(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/065

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0201749
(24) 등록일자 1999년03월16일

(21) 출원번호 10-1991-0015407
(22) 출원일자 1991년09월04일
(65) 공개번호 특1992-0005988
(43) 공개일자 1992년04월27일

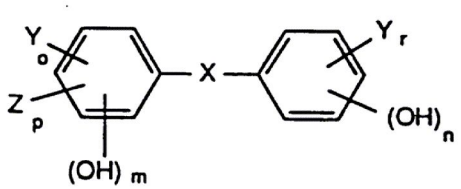
(30) 우선권주장 2875/90-3 1990년09월05일 스위스(CH)
(73) 특허권자 시바 스페셜티 케미칼스 홀딩 인크. 에프. 아. 프라저; 에른스트 알테르(에. 알테르); 한스 페터 비틀린(하. 페. 비틀린); 피. 랍 보프; 브이. 스펜글러; 페. 아에글러
스위스 체하-4057 바젤 클라이벡스트라쎄 141
(72) 발명자 탄크레트 쉐베
독일연방공화국 데-오-1140 베를린 칼-마론-스트라세 32/403
헬무트 루터
독일연방공화국 데-베-7800 프라이부르그 샤우인슬란트스트라세 93
덴트쇼 요르다노브
독일연방공화국 데-오-1130 베를린 빌헬름-구도르프-스트라세 22
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 김희수

(54) 아라키돈산 대사를 억제하는 디페닐 화합물을 포함하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 리폭시게나제 및 프로스타글란딘 H 신타제-억제 활성을 가진 다음 일반식(Ⅰ)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.



(Ⅰ)

상기식에서,

X는 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고,

Y는 염소 또는 브롬이며,

Z는 SO_2H, NO_2 또는 C_1-C_4 알킬 라디칼이고,

r은 0 내지 3의 수이며,

o는 0 내지 3의 수이고,

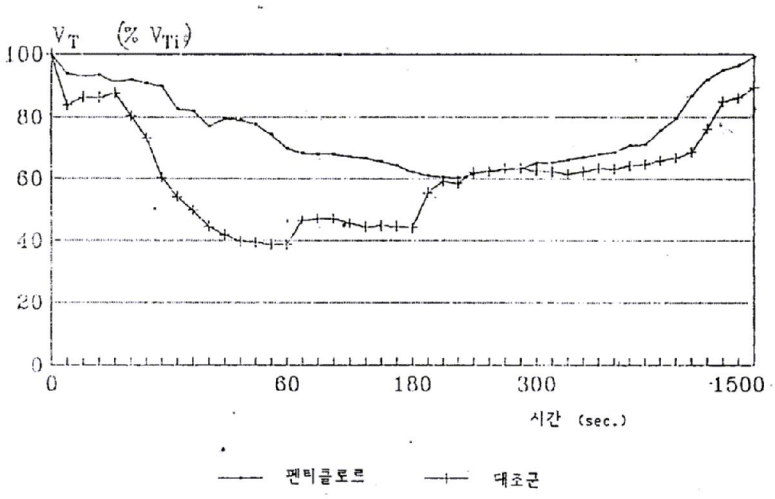
p는 0 또는 1의 수이며,

m은 1 또는 2의 수이고,

n은 0 또는 1의 수이다.

당해 조성물은 염증성, 알레르기성 및 진경성 질환, 및 건선, 기관지천식 및 세포증식 장해를 일으키는 질병을 국부적(국소적) 및/또는 흡입성 치료하는데 특히 유용하다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

아라키돈산 대사를 억제하는 디페닐 화합물을 포함하는 약제학적 조성물

[도면의 간단한 설명]

제1도는 실시예 2에서 일정하게 인공호흡시키는 동안의 시간에 따라 대조군 동물(n=6) 및 실험하기 2시간 전에 펜티클로르 100㎎/㎏를 경구투여한 실험 동물(n=6)에 대한 출발값의 %로서 일호흡량(tidal volume)을 도시한 것이다.

제2도는 실시예 3에서 일정하게 인공호흡시키는 동안의 시간에 따라 대조군 동물(n=6) 및 실험하기 2시간 전에 펜티클로르 100㎎/㎏를 경구투여한 실험동물(n=6)에 대한 출발값의 %로서 일호흡량을 도시한 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 리폭시게나제 및 프로스타글란딘 H 신타제(synthase) 억제 활성 성분을 함유하는, 인체의학 및 수의학 분야에서 국소 투여용으로 바람직한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이들 조성물은 특히, 비미생물 기원의 염증성 피부 질환, 예를 들면, 건선, 피부 홍반, 섬유증식성 질환 및 알레르기성 질환, 및 기관지 천식을 치료하는 데 사용된다.

