



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0110083
(43) 공개일자 2017년10월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01) A61K 47/24 (2017.01)
A61K 47/28 (2017.01) A61K 8/04 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/42 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7020413
(22) 출원일자(국제) 2015년12월23일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/000229
(87) 국제공개번호 WO 2016/105499
국제공개일자 2016년06월30일
- (30) 우선권주장
PCT/US2014/072239 2014년12월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
인텔렉추얼 프라퍼티 어쏘시에이츠, 엘엘씨
미국 캘리포니아 91362 싸우전드 오크스 3657 이.
싸우전드 오크스 불리바드
- (72) 발명자
샌드, 브루스, 제이.
미국 캘리포니아 91362 싸우전드 오크스 3657 이.
싸우전드 오크스 불리바드 인텔렉추얼 프라퍼티
어쏘시에이츠, 엘엘씨 내
비일, 라이언, 알.
미국 캘리포니아 91362 싸우전드 오크스 3657 이.
싸우전드 오크스 불리바드 인텔렉추얼 프라퍼티
어쏘시에이츠, 엘엘씨 내
번햄, 필립, 에이치.
미국 캘리포니아 91362 싸우전드 오크스 3657 이.
싸우전드 오크스 불리바드 인텔렉추얼 프라퍼티
어쏘시에이츠, 엘엘씨 내
- (74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 경피 투여를 위한 방법 및 제형

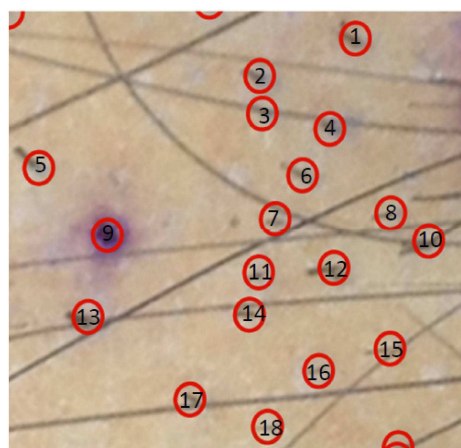
(57) 요약

피부, 손발톱 또는 모낭을 통해 활성제의 적어도 국소화된 경피 또는 전신계 전달을 보증하는 국소 치료용의 개선된 제형이 개시되어 있다.

대표도 - 도9a

치료된 부위

전



● 존재하는 모발 = 18

(52) CPC특허분류

A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 47/28 (2013.01)
A61K 8/042 (2013.01)
A61K 8/34 (2013.01)
A61K 8/42 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61Q 7/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/176,416	2015년02월17일	미국(US)
62/176,438	2015년02월17일	미국(US)
62/176,419	2015년02월17일	미국(US)
62/176,414	2015년02월17일	미국(US)
62/176,418	2015년02월17일	미국(US)
62/176,417	2015년02월17일	미국(US)
62/176,415	2015년02월17일	미국(US)
62/177,814	2015년03월24일	미국(US)
62/178,192	2015년04월02일	미국(US)
62/178,193	2015년04월02일	미국(US)
62/178,232	2015년04월06일	미국(US)
62/187,756	2015년07월01일	미국(US)
62/191,952	2015년07월13일	미국(US)
62/198,605	2015년07월29일	미국(US)
62/198,599	2015년07월29일	미국(US)
62/238,012	2015년10월06일	미국(US)
62/261,167	2015년11월30일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 상태의 치료에 효과적인 양의 적어도 하나의 활성제 및

제형의 0.5 내지 20% w/w인 벤질 알코올; 및

상기 제형의 25 내지 70% w/w인 레시틴오가노겔을 포함하는 제형으로서, 대상체의 피부, 손발톱(nail) 또는 모낭(hair follicle)을 통해 상기 활성제를 경피 전달하기 위한 제형.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 레시틴 오가노겔이 30% 내지 60% w/w로 존재하는 제형.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 레시틴 오가노겔이 대두 레시틴과 이소프로필 팔미테이트의 조합물인 제형.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 제형의 2 내지 25% w/w인 비이온성 계면활성제; 및

상기 비이온성 계면활성제의 적어도 물 과량인 양의 극성 용매를 추가로 포함하는 제형.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 극성 용매가 제형을 완성시키는 제형.

청구항 6

청구항 4에 있어서, 상기 비이온성 계면활성제가 폴록사머이고 극성 용매가 물인 제형.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 필수적으로 무수이고 비이온성 계면활성제 및 담즙 염을 추가로 포함하며, 여기서 상기 담즙 염이 1 내지 15% w/w로 존재하고 상기 계면활성제가 20 내지 60% w/w에서 분말형으로 제공되는 제형.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 7 중의 어느 한 항에 있어서, 항산화제를 추가로 포함하는 제형.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 7 중의 어느 한 항에 있어서, 적어도 2개의 활성제가 상기 제형 속에 포함되는 제형.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 7 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 미셀(micelle)을 포함하는 제형.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 7 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 pH가 9 내지 11인 제형.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 7 중의 어느 한 항에 있어서, 활성 성분이 마취제, 지방-용해제, 영양소 또는 영양소 배합물, 조직 용적 향상제, 백신 성분, 모발 성장 조절제, 항진균제, 금연을 촉진시키는 제제 및/또는 카나비노이드

드인 제형.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 상기 대상체에서 상태의 치료에 효과적인 양의 활성제; 및
상기 제형의 0.5 내지 20% w/w인 벤질 알코올;
상기 제형의 30 내지 60% w/w인 레시틴오가노겔; 및
상기 제형의 나머지인 극성 용매 속의 20% 내지 40% w/w 비이온성 세제를 포함하는 제형.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 상기 대상체에서 상태의 치료에 효과적인 양의 활성제; 및
상기 제형의 0.5 내지 20% w/w인 벤질 알코올;
상기 제형의 30 내지 60% w/w인 레시틴오가노겔;
상기 제형의 5 내지 15% w/w인 담즙 염; 및
제형의 나머지인 비이온성 세제를 포함하는 제형.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 7 중의 어느 한 항에 따른 제형의 유효량을 대상체의 상기 피부, 손발톱 또는 모낭에 적용시킴을 포함하여, 활성 성분을 경피 전달하는 방법.

청구항 16

0.5% w/w 내지 20% w/w의 범위의 벤질 알코올, 0.5% w/w 내지 70% w/w의 범위의 레시틴 오가노겔, 및 5 내지 15% w/w의 범위의 담즙 염을 포함하는 제형을 사용하여 국소화된 지방에 근접한 피부를 치료함을 포함하여, 대상체에서 국소화된 지방을 용해시키는 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 제형이 유효량의 마취제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

대상체에서 국소화된 지방을 용해시킴과 함께, 대상체의 부위에 적용시킴을 포함하고, 여기서 상기 용해는 0.5% w/w 내지 20% w/w의 범위의 벤질 알코올, 0.5% w/w 내지 70% w/w의 범위의 레시틴 오가노겔 및 유효량의 마취제를 포함하는 제형으로 수행되는, 상기 대상체에서 국소화된 지방을 용해시킴과 관련한 통증을 완화시키는 방법.

청구항 19

청구항 15에 있어서, 상기 치료가 피부의 치료이고 상기 치료에 이어서, 리놀레산을 포함하는 조성물을 치료 부위에 적용시킴을 추가로 포함하는 방법.

청구항 20

청구항 16 내지 청구항 18 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 치료에 이어서, 리놀레산을 포함하는 조성물을 치료 부위에 적용시킴을 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

충분한 레시틴 오가노겔, 벤질 알코올, 계면활성제, 극성 용매 및/또는 담즙 염을 포함함으로써, 활성제와 혼합된 경우, 청구항 1 내지 청구항 7 중의 어느 한 항에 따른 제형을 생성하는 침투제 조성물.

청구항 22

대상체에서 상태의 치료에 효과적인 양의 적어도 하나의 활성제 및

상기 제형의 0.5 내지 20% w/w인 벤질 알코올;

상기 제형의 0.5 내지 70% w/w인 레시틴오가노겔;

상기 제형의 1 내지 15% w/w인 담즙 염; 및

상기 제형의 20 내지 60%인 계면활성제를 포함하는 제형으로서, 상기 대상체의 피부, 손발톱 또는 모낭을 통해 활성제를 경피 전달하기 위한 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호-참조

[0002] 본원은 PCT/US2014/072239(국제출원일: 2014년 12월 23일); 미국 가 특허원 제62/176,416호(출원일: 2015년 2월 17일); 미국 가 특허원 제62/198,605호(출원일: 2015년 7월 29일); 미국 가 특허원 제62/187,756호(출원일: 2015년 7월 1일); 미국 가 특허원 제62/176,418호(출원일: 2015년 2월 17일); 미국 가 특허원 제62/191,952호(출원일: 2015년 7월 13일); 미국 가 특허원 제62/178,232호(출원일: 2015년 4월 6일); 미국 가 특허원 제62/198,599호(출원일: 2015년 7월 29일); 미국 가 특허원 제62/177,814호(출원일: 2015년 3월 24일); 미국 가 특허원 제62/261,167호(출원일: 2015년 11월 30일); 미국 가 특허원 제62/176,438호(출원일: 2015년 2월 17일); 미국 가 특허원 제62/176,417호(출원일: 2015년 2월 17일); 미국 가 특허원 제62/176,414호(출원일: 2015년 2월 17일); 미국 가 특허원 제62/176,415호(출원일: 2015년 2월 17일); 미국 가 특허원 제62/176,419호(출원일: 2015년 2월 17일); 미국 가 특허원 제62/178,192호(출원일: 2015년 4월 2일); 미국 가 특허원 제62/238,012호(출원일: 2015년 10월 6일); 및 미국 가 특허원 제62/178,193호(출원일: 2015년 4월 2일)로부터의 우선권을 주장한다. 이러한 문헌들의 내용은 이들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 피부, 손발톱 또는 모낭(hair follicle)을 통한 활성제(active agent)의 경피 전달을 진행시키는 국소 치료 분야에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 활성제를 포함하는 침투 제형을 대상체(subject)에게 직접 적용하는 것에 관한 것이다.

[0005] 배경 기술

[0006] 치료학적 활성제를 피부 및 모낭을 통해 국소적으로 이동시키기 위한 각종 제형이 제안되어 왔다. 예를 들면, 제US2009/0053290호는 2개의 침투제(penetrant)의 조합물을 포함하는, 활성 성분의 경피 전달을 위한 제형을 기재하고 있으며, 여기서 제1 침투제는 약 2중량%(% w/w)내지 약 20중량%의 양으로 존재하며 벤질 알콜로서 유형화되고, 제2 침투제는 0.5중량% 내지 20중량%의 양으로 존재하는 레시틴 오가노겔로 유형화된다. 바람직한 조성물에서, 벤질 알콜은 레시틴 오가노겔보다 훨씬 더 높은 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 제2 침투제는 레시틴 오가노겔과 Pluronic[®]의 조합물이다. 제형 내의 Pluronic[®]과 레시틴 오가노겔의 조합물의 비율은 0.5 내지 15중량%이다.

[0007] PCT 공보 제W02014/209910호에는 벤질 알콜이 조성물의 약 2중량%로 존재하고 0.5% 내지 15%의 범위로 존재하도록 허용된 레시틴 오가노겔이 벤질 알콜의 농도보다 더 낮은 농도로 존재하는 것이 바람직한 국소 제형이 개시되어 있다. 제안된 바람직한 조성은 2% 벤질 알콜 및 0.6% 레시틴 오가노겔이다. 이 공보는 Pluronic[®]과 같은 폴록사머의 사용을 구체적으로 배제한다.

[0008] 경피 투여를 위해 레시틴 오가노겔을 사용하는 다른 조성물은 문헌[참조: Raut, S., et al., Acta Pharm Sin (2012) 2:8-15]에 기재되어 있으며, 문헌[참조: Elnaggar, Y., S-R., et al., J. Controlled Rel. (2014) 180: 10-24]에서 검토되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명에 이르러, 기대하지 않게, 벤질 알콜(또는 이의 유사물)의 농도와 비교하여 고농도의 레시틴 오가노겔 이 약물을 국소적으로 효과적으로 전달하여 국소 또는 전체적인 전신계 투여가 되도록 하고, 또한 비이온성 세제 및 극성 용매 및/또는 담즙 염(bile salt)을 포함시키는 것이 도움이 되는 것을 밝혀내었다. 일부 구현예에서, 무수 제형이 사용될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 발명의 개시

[0011] 놀랍게도, 본 발명의 제형 및 방법을 사용하는 경우, 치료학적 활성제의 특히 유효한 경피 국소 또는 전신계 전달을 성취할 수 있음을 밝혀내었다. 특정한 이론으로 얽매이려는 의도없이, 본 발명자들은, 이러한 개선이 제형 속의 활성 성분 또는 성분들에 의해 피부, 손발톱 또는 모낭의 침투를 허용하는 본 발명의 제형의 증진된 능력에 기인하는 것으로 고려하고 있다. 개선은 또한 이러한 제형을 적용하는 방법을 수행하는 데 있어서도 이루어졌다.

[0012] 따라서, 일 국면에서, 본 발명은 피부 또는 모낭을 통해 치료학적 제제를 경피 전달하기 위한 제형에 관한 것이다. 이 제형은 0.5 내지 20% w/w의 벤질 알콜 및 25 내지 70% w/w의 레시틴 오가노겔과 함께 치료에 유효한 양의 활성제를 함유한다. 향산화제와 같은 추가의 성분이 또한 포함될 수 있다.

[0013] 일부 구현예에서, 상기 제형은 또한 극성 용매와 함께 계면활성제, 전형적으로 2 내지 25% w/w의 비이온성 계면활성제를 포함하며, 여기서 극성 용매는 비이온성 계면활성제의 적어도 몰 과량의 양으로 존재한다. 이러한 구현예에서, 전형적으로, 조성물은 충분한 양의 극성 용매, 전형적으로 자체로 10% 내지 40%의 계면활성제, 전형적으로 비이온성 계면활성제를 포함하여 조성물이 100%가 되도록 하는 수용액 또는 폴리에틸렌 글리콜 용액을 갖는 활성 성분과 함께 위에서 언급한 양의 레시틴 오가노겔 및 벤질 알콜을 함유한다.

[0014] 또 다른 구현예에서, 활성 성분 및 위에서 언급한 양의 벤질 알콜 및 레시틴 오가노겔을 함유하는 제형은 본질적으로 무수성이며 담즙 염을 함유하고 본질적으로 물을 함유하지 않는다. 담즙 염은 전체 조성물 중에 1 내지 15% w/w의 비율로 존재한다. 이러한 조성물은, 위에서 언급한 바와 같이, 분말형으로 공급되는 전형적으로 비이온성인 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다. 세제의 조성물 비율은 상당히 높을 수 있으며 20 내지 60% w/w의 범위일 수 있다. 이러한 구현예에서, 전형적으로, 조성물의 성분 - 활성 성분, 레시틴 오가노겔, 벤질 알콜 및 담즙 염은 분말형의 계면활성제와 함께 "채워진다(topped off)".

[0015] 일부 구현예에서, 담즙 염은, 조성물이 담즙 염의 작용으로 인하여 지방 침적물을 용해시킬 수 있다는 점에서 자체로 활성제이다. 이러한 조성물에서, 레시틴 오가노겔의 하루 한계는 하한치로서 25% w/w 내지 0.5% w/w로 연장된다.

[0016] 여전히 또 다른 구현예에서, 활성 성분 외에도, 총 비이온성 세제의 0.5 내지 20%의 위에서 언급한 범위의 벤질 알콜 중의 25% 내지 70%의 범위의 레시틴 오가노겔을 나머지 성분과 혼합하고 농축된 수용액으로 pH 9 내지 11로 완충시킨다.

[0017] 여전히 또 다른 구현예에서, 본 발명의 본질적으로 무수 조성물에서, 제형은 유효량의 활성 성분, 0.5% 내지 70% w/w의 레시틴 오가노겔, 0.5% 내지 2% w/w의 벤질 알콜 또는 대안적 알콜, 1% 내지 15% w/w의 담즙 염, 및 분말형의 비이온성 계면활성제를 포함한다. 이러한 제형은 또한 pH 9 내지 11의 범위로 완충된다.

[0018] 여전히 또 다른 국면에서, 본 발명은 활성제가 결핍되어 있지만, 필수적인 양의 활성제와 혼합되는 경우 상기한 제형을 생성시킬 농도로 침투제의 나머지 성분을 함유하는 침투제 조성물에 관한 것이다.

[0019] 다른 국면에서, 본 발명은 본 발명의 제형을 사용하여 사람 또는 비-사람 동물에게 전신계로 또는 국소 피하 위치에 간단하게 활성제를 전달하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 또한 침투제 자체에 관한 것이며, 이의 조성물의 양은 활성 성분의 전체 조성물에 대한 기여를 고려하도록 조정된다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 제형은 활성 성분의 특성에 무관하게 상기한 특성을 공유한다. 그러나, 이러한 설명에 맞는 침투제들 중의 선택 및 이의 적용 방식은 투여되는 것의 특성에 따라 변할 수 있다. 예를 들면, 마취제를 투여하는 경우, 이는 종종, 마취제 자체를 투여하는 데 바람직한 고 pH에서 에피네프린의 불안정성으로 인하여 투여 기술에서의 조정을 필요로 할 수 있는 에피네프린 또는 다른 혈관수축제를 포함하는 것이 유용하다. 디카복실산 무수물을

사용하는 용적 증진의 경우에, 무수물의 조기 가수분해는 방지되어야만 하며, 이에 따라 무수 조성물이 사용되어야만 하거나 적용은, 무수물이 가수분해될 기회를 갖지 않도록 하는 방식으로 수행되어야만 한다. 상기한 특성을 지닌 상기 조성물은 광범위한 활성 성분에 광범위한 응용에 적용될 수 있다.

[0021] 전형적으로, 본 발명의 제형으로 치료될 대상체는 사람이지만, 침투제의 용도는 사람용으로 제한되지 않는다. 경피 효과는 또한 포유동물, 조류 및 어류를 포함하는 다른 동물에서 발휘된다.

[0022] 본 발명의 방법에서, 제형을 적용하는 정확한 과정은 활성 성분의 특성에 좌우될 것이다. 그러나, 치료가 일반적으로 피부를 개방하여 침투되도록 함에 따라, 이는 일반적으로, 예를 들면, 이러한 목적으로 작용되는 리놀레산을 포함하는 조성물을 적용함으로써 적용 부위를 본질적으로 제밀폐시키는 것이 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 대상체에서 눈가의 잔주름(crow's foot)을 제거함에 있어서 본 발명의 제형의 유효성을 나타낸다. 도 1a는 치료 전의 대상체를 나타내며 도 1b는 치료한 지 15분 후의 대상체를 나타낸다.

도 2는 이러한 치료의 지연된 효과를 나타내며, 여기서 도 1a에 나타난 대상체는 도 2a에 다시 나타내고, 도 2b에서는 동일한 대상체를 치료한 지 대략 4개월 후에 나타낸다.

도 3은 본 발명의 제형을 사용하는 눈가의 잔주름에 대한 또 다른 대상체의 치료를 나타낸다. 도 3a는 치료 전의 대상체를 나타내며 도 3b는 치료한 지 15분 후의 대상체를 나타낸다.

도 4는 12일 후에 지방을 용해하기 위해 DCA로 국소 치료한 결과를 나타낸다. 도 4a는 치료한 지 12일이 경과하기 전의 관련 영역을 나타내고 도 4b는 치료한 지 12일이 경과한 후의 관련 영역을 나타낸다.

도 5는, "후(After)" 묘사가 치료 후 1개월인 것을 제외하고는, 도 4와 동일한 대상체의 치료의 결과를 나타낸다.

도 6a 내지 6c는 치료된 대상체 대 대조군의 상대적인 수행능 파라미터를 나타내며, 여기서 치료된 대상체에게는 영양 인자 및 대사 균형 잔기를 포함하는 제형이 공급된다. 도 6a는 종아리 구부리기/발꿈치 올리기 운동을 수행하는 대상체가 락트산 작용감(burn)을 경험하기 전에 운동을 수행할 수 있는 상대적인 증진 시간을 나타낸다. 도 6b는, 한계 통증을 경험할 때까지의 상대적인 시간을 나타낸다. 도 6c는 치료된 대상체 대 치료되지 않은 대상체에서 수행될 수 있는 상대적인 반복 수를 나타낸다.

도 7은 5 세트에 걸쳐 팔굽혀펴기를 수행함에 있어서 치료된 대상체와 치료되지 않은 대조군의 수행능을 비교한 것을 나타낸다.

도 8a 및 8b는 치료된 부위와 치료되지 않은 부위를 나타내는 치료 전과 후에 본 발명의 조성물로 치료된 대상체의 두피의 단면의 개략도를 나타낸다.

도 9a 및 9b는 치료된 부위에서 각각의 모발 성장을 도시하기 전과 후이다.

도 10a 및 10b는 도 9a 및 9b에 나타난 치료에 사용된 시간 전과 후의 치료되지 않은 부위의 비교를 나타낸다.

도 11a 및 11b는 각각 0.015% w/w 및 0.3% w/w의 본 발명의 제형 중의 비마토프로스트(bimatoprost)의 농도로 2개의 대상체 각각으로 나타난 전체 모발 성장의 사진을 나타낸다.

도 12a 및 12b는 치료한 지 7주 후의 도 11a 및 11b의 대상체에서의 결과의 확대도를 나타낸다.

도 13 내지 15는 손발톱진균증의 치료 전과 후의 대상체의 발톱의 사진이다. 도 13a 내지 15a는 치료 전의 대상체의 발톱을 나타내고 도 13b 내지 15b는 매일 2회씩 치료한 지 3주 후의 동일한 발톱을 나타낸다.

도 16a 내지 16d는 상이한 분쇄 과정으로 제조한 각종 제형의 미셀 밀도(micelle density)를 나타내는 현미경사진이다.

도 17은 상이한 분쇄 과정으로 제조한 리도카인의 제형을 사용하는 미셀 밀도 대 통증 감소의 비교이다.

발명을 수행하는 방식

위에서 나타난 바와 같이, 본 발명의 제형 및 방법에 의해 달성된 우수한 효과는 피부를 통한 활성제의 전달을 증진시키는 개선된 제형에 기여할 수 있다. 담체는 상기 인용 문헌 US2009/0053290 ('290) 및 W02014/209910 ('910)에 기술된 침투제, 즉 벤질 알콜 및 레시틴 오가노젤을 사용하지만, 선행기술에서 보다 훨씬 더 높은 비

울의 레시틴 오가노겔 대 벤질 알콜을 사용한다. 본 발명의 담체는 또한 '910 공보에서 바람직하지 않은 것으로 개시되어 있는 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있으며 '290 공보에는 매우 소량으로만 존재하는 것으로 기재되어 있다. 본 출원인들은, 비이온성 계면활성제와 물 과량의 극성 겔화제의 조합물을 제공하는 일부 구현예에서 뿐만 아니라 벤질 알콜에 대하여 및 제형의 중량에 대하여 매우 높은 양의 레시틴 오가노겔을 사용함으로써, 생성되는 제형의 침투 능력 및 활성제의 유효한 전달 수준이 상당히 증진될 수 있음을 밝혀내었다. 이러한 결과는, 레시틴 오가노겔 보다 벤질 알콜의 농도가 특히 약간 더 높은 비교적 동일한 양의 벤질 알콜 및 레시틴 오가노겔이 선행기술의 제형에 의해 달성된 침투 수준에 관여한 것으로 밝혀졌기 때문에 완전히 예측하지 못한 것이었다.

수성 매질로 채우는 대신에 담즙 염을 벤질 알콜과 레시틴 오가노겔의 조합물에 가하는 양태에서, 비교적 구형이었던 미셀은 신장되고 벌레형으로 될 수 있어서 표피의 각질층에 우수하게 침투되도록 할 수 있다. 미셀의 벌레형 제형은 고분자량의 치료제를 수용하는 데 특히 도움이 된다. 담즙 염은 안면 양친매성 물질이며 타우로콜산, 글리코콜산, 타우로체노데옥시콜산, 글리코체노데옥시콜산, 콜산, 데옥시콜산의 염을 포함한다. 다른 세제는 또한 담즙 염 대신에 유용하며, Tween[®] 80 및 Span[®] 80을 포함한다. 위에서 나타낸 바와 같이, 담즙 염이 지방 침적물의 용해시에 활성 성분인 경우, 저농도의 레시틴 오가노겔이 제형의 영역내에 포함된다.

이러한 담즙 염을 포함시키면 미셀의 초변형성을 촉진시키며, 이는 다시 저분자량 및 고분자량 약물 및 다른 활성제, 예를 들면 핵산 및 단백질의 통과를 촉진시킨다. 이러한 조성물은 세포간 밀봉 지질(intercellular sealing lipid))을 따라 및 이에 의해 각질층을 가로지르는 천연 구배를 따라 자체를 스퀴징(squeezing)함으로써 피부 침투 장벽을 극복한다. 이는 협소한 기공에 대하여 압축하거나 이것으로 끌리는 경우 막 조성물에서의 변화를 국소적으로 및 가역적으로 촉진시킨다.

본 발명의 일부 제형에서, 상기한 양의 담즙 염, 벤질 알콜, 레시틴 오가노겔 및 활성 성분 외에도, 제형은 분말형 비이온성 세제로 "채워진다". 이러한 조성물의 pH는 작은 샘플을 취하고 이를 물속에 용해시켜서 적절한 pH를 시험함으로써 측정할 수 있다. 많은 구현예에서, pH는 8.5 내지 11 또는 9 내지 11 또는 10 내지 11의 범위이다.

일부 제형에서, 미셀의 제형은 분쇄함으로써 증진된다. 증진의 수준은, 분쇄기를 통한 통과 횟수 뿐만 아니라 분쇄가 발생하는 압력 및 속도에 의해 측정된다. 통과 횟수 및 압력이 증가함에 따라, 미셀 제형의 수준도 증진된다. 일반적으로, 압력이 증가하고 분쇄 속도가 증가하면 미셀 밀도의 수준이 증진된다. 연고 분쇄기가 Medisca[®]에서 시판하는 Dermamill 100 (Blaubrite)인 경우, 전형적인 속도는 1 내지 100 사이의 어떠한 변화를 포함하는 데, 여기서 1은 최저 속도이고 100은 최고 속도이며, 이 사이에 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 100, 또는 특정한 속도가 존재한다. 압력은 1 내지 5로부터 선택되는 데, 여기서 1은 최고 압력이고 5는 최저 압력이다. 사용된 압력은 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 선택될 수 있다. 통과 횟수는 또한 변할 수 있는 데, 여기서 통과는 생성물 모두가 기계의 롤러를 통과하는 경우 완결된다. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 이상의 다수의 통과는 일부 구현예에서 고려된다. 속도 및 압력은 각각의 통과에 있어서 변할 수 있다. 예를 들면, 첫번째 통과는 첫번째 압력 및 첫번째 속도를 가질 수 있는 반면, 두번째(또는 후속적인) 통과는 두번째 압력 및 두번째 속도를 가질 수 있으며, 여기서 두번째 압력은 첫번째 압력과 동일하거나 상이하며 두번째 속력은 첫번째 속력과 동일하거나 상이하다. 특별한 제형에 대한 목적하는 미셀 밀도는 속도, 압력 및 통과 횟수를 변화시킴으로써 경험적으로 측정할 수 있다.

