(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015 년 5 월 21 일 (21.05.2015)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2015/072683 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 9/70 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2014/010240

(22) 국제출원일: 2014 년 10 월 29 일 (29.10.2014)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2013-0139833 2013 년 11 월 18 일 (18.11.2013) KR

(71) 출원인: **조선대학교산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, CHOSUN UNIVERSITY)** [KR/KR]; 501-759 광주시 동구 필문대로 309, Gwangju (KR).

(72) 발명자: **최후균 (CHOI, Hoo-kyun)**; 501-847 광주시 동구 학소로 125, 3-1408, Gwangju (KR).

(74) 대리인: **오국진 (OH, Kook-Jin)**; 137-884 서울시 서초구 법원로 3 길 24 두언빌딩 302 호, Seoul (KR).

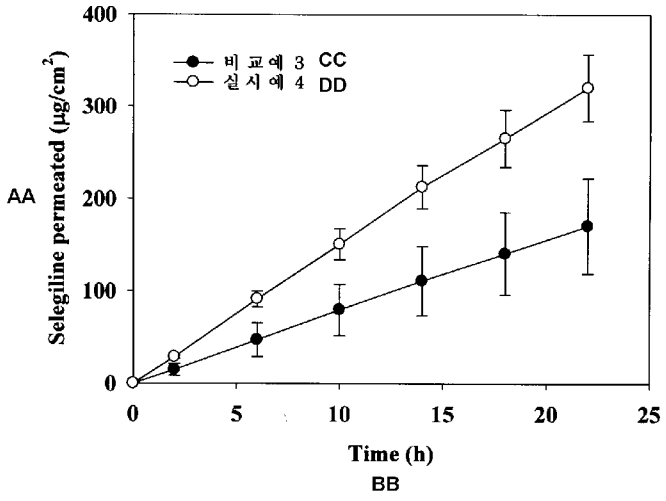
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) **Title**: TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM CONTAINING SELEGILIN OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) **발명의 명칭** : 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 경피흡수제제



AA ... Selegiline permeated (μg/cm^2)
BB ... Time (h)
CC ... Comparative example 3
DD ... Example 4

(57) **Abstract**: The present invention provides a transdermal drug delivery system containing: as an active ingredient, selegilin or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and, as an adhesive, a drug-containing matrix layer containing an acryl-rubber hybrid.

(57) **요약서**: 본 발명은 유효성분으로서 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 및 점착제로서 아크릴-고무 하이브리드를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.

WO 2015/072683 A1

명세서

발명의 명칭: 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 경피흡수제제

기술분야

[1] 본 발명은 유효성분으로서 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한 경피흡수제제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 아크릴-고무 하이브리드 점착제로 매트릭스를 형성시킨 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제에 관한 것이다.

배경기술

[2] 셀레질린은 초기 단계의 파킨슨병, 우울증 그리고 알쯔하이머성 치매 치료에 사용될 수 있는 약물로 알려져 있다. 셀레질린은 보통의 치료 용량에서는 MAO-B(monoamine oxidase-B)를 선택적으로 억제하는 작용을 한다. 그러나 높은 용량에서는 이러한 선택성을 잃고 MAO-A(monoamine oxidase-A)도 함께 억제하기 때문에 이로 인해 혈압을 상승시키는 심각한 부작용을 나타낸다.

[3] 셀레질린을 경구투여할 경우 투여 초기에 나타나는 약물 혈중농도의 급상승 현상을 회피하기가 어렵기 때문에, MAO-A를 함께 억제하여 이로부터 발생하는 부작용이 나타날 수 있다. 뿐만 아니라 셀레질린의 경구 투여시 타이라민(tyramine)이 포함된 음식을 함께 섭취하게 되면 이로 인한 부작용이 발생할 수 있기 때문에 타이라민이 포함된 음식을 함께 섭취하는 것을 금기하고 있다. 따라서 환자들은 셀레질린의 경구제제를 처방받으면 음식을 가려서 섭취해야하는 불편함이 있다.

