



(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-시스템에 아게
독일, 안테르나흐 56626, 로만스트라쎄 2.

(72) 발명자

호르스트만 미카엘

독일 56564 뉘비에드 프리에드리히-칼-스트라쎄 9

호프만 게르트

독일 56566 뉘비에드 폴루르스트라쎄 17

비에테르스베르그 산드라

독일 06268 알베르스로드 슈넬로아더 스트라쎄 4

(74) 대리인

김창세, 장성구

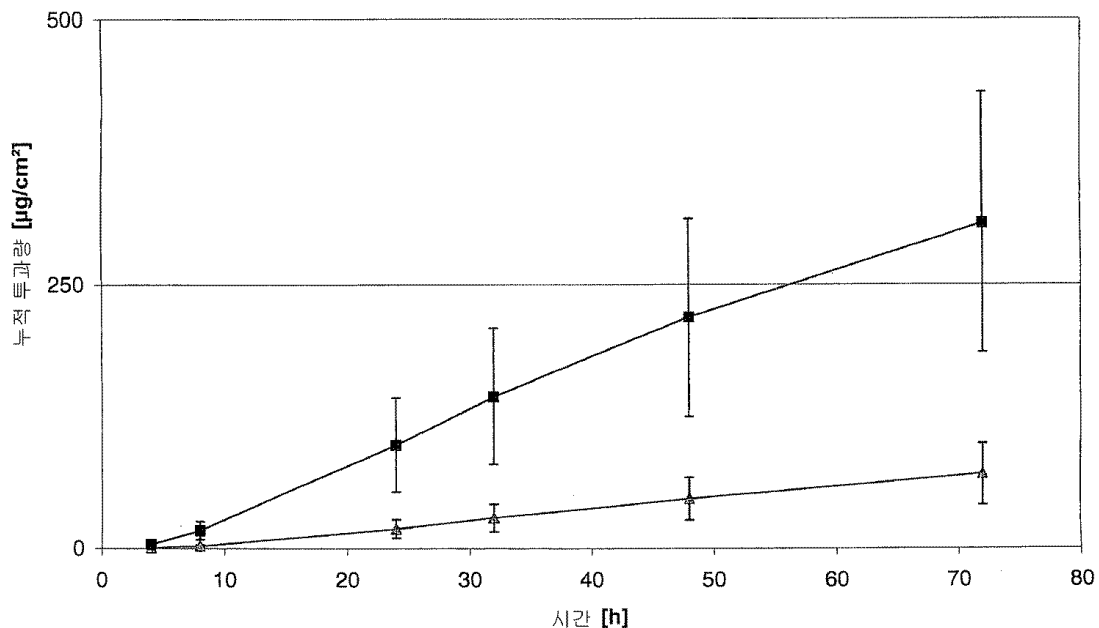
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 우레아 성분을 가진 경피 치료 시스템

(57) 요약

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.

대표도



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-대향 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

배경 기술

- [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, 톨로부테롤, 에티닐에스트라디올, 부프레노르핀 및 니트로글리세린의 치료에 도입되어 왔다. TTS 구축물은 일반적으로 얇고 적층되어 있으므로, 피부와 직접적으로 대향하는 층(H)을 통해 피부에 적어도 일시적으로 접촉 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 피부와의 접촉을 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 지칭되는 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 가능성이 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 우수함(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 에멀전으로서의 하이드로코르티손 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 하이드로코르티손의 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 조절 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-대향 층(H)은 고체 우레아를 포함한다.
- [0014] TTS의 경우, TTS의 피부-대향 층(H)의 기재 물질의 비율로서의 우레아의 중량 분율(보다 정확하게는 몰 분율)은 바람직하게는 20 %(질량/질량) 이상이다.
- [0015] 추가로, 본 발명은 피부-대향 층(H)에 존재하는 우레아가 실질적으로 고체 조절 결정질 형태로 존재하는 TTS를 제공한다.
- [0016] 또한, 본 발명은 성분-함유 층(S)이 피부-대향 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 를 초과하는 우레아가 50 중량% 이상의 정도로 피부-대향 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 를 초과하는 우레아가 70 중량% 이상의 정도로 피부-대향 층(H)에 존재하는 TTS를 제공한다.