물론, 대안적인 연고 분쇄기를 또한 사용할 수 있고, 비교가능한 속도, 압력 및 통과 횟수는 Dermamill 100에서의 등가물과 비교해서 반복된다. 또한, 미셀 밀도는 본원에 나타난 결과와 동등한 결과를 보장하기 위해 현미경적으로 비교할 수 있다. 일부 구현예에서, 미셀 밀도는 적어도 20%이고 많은 경우에는 하기 실시예 23에 기재된 방법으로 측정된 바와 같이, 적어도 30%, 50%, 70%, 80% 또는 90% 및 당해 범위 내의 모든 수준이다.

제형 속의 활성제의 비율은 전달하기에 필요한 양에 좌우되어 질병을 치료하는데 유용한 효과를 지니도록 한다. 일반적으로, 활성 성분은 0.01% w/w 이하 내지 약 50% w/w 이하 정도로 낮은 양으로 제형 속에 존재할 수 있다. 전형적인 농도는 0.25% w/w, 1% w/w, 5% w/w, 10% w/w, 20% w/w 및 30% w/w를 포함한다. 활성 성분의 필요한 비율은 각각의 적용을 위한 투여에 할당된 시간 뿐만 아니라 활성제에 따라 및 투여 빈도에 따라서도 크게 변할 수 있기 때문에, 활성 성분의 수준은 광범위하게 변할 수 있으며, 활성 성분에 의한 피부의 침투에 있어서 제형 보조제 속에 포함시키기 위한 필요성에 의해서만 제한된다.

본 발명의 제형은 단지 1개의 활성제 또는 활성제들의 조합물을 포함할 수 있다. 본원에서, "활성제" 또는 "활

성 성분"은 목적하는 치료학적 또는 다른 국소화된 전신계 효과를 생성하는 인자 또는 제제에 대하여 활성인 화합물 또는 약물을 나타낸다.

일반적으로, 본원에서, "하나(a, an, one 등)"는, 내용에서 1개의 참조물 만을 의도하는 것이 명백하지 않으면 하나 이상을 의미하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, "활성 성분"은 이러한 활성 성분 하나 이상을 나타낼 수 있다.

본 발명의 제형은 다수의 방법으로 제조할 수 있다. 전형적으로, 제형의 성분은 필요한 양으로 함께 단순히 혼합한다. 그러나, 일부 경우에는 활성 성분의 분해를 수행한 다음, 활성 성분을 담체의 형태로 전달하는데 도움을 주는 화합물을 포함하는 별도의 제제를 가하는 것이 바람직할 수도 있다. 담체 중의 이들 성분의 농도는 이후에 최종 제형에서 필요한 농도보다 약간 더 높을 것이다. 따라서, 리도카인과 같은 마취제는 알콜 속에 먼저 용해된 다음 벤질 알콜, 레시틴 오가노겔 및 임의로 비이온성 계면활성제 및 극성 겔화제의 또는 이온성 세제와 담즙 염의 조합물을 포함하는 담체에 가해질 수 있다. 또한, 이들 성분의 일부 소세트는 먼저 혼합한 다음 나머지 성분과 동시에 또는 연속적으로 "채워질" 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 정확한 방식은 활성 성분의 선택 및 이러한 활성 성분에 대하여 바람직한 나머지 성분의 비율에 좌우될 것이다.

침투제의 특성

침투제 제형은 다중-성분 혼합물이며, 이에 의해 특별한 농도의 침투 증진제가 이동될 제안된 게스트 약물(guest drug)의 분자 질량에 의해 부분적으로 통지된다. 약물 전달 시스템은, 게스트 분자가 국부 투여한 지 수 분 내에 목적 부위에 생-이용가능하도록 한다. 이러한 제형은, 대안적 공정의 필요한 농도의 1/1000 정도로 낮은, 게스트 분자의 최소 농도의 사용을 허락하지만, 생활성 및 양성의 임상 결과를 동시에 가능하게 한다.

제형은, 성분들이 공동작용으로 상호작용하고 개별 성분에 의해 유도된 것보다 더 우수한 피부 침투 증진을 유도하는 혼합물을 함유한다. 화합물들 사이의 상승작용은 단일 증진제의 효능 제한을 극복하는 강력한 침투 증진제를 설계하는 데 이용될 수 있다. 본원에 개시된 수개의 구현예는 3 내지 5개의 분명한 침투 증진제를 이용한다. (본원에 사용된 바와 같이, "세제" 및 "계면활성제"는 동의어이다.)

위에서 나타난 바와 같이, 습윤 적용을 위한 제형의 필수 성분은, 세제, 전형적으로 비이온성 세제, 담즙 염, 극성 용매 등과 같은 보조 성분뿐만 아니라 25% 내지 70% w/w 레시틴 오가노겔 및 0.5 내지 20% w/w 벤질 알콜 또는 밀접하게 관련된 알콜이다. 이들 각각은 하기에서 추가로 토의한다:

조성물 속에 포함된 레시틴 오가노겔은 레시틴과, 전형적으로 양친매성인 겔화 성분과의 조합물이다. 적합한 겔화 성분은 이소프로필 팔미테이트 외에도, 에틸 라우레이트, 에틸 미리스테이트 및 이소프로필 미리스테이트를 포함한다. 사이클로펜탄, 사이클로옥탄, 트랜스-데칼린, 트랜스-피난, n-펜탄, n-헥산, n-헥사데칸과 같은 특정한 탄화수소가 또한 사용될 수 있다. 따라서, 중요한 침투제는 레시틴 오가노겔이며, 여기서 레시틴 및 유기 용매로부터 수득되는 조합물은 침투 제제로서 작용한다. 레시틴 오가노겔은 투명하고, 열역학적으로 안정하고, 점탄성이며, 주로 수화된 인지질 및 적합한 유기 액체로 구성된 생혼화성 겔리-형 상이다. 적합한 레시틴 오가노겔의 예는 레시틴 이소프로필 팔미테이트이며, 이는 이소프로필 팔미테이트를 사용하여 레시틴을 용해할 때 형성된다. 레시틴 대 이소프로필 팔미테이트의 비는 50:50일 수 있다. 하기 실시예에 나타난 것은 이소프로필 팔미테이트와 조합된 대두 레시틴을 포함하는 제형이지만, 달걀 레시틴 또는 합성 레시틴과 같은 다른 레시틴도 사용될 수 있다. 장쇄 지방 산의 각종 에스테르가 또한 포함될 수 있다. 이러한 레시틴 오가노겔을 제조하는 방법이 또한 당해 분야에 익히 공지되어 있다. 대부분의 구현예에서, 레시틴 오가노겔은 최종 제형 속에 25 내지 70% w/w의 범위 및 30% w/w, 40% w/w, 50% w/w, 60% w/w 등과 같은 중간 비율로 존재한다. 지방 침적물을 용해시키고, 지방 제거로부터의 통증을 경감시키기 위해 사용된 조성물에서 또는 무수 조성물에서, 레시틴 오가노겔의 농도는 0.5% w/w, 1% w/w, 5% w/w, 10% w/w 또는 20% w/w 정도로 낮을 수 있다. 활성제 및 조성물의 나머지 성분과 혼화성인 한 명시된 범위 내의 어떠한 적합한 비율도 허용될 수 있다.

레시틴 오가노겔은 소낭, 미세유화액(microemulsion) 및 미셀 시스템의 형태로 존재할 수 있다. 소낭 또는 미셀과 같은 자체 조립된 구조의 형태에서, 이들은 각질층의 지질 이중층과 융합될 수 있어서, 정돈된 이중 구조물의 붕괴뿐만 아니라 캡슐화된 약물의 분배를 증진시킨다. 인지질계 침투 증진제의 예는 3차원 네트워크화된 구조물의 이용가능한 공간 내에 고정된 외부 용매 상을 갖는 반고체 제형으로 정의된 미세-유화액-계 유기 겔을 포함한다. 액체 상 중의 이러한 미세-유화액-계 유기 겔은 1,2-다이실-sn-글리세로-3-포스파티딜 콜린, 및 에틸 라우레이트, 에틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트; 사이클로펜탄, 사이클로옥탄, 트랜스-데칼린, 트랜스-피난, n-펜탄, n-헥산, n-헥사데칸 및 트리프로필아민 중의 적어도 하나인 유기 용매이

다.

레시틴 오가노겔은 미셀 또는 혈관 구조물의 형성시에 도움을 주는 추가의 성분과 제형화된다. 한 가지 접근방법에서, 오가노겔은 물, 글리세롤, 에틸렌글리콜 또는 포름아미드, 특히 물과 같은 극성 성분과 제형화된다. 일반적으로, 수용액 속의 폴록사머와 같은 비이온성 세제는 채우는 데 사용된다. 또한, 무수 조성물은 극성 성분 대신에 담즙 염과 같은 물질을 사용하여 수득할 수 있다. 담즙 염과 제형화되는 경우, 조성물의 미셀 특성은 대략 소낭 형태라기 보다는 소낭이 벌레와 같아지고 표피를 보다 효과적으로 침투할 뿐만 아니라 더 큰 게스트 분자를 수용할 수 있도록 변경된다. 적합한 담즙 염은 데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코콜산, 타우로체노데옥시콜산, 글리코체노데옥시콜산, 콜산 등의 염을 포함한다. Tween[®] 80 또는 Span[®] 과 같은 특정한 세제가 대안으로 사용될 수 있다. 무수 형태의 조성물 속의 이러한 조성물의 비율은 1% w/w 내지 15% w/w의 범위이다. 일부 구현예에서, 담즙 염 성분의 범위는 2% 내지 6% w/w 또는 1% 내지 3.5% w/w이다. 이러한 본질적으로 무수인 형태에서, 분말형 또는 미분된 비이온성 세제를 사용하여 20% 내지 60% w/w의 양으로 채운다. 담즙 염의 양을 측정하기 위한 한 가지 접근방법에서, %는 레시틴의 % w/w를 10으로 나누어서 계산한다.

본 발명의 제형 중의 추가의 필요한 성분은 알콜이다. 벤질 알콜은 실시예에 나타내어져 있지만, 일부 제형에서 다른 알콜, 특히 벤젠 환 상의 치환체, 예를 들면 할로, 알킬 등을 포함하는 벤질 알콜의 유도체가 포함될 수 있다. 최종 조성물 속의 벤질 또는 다른 관련된 알콜의 중량비는 0.5 내지 20% w/w이고, 다시 1% w/w, 2% w/w, 5% w/w, 7% w/w, 10% w/w, 및 다른 중간 중량비와 같은 개재하는 비가 포함된다. 벤질 알콜과 같은 침투 증진 제형 속에 존재하는 방향족 그룹으로 인하여, 분자는 극성 말단(알콜 말단) 및 비극성 말단(벤젠 말단)을 갖는다. 이는 제제가 더 광범위한 약물 및 제제를 용해할 수 있도록 한다. 알콜 농도는 조성물 중의 레시틴 오가노겔의 농도보다 실질적으로 더 낮다.

레시틴 오가노겔 및 적합한 알콜, 특히 레시틴 오가노겔이 중량 기준으로 알콜의 농도보다 적어도 10배인 농도의 비로 존재하는 경우 벤질 알콜의 적어도 조합물의 존재하에서 활성 성분을 제형화함으로써, 하기 실시예에 나타낸 바와 같은 우수한 결과가 성취된다.

일부 구현예에서, 상기한 바와 같이, 제형의 수행능은 비이온성 세제 및 극성 젤화제를 포함시키거나 담즙 염 및 분말형 계면활성제를 포함시킴으로써 추가로 증진된다. 수성 및 무수 형태 둘 다의 조성물에서, 세제, 전형적으로 비이온성 세제가 첨가된다. 일반적으로, 비이온성 세제는 적어도 2% w/w 내지 60% w/w의 양으로 존재하여야 한다. 전형적으로, 제형이 세제를 포함하는 극성 또는 수성 용액으로 채워지는 조성물에서, 세제의 양은 비교적 낮아서, 예를 들면 2% 내지 25% w/w, 또는 5 내지 15% w/w 또는 7 내지 12% w/w이다. 그러나, 분말형 세제에 의해 채워지고 본질적으로 무수인 담즙 염을 포함하는 조성물에서, 비교적 높은 비율, 예를 들면 20% 내지 60% w/w가 일반적으로 사용된다. 경계선은 엄격한 것은 아니지만 상기한 설명은 일반적인 범위를 나타낸다.

일부 구현예에서, 비이온성 세제는 적합한 처리 특성을 제공해서, 제형이 실온에서 겔형이거나 크림형이다. 이러한 효과를 발휘하기 위하여, 세제, 전형적으로 폴록사머가 극성 제형 속에 적어도 9% w/w, 바람직하게는 적어도 12% w/w의 수준으로 존재한다. 무수 형태의 조성물에서, 세제는 분말형 또는 미분된 형태로 가하여 조성물이 100%가 되도록 하고 더 많은 양이 사용된다. 담즙 염보다는 극성 구성성분과의 조성물에서, 비이온성 세제를 용액으로서 가하여 조성물을 100%로 만든다. 고 수준의 나머지 성분으로 인하여 소량의 세제 용액이 필요한 경우, 비이온성 세제의 더 농축된 용액이 사용된다. 따라서, 예를 들면, 용액 속의 세제 %는 10% 내지 40% 또는 20% 또는 30%일 수 있으며 중간 값은 다른 성분의 비율에 좌우된다.

적합한 비이온성 세제는 Pluronic[®] 및, 친수성 및 소수성 잔기의 조합물로 특징지어지는 어떠한 다른 계면활성제와 같은 폴록사머를 포함한다. 폴록사머는 폴리(에틸렌옥사이드)의 2개의 친수성 쇄로 플랭킹(flanking)된 폴리옥시프로필렌의 중앙의 소수성 쇄의 트리블록 공중합체(triblock copolymer)이다. 다른 비이온성 계면활성제는 친수성 및 소수성 단량체의 장쇄 알콜 및 공중합체를 포함하며, 여기서 소수성 및 친수성 부분의 블록이 사용된다.

계면활성제의 다른 예는 폴리옥시에틸화된 캐스터 오일 유도체(castor oil derivative), 예를 들면, HallStar Company에서 시판하는 HCO-60 계면활성제; 노녹시놀; 옥톡시놀; 페닐설폰에이트; Pluronic[®] F68, Pluronic[®] F127 및 Pluronic[®] L62과 같이 BASF에서 시판하는 것들과 같은 폴록사머; 폴리올레에이트; Rewopal[®] HVI0, 나트륨 라우레이트, 나트륨 라우릴 설페이트(나트륨 도데실 설페이트); 나트륨 올레에이트; 소르비탄 디라우레이트; 소르비탄 디올레에이트; Sigma-Aldrich에서 시판하는 Span[®] 20과 같은 소르비탄 모노라우레이트; 소르비탄

모노올레이트; 소르비탄 트리라우레이트; 소르비탄 트리올레이트; Sigma-Aldrich에서 시판하는 Span[®] 40과 같은 소르비탄 모노팔미테이트; Sigma-Aldrich에서 시판하는 Span[®] 85와 같은 소르비탄 스테아레이트; Sigma-Aldrich에서 시판하는 Synperonic[®] NP와 같은 폴리에틸렌 글리콜 노닐페닐 에테르; Sigma-Aldrich에서 시판하는 Triton[™] X-100과 같은 p-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페닐 에테르; 및 Sigma-Aldrich에서 시판하는 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모오라우레이트(Tween[®] 20으로 시판됨), 폴리소르베이트 40 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트)(Tween[®] 40으로 시판됨), 폴리소르베이트 60 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트)(Tween[®] 60으로 시판됨), 폴리소르베이트 80 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트)(Tween[®] 80으로 시판됨), 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 트리올레이트(Tween[®] 85로 시판됨)을 포함한다. 비이온성 계면활성제의 중량% 범위는 3% w/w 내지 15% w/w의 범위이며, 다시 5% w/w, 7% w/w, 10% w/w, 12% w/w 등과 같은 중간%를 포함한다.

물, 글리세롤, 에틸렌 글리콜 또는 포름아미드와 같은 극성 겔화제의 존재하에서, 미셀형 구조물이 또한 종종 생성된다. 전형적으로, 극성 제제는 물 과량의 비이온성 세제이다. 비이온성 세제/극성 겔화제 조합물을 포함시키면 피부에 직접 도포하기에 적합한 더 점성이고 크림형 또는 겔형인 제제를 생성시킨다. 이는 수성 형태의 조성물의 대표적인 것이다. 상기한 바와 같이, 이는 극성 겔화제보다는 담즙 염을 사용할 수 있다. 이 경우, 제제는 고체상의 분말형으로 가한다.

일부 경우에, 미셀의 형성은 분쇄 과정에 의해 증진된다. 일반적으로, 더 많은 통과 및 더 높은 압력이 더 높은 비율의 미셀을 선호한다.

일부 구현예에서, 겔화제, 분산제 및 방부제와 같은 다른 첨가제가 포함된다. 적합한 겔화제의 예는 하이드록시프로필셀룰로오스인데, 이는 약 1500 cps와 같은 약 5 cps 내지 약 25,000 cps의 점도의 등급에서 일반적으로 이용가능하다. 모든 점도 측정치는 달리 나타내지 않는 한 실온에서 이루어지는 것으로 추정된다. 하이드록시프로필셀룰로오스의 농도는 조성물 의 약 1% w/w 내지 약 2% w/w의 범위일 수 있다. 다른 겔화제는 당해 분야에 공지되어 있으며 하이드록시프로필셀룰로오스 대신 또는 외에 사용될 수 있다. 적합한 분산제의 예는 글리세린이다. 글리세린은 전형적으로 조성물의 약 5% w/w 내지 약 25% w/w의 농도에서 포함된다. 방부제는 미생물 성장, 자외선 및/또는 조성물 성분의 산소-유도된 파괴 등을 억제하는데 유효한 농도로 포함될 수 있다. 방부제가 포함되는 경우, 이는 조성물의 약 0.01% w/w 내지 약 1.5% w/w의 농도의 범위일 수 있다.

제형 속에 또한 포함될 수 있는 대표적인 성분은 지방산, 테르펜, 지질, 및 양이온성 및 음이온성 세제이다.

일부 구현예에서 사용될 수 있는 다른 용매 및 관련 화합물은 아세트아미드 및 유도체, 아세톤, n-알칸(7 내지 16의 채 길이), 알카놀, 디올, 단쇄 지방산, 사이클로헥실-1,1-디메틸에탄올, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 포름아미드, 에탄올, 에탄올/d-리모넨 조합물, 2-에틸-1,3-헥산디올, 에톡시디글리콜(프랑스 리옹 소재의 Gattefosse의 Transcutol[®]), 글리세롤, 글리콜, 라우릴 클로라이드, 리모넨 N-메틸포름아미드, 2-페닐에탄올, 3-페닐-1-프로판올, 3-페닐-2-프로펜-1-올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 425, 1급 알코올(트리데칸올), 1,2-프로판 디올, 부탄디올, C₃-C₆ 트리올 또는 이들의 혼합물 및 C₁₆ 또는 C₁₈ 일불포화된 알코올, C₁₆ 또는 C₁₈ 측쇄의 포화된 알코올 및 이들의 혼합물로부터 선택된 극성 지질 화합물, Sigma-Aldrich에 의해 시판된 Span[®] 20으로 시판된 소르비탄모오라우레이트, 스쿠알렌, 트리아세틴, 트리클로로에탄올, 트리플루오로에탄올, 트리메틸렌 글리콜 및 크실렌을 포함한다.

지방 알코올, 지방산, 지방 에스테르는 일부 구현예에서 사용될 수 있는 이중 플루이다이저(bilayer fluidizer)이다. 적합한 지방 알코올의 예는 지방족 알코올, 데칸올, 라우릴 알코올(도데칸올), 우놀레닐 알코올, 네올리돌, 1-노난올, n-옥탄올, 및 올레일 알코올을 포함한다. 적합한 지방산 에스테르의 예는 부틸 아세테이트, 세틸 락테이트, 데실 N,N-디메틸아미노 아세테이트, 데실 N,N-디메틸아미노이소프로피오네이트, 디에틸렌글리콜올레이트, 디에틸 세바케이트, 디에틸 석시네이트, 디이소프로필세바케이트, 도데실 N,N-디메틸아미노 아세테이트, 도데실 (N,N-디메틸아미노)-부티레이트, 도데실 N,N-디메틸아미노이소프로피오네이트, 도데실 2-(디메틸아미노)프로피오네이트, EO-5-올레일 에테르, 에틸 아세테이트, 에틸아세토 아세테이트, 에틸 프로피오네이트, 글리세롤 모노에테르, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올레이트, 글리세롤 모노리놀레이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 이소프로필 리놀레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트/지방산 모노글

리세라이드 조합물, 이소프로필 팔미테이트, 메틸 아세테이트, 메틸 카프레이트, 메틸 라우레이트, 메틸 프로피오네이트, 메틸 발라레이트, 1-모노카프로일 글리세롤, 모노글리세라이드(중간 쇠 길이), 니코티닉 에스테르(벤질), 옥틸 아세테이트, 옥틸 N,N-디메틸아미노 아세테이트, 올레일 올레에이트, n-헥실 N-아세틸폴리리네이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 디라우레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 트리라우레이트, 소르비탄 트리올레이트, 슈크로즈 코코넛 지방산 에스테르 혼합물, 슈크로즈 모노라우레이트, 슈크로즈 모노올레이트, 테트라데실 N,N-디메틸아미노 아세테이트를 포함한다. 적합한 지방산의 예는 알카노산, 카프리트산, 디에시드(diacid), 에틸옥타데카노산, 헥사노산, 락트산, 라우르산, 리노엘라이드산, 레놀레산, 리놀렌산, 네오테카노산, 올레산, 팔미트산, 펠라르곤산, 프로피온산, 및 박센산을 포함한다. 적합한 지방산 알코올 에테르의 예는 α -모노글리세릴 에테르, EO-2-올레일 에테르, EO-5-올레일 에테르, EO-10-올레일 에테르, 폴리글리세롤 및 알코올의 에테르 유도체, 및 (1-0-도데실-3-0-메틸-2-0-(2',3'-디하이드록시프로필)글리세롤)을 포함한다.

일부 구현예에서 사용될 수 있는 완료제(completing agent)의 예는 β - 및 γ -사이클로텍스트린 복합체, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(예를 들면, Carbopol[®] 934), 리포솜, 나프탈렌 디아미드다이미드, 및 나프탈렌 디에스테르다이미드를 포함한다.

하나 이상의 항-산화제, 예를 들면, 비타민 C, 비타민 E, 프로안토시아니딘 및 α -리포산이 전형적으로 0.1% 내지 2.5% w/w의 농도로 포함될 수 있다.

일부 적용에서, 제형의 pH를 조절하여 대상체내 활성제 및/또는 표적 화합물의 침투를 보조하거나 특성을 조절한다. 일부 예에서, pH는 적절한 완충제를 제공하거나 pH를 염기로 단순히 조절함으로써 수행될 수 있는 pH 9 내지 11 또는 10 내지 11의 수준으로 조절한다.

일부 적용에서, 특히 활성 성분이 마취제를 포함하는 경우, 에피네프린 또는 대안의 혈관수축제, 예를 들면 페닐에프린 또는 에피네프린 설페이트가 안정화제가 존재하는 경우 제형 속에 포함될 수 있다. 기타의 경우, 에피네프린은 이들 pH에서 안정하지 않으므로 에피네프린은 일렬로 투여되어야 한다.

일반적인 적용 방법

적용 방법은 치료 특성에 의해 결정되지만, 아마도, 제형 자체의 특성보다는 중요하지 않다. 적용이 피부 부위인 경우, 이는 일부 예에서 세정 또는 박피(exfoliation)에 의해 피부를 준비하는데 도움이 될 수 있다. 일부 예에서, 제형 자체의 적용 전에 피부 부위의 pH를 조절하는 것이 도움이 될 수 있다. 제형의 적용은 피부에 단순히 맞사지하거나 주사기 또는 펌프와 같은 장치를 사용함으로써 수행할 수 있다. 패치를 또한 사용할 수 있다. 일부 경우에, 적용 부위를 덮어서 제형의 증발 또는 손실을 방지하는 것이 도움이 될 수 있다. 손톱 또는 발톱에 적용하는 경우에 이를 수행하는 것이 특히 도움이 될 수 있다.

적용 부위가 특히 손발톱 또는 모낭과 마주하는 피부인 경우, 적용 부위를 봉쇄(seal-off)한 후 제형을 적용하여 피부 장벽이 회복하도록 침투가 일어나게 하는 것이 도움이 된다. 이를 수행하는데 있어서 편리한 방법은 본 발명의 침투제에 의해 제공된 도입 경로를 효과적으로 폐쇄하는 리놀레산을 포함하는 조성물을 적용하는 것이다. 이러한 적용은 피부 부위에 직접 발라 수행하거나 측정된 양으로 보다 정밀하게 적용시킬 수 있다.

활성 성분의 구체적인 유형과 관련하여 적용시키기 위한 특수한 기술은 하기에 보다 상세히 기술된다.

활성 성분 및 적용

마취제, 지방 제거 화합물, 영양분, 비스테로이드성 소염 약물(NSAID), 편두통 치료제, 모발 성장 조절제, 항진균제, 항바이러스제, 백신 성분, 조직 용적 향상 화합물, 항-셀룰라이트 치료제, 상처 치유 화합물, 금연을 실행하는데 유용한 화합물, 콜라겐 수축의 방지용 제제, Botox[®]와 같은 주름 완화 화합물, 미백 효과 화합물, 타박상 완화용 화합물, 간질 치료용 칸나비디올을 포함하는 칸나비노이드, 지방분해용 화합물, 다한증 치료용 화합물, 여드름 치료제, 의학 또는 화장용 타투잉(tattooing)을 위한 피부 착색용 안료, 자외선차단 화합물, 호르몬, 인슐린, 티눈/뭉(callous) 제거제, 무사마귀 제거제, 및 일반적으로 경피 전달이 바람직한 어떠한 치료제 또는 예방제를 포함하는 광범위한 활성 성분이 조성물 속에서 사용될 수 있다. 위에 나타난 바와 같이, 전달은 피부 또는 손발톱 또는 모낭을 통해 손발톱 무좀의 치료 또는 모발 성장의 조절과 같은 국소 피하 부위로의 수송을 단순히 시행할 수 있거나, 일부 예에서 백신이 사용되는 경우 바람직한 경우와 같이 전신 전달을 시행할 수 있다. 이들 활성 성분과 관련하여 제형의 보다 상세한 설명은 다음과 같다:

본 발명 그 자체의 조성물 및 제형 외에, 상기 방법은 리놀레산을 사용한 후속적인 치료를 사용할 수 있다. 경피 치료는, 실제로 이들의 목적인, 피부 장벽을 일반적으로 개방하므로, 치료가 끝난 후 적용 부위를 밀폐시키는 것이 유용하다. 따라서, 제형을 사용한 치료는 적용 부위를 밀폐시키기 위한 리놀레산을 포함하는 조성물을 사용하여 피부 부위를 치료함으로써 수행할 수 있다. 리놀레산의 적용은 보호 층으로서 작용하는 피부의 능력을 손상시키는 어떠한 경피 수술에도 적용가능하다. 실제로, 대부분의 경피 치료는, 이들의 작용이 활성 성분이 표피를 통해 적어도 피부에 및, 진신 투여가 달성되는 경우, 피부 자체를 통해 통과하도록 하는 효과를 갖는다.

