



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0024543
(43) 공개일자 2007년03월02일

(21) 출원번호 10-2006-7024858
(22) 출원일자 2006년11월27일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년11월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/014246
국제출원일자 2005년04월25일

(87) 국제공개번호 WO 2005/105072
국제공개일자 2005년11월10일

(30) 우선권주장 10/832,933 2004년04월27일 미국(US)

(71) 출원인 님니, 마르셀
미국 캘리포니아 산타 모니카 넬슨 웨이 #908 2800 (우: 90405)
팬드야, 아난트
영국 크로이돈 그림와데 애브뉴 35 (우: 씨알오0 5디제이)

(72) 발명자 님니, 마르셀
미국 캘리포니아 산타 모니카 넬슨 웨이 #908 2800 (우: 90405)
팬드야, 아난트
영국 크로이돈 그림와데 애브뉴 35 (우: 씨알오0 5디제이)

(74) 대리인 남상선

전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) 항진균제 전달 방법**(57) 요약**

본 발명은, (1) 알릴아민 항진균 화합물; (2) 치료적으로 유효한 농도의 알릴아민 항진균 화합물이 용해 상태로 국소적으로 적용될 수 있는 정도로 알릴아민 항진균 화합물이 용해되는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올; (3) 방향족 알코올이 용해되는 저급 지방족 알코올; 및 (4) 물 또는 물-상용성(water-compatible) 용매 혼합물을 포함하는, 피부 및 손발톱에 국소적으로 적용하기 위한 개선된 항진균 조성물에 관한 것이다. 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올은 벤질 알코올 또는 페네틸 알코올일 수 있다. 저급 지방족 알코올은 에틸 알코올 또는 이소프로필 알코올일 수 있다. 대안적으로, 조성물은 추가의 항진균 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 또 다른 양태는 진균 감염을 치료하기 위해 치료적 유효량의 본 발명의 항진균 조성물을 피부 또는 손발톱에 국소적으로 투여하는 것을 포함하여, 피부 또는 손발톱의 진균 감염을 치료하는 방법이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

- (a) 알릴아민 항진균 화합물;
- (b) 치료적으로 유효한 농도의 알릴아민 항진균 화합물이 용해 상태로 국소적으로 적용될 수 있는 정도로 알릴아민 항진균 화합물이 용해되는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올;
- (c) 방향족 알코올이 용해되는 저급 지방족 알코올; 및
- (d) 물 또는 물-상용성(water-compatible) 용매 혼합물을 포함하는, 피부 및 손발톱에 국소적으로 적용하기 위한 항진균 조성물.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀(terbinafine), 나프티핀(naftifine), 및 터비나핀 및 나프티핀의 유사체 또는 유도체로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀 및 나프티핀으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 4.

제 3항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올이 벤질 알코올 및 페네틸 알코올로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올이 벤질 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 9.

제 8항에 있어서, 에틸 알코올이 무수 에틸 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 10.

제 8항에 있어서, 에틸 알코올이 95% 에틸 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 11.

제 7항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올과 이소프로필 알코올의 혼합물임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 12.

제 1항에 있어서, 물을 포함함을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물을 포함함을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도가 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도가 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 16.

제 15항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도가 약 2%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 17.

제 1항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도가 약 3%(v/v) 내지 약 10%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 18.

제 17항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도가 약 5%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 19.

제 1항에 있어서, 저급 지방족 알코올의 농도가 약 80%(v/v) 내지 약 95%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 저급 지방족 알코올의 농도가 약 82.5%(v/v) 내지 약 87.5%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 저급 지방족 알코올의 농도가 약 85%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 22.

제 12항에 있어서, 물의 농도가 약 1%(v/v) 내지 약 12.5(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 23.

제 22항에 있어서, 물의 농도가 약 9%(v/v) 내지 약 11%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 물의 농도가 약 10%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 25.

제 13항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물의 농도가 약 1%(v/v) 내지 약 12.5%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물의 농도가 약 9%(v/v) 내지 약 11%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 27.

제 26항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물의 농도가 약 10%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 28.

- (a) 약 2%(w/v) 농도의 터비나핀;
- (b) 약 5%(v/v) 농도의 벤질 알코올;
- (c) 약 85%(v/v) 농도의 에틸 알코올; 및

(d) 약 10%(v/v) 농도의 물을 포함하는 피부 및 손발톱에 국소적으로 적용하기 위한 항진균 조성물.

청구항 29.

(a) 알릴아민 항진균 화합물;

(b) 추가의 항진균 화합물;

(c) 치료적으로 유효한 농도의 알릴아민 항진균 화합물 및 치료적으로 유효한 농도의 추가의 항진균 화합물이 용해 상태로 국소적으로 적용될 수 있는 정도로 알릴아민 항진균 화합물 및 추가의 항진균 화합물이 용해되는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올;

(d) 방향족 알코올이 용해되는 저급 지방족 알코올; 및

(e) 물 또는 물-상용성 용매 혼합물을 포함하는 피부 및 손발톱에 국소적으로 적용하기 위한 항진균 조성물.

청구항 30.

제 29항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 그리세오플빈(griseofulvin), 케토코나졸(ketoconazole), 그리세오플빈(griseofulvin), 미코나졸(miconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 플루코나졸(fluconazole), 클로트리마졸(clotrimazole), 에코나졸(econazole), 터코나졸(terconazole), 부토코나졸(butoconazole), 티오코나졸(tiiconazole), 옥시코나졸(oxiconazole), 술코나졸(sulconazole), 시클로프록스 올라민(cicloprox olamine), 할로프로긴(halopropgin) 및 톨나프테이트(tolnaftate)로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 31.

제 30항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 그리세오플빈임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 32.

