

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 9/70 A61L 25/00	(45) 공고일자 1999년 12월 01일 (11) 등록번호 10-0233770 (24) 등록일자 1999년 09월 14일
(21) 출원번호 10-1995-0010376 (22) 출원일자 1995년 04월 28일 (30) 우선권주장 94-05272 1994년 04월 29일 프랑스(FR)	(65) 공개번호 특 1995-0028767 (43) 공개일자 1995년 11월 22일
(73) 특허권자 라보라뜨와르 엘르 라퐁 파.세 라퐁 프랑스 메종 알포르 94701 아브뉴 뒤 프로페세르 까디오 19	
(72) 발명자 로랑 벨리프 프랑스 69600 울랭 뒤 드 라 글라씨에르 37	
(74) 대리인 김동엽, 임석재	

심사관 : 이미정

**(54) 피부통과 투약을 위한 억제학적 조성물**

**요약**

본 발명은 하기 a)~d)를 포함하는 유효성분의 피부통과 투약을 위한 피부 위에 필름을 형성하는 조성물에 관한 것이다;

a) 친유성 유효성분, b) 실리콘 주재 점착성 폴리머 조성물 5~60중량%, c) 흡수 촉진제 25중량%이하, d) 휘발성 용매 25~95중량%.

**명세서**

[발명의 명칭]

피부통과 투약을 위한 억제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 유효성분의 피부통과(transdermal) 투약을 위한 신규한 억제학적 투여 형태에 관한 것이다.

피부의 한정된 영역에 도포하고, 일반적으로 피부장벽(cutaneous barrier)을 릴리스(release) 하고 통과한 후 전신작용(systemic action)을 발휘하도록 한 하나 또는 둘 이상의 유효성분에 대한 담체 또는 운반자(vehicle)로서 제공되는 피부통과 시스템이 1980년대에 개발되었다.

일반적으로 “피부통과 패치(transdermal patches)’라고 하는 상기 시스템을 오인트먼트(ointments), 새부(salves), 겔(gels), 솔루션(solutions) 및 로션(lotions) 등의 통상적인 피부과용 형태에 많은 장점을 제공한다. 즉;

- 전신순환으로 직접적이고 연속적으로 투입,
- 간장의 1차 통과 작용 및/또는 소화관에서의 분해의 제거와 그 결과로서 일어나는 부작용의 감소,
- 장기간에 걸친 효과의 지속,
- 플라스마에서 유효성분의 일정 레벨의 유지,
- 투약 빈도의 감소를 통해 환자의 순응 증가,
- 개체변이 사이의 감소,
- 저장기(reservoir)와 함께 매트릭스(matrix) 또는 멤브레인(membrane)시스템의 결과로서 투약된 투약량의 제어,
- 도포기간 동안 일정 농도의 유효성분의 생성.

상기 시스템에 의해 제공된 혁신의 정도(degree of innovation)에도 불구하고, 매우 적은 특색(specialities)이 이런 형태로 존재한다. 이것은 이들 디바이스(device)가 하기 사항을 요구한다는 사실에 기인한다:

- 매우 복잡한 제조기술,
- 생성 부위(site)를 독점하는 소수의 큰 그룹에 속하는 적은 생성 부위,
- 이것은 높은 제조비와 많은 비용과 판매 가격을 야기한다. 사실상, 이들 시스템은 값비싼 생성물을 비촉한다.

본 발명은 하기와 같은 유효성분의 피부통과 투약을 위한 신규한 억제학적 투여 형태를 제공하고자 하는

것이다:

- 사용이 매우 용이하고, 또한 크고, 복잡하고, 값이 비싼 공장 설비를 필요로 하지 않는 유효성분,
- 제제형의 관점에서도 사용시의 도포방법에 관해서도 다목적인 유효성분,
- 보다 낮은 생산 비용으로 경제적인 관점에서 유익한 유효성분.