마취제

마취제를 투여하기 위해, 대표적인 활성 성분은 국소 마취제 또는 국소 마취제의 조합물을 포함한다. 국소 마취제는 다음중 하나 이상일 수 있다: 벤조카인, 리도카인, 테트라카인, 부피바카인, 코카인, 에티도카인, 메피바카인, 프라목신, 프릴로카인, 프로카인, 클로로프로카인, 옥시프로카인, 프로파라카인, 로피바카인, 딜클로닌, 디부카인, 프로폭시카인, 클로록실레놀, 신초카인, 텍시바카인, 디아모카인, 헥실카인, 레보부피바카인, 프로폭시카인, 피로카인, 리소카인, 로도카인, 및 이의 약제학적으로 허용되는 유도체 및 등배전자(bioisostere). 마취제의 조합물을 또한 사용할 수 있다. 마취제(들)은 조성물 속에 유효량(들)으로 포함된다. 마취제(들)에 따라 마취제 또는 조합물의 양은 전형적으로 1% w/w 내지 50% w/w의 범위이다. 본 발명의 조성물은 장기 지속되는 신속한, 침투 경감을 제공한다. 치료될 통증은 외상 통증 및/또는 염증성 통증일 수 있다.

일 구현예에서, 마취제를 투여하여 침입성 지방 침적물 제거와 관련된 통증을 완화시킨다. 지방 침적물의 구체적인 제거는 건강 및 미용적인 이유 둘 다로 매력적이었다. 사용된 방법 중에는 지방흡입술 및 데옥시콜산(DCA)과 같은 지방용 세포용해제의 투여이다. 예를 들면, Kythera Biopharmaceuticals에게 허여되거나 허가된 일련의 특허들은 DCA 또는 이의 염을 함유하는 조성물을 주사함을 포함하여 국소화된 지방의 비-외과적 제거를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 대표적으로 허여된 특허는 제형(8,367,649); 사용 방법(8,846,066; 7,622,130; 7,754,230; 8,298,556); 및 합성 DCA(7,902,387)에 관한 것이다.

본 발명의 당해 국면에서, 편리한 침입성 지방 제거 기술은 통증 완화 효과제 - 전형적으로 리도카인 또는 관련된 마취제를 경피적으로 투여함에 따라서 사용된다. 본 발명의 당해 국면에서, 통증 완화 경피 조성물은 침입성 지방-제거 수술 직전, 동안 또는 직후에 통증을 경험하는 부위에 적용된다. 마취제의 경피 투여를 제공할 특정 형태의 침투제의 사용은 본원에 참고로 포함된 상기-언급된 US2009/0053290에 기술되었다. 그러나, 바람직한 조성물은 보다 고 농도의 레시틴 오가노겔, 또는 무수 형태를 사용한다.

추가적 활성 성분(들)이 조성물 속에 포함될 수 있다. 예를 들면, 하이드로코르티손 또는 하이드로코르티손 아세테이트가 0.25% w/w 내지 약 0.5% w/w의 범위의 양으로 포함될 수 있다. 멘톨, 페놀, 및 테르페노이드, 예를 들면, 캄포르를 시원한 통증 완화를 위해 포함시킬 수 있다. 예를 들면, 멘톨은 약 0.1% w/w 내지 약 1.0% w/w 범위의 양으로 포함될 수 있다. 활성 성분 자체는 국소 마취제 대신에 하이드로코르티손 및/또는 멘톨과 같은 대체제일 수 있다.

마취제를 함유하는 조성물은 약간의 화상, 자상(cut), 긁음, 피부 자극, 염증 및 비누, 세제 또는 화장품으로 인한 발진과 관련된 통증 및 소양증, 또는 위에서 주목한 바와 같이, 지방 축적의 제거와 관련된 통증의 일시적인 완화에 유용하다.

무수성인지의 여부에 상관없이, 마취 조성물 중 어느 것에서도, 에피네프린이 또한 투여될 수 있으며 도움이 될 수 있다. 에피네프린은 pH 2.5 내지 5에서 안정하며, 마취제의 경피 투여용 조성물은 바람직하게는 보다 높은 pH, 즉 pH 10 내지 11이므로, 에피네프린을 경피 마취제와 나란히 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 철 킬레이터(iron chelator) Desferal[®]과 같은 킬레이터와 함께 에피네프린을 투여하는 것은 경피 조성물 속에 이를 포함시키기에 충분하게 에피네프린을 안정화시킬 수 있다.

고 pH의 이점은, 마취제가 이와 함께 사용되는 경우 보다 높은 침투능 및 지방 용해 화합물의 활성 형의 조절을 포함한다. 예를 들면, 데옥시콜산의 pKa가 6.58이고 지방의 pH는 중성이다. 데옥시콜산(DCA)이 완충없이 주사되는 경우, 이는 양성자화된 형태와 양성자화되지 않은 형태 사이에서 대략 평형화된다. 고 pH 완충을 사용한 제형을 이용하는 것은 균형을 DCA를 보다 더 수용성이고 보다 더 지방을 유화시키도록 하는 경향이 있는 탈양성자화된 형태로 유의적으로 이동시킨다.

상기 구현예 모두는 선행 기술에 비하여 몇가지 이점을 달성한다. 마비(numbing)가 매우 신속하게 달성되며 오래 지속된다. 예를 들면, 마비는 약 5분내에 달성될 수 있으며 조성물이 적용된 부위는 약 90분 동안 마비를 유

지할 수 있다. 마비는 약 25mm의 깊이에 이를 수 있다.

본원에 개시된 조성물은 펌프에 의해 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프는 단일 투여량으로서 펌프의 스트로크(stroke)당 약 0.15ml를 전달하도록 구성된다. 펌프에 의해 조성물을 전달하는 것은 필요한 활성 성분의 양이 용이하게 계산되도록 한다. 예를 들면, 조성물이 리도카인을 조성물의 약 4% w/w의 양으로 포함하고 약 0.05ml의 리도카인이 약 1cm^2 인 부위에 전달될 필요가 있는 경우 0.15ml를 전달하는 펌프를 사용하여 8회 펌핑하여야만 제공할 조성물을 $1.2\text{ml}/\text{cm}^2$ 전달한다.

조성물의 하나의 예시적인 구현예는 다음을 포함한다: 약 5.0% w/w 이하의 양의 리도카인; 약 0.5% w/w의 양의 하이드로코르티손; 약 1.25% w/w의 양의 멘톨; 약 0.5% 내지 약 10% w/w 범위 또는 약 2.0% w/w의 양의 벤질 알코올; 약 30% 내지 약 60% w/w 또는 45% 내지 약 55% w/w 인 양의 레시틴 오가노겔; 및 조성물의 나머지 양인, 수용액 속의 비이온성 계면활성제.

다른 구현예에서, 조성물은 약 4.0% w/w의 양의 리도카인; 약 1% w/w의 양의 멘톨; 약 0.5% 내지 약 10% w/w 또는 약 0.9% w/w 범위의 양의 벤질 알코올; 약 30% 내지 약 60% w/w 또는 45% 내지 약 55% w/w; 또는 약 30% w/w인 양의 레시틴 오가노겔을 포함하고 수용액 중 30%의 Pluronic[®]으로 보충되며 pH 10으로 된다.

다른 구현예에서, 조성물은 약 20.0% w/w의 양의 벤조카인; 약 1% w/w의 양의 멘톨; 약 0.5% 내지 약 10% w/w 범위 또는 약 0.9% w/w의 양의 벤질 알코올; 약 30% 내지 약 60% w/w 또는 45% 내지 약 55% w/w; 또는 약 30% w/w의 양의 레시틴 오가노겔을 포함하고 수용액 중 30% Pluronic[®]으로 보충되며 pH 10으로 된다.

다른 예시적인 구현예에서, 조성물은 약 5.0% w/w 이하의 양의 벤조카인; 약 0.5% w/w의 양의 하이드로코르티손; 약 1.25% w/w의 양의 멘톨; 약 0.5% 내지 약 10% w/w 범위의 양의 벤질 알코올; 약 40% 내지 약 60%의 양의 유기 용매 속의 레시틴; 조성물의 나머지 양의, 수용액 속의 비이온성 계면활성제를 포함한다.

다른 구현예에서, 조성물은 약 5.0% w/w의 양의 리도카인; 약 1.25% w/w의 양의 멘톨; 약 2.0% w/w의 양의 벤질 알코올; 약 45% 내지 약 55% w/w 범위의 양의 이소프로필 팔미테이트 속의 대두 레시틴; 조성물의 나머지 양의, 수용액 속의 폴록사머를 포함하며, 여기서 상기 폴록사머는 다른 구성성분의 중간 혼합물에 가해지고 기계적 전단력에 적용된다.

위에서 나타난 바와 같이, 치료시 에피네프린(epi)의 포함은 많은 경우에 유용하며, 상기 예시적인 구현예는 예를 들면, pH 5에서 에피네프린을 0.01%로 포함하는 조성물의 적용에 의해 보충될 수 있다. 이는 제형을 순차적으로 또는 층으로 적용함으로써 수행될 수 있다.

추가 예시적인 조성물은 벤조카인 + 리도카인 + 테트라카인(BLT)를 포함하며, 여기서 벤조카인은 20% w/w로, 리도카인은 6% w/w로 및 테트라카인은 4% w/w (BLT 20/6/4)로 함유된다. 제형은 또한 0.9% 또는 2% w/w의 벤질 알코올 및 수용액 속에 30% 플루로닉[®]이 보충된 30% w/w의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 함유하고, pH 10으로 된다. 이는 epi를 0.01% w/w로, 벤질 알코올을 0.9% 또는 2% w/w로, 수용액 속에 30% Pluronic[®]이 보충된 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 30% w/w로 함유하고 pH 5가 되는 에피네프린 제형으로 나란히 투여될 수 있다. 투여는 전형적으로 순차적으로, 예를 들면, BLT 조성물을 첫번째로 15분 동안, 및 에피네프린 조성물을 두번째로 15분 동안 또는 유사한 시간 동안 이루어진다.

다른 예시적인 구현예에서, 상술한 BLT 20/6/4의 제형은 2% w/w의 벤질 알코올 및 30% w/w의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 함유하고 Desferal[®]와 함께 예비항온처리되고/되거나 이의 존재하에서 에피네프린이 0.01%로 보충된 수용액 중 30% Pluronic[®], 및 0.1% w/w의 철 킬레이터로 보충되며, 전체 조성물은 pH 10으로 된다. 이는 피부에 10, 15, 20 또는 25분의 체류 시간의 기간 동안 단독으로 적용될 수 있다.

여전히 다른 예시적인 조성물에서, 마취제를 함유하는 제형은 5% w/w의 리도카인 및 20% w/w의 벤조카인을 0.9% 또는 2% w/w의 벤질 알코올, 수용액 중 총 30% w/w의 Pluronic[®]이 되도록 한 30% w/w의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 pH 10에서 포함하고, 이어서 상술한 제형은 pH 5에서 0.01% w/w의 에피네프린을 포함한다.

무수 형태의 조성물에서, 유사한 침투제 및 활성 성분이 유사한 양으로 사용되지만, 수용액 또는 다른 극성 용액 중 비이온성 세제로 100%까지 보충되기보다는, 조성물은 담즙 염의 존재하에서 비이온성 세제의 미분화된 또

는 다른 분말형의 비이온성 세제로 대신 보충된다. 필수적으로, 알코올 및 오가노겔의 혼합물과 활성 성분으로부터 생성된 시럽형 조성물은 담즙 염과 비이온성 세제를 포함하는 고체 조성물과 함께 배합될 수 있다. 예시적인 조성물에서, 담즙 염은 데옥시콜산의 염이며 비이온성 세제는 Pluronic[®] 또는 다른 폴록사머(이는 폴리에틸렌 글리콜과 N-폴리프로필렌 옥사이드의 공중합체이다)이다. 예시적인 조성물에서, 예를 들면, 활성 성분은 벤조카인, 리도카인 및 테트라카인의 조합물이고, 조성물은 벤질 알코올 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 함유하며 미분된 형태의 Pluronic[®] 및 데옥시콜산의 염으로 채워진다. 다른 예시적인 조성물에서, 데옥시콜산 염은 예를 들면, 타우로콜산 또는 콜산의 염으로 대체된다.

예시적인 구현예에서, 0.9% w/w의 벤질 알코올 및 30% w/w의 레시틴 이소프로필 팔미테이트 중 BLT 20/6/4 배합물은 0.01% w/w의 에피네프린 및 0.1% w/w의 Desferal[®] 및 1.5% w/w의 데옥시콜산 및 전체 양이 되도록 하는 분말형의 Pluronic[®]으로 채워지고, pH 10으로 조절된다. (이는 무수성이므로, pH는 측정 전에 조성물에 물을 가하여 측정된다). 일부 구현예에서, 에피네프린이 조성물에 이미 포함되어 있다고 해도, 0.01% w/w의 에피네프린 및 pH 5가 되도록 하는 나머지 성분을 포함하는 상술한 제형이 별도로 투여된다.

요약하면, 본 발명의 제형은 통증의 일반적인 완화를 위한 국소 마취제를 투여하기에 적합하며 특히 국소화된 지방 제거와 관련된 통증을 완화시키는데 유용하다.

용적 향상

본 발명의 다른 구현예에서, 조직 용적 및 품질의 향상은 활성 성분으로서 아실화제를 사용한다. 전형적으로, 아실화제는 디카복실산의 무수물이다. 따라서 단백질의 아실화는 당해 단백질에 결합되지 않은 카복실 그룹을 유리시킴으로써 단백질의 음의 전하를 제공한다. 대표적으로 적합한 무수물은 말레산 무수물, 석신산 무수물, 글루타르산 무수물, 시트라콘산 무수물, 메틸석신산 무수물, 이타콘산 무수물, 메틸글루타르산 무수물, 프탈산 무수물 등을 포함한다. 어떠한 디카복실산 무수물도 적합하다. 석신산 무수물 및 글루타르산 무수물이 바람직하다. 디카복실산 아실 클로라이드의 사용은 이론적으로 가능하나, 이들은 비교적 연마되는 경향이 있어서 무수물을 사용하는 것이 바람직하다.

조직 용적을 향상시키는데 유용한 아실화제는 3개의 대안적 시도로 전달할 수 있다. 제1 및 제2의 시도에서, 아실화제는 분말형으로 공급되어 치료되는 조직을 덮는 피부 부위에 적용되고 확산되며 이는 아실화제가 표피 및 각질층을 통해 조직내로 수송되도록 하는 침투제로 처리한 직후이거나 침투제는 혼합물을 피부에 적용하기 직전에 분말화된 아실화제와 혼합된다. 이러한 경우에 침투제는 물과 같은 극성 매체를 포함할 수 있으나, 필요로 하지는 않는다. 이들 처리는 피부 부위를 완충제로 예비처리하여 아실화될 단백질 상의 아미노 그룹을 중화시킴으로써 진행될 수 있다.

또한, 제3의 시도에서, 아실화제는 필수적으로 비수성 매질 속에서 제형으로서 직접 적용됨으로써 아실화제가 목적인 단백질과 접촉하기 전에 탈활성화되지 않도록 할 수 있다. 이러한 경우에, 또한, 피부 부위를 완충제로 예비처리하여 단백질 상의 아미노 그룹을 중화시킬 수 있다.

모든 경우에, 아실화제를 사용한 처리는 피부 부위를 리놀레산을 포함하는 조성물로 처리하여 적용 부위를 봉쇄함으로써 수행될 수 있다. 리놀레산의 적용은 보호층으로서 작용하는 피부의 능력을 손상시키는 어떠한 경피 과정에도 실제로 적용가능하다. 실제로, 대부분의 경피 처리는, 이들의 작용이 활성 성분이 표피를 통해 적어도 진피로 통과하도록 하고, 및, 전신계 투여가 달성되는 경우, 진피 자체를 통해 통과하도록 하므로 당해 효과를 갖는다.

본 발명의 아실화제는 무수물이기 때문에, 가수분해에 의해 아실화제를 불활성화시킬 수 있는 수성 또는 극성 성분을 가지는 제형과 장기간 접촉한다. 따라서, 필수적으로 무수인 조성물은 투여될 제형 속에 아실화제의 혼입을 허용할 수 있는 침투제로서 사용될 수 있거나 아실화제가 피부에 적용 직전에 침투제를 함유하는 조성물과 혼합된다. 여전히 다른 대안에서, 아실화제가 피부에 무수 형태로 적용된 직후 침투 조성물이 첨가된다. 이들 마지막 2개의 시도는 천연적으로 극성인 침투제의 조성물에 또는 천연적으로 필수적으로 무수성인 것들에 적용 가능하다. 그러나, 침투 조성물이 천연적으로 극성 또는 수성인 경우, 이들 후자의 2개의 시도들의 사용이 필수적으로 지시된다.

그러나, 아실화제가 적용되어 침투되도록 하는 경우, 피부는 세정 및 박리에 의해 예비처리되고, 바람직하게는 적절하게는 pH 8.5 내지 11, 바람직하게는 10 내지 11로 예비-완충된다. 이후에, 본 발명의 제형은 적절하게는 상기 설정된 3개의 방법들 중 하나를 사용하여 적용된다. 제형은 피부와 10 내지 40분 동안 또는 어떠한 적절한

시간, 바람직하게는 25 내지 30분 동안 접촉되도록 둔다. 임의로, 이후에, 처리는 영향받은 부위를 리놀레산을 포함하는 조성물로 처리함에 의해 종결될 수 있다. 리놀레산은 25 내지 95% w/w의 농도에서 수성 또는 비수성 용액 속에 적용된다. 일부 경우에, 리놀레산은 이를 함유하는 식물의 추출물로서 적용될 수 있다. 따라서, 리놀레산을 각질층 장벽에 적용하는 것은 해바라기 씨, 코코넛 오일 등의 추출물을 사용하여 달성할 수 있다.

본 발명의 방법을 예증하는 특별한 순서는 다음과 같다:

(i) 국소 박리를 수행하여 침투를 향상시킨다. 이는 테이프 스트라이핑(tape stripping), 기계적 연마, 화학적 박리 등에 의해 수행될 수 있다. 아무런 수단도 요구되지 않지만, 마이크로-니들링(micro-needling), 초음파 에너지, 이온토포레시스(iontophoresis), 전기천공(electroporation) 등과 같은 침투 증진을 사용하는 것은 배제되지 않는다.

(ii) 침투 제형만이 약 pH 8.5 내지 11로 완충된 표적 부위에 적용된다.

(iii) 15분 지연 후에, 이를 닦아낸다.

(iv) 글루타르산 무수물과 조합된 침투제 제형을 약 pH 8.5 내지 11로 완충된 표적 부위에 적용한다.

(v) 15분 지연 후에, 이를 닦아낸다.

앞서의 예증적인 과정은 단지 예증하기 위함이며, 위에서 나타난 바와 같이, 아실화제를 함유하는 침투 조성물을 투여할 수 있고 - 조성물 자체는 무수성이고/이거나 아실화제와 침투 조성물의 접촉 사이의 시간 지연은 심지어 물-함유 침투제가 이용가능하도록 충분히 짧아야 하는 수개의 방법이 존재한다.

최종 제형에서, 제형 속의 아실화제의 퍼센트는 조직 용적을 향상시키는데 유용한 효과를 가지도록 전달될 필요가 있는 양에 의존할 것이다. 일반적으로, 활성 성분은 제형 속에 0.25% w/w up 내지 약 50% w/w 정도로 적은 양으로 존재할 수 있다. 대표적인 농도는 0.25% w/w, 1% w/w, 5% w/w, 10% w/w, 20% w/w 및 30% w/w를 포함한다. 아실화제의 요구되는 퍼센트는 이러한 제제의 선택에 따라서 및 투여 횟수에 따라서, 및 각각의 적용을 위한 투여를 위해 할당된 시간에 따라 다양하므로, 활성 성분의 수준은 광범위하게 변할 수 있으며 활성 성분에 의한 피부의 침투시 제형 보조제 속에 포함시키는 필수성에 의해서만 제한된다.

활성 성분으로서 아실화제 외에, 또는 대신에, HA 신타제의 하이알루로니다제의 억제제 및/또는 HA 신타제의 향상제는 활성 성분으로서 포함될 수 있다. HA 신타제의 공지된 향상제는 레티놀, 레티알데하이드 및 레티노산과 같은 레티노이드이다. 하이알루로니다제의 공지된 억제제는 플라보노이드 및 다른 폴리페놀, 알칼로이드, 테르페노이드, 및 소염 약물을 포함한다. 플라보노이드는 안토시아닌, 플라반-4-올, 플라본 및 플라바놀 및 농축된 탄닌 또는 프로안토시아니딘을 포함한다. 이는 예를 들면, 적포도주의 최근 공개된 성분인 레스베라트롤을 포함한다.

HA 신타제와 하이알루로니다제의 균형은, 피부가 예를 들면, 노화 또는 태양 노출을 통해 건조되는 경우 물이 표피를 통해 빠져나가도록 하는 피부 물 저장기(reservoir) 속에 충분한 수분을 제공하는 균형을 회복하는데 필수적이다. HA의 농도의 균형 이외에, 리놀레산의 보호 층을 제공하는 것은 또한 피부 저장기로부터 물의 원치않은 손실을 방지한다.

추가적 활성 성분(들)이 조성물 속에 포함될 수 있다. 예를 들면, 하이드로코르티손 또는 하이드로코르티손 아세테이트가 0.25% w/w 내지 약 0.5% w/w의 범위의 양으로 포함될 수 있다. 멘톨, 페놀, 및 테르페노이드, 예를 들면, 캄포르가 시원한 통증 완화를 위해 혼입될 수 있다. 예를 들면, 멘톨은 약 0.1% w/w 내지 약 1.0% w/w의 범위의 양으로 포함될 수 있다. 항산화제 및/또는 방부제가 또한 포함될 수 있다.

일부 예시적인 제형은 아실화제; 벤질 알코올; 레시틴; 에틸 라우레이트, 에틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트 및 이소프로필 팔미테이트 중 적어도 하나인 유기 용매; 비이온성 표면 작용제; 및 물, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 포름아미드 및 하이드록시-프로필셀룰로오스 중의 적어도 하나인 극성 제제 또는 극성 제제의 대안으로서, 하나 이상의 담즙 염을 포함한다.

일 구현예에서, 상기 조성물은 약 5.0% w/w 이하의 양의 글루타르산 무수물; 약 0.5% w/w의 양의 하이드로코르티손; 약 1.25% w/w의 양의 멘톨; 약 0.5% 내지 약 10% w/w의 범위 또는 약 2.0% w/w의 양의 벤질 알코올; 약 30% 내지 약 60% w/w 또는 45% 내지 약 55% w/w의 양의 레시틴 오가노겔; 및 조성물의 나머지 양의 담즙 염 속의 비이온성 계면활성제를 포함한다.

다른 예시적인 구현예에서, 상기 조성물은 약 5.0% w/w 이하의 양의 석신산 무수물; 약 0.5% w/w의 양의 하이드

로코르티손; 약 1.25% w/w의 양의 멘톨; 약 0.5% 내지 약 10% w/w의 범위의 양의 벤질 알코올; 약 40% 내지 약 60%의 양의 유기 용매 중 레시틴; 조성물의 나머지의 양의 수용액 중 비이온성 계면활성제를 포함한다.

다른 구현예에서, 상기 조성물은 약 10.0% w/w의 양의 석신산 무수물; 약 1.25% w/w의 양의 멘톨; 약 2.0% w/w의 양의 벤질 알코올; 약 45% w/w 내지 약 55% w/w의 범위의 양의 이소프로필 팔미테이트중 대두 레시틴; 조성물의 나머지 양의 수용액 중 폴록사머를 포함하며, 여기서 폴록사머는 다른 성분들의 중간 혼합물에 첨가되어 기계적 전달력을 거친다.

지방을 비침입적으로 용해시키는데 사용하기 위한 제형

다른 구현예에서, 제형의 필수적인 성분은 피부를 경유해 활성 성분을 지방 침적물내로 도입시킬 적합한 침투제와 함께 지방을 용해시킬 수 있는 적어도 하나의 활성 성분이다. 적합한 지방-용해 제거 활성 성분은 데옥시콜산(DCA) 및 타우로콜산, 글리코콜산, 타우로체노데옥시콜산, 글리코체노데옥시콜산, 및 콜산의 염을 포함하는 다른 담즙 염을 포함한다. Tween[®] 80 및 Span[®] 80과 같은 특성의 세제도 또한 효과적이다.

침투제에 대하여, 특히 바람직한 침투제는 벤질 알코올 및 레시틴 오가노겔의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 또한 비이온성 계면활성제를 포함한다. 벤질 알코올의 수준은 중량당 1% 내지 20%(w/w)의 범위; 레시틴 오가노겔은 0.5% 내지 70% w/w의 범위로 및 비이온성 세제 및 이의 상계적 극성 용매(counterbalancing polar solvent)는 0.10% 내지 30% w/w의 범위로 존재한다. 구체적으로, 본원에 참고로 포함되어 상기 인용된 US2009/0053290 및 본원에 참고로 포함된 PCT 공보 W02014/209910에 기술된 조성물이 당해 적용에서 사용하기에 적합하다. 그러나, 보다 높은 퍼센트의 레시틴 오가노겔 및 보다 낮은 퍼센트의 벤질 알코올 성분을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 레시틴 오가노겔은 5 내지 60% w/w, 10 내지 55% w/w, 20 내지 40% w/w 및 중간 범위의 양으로 존재할 수 있다.

따라서, 본 발명은 지방 용해 화합물의 피부를 통한 지방 침적물내로의 수송을 허용하는 침투제를 포함하는 조성물 중 적어도 하나의 지방 용해 화합물을 투여함으로써 지방의 국소 침적의 감소에 직접적으로 영향을 미치기 위한 제형 및 방법을 포함한다.

본 출원인들은, 지방 용해 화합물을 국소 적용하고 지방 침적물로 경피 전도를 허용함으로써 수득된 결과가 비교가능한 화합물의 주사와 비교하여 보다 우수한 결과를 생성함을 관찰하였다. 어떠한 이론에 얽매이지 않고, 주사는 침적물에 용이하게 분포되도록 하지 않는 고 농도의 거환(bolus)을 전달하는 것으로 여겨진다. 한편, 경피 전달은 드리즐링(drizzling) 또는 소킹(soaking)과 비교가능하므로 유사한 농도의 지방 용해 화합물의 침적물 전체로의 보다 균일한 확산을 허용한다. 지방 세포가 예를 들면, DCA를 사용한 주사에 의해 침수되는 경우, 이는 농축된 부위에서 지방세포분해(adipocytolysis)를 유도한다. CDA는 또한 측정하기 어렵지만 일반적으로 30분 미만인 것으로 고려되는 짧은 반감기를 가진다. 또한, 국소 투여와 비교하여 주사의 명확한 단점은 주사 자체와 관련된 부작용, 국소 부위에서 고 농도의 CDA에 의해 단순히 유발된 통증을 포함한다. 주사 자체와 관련된 부작용은 부수적인 통증(side pain), 팽윤, 저림, 멍, 홍반 및 경화를 포함한다. 주사가가능한 CDA의 임상 연구에서, 이러한 부작용은 주사에 의해 위약을 투여받은 대상체의 59%에서 현재 상업적인 투여량의 CDA를 투여받은 대상체의 95%에서 관찰되었다.

이는, DCA와 같은 지방 용해 화합물이 주사로 인하여 물리적인 통증 이상의 및 이보다 큰 활성 성분과 관련한 유의적인 통증을 생산함을 입증한다. 이는 문헌(Renzi, et al. , Brit J Dermatol (2014) 170:445-453)에서 발표된 데이터에 의해 나열되며, 상기 데이터는, 주사에 의해 위약을 투여받은 대상체 중에서, 이들의 47%가 약간 통증을 경험하였고, 11%가 중간 통증을 경험하였으며, 1% 만이 심각한 통증을 경험하였음을 나타내었다. 한편, 시판되는 투여량으로 DCA를 주사받은 모든 대상체들 중에서, 30%는 약한 통증을 경험하였고, 36%는 중간의 통증을 경험하였으며, 27%는 심각한 통증을 경험하였다.

