



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년10월04일  
(11) 등록번호 10-1662186  
(24) 등록일자 2016년09월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/06 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)  
A61K 9/12 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2010-7012100  
(22) 출원일자(국제) 2008년10월31일  
심사청구일자 2012년06월07일  
(85) 번역문제출일자 2010년06월01일  
(65) 공개번호 10-2010-0094983  
(43) 공개일자 2010년08월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/AU2008/001614  
(87) 국제공개번호 WO 2009/055860  
국제공개일자 2009년05월07일  
(30) 우선권주장  
60/984,787 2007년11월02일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1019980706443 A\*  
Arch Dermatol Res(2001) 293 : 302-307 검색\*  
US20060018937 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
애크릭스 디디에스 피티와이 리미티드  
오스트레일리아 빅토리아 3003 웨스트 멜버른 스  
탠리 스트리트 103-113  
(72) 발명자  
세티아완 케리에  
오스트레일리아 빅토리아 3003 웨스트 멜버른 스  
탠리 스트리트 103-113 애크릭스 디디에스 피티와  
이 리미티드  
왓킨슨 애덤  
오스트레일리아 빅토리아 3003 웨스트 멜버른 스  
탠리 스트리트 103-113 애크릭스 디디에스 피티와  
이 리미티드  
(74) 대리인  
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

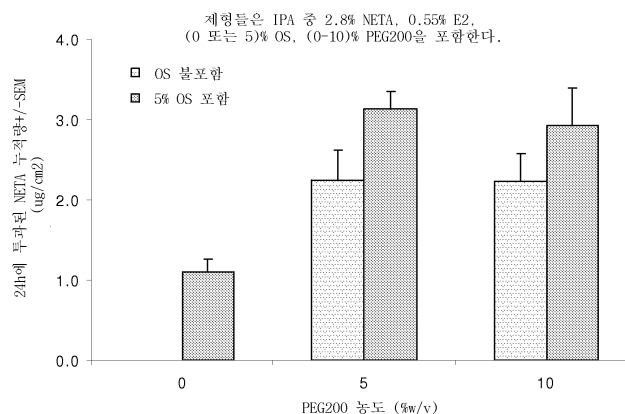
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 경피 전달 시스템

(57) 요약

생리적 활성제 및 투과 촉진제를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 투과 촉진제는 (i) 바람직하게 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>30</sub> 지방족 에스테르로부터 선택되는 살리실산의 에스테르 및 (ii) 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리 에틸렌 글리콜(PEG)의 조합을 포함하는 것인 경피 전달 시스템.

대표도 - 도1



대조군의 적용시와 비교한 조성물 2-5의 적용으로 수득된  
노르에티스테론 아세테이트의 투과량

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

스테로이드 호르몬 및 비-스테로이드성 항염증제로 이루어진 군으로부터 선택되는 생리적 활성제;

총 조성물의 중량 기준 0.1% 내지 10%의 양으로 존재하는 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>12</sub> 알킬 에스테르와

총 조성물의 중량 기준 0.5% 내지 20%의 양으로 존재하는 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 조합을 포함하고,

상기 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>12</sub> 알킬 에스테르 대 상기 폴리에틸렌 글리콜의 중량비는 10:1 내지 1:10인 것인 투과 촉진제; 및

총 조성물의 중량 기준 70% 내지 95% 범위의 양으로 존재하는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알카놀로 이루어진 군으로부터 선택되는 휘발성 용매를 포함하는 조성물을 포함하는, 경피 전달 시스템.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 살리실산의 에스테르는 에틸헥실 에스테르인 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물의 총 수분 함량은 총 조성물의 중량 기준 10% 미만인 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 생리적 활성제는 에스트로겐, 프로게스테론 및 안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 스테로이드 호르몬인 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 생리적 활성제는 테스토스테론, 에스트라디올, 노르에티스테론 및 네스토론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 생리적 활성제는 하나 이상의 에스트로겐 및 하나 이상의 프로게스틴을 포함하는 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 하기 비율의 구성성분을 포함하는 것인 경피 전달 시스템:

0.1 내지 10.0 wt%의 생리적 활성제;

0.1 내지 12 wt%의 투과 촉진제; 및

70 내지 95 wt%의 에탄올, 이소프로판올, 또는 그의 혼합물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 생리적 활성제는 이부프로펜, 플루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜, 아클로페낙, 디클로페낙, 알록시프린, 아프록센, 아스피린, 디플루니살, 페노프로펜, 인도메타신, 메페남산, 나프록센, 페닐 부타존, 피록시캄, 살리실아미드, 살리실산, 숄린닥(sulindac), 데스옥시숄린닥, 테녹시캄, 트라마돌 및 케토랄 락으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비-스테로이드성 항염증제인 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 비-스테로이드성 항염증제는 나프록센, 케토프로펜 및 디클로페낙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜은 평균 분자량 200인 폴리에틸렌 글리콜인 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜은  $n$ 은 4인  $H-[OCH_2CH_2]_n-OH$ 의 화학식을 갖는 것인 경피 전달 시스템.

#### 청구항 12

동물의 피부 표면 부위로의 투여를 위한 조성물을 포함하는 경피 전달 시스템을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은,

(a) 스테로이드 호르몬 및 비-스테로이드성 항염증제로부터 선택되는 생리적 활성제;

(b) 총 조성물의 중량 기준 0.1% 내지 10%의 양으로 존재하는 살리실산의  $C_6$  내지  $C_{12}$  알킬 에스테르와 총 조성물의 중량 기준 0.5% 내지 20%의 양으로 존재하는 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 조합을 포함하고, 살리실산의  $C_6$  내지  $C_{12}$  알킬 에스테르 대 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 중량비는 1:10 내지 10:1의 범위인 것인 투과 촉진제; 및

총 조성물의 중량 기준 70% 내지 95%의 양으로 존재하는  $C_2$  내지  $C_4$  알카놀로부터 선택되는 휘발성 용매를 배합하는 단계를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

## 청구항 21

삭제

## 청구항 22

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 경피 전달 시스템 및 생리적 활성제의 경피 전달 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 피부를 통한 생리적 활성제의 투여는('경피 전달(transdermal delivery)') 상대적으로 간단한 투약 요법(dosage regime)을 제공할 뿐 아니라 생리적 활성제를 체순환계(systemic circulation)로 방출하기 위한 상대적으로 느리고 제어된 경로를 제공하므로 크게 주목을 받아왔다. 그러나, 피부가 천연 장벽으로 작용하며 따라서 피부를 통한 작용제의 수송이 복잡한 메커니즘이라는 사실이 경피 약물 전달을 어렵게 만든다.

[0003] 구조적으로, 피부는 두 주요 부분인, 상대적으로 얇은 최외각층('표피 층(epidermis)') 및 그보다 두꺼운 안쪽 영역('진피층(dermis)')으로 이루어진다. 표피층의 최외각층('각질층(stratum corneum)')은 케라틴으로 가득 찬 편평한 죽은 세포들로 이루어진다. 각질층의 편평한 죽은 세포들 사이의 영역은, 피부의 천연 장벽 특성에 기여하는 라멜라 상(lamellar phase)을 형성하는 지질들로 차 있다.

[0004] 피부의 표면에 적용되는('국소 적용(topical application)') 생리적 활성제(physiologically active agent)의 효율적인 경피 전달을 위해, 상기 작용제는 우선적으로 비히클(vehicle)로부터 각질층으로 분배되어야 하고, 그 다음 일반적으로 각질층으로부터 살아있는 표피층으로 분배되기 전에 각질층에서 확산되어야 한다

[0005] 진피층(dermal layer)을 가로지르는 수송('경피 흡수(percutaneous absorption)')과 관련된 경피 전달에 있어서의 일부 문제점들을 극복하기 위해, 생리적 활성제는 흔히 경피 투과 촉진제(Finnin and Morgan, J. Pharm. Sci., Vol 88, No. 10, October 1999, pp 955-958)와 함께 제형화되며, 경피 투과 촉진제는 종종 각질층으로 쉽게 분배되는 친유성 화학물질이고, 각질층은 피부 장벽을 가로지르는 약물 수송의 개선에 대한 이들의 작용을 발휘한다.

[0006] 경피 "패취(patch)"는 일반적으로 백킹 층(backing layer), 점착층(adhesive), 및 보호용 박리 라이너(release liner)와 함께, 투여 대상 약물을 함유하는 매트릭스 또는 저장층(reservoir)으로 이루어진다. 또한 방출 막(release membrane)도 포함될 수 있다. 이들 시스템을 통한 약물의 전달은 반투과성 방출 막에 의해 제어되는 수동 확산에 의하거나, 또는 점착층/점착성 매트릭스에 의해 제어된다. 상기 시스템은 또한 피부를 통한 약물의 흐름(flux)을 증가시키기 위해 약물 투과 촉진제를 포함할 수 있다.

[0007] 현재의 접근법의 단점 중 하나는 제형이 일반적으로 피부와 지속적인 접촉 상태에 있다는 것이다. 크립 및 연고제 또는 패취에 사용되는 점착제는 피부를 자극하거나 민감하게 만들 수 있다. 패취 사용자들의 상당 비율이 패취에 사용되는 점착제로 인한 피부 자극 및 민감화로 고통을 받는다.

[0008] 피부 표면을 통과하는 약물 전달 속도는 피부 투과 촉진제에 의해 증대될 수 있다. 대부분의 알려진 피부 투과 촉진제들의 문제점은 이들이 흔히 독성이 있거나, 자극적이거나, 알러지를 유발한다는 것이다. 이들 촉진제는 디메틸술폭시드 및 디메틸아세타미드와 같은 양성자 수용(proton accepting) 용매인 경향이 있다. 보다 최근에는, 2-피롤리딘, *N,N*-디에틸-*m*-톨루아미드(Deet), 1-도데칼-아자시클로헥탄-2-온(Azone), *N,N*-디메틸포름아미드, *N*-메틸-2-피롤리딘 및 칼슘 티오글리콜레이트가 효과적인 촉진제로 보고된 바 있다. 그러나, 적용 부위에서의 자극의 문제가 극복되지 않았기 때문에 그와 같은 경피 촉진제에 문제점이 잔존한다.

[0009] 그러나 이들 화합물의 가장 중대한 문제점은 그의 독성이다. 화합물이 경피 촉진제로 사용되는 경우 독성이 있거나, 자극적이거나 또는 알러지를 유발한다면, 그 화합물은 동물체への 적용에 부적합하다. 디메틸 아세타미드는 이러한 이유로 임상적으로 허용될 수 없다. Deet 및 Azone은 보고된 독성이 더 적지만, 그 독성 때문에 이들은 광범위하게 쓰이지 않는다. Azone 및 디메틸 술폭시드는 그 적용량이 동물에 독성을 나타내거나, 자극적이거나

나 또는 알러지를 유발하지 않을 정도로 충분히 적은 경우 경피 투과 촉진제로 이용될 수 있다.

[0010] 본 발명의 조성물은 약학적 제제, 기능성 식품(nutraceutical) 제제, 화장품 제제 또는 동물용 의약(veterinary) 제제를 이용한, 특정 화합물의 피부에의 국소 적용을 위한 비히클로서의 이용에 적합하다. 이러한 국소 적용은 상기 특정 화합물이 피부를 투과하고 순환계로 들어가서, 이에 의해 상기 활성 화합물(들)이 전신적 효과를 가질 수 있도록 한다. 상기 하나 이상의 활성 화합물은 약리학적 활성 화합물일 수 있다. "약리적 활성 화합물(pharmacologically active compound)"은 병태의 치료 또는 예방에 있어서 사람 또는 동물체에 치료적 효과를 갖는 화합물이다.

[0011] 문서, 행위(act), 물질, 장치, 물품 등에 대한 논의는 본 발명에 대한 배경(context)을 제공할 목적으로만 본 명세서에 포함된다. 본 출원의 각 청구항의 우선일 이전에 존재하였다고 하더라도, 이들 중 어느 것이 선행 기술 기초의 일부를 형성하거나 본 발명과 관련된 분야에서의 일반적 상식인 것으로 암시되거나 또는 제시되지 않는다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 생리적 활성제 및 투과 촉진제를 포함하는 조성물을 포함하며, 상기 투과 촉진제는 (i) 바람직하게 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>30</sub> 지방족 에스테르로부터 선택되는 살리실산의 에스테르 및 (ii) 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 조합을 포함하는 것인 경피 전달 시스템을 제공한다.

[0013] 추가적 양태에서 본 발명은, 동물의 피부 표면에 상기 경피 전달 시스템을 적용하는 단계를 포함하는, 사람을 포함하는 동물 개체(subject)에 활성제를 경피 투여하는 방법을 제공한다.

[0014] 또다른 양태에서 본 발명은 동물의 피부 표면 부위로 의약을 적용하는 것에 의해 동물에게 생리적 활성제를 경피 투여하기 위한, 생리적 활성제를 포함하는 의약의 제조에 있어서 (i) 바람직하게 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>30</sub> 지방족 에스테르로부터 선택되는 살리실산의 에스테르 및 (ii) (300 이하의 평균 분자량을 갖는) 폴리에틸렌 글리콜의 용도를 제공한다.

[0015] 추가적 양태에서, 본 발명은 동물의 피부 표면 부위로의 투여를 위한 경피 전달 시스템을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 생리적 활성제 및 제1 투과 촉진제 성분인, 바람직하게 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>30</sub> 지방족 에스테르로부터 선택되는 살리실산의 에스테르 및 제2 투과 촉진제 성분인 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 조합하는 단계를 포함한다.

[0016] 추가적인 구제예에서, 본 발명은 경피 조성물을 위한 용기, 분무 노즐(spray nozzle) 및 정량의 분무액을 상기 용기로부터 상기 노즐을 통해 전달하기 위한 액추에이터(actuator)를 포함하는 분무 장치(spray apparatus)를 포함하고, 상기 경피 조성물은 생리적 활성제 및 제1 투과 촉진제 성분인, 바람직하게 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>30</sub> 지방족 에스테르로부터 선택되는 살리실산의 에스테르 및 제2 투과 촉진제 성분인 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것인 경피 전달 시스템을 포함한다.

[0017] 상기 경피 전달 시스템은 바람직하게 상기 생리적 활성제의 유효량을 동물의 혈류에 제공하기에 충분한 투여량으로 적용될 것이다.

[0018] 바람직하게 상기 동물은 사람이나, 본 발명은 사람이 아닌 동물의 치료에까지도 확장된다.