염증 및 알레르기 질환의 국소 치료에는 글루코코르티코이드(glucoco rticoid)를 사용하는 것이 바람직하나, 일반적으로 이러한 물질은 바람직하지 않은 부작용을 나타내는 것으로 공지되어 있다.

케토프로펜, Bw 755c, 피록시캄, 디클로페나크 또는 인도메타신 등의 활성 성분을 함유하는 비스테로이드성 소염제는 이들의 부적절한 피부 침투로 인해 제한된 국소 부위에서는 효과적으로 사용될 수 없고, 단지 전신 투여의 경우에만 효과적으로 사용될 수 있다(참조 : G. B. Kasting et al., Pharmacol. Sci., Volume 1, pp. 138-153, Karger, Basel 1987). 지금까지, 우수한 피부 침투성을 지닌 2-하이드록시-디페닐 에테르, 2-하이드록시-디페닐메탄 및 2-하이드록시-디페닐 티오에테르는 오직 항미생물 활성에 대해서만 약제학적 제제의 구성 성분으로서 청구되거나(참조: DRP 568 944 , CH 428 758, DE 1 216 882), 사용되어 왔다(참조: H. Abdel et al., J. Int. Med. Res. 15. 383 (1987)).

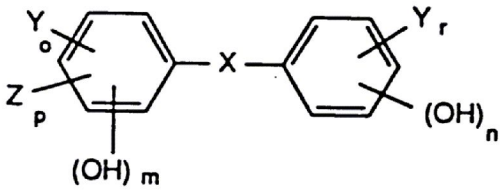
언급된 화합물들을 사용하여 내인성 대사로 인한 염증성 질환을 치료하는 것은 공지되어 있지 않다.

본 발명의 목적은 특히 국소적으로 및/또는 흡입에 의해 사용될 때, 약리학적으로 유용한 특성, 특히 소염성, 항건선성, 세포증식조절성, 항알레르기성, 진경성, 위보호성 및 항천식성을 지닌 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 특히 아라키돈산 대사의 산소화 반응을 억제함으로써 소염성, 항알레르기성 및 기타 유용한 약리학적 특성을 지니며, 국소적으로 사용될 때 바람직하지 않은 어떠한 부작용도 나타내지 않는 약제학적 조성물을 개발하는 것이다.

놀랍게도, 본 발명에 따라, 그 자체가 공지된 다음 일반식(Ⅰ)의 2-하이드록시-디페닐 에테르, 2-하이드록시-디페닐메탄 및 2-하이드록시-디페닐 티오에테르가 현저한 작용을 나타내는 것이 밝혀졌다.

화학식 1



상기식에서,

X는 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고,

Y는 염소 또는 브롬이며,

Z는 SO_2H, NO_2 또는 C_1-C_4 알킬이고,

r은 0 내지 3이며,

o는 0 내지 3이고,

p는 0 또는 1이며,

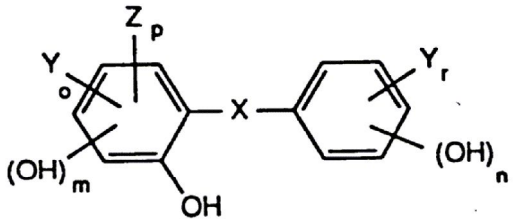
m은 1 또는 2이고,

n은 0 또는 1이다.

소염, 항알레르기 및 항천식 활성은 시험관 내에서의 세포 연구 및 시험관내 및 생체내 동물실험으로 입증된다.

다음 일반식(Ⅱ)의 화합물이 바람직하다 :

화학식 2



상기식에서,

X는 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고,

Y는 염소 또는 브롬이며,

Z는 SO_2H, NO_2 또는 C_1-C_4 알킬이고,

r은 0 내지 3이며,

o는 0 내지 3이고,

p는 0 또는 1이며,

m은 0 또는 1이고,

n은 0 또는 1이다.

X가 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고, Y가 염소 또는 브롬이며, m이 0이고, n이 0 또는 1이며, o가 1 또는 2이고, r이 1 또는 2이며 p가 0인 일반식(Ⅱ)의 화합물이 특히 중요하다.

X가 산소이고, Y가 염소이며, m이 0이고, n이 0이며, o가 1이고, r이 2이며 p가 0인 일반식(Ⅱ)의 화합물이 매우 중요하다.

일반식(Ⅰ)의 화합물은 기니아-피그의 분리된 폐 실질 대(lung paren chyma strip) 및 분리된 기관 나선의 아리키돈산 유도된 수축을 복용량과 연관하여 감소시킨다(실시예 1). 이는 두 경우 모두에서 폐 조직

에서의 아라키돈산 대사에 대한 영향을 기초로 하는 항천식 작용에 대한 시험관내 모델로 입증된다[참조: J. Slapke et al., Biomed. Biochim. Acta 42, 1309 (1983): 및 S, -E, Dahlen et al., Eur. J. Pharmacol. 86. 207 (1983)].