따라서, 위에서 기술한 바와 같이, 국소 마취제를 공급하기 위한 특수한 적용은 용해가 주사와 같은 통상의 방법에 의해 또는 경피 수술과 같은 위에서 기술된 방법에 의해 제공되는지에 상관없이 지방의 용해에 의해 유발된 어떠한 통증도 완하시키기 위한 것이다. 이는, 마취 치료의 바람직성이 주사 방법의 경우 훨씬 더 크고; DCA 자체에 의해 유발된 불편함이 보다 만성이며 급성의 극심한 것보다는 낮은 수준이라는 것을 말한다.

보충 영양

다른 구현예에서, 영양소는 경피적으로 제공된다. 본 발명의 제형이 유용한 많은 경우들이 존재한다. 운동 선수의 경우에, 상기 제형은 피곤한 근육에 충분한 양의 락트산용 중화제, 예를 들면, 중탄산나트륨을 전달하여 락

트산의 증가로 인해 운동선수가 느끼는 작열감(burning sensation)을 완화시킬 수 있다. 이는 운동선수가 보다 오랜 기간 동안 최적의 수준에서 지속적으로 수행하도록 허용한다. 또한, 운동선수 또는 "운동하는(working out)" 다른 사람들은 다량의 에너지를 소비하여 운동의 수행시 관여된 이들의 근육계의 부위에서 특히 에너지 생성을 필요로 하므로, 다수의 칼로리를 소모할 필요가 있다. 이들 영양소는 반생산적이고 비교적 느린 경구 섭취를 필요로 하기 보다는 직접 공급될 수 있다.

운동선수 또는 "운동하는" 개인이 본원의 설명과 같이 사용되는 경우, 격렬한 신체운동을 필요로 하는 업무에 속한 어떠한 개인도 본 발명의 조성물 및 방법으로부터 유리할 수 있음은 명백하다. 이는 예를 들면, 건설 작업자, 농장 노동자, 다른 노동자, 군인 및 판매원 또는 심지어 보통 육체적 노동에 종사하지 않지만 때때로 이를 하도록 요청되는 개인을 포함한다.

기타의 경우에 정맥내 투여될 수 있는, 예를 들면, 전해질 및 글루코즈와 같이 용이하게 대사된 영양소를 포함하는 혈액 평형화제(blood balancing agent)를 필요로 하는 개인의 의학적 응급 치료는 대신 피부를 통해 제형을 마사지하므로 전신 전달을 허용함에 의해 비-침입적으로 치료되므로 혈류에서의 수준이 변경된다. 이것이 바람직한 상황은 응급 의약 및 수술후 치료를 포함하여, 잘 공지되어 있다.

이들 적용 외에도, 본 발명에 따른 영양소의 투여는 또한 배고픔의 감정을 누그러뜨리는 것으로 주목되어 왔다. 따라서, 본 발명의 제형 및 본 발명의 방법은, 배고픔의 감정을 누그러뜨리는데 필요한 칼로리 섭취가 통상적으로 식품을 소비함으로써 일반적으로 경험하는 것보다 낮으므로 체중 감소를 촉진하는데 있어서 유용하다. 따라서, 힘든 작업으로 인하여 과도한 칼로리 또는 대사 균형인자를 필요로 하는 개인 이외에 및 이들 자체를 경구적으로 먹을 수 없는 개인들 외에, 본 발명의 방법에 적합한 대상체는 이들의 체중을 조절하기 위해 이들의 칼로리 섭취를 조절하고자 하는 개인을 포함한다. 특히 미국에서 일반적으로 인지된 비만 확산의 측면에서, 이는 본 발명의 방법으로부터 유리한 대상체의 중요한 그룹이다.

바람직한 성분의 특성은 투여 목적에 따라 변할 것임은 명확하다. 아미노산, 글루코즈, 프럭토즈, 단순 지방, 다양한 비타민, 보조인자 및 항산화제와 같은 단순 영양소 및 또한 어느 정도 보다 복잡한 식품 및 요구에 따라서 중화제가 투여될 수 있다.

운동 성과를 위한 예시적인 활성 성분은 베타-알라닌, 중탄산나트륨, L-카르니틴, 아데노신 트리포스페이트, 텍스트로즈, 크레아티닌 일수화물, 베타-하이드록시-베타-메틸부틸레이트(HMB), 측쇄 아미노산(루이신, 이소루이신, 발린), 글루타티온, 인산나트륨, 및 카페인을 포함한다.

의학적 영양을 위한 예시적인 활성 성분은 아미노산, 텍스트로즈, 지질, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , 아세테이트, Cl^- , P, 다가비타민, 및 미량 성분을 포함한다.

체중 감소를 위한 예시적인 활성 성분은 공액화된 리놀레산, 에페드라, 카페인, 및 살리신을 포함한다.

본 발명의 제형의 적용시, 제형 자체는 피부에 단순히 위치하여 표면을 가로질러 확산하고/하거나 침투시 보조하기 위해 마사지된다. 사용된 제형의 양은 전형적으로 목적한 표면적을 덮기에 충분하다. 일부 구현예에서, 보호성 커버는 제형이 적용되면 이 위에 위치하며 적합한 시간, 즉, 5분, 10분, 20분 이상; 일부 구현예에서 1시간 또는 2시간 동안 제자리에 놓인다. 보호성 커버는 습윤에 대해 불침투성인 커버로 공급된 밴드를 포함하는 밴드일 수 있다. 이는 필수적으로 제형이 피부에 접촉시 잠겨져서 일부 경우에 증발에 의한 제형의 뒤틀림을 방지한다.

적용 스케줄은 투여되는 치료의 특성에 의존한다. 반복된 적용은 예를 들면, 간헐적인 유형의 운동 동안에 흔히 바람직하다. 또한, 제형은 제 자리에 두거나, 바람직하게는 운동 수행 동안 덮일 수 있다. 환자에게 영양소를 공급하기 위한 적용은 또한 장기간 동안 이루어질 수 있다.

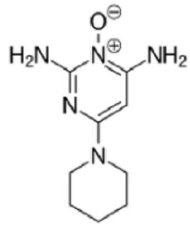
조성물은 브러쉬, 주사기, 거즈 패드, 드로퍼(dropper), 또는 어떠한 편리한 적용기와 같은 표준 적용 공정을 사용하여 피부에 적용시킬 수 있다. 전달 장치의 사용을 포함하는, 보다 복잡한 적용 방법이 또한 사용될 수 있으나, 요구되지는 않는다.

놀랍게도, 본 발명의 제형 및 방법을 사용하여, 영양소를 유효량으로 경피적으로 우선적으로 목적한 부위에 또는 전신계로 공급할 수 있는 것이 밝혀졌다. 예를 들면, 근육에서 적절한 대사물질 균형을 유지하는데 있어서 도움이 될 수 있는 다른 제제가 이러한 방식으로 성공적으로 투여될 수도 있다. 따라서, 이러한 활성 성분의 경구 투여, 정맥내 또는 다른 침입성 투여를 위한 필요성이 제거된다.

모발 성장 조절

다른 구현예에서, 활성 성분은 모발 성장 조절제인 어떠한 화합물 또는 물질이다.

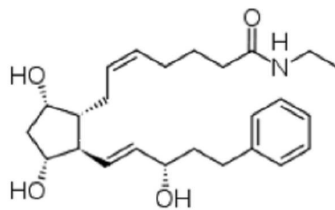
모발 성장을 자극하는 다수의 화합물 또는 조성물이 당해 분야에 공지되어 있다. 이들 중에서 촉망되는 것은 하기 화학식의 미녹시딜이며 이는 일부 수준에서 국소 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다:



(1)

그러나, 이러한 치료의 성공율은 최소이고 화학치료요법에 의해 유발된 원형탈모증을 회복하는데는 특히 성공적이지 않다. 본 발명의 제형 속의 미녹시딜을 투여함으로써, 모발 손실 또는 부적절한 모발 성장의 모든 형태에 대한 보다 높은 수준의 효능이 달성될 수 있다.

모발 성장을 자극하는 것으로 밝혀진 다른 제제는 일반명 비마토프로스트를 갖는 프로스타글란딘 유사체이다:



(2)

당해 화합물은 화학치료요법에 후속적으로 속눈썹을 회복하는데 사용되어 왔다. 이는 상표명 Lumigan[®]으로 및 상표명 Latisse[®] 하에 화장 제형으로서 시판되어 왔다. 당해 화합물의 효능은 또한 본 발명의 제형에 의해 크게 개선된다. 다른 유사체는 라타노프로스트, 트라보프로스탄드 우노프로스톤을 포함한다.

모발 성장을 자극하는 것으로 알려진 다른 화합물은 일반명 트레티노인을 갖는 레티노이드이다. 이는 모든 트랜스 레티노산이며 Renova[™], Retin-A[®], Avita[®], 및 다른 다른 것들을 포함하는 다수의 상표명 하에 시판되고 있다.

모발 성장 자극을 위한 활성제를 제공하는 다른 시도는 식물 줄기 세포의 추출물을 함유하는 조성물의 장점을 취한다. 이들 추출물은 모낭-줄, 모유두(모낭)이 기저에 존재하는 내인성 노화 줄기 세포를 자극하는 것으로 여겨진다. PhytoCellTec[™]으로 상업적으로 알려진 나무 아르가니아스피노사(*Arganiaspinosa*)로부터 기원한 줄기 세포를 배양함으로써 수득된 세포주로부터 제조한 특수한 분해 추출물을 일반적으로 사용하여 시험관내(*in vitro*)에서 섬유모세포를 생산하는 노화 줄기 세포를 자극하여 왔다. 주름을 감소시키기 위한 이들 조성물의 사용은 슈미트, 디.(Schmid, D.) 등의 문헌(Mibelle Biochemistry, Switzerland (2008)에 기술되어 있다. 본 출원인은 본 발명에 이르러 이들 추출물이 모발 성장에 관여하는 모유두의 줄기 세포의 노화를 역전시킴을 발견하였다.

이들 외에도, 본 출원인에 의해, 유사체 비마토프로스트 외에 특정의 다른 프로스타글란딘이 모발 성장을 또한 자극함이 이해된다. 이들은 PGE₂ 및 PGF_{2a}를 포함한다.

특히 비마토프로스트와 함께 모발 성장을 자극하는 것으로 알려진 추가의 제제는 사이클로스포린이다.

또한, 모발 성장의 억제자가 바람직한 경우, 특정의 프로스타글란딘은 모발 성장을 억제하는 것으로 알려져 있다. 이들은 PGD₂ 및 이의 대사산물 15dPGJ₂를 포함한다. 모발 성장 억제자가 바람직한 경우, 활성제로서 이들 성분은 자극성 화합물 및 제제 대신에 포함될 수 있다. 일반적인 적용 방법은 동일하지만, 모발 성장의 억제는 모발 성장 자극의 바람직한 상황에 필수적으로 속하지 않을 수 있는 부위에 대한 적용을 포함할 수 있다. 따라서, 모발 성장 자극의 경우, 두피 또는, 남성의 경우에, 안면 부위에 대한 적용을 나타낸다. 속눈썹 성장의 자극은 눈꺼풀에 대한 적용을 포함한다. 예를 들면, 여성에서 모발 성장의 억제를 위해, 얼굴과 팔 및 다리에 대한 적용이

또한 바람직할 수 있다. 물론, 적용 부위는 엄밀히 말하여 대상체 및 치료 전문가의 결정에 있다.

이들 및 다른 모발 성장 조절제의 효능은 이들을 침투 품질이 우수한 본 발명의 제형에서 사용함으로써 크게 향상된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 이러한 제제의 조합은 동일한 제형에서 또는 연속적으로 사용된다. 따라서, 트레티노인과 미녹시딜 또는 비마토프로스트와 트레티노인 또는 이들 중 어느 하나와 사과 또는 다른 식물 조직으로부터 기원한 줄기 세포 추출물의 조합물이 사용될 수 있다.

피부, 예를 들면, 두피 또는 눈꺼풀 또는 안면 피부에 대한 직접적인 적용 이외에, 두피로부터 모낭을 수거하는 펀치 생검 기술을 사용하는 RepliCel™ Life Sciences에 의해 제안된 기술을 직접 적용된 본 발명의 제형과 함께 사용할 수 있다. 이러한 기술에서, 펀치 생검은 모유두의 절개 및 진피 근초 컵(dermal sheath cup)의 역전에 의해 수반된 모낭을 수거한다. 진피 모유두는 버리고 진피 근초 컵(dermal sheath cup)은 배양되어 다수의 진피 컵 세포를 생성한다. 이후에, 이 세포는 공여자의 두피로 재주사된다. 이들 세포 자체는 또한 본 발명의 제형 속에서 활성 성분으로서 사용될 수 있다.

본 발명의 제형과 함께 사용될 수 있는 다른 침입성 방법이 또한 공지되어 있다. 문제의 대상체로부터 기원한 줄기 세포가 대상체의 외부에서 배양되는 모든 경우에서, 세포는 본 발명의 제형 중 활성 성분으로서 적합하다.

조성물은 일부 구현예에서, pH 10 내지 11로 조절될 수 있다.

일 구현예에서, 조성물은 약 5.0% w/w 이하의 양의 비마토프로스트; 약 0.5% 내지 약 10% w/w의 범위 또는 약 2.0% w/w의 양의 벤질 알코올; 약 30% 내지 약 60% w/w 또는 45% 내지 약 55% w/w의 양의 레시틴 오가노겔; 및 조성물의 나머지의 양의 수용액 속의 비이온성 계면활성제를 포함한다.

다른 예시적인 구현예에서, 조성물은 약 5.0% w/w이하의 양의 미녹시딜; 약 0.5% 내지 약 10% w/w의 범위의 양의 벤질 알코올; 약 40% 내지 약 60%의 양의 유기 용매 속의 레시틴; 조성물의 나머지의 양의, 수용액 속의 비이온성 계면활성제를 포함한다.

다른 구현예에서, 조성물은 약 5.0% w/w의 양의 트레티노인; 약 2.0% w/w의 양의 벤질 알코올; 약 45% 내지 약 55% w/w의 범위의 양의 이소프로필 팔미테이트중 대두 레시틴; 조성물의 나머지의 양의 수용액중 폴록사머를 포함하며, 여기서 상기 폴록사머는 다른 성분의 중간 혼합물에 첨가되며 기계적 전단력에 적용된다.

필수적으로 무수 형태의 조성물 속에서, 수성 또는 다른 극성 용액 속에서 비이온성 세제를 사용하여 100%까지 채우기 보다는 유사한 양의 유사한 침투제 및 활성 성분이 사용되지만, 이들 조성물은 대신 담즙 염의 존재하에서 분쇄되거나 다른 분말형의 비이온성 세제로 채워진다. 필수적으로, 알코올 및 오가노겔과 활성 성분의 혼합물로부터 생성되는 시럽 조성물은 담즙 염 및 비이온성 세제를 포함하는 고체 조성물과 함께 배합될 수 있다.

예시적인 조성물에서, 담즙 염은 데옥시콜산의 염이며 비이온성 세제는 Pluronic® 또는 다른 폴록사머(이는 폴리에틸렌 글리콜과 N-폴리프로필렌 옥사이드의 공중합체이다)이다. 예시적인 조성물에서, 예를 들면, 활성 성분은 미녹시딜과 트레티노인의 배합물이며, 상기 조성물은 벤질 알코올 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 함유하고 미분된 형태의 Pluronic® 및 데옥시콜산의 염으로 채워진다. 다른 예시적인 조성물에서, 데옥시콜산 염은 예를 들면, 타우로콜산 또는 콜산의 염으로 대체된다.

예시적인 구현예에서, 0.9% w/w의 벤질 알코올 및 30% w/w의 레시틴 이소프로필 팔미테이트와 함께 5% w/w의 PhytoCellTec™ Argan이 1.5% w/w의 데옥시콜산 및 분말형의 Pluronic®으로 보충되어 총 양으로 되고, pH 10으로 조절된다. (이는 무수성이므로, pH는 측정 전에 조성물에 물을 가하여 측정한다.)

위에서 나타난 바와 같이, 치료시 에피네프린(epi) 또는 다른 혈관수축제의 포함은 많은 경우에 유용하며, 상기 예시적인 구현예는 예를 들면, pH 5에서 0.01%에서의 에피네프린을 포함하는 조성물의 적용에 의해 보충될 수 있다. 이는 제형을 순차적으로 또는 층으로 적용함으로써 수행될 수 있다.

본원에 개시된 조성물은 펌프로 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프는 단일 투여량으로서 펌프의 스트로크당 약 0.15ml를 전달하도록 구성된다. 펌프에 의한 조성물의 전달은 필요한 활성 성분의 양이 용이하게 계산되도록 한다. 예를 들면, 조성물이 당해 조성물의 약 4% w/w의 양의 미녹시딜을 포함하고 약 0.05ml의 미녹시딜이 약 1cm²인 부위에 전달될 필요가 있어 0.15ml를 전달하는 펌프를 사용하는 경우 제공하는 조성물의 1.2 ml/cm²을 전달하기 위해 8회 펌핑하여야만 한다.

일반적인 손발톱 장애 및 진균 감염

놀랍게도, 본 발명의 제형 및 방법을 사용하여, 손발톱 및 손발톱 층의 장애를 제거하는 것이 하기 실시예 18에 나타난 바와 같이, 3주 이내에 가능할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이는 이들 질환의 국소 치료를 위해 설계된 현재 이용가능한 조성물보다 10배의 개선을 나타낸다. 어떠한 이론에 의해 얽매일 의도없이, 본 출원인은, 이러한 개선이 제형 속의 활성 성분 또는 성분들에 의해 손톱 또는 발톱 및 하부 피부의 침투를 허용함으로써 전신계적 전달을 달성하는 본 발명의 제형의 향상된 능력에 기인하는 것으로 여기고 있다. 개선은 또한 이들 제형을 적용하는 방법을 수행하는데 있어서 이루어졌다.

본 발명의 제형 및 방법에 의해 치료가능한 손발톱 및 손발톱 층의 다수의 일반적으로 경험된 장애가 존재한다. 이들 중에서 우세한 것은 성인에서 이러한 상태중 가장 일반적인 손발톱진균증이다. 북아메리카에서, 이러한 발생률은 인구의 2 내지 13% 사이에 있는 것으로 추정된다. 이는 노인에서 더 크며 노인의 90%까지 영향받을 수 있다. 이는 다른 상태와 흔히 연관된 진균 감염이다. 이러한 상태의 발달시, 손발톱은 두꺼워지고 황갈색으로 변하며 손발톱 아래에 악취가 나는 부수러기가 모일 수 있다.

본 발명의 제형 및 방법에 의한 치료에 민감한 다른 일반적인 상태는 건선이다. 이는 비-전염성 염증 질환이다. 손발톱 건선은 손톱 또는 발톱의 피팅(pitting)에 의해 특징화되며 영향받은 손발톱은 두꺼워지고, 황색이 되거나 부서진다. 때때로 손발톱 주변의 피부가 또한 악화된다. 손발톱의 다른 장애는 염증 상태, 즉, 질병 또는 손상으로 인한 손발톱내 기형 또는 탈색 또는 손톱밑혈증 또는 손발톱의 외부 표면이 오목한 스폰형 손톱인 손발톱염 또는 손발톱이상증을 포함한다.

손발톱 및 손발톱 층 장애 자체 외에도, 본 발명의 제형 및 방법에 의해 치료하기 적합한 것은 국소 치료될 수 있는 피부의 상태이다. 이들 상태는 흔히 또한 진균 감염이다. 따라서, 치료될 수 있는 다른 증상들 중에는 무좀(Athlete's Foot) 및 완선(jock itch)과 관련된 것들이다. 또한, 일부 경우에, 피부 부위에 나타난 건선은 일반적으로 이들 조성물의 국소 치료에 의해 동일한 제형을 사용하여 치료할 수 있다. 이들이 피부 자체의 상태이지만, 이들에게 효과적으로 초점을 맞추기 위해, 이들은 제형 속의 활성 성분이 피부를 통해 침투하여 진피 또는 바로 아래에 함유된 원인인자를 공격하도록 하는 것을 돕는다.

다양한 유형의 손발톱, 손발톱 층 및 피부 장애의 측면에서, 활성 성분의 특성은 광범위하게 변할 수 있음이 명백하다. 일부 경우에, 잠재하는 원인은 이해되지 않으며 대상체는 예를 들면, 비타민, 보조인자 또는 영양 보조물을 손발톱 아래에 또는 피부에서의 국소 영역에 제공함으로써 유리해질 수 있다. 이들은 어떠한 경우에도 유용한 보충물일 수 있다.

손발톱, 손발톱 층 및 표층 피부 장애의 큰 퍼센트가 효모를 포함하는 진균에 의해 유발되므로, 특히 유용한 활성제는 메도마이신, 니스타틴 및 암포테리신 B, 미코나졸, 케토코나졸, 클로트리마졸, 엑소나졸, 비포나졸, 부토코나졸, 펜티코나졸, 이소코나졸, 옥시코나졸, 세르타코나졸, 수코나졸, 및 티오코나졸과 같은 다양한 이미다졸 화합물; 플루코나졸, 이트라코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 및 보리코나졸과 같은 트리아졸 화합물과 같은 항진균제; 및 또한 현재 시판되는 옥사보롤 항진균제와 같은 항진균제인, 타바보롤이다. 또한 테르비나핀, 아모롤핀, 나프티핀, 및 부테나핀 등과 같은 알릴 아민 화합물이 유용하다. 활성제의 선택은 임의적이며, 효모에 대해 활성인 것들을 포함하는 어떠한 항진균제도 진균 감염에 의해 특성화되는 상태에 효과적일 수 있다. 예시적인 제제는 또한 아니둘라핀, 카스프루핀, 및 미카핀과 같은 에치노칸딘 화합물; 및 시클로피록스, 플루시토신, 그리세오폴린, 겐티안 바이올렛, 할로프로핀, 툴나프테이트, 에피코나졸 및 운데실렌산과 같은 다른 항진균 약물을 포함한다. 다른 유형의 약물도 건선 및 혈종과 같은 손발톱 및 손발톱 층의 다른 상태에 보다 유용하다. 예를 들면, 소염제, 항생제, 및 마취제, 비타민 등과 같은 약제학적 제제가 효과적일 수 있다. 제형에 포함될 수 있는 다른 제제는 항산화제 및 습윤제를 포함한다.

손발톱 장애를 위한 본 발명의 제형을 적용하는데 있어서, 제형 자체는 손발톱에 단순히 위치하거나 표면을 따라 분무된다. 사용된 제형이 양은 전형적으로 손발톱의 표면을 덮기에 충분하며 손발톱은 제형과 적어도 5분, 그러나 바람직하게는 10분, 30분 이상 접촉된다. 일부 구현예에서, 일단 보호성 커버가 적용되면 제형 위에 위치하여 적합한 시간, 즉, 5분, 10분, 20분 이상; 일부 구현예에서 1시간 또는 2시간 동안 남아있다. 보호성 커버는 단순히 밴드 보조제 또는 습윤에 불투과성인 커버가 적용된 밴드를 포함하는 다른 유형의 밴드일 수 있다. 이는 필수적으로 제형이 손발톱과 접촉시 잠겨져서 일부 경우에 증발에 의한 제형의 뒤뜰림을 방지한다. 손발톱 판(nail plate)의 수분 함량은 7중량% 내지 18중량%에서 변한다. 이의 정도 측면에서 어느 정도 반직관적이지만, 손발톱 판은 피부에서보다 물에 대해 약 1,000배 더 투과성이다. 이의 다공성으로 인하여, 손발톱 판은 신속하게 수화되고 탈수된다. 손발톱의 폐쇄(occlusion)는 손발톱의 장벽 특성을 변경시킨다. 1시간 미만 동안 손발톱 판의 폐쇄는 공극 및 비공극 물질이 보다 용이하게 침투할 수 있는 세포내 공간의 팽창을 초

래한다. 페쇄는 래커-유사제(lacquer-like agent), 밴드-보조제의 적용, 및 불투과성 라텍스 손가락 골무(finger cot)의 사용을 통해 달성될 수 있으며 이들은 1시간내에 가장 잘 제거되어 제2의 염증을 방지한다.

운동선수의 발, 건선 및 완선과 같은 치료된 표피상의 피부 상태에 대한 제형의 적용, 영향받은 부위내로 제형을 맞사지 하는 것을 흔히 사용하는 유사한 기술을 적용한다. 이러한 경우에 영향받은 및 치료된 부위의 커버링을 적용하는 것이 바람직할 수 있다. 적용 시간 및 간격은 물론 상태의 중증도, 상태의 특성 및 전문가의 판단에 의존한다.

손발톱 또는 피부 치료를 위한, 일부 대표적인 프로토콜에서, 제형의 적용은 필요할 경우- 전형적으로 1일 1회, 2회 또는 3회 및 필요할 경우 보다 자주 이루어진다. 반복된 적용이 또한 오후 과정에 걸쳐 30분씩 3회 적용과 같은 기간내에 포함된다. 상기와 같이, 치료 스케줄은 상태의 중증도 및 장애를 치료하는 숙련가의 판단에 의존한다. 치료는 1주, 2주 또는 3주 이상과 같이 실질적인 기간에 걸쳐 반복될 수 있으며 치료는 매일, 1일 2회 또는 격일 1회의 규칙적인 기준으로 이루어질 수 있지만, 또한 비규칙적인 기준- 예를 들면, 1일째에 1회 치료, 3일째에 제2 치료, 4일째에 제3 치료, 6일째에 제4 치료로 개시될 수 있으며, 여기서 이러한 시리즈는 어떠한 특수한 순서를 나타내지 않는다. 활성제의 전신계 전달이 달성되어짐이 강조되어야 한다.

또한 제형의 적용전 감염된 손발톱의 일정한 피사조직제거는 손발톱 판을 얇게 함으로써, 침투를 추가로 향상시키는 부가적인 장점을 제공한다.

또한, 손발톱 성장은 본 발명의 침투제와 관련하여 적절한 영양소를 공급함으로써 촉구된다. 바이오틴, 시스틴, 티아민, 판토텐산(비타민 B5) 및 다른 적합한 영양소를 포함하는 다양한 영양제가 이러한 방식으로 공급된다. 적용 및 치료 방법은 항진균 치료에 대해 위에서 기술한 것과 유사하다.

조성물은 브러쉬, 주사기, 거즈 패드, 드로퍼, 또는 어떠한 편리한 적용기와 같은 적용을 위한 표준 과정을 사용하여 손발톱에 적용될 수 있다. 전달 장치의 사용을 포함하는 보다 복잡한 적용 방법 또한 사용될 수 있으나, 요구되지는 않는다.

항바이러스제

본 발명의 제형은 또한 항바이러스 화합물을 전달하는데 유용하다. 일부 항바이러스 감염은 표피성이지만, 일부 경우에, 전신 감염이 또한 본 발명의 침투 제형에 의해 유리하게 치료될 수 있다.

아사이클로비르(Zovirax[®]), 발라사이클로비르(Valtrex[®]), 팜시클로비르(Famvir[®]), 펜시클로비르(Denavir[®]), 포스카르네트, 시도포비르 및 도코사놀(Abreva[®])과 같은 다수의 항바이러스제가 이용가능하다. 대부분의 항바이러스 약물이 경구 투여되지만, 많은 경우에 "제1-통과(first-pass)" 대사로 인해 불량한 생이용능을 나타내며, 경구 제형의 단지 약 15% 내지 30% 만이 흡수된다. 펜시클로비르(1% Denavir[®]), 도코사놀(10% Abreva[®]), 및 아사이클로비르(3% Zovirax[®])가 전신계 대사를 피하는, 전신 크림으로서 이용가능하지만; 이들 제형은 적절히 침투하지 않을 수 있으며 표면 감염을 치료하도록 설계된다.

