종 이상의 성분-함유 층(S) 및 필요에 따라 추가 층을 성분-불투과성 백킹 층(R)에 도포하는 단계를 포함하고, 피부-대량 층(H)이 고체 형태의 우레아를 포함하는, 제조 방법.

청구항 12

인간 및 동물에서 질환을 치료하기 위한 약학적 제제의 제조를 위한, 고체 우레아를 추가로 포함하는 활성 성분-함유 중합체 층(S)의 용도.

명세서

배경기술

[0001]

경피 치료 시스템(TTS)은 포유동물 유기체의 피부에 도포되고 약물이 경피 흡수 후 전신적으로 이용가능하도록 고안된 약학적 투여 제형이다. TTS는 활성 성분이 연장된 시간에 걸쳐 혈액 내로 일정하게 전달되도록 함으로써 약물 투여의 치료 가치를 증가시킬 수 있다. 이러한 활성 성분의 연속적 전달의 이점은 일차적으로 개선된 환자 순응성 및 약동학적으로 최적화된 혈장 농도/시간 프로파일(이는 보다 적은 부작용과 함께 보다 긴 작용 기간을 보장함)이 얻어지게 하는 연장된 도포 간격이다. TTS에 의한 경피 도포 경로에 의해 종종 얻어지는 추가 이점은 감소된 투여량, 개선된 위장 적합성, 및 제1 통과 효과의 회피 결과인 개선된 생체이용률이다.

[0002]

TTS는 이러한 이점들 때문에 수 년간 다양한 질환의 치료에 있어서 점점 이용이 증가되고 있다. 이러한 종류의 시스템은 예를 들어, 활성 성분 에스트라디올, 니코틴, 노르에티스테론 아세테이트, 펜타닐, 툴로부테롤, 에티닐에스트라디올, 부프레노르핀 및 니트로글리세린의 치료에 도입되어 왔다. TTS 구축물은 일반적으로 얇고 적층되어 있으므로, 피부와 직접적으로 대량하는 층(H)을 통해 피부에 적어도 일시적으로 접착 결합을 형성하고 이 결합을 통해 활성 성분이 전달된다. TTS는 전형적으로 약물-불투과성 백킹 층(R), 활성 성분-함유 층(S), 예를 들어, 저장 층 또는 매트릭스 층, 및 피부에의 접착을 위한 접착제 층(K)으로 구성되고, 상기 접착제 층은 가능하게는 약물-함유 층 또는 활성 성분-함유 층(예를 들어, 저장 층 또는 매트릭스 층), 및 도포 전에 제거되는 이형 라이너로서 지정되는 약물-불투과성 보호 층(A)과 동일하다.

[0003]

피부를 통한 특정 활성 성분의 투과를 개선시키기 위해, 다양한 고체 중합체(예를 들어, 폴리아크릴레이트, 실리콘, 폴리이소부틸렌), 수지 및 기타 약학적 보조제 이외에 실온에서 액체 상태이고 부분적으로 결합 강도의 조절을 허용하고 경피 치료 시스템 내에서의 확산을 상승시키거나 피부를 통한 활성 성분의 투과를 상승시키는 다양한 시스템 성분들이 사용된다.

[0004]

공지된 활성 성분의 대다수는 예를 들어, 심지어 추가 보조 수단 없이도 인간 피부를 통과할 수 있게 하는 낮은 분자량 및/또는 높은 친지성을 나타내기 때문에 피부를 통한 투여에 적합하다. 이러한 활성 성분의 예로는 성분 니코틴, 니트로글리세린, 스테로이드 호르몬 및 클로니딘이 있다. 그러나, 많은 활성 약학적 성분들의 경우, 경피 경로를 통한 투여가 최근까지 실시되지 못하는데, 이는 그들의 1일 투여량이 피부의 적절한 영역을 통해 투여되기에는 너무 많기 때문이다.

