



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2011년02월22일  
 (11) 등록번호 10-1016914  
 (24) 등록일자 2011년02월15일

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/70* (2006.01) *A61K 31/38* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2005-7001101  
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2003년07월28일  
 심사청구일자 2008년05월20일  
 (85) 번역문제출일자 2005년01월20일  
 (65) 공개번호 10-2005-0025638  
 (43) 공개일자 2005년03월14일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2003/008319  
 (87) 국제공개번호 WO 2004/012719  
 국제공개일자 2004년02월12일  
 (30) 우선권주장  
 02016864.7 2002년07월30일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 WO2002045699 A1\*  
 KR1020010042336 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**유씨비 파르마 게엠베하**  
 독일연방공화국 몬하임시 40789 알프레트-노벨-스트라세 10  
 (72) 발명자  
**마이클한네이**  
 아일랜드 카운티 워터포드 우드스타운 녹카빌리쉬안 시오나즈 루아  
**디트리스윌헬름스차슈트**  
 독일, D-50935 쾰른 뒤레서 스트라세 396  
**한스-마이켈울푸**  
 독일, D-40789 몬헤일 리차드-와그너-스트라세 2  
 (74) 대리인  
**조인제**

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이선화

**(54) 향상된 경피 송달 시스템**

**(57) 요약**

매트릭스의 성분내에 대해 불활성인 지지층, 아민 관능기 약물을 함유하는 자기-부착성 매트릭스층, 및 사용 전에 제거되는 보호 호일 또는 시트를 포함하고, 상기 자기-부착성 매트릭스가 고체 또는 반고체 반투과성 폴리머로 구성되고 (1) 여기서 유리 염기 형태의 아민 관능기 약물이 함유되고, (2) 아민 관능기 약물로 포화되고 매트릭스 내에 다수의 마이크로 저장소로서 상기 약물을 함유하고, (3) 상기 아민 관능기 약물의 유리 염기에 대해 고투과성이고, (4) 상기 아민 관능기 약물의 프로톤화 형태에 대해 불투과성이고, (5) 상기 마이크로 저장소의 최대 직경이 매트릭스의 두께 이하인 것을 특징으로 하는 향상된 경피 송달 시스템이 제공된다. 이 TDS는 TDS/피부 계면을 통한 아민 관능기 약물의 향상된 유입을 제공한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

매트릭스의 성분에 대해 불활성인 지지층, 아민 관능기 약물을 함유하는 자기-부착성 매트릭스층, 및 사용 전에 제거되는 보호 호일 또는 시트를 포함하고,

상기 자기-부착성 매트릭스가 고체 또는 반고체 반투과성 폴리머로 구성되고

- (1) 여기서 유리 염기 형태의 아민 관능기 약물이 함입되고,
- (2) 아민 관능기 약물로 포화되고 매트릭스 내에 다수의 마이크로 저장소로서 상기 약물을 함유하고,
- (3) 상기 아민 관능기 약물의 유리 염기에 대해 고투과성이고,
- (4) 상기 아민 관능기 약물의 프로톤화 형태에 대해 불투과성이고,
- (5) 상기 마이크로 저장소의 최대 직경이 매트릭스의 두께 이하인 것을 특징으로 하는 경피 송달 시스템 (TDS).

**청구항 2**

제 1항에 있어서, 마이크로 저장소의 평균 직경이 0.5 내지 20  $\mu\text{m}$  범위인 것을 특징으로 하는 경피 송달 시스템.

**청구항 3**

제 1항에 있어서, 아민 관능기 약물이 pH 7.4에서  $\log P \geq 2.8$ 의 옥탄올/물 분배계수를 갖는 것을 특징으로 하는 경피 송달 시스템.

**청구항 4**

제 1항에 있어서, 아민 관능기 약물이 7.4 내지 8.4의 pKa를 갖는 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 5**

제 1항에 있어서, 아민 관능기 약물이 도파민 D2 수용체 아고니스트인 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 6**

제 5 항에 있어서, 도파민 D2 수용체 아고니스트가 아미노테트라린 화합물인 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

제 1항에 있어서, 아민 관능기 약물이 항콜린성 약물인 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 9**

제 8항에 있어서, 항콜린성 약물이 옥시부티닌인 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 10**

제 1항에 있어서, TDS/피부 계면상에서 아민 관능기 약물의 염을 흡수할 수 있는 입자가 없는 자기-부착성 매트릭스를 특징으로 하는 TDS.

**청구항 11**

제 1항에 있어서, 폴리머 매트릭스가 실리콘-타입 감압성 부착제를 포함하는 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 12**

제 1항에 있어서, 폴리머 매트릭스가 두 개 또는 그 이상의 실리콘 부착제를 주요 접착 성분으로서 포함하는 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 13**

제 12항에 있어서, 실리콘-타입 감압성 부착제가 수지와 함께 폴리실옥산을 함유하는 고점성(점성 500 내지 1600 mPas) 실리콘 타입 감압성 접착제와, 수지와 함께 폴리실옥산을 함유하는 중간 점성(점성 450 내지 1100 mPas) 실리콘 타입 감압성 부착제의 블렌드인 것을 특징으로 하는 TDS.

**청구항 14**

제 1항 내지 제 6항 및 제 8항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 따른 TDS를 환자의 피부에 도포하여, 아민 관능기 약물로 치료가능한 질환을 앓는 환자를 치료하는 것을 특징으로 하는 경피 송달 시스템(TDS).

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본발명은 아민 관능기 약물에 대한 향상된 경피 송달 시스템에 관한 것이다. 또한, 본발명은 경피 송달 시스템을 이용한 치료방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 현재까지, 로티고틴 및 기타 많은 약물과 같은 아민 관능기 약물의 투여를 위한 다양한 경피 송달 시스템 (TDS)이 기술되었다. WO 94/07468은 이상 (two-phase) 매트릭스 내에 활성 물질로서 염산 로티고틴을 함유하는 TDS를 기술하는데, 이 매트릭스는 연속상으로서의 소수성 폴리머 물질 및 그 내부에 함유되고 주로 약물 및 수화 실리카를 함유하는 분산 친수성 상으로 기본적으로 구성된다. 실리카는 친수성 염과 함께 TDS의 최대한 부하를 향상시키기 위한 것이라고 한다. 또한, WO 94/07468의 제제는 소수성 용매, 투과향상 물질 분산제 및 특히 친유성 폴리머 상 내에 활성 성분의 수성 용액을 유화시키는데 필요한 유화제를 추가적으로 함유한다. 그러한 시스템을 사용하여 제조된 TDS는 건강한 개체 및 파킨슨 환자에 대해 테스트되었다. 그렇지만, 어떠한 만족스러운 약물 혈장 수준이 얻어지지 않았다.

[0003] 다양한 추가적 TDS가 WO99/49852에 기술되었다. 이 특허출원에서 사용된 TDS는 매트릭스의 성분에 대해 불활성인 지지층, 유효량의 염산 로티고틴 또는 로티고틴을 함유하고, 상당량의 로티고틴 염산 (>5% w/w)을 함유하는 자기-부착성 매트릭스층, 및 사용 전에 제거되는 보호필름을 포함한다. 매트릭스 시스템은 아크릴레이트 또는 실리콘계인 비수성 폴리머 부착 시스템으로 구성되고, 최소 5% w/w의 로티고틴 용해도를 갖는다. 상기 매트릭스는 무기 실리케이트 입자가 본질적으로 없는 것으로 기술되어 있다. 그렇지만, WO99/49852에 기술된 TDS조차도 인간 피부를 통한 약물의 유입속도가 개선되는 것이 요망된다는 여지를 남겼다.