펜시클로비르(Denavir[®] 국소 크림 1%)는 "피부를 침투하여 감염 부위에 펜시클로비르를 직접 전달"하기 위해 청구되어 있다. 이의 고 분자량으로 인하여, 펜시클로비르는 제형 속에서 화학적 침투 향상제없이 완전한 피부 및 각질층 장벽을 파괴하지 않는다. 이는 Abreva[®]와 같은, 대안제보다 HSV-감염된 세포에 대해 더욱 효과적인 것으로 입증되었다.

Abreva[®]는 미국에서 유일한 일반의약품(over-the-counter: OTC) 국소 피부 항바이러스제이다. Abreva[®] 속의 활성제는 베헤닐 알코올로 또한 공지된 10% 도코사놀이다. 이는 22개의 탄소 원자를 지닌 포화된 알코올이며 완화제, 유화제 및 증점제로서 화장품 상표에 사용되며 식품의약품(Food and Drug Agency: FDA)에 의해 헤르페스 단성 바이러스(herpes simplex virus)에 의해 유발된 구순포진(cold sore)의 기간을 감소시키는 것으로 청구된 약제학적 항바이러스제로서 승인되었다.

코르티코스테로이드는 또한 염증의 신호, 즉, 충혈, 통증, 부종 및 피부 온도의 국소화된 증가를 감소시키기 위한 시도에서 항바이러스제와 배합된다.

다른 활성 성분의 것들과 유사한, 이들 항바이러스제의 적용 방법은 맞사지 또는 패치를 통한 단순한 국소 적용에 의하거나 펌핑 장치에 의한다.

본 발명의 제형 및 방법의 적용

상기 논의로부터 명백해지는 바와 같이, 본 발명의 침투제는 광범위한 적용을 가지며 다수의 약물 전달 시나리오에 적용가능하고 매우 다양한 활성 성분의 투여에 채택될 수 있다. 전달 정도는 적용 - 국소 마취제, 손톱 또는 발톱의 치료의 경우에서와 같이 작용 부위로의 단순한 경피 투과에 의존하며, 조직의 용적 및 구조 향상은 국소 전달의 예이다. 한편, 영양소의 전달 및 일부 경우에 항바이러스제 및 항감염제 및 또한 칸나비노이드 및 NSAID와 같은 통증 제거제는 전신계일 수 있다. 본 발명의 영역내에서 제형의 특수한 선택 및 활성 성분의 수준, 적용 시간, 적용 빈도, 및 용량 수준 전체는 숙련가의 판단내 및 당해 기술내에 있다.

주목하게도, 국소 마취는 본 발명의 제형을 사용하여 피부에 단순 적용함으로써 용이하게 전달될 수 있다. 이 경우에, 에피네프린의 사용은 고 pH - 예를 들면, pH 9 내지 11을 사용하므로 유리하다. 에피네프린은 이러한 고 pH에서 안정하지 않으므로, 이는 적합한 pH의 조성물 속에서 마취제 자체의 전달과 나란히 별도로 전달되어야 하거나, 마취제 조성물 자체와 관련하여 Desferal[®]과 같은 적절한 안정화제를 가함으로써 안정화될 수 있다.

일반적으로, 본 발명은 25% 내지 70% w/w 또는 30% 내지 60% w/w 또는 30% 내지 40% w/w의 레시틴 오가노겔의 유효량을 전형적으로 함유하는 제형 및 대상체에게 국소 마취제를 경피 투여하는 것에 관한 것이며, 여기서 상기 레시틴 오가노겔은 0.5% 내지 20% w/w 범위의 이소프로필 팔미테이트 또는 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 알코올 또는 임의로 1% 내지 5% w/w 또는 2% 내지 4% w/w의 멘톨을 포함하는 0.9% 내지 2% w/w 범위의 벤질 알코올과 함께 대두 레시틴을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 극성 용매, 전형적으로 15% 내지 50% w/w 또는 20% 내지 40% w/w 또는 20% 내지 30% w/w 폴록사머, 전형적으로 Pluronic[®]를 포함하는 수용액으로 채워지거나 대안적으로 테옥시콜산 또는 나트륨 테옥시코레이트와 같은 담즙 염을 4% 내지 8% w/w, 전형적으로 6% w/w로 포함하고 조성물의 나머지가 분말화된 비이온성 세제, 전형적으로 Pluronic[®]인 무수 조성물일 수 있다. 조성물의 pH는 9 내지 11, 전형적으로 10 내지 11로 조절된다. 제형은 피부의 목적인 부위에 적용되며, 예를 들면, 적합한 시간 동안 Saran[™] 랩으로 도포될 수 있다. 치료 후, 피부는 리놀레산을 포함하는 조성물을 적용함으로써 회복시킬 수 있다.

상기 기술된 바와 유사한 제형이 사용되며, 여기서 활성 성분은 항진균제 또는 항진균제, 항진균제의 조합물, 영양소 또는 영양소의 조합물, 디카복실산 무수물, 또는 모발 성장 조절제이다. 적용 위치는 물론, 용도에 의존하며 - 전형적으로 항진균제는 손톱 또는 발톱에 적용되며; 모발 성장 조절제는 두피에 적용되고, 디카복실산 무수물 또는 하이알루로니다제의 억제제 또는 하이알루론산 신타제의 향상제는 향상된 용적 또는 품질이 요구되는 피부 또는 조직의 부위에 적용되는데, 예를 들면, 영양소는 근육 조직에 적용된다.

조직 용적 향상을 위한 디카복실산 무수물의 사용의 경우, 다시, 고 pH가 지시되며 조성물은 상기 기술된 바와 같이 이르게 가수분해되는 것을 방지하도록 하는 방식으로 투여되어야 한다. 조직 속에서 하이알루론산의 수준을 조절하는 제제는 조직의 질을 향상시키기 위해 지시된다.

영양소의 전신계 투여는 표준 방법을 사용하는 바이러스 감염, 세균 감염 또는 다른 미생물 감염의 치료에서와 같이 특히 중요하다. 다른 적용은 상기 추가로 기술된 바와 같은 모발 성장의 조절 및 손발톱 장애의 치료를 포함한다. 금연을 위한, 하나의 활성 성분은 바티톡신 및 소포린으로 또한 알려진 시티신이며, 수개의 식물 속 (plant genera)에 천연적으로 존재하는 알코올이다. 이는 시판되고 있다.

수술후 브러싱(bruising)의 치료를 위한 제형을 사용함에 있어서 전달될 적합한 활성제는 헬레날린, 세스퀴테르펜, 락톤 및 비타민 K를 포함한다. 헬레날린을 기준으로 한 제형은 577 내지 595 nm의 파장의 광을 사용한 조사 (irradiation)에 의해 달성될 수 있다. 다른 활성제는 Botox[®], 플라보노이드, 피부 탈색제(skin lightener) 및 콜라겐 생합성을 촉진하는 물질을 포함한다.

모든 경우에, 일단 적용이 적절한 피부, 손발톱 또는 모발 부위에 대해 이루어지면, 당해 부위는 리놀레산을 포함하는 조성물로 밀폐시킬 수 있다.

특수한 적용은 예를 들면, 활성 성분으로서 담즙 염을 사용한 국소화된 지방 제거이다. 이러한 경우에, 조성물 속에 존재하는 레시틴 오가노겔의 수준은 나머지 제형에서 보다 더 낮을 수 있다. 담즙 염 또는 담즙산을 투여하여 지방을 제거하는 것은 지방 용해 화합물의 전달 방법과 관계없이 마취제의 투여에 의해 달성될 수 있다.

따라서, 본 발명은 경피 전달시 효과적인 보조제로서 본 발명의 침투제를 지닌 조성물에 관한 것이다.

다음의 실시예는 본 발명을 예증하기 위해 제공되나 이를 제한하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 실시예 1

[0025] 통증 완화의 투여량 의존성

[0026] 4.0%, 10%, 15%, 및 30% w/w을 포함하는 다양한 양의 리도카인을 포함한 조성물을 제조하였다. 조성물은 또한 2% w/w의 양의 벤질 알코올 및 22% w/w의 양의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함하였다. 나머지는 VaniCreamTM으로서 시판되는 것과 같은 스톱 크림 제형이었다. 폴록사머는 조성물에 포함되지 않았다.

[0027] 초음파에 초점을 맞춘 울써라피(ultherapy)는 통증을 유도하는데 사용되었다. 통증은 2명의 남성 대상체의 팔뚝에서 다양한 깊이로 유도되었으며, 조성물로 치료하지 않은 시험 대상체의 팔의 부위에서의 통증과 비교하였다. 대상체를 다양한 변환인자로 3개의 수준, 1.5 mm, 3.0 mm 및 4.5 mm에서 치료하였다. 통증은 가시적인 유사체(VAS) 통증 규모를 사용하여 측정하였으며, 당해 규모는 시험 대상체가 통증을 0 내지 10의 규모, 즉, 1-3 = 매우 약함, 4-6 = 약하지만 참을 수 있음, 7+ = 통증이 심함으로 등급을 매기는 인증된 통증 규모이다.

리도카인	리도카인 없음		
투여량	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
4%	3.13	4.75	6.25
10%	3.13	4.75	6.25
15%	3.13	4.75	5.75
30%	2.13	3.75	5.5

[0028] 조성물의 존재 및 조성물의 부재하에서 측정한 통증의 이러한 척도를 비교함으로써, 통증 약화의 퍼센트를 하기 제공한 바와 같이 측정하였다:

투여량	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
4%	58%	47%	34%
10%	55%	44%	33%
15%	53%	41%	37%
30%	66%	50%	39%

[0029] 이들 데이터를 기준으로 한 결론은, 보다 높은 통증 약화가 보다 많은 투여량의 리도카인으로부터 초래되므로 통증 약화가 투여량 의존적이었다는 것이다. 또한, 통증 약화는 깊이가 증가하면서, 통증 약화가 거의 없으므로, 깊이 의존적이었다.

[0032] 실시예 2

[0033] 세제를 함유하는 조성물

[0034] 4.0% 및 30% w/w를 포함하는 다양한 양의 리도카인을 포함한 조성물을 제조하였다. 조성물은 또한 2% w/w의 양의 벤질 알코올, 22% w/w의 양의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함하였다. 조성물 #1에서, 조성물의 중량당 폴록사머 PEG/프로필렌 글리콜(용액의 용적당 20% w/w)를 사용하여 조성물을 100%로 채웠다. 조성물 #2에서, Eucerin[®]에 의해 시판된 Aquaphor[®]을 사용하여 폴록사머 대신 벤질 알코올 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 채웠다. 울써라피를 사용하여 통증을 유도하고 통증을 VAS 규모를 사용하여 측정하였다. 통증은 3명의 시험 대상체에서 다양한 깊이로 유도시켰다.

[0035] 하기는 대상체 A에서 30% w/w 리도카인을 사용하여 조성물 #1 및 #2에 대해 측정된 통증 결과이다:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	2.50	0.50	1.50
#2	3.50	2.00	3.50

[0036] 하기는 대상체 B에서 30% w/w 리도카인을 사용하여 조성물 #1 및 #2에 대해 측정된 통증 결과이다:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	0.50	-	3.00
#2	4.50	-	6.00

[0039] 하기는 대상체 C에서 4% w/w 리도카인을 사용하여 조성물 #1 및 #2에 대해 측정된 통증 결과이다:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	2.50	1.00	2.00
#2	7.00	3.00	5.00

[0040]

[0041] 통증을 또한 하기 제공한 바와 같이, 조성물로 치료하지 않은 시험 대상체의 팔의 부위에서 측정하여 평균을 내었다.

[0042] 하기는 조성물로 치료하지 않은 부위에서 대상체 A에 대해 측정된 통증 결과이다:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	6.00	5.50	8.00
#2	6.00	5.50	8.00

[0043]

[0044] 하기는 조성물로 치료하지 않은 부위에서 대상체 B에 대해 측정된 통증 결과이다:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	7.50	6.00	8.00
#2	7.50	6.00	8.00

[0045]

[0046] 하기는 조성물로 치료하지 않은 부위에서 대상체 C에 대해 측정된 통증 결과이다:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	8.50	5.50	8.00
#2	8.50	5.50	8.00

[0047]

[0048] 조성물의 존재 및 조성물의 부재하에서 측정된 것으로서 통증의 이들 측정치를 비교함으로써, 통증 약화 퍼센트가 하기 제공된 바와 같이 측정되었다.

[0049] 대상체 A의 통증 약화 퍼센트:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	58%	91%	81%
#2	42%	64%	56%

[0050]

[0051] 대상체 B의 통증 약화 퍼센트:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	93%	100%	63%
#2	40%	100%	25%

[0052]

[0053] 대상체 C의 통증 약화 퍼센트:

	1.5 mm	3.0 mm	4.5 mm
#1	71%	82%	75%
#2	18%	45%	38%

[0054]

[0055] 이들 데이터를 기준으로 한 결론은, 레시틴 이소프로필 팔미테이트와 함께 폴록사머의 사용은 예상치못하게 모든 깊이에서 통증 약화를 증가시켰으며 리도카인 농도와는 독립적이라는 것이다.

[0056] 실시예 3

[0057] 레시틴 오가노겔 농도의 효과

[0058] 5.0% w/w의 양의 리도카인을 포함하는 조성물을 제조하였다. 당해 조성물은 또한 2% w/w의 양의 벤질 알코올, 30%, 40%, 50% 및 60% w/w의 양의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함하였으며, 조성물에 폴록사머를 채워 조성물 w/w의 100%를 수득하였다. 통증을 길이가 1 인치인 18 게이지 침(gauge needle)을 사용하여 유도시켰다. 통증을 VAS 통증 규모를 사용하여 측정하였다.

[0059] 하기는 대상체의 팔뚝에 삽입한 침의 깊이이다.

제형	30%	40%	50%	60%
5분	20 mm	26 mm	26 mm	26 mm
8분	22 mm	26 mm	26 mm	26 mm
10분	22 mm	26 mm	26 mm	26 mm
표면 핀 찌름	1-2	2-2	2-2	2-3

[0060]

[0061] 당해 시험은, 레시틴 이소프로필 팔미테이트와 폴록사머를 사용하는 것이 모든 깊이에서 통증 약화를 증가시켰으며 리도카인 농도와는 독립적이었음을 나타내었다. 또한, 시험은, 레시틴 이소프로필 팔미테이트의 양을 40% w/w로 증가시키는 것이 통증을 참으면서 침을 보다 깊이 침투시키는 능력을 생성하였음을 나타내었다. 정량적인 표면 핀 찌름은, 약간의 통증이 존재하였으며, 이는 조성물이 보다 큰 깊이로 신속하게 침투하였음을 나타낸다.

[0062] 실시예 4

[0063] 마취제의 전달

[0064] 통증 약화를 0.6%, 20%, 40% 및 60% w/w의 양의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 지닌 조성물을 사용하여 비교하였다. 조성물은 5% 리도카인을 포함하였다. 각각의 조성물은 폴록사머(20% 용액)으로 채워서 크림 유동성을 지닌 써모겔 유액(thermogel emulsion)을 수득하였다.

[0065] 조성물을 5분 또는 10분 동안 2명의 시험 대상체의 팔뚝에 적용시킨 후 통증을 집중된 초음파를 사용하여 4.5mm에서 유도시켰다. 데이터를 하기 나타낸 바와 같이 2명의 시험 대상체에 대해 평균내었다. 통증을 대조군으로서 피부에 어떠한 조성물없이 시험하였다.

[0066] 5분 동안의 적용:

감소된 % 로 순위 매겨진 통증	0.6%		20%		40%		60%	
	대조군	활성	대조군	활성	대조군	활성	대조군	활성
	9	10	10	8	10	7	10	4
통증	11%		-25%		-38%		-50%	

[0067]

[0068] 10분 동안의 적용:

감소된 % 로 순위 매겨진 통증	0.6%		20%		40%		60%	
	대조군	활성	대조군	활성	대조군	활성	대조군	활성
	8	9.3	8.3	6.5	8	5	9	5.8
통증	16%		-21%		-38%		-36%	

[0069]

[0070] 레시틴 이소프로필 팔미테이트가 증가함에 따라 통증의 양이 감소하였다. 40퍼센트(40%)의 레시틴 이소프로필 팔미테이트 대 60%가 보다 많은 폴록사머를 가하는 능력을 제공하여 조성물이 보다 겔-유사 특성을 가지도록 하므로 유리할 수 있다.

[0071] 실시예 5

[0072] 본 발명의 조성물을 사용한 마취제의 전달

[0073] 하기 제형 및 프로토콜 모두는 본 발명의 것이다.

[0074] 다음의 프로토콜을 사용하였다:

[0075] 1. 피부 세척, 세정 및 토닥여서 건조시킴;

[0076] 2. 피부를 약한 각질제거제(예를 들면, ZO[®] Skin Health로부터의 Offects[®] 박리 폴리쉬(Exfoliating Polish))를 사용한 박리, 세정 제거, 토닥여서 건조시킴;

[0077] 3. 피부 스트리핑(Skin stripping): 투명한 패킹 테이프(packing tape) 사용, 피부에 두고 각질제거하여 죽은 피부 세포를 제거함;

[0078] 4. 패색: 제형을 피부 위에 두고, 플라스틱 랩, 예를 들면, Saran[™] 랩으로 덮고 15 내지 20분간 둔 후, 플라스틱 랩을 제거하고 어떠한 나머지 크림도 세척 제거함;

[0079] 5. 통증 및 통증 완화의 평가: 과정 수행. 대상체를 우선 치료하지 않은 부위에서 먼저 통증을 자가 평가하여

내용을 제공한 후, 치료된 부위에서도 수행한다. VAS 통증 규모(0 내지 10)를 사용하며, 여기서 0은 통증이 없는 것이고 10은 매우 강한 통증이 있는 것이다.

- [0080] 통증을 가하는 방식은 다음과 같았다. 모든 경우에, 통증을 비교를 위해 동일한 통증 자극을 받은 치료되지 않은 부위에서 평가하였다.
- [0081] 1. 레이저: PaloViaTM 손으로 유지되는 Skin Renewing LaserTM(제조원: 현재 Cynosure, Inc.의 분사인 Palomar Medical Technologies) 사용. 최대 셋팅으로 설정함, 1 내지 2회 펄스의 작동으로 통증을 경험시킨다.
- [0082] 2. 칙: 20 게이지 칙을 사용하여 피부를 바늘로 콕찌른다. 깊은 칙 시험을 위해 18 게이지 칙을 사용한다: 칙을 팔뚝의 피부를 통해 눌러서 25 mm 까지 누른다.
- [0083] 3. 울썸라피: 무효화 디폴트 셋팅(override default setting) 및 최대 에너지 수준으로 기계를 재-설정. 4.5 mm 깊이, 이어서 3.0 mm 깊이, 이후에 1.5 mm 깊이에서 우선 3주기로 작동시킨다. 처리된 피부에 대해 각각의 수준에서 통증을 기록한다.
- [0084] 4. 10 mg/mL에서 테옥시콜산(DCA) 주사: 0.2 mL(2 mg)을 복부에 주사한다.
- [0085] 결과는 하기 차트에 나타낸 바와 같다; 세미콜론(;)은 별개의 세션(session)을 나타낸다. 일반적으로, 치료되지 않는 부위에 대한 통증 등급은 9 내지 10이었다.
- [0086] 사용된 약어:
- [0087] B=벤조카인, L=리도카인, T=테트라카인,
- [0088] epi=에피네프린,
- [0089] BA=벤질 알코올;
- [0090] LIP=대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트 오가노겔.
- [0091] 모든 제형은 30% LIP을 가지며, 플루로닉 30% w/w 수용액으로 QS(채워짐)된다.
- [0092] DCA 주사는 소 공급원 DCA(턱밑 지방에 대한 KybellaTM 주사는 DCA의 합성적으로 기원한 버전을 사용한다)의 것이다.
- [0093] 통증 점수는 VAS 통증 차트(0 내지 10)를 사용하여 지금까지의 평균을 나타낸다. BLT=벤조카인 20%, 리도카인 6%, 테트라카인 4% (모두 w/w).
- [0094] BLT (20/6/4) + epi = 벤조카인 20%, 리도카인 6%, 테트라카인 4%, 에피네프린 0.01% (모두 w/w).
- [0095] 특수한 실험에서, 상기 단계 1 내지 3을 수행하였으며, 리도카인 및/또는 테트라카인을 먼저 적용하고, SaranTM 랩으로 덮었으며 10분 후, 덮지 않고 벤조카인을 적용하고 다시 10분 동안 덮은 후 SaranTM 랩을 제거하고, 피부를 세척하고 상기 단계 5를 수행하였다.

표 1

	pH	레이저	침	울썬라피			DCA 주사 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/투여 량		평균
				1.5	3.0	4.5			
B 20%, L 6%, T 4%, BA 2%, pH10	10	2.5	3.25	2.5	2	3	2.7	2.7	
B 20%, L 6%, T 4%, epi 0.01%, BA 2%, pH5	5	0.8	2.5	3.3	0.5	1	1.4	1.6	
B 20%, L 6%, T 4%, epi 0.01%, BA 2%, pH10	10								
B 20%, L 6%, T 4%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5								
B 20%, L 6%, epi 0.01%, BA 2%, pH5	5								
B 20%, L 6%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5								
B 20%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5	2.7	2.8	2	0.5	1.5	1.8	1.9	
B 20%, BA 2%, pH10	10	2	3.3	3	1.5	4		2.8	
B 20%, BA 10%, pH10	10	2	3.3	3	1.5	4		2.8	
T 1%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5	4.25	4.75	7.3	5	4.7		5.2	
T 2%, BA 2%, pH10	10	2.6	2.75	6	3.3	3.3	0.75	3.1	
L 5%, BA 0.9%, epi 0.01%, pH5	10	2.5	4.7	7.3	5	4.3		4.8	
L 5%, BA 0.9%, pH10	5	2	2	5.3	2	2	1.25	2.4	

[0096]

[0097]

다음의 표 2에서 다음의 조성물을 사용하였다.

[0098]

3 = B 20%, BA 0.97%, LIP 30%, epi 0.01%, pH5

[0099]

7 = T 2%, BA 2%, LIP 30%, pH10

[0100]

10 = L 5%, BA 0.9%, LIP 30%, epi 0.01% pH5

[0101]

1 1 = epi 0.01%, BA 0.9%, LIP 30%, pH5

[0102]

12 = BLT 20/6/4, BA 2%, LIP 30%, pH10

[0103]

13 = B 20%, BA 0.9%, LIP 30%, pH10

[0104]

14 = B+L 20/20, BA 2%, LIP 30%, pH10

[0105]

15 = L 5%, BA 0.9%, LIP 30%, pH10

[0106]

모두는 수중 30% Pluronic[®]로 채웠다.

표 2

	pH	레이저	침	울써라피			DCA 주사 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/투여량	평균
				1.5	3.0	4.5		
함께 사용된 생성물								
BLT 10+7+3	1	1		8	7	7	0.3	4.1
B+L 10+3	3	2		7.5	7.5	5.8	1	4.5
Epi + 카인 단계별 치료								
BLT 11+12	10	1.3	3.0	7.4	3.4	4.6		3.9
B 11+13	10	1.5	3.8	8.0	3.3	5.3		4.4
B+L 11+14	10	1.6	1.6	6.3	2.3	5.3		3.4
L 11+15	10	1.0	4.6	7.5	2.1	7.1		4.5
BLT 11+12'	10	0.3	0.8	1.6	1.1	2.4	2	1.4
BLT 12+11	10	0.1	1.4	1.8	0.3	0.5	1.5	0.9
B+L 14+11	10	0.8	2.3	2.5	1.5	2.5		1.9
B+L 14-11'	10	0.8	1.8	3.0	1.3	2.3		1.8
BLT (5 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	2.5	4.5	3.8	5.5	4.0		4.1
BLT (10 분 동안 12, 10 분 동안 11)	10	1.0	1.3	2.8	6.3	3.8		3.0
BLT (5 분 동안 12, 15 분 동안 11)	10	0.8	1.3	3.0	7.0	3.3		3.1
BLT (15 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	0.1	0.5	1.8	6.3	4.5		2.6
B (20 분 동안 13, 20 분 동안 11)	10	1.0	2.3	3.3	4.5	3.8		3.0
L (20 분 동안 15, 20 분 동안 11)	10	1.2	2.7	3.3	3.8	2.7		2.7
BLT: 12+11 (12 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	1.5	3.3	3.0	3.8	3.3		3.0
BLT: 12+11 (20 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	0.8	2.5	2.0	2.5	3.3		2.2
BLT: 12+11 (5 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	1.0	2.0	3.0	2.1	4.5		2.5
BLT: 12+11 (15 분 동안 12, 5 분 동안 11, 35 분째에 통증 자극)	10	0.3	1.5	1.8	1.5	2.2		1.5
BLT: 12+11 (30 분 동안 12, 5 분 동안 11, 35 분째에 통증 자극)	10	0.2	0.3	1.0	1.8	1.3		0.9

[0107]

	pH	레이저	침	울써라피			DCA 주사 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/투여량	평균
				1.5	3.0	4.5		
L+B+epi: 15+13+11 (30 분 동안 15, 15 분 동안 13, 15 분 동안 11)	10	0.8	0.3	2.7	3.7	4.2		2.3
L+B+epi: 15+13+11 (20 분 동안 15, 10 분 동안 13, 10 분 동안 11)	10	2.0	1.7	3.5	2.8	4.2		2.8
L+B+epi: 15+13+11 (15 분 동안 15, 10 분 동안 13, 5 분 동안 11)	10	2.0	2.2	5.0	5.2	2.5		3.4
BLT: 12+11 (15 분 동안 12, 5 분 동안 11, 20 분째에 통증 자극)	10	0.2	1.3	1.3	3.0	1.8		1.5
BLT: 12+11 (20 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	0.1	0.2	0.3	1.0	1.0		0.5
BLT: 12+11 (25 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	0.1	0.2	0.3	1.7	0.8		0.6
BLT: 12+11 (30 분 동안 12, 5 분 동안 11, 35 분째에 통증 자극)	10	0.4	0.7	0.4	1.5	2.0		1.0
BLT: 12+11 (35 분 동안 12, 5 분 동안 11)	10	0.5	1.2	1.2	2.2	2.3		1.5
카인 총화+ epi:								
L+B+epi (15+13+11) 충: L (25 분), B (25 분), epi (5 분)	10	2	2.3	2.7	3.2	4.3		2.9
L+B+epi (15+13+11) 충: L (25 분), B (15 분), epi (5 분)	10	0.3	1.7	3.3	2.3	4.3		2.4
B+L+epi (13+15+11) 충: B (25 분), L (25 분), epi (5 분)	10	2.5	2.3	3.0	1.5	4.7		2.8
B+L+epi (13+15+11) 충: B (25 분), L (15 분), epi (5 분)	10	0.4	2.3	3.5	2.5	1.8		2.1

[0108]

	pH	레이저	침	울써라피			DCA 주사 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/투여량	평균
				1.5	3.0	4.5		
카인 지움+ epi:								
L+B+epi (15+13+11): L (25 분, 지움), B (25 분, 지움), epi (5 분)	10	1.0	0.7	3.0	0.8	3.0		1.7
L+B+epi (15+13+11): L (25 분, 지움), B (15 분, 지움), epi (5 분)	10	0.0	0.9	3.2	1.2	1.2		1.3
B+L+epi (13+15+11): B (25 분, 지움), L (25 분, 지움), epi (5 분)	10	0.0	1.5	3.3	1.5	1.0		1.5
B+L+epi (13+15+11): B (25 분, 지움), L (15 분, 지움), epi (5 분)	10	0.1	1.8	3.7	0.6	2.2		1.7
L+B+epi (15+13+11): L (5 분, 지움), B (20 분, 지움), epi (5 분)	10	0.2	1.2	2.2	3.2	0.8		1.5
B+L+epi (13+15+11): 층: B (5 분), L (20 분), epi (5 분)	10	0.4	1.0	3.2	1.5	0.8		1.4
BLT + epi 지우는 시간 시험:								
BLT (12) (20 분) + epi (11) (5 분): 지운후 15 분	10	0.3	0.3	1.0	0.8	0.9		0.6
BLT (12) (20 분) + epi (11) (5 분): 지운후 30 분	10	0.5	1.0	0.5	2.5	0.9		1.1
BLT (12) (20 분) + epi (11) (5 분): 지운후 45 분	10	N/A	1.5	1.5	0.9	2.5		1.6
BLT (12) (20 분) + epi (11) (5 분): 지운후 75 분	10	N/A	1.0	0.8	1.8	2.8		1.6
BLT (12) (20 분) + epi (11) (5 분): 지운후 105 분	10	N/A	2.0	3.0	3.5	4.0		3.1

[0109]

	pH	레이저	철	울써라피			DCA 주사 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/투여량	평균
				1.5	3.0	4.5		
BLT (12+11) (20 분 동안 12, 이후에 5 분 동안 11, 이후에 지움, 이후에 30 분째에 시험함)	10	0.3	1.3	2.0	2.7	2.5		1.8
B+L+epi: (5 분 동안 13, 이후에 지움, 이후에 5 분 동안 15, 이후에 5 분 동안 epi, 이후에 지움, 이후에 30 분째에 시험함)	10	1.25	3	4.5	3	4.5		3.3
B+L+epi: (10 분 동안 13, 이후에 지움, 이후에 10 분 동안 15, 이후에 5 분 동안 epi, 이후에 지움, 이후에 30 분째에 시험함)	10	0.85	2.25	3	2.5	4		2.5

[0110]

[0111] 표 3에서, 나열된 에피네프린을 철 킬레이터인 Desferal[®] 과 함께 72시간 동안 항온처리하였다. 모두는 30% Pluronic[®] 을 사용하여 QS하였다. 사용된 조성물은 다음과 같다;

[0112] 16 = BLT 20/6/4 Desferal[®] 0.1%, BA 2%, epi 0.01%, LIP 30%, pH 10;

[0113] 17 = B 20%, Desferal[®] 0.1%, BA 0.9%, epi 0.01%, LIP 30%, pH 10; 및

[0114] 18 = L 5%, Desferal[®] 0.1%, BA 0.9%, LIP 30, epi 0.01%, pH 10.

