



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044739
(43) 공개일자 2022년04월11일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/5575</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/06</i> (2017.01) <i>A61K 47/10</i> (2017.01)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61P 17/14</i> (2006.01)
 <i>A61P 5/26</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/08</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/5575</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7004324</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년08월06일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년02월09일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/072211</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/028328
 국제공개일자 2021년02월18일</p> <p>(30) 우선권주장
 19191035.5 2019년08월09일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 노바리크 게엠베하
 독일, 하이텔베르크 69120, 임 노이엔하이머 펠트 515</p> <p>(72) 발명자
 로셰 프랑크
 독일 69198 슈리에스하임 버그베그 31
 하웁트메이어 베른하드
 독일 69198 슈리에스하임 레이덴그루브베그 39</p> <p>(74) 대리인
 강명구</p> |
|--|---|

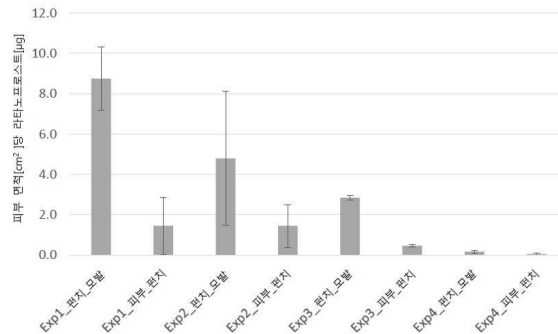
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 국소 조성물

(57) 요약

본발명은 모발 장애 가령 안드로젠성 탈모증, 다모증, 눈썹 및 눈썹의 탈모증, 탈모증의 치료에 유용한 국소 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/06 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61P 17/14 (2018.01)

A61P 5/26 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

모나지선 단위 또는 그의 구성요소를 발병시키는 질환 또는 병태의 국소 치료에서의 사용을 위한, 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물, 여기서 모나지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증이고 여기서 유효 성분은 프로스타글란딘 유사체임.

청구항 2

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 프로스타글란딘 유사체는, 바람직하게는 라타노프로스트, 비마프로스트, 트라보프로스트로부터 선택된 프로스타글란딘 F2 α 유사체인 사용을 위한 조성물.

청구항 3

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 프로스타글란딘 유사체는 라타노프로스트인, 사용을 위한 조성물.

청구항 4

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 모나지선 단위의 구성요소는 모낭, 모간 및/또는 피지선부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 5

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 라타노프로스트는 0.05 내지 0.5 mg/ml의 농도에서 존재하는, 사용을 위한 조성물.

청구항 6

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 공용매를 추가로 포함하는, 사용을 위한 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 공용매는, 바람직하게는 에탄올 또는 이소프로판올로부터 선택된 알콜인, 사용을 위한 조성물

청구항 8

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 부분불소화 알칸은 식 (I) $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ 을 가지고, 여기서 n 및 m은 정수 3 내지 9의 범위로부터 서로 독립적으로 선택된, 사용을 위한 조성물.

청구항 9

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로부틸펜탄 (F4H5), 1-퍼플루오로부틸헥산 (F4H6), 1-퍼플루오로부틸옥탄 (F4H8), 1-퍼플루오로헥실헥산 (F6H6) 및 1-퍼플루오로헥실옥탄 (F6H8)으로부터 선택되고, 바람직하게는 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로부틸펜탄 (F4H5) 및 1-퍼플루오로헥실옥탄 (F6H8)으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 10

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로부틸펜탄인, 사용을 위한 조성물.

청구항 11

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 용액 형태, 바람직하게는 조성물은 액체 용액의 형태인 사용을 위한 조성물.

청구항 12

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 조성물의 총부피에 대해 0.05 내지 0.5 mg/ml의 농도에서 라타노프로스트 및 1-피플루오로부틸펜탄, 및 임의로 최고 1% (v/v)의 농도에서 에탄올을 포함하는, 사용을 위한 조성물.

청구항 13

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 물 및/또는 보존제가 없는, 사용을 위한 조성물.

청구항 14

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 고체 점증제가 없는, 사용을 위한 조성물.

청구항 15

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 연고의 형태가 아닌, 사용을 위한 조성물.

청구항 16

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 두피, 얼굴, 가슴, 눈꺼풀 또는 속눈썹으로부터 선택된 피부의 일부에 국소적으로 투여되고, 바람직하게는 조성물은 두피에 투여되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 17

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 탈모에 걸린 개체에게 국소적으로 투여되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 18

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 액체의 형태로 국소적으로 투여되고, 바람직하게는 액체 조성물은 피부에 점안제, 필름 또는 스프레이의 형태로서 투여되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 19

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 피펫, 점적기, 스프레이 장치 또는 롤-온 장치로부터 분배되는, 사용을 위한 조성물.

청구항 20

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 모낭지선 단위에 또는 내로 또는 그의 구성요소예의 라타노프로스트의 전달에 효과적인, 사용을 위한 조성물.

청구항 21

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 모낭, 모간 및/또는 피지선에 또는 내로의 라타노프로스트의 전달에 효과적인, 사용을 위한 조성물.

청구항 22

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물을 보유하는 용기 및 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 23

제22항에 있어서, 용기는 분배 장치의 일부인 키트

청구항 24

제23항에 있어서, 분배 장치는 피펫, 점적기, 스프레이 또는 롤-온 장치인 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본발명은 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 및 병태의 치료, 특히 모발 장애의 치료에 유용한 국소 조성물에 관한 것이다.

[0002] 모낭지선 단위는 모낭, 모간, 피지선으로 구성되어 있다. 이 구조는 포유동물 피부의 표면에 존재하며 국소 국소적으로 도포된 약물의 경피적 흡수를 위한 중요한 경로로 간주된다. 피부 내에서 모낭지선 단위는 호르몬 생산의 주요 공장이며, 특히 안드로겐을 합성할 수 있다. 안드로겐과 같은 호르몬의 자극을 받으면 피지선은 지질이 풍부한 피지를 분비하여 모발을 보호하고 피부에 보호막 역할을 할 수 있는 소수성 장벽을 제공한다.

배경 기술

[0003] 모낭은 진피 깊숙이 확장되는 표피의 함입이다. 모낭에 대한 표적화된 약물 전달은 안드로겐성 탈모증 및 원형 탈모증과 같은 질병과 관련이 있다. 모낭의 구조적 측면과 화학적 환경으로 인해 모낭에 대한 접근이 어렵다. 내부 및 외부 모근초의 각질층과 전체 모낭을 둘러싸고 있는 유리막은 모낭 깊숙한 곳에서 분자의 통과를 제한할 수 있다. 또한 모낭으로의 피지 배출은 일정하고 효과적인 약물 전달과 약물과 피지의 상호 작용에 따라 약리학적 효과가 달라진다. (Indian Journal of Pharmacology 2000; 32: 269-281).

[0004] 안드로겐 의존성 병태, 질병, 장애 또는 증후군은 신체의 안드로겐 유효의 존재에 부분적으로 또는 전체적으로 의존적이거나 민감한 의학적 상태이다. 알려진 안드로겐 의존성 병태는 안드로겐 탈모증 및 다모증을 포함한다. 탈모 또는 대머리라고도 알려진 탈모증은 머리카락의 일부에서 모발이 빠지는 것을 말한다. 다모증은 여성의 남성형 모발 분포를 나타낸다. 두 병태는 모두 심각한 심리적 고통을 유발한다.

[0005] 안드로겐성 탈모증(안드로겐성 탈모증이라고도 함)은 남성과 여성 모두에게 영향을 미친다. 남성의 경우 양털 후퇴와 정수리 대머리를 동반한 남성형 탈모를 유발한다. 여성의 경우 전두엽 중앙부에 확산성 탈모가 있는 여성형 탈모를 유발한다.

[0006]

[0007] 안드로겐 의존성 병태는 시프로테론 아세테이트, 스피로노락톤 및 비칼루타미드와 같은 안드로겐 수용체 길항제, 피나스테리드 및 두타스테리드와 같은 5 α -환원효소 억제제, CYP17A1 억제제, 고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH) 유사체 및/또는 다른 항성선 자극 호르몬을 포함하는 항안드로겐 작용이 있는 약물로 치료할 수 있다. 국소 미녹시딜과 경구 피나스테리드는 남성 안드로겐성 탈모증의 치료를 위해 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 두 약물은 모두 추가 탈모를 예방하지만 부분적으로만 대머리를 역전시키며 효과를 유지하려면 지속적인 사용이 필요하다.

[0008] 다모증은 일반적으로 모발이 없거나 거의 없는 신체 부위에 과도한 체모가 있는 것이다. 전통적으로 다모증은 부신이나 난소 질환으로 인한 안드로겐(예를 들어 테스토스테론) 생성 증가로 인해 여성의 안드로겐 수치가 증가했다는 표시로 간주되었다. 스피로노락톤(SPA)은 안드로겐 차단제이다. 시작 용량은 50 mg 1일 2회이며 1일 총 용량 200 mg까지 증량할 수 있다. 5-알파 환원효소 억제제인 5-RA 억제제 피나스테리드가 다모증 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다. (Indian J Dermatol. 2010 Jan-Mar; 55(1): 3-7).

