



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0008321
 (43) 공개일자 2008년01월23일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 9/06</i> (2006.01) <i>A61K 31/192</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/32</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7022557
 (22) 출원일자 2007년10월02일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년10월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/006780
 국제출원일자 2006년02월27일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/096360
 국제공개일자 2006년09월14일</p> <p>(30) 우선권주장
 11/361,384 2006년02월24일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 아이에스더블유 그룹, 인크.
 미국 미주리 63141 세인트 루이스 노스 왓슨 로드 893</p> <p>(72) 발명자
 스펜-웨이드, 모니크
 미국 미주리 63005-5405 체스터필드 챔피언 드라이브 16363
 워드, 안쑨니, 제이.
 미국 미주리 63131 세인트 루이스 파이어손 드라이브 2056</p> <p>(74) 대리인
 차윤근</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 국소 젤 조성물

(57) 요약

피부 내 및 피부 아래의 표적으로 치료적 수준의 NSAID를 전달하는데 유용한 국소 알콜계 젤 조성물이 개시된다. 이 조성물은 국소 활성 약물, 알콜계 용매, 중합체 농조제 및 선택적으로 각질용해제를 포함한다. 일 양태에 따르면, 피부 적용에 우수한 점도는 조성물의 pH를 중화시키는 단계를 필요로 함이 없이 달성된다. 또한, NSAID 전구약물을 함유하는 알콜계 및 무알콜 국소 조성물도 개시된다. 이러한 조성물들은 수발 가성모낭염의 치료에 특히 유용하다.

(30) 우선권주장

60/658,084 2005년03월03일 미국(US)

60/681,102 2005년05월13일 미국(US)

60/690,201 2005년06월14일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

비스테로이드 항염증제(NSAID) 전구약물, 용매 및 농조제(thickening agent)를 함유하는 피부학적 허용성 조성물로서, 상기 NSAID가 페닐아세트산형이고, 상기 전구 잔기가 NSAID에 에스테르 결합한 비치환 알킬인 피부학적 허용성 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, (a) 용매가 유기 용매이고; (b) 조성물이 추가로 레시틴과 물을 함유하며; (c) 조성물이 유기 젤인 조성물.

청구항 3

NSAID 전구약물 에스테르, 용매 및 농조제를 함유하는 피부학적 허용성 조성물로서, 상기 NSAID 전구약물이 이부프로펜 전구약물이고 전구 잔기가 아미달, 티오 또는 비치환 알킬인 조성물.

청구항 4

NSAID, NSAID 전구약물, 용매; 및 농조제, 공용매, 습윤제, 각질용해제, 오일, 피부연화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, UV 차단제, 항산화제 또는 향료인 부형제 1종 이상을 함유하는 피부학적 허용성 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, NSAID 전구약물이 대사되어 NSAID를 형성할 수 있는 조성물.

청구항 6

NSAID, NSAID 전구약물, 용매 및 용매외에 다른 부형제를 피부학적 허용성 조성물로 혼합하는 단계를 포함하는 제조방법.

청구항 7

치료를 요하는 검체에, NSAID 전구약물을 국소 투여하는 것을 포함하는 염증성 피부 장애의 치료방법으로서, 상기 NSAID 전구약물이 페닐아세트산형 NSAID 알킬 에스테르이고 검체가 사람, 가축 동물 또는 애완동물인 치료방법.

청구항 8

치료를 요하는 검체에, 이부프로펜 전구약물을 함유하는 피부학적 허용성 조성물을 국소 투여하는 것을 포함하는 염증성 표피 장애의 치료방법으로서, 상기 염증성 표피 장애가 건선, 모낭염, 습진 또는 피부염인, 치료방법.

청구항 9

페닐아세트산형 NSAID 전구약물 에스테르, 용매 및 농조제를 함유하는 피부학적 허용성 조성물을 국소 검체에 투여하는 것을 포함하는 검체의 치료방법으로서, 상기 전구 잔기가 아미달, 티오 또는 비치환 알킬이고 상기 검체가 건선, 모낭염, 습진 및 피부염으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 상태를 보유한 검체인, 치료방법.

청구항 10

치료를 요하는 검체의 피부에, 약 30% 내지 약 70% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량이 약 5% 내지 약 25% 이하인 1종 이상의 NSAID, 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제, 및 총 각질용해제 함량 약 0.015% 내지 약 25%로 존재하는 1종 이상의 각질용해제를 함유하되, 상기 NSAID가 1종 이상의 알콜계 용매에 실질적으로 용해되는 것인 조성물을 적용하는 것을 포함하는 PFB 치료방법.

청구항 11

NSAID 전구약물을 함유하는 피부학적 허용성 조성물을 치료를 요하는 검체에 국소 투여하는 것을 포함하는

PFB 치료방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 조성물이 NSAID 전구약물과 피부학적 허용성 부형제의 혼합에 의해 제조된 것인, 치료방법.

청구항 13

약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량이 약 0.001% 내지 약 25%인 1종 이상의 NSAID, 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제, 및 총 각질용해제 농도 함량 약 0.015% 내지 약 25%로 존재하는 1종 이상의 각질용해제를 함유하되, 상기 NSAID가 1종 이상의 알콜계 용매에 실질적으로 용해되는 것인 피부학적 허용성 알콜계 젤 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 1종 이상의 각질용해제가 조성물의 점도 및 pH를 안정시키기에 효과적인 함량으로 존재하고 1종 이상의 각질용해제가 살리실레이트인 조성물.

청구항 15

페닐아세트산형 NSAID 전구약물 에스테르, 용매 및 농조제를 함유하고, 전구 잔기가 아미딜, 티오 또는 비치환 알킬인 조성물.

청구항 16

NSAID 전구약물, 용매; 및 농조제, 공용매, 습윤제, 각질용해제, 오일, 피부연화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, UV 차단제, 항산화제 또는 향료인 부형제 1종 이상을 함유하고, 상기 NSAID 전구약물이 나프록센 외에 다른 NSAID의 비치환 알킬 에스테르인 조성물.

청구항 17

(a) 약 10% 내지 약 90%의 총 용매 함량인 1종 이상의 알콜계 용매; (b) 약 1% 내지 약 25%의 총 함량인 페닐아세트산형 NSAID; (c) 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 폴리아크릴계 농조제; 및 (d) 약 0.015% 내지 약 25%의 총 각질용해제 함량으로 존재하는 1종 이상의 각질용해제를 함유하고, 상기 NSAID는 적어도 하나의 알콜계 용매에 실질적으로 용해된 것인 피부학적 허용성 알콜계 젤 조성물.

청구항 18

(a) 약 50% 내지 약 70%의 총 용매 함량인 1종 이상의 알콜계 용매; (b) 약 5% 내지 약 25%의 총 함량인 페닐아세트산형 NSAID; (c) 약 0.05% 내지 약 2% 함량의 폴리아크릴계 농조제를 함유하는 피부학적 허용성 알콜계 젤 조성물로서, 이 조성물의 점도가 알칼리화제의 첨가 없이 약 2,000 내지 약 50,000cps 사이인 조성물.

청구항 19

(a) 약 10% 내지 약 90%의 총 용매 함량인 1종 이상의 알콜계 용매; (b) 약 0.001% 내지 약 25%의 총 함량인 1종 이상의 NSAID; (c) 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제; 및 (d) 0% 내지 약 20% 함량의 물을 함유하는 피부학적 허용성 알콜계 젤 조성물로서, 이 조성물의 점도가 약 2,000 내지 약 50,000cps 사이인 조성물.

청구항 20

(a) 약 30% 내지 약 90%의 총 용매 함량으로 존재하는 1종 이상의 알콜계 용매; (b) 카르복시산 기를 보유하는 1종 이상의 NSAID; 및 (c) 약 0.1% 내지 약 5%의 총 농조제 함량으로 존재하는 알킬하이드록시셀룰로스 농조제 또는 폴리아크릴산 농조제인 1종 이상의 중합체 농조제를 함유하는 피부학적 허용성 알콜계 젤 조성물로서, 이 조성물의 보관 시, 1종 이상의 알콜계 용매와 카르복시산 기 사이에 전구약물의 에스테르 형성이 1일 당 약 0.03% 미만인 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 추가로 전구약물 에스테르 형성을 억제하는 함량의 각질용해제를 함유하고, 1종 이상의 알콜

계 용매가 탄소수가 4개 이상인 알콜 또는 분지형 알콜인 조성물.

청구항 22

(a) 약 30% 내지 약 90%의 총 함량으로 존재하는 1종 이상의 알콜계 용매; (b) 카르복시산 기를 보유하는 1종 이상의 NSAID; (c) 적어도 하나의 알콜계 용매와 NSAID의 에스테르화에 의해 형성될 수 있는 전구약물; 및 (d) 약 0.1% 내지 약 5%의 총 농조제 함량으로 존재하는 알킬하이드록시셀룰로스 농조제 및 폴리아크릴산 농조제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의 중합체 농조제를 함유하되, 상기 약물과 전구약물은 초기 농도가 실온에서 6개월 동안 보관 시, 각각 초기 농도의 80% 이내로 유지되어지는 농도로 존재하는, 피부학적 허용성 알콜계 젤 조성물.

청구항 23

(a) 약 20% 내지 약 95%의 총 함량으로 존재하는 1종 이상의 알콜계 용매; (b) 약 1% 내지 약 25%의 총 NSAID 함량으로 존재하는 1종 이상의 NSAID; (c) 약 0.05% 내지 약 5%의 함량으로 존재하는 중합체 농조제; 및 (d) 0% 내지 약 20%의 함량으로 존재하는 물을 함유하는 피부학적 허용성 알콜계 젤 조성물.

청구항 24

제7항 또는 제10항에 있어서, 피부에 조성물의 적용이 롤온(roll-on) 장치, 피부학적 허용성 조성물의 전달을 위해 개조된 면도기, 조성물에 함침된 섬유상 또는 비섬유상 매트릭스, 피부 패치, 접착제 테이프 및 에어로졸 용기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 장치로 수행되는 방법.

청구항 25

페닐아세트산형의 1종 이상의 NSAID, 유기 용매를 함유하는 피부학적 허용성 조성물로서, 추가로 레시틴과 물을 함유하고 유기젤인 조성물.

청구항 26

제1항 또는 제25항에 있어서, 1종 이상의 NSAID가 부페사맥(bufexamac), 디코플레낙(dicoflenac), 에토펜아메이트(etofenamate), 펠비낙(felbinac), 엔티아작(entiazac), 페프라디놀(fepradinol), 플루페나믹(flufenamic), 루녹사프로펜(lunoxaprofen), 플루비프로펜(flubiprofen), 이부프로펜(ibuprofen), 인도메타신(indomethacin), 소닉신(sonixin), 케토프로펜(ketoprofen), 케톨락(ketorolac), 니플루믹(niflumic), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 피케토프로펜(piketoprofen), 피록시캅(piroxicam), 프라노프로펜(pranoprofen) 또는 숙시부존(suxibuzone)인 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서, 조성물이 젤, 로션, 유기젤, 피부연화제, 용액, 크림, 연고, 드레싱, 포말, 필름, 마이크로에멀전 또는 리포솜인 조성물.

청구항 28

제1항 또는 제18항에 있어서, NSAID가 카르복시산 기를 보유하고 조성물의 pH가 카르복시산 기의 pKa의 0.5 pH 단위 이내인 조성물.

청구항 29

제1항 또는 제18항에 있어서, 조성물의 pH가 약 3.0 내지 약 6.5 범위, 약 4.0 내지 약 5.5 범위, 및 4.3 내지 약 5.0 범위로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 범위 내의 pH인 조성물.

청구항 30

제1항 또는 제18항에 있어서, 점도가 약 2000cps 내지 약 200,000cps 범위, 약 50,000cps 내지 약 200,000cps 범위, 약 50,000cps 내지 약 100,000cps 범위, 약 2,000cps 내지 약 50,000cps 범위, 약 2,000cps 내지 약 25,000cps 범위, 약 2,000cps 내지 약 10,000cps 범위, 및 약 2,000cps 내지 약 5,000cps 범위로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 범위인 조성물.

청구항 31

제1항 또는 제18항에 있어서, NSAID의 적어도 약 0.1%가 브로나우(Bronaugh) 관통 확산 셀에서 사람 피부를 이용하여 측정했을 때 32℃에서 시간당 경피 흡수되는 조성물.

명세서

기술분야

- <1> 본 출원은 미국 가특허출원번호 60/658,084(2005년 3월 3일 출원); 미국 가특허출원번호 60/681,102(2005년 5월 13일 출원); 및 미국 가특허출원번호 60/690,201호(2005년 6월 14일 출원)에 대한 우선권을 주장하며, 각 출원은 전문이 참고 인용된다.
- <2> 본 발명은 국소 조성물, 특히 피부에 약제를 적용하는데 사용되는 국소 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 염증이 발병기전의 한 구성요소인 피부 장애들과 피부, 뼈, 관절 및 근육에서 통각수용기의 국소 자극으로부터 초래되는 통증의 치료용 조성물에 관한 것이다. 이와 같은 본 발명과 관련된 염증성 피부 장애의 일 예는 수발가성모낭염이다.

배경기술

- <3> 다양한 피부 장애의 발병기전은 염증성 과정을 수반한다. 종종, 이러한 장애는 명백하거나 공지된 임의의 감염성 병인 없이 피부에 침윤하는 염증성 세포(예, 다형핵 호중구 및 림프구)를 수반한다. 염증성 피부 상태의 증후군은 일반적으로 홍반(발적), 부종(종창), 통증, 가려움증, 표면 온도 증가 및 기능 손실을 포함한다.
- <4> 염증성 피부 상태에 대하여 다양한 치료법이 개발되었지만, 완전한 효과가 있는 치료법이나 부작용이 없는 치료법은 없다. 여러 가지 염증성 피부 상태에 대한 치료법은 통상 국소 또는 경구용 스테로이드(예, 다양한 종류의 습진, 여드름 및 다형 홍반); 자외선(예, 원형 습진 및 균상식육종); 항생제, 및 여타 항염증성 요법이 있다.
- <5> 코르티코스테로이드는 염증성 피부 장애의 치료에 가장 중요한 물질이다. 약하게 또는 중간 정도로 강한 코르티코스테로이드(예, 하이드로코르티손의 비플루오르화된 유도체)는 염증성, 알러지성 및 가려움성 피부 장애의 치료법에 주로 이용된다. 경구용 스테로이드를 이용한 단기 치료(수 일 또는 수 주)는 비교적 안전한 반면, 장기 치료(3개월 이상)는 불필요한 부작용, 예컨대 쿠싱 증후군, 피부 박화, 및 감염 감수성 증가를 비롯한 바람직하지 않은 부작용을 유발할 수 있다. 또한, 수개월간 지속되는 각종 여드름 치료에서와 같이 개선이 지연될 수도 있다.
- <6> 또한, 비마약성이며 비스테로이드성이지만, 염증과 통증을 퇴치하는데 사용할 수 있는 다양한 제제가 일반적으로 의술에 사용되고 있다. 이들은 살리실레이트 및 종종 비스테로이드 항염증제(NSAID)라고도 불리는 제제이다.
- <7> 현재, 다양한 최신 약물이 이용가능하다. 이러한 최신 제제의 화학적 구조는 꽤 많이 다르지만, 이러한 많은 화합물의 공통적인 구조 특징은 카르복시산 기(COOH)의 존재이다. 예를 들어, NSAID의 한 그룹은 프로피온산 유도체(소위, "프로펜(profen)", 예, 이부프로펜)로 구성되고, 다른 NSAID 그룹은 아세트산 유도체(예, 인도메타신)로 구성된다.
- <8> NSAID는 장기간 경구 사용 시, 위궤양과 출혈을 유발할 수 있다. NSAID의 국소 투여의 목표는 위장을 우회하고 전신 전달을 방지하면서 약물의 치료적 유효 수준을 국소 표적(예, 피부의 통각수용기 및 염증성 세포)으로 전달하는 것이다.
- <9> 유감스럽게도, NSAID는 국소 투여 시, 잘 흡수되지 않는 경우가 있다. 피부를 통해 약간의 흡수를 나타내는 그러한 국소 포물레이션은 실질적으로 전신 전달을 초래하고 종종 피부에 치료적 수준을 제공하지 못하기도 한다.
- <10> 또한, 급성 염증과 통증은 종종 반대자극제의 국소 투여에 의해 치료되기도 한다. 이러한 관점에서, 널리 사용되는 제제는 메틸 살리실레이트로서, 이것은 종종 연고 또는 크림의 형태로 피부에 적용되어 진정시키는 약한 진통 효과를 유도한다. 하지만, 메틸 살리실레이트는 특정 환경에서 특정 개체들에게 불쾌감으로 간주될 수 있는 악취를 갖고 있다는 단점이 있다.
- <11> 미국 특허 4,185,100("Topical Anti-Inflammatory Drug Therapy")에는 감염 부위에 비스테로이드항염증제 및 동시에 국소 활성적인 항염증성 코르티코스테로이드를 적용하는 것을 포함하는 피부의 염증성 상태의 국소 치료 방법이 기술되어 있다. 상기 제제들은 국소 투여에 적합한 크림, 젤, 연고, 분말, 에어로졸 및 용액으로 이루어

진 그룹 중에서 선택되는 피부학적 허용성 국소 매개체 중에서 적용된다.

- <12> 규키 등["Anti-Inflammatory Effect of Diclofenac-Sodium Ointment(Cream) in Topical Application", Japan J. Pharmacol. 33, 121-132(1983)]은 디클로페낙 나트륨의 항염증 효과에 대해 기술하고 있다. 연고는 3가지 종류의 베이스, 즉 암석권(lithophilic), 에멀전(크림) 및 젤 베이스를 가지고 제조했고, 이들의 항염증 효과를 비교했다. 기아키 등은 크림 베이스가 가장 강력한 효과가 있는 것으로 보고했다.
- <13> EP 공개 특허출원 EP 0151953("Topical Drug Release System")은 10 내지 11쪽에서 과포화 약물 함유 젤을 만들기 위해 사용 직전에 동일계에서 함께 혼합되어야 하는, 2가지 액체 약물 함유 상으로 만들어진 국소 적용에 의한 경피 흡수용 약학 조성물의 예시적 예로서, 이부프로펜, 프로필렌 글리콜, 물, CARBOPOL[®] 940(폴리아크릴산 중합체) 및 디이소프로판올아민을 함유하는 이부프로펜 CARBOPOL[®] 젤 시스템에 대해 기술하고 있다. 이 EPO 출원은 이부프로펜을 국소적으로 전달하기 위한 무알콜계 젤 시스템을 개시한다.
- <14> 미국 특허 5,093,133("Method for Percutaneous Delivery of Ibuprofen Using Hydroalcoholic Gel")은 선택적이지만 바람직한 성분인 프로필렌글리콜과 함께 이부프로펜, 하이드록시프로필셀룰로스 또는 폴리아크릴산 중합체를 함유하는 수성알콜계(hydroalcoholic) 젤에 대해 기술하고 있다. 또한, 이 특허는 경피 흡수 증가를 위해 포물레이션에 알칼리화제 첨가의 바람직성, 물의 바람직성 및 S-거울상이성질체의 사용에 대해 교시한다.
- <15> 미국 특허 4,533,546("Anti-Inflammatory Analgesic Gelled Ointments", Kishi et al.)은 pH가 7.0 내지 9.0 범위인 NSAID 함유(예, 이부프로펜) 수성알콜계 젤을 개시한다. 이 젤 연고는 페닐아세트산 항염증성 화합물, 카르복시비닐 중합체, 수용성 유기 아민(예, 트리에탄올아민) 및 물을 함유하고, 여기서 유기 아민의 양은 젤 연고의 pH가 7.0 내지 9.0, 바람직하게는 7.3 내지 7.8 범위가 되게 하는 양이다.
- <16> 이부프로펜을 함유하는 국소 젤은 수발 가성모낭염(PFB)의 치료용으로 2001년 8월 21일에 특허 허여된 미국 특허 6,277,362에 기술되어 있다. 수발 가성모낭염은 굵은거리는 털을 면도하는 검체에게 주로 영향을 미치는 피부 장애이다. 뿔뿔 감기는 털은 피부쪽으로 다시 구부러져 성장하는 경향이 있다. 성장 1일 동안에도, 털 줄기의 끝은 피부로 다시 밀고 들어올 수 있다. 면도기는 털 끝에 날카롭게 깎인 말단을 남기기 때문에, 털은 실제 피부에 침투하여 내부로 계속 진행될 수 있다.
- <17> 표피(즉, 피부의 최외각층)는 각질세포를 함유한다. 침투(예, 털에 의한)에 대한 반응으로, 각질세포와 기타 비조혈유래 정주 세포는 T 세포의 이동 및 유착 분자의 발현을 자극하는 각종 사이토카인을 생산한다. 결과적으로, 염증성 세포(예, 다형핵 호중구 및 림프구)는 피부로 침윤(진피로부터)하여 그 영역에 흑을 만든다.
- <18> 무르익은 PFB의 전형적인 특징은 아리는 흑, 가려움 및 감염 부위의 변색이다. PFB는 가속 주기의 일부가 된다. 흑이 다음번 면도를 할 때 존재하여, 융기된 영역이 절단되고 더욱 아리게 된다. 또한, PFB의 합병증에는 연조 직염, 종기증, 비대 또는 켈로이드 흉터가 있다. 2차 세균 감염도 PFB로부터 일어날 수 있다.
- <19> PFB 주제와 관련하여 본 발명자들에게 알려진 종래 기술에는 다음과 같은 특허문헌이 있다: 미국 특허 3,981,681(Mario de la Guarida), 1976.9.21; 미국 특허 4,228,163(William E. Bliss), 1980.10.14; 미국 특허 4,525,344(Ronald J.Tutsky) 1985.6.25; 미국 특허 4,775,530(Nicholas V. Perricone), 1988.10.4; 미국 특허 5,034,221(Steven E. Rosen et al.), 1991.7.23.
- <20> 통상, 국소 포물레이션 및 특히 젤 포물레이션은 공지의 중합체 농조제, 예컨대 폴리아크릴산의 중합체 또는 공중합체인 CARBOPOL[®] 물질 등을 사용하여 농축시킨다. 국소 포물레이션에 농조제로서 상기 중합체의 통상적 사용시, 적당한 농후 성능을 얻기 위해 중합체는 중화되어야 한다. 따라서, 예컨대 프레노 등(Fresno, et al., Eur.J.Pharm.Biopharm.: 54: 329-335(2002))은 다음과 같이 말한다: "다른 CARBOPOL[™] 수지의 경우와 마찬가지로, ULTREZ[™] 10 분산액의 중화는 중합체의 유동학적 성질 및 이에 따른 기계적 성질의 발생에 필수적이다". 중화된 중합체 농조제를 사용해야 하는 국소 포물레이션은 또한 미국 특허 5,976,566(Samour et al., 1999.11.2) 및 문헌[Akbari, et al., FIP World Congress Proceedings, Nice, France(2002)]에 개시되어 있다.
- <21> 즉, 당업계에 필요한 것은 유리한 유동학적 성질로 염증성 피부 상태를 치료하는 활성 약물의 유효 농도 전달, 최소 전신 전달 및 빠른 표피 및 진피 전달을 제공하는 국소 포물레이션이다.