[0004] WO94/07468 및 많은 관련 출원에 따른 TDS에서, 수동 확산막이 사용되었다.

[0005] 그렇지만, 피부가 대부분의 약물 후보에 대해 매우 효율적인 장벽으로 보이기 때문에, 그러한 타입의 약물 제어 시스템은 매우 높은 피부 투과성을 나타내는 활성 물질의 경피 송달에만 실무적으로 제한된다. 또한, 수 일에 걸친 접촉 송달과 같은 약물 방출 동력학에 대한 특수 요건을 만족시켜야 한다.

[0006] 본발명의 목적은 약물 저장소로부터 피부로의, 또한 피부를 통한 의약 물질의 송달을 제어 (즉 운하화/조종)하여, TDS/피부 계면을 통한 의약 물질의 유입을 향상시키는 것이다.

[0007] 본발명의 또다른 목적 및 양상은 TDS 내 폴리머 매트릭스의 적절한 조성물 및 그 제조방법을 제공하여

[0008] (i) 피부 내에서 그 pKa 값에 따라 이온화하여 피부조직으로부터 TDS로 약물 부분이 역확산하는 것을 방지하고,

[0009] (ii) 통상의 친유성 경로 (예를 들면 세포간) 뿐만 아니라 친수성 포어 (예를 들면 한선)를 경유하여 각질층을 통한 활성 화합물의 연속적 송달을 제공함으로써

[0010] 피부에 대한, 또한 피부를 통한 약염기 아민의 향상된 송달을 유도하는 것이다.

[0011] 발명의 요약

[0012] 이들 목적은 매트릭스의 성분에 대해 불활성인 지지층, 아민 관능기 약물을 함유하는 자기-부착성 매트릭스층,

및 사용 전에 제거되는 보호 호일 또는 시트를 포함하고,

[0013] 상기 자기-부착성 매트릭스가 고체 또는 반고체 반투과성 폴리머로 구성되고

[0014] (1) 여기서 유리 엮기 형태의 아민 관능기 약물이 함입되고,

[0015] (2) 아민 관능기 약물로 포화되고 매트릭스 내에 다수의 마이크로 저장소로서 상기 약물을 함유하고,

[0016] (3) 상기 아민 관능기 약물의 유리 엮기에 대해 고투과성이고,

[0017] (4) 상기 아민 관능기 약물의 프로톤화 형태에 대해 불투과성이고,

[0018] (5) 상기 마이크로 저장소의 최대 직경이 매트릭스의 두께 이하인 것을 특징으로 하는 TDS를 제공함으로써 해결된다.

**발명의 상세한 설명**

[0026] 본발명은 TDS/피부 계면을 통한 아민 관능기 약물의 높은 정상상태 유입 속도를 제공하는 아민 관능기 약물에 대한 TDS를 제공한다.

[0027] 놀랍게도, 아민 관능기 약물을 함유하는 실리콘-타입 부착성 매트릭스를 갖는 TDS의 약물 방출 특성은

[0028] (1) 프로톤화 형태 (염 형태)로 존재하는 아민 관능기 약물의 양을 최소화하고;

[0029] (2) 고체 또는 반고체 반투과성 폴리머로 구성된 자기-부착성 매트릭스 내에 다수의 마이크로 저장소 내에 아민 관능기 약물을 함입함으로써

[0030] 상당히 향상될 수 있음을 알아냈다.

[0031] 로티고틴의 인 비보 약물 방출 특성에 대한 상기 기술된 수단의 영향은 도 1, 2 및 3에 설명되어 있다. 인 비보에서의 상대적 약물 흡수는 본발명에 따른 샘플에 대해 가장 높았고; 마이크로 저장소의 크기 및/또는 TDS 내의 약물 염의 양을 증가시키면 더 느린 초기 약물 방출을 유발하였다.

[0032] 상기의 발견에 기초하여, 본발명을 완성하였다.

[0033] 본발명에 따라 상기 TDS를 사용할 때, 실리콘 매트릭스로부터 최외각 피부층까지 아민 관능기 약물의 높은 전달이 이루어질 수 있다. 결과적으로, 아민 관능기 약물의 혈장 수치는 이들 약물로써 더 작은 부작용을 나타내면서 효율적인 치료를 제공할 수 있다는 합리적 기대를 허용하기에 충분하다.

[0034] 본 출원에서 문맥 상 용어 "치료"는 본발명에서 유용한 아민 관능기 약물로 치료될 수 있는 질병의 증상이 치료 또는 완화되는 것을 의미한다고 이해하여야 한다. 치료는 치료적 또는 예방적 성격일 수 있다.

[0035] 바람직한 구체예에서, 본발명의 TDS 내에 함입되는 아민 관능기 약물은 pH 7.4에서  $\log P \geq 2.8$ 의 옥탄올/물 분배계수를 갖는다. 또다른 바람직한 구체예에서, 아민 관능기 약물은 7.4 내지 8.4의 pKa를 갖는다. 특히 바람직한 구체예에서, 아민 관능기 약물은 pH 7.4에서  $\log P \geq 2.8$ 의 옥탄올/물 분배계수 및 7.4 내지 8.4의 pKa를 갖는다. pKa 수치는 표준적 방법으로 측정될 수 있다. 특히 바람직한 방법은 실온에서 수성 약물 용액 (유기 공용매 부가없이)의 전위차 측정이다.

[0036] 옥탄올/물 분배계수 (옥탄-1-올/물 분배계수)는 E. Miyamoto 등에 의해 기술된 방법에 따라 적절한 버퍼 용액 내에서 pH 7.4, 37°C 및 0.15 이온 강도에서 결정된다 (E. Miyamoto 등, "Physico-chemical Properties of Oxxybutynin" Analyst (1994), 119, 1489-1492).

[0037] 특히 바람직한 아민 관능기 약물은 도파민 D2 아고니스트인데, 이들은 예를 들면 파킨슨병의 치료에서 유용하다. 특히 바람직한 도파민 D2 아고니스트는 5,6,7,8-테트라히드로-6-[프로필-[2-(2-티에닐)에틸]아미노]-1-나프탈레놀 (INN: 로티고틴)과 같은 아미노테트라린 화합물이다.

[0038] 특히 바람직한 아민 관능기 약물에 대한 기타 예시는 통증 치료에 유용한 N-페닐-N-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리딘닐]-프로판아미드 (INN: 펜타닐) 및 평활근에 대해 진경작용을 나타내고 평활근에 대한 아세틸콜린의 무스카린 작용을 저해하는 항콜린성 약물이다. 본발명에서 유용한 그러한 항콜린성 약물의 예시는 4-디에틸아미노-2-부티닐페닐시클로헥실-글리콜레이트 (INN: 옥시부티닌) 및 2-[3-(디이소프로필아미노)-1-페닐프로필]-4-(히드록시메틸)페닐 이소부티레이트 (INN: 페소테로딘)이다. 옥시부티닌 및 페소테로딘은 요실금 치료에 유용하다.

