



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0027831
 (43) 공개일자 2015년03월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7003084
- (22) 출원일자(국제) 2013년07월05일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년02월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/064301
- (87) 국제공개번호 WO 2014/006202
 국제공개일자 2014년01월09일
- (30) 우선권주장
 61/668,846 2012년07월06일 미국(US)

- (71) 출원인
 레오 파마 에이/에스
 덴마크 데카-2750 밸레룹 인두스트리파르켄 55
- (72) 발명자
 폐테르손 카르스텐
 덴마크 데카-2750 밸레루프 인두스트리파르켄 55
 레오 파마 에이/에스 내
 프레데릭센 키트
 덴마크 데카-2100 코펜하겐 Ø 4. 티에이치. 보겐
 세가데 1
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장훈

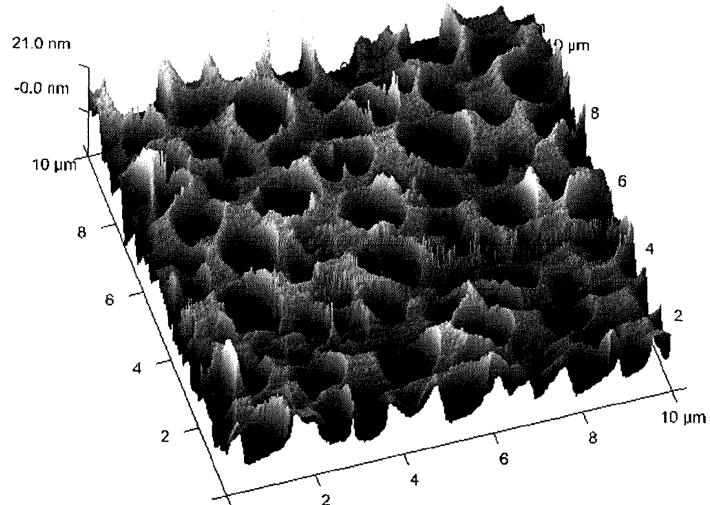
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 피부에 활성 성분을 전달하기 위한 막-형성 중합체를 포함하는 국소 조성물

(57) 요 약

피부 적용을 위한 막-형성 약제학적 조성물은, 휘발성 용매 중에 용해된 하나 이상의 치료학적 활성 성분을 포함하고, 상기 조성물은 막-형성 중합체, 가소제, 및 오일성 방출-증진제를 추가로 포함한다. 상기 조성물은, 피부 상에의 적용 및 용매의 증발 후에, 막-형성 중합체 및 가소제를 포함하는 연속상(continuous phase), 및 오일성 방출-증진제의 액적들을 포함하는 분산상(dispersed phase)을 형성할 수 있다.

대 표 도 - 도8c



(72) 발명자

옴크비스트 디아나

덴마크 테카-2750 발레루프 인두스트리파르켄 55
레오 파마 에이/에스 내

얀손 외르겐

덴마크 데카-2750 발레루프 인두스트리파르켄 55
레오 파마 에이/에스 내

특허청구의 범위

청구항 1

피부 적용을 위한 막-형성 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은, 상기 조성물의 50 내지 99.5% w/w의 양으로 존재하는 약제학적으로 허용되는 휘발성 용매 중에 용해된 하나 이상의 치료학적 활성 성분을 포함하고, 상기 조성물은, 추가로, 막-형성 중합체를 0.1 내지 50% w/w의 양으로, 가소제를 0.1 내지 10% w/w의 양으로, 그리고, 오일성 방출-증진제를 0.1 내지 15% w/w의 양으로 포함하며;

상기 조성물은, 피부 상에의 적용 및 용매의 증발 후에, 막-형성 중합체 및 가소제를 포함하는 연속상 (continuous phase), 및 오일성 방출-증진제의 액적들을 포함하는 분산상 (dispersed phase)을 형성할 수 있는,

피부 적용을 위한 막-형성 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 막-형성 중합체가, 셀룰로스 유도체, 아크릴산 중합체, 아크릴산 공중합체, 메타크릴레이트 중합체, 메타크릴레이트 공중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐알콜 또는 이의 유도체, 예를 들면, 폴리비닐아세테이트, 실리콘 중합체 및 실리콘 공중합체, 또는 이들의 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 아크릴산 중합체가, 메틸 메타크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체 A형 및 B형, 및 아크릴레이트/옥틸아크릴아미드 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 막-형성 중합체의 양이 5 내지 20% w/w, 예를 들면, 10 내지 15% w/w인, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가소제가, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴, 디부틸 세바케이트, 및 폴리에틸렌 글리콜 100 내지 1000으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 가소제의 양이 2 내지 5% w/w인, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일성 방출-증진제가,

- (a) 폴리옥시프로필렌 지방 알킬 에테르;
- (b) 직쇄상 또는 분지쇄상 C₁₀₋₁₈ 알칸산 또는 알켄산의 이소프로필 에스테르;
- (c) C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르 또는 디에스테르;
- (d) 직쇄상 또는 분지쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올 또는 알켄올;

- (e) C₆₋₂₂ 아실글리세라이드;
 - (f) N-알킬피롤리돈 또는 N-알킬피페리돈;
 - (g) 미네랄 오일, 예를 들면, 액체 파라핀
- 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 폴리옥시프로필렌 지방 알킬 에테르가, 폴리옥시프로필렌-15-스테아릴 에테르, 폴리옥시프로필렌-11-스테아릴 에테르, 폴리옥시프로필렌-14-부틸 에테르, 폴리옥시프로필렌-10-세틸 에테르, 또는 폴리옥시프로필렌-3-미리스틸 에테르로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 직쇄상 또는 분지쇄상 C₁₀₋₁₈ 알칸산 또는 알켄산의 이소프로필 에스테르가, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 이소프로필 리놀레이트, 또는 이소프로필 모노올레이트인, 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르가 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 또는 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트이고, 상기 C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르가 프로필렌 글리콜 디펜라르고네이트인, 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 직쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올이, 카프릴, 라우릴, 세틸, 스테아릴, 올레일, 리놀레일, 또는 미리스틸 알콜이거나, 상기 분지쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올이, 분지쇄상 C₁₈₋₂₄ 알칸올, 예를 들면, 2-옥틸도데칸올인, 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 C₆₋₂₂ 아실글리세라이드가, 식물성 오일, 예를 들면, 참깨유, 해바라기유, 팜핵유, 옥수수유, 홍화유, 올리브유, 아보카도유, 호호바유, 포도씨유, 카놀라유, 밀배아유, 아몬드유, 면실유, 땅콩유, 호두유 또는 대두유, 고도로 정제된 식물성 오일, 예를 들면, 중쇄(medium chain) 트리글리세라이드(카프릴산/카프르산 트리글리세라이드), 장쇄 트리글리세라이드, 피마자유, 카프릴산 모노글리세라이드, 카프릴산/카프르산 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드, 또는 카프릴산/카프르산 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 및 트리글리세라이드인, 조성물.

청구항 14

제8항에 있어서, 상기 N-알킬피롤리돈이 N-메틸피롤리돈인, 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일성 방출-증진제의 양이 1 내지 10% w/w, 예를 들면, 2 내지 6% w/w인, 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 휘발성 용매가, 저급 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 또는 부탄올, C₁₋₄ 카르복실산의 C₁₋₄ 에스테르, 예를 들면, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 메틸 포르메이트, 또는 프로필 프로피오네이트, 아세톤, 또는 휘발성 실리콘 오일, 예를 들면, 사이클로메티콘, 디메티콘, 또는 헥사메틸디실록산인, 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 휘발성 용매의 양이 70 내지 80% w/w 또는 80 내지 90% w/w인, 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 항핵제(anti-nucleating agent)를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 항핵제가, 폴리비닐 알콜, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 및 카르복시메틸 셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 무수인, 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 활성 성분이, 비타민 D 유도체 또는 유사체, 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 4 억제제, 인젠올 유도체, 레티노이드, 예를 들면, 아다팔렌, JAK 억제제, NK-1 수용체 길항제, 칼시네우린 억제제, 예를 들면, 타크롤리무스, 또는 피메크롤리무스, 각질 용해제, 예를 들면, 살리실산, 또는 락트산, 항생제, 예를 들면, 푸시딘산, 또는 클린다마이신, 비-스테로이드성 소염제, 및 국부 마취제, 예를 들면, 리도카인으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 조성물이, 상기 비타민 D 유사체로서 칼시포트리올 또는 칼시포트리올 1수화물을, 그리고, 상기 코르티코스테로이드로서 베타메타손 디프로피오네이트 또는 발레레이트를 포함하는, 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 치료학적 활성 성분, 및	
아크릴레이트/암모늄 메타크릴레이트 공중합체	10 내지 15% w/w
중쇄 트리글리세라이드	3 내지 6% w/w
트리부틸 시트레이트	2 내지 3% w/w
에탄올, 무수	75 내지 80% w/w

을 포함하는, 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 치료학적 활성 성분, 및	
아크릴레이트/옥타크릴아미드 공중합체	10 내지 15% w/w
폴리프로필렌 글리콜 11 스테아릴 에테르	1.5 내지 3% w/w
트리부틸 시트레이트	2 내지 3% w/w
에탄올, 무수	80 내지 90% w/w

를 포함하는, 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 스프레이 형태인, 조성물.

청구항 26

실질적으로 무수(anhydrous)인, 2-상(phase) 약제학적 조성물로서,

상기 무수 조성물은, 하나 이상의 치료학적 활성 성분, 상기 건조(dry) 조성물의 50 내지 90% w/w의 양의 막-형 성 중합체 및 상기 무수 건조 조성물의 10 내지 25% w/w의 양의 가소제로부터 형성된 매트릭스를 포함하는 연속상, 및 상기 건조 조성물의 10 내지 25% w/w의 양의 오일성 방출-증진제의 액적들을 포함하는 분산상을 포함하고, 상기 2-상 조성물은 피부 상에의 상기 조성물의 적용 및 용매의 증발 후에 형성되는,

실질적으로 무수인, 2-상 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 막-형성 중합체가, 셀룰로스 유도체, 아크릴산 중합체, 아크릴산 공중합체, 메타크릴레이트 중합체, 메타크릴레이트 공중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐알콜 또는 이의 유도체, 예를 들면, 폴리비닐아세테이트, 실리콘 중합체 및 실리콘 공중합체, 또는 이들의 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 셀룰로스 유도체가, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 아크릴산 중합체가, 메틸 메타크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체 A형 및 B형, 및 아크릴레이트/옥틸아크릴아미드 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가소제가, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴, 디부틸 세바케이트, 및 폴리에틸렌 글리콜 100 내지 1000으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 오일성 방출-증진제가,

- (a) 폴리옥시프로필렌 지방 알킬 에테르;
- (b) 직쇄상 또는 분지쇄상 C₁₀₋₁₈ 알칸산 또는 알켄산의 이소프로필 에스테르;
- (c) C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르 또는 디에스테르;
- (d) 직쇄상 또는 분지쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올 또는 알켄올;
- (e) C₆₋₂₂ 아실글리세라이드;
- (f) N-알킬피롤리돈 또는 N-알킬피페리돈; 및
- (g) 미네랄 오일, 예를 들면, 액체 파라핀

으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 폴리옥시프로필렌 지방 알킬 에테르가, 폴리옥시프로필렌-15-스테아릴 에테르, 폴리옥시프로필렌-11-스테아릴 에테르, 폴리옥시프로필렌-14-부틸 에테르, 폴리옥시프로필렌-10-세틸 에테르, 또는 폴리옥시프로필렌-3-미리스틸 에테르로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 직쇄상 또는 분지쇄상 C₁₀₋₁₈ 알칸산 또는 알켄산의 이소프로필 에스테르가 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 이소프로필 리놀레이트 또는 이소프로필 모

노올레에이트인, 조성물.

청구항 34

제31항에 있어서, C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르가 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 또는 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트이거나, C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르가 프로필렌 글리콜 디펠라르고네이트인, 조성물.

청구항 35

제31항에 있어서, 상기 직쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올이 카프릴, 라우릴, 세틸, 스테아릴, 올레일, 리놀레일, 또는 미리스틸 알콜이거나, 분지쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올이 분지쇄상 C₁₈₋₂₄ 알칸올, 예를 들면, 2-옥틸도데칸올인, 조성물.