표 3

	pH	레이저	침	울썬라피			DCA 주사 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/투여량	평균
BLT: 16 (20 분 동안 16)	10	0.1	0.2	1.3	1.7	1.8		1.0
BLT: 16 (30 분 동안 16)	10	0.3	0.7	2.0	1.8	1.5		1.3
L+B: 18+17 (20 분 동안 18, 10 분 동안 17)	10	0.5	1.7	2.8	3.0	2.8		2.2
BLT w/ Desferal[®] 지우는 시간 시험:								
BLT w/ Desferal [®] (25 분): 지운 후 15 분에서 시험함	10	0	0.4	0.5	3.0	2.3		1.2
BLT w/ Desferal [®] (25 분): 지운 후 30 분에서 시험함	10	0	1.5	0.8	1.0	3.8		1.4
BLT w/ Desferal [®] (25 분): 지운 후 45 분에서 시험함	10	N/A	1.5	1.5	3.3	1.8		2.0
BLT w/ Desferal [®] (25 분): 지운 후 75 분에서 시험함	10	N/A	1.6	1.5	1.8	2.6		1.9
BLT w/ Desferal [®] (25 분): 지운 후 105 분에서 시험함	10	N/A	1.1	3.0	4.8	5.0		3.5

[0115]

[0116] **무수 제형.** 표 4에서, 모든 조성물은 분말화된 Pluronic[®]로 QS하였다. 사용된 조성물은 다음과 같다:

[0117] 19 = BLT 20/6/4, epi 0.01%, Desferal[®] 0.1%, BA 0.9%, LIP 30%, DCA 6%, pH 10;

[0118] 20 = B 20%, epi 0.01%, Desferal[®] 0.1%, BA 0.9%, LIP 30%, DCA 6%, pH 10;

[0119] 21 = L 5%, epi 0.01%, Desferal[®] 0.1%, BA 2%, LIP 30%, DCA 6%, pH 10; 및

[0120] 22 = BLT 20/6/4, BA 2%, LIP 30%, DCA 6%, pH 10

표 4

	pH	레이저	침	올씨라피			DCA 주사 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/투여 평 균 량
BLT (20 분 동안 19, 이후에 지우고, 30 분째에 시험함)	10	1.2	2.5	3.7	4.7	3.3	3.1
BLT (30 분 동안 19, 이후에 지우고, 30 분째에 시험함)	10	1.5	2.2	3.5	3.8	3.5	2.9
B+L (5 분 동안 20, 이후에 지우고, 20 분 동안 21, 이후에 지운 후, 30 분째에 시험함)	10	1.2	2.2	3.7	4.7	2.5	2.8
BLT 20 분 동안 22, 이후에 epi 5 분 동안 (11), 이후에 지움, 이후에 30 분째에 시험함	10	0.75	2.25	7	5.5	6	4.3

[0121]

[0122] 실시예 6

[0123] 눈가의 잔주름의 치료

[0124] 2명의 환자를 치료하여 눈가의 잔주름을 부드럽게 퍼서 눈 옆의 조직 용적을 향상시켰다.

[0125] 둘 다의 경우에, 눈 옆의 피부를 세정하고 점성 테이프를 사용하여 박리하고 이소프로필 알코올로 세정하였다. 33.17% 이하의 폴록사머 407 분말, 33.17% 대두 레시틴 과립, 및 33.17% 이소프로필 팔미테이트 시럽으로 이루어진 65% w/w의 Pluronic[®] 레시틴 유기 겔을 함유하는 제형을 2% w/w 벤질 알코올 및 pH 10 내지 11까지의 완충액과 혼합하였으며, 여기서 완충액은 10g의 중탄산나트륨 및 12.6g의 탄산나트륨과 함께 방부제로서 0.5g의 소르베이트산을 포함한다. 이를 적용하여 20분 동안 남아있도록 한 후, 지웠다. 조성물 100g당 9g, 즉, 90 mg/ml의 글루타르산 무수물과 함께 상기 완충된 조성물을 포함하는 제형 0.65ml를 적용하고 30분 동안 남아있도록 하였다. 이후에 제형을 지우고 결과를 15분 후에 평가하였다. 도 1은 제1의 대상체에 대한 결과를 나타내며, 여기서 도 1a는 치료 전의 대상체를 나타내고 도 1b는 치료 후 15분째의 대상체를 나타낸다. 도 2는 도 2b에 나타낸 바와 같이 약 4개월 후 효과가 그 자리에서 여전함을 나타낸다.

[0126] 도 3a 및 3b는 제2의 대상체의 경우 치료 전 및 15분 후 비교가능한 결과를 나타낸다.

[0127] 실시예 7

[0128] 개인 환자 결과의 사진 설명

[0129] 개인 대상체에게 22% w/w 테옥시콜산; 0.8% w/w 포스파디딜콜린, 1% w/w 카페인, 0.5% w/w 아르기닌; 0.5% w/w L-카르니틴, 2% w/w 벤질 알코올, 30% w/w 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함하는 국소 크림을 투여하고; 30% 폴록사머의 수용액을 사용하여 100%가 되도록 하였다. 크림을 1일 2회 얇게 적용하고 Saran[™] 랩(wrap)으로 덮고 30분 동안 그 자리에 유지시켰다. 치료 전에, 도 4a 및 5a에 나타낸 바와 같이, 지방 침적물의 치수는 6.1 x 4.7 cm이고 표면적은 22.5 cm²이었다. 침적물의 높이는 1.2 cm이었고 침적물은 견고하고 명확하게 기술되었다. 12일 후, 도 4b에 나타낸 바와 같이, 치수는 4.6 x 3.1 cm로 감소하였고 표면적은 12.2 cm²(50% 감소)로 감소하였으며 높이는 0.8 cm 또는 33% 감소로 감소하였고, 침적물은 보다 부드러워졌으며 가장자리를 정의하기가 더 어려웠다.

[0130] 1개월 후 도 5b에 나타낸 바와 같이, 치수는 4.3 x 2.2 cm로 7.1 cm²의 표면적 및 약 67%의 면적 감소와 함께 약간 감소하였다. 높이는 0.5 cm 또는 58% 감소로 명확하게 감소하였다. 침전물은 훨씬 더 부드러워졌고 가장자리는 훨씬 더 정의하기 어려웠다.

[0131] 실시예 8

[0132] 락트산 산독증의 완화

[0133] 1명의 대상체를 본 시험에서 사용하였다. 하나의 팔뚝을 다음을 포함하는 제형으로 치료하였다:

[0134] 11% w/w CarboPro® (다양한 식물로부터의 복합체 탄수화물의 혼합물);

[0135] 11% w/w 중탄산나트륨;

[0136] 11% w/w 밀 단백질 분말;

[0137] 1% w/w 벤질 알코올;

[0138] 27% w/w 대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트;

[0139] 수중의 나머지 30% w/w Pluronic® (폴록사머).

[0140] 다른 팔뚝은 치료하지 않고 두었다.

[0141] 산독증은, 대상체가 저항 밴드를 사용하여 초당 1회의 속도로 60회 팔뚝 구부리기를 수행하도록 함으로써 유도시켰다. 이는 5분마다 반복하였다. 대상체에게 산독증이 발생할 때 작열감을 보고하도록 요청하였다. 대상체가 작열감을 경험하기 전 각 5분 간격에서 수행할 수 있었던 구부리기의 수를 각각의 팔에서 시험하였다.

[0142] 제1 세트는 치료 후 5분째에 수행하였다. 결과는 다음과 같았다.

	구부리기 수	
	치료됨	치료되지 않음
0시	16	16
5분 설정	16	16
10분 설정	18	14
15분 설정	50	10
20분 설정	40	5
25분 설정	30	5
30분 설정	25	4

[0143]

[0144] 따라서, 시험의 과정에 걸쳐, 치료된 팔은 치료되지 않은 팔의 경우 70회와 비교하여 195회의 반복을 수행할 수 있었다. 제형의 흡수 시간은 10 내지 15분 사이였던 것으로 나타났으며; 이후 마지막 3회 시점이 1회만인 것으로 고려된 경우, 비교는 치료된 팔의 경우 120 대 치료되지 않은 팔의 경우 20이었다.

[0145] 실시예 9

[0146] 영양소의 부재하에서 산독증 시험

[0147] 락트산 산독증을 지연시키기 위한 제형의 능력을 시험하도록 설계된 다른 실험에서, 다시 1명의 대상체는 다음을 포함하는 제형으로 처리한 한쪽 팔을 사용하였다:

[0148] 33% w/w 중탄산나트륨;

[0149] 1% w/w 벤질 알코올;

[0150] 25% w/w 대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트;

[0151] 수중 Pluronic®의 30% w/w 용액을 사용하여 100% w/w로 만듦.

[0152] 당해 운동에서, 고정된 중량의 "프리처 컬(preacher curl)" 운동을 사용하여 대상체가 작열감으로 인한 포기를 기록하기 전에 각각의 팔에 의해 수행된 반복의 수를 기록하였다. 0 시점에서, 양쪽 팔은 대략 50회 반복을 수행하였지만; 10분 운동 설정에서, 피로된 팔뚝은 치료되지 않은 팔에 의한 52회와 비교하여 77회를 수행하였고; 20분 설정시 치료된 팔뚝은 46회와 비교하여 62회를 수행하였으며; 30분째에, 치료된 팔뚝은 대조군에 의한 30회와 비교하여 44회 수행하였다.

[0153] 10분에서 흡수를 고려할 때, 10, 20 및 30분째에 작업시의 총 반복은 치료된 경우 183회 및 치료되지 않은 경우 128회였다. 전체적으로, 치료된 경우 총 235회 대 치료되지 않은 경우 176이었다.

- [0154] 실시예 10
- [0155] 중탄산나트륨 및 영양소를 사용한 락트산 산독증 시험
- [0156] 6명의 개인을 당해 시험에 사용하였으며, 각각은 치료된 종아리 및 대조군으로 치료되지 않은 종아리를 가졌다.
- [0157] 치료 제형은 다음과 같았다:
- [0158] 1% w/w 베타 알라닌;
- [0159] 4% w/w 중탄산나트륨;
- [0160] 1% w/w L-카르니틴;
- [0161] 1% w/w 아데노신 트리포스페이트;
- [0162] 24% w/w 텍스트로즈;
- [0163] 1% w/w 크레아틴 일수화물;
- [0164] 0.4% w/w 베타-하이드록시-베타-메틸부티레이트;
- [0165] 2% w/w 측쇄 아미노산(루이신, 이소루이신, 발린, 1:1:1);
- [0166] 1% w/w 글루타티온;
- [0167] 30% w/w 대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트;
- [0168] 2% w/w 벤질 알코올;
- [0169] 수중 30% w/w 폴록사머로 Q.S.
- [0170] 당해 실시예에서, 운동은 5분마다 반복된 2초당 1회의 종아리 구부리기/뒷꿈치 들기였다. 이 경우에, 대조군은 침투제만을 함유하였다. 결과는 도 6에 나타난다. 도 6a는 인식되는 락트산 산독증 작열감에 대한 상대적인 시간을 나타내고; 도 6b는 통증을 인식하는 상대적인 시간을 나타내며 도 6c는 반복의 상대적인 최대 수를 나타낸다. 각 경우에, 이들은 0시에 100% 값을 기준으로 계산된다.
- [0171] 나타낸 바와 같이, 산독증 작열감이 발생할 때까지 시간에 있어서 유의적인 증가 및 역치 통증을 느끼기 전 시간에 있어서의 증가가 이었다. 수행될 수 있는 반복의 최대 수를 또한 측정하였으며 치료된 다리의 경우 증가를 나타내었다. 결과는 0시간에 수행능의 퍼센트로 나타낸다.
- [0172] 실시예 11
- [0173] 전신계 글루코즈 흡수
- [0174] 1명의 대상체를 본 연구에서 사용하였다. 밤새 절식 후, 크림으로서 24 mg의 텍스트로즈 제형을 맛사지에 의해 개인의 상체에 적용하였다. 제형은 다음과 같았다:
- [0175] 50% w/w 텍스트로즈;
- [0176] 1.3% w/w 벤질 알코올;
- [0177] 28% w/w 대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트;
- [0178] 수중 30% w/w 폴록사머로 Q.S.
- [0179] 결과는 텍스트로즈의 정맥내 주입을 사용하여 취득된 결과와 유사하였다. mg/dL의 혈당 수준을 One-Touch Ultra[®] 혈당 측정기를 사용하여 측정하였다. 0시에, 판독은 90 mg/dL이었지만 15분 후 혈당 수준은 거의 200 mg/dL까지 상승한 후 약 100 mg/dL까지의 제형의 적용 후 50분 까지 감소하였으며, 당해 수준은 실질적으로 2시간에 걸쳐 유지되었다.
- [0180] 또한, 밤새 절식 후, 대상체는 배고픈 느낌을 보고하였으며 먹을 것을 기다렸지만, 제형의 적용 후 15분째에, 대상체는 완전히 만족된 느낌을 인지하였다.
- [0181] 또한, 배고픔을 경험한 2명의 추가의 대상체는 본원에 기술된 제형의 적용으로 당해 배고픔을 누그러뜨릴 수 있었다.

- [0182] 실시예 12
- [0183] 락트산 산독증으로부터의 완화(대안적인 운동 요법)
- [0184] 당해 시험에서, 제형은 다음과 같았다:
- [0185] 40% w/w 중탄산나트륨;
- [0186] 1.7% w/w 벤질 알코올;
- [0187] 36% w/w 대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트;
- [0188] pH 10 내지 11로 완충된 30% w/w 폴록사머 Q.S.
- [0189] 당해 실시예에서, 대상체를 5개 세트의 팔굽히기에 가능한 많이 지정하였다. 세트 사이의 간격은 3분 30초이었다. 제형을 제1 세트 15분 전 및 직전에 적용하였다.
- [0190] 3명의 대상체가 시험에 참여하였다. 대조군은 치료받지 않은 3명의 대상체를 시험한 후, 3일을 기다려 3명의 대상체를 치료한 후 다시 이들을 시험함으로써 수행하였다. 2개의 이러한 일련의 시험을 수행하였다. 따라서, 1일째에 3명의 대상체는 치료받지 않고 나타난 시간 간격에서 팔굽히기를 수행하였고; 4일째에 3명의 대상체를 기술한 바와 같이 치료한 후 나타난 간격에서 팔굽히기 세트를 수행하였다. 7일째에, 대상체를 다시 치료하지 않고 필요한 운동을 수행하였으며 10일째에 운동을 상기 기술한 바와 같은 치료 후 수행하였다. 결과는 각각의 세트에서 모든 3명의 대상체에 대한 평균 반복을 나타내는 그래프인 도 7에 나타낸다.
- [0191] 각각의 세트에서의 증진이 특히 탈진에 이르기 전 중간 세트에서 나타났다. 따라서, 제1 시리즈의 시험에서, 세트 1에서의 증진률은 6%이었고, 세트 2에서는 18%이었으며, 세트 3에서는 33%이었고, 세트 4에서는 19% 및 세트 5에서는 7%였고, 모든 5개의 세트에 걸친 총 전체적인 증진은 15%였다. 실험을 반복한 경우, 즉, 제2 시리즈의 시험에서, 대조군은 제1 세트에서의 대조군보다 더 잘 수행하였다. 대조군에 의한 제1 세트에서의 100% 수행능을 기준으로, 대조군은 114%를 수행하였지만, 제2 시험에서 치료하는 경우, 이들의 수행 수준을 원래의 대조군의 128%였고 제2 세트에서의 상응하는 대조군 보다 14% 증진을 나타내었다.
- [0192] 실시예 13
- [0193] 모발 성장의 자극
- [0194] 당해 실시예에서 대상체는 남성 형태의 대머리를 나타낸다. 적용된 조성물은 0.015% w/w 비마토프로스트에 의해 0.03%의 시판되는 Latisse[®]로부터 0.015% w/w의 비마토프로스트, 2% w/w 벤질 알코올, 33% w/w 대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트였으며 수용액 중 20% Pluronic[®]로 4주 동안 채워졌다. 조성물은 1일 2회(b.i.d.) 0.1 ml/2 cm²의 수준에서 두피에 적용되었다. 결과는 당해 시점 후 평가하였다.
- [0195] 도 8a 및 8b는 4주 전(도 8a) 및 후(도 8b)에 기술된 치료받은 부위와 치료받지 않은 부위를 지닌 치료된 대상체의 두피를 일반적으로 나타낸다.
- [0196] 도 9a 및 도 9b는 4주 기간에 걸쳐 치료 전(도 9a) 및 치료 후(도 9b)에 치료된 부위의 비교를 나타낸다.
- [0197] 나타난 바와 같이, 치료 시작시 존재하는 모낭은 치료 종결시 남아있지만, 모발은 치료 부위에서 더 두꺼워지고 더 검어졌다. 또한, 도 9b에서 보다 더 밝은 원은 앞서 관찰되지 않은 모낭으로부터의 새로운 모발 성장을 나타낸다. 보다 어두운 원은 기존 모발을 나타낸다. 전체적으로, 기존의 모발은 18가닥으로 나타나며 8가닥의 새로운 모발이 존재하였다.
- [0198] 이는 도 10a(치료 전) 및 10b(4주 후 치료되지 않은 부위)에 나타난 동일한 두피의 치료되지 않은 부위와 대조적이다. 다시, 원은 전 및 후의 모낭의 위치를 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 실험 시작 전의 기존의 모발은 22개의 모낭을 나타내었으며 이들 중 2개는 치료되지 않은 부위에서 손실되었다.
- [0199] 실시예 14
- [0200] 0.3% w/w 비마토프로스트에 의한 모발 성장의 자극
- [0201] 남성 양식의 대머리를 나타낸 2명의 대상체를 당해 실험에서 사용하였다. 적용된 조성물은 0.3% w/w 비마토프로스트, 1% 벤질 알코올, 33% 대두 레시틴 이소프로필 팔미테이트 오가노겔이며 pH 7.8에서 30% 폴록사머로 100%

까지 채워졌다. 30% 폴록사머는 수용액 속에서 Pluronic[®] 이었다. 1ml를 7주에 걸쳐 1일 2회 전체 크라운(crown)에 걸쳐 적용하였다. 대상체를 도 11a 및 도 11b에 나타난 바와 같이 매주 사진을 촬영하였다. 각각의 경우에, 사진에서, 모발을 사진 촬영 전일에 다듬었다(1/8 인치). 전반적인 사진은 표준화된 조명 조건 하에서 책상에 놓여진 삼각대 및 정위 헤드 위치화 장치(stereotactic head positioning device)를 사용하여 애플 아이폰(Apple iPhone) 6s로 촬영하였다.

[0202] 도 12a 및 12b는 대상체 각각에 대해 7주 후 전체 모발 성장의 확장된 모습을 나타낸다.

[0203] 또한, 도 13에서의 과정과 유사하게, 각각의 대상체의 두피의 1cm² 부위를 사진촬영하고 모발의 수를 각각의 대상체에 대해 4주째에 계수하였다. 대상체 1 및 2에 대한 결과는 표 5 및 표 6에서 하기에 나타낸다.

표 5

[0204]

대상체 1					
cm ² 당 모발					
	기본선	손실	획득	최종	전체 변화
	10	0	4	14	40%
	14	5	9	18	29%
	23	10	14	27	17%
평균	15.7	5.0	9.0	19.7	25.5%

표 6

[0205]

대상체 2					
cm ² 당 모발					
	기본선	손실	획득	최종	전체 변화
	6	2	7	11	83%
	13	8	12	17	31%
	8	3	3	8	0%
평균	9.0	4.3	7.3	12.0	33.3%

[0206] 나타난 바와 같이, 선택된 샘플 부위에 따라 상당한 변화가 나타났지만, 대상체 1은 4주에 걸쳐 25.5%의 모발의 전체적인 증가를 나타내었고 대상체 2는 4주에 걸쳐 33.3%의 모발의 전체적인 증가를 나타내었다.

[0207] 실시예 13에서의 샘플링이 제한되었지만, 비마토프로스트를 실시예 13에서와 같이 0.015%에서 또는 실시예 14에서와 같이 0.3%에서 사용하는 것에 상관없이 비교가능한 결과가 달성되었으며 - 4주 후 실시예 13에서 선택된 샘플은 44% 증가를 나타내었다. 또한, 실시예 13에서 0.1ml 만이 cm²당 적용된 반면에 실시예 14에서는 1ml의 제형이 cm² 당 적용되었다. 필수적으로 평편한 투여량 반응 곡선이 시판 제제 중 보다 높은 농도의 비마토프로스트를 사용한 바람직하지 않은 부작용의 공지된 유도의 측면에서 유리하다.

[0208] 또한, 시판가능한 Rogaine[™]을 사용한 공개된 연구와 비교하여, 결과는 Rogaine[™]이 달성하기 위해 12개월의 치료를 필요로 하는 것을 4 내지 7주째에 달성한 것으로 보인다. 실제로, 이들 연구는, 모발 성장의 증거가 2% 및 5% 농도의 미녹시딜을 사용한 8개월의 치료 후까지 입증되지 않았음을 나타내었다.

[0209] 실시예 15

[0210] 화학치료요법에서 모발 손실의 재성장

[0211] 4.0%, 10%, 15%, 및 30% w/w를 포함하는 다양한 양의 비마토프로스트를 포함하는 조성물을 제조하였다. 조성물은 또한 2% w/w의 양의 벤질 알코올 및 30% w/w의 양의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함하였다. 나머지는 VaniCream[™]으로 시판된 것과 같은 스톱 크림 제형이었다. 폴록사머는 조성물에 포함되지 않았다.

[0212] 실시예 16

[0213] 세제를 함유하는 조성물

[0214] 4.0% 및 30% w/w를 포함하는 다양한 양의 미녹시딜을 포함한 조성물을 제조하였다. 조성물은 또한 2% w/w의 양의 벤질 알코올, 40% w/w의 양의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함하였다. 조성물 #1에서, 폴록사머PEG/프로필렌글리콜(용액의 용적당 20% w/w)을 사용하여 조성물을 조성물의 중량당 100%까지 채웠다. 조성물 #2에서, Eucerin®에 의해 시판된 Aquaphor®을 사용하여 벤질 알코올을 폴록사머 대신 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 채웠다.

[0215] 실시예 17

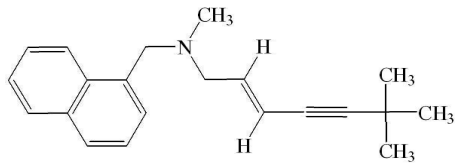
[0216] 레시틴 오가노겔 농도의 효과

[0217] 5.0% w/w의 양의 미녹시딜을 포함하는 조성물을 제조하였다. 조성물은 또한 2% w/w의 양의 벤질 알코올, 30%, 40%, 50% 및 60% w/w의 양의 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함하였으며, 조성물은 폴록사머의 수용액으로 채워서 조성물 w/w의 100%를 수득하였다.

[0218] 실시예 18

[0219] 손발톱진균증의 치료

[0220] A. 당해 실시예에서 사용된 제형은 10% 테르비나핀(하기 구조식



[0221]

[0222] 의 알릴 아민 향진균제), 2% 벤질 알코올, 40% 레시틴 이소프로필 팔미테이트(LIP), 13.4% 폴록사머 및 나머지의 물이다. 조성물은 담체에 의해 생성된 미셀 지지체 시스템(micellar support system) 속에 테르비나핀을 함유한다. 제형(5 ml)을 3명의 개인의 손발톱진균증을 나타내는 손톱에 3주의 기간 동안 매일 2회 적용하였다. 각각의 적용 후에, 밴드-보조제를 적용 부위에 1시간 동안 두어 손실을 방지하고 침투를 보조한다.

[0223] 치료 3주 후, 각각의 개인의 진균 상태는 제거되었다. 이는 도 13a 내지 b, 14a 내지 b 및 15a 내지 b에 나타난다. 예를 들면, 도 14a 내지 b에서 나타난 바와 같이, 손발톱 성장이 당해 시간에 걸쳐 일어났으며 감염된 손발톱은 3주 후 올라가고 하부에 건강한 손발톱 성장을 나타내었다. 이는 긍정적인 결과를 위해 48주의 치료가 요구되는 시판되는 Jublia® 국소 제형과 대조적이다.

[0224] B. 단락 A의 치료 프로토콜을 수행하나 중량 기준으로 제형 속에 1% 테르비나핀, 5% 테르비나핀, 15% 테르비나핀 또는 20% 테르비나핀을 사용하여 수행한다. 나머지 성분이 단락 A에서와 동일한 농도로 존재한다. 제형을 단락 A에 기술된 바와 같이 동일한 스케줄로 손발톱진균증을 나타내는 손톱에 적용한다.

[0225] C. 폴록사머가 제형으로부터 제외된 것을 제외하고는 단락 A의 과정을 수행한다. 제형을 영향받은 손발톱에 적용하고 즉시 접착 테이프로 덮어서 손발톱과 30분 동안 접촉한 상태로 둔다. 매일 적용한지 2주 후, 결과를 평가한다.

