



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년09월04일
(11) 등록번호 10-0856523
(24) 등록일자 2008년08월28일

(51) Int. Cl.

A61K 47/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7001526
(22) 출원일자 2003년02월03일
심사청구일자 2006년07월31일
번역문제출일자 2003년02월03일
(65) 공개번호 10-2003-0031568
(43) 공개일자 2003년04월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/009007
국제출원일자 2001년08월03일
(87) 국제공개번호 WO 2002/11768
국제공개일자 2002년02월14일
(30) 우선권주장
PCT/EP00/07533 2000년08월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
유럽공개특허공보 제811381호*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

안타레스 파르마 아이피엘 에이취

스위스 체하-6301 주크 바레쉬트라쎄 95 트로이한
트 폰폴레 아게

(72) 발명자

까라라다리오

스위스체하-4123알슈빌게베르베쉬트라쎄18안타레스
스파르마에이취

쁘르또가브리엘

스위스체하-4123알슈빌게베르베쉬트라쎄18안타레스
스파르마에이취

로드리게즈호르게

스위스체하-4123알슈빌게베르베쉬트라쎄18안타레스
스파르마에이취

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 한정희

(54) 충분한 치료효과를 보장하는 활성 화합물의 경피 및/또는경점막 투여용 신규 조성물

(57) 요약

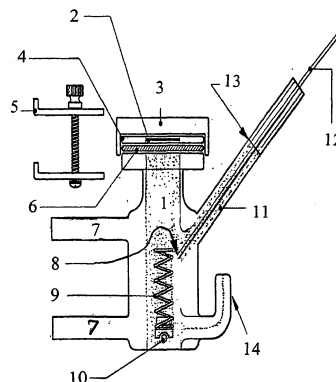
투과 증진제로서

a) 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 의 포화 지방산 알콜 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ 의 포화 지방산 (상기 식들에서 n은 8 내지 22, 바람직하게는 8 내지 12인 정수, 더욱 바람직하게는 10), 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{OH}$ 의 불포화 지방산 알콜 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{COOH}$ 의 불포화 지방산 (상기 식들에서 n은 8 내지 22의 정수),

b) C_1-C_4 의 알칸올, 폴리알콜, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 및 정제수로 이루어진 3원 담체 또는 캐리어,

c) 선택적으로는 디에틸렌글리콜의 모노알킬에테르의 조합을 포함하는, 하나 또는 그 이상의 활성 성분의 경피 또는 경점막 투여에 적합한 겔 또는 용액 형태의 약제학적 조성물.

대표도 - 도1



(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에콰도르, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 콜롬비아

AP ARIPO특허 : 모잠비크, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니

특허청구의 범위

청구항 1

투과 증진제로서

a) n 이 8 내지 22의 정수인 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 의 포화 지방산 알콜 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ 의 포화 지방산, 또는

n 이 8 내지 22의 정수인 화학식 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{OH}$ 의 불포화 지방산 알콜;

b) C_1-C_4 의 알칸올, 폴리알콜 및 정제수로 이루어진 3원 담체 또는 캐리어; 및

c) 디에틸렌글리콜의 모노알킬에테르의 조합을 포함하는,

안드로겐 호르몬의 경피 또는 경점막 투여를 위한 겔 또는 용액 형태의 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 a) 성분은 0.1중량% 내지 20중량%의 함량으로 포함되고,

상기 b) 성분은 전체 조성물에 대하여 5중량% 내지 75중량%의 알칸올 및 0.5중량% 내지 50중량%의 글리콜을 포함하고,

상기 c) 성분은 0.2중량% 내지 40중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서,

- 폴리아크릴산,

- 셀룰로오스 유도체,

- 폴리비닐피롤리돈,

- 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체,

- 폴리비닐알콜,

- 천연 검, 알기네이트, 및 펙틴으로 구성된 그룹에서 선택된 겔화제를 더 포함하는 겔 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 겔화제는 0.2 내지 30중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

투과 증진제로서

a) n 이 8 내지 22의 정수인 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 의 포화 지방산 알콜 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ 의 포화 지방산, 또는

n 이 8 내지 22의 정수인 화학식 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{OH}$ 의 불포화 지방산 알콜;

b) C_1-C_4 의 알칸올, 폴리알콜, 및 정제수로 이루어진 3원 담체 또는 캐리어; 및

c) 디에틸렌글리콜의 모노알킬에테르의 조합을 포함하는, 진정제 또는 항불안제의 경피 또는 경점막 투여를 위

한 겔 또는 용액 형태의 약제학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

제 6항에 있어서,

상기 a) 성분은 0.1중량% 내지 20중량%의 함량으로 포함되고,

상기 b) 성분은 전체 조성물에 대하여 5중량% 내지 75중량%의 알칸올 및 0.5중량% 내지 50중량%의 글리콜을 포함하고,

상기 c) 성분은 0.2중량% 내지 40중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 6항에 있어서,

- 폴리아크릴산,

- 셀룰로오스 유도체,

- 폴리비닐피롤리돈,

- 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체,

- 폴리비닐알콜,

- 천연 검, 알기네이트, 및 펙틴으로 구성된 그룹에서 선택된 겔화제를 더 포함하는 겔 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 겔화제는 0.2 내지 30중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

투과 증진제로서

a) n 이 8 내지 12인 정수인 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 의 포화 지방산 알콜 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ 의 포화 지방산;

b) $\text{C}_1\text{-C}_4$ 의 알칸올, 폴리알콜, 및 정제수로 이루어진 3원 담체 또는 캐리어; 및

c) 디에틸렌글리콜의 모노알킬에테르의 조합을 포함하는, 항고혈압제 활성 성분의 경피 또는 경점막 투여를 위한 겔 또는 용액 형태의 약제학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 11항에 있어서,

상기 a) 성분은 0.1중량% 내지 20중량%의 함량으로 포함되고,

상기 b) 성분은 전체 조성물에 대하여 5중량% 내지 75중량%의 알칸올 및 0.5중량% 내지 50중량%의 글리콜을 포함하고,

상기 c) 성분은 0.2 중량% 내지 40중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제 11항에 있어서,

- 폴리아크릴산,
- 셀룰로오스 유도체,
- 폴리비닐피롤리돈,
- 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체,
- 폴리비닐알콜,
- 천연 검, 알기네이트, 펙틴으로 구성된 그룹에서 선택된 겔화제를 더 포함하는 겔 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 겔화제는 0.2 내지 30중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

투과 증진제로서

- a) n 이 8 내지 22의 정수인 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 의 포화 지방산 알콜 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ 의 포화 지방산, 또는 n 은 8 내지 22의 정수인 화학식 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{OH}$ 의 불포화 지방산 알콜 또는 화학식 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{COOH}$ 의 불포화 지방산;
- b) C_1-C_4 의 알칸올, 폴리알콜, 및 정제수로 이루어진 3원 담체 또는 캐리어; 및
- c) 디에틸렌글리콜의 모노알킬에테르의 조합을 포함하는, 소염제 활성 성분의 경피 또는 경점막 투여를 위한 겔 또는 용액 형태의 약제학적 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 a) 성분은 0.1중량% 내지 20중량%의 함량으로 포함되고,

상기 b) 성분은 전체 조성물에 대하여 5중량% 내지 75중량%의 알칸올 및 0.5중량% 내지 50중량%의 글리콜을 포함하고,

상기 c) 성분은 0.2중량% 내지 40중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제 16항 또는 제 17항에 있어서,

- 폴리아크릴산,
- 셀룰로오스 유도체,
- 폴리비닐피롤리돈,
- 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 공중합체,
- 폴리비닐알콜,
- 천연 검, 알기네이트, 및 펙틴으로 구성된 그룹에서 선택된 겔화제를 더 포함하는 겔 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 겔화제는 0.2 내지 30중량%의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 여러가지 활성 화합물들 또는 이들의 혼합물의 경피 투여용 신규 조성물과 관한 것이다. 본 발명은 우수한 미용 특성 및 저자극성을 가지며, 경피 또는 경점막 루트를 통한 다양한 질병들의 전신적 치료에 유용한 약제학적 제제를 제공한다. 본 발명의 제제는 치료적으로 유효한 전신적 농도를 보장하는 투과 속도를 갖는 활성약물을 투과시키며, 표피 최상층의 장벽 특성을 최소화하고 지속적 투과 속도를 제공하는 정량의 케미칼(chemicals)을 포함한다.
- <2> 상기 케미칼은: 라우릴 알콜, n-데카놀, 올레일 알콜 등과 같은 지방족(fatty) 알콜류 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르이며, 이들은 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 물로 구성된 3원 담체 복합체 (ternary vehicle composite) 내부에 존재한다.

배경기술

- <3> 경구로 투여되는 많은 약들은 먼저 간을 통과하면서 파괴되는 것으로 잘 알려져 있다. 또한 많은 약들이 경구로 투여시, 체내 흡수 속도는 일정하지 않은 것으로 잘 알려져 있다. 이와 같은 어려움을 감안하여, 많은 다양한 약물 전달 시스템이 개발되어졌다.
- <4> 약물 전달용 경피 또는 경점막 루트는 많은 장점을 제공하고, 다양한 약물을 전달하기 위한 경피 또는 경점막 시스템들이 미국 특허 제5,785,991호; 제4,764,381호; 4,956,171호; 4,863,970호; 제5,453,279호; 제4,883,660호, 제5,719,197호 또는 유럽특허 출원번호 제0 271 983호; 제0 267 617호; 제0 261 429호; 제0 526 561호에 기재되어 있고, 이들의 일부를 예로서 이하에서 언급했다.
- <5> 그러나, 이런 치료법들의 큰 단점은 피부를 통과할 수 있는 약물의 양에 제한이 있다는 것이다. 즉, 많은 경우에 있어서 경피 전달에 이상적인 것으로 보이는 후보물들은, 상당히 낮은 정상피부 투과성을 가짐으로써 경피 전달체로부터 치료적으로 유효한 양만큼 운반될 수 없는 것으로 알려져 있다. 이러한 제한은 여러가지 요인들에 기인한다. 본질적으로 피부는 보호 장벽이기 때문에, 피부를 통한 대부분의 화합물들의 운반속도는 매우 느리다. 일반적으로, 패치 표면이 50-100sqcm 을 초과하면 적용에 어려움이 있는 것으로 받아들여진다. 그러므로, 겔, 크림, 연고, 액체 등과 같은 형태로 적용된 경피용 반고형 복용 형태로의 적용은 환자의 순응도를 높이고, 그 적용면도 확장될 수 있다.
- <6> 치료적으로 유효한 속도로, 치료적으로 유효한 양의 약물이 전달될 수 있도록 피부 투과 (skin permeability)를 증가시키기 위하여, 투과 증가제 (permeation enhancers)의 존재하에서 약물을 전달하는 것과 같은, 다양한 시스템들, 전달체들 또는 메커니즘들이 제안되었다. 통상적으로, 약물 투과를 증가시키기 위한 투과 증진 화합물, 공정 또는 전달체를 이용하여 이러한 문제를 해결할 수 있다.
- <7> 미국 특허 제5,785,991호; 제4,764,381호; 제4,956,171호; 제4,863,970호; 제5,453,279호; 제4,883,660호; 제5,719,197호 또는 WO 97/29735; 98/17316와 같은 다양한 특허, 또는 "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", J.Hadgraft, Marcel Dekker, Inc. 1993; "Percutaneous Absorption", R.Bronaugh, H. Maibach, Marcel, Dekker, Inc. 1989, 등의 문헌에 기재된 바와 같이, 다양한 시스템들이 이런 목적으로 제안되었다.
- <8> 투과 증진제 또는 이들의 조합은 약물의 피부 투과성을 증진시키는 능력이 있어야 하고, 반복적 사용시에 비독성 및 비자극성이며, 반복적 사용시에 민감성이 없어야 한다고 받아들여 진다.
- <9> 종종, 어떤 화합물을 투과 증진제로서 사용할 것인가 및 특정 약물에 대하여 어떤 투과 증진제를 사용할 것인가를 예측하기란 어려운 문제이다. 경피 약물 전달의 적용시에, 하나의 약물 또는 약물군의 투과성을 증진시키는 화합물이, 반드시 다른 약물 또는 약물군의 투과성을 증진시키는 것은 아니다. 이것은 "Transdermal Therapeutic Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York, 1989" (페이지 3의 표 참조)와 같은, 이러한 특정 주제와 관련된 과학 문헌을 면밀히 분석한 뒤에 또한 결정될 수 있다.
- <10> 그러므로, 특정 화합물 또는 이들의 혼합물의 투과 증진제로서의 유용성은 면밀히 분석되어야 하고 실험에 의해 증명되어야 한다.
- <11> EPA 0 279 977는 프로게스테론 및 에스트라디올 에스테르를 단독으로 또는 조합하여 투여하는 경피 전달체 기술

하고 있는데, 이는 수크로오스 모노코코에이트 (sucrose monocoate), 글리세롤 모노올리에이트, 수크로오스 모노라우레이트, 글리세롤 모노라우레이트 등과 같은 투과 증진제를 포함하는 약물을 갖는 폴리머 매트릭스를 이용한 것이다.

- <12> EPA 0 367 431은 국부 경피 제제로 일반적으로 사용되어 스테로이드계 약물의 경피 전달 속도를 증가시키는, 이소프로필 알콜 및 이소부틸 알콜과 같은 지방족 알콜류를 개시하고 있다.
- <13> WO 90/11 064는 경피 투여된 약리학적 활성 성분용 피부 투과 증진제를 개시한다. 상기 조성물은 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 메틸 라우레이트 등과 같은 에스테르 성분 외에도 디에틸렌 글리콜 모노에틸 또는 모노메틸 에테르를 포함한다.
- <14> US 5,785,991은 라우릴 아세테이트 및 모노글리세리드, 글리세롤 모노라우레이트를 포함하는, 신규한 이중 투과 증진제 혼합물을 사용한, 활성 성분의 경피 투여용 조성물, 전달체 및 방법을 개시한다.
- <15> US 4,764,381은 약제학적 활성 성분 및 단독의, 또는 올레산과 조합한 2-에틸-1,3 헥산디올로 이루어진 경피 (percutaneous) 투과 증진제를 포함하는 캐리어 (carrier)로 이루어진 약제학적 제제를 개시한다.
- <16> US 4,863,970은 피부 비자극성인, 국부 경표피 및 경피(percutaneous)용 투과-증진성 약제학적 조성물을 개시하며, 올레산 또는 올레 알콜 및 저급 알콜의 이원 시스템 (binary system)을 기술하고 있다.
- <17> US 5,453,279는 프로게스테론 및 선택적으로 에스트로젠을 포함하는 피임용 또는 HRT용 프로게스틴의 경피 흡수에 유용한 경피 흡수 조성물을 기술한다. 그 증진 조성물은 폴리카르복시산, 지방족 모노히드록시 알콜 및 지방족 디올로 된 저급 알킬 에스테르의 조합을 포함한다.
- <18> EP 0 526 561 B1은 피부를 통한 약물의 경피 전달을 증진시키기 위한 화학적 투과 증진제의 사용에 관한 것으로서, 상기 화학적 증진제는 알콜류이다.
- <19> 상기 발명들 또는 문헌들 중 어디에서도, 본 발명에서 언급된 활성 성분군을 경피 투여 또는 경점막 투여하도록 고안된 것으로서, 반고형 복용형태로 된 3원 담체 복합체 중의 라우릴 알콜과 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르에 관한 연구는 보고된 바 없다. 상기 발명들 또는 문헌들 중 어디에서도 본원발명에서 개시한 바와 같은 여러가지 유형의 활성 화합물들을 치료적 혈장 농도 (therapeutic plasma levels)로 전달하기 위한 적절한 경피 또는 경점막 제제는 개시된 바 없다.
- <20> 본 발명의 목적은 적절한 투과 증진제와 조합되어, 활성 화합물 또는 그 혼합물을 제어 속도로 전달할 수 있는 경피 제제를 얻는 것이다. 당업계의 문헌에 잘 기술된 바와 같이, 경피 루트로 약물을 투여하기 위한 투과 증진제의 사용에 관하여 명확한 것은 없다. W.R.Rfister가 "Transdermal and Dermal Therapeutic Systems: Current Status" in "Transdermal and Topical Drug Delivery Systems", Interpharm Press Inc., Buffalo Grove Illinois, 1997, 페이지 33-112에서 언급한 바와 같이, 특정 약물을 경피 장치로부터 전달하기 위한 적당한 증진제를 선택함에 있어서, 성공을 보장하는 일반적 지침은 존재하지 않는다 (Hsieh 1994). 국부 제제를 최적화하는 기술은 하나의 약물로부터 다른 약물을 예측할 수 있는 것이 아니며, 투과 증진제는 여러가지 다른 물리화학적 특성들을 가지는 약물들에 걸쳐 광범위한 증진 요인들을 야기할 수 있다. 이는 폭 넓은 실험 작업을 필요로 하는 과정임에 틀림없다.
- <21> 또한 경피 투과성이 투과약물 (permeants)의 물리화학적 특성 및 투과 증진제와 투과약물의 상호작용에 의해 영향을 받는다는 사실은 또한 중요하다. 그러므로, 주어진 하나의 증진제는 어느 약물에 대해 매우 적합하면서, 동시에 다른 화합물의 투과성은 증가시키지 않는 것으로 입증될 수도 있다. 이점은, 투과 증진제가 여러가지 다른 화합물의 투과를 다른 정도로 증진시킨다고 언급한 Chien의 "Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems" in Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York, 1987, 페이지 25-81에 잘 설명되었다.
- <22> 아직까지는, 임의의 활성 성분 또는 약물에 대해 경피 투과 증진 효과를 보이는 증진제 또는 이들의 조합은 알려진 바 없다. 상기 저자의 실험결과를 예로서 인용하면 다음과 같다:

다양한 유형의 증진제에 의한, 다양한 약물의 피부투과성 증진효과				
증진 인자 (a)				
약물	프로필 미리스테이트 (Propyl myristate)	프로필 올리에이트 (Propyl oleate)	아존 (Azone)	데시메틸 설퍼사이드 (Decymethyl sulfoxide)
프로게스테론	4.56	5.36	5.96	11.04
에스트라디올	9.33	14.62	20.17	12.59
히드로코르티손	4.57	5.01	61.3	25.23
인도메타신	3.77	4.67	14.49	15.67
(a) 증진 인자= 증진제를 이용한 경우의 (표준화된 피부 투과 속도) /증진제를 이용하지 않은 경우의 (표준화된 피부 투과 속도)				

<23>

<24>

그 외에도, Chien에 의해 보고된 결과들을 분석하면, 본 발명자들의 입장을 뒷받침해주는 또 다른 논의가 지지된다. 그는 "Transdermal Controlled Systemic Medications"에서 프로게스테론의 피부 투과를 위한 증진 인자는 포화 지방산의 알킬 사슬 길이에 의존한다고 발표했다. 그는 카프로산 (caproic acid) (C8)을 사용하여 주된 증진 효과를 발견하였으나, 같은 저자의 미국 특허 제5,145,682호에서는 에스트라디올(estradiol)에 대한 보다 좋은 증진제는 데카노산 (decanoic acid) (C10)이라고 개시하고 있다. 이러한 결과는, 특정 활성 성분에 대한 피부 투과 증진제의 효용성은 유형, 농도 및 전달체로부터 어떻게 투과 증진제가 방출되는가의 함수라는 Chien의 결론 ("Transdermal Controlled Systemic medications", Marcel Dekker, New York, 1987, 페이지 25-81)과 같은 결론에 도달하게 한다.

<25>

본 명세서에 제시된 종래 기술은, 최소한 몇몇 화합물에 대해서는 본 발명에서 제시된 바와 같이, 일반적으로 통용되는 투과 증진제는 존재하지 않으며, 적당한 경피 투과 속도는 다양한 농도로 다양한 유형의 화합물들을 테스트하는 것에 의해서만 달성할 수 있다는 사실을 명확히 입증하고 있다. 비록 종래 기술이 이론적 접근에 유용하더라도, 본 명세서에 개시된 결과들은 다양한 변이체들에 대한 세심한 조사로부터 나왔다.

발명의 상세한 설명

<26>

본 발명의 조성물은 이에 제한되는 것은 아니지만, 용액, 크림, 로션, 스프레이, 연고, 젤, 에어로졸 및 패치 전달체를 포함하는, 국부 또는 경피 적용을 위한 많은 유형의 제품에서 사용될 수 있는 투과 증진 시스템에 관한 것이다.

<27>

투과 증진제를 조합하는 기술은 이미 당업계에 공지된 것이지만, 본 발명은 지방산 알콜 (라우릴 알콜) 및 디에틸렌 글리콜 모노알킬 에테르 (디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르)의 신규 조합을 이용하며, 조합효과에서는 라우릴 알콜 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 단독으로 사용한 경우보다 유의성있고 놀라운 향상효과가 있다.

<28>

본 발명은 투과-증진 특성을 가지는 국부용 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 활성 성분 또는 그 혼합물; 및 정제수, C₁-C₄의 알콜 및 글리콜을 포함하는 3원 담체 복합체와 조합된 라우릴 알콜 및 바람직하게는 디에틸렌 글리콜 모노알킬 에테르를 포함하는, 투과 증진 시스템을 포함한다. 필요하다면, 상기 조성물은 겔화제 및 중화제를 더 포함한다. 바람직한 구현예에서, 겔화제는 폴리아크릴산 및/또는 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 공중합체인 카르보머(carbomer:Carbopol[®])이고, 중화제는 트리에탄올아민 또는 트로메타민과 같은 아민이다. 보존제, 향료, 사보리잔트(saborizants), 감미료 및 임의의 다른 가용화제(solubilizants)가 또한 부가될 수 있다.

<29>

본 발명의 증진 조성물은 피부 및 점막을 통한, 생리학적 활성 물질들의 전달 및 흡수를 효과적으로 증진시키는 것으로 입증되었다. 이러한 사실은 먼저, 결정된 활성 약물에의 적용가능성을 평가하기 위한 인 비트로(in vitro) 연구를 수행하고, 다음으로 인간 지원자에 대한 인 비보(in vivo) 연구에서 그 효능을 더 검증하는 것으로 설명될 수 있었다. 또한, 본 발명의 투과 증진 시스템은 점막 전달용으로 이용될 수 있다.

<30>

그러므로, 놀랍게도 본 발명의 도움으로, 피부 내로의 다양한 활성 물질들의, 치료적으로 유효하고, 지속적이며, 제어된 투과속도를 달성할 수 있음이 발견되었다.

- <31> 놀랍게도, 본 명세서에 개시된 제제는, 본 발명의 조성물을 포함하지 않은 다른 제제와 비교시에 보다 높은 투과 속도를 보이는 것을 발견했다.
- <32> 또한, 본 발명의 증진 조성물로 라우릴 알콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol[®])를 이용하면, 적절한 투과 증진 인자 및 활성 성분의 지속적 흐름을 얻게 되고, 그에 따라 상기 제제를 1일 1회씩 사용하는 것만으로도, 치료적으로 유효 하고, 제어되며, 지속적인 활성 약물 농도를 유지할 수 있게 된다.
- <33> 다른 한편으로, 본 발명은 국부적으로 또는 전신적으로 여러가지 활성 물질들을 투여하기 위한 방법과 관한 것이다.
- <34> 어떤 화합물이 투과 증진제로서 작용하는지와 어떤 투과 증진제가 특정 약물에 대해 효과적인지를 예측하는 것은 종종 어려운 문제이다. 경피 약물 전달 적용시에 있어서, 어느 하나의 약물 또는 약물군의 투과성을 증진시키는 화합물이 반드시 다른 약물 또는 약물군의 투과성을 증진시키는 것은 아니다.
- <35> 그러므로, 특정 화합물 또는 이들의 혼합물의 투과 증진제로서의 유용성은 주의깊게 분석되어야 한다.
- <36> 본 발명의 목적은 다른 군으로 분류된 여러가지 치료적 화합물들에 대해 적절한 경피 투과 증진 효과를 보이는 제제를 제공하는 것이다.
- <37> 본 발명의 주 목적은, 여러가지 활성 약물에 대해 적절하고 유효한 경피 투과 증진 효과를 보이는 반고형 복용 형태를 제공하는 것이다.
- <38> 따라서, 본 발명의 목적은 제 1성분으로서, 각각 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ 이며, 상기 식에서 n은 8 내지 22, 바람직하게는 8 내지 12인 정수, 더욱 바람직하게는 10인 화학식을 갖는 포화 지방산 알콜 또는 지방산, 또는 각각 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{OH}$ 또는 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{COOH}$ 이며, 상기 식에서 n은 8 내지 22의 정수인 화학식을 갖는 불포화 지방산 알콜 또는 지방산; 및 바람직하게는 제 2성분으로서, C_1-C_4 의 알칸올, 바람직하게는 에탄올; 폴리알콜, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 및 정제수로 이루어진 담체 또는 캐리어 조성물 중의 디에틸렌글리콜의 모노 알킬 에테르, 바람직하게는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르;를 포함하는 피부 투과 증진제 조성물을 제공하는 것이다. 또한 본 조성물은 겔화제, pH 조절제, 보존제, 향료, 사보리잔트(saborizants), 감미료, 안정화제, 향산화제 및 다른 가용화제(solubilizants)와 같은 부가적인 성분들을 포함할 수 있다.
- <39> 본 발명의 경피 전달 시스템은 하기 1 내지 6을 포함한다:
- <40> 1. 하나 또는 그 이상의 활성 성분 또는 이들의 혼합물.
- <41> 본 발명에 의한 전달체의 주된 활성 성분으로 사용된 "약물" 또는 "활성 약물" 또는 "활성 성분" 또는 "치료 활성 약물"은, 본 전달체의 사용자에게 치료적, 예방적 또는 다른 이로운 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 주는 생물학적 활성 화합물 또는 이들의 혼합물을 의도하는 것으로 사용되었다. 이런 유형의 약물로는 다음과 같은 것들이 있다:
- <42> a) 호르몬: 17 베타-에스트라디올, 에스트라디올, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 17 베타-시피오네이트(Estradiol 17 beta-Cypionate), 에스트리올, 에스트론, 에티닐 에스트라디올 (Ethinyl Estradiol), 메스트라놀, 목세스트롤(Moxestrol), 미타트리엔디올(Myotatrienediol), 폴리에스트라디올 포스페이트, 퀴네스트라디올(Quinestradiol), 퀴네스트롤 등과 같은 에스트로겐류; 알릴에스트레놀, 아나게스톤, 클로르마디논 아세테이트, 텔마디논 아세테이트, 데메게스톤, 데소게스트렐(Desogestrel), 디메티스테론(Dimethisterone), 디드로게스테론(Dydrogesterone), 에티닐에스트레놀(Ethinylestrenol), 에티스테론(Ethisterone), 에티노디올 (Ethinodiol), 에티노디올 디아세테이트, 플루오로게스톤 아세테이트 (Flurogestone Acetate), 게스토덴(Gestodene), 게스토노론 카프로에이트 (Gestonorone Caproate), 할로프로게스테론 (Haloprogesterone), 17-히드록시- 16-메틸렌 -프로게스테론, 17 알파-히드록시프로게스테론, 17 알파- 히드록시게스테론 카프로에이트, 리네스트레놀(Lynestrenol), 메드로게스톤 (Medrogestone), 메드로키프로게스테론, 메게스트롤 아세테이트 (Megestrol Acetate), 메렌게스트롤, 노르에틴드론(Norethindrone), 노르에틴드론 아세테이트, 노르에티노드렐(Norethynodrel), 노르게스테론 (Norgesterone), 노르게스티메이트 (Norgestimate), 노르게스트렐, 노르게스트리에논(Norgestrienone), 19- 노르프로게스테론, 노르비니스테론, 펜타게스테론, 프로게스테론, 천연 프로게스테론, 프로메게스톤, 퀴게스트론 (Quingestron), 트렐게스톤 (Trenigestone) 등과 같은 프로게스트젠류; 플루옥시메스테론, 테스토스테론, 및 17- 메틸테스토스테론, 테스토스테론 17 베타- 시피오네이트, 테스토스테론 에

난테이트 (testosterone Enanthate), 테스토스테론 니코티네이트, 테스토스테론 페닐아세테이트, 테스토스테론 프로피오네이트 등과 같은 테스토스테론 유도체들과 같은 안드로겐류.

<43> b) 진정제 (sedatives) 및 항불안제 (anxiolytics): 예를 들면, 알프라졸람, 브로마제팜, 플루타졸람, 케타졸람, 로라제팜, 프라제팜 등과 같은 벤조디아제핀 유도체; 부톡타미드, 디에틸브로모아세타미드, 이브로타미드, 이소발레릴 디에틸아미드, 니아프라진, 트리세타미드 (tricetamide), 트리메토진, 졸피렘, 조피클론 등과 같은 아미드류; 부스피론 등과 같은 아릴피페라진류.

<44> c) 항갑상선기능저하제(antihypothyroids): 예를 들면, 레보티록신, 티로이드, 티록신.

<45> d) 항고혈압제: 예를 들면, 캅토프릴, 실라자프릴 (Cilazapril), 에날라프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 라미프릴과 같은 벤조티아디아진 유도체류; 구안에티딘과 같은 구아니딘 유도체류; 알푸조신(Alfuzosin)과 같은 퀴나졸린 유도체류; 레서르핀 (Reserpine)과 같은 레서르핀 유도체류; 푸로세미드와 같은 숄폰아미드 유도체류; 그 외 미녹시딜, 암로디핀, 독사조신 메실레이트, 펠로디핀, 목소니딘, 니카르디핀(Nicardipine) 염산염, 니페디핀, 프라조신 염산염 등, 및 베프리딜, 딜티아젠펜, 펜딜린, 갈로파밀, 테로딜린, 베라파밀과 같은 아릴알킬아민류와 같은 칼슘 채널 차단제; 펠로디핀, 이스타디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 피페라진과 같은 디히드로피리딘 유도체류; 플루나리신과 같은 유도체류; 그 외 칼시페디올, 칼시토닌, 칼시트리올, 클로드로산 (Clodronic Acid), 디히드로타키스테롤 (Dihydrotachysterol), 엘카토닌, 에티드로산, 이프리플라본, 파미드로산, 부갑상선 호르몬, 테리파라티드 아세테이트와 같은 퍼헝실린 칼슘 조절인자 (Perheziline Calcium Regulator) 등.

<46> 본 발명은 다른 군의 약제학적 활성 성분에도 적용할 수 있다: 예를 들면, 부드랄라진, 클로니딘, 에피네프린, 페녹사졸린, 나파졸린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민과 같은 알파-아드레날린성 촉진제, 포르모테롤, 메톡시페나민과 같은 베타-아드레날린성 촉진제, 독사조신, 프라조신, 테라조신, 트리마조신, 요힘빈 (Yohimbine)과 같은 알파-아드레날린성 차단제, 아테놀롤, 비소프롤롤, 카르테올롤, 카르베딜롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 펜부톨롤과 같은 베타-아드레날린성 차단제, 부프레노르핀, 디히드로모르핀, 메타조신, 메타돈, 모르핀, 모르핀 유도체, 니코모르핀, 옥시모르폰 등과 같은 진통제(마약성); 니코틴, 니코틴 시트레이트 및 니코틴 타르트레이트와 같은 금연 신경제, 5-플루오로우라실 등과 같은 항종양제; 진통제 (비-마약성), 진통-소염제; 마취제; 항안드로겐제; 항협심증제; 항콜린제; 항경련제; 항우울제; 항간질제; 타목시펜, 4-OH 타목시펜과 같은 항에스트로겐제; 항히스타민제; 항파킨슨병약; 기관지확장제; 이뇨제; 글루코코르티코이드류; 근이완제; 마약 길항제; 등.

<47> 본 명세서에서 활성 성분이라는 것은 하나의 활성 성분 또는 하나 이상의 활성 성분의 조합을 의미한다.

<48> 제제에 포함된 전신용 및/또는 국부용 활성 성분의 양은 투과 증진 효과가 달성되는 양을 의미한다.