청구항 36

제31항에 있어서, 상기 C₆₋₂₂ 아실글리세라이드가 식물성 오일, 예를 들면, 참깨유, 해바라기유, 팜핵유, 옥수수유, 흥화유, 올리브유, 아보카도유, 호호바유, 포도씨유, 카놀라유, 밀배아유, 아몬드유, 면실유, 땅콩유, 호두유 또는 대두유, 고도로 정제된 식물성 오일, 예를 들면, 중쇄 트리글리세라이드(카프릴산/카프르산 트리글리세라이드), 장쇄 트리글리세라이드, 피마자유, 카프릴산 모노글리세라이드, 카프릴산/카프르산 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드, 또는 카프릴산/카프르산 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 및 트리글리세라이드인, 조성물.

청구항 37

제31항에 있어서, 상기 N-알킬피롤리돈이 N-메틸피롤리돈인, 조성물.

청구항 38

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항핵제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 항핵제가, 폴리비닐 알콜, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 및 카르복시메틸 셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 40

제26항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료학적 활성 성분이, 비타민 D 유도체 또는 유사체, 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 4 억제제, 인젠올 유도체, 레티노이드, 예를 들면, 아다팔렌, JAK 억제제, NK-1 수용체 길항제, 칼시네우린 억제제, 예를 들면, 타크롤리무스, 또는 피메크롤리무스, 각질 용해제, 예를 들면, 살리실산, 또는 락트산, 항생제, 예를 들면, 푸시딘산, 또는 클린다마이신, 비-스테로이드성 소염제, 및 국부 마취제, 예를 들면, 리도카인으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 조성물이, 상기 비타민 D 유사체로서 칼시포트리올 또는 칼시포트리올 1수화물을, 그리고, 상기 코르티코스테로이드로서 베타메타손 디프로피오네이트 또는 발레레이트를 포함하는, 조성물.

청구항 42

피부 질환 또는 피부 병태의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 피부 질환 또는 피부 병태가, 건선, 수장족저 농포증, 어린선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 광선 각화증, 소양증, 주사(rosacea), 및 여드름으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은, 막-형성 중합체 및 하나 이상의 활성 성분을 함유하는, 피부 상에의 적용을 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은, 용매의 증발시에 피부 상에 얇고 투명한 2-상(phase) 막을 형성하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 사람 피부, 특히, 외층, 각질층은, 미생물 병원체 및 독성 화학물질의 침투에 대항하는 효과적인 장벽(barrier)을 제공한다. 피부의 이러한 특성은, 일반적으로 이롭지만, 대부분이 아닐지라도, 피부 질환을 앓고 있는 환자의 피부 위에 도포된 활성 성분의 많은 양이, 그 활성을 발휘하는 피부의 살아있는(viable) 층으로 침투할 수 없다는 점에서 약제의 피부 투여를 복잡하게 한다. 진피 및 표피에의 활성 성분의 적당한 침투를 확보하기 위해서, 일반적으로, 전형적으로는 저-분자량 휘발성 용매, 예를 들면, 알콜, 예를 들면, 에탄올, 또는 디올, 예를 들면, 프로필렌 글리콜의 존재 하에 용해된 상태의 활성 성분을 포함하는 것이 바람직하고, 이는, 또한, 활성 성분에 대한 침투 증진제로서도 작용할 수 있다. 피부에의 활성 성분의 침투를 수득하기 위한 다른 방법은, 소수성 비히클, 예를 들면, 페트롤라툼(petrolatum) 내에 활성 성분을 제형화함으로써 내포(occlusion)를 제공하는 것이다. 그러나, 페트롤라툼을 함유하는 연고제는 일반적으로 적용 후에 상당히 긴 시간 동안 지속되는 끈적이거나(tacky) 번들거리는(greasy) 느낌을 갖고, 그 결과, 향장학적으로 허용되지 않는다.

[0003] 연고와 같은 종래 제형에 대한 대안으로서, 막-형성 중합체 중에 활성 성분이 포함된 막-형성 중합체를 함유하는 조성물이 개발되어 왔다. 막-형성 조성물은, 주로 활성 성분의 경피 전달을 제공하기 위해, 예를 들면, 경피 패치로, 또는 보다 최근에는 막-형성 중합체, 가소제, 및 활성 성분에 대한 저-분자량 휘발성 용매로 이루어진 막-형성 용액으로서 사용되어 왔다. 상기 용액을 피부에 적용하는 경우, 용매의 증발 후 얇은 중합체 막이 형성된다.

[0004] EP 515 312 B1은, 손발톱 진균증(onchomycosis)의 치료에 손발톱 바니시(varnish)로서 사용하기 위한, 활성 성분으로서의 테르비나핀(terbinafine), 및 막-형성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐아세테이트, 또는 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르 공중합체를 함유하는 국소 제형을 개시한다.

[0005] WO 2006/111426은, 손발톱 건선의 치료에 손발톱 바니시로서 사용하기 위한, 비타민 D 유도체 및 코르티코스테로이드를 함유하는 막-형성 용액을 개시한다. 상기 막-형성 중합체는, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 메틸 에테르의 부틸 에스테르와 말레산 공중합체, 및 아크릴레이트와 암모늄 메타크릴레이트 공중합체로부터 선택될 수 있다. 상기 조성물은 용매로서 에탄올을 함유할 수 있고, 추가로 침투 증진제를 함유할 수 있다.

[0006] US 2007/0248658은, 활성 성분(들), 예를 들면, 에티닐에스트라디올의 피부 또는 경피 전달에 사용하기 위한, 막-형성 폴리우레탄 또는 폴리우레탄 및 아크릴레이트 공중합체, 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는, 조성물을 개시한다. 상기 조성물은, 추가로, 저-분자량 휘발성 용매, 예를 들면, 에탄올, 또는 이소프로판올, 및 침투 증진제, 예를 들면, 올레산, 올레일 알콜, 프로필렌 글리콜 프로필렌 카보네이트, N-메틸피롤리돈 및 이소프로필 미리스테이트를 함유할 수 있다.

[0007] US 2004/0213744는, 막-형성 중합체, 투과 증진제, 가용화제, 가소제, 및 활성 성분을 포함하는, 국소 적용을 위한 스프레이 가능한 조성물을 개시한다. 상기 막-형성 중합체는 아크릴산 중합체 또는 공중합체, 메타크릴산 중합체 또는 공중합체, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 또는 셀룰로스 중합체일 수 있다. 투과 증진제는 계면활성제, 올레산, 카프로산 및 카프릴산의 혼합 에스테르, 다가 알콜, 이소프로필 미리스테이트 등으로부터 선택될 수 있다. 상기 가용화제는 계면활성제, 디메틸아민 에틸 메타크릴레이트의 다가 알콜 또는 공중합체, 및 메타크릴산 에스테르 공중합체일 수 있다. 상기 가소제는 트리에틸 시트레이트, 디메틸 이소소르비드, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 피마자유, 프로필렌 글리콜 등으로부터 선택될 수 있다. 상기 조성물은 추진제, 예를 들면, 탄화수소, 수소화불화탄소, 디메틸에테르, 질소, 이산화 탄소 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0008] WO 2007/031753은, 80% 이상의 포화로 존재하는 활성 성분, 막-형성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 아크릴산 중합체 및 공중합체, 메타크릴산 중합체 및 공중합체, 및 셀룰로스 중합체, 저-분자량 휘발성 용매, 예를 들면, 에탄올, 추진제, 예를 들면, 하이드로플루오로알칸, 그리고, 바람직하게는, 또한, 항핵제(antinucleating agent), 예를 들면, 폴리비닐 알콜, 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 올레산, 시트르산, 지방산 에스테르, 탄화수소 등을 포함하는, 막-형성 조성물을 개시한다.

[0009] 본 발명의 목적은, 얇고 투명하여 피부 상에 거의 보이지 않고, 유연성이고, 신속하게 건조되며, 비-점착인 막을 형성하는, 막-형성 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은, 막-형성 조성물 내에 포함된 활성 성분을 피부의 상층(upper layer)으로 연장된 시간에 걸쳐 방출시킬 수 있어, 상기 조성물이, 종래 국소 조성물, 예를 들면, 크림, 연고, 또는 젤보다 덜 빈번하게 투여될 수 있는, 막-형성 조성물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 추가의 목적은, 활성 성분이 유의하게 분해되지 않고, 조성물의 유통 기한 동안에 화학적으로 그리고 물리적으로 안정하게 존재하는, 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 요약

[0013] 문헌에 개시되어 있는 막-형성 조성물들은, 상기 막-형성 조성물로부터 상기 조성물 내에 포함된 활성 성분의 미량 부분만이 방출되는 결점을 겪고 있다. 본 발명을 유도하는 연구에 있어서, 본 발명자들은 놀랍게도 오일 성 구성성분이 막-형성 용액에 첨가되는 경우, 얻어진 막으로부터 시간 경과에 따라 활성 성분의 증가된 방출을 수득할 수 있음을 발견하였다. 따라서, 수일의 기간에 걸쳐 활성 성분의 연장된 방출을 수득하고, 그 결과, 현재 일반적 표준인 국소 조성물의 매일 적용을 생략하는 것이 가능할 수 있다.

[0014] 따라서, 한 양상에서, 본 발명은, 피부 적용을 위한 막-형성 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은, 상기 조성물의 50 내지 99.5% w/w의 양으로 존재하는 약제학적으로 허용되는 휘발성 용매 중에 용해된 하나 이상의 치료학적 활성 성분을 포함하고, 상기 조성물은, 추가로, 막-형성 중합체를 0.1 내지 50% w/w의 양으로, 가소제를 0.1 내지 10% w/w의 양으로, 그리고, 오일성 방출-증진제를 0.1 내지 15% w/w의 양으로 포함하며;

[0015] 상기 조성물은, 피부 상에의 적용 및 용매의 증발 후에, 막-형성 중합체 및 가소제를 포함하는 연속상 (continuous phase), 및 오일성 방출-증진제의 액적들을 포함하는 분산상(dispersed phase)을 형성할 수 있는, 피부 적용을 위한 막-형성 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0016] 다른 양상에서, 본 발명은, 2-상 약제학적 조성물로서, 상기 무수 조성물은, 하나 이상의 치료학적 활성 성분, 상기 건조(dry) 조성물의 55 내지 90% w/w의 양의 막-형성 중합체 및 상기 무수 건조 조성물의 10 내지 25% w/w의 양의 가소제로부터 형성된 매트릭스를 포함하는 연속상, 및 상기 건조 조성물의 10 내지 25% w/w의 양의 오일성 방출-증진제의 액적들을 포함하는 분산상을 포함하고, 상기 2-상 약제학적 조성물은 피부 상에의 상기 조성물의 적용 및 용매의 증발 후에 형성되는, 2-상 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 막-형성 조성물은, 피부 상에 적용시 얇고 투명한 막을 형성하는 것으로 발견되었다. 상기 조성물은 사실상 보이지 않고, 따라서, 보다 가시적인 폐지와 비교하여 환자에게 보다 향장학적으로 허용가능하다. 또한, 막-형성 조성물은 신속하게 건조되고, 점착성이 아니므로, 환자의 옷에의 부착이 방지된다. 직접성, 즉, 피부 상에의 적용 후 세척 또는 일반적 착용의 결과로서의 마모에 저항하는 능력에 대해 시험하는 경우, 소수성 막-형성 중합체를 포함하는 조성물은, 친수성 막-형성 중합체를 함유하는 조성물에 비해 피부 상에 증가된 직접성을 나타내는 경향이 있다.

[0018] 본 발명을 유도하는 연구의 과정에서, 놀랍게도, 오일성 방출-증진제가 용매의 증발시 막 중에 오일 액적들을 형성한다는 것이 발견되었다(참조: 본원에 개시되어 있는 막-형성 조성물의 원자력 현미경(AFM) 측정의 결과를 나타내는 실시예 8 및 실시예 9). 임의의 특정 이론에 제한되지 않으면서, 오일성 방출-증진제를 포함하는 막-형성 조성물로부터 얻어지는 증가된 방출은, 막-형성 중합체 및 가소제의 매트릭스로부터의 활성 성분이, 활성 성분을 방출하여 막-형성 조성물로부터의 증가되고 연속적인 방출을 초래할 오일 액적들 내로 확산되는 것의 결과일 수 있다고 추정된다. 또한, 오일성 방출-증진제는 연화제(emollient)로서 작용하여 피부의 수화를 개선시키고 경피 수분 손실을 제어할 수 있고, 따라서, 막-형성 중합체의 내포 효과를 강화할 수 있다.