상기 목적을 달성하기 위한 본 발명은

- a) 친유성 유효성분,
- b) 실리콘 주재(silicon-based) 점착성 폴리머 조성물 5~60중량%, 바람직하게는 5~25중량%,
- c) 흡수 촉진제 25중량% 이하 및
- d) 휘발성 용매 25~94중량%, 바람직하게는 50~95중량%

를 포함하는 유효성분의 피부통과 투약을 위한 피부 위에 필름을 형성하는 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한

- a) 유효성분,
- b) 실리콘 주재 점착성 폴리머 조성물 5~60중량%, 바람직하게는 5~25중량%,
- c) 흡수 촉진제 25중량%이하 및
- d) 유효성분의 피부통과 투약을 위한 환자의 피부 위에 필름을 형성하기 위한 휘발성 용매 25~95중량%, 바람직하게는 50~95중량%

를 포함하는 조성물의 이용, 및

- a) 유효성분
- b) 실리콘 주재 점착성 폴리머 조성물 5~60중량%, 바람직하게는 5~25중량%,
- c) 흡수 촉진제 25중량% 이하 및
- d) 휘발성 용매 25~94중량%, 바람직하게는 50~95중량%

를 함유하는 조성물을 환자의 피부에 도포함으로써 이 환자의 피부 위에 필름을 형성시키는 것을 포함하는 유효성분이 환자의 피부로 통과되도록 투약하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에서 유효성분은 주로 치료 특성을 갖는 약효 생성물 또는 물질을 나타낸다.

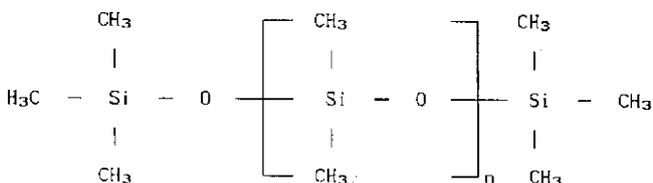
상기 약효 생성물은 특히, 비타민 D와 E 그리고 그 유도체 등의 친유성 비타민, 칼시토닌 등의 호르몬, 에스트라디올과 그 에스테르 및 프레드니손 등의 스테로이드 또는 니코틴 등이 있다.

본 발명의 조성물에서 유효성분의 비율은 유효성분의 특성에 의존하며, 일반적으로 0.01~10중량%이다.

본 발명에 의하면 실리콘 주재(主材) 폴리머 조성물은 실리콘 주재 폴리머 또는 실리콘 주재 코 폴리머를 함유하는 조성물을 의미한다.

코스메틱, 토일레트리 앤드 프래그런스 어소시에이션(Cosmetic Toiletry and Fragrance Association ; CTFA) 닉서너리의 명명법에 따라 표기되는 상기 실리콘은, 특히 폴리디메틸실옥산 오일, 또는 이온성 또는 비이온성 유기기로 변형된 폴리디메틸실옥산 오일을 포함한다.

폴리디메틸실옥산 오일의 예로서는 하기 식의 디메티콘 및 히드록실기로 종결된 디메틸 실리콘인 디메티콘올이 있다:



여기서, n은 5000 이하의 정수이다.

변형된 폴리디메틸실옥산의 예로서는 폴리옥시에틸렌 및/또는 폴리옥시프로필렌 결사슬을 함유하는 디메틸실옥산의 폴리머인 디메티콘 코폴리올이 있다.

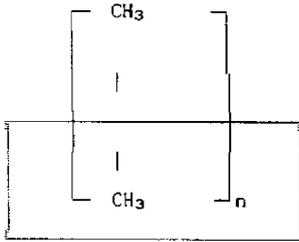
실리콘 주재 점착성 폴리머 조성물은 그 조성물의 9~12중량%가 바람직하다.

흡수 촉진제는 프로필렌 글리콜, 핵실렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 디펠라르코네이트, 글리세릴 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜, 모노글리세리드, 에톡실화 글리세리드의 모노올레이트(에틸렌 옥시드 유닛 8-10), 아존(1-도데실아자시클로헥탄-2-온), 2-(n-노닐)-1,3-디옥솔란, 이소프로필미리스테이트, 옥틸미리스테이트, 도데실미리스테이트, 미리스틸 알코올, 라우릴 알코올, 라우르산, 라우릴 락테이트, 테르핀올, 1-멘톨, d-리모넨, β-시클로덱스트린 및 그 유도체, 또는 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 지방산, 빌산염(bile salts) 등의 계면활성제, 또는 폴리글리세롤 에스테르, N-메틸피롤리돈, 폴리글리코실화 글리세리드 및 세틸 락테이트 등의 친유성 및/또는 친수성 및/또는 친양쪽성

(amphiphilic) 생성물에서 선택된다.

흡수 촉진제는 그 조성물의 5-25중량%가 바람직하다.