[0005]

수많은 기술적 해결책, 예를 들어, 투과 촉진제의 첨가, 전압의 인가(이온도입치료) 또는 초음파의 인가 및 피부 미세병변의 이용이 이미 제안되었고 적어도 어느 정도 성공적으로 실험적으로 시험되었다. 피부를 통한 증가하는 활성 성분 유입에 대한 많은 가능성성이 있다. 그러나, 일반적으로 이 방법들은 피부와의 제한된 적합성을 수반하므로 의사가 위험성을 평가할 필요가 있어서 통상적으로 보편적인 투여 형태가 유리하다.

발명의 내용

- [0006] 본 발명의 목적은 피부를 통한 활성 성분의 유입을 유의하게 증강시킴과 동시에 우수한(또는 적어도 허용가능한) 피부 적합성을 나타내는 TTS를 제공하는 것이다.
- [0007] 이러한 본 발명의 목적은 임의의 경우 포유동물 유기체(예를 들어, 인간)의 피부에 소량으로 이미 존재하는 고체 형태의 보조 우레아를 첨가함에 의해 달성된다.

도면의 간단한 설명

- [0008] 도 1은 우레아가 첨가되지 않은 TTS의 활성 성분 누적 투과량 및 입자 크기가 90 내지 125 μm 인 20 %의 우레아가 첨가된 TTS의 활성 성분 누적 투과량을 보여준다.
- 도 2는 우레아가 첨가되지 않은 TTS의 활성 성분 누적 투과량 및 입자 크기가 90 내지 125 μm 인 20 %의 우레아가 첨가된 TTS의 활성 성분 누적 투과량을 보여준다.
- 도 3은 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 우레아가 첨가된 TTS의 활성 성분 누적 투과량 및 입자 크기가 50 μm 미만인 우레아가 첨가된 TTS의 활성 성분 누적 투과량을 보여준다.
- 도 4는 우레아가 첨가되지 않은 TTS의 활성 성분 누적 투과량 및 입자 크기가 90 내지 125 μm 인 20 %의 우레아가 첨가된 TTS의 활성 성분 누적 투과량을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] 일반적인 형태의 우레아를 투과 촉진제로서 사용하는 것은 기본적으로 공지되어 있지 않다. 피부 투과에 대한 우레아의 촉진 효과는 예를 들어, 문헌(W. Wohlrab, Acta Derm. Venerol. 1984, 64, 233-238)에 기재되어 있는데, 상기 문헌에서는 우레아를 함유하는 에멀젼으로서의 하이드로코르티존 제제가 제시되어 있다.
- [0010] 문헌(C.K. Kim, Intern. J. of Pharmaceutics 1993, 99, 109-118)에는 마우스의 피부를 통한 케토프로펜의 투과에 대한 우레아 용액의 효과가 기재되어 있다.
- [0011] 문헌(V.L.B. Bentley, Intern. J. of Pharmaceutics 1997, 146, 255-262)에는 우레아-함유 겔에 의한 하이드로코르티존의 투과 증가가 개시되어 있다. 인간 피부에 대한 우레아의 효과도 문헌(P. Clarys, Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology 1999, 12, 85-89)에 기재되어 있다.
- [0012] 그러나, 최근까지 조질 입자의 형태로 높은 비율의 고체 우레아를 사용하는 표준 상업적 시스템은 전혀 공지되어 있지 않다.
- [0013] 본 발명은 성분-불투과성 백킹 층(R) 및 1종 이상의 성분-함유 층(S)을 포함하는, 피부를 통한 활성 약학적 성분의 전달을 위한 TTS를 제공하는데, 이때 피부-대량 층(H)은 고체 우레아를 포함한다.
- [0014] TTS의 경우, TTS의 피부-대량 층(H)의 기재 물질의 비율로서의 우레아의 중량 분율(보다 정확하게는 물 분율)은 바람직하게는 20 %(질량/질량) 이상이다.
- [0015] 추가로, 본 발명은 피부-대량 층(H)에 존재하는 우레아가 실질적으로 고체 조질 결정질 형태로 존재하는 TTS를 제공한다.
- [0016] 또한, 본 발명은 성분-함유 층(S)이 피부-대량 층(H)이기도 하고 이 층이 1 내지 20 %(질량/질량), 보다 구체적으로 1 내지 15 %(질량/질량)의 1종 이상의 활성 약학적 성분 이외에 20 내지 50 %(질량/질량)의 우레아를 포함하는 TTS를 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은 입자 크기가 50 μm , 바람직하게는 70 μm , 더 구체적으로 100 μm 을 초과하는 우레아가 50 중량% 이상의 정도로 피부-대량 층(H)에 존재하는 TTS를 제공한다. 입자 크기 및 입자 크기 분포는 예를 들어, 체를 사용하여 측정할 수 있다.
- [0018] 또한, 본 발명은 입자 크기가 70 μm 을 초과하는 우레아가 70 중량% 이상의 정도로 피부-대량 층(H)에 존재하는 TTS를 제공한다.