### 과제의 해결 수단

#### [0019] 정의

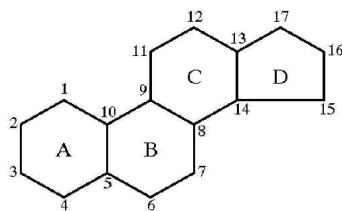
[0020] 용어 폴리에틸렌 글리콜은 디에틸렌 글리콜을 포함하지 않는다는 것이(필요한 경우 디에틸렌 글리콜이 추가적 성분으로서 존재할 수 있더라도) 당업자에 의해 이해될 것이다. 300 이하의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜은 명목(nominal) 평균 분자량 200 및 300의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하며, 상기 평균 분자량은 상기 지정된(nominated) 값의 90% 이상이며 110% 이하(바람직하게 95% 이상이며 105% 이하)이다. 폴리에틸렌 글리콜은 H-[OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-OH의 화학식을 갖는다. 300 이하의 평균 분자량은 n의 평균값이 3 이상이고 3, 4, 5, 또는 6과 같이 일반적으로 3 내지 6 (평균이 정수일 필요는 없을지라도), 및 더욱 바람직하게는 3 내지 5임을 의미한다. 폴리

에틸렌 글리콜 (PEG)은 상업적 공급자로부터 약제학적 등급(in pharmaceutical grade)으로 널리 입수될 수 있으며, 일반적으로 평균 분자량이 지정된 값의 95% 이상이고 105% 이하임을 나타내는 명시된(specified) 명목 분자량으로 판매된다. 점도 및 분자량 결정 방법은 USP NF Official Compendium of Standards Volume 11180-1182 [2007 판]에 개시되어 있다.

[0021] 본 명세서에서 "생리적 활성제(physiologically active agent)"란 용어는 유용한 화합물 및 치료제의 광범위한 종류를 지칭하는 것으로 사용된다.

[0022] 본 명세서에서 고려되는 작용제들을 기술하는데 있어서의 "생리적 활성의(physiologically active)"란 용어는 숙주에 직접적인 약리적 효과를 갖는 작용제 뿐만 아니라, 의학 분야에서 유용한 간접적 또는 관찰가능한 효과를 갖는 작용제도 포함하기 위한 넓은 의미에서 사용된다. 생리적 활성제란 용어는 생체 내에서(in vivo) 생리적 효과를 나타내는 작용제의 전구 약물들을 포함한다.

[0023] 스테로이드는 하기 화학식의 일반적인 시클로펜타노퍼히드로페난트렌(cyclopentanoperhydrophenanthrene) 고리 시스템을 갖는 화합물들을 포함한다:



[0024]

[0025] 스테로이드는 이들 고리에 결합된 작용기 및 고리의 산화 상태에 따라 다양하다. 스테로이드는 활성 약물의 형태로 존재하거나 또는 생체 내에서 상기 스테로이드의 더욱 활성을 띤 형태를 제공하는 전구 약물 스테로이드일 수 있다. 스테로이드는 에스트로겐(eutrogenic) 활성, 안드로젠 활성, 글루코코르티코이드 활성, 아드레노코르티코이드 활성, 동화(anabolic) 활성 또는 피임(birth control) 활성을 제공하는 약물 및 전구 약물을 포함한다. 스테로이드의 예는, 예를 들면, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 코르티손, 코르티손 아세테이트, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 시피오네이트, 히드로코르티손 소듐 포스페이트, 히드로코르티손 소듐 숙시네이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니솔론 피발레이트, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 헥사세토니드, 트리암시놀론 디아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트, 플루솔리드(flunolide), 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손(betamethasone) 소듐 포스페이트, 베타메타손(betamethasone), 베타메타손(vetamethasone) 디소듐 포스페이트, 베타메타손(vetamethasone) 소듐 포스페이트, 베타메타손(betamethasone) 아세테이트, 베타메타손(betamethasone) 디소듐 포스페이트, 클로로프레드니손 아세테이트, 코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론 아세테이트, 데스옥시코르티코스테론 피발레이트, 데스옥시메타손, 에스트라디올, 플루드로코르티손, 플루드로코르티손 아세테이트, 디클로리손 아세테이트, 플루오로히드로코르티손, 플루오로메톨론, 플루프레드니솔론, 파라메타손, 파라메타손 아세테이트, 안드로스테론, 플루옥시메스테론, 알도스테론, 메탄드로스테놀론, 메틸안드로스테네디올, 메틸 테스토스테론, 노르에탄도플론, 테스토스테론, 테스토스테론 에난테이트(enanthate), 테스토스테론 프로피오네이트, 에컬레닌, 에컬린, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 디프로피오네이트, 에스트리올, 에스트론, 에스트론 벤조에이트, 아세톡시프레그네놀론, 아나게스톤 아세테이트, 클로르마디논(chlormadinone) 아세테이트, 플루로게스톤 아세테이트, 히드록시메틸프로게스테론, 히드록시메틸프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론, 히드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 멜렌게스트롤(melengestrol) 아세테이트, 노르메티스테론(normethisterone), 프레그네놀론, 프로게스테론, 에티닐 에스트라디올, 메스트라놀, 디메티스테론, 에티스테론, 에티노디올 디아세테이트, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트, 노르에티스테론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루란드레놀론, 히드로코르티손 소듐 숙시네이트, 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트, 프레드니솔론 포스페이트 소듐, 트리암시놀론 아세토니드, 히드록시디온 소듐, 스피로놀락톤, 옥산도플론, 옥시메톨론, 프로메톨론, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 페닐아세테이트, 에스트라디올 시피오네이트 및 노르에티노드렐(norethynodrel)을 포함한다.

[0026] "전구약물(prodrug)"은 비활성형 또는 활성이 약한 형태로 투여되고 활성형으로 대사되는 약제학적 활성제이다. 전구약물 자체는 피부 또는 순환계와 같은 신체의 시스템과 상호작용하기 전에는 원하는 활성을 거의, 또는 전



혀 갖지 않는다. 그럼에도 본 발명의 경피 전달 시스템에 이용되는 약제학적 활성제는 투여시 경피 투여 과정 동안 또는 후에 생체 내에서 보다 활성이 높은 활성제를 형성하는 전구약물인 활성제를 포함한다.

[0027] 또다른 바람직한 구체예에서, 전구약물 또는 모 조성물(parent composition)과 혼합된 전구약물의 조성물은 약리적으로 동등한 양의 모 약물을 갖는 동일한(identical) 조성물보다 빠르거나 느린 투과속도를 갖는다. 또다른 바람직한 구체예에서, 상기 조성물은 약리적으로 동등한 양의 모 약물만을 갖는 조성물보다 길거나 짧은 치료효과 지속시간을 갖는다. 또다른 바람직한 구체예에서, 전구약물은 모 약물보다 친유성이 강하고 피부를 통한 투과속도가 더 빠르다. 일반적으로 전구약물은 대사 조건하에서 절단가능한 작용기(group)를 갖는 모 약물의 변형체 또는 유도체이다. 전구약물은 생리학적 조건하에서 가수분해(solvolysis)를 거치거나 또는 효소적 분해를 거치는 경우 생체 내에서 약제학적으로 활성이거나 또는 더 높은 활성을 갖는 모 약물이 된다. 당해 기술분야에서 흔히 알려진 전구약물은 모 산 또는 모 알코올을 적당한 알코올 또는 산과 각각 반응시킴으로써 제조되는 산에스테르, 또는 모 산 또는 모 아민 화합물을 각각 아민 또는 산과 반응시킴으로써 제조되는 아마이드, 또는 염기와 반응시켜 아실화 염기 유도체를 생성하는 것을 포함한다. 전구약물의 예들이 Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985; Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992 and Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, Fifth Ed., Vol. 1, pp. 172-178, 949-982 (1995)에서 검토된다. 개체의 혈장 프로파일을 제어하는 다른 방법은, 그 분자량 또는 극성에 기초한 것과 같은 전구약물의 선택에 있다. 전구약물의 분자량을 증가시킴에 따라, 유효량의 전구약물의 투과가 개시되는 시간이 모 약물에 비해 증가할 것이다. 이러한 효과의 일례는 노르에틴드론 및 노르에틴드론 아세테이트의 이용에서 나타난다. 노르에틴드론의 투과 속도는 적용 후 빠르게 정점에 도달하며, 반면 더 큰 분자량을 갖는 노르에틴드론 아세테이트는 노르에틴드론 투과속도가 감소하기 시작한 후 최대치에 도달한다. 스테로이드는 스테로이드 고리 상의 17번, 3번 위치, 또는 융합된 고리의 11번 위치와 같은 위치에 자유 히드록시기를 갖는다. 특히 바람직한 것은 에스트로겐, 프로게스틴, 및 안드로겐과 같은 스테로이드 호르몬들이다. 그에 상응하는 스테로이드 전구약물(전구스테로이드(prosteroid))은, 3, 11 또는 17번 위치의 자유 히드록시기가 알코올 반응 모이어티(reactive moiety)와 반응한 것인 스테로이드의 상응하는 구조로서 정의된다. 특히 바람직한 것은 17번 위치의 히드록시기가 예를 들면 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알카노일기에 의해 아실화된 스테로이드 유도체이다. 상기 스테로이드 또는 그에 상응하는 전구스테로이드 유도체가 지배적(dominant) 약물로서 담체 조성물에 포함되는지 여부와 무관하게, 각각은 목적하는 생리학적 효과를 달성하기 위해 혈류에 스테로이드의 공급원을 제공하며, 상기 효과는 상응하는 전구스테로이드의 경우, 상기 유도체의 대사적 전환을 통해 발생한다. 스테로이드 에스테르는 고리의 자유 히드록시기가 에스테르화된 스테로이드에 상응하는 구조이다. 스테로이드 및 그의 상응하는 에스테르의 예는 에스트라디올 및 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 17-베타 시피오네이트, 에스트라디올 17 프로피오네이트, 에스트라디올 헤미숙시네이트(유토콜(eutocol)), 에스트라디올 에난테이트, 에스트라디올 운데실레이트(undecylate), 에스트라디올 아세테이트 및 에스트라디올 프로피오네이트 등을 포함한다. 또다른 예는 테스토스테론 및 테스토스테론의 상응하는 에스테르, 예를 들면, 17 베타-시피오네이트, 테스토스테론 에난테이트, 테스토스테론 니코티네이트, 테스토스테론 페닐아세테이트, 테스토스테론 프로피오네이트 등이다. 또한 테스토스테론 17-클로랄 헤미아세탈과 같이 17번 위치에 작용기(group)를 갖는 비-에스테르(non-ester), 또는 에스트라디올 3-메틸 에테르와 같이 3번 위치에 작용기를 갖는 에테르를 포함한다.

[0028] 용어 "경피(percutaneous 및 transdermal)"는 본 명세서에서 손상되지 않은(unbroken) 피부를 통과할 수 있는 것을 지칭하는 가장 넓은 의미로 사용된다.

[0029] 용어 "피부 투과 촉진제(dermal penetration enhancer)"는 본 명세서에서, 국소 적용 목적이든 전신적 전달 목적이든, 동물과 같은 개체로의 활성제의 이용 및 전달을 위해, 피부를 통한 활성제의 경피 수송의 속도를 향상시키는 작용제를 지칭하는 가장 광범위한 의미로 사용된다.

[0030] 용어 "비-폐쇄성(non-occlusive)"은 본 명세서에서, 피부의 적용 부위에 장기간 동안 남아있는 패취 장치, 고정 저장층(fixed reservoir), 적용 챔버(application chamber), 테이프, 밴드, 점착성 플래스터(plaster) 등의 수단에 의해 대기로부터 피부를 가두거나(trap) 차단시키지(close) 않는 것을 지칭하는 가장 넓은 의미로 사용된다. 본 발명의 경피 전달 시스템은 비-폐쇄성인 것이 특히 바람직하다.

[0031] 용어 "각질층(stratum corneum)"은 본 명세서에서, 주로 콜레스테롤, 세라마이드, 및 장쇄 지방산으로 이루어진 지질 매트릭스로 구성된 모르타르를 갖는 '벽돌 및 모르타르(brick and mortar)' 방식으로 배열된 단백질 물질인 케라틴으로 주로 이루어진 최종 분화된(terminally differentiated) 각질형성세포(keratinocyte)의 (약 15

개의) 층으로 이루어진 피부의 바깥층을 지칭하는 가장 넓은 의미로 사용된다. 각질층은 피부를 통한 활성제의 확산에 있어 속도 제한 장벽을 생성한다.

[0032] 용어 "피부-데포(skin-depot)"은 본 명세서에서, 세포-내(intra-cellular)(각질형성세포 내부) 또는 세포-간(inter-cellular)인지 여부에 관계없이, 각질층 내부의 활성제 및 피부 투과 촉진제의 저장층(reservoir) 또는 축적물(deposit)을 지칭하는 가장 넓은 의미로 사용된다.

[0033] 용어 "휘발성:비휘발성 액체 비히클(volatile:non-volatile liquid vehicle)"은 당해 기술 분야에서 피부 투과 촉진제와 같은, 비-휘발성 액체 비히클과 혼합된 휘발성 액체를 포함하는 액체 약제학적 비히클을 지칭하는 것으로 사용된다. 본 명세서에서 기술되는 경우, 비-휘발성 피부 투과 촉진제와 혼합된 휘발성 액체를 포함하는 시스템 또는 비히클은 휘발성:비-휘발성 액체 비히클로 알려진 시스템을 포함하는 가장 넓은 의미로 사용된다.

[0034] 용어 "지방족(aliphatic)"은 직선형 사슬, 분지형 사슬 및 고리형 지방족을 포함하며, 포화 알킬기 또는 1 내지 3개의 불포화기, 특히 1 내지 3개의 이중 결합을 함유하는 불포화 지방족일 수 있다.

[0035] 본 발명의 경피 약물 전달 시스템은 광범위한 생리적 활성제가 피부를 통해 전달되어 원하는 전신적 효과를 달성할 수 있게 한다. 상기 약물 전달 시스템은 바람직하게 비-휘발성 피부 투과 촉진제 및 휘발성 액체와 직접적으로(intimately) 혼합된 활성제를 포함한다. 상기 약물 전달 시스템이 피부에 적용되는 경우, 활성제 및 비-휘발성 액체는 휘발성 액체가 증발함에 따라 열역학적으로 피부내로 흡수된다. 일단 피부 내에 흡수되면, 상기 비-휘발성 액체는 지질 매트릭스를 파괴시키고 및/또는 가용화제로서 작용하여 상기 활성제의 피부를 통한 치료받는 대상 내로의 투과 속도를 상승시킬 수 있다. 이러한 방법으로, 상기 피부 투과 촉진제가 비히클로서 작용하며 많은 전신적 활성제들이 동물에 경피적으로 투여될 수 있다.

[0036] "영양기능성 화합물(nutraceutically active compound)"은 병태(condition)의 치료에 있어서 사람 또는 동물체에 유익한 효과 및/또는 치료 효과를 갖는, 천연 기원(동물 또는 식물)에서 유래한 화합물이다. 이러한 화합물들은 영양소(nutrient)로 간주될 수 있다.

[0037] 본 명세서의 상세한 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐 "포함하다(comprise)"는 단어 및 상기 단어의 변형, 예를 들면 "포함하는(comprising)" 및 "포함하다(comprises)"는 다른 첨가물, 구성 성분, 정수, 또는 단계들을 배제하는 것으로 의도되지 않는다.