발명의 상세한 설명

<22> 발명의 개요

- <23> 국소 적용 시, 국소 염증성 장애가 있는 개체에게 NSAID의 치료적 수준을 전달하는 신규 조성물을 발견했다.
- <24> 놀랍게도, 본 발명의 조성물이 유리한 약동학적 성질을 하나 이상 보유하고 다양한 범위의 국소 염증성 장애에 대한 NSAID의 치료적 수준을 제공한다는 것을 발견했다. 더욱이, NSAID의 치료적 수준은 최소한의 전신 전달에 의해 달성된다.
- <25> 일 양태에 따르면, 본 발명은 NSAID 전구약물, 용매 및 농조제를 함유하는 조성물로서, 상기 NSAID 전구약물이 페닐아세트산형 NSAID 비치환 알킬 에스테르이고, 상기 농조제가 선택적으로 중합체 농조제인 조성물을 제공한다.
- <26> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 NSAID, NSAID 전구약물, 용매; 및 농조제, 습윤제, 각질용해제, 오일, 피부연화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, UV 차단제, 항산화제 및 향료 중에서 선택되는 1종 이상의 부형제를 함유하는 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.
- <27> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 치료를 요하는 개체에게 NSAID 전구약물을 국소 투여하는 것을 포함하는 염증성 피부 장애의 치료방법으로서, 상기 NSAID 전구약물이 페닐아세트산형 NSAID 알킬 에스테르이고 상기 개체가 사람, 가축 동물(예, 소 및 젖소, 양, 가금 및 돼지 등) 또는 애완동물(개, 고양이, 말 등)인 치료방법을 제공한다.
- <28> 다른 양태에 따르면, 알콜계 젤 조성물은 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량이 약 0.001% 내지 약 25%인 1종 이상의 NSAID, 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제, 및 총 각질용해제 농도 함량 약 0.015% 내지 약 25%로 존재하는 1종 이상의 각질용해제를 함유하고, 상기 NSAID는 1종 이상의 알콜계 용매 중에 실질적으로 용해된다.
- <29> 일 양태에 따르면, 조성물은 약 50% 내지 약 70% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량이 약 5% 내지 약 25% 이하인 NSAID, 및 약 0.05% 내지 약 2% 함량의 중합체 농조제 및 0 내지 약 20% 함량의 물을 함유한다.
- <30> 일 양태에 따르면, 조성물은 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량이 약 0.001% 내지 약 25% 범위인 1종 이상의 국소 활성 약물, 및 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제를 함유하고, 상기 국소 활성 약물은 1종 이상의 알콜계 용매에서 실질적으로 용해되고, 상기 조성물의 점도는 알칼리화제의 첨가 없이 약 2,000cps 내지 약 50,000cps 사이이다.
- <31> 일 양태에 따르면, 알콜계 젤 조성물은 약 30% 내지 약 90%의 총 함량으로 존재하는 1종 이상의 알콜계 용매, 카르복시산 기를 보유하는 1종 이상의 NSAID 및 폴리아크릴산 농조제 및 알킬하이드록시셀룰로스 농조제로 이루어진 그룹 중에서 선택되고 약 0.1% 내지 약 5%의 총 농조제 함량으로 존재하는 1종 이상의 중합체 농조제를 함유하고, 이러한 조성물의 보관 시, 1종 이상의 알콜계 용매와 카르복시산 기 사이의 에스테르 형성이 1일당 약 0.03% 미만이다.
- <32> 또한, 다른 양태로서, 본 발명에 따른 임의의 국소 허용성 조성물을 치료를 요하는 개체의 피부에 적용하는 것을 포함하는 국소 염증성 장애의 치료방법을 제공한다.
- <33> 또 다른 양태로서, 본 발명의 임의의 조성물을 전달하는데 유용한 전달 시스템(보관 장치를 포함한다)을 제공한다.
- <34> 선택적으로, 염증성 피부 장애는 수발 가성모낭염이다.

실시 예

- <300> 본 발명의 피부학적 허용성 조성물은 본 명세서에 예시된 통상적인 방법으로 제조한다. 또한, 당업자라면, 본 발명의 범주가 본 명세서의 교시를 따르는 다른 조성물도 포함한다는 것을 잘 알고 있을 것이다.
- <301> 본 발명의 조성물은 치료를 요하는 사람 또는 동물 환자의 피부에 국소 활성 약물을 국소 전달하는데 사용된다. 구체적으로, 조성물의 안전하고 효과적인 양이 치료를 요하는 부위의 피부에 적용된다. 구체예에 따르면, 본 발명의 조성물은 약학적 활성제가 비스테로이드 항염증제, 예컨대 이부프로펜인 본 발명에 따른 조성물의 안전하고 효과적인 양(예, 약 0.002 내지 약 0.01g/cm²)을 적용하여 환자에게 진통 또는 항염증 효과를 제공하는데 사용될 수 있다.
- <302> 이하 실시예는 본 발명의 조성물, 및 이의 제법 및 용도를 예시한 것이다. 이러한 실시예는 본 발명의 범주를

제한하는 것으로 간주되어서는 아니 된다.

<303> 실시예 1

<304> 다음 성분과 성질을 가진 조성물은 종래 기술을 이용하여 제조한다:

성분	함량
CARBOPOL® ULTREZ™ 10	2.5%
에탄올	55-65%
이부프로펜	5-18%

<306> 최종 젤의 pH는 3.5 내지 4.8 사이이다. 젤의 점도는 1,200cps 내지 75,000cps 사이이다.

<307> 조성물은 다음과 같은 방식으로 제조한다:

<308> a) 에탄올에 모든 알콜 용해성 성분을 용해한다;

<309> b) 선택적인 액체 성분을 첨가한다;

<310> c) 별도의 용기에, 경우에 따라 물과 수용성 성분을 첨가하고 용해될 때까지 교반한다;

<311> d) 선택적인 물/수용성 성분을 알콜 용액에 혼합한다;

<312> e) 교반하면서 CARBOMER®을 천천히 첨가하고, 18시간 동안 CARBOMER®를 수화시킨다.

<313> 이러한 조성물을 PFB 환부에 약 0.005g/cm²의 함량으로 적용한 경우에 수일 동안에 걸쳐 PFB의 효과적인 치료가 관찰된다.

<314> 실시예 2

<315> 다른 포물레이션의 예는 다음과 같은 성분을 함유하는 조성물이다:

<316> a) 이소프로필 알콜 약 1 내지 약 40%

<317> b) 에탄올 약 20 내지 약 50%

<318> c) 홍화유 0.01 내지 약 0.05%

<319> d) 진통제 5 내지 약 10%

<320> e) KLUCEL®과 같은 농조제 1 내지 1.5%

<321> f) 물 합계 100%로 만드는 양

<322> 실시예 3

<323> 또 다른 포물레이션 예는 다음과 같은 성분을 함유하는 조성물이다:

<324> a) 에탄올 약 49 내지 73%

<325> b) 글리세린 약 1 내지 4%

<326> c) 폴리소르베이트 80 약 1 내지 3%

<327> d) 아세트아미노펜 약 1 내지 10%

<328> e) 올레일 알콜 약 0.01 내지 0.1%

<329> f) CARBOPOL® 981 2 내지 4%

<330> g) 물 합계 100%로 만드는 양.

<331> 실시예 4

<332> 활성 약물 이부프로펜("IBU")의 존재 및 부재 하에 표 1에 제시된 바와 같은 조성물을 제조했다. 4가지 다른 중합체 농조제, 즉 ULTREZ™ 10, ULTREZ™ 20, 980 (Noveon) 및 981(Noveon)을 사용했다. 표 2에 제시된 바와 같이, 15% 이부프로펜을 함유하는 조성물은 활성 약물을 보유하지 않은 유사 조성물보다 점도가 실질적으로 낮았

다. 이러한 결과는 각 폴리아크릴계 중합체 농조제로 제조된 조성물에서도 유사했다. 결론적으로, 본 발명의 수성알콜계 젤은 실질적인 양의 활성 성분(예, 5 내지 20%) 및 폴리아크릴계 농조제를 함유할 때, 알칼리화제의 첨가[중화] 없이도 피부학적 적용에 우수한 점도를 나타낸다는 것을 알 수 있었다.

<333> 표 1a. 조성물

성분	조성물 1a(+IBU)	조성물 1b(-IBU)
	% W/W	% W/W
이부프로펜	15	0
에탄올	57.33	57.33
글리세린	3	3
D-판테놀	0.15	0.15
폴리소르베이트 20	2	2
프로필렌 글리콜	2	2
살리실산	0.15	0.15
중합체 농조제	2.5	2.5
물	17.87	32.87

<334>
<335> 표 2. 점도

	점도 (cps)	
	No IBU	15% IBU
농조제		
ULTREZ™ 10	37,500	11300
ULTREZ™ 20	42,300	20000
980™ (Noveon)	31,900	10700
981™ (Noveon)	23,800	11590

<336>
<337> 실시예 5

<338> 조성물을 표 3에 제시된 바와 같이 제조했다. 표 4에 제시된 바와 같이, 15% 이부프로펜과 2.5% 중합체 농조제를 함유하는 조성물은 활성 약물을 함유하지 않은 유사 조성물보다 실질적으로 낮은 점도를 나타내고, 활성 약물 없이 1.5% 중합체 농조제를 함유하는 조성물과 비슷한 점도를 나타냈다.

<339> 표 3. 조성물

성분	조성물 3a	조성물 3b	조성물 3c
	% W/W	% W/W	% W/W
이부프로펜	0	0	15
에탄올	60.35	71.85	57.33
글리세린	3	3.57	3
D-판테놀	0.15	0.18	0.15
폴리소르베이트 20	2	2.38	2
프로필렌 글리콜	2	2.38	2
살리실산	0.15	0.18	0.15
ULTREZ™ 10	2.5	1.78	2.5
물	29.85	17.68	17.87

<341> 표 4. 점도

조성물	이부프로펜 %	ULTREZ™10 %	평균 점도 (cps)
3a	0	2.5	22900
3b	0	1.78	7600
3c	15	2.5	7600

<342>

<343> 실시예 6

<344> 조성물은 표 5에 따라 제조하고 점도를 측정했다. 표 6에 제시된 바와 같이, 물의 함량 감소는 점도 증가를 초래했다. 놀랍게도, 물을 25%에서 18%로 더욱 감소시키고, 15% 이부프로펜(유리 산)을 첨가했을 때, 11,300cps의 바람직한 점도가 수득되었다. 즉, 피부학적 조성물은 낮은 물 함량(예, 약 5% 내지 약 20%)과 알칼리화제의 첨가 없이 본 발명에 따라 제조될 수 있다.

<345> 표 5. 조성물

	조성물 5a	조성물 5b	조성물 5c	조성물 5d
성분	% W/W	% W/W	% W/W	% W/W
EtOH	57.33	63.71	59.11	57.33
활성 약물	15.00	0.00	0.00	0.00
글리세린	3.00	3.32	3.10	3.00
D-판테놀	0.15	0.17	0.15	0.15
살리실산	0.15	0.17	0.15	0.15
폴리소르베이트 20	2.00	2.22	2.06	2.00
프로필렌 글리콜	2.00	2.22	2.06	2.00
총 물	17.87	25.41	30.79	32.87
ULTREZ™ 10	2.50	2.78	2.58	2.50
물/EtOH	31.2	40.0	52.1	57.3

<346>

<347> 표 6. 점도

조성물	활성 약물 % (이부프로펜)	물 %	pH	평균 점도 (cps)
5a	15	18	3.68	11300
5b	0	25	3.83	43800
5c	0	31	3.60	37900
5d	0	33	3.39	37500

<348>

<349> 실시예 7

<350> 본 발명의 조성물에 함유된 물의 다른 농도와 pH가 점도에 미치는 효과를 조사했다. 조성물은 표 7에 따라 제조했다.

<351> 표 7. 조성물

성분	7a	7b	7c	7d
EtOH	57.33	57.33	50.75	50.35
활성 약물	15.00	15.00	15.00	15.00
글리세린	3.00	3.00	3.00	3.00
D-판테놀	0.15	0.15	0.15	0.15
살리실산	0.15	0.15	0.15	0.15
Tween 20	2.00	2.00	2.00	2.00
프로필렌 글리콜	2.00	2.00	2.00	2.00
물	17.87	17.87	24.45	24.85
ULTREZ™ 10	2.50	2.50	2.50	2.50
물/알콜	31.2	31.2	48.2	49.4
pH	3.68	5	5	5
첨가된 알칼리화제	무	디소프로필아민	디에틸아민	디소프로필아민
점도 (cps)	11600	12700	7500	4000

<352>

<353> 표 7에서 쉽게 확인할 수 있는 바와 같이, 물 18%와 에탄올 57%를 함유하는 것을 제외하고는 조성물 1a와 실질적으로 유사한 조성물에서 디소프로필아민의 첨가를 통한 pH 조정은 점도를 적당히 증가시킨다. 하지만, 물 24%와 에탄올 약 50%를 함유하는 것을 제외하고는 실시예 1a와 실질적으로 유사한 조성물에서 디소프로필아민의 첨가를 통한 pH의 5.5로의 조정은 예상치 않게도 디에틸아민을 이용하여 pH 5.0으로 조정된 유사 조성물과 비교했을 때 점도를 실질적으로 감소시킨다. 따라서, 본 발명의 조성물에서, 물 대 에탄올 비의 감소(예, 50% 미만)는 예상치 않게도 점도를 안정시킨다(즉, 점도에 미치는 pH 효과를 축소시킨다).

<354> 실시예 8

<355> 2가지 다른 알콜계 용매가 점도에 미치는 효과는 활성 이부프로펜의 존재 및 부재 하에 검사했다. 조성물은 표 8에 따라 제조했다. 표 9에 나타낸 바와 같이, 조성물의 점도는 이소프로판올 용매를 이용한 경우보다 에탄올 용매를 이용할 때 더 크다. 더욱이, 15% 활성 약물의 첨가는 점도를 현저히 감소시킨다.

<356> 표 8. 조성물

	조성물 8a	조성물 8b	조성물 8c	조성물 8d
성분	57% EtOH, ULTREZ™10	60% IPA, ULTREZ™10	57% EtOH, ULTREZ™20	60% IPA, ULTREZ™20
EtOH	57.33	0.00	57.33	0.00
이소프로필 알콜	0.00	60.00	0.00	60.35
활성 약물	0.00	0.00	15.00	15.00
글리세린	3.00	3.00	3.00	3.00
D-판테놀	0.15	0.15	0.15	0.15
살리실산	0.15	0.15	0.15	0.15
TWEEN® 20	2.00	2.00	2.00	2.00
프로필렌 글리콜	2.00	2.00	2.00	2.00
물	17.87	15.20	17.87	14.85
ULTREZ™	2.50	2.50	2.50	2.50

<357>

<358> 표 9. 점도

조성물	활성 약물 (이부프로펜) %	평균 점도 (cps)
8a	0	37500
8b	0	27000
8c	15	11600
8d	15	3200

<359>

<360> 실시예 9

<361> 다양한 용매와 중합체 농조제가 점도에 미치는 효과는 표 10에 따라 제조한 조성물로 검사했다.

<362> 표 10. 조성물

성분	10a	10b	10c	10d
EtOH	57.33	0.00	57.33	0.00
이소프로필 알콜	0.00	60.00	0.00	60.35
활성 약물	15.00	15.00	15.00	15.00
글리세린	3.00	3.00	3.00	3.00
D-판테놀	0.15	0.15	0.15	0.15
살리실산	0.15	0.15	0.15	0.15
TWEN™ 20	2.00	2.00	2.00	2.00
프로필렌 글리콜	2.00	2.00	2.00	2.00
물	17.87	15.20	17.87	14.85
ULTREZ™ 10	2.50	2.50	0	0
ULTREZ™ 20	0	0	2.50	2.50

<363>

<364> 표 11. 점도

알콜 함량, CARBOPOL™	평균 점도 (cps)
57% EtOH, Ultrez™10	11600
60% IPA, Ultrez™10	3200
57% EtOH, Ultrez™20	20000
57% IPA, Ultrez™20	16200

<365>

<366> 실시예 10

<367> 다양한 용매와 알칼리화제의 첨가가 점도에 미치는 영향은 표 12에 따라 제조한 조성물로 검사했다. 살리실산과 에탄올을 함유하는 수성알콜계 젤 조성물은 살리실산과 이소프로필 알콜을 함유하는 유사 조성물보다 큰 점도를 달성한다. 더욱이, 에탄올/살리실산 조성물은 알칼리화제의 첨가 후 점도 변화가 미미한 정도였다. 이소프로판올 조성물의 pH를 1 단위 조정했을 때, 점도에 놀라운 감소가 나타났다.

<368> 표 12. 조성물 및 점도

성분	12a	12b	12c	12d
EtOH	57.33	0.00	57.33	0.00
이소프로필 알콜	0.00	60.00	0.00	60.35
활성 약물	15.00	15.00	15.00	15.00
글리세린	3.00	3.00	3.00	3.00
D-판테놀	0.15	0.15	0.15	0.15
살리실산	0.15	0.15	0.15	0.15
TWEEN™ 20	2.00	2.00	2.00	2.00
프로필렌 글리콜	2.00	2.00	2.00	2.00
물	17.87	15.20	17.87	14.85
ULTREZ™ 10	2.50	2.50	2.50	2.50
pH	3.68	4.07	5.0	5.0
점도	11600	3200	11700	2700

<369>

<370> 실시예 11

<371> 다양한 용매 농도와 pH가 점도에 미치는 효과는 표 13에 따라 제조한 조성물에서 검사했다. 본 발명의 수성알콜 계 젤은 실질적인 양의 활성 성분(예, 5 내지 20%)을 함유할 때, 피부학적 활성 성분 및 폴리아크릴계 농조제를 용해시키기에 충분한 이소프로판올의 함량이 알칼리화제를 첨가(중화)할 필요 없이 피부학적 용도에 유용한 점도를 나타낸다는 결론을 얻었다. 이러한 조성물은 물의 함량이 약 50%가 넘을 때, pH가 5.0으로 조정될 수 있고 피부학적 조성물에 우수한 점도를 유지할 수 있다.

<372> 표 13. 조성물

성분	13a	13b	13c
pH	pH 4.07	pH 5.0	pH 5.0
이소프로필 알콜	60.00	60.00	50.35
이부프로펜	15.00	15.00	15.00
글리세린	3.00	3.00	3.00
D-판테놀	0.15	0.15	0.15
살리실산	0.15	0.15	0.15
Tween 20	2.00	2.00	2.00
프로필렌 글리콜	2.00	2.00	2.00
물	15.20	15.20	24.85
Ultrez™ 10	2.50	2.50	2.50
점도 (cps)	3159	2699	120

<373>

<374> 실시예 12

<375> 조성물 1a는 0.15% 살리실산(SA)의 존재 또는 부재(그 차이는 물의 첨가로 보충했다) 하에 제조했고, 보관 시간이 경과함에 따라 pH 및 점도의 안정성을 검사했다. 살리실산 함유 조성물은 점도(도 1) 및 pH(도 2)가 초기 값의 15% 이내인 양호한 안정성을 나타냈다.

<376> 초기 단계(4주 이하)에는 살리실산이 존재하지 않을 때 약 10%의 큰 pH 변동을 나타낸다. 28일에서 78일까지는 살리실산을 함유한 조성물과 함유하지 않은 조성물의 평균값은 유사했고(각각 3.96 vs. 3.90), 살리실산 함유

조성물의 표준 편차는 살리실산을 함유하지 않은 조성물의 표준 편차의 1/2이었다(각각 0.08 vs. 0.16).

<377> 도 3은 도 1과 도 2의 각 시료들에 대한 pH vs. 점도의 플롯이다. 도 3은 살리실산을 함유한 조성물에서 점도가 pH의 함수로서 더욱 안정하다는 것을 명백히 보여준다. 따라서, 0.15%는 살리실산의 점도 및 pH 안정화 농도이다.

<378> 실시예 13

<379> 각종 활성 약물이 본 발명의 조성물의 점도에 미치는 효과를 조사했다. 조성물은 표 14에 따라 제조했고, 점도를 정량분석했다.