[4] 셀레질린 대체 투여경로로서 경피제제를 사용할 경우, 경구투여시 약물 혈중농도의 급상승으로 인한 부작용과 타이라민이 포함된 음식물 섭취시 발생하는 부작용을 회피할 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 미국특허 제7,070,808호, 제7,150,881호, 및 제7,638,140호는 셀레질린 및 감압 점착제로서 아크릴계 점착제를 이용한 매트릭스 형태의 경피흡수제제를 개시한 바 있다. 또한 이 기술을 이용하여 셀레질린-함유 경피흡수제제인 Emsam™ (20 mg/20 cm^2, 30 mg/30 cm^2, 및 40 mg/40 cm^2)이 상용화되어 판매되고 있다. 그러나, 미국특허 제7,070,808호, 제7,150,881호, 및 제7,638,140호에 따른 경피흡수제제(즉, Emsam™)은 만족스럽지 못한 피부투과도를 나타낸다. 예를 들어, 40 mg의 셀레질린-함유 경피흡수제제를 제조할 경우, 40 cm^2의 비교적 큰 크기(size)로 제조하여야 하는 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[5] 본 발명은 유효성분으로서 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피흡수제제로서, 지속적으로 높은 피부 투과도를 나타낼 수 있는

경피흡수제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[6] 본 발명의 일 태양에 따라, 유효성분으로서 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 및 점착제로서 아크릴-고무 하이브리드를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제가 제공된다.

[7] 본 발명의 일 구현예에 따라, 상기 경피흡수제제는 지지층, 약물-함유 매트릭스층 및 박리층으로 구성될 수 있다.

[8] 본 발명의 경피흡수제제에 있어서, 상기 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1~20 중량%의 범위로 존재할 수 있다.

[9] 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제는 -30 ℃ 이하의 유리전이온도를 갖는 고무 마크로머로 접합된 C_4~C_{18} 알킬 아크릴레이트 모노머를 포함하는 아크릴계 중합체를 바람직하게 사용할 수 있으며, 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제는 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 40~99 중량%의 범위로 함유될 수 있다.

[10] 본 발명의 경피흡수제제는 투과촉진제가 추가로 포함할 수 있으며, 상기 투과촉진제는 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.1~10 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 상기 투과촉진제는 소르비탄 모노올레이트, 폴리에틸렌글리콜 20 아몬드 글리세라이드, 폴리옥시에틸렌(20)-소르비탄 모노라우레이트, 카프릴로카프로일 마크로골-8 글리세라이드, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 이소프로필 미리스테이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 올레이트, 디이소프로필 다이머레이트로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.

[11] 본 발명의 경피흡수제제에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층은 점착제로서 아크릴계 점착제를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 아크릴계 점착제는 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1~30 중량%의 범위로 존재할 수 있다.

발명의 효과

[12] 본 발명에 따른 경피흡수제제는 아크릴-고무 하이브리드 점착제를 사용하여 약물-함유 매트릭스층을 구성함으로써, 지속적으로 높은 피부 투과도를 달성할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 경피흡수제제는 높은 피부 투과도로 인하여 경피흡수제제의 크기를 감소시킬 수 있어 환자들의 복약 순응도를 크게 개선할 수 있을 뿐만 아니라, 제조시에 점착제와 유기용매의 사용량을 감소시킬 수 있으므로 제조비용 및 환경오염을 줄일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[13] 도 1은 본 발명에 따른 경피흡수제제(실시예 4)와 Emsam™(비교예 3)의 피부투과도 측정 결과를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[14] 본 명세서에서, "아크릴-고무 하이브리드(acrylate-rubber hybrid)" 점착제라

함은 아크릴계 고분자(acrylic polymer)에 고무 마크로머(rubber macromer)가 접합된(grafted) 중합체를 말하며, 예를 들어 미국특허 제6,670,417호에 개시된 중합체 등을 포함한다. 바람직하게는, 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제는 -30 ℃ 이하의 유리전이온도를 갖는 고무 마크로머(rubber macromer)로 접합된(grafted) C_4~C_{18} 알킬 아크릴레이트 모노머를 포함하는 아크릴계 중합체(acrylic polymer)이며, 더욱 바람직하게는 상업적으로 구입가능한 아크릴-고무 하이브리드 즉, Duro-Tak™ 87-502B(Henkel Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA), Duro-Tak™ 87-504B(Henkel Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA) 등의 점착제를 사용할 수 있다.

[15] 본 발명은 유효성분으로서 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 및 점착제로서 아크릴-고무 하이브리드를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제를 제공한다.

