

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 9/00
A61K 9/12

(11) 공개번호 10-2005-0045946
(43) 공개일자 2005년05월17일

(21) 출원번호	10-2004-7021362	(87) 국제공개번호	WO 2004/000263
(22) 출원일자	2004년12월27일		
번역문 제출일자	2004년12월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/AU2003/000787	(87) 국제공개일자	2003년12월31일
국제출원출원일자	2003년06월24일		

(30) 우선권주장 60/391,081 2002년06월25일 미국(US)

(71) 출원인 애크릭스 디디에스 피티와이 리미티드
오스트레일리아 빅토리아 3003 웨스트 멜버른 스탠리 스트리트 103-113

(72) 발명자 모르간, 티모시, 매티아스
오스트레일리아, 빅토리아 3054, 칼튼 노스, 2/80 킬리 라인
월킨스, 니나, 프란시스
오스트레일리아, 빅토리아 3031, 켄싱턴, 408/60 스피크맨 스트리트
피닌, 배리, 찰스
오스트레일리아, 빅토리아 3146, 글렌 아이리스, 43 아이리스 로드
클로스, 캐스린, 트레이시-제인
오스트레일리아, 빅토리아 3196, 첼씨, 21 셔우드 애브뉴
리드, 배리, 레오나드
오스트레일리아, 빅토리아 3041, 스타쓰모어, 36 업랜드 로드

(74) 대리인 정홍식

심사청구 : 없음

(54) 비정질 약학적 조성물을 이용한 경피전달속도의 제어

명세서

기술분야

본 발명은 생리학적 활성 약제의 경피전달용 조성물, 그 조성물의 용도, 및 생리학적 활성 약제의 경피전달 방법에 관한 것이다.

배경기술

생리학적 활성 약제의 안전하고도 효과적인 투여방법에 대한 요구가 지속되고 있다. 많은 투약에 있어서, 투여요법은 가능한 한 간단하고도 비침습적이어서 환자가 잘 적응할 수 있어야 한다는 점이 중요하다. 경구투여는 시행하기가 상대적으로 간단하기 때문에 흔히 이용되는 투여요법이다. 그러나, 경구투여 역시 위장 자극 및 간에서의 약물 대사와 관련된 합병증이 문제점이다.

생리학적 활성 약제의 피부를 통한 투여('경피약물전달')에 대한 관심이 증가되어 왔다. 그 이유는 경피약물전달이 상대적으로 간단한 투약요법일 뿐 아니라, 생리학적 활성 약제를 전신 순환으로 방출하는 상대적으로 느리고도 제어된 경로를 제공하기 때문이다. 그러나, 경피약물전달은 피부가 자연적 장벽으로 행동한다는 사실 때문에 어려운 점이 있으며, 따라서 피부를 통한 약제의 수송은 복잡한 작용기전이다.

피부는 구조적으로 크게 두 부분, 즉 상대적으로 얇은 최외곽층('표피')과 보다 두꺼운 내부 영역('진피')으로 이루어진다. 표피의 최외곽층('각질층')은 케라틴으로 채워져 있는 평평한 죽은 세포들로 이루어진다. 각질층의 평평한 죽은 세포들 사이의 영역은 층판상(lamellar phase)을 형성하는 지질로 채워져 있는데, 이 지질이 피부의 자연적 장벽 성질을 나타내는 부분이다.

피부 표면에 바르는(국소 도포) 생리학적 활성 약제의 효과적인 경피전달을 위해서는, 약제는 먼저 운반체로부터 각질층까지 분배되어야 하며, 그 후 각질층 내에서 확산되어야 하는 것이 보통이며, 다음은 각질층으로부터 생존표피, 진피 그리고 혈액으로 분배된다.

피부층들을 가로지르는 수송('경피흡수')과 관련된 경피전달의 어려움을 다소 해소하기 위해, 생리학적 활성 약제를 하나 또는 그 이상의 침투 증강제와 함께 조성물화할 수 있다. 예를 들어, 에탄올 수용액을 국소 도포용 조성물에서 운반체로 이용할 수 있다. 에탄올은 용매 끌림 효과(solvent drag effect)에 의해 피부를 가로지르는 활성 약제의 유량을 증가할 수 있는 침투 증강제로 작용할 수 있다(Berner 등, 1989, *J. Pharm. Sci.* 78(5), 402-406). 패디메이트 O(padimate O), 옥틸살리실레이트(미합중국 특허 제6,299,900호) 및 Azone™은 경피흡수를 개선하는 것으로 알려진 침투 증강제의 다른 예들이다.

현장(in-situ) 형성 조성물은 노출된 피부 상처에 장벽면을 형성하기 위한 현장 형성 생분해성 필름 드레싱(미합중국 특허 제5,792,469호)으로 이용된 바 있다.

그러나, 현재까지 개선된 약물 전달 체계용 비정질 조성물의 이용은 주로 고체상 약물 전달 체계에 국한되어 왔다. 예를 들면, WO 제99/16440호에 소개된 비정질 파로제틴 조성물과 같은 경구형 캡슐, 미합중국 특허 제5,662,923호, 미합중국 특허 제4,409,206호, 미합중국 특허 제6,264,980호 및 WO 제95/18603호에 소개된 것과 같은 약물층 함유(drug-in-adhesive) 열 용융형 경피 패치가 있다. 이러한 기존의 비정질 전달 체계들은 보관기간 동안 안정성이 떨어지는 단점을 갖고 있어 디자인과 개발이 특히 어려우며, 이러한 불안정성은 많은 경우에 약물 방출의 다변성 및/또는 외관의 커다란 변화(예를 들면 약물층 함유 경피 패치 전달 체계의 결정화 및 과포화)를 가져온다. 필름 형성 조성물을 이용하여 피부 위에 약물 저장소를 만드는 경피 스프레이 조성물의 이용을 보고한 연구자들도 있으며(미합중국 특허 제6,010,716호), 이들 체계는 현장 형성 약물층 함유 패치에 가깝다.

따라서, 개선된 디자인 및 안정성을 가짐과 동시에 비정질 약학적 조성물의 장점에 기반하는 새로운 비정질 약물 전달 체계를 개발할 필요성이 존재한다.

벤질 알콜을 피부 침투 증강제로 이용하는 2상 매개체 체계에서 개시된 바와 같은 기존의 알콜 기반 휘발성:비휘발성 운반체(미합중국 특허 제4,820,724호) 또는 DMSO, DMAC를 침투 증강제로 이용하는 아세톤 기반 휘발성:비휘발성 운반체(Feldmann, R. J.; Maibach, H. I. Percutaneous penetration of 14C hydrocortisone in man. II. Effect of certain bases and pre-treatments. *Arch. Derm.* 1966, 94, 649-651)로부터 비정질 약학적 조성물이 짧은 시간 동안 형성될 수 는 있다. 그러나, 이러한 기존의 휘발성:비휘발성 전달 체계들은 피부와 잘 어울리지 못하는 수용성 피부 침투 증강제를 이용한다는 한계를 가지고 있고, 따라서 피부로부터 씻겨져 나가는 경향 때문에 전달 기간 동안 피부 내에서 안정한 비정질 조성물을 유지하는 데 있어서 신뢰성이 떨어진다. 더 나아가, 이들 종래 기술에 따른 전달 체계들은 사용되는 침투 증강제의 용매 특성 때문에 피부를 자극하는 경향이 있다(이는 상당량의 증강제가 표피로 투과해 들어가는 결과를 낳는다).

경피 흡수 개선을 위한 열역학에 근거한 향상 방법의 다른 예들은 다음과 같은 것들에 주안점을 두었다:

- 과포화 (Coldman, M. F.; Poulsen, B. J., Higuchi, T. Enhancement of percutaneous absorption by the use of volatile:nonvolatile systems as vehicles. *J. Pharm. Sci.* 1969, 58, 1098-1102);

- 특정 거울상 이성질체의 세심한 선택을 이용한 확산 물질의 녹는점 감소 (미합중국 특허 제5,114,946호); 또는

- 공용(eutectic) 혼합물의 세심한 선택을 이용한 녹는점 감소 (Touitou E., Chow, D. D., Lawter, J. R. Chiral β -blockers for transdermal delivery, *Int. J. Pharm.* 1994, 10, 19-28; Kaplun-Frischoff, Y; Touitou, E. Testosterone skin permeation enhancement by menthol through formation of eutectic with drug and interaction with skin lipids. *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 1394-1399.; Stott, P. W., Williams, A. C., Barry, B. W. Mechanistic study into the enhanced transdermal permeation of a model β -blocker, propranolol, by fatty acids: a melting point depression effect. *Int. J. Pharm.* 2001, 219, 161-176.)