- [0019] 또한, 본 발명은 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 결정질 우레아가 70 중량% 이상의 정도로 피부-대량 층(H)에 존재하는 TTS를 제공한다.
- [0020] 또한, 본 발명은 성분-함유 층(S)이 2 내지 18 %(질량/질량)의 1종 이상의 활성 약학적 성분 이외에 20 내지 40 %(질량/질량)의 우레아를 포함하는 중합체 매트릭스, 보다 구체적으로 폴리아크릴레이트 매트릭스인 TTS에 관한 것이다.
- [0021] 또한, 본 발명은 성분-함유 층(S)이 5 내지 18 %(질량/질량)의 1종 이상의 활성 약학적 성분 이외에 20 내지 60 %(질량/질량)의 우레아를 포함하는, 폴리아크릴레이트 및/또는 폴리메타크릴레이트를 기재로 하는 중합체 매트릭스인 TTS를 제공하고, 이때 상기 우레아는 입자 크기가 50 μm , 바람직하게는 70 μm , 더 구체적으로 100 μm 를 초과하는 입자로 50 중량% 이상의 정도로 존재한다.
- [0022] 추가로, 본 발명은 성분-함유 층(S)이 근육 이완제, 항고혈압제, 정신자극제 및 구토 억제제로 구성된 군으로부터 선택된 활성 약학적 성분 이외에 입자 크기가 70 μm (보다 구체적으로 100 μm)를 초과하는 입자가 70 중량% 이상의 정도로 존재하는 20 내지 40 %(질량/질량)의 결정질 우레아를 포함하는, 폴리아크릴레이트 및/또는 폴리메타크릴레이트를 기재로 한 중합체 매트릭스인 TTS를 제공한다.
- [0023] 또한, 본 발명은 1종 이상의 성분-함유 층(S) 및 필요에 따라 추가 층을 성분-불투과성 백킹 층(R)에 도포하는 단계를 포함하고 피부-대량 층(H)이 고체, 바람직하게는 결정질 형태의 우레아를 포함하는, 상술한 바와 같은 경피 치료 시스템의 제조 방법을 제공한다.
- [0024] 추가 양태는 인간 및 동물에서 질환을 치료하기 위한 약학 제제를 제조하기 위한 고체 우레아를 추가로 포함하는 활성 성분-함유 중합체 층(S)의 용도이다.
- [0025] 하기 실험 결과에 의거할 때, 놀랍게도 용해된 또는 미분된 우레아와 대조적으로 조절 입자의 형태로 20 % 이상의 비율로 존재하는 고체 우레아의 첨가가 그의 크기 차수와 매우 관련성이 높은 투과성의 유의한 증강을 나타냄이 입증되었다.
- [0026] 조절 입자 형태의 고체 우레아의 투과성 증강 효과는 다양한 활성 성분 군, 예를 들어, 근육 이완제(티자니딘(tinzanidine)), 항고혈압제(목소니딘(moxonidine)), 정신자극제(카페인(caffeine)) 및 구토 억제제(레리세트론(lerisetron))에 대해서 입증되었다.
- [0027] 관련된 TTS 구축물은 바람직하게는 다층으로 적층되어 있고 1종 이상의 성분-함유 층(S) 및 접착제 층을 포함하고, 이때 상기 성분-함유 층이 접착제 층일 수도 있다. 시스템의 접착제 층이 20 %(질량/질량)의 분율로 우레아를 포함하는 TTS가 특히 적합한 것으로 입증되었다.
- [0028] 존재하는 우레아는 바람직하게는 조절 입자로서 고체 형태로 80 % 이상의 정도로 존재한다. 조절 고체 입자의 입자 크기는 바람직하게는 50 μm 이상, 더 바람직하게는 70 μm 초과, 더 구체적으로 100 μm 초과이다. 사용된 우레아는 바람직하게는 결정질 우레아일 수 있다.
- [0029] 본 발명은 하기 실시예로 설명된다. 도면(도 1 내지 4)은 세로좌표로서 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 단위로 표시되는) 활성 성분의 누적 투과량 및 가로좌표로서 (시 단위로 표시되는) 시간을 보여준다. 도 1, 2 및 4에서 작은 삼각형으로 표시된 곡선은 우레아가 첨가되지 않은 TTS에 대한 결과를 보여주는 반면, 작은 사각형으로 표시된 곡선은 20 %의 우레아(입자 크기는 90 내지 125 μm)가 첨가된 TTS에 대한 결과를 보여준다. 고체 우레아의 첨가에 대한 결과로서 얻어진 투과의 유의한 증가는 다양한 활성 성분에 대해 4 내지 9배까지 관찰될 수 있다.
- [0030] 도 3은 입자 크기가 50 μm 미만인 우레아가 첨가된 TTS의 비교예(곡선 C)를 기준으로 할 때 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 우레아가 첨가된 TTS의 활성 성분 투과의 예기치 않은 유의한 증가(곡선 B)를 보여준다. 작은 삼각형으로 표시된 도 3에 나타낸 곡선 A는 우레아가 첨가되지 않은 TTS에 대한 결과를 보여준다.
- [0031] [실시예]
- [0032] 실시예 1: 매트릭스 시스템 TTS의 구축
- [0033] - 박리가능한 보호 층(실리콘-코팅된 PET 필름)
- [0034] - 접착제 층: 10 %(질량/질량) 티자니딘 및 20 %(질량/질량) 우레아(입자 크기가 100 μm 을 초과하는 조절 입자로서 고체 형태로 존재함)가 첨가된 친수성 아크릴레이트 접착제(예를 들어, 듀로탁(Durotak)(등록상표) 387-