[0019] 추가의 양상에서, 본 발명은, 피부 질환 및 피부 병태의 치료에 사용하기 위한, 본원에 개시되는 바와 같은 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은, 72시간의 기간에 걸쳐, 가소제 또는 오일성 방출-증진제를 함유하지 않는 막-형성 조성물로부터의 베타 메타손 밸레이트(BMV)의 방출과 비교하여, Klucel LF 및 20%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 가소제

TEC, TBC, 및 DBS, 또는 오일성 방출-증진제 MCT를 함유하는 막-형성 조성물로부터의 BMV의 방출을 나타낸다.

도 2는, 72시간의 기간에 걸쳐, 가소제 또는 오일성 방출-증진제를 함유하지 않는 막-형성 조성물로부터의 BMV의 방출과 비교하여, Eudragit RS PO 및 20%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 가소제 TEC, TBC, 및 DBS, 또는 오일성 방출-증진제 MCT를 함유하는 막-형성 조성물로부터의 BMV의 방출을 나타낸다.

도 3은, 24시간의 과정에서 3개의 시험 조성물 모두로부터의 BMV의 침투를 나타낸다.

도 4는, 베타메타손 디프로피오네이트(BDP), 및 1일 및 7일 후 무모 래트(hairless rat)의 피부에서의 이의 대사물인 베타메타손의 농도를 나타낸다.

도 5는, 막-형성 조성물 및 비교 연고의 무모 래트 피부 상에의 적용으로부터 24시간에 걸친 베타메타손의 혈청 농도를 나타낸다.

도 6은, 막-형성 중합체로서 Dermacryl 79를, 또는 Dermacryl을 Arlamol E와 함께, Dermacryl을 Arlamol E 및 폴리소르베이트 80과 함께, 그리고 Dermacryl을 Arlamol E, 트리부틸 시트레이트, 및 폴리소르베이트 80과 함께 함유하는 막-형성 조성물로부터의 방출된 BDP의 양을 시간 함수로서 보여주는 그래프이다.

도 7은, 막-형성 중합체로서 Eudragit RS PO를, Eudragit RS PO를 트리부틸 시트레이트와 함께, Eudragit RS PO를 20%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 중쇄(medium chain) 트리글리세라이드(MCT)와 함께, Eudragit RS PO를 트리부틸 시트레이트 및 20%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 MCT와 함께, 그리고, Eudragit RS PO를 트리부틸 시트레이트 및 40%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 MCT와 함께 함유하는 막-형성 조성물로부터의 방출된 BMV의 양을 시간 함수로서 보여주는 그래프이다.

도 8a는, 막-형성 중합체로서 Eudragit RS PO를 포함하는 막-형성 조성물의 원자력 현미경(AFM)으로부터 얻어진 화상이고, 도 8b는, Eudragit RS PO 및 가소제로서의 트리에틸 시트레이트를 포함하는 막-형성 조성물의 AFM 화상이고, 도 8c는, Eudragit RS PO 및 오일성 방출-증진제로서의 MCT를 포함하는 막-형성 조성물의 AFM 화상이다. 오일의 액적들을 포함하는 막의 2-상 토포그래피(topography)는 도 8c에서 명확하게 보인다. 도 8d의 i 내지 iii는, AFM 프로브 팁을 사용하여 샘플 표면(Eudragit RS PO를 20% MCT와 함께 함유하는 막인 샘플)에 대해 다양한 힘을 적용함으로써 얻어지는 AFM 화상을 나타낸다. i) 초기 힘 적용, ii) 5x 초기 힘 적용, iii) 17x 초기 힘 적용.

도 9는, 막-형성 중합체로서 Eudragit RS PO, 가소제로서 트리부틸 시트레이트, 및 오일성 방출-증진제로서 MCT를 포함하는, 막-형성 조성물의 AFM으로부터 얻어지는 화상이다. MCT의 액적들을 포함하는 막의 2-상 토포그래피는 도면에서 명확하게 보인다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021]

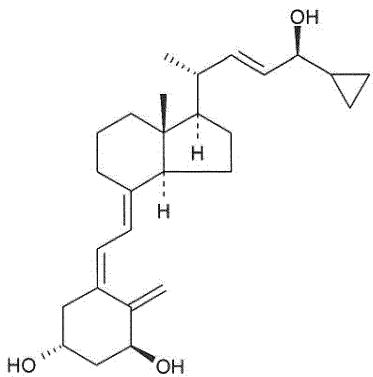
정의

용어 "비타민 D 유도체"는, 비타민 D₃의 생물학적 활성 대사물, 예를 들면, 칼시트리올, 또는 이러한 대사물에 대한 전구체, 예를 들면, 알파칼시돌을 나타내는 것으로 의도된다.

[0022]

용어 "비타민 D 유사체"는, 측쇄 변형(modification) 및/또는 스캐폴드 자체의 변형을 갖는 비타민 D 스캐폴드를 포함하는, 합성 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 상기 유사체는, 천연 발생 비타민 D 화합물의 활성과 비교할만한 비타민 D 수용체에 대한 생물학적 활성을 나타낸다.

[0024] "칼시포트리올"은 하기 화학식의 비타민 D 유사체이다.



[0025]

[0026] 칼시포트리올은, 무수물 및 1수화물의 2개의 결정형으로 존재하는 것으로 발견되었다. 칼시포트리올 1수화물 및 이의 제조는 WO 94/15912에 개시되어 있다.

[0027] 용어 "보관 안정성" 또는 "보관 안정한"은, 조성물이, 조성물을 시판 가능하게 하기 위해, 냉장시, 또는 바람직하게는 실온에서 충분한 기간, 예를 들면, 12개월 이상, 특히, 18개월 이상, 바람직하게는 2년 이상 동안 조성물의 보관을 가능하게 하는 화학적 및 물리적 안정성 특성을 나타낸다 것으로 의도된다.

[0028] 용어 "화학적 안정성" 또는 "화학적으로 안정한"은, 실온에서 제품의 유통 기한, 전형적으로는 2년에 걸쳐, 활성 성분의 10% 이하, 바람직하게는 6% 이하가 분해됨을 의미하는 것으로 의도된다. 실온에서의 화학적 안정성의 근사치(approximation)는, 조성물을 40°C에서 가열 캠보드(cupboard)에 넣고, 1개월, 2개월, 및 3개월째에 샘플을 취하고, HPLC에 의해 분해 생성물의 존재에 대해 시험하는, 40°C에서의 가속화된 안정성 연구를 상기 조성물에 대해 수행함으로써 얻어진다. 40°C에서 3개월 후 물질의 약 10% 미만이 분해된 경우, 이것은 일반적으로 실온에서 2년의 유통 기한에 상응하는 것으로 여겨진다. 조성물 중에 포함된 활성 성분이 칼시포트리올인 경우, "화학적 안정성"은, 일반적으로, 칼시포트리올이 시간 경과에 따라 최종 약제학적 생성물 중에서 24-*epi* 칼시포트리올 또는 칼시포트리올의 다른 분해 생성물로 유의하게 분해되지 않음을 나타낸다.

[0029] 용어 "물리학적 안정성" 또는 "물리학적으로 안정한"은, 조성물의 유통 기한 동안에 비히클 상(phase)으로부터 활성 성분이 침전되지 않음을 의미하는 것으로 의도된다.

[0030] 용어 "실질적으로 무수인"은, 연고 조성물 중의 유리수의 함량이, 조성물의 약 2중량%, 바람직하게는 약 1중량%를 초과하지 않음을 의미하는 것으로 의도된다.

[0031] 용어 "중쇄 트리글리세라이드"는, 6 내지 12개의 탄소 원자의 쇄 길이를 갖는 지방산의 트리글리세라이드 에스테르를 나타내는 것으로 사용된다. 이러한 중쇄 트리글리세라이드의 현재 사용되고 있는 예로는, 카프릴산(C₈)과 카프르산(C₁₀) 트리글리세라이드의 혼합물이 있고, 예를 들면, 상표명 Miglyol 812 하에 입수가능하다.

[0032] 용어 "피부 침투"는, 피부의 다양한 층들, 즉, 각질층, 표피, 및 진피로의 활성 성분의 확산을 의미하는 것으로 의도된다.

[0033] 용어 "피부 투과"는, 체순환으로의 피부, 또는 실험에서 사용되는 Franz 셀 장치의 수용체 유체를 통한 활성 성분의 플럭스(flux)를 의미하는 것으로 의도된다.

[0034] 용어 "방출"은, 표면, 예를 들면, 조성물이 실리콘 맴브레인 상에 적용되는 경우 조성물을 떠나는 활성 성분의 양을 나타내는 것으로 의도된다. 맴브레인을 통한 시험관내 방출은, 실시예 2에 개시되어 있는 방법에 의해 측정될 수 있다. 이와 관련하여, 용어 "연장된 방출"은, 활성 성분의 방출이 48시간 이상, 예를 들면, 72시간 이상의 기간에 걸쳐 발생함을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "증가된 방출"은, 시간 경과에 따라 방출된 활성 성분의 총량이, 막-형성 중합체를 단독으로 또는 가소제와 함께 함유하지만 오일성 방출-증진제는 함께 함유하지 않는 막-형성 조성물과 비교하여, 가소제 및 오일성 방출-증진제 둘 다를 함유하는 막-형성 조성물로부터 증가됨을 나타내는 것으로 의도된다.

[0035] 용어 "건조 조성물"은, 피부 상에의 본원에 정의된 바와 같은 막-형성 조성물의 적용 및 휘발성 구성성분, 예를 들면, 용매의 증발시 형성되는 중합체성 막을 나타내는 것으로 의도된다.

[0036] 실시형태

[0037] 본 발명의 조성물에서, 막-형성 중합체는, 셀룰로스 유도체, 아크릴산 중합체, 아크릴산 공중합체, 메타크릴레이트 중합체, 메타크릴레이트 공중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐알콜 또는 이의 유도체, 예를 들면, 폴리비닐아세테이트, 실리콘 중합체 및 실리콘 공중합체, 및 이들의 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0038] 막-형성 중합체가 셀룰로스 유도체인 경우, 이는, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0039] 막-형성 중합체가 아크릴산 중합체인 경우, 이는, 메틸 메타크릴레이트와 부틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸 아크릴레이트와 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트와 암모늄 메타크릴레이트 공중합체 A형 및 B형, 및 아크릴레이트/옥틸아크릴아미드 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0040] 막-형성 중합체는 조성물의 5 내지 20% w/w, 예를 들면, 10 내지 15% w/w의 양으로 적합하게 존재할 수 있다.

[0041] 본 발명의 조성물에 있어서, 가소제는, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴, 디부틸 세바케이트, 및 폴리에틸렌 글리콜 100 내지 1000(예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 400)으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0042] 막-형성 조성물 중의 가소제의 혼입은 막-형성 중합체의 유리 전이 온도(Tg)를 감소시킨다. 중합체성 막은 Tg 미만의 온도에서 유연성이므로, Tg는 막 유연성의 간접적인 지표이다. 따라서, 피부 온도 미만의 Tg 값은, 막이 피부 상에서 유연성임을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 막-형성 중합체로서 아크릴산 중합체를, 그리고, 가소제로서 트리에틸 시트레이트를 함유하는 막-형성 조성물에 대해 감소된 Tg가 수득되었다.

[0043] 가소제는 조성물의 약 2 내지 5% w/w의 양으로 적합하게 존재할 수 있다.

[0044] 오일성 방출-증진제는,

[0045] (a) 폴리옥시프로필렌 지방 알킬 에테르;

[0046] (b) 직쇄상 또는 분지쇄상 C₁₀₋₁₈ 알칸산 또는 알켄산의 이소프로필 에스테르;

[0047] (c) C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르 또는 디에스테르;

[0048] (d) 직쇄상 또는 분지쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올 또는 알켄올;

[0049] (e) C₆₋₂₂ 아실글리세라이드;

[0050] (f) N-알킬페롤리돈 또는 N-알킬페페리돈; 및

[0051] (g) 미네랄 오일, 예를 들면, 액체 파라핀

[0052] 으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0053] 오일성 방출-증진제가 폴리옥시프로필렌 지방 알킬 에테르인 경우, 이는, 폴리옥시프로필렌-15-스테아릴 에테르, 폴리옥시프로필렌-11-스테아릴 에테르, 폴리옥시프로필렌-14-부틸 에테르, 폴리옥시프로필렌-10-세틸 에테르, 또는 폴리옥시프로필렌-3-미리스틸 에테르로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0054] 오일성 방출-증진제가 직쇄상 또는 분지쇄상 C₁₀₋₁₈ 알칸산 또는 알켄산의 이소프로필 에스테르인 경우, 이는, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 이소프로필 리놀레이트, 또는 이소프로필 모노올레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0055] 오일성 방출-증진제가 C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르인 경우, 이는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 또는 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트일 수 있고, 오일성 방출-증진제가 C₈₋₁₄ 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르인 경우, 이는 프로필렌 글리콜 디펩라르고네이트일 수 있다.