[0009] 생리학적으로 속눈썹은 보호 기능을 하며 신체의 모든 모발과 마찬가지로 모낭의 지속적인 순환에 의해 생성된다. 신체의 다른 모낭과 마찬가지로 눈썹 모낭은 피지선과 연결되어 있다. 개인은 이전에 정상적인 눈썹 손실을 경험할 수 있으며, 이는 해당 모낭의 파괴를 동반하거나 동반하지 않을 수 있다. 광증(milphosis)이라고도 하는 이 병태는 원형 탈모증, 감염, 갑상선 기능 저하증과 같은 내분비 질환, 약물, 방사선 또는 외상을 비롯한 다양한 원인이 있을 수 있다.

[0010] 탈모증(Hypotrichosis)은 눈 위의 눈썹과 눈꺼풀 가장자리 또는 모발이 정상적으로 자라는 신체의 다른 부분을 포함하여 머리에 모발이 거의 또는 전혀 자라지 않는 드문 병태이다.

[0011] EP2802331B1은 화학요법 후 환자에서 눈썹을 성장시키는 방법에 사용하기 위한 비마토프로스트 0.03% w/v를 설명한다.

[0012] 속눈썹 결모증의 치료를 위해 처방된 경우 비마토프로스트 점안액 0.03%를 1일 1회용 멸균 도포기를 사용하여 속눈썹 기저부의 윗눈꺼풀 가장자리 피부에 바른다.

[0013] 라타노프로스트는 프로스타글란딘 F2 α 유사체인 산 대사 산물의 이소프로필 에스테르 전구약물이다. US6262105B1은 프로스타글란딘을 사용하여 모발 성장을 향상시키는 방법, 특히 라타노프로스트를 예시하는 방법을 설명한다. 이 특허는 또한 유효 성분의 다양한 양(0.1-10%)을 갖는 국소 제제를 설명한다.

[0014] Blume-Peytavi(J. Am. Acad. Dermatol. 2012 May; 66(5):794-800)는 안드로겐성 탈모증이 있는 건강한 지원자의 모발 성장 및 색소 침착에 대한 라타노프로스트 0.1%에 의한 24주 국소 치료의 효능을 평가하기 위한 이중 맹검 위약 대조 파일럿 연구를 설명한다. 연구에 사용된 수성 라타노프로스트 제제(0.1% 라타노프로스트, 50% 에탄올, 20% 프로필렌 글리콜, 물)은 특히 눈꺼풀과 같은 민감한 부위에 적용할 때 불쾌한 반응과 염증을 유발할 수 있는 다량의 에탄올을 포함한다.

발명의 내용

[0015] 따라서, 본 발명의 목적은 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증과 같은 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태의 효과적인 국소 치료를 제공하는 것이다. 또 다른 목적은 프로스타글란딘 또는 항안드로겐을 도달하기 어려운 모낭지선 단위 또는 이의 구성요소, 즉 모낭, 모간 및 피지선으로 또는 안드로 효과적으로 전달하는 치료법을 제공하는 것이다. 추가의 측면에서, 본 발명의 목적은 투과 증진제로서 더 높은 농도의 알코올을 사용하고 따라서 정기적으로 사용하면 피부 자극 또는 접촉 피부염을 유발할 수 있는 수성 조성물과 비교하여, 상당히 낮은 농도에서 공용매, 가령 알코올을 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 이들 및 추가 목적은 본 발명의 설명 및 특허 청구범위에 기초하여 명확해질 것이다.

[0016] **발명의 요약**

[0017] 본 발명의 목적은 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태 가령 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 목적은 청구범위에 의해 달성된다.

[0018] 본 발명의 조성물은 피부 및 모발, 바람직하게는 모낭, 모간 및 피부 및 모발의 피지선, 피부 및 모발의 모낭지선 단위 또는 그의 구성요소, 가령 피부 및 모발의 모낭, 모간 및 피지선 내로 효과적으로 투과한다.

[0019] 따라서 모낭지선 단위와 관련된 질병, 특히 모발의 질병의 치료는 특히 눈꺼풀과 같은 섬세한 부위에 자극적일 수 있는 많은 양의 공용매 및 다른 성분을 특징으로 하는 수계 제제의 사용과 관련된 부작용 없이, 국소 적용에 의해 편리하게 달성될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1: 인큐베이션 2시간 후 라타노프로스트 제제로부터의 라타노프로스트 흡수. 라타노프로스트의 농도는 피부 cm^2 당 μg 으로 표시된다. 실시예 1에 기술된 바와 같이 Exp1 및 Exp2는 제제 1(1-퍼플루오로부틸펜탄 및 1%v/v 에탄올 중 0.5mg/ml 라타노프로스트)을 나타내고; Exp3은 제제 2(1-퍼플루오로부틸펜탄 및 1%v/v 에탄올 중 0.1mg/ml)를 나타내고 Exp4는 제제 3(50% 에탄올, 20% 프로필렌 글리콜 및 수용액 중 0.5mg/ml 라타노프로스트)을 나타낸다. "펀치_모발" = 적어도 하나의 모발을 갖는 10x2mm 피부 펀치; "피부_펀치" = 모발이 없는 10x2mm 피부 펀치. 데이터는 3중으로 수행된 실험의 평균값 $\pm$ 표준 편차이다.

도 2: 인큐베이션 2시간 후 라타노프로스트산 제제로부터의 라타노프로스트 흡수 및 생체전환. 라타노프로스트산의 양은 피부 cm^2 당 μg 으로 표시된다. 라타노프로스트의 일부는 인큐베이션 동안 라타노프로스트산으로 생체 전환되었다. 실시예 1에 기술된 바와 같이 Exp1 및 Exp2는 제제 1(1-퍼플루오로부틸펜탄 및 1%v/v 에탄올 중 0.5mg/ml 라타노프로스트)을 나타내고; Exp3은 제제 2(1-퍼플루오로부틸펜탄 및 1%v/v 에탄올 중 0.1mg/ml)를 나타내고 Exp4는 제제 3(50% 에탄올, 20% 프로필렌 글리콜 및 수용액 중 0.5mg/ml 라타노프로스트)을 나타낸다. "펀치_모발" = 적어도 하나의 모발을 갖는 10x2mm 피부 펀치; "피부_펀치" = 모발이 없는 10x2mm 피부 펀치. 데이터는 3중으로 수행된 실험의 평균값 $\pm$ 표준 편차이다.

도 3: 인큐베이션 2시간 후 라타노프로스트 제제로부터의 라타노프로스트 총 흡수. 실시예 1에 기술된 바와 같이 Exp1 및 Exp2는 제제 1(1-퍼플루오로부틸펜탄 및 1%v/v 에탄올 중 0.5mg/ml 라타노프로스트)을 나타내고; Exp3은 제제 2(1-퍼플루오로부틸펜탄 및 1%v/v 에탄올 중 0.1mg/ml)를 나타내고 Exp4는 제제 3(50% 에탄올, 20% 프로필렌 글리콜 및 수용액 중 0.5mg/ml 라타노프로스트)을 나타낸다. "펀치_모발" = 적어도 하나의 모발을 갖는 10x2mm 피부 펀치; "피부_펀치" = 모발이 없는 10x2mm 피부 펀치. 데이터는 3중으로 수행된 실험의 평균값이다.

도 4: 라타노프로스트 투과 조직. 3개의 시점에서 실시예 2의 속눈썹 및 피부 샘플에서 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 표현된 라타노프로스트의 양이 도시되어 있다.

각 시점의 값은 4개의 독립적인 복제물 $\pm$ 표준 편차의 값이다.

도 5: 라타노프로스트산 분포. 3개의 시점에서 실시예 2의 속눈썹 및 피부 샘플에서 $\mu\text{g/ml}$ 로 표현된 라타노프로스트산의 양이 도시되어 있다. 각 시점의 값은 4개의 독립적인 복제물 $\pm$ 표준 편차의 값이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 발명의 상세한 설명

[0022] 제1 측면에서, 본발명은 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태의 국소 치료에서의 사용을 위한, 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물, 여기서 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택됨, 을 제공한다.

[0023] 일부 구체예에서, 본발명은 모낭, 모간 및 피지선으로부터 선택된 모낭지선 단위의 하나 이상의 구성요소를 발병시키는 질환 또는 병태의 국소 치료에서의 사용을 위한, 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물, 여기서 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택됨, 을 제공한다.

[0024] 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택된 모발 장애이다.

[0025] 바람직하게는, 유효 성분은 프로스타글란딘 유사체 (또한 프로스타글란딘 유사체로 공지된) 또는 항안드로겐으로부터 선택된다.

[0026] 프로스타글란딘 유사체는 프로스타글란딘 F2 α 유사체인 것이 바람직하다. 바람직하게는, 유효 성분은 라타노프로스트, 비마프로스트, 및 트라보프로스트로부터 선택된 프로스타글란딘 F2 α 유사체이다. 바람직한 구체예에서, 유효 성분은 라타노프로스트 또는 비마프로스트이고, 더욱 바람직하게는 유효 성분은 라타노프로스트이다.

[0027] 항안드로겐은 스테로이드성 항안드로겐인 것이 바람직하다. 바람직하게는 스테로이드성 항안드로겐은 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트, 사이프로테론 아세테이트, 스피로노락톤, 피나스테리드 및 두타스테리드로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, 유효 성분은 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트이다.