또한, 오브알부민-감작화시켜 마취시킨 다음 인공 호흡시킨 기니아 피그에서의 특이 알레르기성 기관지 협착[참조: P. Andersson, Brit. J. Pha rmacol. 77. 301 (1982)에 따름[은 언급된 화합물(Ⅰ)에 의해 상당히 저하된다(실시예 2).

기니아 피그에서 아라키돈산의 기관내 점적 주입에 따른 생체내 천식 모델에 있어서[참조: G. Becher et al., Z. Erkrank. Atm. -org. 171, 85 (1988)]. 기관지 협착을 언급된 화합물에 의해 상당히 저하된다(실시예 3).

또한, 저농도의 일반식(Ⅰ)의 화합물은 래빗트의 정제된 적혈구계 15 -리폭시게나제를 억제하고[참조: Schewe. T. ; Kuhn. H. ; Rapoport, S.M. ; in: Benedetto. C, ; McDonald-Gibson, R.C. ; Nigam, S. ; Slater, T.F. (editors): Prostaglandins and related substances, pages 229, IRL Press , Oxford, Washington (1987)](실시예 4), 양 정낭으로부터의 프로스타글란딘 H 신타제를 억제[참조: Van der Ouderaa, F. J. G. et al., Methods En zymol. 86. 60 (1982)]한다(실시예 5).

포유동물 세포중의 아라키돈산으로부터 리폭시게나제 또는 프로스타글란딘 H 신타제에 의해 형성되는 에이코사노이드는 기관지 천식[참조: Dah len, S. -R. et al., Respiration 50, Supplement 2, 22 (1986)], 건선[참조: Greaves, M. W. ; in Piper. P. J. (editor) : The Leukotrienes: Their Biological Significance, pages 175, Raven Press, New York, 1986], UV 광에 의해 유발된 피부염[참조: Søndergaard, J. et al., Photodermatol. 359. 66 (1985)] 및 광범위한 알레르기 증상[참조: Stenson, W. F. et al., Clin. Rev. Allergy 1, 369 (1983); Parker, C.W. in : Ring, J. (editor): New Trends in Allergy II, pages 137, Springer-Verlag, Heidelberg (1985)]의 병원론에 중요한 역할을 한다. 따라서, 본 발명에 따르는 화합물(Ⅰ)은 단독으로 또는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 약제학적 제제의 구성 성분으로서, 모든 형태의 기관지 천식, 알레르기성 질환, 섬유증식성 질환, 건선, 피부홍반 및 비미생물 기원의 기타 염증성 질환에 대해 치료작용을 나타낸다.

일반식(Ⅰ)의 화합물을 포함하는 약제학적 형태는 국소(국부) 또는 흡입 치료용으로 유용한 특정 형태(예: 유제, 연고, 겔, 분무제, 산제 등)를 의미하는 것으로 간주되어야 한다. 또한, 일반식(Ⅰ)의 화합물을 리포좀내에 혼입시키거나, 통상적인 담체 및/또는 침투 촉진제(예: 우레아, 프로필렌 글리콜, 올레산 등)와 함께 약리학적 제제에 사용할 수 있다[참조: Barry, B.W. in : Schroot, B. ; Schaefer, H. (editor) : Pharmacol, Skin., Volume 1, page 121. Karger, Basle (1987)]. 일반적으로, 일반식(Ⅰ)의 화합물 및 본 발명에 따른 약제학적 제제중의 이들 화합물은, 총 혼합물의 중량을 기준으로 하여, 0.01 내지 15중량%, 바람직하게는 0.1 내지 4중량%의 양으로 존재한다. 위에서 언급한 질환을 치료하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 제제는 일반식(Ⅰ)의 화합물 이외에 기타 약제학적 활성 성분, 예를 들면, 소염, 항건성, 세포증식 조절, 항알레르기, 진경, 위보호 및 항천식 활성 성분을 포함할 수도 있다.

[실시예 1]

[분리된 기관지 및 폐 실질 조직 표본의 아라키돈산-유도된 수축에 대한 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르(트리클로산) 및 2,2'-디하이드록시-5,5'-디클로로-디페닐설파이드(펜티클로로)의 작용]

양성의 성숙한 기니아 피그(250 내지 500g)의 분리된 기관 나선 및 폐 실질대를 대상으로 시험관내에서 트리클로산과 펜티클로로의 항천식 활성에 관하여 시험한다. 기관 나선은 문헌[참조: J. W. Constantine et al., J. Pharm. Pharmacol. 17, 384 (1965)]에 기재되어 있는 방법으로 제조한다. 주위 연결조직을 완전히 제거하고 상피의 외형을 유지하는 것에 특히 중점을 둔다[참조: N. A. Flavahan et al., J. Appl. Physiol. 58, 834 (1985)].