이 방법들은 모두 경피 흡수 개선을 목표로 한 것이지만, 종래의 체계와 조성물에서 발견되는 피부 자극을 피하면서 생리학적 활성 약제의 경피 방출의 정도 및/또는 프로파일을 제어할 수 있는 안정한 비정질 조성물을 형성하는 과정은 어떤 방법도 해결하지 못했다.

더우기, 피부 내에서의 방출 속도 제어를 위한 안정한 현장 형성 비정질 약학적 조성물의 잇점은 숙주의 피부 위에 자리잡는 경피 기질에 대해 설명된 바와 같은 피부 위에 자리잡는 약물 저장소의 변화를 통한 방출 속도 제어에 의존하며, 경피 약물 전달의 프로파일의 세심한 변화에 초점을 맞추는 기존의 전달 체계에서는 예상되지 않는다. 이러한 기존의 전달 체계의 예로는 미합중국 특허 제 5,091,186호(2상 경피 전달 체계 장치), 미합중국 특허 제5,613,958호(변화된 약물 투여를 위한 경피 전달 체계), WO 제93/00058호(약물 포화 농도의 변경을 위한 용해도 파라미터 기반 약물 전달 체계 및 방법) 등이 있다.

모든 특허 또는 특허 문헌을 포함하여, 본 명세서에서 인용된 어떠한 참고문헌도 종래기술을 구성한다고 인정하지 않는다. 특히, 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에서 어떠한 문서의 참조도 그 문서가 오스트레일리아나 다른 국가에서 이 분야의 통상의 일반적인 지식의 일부를 구성한다는 인정을 구성하지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 참고문헌에 대한 논의는 그 저자들이 주장하는 것을 기술하는 것이며, 본 출원인은 본 명세서에서 인용된 모든 문헌의 정확성과 적절성에 이의를 제기할 권리를 보유한다.

발명의 요약

본 발명은 본 발명자의 침투 증강제 연구로부터, 그리고 특히 생리학적 활성약제의 경피 흡수의 증가는 일정한 투약 조성물에 대해서 다음 중 하나 또는 그 이상의 결과를 낳을 수 있다는 인식으로부터 비롯된다:

- (가) 약제를 포함하는 운반체에서 각질층으로의 약제 분배 증가;
- (나) 각질층 내에서의 약제 확산 증가; 및
- (다) 각질층에서 생존표피로의 약제 분배 증가.

선행 연구들은 (가) 분배의 속도 및 정도가 침투 증강제의 부가에 관계없이 이미 상당히 효율적이라는 것을 지적해 오고 있다(Morgan 등, 1998, J. Pharm. Sci, 87(10), 1213-1218). 본 발명자뿐 아니라 타 연구자들의 다른 연구들은 (나) 각질층에서의 확산 증가는 침투 증강제의 투여량에 의존하며 따라서 (나)의 최대 효과를 달성하면 더이상의 침투 증가는 일어나지 않을 것이라는 것을 밝힌 바 있다.

본 발명은 생존표피 내에서 약물의 수용성이 증가되도록 비정질 약물을 현장에서 세심하게 형성함으로써, (다) 각질층에서 생존표피로의 분배상수의 증가 및/또는 제어가 달성될 수 있다는 인식에서 적어도 부분적으로 비롯된다. 발명을 구체화하자면, 본 발명자는 생리학적 활성 약제와 침투 증강제의 어떤 조합은 국소적으로 도포되었을 때 현장 비정질 고체를 형성하며, 이 조합은 생리학적 활성 약제의 경피 방출 정도 및/또는 프로파일의 제어에 쓰일 수 있다는 것을 발견하였다.

따라서, 제1형태로서 본 발명은 하나 또는 그 이상의 생리학적 활성 약제; 하나 또는 그 이상의 피부 침투 증강제; 및 약학적으로 허용되는 용매를 포함하는 휘발성 담체를 포함하며, 상기 생리학적 활성 약제와 상기 피부 침투 증강제는 상기 휘발성 담체의 증발시 생리학적 활성 약제의 경피 방출 정도 및/또는 프로파일 제어용 비정질 침착물을 형성하는 조성물을 제공한다.

본 발명의 조성물을 이용하여 형성되는 비정질 침착물은 고체 침전물(즉 약물의 염 유도체) 또는 결정성 다형과는 구별된다. 왜냐하면 비정질 침착물은 휘발성 담체가 증발하면 피부에 현장 형성되기 때문이다. 이런 방법으로, 생리학적 활성 약제는 각질층으로부터 생존표피로 빠르게 분배될 수 있다. 대조적으로, 본 발명자들은 피부에서의 결정성 침착물 형성은 피부 자극의 보다 높은 가능성과 경피 흡수 효율의 감소(확산 수송에 앞서 결정을 녹이는 데 더 큰 에너지가 필요하기 때문)로 흔히 이어진다는 것을 발견하였다. 이 문제는 고용점 결정성 침착물의 경우 중요도가 증가한다.

본 발명의 조성물은 또한 다른 국소 조성물보다 소비자들에게 만족스러운 것인데, 왜냐하면 비정질 침착물은 피부에 발랐을 때 느낌과 촉감이 좋기 때문이다.

향상된 경피 흡수 효율에 덧붙여, 본 발명의 조성물은 또한 벤질 알콜 스프레이와 같은 다른 전달 체제들보다 저자극성이다. 그 이유는 활성 약제 전달에 이용되는 휘발성 및 비휘발성 부형제의 형태 및 상대적으로 적은 부피가 피부 자극을 적게 유발하기 때문이다. 또한, 본 발명의 조성물은 비정질형 경피 패치와 같은 기존의 비정질 조성물에서 경험하게 되는 결정화 및/또는 과포화와 관련된 문제를 피할 수 있다. 본 발명에서는 비정질 침착물이 현장 형성되기 때문에 이를 해결할 수 있다.

따라서, 특히 바람직한 일실시예로서 본 발명은 하나 또는 그 이상의 생리학적 활성 약제; 하나 또는 그 이상의 피부 침투 증강제; 및 약학적으로 허용되는 용매를 포함하는 휘발성 담체를 포함하며, 생리학적 활성 약제와 피부 침투 증강제는 휘발성 담체의 증발시 생리학적 활성 약제의 경피 방출 정도 및/또는 프로파일 제어용 비정질 침착물을 형성하는 생리학적 활성 물질의 경피 전달용 에어로졸 조성물을 또한 제공한다.

또다른 일실시예로서 본 발명은 담체는 불화탄화수소 추진제를 포함하며 에어로졸 조성물의 국소 도포시 휘발성 담체가 증발하면 비정질 침착물을 제공하며 불화탄화수소 추진제는 HFC-134a인 약학적 조성물을 제공한다.

또다른 일실시예로서 본 발명은 생리학적 활성 약제의 경피 투여용 에어로졸 도포기에 있어서, 에어로졸 조성물을 담은 챔버, 에어로졸 조성물을 전달하는 밸브 및 노즐로부터 계량된 스프레이량을 제공하는 수단을 포함하는 에어로졸 도포기를 제공한다. 에어로졸 도포기는 분부가 전달될 환자의 피부로부터 도포기 노즐을 소정 거리만큼 이격시키는 이격수단을 더 포함할 수도 있다.

덧붙여, 본 발명의 조성물의 이용은 기존의 필름 스프레이 또는 에어로졸에서 경험되는 스프레이 노즐 막힘과 관련된 단점을 피할 수 있다.

또다른 면에서 본 발명은 비정질 약물 조성물을 숙주에게 전달하는 방법에 있어서, 하나 또는 그 이상의 생리학적 활성 약제, 하나 또는 그 이상의 피부 침투 증강제 및 약학적으로 허용되는 휘발성 용매를 포함하는 국소 스프레이 조성물을 숙주의 피부에 도포하여 휘발성 용매가 증발하여 활성 약제와 피부 침투 증강제를 포함하는 비정질 침착물을 형성하는 단계를 포함하는 비정질 약물 조성물을 숙주에게 전달하는 방법을 제공한다.

본 명세서에서 "비정질"이란 실질적으로 비결정질임을 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 비정질이라는 단어는 약간의 결정성을 보이는 상을 그 범위에 포함한다. 본 발명에서의 비정질은 따라서 침착물의 일부만이 비정질상인 상을 포함한다. 그러나, 침착물의 적어도 일부가 비정질상이라면, 그 조성물은 본 발명의 잇점을 제공할 것이다. 실제적으로는, 침착물의 적어도 10%가 비정질상인 것이 바람직하다. 가능성 있는 조성물에서 비정질 조성물의 형성을 산정하기 위해 이용할 수 있는 방법으로는 시차주사열량계법(Differential Scanning Calorimetry : DSC) 및 브라이트필드(Brightfield) 현미경법이 있다. 본 발명자들은 이 기법들이 실시예에서 설명한 바와 같이 비정질 잔류물을 현장 형성하는 조성물의 경향을 쉽게 측정할 수 있게 해 준다는 것을 발견하였다.