- [0039] 당업자라면 로티고틴, 펜타닐, 옥시부티닌 및 페소테로딘과 같은 아민 관능기 약물이 모두 다양한 이성질체 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 이 경우 아민 관능기 약물은 어떠한 단일 이성질체이거나 서로 다른 이성질체의 혼합물일 수 있음을 이해해야 한다. 만약 아민 관능기 약물이 비대칭 탄소 원자를 함유하면, 어떠한 단일 에난티오머 또는 에난티오머의 혼합물이 사용될 수 있다. 로티고틴, 펜타닐, 옥시부티닌 및 페소테로딘은 모두 하나의 비대칭 탄소 원자를 함유한다. 그러므로, S- 또는 R-에난티오머 또는 라세메이트 또는 기타 다른 이들 화합물의 에난티오머 혼합물이 아민 관능기 약물로서 사용될 수 있다.
- [0040] 최소한 아민 관능기 약물의 일부는 본발명에 따른 TDS의 자기-부착성 매트릭스 내에 분포된 다수의 마이크로 저장소 내에 함유된다. 이는 아민 관능기 약물의 특정 분획이 그 포화농도에서 고품 또는 반고형 반투과성 폴리머 내에 용해되는 것을 배제하는 것이 아니고 심지어 통상 암시한다.
- [0041] 이 명세서에서, "마이크로 저장소"는 자기-부착성 (폴리머) 매트릭스 내에 분산된, 순수 약물 또는 약물과 결정화 저해제의 혼합물로 구성된 공간적으로 및 기능적으로 분리된 미립자 콤팩트먼트로서 이해되는 것을 의미한다. 바람직하게는 상기 자기-부착성 매트릭스는 표면  $\text{cm}^2$  당  $10^3$  내지  $10^9$  마이크로 저장소, 특히 바람직하게는 표면  $\text{cm}^2$  당  $10^6$  내지  $10^9$  마이크로 저장소를 함유한다.
- [0042] 아민 관능기 약물은 유리 염기 형태로 자기-부착성 매트릭스 내에 함입된다. 이는 최종 TDS 내에 아민 관능기 약물의 염 형태가 잔류하는 것을 완전히 배제하지 않는다. 그렇지만, 아민 관능기 약물의 염 형태는 최종 TDS의 자기-부착성 매트릭스 내에 바람직하게는 5% 미만, 더욱 바람직하게는 2% 미만, 특히 1% (w/w) 미만의 양으로 함유되어야 한다.
- [0043] 아민 관능기 약물이 프로톤화 (염) 형태로 자기-부착성 매트릭스 내에 존재하면, 자기-부착성 매트릭스에 의해 방출되지 않을 것이다. 그러므로, 아민 관능기 약물의 염 형태의 양은 미국 약전 (미국약전/New Formulary (USP25/NF20), 724장 "약물 방출", United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville, MD 20852, USA (2002))에 기술된 Paddle over Disk 법에 따라 다음 조건: 용해매체: 900 ml 포스페이트 버퍼 pH 4.5;  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 조정된 온도; 패들 회전 속도: 50 rpm; 샘플링 시간: 0.5, 1, 2 및 3 h을 각각 사용하여 약물 용해 시험을 수행하여 결정될 수 있다. 용리된 약물 농도의 증가는 매트릭스 내 비프로톤화 약물의 양을 계산하는데 사용될 수 있다.
- [0044] 아민 관능기 약물의 염 형태의 양은 예를 들면, 약물 및 유기 용매를 함유하는 전체의 물 함량을 감소시킴으로써 감소될 수 있다. 본발명의 특히 바람직한 구체예에서, 물 함량은 바람직하게는 전체의 0.4% (w/w) 미만, 더욱 바람직하게는 0.1% (w/w) 미만으로 제조 도중 감소시킨다.
- [0045] 아민 관능기 약물의 염 형태의 감소를 위해 취해질 수 있는 추가적 조치는 TDS 제조 이전에 고체 형태인 아민 관능기 약물의 유리 염기 형태를 유리시키는 것이다. 아민 관능기 약물의 유리 염기를 산부가염을 중화시켜 TDS 제조 도중 즉석에서 제조한다면, 이온화 약물 형태의 일정 잔유물은 폴리머 매트릭스 (통상 > 5% (w/w) 및 대략 10%까지) 내에 잔존할 것이다. 그러므로, 유리 염기 형태의 그러한 즉석 제조는 본발명을 수행하는데 일반적으로 적절하지 않다.
- [0046] 마이크로 저장소의 최대 직경은 매트릭스 두께보다 작고, 바람직하게는 매트릭스 두께의 70%까지, 특히 바람직하게는 매트릭스 두께의 5-60%까지이다. 예를 들면,  $50 \mu\text{m}$  매트릭스 두께는 바람직하게는  $35 \mu\text{m}$ 까지 범위의 마이크로 저장소의 최대 직경에 상응한다. 용어 "최대 직경"은 일차원 (x-, y-, 또는 z-차원)에서 최대인 마이크로 저장소의 직경으로 이해해야 한다. 구형 직경의 경우 최대 직경은 마이크로 저장소의 직경에 상응한다는 것은 당업자에게 명백하다. 그렇지만, 구형이 아닌, 즉 서로 다른 기하학적 형태인 마이크로 저장소의 경우, x-, y- 및 z-차원은 크게 변화할 수 있다.
- [0047] 매트릭스의 절단면 방향, 즉 박리 표면 및 지지층 사이 방향의 마이크로 저장소의 최대 직경이 매트릭스의 두께보다 작기 때문에, 피부 및 아민 관능기 약물을 함유하는 기본 마이크로 저장소 사이의 직접 접촉은 전혀 방해가 없다면 회피된다. 피부의 아주 약한 산성 pH로 인해, 피부 및 매트릭스 내의 마이크로 저장소 사이의 직접 접촉은 아민 관능기 약물의 프로톤화를 유도하고 이에 의해 매트릭스의 반투과성을 악화시킬 수 있다.
- [0048] 본발명의 특히 바람직한 구체예에서, 매트릭스 내에 분포된 아민 관능기 약물을 함유하는 마이크로 저장소의 평균 직경은 약물-부하된 자기-부착성 매트릭스의 두께의 1 내지 40%, 더욱 바람직하게는 1 내지 20%의 범위 이내이다. 예를 들면,  $50 \mu\text{m}$  매트릭스 두께는 바람직하게는 0.5 내지  $20 \mu\text{m}$ 까지 범위의 마이크로 저장소의 최대 직경에 상응한다. 용어 "평균 직경"은 모든 마이크로 저장소의 x,y,z-평균 직경의 평균값으로서 정의된다. 표

적 입자 크기는 고체 함량 및 약물-함유 코팅 부피의 점도로서 조정될 수 있다.