<49> 바람직한 구현예에서, 활성 성분은: 약 0.05 내지 약 10.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.1 내지 약 5.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.6 내지 4.0 %w/w로 조성물에 포함되는 테스토스테론. 약 0.02 내지 약 3.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.04 내지 약 2.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.06 내지 0.12 %w/w로 조성물에 포함되는 에스트라디올. 약 0.02 내지 약 3.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.04 내지 약 5.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.06 내지 0.12 %w/w로 조성물에 포함되는 에티닐 에스트라디올. 약 0.02 내지 약 3.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.04 내지 약 5.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.06 내지 0.12 %w/w로 조성물에 포함되는 레보노르게스트렐. 약 0.1 내지 약 10.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.1 내지 약 5.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 1.0 내지 3.0 %w/w로 조성물에 포함되는 프로게스테론. 약 0.02 내지 약 6.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.1 내지 약 3.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.5 내지 2.0 %w/w로 조성물에 포함되는 알프라졸람. 약 0.02 내지 약 4.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.04 내지 약 2.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.2 내지 1.0 %w/w로 조성물에 포함되는 L-티록신. 약 0.05 내지 약 5.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.2 내지 약 3.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.5 내지 0.2 %w/w로 조성물에 포함되는 암로디핀 또는 암로디핀 베실레이트이다.

<50> 2. 3원 담체 복합체.

<51> 본 발명의 3원 담체 복합체는 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, 부탄올과 같은 C₂-C₄ 알칸올, 바람직하게는 에탄올; 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 에틸렌 글리콜과 같은 폴리알콜 또는 글리콜, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 및 정제수를 포함한다. 본 발명에 따른 조성물은 약 5.0 내지 약 75.0 %w/w; 바람직하게는 약 15.0 내지 약 65.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 20.0 내지 55.0 %w/w의 알콜, 바람직하게는, 에탄올을 포함한다. 부가하여, 본 발명의 조성물은 약 0.5 내지 약 50.0 %w/w; 바람직하게는 약 3.0 내지 20.0 %w/w 및

더욱 바람직하게는 4.0 내지 10.0 %w/w의 글리콜, 바람직하게는 프로필렌 글리콜을 포함한다.

<52> 3. 피부 투과 증진 시스템

<53> 본 발명의 피부 투과 증진 시스템은, 제 1성분으로서, 각각 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ 또는 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ 이며, 상기 식에서 n 은 8 내지 22, 바람직하게는 8 내지 12인 정수, 더욱 바람직하게는 10인 화학식을 갖는 포화 지방산 알콜 또는 지방산, 또는 각각 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{OH}$ 또는 $\text{CH}_3-(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{COOH}$ 이며, 상기 식에서 n 은 8 내지 22의 정수인 화학식을 갖는 불포화 지방산 알콜 또는 지방산; 및 바람직하게는 제 2성분으로서, 디에틸렌글리콜의 모노알킬에테르, 바람직하게는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르를 포함한다. 본 발명에 따른 조성물은 전체 조성물 상에서 약 0.1 내지 약 20.0 %w/w; 바람직하게는 약 0.4 내지 약 10.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 0.2 내지 3.0 %w/w의 지방산 알콜, 바람직하게는 라우릴 알콜 또는 도데칸올; 및, 선택적으로, 40.0 %w/w까지; 바람직하게는 약 0.2 내지 약 25.0 %w/w 및 더욱 바람직하게는 2.0 내지 8.0 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노알킬 에테르를 포함한다.

<54> 4. 겔화제 또는 비스코산트(viscosant),

<55> 예를 들면, 카르보폴 (Carbopol) 980 또는 940 NF, 981 또는 941 NF, 1382 또는 1342 NF, 5984 또는 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF, Noveon AA-1 USP 등과 같은 카르보머, 카르복시에틸렌 또는 폴리 아크릴산; 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 에틸히드록시에틸셀룰로오스 (EHEC), 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC), 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC) (여러가지 클루셀(Klucel) 등급), 히드록시에틸셀룰로오스 (HEC) (나트로솔 등급(Natrosol grades)), HPMCP 55, 메토셀 등급 등과 같은 셀룰로오스 유도체; 아라빅, 잔탄(xanthan), 구아 검, 알기네이트 등과 같은 천연 검; 콜리돈 등급과 같은 폴리비닐피롤리돈 유도체; 루트롤 F 등급 68, 127 등과 같은 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 공중합체; 키토산, 폴리비닐알콜, 펙틴, 비건 등급(veegun grades) 등과 같은 기타의 것들. 본 발명에서는, 루트롤 F 등급 및 카르보폴 등급이 바람직하다. 당업자라면 본 발명을 실시하기에 적합한 다른 겔화제 또는 비스코산트를 알 수 있을 것이다. 본 발명에 적용될 수 있는 적합한 겔화제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 카르보폴 980 NF, 루트롤 F 127, 루트롤 F 68, 및 노베온 AA-1 USP를 포함한다. 겔화제는 폴리머의 유형에 따라 약 0.2 내지 약 30.0 %w/w로 존재한다.

<56> 5. 선택적으로 교차조합하는 기능을 가지는 pH 조절제 (일반적으로는 중화제).

<57> 예를 들면, 트리에탄올아민, 트로메타민, 테트라히드록시프로필에틸렌디아민, 등과 같은 3차 아민; NaOH 용액 등. pH 조절제는 제제 내에서 약 0.05 내지 약 2.0 %w/w로 존재한다.

<58> 6. 선택적으로 포함될 수 있는 기타 성분들.

<59> 예를 들면, 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그 소듐염, DL- 알파 토코페롤, 항산화 복합체 등과 같은 보존제 및/또는 항산화제; 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 660 히드록시스테아레이트 (솔루톨 HS15, Basf사), 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜 등과 같은 공용매 또는 용해제.

<60> 본 발명이 부가될 수 있는 제제는 임의의 다양한 복용 형태를 가질 수 있다. 예를 들면, 겔, 크림, 로션, 스프레이, 연고, 에어로졸, 패치, 흡착 및 설하제 (buccal and sublingual tablets), 좌약, 질 제형 및 피부 또는 점막을 통한 흡수를 위한 여러가지 수동 또는/및 능동 경피 전달체 등이 있다.

<61> 본 발명의 다른 측면은 1. 활성 성분; 2. 3원 담체 복합체 ($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알칸올, 글리콜 및 물로 이루어짐); 3. 투과 증진제 조합체 (지방산 알콜 또는 지방산 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르); 4. 겔화제 및 5. pH 조절제를 포함하는, 국부적 또는 전신적 활성 성분을 투여하는 방법과 관한 것이다.

<62> 활성 성분으로서 여러가지 군의 약물을 포함하는 경피 제제에 있어서; 라우릴 알콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸에테르를 투과 증진제로 하고, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 정제수로 이루어진 3원 담체 복합체 중에서, 아크릴산의 중합체 또는 공중합체, 바람직하게는 카르보머를 겔화제로 사용하는 것은, 최소한 24시간에 걸쳐서 각각의 활성 성분의 치료적으로 유효한 혈청 농도를 제공한다는 사실이 밝혀졌다. 이는 상기 언급된 제제들에 대한 생체이용률 실험을 인간 지원자들을 대상으로 실시한 경우에 결론과 같다.

<63> 본 발명의 주목적은 투과 증진제 및 담체의 주의 깊은 조합에 의해 피부 또는 점막과 접촉하고 있는 약물의 고 농도를 신속하게 형성하는 것이다.

<64> 두 개 또는 그 이상의 투과 증진제를 결합하고 이를 제제에 포함시키는 경우에 총합 또는 시너지 효과

(sumatory or sinergistic effect)를 기대할 수 있다는 것은 당업자들에게 잘 알려져 있다. 그러나, 제제를 매일 1회 사용하여, 치료적으로 유효한 농도를 달성하고, 또한 제어되며 지속적인 적당한 투과 증진 인자 및 활성 성분의 지속적인 흐름을 얻는 것은 결코 자명한 것이 아니다.

- <65> 따라서, 본 발명의 제제의 특성은 특히 각질 (stratum corneum) 상에서의, 여러가지 현상이 부가되었기 때문이라는 것을 가정할 수 있다.
- <66> 비록, 지금까지의 과학지식으로는 본 발명의 그와 같은 각질 효과의 메커니즘을 전부 명확하게 밝히지는 못하지만, 그것은 다음과 같이 이해될 수 있다:
- <67> 지방산 알콜은 그 친유성 때문에 주로 각질에 분포되어 있어서 각질 지질과 상호작용을 한다.
- <68> 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르는 친수성 및 친유성 활성 성분 모두를 용해시켜서, 활성 성분의 피부 투과를 용이하게 한다.
- <69> 또한 에탄올과 같은 알칸올은 각질의 액체 유동성을 증가시키는 기능 또는 각질로부터 지질을 추출하는 기능을 가진다.
- <70> 광범위한 약제학적 담체인 프로필렌 글리콜은 약물의 공용매로서 작용하므로, 제제 중의 활성 성분의 용해도를 증가시키고 각질의 세포내 케라틴을 용매화시켜서 약물 이동성 및 피부 수화를 증진시킨다.
- <71> 물은 제제 중의 친수성 활성 성분의 용해도를 증가시키고 제제로부터 친유성 활성 성분의 방출을 가속화한다.
- <72> 카르보머와 같은, 아크릴산의 중합체 또는 공중합체는 겔화제로서 작용하여 친유성 활성 성분 및 투과 증진제의 방출을 용이하게 한다.
- <73> 트리에탄올아민 또는 트롤아민과 같은 3차 아민은 약물 전달 시스템을 두껍게 하고 중성화하는 기능을 가진다.
- <74> 본 발명의 바람직한 구현예에서, 활성 성분 및 이들의 투과 속도를 증진시키는 화합물 (라우릴 알콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르)은 1-4의 탄소원자를 가지는 알칸올, 바람직하게는 에탄올; 폴리알콜, 바람직하게는 프로필렌 글리콜 및 정제수로 된 3원 담체 복합체 내에 용해된다.
- <75> 본 발명은 최적화된 제형의 인간에 대한 경피용 또는 경점막용 신규 조성물 및 이로부터 여러가지 약물군의 제어되고, 지속적인 투여를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- <76> 본 발명의 목적은 호르몬류 뿐만 아니라 여러가지 약제학적 활성 성분군에 대한 적용성을 입증하는 것이다.
- <77> 본 명세서에서 사용된 "투과 증진 (penetration enhancement)" 또는 "투과 증진 (permeation enhancement)"이란 용어는 약리학적 활성 성분의 피부 투과성을 증가시키는 것, 즉 약물이 피부를 투과하고 혈류로 진입하는 속도를 증가시키기 위한 것과 관한 것이다. 이러한 증진제의 사용을 통한, 특히 본 발명의 증진 조성물의 사용을 통해서 증진된 투과는 본 명세서의 실시예에 기재된 세포 확산 기구 (diffusion cell apparatus)를 사용하여 동물 또는 인간 피부를 통한 약물의 확산 속도를 측정하여 관찰할 수 있다.
- <78> 본 명세서에서 사용된 "유효한 (또는 효과적인)" 또는 "적합한 (또는 적당한)"이란 용어는 투과 증진제가 바람직한 정도의 피부 투과성 증가 및 이에 대응하는, 바람직한 투과 깊이, 투여 속도, 및 약물 전달 양을 제공하는 것을 의미한다.
- <79> 본 명세서에서 사용된 "경피 (transdermal)" 전달이란 용어는 경피 (또는 "경피(percutaneous)") 및 경점막 투여 모두를 포함하며, 즉 약물이 피부 또는 점막 조직을 통하여 혈류로 전달되는 것을 의미한다.
- <80> 본 명세서에서 사용된 "캐리어 (carriers)" 또는 "담체 (vehicles)"라는 용어는 경피 약물 투여에 적합하며 비독성이고, 조성물 중의 다른 성분들과 유해한 방식으로 상호작용하지 않는, 당업계에서 공지된 임의의 액체, 겔, 용매, 액체 희석제, 용해제 등을 포함하는 캐리어 물질(carrier material)을 의미한다. 본 발명에서 사용되기에 적합한 담체의 예들은 물, 알콜류, 폴리알콜류, 및 글리콜류를 포함한다.
- <81> 본 명세서에서 사용된 "약리학적 활성 성분" 또는 "약물"이란 용어는 경피 또는 경점막 투여용으로 적합하고, 원하는 전신적 효과를 유도하는 임의의 화학물질 또는 화합물을 의미한다.
- <82> 본 명세서에서 사용된 "제어된 (controlled)"이란 용어는 약리학적 활성 성분의 일부 투여 루트들에서 일반적으로 나타나는 피크 및 밸리 (peak and valley)를 감소 또는 최소화시키는 것을 의미한다.
- <83> 본 명세서에서 사용된 "지속적 (sustained)"이란 용어는 항정상태의 혈장 농도 (steady state plasma levels)

를 유지시키는 것을 의미한다.

<84> 본 명세서에서 사용된 "치료적으로 유효한 (therapeutically effective)" 약제학적 활성 성분의 양이란 용어는 원하는 치료 효과를 나타내며 고농도 또는 저농도혈당을 회피함으로써 치료 효과를 나타내는 활성물질의 혈당 농도를 얻게 하는데 충분한 수준의 화합물 양을 의미한다.

실시예

<123> 본 발명 및 그 장점을 더 설명하기 위하여, 다음의 특정 실시예를 기술하였다. 이것은 본 명세서에 개시된 발명을 설명하기 위한 예로서 이해되고, 이것에 제한되어 해석하지는 않는다.

<124> 모든 실시예는 기본적으로 다음과 같이 제조된다: 수상 (aqueous phase) (물에서의 카르보머의 분산) 및 알콜상 (활성 약물, 라우릴 알콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 및 에틸 알콜을 포함하거나, 또는 제제에 따라 이들 중 일부를 포함하는 용액)을 각각 제조했다. 카르보머를 분산시킨 후에, 프로필렌 글리콜 및 디소듐 EDTA를 수상에 첨가했다. 최종적으로, 수상 및 알콜상을 혼합하고 트리에탄올아민을 첨가하여 카르보머를 중화시키고 겔을 형성하였다.

<125> 예외적으로, 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함하는 겔을, 히드록시프로필 셀룰로오스를 나머지 성분들을 포함하는 히드로알콜 용액 중에 분산시켜서 제조했다.

<126> 용액은, 나머지 부형제 (excipients)들 중에서 활성 약물을 용해시키고 완전히 용해될 때까지 흔들어서 제조되었다.

<127> 실시예에서 사용되거나 표 및 그래프에서 인용된 여러가지 제제 내에 포함된 활성 물질들을 하기 이니셜 목록에서 정의했다:

<128> LNEg= 레보노르게스트렐 + 에스트라디올 겔

<129> Tg= 테스토스테론 겔

<130> NEg= 노르에틴드론 아세테이트 + 에스트라디올 겔

<131> Pg= 프로게스테론 겔

<132> EELNg= 에티닐 에스트라디올 + 레보노르게스트렐 겔

<133> Alg= 알프라졸람 겔

<134> T4s= L-티록신 용액

<135> T4g= L-티록신 겔

<136> Alps= 알프라졸람 용액

<137> TEg= 테스토스테론 + 에스트라디올 겔

<138> Ams= 암로디핀 용액

<139> AmBss= 암로디핀 베실레이트 용액

<140> 같은 활성 약물들 및 같은 제형을 가진 여러가지 제제들을 의미하는 번호는 이니셜을 따른다.

<141> 실시예 1 (Tg017-04)

<142> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 4.99 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 42.10 %w/w의 에틸 알콜, 42.01 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.38 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<143> 실시예 2 (Tg028-01)

<144> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 5.95 %w/w의 프로필렌 글리콜, 43.09 %w/w의 에틸 알콜, 43.07 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.38 %w/w의 트리에탄올아민, 0.059 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조

하였다.