[0056] 오일성 방출-증진제가 직쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올인 경우, 이는 카프릴, 라우릴, 세틸, 스테아릴, 올레일, 리놀레일, 또는 미리스틸 알콜일 수 있거나, 오일성 방출-증진제가 분지쇄상 C₈₋₂₄ 알칸올인 경우, 이는 분지쇄상 C₁₈₋₂₄ 알칸올, 예를 들면, 2-옥틸도데칸올일 수 있다.

[0057]

오일성 방출-증진제가 C₆₋₂₂ 아실글리세라이드인 경우, 이는 식물성 오일, 예를 들면, 참깨유, 해바라기유, 팜유, 옥수수유, 흥화유, 올리브유, 아보카도유, 호호바유, 포도씨유, 카놀라유, 밀배아유, 아몬드유, 면실유, 땅콩유, 호두유 또는 대두유, 고도로 정제된 식물성 오일, 예를 들면, 중쇄 트리글리세라이드(카프릴산/카프르산 트리글리세라이드), 장쇄 트리글리세라이드, 피마자유, 카프릴산 모노글리세라이드, 카프릴산/카프르산 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드, 또는 카프릴산/카프르산 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 및 트리글리세라이드일 수 있다.

[0058]

오일성 방출-증진제는 조성물의 1 내지 10% w/w, 예를 들면, 2 내지 6% w/w의 양으로 적합하게 존재할 수 있다.

[0059]

본 발명의 조성물은, 저-분자량 용매, 예를 들면, 저급 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 부탄올, C₁₋₄ 카르복실산의 C₁₋₄ 에스테르, 예를 들면, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 메틸 포르메이트, 또는 프로필 프로피오네이트, 아세톤, 또는 휘발성 실리콘 오일, 예를 들면, 사이클로메티콘, 디메티콘, 또는 헥사메틸디실록산일 수 있는 휘발성 용매를 포함한다.

[0060]

상기 조성물은, 예를 들면, 추가의 가소제 또는 공-용매(co-solvent)로서 작용하는 소량의 물을 포함할 수 있다. 그러나, 상기 조성물은 실질적으로 무수인 것이 현재 바람직하다.

[0061]

적용된 건조 막-형성 조성물 중의 활성 성분의 결정화를 감소시키거나 지연시키기 위해서, 항해제를 포함하는 것이 이점일 수 있다. 항해제는, 폴리비닐 알콜, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 및 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 중합체들로부터 적합하게 선택될 수 있다.

[0062]

본 발명의 막-형성 조성물 중에 포함된 활성 성분은, 비타민 D 유도체 또는 유사체, 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 4 억제제, 인겐올 유도체, 레티노이드, 예를 들면, 아다팔렌, JAK 억제제, NK-1 수용체 길항제, 칼시네우린 억제제, 예를 들면, 타크롤리무스, 또는 피메크롤리무스, 각질 용해제, 예를 들면, 살리실산, 또는 락트산, 항생제, 예를 들면, 푸시딘산, 또는 클린다마이신, 비-스테로이드성 소염제, 및 국부 마취제, 예를 들면, 리도카인으로 이루어진 그룹으로부터 적합하게 선택될 수 있다.

[0063]

비타민 D 유도체 또는 유사체는 칼시포트리올, 칼시트리올, 타칼시톨, 막사칼시톨, 파리칼시톨, 및 알파칼시돌로부터 선택될 수 있다. 건선의 치료에 유효한 것으로 밝혀진 바람직한 비타민 D 유사체는 칼시포트리올이다. 용매에 용해시키기 전에, 칼시포트리올은 무수물 또는 1수화물, 바람직하게는 1수화물의 형태로 존재할 수 있다.

[0064]

코르티코스테로이드는, 암시노니드, 베타메타손, 부데노시드, 클로베타솔, 클로베타손, 코르티손, 테소니드, 테스옥시코르티손, 테스옥시메타손, 텍사메타손, 디플루코르톨론, 디플로라손, 플루코르티손, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시노니드, 플루오시놀론, 플루오로메톨론, 플루프레드니솔론, 플루안드레놀리드, 플루티카손, 할시노니드, 할로베타솔, 하이드로코르티손, 메프레드니손, 메틸프레드니손, 모메타손, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 및 트리암시놀론, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 에스테르 또는 아세토니드로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드는 베타메타손, 부데노시드, 클로베타솔, 클로베타손, 테스옥시메타손, 디플루코르톨론, 디플로라손, 플루오시노니드, 플루오시놀론, 할시노니드, 할로베타솔, 하이드로코르티손, 모메타손, 및 트리암시놀론, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 에스테르로부터 바람직하게 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드 에스테르는, 예를 들면, 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트, 플루메타손 피발레이트, 플루티카손 프로피오네이트, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 또는 모노메타손 푸로에이트일 수 있다. 아세토니드는 플루오시놀론 아세토니드, 또는 트리암시놀론 아세토니드로부터 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드는 바람직하게는 베타메타손 디프로피오네이트 또는 베타메타손 발레레이트이다.

[0065]

현재 선호되는 실시형태에서, 상기 조성물은, 비타민 D 유사체로서 칼시포트리올, 또는 칼시포트리올 1수화물을, 그리고, 코르티코스테로이드로서 베타메타손 발레레이트 또는 베타메타손 디프로피오네이트를 포함한다.

[0066]

포스포디에스테라제 4 억제제는, 예를 들면, 문헌의 개시가 본원에 인용에 의해 포함되는 WO 2008/077404, WO 2008/104175, WO 2008/128538, 또는 WO 2010/069322에 개시되어 있는 화합물들로부터 선택될 수 있다.

[0067]

인겐올 유도체는, 인겐올-3-안겔레이트, 인겐올-5-안겔레이트, 인겐올-20-안겔레이트, 20-0-아세틸-인겐올-3-안겔레이트, 및 20-테옥시-인겐올-3-안겔레이트로 이루어진 그룹으로부터 적합하게 선택될 수 있다. 인겐올-3-메

부테이트 또는 PEP 005로서도 공지되어 있는 인겐올-3-안겔레이트는 최근 광선 각화증의 치료를 위해 미국 및 유럽에서 승인되었다.

[0068] 특정 실시형태에서, 본 발명은, 치료학적 활성 성분, 및

[0069] 아크릴레이트/암모늄 메타크릴레이트 공중합체 10 내지 15% w/w

[0070] 중쇄 트리글리세라이드 3 내지 6% w/w

[0071] 트리부틸 시트레이트 2 내지 3% w/w

[0072] 에탄올, 무수 75 내지 80% w/w

[0073] 를 포함하는, 막-형성 조성물에 관한 것이다.

[0074] 다른 특정 실시형태에서, 본 발명은, 치료학적 활성 성분, 및

[0075] 아크릴레이트/옥타크릴아미드 공중합체 10 내지 15% w/w

[0076] 프로필렌 글리콜 11 스테아릴 에테르 1.5 내지 3% w/w

[0077] 트리부틸 시트레이트 2 내지 3% w/w

[0078] 에탄올, 무수 80 내지 90% w/w

[0079] 를 포함하는, 막-형성 조성물에 관한 것이다.

[0080] 본 발명의 조성물은, 또한, 피부 제형에 통상적으로 사용되는 기타 구성성분, 예를 들면, 항산화제(예를 들면, 알파-토코페롤), 보존제, 안료, 연화제, 피부 보습제, 피부 치유제, 및 피부 컨디셔닝제, 예를 들면, 우레아, 글리세롤, 알란토인, 또는 비사볼룰을 포함할 수 있다(참조: *CTFA Cosmetic Ingredients Handbook*, 2nd Ed., 1992). 선호되는 실시형태에서, 상기 조성물은 항-자극제(anti-irritative agent), 예를 들면, 메탄올, 유칼립톨, 또는 니코틴아미드를 포함할 수 있다.

[0081] 본 발명의 조성물은, 건선, 지루성 건선, 수장족저 농포증, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 광선 각화증, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 소양증, 어린선, 주사(rosacea), 및 여드름, 및 관련된 피부 질환의 치료시, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 조성물의 유효량을 국소적으로 투여함으로써 사용될 수 있다. 상기 방법은, 바람직하게는 상기 조성물의 치료학적으로 충분한 용량의 1일 1회 또는 2회의 국소 투여를 포함한다. 이를 달성하기 위해, 본 발명에 따른 조성물은 바람직하게는 약 0.0001 내지 1% w/w의 활성 성분을 함유한다. 본 발명의 조성물은 이들 피부 질환의 유지 치료(maintenance treatment), 즉, 가시적 증상의 소실 후 증상의 재발을 자연시키기 위한 지속적 치료에 이롭게 사용될 수 있는 것으로 예상된다. 본 발명의 조성물은, 오일성 방출-증진제가 연화제로서 작용하여 각질성 피부를 수화시키고 부드럽게 하여 피부에 덜 건조한 외형을 제공하는, 건조하거나 각질성인 피부와 관련된 피부 질환, 예를 들면, 건선의 치료에 대한 추가의 이점을 갖는다.

[0082] 본 발명에 따른 조성물은, 스프레딩(spreading), 페인팅(painting), 브러싱(brushing), 또는 대빙(dabbing)에 의해 적용될 수 있다. 현재 선호되는 실시형태에서, 상기 조성물은, 전형적으로 용기 바디(container body) 및 밸브 어셈블리(valve assembly)를 포함하는 형태의 용기로부터 스프레이로서 분배될(dispensed) 수 있다. 용기 바디는, 예를 들면, 바디 재료와 조성물 사이의 상호작용으로 인한 조성물의 분해를 방지하기 위해 화학적으로 불활성인 코팅 재료로 라이닝될 수 있는, 플라스틱, 유리, 또는 금속 바디를 포함할 수 있다. 밸브 어셈블리는, 밸브 스템, 스프링, 딥튜브, 액추에이터(actuator), 및 노즐과 함께 제공되는, 밸브 바디 또는 하우징을 포함할 수 있다. 밸브 바디는, 딥튜브에 연결된 펌프와 함께 제공될 수 있다. 펌프는 피스톤, 실린더, 일방향 밸브, 및 노즐을 포함한다. 펌프가 액추에이터 가압에 대해 활성화되는 경우, 이는 피스톤을 실린더에 들어가게 하고, 이는 노즐을 통해 조성물이 나오도록 한다. 액추에이터가 해제(release)되는 경우, 피스톤은 뒤로 이동하고, 실린더에 조성물의 일부가 후퇴되며; 이는 다음에 액추에이터가 가압될 때에 노즐로부터 나오게 된다. 펌프의 저면에서의 일방향 밸브만이, 조성물을, 용기가 아닌 펌프로, 딥튜브를 역류(flow up)하도록 한다. 스프레이 용기 노즐은, 또한, 이는 펌프로 공기가 계속해서 역류하도록 하여 펌프 내의 흡인을 가능하게 하는 노즐 내의 일방향 밸브를 가져 조성물이 딥튜브에 흐르는 것을 중단시킬 수 있다.

[0083] 밸브 어셈블리는, 액추에이터의 각각의 동작(actuation)으로 분배되는 조성물의 계량된 양만을 허용하는 계측

밸브를 포함할 수 있다.

[0084] 보관, 안전성 및/또는 위생의 이유로, 액추에이터는, 액추에이터 안에 개별적으로 또는 내장된 보호 후드 또는 오버캡과 함께 제공될 수 있다. 액추에이터 자체는 간단한 버튼 액추에이터를 포함할 수 있거나, 예를 들면, 플립-탑(flip-top) 또는 트위스트-록(twist-lock)을 포함할 수 있다.

[0085] 펌프 스프레이 용기의 처음 사용 전에 파괴되어야만 하는 탬퍼-에비던스 탭(tamper-evidence tab)의 포함이 바람직하다.