[0028] 본 명세서 전체에서 "SFA"로도 지칭되는, 여기서 사용된 용어 "부분불소화 알칸"은 하나 이상의 과불소화 세그먼트(F-세그먼트) 및 하나 이상의 비-불소화 탄화수소 세그먼트(H-세그먼트)로 이루어진 선형 또는 분지형 화합물을 지칭한다. 바람직하게는, 부분불소화 알칸은 하나의 퍼플루오르화 세그먼트(F-세그먼트) 및 하나의 비-플루오르화 탄화수소 세그먼트(H-세그먼트)로 이루어진 선형 또는 분지형 화합물이다. 바람직하게는, 상기 부분불소화된 알칸은 4° 내지 40°C의 온도 범위 내에서 액체 상태로 존재하는 화합물이다.

[0029] 선형 또는 분지형 부분불소화 알칸의 F-세그 및 H-세그먼트는 서로 독립적으로 2 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 것이 바람직하다. 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 부분불소화된 알칸은 화학식 I의 CF₃(CF₂)_n(CH₂)_mCH₃의 선형 화합물이며, 여기서 n 및 m은 2 내지 10이다.

[0030] 다른 명명법에 따르면, 선형 부분불소화 알칸은 F_nH_m으로 지칭될 수 있으며, 여기서 F는 과불소화 탄화수소 세그먼트를 의미하고, H는 비플루오르화 탄화수소 세그먼트를 의미하고, n, m은 각 세그먼트의 탄소 원자 수이다. 예를 들어, F₄H₅는 1-퍼플루오르부틸-펜탄에 사용된다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 부분불소화된 알칸은 화학식 (I) CF₃(CF₂)_n(CH₂)_mCH₃의 부분불소화된 알칸이며, 여기서 n은 3 내지 5에서 선택되고 m은 4 내지 9에서 선택된다. 보다 바람직한 것은 F₄H₅, F₄H₆, F₄H₈, F₄H₁₀, F₆H₈, F₆H₁₀으로 이루어진 군에서 선택되는 부분불소화 알칸, 또는 F₄H₅, F₄H₆, F₄H₇, F₄H₈, F₄H₉, F₆H₈로 이루어진 군에서 선택되는 부분불소화 알칸이다. 훨씬 더 바람직하게는, 부분불소화된 알칸은 F₄H₅ 및 F₆H₈로부터 선택된다. 가장 바람직한 것은 F₄H₅, F₆H₈ 및 F₆H₁₀으로부터 선택되는 부분불소화된 알칸이다. 본 발명의 추가의 바람직한 구체예에서, 부분불소화된 알칸은 화학식 I의 CF₃(CF₂)_n(CH₂)_mCH₃의 부분불소화된 알칸이며, 여기서 n은 3 내지 5에서 선택되고 m은 4 내지 7에서 선택된다.

[0031] 본 발명에서, 조성물은 조성물의 총 부피에 대해 약 90%(v/v) 내지 약 99%(v/v), 보다 바람직하게는 약 95%(v/v) 내지 약 99%(v/v)의 양으로 부분불소화 알칸을 포함할 수 있다. 본 발명의 가장 바람직한 구체예에서, 조성물은 조성물의 총 부피에 대해 약 97%(v/v) 내지 약 99%(v/v)의 양으로 부분불소화된 알칸을 포함한다.

[0032] 일부 구체예에서, 조성물은 가용화제, 예를 들어 유기 공용매, 유성 부형제 및/또는 글리세리드 오일, 액체 왁

스 및 액체 파라핀으로부터 선택된 오일을 포함할 수 있다. 잠재적으로 유용한 유성 부형제의 예는 트리글리세리드 오일, 광유, 중쇄 트리글리세리드(MCT), 유성 지방산, 이소프로필 미리스테이트, 유성 지방 알콜, 소르비톨 및 지방산의 에스테르, 유성 수크로스 에스테르 또는 생리학적으로 허용되는 임의의 기타 물질 또는 스쿠알란을 포함한다. 바람직하게는, 가용화제는 에탄올, 이소프로판올, MCT 또는 스쿠알란으로부터 선택된다. 바람직하게는, 가용화제는 액체이고, 더욱 바람직하게는 가용화제는 반고체 또는 고체가 아니다.

- [0033] 바람직한 구체예에서, 조성물은 공용매를 포함한다. 바람직하게는, 공용매는 에탄올 또는 이소프로판올, 또는 에탄올 및 이소프로판올로부터 선택된 알콜이다. 바람직한 구체예에서 조성물은 조성물의 총부피에 대해 최고 2 % (v/v), 더욱 바람직하게는 최고 1,5 % (v/v) 및 가장 바람직하게는 최고 1,0 % (v/v)의 양으로 공용매를 포함한다. 더욱 바람직한 구체예에서 조성물은 조성물의 총부피에 대해 최고 2 % (v/v), 더욱 바람직하게는 최고 1,5 % (v/v) 및 가장 바람직하게는 최고 1,0 % (v/v)의 양으로 에탄올을 포함한다.
- [0034] 바람직하게는 공용매는 조성물의 총부피에 대해 0.5 내지 3.0 % (v/v), 더욱 바람직하게는 0.5 내지 2.0 % (v/v), 가장 바람직하게는 0.5 내지 2.0% (v/v)의 농도에서 존재한다.
- [0035] 더욱 바람직하게는 조성물은 공용매로서, 조성물의 총부피에 대해 0.5 내지 3.0 % (v/v), 더욱 바람직하게는 0.5 내지 2.0 % (v/v), 심지어 더욱 바람직하게는 0.5 내지 2.0 % (v/v), 가장 바람직하게는 0.5 내지 1.0% (v/v)의 농도에서 존재하는 알콜을 포함한다.
- [0036] 바람직한 구체예에서, 조성물은 보존제가 실질적으로 없다. 바람직한 구체예에서, 조성물은 물이 실질적으로 없다. 본 명세서에서 이해되는 바와 같이, 구성 성분과 관련하여 '실질적으로 없는' 또는 대안적으로 '본질적으로 없는'이라는 용어는 상기 성분이 미량 이하로 존재하고 미량으로 존재하는 경우 구성 성분이 조성물에 대해 어떠한 기술적 기여를 제공하지 않음을 지칭한다.
- [0037] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 용도를 위한 조성물은 실질적으로 물 및 방부제가 없다.
- [0038] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 조성물은 유효 성분이 부분불소화된 알칸에 완전히 용해된 투명한 용액으로 제공된다. 또한, 본 발명에 따른 용도를 위한 조성물은 바람직하게는 멸균 형태로 제공된다.
- [0039] 바람직한 구체예에서, 조성물은 부분불소화된 알칸에 용해된 유효 성분, 및 임의로 가용화제로 이루어진다. 바람직하게는, 조성물은 부분불소화된 알칸에 용해된 프로스타글란딘 유사체 및 임의로 가용화제로 이루어지고, 또는 조성물은 부분불소화된 알칸에 용해된 항안드로젠, 및 임의로 가용화제로 이루어진다.
- [0040] 바람직하게는, 본 발명은 눈썹 및 속눈썹의 안드로젠성 탈모증 또는 탈모증의 국소 치료에 사용하기 위한 부분불소화 알칸에 용해된 프로스타글란딘 유사체, 및 임의로 가용화제를 포함하거나 이로 이루어진 조성물을 제공한다. 보다 바람직하게는, 안드로젠성 탈모증의 국소 치료에 사용하기 위한, 부분불소화된 알칸 및 알콜에 용해된 프로스타글란딘 유사체를 포함하거나 이로 이루어진 조성물이 제공되며, 여기서 프로스타글란딘 유사체는 라타노프로스트, 비마토프로스트 및 트라보프로스트로부터 선택되고, 여기서 부분불소화된 알칸은 F4H5 또는 F6H8로부터 선택되고, 여기서 알콜은 에탄올 또는 이소프로판올로부터 선택된다. 심지어 더욱 바람직하게는, 본발명은 안드로젠성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 다음을 포함하거나 이로 이루어진다:
- [0041] (i) F4H5 및 에탄올에 용해된 라타노프로스트,
- [0042] (ii) F4H5 및 이소프로판올에 용해된 라타노프로스트,
- [0043] (iii) F6H8 및 에탄올에 용해된 라타노프로스트, 또는
- [0044] (iv) F6H8 및 이소프로판올에 용해된 라타노프로스트.
- [0045] 바람직하게는, 본발명은 안드로젠성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 다음을 포함하거나 이로 이루어진다:
- [0046] (i) F4H5에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트
- [0047] (ii) F4H5에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트
- [0048] (iii) F4H5에 용해된 약 0.1 mg/ml의 라타노프로스트
- [0049] (iv) F6H8에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트