[16] 본 발명의 일 구현예에 따라, 상기 경피흡수제제는 지지층, 약물-함유 매트릭스층, 및 박리층으로 구성될 수 있다.

[17] 본 발명에 따른 경피흡수제제에 있어서, 상기 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 치료학적으로 유효한(therapeutically effective) 혈중농도를 얻기에 적합한 양으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1~20 중량%, 바람직하게는 3~15 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 함량이 20 중량%를 초과할 경우 경피흡수제제의 점착력이 떨어질 수 있거나 콜드플로우가 발생할 수 있다.

[18] 본 발명에 따른 경피흡수제제는 점착제로서 아크릴-고무 하이브리드를 사용하며, 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제는 약물-함유 매트릭스층의 매트릭스를 형성한다. 즉, 상기 약물-함유 매트릭스층은 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제에 골고루 분산되어 형성된다.

[19] 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제는 낮은 유리전이온도(glass transition temperature)를 가지고 있으며, 이로부터 형성된 매트릭스는 고분자 사슬의 유동성을 개선시킬 수 있어, 매트릭스층으로부터 피부쪽으로 유효성분(즉, 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염)의 확산속도를 높일 수 있을 뿐만 아니라 우수한 점착력을 나타낸다는 것이 본 발명에 의해 발견되었다.

[20] 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제는 매트릭스층을 형성하기에 충분한 양으로 사용될 수 있으며, 예를 들어 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 40~99 중량%, 바람직하게는 60~97 중량%의 범위로 존재할 수 있다.

[21] 본 발명의 경피흡수제제는 투과촉진제가 추가로 포함될 수 있다. 상기 투과촉진제의 예는 소르비탄 모노올레이트(예를 들어, Span™ 80 등), 폴리에틸렌글리콜 20 아몬드 글리세라이드(polyethylene glycol 20 almond glycerides)(예를 들어, Crovol™ A40 등), 폴리옥시에틸렌(20)-소르비탄

모노라우레이트(예를 들어, Tween™ 20 등), 카프릴로카프로일 마크로골-8 글리세라이드(예를 들어, Labrasol™ 등), 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르(예를 들어, Transcutol™ 등), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(예를 들어, Lauroglycol™ 등), 폴리글리세릴-3 올레이트(예를 들어, Plurol Oleique™ 등), 디이소프로필 다이머레이트(diisopropyl dimerate) 등을 포함한다. 바람직하게는, 상기 투과촉진제는 소르비탄 모노올레이트, 폴리에틸렌글리콜 20 아몬드 글리세라이드, 폴리옥시에틸렌(20)-소르비탄 모노라우레이트, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 투과촉진제는 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.1~10 중량%, 바람직하게는 1~8 중량%의 범위로 존재할 수 있다.

[22] 본 발명의 경피흡수제제에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층은 점착제로서 아크릴계 점착제를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 아크릴계 점착제는 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1~30 중량%, 바람직하게는 5~25 중량%의 범위로 존재할 수 있다. 상기 아크릴계 점착제는 경피흡수제제 분야에서 통상적으로 사용되는 아크릴계 점착제를 포함하며, 바람직하게는 관능기(functional group)를 포함하지 않는 아크릴계 점착제(예를 들어, Duro-Tak™ 87-9088(Henkel Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA), Duro-Tak™ 87-900A(Henkel Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA), Duro-Tak™ 87-9301(Henkel Corporation, Bridgewater, New Jersey, USA) 등)가 사용될 수 있다.

[23] 본 발명의 경피흡수제제는 상기 약물-함유 매트릭스층을 박리층 위에 형성시키고, 다시 그 위에 지지층을 형성시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 박리층은 경피흡수제제 분야에서 통상적으로 사용되는 이형지(release liner)나 이의 적층물을 사용할 수 있으며, 예를 들어 실리콘 수지 또는 불소 수지를 도포한 폴리에틸렌, 폴리에스테르, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드 등의 필름, 종이 또는 이들의 적층물을 사용할 수 있다. 또한, 지지층(혹은 보호층(backing membrane)이라고도 칭함)도 경피흡수제제 분야에서 통상적으로 사용되는 약물-비흡수성이고 유연성을 갖는 물질을 사용할 수 있으며, 예를 들어, 폴리올레핀(polyolefin), 폴리에테르(polyether), 다층 에틸렌비닐 아세테이트 필름(multi-layer ethylene vinyl acetate film), 폴리에스테르(polyester), 폴리우레탄(polyurethane) 등을 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 경피흡수제제는 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 아크릴-고무 하이브리드 점착제를 적절한 용매(예를 들어, 에틸 아세테이트와 헵탄의 혼합용매 등)에 용해시키고, 필요에 따라 투과촉진제를 함께 용해시켜 얻어진 용액을 예를 들어 실리콘이 코팅된 이형지에 도포하여 건조시킨 후, 지지층을 적층함으로써 제조할 수 있다.