본 발명의 생리학적 활성 약제와 피부 침투 증강제의 조합은 함께 비정질 침착물을 형성하는 것들에만 기능적으로 한정된다. 이러한 이유로 활성 약제와 피부 침투 증강제는 모두 휘발성 용매에 대해 비휘발성인 것이 바람직한데, 이는 조성물을 숙주의 피부에 도포시, 휘발성 용매만이 생리학적 온도에서 증발하도록 하기 위함이다.

실제적으로, 생리학적 활성 약제는 600돌턴 미만의 분자량과 섭씨 200도 미만의 녹는점을 갖는 다양한 친지질성 생리학적 활성 약제로부터 선택될 수 있다는 것이 발견되었다. 적절한 생리학적 활성 약제의 목록은 아포모르핀, 부토르파놀, 옥시부티닌, 로피니롤, 리바스티그민, 부스피론, 리자트립틴, 톨테로딘, 졸미트립탄, 라시디핀, 트로피세트론, 올란자핀 및 메틸 페니데이트 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 가장 바람직하게는, 생리학적 활성 약제는 400돌턴 미만의 분자량과 섭씨 200도 미만의 녹는점을 갖는다.

같은 이유에서 피부 침투 증강제는 대기압 및 정상적인 피부 온도 섭씨 32도에서의 증기압이 10mmHg 이하인 친지질성 비휘발성 액체인 증강제군에서 선택될 수 있다.

본 발명에 따라 이용되는 바람직한 증강제는 유기적 및 무기적 성질의 균형으로 특징지을 수 있다. 본 발명에 따라 이용되는 각 침투 증강제의 유기 및 무기 수치는 후지타가 "Production of organic compounds by a Conceptual Diagram" *Chem. Pharm. Bull.*(도쿄) 2:163 (1954)에서 설명한 방법으로 측정할 수 있다. 이 방법에서 영역 1과 영역 2는 서로 다른 물리화학적 성질을 지니며, 영역 1은 용매 기반 증강제이다. 바람직한 침투 증강제는 호리 등이 *J. Pharm. Pharmacol.* (1990) 42: 71-72에서 제안한 개념도의 영역 2에서 선택된다. 바람직한 영역은 무기 수치 약 0 내지 약 200, 유기 수치 약 200 내지 400의 영역에 해당한다.

바람직한 피부 침투 증강제로는 지방산, 지방산 에스테르, 지방 알콜, 글리콜 및 글리콜 에스테르, 1,3-디옥솔란 및 1,3-디옥산, 적어도 12개의 탄소 원자를 포함하는 거대환 케톤, 옥사졸리디논 및 옥사졸리디논 유도체, 알킬-2-(N,N-이치환아미노)-알카노에이트 에스테르, (N,N-이치환아미노)-알카놀 알카노에이트, 및 그들의 혼합물이 있다. 가장 바람직하게는 피부 침투 증강제는 올레산, 올레일 알콜, 시클로펜타데카논 (CPE-218™), 소르비탄 모노올레이트, 글리세롤 모노올레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 2-n-노닐 1,3-디옥솔란 (SEPA™), 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 (DDAIP) 또는 그들의 염 유도체, 2-에틸헥실 2-에틸헥사노에이트, 이소프로필 미리스테이트, 디메틸 이소소르비드, 4-데실옥사졸리디논-2-온 (SR-38™, TCPI, Inc.), 3-메틸-4-데실옥사졸리디논-2-온, 및 그들의 혼합물을 포함하는 목록에서 선택된다.

상기 휘발성 용매는 바람직하게는 대기압 및 정상적인 피부 온도인 섭씨 32도에서의 증기압이 35mmHg 이상이다. 본 발명의 특히 바람직한 형태에서 용매는 에탄올 또는 이소프로판올 또는 그들의 혼합물이다.

생리학적 활성 약제의 피부 침투 증강제에 대한 몰비는 1:100 및 100:1 사이이다. 보다 바람직하게는 몰비는 1:20 및 20:1 사이이다. 가장 바람직하게는 몰비는 1:1이다.

편의를 위해 조성물은 생리학적 활성 약제, 약물 침투 증강제 및 휘발성 용매를 포함하는 국소 스프레이 조성물이며, 방법은 조성물을 숙주의 피부에 스프레이하여 생리학적 활성 물질을 포함하는 비정질 침착물을 형성하는 단계를 포함한다.

위 각각의 경우에 있어서, 비정질 침착물은 바람직하게는 숙주의 표피에 형성되거나, 숙주의 생존표피 또는 진피에서 짧아진 체류 시간을 갖는다. "생존표피(viable epidermis)"란 각질층 하부의 수분이 풍부한 조직을 의미한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 조성물에서 이용되는 증강제의 바람직한 유기 및 무기 수치 범위인 "영역 2"를 보여주는 그래프이다.

도 2는 본 발명에 따른 다양한 침투 증강제를 포함하는 순수 부스피론 및 부스피론 조성물의 DSC 프로파일이다.

도 3은 다수의 부스피론 조성물의 녹는점을 보여주는 막대 그래프이다.

도 4는 부스피론을 포함하는 대조군과 서로 다른 비율의 부스피론 및 2-n-노닐 1,3-디옥솔란 침투 증강제를 포함하는 조성물들로부터 인간의 표피를 확산해 나가는 부스피론의 누적량을 시간에 따라 보여주는 그래프이다.

도 5는 부스피론을 포함하는 대조군과 서로 다른 비율의 부스피론 및 옥틸 살리실레이트 침투 증강제를 포함하는 조성물로부터 인간의 표피를 확산해 나가는 부스피론의 누적량을 시간에 따라 보여주는 그래프이다.

도 6a는 피부를 따라 확산하는 부스피론의 누적량을 보여주는 그래프이다.

도 6b는 도 6a의 전달 프로파일에 따른 경피 전달 후의 혈장 부스피론 농도를 보여주는 그래프이다.

도 7은 펜타닐을 포함하는 대조군과 펜타닐 및 옥틸 살리실레이트 침투 증강제를 포함하는 조성물로부터 인간의 표피를 확산해 나가는 펜타닐의 누적량을 시간에 따라 보여주는 그래프이다.

도 8은 펜타닐 (5%) 및 옥틸 살리실레이트 (5%, OS) 침투 증강제를 포함하는 경피 스프레이 조성물 (95% 에탄올) 그리고 펜타닐 (5%) 및 시클로펜타데카놀리드(5%, CPDL) 침투 증강제를 포함하는 조성물의 도포에 따른 인간의 표피를 확산해 나가는 펜타닐의 누적량을 보여주는 그래프이다.

도 9는 그라니세트론을 포함하는 대조군과 그라니세트론 및 옥틸 살리실레이트 침투 증강제를 포함하는 조성물로부터 인간의 표피를 확산해 나가는 그라니세트론의 누적량을 시간에 따라 보여주는 그래프이다.

도 10은 그라니세트론을 포함하는 대조군과 그라니세트론 및 패디메이트 O 침투 증강제를 포함하는 조성물로부터 인간의 표피를 확산해 나가는 그라니세트론의 누적량을 시간에 따라 보여주는 그래프이다.

도 11은 2종류의 피부 침투 증강제(패디메이트 O 또는 옥실 살리실레이트)를 사용하여 0차 또는 1차 전달 속도를 제공하는 본 발명에 따른 조성물의 테스토스테론 전달 누적량을 시간에 따라 보여주는 그래프이다.

도 12는 항정 상태의 폐경후 여성들을 상대로 옥실 살리실레이트(ACROSSO)를 피부 침투 증강제로 포함하는 경피 스프레이 조성물로부터의 혈장 유리 테스토스테론 농도를 보여주는 그래프이다.

도 13은 항정 상태의 건강한 자원자들을 상대로 옥실 살리실레이트(ACROSSO)를 피부 침투 증강제로 포함하는 경피 스프레이 조성물을 사용한 일회 투여와, 동일 대상자들을 상대로 경구형 부스피론(Buspar)을 경구로 15mg 일회 투여시의 혈장 부스피론 농도를 보여주는 그래프이다(교차 연구 설계).

발명의 상세한 설명

본 발명의 잇점은 조성물이 안정하다는 점이다. 즉, 이 조성물은 약국의 보관기간 동안 과포화나 결정화되는 경향이 없다는 것을 의미한다. 이는 활성 약제의 결정화가 문제를 일으켜 온 과거의 경피 패치와 대비된다. 따라서, 본 발명의 조성물은 종래기술의 경피 패치의 보관시의 문제를 수반하지 않으면서 보관기간 동안 주용기에 담겨져 있을 수 있다.