<380> 표 14. 점도

활성 약물	평균 점도 cps	델타 점도	활성 약물 %로 정규화된 델타 점도
위약	42300	0	0
10% 이부프로펜	32500	-9844	-984
10% 아세트아미노펜	53000	10656	1066
10% 케토프로펜	52000	9656	966
10% 아스피린	40000	-2344	-234
10% 플루페남산	31400	-10944	-1094
2.5% 솔린닥	40600	-1744	-174
2.5% 페닐부타존	40300	-2044	-818
2.5% 푸로세미드	38100	-4244	-1698
3% 나프록센	38500	-3844	-1538
2.5% 페나세틴	41000	-1344	-448

<381>

<382> 또한, 표 14는 본 발명의 조성물에 활성 약물 NSAID의 첨가가 점도에 양성 또는 음성 효과를 유발할 수 있음을 보여준다. 이부프로펜의 첨가는 가장 편저한 점도 저하 효과를 나타냈다.

<383> 도 4는 log₁₀ P 값에 대해 플로팅된 점도의 정규화된 변화를 도시한 것이다. 이 데이터들은 활성 약물의 기가 유사한 산성 기를 보유한 경우에 점도 변화와 log₁₀ P 값 사이에 직선 관계가 있음을 보여준다.

<384> 실시예 14

<385> 국소 조성물에 존재하는 국소 활성 약물 이부프로펜의 흡수 및 침투는 문헌[FDA and AAPS Report of the Workshop on Principles and Practices of In Vitro Percutaneous Penetration Studies: Relevance to Bioavailability and Bioequivalence(Pharm. Res. 4: 265,87)]에 기술된 선택적 수술 시술 시에 절제한 사람 피부를 이용하여 연구했다.

<386> 모든 조성물에는 추적 수준(확산 셀 당 약 1.0 μCi/3.2mg 조성물 투여)의 ³[H] 이부프로펜을 첨가했다. 임상적으로 관련이 있는 한정된 단일 용량(약 5mg 조성물/cm²)을 선택적 수술에서 채피된 사람 복부 피부에 적용했다. 경피 흡수는 환류 수조를 이용하여 32°C의 일정 온도로 유지되는 브로나우(Bronaugh) 관통 확산 셀 위에 상피 피부를 탑재하여 평가했다. 이 셀들은 공칭 면적 0.64cm² 를 보유한 개구를 갖고 있다. 새로 제조한 수용체액, 0.1% 아지화나트륨과 1.5% O1eth 20을 함유하는 PBS는 1ml/hr의 유속으로 진피 아래로 지속적으로 펌프 주입하고 6시간 간격으로 수집했다. 피부에 조성물을 24시간 동안 노출시킨 후, 피부 표면에 남아 있는 조성물은 마른 면봉 2개로 닦아서 제거했다. 피부 표면에 남아 있는 임의의 잔류 조성물을 제거하기 위해, 각질의 상층을 단일 셀로판 테이프 스트립으로 표피로부터 제거했다. 남은 표피는 그 다음 진피로부터 물리적으로 분리하고 각각 분석을 위해 처리했다. 세정물, 테이프 스트립, 표피, 진피 및 수용체액 시료에 존재하는 방사능은 액체 신틸레이션 계수 기술을 이용하여 정량 측정했다.

<387> 조성물 1a와 유사한 젤 조성물은 표 15에 제시한 바와 같은 변경을 주어 제조했고, 다른 젤들은 시판품을 구입했다.

<388> 표 15. 조성물

	15a	15b	15c	15d
IBU	15	10	15	15
EtOH	60.2	60.2	60.2	60.2
D-판테놀	0.15	0.15	-	0.15
판테닌			0.15	
EDTA	0.05	0.05	-	0.05
살리실산	0.15	0.15	0.15	0.15
ULTREZ™ 10	2.5	2.5	2.5	-
KLUCEL®				2.5

<389>

<390> 표 16: 결과

		단일 테이프 스트립	수용기
10% Boot's 젤	평균	3.87	3.90
	SD	2.88	2.25
	%CV	74.22	57.62
5% Ibuleve 젤	평균	18.42	11.53
	SD	2.36	4.62
	%CV	12.80	40.06
10% Ibuleve 젤	평균	20.71	8.15
	SD	2.62	3.80
	%CV	12.64	46.65
15a	평균	13.38	5.98
	SD	11.12	2.82
	%CV	83.09	47.22
15b	평균	17.57	13.30
	SD	9.15	1.99
	%CV	52.06	14.99
15c	평균	8.77	5.89
	SD	7.22	1.69
	%CV	82.36	28.70
15d	평균	67.40	6.59
	SD	6.90	3.04
	%CV	10.23	46.15

<391>

<392> 표 16과 도 5에 제시된 바와 같이, 조성물 16a 내지 16d는 바람직한 경피 흡수를 나타낸다. 하지만, 이러한 생체의 분석에서 입증된 경피 흡수는 치료적 유효 약물이 표적 영역으로 전달되는데 기여하는 1가지 인자일 뿐임을 주의해야 한다.

<393> 실시예 15

<394> 일 양태에서 본 발명의 조성물은 보관 시 활성 성분의 전구약물 형태를 생성한다는 것을 발견했다. 이러한 전구약물 형성은 활성 약물의 카르복시산 기와 알콜계 용매와의 반응에 의해 에스테르 결합이 형성되기 때문이다.

<395> HPLC 분석은 25°C에서 3개월간 보관한 조성물 1a를 가지고 수행했다. 크로마토그래피 프로파일에서 이부프로펜 피크와 다른 새로운 피크(즉, 전구약물)가 검출되었다. 이 피크는 이부프로펜보다 상당히 늦은 용출 위치와 220nm에서의 UV 반응을 나타냈다.

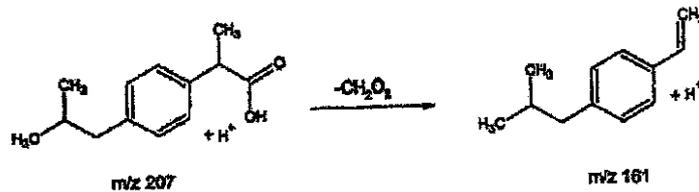
<396> 그 다음, 이 피크를 보유 위치, UV 스펙트럼 및 질량 분광분석 반응에 의거하여 특성을 규명했다. 또한, 액체 크로마토그래피-질량 분석분석에 이용된 크로마토그래피 시스템으로부터 피크의 분리물을 수집했다.

<397> 그 다음, 조성물 1a 2g을 물:아세트니트릴(50:50) 25ml에 희석했다. 이 용액을 원심분리하고 상청액을 분석을 위해 수집했다.

<398> 크로마토그래피는 다음과 같이 수행했다:

<399> 펌프: Hewlett Packard Model 1100 Binary Systems

- <400> 용매 A: 물
- <401> 용매 B: 아세토니트릴
- <402> 구배: 출발 40% B
- <403> 20분째 60% B까지 상승
- <404> 40분째 90% B까지 상승
- <405> 유속: 1.0ml/min
- <406> 고정상: ZORBAX® CS(4.6x150mm)
- <407> 컬럼 온도: 25℃
- <408> 주입 용량: 25L
- <409> UV 흡광도는 HP 다이오드 어레이 검출기를 이용하여 분석하고 그 다음 ESI-MS는 양성 및 음성 이온 모드로 작동하는 Sciex QSTAR®/Pulsar quadrupole-TOF 질량분광분석기를 이용하여 분석하여 연속 검측을 수행했다.
- <410> 도 6은 전술한 크로마토그래피 조건을 이용하여 25℃에서 3개월간 보관한 조성물 1a를 주입한 후의 UV 크로마토그램(220nm)이다. 이부프로펜은 약 14분째 피크를 나타냈고, 전구약물은 약 32분째에 피크를 나타냈다.
- <411> 도 7a는 이부프로펜 피크의 양성 ESI 질량 스펙트럼이다. 예상 (M+H)⁺ 가성분자 이온은 m/z 207.13에서 관찰되고, 이에 대응하는 (M+NH₄)⁺ 및 (M+Na)⁺ 가성분자 이온은 각각 m/z 224.15 및 229.10에서 관찰되었다. 이량체 클러스터 이온은 m/z 430.27 및 m/z 435.22에서의 시그널로 지정될 수 있다. 눈에 띄는 상당한 단편 이온도 이하에 예시한 바와 같은 탈카르복시화와 일치하는 m/z 161.12에서 나타난다.



- <412>
- <413> 도 7b는 약 220nm 및 265nm에서 최대값을 나타내는 이부프로펜의 UV 스펙트럼이다.
- <414> 도 8a는 전구약물로부터 수득되는 양성 ESI 질량 스펙트럼이다. 가능한 (M+H)⁺는 m/z 235.15에서 관찰되었고, 이부프로펜 데이터에서와 같이 대응하는 (M+NH₄)⁺ 및 (M+Na)⁺ 가성분자 이온은 각각 m/z 254.13 및 m/z 257.13으로 지정될 수 있다. 주목할 것은 이부프로펜에서 설명된 동일한 단편 이온과 일치하는 m/z 161.12에서의 시그널이다.
- <415> 도 8b는 전구약물로부터 수득된 UV 스펙트럼으로서, 약 220nm와 265nm에서 최대 피크를 보유한 이부프로펜에서 수득되는 결과와 매우 유사하다.
- <416> 본 연구 동안 수득된 데이터는 전구약물이 (1) 234.15Da의 중성 질량; (2) 이부프로펜과 매우 유사한 UV 스펙트럼; (3) 이부프로펜보다 훨씬 더 소수성인 것을 암시하는 잔류 행태; 및 (5) 이부프로펜과 공유된 단편을 나타내는 양성 이온 MS 스펙트럼을 보유함을 시사한다.
- <417> 이러한 데이터들은 전구약물의 종류가 에틸이소부틸페닐 프로피오네이트임을 증명한다.
- <418> 실시예 16
- <419> 전구약물의 생성에 미치는 알칼리화제("중화")의 효과는 조성물 1a로 조사했다. 도 10에 나타난 바와 같이, 전구약물 생성은 적어도 처음 26일 동안 직선성이었다. 알칼리화제를 함유하지 않은 조성물에서, 그 속도는 중화된 시료의 경우 1일당 약 0.025%인 낮은 속도에 비해 약 0.05%/일이었다.
- <420> 실시예 17
- <421> 전구약물의 생성에 미치는 알칼리화제("중화")의 효과는 장기간 실험을 통해 조성물 1a로 조사했다. 도 11은 알

칼리화제의 부재 하에 전구약물이 생성이 최소 100일 동안 항정 상태임을 보여준다.

<422> 실시예 18

<423> 초기 활성 약물 농도 및 각종 알칼리화제의 사용이 전구약물 생성(또는 약물 안정화)에 미치는 효과. 조성물은 표 7에 따라 제조했다. 도 12에서 볼 수 있는 바와 같이, 알칼리화제는 전구약물 형성 속도를 실질적으로 감소시킨다. 더욱이, 중화된 조성물에서 활성 약물의 농도 감소는 실질적으로 전구약물 형성 속도를 감소시킨다. 데이터의 직선 외삽은 중화된 조성물에 존재하는 14.8% 이부프로펜의 초기 농도가 전구약물의 형성을 방지할 수 있음을 보여준다.

<424> 실시예 19

<425> 본 조성물에 존재하는 여러 농도의 물과 pH가 전구약물 형성에 미치는 효과도 조사했다. 표 17에서 쉽게 관찰할 수 있는 바와 같이, 18% 물과 57% 에탄올을 보유하는 것을 제외하고는 조성물 1a와 실질적으로 유사한 조성물에서 디소프로필아민의 첨가를 통한 pH 증가는 전구약물 형성 속도를 현저히 감소시킨다.

<426> 조성물 1a와 실질적으로 유사한 조성물에서 24% 물과 약 50% 에탄올을 함유하도록 만들 때, 전구약물 형성 속도는 더욱 감소했다. 놀랍게도, 디소프로필아민의 첨가를 통한 pH의 5.5로의 조정은 디에틸아민으로 pH 5.0으로 조정하는 유사 조성물과 비교했을 때 전구약물 형성 속도를 실질적으로 증가시킨다.

<427> 표 17

물%	에탄올%	pH	첨가된 알칼리화제	전구약물%/일
18	57	3.68	무	0.0516
18	57	5.0	디소프로필아민	0.0262
24	51	5.0	디에틸아민	0.0078
24	50	5.5	디소프로필아민	0.0200

<429> 실시예 19

<430> 1a와 유사한 조성물을 제조했고 살리실산의 존재 또는 부재 하에 전구약물의 형성을 검사했다. 도 13에 제시한 바와 같이, 살리실산은 전구약물 형성 속도를 증가시킨다.

<431> 실시예 21

<432> 국소 활성 약물과 전구약물의 안정화된 농도를 함유하는 조성물은 표 18에 따라 제조했다.

<433> 이러한 조성물은 에스테르화 방법, 즉 산 + 알콜 = 에스테르 + 물의 평형식에 따라 제조했다.

<434> 평형 상태를 나타내는 평형상수 K는 다음과 같다:

<435>
$$K = \frac{[\text{에스테르}][\text{물}]}{[\text{산}][\text{알콜}]}$$

<436> 여기서, []는 "농도"를 나타낸다.

<437> 이러한 조성물은 6개월간 실온에서 보관하고 활성 약물과 전구약물의 농도를 측정했다. 모든 경우에 초기 농도와 최종 농도는 초기 농도의 10% 이내였다.

<438> 또한, 새로운 조성물을 표 18에 따라 제조하고 40°C에서 30일 동안 보관한 다음, 활성 약물과 전구약물의 농도를 측정했다. 모든 경우에 초기 농도와 최종 농도는 초기 농도의 10% 이내였다.

<439> 표 18

	알콜(%)	물(%)	온도	pH	활성약물(%)	전구약물(%)
18a	60 에탄올	15	25	4.0 알칼리화제의 무첨가	12 이부프로펜	3 이부프로펜 에틸 에스테르
18b	50 에탄올	24	25	4.0 알칼리화제의 무첨가	13.5 이부프로펜	1.5 이부프로펜 에틸 에스테르

18c	70 에탄올	5	25	4.0 알칼리화제의 무첨가	6 이부프로펜	9 이부프로펜 에틸 에스테르
18d	80 에탄올	5	25	4.0 알칼리화제의 무첨가	4.5 이부프로펜	10.5 이부프로펜 에틸 에스테르
18e	60 에탄올	15	40	4.0 알칼리화제의 무첨가	3 이부프로펜	12 이부프로펜 에틸 에스테르
18f	50 에탄올	24	40	4.0 알칼리화제의 무첨가	9 이부프로펜	6 이부프로펜 에틸 에스테르
18g	60 에탄올	15	25	5.0 이소프로판올 첨가	13.2 이부프로펜	1.8 이부프로펜 에틸 에스테르

- <441> 실시예 22
- <442> PFB 효능은 10주간 이중맹, 위약 대조성 교차 임상 실험으로 조사했다. 그 후, 주마다 베이스라인(baseline)에서 PFB 환부의 정량적 평가를 수행했다. 이하에 정의된 바와 같이 구진, 농포 및 감입모를 계수하고 기록했다.
- <443> 본 연구의 1차 목적은 다음과 같다:
- <444> - 격일에서부터 1일 2회씩까지 다양한 간격으로 5주 동안 투여된 각종 NSAID 조성물이 PFB의 징후 및 증후군의 감소에 미치는 효능 측정; 및
- <445> - 각종 NSAID 조성물의 안전성 및 내성 측정
- <446> 다음과 같이 정의되는 구진, 농포 및 감입모를 계수하고 기록했다.
- <447> 구진: 직경이 1.0cm미만인 작은 고형 용기물.
- <448> 농포: 황백색 삼출물을 함유하는 피부의 작은 국한 용기.
- <449> 감입모: 피부에서 자란 털이 다시 굽어 피부에 재유입되는 털, 또는 모낭을 뚫고 나가고 피부 아래 또는 피부 내로도 성장하는 털.
- <450> 환부는 목, 좌우 뺨 아래, 턱선(수염 영역)에서 계수한다. 동일한 자격을 가진 의사가 방문 시마다 평가를 완수한다. 각 평가는 이전 평가와 무관하게 수행한다. 검체는 본 연구를 위해 들어간 베이스라인 방문 시, 2(가벼운 정도)의 모낭 구진, 농포 또는 감입모를 총 10개 이상(중간 정도) 보유하고 있다.
- <451> 염증성 및/또는 결절성 환부, 홍반 및 과다색소침착은 다음과 같은 6가지 지점의 Likert(카테고리적) 스케일에 따라 평가했다:
- <452> 0 무 : 활성 질환의 증거가 없다.
- <453> 1 미약한 정도: 비염증성 환부가 드물게 존재한다(환부는 해상가능하여야 하고 핑크/적색이 아닐지라도 과다색소침착될 수 있다). 약간 인지가능한 정도의 용기(접촉시에만 구별할 수 있다).
- <454> 2 가벼운 정도: 비염증성 환부가 우세하고, 염증성 구진/농포가 몇 개 존재한다. 밝은 적색. 육안관찰가능하지만 크지 않은 용기. 결절성 환부는 없다.
- <455> 3 중간 정도: 약간의 비염증성 환부가 존재하고 다수의 염증성 환부가 명백하다. 일정 환부는 붉고 용기됨. 하나의 작은 결절성 환부가 존재하거나 존재하지 않을 수 있다.
- <456> 4 심한 정도: 염증성 환부가 매우 우세함, 강한 심적색. 광범위한 부위에 지속적으로 현저한 피부 팽윤. 수개의 결절성 환부가 존재하거나 존재하지 않을 수 있다.
- <457> 5 매우 심한 정도: 많은 결절성 환부. 결과는 원문서와 적당한 CRF에 기록했다. 동일한 자격을 가진 의사가 각 방문 시마다 평가를 완수한다. 각 평가는 이전 평가와 무관하게 수행되어야 한다. 검체는 연구를 위해 들어간

베이스라인 방문 시 적어도 중간 정도(3)의 등급을 보유해야 한다.

- <458> 모든 검체에게 특정 PFB 증후군, 가려움, 통증 및 면도 불안감 뿐만 아니라 각 PFB의 전반적인 상태를 베이스라인에서 평가하게 하고, 그 후 주마다 평가하게 했다(Subject's Assessment of Symptoms").
- <459> 검체에게 각 증후군 및 전반적인 상태에 대하여 다음과 같은 5가지 Likert(카테고리적) 스케일을 채우게 했다:
- <460> 0 무 : 증후군/전반적인 PFB 상태 부재.
- <461> 1 가벼운 정도 : 증후군/전반적인 PFB 상태가 존재하지만 특별히 성가신 것은 아니다.
- <462> 2 중간 정도: 증후군/전반적인 PFB 상태가 존재하고 성가시지만, 일상 활동을 방해하지는 않는다.
- <463> 3 심한 정도: 증후군/전반적인 PFB 상태가 존재하고 성가시며 약간의 일상 활동을 방해한다.
- <464> 4 매우 심한 정도: 증후군/전반적인 PFB 상태가 존재하고 성가시며 많은 정상적인 일상 활동을 방해한다. 각 평가는 이전 평가와는 무관하게 수행되어야 한다.
- <465> 개선의 총괄적 평가. 검체에게 2주, 4주 및 6주째 방문 시 PFB의 전반적인 상태를 비교하여 치료에 앞서 전반적인 상태를 다음과 같은 5가지 Likert(카테로리별) 스케일로 분류하게 했다:
- <466> 2 전반적인 상태 및 면도 편안함이 치료 전보다 훨씬 나아짐.
- <467> 1 전반적인 상태 및 면도 편안함이 치료전보다 약간 나아짐.
- <468> 0 전반적인 상태 및 면도 편안함이 치료전과 같이 변하지 않음.
- <469> -1 전반적인 상태 및 면도 편안함이 치료전보다 약간 악화됨
- <470> -2 전반적인 상태 및 면도 편안함이 치료전보다 훨씬 악화됨.
- <471> 각 평가는 이전 평가와 무관하게 수행한다.
- <472> 평가 완료 후, 평가된 연구는 페닐아세트산형의 NSAID를 함유하는 알콜계 젤이 가벼운, 중간 및 심한 PFB의 PFB 병도를 감소시키는데 효과적임을 보여준다. 더욱이, 페닐아세트산형의 NSAID를 고농도로 함유하는 유기젤은 "격일" 투여 섭생을 이용한 PFB의 치료 시에 효과적이다. 또한, 여드름 또는 피부염(예, 접촉 피부염)을 보유한 검사 검체는 그 증상들에 대하여 치료적 효능을 보고한다.
- <473> 특정 검체는 5% NSAID 전구약물(예, 페닐아세트산형의 NSAID의 에틸 에스테르)을 함유하는 알콜계 젤로 치료한 결과, NSAID 모체 약물(전구 약물 대신)을 함유한 동등 조성물로 치료된 검체보다 더 높은 효능을 보고했다.
- <474> 특정 검체는 10% 페닐아세트산형 NSAID를 함유하는 유기젤로 치료한 결과, 알콜계 조성물(10% 페닐아세트산형 NSAID)로 치료한 검체와 유사한 효능이지만, 유기젤의 건조 효과가 적고 면도기로 면도 시 자극을 줄이는 효과를 보고한다.
- <475> 특정 검체는 각 질환의 정상적인 진행 과정에서 통상적으로 면도기 용기부 부위의 더욱 심각한 염증, 결절낭 환부, 홍반 및 과다색소침착을 나타낸다. 이러한 검체들은 이러한 병리상태의 개선을 보고한다.
- <476> 실시예 23
- <477> 이부프로펜 및 케토프로펜의 방사능(C₁₄) 및 지방사능 에틸 에스테르 및 이소프로필 에스테르를 합성했다. 이 에스테르는 NSAID 알킬 에스테르의 합성을 이용하여 카르복시산의 하이드록시 기 사이에 형성된다.
- <478> N₂ 대기 하에서, 톨루엔(100ml)과 에탄올(75ml)에 용해한 2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판산(9.6g; 465mmol) 및 p-톨루엔 설폰산(1.52g, 7.9mmol) 용액을 딥-스타크 장치를 이용해 4시간 동안 환류 가열했다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔류물을 에탄올(100ml)에 용해했다. 용액을 NaHCO₃ 포화 수용액(2x100ml) 및 물(2x100ml)로 추출한다. 유기층은 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조하고 여과 및 농축하여, 투명 오일로서 10.4g을 수득했다. 이와 마찬가지로, 방사능표지 이부프로펜 에틸 에스테르는 앞에서와 같이 합성하고, 출발물질인 2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판산만을 G₄ 표지했다.
- <479> 다른 NSAID 알킬 에스테르는 유사하게 제조했다. 각각 전구 잔기(즉 반응물)에 대응하는 60% 알콜 중의 15% 전구약물, 1% ULTREZ™ 10, 및 24% 물로 각각 조제했다. 비교 조성물도 케토프로펜으로 제조했다. 위약은 활성 약

물의 첨가없이 제조했다.