제 30항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 미코나졸임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 33.

제 30항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 케토코나졸임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 34.

제 30항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 그리세오플빈 및 케토코나졸임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 35.

제 30항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 그리세오플빈 및 미코나졸임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 36.

제 29항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀, 나프티핀, 및 터비나핀 및 나프티핀의 유사체 또는 유도체로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 37.

제 36항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀 및 나프티핀으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 38.

제 37항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 39.

제 29항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올이 벤질 알코올 및 페네틸 알코올로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 40.

제 39항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올이 벤질 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 41.

제 29항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 42.

제 41항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 43.

제 42항에 있어서, 에틸 알코올이 무수 에틸 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 44.

제 42항에 있어서, 에틸 알코올이 95% 에틸 알코올임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 45.

제 41항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올과 이소프로필 알코올의 혼합물임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 46.

제 29항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도가 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 47.

제 46항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도가 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 48.

제 47항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도가 약 2%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 49.

제 29항에 있어서, 추가의 항진균 화합물의 농도가 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 50.

제 49항에 있어서, 추가의 항진균 화합물의 농도가 약 2%(w/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 51.

제 29항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도가 약 3%(v/v) 내지 약 10%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 52.

제 51항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도가 약 5%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 53.

제 29항에 있어서, 저급 지방족 알코올의 농도가 약 80%(v/v) 내지 약 95%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 54.

제 29항에 있어서, 물을 포함함을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 55.

제 29항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물을 포함함을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 56.

제 54항에 있어서, 물의 농도가 약 1%(v/v) 내지 약 12.5%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 57.

제 56항에 있어서, 물의 농도가 약 9%(v/v) 내지 약 11%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 58.

제 57항에 있어서, 물의 농도가 약 10%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 59.

제 55항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물의 농도가 약 1%(v/v) 내지 약 12.5%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 60.

제 59항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물의 농도가 약 9%(v/v) 내지 약 11%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 61.

제 60항에 있어서, 물-상용성 용매 혼합물의 농도가 약 10%(v/v)임을 특징으로 하는 항진균 조성물.

청구항 62.

진균 감염을 치료하기에 치료적으로 유효한 양의 제 1항의 항진균 조성물을 피부 또는 손발톱에 국소적으로 투여하는 것을 포함하여, 피부 또는 손발톱의 진균 감염을 치료하는 방법.

청구항 63.

제 62항에 있어서, 진균 감염이 발의 발바닥 또는 발바닥 주변부의 감염임을 특징으로 하는 방법.

청구항 64.

제 62항에 있어서, 진균 감염이 손발톱바닥(nail bed) 상부 및 주위에 존재하는 손발톱밑 상피의 감염임을 특징으로 하는 방법.

청구항 65.

제 62항에 있어서, 진균 감염이 트리코파이톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 미크로스포룸 카니스(*Microsporum canis*), *T. 멘타그로파이츠*(*T. mentagrophytes*), *T. 인터디지탈레*(*T. interdigitale*), *T. 루브룸*(*T. rubrum*) 및 에피더모파이톤 플록코슘(*Epidermophyton floccosum*)으로 구성된 군으로부터 선택된 진균에 의해 야기됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 66.

제 62항에 있어서, 진균 감염이 족부백선(*tinea pedis*)임을 특징으로 하는 방법.

청구항 67.

제 62항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀임을 특징으로 하는 방법.

청구항 68.

제 62항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올이 벤질 알코올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 69.

제 62항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 70.

진균 감염을 치료하기에 치료적으로 유효한 양의 제 28항의 항진균 조성물을 피부 또는 손발톱에 국소적으로 투여하는 것을 포함하여, 피부 또는 손발톱의 진균 감염을 치료하는 방법.

청구항 71.

제 70항에 있어서, 진균 감염이 발의 발바닥 또는 발바닥 주변부의 감염임을 특징으로 하는 방법.

청구항 72.

제 70항에 있어서, 진균 감염이 손발톱바닥 상부 및 주위에 존재하는 손발톱밑 상피의 감염임을 특징으로 하는 방법.

청구항 73.

제 70항에 있어서, 진균 감염이 트리코파이톤 루브룸, 미크로스포룸 카니스, *T. 멘타그로파이츠*, *T. 인터디지탈레*, *T. 루브룸* 및 에피더모파이톤 플록코슘으로 구성된 군으로부터 선택된 진균에 의해 야기됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 74.

제 70항에 있어서, 진균 감염이 족부백선임을 특징으로 하는 방법.

청구항 75.

진균 감염을 치료하기에 치료적으로 유효한 양의 제 29항의 항진균 조성물을 피부 또는 손발톱에 국소적으로 투여하는 것을 포함하여, 피부 또는 손발톱의 진균 감염을 치료하는 방법.

청구항 76.

제 75항에 있어서, 진균 감염이 발의 발바닥 또는 발바닥 주변부의 감염임을 특징으로 하는 방법.

청구항 77.

제 75항에 있어서, 진균 감염이 손발톱바닥 상부 또는 주위에 존재하는 손발톱밑 상피의 감염임을 특징으로 하는 방법.

청구항 78.

제 75항에 있어서, 진균 감염이 트리코파이톤 루브룸, 미크로스포룸 카니스, T. 멘타그로파이츠, T. 인터디지탈레, T. 루브룸 및 에피데모파이톤 플록코숨으로 구성된 군으로부터 선택된 진균에 의해 야기됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 79.

제 75항에 있어서, 진균 감염이 족부백선임을 특징으로 하는 방법.

청구항 80.

제 75항에 있어서, 알릴아민 항진균 화합물이 터비나핀임을 특징으로 하는 방법.

청구항 81.