<145> 실시예 3 (Tg029-01)

<146> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 2.01 %w/w의 라우릴 알콜, 6.05 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.53 %w/w의 에틸 알콜, 44.58 %w/w의 증류수, 1.23 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.38 %w/w의 트리에탄올아민, 0.060 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<147> 실시예 4 (Tg014-01)

<148> 2.50 %w/w의 테스토스테론, 2.02 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.02 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.57 %w/w의 에틸 알콜, 37.29 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<149> 실시예 5 (Tg018-01)

<150> 3.50 %w/w의 테스토스테론, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.01 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 5.93 %w/w의 프로필렌 글리콜, 49.22 %w/w의 에틸 알콜, 32.73 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<151> 실시예 6 (Tg019-01)

<152> 0.60 %w/w의 테스토스테론, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.02 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 5.94 %w/w의 프로필렌 글리콜, 42.41 %w/w의 에틸 알콜, 42.41 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<153> 실시예 7 (Tg020-01)

<154> 0.30 %w/w의 테스토스테론, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 4.96 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 5.95 %w/w의 프로필렌 글리콜, 42.64 %w/w의 에틸 알콜, 42.52 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<155> 실시예 8 (Tg021-01)

<156> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 2.11 %w/w의 라우릴 알콜, 5.07 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.01 %w/w의 프로필렌 글리콜, 46.19 %w/w의 에틸 알콜, 37.78 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.33 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<157> 실시예 9 (Tg030-01)

<158> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 5.95 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.46 %w/w의 에틸 알콜, 45.67 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.39 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<159> 실시예 10 (Tg035-02)

<160> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 2.02 %w/w의 라우릴 알콜, 5.01 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 46.25 %w/w의 에틸 알콜, 37.91 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<161> 실시예 11 (Tg036-01)

<162> 2.50 %w/w의 테스토스테론, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 47.27 %w/w의 에틸 알콜, 35.67 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에

의해 제조하였다.

- <163> 실시예 12 (Tg037-01)
- <164> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.99 %w/w의 프로필렌 글리콜, 49.00 %w/w의 에틸 알콜, 40.19 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <165> 실시예 13 (Tg038-01)
- <166> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 1.99 %w/w의 라우릴 알콜, 1.50 %w/w의 올레 알콜 (Oleyl alcohol), 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.02 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.42 %w/w의 에틸 알콜, 37.23 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <167> 실시예 14 (Tg039-01)
- <168> 1.25 %w/w의 테스토스테론, 1.01 %w/w의 라우릴 알콜, 5.01 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.24 %w/w의 에틸 알콜, 40.93 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <169> 실시예 15 (Tg040-01)
- <170> 2.50 %w/w의 테스토스테론, 1.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.02 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 5.99 %w/w의 프로필렌 글리콜, 46.02 %w/w의 에틸 알콜, 37.92 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <171> 실시예 16 (Tg002-01)
- <172> 0.183 %w/w의 테스토스테론, 0.060 %w/w의 17 β -에스트라디올, 1.99 %w/w의 라우릴 알콜, 5.10 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.09 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.00 %w/w의 에틸 알콜, 39.96 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <173> 실시예 17 (TEg005-01)
- <174> 0.60 %w/w의 테스토스테론, 0.062 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.01 %w/w의 라우릴 알콜, 5.13 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 5.99 %w/w의 프로필렌 글리콜, 46.54 %w/w의 에틸 알콜, 38.08 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.34 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <175> 실시예 18 (TEg006-01)
- <176> 0.20 %w/w의 테스토스테론, 0.06 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 5.99 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.11 %w/w의 에틸 알콜, 40.03 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <177> 실시예 19 (TEg008-01)
- <178> 0.10 %w/w의 테스토스테론, 0.06 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.16 %w/w의 에틸 알콜, 40.07 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <179> 실시예 20 (TEg009-01)
- <180> 0.06 %w/w의 테스토스테론, 0.058 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.18 %w/w의 에틸 알콜, 40.09 %w/w

의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<181> 실시예 21 (EELNg001-01)

<182> 0.060 %w/w의 에티닐에스트라디올, 0.089 %w/w의 레보노르게스트렐, 1.99 %w/w의 라우릴 알콜, 4.98 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.13 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.20 %w/w의 에틸 알콜, 39.94 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.34 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<183> 실시예 22 (EELNg001-01)

<184> 0.090 %w/w의 에티닐에스트라디올, 0.090 %w/w의 레보노르게스트렐, 2.02 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.13 %w/w의 에틸 알콜, 40.06 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.34 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<185> 실시예 23 (Alg004-02)

<186> 1.00 %w/w의 알프라졸람 (Alprazolam), 2.08 %w/w의 라우릴 알콜, 5.01 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.12 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.65 %w/w의 에틸 알콜, 39.58 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<187> 실시예 24 (Alg005-01)

<188> 1.80 %w/w의 알프라졸람, 1.99 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.11 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.32 %w/w의 에틸 알콜, 39.25 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.34 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<189> 실시예 25 (Alg006-01)

<190> 1.00 %w/w의 알프라졸람, 1.01 %w/w의 올레산, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 5.99 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.30 %w/w의 에틸 알콜, 40.09 %w/w의 증류수, 1.26 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<191> 실시예 26 (Alg007-01)

<192> 1.80 %w/w의 알프라졸람, 2.03 %w/w의 라우릴 알콜, 5.03 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 46.81 %w/w의 에틸 알콜, 36.77 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<193> 실시예 27 (Alg008-01)

<194> 0.50 %w/w의 알프라졸람, 1.99 %w/w의 라우릴 알콜, 21.94 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 11.04 %w/w의 프로필렌 글리콜, 11.01 %w/w의 솔루톨, 7.00 %w/w의 루트롤 (Lutrol) F127, 3.00 %w/w의 루트롤 F68, 42.23 %w/w의 증류수, 1.01 %w/w의 노베온 (Noveon) AA-1, 0.30 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<195> 실시예 28 (Alg009-01)

<196> 0.50 %w/w의 알프라졸람, 2.01 %w/w의 라우릴 알콜, 13.52 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 13.52 %w/w의 프로필렌 글리콜, 6.99 %w/w의 루트롤 F127, 3.00 %w/w의 루트롤 F68, 25.13 %w/w의 에틸 알콜, 33.97 %w/w의 증류수, 1.01 %w/w의 노베온 AA-1, 0.30 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<197> 실시예 29 (Alg010-01)

<198> 0.50 %w/w의 알프라졸람, 15.16 %w/w의 프로필렌 글리콜, 7.00 %w/w의 루트롤 F127, 3.00 %w/w의 루트롤 F68,

15.17 %w/w의 솔루톨 (Solutol) HS15, 57.90 %w/w의 증류수, 0.99 %w/w의 노베온 AA-1, 0.30 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<199> 실시예 30 (Alg016-01)

<200> 1.00 %w/w의 알프라졸람, 1.01 %w/w의 라우릴 알콜, 5.01 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.02 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.28 %w/w의 에틸 알콜, 40.13 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<201> 실시예 31 (T4s005-02)

<202> 0.40 %w/w의 Na L-티록신, 1.97 %w/w의 라우릴 알콜, 5.03 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.04 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.92 %w/w의 에틸 알콜, 40.64 %w/w의 증류수로 이루어진 청정 용액을 제조하였다.

<203> 실시예 32 (T4s006-01)

<204> 0.40 %w/w의 Na L-티록신, 5.94 %w/w의 프로필렌 글리콜, 49.68 %w/w의 에틸 알콜, 43.98 %w/w의 증류수로 이루어진 청정용액을 제조하였다.

<205> 실시예 33 (T4g005-01)

<206> 0.41 %w/w의 Na L-티록신, 2.06 %w/w의 라우릴 알콜, 5.13 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.10 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.81 %w/w의 에틸 알콜, 38.58 %w/w의 증류수, 1.90 %w/w의 히드록시프로필 셀룰로오스로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<207> 실시예 34 (NEg098-05)

<208> 0.060 %w/w의 17β-에스트라디올, 1.20 %w/w의 노르에틴드론 아세테이트, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.57 %w/w의 에틸 알콜, 39.55 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.060 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<209> 실시예 35 (NEg098-06)

<210> 0.060 %w/w의 17β-에스트라디올, 1.20 %w/w의 노르에틴드론 아세테이트, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 5.97 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.58 %w/w의 에틸 알콜, 39.57 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.061 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<211> 실시예 36 (Ams001-01)

<212> 1.00 %w/w의 암로디핀 염기, 99.00 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<213> 실시예 37 (AmBss001-01)

<214> 1.00 %w/w의 암로디핀 베실레이트, 99.00 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<215> 실시예 38 (Ams002-01)

<216> 1.00 %w/w의 암로디핀 염기, 2.06 %w/w의 라우릴 알콜, 5.15 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 91.79 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

<217> 실시예 39 (AmBss002-01)

<218> 1.00 %w/w의 암로디핀 베실레이트, 2.07 %w/w의 라우릴 알콜, 5.15 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 91.78 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.

- <219> 실시예 40 (Pg001-01)
- <220> 1.00 %w/w의 프로게스테론, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.02 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.01 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.78 %w/w의 에틸 알콜, 39.77 %w/w의 증류수, 1.21 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.38 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <221> 실시예 41 (Pg002-01)
- <222> 2.00 %w/w의 프로게스테론, 2.01 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.02 %w/w의 프로필렌 글리콜, 44.18 %w/w의 에틸 알콜, 39.21 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.39 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <223> 실시예 42 (LNEg011-01)
- <224> 0.05 %w/w의 레보노르게스트렐, 0.100 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol P), 6.01 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.18 %w/w의 에틸 알콜, 40.05 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <225> 실시예 43 (LNEg002-01)
- <226> 0.090 %w/w의 레보노르게스트렐, 0.060 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.18 %w/w의 에틸 알콜, 40.07 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <227> 실시예 44 (LNEg003-01)
- <228> 0.030 %w/w의 레보노르게스트렐, 0.061 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.01 %w/w의 라우릴 알콜, 4.98 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 5.95 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.30 %w/w의 에틸 알콜, 40.03 %w/w의 증류수, 1.22 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민, 0.06 %w/w의 디소듐 EDTA로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <229> 실시예 45 (LNEg012-01)
- <230> 0.090 %w/w의 레보노르게스트렐, 0.060 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.02 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.01 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.20 %w/w의 에틸 알콜, 40.07 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.35 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <231> 실시예 46 (LNEg015-01)
- <232> 0.090 %w/w의 레보노르게스트렐, 0.061 %w/w의 17 β -에스트라디올, 6.03 %w/w의 프로필렌 글리콜, 48.82 %w/w의 에틸 알콜, 43.42 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <233> 실시예 47 (LNEg013-01)
- <234> 0.091 %w/w의 레보노르게스트렐, 0.100 %w/w의 17 β -에스트라디올, 2.00 %w/w의 라우릴 알콜, 5.00 %w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Transcutol), 6.00 %w/w의 프로필렌 글리콜, 45.16 %w/w의 에틸 알콜, 40.07 %w/w의 증류수, 1.20 %w/w의 카르보머 (카르보폴 980 NF), 0.36 %w/w의 트리에탄올아민으로 이루어진 겔을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <235> 실시예 48 (A1ps001)
- <236> 1.09 %w/w의 알프라졸람, 98.91 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <237> 실시예 49 (A1ps002)

- <238> 1.06 %w/w의 알프라졸람, 0.99 %w/w의 라우릭 산, 97.95 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <239> 실시예 50 (A1ps003)
- <240> 0.98 %w/w의 알프라졸람, 1.59 %w/w의 올레산, 97.44 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <241> 실시예 51 (A1ps004)
- <242> 1.02 %w/w의 알프라졸람, 1.11 %w/w의 올레알콜, 97.89 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <243> 실시예 52 (A1ps009)
- <244> 1.00 %w/w의 알프라졸람, 1.01 %w/w의 라우릴 알콜, 97.99 %w/w의 프로필렌 글리콜로 이루어진 용액을 본 명세서에 기재된 제조방법에 의해 제조하였다.
- <245> 인 비트로 약물 투과 실험 및 인 비보 생체이용률 실험
- <246> 인 비트로 약물 투과 실험을 도 1에 개략적으로 도시된 확산 챔버(Franz Vertical Diffusion Cell)를 사용하여 기니 피그의 복부 피부를 통해 실시하였다.
- <247> 목을 탈구하여 희생시키기 72시간 전에 8-16 개월 된 암컷 기니 피그들의 복부 피부 털을 면도했다. 병변이 보이지 않는 동물들만 사용하였다. 전체 두께의 복부 피부 단면을 외과적으로 절개하여, 1.77sqcm의 표면적을 가지는 버티컬 디퓨전 세포 기구 (vertical diffusion cell)의 섹션 사이에, 표피층이 위로 가게 올려 놓았다. 표피층에는 사전에 준비된 양 (10, 25, 50 또는 400mg 또는 2, 3ml)의 경피 전달체를 표피층에 적용시키고, 진피층은 PBS가 포함되어거나 되지 않은 pH 7.4의 2.0 %w/V의 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20)로 된 수용체 용액 (receptor solution)과 피층이 접촉시켰다. 수용실 (receptor chamber)을 35℃로 유지시키고, 폐색 (occlusive) 또는 비폐색 (non-occlusive) 상태에서 600rpm으로 교반하며 실험을 수행했다. 일정 시점에서, 수용체 용액에서 샘플을 꺼내고 수용실을 즉시 신선한 용액으로 다시 채웠다. 모든 샘플들을 고성능액체크로마토그래피 (HPLC)를 이용하여 분석하였다.
- <248> 유속 측정 (Flux determination): 경피 유속 (mcg/sqcm/h)을 피부를 통하여 투과된 약물의 축적량 대 시간의 항정 상태 경사도 (steady-state slope)를 통해 측정하였다. 항정 상태가 된 이후에, 그래프의 선형 부분이 경사도로부터 유속을 계산하는데 이용되었다.
- <249> 본 발명을 적용시에 투과 성능이 향상됨을 설명하기 위해, 본 발명을 사용하지 않고 실시 (투과 증진제의 첨가 없이 실시)한 것과 본 발명의 수단을 사용하여 실시한 인 비트로 투과 실험을 비교하였다.
- <250> 본 발명을 적용하여 얻어진 결과를 설명하는 것이 목적이었다. 인 비트로 약물 투과 실험에서, 본 발명을 사용한 실시에는 본 발명을 사용하지 않은 (투과 증진제의 첨가 없이) 실시예와 비교되었다. 또한, 예시된 활성 약물 군 중 일부를 사용하여 참고 제품으로 사용된 Combi Gel™ NETA (에스트라디올 + 노르에틴드론 아세테이트)에 대한 비교 인 비트로 투과 실험을 하였다. 이러한 참고 제품은 여러가지 인간 약동학 실험에서 광범위하게 시험되었다 (Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 25, CRS, Inc, poster #5513, 5514 and Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 26, CRS, Inc, poster #5160). 따라서, 비교 인 비트로 실험의 결과는 다른 활성 시약들에 대한 인 비보 혈장 농도 프로필을 지속적으로 예측할 수 있게 해 준다. 더 나아가, 본 발명을 포함하는 여러 제제들에 대하여 예비적 생체이용률 연구를 수행하였다. Combi Gel™ 은 본 발명을 포함하는 것으로, 투과 증진제와의 조합을 의미하는 상표이다.
- <251> 본 발명에 대한 예들을 더 기재하기 위해, 활성 약물군 별로 분류하여, 각각의 경우에서 본 발명을 지지하는 더욱 적합한 인 비트로 및 인 비보 실험 결과를 기재하였다. 표와 그래프는 실험을 통해 얻은 결과들을 도시한 것이고, 또한 인 비보 실험 프로토콜 및 이에 대응하는 결과들을 개시한다.
- <252> A 군: 호르몬류
- <253> 1) Combi Gel™ LN + E2:

<254> A) 본 발명을 포함하지 않은 E2 + LN 히드로알콜 겔과 본 발명을 포함하는 E2 + LN 겔 (Combi Gel™ LN + E2)을 비교하는 인 비트로 투과 실험을 실시하였다.