2287)

- [0035] - 차단 필름(PET 필름)

[0036] 시판되는 아크릴레이트 접착제를 용매에 용해시켰다. 아크릴레이트 접착제 용액을 상기 양의 활성 성분 티자닌 및 조절 입자 형태의 고체 우레아와 교반하면서 혼합하였다. 이 아크릴레이트 접착제 조성물을 주조하여 두께가 500 μm 인 저장 층을 형성하고, 용매를 증발시켜 매트릭스 기초 중량이 100 g/m²이 되게 하였다. 다수의 실험 TTS를 이 활성 성분 적층물로부터 천공한 후 시험관내 실험을 위해 사용하였다.

[0037] 시험관내 투과 실험은 선행 문헌에 기재된 프란즈(Franz) 확산 전지에서 수행하였다. 프란즈 확산 전지는 막(암소 젖통)에 의해 분리된 공여체 구획 및 수용체 구획으로 구성된다. 공여체 구획은 TTS를 함유하는 반면, 수용체 구획의 경우 32°C의 온도로 조절된 생리학적 완충제가 사용되었다. 수용체 구획으로부터 72시간에 걸쳐 샘플을 취하여 활성 성분의 투과량에 대해 HPLC로 분석하였다.

[0038] 시험 결과는 암소 젖통을 통과하는 활성 성분의 투과 프로파일의 형태로 도 1에 도시되어 있다. 우레아를 함유하지 않는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(A) 및 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 우레아를 함유하는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(B)을 시간에 대해 작도하였다. 피부를 통과하는 티자닌 투과량의 4배까지 유의한 증가를 관찰할 수 있다.