[24] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들

실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명이 이들 실시예 및 시험예에 한정되는 것은 아니다.

[25] **실시예 1 내지 12**

[26] 하기 표 1의 성분 및 함량에 따라 경피흡수제제를 제조하였다. 즉, 셀레질린 및 아크릴-고무 하이브리드 점착제(선택적으로 투과촉진제를 포함)로 구성된 혼합물; 또는 셀레질린, 아크릴-고무 하이브리드 점착제 및 아크릴계 점착제(선택적으로 투과촉진제를 포함)로 구성된 혼합물에 고형함량(solid content)이 30%가 되도록 에틸 아세테이트/헵탄(52/48, v/v) 혼합용매를 가하여 교반하면서 용해시켰다. 얻어진 용액을 실리콘이 코팅된 이형지(release liner)에 도포하고 건조시킨 후, 폴리올레핀 필름을 적층하여 보호층(backing membrane)을 형성시켜, 셀레질린을 포함하는 경피흡수제제를 제조하였다.

[27] 표 1

[Table 1]

구분	성분	실시예 (중량%)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
유효성분	셀레질린	6	6	6	13	13	13	13	13	13	13	13	13
아크릴-고무 하이브리드 점착제	Duro-Tak™ 87-504B	94	74	69	87	67	82	82	82	82	82	82	82
아크릴계 점착제	Duro-Tak™ 87-9301		20	20		20							
투과촉진제	Span™ 80						5						
	Crovol™ A40							5					
	Transcutol™								5				
	Tween™ 20									5			
	Lauroglycol™			5							5		
	Plurol Oleique™											5	
	이소프로필 미리스테이트												5

[28]

[29] **비교예 1**

[30] 셀레질린(6 중량%) 및 폴리이소부틸렌 점착제(94 중량%; Duro-Tak™

87-6908)로 구성된 혼합물에 클로로포름을 고형함량(solid content)이 30%가 되도록 가하여 교반하면서 용해시켰다. 얻어진 용액을 실리콘이 코팅된 이형지(release liner)에 도포하고 건조시킨 후, 폴리올레핀 필름을 적층하여 보호층(backing membrane)을 형성시켜, 셀레질린을 포함하는 경피흡수제제를 제조하였다.

[31]

[32] **비교예 2**

[33] 셀레질린(6 중량%) 및 아크릴계 점착제(94 중량%; Duro-Tak™ 87-9301)로 구성된 혼합물에 에틸아세테이트를 고형함량(solid content)이 30%가 되도록 가하여 교반하면서 용해시켰다. 얻어진 용액을 실리콘이 코팅된 이형지(release liner)에 도포하고 건조시킨 후, 폴리올레핀 필름을 적층하여 보호층(backing membrane)을 형성시켜, 셀레질린을 포함하는 경피흡수제제를 제조하였다.

[34]

[35] **시험예 1. 피부투과도 비교시험(1)**

[36] 실시예 1, 비교예 1 및 비교예 2에서 제조한 경피흡수제제를 무모 마우스 피부에 적용하여 피부투과도를 측정하였다. 구체적으로는 무모 마우스(6~8주령)의 피부를 시험 직전에 적출하여 각각의 경피흡수제제 면적이 2 cm^2가 되도록 원형으로 잘라 피부에 부착한 후 플로우-쓰루 확산장치(Flow-Through Diffusion Cell)에 클램프로 고정하고, 리셉터에는 등장 인산염 완충용액(pH 6.0)을 넣고 37℃로 유지시키며 마그네틱 교반기로 교반하면서 4시간 간격으로 24시간 동안 시료를 채취하였다. 얻어진 시료는 하기 표 2의 분석조건으로 고속액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하였다.