#### [0038] 상세한 설명

[0039] 본 발명자들은 (i) 바람직하게 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>30</sub> 지방족 에스테르로부터 선택되는 살리실산의 에스테르 및 (ii) (300 이하의 평균 분자량을 갖는) 폴리에틸렌 글리콜의 조합인 투과 촉진제의 이용이 투과 촉진에 있어서 상승적인 개선을 나타낸다는 것을 발견했다.

[0040] 살리실산의 에스테르 대 (300 이하의 평균 분자량을 갖는) 폴리에틸렌 글리콜의 중량비는 바람직하게 95:5 내지 5:95의 범위 내이며, 바람직하게 1:10 내지 10:1의 범위 내, 예를 들면 1:10 내지 5:1 및 1:5 내지 2:1 등이다. 최적의 비는 활성제의 성질과 농도 및 투과 촉진제 조합물의 농도에 따라 달라질 수 있다.

[0041] 살리실산의 에스테르는 바람직하게 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>18</sub> 지방족 에스테르, 더욱 바람직하게 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>12</sub> 알킬 에스테르 및 그보다 바람직하게 C<sub>8</sub> 알킬이고 가장 바람직하게는 옥틸 살리실레이트 또는 간단히 옥티살레이트(Octisalate)의 일반명으로 알려진 2-에틸헥실에스테르이다.

[0042] 일반적으로, 살리실산의 에스테르는 본 발명의 총 경피 조성물의 중량 기준 0.1 내지 10%의 양, 및 더욱 바람직하게는 0.5 내지 5%의 양, 예를 들어 0.5, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.5, 1.7, 2.0, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 및 5.0%의 양으로 존재할 것이다.

[0043] 일반적으로 300 이하의 평균 분자량을 갖는 PEG는 총 조성물의 중량 기준 0.1 내지 40% 범위 내의 양, 및 바람직하게 0.5 내지 20%, 예를 들면 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%의 양으로 존재할 것이다.

[0044] 본 발명의 조성물은 바람직하게 총 조성물의 중량 기준으로 0.1 내지 40% 범위 내의 양, 바람직하게 0.5 내지 20%, 예를 들면 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%의 양으로 PEG200을 포함한다.

[0045] 본 발명의 조성물은 휘발성 용매를 포함할 수 있고, 바람직하게는 휘발성 용매를 포함할 것이다. 바람직하게 상



기 휘발성 용매는 대기압 및 섭씨 32도의 정상 피부 온도에서 35 mmHg보다 높은 증기압을 갖는다. 본 발명의 특히 바람직한 형태에서 상기 용매는 바람직하게 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알카놀이며 더욱 바람직하게는 에탄올 또는 이소프로판올, 또는 그의 혼합물이다.

[0046] 상기 경피 약물 전달 시스템에 공지된 피부 투과 촉진제가 또한 사용될 수 있다. 공지된 경피 투과 촉진제의 이용은 라우로카프람(Azone.RTM.) 및 라우로카프람 유도체, 예를 들면 미국 특허 제5,196,410호에 명시된 1-알킬아자시클로헥탄-2-온 및 올레인산 및 그의 에스테르 유도체, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 비닐, 및 글리세릴모노올리에이트, 및 소르비탄 에스테르, 예를 들면 소르비탄 모노라우레이트 및 소르비탄 모노올리에이트, 및 다른 지방산 에스테르, 예를 들면 이소프로필 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 디이소프로필 아디페이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 및 프로필렌 글리콜 모노올리에이트, 및 2-피롤리돈의 장쇄 알킬 에스테르, 특히 2-피롤리돈의 1-라우릴, 1-헥실 및 1-(2-에틸헥실) 에스테르 및 미국 특허 제5,082,866호에 개시된 경피 투과 촉진제들, 특히 도데실 (N,N-디메틸아미노) 아세테이트 및 도데실 (N,N-디메틸아미노) 프로피오네이트, 및 미국 특허 제4,861,764호에 개시된 경피 투과 촉진제들로 특히 2-n-노닐-1-3-디옥솔란을 포함한다. 바람직하게 상기 조성물은 PEG 및 살리실산 에스테르 이외의 비휘발성 투과 촉진제를 조성물의 중량 기준 5% 이하로 포함할 것이며, 300 이하의 분자량을 갖는 PEG 및 살리실산 에스테르 이외의 비휘발성 투과 촉진제를 더욱 바람직하게 조성물의 중량 기준 1% 이하 및 가장 바람직하게는 0.5% 이하로 포함할 것이다.

[0047] 상기 휘발성 용매는 바람직하게 본 발명의 조성물에, 조성물의 중량 기준 40 내지 95% 및 보다 바람직하게 중량 기준으로 50 내지 95%, 더욱 바람직하게는 중량 기준으로 60 내지 95%, 예를 들면 총 조성물의 중량 기준 65% 내지 95%, 70% 내지 95%, 70 내지 90% 및 75 내지 90% 범위의 양으로 존재한다.

[0048] 본 발명의 조성물은 원하는 경우 추가적인 보조약(adjuvant), 예를 들면 투과 촉진제, 계면활성제, 증점제(thickener) 및 용매로 이루어진 군으로부터 선택되는 보조약을 함유할 수 있다. 적당한 증점제의 예는 폴리아크릴산; 및 아크릴산 공중합체 아고르(agor), 캐라기난(carrageenan), 식이 전분(food starch), 젤라틴, 아라비아 고무(germ Arabic), 구아검(guorgem), 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 단백질 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 증점제의 함량은 0 내지 5%일 수 있다. 그러나 상기 조성물이 필수적으로 하기의 것들로 구성되는 것이 본 발명의 특히 바람직한 양태이다:

[0049] (i) 하나 이상의 생리적 활성제들을 포함할 수 있는 생리적 활성제 성분;

[0050] (ii) 살리실산의 에스테르 및 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜로 구성되는 투과 촉진제 성분;

[0051] (iii) 에탄올 및 이소프로판올 중 하나 이상으로 구성되는 휘발성 용매; 및

[0052] (iv) 선택적으로, 추진제.

[0053] 알코올 및 폴리에틸렌은 일정량의 물을 함유한다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 일반적으로 상기 조성물의 총 수분 함량은 중량 기준 20% 미만이며 바람직하게 총 조성물의 중량 기준 10% 미만이다.

[0054] 본 발명의 조성물은 액체, 크림, 페이스트, 겔(gel), 로션, 패취 (매트릭스 및 저장층), 테이프, 플라스터(plaster) 또는 피막형성제(film former)와 같은 다양한 형태일 수 있다. 더욱 바람직한 구체예에서 경피 전달 시스템은 피부의 정해진 부위로의 적용을 위한 액체 형태일 수 있다.

[0055] 본 발명의 조성물은 피부로의 국소 적용에 적합한 형태로 존재할 수 있다. 적합한 형태는 분무가능한 액체; 겔; 롤-온형 장치(roll-on device)를 사용하여 적용될 수 있는 액체; 래커(lacquer); 및 패취와 같은 경피 전달 장치의 지연 방출 매트릭스를 포함한다. 상기 조성물은 보통 단독으로 투여되나, 일부 상황에서는, 투과를 촉진하기 위해 이온토포레시스(iontophoresis), 초음파 및 마이크로니들(microneedle)과 같은 다른 전달 메커니즘을 이용함으로써 투여가 더 변형될 수 있다. 비-폐쇄성 적용 및 특히 분무식 적용이 바람직하다.

[0056] 적당한 약리적 활성제는 하기로부터 선택될 수 있다:

[0057] 디페녹실레이트, 로페라미드 및 히오시아민과 등의 소화기계(alimentary system) 지사제;

[0058] 하기를 포함하는 심혈관계 작용제:

[0059] 히드랄라진, 미녹시딜, 캅토프릴, 에날라프릴, 클로니딘, 프라조신, 테브리소핀, 디아족시드, 구아네티딘(guanethine), 메틸도파, 레세르핀, 트리메타판 등의 항고혈압제;

- [0060] 딜티아젠펜, 펠로디핀, 암로디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 및 베라파밀 등의 칼슘 채널 차단제;
- [0061] 란소프라졸; 오메프라졸; 및 판타프라졸 등의 양성자 펌프 억제제;
- [0062] 아미오다론, 플레카이니드(flecainide), 디소피라미드, 프로카인아미드, 맥실레텐 및 퀴니딘 등의 항부정맥제;
- [0063] 글리세릴 트리니트레이트, 에리트리톨 테트라니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 만니톨 헥사니트레이트, 페르헥실렌, 이소소르비드 디니트레이트 및 니코란딜 등의 항협심증제(antiangina agent);
- [0064] 알프레놀롤, 아테놀롤, 부프라놀롤, 카르테올롤, 라베탈롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 나독솔롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 티몰롤 및 티몰롤 말리에이트 등의 베타-아드레날린 차단제;
- [0065] 디곡신 및 다른 강심 배당체(cardiac glycoside) 및 테오필린 유도체 등의 강심 배당체(cardiotonic glycoside);
- [0066] 아드레날린, 에페드린, 페노테롤, 이소프레날린, 오르시프레날린, 리메테롤, 살부타몰, 살메테롤, 터부탈린, 도부타민, 페닐에프린, 페닐프로파놀라민, 슈도에페드린 및 도파민 등의 아드레날린성 자극제;
- [0067] 시클란델레이트(cyclandelate), 이속수프린(isoxuprine), 파파베린, 디피리마돌, 이소소르비드 디니트레이트, 펜톨라민, 니코티닐 알코올, 코-데르고크린(co-dergocrine), 니코틴산, 글리세릴 트리니트레이트, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트 및 잔티놀 등의 혈관확장제; 및
- [0068] 에르고타민, 디히드로에르고타민, 메티세르지드(methysergide), 피조티펜(pizotifen), 및 수마트립탄(sumatriptan) 등의 항편두통 제제.
- [0069] 하기를 포함하는, 혈액 및 조혈 조직에 영향을 주는 약물:
- [0070] 와파린, 디쿠마롤, 에녹사파린 등의 저분자량 헤파린; 스트렙토키나아제 및 그 활성 유도체 등의 항혈액응고제 및 혈전용해제;
- [0071] 아프로티닌, 트라넥삼산(tranexamic acid) 및 프로타민 등의 지혈제.
- [0072] 하기를 포함하는, 중추신경계에 영향을 주는 약물:
- [0073] 진통제;
- [0074] 부프레노르핀, 텍스트로모라미드, 텍스트로프로폭시펜, 펜타닐, 알펜타닐, 수펜타닐(sufentanyl), 히드로모르폰, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 파파베레툼(papaveretum), 펜타조신, 페티딘, 페노페리딘, 코데인 및 디히드로코데인 등의 아편계 진통제(opioid analgesics)를 포함하는 해열제. 다른 것들로는 아세틸살리실산(아스피린), 파라세타몰, 및 페나존을 포함한다.
- [0075] 바르비투레이트계 약물인 아밀로바르비톤, 부토바르비톤 및 펜토바르비톤과 같은 다른 수면제 및 진통제, 및 클로랄 히드레이트, 클로르메티아졸, 히드록시진 및 메프로파메이트와 같은 기타 수면제 및 진통제; 및
- [0076] 벤조디아제핀계 약물인 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로바잠, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜 및 트리아졸람 등의 항불안제.
- [0077] 소듐 크로모글리케이트 등의 식품 알러지 치료제.
- [0078] 페노티아진계 약물인 클로르프로마진, 플루페나진, 페리시아진, 페르페나진, 프로마진, 티오프로파제이트(thiopropazate), 티오리다진(thioridazine) 및 트리플루오페라진, 및 부티로페논계 약물인 드로페리돌 및 할로페리돌과 같은 신경이완제 및 항정신병 약물, 피모지드, 티오틱센(thiothixene) 및 리튬과 같은 기타 항정신병 약물.
- [0079] 삼환계 항우울제인 아미트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 도티에핀(dothiepin), 독세핀, 이미프라민, 노르트리프틸린, 오피프라몰, 프로트립틸린 및 트리미프라민; 미안세린 등의 사환계 항우울제; 이소카르복사지드, 페넬리진, 트라닐시프로민 및 모클로베미드 등의 모노아민 옥시다아제 억제제; 플루옥세틴, 파록세틴, 티탈로프람, 플루복사민 및 세르트랄린 등의 선택적 세로토닌 재흡수 억제제; 및 미르타자핀(mirtazapine) 및 그의 모든 대사체, 염, 거울상 이성질체(에스미르타자핀을 포함한다), 용매화물(solvent), 비-공유성 복합체(non-covalent complex), 킬레이트화물, 수화물, 결정형 또는 무정형 등의 사환계 항우울제;와 같은 항우울제.
- [0080] 카페인 등의 CNS 자극제.