- [0049] 마이크로 저장소의 최대 및 평균 직경은 자기-부착성 매트릭스의 표면적 당 마이크로 저장소의 개수와 더불어 다음과 같이 결정될 수 있다: 박리 라이너가 TDS로부터 제거되고, 자유 부착 표면을 광현미경 (카메라 타입 Basler A 113C을 장착한 Leica 현미경 타입 DM/RBE)으로 검사한다. 측정은 200배에서 현미경을 사용하여 비의 도성(incidental) 편광 광분석에 의해 수행된다. 사진 분석은 소프트웨어 Nikon Lucia\_Di, 버전 4.21을 이용하여 수행되어, 각 샘플에 대한 평균 및 최대 직경을 얻는다.
- [0050] 본발명의 TDS는 "매트릭스" 타입이다. 그러한 매트릭스 타입 TDS에서 약물은 폴리머 층 내에 분산된다. 가장 간단한 버전의 매트릭스 타입의 TDS는 일상(단층) 매트릭스를 포함한다. 이들은 지지층, 활성 물질을 함유하는 자기-부착성 매트릭스 및 사용 전에 제거되는 보호 호일 또는 시트로 구성된다.
- [0051] 더욱 복잡한 버전은 다층 매트릭스를 포함하는데, 약물은 하나 또는 그 이상의 비부착성 폴리머 층 내에 함유될 수 있다. 본발명의 TDS는 바람직하게는 일상(단층) 매트릭스 시스템이다.
- [0052] 자기-부착성 매트릭스의 고형 또는 반고형 반투과성 폴리머는 다음 요건을 만족하여야 한다:
- [0053] 1. 아민 관능기 약물의 유리 염기 형태에 대해 충분한 용해도 및 투과성.
- [0054] 2. 아민 관능기 약물의 프로톤화 형태에 대한 불투과성.
- [0055] 본발명의 특히 바람직한 구체예에서, 자기-부착성 매트릭스는 TDS/피부 계면상의 아민 관능기 약물의 염을 흡수할 수 있는 입자가 없다. TDS/피부 계면상에서 아민 관능기 약물의 염을 흡수할 수 있는 입자의 예시는 실리카를 포함한다. TDS/피부 계면상에서 아민 관능기 약물의 염을 흡수할 수 있는 그러한 입자는 약물의 유리 염기 형태에 대해 확산 장벽을 나타낼 수 있고 약물의 프로톤화 형태에 대해 자기-부착성 매트릭스의 투과성을 유도하는 채널의 형성을 유발할 수 있다. 그러한 구체예는 그러므로 본발명의 수행에 불리하다.
- [0056] 본발명의 TDS의 자기-부착성 매트릭스는 고형 또는 반고형 반투과성 폴리머로 구성된다. 통상 이 폴리머는 감압성 부착제 (PSA) 또는 그러한 부착제의 혼합물일 수 있다. 감압성 부착제는 활성 성분 및 TDS의 다른 성분이 함유된 매트릭스를 형성한다.
- [0057] 본발명에서 사용되는 부착제는 바람직하게는 생체적합성이고, 피부에 대해 비-감작성이고 비-자극성이라는 점에서 약제학적으로 허용가능한 것이어야 한다. 본발명에서 사용되는 특히 유리한 접착제는 다음 요건을 더욱 만족해야 한다:
- [0058] 1. 정상 온도 편차 하에서 수분 또는 땀 존재 하에서 부착 및 응집 특성을 유지할 것,
- [0059] 2. 아민 관능기 약물과 더불어 제제화에 사용되는 추가의 첨가제와도 적합성이 우수할 것.
- [0060] 비록 서로 다른 타입의 감압성 부착제가 본발명에서 사용될 수 있지만, 낮은 약물 및 낮은 수분 흡수 능력을 동시에 갖는 친유성 부착제를 사용하는 것이 바람직하다. 특히 바람직하게는, 부착제는 아민 관능기 약물보다 작은 용해도 파라미터를 갖는다. 본발명의 TDS에 사용하기 위한 그러한 감압성 부착제는 바람직하게는 실리콘 타입 감압성 부착제이다. 본발명의 TDS에 사용하기 위한 감압성 부착제는 특히 바람직하게는 히드록시기가 예를 들면 트리메틸실릴 (TMS)기로 캡핑된, 수용성 폴리축합된 폴리디메틸실옥산 (PDMS)/레진 네트워크를 형성하는 타입이다. 이 종류의 특히 바람직한 부착제는 Dow Corning에 의해 제조된 BIO-PSA 실리콘 감압성 부착제, 특히 Q7-4201 및 Q7-4301 등급이다. 그렇지만, 다른 실리콘 부착제도 또한 사용될 수 있다.
- [0061] 더욱 특히 바람직한 양상에서, 두 개 또는 그 이상의 실리콘 부착제가 주요 접착 성분으로서 사용된다. 그러한 실리콘 접착제의 혼합물은 수지와 함께 폴리실옥산을 함유하는 고점성 실리콘 타입 감압성 접착제와, 수지와 함께 폴리실옥산을 함유하는 중간 점성 실리콘 타입 감압성 부착제의 블렌드를 포함하는 것이 유리하다.
- [0062] 점성은 약한 압력 하에서 가벼운 접촉에 의해 부착제가 다른 물질의 표면과 결합을 형성하는 것을 가능하게 하는 특성으로서 정의된다 (예를 들면, "Pressure Sensitive Tack of Adhesives Using an Inverted Probe Machine", ASTM D2979-71 (1982); H. F.Hammond in D. Satas "Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology" (1989), 2nd ed. , Chapter 4, Van Nostrand Reinhold, New York, page 38 참조).
- [0063] 중간 점성 실리콘 감압성 부착제는 고점성 실리콘 부착제와 비교하여 다른 물질의 표면에 대한 즉시적 결합이 약한 것을 나타낸다. 평균 수지/폴리머 비율은 중간 점성 부착제에 대해 대략 60/40이지만, 고점성 부착제에 대해 대략 55/45이다. 두 타입 및 유동학적 특성은 수지/폴리머 비율에 의해 상당히 영향을 받는다는 것은 당

업자에게 공지된 것이다 (K. L. Ulman and R. P. Sweet "The Correlation of Tape Properties and Rheology" (1998), Information Brochure, Dow Corning Corp., USA).