본 발명의 조성물은 무게비로 약 0.1% 내지 약 10%의 생리학적 활성 약제, 약 0.1% 내지 10%의 피부 침투 증강제, 및 약 85% 내지 99.8%의 휘발성 용매를 포함할 수 있다.

바람직하게는, 피부 침투 증강제는 수용자의 피부에 비자극성이다. 따라서, 테르펜, 벤질 알콜 및 기타 용매 기반 증강제는 본 발명의 조성물에 이용하기에는 부적절할 수 있다. 왜냐하면 이들은 상당한 양이 피부의 생존 영역으로 침투해 들어감으로써 피부를 자극하기 때문이다.

선택적으로, 운반체는 카르보폴 및 셀룰로오스 유도체와 같은 교질화제(gelling agent)를 예로 들 수 있는 추가적인 약학적 부형제를 가질 수 있다.

비정질 침착물에서 전신 순환으로의 생리학적 활성 약제의 방출 속도 프로파일은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 전신 순환 내에서의 생리학적 활성 약제의 전달 프로파일을 조절하도록 세심하게 변경될 수 있다.

0차 방출 속도 프로파일은 생리학적 활성 약제에 비해 많은 비율의 피부 침투 증강제를 갖는 비정질 침착물을 형성함 및/또는 생리학적 활성 약제가 보다 높은 포화 농도를 갖게 되는 피부 침투 증강제 또는 피부 침투 증강제의 조합을 대신 선택함으로써 달성될 수 있다. 이런 방법으로, 비정질 침착물로부터 생리학적 활성 약제가 떨어져 나오는 경향이 바뀌며, 생리학적 활성 약제의 피부를 가로지르는 초기약물방출(initial burst)이 억제된다. 또한, 생리학적 활성 약제의 절대량은 투약 간격의 후반부 동안 방출 속도 프로파일의 고원부(plateau)의 정도를 줄이기 위해 피부 저장소에서 증가될 수 있다. 또한, 결정성 및 비정질 침착물의 상대량은 원하는 방출 속도 프로파일을 얻기 위해 변경될 수 있다.

비정질 침착물에서 전신 순환으로의 생리학적 활성 약제의 방출 속도 프로파일은 투약 기간 동안 생리학적 활성 약제의 최대 농도(C_{max}) 대 평균 농도(C_{avg})의 비를 줄이기 위해서는 속성상 0차에 접근하는 것이 바람직하다. 이를 통해 상승된 C_{max} 대 C_{avg} 비와 관련되는 발생가능한 부작용을 줄일 수 있다. 예를 들어 C_{max} 대 C_{avg} 비는 2 미만이며, 보다 바람직하게는 1 미만이다. 역으로, 1차 방출 속도 프로파일은 생리학적 활성 약제가 보다 낮은 포화 농도를 갖게 되는 피부 침투 증강제 또는 피부 침투 증강제의 조합을 선택하여 생리학적 활성 약제가 비정질 침착물로부터 떨어져 나가는 경향을 증가시키고, 생리학적 활성 약제의 피부를 가로지르는 초기약물방출을 증가시킴으로써 달성될 수 있다. 또한, 단위 면적당 생리학적 활성 약제의 절대량은 투약 간격의 후반부 동안 방출 속도 프로파일의 고원부(plateau)의 정도를 증가하기 위해 피부 저장소에서 감소될 수 있다. 또한, 결정성 및 비정질 침착물의 상대량은 원하는 방출 속도 프로파일을 얻기 위해 변경될 수 있다.

비정질 침착물에서 전신 순환으로의 생리학적 활성 약제의 방출 속도 프로파일은 투약 기간 동안 C_{max} 대 C_{avg} 의 비를 증가시키고 생리학적 활성 약제의 최대 전신 농도를 위한 시간(t_{max})을 감소시키기 위해서는 속성상 실질적으로 1차인 것이 바람직하다. 이를 통해 치료 반응의 개시까지의 시간을 감소하거나 일회의 투약 간격 후의 치료 반응을 증가할 수 있다. 예를 들어 C_{max} 대 C_{avg} 비는 1.5보다 크며 보다 바람직하게는 2보다 크며, t_{max} 는 4-6시간 미만이며 보다 바람직하게는 2-3시간 미만이다.

아래에서 다음의 실시예를 참조하여 본 발명을 설명하기로 한다. 실시예는 본 발명의 설명을 위한 목적으로 제시될 뿐, 본 발명의 범위를 제한하려는 목적이 아님을 이해하여야 한다.

실시예

본 발명에서는 인간의 피부를 가로지르는 다양한 생리학적 활성 약제의 시험관 내 확산 방법을 이용하여 경피 약물 전달에 다양한 침투 증강제의 첨가가 주는 효과를 조사하였다.

본 발명에서는 시차주사열량계법(Differential Scanning Calorimetry : DSC) 및 브라이트필드 현미경법(Brightfield Microscopy)을 이용하여 조성물이 휘발성 액체의 증발 후 비정질인지, 그리고 필요한 경우 비정질 물질의 존재 정도를 조사하였다.

확산 실험

스테인레스강 유동형(flow-through) 확산 셀을 이용하고, 32°C로 유지된 인간 표피를 이용하여 시험관 내 확산 실험을 수행하였다. 수용체 용액은 10% 에탄올 또는 0.002% 아지드화 나트륨(sodium azide)으로 구성된다. 비폐색성 조성물이 셀 당 5 μ l의 일정 투여량으로 4개의 셀 각각에 첨가되었다. 시료는 적절한 시점에서 수집하여 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)로 분석하였다.

표 1.

수용체 용액 분석을 위한 HPLC 조건

파라미터	방법	부스피론	그라니세트론	펜타닐
컬럼	대칭 C18 (3.9×150mm) 5 μ l	대칭 C18 (3.9×150mm) 5 μ l	대칭 C18 (3.9×150mm) 5 μ l	대칭 C18 (3.9×150mm) 5 μ l
이동상	A라인 : pH 2.85nM의 KH ₂ PO ₄ 속의 20% AcN B라인 pH 2.8의 90% AcN	0.14% 트리에틸아민 및 0.06% 빙초산을 포함하는 25% 아세토니트릴 수용액	A라인 pH 10.9의 5nM TEA(milli-Q) B라인 . 100% AcN	
펌프	균등(isocratic): 70% A 30% B	균등	구배(gradient): 시간 %A %B 8.5 63 37 9 80 20 11 80 20	
유속	1.0ml/min	1.0ml/min	1.0ml/min	1.0ml/min
흡광도	239nm	300nm	210nm	
투입 부피	50 μ l	50 μ l	50 μ l	
컬럼 온도	40°C	-	-	

시차주사열량계법(Differential Scanning Calorimetry : DSC)

DSC는 휘발성 액체의 증발 후 피부 침투 증강제와 조합을 이루고 있는 화합물의 물리화학적 성질 변화를 측정하는 데 이용된다. 이는 증강제에 대한 약물의 최적비를 결정할 수 있게 해주며, 이는 경피 흡수를 증가시키기 위해(즉 경피 약물 전달을 향상하기 위해) 비정질형의 변화로 이어진다.

화합물 혼합물의 비정질성은 혼합물의 각 구성성분의 녹는점보다 화합물 혼합물의 녹는점이 낮은 것을 통해 명백히 알 수 있다. 추가적으로, 피크 높이 및 엔탈피열의 감소와 함께 용융 전이 온도의 넓어짐 역시 비정질 화합물의 본질적 특성이 다.

먼저, 설명한 생리학적 활성 약제 및 피부 침투 증강제의 몰비 혼합물을 설명한 조성별로 95% 에탄올에 제조하였다. 10 μ l 알루미늄 마이크로 DSC 팬을 50 μ l DSC 알루미늄 팬에 넣고 5 μ l(단위량)의 각 조성을 10 μ l DSC 팬에 피펫으로 넣었다. 휘발성 액체(95% 에탄올)가 증발하도록 놓아 둔 뒤, 생리학적 활성 약제와 피부 침투 증강제의 충분한 양의 잔류물이 남을 때까지 단위량을 추가로 넣었다.

팬은 주위 온도 및 상대 습도 33%에서 24시간 동안 놓아 두었다(이는 통상 쓰이는 1일 투약 간격을 상정한 것이다). 그 후에 팬을 덮고 용접 밀봉하였다. 다음으로 약물 의존인 온도 범위 내에서 분당 10°C로 질소 흐름하에서 DSC를 행하였다.

브라이트필드 현미경법

휘발성 액체(95% 에탄올)의 증발 후 피부 침투 증강제와 조합을 이루고 있는 다양한 생리학적 활성 약제의 결정/비정질 고체 함량을 측정하는 데 브라이트필드 현미경법을 이용하였다. 이는 DSC와 함께 증강제에 대한 약물의 최적비를 결정할 수 있게 해준다.