<255> 실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 미리 복부 부위가 면도된 기니 피그의 피부를 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), PBS 10mM을 포함하며 pH 7.4인 수용체 용액을 사용했다. 실험은 비폐색적 조건에서, 35℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 실험 실시 전에, 피부 조각을 투과 세포들에 올려 놓고, 35℃에서 수용체 용액과 접촉된 상태를 유지시켰다. 각 제제 50mg을 피부에 처리한 후, 일정 시간에서, 1ml의 수용체 용액을 채취한 후, 즉시 수용실을 신선한 용액으로 다시 채웠다.

표 1

에스트라디올의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Estradiol)

(투과된 약물의 축적량 대 시간 (12 내지 24시간)의 경사도)
평균값 \pm S.D.

인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	
에스트라디올	
실시에 45 (LNEg012-01) (*)	실시에 46 (LNEg015-01) (**)
0.31 ± 0.04	0.10 ± 0.03

(*) 0.06%w/w의 17β 에스트라디올; 0.09%w/w의 레보노르게스트렐; 및 투과 증진 시스템을 함께 함유함

(**) 0.06%w/w의 17β 에스트라디올; 0.09%w/w의 레보노르게스트렐; 및 투과 증진 시스템은 함유안함

<256>

표 2

에스트라디올의 인 비트로 투과

시간 (h)	에스트라디올 축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 평균값 \pm SD	
	실시에 45 (LNEg012)	실시에 46 (LNEg015)
0	0	0
12	4.42 ± 0.98	3.14 ± 0.56
18	6.31 ± 0.98	3.86 ± 0.28
24	8.13 ± 1.14	4.29 ± 0.87

<257>

표 3

레보노르게스트렐의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Levonorgestrel)

(투과된 약물의 축적량 대 시간 (12 내지 24시간)의 경사도)
평균값 \pm S.D.

인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	
실시에 45 (LNEg012-01) (*)	실시에 46 (LNEg015-01) (**)
0.26 ± 0.10	0.14 ± 0.07

(*) 0.06%w/w의 17β 에스트라디올; 0.09%w/w의 레보노르게스트렐; 및 투과 증진 시스템을 함께 함유함

(**) 0.06%w/w의 17β 에스트라디올; 0.09%w/w의 레보노르게스트렐; 및 투과 증진 시스템은 함유안함

<258>

표 4

시간 (h)	레보노르게스트렐의 인 비트로 투과 레보노르게스트렐의 축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 평균값 \pm SD	
	실시에 45 (LNEg012)	실시에 46 (LNEg015)
0	0	0
12	7.10 ± 2.81	5.19 ± 1.29
18	8.49 ± 2.11	5.85 ± 0.60
24	10.17 ± 2.42	6.82 ± 1.22

이러한 결과들은 본 발명이 제제 내에 존재시에, 양 활성 성분의 투과된 축적량이 증가됨 (약 2 또는 3배 증가)을 보여준다. 그 외에도, 이 경우 E2에 대해서는 약물 유속이 보다 지속적인 것으로 관찰되었다. 이미 언급한 바와 같이, 이러한 특성은 본 발명의 조성물에 의한 투과 증진제의 상승적 조합 (synergistic combination)에 기인하는 것으로 보인다.

그 후, 양 활성 성분이 치료적 및 지속적인 혈장 농도를 유지하는가를 더 확인하기 위해 예비적 생체이용률 실험을 실시했다.

B) Combi Gel[®]-LN의 생체이용률 실험 (실험 프로토콜 EC006)

목적

본 실험의 목적은 건강한 폐경 여성 지원자 6명에 대해 최적화된 Combi GelTM-LN로부터 E2 및 LN의 생체이용률을 평가하는 것이었다.

실험 설계

- 오픈 라벨 방식의(open labeled) 생체이용률 실험.

- 실험 약물; E2 및 LN

- 개발 제품: Combi GelTM-LN

- 제조사: Permatec Laboratorios SA

- 로트 번호 (Lot. N°): LNEg002-01 (실시에 43)

- 약제학적 제형: 겔.

- 투여루트: 경피

- 지원자: 총 6명의, 건강한 폐경 여성이 선택되었다. 이들 모두에 대해 실험을 완료하였고 그 후, 분석했다.

- 치료: 매일 1회씩 6일간 2.5g의 Combi GelTM-LN을 대퇴부 외피 (1.25g씩을 양 대퇴부의 400 sqcm에 적용)에 적용함.

- 생물학적 샘플 채취 일정: 정맥혈 샘플을, Combi GelTM-LN을 처음 적용하기 이전 (기저값) 및 처음 적용 후 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 168 시간 경과 후에 즉시 수집하였다.

- 분석 방법: E2 및 LN 혈청 농도를 방사면역분석법을 이용하여 분석하였다.

표 5

에스트라디올의 혈청 농도 (pg/ml)

시간 (h)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	168
평균값	14	19	25	27	30	30	26	38	37	36	37	27	21
SEM	5	6	7	9	10	8	6	8	10	10	10	6	9

표 6

레보노르게스트렐의 혈청 농도 (pg/ml)

시간 (h)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	168
평균값	42	98	96	91	152	174	212	224	252	256	300	286	300
SEM	4	35	20	16	31	31	36	37	37	33	46	36	45

본 명세서에 개시된 결과들은, 경피-겔 시험에서 양 활성 성분들이 매일 단 1회만 사용시에도 치료적 및 지속적 인 혈장 농도에 이르는 것을 명확하게 보여준다.

2) Combi Gel™ 테스토스테론:

A) 본 발명을 포함하지 않은 테스토스테론 히드로 알콜 겔과 본 발명 (라우릴 알콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르의 조합이 투과 증진제로 사용됨)을 포함하는 테스토스테론 겔 (Combi Gel™ 테스토스테론)을 비교하여 인 비트로 투과 실험을 실시하였다. 두 실시예가 더 시험되었는데, 그 중 하나는 투과 증진제로서 라우릴 알콜만을 포함하고, 다른 하나는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함한다. 모든 실시예들은 1.25 %w/w의 테스토스테론을 포함한다.

실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 미리 복부 부위가 면도된 기니 피그의 피부를 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), PBS 10mM를 포함하며, pH 7.4인 수용체 용액을 사용했다. 실험은 비폐색적 조건 하, 35℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 실험 실시 전에, 피부 조각을 투과 세포들에 올려 놓고, 35℃에서 수용체 용액과 접촉된 상태를 유지시켰다. 각 제제 50mg을 피부에 처리한 후, 일정 시간에서, 1ml의 수용체 용액을 채취한 후, 즉시 수용실을 신선한 용액으로 다시 채웠다.

표 7

테스토스테론의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Testosterone)

*(투과된 약물의 축적량 대 시간 (12 내지 24시간)의 경사도)

테스토스테론 인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)* 평균값 \pm S.D.			
실시예 1 (Tg017-04)	실시예 2 (Tg 028-01)	실시예 3 (Tg 029-01)	실시예 9 (Tg030-01)
3.27 \pm 0.66	1.12 \pm 0.36	2.86 \pm 1.51	0.70 \pm 0.09

실시예 1은 투과 증진제로서 라우릴 알콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함유한다.

실시예 2는 투과증진제로서 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르만을 함유한다.

실시예 3은 투과증진제로서 라우릴 알콜만을 함유한다.

실시예 9는 어떤 투과증진제도 함유하지 않는다.

표 8

시간 (h)	테스토스테론의 축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 평균값 \pm S.D.			
	실시예 1 (Tg017-04)	실시예 2 (Tg028-01)	실시예 3 (Tg029-01)	실시예 9 (Tg030-01)
0	0	0	0	0
6	19,50 \pm 2.30	10,25 \pm 4.97	28,49 \pm 1.92	3,82 \pm 2.04
12	41,20 \pm 6.77	20,40 \pm 6.75	55,38 \pm 5.34	10,90 \pm 3.22
18	62,84 \pm 11.79	27,84 \pm 8.70	77,31 \pm 14.49	15,83 \pm 2.94
24	80,44 \pm 14.61	33,80 \pm 10.45	89,76 \pm 22.42	19,28 \pm 3.16

B) Combi Gel™ -테스토스테론의 생체이용률 실험 (실험 프로토콜 EC009)

목적

본 실험의 목적은 성기능저하증을 가진 8명의 지원자에 대해 최적화된 Combi Gel™ -테스토스테론으로부터 테스토스테론의 생체이용률을 평가하는 것이었다.

실험 설계

- 오픈 라벨 방식의(open labeled) 생체이용률 실험.

- 실험 약물: 테스토스테론

- 개발 제품: Combi Gel™ -테스토스테론

- 로트 번호 (Lot. N°): Tg021-02 (실시에 8의 제제와 동일)

- 제조사: Permatec Laboratorios SA

- 약제학적 제형: 겔. 테스토스테론 1.25 %w/w

- 투여루트: 경피

- 지원자: 총 8명의 성기능저하증을 가진 지원자가 선택되었다. 이들 중 7명이 실험을 완료하였고 그 후, 분석했다.

- 치료: 12일간 매일 1회씩 5.0g의 Combi Gel™ -테스토스테론을 어깨와 팔에 적용함 (각 어깨 및 팔에 2.50g씩 적용).

- 생물학적 샘플 채취 일정: 혈액 샘플을 매 24시간마다 채취하였다. 1일부터 12일 동안 압박 채취 (stressed sampling)를 하였다.

- 분석 방법: 테스토스테론 혈청 농도를 방사면역분석법 (RIA)을 이용하여 분석하였다.

결과

표 9

테스토스테론의 혈청 농도 (ng/ml)

시간 (h)	0	24	168	192	264	288
평균값	1.68	3.36	3.77	4.20	3.60	3.37
SD	1.30	1.69	1.22	2.02	2.06	1.47

2일 제에 항정 상태에 도달했다. 테스토스테론 항정 상태는 48시간 내지 288시간 유지되었다. 이 기간에서의 테스토스테론의 평균 혈청 농도는 $3.73 \pm 1.70\text{ng/ml}$ 이었다.

표 10

테스토스테론을 함유하는 경피용 겔을 7명의 건강한 지원자에게 반복투여한 후의 테스토스테론의 약동학적 파라미터 (평균값)

AUC (ng*h/ml)	79.6 +/- 33.7
Cmax (ng/ml)	6.1 +/- 2.7
Tmax (h)	1.9 +/- 1.5
1일 투여량 (mg)	4.3 +/- 1.8

실험 중 최후 24시간에서의 수치로 계산함

3) Combi Gel™ 테스토스테론/에스트라디올:

<305>

A) 본 발명을 포함하는 테스토스테론 + 에스트라디올을 포함하는 조합형 겔의 적용가능성을 더 평가하기 위해, Combi Gel™ 테스토스테론 + 에스트라디올을 미국 특허 제 5,891,462호에 개시된 노르에틴드론 아세테이트 + 에스트라디올 조성물과 비교하여 인 비트로 투과 실험을 실시하였다.

<306>

실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 미리 복부 부위가 면도된 기니 피그의 피부를 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), PBS 10mM를 포함하며 pH 7.4인 수용체 용액을 사용했다. 실험은 비폐색적 조건 하, 35℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 실험 실시 전에, 피부 조각을 투과 세포들에 올려 놓고, 35℃에서 수용체 용액과 접촉된 상태를 유지시켰다. 각 체제 50mg을 피부에 처리한 후, 일정 시간에서, 1ml의 수용체 용액을 채취한 후, 즉시 수용실을 신선한 용액으로 다시 채웠다.

표 11

에스트라디올의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Estradiol)

(투과된 약물의 축적량 대 시간 (6 내지 24시간)의 경사도)

평균값 \pm S.D.

인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
에스트라디올		
실시에 34 (NEg098-05) (*)	실시에 17 (TEg005-01) (*)	실시에 16 (TEg002-01) (*)
0.27 ± 0.03	0.31 ± 0.01	0.27 ± 0.03

<307>

(*) 0.06%w/w의 17 β 에스트라디올을 함유함

표 12

에스트라디올의 인 비트로 투과

시간 (h)	축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 평균값 \pm SD		
	실시에 34 (NEg098-05)	실시에 17 (TEg005-01)	실시에 16 (TEg002-01)
0	0	0	0
6	1.39 ± 0.36	1.38 ± 0.53	1.80 ± 0.19
12	3.73 ± 0.35	3.71 ± 1.12	4.12 ± 0.23
18	5.57 ± 0.81	5.43 ± 1.30	5.74 ± 0.41
24	$7.46 \pm \text{n.a.}$	7.48 ± 1.26	7.37 ± 0.47

n.a.는 비측정을 의미 (n.a. means not available)

<308>

표 13

테스토스테론 및 노르에틴드론 아세테이트의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Testosterone and Norethindrone Acetate)

(투과된 약물의 축적량 대 시간 (6 내지 24시간)의 경사도)

평균값 \pm S.D.

인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
노르에틴드론 아세테이트	테스토스테론	
실시에 34 (NEg098-05) (1)	실시에 17 (TEg005-01) (2)	실시에 16 (TEg002-01) (3)
1.21 ± 0.12	3.35 ± 0.04	0.65 ± 0.34

(1) 1.20 %w/w의 노르에틴드론 아세테이트를 함유함.

(2) 0.60 %w/w의 테스토스테론을 함유함.

(3) 0.18 %w/w의 테스토스테론을 함유함.

<309>

표 14

테스토스테론 및 노르에네통론 아세테이트의 인 비트로 투과

시간 (h)	축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 평균값 \pm SD		
	노르에네통론 아세테이트 실시에 34 (NEg098-05)	테스토스테론 실시에 17 (TEg005-01)	테스토스테론 실시에 16 (TEg002-01)
0	0	0	0
6	7.37 \pm 2.76	27.96 \pm 6.04	10.44 \pm 0.41
12	16.00 \pm 3.41	49.58 \pm 7.51	17.31 \pm 1.73
18	21.90 \pm 3.68	67.21 \pm 9.87	21.75 \pm 3.09
24	25.53 \pm 4.69	89.77 \pm 7.96	25.10 \pm 5.83

예비적 생체이용률 실험에서의 평가를 하기 위해, 테스토스테론 0.60 %w/w 및 에스트라디올 0.060 %w/w 을 포함하는 제제(실시에 17)가 선택되었다.

B) Combi GelTM -테스토스테론 + 에스트라디올의 생체이용률 실험 (실험 프로토콜 EC012)

목적

본 실험의 목적은 6명의 폐경 여성 지원자에 대해 최적화된 Combi GelTM -테스토스테론 + 에스트라디올로부터 테스토스테론의 생체이용률을 평가하는 것이었다.

실험 설계

- 오픈 라벨 방식의(open labeled) 생체이용률 실험.

- 실험 약물: 테스토스테론 + 에스트라디올

- 개발 제품: Combi GelTM -테스토스테론 + 에스트라디올

- 제조사: Permatec Laboratorios SA

- 로트 번호 (Lot. N°): Tg007-02 (실시에 17과 동일한 조성) (TEg005-01)

- 약제학적 제형: 겔. 테스토스테론 0.60 %w/w + 에스트라디올 0.06 %w/w

- 투여루트: 경피

- 지원자: 총 6명의 건강한 폐경 여성이 선택되었다. 이들 모두에 대해 실험을 완료하였고, 그 후 분석했다.

- 치료: 6일간 매일 1회씩 5g의 Combi GelTM -테스토스테론 + 에스트라디올을 어깨와 팔에 적용함 (각 어깨 및 팔에 2.50g씩 적용).

- 생물학적 샘플 채취 일정: 정맥혈 샘플을, Combi GelTM - TestoE2를 처음 적용한 시점하기 이전 (기저값) 및 처음 적용 후 24, 48, 72, 96, 120, 144, 146, 150, 156, 168 시간 경과 후에 즉시 수집하였다.

- 분석 방법: E2 혈청 농도는 면역형광법 (immunofluorescence)을 이용하여 분석했고, 테스토스테론 혈청 농도는 방사면역분석법 (RIA)을 이용하여 분석하였다.