- [0081] 타크린 등의 항-알츠하이머 약제.
- [0082] 아만타딘, 벤세라지드, 카르비도파, 레보도파, 벤즈트로핀, 비페리텐, 벤즈헥솔, 프로시클리딘, 및 S(-)-2-(N-프로필-N-2티에닐에틸아미노)-5-히드록시테트라린(N-0923)과 같은 도파민-2 효능제 등의 항파킨슨병 약제.
- [0083] 스타틴 등의 지질 조절 약물.
- [0084] 칼시토닌 및 비스포스포네이트 등 뼈 대사에 영향을 주는 약물.
- [0085] 페니토인, 발프로산(valproic acid), 프리미돈, 페노바르비톤, 메틸페노바르비톤 및 카르바마제핀, 에토숙시미드, 메트숙시미드, 펜숙시미드, 술티암(sulthiame) 및 클로나제팜 등의 항경련제.
- [0086] 페노티아진계 약물인 프로클로페라진, 티에틸페라진, 및 온단세트론 및 그라니세트론 등의 5HT-3 수용체 길항제, 및 디멘히드리네이트, 디펜히드라민, 메토클로프라미드, 돔페리돈, 히오신, 히오신 히드로브로미드, 히오신 히드로클로라이드, 클레보프라이드 및 브롬프라이드 등 다른 약물 등과 같은 항구토제, 항멀미약.
- [0087] 근육격계 약물:
- [0088] 이부프로펜, 플루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜, 아클로페낙, 디클로페낙, 알록시프린, 아프록센, 아스피린, 디플루니살, 페노프로펜, 인도메타신, 메페남산, 나프록센, 페닐부타존, 피룩시캄, 살리실아미드, 살리실산, 숄린닥(sulindac), 데스옥시숄린닥, 테녹시캄, 트라마돌 및 케토랄락 등, 적용가능한 경우 라세미 혼합물 또는 개별적인 거울상 이성질체를 포함하는 비-스테로이드성 항염증제;
- [0089] 경피 투과 촉진제와 조합되어 제형화될 수 있는 추가적인 비스테로이드성 항염증제는, 살리실아미드, 살리실산, 플루페니살, 살살레이트, 트리에탄올아민 살리실레이트, 아미노피린, 안티피린, 옥시펜부타존, 아파존, 신타존, 플루페남산, 클로닉세릴, 클로닉신, 메클로페남산, 플루닉신, 콜치신, 데메콜신, 알로푸리놀, 옥시푸리놀, 벤지다민, 히드로클로라이드, 디메파단, 인독솔, 인트라졸, 밌반(mimbane) 히드로클로라이드, 파라닐렌 히드로클로라이드, 테트리다민, 벤진도피린 히드로클로라이드(hydrochloide), 플루프로펜, 이부페낙, 나프록솔, 펜부펜, 신코펜, 디플루미돈 소듐, 페나몰, 플루티아진, 메타자미드, 레티미드 히드로클로라이드, 넥세리딘 히드로클로라이드, 옥타자미드, 몰리나졸, 네오신코펜, 니마졸, 프록사졸 시트레이트, 테시캄, 테시미드, 톨메틴, 및 트리플루미데이트를 포함한다;
- [0090] 페니실라민, 오로티오글루코오스, 소듐 오로티오말리에이트, 메토티렉세이트 및 오라노핀 등의 항류마티스제;
- [0091] 바클로펜, 디아제팜, 시클로벤자프린 히드로클로라이드, 단트롤렌, 메토카르바몰, 오르페나드린 및 퀴닌 등의 근육이완제; 및
- [0092] 알로푸리놀, 콜치신, 프로베네시드 및 숄핀피라존 등의 통풍 및 고요산혈증에 사용되는 작용제.
- [0093] 하기를 포함하는 호르몬 및 스테로이드:
- [0094] 에스트라디올, 에스트리올, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 17-베타-시피오네이트, 에스트라디올 에난테이트, 에스트라디올 프로피오네이트, 에스트론, 에티닐에스트라디올, 포스페스트롤(Fosfestrol), 디에네스트롤 메스트라놀(dienestrol mestranol), 스틸보에스트롤, 디에노에스트롤, 에피오에스트리올, 에스트로피페이트 디에틸스티베스트롤, 클로로트리아니센(chlorotrianisene), 컨쥬게이트된 에스트로겐성 호르몬(conjugated estrogenic hormone), 폴리에스트라디올 포스페이트 및 제라놀 및 그의 혼합물과 같은 에스트로겐;
- [0095] 노르에티스테론, 노르에티스테론 아세테이트, 제스토딘(gestodene), 레보노르게스트렐, 알릴에스트레놀, 아나게스톤(anagestone), 데소게스트렐(desogestrel), 디메티스테론, 다이드로게스테론, 에티스테론, 에티노디올, 에티노디올 디아세테이트, 에토노게스트렐, 제스토딘(gestodene), 에티닐에스트라디올, 할로프로게스테론, 17-히드록시-16-메틸렌-프로게스테론, 17-알파-히드록시프로게스테론, 린네스트레놀(lynestrenol), 메드록시프로게스테론, 멜렌게스트롤, 노르에틴드론, 노르에티노드렐, 노르게스테론, 제스토노론, 노르에티스테론, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 레보노르게스트렐, 노르게스트리에논, 노르비니스테론, 펜타게스트론, MENT(7-메틸-19-테스토스테론); 노렐게스트로민(Norelgestromin), 및 트리미게스톤 드로스피레논(Drospirenone), 티볼론(Tibolone), 및 메게스트롤 및 그의 혼합물과 같은 프로게스테론 및 프로게스틴;
- [0096] 시프로테논 아세테이트 및 다나졸 등의 안티안드로젠(antiandrogen);
- [0097] 타목시펜 및 에피티오스타놀(epitiostanol) 등의 안티에스트로젠(antiestrogen), 및 아로마타아제 저해제(aromatase inhibitor)인 엑세메스탄(exemestane) 및 4-히드록시-안드로스테네디온과 그 유도체;

- [0098] 안드로이속사졸, 안드로스테네디올, 볼란디올, 볼라스테론, 클로스테볼, 에틸에스트레놀, 포르밀디에놀론, 4-히드록시-19-노르테스토스테론, 메탄드리올, 메테놀론, 메틸트리에놀론, 난드롤론, 노르볼레론, 옥시메스테론, 스테볼론 및 트렌볼론 등의 안드로겐 및 동화제(anabolic agent). 안드로겐성 스테로이드는 볼데논, 플루옥시메스테론, 메스타놀론, 메스테볼론, 메탄드로스테놀론, 17-메틸테스토스테론, 17-알파-메틸테스토스테론 3-시클로펜틸 에놀 에테르, 노르에탄드롤론, 노르메탄드론, 옥산드롤론, 옥시메스테론, 옥시메톨론, 프라스테론, 스탠볼론(stanolone), 스타노졸롤, 테스토스테론, 테스토스테론 17-클로랄 헤미아세탈, 테스토스테론 프로프리오네이트, 테스토스테론 에난테이트 티오메스테론 디히드로에피안드로스테론(DHEA), 안드로스테네디올(Andro): 안드로스테네디올, 안드로스테론, 디히드로테스토스테론(DHT) 및 안드로스타놀론 및 그의 유도체를 포함할 수 있다;
- [0099] 피나스테리드, 튜로스테리드(turosteride), LY-191704 및 MK-306 등의 5-알파 리덕타아제 억제제;
- [0100] 베타메타손, 베타메타손 발레레이트, 코르티손, 텍사메타손, 텍사메타손 21-포스페이트, 플루드로코르티손, 플루메타손, 플루오시노니드, 플루오시노니드 데소니드, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오코르톨론, 할시노니드, 할로프레돈, 히드로코르티손, 히드로코르티손 17-발레레이트, 히드로코르티손 17-부타레이트, 히드로코르티손 21-아세테이트 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드리솔론 21-포스페이트, 프레드니손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드 등의 코르티코스테로이드;
- [0101] 본 조성물에 사용하기 위한 스테로이드성 항염증제의 추가적인 예는 코르토독손, 플루오라세토니드, 플루드로코르티손, 디플루오르손 디아세테이트, 플루란드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나팔, 암시나피드, 베타메타손 및 그의 다른 에스테르, 클로로프레드니손, 클로르코르텔론(clorcortelone), 데시놀론(descinolone), 데소니드, 디클로리손, 디플루프레드네이트, 플루클로로니드(flucclorone), 플루메타손, 플루니솔리드, 플루코르톨론, 플루오로메탈론, 플루페볼론, 플루프레드니솔론, 메프레드니손, 메틸메프레드니솔론, 파라메타손, 코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 시클로펜틸프로피오네이트, 코르토독손, 플루세토니드, 플루드로코르티손 아세테이트, 플루란드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나팔(amcinafal), 암시나피드, 베타메타손, 베타메타손 벤조에이트, 클로로프레드니손 아세테이트, 클로코르톨론 아세테이트, 데시놀론 아세토니드, 데속시메타손, 디클로리손 아세테이트, 디플루프레드네이트, 플루클로로니드, 플루메타손 피발레이트, 플루니솔리드 아세테이트, 플루페볼론 아세테이트, 플루프레드니솔론 발레레이트, 파라메타손 아세테이트, 프레드니솔라메이트(prednisolamate), 프레드니발(prednival), 트리암시놀론 헥사세토니드, 코르티바졸(cortivazol), 포르모코르탈(formocortal) 및 니바졸(nivazol)을 포함한다;
- [0102] 코르티코트로핀, 티로트로핀(thyrotropin), 여포 자극 호르몬(FSH), 황체 형성 호르몬(LH) 및 고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH) 등의 뇌하수체 호르몬 및 그의 활성 유도체 또는 유사체(analog);
- [0103] 인슐린, 클로르프로파미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 글리피지드, 톨라자미드, 톨부타미드 및 메트포르민 등의 혈당저하제;
- [0104] 칼시토닌, 티록신 및 리오티로닌 등의 갑상선 호르몬 및 카르비마졸 및 프로필티오우라실 등의 항갑상선제(antithyroid agent); 및
- [0105] 아속트레오티드(asoctreotide) 등 다른 여러 호르몬제.
- [0106] 브로모크립틴 등의 뇌하수체 억제제(pituitary inhibitor).
- [0107] 클로미펜 등의 배란 유도제.
- [0108] 하기를 포함하는 비뇨생식기계 작용제:
- [0109] 티아지드계 약물, 관련 이뇨제 및 루프 이뇨제(loop diuretic)인, 벤드로플루아지드(bendroflumazide), 클로로티아지드, 클로르탈리돈(chlorthalidone), 도파민, 시클로펜티아지드(cyclopenthiazide), 히드로클로로티아지드, 인다파미드, 메프루시드(mefruside), 메티콜티아지드(methicholthiazide), 메톨라존, 퀴네타존(quinethazone), 부메타니드, 에타크린산(ethacrynic acid) 및 프루세미드, 및 칼륨보존성(potassium sparing) 이뇨제인 스피로노락톤, 아밀로리드 및 트리암테렌(triamterene) 등의 이뇨제.
- [0110] 그의 활성 유도체 또는 유사체를 포함하는, 데스모프레신, 리프레신, 및 바소프레신 등의 항이뇨제.
- [0111] 에르고메트린, 옥시토신 및 게메프로스트(gemeprost) 등 자궁에 작용하는 작용제를 포함하는 산과 약물(obstetric drug),

- [0112] 알프로스타딜(PGEi), 프로스타시클린(PGI2), 디노프로스트(프로스타글란딘 F2-알파) 및 미소프로스톨 등의 프로스타글란딘.
- [0113] 하기를 포함하는 항미생물제(antimicrobials):
- [0114] 아세파이엑신(ascephaixin), 세폭시틴 및 세팔로틴 등의 세팔로스포린계 약물을 포함하는 항미생물제;
- [0115] 아목시실린, 클라불란산(clavulanic acid)을 함유하는 아목시실린, 암피실린, 바캄피실린, 벤자틴 페니실린, 벤질페니실린, 카르베니실린, 클록사실린, 메티실린, 페네티실린, 페녹시메틸페니실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 피페라실린, 티카르실린 및 아즐로실린 등의 페니실린;
- [0116] 미노시클린, 클로르테트라시클린, 테트라시클린, 데메클로시클린, 독시시클린, 메타시클린 및 옥시테트라시클린 등의 테트라시클린 및 다른 테트라시클린계(tetracycline-type) 항생제;
- [0117] 아미카신, 겐타미신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸미신 및 토브라마이신 등의 아미노글리코시드;
- [0118] 아몰로핀, 이소코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸, 니스타틴, 터비나핀, 비포나졸, 암포테리신, 그리세오폴빈, 케토코나졸, 플루코나졸 및 플루시토신, 살리실산, 페자티온, 티클라톤, 톨나프테이트(tolnaftate), 트리아세틴, 아연, 피리티온(pyrrithione) 및 소듐 피리티온 등의 항진균제;
- [0119] 날리딕스산(nalidixic acid), 시녹사신, 시프로플록사신, 에녹사신 및 노르플록사신 등의 퀴놀론;
- [0120] 프탈릴술포티아졸(phthalylsulphthiazole), 술포독신, 술포디아진, 술포메티졸 및 술포메톡사졸 등의 술폰아미드;
- [0121] 덤손 등의 술폰; 및
- [0122] 클로람페니콜, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에리트로마이신 에틸 카르보네이트, 에리트로마이신 에스톨레이트, 에리트로마이신 글루세페이트, 에리트로마이신 에틸숙시네이트, 에리트로마이신 락토비오네이트, 록시트로마이신, 린코마이신, 나타마이신, 니트로푸란토인, 스펙티노마이신, 반코마이신, 아즈트레오남, 콜리스틴 IV, 메트로니다졸, 티니다졸, 푸시딘산 및 트리메토프림 등의 다른 다양한 항생제; 2-티오피리딘 N-옥시드; 할로젠 화합물, 특히 요오드 및 요오드-PVP 복합체 및 요오도히드록시퀴 등의 요오드 화합물; 헥사클로로펜; 클로르헥시딘; 클로라민 화합물; 벤조일페록사이드.
- [0123] 에탐부톨, 이소니아지드, 피라지나미드, 리팜피신 및 클로파지민 등의 항결핵약물.
- [0124] 프리마퀸, 피리메타민, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 퀴닌, 메플로퀸 및 할로판트린 등의 항말라리아제;
- [0125] 아시클로버 및 아시클로버 전구약물인 팜시클로버, 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 라미부딘, 잘시타빈, 사퀴나버(saquinavir), 인디나버, 리토나버, n-도코사놀, 트로만타딘 및 이독수리딘(idoxuridine) 등의 항바이러스제.
- [0126] 메벤다졸, 티아벤다졸, 니클로사미드, 프라지판텔(praziquantel), 피란텔 엠보네이트(pyrantel embonate) 및 디에틸카르바마진 등의 구충제.
- [0127] 플리카마이신, 시클로포스파미드, 다카르바진, 플루오로우라실 및 그 전구약물[예를 들면, international Journal of Pharmaceutics 111, 223-233 (1994)에 개시된 전구약물], 메토타렉세이트, 프로카바진, 6-머캅토피린 및 뮤코페놀산 등의 세포독성제.
- [0128] 하기를 포함하는 대사 작용제(metabolism agent):
- [0129] 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 디에틸프로피온, 마진돌 및 펜테르민을 포함하는 식욕억제제 및 체중감량제(weight reducing agent); 및
- [0130] 칼시트리올, 디히드로타키스테롤 및 그의 활성 유도체 또는 유사체 등 고칼슘혈증에 사용되는 작용제.
- [0131] 하기를 포함하는 호흡기계 작용제:
- [0132] 에틸모르핀, 텍스트로메토르판 및 폴코딘(pholcodine) 등의 진해제;
- [0133] 아세틸시스테인, 브롬헥신, 에메틴, 구아이페네신(guaiphenesin), 이페카쿠아나(ipecacuanha) 및 사포닌 등의 거담제;
- [0134] 페닐에프린, 페닐프로파놀라민 및 슈도에페드린 등의 충혈완화제; 및