각 조성 5 μ l를 32°C/주위 상대 습도의 상태인 깨끗한 유리 슬라이드 위에 피펫으로 놓았다. 휘발성 액체 운반체(95% v/v 에탄올)의 증발 후, SPOT 진단 카메라에 연결된 Leica Wild 현미경에서 1시간 및 24시간 후에 관찰하였다. 24시간 후에 남아 있는 혼합물의 속성을 측정하며, 비정질 물질의 부피비를 눈으로 추산할 수 있다.

실시예 1

도 1은 본 발명에서 쓰일 수 있는 전형적인 침투 증강제의 유기 수치 및 무기 수치를 나타낸 것이다(후지타가 "Production of organic compounds by a Conceptual Diagram" Chem. Pharm. Bull., 도쿄 1954 2:163에서 설명한 방법으로 측정한다). 영역 1은 비폐색성 경피 약물 전달 체계의 이용시 피부를 자극하거나 피부로부터 증발하는 경향이 있는 용매 기반 피부 침투 증강제에 해당한다. 바람직한 침투 증강제는 개념도의 영역 2에서 선택된다(호리가 J. Pharm. Pharmacol 1990 42:71-72에서 처음 제안한 것이다). 바람직한 영역은 약 0 내지 약 200의 무기 수치 및 약 200 내지 약 400의 유기 수치에 해당하는 영역이다.

실시예 2

본 실시예에는 부스피론과 다양한 범위의 유기 및 무기 특성을 갖는 다양한 침투 증강제의 조합에 의해 형성된 본 발명의 조성물을 조사한다.

부스피론의 물리화학적 성질은 다음 표에 나타낸 바와 같다.

	분자량(Da)	LogP	녹는점(℃)
부스피론	385.51	2.63	103.5

본 실시예에서 조사한 침투 증강제는 2-n-노닐, 1,3-디옥솔란(SEPA), 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트(DDAIP) 및 시클로펜타데카논(CPL)이다.

도 1에는 침투 증강제로 쓰일 수 있는 물질들의 무기 지수를 유기 지수에 대해 도시하였다. 유기 및 무기 수치는 Chem. Pharm. Bull. (도쿄) 2:173 (1954)의 후지타의 방법에 따라 결정한다. 2-n-노닐, 1,3-디옥솔란, 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 및 시클로펜타데카논은 일반적으로 0 내지 200의 무기 지수 및 200 내지 400의 유기 지수를 정의하는 영역 2에서 다양한 무기 및 유기 지수를 나타낸다.

모든 조성은 적정량의 생리학적 활성 약제와 침투 증강제의 정확한 무게를 부피 플라스크에 넣고 에탄올(95% v/v)로 부피를 맞추어 제조하였다.

대조군:

부스피론

시험 조성

다른 언급이 없는 한, 모든 증강제 포함 (시험) 조성은 약물 : 증강제의 비를 1:1 및 4:1 몰비로 하여 제조하였다.

부스피론 : 이소프로필 미리스테이트(IPM)

부스피론 : 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트(DDAIP)

부스피론 : 2-n-노닐, 1,3-디옥솔란(SEPA)

부스피론 : 라우로카프람(Laurocapram) (Azone™, AZ)

부스피론 : 미리스탄산 (MA)

부스피론 : 2-에틸 아세테이트 (EA)

2-에틸 아세테이트(EA)는 분자량이 88.1Da, 끓는점 77.1℃이며, 본 발명에서는 이용이 선호되지 않는 용매 기반 피부 침투 증강제의 일례로 포함되었다. 왜냐하면 EA는 비폐색성 경피 약물 전달 체계 사용시 피부를 자극하거나 피부로부터 증발하는 경향이 있기 때문이다.

DSC 프로파일을 순수 부스피론과, 부스피론과 몇 개의 특정 증강제를 1:1의 몰비로 한 대조군 및 시험 조성에 대해 측정하였다. 각 조성에서 용매의 증발은 녹는점 강하로 이어졌다. 도 2는 비정질 화합물 고유의 특성을 보여 준다. 그 예를 들면, 녹는점 강하, ΔH 및 피크 높이의 감소, 용융전이온도의 넓어짐 등이 있다. 부스피론과 각 증강제가 1:1 및 4:1의 몰비인 조성에 대한 DSC 분석 결과, 녹는점 강하를 보였다. 부스피론:아존이 1:1인 경우는 오일로 남아 있어서 녹는점이 나타나지 않았다(도 3).

도 3은 또한 용매 기반 증강제(2-에틸 아세테이트)가 부스피론의 녹는점을 신뢰성 있게 강하시키지 못한다는 것을 보여 준다. 이러한 단점이 피부를 자극하는 경향과 함께 용매 기반 증강제가 본 발명의 비폐색성 경피 전달 체계에서 선호되지 않는 이유이다.

각 이성분 혼합물을 현미경으로 관찰한 결과 부스피론의 부분적인 비정질 상태가 확인되었다. 대부분의 경우 불균일하게 퍼진 오일 상태의 박막이 관찰되었으며, 가끔은 작은 결정들이 나타나거나, 바늘 형태의 결정이 돌출된 조성물도 있었다.

확산 실험(표 2)을 부스피론 및 2-n-노닐, 1,3-디옥솔란을 포함하는 다양한 95% 에탄올 조성에 대해 수행하였다;

인간 피부(표피)를 통한 부스피론 확산을 살펴보면, 2-n-노닐, 1,3-디옥솔란과 1:1 몰비인 경우 부스피론 투과도가 2.6 배 증가한다. 그러나, 4:1 비의 경우에는 유의성 있는 증가가 관찰되지 않았다(표 2, 도 4).

표 2.

다양한 조성에 대한 24시간에서의 인간 표피 투과 평균 누적량 (Q_{24h})($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

의 정리

조성 (모든 조성은 95% v/v 에탄올로 제조)	n	평균 Q_{24h} 부스피론 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) \pm SEM
부스피론 3.85%의 95% EtOH 용액	8	1.028 \pm 0.307
부스피론 3.85% : 2-n-노닐, 1,3-디옥솔란 2.003% (1:1 몰비)	4	2.621 \pm 0.675
부스피론 3.08% : 2-n-노닐, 1,3-디옥솔란 0.4006% (4:1 몰비)	4	0.904 \pm 0.188

실시예 3

도 5는 휘발성 액체(95% 에탄올)에 부스피론을 포함하는 대조군과 동일한 휘발성 액체에 부스피론과 옥틸 살리실레이트 침투 증강제를 포함하는 조성물로부터의 부스피론의 인간 표피 확산 누적량을 시간에 따라 나타낸 것이다. 옥틸 살리실레이트를 경피 스프레이 조성에 첨가했을 때 피부를 통한 부스피론의 확산량이 24시간 동안 유의성 있는 현저한 증가를 보였다($p<0.05$).

실시예 4

실시예 2와 3의 조성물에 의해 현장 형성되는 비정질 침착물은 부스피론의 피부를 가로지르는 전달의 향상을 가져온다. 이들 향상된 비정질 조성물에 대한 피부를 가로지르는 전달 프로파일은 0차 전달 프로파일이나 1차 전달 프로파일이 될 수 있는데, 이들 중 어떤 것이 필요한지는 특정한 약물 치료법에 따라 달라진다. 증강제가 없는 조성물은 부스피론의 피부를 가로지르는 침투 증가가 적게 나타나며 따라서 피부를 침투하는 약물의 양이 적다. 도 6a는 본 발명에 따른 부스피론의 경피 0차 및 1차 투여로 얻을 수 있는 확산 프로파일을 나타낸 것이고, 도 6b는 도 6a에 나타낸 각 전달 속도 프로파일에 해당하는 혈장 농도 프로파일의 근사치를 나타낸 것이다. 조사된 비정질 침착물의 확산 프로파일은 활성 약제의 피부를 가로지르는 전달 증가를 확인시켜 준다. 전달 속도는 조성물에 사용되는 피부 침투 증강제를 바꾸거나 조성물 내의 약물 대 증강제 비율을 바꿈으로써 원하는 약물 치료법에 맞도록 변화될 수 있다.

실시예 5

도 7 및 8은 침투 증강제를 바꿈으로써 펜타닐 전달 속도를 변화시키는 능력을 보여 준다. 따라서, 방출 경향은 원하는 전달 속도에 맞게 변화될 수 있다. 펜타닐의 경우는 안정한 0차 전달 속도가 만성 통증의 치료에 바람직할 것이다.

실시예 6

도 9 및 10은 침투 증강제의 변화 및/또는 조성물 내의 약물 대 증강제 비율의 변화를 통해 그라니세트론 전달 속도를 변경시키는 능력을 보여 준다.