<480> 전구약물 조성물은 약동학적 분석을 포함하는 실시예 22에 따라 PFB 검체에 대하여 검사했다.

<481> 또한, C₁₄ 표지된 조성물 0.2g은 미니피그 피부 1cm²당 적용하고, 적용 후 30초 내지 24시간의 간격마다 다수 부위에서 피부의 편지 생김을 채취했다. 또한, 혈청 시료도 간격마다 채취했다. 결과는 표 19에 제시했다.

<482> 표 19

출발 물질	반응물	산물	전신 수준 (1=높다, 5=낮다)	확산 속도 (1=높다, 5=낮다)	효능 (1=높다, 5= 낮다)
2-(3-벤조일페닐)프로판산	에탄올	이부프로펜 에틸 에스테르	4	2	2
2-(3-벤조일페닐)프로판산	이소프로판올	이부프로펜 이소프로필 에스테르	5	1	1
2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판산	에탄올	케토프로펜 에틸 에스테르	3	3	3
2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판산	이소프로판올	케토프로펜 이소프로필 에스테르	3	3	3
		케토프로펜	2	5	5
		위약			

<484> 실시예 24

<485> 수중유 NSAID 전구약물 조성물은 표 20에 예시한 바와 같이 제조했다.

<486> 표 20

	A	B	C
수성상:			
물	10%-45%	25%-35%	20%
알콜	10%-30%	0%-10%	0%-10%
수용성 활성제	예	예	예
농조제	<10%	<10%	<10%
유상:			
페트롤륨	30%-90%	0%-30%	0%
NSAID 전구약물 (예, 이부프로펜 에틸 에스테르)	10%-90%	45%-90%	50%
지방산	30%-90%	0%-30%	0%
계면활성제	<15%	<15%	<15%
이부프로펜	-	예	예
살리실산	예	--	예
	D	E	F
수성상:			
물	45%-70%	30%-70%	53%
알콜	0%-10%	5%-15%	5%
수용성 활성제	예	예	0%
농조제	<10%	<10%	<5%
유상:			
페트롤륨	10%-35%	15%-35%	0%
NSAID 전구약물 (예, 이부프로펜 에틸 에스테르)	10%-40%	25%-50%	30%
지방산	10%-35%	15%-35%	0%
계면활성제	<15%	<10%	<5%
NSAID	예	예	5%
살리실산	예	예	2%

<487>

<488> 실시예 25

<489> 조성물은 표 20에 따라 제조했다. 각 NSAID 또는 NSAID 전구약물은 4가지 다른 방식으로 조제했다: 유기젤 조성물("A")로서, 수중유 조성물("B")로서, 알콜계 젤 조성물("C")로서, 인지질/폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌공중합체 조성물("D")로서. 조성물은 본 발명의 교시에 따라 각 약물의 이화학적 성질을 고려하여 조제했다. 각 조성물은 3가지 pH, 4.0, 5.0 및 6.0으로 제조했다.

<490> 약물의 농도는 15%(용해성이면) 또는 실험적으로 측정된 포화 농도이다. 약물 흡수, 분포, 대사 및 제거는 생체 외 및 생체내 동물 모델에서 측정했다.

<491> 효능은 무모증 기니아 피그의 접촉 피부염 모델(예, J Dermatol. 1992 Mar; 19(3): 140-5), 암피레굴린을 과잉 발현하는 마우스 모델의 건선, 표피 인터루킨-4 돌연변이 마우스 모델의 아토피 피부염(Journal of Investigative Dermatology Volume 117 Issue 4, Page 977, October 2001) 및 다른 모델들에서 측정했다.

<492> 모든 데이터는 비모수적 분산 분석을 이용하여 분석했다. 모델은 각종 염증성 피부 장애를 위한 NSAID(및/또는 NSAID 전구약물) 및 포물레이션의 선택 및 최적화를 돕기 위해 만들었다.

<493>

NSAID	전구약물 에스테르/에테르	포물레이션
부페사맥	메틸	
디코플레낙	에틸	A, B, C, D
에토페나메이트	이소프로필	A, B, C, D
켈비낙	n-부틸	A, B, C, D
엔티아작	팔미틸	A, B, C, D

페프라디놀	4-(니트로옥시)부틸	A, B, C, D
플루페나믹	디메틸포름아미딜	A, B, C, D
루녹사프로펜	알콜계 자이에틸	A, B, C, D
플루비프로펜	이소프로필옥시	A, B, C, D
이부프로펜	라우릴	A, B, C, D
인도메타신	이소프로필	A, B, C, D
소닉신	이소프로필옥시	A, B, C, D
케토프로펜	라우릴	A, B, C, D
케톨락	N-에틸옥시 N-프로필 N-에틸 아미노	A, B, C, D
니플루믹	p-알콜계 자이페닐우레아	A, B, C, D
옥시펜부타존	폴리에틸렌 글리실	A, B, C, D
피케토프로펜	폴리에틸레닐	A, B, C, D
피록시캅	프로필렌 글리콕시머캅토에틸	A, B, C, D
프라노프로펜	트리에틸아미노	A, B, C, D
숙시부존	N-에틸옥시, N-프로필, N-에틸, 아미노에틸	A, B, C, D
우페나메이트	에틸	A, B, C, D
부펙사맥	---	A, B, C, D
디코플레낙	---	A, B, C, D
에토페나메이트	---	A, B, C, D
펠비낙	---	A, B, C, D
엔티아작	---	A, B, C, D
페프라디놀	---	A, B, C, D
플루페나믹	---	A, B, C, D
루녹사프로펜	---	A, B, C, D
플루비프로펜	---	A, B, C, D
이부프로펜	---	A, B, C, D
인도메타신	---	A, B, C, D
소닉신	---	A, B, C, D
케토프로펜	---	A, B, C, D
케톨락	---	A, B, C, D
니플루믹	---	A, B, C, D
옥시펜부타존	---	A, B, C, D
피케토프로펜	---	A, B, C, D
피록시캅	---	A, B, C, D
프라노프로펜	---	A, B, C, D
숙시부존	---	A, B, C, D
우페나메이트	---	A, B, C, D

도면의 간단한 설명

- <35> 도 1은 보관에 따른 살리실산의 점도 안정화 효과를 도시한 것이다.
- <36> 도 2는 보관에 따른 살리실산의 pH 안정화 효과를 도시한 것이다.
- <37> 도 3은 pH vs. 점도 플롯으로서, 보관에 따른 살리실산의 안정화 효과를 도시한 것이다.
- <38> 도 4는 각종 활성 약물의 첨가 시의 log10P vs. 점도 변화의 플롯을 도시한 것이다.
- <39> 도 5는 본 조성물의 경피적 흡수를 도시한 것이다.
- <40> 도 6은 약 25℃에서 3개월간 보관한 화학식 1a의 주사 후 HPLC의 UV 크로마토그램(220nm)이다.
- <41> 도 7a는 이부프로펜 피크의 양성 ESI 질량 스펙트럼이다.
- <42> 도 7b는 이부프로펜의 UV 스펙트럼이다.

- <43> 도 8a는 전구약물로부터 수득된 양성 ESI 질량 스펙트럼이다.
- <44> 도 8b는 전구약물로부터 수득되는 UV 스펙트럼이다.
- <45> 도 9는 보관 시간에 따른 전구약물 발생과 살리실산의 양성 효과를 도시한 것이다.
- <46> 도 10은 보관 시간에 따른 전구약물 발생과 알칼리화제 첨가의 음성 효과를 도시한 것이다.
- <47> 도 11은 보관 시간에 따른 전구약물 발생과 알칼리화제 첨가의 음성 효과 - 장기적 연구 -를 도시한 것이다.
- <48> 도 12는 보관 시간에 따른 전구약물 발생과 알칼리화제 첨가 및 NSAID 농도의 효과를 도시한 것이다.
- <49> 도 13은 조성물 1a의 보관 시 전구약물 형성에 미치는 각질용해제 살리실산의 효과를 도시한 것이다.
- <50> 발명의 상세한 설명
- <51> 본 명세서에 사용된 용어들의 정의는 다음과 같다:
- <52> 정의
- <53> 조성물 성분의 농도와 관련하여 사용된 "%"는 다른 언급이 없는 한 백분율로서 나타낸 총 중량에 대한 성분의 중량 비를 의미한다.
- <54> "용매"는 본 발명의 조성물에서 국소 활성 약물의 상당부가 용해될 수 있는 용매 또는 용매 시스템을 의미한다.
- <55> "알칼리화제"는 조성물의 pH를 증가시키기 위해 조성물에 유용하게 첨가되는 당업계에 공지된 제제를 의미한다. 이러한 알칼리화제의 비제한적 예에는 수산화암모늄, 알칼리 토금속 염, 예컨대 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화알루미늄, 탄산칼륨, 중탄산나트륨 등이 포함된다. 다른 예에는 유기 염기성 염, 예컨대 메탄올아민, 에탄올아민, 프로판올아민, 부탄올아민, 디메탄올아민, 디에탄올아민, 디프로판올아민, 디부탄올아민, 디이소프로판올아민, 트리메탄올아민, 트리에탄올아민, 트리프로판올아민, 디이소프로판올아민, 트리부탄올아민, 아미노메틸프로판올, N-메틸 글루카민, 테트라하이드록시프로필 에틸렌 디아민 등의 알칸올아민; 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 부틸아민, 디에틸아민, 디프로필아민, 이소프로필아민 등의 알킬아민이 있다.
- <56> "장애"는 임의의 비정상적 병리상태를 의미한다. 장애는 선천성, 전염성, 후천성, 유도성(예, 절제 수술 후의 염증 또는 접촉 피부염), 만성 또는 급성일 수 있다.
- <57> "부형제"는 약물 투약 형태를 생산하기 위해 약물과 배합되는 임의의 물질을 의미한다. 부형제의 비제한적 예에는 농조제, 습윤제, 각질용해제, 오일, 피부연화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, UV 차단제, 항산화제, 향료, 광유, 액체 페트롤라텀, 화이트 페트롤라텀, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 등이 있다.
- <58> "농조제"는 국소 포물레이션에 구조를 농축시키거나 첨가하기 위한 보조제로서 유용한 임의의 제제를 의미한다. 이러한 제제는 물리적 안정성과 점도 증가를 부여한다. 농조제의 비제한적 예에는 검 및 천연 다당류, 무기 농조제, 오일 및 합성 중합체 농조제가 있다. 또한, 농조제는 피부과 용도에 적합한 점도를 함께 제공하는 1종 이상의 제제를 의미한다.
- <59> "국소 활성 약물"은 국소 표적에 대한 치료적 효능을 보유한 활성이 있는 유용한 조성물에서 피부에 적용될 수 있는 약학적 또는 식물학적 화합물을 의미한다. 국소 활성 약물에는 모든 약물 다형체, 이의 결정성, 전구약물 및 이의 이성질체(예컨대, 광학 이성질체, 기하 이성질체 및 호변이성질체), 거울상이성질체, 이의 염, 용매화물 및 착물, 이의 염의 용매화물 및 착물이 포함된다.
- <60> "국소 표적"은 예를 들어 피부, 관절, 근육 및 인대 등을 의미한다.
- <61> "국소 염증성 장애"는 염증 과정이 국소 표적의 장애 중 일부인 장애를 의미한다.
- <62> "전구약물"은 국소 활성 약물의 약리학적 불활성 또는 덜 활성인 화학적 유도체로서, 생체내 효소적 또는 화학적 가수분해에 의해 더욱 활성인 형태("모체 약물")로 전환될 수 있는 약물을 의미한다. 이러한 전구약물은 다른 화합물("전구 잔기(pro-moiety)")에 공유 결합된 모체 약물로 이루어진다. 본 명세서에 사용된 전구약물은 아실옥시알킬 라디칼을 이용한 NSAID 카르복시산 작용기에서의 에스테르화에 의해 형성된 NSAID 유도체를 포함하지는 않는다. "전구약물 에스테르"는 전구 잔기가 모체 약물에 에스테르 결합 상태에 있는 전구약물을 의미한다.

- <63> "안전한 유효량"은 치료되는 상태의 적당한 치료를 제공하기에 충분하지만 사용자에게 바람직하지 않은 부작용을 제공할 정도로 많지 않은 조성물의 양을 의미한다.
- <64> "실질적으로 알칼리화제가 없는"은 조성물의 제조에 사용되는 다른 성분의 불순물로서 존재하는 알칼리화제 외에 다른 알칼리화제를 조성물이 함유하지 않는 것을 의미한다.
- <65> "치료"는 치유적, 경감적 및/또는 예방요법적 치료를 의미한다. "치료"는 정량적 효과를 나타내기 위한 것이 아니라 임상적으로 관찰가능한 유의한 효과가 있었음을 의미한다. 예를 들어, 예방요법적 치료는 증후군이 관찰가능하기 전에 검체에게 본 발명의 조성물을 투여하고 후속적으로 증후군이 나타나지만 투여하지 않은 경우보다 경미한 정도로 나타나는 상황을 포함한다.
- <66> "국소 허용성" 및 "피부학적 허용성" 조성물은 피부에 적용했을 때 일반적인 사용 환경 하에서 통상의 환자에게 유의적인 피부 자극이 없음을 의미한다.
- <67> "점도"는 브룩필드(Brookfield) DV-III Ultra Programmable Rheometer, 스피들 #LV4, 10rpm으로 측정했을 때의 액체 유동성을 의미한다.
- <68> 본 발명에 따른 조성물은 국소 포물레이션에 바람직한 하나 이상의 우수한 특징, 즉 (1) pH 안정성; (2) 점도 안정성; (3) 최소 전신 전달; (4) 피부에 국소 활성 약물의 치료적 수준의 빠른 전달; (5) 피부에 국소 활성 약물의 높은 수준의 전달; (6) 확장 시간 기간 동안에 국소 활성 약물의 지속적 치료 수준의 전달; (7) 국소 활성 약물에 대한 피부 노출을 증가시키는 유동학적 성질; (8) 전구약물 발생; 및 (9) 전구약물 형성 억제체를 포함한다.
- <69> 전구약물 조성물
- <70> 놀랍게도, NSAID 전구약물이 국소 표적에 우수한 약물 전달 효과가 있지만 전신 전달은 최소 상태를 유지하는 본 발명의 조성물로 조제될 수 있음을 발견했다. 이것은 NSAID 전구약물의 소수성 성질이 우수한 진피 전달을 허용하기 때문인 것으로 생각되지만, 이러한 이론에만 국한되는 것은 아니다. 이러한 전달 후에는 피부에 존재하는 정주 효소(예, 에스테라제)에 의해 전구 잔기가 방출되어 전구약물이 소수성이 낮은 모체 약물로 전환된다. 이와 같은 소수성이 적은 약물은 혈관형성이 더 많이 된 영역으로 추가 확산되는 능력이 감소되었다.
- <71> 본 발명에 따르면, 국소 활성 약물의 전구약물은 약리학적 활성이 낮거나 전혀 없지만, 국소 투여하면 바람직한 활성을 보유한 약물(모체 약물)로 전환된다. 본 발명에 따른 전구약물의 예에는 NSAID 전구약물, 예컨대 페닐아세트산형의 NSAID 전구약물이 있다. 본 발명에 유용한 다른 예시적 NSAID 및 NSAID 클래스는 이하 명세서에 개시된다. 당업자라면, 국소 조직에서 모체 약물을 형성하기 위해 처리될 수 있는 NSAID에 결합을 통해 전구 잔기를 부가하는 유도체화에 유용한 국소 활성 약물 상의 작용기를 잘 알고 있을 것이다.
- <72> 전구 잔기의 선택은 쌍극자 모멘트, 전하, 확산 속도 및 "모체" 약물을 형성하는 가수분해 절단 속도를 변경시킨다.
- <73> 전구약물은 카르복시산 작용기(예컨대, 아릴 카르복시산 유도체 NSAID)의 에스테르화를 통한 전구 잔기의 부가 등을 통해 모체 약물로부터 형성될 수 있다. 카르복시산의 하이드록시기의 수소는 예컨대 알킬, 아릴 또는 카르보닐 등에 의해 치환된다. 알킬은 비치환 또는 치환될 수 있고, 그 예로는 알킬옥시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알콕시카르보닐아미노알킬, 아미노알킬 또는 알킬카르보닐아미노알킬이 있다.
- <74> 전구 잔기의 다른 예에는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, tert-부틸, 부틸, 펜틸, 메톡시, tert-부톡시, 메톡시에틸, 에톡시메틸, 메톡시메틸, 페닐, 카르복시에틸, 메톡시카르보닐메틸, 메톡시카르보닐에틸, tert-부톡시카르보닐아미노메틸, 메톡시카르보닐, 아미노메틸 및 메틸카르보닐아미노메틸; 또는 이의 약학적 허용성 염이 있다.
- <75> 또한, 전구약물은 아마이드 에스테르 또는 티오에스테르 형태로 생산될 수 있다.
- <76> NSAID의 전구약물은 예컨대 NSAID에 하이드록시기 작용기의 에테르 형성을 통해 전구 잔기를 부가하여 하이드록시기 작용기의 수소를 알카노일옥시알킬로 치환시켜 제조할 수 있다.
- <77> 또한, 전구 잔기는 카르보닐 탄소를 통해 공유 결합된 탄산염, 카르밤산염 및 아마이드의 형성을 통해 NSAID에 결합될 수도 있다.

- <78> 전구약물의 제조방법은 본 명세서에 설명되어 있다. 또 다른 방법은 예컨대 미국 특허 5,073,641, 미국 특허 5,998,465, 미국 특허 5,811,438, 미국 특허 6,730,696, 미국 특허 6,620,813, 미국 특허 6,143,734, 미국 특허 5,750,564, 미국 특허 5,484,833, 미국 특허 5,315,027, 미국 특허 4,990,658, 미국 특허 4,851,426, 미국 특허 4,049,700 및 미국 특허 3,228,831에 기술되어 있다.
- <79> 상기 인용 특허들은 그 전문이 참고인용되었다.
- <80> 본 발명의 전구약물로서 유용한 국소 활성 약물은 선택적으로 난용성, 실질적 불수용성 또는 불수용성이다.
- <81> 선택적으로, 국소 활성 약물은 카르복시산 작용기 및/또는 하이드록시 작용기를 함유한다.
- <82> 선택적으로, 국소 활성 약물은 카르복시산 작용기 및/또는 하이드록시 작용기를 함유하며 불수용성이거나 실질적으로 불수용성이다.
- <83> 우수한 성질
- <84> 본 발명에 따르면, NSAID, 전구 잔기 및 용매의 선택에 의해 다른 약동학적 성질을 가진 조성물을 제조하는 것이 가능하다. 본 발명의 조성물은 대응하는 모체 NSAID(예컨대, 케토프로펜은 케토프로펜 이소부틸 에스테르의 대응하는 모체 NSAID이다)에 비해 하나 이상의 우수한 국소 포물레이션 특징을 추가로 제공한다: (1) 피부 또는 심부 조직(예, 관절 또는 근육)에 더 높은 수준의 약물; (2) 피부 또는 심부 조직(예, 관절 또는 근육)에 NSAID의 더욱 지속적인 수준; 및/또는 (3) 피부 또는 심부 조직(예, 관절 또는 근육)에 NSAID의 더욱 빠른 전달.
- <85> 더욱이, 본 발명에 따른 NSAID 전구약물 에스테르는 다양한 조성물로서 국소 적용될 수 있다. 이러한 전구약물을 함유하는 조성물은 일반적으로 대응하는 모체 NSAID에 비해 상기 전구약물을 더 많은 양으로 함유하도록 제조할 수 있다.
- <86> NSAID 전구약물을 함유하는 조성물은 표적 부위에서 NSAID 수준을 빠르게 생산하는 것이 필요한 상태에 특히 유용하다.
- <87> NSAID 전구약물을 함유하는 조성물은 침투를 달성하는 것이 필요한 상태에 특히 유용하다.
- <88> 이러한 전구약물을 함유하는 조성물은 대응하는 NSAID에 비해 전구약물의 소정 농도에서 알코올이 감소된 것일 수 있다. 이와 같이 알코올이 감소된 조성물은 알코올이 바람직하지 않은(예컨대, 건조제가 금기되는 상태) 국소 염증 장애에 유용하다. 상기 바람직하지 않은 상태에는 피부를 건조하거나 더욱 건조하는 것이 바람직하지 않은 상태가 포함된다. 알코올이 감소된 NSAID 전구약물 에스테르 조성물을 이용한 치료에 특히 유용한 상기 장애의 예에는 건선 및 피부염이 있다.
- <89> 본 발명의 NSAID 전구약물 조성물은 젤, 하이드로젤, 로션, 용액, 크림, 연고, 산포제, 드레싱, 포말, 필름, 피부 패치, 박판, 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대, 마이크로에멀전 및/또는 리포솜일 수 있다. 선택적인 담체에는 알콜, 물, 광유, 액체 페트롤라텀, 화이트 페트롤라텀, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜이 있다. 침투 증강제를 첨가할 수도 있다.
- <90> NSAID 전구약물 조성물은 NSAID 전구약물 전부 또는 거의 전부를 용매에 용해하여 제조할 수 있다. 유용한 용매 또는 용매 시스템의 비제한적 예는 알콜, 유기젤, 착물화제, 사이클로텍스트린, 리포솜, 마이크로솜, 인지질/공중합체 및 수중유 에멀전이 있다. 또한, NSAID 전구약물 조성물은 임의의 유의적인 용매 첨가 없이 제조할 수도 있다.
- <91> 본 발명의 조성물에서 용매는 본 발명에 따른 조성물의 약물 전달에 미치는 놀라운 효과가 있다. 본 발명자들은 NSAID가 2가지 다른 기전, 즉 용매로부터의 확산 및 용매와의 동시 수송을 통해 피부로 흡수되는 것으로 생각되지만, 이러한 이론에만 국한되는 것은 아니다. 두 기전은 용매 증발, 특히 휘발성 용매의 경우에 용매 증발과 경쟁한다. 하지만, 고농도 NSAID 조성물(예, 약 5% 이상)에서 두 기전을 통한 NSAID 흡수는 상당히 가속될 수 있다. 이것은 더욱 빠른 약물 전달, 표적 부위에 높은 약물 수준 및 심부의 침투를 초래하는 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고, 진피의 더 높은 친수성은 알콜 용매를 함유하는 조성물에 존재하는 NSAID를 놀라운 정도로 최소로 전신 전달할 수 있다.
- <92> NSAID 전구약물은 일반적으로 대응하는 NSAID에 비해 알콜 용해도가 증가되어 있기 때문에, 이제 알콜 용매(또는 다른 유기 용매) 함량이 감소된 피부학적 허용성 조성물을 제조하는 것이 가능할 것이다.
- <93> 포물레이션