취발성 용매는 헥사메틸디실옥산 등의 선형 폴리실옥산 뿐만 아니라 하기 식으로 표시되는 폴리디메틸시클로실옥산 또는 저분자량의디메티콘이 사용가능하다 :



여기서, n은 3~60이고, 특히 n=4 또는 5이다.

또한 다른 용매로서 에탄올, 이소프로판올, 클로로포름, 헵탄, 에틸 아세테이트 등이 사용될 수 있다.

용매는 그 조성물의 65~85%가 바람직하다.

본 발명에 따른 조성물은 한정되고 재현성 있는 조성물의 투약량을 투여하는 투약장치에 담겨있다. 예를 들면, 투약장치는 한 방울의 조성물을 투여하고, 이 한 방울의 조성물은 브러시를 사용하거나 또는 피부 위에서 굴리는 볼을 사용하여 피부 위에 도포된다.

본 발명은 비타민 D(콜레칼시페롤)의 피부통과 투약을 위한 사용에 특히 유리하다.

최근의 연구는 서양, 특히 유럽사람들이 겨울에 비타민 D가 결핍된다는 것을 보여주는 경향이 있다. 이러한 현상은 비타민 D<sub>3</sub>가 풍부한 식품을 섭취하는 미국이나 스칸디나비아 국가에서는 그 중요성이 저하된다.

일반적으로 비타민결핍증은 모든 국가의 초로(初老)의 사람에게서 관찰되고, 골격 화학(bone chemistry)에서 골연화증과 이상(異常)현상에서 명백히 나타난다.

결핍 원인은 하기와 같다 :

- 양적으로나 질적으로 불충분한 음식 섭취 : 계란, 버터, 간, 지방성 어류 등,
- 일광 부족 : 피부합성이 자외선의 효과하에서 일어나기 때문임. 이러한 천연 비타민 D의 공급원은 기후 조건에 매우 의존한다.
- 흡수불량 : 초로의 사람에게서 간장과 신장 기능의 저하의 결과로서 비타민 D의 장내 흡수가 저하된다.

최근에는, 시장에서 유효한 특질은 본질적으로 경구 투약용과 약간의 주사에 의한 투약(IM)용 약제학적 투약 형태로 존재한다. 경구 투약은 항상 잘 동화되는 것은 아니고, 주사에 의한 투약은 초로의 사람에게 의해 항상 수용되는 것은 아니다.

본 발명은 비타민 D<sub>3</sub> 또는 비타민 D<sub>3</sub>의 히드록실화 유도체의 피부통과 투약을 위한 피부 위에 필름을 형성하는 조성물에 관한 것으로, 이는 하기 a)~d)를 포함한다 :

- a) 비타민 D<sub>3</sub> 또는 비타민 D<sub>3</sub>의 히드록실화 유도체,
- b) 실리콘 주재 점착성 폴리머 조성물 5~60중량%, 바람직하게는 9~12중량%,
- c) 흡수 촉진제 25중량%이하,
- d) 취발성 용매 25~95중량%, 바람직하게는 65~85중량%.

본 발명에 따른 조성물의 실시예를 하기에 설명한다.

[실시예 1~11]

비타민 D<sub>3</sub>를 기초로 한 조성물.

표 1에 나타난 조성물은 균일한 혼합물이 얻어질 때까지 각각의 구성 요소를 혼합함으로써 제조되었다.

[표 1]

실시예	1 (g)	2 (g)	3 (g)	4 (g)	5 (g)	6 (g)	7 (g)	8 (g)	9 (g)	10 (g)	11 (g)
플레칼시페롤	0.0825	0.0825	0.600	1.050	0.750	0.300	0.0825	0.600	0.140	0.280	1.120
프로필렌 글리콜 디펠라르 고네이트	---	---	7.500	7.500	7.500	7.500	---	7.500	22.500	22.500	22.500
시클로메 티콘/디메 티콘올(1)	30.000	30.000	22.500	22.500	---	---	30.000	22.500	76.658	75.818	70.778
디메티콘/ 디메티콘 올(2)	---	---	---	---	22.500	22.500	---	---	---	---	---
알파-토코 페놀 (방부제)	---	0.413	---	3.500	---	1.500	---	---	0.700	1.400	5.600
BHT/벤조 알코늄글 로리드(3) (방부제)	---	---	---	---	---	---	BHT 0.495	BHT 3.600	(3) 0.002	(3) 0.002	(3) 0.002

주) (1) 시클로메티콘 중 디메티콘올 13% 용액

(2) 저점도의 디메티콘 중 디메티콘올 13% 용액

사용시에 도포구 시스템을 사용하여 피부 위에 조성물 1방울 떨어뜨리고 특정 부위에 도포했다. 실리콘 용매를 증발시켜 피부통과 필름을 형성시켰다.