실시예 7

약물 대 증강제 비율을 변화시켜서 경피 스프레이 운반체를 이용하는 시험관 내 테스토스테론 전달 속도를 조절하였다. 다양한 농도의 테스토스테론(Tes)과 피부 침투 증강제 옥틸 살리실레이트(Osal) 또는 패디메이트 O(PadO)가 생체 내 투약을 흉내내기 위해 설계된 일정량의 운반체 부피($5\mu\text{l}/\text{cm}^2$)로부터 시험관 내의 박리된 뱀 피부에 도포되었다. 약물 투과 속도 및 정도는 1차 속도 상수를 갖는 단일 구획(compartment) 모델에 맞추어졌다(Kubota, K. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 502-504). 시험관 내에서의 확산 모델을 통해, 총 흡수 % (A, 단위 μg), 속도 상수(α , 단위 h^{-1}) 및 지연시간(I , 단위 h)의 세 파라미터들만 가지고 확산 프로파일의 정확하고 빠른 특성화가 가능하였다. 도 11과 같이, Tes 대 Osal 비의 변화는 A와 I를 유의성 있게 변화시켰으며($p<.001$), PadO 조성에 Tes를 증가시킨 결과는 48시간 동안 시험관 내 0차 전달을 가져왔다(이는 증강제에의 약물 용해도가 약물 방출에 한 역할을 담당함을 시사한다). 실제적인 조성 개발 목적의 경우, 피부를 가로지르는 약물 투과를 조절하기 위해 약물 대 증강제 비를 최적화하는 데 단일 구획 확산 모델이 사용될 수 있다.

실시예 8

항정 상태의 폐경후 여성들을 상대로 95% 에탄올에 테스토스테론 5% w/v와 옥실 살리실레이트 8% w/v를 포함하는 경피 스프레이 조성물로부터의 혈장 유리 테스토스테론 농도를 측정하였다. 0차 전달 프로파일이 도 12와 같이 얻어졌다.

실시예 9

도 13은 6명의 건강한 남성 지원자들에서 약동학 연구를 한 결과로서, 경피 스프레이로 1회 투약하고 약효세척(washout) 기간을 둔 경우를 조사한 것이다; 부스피론 15mg(3×5mg 알약, BuSpar) 1회 경구 투약 후 약효세척 기간이 뒤따랐다. 그후, 지원자들은 항정 상태에 도달할 때까지 하루에 한 번 수회의 경피 투약을 받았다. 하루의 경피 투약량은 4% w/v 부스피론과 5% w/v 옥실 살리실레이트를 포함하는 부스피론 계량된 경피 스프레이(MDTS®)의 4×91 μ l 스프레이였으며 전완에 도포하였다.

경구형 부스피론 알약(15mg) 1회 투약의 경우 평균 반감기는 2시간이었고 평균 t_{max} 는 0.9시간이었다. 평균 C_{avg} 는 0.15ng/ml였으며 평균 C_{max} 는 1.3ng/ml로서 C_{max} 대 C_{avg} 의 비율은 8.7로 계산되었다. 이와 대조적으로, 본 발명의 부스피론 경피 스프레이를 하루에 한 번 투약시에는 평균 C_{avg} 는 0.32ng/ml였고 평균 C_{max} 는 0.49ng/ml로서 C_{max} 대 C_{avg} 의 비율은 1.5로 계산되었고, 평균 t_{max} 는 9.3시간이었다. 본 실시예의 부스피론 조성물은 인간 및 동물의 범불안장애 및 주의력결핍 과다행동장애의 치료에 이용시 특히 장점을 가질 것으로 예상될 수 있다. 이들 상태에 대해 본 발명에 의한 약물의 안정한 0차 경피 전달 및 높은 C_{max} 농도의 방지는 위장장애, 졸음, 운전능력 장애 및/또는 인지기능결함과 같은 부작용의 감소를 가져오는 잇점이 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하나 또는 그 이상의 생리학적 활성 약제;

하나 또는 그 이상의 피부 침투 증강제; 및

휘발성 용매를 포함하는 약학적으로 허용되는 휘발성 담체를 포함하는 경피 전달용 약학적 조성물로서,

상기 생리학적 활성 약제와 상기 피부 침투 증강제는 상기 휘발성 담체의 증발시 각질층 내에 저장소를 형성하는 비정질 침착물을 형성하고;

상기 조성물은 상기 생리학적 활성 약제의 최대 농도(C_{max}) 대 평균 농도(C_{avg})의 비가 투약 간격 동안 1 내지 10 내에 있도록 하기 위한 생리학적 활성 약제의 방출 속도 프로파일을 갖는

경피 전달용 약학적 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 (C_{max}) 대 (C_{avg})의 비는 1 내지 5의 범위에 있는

약학적 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 상기 생리학적 활성 약제의 원하는 치료 효과에 따른 상기 투약 간격 동안 상기 생리학적 활성 약제의 실질적으로 0차 또는 실질적으로 1차인 방출 속도 프로파일을 제공하는

약학적 조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 상기 생리학적 활성 약제의 상승된 C_{max} 대 C_{avg} 비와 관련된 발생가능한 부작용을 감소시키기 위해, 상기 투약 간격 동안 상기 생리학적 활성 약제에 대하여 최대 농도(C_{max}) 대 평균 농도(C_{avg})의 비를 2 미만의 값으로 감소시키는 것을 목적으로, 상기 생리학적 활성 약제의 0차 방출 속도 프로파일을 제공하는 것인

경피 약물 전달 체계.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 상기 생리학적 활성 약제의 상승된 C_{max} 대 C_{avg} 비와 관련된 발생가능한 부작용을 감소시키기 위해, 상기 투약 간격 동안 상기 생리학적 활성 약제에 대하여 최대 농도(C_{max}) 대 평균 농도(C_{avg})의 비를 1.5 미만의 값으로 감소되도록 상기 생리학적 활성 약제의 0차 방출 속도 프로파일을 제공하는 것인

경피 약물 전달 체계.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 치료 반응의 개시까지의 시간 감소 또는 1회의 투약 간격 후의 치료 반응의 증가를 위해, 상기 투약 간격 동안 상기 생리학적 활성 약제에 대하여 C_{max} 대 C_{avg} 의 비를 1.5을 초과하는 값으로 증가시키고 최대 전신 농도를 위한 시간(t_{max})을 6시간 미만으로 감소되도록 상기 생리학적 활성 약제의 1차 방출 속도 프로파일을 제공하는

경피 약물 전달 체계.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 치료 반응의 개시까지의 시간 감소 또는 1회의 투약 간격 후의 치료 반응의 증가를 위해, 상기 투약 간격 동안 상기 생리학적 활성 약제에 대하여 C_{max} 대 C_{avg} 의 비를 2를 초과하는 값으로 증가시키고 최대 전신 농도를 위한 시간(t_{max})을 3시간 미만으로 감소되도록 상기 생리학적 활성 약제의 1차 방출 속도 프로파일을 제공하는

경피 약물 전달 체계.

청구항 8.

제 1 항에 있어서,

상기 생리학적 활성 약제는 스테로이드, 호르몬 유도체, 아편유사진통제, 혈전 용해제, 항구토제, 항불안제, 항편두통 화합물, 항고혈압제, 항말라리아 화합물, 기관지 확장제, 항우울제, 항알츠하이머제, 신경이완제 및 항정신병제, 항과민성제, 항콜린제, 항안드로젠제 또는 식욕감퇴제인 것인

경피 약물 전달 체계.

청구항 9.

제 1항에 따른 경피 약물 전달 체계에 있어서,

상기 생리학적 활성 약제는 테스토스테론, 에스트라디올, 에티닐에스트라디올, 네스토론, 레보노르게스트렐, 라시디핀, 노르에티스테론 아세테이트, 부스피론, 펜타닐, 부프레노르핀, 로피니롤, 스코폴라민, 그라니세트론, 암로디핀, 옥시부티닌, 리바스티그민, 리자트립탄, 프리마퀸, 플루오제틴, 파로제틴, 타크린, N-0923 및 마진돌인 것인

경피 약물 전달 체계.

청구항 10.

제 1 항에 있어서,

상기 담체는 에어로졸로서의 조성물의 국소 도포가 상기 휘발성 담체의 증발시 비정질 침착물을 제공하는, 불화탄화수소 추진제를 포함하는

약학적 조성물.

청구항 11.

제 10 항에 있어서,

상기 불화탄화수소 추진제는 HFC-134a인 것인

약학적 조성물.

청구항 12.

제 10 항에 있어서,

상기 휘발성 용매 및 추진제는 상기 활성 약제의 단일상 용액을 제공하는

약학적 조성물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 0.1% 내지 10%의 생리학적 활성 약제; 중량으로 0.1% 내지 10%의 피부 침투 증강제 및 중량으로 85% 내지 99.8%의 휘발성 담체를 포함하는

약학적 조성물.