- <94> 일 양태에 따르면, 본 발명은 NSAID 전구약물, 용매 및 농조제를 함유하는 조성물로서, 상기 NSAID 전구약물이 페닐아세트산형 NSAID 비치환 알킬 에스테르이고, 상기 농조제가 선택적으로 중합체 농조제(이러한 제제는 본 명세서의 다른 부분에 설명되어 있다)인 조성물을 제공한다. 선택적으로, 농조제는 약 0.05% 내지 약 5%의 함량으로 존재한다.
- <95> 일 양태에 따르면, 본 발명은 NSAID 전구약물, 용매 및 농조제를 함유하는 조성물로서, 상기 NSAID 전구약물이 나프록센 외에 다른 NSAID의 비치환 알킬 에스테르이고 상기 농조제가 선택적으로 중합체 농조제(이러한 제제는 본 명세서의 다른 부분에 설명되어 있다)인 조성물을 제공한다.
- <96> 일 양태에 따르면, 본 발명은 NSAID 전구약물, 용매 및 농조제를 함유하는 조성물로서, 상기 NSAID 전구약물이 페닐아세트산형 NSAID, 메파남산형 NSAID, 옥시캄형 NSAID 및 인도메타신형 NSAID로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 NSAID형이고, NSAID 전구약물이 비치환 알킬 에스테르인 조성물을 제공한다.
- <97> 일 양태에 따르면, 본 발명은 C₁-C₃ 탄소 비치환 알킬 에스테르 NSAID 전구약물, 용매 및 농조제를 함유하는 조성물을 제공한다.
- <98> 일 양태에 따르면, 본 발명은 에스테르 NSAID 전구약물, 용매 및 농조제를 함유하는 조성물로서, NSAID 전구약물이 이부프로펜 전구약물이고 전구잔기가 NSAID에 대한 에스테르 결합(즉, 에스테르 결합된)이며 상기 전구 잔기가 아미딜, 티오 및/또는 비치환 알킬인 조성물을 제공한다.
- <99> 본 발명의 전구약물 양태에서 농조제는 선택적으로 중합체 농조제(이러한 제제는 본 명세서의 다른 부분에 설명되어 있다)이다. 선택적으로, 농조제는 약 0.05% 내지 약 10%의 함량으로 존재한다. 선택적으로, 함량은 약 0.05% 내지 약 5% 범위; 선택적으로 약 0.05% 내지 약 2% 범위이다.
- <100> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 NSAID, NSAID 전구약물, 용매 및 적어도 하나의 부형제, 예컨대 농조제, 습윤제, 각질용해제, 오일, 피부연화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, UV 차단제, 항산화제 또는 향료를 함유하는 조성물을 제공한다. 선택적으로, NSAID 전구약물은 대사를 통해 NSAID를 형성할 수 있다(예, 플루비프로펜 및 플루비프로펜 에틸 에스테르의 코포물레이션).
- <101> 본 발명에 따른 NSAID 및 NSAID 전구약물을 함유하는 조성물은 국소 염증성 장애에 놀라운 정도로 유익한 효과를 나타낸다. 이것은 NSAID 전구약물이 대응하는 모체 NSAID보다 더욱 빠른 확산 및 더 큰 국소화를 초래하기 때문인 것으로 생각되지만, 이러한 이론에 국한되는 것은 아니다. 전구약물은 표적 조직으로 전달된 후, 모체 NSAID로 전환된다. 모체 NSAID로의 100% 전환은 피부로 흡수되는 즉시 일어나는 것은 아닌 것으로 생각된다. NSAID 전구약물은 작용 부위에서 모체 약물만큼 활성적인 것은 아닌 것으로 생각된다. 조성물의 NSAID는 일반적으로 NSAID의 더 낮은 소수성으로 인해 약물 전달을 더 지연시키지만, 국소 부위에서 즉시 더 높은 활성을 제공한다. 이러한 기전에도 불구하고, NSAID 전구약물/NSAID 조합은 빠르고 지속적인 전달뿐만 아니라 표적 조직에 대한 활성 약물의 국소 농도를 더 증가시킨 조성물을 초래한다.
- <102> 본 발명에 따른 NSAID 및 NSAID 전구약물의 코포물레이션은 NSAID, NSAID 전구약물, 용매 및 선택적으로 1종 이상의 부형제를 조합하여 피부학적 허용성 조성물을 형성하는 단계에 의해 제조할 수 있다.
- <103> 선택적으로, 본 발명에 따른 NSAID 전구약물 조성물의 용매는 알콜계 용매 또는 무알콜계 용매일 수 있다.
- <104> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 치료를 요하는 검체에 이부프로펜 전구약물을 국소 투여하는 것을 포함하는 표피 염증성 장애의 치료 방법으로서, 상기 표피 염증이 건선, 모낭염, PFB 및/또는 피부염으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법을 제공한다. 피부염은 예컨대 접촉 피부염, 직업적 획득 피부염 등일 수 있다.
- <105> 본 발명의 전술한 NSAID 전구약물 조성물은 젤, 하이드로젤, 로션, 용액, 크림, 연고, 산포제, 드레싱, 포말, 필름, 피부 패치, 박판, 임플란트, 스폰지, 섬유, 붕대, 마이크로에멀전 및/또는 리포솜일 수 있다. 선택적인 담체에는 알콜, 물, 광유, 액체 페트롤라텀, 화이트 페트롤라텀, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜이 있다. 침투 증강제를 첨가할 수도 있다.
- <106> 본 발명의 NSAID 전구약물 조성물은 유기젤 조성물일 수 있고 NSAID 전구약물의 국소 투여에 특히 유용한 것으로 밝혀졌다. 이와 같은 유형의 본 발명에 유용한 1가지 유기젤은 유기 용매 중의 레시틴 용액에 소량의 물을 첨가하여 수득되는 레시틴 유기젤이다. 일반적으로, 레시틴 유기젤은 예를 들어 레시틴을 유기 용매에 용해한 다음, 교반하면서 충분한 물을 첨가하여 바람직한 점도의 젤을 수득함으로써 실온에서 제조한다. 1종 이상의 NSAID 전구약물은 레시틴을 첨가하기 전에 유기 용매에 용해할 수 있다.

- <107> 본 발명에 유용한 유기 용매에는 비제한적 예로서, 탄화수소, 에테르, 아민 및 에스테르가 있다. 선택적으로, 유기 용매는 지방산 에스테르, 예컨대 이소프로필 팔미테이트 또는 이소프로필 미리스테이트이다.
- <108> 선택적으로, 본 발명의 유기젤은 플루로닉(pluronic) 유기젤이다. 선택적으로 플루로닉 계면활성제는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체이다. 플루로닉은 유기 용매/레시틴 용액에 첨가하기 전에 수용액 (선택적으로 물에 약물을 용해시킬 수 있다)에 첨가할 수 있다. 일 예로서, 플루로닉은 일반적으로 레시틴 성분이 고순도가 아닌 경우에, 젤 기질을 안정화시키기 위해 유기젤에 첨가하기도 한다.
- <109> 더욱이, 본 발명의 유기젤에서, 유기 용매는 NSAID 전구약물 에스테르에 의해 치환되거나 감소될 수 있다. 이것은 총 NSAID 농도가 더 높은 조성물이 제조될 수 있게 한다. 이러한 조성물은 또한 난수용성인 다른 약물을 용해시키는 데에도 유용하다.
- <110> 또한, 본 발명의 NSAID 전구약물은 인지질/폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌공중합체형의 무알콜 조성물로 조제될 수 있다는 것을 발견했다. 더욱이, 인지질 농도는 NSAID 전구약물에 의해 치환되거나 감소될 수 있다. 이것은 NSAID 전구약물의 유용한 농도, 유용한 점도를 보유한 조성물을 제공하지만, 피부 위에 불활성 성분의 실질적인 양을 침착시키지 않는다. 더욱이, 일부 국소 염증성 장애에 대해서는 피부 위에 침착된 인지질은 진정 효과 또는 심지어 치료 효과(예컨대, UV 노출에 의한 화상)가 있을 수 있다.
- <111> 수중유(o/w) 에멀전은 본 발명의 NSAID 전구약물에 유용한 조성물이다. 이러한 조성물은 유상, 수상 및 유화제로 이루어진다. 유상은 NSAID 전구약물 뿐만 아니라 다른 소수성 약물 및/또는 부형제에 유용한 용매이다. 수상은 친수성 약물 및/또는 부형제를 유용하게 용해시킬 수 있다. 선택적으로, NSAID 전구약물용 용매는 액체 NSAID 전구약물인 경우에는 NSAID 전구약물에 의해 치환되거나 감소될 수 있다. 예를 들어, 전형적인 유화제는 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리올레이트(폴리솔베이트 85), 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 4 라우릴 에테르 소듐 스테아레이트 등과 같은 비이온성 또는 음이온성 계면활성제이다. 수중유 에멀전은 특히 충분한 약물 용해도 및 이와 동시에 최적의 약물 전달(즉, 포물레이션으로부터 피부 내로의 약물의 이동)을 제공하기 위해 당업자가 오일/물 비를 조정할 수 있기 때문에 본 발명의 NSAID 전구약물에 특히 유익하다.
- <112> 치료 방법
- <113> 일 양태에 따르면, 본 발명은 치료를 요하는 검체에게 NSAID 알킬 에스테르를 국소 투여하는 것을 포함하는 국소 염증성 장애의 치료 방법으로서, 상기 NSAID는 나프록센 외에 다른 것이고 검체가 설치류 외에 다른 포유동물인 치료 방법을 제공한다.
- <114> 일 양태에 따르면, 본 발명은 치료를 요하는 검체에게 NSAID 알킬 에스테르를 국소 투여하는 것을 포함하는 국소 염증성 장애의 치료 방법으로서, NSAID가 나프록센 외에 다른 것이고 검체가 사람, 가축동물 또는 애완동물인 치료 방법을 제공한다.
- <115> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 치료를 요하는 검체에게 NSAID 전구약물을 국소 투여하는 것을 포함하는 염증성 표피 장애의 치료 방법으로서, 상기 NSAID 전구약물이 페닐아세트산형 NSAID 알킬 에스테르인 치료 방법을 제공한다.
- <116> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 치료를 요하는 검체에게 NSAID 전구약물을 국소 투여하는 것을 포함하는 염증성 피부 장애의 치료 방법으로서, 상기 NSAID 전구약물이 페닐아세트산형 NSAID 알킬 에스테르이고 검체가 사람, 가축동물 또는 애완동물인 치료 방법을 제공한다.
- <117> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 치료를 요하는 검체에게 NSAID 전구약물을 국소 투여하는 것을 포함하는 국소 염증성 장애의 치료 방법으로서, 상기 NSAID 전구약물이 NSAID 1-3 탄소 알킬 에스테르이고 검체가 사람, 가축동물 또는 애완동물인 치료 방법을 제공한다.
- <118> 선택적으로, 국소 염증성 장애는 피부 장애 또는 선택적으로 표피 피부 장애이다. 선택적으로, 국소 염증성 장애는 건선, 모낭염, PFB 및/또는 피부염이다.
- <119> 알콜계 젤
- <120> 또한, 본 발명은 국소 활성 약물의 투여에 유용한 알콜계 젤 조성물을 제공한다. 선택적으로, 국소 활성 약물은 NSAID이다.
- <121> 일 양태에 따르면, 조성물은

- <122> (1) 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매,
- <123> (2) 총 함량이 약 0.001% 내지 약 25%인 1종 이상의 국소 활성 약물, 및
- <124> (3) 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제를 포함하고, 상기 국소 활성 약물이 1종 이상의 알콜계 용매 중에 실질적으로 용해된다.
- <125> 선택적으로, 1종 이상의 각질용해제가 약 0.015% 내지 약 25%, 또는 약 0.05% 내지 약 10%, 또는 약 0.05% 내지 약 5%, 또는 약 0.05% 내지 약 2%의 각질용해제 총 농도의 함량으로 본 조성물에 존재한다. 본 발명의 알콜계 젤 조성물에 유용한 각질용해제는 이하에 더 상세하게 설명된다.
- <126> 본 명세서의 실시예에서 쉽게 확인할 수 있듯이, 놀랍게도 각질용해제는 pH 및 점도와 관련하여 본 조성물을 안정시키기에 효과적인 농도로 본 발명에 선택적으로 사용될 수 있다는 것을 발견했다. 이러한 안정화 각질용해제는 살리실산이며, 점도 및/또는 pH 안정화 함량은 예컨대 약 0.05% 내지 약 25%, 또는 약 0.05% 내지 약 10%, 또는 약 0.05% 내지 약 5%, 또는 약 0.05% 내지 약 2%이다.
- <127> 선택적으로, 각질용해제는 pH 안정화 함량으로 존재한다.
- <128> 선택적으로, 각질용해제는 점도 안정화 함량으로 존재한다.
- <129> 선택적으로, 각질용해제는 α - 및 β -하이드록시카르복시 및 β -케토카르복시의 산 및 이의 염, 아마이드 또는 에스테르로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- <130> 선택적으로, 각질용해제는 살리실레이트이다.
- <131> 일 양태에 따르면, 중합체 농조제는 폴리아크릴계 농조제이다. 현재, 놀랍게도 폴리아크릴계 농조제를 함유하는 본 발명의 알콜계 젤은 첨가되는 알칼리화제의 요구량을 감소시킴으로써 또는 조성물의 제조 방법에서 임의의 중화 단계를 필요로 함이 없이, 치료적으로 유익한 pH 및 점도를 제공한다. 이것은 폴리아크릴산 중합체 농조제 기술 분야의 통상적인 교시와는 대조적인 것이다. 예를 들어, Noveon 기술 보고서에 기술된 "7.3 내지 7.7 사이의 pH 범위를 표적으로 한다" 및 "CARBOPOL® 중합체로 수성알콜계 젤을 조절하는 핵심은 정확한 중화제를 선택하는 것이다. CARBOPOL® 염의 용해도는 알콜 수준의 증가에 따라 변화하기 때문에 특정 수성알콜계 블렌드에 특이적 중화제를 사용해야 한다"를 참고한다(Noveon TDS 255 Revised 12/99).
- <132> 본 명세서의 실시예에서 명백히 알 수 있듯이, 본 발명은 치료적으로 유익한 pH와 점도 값을 보유하지만, 알콜계 용매와 농도, 활성 약물 및 농도, 폴리아크릴계 농조제 및 농도 및 물 농도의 선택에 의해 알칼리화제가 감소되거나 또는 무첨가된 조성물을 제공한다. 본 발명자들은 활성 약물의 카르복시산, 중합체 농조(예, 아세테이트)의 전하, 및 알콜계 용매와 물의 농도 사이의 새로운 상호작용이 국소 투여에 적합한 유통학적 성질을 달성하게 한다는 이론을 뒷받침하는 증거를 갖고 있지만, 이러한 이론에만 국한되는 것은 아니다.
- <133> 본 발명의 조성물은 일반적으로 산성이고 pH가 약 3.0 내지 약 6.5 사이, 선택적으로 약 4.0 내지 약 5.5 사이, 또는 선택적으로 약 4.3 내지 약 5.0 사이이다.
- <134> 일 양태에 따르면, 조성물은
- <135> (1) 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매,
- <136> (2) 총 함량이 약 0.001% 내지 약 25%인 1종 이상의 국소 활성 약물, 및
- <137> (3) 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제를 함유하고, 상기 국소 활성 약물이 1종 이상의 알콜계 용매 중에 실질적으로 용해되며, 상기 조성물의 점도가 알칼리화제의 첨가 없이 약 2,000 내지 약 50,000cps 사이이다.
- <138> 일 양태에 따르면, 조성물은
- <139> (1) 약 50% 내지 약 70% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매,
- <140> (2) 총 함량이 약 5% 내지 약 25% 이하인 NSAID, 및
- <141> (3) 약 0.05% 내지 약 2% 함량의 중합체 농조제를 함유하고, 이러한 조성물의 점도는 알칼리화제의 첨가 없이 약 2,000 내지 약 50,000cps 사이이다.
- <142> 일 양태에 따르면, 조성물은
- <143> (1) 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매,

- <144> (2) 총 함량이 약 0.001% 내지 약 25%인 1종 이상의 국소 활성 약물, 및
- <145> (3) 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제를 함유하고, 상기 국소 활성 약물이 1종 이상의 알콜계 용매 중에 실질적으로 용해되고, 상기 조성물의 점도가 약 2,000 내지 약 50,000cps 사이이며, 상기 조성물은 이 조성물의 pH를 약 2 pH 단위, 또는 경우에 따라 약 1 pH 단위 이하 또는 약 0.5 pH 단위만큼 상승시키는데 필요한 양보다 많은 양의 알칼리화제를 함유하지 않는다.
- <146> 일 양태에 따르면, 조성물은 알칼리화제를 0.5% 미만의 농도로 함유한다. 일 양태에 따르면, 알칼리화제가 첨가되지 않는다.
- <147> 다른 양태에 따르면, 조성물에는 알칼리화제가 실질적으로 없다. 약물은 선택적으로 NSAID 이고, 선택적으로 페닐아세트산형 NSAID이다.
- <148> 놀랍게도, 본 발명의 조성물(활성 약물의 존재 하에)에 존재하는 물 농도를 증가시키면 점도가 현저히 감소된다는 것을 발견했다. 이것은 물의 증가가 점도의 증가를 유발하는 활성 약물이 없는 포물레이션과 대조적이다.
- <149> 예를 들어, 본 명세서의 하나 이상의 실시예에서 확인할 수 있듯이, 본 발명에 유용한 활성 약물, 약 25% 물, 50% 이소프로판올 및 중합체 농조제를 함유하는 조성물은 활성 약물의 효과적인 치료적 전달에 적합하지 않은 점도를 나타낸다. 이것은 적합한 점도를 보유하는 본 발명에 유용한 활성 약물, 약 24% 미만의 물 및 약 40% 초과량의 에탄올을 함유하는 본 발명의 유사 조성물과 대조적이다.
- <150> 또한, 본 발명의 젤 조성물이 약 24% 미만의 물과 약 40% 이상의 알콜계 용매(예, 약 40% 내지 약 80%)를 함유할 때, 우수한 치료적 효능이 수득될 수 있음을 발견했다. 이러한 조성물은 PFB 환자에게 1일 1회 또는 2회 적용 시, 효능을 나타냈다. 이것은 연구에 포함된 검체가 다른 치료에는 무반응성인 만성 증후군을 보유한 검체를 포함하기 때문에 특히 놀라운 결과이다.
- <151> 일 양태에 따르면, 조성물은
- <152> (1) 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매,
- <153> (2) 총 NSAID 함량이 약 0.001% 내지 약 25% 이하인 1종 이상의 NSAID,
- <154> (3) 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제, 및
- <155> (4) 0 내지 약 30% 함량의 물을 함유한다.
- <156> 선택적으로, 물은 약 0% 내지 약 20%의 함량이다.
- <157> 일 양태에 따르면, 조성물은
- <158> (1) 약 20% 내지 약 95% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매,
- <159> (2) 총 NSAID 함량이 약 1% 내지 약 25% 이하인 1종 이상의 NSAID,
- <160> (3) 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제, 및
- <161> (4) 0% 내지 약 20% 함량의 물을 함유한다.
- <162> 일 양태에 따르면, 조성물은 페닐아세트산형 NSAID 전구약물 에스테르, 용매 및 농조제를 함유하며, 전구 잔기가 아미달, 티오 또는 비치환된 알킬이다.
- <163> 일 양태에 따르면, 조성물은 NSAID 전구약물, 용매 및 농조제, 습윤제, 각질용해제, 오일, 피부연화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, UV 차단제, 항산화제 또는 향료인 부형제 1종 이상을 함유하고, 상기 NSAID 전구약물은 나프록센 외에 다른 NSAID의 비치환 알킬 에스테르이다.
- <164> 선택적으로, 전술한 조성물은 습윤제를 함유한다.
- <165> 일 양태에 따르면, 알콜계 젤 조성물은 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량이 약 0.001% 내지 약 25% 함량의 NSAID 및 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 폴리아크릴계 농조제를 함유하고, 1종 이상의 각질용해제가 약 0.015% 내지 약 25%의 총 각질용해제 농도 함량으로 존재하며, NSAID가 1종 이상의 알콜계 용매에 실질적으로 용해된다.
- <166> 일 양태에 따르면, 조성물은 약 30% 내지 약 90%의 총 함량으로 존재하는 1종 이상의 알콜계 용매, 카르복시산

기를 보유하는 적어도 하나의 NSAID, 및 약 0.1% 내지 약 5%의 총 농조제 함량으로 존재하는 폴리아크릴산 농조제와 알킬하이드록시셀룰로스 농조제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의 중합체 농조제를 함유하는 알콜계 젤 조성물을 포함하며, 여기서 이 조성물은 보관 시, 1종 이상의 알콜계 용매와 카르복시산 기 사이에 에스테르 형성이 1일 당 약 0.03% 미만이다. 선택적으로, 조성물의 pH는 5.0보다 크다. 선택적으로, 조성물은 추가로 에스테르 형성(즉, 전구약물 형성)을 억제하는 함량의 각질용해제(예, 살리실레이트)를 함유한다. 선택적으로, 알콜계 용매는 탄소수가 4개 이상인 알콜 또는 분지형 알콜이다.