- [0019] 또한, 본 발명은 입자 크기가 100 μm 를 초과하는 결정질 우레아가 70 중량% 이상의 정도로 피부-대향 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-대향 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 조질 입자의 형태로 20 % 이상의 비율로 존재하는 고체 우레아의 첨가가 그의 크기 차수와 매우 관련성이 높은 투과성의 유의한 증강을 나타냄이 입증되었다.
- [0026] 조질 입자 형태의 고체 우레아의 투과성 증강 효과는 다양한 활성 성분 군, 예를 들어, 근육 이완제(티자니딘(tizanidine)), 항고혈압제(모소니딘(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 비율로 우레아를 포함하는 TTS가 특히 적합한 것으로 입증되었다.
- [0028] 존재하는 우레아는 바람직하게는 조질 입자로서 고체 형태로 80 % 이상의 정도로 존재한다. 조질 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 임)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 를 초과하는 조질 입자로서 고체 형태로 존재함)가 첨가된 친수성 아크릴레이트 접착제(예를 들어, 듀로탁(Durotak)(등록상표) 387-

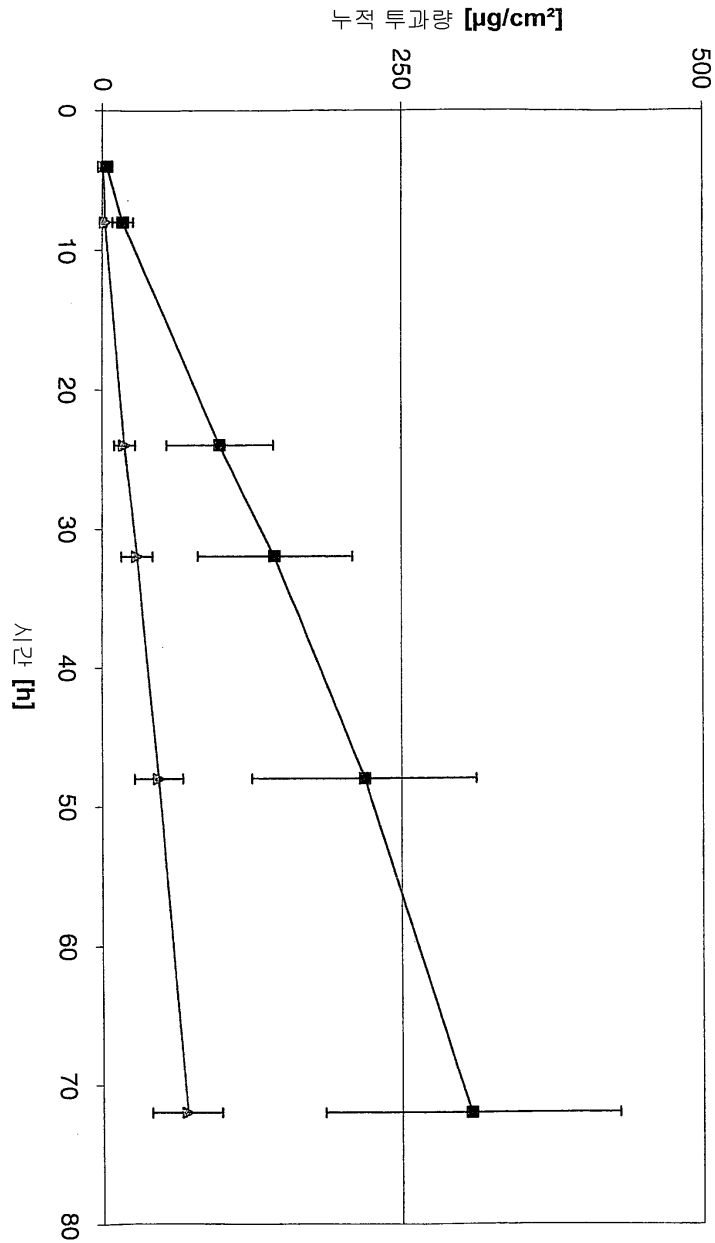
2287)