- [0050] (v) F6H8에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트
- [0051] (vi) F6H8에 용해된 약 0.1 mg/ml의 라타노프로스트
- [0052] 추가로 바람직한 구체예에서, 본 발명은 눈썹 및 속눈썹의 안드로겐성 탈모증 또는 탈모증의 국소 치료에 사용하기 위한 부분불소화 알칸에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml (또는 0.1 내지 0.5 mg/ml)의 프로스타글란딘 유사체, 및 임의로 가용화제를 포함하거나 이로 이루어진 조성물을 제공한다. 보다 바람직하게는, 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에 사용하기 위한, 부분불소화된 알칸 및 알콜에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml (또는 0.1 내지 0.5 mg/ml)의 프로스타글란딘 유사체를 포함하거나 이로 이루어진 조성물이 제공되며, 여기서 프로스타글란딘 유사체는 라타노프로스트, 비마토프로스트 및 트라보프로스트로부터 선택되고, 여기서 부분불소화된 알칸은 F4H5 또는 F6H8로부터 선택되고, 여기서 알콜은 에탄올 또는 이소프로판올로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 본발명은 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 다음을 포함하거나 이로 이루어진다:
- [0053] (i) F4H5 및 에탄올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0054] (ii) F4H5 및 이소프로판올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0055] (iii) F6H8 및 에탄올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0056] (iv) F6H8 및 이소프로판올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0057] (v) F4H5 및 에탄올에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0058] (vi) F4H5 및 이소프로판올에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0059] (vii) F6H8 및 에탄올에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트, 또는,
- [0060] (viii) F6H8 및 이소프로판올에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트.
- [0061] 심지어 더욱 바람직하게는, 본발명은 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 다음을 포함하거나 이로 이루어진다:
- [0062] (i) F4H5 및 최고 1 % (v/v) 에탄올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0063] (ii) F4H5 및 최고 1 % (v/v) 이소프로판올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0064] (iii) F6H8 및 최고 1 % (v/v) 에탄올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0065] (iv) F6H8 및 최고 1 % (v/v) 이소프로판올에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0066] (v) F4H5 및 최고 1 % (v/v) 에탄올에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0067] (vi) F4H5 및 최고 1 % (v/v) 이소프로판올에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0068] (vii) F6H8 및 최고 1 % (v/v) 에탄올 에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트, 또는,
- [0069] (viii) F6H8 및 최고 1 % (v/v) 이소프로판올에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트.
- [0070] 추가로 바람직한 구체예에서, 본발명은 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 다음을 포함하거나 이로 이루어진다:
- [0071] (i) F4H5 및 스쿠알란에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0072] (ii) F4H5 및 MCT에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0073] (iii) F6H8 및 스쿠알란에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0074] (iv) F6H8 및 MCT에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0075] (v) F4H5 및 스쿠알란에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0076] (vi) F4H5 및 MCT에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트,
- [0077] (vii) F6H8 및 스쿠알란에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트, 또는,
- [0078] (viii) F6H8 및 MCT에 용해된 0.1 내지 0.5 mg/ml의 라타노프로스트.

- [0079] 바람직하게는, 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에 사용하기 위한 조성물은 0.05 내지 0.5 mg/ml 농도의 라타노프로스트, F4H5 또는 F6H8로부터 선택된 부분불소화 알칸 및 임의로 100℃에서 조성물의 총 부피에 대해 최대 2%(v/v)의 농도로 존재하는 알코올 이루어진 액체 용액이다.
- [0080] 추가로 바람직한 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물은 0.05 내지 0.5 mg/ml 농도의 라타노프로스트, F4H5 또는 F6H8로부터 선택된 부분불소화 알칸 및 임의로 액체 가용화제로 이루어진 액체 용액이고, 더욱 바람직하게는 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물은 0.05 내지 0.5 mg/ml 농도의 라타노프로스트, F4H5 또는 F6H8로부터 선택된 부분불소화 알칸 및 임의로 글리세라이드 오일, 액체 왁스 및 액체 파라핀, 트리글리세리드 오일, 광유, 중쇄 트리글리세리드(MCT), 유성 지방산, 이소프로필 미리스테이트, 유성 지방 알콜, 소르비톨 및 지방산의 에스테르, 유성 수크로스 에스테르 또는 스쿠알렌으로부터 선택된 액체 가용화제로 이루어진 액체 용액이다. 가장 바람직하게는 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 조성물은 0.05 내지 0.5 mg/ml 농도의 라타노프로스트, F4H5 또는 F6H8로부터 선택된 부분불소화 알칸 및 임의로 중쇄 트리글리세리드(MCT) 또는 스쿠알렌으로부터 선택된 액체 가용화제로 이루어진 액체 용액이다.
- [0081] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한, 부분불소화 알칸에 용해된 항안드로겐, 및 임의로 가용화제를 포함하거나 이로 이루어진 조성물을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명은 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한, 부분불소화 알칸에 용해된 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트 및 임의로 알콜을 포함하거나 이로 이루어진 조성물을 제공하고, 여기서 부분불소화 알칸은 F4H5 또는 F6H8로부터 선택되고, 여기서 임의적 알콜은 에탄올 또는 이소프로판올로부터 선택된다. 심지어 더욱 바람직하게는, 본 발명은 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한, F4H5에 용해된 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트를 포함하거나 이로 이루어진 조성물을 제공한다.
- [0082] 본 발명의 사용을 위한 조성물은 국소적으로 투여된다. 국소 약물은 신체의 특정 부위에 바르는 약물이다. 국소 투여는 피부 또는 점막과 같은 신체 표면에 적용하는 것을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 사용을 위한 조성물은 두피, 얼굴, 가슴, 눈꺼풀로부터 선택된 피부의 일부에 투여된다.
- [0083] 바람직하게는, 본 발명의 사용을 위한 조성물은 액체의 형태로 피부의 특정 부분에 국소적으로 투여되고, 더욱 바람직하게는 사용을 위한 조성물은 액체 형태의 액적, 필름 또는 스프레이(미스트)로서 피부에 국소적으로 투여된다. 액적으로 조성물을 투여하는 것은 피펫 또는 점적기로부터 액체 조성물을 분배함으로써 달성될 수 있다. 필름으로서 조성물을 투여하는 것은 롤-온으로부터 액체 조성물을 분배함으로써 달성될 수 있다. 스프레이 또는 미스트로서 조성물을 투여하는 것은 스프레이 장치로부터 액체 조성물을 분배함으로써 달성될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 사용을 위한 액체 조성물은 점적기 또는 피펫으로부터의 액적으로서, 또는 롤온으로부터의 필름으로서, 또는 스프레이 장치로부터의 스프레이 또는 미스트로서 국소 투여된다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 사용을 위한 조성물은 피펫, 점적기, 스프레이 장치 또는 롤온 장치로부터 개체의 두피, 얼굴, 가슴, 눈꺼풀 또는 속눈썹에 국소적으로 투여된다.
- [0084] 바람직한 구체예에서, 사용을 위한 조성물은 연고의 형태가 아니고, 보다 바람직하게는 사용을 위한 조성물은 연고의 형태가 아닌 액체의 형태로 피부의 특정 부분에 국소적으로 투여된다.
- [0085] 추가로 바람직한 구체예에서, 사용을 위한 조성물은 고체 증점제를 포함하지 않고, 더욱 바람직하게는 사용을 위한 조성물은 식물 왁스, 동물성 왁스, 석유 유래 왁스, 고체 및 반고체 트리글리세리드, C12-24 지방산, C8-18 글리세리드, 지방 알콜, 지방 알콜 유도체, 심지어 더욱 바람직하게는 사용을 위한 조성물은 식물성 왁스, 동물성 왁스, 석유 유래 왁스, 고체 및 반고체 트리글리세리드, 세틸 알콜, 세틸 팔미테이트, 테트라데칸올로부터 선택된 고체 증점제를 포함하지 않는다. 여기서, 고체 증점제는 액체가 아닌 화합물이며, 바람직하게는 상기 화합물은 20℃에서 액체가 아니다.
- [0086] 바람직하게는, 본 발명의 사용을 위한 조성물은 탈모에 걸린 개체, 바람직하게는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증을 앓고 있거나 앓고 있는 것으로 의심되는 개체에게 투여된다. 개체는 바람직하게는 인간 개체이지만 개와 같은 동물일 수도 있다. 탈모에 걸린 인간 개체는 남성 또는 여성 개체일 수 있다.
- [0087] 두 번째 측면에서, 본 발명은 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물을 개체에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 모낭지선 단위와 관련된 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택된다.
- [0088] 바람직하게는, 본 발명은 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물을 대상체에게 국소적으로 투여하는

것을 포함하고, 여기서 모낭지선 단위 또는 그의 하나 이상의 구성요소와 관련된 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택되고 여기서 모낭지선 단위의 하나 이상의 구성 요소는 모낭, 모간 및 피지선으로부터 선택된다.

[0089] 모낭지선 단위 또는 그의 하나 이상의 구성요소와 관련된 상기 질환 또는 병태는 유효 성분을 모낭지선 단위 또는 그의 하나 이상의 구성요소로 전달하는 데 효과적이며, 바람직하게는 방법은 모낭, 모간 및/또는 피지선으로 유효 성분을 전달하는 데 효과적이다. 더욱 바람직하게는, 모낭지선 단위 또는 그의 하나 이상의 구성요소와 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법은 프로스타글란딘 또는 항안드로겐을 모낭지선 단위 또는 그의 하나 이상의 구성요소로 전달하는 데 효과적이며, 바람직하게는 방법은 모낭, 모간 및/또는 피지선으로 프로스타글란딘 또는 항안드로겐을 전달하는 데 효과적이다.