실시예 2: 매트릭스 시스템 TTS의 구축

- [0040] - 박리가능한 보호 층(실리콘-코팅된 PET 필름)

[0041] - 접착제 층: 10 %(질량/질량) 카페인 및 20 %(질량/질량) 우레아(입자 크기가 100 μm 를 초과하는 결정질 형태로 존재함)가 첨가된 친수성 아크릴레이트 접착제(예를 들어, 듀로탁(등록상표) 387-2287)

[0042] - 활성 성분-무함유 층(36 g/m²): 수지(예를 들어, 크라톤(Kraton)(등록상표)/포랄(Foral); 1/4)와 블렌딩된 소수성 중합체

- [0043] - 차단 필름(PET 필름)

[0044] TTS를 제조하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 조사하였다. 우레아를 함유하지 않는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(A) 및 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 우레아를 함유하는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(B)을 시간에 대해 작도하였다(도 2). 피부를 통과하는 카페인 투과량의 8배까지 유의한 증가를 관찰할 수 있다.

실시예 3: 매트릭스 시스템 TTS의 구축

- [0046] - 박리가능한 보호 층(실리콘-코팅된 PET 필름)

[0047] - 접착제 층: 10 %(질량/질량) 목소니딘 및 20 %(질량/질량) 우레아(입자 크기가 100 μm 를 초과하는 결정질 형태로 존재함)가 첨가된 친수성 아크릴레이트 접착제(예를 들어, 듀로탁(등록상표) 387-2287)

- [0048] - 차단 필름(PET 필름)

[0049] TTS를 제조하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 조사하였다. 우레아를 함유하지 않는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(A), 입자 크기가 50 μm 미만인 우레아를 10 % 함유하는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(C) 및 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 우레아를 20 % 함유하는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량(B)을 시간에 대해 작도하였다(도 3). 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 20 % 우레아 분율의 결과로서 목소니딘 투과량의 유의한 증가를 관찰할 수 있다.

실시예 4: 매트릭스 시스템 TTS의 구축

- [0051] - 박리가능한 보호 층(실리콘-코팅된 PET 필름)

[0052] - 10 %(질량/질량) 레리세트론 및 20 %(질량/질량) 우레아(입자 크기가 100 μm 를 초과하는 결정질 형태로 존재함)가 첨가된 친수성 아크릴레이트 접착제(예를 들어, 듀로탁(등록상표) 387-2287)

- [0053] - 차단 필름(PET 필름)

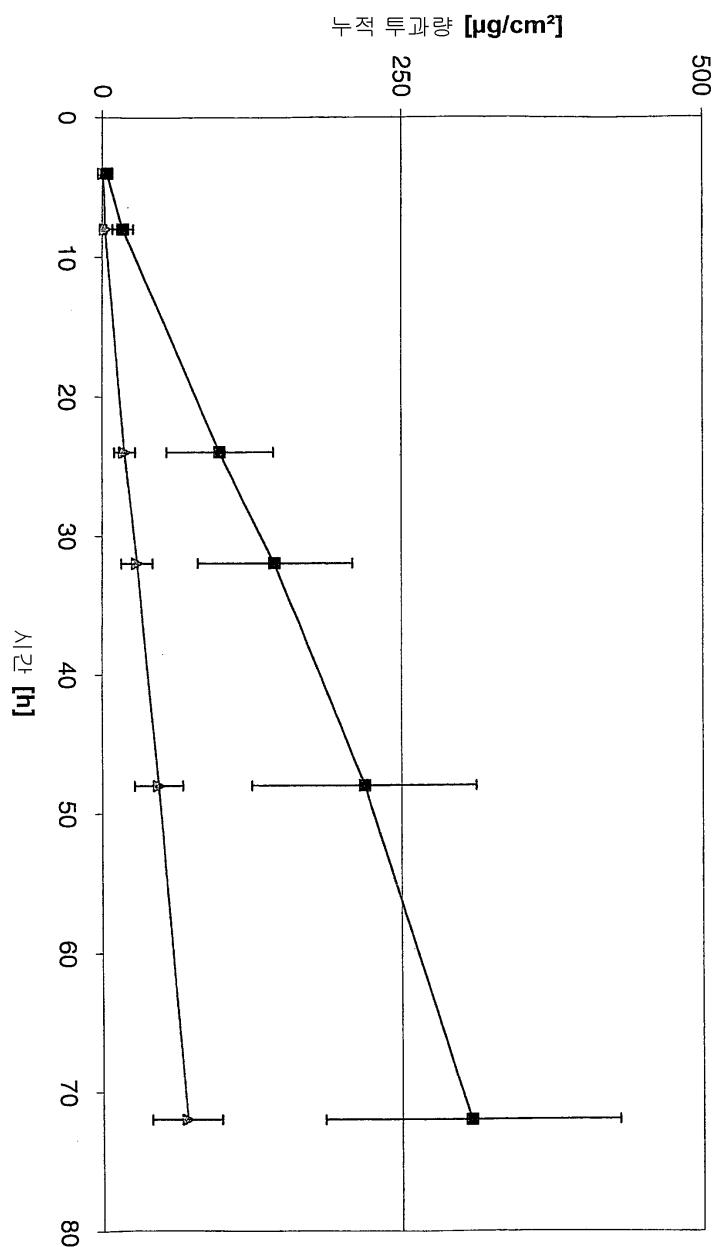
[0054] TTS를 제조하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 조사하였다.