제 75항에 있어서, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올이 벤질 알코올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 82.

제 75항에 있어서, 저급 지방족 알코올이 에틸 알코올임을 특징으로 하는 방법.

청구항 83.

제 75항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 그리세오플빈임을 특징으로 하는 방법.

청구항 84.

제 75항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 미코나졸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 85.

제 75항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 케토코나졸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 86.

제 75항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 그리세오플빈 및 케토코나졸임을 특징으로 하는 방법.

청구항 87.

제 75항에 있어서, 추가의 항진균 화합물이 그리세오플빈 및 미코나졸임을 특징으로 하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

본 발명의 배경

본 발명은 일반적으로 항진균제 전달 방법, 특히 터비나핀(terbinafine)과 같은 소수성 항진균 화합물의 전달 방법에 관한 것이다.

손톱 및 발톱은 인간 및 기타 동물의 손발톱으로의 진균의 침입에 의해 야기되는 피부진균 감염에 민감하다. 이러한 감염을 야기할 수 있는 다수의 진균, 예를들어 트리코파이تون 루브룸(Trichophyton rubrum), 미크로스포룸 카니스(Microsporum canis), T. 멘타그로파이츠(T. mentagrophytes), T. 인터디지탈레(T. interdigitale) 및 기타 공지된 진균이 존재한다. 특히 이들이 손발톱과 관련되는 경우, 이들의 치료는 하나 이상의 공지된 항진균제, 예를들어 그리세오플빈(griseofulvin), 케토코나졸(ketoconazole), 터비나핀, 시클로프록스 올라민(cicloprox olamine) 및 기타 작용제의 경구 투여를 필요로 한다. 일반적으로 이들 감염이 조기에 치료되지 않는 경우, 이들은 치료하기 어렵게 되고, 경구 투여가 상기 질병을 치료하게 되더라도 흔하게 재발된다. 또한, 다수의 이들 화합물은 위장관에 잘 흡수되지 않으므로, 감염 부위에 삼투하여 유효하게 되기 위해서는 비교적 많은 양으로 1년 이하의 연장된 기간동안 투여되어야 한다.

다수의 보다 새로운 화합물의 살진균 효과에도 불구하고, 독성, 발암성, 및 부작용에 관한 우려가 항상 존재하여, 경구 치료시 환자를 주기적으로 모니터링을 할 필요가 있다. 특히, 다수의 이들 화합물은 간 기능에 영향을 줄 수 있다. 기본적인 간 기능 연구 및 백혈구 카운트가 보통 일상적으로 수행되어, 치료 비용 및 환자의 불안감을 증가시킨다. 일반적으로, 상기 화합물의 전신 순환을 통한 감염 부위의 도달이 아닌 감염 부위로의 국소 투여가 가능한 경우, 상기 위험성이 현저하게 감소될 수 있을 것으로 생각된다.

이러한 물에 대해 불용성인 화합물, 특히 터비나핀의 국소 투여는 적절한 담체의 결핍으로 인해 방해되어 왔다. 피부의 각질화된 각질층과는 대조적으로 각질화된 손발톱은 물이 용이하게 침투되고, 소수성 화합물의 확산을 방해한다. 물에 대해 매우 불용성일 뿐만 아니라 대부분의 유기 용매에도 불용성인 화합물인 터비나핀은 손발톱판(nail plate)을 통해 침투할 수 없다. 이는 이러한 화합물을 함유하는 손발톱 래커, 유기 용매 중의 용액, 및 혼탁액이 손발톱진균증의 국소 치료에 유효하지 않은 이유를 설명한다.

이와 같은 적용에서, 약학적으로 활성인 화합물을 감염된 영역으로 국소적으로 직접 적용할 수 있는 것이 바람직함이 명백하다. 당해 약제가 죽은 각질세포 및 섬유상 단백질 각질, 및 표면상의 침착물로 구성된 피부 또는 손발톱의 상부 표면을 침투하지 않는 경우, 이는 마찰, 세척 또는 각질화 상피의 일반적인 분리에 의해 용이하게 제거될 수 있다. 그러나, 상기 기술된 바와 같이, 최적 치료 반응을 위해 감염된 영역으로 상기 항진균 화합물을 직접 적용시키는 것은 매우 어려운 것으로 증명되었다.

매니큐어, 매니큐어 제거제, 손발톱 오일 에멀젼, 손발톱 침투 향상제, 손발톱 연화제 등을 포함하는, 손발톱에 적용하거나 이를 치료하기 위한 다양한 조성물이 공지되어 있고, 개발되어 왔다. 그러나, 이들은 상기 기술된 문제점을 지닌다.

미국 특허 제 3,382,151호에는 손톱에 적용되어 이들을 강화할 수 있는 조성물을 함유하는 수성 기재의 포름알데히드가 기술되어 있다. 상기 특허에는 무균 특성을 지니고, 때때로 손발톱을 감염시키는 진균을 치료하나, 또한 약간의 염증을 발생시키는 생성물이 추가로 기술되어 있다.

미국 특허 제 4,820,724호에는 하나 이상의 전달 용매 및 하나 이상의 일과성 용매에 용해된 활성 화합물로 구성된 하나 이상의 약학적으로 활성인 화합물을 국소적으로 적용하기 위한 이중상 용매 담체 시스템이 기술되어 있고, 이는 그리세오플빈(griseofulvin), 벤질 알코올 및 하나 이상의 일과성 용매로 구성된 피부진균성 감염을 국소적으로 치료하기 위해 특히 유용한 조성물이다.

미국 특허 제 4,957,730호에는 물에 용해되지 않는 필름 형성 물질 및 1-히드록시-2-피리돈 구조로부터 유래된 일련의 항진균 화합물을 포함하는 손발톱 바니쉬가 기술되어 있다.