청구항 14.

제 10 항에 있어서,

상기 불화탄화수소 추진제는 부피로 총 약학적 조성물의 15 내지 50%인

약학적 조성물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

상기 생리학적 활성 약제 성분은 600돌턴 미만의 분자량과 200°C 미만의 녹는점을 갖는

약학적 조성물.

청구항 16.

제 1 항에 있어서,

상기 침투 증강제는 200 내지 400의 유기 속성 수치(organic nature value)와 0 내지 200의 무기 속성 수치(inorganic nature value)를 갖는

약학적 조성물.

청구항 18.

제 1 항에 있어서,

상기 피부 침투 증강제는 대기압 및 32°C의 온도에서 10mmHg 이하의 증기압을 갖고 200 내지 400돌턴 범위 내의 분자량을 갖는 친지질성(lipophilic) 액체인

약학적 조성물.

청구항 19.

제 1 항에 있어서,

상기 침투 증강제는 지방산, 지방산 에스테르, 지방 알콜, 글리콜 및 글리콜 에스테르, 1,3-디옥솔란 및 1,3-디옥산, 적어도 12개의 탄소 원자를 포함하는 거대 환 케톤, 옥사졸리디논 및 옥사졸리디논 유도체, 알킬-2-(N,N-이치환 아미노)-알카노에이트 에스테르, (N,N-이치환 아미노)-알카놀 알카노에이트, 및 그들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하고,

가장 바람직하게는 상기 피부 침투 증강제는 올레산, 올레일 알콜, 시클로펜타데카논, 소르비탄 모노올레이트, 글리세롤 모노올레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 2-n-노닐 1,3-디옥솔란, 도데실 2-(N,N-디메틸아미노)-프로피오네이트 또는 그들의 염 유도체, 2-에틸헥실 2-에틸 헥사노에이트, 이소프로필 미리스테이트, 디메틸 이소소르비드, 4-데실옥사졸리디논-2-온, 3-메틸-4-데실옥사졸리디논-2-온, 및 그들의 혼합물을 포함하는 목록에서 선택되는

약학적 조성물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서,

상기 용매는 에탄올, 이소프로판올 또는 그들의 혼합물을 포함하는 것인

약학적 조성물.

청구항 21.

제 1 항에 있어서,

상기 생리학적 활성 약제 화합물 및 상기 피부 침투 증강제의 몰비는 1:20 내지 20:1인 것인

약학적 조성물.

청구항 22.

제 1 항에 있어서,

상기 조성물은 상기 조성물을 챔버로부터 전달하는 밸브, 상기 조성물을 에어로졸로 분산시키는 노즐 및 상기 노즐로부터 계량된 에어로졸 투약을 제공하는 수단을 포함하는 스프레이 도포기 장치의 챔버에 담겨진 것인

약학적 조성물.

청구항 23.

제 22 항에 있어서,

상기 도포기 장치는 스프레이가 전달될 대상자의 피부에 대한 배치를 위한 이격 수단을 포함하며, 이를 통해 피부는 상기 노즐로부터의 에어로졸 스프레이 장소에 있고 상기 노즐로부터 이격되는 것인

약학적 조성물.

청구항 24.

제 1 항에 따른 약학적 조성물의 스프레이를 대상자의 피부에 도포하여, 상기 휘발성 용매의 증발시 상기 활성 약제 및 침투 증강제의 비정질 침착물을 형성하는 단계를 포함하고,

이를 통해 상기 생리학적 활성 약제의 각질층으로부터 생존표피(viable epidermis)로의 분배가 증가되는 것인

생리학적 활성 물질의 증강된 경피 흡수를 제공하는 치료방법.

청구항 25.

제 1 항에 따른 약학적 조성물의 스프레이를 대상자의 피부에 도포하는 단계를 포함하고,

상기 투약 간격 동안 상기 활성 약제의 상승된 최대 혈류 농도(C_{max})와 관련된 발생가능한 부작용은 감소되고, 상기 활성 약제의 유효 평균 혈류 농도(C_{avg})는 유지되는 것인

생리학적 활성 약제의 실질적으로 0차 방출 속도 프로파일을 제공하는 치료 방법.

청구항 26.

제 1 항에 따른 약학적 조성물의 스프레이를 대상자의 피부에 도포하는 단계를 포함하고,

상기 투약 간격 동안 상기 활성 약제의 상승된 최대 혈류 농도(C_{max})와 관련된 발생가능한 부작용은 감소되고, 상기 활성 약제의 유효 평균 혈류 농도(C_{avg})는 유지되는 것인

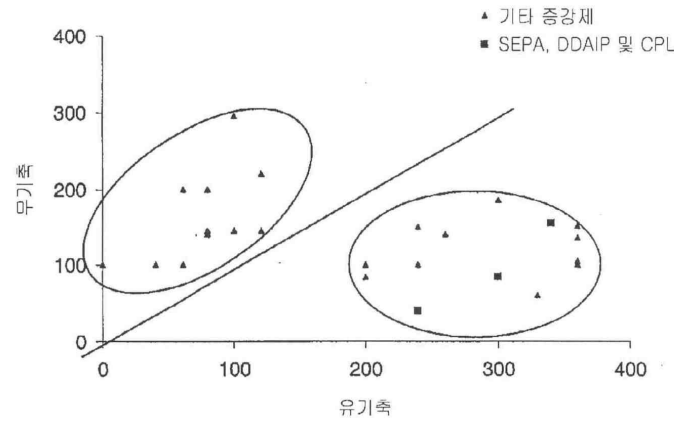
생리학적 활성 약제의 실질적으로 1차 방출 속도 프로파일을 제공하는 치료 방법.

요약

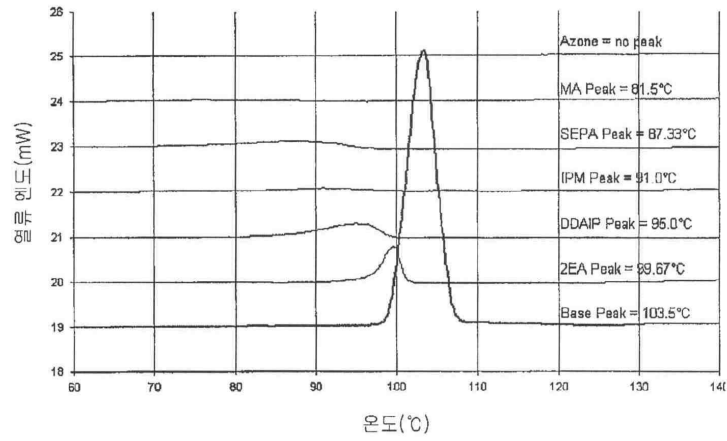
하나 또는 그 이상의 생리학적 활성 약제; 하나 또는 그 이상의 피부 침투 증강제; 및 휘발성 용매를 포함하는 약학적으로 허용되는 휘발성 담체를 포함하며; 상기 생리학적 활성 약제와 상기 피부 침투 증강제는 상기 휘발성 담체의 증발시 각질층 내에 저장소를 형성하는 비정질 침착물을 형성하며; 상기 생리학적 활성 약제의 최대 농도(C_{max}) 대 평균 농도(C_{avg})의 비가 투약 간격 동안 1 내지 10 내에 있도록 하기 위한 생리학적 활성 약제의 방출 속도 프로파일을 갖는 경피 전달용 약학적 조성물.