[0086] 본 발명의 막-형성 조성물은, 또한, 백-온-밸브(bag-on-valve) 이중 구획 패키징 시스템으로부터 적용될 수 있다. 백-온-밸브 시스템을 지지하는 원칙은, 전형적으로 롤드-업 입체 배치(rolled-up configuration)로의 유연성 백이, 압축된 공기 또는 질소와 같은 추진제를 함유하는 에어로졸 캔(aerosol can)의 밸브에 장착된다는 것이다. 상기 조성물은 백에 충전되고, 이어서, 추진제가 에어로졸 캔의 내벽과 백의 외벽 사이의 에어로졸 캔에 충전된다. 밸브가 동작될 때, 추진제는 백의 외부로부터, 그리고, 주위 환경으로 제품을 내보낸다. 이러한 구성은 제품이 추진제와 접촉하지 않음을 확실히 한다.

[0087] 본 발명은, 청구된 본 발명의 범위를 어떠한 방법으로도 제한하지 않도록 의도되는 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다.

[0088] 실시예

실시예 1

조성물

하기 성분들을 포함하는 표준 조성물을 제조하였다.

종합체	가소제					오일	용매
	TEC	TBC	DBS	PEG	MCT		
Klucel LF 5%	X	X	X	X	X	X	
Eudragit E 15%	X						X
Eudragit RS 15%	X	X	X	X			X
Dermacryl 79 10%	X				X	X	
Dermacryl 79 + Klucel LF					X	X	

TEC: 트리에틸 시트레이트

TBC: 트리부틸 시트레이트

DBS: 디부틸 세바케이트

PEG: 폴리에틸렌 글리콜 400

MCT: 중쇄 트리글리세라이드

0091]

[0092] 상기 조성물 중의 가소제 및/또는 오일의 함량은 건조 막-형성 중합체의 20중량%였다. 또한, 1.2중량%의 베타메타손 발레레이트(1중량%의 베타메타손)를 상기 조성물에 첨가하였다.

[0093] 상기 조성물을 제조하기 위해, BMV, 가소제, 또는 오일성 방출-증진제(MCT)를 1 내지 2시간 동안 교반함으로써 용매에 용해시켰다. 막-형성 중합체를 교반하면서 서서히 첨가하였고, 얻어진 혼합물을 밤새 교반하여 중합체의 용해를 완료하였다.

실시예 2

[0095] 조성물

성분 (mg/g)	01A	02A	03A	04A
베타메타손 디프로피오네이트	12.86	12.86	12.86	12.86
아크릴레이트/옥틸아크릴아미드 공중합체 (Dermacryl 79)	100	100	100	100
PPG-11 스테아릴 에테르 (Arlamol E)		20	20	20
폴리소르베이트 80			2	2
트리부틸 시트레이트				20
에탄올, 무수	887.14	867.14	865.14	845.14

[0096]

[0097] 조성물 04A는 본 발명에 따른 조성물이고, 한편, 조성물 01A, 02A, 및 03A는 표준 조성물이다.

[0098] 상기 조성물을 제조하기 위해서, BDP, 가소제, 오일성 방출-증진제(Arlamol E)(적절한 경우) 및 폴리소르베이트 80(적절한 경우)을 1 내지 2시간 동안 교반함으로써 용매 중에 용해시켰다. 막-형성 중합체를 교반하면서 서서히 첨가하였고, 얻어진 혼합물을 밤새 교반하여 중합체의 용해를 완료하였다.

본 발명에 따른 조성물

성분 (mg/g)	05A	06A	06P
베타메타손 팔레레이트	12.14	12.14	
Eudragit RS PO	150	150	150
중쇄 트리글리세라이드	30	60	60
트리부틸 시트레이트	30	30	30
에탄올, 무수	777.9	747.9	760

[0099]

[0100] 상기 조성물을 제조하기 위해서, BMV, 가소제, 및 오일성 방출-증진제(MCT)를 1 내지 2시간 동안 교반함으로써 용매 중에 용해시켰다. 막-형성 중합체를 교반하면서 서서히 첨가하였고, 얻어진 혼합물을 밤새 교반하여 중합체의 용해를 완료하였다.

[0101] 실시예 3

[0102] 실시예 1의 조성물의 시험관내 방출 시험

[0103] 연구의 목적은, 연장된 방출 프로파일을 수득하는 것에 관해서 중합체 및 가소제의 유형 및 농도를 최적화하는 관점에서, 실시예 1에 따른 조성물로부터 베타메타손-17-발레레이트(BMV)의 시험관내 방출에 대한 중합체 및 가소제 또는 오일성 방출-증진제의 효과를 실험하기 위한 것이다. 상기 실험은, 각종 유형 및 농도의 중합체 및 가소제가, 중합체성 동일 반응계(*in situ*) 형성 막으로부터의 약물 방출에 영향을 미치는 것으로 예측되는 매개 변수들이므로, 각종 유형 및 농도의 중합체 및 가소제를 시험함으로써 수행된다.

[0104] 멤브레인:

[0105] Dow Corning® 7-4107 실리콘 엘라스토머 멤브레인, 75 μm .

[0106] 확산 셀 시스템:

[0107] 변형된 투석 셀(LEO Pharma, 덴마크).

[0108] 수용체 구획: 약 1.5ml. 각각의 셀의 실제 체적은, 수용체 구획의 충전 전에, 그리고, 충전 후에 조립된 (assembled) 셀을 칭량함으로써 기록한다.

[0109] 직경: 약 1.55cm, 1.89cm의 이용가능한 확산 면적에 상응함.

[0110] 실리콘 멤브레인의 시트는 일정 크기(원형, $\phi = 22\text{mm}$)로 자른다. 멤브레인은, 공여체 구획에 직면하는 글로시 한 면을 갖는 투석 셀의 2개의 구획들 사이에 위치한다.

[0111] 수용체 구획을 미리 가열된 수용체 배지로 충전하고(각각의 셀의 실제 체적은 칭량함으로써 기록한다), 가능한 기포를 제거한다. 샘플링 아암(sampling arm)은 플라스틱 마개(bung) 및/또는 파라필름으로 밀봉하여 수용체 배지의 증발을 방지한다. 수용체 상(phase)의 균일한 혼합은, 수용체 구획에 위치한 마그네틱 바를 이용하여

수득된다. 확산 셀은, 맴브레인 표면에서 약 32°C의 온도가 유지되도록 약 37°C로 설정된 가열 캐비넷(cabinet) 내에 위치한다. 교반 베드(bed)는 300rpm으로 설정한다. FFS의 적용 전에 최소 30분 동안 셀이 평형화되도록 하고, 그렇게 해서 실험을 시작한다.

[0112] 수용체 배지:

0.1M의 아세테이트 완충액(pH 4.5) 중의 10% w/w의 메틸-β-사이클로덱스트린. 수용체 배지는, 실험을 시작하기 전에, 그리고, 24h 및 48h 샘플링 전에 20분 동안 초음파 수욕에서 탈기한다. 연구 기간 동안 모든 시점에서 싱크 조건(sink condition); 즉, 수용체 상(phase) 중의 약물 화합물의 농도가 배지 중의 약물 물질의 용해도의 10% 미만이었음을 확실히 하였다.

[0114] 시험 제형의 적용, 내포, 용량, 및 체적:

240 μ l의 막-형성 조성물(FFC)은 에펜도르프 피펫을 이용하여 맴브레인 표면에(t = 0h) 부드럽게 적용 및 분포시킨다. 이전의 실험들이 제형의 유의한 보유를 나타내지 않았으므로, 적용 전의 피펫은 무게를 공제하지 않는다. 이는, 부분적으로, 가능한 제형 보유의 기록을 복잡하게 하는 용매 증발의 결과일 수 있다. 240 μ l의 FFC의 중량을 기록하여 방출 결과의 데이터 프로세싱에 사용한다. 에펜도르프 피펫에 의해 전달된 FFC의 실제 체적은, FFC의 변하는 점도의 결과로 변할 수 있다. 따라서, 240 μ l의 FFC의 10회 연이은 적용의 중량(상응하는 위약 제형은 이러한 목적을 위해 사용됨)을 기록하고, 평균을 계산하고, 방출 결과의 데이터 프로세싱에 사용한다.

[0116] FFC의 적용 후, 투석 셀은 교반 베드 상에 다시 위치시킨다. 셀을 맴브레인과 수평으로 위치시켜, 공여체 구획의 저면에서의 FFC/막의 축적을 저해함으로써, 용매 증발/막 형성 동안에 FFC의 고른 분포를 수득한다.

[0117] 노출 및 샘플링 시점:

1500 μ l의 샘플(실제 체적을 정량하고 기록함)을 각각의 셀로부터 정기적인 시간 간격으로 채취한다. 각각의 샘플링 후, 수용체 구획을 미리 가열된 신선한 수용체 배지로 재충전한다. 채취된 샘플을 2 내지 8°C에서 밀봉된 HPLC 바이알에 보관하고, HPLC 분석에 의한 정량까지 광으로부터 보호한다.

[0119] 샘플링 시점: 0, 1, 6, 24, 30, 48, 54, 72h.

[0120] 연구 고안:

[0121] 각각의 제형은 3종 복제물로 시험한다(n = 3).

[0122] HPLC 분석:

[0123] 프로토콜 130-FKFT-20110614A에 따른 New Products, Analytical department에서의 HPLC 분석.

[0124] 데이터 분석:

[0125] 분석적으로 결정된 BMV 검정 값은 보충에 대해 상응하게 수정되었다. 약물 농도를 스프레드 시트(엑셀)에 이동 시켜 0 내지 72h의 기간에 걸쳐 방출된 축적량을 계산한다. 방출 속도는, 방출된 축적량 대 시간의 제곱근의 곡선의 직선 부분으로부터 계산한다. 그룹 내의 모든 개별 셀의 데이터에 기초하여, 평균 값 및 표준 편차(SD)를 각각의 그룹에 대해 계산한다.

[0126] 결과

[0127] 그 결과는 도 1 및 도 2에 나타낸다.

[0128] 도 1은, 72시간의 기간에 걸쳐, 가소제 또는 오일성 방출-증진제를 함유하지 않는 막-형성 조성물로부터의 BMV의 방출과 비교하여, Klucel LF 및 20%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 가소제 TEC, TBC, 및 DBS, 또는 오일성 방출-증진제 MCT를 함유하는 막-형성 조성물로부터의 BMV의 방출을 나타낸다. 도 1로부터, 가소제 또는 오일성 방출-증진제의 포함은, 막으로부터의 활성 성분의 방출의 유의한 증가를 초래함이 밝혀진다.

[0129] 도 2는, 72시간의 기간에 걸쳐, 가소제 또는 오일성 방출-증진제를 함유하지 않는 막-형성 조성물로부터의 BMV의 방출과 비교하여, Eudragit RS PO 및 20%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 가소제 TEC, TBC, 및 DBS, 또는 오일성 방출-증진제 MCT를 함유하는 막-형성 조성물로부터의 BMV의 방출을 나타낸다. 도 2로부터, 가소제 또는 오일성 방출-증진제의 포함은, 막으로부터의 활성 성분의 방출의 유의한 증가를 초래함이 밝혀진다.

[0130] 실시예 4

[0131] **실시예 2의 조성물의 시험관내 방출 시험**

[0132] 연구의 목적은, 연장된 방출 프로파일을 수득하는 것에 관해서 중합체 및 오일성 방출-증진제의 유형 및 농도를 최적화하는 관점에서, 실시예 2에 따른 조성물로부터 베타메타손-17-발레레이트(BMV) 및 베타메타손 디프로피오네이트(BDP)의 시험관내 방출에 대한 막-형성 중합체, 가소제, 및 오일성 방출-증진제의 효과를 실험하기 위한 것이다.

[0133] 멤브레인:

Dow Corning® 7-4107 실리콘 엘라스토머 멤브레인, $75\mu\text{m}$.

[0135] 확산 셀 시스템:

[0136] 변형된 투석 셀(Leo Pharma, 덴마크).

[0137] 수용체 구획: 약 1.5ml. 각각의 셀의 실제 체적은, 수용체 구획의 충전 전에, 그리고, 충전 후에 조립된 (assembled) 셀을 청량함으로써 기록한다.

[0138] 직경: 약 1.55cm, 1.89cm²의 이용가능한 확산 면적에 상응함.

[0139] 실리콘 멤브레인의 시트는 일정 크기(원형, Ø = 22mm)로 자른다. 멤브레인은, 공여체 구획에 직면하는 글로시한 면을 갖는 투석 셀의 2개의 구획들 사이에 위치한다.