- [0064] 폴리실옥산을 수지와 함께 함유하는 고점성 및 중간 점성 실리콘 타입 감압성 부착제를 함유하는 그러한 블렌드는 우수한 부착성 및 적은 콜드 유입 사이의 최적 균형을 제공한다는 점에서 유리하다. 과도한 콜드 유입은 포장 또는 환자의 의복에 쉽게 부착하는 너무 부드러운 패치를 유발할 수 있다. 또한, 그러한 혼합물은 더 높은 혈장 수준을 얻는데 특히 유용하다. 상기한 Q7-4201 (중간 점성) 및 Q7-4301 (고점성)의 혼합물은 본발명에 따른 TDS에 대한 매트릭스로서 특히 유용하다.
- [0065] 더욱 바람직한 구체예에서, TDS는 결정화 저해제를 추가로 포함한다. 몇몇 계면활성제 또는 양친성 물질이 결정화 저해제로서 사용될 수 있다. 이들은 약제학적으로 허용가능해야 하고 의약에서의 사용에 대해 승인된 것이어야 한다. 결정화 저해제의 특히 바람직한 예는 시판되는 수용성 폴리비닐피롤리돈, 예를 들면 상표인 Kollidon<sup>®</sup> (Bayer AG)이다. 다른 적절한 결정화 저해제는 폴리비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 공중합체, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리세롤 및 글리세롤의 지방산 에스테르 또는 에틸렌 및 비닐 아세테이트의 공중합체이다.
- [0066] 본발명의 기구는 매트릭스의 성분에 대해 불활성인 지지층을 포함한다. 이 지지층은 활성 화합물에 대해 불투과성인 필름이다. 그러한 필름은 폴리에스테르, 폴리아미드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 폴리비닐 클로라이드 또는 이들 물질의 조합으로 구성될 수 있다. 이들 필름은 알루미늄 필름 또는 알루미늄 증기로 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있다. 지지층의 두께는 10 및 100  $\mu\text{m}$  사이, 바람직하게는 15 및 40  $\mu\text{m}$  사이일 수 있다.
- [0067] 본발명의 TDS는 사용직전, 즉 TDS를 피부와 접촉하기 직전에 제거되는, 보호 호일 또는 시트를 추가로 포함한다. 보호 호일 또는 시트는 알루미늄 필름 또는 알루미늄 증기 또는 플루오로폴리머로 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있는 폴리에스테르, 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌으로 구성될 수 있다. 대표적으로 그러한 보호 호일 또는 시트의 두께는 50 및 150  $\mu\text{m}$  사이의 범위이다. TDS를 도포하고자 할 때 보호 호일 또는 시트의 제거를 용이하게 하기 위해, 보호 호일 또는 시트는 통상의 플라스틱의 대부분에서 사용되는 종류와 유사하게, 겹치는 모서리를 갖는 개별적 보호 호일 또는 시트를 포함할 수 있다.
- [0068] 본발명의 바람직한 구체예에서, TDS는 5 내지 50  $\text{cm}^2$ , 특히 10 내지 30  $\text{cm}^2$ 의 기본 표면적을 갖는다. 예를 들어 20  $\text{cm}^2$ 의 표면적을 갖는 기구는  $\text{cm}^2$  당 동일한 약물 함량을 갖는 두 개의 10  $\text{cm}^2$  기구 또는 네 개의 5  $\text{cm}^2$  기구와 약리학적으로 동등하고 상호변경될 수 있다는 것은 말할 필요가 없다. 그러므로, 본명세서에서 나타낸 표면적은 환자에게 모든 기구를 동시에 투여할 때의 총면적을 나타내는 것으로 이해해야 한다.
- [0069] 본발명에 따른 하나 또는 수 개의 TDS를 제공하고 도포하는 것은 담당 의사가 예를 들면 환자에게 주어지는 기구의 크기 또는 수를 단순히 증가시킴으로써 개별 환자에 대해 상대적으로 신속하고 정확하게 최적 투여량을 결정할 수 있다는 점에서 경구 치료보다 약리학적으로 유리하다. 그러므로, 최적 개별 투여량은 낮은 부작용을 가지면서 단지 약 3주의 시간 후에 종종 결정될 수 있다.
- [0070] 본발명에 따른 TDS 내의 아민 관능기 약물의 바람직한 함량은 0.1 내지 2.0  $\text{mg}/\text{cm}^2$ 의 범위 이내이다. 더욱 바람직하게는 0.20 내지 1.0  $\text{mg}/\text{cm}^2$ 이다. 7일 패치가 요망되는 경우, 더욱 높은 약물 함량이 일반적으로 필요하다.
- [0071] 본발명에서 사용되는 기구는 바람직하게는 최소한 중앙 부분에서 약물을 함유하는 연속 부착성 매트릭스를 갖는 패치이다. 그렇지만, 그러한 패치에 대해 경피적 동등물도 유사하게 본발명에 포함될 수 있는데, 예를 들면 약물이 기구의 중앙 부분에 불활성이면서 비-부착성인 매트릭스 내에 존재하고, 모서리를 따라 부착성 부분에 의해 둘러싸인 구체예를 들 수 있다.
- [0072] 본발명에 따른 TDS는 약물-부하 부착제를 제조하고, 코팅하고, 건조 또는 냉각하고 적층하여 벌크 제품을 얻고, 적층물을 절단하여 패치 단위로 전환하고 포장하는 것을 포함하는 제조 공정에 의해 제조된다.
- [0073] 본발명 및 이를 수행하기 위한 최선의 형태를 다음의 비-제한적 실시예에서 보다 상세히 설명된다.

## 실시예

[0074]

실시예 1 (매우 낮은 염 함량, 소형 마이크로 저장소)

[0075]

252.6g 로티고틴 유리 염기를 587.8 g 에탄올 100% w/w 내에 용해하고 25% w/w 폴리비닐피롤리돈 (Kollidon<sup>?</sup> F 90), 0.11 % w/w 수성 소듐 비설파이트 용액 (10% w/w), 0.25% 아스코르빌 팔미테이트 및 0.62% DL- $\alpha$ -토코페롤을 함유하는 222.2g 에탄올성 용액과 혼합한다. 이 균일 혼합물에 1692.8 g BIO-PSA Q7 4301 (73% w/w), 1691.6 g BIO-PSA Q7 4201 (73% w/w) 및 416.3 g 페트롤 에테르를 부가하고 모든 성분을 최소한 1 시간 교반하여 균질 분산액을 얻는다.

[0076]

패치 매트릭스의 제조를 위해, 분산액을 적절한 박리 라이너 (예를 들면 Scotchpak<sup>?</sup> 1022) 상에 코팅하고, 용매를 80°C까지의 온도에서 건조 오븐 내에서 연속 제거하여 50 g/m<sup>2</sup> 코팅 중량의 약물-함유 부착성 매트릭스를 얻는다. 건조 매트릭스 필름은, 내측이 실리코화되고 반대측이 알루미늄 증기 코팅된 폴리에스테르-타입 지지 호일와 함께 적층된다. 개별적 패치를 전체 라미네이트로부터 펀칭하고 질소 기류 하에서 파우치 내에 밀봉한다.

[0077]

매트릭스 내에 함유된 로티고틴은 상기한 바와 같은 조건을 사용하는 USP에 기술된 Paddle over Disk법에 따른 약물 용출 시험에서 3시간 후 정량적으로 방출되었다. 이 결과는 얻어진 TDS에 로티고틴 염산이 완전히 없음을 나타낸다.

[0078]

TDS내의 마이크로 저장소의 평균 크기는 대략 10  $\mu$ m이고 대표적으로 5 내지 35  $\mu$ m의 범위 내의 크기이다. 얻어진 TDS의 현미경 이미지는 도 5에 나타낸다.

[0079]

비교예 1 (높은 염 함량, 소형 마이크로 저장소)

[0080]

2400 g 로티고틴 염산을 3488 g 에탄올 (96%) 내의 272.8 g NaOH 용액에 부가하였다. 얻어진 혼합물을 대략 10분간 교반시켰다. 이후 379.2g 소듐 포스페이트 버퍼 용액(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>x2H<sub>2</sub>O 27.6 g 및 298.5 g 물 내 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>x2H<sub>2</sub>O 53.2 g)을 부가하였다. 불용성 또는 침전된 고체는 여과에 의해 혼합물로부터 분리되었다. 여과 물을 964 g 에탄올 (96%)으로 헹구어 본질적으로 유리 염기 형태인 로티고틴의, 입자-없는 에탄올성 용액을 얻었다.