- [0135] 에페드린, 페노테롤, 오르시프레날린, 리미테롤, 살부타몰, 소듐 크로모글리케이트, 크로모글리신산 및 그 전구 약물[예를 들면, International Journal of Pharmaceutics 7, 63-75 (1980)에 개시된], 터부탈린, 이프라트로 폼 브로마이드, 살메테롤 및 테오필린과 테오필린 유도체 등의 기관지경련 이완제.
- [0136] 하기를 포함하는 알러지 및 면역계 작용제:
- [0137] 메클로진, 시클리진, 클로르시클리진, 히드록시진, 브롬페니라민, 클로르페니라민, 클레마스틴, 시프로헵타딘, 텍스클로르페니라민, 디펜히드라민, 디페닐라민, 독실라민, 메히드롤린(mebhydrolin), 페니라민, 트리폴리딘, 아자타딘, 디페닐피랄린, 메트딜라진, 터페나딘, 아스테미졸, 로라티딘 및 세티리진 등의 항히스타민제;
- [0138] 부피바카인(bupivacaine), 아메토카인(amethocaine), 리그노카인, 신코카인(cinchocaine), 디부카인, 메피바카인, 프릴로카인 및 에티도카인 등의 국소 마취제.
- [0139] 세라마이드, 콜레스테롤 및 유리 지방산 등 피부 장벽 복구를 촉진하기 위한 각질층 지질.
- [0140] 시메티딘; 및 라니티딘 등 H<sub>2</sub>-수용체 길항제;
- [0141] 아숙사메토늄(assuxamethonium), 알쿠로늄, 판쿠로늄, 아트라쿠리움, 갈라민, 투보쿠라린(tubocurarine) 및 베 쿠로늄 등의 신경근 차단제.
- [0142] 니코틴, 부프로피온 및 이보가인(ibogaine) 등의 금연 보조제(smoking cessation agent).
- [0143] 국소 또는 전신 적용에 적당한 살충제 및 다른 농약.
- [0144] 비타민 A 및 E, 비타민 E 아세테이트 및 비타민 E 소르베이트 등의 피부과 작용제.
- [0145] 집먼지 진드기(house dust mite) 알레르겐(allergen) 등 탈감작을 위한 알레르겐.
- [0146] 영양기능성 화합물(nutraceutically active compound)은 라이코펜, 류테인, 아스타잔틴(astaxanthin), 및 [베타]-카로틴 등의 카로테노이드; 글루코사민 또는 N-아실글루코사민; 유비퀴논; 비타민 A, C, D 및 E 등의 비타민; 로즈마린산(Rosmarinic acid); 호노키올(Honokiol); 마그놀롤; 클로로겐산(Chologenic acid); 올레유로페인(Oleuropein); 메틸술폰닐메탄("MSM"); 콜라겐 및 콘드로이틴; 보스웰린 및 보스웰산을 포함한다.
- [0147] 알파-히드록시산, 글리콜산 및 살리실산 등의 각질용해약.
- [0148] 3-(2-아미노프로필)인돌, 3-(2-아미노부틸)인돌 등의 정신 자극제.
- [0149] 이소트레티노인, 트레티노인 및 벤조일 페록시드 등의 항여드름제.
- [0150] 에트레티네이트, 시클로스포린 및 칼시포트리올 등의 항건선제.
- [0151] 캡사이신, 및 노니바미드[Tsai 등에 의한, Drug. Dev. Ind. Pharm., 20(4), 719, 1994]와 같은 그의 유도체 등의 항-가려움제.
- [0152] 겨드랑이 발한의 억제 및 땀띠(prickly heat)의 제어에 효과적인 항콜린제. 메타트로핀 니트레이트, 프로판텔린 브로마이드, 스코폴라민, 메트스코폴라민 브로마이드 등의 발한 억제제(antiperspirant activity of agents) 및 순한(soft) 발한 억제제의 새로운 종류인, 4차 아실옥시메틸암모늄염[예를 들면, Bodor 등에 의한, J. Med. chem. 23, 474 (1980) 및 1979.6.27 출판된 United Kingdom Specification 제2010270호에 개시됨].
- [0153] 투과 촉진제 대 활성물질의 최적의 비는 상기 활성물질의 성질 및 투과 촉진제(penetration enhance)를 구성하는 조합의 특이적 속성(identity) 및 조성에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 투과 촉진제 대 활성물질의 중량 비는 1000:1 내지 1:1000, 바람직하게 500:1 내지 1:10, 가장 바람직하게는 20:1 내지 1:1의 범위에 있을 것이다.
- [0154] 본 발명의 투과 촉진제는 항우울제, 여성의 건강 활성물질(health active) 및 호르몬의 경피 투여에 있어 특히 유용하다. 본 발명의 약물 전달 시스템에 이용될 수 있는 호르몬은 원하는 효과를 얻기 위해 상기 경피 투여 촉진제의 도움을 받아 피부를 통해 전달될 수 있는 전신적 활성 호르몬(systemically active hormone)을 포함한다.
- [0155] 적당한 호르몬은 하기를 포함한다:
- [0156] 하기와 같은 안드로겐:

- [0157] 테스토스테론, 디히드로에피안드로스테론(DHEA), 안드로스테네디온(Andro): 안드로스테네디올, 안드로스테론, 디히드로테스토스테론(DHT) 안드로스타놀론, 플루옥시메스테론, 메스테롤론, 메틸테스토스테론 및 그의 유도체;
- [0158] 하기와 같은 에스트로겐:
- [0159] 에스트라디올, 에스트리올, 에스트론, 클로로트리아니센, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 에티닐에스트라디올, 포스포스트롤, 메스트라놀, 폴리에스트라디올 포스페이트.
- [0160] 하기와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제:
- [0161] 바제독시펜(Bazedoxifene), 클로미펜, 풀베스트란트(Fulvestrant), 라소폭시펜, 랄록시펜(Raloxifene), 타목시펜, 토레미펜.
- [0162] 하기와 같은 아로마타아제 억제제:
- [0163] 아미노글루테티미드(Aminogluthet imide), 아나스트로졸(Anastrozole), 엑세메스탄, 포르메스탄, 레트로졸 및 보로졸.
- [0164] 하기와 같은 고나도트로핀:
- [0165] 클로미펜 및 유로폴리트로핀.
- [0166] 하기와 같은 프로게스토겐:
- [0167] 프로게스테론;
- [0168] 하기와 같은 프로게스틴:
- [0169] 데소게스트렐(desogestrel), 드로스피레논(Drospirenone), 다이드로게스테론, 에티스테론, 에토노게스트렐, 에티노디올 디아세테이트, 제스토딘(gestodene), 제스토노론, 레보노르게스트렐, 리네스트레놀(lynestrenol), 메드록시프로게스테론, 메게스트롤(Megestrol), 노렐게스트로민(Norelgestromin), 노르에티스테론, 노르에티노드렐, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 노르게스트리엔, 에티닐에스트라디올, 티볼론(Tibolone), 메게스트롤 및 MENT(7-메틸-19-테스토스테론)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것들;
- [0170] 하기와 같은 선택적 프로게스테론 수용체 조절제:
- [0171] 아소프리스닐, CDB-4124
- [0172] 미페프리스톤 등의 안티프로게스토겐;
- [0173] 하기와 같은 안티고나도트로핀:
- [0174] 다나졸 및 게스트리논; 및
- [0175] 하기와 같은 GnRH:(수용체) 효능제:
- [0176] 부세렐린, 고세렐린, 히스트렐린, 류프로렐린(Leuprorelin), 나파렐린 및 트립토렐린.
- [0177] GnRH 길항제: 아바렐릭스, 세트로렐릭스 및 가니렐릭스.
- [0178] 본 발명의 조성물은 상기 군들 중 하나 이상으로부터의 복수의 호르몬을 포함할 수 있다. 예를 들면, 피임제 제형은 하나 이상의 에스트로겐 및 하나 이상의 프로게스틴을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0179] 치료 시스템은 유효량으로 국소 또는 전신 투여하기 위해 이용될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 경피 전달 시스템은 체순환계에 활성물질의 약학적 유효량(pharmaceutically effective amount)을 제공하기 위해 투여될 수 있다. 본 발명의 바람직한 한 형태에서, 상기 약물 전달 시스템은 중량 기준으로 약 0.1 내지 약 10%의 활성제(부분적으로 호르몬), 약 0.1 내지 12%의 하나 이상의 경피 투과 촉진제 및 약 78 내지 99.8%의 에탄올, 이소프로판올 또는 그 혼합물을 포함한다.
- [0180] 본 발명의 또다른 바람직한 형태에서, 상기 약물 전달 시스템은, 중량 기준으로, 약 1 내지 3%의 호르몬, 약 1 내지 15%의 경피 투과 촉진제 조합, 약 45 내지 90%의 에탄올, 이소프로판올 또는 그 혼합물, 5 내지 45%의 물을 포함한다.
- [0181] 바람직한 약물의 또다른 군은, 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 항우울제(N<sub>a</sub>SSA); 더욱 바람직하게 사환

계 항우울제 및 가장 바람직하게는 미르타자핀 및 그의 모든 대사체, 염, 거울상 이성질체(에스미르타자핀을 포함한다), 용매화물, 비-공유성 복합체, 킬레이트화물, 수화물, 결정형 또는 무정형을 포함하는 항우울제이다.

[0182] 본 발명의 약물 전달 시스템 및 방법을 이용하여 치료될 수 있는 질환 및 병태는 테스토스테론 결핍 생식선 기능저하(hypogonadal) 남자에 있어서 남성 호르몬 대체 요법, 예를 들면 에스트라디올을 이용하는, 폐경후 여성을 위한 여성 호르몬 대체 요법, 테스토스테론과 같은 안드로겐을 이용하는, 성욕이 감퇴되었거나(lacking libido) 우울증을 겪는 여성을 위한 안드로겐 대체 요법, 남성 피임(예를 들면, 선택적으로 테스토스테론과 함께 에토노게스트렐과 같은 프로게스틴을 사용한다), 및 여성 피임(예를 들면, 선택적으로 에스트로겐과 조합한 프로게스틴을 사용한다)을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 스테로이드 호르몬, 특히 에스트로겐, 예를 들어 에스트라디올은 여성에 있어 월경전 증후군(PMS) 증상을 치료하는데 이용될 수 있다. PMS 증상은 복부 팽만(bloating), 복부 경련(cramp), 두통 또는 편두통, 유방 동통(tenderness) 또는 부기(swelling), 불안, 불면증, 관절통 또는 근육통 및 기분 변화(mood swing)를 포함한다(다만 이에 국한되지 않는다).

[0183] 일 구체예에서, 상기 경피 전달 시스템은 경피 조성물을 위한 용기, 분무 노즐 및 정량의 분무액을 상기 용기로부터 상기 노즐을 통해 전달하기 위한 액추에이터를 포함하며, 상기 경피 조성물은 생리적 활성제 및 바람직하게 살리실산의 C<sub>6</sub> 내지 C<sub>30</sub> 지방족 에스테르로부터 선택되는 살리실산의 에스테르인 제1 투과 촉진제 성분, 및 300 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜인 제2 투과 촉진제 성분을 포함하는 것인 분무 장치를 포함한다.

[0184] 상기 경피 전달 시스템은 바람직하게 상기 생리적 활성제의 유효량을 동물의 혈류 내로 제공하기에 충분한 투여량으로 적용될 것이다.

[0185] 바람직하게, 애플리케이션어(applicator)는 정량식 에어로졸, 저장-에너지(stored-energy) 정량식 펌프 또는 수동 정량식 펌프와 같은 정량의 적용을 제공한다. 바람직하게 상기 약물 전달 시스템은, 약 10 내지 800 cm<sup>2</sup>, 바람직하게 약 10 내지 400 cm<sup>2</sup>, 및 가장 바람직하게는 약 10 내지 200 cm<sup>2</sup>의 전달 표면적을 뒤덮는 동물의 피부에 적용된다. 상기 적용은 가장 바람직하게는 액추에이터 노즐 슈라우드(shroud)와 결합된 국소 정량식 분무기에 의해 실시되며, 이들은 적용되는 투여분(dose applied)의 양 및/또는 균일성을 정밀하게 조절한다. 상기 슈라우드의 한 가지 기능은 상기 노즐을 미리 정해진 높이에, 상기 약물 전달 시스템이 적용되는 피부에 수직 방향으로 유지시키는 것이다. 이러한 기능은 스페이서-바(spacer-bar) 등의 수단에 의해서도 달성될 수 있다. 슈라우드의 또다른 기능은 반향(bounce-back) 및/또는 상기 약물 전달 시스템의 주위 환경으로의 소실을 막거나 제한하기 위해 피부 상의 부위를 밀폐시키는 것이다. 바람직하게, 슈라우드에 의해 정해지는 적용 부위는 실질적으로 원형이다.

[0186] 본 발명은 이제 하기 실시예들을 참조하여 상술될 것이다. 실시예들은 본 발명의 설명으로 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

## 도면의 간단한 설명

[0187] 도면에 있어서:

도 1은 대조군으로부터의 프로게스틴의 투과를 실시예 1의 본 발명의 프로게스틴 경피 전달 조성물과 비교하는 컬럼 차트(column chart)이다.

도 2는 대조군으로부터의 에스트로겐의 투과를 실시예 1의 본 발명의 경피 전달 조성물과 비교하는 컬럼 차트이다.

도 3a 및 3b는 실시예 2에 상술된 것과 같이 서로 다른 프로게스틴 및 PEG200 대신 PEG400을 함유하는 비교예의 경피 조성물들의 프로게스틴 투과에 대한 효과를 나타내는 컬럼 차트이다.

도 4는 대조군 조성물로부터의 프로게스틴의 투과를 실시예 2에 따른, PEG200을 함유하는 본 발명의 경피 전달 조성물과 비교하는 컬럼 차트이다.

도 5는 본 발명의 경피 전달 조성물 2 내지 7로부터의 에스트로겐의 투과를 실시예 2의 대조군 조성물 1과 비교하는 컬럼 차트이다.

도 6은 PEG200이 실시예 3의 경피 전달 조성물 1 내지 4로부터의 안드로겐의 투과에 미치는 효과를 비교하는 컬

럼 차트이다.

도 7은 실시예 4의 경피 전달 조성물 2 내지 3로부터의 안드로겐의 투과를 대조군 조성물 1과 비교하는 컬럼 차트이다.

도 8 및 9는 실시예 5에서 상술되는 바와 같이, 시판 제품으로부터의 비스테로이드성 항염증 약물(NASAID) 케토프로펜의 투과를 OS 및 PEG 각각을 단독으로, 및 (본 발명에 따라) 조합하여 함유하는 경피 전달 분무용 조성물과 비교하는 컬럼 차트이다.

도 10 및 11은 실시예 6에서 상술되는 바와 같이, 시판 제품으로부터의 비스테로이드성 항염증 약물(NASAID) 디클로페낙의 투과를 OS 및 PEG200 및 PEG400 각각을 단독으로 함유하는 경피 전달 분무용 조성물 및 서로 다른 PEG 조성물과 조합된 OS를 함유하는 경피 전달 분무용 조성물과 비교하는 컬럼 차트이다.

도 12는 실시예 7에서 상술되는 바와 같이, OS 투과 촉진제를 함유하는 조성물로부터의 에스트로겐 에스트라디올의 투과에 미치는 PEG200 및 PEG400 각각의 효과를 비교하는 컬럼 차트이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0188] 실시예의 조성물 및 그 성능이 도면을 참조하여 비교된다.

#### [0189] 실시예 1.

[0190] 인 비트로에서, 사람 피부를 통한 노르에티스테론 아세테이트 및 에스트라디올의 누적 투과량에 대한 PEG200의 효과에 관한 연구.

[0191] 방법:

[0192] 여성의 복부 피부 분절(dermatomed skin)(500  $\mu\text{m}$ )을 이용하여 제한-용량(finite-dose) 인 비트로 확산 연구를 수행하였다.