[0226] D. 폴록사머가 제형으로부터 제외되는 것을 제외하고는 단락 B의 과정을 수행한다. 제형을 영향받은 손발톱에 적용하고, 차폐 테이프로 덮고 15분 동안 접촉한 상태로 둔다. 과정을 격일 마다 6주 동안 반복하고 결과를 평가한다.

[0227] E. 테르비나핀 대신 대안의 알릴 아민을 치환하는 것 외에는 단락 A-D의 과정을 수행한다.

[0228] F. 테르비나핀 대신, 펜티코나졸, 라부코나졸, 카스포퓌진, 시클로피록스, 플루시토신 또는 운데실렌산으로 치환하는 것 외에는 단락 A 내지 D의 과정을 수행한다.

[0229] G. 테르비나핀을 향진균제 플루코나졸, 아콜레아신 A(에키노칸딘) 또는 타바보롤 중 하나로 치환하는 것 외에는 단락 A 내지 D의 과정을 수행한다. 각각의 경우에, 결과를 가시적으로 평가한다.

[0230] H. 5% w/w 플루코나졸 및 5% w/w 테르비나핀의 조합물을 활성 성분으로서 사용하는 것 외에는 단락 A 내지 D의 과정을 수행한다.

[0231] 제형을 진균 감염을 나타내는 발 위의 피부 부위에 투여하는 것 외에는 단락 A 내지 H의 과정을 수행한다.

- [0232] 실시예 19
- [0233] 건선의 치료
- [0234] A. 당해 실시예에 사용된 제형은 중량 기준이다: 5%의 소염제 디클로페낙, 1% 벤질 알코올, 30% 레시틴 이소프로필 팔미테이트 (LIP), 18% 폴록사머 및 나머지의 물. 조성물은 담체에 의해 생성된 미셀형 지지체 시스템 속에 디클로페낙을 함유한다. 제형(5 ml)을 건선을 나타내는 손발톱에 3주의 기간 동안 매일 2회 적용한다. 각각의 적용 후에, 침투가능한 커버를 적용 부위 위에 0.5시간 동안 두어서 손실을 방지하고 침투를 보조한다. 치료 2주 후에, 결과를 평가한다.
- [0235] B. 소염제 셀레콕시브를 디클로페낙 대신에 치환하는 것을 제외하고는 단락 A의 과정을 수행한다.
- [0236] C. 디클로페낙을 5% w/w, 15% w/w 또는 20% w/w에서 공급하는 것을 제외하고는 단락 A의 과정을 수행한다.
- [0237] D. 제형이 폴록사머를 함유하지 않은 것을 제외하고는 단락 A 내지 C의 과정을 수행한다.
- [0238] E. 폴록사머의 퍼센트가 10% w/w인 것을 제외하고는 단락 A 내지 C의 과정을 수행한다.
- [0239] F. 제제를 건선을 나타내는 피부 부위에 적용하는 것을 제외하고는 단락 A 내지 E의 과정을 수행한다.
- [0240] 실시예 20
- [0241] 손발톱진균증의 치료
- [0242] A. 당해 실시예에 사용된 제형은 4% 에피나코나졸, 2% 벤질 알코올, 40% 레시틴 이소프로필 팔미테이트(LIP), 13.4% 폴록사머 및 나머지의 물이다. 조성물은 담체에 의해 생성된 미셀형 지지체 시스템 속에 에피나코나졸을 함유한다. 제형(5 ml)을 3명의 개인의 손발톱진균증을 나타내는 손톱에 매일 2회 3주 동안 적용한다. 각각의 적용 후, 밴드-보조제를 적용 부위 위에 1시간 동안 두어 손실을 방지하고 침투를 보조한다.
- [0243] B. 단락 A의 치료 프로토콜을 수행하나, 제형 속에 중량 기준으로, 1% 에피나코나졸, 5% 에피나코나졸, 15% 에피나코나졸 또는 20% 에피나코나졸을 사용한다. 나머지 성분은 단락 A에서와 동일한 농도로 존재한다. 제형을 단락 A에 기술된 바와 같이 및 동일한 스케줄로 손발톱진균증을 나타내는 손톱에 적용한다.
- [0244] C. 폴록사머를 제형으로부터 빼는 것을 제외하고는 단락 A의 과정을 수행한다. 제형을 영향받은 손발톱에 적용하고 즉시 접착 테이프로 덮어서 손톱과 30분 동안 접촉한 상태로 둔다. 매일 적용한지 2주 후, 결과를 평가한다.
- [0245] D. 폴록사머를 제형으로부터 빼는 것을 제외하고는 단락 B의 과정을 수행한다. 제형을 영향받은 손발톱에 적용하고, 차폐 테이프로 덮고 15분 동안 접촉한 상태로 둔다. 과정을 매 격일로 6주 동안 반복하고 결과를 평가한다.
- [0246] H. 단락 A 내지 D의 과정을 수행하나 5% w/w 에피나코나졸 및 5% w/w 테르비나핀 및/또는 플루코나졸의 조합물을 활성 성분으로서 사용한다.
- [0247] 실시예 21
- [0248] 무좀(Athlete's Foot)의 치료
- [0249] A. 당해 실시예에서 사용된 제형은 10% 테르비나핀, 2% 벤질 알코올, 40% 레시틴 이소프로필 팔미테이트(LIP), 13.4% 폴록사머 및 나머지의 물이다. 조성물은 담체에 의해 생성된 미셀형 지지체 시스템 속에 테르비나핀을 함유한다. 제형(35 ml)을 1일 2회 4주 동안 무좀 증상을 나타내는 4명의 개인의 무좀이 있는 피부에 적용한다. 각각의 적용 후, 커버링을 1시간 동안 적용 부위 위에 두어 손실을 방지하고 침투를 보조한다. 4주의 치료 후, 무좀 증상이 완화된다.
- [0250] B. 단락 A의 치료 프로토콜을 수행하나 제형 속에 중량 기준으로, 1% 타바보롤, 5% 타바보롤, 15% 타바보롤 또는 20% 타바보롤을 사용한다. 나머지 성분은 단락 A에서와 동일한 농도로 존재한다. 제형을 단락 A에 기술된 바와 같이 무좀 증상을 나타내는 대상체의 발에 동일한 스케줄로 적용한다.
- [0251] C. 폴록사머를 제형으로부터 빼는 것을 제외하고는 단락 A의 과정을 수행한다. 제형을 무좀 증상을 나타내는 대상체의 발에 적용하고 즉시 접착 테이프로 30분 동안 덮는다. 매일 적용 2주 후, 결과를 평가한다.
- [0252] D. 폴록사머를 제형으로부터 빼는 것을 제외하고는 단락 B의 과정을 수행한다. 제형을 무좀의 증상을 나타내는

대상체의 영향받은 발에 적용하고, 차폐 테이프로 덮고 15분 동안 접촉 상태로 둔다. 당해 과정을 6주 동안 격일마다 반복하고 결과를 평가한다.

[0253] E. 테르비나핀 또는 타바보롤 대신에 에피나코나졸로 치환하는 것을 제외하고는 단락 A 내지 D의 과정을 수행한다.

[0254] F. 펜티코나졸, 라부코나졸, 카스포푼진, 시클로피록스, 플루시토신 또는 운데실렌산을 항진균제로서 치환하는 것을 제외하고는 단락 A 내지 D의 과정을 수행한다.

[0255] G. 항진균제 플루코나졸 또는 아칼레아신 A(에치노칸딘) 중의 하나를 항균제로서 치환하는 것을 제외하고는 단락 A 내지 D의 과정을 수행한다. 각각의 경우에, 결과를 가시적으로 평가한다.

[0256] H. 5% w/w 플루코나졸 및 5% w/w 테르비나핀의 조합물을 활성 성분으로서 사용하는 것을 제외하고는 단락 A 내지 D의 과정을 수행한다.

[0257] 실시예 22

[0258] 완선의 치료

[0259] A. 당해 실시예에서 사용된 제형은 4% 에피나코나졸, 2% 벤질 알코올, 40% 레시틴 이소프로필 팔미테이트(LIP), 13.4% 폴록사머 및 나머지의 물이다. 조성물은 담체에 의해 생성된 미셀 지지체 시스템 속에 에피나코나졸을 함유한다. 제형(5 ml)을 완선의 증상을 나타내는 대상체의 서혜부에 매일 2주 동안 적용한다. 각각의 적용 후, 밴드를 적용 부위에 1시간 동안 두어 손실을 방지하고 침투를 보조한다.

[0260] B. 단락 A의 치료 프로토콜을 수행하나 제형 속에서 중량 기준으로, 1% 에피나코나졸, 5% 에피나코나졸, 15% 에피나코나졸 또는 20% 에피나코나졸을 사용한다. 나머지 성분은 단락 A에서와 동일한 농도로 존재한다. 제형을 단락 A에 기술된 바와 같이 동일한 스케줄로 완선의 증상을 나타내는 대상체의 서혜부에 적용한다.

[0261] C. 폴록사머를 제형으로부터 빼는 것을 제외하고는 단락 A의 과정을 수행한다. 제형을 완선의 증상을 나타내는 대상체의 서혜부에 적용한다. 매일 적용한지 2주 후, 결과를 평가한다.

[0262] D. 폴록사머를 제형으로부터 빼는 것을 제외하고는 단락 B의 과정을 수행한다. 제형을 완선의 증상을 나타내는 대상체의 서혜부에 적용하고, 밴드로 덮고 15분 동안 접촉한 상태로 둔다. 당해 과정을 격일마다 6주 동안 반복하고 결과를 평가한다.

[0263] H. 단락 A 내지 D의 과정을 수행하나 5% w/w 타바보롤 및 5% w/w 테르비나핀 및/또는 플루코나졸의 조합물을 활성 성분으로서 사용한다.

[0264] 실시예 23

[0265] 미셀 생산 및 분쇄 과정

[0266] A. 당해 실시예에서 사용된 제형은 4% 리도카인, 1% 멘톨, 0.9% 벤질 알코올, 30% 레시틴 이소프로필 팔미테이트이고, pH 10로 완충되며, 30% Pluronic[®] 용액을 사용하여 용적을 맞춘다.

[0267] B. 제형을 Dermamill 100(Blaubrite)을 사용하여 다음의 매개변수로 분쇄하였다: X-Y-Z; 여기서 X는 1 내지 100의 분쇄기 롤러의 속도이고, 여기서 1은 최저 속도이고 100은 최고 속도이며; Y는 1 내지 5의 압력이고, 여기서 1은 최고 압력이고 5는 최저 압력이며; Z는 분쇄기를 통과하는 수이다. 1회 통과는, 생성물 모두가 기계를 통과하는 경우에 완성된 것으로 고려하였다. 예를 들면, X-Y-Z, X-Y-Z로 나타난 분쇄 과정은 본원에 기술된 양식과 동일하지만 2개의 분쇄 상을 갖는다.

[0268] 미셀 밀도를 Omano OM88 임상 광학 현미경 및 Moticam 1SP 현미경 카메라를 사용하여 시험하였다. 영상을 광학 현미경 하에서 64X 확대로 포획하고, 영상이 전체 샘플을 나타내도록 보증하기 위해 주의를 기울였다. 영상을 10x10 격자에 중심을 맞추고; 가시적인 미셀을 함유하는 각각의 세포를 표시하고, 모든 표시된 세포를 계수하여 총 수를 100으로 나누어 퍼센트 밀도를 획득하였다. 대표적인 영상은 도 16a 내지 16d에 나타낸다.

[0269] 나타난 바와 같이, 증가하는 압력(도 16a 대 16c 또는 16b 대 16d) 및/또는 증가하는 분쇄 속도(도 16b 대 16a 또는 16d 대 16c)는 일반적으로 보다 높은 밀도의 미셀을 생성하였다.

[0270] 실시예 24

[0271] 미셀 밀도 및 통증 약화의 약화

[0272] 실시예 23의 조성물을 X-Y-Z의 상이한 값에서 분쇄하였다.

[0273] 울써라피를 사용하여 1.5 mm, 3.0 mm 및 4.5 mm의 구체적인 깊이에서 통증을 유도하였다. 디폴트/최대 출력을 당해 시험에서 사용하였다.

[0274] 제형을 매우 근접한 주변 부위에서 2명의 대상체의 넓적다리에 적용하여 통증 감각 변화의 경향성을 감소시켰다. 또한, 시험을 3개의 다른 부위에서 반복하였다: 볼, 팔뚝, 및 아래 팔. 각각의 샘플의 한쪽 측면에, 치료되지 않은 부위를 대조군으로서 표시하였다. 각각의 샘플을 한쪽 측면에서의 대조군을 시험한 후, 샘플을 시험하고, 이후에 다른 측면에서의 대조군을 시험하여 가능한 통증 민감성 변화에 대해 계수함으로써 통증 약화 점수를 지정하였다. 각각의 제형을 2명의 대상체에서 1.5 mm, 3.0 mm, 및 4.5 mm에서 시험하였다. 3개의 (3) 깊이 x 2명의 사람 => 각각의 제형에 대해 n=6 시험 스폿(test spot). 각각의 시험 스폿을 치료된 부위, 및 치료된 부위에 바로 인접한 2개의 치료되지 않은 대조군으로 평가하였다.

[0275] 하기는 평균낸 결과이다.

분쇄 과정	미셀 밀도	통증 약화(평균)
100-1-3	77%	50%
50-1-3	88%	48%
100-5-3	57%	33%
50-5-3	33%	34%

[0276]

[0277] 미셀 밀도 대 통증 약화는 도 17에 도시한다.

[0278] 따라서, 통증 약화는 미셀의 밀도와 관련되었다.

[0279] 실시예 25

[0280] 2개의 제형을 사용한 통증 약화에 있어서의 상승 효과

[0281] A. 당해 실시예에서 사용된 제형은 다음과 같다:

[0282] 1) 4% 리도카인, 1% 멘톨, 0.9% 벤질 알코올, 30% 레시틴 이소프로필 팔미테이트, pH 10로 완충시키고, 30% Pluronic[®] 용액을 사용하여 용적을 조절하고, 하단에 "프로시셉트(Procicept) L"로 표시하였다.

[0283] 2) 20% 벤조카인, 1% 멘톨, 0.9% 벤질 알코올, 30% 레시틴 이소프로필 팔미테이트, pH 10로 완충시키고, 30% Pluronic[®] 용액을 사용하여 용적을 조절하고, 하단에 "프로시셉트 B"로 표시하였다.

[0284] 3) L 및 B의 조합 치료; 여기서 L을 먼저 적용한 다음, 즉시(지우지 않고) B를 적용한다. 하단에 "프로시셉트 L+B"로 표시하였다.

[0285] B. 울써라피를 사용하여 실시예 24의 프로토콜을 사용하여 1.5 mm, 3.0 mm 및 4.5 mm의 구체적인 깊이에서 통증을 유도하였다. 최대 출력을 당해 시험을 위해 사용하였다.

[0286] 하기는 통증 약화의 측면에서의 결과이다.

제형	1.5mm	3.0mm	4.5mm	평균
프로시셉트 L	41%	75%	42%	51%
프로시셉트 B	35%	39%	32%	35%
프로시셉트 L+B	63%	75%	64%	68%

[0287]

도면

도면1

확장된 피부 결과 - 눈가의 잔주름

전



도 1a

15 분 후



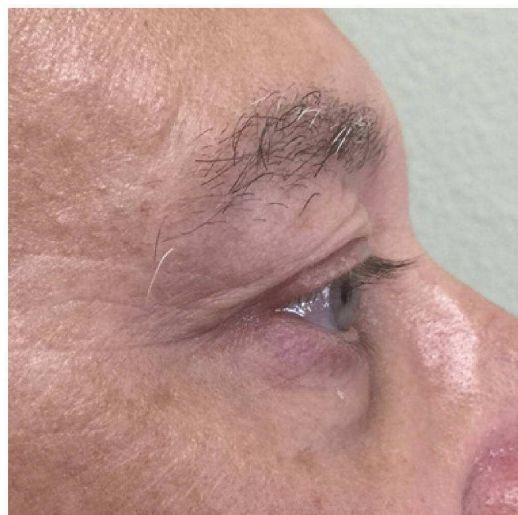
도 1b

도면2

후속: 지속된 효과



4-8-15 기본선
도 2a



8-19-15
도 2b

도면3

확장된 피부 결과 - 눈가의 잔주름

전



도 3a

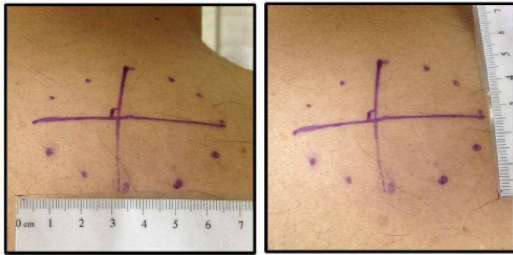
15 분 후



도 3b

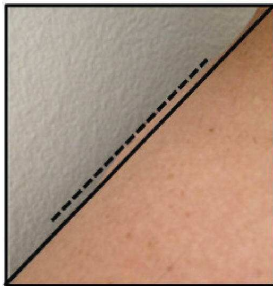
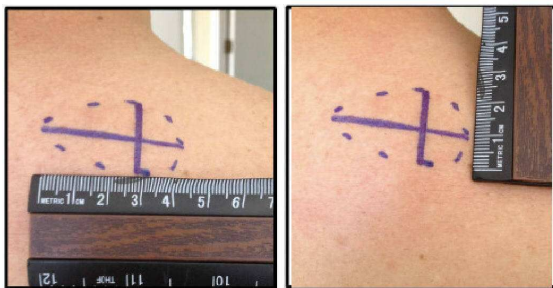
도면4

전(2015년 5월 27일)



도 4a

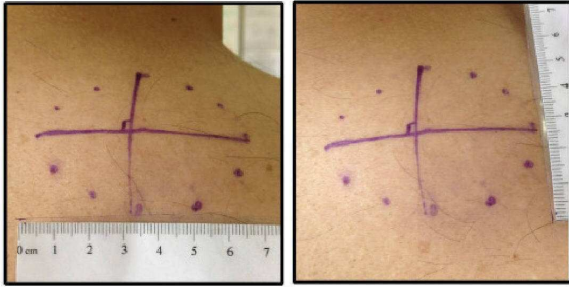
후(2015년 6월 26일)



도 4b

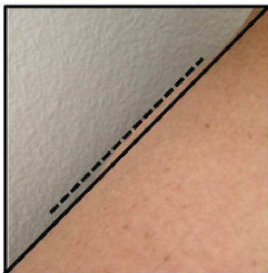
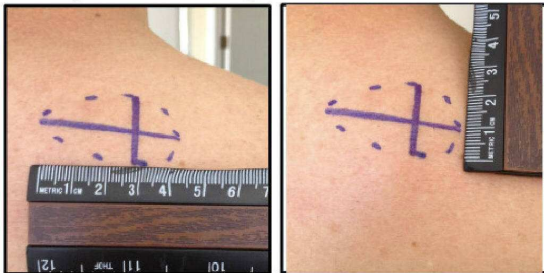
도면5

전(2015년 5월 27일)



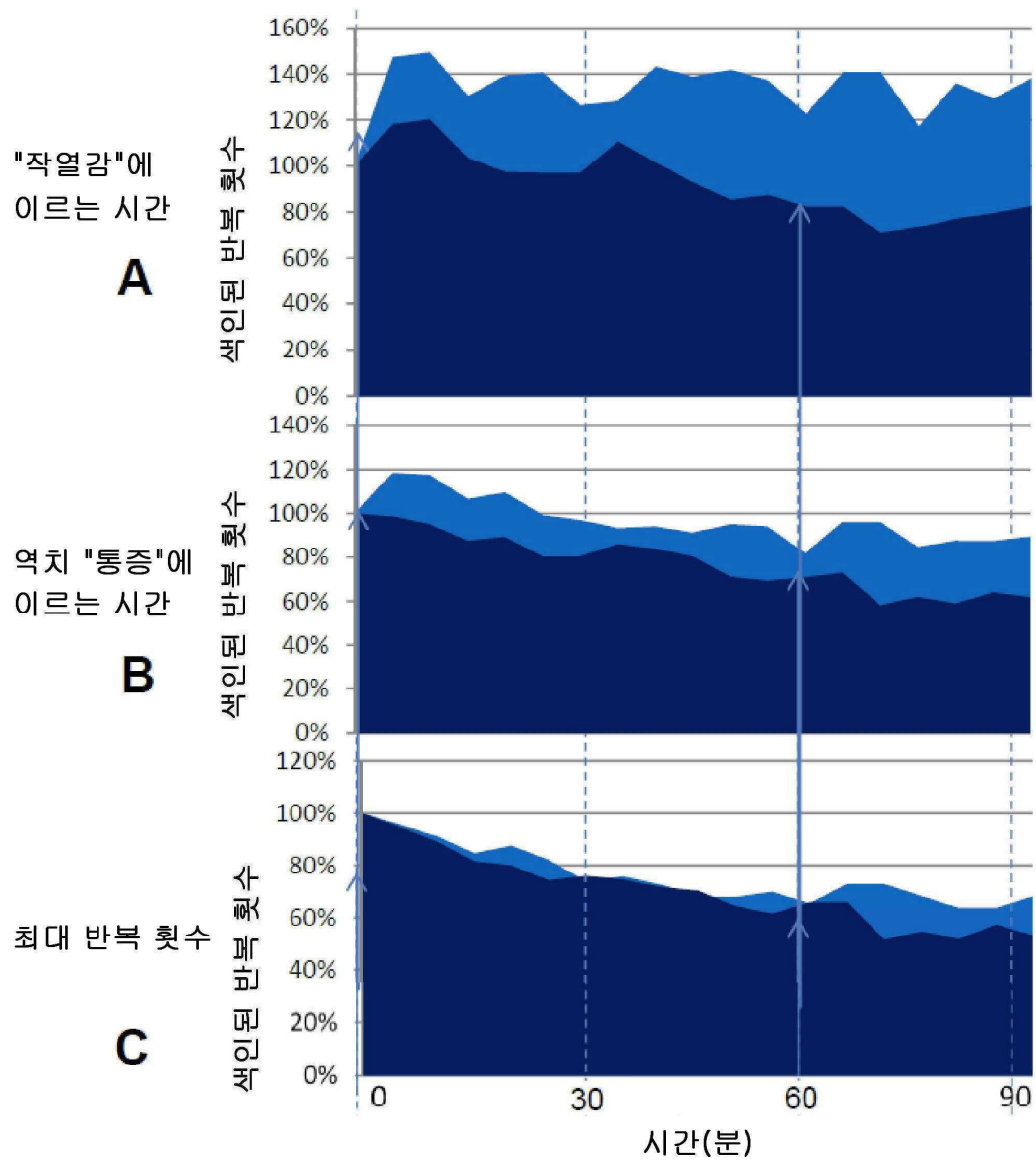
도 5a

후(2015년 6월 26일)