폐 실질대는 문헌[참조: L. Del Monte et al., Naunyn-Schmiedeber gs Arch. Pharmacol., 338, 417 (1988)]에 기재되어 있는 방법에 따라서 제조한다. 분리된 기관의 수축은 다중 기관 욕(mutiple organ bath) 중에서 표준화된 조건[참조: J. Slapke et al., Biomed. Biochim. Acta 42, 1309 (1983)]하에 경로의 긴장 측정으로서 측정한다.

본 연구를 위해 다음 조성의 변경된 크렙스-헨셀라이트(Krebs-Hens eleit) 용액(pH = 7.4)을 사용한다(mxmol 1^{-1}): NaCl 134.8, KCl 5.9, 트리스 10.02, $CaCl_2$ 1.82, $MgCl_2$ 1.145, 글루코즈 1.11. 가스 발생용으로 공기를 사용한다. 폐 실질대에 대한 욕 온도는 37℃이고, 기관 나선에 대한 욕 온도는 35℃이다. 5×10^{-4}M 아세틸콜린을 사용하여 조직 표본을 수회 컨디셔닝시켜 표준치를 수득하는 데, 이때 이들 물질은 연속적으로 분출된다.

모든 연구에서, 아라키돈산을 기관욕에 농도를 증가시키면서 가함으로써 수축을 유발시키고, 누적 측정한다. 51M 인도메타신의 존재하에 모든 측정을 수행한다.

아라키돈산은 두 제제에 대하여 농도-연관된 수축을 유발시키며, 이때 폐 실질대에 대한 평균 ED_{50} 값은 10^{-4}M이고 기관 나선에 대한 평균 ED_{50} 값은 5×10^{-4}M이다.

트리클로산

10^{-6}M 농도의 트리클로산은 분리된 폐 실질대의 아라키돈산 유도된 수축(10^{-7} 내지 10^{-3}M)을 완전히 억제한다.

이와는 달리, 10^{-6}M 농도의 케토티펜은 동일한 조직 표본에 대하여 25%만을 억제하고, 5×10^{-5}M 농도의 노르디하이드로구아지아레트산 및 5×10^{-5}M 농도의 BW 755C는 각각 50%만을 억제한다.

동일한 시험 조건하에서, 10^{-6}M을 초과하는 농도의 트리클로산은 분리된 폐 실질대에 대하여 현저한 용량-연관된 이완을 유발시킨다. 5×10^{-6}M 또는 5×10^{-5}M 트리클로산의 존재하에서 최대 절반 정도의 이완을 유발시키는 아라키돈산 농도(ID_{50})는 30×10^{-6}M이다. 기관 나선에 대한 상응하는 값(ID_{50})은 10^{-6}M이다.

펜티클로르

분리된 폐 실질대 : $ID_{50}=5\times10^{-6}$M

분리된 기관 나선 : $ID_{50}=1\times10^{-5}$M

[실시예 2]

[오브알부민-감작화된 기니아 피그에서 오브알부민 유도된 기관지 협착에 대한 펜티클로르의 효과]

문헌[참조: P. Anderson. Brit. J. Pharmacol. 77, 301 (1982)]의 방법에 따라 등장성 생리식염수 0.5㎖ 중의 오브알부민 10㎍ 및 수산화알루미늄 100㎎을 사용하여 기니아 피그를 복강내 감작화한다. 14일 후, 0.1% 농도로 분무된 오브알부민 용액을 흡입시킴으로써 의식있는 동물에게 효능 촉진제(booster)를 제공한다. 양성 반응을 나타내는 동물만을 촉진제 제공 후 4일째부터 비교용으로 사용한다. 체중이 450 내지 550g인 기니아 피그에게 에틸우레탄 1.3g/㎏을 복강내 투여하여 마취시킨다. 그 후, 캐뉼라를 기관에 연결한다. 판큐로늄 브로마이드 0.2㎎/㎏을 정맥내 투여하여 동물을 이완시킨 다음, 탱크 호흡기로 인공호흡시킨다(f = 20/분, p=3 pPa, I:E = 1:1). 기관내 캐뉼라에 의해 룸으로부터 동물의 공기 호흡이 밖으로 유출된다. 호흡할 때의 일호흡량 V_T를 폐 자기 속도계로 측정한다. 물 3001ℓ 중의 오브알부민 1㎎/㎏을 기관내 점적 주입하여 경축을 유도한다[참조: G. Becher et al., Z. ErKrankg., Atm.-org. 166, 223 (1986)].