미국 특허 제 6,495,124호에는 물에 용해되지 않는 필름 형성 중합체인 펜타데칼락톤(pentadecalactone)(또한 침투 향상제로 작용하는 것으로 청구되어 있음)에 엔트랩핑(entraping)된 여러 공지된 항진균제를 포함하는, 진균 감염을 치료하거나 예방하기 위한 래커가 기술되어 있다.

미국 특허 제 6,380,236호에는 동시적 또는 비-동시적으로 우레아 및 항진균 조성물을 함유하는 조직 연화 조성물의 용도가 기술되어 있다. 키트는 또한 즉각적인 적용을 위한 보호성 젤-드레싱의 용도를 포함한다.

미국 특허 제 6,042,845호에는 항진균제의 투과 향상제로서 슬프히드릴 함유 아미노산 및 우레아의 용도를 포함하는 손발톱의 진균 질병을 치료하기 위한 방법이 기술되어 있다.

미국 특허 제 5,889,039호에는 아세테이트 침투 향상제와 결합된 솔코나졸(sulconazole) 또는 나프티핀(naftifine)을 함유하는 국소적 항진균 제제의 용도가 기술되어 있다.

다수의 상기 발명은 매우 소수성인 항진균제의 수용성의 결핍으로 인해 덜 효과적이다.

이러한 제한은 그리세오플빈을 용해시키는 방법이 기술되어 있으나, 용액이 물과 상용되지 않는, 미국 특허 제 5,487,776호에 기술된 기술에도 적용될 수 있다. 본 발명자들은 본 발명자들의 이전의 포뮬레이션에 의해 제공된 보다 제한적인 이점이 아마도 그리세오플빈을 함유하는 래커가 손발톱의 표면에 적용되는 경우, 손발톱판의 물의 존재가 항진균제의 침전을 야기시키기에 충분하고, 이에 따라 손발톱판에서 하부에 존재하는 손발톱바닥으로 가로지르는 항진균제의 침투를 방해한다는 사실에 크게 기인하는 것으로 생각한다.

따라서, 특정 항진균제가 국소적으로 또는 경구로 적용될 수 있으나, 대부분은 피부의 매우 각질화된 영역의 감염의 치료에서 경구적으로 치료하는 것만이 유효한 것으로 발견된다. 손발톱, 특히 발톱이 감염되는 경우, 경구 투여만이 유효한 치료 방법인 것으로 증명되었다. 국소 투여를 위한 주요 동기는 이러한 경로에 사용되는 약물의 전체량이 여러 크기 정도가 보다 적고, 효과가 국소적이라는 점이다. 이는 경구 투여에 비해 매우 현저한 차이의 안정성을 제공한다. 불행하게도, 부수적인 효과를 지닌 이러한 제제의 국소 투여는 달리 물에 용해되지 않는 약물의 실질적인 용해성을 향상시키는 적절한 담체 또는 침투 양식의 결핍에 의해 방해되어 왔다.

따라서, 항진균제가 특히 손발톱으로 국소적으로 전달될 수 있도록 하는 항진균제 전달을 위한 개선된 담체 및 방법이 요구된다. 항진균제 전달을 위한 개선된 담체 및 방법은 터비나핀과 같은 약물의 전달에 특히 바람직하다.

발명의 개요

일반적으로, 피부 및 손발톱에 국소적으로 적용하기 위한 본 발명에 따른 항진균 조성물은 하기를 포함한다:

(1) 알릴아민 항진균 화합물;

(2) 치료적으로 유효한 농도의 알릴아민 항진균 화합물이 용해 상태로 국소적으로 적용될 수 있는 정도로 알릴아민 항진균 화합물이 용해되는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올;

(3) 방향족 알코올이 용해되는 저급 지방족 알코올; 및

(4) 물 또는 물-상용성(water-compatible) 용매 혼합물.

통상적으로, 알릴아민 항진균 화합물은 터비나핀이다. 그러나, 알릴아민 항진균 화합물은 또 다른 알릴아민, 예를들어 나프티핀, 또는 터비나핀 또는 나프티핀의 유사체 또는 유도체일 수 있다.

통상적으로, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올은 벤질 알코올이다. 그러나, 또 다른 대안에서, 방향족 알코올은 페네틸 알코올 또는 또 다른 방향족 알코올이다.

통상적으로, 저급 지방족 알코올은 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 저급 지방족 알코올은 에틸 알코올이다. 보다 바람직하게는, 에틸 알코올은 무수 에틸 알코올이다. 대안적으로, 에틸 알코올은 95% 에틸 알코올일 수 있다. 또 다른 대안에서, 저급 지방족 알코올은 에틸 알코올과 이소프로필 알코올의 혼합물일 수 있다.

통상적으로, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 최종 조성물중 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)이다. 바람직하게는, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 최종 조성물중 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v)이다. 보다 바람직하게는, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 최종 조성물중 약 2%이다.

통상적으로, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도는 최종 조성물중 약 3%(v/v) 내지 약 10%(v/v)이다. 바람직하게는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도는 최종 조성물중 약 5%(v/v)이다.

통상적으로, 저급 지방족 알코올의 농도는 약 80%(v/v) 내지 약 95%(v/v)이다. 바람직하게는, 저급 지방족 알코올의 농도는 약 82.5%(v/v) 내지 약 87.5%(v/v)이다. 보다 바람직하게는, 저급 지방족 알코올의 농도는 약 85%(v/v)이다.