[37] 표 2

[Table 2]

분석칼럼	C-8 (Luna 5u C8, Phenomenex, 4.6 x 150 mm, 5 ㎛)
이동상	아세토니트릴/인산완충용액(pH 7.0) = 68/32
유속	1 ml/min
분석파장	210 nm
온도	30℃

[38] 상기와 같이 시험한 피부투과도 측정 결과는 하기 표 3과 같다. 표 3의 결과로부터, 본 발명에 따른 아크릴-고무 하이브리드를 점착제로 사용한 경피흡수제제(실시예 1)가 폴리이소부틸렌(비교예 1) 또는 아크릴계 점착제(비교예 2)를 사용한 경우에 비하여 피부투과도가 현저하게 증가되었음을 알 수 있다.

[39] 표 3

[Table 3]

	24시간동안 투과된 셀레질린의 총약물량($\mu g/cm^2$) (평균 ± 표준편차) (n=3)
실시예 1	469.1 ± 3.9
비교예 1	253.1 ± 7.7
비교예 2	312.6 ± 23.7

[40]

[41] **시험예 2. 피부투과도 비교시험(2)**

[42] 상업적으로 판매되는 셀레질린-함유 경피흡수제제인 Emsam™(Somerset Pharmaceuticals, Inc., Morgantown, West Virginia, USA)(비교예 3)과 본 발명의 경피흡수제제(실시예 4)를 인간 카다베르 피부(human cadaver skin)에 적용하여 피부투과도를 측정하였다. 구체적으로는 인간 카다베르 피부에 각각의 경피흡수제제 면적이 2 cm^2가 되도록 원형으로 잘라 피부에 부착한 후 플로우-쓰루 확산장치(Flow-Through Diffusion Cell)에 클램프로 고정하고, 리셉터에는 등장 인산염 완충용액(pH 6.0)을 넣고 37℃로 유지시키며 마그네틱 교반기로 교반하면서 4시간 간격으로 24시간 동안 시료를 채취하였다. 얻어진 시료는 상기 표 2의 분석조건으로 고속액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하였다.

[43] 상기와 같이 시험한 피부투과도 측정 결과는 도 1과 같다. 도 1의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 비교예 3의 경피흡수제제에 비하여 본 발명에 따른 경피흡수제제가 2배 정도의 높은 피부투과도를 나타내었다.

[44]

[45] **시험예 3. 투과촉진제 영향 평가**

[46] 실시예 4 및 실시예 6 내지 실시예 12에서 제조한 경피흡수제제를 시험예 1과 동일한 방법으로 피부투과도를 측정하였다. 투과촉진제가 비-첨가된 경피흡수제제(실시예 4)의 피부투과도에 대한 투과촉진제가 첨가된 경피흡수제제(실시예 6 내지 12)의 피부투과도를 계산하여 피부투과 증진율을 얻었다. 즉, 피부투과 증진율을 다음 식에 따라 계산하였으며, 그 결과는 하기 표 4와 같다.

[47] 피부투과 증진율 = (각 경피흡수제제의 24 시간 동안 투과된 총 약물량) / (실시예 4의 경피흡수제제의 24 시간 동안 투과된 총 약물량)

[48] 표 4

[Table 4]

	피부투과 증진율
실시예 4	1.00
실시예 6	1.41
실시예 7	1.61
실시예 8	1.32
실시예 9	1.50
실시예 10	1.31
실시예 11	1.47
실시예 12	1.24

[49] 표 4의 결과로부터, 사용된 투과촉진제는 모두 적합한 투과촉진 효과를 나타냄을 알 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 유효성분으로서 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 및 점착제로서 아크릴-고무 하이브리드를 포함하는 약물-함유 매트릭스층을 포함하는 경피흡수제제.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 경피흡수제제가 지지층, 약물-함유 매트릭스층 및 박리층으로 구성된 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 셀레질린 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1~20 중량%의 범위로 존재하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제가 -30 ℃ 이하의 유리전이온도를 갖는 고무 마크로머로 접합된 C_4~C_{18} 알킬 아크릴레이트 모노머를 포함하는 아크릴계 중합체인 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 아크릴-고무 하이브리드 점착제가 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 40~99 중량%의 범위로 존재하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층이 투과촉진제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