[0193] 본 실험은 프란츠-형(Franz-type) 셀(cell)을 사용하여 24시간에 걸쳐 수행하였다. 미리 잘라놓은 피부막(skin membrane)을 각질층이 공여체 챔버(donor chamber)를 향하도록 하여 상기 셀의 수용체 챔버(receptor chamber)의 중앙에 그리스를 칠한(고진공 그리스(high vacuum grease), BDH) 수평형의 프란츠형 투과 셀들을 양분하는 장벽으로 고정시켰다(mount). 투과 가능한 면적은 약  $0.925\text{ cm}^2$  였다. 상기 투과 셀의 수용체 챔버를 수용체상(receptor phase)(인산염 완충식염수 pH 7.4)으로 채우고 덮어두었다(cap). 상기 투과 셀들을 수용체 챔버가 35  $^{\circ}\text{C}$ 로 유지되도록 향온 수조(water bath)에 침지시켰다. 수용체 챔버 내용물을 수중 자석 교반기(submersable magnetic stirrer)에 의해 구동되는(driven) 작은 PTFE-피복 자석 교반기 바(PTFE-coated magnetic bar)를 이용하여 계속하여 교반하였다. 피부를 투여 전에 수조에서 1시간 동안 수용체 용액과 온도 평형을 이루게 하였다.

[0194] 제형을  $3.6\text{ }\mu\text{l}/\text{cm}^2$ 의 투여량으로 피부에 적용하였다. 상기 적용된 제형을 에펜도르프 양성 대체식 피펫 팁(Eppendorf positive displacement pipette tip)을 사용하여 피부막을 파괴하지 않으면서 피부 부위에 도포하였다.

[0195] 제형들은 하기와 같이 구성되었다:

[0196] o 비교예 조성물 1: 2.8% 노르에티스테론 아세테이트 (NETA), 0.55% 에스트라디올 (E2), 5% 옥틸 살리실레이트 (OS)

[0197] o 조성물 2: 2.8% NETA, 0.55% E2, 5% 폴리에틸렌 글리콜 200 (PEG200)

[0198] o 조성물 3: 2.8% NETA, 0.55% E2, 5% OS, 5% PEG200

[0199] o 조성물 4: 2.8% NETA, 0.55% E2, 10% PEG200

[0200] o 조성물 5: 2.8% NETA, 0.55% E2, 5% OS, 5% PEG200

[0201] 검증된 HPLC 분석법(validated HPLC method)을 이용하여 피부를 투과한 활성물질의 양을 정량하였다.

[0202] 도 1은 비교예 조성물 1의 투과를 본 발명과 관련된 조성물 2-5와 비교한다. OS와 조합된 PEG200은 인 비트로에서 사람의 표피를 통한 노르에티스테론 아세테이트 및 에스트라디올의 투과를 현저히 촉진한다는 것을

확인했다. NETA의 투과는 도 1에서 비교되며, 에스트라디올의 투과는 도 2에서 비교된다.

[0203] 실시예 2

[0204] 인 비트로에서 사람 피부를 통한 네스토론 & 에티닐에스트라디올의 누적 투과량에 대한 PEG200 및 PEG400의 효과에 관한 연구.

[0205] 방법:

[0206] 여성의 복부 피부 분절(500  $\mu\text{m}$ )을 이용하여 제한-용량 인 비트로 확산 연구를 수행하였다.

[0207] 본 실험은 확산 면적을  $1.0\text{ cm}^2$ 로 증가시키기 위해 셀을 변형시킨 것을 제외하고는 전술된 바에 기초한(Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156) 스테인리스 스틸 통과 흐름 확산 셀(flow through diffusion cell)들을 이용하여 24시간에 걸쳐 수행하였다. 제형들을 적용된 투여량  $3.6\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 에서의 임상 투여 조건과 같게 하기 위해 제한 용량법(finite dose technique) (Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68)을 사용하여 적용하였다. 피부 아래에 수용체 용액의 난류(turbulent flow)를 유지시키기 위해 스테인리스 스틸 와이어 메쉬 조각(piece)을 확산 셀의 수용체 챔버 내의 피부 바로 아래에 위치시켰다. 확산 셀들을 마이크로카세트 연동식 펌프(microcassette peristaltic pump) (Watson Marlow 505S UK)에 의해 약 0.5 mL/hr의 유속으로 유지시켰다. 셀들을 가열기 바(heater bar)에 의해  $32 \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지시키고, 24시간 동안 적절한 크기의 유리 바이알에 샘플을 수집하였다. 수용체 용액(인산염 완충 식염수 pH 7.4)은 피부 아래에서 싱크 상태(sink condition)를 유지하였다.

[0208] 제형들은 하기와 같이 구성되었다:

[0209] o 조성물(comp) 1 (대조군): 이소프로필 알코올(IPA) 중 1.35% 네스토론 (NES), 0.35% 에티닐에스트라디올 (EE), 5% 옥틸 살리실레이트(OS)

[0210] o Comp 2: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 5% OS, 5% 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG400)

[0211] o Comp 3: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 0.5% 폴리에틸렌 글리콜(PEG200)

[0212] o Comp 4: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 5% OS, 0.5% PEG200

[0213] o Comp 5: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 1% PEG200

[0214] o Comp 6: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 5% OS, 1% PEG200

[0215] o Comp 7: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 2.5% PEG200

[0216] o Comp 8: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 5% OS, 2.5% PEG200

[0217] o Comp 9: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 5% PEG200

[0218] o Comp 10: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 5% OS, 5% PEG200

[0219] o Comp 11: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 10% PEG200

[0220] o Comp 12: IPA 중 1.35% NES, 0.35% EE, 5% OS, 10% PEG200

[0221] 피부를 투과한 활성물질의 양을 검증된 HPLC 분석법을 이용하여 정량하였다.

[0222] PEG400이 NES 및 EE의 투과에 미치는 효과가 도 3a 및 3b에 각각 도시된다. OS와 조합된 PEG200은 인 비트로에서 사람의 표피를 통한 네스토론 및 에티닐에스트라디올의 투과를 모두 촉진시킨다는 것을 확인하였다.

[0223] 제형에 PEG400을 첨가하는 것은 인 비트로에서 사람 표피를 통한 네스토론의 투과에 유의한 효과(상승 또는 억제)를 갖지 않았다. PEG400은 인 비트로에서 사람 표피를 통한 에티닐에스트라디올의 투과를 억제하는 것으로 밝혀졌다.

[0224] 도 4에서, NES의 투과에 대한 조성물 3 내지 12 중의 PEG200의 효과가 (PEG200을 함유하지 않는) 조성물 1 대조군과 비교된다.



[0225] 도 5에서, EE의 투과에 대한 조성물 3 내지 12 중의 PEG200의 효과가 조성물 1 대조군과 비교된다.

[0226] **실시예 3**

[0227] **인 비트로에서 사람 피부를 통한 테스토스테론의 누적 투과량에 대한 PEG200의 효과에 관한 연구.**

[0228] **방법:**

[0229] 여성의 복부 피부 분절(500  $\mu\text{m}$ )을 이용하여 제한-용량 인 비트로 확산 연구를 수행하였다.

[0230] 본 실험은 확산 면적을  $1.0\text{ cm}^2$ 로 증가시키기 위해 셀을 변형시킨 것을 제외하고는 전술된 바에 기초한(Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156) 스테인리스 스틸 통과 흐름 확산 셀들을 이용하여 24시간에 걸쳐 수행하였다. 제형들을 적용된 투여량  $15\text{ }\mu\text{l}/\text{cm}^2$ 에서의 임상 투여 조건과 같게 하기 위해 제한 용량법(Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68)을 사용하여 적용하였다. 피부 아래에 수용체 용액의 난류를 유지시키기 위해 스테인리스 스틸 와이어 메쉬 조각을 확산 셀의 수용체 챔버 내의 피부 바로 아래에 위치시켰다. 상기 확산 셀들을 마이크로카세트 연동식 펌프(Watson Marlow 505S UK)에 의해 약  $1.0\text{ mL/hr}$ 의 유속으로 유지시켰다. 셀들을 가열기 바에 의해  $32 \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지시키고, 24시간 동안, 적절한 크기의 유리 바이알에 샘플을 수집하였다. 상기 수용체 용액(0.002 %w/v  $\text{NaN}_3$ )은 피부 아래에서 싱크 상태를 유지하였다.

[0231] 제형들은 하기와 같이 구성되었다:

[0232] o Comp 1: 에탄올(95%) 중, 2% 테스토스테론(TES), 5% 옥틸 살리실레이트(OS), 2% 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 30% 이소프로필 알코올(IPA)

[0233] o Comp 2: 에탄올(95%) 중, 2% TES, 5% OS, 2% PVP, 30% IPA, 0.5% 폴리에틸렌 글리콜 200 (PEG200)

[0234] o Comp 3: 에탄올(95%) 중, 2% TES, 5% OS, 2% PVP, 30% IPA, 1.0% PEG200

[0235] o Comp 4: 에탄올(95%) 중, 2% TES, 5% OS, 2% PVP, 30% IPA, 2.5% PEG200

[0236] 피부를 투과한 활성물질의 양을 검증된 HPLC 분석법을 이용하여 정량하였다.

[0237] 상기 조성물을 이용하여 얻어진 TES의 투과에 대한 효과는 도 6에 나타난 바와 같다. OS와 조합된 PEG200은 인 비트로에서 사람 표피를 통한 테스토스테론의 투과를 현저하게 상승시키는 것으로 밝혀졌다.

[0238] **실시예 4**

[0239] **인 비트로에서 사람 피부를 통한 테스토스테론의 누적 투과량에 대한 PEG200의 효과에 관한 연구**

[0240] **방법:**

[0241] 여성의 복부 피부 분절(500  $\mu\text{m}$ )을 이용하여 제한-용량 인 비트로 확산 연구를 수행하였다.

[0242] 본 실험은 확산 면적을  $1.0\text{ cm}^2$ 로 증가시키기 위해 셀을 변형시킨 것을 제외하고는 전술된 바에 기초한(Cooper, E.R. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1153-1156) 통과 흐름 확산 셀들을 이용하여 24시간에 걸쳐 수행하였다. 제형들을 적용된 투여량  $3.6\text{ }\mu\text{l}/\text{cm}^2$ 에서의 임상 투여 조건과 같게 하기 위해 제한 용량법(Franz, T.J. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1978, 7, 58-68)을 사용하여 적용하였다. 피부 아래에 수용체 용액의 난류를 유지시키기 위해 스테인리스 스틸 와이어 메쉬 조각을 확산 셀의 수용체 챔버 내의 피부 바로 아래에 위치시켰다. 상기 확산 셀들을 마이크로카세트 연동식 펌프(Watson Marlow 505S UK)에 의해 약  $1.0\text{ mL/hr}$ 의 유속으로 유지시켰다. 셀들을 가열기 바에 의해  $32 \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지시키고, 24시간 동안, 적절한 크기의 유리 바이알에 샘플을 수집하였다. 상기 수용체 용액(0.002 %w/v  $\text{NaN}_3$ )은 피부 아래에서 싱크 상태를 유지하였다.

[0243] 제형들은 하기와 같이 구성되었다:

[0244] o Comp 1: 에탄올(95%) 중, 5% 테스토스테론(TES), 5% 옥틸 살리실레이트(OS)

[0245] o Comp 2: 에탄올(95%) 중, 5% TES, 5% OS, 1.0% 폴리에틸렌 글리콜 200 (PEG200)

- [0246] o Comp 3: 에탄올(95%) 중, 5% TES, 5% OS, 2.5% PEG200
- [0247] 피부를 투과한 활성물질의 양을 검증된 HPLC 분석법을 이용하여 정량하였다.
- [0248] 도 7에서, 조성물 2 및 3에서의 PEG200과 OS의 조합의 효과가 대조군 조성물 1과 비교된다. 도 7에 나타난 바와 같이, OS와 조합된 PEG200은 인 비트로에서 사람 표피를 통한 테스트스테론의 투과를 현저히 촉진시킨다는 것을 확인했다.
- [0249] **실시예 5**
- [0250] **케토프로펜 경피용 분무제: 인 비트로에서 사람 피부를 통한 케토프로펜의 투과에 대한 PEG200 및 PEG400의 효과에 관한 연구.**
- [0251] **방법:**
- [0252] 절제된 여성 복부 조직으로부터 준비된 피부 분절(500  $\mu$ m로 설정된 Padgett Model B 또는 S 전기 피부 채취기 (dermatome))을 사용하여 제한-용량 인 비트로 확산 연구를 수행하였다.
- [0253] 이 실험들은 1-cm<sup>2</sup>의 투여 면적을 갖는 통과-흐름 시스템을 사용하여 24시간(h)에 걸쳐 실시하였다. 피부 아래에 수용체 용액의 난류를 유지시키기 위해 스테인리스 스틸 와이어 메쉬 조각을 확산 셀의 수용체 챔버 내의 피부 아래에 위치시켰다. 상기 확산 셀들을 연동식 펌프(313A 어댑터 및 308MC 8 롤러 펌프-헤드를 갖는 Watson Marlow 520S 연동식 펌프; Stauff Corporation, 오스트레일리아)에 의해 약 0.5 mL/h의 유속으로 유지시켰다. 상기 셀들을 가열기 바에 의해 32  $\pm$  0.5  $^{\circ}$ C로 유지하고, 24시간 동안, 적절한 크기의 유리 바이알에 샘플을 수집하였다.
- [0254] 상기 피부와 0.002% 소듐 아지드( $\text{NaN}_3$ )의 수용체 용액(RS)의 2-h의 평형화(equilibration) 후, 각질층 표면에 양성 대체식 피펫을 사용하여 (달리 표시되지 않는 경우) 3.6  $\mu$ l/cm<sup>2</sup> 부피의 시험 제형을 투여하였다. 상기 제형을 피펫 팁을 사용하여 피부 부위에 걸쳐 고르게 도포하였다.
- [0255] 케토프로펜 경피 분무 제형은 하기와 같았다:
- [0256] o 이소프로필 알코올(IPA) 중 5.0% 케토프로펜(KETO) **[촉진제 없음]**
- [0257] o IPA 중, 5.0% KETO, 5% 옥틸 살리실레이트(OS) **[OS]**
- [0258] o IPA 중, 5.0% KETO, 2.5% 폴리에틸렌 글리콜 200(PEG200) **[PEG200]**
- [0259] o IPA 중, 5.0% KETO, 5% OS, 2.5% PEG200 **[OS+PEG200]**
- [0260] 시판되는 케토프로펜 겔(약 5 mg/cm<sup>2</sup>)을 대조군으로 사용하였다. 상기 시판되는 겔을, 상기 제품을 사용할 때 필요한 문질러 바르는(rubbing) 동작을 모사(simulate)하기 위해 고체 캡(cap)을 사용하여 적용하였다. 약 7 mg의 겔을 검정색의 폴리프로필렌 원통 캡(cylindrical cap) (Alltech catalogue # 98105, 직경 11 mm)의 원형 표면에 적용하였다. 겔을 피부의 표면 위로 문질러 바르기 전에 상기 캡의 중량을 측정하였다. 겔을 30초 동안 문질러 바르고, 캡 위에 3.5 g 추(weight)를 얹고 1분 더 방치하였다. 상기 캡의 중량을 다시 측정하여 적용된 겔의 실제 양을 결정하였다. 상기 시판되는 겔의 실제 중량은 투과 데이터를 5 mg/cm<sup>2</sup>의 KETO를 적용하였을 때 달성되었을 수준으로 조정하기 위해 이용되었다.
- [0261] 피부를 투과하는 활성 물질의 양을 검증된 HPLC 분석법을 이용하여 정량하였다.
- [0262] 도 8은 시판되는 겔로부터의 케토프로펜의 투과를 이소프로필 알코올 중 5% 케토프로펜, 0 또는 5% OS 및 0 또는 2.5% PEG200을 함유하는 상기의 분무 제형과 비교한다.
- [0263] 도 9는 투과 촉진제가 PEG200 또는 PEG400이고, 상기 PEG200 및 PEG400이 OSAL(두번째 및 세번째 컬럼)과 조합되어 사용된, 2.5% 케토프로펜 조성물의 경피 투과를 비교한다.
- [0264] **결과:**
- [0265] OS와 조합된 PEG200은 인 비트로에서 사람 표피를 통한 KETO의 투과를 현저히 촉진시키는 것으로 밝혀졌다.