[0090] 세 번째 측면에서, 본 발명은 모낭지선 단위와 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법에서의 사용을 위한 조성물을 제공하고, 여기서 조성물은 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 유효 성분 및 부분불소화된 알칸을 포함하고, 상기 조성물이 모낭지선 단위 또는 그의 하나 이상의 구성요소와 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에서 치료학적으로 효과적이고, 여기서 모낭지선 단위와 관련된 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택된다.

[0091] 제4 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에 따른 조성물을 포함하는 키트를 제공하며, 즉, 모낭지선 단위와 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것으로, 여기서 조성물은 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하며, 여기서 키트는 조성물을 담기 위한 용기 및 조성물 사용 설명서를 포함한다.

[0092] 바람직하게는, 키트에 포함된 용기는 액체 조성물을 분배할 수 있는 피펫, 점적기, 스프레이 또는 롤-온 장치의 일부이며, 이로써 액체 조성물을 개체의 두피, 얼굴, 가슴, 눈꺼풀이나 속눈썹에 투여할 수 있다.

[0093] 제5 측면에서, 본 발명은 모낭지선 단위 또는 그의 구성요소를 발병시키는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 본 발명의 제1 측면에 따른 조성물의 용도를 제공하고, 여기서 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택된다.

[0094] 제6 측면에서, 본 발명은 프로스타글란딘 F2 α 유사체 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물, 바람직하게는 라타노프로스트, 1-피플루오로부틸펜탄 및 에탄올을 포함하거나 이로 이루어진 조성물을 개체의 눈꺼풀에 투여하는 것을 포함하는, 속눈썹 성장 자극 방법을 제공한다.

[0095] 본 발명의 제1 측면에 따른 사용을 위한 조성물과 관련하여 위에서 상세히 설명된 바와 같은 모든 구체예는 본 발명의 모든 다른 측면 2 내지 6에 적용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0096] 번호가 매겨진 항목의 다음 목록은 본 발명에 포함된 구체예이다:

[0097] 1. 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태의 국소 치료에서의 사용을 위한, 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물, 여기서 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택됨.

[0098] 2. 항목 1에 있어서, 유효 성분은 프로스타글란딘 유사체 및 항안드로겐으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

[0099] 3. 항목 2에 있어서, 프로스타글란딘 유사체는 프로스타글란딘 F2 α 유사체인, 사용을 위한 조성물.

[0100] 4. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 속눈썹의 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

[0101] 5. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 프로스타글란딘 F2 α 유사체는 라타노프로스트, 비마프로스트, 트라보프로스트로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

[0102] 6. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 항안드로겐은 바람직하게는 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트, 사이프로테론 아세이트, 스피로노락톤, 피나스테리드, 두타스테리드로부터 선택된 스테로이드성 항안드로겐인, 사용을 위한 조성물.

[0103] 7. 항목 6에 있어서, 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 다모증 및 안드로겐성 탈모증으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

[0104] 8. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 프로스타글란딘 F2 α 유사체는 0.05 내지 0.5 mg/ml의 농도에서 준

재하는, 사용을 위한 조성물.

- [0105] 9. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 프로스타글란딘 F2 α 유사체는 0.1 내지 0.5 mg/ml의 농도에서 존재하는, 사용을 위한 조성물.
- [0106] 10. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 공용매, 바람직하게는 에탄올 및 이소프로판올로부터 선택된 알콜을 추가로 포함하는, 사용을 위한 조성물.
- [0107] 11. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 부분불소화 알칸은 식 (I) CF₃(CF₂)_n(CH₂)_mCH₃을 가지고, 여기서 n 및 m은 정수 3 내지 9의 범위로부터 서로 독립적으로 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0108] 12. 항목 11에 있어서, n는 3 내지 5로부터 선택되고 m는 4 내지 7로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0109] 13. 항목 12에 있어서, 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로헥실옥탄 및 1-퍼플루오로부틸펜탄로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0110] 14. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 부분불소화 알칸은 조성물의 총부피에 대해 적어도 95% (v/v), 바람직하게는 적어도 97% (v/v)의 농도에서 존재하는, 사용을 위한 조성물.
- [0111] 15. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 부분불소화 알칸은 조성물의 총부피에 대해 최고 99.9% (v/v), 바람직하게는 최고 99 % (v/v)의 농도에서 존재하는, 사용을 위한 조성물.
- [0112] 16. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 공용매는 에탄올인, 사용을 위한 조성물.
- [0113] 17. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 공용매는 조성물의 총부피에 대해 최고 3% (v/v), 바람직하게는 최고 2% (v/v), 더욱 바람직하게는 최고 1% (v/v)의 농도로 존재하는, 사용을 위한 조성물.
- [0114] 18. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 유효 성분은 라타노프로스트인, 사용을 위한 조성물.
- [0115] 19. 항목 18에 있어서, 조성물은 0.05 내지 0.5 mg/ml, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 mg/ml의 농도에서 라타노프로스트를 포함하는, 사용을 위한 조성물.
- [0116] 20. 항목 19에 있어서, 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로부틸펜탄, 또는 여기서 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로헥실옥탄인, 사용을 위한 조성물.
- [0117] 21. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 프로스타글란딘 유사체는 0.1 mg/ml 내지 0.3 mg/ml의 농도에서 존재하는 라타노프로스트인, 사용을 위한 조성물.
- [0118] 22. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 물 및/또는 보존제가 없는, 사용을 위한 조성물.
- [0119] 23. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 용액 형태, 바람직하게는 조성물은 액체 용액의 형태인 사용을 위한 조성물.
- [0120] 24. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증인 사용을 위한 조성물.
- [0121] 25. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 유효 성분은 라타노프로스트, 비마프로스트, 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트, 스피로노락톤으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0122] 26. 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방 방법, 여기서 방법은 선행하는 항목 중 어느 하나에서 정의된 조성물을 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태에 걸린 개체에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택됨.
- [0123] 27. 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 항목 1 내지 25 중 어느 하나의 약제학적 조성물의 용도, 여기서 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증, 탈모증으로부터 선택됨.
- [0124] 28. 항목 1 내지 25 중 어느 하나의 약제학적 조성물 및 조성물을 보유하기 위한 용기를 포함하는 키트.
- [0125] 29. 항목 1 내지 25에 있어서, 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 속눈썹 및 눈썹의 탈모증, 속눈썹의 탈모증, 바람직하게는 속눈썹의 탈모증으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.

- [0126] 30. 항목 29에 있어서, 유효 성분은 라타노프로스트인 사용을 위한 조성물.
- [0127] 31. 항목 30에 있어서, 라타노프로스트는 0.05 내지 0.5 mg/ml, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 mg/ml, 더욱 바람직하게는 0.5 mg/ml의 농도에서 존재하는, 사용을 위한 조성물.
- [0128] 32. 항목 30 또는 31에 있어서, 조성물은 속눈썹의 성장 자극에 효과적인, 사용을 위한 조성물.
- [0129] 33. 프로스타글란딘 F2 α 유사체 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물을 눈꺼풀에 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 속눈썹 성장 자극 방법.
- [0130] 34. 항목 33에 있어서 프로스타글란딘 유사체는, 바람직하게는 0.05 내지 0.5 mg/ml의 농도에서의 라타노프로스트인 방법.
- [0131] 35. 항목 33-34 중 어느 하나에 있어서, 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로부틸펜탄인 방법.
- [0132] 36. 항목 33 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 공용매, 바람직하게는 에탄올을 추가로 포함하는 방법.
- [0133] 37. 항목 1 내지 25에 있어서, 조성물은 안드로겐성 탈모증의 국소 치료에서의 사용을 위한 것이고 여기서 조성물은 부분불소화 알칸, 및 임의로 가용화제에 용해된 0.05 내지 0.5 mg/ml 라타노프로스트를 포함하거나 또는 이로 이루어진, 사용을 위한 조성물.
- [0134] 38. 항목 37에 있어서, 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로부틸펜탄 (F4H5) 또는 1-퍼플루오로헥실옥탄 (F6H8)로부터 선택되고 여기서 가용화제는 바람직하게는 에탄올 또는 이소프로판올로부터 선택된 알콜인, 사용을 위한 조성물.
- [0135] 39. 항목 38에 있어서, 알콜은 조성물의 총부피에 대해 최고 2% (v/v), 바람직하게는 최고 1% (v/v)의 농도에서 존재하는, 사용을 위한 조성물.
- [0136] 40. 항목 37에 있어서, 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로부틸펜탄 (F4H5) 또는 1-퍼플루오로헥실옥탄 (F6H8)로부터 선택되고 여기서 가용화제는 바람직하게는 MCT 및 스쿠알란로부터 선택된 오일성 부형제인, 사용을 위한 조성물.
- [0137] 41. 항목 37-40에 있어서, 조성물은, 여기서 조성물은 고체 점증제가 없는, 사용을 위한 조성물.
- [0138] 42. 항목 37-41에 있어서, 조성물은 연고의 형태가 아닌, 사용을 위한 조성물.
- [0139] 43. 항목 37-42에 있어서, 조성물은 두피, 얼굴, 가슴, 눈꺼풀 또는 속눈썹으로부터 선택된 피부의 일부에 국소적으로 투여되고, 바람직하게는 조성물은 두피에 투여되는, 사용을 위한 조성물.
- [0140] 44. 항목 37-43에 있어서, 조성물은 탈모에 걸린 개체에게 국소적으로 투여되는, 사용을 위한 조성물.
- [0141] 45. 항목 37-44에 있어서, 조성물은 액체형태로 국소적으로 투여되고, 바람직하게는 조성물은 스프레이 장치 또는 롤-온 장치로부터의 액체 형태로 분배되는, 사용을 위한 조성물.
- [0142] 46. 항목 37-45에 있어서, 조성물은 모낭지선 단위에 또는 내로 또는 그의 구성요소예의 라타노프로스트의 전달에 효과적인, 사용을 위한 조성물.
- [0143] 46. 항목 37-46에 있어서, 조성물은 모낭, 모간 및/또는 피지선에 또는 내로 라타노프로스트의 전달에 효과적인, 사용을 위한 조성물.
- [0144] 47. 항목 26에 있어서, 방법은 모낭지선 단위에 또는 내로 또는 하나 이상의 그의 구성요소예 프로스타글란딘 유사체 또는 항안드로겐의 전달에 효과적인 방법.
- [0145] 48. 항목 47에 있어서, 방법은 모낭, 모간 및/또는 피지선에 라타노프로스트의 전달에 효과적인 방법.
- [0146] 49. 항목 28에 있어서, 용기는 스프레이, 피펫, 점적기 또는 액체 조성물을 분배시키기 위한 롤-온 장치의 일부인 키트.
- [0147] 항목 A1-A15의 다음 리스트는 본발명에 포함되는 구체예이다:
- [0148] A1. 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태의 국소 치료에서의 사용을 위한, 유효 성분 및 부분불소화 알칸을 포함하는 조성물, 여기서 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 다모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택됨.