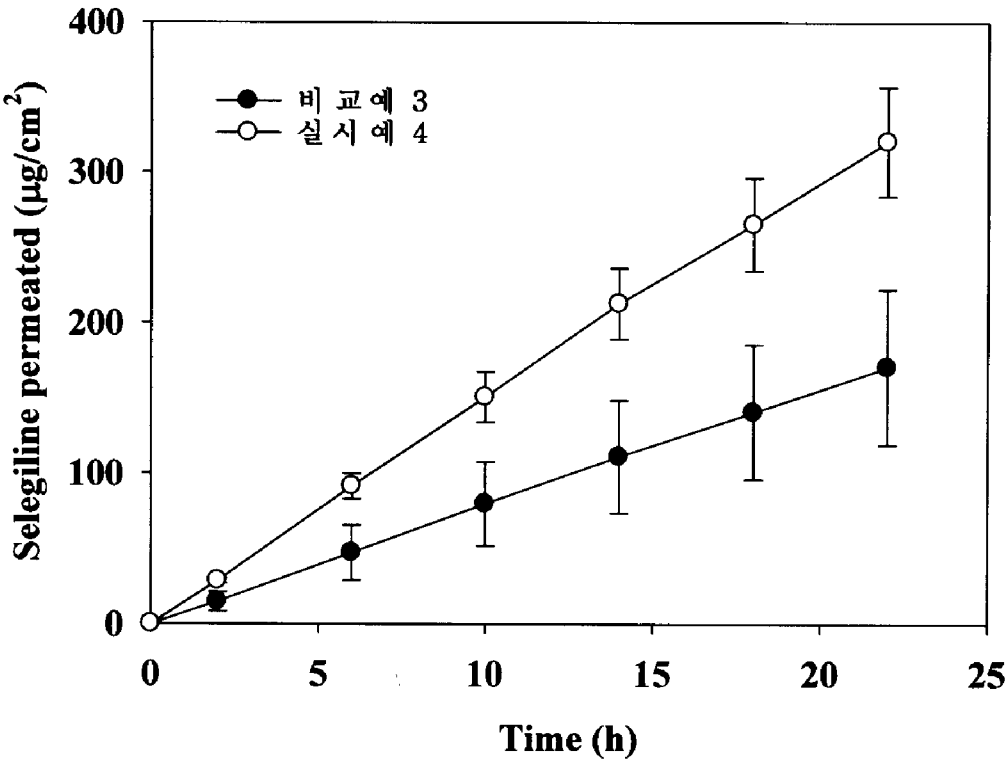
[청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 투과촉진제가 소르비탄 모노올레이트, 폴리에틸렌글리콜 20 아몬드 글리세라이드, 폴리옥시에틸렌(20)-소르비탄 모노라우레이트, 카프릴로카프로일 마크로골-8 글리세라이드, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 이소프로필 미리스테이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 올레이트, 디이소프로필 다이머레이트로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 투과촉진제가 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 0.1~10 중량%의 범위로 존재하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[청구항 9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약물-함유 매트릭스층이 점착제로서 아크릴계 점착제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 아크릴계 점착제가 약물-함유 매트릭스층 총 중량에 대하여 1~30 중량%의 범위로 존재하는 것을 특징으로 하는 경피흡수제제.

[Fig. 1]


400
300
200
100
0
Selegiline permeated (μg/cm²)
비 교 예 3
실 시 예 4
0
5
10
15
20
25
Time (h)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2014/010240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/135(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/70; A61K 31/135; A61K 47/34; A61P 17/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: selegiline, selegiline, transderaml, percutaneous, pasting

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2011-0030349 A (SAMYANG CORPORATION) 23 March 2011 See claims 1 to 17, paragraphs 29, 69, 74, 80 and 81 etc.	1-10
A	KR 10-2011-0103352 A (NITTO DENKO CORPORATION et al.) 20 September 2011 See the entire document	1-10
A	KR 10-2011-0103350 A (NITTO DENKO CORPORATION et al.) 20 September 2011 See the entire document	1-10
A	KR 10-2006-0127779 A (NITTO DENKO CORPORATION) 13 December 2006 See the entire document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 NOVEMBER 2014 (13.11.2014)	**17 NOVEMBER 2014 (17.11.2014)**