[0140] 수용체 구획을, 미리 가열되고 탈기된 수용체 배지로 충전하고(각각의 셀의 실제 체적은 청량함으로써 기록한다), 가능한 기포를 제거한다. 샘플링 아암은 플라스틱 마개 및/또는 파라필름으로 밀봉하여 수용체 배지의 증발을 방지한다. 수용체 상(phase)의 균일한 혼합은, 수용체 구획에 위치한 마그네틱 바를 이용하여 수득된다. 확산 셀은, 멤브레인 표면에서 약 32°C의 온도가 유지되도록 약 37°C로 설정된 가열 캐비넷 내에 위치한다. 교반 베드는 300rpm으로 설정한다. FFS의 적용 전에 최소 30분 동안 셀이 평형화되도록 하고, 그렇게 해서 실험을 시작한다.

[0141] 수용체 배지:

[0142] 0.05M의 아세테이트 완충액(pH 4.0) 중의 10% w/w의 메틸-β-사이클로덱스트린. 수용체 배지는, 실험을 시작하기 전에, 그리고, 24h 및 48h 샘플링 전에 최소 20분 동안 초음파 수욕에서 탈기한다. 연구 기간 동안 모든 시점에서 싱크 조건(sink condition); 즉, 수용체 상(phase) 중의 약물 화합물의 농도가 배지 중의 약물 물질의 용해도의 10% 미만이었음을 확실히 하였다.

아세테이트 완충액

부형제 (g/L)		기능
아세트산, 빙초산	2.567	완충액
아세트산 나트륨 3 수화물	0.988	완충액
메틸-β-사이클로덱스트린	100	가용화제
정제수	Ad 1 L	용매
NaOH/HCl ad	pH 4.0	

[0143]

[0144] 아세테이트 완충액의 제조

[0145] 모든 부형제를 혼합한다. NaOH 또는 HCl 중 어느 하나로 pH를 조정하여 4.0의 pH를 수득한다. 사용할 때까지 5°C에서 완충액을 보관한다.

[0146] 시험 제형의 적용, 내포, 용량, 및 체적:

[0147] 240μl의 막-형성 조성물(FFC)은 Gilson 피펫을 이용하여 멤브레인 표면에($t = 0\text{h}$) 부드럽게 적용 및 분포시킨다. 이전의 실험들이 조성물의 유의한 보유를 나타내지 않았으므로, 조성물의 적용 전의 피펫은 무게를 공제하지 않고 조성물의 적용 후에 피펫을 칭량한다. 이는, 부분적으로, 가능한 제형 잔사의 기록을 복잡하게 하는 용매 증발의 결과일 수 있다. 240μl의 막-형성 조성물의 중량을 기록하여 방출 결과의 데이터 프로세싱에 사용한다.

[0148] 상기 조성물의 적용 후, 투석 셀은 가열 캐비넷의 교반 베드 상에 다시 위치시킨다. 셀을 멤브레인과 수평으로 위치시켜 용매 증발/막 형성 동안에 막-형성 조성물의 고른 분포를 수득하고, 이에 의해, 공여체 구획의 저면에

서의 막의 축적을 저해한다.

[0149] 노출 및 샘플링 시점:

[0150] 1500 μ l의 샘플(실제 체적을 칭량하고 기록함)을 각각의 셀로부터 정기적인 시간 간격으로 채취한다. 각각의 샘플링 후, 수용체 구획을 미리 가열된 신선한 수용체 배지(채취한 것과 정확하게 동일한 체적)로 재충전한다. 채취된 샘플을 2 내지 8°C에서 밀봉된 HPLC 바이알에 보관하고, 실험의 종료시 HPLC 분석에 의한 정량까지 광으로부터 보호한다.

[0151] 샘플링 시점: 0, 1, 6, 24, 30, 48, 54h.

[0152] 연구 고안:

[0153] 각각의 제형은 3종 복제물로 시험한다($n = 3$).

[0154] BDP 회수: 실험 종료 후, 남아 있는 막을 회수하고(공여체 구획의 면으로부터 가능한 많은 막을 박리함), 5.0ml의 무수 에탄올에 재-용해시킨다.

결과

[0155] Dermacryl 79 막으로부터 방출된 BDP(%)의 축적량은 도 6에 나타낸다. 데이터는, 막-형성 중합체만을 함유하는 조성물로부터 최저 방출이 수득되고, 한편, Arlamol E의 첨가는 방출을 증가시키고, 가소제 트리부틸 시트레이트 및 폴리소르베이트 80을 Arlamol E와 배합하는 것은 방출을 추가로 증가시킴을 나타낸다. Arlamol E를 함유하는 제형에 계면활성제 폴리소르베이트 80을 첨가하는 것은 BDP의 방출 속도를 늦추는 것으로 보인다.

[0156] 도 7은, Eudragit RS PO 막으로부터 방출된 BMV의 축적량(%)을 나타낸다. 그 결과는, 막-형성 중합체만을 함유하는 조성물로부터 최저 방출이 수득되고, 한편, 트리부틸 시트레이트 또는 MCT의 첨가가 개별적으로 방출을 증가시킴을 나타낸다. 트리부틸 시트레이트, 및 20%(w/w 막의 건조 중량) 또는 40% MCT 둘 다를 함유하는 막-형성 조성물로부터 BMV의 방출이 추가로 증가된다. 조성물로부터 방출된 활성 성분의 양은, 조성물 중의 MCT의 농도를 변형시킴으로써 조정될 수 있음이 추가로 밝혀진다.

실시예 5

피부 직접성 시험

[0157] 실시예 1에 따른 막-형성 조성물의 국소 직접성은, 잘라낸 돼지 귀 피부 상에 착색 첨가제(커큐민)를 포함하는 막-형성 조성물을 1mg/g의 양으로 적용시키고, 막을 세척하고 건조시키기 전에, 그리고, 막을 세척하고 건조시킨 후에 ΔE 값을 결정함으로써 시험된다. ΔE 값은 세척 및 건조 전과 후의 피부 착색 차이의 척도이다. 따라서, 실질적인 막은 바람직하게는 0에 가까운 낮은 ΔE 값을 초래한다.

[0158] 5% Klucel LF FFS/20% MCT:

$$- \quad \Delta E (\text{시작} \rightarrow 1. \text{ 세척/건조}) = 38$$

$$- \quad \Delta E (\text{시작} \rightarrow 2. \text{ 세척/건조}) = 42$$

[0159] 15% Eudragit RS PO FFS/20% MCT:

$$- \quad \Delta E (\text{시작} \rightarrow 1. \text{ 세척/건조}) = 0.1$$

$$- \quad \Delta E (\text{시작} \rightarrow 2. \text{ 세척/건조}) = 1.2$$

[0160] 10% Dermacryl 79 FFS/20% MCT:

$$- \quad \Delta E (\text{시작} \rightarrow 1. \text{ 세척/건조}) = 0.9$$

$$- \quad \Delta E (\text{시작} \rightarrow 2. \text{ 세척/건조}) = 1.5$$

[0161] \Rightarrow Klucel < Dermacryl ~ Eudragit

[0162] 직접성의 차이는 상기 조성물에 사용되는 막-형성 중합체의 수-용해성에 의한 것일 수 있다 \rightarrow 친수성 Klucel 막-형성 조성물은 매우 쉽게 세척되고, 즉, 매우 나쁜 직접성을 갖는다.

실시예 6

[0173] 시험관내 피부 침투

[0174] 실시예 1에 따른 조성물로부터의 BMV의 피부 침투 및 투과를 조사하기 위해서, 피부 확산 실험을 수행하였다. 돼지 귀로부터의 전체 두께의 피부를 연구에 사용하였다. 사용하기 전에 피부를 세척하고 -18°C에서 동결된 상태를 유지하였다. 실험 전날, 피부를 서서히 해동시키기 위해 냉장고(5±3°C)에 넣었다.

[0175] 3.14cm²의 이용가능한 확산 면적 및 8.6 내지 11.1ml 범위의 수용체 체적을 갖는 정적 Franz-형 확산 셀을 실질적으로 문현[T.J. Franz, "The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man", in *Current Problems in Dermatology*, 1978, J.W.H. Mall (Ed.), Karger, Basel, pp. 58-68]에 기술되어 있는 방식으로 사용하였다. 각각의 셀에 대해 비체적을 측정하여 기록하였다. 각각의 셀의 수용체 구획에 마그네틱 바를 두었다. 피부를 적재한 후, 피부의 수화를 위해 생리 식염수(35°C)를 각각의 수용체 챔버에 충전시켰다. 300rpm으로 설정된 마그네틱 스터러가 놓인 열적으로 제어된 수욕에 셀을 넣었다. 수욕 중의 순환수를 35±1°C로 유지하여 피부 표면은 약 32°C의 온도를 초래하였다. 30분 후, 상기 식염수를, 1%의 메틸-β-사이클로테스트린을 함유하는 pH 5.5의 15mM의 등장성 아세테이트 완충액인 수용체 배지로 대체하였다. 싱크 조건은 연구의 기간 동안 모든 시점에서 유지하였고, 즉, 수용체 배지 중의 활성 화합물의 농도는 배지 중의 화합물의 용해도의 10% 미만이었다.

[0176] ³H-BMV를 함유하는 각각의 시험 조성물의 시험관내 피부 투과는 6개의 복제물로 시험하였다(즉, n = 6). 각각의 시험 조성물은 피펫을 이용하여 0시간째에 피부 멤브레인 상에 적용하였다.

[0177] 피부 침투 실험은 24시간 동안 진행되도록 하였다. 이어서, 2, 6, 및 24h에 이하 구획으로부터 샘플을 수집하였다(24h에는 수용체 배지만을 샘플링하였음).

[0178] 남아 있는 막을 제거하였고, 15개 이하의 D-Squame[®] 테이프 디스크(직경 22mm, CuDerm Corp., 미국, 텍사스, 달라스)를 이용한 테이프 스트립핑에 의해 각질층을 수집하였다. 각각의 테이프 디스크는, 10초 동안 표준 압력을 이용하여 시험 면적에 적용하고, 1회의 부드러운 연속 동작으로 시험 면적으로부터 제거한다. 각각의 반복된 스트립에 대해, 떼어내는 방향은 다양하였다. 이어서, 이용가능한 표피 및 진피를 유사한 방식으로 피부로부터 샘플링하였다.

[0179] 확산 셀에 남아 있는 수용체 유체의 샘플(1ml)을 수집하여 분석하였다.

[0180] 샘플 중의 ³H-BMV의 농도는 액체 섭광 계수(liquid scintillation counting)에 의해 측정하였다.

[0181] 그 결과는, 21시간의 과정에서 BMV는 3개의 모든 시험 조성물로부터 침투되었고, BMV는 주로 표피에서보다는 각 질층에 축적되었음을 나타내는 하기 도 3으로부터 밝혀진다. 가소제 또는 오일성 방출-증진제가 없는 Klucel LF 조성물로부터보다 20%(건조 막-형성 중합체의 중량 기준)의 MCT를 함유하는 Klucel LF 조성물로부터 더 많은 BMV가 침투하였다. BMV는 수용체 배지로 침투되지 않았다.

[0182] 실시예 7

[0183] 생체내 피부 침투

[0184] 실시예 1에 기술된 바와 유사하지만 활성 성분으로서 베타메타손 디프로피오네이트(BDP; 0.643mg/g)를, 그리고, 막-형성 중합체로서 Dermacryl 79, DynamX, 및 Eudragit RL P0를 함유하는 조성물을 7일의 기간 동안 무모 래트의 피부에의 침투에 대해 조사한다. 비교 제형으로서 베타메타손 연고(자색)를 사용한다.

[0185] OFA-hr/hr 스트레이인의 수컷 무모 래트를 Charles River, USA로부터 수득한다.

[0186] 연구 개시 전에 래트를 칭량한다. 이소플루오란 마취 하에, 100μl의 제형을 각각의 래트의 등의 4x3cm 면적에 적용한다. 제형이 건조되도록 하기 위해 래트를 2분 동안 방치하고, Optiskin 막(5.3x7.2cm, URG Laboritories, 프랑스)을 상기 면적에 걸쳐 적용하고, 그 위에 Fixomull 스트레이치(BSN Medical, 독일)를 적용한다.

[0187] 투약 후 24시간이 종결된 각각의 그룹의 동물로부터 설하 혈액 샘플을 수집한다. 투약 후 30분, 2h, 4h, 및 6h에 샘플을 채취한다.

[0188] 동물을 투약 후 24h에 또는 7일에 종료한다. 설하 혈액 샘플은 종결 전에 각각의 동물로부터 수집한다. 래트를 CO₂로 안락사시킨다. 적용된 피부 면적으로부터 피부 생검을 채취한다. 조직을 99.9% 에탄올 중에 담가 피

부를 부드럽게 세척한다. 생검을 칭량하고, 정량 분석 때까지 -80°C로 유지한다.