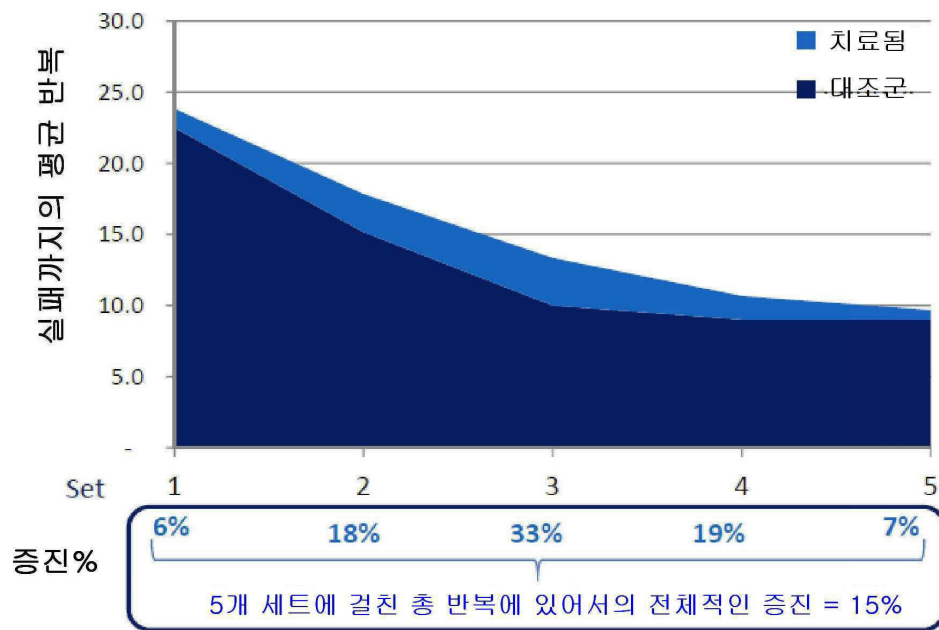


도 5b

도면6



도면7



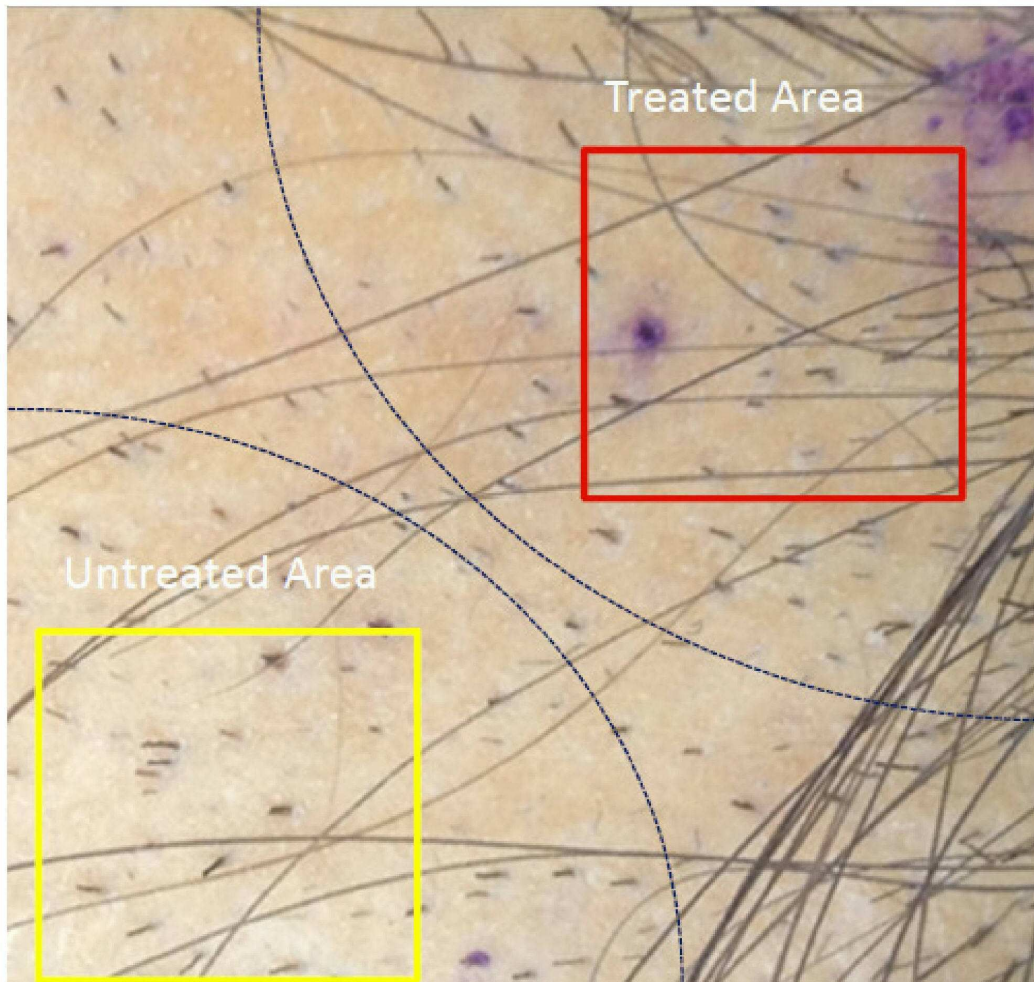
도면8a

개관

Treated Area: 치료된 부위

전

Untreated Area: 치료되지 않은 부위



도면8b

개관

Treated Area: 치료된 부위

4주 후

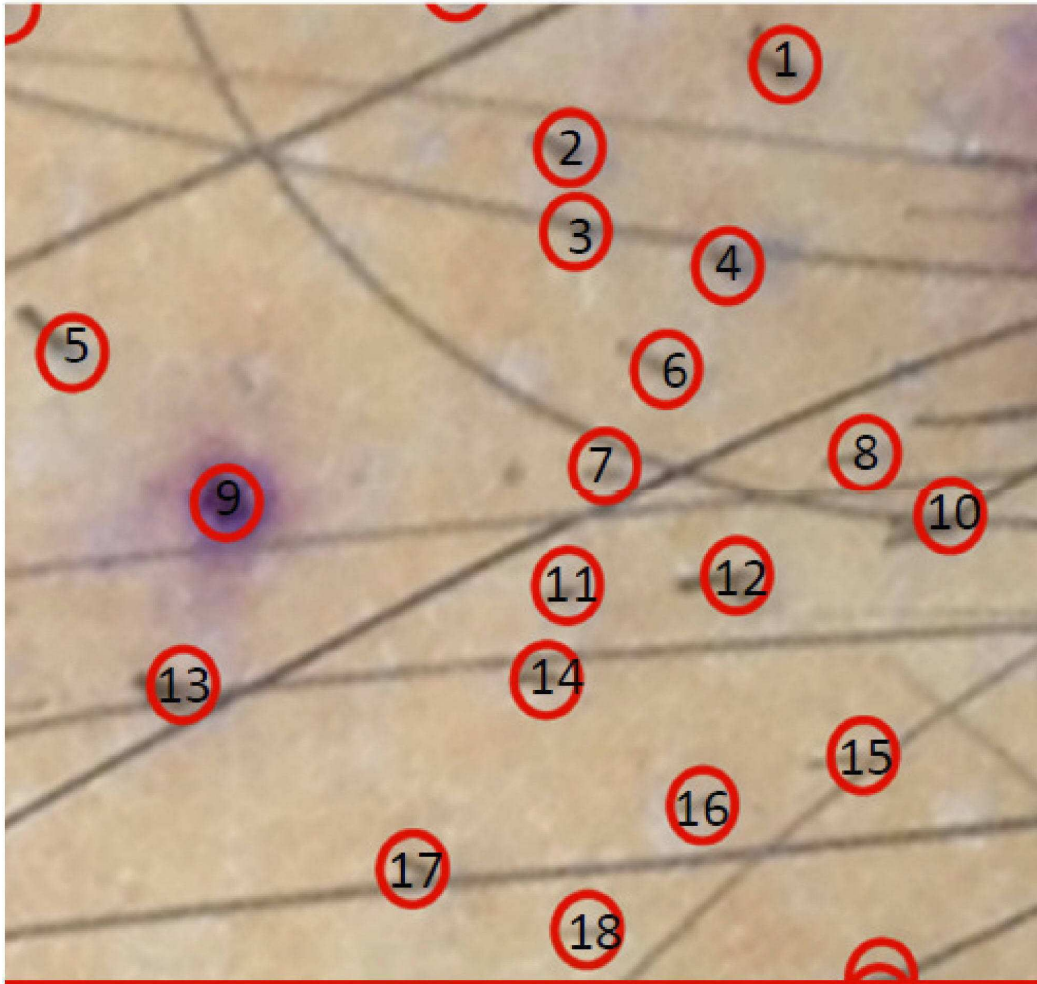
Untreated Area: 치료되지 않은 부위



도면9a

치료된 부위

전

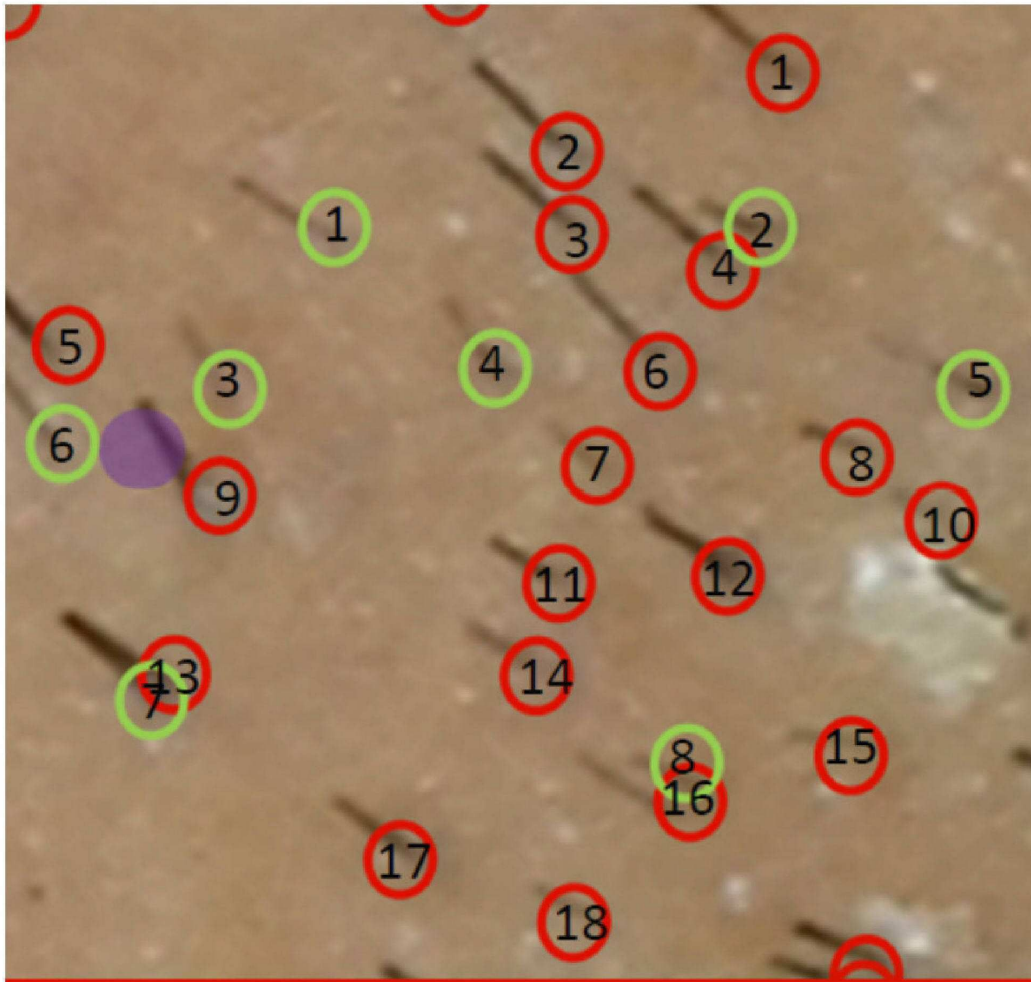


● 존재하는 모발 = 18

도면9b

치료된 부위

4주 후

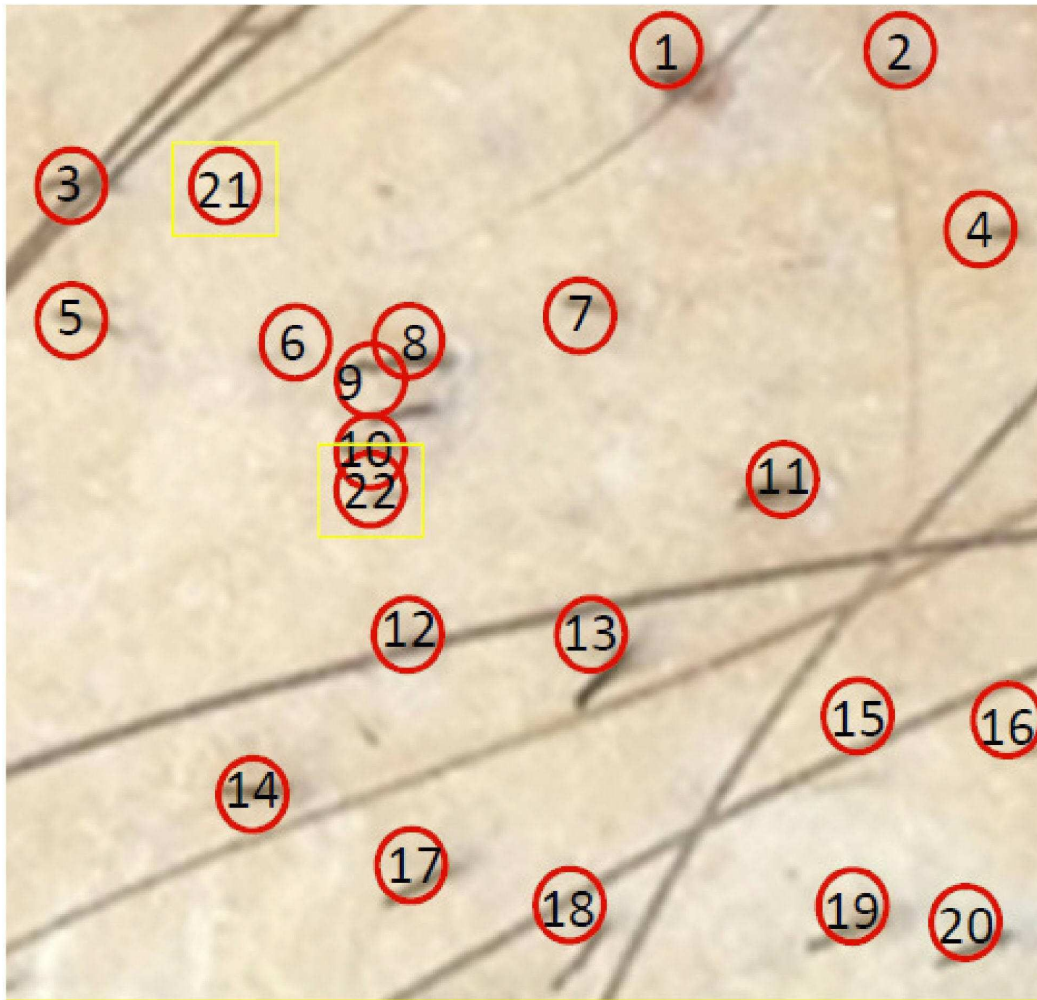


- 존재하는 모발 = 18
- 새로운 모발 = 8 (44% 증가)

도면10a

치료되지 않은 부위

전

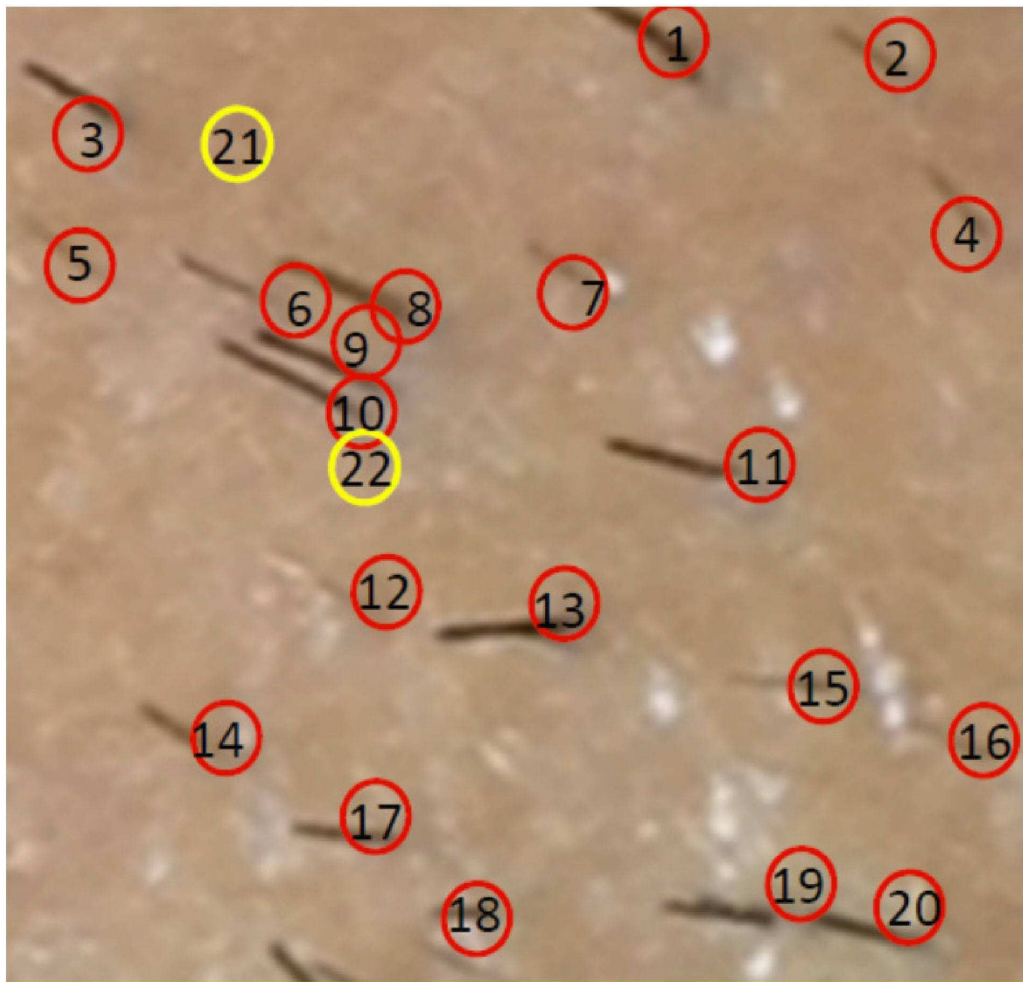


● 존재하는 모발 = 22

도면10b

치료되지 않은 부위

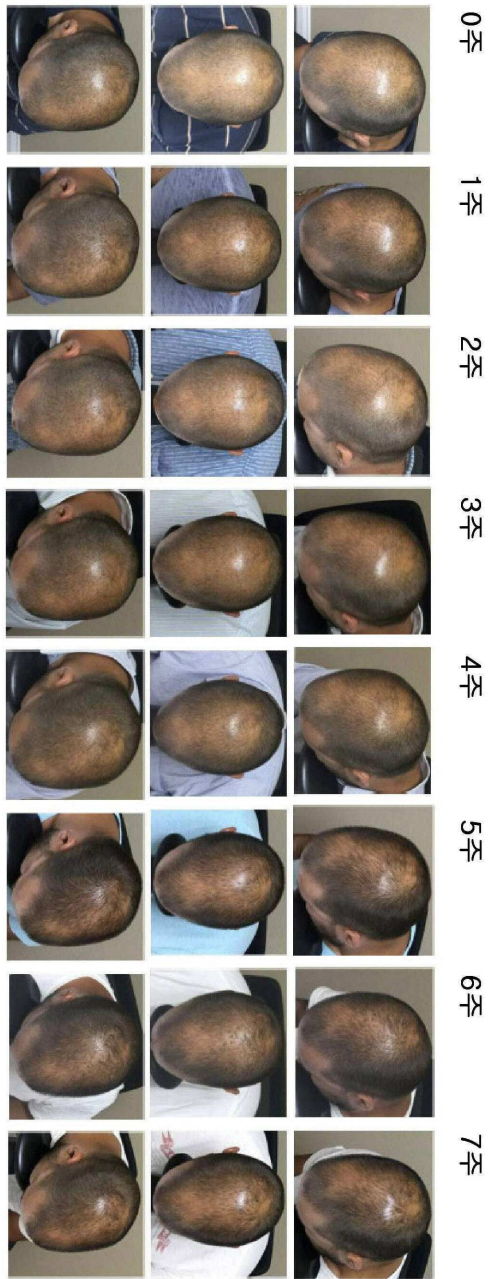
4주 후



● 남아있는 모발 = 20

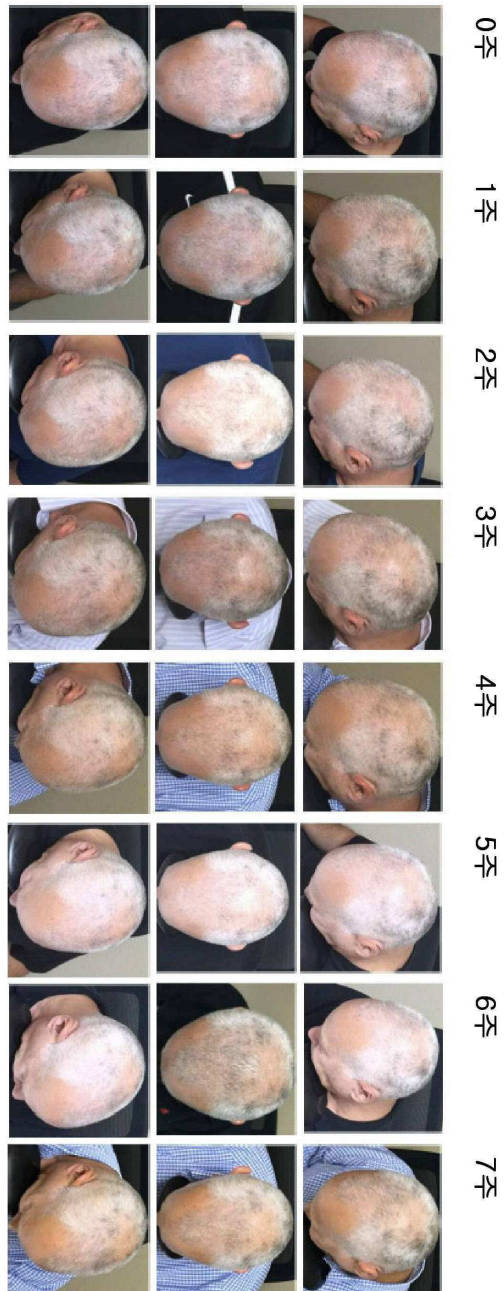
● 손실된 모발 = 2 (~10% 증가)

도면11a



대상체 1

도면11b



도면12a



전

대상체 1



7주 후

도면12b



전

대상체 2



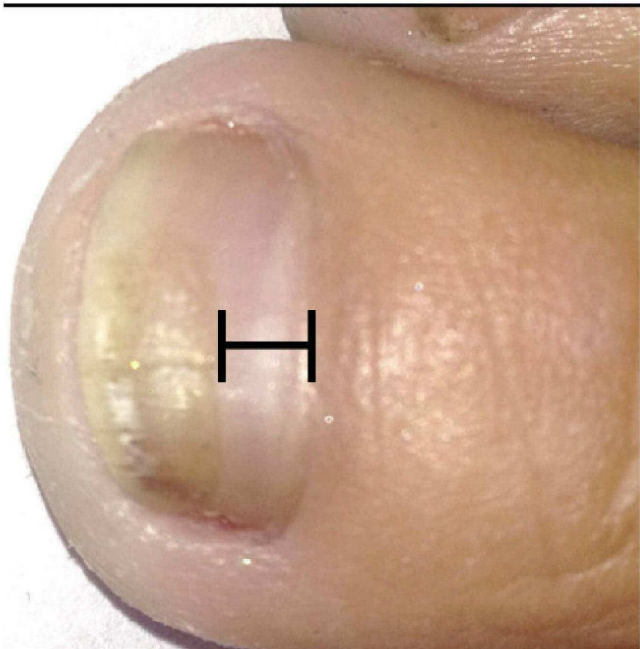
7주 후

도면13



전(2015년 5월 6일)

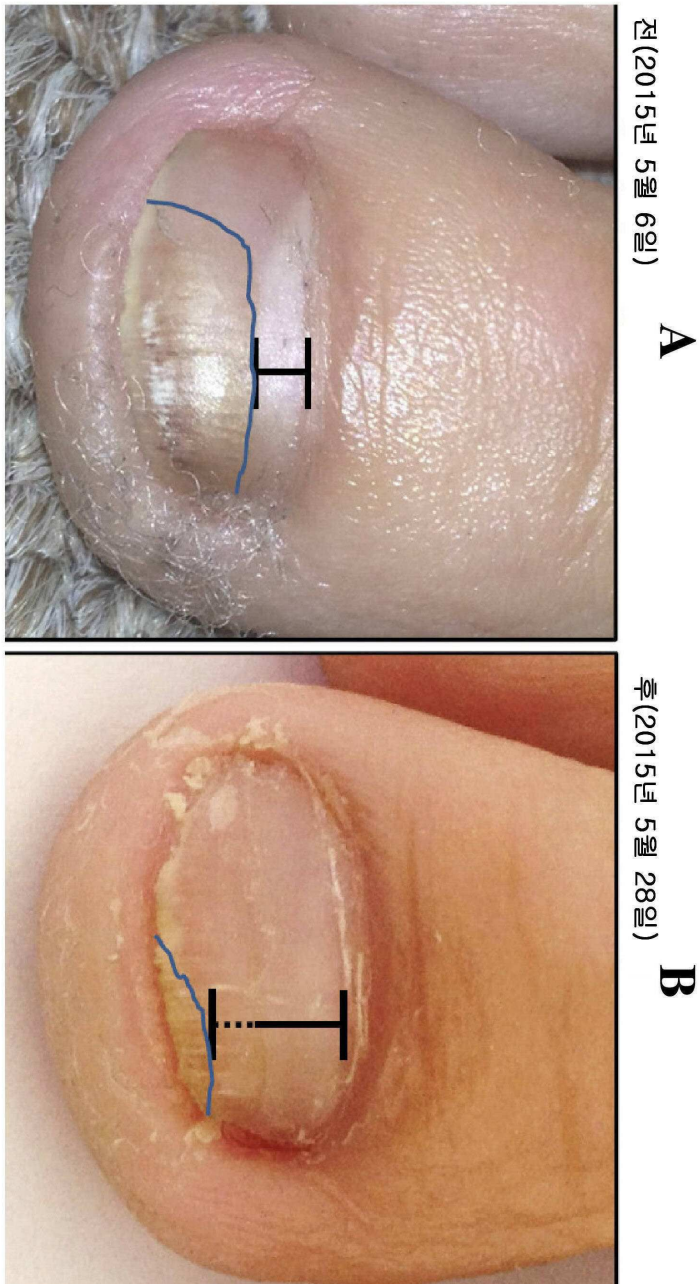
A



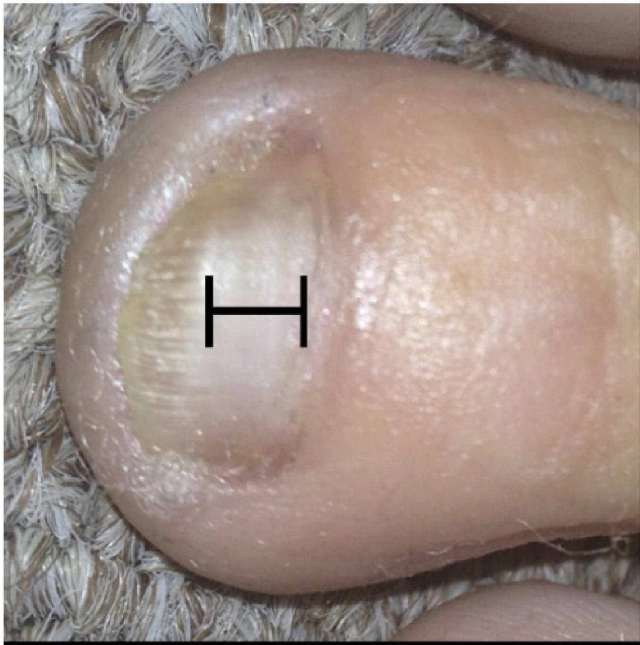
후(2015년 5월 26일)

B

도면14



도면15



전(2015년 5월 6일)

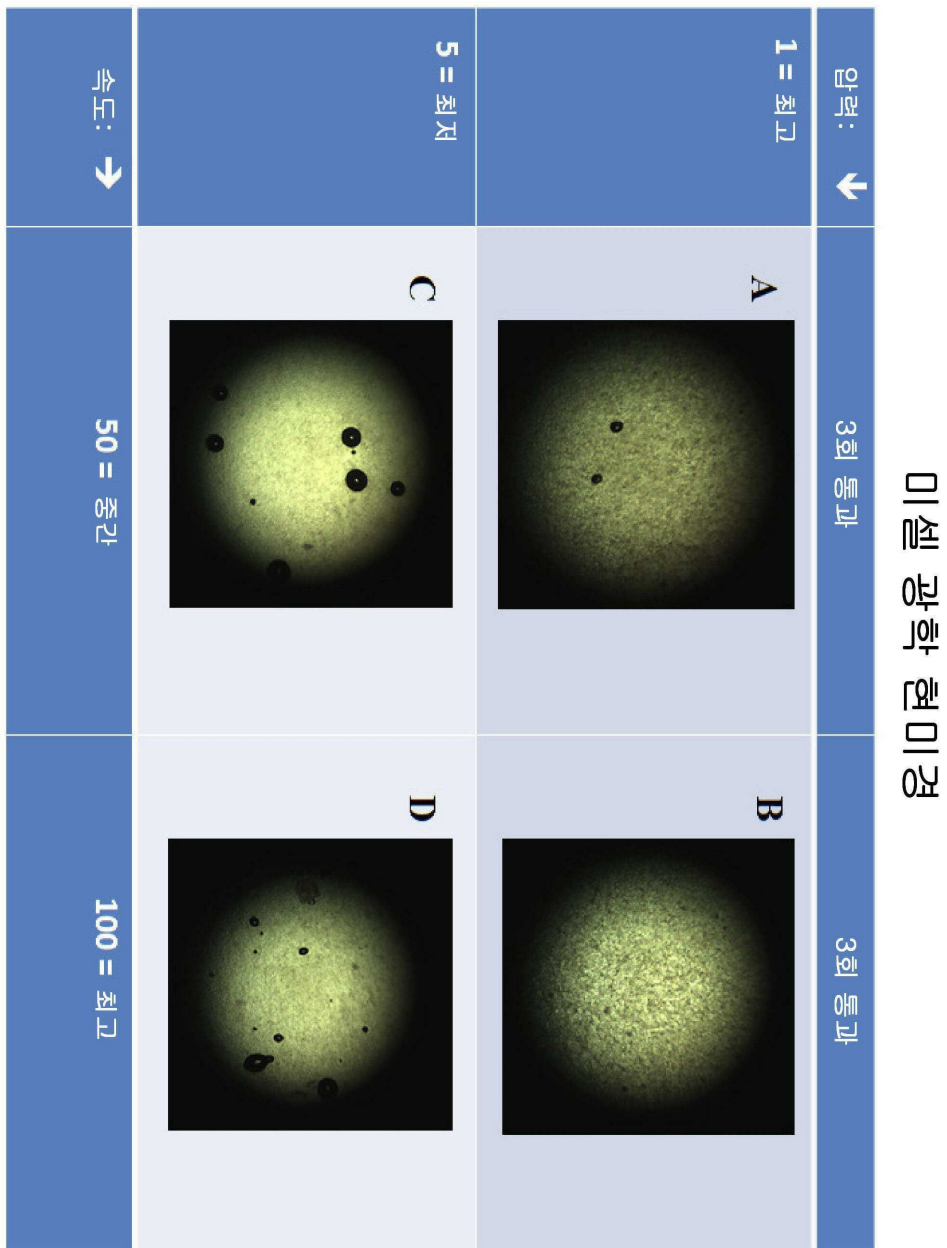
A



후(2015년 5월 26일)

B

도면16



도면17