[실시예 12]

1,2,5-디히드록시콜레칼시페롤을 기초로 한 조성물

- A. 1,2,5-디히드록시콜레칼시페롤 2 $\mu$ g  
 B. 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르 2.50%  
 C. 글리세릴 모노올레이트 1.25%  
 D. 프로피리렌 글리콜 디펠라르코네이트 1.25%  
 E. 디메틸폴리실옥산 55.00%  
 F. 시클로메티콘 QS 100 $\mu$ l

[실시예 13]

칼시토닌을 기초로한 조성물

- A. 칼시토닌 100IU  
 B. 아존 10%  
 C. 폴리아크릴아미드이소파라핀과  
 폴리옥시에틸렌화 라우릴 알코올의 코폴리머 5%  
 D. 프로필렌 글리콜 20%  
 E. 디메티콘과 디메티콘올 20%  
 F. 폴리디메틸시클로실옥산 QS 50 $\mu$ l

[실시예 14]

에스트라디올 에스테르를 기초로 한 조성물

- A. 에스트라디올 프로피오닉과

니코티닉 에스테르	1.3mg
B. 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	5%
C. 글리세릴 모노올레이트	2.5%
D. 프로필렌 글리콜 디펠라르코네이트	2.5%
E. 디메티콘과 디메티콘올	55%
F. 폴리디메틸시클로실옥산	QS 100 $\mu$ l

[실시에 15]

프레드니손을 기초로한 조성물

A. 프레드니손	2mg
B. 아존	5%
C. 베타-시클로덱스트린	10%
D. 시클로메티콘과 디메티콘올	20%
E. 에탄올	10%
F. 폴리디메틸시클로실옥산	QS 100 $\mu$ l

[실시에 16]

칼시토닌을 기초로 한 조성물

A. 칼시토닌	100IU
B. 아존	10%
C. 폴리아크릴아미드이소파리핀과 폴리옥시에틸렌화 라우릴 알코올의 코폴리머	5%
D. 프로필렌 글리콜	5%
E. 시클로메티콘과 디메티콘올	40%
F. 에탄올	10%
G. 폴리디메틸시클로실옥산	QS 100 $\mu$ l

[실시에 17~22]

17 $\beta$ -에스트라디올의 피부통과 투약을 위한 조성물을 표 2와 같은 조성으로 제조했다.

[표 2]

실 시 예	17	18	19	20	21	22
17 $\beta$ -에스트라디올	0.250g	0.250g	0.250g	0.250g	0.250g	0.250g
PGDP <sup>(1)</sup>	10.00g	10.00g	10.00g	20.00g	20.00g	20.00g
SEPA <sup>(2)</sup>		2.00g	5.00g		2.00g	5.00g
에탄올	20.00g	20.00g	20.00g	20.00g	20.00g	20.00g
실리콘 1401 <sup>(3)</sup> QS	100.00g	100.00g	100.00g	100.00g	100.00g	100.00g

주: (1) 프로필렌 글리콜 디펠라르코네이트

(2) 2-(n-노닐)-1,3-디옥솔란

(3) 시클로메티콘 중 디메티콘올 13% 용액

실험실 내에서 인간의 피부를 통한 확산에 대한 연구가 표 2의 조성물로 행해졌다. 사용된 방법은 아래와 같다.

부피로 측정된 정확한 양(10 $\mu$ l)의 조성물을 더마통(dermatome)으로 슬라이스된 인간 피부 생검부(일정두께 350 $\mu$ m)으로 도포하고 소위 프란츠(Franz<sup>®</sup>)라고 하는 스태틱 타입(static type) 확산 세포에 위치시켰

다. 2,4,6,8,10,24시간 동안 접촉상태를 유지시켰다. 인간 피부의 시료는 성형수술 동안 복부 및/또는 흉부로부터 취한 해부학적 피스(anatomical piece)에서 유래한다.

생존 유체는 알부민(보빈 시럼 알부민 15g/l)을 함유하는 pH7.4의 인산 완충액이다. 각 접촉시간의 말미에 피부의 구획내의 유체를 샘플로 하고 그것이 함유하는 유효성분을 분석하였다.