결과

표 15

에스트라디올의 혈청 농도 (pg/ml)

시간 (h)	0	24	48	72	96	120	144	146	150	156	168
평균값	25.00	144.50	133.41	105.91	168.96	157.87	162.60	133.12	116.25	72.17	155.38
SEM	--	41.59	33.05	16.43	27.80	30.73	43.11	29.13	19.19	16.10	32.47

표 16

테스토스테론의 혈장 농도 (ng/ml)

시간 (h)	0	24	48	72	96	120	144	146	150	156	168
평균값	0.31	2.70	2.32	2.30	2.85	2.80	2.82	3.45	2.88	2.28	2.50
SEM	0.09	0.30	0.17	0.28	0.09	0.18	0.14	0.36	0.27	0.20	0.19

<329>

<330>

양 활성 성분은 본 발명을 이용하여 지속적이고 제어된 혈장 농도를 달성할 수 있었다. 양 활성 성분의 혈장 농도는 치료범위의 상한선에 근접했기 때문에, 이후의 임상 실험에서는 보다 적은 투여 또는 농도의 활성 성분을 사용하여 시험했다.

<331>

4) Combi GelTM 레보노르게스트렐/에티닐 에스트라디올:

<332>

A) 본 발명과 L-노르게스트렐 + 에티닐 에스트라디올을 포함하는 조합형 겔의 적용가능성을 더 평가하기 위해, 두 Combi Gel L-노르게스트렐 + 에티닐 에스트라디올 (서로 다른 함량의 에티닐 에스트라디올을 포함)을 이미 미국 특허 제 5,891,462호에 개시된 Combi Gel 노르에탄드론 아세테이트 + 에스트라디올과 비교하여 인 비트로 투과 실험을 실시하였다.

<333>

실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 미리 복부 부위가 면도된 기니 피그의 피부를 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), 수용체 용액을 사용했다. 실험은 폐색적 조건 하, 35℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 실험 실시 전에, 피부 조각을 투과 세포들에 올려 놓고, 35℃에서 수용체 용액과 접촉된 상태를 유지시켰다. 각 제제 400mg을 피부에 처리한 후, 일정 시간에서, 1ml의 수용체 용액을 채취한 후, 즉시 수용실을 신선한 용액으로 다시 채웠다.

표 17

에스트로겐류의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Estrogens)

(투과된 약물의 축적량 대 시간 (16 내지 32 시간)의 경사도)

평균값 \pm S.D.

인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
에스트라디올	에티닐 에스트라디올	에티닐 에스트라디올
실시에 34 (NEg098-05) (1)	실시에 21 (EELNg001-01) (2)	실시에 22 (EELNg002-01) (3)
0.36 ± 0.03	0.62 ± 0.07	0.80 ± 0.03

(1) 0.06 %w/w의 에스트라디올을 함유함

(2) 0.06 %w/w의 에티닐 에스트라디올을 함유함

(3) 0.09 %w/w의 에티닐 에스트라디올을 함유함

<334>

표 18

에스트로겐류의 인 비트로 투과

시간 (h)	에스트로겐류의 축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 평균값 \pm SD		
	에스트라디올	에티닐 에스트라디올	에티닐 에스트라디올
	실시에 34 (NEg098-05) (1)	실시에 21 (EELNg001-01) (2)	실시에 22 (EELNg002-01) (3)
0	0	0	0
8	2.03 ± 0.12	1.42 ± 0.22	2.58 ± 0.81
16	6.00 ± 0.49	8.36 ± 0.50	12.40 ± 2.41
24	8.83 ± 0.65	12.90 ± 0.99	18.54 ± 3.06
32	11.82 ± 0.89	18.28 ± 1.56	25.21 ± 2.82

<335>

표 19

프로게스타겐류의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Progestagens)
(투과된 약물의 축적량 대 시간 (16 내지 32 시간)의 경사도)

인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
노르에탄드론 아세테이트	레보노르게스트렐	레보노르게스트렐
실시에 34 (NEg098-05) (4)	실시에 21 (EELNg001-01) (5)	실시에 22 (EELNg002-01) (6)
5.95 ± 0.59	1.14 ± 0.09	0.98 ± 0.03

- (4) 1.20 %w/w의 노르에탄드론 아세테이트를 함유함
(5) 0.09 %w/w의 레보노르게스트렐을 함유함
(6) 0.09 %w/w의 레보노르게스트렐을 함유함

<336>

표 20

프로게스타겐류의 인 비트로 투과

시간 (h)	프로게스타겐류의 축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 평균값 \pm SD		
	노르에탄드론 아세테이트	레보노르게스트렐	레보노르게스트렐
	실시에 34 (NEg098-05) (1)	실시에 21 (EELNg001-01) (2)	실시에 22 (EELNg002-01) (3)
0	0	0	0
8	11.06 ± 1.59	3.02 ± 0.39	3.91 ± 0.93
16	70.42 ± 5.80	18.07 ± 1.19	17.72 ± 2.70
24	113.18 ± 10.71	26.86 ± 1.84	25.79 ± 3.28
32	165.67 ± 15.22	36.36 ± 2.16	33.42 ± 2.73

<337>

<338>

이러한 결과는 상기 기재된 레보노르게스트렐 및 에스트라디올을 포함하는 다른 실시예들과 비교시에 비슷한 특성 및 투과 프로필을 보였다. 그러므로, 또한 본 실시예에서도 증진 인자가 달성되었다고 결론을 내릴 수 있다.

<339>

또한 양 활성 성분에 대한 예상된 인 비보 (in vivo) 유속은 Combi Gel NETA + E2 (실시에 34)와 비교시에, 추천 1일 투여량에 매우 근접한 것으로 결론내릴 수 있기 때문에, 상기 결과는 에티닐 에스트라디올 + 레보노르게스트렐의 조합형 겔이 적용가능하다는 것을 의미한다. 즉, 에티닐 에스트라디올은 약 50 $\mu\text{g}/\text{일}$ 이고, 레보노르게스트렐은 200 - 300 $\mu\text{g}/\text{일}$ 임을 의미한다.

<340>

5) Combi GelTM 프로게스테론

<341>

A) 본 발명을 이용하고 천연 프로게스테론을 포함하는 조합형 겔의 적용가능성을 더 평가하기 위해, 서로 다른 두 Combi Gel 프로게스테론 (서로 다른 함량의 프로게스테론을 포함함)의 실시예를 30mg/g의 천연 프로게스테론 (Pro-Gest[?], Emerita사)을 포함한 크림과 비교하는 인 비트로 투과 실험을 실시하였다.

<342>

Pro-Gest[?]는 오리지날 천연 프로게스테론 30 mg/g이 포함된, 상업적으로 입수할 수 있는 크림이다. Pro-Gest[?]는 여성의 신체 밸런스를 유지하고, 신체와 조화를 이루는 느낌을 갖도록 도와주는 것으로 알려져있다. 폐경 여성에 대한 Pro-Gest[?] 경피용 프로게스테론 바디 크림의 효과에 대한 개별적인 두 임상 실험 결과가 있다 ("Percutaneous absorption of progesterone in postmenopausal women treated with transdermal estrogen", Kenneth A., Burry MD., Phillip E., Patton, MD., 및 Kent Hermsmeyer PhD, Portland, Oregon. "Transdermal Progesterone Cream for Vasomotor Symptoms and Postmenopausal Bone Loss", Helene B. Leonetti, MD Santo Longo, MD, and James N. Anastasi, MD).

<343>

실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 미리 복부 부위가 면도된 기니 피그의 피부를 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), PBS 10mM를 포함하며, pH 7.4인 수용체 용액을 사용했다. 실험은 비폐색적 조건 하, 35℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 실험 시작 전에, 피부 조각을 투과 세포들에 올려 놓고, 35℃에서 수용체 용액과 접촉된 상태를 유지시켰다. 각 제제 50mg을 피부에 처리한 후, 일정 시간에서, 1ml의 수용체 용액을 채취한 후, 즉시 수용실을 신선한 용액으로 다

시 채웠다.

표 21

프로게스테론의 인 비트로 유속
(In vitro flux of Progesterone)
(투과된 약물의 축적량 대 시간 (6 내지 24시간)의 경사도)
평균값 $\pm S.D.$

프로게스테론의 인 비트로 유속 ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
실시에 40 (Pg001-01) (1)	실시에 41 (Pg002-01) (2)	Pro-Gest [®] (3)
3.29 ± 0.48	2.23 ± 0.51	0.58 ± 0.29

- (1) 1.0 %w/w의 천연 프로게스테론을 함유함.
(2) 2.0 %w/w의 천연 프로게스테론을 함유함.
(3) 3.0 %w/w의 천연 프로게스테론을 함유함.

<344>

표 22

프로게스트론의 인 비트로 투과

시간 (h)	프로게스트론 축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 평균값 $\pm SD$		
	실시에 40 (Pg001-01)	실시에 41 (Pg002-01)	Pro-Gest [®]
0	0	0	0
6	20.86 ± 5.66	21.51 ± 7.41	1.96 ± 1.50
12	40.42 ± 10.87	43.34 ± 12.88	6.29 ± 2.02
18	64.56 ± 14.95	55.44 ± 14.95	9.95 ± 3.79
24	78.54 ± 13.69	61.98 ± 16.69	12.43 ± 4.07

<345>

상기 결과에 의하면, 본 발명을 이용한 Combi Gel[™] 프로게스테론은 고도의 적용가능성을 보였다.

<346>

B 군: 벤조디아제핀류

<347>

6) Combi Gel[™] 알프라졸람

<348>

I. 알프라졸람 경피 시스템

<349>

알프라졸람 투과 프로필에 대한 투과 증진제의 효과를 평가하기 위해 인 비트로 실험을 실시하였다. 그 후, 알프라졸람 겔의 적용가능성을 이론적으로 평가하기 위해, 1.0 %w/w의 알프로졸람을 포함하는 Combi Gel 알프라졸람을 이미 서술된 바 있는 상기 Combi Gel NETA의 인 비트로 실험에서 비교하였다. 마지막으로, 생체이용률 실험을 수행하였다.

<350>

A) 인 비트로 실험 결과:

<351>

다음의 표와 그래프는 본 발명의 일부 투과 증진제가 1.0 %w/w의 활성 약물을 포함하는 프로필렌 글리콜 용액에 존재하는 경우, 알프라졸람의 투과 특성을 설명하는 것이다.

<352>

표 23

투과된 알프라졸람 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]					
시간 (h)	Alps001	Alps002 (LA)	Alps003 (OA)	Alps004 (OAL)	Alps009 (LAOL)
24	5,40	245,32	300,06	159,05	302,72

LA: 라우르산을 함유함

OA: 올레산을 함유함

OAL: 올레알콜을 함유함

LAOL: 라우릴알콜을 함유함

<353>

활성 약제로 알프라졸람을 포함하는 용액에 투과 증진제를 첨가한 효과는 추천할만하다. 투과 증진제를 포함하

<354>

지 않은 용액의 경우에는 극히 낮은 축적량을 얻게 되지만, 이에 반해 투과 증진제가 첨가되면 투과된 활성 약제의 유속이 수배 증가된다.

B) Combi GelTM 알프라졸람의 생체이용률 실험 (실험 프로토콜 EC008)

목적

본 실험의 목적은 최적화된 Combi Gel 알프라졸람을 7일간, 건강한 4명의 성인 지원자에 대해 매일 적용한 후에 알프라졸람의 생체이용률을 평가하는 것이었다.

실험 설계

- 오픈 라벨 방식의(open labeled) 생체이용률 실험.

- 실험 약물: 알프라졸람

- 개발 제품: Combi GelTM 알프라졸람

- 제조사: Permatec Laboratorios SA

- 로트 번호 (Lot. N°): Alg004-03 (실시에 23의 제제와 동일)

- 약제학적 제형: 겔.

- 투여루트: 경피

- 지원자: 총 4명의 건강한 지원자가 선택되었다. 이들 모두에 대해 실험을 완료하였다.

- 치료: 매일 1회씩 7일간 2g의 Combi Gel²알프라졸람을 어깨에 적용하였다 (각 어깨의 400cm²에 1g씩 적용).

- 생물학적 샘플 채취 일정: 정맥혈 샘플을, 겔을 처음 적용하기 이전 (기저값) 및 처음 적용 후 1, 3, 6, 12, 24, 72, 73, 75, 78, 84, 96, 144, 145, 147, 150, 156, 168 시간 경과 후에 즉시 수집하였다.

- 분석 방법: 알프라졸람 혈청 농도를 HPLC를 이용하여 분석하였다.

결과

표 24

알프라졸람의 혈장 농도 (ng/ml)

시간 (h)	0	1	3	6	12	24	72	73	75	78	84	96	144	145	147	150	156	168
평균값	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	5,1	5,0	4,6	4,5	5,5	7,0	6,1	6,1	6,6	6,2	7,5	7,8
SEM	-	-	-	-	-	0,4	0,8	0,9	0,7	0,8	1,2	1,0	1,6	1,7	1,7	2,1	1,4	1,3

이러한 결과는 Combi Gel 알프라졸람이, 알프라졸람 1mg을 1회 경구 투여한 실험 문헌 (J. Clin. Pharmacol. 1989; 29:543-549, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alprazolam Following Single and Multiple Oral Doses of a Sustained-Release Formulation) 에 기재된, 치료적 혈장 농도 (2-10ng/ml)에 이르렀다는 것을 보여 준다. 또한, 본 발명을 이용하면, Combi Gel 알프라졸람을 단 1일 1회 적용함으로써 "피크 및 밸리"를 피할 수 있는 지속적 혈장 농도를 얻을 수 있다.

II. 알프라졸람 경점막 (협측) 시스템

A) 활성 약물 투과 프로필에 대한 본 발명 수단의 첨가 영향을 평가하기 위해 인 비트로 투과 실험을 실시하였다. 협점막 (buccal mucosa)를 통해 투여할 수 있는 Combi Gel 알프라졸람을 시험하였다. 본 발명을 사용하지 않은 0.5 %w/w의 알프라졸람 겔에 대하여 0.5 %w/w의 활성 성분 및 본 발명을 포함하는 Combi Gel 알프라졸람을 비교 하였다.

실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 햄스터 볼살 (Hamster cheek pouch)을 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), PBS 10mM를 포함하며 pH 7.4인 수

용체 용액을 사용했다. 실험은 폐색적 조건 하, 37℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 세포마다 각 제제 200mg을 처리하였다. 30분되는 시점에서 그 중 하나의 수용체 용액을 채취한 후, 알프라졸람 함량을 분석하였다.

결과

표 25

알프라졸람의 인 비트로 경점막 투과

시간 (h)	알프라졸람 축적량 (μg/cm ²), 평균값±SD	
	실시에 27 (Alg008-01) (1)	실시에 29 (Alg010-01) (2)
0	0	0
0.5	6.43±3.59	0.63±0.47

- (1) 본 발명과 0.5 %w/w의 알프라졸람을 함유함
(2) 본 발명 없이 0.5 %w/w의 알프라졸람을 함유함

B) 토끼 (rabbit)에서의 인 비보 생체이용률 비교 실험을 수행하였다 (EA005/99)

실험 설계

Permatec Laboratorios SA에서 개발한 알프라졸람 협측 겔을 시판되는 알프라졸람 환약과 비교하였다. 실험 1단계에서, 1.0mg의 알프라졸람을 포함하는 환약 하나를 동물들 (3마리의 성수 암컷 토끼, 체중은 약 2kg임)에게 투여했다. 실험 2단계에서, 알프라졸람 협측 겔 (알프라졸람 1.0mg 포함함) 200 mg을 동일한 동물들에게 1회 투여했다. 혈액 샘플을 표 및 그래프 상의 일정 시간에 채취하였다. 알프라졸람을 HPLC를 이용하여 분석하였다.