PEG400은 단독으로 또는 OS와 조합되어 KETO의 투과를 촉진시키지 않았다.

## 실시예 6

**디클로페낙 경피용 분무제: 인 비트로에서 사람 피부를 통한 디클로페낙의 투과에 대한 PEG200 및 PEG400의 효과에 관한 연구.**

**방법:**

절제된 여성 복부 조직으로부터 준비된 피부 분절(500  $\mu\text{m}$ 로 설정된 Padgett Model B 또는 S 전기 피부 채취기)을 사용하여 제한-용량 인 비트로 확산 연구를 수행하였다.

이 실험들은 1- $\text{cm}^2$ 의 투여 면적을 갖는 통과-흐름 시스템을 사용하여 24시간(h)에 걸쳐 실시하였다. 피부 아래에 수용체 용액의 난류를 유지시키기 위해 스테인리스 스틸 와이어 메쉬 조각을 확산 셀의 수용체 챔버 내의 피부 바로 아래에 위치시켰다. 상기 확산 셀들을 연동식 펌프(313A 어댑터 및 308MC 8 롤러 펌프-헤드를 갖는 Watson Marlow 520S 연동식 펌프; Stauff Corporation, 오스트레일리아)에 의해 약 0.5 mL/h의 유속으로 유지하였다. 상기 셀들을 가열기 바에 의해  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하고, 24시간 동안, 적절한 크기의 유리 바이알에 샘플을 수집하였다.

상기 피부와 인산염-완충 식염수(PBS) pH 7.4의 수용체 용액(RS)의 2-h의 평형화(equilibration) 후, 상기 각 질층 표면에 양성 대체식 피펫을 사용하여 (달리 표시되지 않은 경우)  $3.6 \mu\text{L}/\text{cm}^2$  부피의 시험 제형을 투여하였다. 상기 제형을 피펫 팁을 사용하여 피부 부위에 걸쳐 고르게 도포하였다.

디클로페낙 경피 분무 제형은 하기와 같았다:

- 이소프로필 알코올(IPA) 중 0.1-2.0% 디클로페낙(DIC) 디에틸아민 **[촉진제 없음]**
- IPA 중, 0.1-2.0% DIC 디에틸아민, 5% 옥틸 살리실레이트(OS) **[OS 단독]**
- IPA 중, 0.1-2.0% DIC 디에틸아민, 2.5% 폴리에틸렌 글리콜 200(PEG200) **[PEG200 단독]**
- IPA 중, 0.1-2.0% DIC 디에틸아민, 5% OS, 2.5% PEG200 **[OS+PEG200]**

시판되는 디클로페낙 겔(약  $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ )을 대조군으로 사용하였다. 상기 시판되는 겔을, 상기 제품을 사용할 때 필요한 문질러 바르는 동작을 모사하기 위해 고체 캡을 이용하여 적용하였다. 약 7 mg의 겔을 검정색 폴리프로필렌 원통 캡(Alltech catalogue # 98105, 직경 11 mm)의 원형 표면에 적용하였다. 겔을 피부의 표면 위로 문질러 바르기 전에 상기 캡의 중량을 측정하였다. 겔을 30초 동안 문질러 바르고, 캡 위에 3.5 g 추를 얹고 1분 동안 더 방치하였다. 상기 캡의 중량을 다시 측정하여 적용된 겔의 실제 양을 결정하였다. 상기 시판되는 겔의 실제 중량은 투과 데이터를  $5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ 의 DIC를 적용하였을 때 달성되었을 수준으로 조정하기 위해 이용되었다.

피부를 투과하는 활성 물질의 양을 검증된 HPLC 분석법을 이용하여 정량하였다.

도 10은 시판되는 겔로부터의 디클로페낙 DIC 투과를, (각각 이소프로필 아민(IPA) 중) 0%의 촉진제, 5%의 OS, 2.5%의 PEG 및 5%의 OS + 2.5%의 PEG200와 각각 조합된 2% DIC 디에틸아민을 함유하는 조성물들과 비교한다.

도 11은 OS와 조합된 PEG400이 촉진에 미치는 효과를 포함한다.

**결과:**

OS와 조합된 PEG200이 인 비트로에서 사람 표피를 통한 DIC의 투과를 현저하게 촉진하는 것을 확인했다. 단독의 또는 OS와 조합된 PEG400은 DIC 투과를 감소시킨다는 것을 확인했다.

## 실시예 7

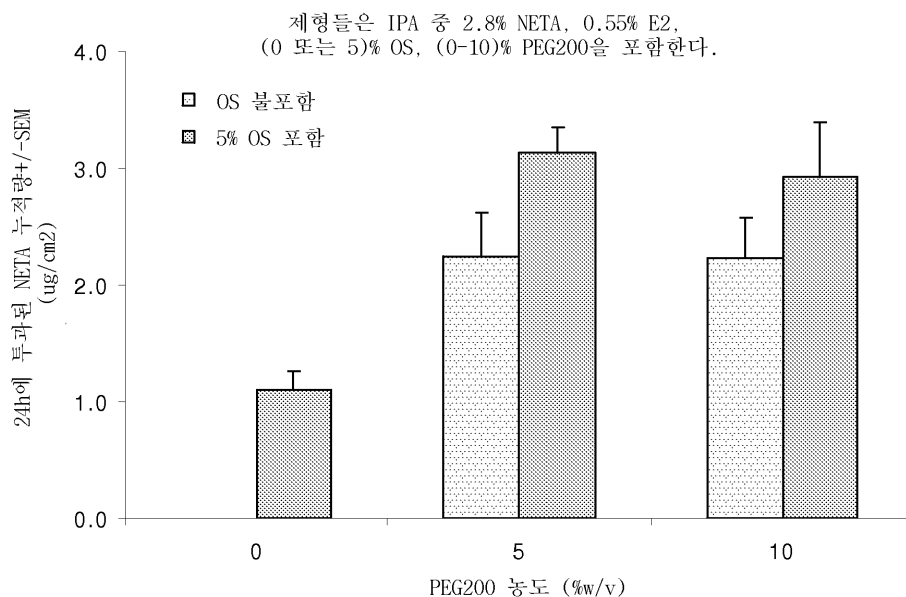
**에스트라디올 분무제: 인 비트로에서 사람 피부를 통한 에스트라디올의 투과에 대한 PEG200 및 PEG400의 효과에 관한 연구.**

**방법:**

- [0286] 절제된 여성 복부 조직으로부터 준비된 피부 분절(500  $\mu\text{m}$ 로 설정된 Padgett Model B 또는 S 전기 피부 채취기)을 사용하여 제한 용량 인 비트로 투과 연구를 수행하였다.
- [0287] 이 실험들은  $1\text{-cm}^2$ 의 투여 면적을 갖는 통과-흐름 시스템을 사용하여 24시간(h)에 걸쳐 실시하였다. 피부를 지지하고 피부 아래에 수용체 용액의 난류를 유지시키기 위해 스테인리스 스틸 와이어 메쉬 조각을 각 투과 셀의 수용체 챔버 내에 위치시켰다. 상기 수용체 용액을 연동식 펌프(313A 어댑터 및 308MC 8 롤러 펌프-헤드를 갖는 Watson Marlow 520S 연동식 펌프; Stauff Corporation, 오스트레일리아)에 의해 0.5 mL/h의 명목 유속으로 유지하였다. 상기 셀들을 가열기 위에 배치하여 피부의 온도를  $32 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지하였다.
- [0288] 상기 피부와 수용체 용액(RS; 0.002% 소듐 아지드)의 2-h의 평형화 후에, 각질층 표면에 양성 대체식 피펫을 사용하여  $3.6 \mu\text{L}/\text{cm}^2$ 의 에스트라디올 경피 분무제 제형을 투여하였다. 상기 제형을 피펫 팁을 사용하여 피부 부위에 걸쳐 고르게 퍼 발랐다. 투과 샘플을 적절한 크기의 유리 바이알에 24 h 동안 수집하였다.
- [0289] 상기 에스트라디올 경피 분무 제형은 하기를 함유했다:
- [0290] o 이소프로필 알코올 IPA 중, 에스트라디올(E2) + 옥틸 살리실레이트(OS)
- [0291] o 이소트로필 알코올 IPA 중, E2 + OS + 폴리에틸렌 글리콜(PEG200)
- [0292] o IPA 중 E2 + OS + 폴리에틸렌 글리콜 400(PEG400)
- [0293] 피부를 투과하는 활성 물질의 양을 검증된 HPLC 분석법을 이용하여 정량하였다.
- [0294] 도 12는 에스트라디올 투과에 대한 PEG200 및 PEG400의 효과를 보여준다.
- [0295] **결과:**
- [0296] OS와 조합된 PEG200은 인 비트로에서 사람 피부를 통한 에스트라디올의 투과를 상승적으로 촉진시켰다. PEG400은 대조군 제형과 비교했을 때 에스트라디올의 투과에 유의한 효과를 갖지 않았다-이는 PEG400을 단독으로 함유하는 제형, 및 PEG400 + OS를 함유하는 제형들에 있어 마찬가지였다.

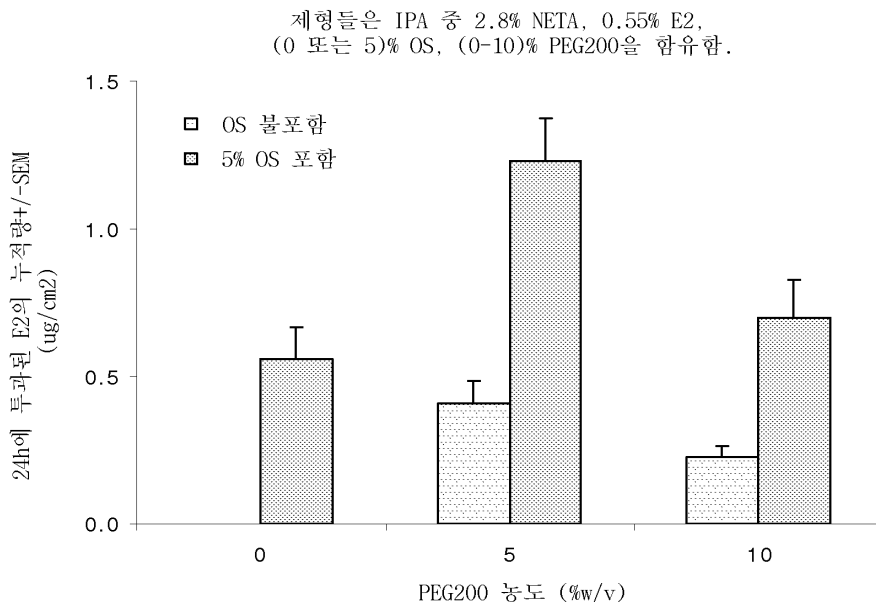
## 도면

### 도면1



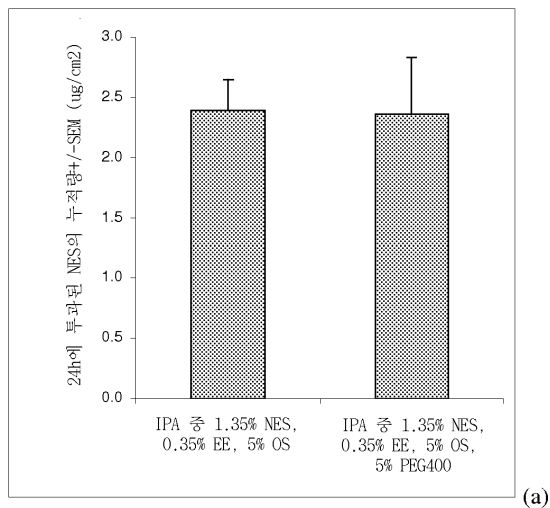
대조군의 적용시와 비교한 조성물 2-5의 적용으로 수득된  
노르에티스테론 아세테이트의 투과량