- [0035] - 차단 필름(PET 필름)
- [0036] 시판되는 아크릴레이트 접착제를 용매에 용해시켰다. 아크릴레이트 접착제 용액을 상기 양의 활성 성분 티자니딘 및 조질 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/m^2 이 되게 하였다. 다수의 실험 TTS를 이 활성 성분 적층물로부터 천공한 후 시험관내 실험을 위해 사용하였다.
- [0037] 시험관내 투과 실험은 선행 문헌에 기재된 프란츠(Franz) 확산 전지에서 수행하였다. 프란츠 확산 전지는 막(압소 젯통)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 압소 젯통을 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 티자니딘 투과량의 4배까지 유의한 증가를 관찰할 수 있다.
- [0039] 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/m^2): 수지(예를 들어, 크라톤(Kraton)(등록상표)/포탈(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.
- [0045] 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.
- [0050] 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

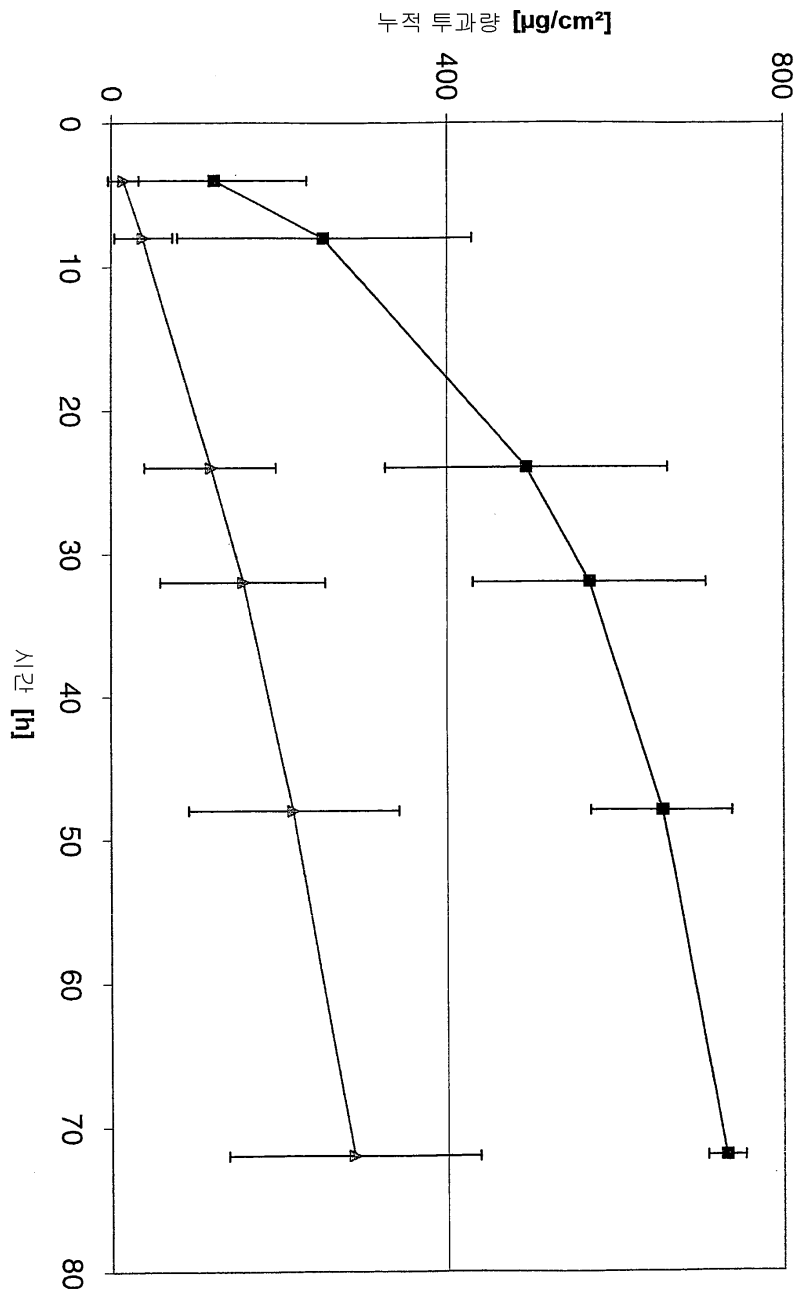
TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(A) 및 입자 크기가 $100\ \mu\text{m}$ 를 초과하는 우레아를 함유하는 TTS로부터 얻은 활성 성분의 누적 투과량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)(B)을 시간에 대해 작도하였다(도 4). 피부를 통과하는 레리세트론 투과량의 9배까지 유의한 증가를 관찰할 수 있다.