[0081]

에탄올 (30% w/w) 내 로티고틴 용액 (6150 g)을 407 g 에탄올 (96%)과 혼합하였다. 얻어진 용액을 25 중량% w/w 폴리비닐피롤리돈 (Kollidon<sup>?</sup> 90F), 0.11 중량% w/w 수성 소듐 비설파이트 용액 (10% w/w), 0.25 중량% 아스코르빌 팔미테이트 및 0.62중량% DL- $\alpha$ -토코페롤을 함유하는 1738.8 g 에탄올성 용액과 혼합하여 균질화하였다. 이 혼합물에 13249 g 아민 저항성 고점성 실리콘 부착제 (Dow Corning 제조 BIO-PSA<sup>?</sup> Q7-4301) (헵탄 내 73 중량% 용액), 13420 g 아민 저항성 중간점성 실리콘 부착제 (Dow Corning 제조 BIO-PSA<sup>?</sup> Q7-4201) (헵탄 내 72 중량% 용액) 및 3073g 페트롤 에테르를 부가하고, 모든 성분을 균질한 분산액이 얻어질 때까지 교반하였다.

[0082]

분산액을 적절한 닥터 나이프를 사용하여 적절한 폴리에스테르 박리 라이너 (예를 들면 Scotchpak<sup>?</sup> 1022) 상에 코팅하고, 용매를 80°C까지의 온도에서 약 30분간 건조 오븐 내에서 연속 제거하여 50 g/m<sup>2</sup> 코팅 중량의 약물-함유 부착성 매트릭스를 얻는다. 건조 매트릭스 필름은 폴리에스테르-타입 지지 호일 (Scotchpak<sup>?</sup> 1109)와 함께 적층된다. 개별적 패치를 전체 라미네이트로부터 소정의 크기 (예를 들면 10 cm<sup>2</sup>, 20 cm<sup>2</sup>, 30 cm<sup>2</sup>)로 펀칭하고 질소 기류 하에서 파우치 내에 밀봉한다.

[0083]

매트릭스 내에 함유된 로티고틴의 대략 95%만이 상기한 바와 같은 조건을 사용하는 USP에 기술된 Paddle over Disk법에 따른 약물 용출 시험에서 3시간 후 방출되었다. 따라서, 얻어진 TDS는 대략 5% (w/w)의 프로톤화 로티고틴을 함유하였다.

[0084]

TDS내의 마이크로 저장소의 평균 크기는 대략 15  $\mu$ m이고 대표적으로 10 내지 20  $\mu$ m의 범위 내의 크기이다.

[0085] 비교예 2 (높은 염 함량, 대형 마이크로 저장소)

[0086] 150 g 로티고틴 염산을 218 g 에탄올 (96%) 내의 17.05 g NaOH 용액에 부가하였다. 얻어진 혼합물을 대략 10분간 교반시켰다. 이후 23.7 g 소듐 포스페이트 버퍼 용액 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  8.35 g 및 90.3 g 물 내  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  16.07 g)을 부가하였다. 불용성 또는 침전된 고체는 여과에 의해 혼합물로부터 분리되었다. 여과 물을 60.4 g 에탄올 (96%)으로 헹궈서 본질적으로 유리 염기 형태인, 로티고틴의 입자-없는 에탄올성 용액을 얻었다.

[0087] 에탄올 (35% w/w) 내 로티고틴 용액 (346.4 g)을 36.2 g 에탄올 (96%)과 혼합하였다. 얻어진 용액을 25 중량% 폴리비닐피롤리돈 (Kollidon<sup>®</sup> 90F), 0.077 중량% w/w 수성 소듐 비설파이트 용액 (10 중량%), 0.25 중량% 아스코르빌 팔미테이트 및 0.63 중량% DL- $\alpha$ -토코페롤을 함유하는 109 g 에탄올성 용액과 혼합하여 균질화하였다. 이 혼합물에 817.2 g 아민 저항성 고점성 실리콘 부착제 (Dow Corning 제조 BIO-PSA<sup>®</sup> Q7-4301) (헵탄 내 74 중량% 용액), 851.8 g 아민 저항성 중간점성 실리콘 부착제 (Dow Corning 제조 BIO-PSA<sup>®</sup> Q7-4201) (헵탄 내 71 중량% 용액) 및 205.8 g 페트롤 에테르 (헵탄)를 부가하고, 모든 성분을 균질한 분산액이 얻어질 때까지 교반하였다.

[0088] 분산액을 적절한 닥터 나이프를 사용하여 적절한 폴리에스테르 박리 라이너 (예를 들면 Scotchpak<sup>®</sup> 1022) 상에 코팅하고, 용매를 80°C까지의 온도에서 약 30분간 건조 오븐 내에서 연속 제거하여 50 g/m<sup>2</sup> 코팅 중량의 약물-함유 부착성 매트릭스를 얻는다. 건조 매트릭스 필름은 폴리에스테르-타입 지지 호일 (Scotchpak<sup>®</sup> 1109)와 함께 적층된다. 개별적 패치를 전체 라미네이트로부터 소정의 크기 (예를 들면 10 cm<sup>2</sup>, 20 cm<sup>2</sup>, 30 cm<sup>2</sup>)로 펀칭하고 질소 기류 하에서 파우치 내에 밀봉한다.

[0089] TDS 매트릭스 내의 대형 마이크로 저장소로 인해, 용해 매체와의 직접 접촉에 의해 로티고틴 염을 용해시키는 것이 가능하였다. 그러므로, 프로톤화 형태 로티고틴의 양을 결정하는 것이 가능하지 않았다. 이것은 마이크로 저장소의 최대 크기가 매트릭스의 두께보다 더 크다는 것을 의미한다.

[0090] TDS내의 마이크로 저장소의 평균 크기는 대략 50  $\mu\text{m}$ 이고 대표적으로 20 내지 90  $\mu\text{m}$ 의 범위 내의 크기이었다. 얻어진 TDS의 현미경 이미지는 도 4에 나타난다.

[0091] 로티고틴이 비교예 1과 유사한 방법으로 로티고틴 염산으로부터 방출되기 때문에, 얻어진 TDS도 또한 5 % (w/w) 프로톤화 형태의 로티고틴을 함유한다고 결론내릴 수 있다.

[0092] 비교예 3 (아크릴레이트-타입 제제)

[0093] 95 g 메틸에틸케톤 내의 50 g 로티고틴 염산 및 28.6 g 소듐 트리실리케이트의 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 뒤이어, 17.9 g 올레익 알콜, 128.6 g 아크릴-타입 부착제 용액 (에틸 아세테이트 내 51.4% w/w; NATIONAL STARCH & CHEMICAL 제조, 상표명: Durotak<sup>®</sup> 387-2287), 33.0 g EUDRAGIT<sup>®</sup> E100 (ROEHL PHARMA 제조) (에틸 아세테이트 내 50 % w/w 용액) 및 45.0 g 에틸 아세테이트를 부가하고 전체를 기계적으로 균질화시켰다.