24시간 접촉 말미에 피부 표면을 세척하였다. 피부 표면에 잔류하는 유효성분과 세척물로 옮겨진 유효성분을 정량하였다.

24시간 후 얻어진 결과를 표 3에 나타냈으며, 도포된 투약량의 흡수된 백분율로 나타냈다.

[표 3]

실 시 예	
17	2.1 ± 1.0
18	2.7 ± 1.1
19	3.8 ± 0.9
20	4.4 ± 1.7
21	4.5 ± 2.5
22	9.4 ± 3.1

[실시에 23~26]

클레칼시페롤의 피부통과 투약용 조성물을 표 4의 조성으로 제조하였다.

[표 4]

실 시 예	23	24	25	26
클레칼시페롤	0.534g	0.534g	0.534g	0.534g
알파-토코페롤	2.800g	2.800g	2.800g	2.800g
PGDP <sup>(1)</sup>	22.500g	22.500g	22.500g	22.500g
SEPA <sup>TM(2)</sup>	0.000g	2.000g	5.000g	10.000g
메틸 파라-히드록시벤조이트	0.250g			
프로필 파라-히드록시벤조에이트	0.100g			
에탄올	0.650g			
실리콘 <sup>(3)</sup> QS	100.000g	100.000g	100.000g	100.000g

주: (1) 프로필렌 글리콜 디펠라르코네이트

(2) 2-(n-노닐)-1,3-디옥솔란

(3) 시클로메티콘 중 디메티콘올의 13% 수용액

방법은 실시예 17~22의 조성물로 사용한 것과 같았으며, 조성물의 도포량은 10mg이었다(53.40µg의 클레칼시페롤). 결과는 표 5에 나타냈다.

[표 5]

흡수된 비타민 D <sub>3</sub> 의 양	2 시간	4 시간	6 시간	8 시간	10 시간	24 시간
실시예 23: (μg) (±)	1.0820 0.3667	1.6223 0.4696	2.1175 0.6116	2.5170 0.7228	2.8520 0.8417	4.4525 1.1364
실시예 24: (μg) (±)	1.1173 0.2789	1.52220 0.3773	1.8880 0.4594	2.1758 0.5138	2.4260 0.5549	3.6465 0.6630
실시예 25: (μg) (±)	1.3078 0.5660	1.8285 0.7634	2.3330 0.9587	2.7273 1.1191	3.0893 1.2645	4.8973 1.8922
실시예 26: (μg) (±)	1.1983 0.5044	1.8933 0.4308	2.4513 0.4390	2.8553 0.4196	3.2080 0.3928	4.7830 0.3038

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

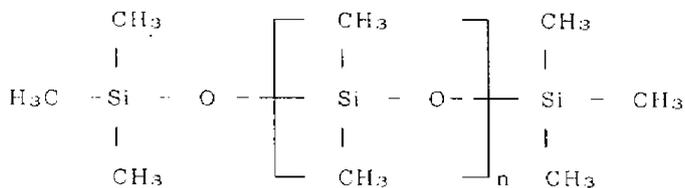
하기 a)~d)를 포함하는 유효성분의 피부통과 투약을 위한 피부 위에 필름을 형성하는 조성물 : a) 호르몬, 스테로이드, 친유성 비타민 및 니코틴에서 선택된 친유성 유효성분, b) 폴리디메틸실옥산 오일 주재(主材) 점착성 폴리머 조성물 5~60 중량%, c) 흡수 촉진제 25 중량%이하, d) 휘발성 용매 25~95 중량 %.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 유효성분은 비타민 D<sub>3</sub>와 그의 히드록실화 유도체에서 선택된 것인 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 폴리디메틸실옥산 오일은 하기식은 디메티콘 및 디메티콘올에서 선택된 것인 조성물.



여기서, n은 5000 이하의 정수이다.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 용매는 폴리디메틸시클로실옥산 및 휘발성 선형폴리실옥산에서 선택된 것인 조성물.

**청구항 5**

비타민 D<sub>3</sub> 또는 비타민 D<sub>3</sub>의 히드록실화 유도체의 피부통과 투약을 위한 피부 위에 필름을 형성하는 하기 a)~d)를 포함하는 조성물; a) 비타민 D<sub>3</sub> 또는 비타민 D<sub>3</sub>의 히드록실화 유도체, b) 폴리디메틸실옥산 오일 주재 점착성 폴리머 조성물 9~12 중량%, c) 흡수 촉진제 25 중량% 이하, d) 휘발성 용매 65~85 중량%.