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2014/010240

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2011-0030349 A	23/03/2011	CN 102630160 A	08/08/2012
		CN 102630160 B	07/05/2014
		US 2011-0066120 A1	17/03/2011
		US 8864727 B2	21/10/2014
		WO 2011-034323 A2	24/03/2011
		WO 2011-034323 A3	14/07/2011
KR 10-2011-0103352 A	20/09/2011	CA 2733694 A1	12/09/2011
		CN 102188412 A	21/09/2011
		CN 102188412 B	30/07/2014
		EP 2371359 A2	05/10/2011
		EP 2371359 A3	11/04/2012
		JP 2011-190203 A	29/09/2011
		US 2011-0223237 A1	15/09/2011
KR 10-2011-0103350 A	20/09/2011	CA 2733692 A1	12/09/2011
		CN 102188410 A	21/09/2011
		EP 2371360 A2	05/10/2011
		EP 2371360 A3	18/04/2012
		JP 2011-190205 A	29/09/2011
		US 2011-0223236 A1	15/09/2011
KR 10-2006-0127779 A	13/12/2006	CA 2548864 A1	06/12/2006
		CA 2548864 C	11/12/2012
		CN 1875953 A	13/12/2006
		CN 1875953 B	20/04/2011
		CN 1875953 C0	13/12/2006
		EP 1733719 A1	20/12/2006
		EP 1733719 B1	26/11/2008
		EP 1733719 B2	04/01/2012
		JP 05-025998 B2	12/09/2012
		JP 2007-016020 A	25/01/2007
		US 2006-0275354 A1	07/12/2006
		US 8409609 B2	02/04/2013

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2014/010240

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 31/135(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/70; A61K 31/135; A61K 47/34; A61P 17/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: selegiline, 셀레질린, transderaml, 경피, 첩부

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2011-0030349 A (주식회사 삼양사) 2011.03.23 청구항 제1항 내지 제17항, 식별번호 29, 69, 74, 80 및 81 등 참조	1-10
A	KR 10-2011-0103352 A (닛토덴코 가부시키가이샤 외 1명) 2011.09.20 문헌 전체 참조	1-10
A	KR 10-2011-0103350 A (닛토덴코 가부시키가이샤 외 1명) 2011.09.20 문헌 전체 참조	1-10
A	KR 10-2006-0127779 A (닛토덴코 가부시키가이샤) 2006.12.13 문헌 전체 참조	1-10

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2014년 11월 13일 (13.11.2014)	2014년 11월 17일 (17.11.2014)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관
최원철
전화번호 +82-42-481-5578

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2014/010240

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2011-0030349 A	2011/03/23	CN 102630160 A	2012/08/08
		CN 102630160 B	2014/05/07
		US 2011-0066120 A1	2011/03/17
		US 8864727 B2	2014/10/21
		WO 2011-034323 A2	2011/03/24
		WO 2011-034323 A3	2011/07/14
KR 10-2011-0103352 A	2011/09/20	CA 2733694 A1	2011/09/12
		CN 102188412 A	2011/09/21
		CN 102188412 B	2014/07/30
		EP 2371359 A2	2011/10/05
		EP 2371359 A3	2012/04/11
		JP 2011-190203 A	2011/09/29
		US 2011-0223237 A1	2011/09/15
KR 10-2011-0103350 A	2011/09/20	CA 2733692 A1	2011/09/12
		CN 102188410 A	2011/09/21
		EP 2371360 A2	2011/10/05
		EP 2371360 A3	2012/04/18
		JP 2011-190205 A	2011/09/29
		US 2011-0223236 A1	2011/09/15
KR 10-2006-0127779 A	2006/12/13	CA 2548864 A1	2006/12/06
		CA 2548864 C	2012/12/11
		CN 1875953 A	2006/12/13
		CN 1875953 B	2011/04/20
		CN 1875953 C0	2006/12/13
		EP 1733719 A1	2006/12/20
		EP 1733719 B1	2008/11/26
		EP 1733719 B2	2012/01/04
		JP 05-025998 B2	2012/09/12
		JP 2007-016020 A	2007/01/25
		US 2006-0275354 A1	2006/12/07
		US 8409609 B2	2013/04/02