- <167> 일 양태에 따르면, 알콜계 젤 조성물은 약 30% 내지 약 90%의 총 함량으로 존재하는 1종 이상의 알콜계 용매, 카르복시산 기를 보유하는 1종 이상의 NSAID, 및 약 0.1% 내지 약 5%의 총 농조제 함량으로 존재하는 폴리아크릴산 농조제 및 알킬하이드록시셀룰로스 농조제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의 중합체 농조제를 함유하고, 이 조성물의 보관 시, 1종 이상의 알콜계 용매와 카르복시산 기 사이의 에스테르 형성이 1일당 약 0.03%를 초과한다. 경우에 따라, 이러한 조성물의 pH는 약 5 미만이다. 경우에 따라, 알콜계 용매는 탄소수가 3개 이하인 직쇄이다.
- <168> 본 명세서의 실시예로부터 쉽게 확인할 수 있듯이, 활성 약물이 카르복시산 기를 보유하고, 알콜계 용매가 C₁-C₃ 직쇄 알콜(예, 메탄올, 에탄올 또는 프로판올)인 경우에, 알콜계 용매와 카르복시산 기는 가속화된 속도로 반응하여 조성물의 보관 시 에스테르를 형성한다.
- <169> 활성 약물이 카르복시산을 보유하고 알콜계 용매가 탄소수가 4개 이상인 알콜 또는 분지형 알콜인 경우에, 보관 시 알콜계 용매와 카르복시산 기 사이의 에스테르 형성 속도가 fC₃ 직쇄 알콜에 비해 억제된다.
- <170> 각질용해제는 선택적으로 활성 약물의 에스테르화 속도를 증가시키기에 효과적인 농도로 본 발명에 사용될 수 있다. 각질용해제의 일 예는 약 0.05% 내지 약 5%, 약 0.05% 내지 약 2.5%, 약 0.1% 내지 약 1.5% 또는 약 0.1% 내지 약 1% 농도의 살리실산이다.
- <171> 또한, 활성 약물이 카르복시산 기를 보유할 때, 조성물의 pH 증가는 보관 시 알콜계 용매와 카르복시산 기 사이에 에스테르의 형성 속도를 감소시킨다. pH 감소는 에스테르화 속도를 증가시킨다. 에스테르화 속도 촉진성 pH는 약 3.5 내지 약 5.0 사이이다. 에스테르화 속도 억제성 pH는 약 5, 약 6 또는 약 7 이상이다.
- <172> 또한, 본 명세서의 실시예로부터 쉽게 알 수 있듯이, 물 농도의 감소는 활성 약물이 카르복시산 기를 보유하고 알콜계 용매가 C₁-C₃ 직쇄 알콜인 경우에 본 발명의 젤 조성물의 보관 시, 전구약물의 형성을 증가시킨다. 에스테르화 속도 자극성 물 농도는 약 24% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 17% 이하이다. 물의 에스테르화 속도 억제성 농도는 약 24% 이상, 또는 약 30% 이상, 또는 약 40% 이상이다.
- <173> 또한, 본 발명의 실시예로부터 쉽게 알 수 있듯이, 조성물은 국소 허용성 알콜계 용매, 카르복시산 기를 보유하는 국소 활성 약물, 알콜 용매와 활성 약물의 에스테르화에 의해 형성된 것과 동등한 화학적 구조를 가진 전구약물, 및 중합체 농조제를 함유하며, 상기 약물과 전구약물이 실온에서 6개월간 보관 시 약 80% 또는 약 90% 이내의 농도가 각각 유지될 정도의 농도로 존재하도록 제조할 수 있다.
- <174> 본 명세서에 개시된 알콜계 젤 조성물은 선택적으로 다음 중 1개, 2개, 3개 또는 4개를 추가로 함유한다:
- <175> 글리세린(약 0.1% 내지 15%)
- <176> 판테놀(약 0.1% 내지 15%)
- <177> 폴리소르베이트(약 0.1% 내지 15%)
- <178> 습윤제(약 0.1% 내지 약 20%)
- <179> 우수한 성질
- <180> 본 발명자들은 본 발명의 조성물이 국소 활성 약물, 중합체 농조제, 알콜계 용매 및 선택적으로 1종 이상의 부형제들의 상호작용으로 인해 국소 염증성 장애의 치료에 특히 효과적이라고 생각하지만, 이러한 이론에 국한되지는 않는다.
- <181> 활성 약물은 알콜계 용매에 용해되며, 소수성 표피를 통해 부분적으로 확산할 수 있다. 확산 증거는 본 명세서에 개시된 확산 분석법을 통해 증명될 뿐만 아니라, 젤이 피부에 침투 및/또는 건조(즉, "회화 부재") 후 피부 표면에 가시적인 약물의 부재를 통해 증명된다. 더욱이, 본 발명의 일부 양태에 따르면, 전구약물은 소수성이 증가된 상태(이의 활성 대사산물에 비해)로 사용된다. 본 발명자들은 이와 같은 소수성 증가가 약물이 모낭 개

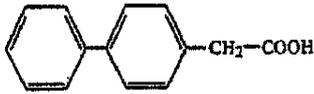
구를 통해 특정 치료 표적(즉, 모낭 구멍의 표면 상피)으로 직접 전달되는 것을 증가시킨다는 것을 발견했다. PFB와 같은 일부 염증성 피부 장애에서 이것은 일반적인 손상 부위이다.

- <182> 조성물의 젤 성질은 특히 액체 포플레이션에 비해, 조성물의 증가된 용량(즉, 더욱 두껍게 적용)을 투여할 수 있게 한다. 이것은 고용량의 국소 활성 약물을 제공한다.
- <183> 조성물의 각 성분은 알코올의 증발을 지연시켜, 적용 후 연장된 시간 동안 NSAID가 피부 내로 흡수될 수 있게 한다. 이것은 빠르게 증발하여 피부 표면 위에 건조된 다량의 NSAID를 잔류시키는 포플레이션 보다 개선된 점이다.
- <184> 본 발명의 일 양태에 따르면, 조성물은 비교적 고농도의 1종 이상의 NSAID("고농도 NSAID 조성물")를 함유한다. 예를 들어, 조성물은 약 1% 내지 약 20%, 예컨대 약 2% 또는 약 5%, 또는 약 10%, 또는 약 15%를 함유할 수 있다.
- <185> 고농도 NSAID 조성물은 이 NSAID가 물에 실질적으로 불용성이거나 난용성인 경우, 고농도의 알코올, 예컨대 약 10% 내지 약 90%, 또는 예컨대 약 20% 초과, 또는 약 40% 초과, 또는 약 60% 초과량의 알코올을 함유한다.
- <186> 일 예로서, 15% 농도의 프로피온산 유도체형의 NSAID는 60% 알코올 조성물로 조제될 수 있다.
- <187> 본 발명자들은 약 5% 내지 약 20% 농도의 프로피온산 유도체형의 NSAID 및 약 20% 내지 약 60% 농도의 알코올을 함유하는 조성물이 예상치 않은 유용한 약동학적 프로필을 나타낸다는 것을 발견했다.
- <188> 선택적인 각질용해제는 땀샘, 피지샘 및 모낭 주위 영역을 포함하는 표피로부터 사세포를 제거하고, 또한 알콜계 용매에 운반되는 활성 약물의 확산을 증강시킨다.
- <189> 선택적인 습윤제는 표피, 모낭 및 샘으로 물을 끌어당겨 이들이 열리게 한다. 이러한 상호작용은 피부 내의 치료 표적으로의 활성 약물의 확산을 촉진시킨다.
- <190> 본 발명의 조성물에서 각질용해제 및/또는 습윤제의 작용은 모낭이 피부 손상 부위이고 이에 따라 치료 표적인 PFB에 특히 유익하다.
- <191> 치료 방법
- <192> 전술한 알콜계 젤 조성물은 국소 염증성 장애를 앓고 있는 검체를 국소 적용에 의해 치료하는데 유용하다. 국소 염증성 장애는 예컨대 피부 장애일 수 있다. 본 발명의 조성물로 유용하게 치료될 수 있는 장애의 다른 예는 이하에 설명되어 있다.
- <193> 일 양태에 있어서, PFB 검체는 NSAID, 알콜계 용매 및 중합체 농조제를 함유하는 알콜계 젤의 국소 적용에 의해 치료된다.
- <194> 일 양태는 페닐아세트산형 NSAID 전구약물 에스테르, 용매 및 농조제를 함유하고 전구 잔기가 아미딜, 티오 또는 비치환 알킬인 조성물을, 건선, 모낭염, 습진 및 피부염 중에서 선택되는 상태를 보유한 치료를 요하는 검체에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 검체의 치료 방법을 제공한다.
- <195> 국소 활성 약물
- <196> 본 발명은 특히 본 발명에 따라 유용한 1종 이상의 국소 활성 약물을 함유한다. 국소 활성 약물의 예에는 항염 증제(NSAID) 및 살리실레이트가 있다. 일부 당업자는 살리실레이트를 NSAID로 분류하기도 하지만, 본 명세서에 사용된 바와 같이, NSAID란 용어는 살리실레이트를 포함하지 않는다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 살리실레이트는 NSAID를 제외한 살리실산 또는 살리실산의 유도체, 예컨대 메틸 살리실레이트, 소듐 살리실레이트, 트리플루오로에틸 살리실레이트, 디플루니살 등을 의미한다.
- <197> 본 발명에 유용한 국소 활성 약물은 또한 진통제, 항균제, 주름방지제, 항히스타민제, 항진균제, 마취제, 코르티코스테로이드, 글루코코르티코이드, 항바이러스제(예, 항헤르페스제) 및 항알레르기 화합물 중에서 선택될 수 있다. 본 명세서의 설명 중에서 "활성 약물" 등의 표현은 "1종 이상의 활성 약물"이란 다소 귀찮은 표현을 나타내는 데 사용되고 있다.
- <198> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 유리 산 또는 유리 염기로서 제공된다.
- <199> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 pK_a가 약 3.0 내지 약 6.5, 경우에 따라 약 4.5 내지 약 7, 경우에 따라 약 4 내지 약 5, 경우에 따라 약 4.3 내지 약 4.7 사이이다.

<200> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 $\log_{10} P$ 값이 약 2 내지 약 5, 경우에 따라 약 3 내지 약 5, 경우에 따라 약 3 내지 약 4, 경우에 따라 약 2 내지 약 3, 경우에 따라 약 2.3 내지 약 2.7 사이이다.

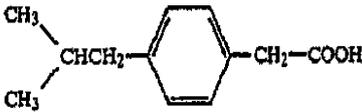
<201> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 아래에 제시한 바와 같은 페닐아세트산형의 NSAID이다. 본 명세서에서, 페닐아세트산형 NSAID는 2차환되어 융합 페닐 고리, 예컨대 나프록센의 나프틸렌을 형성하는 페닐아세트산과는 다르다.

<202> 4-비페닐아세트산



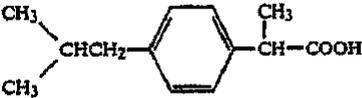
<203>

<204> 이부페낙



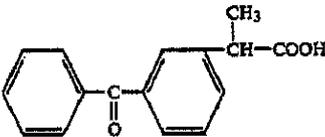
<205>

<206> 이부프로펜



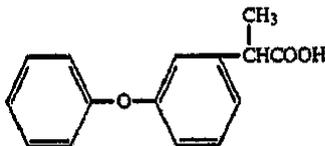
<207>

<208> 케토프로펜



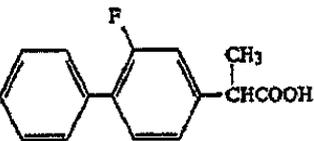
<209>

<210> 페노프로펜



<211>

<212> 플루비프로펜

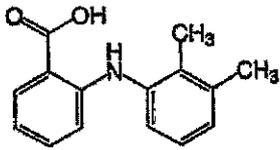


<213>

<214> 일 양태에 따르면, 페닐아세트산형의 NSAID 전구약물은 카르복시산의 하이드록시 기에서 전구 잔기에 에스테르 결합함으로써 형성된다.

<215> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 N-아릴안트라닐산형의 NSAID, 예컨대 메파남산(이에 국한되지 않는다)이다.

<216> 메파남산

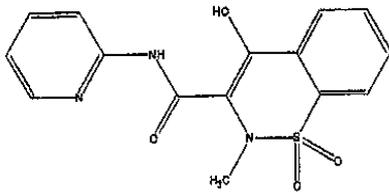


<217>

<218> 일 양태에 따르면, N-아릴안트라닐산형의 NSAID 전구약물은 카르복시산의 하이드록시 기에서 전구 잔기에 에스테르 결합함으로써 형성된다.

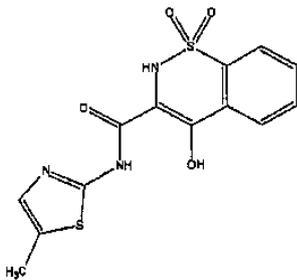
<219> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 옥시캄형의 NSAID이고, 그 예로는 피록시캄 및 멜록시캄이 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

<220> 피록시캄



<221>

<222> 멜록시캄

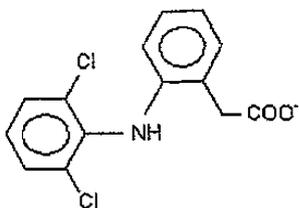


<223>

<224> 일 양태에 따르면, 옥시캄형의 NSAID 전구약물은 융합 고리 헤테로사이클의 하이드록시 기에서 전구 잔기에 에스테르 결합함으로써 형성된다.

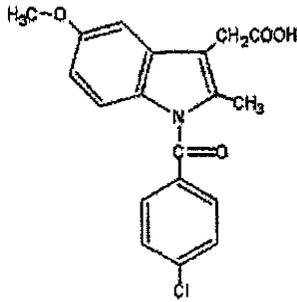
<225> 일 양태에 따르면, NSAID는 디클로페낙, 인도메타신 및/또는 숄린탁이다.

<226> 디클로페낙



<227>

<228> 인도메타신

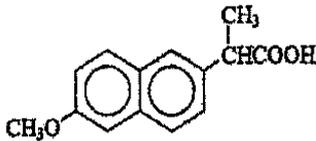


<229>

<230> 일 양태에 따르면, NSAID 전구약물은 카르복시산의 하이드록시 기에서 전구잔기에 에스테르 결합함으로써 형성된다.

<231> 일 양태에 따르면, NSAID 전구약물은 나프록센과 같은 나프탈렌-아세트산형 NSAID이다. 경우에 따라, 나프탈렌-아세트산형 NSAID 전구약물은 G-C₃ 알킬 에스테르이다.

<232> 나프록센



<233>

<234> 일 양태에 따르면, 나프탈렌-아세트산형 NSAID 전구약물은 카르복시산의 하이드록시 기에서 전구잔기에 에스테르 결합함으로써 형성된다.

<235> 일 양태에 따르면, 1종 이상의 활성 약물은 이부프로펜 염, 이부프로펜 유리 산 및 이의 에스테르 중에서 선택된다.

<236> 일 양태에 따르면, NSAID는 선택적 또는 우선적 COX-2 억제제이다. 본 발명의 조성물로서 유리하게 투여되는 COX-2 효소 억제제의 예시적 예에는 셀레콕시브, 발데콕시브, 로페콕시브, 바레콕시브, 파레콕시브 등과 같은 특이적 억제제 또는 멜로시캄, 니메실리드, 에토돌락 등과 같은 우선적 억제제가 있다.

<237> 일 양태에 따르면, NSAID는 테크로리무스 및 피메크로리무스와 같은 마크롤리드이다.

<238> 일 양태에 따르면, NSAID는 부펜사맥, 디코플레낙, 에토펜아메이트, 펠비낙, 엔티아작, 페프라디놀, 플루페나믹, 루녹사프로펜, 플루비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 소닉신, 케토프로펜, 케톨락, 니플루믹, 옥시펜부타존, 피케토프로펜, 피록시캄, 프라노프로펜 또는 숙시부존이다.

<239> 일 양태에 따르면, NSAID는 전구약물이다.

<240> 일 양태에 따르면, 전구약물은 카르복시산의 유도체화에 의해 형성될 수 있는 에스테르를 보유한다.

<241> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 항염증성 성분을 함유하는 자연 발생의 식물 화합물이다. 선택된 약물의 중량%는 그 화합물에 존재하는 항염증성 성분의 상대적 함량에 따라 조정된다. 이러한 성분들에는 버드나무껍질, 심황 뿌리 및 인삼 뿌리가 포함되지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

<242> 일 양태에 따르면, 에스테르는 본 발명의 활성 약물과 알콜계 용매의 반응에 의해 형성된다.

<243> 일 양태에 따르면, 활성 약물은 본 발명의 조성물에 총 조성물의 약 0.001% 내지 약 20%, 경우에 따라 0.5% 내지 약 20%, 또는 약 5% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 20%의 총 활성 약물의 함량으로 존재한다.

<244> 경우에 따라, 활성 약물은 알콜계 용매에 실질적으로 용해되며, 일 예로서 약 90% 용해된다.

<245> 알콜계 용매

<246> 본 발명의 알콜계 젤 조성물, 및 경우에 따라 본 발명의 NSAID 전구약물 조성물은 특히 1종 이상의 알콜계 용매를 함유한다.

- <247> 본 발명의 알콜계 용매는 국소적으로 허용성인 1가 또는 다가 알콜 중에서 선택된다. 본 발명의 알콜계 용매는 약 30% 내지 약 80%, 경우에 따라 약 40% 내지 약 70%, 또는 경우에 따라 약 50% 내지 약 65%의 총 알콜 함량으로 존재한다.
- <248> 이러한 알콜계 용매는 당업계에 공지되어 있다. 이러한 용매는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 탄소를 1개 내지 약 14개 함유할 수 있다. 용매는 비치환 또는 치환 알킬 알콜일 수 있다. 그 예에는 에탄올, 이소프로필 알콜, 미리스토일 알콜, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 알킬 글리세롤 유도체가 있다.
- <249> 경우에 따라, 알콜계 용매는 에탄올, 이소프로필 알콜, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 미리스토일 알콜 및 이의 혼합물이다. 경우에 따라, 알콜계 용매는 에탄올이다. 본 발명은 특히 1종 이상의 중합체 농조제를 함유한다. 본 명세서의 설명에서, "중합체 농조제" 등의 표현은 "1종 이상의 중합체 농조제"와 같은 다소 귀찮은 표현을 나타내는 데 사용되고 있다.
- <250> 중합체 농조제
- <251> 본 발명의 일 양태에 따르면, 중합체 농조제는 중합체에 아세트산 기와 같은 해리성 측기를 보유하는 단독중합체 또는 공중합체를 함유한다.
- <252> 경우에 따라, 중합체는 폴리아크릴산의 중합체(또는 공중합체), 예컨대 상표명 CARBOPOL®(Noveon)로 시판되는 것; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(폴록사머), 예컨대 LUTROL®로 시판되는 것 등이다. CARBOPOL®형 수지, 예컨대 CARBOPOL® 및 PEMULEN®(Noveon)는 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜과 가교된 아크릴산의 중합체이다. CARBOPOL®형 중합체는 평균 직경이 약 0.2미크론인 입자의 응집된 분말이다. CARBOPOL® 중합체의 예에는 CARBOPOL® ULTREZ™ 10, CARBOPOL® ULTREZ™ 20, CARBOPOL® ETD™ 2020 및 CARBOPOL® ETD™ 2001이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- <253> 본 발명에 따라 유용한 중합체의 다른 부류는 카르복시비닐, 폴리아크릴아미드, 폴리사카라이드, 천연 검(예컨대, 잔탄 검), 폴리비닐설포네이트, 폴리알킬설포 및 폴리비닐알콜 또는 이의 혼합물이다.
- <254> 본 발명에 따라 유용한 중합체의 또 다른 부류는 알킬하이드록시셀룰로스 물질, 예컨대 Hercules(Wilmington, DE)의 시판품인 KLUCEL® 이다.
- <255> 본 발명에 유용한 알킬하이드록시셀룰로스의 비제한적 예에는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 메틸셀룰로스가 있다.
- <256> 본 발명에 유용한 검의 비제한적 예에는 잔탄 검, 소듐 카라기난, 소듐 알기네이트, 하이드록시프로필 구아, 검 아라비아(아카시아) 및 검 트라가칸트가 있다.
- <257> 일 양태에 따르면, 중합체 농조제는 본 발명의 조성물에 총 조성물의 약 0.1% 내지 약 5%, 경우에 따라 0.5% 내지 약 5%, 또는 약 1.5% 내지 약 3%의 농조제 성분의 총 농조제 함량으로 존재한다.
- <258> 각질용해제
- <259> 본 발명의 조성물은 1종 이상의 각질용해제를 함유한다. 본 발명에 따라 사용되는 각질용해제는 α - 및 β -하이드록시카르복시산 또는 β -케토카르복시산, 이의 염, 아미드 또는 에스테르 중에서 선택될 수 있다. 더 구체적으로, α -하이드록시 산의 비제한적 예는 글리콜산, 젖산, 타르타르산, 말산, 구연산, 만델산 및 일반적으로 과일 산이다. β -하이드록시 산의 비제한적 예는 살리실산 및 이의 유도체, 특히 알킬 유도체, 예컨대 5-n-옥타노일살리실산이다.
- <260> 본 발명에 따라 사용되는 각질용해제는 또한 레티노이드(레티노산 또는 레티놀) 및 이의 유도체, 벤조일 퍼옥사이드, 우레아, 붕산, 알란토인(예, 글리옥실디우레이드 또는 5-우레이도하이드란토인) 황, 레조시놀 및 핵사클로로펜 중에서 선택될 수 있다.
- <261> 습윤제
- <262> 경우에 따라, 본 발명의 조성물은 1종 이상의 습윤제를 함유한다. 본 발명에 따라 유용한 습윤제는 물의 보유를 촉진하는 흡습성 화합물이다. 이의 비제한적 예는 다가 알콜(예, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 만니톨 및 소르비톨 등) 및 폴리올, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 프럭토스, 글루코스, 젖산, 1,3-부틸렌 글리콜, 밀 글루텐; 마크로사이티스 피리페라; 세라토니아 실라켈; 헤스프리딘 메틸 찰로콘; 디캡타이드-2; 팔미토일 테트라펩타이드-3; 팔미토일 펜타펩타이드, 및 판테놀이다.