[0094] 분산액을 적절히 실리콘화된 공정 라이너 (Hostaphan<sup>®</sup> RN 100) 상에 코팅하고, 용매를 30 분에 걸쳐 50 °C에서 증발시켜 60 g/m<sup>2</sup> 매트릭스 중량을 얻었다. 건조 필름을 적절한 폴리에스테르 호일 (Hostaphan<sup>®</sup> RN 15)과 함께 적층시켰다. 소정의 크기 (예를 들면 20 cm<sup>2</sup>)를 갖는 개별적 패치를 얻어진 라미네이트로부터 펀칭하고 질소 기류 하에서 파우치 내에 밀봉한다.

[0095] 실시예 2

[0096] 인 비보 약물 흡수 시험

[0097] 인간 피부에 의한 아민 관능기 약물의 흡수를 모니터링하기 위해 다음 실험을 수행하였다. 실시예 1

및 비교예 1 및 2에서 얻어진 TDS로 시험을 수행하였다.

[0098] 서로 다른 시험 시간에서의 혈장 농도 시간 프로필을 (A) 14명의 건강한 남성 (비교예 2 및 3의 TDS) 또는 (B) 30명의 건강한 남성 (실시에 1 및 비교예 1의 TDS)를 각각 포함하는 동력학 연구에서 결정하였다. 이 연구는 개방 단일-용량 무작위 (B) 이중 또는 (A) 삼중 교차 디자인에 따라 수행되었다.

[0099] 로티고틴의 개별 농도는 액체 크로마토그래피 및 질량 분광계에 의해 결정되었다. 정량 하한치 (LOQ)는 10 pg/ml였다.

[0100] 약물 흡수는 Wagner-Nelson 법 (Malcom Rowland, Thomas N. Tozer (Eds.) "Estimation of Adsorption Kinetics from Plasma Concentration Data" in Clinical Pharmacokinetics, pp 480-483, Williams & Wilkins, 1995)에 따라 혈장농도 데이터로부터 계산하였다; 100 % = 48시간 후 흡수율; 패치 도포 시간은 24시간이었다.

[0101] 시험된 서로 다른 TDS에 대한 인간 피부를 통한 유입 비교는 도 1, 2 및 3에 도시된다.

[0102] 도 1에서 염을 포함하지 않는 실시에 1에서 얻어진 샘플 (○)에 대한 로티고틴 흡수는 대략 5 % (w/w) 로티고틴 염산을 함유하는 비교예 1에서 얻어진 샘플 (●)과 비교된다. 도 1에서의 비교는 패치 도포 후 약물 흡수가 반투과성 매트릭스 내 잔류 염 함량에 의존하고 매트릭스 내에 존재하는 아민 관능기 약물의 프로톤화 형태의 양을 감소시켜 상당히 향상됨을 분명히 나타낸다.

[0103] 도 2는 대략 15 μm 평균 마이크로 저장소 크기 및 대표적으로 10 내지 20 μm의 범위 내의 크기를 갖는 비교예 1에서 얻어진 샘플 (●)과 대략 50 μm 평균 마이크로 저장소 크기 및 대표적으로 20 내지 90 μm의 범위 내의 크기를 갖는 비교예 2에서 얻어진 샘플 (▲)을 비교함으로써 반투과성 매트릭스 내에 분포된 마이크로 저장소의 크기 분포의 영향을 나타낸다. 이 비교로부터 매트릭스 저장소의 크기를 감소시켜 인간 피부를 통한 유입을 상당히 증가시킬 수 있다.

[0104] 실시에 1의 TDS (○) 및 비교예 2의 TDS (▲) 사이의 비교는 도 3에 나타낸다. 이 비교는 인간 피부를 통한 유입은 염 함량을 감소시키고 마이크로 저장소의 크기를 감소시켜 상당히 향상됨을 명백히 나타낸다.

[0105] 실시에 3

[0106] 경피 약물송달 시스템을 이용한 인 비트로 확산 실험

[0107] 이 시험은 연속적인 지지 분리막, 피부 및 TDS의 샌드위치를 이용하여 수행되었다. 피부 및/또는 막을 통해 TDS로부터 확산된 활성 물질을 막 바로 아래를 연속적으로 통과하는 역셉터 액체 내에 용해시키고; 역셉터 액체를 분획 수집기 내의 튜브 내에 수집하고; 분획을 로티고틴의 함량에 대해 분석하였다. 피부를 통한 활성 물질의 유입은 분리 막의 영향에 대해 보정함으로써 계산되었다.

[0108] Tanojo 등 (Tanojo 등 "New design of a flow through permeation cell for in vitro permeation studies across biological membranes" Journal of Controlled Release (1997),45, 41-47)에 기술된 확산 셀을 이 실험을 수행하는 데에 사용하였다.

[0109] 역셉터액체 및 조립된 확산 셀을 함유하는 플라스크를 온도-제어된 수조 (32.0±0.5℃) 내에 두었다. 역셉터 액체를 플라스크로부터 PTFE 튜빙을 통해 유동식 펌프를 통해 펌핑시키고, 확산이 일어나는 확산 셀을 통해 통과시키고 이후 PTFE 튜빙을 통해 분획 수집기가 위치하고 있는 테스트 튜브 내로 수송하였다.

[0110] 필요한 수의 디스크를 원형 나이프를 이용하여 TDS로부터 편칭하였다. 기증자의 신선한 피부 (4℃에서 ≤ 36시간 저장)를 피부절단기로 200-300 μm의 크기로 절단한 인간 상피 (이후 피부로 언급함)를 페트리디쉬 내의 실험 필름 상에 전개하였다. 원형 나이프를 사용하여 필요한 수의 디스크를 편칭하였다. 막의 디스크를 각 셀 표면상의 중앙에 위치시켰다. 피부 디스크를 핀셋을 사용하여 세포표면 상의 막 디스크 상에서 전개시켰다. TDS의 디스크를 각 셀에 도포하고, 각 셀을 조립하였다. 이후 상기 Tanojo 등에 의해 기술된 것과 유사한 방법으로 실험을 수행하였다.

[0111] 이후 수집된 분획을 함유하는 튜브를 측정하고 각 튜브 내의 함량을 HPLC를 이용하여 분석하였다.

[0112] 이 실험은 실시에 1의 TDS와 더불어 비교예 2 및 3의 TDS에 대해서도 수행되었다.

[0113] 도 6은 비교예 2의 TDS (○)와 비교한 실시에 1의 TDS (●)에 대한 인 비트로 피부투과 프로필을 나타낸다.

[0114] 도 7은 비교예 3의 아크릴레이트 TDS (○)와 비교한 실시예 1의 TDS (●)에 대한 인 비트로 피부투과 프로필을 나타낸다.

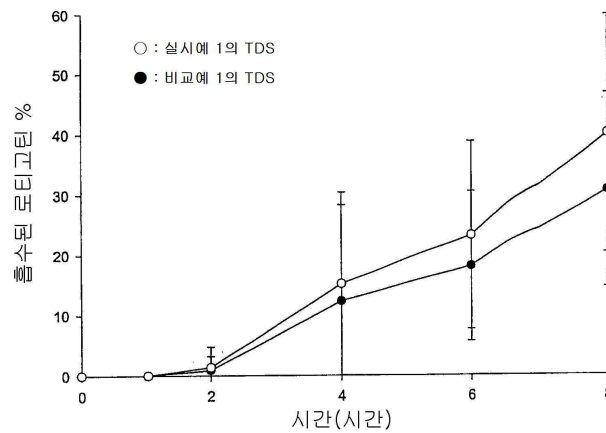
[0115] 얻어진 상기의 데이터로부터, 인간 피부를 통한 유입은 TDS 내의 마이크로 저장소의 크기를 제어하면서 동시에, 유리 염기인 아민 관능기 약물에 대해서는 고투과성이면서 프로톤화 형태에 대해서는 불투과성인 반투과성 매트릭스를 제공함으로써 상당히 향상됨이 명백하다.