통상적으로, 물 또는 물-상용성 용매 혼합물의 농도는 약 1%(v/v) 내지 약 15%(v/v)이다. 바람직하게는, 물 또는 물-상용성 용매 혼합물의 농도는 약 9%(v/v) 내지 약 11%(v/v)이다. 보다 바람직하게는, 물 또는 물-상용성 용매 혼합물의 농도는 약 10%(v/v)이다. 통상적으로, 물이 사용되고; 대안적으로, 물-상용성 용매 혼합물이 사용될 수 있다. 이는 친수성의 극성 유기 용매를 포함한다.

또 다른 구체예에서, 본 발명은 추가의 항진균 화합물을 포함한다. 일반적으로, 이러한 구체예는 하기를 포함한다:

(1) 알릴아민 항진균 화합물;

(2) 추가의 항진균 화합물;

(3) 치료적으로 유효한 농도의 알릴아민 항진균 화합물 및 치료적으로 유효한 농도의 추가의 항진균 화합물이 용해 상태로 국소적으로 적용될 수 있는 정도로 알릴아민 항진균 화합물 및 하나 이상의 추가의 항진균 화합물이 용해되는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올;

(4) 방향족 알코올이 용해되는 저급 지방족 알코올; 및

(5) 물 또는 물-상용성 용매 혼합물.

추가의 항진균 화합물은 그리세오후린(griseofulvin), 케토코나졸(ketoconazole), 그리세오후린(griseofulvin), 미코나졸(miconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 플루코나졸(fluconazole), 클로트리마졸(clotrimazole), 에코나졸(econazole), 터코나졸(terconazole), 부토코나졸(butoconazole), 티오코나졸(tioconazole), 옥시코나졸(oxiconazole), 숀코나졸, 시클로프록스 올라민(cicloprox olamine), 할로프로긴(halopropin) 및 톨나프테이트(tolnaftate) 중 임의의 것일

수 있다. 통상적으로, 추가의 항진균 화합물은 그리세오플빈, 미코나졸, 케토코나졸, 그리세오플빈 및 케토코나졸 둘 모두, 또는 그리세오플빈 및 미코나졸 둘 모두이다. 화합물 또는 화합물의 혼합물은 10% 내지 20% 물의 존재하에서 용해될 수 있어야 한다.

이러한 구체예에서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 바람직하게는 약 2%(w/v)이다. 추가의 항진균 화합물의 농도는 통상적으로 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v), 바람직하게는 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v), 보다 바람직하게는 약 2%(w/v)이다. 포함되는 특정의 추가 항진균 화합물에 따라 기타 농도가 사용될 수 있다. 통상적으로, 사용되는 저급 지방족 알코올의 부피는 추가의 항진균 화합물의 농도를 고려하여 조정된다.

본 발명의 또 다른 구체예는 피부 또는 손발톱의 진균 감염, 특히 손발톱진균증의 치료 방법이다. 이러한 방법은 진균 감염을 치료하기 위해 치료적 유효량의 본 발명에 따른 조성물을 피부 또는 손발톱에 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 특히, 진균 감염은 발의 발바닥 또는 발바닥 주변부 또는 손발톱바닥(nail bed)의 상부 및 주위에 존재하는 손발톱밑 상피의 감염이다. 이러한 진균 감염은 트리코파이톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 미크로스포룸 카니스(*Microsporum canis*), *T. 멘타그로파이츠*(*T. mentagrophytes*), *T. 인터디지탈레*(*T. interdigitale*) 또는 또 다른 진균종에 의해 야기된 감염일 수 있다.

발명의 상세한 설명

하기의 상세한 설명은 현재 본 발명을 실시하기 위해 계획된 최적의 방법이다. 본 발명의 범위는 첨부된 청구의 범위에 의해 최적으로 정의되므로, 이러한 설명은 의미를 제한하고자 하는 것이 아니라 단지 본 발명의 원리를 예시하고자 하는 바이다.

본 발명의 하나의 구체예는 피부 및 손발톱에 국소 적용하기 위한 항진균 조성물이다. 일반적으로, 이러한 조성물의 구체 예는 하기를 포함한다:

- (1) 알릴아민 항진균 화합물;
- (2) 치료적으로 유효한 농도의 알릴아민 항진균 화합물이 용해 상태로 국소적으로 적용될 수 있는 정도로 알릴아민 항진균 화합물이 용해되는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올;
- (3) 방향족 알코올이 용해되는 저급 지방족 알코올; 및
- (4) 물 또는 물-상용성 용매 혼합물.

통상적으로, 알릴아민 항진균 화합물은 터비나핀이다. 그러나, 알릴아민 항진균 화합물은 또 다른 알릴아민, 예를 들어 나프티핀, 또는 터비나핀 또는 나프티핀의 유사체 또는 유도체일 수 있다.

통상적으로, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올은 벤질 알코올이다. 그러나, 또 다른 대안에서, 방향족 알코올은 페네틸 알코올 또는 또 다른 방향족 알코올이다.

통상적으로, 저급 지방족 알코올은 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 저급 지방족 알코올은 에틸 알코올이다. 보다 바람직하게는, 에틸 알코올은 무수 에틸 알코올이다. 대안적으로, 에틸 알코올은 95% 에틸 알코올일 수 있다. 또 다른 대안에서, 저급 지방족 알코올은 에틸 알코올과 이소프로필 알코올의 혼합물일 수 있다.

통상적으로, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 최종 조성물중 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v)이다. 바람직하게는, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 최종 조성물중 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v)이다. 보다 바람직하게는, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 최종 조성물중 약 2%이다.

통상적으로, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도는 최종 조성물중 약 3%(v/v) 내지 약 10%(v/v)이다. 바람직하게는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올의 농도는 최종 조성물중 약 5%(v/v)이다.