- <263> 1종 이상의 습윤제는 경우에 따라 조성물에 약 0.1% 내지 약 20%, 또는 약 0.5% 내지 약 10%, 또는 약 1% 내지 약 5%의 습윤제 총 함량으로 포함될 수 있다.
- <264> 점도 및 pH
- <265> 본 발명에서 유용하고 바람직한 점도 값은 치료받는 징후의 함수로서 다양하다. 예를 들어, 광범위한 도포(즉, 피부의 큰 면적) 또는 소량의 약물 적용이 바람직한 경우에는 점도가 낮은 조성물이 유리하다. 점도가 낮은 조성물의 예는 약 2000cps 내지 약 50,000cps, 또는 약 2,000cps 내지 약 25,000cps, 또는 2,000cps 내지 약 10,000cps, 또는 약 5,000cps 내지 약 15,000cps이다. 이와 같이 점도가 낮은 조성물은 적용 조성물의 도말을 용이하게 한다.
- <266> 또한, 다소 제한적인 도포 또는 다량의 약물 적용이 바람직한 경우에는 점도가 높은 조성물이 유리하다. 점도가 높은 조성물의 예는 약 20,000cps 내지 약 200,000cps, 또는 약 50,000cps 내지 약 100,000cps 이다. 당업자는 예컨대 중합체 농도 농도를 증가시켜 본 조성물의 점도를 쉽게 증가시킬 수 있을 것이다.
- <267> 또한, 이러한 조성물은 알칼리화제의 첨가 시, 점도 변화에 비교적 내성적인 것으로 발견되었는데, 예컨대 조성물이 알칼리화된 pH 단위당 점도 변화가 약 50% 미만, 또는 약 25% 미만, 또는 약 15% 미만이다.
- <268> 선택적 성분
- <269> 본 발명의 조성물은 또한 국소 약학적 및/또는 미용 포물레이션에 일반적으로 사용되는 선택적 성분을 함유할 수 있다. 이러한 물질, 예컨대 용매, 오일, 피부연화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, UV 차단제 및 향료는 당업계에 잘 알려져 있고, 당업계에 공지된 효과에 대해 종래 기술에서 확립된 수준으로 본 발명의 조성물에 사용된다.
- <270> 선택적으로, 다른 양태에 따르면 본 발명의 조성물에는 항산화제를 첨가하는 것이 유리하다. 항산화제는 아미노산(예, 글리신, 히스티딘, 티로신, 트립토판) 및 이의 유도체; 이미다졸(예, 우로칸산) 및 이의 유도체; 펩타이드, 예컨대 D,L-카노신, D-카노신, L-카노신 및 이의 유도체(예, 안세린); 카로티노이드; 카로틴(예, 알파-카로틴, 베타-카로틴, 라이코펜) 및 이의 유도체; 클로로젠산 및 이의 유도체; 리포산 및 이의 유도체(예, 디하이드로리포산); 아우로티오글루코스, 프로필티오우라실 및 다른 티올(예, 티오레독신, 글루타치온, 시스테인, 시스틴, 시스타민 및 이들의 글리코실, N-아세틸, 메틸, 에틸, 프로필, 아밀, 부틸 및 라우릴, 팔미토일, 올레일, 감마-리놀레일, 콜레스테릴 및 글리세릴 에스테르) 및 이의 염; 디라우릴 티오디프로피오네이트, 디스테아릴 티오디프로피오네이트, 티오디프로피온산 및 이의 유도체(에스테르, 에테르, 펩타이드, 지질, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드 및 염); 및 설폭시민 화합물(예, 부티오닌 설폭시민, 호모시스테인 설폭시민, 부티오닌 설포, 펜타-, 헥사-, 헵타티오닌 설폭시민)의 매우 낮은 허용 용량(예, pmol 내지 $\mu\text{mol/kg}$); 및 (금속) 킬레이트제(예, 알파-하이드록시 지방산, 팔미트산, 피틴산, 락토페린), 알파-하이드록시산(예, 구연산, 젖산, 말산), 부식산, 담즙산, 담즙 추출물, 빌리루빈, 빌리버딘, EDTA, EGTA 및 이들의 유도체; 불포화 지방산 및 이의 유도체(예, 감마-리놀렌산, 리놀레산, 올레산); 염산 및 이의 유도체, 유비퀴논 및 유비퀴놀 및 이들의 유도체; 비타민 C 및 유도체(예, 아스코르빌 팔미테이트, Mg 아스코르빌 포스페이트, 아스코르빌 아세테이트); 토코페롤 및 유도체(예, 비타민 E 아세테이트); 비타민 A 및 유도체(비타민 A 팔미테이트); 및 벤조인 수지의 코니페릴 벤조에이트; 루틴산 및 이의 유도체; 알파-글루코실루틴, 페룰산, 푸르푸릴리덴글루시톨, 카노신, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔, 노르디하이드로구아이아신산, 노르디하이드로구아이아레트산, 트리하이드록시부티로페논, 요산 및 이의 유도체; 만노스 및 이의 유도체; 아연 및 이의 유도체(예, ZnO, ZnSO₄); 셀레늄 및 이의 유도체(예, 셀레노메티오닌); 스틸벤 및 이의 유도체(예, 스틸벤 옥사이드, 트랜스-스티븐 옥사이드); 및 본 발명에 따라 적합한 상기 활성 성분의 유도체(염, 에스테르, 에테르, 당, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 펩타이드 및 지질)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이 바람직하다.
- <271> 조성물에 첨가되는 항산화제(1종 이상의 화합물)의 함량은 약 0.001% 내지 약 30%, 또는 약 0.05% 내지 약 20%, 또는 약 1% 내지 약 10% 함량이다.
- <272> 비타민 E 및/또는 이의 유도체가 항산화제 또는 항산화제들로서 사용된다면, 각각의 농도는 약 0.001% 내지 약 10% 범위 중에서 선택되는 것이 유리하다.
- <273> 비타민 A 또는 비타민 A 유도체, 또는 카로틴 및 이의 유도체가 항산화제 또는 항산화제들로서 사용되면, 각각의 농도는 약 0.001% 내지 약 10% 범위 중에서 선택되는 것이 유리하다.
- <274> 조성물은 또한 오일을 일반적으로 조성물의 약 0% 내지 약 5% 범위의 수준으로 함유할 수 있다. 오일은 이의 연

화 효과용으로 존재하거나 또는 o/w(oil/water) 에멀전 조성물의 일부로서 사용될 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 오일은 일반적으로 C₈ 이상의 알콜에 부분 용해성이거나 난용성이다. 이러한 오일의 예에는 팜유, 홍화유, 피마자유, 해바라기씨유, 실리콘유, 올리브유, 디메티콘, 사이클로메티콘, 트리글리세라이드가 있다. 특히 디메티콘이 바람직하다.

<275> 피부연화제는 조성물의 포물레이션성(예컨대 피부에 조성물이 부드럽게 적용되는성질) 증가 뿐만 아니라 바람직한 피부 감촉을 제공하기 위한 목적으로 본 발명의 조성물에 약 0% 내지 약 5% 범위의 수준으로 포함될 수 있다. 이러한 피부연화제의 예에는 실리콘 물질, 예 디메티콘(고리형 및 선형), 펜테틴 유도체(예, 판테놀, 판토텐산, 판테데인 및 판테틴) 및 알란토인이 있다.

<276> 본 발명의 조성물은 또한 일반적으로 조성물의 포물레이션성을 향상시키는 작용을 하는 계면활성제를 함유할 수 있다. 통상, 계면활성제는 조성물의 약 0% 내지 약 5%의 농도로 포함된다. 비이온성 계면활성제는 일반적으로 본 발명에 사용되는 것이며, 소르비톨 지방산 에스테르 및 알킬 폴리옥시알킬레이트(예, C₈-C₁₈(EO)₄₋₅₀)가 바람직하다. 본 발명에 이용될 수 있는 계면활성제의 예에는 폴리소르베이트 20 및 폴리소르베이트 80이 있으며, 둘 모두 시판되고 있다.

<277> 경우에 따라, 본 발명의 양태는 추가로 UV 흡수제, 예컨대 단일(단량체) 방향족 화합물 및/또는 반사 안료, 예컨대 옥틸 메톡시신나메이트(PARSOL® MCX), 벤조페논-3(옥시벤존) 및 옥틸 디메틸 PABA를 함유한다.

<278> 본 발명의 조성물은 추가로 약물의 개선된 포피통과 또는 경피 전달을 위한 침투 증강제를 함유할 수 있다. 본 발명에 적합한 침투 증강제에는 테르펜, 테르펜 알콜, 정유, 계면활성제 등이 있다. 이러한 일부 예에는 d-리모넨, 테르피넨-4-올, 멘톤, 1,8-시네올, 1-피넨, 알파-테르피네올, 카베올, 카르본, 폴레곤, 유칼립투스, 박하유, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 소듐 라우릴 설페이트 등이 있다.

<279> 다른 용매를 이용한 조성물

<280> 본 발명은 또한 염증성 피부 질환의 치료에 유용한 무알콜 또는 저알콜 조성물을 제공한다. 일 양태에 따르면, 조성물은 알콜 부재하에 조제된 난수용성 또는 실질적 불수용성 NSAID를 함유한다. 이러한 조성물의 하나는 유기젤, 예컨대 유기 용매에 용해한 레시틴 용액에 소량의 물을 첨가하여 수득한 레시틴 유기젤이다. 1종 이상의 NSAID는 유기 용매에 용해될 수 있다.

<281> 본 발명에 유용한 유기 용매에는 비제한적 예로서 탄화수소, 에테르, 아민 및 에스테르가 있다. 경우에 따라, 유기 용매는 이소프로필 팔미테이트 또는 이소프로필 미리스테이트와 같은 지방산 에스테르이다. 경우에 따라, 본 발명의 유기젤은 플루로닉 유기젤이다. 또한, 본 발명의 NSAID는 인지질/폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌공중합체 조성물에 무알콜 조성물로 조제될 수 있다. 이것은 NSAID의 유용한 농도, 유용한 점도를 보유한 조성물을 제공하지만, 피부에 상당한 양의 불활성 성분을 침착시키지 않는다. 더욱이, 일부 국소 염증성 장애에서, 피부에 침착된 인지질은 진정 효과 또는 심지어 치료 효과(예, UV 노출에 의한 화상)를 나타낼 수 있다.

<282> 수중유(o/w) 에멀전은 본 발명에 따른 NSAID의 유용한 조성물이다. 유(oil) 상은 NSAID 뿐만 아니라 다른 소수성 약물 및/또는 부형제의 유용한 용매이다. 수(water) 상은 친수성 약물 및/또는 부형제를 유용하게 용해할 수 있다. 수중유 에멀전은 특히 당업자가 충분한 약물 가용화 및 이와 동시에 최적의 약물 전달(즉, 포물레이션으로부터 피부로 약물의 이동)을 제공하기 위해 오일/물 비를 조정할 수 있기 때문에 본 발명의 NSAID에 특히 유익하다.

<283> PFB 포물레이션

<284> 본 발명의 일 양태는 약 10% 내지 약 90% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량 약 0.001% 내지 약 25%의 1종 이상의 NSAID, 및 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제를 함유하는 조성물을 치료를 요하는 검체의 피부에 적용하는 것을 포함하는 PFB 치료 방법을 제공한다.

<285> 다른 양태는 약 30% 내지 약 70% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량 약 1% 내지 약 25% 미만의 1종 이상의 NSAID, 및 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제를 함유하는 조성물을 치료를 요하는 검체의 피부에 적용하는 것을 포함하는 PFB 치료 방법을 제공한다.

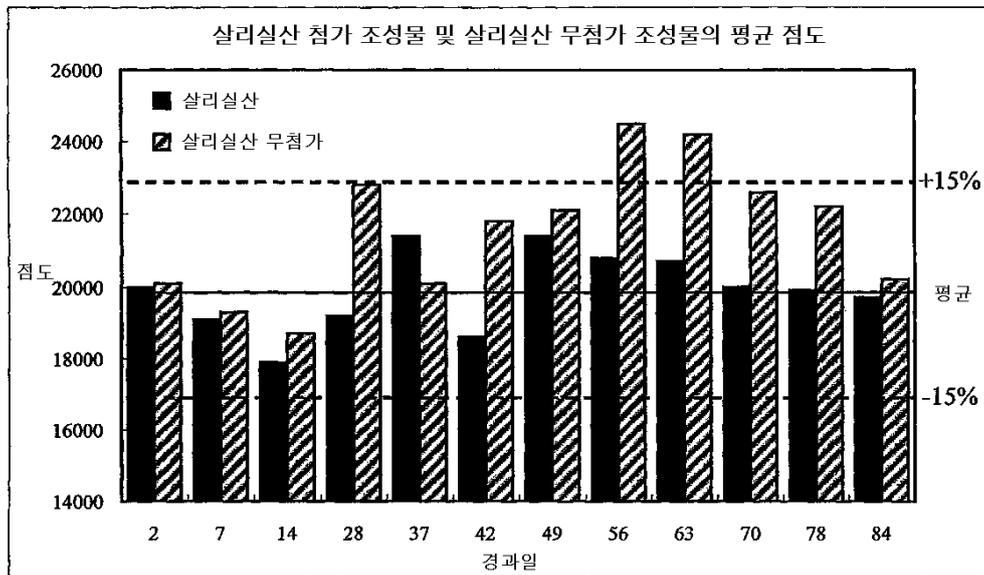
<286> 또 다른 양태는 약 30% 내지 약 70% 함량의 1종 이상의 알콜계 용매, 총 함량 약 5% 내지 약 25% 미만의 1종 이상의 NSAID, 약 0.05% 내지 약 5% 함량의 중합체 농조제 및 총 농도 함량 약 0.015% 내지 약 25%로 존재하는 1종 이상의 각질용해제를 함유하고 상기 NSAID가 1종 이상의 알콜계 용매에 실질적으로 용해되는 조성물을 치료

를 요하는 검체의 피부에 적용하는 것을 포함하는 PFB 치료 방법을 제공한다.

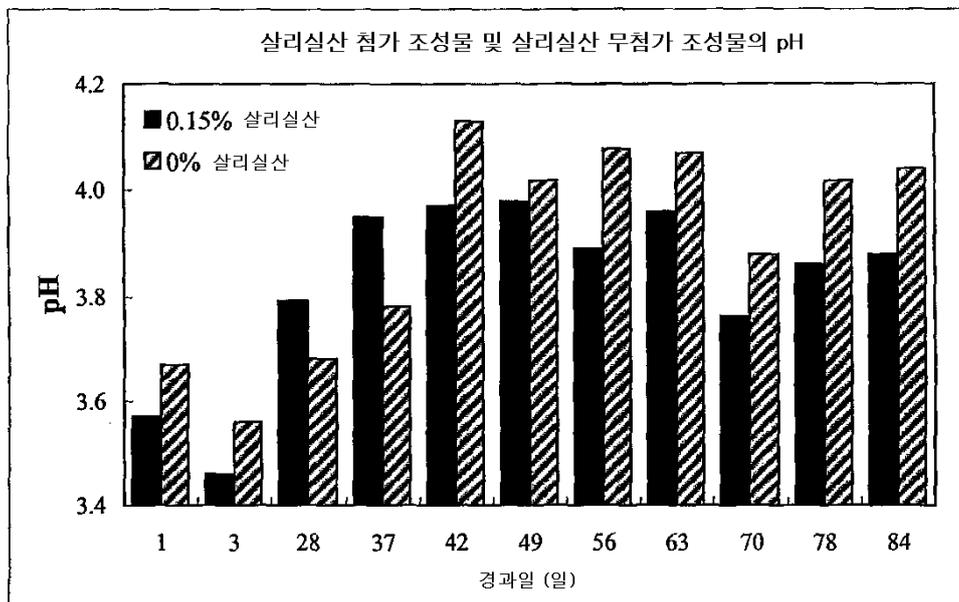
- <287> 또 다른 양태는 NSAID 전구약물을 함유하는 조성물을 치료를 요하는 검체의 피부에 적용하는 것을 포함하는 PFB 치료 방법을 제공한다. 이러한 조성물은 NSAID 전구약물을 피부학적 허용성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다.
- <288> 국소 염증성 장애
- <289> 본 발명은 피부, 관절, 근육 및 인대 등에 국소 염증성 장애를 보유한 검체의 치료에 유용하다.
- <290> 본 발명에 따라 효과적으로 치료될 수 있는 염증성 피부 장애의 예에는 표피 및 진피의 장애이다. 이러한 장애의 비제한적 예에는 습진 및 관련 상태; 곤충 물림; 홍색피부증; 균상식육종 및 관련 상태; 괴저농피증; 다형홍반; 딸기코; 손발톱진균증; 여드름, 종기 및 관련 상태; UV 손상; 건선; 모낭염 및 관련 상태, 예컨대 손발톱 감염; 흉터종 여드름 및 종기가 있다.
- <291> 본 발명에 따른 치료에 유용한 습진의 비제한적 예에는 아토피 습진, 연속말단 피부염, 접촉 알러지 피부염, 접촉 자극 피부염, 한포상 습진 또는 한포, 단순만성태선, 원형 습진, 지루피부염 및 정체 습진이 있다.
- <292> 본 발명에 따른 치료에 유용한 모낭염의 비제한적 예에는 슈도모나스 모낭염(온수 욕조 모낭염), 이발 소양진, 백선성 모창, 수발 가성모낭염, 피티로스포럼 모낭염 및 헤르페스 모낭염이 있다.
- <293> 본 명세서에 사용된 수발 가성모낭염에는 수염(턱수염) 외 다른 부위의 가성모낭염도 포함된다. 따라서, PFB는 적어도 부분적으로 털 성장으로 인한 물리적 외상으로부터 염증이 초래되는 피부 상태(또는 피부 부위)를 의미한다. 따라서, PFB는 얼굴을 면도한 곱슬거리리는 털을 가진 남자; 얼굴을 면도하거나 왁스를 바르는 다모증 여성; 다리, 액와 및 소위 비키니 영역(즉, 두덩 부위, 위 허벅다리 등)을 면도하는 곱슬거리거나 끝이 날카로운 털을 가진 검체; 및 면도를 하지 않는 경우에도 털(감입모)에 의한 피부 염증을 일으키는 사람에게 영향을 미칠 수 있다.
- <294> 또한, PFB 검체는 면도, 레이저 처리, 왁싱(털 제거를 위한) 또는 탈모 치료 등과 같은 다른 치료 또는 활동과 함께 본 발명의 조성물로 치료할 수 있다.
- <295> 본 발명은 국소 통증, 예컨대 피부, 뼈, 관절 및 근육에 있는 통각수용기의 자극에서 초래되는 통증을 치료하는데 유용하다. 당업자라면, 전술한 국소 염증성 장애의 다수 또는 대부분이 또한 피부의 통각수용기의 자극으로 인한 통증을 포함한다는 것을 잘 알고 있을 것이다. 이와 같이 본 발명의 조성물로 유용하게 치료되는 뼈, 관절 및 근육에 존재하는 통각수용기의 자극으로 인한 상기 통증의 비제한적 예에는 관절염, 근육 손상, 뼈, 관절 및 근육 수술, 근섬유통, 신경병증 및 근육 경련이 있다. 경우에 따라, 본 발명의 양태는 관절염과 관련된 염증성 반응을 감소시키기도 한다.
- <296> 전달 시스템 및 보관 용기
- <297> 또한, 본 발명에 따른 임의의 조성물을 전달하는데 유용한 전달 시스템(예, 보관 장치)을 제공한다.
- <298> 본 발명의 조성물에 유용한 전달 시스템에는 펌프 분배기, 통(jar), 스프레이병, 와이프, 젤 전달용으로 개조된 면도기, 파우치, 튜브, 롤온(roll-on), 압착 병, 에어로졸 용기, 피부에 부착시킬 수 있는 가요성 물품(섬유성 또는 비섬유성 기질, 피부 패치, 접착식 테이프 등에 상기 조성물을 함침시킨 것)이 있다.
- <299> 에어로졸 용기에서 조성물에 적합한 추진제는 통상적으로 알려진 쉽게 휘발하는 액화 추진제, 예컨대 탄화수소(프로판, 부탄, 이소부탄) 또는 압축 공기가 있다.