**도면의 간단한 설명**

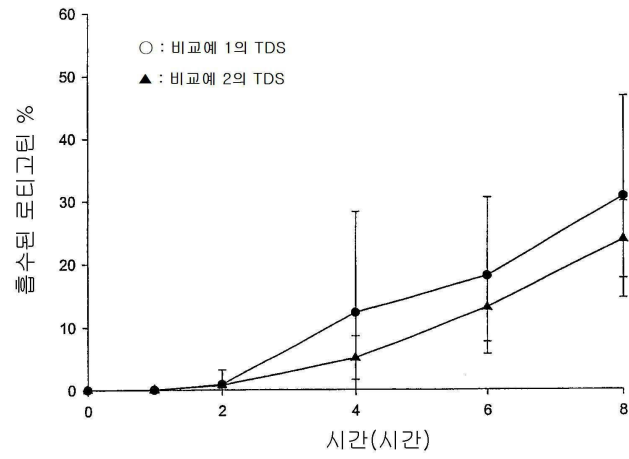
- [0019] 도 1은 약물 흡수에 대한 반투과성 매트릭스 내의 약물의 프로톤화의 효과를 도시한다.
- [0020] 도 2는 약물 흡수에 대한 반투과성 매트릭스 내의 마이크로 저장소의 크기 분포의 영향을 도시한다.
- [0021] 도 3은 약물 흡수에 대한 반투과성 매트릭스 내의 프로톤화 형태의 약물의 양의 감소 및 약물 흡수에 대한 반투과성 매트릭스 내의 마이크로 저장소의 크기의 감소의 효과를 도시한다.
- [0022] 도 4는 통상의 TDS의 현미경 이미지를 도시한다.
- [0023] 도 5는 본발명 TDS의 현미경 이미지를 도시한다.
- [0024] 도 6은 반투과성 매트릭스 내 프로톤화 형태의 약물의 양의 감소 및 약물의 인 비트로 피부투과에 대한 마이크로 저장소의 크기 감소의 효과를 도시한다.
- [0025] 도 7은 본발명의 TDS 및 아크릴레이트계 TDS에 대한 약물의 인 비트로 피부투과의 대조를 도시한다.

**도면**

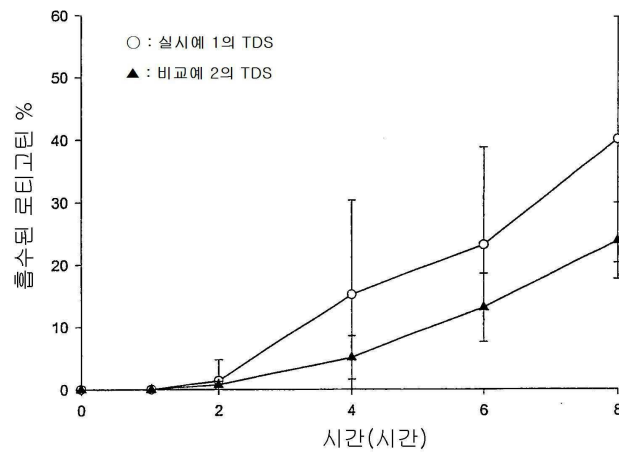
**도면1**



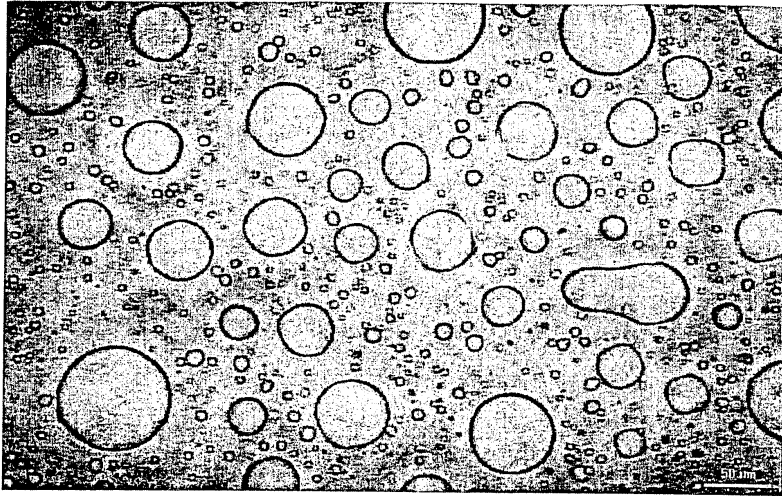
도면2



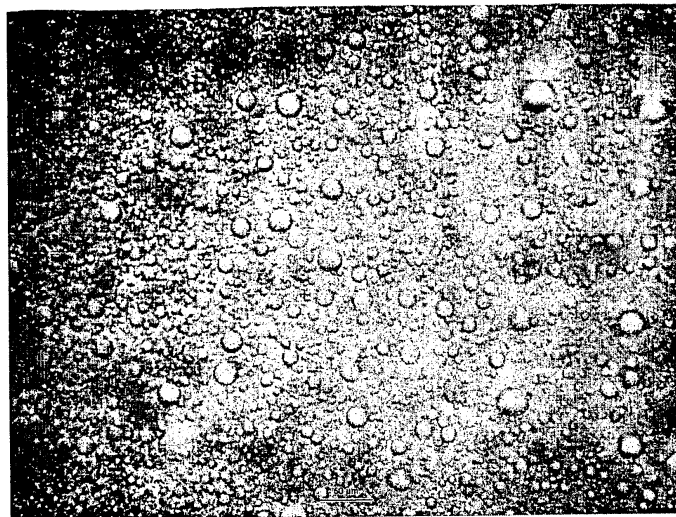
도면3



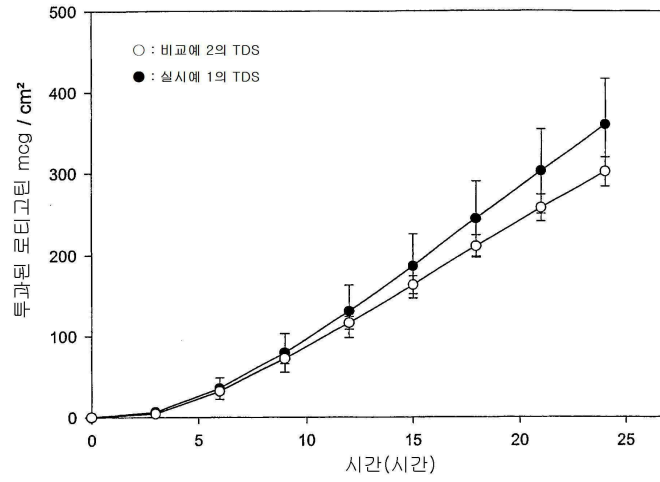
도면4



도면5



도면6



도면7