통상적으로, 저급 지방족 알코올의 농도는 약 80%(v/v) 내지 약 90%(v/v)이다. 바람직하게는, 저급 지방족 알코올의 농도는 약 82.5%(v/v) 내지 약 87.5%(v/v)이다. 보다 바람직하게는, 저급 지방족 알코올의 농도는 약 85%(v/v)이다.

통상적으로, 물 또는 물-상용성 용매 혼합물의 농도는 약 1%(v/v) 내지 약 12.5%(v/v)이다. 바람직하게는, 물 또는 물-상용성 용매 혼합물의 농도는 약 9%(v/v) 내지 약 11%(v/v)이다. 보다 바람직하게는, 물 또는 물-상용성 용매 혼합물의 농도는 약 10%(v/v)이다. 통상적으로, 물이 사용되고; 대안적으로, 물-상용성 용해 혼합물이 사용될 수 있다. 이는 친수성 극성 유기 용매를 포함한다.

본 발명은 피부의 표면 또는 손발톱 밑에서 작용하고, 표피-진피 접합부 또는 표피밑 부분에서 표피의 간극에 저장되는 기간이 연장되도록 유지시키는 약물의 전달 방법에 관한 것이다. 특히, 이의 초점은 발의 발바닥 및 발바닥 주변부 및 손발톱 바닥 상부 및 주위에 존재하는 손발톱밑 상피와 조우하는 부분(손발톱밑소피, 기부 손발톱주름, 기질 및 원위 고랑)과 같이 매우 각질화된 상피의 간극에서 작용하는 것이 요구되는 항진균제의 전달 방법이다.

무수 상의 알코올과 결합되거나 다양한 양의 물과 혼합되고, 여전히 용해 상태로 매우 소수성인 항진균제를 보유할 수 있는, 제 1 담체로서 벤질 알코올을 포함하는 용매 혼합물이 담체로서 사용된다. 이러한 혼합물은 표피의 패킹된 각질세포를 통해 이동하는 용매로서 조우되는 지질 상을 통해서 뿐만 아니라 용해 상태로 약물을 지속적으로 운반하면서 습성의 손발톱판을 통해 표피 장벽을 애써 가로지를 수 있다. 조직수가 용액을 희석시키기 시작함에 따라, 당해 약물은 세포의 간극에 침전되고, 미정질 형태로 침착된다. 기술된 방식에 따라 제조된 용액이 화합물 및 용매의 상대 농도에 따라 수분함량이 40-60%에 도달할 때까지 항진균 화합물로 유지되는 것이 실험적으로 밝혀졌다. 손발톱의 수분 함량이 10 내지 30%의 범위이므로, 용해 상태로 터비나핀을 지닌 용매 담체는 손발톱판을 가로질러 손발톱밑 영역 또는 손발톱바닥에 도달할 수 있다. 침전하기 시작하는 물질은 연조직 및 손발톱판의 간극에 침착된다. 이는 서방성 활성 방식으로 작용하여 장기간의 생활성 기능을 제공하는 것이 임상적과 실험적으로 밝혀졌다.

예를들어, 손발톱판을 통한 물의 확산 속도는 복부 피부를 통한 속도의 10배 이상이다. 피부의 각질층에서 발생하는 것과는 달리, 장벽을 가로지르는 소수성 화합물의 능력의 지표인 n-알칸올에 대한 손발톱의 투과계수는 화합물의 소수성이 증가함에 따라 감소한다. 따라서, 손발톱판을 가로지르는 화합물은 수용성이 되어야 하는 것이 명백하다. 알칸올 투과성이 기타 저분자량 유기 화합물에 대해 외삽될 수 있는 경우, 매우 극성의 화합물이 손발톱판을 통해 하부조직으로 용이하게 전달될 수 있는 것이 가정되었으나(Walters), 이는 달성되지 못했다.

불행하게도, 마이코스태틱(mycostatic) 또는 마이코시달(mycosidal)인 것으로 밝혀진 모든 화합물은 불용성이거나 거의 물에 용해되지 않는다. 따라서, 또 다른 담체가 사용되어야 한다.

본원에서 개발되고 설명된 용매 시스템은 극도로 물에 용해되지 않는 분자인 항진균제, 특히 터비나핀이 용액 상태로 유지되면서, 손발톱판의 수성 환경을 통해 가로지르도록 한다.

시험되는 용매 혼합물에 용해된 터비나핀 단독 또는 케토코나졸 및/또는 그리세오플빈과 결합된 터비나핀을 이용하여 달성된 임상적 연구는 과거의 기타 전달 형태에 대해서는 실패한 손발톱진균증에 감염된 발의 발바닥 및 손발톱 하의 고도로 각질화된 영역의 진균 감염을 치료하는 능력을 명백하게 입증하였다.

임상적 및 균류학적(*T. rubrum*, *T. mentagrophytes*)으로 확인된 전체 10명의 환자를 모두 균류학적으로 치료하였다. 2주의 적용 기간 동안 난치성의 오래 지속되는(15년 이하 또는 그 이상) 모카신(moccasin) 분포의 진균성 피부진균증을 지닌 모든 환자를 임상적 및 균류학적으로 치료하였다. 2개월의 적용 후, 매우 장기간의 지속 기간의 중증 손발톱진균증을 모든 환자는 균류학적으로 치료된 것으로 나타났다(네거티브 배양). 놀랍게도, 치료의 중지 후에도 재발이 없었다. 몇몇 손발톱은 느린 속도의 손발톱 성장 및 대치에 상응하는 이영양성 변화를 지속적으로 나타내었다. 이러한 지속적이고 예방적인 반응은 당해 화합물의 독특한 용해 특성, 및 약물을 친균이 축적되는 손발톱밑 또는 각질이 풍부한 영역으로 전달하고, 침전 후 미정질 형태로 상기 부위에 지속적으로 존재하도록 선택된 용매의 능력에 기인된다.