도면

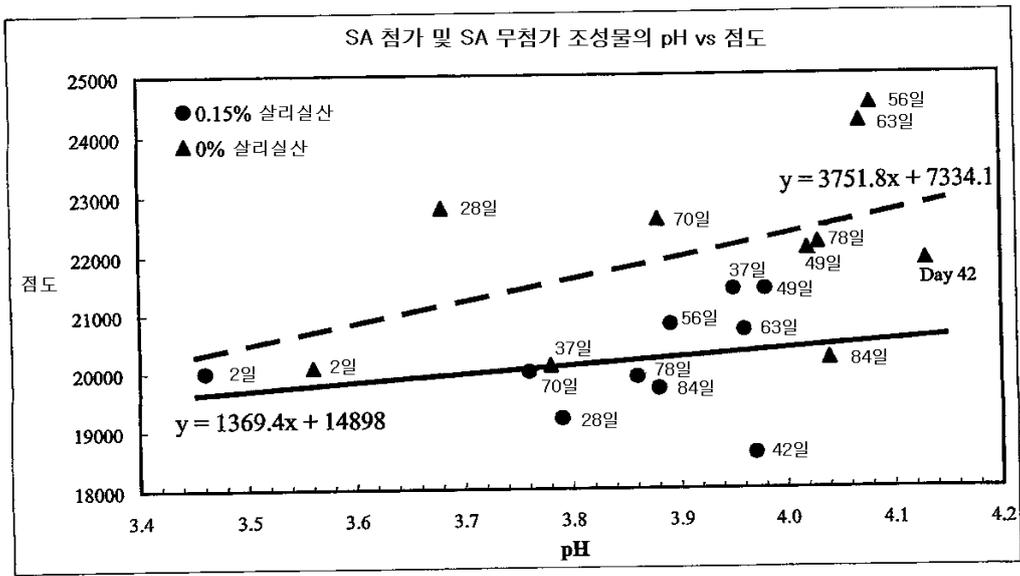
도면1



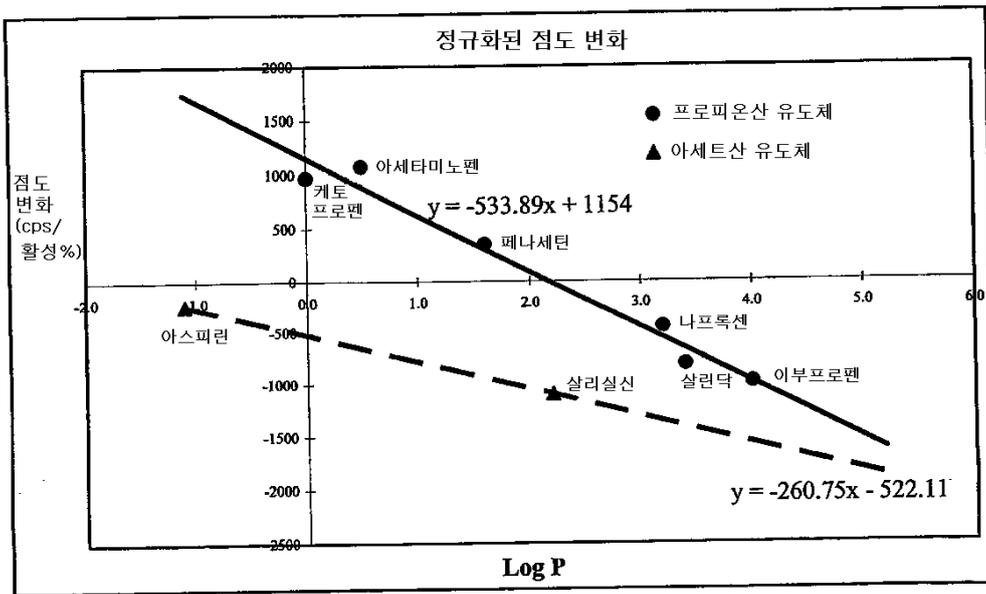
도면2



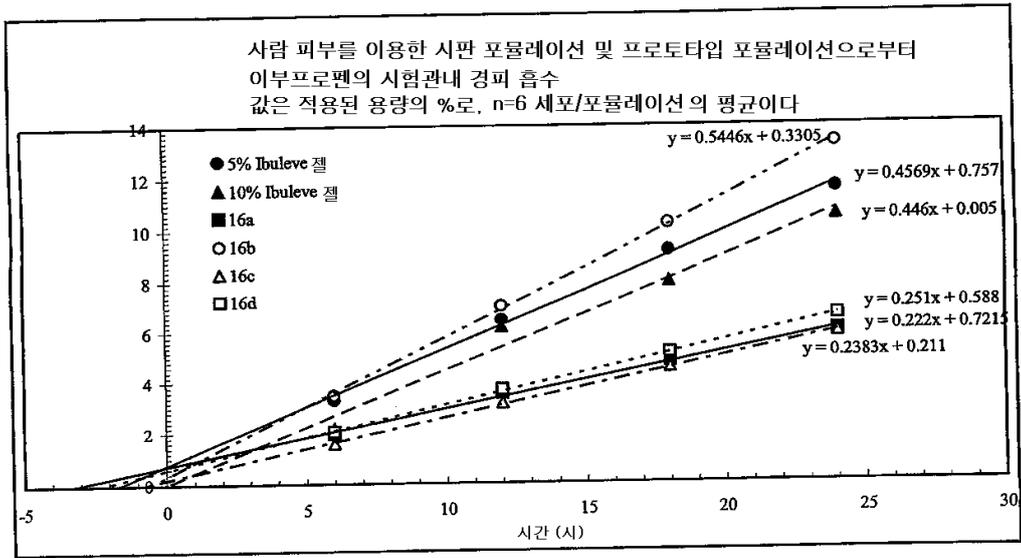
도면3



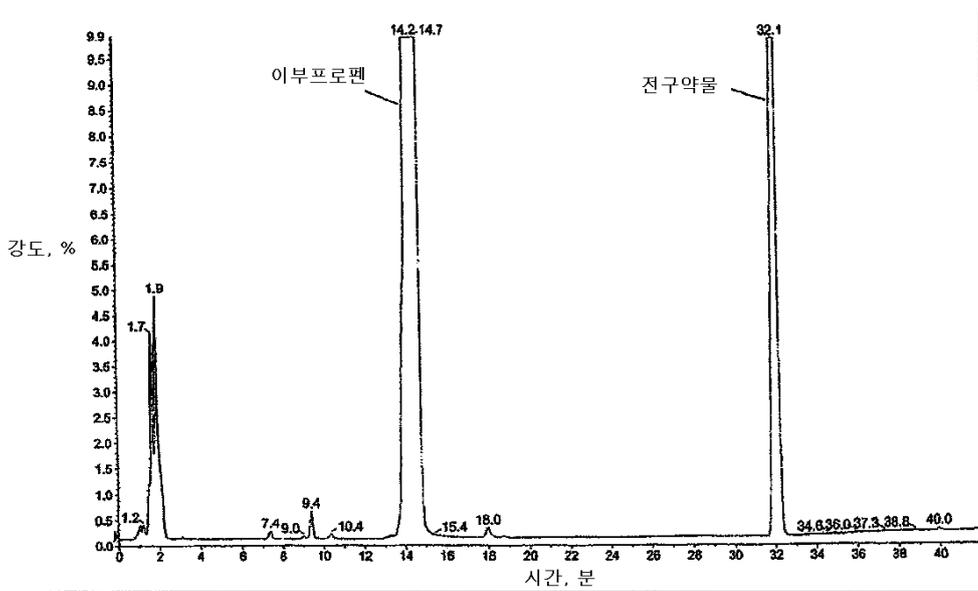
도면4



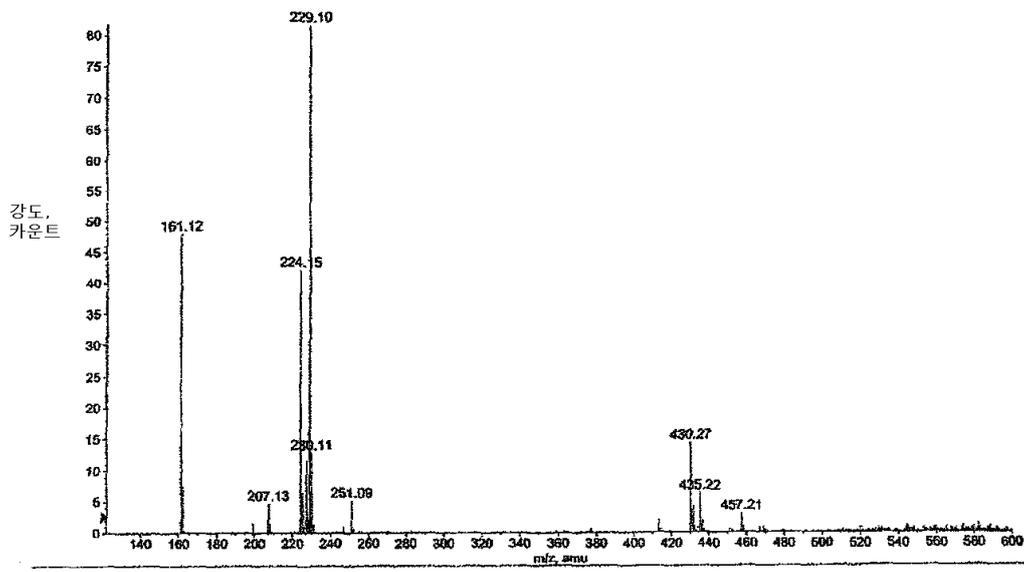
도면5



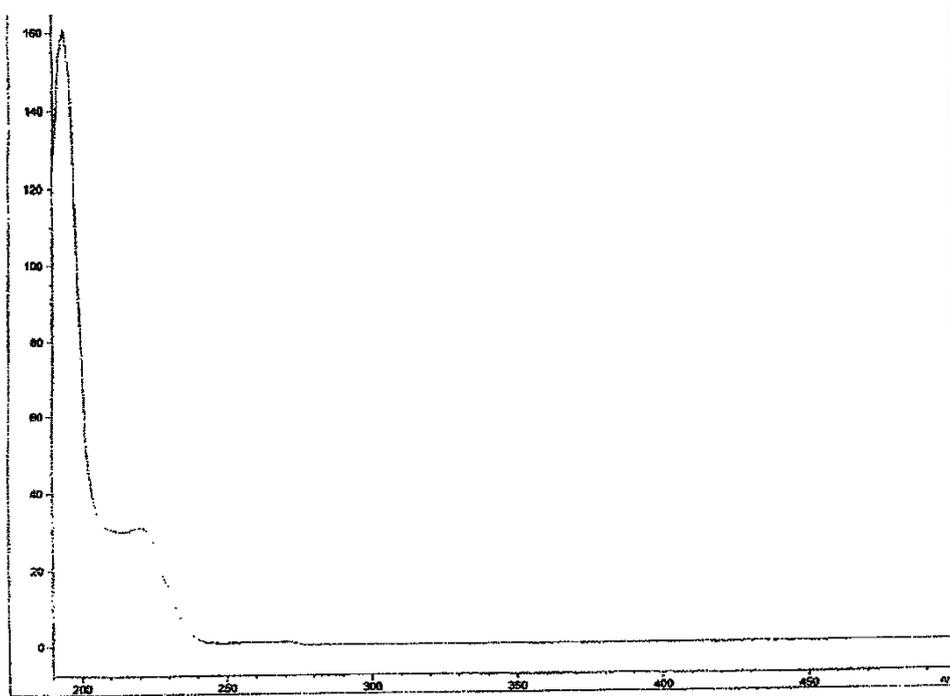
도면6



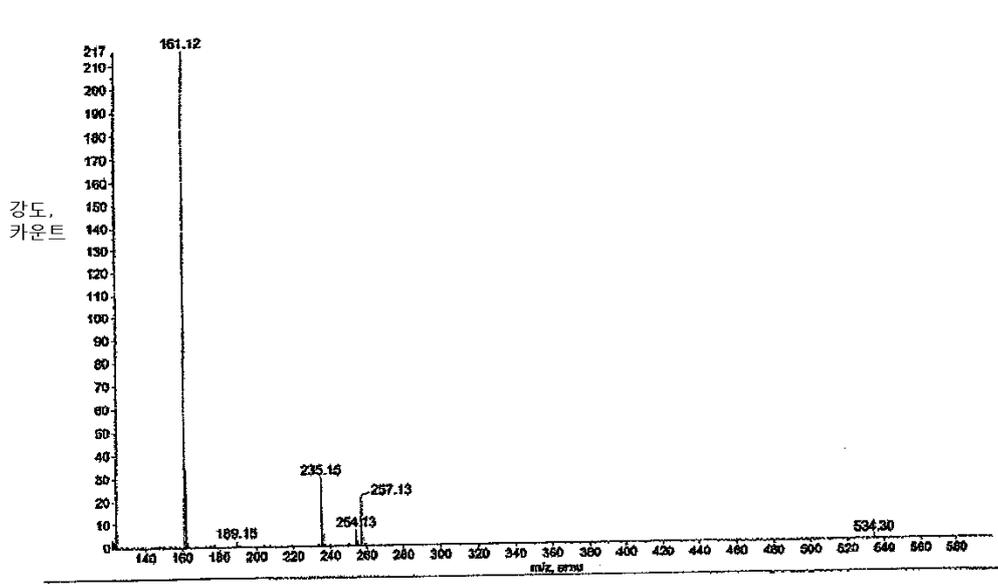
도면7a



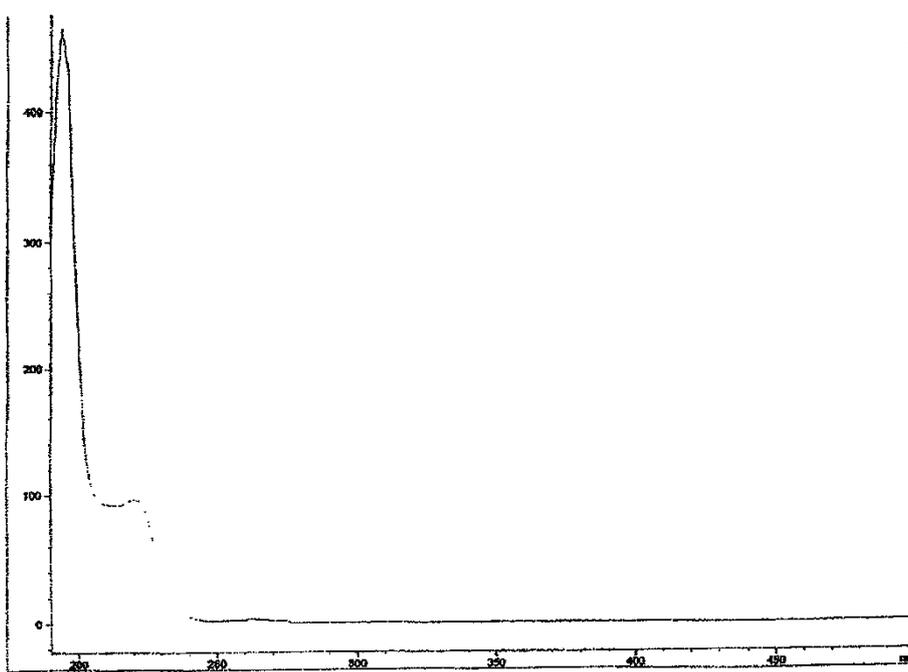
도면7b



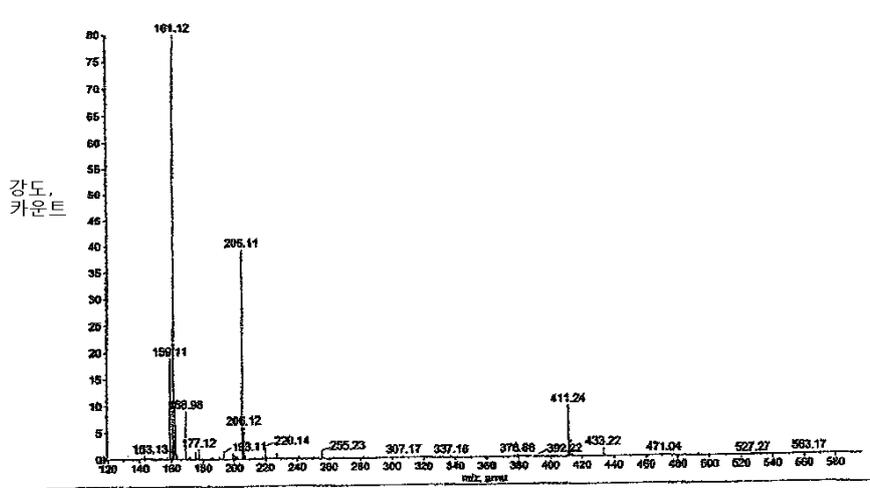
도면8a



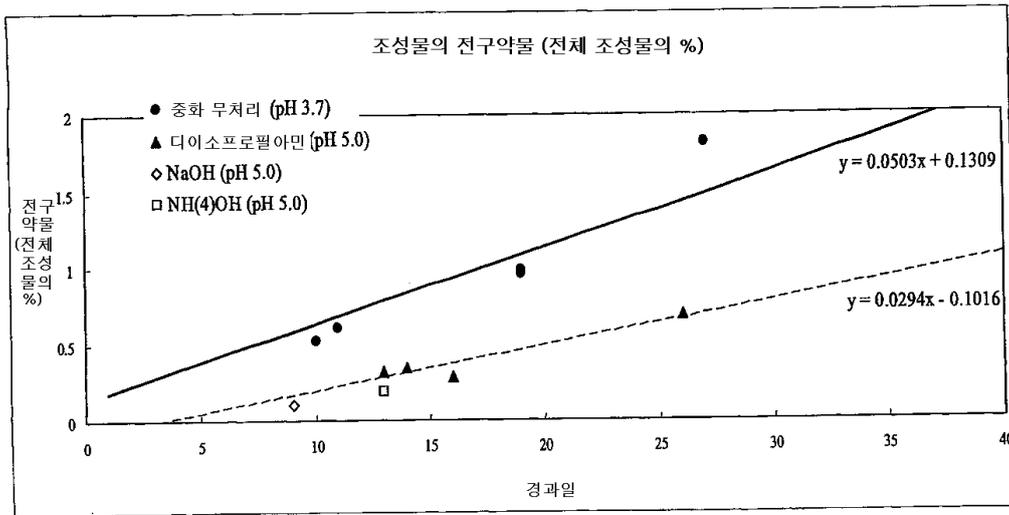
도면8b



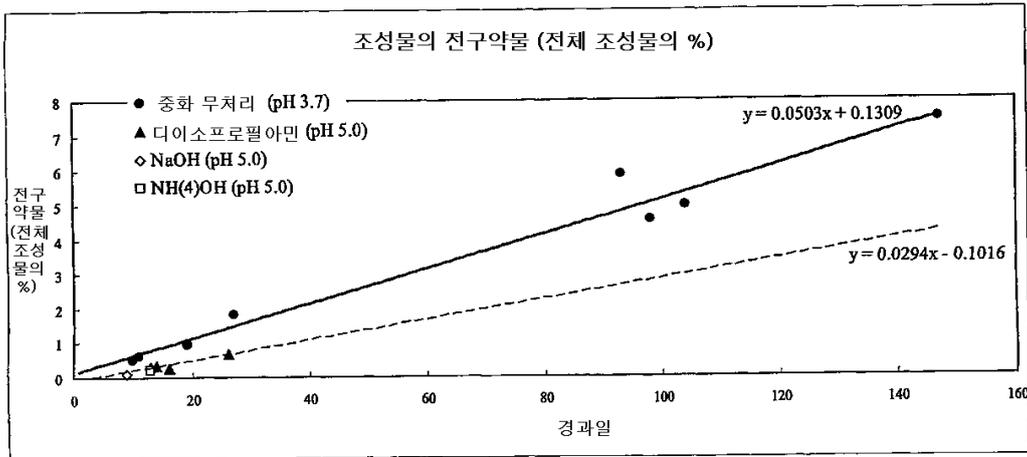
도면9



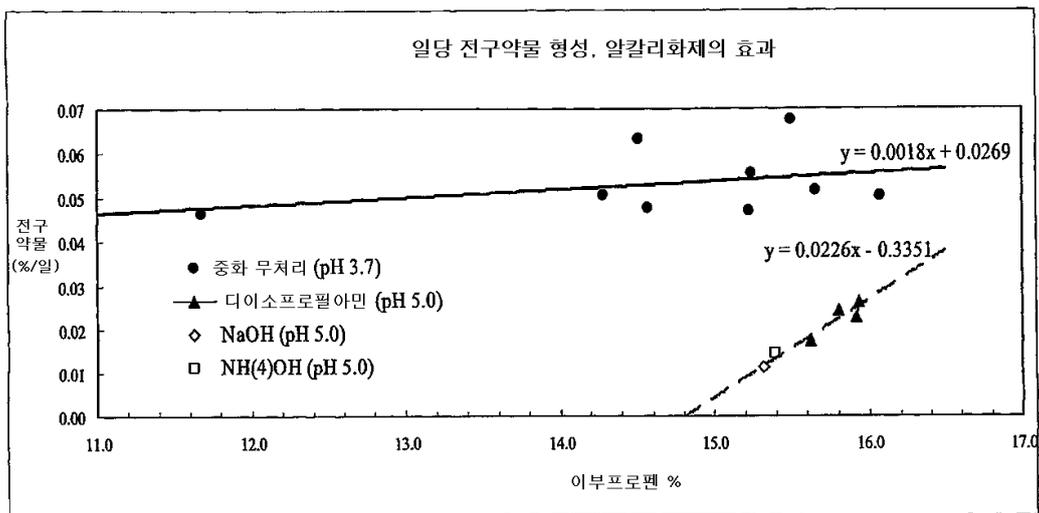
도면10



도면11



도면12



도면13