도면

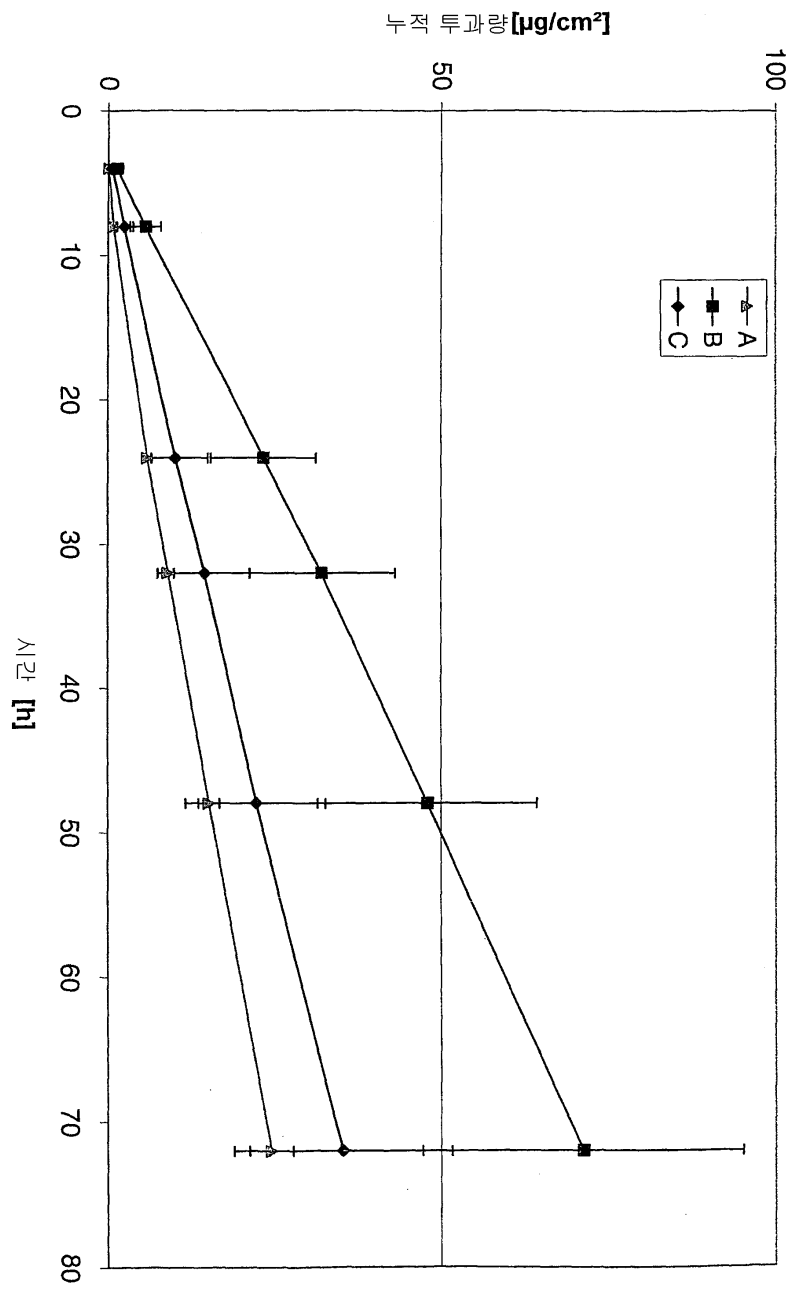
도면1



도면2



도면3



도면4