[0189] 샘플 중의 BDP 또는 베타메타손의 농도는 LC 질량 분광 광도법에 의해 측정한다.

[0190] 그 결과는 하기 도 4 및 도 5에 나타낸다.

[0191] 도 4는 BDP, 및 1일 및 7일 후 이의 대사물인 베타메타손의 피부 농도를 나타내고, 이로부터, 1일 후의 피부 침투가, 막-형성 중합체로서 DynamX를 함유하는 막-형성 조성물로부터 가장 높고, 막-형성 중합체로서 DynamX 또는 Eudragit RL PO를 함유하는 막-형성 조성물의 적용이, 비교 연고가 적용되는 경우의 활성 성분의 보다 높은 침투를 초래함이 밝혀진다. 이는, 추가로, Dermacryl 79 또는 DynamX를 함유하는 막-형성 조성물의 적용 후 7 일 동안 BDP 및/또는 베타메타손이 피부에 남아 있음을 나타낸다.

[0192] 도 5는, 막-형성 조성물 및 비교 연고의 적용으로부터 24시간에 걸친 베타메타손의 혈청 농도를 나타낸다. 연고의 적용은 피부를 통한 투과를 유도하고, 반면, 막-형성 조성물의 적용 후 혈청에서는 어떠한 베타메타손도 발견되지 않음이 밝혀진다.

실시예 8

실시예 1의 막-형성 조성물의 원자력 현미경 활용

[0193] 막-형성 중합체로서 Eudragit RS PO를, 그리고, 가소제로서 에틸 트리에틸 시트레이트를, 또는 오일상 방출-증진제로서 MCT를 포함하는 막-형성 조성물에 대해 AFM 활용을 수행하였다.

[0194] 아세톤 및 이소프로판을로 세척한 유리 슬라이드 상에 20 μ l의 막-형성 조성물을 놓아 AFM 샘플을 제조하였다. 막을 30°C의 핫 플레이트 상에서 건조되도록 22시간 동안 방치하였다. 이어서, 막을 지지하는 유리 슬라이드를 대략 0.8 X 0.8cm²의 섹션으로 분할함으로써 AFM 측정에 충분한 소량의 샘플을 제조하였다. AFM 측정을 위해, 샘플을 AFM 스터브(stub)에 적재하였다. 이들 스터브는 대략 직경 1cm의 금속성 디스크이고, 이는 AFM 샘플 단계로 자기적으로 고정된다.

AFM 측정

[0195] AFM 측정은, Nanoscope IIIA 제어기 및 Nanoscope 소프트웨어(버전 7.341)가 구비된 Multimode Scanning Probe Microscope(Veeco)를 이용하여 수행하였다. 활용은 대기 조건에서 텁핑(tapping) 모드로 행하였다. 텁핑 모드 화상은, 공명 주파수에 가까운 주파수로 AFM 캔틸레버(cantilever)를 진동시킴으로써 수득한다. 프로브가 샘플 표면으로 내려오므로, 캔틸레버 진동의 진폭은, 프로브 팁과 샘플 사이의 힘에 의해 변경된다. 프로브 팁은 진동마다 샘플 표면을 텁핑한다. 피드백 시스템은, 진동의 진폭이 일정하게 유지되도록 샘플 표면 위의 AFM 캔틸레버의 높이가 변화되도록 한다. 캔틸레버 수직 위치의 이러한 변화는 토포그래피컬 AFM 화상을 제조한다. 이러한 방법은 추가로 Zhong et al에 의해 기술되어 있다[Zhong, Q., et al., *Fractured Polymer Silica Fiber Surface Studied by Tapping Mode Atomic-Force Microscopy*. Surface Science, 1993. 290(1-2): p. L688-L692.].

[0196] 활용 및 나노압입(nanoindentation) 둘 다에 대해 '올 인 원' AFM 프로브(AIOAI, Budget Sensors)를 사용하였다. 프로브는 0.2N/m 내지 40N/m의 스프링 상수를 갖는다. 이들 실험에서 사용된 각각의 AFM 프로브에 대한 스프링 상수의 정확한 측정은 Sader 방법[Sader, J.E., J.W.M. Chon, and P. Mulvaney, *Calibration of rectangular atomic force microscope cantilevers*. Review of Scientific Instruments, 1999. 70(10): p. 3967-3969.]을 이용하여 수행하였다.

[0197] 프로브는 15 내지 350kHz의 공명 주파수를 갖는다. AFM 화상은 Nanoscope Analysis(버전 1.3, Bruker)를 이용하여 분석하였다.

[0198] 나노압입 데이터의 해석을 위해, 팁 최말단은 구면형을 갖는 것이 중요하다. 그렇지 않은 경우, 팁의 형태는 Electron Beam Induced Deposition(EBID)을 이용하여 수정될 수 있다. 이러한 기술은, AFM 팁 상에 무정형 탄소 침전물을 침전시킴으로써 완벽한 구형 정점이 형성되는 것을 가능하게 한다[Beard, J.D., S.N. Gordeev, and R.H. Guy, *AFM Nanotools for Surgery of Biological Cells*. Journal of Physics: Conference Series, 2011. 286: p. 012003.]. Scanning Electron Microscopy(SEM)(6301F, JEOL)를 이용하여 프로브 팁을 활용하였고, 곡률을 반경을 측정하였다. 수평에 대해 45°로 AFM 프로브를 지지할 수 있는 샘플 홀더 상에 프로브를 적재하였다. 이러한 방식으로 AFM 팁을 지지함으로써, 캔틸레버 및 프로브 팁 반경의 치수 둘 다를 측정할 수 있었다.

[0202] 압입은 접촉 방식으로 수행하였다. 접촉 방식에서, AFM 프로브 팁은 샘플 표면과 일정한 접촉을 유지한다. 압입 매개변수, 예를 들면, 접근률 및 표면 지연은, 밑을 만한 결과를 얻기 위해 주의 깊게 선택해야만 한다. Nanoscope 소프트웨어에서 압입 전에 이들을 구체화하였다. 소프트웨어는, 샘플 표면에 부딪힘에 따라, 수직 방향으로의 캔틸레버의 변위의 함수로서 AFM 캔틸레버의 굴절을 측정하였다. 각각의 샘플에 대해 최소 8개의 압입을 수행하였다. 압입은, 각각의 새로운 압입이, 이전에 막의 영향을 받지 않은 면적을 변형시킬 수 있음을 확실히 하기 위해 샘플을 따라 500nm 이상 분리하였다.

결과

[0204] 유리 슬라이드 상에 침전된 막의 토포그래피의 AFM 화상을 취하였다. 텁抨 모드 화상은, $1 \times 1 \mu\text{m}^2$, $4 \times 4 \mu\text{m}^2$, 및 $10 \times 10 \mu\text{m}^2$ 의 스캔 면적에 걸쳐 취하였고, 도 8a 내지 도 8c에 나타낸다.

[0205] 도 8a는, 가소제가 없는 Eudragit RS PO의 표면 구조에 대한 상세한 설명을 나타낸다. 대략 1 내지 2nm의 높이를 갖는 구조가, 20 내지 100nm의 폭을 갖는 표면에 걸쳐 반복된다. TEC를 포함하는 Eudragit 중합체 막은, 높이가 보다 적고(0.1nm 단위) 폭이 더 짧은(10nm 단위) 구조를 나타낸다. 전체 효과는, 도 8b에 나타낸 바와 같이 막이 더 평활한 것으로 보인다는 것이다.

[0206] MCT의 침가는 중합체 막의 토포그래피를 현저하게 변화시킨다. 20% MCT와 Eudragit RS PO의 토포그래피 화상인 도 8c에서는 샘플 표면에 딥핑된 것으로 보이는 구조가 나타날 수 있다. 사용된 환상 조건 하에, 구조를 관찰하였고, 함입(inclusion)이라고 칭하며, 직경 0.5 내지 $1 \mu\text{m}$, 그리고, 깊이 10 내지 20nm의 범위이다.

[0207] Eudragit RS PO 중합체 막에서 관찰된 함입의 특성을 측정하기 위해서, AFM 캔틸레버는 보다 큰 진폭으로의 텁抨 모드로 진동될 수 있다. 진동마다 AFM이 샘플 표면을 텁抨하는 힘은 진동의 진폭에 의존한다. 보다 높은 진동 진폭으로, AFM 프로브 팁에 의해 보다 큰 힘이 샘플 표면에 적용된다.

[0208] 도 8d의 (i) 내지 (iii)에 나타낸 화상의 대비는, 샘플 표면에 보다 큰 힘이 적용되면 증가한다. 따라서, 관찰된 함입의 깊이는 텁抨 모드 힘이 보다 크면 증가한다. 이러한 정보는, 관찰된 함입이, 빈(empty) "공극(pore)"이 아니고 주위 영역보다 부드러운 재료로 충전되어 있음을 나타낸다. 이러한 재료는, AFM 프로브 팁에 의해 보다 큰 힘이 적용되는 주위 영역보다 더 많이 변형된다.

실시예 9

실시예 2의 막-형성 조성물의 원자력 현미경 활상

[0211] 실시예 2의 막-형성 조성물 06P의 층을 갖는 유리 기판을 제조하였고, 표면 구조를 활상하였다. 중합체 막을 유리 기판 상에 스판 코팅하였고, 후속적으로 원자력 현미경(AFM)을 이용하여 활상하였다. 처음 10초 동안 서서히 회전시키면서 10개의 액적들을 상기 기판 상에 공급하였다. 500rpm/s 가속으로 5000rpm에서 40초 동안 스판 코팅을 수행하였다.

[0212] 원자력 현미경(AFM)은, 비-파괴력을 이용하여 표면에 걸쳐 날카로운 팁을 래스터 주사함으로써 표면 구조의 직접상(direct image)을 제공한다. 이는, 표면 상의 x 및 y 위치의 함수로서의 높이 $h(x,y)$ 를 제공한다. 사용된 AFM은, 정확하게 측정하기 위해 특이적으로 고안된 계량(metrology) AFM이다. 팁은, 스트레인 게이지 거리 센서가 구비된 압전 플렉서(piezoelectric flexure)를 이용하여 샘플을 수평으로 주사하면서, 샘플 표면에 걸쳐 수직으로 이동한다. 모든 측정은, 제조업자에 따라, 대략 40Nm의 스프링 상수 및 5nm 내지 10nm의 곡률 반경을 갖는 단일 결정 실리콘 캔틸레버를 이용하여 간헐적 접촉 방식으로 수행하였다. 높이는, 인정되어 있는 국제 표준에 대해 추적가능한 그레이팅으로 캘리브레이션한다.

[0213] 사용된 AFM: 사용된 AFM은 Park System Corp.로부터의 NX20 원자력 현미경이다.

화상 프로세싱(image processing)

[0215] 결과를 가장 잘 나타내고 분석하기 위해서, 화상은, 주사 프로브(scanning probe)에 대한 샘플의 틸트(tilt)를 제거하기 위해 1차 최소 평균 제곱을 차감함으로써 수정된 라인-방식(line wise)이다. 화상은, 백색(상부) 내지 흑색(하부)의 범위의 오버레이드 컬러 스케일(overlaid colour scale)과 함께 2차원 맵으로서 나타낸다. 컬러 스케일은 nm 또는 μm 로의 스케일로 화상의 우측에 나타낸다.

[0216] 조도(roughness): 조도는, 이상적인 편평한 형태로부터의 실제 표면의 수직 편차의 척도이고, 기록된 화상에 대해 계산된다. 화상에서 평가된 프로파일의 산술 편차를 계산하고, 조도의 추정값 R_a 로서 청한다. 이는 하기와

같이 계산한다:

$$\left(R_a = \sqrt{\frac{1}{mn} \sum_{j=1}^m \sum_{i=1}^n |h(x_i, y_j)|} \right)$$

[0217]

[0218] 여기서, m 은 화상에서 라인의 수이고, n 은 라인에 대해 샘플링된 점의 수이다.

[0219] 정보를 위해, 미가공 화상은 도면의 아래에 포함된다.

[0220] 사용된 소프트웨어: 화상 프로세싱에 사용된 소프트웨어는 SPIP형 Image Metrology이다.