펜티클로르로 예비처리함으로써 알레르기성 반응이 대조군에 비해 상당히 감소된다. 최대 기관기 경축은 60% 정도로 억제되고, 25분 후에는 출발 용적으로 되돌아온다.

만(Mann)과 휘트니(Whitney)에 따르는 파라미터가 배제된 U 시험을 이용하여 결과를 통계학적으로 분석한다($p \leq 0.05$).

[실시예 3]

[기니아 피그에서의 아라키돈산 유도된 기관지 협착에 대한 펜티클로르의 효과]

실시예 2에서와 동일한 실험 구상하에, 인산염 완충액(pH=7.4) 중의 Na 아라키도네이트 용액 2㎎/㎏을 기관지내로 점적 투입함으로써 비감작화된 기니아 피그를 대상으로 기관지 경축을 유발시킨다[참조: G. Becher et al., Z. Erkrankg. Atm.-org. 171. 85 (1988)].

아라키돈산 유도된 기관지 협착 반응은 펜티클로르로 예비처리한 후 5분부터 현저히 억제된다(만과 휘트니에 따르는 파라미터가 배제된 U 시험($p \leq 0.05$). 최대 기관지 경축은 16.5% 정도로 억제되고, 25분 후에는 출발용적으로 되돌아온다.

[실시예 4]

[래빗트 망상적혈구로부터의 15-리폭시게나제의 활성 억제]

래빗트 망상적혈구로부터의 리폭시게나제는 문헌[참조: S. M. Rapop ort et al., Eur. J. Biochem. 96, 545 (1979)]에 기재되어 있는 방법에 따라 전기영동적 및 면역학적으로 순수한 형태로 수득한다. 0.2%의 나트륨 콜레이트를 함유하는 0.1M 인산칼륨(pH 7.4) 및 0.53㎜M 리놀레산 시스템 중의 클라크(Clark) 전극을 사용하여 O_2 소모의 전류 적정 측정을 통해 리폭시게나제 활성을 25℃에서 측정한다. 측정 배치(batch)에서의 효소 농도는 25nM이다. 시험 대상 물질을 메틸글리콜 중의 용액(새로 증류된 것)으로서 가한다. 화합물의 희석도도 예비배양물 시리즈 중의 최종 메틸글리콜 농도가 2%를 초과하지 않도록 선택하는 데, 이들 조건하에서 대조군 배치에서는 감지할 만한 어떠한 억제도 나타나지 않는다. 나트륨 콜레이트와 리놀레산을 첨가하여 효소 반응을 개시한다. 억제 적정 곡선 및 이로부터의 50% 억제에 필요한 농도는 활성 성분 농도를 달리하면서 측정한다.

결과를 표 1에 기재한다.

[표 1]

	15-LOX $IC_{50}(\mu M)$
- 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르(트리클로산)	2.4
- 2,2'-디하이드록시-5,5'-디클로로-디페닐 설파이드(펜티클로르)	1.4
- 2,2'-디하이드록시-3,3',5,5'-테트라클로로-디페닐메탄	9.5
- 2,2'-디하이드록시-3,3',5,5'-테트라브로모-디페닐메탄	2.8
- 2,2'-디하이드록시-3,3'-디클로로-5,5'-디브로모-디페닐메탄	3.8
- 4,4'-디하이드록시-3,3',5,5'-테트라브로모-디페닐메탄	5.0
- 4,4'-디하이드록시-3,3'-디브로모-5,5'-디클로로-디페닐메탄	10.5
- 2,2',6,6'-테트라하이드록시-3,3',5,5'-테트라클로로-디페닐메탄	3.6
- 2,2'-디하이드록시-3,3',5,5',6,6'-헥사클로로-디페닐메탄	3.5
- 2-벤질-4-클로로페놀(클로로펜)	2.0
- 4-클로로-2-메틸-6-벤질페놀	2.5
- 2-클로로-6-메틸-4-벤질페놀	28.0

[실시예 5]

[양의 정낭으로부터의 프로스타글란딘 H 신타제의 활성 억제]

양 정낭으로부터의 프로스타글란딘 H 신타제는 문헌[참조: Van der Oudaraa. F. J. G. ; Buytenh다. M. ; Methods Enzymol. 86, 60 (1982)]에 기재되어 있는 방법으로 수득한다.

효소 활성은 클라크 전극으로 산소 소모를 편광그래프 측정법으로 25℃에서 측정한다.

측정 배치는 0.1M 트리스-HCl 완충액(pH 8.0) 중의 프로스타글란딘 H 신타제 400㎍/㎖, 5mM 트립토판, 11M 헤민 및 0.124mM 아라키돈산으로 구성된다. 시험대상 물질을 메틸글리콜에 용해시키고, 25℃에서 10분 동안 아라키돈산의 부재하에 효소와 함께 배양한다. 아라키돈산으로 효소반응을 개시한다.