- [0149] A2. 항목 A1에 있어서, 유효 성분은 프로스타글란딘 유사체 및 항안드로겐으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0150] A3. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 안드로겐성 탈모증, 탈모증, 눈썹 및 속눈썹의 탈모증으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0151] A4. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 프로스타글란딘 유사체는, 바람직하게는 라타노프로스트, 비마프로스트, 트라보프로스트로부터 선택된 프로스타글란딘 F2 α 유사체인 사용을 위한 조성물.
- [0152] A5. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 항안드로겐은 바람직하게는 코르텍솔론 17 α -프로피오네이트, 사이프로테론 아세테이트, 스피로노락톤, 피나스테리드, 두타스테리드로부터 선택된 스테로이드성 항안드로겐인, 사용을 위한 조성물.
- [0153] A6. 항목 5에 있어서, 모낭지선 단위를 발병시키는 질환 또는 병태는 다모증 및 안드로겐성 탈모증으로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0154] A7. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 프로스타글란딘 F2 α 유사체는 0.05 내지 0.5 mg/ml의 농도에서 존재하는, 사용을 위한 조성물.
- [0155] A8. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 공용매를 추가로 포함하는, 사용을 위한 조성물.
- [0156] A9. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 부분불소화 알칸은 식 (I) CF₃(CF₂)_n(CH₂)_mCH₃을 가지고, 여기서 n 및 m은 정수 3 내지 9의 범위로부터 서로 독립적으로 선택된, 사용을 위한 조성물.
- [0157] A10. 항목 A9에 있어서, n는 3 내지 5로부터 선택되고 m는 4 내지 7로부터 선택되는, 사용을 위한 조성물.
- [0158] A11. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 프로스타글란딘 F2 α 유사체는 라타노프로스트인 사용을 위한 조성물.
- [0159] A12. 항목 A11에 있어서, 조성물은 0.05 내지 0.5 mg/ml의 농도에서 라타노프로스트, 에탄올 및 1-피플루오로부틸펜탄을 포함하는, 사용을 위한 조성물.
- [0160] A13. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 물 및/또는 보존제가 없는, 사용을 위한 조성물.
- [0161] A14. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 용액 형태인 사용을 위한 조성물.
- [0162] A15. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 조성물을 보유하는 용기 및 사용을 위한 설명서를 포함하는 키트
- [0163] **실시예**
- [0164] **실시예 1: 미니피그 피부 및 그의 모근 내 라타노프로스트 용액의 투과**
- [0165] 제제 1: 1-피플루오로부틸-펜탄 및 1% v/v 에탄올의 용액 내 0.5 mg/ml의 농도에서 용해된 라타노프로스트 (Yonsung Fine Chemicals, 순도 100.2%).
- [0166] 제제 2: 1-피플루오로부틸-펜탄 및 1% v/v 에탄올의 용액 내 0.1 mg/ml의 농도에서 용해된 라타노프로스트 (Yonsung Fine Chemicals, 순도 100.2%).
- [0167] 제제 3: 물, 50% v/v 에탄올, 20% 프로필렌 글리콜의 용액 내 0.5 mg/ml의 농도에서 용해된 라타노프로스트 (Yonsung Fine Chemicals, 순도 100.2%). 제제 3의 비히클은 고량의 에탄올 (50% (v/v))를 함유하는 Blume-Peytavi의 수성 비히클 (J. Am. Acad. Dermatol. 2012 May; 66(5):794-800)에 상응한다.
- [0168] 생물학적 재료: 5개월된 괴팅겐 미니피그 피부의 복부 및 등쪽 전체 피부, R1 및 L1 영역의 일부.
- [0169] 인큐베이션 실험을 위해 내경이 15mm이고 수용체 부피가 12ml인 FDC(Franz Diffusion Cells)를 사용하였다. 도너와 억셉터 챔버는 유리로 만들어졌다.
- [0170] 12개의 동결된 전체 두께 피부 디스크를 직경 30mm로 펀칭했다. 완전한 해동 및 실온으로 평형을 이룬 후, 펀치를 Franz 확산 셀(FDC)에 고정했다. 각 피부 디스크를 15mm(1.767cm² 피부 확산 영역)의 내부 직경과 약 12ml의 수용체 부피를 갖는 해당 FDC 사이에 고정된 와이프로 건조시켰다. 셀의 리시버 구획을 PBS(인산염 완충 식염수)로 채웠다. 인큐베이션은 800 μ l의 시험 제제 1-3을 첨가하여 시작되었다. 그런 다음 모든 FDC를 32 °C의 캐비닛으로 옮겼다.

[0171] 2시간의 인큐베이션 기간이 끝날 때, 각 피부 표면은 여전히 각각의 제제로 덮여 있었다. 나머지 시험 제제를 피펫으로 수집하고 각각 제제 1, 2 및 3에 상응하는 3개의 인큐베이션 용액 샘플에 모았다. 그 후 멀티슈로 피부 표면을 건조시키고 각 피부에 테이프를 붙인 후 2회 제거하였다.

[0172] 라타노프로스트 인큐베이션 용액을 2시간 인큐베이션 후 라타노프로스트의 함량에 대해 HPLC를 통해 분석했다. 인큐베이션 용액 1(시험 제제 1) 및 인큐베이션 용액 2(시험 제제 2)에서는 라타노프로스트산이 검출되지 않았다.

[0173] 하기 표 1에는 2시간 인큐베이션 후 인큐베이션액에 대한 결과를 나타내었다. 인큐베이션 용액 3(시험 제제 3)은 라타노프로스트의 함량에 대해 시험되지 않았다.

[0174] 표 1

시점	농도 [$\mu\text{g/ml}$]		
	제제 1	제제 1	제제 2
이온 분석	500.0	500.0	100.0
초기 분석	486.1	486.1	94.9
2 HR 피부 인큐베이션 후 분석값	57.5	60.8	61.2
실험	1	2	3
회수율 [%]	11.8	12.5	64.5

[0175]

[0176] 각각의 피부 디스크 중 1회용 생검 펀치로 펀칭하여 직경 2mm의 피부 디스크 20개를 얻었고, 이를 피부 위에 올려 피부 전체 두께에 눌렀다. 구체적으로, 적어도 하나의 모발이 있는 10개의 디스크와 모발이 없는 피부의 10개의 디스크를 펀칭했다. 미니피그 피부의 모발은 확대하지 않고도 알아볼 수 있었다. 모발이 있는 디스크는 모낭, 모간 및 피지선을 포함한 모낭지선 단위를 더 많이 포함한다. 각 디스크에서 얻은 모발이 있는 펀치와 모발이 없는 펀치 10개를 미리 무게를 잰 튜브에 각각 넣고 무게를 측정했다. 칭량 후, 각 튜브에 400 l의 ACN (아세토니트릴)을 첨가하여 라타노프로스트 및 라타노프로스트산의 추출을 시작하였다. 상온에서 오비탈 셰이커(150rpm) 및 미니 로테이터(Biosan, 최대 수준) 상 2시간의 추출 시간 후, 모든 튜브를 13000rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상층액의 분취량을 HPLC 바이알로 옮기고 분석할 때까지 -20°C 에서 보관했다.