이러한 용매 혼합물에 적용된 터비나핀의 잔여 보호 효과, 및 매우 난치성 질병인 것으로 공지된 질병의 임의의 재발의 결핍은 용매 시스템이 임계 수화점에 도달함에 따라 용액으로부터 항진균제가 방출되어 각질화된 표피 조직 내에 침전된 후, 미정질 침착되는 것에 기인될 수 있다.

바람직한 구체예에서, 손발톱, 및 발의 하부 및 발바닥 주변부(모카신 분포)의 감염을 치료하기 위해 사용되는 항진균제인 터비나핀(알릴아민 화합물)은 교반과 함께 실온에서 벤질 알코올에 용해된다. 이러한 화합물의 용해도는 매우 크고(40% w/v 초과), 이는 상기 용액과 관련된 특성을 설명한다. 따라서, 2g의 터비나핀을 5mL의 벤질 알코올에 용해하였다. 이 용액에 85mL의 에틸 알코올 무수물 및 10mL의 종류수를 첨가하였다. 활성 화합물인 터비나핀의 최종 농도는 2%이고, 바람직한 담체인 벤질 알코올의 농도는 5%이다.

대안적 구체에는 무수 에탄올 대신 95% 에탄올을 이용하거나 에탄올의 일부를 이소프로필 알코올로 대체하여 벤질 알코올 농도를 10%로 증가시키는 것을 포함한다.

이러한 조건하에서, 상기 구성 내에서 제조된 용액은 물을 첨가함으로써 희석하여, 활성 화합물이 용액에서 배출됨이 없이 물의 농도가 45%(v/v)이하로 상승될 수 있다. 이는 혼합물이 통로 내에서 용질의 침전 없이 수분 함량이 10-30%(v/v)의 범위인 손발톱판을 가로지르도록 한다. 손발톱바닥에 도달할 때까지 용해 상태로 유지되는 터비나핀의 이러한 능력이 이의 약리학적 활성을 나타내는 능력의 핵심이다.

따라서, 본 발명의 또 다른 구체에는 알릴아민 항진균 화합물 및 추가의 항진균 화합물을 포함하는 항진균 조성물이다. 일반적으로, 이러한 조성물의 구체에는 하기를 포함한다:

(1) 알릴아민 항진균 화합물;

(2) 추가의 항진균 화합물;

(3) 치료적으로 유효한 농도의 알릴아민 항진균 화합물 및 치료적으로 유효한 농도의 추가의 항진균 화합물이 용해 상태로 국소적으로 적용될 수 있는 정도로 알릴아민 항진균 화합물 및 추가의 항진균 화합물이 용해되는, 방향족 치환체로 치환된 지방족 알코올;

(4) 방향족 알코올이 용해되는 저급 지방족 알코올; 및

(5) 물 또는 물-상용성 용매 혼합물.

추가의 항진균 화합물은 그리세오플빈, 케토코나졸, 그리세오플빈, 미코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 터코나졸, 부토코나졸, 티오코나졸, 옥시코나졸, 술코나졸, 시클로프록스 올라민, 할로프로긴 및 톨나프테이트 중 임의의 것일 수 있다. 하나 이상의 추가의 항진균 화합물이 사용될 수 있다. 통상적으로, 추가의 항진균 화합물은 그리세오플빈, 미코나졸, 케토코나졸, 그리세오플빈과 케토코나졸 둘 모두, 또는 그리세오플빈과 미코나졸 둘 모두이다. 터비나핀은 그 자체로 효과적으로 작용하지만, 치료 효능은 터비나핀과 상이한 메커니즘(즉, 세포막 합성 억제제 대 세포골격을 분해시킴으로써 작용하는 작용제)에 의해 작용하는 기타 항진균 화합물을 결합시킴으로써 개선될 수 있다.

이러한 구체예에서, 알릴아민 항진균 화합물의 농도는 바람직하게는 약 2%(w/v)이다. 추가의 항진균 화합물의 농도는 통상적으로 약 1%(w/v) 내지 약 3%(w/v), 바람직하게는 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v), 더욱 바람직하게는 약 2%(w/v)이다. 포함되는 특정의 추가 항진균 화합물에 따라 기타 농도가 사용될 수 있다. 통상적으로, 사용되는 저급 지방족 알코올의 부피는 추가의 항진균 화합물의 농도를 고려하여 조정된다. 따라서, 하나의 추가의 항진균 화합물이 2%(w/v)의 농도로 사용되는 경우, 에틸 알코올과 같은 저급 지방족 알코올의 부피는 2% 감소된다.

본 발명에 따른 조성물은 손발톱-래커병, 롤-온 어플리케이터(roll-on applicator)를 지닌 작은 브러쉬의 용도를 포함하는 통상적인 방법, 또는 작은 개구를 지닌 스퀴즈병에 의해 적용될 수 있다. 상기 언급된 결과에서는 손발톱-래커병을 지닌 작은 브러쉬가 사용되었다.

본 발명의 또 다른 구체에는 피부 또는 손발톱의 진균 감염, 특히 손발톱진균증을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 진균 감염을 치료하기 위해 치료적 유효량의 본 발명에 다른 조성물을 피부 또는 손발톱에 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 특히, 진균 감염은 발의 발바닥 또는 발바닥 주변부 또는 손발톱바닥 상부 및 주위에 존재하는 손발톱밑 상피의 감염이다. 진균 감염은 트리코파이톤 루브룸, 미크로스포روم 카니스, T. 멘타그로파이츠, T. 인터디지탈레, 또는 또 다른 진균종에 의한 감염일 수 있다. 대안적으로, 진균 감염은 통상적으로 T. 멘타그로파이츠, T. 루브룸 또는 에피데모파이톤 플록코숨과 같은 진균에 의해 야기되는 족부백선(tinea pedis)(운동선수의 발)일 수 있다.