도면

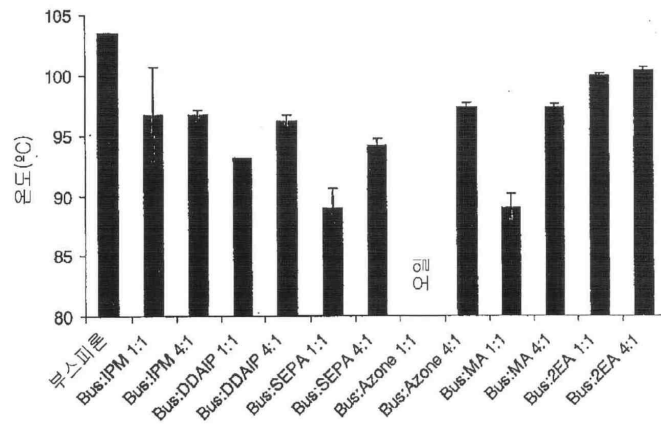
도면1



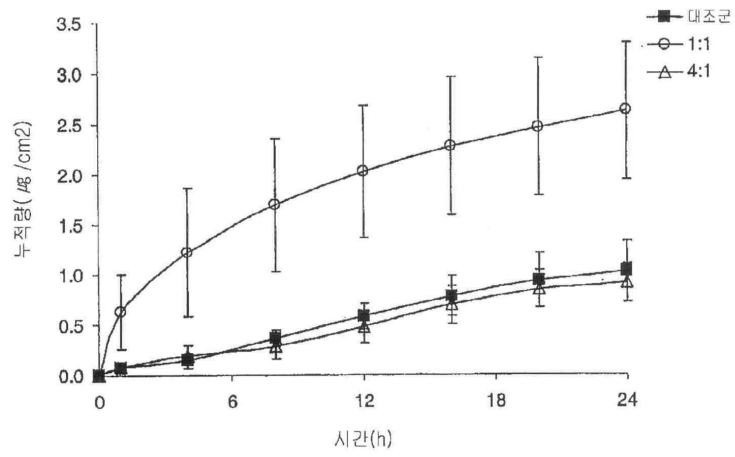
도면2



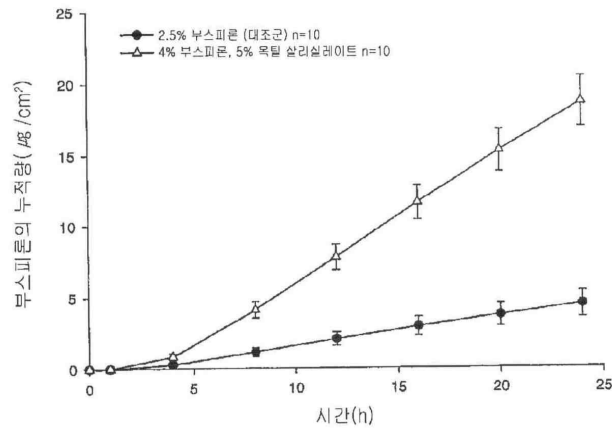
도면3



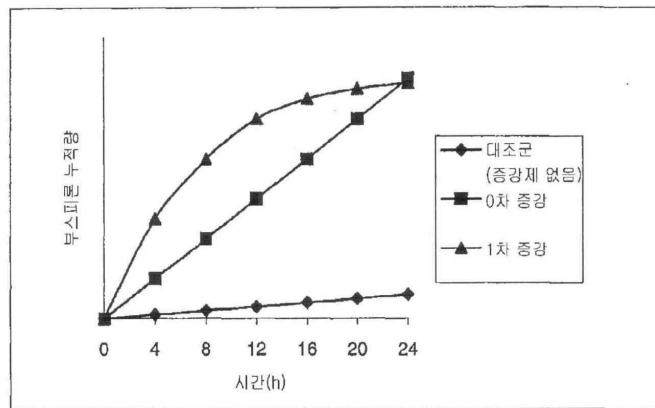
도면4



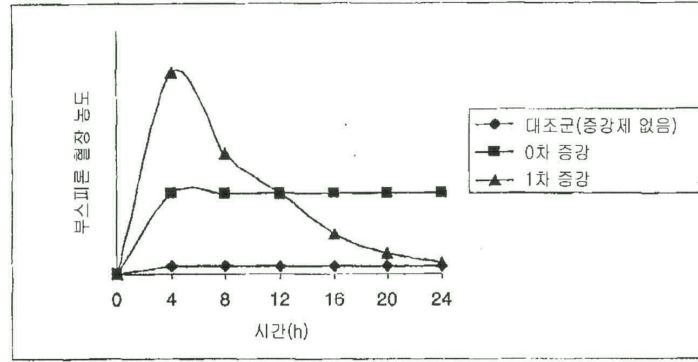
도면5



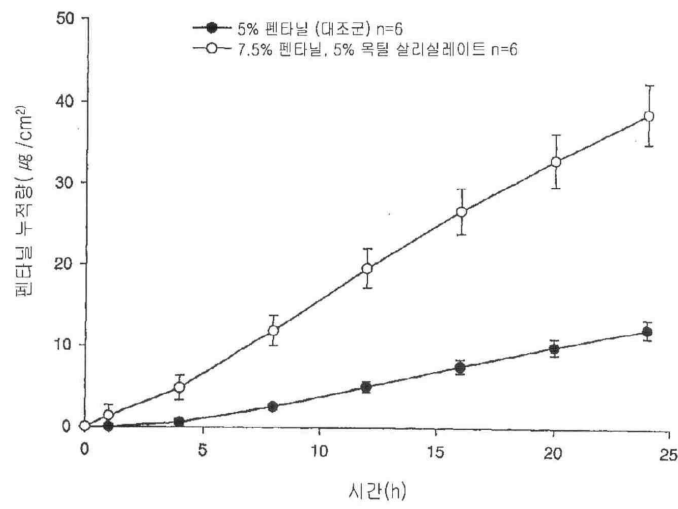
도면6a



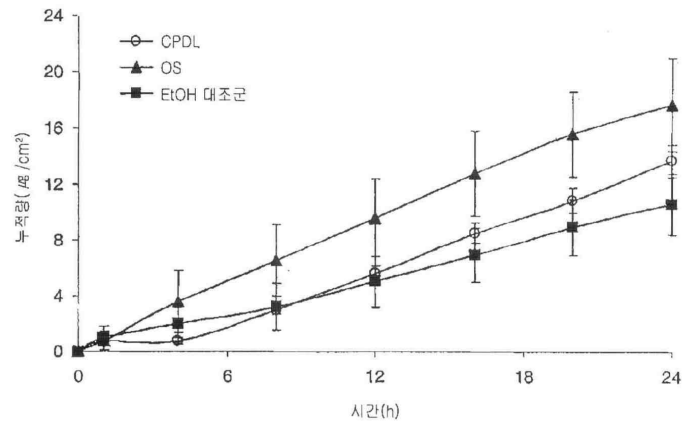
도면6b



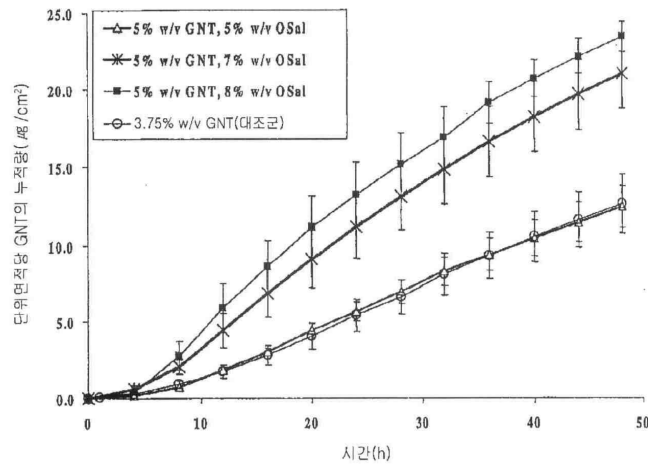
도면7



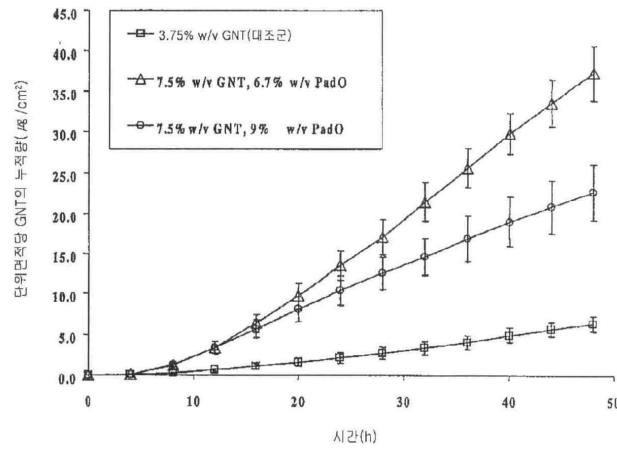
도면8



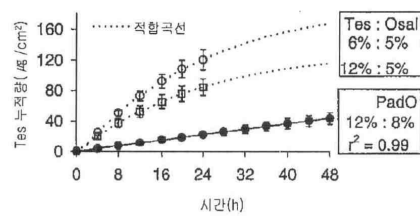
도면9



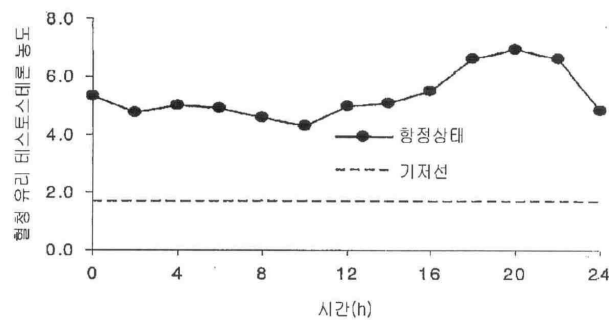
도면10



도면11



도면12



도면13