도면2



대조군 조성물 1의 적용시와 비교한 본 발명에 따른 조성물 2-5의 적용으로부터 수득된 에스트라디올 투과량

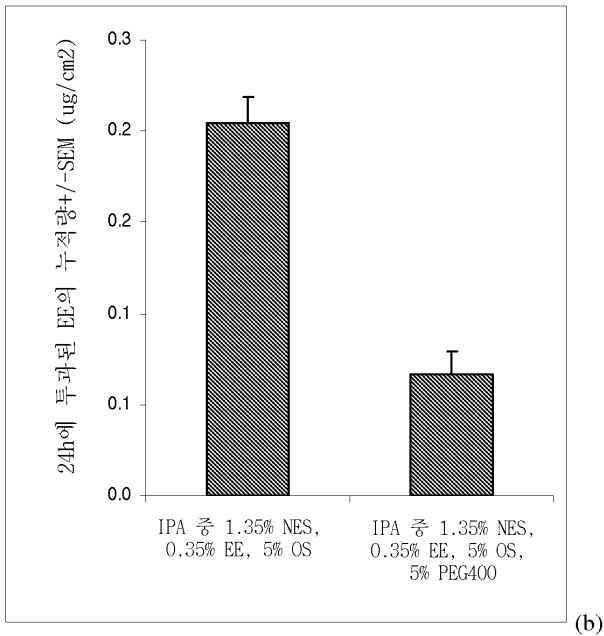
도면3a



대조군 조성물 1의 적용시와 비교한 조성물 2(본 발명 아님)의 적용으로 수득된 에티닐에스트라디올 투과량

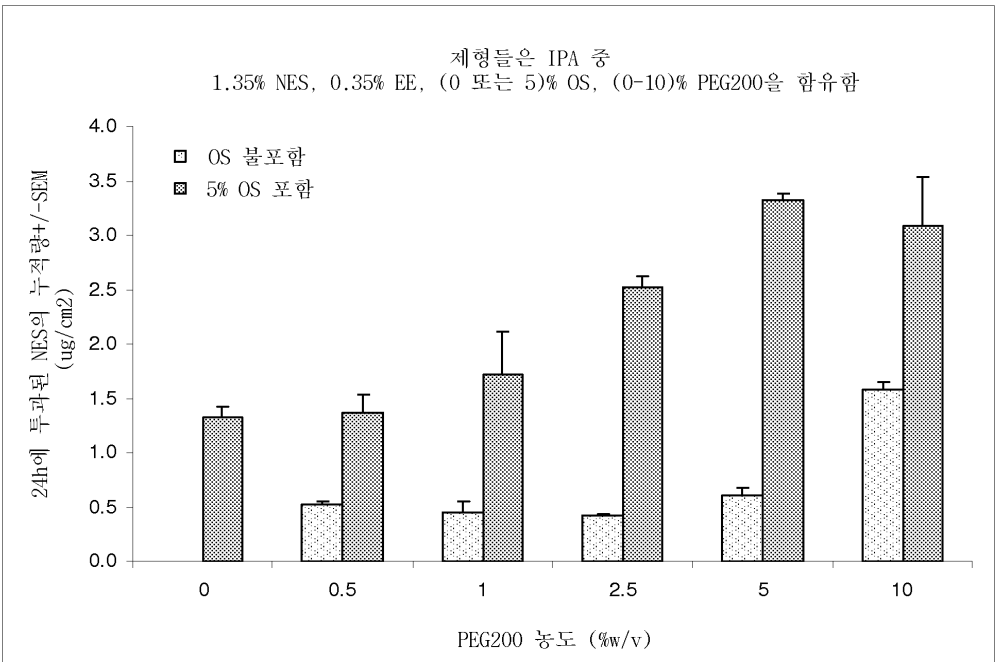


도면3b



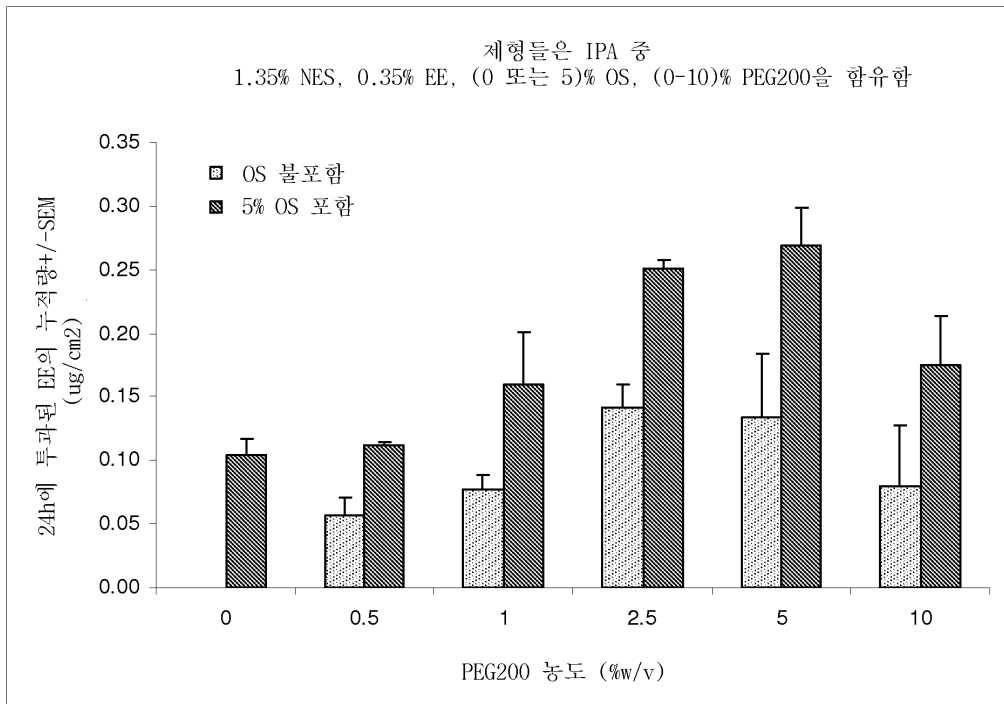
대조군의 적용시와 비교한  
실시에 2의 적용으로 수득된 네스토론 투과량

도면4



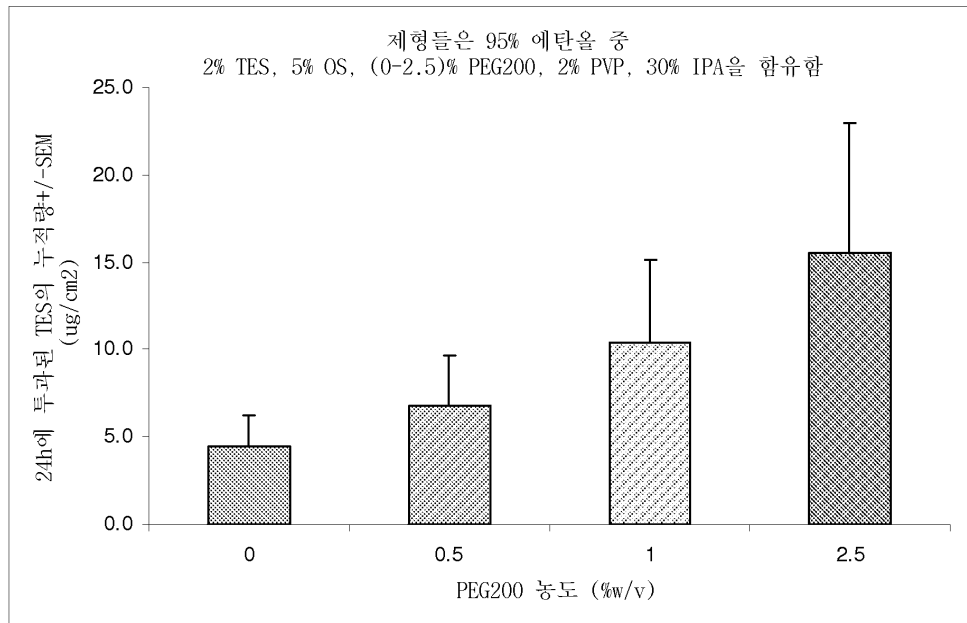
조성물 1 대조군의 적용시와 비교한  
조성물 3-12의 적용으로 수득된 네스토론 투과량.

도면5



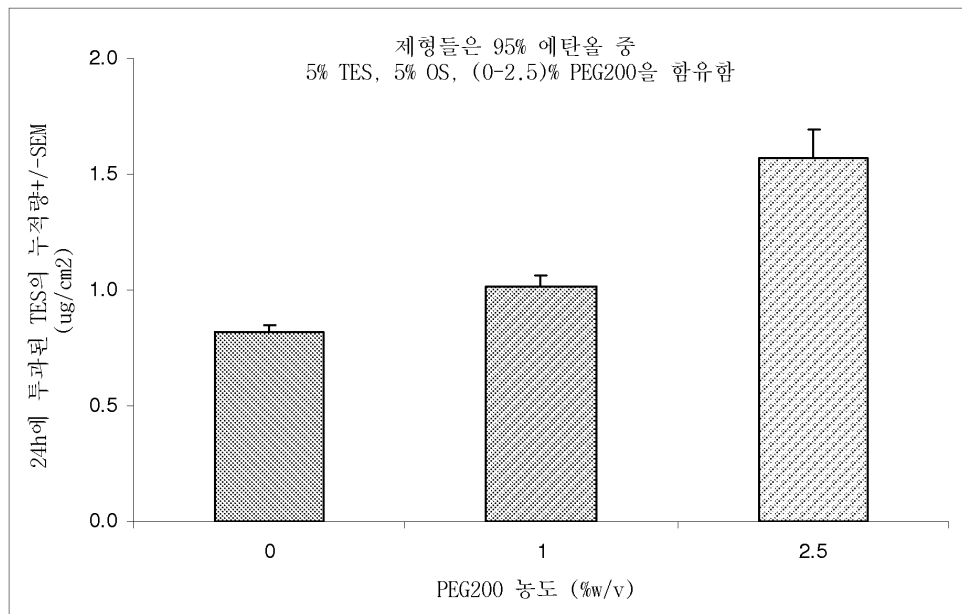
조성물 1 대조군의 적용시와 비교한  
조성물 3-12의 적용으로 수득된 에티닐에스트라디올 투과량.

도면6



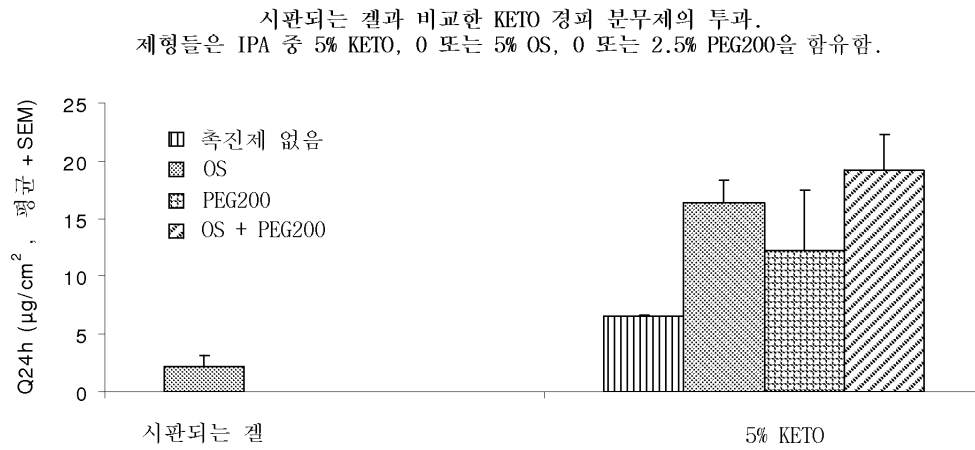
(조성물 1) 대조군 적용시와 비교한  
조성물 2-4의 적용으로 수득된 테스토스테론 투과량.

도면7

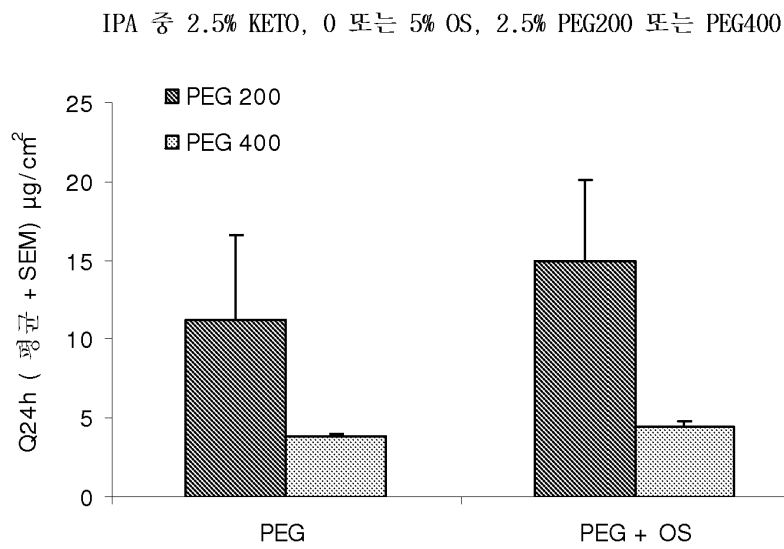


대조군 적용시와 비교한  
조성물 2-3의 적용으로 수득된 테스토스테론 투과량.

도면8

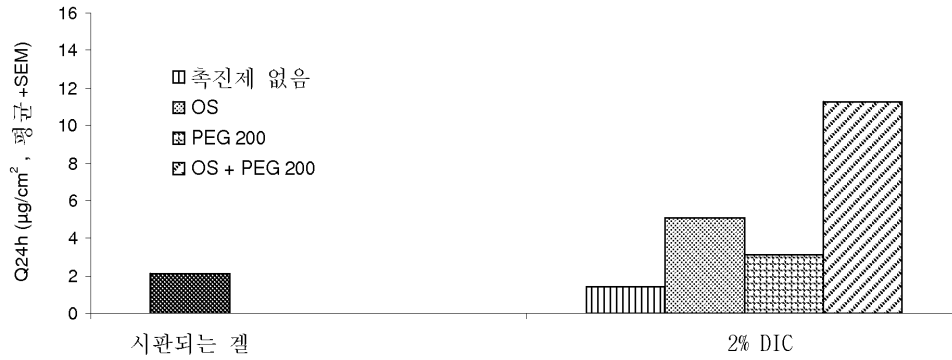


도면9



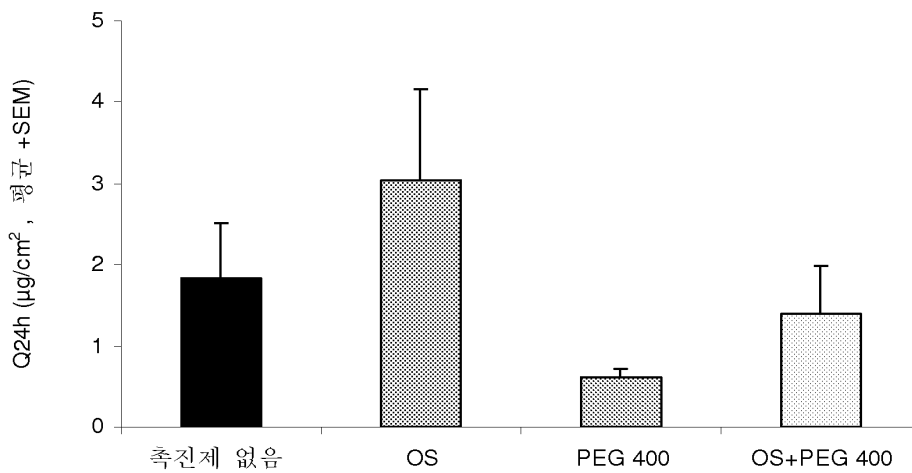
### 도면10

디클로페낙 경피 분부제(IPA 중 2% DIC 디에틸아민, 0 또는 5% OS, 0 또는 2.5% PEG200)  
vs 시판되는 겔의 투과



### 도면11

경피 분부 제형(IPA 중 1% DIC, 0 또는 5% OS, 0 또는 2.5% PEG400)으로부터의  
DIC 디에틸아민





도면12

에스트라디올 투과에 대한 PEG200 또는 PEG400의 효과.  
제형들은 IPA 중 0.25% E2, (0 또는 5)% OS, (0 또는 5)% (PEG200 또는 PEG400)을 함유함