결과

표 26

알프라졸람 환약

시간 (h)	알프라졸람 혈청 농도 (ng/ml)				
	토끼 1	토끼 2	토끼 3	평균값	SEM
				혈청 (ng/ml)	혈청 (ng/ml)
0	0	0	0	0	0
0,5	154,86	119,95	196,33	157,05	22,10
1	159,68	141,14	186,42	162,41	13,16
1,5	150,95	117,00	N.A.	133,98	13,88
2	167,46	143,01	158,09	156,19	7,13

N.A. 는 비측정을 의미 (n.a. means not available)

표 27

알프라졸람 겔

시간 (h)	알프라졸람 혈청 농도 (ng/ml)				
	토끼 1	토끼 2	토끼 3	평균값	SEM
				혈청 (ng/ml)	혈청 (ng/ml)
0	0	0	0	0	0
0,5	237,22	212,62	142,55	197,46	28,39
1	195,45	228,24	160,54	194,74	19,57
1,5	189,23	317,11	197,82	234,72	41,32
2	182,12	218,43	208,73	203,09	10,87

<383>

<384>

이러한 결과는 협측 겔에 포함된 본 발명이, 환약을 경구 투여한 경우보다 알프라졸람의 혈청농도를 더 높이 증진시킨 것을 명백하게 보여준다.

<385>

앞서 제시된 결과들에 의하여 설명되는 바와 같이, 참고 제품 (즉 Combi Gel NETA)과의 인 비트로 비교 실험은 본 발명의 적용가능성을 예측할 수 있게 해준다.

<386>

이러한 이유로, 하기의 약물군도 참고 제품과의 인 비트로 시험들에서 평가되었고 본 발명을 이용하여 경피 또는 경점막 루트에 의하여 투여될 수 있는 것으로 결론을 내릴 수 있었다.

<387>

C 군: 항갑상선제

<388>

7) Combi Gel™ L-티록신

<389>

A) L-티록신 투과 프로필에 대한 본 발명 수단의 첨가 영향을 평가하기 위해 인 비트로 투과 실험을 따라 실시하였다. 따라서, 본 발명을 포함하거나 함유하지 않는 활성 약물 용액에 대해 인 비트로 실험을 하였다.

<390>

실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 미리 복부 부위가 면도된 기니 피그의 피부를 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), PBS 10mM를 포함하며 pH 7.4인 수용체 용액을 사용했다. 실험은 폐색적 조건하, 37℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 각 제제 2ml를 세포마다 처리하였다. 그 중 하나의 수용체 용액 샘플을 여러 시점에서 채취하였다.

<391>

결과

표 28

L-티록신의 인 비트로 유속
(In vitro flux of L-Tiroxine)

(투과된 약물의 축적량 대 시간 (6 내지 24시간)의 경사도)

평균값 \pm S.D.

L-티록신의 인 비트로 유속 ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)	
실시에 31 (T4s005-02) (1)	실시에 32 (T4s006-01) (2)
6.44 \pm 0.91	0.26 \pm 0.08

(1) 본 발명과 0.04 %w/w의 L-티록신을 포함함

(2) 본 발명 없이 0.04 %w/w의 L-티록신을 포함함

<392>

표 29

L-티록신의 인 비트로 투과

시간 (h)	L-티록신 축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 평균값 \pm SD	
	실시에 31 (T4s005-01) (1)	실시에 32 (T4s005-01) (2)
0	0	0
6	61.19 \pm 21.39	0.00 \pm 0.00
12	115.21 \pm 25.12	0.30 \pm 0.28
18	149.89 \pm 20.30	1.91 \pm 0.96
24	178.36 \pm 27.40	4.65 \pm 1.31

<393>

<394>

이러한 결과는, 본 발명이 제제 중에 존재하는 경우 투과된 L-티록신의 축적량에서 유의성 있는 증가가 있음을 명백하게 보여주었다 (24시간 시점에서 약 24배 증가).

<395>

그리하여, 적당한 투과 속도로 항갑상선제를 투여하기 위한 제제를 본 발명을 이용하여 얻을 수 있다고 결론 지을 수 있었다.

<396>

D군: 항고혈압제/칼슘 채널 차단제

<397>

8) Combi GelTM 암로디핀

<398>

A) 암로디핀 베실레이트 및 암로디핀 (염기형:base form) 투과 프로필에 대한 본 발명 수단의 첨가 영향을 평가하기 위해 인 비트로 투과 실험을 실시하였다. 따라서, 본 발명을 함유하거나 함유하지 않은 활성 약물 용액에 대해 인 비트로 실험을 하였다.

<399>

실험 조건: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); 미리 복부 부위가 면도된 기니 피그의 피부를 실험 모델로 사용했다. 2 %w/w 폴리옥시에틸렌 20 올레 에테르 (Oleth 20), PBS 10mM를 포함하며, pH 7.4인 수용체 용액을 사용했다. 실험은 폐쇄적 조건 하, 35℃에서 600rpm으로 교반 하에 실시되었다. 각 제제 3ml를 세포마다 처리하였다. 그 중 하나의 수용체 용액 샘플을 여러 시점에서 채취하였다.

<400>

결과

표 30

암로디핀 및 암로디핀 베실레이트의 인 비트로 투과

축적량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 평균값 \pm SD

시간 (h)	실시에 39 (AmBss002-01) (1)	실시에 37 (AmBss001-01) (2)	실시에 38 (Ams002-01) (3)	실시에 36 (Ams001-01) (4)
0	0.00	0.00	0.00	0.00
24	44.61 \pm 18.59	0.54 \pm 0.10	963.13 \pm 588.62	4.35 \pm 1.51

(1) 본 발명과 1.00 %w/w의 암로디핀 베실레이트를 함유함

(2) 본 발명 없이 1.00 %w/w의 암로디핀 베실레이트를 함유함

(3) 본 발명과 1.00 %w/w의 암로디핀을 함유함

(4) 본 발명 없이 1.00 %w/w의 암로디핀을 함유함

<401>

<402>

이러한 결과는, 본 발명이 제제 중에 존재하는 경우 투과된 두 형태의 암로디핀 (염기형 및 베실레이트형) 축적량에서 유의성 있는 증가가 있음을 명백하게 보여주었다 (베실레이트의 경우 약 85배 증가했고 염기형의 경우 450배 증가함). 증진 효과는 염기형에서 훨씬 더 우수하였다.

<403>

그리하여, 본 발명을 이용하여 적당한 투과 속도로 항고혈압제를 투여하기 위한 제제를 얻을 수 있다고 결론 지

을 수 있었다.

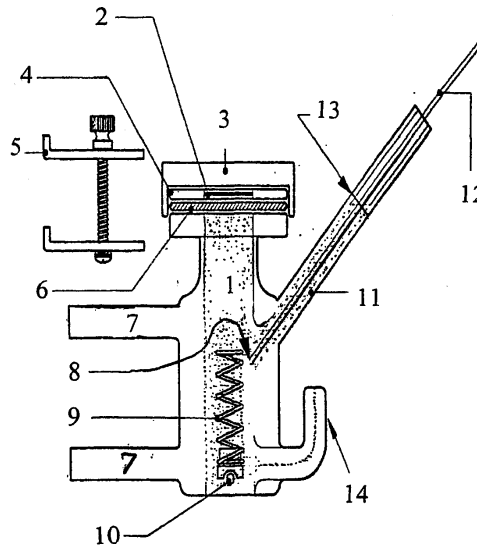
도면의 간단한 설명

- <85> 도 1은 "Hanson P/N 57-VC (vertical diffusion cell) 3"이란 기구의 개략도이고, 각 도면부호의 설명은 다음과 같다:
- <86> 1= 세포 리셉터
- <87> 2= 제공실(donor chamber: 투여 영역)
- <88> 3= 상판 (top plate)
- <89> 4= 투여수(dosage water)
- <90> 5= 클램프
- <91> 6= 막
- <92> 7= 수자켓(water jacket)
- <93> 8= 샘플 위치(sample point)
- <94> 9= 교반 헬릭스 (stirring helix)
- <95> 10= 자성 교반기 (magnetic stirrer)
- <96> 11= 샘플 튜브
- <97> 12= 마이크로 피펫으로부터의 샘플 프로브 (sample probe from micropipette)
- <98> 13= 세포 수준선 (cell level line)
- <99> 14= 배양액 교체 튜브 (media replace tube)
- <100> 통상적인 세포 크기는 구경 (orifice) 15mm, 부피 7ml이다.
- <101> 도 2는 표 2로부터의 데이터와 관련된 그래프 1이다.
- <102> 도 3는 표 4로부터의 데이터와 관련된 그래프 2이다.
- <103> 도 4는 표 5로부터의 데이터와 관련된 그래프 3이다.
- <104> 도 5는 표 6으로부터의 데이터와 관련된 그래프 4이다.
- <105> 도 6은 표 7로부터의 데이터와 관련된 그래프 5이다.
- <106> 도 7은 표 8로부터의 데이터와 관련된 그래프 6이다.
- <107> 도 8은 표 10으로부터의 데이터와 관련된 그래프 7이다.
- <108> 도 9는 표 9로부터의 데이터와 관련된 그래프 8이다.
- <109> 도 10은 표 12로부터의 데이터와 관련된 그래프 9이다.
- <110> 도 11은 표 14로부터의 데이터와 관련된 그래프 10이다.
- <111> 도 12는 표 15로부터의 데이터와 관련된 그래프 11이다.
- <112> 도 13은 표 16로부터의 데이터와 관련된 그래프 12이다.
- <113> 도 14는 표 18로부터의 데이터와 관련된 그래프 13이다.
- <114> 도 15는 표 20으로부터의 데이터와 관련된 그래프 14이다.
- <115> 도 16은 표 22로부터의 데이터와 관련된 그래프 15이다.
- <116> 도 17은 표 23으로부터의 데이터와 관련된 그래프 16이다.
- <117> 도 18은 표 24로부터의 데이터와 관련된 그래프 17이다.

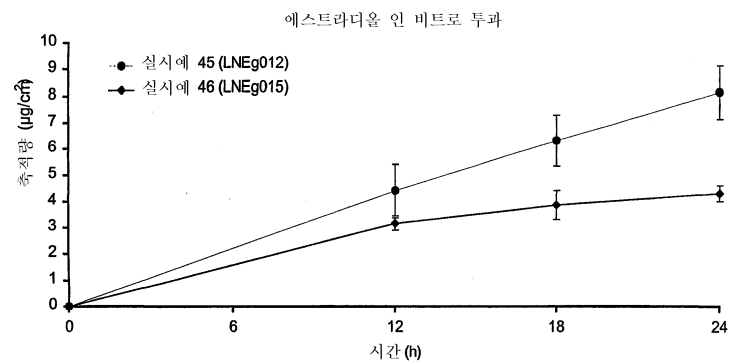
- <118> 도 19는 표 25로부터의 데이터와 관련된 그래프 18이다.
- <119> 도 20은 알프라졸람 환약 (Alprazolam pill)에 대한 표 26 및 알프라졸람 겔에 대한 표 27로부터의 데이터와 관련된 그래프 19이다.
- <120> 도 21은 표 29로부터의 데이터와 관련된 그래프 20이다.
- <121> 도 22는 표 30, 실시예 37 및 39로부터의 데이터와 관련된 그래프 21이다.
- <122> 도 23은 표 30, 실시예 36 및 38로부터의 데이터와 관련된 그래프 22이다.