[0055] 레리세트론의 누적 투과량을 시간에 대해 작도하였고, 이는 도 4에 도시되어 있다. 우레아를 함유하지 않는

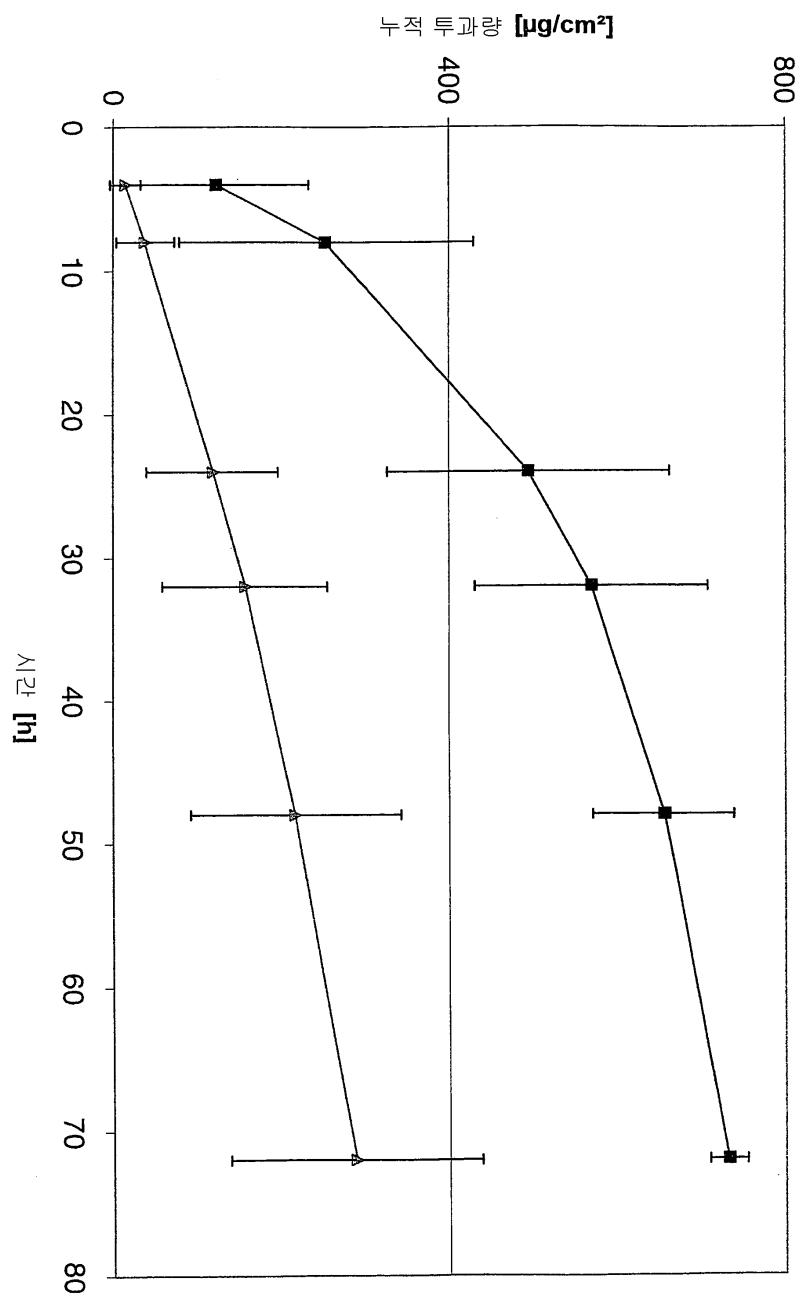
TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(A) 및 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 우레아를 함유하는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(B)을 시간에 대해 작도하였다(도 4). 피부를 통과하는 레리세트론 투과량의 9배까지 유의한 증가를 관찰할 수 있다.