억제 적정 곡선 및 이로부터의 50% 억제에 필요한 농도는 활성 성분의 농도를 달리하면서 측정한다.

결과를 표 2에 기재한다.

[표 2]

	PG H 신타제 $IC_{50}(\mu M)$
- 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르(트리클로산)	23.0
- 2,2'-디하이드록시-5,5'-디클로로-디페닐 설파이드(펜티클로르)	15.5
- 2,2'-디하이드록시-3,3',5,5'-테트라클로로-디페닐메탄	60.0
- 2,2'-디하이드록시-3,3',5,5'-테트라브로모-디페닐메탄	45.0
- 2,2'-디하이드록시-3,3'-디클로로-5,5'-디브로모-디페닐메탄	28.0
- 4,4'-디하이드록시-3,3',5,5'-테트라브로모-디페닐메탄	17.0
- 4,4'-디하이드록시-3,3'-디브로모-5,5'-디클로로-디페닐메탄	180.0
- 2,2',6,6'-테트라하이드록시-3,3',5,5'-테트라클로로디페닐메탄	17.0
- 2,2'-디하이드록시-3,3',5,5',6,6'-헥사클로로 디페닐메탄	17.0
- 2-벤질-4-클로로페놀(클로로펜)	40.0
- 4-클로로-2-메틸-6-벤질페놀	30.0
- 2-클로로-6-메틸-4-벤질페놀	35.0

다음 실시예는 위에서 언급한 본 발명을 예시하며, 이로써 본 발명이 제한되지 않는다. 온도는 ℃이다.

[제조실시예 1]

0.05%의 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르를 포함하는 연고를 다음과 같이 제조할 수 있

다 :

조성

활성 성분	0.05%
바셀린	45.0%
액체 파라핀	19.6%
세틸 알콜	5.00%
밀납	5.00%
솔비탄 세스퀴올레에이트	5.00%
p-하이드록시벤조에이트	0.20%
탈염수	가하여 100%로 만듬.

지방과 유화제를 함께 용융시키고, 여기에 활성 성분을 용해시킨다.

방부제를 물에 용해시키고, 용액을 승온에서 지방 용융물로 유화시킨 다음, 냉각될 때까지 유액을 교반한다.

[제조실시예 2]

0.5%의 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르를 포함하는 크림을 다음과 같이 제조한다 :

조성

활성 성분	0.5%
이소프로필 팔미테이트	8.0%
세틸 팔미테이트	1.5%
실리콘 오일 100	0.5%
솔비탄 모노스테아레이트	3.0%
폴리솔베이트 60	3.5%
1,2-프로필렌 글리콜 PH	20.0%
아크릴산 중합체	0.5%
트리에탄올아민	0.7%
탈염수	가하여 100%로 만듬.

아크릴산 중합체를 탈염수와 1,2-프로필렌 글리콜과의 혼합물에 현탁시킨다. 이어서, 트리에탄올아민을 교반하면서 가하면 점액(mucilage)이 수득된다. 이소프로필 팔미테이트, 세틸 팔미테이트, 실리콘 오일,

솔비탄 모노스테아레이트 및 폴리솔베이트의 혼합물을 약 75℃에서 가열하고, 여기에 활성 성분을 용해시킨다. 이러한 지방산을 약 75℃로 가열된 점액내로 교반하면서 혼입하고, 냉각될 때까지 혼합물을 교반한다.

[제조실시예 3]

0.05%의 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르를 포함하는 크림을 다음과 같이 제조한다 :

조성

활성 성분	**0.05%**
세틸 팔미테이트 PH	**2.00%**
세틸 알콜 PH	**2.00%**
포화 중쇄 지방산의 트리글리세라이드 혼합물	**5.00%**
스테아르산	**3.00%**
글리세롤 스테아레이트 PH	**4.00%**
세토마크로골 1000	**1.00%**
미세결정성 셀룰로즈	**0.50%**
증류된 1.2-프로필렌 글리콜	**20.00%**
탈염수	**가하여 100%로 만듦.**

세틸 알콜, 세틸 팔미테이트, 트리글리세라이드 혼합물, 스테아르산 및 글리세롤 스테아레이트를 함께 용융시키고, 여기에 활성 성분을 용해시킨다. 미세결정성 셀룰로즈를 약간의 물에 용해시킨다. 세토마크로골을 잔여분의 물에 용해시키고, 이 용액을 프로필렌 글리콜 및 점액과 혼합한다. 이어서, 지방상을 수성상에 교반하면서 가하고, 냉각될 때까지 혼합물을 교반한다.