정확한 포뮬레이션, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태를 고려하여 개개의 의사에 의해 선택될 수 있다(참조: A.S. Nies & S.P. Spielberg, "Principles of Therapeutics" in J.G. Hardman & L.E. Limbird, eds, "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" (9th ed., McGraw-Hill, New York, 1996), ch. 3., pp. 43-62). 주치의는 독성, 또는 기관 기능 장애로 인해 투여를 종결하거나 중단하거나 조절하는 방법 및 시기를 인지할 것임을 인식하여야 한다. 반대로, 주치의는 임상 반응이 충분하지 않은 경우(독성 제외)보다 높은 수준으로 치료를 조정하는 것을 또한 인지할 것이

다. 본 발명에 따른 조성물의 투여량의 크기는 진균 감염의 중증도 및 크기에 따라 다양할 것이다. 추가로, 적용량 및 적용 빈도는 또한 개별적 환자의 연령, 체중, 및 반응 뿐만 아니라 약역학 파라미터, 예를들어 간 및 신장 기능에 영향을 미치는 조건에 따라 다양할 수 있다. 이는 이러한 약물의 전신 흡수가 상대적으로 낮더라도, 사용되는 약제의 전체량은 전신 투여의 경우보다 적은 크기 정도임을 유의해야 한다.

본 발명의 장점

본 발명은 전신 투여를 필요로 하지 않는, 조성물의 국소 적용에 의해, 진균 감염, 특히 피부 및 손발톱의 진균 감염을 치료하기에 보다 효과적인 조성물 및 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물 및 방법의 사용은 항진균제의 전신 투여가 발생시킬 수 있는 부작용의 위험을 최소화시킨다. 이러한 부작용, 특히 간 및 조혈기관계통에 대한 효과의 일부는 심각할 수 있고, 생명을 위협할 수 있다. 적어도, 이들은 치료를 중단시켜, 진균 감염에 대한 치료 없이 환자를 방치하도록 만든다. 본 발명의 조성물 및 방법은 이러한 문제점을 회피한다. 또한, 경구 또는 국소 치료 후의 임의의 재발은 본원에 기술된 방법의 간소함 및 안전성으로 인해 용이하게 해결될 수 있다.

본원에 예시적으로 기술된 본 발명은 본원에 특이적으로 기술되지 않은, 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들 없이 적절하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를들어, 용어 "포함하는", "포함하여", "함유하는" 등은 광범위하고 제한 없이 해석되어야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명을 위한 용어로서 사용되고, 이러한 용어 및 표현의 사용이 추후 나타내고 기술되는 임의의 동등물 또는 이들의 임의의 일부를 배제하고자 하는 것이 아니며, 본 발명의 청구의 범위 내에서 다양한 변형이 가능함이 인지되어야 한다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구체예 및 임의의 특징에 의해 특이적으로 기술되었더라도, 본원에 기술된 본 발명의 변형 및 변화가 당업자에 의존될 수 있고, 이러한 변형 및 변화는 본원에 기술된 본 발명의 범위에 해당하는 것으로 간주되는 것이 이해되어야 한다. 본 발명은 본원에 광범위하고 속적으로 (generically) 기술되어 있다. 속 기재의 범위로 구분되는 보다 좁은 종 및 아속의 무리의 각각이 또한 본 발명의 일부를 형성한다. 이는 삭제된 물질이 특이적으로 존재하는 거의 여부와 상관없이 속으로부터 임의의 내용을 제거하는 조건 또는 네거티브 한정을 지닌 각각의 발명의 속 기재를 포함한다.

또한, 본 발명의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹에 의해 기술되는 경우, 당업자는 본 발명이 또한 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별적 일원 또는 일원의 서브그룹에 의해 기술됨을 인지할 것이다. 또한, 상기 기술이 예시를 위한 것으로 제한하고자 하는 바가 아님이 이해되어야 한다. 다수의 구체예는 상기 기재를 재검토함으로써 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 기재를 참조로 하여 결정되는 것이 아니라, 첨부된 청구의 범위와 이러한 청구의 범위에 권리를 부여하는 동등물의 전체 범위를 참조로 하여 결정되어야 한다. 특히 공개를 포함하는 모든 기사 및 참조문헌의 개시는 참조로서 본원에 포함된다.

참조문헌

Dawber RPR, Baran R, structure, embryology, anatomy and physiology of the nail. In Diseases of the Nails. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984

Nails: Therapy, Diagnosis, Surgery. Scher, RK and Daniel, RC, WB Saunders Company, Philadelphia, 1990

Walters KA, Flynn GL and Marvel JR. Physicochemical characterization of the human nail; Permeation pattern for water and homologous alcohols. J Pharm. Pharmacol. 35: 28, 1982

Zaias N, Onychomycosis. Arch. Dermatol. 105: 263 (1972)

Nair B. Final Report on the safety assessment of Benzyl Alcohol Benzoic Acid and Sodium Benzoate. Int J Toxicol. 2001;20 Suppl3:23-50

미국 특허 문현:

6,224,887	5/2001	Samour et al.
5,889,039	3/1999	Knowles
6,585,963	7/2003	Quan et al.
6,495,124	12/2002	Samour
6,380,236	4/2002	Glassman
6,042,845	3/2000	Sun et al.
5,487,776	1/1996	Nimni
4,820,724	4/1989	Nimni