[0177] 표 2에는 펀칭된 조직의 무게가 보고되어 있다. 실험 1, 3 및 4는 각각 제제 1, 2 및 3과 함께 인큐베이션된 샘플에 해당한다. 해당 FDC는 실험 1에 대해 1,2,3; 실험 3의 경우 7,8,9; 실험 4에 대한 10, 11, 12으로 번호가 매겨졌다. 실험 1, 3 및 4의 펀치는 먼저 적어도 하나의 모발로 피부를 펀칭한 다음 모발이 없는 피부 디스크를 펀칭하여 얻었다. 실험 2는 제제 1과 함께 인큐베이션된 샘플에 해당하지만 펀치를 얻은 순서는 다른 실험과 다르다. 이 경우, 모발로 피부를 펀칭하기 전에 모발이 없는 펀치를 얻었다. 해당 FDC는 4,5 및 6으로 번호가 매겨졌다.

구획	구획 및 조직 중량 [mg]							
	실험 1		실험 2		실험 3		실험 4	
	평균	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
모발 및 피부가 있는 펀치	109.68	3.25	85.37	15.37	110.17	6.77	73.69	2.35
피부만 있는 펀치	100.32	11.00	85.33	7.64	96.88	4.87	83.07	6.59

[0178]

[0179] HPLC 분석을 통해 시험 제제와 함께 인큐베이션 후 피부 디스크에 투과된 라타노프로스트의 양 및 라타노프로스트산의 양을 평가하고 도 1-3에 예시하였다.

[0180] 도 1에 나타난 바와 같이, cm²당 마이크로그램으로 표시되는 라타노프로스트의 흡수는 모발이 없는 피부 편치에 비해 모발이 있는 피부 편치에서 더 높았으며, 이는 라타노프로스트가 모낭, 모간 및 피지선을 포함하는 모낭지선 단위의 모낭지선 단위를 함유하는 모발이 있는 피부 편치에 효율적으로 전달됨을 보여준다. 모발이 있는 편치에서 라타노프로스트의 흡수는 제제 1 > 제제 2 > 제제 3의 순서를 따랐으며, 이는 무수 SFA 기초 제제 1 및 2가 수성 라타노프로스트 제제 3보다 우수함을 보여준다. 이는 제제 3에서 투과 촉진제 에탄올의 50%(v/v)의 높은 함량을 고려할 때 더욱 더 놀랍다. 제제 2(0.1 mg/ml)는 또한 훨씬 적은 양의 라타노프로스트를 함유하지만, 제제 3(0.5 mg/ml)을 훨씬 능가했으며, 이는 SFA 기초 조성물이 최신 기술의 수성 라타노프로스트-함유 조성물과 비교하여 라타노프로스트를 모낭, 모간 및 피지선을 포함하는 모낭지선 단위에 보다 효율적으로 전달한다는 놀라운 효과를 더욱 강조한다.

[0181] 또한, 제제 1 및 2에서 인큐베이션 후 라타노프로스트의 흡수는 모발이 있는 피부와 모발이 없는 피부 모두에서 제제 3에서의 인큐베이션 후의 흡수보다 더 높았다.

[0182] 도 2에 나타난 바와 같이 샘플에서 라타노프로스트산이 검출되었다. 라타노프로스트산의 존재는 편치 피부(모발이 없는 피부)와 모발이 있는 편치 피부 모두에서 에스테라제 활성을 나타낸다. 모발이 있는 편치는 모발이 없는 편치보다 라타노프로스트산 함량이 더 높은 것으로 나타났다. 따라서, SFA-기반 조성물(제제 1-2)이 모낭, 모간 및 피지선을 포함하는 모낭지선 단위로/내로 매우 효율적으로 라타노프로스트를 전달하고, 여기서 전구약물 라타노프로스트가 라타노프로스트산으로 전환된다는 것을 다시 입증한다.

[0183] 또한, 도 3에 나타난 바와 같이, 4개의 실험에서 라타노프로스트의 총량에서 상당한 차이가 관찰되었다. 예를 들어, 실험 1(무수분 SFA 기초 제제 1)에서, 모발이 있는 편치에 대한 라타노프로스트의 총 함량은 실험 4(고에탄올 함량을 갖는 수성 제제 3)에 대한 0.22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 와 대비하여 12,83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서, 50배 이상 높은 함량에 해당한다.

[0184] 따라서 모낭, 모간 및 피지선을 포함하는 더 높은 함량의 모낭지선 단위를 함유하는 모발이 있는 피부에의 라타노프로스트의 전달은 피부 디스크를 수성인 라타노프로스트 제제(제제 3)과 비교하여, 부분불소화 알칸을 기반으로 하는 제제 1 및 2와 함께 인큐베이션할 때 유리한 것으로 보인다.

[0185] **실시예 2: 돼지 눈썹의 모근 내 1-퍼플루오로부틸-펜탄에 용해된 라타노프로스트 용액의 투과.**

[0186] 시험 제제: 0,5 mg/ml 라타노프로스트(연성, 순도 100,2 %) 중 1-퍼플루오로부틸펜탄(Novaliq) 및 1% v/v 에탄올(Merck, 건조 Secco solve).

[0187] 생물학적 재료: 도축장에서 실험실로 운송하는 동안 완충액 내에 있지 않는, 눈꺼풀이 있는 신선한 돼지 눈.

[0188] 위 눈꺼풀은 가위, 집게 및 메스를 사용하여 눈에서 분리되었다. 각 눈꺼풀을 유리 용기에 넣고 1 ml의 제제를 첨가하여 시험 제제와의 인큐베이션을 시작하였다. 속눈썹의 길이가 다르기 때문에 인큐베이션 전에 속눈썹을 단축하여 인큐베이션 절차를 표준화했다. 표 3의 계획에 따라 인큐베이션한 후, 표 3과 같이 눈꺼풀을 1-퍼플루오로부틸펜탄으로 8회 세척하고 속눈썹을 뽑고 무게를 칭량했다.

[0189] 표 3

인큐베이션 시간	속눈썹/각 인큐베이션 시간의 복제물수	위쪽 속눈썹 당 뽑힌 눈썹의 수	뽑힌 눈썹의 중량[mg]	단축화된 눈썹 계산 중량 [mg]
2 hrs	1	92	16.132	0.175
	2	71	10.980	0.155
	3	70	7.343	0.105
	4	85	14.359	0.169

[0190]

표 3 - 계속

인큐베이션 시간	속눈썹/각 인큐베이션 시간의 복제물수	위쪽 속눈썹 당 뽑힌 눈썹의 수	뽑힌 눈썹의 중량[mg]	단축화된 눈썹 계산 중량 [mg]
15 hrs	1	68	10.029	0.147
	2	76	11.601	0.153
	3	62	9.047	0.146
	4	78	12.170	0.156
25 hrs	1	64	10.632	0.166
	2	88	16.484	0.187
	3	62	13.523	0.218
	4	67	16.983	0.253
평균	n/a	74	12.440	0.169
SD	n/a	10	2.957	0.036
RSD	n/a	13.5%	23.77%	21.30%

속눈썹을 뽑은 후 4mm(0,126cm²) 생검 도구로 5회(총 면적 0,628 cm²) 눈꺼풀을 천공했다.

그런 다음 피부와 결막을 분리했다.

2시간 동안 오비탈 셰이커(150rpm) 및 미니로테이터(Biosan 최대 수준)에서 실온에서 각 샘플에 400ml ACN(아세트니트릴)의 첨가를 통한 추출. 그런 다음 샘플을 13000rpm에서 5분 동안 원심분리했다. 샘플에서 수집된 상층액은 분석할 때까지 -20℃에서 보관되었다.

조직 및 속눈썹에서 라타노프로스트 및 생체전환된 라타노프로스트산의 양을 HPLC를 통해 측정하였다. 계산을 위해 라타노프로스트산의 분자량이 라타노프로스트의 무게보다 낮기 때문에 라타노프로스트산의 평균 분석 값을 1.1의 계수로 수정했다.

도 4에서는 상이한 시점에서 상이한 조직에서의 라타노프로스트의 양이 도시된다. 라타노프로스트는 모간의 외부 부분인 속눈썹에 대해 바람직한 친화성을 갖는 것으로 보인다. 뽑혀진 속눈썹이 없는 모낭, 피지선 및 모간을 포함한 모낭지선 단위의 나머지 구성 성분을 포함하는 피부 부분에서 비교적 적은 양의 라타노프로스트가 검출되었다. 도 5는 3개의 상이한 시점에서의 라타노프로스트산의 양을 나타낸다. 피부 샘플에서 라타노프로스트산 농도의 상당한 증가가 관찰되었다. 2시간 인큐베이션 후 피부에서 검출된 라타노프로스트산 농도는 1.2 µg/ml로 15시간 인큐베이션 시 11.4 µg/ml, 25시간 인큐베이션 후 21.5 µg/ml에 도달했다. 이것은 라타노프로스트가 뽑혀진 속눈썹이 없는 모낭, 피지선 및 모간을 포함하는 피지선 단위에 효율적으로 전달될 뿐만 아니라 라타노프로스트산으로의 효소적 전환을 입증한다. 속눈썹과 관련하여 25시간 인큐베이션 후 소량의 라타노프로스트산이 검출되었다. 이론에 얽매는 것은 아니지만, 이러한 소량의 라타노프로스트산은 피부 부분에 비해 속눈썹에서 낮은 에스테라제 활성으로 인한 것으로 추정된다.