도면

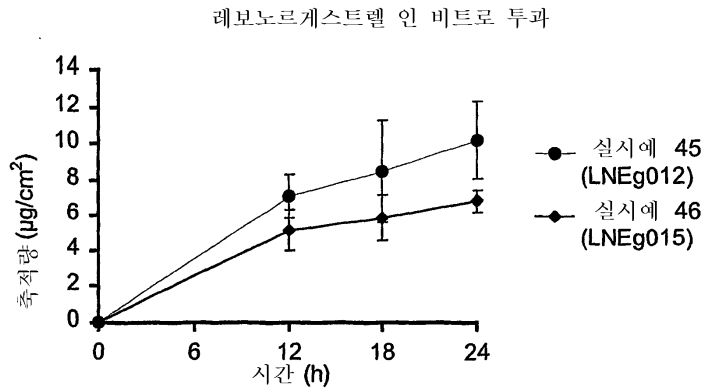
도면1



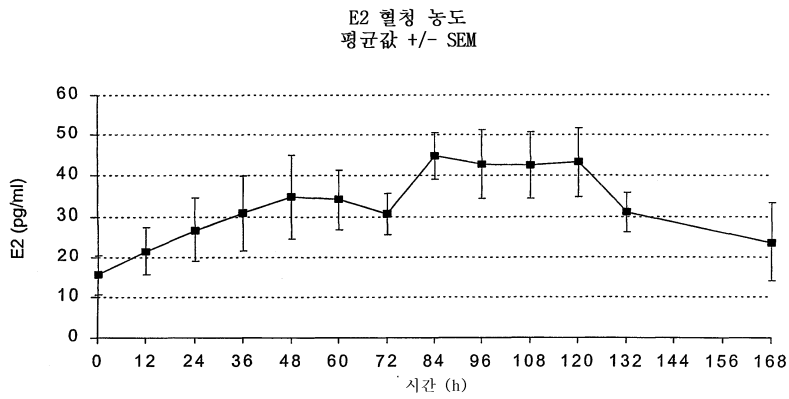
도면2



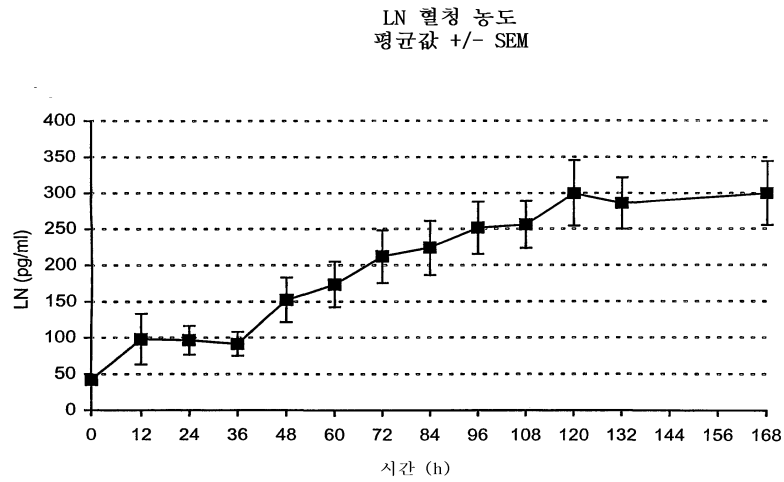
도면3



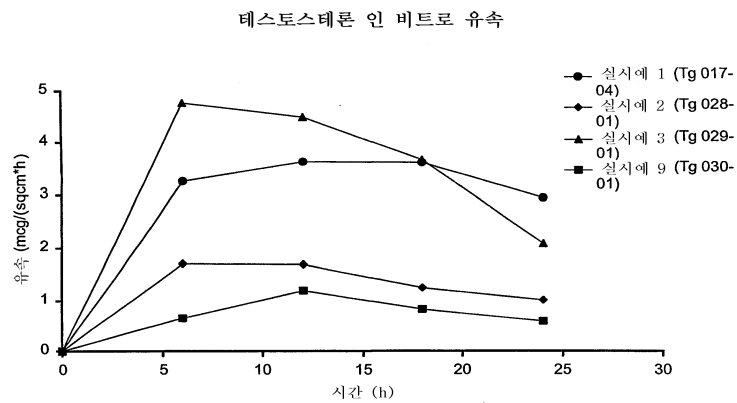
도면4



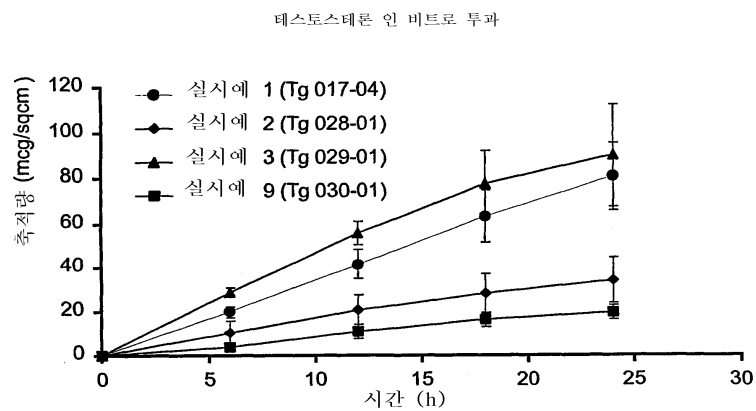
도면5



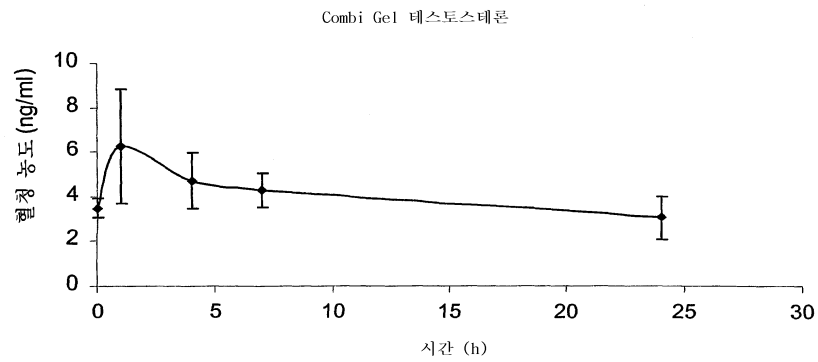
도면6



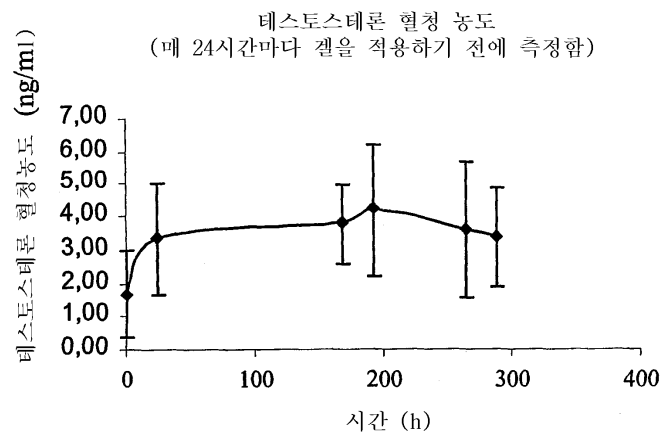
도면7



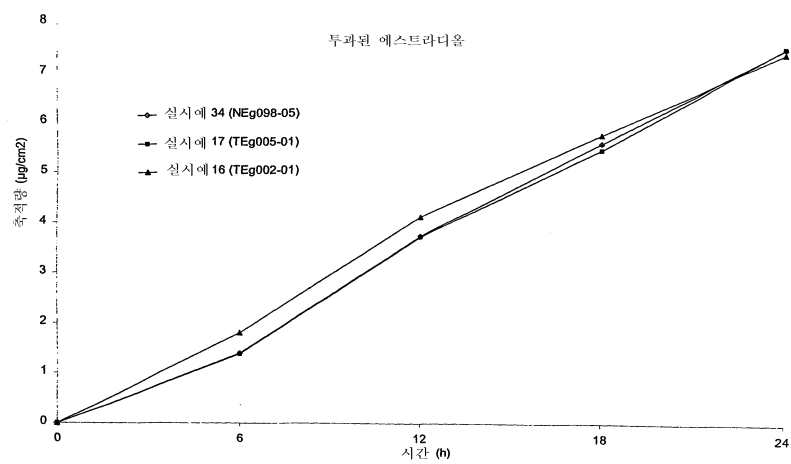
도면8



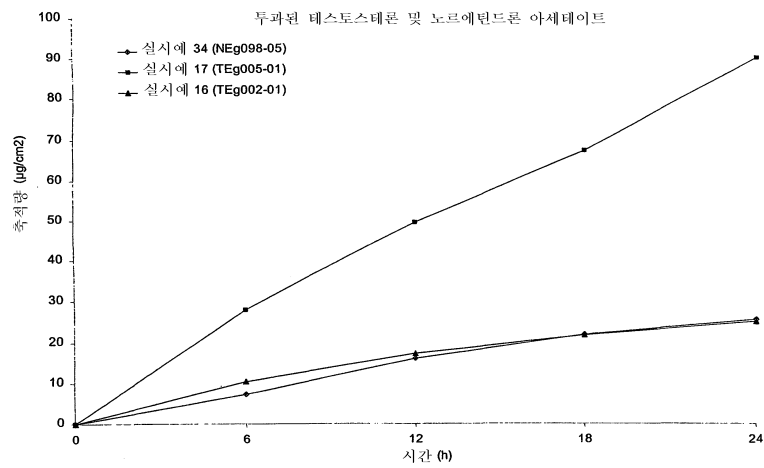
도면9



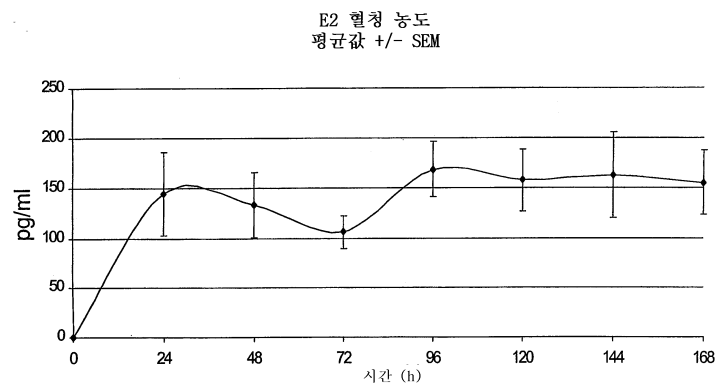
도면10



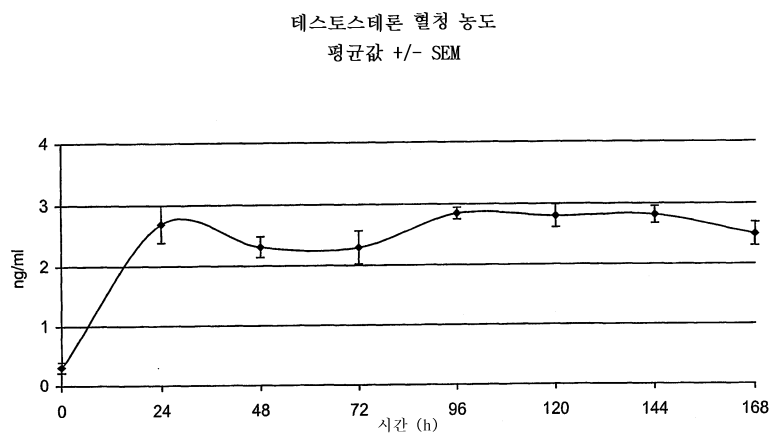
도면11



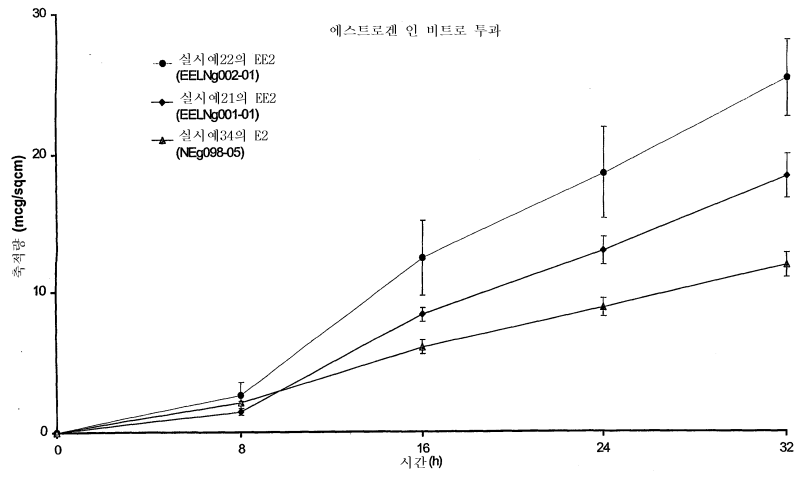
도면12



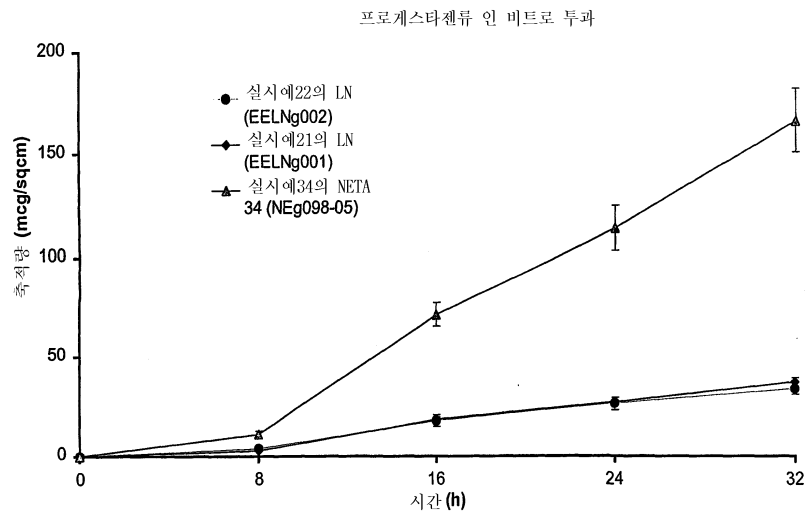
도면13



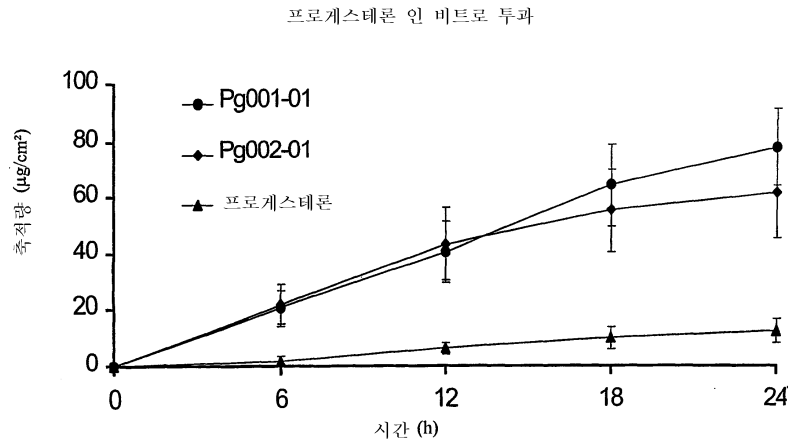
도면14



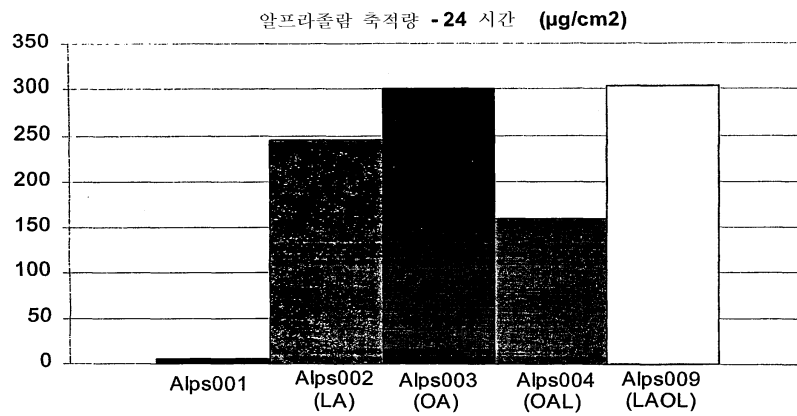
도면15



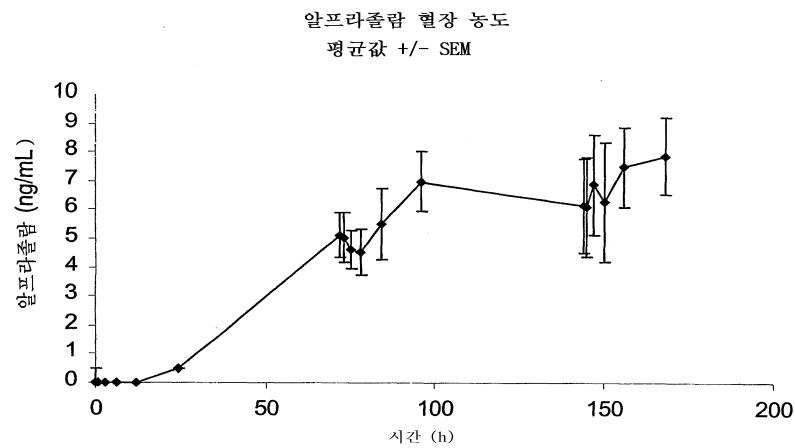
도면16



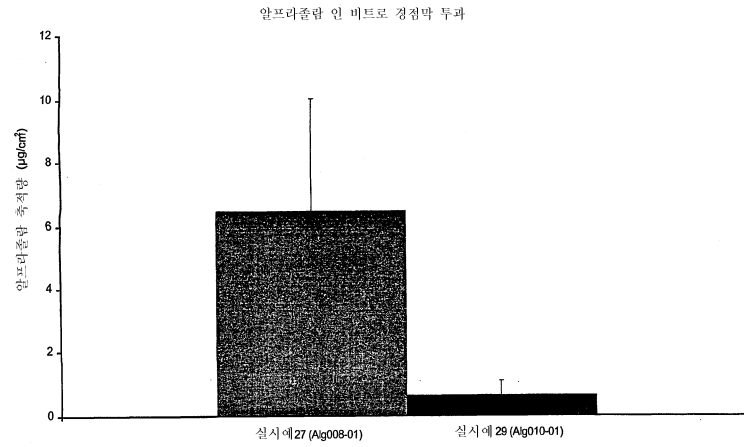
도면17



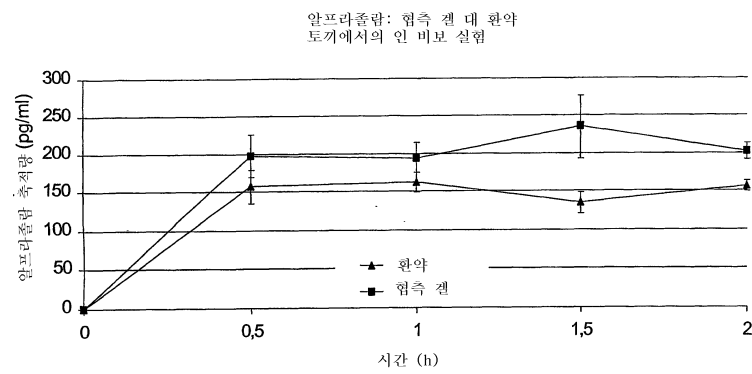
도면18



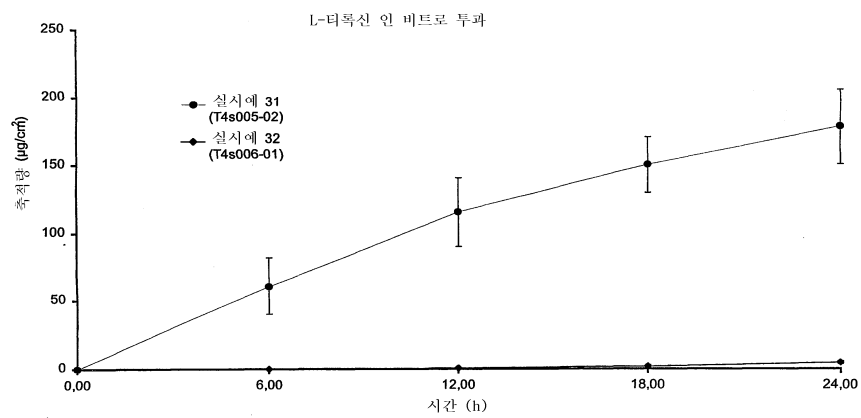
도면19



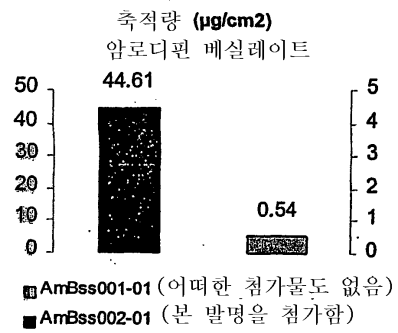
도면20



도면21



도면22



도면23