도면

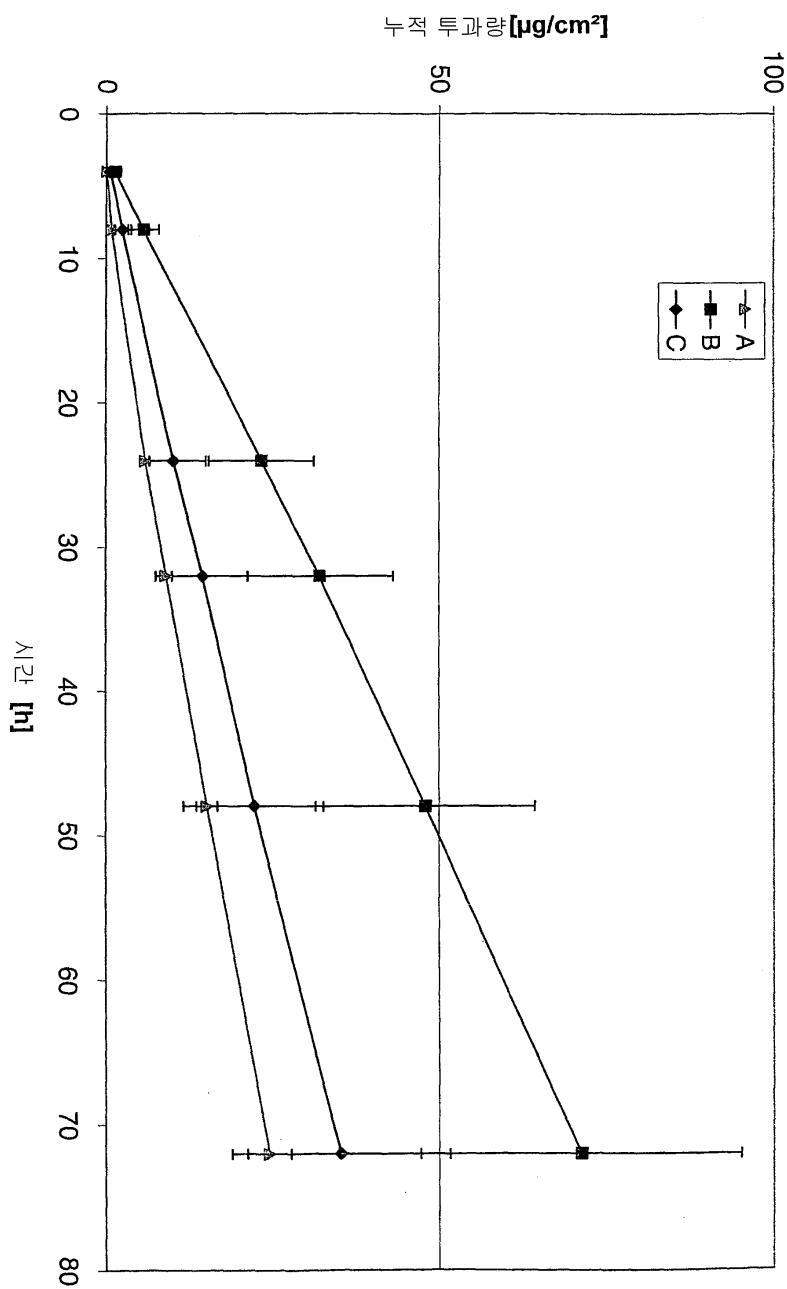
도면1



도면2



도면3



도면4