[제조실시예 4]

0.5%의 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르를 포함하는 투명한 하이드로겔을 다음과 같이 제조한다 :

조성

활성 성분	**0.5%**
프로필렌 글리콜	**10.0-20.0%**
이소프로판올	**20.0%**
하이드록시프로필-메틸셀룰로즈	**2.0%**
물	**가하여 100%로 만듦.**

하이드록시프로필-메틸셀룰로즈를 물에 팽윤시킨다. 활성 성분을 이소프로판올과 프로필렌 글리콜과의 혼합물에 용해시킨다. 이어서, 활성 성분 용액을 팽윤된 셀룰로즈 유도체와 혼합하고, 필요한 경우, 방향성 물질(0.1 %)을 첨가한다.

[제조실시예 5]

0.005%의 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르를 포함하는 투명한 하이드로겔을 다음과 같이 제조한다 :

조성

활성 성분	0.005%
프로필렌 글리콜	20.0%
이소프로판올	20.0%
아크릴산 중합체	2.0%
트리에탄올아민	3.0%
물	가하여 100%로 만듦.

아크릴산 중합체와 물을 분산시키고, 분산액을 트리에탄올아민으로 중화시킨다. 활성 성분을 이소프로판올과 프로필렌 글리콜과의 혼합물에 용해시킨다. 이어서, 활성 성분 용액을 겔과 혼합하고, 필요할 경우, 방향성 물질(0.1%)을 가할 수 있다.

[제조실시예 6]

0.01%의 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르를 포함하는 발포체 분무제를 다음과 같이 제조할 수 있다 :

조성

활성 성분	0.01%
세틸 알콜 PH	1.70%
중질 액체 파라핀	1.00%
이소프로필 미리스테이트	2.00%
세토마크로골 1000	2.40%
솔비탄 모노스테아레이트	1.50%
1,2-프로필렌 글리콜 PH	5.00%
메틸파라벤	0.18%
프로필파라벤	0.02%
케모덤 314	0.10%
탈염수	가하여 100%로 만듦.

세틸 알콜, 액체 파라핀, 이소프로필 미리스테이트, 세토마크로골 및 솔비탄 스테아레이트를 함께 용융시키고, 여기에 활성 성분을 용해시킨다. 메틸파라벤과 프로필파라벤을 프로필렌 글리콜에 용해시키고,

온수에 가한다. 이어서, 용융물과 용액을 혼합한다. 냉각시킨 후, 케모덤을 가하고, 물을 가해 혼합물을 최종 중량이 되게 한다.

패키징

혼합물 20㎖를 알루미늄 캔에 도입시킨다. 캔에 밸브를 장치하고, 추진성 기체를 기압하에 도입시킨다.

[제조실시예 7]

1%의 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르를 포함하는 안과용 연고를 다음과 같이 제조할 수 있다 :

조성

활성 성분	**1%**
중질 액체 파라핀	**10%**
무수 양모지	**10%**
백색 바셀린	**79%**
	100%

[제조실시예 8]

취입용으로 적합한 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시-디페닐 에테르 0.025g을 포함하는 캅셀제를 다음과 같이 제조할 수 있다 :

조성(캅셀제 1000개당)

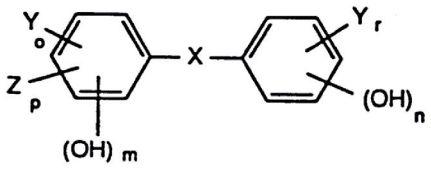
활성 성분	**25.00g**
분쇄된 락토즈	**25.00g**

활성 성분과 매우 미세하게 분쇄된 락토즈를 서로 완전히 혼합한다. 생성된 분말을 체로 거르고, 젤라틴 캅셀을 각각 0.05g씩 충전시킨다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(Ⅰ)의 화합물을 포함하는, 기관지 천식 치료용 약제학적 조성물,

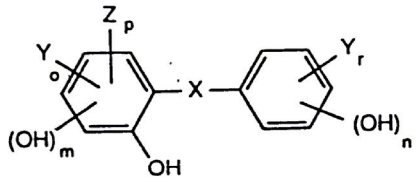


(Ⅰ)

상기식에서, X는 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고, Y는 염소 또는 브롬이며, Z는 SO_2H, NO_2 또는 C_1-C_4 알킬 라디칼이고, r은 0 내지 3의 수이며, o는 0 내지 3의 수이고, p는 0 또는 1의 수이며, m은 1 또는 2의 수이고, n은 0 또는 1의 수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 다음 일반식(Ⅱ)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물,



(Ⅱ)

상기식에서, X는 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고, Y는 염소 또는 브롬이며, Z는 SO_2H, NO_2 또는 C_1-C_4 알킬 라디칼이고, r은 0 내지 3의 수이며, o는 0 내지 3의 수이고, p는 0 또는 1의 수이며, m은 0 또는 1의 수이고, n은 0 또는 1의 수이다.