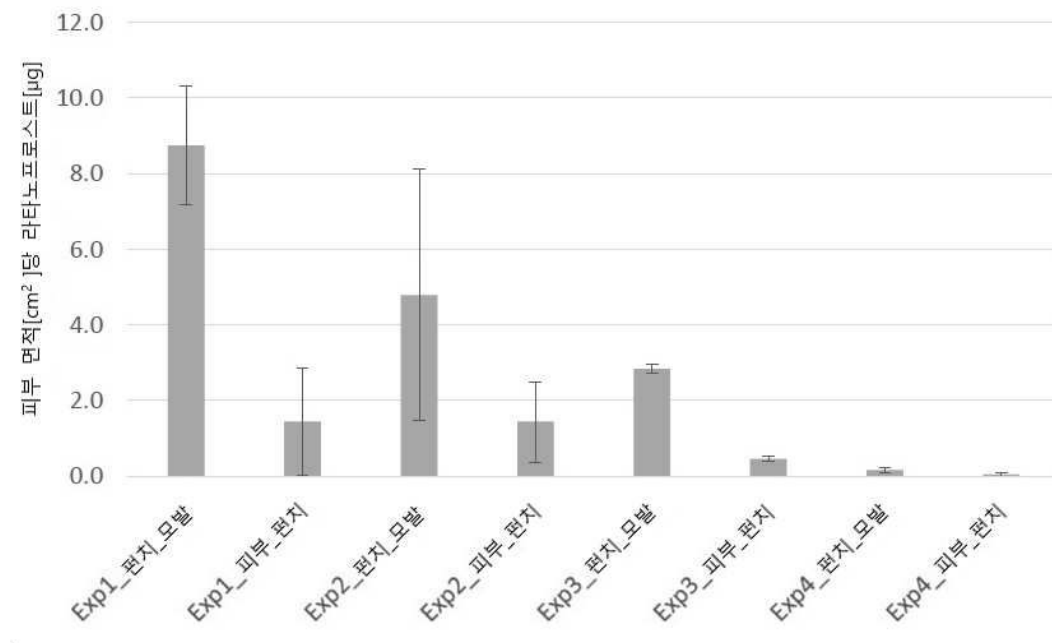
실시예 3: 코르텍솔론 17α-프로피오네이트의 투과

코르텍솔론 17α-프로피오네이트 (개발 코드 명칭 CB-03-01; 21-히드록시-3,20-디옥소프레그느-4-엔-17-일 프로피오네이트; CAS Registry Number: 19608-29-8)을 1-피플루오르부틸렌탄 (F4H5)에 용해시켜 F4H5 내 1% (w/w) CB-03-01용액을 얻었다.

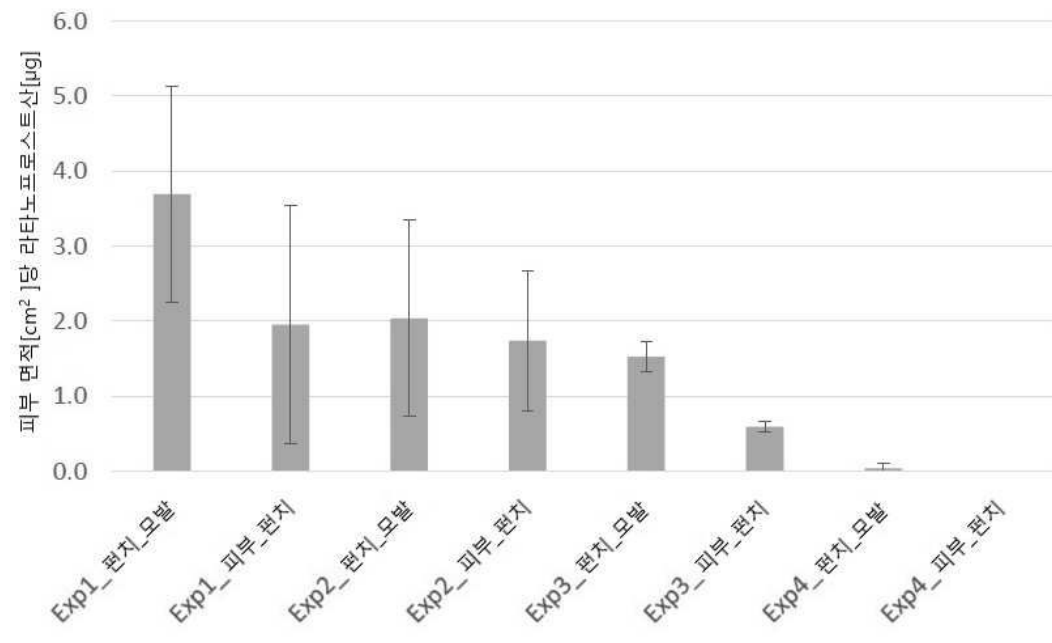
Franz Diffusion Cells(FDC) 실험에서 코르텍솔론 17α-프로피오네이트가 각질층, 표피 및 진피를 포함한 피부 층에 효과적이고 신속하게 전달되는 것으로 나타났다. 흥미롭게도, 특히 많은 양의 코르텍솔론 17α-프로피오네이트가 진피에서 발견되었는데, 진피는 모낭지선 단위의 일부인 모낭이 확장되는 피부 층이다.

도면

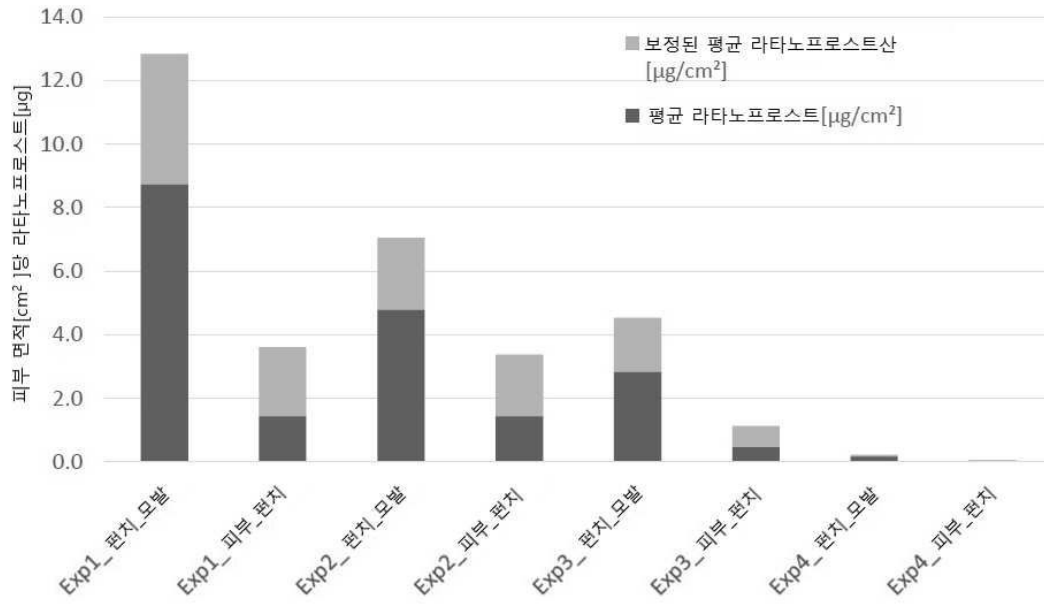
도면1



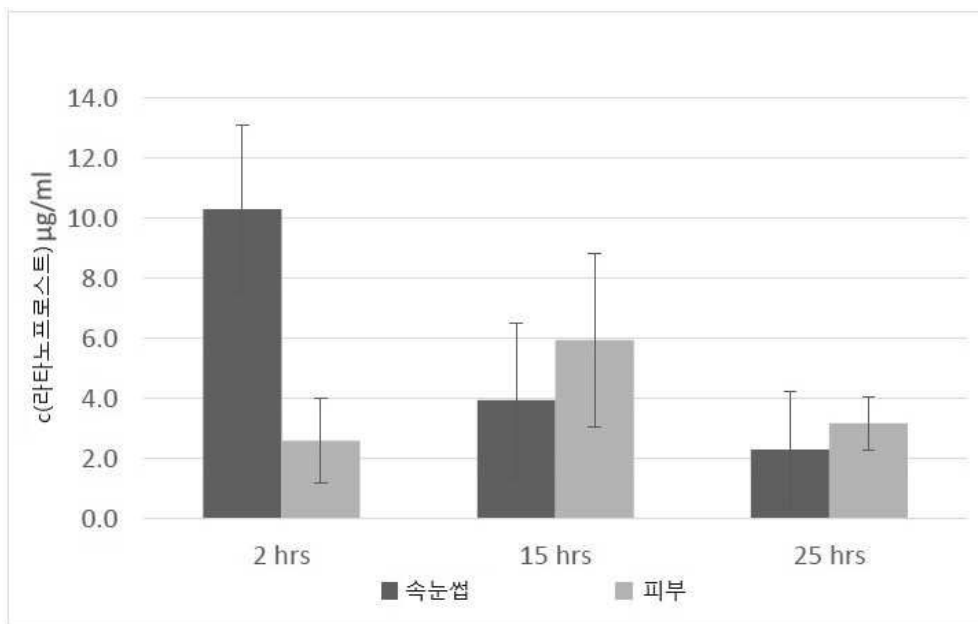
도면2



도면3



도면4



도면5