측정 불확실성

[0222] 측정된 표면 프로파일은, 가능한 오염 또는 표면에 흡착되는 입자를 포함한다. h 를 기저선에 대해 측정된 돌출 범프(bump) 또는 힐(hill)의 관찰 높이라고 한다. 깨끗한 표면에 관해, 68%의 신뢰 수준으로의 표준 불확실성 u 는

$$u(h) \approx 1 \text{ nm} + 0.02 \cdot h$$

[0223]

[0224] 인 것으로 추정된다.

[0225] 이러한 추정은 캘리브레이션 방법으로부터, 사용된 참조 표준으로부터, 그리고, 환경 조건으로부터의 기여를 함유한다. 측정된 대상체의 장기적 특성은 포함되지 않는다. 비교를 위해, $h_{\text{step}} = 20\text{nm}$ 의 단계 높이 h_{step} 의 표준 측정 불확실성은 $u(h_{\text{step}}) = 1.1\text{nm}$ 이다.

[0226] 계산된 조도 R_a 는, 측정된 영역에 대해서만 유효하다. 깨끗한 표면에 대해, 68%의 신뢰 수준으로의 표준 불확실성 u 는

$$u(R_a) \approx 5 \text{ nm} + 0.2 \cdot R_a$$

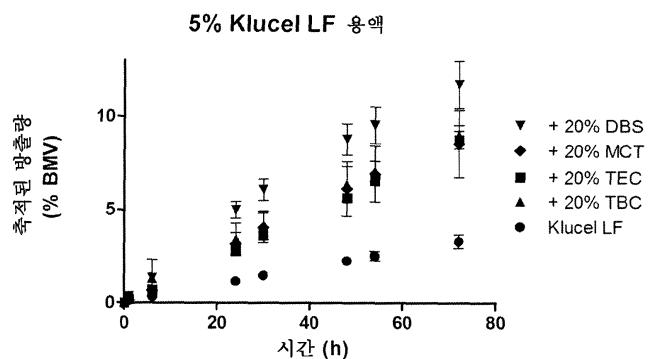
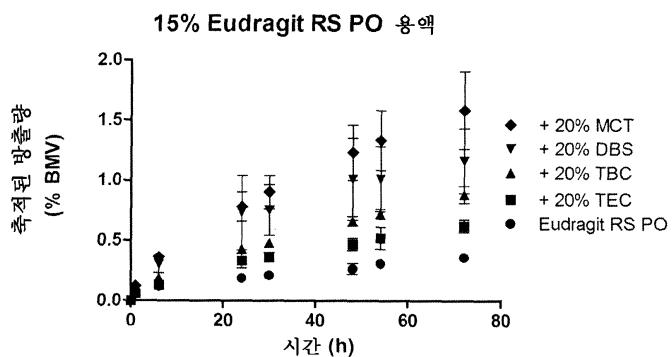
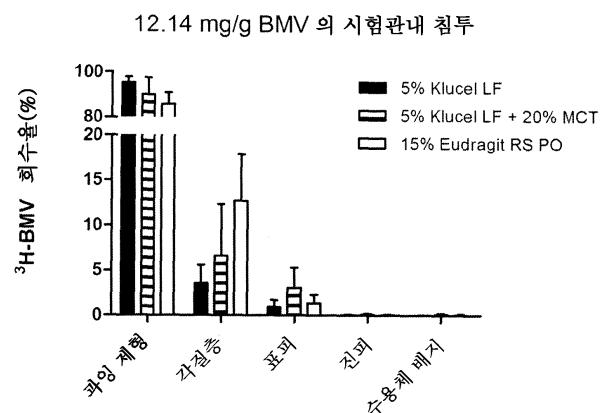
[0227]

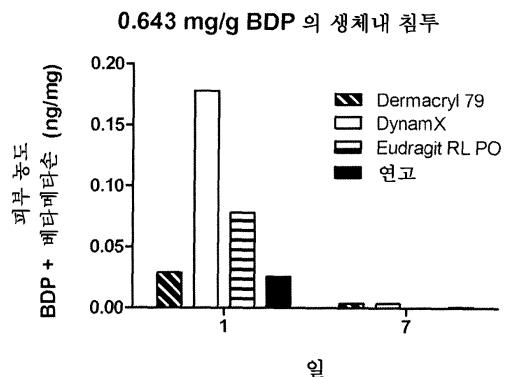
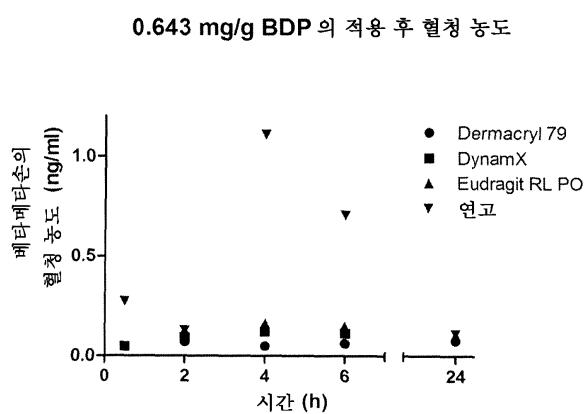
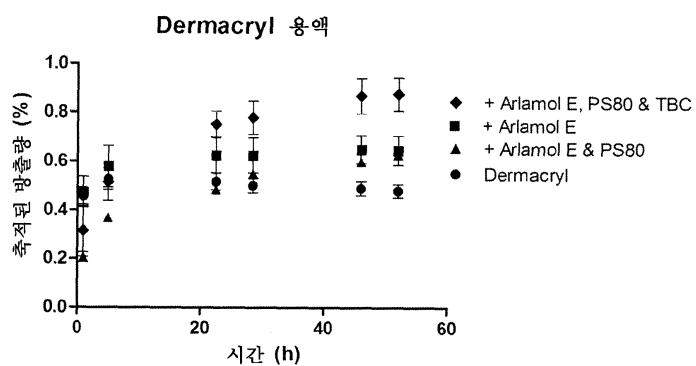
[0228] 인 것으로 추정된다.

[0229] 이러한 추정은 캘리브레이션 방법으로부터, 사용된 참조 표준으로부터, 그리고, 환경 조건으로부터의 기여를 함유한다. 측정된 대상체의 장기적 특성은 포함되지 않는다.

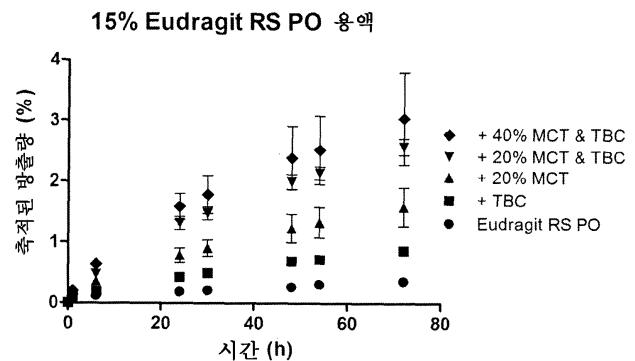
결과

[0230] 도 9에 나타낸 바와 같이, 막-형성 조성물의 표면은, 구멍(hole) - 또는 수 나노미터 내지 수백 나노미터의 깊이의 벨리(valley)를 갖는 다공성 표면 구조를 나타낸다. 공극의 직경은 대략 수백 나노미터 내지 1마이크로미터 초과의 범위이다. 따라서, 가소제 및 오일성 방출-증진제 둘 다를 함유하는 막-형성 조성물은, 가소제가 없는 오일성 방출-증진제를 함유하는 막-형성 조성물과 유사한 토포그래피를 갖는다는 것, 그리고, AFM에 의해 확인되는 구멍은 비어 있지 않고 오일성 방출-증진제의 액체들로 충전된다는 것이 밝혀진다.

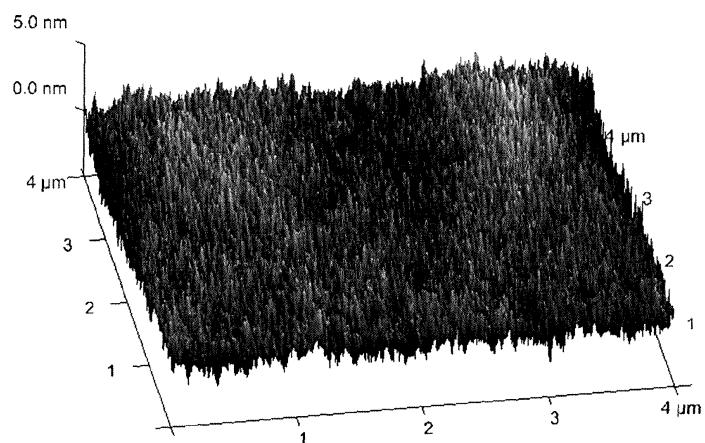
도면**도면1****도면2****도면3**

도면4**도면5****도면6**

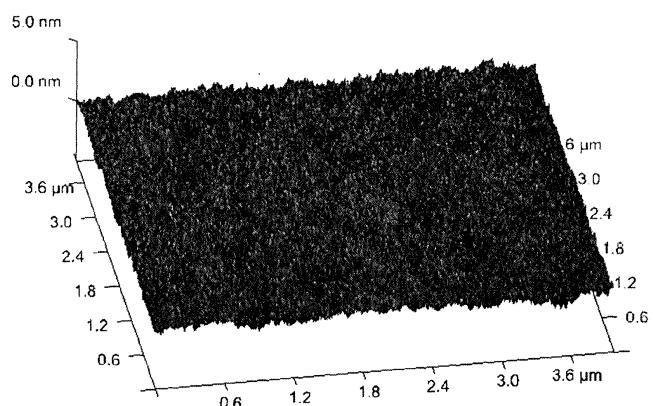
도면7



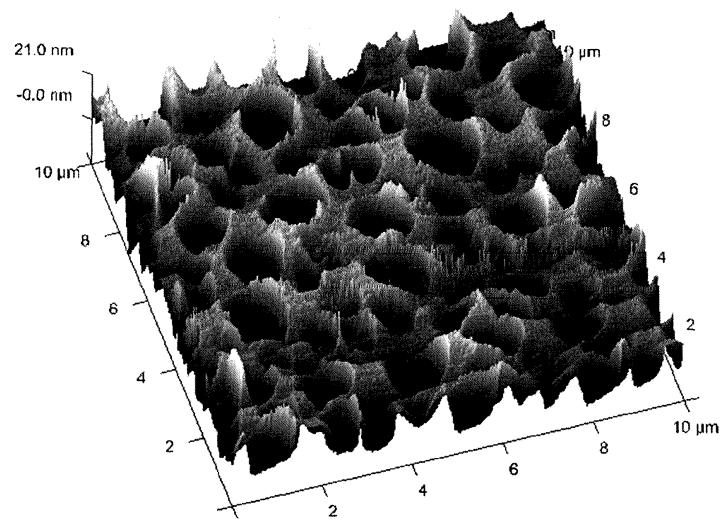
도면8a



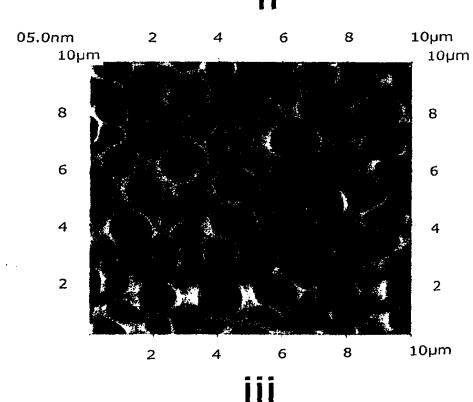
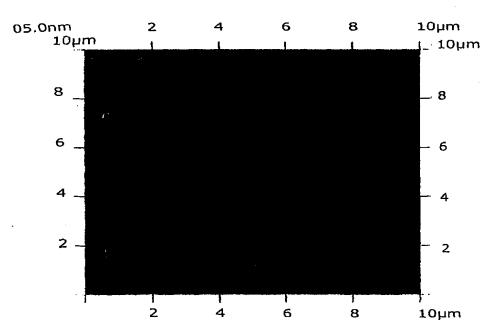
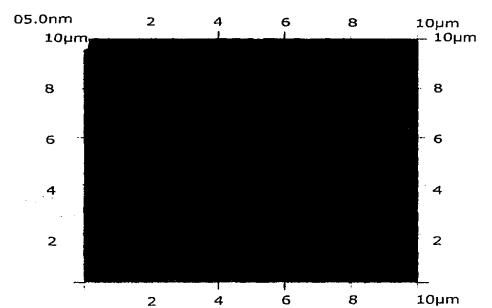
도면8b



도면8c



도면8d



도면9