청구항 3

제2항에 있어서, X가 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고, Y가 염소 또는 브롬이며, m이 0이고, n이 0이며, o가 1이고, r이 2이며 p가 0인 일반식(Ⅱ)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, X가 산소이고, Y가 염소이며, m이 0이고, n이 0이며, o가 1이고, r이 2이며 p가 0인 일반식(Ⅱ)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 일반식(Ⅰ)의 화합물을, 전체 혼합물을 기준으로 하여, 0.01 내지 15중량%의 양으로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6

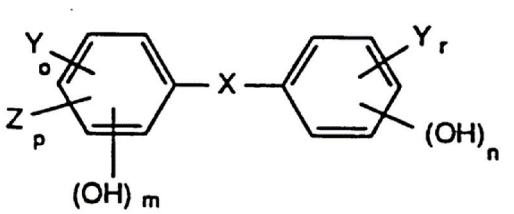
제1항에 있어서, 침투 촉진제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 침투 촉진제로서 우레아, 프로필렌 글리콜 또는 올레산을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

다음 이반식(Ⅰ)의 화합물을 포함하는, 염증성 질환 치료용 약제학적 조성물.

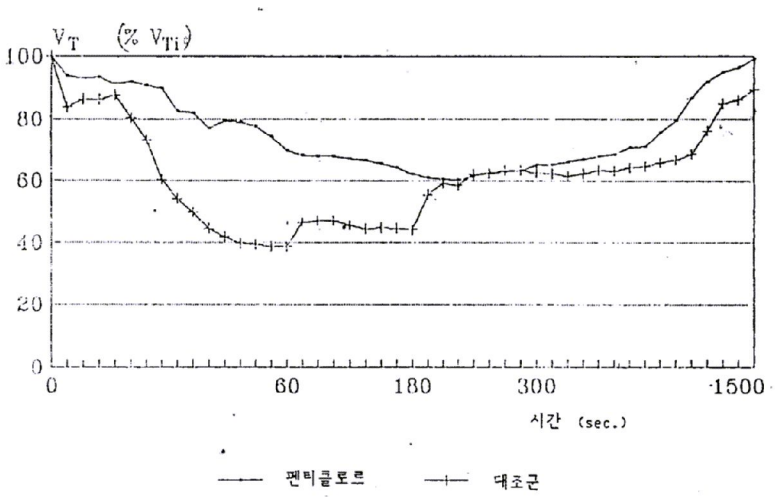


(Ⅰ)

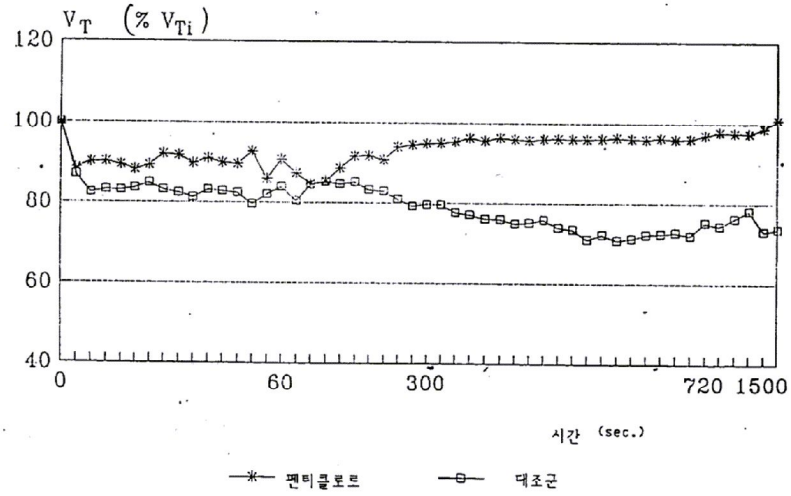
상기식에서, X는 산소, 황 또는 $-CH_2-$이고, Y는 염소 또는 브롬이며, Z는 SO_2H, NO_2 또는 C_1-C_4 알킬 라디칼이고, r은 0 내지 3의 수이며, o는 0 내지 3의 수이고, p는 0 또는 1의 수이며, m은 1 또는 2의 수이고, n은 0 또는 1의 수이다.

도면

도면1


V_T (% V_{Ti})
100
80
60
40
20
0
0
60
180
300
1500
시간 (sec.)
펜티클로르
대조군

도면2


V_T (% V_{Ti})
120
100
80
60
40
0
60
300
720 1500
시간 (sec.)
펜티클로르
대조군